

再審査報告書

令和 5 年 5 月 22 日
医薬品医療機器総合機構

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
販 売 名	ブレスオーコレクト
申 請 者 名	株式会社シード (申請時：株式会社ユニバーサルビュー)
承認の使用目的、 効 能 又 は 効 果	1. 使用目的 近視及び近視性乱視の患者に対し、本品の就寝時装用を行うことによって、角膜の形状を変化させ、脱着後の裸眼視力を改善する。 2. 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、円柱度数は球面度数の 1/2 以下、ただし倒乱視の場合、近視度数の 1/2 以下かつ－0.75 D 以下）の患者の視力補正
承 認 年 月 日	平成 24 年 3 月 19 日
承認事項一部変更 等 年 月 日	令和元年 12 月 25 日 製造所の変更による一部変更承認 令和 4 年 2 月 24 日 製造所の変更による一部変更承認
再 審 査 期 間	承認日より平成 24 年 4 月 27 日まで

1. 製造販売後調査全般

ブレスオーコレクト（以下「本品」という。）は、レンズ内面に特殊な形状を付与した酸素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、レンズ脱着後の日中裸眼視力を矯正維持することを目的としたレンズである。

本品の使用成績調査（以下「本調査」という。）は、医療機器の使用実態下における不具合発現状況、安全性、有効性等を確認することを目的として、平成 24 年 7 月 2 日から平成 26 年 5 月 8 日まで実施され、全国 5 施設から 159 眼（目標症例数 90 眼）が収集された。また、1 症例あたりの観察期間は原則として装用開始から 12 か月とされた。

2. 使用成績調査の概要

(1) 患者背景

収集された 159 眼の症例の構成を図 1 に、患者背景を表 1-1 から表 1-3 に示す。本品未装用の 6 眼を除いた 153 眼が安全性評価対象とされた。また、有効性判定不能（装用期間 3 か月未満）：20 眼、有効性評価未記載：6 眼、適応範囲外の使用：41 眼を除いた 86 眼が有効性評価対象とされた。

図 1. 症例構成図

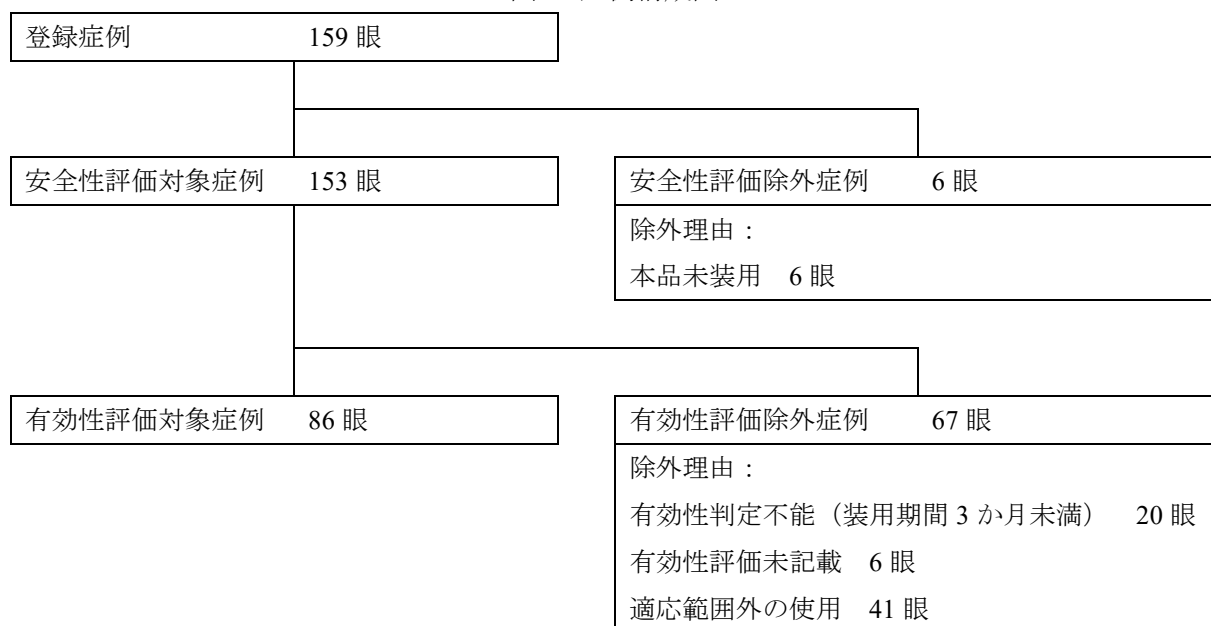


表 1-1. 患者背景

患者背景因子		安全性評価（153 眼）	眼数（%）	有効性評価（86 眼）	眼数（%）
性別	男	80	(52.3)	50	(58.1)
	女	73	(47.7)	36	(41.9)
年齢	平均±標準偏差	23.6	± 12.05	18.8	± 10.58
	中央値（最小値、最大値）	23.0	(8、54)	13.5	(8、54)
	20 歳未満	70	(45.8)	54	(62.8)
	20 歳以上 60 歳未満	83	(54.2)	32	(37.2)
	60 歳以上	0	(0.0)	0	(0.0)

表 1-2. 屈折度数（安全性評価対象）

眼数 (%)		球面度数 (D)						合計
		～-0.75	-1.00	-1.25 ～-2.00	-2.25 ～-3.00	-3.25 ～-4.00	-4.25～	
円柱 度数 (D)	0.00～ -0.50	3 (2.0)	3 (2.0)	39 (25.5)	36 (23.5)	19 (12.4)	11 (7.2)	111 (72.5)
	-0.75～ -1.00	1 (0.7)	2 (1.3)	8 (5.2)	6 (3.9)	4 (2.6)	6 (3.9)	27 (17.6)
	-1.25～ -1.50	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (2.6)	0 (0.0)	6 (3.9)	11 (7.2)
	-1.75～	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (2.6)
	合計	4 (2.6)	6 (3.9)	48 (31.4)	46 (30.1)	24 (15.7)	25 (16.3)	153 (100.0)

表 1-3. 屈折度数（有効性評価対象）

眼数 (%)		球面度数 (D)				合計
		-1.00	-1.25 ～-2.00	-2.25 ～-3.00	-3.25 ～-4.00	
円柱 度数 (D)	0.00～ -0.50	2 (2.3)	30 (34.9)	26 (30.2)	16 (18.6)	74 (86.0)
	-0.75～ -1.00	0 (0.0)	1 (1.2)	5 (5.8)	4 (4.7)	10 (11.6)
	-1.25～ -1.50	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.3)
	-1.75～	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	2 (2.3)	31 (36.0)	33 (38.4)	20 (23.3)	86 (100.0)

(2) 安全性

安全性評価対象 153 眼において有害事象は 9 眼で発現した。そのうち、本品との因果関係が否定できない有害事象は 4 眼で発現した。本調査では、本品との因果関係が否定できない有害事象及び本品自体の具合が良くない事象を「不具合等」としており、不具合等は合計 6 眼で発現した。

発現した不具合等はいずれも既知であり、重篤な事象はなかった。不具合等の発現状況について表 2-1 及び表 2-2 に示す。

表 2-1. 患者背景項目別の不具合等発現状況

患者背景因子		対象症例 眼数 (%)	発現症例 眼数 (%)
対象症例数		153	6 (3.9)
性別	男	80	3 (3.8)
	女	73	3 (4.1)
年齢	20 歳未満	70	2 (2.9)
	20 歳以上 60 歳未満	83	4 (4.8)
	60 歳以上	0	0 (0.0)

表 2-2. 不具合等発現状況

	発現件数 (眼数)	割合 (%)
輪状角膜鉄沈着	2	1.3
表層角膜症	1	0.7
球結膜充血	1	0.7
レンズ汚れ	2	1.3
合計	6	3.9

発現率については眼数比では 3.9 % (6/153 眼) であり、承認時の治験における発現率 (眼数比 100 %) より顕著に低値であったが、治験時の有害事象のほとんどが、自覚症状としての「異物感」、「乾燥感」等によるもので、いずれも軽度であり、コンタクトレンズ使用時に発現する一般的な事象であった。なお、治験時に発現した「角膜潰瘍」、「表層角膜炎」、「アレルギー性結膜炎」、「眼瞼結膜充血」等は発現しなかった。

次に、重点調査項目である①表層角膜炎、②自覚症状 (痛み)、③角膜内皮細胞数、④眼圧及び⑤角膜中心厚について述べる。

① 表層角膜炎

表層角膜炎については 1 眼発現した。発現率としては眼数比 0.7 % (1/153 眼) であり、治験時における発現率 (眼数比 27.6 %) より顕著に低値であった。この理由について、患者への適切な処方や、定期検査時の患者へのレンズ洗浄や取扱いに関する指導等によって発現率が減少している可能性がある」と説明された。なお、表層角膜炎が発生した 1 眼については装用開始 9 か月後に発現し、次の検査日である 12 か月後に回復が確認された。

② 自覚症状 (痛み)

自覚症状 (痛み) については、治験において発現率は検査眼数比 (試験期間内に検査された全ての被験者の検査眼数の総和に対する発現数) 10.3 %であったが、本調査においては、検査眼数比 3.9 % (31/789 眼) であった。装用後に発現した 31 眼中、装用翌日に発現したのは 15 眼 (48.3 %) であった。その後装用 12 か月後まで発現しているが、通常のコンタクトレンズ装用で起こる程度の頻度であった。5 段階評価ではレベル 1 (時々気になるが、ほぼ良好) の痛みが 74.2 % (23/31 眼) であった。一方、レベル 4 (常時強い自覚症状があり装用できない)

が6.5% (2/31 眼) に発現したが、担当医師は、痛みの耐性に係る個別的患者要因と判断した。本調査において「痛み」の発現率が低くなった要因としては、市販後に講習会を眼科医に受講してもらうこととし、本品の矯正の原理、処方、眼科医及び患者によるレンズの装脱着、並びにレンズケア方法の教育を行ったことによると説明された。痛みの発生状況について表 2-3 に示す。

表 2-3. 痛みの発生状況

評価時期	対象眼数	発現眼数 (%)			評価レベル内訳※			
			右眼	左眼	1	2	3	4
装用開始	153	2 (1.3)	1	1	2	0	0	0
装用翌日	58	15 (25.9)	8	7	13	2	0	0
1週後	134	4 (3.0)	2	2	2	0	0	2
2週後	106	0 (0.0)	0	0	0	0	0	0
1か月後	121	2 (1.7)	1	1	2	0	0	0
3か月後	114	2 (1.8)	1	1	2	0	0	0
6か月後	94	4 (4.3)	2	2	2	2	0	0
9か月後	82	0 (0.0)	0	0	0	0	0	0
12か月後	80	2 (2.5)	1	1	0	1	1	0
計	789	31(3.9)	16	15	23	5	1	2
			31					

※ 評価レベル

- 0：自覚症状無し
- 1：時々気になるが、ほぼ良好
- 2：常時気になるが、処置を希望するほどではない
- 3：常時気になるため、処置を希望する
- 4：常時強い自覚症状があり装用できない

③ 角膜内皮細胞数

角膜内皮細胞数については、若干減少傾向にあるものの、観察期間を通じ安定しており本品による影響は特段認められなかった。なお、治験においては、36 週間（9 か月）時点での変化量が -27.6 （個/ mm^2 ）であり、本調査で得られた結果と大きく変わらなかった。角膜内皮細胞数の推移について表 2-4 に示す。

表 2-4. 角膜内皮細胞数の推移

（個/ mm^2 ）

評価時期	眼数	検査値		変化量		1標本t検定
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	
装用開始	149	2957.1	269.47	—	—	—
装用翌日	58	3081.9	296.92	26.7	209.15	p=0.335

1週後	104	2949.1	294.31	-36.0	231.61	p=0.116
2週後	78	3034.2	274.40	1.8	229.36	p=0.945
1か月後	111	2983.7	298.24	0.0	251.08	p=0.999
3か月後	104	2989.8	255.68	-7.0	228.51	p=0.754
6か月後	84	2989.6	315.20	-1.2	226.70	p=0.961
9か月後	78	2992.6	290.36	-18.5	205.53	p=0.428
12か月後	70	2979.8	249.24	-31.2	219.33	p=0.238

* p<0.05 有意差あり

④ 眼圧

眼圧については、有意に低下したが、角膜上皮の菲薄化又は角膜曲率の変化によるものと推測され、変化量が臨床上問題となるものではなかった。なお、治験においては、52 週間（13 か月）時点での変化量が-0.5（mmHg）であり、本調査で得られた結果と大きく変わらなかった。眼圧の推移について表 2-5 に示す。

表 2-5. 眼圧の推移

(mmHg)

評価時期	眼数	検査値		変化量		1標本t検定
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	
装用開始	153	15.10	3.454	—	—	—
装用翌日	56	13.45	2.891	-1.39	2.397	p<0.001*
1週後	124	13.46	3.390	-1.59	1.955	p<0.001*
2週後	100	13.03	2.645	-1.85	2.243	p<0.001*
1か月後	110	13.57	3.506	-1.54	2.212	p<0.001*
3か月後	106	13.57	3.181	-1.71	2.762	p<0.001*
6か月後	84	13.05	2.821	-1.85	2.281	p<0.001*
9か月後	78	13.18	2.546	-1.68	2.459	p<0.001*
12か月後	76	13.45	2.891	-1.67	2.358	p<0.001*

* p<0.05 有意差あり

⑤ 角膜中心厚

角膜中心厚については、本品の効果による菲薄化を認めた。治験においては、52 週間（13 か月）時点での変化量が-3.6（μm）であり、本調査で得られた結果と大きく変わらなかった。角膜中心厚の推移について表 2-6 に示す。

表 2-6. 角膜中心厚の推移

(μm)

評価時期	眼数	検査値		変化量		1 標本 t 検定
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	

装用開始	151	561.3	38.99	—	—	—
装用翌日	58	546.6	35.75	-0.3	26.90	p=0.930
1 週後	104	550.7	42.69	-3.7	33.17	p=0.263
2 週後	78	543.8	37.65	-7.0	32.63	p=0.062
1 か月後	106	553.6	44.92	-5.6	33.23	p=0.086
3 か月後	100	554.7	37.28	-5.3	25.88	p=0.044*
6 か月後	78	550.3	37.14	-5.7	19.69	p=0.013*
9 か月後	76	548.4	37.66	-9.1	23.85	p=0.001*
12 か月後	70	554.8	44.49	-7.7	22.43	p=0.005*

* p<0.05 有意差あり

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。）は、重篤な有害事象を認めず、不具合の発現率は低値であること、重点調査項目である表層角膜症については1眼のみで発現し回復が確認されたこと、重点調査項目である自覚症状（痛み）については通常のコンタクトレンズ装用で発現する程度であったこと等を踏まえ、重大な懸念は認められなかったことから、安全性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(3) 有効性

有効性評価として、対象眼 86 眼について「目標屈折矯正度数に対する誤差」、「裸眼視力（有効率）（推移）」及び「矯正視力（推移）」が評価された。

なお、「目標屈折矯正度数に対する誤差」は、「目標とする屈折度数」と「実際の屈折度数」の差を「目標とする屈折度数」で除した数値の百分率であり、以下の式で算出される。

$$\text{目標屈折矯正度数に対する誤差 (\%)} = \frac{(\text{目標とする屈折度数}) - (\text{実際の屈折度数})}{(\text{目標とする屈折度数})} \times 100$$

1) 目標屈折矯正度数に対する誤差

有効性評価対象眼のうち、装用開始後 12 か月時の評価が実施された 67 眼に対し有効率は 85.1 % であり、治験時 82.1 % と同程度であった。患者背景項目別に有効率をみると「男/女」、「20 歳以上/20 歳未満」において約 10 % の差異があるものの、統計学的には有意差もなく、顕著な差異ではないと判断した。その他の背景因子についても差異は認められなかった。屈折矯正評価について表 3-1 に示す。

表 3-1. 屈折矯正評価（装用開始後 12 か月時）

患者背景因子	眼数	4 段階評価 ^{※1}				有効率 ^{※2}	χ ² 検定
		著効	有効	やや有効	無効		
解析対象	67	43 (64.2)	14 (20.9)	9 (13.4)	1 (1.5)	57 (85.1)	—

性別	男	37	24 (64.9)	6 (16.2)	7 (18.9)	0 (0.0)	30 (81.1)	p=0.308
	女	30	19 (63.3)	8 (26.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	27 (90.0)	
年齢	20 歳以上	23	17 (73.9)	4 (17.4)	2 (8.7)	0 (0.0)	21 (91.3)	p=0.301
	20 歳未満	44	26 (59.1)	10 (22.7)	7 (15.9)	1 (2.3)	36 (81.8)	

※1 評価基準

著効：目標屈折矯正度数に対する誤差が±17 %以内

有効：目標屈折矯正度数に対する誤差が±17 %を超え、±33 %以内

やや有効：目標屈折矯正度数に対する誤差が±33 %を超え、±67 %以内

無効：目標屈折矯正度数に対する誤差が±67 %を超える

※2 有効率の定義

評価基準の著効及び有効を有効性ありとし、該当眼数の全体における比率を有効率とする。なお、初回承認時に実施した治験における有効率の定義と同一である。

2) 裸眼視力

①有効率

有効性評価対象眼 67 眼における装用開始後 12 か月時の裸眼視力評価の有効率は 92.5 %（治験時 89.6 %）であった。患者背景項目別にみると、「男/女」では女性の方が高く、「20 歳以上/20 歳未満」では 20 歳以上の患者の方が高かったが、いずれも統計学的には有意差はなく、同程度であると判断した。裸眼視力評価について表 3-2 に示す。

表 3-2. 裸眼視力評価（装用開始後 12 か月時）

患者背景因子		眼数	4 段階評価				有効率※	χ ² 検定
			1.0 以上	0.7 以上 1.0 未満	0.5 以上 0.7 未満	0.5 未満		
解析対象		67	53 (79.1)	9 (13.4)	3 (4.5)	2 (3.0)	62 (92.5)	—
性別	男	37	28 (75.7)	5 (13.5)	2 (5.4)	2 (5.4)	33 (89.2)	p=0.247
	女	30	25 (83.3)	4 (13.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	29 (96.7)	
年齢	20 歳以上	23	20 (87.0)	3 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (100.0)	p=0.093
	20 歳未満	44	33 (75.0)	6 (13.6)	3 (6.8)	2 (4.5)	39 (88.6)	

※ 有効率の定義

裸眼視力 0.7 以上を有効性ありと定義する。

②推移

有効性評価対象症例における装用開始時から 12 か月後までの裸眼視力推移（平均）では、装用開始時 0.146、装用翌日 0.530、装用 1 週後 1.057、装用 2 週後以降装用 12 か月後までは 1.1～1.2 であり、装用 1 週間で視力改善が認められた。裸眼視力の推移について表 3-3 に示す。

表 3-3. 裸眼視力推移

評価時期	眼数	検査値		変化量		1 標本 t 検定
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	
装用開始時	86	0.146	0.073	—	—	—
装用翌日	41	0.530	0.287	0.388	0.262	p<0.001*
1 週後	76	1.057	0.331	0.905	0.322	p<0.001*
2 週後	70	1.134	0.293	0.989	0.298	p<0.001*
1 か月後	85	1.170	0.341	1.025	0.337	p<0.001*
3 か月後	86	1.231	0.249	1.086	0.251	p<0.001*
6 か月後	66	1.227	0.282	1.080	0.285	p<0.001*
9 か月後	63	1.190	0.308	1.056	0.308	p<0.001*
12 か月後	67	1.157	0.309	1.013	0.308	p<0.001*

* P<0.05 有意差あり

3) 矯正視力（推移）

有効性評価対象症例における装用開始時から 12 か月後までの矯正視力推移（平均）では、装用 1 か月後において装用開始時と比較して有意な改善（p=0.028）を認めたが、その他は 12 か月後まで装用開始時と比較して大きな変動を認めなかった。矯正視力推移について表 3-4 に示す。

表 3-4. 矯正視力推移

評価時期	眼数	検査値		変化量		1 標本 t 検定
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	
装用開始時	86	1.338	0.158	—	—	—
装用翌日	41	1.302	0.159	-0.005	0.166	p=0.851
1 週後	76	1.295	0.185	-0.039	0.229	p=0.138
2 週後	68	1.368	0.150	0.024	0.169	p=0.254
1 か月後	82	1.389	0.190	0.048	0.192	p=0.028*
3 か月後	84	1.345	0.170	0.004	0.187	p=0.861
6 か月後	66	1.355	0.182	0.006	0.216	p=0.820
9 か月後	63	1.357	0.186	0.006	0.207	p=0.808
12 か月後	67	1.373	0.197	0.018	0.217	p=0.502

* P<0.05 有意差あり

総合機構は、以上の結果から有効性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(4) 特別な背景を有する患者

本調査においては、20 歳未満の患者への使用が、安全性評価症例 153 眼中 70 眼、有効性評価症例 86 眼中 54 眼であった。なお、高齢者（65 歳以上）への使用はなかった。

1) 安全性評価

表 2-1 に示したとおり、不具合等発現状況において、20 歳以上の患者と 20 歳未満の患者で顕著な差はなかった。

2) 有効性評価

表 3-1 及び表 3-2 に示したとおり、屈折矯正評価及び裸眼視力評価において、20 歳以上の患者と 20 歳未満の患者で顕著な差はなかった。

3. 不具合及び感染症

本調査中に重篤又は未知の不具合及び感染症の報告はなかった。

4. 研究報告

本調査中に安全性・有効性について問題となる研究報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本調査中に本邦において回収、出荷停止等の措置はなかった。

6. 承認条件

本品の承認時に承認条件は付与されていない。

7. 総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本品の再審査結果の区分はカテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）であると総合機構は判断した。

以上