

令和元年12月4日
医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類別] 機械器具 71 視力補正用眼鏡
[一般的名称] レーザ網膜走査型眼鏡
[販売名] RETISSA メディカル
[申請者] 株式会社 QD レーザ
[申請日] 平成 31 年 2 月 21 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和元年 12 月 4 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

審査報告書

令和元年 11 月 12 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係る医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[類 別] : 機械器具 71 視力補正用眼鏡

[一 般 的 名 称] : レーザ網膜走査型眼鏡 (新設予定)

[販 売 名] : RETISSA メディカル

[申 請 者] : 株式会社 QD レーザ

[申 請 年 月 日] : 平成 31 年 2 月 21 日

[特 記 事 項] : なし

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和元年 11 月 12 日

[類 別] : 機械器具 71 視力補正用眼鏡

[一 般 的 名 称] : レーザ網膜走査型眼鏡 (新設予定)

[販 売 名] : RETISSA メディカル

[申 請 者] : 株式会社 QD レーザ

[申 請 年 月 日] : 平成 31 年 2 月 21 日

審査結果

「RETISSA メディカル」(以下「本品」という。)は、不正乱視の患者に対する視力補正を目的として、アイウェア投影部のフレームに内蔵されたカメラで撮影した対象物を可視光領域の RGB レーザ光 (赤色はピーク波長 634 nm で最小 631 nm 最大 641 nm、緑色はピーク波長 521 nm で最小 513 nm 最大 523 nm、青色はピーク波長 466 nm で最小 460 nm 最大 470 nm) (出力 0.316 μ W +15 %/- 30 %) に変換して網膜に照射する眼鏡型のレーザープロジェクタ機器である。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性、放射線に関する安全性、機械的安全性、安定性及び耐久性、性能並びに使用方法に関する資料が提出された。レーザーの安全性については、放射線に関する安全性を中心に評価し、IEC 60825-1のClass 1レーザー及びJIS C 6802のクラス1レーザーであること、FDA 21CFR1040.10のClass Iレーザーであることが示され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床成績に関する資料として、国内2施設において15例16眼を対象に実施された臨床試験成績が提出された。本品の有効性評価として、本品群及び眼鏡矯正群のlogMAR値の装用前からの変化量が比較され、両群の差が-0.395と統計学的に有意な差が認められた。本品の安全性評価としては、報告された2件の有害事象は軽度の結膜充血及び軽度の上咽頭炎であり、安全性に関しては臨床上許容可能であると考えられた。

提出された資料について専門協議の議論を踏まえて総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性に特段の問題はないと判断した。

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

本品は、不正乱視によって視力が障害された患者（既存の眼鏡又はコンタクトレンズを用いても十分な視力が得られない患者）に対し、視力補正をする目的で使用される。

審査報告

令和元年 11 月 12 日

審議品目

[類 別] : 機械器具 71 視力補正用眼鏡

[一 般 的 名 称] : レーザ網膜走査型眼鏡 (新設予定)

[販 売 名] : RETISSA メディカル

[申 請 者] : 株式会社 QD レーザ

[申 請 年 月 日] : 平成 31 年 2 月 21 日

[申 請 時 の 使 用 目 的] : 視覚障害者向けに、前眼部疾患 (主に不正乱視) に起因する低視力状態に対する視力補正を行う。

[特 記 事 項] : なし

[目次]

1. 審議品目の概要	6
2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要	7
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	7
ロ. 設計及び開発に関する資料	9
ハ. 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	12
ニ. リスクマネジメントに関する資料	14
ホ. 製造方法に関する資料	14
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	14
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	30
3. 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及び総合機構の判断 30	
4. 総合評価	31

略語等一覧

略語又は略称	内容
AC	Alternating Current : 交流
CFR	Code of Federal Regulations : 連邦規則集
CPM	Characters per Minute : 1 分間当たりの文字数
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAS	Full Analysis Set : 最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
fps	Frame per Second : フレームレート
IEC	International Electrotechnical Commission : 国際電気標準会議
IReST	International Reading Speed Texts
ISO	International Organization for Standardization : 国際標準化機構
JIS	Japanese Industrial Standards : 日本産業規格
logMAR	最小視角 (Minimum Angle of Resolution) の対数値
MNREAD-J	Minnesota READ-Japanese
OCT	Optical Coherence Tomography : 光干渉断層計
PPS	Per Protocol Set : 治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Point : 文字の大きさ
QOL	Quality of Life : 生活の質
RGB	Red, Green and Blue : 赤色、緑色及び青色
UMIN	University Hospital Medical Information Network : 大学病院医療情報ネットワーク
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

1. 審議品目の概要

「RETISSA メディカル」(以下「本品」という。)は、不正乱視の患者に対して視力補正を行う医療機器である。瞳孔中心部にレーザ光を照射することで、角膜及び水晶体の屈折力に依存せず網膜に結像する、Maxwell 視光学系を用いた機器として開発された。アイウェア投影部に内蔵されたカメラで対象物を撮影し、制御ボックス内で赤色(ピーク波長 634 nm で最小 631 nm 最大 641 nm)、緑色(ピーク波長 521 nm で最小 513 nm 最大 523 nm)及び青色(ピーク波長 466 nm で最小 460 nm 最大 470 nm)の波長の可視光領域のレーザで構成される RGB レーザ(レーザ出力(0.316 μ W +15 %/- 30 %))に変換される(図 1 及び図 2)。フレームの寸法(幅)の違いにより S サイズ/M サイズがあり、光学部の位置が左又は右のものがあり、計 4 タイプある(図 3)。アイウェア投影部の光学部から照射されるレーザ光はリフレクタ(反射板)を介して網膜に照射される(図 4)。使用方法としては、制御ボックスを起動後、光学部のレンズ部に位置しているリフレクタ上の光の点を覗き込むようにして(図 5)、アイウェア投影部を近付ける。ズームボタンを使用することにより、倍率を 0.5 倍、1.0 倍又は 2.0 倍に選択することが可能である。



図 1 : 本品の全体図



制御ボックスの寸法 : 160 mm×80 mm×31 mm

図 2 : 本体の外観

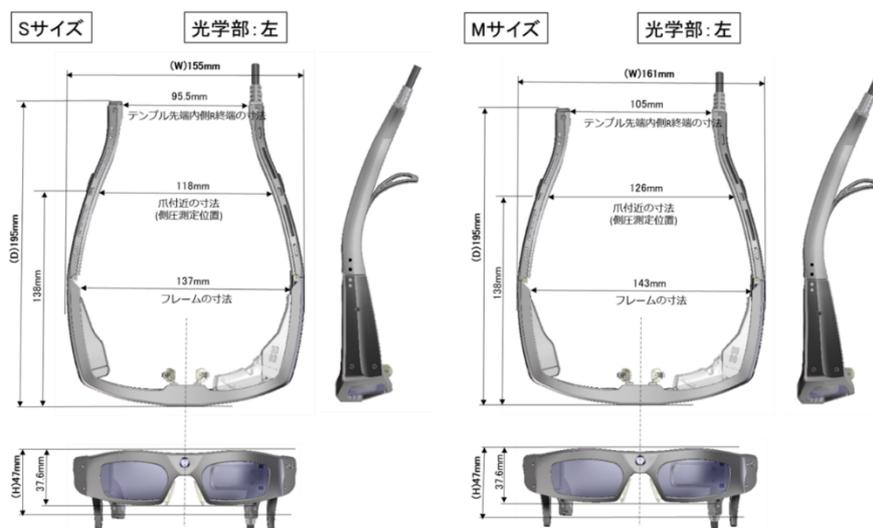


図 3 : アイウェア投影部の外観 (光学部 : 左)

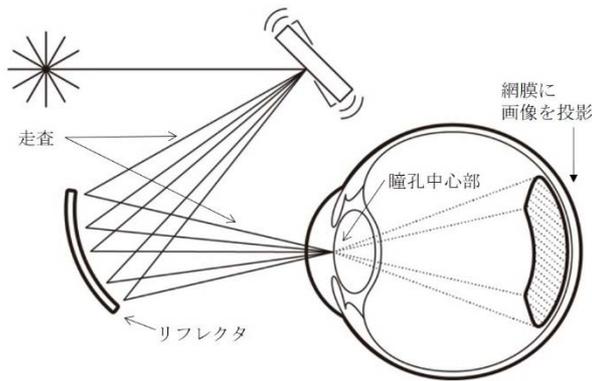


図 4：網膜走査の模式図

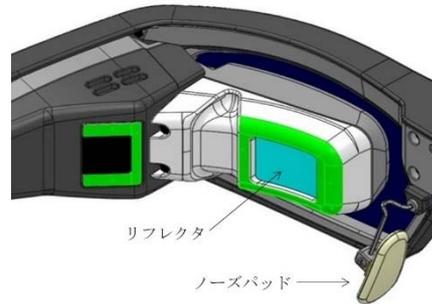


図 5：光学部の拡大図

2. 提出された資料の概略及び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、以下のとおりであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「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」（平成 20 年 12 月 25 日付け 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. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 開発の経緯

<提出された資料の概略>

近視、遠視及び乱視といった屈折異常に対する視力補正の方法としては、眼鏡又はコンタクトレンズがある。網膜前方に結像する近視に対しては凹レンズ（球面レンズ及び非球面レンズ）、網膜後方に結像する遠視に対しては凸レンズ（球面レンズ及び非球面レンズ）、乱視のうち縦横の各経線で結像位置が異なる正乱視に対しては円柱レンズを用いて、あらかじめ光学的に補正することによって網膜上に正しく結像させる方法がある。しかし、乱視のうち主に角膜疾患によって引き起こされる不正乱視¹⁾については、屈折面が不規則な状態であることから、円柱レンズでの視力補正の効果は限定的となる。

不正乱視の原因としては、円錐角膜、ペルーシド角膜辺縁変性及び翼状片等がある¹⁾。円錐角膜の患者は 2,000 人に 1 人程度²⁾、ペルーシド角膜辺縁変性の患者は円錐角膜の患者の 1/40～1/20 程度³⁾と言われている。例えば、角膜中央部の菲薄化又は変形を主徴とする円錐角膜は、角膜の突出の程度が軽度の場合は眼鏡又はソフトコンタクトレンズが用いられるが、進行した場合はハードコンタクトレンズ以外での視力補正は不可能である。ただし、角膜の変形の程度が大きい場合は、ハードコンタクトレンズの装用による機械的な摩擦によ

り、違和感又は痛みを伴うことがあるため長時間の装用が難しいことがある。また、ハードコンタクトレンズの形状と角膜の形状が適合せず、ハードコンタクトレンズが装着できず外れてしまうことがある。さらに進行した場合は角膜移植が必要となる²⁾。現在、円錐角膜の適応を取得しているハードコンタクトレンズとしては「メニコンローズ K-T」(製造販売業者：株式会社メニコン、承認番号 22900BZX00397000)がある。

前述した方法によって十分な視力が得られない又は装用若しくは装着ができない場合は、患者の QOL を維持又は向上させるため、視覚補助具である拡大鏡又は拡大読書器を用いて対象物を見ている状況である⁴⁾。

本品は、Maxwell 視光学系を用いることで視力補正を行うことを目的とした機器である。Maxwell 視光学系は、瞳孔中心部にレーザ光を照射することで、角膜及び水晶体の屈折力に依存せず網膜に結像することができる(図 6)。当該原理により、不正乱視を引き起こす角膜及び水晶体の疾患の影響を受けずに、視力が補正できる製品として開発された。

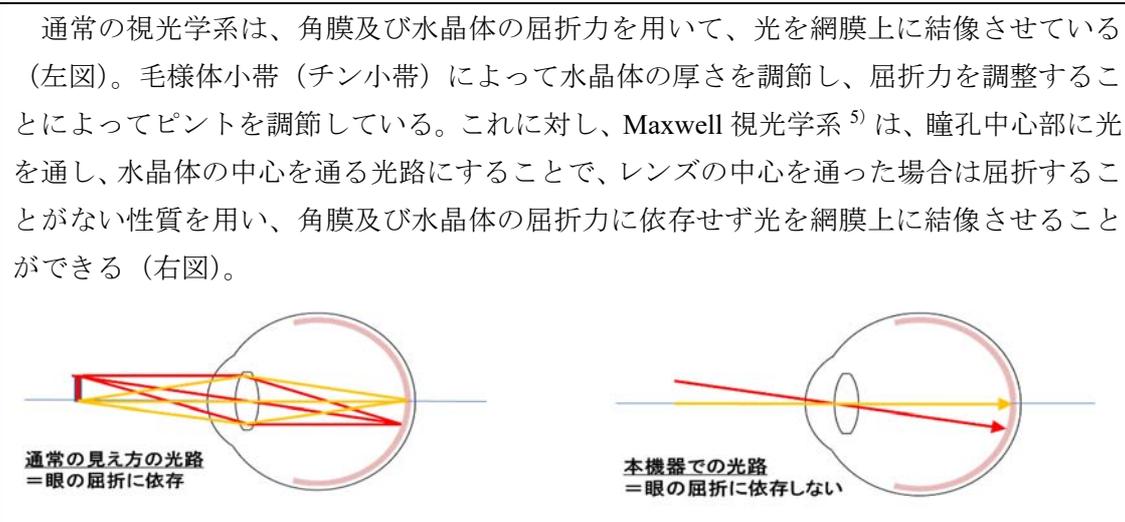
本品を使用することにより、

- ① ハードコンタクトレンズ装用時の違和感や痛みにより装用が容易ではない場合
- ② ハードコンタクトレンズの形状と角膜の形状が適合せず、ハードコンタクトレンズが装着できず外れてしまう場合

であっても、視力補正が可能となる。

なお、本品は、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構の平成 26 年度～平成 28 年度クリーンデバイス社会実装推進事業「最先端可視光半導体レーザーデバイス応用に係る基盤整備」及び平成 27 年度課題解決型福祉用具実用化開発支援事業「視覚支援用網膜投影アイウェアの開発」の事業に採択され、実用化に向けた検討が行われた。

図 6 : Maxwell 視光学系について



(2) 外国における使用状況

<提出された資料の概略>

本品について外国での承認・許可はない。

(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

<提出された資料の概略>

本品について外国での使用実績はない。

ロ. 設計及び開発に関する資料

【物理的、化学的特性】

<提出された資料の概略>

本品の物理的、化学的特性は、後述する【放射線に関する安全性】、【機械的安全性】、【安定性及び耐久性】及び【性能】に含まれているため、物理的、化学的特性に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的、化学的特性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

【電気的安全性及び電磁両立性】

<提出された資料の概略>

本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項を定めた国際規格（IEC 60601-1：2005+A1：2012）及び医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項（電磁両立性）を定めた国際規格（IEC 60601-1-2：2014）に適合することを示す資料が提出された。試験の結果、いずれも規格に適合しており、本品の電気的安全性及び電磁両立性が担保されていることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【生物学的安全性】

<提出された資料の概略>

アイウェア投影部のフレームについて、血液、体液等に直接又は間接に接触せず、皮膚に接触する医療機器として、医療機器の生物学的評価について定めた国際規格（ISO 10993-1：

2009) に準拠した試験が実施された。細胞毒性試験、感作性試験及び刺激性試験の成績が提出された。いずれの試験についても問題となる点は認められず、本品の生物学的安全性は担保されていることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【放射線に関する安全性】

<提出された資料の概略>

本品は非電離放射線であるレーザー光を瞳孔中心部に通し、中間透光体を透過して、網膜に向けて照射する機器である。レーザー光の安全性について評価を行うため、レーザー製品の安全基準について定めた国際規格 (IEC 60825-1 : 2007) に準拠した試験が実施された。本品のレーザー出力は $0.316 \mu\text{W} +15 \%/ - 30 \%$ であり、ビーム内観察を長時間行っても安全なレーザー製品である Class 1 レーザ (上限値は赤色 : $390 \mu\text{W}$ 、緑色 : $390 \mu\text{W}$ 、青色 : $78 \mu\text{W}$) の機器に分類された。

また、米国 FDA の光放射製品の性能基準である 21CFR1040.10 において危険と見なさない Class I レーザの上限値 ($0.39 \mu\text{W}$) も満たしている。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、放射線に関する安全性に関する資料について審査した結果、本品のレーザー光がビーム内観察を長時間行っても安全なレーザーである IEC 60825-1 の Class 1 レーザ及び JIS C 6802 のクラス 1 レーザであること、危険とは見なされず他のクラスとは異なり長期的な危険性 (chronic hazard) の懸念が示されていない FDA 21CFR1040.10 における Class I レーザの上限値 ($0.39 \mu\text{W}$) も満たしていること、本品と同一のレーザー出力の製品が一般消費者向けとして使用されている実績があることから、特段の問題はないと判断した。

【機械的安全性】

<提出された資料の概略>

本品の機械的安全性について、【電気的安全性及び電磁両立性】の項に記載した国際規格 (IEC 60601-1 : 2005+A1 : 2012) において併せて評価された。ホームヘルス環境で用いられる医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項を定めた国際規格 (IEC 60601-1-11 : 2015) に適合することを示す資料が提出された。また、熱的ハザードや機械的ハザード等といった眼光学機器の一般的要求事項について定めた国際規格 (IEC* 15004-1 : 2006) に適合することを示す資料が提出され、本品の機械的安全性は担保されていることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、機械的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【安定性及び耐久性】

<提出された資料の概略>

制御ボックス及びアイウェア投影部の電気機器部分については、特定の貯蔵方法によらなければその品質を確保することが困難であるもの又は経時的に品質の低下をもたらすものではないため、有効期間は設定していない。また、患者の身体に接触するアイウェア投影部の原材料については、樹脂の劣化特性に関する評価を行い、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成24年12月27日付け薬食機発1227第5号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知）に基づき、有効期間の設定に係る安定性試験に関する資料の提出が省略され、必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

【性能】

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する資料として、①レーザ出力、②ホワイトバランス、③画角、④投影解像度及びカメラ信号解像度に関する試験成績が提出された。

- ① レーザ出力について、本品のレーザ光は、赤色、緑色及び青色の波長のレーザで構成されている。それぞれが100%発光し最大の出力となる白色の状態において、FDA 21CFR1040.10のClass Iレーザを満たす $0.316 \mu\text{W} + 15\% - 30\%$ となることが示された。
- ② ホワイトバランスについては、色度図において白色になる 0.33 ± 0.08 となることが示された。
- ③ 画角については、先行研究から 20° 以下では小さく感じ、 30° 以上では圧迫感を感じるという結果から水平視野角 26° 、アスペクト比16:9に設定された。
- ④ 投影解像度及びカメラ信号解像度については、WHOのLow Visionの定義⁶⁾（最良矯正小数視力が0.05以上0.3未満）を参考に、小数視力で0.4~0.5程度に相当する画像が投影されるように設定された。眼で判別できる2点が眼に対してなす角を視角（分）といい、その逆数を小数視力という。目標値である小数視力0.5は視角2.0分（ $=1/0.5$ ）に相当し、本品の仕様である水平視野角 26° は1,560分（ $=26 \times 60$ ）に相当する。水平視野角1,560分に対しては水平解像度780 dot（ $=1560/2.0$ ）以上が必要であること、アスペクト比16:9

であることから、水平解像度 1280 dot×垂直解像度 720 line、フレームレート 60 fps に設定された。

いずれも設定された規格値を満たしており、本品の性能が担保されていることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、性能に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【使用方法】

＜提出された資料の概略＞

本品の使用方法について、ユーザビリティについて定めた国際規格（IEC 62366：2007+A1：2014）に適合することが、【電気的安全性及び電磁両立性】の項に記載した国際規格（IEC 60601-1：2005+A1：2012）と併せて評価され、本品の使用方法は担保されていることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の使用方法について、提出された資料については特段の問題はないと判断し、「へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」の評価結果も踏まえて判断することとした。

ハ. 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

＜提出された資料の概略＞

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第41条第3項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準」（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た。また、医療機器ソフトウェアのソフトウェアライフサイクルプロセスについて定めた国際規格（IEC 62304：2006）に適合することを示す資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した。

- ① 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第1条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述する「へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」の「(4) 製造販売後安全対策について」の「①適正使用のための

情報提供（添付文書の記載内容）について」において述べるように、レーザ光の光路である中間透光体の状態及びレーザ光が結像する網膜の機能について評価することが本品の有効性を確保する上では必要である。そのため、適切な患者選択のために、中間透光体の状態及び網膜の機能を評価する眼科医を受診することが適切な患者選択には必要と考え、添付文書において情報提供するよう申請者へ指示し、申請者はこれを了承した。

- ② 意図する性能を発揮できなければならない等を定めた第3条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述する「へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」の「(1) 臨床試験成績から本品の有効性を評価することの妥当性について」の「②本品の適応となる疾患について」において述べるように、申請時の使用目的において対象としている疾患は「前眼部疾患（主に不正乱視）」である。本試験に組み入れられて評価されたのは円錐角膜の患者のみであり、円錐角膜以外の前眼部疾患に対する本品の有効性及び安全性が示されていない。専門協議の議論も踏まえ、角膜の菲薄化又は変形により屈折面が不規則な状態になる円錐角膜の患者を本試験において評価することによって、屈折面が不規則な状態である不正乱視に対しての有効性が評価できると判断し、申請時の使用目的である「前眼部疾患（主に不正乱視）」から「不正乱視」へ修正するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。また、「へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」の「(2) 本品の安全性評価の妥当性について」において述べるように、本試験では円錐角膜の患者に対して評価が行われ、眼底検査及びOCT検査を実施し、網膜の障害が発生していないことを確認している。本試験は円錐角膜の患者を対象としており、網膜に疾患を有する患者を対象としていないことから、網膜疾患の患者に対しレーザ光が照射されることの影響については確認されていない。しかし、本品は網膜にレーザ光を照射する機器であり、対象は不正乱視ではあるが臨床使用時には網膜にも疾患を有する患者が使用を検討することを想定する必要があると考える。専門協議の議論も踏まえ、添付文書において、網膜疾患の患者に対するレーザ光の照射については使用経験がなく、安全性が確立していない旨を情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

- ③ 添付文書等による使用者への情報提供について定めた第17条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述する「へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」の「(2) 本品の安全性評価の妥当性について」において述べるように、網膜疾患の患者に対するレーザ光の照射の影響は評価されていないことから、効果の期待できない網膜疾患の患者には不要なレーザ光照射を行わないよう、本品を使用する前に網膜の機能の確認が必要である。さらに、視力低下の原因となる疾患が特定されていない状態で、眼科医の評価を経ずに本品が使用された場合、原因疾患に対する必要な対応が遅れる可能性が考えられることから、本品を使用する前に眼科医の評価が必要と考え、

添付文書において情報提供するよう指示し、申請者はこれを了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に評価した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

<提出された資料の概略>

本品のリスクマネジメントに関する資料について、ISO 14971 : 2007 (Medical Devices -- Application of risk management to medical devices) を参照し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。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、ハ項（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）で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の検査工程において確認している事項に関する資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

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、特段の問題はないと判断した。

へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

<提出された資料の概略>

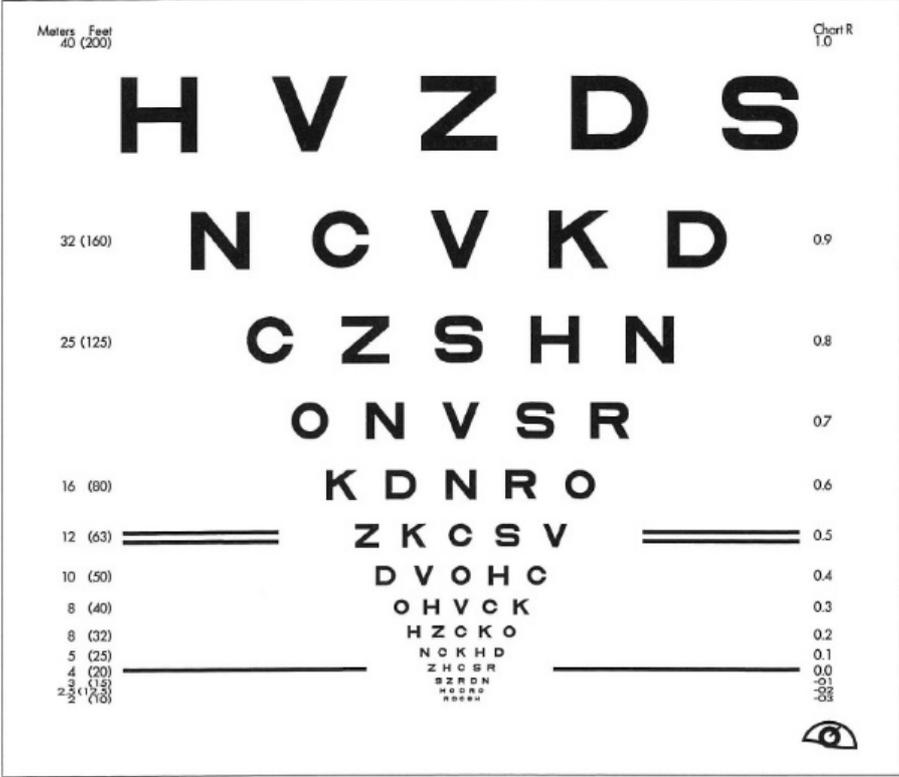
臨床試験の試験成績に関する資料として、国内で実施された臨床試験成績が提出された。

(1) 試験デザイン

本試験は、前眼部疾患（主に不正乱視）に起因する低視力患者に対して、本品を使用した際の有効性及び安全性を評価することを目的として実施された。国内2施設において、15例16眼を対象に、平成30年6月23日（最初の被験者の登録日）から平成30年10月1日（最後の被験者の最終来院日）にかけて実施された。主要評価項目を、本品群及び眼鏡矯正群のlogMAR値の装用前からの変化量とした。また、達成基準は、眼鏡矯正によるlogMAR値と比較して0.2改善すること（差が-0.2より小さくなること）とした。眼鏡矯正視力を比較対照とした先行臨床研究における有効性評価項目（ETDRS視力表を用いたlogMAR値）の結果を参考に、眼鏡矯正視力に対して優越性を示すために必要な症例数が算出された。本試験の概要を表1に示す。

表1. 臨床試験の概略

目的	前眼部疾患（主に不正乱視）に起因する低視力患者を対象として網膜走査型レーザアイウェアによる視力補正の有効性及び安全性を検証する。
デザイン	単群、非遮蔽、多施設共同
症例数	15 例（16 眼）
施設数	2 施設
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 同意取得時点で 18 歳以上の患者 2. 万国式視力表による眼鏡矯正小数視力 0.3 未満の患者（ETDRS 視力表による眼鏡矯正 logMAR 値 0.52 超に相当（換算値））（片眼ごとに判定） 3. 対象疾患（前眼部疾患〔主に不正乱視〕に起因する低視力状態）を有する患者 4. 本治験への参加について文書同意が得られる患者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治験対象眼に網膜又は視神経等の対象疾患以外の疾患による深刻な機能低下を有する患者 2. 治験機器を着用することを許容できない患者（例えばサイズの不一致） 3. 治験対象眼に深刻な眼振を有する患者 4. 治験対象眼に深刻な光過敏症（羞明）^{しゅうめい}を有する患者 5. 同意取得後 3 か月以内に角膜疾患に対する外科的処置を検討している患者 6. 同意取得の過去 6 か月以内に角膜疾患に対する外科的処置を受けた患者 7. 以前に後眼部の手術を受けた患者 8. 併用禁止と指定した医薬品を治験期間中（登録後）に服用する予定のある患者 9. 強度の前眼部又は中間透光体の混濁を有し、眼底観察ができない患者 10. アルファベット文字が読めない患者 11. 治験関係者（治験責任（分担）医師及び治験協力者、治験依頼者等）の 2 親等以内の近親者 12. 妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある女性患者 13. 同意取得の過去 30 日以内又は当治験期間中に他の医薬品及び医療機器の治験に参加している患者 14. 治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格と判断した患者
主要評価項目	本品装用による logMAR 値の変化量（眼鏡による矯正との比較） （「本品装用による視力」－「裸眼視力」、「眼鏡矯正視力」－「裸眼視力」の変化量を装用による視力変化とし、その差を検討する。）
副次評価項目	<ol style="list-style-type: none"> 1. 測定回における裸眼視力の変化傾向 2. 測定回における眼鏡矯正視力の変化傾向

	<ol style="list-style-type: none"> 3. 測定回における本品装用による視力の変化傾向 4. IReST による本品装用時と眼鏡矯正時の読書速度の比較 5. MNREAD-J による本品装用時と眼鏡矯正時の最大読書速度（文字をどれだけ速く読めるか）の比較 6. MNREAD-J による本品装用時と眼鏡矯正時の臨界文字サイズ（読みにくくなる境界の文字サイズ）の比較 7. MNREAD-J による本品装用時と眼鏡矯正時の読書視力（ぎりぎり読めるか読めないかの文字サイズ）の比較 8. 本品装用による視力と混濁の相関 9. 本品装用による視力と年齢の相関 10. デジタルズーム（2倍）による ETDRS スコアの変化 11. 不具合、有害事象 12. アンケート
<p>観察スケジュール</p>	<p>Visit 1 及び Visit 2 に来院し本品を装用する。ETDRS 視力表を用いた視力測定を Visit 1 に 2 回、Visit 2 に 1 回実施する。</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">ETDRS 視力表¹⁾</p>

(2) 試験結果

本試験に組み入れられた被験者は、全例が円錐角膜の患者であった。また、裸眼logMAR値は 1.490 ± 0.206 （中央値は1.490 [1.00, 1.70]）、眼鏡矯正logMAR値は 1.284 ± 0.224 （中央値は1.310 [0.86, 1.60]）であった。本試験の被験者背景を表2に示す。

表2. 臨床試験における被験者背景

症例数（眼数）	N=15 (N=16)
性別	男性 10/16 (62.5%)、女性 6/16 (37.5%)
年齢（歳）	43.9±13.1 40.5 [24, 68]
原疾患	円錐角膜 16/16 (100%) Amsler-Krumeich 分類 ^{*1} で全例が Stage 4
対象眼	右眼 4/16 (25.0%)、左眼 12/16 (75.0%)
裸眼 logMAR 値 ^{*2}	1.490±0.206 1.490 [1.00, 1.70]（小数視力 0.032 に相当（換算値） ^{*3} ）
眼鏡矯正 logMAR 値 ^{*2}	1.284±0.224 1.310 [0.86, 1.60]（小数視力 0.048 に相当（換算値） ^{*3} ）

連続変数：上段は平均±標準偏差、下段は中央値 [最小値, 最大値] で表す。

カテゴリ変数：n/N (%) で表す。

- *1. 近視/乱視度数、角膜屈折力、瘢痕の有無及び角膜厚による分類²⁾。Stage 4は「近視/乱視度数：屈折を測定不能」、「角膜屈折力：55 Diopterを超える」、「瘢痕がある」及び「角膜厚：200 μm以下」。
- *2. スクリーニング時の万国式視力表による眼鏡矯正視力は小数視力のため、平均値及び中央値を算出していない。本品を装用した日と同一の日（Visit 1（2回目））の測定値を参考値として示している。
- *3. logMAR値を小数視力に換算した値を相当（換算値）として示している（logMAR=log(1/小数視力)）。

①主要評価項目（本品装用によるlogMAR値の変化（眼鏡による矯正との比較））

本試験では、Visit 1に1回目及び2回目を、Visit 2（最終）に3回目の視力測定を実施しており、その結果を表3に示す。logMAR値の算出方法は、ETDRS視力表によるlogMAR値を指標とする臨床試験で一般に行われているとおり、5文字すべてを読むことができた最小の指標の列を基準値（logMAR値）とし、その下の列で読めない文字がある場合は、読むことができた文字数に0.02をかけた値を引くことで算出した。視力の変化を評価項目としているため、被験者の視力（裸眼視力）をベースラインとし、「本品装用による視力－裸眼視力」及び「眼鏡矯正視力－裸眼視力」を変化量と定義した。

表3. ETDRS視力表によるlogMAR値の結果 (FAS)

	裸眼視力		眼鏡矯正群		本品群	
	logMAR値	小数視力 (換算値)	logMAR値	小数視力 (換算値)	logMAR値	小数視力 (換算値)
Visit 1 (1回目)	1.485±0.235	0.032	1.360±0.228	0.043	0.755±0.190	0.175
	1.590 [1.06, 1.70]	0.025	1.410 [0.76, 1.64]	0.038	0.700 [0.52, 1.32]	0.199
Visit 1 (2回目)	1.490±0.206	0.032	1.284±0.224	0.052	0.889±0.199	0.129
	1.490 [1.00, 1.70]	0.032	1.310 [0.86, 1.60]	0.048	0.870 [0.60, 1.24]	0.134
Visit 2	1.496±0.194	0.031	1.318±0.250	0.048	0.831±0.230	0.147
	1.560 [1.12, 1.70]	0.027	1.370 [0.72, 1.70]	0.042	0.770 [0.52, 1.32]	0.169

連続変数：上段は平均±標準偏差、下段は中央値 [最小値, 最大値] で表す。

logMAR値とは、視角に対し常用対数をとった値のことである (\log_{10} 視角)。眼で判別できる2点が眼に対してなす角を視角 (分) といい、その逆数が小数視力である。視角と小数視力との関係を図7に示し、小数視力とlogMAR値との関係を表4に示す。

図7. 視角と小数視力について

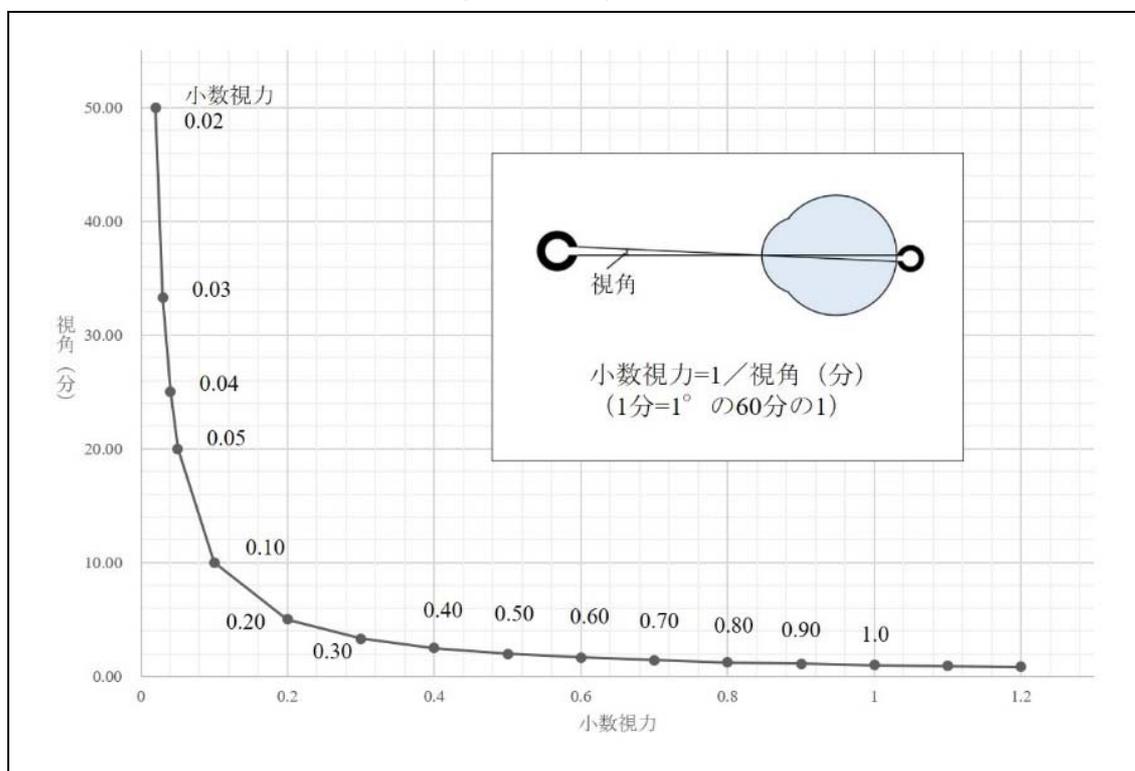


表4：小数視力とlogMAR値との関係について

小数視力	logMAR値	小数視力	logMAR値	小数視力	logMAR値	小数視力	logMAR値
2.0	-0.301	0.8	0.0969	0.09	1.04	0.01	2.00
1.5	-0.176	0.7	0.154	0.08	1.09	0.009	2.04
1.4	-0.146	0.6	0.221	0.07	1.15	0.008	2.09
1.3	-0.113	0.5	0.301	0.06	1.22	0.007	2.15
1.2	-0.0791	0.4	0.397	0.05	1.30	0.006	2.22
1.1	-0.0413	0.3	0.522	0.04	1.39	0.005	2.30
1.0	0.00	0.2	0.698	0.03	1.52	0.004	2.39
0.9	0.0457	0.1	1.00	0.02	1.69	0.003	2.52

logMAR値の変化の結果を表5に示す。裸眼視力をベースラインとしたlogMAR値の変化量の最小二乗平均は、Visit 1（1回目）では眼鏡矯正群で-0.083、本品群で-0.688、Visit 1（2回目）では眼鏡矯正群で-0.201、本品群で-0.596、Visit 2では眼鏡矯正群で-0.164、本品群で-0.650であった。

眼鏡矯正群に対する本品群の最小二乗平均の差は、Visit 1（1回目）では-0.605（線形混合モデル、95%信頼区間：-0.726, -0.484, $p < 0.001$ ）、Visit 1（2回目）では-0.395（線形混合モデル、95%信頼区間：-0.549, -0.241, $p < 0.001$ ）、Visit 2では-0.486（線形混合モデル、95%信頼区間：-0.670, -0.303, $p < 0.001$ ）であった。

表5. logMAR値の変化量の比較（FAS）

N=16	Visit 1（1回目）		Visit 1（2回目）		Visit 2	
	眼鏡矯正群	本品群	眼鏡矯正群	本品群	眼鏡矯正群	本品群
最小二乗平均	-0.083	-0.688	-0.201	-0.596	-0.164	-0.650
95%信頼区間	[-0.225, 0.060]	[-0.830, -0.545]	[-0.338, -0.064]	[-0.733, -0.459]	[-0.308, -0.020]	[-0.794, -0.507]
最小二乗平均の差		-0.605		-0.395		-0.486
95%信頼区間		[-0.726, -0.484]		[-0.549, -0.241]		[-0.670, -0.303]
p値		<0.001		<0.001		<0.001

②副次評価項目

主な副次評価項目の結果について述べる。

i) IReSTによる本品装用時と眼鏡矯正時の読書速度の比較

本試験では、Visit 1に1回目及び2回目の読書速度（CPM：文字数/分）の測定を実施しており、その結果を表6に示す。

表6. IReSTによる読書速度の結果（FAS）

	眼鏡矯正群	本品群
Visit 1	7.00±28.00	100.31±71.57
(1回目)	0.00 [0.0, 112.0]	111.00 [0.0, 222.0]
Visit 1	8.19±32.75	116.00±76.36
(2回目)	0.00 [0.0, 131.0]	109.00 [8.0, 233.0]

連続変数：上段は平均±標準偏差、下段は中央値〔最小値, 最大値〕で表す。

眼鏡矯正群に対する本品群の最小二乗平均の差は、Visit 1（1回目）では93.3（線形混合モデル、95%信頼区間：57.1, 129.5、 $p<0.001$ ）、Visit 1（2回目）では107.8（線形混合モデル、95%信頼区間：66.9, 148.8、 $p<0.001$ ）であった。

ii) MNREAD-Jによる本品装用時と眼鏡矯正時の最大読書速度（文字をどれだけ速く読めるか）の比較

本試験では、Visit 1（2回目）及びVisit 2に最大読書速度（CPM：文字数/分）の測定を実施しており、眼鏡矯正群の平均値は119.6±107.0（中央値は91.0 [1.0, 344.0]）、本品群の平均値は163.0±50.7（中央値は147.0 [68.0, 248.0]）であった。眼鏡矯正群に対する本品群の最小二乗平均の差は、43.0（線形混合モデル、95%信頼区間：-16.6, 102.7、 $p=0.145$ ）であった。

iii) MNREAD-Jによる本品装用時と眼鏡矯正時の臨界文字サイズ（読みにくくなる境界の文字サイズ）の比較

本試験では、Visit 1（2回目）及びVisit 2に臨界文字サイズ（PT）の測定を実施しており、眼鏡矯正群の平均値は37.57±13.52（中央値は39.40 [8.8, 55.3]）、本品群の平均値は13.73±6.01（中央値は14.00 [5.5, 27.8]）であった。眼鏡矯正群に対する本品群の最小二乗平均の差は、-23.72（線形混合モデル、95%信頼区間：-30.78, -16.66、 $p<0.001$ ）であった。

iv) MNREAD-Jによる本品装用時と眼鏡矯正時の読書視力（ぎりぎり読めるか読めないかの文字サイズ）の比較

本試験では、Visit 1（2回目）及びVisit 2に臨界文字サイズ*（logMAR値）の測定を実施しており、眼鏡矯正群の平均値は1.063±0.285（中央値は1.050 [0.40, 1.40]）、本品群の平均値は0.419±0.168（中央値は0.400 [0.10, 0.70]）であった。眼鏡矯正群に対する本品群の最小二

については、水晶体混濁の評価を実施していない。軽度の水晶体混濁を有する被験者1眼の本品装用による視力は、Visit 1（1回目）では0.640、Visit 1（2回目）では0.820、Visit 2では0.720であった。

表9. 水晶体混濁の区別のlogMAR値（FAS）

水晶体の混濁評価（Visit 0） 解析対象眼数		LEW視力				
		異常なし N=14	軽度 N=1	中等度 N=0	重度 N=0	
測定値	Visit1 1回目	n	14	1	0	0
		平均値	0.761	0.640	-	-
		標準偏差	0.201	-	-	-
		中央値	0.700	0.640	-	-
		最小値, 最大値	0.52, 1.32	0.64, 0.64	-, -	-, -
		95%信頼区間	[0.645, 0.877]	[-, -]	[-, -]	[-, -]
		Visit1 2回目	n	14	1	0
		平均値	0.891	0.820	-	-
		標準偏差	0.213	-	-	-
		中央値	0.870	0.820	-	-
		最小値, 最大値	0.60, 1.24	0.82, 0.82	-, -	-, -
		95%信頼区間	[0.769, 1.014]	[-, -]	[-, -]	[-, -]
	Visit2	n	14	1	0	0
		平均値	0.850	0.720	-	-
		標準偏差	0.241	-	-	-
		中央値	0.840	0.720	-	-
		最小値, 最大値	0.52, 1.32	0.72, 0.72	-, -	-, -
		95%信頼区間	[0.711, 0.989]	[-, -]	[-, -]	[-, -]

LEW : Laser Eye Wear（本品）

③不具合

本試験で不具合の発生は報告されなかった。

④有害事象

本試験で発生した有害事象は、軽度の結膜充血が1件（6.3%）及び軽度の上咽頭炎が1件（6.3%）であった。結膜充血については、被験者の寝不足によるものとして、治験責任医師が因果関係を否定した。上咽頭炎については、対象眼と異なる部位での有害事象であることから、治験責任医師が因果関係を否定した。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、専門協議の議論を踏まえ、以下に述べる点を中心に審査を行った。

- (1) 臨床試験成績から本品の有効性を評価することの妥当性について
- (2) 本品の安全性評価の妥当性について
- (3) 本品の臨床的位置付けについて
- (4) 製造販売後安全対策について

(1) 臨床試験成績から本品の有効性を評価することの妥当性について

①主要評価項目の結果について

申請者は以下のとおり説明した。

UMINに登録されている臨床試験において、ETDRS視力表を用いたlogMAR値を有効性評価の指標とし、視力改善を検討した臨床試験では10文字（logMAR値0.2に相当）の増加を指標としていたことから、眼鏡矯正によるlogMAR値と比較して0.2以上改善すること（差が-0.2より小さくなること）に設定した。本品のプロトタイプ（網膜投影に関する仕様は同等）を用いて実施した先行臨床研究において、眼鏡矯正によるlogMAR値と比較したプロトタイプ装用によるlogMAR値の最小二乗平均の差が-0.69であったことから、本試験で最小二乗平均の差が-0.2になることを検出力80%として評価する場合に必要な症例数として13眼が算出され、10%程度の脱落を考慮し15眼を目標症例数に設定した。本試験の結果は、眼鏡矯正に対し-0.395（線形混合モデル、95%信頼区間：-0.549, -0.241、 $p < 0.001$ 。）であったことから、有効性が確認できた。

総合機構は以下のとおり考える。

1) 試験デザインについて

本品は視力補正を目的とした機器であることから、主要評価項目としてETDRS視力表を用いたlogMAR値を設定したことについては妥当と考える。本品の対象となる患者は、「(3) 本品の臨床的位置付けについて」において後述するとおり、角膜の変形の程度が大きい場合は、ハードコンタクトレンズの機械的な摩擦によって装用時の違和感若しくは痛みにより装用が容易ではない、又はハードコンタクトレンズの形状と角膜の形状が適合せずハードコンタクトレンズが装着できない場合がある。この場合、視力補正が十分に行えない眼鏡やソフトコンタクトレンズを装用し、目的に応じて拡大鏡又は拡大読書器といった視覚補助具で日常生活を補っている。前眼部疾患においてどの程度の視力変化を改善と扱うかについては統一した見解はないが、屈折異常を有する被験者を対象として、複数の測定距離でETDRS視力表を用いて視力を測定した文献では、logMAR換算値として0.2以上の変化であれば感度・特異度が保たれると報告されている⁷⁾。また、logMAR換算値として0.16の変化は安定した眼疾患の患者でも認められると報告されている⁸⁾。専門協議の結果も踏まえ、眼鏡矯正によるlogMAR値と比較して10文字（logMAR値0.2に相当）増加することを改善と設定することは妥当と考える。

比較対照については、ハードコンタクトレンズの装用が容易ではない患者は、視力補正が十分に行えない眼鏡やソフトコンタクトレンズを装用することがあることから、既存の視力補正の方法である眼鏡矯正に対し、本品装用によるlogMAR値が改善することを示すことについては妥当と考える。

症例数については、本品のプロトタイプ（網膜投影に関する仕様は同等）を用いて11例15眼の円錐角膜の患者を対象として実施された先行臨床研究における有効性評価項目

(ETDRS視力表を用いたlogMAR値)の結果を参考にしている。眼鏡矯正のlogMAR値 0.84 ± 0.51 (小数視力0.144に相当 (換算値))、プロトタイプでのlogMAR値 0.50 ± 0.13 (小数視力0.316に相当 (換算値))という結果から、眼鏡矯正視力に対して優越性を示すために必要な症例数が算出されており妥当と考える。

(参考資料) 先行臨床研究の概要

目的	円錐角膜の患者を対象として網膜走査型レーザアイウェアの装用による視力を検討する。		
デザイン	単群、非遮蔽、単施設		
症例数	11例 (15眼)		
評価項目	logMAR 値 (比較対照：眼鏡矯正群、ハードコンタクトレンズ群)		
結果		logMAR 値	小数視力 (換算値)
	裸眼視力	1.28 ± 0.41	0.052
	眼鏡矯正群	0.84 ± 0.51	0.144
	ハードコンタクトレンズ群	0.10 ± 0.27	0.794
	プロトタイプ群	0.50 ± 0.13	0.316

観察期間については、安全性の観点から「ロ. 設計及び開発に関する資料」の【放射線に関する安全性】において述べたとおりであり、Visit 1の2回装用時及びVisit 2の1回装用時並びに観察期間内を通じて被験者を観察することで妥当と考える。有効性の観点は、通常の視光学系において物を見ることができるのは、入射光を角膜及び水晶体の屈折力を用いて網膜に結像しているためである。本品は、Maxwell視光学系を用い、角膜及び水晶体の屈折力に依存せず可視光領域のRGBレーザ光を網膜上に結像させる機器である。網膜に光を結像させるという原理は類似していることから、Visit 1の2回装用時及びVisit 2の1回装用時に有効性の評価を行うことで妥当と考える。

試験デザインについては、眼鏡矯正は被験者の屈折力の調節能に影響を与えるが、本品の視力補正の原理は角膜及び水晶体の屈折力に依存しないことから、同一被験者に対する単群非遮蔽試験として実施することで妥当と考える。

2) 試験結果について

本試験では視力測定を3回行っており、いずれの測定回においても、眼鏡矯正群に対する本品群のlogMAR値の差は-0.2より小さい結果であった。既存の視力補正の方法である眼鏡矯正群に対して、本品装用によりlogMAR値が改善し、統計学的に有意な差が認められた。3回の測定のうち、眼鏡矯正群に対する本品群のlogMAR値の差が最も小さいVisit 1 (2回目) においては-0.395の差であった (線形混合モデル、95%信頼区間：-0.549, -0.241, $p < 0.001$)。専門協議の結果を踏まえ、本品群及び眼鏡矯正群のlogMAR値の変化の比較において統計学的に有意な-0.395の差が認められたこと、10文字 (logMAR値0.2に相当) を超えた差であっ

た結果に基づき、ハードコンタクトレンズの装用が容易ではなく、眼鏡又はソフトコンタクトレンズを用いても十分な視力が得られない患者に対して、本品の臨床評価として有効性を評価することは可能と判断した。

②本品の適応となる疾患について

申請時の使用目的が「前眼部疾患（主に不正乱視）」であるのに対し、本試験において評価した疾患が円錐角膜であった点について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本試験で評価した円錐角膜は、角膜中央部の菲薄化により突出、変形を生じる疾患である。角膜形状の不規則な変化に対し、レーザ光が瞳孔中心部を局所的に通過し、網膜上を走査、点描することによって映像を直接投影することができる。したがって、前眼部の形状異常による視力低下、すなわち不正乱視に対しては効果があると考えられる。

総合機構は、申請者の回答に対しては、以下のとおり考える。

不正乱視は円柱レンズでは矯正できない乱視のことであり、屈折面が不規則な状態になる屈折異常のことである。不正乱視をきたす疾患としては円錐角膜、ペルーシド角膜辺縁変性及び翼状片等がある。本品はレーザ光の直進性が高いという性質を用い、Maxwell視光学系の原理を用いることで、角膜及び水晶体の屈折力に依存せずに効果が期待できる機器である。ペルーシド角膜辺縁変性は角膜の菲薄化又は変形を主徴とする疾患であり、翼状片は結膜が角膜に入り込む疾患であり、屈折面が不規則な状態となる疾患である。したがって、角膜の菲薄化又は変形により屈折面が不規則な状態になる円錐角膜の患者を本試験において評価することによって、屈折面が不規則な状態である不正乱視に対しての有効性が評価できると判断した。

なお、前眼部は眼瞼、結膜及び角膜の総称であり、結膜炎や角膜炎等といった、屈折異常以外の疾患も含まれる。本試験においては、円錐角膜を対象に評価が行われていることから、専門協議の議論も踏まえ、申請時の使用目的である「前眼部疾患（主に不正乱視）」から「不正乱視」へ修正することが適当と判断した。

③混濁が本品の有効性に与える影響について

本品は不正乱視を対象としているが、中間透光体である角膜の混濁及び水晶体の混濁も有している患者が臨床使用時には想定されることから、混濁の程度と有効性との関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本試験において、混濁の程度が中等度又は重度の症例は認められなかった。中等度又は重

度の混濁と本品装用による視力との関係については評価できていないが、軽度と分類された症例においては、本品装用により視力補正は得られたと考える。

総合機構は、申請者の回答に対しては、以下のとおり考える。

角膜及び水晶体の混濁は、混濁の部位及び性状で分類されるが⁹⁾¹⁰⁾、本試験においては、どの程度視機能に影響する可能性があるかについて重症度の観点で分類された。角膜混濁については、表8において示したとおり、異常なしが1眼、軽度が15眼であった。水晶体混濁については、表9において示したとおり、異常なしが14眼、軽度が1眼であり、いずれも中等度及び重度の被験者はおらず、本試験において中等度及び重度の混濁の場合の有効性への影響は評価できていない。

本品の原理を踏まえると、レーザー光（可視光領域）の光路を遮る程度の混濁が存在する場合は、レーザー光が散乱して網膜に届かなくなり、視力補正の効果が得られなくなる。混濁の分類は部位及び性状によって分類されるが、臨床使用時の患者の混濁の状態は様々である。レーザー光の光路に混濁が存在した場合には有効性に影響が生じ得ることから、臨床使用時を想定して混濁と有効性との関係を網羅的に評価することは難しいと考える。

専門協議の議論も踏まえ、本試験における分類方法で軽度と分類された被験者に対しては視力補正の効果が確認できたこと、中間透光体に混濁が存在するとレーザー光が散乱し有効性が低下する可能性があることについて、添付文書において情報提供することが適切と判断した。

④読書速度の測定について

申請者は以下のとおり説明した。

IReSTによる本品装用時と眼鏡矯正時の読書速度の比較、MNREAD-Jによる本品装用時と眼鏡矯正時の臨界文字サイズの比較及びMNREAD-Jによる本品装用時と眼鏡矯正時の読書視力の比較について、各測定回において両群には有意な差があった。本評価項目は日々の使用状況を想定に入れた評価項目である。本品装用群が眼鏡矯正群に対して優越性を示したことから、眼鏡に代わり本品を使用する意義が示されたと考える。MNREAD-Jによる本品装用時と眼鏡矯正時の最大読書速度の比較については、各測定回において両群の最大読書速度には有意な差はなかった。

総合機構は以下のとおり考える。

視力補正の結果、読書等の作業がどの程度改善したのかを評価する副次評価項目として、主要評価項目の結果を支持する改善傾向を示す結果であった。視機能に異常のない18歳～35歳の36名の日本人を含んだ文献において、IReSTを用いた読書速度の結果は357±56文字であったと報告されている¹¹⁾。また、小数視力1.0以上で視機能に異常のない平均21.1±3.7歳の9名の日本人で実施された文献において、臨界文字サイズの文字サイズのMNREAD-Jを用

いた読書速度は約300文字であったと報告されている¹²⁾。文字及び文章を読む本評価方法は、被験者の年齢や受けてきた学習内容により結果に差が生じ得ると考えるが、例えば、IReSTを用いた読書速度（CPM：文字数/分）の試験において、Visit 1（2回目）では眼鏡矯正は 8.19 ± 32.75 （中央値は0.00 [0.0, 131.0]）の速度でしか読むことができなかつたのに対し、本品を装用することにより 116.00 ± 76.36 （中央値は109.00 [8.0, 233.0]）まで改善しており、本品の効果を確認する方法及び結果として特段の問題はなかつたと判断した。

(2) 本品の安全性評価の妥当性について

本試験で発生した有害事象は、軽度の結膜充血が1件（6.3 %）及び軽度の上咽頭炎が1件（6.3 %）であり、治験責任医師は因果関係を否定している。本試験で発生した有害事象はすべて因果関係が否定されているが、本品と同一のレーザ出力で一般消費者向けとして使用されている製品があることから、先行する一般消費者向け製品における有害事象の発生状況について申請者に説明を求めた。

申請者は、先行する一般消費者向け製品において、重篤な有害事象（網膜の障害等）は発生していないと回答した。また、これまでの使用実績において、飛蚊症をすでに有している患者が使用するとレーザ光の透過により症状を強く感じる可能性があること、使用後に眼精疲労を感じる可能性があることと説明し、添付文書の有害事象の項において情報提供すると回答した。

総合機構は、本試験における被験者の使用時間は限られたものであり、臨床使用時には、患者の生活スタイルに応じて、本試験より多くなることも想定されるが、前述の理由及び「ロ．設計及び開発に関する資料」の【放射線に関する安全性】において述べた非臨床試験の試験結果から本品の安全性が担保されるという申請者の考察は妥当と考える。

本試験では円錐角膜の患者に対して評価が行われ、眼底検査及びOCT検査を実施し、網膜の障害が発生していないことを確認している。本試験は円錐角膜の患者に対して評価していることから、網膜に疾患を有する患者を対象としておらず、網膜疾患の患者にレーザ光が照射されることの影響については確認されていない。しかし、本品は網膜にレーザ光を照射する機器であり、対象は不正乱視ではあるが、臨床使用時には網膜にも疾患を有する患者が使用を検討することを想定する必要があると考える。専門協議の議論も踏まえ、添付文書において、網膜疾患の患者に対するレーザ光の照射については使用経験がなく、安全性が確立していない旨を情報提供することが適当と判断した。

(3) 本品の臨床的位置付けについて

申請者は以下のとおり説明した。

本品は、既存の視力矯正方法では十分な効果が得られない又は違和感若しく痛みのために連続的な装用が困難である患者に対して、一時的な代替手段としての利用も含め、新たな選択肢を提供するものとする。

総合機構は、申請者の回答に対しては、以下のとおり考える。

本品は、視力補正が可能なのは両眼ではなく片眼のみであり、眼鏡又はコンタクトレンズとは異なり終日装用は行えない。使用時間は、ACアダプタを接続することによって連続使用は可能であるが、内蔵バッテリーを使用する場合には約6時間充電で約100分である。Maxwell視光学系を用い、瞳孔中心部にレーザー光を照射し通す原理のため、瞳孔から外れて虹彩又は強膜等にレーザー光が当たると、網膜には結像せず視力補正の効果が得られなくなる。瞳孔の大きさが明所下で約4 mm¹³⁾であることを踏まえると、眼鏡又はコンタクトレンズに比べ、装用時の動作が制限される。したがって、日常的に本品を装用して生活を送るのではなく、読書等の作業をしやすくするための機器という位置付けになると考える。

「(1) 臨床試験成績から本品の有効性を評価することの妥当性について」の「②本品の適応となる疾患について」において述べたとおり、本品の対象となる不正乱視の患者は屈折面が不規則な状態であることから、機械的な摩擦が生じ、装用時の違和感又は痛みによりハードコンタクトレンズの装用が容易ではなく、眼鏡又はソフトコンタクトレンズを用いても十分な視力が得られない患者である。本試験の被験者の選択基準を「眼鏡矯正小数視力0.3未満の患者」とし、実際に組み入れられた被験者の眼鏡矯正視力が「<提出された資料の概略>」の「(2) 試験結果」の表2に示したとおり 1.284 ± 0.224 （中央値は1.310 [0.86, 1.60]）

（小数視力0.048に相当（換算値））であることを踏まえると、既存の視力補正の方法を用いても十分な視力が得られない患者に対して本品が使用されることが適当と考える。本品を装用することにより、屈折面が不規則な状態である眼にハードコンタクトレンズが接触することなく視力補正が得られることは患者にとってベネフィットであり、専門協議の議論も踏まえ、不正乱視に対する視力補正の選択肢の一つになる位置付けとして臨床的意義があると判断した。

ただし、専門協議の議論も踏まえ、申請時の使用目的である「視覚」については、本試験における評価項目が視力であることから「視力」に修正し、「障害者」については、「障害された患者（既存の眼鏡又はコンタクトレンズを用いても十分な視力が得られない患者）」に修正することが適当と判断した。

(4) 製造販売後安全対策について

①適正使用のための情報提供（添付文書の記載内容）について

本品は、レーザー光の光路である中間透光体に混濁が存在すると、レーザー光が散乱し有効性が低下することから、本品を使用する前に中間透光体の状態の評価が必要と考える。また、本品はレーザー光を網膜に照射する機器であることから、スクリーンとなる患者の網膜の機能が有効性に直接影響する。「(2) 本品の安全性評価の妥当性について」において述べたとおり、網膜疾患の患者に対するレーザー光の照射の影響は評価されていないことから、効果の期待できない網膜疾患の患者に不要なレーザー光の照射を行わないために、本品を使用する前に網膜の機能の評価が必要と考える。

さらに、視力低下の原因となる疾患が特定されていない状態で、眼科医の評価を経ずに本品が使用された場合、原因疾患に対する必要な対応が遅れる可能性が考えられることから、本品を使用する前に眼科医の評価が必要と考える。

専門協議の議論も踏まえ、添付文書において、本品を使用する前に、中間透光体及び網膜について眼科医の評価を受ける必要がある旨を情報提供することが適当と判断した。

②使用成績評価の要否について

レーザ光の安全性については「ロ. 設計及び開発に関する資料」の【放射線に関する安全性】において述べたとおりであること、「(2) 本品の安全性評価の妥当性について」において述べたとおり、本臨床試験において懸念される有害事象が確認されていないことから、市販前に確認する必要がある安全性については評価されたと考える。

有効性については、通常の視光学系が入射光を角膜及び水晶体の屈折力を用いて網膜に結像させるのに対し、本品は、Maxwell視光学系を用い、角膜及び水晶体の屈折力に依存せず可視光領域のRGBレーザ光を網膜上に結像させる機器である。本試験において、本品群及び眼鏡矯正群のlogMAR値の変化の比較において統計学的に有意な-0.395の差が認められ、10文字(logMAR値0.2に相当)を超えた差となり、本品の可視光領域のRGBレーザ光による視力補正効果は確認されている。また、レーザ光を用いて網膜走査を行う点については、眼底を画像診断する光干渉断層計(OCT)(一般的名称:眼撮影装置、管理医療機器(クラスII))やレーザ検眼鏡(一般的名称:眼撮影装置、管理医療機器(クラスII))等の眼科領域の医療機器で臨床使用されている。専門協議の議論も踏まえ、使用成績評価を行う必要性は低いと考え、総合機構は使用成績評価の指定は不要と判断した。

ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

総合機構は、へ項において述べたとおり、本品の製造販売後の使用成績評価の指定は不要と判断した。

3. 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及び総合機構の判断

<適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

<GCP実地調査結果に対する総合機構の判断>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認

申請書に添付すべき資料に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

4. 総合評価

本品は、不正乱視に起因して視力が低下した患者に対し、視力を補正することを目的として、網膜にレーザー光を照射する眼鏡型のレーザープロジェクタ機器である。本品の審査における主な論点は、(1) 臨床試験成績から本品の有効性を評価することの妥当性について、(2) 本品の安全性評価の妥当性について、(3) 本品の臨床的位置付けについて、(4) 製造販売後安全対策についてであり、専門協議の議論も踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 臨床試験成績から本品の有効性を評価することの妥当性について

本品の臨床成績に関する資料としては、添付資料として、国内臨床試験成績が提出された。本品群及び眼鏡矯正群の logMAR 値の変化の比較において統計学的に有意な-0.395 の差が認められたこと、10 文字 (logMAR 値 0.2 に相当) を超えた差であった結果に基づき、ハードコンタクトレンズの装用が容易ではなく、眼鏡又はソフトコンタクトレンズを用いても十分な視力が得られない患者に対して、本品の臨床評価として有効性を評価することは可能と判断した。

本品の適応となる疾患について、本品はレーザー光の直進性が高いという性質を用い、Maxwell 視光学系の原理を用いることで角膜及び水晶体の屈折力に依存せずに効果が期待できる機器である。角膜の菲薄化又は変形により屈折面が不規則な状態になる円錐角膜の患者を本試験において評価することにより、屈折面が不規則な状態である不正乱視に対しての有効性が評価できると判断した。

ただし、申請時の使用目的は、前眼部疾患（主に不正乱視）とされており、不正乱視以外の前眼部である眼瞼、結膜及び角膜の疾患も含まれる。専門協議の議論も踏まえ、申請時の使用目的である「前眼部疾患（主に不正乱視）」から「不正乱視」へ修正することが適当と判断した。

混濁が本品の有効性に与える影響について、本試験の結果からは関係性について評価することができなかった。本品の原理を踏まえると、レーザー光の光路に混濁が存在した場合には有効性に影響が生じ得るが、臨床使用時を想定して混濁と有効性との関係を網羅的に評価することは難しいと判断した。専門協議の議論も踏まえ、本試験において混濁の程度が軽度と分類された被験者に対しては視力補正の効果が確認できたこと、中間透光体に混濁が存在するとレーザー光が散乱し有効性が低下する可能性があることについて、添付文書において情報提供することが適当と判断した。

(2) 本品の安全性評価の妥当性について

本試験で発生した有害事象は、軽度の結膜充血が 1 件 (6.3 %) 及び軽度の上咽頭炎が 1 件 (6.3 %) であった。

本試験では円錐角膜の患者に対して評価が行われ、眼底検査及び OCT 検査を実施し、網膜の障害が発生していないことを確認している。しかし、網膜に疾患を有する患者を対象としていないことから、レーザー光が照射されることの影響については確認されていない。専門協議の議論も踏まえ、添付文書において、網膜疾患の患者に対するレーザー光の照射の影響については使用経験がなく、安全性が確立していない旨を情報提供することが適当と判断した。

(3) 本品の臨床的位置付けについて

本品は、視力補正が可能なのは両眼ではなく片眼のみであり、眼鏡又はコンタクトレンズとは異なり終日装用は行えない。使用時間は、AC アダプタを接続することによって連続使用は可能であるが、内蔵バッテリーを使用する場合には約 6 時間充電で約 100 分である。Maxwell 視光学系を用い、瞳孔中心部にレーザー光を照射し通す原理のため、瞳孔から外れて虹彩又は強膜等にレーザー光が当たると、網膜に結像せず視力補正の効果が得られなくなる。眼鏡又はコンタクトレンズに比べ、装用時の動作が制限されることから、日常的に本品を装用して生活を送るのではなく、読書等の作業をしやすいするための機器という位置付けになると判断した。

また、本品の対象となる不正乱視の患者は屈折面が不規則な状態であることから、機械的な摩擦が生じ、装用時の違和感又は痛みによりハードコンタクトレンズの装用が容易ではなく、眼鏡又はソフトコンタクトレンズを用いても十分な視力が得られない患者である。本品を装用することにより、屈折面が不規則な状態である眼にハードコンタクトレンズが接触することなく視力補正が得られることは患者にとってベネフィットであり、専門協議の議論も踏まえ、不正乱視に対する視力補正の選択肢の一つになる位置付けとして臨床的意義があると判断した。

ただし、専門協議の議論も踏まえ、申請時の使用目的である「視覚」については、本試験における評価項目が視力であることから「視力」に修正し、「障害者」については、「障害された患者 (既存の眼鏡又はコンタクトレンズを用いても十分な視力が得られない患者)」に修正することが適当と判断した。

(4) 製造販売後安全対策について

適正使用のための情報提供 (添付文書の記載内容) について、本品は、レーザー光の光路である中間透光体に混濁が存在すると、レーザー光が散乱し有効性が低下することから、本品を使用する前に中間透光体の状態の評価が必要と判断した。また、レーザー光を網膜に照射する機器であることから、スクリーンとなる網膜の機能が有効性に直接影響する。網膜疾患の患

者に対するレーザ光の照射の影響は評価されていないことから、効果が期待できない網膜疾患の患者に不要なレーザ光照射を行わないために、本品を使用する前に網膜について機能の評価が必要と判断した。

さらに、視力低下の原因となる疾患が特定されていない状態で、眼科医の評価を経ずに本品が使用された場合、原因疾患に対する必要な対応が遅れる可能性が考えられることから、本品を使用する前に眼科医の評価が必要と判断した。専門協議の議論も踏まえ、添付文書において、本品を使用する前に、中間透光体及び網膜について眼科医の評価を受ける必要がある旨を情報提供することが適当と判断した。

使用成績評価の要否について、本品のレーザ光の安全性については「ロ. 設計及び開発に関する資料」の【放射線に関する安全性】において述べたとおりであること、臨床試験において懸念される有害事象が確認されていないことから、市販前に確認する必要のある安全性については評価されたと判断した。

有効性については、本試験において、本品群及び眼鏡矯正群の logMAR 値の変化の比較において統計学的に有意な-0.395 の差が認められ、10 文字 (logMAR 値 0.2 に相当) を超えた差となり、本品の可視光領域の RGB レーザ光による視力補正効果は確認されている。また、レーザ光を用いて網膜走査を行う点については、眼底を画像診断する光干渉断層計 (OCT) やレーザ検眼鏡等の眼科領域の医療機器で臨床使用されている。専門協議の議論も踏まえ、使用成績評価を行う必要性は低いと考え、総合機構は使用成績評価の指定は不要と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

本品は、不正乱視によって視力が障害された患者 (既存の眼鏡又はコンタクトレンズを用いても十分な視力が得られない患者) に対し、視力補正をする目的で使用される。

本品は、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。

引用文献

1. 所敬、山下牧子 (2000). 目でみる視力・屈折検査の進めかた 金原出版
2. 島崎潤・前田直之・加藤直子 (編) (2017). どう診てどう治す?円錐角膜 メジカルビュー社
3. 公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター. ”眼科疾患分野 ペルーシド角膜辺縁変性 (平成 22 年度)”. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/870>, (参照 2019-10-07)
4. 神戸アイセンター病院 (編) (2019). ポイントマスター!ロービジョンケア外来ノート 三輪書店
5. 志水英二 (2011). 網膜走査・投影方式ディスプレイ 映像情報メディア学会誌, 65(6), 758-763.
6. World Health Organization . ”Refractive errors and low vision” . <https://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index4.html>, (参照 2019-09-12)
7. Rosser DA, Cousens SN, Murdoch IE, Fitzke FW, Laidlaw DA. How sensitive to clinical change are ETDRS logMAR visual acuity measurements? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(8): 3278-3281.
8. Shah N, Laidlaw DA, Rashid S, Hysi P. Validation of printed and computerised crowded Kay picture logMAR tests against gold standard ETDRS acuity test chart measurements in adult and amblyopic paediatric subjects. *Eye.* 2012; 26(4): 593-600.
9. 井上幸次 (編) (2014). 専門医のための眼科診療クオリファイ 25 角膜混濁のすべて 中山書店
10. 大鹿哲郎 (編) (2012). 眼手術学 5 白内障 文光堂
11. Trauzettel-Klosinski S, Dietz K, IReST Study Group. Standardized assessment of reading performance: the New International Reading Speed Texts IReST. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(9): 5452-5461.
12. 氏間和仁・島田博祐・小田浩一 (2007). 大型電子化提示教材で使用するロービジョンに適した文字サイズの規定法—読書評価チャートの応用— 特殊教育学研究, 45(1), 1-11.
13. 江口弘芳 (2011). STEP 眼科 第3版 海馬書房

審査報告書の正誤表

[販売名] RETISSA メディカル
[一般的名称] レーザ網膜走査型眼鏡
[申請者] 株式会社 QD レーザ
[申請年月日] 平成31年2月21日

上記品目に係る令和元年11月12日付け審査報告書を次表のように訂正する。

変更箇所：太字

	訂正前	訂正後
10 頁、【機械的安全性】、 ＜提出された資料の概要＞ 5 行目	<u>IEC</u> 15004-1	<u>ISO</u> 15004-1
21 頁、②副次評価項目、 iv) MNREAD-J による本品装用時と眼鏡矯正時の読書視力(ぎりぎり読めるか読めないかの文字サイズ) の比較 1 行目	<u>臨界文字サイズ</u> (logMAR 値)	<u>読書視力</u> (logMAR 値)

なお、訂正による審査結果の変更はない。