

事務連絡
平成21年9月7日

各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局
審査管理課医療機器審査管理室

標準的なコンタクトレンズの臨床評価に関する考え方（業界自主指針）について

コンタクトレンズにつきましては、平成21年4月28日付け薬食発第0428008号厚生労働省医薬食品局長通知「コンタクトレンズ承認基準の改正について」により、コンタクトレンズ承認基準の適用範囲が明示され、平成21年7月13日付け事務連絡「コンタクトレンズの製造販売承認申請に添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の添付が必要ない範囲に関する質疑応答集（Q&A）について（その1）」により、コンタクトレンズの臨床試験の試験成績に関する資料の添付が必要のない範囲について示されたところです。

これに関連し、今般、一般社団法人日本コンタクトレンズ協会により、別紙の「標準的なコンタクトレンズの臨床評価に関する考え方（業界自主指針）」が作成され、当室あて提出されましたので、情報提供いたします。

なお、同様の内容について独立行政法人医薬品医療機器総合機構医療機器審査第二部あて事務連絡するとともに、本事務連絡の写しを日本医療機器産業連合会、米国医療機器・I.V.D工業会、欧州ビジネス協会医療機器委員会、一般社団法人日本コンタクトレンズ協会あて送付することを念のため申し添えます。



(社) CL協発第21-044号
平成21年9月1日

厚生労働省医薬食品局
医療機器審査管理室
室長 関野 秀人 殿

一般社団法人
日本コンタクトレンズ協会
会長 田中 英成



標準的なコンタクトレンズの臨床評価に関する考え方（業界自主指針）について

標題につきまして、いろいろご指導賜り誠に有り難うございました。
この度、「標準的なコンタクトレンズの臨床評価に関する考え方（業界自主指針）」について完成致しましたので、別添のとおりお届け致します。
お取りはからい賜りたく、宜しくお願ひ申上げます。

以上

(別添)

標準的なコンタクトレンズの臨床評価に関する考え方 (業界自主指針)

平成 21 年 8 月 1 日 作成

一般社団法人 日本コンタクトレンズ協会

1. 緒言

薬事法改正後、医療機器の臨床試験の取扱いの見直し及びコンタクトレンズ承認基準の改正が行われ、それに伴いコンタクトレンズの臨床評価についても共通の指針の作成が要望されてきた。そこで、長年の実績をもつ標準的なコンタクトレンズの累積された治験データを基礎として、臨床評価を適切に、かつ効率的に実施するために必要な手順を標準化し、推奨すべき指針(以下「本指針」と略)を定めることとした。

本指針は、視力補正を目的としそのレンズデザイン等が標準的と判断される終日装用及び連続装用コンタクトレンズの臨床試験を実施するための対照群を置かない単一オープン試験による臨床評価方法に関する考え方(業界自主指針)を示したものである。

なお、本指針の内容に関わらず、コンタクトレンズの臨床評価方法について、他に科学的に妥当な方法があれば、それを採用することを妨げるものではない。

2. 背景と目的

薬事法の改正に伴い承認申請に関する取扱いが見直され、医療機器の臨床試験(治験)における症例数については、「当該医療機器の有効性、安全性を証明するに足りる統計学的に評価可能な症例数とする」として、統計学的評価の必要性が行政通知¹⁾において初めて明記された。コンタクトレンズの場合、必要な症例数は従来2施設60症例以上を基本としてきたが、この改正により症例数の直接的な指針がなくなり、各企業は独自に比較臨床の試験デザインとプロトコールを作成し、対応することとなった。しかしながら、その後、医療機器の臨床試験のあり方が見直され、症例数は「臨床試験の目的や主要評価項目等を踏まえ、当該医療機器の有効性、安全性の評価に適切な症例数とすること。比較対照をおく場合にあっては統計学的に症例数を設定する必要があることに留意すること」²⁾とされた。さらに、コンタクトレンズ承認基準が改正され³⁾、その適用範囲として臨床試験を不要とする範囲の一般的原則と事例がQ&A⁴⁾で示された。

これらの経緯と背景を踏まえ、承認基準の適用範囲外となる視力補正を目的とした標準的なコンタクトレンズについて、安全性を主要評価項目としてヒストリカルコントロールデータを用いた統計学的手法により適切に評価するために必要な症例数を規定し、臨床評価方法の共通の指針とすることを目的として、本指針を取りまとめた。

なお、本指針は日本コンタクトレンズ学会の指導を得て、一般社団法人 日本コンタクトレンズ協会が作成したものである。

3. 対象とする臨床試験

本指針は、承認申請において視力補正を目的とする標準的なコンタクトレンズ(以下単にレンズと略す)の臨床的な有効性及び安全性が性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによって評価できない場合に、臨床試験成績が必要と判断されたレンズの臨床試験を対象とする。ここでいう標準的なレンズとは、終日装用レンズ及び1週間連続装用レンズをいう。

但し、基本特性、基本構造、使用方法等が既存レンズと明らかに異なるレンズ(1週間を超える連続装用レンズ、表面改質レンズ等を含む)の治験については、被験レンズの特性を踏まえ、附属書Eなどを参考にして、最も適切な臨床試験デザインと評価方法を選択することが望ましい。

4. 用語の定義

- 4.1 必要症例数とは、被験レンズの主要評価に必要な症例数(1症例1眼とする)をいう。
- 4.2 終日装用とは、起床後レンズを装用し、就寝時までに外す装用方法をいう。
- 4.3 連続装用とは、就寝時も連続して装用する方法をいう。但し、連続装用期間の間、レンズの装用を中断した時は、連続とはみなさない。
- 4.4 連続装用の中断とは、以下の通り定める。

①中断に該当するもの

- ・就寝時にレンズを装用しなかった場合
- ・昼間時にレンズを長時間装用しなかった場合
- ・眼科医の指示によりレンズを外さなければならなかつた場合

②中断に該当しないもの

偶発的な状況により一時的にレンズを外し、レンズをケアし又は取替えた後、速やかに再装用した場合

(具体例)

- ・レンズ装用中にゴミ等の異物が入ったためレンズを外した。
- ・目に物が当たり、レンズを外した。
- ・治験における定期検査のために一時的にレンズを外さなければならなかつた。

4.5 有害事象とは、被験レンズの使用時に生じた眼科的なすべての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその兆候をいう。但し、一般的な自覚症状は含まない。

4.6 副作用(不具合症状)とは、有害事象のうち、被験レンズとの因果関係が「あり」、「否定できない」、または「不明」なものをいう。

4.7 不具合とは、被験レンズの具合がよくないことをいう。

4.8 ヒストリカルコントロールとは、既存累積データによる対照群のことをいう。

4.9 休止眼とは、副作用の発生により眼科医の指示に基づき装用を1日以上休止した症例(眼)

4.10 総休止眼数(S)とは、試験期間内の定期及び定期外検査において確認された全ての被験者の休止眼数の総和をいう。

4.11 総検査眼数(N)とは、試験期間内の定期及び定期外検査において検査された全ての被験者の検査眼数の総和をいう。

4.12 総休止眼発生率(%) = 総休止眼数(S)/総検査眼数(N) × 100

5. 臨床評価の方法

5.1 試験デザイン

対照群を置かない単一オープン試験

5.2 症例数と観察期間

5.2.1 終日装用

必要症例数は60症例以上、実施医療機関は2ヶ所以上とする。

観察期間は、全症例3ヶ月(13週間)以上とする。

5.2.2 連続装用(1週間)

必要症例数は60症例以上、実施医療機関は2ヶ所以上とする。

観察期間は、全症例6ヶ月(26週間)以上とする。

5.3 検査項目と検査スケジュール

終日装用及び1週間連続装用の検査項目と検査スケジュールを附属書Aに示す。

5.4 評価項目と評価方法

当該レンズの臨床的評価を統計学的に実施するために、主要評価項目と副次的評価項目を設定し、その評価方法を以下に規定する。なお、副次的評価項目は、被験レンズの特性に応じて適切

な評価項目を追加することが望ましい。評価方法を定めていない項目については、個々の試験プロトコールにて具体的に規定すること。

5.4.1 主要評価項目

視力補正を目的とした標準的なレンズの主要評価項目として最も重要な安全性の評価を取り上げ、ヒストリカルコントロールデータの中で発生頻度のバラツキが比較的少なく安全性の評価に適すると判断された総休止眼発生率を選定した。評価方法は、実施した治験の総休止眼発生率の95%信頼区間の上限値(95%CI_{max})を算出し、その上限値が適切なヒストリカルコントロールデータを基に設定した最大許容休止眼発生率(閾値)(算出方法は附属書Bを参照)以下であることを統計学的に評価する。

5.4.2 安全性に関する副次的評価項目

安全性に関する副次的評価として、以下の項目について評価する。

5.4.2.1 中止症例

何らかの理由により臨床試験を中止した症例について、理由を付して一覧表を作成し、当該レンズの安全性評価について考察すること。

5.4.2.2 自覚症状

試験期間中の自覚症状について検査時に問診し、一覧表を作成し、当該レンズの安全性評価について考察すること。

5.4.2.3 細隙灯顕微鏡検査所見

細隙灯顕微鏡検査による前眼部所見について、細隙灯顕微鏡検査基準(附属書C)に従い評価判定し、一覧表を作成し、当該レンズの安全性評価について考察すること。

5.4.2.4 有害事象

試験期間中に発生した有害事象の一覧表を作成し、当該レンズの安全性評価について考察すること。

5.4.2.5 副作用

試験期間中に発生した副作用について、下記に定義する副作用発生検査眼率及び副作用発生症例率を算出すると共に、副作用一覧表を作成し、当該レンズの安全性評価について考察すること。

副作用発生検査眼率(%) = 副作用 A が発生した延べ検査眼数 / 総検査眼数 × 100

副作用発生症例率(%) = 副作用 A が発生した症例数 / 総症例数 × 100

5.4.2.6 不具合

試験期間中に発生した不具合の一覧表を作成し、当該レンズの安全性評価について考察すること。

5.4.2.7 角膜厚(1週間連続装用の場合)

連続装用による角膜に与える影響を評価するため、再現精度の良好な角膜厚測定装置を用いてレンズ装用前(初診時)と連続装用開始後6ヶ月(26週間)以上の観察時期において少なくとも必要症例数の半数以上を測定し、連続装用前後での角膜厚の変化を評価すること。

5.4.2.8 角膜内皮細胞(1週間連続装用の場合)

連続装用による角膜内皮細胞に与える影響を評価するため、再現精度の良好な角膜内皮細胞測定装置を用いてレンズ装用前(初診時)と連続装用開始後6ヶ月(26週間)以上の観察時期において少なくとも必要症例数の半数以上を測定し、連続装用前後での角膜内皮細胞の形態変化を評価すること。

5.4.3 有効性に関する副次的評価項目

有効性に関する副次的評価として、少なくとも以下の項目を評価すること。

5.4.3.1 レンズ矯正視力

コンタクトレンズの有効性評価は、最終検査時のレンズ矯正視力について下記のいずれかの方法で評価すること。

- ① 最終検査時のレンズ矯正視力が 1.0 以上の割合を評価すること。但し、レンズ矯正視力が 1.0 未満の症例については、眼鏡による追加矯正後の最良視力が、1.0 以上であれば 1.0 以上と評価する。
- ② 最終検査時の平均レンズ矯正視力(レンズ装用時の最良眼鏡矯正視力)を求め、その 95%信頼区間の下限値(95%CImin)を下記の計算式に従い算出し、1.0 以上であることを統計的に評価する。測定した視力が小数視力の場合は、対数視力に換算して算出すること。

$$95\%CI_{min} = VA_{CL} - SD / \sqrt{n} \times T$$

n : 評価対象症例数

VA_{CL} : レンズ矯正視力の平均値

SD : レンズ矯正視力の標準偏差

T : t 分布の統計数値(別表1)

附属書 D に、計算例と t 分布の統計数値(別表 1)を示した。

5.4.3.2 連続装用率(連続装用の場合)

連続装用レンズの場合、以下の連続装用率を算出し評価すること。

①連続装用率

設定された連続装用期間の間、レンズの装用を中断することなく連続装用できた回数の割合(連続装用率)を算出する。

連続装用率の計算方法は、M 日間連続装用の場合、

$$\text{連続装用率}(\%) = \sum P_i / \sum Q_{imax} \times 100$$

M : 設定した連続装用日数

i : 症例番号

P_i : 症例番号 i の被験者が連続装用試験期間内に M 日間連続装用できた回数

Q_{imax} : 症例番号 i の被験者が連続装用試験期間内に M 日間連続装用できる計算上の最大回数

但し、連続装用試験期間とは連続装用開始日から観察終了日までの期間をいう。

②記録

連続装用回数、連続装用を中断した事由等について記録をとり、試験終了後、上記の連続装用率の定義に従い算出する。

5.5 評価判定

被験レンズの安全性及び有効性の評価判定は、下記の主要評価項目と副次的評価項目及びそれ以外の評価の結果も加味し、総合的に評価し、判定を行うこと。

なお、判定基準が設定されていない評価項目については、自社で適切な基準を設定するか、もしくは既存の文献等を参考にして考察し評価すること。

5.5.1 安全性

主要評価項目である総休止眼発生率の95%信頼区間の上限値が最大許容休止眼発生率(閾値)以下であり、その他の安全性に関わる副次的評価項目で特に問題がないと判定された場合に、被験レンズは安全であると判定する。

5.5.2 有効性

5.5.2.1 レンズ矯正視力の判定基準

- ①レンズ矯正視力 1.0以上の割合が90%以上である時、被験レンズは有効性ありと判定する。
- ②最終検査時の平均レンズ矯正視力の95%信頼区間の下限値が1.0以上である時、被験レンズは有効性ありと判定する。

5.5.2.2 連続装用率の判定

連続装用レンズの場合、被験レンズの設定された連続装用期間の間、連続装用が可能かどうかについては、既承認レンズの連続装用率と比較するなどして、自社で適切な基準を設定し、総合的に判定すること。

6. 参考通知

- 1) 医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について(平成17年2月16日薬食機発第0216001号)
- 2) 医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について(平成20年8月4日 薬食機発第0804001号)
- 3) コンタクトレンズ承認基準の改正について(平成21年4月28日 薬食発第0428008号)
- 4) コンタクトレンズの製造販売承認申請に添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の添付が必要ない範囲に関する質疑応答集(Q&A)について(その1)(平成21年7月13日事務連絡)

以上

附属書 A

検査項目と検査スケジュール

基本的な定期検査スケジュールを下記に示す。治験期間中の検査時期、検査項目は少なくとも下表を満足するものとする。

●終日装用

| 検査項目 | 初診 | 終日装用 | | | | |
|-------------|----|-------------|----------------|---------------|---------------|------------------|
| | | 0日目 装用開始 | 1週目*2 (±3日) | 4週目 (±1週間) | 8週目 (±1週間) | 13週目*3 (+4週間) |
| 問診(装用状況を含む) | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 自覚症状 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 細隙灯顕微鏡検査 | ○ | ○*1 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 屈折検査 | ○ | | | | | |
| レンズ矯正視力検査 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 角膜曲率半径計測 | ○ | | | | | |
| フィッティング検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| レンズ処方 | ○ | △ | △ | △ | △ | △ |
| レンズ表面検査 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

○必須項目、△必要に応じて実施

*1 レンズを装用する前に必ず検査を行う。

*2 1週目とは、装用開始日を0日目とした場合の7日目をいう。

*3 最終検査は、13週以降とする。

●1週間連続装用

| 検査項目 | 初診 | 終日装用 開始日 | 連続装用 | | | | | |
|-------------|----|-------------|-------------------------|--------------|---------------|---------------|----------------|------------------|
| | | | 1日目 連続装用可否判断 検査*2 | 1週目 (±3日) | 4週目 (±1週間) | 8週目 (±1週間) | 12週目 (±1週間) | 26週目*3 (+4週間) |
| 問診(装用状況を含む) | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 自覚症状 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 細隙灯顕微鏡検査 | ○ | ○*1 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 屈折検査 | ○ | | | | | | | |
| レンズ矯正視力検査 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 角膜曲率半径計測 | ○ | | | | | | | |
| 角膜厚検査 | ○ | | | | | | | ○ |
| 角膜内皮細胞検査 | ○ | | | | | | | ○ |
| フィッティング検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| レンズ処方 | ○ | △ | △ | △ | △ | △ | △ | △ |
| レンズ表面検査 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

○必須項目、△必要に応じて実施

*1 レンズを装用する前に必ず検査を行う。

*2 連続装用は、一定期間終日装用でテスト装用後、連続装用に移行可能かどうかの検査を行った後開始する。

*3 最終検査は26週以降とする。

附属書B

最大許容休止眼発生率(閾値)の算出方法

1. 総休止眼発生率の算出

日本コンタクトレンズ協会加盟社に対し実施された治験調査より、2000年以降に実施された治験のうち必要なデータが得られた治験数は、終日装用9治験、連続装用4治験(7日間と30日間連続装用を含む)であった(2007年9月現在)。下表に各治験別の評価対象眼数、総検査眼数、総休止眼数を示した。これらの値から終日装用群と連続装用群それぞれについて(総休止眼数の合計/総検査眼数の合計)×100(%)より、総休止眼発生率の総平均値を算出した。

【終日装用】

| 治験記号 | A | B | C | D | E | F | G | H | I | 合計 |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 評価対象眼数 | 80 | 80 | 80 | 78 | 80 | 78 | 96 | 76 | 80 | 728 |
| 総検査眼数 | 322 | 339 | 334 | 309 | 322 | 356 | 494 | 333 | 314 | 3123 |
| 総休止眼発生率(%) | 0.9 | 2.9 | 0 | 1.0 | 0 | 3.1 | 1.6 | 1.2 | 1.6 | 1.41 |
| 総休止眼数 | 3 | 10 | 0 | 3 | 0 | 11 | 8 | 4 | 5 | 44 |

【連続装用】

| 治験記号 | J | K | L | M | 合計 |
|------------|------|-------|------|------|------|
| | 7日間 | 30日間* | | | |
| 評価対象眼数 | 87 | 84 | 239 | 121 | 531 |
| 総検査眼数 | 1282 | 1071 | 3732 | 2107 | 8192 |
| 総休止眼発生率(%) | 1.6 | 1.7 | 2.6 | 1.1 | 1.95 |
| 総休止眼数 | 21 | 18 | 98 | 23 | 160 |

* 7日間連続装用の治験データが少ないため、参考までに記載したものである。

2. 最大許容休止眼発生率(閾値)の算出

必要症例数は、終日装用及び連続装用とも旧薬事法下において実績のある60症例と設定し、検査回数をそれぞれ4回と6回とした。次に、総休止眼発生率の期待値を上記で算出した総平均値(終日装用1.41%、連続装用1.95%)と仮定し、有意水準5%、検出力80%以上として、モンテカルロシミュレーションにより、95%CImaxを計算させ、最大許容休止眼発生率(閾値)を求めた。

※

| 装用方法 | 対象眼数 | 検査回数 | 総検査眼数 | 総休止眼発生率 | |
|------|------|------|-------|---------|------|
| | | | | 期待値 | 閾値 |
| 終日装用 | 60 | 4 | 240 | 1.41% | 4.8% |
| 連続装用 | 60 | 6 | 360 | 1.95% | 4.8% |

※ これらはあくまで現時点までのデータをもとに仮に算出した値である。これらは規定値ではなく、治験データの蓄積に伴い、更新されるべきものである。

3. 主要評価項目における換算表

A)終日装用治験とB)連続装用治験について、最大許容総休止眼発生率(閾値4.8%とした場合)を最大許容総休止眼数に換算した表を次頁に示す。

換算表は、総検査眼数に対してそれぞれ最大許容総休止眼数が表記されており、実施した治験の総休止眼数が最大許容休止眼数以下である場合、総休止眼発生率の95%信頼区間上限値(95%CImax)が閾値を超えないことを意味する。

※ A) 終日装用治験

| 総検査眼数 | 最大許容 総休止眼数 |
|-----------|---------------|
| 240~268 | 5 |
| 269~297 | 6 |
| 298~324 | 7 |
| 325~351 | 8 |
| 352~378 | 9 |
| 379~405 | 10 |
| 406~432 | 11 |
| 433~458 | 12 |
| 459~484 | 13 |
| 485~510 | 14 |
| 511~536 | 15 |
| 537~561 | 16 |
| 562~587 | 17 |
| 588~612 | 18 |
| 613~638 | 19 |
| 639~663 | 20 |
| 664~688 | 21 |
| 689~713 | 22 |
| 714~738 | 23 |
| 739~762 | 24 |
| 763~787 | 25 |
| 788~812 | 26 |
| 813~836 | 27 |
| 837~861 | 28 |
| 862~885 | 29 |
| 886~910 | 30 |
| 911~934 | 31 |
| 935~958 | 32 |
| 959~982 | 33 |
| 983~1007 | 34 |
| 1008~1031 | 35 |
| 1032~1055 | 36 |

※ B) 連続装用治験

| 総検査眼数 | 最大許容 総休止眼数 |
|-----------|---------------|
| 360~378 | 9 |
| 379~405 | 10 |
| 406~432 | 11 |
| 433~458 | 12 |
| 459~484 | 13 |
| 485~510 | 14 |
| 511~536 | 15 |
| 537~561 | 16 |
| 562~587 | 17 |
| 588~612 | 18 |
| 613~638 | 19 |
| 639~663 | 20 |
| 664~688 | 21 |
| 689~713 | 22 |
| 714~738 | 23 |
| 739~762 | 24 |
| 763~787 | 25 |
| 788~812 | 26 |
| 813~836 | 27 |
| 837~861 | 28 |
| 862~885 | 29 |
| 886~910 | 30 |
| 911~934 | 31 |
| 935~958 | 32 |
| 959~982 | 33 |
| 983~1007 | 34 |
| 1008~1031 | 35 |
| 1032~1055 | 36 |
| 1056~1079 | 37 |
| 1080~1103 | 38 |
| 1104~1127 | 39 |
| 1128~1151 | 40 |

換算に使用した95%信頼区間の上限値(95%Clmax)の計算式は、F確率分布を使用し、以下の通り。

$$V1=2*(S+1)$$

$$V2=2*(N-S)$$

$$95\%Clmax=V1*FINV(0.025,V1,V2)/(V1*FINV(0.025,V1,V2)+V2)$$

V1: 第1自由度

V2: 第2自由度

N=総検査眼数

S=総休止眼数

FINV:F確率分布の逆関数

附属書C

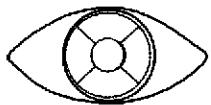
細隙灯顕微鏡検査評価基準

細隙灯顕微鏡検査評価基準表

・細隙灯顕微鏡検査は、角膜をフルオレセイン染色液で染色して判定すること。観察にはブルーフィルターを使用する。

・角膜上皮スティニングは、角膜の4周辺部と瞳孔域の5つの区分を自安に観察する。

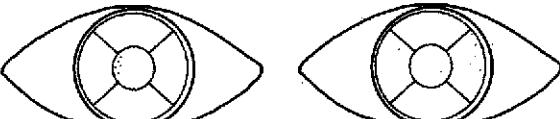
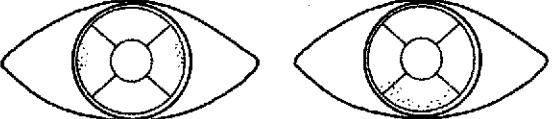
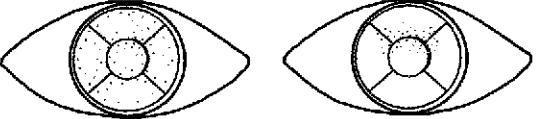
・有害事象の判定基準は、アステリスク(*)の記号がついたグレード以上とする。但し、その他の所見は治験実施計画書により規定する。



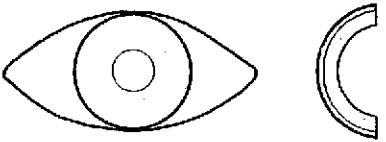
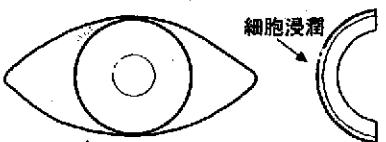
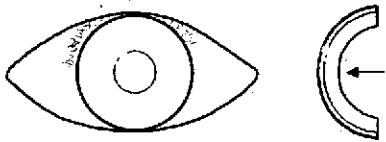
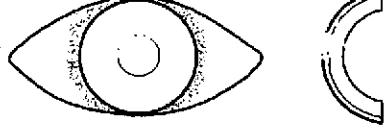
| 所見 | グレード | 定義 | 参考 |
|-------------------------------------|------|---------------------|---|
| ① 角膜上皮スティニング | 0 | なし | |
| | 1 | 点状で少数限局性、または散在性 | 1象限内の少数の点状、または2象限にまたがる散在性の点状染色が認められる。 |
| | 2* | 点状で集簇性であるが限局性 | 2象限内に、限局性で集簇性の点状染色が認められる。 |
| | 3 | 点状で多数、広範囲 | 2象限を超えて広範囲の多数の点状染色が認められる。 |
| | 4 | 面状またはびらん | 面状またはびらん状の染色が認められる(充血を伴う)。 |
| ② 角膜浸潤・潰瘍 | 0 | なし | |
| | 1* | 上皮細胞層内細胞浸潤 | 結膜に充血はない。 上皮細胞層内に浸潤細胞が限局して見られ、フルオレセイン染色で点状に染まる。 |
| | 2 | 上皮細胞層内と実質浅層に軽度の細胞浸潤 | 結膜には充血がないか、あっても部分的。 上皮細胞層内には細胞浸潤が限局し、その下の実質層の浅層にも僅かに細胞浸潤が認められる。上皮細胞はフルオレセイン染色液でびまん性あるいは限局性に染まる。前房内には炎症細胞が認められない。 |
| | 3 | 上皮細胞層内と実質層に及ぶ細胞浸潤 | 結膜の充血が伴う。 上皮細胞層内には細胞浸潤が広がり、その下の実質層の浅層から中層にかけても細胞浸潤が認められる。上皮細胞はフルオレセイン染色液でびまん性あるいは限局性に強く染まる。前房内には炎症細胞が認められる。 |
| | 4 | 実質層の強い細胞浸潤と潰瘍 | 結膜は毛様充血を示す。角膜欠損部はフルオレセイン染色液で強く染まり、フルオレセインの実質内への速やかな拡散が認められる。前房内には炎症細胞が多数認められ、時には前房蓄膿を伴う。 |
| ③ 角膜浮腫 | 0 | なし | |
| | 1 | 上皮の浮腫 | 上皮細胞層にのみ限局して浮腫が存在している。 反帰光線法で浮腫による小水泡が認められる。範囲はあくまでも上皮のみである。 |
| | 2* | 実質の軽度浮腫 | 細隙灯顕微鏡のスリット光での観察で、上皮の浮腫に加えて実質に軽度な浮腫が認められる。 しかし実質内の線条やデスマ膜皺襞などは認められない。 |
| | 3 | 実質全体の浮腫 | 細隙灯顕微鏡のスリット光での観察で、上皮の浮腫に加えて実質全体に浮腫が認められ、実質内の数本の線状やデスマ膜にも皺襞が認められる。 |
| | 4 | 角膜全層の浮腫 | 角膜全体の上皮層内には大小様々な水泡が存在し、実質層には浮腫混濁が認められる。デスマ膜の皺襞も見られ、いわゆる水疱性角膜症状態となる。 |
| ④ 角膜新生血管 | 0 | なし | |
| | 1 | 極軽度の血管侵入 | 上皮下の侵入が、1.0mm未満で数本以内認められる。 |
| | 2* | 軽度の血管侵入 | 上皮下の侵入が、1.0~1.5mm未満で数本認められる。 あるいは数ヶ所から1.0mm未満の侵入が認められる。 |
| | 3 | 中等度の血管侵入 | 上皮下の侵入が、1.5~2.0mm未満で数本認められる。 あるいは数ヶ所から上皮下の侵入が、1.5mm未満で数本認められる。 または実質内に1.5mm未満の侵入が数本認められる。 |
| | 4 | 重度の血管侵入 | 上皮下の侵入が2.0mm以上で数本認められる。 あるいは角膜全周から1.5mm以上の侵入が認められる。 または実質内に1.5mm以上の侵入が多数認められる。 |
| ⑤ 球結膜充血 | 0 | なし | |
| | 1 | 極軽度の充血 | わずかに限局性の充血が認められる。 |
| | 2* | 軽度の充血 | 散在性の充血が認められる。 |
| | 3 | 中等度の充血 | 限局性または散在性の顯著な充血が認められる。 |
| | 4 | 重度の充血 | 角膜全周の充血または毛様充血が認められる。 |
| ⑥ 上眼瞼乳頭増殖 | 0 | なし | |
| | 1 | 極軽度の乳頭増殖 | 瞼結膜に僅かな微小乳頭増殖が認められる。 |
| | 2* | 軽度の乳頭増殖 | 瞼結膜の1/2に扁平な乳頭増殖が認められる。 |
| | 3 | 中等度の乳頭増殖 | 瞼結膜の1/2から全体に乳頭増殖が認められる、または限局性的顯著な乳頭が認められる。 |
| | 4 | 重度の乳頭増殖 | 眼瞼結膜に石垣状の乳頭増殖が認められる。 |
| ⑦ その他 上記以外でみられた所見 (漿胞・瞼結膜充血等) | 1 | 軽度 | |
| | 2 | 中等度 | |
| | 3 | 重度 | |

評価基準参考図

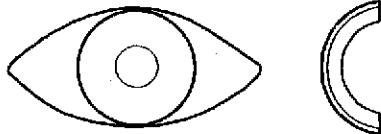
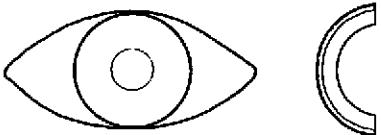
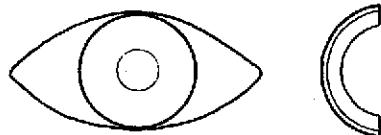
① 角膜上皮ステイニング

| グレード | 定義 | 参考図 |
|------|-----------------|---|
| 0 | なし | |
| 1 | 点状で少数限局性、または散在性 | 1象限内の少数の点状、または2象限にまたがる散在性の点状染色が認められる。  |
| 2* | 点状で集簇性であるが限局性 | 2象限内に、限局性で集簇性の点状染色が認められる。  |
| 3 | 点状で多数、広範囲 | 2象限を越えて広範囲の多数の点状染色が認められる。  |
| 4 | 面状またはびらん | 面状またはびらん状の染色が認められる(充血を伴う)。  |

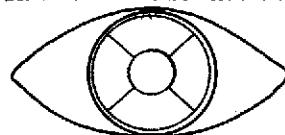
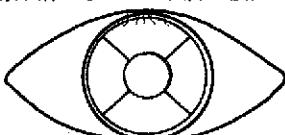
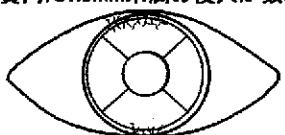
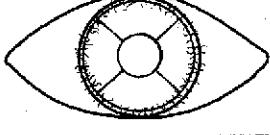
② 角膜浸潤・潰瘍

| グレード | 定義 | 参考図 |
|------|---------------------|---|
| 0 | なし | |
| 1* | 上皮細胞層内細胞浸潤 | 結膜に充血はない。 上皮細胞層内に浸潤細胞が限局して見られ、フルオレセイン染色で点状に染まる。  |
| 2 | 上皮細胞層内と実質浅層に軽度の細胞浸潤 | 結膜には充血がないか、あっても部分的。 上皮細胞層内には細胞浸潤が限局し、その下の実質層の浅層にも僅かに細胞浸潤が認められる。上皮細胞はフルオレセイン染色液でびまん性あるいは限局性に染まる。前房内には炎症細胞が認められない。  |
| 3 | 上皮細胞層内と実質層に及ぶ細胞浸潤 | 結膜の充血が伴う。 上皮細胞層内には細胞浸潤が広がり、その下の実質層の浅層から中層にかけて細胞浸潤が認められる。上皮細胞はフルオレセイン染色液でびまん性あるいは限局性に強く染まる。前房内には炎症細胞が認められる。  |
| 4 | 実質層の強い細胞浸潤と潰瘍 | 結膜は毛様充血を示す。角膜欠損部はフルオレセイン染色液で強く染まり、フルオレセインの実質内への速やかな拡散が認められる。前房内には炎症細胞が多数認められ、時には前房蓄積を伴う。  |

③ 角膜浮腫

| グレード | 定義 | 参考図 |
|------|---------|---|
| 0 | なし | |
| 1 | 上皮の浮腫 | 上皮細胞層にのみ限局して浮腫が存在している。 反帰光線法で浮腫による小水疱が認められる。範囲はあくまでも上皮のみである。 |
| | |  |
| 2* | 実質の軽度浮腫 | 細隙灯顕微鏡のスリット光での観察で、上皮の浮腫に加えて実質に軽度な浮腫が認められる。 しかし実質内の線条やデスマ膜皺襞などは認められない。 |
| | |  |
| 3 | 実質全体の浮腫 | 細隙灯顕微鏡のスリット光での観察で、上皮の浮腫に加えて実質全体に浮腫が認められ、 実質内の数本の線状やデスマ膜にも皺襞が認められる。 |
| | |  |
| 4 | 角膜全層の浮腫 | 角膜全体の上皮層内には大小様々な水疱が存在し、実質層には浮腫混濁が 認められる。デスマ膜の皺襞も見られ、いわゆる水疱性角膜症状態となる。 |
| | |  |

④ 角膜新生血管

| グレード | 定義 | 参考図 |
|------|----------|---|
| 0 | なし | |
| 1 | 極軽度の血管侵入 | 上皮下の侵入が、1.0mm未満で数本以内認められる。 |
| | |  |
| 2* | 軽度の血管侵入 | 上皮下の侵入が、1.0~1.5mm未満で数本認められる。 あるいは数ヶ所から1.0mm未満の侵入が認められる。 |
| | |  |
| 3 | 中等度の血管侵入 | 上皮下の侵入が、1.5~2.0mm未満で数本認められる。 あるいは数ヶ所から上皮下の侵入が、1.5mm未満で数本認められる。 または実質内に1.5mm未満の侵入が数本認められる。 |
| | |  |
| 4 | 重度の血管侵入 | 上皮下の侵入が2.0mm以上で数本認められる。 あるいは角膜全周から1.5mm以上の侵入が認められる。 または実質内に1.5mm以上の侵入が多数認められる。 |
| | |  |

⑤ 球結膜充血

| グレード | 定義 | 参考図 |
|------|--------|------------------------|
| 0 | なし | |
| 1 | 極軽度の充血 | わずかに限局性の充血が認められる。 |
| 2* | 軽度の充血 | 散在性の充血が認められる。 |
| 3 | 中等度の充血 | 限局性または散在性の顯著な充血が認められる。 |
| 4 | 重度の充血 | 角膜全周の充血または毛様充血が認められる。 |

⑥ 上眼瞼乳頭増殖

| グレード | 定義 | 参考図 |
|------|----------|--|
| 0 | なし | |
| 1 | 極軽度の乳頭増殖 | 瞼結膜に僅かな微小乳頭増殖が認められる。 |
| 2* | 軽度の乳頭増殖 | 瞼結膜の1/2に扁平な乳頭増殖が認められる。 |
| 3 | 中等度の乳頭増殖 | 瞼結膜の1/2から全体に乳頭増殖が認められる、または限局性の顯著な乳頭が認められる。 |
| 4 | 重度の乳頭増殖 | 眼瞼結膜に石垣状の乳頭増殖が認められる。 |

附属書D

レンズ矯正視力の統計的評価

・ 平均レンズ矯正視力の95%信頼区間(下限値)の算出

以下の計算に当たっては、小数視力は対数視力に換算して行うこと。
対数視力換算式 対数視力 = \log_{10} (小数視力)

$$95\%Cl_{min} = VA_{CL} - \frac{SD}{\sqrt{n}} \times T$$

n : 評価対象症例数

VA_{CL} : レンズ矯正視力の平均値

SD : レンズ矯正視力の標準偏差

T : t分布の統計数値(別表1)

(計算例)

評価対象症例数: 80例、小数視力を対数視力に変換し得られたレンズ矯正対数視力の平均値が0.061、標準偏差が0.047の場合、Tは別表1より、1.99となる。

$$95\%Cl_{min} = 0.061 - \frac{0.047}{\sqrt{80}} \times 1.99 \\ = 0.051$$

95%Cl_{min}対数視力を小数視力に再換算すると、

$$95\%Cl_{min} = 10^{95\%Cl_{min}(\text{対数視力})} \\ = 10^{0.051} \\ = 1.12(\text{小数視力})$$

よって、平均レンズ矯正視力の95%信頼区間の下限値は1.0以上である。

(参考) 対数視力換算表

| 小数視力 | 対数視力 |
|------|---------------|
| VA | $\log_{10}VA$ |
| 2.00 | 0.30 |
| 1.50 | 0.18 |
| 1.20 | 0.08 |
| 1.00 | 0.00 |
| 0.90 | -0.05 |
| 0.80 | -0.10 |
| 0.70 | -0.15 |
| 0.60 | -0.22 |
| 0.50 | -0.30 |

(注)なお、 $\log_{10}VA = -\text{LogMAR値}$ の関係がある。

T値:t分布の統計数値(別表1)

| n | T | n | T | n | T | n | T |
|----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| | | 51 | 2.008 | 101 | 1.984 | 151 | 1.976 |
| 2 | 4.303 | 52 | 2.007 | 102 | 1.983 | 152 | 1.976 |
| 3 | 3.182 | 53 | 2.006 | 103 | 1.983 | 153 | 1.976 |
| 4 | 2.776 | 54 | 2.005 | 104 | 1.983 | 154 | 1.975 |
| 5 | 2.571 | 55 | 2.004 | 105 | 1.983 | 155 | 1.975 |
| 6 | 2.447 | 56 | 2.003 | 106 | 1.983 | 156 | 1.975 |
| 7 | 2.365 | 57 | 2.002 | 107 | 1.982 | 157 | 1.975 |
| 8 | 2.306 | 58 | 2.002 | 108 | 1.982 | 158 | 1.975 |
| 9 | 2.262 | 59 | 2.001 | 109 | 1.982 | 159 | 1.975 |
| 10 | 2.228 | 60 | 2.000 | 110 | 1.982 | 160 | 1.975 |
| 11 | 2.201 | 61 | 2.000 | 111 | 1.982 | 161 | 1.975 |
| 12 | 2.179 | 62 | 1.999 | 112 | 1.981 | 162 | 1.975 |
| 13 | 2.160 | 63 | 1.998 | 113 | 1.981 | 163 | 1.975 |
| 14 | 2.145 | 64 | 1.998 | 114 | 1.981 | 164 | 1.975 |
| 15 | 2.131 | 65 | 1.997 | 115 | 1.981 | 165 | 1.974 |
| 16 | 2.120 | 66 | 1.997 | 116 | 1.981 | 166 | 1.974 |
| 17 | 2.110 | 67 | 1.996 | 117 | 1.980 | 167 | 1.974 |
| 18 | 2.101 | 68 | 1.995 | 118 | 1.980 | 168 | 1.974 |
| 19 | 2.093 | 69 | 1.995 | 119 | 1.980 | 169 | 1.974 |
| 20 | 2.086 | 70 | 1.994 | 120 | 1.980 | 170 | 1.974 |
| 21 | 2.080 | 71 | 1.994 | 121 | 1.980 | 171 | 1.974 |
| 22 | 2.074 | 72 | 1.993 | 122 | 1.980 | 172 | 1.974 |
| 23 | 2.069 | 73 | 1.993 | 123 | 1.979 | 173 | 1.974 |
| 24 | 2.064 | 74 | 1.993 | 124 | 1.979 | 174 | 1.974 |
| 25 | 2.060 | 75 | 1.992 | 125 | 1.979 | 175 | 1.974 |
| 26 | 2.056 | 76 | 1.992 | 126 | 1.979 | 176 | 1.974 |
| 27 | 2.052 | 77 | 1.991 | 127 | 1.979 | 177 | 1.973 |
| 28 | 2.048 | 78 | 1.991 | 128 | 1.979 | 178 | 1.973 |
| 29 | 2.045 | 79 | 1.990 | 129 | 1.979 | 179 | 1.973 |
| 30 | 2.042 | 80 | 1.990 | 130 | 1.978 | 180 | 1.973 |
| 31 | 2.040 | 81 | 1.990 | 131 | 1.978 | 181 | 1.973 |
| 32 | 2.037 | 82 | 1.989 | 132 | 1.978 | 182 | 1.973 |
| 33 | 2.035 | 83 | 1.989 | 133 | 1.978 | 183 | 1.973 |
| 34 | 2.032 | 84 | 1.989 | 134 | 1.978 | 184 | 1.973 |
| 35 | 2.030 | 85 | 1.988 | 135 | 1.978 | 185 | 1.973 |
| 36 | 2.028 | 86 | 1.988 | 136 | 1.978 | 186 | 1.973 |
| 37 | 2.026 | 87 | 1.988 | 137 | 1.977 | 187 | 1.973 |
| 38 | 2.024 | 88 | 1.987 | 138 | 1.977 | 188 | 1.973 |
| 39 | 2.023 | 89 | 1.987 | 139 | 1.977 | 189 | 1.973 |
| 40 | 2.021 | 90 | 1.987 | 140 | 1.977 | 190 | 1.973 |
| 41 | 2.020 | 91 | 1.986 | 141 | 1.977 | 191 | 1.972 |
| 42 | 2.018 | 92 | 1.986 | 142 | 1.977 | 192 | 1.972 |
| 43 | 2.017 | 93 | 1.986 | 143 | 1.977 | 193 | 1.972 |
| 44 | 2.015 | 94 | 1.986 | 144 | 1.977 | 194 | 1.972 |
| 45 | 2.014 | 95 | 1.985 | 145 | 1.976 | 195 | 1.972 |
| 46 | 2.013 | 96 | 1.985 | 146 | 1.976 | 196 | 1.972 |
| 47 | 2.012 | 97 | 1.985 | 147 | 1.976 | 197 | 1.972 |
| 48 | 2.011 | 98 | 1.984 | 148 | 1.976 | 198 | 1.972 |
| 49 | 2.010 | 99 | 1.984 | 149 | 1.976 | 199 | 1.972 |
| 50 | 2.009 | 100 | 1.984 | 150 | 1.976 | 200 | 1.972 |

附属書 E

(参考) 1週間を超える連続装用について

1 週間を超える連続装用レンズの臨床評価方法(検査項目と検査スケジュールを含む)については、下記の項目を参考に実施することを推奨する。

1)症例数と観察期間

必要症例数は比較臨床試験において統計的評価に必要な症例数とする。

観察期間は、全症例 6ヶ月(26週間)以上とし、必要症例数の半数は 1年以上(53週間)の観察を行う。

2)安全性に関する副次的評価項目

①角膜厚

連続装用による角膜に与える影響を評価するため、再現精度の良好な角膜厚測定装置を用いてレンズ装用前(初診時)と連続装用開始後1年(53週間)以上の観察時期において少なくとも必要症例数の半数以上を測定し、連続装用前後での角膜厚の変化を評価すること。

②角膜内皮細胞

連続装用による角膜内皮細胞に与える影響を評価するため、再現精度の良好な角膜内皮細胞測定装置を用いてレンズ装用前(初診時)と連続装用開始後1年(53週間)以上の観察時期において少なくとも必要症例数の半数以上を測定し、連続装用前後での角膜内皮細胞の形態変化を評価すること。

3)検査項目と検査スケジュール

●1週間を超える連続装用

| | 初診 | 終日装用 開始日 | 連続装用 | | | | | | | |
|-------------|----|-------------|-------------------|-------|--------|--------|--------|---------|--------|---------|
| | | | 1日目 | 1週目 | 4週目 | 8週目 | 12週目 | 24週目 *3 | 36週目 | 53週目 *4 |
| | | | 連続装用可否判断 検査 *2 | (±3日) | (±1週間) | (±1週間) | (±1週間) | (±1週間) | (±1週間) | (+4週間) |
| 問診(装用状況を含む) | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 自覚症状 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 細隙灯顕微鏡検査 | ○ | ○ *1 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 屈折検査 | ○ | | | | | | | | | |
| レンズ矯正視力検査 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 角膜曲率半径計測 | ○ | | | | | | | | | |
| 角膜厚検査 | ○ | | | | | | | | | ○ |
| 角膜内皮細胞検査 | ○ | | | | | | | | | ○ |
| フィッティング検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| レンズ処方 | ○ | △ | △ | △ | △ | △ | △ | △ | △ | |
| レンズ表面検査 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

○必須項目、△必要に応じて実施

*1 レンズを装用する前に必ず検査を行う。

*2 連続装用は、一定期間終日装用でテスト装用後、連続装用に移行可能かどうかの検査を行った後、開始する。

*3 観察期間が6ヶ月以上1年未満の症例においては、最終検査は26週以降とし、53週目の検査を実施する。

*4 観察期間が1年以上の症例においては、最終検査は53週以降とする。