

審査報告書

平成 21 年 12 月 8 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、以下の通りである。

記

- [類 別] : 器具器械 (72) 視力補正用レンズ
- [一 般 的 名 称] : その他の感覚機能補助器 (有水晶体眼用眼内レンズ)
- [販 売 名] : アイシーエル
- [申 請 者] : キヤノンスター株式会社 (現: スター・ジャパン株式会社)
- [申 請 年 月 日] : 平成 17 年 3 月 29 日
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

平成 21 年 12 月 8 日

- [類 別] : 器具器械 (72) 視力補正用レンズ
- [一般的名称] : その他の感覚機能補助器 (有水晶体眼用眼内レンズ)
- [販売名] : アイシーエル
- [申請者] : キヤノンスター株式会社 (現: スター・ジャパン株式会社)
- [申請年月日] : 平成 17 年 3 月 29 日

審査結果

「アイシーエル」(以下「本品」という)は、屈折異常眼の視力補正を目的とした 1 ピース型眼内レンズであり、有水晶体眼の後房(水晶体前面)に留置されるよう設計されている。

本品を用い、屈折度数 3.0 D を超える近視眼を対象として国内 2 施設で実施された臨床試験では、術前裸眼視力(平均 0.03 ± 0.02)に対し、術後 3 ヶ月~1 年の経過観察において最終裸眼視力が 1.0 以上の眼の割合は 83.6% (61/73 眼)、0.7 以上 1.0 未満は 13.6% (10/73 眼)、0.5 以上 0.7 未満は 1.4% (1/73 眼)、0.5 未満は 1.4% (1/73 眼)であった。術中合併症は認められず、術後所見としては、高眼圧 1.4% (1/73 眼)、水晶体混濁 11.0% (8/73 眼)を認めた。高眼圧は一過性のものであり、無処置にて治癒した。水晶体混濁のうち 1 眼は、術後 6 ヶ月以後に水晶体混濁が認められ、術後 1 年で術前矯正視力 1.2 から 0.8 へと低下した。他の 7 眼の水晶体混濁は非常に軽微または散瞳下で認める水晶体周辺部の限局性のもので、無処置にて混濁の進行はなく、最終観察時の矯正視力はいずれも 1.0 以上であった。また、術後 3 年以上の追加フォローアップが得られた患者(65 眼、平均 4.1 年、最長 4 年 10 ヶ月)の試験成績が追加提出され、裸眼視力、矯正視力ともに著しい変化はなく全体的に安定していることが確認された。一方、2 段階以上の矯正視力低下をきたした水晶体混濁が 3 眼に認められた。水晶体混濁は、本品の影響を否定できるものではないものの、加齢や強度近視が要因である可能性はあるもあり、年齢が高くなるに従って発生率が高くなったことから、高年齢層への本品の使用を制限することで当該リスクは臨床上許容できるものと判断した。非臨床試験として、本品の規格に関する各試験、生物学的安全性試験、性能試験等が提出され、特段の問題は認められなかった。

これらの試験結果について総合的に評価した結果、専門協議の議論を踏まえ、本品の有効性及び安全性は担保できると判断した。

以上、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

屈折異常眼（近視）の視力補正。ただし、21～45歳で、術前等価球面度数が-6.0 D以上の強度近視、かつ円柱度数が+2.5 D以下の患者。

審査報告

平成 21 年 12 月 8 日

1. 審議品目

[類 別]	器具器械 (72) 視力補正用レンズ
[一般的名称]	その他の感覚機能補助器 (有水晶体眼用眼内レンズ)
[販売名]	アイシーエル
[申請者]	キャノンスター株式会社 (現: スター・ジャパン株式会社)
[申請年月日]	平成 17 年 3 月 29 日 (輸入承認申請)
[申請時の使用目的]	屈折異常眼 (近視、遠視及び乱視) の視力補正

2. 審議品目の概要

本品は、屈折異常眼の視力補正を目的とした 1 ピース型眼内レンズであり、有水晶体眼の後房 (水晶体前面) に留置されるよう設計されている (図 1、2)。近視用モデル、遠視用モデル、近視性乱視用モデルの 3 タイプが申請された。原材料は、2-ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA) を主成分とする含水性ポリマーであり、XXXXXXXXXX 目的でコラーゲン (ブタ由来) を約 XXXX % 含有している。本品は折り畳み可能なレンズであり、専用の挿入器 (別品目) を用いて折り畳んだ状態で眼内に挿入する。小切開手術が行えることから、医原性の乱視の発生を抑えられ、無縫合での施術も可能であることが利点である。



図 1 本品の外観

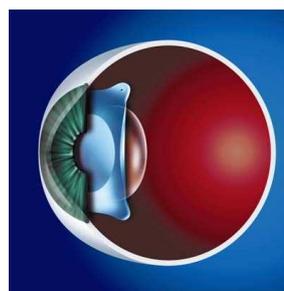


図 2 眼内留置のイメージ

3. 提出された資料の概略並びに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並びに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】

屈折異常の矯正において、眼鏡による補正やコンタクトレンズの装用が困難な場合も少なくない。また近年では QOL (quality of life : 生活の質) の観点から、LASIK (laser in situ keratomileusis; レーザ角膜内切削形成術) 等の角膜屈折矯正手術が普及しつつある。しかし、LASIK における術後屈折の予測性が目標値の ± 1.0 D 以内に収束する症例は概ね $-6 \sim -7$ D までの矯正であり、強度近視では予測性が著しく低下する他、角膜の切除量 (屈折の変化量) も限界があり、菲薄角膜では施術自体が非適応である。また、術後の屈折の戻りなどの問題も残されている。このようなことから特に中等度以上の屈折異常の矯正を目的とした有水晶体眼内レンズが開発されている。

有水晶体眼内レンズの利点は、角膜に直接外科的操作を加えないため、角膜屈折矯正手術において中等度から強度の矯正で問題となる医原性の収差増大がないことと、過剰な創傷治癒によって起こる屈折の戻りがないことである。また不可逆的な角膜屈折矯正手術と異なり、必要であれば元に戻せるという可逆性も利点である。一方で、外眼手術である角膜屈折矯正術に対し、内眼手術である有水晶体眼内レンズ挿入は、内眼操作による侵襲やレンズに起因したブドウ膜炎や角膜内皮損傷、緑内障、白内障の他、感染性の眼内炎等への配慮が必要である。屈折異常眼の視力補正を目的とした有水晶体眼内レンズは、1950 年代に Strampelli により PMMA 製の前房型レンズが使用された。また、1980 年代に Worst は PMMA 製の虹彩支持型有水晶体眼内レンズを用いた。これらの初期の有水晶体眼内レンズは、デザインや材料が適切でなかったことから重篤な合併症も多く発生したが、近年、デザイン等に工夫が施され、有水晶体眼内レンズにおける有効性及び安全性が高まってきている。しかし、これらの PMMA 製で前房及び虹彩面に挿入されるタイプのレンズは、大きな切開創が必要なうえ、過去の白内障術後に用いられた前房型や虹彩支持型の眼内レンズと同様、ブドウ膜炎、角膜内皮損傷、緑内障、遷延性のブドウ膜炎のリスクが高いほか、散瞳に制約を受けるという診断上の問題点もあるといわれている。本品のような後房型有水晶体眼内レンズはこれらの問題を解決し、また、角膜裏面からの距離が前房型や虹彩支持型より遠いことから、物理的な角膜内皮障害のリスクも少ないと期待される。

【外国における使用状況】

本品は、欧州において 1997 年 7 月に CE マークを、米国において 2005 年 12 月に承認を取得しており、2001 年の販売開始から 2009 年 9 月までに、欧州、米国に加えて、その他 14 ヶ国において、約 枚の販売実績がある。

【本品もしくは本品に類似した医療機器における不具合発生状況】

申請された近視用モデル (ICM)、遠視用モデル (ICH)、近視性乱視用モデル (TICM) について、20██年1月～20██年10月に報告されている不具合・有害事象は表1のとおりである。

表1 諸外国での不具合・有害事象発現状況

不具合・有害事象	ICM		ICH		TICM	
	販売総数 (眼)	██ (%)	██	██	██	██
ボールテイング過多/不足	██	0.922	██	██	██	██
レンズ交換	██	0.689	██	██	██	██
レンズ摘出	██	0.331	██	██	██	██
眼圧上昇 (瞳孔ブロック、緑内障、一過性眼圧上昇)	██	0.215	██	██	██	██
屈折誤差 (目標屈折と実際の屈折の差)	██	0.059	██	██	██	██
水晶体混濁	██	0.056	██	██	██	██
角膜浮腫	██	0.032	██	██	██	██
眼内炎/ぶどう膜炎/虹彩炎/前房蓄膿/嚢胞様黄斑浮腫	██	0.025	██	██	██	██
手術時創口拡大/縫合追加/水晶体嚢裂傷	██	0.012	██	██	██	██
屈折変化 (経時変化/視力低下)	██	0.003	██	██	██	██
角膜内皮代償不全	██	0.001	██	██	██	██
その他※	██	0.086	██	██	██	██

※霧視/網膜剥離/硝子体切除/ハロー/癒着/YAG 施行/レンズ偏位/亜脱臼/色素散乱

ボールテイング (本品のレンズ後面から水晶体前面の距離) 過多/不足の原因は、レ

レンズのサイズ選択が不適切なことが考えられ、過多の場合は隅角が狭くなることによる眼圧上昇等のリスクが、不足の場合は前囊下混濁のリスクがあると言われている。ボールティンクの過多/不足及び屈折誤差が、レンズ交換の要因となっている。また、レンズ摘出の原因は、白内障や緑内障の発症のためと考えられ、強度近視眼では白内障・緑内障の発症のリスクが高いと言われていることや、加齢に伴う白内障の発症により、レンズ摘出の累積数は増えると予想される。眼圧上昇の原因としては、ボールティンク過多の他、本品挿入による房水の流れの変化、術後の粘弾性物質の残留、術前のレーザ虹彩切開術の不足などが考えられる。以上を踏まえ、添付文書での注意喚起、術者へのトレーニングや情報提供を実施している。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

【規格及び試験方法】

規格及び試験方法として、眼内レンズ承認基準（昭和 60 年薬発第 489 号）、ISO 11979 “Ophthalmic implants – Intraocular lenses –”（1999 年）、製造元の規格等を参考に、外観試験、寸法試験、屈折力及び結像性能に関する試験が設定されており、規格への適合性を示す試験成績が提出された。

総合機構は、機械的特性に関する項目等を設定することも含めて設定項目の妥当性について検討するよう申請者に求めたところ、眼内レンズ承認基準（平成 17 年 4 月 1 日 薬食発第 0401036 号「眼内レンズ承認基準の制定について」）を参考に、外観、屈折力、結像性能、分光透過率、機械的特性（圧縮荷重、圧縮時の光学部中心偏位、圧縮時の光学部傾斜）、折り畳み形状復帰、物理化学的要求事項、生物学的要求事項、無菌性保証に関する試験が設定され、規格への適合性を示す試験成績が追加資料として提出された。総合機構は、以上の規格及び試験方法に関する資料について審査した結果、これらを妥当なものとして判断した。

ハ. 安定性に関する資料

安定性に関する資料として、紫外線・光安定性試験、加速安定性・溶出試験が提出されている。紫外線・光安定性試験では、ASTM G26: 1992 “Practice for Operating Light-Exposure Apparatus (Xenon-Arc Type) With and Without Water for Exposure of Nonmetallic Materials” に基づき、波長 ■■■ nm、■■■ W/m² の UV 光を、それぞれ ■■■ 時間及び ■■■ 時間照射した加速検体（■■■ 年相当及び ■■■ 年相当）での試験が実施され、照射前後の光線透過率に大きな差はなく本品の規格値内であった。また、モノマー溶出量は定量限界の ■■■ ppm 未満であった。加速安定性・溶出試験では、アレニウスの式を用いて ■■■ °C で ■■■ 日間保管後した加熱による加速検体（■■■ 年相当）での試験が実施され、加熱前後の光線透過率に大きな差はなく本品の規格値内であった。また、ANSI Z80.7: 1994 “American National Standard for Ophthalmic Optics – Intraocular Lenses” を参

考に、 \blacksquare °Cで \blacksquare 時間溶出後に光学的性能を測定した結果、度数、解像力、全長、光線透過率に特段の変化は認められなかった。抽出液のUV透過性については、生理食塩水による抽出液で検出されたクロモフォアは \blacksquare ppmと極低濃度であった。

総合機構は、上記試験の加速条件の妥当性及び試験項目の妥当性について申請者に説明を求めたところ、本品と原材料、製造工程、包装形態が同一である眼内レンズ「眼内レンズ A*」(\blacksquare)の実時間保存検体(3年以上)での試験が追加で提出され、寸法、屈折力、結像性能、折り畳み・挿入試験、表面及び全体の均一性、圧縮荷重/圧縮荷重低下試験、抽出物試験、細胞毒性試験、紫外・可視透過率試験、包装の破裂試験、ダストドラム試験、シール剥離試験、色素浸透試験の各試験項目について問題ないとする試験成績が示された。

総合機構は、以上の安定性に関する資料について審査した結果、本品の有効期間を3年と設定することは妥当なものと判断した。

*公表時に置き換え

ニ. 生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

【生物学的安全性】

本品の生物学的安全性を評価するために、米国薬局方及びISO 10993 “Biological evaluation of medical devices”に従った、皮内反応試験、急性毒性試験、溶血性試験、細胞毒性試験、筋肉内埋植試験、感作性試験、遺伝毒性試験及び眼内埋植試験が実施され、感作性試験を除き、安全性に関する問題は認められないとする試験成績が提出されている。感作性試験においては、 \blacksquare 抽出の \blacksquare %試験液及び \blacksquare %試験液で10匹中1匹に弱い陽性反応が認められた。申請者は、認められた感作性の頻度、強度とも低いこと、 \blacksquare での抽出率が最大で約 \blacksquare %と低いこと、モルモットで感作が成立した量(\blacksquare g)をヒトに換算すると約 \blacksquare gに相当し、この量は本品の重量(平均 \blacksquare g)の約 \blacksquare 倍に当たることから実使用でのリスクは非常に低いと考察している。

総合機構は、本品は頻回使用するものではないこと、外国での使用状況において感作性に関する不具合報告がないことも踏まえ、申請者の見解を妥当なものと判断し、生物学的安全性に関する資料について了承した。

【滅菌の安全性】

本品は、高圧蒸気滅菌されるものであり、滅菌に関する資料として、バリデーションにより 10^{-6} の無菌性が保証されているとする資料が提出されている。

総合機構は、以上の滅菌に関する資料について審査した結果、これらを妥当なものと判断した。

【コラーゲンの感染性因子安全性】

総合機構は、本品に生物由来原材料としてコラーゲンが使用されていることから、感染

性因子に対する安全性として以下の審査を行った。

本品の製造に使用されるコラーゲンは、ブタ[]を原料として、[]、[]、[]、[]、[]、[]を経て製造される。コラーゲンは、ポリマーの原材料と混合され、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]の工程により最終製品が製造される。

原材料として使用される強膜のドナー動物であるブタは、[]により、[]、[]、[]に関する検査が実施され、適格性が確認された問題のないブタから、コラーゲンの製造元の標準作業手順書に従い、契約した屠畜場において[]の採取が行われる。製造元においては、入荷するブタ[]バッチ毎に発行されるブタの由来、原産地、健康状態、ロットに関する証明書及び種交差汚染に関する書類が保管され、ブタ[]の受け入れ時に上記の証明書及び書類、組織の保存条件等が確認され、適格性が確認された組織を製造工程に供する。

コラーゲンの製造工程におけるウイルス安全性を説明するために、[](M[]pH[]以上(ブタ[]±[]g []([]: []: []= []±[]kg: []±[]g : []±[]g) [])、[]±[]時間[]、[]°C []±[]時間[])のウイルス不活化試験成績が提出された。しかし、試験報告書として概要版のみが提出され、詳細な試験プロトコール、使用検体、スパイクウイルスの入手・調整法、ウイルス検出法、ウイルス干渉・毒性試験、考察等の情報を確認出来ないため、機構は詳細な試験報告書の提出を求めた。申請者は詳細な試験報告書の入手は出来ない旨回答したため、総合機構は本試験結果の妥当性については評価できないと判断した。総合機構は[]以外のウイルス不活化工程について説明を求めたところ、申請者はコラーゲンの製造工程において、[]工程(M[]、[]±[]°C []時間以上[])を経ていること、レンズの製造工程において、[]([]°C±[]°C []～[]時間)、[]([]±[]°C []～[]時間)及び[]処理([]°C []分)が行われていること、さらに最終製品に対し高圧蒸気滅菌([]±[]°C []分)が行われていることから、製造工程を通して原材料及び最終製品の安全性は十分に担保できていると考えられると回答した。また、高圧蒸気滅菌については、本品の形状、最終包装の形態から、示されている操作条件により製品内部まで十分な加熱処理がなされていると説明され、総合機構はこれを了承した。

以上より、申請者は、本品の原材料として使用されているコラーゲンは、生物由来原料基準(平成15年厚生労働省告示210号)動物由来原料基準に適合していると説明し、総合機構はこれを妥当なものと判断した。

ホ. 性能に関する資料

本品の性能を評価する試験として、光線透過率特性試験、空間周波数特性(MTF)試験が提出されている。光線透過率特性試験により、UVA(近紫外線)、UVB(中間紫外線)、UVC(遠紫外線)について吸収率がほぼ[]%であることが確認された。MTF試験

験は、ISO 11979-2 “Ophthalmic implants – Intraocular lenses – Part 2: Optical properties and test methods” (1997 年) の「4.3 結像性能」に適合していることを確認した。

総合機構は、以上の性能に関する資料について審査した結果、これらを妥当なものとして判断した。

へ. 臨床試験の試験成績に関する資料

本品の臨床上的有効性及び安全性を評価するため、21 歳以上の 3.0 D を超える屈折異常眼（近視、遠視、乱視）を対象として国内 2 施設で実施された一般臨床試験の試験成績が提出されている。評価対象症例は 73 名 73 眼であり、うち近視用レンズを用いた症例が 68 眼、近視性乱視用レンズを用いた症例が 5 眼、遠視用レンズを用いた症例が 0 眼であった。観察期間は全例 3 ヶ月以上、半数以上については 1 年までの経過観察を行うこととされた。

総合機構は、眼内に半永久的に留置するという本品の特性を考慮すると、最長 1 年までの本臨床試験の観察期間は十分でないと判断した。これを踏まえ、より長期的な有効性及び安全性を評価するために、術後 3 年以上の追加フォローアップが得られた患者（65 眼）の試験成績が追加資料として提出されている。

手術方法は、まず本品の挿入 1 週間前を目安にアルゴンレーザー及び Nd:YAG レーザを用いて周辺虹彩切開術を行った。本品挿入時には、点眼麻酔下で耳側より 3.0～3.2 mm の角膜切開を行い、前房を粘弾性物質で満たした。専用挿入器に本品を折り畳んで装填し、創口から前房内にレンズを射出した後に、サイドポートからフックにて本品の 4 箇所を支持部を虹彩下に整復した。その後に粘弾性物質を吸引除去し、縮瞳後、創口は原則的に自己閉鎖創とされた。

有効性及び安全性の評価は、視力の改善度及び有害事象・不具合の発生の有無について、以下に示す基準により評価を行った。なお、術後の観察検査項目として、自覚的屈折検査、他覚的屈折検査、細隙灯顕微鏡検査、眼圧、フレア値、角膜内皮細胞密度、コントラスト感度、有害事象・不具合等が実施された。

1) 有効性の評価基準

①術後矯正視力

各症例の最終観察時（術後 3 ヶ月以降、最長 1 年まで）の矯正視力を、以下の 4 段階に分けて評価する。

ア) 1.0 以上

イ) 0.5 以上 1.0 未満

ウ) 0.1 以上 0.5 未満

エ) 0.1 未満

②治験担当医師の評価

各症例に対し、被験者の印象を含めて治験担当医師が以下の4段階に分けて評価する。

- ア) 非常に良い：最終裸眼視力が術前裸眼視力より2段階以上改善し、かつ1.0以上であった。
- イ) 良い：最終裸眼視力が術前裸眼視力より2段階以上改善した。
- ウ) あまり良くない：最終裸眼視力が術前裸眼視力より1段階以上改善した。または不変であった。
- エ) 悪い：最終裸眼視力が術前裸眼視力より1段階以上低下した。

③有効性

術後矯正視力と治験担当医師の評価により、有効性評価表（表2）に従い、各症例の有効性を以下の4段階に分けて評価する。

表2 有効性評価表

		治験担当医師の評価			
		非常に良い	良い	あまり良くない	悪い
術後矯正視力	1.0以上	著効	著効	有効	やや有効
	0.5以上 1.0未満	有効	有効	やや有効	無効
	0.1以上 0.5未満	やや有効	やや有効	無効	無効
	0.1未満	やや有効	やや有効	無効	無効

2) 安全性の評価基準

各症例に対する安全性を以下の4段階に分けて評価する。なお、治験レンズに起因しない有害事象（合併症）は不具合としては取り扱わない。治験レンズに起因するものとしては、副作用、製品の仕様上の問題、不良品がある。

- ア) 安全である：不具合が発生せず、かつ術後矯正視力が術前矯正視力に比べ向上または不変であった。
- イ) 概ね安全である：不具合症状が発生したが、容易に完治し、かつ術後矯正視力が術前矯正視力に比べ、向上、または不変、または1段階以内の低下であった。
- ウ) 安全性にやや問題あり：不具合症状が発生し、容易に完治しなかった。または術後矯正視力が術前矯正視力に比べ2段階以上低下した。
- エ) 安全性に問題あり：不具合が発生し、治験レンズ摘出等の処置を要した。

3) 有用性の評価基準

有効性と安全性の評価より、有用性評価表（表3）に従って、各症例の有用性を以下の4段階に分けて評価する。

表 3 有用性評価表

		安全性評価			
		安全である	概ね安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり
有効性評価	著効	極めて有用	有用	やや有用	有用でない
	有効	有用	有用	有用でない	有用でない
	やや有効	やや有用	やや有用	有用でない	有用でない
	無効	有用でない	有用でない	有用でない	有用でない

<試験結果>

術後最長 1 年までの当初の臨床試験（以下「当初臨床試験」という）及び術後 3 年以上のフォローアップを行った臨床試験（以下「フォローアップ臨床試験」という）の有効性、安全性、有用性の結果は表 4～8 の通りである。

なお、当初臨床試験での評価対象症例は男性 39 眼、女性 34 眼の合計 73 眼で、年齢は 21～59 歳（平均 37.5 ± 9.9 歳）、術前等価球面度数は平均 -10.8 ± 3.2 D、術前裸眼視力は平均 0.03 ± 0.02 であった。このうち、フォローアップ臨床試験で観察を行えた患者は男性 35 眼、女性 30 眼の合計 65 眼で、平均年齢 42.5 ± 9.8 歳、術後経過期間は 3 年～4 年 10 ヶ月で平均 4.1 ± 0.4 年であった。

表 4 有効性：術後矯正視力

	術後 1 年まで	術後 3 年以上
1.0 以上	98.6% (72/73 眼)	95.4% (62/65 眼)
0.5 以上 1.0 未満	1.4% (1/73 眼)	4.6% (3/65 眼)
0.1 以上 0.5 未満	0% (0/73 眼)	0% (0/65 眼)
0.1 未満	0% (0/73 眼)	0% (0/65 眼)

表 5 有効性：治験担当医師の評価

	術後 1 年まで	術後 3 年以上
非常に良い	83.6% (61/73 眼)	72.3% (47/65 眼)
良い	16.4% (12/73 眼)	27.7% (18/65 眼)
あまり良くない	0% (0/73 眼)	0% (0/65 眼)
悪い	0% (0/73 眼)	0% (0/65 眼)

表 6 有効性

	術後 1 年まで	術後 3 年以上
著効	98.6% (72/73 眼)	95.4% (62/65 眼)
有効	1.4% (1/73 眼)	4.6% (3/65 眼)
やや有効	0% (0/73 眼)	0% (0/65 眼)
無効	0% (0/73 眼)	0% (0/65 眼)

表 7 安全性

	術後 1 年まで	術後 3 年以上
安全である	89.0% (65/73 眼)	89.2% (58/65 眼)
概ね安全である	9.6% (7/73 眼)	6.2% (4/65 眼)
安全性にやや問題あり	1.4% (1/73 眼)	1.5% (1/65 眼)
安全性に問題あり	0% (0/73 眼)	3.1% (2/65 眼)

表 8 有用性

	術後 1 年まで	術後 3 年以上
極めて有用	89.0% (65/73 眼)	89.2% (58/65 眼)
有用	9.6% (7/73 眼)	6.2% (4/65 眼)
やや有用	0% (0/73 眼)	0% (0/65 眼)
有用でない	1.4% (1/73 眼)	4.6% (3/65 眼)

安全性について、術中合併症は認められず、当初臨床試験での術後所見としては、高眼圧 1.4% (1/73 眼)、水晶体混濁 11.0% (8/73 眼) を認めた。高眼圧は一過性のものであり、術後 1 ヶ月で 25mmHg の高眼圧を認めたが、無処置にて経過観察し術後 3 ヶ月では 13mmHg と治癒した。水晶体混濁のうち 1 眼は、術後 6 ヶ月以降に水晶体混濁が認められ、術前矯正視力 1.2 から術後 1 年で 0.8 へと低下したため、「安全性にやや問題あり」とされた。他の 7 眼の水晶体混濁は非常に軽微または散瞳下で認める水晶体周辺部の限局性のもので、無処置にて混濁の進行はなく、最終観察時の矯正視力はいずれも 1.0 以上であった。フォローアップ臨床試験では、水晶体混濁が 21.5% (14/65 眼) に認められた。このうち、2 段階以上の矯正視力低下をきたしたのは 3 眼であり、うち 2 眼は本品を摘出し水晶体再建術を施行している。1 眼は、当初臨床試験において水晶体混濁及び矯正視力の低下が認められていた症例で、その後も混濁が進行したため、術後 1 年 9 ヶ月で本品を摘出した。もう 1 眼は、術後 1 ヶ月から軽度の水晶体混濁が認められていたが、術後 1 年では裸眼視力 1.0、矯正視力 1.2 と良好であった。しかしながら混濁が進行したため、術後 3 年 1 ヶ月で本品を摘出した。本品を摘出した 2 眼では、いずれも本品は眼組織に癒着しておらず、眼組織に侵襲を与えることなく容易に摘

出できた。また、水晶体再建術後の視力は良好であり、角膜内皮細胞密度や眼圧など、その他の所見に問題は認められなかった。他の 11 眼の水晶体混濁は軽度であり、矯正視力に影響を与えるものではなかった。

その他の検査項目についての結果は以下の通りである。なお、フォローアップ臨床試験の 65 眼のうち、前述した本品を摘出した 2 眼は、以下の結果には含まれていない。

- ・裸眼視力

術前の裸眼視力は全例 0.1 未満であったのに対し、当初臨床試験では、各症例の最終観察時（術後 3 ヶ月以降、最長 1 年まで）において、裸眼視力が 1.0 以上の眼の割合は 83.6% (61/73 眼)、0.7 以上 1.0 未満は 13.6% (10/73 眼)、0.5 以上 0.7 未満は 1.4% (1/73 眼)、0.5 未満は 1.4% (1/73 眼) であった。フォローアップ臨床試験では、裸眼視力が 1.0 以上の眼の割合は 74.6% (47/63 眼)、0.7 以上 1.0 未満は 15.9% (10/63 眼)、0.5 以上 0.7 未満は 4.8% (3/63 眼)、0.5 未満は 4.8% (3/63 眼) であった。裸眼視力が 1.0 未満であった 16 眼は、残余乱視によるもの (9 眼)、あらかじめ低矯正としたもの (1 眼 (残余乱視の 1 眼と重複))、当初臨床試験時から軽度の屈折変化を認めたもの (7 眼) であった。軽度の屈折変化を認めた症例のうち 3 眼は水晶体混濁が認められており、これが裸眼視力低下の原因と考えられた。その他の 4 眼については明確な原因は見当たらず、加齢による屈折変化が疑われる。

- ・屈折度数

術後の屈折度数は、術前と比較して全例改善され、術後 3 年以上の経過観察においても安定していた。また、目標値に対する術後の屈折度数については、当初臨床試験では ± 0.5 D 以内が 82.2% (60/73 眼)、 ± 1.0 D 以内が 97.3% (71/73 眼)、フォローアップ臨床試験では、 ± 0.5 D 以内が 74.6% (47/63 眼)、 ± 1.0 D 以内が 93.7% (59/63 眼) となり、いずれの試験においても全例が ± 2.0 D 以内であった。

- ・眼圧

前述した 1 眼を除いて高眼圧の症例はなかった。

- ・前房フレア値

術前の平均値が 4.8 ± 2.3 pc/msec (フォトンカウント値) に対して、術後 1 日で 12.8 ± 10.4 pc/msec、術後 1 週間で 8.1 ± 5.6 pc/msec、術後 1 ヶ月で 7.8 ± 6.9 pc/msec、術後 3 ヶ月で 6.3 ± 4.5 pc/msec、術後 1 年で 8.1 ± 9.1 pc/msec、術後 3 年以上で 6.9 ± 3.6 pc/msec であり、それぞれ術前よりも高値を示した。ただし、全例において、遷延的な炎症や異常を認めず、細隙灯所見にも特筆すべきことはなかった。

- ・角膜内皮細胞密度

術前の平均値は $2,798 \pm 338$ 個/mm²、術後 3 ヶ月～1 年で $2,755 \pm 269$ 個/mm²、術後 3 年以降の平均値は $2,762 \pm 262$ 個/mm² となり、術前値から術後 3 年以降での平均減少率は $2.0 \pm 7.3\%$ と有意な減少を認めた。10%超の減少があった症例は 4 眼であ

った。

- ・コントラスト感度

術前よりも全域においてコントラスト感度は向上した。

- ・細隙灯顕微鏡所見

前述した水晶体混濁の他に、前房深さ「浅い」が 1 眼、レンズと水晶体との距離が「少ない」が 2 眼、いずれも無処置にて経過観察を行い問題はなかった。レンズ沈着物が当初臨床試験では 25 眼に見られたが、フォローアップ臨床試験では 11 眼と一部消失し、臨床上問題はなかった。その他、結膜充血、結膜浮腫、角膜びらん・上皮障害、前房細胞、レンズ偏位が観察されたが、内眼手術に伴う通常の医原性の事象等であり、臨床上問題はなかった。

【有効性について】

総合機構は、当初臨床試験と比べてフォローアップ臨床試験で裸眼視力が若干低下した症例が見られたことについて、原因として水晶体混濁や加齢による屈折変化が考えられるが、術後 3 年以上経過後において、90.5% (57/63 眼) の症例が裸眼視力 0.7 以上を維持していることから、許容できる範囲であると考ええる。また、術後の屈折度数は安定しており、目標値の±0.5 D 以内が 74.6% (47/63 眼)、±1.0 D 以内が 93.7% (59/63 眼) と、強度近視 (術前平均屈折度数：-10.7±2.8 D) を対象とした矯正としては良好な結果を示していることから、専門協議の議論も踏まえ、本品は有効性を有すると判断した。

【安全性について】

総合機構は、上記の臨床試験成績を踏まえ、安全性に関する以下の内容について申請者に説明を求めた。

1. 水晶体混濁の発生と本品との因果関係について考察すること。
2. 本品の挿入は内眼手術であること、また挿入前にレーザ虹彩切開術を実施することから、内皮細胞への影響について考察すること。
3. 前房フレア値が術前より高いことについて考察すること。

これらに対し、申請者は以下のように回答した。

1. 水晶体混濁の原因としては、挿入時のレンズや器具の擦過など機械的侵襲やレンズと水晶体の間隙不足に起因する物理的な侵襲及び代謝阻害の他、加齢による原発性の混濁によるものも考えられる。術後 3 年以上のフォローアップ患者で発生した 14 眼の水晶体混濁について、年代別に見ると、20 代以下 0% (0/6 眼)、30 代 4.3% (1/23 眼)、40 代 12.5% (2/16 眼)、50 代が 52.9% (9/17 眼)、60 代 66.7% (2/3 眼) となり、高齢層に多く見られた。このうち挿入時にレンズと水晶体との接触が

疑われたものが2眼(43歳、55歳)、レンズのサイズ選択が短かったことによるレンズと水晶体の接触によるものが2眼(31歳、44歳)、その他物理的侵襲などの直接原因が見当たらず、加齢との関係が大きいと推察されるものが10眼(全例50歳以上)である。2段階以上の矯正視力低下をきたした3眼についても、40代以下0%(0/45眼)、50代11.8%(2/17眼)、60代33.3%(1/3眼)となり、高齢層の割合が高かった。また、強度近視自体の合併症として白内障が知られており、その頻度は一般の2倍とも言われている[1]ことや、強度近視の方が白内障への罹患がより早期であるという報告[2]もある。本品の埋植は高齢者特に50歳代以上は水晶体混濁についてハイリスクであるとする報告[3]もあり、本品が販売されている欧州では年齢の上限はないものの、米国では上限を45歳と定めている。単純に年齢のみで適応・非適応を区分することは困難な面もあるが、適応を選択する上で1つの重要な基準であると考え。10Dを超えるような強度近視では、他の有効な矯正手段がないのも事実であり、46歳以上の患者へ本品の施術を行う際には、十分な術前検査及び各患者の状態を考慮の上、水晶体混濁のリスクを十分に説明し、理解を得ることが重要と考える。

2. 術後3年以上のフォローアップ患者において、術前と比較した角膜内皮細胞密度の平均減少率は $2.0 \pm 7.3\%$ であり、平均観察期間が 4.1 ± 0.4 年であることを考えると、臨床的には十分に受け入れられるものである。個別に見ると10%超の減少例が4眼認められた。うち2眼(11.8%減、15.4%減)は術前値の左右眼の差が大きいことから計測に問題があった可能性も示唆される。残りの2眼(14.4%減、13.2%減)は他に特段の減少理由が見当たらないことから、本品の挿入前に施行されたレーザ虹彩切開術による侵襲の可能性も考えられる。近年、緑内障眼へのレーザ虹彩切開術に続発する角膜内皮障害も報告[4]されているが、特にハイリスクとなるものは浅前房眼や原発閉塞隅角緑内障であり、角膜内皮と虹彩切開部位の距離がより近いことも発生原因と考えられている。本品の適応は前房の深い強度近視であり、緑内障眼や浅前房眼は禁忌としているため、リスクはより少ないと考える。なお、前述の4眼は、術後3年8ヶ月以上経過しているが、 $2,400$ 個/ mm^2 を下回ることはなく、術後3ヶ月からの減少率は $3.8 \pm 4.6\%$ であり、術直後の減少率の方が大きい傾向であった。よって、これらの角膜内皮細胞密度の減少は、手術による一過性の現象であり、本品との因果関係はなく、安全性において問題はないと考える。
3. 術後のフレア値が術前値と比較して有意に高かった理由としては、本品は水晶体前面に位置するため、フレア測定においてバックグラウンドの影響[5]を受けた可能性も否定できないと考えられる。なお、細隙灯顕微鏡所見では、前後房内ともに遷延的な炎症や異常は認められなかった。

総合機構は、本邦における初期混濁も含めた水晶体混濁の有所見率は50代で37～

54%、60代で66～83%と報告されている[6]ことから、申請者の主張するように加齢や強度近視が水晶体混濁の要因である可能性はあると考えるが、水晶体近くに留置されている本品の影響を否定できるものではなく、原因は不明であると考え。しかしながら、水晶体混濁の多くは軽度なもので視機能に影響を与えていないことや、低年齢層での水晶体混濁の発生率が低いことから、本品の有効性及び安全性を否定するほどではないと専門協議の議論も踏まえ判断した。ただし、強度近視眼では白内障発症のリスクが比較的高い報告がある旨を添付文書に記載して注意喚起するとともに、高年齢層では水晶体混濁の発生率が比較的高かったことから、海外での使用状況も踏まえ、適用年齢を21～45歳とすることが妥当と判断した。また、挿入時やサイズ選択によって本品と水晶体との接触が疑われる症例があることから、挿入時の水晶体接触を避けること及び術前の十分な検査を踏まえてサイズ選択を適切に行うことについて、添付文書にて注意喚起することとした。

内皮細胞への影響については、平均観察期間4.1年での平均減少率が2.0%であり、年齢に伴う自然減少が $0.6 \pm 0.5\%$ /年と報告されている[7]ことを踏まえると、著しく大きな値ではなく、内眼手術としては許容できる範囲と考えられる。しかし、症例によっては10%を超える減少が見られており、本品やレーザ虹彩切開術も含めた術式による影響も懸念されることから、角膜内皮細胞の減少による長期的なリスクを考えると、術前に十分な角膜内皮細胞密度を有することが必要であると考え、申請者に説明を求めた。

これに対して申請者は、国際規格であるISO 11979-10 “Ophthalmic implants – Intraocular lenses – Part 10: Phakic intraocular lenses” :2006に準拠して、以下(表9)のように術前の年齢別角膜内皮細胞密度最低値を設定する、と説明した。

術時年齢 (歳)	最低角膜内皮細胞密度推奨値 (cells/mm ²)
21～25	2800
26～30	2650
31～35	2400
36～45	2200
46以上	2000

ISO 11979-10:2006では、内皮細胞密度が術時に10%、その後毎年2%減少すると仮定し、72歳時に1000 cells/mm²残存しているように値を算出しており、本臨床試験で減少率が最大となった症例(術後3年8ヶ月で15.4%減)よりも高い減少率を想定して算出していることから、総合機構は、専門協議の議論も踏まえ、申請者の見解を妥当なものとして判断し、これを添付文書に記載することとした。なお、本臨床試験で10%を超

える内皮細胞密度の減少が見られた4眼については、術前後の値はいずれも表9の最低角膜内皮細胞密度を上回っており、現時点で大きな問題はないと考える。また、米国で実施された臨床試験において、前房深度が浅い症例で角膜内皮細胞密度の平均減少率が大きい傾向にあることが示されていることから、添付文書にて「前房深度の浅い患者は角膜内皮細胞密度減少率が高いおそれがあるため、術後も患者を定期的に受診させ、経過を観察すること」と記載することとした。

フレア値については、術前と比較して術後に有意に高くなり、術後3年以上のフォローアップ患者においても継続していることから、炎症が持続している可能性が考えられる。しかし、値自体は著しく高いものではなく、細隙灯顕微鏡所見で特段の問題は認められていないことから、総合機構は専門協議の議論も踏まえ、許容出来る範囲であると判断した。

以上を踏まえ、水晶体混濁、角膜内皮細胞密度、前房フレアに関しては、現時点で大きな問題となるような程度ではないものの、より多くの症例数での経過観察の情報を収集するべきと考え、市販後の使用成績調査の重点調査項目として盛り込むことを指示した。

【適用範囲について】

総合機構は、以下の内容を踏まえ、本品の適用対象とする患者の屈折度数の妥当性について、申請者の見解を求めた。

- ・ 本臨床試験では、遠視用レンズを使用した試験成績が無く、有効性及び安全性が判断できないこと。
- ・ 本臨床試験では、近視性乱視用レンズを使用したのは5眼のみであり、有効性及び安全性を判断するのに不十分であること。
- ・ -6.0 D未満の軽度近視眼、-15.0 Dを超える強度近視眼については、本臨床試験での眼数が少なく、有効性及び安全性を判断するのに不十分であること。特に、軽度近視眼については、本品のリスクを考慮すると、他の屈折矯正手術に対するベネフィットが少ないと考えられること。また、-15.0 Dを超える強度近視眼については、黄斑部異常などの原疾患やレンズの厚みの影響を受ける可能性があること。

これらに対し、申請者は以下のように回答した。

- ・ 遠視用レンズ、近視性乱視用レンズについては、有効性及び安全性を評価するのが困難なため、本申請から削除し、適用対象は近視眼のみとする。
- ・ 軽度近視眼については、本品とLASIKによる屈折矯正手術を比較した文献[8]において、本品の方が優れているとの報告もあること、角膜厚等の患者要因により

LASIK による矯正が困難な症例について、本品による矯正の可能性があることから、屈折矯正の選択肢の1つとして適用を考えている。ただし、本品が内眼手術であることのリスクを考慮し、他の治療法が適用されない場合のみ、術前の十分な検査と患者への十分な説明の上、慎重に適用すべきと考える。

- ・ -15.0 D を超える強度近視眼については、本品による屈折矯正の効果が期待できない黄斑変性や類嚢胞黄斑浮腫疑いや既往の患者を近視の程度に関わらず禁忌としていること、本品の設計上、レンズ度数が増してもレンズ寸法の違いは最大で 0.37mm でありレンズの厚みの影響はほとんどないと考えられることから、症例数が少なく有効性及び安全性が臨床試験で十分に確認できたとは言えないものの、注意を促すことにより適用を考えている。

総合機構は、遠視用レンズ、近視性乱視用レンズを本申請から削除し、適用対象を近視眼のみとすることについて妥当と判断した。-6.0 D 未満の軽度近視眼については、他の屈折矯正法と比較して本品のベネフィットは大きくないと考え、本品の適用対象を -6.0 D 以上の強度近視眼とすることとした。また、-15.0 D を超える強度近視眼については、LASIK による屈折矯正手術が基本的に適用できず、眼鏡による補正やコンタクトレンズの装用が困難な症例については、臨床的意義はあると考え、「安全性が十分に確認されていないため、他の矯正法が適用されない場合のみ、術前の十分な検査と患者への十分な説明の上、慎重に適用すること」と添付文書に記載することとした。

【長期的な有効性及び安全性について】

総合機構は、3年以上の追加フォローアップが得られた患者について追加資料が提出されたものの、眼内に半永久的に留置するという特性上、より長期的な有効性及び安全性について、申請者に説明を求めたところ、申請者から以下のような回答を得た。

- ・ 米国における臨床試験に登録された 294 名 526 眼を対象とした術後 60 ヶ月までの追跡調査の概要は次のようなものであった。最高眼鏡矯正視力において、術前 20/20 以上であった症例が 67.7%であったのに対し、術後 60 ヶ月では 83.8%であった。術後の再手術は 526 症例中 21 名 23 眼で報告された。このうち 10 眼 (1.9%) で白内障摘出術が施行され、9 眼 (1.7%) でサイズ又はパワー違いによるレンズ交換、4 眼でレンズ整復が行われた。有害事象として、2 眼 (0.4%) で術後 24 ヶ月に網膜剥離修復術が施行された。眼圧について、術後 12 ヶ月以降において眼圧が 26mmHg 以上になった症例、及び術前眼圧と比較し 11mmHg 以上上昇した症例が 12 眼報告され、そのうち 4 眼 (0.8%) で緑内障、1 眼 (0.2%) で緑内障疑いが報告された。緑内障については全体で 7 眼 (1.3%) 報告されている。フレア値及びセル値観察による炎症所見は報告されなかった。なお、若年層 (20~30 代) にお

ける有害事象として 1 眼 (0.2%) で白内障手術、2 名 3 眼 (0.6%) で眼圧上昇が報告された。白内障摘出術が施行された 10 眼 (1.9%) については、10 眼中 9 眼は 40 歳以上であることと、強度近視の例では前囊下混濁のリスクが高くなることが報告されており、10 眼全例において -8 D 以上の強度近視であったことが一因ではないかと推測される。また、眼圧上昇についても近視眼特有のリスクが一因ではないかと推測される。よって、術後 60 ヶ月の有効性及び安全性のデータより、本品は中等度から強度の近視屈折矯正に有効で安全であると判断できる。

- ・ 文献等により収集した本品の海外での使用成績においても、特筆すべき問題は認められなかった。また、本品が販売されている全ての国においての不具合・有害事象を収集しており、現在までに添付文書に記載されていない未知有害事象は報告されていない。

総合機構は、現時点で長期的な有効性及び安全性に重大な問題があるとの報告はないものの、国内での臨床試験におけるフォローアップでは症例数が少なく、本品摘出時のリスク等について十分な確認ができていないことから、市販後の使用成績調査において、術後 3 年間の有効性及び安全性の評価を行うとともに、摘出症例について重点的に調査することとした。また、本臨床試験の患者についても、継続して出来る限り長期の経過観察を行うこととした。

総合機構は、専門協議の議論を踏まえ、以上の臨床試験に関する資料から、本品の有効性及び安全性が担保できるとする申請者の見解を妥当と判断した。

4. GCP に係る書面調査結果

提出された臨床試験についての GCP に係る書面調査の結果、特に問題となる事項は認められず、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品の審査において、当初提出された国内での臨床試験成績については、最長 1 年までの観察期間の妥当性が問題となり、術後 3 年以上の追加フォローアップが得られた患者の試験成績が追加資料として提出された。これらの臨床試験成績を踏まえ、①本品の安全性について、②本品の適用範囲について、③長期的な有効性及び安全性についてが主な論点であり、これらに対する総合機構の判断は以下の通りである。

- ① 本品の安全性について、水晶体混濁は加齢や強度近視が要因である可能性はあるものの、有水晶体眼の後房(水晶体前面)に留置するという本品の特性を踏まえると、本品の影響を否定できるものではないと考える。しかしながら、多くは軽度なもの

で視機能に影響を与えていないことや、低年齢層での水晶体混濁の発生率が低いことから、本品の有効性及び安全性を否定するほどではないと判断した。ただし、高年齢層は術後の白内障発生リスクが高いことから、海外での使用状況も踏まえ、適用年齢を21～45歳とすることとした。また、本品の挿入は内眼手術であること及び術前のレーザ虹彩切開術が必要なことから、内皮細胞への影響が懸念されるが、臨床試験における内皮細胞密度の平均減少率は許容範囲であると判断した。しかし、内皮細胞の減少による長期的なリスクを踏まえ、術前の内皮細胞密度を規定し、添付文書にて注意喚起をすることとした。

- ② 本品の適用範囲については、近視眼のみを対象とし、遠視用レンズと乱視用レンズについては、本臨床試験で十分な評価が行われなかったため削除することとした。また、-6.0 D未達の軽度近視眼については、他の屈折矯正術と比較して本品のベネフィットは大きくないと考え、本品の適用対象を-6.0 D以上の強度近視眼とすることが妥当と判断した。-15.0 D以上の強度近視眼については、本臨床試験での症例数が十分ではないものの、LASIKによる屈折矯正手術が基本的に適用できず、眼鏡による補正やコンタクトレンズの装用が困難な症例については、臨床的意義はあると考え、十分な注意喚起を行うことで適用も可能と判断した。
- ③ 長期的な有効性及び安全性については、追加フォローアップを行えた患者の試験成績や、海外での使用実績から、現時点で大きな問題はないと考えるが、十分なデータではないことから、市販後調査において術後3年間の有効性及び安全性の評価を行うこととし、本臨床試験の患者についても、継続して出来る限り長期の経過観察を行うこととした。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用目的を以下のように変更した上で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

屈折異常眼（近視）の視力補正。ただし、21～45歳で、術前等価球面度数が-6.0 D以上の強度近視、かつ円柱度数が+2.5 D以下の患者。

なお、本品は新性能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが妥当と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

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. 林一彦：強度近視、眼科 Mook34：近視、東京、金原出版、1978；100-109,
2. 森嶋直人、中瀬佳子、林一彦 他、強度近視の白内障術後視力、眼臨、1987；81：89-91.
3. Lackner B, Pieh S, Schmidinger G, et al. Long-term results of implantation of phakic posterior chamber intraocular lenses. J Cataract Refract Surg. 2004; 30: 2269-2276.
4. 森一彦、レーザー虹彩切開術 (LI) と角膜障害：LI に続発する角膜内皮障害についての最新の知見、あたらしい眼科、2007；24：1011-1014.
5. 伊藤英一：レーザーフレア・セル測定の原理、眼科 Mook42：レーザーフレア・セル測定、東京、金原出版、1990；6-26.
6. 厚生科学研究班偏：科学的根拠 (evidence) に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究、21 世紀型医療開拓推進研究事業：EBM 分野、平成 13 年度総括・分担研究報告書、2002.
7. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997; 38(3): 779-782.
8. Sanders DR. Matched population comparison of the Visian Implantable Collamer Lens and standard LASIK for myopia of -3.00 to -7.88 diopters. J Refract Surg. 2007; 23: 537-553.