

審査報告書

平成 18 年 8 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用具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] : ハードコンタクトレンズ

[販売名] : メニコンライフリー、他 15 販売名

[申請者] : 株式会社メニコン

[申請年月日] : 平成 15 年 10 月 31 日

[審査担当部] : 医療機器審査部

審査結果

平成 18 年 8 月 8 日

- [類 別] : 器具器械 72 視力補正用レンズ
- [一般的名称] : ハードコンタクトレンズ
- [販売名] : メニコンライフリー、他 15 販売名
- [申請者] : 株式会社メニコン
- [申請年月日] : 平成 15 年 10 月 31 日

審査結果

本品は、近視、遠視及び無水晶体眼の視力補正を目的とした酸素透過性ハードコンタクトレンズで、終日装用及び 30 日間までの連続装用を行うものである。添付された国内の臨床試験の結果より、本品による最長 30 日間の連続装用は、安全性及び有効性の面から、現在市販されている最長 1 週間までの連続装用が可能なソフトコンタクトレンズと比較して差はないと判断された。また、米国治験から得られた安全性の結果と比較して同等であり、有効性の結果との比較に差はなく、被験者の満足度も高かったことが示された。さらに本品を構成する原材料の主成分と同じ原材料を用いている一週間までの連続装用ハードコンタクトレンズ「メニコン Z」(承認番号 ; 20700BZZ00739000)との解析結果が審査の過程において提出され、有効性及び安全性の比較においてほぼ同等であることが示された。総合機構は提出されたこれらの成績から、30 日間までの連続装用を行うハードコンタクトレンズとしての本品の有効性、安全性は担保できると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を以下の使用目的で承認して差し支えないと判断し、医療材料部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

- ・ 近視、遠視及び無水晶体眼の視力補正
- ・ 終日装用及び 30 日間までの連続装用

審査報告

平成 18 年 8 月 8 日

1. 審査品目

[類 別]	器具器械 72. 視力補正用レンズ
[一 般 的 名 称]	ハードコンタクトレンズ
[販 売 名]	メニコンライフリー、他 15 販売名
[申 請 者]	株式会社メニコン
[申 請 年 月 日]	平成 15 年 10 月 31 日（製造承認申請）
[申請時の使用目的]	本品は、近視、遠視及び無水晶体眼の視力補正を目的としたもので、終日装用及び 30 日間までの連続装用を行うものである。

2. 審査品目の概要

「メニコンライフリー」は株式会社メニコンより開発された、近視眼、遠視眼及び無水晶体眼の視力補正を目的とした、終日装用及び 30 日間までの連続装用が可能な酸素透過性ハードコンタクトレンズである。本品には透明レンズと着色レンズとがあり、透明レンズは申請者が持つ既承認品の一週間連続装用コンタクトレンズ「メニコン Z」(承認番号；20700BZZ00739000)の透明レンズと同一であり、着色レンズは「メニコン Z」の着色レンズに着色剤()で紫色に着色したものである。本品は Dk (酸素透過係数)値が $163 \times 10^{-11} (\text{cm}^2/\text{sec}) \cdot (\text{mLO}_2/\text{mL} \times \text{mmHg})$ と酸素透過性に優れた原材料を使用している。

3. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（平成 16 年 3 月末日まで）及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」）（平成 16 年 4 月以降）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

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】

コンタクトレンズの長期連続装用による視力補正は、勤務時間の不規則な職業に就いている人々のために、また地震、火事等の災害時にも良好な視力を維持するためにも必要であると考えられる。現在、日本国内においては、最長連続装用期間が一週間の酸素透過性ハードコンタクトレンズが承認されているが、より長期間の使用のためには角膜の影響を考慮し、より酸素透過性に優れるものを開発する必要があると考えられている。

一方、永久的な視力を確保できる手段として、屈折矯正手術が確立されているが、角膜に手を加える手術であることから心理的に抵抗があることは否定できない。そこで、視力補正の一つとして、30 日間連続装用可能なコンタクトレンズがその選択肢の一つとなり得ると考えられる。

本品の透明レンズの原材料は、トリス(トリメチルシロキシ)シリルスチレン、
のほか、
に、架橋剤として
を使用している。これらの原材料は一週間連続装用の使用方法で既に承認を得ているコンタクトレンズ「メニコン Z」の透明レンズと同一であり、着色レンズは「メニコン Z」の青色着色レンズに赤色着色剤()で着色したものである。本品は現在、同社の既承認品の中では酸素透過性が最も高く(Dk(酸素透過係数)値： 163×10^{-11} (cm²/sec)・(mLO₂/mL×mmHg))、30 日間の連続装用を実施しても角膜への影響が極めて少ないレンズであることが期待できるとされ、開発が行われた。

尚、米国においてはソフトコンタクトレンズが 1981 年に最長 30 日間の連続装用が認められたが、角膜潰瘍の発生率が 10 倍から 15 倍に高くなるという報告を基に、最長一週間に短縮されたという経緯がある¹⁾²⁾。

1) Schein O. D., Buehler P. O. et al., *Arch. Ophthalmol.* **1994** (112) 186-190.

2) Schein O. D., Glynn R. J. et al., *N. Engl. J. Med.* **1989** (321) 773-778.

【外国における使用状況】

本品の着色レンズは海外での承認はないが、「Menicon Z」が米国(2002 年 7 月)及び EU(2001 年 2 月)で 30 日間連続装用として認可されており、2005 年 9 月現在、米国において 枚、EU において 枚が使用されている。

米国における「Menicon Z」の不具合の発生状況については 5 件の報告があり、その内訳は前房フレア 1 件、周囲に浮腫を伴った角膜上皮欠損 1 件、角膜上皮剥離 1 件、角膜上皮欠損 1 件、レンズ固着に伴う痛み 1 件である。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本品については、ハードコンタクトレンズ承認基準(平成 13 年 10 月 5 日医薬発第 1097 号厚生労働省医薬局長通知「視力補正用コンタクトレンズ基準の改正等について」)を参考として、視感透過率、酸素透過係数、強度(圧縮折り曲げ)、強度(衝撃強度)、屈折率、残留モノマー、添加剤等の抽出可能物質全体の溶出量(溶出率)について、試験結果が添付されている。

また、本品の規格及び試験方法に関する資料として、(1)形状及び外観試験、(2)歪み試験、(3)寸法試験として直径、厚さ、ベースカーブ試験、(4)光学的試験として頂点屈折力、プリズム誤差試験が実施され、本品はいずれの試験においても自社の設定した規格に適合しているとする試験成績が提出されている。

総合機構は、以上の物理的・化学的性質、構造・原理に関する試験、並びに規格及び試験方法に関して専門協議での意見を踏まえて審査した結果、これを妥当なものとして了承した。

ハ．安定性に関する資料

本品を構成する原材料の主成分は、「メニコン Z」と同じ原材料を用いていることから、申請者は「メニコン Z」と同等の安定性を有するとしており、「メニコン Z」の 1 年間の安定性試験結果が参考資料として提出された。

専門協議の議論を踏まえ、本申請品の有効期間を 1 年以上と設定した申請者の見解を妥当なものとして判断した。

ニ．電気的安全性、生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

本品の生物学的安全性については、使用される原材料は着色レンズの新規着色剤を除いて「メニコン Z」と同じであることから、この着色剤についてのみ細胞毒性試験、感作性試験、遺伝毒性試験として復帰突然変異試験及び染色体異常試験、眼刺激試験の項目が実施され、いずれも問題がないとする成績が提出された。

総合機構は平成 15 年 2 月 13 日医薬審発第 0213001 号厚生労働省医薬局審査管理課局長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的な考え方について」の 7-3「原材料の一部の化学物質を新規の原材料に変え、かつ、それが材料中で化学的に変化していない場合などで、原材料又は最終製品を試験試料として試験を行うよりも当該化学物質について試験を行うほうが試験実施の上でも評価の上でも合理的な場合はその化学物質の試験をもって、原材料又は最終製品の試験に代えることができる」を踏まえ、今回提出された試験結果で本品の生物学的安全性が推察できるという申請者の見解を、専門協議の議論も踏まえ、妥当であると判断した。

ホ．性能に関する資料

性能・使用目的・効能又は効果については非臨床での試験は設定せず、30 日間までの連続装用に関する治験を実施し、有効性及び安全性を確認したと説明されている。

へ. 臨床試験成績に関する資料

臨床試験は日本で実施されている。尚、米国で行われた臨床試験については参考資料として添付されている。

【日本で実施された臨床試験】

治験実施施設は5施設であり、平成13年4月16日～平成15年3月19日にかけて治験が実施された。本試験は、近視、遠視及び無水晶体眼を対象に比較臨床試験が実施され、その症例数は試験群63名123眼、対照群60名120眼(解析対象例数121名239眼、解析完全除外例数(試験群のみ)2名4眼)であった。治験は約6週間の試用期間(終日装用から2週間連続装用まで)の後の12ヶ月を観察期間とした。試験群は本品の最長30日間の連続装用、対照群はソフトコンタクトレンズ「アキュビュー」(ジョンソン・エンド・ジョンソンメディカル株式会社、承認番号；20300BZY00736000)の1週間連続装用とした。

安全性

安全性評価対象症状(①視力の低下、②角膜浸潤、③分類が3または4の角膜ステイニング、④視力の低下を伴う角膜浮腫、⑤装用を中止する必要がある巨大乳頭性結膜炎、⑥血管新生の発現)の発現率を比較した。試験群では61名119眼中9名10眼に、対照群では60名120眼中8名11眼に安全性評価対象症状が発現した。その内訳を表1に示す。両群の発現率について、安全性評価対象症状が発現した眼数(試験群：8.4%、対照群：9.2%)及び発現した人数(試験群：14.8%、対照群：13.3%)に、有意な差はなかった(chi-square (χ^2)検定、眼数：P = 0.83、人数：P = 0.82)。

表1 安全性評価対象症状の内訳

項目	試験群		対照群	
	人数	眼数	人数	眼数
視力の低下	7	8	5	8
角膜浸潤	1	1	3	3
巨大乳頭性結膜炎	1	1	0	0
合計	9	10	8	11
発現率(%)	14.8	8.4	13.3	9.2

参考資料として添付された類似プロトコルによる米国治験では、試験群は315名630眼中20名24眼に、対照群は313名625眼中16名23眼に安全性評価対象症状が発現した。試験群において米国治験結果と本治験結果の安全性評価対象症状が発現した眼数について比較すると、国内では発現率が8.4%、米国では3.8%であった。

総合機構は、本邦での安全性評価対象症状が多いことについて申請者の見解を求めた。

国内の発現率が高くなった理由は、安全性評価対象症状のうち「視力の低下」の発現が7名8眼に見られたことによるものであるが、すべての症状は一過性のものであり、また、それらは前眼部障害に起因する視機能障害によるものではなかった。本治験における症例数の設計条件を踏まえると、両群の差(4.6%)は、臨床的に許容範囲内と考えられ、また同等であると説明している。

総合機構は、安全性評価対象症状の発生率に関する申請者の考察は、専門協議の議論も踏まえ、妥当であると判断した。

有効性

初診時と終診時においてアンケート調査により①心配、②機能、③運転、④症状、⑤見え方の問題、⑥グレア、⑦レンズの問題について評価した。試験群では、「機能」、「運転」、「グレア」、「レンズの問題」において、対照群では、「機能」、「見え方の問題」において治験前後で有意な改善が見られた。t検定により各項目の改善度において両群間で有意な差はなく($P = 0.28 \sim 0.98$)、総合的な改善度においても有意な差はなかった($P = 0.89$)。

連続装用日数

連続装用日数について期間別に調査を行い、被験者の割合を求めた結果、試験群では総観察期間数に対する連続装用日数が30日であったものは81.4%、対照群では連続装用日数が7日間であったのは96.1%であった。

その他の検査項目

主に、「細隙灯顕微鏡検査」、「装用中の訴え」、「レンズの状態」、「レンズの調子」等の検査・観察項目について評価を行った。

「細隙灯顕微鏡検査」の結果を表2に示す。試験群では「3-9 ステイニング」の発生が多く見られた。この原因は局所の乾燥、レンズの汚れ、角膜径、瞬目、瞼裂幅、涙液、湿度、瞼裂斑等、様々な要因からなることが報告されているが、本品についても同様と考えられ、また、発生したステイニングは初診時と比較して同程度か一段階の悪化であり軽微なものと考えられ、大きな問題ではないと思われる。

表 2 細隙灯顕微鏡検査の結果

	試験群(/2107 眼)	対照群(/2016 眼)
角膜ステイニング	10.0 % (210 眼)	30.2 % (608 眼)
3-9 ステイニング	33.8 % (713 眼)	0.0 % (0 眼)
角膜浸潤	0.1 % (2 眼)	0.4 % (8 眼)
上皮マイクロシスト	0.1 % (2 眼)	0.4 % (9 眼)
角膜新生血管	2.2 % (47 眼)	6.4 % (129 眼)
輪部・球結膜充血	11.0 % (231 眼)	5.4 % (108 眼)
上眼瞼結膜	16.8 % (353 眼)	27.8 % (560 眼)
その他	18.0 % (379 眼)	17.9 % (361 眼)

「装用中の訴え」の結果を表 3 に示す。最も多かったものは両群ともに「乾燥感」であった。試験群で、「見にくい」、「くもり」と訴えた被験者が対照群よりも多かった。

表 3 主な装用中の訴え

	試験群(/2072 眼)	対照群(/1991 眼)
乾燥感	15.8 % (328 眼)	32.7 % (652 眼)
異物感	5.6 % (117 眼)	7.1 % (142 眼)
くもり	5.4 % (111 眼)	0.8 % (16 眼)
見にくい	4.6 % (95 眼)	1.9 % (38 眼)
かゆみ	2.7 % (56 眼)	3.7 % (73 眼)
眼脂	2.5 % (52 眼)	1.8 % (36 眼)

不具合症状

「不具合症状」については、試験群では主に、「3-9 ステイニング」、「角膜ステイニング」、「球結膜ステイニング」等が、対照群では「角膜ステイニング」、「球結膜ステイニング」、「球結膜充血」等が見られた。その中で、不具合症状により連続装用または本品装用の一時中断を必要としたのは、試験群では 24 件(19/121 眼)、対照群では 40 件(29/120 眼)であった。 χ^2 検定で解析が行われ、不具合症状の発現率は試験群 84.3 % (102/121 眼)、対照群 90.0 % (108/120 眼)であり、両群間で有意な差はなかった($P = 0.19$)。不具合症状の程度とその発現率については、軽度及び中等度の不具合の発現率ともに、両群間では有意な差はなかった(軽度 : $P = 0.75$ 、中等度 : $P = 0.72$)。

総合機構は、3-9 ステイニング発生率、装用中の訴え等試験群と対照群で大きく異なる項目があるが、これはハードコンタクトレンズとソフトコンタクトレンズを比較した試験方法自体に問題があったのではないかと尋ねた。

これに対して、申請者は以下のように回答した。

米国での治験を実施するに当たり、当時7日間連続装用レンズとして広く使用されていたソフトコンタクトレンズの「アキュビュー」と同等以上であれば、「メニコン Z」の30日連続装用についても許可できるとのFDAからの見解に従い、米国治験においては群間比較並行試験で「アキュビュー」を対照群として使用することになった。

国内において本品の30日連続装用治験を計画したときには、既に米国において「メニコン Z」の30日間連続装用治験を実施中であり、国内治験は米国治験の結果と比較を行うことを前提として、先行していた米国治験と治験デザインを合わせた。

ハードコンタクトレンズとソフトコンタクトレンズでは眼表面での特性が異なり、自覚症状が同じでもその原因が異なる可能性はあるが、特別な所見でない限りこれらは一般的に既知でありレンズの材質の違いによるものと容易に判断できると考えられる。よって、対照群に「アキュビュー」を用いた場合でも被験レンズによる影響を客観的に評価することができるとの見解を述べた。

総合機構は、ハードコンタクトレンズとソフトコンタクトレンズを直接比較が可能との申請者の説明は適切ではないと判断し、ハードコンタクトレンズで得られた連続装用試験との比較は出来ないのか説明を求めた。申請者からレトロスペクティブではあるが、「メニコン Z」の一週間連続装用試験の結果と比較した解析結果の資料が提出された。

【メニコン Z との比較(参考資料)】

「装用中の訴え(自覚症状)」、「不具合症状(不具合のデータ)」について、申請品と「メニコン Z」の治験結果を同じ基準で比較し、それぞれ表4、表5に示した。

表4 装用中の主な訴え

	試験群(/2072 眼)	メニコン Z(/2294 眼)	比率の差	95 %信頼区間
乾燥感	15.8 % (328 眼)	8.3 % (191 眼)	7.5 %	5.6-9.4
異物感	5.6 % (117 眼)	3.9 % (89 眼)	1.8 %	0.5-3.0
見にくい	4.6 % (95 眼)	2.9 % (67 眼)	1.7 %	0.53-2.8
くもり	5.4 % (111 眼)	6.6 % (152 眼)	-1.3 %	(-2.7)-0.1
かゆみ	2.7 % (56 眼)	3.1 % (70 眼)	-0.3 %	(-1.3)-0.6
眼脂	2.5 % (52 眼)	2.4 % (56 眼)	0.1 %	(-0.9)-1.0

(注)「メニコン Z」の結果は「メニコン Z」の承認申請時に添付されていた内容について集計したものである。

表 5 主な不具合症状

	試験群 (/2107 眼)	メニコン Z (/2294 眼)	比率の差	95 %信頼区間
3-9 ステイニング	16.5 % (347 眼)	10.9 % (249 眼)	5.6	3.6-7.7
角膜ステイニング	7.0 % (148 眼)	4.5 % (104 眼)	2.5	1.1-3.9
上眼瞼結膜乳頭増殖	5.7 % (121 眼)	5.8 % (132 眼)	-0.01	(-1.4)-1.4
球結膜充血	5.5 % (116 眼)	3.0 % (68 眼)	2.5	1.4-3.7
角膜新生血管	0.4 % (8 眼)	0.0 % (0 眼)	0.4	0.1-0.6

(注)「不具合症状」についてはメニコン Z のプロトコルに合わせて細隙灯顕微鏡検査の結果が初診時から悪化したものについて集計したものである。

以上の結果から本申請品は、矯正視力、自覚症状、不具合症状から判断した有効性及び安全性の評価において 1 週間連続装用の「メニコン Z」と同等であると考えられた。

総合機構は連続装用日数に関連した以下の内容について、申請者に見解を求めた。

治験において、連続装用日数が、本邦においては 82 %が 28 日を越えて連続装用されたとの結果が得られているが、日米での装用期間に差がかなりある。従って 30 日連続装用に関する個々の患者のデータを提示する必要があると考えられるため、次について説明を求めた。

- ① 30 日連続装用の本治験における定義
- ② 実際の連続装用日数の分布

これらに対して、申請者は以下のように回答した。

- ① 30 日間連続装用の本治験における定義は、「レンズを装用したまま寝ることで、ゴミの飛入やレンズの洗浄のために一時的にレンズを外した場合は連続装用を含むこととする」とした。従って、レンズ洗浄での一時的な脱着は連続装用を含むが、1 日以上 **Overnight** 中止が含まれた場合は連続装用が途絶えることになる。全試験期間内で 1 回でも 30 日装用が行えれば試験の目的に合致するというのではなく、安全性については観察期間に関わらず経過観察が実施できていること、有効性については 6 ヶ月以上レンズを装用していること、かつアンケート調査が 2 回実施できているという症例採用基準に合致する必要がある。
- ② 実際の連続装用の日数の分布については、82 %というのは各検査時において総観察期間数に対する連続装用日数が 28 日間を超えた被験者の割合であり、1 ヶ月ごとに集計したものの平均値である。

総合機構は、日本コンタクトレンズ学会の診療ガイドラインに連続装用とは『就寝時も連続して装用する方法』とあることから、全くコンタクトレンズを外すことなく 30 日間の連続装用が可能であったことと混同される恐れがあることから、1 ヶ月に少なくとも 1 回はレンズを外して洗浄し、レンズを装用せずに就寝し、翌朝装用することを添付文書に記載させることとした。

その他

総合機構は臨床試験に関連し、示された Dk 値(酸素透過係数)は未使用状態なものと考えられる。レンズにタンパク質等が付着することで Dk 値は低下することが知られているが、30 日連続装用後のレンズの Dk 値(洗浄前及び洗浄後)について申請者に見解を求めた。

これに対して、申請者は以下のように回答した。

米国にて 30 日連続装用された 6 枚分のレンズ及び人工的にタンパク質等の汚れを付着させたレンズ材料について測定を行ったところ、以下の表のようになった。

表 6 使用後の Dk 値の変化(単位： $\times 10^{-11}$ (cm²/sec)・(mLO₂/mL×mmHg))

	未使用品	30 日後、洗浄前	30 日後、洗浄後
30 日連続装用	163		
人工汚れ付着品	163		

申請者から、30 日間連続装用することで Dk 値が低下する旨の報告がなされたが、その割合は %程度であり、本品の原材料の規格値の範囲であることから、30 日間連続装用レンズとして十分な値と言えらると思われた。

以上より、本品による最長 30 日間の連続装用は、安全性及び有効性の面から、現在市販されている最長 1 週間までの連続装用が可能なソフトコンタクトレンズと比較して差はないと判断している。また、米国治験から得られた安全性の結果と比較して同等であり、有効性の結果との比較に差はなく、被験者の満足度も高かったこと、さらにレトロスペクティブではあるが「メニコン Z」との比較においても、1 週間連続装用の「メニコン Z」と同等であると思われたことから、本被験レンズは最長 30 日間までの連続装用を行っても安全かつ有効であると思われた。

総合機構は、以上の内容に関して審議した専門協議の議論を踏まえ、これらの臨床試験の成績から、本品の臨床使用上の有効性、安全性が確認されたとする申請者の見解を妥当なものとして判断した。

4. GCPに係る書面調査結果

GCPに係る書面調査の結果、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

本品は、近視、遠視及び無水晶体眼の視力補正を目的とした酸素透過性ハードコンタクトレンズで、終日装用及び30日間までの連続装用を行うものである。添付された国内の臨床試験の結果より、本品による最長30日間の連続装用は、安全性及び有効性の面から、現在市販されている最長1週間までの連続装用が可能なソフトコンタクトレンズと比較して差はないと判断された。また、米国治験から得られた安全性の結果と比較して同等であり、有効性の結果との比較に差はなく、被験者の満足度も高かったことが示された。さらに本品を構成する原材料の主成分と同じ原材料を用いている一週間までの連続装用ハードコンタクトレンズ「メニコンZ」との解析結果が審査の過程において提出され、有効性及び安全性の比較においてほぼ同等であることが示されたことから、本被験レンズは最長30日間までの連続装用を行っても安全かつ有効であると考えられた。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、申請当初の使用目的である『連続装用』について、従前の連続装用と使用方法が異なることから、使用者に対し『レンズを装着したまま就寝することであり、ゴミの飛入やレンズの洗浄などのために一時的に外す場合を含むものである』ことを周知することが重要であるため、1ヶ月に少なくとも1回はレンズを外して洗浄し、レンズを装用せずに就寝し、翌朝装用することを添付文書に記載させた。さらに、連続装用コンタクトレンズ管理手帳に同様の記載を行い、患者への周知を図ることとした。今後使用成績調査の中で不具合の発生状況等に注意して観察していくことにより、承認して差し支えないと判断した。

使用目的

- ・ 近視、遠視及び無水晶体眼の視力補正
- ・ 終日装用及び30日間までの連続装用

なお、本品は新使用方法医療用具であるため、再審査期間は3年とすることが適当と考える。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。

本件は医療材料部会において審議されることが妥当であると判断する。