

審査報告書

平成 21 年 2 月 6 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] : 機械器具 72 視力補正用レンズ

[一般的 名称] : 角膜矯正用コンタクトレンズ（新設予定）

[販 売 名] : オルゾ - K

[申 請 者] : 株式会社アルファコーポレーション

[申 請 年 月 日] : 平成 18 年 12 月 4 日

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査部

審査結果

平成 21 年 2 月 6 日

[類別]：機械器具 72 視力補正用レンズ

[一般的名称]：角膜矯正用コンタクトレンズ（新設予定）

[販売名]：オルゾ・K

[申請者]：株式会社アルファコーポレーション

[申請年月日]：平成 18 年 12 月 4 日

審査結果

「オルゾ・K」（以下「本品」という）は、レンズ内面に特殊な形状を付与したガス透過性ハードコンタクトレンズで、就寝時装用により角膜形状を変化させレンズ脱後の日中裸眼視力を矯正維持させるものである。

本品を用いて国内 2 施設で単腕非無作為化臨床試験が実施された。総症例は 48 症例 96 眼で、年齢 20 才～37 才、近視及び近視性乱視症例（球面度数-1.00 D ～-4.00 D、円柱度数-1.00 D 以下）、観察期間は 52 週以上であった。

有効性評価は、極めて有効（裸眼視力 1.0 以上）78.7%、有効（裸眼視力 0.7 以上、1.0 未満）16.0%、やや有効（裸眼視力 0.5 以上、0.7 未満）4.3%、無効（裸眼視力 0.5 未満）1.1% であった。

安全性評価は、極めて安全（不具合事象なし）92.7%、安全（不具合事象は起きたが装用の継続は可能）0%、ほぼ安全（不具合事象が起き装用を一時中止したが再装用可能）7.3%、安全性に問題有り（不具合が起き装用を中止）0% であった。

審査において、裸眼視力変化の経時の安定性、裸眼視力の日中安定性、必要な装用時間、長期使用に供されることを踏まえた安全性の成績、及び非臨床試験として、ハードコンタクトレンズ承認基準に準拠した物理的試験及び化学的試験、生物学的安全性試験、家兎眼を用いた性能試験等の成績が提出された。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、承認して差し支えないと判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品を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

近視及び近視性乱視の患者に対し、就寝時装用を行うことによって、角膜形状を変化

させ、脱後の裸眼視力を改善する。

効能又は効果

近視及び近視性乱視（球面度数：-1.00 D ~ -4.00 D、円柱度数-1.00 D 以下、但し等価球面度数で-4.00 D 以内、角膜屈折力（40.00 D~46.25 D）の視力補正

審査報告

平成 21 年 2 月 6 日

1. 審議品目

- [類別] 機械器具 72 視力補正用レンズ
[一般的名称] 角膜矯正用コンタクトレンズ（新設予定）
[販売名] オルゾ・K
[申請者] 株式会社アルファコーポレーション
[申請年月日] 平成 18 年 12 月 4 日（製造販売承認申請）
[申請時の使用目的] 近視及び近視性乱視の患者に対し、就寝時装用を行うことによって、角膜形状を変化させ、脱後の裸眼視力を改善する

2. 審議品目の概要

本品は、特殊な内面形状をもつレンズで、装用により高い予測性をもって屈折度数を出すように角膜形状を変化させる高ガス透過性ハードコンタクトレンズである。就寝時装用を繰り返すことで角膜形状を変形安定化させて、レンズ脱後日中活動時の裸眼視力向上・維持の目的で使用されるため、レンズ素材は、高い酸素透過性をもつケイ素フッ素含有メタクリレート化合物が用いられている。裸眼視力の向上の観点から、LASIK（レーザ角膜内切削形成術）と比較できるが、本品は、手術することなく -4 D 程度までの軽度の近視の視力を改善すること、装用を中断すると角膜形状が元の状態に復元する特徴がある。本品の内面形状は、レンズ中心部は角膜形状よりもフラットなベースカーブを有し、これにより角膜中心部に僅かな圧力をかけるよう設計されており、レンズ周辺部は複数の異なるカーブを配置し、涙液調整等の機能やレンズのセンタリングのための機能が付与されている。

従来のハードコンタクトレンズと異なり、角膜の形状を変化させることにより視力を得るものであることから、適切な眼科専門医の指導の下で適宜検診を行い、使用者の角膜の状況などを確認しながら装用を行うべきものである。

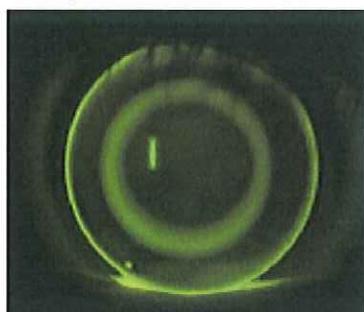
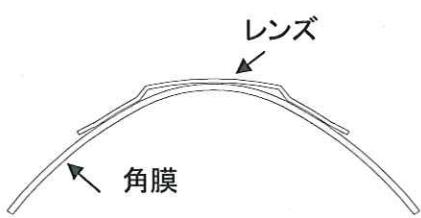


図 1 (a) オルゾ・K の構造の概要図

(b) 装用のフィッティングパターン

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及び独立行政法人医薬品医療機器機構（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、下記のようであった。

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19年5月8日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1及び2(1)の各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】

オルソケラトロジーとは「レンズを装用して角膜形状を変化させ、レンズ脱後の裸眼視力を補正する視力矯正法」と定義される。歴史的に 1956 年、Robert Morrison はハードコンタクトレンズのベースカーブをフラットに処方し、角膜の曲率を変化させることで患者の近視度数が改善することを報告した。この結果に影響を受けた George Jessen は、1962 年にベースカーブをフラットに処方したハードコンタクトレンズをオルソフォーカスと名付けて近視眼に適用し、オルソケラトロジーの原理を用いた近視矯正について国際学会に発表を行っている。しかし、当時角膜形状を広範囲に測定する技術がなくどのように変化させることで視力の安定性及び近視度数の改善が可能であるか科学的な裏付けにより検討することが出来ず、その後長い間オルソケラトロジー療法は注目されなかった。1980 年代に入り、コンタクトレンズの加工技術の進歩によりレンズ内面を複数のカーブで構成するリバースジオメトリーデザインが考案され、角膜上での安定性及び近視改善における予測性に優れたオルソケラトロジーコンタクトレンズが開発されたものの、当時は、通常のコンタクトレンズと同様にコンタクトレンズ素材の酸素透過性の問題から昼間終日に装用されるものであったため、メリットは少なく依然として患者に受け入れられるものではなかった。1990 年代になり、角膜形状測定技術が進歩し広範囲の角膜形状解析が可能となり、また酸素透過性に優れたコンタクトレンズ素材の開発により夜間就寝時装用の概念が導入され、近視改善に高い予測性があり、かつ比較的短時間で効果が出る製品が登場し実用化に至った。

【外国での使用状況】

本品について外国での承認・認可はない。

社は、夜間就寝時装用のオルソケラトロジー用コンタクトレンズを [] で 20 [] 年 [] 月に [] を取得し、その後 [] で 20 [] 年 [] 月に [] を取得している。

海外での [REDACTED] 社製類似品の不具合は、[REDACTED] によると、20 年 [REDACTED] 月現在、アカントアメーバ角膜炎 [REDACTED] 件、細菌性角膜炎 [REDACTED] 件、真菌性角膜炎

件が報告されている。

口 品目仕様に関する資料

「視力補正用コンタクトレンズ基準」(平成13年10月5日 厚生労働省告示第349号)及び「コンタクトレンズ承認基準の制定について」(平成17年4月1日 薬食発第0401034号)別添3 別紙1に準拠し、物理学的要求事項及び化学的要求事項として、形状及び外観、ひずみ、直径、厚さ、ベースカーブ、頂点屈折力、プリズム誤差、視感透過率、酸素透過係数、強度試験(圧縮折り曲げ試験及び衝撃強度試験)、屈折率、残留モノマー、添加剤等の溶出量及び抽出可能物質全体の溶出量が設定されている。また、硬度試験について仕様が設定されている。

総合機構は、本品の頂点屈折力の意味を説明した上で、適切な頂点屈折力の設定を行い、又設定の妥当性を説明するように指摘した。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

通常のコンタクトレンズでは、レンズ自体の頂点屈折力によって視力の矯正を行うのに対し、オルソケラトロジーコンタクトレンズでは、目標度数に合わせてレンズ内側の形状を設計し、これにより角膜をフラットに変形させることで視力矯正を行うものである。したがって、オルソケラトロジーコンタクトレンズでは、レンズ内側形状を目標度数に合わせて調整することが重要でレンズの頂点屈折力は原理的には不要である。ただし、内側形状は、レンズ着脱後に角膜形状の戻りが起こることを考慮して、目標度数に「戻り調整量」を加えて強めに矯正するよう調整する必要があり、強めに調整されたレンズを装用中にも正常視力を得られるよう、レンズ外側にこの「戻り調整量」分に相当する頂点屈折力を付与して補正する必要がある。本品の臨床試験では、戻り調整量を-0.75 Dと想定し、これに対応して頂点屈折力を一律に+0.75 Dとしてレンズを設計した。しかしながら、角膜の応答性には個人差があり、角膜の戻りが大きい場合には「戻り調整量」-0.75 Dでは目標度数が得られにくい又は時間がかかることとなることから、これを避けるためより大きな「戻り調整量」としなければならず、本臨床試験においては、角膜の戻りの大きい26眼に対して「戻り調整量」を-1.00 D~-1.75 Dの範囲でより大きくしたレンズが使用された。このような強い「戻り調整量」を必要とする症例が一定数存在することを踏まえ、レンズの頂点屈折力は一律とせず、+0.75 D~+1.75 Dとすることとした。

この回答に対し、総合機構は、角膜の戻りが大きい患者は、日中の視力変動が安定するまでに長期間を要するなど、目標とする視力が得にくいことから、本品を適用することは適切ではないと考えられ、専門協議の議論も踏まえ、レンズ内側の「戻り調整量」は-0.75 D~-1.00 Dの範囲とし、その補正のためのレンズ外側の頂点屈折力は+0.75 D~+1.00 Dの範囲とすることが適当であると考えた。

総合機構は、以上の議論を踏まえた対応がなされたことから、その他の品目仕様の設定を含め、了承した。

ハ 安定性に関する資料

本品の安定性を評価するために、形状及び外観、直径、厚さ、ベースカーブ、頂点屈折力に関して保存検体を用いた [] 年 [] ヶ月～[] 年の実時間安定性試験の結果が提出され、その後 [] 年間の実時間安定性試験の結果が追加提出された。それらの成績から本品の 5 年間の有効期間は担保できると考察されている。

総合機構は、安定性に関する資料について審査した結果、これを妥当なものと判断した。

ニ 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める基準：平成 17 年厚生労働省告示第 122 号への適合性を宣言する適合宣言書が提出されている。

ホ 性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

本品の物理的、化学的特性について、品目仕様に設定された要求事項に関する試験が実施され、いずれの試験においても規格に適合するとの試験成績が提出されている。

生物学的安全性試験に関する資料として、本品を用いた細胞毒性試験、感作性試験、遺伝毒性試験、眼刺激試験及び本品と同一の原材料の通常のコンタクトレンズを用いた家兎眼装用試験（[] 日間 [] 時間終日装用）が実施され、いずれの試験においても異常所見は認められないとする試験成績が提出された。

総合機構は、生物学的安全性試験中、家兎眼装用試験（[] 日間 [] 時間終日装用）について、就寝時に装用することを考慮した閉瞼による酸素供給不足や圧迫による影響などを含めた安全性確認において、[] 時間終日装用が適切な試験条件といえるのか説明を求めた。

申請者は、本品は 1 日のうちレンズをはずす時間帯が存在するため、連続装用と明らかに条件が異なることから上記試験条件が妥当と考える。なお、レンズの酸素透過能力は、材質の酸素透過係数 (Dk) に製品の厚みを加味した Dk/L で評価され、本品の Dk/L は [] = [] ($\times 10^9 \text{ cm}^2 \text{O}_2 \cdot \text{cm/cm}^2 \cdot \text{sec} \cdot \text{mmHg}$) となるが、平成元年以降に承認された連続装用酸素透過性コンタクトレンズの Dk/L は、約 15～80 で、本品の酸素透過性能は十分と考えられ、本品を就寝時に装用することによる角膜への酸素供給不足の問題

が発生する可能性は低いと説明した。

総合機構は、申請者の説明に対し、本品の家兎眼装用の安全性は酸素透過性能のみで評価できるものでないと考え、[] 日 24 時間連続装用試験又は実際の使用条件に近似した別の条件を検討し安全性評価を実施することを提案した。

申請者は、本品目標度数 [] D のものを使用して家兎眼 [] 日間 [] 日 24 時間連続装用試験を実施し、レンズ中央部に接した角膜上皮細胞層に菲薄化傾向がみられたが、眼の観察並びに HE 染色及び PAS 染色の観察で角膜に異常は認められなかったとする試験成績を提出した。

総合機構は、後述する性能を裏付ける試験において家兎眼 [] ~ [] 週間 [] 日 [] 時間終日装用条件では角膜上皮細胞層の厚さに変化を及ぼさなかったこと、[] 日間 [] 日 24 時間連続装用試験においてはレンズ中央部に接した角膜上皮細胞層に菲薄化傾向が確認されたほかは角膜に異常が認められなかったことから、その他の上記試験結果も踏まえ、安全性を裏付ける試験に関する資料について了承した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

性能を裏付ける資料として、本品を用いた家兎眼装用試験の結果が提出された。当該試験においては目標度数 [] D 及び [] D のものを用い、前者は [] ~ [] 週間 [] 日 [] 時間終日装用、後者は [] ~ [] 週間 [] 日 [] 時間終日装用の条件下での角膜の形状及び角膜上皮細胞層の厚みの変化並びに眼への障害の発生に関して確認が行われた。

角膜形状は [] 週間検査時に変化を認め、[] 週間で目標度数 [] D の場合で約 [] D 減少し、目標度数 [] D の場合で約 [] D 減少し、本品の性能が確認された。装用中止後 [] 週間以内に全ての家兎眼で元の角膜形状に復元した。[] D 及び [] D のいずれのレンズも角膜上皮細胞層の厚みを変化させなかった。光学顕微鏡を用いた HE 染色及び PAS 染色の観察並びに電子顕微鏡下で異常は認められなかった。

総合機構は、性能を裏付ける試験に関する資料について了承した。

へ リスク分析に関する資料

JIS T 14971: 2003 「医療機器リスクマネジメントの医療機器への適用」に準拠して実施したリスクマネジメントと、その実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。なお、本品について、厚生労働省や海外の行政機関等から安全対策上の対応を求められたハザードは報告されていない。

総合機構は、リスク分析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。

ト 製造方法に関する資料

本品の製造工程内の検査項目に関する資料等が提出され、仕様や品質を担保するため

に適切に実施されていることが示された。

総合機構は、製造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判断した。なお、本品は未滅菌品であるが、使用方法として装着前に洗浄して使用する旨が適切に記載されていることから特段の問題は発生しないと考える。

チ 臨床試験の試験成績に関する資料

本品の有効性及び安全性を評価するため、国内 2 施設において、近視及び近視性乱視症例（球面度数-1.00 D～-4.00 D、ただし等価球面度数-4.00 D 以内、円柱度数-1.00 D 以下、倒乱視（70～110°）0～-0.75 D）、年齢 20～37 才などの選択基準を満たした患者を対象に単腕非無作為化試験が実施された。観察期間は 52 週以上とされた。

臨床試験での中止症例は 0 症例、脱落症例は 13 症例 26 眼（内訳は、単眼複視 2 症例、異物感 1 症例、生活不規則 1 症例、入院 1 症例、花粉症 1 症例、体調不良 1 症例、多忙で来院出来ず 3 症例、転居 2 症例、勘違いによる 36 週間以降の非装用 1 症例）であった。脱落症例のうち 1 週間で脱落した体調不良の 1 症例 2 眼を除き 12 週間以降の脱落であったことから、有効性は 1 症例 2 眼を除く 47 症例 94 眼で評価し、裸眼視力の経時的安定性及び安全性は 48 症例 96 眼全てで評価した。

有効性については 52 週後又は脱落例にあっては直近の裸眼視力について、極めて有効（1.0 以上）、有効（0.7 以上、1.0 未満）、やや有効（0.5 以上、0.7 未満）、無効（0.5 未満）の 4 段階で評価された。なお裸眼視力が 0.5 以上であっても標準視力表 2 段階以上の改善がない場合は無効とした。また、裸眼視力における経時的安定性については、装用開始 4 週間後から 30 日以上の間隔の連続した 2 回の裸眼視力が標準視力表の視力段階で 2 段階以内であった場合を経時的安定性有りと判定した。裸眼視力の日中安定性は、経時的安定性が確認された後、6 時間以上開けた 2 回の裸眼視力が標準視力表の視力段階で 2 段階以内であった場合を日中安定性有りと判定した。本品の使用期間終了後、本品を使用しない状態での他覚的屈折検査、視力検査、角膜屈折力、角膜形状解析、細隙灯顕微鏡検査などについて最長 3 ヶ月までフォローアップ検査が実施された。

安全性については、有害事象の有無と装用の継続性から、極めて安全（不具合事象なし）、安全（不具合事象が起きたが装用の継続は可能）、ほぼ安全（不具合事象が起き、装用を一時中止したが再装用可能）、安全性に問題有り（不具合事象が起き、装用を中止）の 4 段階で評価された。その他安全性に関して、初診、装用開始日検査、開始日後 1 日目、1 週間後、2 週間後、4 週間後、8 週間後、12 週間後、24 週間後、36 週間後、52 週間後に自覚症状、細隙灯顕微鏡検査が行われ、12 週間後及び 52 週間後に眼圧測定、角膜厚測定、角膜内皮細胞観察が行われた。

有効性評価結果については、極めて有効 78.7% (74/94 眼)、有効 16.0% (15/94 眼)、やや有効 4.3% (4/94 眼)、無効 1.1% (1/94 眼) であった。また、裸眼視力の経時的安定性については、48 例 96 眼についてデータ解析し、初診日に平均 0.253 だった裸眼視力は、装用開始 1 週間後で平均 0.988、2 週間後で平均 1.051 で、それ以降も値は上昇を続け、52 週間後で平均 1.191 であった。有効性の評価に関連づけて、裸眼視力改善の経時変化をみていくと、図 2 のように裸眼視力 1.0 以上を得ている割合は、経時的に増加し、4 週間経過時点で 92.6% が裸眼視力 0.7 以上を獲得していることが示された。

裸眼視力の日内安定性は、46 症例 92 眼について測定したところ、98.9% (91/92 眼) が日中安定性有りとなり、視力が安定していることが示された。

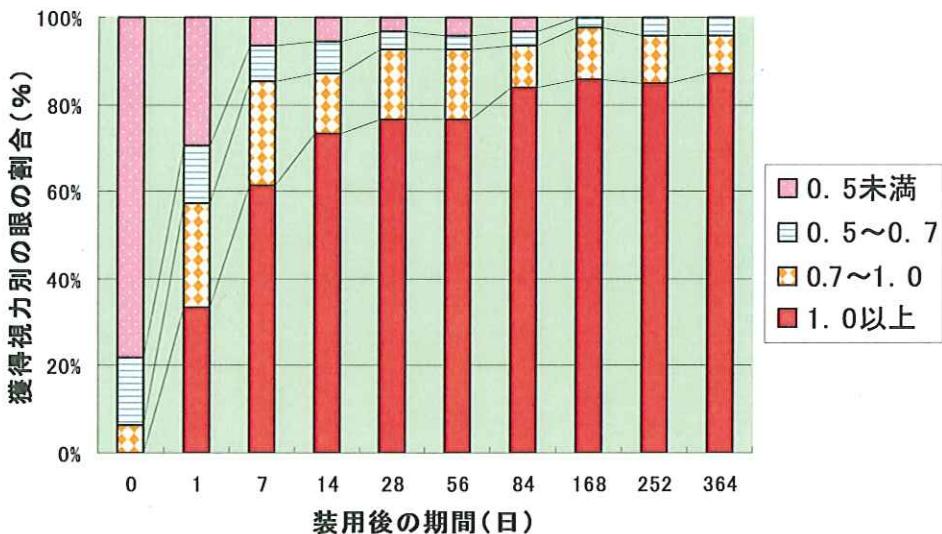


図 2 裸眼視力の経時変化

フォローアップ検査の結果、装用開始時の視力が 2 段階以内に戻った症例の割合は、装用終了後 1 週間以内で 75.9%、2 週間以内で 82.1%、3 週間以内で 82.9%、4 週間以内で 95.3% であった。また、角膜屈折力を測定した結果、装用開始日と最終フォローアップ時との間で、弱主経線値の平均値（装用開始日 42.764 D、最終フォローアップ時 42.827 D）及び強主経線値の平均値（装用開始日 43.859 D、最終フォローアップ時 43.885 D）に有意差は認められなかった。

安全性評価基準に基づく評価は「極めて安全」 92.7% (89/96 眼)、「ほぼ安全」 7.3% (7/96 眼) で、「安全」 及び「安全性に問題有り」 は無かった。また「ほぼ安全」とされた 7 眼に認められた一時中止理由の内訳は、「角膜上皮ステイニング（程度 1^{*1}）」は 3 眼、「同（程度 2^{*2}）」は 2 眼、「角膜上皮傷害（程度 1^{*3}）」は 1 眼、「球結膜充血（程

度^{1*4)}」は1眼であった。重篤な不具合は認められていない。

装用一時中止に至ったものを含め全観察期間中に観察された細隙灯顕微鏡所見や自覚症状の所見を表1-1にまとめ、また眼圧、角膜中心厚、角膜内皮細胞数の経時変化の結果を表1-2にまとめた。

*1：角膜上皮ステイニング程度1：点状少数（3～5個）で限局性のもの

*2：角膜上皮ステイニング程度2：点状多数で広範囲なもの（びまん性）

*3：角膜上皮傷害程度1：点状少数で限局性の傷害

*4：球結膜充血程度1：全周の1/2未満

表1-1 眼の自覚・他覚所見

項目		全観察期間における所見
細隙灯顕微鏡所見		角膜上皮ステイニング所見「有」5.7%（55/959眼）（内訳：程度1は53眼、程度2は2眼）、上眼瞼結膜乳頭増殖4.0%（38/959眼）、鉄沈着0.7%（7/959眼）、球結膜充血0.4%（4/959眼）、角膜上皮障害・dimple・下眼瞼腫脹・下眼瞼充血・麦粒腫・球結膜下出血各0.1%（1/959眼）
自覚症状	装用時	異物感（程度1：62.1%、程度2：2.3%）64.4%（679/1055眼）、搔痒感0.4%（4/1055眼）、圧迫感0.2%（2/1055眼）
	非装用時	単眼複視6.9%（73/1055眼）、視力の後退1.7%（18/1055眼）、夜間視力不足0.8%（8/1055眼）、装用不良0.8%（8/1055眼）、視力不良0.4%（4/1055眼）、遠方視力不良7.3%（77/1055眼）、グレア3.3%（35/1055眼）、近方視力不良0.8%（8/1055眼）など

注) 安全性評価基準において不具合症例としては取り上げられなかった軽度の所見及び明らかに本品が原因と考えられない所見であっても観察された全ての所見を含む。

表1-2 眼圧、角膜中心厚、角膜内皮細胞数の経時変化 1標本t検定 p<0.05

項目	初診時	12週間後	52週間後
角膜内皮細胞数	3067.6	3088.7（p=0.1878 NS）	3081.8（p=0.3179 NS）
角膜中心厚（μm）	545.5	543.1（p=0.0124* ¹ ）	536.5（p=0.0000* ² ）
眼圧（mmHg）	14.6	14.3（p=0.0717 NS）	12.8（p=0.0000* ³ ）

*1：初診日-12週における変化に有意差有 *2：初診日-52週における変化に有意差有

*3：初診日-52週における変化に有意差有

総合機構は、本品のレンズ内側形状、フィッティング方法、使用方法が通常のコンタクトレンズとは異なることを踏まえ、以下の点について申請者に見解を求めた。

① 必要な装用時間について設定する必要がないか検討すること。

② 臨床試験においてレンズ装用時及び脱時に使用した [REDACTED] 点眼薬 [REDACTED] % (適応：

角膜表層の保護) の臨床試験への影響並びに操作方法として人工涙液及びコンタクトレンズ装着薬を使用することの妥当性について説明すること。

- ③ 角膜形状がフラット化することが角膜内皮細胞に与える長期的な影響について、本臨床試験及び海外文献により考察すること。
- ④ 角膜上皮ステイニング発生機序に差違がないか比較解析すること。
- ⑤ 鉄沈着の原因について考察するとともに、発生率及び角膜細胞への安全性について文献などにより説明すること。
- ⑥ 眼圧の変化について原因を考察すること。
- ⑦ 角膜中心厚が有意に薄くなっていることを踏まえ、安全性について考察すること。
- ⑧ 自覚症状として認められた、遠方視力不良、単眼複視、グレアなどへの影響について考察し、また日常生活における安全性の確保のためとるべき対応を検討すること。

これに対し、申請者は次のように回答した。

- ① 臨床試験成績の平均装用時間を細分化して解析した結果、表2のとおり4時間から11時間の装用時間の違いは有効性と安全性に影響を与えたことから、装用時間の設定は必要ないと考える。

表2 平均装用時間と有効性・安全性評価の比較

平均装用時間	眼数	占有率(%)	有効性評価				安全性評価 (「安全」以下)	
			極めて有効(1.0~)		有効(0.7~1.0)			
			眼数	比率(%)	眼数	比率(%)	眼数	比率(%)
4-5	4	4.3	4	100.0	0	0.0	0	0.0
5-6	20	21.3	15	75.0	4	20.0	1	5.0
6-7	38	40.4	32	84.2	4	10.5	3	7.9
7-8	24	25.5	17	70.8	6	25.0	3	12.5
8-9	6	6.4	4	66.7	1	16.7	0	0.0
9-10	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
10-11	2	2.1	2	100.0	0	0.0	0	0.0
合計	94	100.0	74	—	15	—	7	—

- ② [REDACTED]点眼薬[REDACTED]%は、[REDACTED]を[REDACTED]含有し高い粘性を持つことに着目し、また界面活性剤等の配合が無く比較的シンプルな処方であることから選択したもので、薬効を期待し不具合発生の低減を目的として使用したものではない。装用時において、本点眼薬は、違和感の緩和やレンズ水濡れの目的で使用される高い粘性をもつコンタクトレンズ装着薬と同様の効果があったと考えている。同装着薬の使用については、米国においてもオルソケラトロジ

ーレンズの患者用説明書中に、医師の指導に従い装着薬を使用することが記載されていることからも点眼薬に替えて同装着薬を使用することに特段の問題はない。また眼よりレンズをはずす際に本点眼薬と人工涙液点眼薬は、同様の湿潤な環境を作り、レンズ脱時の潤滑効果と異物感緩和の効果をあたえると考えている。又、レンズの形状変形への影響はないと考えている。添付文書（案）において本品を眼よりはずす際に人工涙液点眼薬を点眼する旨及び装着時にコンタクトレンズ装着薬を使用する旨の記載を行う。

- ③ 本臨床試験において、角膜内皮細胞密度の変化は見られなかった。また文献によるとオルソケラトロジーコンタクトレンズは、角膜上皮厚さの部位変化(epithelial redistribution)を生じさせ、角膜内側のカーブを変化させないとする18眼53週間装用者を用いた報告[1]がある。そのほか2報(52眼1年間装用に関する文献[2]、50眼1年間装用に関する文献[3])において、いずれも角膜内皮細胞密度に異常を認めなかつたとの報告がある。
- ④ 通常の高酸素透過性ハードコンタクトレンズを用いた24時間連続装用臨床試験に関する2報の文献と比較を行った。1報[4]は、対象112名218眼、7日間までの連続装用で6ヶ月～12ヶ月観察を行ったものであり、3時9時ステイニング12.8%(294/2294眼)で、それ以外のステイニング4.9%(113/2294眼)であった。他の1報[5]は、対象100名199眼、5日間までの連続装用で6～12ヶ月間観察を行ったものであり、3時9時、3時及び9時ステイニング計3.0%(27/907眼)で、他の部位にステイニングは出現しなかつた。本品においては、3時9時ステイニング1.2%(12^{*1}/959眼)で、それ以外のステイニングは6.2%(59^{*1}/959眼)であった(*1:ステイニング数は発生場所を考慮し重複してカウント)。本品の場合、通常のハードコンタクトレンズと異なり、3時9時ステイニングがおこり難いことがわかつた。3時9時ステイニングは、レンズが瞬目により上下に動くことにより涙液の分布に乱れが生じ、3時9時の角膜表面を乾燥しやすくなることで発生するといわれており、本品は就寝時に閉瞼状態で使用することから本違いが生じたと考えられた。
- ⑤ 臨床試験で、2症例のべ7眼に角膜上皮下鉄沈着を認めている。1症例は36週間後鉄沈着が確認され自覚症状がないまま52週まで装用し、装用終了後70日で消失している。他の1症例は52週間後に鉄沈着が確認されたがその後院せず確認が出来ていない。長期観察における発生率に関する文献はないものの、鉄沈着は、レーザ角膜内切除形成術後や円錐角膜にも認められるもので、涙液が貯留し、涙液中の鉄成分の沈着により形成されると考えられており[6]、毒性はないものと思われる。
- ⑥ レーザ角膜内切除形成術においても術後眼圧が低下することが知られており、本臨床試験での眼圧の低下は角膜上皮の菲薄化又は角膜曲率の変化により見かけ上

低下したと推測される。一般的にレーザ角膜内切除形成術で用いられる眼圧の換算式[7]にて換算し初診時の眼圧値と比較したとき有意差は認められなかった。

- ⑦ 角膜中心厚は 0~12 週及び 0~52 週において有意に減少していた。本臨床試験での最大屈折矯正度数-4.00 D を変化させるために必要な角膜厚平均変化量 (14.5 μm) と標準偏差 (15.1 μm) を本臨床試験から算出し、それらの合計値である約 30 μm 以上減少した 7 症例 10 眼について調査したところ、有効性については全て有効以上、安全性については 1 眼がほぼ安全であった以外は極めて安全と評価された。レーシック手術では角膜の平均的な厚さである 550 μm のうち切除後の角膜厚を 250 μm 以上残すのが一般的であるのに対し、本品による菲薄化は極めて小さいこと、レンズ装用を中止すれば元の角膜厚に戻るとの報告[8]があることから、本品の角膜の菲薄化は臨床上問題ないと考える。
- ⑧ 単眼複視の自覚症状は、装用開始 1 日目から発現がみられ 12 週後まで約 6%に認められたがそれ以降は約 1%まで低減した。グレアは装用 1 週間から発現がみられたが 52 週後には訴えが無くなった。また遠方視力不良に関しては 1 日目から 12 週目まで訴えがやや多くみられたが、その後低減している。しかしレンズのフィッティングが悪く不正乱視が発現したり、角膜高次収差が原因となって発現するとの報告[9]があり、低減した後も自覚症状として表れる可能性があることから、添付文書の使用上の注意に「車あるいはバイクなどの運転や視力変化が危険に結びつくような作業は十分視力が安定してから行わせること」との記載を追加する。

総合機構は、①の回答に対し、臨床試験において生活不規則による脱落症例 1 例はあるものの、装用時間による特段の問題は認められず、申請者の見解はおおむね妥当であると考えた。しかしながら、本品の有効性・安全性においては、個人差もあると考えられることから、本品の特性を十分理解した眼科医により患者の状態を見ながら慎重に装用時間を決定することが必要と考えた。また②の回答について、専門協議の意見を踏まえ、■■■点眼薬 ■■%の薬効は高い粘性に基づくものであり、代わりに人工涙液及びコンタクトレンズ装着薬を使用する場合において、本臨床試験と異なる有効性と安全性に係る結果が導かれる可能性は非常に小さいと判断した。

③、⑤～⑦の回答については、本品使用の長期的な安全性については十分なデータがないこと、海外における文献などの情報も不十分であることから、専門協議の議論を踏まえ、使用成績調査において重点調査項目とすることが妥当と判断した。④の回答については、ステイニング発生部位が通常のコンタクトレンズと異なる結果であったことが示され、またその理由について申請者による回答を妥当と考え、本臨床試験で重篤なステイニングは発生していないことから安全性は確認できたと判断した。また、⑧の回答については、添付文書への適切な記載等により注意喚起することの必要性を指摘し、対応されることとなった。

総合機構は、本品の適応範囲を明確にすることの必要性について検討し、専門協議の議論を踏まえ、矯正可能な屈折度数の限界を明らかにすること、また長期予後についてはなお不確定な要素があり正常な角膜に変化を与えること等から慎重に適応年齢等を選択すべきことが重要であり、臨床試験において評価された範囲内で使用することが妥当と考え、本品の効能効果を「近視及び近視性乱視症例（球面度数：-1.00 D～-4.00 D、円柱度数-1.00 D 以下、ただし等価球面度数で-4.00 D 以内、角膜屈折力（40.00 D～46.25 D））の視力補正」とし、臨床試験が 20 才以上について行われており、若年者に対する有効性、安全性は確認されていないことを添付文書に記載することとした。

また、ロ. 品目仕様に関する資料の項で記載したとおり、本品装用後の戻りが大きく安定した視力が得られにくいと考えられる患者への適用は適切でないことから、戻り調整量は-0.75D～-1.00Dまでの範囲とすべきことを添付文書に記載することとした。

本品は、通常のコンタクトレンズと異なる特性を有することを踏まえ、適正なフィッティングの維持と本品の特性を十分に理解した装用の管理、製品の洗浄・保管などについて患者に対して適切に指導を行うことが重要である。従って、本品において裸眼視力の安定的な維持と安全な使用のため、眼科専門医が所要の講習を受講して、適切に適応患者を選択すること、患者に十分な説明を行い同意を得ること、患者に適切な使用方法の指導を行うことを添付文書の警告として明記することとした。

総合機構は、本品について以上の審査の結果、専門協議の議論を踏まえ、市販後調査における重点調査項目の追加及び使用上の注意の見直しを行った上で、臨床試験に関する資料について了承した。

4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果

【適合性書面調査結果及び GCP 実地調査結果】

薬事法第 14 条第 5 項の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対する書面による調査の結果、問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障の無いものと判断した。

【QMS に係る書面及び実地適合性調査】

薬事法第 14 条第 6 項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならない事項はないと判断した。

5. 総合評価

本品は、就寝時装用により角膜形状を変化させ、レンズ脱後の裸眼視力を補正することを目的とした就寝時装用のオルソケラトロジー用ガス透過性ハードコンタクトレン

ズである。

非臨床試験として、ハードコンタクトレンズ承認基準を準用した物理化学的試験、生物学的安全性試験、性能試験、安定性試験等の成績が提出されており、特段の問題は認められていない。

本品を用いた国内単腕非無作為化臨床試験において、裸眼視力が早い時期（約1週間）から改善されること、4週間で十分な改善がみられること及び4週間以降で脱後裸眼視力の安定性が確認された時期には、同一日中の視力の安定性が獲得されていたことから、総合機構は、本品は臨床上求められる有効性を有すると判断した。

安全性に関しては、7眼において一時中止したがいずれも軽度で再装用可能であった。本品は1年間の臨床試験が実施されており、1年以上の長期安全性に関する検証が出来ていないことから、安全性の観点から重要な事項や注目を要する変化として本臨床試験で確認された角膜内皮細胞への影響、鉄沈着、眼圧、角膜中心厚を追加重点観察項目として使用成績調査をおこなうこととした。また、遠方視力不良、単眼複視、グレア等長期経過後においても低率ではあるが出現があるため、危険に結びつくような作業は十分視力が安定してから行うよう使用上の注意に記載することとした。

本品は、臨床試験で評価が行われた-4Dまでの軽度の近視視力補正に適用することを効能効果として明記し、適用年齢については臨床試験が20才以上について行われており、若年者に対する有効性、安全性は確認されていないことを添付文書に明記することとした。

また、本品において裸眼視力の安定的な維持と安全な使用のため、眼科専門医が所要の講習を受講して、適切に適応患者を選択すること、患者に十分な説明を行い同意を得ること、患者に適切な使用方法の指導を行うべきことを添付文書の警告として明記することとした。

総合機構は、以上を踏まえ、以下の使用目的、効能又は効果で本品を承認して差し支えないと判断した。

使用目的：近視及び近視性乱視の患者に対し、就寝時装用を行うことによって、角膜の形状を変化させ、脱後の裸眼視力を改善する。

効能又は効果：近視及び近視性乱視（球面度数：-1.00D～-4.00D、円柱度数-1.00D以下、但し等価球面度数-4.00D以内、角膜屈折力（40.00D～46.25D））の視力補正

なお、本品は新効能医療機器であり、再審査期間は3年とすることが適當と考える。また、生物由来材料及び特定生物由来材料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。

引用文献

- [1] Tsukiyama J, Miyamoto Y, Higaki S, Fukuda M & Shimomura Y: Changes in the Anterior and Posterior Radii of the Corneal Curvature and Anterior Chamber Depth by Orthokeratology. *Eye & Contact Lens* 34 (1): 17-20, 2008
- [2] Hiraoka T, Furuya A, Matsumoto Y, Okamoto F, Kakita T & Oshika T. Influence of Overnight Orthokeratology on Corneal Endothelium. *Comea* 23 (Suppl 1): S82-S86, 2004
- [3] 塩屋美代子、南村佳子、金丸哲子、中尾明子、関洋昭、大村恵里子、新城歌子: オルソケラトロジーの経過について. *IOL&RS* 21 (1): 63-66, 2007
- [4] 眞鍋禮三: ハードコンタクトレンズ (Z-250) 連続装用の臨床成績. *日コレ誌* 37 (4): 314-320, 1995
- [5] 藤原隆明: 酸素透過性ハードコンタクトレンズ「KL-22」連続装用による使用経験. *日コレ誌* 38 (2): 134-140, 1996
- [6] 吉野健一: 知っておきたい CL 合併症. *日コレ誌* 48 (4): 267-268, 2006
- [7] Anupam C, Sunil S, David A.B, Shehzad A.N & Stephen J.D: Reduction in Intraocular Pressure after Excimer Laser Photorefractive Keratectomy. *Ophthalmology* 104 (3): 355-359, 1997
- [8] Soni PS, Nguyen TT & Bonanno JA: Overnight Orthokeratology, Refractive and Corneal Recovery after Discontinuation of Reverse- Geometry Lenses. *Eye & Contact Lens* 30 (4): 254-262, 2004
- [9] 松原正男: オルソケラトロジーによる視力矯正. *日コレ誌* 49 (3): 152-156, 2007