

令和 7 年 7 月 18 日
医 薬 局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 72 視力補正用レンズ
[一般的名称] 単回使用視力補正用色付コンタクトレンズ
[販 売 名] マイサイト ワンデー
[申 請 者] クーパービジョン・ジャパン株式会社
[申 請 日] 令和 6 年 8 月 22 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 7 年 7 月 18 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、この内容で薬事審議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。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 十分な知識及び経験を有する医師の指導の下、本品が使用対象となる患者のみに適切に使用されるよう、必要な措置を講じること。

審査報告書

令和7年6月26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、以下のとおりである。

記

- [類 別] : 機械器具 72 視力補正用レンズ
- [一般的名称] : 単回使用視力補正用色付コンタクトレンズ
- [販 売 名] : マイサイト ワンデー
- [申 請 者] : クーパービジョン・ジャパン株式会社
- [申請年月日] : 令和6年8月22日
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和7年6月26日

- [類 別] : 機械器具 72 視力補正用レンズ
- [一 般 的 名 称] : 単回使用視力補正用色付コンタクトレンズ
- [販 売 名] : マイサイト ワンデー
- [申 請 者] : クーパービジョン・ジャパン株式会社
- [申 請 年 月 日] : 令和6年8月22日

審査結果

「マイサイト ワンデー」(以下「本品」という。)は、近視の視力補正及び進行抑制を目的とした1日使い捨て終日装用のソフトコンタクトレンズである。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、性能を裏付ける試験に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、ポルトガル、英国、シンガポール及びカナダで実施された MIST401 パート 1 試験及び MIST402 試験、並びに本邦で実施された MIST-J 試験の試験成績が提出された。また、参考資料として、MIST401 パート 2 試験の試験成績等が提出された。

MIST401 パート 1 試験は、弱度から中等度の近視を有する 8~12 歳の患者を対象として、本品と既承認品「プロクリア ワンデー」の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験である。主要評価項目は「ベースラインから3年後までの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量」及び「ベースラインから3年後までの眼軸長の変化量」が設定され、いずれにおいても対照群に対する本品群の優越性が示された(群間差 [95%CI] は、それぞれ 0.67D [0.49, 0.84] (線形混合モデルによる解析、 $p<0.0001$) 及び -0.28mm [-0.36, -0.20] (線形混合モデルによる解析、 $p<0.0001$))。また、本品群と対照群の間で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。MIST401 パート 2 試験は、MIST401 パート 1 試験を完了した患者が組み入れられ、長期的な評価が行われた。その結果、本品の長期的な装用による安全性上の懸念は認められなかった。MIST402 試験は、MIST401 パート 2 試験を完了した患者が組み入れられ、本品の装用中止後の近視進行が評価された。その結果、装用中止後の近視の進行が臨床問題となる可能性は低いことが示唆された。MIST-J 試験は、海外臨床試験成績の本邦への外挿性を確認するために実施され、MIST401 パート 1 試験と同様の結果が得られたこと等から、海外臨床試験成績を本邦に外

挿することは可能と判断した。

本品は、近視の進行抑制を目的とした医療機器であり、主な適応対象は小児と考えられるため、使用には医師の適切な指導及び管理が必要である。また、近視の進行や合併症の有無を把握するため、定期的な検査を実施し、リスクベネフィットバランスを評価した上で使用する必要がある。これらを踏まえ、医師の適切な指導及び管理の下で使用されることが確認できる患者のみに販売するよう必要な措置を講じる必要があると判断した。

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、次の承認条件を付した上で、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>

近視の視力補正及び進行抑制

<承認条件>

十分な知識及び経験を有する医師の指導の下、本品が使用対象となる患者のみに適切に使用されるよう、必要な措置を講じること。

以上

審査報告

令和7年6月26日

審議品目

- [類 別] : 機械器具 72 視力補正用レンズ
- [一 般 的 名 称] : 単回使用視力補正用色付コンタクトレンズ
- [販 売 名] : マイサイト ワンデー
- [申 請 者] : クーパービジョン・ジャパン株式会社
- [申 請 年 月 日] : 令和6年8月22日
- [申請時の使用目的] : 近視性の屈折異常眼を有し眼軸長の伸展が見込まれる8歳以上の患者に対する視力補正及び近視進行抑制

[目次]

1. 審議品目の概要	5
2. 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	5
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	5
ロ. 設計及び開発に関する資料	7
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	10
ニ. リスクマネジメントに関する資料	11
ホ. 製造方法に関する資料	12
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	12
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	42
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	42
4. 総合評価	42

[略語等一覧]

略号	英語	日本語
CI	confidence interval	信頼区間
GCP	good clinical practice	医療機器の臨床試験の実施の基準

1. 審議品目の概要

「マイサイト ワンデー」(以下「本品」という。)は、近視の視力補正及び進行抑制を目的とした1日使い捨て終日装用のソフトコンタクトレンズである。

本品は、同心円型二重焦点デザインを有しており、近視矯正ゾーンにより近視を矯正するとともに、トリートメントゾーンにより近視性デフォーカスを生じさせることによって眼軸長の伸長を抑制し、近視の進行を抑制する(図1)。なお、素材は自社既承認品「プロクリア ワンデー」(承認番号: 22000BZX01462000)と同一である。

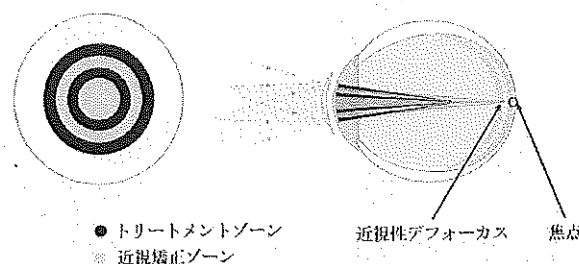


図1 本品の概要

2. 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20達第8号)第3章第5節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

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

近視は、平行光線が無調節状態の眼に入射したとき、網膜の前方に像を結ぶか、眼前有限距離にある点から発散する光線が網膜上に結像する眼の屈折状態と定義され、他覚的等価球面度数(球面度数+円柱度数 $\times 1/2$)が -0.5D 以上 -3.0D 未満では弱度近視、 -3.0D 以上 -6.0D 未満では中等度近視、 -6.0D 以上では強度近視に分類される¹。近視は、6~8歳頃に発症し15~16歳頃まで進行することが多く²、屋外活動時間の減少、近業作業の増加等の生活スタイルの変化に伴い、本邦においても近視人口は増加している³。強度近視は、網膜剥離、近視性黄斑症、緑内障等の視力障害を伴う重度の合併症のリスク因子とされているため⁴、近視の進行を抑制することは、生活の質の低下や視力障害を伴う重度の眼の合併症を予防することにつながると考えられる。なお、本邦において近視の進行抑制に対して、2024年12月に医薬品である「リジュセアミニ点眼液0.025%」(承認番号: 30600AMX00287)が承認

されているが、同様の適応を有する医療機器は存在しない。

眼の屈折状態は、角膜屈折力、水晶体屈折力及び眼軸長によって決定されるが、近視の進行は主に眼軸長の伸長による影響が大きいと考えられている⁵。眼軸長が伸長する正確な機序は不明であるが、網膜の外側に焦点が合う遠視性デフォーカスにより強膜のリモデリングが促進されることで、眼軸長が伸長すると考えられている⁶。本品は、近視を矯正する近視矯正ゾーン及び近視性デフォーカスを生じさせるトリートメントゾーンをレンズに同心円状に配置しており、近視矯正ゾーンにより視力矯正を行うとともに、トリートメントゾーンにより近視性デフォーカスを生じさせることで近視の進行を抑制する。

本品の近視の進行抑制に係る開発について、海外では2019年11月から臨床試験が開始された。また、本邦では2020年11月から臨床試験が開始され、今般、申請者は、国内外の臨床試験成績に基づき、本品の近視の進行抑制に係る有効性及び安全性が確認されたとして、承認申請を行った。

(2) 外国における使用状況

本品の主要な諸外国における承認取得状況を表1に示す。

表1 主要な諸外国における承認取得状況

国及び地域	使用目的	許認可年月	出荷数量*
欧州連合	小児（6～18歳）の近視進行抑制及び屈折異常の矯正	2009年8月	1,000枚
香港	小児（6～18歳）の近視進行を抑制する可能性があり、屈折異常を矯正する。臨床試験では、1日12時間（8～16時間）、週6.4日（5～7日）装用した11～14歳の小児の75%に30%以上の近視進行抑制効果が認められた。 本品は軽度の装用感不良や涙液中の水分の蒸発又は不足（シェーグレン症候群除く）に関連した装用中の乾燥感に由来する症状を軽減する可能性がある。単回使用の一日使い捨てレンズ。	2012年8月	1,000枚
シンガポール	近視を矯正し、近視の進行を遅らせる。眼疾患を有さない眼で治療開始時の年齢が8～12歳、屈折度数が等価球面度数として-0.75～-4.00 Dかつ円柱屈折力が-0.75 D以下の小児を対象とする。レンズは使い捨てとする。	2013年1月	1,000枚
米国	近視を矯正し、近視の進行を遅らせる。眼疾患を有さない眼で治療開始時の年齢が8～12歳、屈折度数が等価球面度数として-0.75～-4.00 Dかつ円柱屈折力が-0.75 D以下の小児を対象とする。	2019年11月	1,000枚
台湾	8～15歳の小児において、-0.25～-6.00 Dの近視を矯正し、近視の進行を遅らせる。眼疾患を有さない眼で非無水晶体眼の患者が使用すると考えられる。レンズは使い捨てとする。 眼科医が検査を行い使用に適すると診断された患者のみに処方され、患者は眼科医の定めたスケジュールに従って定期検査を受ける必要がある。	2020年1月	1,000枚
韓国	近視を矯正し、近視の進行を遅らせる。眼疾患を有さない眼で治療開始時の年齢が8～12歳、屈折度数が等価球面度数として-0.75～-4.00 Dかつ円柱屈折力が-0.75 D以下の小児を対象とする。	2020年11月	1,000枚
中国	治療開始時の年齢が8～12歳で、屈折度数が等価球面度数	2021年8月	1,000枚

	として-0.75~-4.00 Dかつ円柱屈折力が-0.75 D以下である、眼疾患を有さない眼で非無水晶体眼の近視矯正。このとき、同心円状に2つの焦点を持つ本品のデザインにより光線の一部が網膜の前に焦点を合わせるため近視性デフォーカスを生じることから、眼軸長の伸展を遅らせる。本品は医療機関の中級以上の眼科専門医が処方し継続して検査を行い、取扱説明書に厳密に従って使用しなければならない。		
--	---	--	--

*：2017年1月～2023年12月

(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

2025年4月30日時点までに規制当局に報告された、海外における本品の不具合及び有害事象の発生状況を表2に示す。

表2 海外における本品の不具合及び有害事象の発生状況

事象	件数
角膜潰瘍	5
角膜炎	2
感染性角膜炎	2
アカントアメーバ角膜炎	2
アナフィラキシーショック	2
細菌性眼感染症	1
ぶどう膜炎	1
虹彩炎	1
角膜上皮障害	1
後天性内斜視	1
帯状疱疹	1

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格として、「視力補正用コンタクトレンズ基準」（平成13年10月5日付け厚生労働省告示第349号）及び「コンタクトレンズ承認基準の改正について（その2）」（平成31年4月11日付け薬生発0411第8号）における別添2「ソフト（ハイドロゲル）コンタクトレンズ技術基準」に基づく規格が設定され、各設定内容が妥当であることを説明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、申請者の設定した規格に加え、本品のトリートメントゾーンに関する規格を設定するよう、申請者に指示した。

申請者は、本品のトリートメントゾーンに2.00 Dの $\square$ 屈折力を有することを評価した $\square$ Power試験を規格に設定した。

総合機構は、追加された規格を確認し、後述する「(6) 機器の性能を裏付ける試験」も含めて審査した結果、規格の設定に特段の問題はないと判断した。

(2) 物理的、化学的特性

<提出された資料の概略>

本品の原材料は、既承認品「プロクリア ワンデー」と同一であるため、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。

(3) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本品は、既承認品「プロクリア ワンデー」と同一の原材料、製造工程及び製造方法であるため、生物学的安全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、生物学的安全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。

(4) 機械的安全性

<提出された資料の概略>

本品の原材料は、既承認品「プロクリア ワンデー」と同一であるため、機械的安全性（強度）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、機械的安全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。

(5) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本品は、既承認品「プロクリア ワンデー」と同一の原材料、包装形態及び滅菌方法であるため、安定性及び耐久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、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。

(6) 機器の性能を裏付ける試験

<提出された資料の概略>

本品の性能を裏付ける試験として、「コンタクトレンズ承認基準の改正について(その2)」(平成31年4月11日付け薬生発0411第8号)における別添2「ソフト(ハイドロゲル)コンタクトレンズ技術基準」に基づき形状及び外観、直径、厚さ、ベースカーブ並びに頂点屈折力を評価した試験の試験成績書が提出された。また、レンズメータを用いて頂点屈折力に対して意図する屈折力がトリートメントゾーンに配置されていることを評価したpower試験、並びに を用いて近視矯正ゾーン及びトリートメントゾーンに意図する屈折力が配置されていることを評価した試験の試験成績書が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、近視の進行抑制に係る本品の作用機序及びトリートメントゾーンの屈折力を2.00Dとした根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

ヒヨコ及びアカゲザルにレンズを装着させた実験において、マイナス度数のレンズでは遠視性デフォーカスが生じることで眼軸長が伸長し、プラス度数のレンズでは近視性デフォーカスが生じることで眼軸長の伸長が抑制されたことが報告されている^{7, 8, 9}。

また、小児において、優位眼を完全矯正、非優位眼を低矯正とし、その最大差を2.00Dとしたモノビジョン眼鏡を装用させることで、優位眼と比較して非優位眼では近視の進行が遅かったことが報告されており、非優位眼では低矯正により、近視性デフォーカスが生じることで眼軸長の伸長が抑制されたことが示唆された¹⁰。

以上を踏まえ、本品では近視を矯正するとともに、近視性デフォーカスを生じさせるために、近視を矯正する屈折力を有した光学領域及びそれに対して2.00Dの屈折力を有した光学領域を同心円状に配置したデザインとした。なお、ヒトを対象とした試験において、本品の装用により、近視性デフォーカスが生じることが報告されている¹¹。

総合機構は、近視の進行が主に眼軸長の伸長によるものであること、複数の動物試験及び公表文献において近視性デフォーカスが眼軸長の伸長抑制に寄与することが報告されていること、並びに本品が近視性デフォーカスを生じさせることが報告されていることから、本品による近視の進行抑制効果は期待できると判断した。

以上を踏まえ、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。

(7) 機器の使用方法を裏付ける試験

<提出された資料の概略>

本品の使用方法は、視力補正のみを目的とした既承認品「プロクリア ワンデー」と同一であるため、機器の使用方法を裏付ける資料は省略された。なお、一般に市販されているコンタクトレンズとは装用開始年齢に差異があり、本品の主たる適応対象は小児であると考えられるため、本品の対象となる患者においても意図したとおり使用できることが、へ項「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」において評価された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、機器の使用方法を裏付け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、へ項「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。

(8) ユーザビリティエンジニアリング

<提出された資料の概略>

本品のユーザビリティエンジニアリングプロセスについて、BS EN 62366-1:2015+A1:2020「Medical devices - Application of usability engineering to medical devices」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、BS EN 62366-1:2015+A1:2020「Medical devices - Application of usability engineering to medical devices」への適合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。

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 項に基づき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。

<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。

後述するへ項「臨床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＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の対象患者の適切な選択に関する留意事項は重要であり、不適切な患者選択が行われることがないよう対策を講じるよう、承認条件を付すこととした。

- (2) 医療機器の性能及び機能について定めた第3条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第6条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項「臨床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＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、提出された臨床試験成績において、本品の使用により視力が矯正されるとともに近視の進行が抑制されており、適切な患者選択を行うことで、本品を有効かつ安全に使用可能であることが確認されたことから、第3条及び第6条への適合性は問題ないと判断した。

- (3) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）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。

後述するへ項「臨床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＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、使用者が本品のリスクを理解した上で、適切な患者選択を行うことが重要であるため、注意事項等情報により情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、基本要件への適合性について審査した結果、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＞

JIS T 14971「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」に準じ、本品について実施され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、上述のへ項「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」の＜総合機構における審査の概要＞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>

本品の製造方法に関する情報として、製造工程及び製造所に関する資料が提出された。また、品質管理に関する情報として、製造工程中に実施される検査項目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>

本品の臨床評価資料として、海外4か国で実施されたMIST401 パート1 試験及びMIST402 試験、並びに海外臨床試験成績の本邦への外挿性を確認した MIST-J 試験の成績が添付資料として提出された。また、参考資料として、MIST401 パート2 試験等の成績が提出された。

表3に臨床試験の一覧を示す。

表3 臨床試験の一覧

実施地域	試験名	対象患者	主な目的	位置付け
海外	MIST401 パート1 試験	弱度から中等度の近視を有する8～12歳の患者	有効性及び安全性	添付資料
	MIST401 パート2 試験	MIST401 パート1 試験を完了した患者	長期的な有効性及び安全性	参考資料
	MIST402 試験	MIST401 パート2 試験を完了した患者	中止後の近視進行	添付資料
国内	MIST-J 試験	弱度から中等度の近視を有する8～12歳の患者	有効性及び安全性	添付資料

【MIST401 パート1 試験 (NCT 番号: 01729208、実施期間: 2012 年 11 月～2013 年 12 月)】

弱度から中等度の近視を有する 8～12 歳の患者を対象に、本品と既承認品「プロクリアワンデー」の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が海外4施設（ポルトガル、英国、シンガポール及びカナダ）で実施された。表4に試験の概要を示す。

表4 MIST401 パート1 試験の概要

試験名	MIST401 パート1 試験
試験デザイン	無作為化二重遮蔽並行群間比較試験
選択基準	① ベースライン検査時に8～12歳の者 ② インフォームドアセントを読み、これについて説明を受け、これを理解し、インフォームドアセントに署名する者 ③ 被験者となる者の親又は法定後見人がインフォームドコンセントを読み、これについて説明を受け、これを理解し、インフォームドコンセントに署名する者

	④ 親又は法定後見人とともに試験の性質を理解し、試験実施計画書に定められた指示に自発的に従うことができる者 ⑤ 親又は法定後見人とともに検査スケジュールを守ることにより合意し、試験実施計画書に定められている試験期間中の全ての予定を維持することができる者 ⑥ 無作為割付により割り付けられることに合意できる者 ⑦ 3年間の試験期間中、1日最低10時間、週に少なくとも6日間、コンタクトレンズを装用すること、また、このスケジュールを中断した際、試験担当医師に報告することについて合意できる者 ⑧ 視覚機能的に問題のない、使用可能な眼鏡を所持している者 ⑨ 被験者となる者の親又は法定後見人が認識する限りにおいて全般的に健康である者 ⑩ 非調節麻痺下の自覚的屈折検査の最高矯正視力が両眼ともに+0.10 logMAR（スネレン視力で20/25相当）以上である者 ⑪ ベースライン検査時の調節麻痺下の他覚的屈折検査で、等価球面度数が-0.75～-4.00 D、円柱度数が-0.75 D以下であり、左右眼の屈折度数の差が1.00 D未満である者
除外基準	① オルソケラトロジーレンズを含むコンタクトレンズの装用経験がある者 ② 衛生習慣が不良であると思われる者 ③ 現在又は30日以内に他の臨床試験に参加している者 ④ 被験者となる者の親又は法定後見人あるいは、近親者が試験担当医師を含む医療機関の従業員である者 ⑤ 二重焦点、累進加入レンズ、アトロピン、ピレゼピン等の他の近視をコントロールするあらゆる治療の経験がある者 ⑥ 妊娠30週以前に産まれたもの又は出生体重が1500 g未満であった者 ⑦ 眼科用薬剤（処方薬又は市販薬）、人工涙液、湿潤剤を常用している者 ⑧ コンタクトレンズの装用や涙液フィルムの生成、瞳孔径、調節、屈折状態に重大な影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用している者。例えば、鼻粘膜充血除去剤（ブソイドエフェドリン、フェニレフリン）や抗ヒスタミン薬（クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン）、プレドニゾロン、リタリン（メチルフェニデート）の長期使用者が挙げられるが、これらに限定されるものではない。 ⑨ フルオレセイン、ベノキシネート、プロカラカイン、トロピカミドにアレルギーがあることがわかっている者 ⑩ 角膜の知覚鈍麻（角膜知覚の減退）、角膜潰瘍、角膜浸潤、感染性の眼炎症あるいはその他の再発性の眼炎症の既往がある者 ⑪ 遠方矯正下の遠方（4 m）、近方（40 cm）のカバーテストで斜視がある者 ⑫ 眼又は全身疾患がわかっている者。前部ぶどう膜炎、虹彩炎、上強膜炎、強膜炎、緑内障、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、強皮症、糖尿病が挙げられるが、これらに限定されるものではない。 ⑬ 屈折の発達に影響を与えるおそれのあるあらゆる眼、全身、神経発達の状態にある者。瞳孔膜遺残、硝子体出血、白内障、角膜瘻痕、血管腫による眼瞼下垂、マルファン症候群、ダウン症、エーラス・ダンロス症候群、スティックラー症候群、眼白子症、未熟児網膜症が挙げられるが、これらに限定されるものではない。 ⑭ 円錐角膜又は角膜形状に異常がある者 ⑮ コンタクトレンズ装用が禁忌である細隙灯顕微鏡所見を有するもの。次のような所見が挙げられるが、これらに限定されるものではない。 - 視軸上の角膜瘻痕 - 角膜輪部から1.5 mm以上の新生血管又は血流の途絶えた新生血管 - コンタクトレンズ装用が禁忌となるような活動性の前眼部疾患 - Grade 2以上の巨大乳頭結膜炎 - アレルギー、又は季節性の結膜炎（定められたコンタクトレンズ装用スケジュールの維持に重大な影響があると試験担当医師が推察する場合） - 前眼部、眼瞼、結膜、強膜又は関連する組織に臨床的に重大な異常（Grade 3又は4） ⑯ 本試験に参加することが当該患者の最善ではないと試験担当医師が何らかの理由で判断する場合
目標症例数	300 例 600 眼（本品群：150 例 300 眼、対照群：150 例 300 眼） 必要症例数は、有意水準両側 5%、検出力 90%、標準偏差 0.50 D 及び治療効果 0.25 D/年を検出する条件の下で 174 例と算出された。年間の脱落率を 14%と仮定し、目標症例数は

	300 例とした。なお、被験者の登録が当初の想定より遅延したことに加え、3 年間に いて治療効果 0.75 D を検出するために必要とされる症例数は 22 例であることを踏まえ、予 定されていた症例数に達する前に症例登録が終了された。
使用方法	終日装用、1 日使い捨て 1 日 10 時間以上 15 時間以下、週に 6 日以上装用する。 コンタクトレンズ矯正視力（遠見）の測定において、 ± 0.50 D 以上の追加矯正が必要であ った場合、自覚的屈折値等を参考にレンズ度数の変更を検討する。
観察期間	3 年間
評価項目	＜有効性＞ ベースラインから3年後までの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量（主要評価項目） ベースラインから3年後までの眼軸長の変化量（主要評価項目） コンタクトレンズ矯正視力等 ＜安全性＞ 細隙灯顕微鏡所見、視覚障害に関する自覚症状、有害事象、不具合等 ＜その他＞ 各距離を固視した際の他覚的等価球面度数等

MIST401 パート 1 試験の患者の内訳を図 2 に示す。MIST401 パート 1 試験に 187 例が登録され、そのうち 144 例が無作為化された。無作為化された全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。試験中止例は 36 例（本品群 18 例、対照群 18 例）であり、主な中止理由は同意撤回 8 例（本品群 3 例、対照群 5 例）、フィッティング不良 6 例（本品群 3 例、対照群 3 例）であった。なお、試験中止例のうち、9 例（本品群 5 例、対照群 4 例）は無作為化後、処方に至らなかった症例であった。

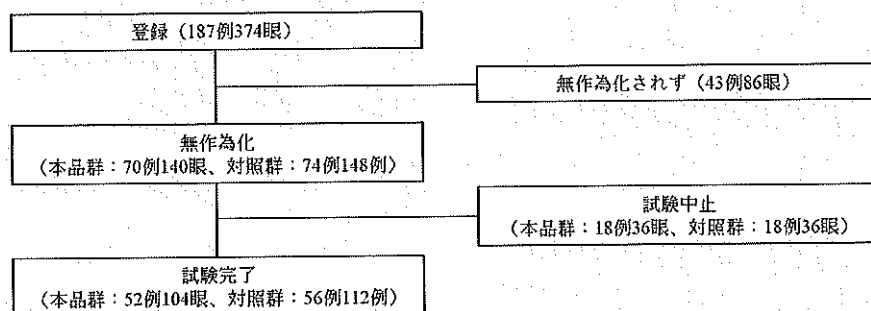


図 2 症例構成

(1) 患者背景

患者背景は表5のとおりであり、本品群と対照群の間に明確な差異は認められなかった。

表 5 患者背景

項目		対照群 (74 例 148 眼)	本品群 (70 例 140 眼)
性別	男性	50% (37 例)	54% (38 例)
	女性	50% (37 例)	46% (32 例)
年齢 (歳) *		10.1 $\pm$ 1.4	10.1 $\pm$ 1.3
調節麻痺下の球面度数 (D) *		-2.00 $\pm$ 0.80	-1.83 $\pm$ 0.77
調節麻痺下の円柱度数 (D) *		-0.40 $\pm$ 0.21	-0.40 $\pm$ 0.21
調節麻痺下の他覚的等価球面度数 (D) *		-2.19 $\pm$ 0.81	-2.02 $\pm$ 0.77
眼軸長 (mm) *		24.42 $\pm$ 0.66	24.46 $\pm$ 0.70

*：平均値 $\pm$ 標準偏差

(2) 有効性

1) 主要評価項目

ベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量の結果は表 6 及び図 3、眼軸長の結果は表 7 及び図 4 のとおりであり、対照群に対する本品群の優越性が検証された。なお、多重性は調節麻痺下の他覚的等価球面度数、眼軸長の順に検定する固定順序法により制御された。また、1 年後及び 2 年後の結果は試験継続の判断には用いられなかった。

表 6 ベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量 (D)

評価時点	治療群	眼数	他覚的等価球面度数	他覚的等価球面度数 の変化量 ^{*1,*2}	群間差 [95%CI] ^{*2}	p 値 ^{*2,*3}
ベース ライン	対照群	148	-2.19±0.81	—	—	—
	本品群	140	-2.02±0.77	—		
1 年後	対照群	120	-2.80±1.01	-0.64±0.07	0.38 [0.21, 0.55]	—
	本品群	116	-2.17±0.85	-0.27±0.07		
2 年後	対照群	120	-3.13±1.08	-0.99±0.07	0.52 [0.35, 0.69]	—
	本品群	110	-2.33±0.92	-0.47±0.07		
3 年後	対照群	112	-3.45±1.14	-1.31±0.08	0.67 [0.49, 0.84]	<0.0001
	本品群	104	-2.52±0.98	-0.65±0.07		

平均値±標準偏差

*1：最小二乗平均値±標準誤差

*2：治療群、検査、施設並びに全ての二次交互作用及び三次交互作用を固定効果、被験者の年齢層、性別、民族及びベースライン時の近視度数（他覚的等価球面度数又は眼軸長）を固定共変量、被験者（施設別）及び眼をランダム効果とした線形混合モデルによる解析。

*3：有意水準両側 5%

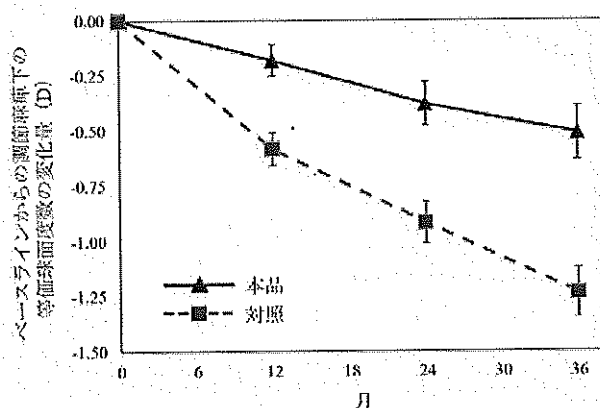


図 3 ベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量 (D)

表7 ベースラインからの眼軸長の変化量 (mm)

評価時点	治療群	眼数	眼軸長	眼軸長 の変化量 ^{*1, *2}	群間差 [95%CI] ^{*2}	p 値 ^{2, *3}
ベース ライン	対照群	148	24.42±0.66	—	—	—
	本品群	140	24.46±0.70	—		
1 年後	対照群	120	24.68±0.66	0.23±0.03	-0.13 [-0.21, -0.05]	—
	本品群	116	24.52±0.69	0.10±0.03		
2 年後	対照群	120	24.88±0.70	0.45±0.03	-0.22 [-0.30, -0.14]	—
	本品群	110	24.60±0.64	0.23±0.03		
3 年後	対照群	112	25.07±0.74	0.62±0.03	-0.28 [-0.36, -0.20]	<0.0001
	本品群	104	24.76±0.66	0.34±0.03		

平均値±標準偏差

*1：最小二乗平均値±標準誤差

*2：治療群、検査、施設並びに全ての二次交互作用及び三次交互作用を固定効果、被験者の年齢層、性別、民族及びベースライン時の近視度数（他覚的等価球面度数又は眼軸長）を固定共変量、被験者（施設別）及び眼をランダム効果とした線形混合モデルによる解析。

*3：有意水準両側 5%

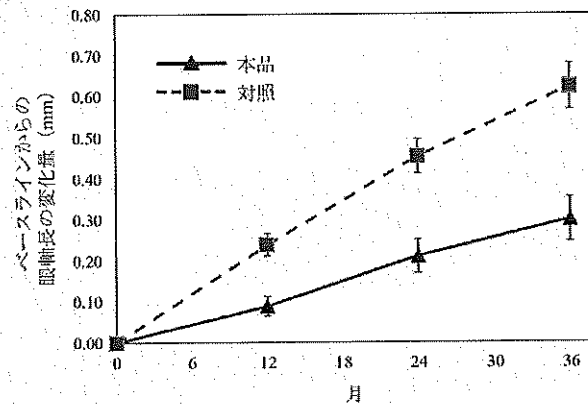


図4 ベースラインからの眼軸長の変化量 (mm)

2) コンタクトレンズ矯正視力

コンタクトレンズ矯正視力は表8のとおりであった。また、試験期間を通して、遠見視力の平均値は、本品群-0.01 logMAR 以下（小数視力 1.02 相当以上）、対照群+0.01 logMAR 以下（小数視力 0.98 相当以上）であり、近見視力の平均値は、本品群-0.05 logMAR 以下（小数視力 1.12 相当以上）、対照群-0.07 logMAR 以下（小数視力 1.17 相当以上）であった。

表8 コンタクトレンズ矯正視力 (logMAR)

評価時点	治療群	眼数	遠見	近見
ベースライン	対照群	148	-0.05±0.07	-0.07±0.11
	本品群	138*	-0.03±0.06	-0.05±0.10
1 年後	対照群	120	+0.01±0.13	-0.11±0.11
	本品群	116	-0.04±0.09	-0.09±0.10
2 年後	対照群	120	0.00±0.13	-0.11±0.09
	本品群	110	-0.04±0.10	-0.11±0.09
3 年後	対照群	112	0.00±0.10	-0.10±0.08
	本品群	104	-0.01±0.11	-0.09±0.09

平均値±標準偏差

*：1名の被験者はレンズのフィッティングが適切でなかったためデータを収集できなかった。

(3) 安全性

1) 細隙灯顕微鏡所見

Grade 1 を超える細隙灯顕微鏡所見は表 9 のとおりであり、経時的に増加する傾向は認められなかった。発生率は表 10 のとおりであり、本品群 47.7% (61/128 例)、対照群 30.1% (41/136 例) であった。また、総装用時間で調整した 100 人・年当たりの発生率は、本品群 35.8、対照群 20.8 であった。なお、本品群では、Grade 3 の瞼結膜異常が 1 例、Grade 3 の角膜輪部充血及び Grade 3 の球結膜充血が同一症例に認められたが、治験中止には至らず、転帰は軽快であった。

表 9 Grade 1 を超える細隙灯顕微鏡所見 (件)

治療群	事象	BL*	1 週間	1 か月	6 か月	12 か月	18 か月	24 か月	30 か月	36 か月	定期外	合計
対照群	角膜ステイニング	2	3	0	0	1	0	0	0	0	0	6
	結膜ステイニング	1	0	0	0	6	0	1	0	0	0	8
	球結膜充血	2	6	5	0	0	0	0	0	2	0	15
	角膜輪部充血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	瞼結膜充血	13	5	12	0	4	2	0	4	0	1	41
	瞼結膜異常	4	3	1	4	2	2	0	0	4	0	20
	角膜血管新生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	4
本品群	角膜ステイニング	0	10	4	0	0	0	0	0	0	0	14
	結膜ステイニング	1	4	4	7	4	0	0	1	0	1	22
	球結膜充血	0	2	0	2	0	2	2	0	0	3	11
	角膜輪部充血	0	1	0	1	0	2	0	0	0	1	5
	瞼結膜充血	13	6	9	8	5	7	4	2	0	2	56
	瞼結膜異常	10	2	6	0	5	6	4	0	2	5	40
	角膜血管新生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	その他	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1

*: ベースライン

表 10 Grade 1 を超える細隙灯顕微鏡所見の発生率

治療群	所見があった眼の 累積発生率 % [95%CI] (眼数)	所見があった Visit の 発生率 % [95%CI] *1 (Visit 数)	100 人・年当たりの 所見があった Visit の発生率 [95%CI] *2 (Visit 数/評価年数)
対照群	30.1 [23.1, 38.3] (41/136)	7.2 [5.3, 9.8] (38/526)	20.8 [15.5, 27.2] (38/183)
本品群	47.7 [39.2, 56.3] (61/128)	12.6 [9.9, 15.8] (62/493)	35.8 [29.1, 43.2] (62/173)
合計	38.6 [33.0, 44.6] (102/264)	9.8 [8.1, 11.8] (100/1019)	28.1 [23.7, 33.0] (100/356)

*1: 細隙灯顕微鏡検査が実施された予定外の Visit のみが含まれる

*2: Grade 1 を超える所見が少なくとも 1 つ認められた Visit 数を評価年数で除することにより算出

2) 視覚障害に関する自覚症状

本品装用中のゴースト (だぶり)、ハロー (光輪) 及びグレア (眩輝、まぶしさ) の発生について、アンケートを用いて「Not noticeable」、「Not annoying」、「Slightly annoying」、「Annoying」及び「Very annoying」の 5 段階で評価された。その結果、「Annoying」及び「Very

annoying」と回答した割合は、本品群5.9% (4/68例)、対照群3.1% (2/64例) であった。

3) 有害事象及び不具合

有害事象は本品群23.1% (15/65例)、対照群15.7% (11/70例) に認められた。重篤な有害事象は本品群3.1% (2/65例：発作1例、高血糖1例)、対照群1.4% (1/70例：外科手術を要する疾患1例) に認められたが、いずれも被験機器との因果関係は否定された。全ての有害事象のうち、被験機器との因果関係が否定できない有害事象は、本品群13.8% (9/65例：角膜浸潤1例、角膜新生血管1例、角膜ステイニング2例、結膜炎1例、結膜下出血1例、眼炎症1例、結膜下充血1例、瞼板充血1例、限局性のアレルギー反応1例、眼痛1例、頭痛1例) (重複あり)、対照群11.4% (8/70例：角膜浸潤2例、上皮混濁1例、角膜ステイニング1例、結膜炎1例、結膜下充血1例、瞼板充血1例、限局性のアレルギー反応1例、眼痛1例、頭痛1例) (重複あり) であり、いずれの事象も回復に至ったことが確認された。

また、不具合は本品群8件 (レンズ破損2件、二次包装の表示不良2件、レンズの厚みの不良1件、二次包装内のレンズ不足1件、レンズ装着による一時的な自覚症状 (刺激感、装用感不良) 2件)、対照群4件 (レンズ破損1件、異物混入1件、度数不足 (視力不良) 1件、一次包装内のレンズ枚数の不良 (2枚入り) 1件) であり、不具合による健康被害は認められなかった。

(4) その他

本品の装用が調節反応に及ぼす影響を評価するために、各距離を固視した際の他覚的等価球面度数が測定された。その測定結果は表 11 のとおりであり、他覚的等価球面度数はベースライン、装用 1、2 及び 3 年後ともに、いずれの視距離においても、本品群と対照群の間で明確な差異は認められなかった。

表 11 各距離を固視した際の他覚的等価球面度数 (D)

評価時点	対象物までの距離 (m)	治療群	眼数	他覚的等価球面度数
ベースライン	0.33	対照群	74	-1.82±0.47
		本品群	70	-1.73±0.50
	0.25	対照群	74	-2.69±0.78
		本品群	70	-2.61±0.63
	0.20	対照群	74	-3.50±0.73
		本品群	70	-3.42±0.83
1 年後	0.33	対照群	60	-1.96±0.41
		本品群	58	-1.86±0.49
	0.25	対照群	60	-2.70±0.58
		本品群	58	-2.70±0.56
	0.20	対照群	60	-3.67±0.77
		本品群	58	-3.58±0.79
2 年後	0.33	対照群	60	-1.86±0.45
		本品群	55	-1.84±0.52
	0.25	対照群	60	-2.75±0.54
		本品群	55	-2.60±0.47

3年後	0.20	対照群	60	-3.55±0.60
		本品群	55	-3.51±0.57
	0.33	対照群	56	-1.93±0.63
		本品群	52	-1.95±0.47
	0.25	対照群	56	-2.68±0.65
		本品群	52	-2.73±0.51
	0.20	対照群	56	-3.56±0.83
		本品群	52	-3.50±0.69

平均値±標準偏差

【MIST401 パート2 試験 (NCT 番号: 01729208、実施期間: 2017年12月～2019年12月)】

MIST401 パート1 試験を完了した患者のうち、同意が得られた患者を対象に、本品の長期的な有効性及び安全性を検討することを目的とした非遮蔽単群試験が海外4施設（ポルトガル、英国、シンガポール及びカナダ）で実施された。本試験では、MIST401 パート1 試験の本品群及び対照群に割付けられた症例のいずれにも本品を3年間装用することとされた（以下、MIST401 パート1 試験から MIST401 パート2 試験にかけて、本品を6年間使用する群を「T6 群」、対照を3年間使用した後に本品を3年間使用する群を「T3 群」という。）。

MIST401 パート2 試験の患者の内訳を図5に示す。MIST401 パート1 試験から108例（T6 群52例、T3 群56例）が本試験に移行し、全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。試験中止例は16例（T6 群6例、T3 群10例）であり、主な中止理由は同意撤回6例（T6 群3例、T3 群3例）、視力不良5例（T6 群1例、T3 群4例）であった。

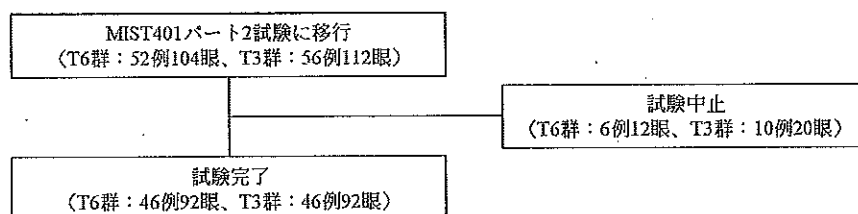


図5 症例構成

(1) 患者背景

本試験に登録された症例の患者背景は表12のとおりであった。

表12 患者背景

項目		T3 群 (56 例 112 眼)	T6 群 (52 例 104 眼)
性別	男性	48% (27 例)	54% (28 例)
	女性	52% (29 例)	46% (24 例)
年齢 (歳) *		13.0±1.5	13.2±1.3
調節麻痺下の球面度数 (D) *		-3.20±1.14	-2.18±0.97
調節麻痺下の円柱度数 (D) *		-0.49±0.26	-0.67±0.40
調節麻痺下の他覚的等価球面度数 (D) *		-3.45±1.14	-2.52±0.98
眼軸長 (mm) *		25.07±0.74	24.76±0.66

*: 平均値±標準偏差

(2) 有効性

1) 主要評価項目

ベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数及び眼軸長の変化量の結果は表 13 及び表 15 のとおりであった。また、表 14 及び表 16 のとおり、MIST401 パート 1 試験から MIST401 パート 2 試験にかけて本品を 6 年間装用した T6 群における各試験のベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数及び眼軸長の変化量は、MIST401 パート 1 試験と MIST401 パート 2 試験の間で同程度であったことから、長期的に有効性が得られることが推察された。

表 13 ベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量 (D)

試験名	評価時点	治療群	眼数	他覚的等価球面度数	他覚的等価球面度数 の変化量
MIST401 パート 1	ベースライン	T3 群	112	-2.21±0.83	—
		T6 群	104	-2.01±0.77	—
	1 年後	T3 群	110	-2.79±1.04	-0.58±0.42
		T6 群	102	-2.19±0.85	-0.18±0.39
	2 年後	T3 群	112	-3.15±1.11	-0.94±0.52
		T6 群	102	-2.33±0.94	-0.35±0.52
	3 年後	T3 群	112	-3.45±1.14	-1.24±0.61
		T6 群	104	-2.52±0.98	-0.51±0.64
MIST401 パート 2	4 年後	T3 群	102	-3.59±1.17	-1.37±0.66
		T6 群	98	-2.70±1.00	-0.69±0.68
	5 年後	T3 群	98	-3.73±1.24	-1.54±0.75
		T6 群	96	-2.88±1.16	-0.86±0.85
	6 年後	T3 群	90	-3.80±1.30	-1.55±0.81
		T6 群	80	-2.92±1.13	-0.92±0.87

平均値±標準偏差

表 14 MIST401 パート 1 試験と MIST401 パート 2 試験の間における
ベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量 (D) の比較

治療群	MIST401	他覚的等価球面度数 の変化量	群間差*	95%CI*
T6 群	パート 2 試験の 1 年目	-0.21±0.08	0.02±0.08	-0.13, 0.17
	パート 1 試験の 1 年目	-0.23±0.08		
	パート 2 試験の 2 年目	-0.34±0.08	0.05±0.08	-0.10, 0.19
	パート 1 試験の 2 年目	-0.39±0.08		
	パート 2 試験の 3 年目	-0.51±0.08	0.01±0.08	-0.14, 0.16
	パート 1 試験の 3 年目	-0.52±0.08		
T3 群	パート 2 試験の 1 年目	-0.13±0.08	0.52±0.07	0.38, 0.66
	パート 1 試験の 1 年目	-0.66±0.08		
	パート 2 試験の 2 年目	-0.28±0.08	0.73±0.07	0.59, 0.88
	パート 1 試験の 2 年目	-1.02±0.08		
	パート 2 試験の 3 年目	-0.34±0.08	0.98±0.07	0.84, 1.12
	パート 1 試験の 3 年目	-1.32±0.08		

最小二乗平均値±標準誤差

*: 群、検査、試験及び施設を固定効果、群別施設別、群別検査別、群別試験別及び群別検査別試験別を交互作用、ベースライン時の年齢、ベースライン時の近視（他覚的等価球面度数又は眼軸長）及び民族を共変量、被験者（施設別）及び眼（被験者別）をランダム効果とした線形混合モデルによる解析。

表 15 ベースラインからの眼軸長の変化量 (mm)

試験名	評価時点	治療群	眼数	眼軸長	眼軸長の変化量
MIST401 パート 1	ベースライン	T3 群	112	24.44±0.71	—
		T6 群	104	24.46±0.68	—
	1 年後	T3 群	110	24.71±0.67	0.24±0.16
		T6 群	102	24.54±0.66	0.09±0.14
	2 年後	T3 群	112	24.90±0.72	0.46±0.24
		T6 群	102	24.63±0.64	0.20±0.22
	3 年後	T3 群	112	25.07±0.74	0.62±0.30
		T6 群	104	24.76±0.66	0.30±0.28
MIST401 パート 2	4 年後	T3 群	102	25.13±0.73	0.71±0.34
		T6 群	98	24.87±0.64	0.37±0.31
	5 年後	T3 群	98	25.19±0.73	0.77±0.38
		T6 群	96	24.94±0.65	0.44±0.36
	6 年後	T3 群	90	25.25±0.76	0.81±0.43
		T6 群	80	24.95±0.59	0.49±0.39

平均値±標準偏差

表 16 MIST401 パート 1 試験と MIST401 パート 2 試験の間における
ベースラインからの眼軸長の変化量 (mm) の比較

治療群	MIST401	眼軸長の変化量	群間差*	95%CI*
T6 群	パート 2 試験の 1 年目	0.08±0.03	-0.01±0.03	-0.08, 0.05
	パート 1 試験の 1 年目	0.09±0.03		
	パート 2 試験の 2 年目	0.15±0.03	-0.04±0.03	-0.10, 0.03
	パート 1 試験の 2 年目	0.19±0.03		
	パート 2 試験の 3 年目	0.23±0.03	-0.05±0.03	-0.11, 0.01
	パート 1 試験の 3 年目	0.28±0.03		
T3 群	パート 2 試験の 1 年目	0.05±0.03	-0.20±0.03	-0.26, -0.14
	パート 1 試験の 1 年目	0.26±0.03		
	パート 2 試験の 2 年目	0.12±0.03	-0.35±0.03	-0.42, -0.29
	パート 1 試験の 2 年目	0.47±0.03		
	パート 2 試験の 3 年目	0.18±0.03	-0.46±0.03	-0.52, -0.40
	パート 1 試験の 3 年目	0.64±0.03		

最小二乗平均値±標準誤差

*: 群、検査、試験及び施設を固定効果、群別施設別、群別検査別、群別試験別及び群別検査別試験別を交互作用、ベースライン時の年齢、ベースライン時の近視（他覚的等価球面度数又は眼軸長）及び民族を共変量、被験者（施設別）及び眼（被験者別）をランダム効果とした線形混合モデルによる解析。

2) コンタクトレンズ矯正視力

コンタクトレンズを装用した際の遠見視力は図 6 のとおりであり、T6 群と T3 群の間で明確な差異は認められなかった。

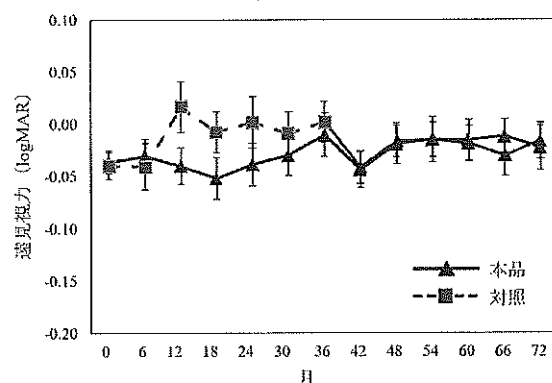


図6 コンタクトレンズ矯正視力

(3) 安全性

1) 細隙灯顕微鏡所見

Grade 1 を超える細隙灯顕微鏡所見は表 17 のとおりであり、経時的に増加する傾向は認められなかった。発生率は表 18 のとおりであり、T6 群 17.0% (17/100 例)、T3 群 6.0% (6/100 例) であった。また、総装用時間で調整した 100 人・年当たりの発生率は、T6 群 7.5、T3 群 3.3 であった。なお、T6 群では、Grade 3 の球結膜充血及び Grade 3 の瞼結膜充血が同一症例に 1 例認められたが、治験中止には至らず、転帰は回復であった。

表 17 Grade 1 を超える細隙灯顕微鏡所見 (件)

治療群	事象	42 か月	48 か月	54 か月	60 か月	66 か月	72 か月	定期外	合計
T3 群	角膜ステイニング	1	0	1	0	0	0	0	2
	結膜ステイニング	0	0	0	0	0	0	0	0
	球結膜充血	0	1	0	0	0	0	0	1
	角膜輪部充血	0	0	0	0	0	0	0	0
	瞼結膜充血	0	0	0	0	0	2	0	2
	瞼結膜異常	0	0	0	0	0	0	1	1
	角膜血管新生	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0
T6 群	角膜ステイニング	2	0	0	0	0	0	0	2
	結膜ステイニング	1	0	0	0	0	1	0	2
	球結膜充血	0	2	0	0	1	0	2	5
	角膜輪部充血	0	2	0	0	0	0	0	2
	瞼結膜充血	0	2	0	2	0	0	6	10
	瞼結膜異常	2	0	0	0	0	0	8	10
	角膜血管新生	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0

表 18 Grade 1 を超える細隙灯顕微鏡所見の発生率

治療群	所見があった眼の 累積発生率 % [95%CI] (眼数)	所見があった Visit の 発生率 % [95%CI] *1 (Visit 数)	100 人・年当たりの 所見があった Visit の発生率 [95%CI] *2 (Visit 数/評価年数)
T3 群	6.0 [2.8, 12.5] (6/100)	1.6 [0.7, 3.6] (5/320)	3.3 [1.4, 7.6] (5/150)
T6 群	17.0 [10.9, 25.5] (17/100)	3.6 [2.0, 6.3] (11/306)	7.5 [4.3, 13.0] (11/146)
合計	11.5 [7.8, 16.7] (23/200)	2.6 [1.6, 4.1] (16/626)	5.4 [3.4, 8.6] (16/296)

*1：細隙灯顕微鏡検査が実施された予定外の Visit のみが含まれる

*2：Grade 1 を超える所見が少なくとも 1 つ認められた Visit 数を評価年数で除することにより算出

2) 視覚障害に関する自覚症状

本品装用中のゴースト（だぶり）、ハロー（光輪）及びグレア（眩輝、まぶしさ）の発生について、アンケートを用いて「Not noticeable」、「Not annoying」、「Slightly annoying」、「Annoying」及び「Very annoying」の5段階で評価された。その結果、「Annoying」及び「Very annoying」と回答した割合は、T6群4.0%（2/50例）、T3群0%（0/50例）であった。

3) 有害事象及び不具合

有害事象は20.4%（22/108例）に認められた。重篤な有害事象は6.5%（7/108例：角膜潰瘍及び癒痕1例、癒痕1例、ぶどう膜炎1例、虫垂切除を要する疾患1例、脊椎手術を要する疾患1例、ステイーブンス・ジョンソン症候群1例、骨折1例）に認められた。当該事象のうち、被験機器との因果関係が否定できない事象は3例（角膜潰瘍及び癒痕1例、癒痕1例、ぶどう膜炎1例）であった。ぶどう膜炎1例の転帰は回復であったが、角膜潰瘍及び癒痕1例並びに癒痕1例の転帰は不変であった。非重篤なものを含めた全ての被験機器との因果関係が否定できない有害事象は、12.0%（13/108例：角膜潰瘍及び癒痕1例、癒痕1例、巨大乳頭結膜炎2例、マイボーム腺炎1例、充血1例、眼痛及び刺激感3例、灼熱感1例、異物感2例、装用不良感3例）（重複あり）であり、角膜潰瘍及び癒痕1例並びに癒痕1例を除き、いずれの事象も回復した。

また、不具合は2件であり、いずれもレンズ装着による一時的な自覚症状（刺激感、装用感不良）であり、不具合による健康被害は認められなかった。

【MIST402 試験（NCT 番号：05779072、実施期間：2019 年 3 月～2021 年 3 月）】

MIST401 パート 2 試験を完了した患者のうち、同意が得られた患者を対象に、本品の装用終了後の近視の進行の程度を検討することを目的とした非遮蔽単群試験が海外 4 施設（ポルトガル、英国、シンガポール及びカナダ）で実施された。本試験では、MIST401 パート 2 試験を完了した患者に対して、既承認品「プロクリア ワンデー」を 1 年間装用することとされた。

MIST402 試験の患者の内訳を図 7 に示す。MIST401 パート 2 試験から 83 例（T6 群：43

例、T3 群：40 例）が本試験に移行し、主要評価項目のデータが得られなかった 5 例を除外した集団が有効性の解析対象集団とされた。試験中止例は 7 例（T6 群 6 例、T3 群 1 例）であり、主な中止理由は視力不良 4 例（T6 群 4 例、T3 群 1 例）、同意撤回 1 例（T6 群）であった。

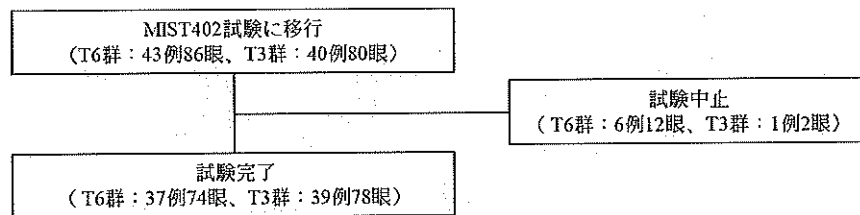


図 7 症例構成

(1) 患者背景

本試験に登録された症例の患者背景は表 19 のとおりであった。

表 19 患者背景

項目		T3 群 (40 例 80 眼)	T6 群 (43 例 86 眼)
性別	男性	50% (20 例)	51% (22 例)
	女性	50% (20 例)	49% (21 例)
年齢 (歳) *		16.1±1.6	16.3±1.2
調節麻痺下の球面度数 (D) *		-3.50±1.26	-2.74±1.16
調節麻痺下の円柱度数 (D) *		-0.70±0.42	-0.81±0.52
調節麻痺下の他覚的等価球面度数 (D) *		-3.85±1.23	-3.14±1.21
眼軸長 (mm) *		25.33±0.76	25.07±0.70

* : 平均値±標準偏差

(2) 有効性

1) 主要評価項目

調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量の結果は表 20 及び図 8、眼軸長の変化量の結果は表 21 及び図 9 のとおりであり、MIST401 パート 2 試験から MIST402 試験への移行に伴って、急激な近視の進行は認められなかった (41 頁「(6) 本品装用中止による近視の進行について」参照)。

表 20 調節麻痺下の他覚的等価球面度数の年換算の変化量 (D)

試験名	治療群	眼数	他覚的等価球面度数の変化量
MIST401 パート 1	T3 群	80	-0.41±0.19
	T6 群	76	-0.18±0.21
MIST401 パート 2	T3 群	80	-0.10±0.18
	T6 群	76	-0.17±0.14
MIST402	T3 群	80	-0.23±0.36
	T6 群	76	-0.21±0.40

平均値±標準偏差

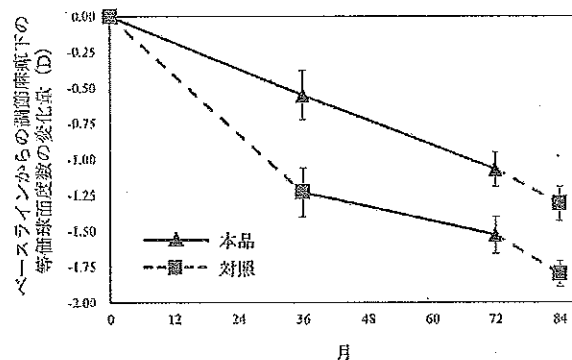


図8 ベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量 (D)

表 21 眼軸長の年換算の変化量 (mm)

試験名	治療群	眼数	眼軸長の変化量
MIST401 パート1	T3 群	80	0.21±0.10
	T6 群	76	0.10±0.10
MIST401 パート2	T3 群	80	0.06±0.08
	T6 群	76	0.08±0.06
MIST402	T3 群	80	0.09±0.09
	T6 群	76	0.10±0.10

平均値±標準偏差

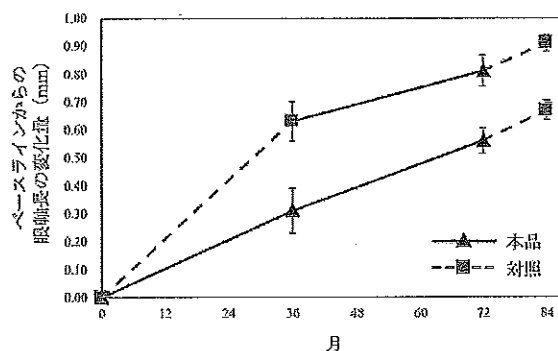


図9 ベースラインからの眼軸長の変化量 (mm)

【MIST-J 試験 (jrCT 番号：2052210116、実施期間：2019年10月～2020年12月)】

海外臨床試験成績の外挿性を確認するために、弱度から中等度の近視を有する 8～12 歳の患者を対象に、本品と既承認品「プロクリア ワンデー」の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が国内 3 施設で実施された。表 22 に試験の概要を示す。

表 22 MIST-J 試験の概要

試験名	MIST-J 試験
試験デザイン	無作為化二重遮蔽並行群間比較試験
選択基準	① 18歳未満である者 ② スクリーニング検査時に年齢が8～12歳である者 ③ 被験者用の同意説明文書を読み、これについて説明を受け、これを理解し、本人の自

	由意思によって治験への参加を同意できる者 ④ 被験者となる者の代諾者が代諾者用の同意説明文書を読み、これについて説明を受け、これを理解し、同意書に自署する者 ⑤ 代諾者と共に、試験の性質を十分に理解し、遵守事項に従う意思のある者 ⑥ 代諾者と共に、追跡検査スケジュールに従う等、治験計画に対して自発的に協力する意思のある者 ⑦ 無作為割付により割り付けられることについて合意できる者 ⑧ 治験期間中、治験レンズを1日10時間以上、週に6日以上装用することについて従う意思のある者。また、この装用スケジュールを中断した際、これを治験担当医師に報告することについて合意できる者 ⑨ 良好な視力が得られる眼鏡を所持している者又は治験レンズの装用開始時までに作成することができる者 ⑩ 被験者となる者及び代諾者が知る限りにおいて、全般的に健康状態が良好である者 ⑪ いずれの眼においても、最高矯正視力において+0.10 logMAR以上の視力が得られる者 ⑫ スクリーニング検査時の調節麻痺下オートレフラクトメーターを使用した屈折検査において、等価球面度数が-0.75~-4.00 D、円柱度数が-0.75 D以下であり、左右の等価球面度数の差が1.00 D未満である者
除外基準	① 衛生習慣が良好でないと考えられる者 ② 治験期間中、他の臨床試験（治験）に参加している又は30日以内に参加していた者 ③ 代諾者が治験担当医師を含む治験実施医療機関の職員である者 ④ オルソケラトロジーレンズを含むハードコンタクトレンズ（酸素透過性ハードコンタクトレンズを含む）装用経験者 ⑤ 現在、二重焦点、累進加入レンズ、アトロピン等のあらゆる近視進行抑制治療を受けている者又は以前受けていた者 ⑥ 妊娠30週以前に産まれた者、又は出生体重が1500 g未満であった者 ⑦ 人工涙液を含む眼科用外用薬（処方薬／市販薬）を常用している者 ⑧ コンタクトレンズの装用や涙液フィルムの生成、瞳孔径、調節、屈折状態に重大な影響を及ぼす可能性のある薬剤を現在使用している者。鼻粘膜充血除去剤（例：プソイドエフェドリン、フェニレフリン）や抗ヒスタミン薬（クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン）、プレドニゾロン、リタリン（メチルフェニデート）の長期使用者が挙げられるが、これらに限定されるものではない。 ⑨ フルオレセイン、シクロペントラート塩酸塩にアレルギーがあることが分かっている者 ⑩ 角膜の知覚鈍麻（角膜知覚の減退）、角膜潰瘍、角膜浸潤、感染性の眼炎症又はその他の再発性の眼炎症の既往がある者 ⑪ 斜視と診断される者 ⑫ 眼又は全身性疾患が分かっている者。前部ぶどう膜炎、虹彩炎、上強膜炎、強膜炎、緑内障、シェーグレン症候群、全身エリテマトーデス、強皮症、糖尿病が挙げられるが、これらに限定される者ではない。 ⑬ 視力の成長に影響を与える可能性のあるあらゆる眼、全身、神経発達の状態にある者。瞳孔膜遺残、硝子体出血、白内障、角膜癒痕、血管腫による眼瞼下垂、マルファン症候群、ダウン症、エーラス・ダンロス症候群、スティックラー症候群、眼白子症、未熟児網膜症が挙げられるが、これらに限定されるものではない。 ⑭ 円錐角膜又は角膜形状に異常がある者 ⑮ 以下に示すコンタクトレンズ装用が禁忌である細隙灯顕微鏡所見を有する者 ・ 視軸上の角膜癒痕 ・ 角膜輪部から1.5 mm以上の新生血管又は血流の途絶えた新生血管 ・ CL装用が禁忌となるようなあらゆる活動性の前眼部疾患 ・ 瞼結膜異常の所見がGrade 2以上 ・ アレルギー又は季節性の結膜炎 ・ 球結膜及び角膜輪部充血、瞼結膜充血、角膜ステイニング（種類）、結膜ステイニングのうちひとつ以上の所見がGrade 3又は4 ⑯ 本治験に参加することが当該患者の最善の利益ではないと治験担当医師が判断する場合
目標症例数	60 例 120 眼（本品群：30 例 60 眼、対照群：30 例 60 眼）

	必要症例数は、有意水準両側 5%、検出力 80%、標準偏差 0.50 D、及び治療効果 0.50 D/年を検出する条件の下で 62 例と算出された。脱落率を 10%と仮定し、目標症例数は 60 例とした。
使用方法	終日装用、1 日使い捨て 1 日 10 時間以上 15 時間以下、週に 6 日以上装用する。 コンタクトレンズ矯正視力（遠見）の測定において、 ± 0.50 D 以上の追加矯正が必要であった場合、自覚的屈折値等を参考にレンズ度数の変更を検討する。
観察期間	2 年間（主要評価項目は 1 年時点で解析）
評価項目	<有効性> ベースラインから 1 年後までの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量（主要評価項目） ベースラインから 1 年後までの眼軸長の変化量（副次評価項目） コンタクトレンズ矯正視力等 <安全性> 細隙灯顕微鏡所見、視覚障害に関する自覚症状、角膜内皮細胞、有害事象、不具合等 <その他> 各距離を固視した際他覚的等価球面度数等

MIST-J 試験の患者の内訳を図 10 に示す。MIST-J 試験に 62 例が登録され、全例が無作為化された。無作為化された集団から、装用開始前に中止した 2 例（本品群 1 例、対照群 1 例）を除外した集団が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。装用開始後の中止例は本品群 1 例であり、中止理由は同意撤回であった。

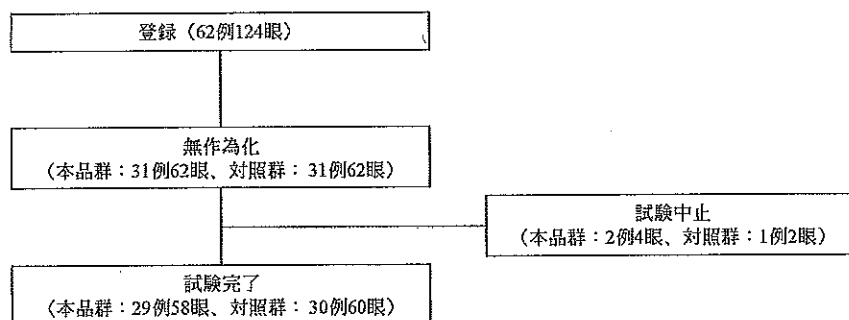


図 10 症例構成

(1) 患者背景

患者背景は表 23 のとおりであり、本品群と対照群の間に明確な差異は認められなかった。

表 23 患者背景

項目		本品群 (30 例 60 眼)	対照群 (30 例 60 眼)
性別	男性	50% (15 例)	53% (16 例)
	女性	50% (15 例)	47% (14 例)
年齢 (歳) *		10.3 $\pm$ 1.3	10.5 $\pm$ 1.3
調節麻痺下の球面度数 (D) *		-1.87 $\pm$ 0.72	-2.11 $\pm$ 0.70
調節麻痺下の円柱度数 (D) *		-0.36 $\pm$ 0.22	-0.32 $\pm$ 0.25
調節麻痺下の他覚的等価球面度数 (D) *		-2.05 $\pm$ 0.70	-2.27 $\pm$ 0.72
眼軸長 (mm) *		24.45 $\pm$ 0.61	24.49 $\pm$ 0.64

* : 平均値 $\pm$ 標準偏差

(2) 有効性

1) 主要評価項目

ベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量の結果は表 24 及び図 11 のとおりであり、対照群に対する本品群の優越性が検証された。

表 24 ベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量 (D)

評価時点	治療群	眼数	他覚的等価球面度数	他覚的等価球面度数の変化量	群間差 [95%CI] *1, *2	p 値*2, *3
ベース ライン	対照群	60	-2.27±0.72	—	—	—
	本品群	60	-2.05±0.70	—		
1 年後	対照群	60	-3.07±0.89	-0.80±0.45	0.42 [0.22, 0.63]	0.0001
	本品群	58	-2.46±0.99	-0.38±0.47		

平均値±標準偏差

*1: 調整済み平均値の差

*2: 治験機器 (被験機器/対照機器)、眼 (右眼/左眼)、年齢 (10 歳以下/11 歳以上)、性別 (男性/女性)、スクリーニング検査時の値を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルによる解析。小標本であることを踏まえ、Kenward-Roger 法により自由度が調整された。

*3: 有意水準両側 5%

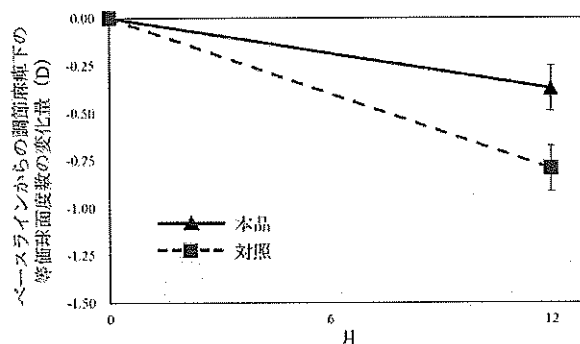


図 11 ベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量 (D)

2) 副次評価項目

眼軸長のベースラインからの変化量の結果は表 25 及び図 12 のとおりであり、主要評価項目の結果を支持する結果であった。

表 25 ベースラインからの眼軸長の変化量 (mm)

評価時点	治療群	眼数	眼軸長	眼軸長 の変化量	群間差 [95%CI] *1, *2
ベース ライン	対照群	60	24.49±0.64	—	—
	本品群	60	24.45±0.61	—	
1 年後	対照群	60	24.83±0.66	0.34±0.16	-0.19 [-0.27, -0.11]
	本品群	58	24.60±0.66	0.16±0.18	

平均値±標準偏差

*1: 調整済み平均値の差

*2: 治験機器 (被験機器/対照機器)、眼 (右眼/左眼)、年齢 (10 歳以下/11 歳以上)、性別 (男性/女性)、スクリーニング検査時の値を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルによる解析。小標本であることを踏まえ、Kenward-Roger 法により自由度が調整された。

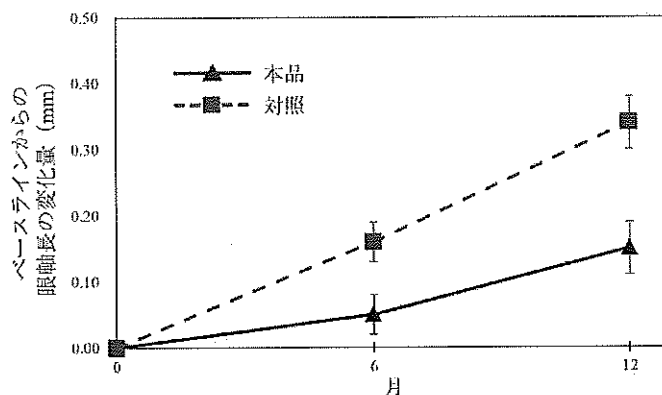


図 12 ベースラインからの眼軸長の変化量 (mm)

3) コンタクトレンズ矯正視力

コンタクトレンズ矯正視力は表 26 のとおりであった。また、試験期間を通して、遠見視力の平均値は両群ともに 0.06 logMAR 以下（小数視力 0.86 相当以上）であり、近見視力の平均値は両群ともに -0.08 logMAR 以下（小数視力 1.19 相当以上）であった。遠見追加矯正視力の平均値は両群共に -0.11 logMAR 以下（小数視力 1.30 相当以上）であった。

表 26 コンタクトレンズ矯正視力 (logMAR)

評価時点	治療群	眼数	遠見	近見	遠見追加矯正
ベースライン	対照群	60	-0.09±0.09	-0.09±0.10	-0.15±0.09
	本品群	60	-0.04±0.09	-0.08±0.11	-0.12±0.09
1 週間後	対照群	60	-0.05±0.13	-0.09±0.11	-0.13±0.10
	本品群	59	-0.03±0.16	-0.09±0.11*	-0.14±0.11*
1 か月後	対照群	60	-0.05±0.10	-0.10±0.11	-0.14±0.09
	本品群	58	-0.05±0.11	-0.09±0.11	-0.13±0.09
3 か月後	対照群	60	-0.03±0.16	-0.11±0.12	-0.13±0.11
	本品群	56	-0.05±0.10	-0.12±0.10	-0.12±0.09
6 か月後	対照群	60	-0.01±0.13	-0.12±0.11	-0.14±0.09
	本品群	60	-0.05±0.12	-0.12±0.10	-0.15±0.09
9 か月後	対照群	60	0.01±0.13	-0.14±0.09	-0.12±0.09
	本品群	58	-0.02±0.12	-0.11±0.11	-0.13±0.09
1 年後	対照群	60	0.06±0.13	-0.12±0.11	-0.11±0.08
	本品群	58	-0.01±0.15	-0.13±0.10	-0.12±0.09

平均値±標準偏差

* : 58 眼

(3) 安全性

1) 細隙灯顕微鏡所見

Grade 1 を超える細隙灯顕微鏡所見は、本品群 1.7% (1/60 例) にのみ発生し、Grade 2 の麦粒腫 1 例であり、治験機器との因果関係は否定された。また、当該事象は非重篤であり、抗菌薬の投与により消失した。

2) 視覚障害に関する自覚症状

本品装用中のゴースト（だぶり）、ハロー（光輪）及びグレア（眩輝、まぶしさ）の発生について、アンケートを用いて「気にならなかった」、「あったけど困るほどではなかった」、「少し気になった」、「気になった」及び「とても気になった」の5段階で評価された。その結果、「気になった」及び「とても気になった」と回答した割合は、本品群16.7%（5/30例）、対照群16.7%（5/30例）であった。

3) 角膜内皮細胞

角膜内皮細胞検査における細胞密度、変動係数及び六角形細胞の出現率が評価された。その結果は表27のとおりであり、各項目について、本品群及び対照群のいずれも明確な変動は認められなかった。

表27 角膜内皮細胞

項目	治療群	評価時点	
		ベースライン	1年後
細胞密度 (cells/mm ²)	対照群	3,273.9±223.0	3,264.2±233.9
	本品群	3,322.9±244.8	3,316.7±258.3
変動係数* (%)	対照群	24.6±3.0	25.6±3.3
	本品群	24.3±3.1	26.0±2.8
六角形細胞の出現率 (%)	対照群	67.6±6.1	67.4±6.8
	本品群	67.8±5.3	66.0±5.3

平均値±標準偏差

*：（細胞面積の標準偏差／細胞面積の平均値）×100

4) 有害事象及び不具合

有害事象は本品群86.7%（26/30例）に71件、対照群96.7%（29/30例）に79件に認められた。重篤な有害事象は認められなかった。被験機器との因果関係が否定できない有害事象は、本品群3.3%（1/30例）のみに発現し、目の乾燥感2件であり、コンタクトレンズ装用中に生じる一般的な事象であり、処置を要することなく消失した。

不具合は本品群24件（レンズ破損（破れ、欠け）16件、保存液中に異物6件、レンズが2枚入っていた1件、レンズ表面異常（異物）1件）、対照群31件（レンズ破損（破れ、欠け）26件、レンズが2枚入っていた2件、レンズが入っていなかった2件、不明1件）であり、不具合による健康被害は認められなかった。

(4) その他

本品の装用が調節反応に及ぼす影響を評価するために、各距離を固視した際その他覚的等価球面度数が測定された。その測定結果は表28のとおりであり、他覚的等価球面度数は装用1か月後及び1年後ともに、いずれの視距離においても、本品群と対照群の間で明確な差異は認められなかった。

表 28 各距離を固視した際の他覚的等価球面度数 (D)

評価時点	対象物までの距離 (m)	治療群	眼数	他覚的等価球面度数
1 か月後	0.33	対照群	30	-1.97±0.53
		本品群	28	-1.85±0.43
	0.25	対照群	30	-2.75±0.62
		本品群	28	-2.70±0.53
	0.20	対照群	30	-3.59±0.78
		本品群	28	-3.50±0.63
1 年後	0.33	対照群	30	-2.13±0.83
		本品群	28	-1.98±0.47
	0.25	対照群	30	-2.55±0.79
		本品群	28	-2.68±0.78
	0.20	対照群	30	-3.35±0.99
		本品群	28	-3.47±0.81

平均値±標準偏差

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、提出された臨床評価資料のうち、本品の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は MIST401 パート 1 試験であると判断し、当該試験を中心に評価し、日本人患者における有効性及び安全性については、MIST-J 試験から評価する方針とした。また、MIST401 パート 2 試験から本品の長期的な安全性、MIST402 試験から本品装用中止による近視の進行を評価する方針とし、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

(1) 臨床試験のデザインについて

総合機構は、各臨床試験のデザインの設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MIST401 パート 1 試験の計画時において、近視の進行抑制に対して承認を取得した医薬品及び医療機器は存在していなかったこと等から、本品と光学部のデザインのみが異なる単焦点コンタクトレンズ「プロクリア ワンデー」に対する本品の優越性を検証することとした。

対象患者について、患者自身でコンタクトレンズの装着脱が可能な年齢、近視の進行が顕著になる年齢等を考慮し、8 歳以上 12 歳以下の患者を対象とした。また、初めて視力矯正を行う小児に必要とされる最も弱い度数を -0.75 D と考え、これを下限値として設定し、試験計画立案時の本品の製造範囲が -6.00 D までであったことから、試験中の近視の進行を考慮し、-4.00 D を上限値として設定した。

主要評価項目について、他覚的等価球面度数は客観的な評価が可能な指標であり、臨床現場でも近視進行の指標として測定が実施されていること、小児期の近視進行は眼軸長の伸長に起因すること等から、調節麻痺下の他覚的等価球面度数及び眼軸長と設定した。また、

二重焦点コンタクトレンズの近視進行抑制効果が評価された公表文献¹²に基づき本品に期待する近視進行抑制効果を 0.25 D/年と仮定し、医学専門家の意見も踏まえて、臨床的に意義のある群間差は 0.75 D と考え、試験期間を 3 年間と設定した。

MIST401 パート 2 試験では、MIST401 パート 1 試験で対照群に割付けられた患者への治療機会の提供、3 年を超えて本品を装用した場合の有効性及び安全性の評価等を目的として、MIST401 パート 1 試験を完了した患者に対して、本品を装用することとした。

MIST402 試験では、本品の装用終了後の近視の進行の程度を評価するため、MIST401 パート 2 試験を完了した患者に対して、単焦点コンタクトレンズ「プロクリア ワンデー」を装用することとした。

近視の進行には遺伝的要因及び環境要因が関与すると考えられていることに加え、近視の進行速度に国内外差があると報告されていること¹³等から、MIST401 パート 1 試験成績の本邦への外挿性を確認するために MIST-J 試験を計画した。当該試験は MIST401 パート 1 試験と同様の試験デザインとし、日本人患者における 1 年時点の有効性を評価することにより、MIST401 パート 1 試験成績の本邦への外挿性を確認することとした。

総合機構は、以下のように考える。

各臨床試験のデザイン（対照、対象患者、主要評価項目及び観察期間）について大きな問題はないと判断した。ただし、MIST-J 試験については、主要評価項目として調節麻痺下の他覚的等価球面度数のみが設定されていたが、小児期の近視の進行の評価においては眼軸長も重要と考えるため、「(2) 有効性について」で述べるように、眼軸長の結果も踏まえて本品の有効性を評価する方針とした。

(2) 有効性について

申請者は、本品の有効性について、以下のように説明した。

MIST401 パート 1 試験における以下の結果を踏まえると、本品の視力補正及び近視進行抑制に係る有効性は示されたと考える。

- 主要評価項目としたベースラインから 3 年後までの調節麻痺下の他覚的等価球面度数及び眼軸長の変化量について、対照群に対する本品群の優越性が検証された。
- 試験期間の3年間において、近視の進行が認められた割合は表29のとおりであった。

表29 3年間における近視進行の割合

治療群	眼数	近視の進行：眼数 (%)		リスク比 [95%CI]
		-0.25 D以下	-0.25 D超	
対照群	112	4 (4%)	108 (96%)	0.61 [0.52, 0.72]
本品群	104	43 (41%)	61 (59%)	
		-0.50 D以下	-0.50 D超	
対照群	112	11 (10%)	101 (90%)	0.50 [0.40, 0.62]
本品群	104	57 (55%)	47 (45%)	
		-0.75 D以下	-0.75 D超	
対照群	112	30 (27%)	82 (73%)	0.45 [0.33, 0.60]
本品群	104	70 (67%)	34 (33%)	
		-1.00 D以下	-1.00 D超	
対照群	112	43 (38%)	69 (62%)	0.30 [0.19, 0.46]
本品群	104	85 (82%)	19 (18%)	

- 試験期間を通して、本品による矯正視力は遠見及び近見のいずれもおおむね小数視力1.0以上であった。

海外臨床試験成績の日本人患者への外挿性について、以下の結果を踏まえると、MIST401パート1試験成績は日本人患者にも外挿可能であり、日本人患者においても本品の視力補正及び近視進行抑制に係る有効性は示されたと考える。

- MIST-J試験の主要評価項目としたベースラインから1年後までの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量について、対照群に対する本品群の優越性が検証された。
- 副次評価項目としたベースラインから1年後までの眼軸長の変化量においても、主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。
- 1年間において、近視の進行が認められた割合は表30のとおりであった。

表30 1年間における近視進行の割合

治療群	眼数	近視の進行：眼数 (%)		リスク比 [95%CI]
		-0.25 D以下	-0.25 D超	
対照群	60	4 (6.7%)	56 (93.3%)	0.61 [0.48, 0.77]
本品群	58	25 (43.1%)	33 (56.9%)	
		-0.50 D以下	-0.50 D超	
対照群	60	17 (28.3%)	43 (71.7%)	0.53 [0.37, 0.76]
本品群	58	36 (62.1%)	22 (37.9%)	
		-0.75 D以下	-0.75 D超	
対照群	60	32 (53.3%)	28 (46.7%)	0.37 [0.20, 0.69]
本品群	58	48 (82.8%)	10 (17.2%)	
		-1.00 D以下	-1.00 D超	
対照群	60	42 (70.0%)	18 (30.0%)	0.52 [0.25, 1.06]
本品群	58	49 (84.5%)	9 (15.5%)	

- MIST-J試験では試験期間を通して、本品による矯正視力は遠見及び近見のいずれも小

数視力 1.0 以上であった。

総合機構は、MIST401 パート 1 試験における本品群と対照群の群間差の点推定値は 0.665 D であり、試験計画時に申請者が臨床的に意義があると考えた近視進行抑制量 (0.75 D/3 年) に満たなかったことを踏まえ、本品の臨床的意義について、申請者に説明を求めた。また、MIST401 パート 1 試験成績の日本人患者への外挿性について、臨床試験成績に基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

試験計画時に臨床的意義があると考えた近視進行抑制量 (0.75 D/3 年) に満たなかったが、近視の進行を 50%低下させることにも臨床的意義があると報告されており¹⁴、MIST401 パート 1 試験における抑制率は当該数値を満たすものであった (表 31)。また、強度近視は視覚障害に繋がる網膜剥離、近視性黄斑症等のリスクを上昇させることが報告されている¹⁵ ため、近視の進行を抑制することはこれらのリスクを予防することにつながると考えられることから、本品の臨床的意義は示されたと考える。

表 31 ベースラインからの調節麻痺下の他覚的等価球面度数及び眼軸長の変化量

項目	評価時点	治療群	眼数	ベースラインからの変化量	抑制率*
調節麻痺下の 他覚的等価球面度数 (D)	1 年	対照群	120	-0.58±0.41	69%
		本品群	116	-0.18±0.39	
	2 年	対照群	120	-0.92±0.53	59%
		本品群	110	-0.38±0.52	
	3 年	対照群	112	-1.24±0.61	59%
		本品群	104	0.51±0.64	
眼軸長 (mm)	1 年	対照群	120	0.24±0.15	63%
		本品群	116	0.09±0.13	
	2 年	対照群	120	0.45±0.23	54%
		本品群	110	0.21±0.22	
	3 年	対照群	112	0.62±0.30	52%
		本品群	104	0.30±0.28	

平均値±標準偏差

*: (対照群－本品群) / 対照群×100

MIST401パート1試験及びMIST-J試験におけるベースラインからの1年後までの調節麻痺下の他覚的等価球面度数及び眼軸長の変化量は表32のとおりであり、両試験の間で明確な差異は認められなかったことから、本品の有効性に国内外差が生じる可能性は低いと考える。

表32 ベースラインから1年時点の変化量

治療群	項目	MIST401パート1試験 (海外)	MIST-J試験 (国内)
対照群	他覚的等価球面度数 (D)	-0.64 [-0.79, -0.50]	-0.79 [-0.94, -0.65]
	眼軸長 (mm)	0.23 [0.16, 0.30]	0.34 [0.28, 0.39]
本品群	他覚的等価球面度数 (D)	-0.27 [-0.41, -0.12]	-0.37 [-0.52, -0.23]
	眼軸長 (mm)	0.10 [0.03, 0.17]	0.15 [0.09, 0.21]
群間差	他覚的等価球面度数 (D)	0.38 [0.21, 0.55]	0.42 [0.22, 0.63]
	眼軸長 (mm)	-0.13 [-0.21, -0.05]	-0.19 [-0.27, -0.11]

調整済み平均値 [95%CI]

総合機構は、以下のように考える。

MIST401 パート 1 試験において、近視を有する患者に対する本品の有効性は示されたと判断した。また、以下の点を踏まえると、海外臨床試験成績を日本人患者に外挿することは可能と判断した。

- ・ 近視の進行速度に国内外差はあると報告されているが、海外臨床試験成績を小児期における近視の進行は眼軸長の伸長によることは国内外で共通している。
- ・ 近視の診断及び治療体系に明確な国内外差はない。
- ・ ベースラインからの 1 年後までの調節麻痺下の他覚的等価球面度数及び眼軸長の変化量について、MIST401 パート 1 試験と MIST-J 試験の間で明確な差異は認められなかった (表 32)。

(3) 安全性について

申請者は、本品の安全性について、以下のように説明した。

MIST401 パート 1 試験及び MIST401 パート 2 試験における以下の結果を踏まえると、本品の安全性に問題はないと考える。

- ・ MIST401 パート 1 試験における被験機器との因果関係が否定できない有害事象について、本品群と対照群の間で明確な差異は認められず、いずれの事象も非重篤であり、回復に至ったことが確認された。MIST401 パート 2 試験における被験機器との因果関係が否定できない有害事象について、角膜潰瘍及び瘢痕 1 例並びに瘢痕 1 例を除き、いずれの事象も回復した。また、角膜潰瘍及び瘢痕 1 例並びに瘢痕 1 例について、いずれも矯正視力は小数視力 1.0 以上であり、治験中止には至らなかった。
- ・ 本品の不具合による健康被害は認められなかった。
- ・ 治験中止に至る Grade 1 を超える細隙灯顕微鏡所見は認められず、いずれの所見も回復した。
- ・ 本品装用中の視覚障害に関する自覚症状（ゴースト（だぶり）、ハロー（光輪）及びグレア（眩輝、まぶしさ））について、「Annoying」又は「Very annoying」と回答した患者の割合は、MIST401 パート 1 試験では本品群 6.3% (4/64 例)、対照群 2.9% (2/68 例)、

MIST401 パート 2 試験では T6 群 4.0% (2/50 例)、T3 群 0% (0/50 例) であり、MIST-J 試験における対照群の結果 (16.7%) も考慮すると、本品群と対照群の間で明確な差異は認められなかった。

- 各距離を固視した際の他覚的等価球面度数は、ベースライン、装用 1、2 及び 3 年後ともに、いずれの視距離においても、本品群と対照群の間で明確な差異は認められなかった。

MIST-J 試験における以下の結果を踏まえると、日本人患者に対する安全性に問題はないと考える。また、本品の適正使用を推進するために、講習会等を通じて、本品に関する知識の周知及び啓発を行う予定である。

- 被験機器との因果関係が否定できない有害事象は、本品群 3.3% (1/30 例) のみに発現したが、回復に至ったことが確認された。
- 本品の不具合による健康被害は認められなかった。
- Grade 2 以上の細隙灯顕微鏡所見は、本品群の 1 眼に発生した Grade 2 の「その他（麦粒腫）」のみであり、被験機器との因果関係は否定された。
- 角膜内皮細胞検査の結果、両群ともに、角膜内皮細胞密度、変動係数及び六角形細胞出現率の各平均値はいずれも、スクリーニング検査時から装用 1 年後にかけて明確な変動は認められなかった。
- 本品装用中の視覚障害に関する自覚症状（ゴースト（だぶり）、ハロー（光輪）及びグレア（眩輝、まぶしさ））についてアンケート調査を行った結果、「気になった」又は「とても気になった」と回答した患者の割合は、両群ともに 16.7% (5/30 例) であった。
- 各距離を固視した際の他覚的等価球面度数は、1 か月後及び 1 年後ともに、いずれの視距離においても、本品群と対照群の間で明確な差異は認められなかった。

総合機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、近視を有する患者に対する本品の安全性に重大な懸念は示されておらず、本品の安全性は許容可能と判断した。

一方、本品は近視の進行抑制を目的とした医療機器であり、主な適応対象は小児であると考えられる。臨床試験で安全性に問題は認められていないが、実臨床における本品の使用に際しては、医師の適切な指導及び管理の下で行われることが重要であり、「(5) 本品の使用期間について」で述べるように、本品の装用は長期に及ぶため、定期的に検査を行い近視の進行状況及び眼合併症の有無を確認することは本品のリスクベネフィットバランスを確保するために不可欠と考える。また、小児は自己管理が難しい場合も想定されるため、適切な使用方法を遵守するためには保護者等に対しても十分な情報提供が重要と考える。

以上を踏まえ、医師の適切な指導及び管理の下で使用されることが確認できる患者のみに販売するよう、後述の承認条件を付す必要があると判断した。また、医療関係者向け資料

に加え、患者及び保護者向けの資料を作成する必要があると判断した。

(4) 臨床的位置付け及び使用目的又は効果について

総合機構は、本品の臨床的位置付け、既承認の近視進行抑制治療との使い分け、及び使用目的又は効果において設定された対象患者を「近視性の屈折異常を有し、眼軸長の伸展が見込まれる8歳以上の患者」とした理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

提出した臨床試験成績において、本品の近視の進行抑制に対する有効性が示されたこと、及び安全性に大きな問題は認められなかったことから、本品は近視の進行抑制に対して治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。本邦において、近視の進行を抑制する医薬品として「リジュセアミニ点眼液0.025%」が承認されているが、当該医薬品と本品の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等から、有効性の観点からの両者の使い分けについては現時点で不明であり、両者の安全性プロファイル、患者によるコンタクトレンズの装着脱の可否等に応じて選択されるものとする。

また、以下の理由から、本品の使用目的又は効果を「近視性の屈折異常を有し、眼軸長の伸展が見込まれる8歳以上の患者に対する視力補正及び近視進行抑制」とした。

- MIST401 パート 1 試験及び MIST-J 試験では組み入れ時に 8～12 歳の患者を対象とした。しかし、近視の進行が安定する平均年齢は 15.6 歳であるが、15 歳までに安定が認められた割合は 48%、18 歳までは 77%、21 歳までは 90%、24 歳までは 96%であり、個人差があると報告されている¹⁶ことを踏まえると、年齢の上限を設けることは困難と考える。一方、眼軸長の伸長過程にある 8 歳未満の患者に対する近視進行抑制効果は期待できると考えるが、臨床試験においてコンタクトレンズを安全に使用できることが確認された年齢は 8 歳以上であるため、「8 歳以上」との下限を設けた。
- MIST401 パート 1 試験及び MIST-J 試験では組み入れ時に他覚的等価球面度数が -0.75 ～ -4.00 D の患者を対象としたが、以下の点を踏まえると、近視の程度によって本品の使用対象を限定する必要性は低いと考える。
 - 8～12 歳の他覚的等価球面度数の平均は -0.25 ～ -1.49 D であるが、文部科学省が実施した令和 5 年度の児童生徒の近視実態調査¹⁷において、臨床試験の範囲外である -4.00 D を超える近視の児童も存在すると報告されている。
 - 本品のトリートメントゾーンの [REDACTED] であると考ええる。

総合機構は、患者の年齢及び近視の程度によって有効性に差異がないか臨床試験成績に基づき説明するよう、申請者に求めた。また、臨床試験における本品の頂点屈折力は -0.75

～6.0D とされていたが、頂点屈折力の申請範囲を [] D とすることの適切性を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MIST401 パート1試験及びMIST-J試験における背景因子別の主要評価項目に関する部分集団解析の結果は表33、表34、表35及び表36のとおりであり、いずれの部分集団でも本品群で対照群を上回る有効性が示されていることから、近視が進行している患者において、年齢及び近視の程度によって有効性に明確な差異が生じる可能性は低いと考える。また、近視の程度によらず一貫して有効性が示されていること、本品のトリートメントゾーンの [] 近視性デフォーカスの生成は [] 確認できたこと等から、臨床試験で使用されなかった頂点屈折力を有するレンズにおいても有効性は期待できると考える。

表33 背景因子別のベースラインから3年後までの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量 (D)
(MIST401 パート1試験)

背景因子		治療群	眼数	ベースライン からの変化量	群間差
全体		対照群	112	-1.31 [-1.46, -1.16]	0.67 [0.49, 0.84]
		本品群	104	-0.65 [-0.79, -0.50]	
年齢	10歳以下	対照群	62	-1.34 [-1.49, -1.18]	0.71 [0.49, 0.92]
		本品群	60	-0.63 [-0.78, -0.47]	
	11歳以上	対照群	50	-1.09 [-1.26, -0.92]	0.70 [0.45, 0.95]
		本品群	44	-0.39 [-0.57, -0.21]	
他覚的 等価球 面度数	-2.00 D 未満	対照群	53	-1.12 [-1.28, -0.95]	0.59 [0.36, 0.82]
		本品群	57	-0.52 [-0.68, -0.37]	
	-2.00 D 以上	対照群	59	-1.31 [-1.47, -1.16]	0.84 [0.61, 1.07]
		本品群	47	-0.47 [-0.64, -0.29]	

調整済み平均値 [95%CI]

表34 背景因子別のベースラインから3年後までの眼軸長の変化量 (mm)
(MIST401 パート1試験)

背景因子		治療群	眼数	ベースライン からの変化量	群間差
全体		対照群	112	0.62 [0.56, 0.69]	-0.28 [-0.36, -0.20]
		本品群	104	0.34 [0.27, 0.41]	
年齢	10歳以下	対照群	62	0.70 [0.63, 0.77]	-0.34 [-0.44, -0.24]
		本品群	60	0.36 [0.29, 0.43]	
	11歳以上	対照群	50	0.52 [0.44, 0.60]	-0.30 [-0.41, -0.18]
		本品群	44	0.23 [0.14, 0.31]	
他覚的 等価球 面度数	-2.00 D 未満	対照群	53	0.57 [0.49, 0.64]	-0.26 [-0.37, -0.16]
		本品群	57	0.31 [0.23, 0.38]	
	-2.00 D 以上	対照群	59	0.65 [0.58, 0.73]	-0.38 [-0.49, -0.27]
		本品群	47	0.27 [0.19, 0.35]	

調整済み平均値 [95%CI]

表 35 背景因子別のベースラインから 1 年後までの調節麻痺下の他覚的等価球面度数の変化量 (D)
(MIST-J 試験)

背景因子		治療群	眼数	ベースライン からの変化量	群間差
全体		対照群	60	-0.79 [-0.94, -0.65]	0.42 [0.22, 0.63]
		本品群	58	-0.37 [-0.52, -0.23]	
年齢	10 歳以下	対照群	30	-0.94 [-1.17, -0.71]	0.39 [0.07, 0.71]
		本品群	32	-0.55 [-0.77, -0.33]	
	11 歳以上	対照群	30	-0.65 [-0.85, -0.46]	0.48 [0.19, 0.77]
		本品群	26	-0.17 [-0.38, 0.033]	
他覚的等価球 面度数	-2.00 D 未満	対照群	22	-0.64 [-0.82, -0.45]	0.38 [0.14, 0.62]
		本品群	31	-0.26 [-0.42, -0.11]	
	-2.00 D 以上	対照群	38	-0.87 [-1.07, -0.67]	0.40 [0.09, 0.71]
		本品群	27	-0.47 [-0.71, -0.24]	

調整済み平均値 [95%CI]

表 36 背景因子別のベースラインから 1 年後までの眼軸長の変化量 (mm)
(MIST-J 試験)

背景因子		治療群	眼数	ベースライン からの変化量	群間差
全体		対照群	60	0.34 [0.28, 0.39]	-0.19 [-0.27, -0.11]
		本品群	58	0.15 [0.09, 0.21]	
年齢	10 歳以下	対照群	30	0.42 [0.32, 0.52]	-0.21 [-0.35, -0.08]
		本品群	32	0.21 [0.11, 0.30]	
	11 歳以上	対照群	30	0.25 [0.19, 0.31]	-0.15 [-0.23, -0.06]
		本品群	26	0.10 [0.04, 0.16]	
他覚的等価球 面度数	-2.00 D 未満	対照群	22	0.26 [0.18, 0.34]	-0.14 [-0.25, -0.04]
		本品群	31	0.12 [0.05, 0.19]	
	-2.00 D 以上	対照群	38	0.36 [0.29, 0.44]	-0.17 [-0.28, -0.07]
		本品群	27	0.19 [0.11, 0.27]	

調整済み平均値 [95%CI]

総合機構は、以下のように考える。

「リジューセアミニ点眼液 0.025%」が本邦で承認されて日が浅いことを踏まえると申請者の説明は理解可能と考えるが、今後、本品と他の近視進行抑制治療との使い分け、併用の可否等について新たな知見が得られた場合には、必要に応じて関連学会とも連携した上で、適切に臨床現場に情報提供すべきと考える。

また、申請者の説明及び以下の点を踏まえると、本品の使用目的又は効果については、承認申請時の「近視性の屈折異常眼を有し眼軸長の伸展が見込まれる 8 歳以上の患者に対する視力補正及び近視進行抑制」から「近視の視力補正及び進行抑制」に修正することが適切と判断した。

- ・ 視力補正及び近視進行抑制が必要な対象が、「近視性の屈折異常眼」であることは自明であり削除することが適切と考える。
- ・ 現時点では「眼軸長の伸展が見込まれること」に明確な判断基準はないため、当該記載は削除し、注意事項等情報の使用目的又は効果に関連する使用上の注意において、臨床試験で評価された患者の年齢、屈折状態等を参考に対象患者を選択すべき旨を記載す

ることが適切と考える。

- 臨床試験には、有効性評価、脱落防止の観点等から 8 歳以上の患者が組み入れられたが、8 歳未満の患者であっても保護者等の介助等により適切な使用方法を遵守できる場合には、有効性を期待できるものとする。そのため、注意事項等情報において、臨床試験で評価された患者の年齢を参考に対象患者を選択すべき旨を注意喚起する場合には、使用目的又は効果に年齢下限を明示する必要まではないと考える。
- 頂点屈折力の範囲について、申請者の説明は理解可能であり、専門協議における議論も踏まえ、 $-1.00 \sim -1.50$ D とすることは可能であるとする。この頂点屈折力の範囲を形状、構造及び原理に規定するとともに、臨床試験で評価された患者の等価球面度数を注意事項等情報において情報提供することで使用目的での明示は不要と考える。

さらに、専門協議での議論も踏まえ、小児においては毛様体筋の緊張等により偽近視を生じ得ることが知られているため、近視の診断にあたっては、偽近視、弱視等の他の眼科疾患との鑑別が重要であり、本品の装用を開始する際には、近視の診断が適切に行われ、患者が治療対象として適切であることが確認される必要があると判断した。

以上を踏まえ、注意事項等情報等において、以下の点を注意喚起することが適切と判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、近視の状態等を参考に、使用対象を選択すること [8 歳未満の患者、13 歳以上の患者を対象とした臨床試験は実施されていない]。また、小児は自己管理が難しい場合も想定されるため、適切な使用方法を遵守できるか、患者の年齢等を考慮して使用対象を選択すること。
- 適切に調節麻痺下の屈折検査を行い、近視と診断された患者に使用すること。
- 本品の使用対象であることを確認するために、弱視等の治療を優先すべき他の眼科疾患を合併していないこと、屈折性近視（円錐角膜、角膜形状異常、球状水晶体等）ではないことを確認すること。

(5) 本品の使用期間について

総合機構は、本品の使用期間について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

以下の点を踏まえると、本品使用後は定期的に検査を行い、近視の進行状況等を確認しながら患者毎に使用継続の適否を判断することが適切であるとする。

- 治療介入の中止は、患者の年齢及び眼の成長パターンを考慮し決定すべきであり、本品の使用期間及び使用継続の必要性の判断について、一律の基準を設けることは困難と考える。
- ただし、近視の進行は一般的に 10 代後半で遅くなる傾向にあると報告されている¹⁸ため、患者がその年齢に達し、屈折や眼軸長の変化が抑えられ、近視の安定化が認められ

る場合が装用中止の目安になると考える。

- また、使用方法に問題があり、眼の健康が守られない危険性がある場合、ライフサイクルの変化等により決められたスケジュールでの装用ができない場合等には、装用中止を検討すべきと考える。

総合機構は、以下のように考える。

申請者の説明は理解可能である。ただし、本品は近視の進行抑制を目的とするものであり、既に近視の進行が安定化した患者に対する有効性は期待できないと考える。また、本品による治療は長期に及ぶ可能性があることから、漫然とした使用は避けるべきである。したがって、定期的な検査を実施し、近視の進行状況及び眼合併症の有無を確認した上で、本品の装用継続の適否を判断するよう、注意事項等情報等において注意喚起することが適切と判断した。

(6) 本品装用中止による近視の進行について

近視進行抑制治療が有益であるためには、治療中止後も効果が維持される必要があるが、海外における他の近視進行抑制治療の臨床試験において、中止後に近視進行が加速することが報告されている^{19、20}こと等を踏まえ、本品の装用中止後の近視進行について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MIST402 試験における以下の結果等を踏まえると、本品の装用中止後の近視の進行が臨床問題となる可能性は低いと考える。

- MIST402試験における調節麻痺下の他覚的等価球面度数及び眼軸長の変化量は、MIST401パート1試験の対照群の変化量（年率換算）と比較して低値であった。
- MIST402試験におけるベースラインの平均年齢は16.2歳であり、ベースラインからの眼軸長の変化量（年率換算）は0.10 mmであった。14歳の進行性近視の眼軸長の年間の伸長は0.12 mmと予測されている²¹ことを踏まえると、MIST402試験における眼軸長の変化は、年齢から予測される変化と同程度であると考ええる。
- 本品の装用中止後に近視が急激に進行する現象が認められる場合、その程度は本品の装用期間に依存する可能性があると考ええる。しかし、MIST402 試験において、本品を3年間装用した T3 群と本品を6年間装用した T6 群の間において、近視の進行の程度に明確な差異は認められなかった。

総合機構は、以下のように考える。

装用中止後の近視進行について、本品群と対照群を比較した結果は得られておらず、MIST402 試験成績と公表文献で報告されている眼軸長の年間の伸長を比較することには限

界があると考える。一方、MIST402 試験において、T6 群の装用中止前後で近視の進行に明確な差異は認められていないこと等から、装用中止後の近視の進行が臨床上問題となる可能性は低いとする申請者の説明について、一定の理解は可能である。ただし、本品装用中止後も定期的に検査を行い、近視の進行状況を確認する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

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

<提出された資料の概略>

申請者は、本品は海外において十分な使用実績があり安全性上の問題は認められていないこと、本品と原材料、使用方法等が同一である「プロクリア ワンデー」は本邦において十分な使用実績があり安全性上の問題は認められていないこと等から、製造販売後調査等は不要と考える旨を説明した。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下のように考える。

申請者の説明に加え、提出された臨床試験成績において本品の有効性は示され、特段の安全性上の懸念は確認されていないことから、専門協議の議論も踏まえ、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>

総合機構は、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。

4. 総合評価

本品の審査における主な論点は、本品の有効性及び安全性についてであった。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は、以下のとおりである。

MIST401パート1試験において、近視を有する患者を対象に本品の有効性及び安全性が評価された。主要評価項目とされた調節麻痺下の他覚的等価球面度数及び眼軸長について、対照群に対する本品群の優越性が示され、安全性についても、適切な注意喚起を前提とした上で、臨床上許容可能であることが示された。また、MIST-J試験においてもMIST401パート1試験と同様の結果が得られており、MIST401パート1試験の成績が日本人患者に外挿可能であることが確認された。さらに、MIST402試験では本品の装用中止後の近視進行に関する検

討が行われ、臨床的に問題のないことが確認された。

本品の主な適応対象は小児と考えられるため、使用には医師の適切な指導及び管理が必要である。また、近視の進行や合併症の有無を把握するため、定期的な検査を実施し、リスクベネフィットバランスを評価した上で使用する必要がある。これらを踏まえ、注意事項等情報及び資材における十分な情報提供及び注意喚起、医師の適切な指導及び管理の下で使用される体制構築等は極めて重要と考えることから、後述の承認条件を付し、へ項「臨床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＜総合機構における審査の概要＞に述べた内容を注意事項等情報にて注意喚起するよう、申請者に指示し、申請者は了承した。

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>

近視の視力補正及び進行抑制

<承認条件>

十分な知識及び経験を有する医師の指導の下、本品が使用対象となる患者のみに適切に使用されるよう、必要な措置を講じること。

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。

以上

引用文献

- ¹ 日本近視学会ホームページ (<https://www.myopiasociety.jp/member/guideline/>) (2025 年 1 月 25 日アクセス)
- ² Walline JJ, *et al.* Interventions to slow progression of myopia in children. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;(12)
- ³ Holden BA, *et al.* Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. Ophthalmology. 2016 May;123(5):1036-42.
- ⁴ Morgan IG, *et al.* Myopia. Lancet. 2012 May 5;379(9827):1739-48.
- ⁵ 日本近視学会, 日本小児眼科学会, 日本視能訓練士協会編. 小児の近視 診断と治療. 第 2 版. 東京:三輪書店; 2023. p39-70.
- ⁶ Németh J, *et al.* Update and guidance on management of myopia. European Society of

-
- Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. *Eur J Ophthalmol*. 2021 May;31(3):853-883.
- ⁷ Wildsoet C, *et al*. Choroidal and scleral mechanisms of compensation for spectacle lenses in chicks. *Vision Res*. 1995 May;35(9):1175-94.
- ⁸ Schaeffel F, *et al*. Accommodation, refractive error and eye growth in chickens. *Vision Res*. 1988;28(5):639-57.
- ⁹ Hung LF, *et al*. Spectacle lenses alter eye growth and the refractive status of young monkeys. *Nat Med*. 1995 Aug;1(8):761-5.
- ¹⁰ Phillips JR. Monovision slows juvenile myopia progression unilaterally. *Br J Ophthalmol*. 2005 Sep;89(9):1196-200.
- ¹¹ Ramasubramanian V, *et al*. Myopia Control Dose Delivered to Treated Eyes by a Dual-focus Myopia-control Contact Lens. *Optom Vis Sci*. 2023 Jun 1;100(6):376-387.
- ¹² Anstice NS, *et al*. Effect of dual-focus soft contact lens wear on axial myopia progression in children. *Ophthalmology*. 2011 Jun;118(6):1152-61.
- ¹³ Brennan NA, *et al*. Influence of age and race on axial elongation in myopic children: A systematic review and meta-regression. *Optom Vis Sci*. 2024 Aug 1;101(8):497-507.
- ¹⁴ Walline JJ, *et al*. Food and Drug Administration, American Academy of Ophthalmology, American Academy of Optometry, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Optometric Association, American Society of Cataract and Refractive Surgery, and Contact Lens Association of Ophthalmologists Co-Sponsored Workshop: Controlling the Progression of Myopia: Contact Lenses and Future Medical Devices. *Eye Contact Lens*. 2018 Jul;44(4):205-211.
- ¹⁵ Haarman AEG, *et al*. The Complications of Myopia: A Review and Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Apr 9;61(4):49.
- ¹⁶ COMET Group. Myopia stabilization and associated factors among participants in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Dec 3;54(13):7871-84.
- ¹⁷ 文部科学省「児童生徒の近視実態調査事業 令和5年度解析結果報告書」(https://www.mext.go.jp/content/20240731-mxt_kenshoku-000037357_04.pdf) (2024年11月28日アクセス)
- ¹⁸ Takeuchi M, *et al*. “Longitudinal analysis of 5-year refractive changes in a large Japanese population.” *Scientific Reports* 12. <https://www.nature.com/articles/s41598-022-06898-x> (2024年11月28日アクセス)
- ¹⁹ Wolffsohn JS, *et al* IMI - Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Feb 28;60(3):M132-M160.
- ²⁰ Chia A, *et al*. Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2: Myopia Control

with Atropine 0.01% Eyedrops. *Ophthalmology*. 2016 Feb;123(2):391-399.

- ²¹ Chamberlain P, *et al*. Axial length targets for myopia control. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2021 May;41(3):523-531.