

前眼部疾患に起因する低視力患者を対象とした網膜走査型
レーザーアイウェアの検証的試験

治験実施計画書番号：QDL-VCIP-001

治験総括報告書
第 1.0 版

株式会社 QD レーザ

作成日：2019 年 2 月 15 日

表紙

治験の表題	前眼部疾患に起因する低視力患者を対象とした網膜走査型レーザーアイウェアの検証的試験
治験機器名	網膜走査型レーザーアイウェア（識別記号：QLEWR01-JPxx-ES2）
試験デザイン	単群、非盲検、多施設共同
治験実施期間	2018年5月1日～2018年10月31日
本治験機器使用方法	アイウェア投影部を頭部に正しく装着し、電源を投入し、内蔵カメラによる撮像をプロジェクタ部から使用者の網膜に投影する。
対象	前眼部疾患（主に不正乱視）に起因する低視力
治験依頼者	株式会社 QD レーザ 代表取締役社長 菅原 充 〒210-0855 神奈川県川崎市川崎区南渡田町1番1号 TEL：044-333-3338 FAX：044-333-3308
治験実施計画書番号	QDL-VCIP-001
医学専門家	東京歯科大学市川総合病院 眼科 部長 島崎 潤
GCP 遵守の陳述	本治験は、最新版のヘルシンキ宣言及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。また、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）及び関連する通知、ガイドライン、治験実施計画書、その他関連する規定等に従い実施した。
報告書の作成日	2019年1月25日
治験責任者	株式会社 QD レーザ 薬事推進室 室長 宮内 洋宜
報告書の作成者	株式会社 QD レーザ 薬事推進室 野崎 浩希

署名欄

本報告書は、「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年 3 月 23 日厚生労働省令第 36 号）を遵守し、正確に治験の実施と結果を記述しております。

医学専門家：

氏名： 東京歯科大学市川総合病院 眼科
部長 島崎 潤

署名： 島崎 潤

日付： 2019年2月15日

本報告書は、「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年 3 月 23 日厚生労働省令第 36 号）を遵守し、正確に治験の実施と結果を記述しております。

治験依頼者（治験責任者）：

氏名：株式会社 QD レーザ 薬事推進室
室長 宮内 洋宜

署名： 宮内 洋宜

日付： 2019. 2. 15

目次

表紙	i
署名欄	ii
本総括報告書における略語及び用語の定義	1
1. 要約	3
2. 序文	7
2.1 開発の背景	7
2.1.1 ロービジョンについて	7
2.1.2 ロービジョンエイド (Low Vision Aid, LVA)	10
2.1.3 代表的な不正乱視の症状及び疾患	13
2.1.4 従来の治療法	15
2.2 開発の経緯	18
2.2.1 開発コンセプト	18
2.2.2 本機器の臨床上の位置づけ	18
2.3 治験実施計画書作成において準拠したガイドライン又は審査当局との治験相談にお いて交わされた合意事項	19
2.4 外国における使用状況	23
2.4.1 外国における認可（承認）・販売状況	23
2.4.2 外国における有害事象の発生状況	23
3. 被験機器の概要	24
3.1 被験機器の名称及びクラス分類	24
3.2 使用目的	24
3.3 形状及び構造	24
3.4 原材料（識別番号）	26
3.5 品目仕様	26
3.6 使用方法	27
3.7 治験期間中の治験機器又は治験機器概要書に加えられた変更	27
4. 治験実施計画書の要約	28
4.1 治験の目的	28
4.2 試験デザイン	28
4.3 目標症例（眼）数	28
4.4 評価項目	31
4.4.1 有効性評価	31
4.4.2 安全性評価	32

4.4.3	主観的受容性の評価（アンケート）	33
4.5	治験の被験者集団	34
4.5.1	対象	34
4.5.2	選択基準	34
4.5.3	除外基準	35
4.6	中止基準	36
4.7	治験スケジュール	37
4.8	併用禁止薬及び併用禁止療法	38
4.8.1	併用禁止薬	38
4.8.2	併用禁止療法	40
4.8.3	検査時の注意事項	41
4.9	安全性評価に関する項目	41
4.9.1	有害事象、不具合及び重篤な有害事象の定義	41
4.9.2	有害事象及び不具合の調査	41
4.9.3	有害事象及び不具合が発現／発生した時の措置	42
4.9.4	有害事象及び不具合の評価	42
4.9.5	重篤な有害事象及び不具合への措置及び対応	47
4.10	倫理と法令の遵守	47
4.10.1	倫理及び GCP	47
4.10.2	治験審査委員会	47
4.10.3	被験者への情報提供及び同意取得	48
4.11	治験の品質管理及び品質保証	48
4.12	統計解析	49
4.12.1	解析対象集団及びデータの取扱い	49
4.12.2	解析手法	49
4.12.3	有意水準及び多重性	51
4.12.4	中間解析	51
5.	結果	52
5.1	治験開始日	52
5.2	治験完了日	52
5.3	被験者の内訳	53
5.4	治験実施計画書の遵守状況	54
5.5	解析対象集団の内訳	55
5.6	被験者背景	56
5.7	有効性の解析	58
5.7.1	主要評価項目	58

5.7.2	副次評価項目	64
5.8	安全性の解析	85
5.8.1	有害事象	85
5.8.2	治験機器の不具合	93
5.8.3	前眼部及び眼底（黄斑部）の検査結果	94
5.9	主観的受容性評価の解析	103
6.	考察及び結論.....	107
6.1	有効性の結論	107
6.1.1	主要評価項目	107
6.1.2	副次評価項目	107
6.2	安全性の結論	109
6.3	治験結果の臨床的意義及び重要性	109
6.4	個々の被験者やリスク集団に対する特定の利益や注意事項	109
6.5	将来の治験実施の可能性	109
6.6	全体の結論	110
7.	倫理	111
7.1	治験実施計画書とその改訂を治験審査委員会が審査したことの確認.....	111
7.2	審査されたすべての治験審査委員会の一覧	111
8.	治験担当医師及び治験の管理体制.....	112
9.	報告書の添付資料.....	113
10.	参考文献.....	114

図表目次

図 2.1-1	米国におけるロービジョン人口の推移予測	8
図 2.1-2	拡大鏡によるロービジョンエイド	10
図 2.1-3	弱視眼鏡によるロービジョンエイド	11
図 2.1-4	単眼鏡によるロービジョンエイド	11
図 2.1-5	拡大読書器によるロービジョンエイド	12
図 5.7-1	ETDRS 視力表による logMAR 視力の推移（裸眼視力）（FAS）	67
図 5.7-2	ETDRS 視力表による logMAR 視力の推移（眼鏡矯正視力）（FAS）	67
図 5.7-3	ETDRS 視力表による logMAR 視力の推移（LEW 視力）（FAS）	68
図 5.7-4	角膜混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の箱ひげ図（Visit 1 1 回目）（FAS）	77
図 5.7-5	角膜混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の箱ひげ図（Visit 1 2 回目）（FAS）	78
図 5.7-6	角膜混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の箱ひげ図（Visit 2）（FAS）	78
図 5.7-7	水晶体混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の箱ひげ図（Visit 1 1 回目）（FAS）	79
図 5.7-8	水晶体混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の箱ひげ図（Visit 1 2 回目）（FAS）	80
図 5.7-9	水晶体混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の箱ひげ図（Visit 2）（FAS）	80
図 5.7-10	年齢と ETDRS 視力表による logMAR 視力の散布図（Visit 1 1 回目）（FAS） ...	81
図 5.7-11	年齢と ETDRS 視力表による logMAR 視力の散布図（Visit 1 2 回目）（FAS） ...	82
図 5.7-12	年齢と ETDRS 視力表による logMAR 視力の散布図（Visit 2）（FAS）	82
図 5.9-1	主観的受容性評価調査結果のヒストグラム	105
表 2.1-1	ICD-10 による視力障害の定義	7
表 2.1-2	視力障害の分類	7
表 2.1-3	WHO によるファクトシート	8
表 2.1-4	日本における視覚障害者の等級と定義	9
表 2.1-5	日本の視覚障害者数	9
表 2.1-6	円錐角膜の概要	13
表 2.1-7	ペルーシド角膜辺縁変性の概要	14
表 2.3-1	対面助言における規制当局の主な助言及び治験依頼者の方針	20

表 4.3-1	必要症例数算出に用いるパラメータの算出	29
表 4.3-2	必要症例数の算出結果	29
表 4.7-1	治験スケジュール	37
表 4.8-1	治験期間において併用禁止とする薬品類	38
表 5.3-1	被験者の内訳	53
表 5.3-2	治験機器の使用回数（安全性解析対象集団）	53
表 5.4-1	治験実施計画書からの逸脱（登録例）	54
表 5.4-2	逸脱症例一覧（同意取得例）	54
表 5.5-1	解析対象集団（登録例）	55
表 5.6-1	人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）	57
表 5.7-1	ETDRS 視力表による LEW 装用時と眼鏡矯正時の logMAR 視力向上の比較 (Visit 1 2 回目) (FAS)	59
表 5.7-2	ETDRS 視力表による LEW 装用時と眼鏡矯正時の logMAR 視力向上の比較 (Visit 1 1 回目) (FAS)	61
表 5.7-3	ETDRS 視力表による LEW 装用時と眼鏡矯正時の logMAR 視力向上の比較 (Visit 2) (FAS)	61
表 5.7-4	ETDRS 視力表による logMAR 視力の要約 (FAS)	63
表 5.7-5	ETDRS 視力表による logMAR 視力の変化傾向 (FAS)	66
表 5.7-6	IReST による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書速度の比較 (Visit 1 1 回目) (FAS)	70
表 5.7-7	IReST による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書速度の比較 (Visit 1 2 回目) (FAS)	70
表 5.7-8	IReST による読書速度の要約 (FAS)	71
表 5.7-9	MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の最大読書速度の比較 (FAS)	72
表 5.7-10	MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の臨界文字サイズの比較 (FAS)	73
表 5.7-11	MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書視力の比較 (FAS)	74
表 5.7-12	MNREAD-J による最大読書速度、臨界文字サイズ、読書視力の要約 (FAS)	75
表 5.7-13	角膜混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の要 約 (FAS)	77
表 5.7-14	水晶体混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の 要約 (FAS)	79
表 5.7-15	ETDRS 視力表による ETDRS スコアの要約 (FAS)	84
表 5.8-1	有害事象の要約 (安全性解析対象集団)	86
表 5.8-2	眼に発現した有害事象の要約 (安全性解析対象集団)	86
表 5.8-3	治験対象眼に発現した有害事象の要約 (安全性解析対象集団)	86

表 5.8-4	有害事象発現眼数（事象別）（安全性解析対象集団）	87
表 5.8-5	因果関係の否定できない有害事象発現眼数（事象別）（安全性解析対象集団） ..	87
表 5.8-6	眼に発現した有害事象発現眼数（事象別）（安全性解析対象集団）	88
表 5.8-7	眼に発現した因果関係の否定できない有害事象発現眼数（事象別）（安全性解析対象集団）	88
表 5.8-8	治験対象眼に発現した有害事象発現眼数（事象別）（安全性解析対象集団）	89
表 5.8-9	治験対象眼に発現した因果関係の否定できない有害事象発現眼数（事象別）（安全性解析対象集団）	89
表 5.8-10	有害事象発現眼数（事象別・程度別）（安全性解析対象集団）	90
表 5.8-11	因果関係の否定できない有害事象発現眼数（事象別・程度別）（安全性解析対象集団）	90
表 5.8-12	眼に発現した有害事象発現眼数（事象別・程度別）（安全性解析対象集団）	91
表 5.8-13	眼に発現した因果関係の否定できない有害事象発現眼数（事象別・程度別）（安全性解析対象集団）	91
表 5.8-14	治験対象眼に発現した有害事象発現眼数（事象別・程度別）（安全性解析対象集団）	92
表 5.8-15	治験対象眼に発現した因果関係の否定できない有害事象発現眼（事象別・程度別）（安全性解析対象集団）	92
表 5.8-16	不具合の要約（安全性解析対象集団）	93
表 5.8-17	自動屈折計による前眼部検査結果の要約（安全性解析対象集団）	94
表 5.8-18	角膜曲率半径の要約（安全性解析対象集団）	95
表 5.8-19	角膜形状所見の要約（安全性解析対象集団）	96
表 5.8-20	前眼部の細隙灯顕微鏡検査結果の要約（安全性解析対象集団）	98
表 5.8-21	前眼部の混濁評価の要約（安全性解析対象集団）	100
表 5.8-22	眼圧の要約（安全性解析対象集団）	101
表 5.8-23	眼底（黄斑部）検査結果の要約（安全性解析対象集団）	102
表 5.9-1	主観的受容性評価の要約	104
表 5.9-2	主観的受容性調査結果	106
表 8-1	治験依頼者の体制	112

本総括報告書における略語及び用語の定義

略語	英語	日本語（もしくは概要）
ABS	Acrylonitrile Butadiene Styrene	(アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合樹脂の略称)
AC	Alternating Current	交流
AE	Auto Exposure	自動露出調整
AF	Auto Focus	自動ピント調節
AM	Amniotic Membrane	羊膜
CFR	Code of Federal Regulations	連邦行政規則集
CI	Confidence Interval	信頼区間
DALK	Deep Anterior Lamellar Keratoplasty	深層層状角膜移植
DMEK	Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty	デスメ膜移植
DSAEK	Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty	角膜内皮移植術
DSEK	Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty	角膜内皮移植術
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	糖尿病網膜症の早期治療に関する研究
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国医薬品食品局
FOV	Field of View	視野
GCP	Good Clinical Practice	臨床試験実施基準
HCL	Hard Contact Lens	ハードコンタクトレンズ
HMD	Head Mounted Display	頭部装着型ディスプレイ
ICD	The International Classification of Diseases	国際疾病分類
ICRS	Intrastromal Corneal Ring Segment	角膜内リング
IEC	International Electrotechnical Commission	国際電気標準会議
IOL	Intraocular Lens	眼内レンズ
IReST	International Reading Speed Texts	国際読書速度試験
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
LASIK	Laser Assisted in-situ Keratomileusis	(レーザ屈折矯正手術の術式)

略語	英語	日本語（もしくは概要）
LEW	Laser Eye Wear	レーザーアイウェア（本機器の略称）
LSCD	Limbal Stem Cell Deficiency	角膜上皮幹細胞疲弊症
LSCT	Limbal Stem Cell Transplantation	角膜上皮幹細胞移植
LVA	Low Vision Aid	ロービジョンエイド（低視力者に対する視力支援）
m	Milli	ミリ（10のマイナス3乗）
MAR	Minimum Angle of Resolution	最小分離閾角度
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MEMS	Micro Electro Mechanical System	微小電気機械システム
ND	Neural Density	（減光に用いられるフィルタの名称）
NEI	National Eye Institute	米国国立眼研究所
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug	非ステロイド性抗炎症薬
OCT	Optical Coherence Tomography	光干渉断層画像診断法
PD	Pupil Distance	瞳孔間距離
PKP	Penetrating Keratoplasty	全層角膜移植
PLK	Posterior Lamellar Keratoplasty	（初期の角膜内皮移植術）
PMDA	Pharmaceutical and Medical Device Agency	独立行政法人医薬品・医療機器総合機構
PMMA	Polymethyl Methacrylate	ポリメタクリル酸メチル（アクリル樹脂）
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	Quality of Life	生活の質
SMILE	Small Incision Lenticule Extraction	（レーザー屈折矯正手術の術式）
UMIN	University Hospital Medical Information Network	大学病院医療法情報ネットワーク
WHO	World Health Organization	世界保健機構

1. 要約

治験依頼者： 株式会社 QD レーザ	各治験の要約表 医療機器製造販売承認申請書	(審査当局使用欄)
治験機器名：網膜走査型レーザーアイウェア（識別記号：QLEWR01-JPxx-ES2）	添付資料：8. 臨床試験の試験成績等	
<u>治験の表題：</u> 前眼部疾患に起因する低視力患者を対象とした網膜走査型レーザーアイウェアの検証的試験		
<u>序文：</u> <p>網膜走査型レーザーアイウェア（以下 LEW）は、眼鏡型フレームにカメラ及び超小型プロジェクタを内蔵しており、カメラによる眼前の撮像を超小型プロジェクタからの微弱なレーザー光として網膜に投影する機器である。この LEW は、前眼部（角膜や水晶体）の屈折力を使わずに網膜像を形成する Maxwell 視光学系を採用することで、主に前眼部の屈折異常（不正乱視）に起因する低視力（網膜は機能している）、特に従来の眼鏡で矯正できない不正乱視に対する視力補正の新たな選択肢になると期待されている。なお、レーザー光源による Maxwell 視光学系を用いた視覚支援機器については、米国ワシントン大学（走査方式）及び大阪市立大学（LCD を用いた空間光変調方式）でも過去に開発されており、ともに臨床研究（加齢性黄斑変性などを対象）も実施されているが、当時は赤色レーザーダイオードを用いた単色の機器であり、解像度が不十分であった。近年、可視光レーザー技術や MEMS（Micro Electro Mechanical System）技術の発展に伴いフルカラー、かつ視覚支援に十分な解像感を持つ投影が可能になり、（株）QD レーザにより開発が進められている。</p> <p>LEW は眼鏡のように装着する着脱可能な機器であることから、ハードコンタクトレンズ装着時の違和感や痛みは生じにくく、フェイクック IOL（Intraocular Lens）、角膜内リング、角膜熱形成、コラーゲン・クロスリンキング、レーザー手術及び角膜移植といった外科的治療法と比較しても低リスク（低侵襲性）と考えられる。また、オートフォーカスを搭載しており、1 台で様々な距離に対応可能である（フリーフォーカス）。視力補正と同時に手を使った作業が可能なることから利便性が高く、より自然な外観でロービジョンエイドに用いることができる非医療的な優位性が挙げられる。従来のロービジョンエイドが拡大やコントラスト強調等の「何を見せるか」という点でのみ視覚支援をするのに対し、本機器は視野の中央部に等倍で眼前の視覚情報をそのまま網膜投影することにより、結果的に視力向上を期待できる点が医療的効果として考えられる部分である。</p> <p>今回の試験では、前眼部疾患に起因する低視力患者を対象とした LEW の安全性及び有効性を検証することにした。</p>		
<u>治験の目的：</u> 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ー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。		
<u>対象：</u> 前眼部疾患（主に不正乱視）に起因する低視力		
<u>使用した治験の方法：</u> 試験デザイン：単群、非盲検、多施設共同 目標症例（眼）数：15 眼（12 例程度）		

治験依頼者： 株式会社 QD レーザ	各治験の要約表 医療機器製造販売承認申請書	(審査当局使用欄)
治験機器名：網膜走査型レーザーアイウェア（識別記号：QLEWR01-JPxx-ES2）	添付資料：8. 臨床試験の試験成績等	
<p>治験の結果：</p> <p>1. 有効性の評価</p> <p>(1) 主要評価項目</p> <p>本治験の主要評価項目は、レーザーアイウェア装用による logMAR (logarithm of Minimum Angular Resolution) 視力の向上（眼鏡による矯正との比較）である。</p> <p>眼鏡矯正及び LEW 装用における logMAR 視力向上の最小二乗平均の差は-0.395 (95%CI: [-0.549, -0.241]) であった。また、眼鏡矯正群と LEW 装用群の logMAR 視力の向上について有意差検定を行ったところ $p < 0.001$ であり、統計学的に有意差がみられた。さらに、差の点推定値が 0.2 を超えたことから、LEW 装用は眼鏡矯正と比較し視力向上に対して優越性を示すと考えられる。</p> <p>(2) 副次評価項目</p> <p>① 測定回における裸眼視力の変化傾向</p> <p>② 測定回における眼鏡矯正視力の変化傾向</p> <p>③ 測定回における LEW 視力の変化傾向</p> <p>Visit 1 (1 回目) に対する Visit 1 (2 回目) 及び Visit 2 の変化量はいずれも 0.01～0.1 程度であり 0.2 未満であった。このことから、有意な差はないと評価でき、繰り返しの測定において、記憶の効果は明確に見られなかったと考えられる。</p> <p>④ IReST による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書速度の比較</p> <p>Visit 1 (1 回目) において、眼鏡矯正群と LEW 装用群との間における読書速度の最小二乗平均の差は 93.3 (95%CI: [57.1, 129.5]) であり、治療効果の差に対する p 値は 0.001 未満であった。</p> <p>Visit 1 (2 回目) においては、最小二乗平均の差は 107.8 (95%CI: [66.9, 148.8]) であり、治療効果の差に対する p 値は 0.001 未満であった。</p> <p>以上から、両測定回において両群の読書速度には有意な差があり、LEW 装用時は眼鏡矯正時と比較して、より速くかつ正確に文字を読むことができると考えられる。本評価項目は日々の使用状況を想定に入れた評価項目の 1 つである。LEW 装用群が眼鏡矯正視力群に対して優越性を示したことから、本評価項目により眼鏡に代わり本品を使用する意義が示されたと考えられる。</p> <p>⑤ MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の最大読書速度の比較</p> <p>眼鏡矯正群と LEW 装用群との間における最大読書速度の最小二乗平均の差は 43.0 (95%CI: [-16.6, 102.7]) であり、治療効果の差に対する p 値は 0.145 であった。</p> <p>以上から、両群の最大読書速度に有意差があるとは言えない結果となった。</p> <p>IReST を用いた測定法により得られた結果 (上記④) と矛盾するが、MNREAD-J による測定法はチャートが 1 種類しかないために記憶の効果が完全には排除できない可能性があることから本評価項目は補助的な項目と位置付けている。よって本評価項目により眼鏡に代わり本品を使用する意義が否定されるものではないと考える。</p> <p>矛盾した要因としては、MNREAD-J は計測結果から数値処理の対象を選ぶ際に、評価者</p>		

治験依頼者： 株式会社 QD レーザ	各治験の要約表 医療機器製造販売承認申請書 添付資料：8. 臨床試験の試験成績等	(審査当局使用欄)
治験機器名：網膜走査型レーザアイウェア（識別記号：QLEWR01-JPxx-ES2）		

の恣意的な判断に依存する方法であることが影響したものと考えられる。

⑥ MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の臨界文字サイズの比較

眼鏡矯正群と LEW 装用群との間における臨界文字サイズの最小二乗平均の差は-23.72 (95%CI: [-30.78, -16.66]) であり、治療効果の差に対する p 値は 0.001 未満であった。

以上から両群の臨界文字サイズには有意な差があり、LEW 装用時は眼鏡矯正時と比較して、より小さな文字を正確に読むことができると考えられる。本評価項目は日々の使用状況を想定に入れた評価項目の 1 つである。LEW 装用群が眼鏡矯正視力群に対して優越性を示したことから、本評価項目により眼鏡に代わり本品を使用する意義が示されたと考えられる。

⑦ MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書視力の比較

眼鏡矯正群と LEW 装用群との間における読書視力の最小二乗平均の差は-0.64 (95%CI: [-0.79, -0.50]) であり、治療効果の差に対する p 値は 0.001 未満であった。

以上から両群の読書視力には有意な差があり、LEW 装用時は眼鏡矯正時と比較して、より小さな文字を正確に読むことができると考えられる。本評価項目は日々の使用状況を想定に入れた評価項目の 1 つである。LEW 装用群が眼鏡矯正視力群に対して優越性を示したことから、本評価項目により眼鏡に代わり本品を使用する意義が示されたと考えられる。

⑧ LEW 視力と混濁の相関

本治験において、LEW 視力と混濁の相関については評価不可能であった。ただし、混濁評価が「軽度」である症例についても LEW 装用による logMAR 視力は 0.640 となっており、本品の有効性は示されていると考えられる。

⑨ LEW 視力と年齢の相関

各測定回において、明らかな相関は確認されなかった。

⑩ デジタルズームによる ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) スコアの向上

各測定回における logMAR 視力及び ETDRS スコアはおおよそ、裸眼で 1.5 程度、眼鏡矯正時で 1.3~1.35 程度、LEW 装用時で 0.75~0.9 程度、デジタルズーム時で 0.5 程度であった。デジタルズームを使用した際に、十分に高い ETDRS スコアが得られていることから、本機能は日々の使用において有効な機能であると考えられる。

2. 安全性の評価

有害事象は全 16 眼中 2 眼 (12.5%) に発現した。発現した有害事象は「結膜充血」及び「上咽頭炎」であり、いずれも軽度であった。また、治験機器との因果関係が否定できない有害事象はなかった。加えて、治験機器の不具合は発生しなかった。前眼部及び眼底の観察においても、特筆すべき所見の変化及び異常は認められなかった。

治験依頼者： 株式会社 QD レーザ	各治験の要約表 医療機器製造販売承認申請書	(審査当局使用欄)
治験機器名：網膜走査型レーザアイウェア（識別記号：QLEWR01-JPxx-ES2）	添付資料：8. 臨床試験の試験成績等	
<p><u>結論：</u></p> <p>主要評価項目である Visit 1 の 2 回目における LEW 装用の logMAR 視力向上（眼鏡による矯正との比較）は、LEW 装用時-眼鏡矯正時の間における最小二乗平均の差は-0.395 (95%CI : [-0.549, -0.241]) であり、治療効果の差に対する p 値は 0.001 未満であった。</p> <p>また、眼鏡矯正による視力向上に対する LEW 装用による視力向上は統計的に有意であり、かつ差の点推定値が 0.2 を超えたことから視力が向上したといえる。</p> <p>視力向上による主観的な効果として、アンケート調査結果より「このデバイスの購入に興味がありますか？」という質問に対して、「はい」と回答した例数（眼数）は 14 眼（87.5%）、「いいえ」と回答した例数（眼数）は 2 眼（12.5%）であった。また、自由記述においても「見えないものが見えた」「読むのが楽になった」「眼鏡よりもよく見える」「裸眼（注：眼鏡やコンタクトレンズなしに、の意）で見てうれしい」といった、生活の質の向上に資することが示唆される回答が見られた。</p> <p>なお、慣れの個人差が有効性に与える影響に配慮して、ETDRS チャートを用いた有効性主要評価前に全眼に対して習熟のためのトレーニング及び習熟確認を実施し、習熟不足と判断された被験者はなかった。また、ETDRS チャートを用いた視力測定では、各測定回において裸眼視力、眼鏡矯正視力、LEW 視力をそれぞれ測定する際に同一のチャートが用いられないようにし、記憶効果に最大限配慮した治験デザインとなっている。</p> <p>以上を踏まえ、副次評価項目において測定回における裸眼視力、眼鏡矯正視力、LEW 視力それぞれの変化傾向を確認した結果、いずれも 0.01～0.1 程度であり 0.2 未満であった。したがって、繰り返しの測定による結果に大きな差はなく、記憶の効果は明確に見られなかったと考えられる。</p> <p>安全性に関しては、本治験において有害事象が 2 件発生したものの、いずれも軽度かつ治験機器との因果関係は否定された。加えて不具合も発生しなかった。</p> <p>以上のことから、本治験において本治験機器の有効性及び安全性が十分に示されたと結論付ける。</p>		
<p><u>治験期間：</u></p> <p>治験開始日：2018 年 6 月 23 日（最初の被験者の登録日）</p> <p>治験完了日：2018 年 10 月 1 日（最後の被験者の最終来院日）</p>		

2. 序文

2.1 開発の背景

2.1.1 ロービジョンについて

人はその五感（視覚、聴覚、嗅覚、触覚及び味覚）を用いて外界からの情報を取り入れている¹。このうち、80%以上の情報が視覚に依存しているとされ、最も重要な感覚器官であるといえる。この視覚が何らかの要因によって失われる、あるいは非常に弱くなるのが視覚障害である。視覚障害の定義に統一された基準や見解はなく、国や機関によってさまざまに定められている。

世界保健機関（WHO）が定めている疾病分類 ICD-10（the International Classification of Diseases-10）²は、視力に応じて7つのカテゴリを規定しており、これらの組み合わせ（右眼と左眼）によって疾病の状態を記述する（表 2.1-1）。

表 2.1-1 ICD-10 による視力障害の定義

カテゴリ	呼称	定義（いずれも遠見時の小数視力）
0	Mild or no vision impairment	0.3 以上
1	Moderate vision impairment	0.1 以上 0.3 未満
2	Severe vision impairment	0.05 以上 0.1 未満
3	Blindness	0.02 以上 0.05 未満もしくは指数弁
4	Blindness	0.02 未満もしくは光覚
5	Blindness	光覚なし

注：指数弁とは 1 m の距離から指の本数を数えられること。

これらのカテゴリを大別すると以下の4つに分類され、2及び3をまとめてロービジョンと呼んでいる。盲に分類されるのは全盲だけではなく、視力 0.05 未満の状態も含まれ、これは社会的失明（Social Blindness）と呼ばれることもある（表 2.1-2）。

表 2.1-2 視力障害の分類

カテゴリ	分類	参考訳
1	Normal vision	正常な視覚
2	Moderate vision impairment	軽度視覚障害
3	Severe vision impairment	重度視覚障害
4	Blindness	盲

WHO ではこうした視覚障害の疫学について、最新の研究³等に基づき次のようなファクトシートを発表している（表 2.1-3）。

表 2.1-3 WHO によるファクトシート

- ・ 世界で 2 億 5,300 万人が視覚障害の状態に暮らしている。うち、3,600 万人が盲であり、2 億 1,700 万人が軽度もしくは重度の視覚障害である。
- ・ そのうち 81%が 50 歳以上である。
- ・ 世界的に、慢性眼疾患が失明の主要因になっている。未矯正の屈折異常や手術を受けていない白内障が視覚障害の二大要因である。手術を受けていない白内障は低所得国家における失明の主要因である。
- ・ 過去 25 年の間に、トラコーマや糸状虫症などの感染症は減少している。
- ・ 視覚障害のうち 80%以上は予防や治療ができる。

ロービジョンの要因となるのは、未矯正の屈折異常（53%）、手術を受けていない白内障（25%）、加齢黄斑変性（4%）、緑内障（2%）、糖尿病網膜症（1%）と推定されている。こうした疾患への対策は進められているが、人口増加と高齢化を背景に今後も視覚障害者の人数は増加していくと考えられている。

米国の NEI（National Eye Institute）によれば、良いほうの視力が 0.5 未満をロービジョンと定義している⁴。米国では 2010 年時点で約 290 万人がロービジョンの状態にあるとされ、この数は 2030 年には約 500 万人、2050 年には約 890 万人に達すると予想されている（図 2.1-1）。

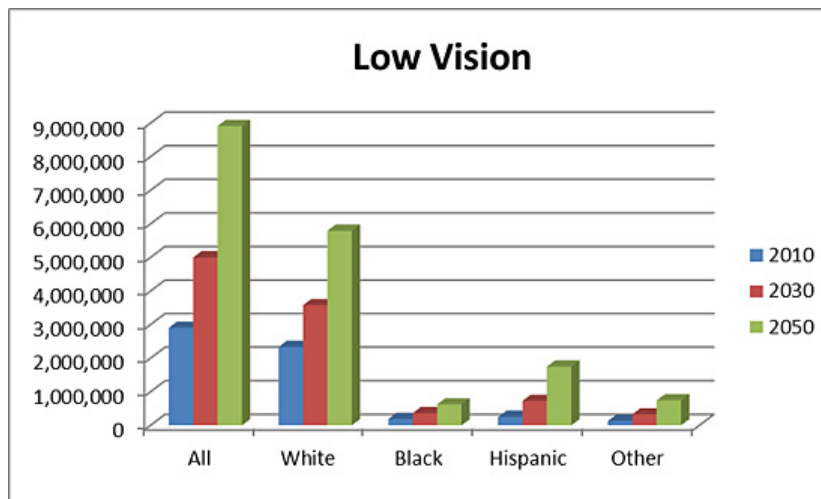


図 2.1-1 米国におけるロービジョン人口の推移予測

日本における視覚障害は、厚生労働省によって「視力及び視野に障害を有しているもの」と定義されている。身体障害者手帳の交付対象者は、その症状によって最も重度である 1

級から6級に分けられている(表2.1-4)。なお、この基準については平成29年10月現在、視覚障害の認定基準に関する検討会⁵において見直しが進められている。

表 2.1-4 日本における視覚障害者の等級と定義

等級	視力・視野
1級	①両眼の視力の和(合計)が0.01以下
2級	①両眼の視力の和(合計)が0.02以上0.04以下 ②両眼の視野がそれぞれ10度以内で、かつ両眼による視野について視能率による損失率が95%以上
3級	①両眼の視力の和(合計)が0.05以上0.08以下 ②両眼の視野がそれぞれ10度以内で、かつ両眼による視野について視能率による損失率が90%以上
4級	①両眼の視力の和(合計)が0.09以上0.12以下 ②両眼の視野がそれぞれ10度以内
5級	①両眼の視力の和(合計)が0.13以上0.2以下 ②両眼による視野の二分の一以上が欠けている
6級	①一眼の視力が0.02以下、他眼の視力が0.6以下で、両眼の視力の和(合計)が0.2を越える

この等級に従って手帳を交付された視覚障害者の人数は、厚生労働省の統計によると表2.1-5の通りである。

表 2.1-5 日本の視覚障害者数

等級	2006年時点の人数(%)
1級	110千(35.5)
2級	82千(26.5)
3級	19千(6.1)
4級	29千(9.4)
5級	32千(10.3)
6級	26千(8.4)
合計	310千(100)

2.1.2 ロービジョンエイド (Low Vision Aid, LVA)

治療によって十分な視力が得られない場合は、患者の生活の質 (Quality of Life, QOL) を維持、向上するため、低視力であることを前提として福祉的に対処することとなる。こうした福祉的対処には主に視覚補助具や視覚リハビリテーション (トレーニング等) がある。

視覚補助具は、読む能力を取り戻し、活動性や自己満足感を改善させることを目的として使用される。読むためには、拡大、コントラストの他に明るさも非常に重要である。したがって、第一ステップは読むときの照明の改善である。拡大するための視覚補助具は読むスピードや読む能力全体を改善させるのに有効である⁶。さらに、トレーニングの実施により読む能力を改善させることができる。例えば、偏心固視のトレーニングは黄斑疾患や中心的機能損失の患者に有効である。このトレーニングを実施することにより、疾患の影響を受けていない網膜の端の部位を使用して視覚を改善させることができる。中心にある黄斑と比較して周辺部位は解像度が低い、これは拡大させることにより解決することができる。

視覚障害者は、近見作業 (読む、書く、操作する) 及び遠見作業 (活動、位置確認) のための視覚補助具が必要である⁷。近見作業のための最も一般的な方法は拡大鏡 (ルーペ) で、多種多様なものがある (図 2.1-2～図 2.1-4)。従来の拡大鏡に加え、照明付きの手持り型、スタンド型拡大鏡もある。こうした光学的補助具は、使うのに適切な距離等があるため、専門家の支援を得てこれらの補助具使用のトレーニングを受けることが重要である。

手の震えがある患者や高齢患者は、一定の距離を維持することができず、手の疲れに悩まされることが多い。弱視眼鏡は手を使わずに読むことができるが、ページからの距離を一定に保つことを必要とする。また、これらは視野が狭くなるという問題がある。



図 2.1-2 拡大鏡によるロービジョンエイド

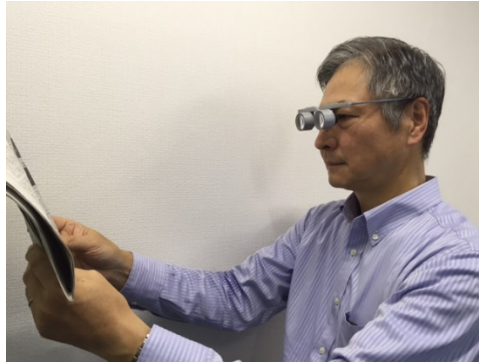


図 2.1-3 弱視眼鏡によるロービジョンエイド

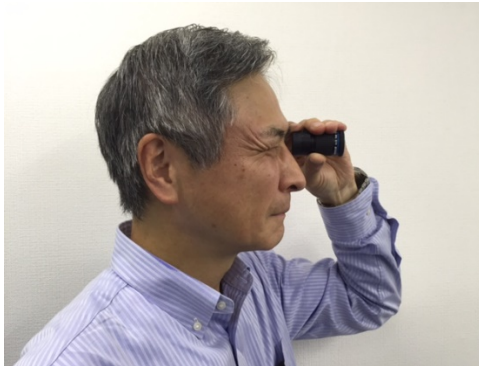


図 2.1-4 単眼鏡によるロービジョンエイド

ガリレオ型望遠鏡やケプラー型望遠鏡は類似した光学的メカニズムで対象物を拡大することができる。これを応用したものが単眼鏡であり、拡大鏡と比較して遠くのものを見ることができる。視覚障害者が道路の車や標識、バスの時刻表を見ることができるようになり、外出や自立の補助となる。これらの光学的補助具のデメリットは、特に高齢者にとって手動での焦点合わせが難しいこと、視野が小さくなることである。

これらの光学的視覚補助具は、多くの患者に大きな価値のあるものであるが、特定の距離を維持する必要がある。また、ほとんどの場合はその補助具ごとに一つの拡大率しか使用できないため、一つのことを実施するには適しているが限界がある（使い分ける必要がある）のも事実である。したがって、多くの患者は日常生活の多様な活動を行うために複数の補助具を必要としている⁸。ただ見るために道具箱を携帯する必要があると表現する患者もいる。

拡大読書器は視野が広く、倍率が調節可能であり、作業に必要な距離を自然にもつことができる。研究結果によると、これを使用することにより、光学的補助具と比較して、より長い時間読むことができることが示されている⁹。光学的補助具とは異なり、黄斑変性症等のように年齢とともに変化する疾患などにおいて、疾患の進行とともにより大きな倍率が必要となっても、その器具を使用することができる（図 2.1-5）。



図 2.1-5 拡大読書器によるロービジョンエイド

これらの機器では高解像度のディスプレイ上で、コントラストを強調したり、反転したりする（例えば、黒背景に白文字）ことができる¹⁰。多くの患者は反転により読書スピードが上がり、網膜色素変性症の患者等を対象とした研究が行われている^{11,12}。

拡大鏡や単眼鏡等の光学的補助具と比較した CCTV の最大のデメリットは、可搬性が乏しいことである。拡大読書器は通常大きくて重いため、家の中など特定の場所でしか使用できない。ただし、カメラとディスプレイ技術の進歩によって、より小さく携帯可能な拡大読書器の製造が可能になってきた。

新しいアプローチ法として、小型の単眼鏡を片方の眼に外科的に入れて拡大する方法がある。ただし、視野は非常に狭められる。この方法は、外科手術のリスクがあり、かつ、不可逆的な手法であることから、特定の選択された患者のみに進められる方法である¹³。

これらすべての LVA は、読むことについては有用であるが、他の作業、例えば外出時の道案内や人の顔・物の認識、料理等の日常活動等の助けにはなりづらい面がある。また、近距離と遠距離等、多様な倍率での拡大に不適である。光学的補助具のように拡大率を固定するか、拡大読書器のように近距離で調節可能にすることになる。両方が可能な場合、可搬型 CCTV（例：VisioBook）のように重量が重く、非可動性となる。

また、単眼鏡のような光学的補助具では、広い視野（Field of View, FOV）を実現するために倍率を低くすることはできない。この制限のために読書等のみの使用となり、装着したままの歩行はできない。1990 年代以降、より可動性の高い LVA、つまり、ヘッドマウントディスプレイ（Head Mounted Display, HMD）の開発が求められてきた。

このような LVA は、視力が低い患者すべてに有用であるが、視野欠損には他の方法が必要となる。周辺部の視野障害を有するトンネル・ビジョンでは、非常に小さい領域しか見ることができないため、患者はその状態に順応することを強いられる。片側視野欠損患者には、眼球運動トレーニングが有効であり、視野の見えない半分を補いより全体に近い視野を得ることができる。

夜盲症は暗視機器で改善することができる。HOYA 株式会社は夜盲向けの視覚支援機器として HMD 型の製品を発売することを発表した¹⁴。「メディカルウェアブル」と名打っているが、医療機器ではないとしている。

2.1.3 代表的な不正乱視の症状及び疾患

不正乱視を引き起こす症状や疾患の代表的な疾患を以下に示す。

2.1.3.1 円錐角膜¹⁵

円錐角膜は、思春期に発症する角膜の菲薄化、変形を主徴とする原因不明の疾患である。患者は進行性の視力障害をきたし、進行すると角膜移植以外に治療の方法がなくなる。難病情報センターによる疾患の概要を表 2.1-6 に示す。

表 2.1-6 円錐角膜の概要

疫学	欧米の報告では、10 万人あたり 50 から 230 人。日本における患者数は、1980 年代の報告では約 1 万人に 1 人。
原因の解明	不明。ほとんどが孤発例で、遺伝的素因のあるものは約 6%に留まる。アトピー性皮膚炎、ダウン症候群、エーラス・ダンロス症候群など、数多くの全身疾患に合併することが報告されている。眼局所では、慢性的な眼球の擦過やコンタクトレンズ装用との関連が指摘されている。また、角膜内における matrix metalloproteinase やタンパク分解酵素の活性促進が報告されている。
主な症状	進行性の近視、乱視。他覚的には、角膜実質の菲薄化、角膜曲率の急峻化を認める。
主な合併症	進行例では、角膜実質の癒痕形成が生じ、眼鏡やコンタクトレンズでの矯正を困難にする。デスメ膜の断裂が生じることがあり、「角膜急性水腫」と呼ばれる急激な視力低下をきたす。
主な治療法	初期は眼鏡で矯正可能であるが、中等症以上ではハードコンタクトレンズ以外では良好な矯正視力が得られなくなる。更に進行すると、角膜移植などの外科的手術が必要となる。近年、角膜内リング、角膜熱形成による角膜形状の矯正及びコラーゲン・クロスリンキングによる角膜変形の抑制を目的とした治療が欧米を中心に試みられている。

円錐角膜に類似した症状を呈する状態として、屈折矯正手術後に生じる角膜拡張症がある。薄くなった角膜が眼圧などによって突出し、不正乱視を引き起こすものである。主な治療法は円錐角膜に類似する。

2.1.3.2 ペルーシド角膜辺縁変性¹⁶

ペルーシド角膜辺縁変性は、角膜下方の周辺部の菲薄化、突出をきたす疾患で、両眼性に強い不正乱視をきたす。難病情報センターによる疾患の概要を表 2.1-7 に示す。

表 2.1-7 ペルーシド角膜辺縁変性の概要

疫学	本疾患に関する疫学的研究は、本邦、諸外国を含めてこれまでなされていない。角膜専門医の間では円錐角膜の 20-40 分の 1 程度と考えるものが多く、そこから概算すると全国で 1,500-3,000 名程度。
原因の解明	角膜実質コラーゲンの異常が推測されているが、詳細は不明である。
主な症状	不正乱視による視力低下をきたす。20 歳前後で視力低下を自覚し、徐々に進行する。
主な合併症	ほとんどの場合、眼局所の異常に留まる。
主な治療法	軽症では眼鏡による矯正が可能であるが、中等症以降ではハードコンタクトレンズによる矯正が行われる。しかし、角膜形状の不整のためにコンタクトレンズフィッティングが不良で、長時間の装用ができない場合が多い。進行例では角膜移植などの外科的治療を行うという報告もあるが、角膜中央部に異常が限局する円錐角膜と異なり、角膜周辺部の広い範囲をカバーする必要があるために、術後拒絶反応のリスクが極めて高く、十分安全で効果的な治療法となりえていない。近年、進行予防を目的としたコラーゲン・クロスリンクングや、角膜実質内に弧状 PMMA (Polymethyl Methacrylate) リングを挿入する角膜内リング、あるいは角膜熱形成など新しい治療が導入されて散発的に試みられているが、効果や安全性に関するデータはない。

2.1.3.3 角膜炎／角膜外傷後の瘢痕

細菌や真菌、ウイルスなどの微生物が感染することが主な原因として角膜に炎症が起こることを角膜炎とよび、目の違和感やしょぼつき、涙が出てくる、目の痛みや充血、目やにの増加といった症状が起こる。重症な状態では角膜が白く濁り、角膜潰瘍と呼ばれる。

角膜に対して物理的な外傷を受けたり、火傷や化学外傷を負ったりして、角膜に穴が開いた状態を角膜穿孔という。このような症状は多くの場合治療によって解消するが、混濁が瘢痕化して白斑として残る場合がある。この際、状況によっては角膜形状の変化によって不正乱視を来すことがある。

2.1.3.4 角膜ジストロフィー

様々な要因によって角膜が変性していく疾患で、症状によって顆粒状角膜ジストロフィー、格子状角膜ジストロフィー、斑状角膜ジストロフィー、膠様滴状角膜ジストロフィー

などに分類される。角膜内皮が障害されるフックス角膜内皮ジストロフィーもあるが、日本人にはまれである。混濁が主要な症状となるが、格子状角膜ジストロフィーは不正乱視を引き起こすことがある。

2.1.4 従来の治療法

従来の屈折異常の治療法を以下に示す。

2.1.4.1 眼鏡、コンタクトレンズ

主に屈折異常に対する治療手段として用いられる。近視や遠視、乱視（正乱視）に対しては曲面レンズや円柱レンズの屈折力を利用して、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ことができる。一方で、不正乱視を引き起こす角膜疾患に対してはこれらの視力補正の効果は限定的となる。円錐角膜の場合、軽症であれば眼鏡での補正、中程度ではハードコンタクトレンズ（Hard Contact Lens, HCL）での補正が効果的であるが、進行した場合においては HCL での補正にて違和感や痛みを伴うために長時間の装着が難しいことがある。

2.1.4.2 フェイキック IOL

眼内にレンズを入れる術式であるが、白内障の手術として水晶体除去後に挿入する IOL（Intraocular Lens）に対して、フェイキック（phakic）とは患者の水晶体が残った状態であることを示している。元来は高度の近視を補正するための方法であったが、円錐角膜の治療にも用いられる¹⁷。眼鏡やソフトコンタクトレンズで視力矯正が可能な場合は、裸眼視力の向上が期待できる。

2.1.4.3 角膜内リング、角膜熱形成

不正乱視が角膜の変形によって引き起こされるのであれば、角膜の形状を整えることで乱視を改善することが考えられる。

角膜内リング（Intrastromal Corneal Ring Segment, ICRS）^{18,19,20}は、円錐角膜の進行によって HCL の装用が困難になった患者に対し、角膜基質内に PMMA 製の半円状のリング 2 枚を挿入し、角膜中央部を平坦にさせる方法である。この方法によって視力の回復を狙うというよりも、再び HCL の装用を可能にする効果が大きい。

角膜熱形成²¹は、ラジオ波やマイクロ波を用いて角膜の実質に熱を加え、角膜実質のコラーゲンを収縮させることで、角膜の歪みを矯正する方法である。1～3 カ月で角膜が手術前の状態に戻ることもあり、後述するコラーゲン・クロスリンキングと併用し、角膜の形状の戻りを防止する。

いずれの方法も根本的に円錐角膜を治療するものではなく、その進行を遅らせたり、HCL での矯正を可能とし、角膜移植の必要性を下げたりするための補助的な方法である。

2.1.4.4 コラーゲン・クロスリンキング

円錐角膜等の角膜の変形を伴う疾患に対し、角膜の強度を高めることで進行を予防するための治療法である。ドイツの Seiler らによって開発された手法^{22,23}であり、ビタミン B2 (リボフラビン) を点眼後、365 nm の紫外線を照射することで、角膜実質のコラーゲンが架橋される。架橋によって角膜の強度が増し、変形の進行を抑えることができる。

2.1.4.5 レーザ手術

屈折異常の矯正手段として、LASIK (Laser Assisted in-situ Keratomileusis) に代表される屈折矯正手術^{24,25}が挙げられる。LASIK は 1990 年代に開発された手法で、角膜の表面にフラップを作り、角膜内皮をレーザーで削り²⁶、曲率を変化させることによって屈折矯正をする。当初は非常に薄いかんなのようなマイクロケラトームという機器でフラップを作っていたが、フェムト秒レーザーによってフラップを作ることで、より安全で正確な手術ができるようになった²⁷。同様に、フェムト秒レーザーを使った方法として SMILE (Small Incision Lenticule Extraction) が挙げられる²⁸。これはフラップを作らずに、角膜基質内で直接角膜の曲率を変える方法である。LASIK と比較して角膜表面へのダメージが少ないとされている。こうした屈折矯正手術では、合併症として夜間の視力低下、角膜拡張症、角膜の混濁及びドライアイ等が生じる可能性がある。また、眼圧が正常に測れなくなる、白内障手術後の眼内レンズ度数が正確に計算できなくなる等の弊害もある²⁹。

円錐角膜のような角膜の菲薄化を生じる疾患に対して屈折矯正手術を行うと、角膜拡張を引き起こす可能性が高く、これまで禁忌とされてきた。しかしながら、機器の進化によって、角膜形状に合わせた施術とコラーゲン・クロスリンキングを組み合わせることによって良好な結果が得られる場合もある³⁰。

2.1.4.6 角膜移植

角膜疾患を有する患者の多くは、角膜移植の治療対象となる。外科的治療の従来法は角膜全体 (上皮、ボーマン膜、実質、デスメ膜及び内皮) を移植する全層角膜移植 (Penetrating Keratoplasty, PKP) で、1905 年に Eduard Zirm により最初に実施された³¹。

角膜疾患には内皮に関するものが多く、Tillet は 1956 年にこの部位のみを移植する PLK (posterior lamellar keratoplasty) という術式を提案していた。PKP の課題である術後の乱視と創傷治癒障害を低減させるためであったが、一般的にはならなかった。しかしながら、疾患部位である内皮とデスメ膜のみを除去する Descemetorhexis 法の導入で外科的技術は大きく改善された^{32,33}。

最初に用いられたのは、グラフトを前房内に挿入し、気泡で角膜後部表面に押し付ける方法で、角膜内皮移植術 (Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty, DSEK) と呼ばれている。しかし、グラフトが手作業で作成されることから、損傷を与えることもあり、マイクロケラトームもしくはフェムト秒レーザーによる自動化された角膜内皮移植術 (Descemet's

Stripping Automated Endothelial Keratoplasty, DSAEK) が開発された。この手法では、糸での縫合がなく、前面のカーブを変えないことから屈折率に変化はなく、すばやく視力を改善させることができる。しかし、視力回復が期待どおりに得られないこともある。DMEK (Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty) は、DSAEK を改良した術式で、角膜グラフトに実質を含まず、元の角膜形状を維持できる、拒絶反応を減らす、角膜後面の形状による影響を減らす、といった利点がある^{34,35}。したがって、DSAEK より高い視力回復度を期待することができる³⁶。これらの新しい技術 (DSAEK、DMEK) は、患者の視覚リハビリテーションの期間を短縮することができ、したがって、従来法である PKP よりも実施されるようになってきた^{37,38}。

内皮やデスメ膜が正常に機能する場合、深層層状角膜移植 (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty, DALK) の可能性がある³⁹。この場合、上皮と実質のみが移植される。この手法は、角膜癒痕や円すい角膜等の病状に有効である⁴⁰。しかし、角膜全層に障害がある場合は、全層角膜移植の必要がある。

一般的に、グラフトの生存率は高いが (5 年後で>90%)、移植片拒絶反応や実質の血管新生等により急激に生存期間が減少するリスクもある。これらの場合では、グラフトの生存率が 64.5%に落ちる³⁸。これらのリスクが懸念される患者は、グラフトの拒絶反応を低減させることが知られているタクロリムスのような免疫抑制剤を使用して治療を実施する^{40,41}。薬剤投与の影響として、感染症、白血球減少、貧血、胃腸障害等が発生しうするため、副作用により治療を中断あるいは切り替える必要がある場合もある。このような全身性投薬を使用しても、約 20%の患者はグラフトが失敗し³⁸、新たに角膜移植をする必要がある。角膜移植術では、拒絶反応のほか、眼感染症、白内障、緑内障、外科手術及び麻酔等によるリスクを伴う。

角膜輪郭の上皮幹細胞に障害がある場合 (角膜上皮幹細胞疲弊症、Limbal Stem Cell Deficiency, LSCD)、角膜上に結膜が侵入し、混濁と血管新生が発生する⁴²。障害の原因は様々であるが、化学外傷、あるいは熱傷後の障害が最も多い。これは輪部幹細胞移植 (Limbal Stem Cell Transplantation, LSCT) で治療することができるが、拒絶反応が多い。

角膜損傷に対するもう一つの方法は羊膜 (AM) 移植である。化学外傷や熱傷の際、角膜上皮欠損に対する生物学的バンデージとして移植することができる。角膜上皮は、羊膜が落ちたり、はずれたりするまでの間に羊膜の下で治癒する。

また、角膜移植には血管新生という問題もある⁴³。通常、角膜には血管がないが、血管が存在すると免疫細胞と抗体がグラフトに侵入し、拒絶反応を引き起こす。移植片拒絶反応は移植失敗の原因となる⁴⁴。

これらの眼の状態に関するもの以外に、患者の全身健康状態によって外科手術を行えない、あるいは患者の外科手術拒否等もありうる。

2.2 開発の経緯

2.2.1 開発コンセプト

網膜走査型レーザアイウェア（以下 LEW）は、眼鏡型のフレームに内蔵された超小型プロジェクタから瞳孔中心部を通して網膜に映像を投影する機器である。Maxwell 視光学系⁴⁵を採用しており、原理的に前眼部（角膜や水晶体）の屈折力を使わずに網膜像を形成できる。フレーム前方中央部に内蔵されたカメラの撮像を網膜投影することにより、主に前眼部の屈折異常（不正乱視）に起因する低視力（＝網膜は機能している）に対し、視力を改善することを意図して（株）QD レーザにより開発が進められている。なお、レーザ光源による Maxwell 視光学系を用いた視覚支援機器については、米国ワシントン大学（走査方式）及び大阪市立大学（LCD を用いた空間光変調方式）でも過去に開発されており、ともに臨床研究（加齢性黄斑変性などを対象）も実施されているが、当時は赤色レーザダイオードを用いた単色の機器であり、解像度が不十分であった。近年、可視光レーザ技術や MEMS（Micro Electro Mechanical System）技術の発展に伴いフルカラー、かつ視覚支援に十分な解像感を持つ投影が可能になった。

Maxwell 視光学系とは

通常の視光学系は、水晶体（レンズ）の屈折力を用いて、網膜上に結像させることで視覚を得ている。このため、任意の位置にピントを合わせる必要があり、毛様筋及びピン小体によって水晶体の厚さが調節される。これはカメラで撮影する際にピント合わせが必要なことと類似している。これに対し、Maxwell 視光学系では水晶体の位置に焦点を持つ光路を取る。この焦点はピンホール（絞）の役割を果たし、パンフォーカス（すべての位置にピントが合っている）状態を作り出す。これによって水晶体（レンズ）の屈折力を必要とせず、網膜上に結像させることができる。これはピンホールカメラの原理に等しい。また、レンズの一般的な物理的特性として、光が中心を通った場合は屈折することがない。

よって、レーザ光の走査によって Maxwell 視光学系を実現することにより、水晶体の屈折力に依存しない（フリーフォーカス）の網膜投影が可能となる。すなわち、原理的に近視や遠視、乱視といった屈折異常に影響を受けにくく、また、近見や遠見によって水晶体の厚さが変わっても同じく影響を受けにくい。

2.2.2 本機器の臨床上の位置づけ

本機器は眼鏡のように装着することで、前眼部疾患に由来する低視力状態の患者の視力補正ができると期待される。特に従来の眼鏡では矯正できない不正乱視に対しても効果が期待できることから、新たな視力補正の手段となると考えられる。また、本機器の装用時には、ハードコンタクトレンズ装用時のような違和感や痛みを生じにくいと考えられ、侵襲性が低く、着脱が可能であることから、フェイク IOL、角膜内リング、角膜熱形成、

コラーゲン・クロスリンキング、レーザ手術及び角膜移植といった外科的治療法と比較して低リスクであると考えられる。

また、ロービジョンエイドに対しては、1台で様々な距離に対応することができることから、同時に手を使った作業が可能であり、より自然な外観で用いることができるといった非医療的な優位性を挙げられる。これに加え、従来のロービジョンエイドが拡大やコントラスト強調などの「何を見せるか」という点でのみ視覚支援をするのに対し、本機器では視野の中央部に等倍で眼前の視覚情報を網膜投影することにより、結果的に視力向上が期待できる点が医療的効果として考えられる部分である。

2.3 治験実施計画書作成において準拠したガイドライン又は審査当局との治験相談において交わされた合意事項

本治験を実施するにあたり、有効性評価項目、試験デザイン、目標症例数の妥当性等について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（規制当局）と医療機器開発前相談（受付番号：機 P1594 号、対面助言実施日：2016 年 8 月 31 日）、医療機器プロトコル相談（受付番号：機 P1993 号、対面助言実施日：2017 年 12 月 21 日）、及びフォローアップ面談（面談実施日：2017 年 12 月 26 日、2018 年 1 月 23 日）をそれぞれ実施した。上記の対面助言及び面談のうちプロトコル相談における規制当局の主な助言及び治験依頼者の方針を表 2.3-1 に示す。詳細は添付資料 8 に記載した。

表 2.3-1 対面助言における規制当局の主な助言及び治験依頼者の方針

	規制当局の主な助言	治験依頼者の方針
試験デザイン	<p>被験者自身の視力調整能に影響を与える眼鏡による視力補正と、被験者自身の視力調整能の影響を受けない本品による視力補正は原理が異なることから、視力測定の順序の影響を考慮した、クロスオーバー試験を本治験で実施する必要はないと考える。また、本品の仕様や使用目的に鑑みると、眼鏡矯正との比較を行い本品の有効性評価を行うことについては妥当であると考え。これらを踏まえると、単群オープンラベル試験として実施することが望ましい。</p>	<p>試験デザインは、単群、非盲検、多施設共同試験とした。</p>
	<p>視力測定において、ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 視力表の内容を覚える可能性は否定できないことから、同一の ETDRS 視力表が用いられないことがないよう少なくとも配慮すべきである。</p>	<p>3 種類の ETDRS 視力表を用意し、一回の測定において裸眼視力、眼鏡矯正視力、LEW 視力を測定することについては同一のチャートが用いられないよう手順を定めた。また、副次評価項目として測定回における各視力の変化傾向を設定し、記憶の効果の有無について確認することとした。</p>
目標症例数	<p>既実施された先行研究や、ETDRS 視力表を用いて視力補正効果を評価した研究の結果を参考に、必要な症例数を設定すること。</p>	<p>眼鏡矯正視力を比較対象として、有効性評価項目 (ETDRS チャート 2 列以上 [logMAR 視力 0.2 相当] の優越性) に基づく統計モデルを仮定し、例数を算出した。検出力 80%超とするためには少なくとも 10 例 13 眼が必要であり、10%程度のドロップアウトを考慮した結果、目標症例数を 12 例 15 眼とした。</p>

	規制当局の主な助言	治験依頼者の方針
評価項目の充足性	有効性検証を行う対象患者において、視覚改善効果を数値的に比較できる客観性を持った臨床的指標（例えば、視力など）を主要評価項目とすること。	眼鏡による矯正と比較したレーザアイウェア装用の logMAR 視力の向上を主要評価項目とした。
	本品の使用状況（眼鏡に代わり本品を使用するという意義）を想定に入れた評価は本治験には含まれておらず、副次的評価項目として、その意義を評価する項目を検討すべきと考える。本品の臨床的位置づけを明確にし、使用目的や使用方法等に反映するための評価を検討する必要がある。	本品の使用目的として、文字を読むことが想定されるため、それを評価するための方法として読書速度を副次評価項目に加えた。複数の標準化かつ日本語化されたチャートが入手可能である IReST を用いた評価を主とし、国内において一般に入手可能なチャートが 1 種類しか存在しない MNREAD-J は補助的に用いた。MNREAD-J においては読書速度に加えて臨界文字サイズ、読書視力も評価した。
評価時期	安全性の評価については、本品が「レーザ製品の安全基準」（JIS C6802：2014）のクラス 1 レーザに適合した機器であれば、相談者の示した評価項目及び評価期間で受け入れ可能と考える。なお、検査に際し、被験者に散瞳薬を用いる眼底検査については、被験者への負担を鑑み、最終来院日に加えて、医師が必要と判断した時点とするスケジュールで差し支えないと考える。	被験者の負担を踏まえて本治験は、同意取得からフォローアップ終了までを最長 8 週間とする。そのうち、治験機器による介入は 2 日間（Visit 1 及びフォローアップ（Visit 2）の各 1 日）、両眼を対象とする場合は同時に実施する。スクリーニング（Visit 0）と実測定（Visit 1）の日を分け、スクリーニングは通常の診察等と合わせて行う。眼底検査はスクリーニングとフォローアップに行い、フォローアップの際は、習熟確認後に行う。 本品が光を投影する範囲であれば無散瞳での眼底検査が可能であるとの医師判断に基づき、被験者負担を低減するため、散瞳は実施しないこととした。

	規制当局の主な助言	治験依頼者の方針
評価方法	<p>本品の使用目的を考慮し、日常装用される眼鏡に代わり必要な作業等をしやすくするという論点から、本品による矯正が眼鏡矯正に対して優越性を示す必要があると考える。なお、測定時における裸眼視力の変動の影響は否定できないことから、「(本品の視力矯正) - (裸眼視力)」及び「(眼鏡での矯正視力) - (裸眼視力)」を求めることにより、それぞれの変化量の平均を比較することによって、有効性評価を行う必要があると考える。</p>	<p>Visit 1 の 2 回目に実施する ETDRS チャートを用いた視力検査 (裸眼視力、眼鏡矯正視力、LEW 視力) の結果 (logMAR 視力) に対し、眼鏡による視力の向上 (眼鏡矯正視力 - 裸眼視力) 及び LEW 装用による視力の向上 (LEW 視力 - 裸眼視力) を算出し比較を行う。視力を比較する場合、日本で一般的に用いられる少数視力ではなく、数値処理が可能な logMAR 視力を用いている。</p>
	<p>視覚改善に伴う感覚的な改善度合い (QOL 改善を示す NEI VFQ-25 等) を副次的評価項目とすることについては受け入れられるが、主要評価項目とすることは受け入れられない。</p>	<p>有効性評価項目とは別に、本治験機器の主観的受容性の評価を行う。アンケート表を用い、機器の使用感や改善要望といった被験者の主観的意見を聴取するアンケートを実施することとした。</p>
	<p>本品の適用対象となる低視力患者については、多少の混濁を有する患者も含まれることが想定され、混濁の影響を受けた場合の本品の有効性については、現時点で不明である。したがって、本治験に組み入れた被験者の混濁の程度と本品の有効性との関係について、評価を行う必要があると考える。</p>	<p>助言に基づき、副次的評価項目として混濁と本品の有効性 (LEW 視力) の相関について評価することとした。</p>
その他留意事項	<p>被験者の LEW に対する慣れ (装用時の習熟度) の個人差が本品の有効性に影響を与えると考える。余計な要因を排除するためにも、フィッティング時に一定基準を満たし、正しく使用できていることを確認するための簡単な視力検査 (logMAR 視力に限らない) を実施することを提案する。</p>	<p>原理的に慣れ (習熟度) は検査結果と関係がなく、フィッティングを十分に行うことで個人差は除くことが可能であると考える。ただし、ETDRS チャートを用いた視力測定前に習熟のためのトレーニング (クリニック待合室で治験機器を装用したまま、雑誌を見る等の操作を少なくとも 30 分以上) を実施し、万国式視力表を用いて LEW 視力で習熟確認を行う。習熟不足と判断された場合は治験を中止することとした。</p>

2.4 外国における使用状況

2.4.1 外国における認可（承認）・販売状況

外国においては未承認である。

2.4.2 外国における有害事象の発生状況

外国においては未承認である。

3. 被験機器の概要

3.1 被験機器の名称及びクラス分類

コード名：QLEWR01-JPxx-ES2

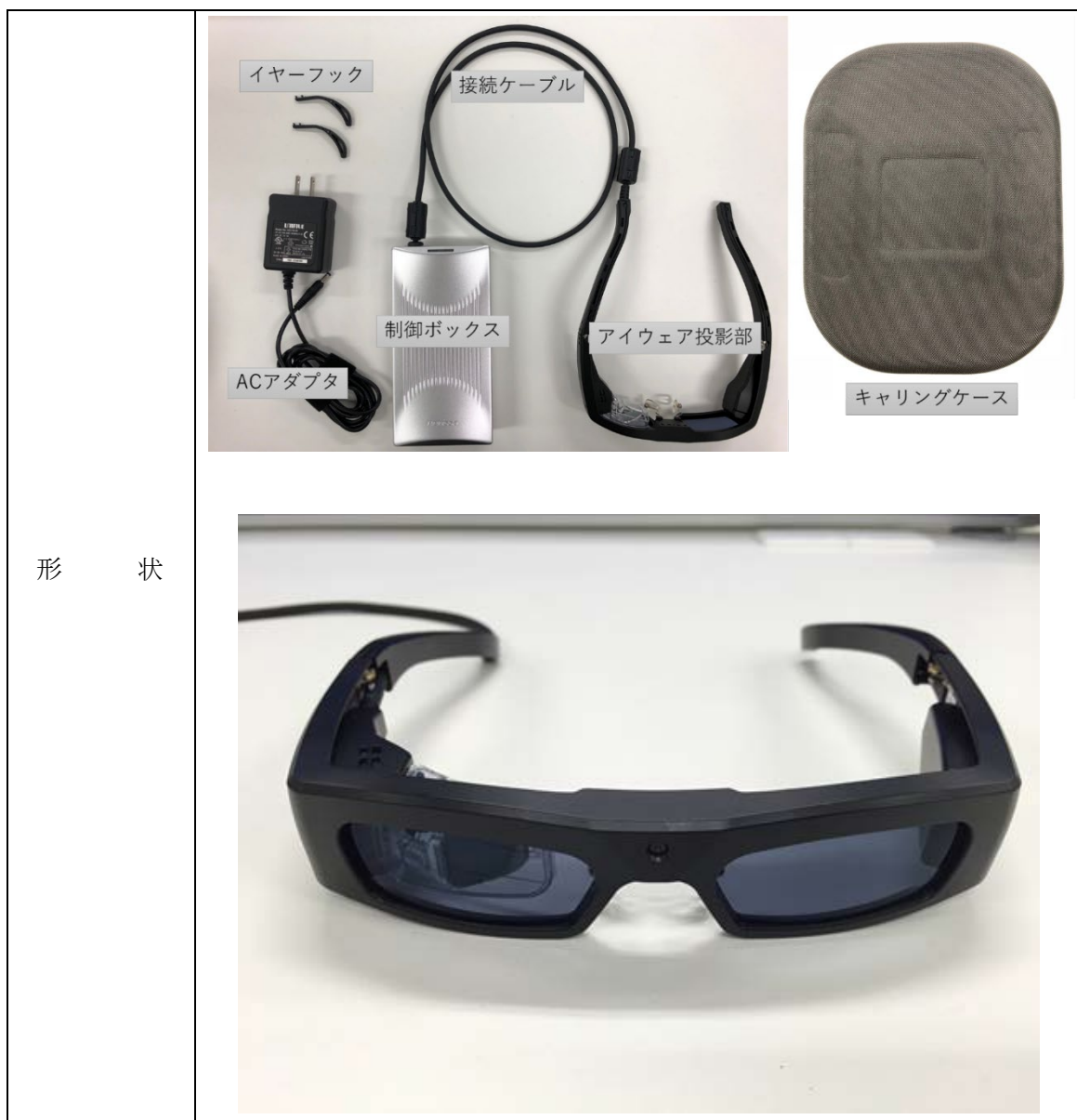
一般的名称：未定

クラス分類：II（予定）

3.2 使用目的

網膜走査型レーザアイウェアは、前眼部疾患（主に不正乱視）による低視力状態に対し、視力の補正（矯正）を行うことを目的とする。

3.3 形状及び構造



各部の機能	アイウェア 投影部	プロジェクタ	光ファイバから出射された光はコリメータレンズによって平行光となり、その後 ND フィルタによって出力を下げられる。全反射ミラーを経て MEMS ミラーに導かれ、自由局面を持つリフレクタを介して網膜へと投射される。												
		内蔵カメラ	<table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>仕様</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>出力画素数</td> <td>2,592 × 1,944 (504 万画素)</td> </tr> <tr> <td>F 値</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>レンズ画角</td> <td>水平 55.1 度</td> </tr> <tr> <td>光学機能</td> <td>AF、AE</td> </tr> <tr> <td>ズーム機能</td> <td>視野角として 1/2 倍、 等倍、2 倍</td> </tr> </tbody> </table>	項目	仕様	出力画素数	2,592 × 1,944 (504 万画素)	F 値	2.8	レンズ画角	水平 55.1 度	光学機能	AF、AE	ズーム機能	視野角として 1/2 倍、 等倍、2 倍
	項目	仕様													
	出力画素数	2,592 × 1,944 (504 万画素)													
	F 値	2.8													
	レンズ画角	水平 55.1 度													
	光学機能	AF、AE													
	ズーム機能	視野角として 1/2 倍、 等倍、2 倍													
	ガラスレンズ、 フレーム	アイウェアを装着するための部位													
制御ボックス	レーザモジュール、バッテリー、画像処理部を含めた制御基板が内蔵されており、機器全体を制御している。また、操作部と入出力端子といった各種インターフェースを備えている。														
接続ケーブル	アイウェア投影部と制御ボックスを接続するケーブル														
AC アダプタ	制御ボックスの底部にあるコネクタに接続し、充電もしくは給電する														
イヤーフック	フレームの後部に取り付けて、本機器装着時の安定性を高めるためのものである														
キャリング ケース	アイウェア投影部、制御ボックス、接続ケーブルを収納するための専用のケース														

3.4 原材料（識別番号）

本機器及び付属品	原材料
テンプルカバー-L/R テンプル-L/R トランスミッターケース ユニットケース フィルターカバー	ポリカーボネート+ABS 帝人 Multilon T-3750 (Color : Black) 塗装：ネオポリナール No.800(S) 41 半艶 BLC
ノーズパッド	ポリアミド12 (ナイロン12) Grilamid TR55LX
イヤーフックベース イヤーフック	エラストマー 東レ・デュポンハイトレル 6347 (Color : Black)
リフレクターカバー	ポリカーボネート帝人Panlite L-1225Z100M (transparent)
フィルム	ポリカーボネート 旭硝子 カーボグラス C110C (Colorless and Transparent)
シール	ポリカーボネート 旭硝子 カーボグラス C210C
ケーブル 10 cm	非鉛 ポリ塩化ビニル
フェライトコア	ポリアミド (Color : Black)
制御ボックス	アルミニウム A5052

3.5 品目仕様

物理的、化学的特性	レーザの強さと波長
電気的安全性及び電磁両立性	電気的安全性及び電磁両立性が確保されていること。
生物学的安全性	細胞毒性試験、感作性試験及び刺激性又は皮内反応試験により、本品の生物学的安全性が確保されていること。
機械的安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・表示の読みやすさ ・表示の耐久性 ・耐熱変形性判定 ・通常温度・水又は粒子状物質の侵入 ・洗浄と消毒の故障などへの影響 ・電源の中断や復旧の基本的性能への影響 ・押し付け ・機械的強度、衝撃 ・落下 ・成形ストレス
眼光学機器としての安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・使用環境条件 ・保管条件 ・輸送条件 ・可燃性 ・表面温度 ・環境条件

3.6 使用方法

アイウェア投影部を頭部に正しく装着し、電源を投入し、内蔵カメラによる撮像をプロジェクタ部から使用者の網膜に投影する。

3.7 治験期間中の治験機器又は治験機器概要書に加えられた変更

原材料、ソフトウェア、部品、有効期間、保管条件、使用方法等、治験機器に関わる変更は、治験期間中発生しなかった。

4. 治験実施計画書の要約

4.1 治験の目的

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ー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。

4.2 試験デザイン

単群、非盲検、多施設共同試験

【設定根拠】

試験のデザインについては、交絡因子を可能な限り排除するため、対照群の設定や（二重）盲検の実施が望ましいため、本機器についてその実現性を検討した。対照となりうるのは類似医療機器である眼鏡である。そのため、「眼鏡による視力補正」と「本機器による視力補正」の2種の介入及びその比較を検討した。しかしながら、対象疾患としている前眼部疾患は眼鏡での矯正が難しいことが特徴であることから、眼鏡による視力矯正で独立した群をつくることは不適當と考えた。さらに、眼鏡による視力補正も本機器による視力補正も、装用後ほぼ直ちにその効果が評価でき、装用を中止すれば直ちに元の状態（裸眼視力）に戻るといった特徴があるため、全被験者に対して双方の介入を実施する単群とした。

また、盲検化について本機器は頭部に装着して利用する機器であり、患者及び医師に使用の状況が明確に認識される。このため盲検化は不可能であり、非盲検試験とした。

本治験は、単一施設で実施することによるバイアスを避けるため及び被験者への対応をスムーズに進めるため2施設で実施した。

4.3 目標症例（眼）数

15 眼（12 例程度）

【設定根拠】

必要な症例数を算出するにあたり、ツカザキ病院における円錐角膜患者に対する臨床研究の11例15眼のデータのうち、眼鏡矯正視力（decimal）が0.3未満である8例8眼の眼鏡矯正視力（logMAR）及びアイウェアによる視力（logMAR）より、例数設計に用いる値を表4.3-1に示す。

表 4.3-1 必要症例数算出に用いるパラメータの算出

視力の最小二乗平均の差（アイウェアによる視力－眼鏡矯正視力）*1	－0.5
モデルの誤差項（ε）の標準偏差*2	0.35
被験者の変量効果（B _{subject} ）の標準偏差	0.13
左右の眼の相関*3	－0.0246
左右両目が測定できる被験者の割合*4	1/3

※1：モデル解析より得られた視力の差の平均値－0.69 から値を保守的に見積り－0.5 とした。

※2：モデルの誤差項の標準偏差は、臨床研究の 8 例 8 眼のデータを以下のモデル式で解析したときの誤差項の標準偏差の推定値が 0.2635 であったため、保守的に見積り 0.35 とした。

$\log\text{MAR} = \text{Treatment} + \text{Eye} + \text{B}_{\text{subject}} + \varepsilon$ <p>（Treatment：治療、Eye：右眼・左眼、B_{subject}：被験者の変量効果、ε：誤差）</p>
--

※3：11 例のうち、左右両目の測定値が得られた 4 例の眼鏡矯正視力及びアイウェアによる視力から、左右の眼の相関係数を算出した。

※4：11 例のうち、4 例で左右両目の測定値が得られていたため、約 1/3 と仮定した。

上記で算出した値を想定し、logMAR 視力の差の 95%CI の上限が優越性マージン以下になる確率（検出力）を 100,000 回のシミュレーションにより算出した。

【仮定したモデル】

時期を重ねるごとに治療効果の大きさが変動することを考慮し、モデルに Period と Treatment の交互作用項（Period * Treatment）を加えている。また、同一被験者の両目のデータを用いて解析を行うため、右目・左目は独立を仮定することができず、相関を考慮した解析を実施する必要がある。そのため、相関が発生する原因と考えられるクラスター「個人差」を変量効果として扱い解析を実施できる混合効果モデルとして、以下のモデルを用いて解析を実施した。

$\log\text{MAR} = \text{Period} + \text{Treatment} + (\text{Period} * \text{Treatment}) + \text{Eye} + \text{B}_{\text{subject}} + \varepsilon$ <p>（Period：時期（1, 2, 3）、Treatment：治療法、Eye：右眼・左眼、B_{subject}：被験者の変量効果、ε：誤差）</p>

【算出条件】

条件を表 4.3-2 に示す。

- ・ SAS の mixed procedure を用いてアイウェアと眼鏡矯正の logMAR 視力の最小二乗平均値（LS means）の差の 95%CI を算出し、評価した。
- ・ Period の効果、Eye の効果は 0 と仮定した。
- ・ 被験者の 1/3 から両眼のデータが得られることを仮定した。
- ・ 解析実施の際の自由度調整法は Kenward-Roger 法を用いた。

表 4.3-2 必要症例数の算出結果

優越性マージン (Δ)	症例数・眼数の見積もり		検出力
	例数	眼数	
－0.2	8 例	10 眼	72.51%
－0.2	9 例	12 眼	79.97%
－0.2	10 例	13 眼	83.03%

以上より、眼鏡矯正視力を比較対象として、LEW 視力での ETDRS チャート 2 列以上 (logMAR 視力 0.2 に相当) の優越性を示す統計モデルを仮定し、例数 (眼数) を算出した結果、検出力が 80% を超える例 (眼) 数として 13 眼 (10 例程度) を最低必要数とし、10% 程度の脱落を考慮した 15 眼 (12 例程度) を目標症例数とした。優越性マージンをつけたとしても検出力 80% を確保できるような有効性評価には十分な例数を設定している。主解析はマージンを設けずに検定を行った。

なお、選択基準 (特に疾病と視力の基準) への適合は片眼ずつ判断し、両眼が適合する場合は 2 眼として扱った。このように 1 症例の左右の眼を 2 眼として扱うことは他覚的な指標を用いる限りにおいて眼科臨床上一般的であるとの助言を医学専門家から受けている。また、2 眼を扱うことについては、データの相関が予想されるため、統計解析のモデルでも考慮した。

4.4 評価項目

4.4.1 有効性評価

4.4.1.1 主要評価項目

レーザアイウェア装用による logMAR 視力の向上（眼鏡による矯正との比較）

Visit 1 の 2 回目に実施する ETDRS チャートを用いた視力検査（裸眼視力、眼鏡矯正視力、LEW 視力）の結果（logMAR 視力）に対し、眼鏡による視力の向上（眼鏡矯正視力－裸眼視力）及び LEW 装用による視力の向上（LEW 視力－裸眼視力）を算出する。

【設定根拠】

網膜走査型レーザアイウェアは、低視力状態にある患者の装用により視力向上が期待される機器である。そのため、有効性の判断にあたっては「本機器による補正視力」を評価することが妥当であると考えた。視力の評価にあたっては、機構からの助言（機 P1993 号）に基づきベースラインとしての裸眼視力からの向上を用い、眼鏡による矯正との比較を行う。なお、視力を比較する場合、日本で一般的に用いられる小数視力ではなく、数値処理が可能な logMAR 視力を用いる。以下の議論での視力は特記のない限りすべて logMAR 表記とする。

4.4.1.2 副次評価項目

- (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
- (3) 測定回における LEW 視力の変化傾向
- (4) IReST による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書速度の比較
- (5) MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の最大読書速度の比較
- (6) MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の臨界文字サイズの比較
- (7) MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書視力の比較
- (8) LEW 視力と混濁の相関
- (9) LEW 視力と年齢の相関
- (10) デジタルズームによる ETDRS スコアの向上

【設定根拠】

(1)～(8)については、機構からの助言（機 P1993 号）に基づき設定した。

(1)～(3)：視力測定では、様々な指標を提示し、その判別もしくは判読についての被験者からの回答に基づき評価を行う。しかしながら、複数回の測定を行う際に、視覚的に判別・判読できていないにも関わらず、指標の位置関係などの記憶に基づき回答をしてしまい、正しく評価できない可能性が考えられる。このため助言においてはこの点について配慮が必要であるとされた。今回視力測定に用いる ETDRS チャートは同じ種類の指標（アルファベット指標）を用いたものが最大で 3 種類あり、1 回の測定において裸眼視力、眼鏡矯正視力、LEW 視力を測定することについては同一のチャートが用いられないよう配慮することができるが、3 回予定している測定のすべてで異なるチ

ヤートを用いることができない。このため、測定回における変化傾向を確認するため、副次評価項目に加えることとした。ただし、文献 46,47,48においては繰り返しの測定による結果に大きな差はなく、記憶の効果は明確には見られないとされている。本項目については得られた結果から有意差があるかどうかを評価することとし、例数設計においては考慮しなかった。

(4)～(7): 助言においては、主要評価項目である視力による有効性の評価だけではなく、使用状況（眼鏡に代わり本品を使用するという意義）を想定に入れた評価を検討すべきとされた。本品の使用方法としては、文字を読むことが想定されるため、それを評価するための方法として読書速度を副次評価項目に加えることとした。MNREAD-Jは、低視力状態にある患者の読書速度に加えて臨界文字サイズ、読書視力を評価することができる方法であり⁴⁹、ミネソタ州立大学において開発されたMNREAD⁵⁰を日本語化したものである。しかしながら、国内において一般に入手可能なチャートは1種類しか存在せず、記憶の効果に対する配慮を行うことが困難であった。このため、複数の標準化かつ日本語化されたチャートが入手可能であるIRcST⁵¹を用いた評価を主とし、MNREAD-Jは補助的に行うこととした。MNREAD-Jについても、測定の間隔があげば記憶の効果は見られないとされているため⁵²、眼鏡矯正による評価とLEW装用による評価を別日に行うこととした。

(8): 本品の適用対象となる低視力患者については、多少の混濁を有する患者も含まれることが想定される。混濁の影響を受けた際の本品の有効性については、現時点で不明であることから、助言に基づき、混濁と本品の有効性の相関について評価することとした。

(9): 眼科疾患については加齢に伴って発症するものがあるなど、視力については年齢との相関が考えられる。そこで患者背景としての年齢とLEWによる視力とを評価することとした。

(10): 網膜走査型レーザーアイウェアには画像をデジタルズームにより拡大する機能がある。カメラの撮影画角と投影視野角の関係から、視力測定においては網膜上に等倍に投影される倍率を用いるが、さらに約2倍に拡大することができる。一方でデジタルズームによって画素数が低下するため、その影響について評価することとした。なお、視力表を拡大することによって得られたデータを視力と表現することは不適当であるため、ETDRSスコアと呼称している。

4.4.2 安全性評価

(1) 有害事象の発現状況

(2) 不具合の発生状況

(3) 前眼部及び眼底（黄斑部）の観察

- 自動屈折計、角膜曲率半径計測機（オートレフ／オートケラト）、角膜形状計測による検査^{*1}
- 細隙灯頭微鏡検査^{*2}
- 眼底検査^{*3}
- OCT撮影^{*4}

*1 角膜の屈折異常及び形状を検査することにより、対象疾患の状態にあることを確認する。また、治験機器装用により、結果に大きな変化がないことを確認する（臨床医の判断による）。

- *2 細かな傷や濁り、炎症などを確認する。また、治験機器装用により所見に変化、異常がみられないことを確認する（臨床医の判断による）。
- *3 眼底（黄斑部）を観察する。また、治験機器装用により所見に変化、異常がみられないことを確認する（臨床医の判断による）。
- *4 断層構造を撮影することにより黄斑部の状況を観察する。また、治験機器装用により所見に変化、異常がみられないことを確認する（臨床医の判断による）。

【設定根拠】

(1)～(3) 本治験機器の安全性を確認するために設定した。

本機器はレーザー光を直接網膜に投影することを意図して設計されている。そのレーザーの出力に関しては国際基準（IEC 60825-1/JIS 6802）におけるクラス 1（本質的安全）及びそれに基づく経済産業省消費生活用製品安全法の規制要求を単一故障状態模擬も含めて満たしている。また、長期の利用も考慮された米国医薬食品局（Food and Drug Administration, FDA）の規制（21CFR1040.10）におけるクラス I にも適合している。眼球を模した計測装置を用いた実験では、網膜に対する光の暴露量は自然環境と同程度であることも確認しており、特に本機器のレーザー照射において安全性の懸念が存在すると疑う合理的な根拠は見つけられていないが、万が一の可能性として障害が発生する場合に備え、試験の前後で眼科医又は視能訓練士による診察と検査を行い、安全性を評価する。診察や検査の内容については、眼鏡やコンタクトレンズを処方する際の検査を参考に、医学専門家の意見を踏まえて設定した。

4.4.3 主観的受容性の評価（アンケート）

以下の項目について、別紙 3 に示すアンケート票を用い、被験者の主観的意見を聴取するアンケートを実施した。

- ・ 機器の使用感
- ・ 改善要望

【設定根拠】

本治験機器の受容性確認のために設定した。

4.5 治験の被験者集団

4.5.1 対象

前眼部疾患（主に不正乱視）に起因する低視力患者

【設定根拠】

本治験機器は、Maxwell 視光学系によるレーザ走査網膜投影を用いて角膜や水晶体により網膜上に結像させる調節機能をバイパスすることが期待できる。原理的に効果が見込まれる疾患は、調節機能の異常、特に屈折異常に由来する低視力状態である。屈折異常には近視、遠視、乱視など様々な症状があるが、これらは眼鏡やコンタクトレンズによって補正可能である。例えば近視や遠視は球面レンズで補正され、乱視は円柱レンズで補正できる。しかしながら、一部の乱視（不正乱視）はこうした光学的な補正をすることが難しく、結果として矯正不可能な低視力状態（ロービジョン）となる。

本機器は既存の方法では補正が難しいこうした「前眼部疾患（主に不正乱視）に起因する低視力状態」を対象とした。

4.5.2 選択基準

以下の選択基準をすべて満たす患者を対象とした。

- (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 視力 0.52 超に相当）
- (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

*片眼ごとに判定する。両眼が対象になる場合は 2 眼として扱う。

【設定根拠】

- (1) 倫理的理由（小児を対象とする必然性がない）及び患者本人が同意能力を有することにより設定した。
- (2) 眼鏡矯正を行っても低視力状態にある患者を選択するのが妥当であると考え、世界保健機関（WHO）による視覚障害の定義（ICD-10：Moderate/Severe visual impairment 小数視力で 0.3 未満 0.05 以上）に従い、小数視力で 0.3 未満（logMAR 視力換算で 0.52 より大に相当）を対象として設定した。なお、日本の眼科等で一般的に用いられる万国式視力表による小数視力（0.1 単位）と視力を厳密に計測する方法として用いられる ETDRS 視力表による logMAR 視力は、方式が異なっているものの相関がある（誤差が小さい）ことが知られており⁵³、相互に変換することが可能である。このため、選択基準については万国式視力表の小数視力と ETDRS 視力表の logMAR 視力を併記した。
- (3) 本治験の対象となる適格な患者を選択するために設定した。
- (4) 本治験を倫理的に遂行するために設定した。

4.5.3 除外基準

以下の除外基準に1つでも該当する患者は対象から除外した。

- (1) 治験対象眼に網膜や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）を有する患者
- (5) 同意取得後3カ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カ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、治験依頼者など）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) その他、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

【設定根拠】

- (1) 原理的に網膜投影による視力向上の効果が期待できないため設定した。
- (2) 治験の実施が不可能であるため設定した。
- (3) レーザを瞳孔の中心に通す必要があり、投影画像が不安定になると懸念されるため設定した。
- (4) 網膜投影による被験者のリスクを考慮して設定した。
- (5) 対象疾患の治療が予定されており、本治験によるリスクを取る合理的な理由がないため設定した。
- (6) 角膜の状態が安定しておらず、結果に影響を与えるおそれがあるため設定した。
- (7) 治験対象眼の網膜の機能低下につながるため設定した。
- (8) 網膜感作性により想定外の悪影響が出ることや副作用が生じた際の関連性が不明となることを避けるため設定した。
- (9) 原理的に網膜への画像投影が困難であると推定されるため設定した。
- (10) アルファベット文字が用いられている ETDRS チャートの読み取りが不可能であるため設定した。
- (11) 利益相反を避けるため設定した。
- (12) 倫理的理由（妊娠中または授乳中の女性を対象とする必然性がないため）設定した。
- (13) 有害事象の発生時に原因の弁別が困難になるため設定した。
- (14) 本治験を科学的かつ安全及び倫理的に遂行するため設定した。

4.6 中止基準

本治験中に被験者が下記の状態になった場合、当該被験者の治験を中止することとした。

- (1) 被験者（もしくは代諾者）から同意撤回の申し出があった場合
- (2) 有害事象が発現し、治験継続が困難となった場合
- (3) 治験責任（分担）医師が有効性評価又は安全性確保の上で治験の継続を困難と判断した場合（フィッティング時の LEW 不適合、習熟確認で習熟不足と判断された場合を含む）
- (4) 治験開始後、選択基準からの逸脱又は除外基準の抵触が判明した場合
- (5) その他、治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断した場合

【設定根拠】

(1)～(5) 治験を倫理的に実施するため、また、被験者の安全性に配慮して設定した。

4.7 治験スケジュール

治験スケジュールを表 4.7-1 に示す。

表 4.7-1 治験スケジュール

項目	Scr	介入		FU	中止時	追跡調査
		1 回目	2 回目			
Visit	0	1		2		
Day	-28~-7	0		7~28	中止日から 7 日以内 ^g	
文書同意取得	○					
被験者背景	○					
選択及び除外基準	○					
妊娠検査（尿）	○ ^a					
前眼部検査	○ ^b			○ ^d	○	
眼圧検査（空気圧）	○ ^b			○ ^d	○	
視力検査（万国式視力表）	○ ^b					
眼底検査	○ ^b			○ ^d	○	
フィッティング		○		○		
トレーニング			○			
習熟確認（万国式視力表）		○ ^c	○ ^c	○ ^c		
視力測定（ETDRS）		○ ^d	○ ^d	○ ^d		
読書速度（IReST）		○ ^d	○ ^d			
読書視力等（MNREAD-J） ^f			○ ^{d,e}	○ ^{d,e}		
有害事象及び不具合の確認		←—————→				△
アンケート			○ ^d		○	

- ：必須、△：追跡調査で必要な場合に実施、Scr：スクリーニング、FU：フォローアップ
- a：妊娠の可能性のある被験者に尿検査を行う。ただし、閉経後1年以上経過、人工閉経（子宮又は両側卵巣摘出等）が明らかであり、妊娠の可能性が否定できる被験者は不要とする。
- b：測定不能な場合を除き両眼に対して検査を行う（Visit 2 及び中止時は対象眼のみ検査を行う）。
- c：フィッティング又はトレーニング後に実施する。
- d：習熟確認後に実施する。
- e：Visit 1 の2 回目で LEW 装用、Visit 2 で眼鏡矯正により実施する。
- f：MNREAD-J による最大読書速度、臨界文字サイズ、読書視力を評価する。
- g：中止日を0 日とする。

4.8 併用禁止薬及び併用禁止療法

4.8.1 併用禁止薬

治験期間中、以下の薬剤の併用を禁止した。合併症などにより使用の必要がある場合は除外基準により治験の対象から除外した。

表 4.8-1 治験期間において併用禁止とする薬品類

	販売名	一般名	備考
フェノチアジン系抗精神病剤等			
	ウインタミン細粒、コントミン（筋注・糖衣錠）、ベゲタミン、クロルプロマジン塩酸塩「ツルハラ」など	クロルプロマジン塩酸塩	
	レボトミン（錠・筋注）、ヒルナミン（錠・筋注）	レボメプロマジンマレイン酸塩	
	PL 配合顆粒、サラザック配合顆粒、セラピナ配合顆粒、トーフチーム配合顆粒、マリキナ配合顆粒、ピーエイ配合錠	プロメタジンメチレンジサリチル酸	
	ピレチア細粒、ヒベルナ（散・注）、ヒベルナ糖衣錠	ヒベンズ酸プロメタジン（プロメタジン塩酸塩）	
	ニューレプチル（錠・細粒・内服液）	プロペリシアジン	
	フルメジン糖衣錠	フルフェナジン	
	トリラホン錠、ピーゼットシー（散・筋注・糖衣錠）	ペルフェナジン	
抗精神病薬／向精神薬／抗てんかん薬			
	セレネース（内服液・注・錠）、ハロステン（細粒・錠）、ネオペリドール注	ハロペリドール	*1
	リタリン錠、コンサータ錠	メチルフェニデート塩酸塩	
	サブリン散分包	ビガバトリン	
	ガバペン錠、レグナイト錠	ガバペンチン	
	テグレートール錠、カルバマゼピン錠	カルバマゼピン	
抗マラリア剤			
	プラケニル錠	ヒドロキシクロロキン硫酸塩	
	メファキン「ヒサミツ」錠	メフロキン塩酸塩	
ED 治療薬			

	販売名	一般名	備考
	バイアグラ錠	シルденаフィル	
	シアリス錠、アドシルカ錠、ザルティア錠	タダラフィル	
	レビトラ錠	バルデナフィル	
強心剤			
	アンカロン（注、錠）、アミオダロン塩酸塩錠各種（サワイ、サンド、トーワ、TE など）	アミオダロン塩酸塩	
	ジゴキシン錠各種（KYO、NP、AFP など）、ジゴシンエリキシル、ジゴシン（注、錠） メチルジゴキシン錠、ラニラピッド錠	ジゴキシン／メチルジゴキシン	
抗菌剤／結核治療薬等			
	ケルガー錠、テビーナ錠	テルビナフィン塩酸塩	*2
	ミコブティンカプセル	リファブチン	
	エサンブトール錠	エタンブトール塩酸塩錠	
	ランプレンカプセル	クロファジミン	
消化器系			
	ラニチジン錠、ザンタック錠	ラニチジン塩酸塩	
	ダイピン錠、ブスコパン（錠・注）	N-メチルスコポラミンメチル硫酸塩、ブチルスコポラミン臭化物	
抗がん剤等			
	ブリプラチン（注・点滴静注）、ランダ注	シスプラチン	
	タモキシフェン錠、ノルバデックス錠	タモキシフェンクエン酸塩	
	ゾレドロン酸、ゾメタ	ゾレドロン酸	
インターフェロン			
	イントロン A、スミフェロン、ペガシス、ペグイントロン	インターフェロンアルファ、ペグインターフェロンアルファ	
消炎鎮痛剤			
	インドメタシンカプセル「イセイ」など	インドメタシン	*3
レチノイド			
	チョコラ A	ビタミン A	

	販売名	一般名	備考
	チガソンカプセル	エトレチナート	
	アムノレイク錠	タミバロテン	
	タルグレチンカプセル	ベキサロテン	
	ベサノイドカプセル	トレチノイン	
その他			
	ジレニアカプセル、イムセラカプセル	フィンゴリモド塩酸塩	
	アロシトール、アロプリノール錠	アロプリノール	
	ヤーズ配合錠	ドロスピレノン	
	デスフェラル注射用	デフェロキサミンメシル酸塩	

*1：外用薬である「セルスポットパップ」は副作用の記載がなく、併用禁止としない。

*2：外用薬（液やクリームなど）は副作用の記載がなく、併用禁止としない。

*3：外用薬（ハップ剤など）は副作用の記載がなく、併用禁止とはしない。

以下は、眼科の検査で頻回に使用されるため併用禁止とはしないが、有害事象の発生時に関連性について検討を要する薬剤とした。

販売名	一般名
アトロピン点眼液、リュウアト眼軟膏	アトロピン硫酸塩
ミドリンP点眼液、ミドリンM点眼液、サンドールP点眼液、サンドールMY点眼液、オフミック点眼液	トロピカミド

また、食品やサプリメントとして摂取される可能性のある以下の成分（カロテノイド）については、過剰な摂取を控えることが望ましいこととした。

- アスタキサンチン
- カンタキサンチン

【設定根拠】

文献研究⁵⁴によって網膜を感作して羞明を誘発する可能性がある薬剤や眼に関する重大な副作用が報告されている薬剤を特定し、添付文書のスクリーニングを経て、本治験の併用禁止薬として設定した。

4.8.2 併用禁止療法

併用禁止療法は設定しなかった。

4.8.3 検査時の注意事項

眼内レンズ、角膜移植等の眼科器具及び治療により眼内に追加又は置き換えられた物質が眼内にある場合には、それらの物質と本機器から投影される光の相互作用により熱を発生するリスクを考慮し、注意して観察した。

【設定根拠】

眼科器具及び治療により眼内に留置される物質は通常透明であり、LEW から投影される光も非常に弱いことから、それらの相互作用により熱を発生するリスクは低いと考えられるが、被験者保護の観点から設定した。

4.9 安全性評価に関する項目

4.9.1 有害事象、不具合及び重篤な有害事象の定義

4.9.1.1 有害事象

有害事象とは、治験機器との因果関係の有無に関わらず、当該治験機器の使用時に被験者、使用者その他の者に生じた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徴候（臨床検査値の異常を含む）をいう。ただし、被験者以外の者に生じたものについては、治験機器の使用による影響と疑われるものに限る。

4.9.1.2 不具合

不具合とは、治験機器の破損、作動不良等広く品質、安全性、性能等に関する治験機器の具合がよくないことをいい、設計、交付、保管、使用のいずれの段階によるものであるかを問わない。

4.9.1.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、有害事象のうち次の(1)～(7)に該当するものをいう。

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながるおそれのあるもの
- (3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
- (4) 障害
- (5) 障害につながるおそれのあるもの
- (6) 上記(1)～(5)に準じて重篤であるもの
- (7) 後世代における先天性の疾病又は異常

4.9.2 有害事象及び不具合の調査

治験責任（分担）医師は、被験者の状態を注意深く観察し、有害事象が発生したと考えられる場合はそれに関する調査を行うこととした。有害事象を知るための方法は以下のようなものが含まれる。

- 対被験者に対する質問（調子はいかがですか、など）
- 被験者からの報告
- 検査や診察による異常
- その他、被験者の健康に関する情報（通院など）

4.9.3 有害事象及び不具合が発現／発生した時の措置

有害事象及び不具合が発現／発生した時の措置について、治験依頼者の治験機器の安全性情報の管理及び当局報告に関する標準業務手順書（VCT-007）に従った。

治験依頼者は、治験期間中（Visit 1 からフォローアップ終了）に有害事象及び不具合（以下、不具合等）が発生した場合、不具合等の発現状況及び治験責任（分担）医師の不具合等に関する見解（重篤度、因果関係等）を確認し、必要に応じてモニターに再確認を指示することとした。

治験依頼者は、治験機器等の安全性情報を踏まえて症例報告書で報告されたすべての不具合等の報告内容を評価し、評価結果を記録する。また、必要に応じて、医学専門家に評価を依頼し、その結果を最終結果として記録することとした。

4.9.4 有害事象及び不具合の評価

4.9.4.1 有害事象の評価

4.9.4.1.1 自覚症状及び他覚所見

Visit 1 からフォローアップ終了までに新たな自覚症状及び他覚所見が発現した場合、又は Visit 1 前から認められた合併症、自覚症状及び他覚所見が増悪した場合を有害事象として評価し、症例報告書に記載することとした。

有害事象が発現した場合には適切な処置を行い、有害事象名、発現日、重篤度、重症度、治療の有無及びその内容、転帰及び転帰日、治験機器との因果関係等について症例報告書に記載することとした。また、必要な場合には追跡調査を行うこととした。

臨床検査は、治験責任（分担）医師が必要と判断する場合を除き、実施しないこととした。

【有害事象発現時の調査】

有害事象が発生した場合は、以下の項目について調査及び記録を行うこととした。

- 有害事象名
- 発現日時
- 発現部位（両眼、右眼、左眼、眼以外）
- 重症度（軽度、中等度、重度）
- 重篤度（非重篤、重篤）
- 予測可能性（未知、既知）

- 治験機器との因果関係
(関係あり、おそらく関係あり、関連あるかもしれない、関連ありそうにない、関連なし)
- 処置 (なし、機器の使用中止、治験参加の中止、その他)
- 転帰 (回復、軽快、未回復、後遺症あり、死亡、不明)
- 転帰日時

【重症度】

有害事象の重症度は以下の基準に基づき判定することとした。

- (1) 軽度 : 有害事象の発生は明確であるが、被験者にとって受け入れられる。
- (2) 中等度 : 有害事象により被験者の日常生活に不便が出る。
- (3) 重度 : 有害事象により働けなくなるなど、日常生活が不可能となる。

【予測可能性】

発現した有害事象の発生傾向が本治験実施計画書及び治験機器概要書(QDL-VIB-001)から予測できないものを「未知」、予測できるものを「既知」とした。ただし、実施医療機関へ安全性情報を文書として通知した場合には、当該文書を治験機器概要書の別冊として取り扱い、当該文書で通知された事象を「既知」とした。

- (1) 未知
- (2) 既知

【有害事象と治験機器との因果関係】

有害事象が発生した場合の治験機器との因果関係を以下の 5 段階で判定することとした。判定にあたっては、時間と場所の関連、医学的もしくは物理的な説明、機器にまつわる従前の知見、特徴的な臨床的あるいは病理的な所見、他の原因の排除、別の説明ができない、などの各項目を検討することとした。治験責任(分担)医師は、以下の分類基準に従い因果関係を判定することとした。

- (1) 関連あり (Definite)
 - 関連を推測する十分な要素があり、他の要素が見当たらない。
- (2) おそらく関連あり (Probable)
 - 時間の関連性があり、機器にまつわる従前の知見からも関連が疑われる。ただし、他の要因も排除できない。
- (3) 関連あるかもしれない (Possible)
 - 機器にまつわる従前の知見から有害事象の発症もしくは悪化との関連性が疑われるが、同様に関連しそうな要因がある。
 - 機器にまつわる従前の知見から関連を疑う要素はないが、他の要因が考

えられない。

(4) 関連ありそうにない (Unlikely)

- 機器の使用と有害事象の発症もしくは悪化の間に時間差があり、関連がなさそうである。
- 機器の既知の効果が有害事象の発症もしくは悪化に機器が関連していることを示す証拠がない。
- 機器にまつわる従前の知見から有害事象の発症もしくは悪化との関連性が疑われるが、より明白な要因がある。
- 他の原因が特定できており、その発症もしくは悪化に機器が関連していないと考えられる。

(5) 関連なし (None)

- 機器使用と症状の発症もしくは悪化の間に時間差があり、関連が否定できる。
- 他の原因が特定できており、その発症もしくは悪化に機器が関連していることを示す証拠がない。

【有害事象発現時の処置】

有害事象が発現時の被験者の処置を以下の4段階で判定することとした。

- (1) 処置なし
- (2) 治験機器の使用中止
- (3) 治験参加の中止
- (4) その他

【有害事象の転帰】

有害事象からの転帰を以下の6段階で判定することとした。

- (1) 回復
- (2) 軽快
- (3) 未回復
- (4) 後遺症あり
- (5) 死亡
- (6) 不明 (何らかの理由で追跡調査を実施できなかった場合など)

4.9.4.1.2 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡検査については、一般社団法人日本コンタクトレンズ協会が作成した「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）」⁵⁵の附属書C「細隙灯顕微鏡検査評価基準」を参考に以下の6項目について、0~4のグレードにより評価することとした。対象疾患によりこれらの症状がみられる可能性があるため、フォローアップ時（Visit 2）あるいは中止時検査において、スクリーニング時（Visit 0）の結果から1グレード以上の悪化、かつ同基準で有害事象とみなすグレード以上であった場合には有害事象として扱うこととした。

- (1) 角膜上皮ステイニング
- (2) 角膜浸潤・潰瘍
- (3) 角膜浮腫
- (4) 角膜新生血管
- (5) 球結膜充血
- (6) 上眼瞼乳頭増殖
- (7) その他

4.9.4.1.3 眼底検査及びOCT撮影

眼底検査及びOCT撮影による眼底（黄斑部）の判定基準を以下に示す。これらの症状は強い光による網膜障害の症状として知られているものである⁵⁶。

スクリーニング時（Visit 0）に判定基準にある症状が認められる場合は、除外基準により治験の対象としないこととした。

フォローアップ時（Visit 2）あるいは中止検査で判断基準にある症状が認められる場合は有害事象として取り扱うこととした。

【眼底の判断基準】

- (1) 黄色斑、白色斑が認められないこと
- (2) 眼底出血が認められないこと
- (3) 増殖膜が認められないこと
- (4) 網膜の菲薄化を認めないこと

4.9.4.2 不具合の評価

治験責任（分担）医師は、治験の実施中に発生した不具合名、発生日時（開始、終了）、予測可能性及び有害事象（重篤、非重篤）を引き起こし得たか（発現可能性）を判断することとした。

【不具合発生時の調査】

不具合が発生した場合には、以下の項目について調査及び記録を行うこととした。

- 不具合名
- 発生開始日時
- 発生終了日時
- 発生後の状況、対策（なし、復帰、使用中断、機器交換、その他）
- 有害事象の発現可能性
- 予測可能性

【不具合発生後の状況、対策】

不具合発生後の状況については、以下の基準に従って判定することとした。

- (1) なし : 不具合が軽微であり、そのまま使用を継続した。
- (2) 復帰 : 不具合が一時的であり、自然に状況が改善した。
- (3) 使用中断 : 電源の再投入等により復帰したが、治験が一時中断した。
- (4) 機器交換 : 電源の再投入等では復帰せず、予備機等と交換した。

【有害事象の発現可能性】

発生した不具合が有害事象を引き起こし得たか（発現可能性）を判定することとした。

- (1) 有害事象の発現可能性なし
- (2) 非重症な有害事象の発現可能性あり
- (3) 重篤な有害事象の発現可能性あり

【予測可能性】

発生した不具合の発生傾向が本治験実施計画書及び治験機器概要書（QDL-VIB-001）から予測できないものを「未知」、予測できるものを「既知」とする。ただし、実施医療機関へ安全性情報を文書として通知した場合には、当該文書を治験機器概要書の別冊として取扱い当該文書で通知された事象を「既知」として扱う。

- (1) 未知
- (2) 既知

4.9.5 重篤な有害事象及び不具合への措置及び対応

重篤な有害事象又は重篤な有害事象を引き起こすおそれがあると認められる不具合が発生した場合、治験責任医師等は被験者に対して直ちに必要な治療や対策を提供することとした。GCP 省令第 68 条第 2 項、第 3 項に従い、治験責任医師は、重篤な有害事象又は重篤な有害事象を引き起こすおそれがあると認められる不具合について、ただちに実施医療機関の長に報告するとともに、治験依頼者に通知することとした。これらの報告、通知は統一様式の書式 14「重篤な有害事象及び不具合に関する報告書（医療機器治験）」を用いることとした。

治験依頼者は、治験実施中に治験責任医師から「重篤な有害事象及び不具合に関する報告書」により、報告を受けたときは、治験責任者及び必要に応じて医学専門家と重篤な有害事象及び不具合情報を速やかに共有し、最終評価を行い、評価結果を記録することとした。評価する項目は以下の通りである。

- (1) 重篤度
- (2) 予測可能性
- (3) 治験機器との因果関係
- (4) 治験継続の可否
- (5) 治験実施計画書の改訂の要否
- (6) 治験機器概要書の改訂の要否
- (7) 説明文書・同意文書の改訂を治験責任医師に依頼することの要否

当該治験機器の使用による影響であると疑われるものに関しては、厚生労働大臣への緊急報告の対象となり、治験依頼者は「治験機器不具合・有害事象症例報告書」を作成し、薬機法施行規則第 274 条の 2 に示す報告期限内に PMDA に報告することとした。

4.10 倫理と法令の遵守

4.10.1 倫理及び GCP

本治験は、最新版のヘルシンキ宣言及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。また、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）及び関連する通知、ガイドライン、治験実施計画書、その他関連する規定等に従い実施した。

4.10.2 治験審査委員会

本治験の実施にあたっては、横浜みのるクリニック倫理審査委員会における審査を受け、倫理的な配慮のもとに医学的に適正に実施されるよう、その妥当性について審議し、その適否を判定した。

4.10.3 被験者への情報提供及び同意取得

治験責任（分担）医師は、被験者となるべき者を治験に参加させるときは、あらかじめ治験の内容、その他の治験に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書による適切な説明を行い、患者本人から文書により同意を得ることとした。なお、被験者となるべき者が未成年である場合には、患者本人に加え、代諾者による文書による同意も得ることとした。また、字が書けない等により患者本人による同意署名が困難である場合には、代諾者となるべき者の同意を得ることにより、当該被験者となるべき者を治験に参加させることができることとした。代諾者となるべき者の同意を得た場合には、代諾者の同意に関する記録及び代諾者と被験者との関係についての記録を作成することとした。

治験責任（分担）医師は、当該被験者に対して治験機器の効果を有しないと予測される場合においては、同意を得ることが困難な被験者となるべき者を治験に参加させてはならないこととした。

治験責任（分担）医師は、説明文書の内容その他治験に関する事項について、被験者となるべき者（もしくは代諾者）に質問をする機会を与え、当該質問に十分に答えることとした。

4.11 治験の品質管理及び品質保証

治験依頼者は本治験の品質及び信頼性維持のため、標準業務手順書に基づく治験の品質管理及び治験の品質保証を行った。また、開発業務受託機関は治験依頼者と合意した標準業務手順書に基づき、治験の品質管理を行った。実施医療機関、治験責任（分担）医師及び治験協力者は、治験依頼者による治験の品質管理及び品質保証に協力することとした。

監査証明書を添付資料7に添付した。

4.12 統計解析

4.12.1 解析対象集団及びデータの取扱い

4.12.1.1 解析対象集団

解析対象集団の定義を以下に示した。

(1) 有効性解析対象集団

1) 最大の解析対象集団 (FAS : Full Analysis Set)

登録された被験者のうち、有効性評価が1回でも行われた被験者の集団とする。以下に該当する場合は、原則としてFASから除外した。

- 対象疾患外の被験者
- 有効性データがまったくない被験者

2) 治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS : Per Protocol Set)

FASのうち、主要評価項目の解析が可能な被験者の集団とする。以下に該当する場合は、原則としてPPSから除外した。

- 不適格例
- 用法違反例
- 併用薬剤・併用療法違反例（使用された薬剤や時期を考慮し、個別に検討する）
- 主要評価項目のデータが得られていない症例

3) 安全性解析対象集団

治験機器が1回でも装用された被験者を対象とする。

4.12.1.2 データの取扱い

データの欠測値に対し、統計的な手法を用いた補完処理は原則として行わない。その他、個々のデータの取扱いが問題となる場合は、必要に応じて医学専門家に相談の上、治験依頼者が取扱いを決定した。データセットの一覧を添付資料6に添付した。

4.12.2 解析手法

4.12.2.1 全般的事項

解析対象とするすべてのデータについて記述的な解析を行った。連続変数の要約統計量は平均値、標準偏差、最小値、最大値及び例数とした。離散変数の要約統計量は度数及び割合とし、必要に応じて割合の信頼区間とした。

4.12.2.2 有効性の統計解析

有効性評価のための主要な解析対象集団は FAS とするが、主要評価項目については PPS による解析も行った。詳細は統計解析計画書に記載した。

4.12.2.2.1 主要評価項目の解析

主要評価項目の主解析として以下の解析を行った。

FAS を対象として Visit 1 (2 回目) の logMAR 視力を用いて線形混合効果モデルにより眼鏡矯正及び LEW 装用による視力向上の比較を行った。主要な解析は FAS で行うが PPS についても同様の解析を行った。なお、眼鏡矯正による視力向上に対する LEW 装用による視力向上が統計学的に有意であった場合には、差の点推定値が 0.2 を超えるかどうかについてその臨床的意味を検討した。

4.12.2.2.2 副次評価項目の解析

FAS を対象として以下の評価項目の集計等を行った。

- (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
- (3) 測定回における LEW 視力の変化傾向
- (4) IReST による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書速度の比較
- (5) MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の最大読書速度の比較
- (6) MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の臨界文字サイズの比較
- (7) MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書視力の比較
- (8) LEW 視力と混濁の相関
- (9) LEW 視力と年齢の相関
- (10) デジタルズームによる ETDRS スコアの向上

4.12.2.3 安全性の統計解析

4.12.2.3.1 有害事象及び不具合

安全性解析対象集団を対象として有害事象及び不具合の発現頻度、重症度等の集計及び分析を行った。なお、有害事象名 (医師記述) は MedDRA/J で標準用語 (SOC、PT) に読み替えて集計及び分析を行うとし、読み替えに用いる MedDRA/J バージョンは統計解析計画書に定めた。

4.12.2.3.2 前眼部及び眼底 (黄斑部) の検査結果

検査により変化が見られた場合は有害事象として評価し、必要に応じて解析を行った。

4.12.2.4 主観的受容性評価の解析

安全性解析対象集団を対象として回答の集計等を行った。

4.12.3 有意水準及び多重性

有意水準は両側 5%、信頼係数は両側 95%とした。

本治験では多重性の検討は計画されなかった。

4.12.4 中間解析

本治験では中間解析は計画されなかった。

5. 結果

5.1 治験開始日

2018年6月23日（最初の被験者の登録日）

5.2 治験完了日

2018年10月1日（最後の被験者の最終来院日）

5.3 被験者の内訳

被験者の内訳を表 5.3-1 に、治験機器の使用回数を表 5.3-2 に示した。

同意取得した 15 例 16 眼すべてが登録され、治験機器を規定回数使用し、治験を完了した。なお、対象眼が両眼の被験者は 1 例のみであった。治験機器の使用回数は 16 眼 (100.0%) において 3 回であった。

表 5.3-1 被験者の内訳

	全体 (例数) n (%)	全体 (眼数) n (%)
同意取得	15	16
不適格	0	0
適格・登録	15	16
治験機器未使用	0	0
治験機器使用	15	16
完了	15 (100.0)	16 (100.0)
中止	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験継続の困難	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者都合	0 (0.0)	0 (0.0)
選択基準からの逸脱または除外基準の抵触	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)

適格性確認後、フィッティングを実施していない場合を治験機器未使用とした。

例数については、以下のように算出した。

同意取得：少なくとも1眼について同意取得があった症例を同意取得例とした。

適格/不適格：少なくとも1眼について適格であった症例を適格例とした。

治験機器使用/治験機器未使用：少なくとも1眼について治験機器が使用された症例を治験機器使用例とした。

完了/中止：少なくとも1眼について治験を完了した症例を完了例とした。

割合を計算する際の分母は、適格・登録数とした。

表 5.3-2 治験機器の使用回数 (安全性解析対象集団)

	全体 (眼数)	
	N=16	
	n (%)	
治験機器の使用回数	1回	0 (0.0)
	2回	0 (0.0)
	3回	16 (100.0)

5.4 治験実施計画書の遵守状況

治験実施計画書からの逸脱とその一覧を表 5.4-1 及び表 5.4-2 に示した。
有効性データの欠損が 1 眼（6.3%）確認された。

表 5.4-1 治験実施計画書からの逸脱（登録例）

	全体（眼数）
	N=16
	n (%)
治験実施計画書からの逸脱	1 (6.3)
その他	1 (6.3)
有効性データの欠測	1 (6.3)

表 5.4-2 逸脱症例一覧（同意取得例）

被験者識別 コード	治験 対象眼	性別	年齢 (歳)	混濁評価 (Visit 0)		登録の有無	登録日	施設名	逸脱理由
				角膜	水晶体				
01-08-L	左眼	男性	28	軽度	異常なし	有	2018/09/10	南青山アイクリニック東京	その他（有効性データの欠測）：2018年9月22日（Visit 1-2）にMNREAD-J（LEW装用）を実施した際、治験実施計画書で規定されている「最大読書速度」、「臨界文字サイズ」の判定に使用する検査の所要時間をCRCが原資料への記録を失念し、当該検査における「最大読書速度」、「臨界文字サイズ」が判定不可となり、逸脱と判断された。

5.5 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を表 5.5-1 に示した。

症例データの取扱いを検討した結果、いずれの解析対象集団においても解析除外となるデータはなく、安全性解析対象集団、FAS、PPS には同一の 15 例 16 眼が採用された。

表 5.5-1 解析対象集団（登録例）

	全体（眼数）
	N=16
	n (%)
安全性解析対象	16 (100.0)
安全性解析対象除外	0 (0.0)
FAS	16 (100.0)
FAS除外	0 (0.0)
PPS	16 (100.0)
PPS除外	0 (0.0)

5.6 被験者背景

被験者背景を表 5.6-1 に示した。

治験機器使用開始時の年齢は 24 歳から 68 歳であり、平均値は 43.9 ± 13.1 歳であった。性別は男性 10 眼 (62.5%)、女性 6 眼 (37.5%) であった。妊娠検査で陽性は 0 眼 (0.0%) であった。原疾患は 16 眼 (100.0%) すべてにおいて円錐角膜であった。罹病期間は 5 年以上 10 年未満が 4 眼 (25.0%)、10 年以上が 9 眼 (56.3%) であった。顔幅の平均値は 140.3 ± 10.6 mm、瞳孔間距離の平均値は 63.5 ± 2.4 mm であった。また、利き目 (近見) は右眼が 11 眼 (68.8%)、左眼が 5 眼 (31.3%)、利き目 (遠見) も同様に右眼が 11 眼 (68.8%)、左眼が 5 眼 (31.3%) であった。

表 5.6-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		全体（眼数）
		N=16
年齢（歳）	n	16
	平均値	43.9
	標準偏差	13.1
	中央値	40.5
	最小値, 最大値	24, 68
性別, n (%)	男性	10 (62.5)
	女性	6 (37.5)
妊娠検査, n (%)	陰性	3 (18.8)
	陽性	0 (0.0)
	未実施	3 (18.8)
	該当せず（男性）	10 (62.5)
原疾患, n (%)	円錐角膜	16 (100.0)
	ペルーシド角膜辺縁変性	0 (0.0)
	角膜炎	0 (0.0)
	角膜外傷後の癒痕	0 (0.0)
	角膜ジストロフィー	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)
原疾患の罹病期間, n (%)	1年未満	0 (0.0)
	1～3年未満	1 (6.3)
	3～5年未満	1 (6.3)
	5～10年未満	4 (25.0)
	10年以上	9 (56.3)
	不明	1 (6.3)
顔幅 (mm)	n	16
	平均値	140.3
	標準偏差	10.6
	中央値	142.0
	最小値, 最大値	110, 155
瞳孔間距離 (mm)	n	16
	平均値	63.5
	標準偏差	2.4
	中央値	63.5
	最小値, 最大値	60, 69
利き目（近見）, n (%)	右眼	11 (68.8)
	左眼	5 (31.3)
	不明	0 (0.0)
利き目（遠見）, n (%)	右眼	11 (68.8)
	左眼	5 (31.3)
	不明	0 (0.0)

5.7 有効性の解析

本治験において FAS、PPS 及び安全性解析対象集団は同一であったことから、FAS の解析結果のみを以下に示す。

5.7.1 主要評価項目

FAS を対象として Visit 1 (2 回目) に実施する ETDRS チャートを用いた裸眼視力、眼鏡矯正視力及び LEW 視力それぞれの検査結果 (logMAR 視力) に対し、線形混合モデルにより眼鏡による視力の向上 (眼鏡矯正視力-裸眼視力) 及び LEW 装用による視力の向上 (LEW 視力-裸眼視力) の比較を行った。

FAS を対象とした Visit 1 (2 回目) の眼鏡矯正及び LEW 装用における logMAR 視力向上の比較を表 5.7-1 に示した。

logMAR 視力向上の最小二乗平均は、眼鏡矯正群及び LEW 装用群でそれぞれ-0.201 (95%CI : [-0.338, -0.064])、-0.596 (95%CI : [-0.733, -0.459]) であり、その最小二乗平均の差は-0.395 であった (線形混合モデルによる群間差の検定において $p < 0.001$ 、95%CI: [-0.549, -0.241])。

固定効果について、Intercept における推定値は -0.202 ± 0.102 、t 検定において p 値は 0.059 であった (t 値: -1.99、自由度: 23.01)。眼鏡矯正を基準とした LEW 装用による治療における推定値は -0.395 ± 0.073 、t 検定において p 値は 0.001 未満であった (t 値: -5.42、自由度: 16.23)。右眼を基準とした治療対象眼 (左眼) における推定値は 0.003 ± 0.108 、t 検定において p 値は 0.981 であった (t 値: 0.02、自由度: 22.23)。変量効果については、被験者間分散の推定値が 0.014、被験者内分散の推定値が 0.042 であった。

本治験において、眼鏡矯正による視力向上に対して LEW 装用による視力向上が統計的に有意であり、かつ差の点推定値が 0.2 を超えたことから視力が向上したといえる。

表 5.7-1 ETDRS 視力表による LEW 装用時と眼鏡矯正時の logMAR 視力向上の比較
(Visit 1 2 回目) (FAS)

解析対象眼数	N=16					
	眼鏡矯正	LEW 装用				
log MAR視力向上 (Visit 1 2回目)						
最小二乗平均	-0.201	-0.596				
95%信頼区間	[-0.338 , -0.064] [-0.733 , -0.459]					
最小二乗平均の差			-0.395			
95%信頼区間			[-0.549 , -0.241]			
p値			<0.001			
固定効果	推定値	標準誤差	t値	自由度	p値	
Intercept	-0.202	0.102	-1.99	23.01	0.059	
治療 (LEW 装用) (基準:眼鏡)	-0.395	0.073	-5.42	16.23	<0.001	
治療対象眼 (左眼) (基準:右眼)	0.003	0.108	0.02	22.23	0.981	
変量効果	推定値					
被験者間分散	0.014					
被験者内分散	0.042					

また、参考として、FASを対象とした Visit 1（1回目）及び Visit 2の眼鏡矯正及び LEW 装用における logMAR 視力向上の比較を表 5.7-2 及び表 5.7-3 に示した。

Visit 1（1回目）について、logMAR 視力向上の最小二乗平均はそれぞれ、眼鏡矯正群において-0.083（95%CI：[-0.225, 0.060]）、-0.688（95%CI：[-0.830, -0.545]）であった。また、LEW 装用時—眼鏡矯正時の間における最小二乗平均の差は-0.605（95%CI：[-0.726, -0.484]）であり、治療効果の差に対する p 値は 0.001 未満であった。固定効果について、Intercept における推定値は 0.005 ± 0.105 、t 検定において p 値は 0.960 であった（t 値：0.05、自由度：24.97）。眼鏡矯正を基準とした LEW 装用による治療における推定値は -0.605 ± 0.057 、t 検定において p 値は 0.001 未満であった（t 値：-10.66、自由度：15.48）。右眼を基準とした治療対象眼（左眼）における推定値は -0.176 ± 0.111 、t 検定において p 値は 0.125 であった（t 値：-1.58、自由度：27.60）。変量効果については、被験者間分散の推定値が 0.033、被験者内分散の推定値が 0.026 であった。

Visit 2 について、logMAR 視力向上の最小二乗平均はそれぞれ、眼鏡矯正群において-0.164（95%CI：[-0.308, -0.020]）、LEW 装用群において-0.650（95%CI：[-0.794, -0.507]）であった。また、LEW 装用時—眼鏡矯正時の間における最小二乗平均の差は-0.486（95%CI：[-0.670, -0.303]）であり、治療効果の差に対する p 値は 0.001 未満であった。固定効果について、Intercept における推定値は -0.138 ± 0.105 、t 検定において p 値は 0.205 であった（t 値：-1.31、自由度：21.56）。眼鏡矯正を基準とした LEW 装用による治療における推定値は -0.486 ± 0.086 、t 検定において p 値は 0.001 未満であった（t 値：-5.63、自由度：15.54）。右眼を基準とした治療対象眼（左眼）における推定値は -0.053 ± 0.110 、t 検定において p 値は 0.634 であった（t 値：-0.48、自由度：19.19）。変量効果については、被験者間分散の推定値が 0.004、被験者内分散の推定値が 0.060 であった。

表 5.7-2 ETDRS 視力表による LEW 装用時と眼鏡矯正時の logMAR 視力向上の比較
(Visit 1 1回目) (FAS)

解析対象眼数	N=16					
	眼鏡矯正	LEW 装用				
log MAR視力向上 (Visit 1 1回目)						
最小二乗平均	-0.083	-0.688				
95%信頼区間	[-0.225 , 0.060] [-0.830 , -0.545]					
最小二乗平均の差			-0.605			
95%信頼区間			[-0.726 , -0.484]			
p値			<0.001			
固定効果	推定値	標準誤差	t値	自由度	p値	
Intercept	0.005	0.105	0.05	24.97	0.960	
治療 (LEW 装用) (基準:眼鏡)	-0.605	0.057	-10.66	15.48	<0.001	
治療対象眼 (左眼) (基準:右眼)	-0.176	0.111	-1.58	27.60	0.125	
変量効果	推定値					
被験者間分散	0.033					
被験者内分散	0.026					

表 5.7-3 ETDRS 視力表による LEW 装用時と眼鏡矯正時の logMAR 視力向上の比較
(Visit 2) (FAS)

解析対象眼数	N=16					
	眼鏡矯正	LEW 装用				
log MAR視力向上 (Visit 2)						
最小二乗平均	-0.164	-0.650				
95%信頼区間	[-0.308 , -0.020] [-0.794 , -0.507]					
最小二乗平均の差			-0.486			
95%信頼区間			[-0.670 , -0.303]			
p値			<0.001			
固定効果	推定値	標準誤差	t値	自由度	p値	
Intercept	-0.138	0.105	-1.31	21.56	0.205	
治療 (LEW 装用) (基準:眼鏡)	-0.486	0.086	-5.63	15.54	<0.001	
治療対象眼 (左眼) (基準:右眼)	-0.053	0.110	-0.48	19.19	0.634	
変量効果	推定値					
被験者間分散	0.004					
被験者内分散	0.060					

FAS を対象とした各 Visit における logMAR 視力（測定値）の要約を表 5.7-4 に示した。

Visit 1（1回目）について、裸眼視力の平均値は 1.485 ± 0.235 であった（中央値：1.590、最小値：1.06、最大値：1.70）。眼鏡矯正視力の平均値は 1.360 ± 0.228 であった（中央値：1.410、最小値：0.76、最大値：1.64）。LEW 視力の平均値は 0.755 ± 0.190 であった（中央値：0.700、最小値：0.52、最大値：1.32）。

Visit 1（2回目）について、裸眼視力の平均値は 1.490 ± 0.206 であった（中央値：1.490、最小値：1.00、最大値：1.70）。眼鏡矯正視力の平均値は 1.284 ± 0.224 であった（中央値：1.310、最小値：0.86、最大値：1.60）。LEW 視力の平均値は 0.889 ± 0.199 であった（中央値：0.870、最小値：0.60、最大値：1.24）。

Visit 2 について、裸眼視力の平均値は 1.496 ± 0.194 であった（中央値：1.560、最小値：1.12、最大値：1.70）。眼鏡矯正視力の平均値は 1.318 ± 0.250 であった（中央値：1.370、最小値：0.72、最大値：1.70）。LEW 視力の平均値は 0.831 ± 0.230 であった（中央値：0.770、最小値：0.52、最大値：1.32）。

眼鏡矯正視力と裸眼視力との差について、Visit 1（1回目）における平均値は -0.125 ± 0.227 であった（中央値：-0.100、最小値：-0.62、最大値：0.34）。Visit 1（2回目）における平均値は -0.206 ± 0.218 であった（中央値：-0.190、最小値：-0.58、最大値：0.22）。Visit 2 における平均値は -0.179 ± 0.241 であった（中央値：-0.200、最小値：-0.70、最大値：0.20）。

LEW 視力と裸眼視力との差について、Visit 1（1回目）における平均値は -0.730 ± 0.263 であった（中央値：-0.720、最小値：-1.10、最大値：-0.34）。Visit 1（2回目）における平均値は -0.601 ± 0.246 であった（中央値：-0.630、最小値：-0.96、最大値：-0.08）。Visit 2 における平均値は -0.665 ± 0.256 であった（中央値：-0.660、最小値：-1.06、最大値：-0.24）。

表 5.7-4 ETDRS 視力表による logMAR 視力の要約 (FAS)

解析対象眼数		全体 (眼数)		
		N=16		
測定値		裸眼視力	眼鏡矯正視力	LEW 視力
Visit 1 1回目	n	16	16	16
	平均値	1.485	1.360	0.755
	標準偏差	0.235	0.228	0.190
	中央値	1.590	1.410	0.700
	最小値, 最大値	1.06, 1.70	0.76, 1.64	0.52, 1.32
Visit 1 2回目	n	16	16	16
	平均値	1.490	1.284	0.889
	標準偏差	0.206	0.224	0.199
	中央値	1.490	1.310	0.870
	最小値, 最大値	1.00, 1.70	0.86, 1.60	0.60, 1.24
Visit 2	n	16	16	16
	平均値	1.496	1.318	0.831
	標準偏差	0.194	0.250	0.230
	中央値	1.560	1.370	0.770
	最小値, 最大値	1.12, 1.70	0.72, 1.70	0.52, 1.32
裸眼視力との差 Visit 1 1回目	n	-	16	16
	平均値	-	-0.125	-0.730
	標準偏差	-	0.227	0.263
	中央値	-	-0.100	-0.720
	最小値, 最大値	-, -	-0.62, 0.34	-1.10, -0.34
Visit 1 2回目	n	-	16	16
	平均値	-	-0.206	-0.601
	標準偏差	-	0.218	0.246
	中央値	-	-0.190	-0.630
	最小値, 最大値	-, -	-0.58, 0.22	-0.96, -0.08
Visit 2	n	-	16	16
	平均値	-	-0.179	-0.665
	標準偏差	-	0.241	0.256
	中央値	-	-0.200	-0.660
	最小値, 最大値	-, -	-0.70, 0.20	-1.06, -0.24

5.7.2 副次評価項目

FAS を対象とし以下の副次評価項目について解析を行った。

- (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
- (3) 測定回における LEW 視力の変化傾向
- (4) IReST による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書速度の比較
- (5) MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の最大読書速度の比較
- (6) MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の臨界文字サイズの比較
- (7) MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書視力の比較
- (8) LEW 視力と混濁の相関
- (9) LEW 視力と年齢の相関
- (10) デジタルズームによる ETDRS スコアの向上

5.7.2.1 測定回における裸眼視力、眼鏡矯正視力及び LEW 視力の変化傾向

(1)~(3)について、測定回における各視力の変化傾向を表 5.7-5 及び図 5.7-1~図 5.7-3 に示した。Visit 1 (1 回目) について、裸眼視力の平均値は 1.485 ± 0.235 であった (中央値: 1.590、最小値: 1.06、最大値: 1.70、95%CI: [1.360, 1.610])。眼鏡矯正視力の平均値は 1.360 ± 0.228 であった (中央値: 1.410、最小値: 0.76、最大値: 1.64、95%CI: [1.238, 1.482])。LEW 視力の平均値は 0.755 ± 0.190 であった (中央値: 0.700、最小値: 0.52、最大値: 1.32、95%CI: [0.654, 0.856])。

Visit 1 (2 回目) について、裸眼視力の平均値は 1.490 ± 0.206 であった (中央値: 1.490、最小値: 1.00、最大値: 1.70、95%CI: [1.380, 1.600])。眼鏡矯正視力の平均値は 1.284 ± 0.224 であった (中央値: 1.310、最小値: 0.86、最大値: 1.60、95%CI: [1.164, 1.403])。LEW 視力の平均値は 0.889 ± 0.199 であった (中央値: 0.870、最小値: 0.60、最大値: 1.24、95%CI: [0.783, 0.995])。

Visit 2 について、裸眼視力の平均値は 1.496 ± 0.194 であった (中央値: 1.560、最小値: 1.12、最大値: 1.70、95%CI: [1.393, 1.599])。眼鏡矯正視力の平均値は 1.318 ± 0.250 であった (中央値: 1.370、最小値: 0.72、最大値: 1.70、95%CI: [1.184, 1.451])。LEW 視力の平均値は 0.831 ± 0.230 であった (中央値: 0.770、最小値: 0.52、最大値: 1.32、95%CI: [0.709, 0.954])。

Visit 1 (1 回目) に対する各測定回での logMAR 視力の変化量について、Visit 1 (2 回目) における裸眼視力の平均値は 0.005 ± 0.142 であった (中央値: 0.000、最小値: -0.28、最大値: 0.22、95%CI: [-0.071, 0.081])。眼鏡矯正視力の平均値は -0.076 ± 0.159 であった (中央値: -0.100、最小値: -0.36、最大値: 0.22、95%CI: [-0.161, 0.008])。LEW 視力の平均値は 0.134 ± 0.201 であった (中央値: 0.120、最小値: -0.14、最大値: 0.60、95%CI: [0.026, 0.241])。

Visit 2 における裸眼視力の平均値は 0.011 ± 0.197 であった (中央値 : 0.000、最小値 : -0.34、最大値 : 0.54、95%CI : [-0.094, 0.116])。眼鏡矯正視力の平均値は -0.043 ± 0.128 であった (中央値 : -0.040、最小値 : -0.30、最大値 : 0.12、95%CI : [-0.110, 0.025])。LEW 視力の平均値は 0.076 ± 0.264 であった (中央値 : 0.020、最小値 : -0.28、最大値 : 0.70、95%CI : [-0.064, 0.217])。以上の結果から、裸眼視力、眼鏡矯正視力、LEW 視力すべてにおいて繰り返しの測定による結果に大きな差異はみられなかった。

表 5.7-5 ETDRS 視力表による logMAR 視力の変化傾向 (FAS)

解析対象眼数		全体 (眼数)			
		N=16			
測定値		裸眼視力	眼鏡矯正視力	LEW視力	
Visit 1 1回目	n	16	16	16	
	平均値	1.485	1.360	0.755	
	標準偏差	0.235	0.228	0.190	
	中央値	1.590	1.410	0.700	
	最小値, 最大値	1.06, 1.70	0.76, 1.64	0.52, 1.32	
	95%信頼区間	[1.360, 1.610]	[1.238, 1.482]	[0.654, 0.856]	
	Visit 1 2回目	n	16	16	16
平均値	1.490	1.284	0.889		
標準偏差	0.206	0.224	0.199		
中央値	1.490	1.310	0.870		
最小値, 最大値	1.00, 1.70	0.86, 1.60	0.60, 1.24		
95%信頼区間	[1.380, 1.600]	[1.164, 1.403]	[0.783, 0.995]		
Visit 2	n	16	16	16	
	平均値	1.496	1.318	0.831	
	標準偏差	0.194	0.250	0.230	
	中央値	1.560	1.370	0.770	
	最小値, 最大値	1.12, 1.70	0.72, 1.70	0.52, 1.32	
	95%信頼区間	[1.393, 1.599]	[1.184, 1.451]	[0.709, 0.954]	
	変化量	Visit 1 2回目	n	16	16
平均値			0.005	-0.076	0.134
標準偏差			0.142	0.159	0.201
中央値			0.000	-0.100	0.120
最小値, 最大値			-0.28, 0.22	-0.36, 0.22	-0.14, 0.60
95%信頼区間			[-0.071, 0.081]	[-0.161, 0.008]	[0.026, 0.241]
Visit 2			n	16	16
	平均値	0.011	-0.043	0.076	
	標準偏差	0.197	0.128	0.264	
	中央値	0.000	-0.040	0.020	
	最小値, 最大値	-0.34, 0.54	-0.30, 0.12	-0.28, 0.70	
	95%信頼区間	[-0.094, 0.116]	[-0.110, 0.025]	[-0.064, 0.217]	

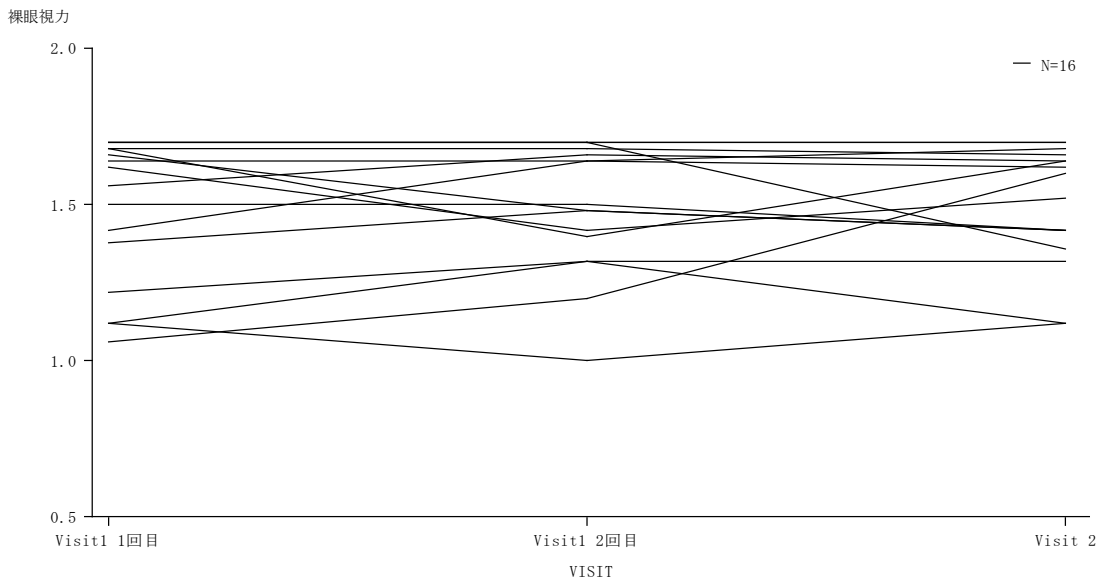


図 5.7-1 ETDRS 視力表による logMAR 視力の推移（裸眼視力）（FAS）

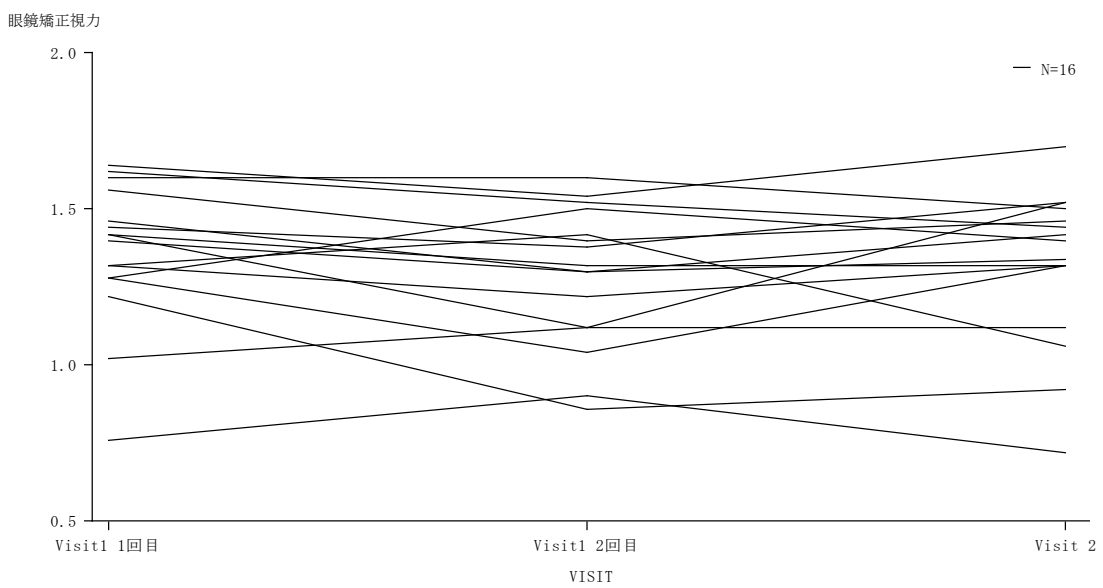


図 5.7-2 ETDRS 視力表による logMAR 視力の推移（眼鏡矯正視力）（FAS）

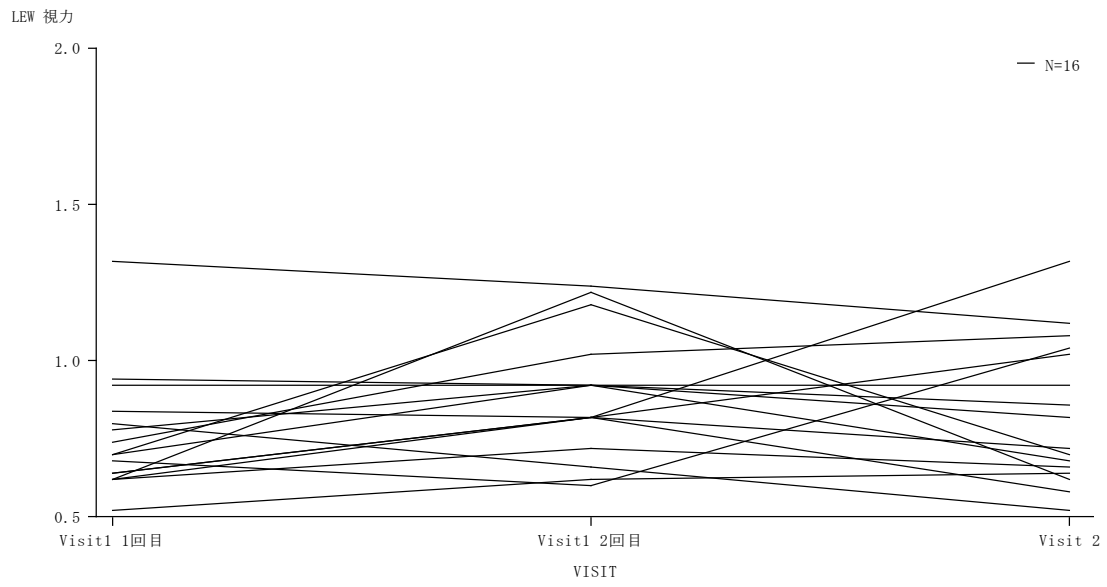


図 5.7-3 ETDRS 視力表による logMAR 視力の推移 (LEW 視力) (FAS)

5.7.2.2 IReSTによるLEW装用時と眼鏡矯正時の読書速度の比較

(4)について、IReSTによるLEW装用時と眼鏡矯正時の読書速度の比較を表5.7-6及び表5.7-7に示した。Visit 1(1回目)において、読書速度の最小二乗平均はそれぞれ、眼鏡矯正群において-1.5(95%CI:[-32.2, 29.2])、LEW装用群において91.8(95%CI:[61.1, 122.5])であった。また、LEW装用時—眼鏡矯正時の間における最小二乗平均の差は93.3(95%CI:[57.1, 129.5])であり、治療効果の差に対するp値は0.001未満であった。固定効果について、Interceptにおける推定値は -17.3 ± 22.8 、t検定においてp値は0.458であった(t値:-0.76、自由度:21.96)。眼鏡矯正を基準としたLEW装用による治療における推定値は 93.3 ± 17.0 、t検定においてp値は0.001未満であった(t値:5.49、自由度:15.16)。右眼を基準とした治療対象眼(左眼)における推定値は 31.5 ± 24.2 、t検定においてp値は0.207であった(t値:1.30、自由度:20.57)。変量効果については、被験者間分散の推定値が533.2、被験者内分散の推定値が2307.1であった。

Visit 1(2回目)において、読書速度の最小二乗平均はそれぞれ、眼鏡矯正群において2.8(95%CI:[-31.2, 36.8])、LEW装用群において110.6(95%CI:[76.6, 144.6])であった。また、LEW装用時—眼鏡矯正時の間における最小二乗平均の差は107.8(95%CI:[66.9, 148.8])であり、治療効果の差に対するp値は0.001未満であった。固定効果について、Interceptにおける推定値は -6.5 ± 25.2 、t検定においてp値は0.798であった(t値:-0.26、自由度:21.53)。眼鏡矯正を基準としたLEW装用による治療における推定値は 107.8 ± 19.2 、t検定においてp値は0.001未満であった(t値:5.62、自由度:14.82)。右眼を基準とした治療対象眼(左眼)における推定値は 18.7 ± 26.6 、t検定においてp値は0.490であった(t値:0.70、自由度:19.80)。変量効果については、被験者間分散の推定値が540.0、被験者内分散の推定値が2948.2であった。

IReSTによる読書速度の要約を表5.7-8に示した。

Visit 1(1回目)について、眼鏡矯正視力の平均値は 7.00 ± 28.00 であった(中央値:0.00、最小値:0.0、最大値:112.0)。LEW視力の平均値は 100.31 ± 71.57 であった(中央値:111.00、最小値:0.0、最大値:222.0)。

Visit 1(2回目)について、眼鏡矯正視力の平均値は 8.19 ± 32.75 であった(中央値:0.00、最小値:0.0、最大値:131.0)。LEW視力の平均値は 116.00 ± 76.36 であった(中央値:109.00、最小値:8.0、最大値:233.0)。

表 5.7-6 IReST による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書速度の比較 (Visit 1 1 回目) (FAS)

解析対象眼数		N=16				
		眼鏡矯正	LEW 装用			
読書速度 (Visit 1 1 回目) (cpm) □						
最小二乗平均		-1.5	91.8			
95%信頼区間		[-32.2, 29.2]	[61.1, 122.5]			
最小二乗平均の差			93.3			
95%信頼区間			[57.1, 129.5]			
p値			<0.001			
固定効果		推定値	標準誤差	t値	自由度	p値
Intercept		-17.3	22.8	-0.76	21.96	0.458
治療 (LEW 装用) (基準:眼鏡)		93.3	17.0	5.49	15.16	<0.001
治療対象眼 (左眼) (基準:右眼)		31.5	24.2	1.30	20.57	0.207
変量効果		推定値				
被験者間分散		533.2				
被験者内分散		2307.1				

表 5.7-7 IReST による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書速度の比較 (Visit 1 2 回目) (FAS)

解析対象眼数		N=16				
		眼鏡矯正	LEW 装用			
読書速度 (Visit 1 2 回目) (cpm)						
最小二乗平均		2.8	110.6			
95%信頼区間		[-31.2, 36.8]	[76.6, 144.6]			
最小二乗平均の差			107.8			
95%信頼区間			[66.9, 148.8]			
p値			<0.001			
固定効果		推定値	標準誤差	t値	自由度	p値
Intercept		-6.5	25.2	-0.26	21.53	0.798
治療 (LEW 装用) (基準:眼鏡)		107.8	19.2	5.62	14.82	<0.001
治療対象眼 (左眼) (基準:右眼)		18.7	26.6	0.70	19.80	0.490
変量効果		推定値				
被験者間分散		540.0				
被験者内分散		2948.2				

表 5.7-8 IReST による読書速度の要約 (FAS)

解析対象眼数		全体 (眼数)	
		N=16	
測定値		眼鏡矯正視力	LEW 視力
Visit 1 1回目	n	16	16
	平均値	7.00	100.31
	標準偏差	28.00	71.57
	中央値	0.00	111.00
	最小値, 最大値	0.0, 112.0	0.0, 222.0
	Visit 1 2回目	n	16
	平均値	8.19	116.00
	標準偏差	32.75	76.36
	中央値	0.00	109.00
	最小値, 最大値	0.0, 131.0	8.0, 233.0

5.7.2.3 MNREAD-JによるLEW装用時と眼鏡矯正時の最大読書速度の比較

(5)について、MNREAD-JによるLEW装用時と眼鏡矯正時の最大読書速度の比較を表5.7-9に示した。最大読書速度の最小二乗平均はそれぞれ、眼鏡矯正群において115.9 (95%CI: [66.3, 165.5])、LEW装用群において158.9 (95%CI: [108.3, 209.6])であった。また、LEW装用時—眼鏡矯正時の間における最小二乗平均の差は43.0 (95%CI: [-16.6, 102.7])であり、治療効果の差に対するp値は0.145であった。固定効果について、Interceptにおける推定値は 111.7 ± 36.9 、t検定においてp値は0.006であった (t値: 3.03、自由度: 21.95)。眼鏡矯正を基準としたLEW装用による治療における推定値は 43.0 ± 28.1 、t検定においてp値は0.145であった (t値: 1.53、自由度: 15.74)。右眼を基準とした治療対象眼 (左眼) における推定値は 8.4 ± 39.0 、t検定においてp値は0.832であった (t値: 0.22、自由度: 20.73)。変量効果については、被験者間分散の推定値が1363.8、被験者内分散の推定値が6042.5であった。

表 5.7-9 MNREAD-JによるLEW装用時と眼鏡矯正時の最大読書速度の比較 (FAS)

解析対象眼数	N=16					
	眼鏡矯正	LEW装用				
最大読書速度 (cpm)						
最小二乗平均	115.9	158.9				
95%信頼区間	[66.3, 165.5]	[108.3, 209.6]				
最小二乗平均の差			43.0			
95%信頼区間			[-16.6, 102.7]			
p値			0.145			
固定効果	推定値	標準誤差	t値	自由度	p値	
Intercept	111.7	36.9	3.03	21.95	0.006	
治療 (LEW装用) (基準:眼鏡)	43.0	28.1	1.53	15.74	0.145	
治療対象眼 (左眼) (基準:右眼)	8.4	39.0	0.22	20.73	0.832	
変量効果	推定値					
被験者間分散	1363.8					
被験者内分散	6042.5					

5.7.2.4 MNREAD-Jによる LEW 装用時と眼鏡矯正時の臨界文字サイズの比較

(6)について、MNREAD-Jによる LEW 装用時と眼鏡矯正時の臨界文字サイズの比較を表 5.7-10 に示した。臨界文字サイズの最小二乗平均はそれぞれ、眼鏡矯正群において 37.87 (95%CI : [31.57, 44.18])、LEW 装用群において 14.15 (95%CI : [7.72, 20.58]) であった。また、LEW 装用時－眼鏡矯正時の間における最小二乗平均の差は-23.72 (95%CI : [-30.78, -16.66]) であり、治療効果の差に対する p 値は 0.001 未満であった。固定効果について、Intercept における推定値は 38.22 ± 4.72 、t 検定において p 値は 0.001 未満であった (t 値: 8.10、自由度: 22.04)。眼鏡矯正を基準とした LEW 装用による治療における推定値は -23.72 ± 3.31 、t 検定において p 値は 0.001 未満であった (t 値: -7.16、自由度: 14.94)。右眼を基準とした治療対象眼 (左眼) における推定値は -0.69 ± 5.03 、t 検定において p 値は 0.892 であった (t 値: -0.14、自由度: 21.77)。変量効果については、被験者間分散の推定値が 33.56、被験者内分散の推定値が 83.64 であった。

表 5.7-10 MNREAD-Jによる LEW 装用時と眼鏡矯正時の臨界文字サイズの比較 (FAS)

解析対象眼数	N=16					
	眼鏡矯正	LEW 装用				
臨界文字サイズ (pt)						
最小二乗平均	37.87	14.15				
95%信頼区間	[31.57, 44.18]	[7.72, 20.58]				
最小二乗平均の差			-23.72			
95%信頼区間			[-30.78, -16.66]			
p値			<0.001			
固定効果	推定値	標準誤差	t値	自由度	p値	
Intercept	38.22	4.72	8.10	22.04	<0.001	
治療 (LEW 装用) (基準:眼鏡)	-23.72	3.31	-7.16	14.94	<0.001	
治療対象眼 (左眼) (基準:右眼)	-0.69	5.03	-0.14	21.77	0.892	
変量効果	推定値					
被験者間分散	33.56					
被験者内分散	83.64					

5.7.2.5 MNREAD-Jによる LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書視力の比較

(7)について、MNREAD-Jによる LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書視力の比較を表 5.7-11 に示した。読書視力の最小二乗平均はそれぞれ、眼鏡矯正群において 1.07 (95%CI : [0.93, 1.21])、LEW 装用群において 0.43 (95%CI : [0.29, 0.57]) であった。また、LEW 装用時—眼鏡矯正時の間における最小二乗平均の差は-0.64 (95%CI : [-0.79, -0.50]) であり、治療効果の差に対する p 値は 0.001 未満であった。固定効果について、Intercept における推定値は 1.09 ± 0.10 、t 検定において p 値は 0.001 未満であった (t 値 : 10.41、自由度 : 22.89)。眼鏡矯正を基準とした LEW 装用による治療における推定値は -0.64 ± 0.07 、t 検定において p 値は 0.001 未満であった (t 値 : -9.55、自由度 : 14.92)。右眼を基準とした治療対象眼 (左眼) における推定値は -0.03 ± 0.11 、t 検定において p 値は 0.776 であった (t 値 : -0.29、自由度 : 23.41)。変量効果については、被験者間分散の推定値が 0.02、被験者内分散の推定値が 0.04 であった。

表 5.7-11 MNREAD-J による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書視力の比較 (FAS)

解析対象眼数	N=16					
	眼鏡矯正	LEW 装用				
読書視力						
最小二乗平均	1.07	0.43				
95%信頼区間	[0.93, 1.21]	[0.29, 0.57]				
最小二乗平均の差			-0.64			
95%信頼区間			[-0.79, -0.50]			
p値			<0.001			
固定効果						
	推定値	標準誤差	t値	自由度	p値	
Intercept	1.09	0.10	10.41	22.89	<0.001	
治療 (LEW 装用) (基準:眼鏡)	-0.64	0.07	-9.55	14.92	<0.001	
治療対象眼 (左眼) (基準:右眼)	-0.03	0.11	-0.29	23.41	0.776	
変量効果						
	推定値					
被験者間分散	0.02					
被験者内分散	0.04					

(5)~(7)を踏まえ、MNREAD-Jによる最大読書速度、臨界文字サイズ及び読書視力の要約を表 5.7-12 に示した。最大読書速度について、眼鏡矯正時の平均値は 119.6 ± 107.0 であった（中央値：91.0、最小値：1、最大値：344）。LEW 装用時の平均値は 163.0 ± 50.7 であった（中央値：147.0、最小値：68、最大値：248）。臨界文字サイズについて、眼鏡矯正時の平均値は 37.57 ± 13.52 であった（中央値：39.40、最小値：8.8、最大値：55.3）。LEW 装用時の平均値は 13.73 ± 6.01 であった（中央値：14.00、最小値：5.5、最大値：27.8）。読書視力 (logMAR 視力) について、眼鏡矯正時の平均値は 1.063 ± 0.285 であった（中央値：1.050、最小値：0.40、最大値：1.40）。LEW 装用時の平均値は 0.419 ± 0.168 であった（中央値：0.400、最小値：0.10、最大値：0.70）。

表 5.7-12 MNREAD-J による最大読書速度、臨界文字サイズ、読書視力の要約 (FAS)

解析対象眼数		全体 (眼数)		
		N=16		
			眼鏡矯正	LEW 装用
最大読書速度 (cpm)	測定値	n	16	15
		平均値	119.6	163.0
		標準偏差	107.0	50.7
		中央値	91.0	147.0
		最小値, 最大値	1, 344	68, 248
臨界文字サイズ (pt)	測定値	n	16	15
		平均値	37.57	13.73
		標準偏差	13.52	6.01
		中央値	39.40	14.00
		最小値, 最大値	8.8, 55.3	5.5, 27.8
読書視力 (logMAR)	測定値	n	16	16
		平均値	1.063	0.419
		標準偏差	0.285	0.168
		中央値	1.050	0.400
		最小値, 最大値	0.40, 1.40	0.10, 0.70

5.7.2.6 LEW 視力と混濁の相関

(8)について、LEW 視力と各混濁評価区分との相関の解析を行った。角膜混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の要約を表 5.7-13 に示した。

各 Visit において混濁評価が「異常なし」の眼数は 1 眼であり、Visit 1 (1 回目) における LEW 視力は 0.620 であった。Visit 1 (2 回目) における LEW 視力は 0.820 であった。Visit 2 における LEW 視力は 1.320 であった。

各 Visit において混濁評価が「軽度」の眼数は 15 眼であり、Visit 1 (1 回目) における LEW 視力の平均値は 0.764 ± 0.193 であった (中央値: 0.700、最小値: 0.52、最大値: 1.32、95%CI: [0.657, 0.871])。Visit 1 (2 回目) における LEW 視力の平均値は 0.893 ± 0.205 であった (中央値: 0.920、最小値: 0.60、最大値: 1.24、95%CI: [0.780, 1.007])。Visit 2 における LEW 視力の平均値は 0.799 ± 0.196 であった (中央値: 0.720、最小値: 0.52、最大値: 1.12、95%CI: [0.690, 0.907])。

混濁評価が「中等度」及び「重度」の場合における眼数は 0 眼であった。

次に、水晶体混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の要約を表 5.7-14 に示した。

各 Visit において混濁評価が「異常なし」の眼数は 14 眼であり、Visit 1 (1 回目) における LEW 視力の平均値は 0.761 ± 0.201 であった (中央値: 0.700、最小値: 0.52、最大値: 1.32、95%CI: [0.645, 0.877])。Visit 1 (2 回目) における LEW 視力の平均値は 0.891 ± 0.213 であった (中央値: 0.870、最小値: 0.60、最大値: 1.24、95%CI: [0.769, 1.014])。Visit 2 における LEW 視力の平均値は 0.850 ± 0.241 であった (中央値: 0.840、最小値: 0.52、最大値: 1.32、95%CI: [0.711, 0.989])。

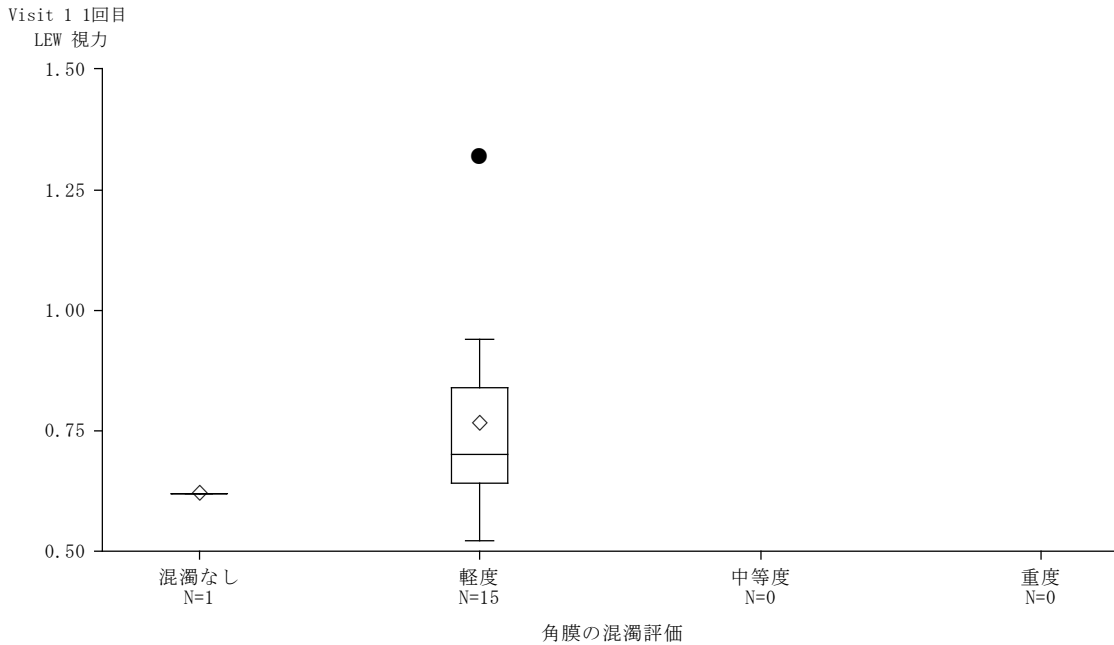
各 Visit において混濁評価が「軽度」の眼数は 1 眼であり Visit 1 (1 回目) における LEW 視力は 0.640 であった。Visit 1 (2 回目) における LEW 視力は 0.820 であった。Visit 2 における LEW 視力は 0.720 であった。

混濁評価が「中等度」及び「重度」の場合における眼数は 0 眼であった。

また、各 Visit について角膜混濁評価区分及び水晶体混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の箱ひげ図はそれぞれ図 5.7-4～図 5.7-9 の通りであった。

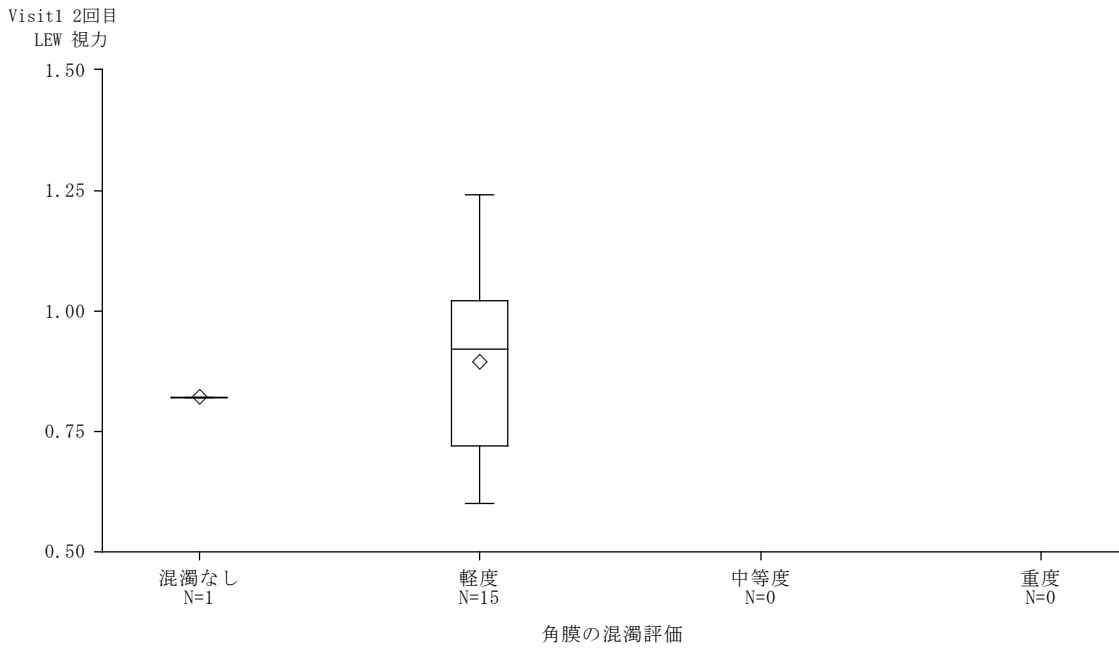
表 5.7-13 角膜混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の要約 (FAS)

角膜の混濁評価 (Visit 0)		LEW視力				
		異常なし N=1	軽度 N=15	中等度 N=0	重度 N=0	
解析対象眼数						
測定値	Visit1 1回目	n	1	15	0	0
		平均値	0.620	0.764	-	-
		標準偏差	-	0.193	-	-
		中央値	0.620	0.700	-	-
		最小値, 最大値	0.62, 0.62	0.52, 1.32	-, -	-, -
		95%信頼区間	[-, -]	[0.657, 0.871]	[-, -]	[-, -]
	Visit1 2回目	n	1	15	0	0
		平均値	0.820	0.893	-	-
		標準偏差	-	0.205	-	-
		中央値	0.820	0.920	-	-
		最小値, 最大値	0.82, 0.82	0.60, 1.24	-, -	-, -
		95%信頼区間	[-, -]	[0.780, 1.007]	[-, -]	[-, -]
	Visit2	n	1	15	0	0
		平均値	1.320	0.799	-	-
		標準偏差	-	0.196	-	-
		中央値	1.320	0.720	-	-
		最小値, 最大値	1.32, 1.32	0.52, 1.12	-, -	-, -
		95%信頼区間	[-, -]	[0.690, 0.907]	[-, -]	[-, -]



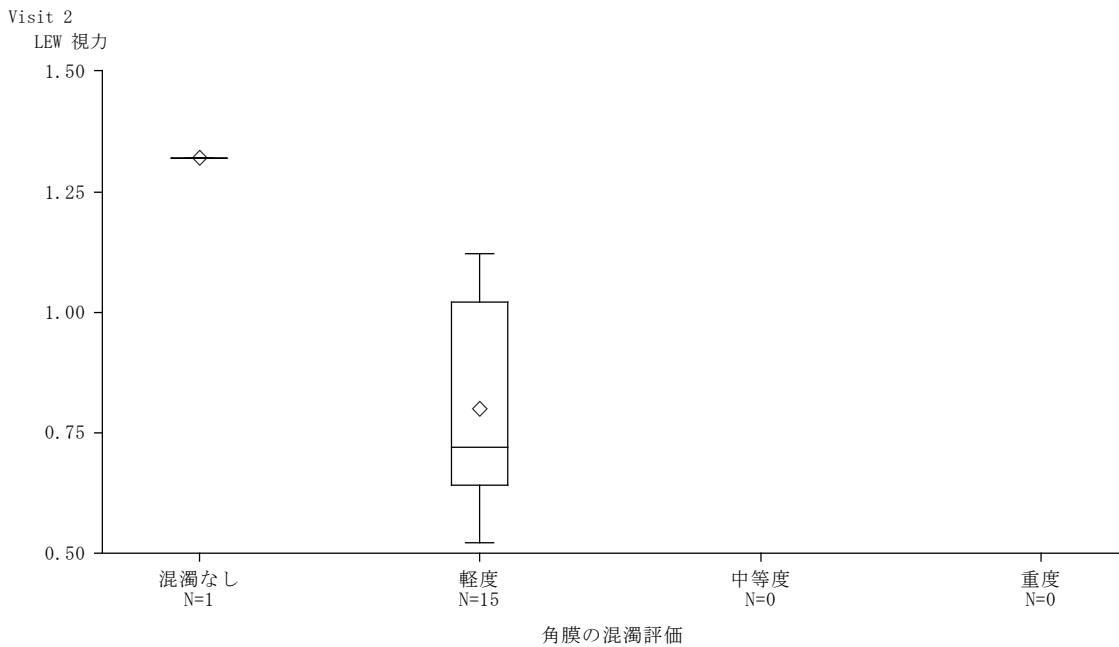
◇: 平均値, ●: 外れ値

図 5.7-4 角膜混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の箱ひげ図 (Visit 1 1回目) (FAS)



◇: 平均値, ●: 外れ値

図 5.7-5 角膜混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の箱ひげ図 (Visit 1 2 回目) (FAS)

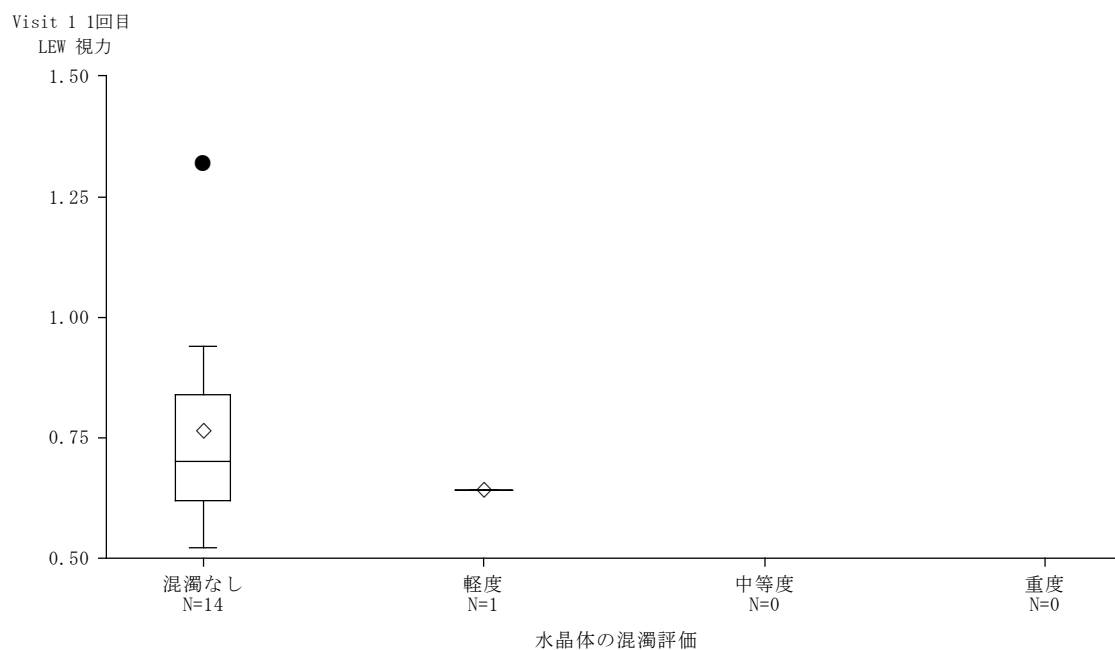


◇: 平均値, ●: 外れ値

図 5.7-6 角膜混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の箱ひげ図 (Visit 2) (FAS)

表 5.7-14 水晶体混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の要約 (FAS)

水晶体の混濁評価 (Visit 0)		LEW視力				
		異常なし N=14	軽度 N=1	中等度 N=0	重度 N=0	
解析対象眼数						
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	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]	[-, -]	[-, -]	[-, -]	



◇: 平均値, ●: 外れ値

図 5.7-7 水晶体混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の箱ひげ図 (Visit 1 1回目) (FAS)

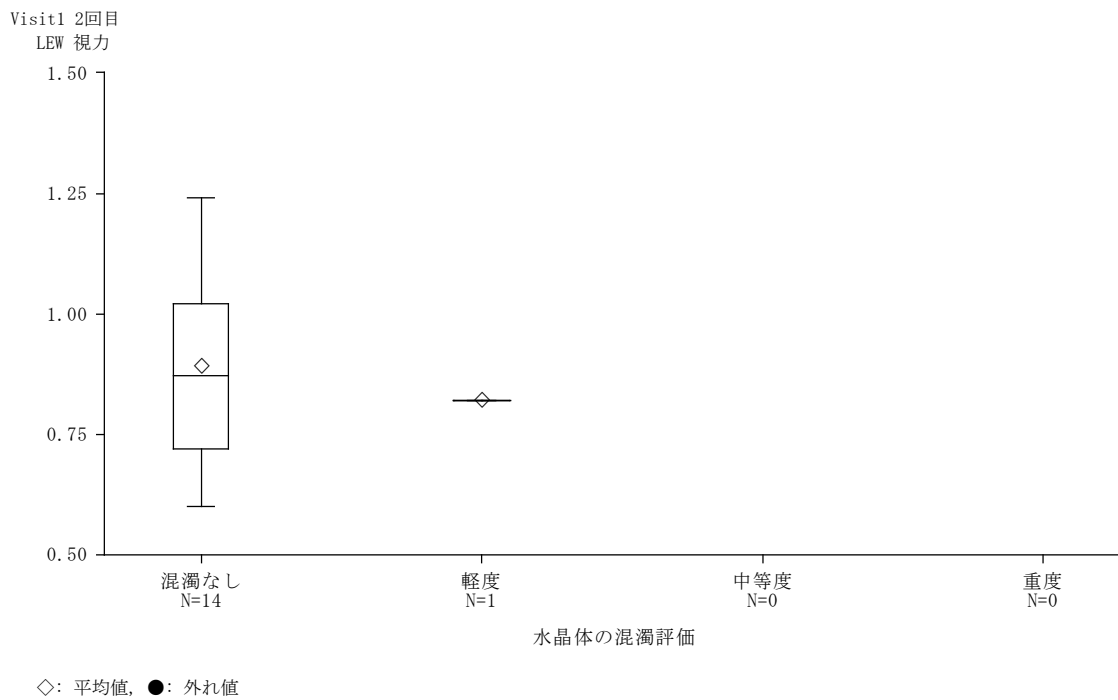


図 5.7-8 水晶体混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の箱ひげ図 (Visit 1 2 回目) (FAS)

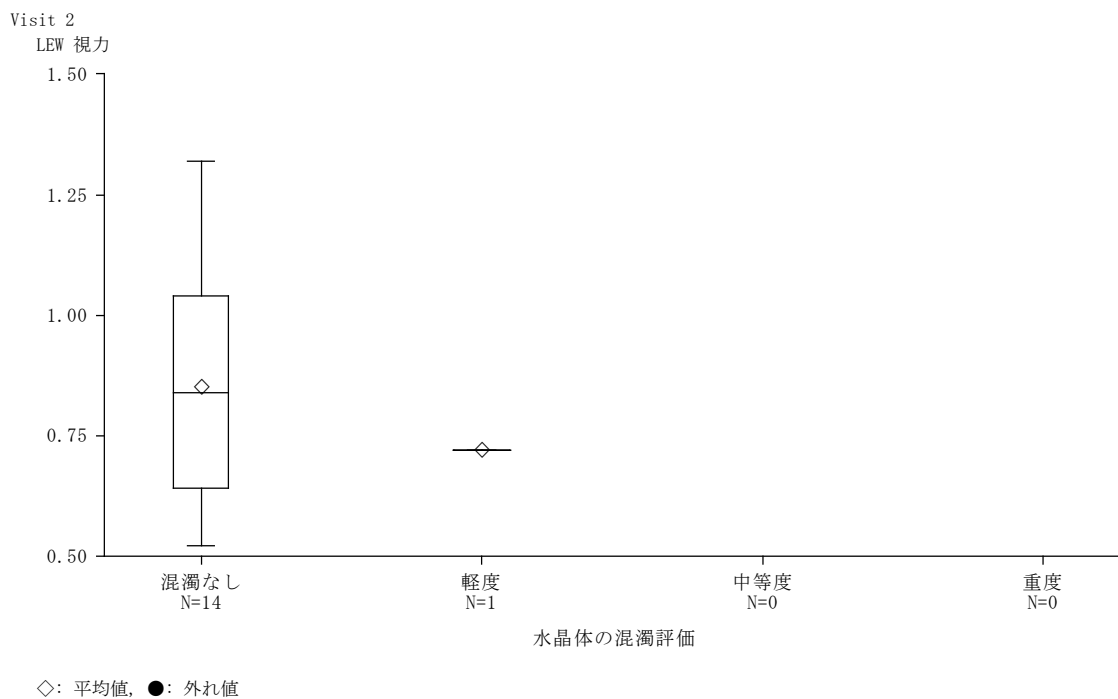


図 5.7-9 水晶体混濁評価区分ごとの LEW 装用時の ETDRS 視力表による logMAR 視力の箱ひげ図 (Visit 2) (FAS)

5.7.2.7 LEW 視力と年齢の相関

(9)について、LEW 視力と年齢の相関解析を行った。年齢と ETDRS 視力表による logMAR 視力の散布図は図 5.7-10～図 5.7-12 の通り。

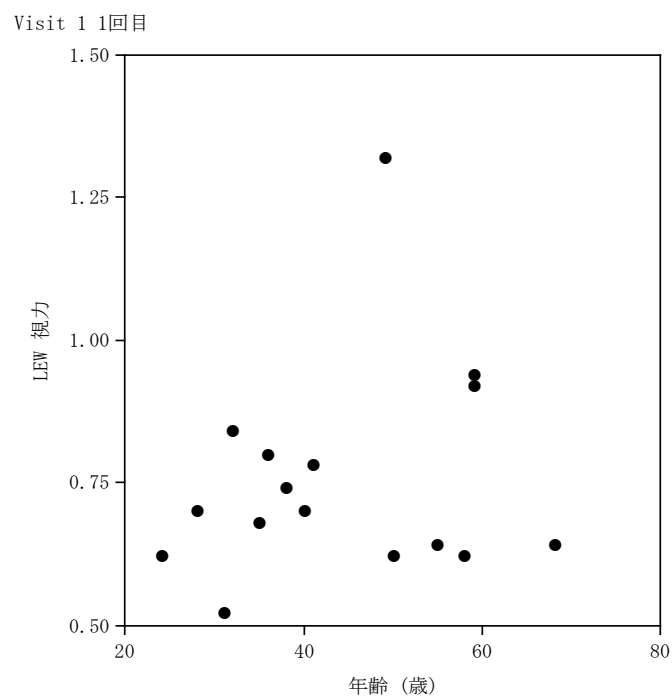


図 5.7-10 年齢と ETDRS 視力表による logMAR 視力の散布図 (Visit 1 1 回目) (FAS)

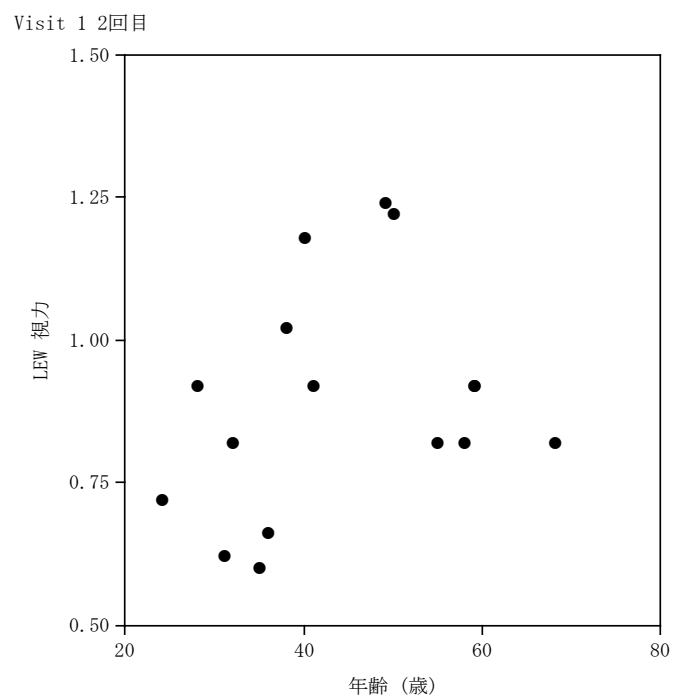


図 5.7-11 年齢と ETDRS 視力表による logMAR 視力の散布図 (Visit 1 2 回目) (FAS)

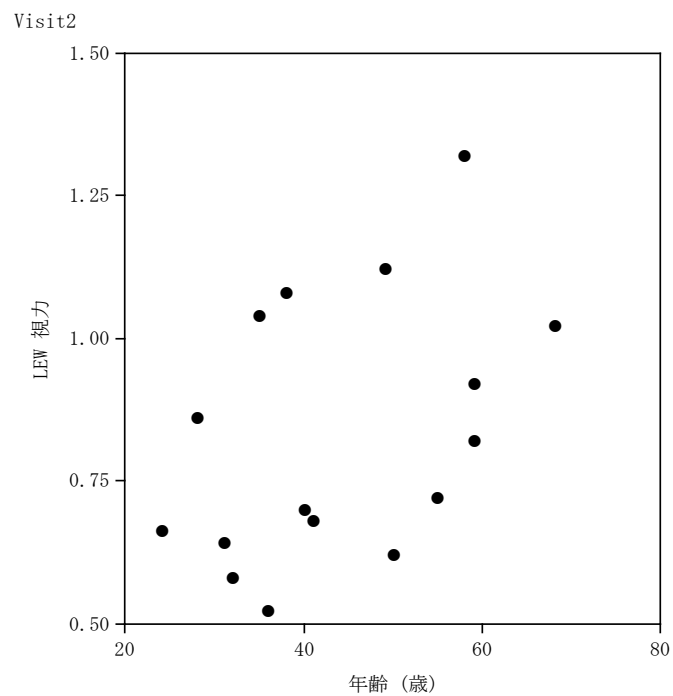


図 5.7-12 年齢と ETDRS 視力表による logMAR 視力の散布図 (Visit 2) (FAS)

5.7.2.8 デジタルズームによる ETDRS スコアの向上

(10)について、ETDRS 視力表による ETDRS スコアの要約を表 5.7-15 に示した。ETDRS スコア（デジタルズーム）の平均値は、Visit 1（1 回目）において 0.524 ± 0.246 であった（中央値：0.440、最小値：0.30、最大値：1.12）。Visit 1（2 回目）において 0.518 ± 0.156 であった（中央値：0.520、最小値：0.30、最大値：0.92）。Visit 2 において ETDRS スコア（デジタルズーム）の平均値は 0.501 ± 0.169 であった（中央値：0.480、最小値：0.30、最大値：0.88）。

裸眼視力と ETDRS スコア（デジタルズーム）との差について、Visit 1（1 回目）における平均値は -0.961 ± 0.306 であった（中央値：-1.040、最小値：-1.38、最大値：-0.38）。Visit 1（2 回目）における平均値は -0.973 ± 0.230 であった（中央値：-0.990、最小値：-1.36、最大値：-0.36）。Visit 2 における平均値は -0.995 ± 0.198 であった（中央値：-0.970、最小値：-1.34、最大値：-0.74）。

表 5.7-15 ETDRS 視力表による ETDRS スコアの要約 (FAS)

解析対象眼数		全体 (眼数)				
		N=16				
測定値		裸眼視力	眼鏡矯正視力	LEW 視力	ETDRSスコア (デジタルズーム)	
測定値	Visit 1 1回目	n	16	16	16	16
		平均値	1.485	1.360	0.755	0.524
		標準偏差	0.235	0.228	0.190	0.246
		中央値	1.590	1.410	0.700	0.440
		最小値, 最大値	1.06, 1.70	0.76, 1.64	0.52, 1.32	0.30, 1.12
	Visit 1 2回目	n	16	16	16	16
		平均値	1.490	1.284	0.889	0.518
		標準偏差	0.206	0.224	0.199	0.156
		中央値	1.490	1.310	0.870	0.520
		最小値, 最大値	1.00, 1.70	0.86, 1.60	0.60, 1.24	0.30, 0.92
	Visit 2	n	16	16	16	16
		平均値	1.496	1.318	0.831	0.501
標準偏差		0.194	0.250	0.230	0.169	
中央値		1.560	1.370	0.770	0.480	
最小値, 最大値		1.12, 1.70	0.72, 1.70	0.52, 1.32	0.30, 0.88	
裸眼視力との差	Visit 1 1回目	n	-	16	16	16
		平均値	-	-0.125	-0.730	-0.961
		標準偏差	-	0.227	0.263	0.306
		中央値	-	-0.100	-0.720	-1.040
		最小値, 最大値	-, -	-0.62, 0.34	-1.10, -0.34	-1.38, -0.38
	Visit 1 2回目	n	-	16	16	16
		平均値	-	-0.206	-0.601	-0.973
		標準偏差	-	0.218	0.246	0.230
		中央値	-	-0.190	-0.630	-0.990
		最小値, 最大値	-, -	-0.58, 0.22	-0.96, -0.08	-1.36, -0.36
	Visit 2	n	-	16	16	16
		平均値	-	-0.179	-0.665	-0.995
標準偏差		-	0.241	0.256	0.198	
中央値		-	-0.200	-0.660	-0.970	
最小値, 最大値		-, -	-0.70, 0.20	-1.06, -0.24	-1.34, -0.74	

5.8 安全性の解析

5.8.1 有害事象

有害事象の要約を表 5.8-1 に示した。全 16 眼中 2 眼 (12.5%) に有害事象が発現した。そのうち、治験機器との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象、治験機器との因果関係が否定できない重篤な有害事象及び死亡はなかった。

眼に発現した有害事象の要約を表 5.8-2 に示した。全 16 眼中 1 眼 (6.3%) に有害事象が発現した。そのうち、治験機器との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象、治験機器との因果関係が否定できない重篤な有害事象及び死亡はなかった。

治験対象眼に発現した有害事象の要約を表 5.8-3 に示した。全 16 眼中 1 眼 (6.3%) に有害事象が発現した。そのうち、治験機器との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象、治験機器との因果関係が否定できない重篤な有害事象及び死亡はなかった。

事象別の有害事象発現例数を表 5.8-4～表 5.8-9 に示した。「結膜充血」が 1 眼 (6.3%)、「上咽頭炎」が 1 眼 (6.3%) に発現した (表 5.8-4)。

因果関係の否定できない有害事象は認められなかった (表 5.8-5)。

眼に発現した有害事象について、「結膜充血」が 1 眼 (6.3%) に発現した (表 5.8-6)。眼に発現した因果関係の否定できない有害事象は認められなかった (表 5.8-7)。

治験対象眼に発現した有害事象として、「結膜充血」が 1 眼 (6.3%) に発現したが、治験機器との因果関係は否定された (表 5.8-8、表 5.8-9)。

事象及び程度別の有害事象発現例数を表 5.8-10～表 5.8-15 に示した。発現した「結膜充血」及び「上咽頭炎」はいずれも軽度であり、治験機器との因果関係は否定された (表 5.8-10、表 5.8-11)。

眼に発現した有害事象について、「結膜充血」が認められたが軽度であり、治験機器との因果関係は否定された (表 5.8-12、表 5.8-13)。

治験対象眼に発現した有害事象について、「結膜充血」が認められたが軽度であり、治験機器との因果関係は否定された (表 5.8-14、表 5.8-15)。

表 5.8-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	全体（眼数）	
	N=16	
	n ^{a)} (%)	95%信頼区間 ^{b)}
有害事象	2 (12.5)	[1.6 , 38.3]
治験機器との因果関係が否定できない有害事象	0 (0.0)	[0.0 , 20.6]
重篤な有害事象	0 (0.0)	[0.0 , 20.6]
治験機器との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	[0.0 , 20.6]
死亡	0 (0.0)	[0.0 , 20.6]

a) 上記の事象を少なくとも1事象報告した眼数を集計した。なお、項目間での重複を許すものとする。

b) F分布を用いた正確法による推定値

表 5.8-2 眼に発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	全体（眼数）	
	N=16	
	n ^{a)} (%)	95%信頼区間 ^{b)}
有害事象	1 (6.3)	[0.2 , 30.2]
治験機器との因果関係が否定できない有害事象	0 (0.0)	[0.0 , 20.6]
重篤な有害事象	0 (0.0)	[0.0 , 20.6]
治験機器との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	[0.0 , 20.6]
死亡	0 (0.0)	[0.0 , 20.6]

a) 上記の事象を少なくとも1事象報告した眼数を集計した。なお、項目間での重複を許すものとする。

b) F分布を用いた正確法による推定値

表 5.8-3 治験対象眼に発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	全体（眼数）	
	N=16	
	n ^{a)} (%)	95%信頼区間 ^{b)}
有害事象	1 (6.3)	[0.2 , 30.2]
治験機器との因果関係が否定できない有害事象	0 (0.0)	[0.0 , 20.6]
重篤な有害事象	0 (0.0)	[0.0 , 20.6]
治験機器との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	[0.0 , 20.6]
死亡	0 (0.0)	[0.0 , 20.6]

a) 上記の事象を少なくとも1事象報告した眼数を集計した。なお、項目間での重複を許すものとする。

b) F分布を用いた正確法による推定値

表 5.8-4 有害事象発現眼数（事象別）（安全性解析対象集団）

		全体（眼数）
器官別大分類		N=16
基本語		n ^{a)} (%)
有害事象発現眼数		2 (12.5)
眼障害		1 (6.3)
	結膜充血	1 (6.3)
感染症および寄生虫症		1 (6.3)
	上咽頭炎	1 (6.3)

MedDRA/J Version 21.1

a) 上記の事象を少なくとも1事象報告した眼数を集計した。なお、項目間での重複を許すものとする。

表 5.8-5 因果関係の否定できない有害事象発現眼数（事象別）（安全性解析対象集団）

		全体（眼数）
器官別大分類		N=16
基本語		n ^{a)} (%)
因果関係の否定できない有害事象発現眼数		0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.1

a) 上記の事象を少なくとも1事象報告した眼数を集計した。なお、項目間での重複を許すものとする。

表 5.8-6 眼に発現した有害事象発現眼数（事象別）（安全性解析対象集団）

	全体（眼数）
器官別大分類	N=16
基本語	n ^{a)} (%)
眼に発現した有害事象発現眼数	1 (6.3)
眼障害	1 (6.3)
結膜充血	1 (6.3)

MedDRA/J Version 21.1

a) 上記の事象を少なくとも1事象報告した眼数を集計した。なお、項目間での重複を許すものとする。

表 5.8-7 眼に発現した因果関係の否定できない有害事象発現眼数（事象別）（安全性解析対象集団）

	全体（眼数）
器官別大分類	N=16
基本語	n ^{a)} (%)
眼に発現した因果関係の否定できない有害事象発現眼数	0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.1

a) 上記の事象を少なくとも1事象報告した眼数を集計した。なお、項目間での重複を許すものとする。

表 5.8-8 治験対象眼に発現した有害事象発現眼数 (事象別) (安全性解析対象集団)

		全体 (眼数)
器官別大分類		N=16
基本語		n ^{a)} (%)
治験対象眼に発現した有害事象発現眼数		1 (6.3)
眼障害		1 (6.3)
	結膜充血	1 (6.3)

MedDRA/J Version 21.1

a) 上記の事象を少なくとも1事象報告した眼数を集計した。なお、項目間での重複を許すものとする。

表 5.8-9 治験対象眼に発現した因果関係の否定できない有害事象発現眼数 (事象別)
(安全性解析対象集団)

		全体 (眼数)
器官別大分類		N=16
基本語		n ^{a)} (%)
治験対象眼に発現した因果関係の否定できない有害事象発現眼数		0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.1

a) 上記の事象を少なくとも1事象報告した眼数を集計した。なお、項目間での重複を許すものとする。

表 5.8-10 有害事象発現眼数（事象別・程度別）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	全体（眼数）		
	N=16		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
有害事象発現眼数	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.1

同一被験眼で同一事象が複数回発現した場合、最も重い程度で1眼として集計した。

表 5.8-11 因果関係の否定できない有害事象発現眼数（事象別・程度別）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	全体（眼数）		
	N=16		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
因果関係の否定できない有害事象発現眼数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.1

同一被験眼で同一事象が複数回発現した場合、最も重い程度で1眼として集計した。

表 5.8-12 眼に発現した有害事象発現眼数（事象別・程度別）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	全体（眼数）		
	N=16		
	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)
眼に発現した有害事象発現眼数	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.1

同一被験眼で同一事象が複数回発現した場合、最も重い程度で1眼として集計した。

表 5.8-13 眼に発現した因果関係の否定できない有害事象発現眼数（事象別・程度別）
（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	全体（眼数）		
	N=16		
	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)
眼に発現した因果関係の否定できない有害事象発現眼数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.1

同一被験眼で同一事象が複数回発現した場合、最も重い程度で1眼として集計した。

表 5.8-14 治験対象眼に発現した有害事象発現眼数（事象別・程度別）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	全体（眼数） N=16		
	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)
治験対象眼に発現した有害事象発現眼数	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.1

同一被験眼で同一事象が複数回発現した場合、最も重い程度で1眼として集計した。

表 5.8-15 治験対象眼に発現した因果関係の否定できない有害事象発現眼（事象別・程度別）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	全体（眼数） N=16		
	軽度	中等度	重度
	n (%)	n (%)	n (%)
治験対象眼に発現した因果関係の否定できない有害事象発現眼数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.1

同一被験眼で同一事象が複数回発現した場合、最も重い程度で1眼として集計した。

5.8.2 治験機器の不具合

不具合の要約を表 5.8-16 に示した。不具合発生眼数は 0 眼 (0.0%) であった。

表 5.8-16 不具合の要約 (安全性解析対象集団)

	全体 (眼数)
	N=16
	n ^{a)} (%)
不具合発生眼数	0 (0.0)
電源が入らない	0 (0.0)
突然電源が切れる	0 (0.0)
モードが切り替わらない	0 (0.0)
画像が投影されない	0 (0.0)
画像の色合いがおかしい	0 (0.0)
画像が流れる・ゆがむ	0 (0.0)
その他	0 (0.0)

a) 上記の事象を少なくとも1事象報告した眼数を集計した。

なお、項目間での重複を許すものとする。

5.8.3 前眼部及び眼底（黄斑部）の検査結果

5.8.3.1 自動屈折計による前眼部検査結果

自動屈折計による前眼部検査結果の要約を表 5.8-17 に示した。球面度数は、Visit 0 において平均値 -13.933 ± 11.084 D であり、Visit 2/中止時において平均値 -27.250 D となった。円柱度数は、Visit 0 において平均値 -5.480 ± 1.856 D であり、Visit 2/中止時において平均値 -3.000 D となった。軸は Visit 0 において平均値 68.7 ± 58.6 °であり、Visit 2/中止時において平均値 81.0 °となった。

表 5.8-17 自動屈折計による前眼部検査結果の要約（安全性解析対象集団）

			全体（眼数）		
			N=16		
球面度数 (S) (D)	測定値	Visit 0	n	3	
			平均値	-13.933	
				標準偏差	11.084
				中央値	-9.750
				最小値, 最大値	-26.50, -5.55
		Visit 2/中止時	n	1	
			平均値	-27.250	
			標準偏差	-	
			中央値	-27.250	
			最小値, 最大値	-27.25, -27.25	
円柱度数 (C) (D)	測定値	Visit 0	n	3	
			平均値	-5.480	
				標準偏差	1.856
				中央値	-5.250
				最小値, 最大値	-7.44, -3.75
		Visit 2/中止時	n	1	
			平均値	-3.000	
			標準偏差	-	
			中央値	-3.000	
			最小値, 最大値	-3.00, -3.00	
軸 (AX) (°)	測定値	Visit 0	n	3	
			平均値	68.7	
				標準偏差	58.6
				中央値	102.0
				最小値, 最大値	1, 103
		Visit 2/中止時	n	1	
			平均値	81.0	
			標準偏差	-	
			中央値	81.0	
			最小値, 最大値	81, 81	

5.8.3.2 角膜曲率半径

角膜曲率半径の要約を表 5.8-18 に示した。強主径線は、Visit 0 において平均値 58.490 ± 5.242 D であり、Visit 2/中止時において平均値 57.430 ± 5.396 D となった。弱主径線は、Visit 0 において平均値 64.672 ± 5.889 D であり、Visit 2/中止時において平均値 63.046 ± 6.781 D となった。平均は Visit 0 において平均値 61.380 ± 5.442 D であり、Visit 2/中止時において平均値 60.048 ± 5.895 D となった。

表 5.8-18 角膜曲率半径の要約 (安全性解析対象集団)

			全体 (眼数)		
			N=16		
強主径線 (R1) (D)	測定値	Visit 0	n	6	
			平均値	58.490	
				標準偏差	5.242
				中央値	58.060
				最小値, 最大値	50.25, 64.75
		Visit 2/中止時	n	5	
			平均値	57.430	
			標準偏差	5.396	
			中央値	58.490	
			最小値, 最大値	51.00, 65.00	
弱主径線 (R2) (D)	測定値	Visit 0	n	6	
			平均値	64.672	
				標準偏差	5.889
				中央値	65.025
				最小値, 最大値	55.00, 73.00
		Visit 2/中止時	n	5	
			平均値	63.046	
			標準偏差	6.781	
			中央値	63.250	
			最小値, 最大値	54.50, 73.00	
平均 (AV) (D)	測定値	Visit 0	n	6	
			平均値	61.380	
				標準偏差	5.442
				中央値	61.315
				最小値, 最大値	52.50, 68.50
		Visit 2/中止時	n	5	
			平均値	60.048	
			標準偏差	5.895	
			中央値	61.000	
			最小値, 最大値	52.75, 68.50	

5.8.3.3 角膜形状所見

角膜形状所見の要約を表 5.8-19 に示した。角膜形状所見は、Visit 0 及び Visit 2/中止時いずれにおいても異常あり 16 眼 (100.0%) であった。

表 5.8-19 角膜形状所見の要約 (安全性解析対象集団)

		全体 (眼数)	
		N=16	
		n (%)	
角膜形状所見	Visit 0	異常なし	0 (0.0)
		異常あり	16 (100.0)
	Visit 2/中止時	異常なし	0 (0.0)
		異常あり	16 (100.0)

5.8.3.4 前眼部の細隙灯顕微鏡検査

前眼部の細隙灯顕微鏡検査結果の要約を表 5.8-20 に示した。

角膜上皮ステイニングは、Visit 0 においてスコア 0 が 6 眼 (37.5%)、スコア 1 が 5 眼 (31.3%)、スコア 2 が 4 眼 (25.0%)、スコア 3 が 1 眼 (6.3%)、スコア 4 が 0 眼 (0.0%) であり、Visit 2/中止時においてスコア 0 が 9 眼 (56.3%)、スコア 1 が 4 眼 (25.0%)、スコア 2 が 2 眼 (12.5%)、スコア 3 が 1 眼 (6.3%)、スコア 4 が 0 眼 (0.0%) となった。

角膜浸潤・潰瘍は、Visit 0 及び Visit 2/中止時のいずれにおいてもスコア 0 が 16 眼 (100.0%) となった。

角膜浮腫は、Visit 0 及び Visit 2/中止時のいずれにおいてもスコア 0 が 16 眼 (100.0%) となった。

角膜新生血管は Visit 0 においてスコア 0 が 13 眼 (81.3%)、スコア 1 が 2 眼 (12.5%)、スコア 2 が 1 眼 (6.3%)、スコア 3~4 が 0 眼 (0.0%) であり、Visit 2/中止時においてスコア 0 が 13 眼 (81.3%)、スコア 1 が 2 眼 (12.5%)、スコア 2 が 1 眼 (6.3%)、スコア 3~4 が 0 眼 (0.0%) となった。

球結膜充血は、Visit 0 においてスコア 0 が 12 眼 (75.0%)、スコア 1 が 4 眼 (25.0%)、スコア 2~4 が 0 眼 (0.0%) であり、Visit 2/中止時においてスコア 0 が 11 眼 (68.8%)、スコア 1 が 5 眼 (31.3%)、スコア 2~4 が 0 眼 (0.0%) となった。

上眼瞼乳頭増殖は、Visit 0 においてスコア 0 が 10 眼 (62.5%)、スコア 1 が 4 眼 (25.0%)、スコア 2 が 2 眼 (12.5%)、スコア 3~4 が 0 眼 (0.0%) であり、Visit 2/中止時においてスコア 0 が 10 眼 (62.5%)、スコア 1 が 4 眼 (25.0%)、スコア 2 が 2 眼 (12.5%)、スコア 3~4 が 0 眼 (0.0%) となった。

その他は、Visit 0 においてスコア 0 が 12 眼 (75.0%)、スコア 1 が 3 眼 (18.8%)、スコア 2 が 1 眼 (6.3%)、スコア 3 が 0 眼 (0.0%) であり、Visit 2/中止時においてスコア 0 が 12 眼 (75.0%)、スコア 1 が 3 眼 (18.8%)、スコア 2 が 1 眼 (6.3%)、スコア 3 が 0 眼 (0.0%) となった。

表 5.8-20 前眼部の細隙灯顕微鏡検査結果の要約 (安全性解析対象集団)

		全体 (眼数)	
		N=16	
		n (%)	
角膜上皮ステイニング	Visit 0	0	6 (37.5)
		1	5 (31.3)
		2	4 (25.0)
		3	1 (6.3)
		4	0 (0.0)
	Visit 2/中止時	0	9 (56.3)
		1	4 (25.0)
		2	2 (12.5)
		3	1 (6.3)
		4	0 (0.0)
角膜浸潤・潰瘍	Visit 0	0	16 (100.0)
		1	0 (0.0)
		2	0 (0.0)
		3	0 (0.0)
		4	0 (0.0)
	Visit 2/中止時	0	16 (100.0)
		1	0 (0.0)
		2	0 (0.0)
		3	0 (0.0)
		4	0 (0.0)
角膜浮腫	Visit 0	0	16 (100.0)
		1	0 (0.0)
		2	0 (0.0)
		3	0 (0.0)
		4	0 (0.0)
	Visit 2/中止時	0	16 (100.0)
		1	0 (0.0)
		2	0 (0.0)
		3	0 (0.0)
		4	0 (0.0)

表 5.8-20 前眼部の細隙灯顕微鏡検査結果の要約（安全性解析対象集団）（続き）

		全体（眼数）	
		N=16	
		n (%)	
角膜新生血管	Visit 0	0	13 (81.3)
		1	2 (12.5)
		2	1 (6.3)
		3	0 (0.0)
		4	0 (0.0)
	Visit 2/中止時	0	13 (81.3)
		1	2 (12.5)
		2	1 (6.3)
		3	0 (0.0)
		4	0 (0.0)
球結膜充血	Visit 0	0	12 (75.0)
		1	4 (25.0)
		2	0 (0.0)
		3	0 (0.0)
		4	0 (0.0)
	Visit 2/中止時	0	11 (68.8)
		1	5 (31.3)
		2	0 (0.0)
		3	0 (0.0)
		4	0 (0.0)
上眼瞼乳頭増殖	Visit 0	0	10 (62.5)
		1	4 (25.0)
		2	2 (12.5)
		3	0 (0.0)
		4	0 (0.0)
	Visit 2/中止時	0	10 (62.5)
		1	4 (25.0)
		2	2 (12.5)
		3	0 (0.0)
		4	0 (0.0)
その他	Visit 0	0	12 (75.0)
		1	3 (18.8)
		2	1 (6.3)
		3	0 (0.0)
	Visit 2/中止時	0	12 (75.0)
		1	3 (18.8)
		2	1 (6.3)
		3	0 (0.0)

5.8.3.5 前眼部の混濁評価

前眼部の混濁評価の要約を表 5.8-21 に示した。角膜の混濁評価は、Visit 0 において異常なし 1 眼 (6.3%)、軽度 15 眼 (93.8%)、中等度及び重度は 0 眼 (0.0%) であり、Visit 2/中止時において異常なし 1 眼 (6.3%)、軽度 15 眼 (93.8%)、中等度及び重度は 0 眼 (0.0%) となった。

水晶体の混濁評価は、Visit 0 において異常なし 14 眼 (87.5%)、軽度 1 眼 (6.3%)、中等度及び重度は 0 眼 (0.0%) であり、Visit 2/中止時において異常なし 14 眼 (87.5%)、軽度 1 眼 (6.3%)、中等度及び重度は 0 眼 (0.0%) となった。

表 5.8-21 前眼部の混濁評価の要約 (安全性解析対象集団)

		全体 (眼数)	
		N=16	
		n (%)	
角膜の混濁評価	Visit 0	異常なし	1 (6.3)
		軽度	15 (93.8)
		中等度	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)
	Visit 2/中止時	異常なし	1 (6.3)
		軽度	15 (93.8)
		中等度	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)
水晶体の混濁評価	Visit 0	異常なし	14 (87.5)
		軽度	1 (6.3)
		中等度	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)
	Visit 2/中止時	異常なし	14 (87.5)
		軽度	1 (6.3)
		中等度	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)

5.8.3.6 眼圧

眼圧の要約を表 5.8-22 に示した。眼圧は、Visit 0 において平均値 9.00 ± 3.76 mmHg であり、Visit 2/中止時において平均値 8.46 ± 3.06 mmHg となった。

表 5.8-22 眼圧の要約（安全性解析対象集団）

		全体（眼数）		
		N=16		
眼圧 (mmHg)	測定値	Visit 0	n	16
			平均値	9.00
			標準偏差	3.76
			中央値	8.50
			最小値, 最大値	3.0, 15.0
			Visit 2/中止時	n
		平均値	8.46	
		標準偏差	3.06	
		中央値	8.00	
		最小値, 最大値	3.3, 16.0	

5.8.3.7 眼底（黄斑部）検査

眼底（黄斑部）検査結果の要約を表 5.8-23 に示した。黄色斑、白色斑は、Visit 0 及び Visit 2/中止時いずれにおいても異常なし 15 眼（93.8%）、異常あり 1 眼（6.3%）であった。

眼底出血は、Visit 0 及び Visit 2/中止時いずれにおいても異常なし 16 眼（100.0%）、異常あり 0 眼（0.0%）であった。

増殖膜は、Visit 0 及び Visit 2/中止時いずれにおいても異常なし 16 眼（100.0%）、異常あり 0 眼（0.0%）であった。

網膜の菲薄化は、Visit 0 及び Visit 2/中止時いずれにおいても異常なし 14 眼（87.5%）、異常あり 2 眼（12.5%）であった。

その他は、Visit 0 及び Visit 2/中止時いずれにおいても異常なし 15 眼（93.8%）、異常あり 1 眼（6.3%）であった。

表 5.8-23 眼底（黄斑部）検査結果の要約（安全性解析対象集団）

			全体（眼数）
			N=16
			n (%)
黄色斑、白色斑	Visit 0	異常なし	15 (93.8)
		異常あり	1 (6.3)
	Visit 2/中止時	異常なし	15 (93.8)
		異常あり	1 (6.3)
眼底出血	Visit 0	異常なし	16 (100.0)
		異常あり	0 (0.0)
	Visit 2/中止時	異常なし	16 (100.0)
		異常あり	0 (0.0)
増殖膜	Visit 0	異常なし	16 (100.0)
		異常あり	0 (0.0)
	Visit 2/中止時	異常なし	16 (100.0)
		異常あり	0 (0.0)
網膜の菲薄化	Visit 0	異常なし	14 (87.5)
		異常あり	2 (12.5)
	Visit 2/中止時	異常なし	14 (87.5)
		異常あり	2 (12.5)
その他	Visit 0	異常なし	15 (93.8)
		異常あり	1 (6.3)
	Visit 2/中止時	異常なし	15 (93.8)
		異常あり	1 (6.3)

5.9 主観的受容性評価の解析

主観的受容性評価の要約を表 5.9-1 に、それらをまとめたヒストグラムを図 5.9-1 に、被験者ごとの主観的受容性調査結果を表 5.9-2 に示した。また、アンケート内容にある説明書（取扱い説明書）を添付資料 2 に添付した。

「LEW の大きさについてどう思いますか？」の質問に対して、「小さすぎる」と回答した例数（眼数）は 0 眼（0.0%）、「やや小さい」と回答した例数（眼数）は 1 眼（6.3%）、「丁度良い」と回答した例数（眼数）は 8 眼（50.0%）、「やや大きい」と回答した例数（眼数）は 6 眼（37.5%）、「大きすぎる」と回答した例数（眼数）は 1 眼（6.3%）であった。

「LEW の重さについてどう思いますか？」の質問に対して、「丁度良い」と回答した例数（眼数）は 1 眼（6.3%）、「まあ良い」と回答した例数（眼数）は 6 眼（37.5%）、「やや重い（我慢できる）」と回答した例数（眼数）は 7 眼（43.8%）、「重すぎる」と回答した例数（眼数）は 2 眼（12.5%）であった。

「フィッティング後の LEW について、どれくらい快適に感じましたか？」の質問に対して、「とても不快」と回答した例数（眼数）は 0 眼（0.0%）、「やや不快」と回答した例数（眼数）は 5 眼（31.3%）、「普通」と回答した例数（眼数）は 7 眼（43.8%）、「やや快適」と回答した例数（眼数）は 4 眼（25.0%）、「とても快適」と回答した例数（眼数）は 0 眼（0.0%）であった。

「説明書はあなたが理解し、LEW を操作できるように記載されていましたか？」の質問に対して、「とても難しい」と回答した例数（眼数）は 0 眼（0.0%）、「やや難しい」と回答した例数（眼数）は 2 眼（12.5%）、「普通」と回答した例数（眼数）は 6 眼（37.5%）、「やや簡単」と回答した例数（眼数）は 5 眼（31.3%）、「とても簡単」と回答した例数（眼数）は 3 眼（18.8%）であった。

「LEW の設定／操作についてどう思いましたか？」の質問に対して、「とても難しい」と回答した例数（眼数）は 0 眼（0.0%）、「やや難しい」と回答した例数（眼数）は 4 眼（25.0%）、「普通」と回答した例数（眼数）は 7 眼（43.8%）、「やや簡単」と回答した例数（眼数）は 3 眼（18.8%）、「とても簡単」と回答した例数（眼数）は 2 眼（12.5%）であった。

「このデバイスの購入に興味はありますか？」の質問に対して、「はい」と回答した例数（眼数）は 14 眼（87.5%）、「いいえ」と回答した例数（眼数）は 2 眼（12.5%）であった。

表 5.9-1 主観的受容性評価の要約

質問	回答	N(眼数)	%
LEWの大きさについてどう思いますか？	小さすぎる	0	0.0%
	やや小さい	1	6.3%
	丁度良い	8	50.0%
	やや大きい	6	37.5%
	大きすぎる	1	6.3%
LEWの重さについてどう思いますか？	丁度良い	1	6.3%
	まあ良い	6	37.5%
	やや重い（我慢できる）	7	43.8%
	重すぎる	2	12.5%
フィッティング後のLEWについて、どれくらい快適に感じましたか？	とても不快	0	0.0%
	やや不快	5	31.3%
	普通	7	43.8%
	やや快適	4	25.0%
	とても快適	0	0.0%
説明書はあなたが理解し、LEWを操作できるように記載されていきましたか？	とても難しい	0	0.0%
	やや難しい	2	12.5%
	普通	6	37.5%
	やや簡単	5	31.3%
	とても簡単	3	18.8%
LEWの設定／操作についてどう思いましたか？	とても難しい	0	0.0%
	やや難しい	4	25.0%
	普通	7	43.8%
	やや簡単	3	18.8%
	とても簡単	2	12.5%
このデバイスの購入に興味はありますか？	はい	14	87.5%
	いいえ	2	12.5%

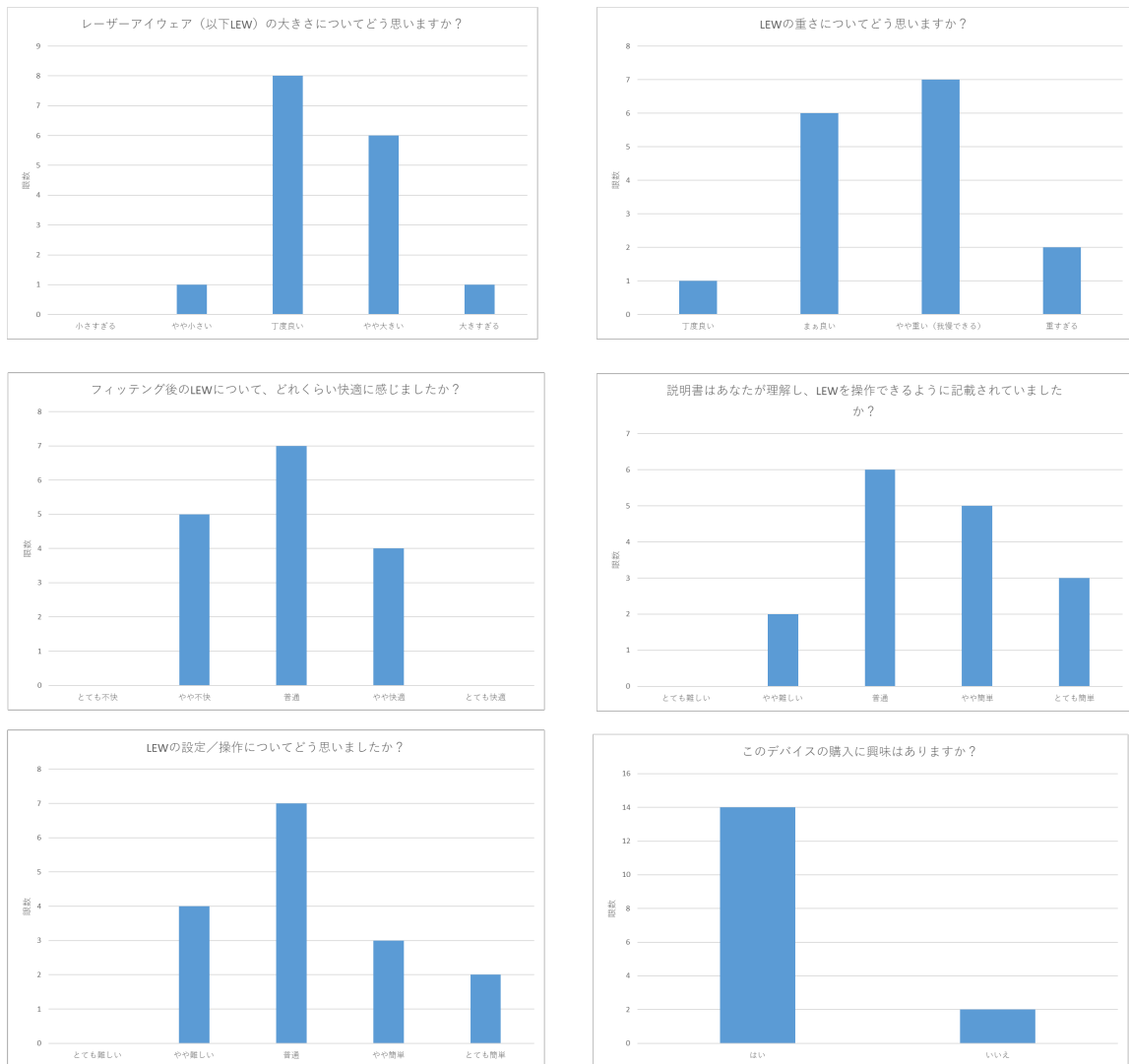


図 5.9-1 主観的受容性評価調査結果のヒストグラム

表 5.9-2 主観的受容性調査結果

問 被験者識別 コード	質 LEWの大きさについてどう 思いますか？	LEWの重さについてどう 思いますか？	フィッティング後のLEWに ついて、どれくらい快適 に感じましたか？	説明書はあなたが理解 し、LEWを操作できるよ うに記載されていました か？	LEWの設定／操作につ いてどう思いましたか？	このデバイスの購入に興 味はありますか？
01-01-L	丁度良い	やや重い（我慢できる）	やや快適	普通	普通	はい
01-02-R	やや大きい	まあ良い	やや快適	やや難しい	やや難しい	はい
01-03-L	やや大きい	まあ良い	普通	やや簡単	やや簡単	はい
01-04-R	丁度良い	やや重い（我慢できる）	普通	普通	普通	はい
01-05-L	丁度良い	やや重い（我慢できる）	普通	普通	普通	はい
01-06-R	やや大きい	重すぎる	やや不快	とても簡単	とても簡単	いいえ
01-07-L	丁度良い	まあ良い	やや快適	普通	普通	はい
01-08-L	やや大きい	やや重い（我慢できる）	普通	やや簡単	やや簡単	はい
02-01-L	丁度良い	まあ良い	普通	とても簡単	やや簡単	はい
02-02-L	やや小さい	まあ良い	やや不快	普通	やや難しい	はい
02-03-L	やや大きい	やや重い（我慢できる）	やや不快	やや簡単	普通	はい
02-04-L	丁度良い	重すぎる	普通	やや簡単	普通	はい
02-05-R	やや大きい	やや重い（我慢できる）	やや不快	普通	やや難しい	はい
02-06-L	丁度良い	丁度良い	やや快適	とても簡単	とても簡単	はい
02-07-L	丁度良い	まあ良い	普通	やや簡単	普通	はい
02-08-L	大きすぎる	やや重い（我慢できる）	やや不快	やや難しい	やや難しい	いいえ

被験者識別コード	【質問】 普段お使いの眼鏡と比べて改善された点
01-01-L	小さい文字も見えて良かった。
01-02-R	裸眼で見るのがうれしい。
01-03-L	本を読むことが楽になった。通常の眼鏡とは比べものにならないほどよく見える。文字など二重にぶれるのがクリアになる。
01-04-R	読めなかった文字が読めたことはすごいと思いました。
01-05-L	読めなかった文字が読めたことはすごいと思いました。
01-06-R	(無回答)
01-07-L	ハッキリ見えた。
01-08-L	見えない文字が良く見えるようになった。
02-01-L	見え方のサイズや解像度等がもう少し調整が利けば良いかなと思います。現在は、二段階調整の様なので幅や例えば、ズームレバーなどで調整が出来れば、より見え方が違って来るかと思いました。
02-02-L	慣れないせいか改善点はあまり感じられなかったです。
02-03-L	眼鏡では矯正できない眼になりかなりの年数が経つので、とても画期的に思い興味をもちました。
02-04-L	小さい文字が見える。
02-05-R	視力が良くなった。より小さいものが見れるようになった。
02-06-L	使用した際は実感がなかったが、検査をした際、視力が上がっていると実感できた。目の疲労感が多少あるが、他は問題なく使用出来た。
02-07-L	いつもなら見えない物が見えた。
02-08-L	小さい文字がくっきり見える様になった。

被験者識別コード	その他のコメント
01-01-L	部分的にしか見えないのがきになりました。
01-02-R	メガネより少し良い気がします。
01-03-L	自分のまつ毛が視界に入るのが仕方ないと思うが、改善できたらとても良いと思う。
01-04-R	今は操作の箱がついていますが、それはもっと軽量化されるのか、本体付着型にできるのか知りたいです。
01-05-L	右眼と同じですが、顔のバランスというかうまくフィットできない感がありました。
01-06-R	コードがじゃまに感じた。
01-07-L	色が濃く見えた。画面が小さい。ピント合わせを早く。
01-08-L	視界が狭い。スマホ等の文字は若干見にくい。若干の疲れ有り。
02-01-L	上記に書いてしまいましたが、総合的には見えやすくなりましたので製品化する際はもっと良くなっていると思いますので期待しております。
02-02-L	ピント合わせがなかなかうまくできなかったです。横読みの文章が読み辛かった様に思います。
02-03-L	ぜひ実用化される事を願っています。
02-04-L	まつげと飛蚊症が視界をじゃまするので見えにくい。テレビの画面がこま送りの様にみえる。
02-05-R	視界がせまい。すぐつかれる。目がかわく気がする。
02-06-L	普通は見えないものがレーザーウェアを着用すると見えるようになり素晴らしい発明だと感じました。将来的に多くの方の助けになるように開発を頑張っていて下さい。期待しています。
02-07-L	視野がもう少し広いと良い。
02-08-L	視野がせまくなるので見にくい。くっきりしたり、ぼやけたり安定しない。まつ毛かまぶたが視界をじゃまする事がたびたびある。

6. 考察及び結論

6.1 有効性の結論

6.1.1 主要評価項目

FAS を対象とした Visit 1 (2 回目) の眼鏡矯正及び LEW 装用における logMAR 視力向上の比較について、logMAR 視力向上の最小二乗平均は、眼鏡矯正群で-0.201 (95%CI: [-0.338, -0.064])、LEW 装用群で-0.596 (95%CI: [-0.733, -0.459]) であり、その最小二乗平均の差は-0.395 (95%CI: [-0.549, -0.241]) であった。また、眼鏡矯正群と LEW 装用群の logMAR 視力の向上について有意差検定を行ったところ p 値は 0.001 未満であり、統計学的に有意差がみられた。さらに、差の点推定値が 0.2 を超えたことから、LEW 装用は眼鏡矯正と比較し視力向上に対して優越性を示すと考えられる。

6.1.2 副次評価項目

6.1.2.1 測定回における裸眼視力、眼鏡矯正視力及び LEW 視力の変化傾向

裸眼視力、眼鏡矯正視力及び LEW 視力について、Visit 1 (1 回目) に対する Visit 1 (2 回目) 及び Visit 2 の変化量はいずれも 0.01~0.1 程度であり 0.2 未満であった。

このことから、有意な差はないと評価でき、繰り返しの測定において記憶の効果は明確に見られなかったと考えられる。この結果は既報の文献 46, 47, 48 のものと矛盾していない。

6.1.2.2 IReST による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書速度の比較

Visit 1 (1 回目) において、読書速度の最小二乗平均は、眼鏡矯正群において-1.5 (95%CI: [-32.2, 29.2])、LEW 装用群において 91.8 (95%CI: [61.1, 122.5]) であり、その最小二乗平均の差は 93.3 (95%CI: [57.1, 129.5]) であった。治療効果の差に対する p 値は 0.001 未満であった。

Visit 1 (2 回目) においては、読書速度の最小二乗平均は、眼鏡矯正群において 2.8 (95%CI: [-31.2, 36.8])、LEW 装用群において 110.6 (95%CI: [76.6, 144.6]) であり、その最小二乗平均の差は 107.8 (95%CI: [66.9, 148.8]) であった。治療効果の差に対する p 値は 0.001 未満であった。

以上から、両測定回において両群の読書速度には有意な差があり、LEW 装用時は眼鏡矯正時と比較して、より速くかつ正確に文字を読むことができると考えられる。本評価項目は日々の使用状況を想定に入れた評価項目の 1 つである。LEW 装用群が眼鏡矯正視力群に対して優越性を示したことから、本評価項目により眼鏡に代わり本品を使用する意義が示されたと考えられる。

6.1.2.3 MNREAD-Jによる LEW 装用時と眼鏡矯正時の最大読書速度の比較

最大読書速度の最小二乗平均は、眼鏡矯正群において 115.9 (95%CI: [66.3, 165.5])、LEW 装用群において 158.9 (95%CI: [108.3, 209.6]) であり、その最小二乗平均の差は 43.0 (95%CI: [-16.6, 102.7]) であった。治療効果の差に対する p 値は 0.145 であった。

以上から、両群の最大読書速度に有意差があるとは言えない結果となった。

「IReST による LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書速度の比較」の結果と矛盾するが、MNREAD-J による測定法はチャートが 1 種類しかないために記憶の効果が完全には排除できない可能性があることから補助的な項目と位置付けている。よって本評価項目により眼鏡に代わり本品を使用する意義が否定されるものではないと考える。

矛盾した要因としては、MNREAD-J は計測結果から数値処理の対象を選ぶ際に、評価者の恣意的な判断に依存する方法であることが影響したものと考える。

6.1.2.4 MNREAD-Jによる LEW 装用時と眼鏡矯正時の臨界文字サイズの比較

臨界文字サイズの最小二乗平均は、眼鏡矯正群において 37.87 (95%CI: [31.57, 44.18])、LEW 装用群において 14.15 (95%CI: [7.72, 20.58]) であり、その最小二乗平均の差は-23.72 (95%CI: [-30.78, -16.66]) であった。治療効果の差に対する p 値は 0.001 未満であった。

以上から、両群の臨界文字サイズには有意な差があり、LEW 装用時は眼鏡矯正時と比較して、より小さな文字を正確に読むことができると考えられる。本評価項目は日々の使用状況を想定に入れた評価項目の 1 つである。LEW 装用群が眼鏡矯正視力群に対して優越性を示したことから、本評価項目により眼鏡に代わり本品を使用する意義が示されたと考えられる。

6.1.2.5 MNREAD-Jによる LEW 装用時と眼鏡矯正時の読書視力の比較

読書視力の最小二乗平均は、眼鏡矯正群において 1.07 (95%CI: [0.93, 1.21])、LEW 装用群において 0.43 (95%CI: [0.29, 0.57]) であり、その最小二乗平均の差は-0.64 (95%CI: [-0.79, -0.50]) であった。治療効果の差に対する p 値は 0.001 未満であった。

以上から、両群の読書視力には有意な差があり、LEW 装用時は眼鏡矯正時と比較して、より小さな文字を正確に読むことができると考えられる。本評価項目は日々の使用状況を想定に入れた評価項目の 1 つである。LEW 装用群が眼鏡矯正視力群に対して優越性を示したことから、本評価項目により眼鏡に代わり本品を使用する意義が示されたと考えられる。

6.1.2.6 LEW 視力と混濁の相関

本治験において、混濁評価が「中等度」または「重度」の症例は存在せず、LEW 視力と混濁の相関については評価不可能であった。ただし、混濁評価が「軽度」である症例についても LEW 装用による logMAR 視力は 0.640 となっており、本品の有効性は示されていると考えられる。

6.1.2.7 LEW 視力と年齢の相関

LEW 視力と年齢の相関について、図 5.7-10～図 5.7-12 の様な結果を示した。各測定回において、明らかな相関は確認されなかった。

6.1.2.8 デジタルズームによる ETDRS スコアの向上

各測定回における logMAR 視力及び ETDRS スコアはおおよそ、裸眼で 1.5 程度、眼鏡矯正時で 1.3～1.35 程度、LEW 装用時で 0.75～0.9 程度、デジタルズーム時で 0.5 程度であった。デジタルズームを使用することにより、LEW 装用時と比較して明らかな視力の低下は見られず、画素数の低下よりも拡大の効果が上回っていることが示唆される。結果として十分に高い ETDRS スコアが得られていることから、本機能は日々の使用において有効な機能であると考えられる。

6.2 安全性の結論

有害事象は全 16 眼中 2 眼 (12.5%) に発現した。発現した有害事象は「結膜充血」及び「上咽頭炎」であり、いずれも軽度であった。また、治験機器との因果関係が否定できない有害事象はなかった。したがって、本治験において発生した有害事象は本治験機器の安全性に影響を与えるものではないと考える。また、治験機器の不具合は発生しなかったことから、本治験機器の安全性に問題はないものと考えられる。なお、前眼部及び眼底の観察において、特筆すべき所見の変化及び異常は認められなかった。

6.3 治験結果の臨床的意義及び重要性

本治験では、有効性の副次的評価項目として、日々の使用状況を想定に入れた評価項目を 4 項目設定している。そのうち 3 項目において、LEW 装用群は眼鏡矯正視力群に対し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は十分に示されたものと考えられる。

6.4 個々の被験者やリスク集団に対する特定の利益や注意事項

本治験機器との因果関係が否定できない有害事象は発現せず、全 2 件の有害事象についていずれも軽度であったことから、個々の被験者やリスク集団に対する特定の利益や注意事項は設定不要と判断する。

6.5 将来の治験実施の可能性

本治験において、本治験機器の有効性及び安全性が十分に示されたことから、さらなる治験の実施は予定していない。

6.6 全体の結論

主要評価項目である Visit 1 の 2 回目における LEW 装用の logMAR 視力向上(眼鏡による矯正との比較)は、LEW 装用時-眼鏡矯正時の間における最小二乗平均の差は-0.395 (95%CI : [-0.549, -0.241]) であり、治療効果の差に対する p 値は 0.001 未満であった。

また、眼鏡矯正による視力向上に対する LEW 装用による視力向上は統計的に有意であり、かつ差の点推定値が 0.2 を超えたことから視力が向上したといえる。

視力向上による主観的な効果として、アンケート調査結果より「このデバイスの購入に興味がありますか?」という質問に対して、「はい」と回答した例数(眼数)は 14 眼 (87.5%)、「いいえ」と回答した例数(眼数)は 2 眼 (12.5%) であった。また、自由記述においても「見えないものが見えた」「読むのが楽になった」「眼鏡よりもよく見える」「裸眼(注:眼鏡やコンタクトレンズなしに、の意)で見えてうれしい」といった、生活の質の向上に資することが示唆される回答が見られた。

治験実施の際においては慣れの個人差が有効性に与える影響に配慮して、ETDRS チャートを用いた有効性主要評価前に全眼に対して習熟のためのトレーニング及び習熟確認を行い、習熟不足と判断された被験者はなかった。また、ETDRS チャートを用いた視力測定では、各測定回において裸眼視力、眼鏡矯正視力、LEW 視力をそれぞれ測定する際に同一のチャートが用いられないようにし、記憶効果に最大限配慮した治験デザインとなっている。

以上を踏まえ、副次評価項目において測定回における裸眼視力、眼鏡矯正視力、LEW 視力それぞれの変化傾向を確認した結果、いずれも 0.01~0.1 程度であり 0.2 未満であった。したがって、繰り返しの測定による結果に大きな差はなく、記憶の効果は明確に見られなかったと考えられる。

安全性に関しては、本治験において有害事象が 2 件発生したものの、いずれも軽度かつ治験機器との因果関係は否定された。加えて治験機器の不具合も発生しなかった。

以上から、本治験において本治験機器の有効性及び安全性が十分に示されたと結論付ける。

7. 倫理

7.1 治験実施計画書とその改訂を治験審査委員会が審査したことの確認

治験実施医療機関における治験審査委員会にて審査された審議内容を添付資料 5 に添付した。また、治験実施計画書とその改訂内容について添付資料 1 に添付した。

7.2 審査されたすべての治験審査委員会の一覧

治験審査委員会及び審議内容の一覧を添付資料 5 に添付した。

8. 治験担当医師及び治験の管理体制

治験依頼者の実施体制を表 8-1 に示す。治験責任医師、実施医療機関等を添付資料 1（別紙 1）及び添付資料 3 に、治験に関与した第三者について添付資料 4 に記載した。

表 8-1 治験依頼者の体制

役割	氏名	所属
医学専門家	島崎 潤	東京歯科大学市川総合病院 眼科
治験責任者	宮内 洋宜	株式会社 QD レーザ 薬事推進室
安全性情報連絡先	飯田 秀人	株式会社 QD レーザ 品質保証室
フィッティング担当者	中村 学	株式会社 QD レーザ 視覚情報デバイス事業部
	宮内 洋宜	株式会社 QD レーザ 薬事推進室
	野崎 浩希	株式会社 QD レーザ 薬事推進室

9. 報告書の添付資料

本報告書に関する添付資料を以下に示す。

添付資料 1：治験実施計画書及びその改訂の履歴

添付資料 2：取扱い説明書

添付資料 3：治験実施施設及び治験責任医師の一覧

添付資料 4：治験に関与した第三者の氏名と住所の一覧

添付資料 5：治験審査委員会及び審議結果の一覧

添付資料 6：データセットの一覧

添付資料 7：監査証明書

添付資料 8：治験実施計画書作成において準拠したガイドライン又は審査当局との
治験相談において交わされた合意事項

添付資料 9：症例報告書の見本

10.参考文献

本文中に引用した参考文献を以下に示す。

- ¹ 『産業教育機器システム便覧』（教育機器編集委員会編 日科技連出版社 1972）
- ² ICD-10 ホームページ <http://apps.who.int/classifications/icd10/> （2017年11月閲覧）視覚障害については <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/H54>
- ³ RRA Bourne et al., *Lancet Glob. Health.* **5**, e888–97 (2017). Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis.
- ⁴ NEI ホームページ <https://nei.nih.gov/eyedata/lowvision> （2017年11月閲覧）
- ⁵ 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-syougai.html?tid=404284> （2017年11月閲覧）
- ⁶ N. Nguyen et al., *Acta. Ophthalmol.* **87**, 849-853 (2009). Improvement of reading speed after providing of low vision aids in patients with age-related macular degeneration.
- ⁷ U. Kloevekorn-Fischer et al., *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* **226**, 428-431 (2009). [Results of low-vision rehabilitation in vision impaired patients].
- ⁸ K. Rohrschneider et al., *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* **96**, 611-616 (1999). [Ophthalmological rehabilitation - experience at the University Eye Hospital Heidelberg].
- ⁹ E. Mehr et al., *Am. J. Optom. Arch. Am. Acad. Optom.* **50**, 458-469 (1973). Experience with closed circuit television in the blind rehabilitation program of the Veterans Administration.
- ¹⁰ The Lasker/IRRF Initiative for Innovation in Vision Science, *Transl. Vis. Sci. Technol.* **3** (7), 9 (2014). Chapter 7- Restoring Vision to the Blind: Advancements in Vision Aids for the Visually Impaired.
- ¹¹ D. Ehrlich, *Ophthalmic & physiological optics : The Journal of the British College of Ophthalmic Opticians* **7**, 293-302 (1987). A comparative study in the use of closed-circuit television reading machines and optical aids by patients with retinitis pigmentosa and maculopathy.
- ¹² G. Legge et al., *J. Opt. Soc. Am. A* **3**, 40-51 (1986). Psychophysics of reading. IV. Wavelength effects in normal and low vision.
- ¹³ D. Boyer et al., *Clinical ophthalmology* **9**, 1099-1107 (2015). Long-term (60-month) results for the implantable miniature telescope: efficacy and safety outcomes stratified by age in patients with end-stage age-related macular degeneration.
- ¹⁴ HOYA 株式会社ホームページ <http://hmwpj.com/>
- ¹⁵ 難病情報センター 円錐角膜 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/519> （2017年10月閲覧）
- ¹⁶ 難病情報センター ペルーシド辺縁角膜変性 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/870> （2017年10月閲覧）
- ¹⁷ R. Pineda et al., *J. Ophthalmic Vis. Res.* **11**, 422-428 (2016). Phakic Intraocular Lenses and their Special Indications.
- ¹⁸ M. Zare et al., *J. Cataract Refract. Surg.* **33**, 1886-91 (2007). Intracorneal ring segment implantation for the management of keratoconus: safety and efficacy.
- ¹⁹ S. Ganesh et al., *Indian J. Ophthalmol.* **61**, 451–455 (2013). Intrastromal corneal ring segments for management of keratoconus
- ²⁰ L. Torquetti et al., *Int. J. Ophthalmol.* **6**, 796-800 (2013). Clinical outcomes after intrastromal corneal ring segments reoperation in keratoconus patients.

-
- 21 円錐角膜研究会>円錐角膜とは>円錐角膜の治療法
http://keratoconus.jp/about_kc/index02.html (2017年11月閲覧)
- 22 E. Spoerl et al., *Exp. Eye Res.* **66**, 97-103 (1998). Induction of cross-links in corneal tissue.
- 23 G. Wollensak et al., *Am. J. Ophthalmol.* **135**, 620-7 (2003). Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus.
- 24 H. Sandoval et al., *J. Cataract Refract. Surg.* **31**, 221-33 (2005). Refractive Surgery Survey 2004.
- 25 K. Bower et al., *Am. Fam. Physician.* **64**, 1183-90 (2001). Overview of refractive surgery.
- 26 E. Manche et al., *West. J. Med.* **169**, 30-8 (1998). Excimer laser refractive surgery.
- 27 A. Aristeidou et al., *Eye. Vis. (Lond)*. **2**, 12 (2005). The evolution of corneal and refractive surgery with the femtosecond laser
- 28 Z. Shen et al., *PLoS One* **11**, e0158176 (2016). Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) versus Femtosecond Laser-Assisted In Situ Keratomileusis (FS-LASIK) for Myopia: A Systematic Review and Meta-Analysis
- 29 日本眼科医会>レーシックを受けることをお考えの皆様へ
<http://www.gankaikai.or.jp/important/lasik.html> (2017年11月閲覧)
- 30 S. Ormonde, *Clin. Exp. Optom.* **96**, 173-82 (2013). Refractive surgery for keratoconus.
- 31 E. Zirm, *Refract. Corneal Surg.* **5**, 258-261(1989). Eine erfolgreiche totale Keratoplastik (A successful total keratoplasty). 1906.
- 32 G. Melles et al., *Cornea* **23**, 286-288(2004). A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis).
- 33 L. Heindl et al., *Archives of Ophthalmology* **126**, 461-464(2008). Histologic analysis of descemet stripping in posterior lamellar keratoplasty.
- 34 F. Guerra et al., *Cornea* **30**, 1382-1386 (2011). Endothelial keratoplasty: fellow eyes comparison of Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and Descemet membrane endothelial keratoplasty.
- 35 G. Melles et al., *Cornea* **25**, 987-990 (2006). Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK).
- 36 P. Ciechanowski et al., *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* **111**, 1041-1049 (2014). [Standardized Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): technique and latest results].
- 37 U. de Sanctis et al., *Int. J. Ophthalmol.* **9**, 48-52 (2016). Changing trends in corneal graft surgery: a ten-year review.
- 38 F. Birnbaum et al., *Eye* **23**, 2063-2070 (2009). Mycophenolate mofetil (MMF) following penetrating high-risk keratoplasty: long-term results of a prospective, randomised, multicentre study.
- 39 C. Cursiefen et al., *Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* **113**, 204-212 (2016) [Update: Deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) for keratoconus : When, how and why].
- 40 S. Chow et al., *Cornea* **34**, 1395-1399 (2015) Long-Term Outcomes of High-Risk Keratoplasty in Patients Receiving Systemic Immunosuppression.
- 41 K. Yamazoe et al., *Cornea* **33**, 1157-1163 (2014). Efficacy and safety of systemic tacrolimus in high-risk penetrating keratoplasty after graft failure with systemic cyclosporine.
- 42 M. Haagdoorens et al., *Stem Cells Int.* 2016:9798374 (2016) Limbal Stem Cell Deficiency: Current Treatment Options and Emerging Therapies.
- 43 U. Pleyer, *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* **100**, 1036-1044 (2003). [Immunomodulation in penetrating keratoplasty. Current status and perspectives].
- 44 K. Williams et al., *Snap Printing* (2012). The Australian Corneal Graft Registry 2012 Report.
- 45 G. Westheimer, *Vision Research* **6**, 669-682 (1966). The maxwellian view
- 46 Leinonen et al., *Acta Ophthalmol. Scand.* **83**, 328-332 (2005). Random measurement error in visual acuity measurement in clinical settings

-
- ⁴⁷ R. Manny et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Res.* 44, 3294-3300 (2003). Repeatability of ETDRS visual acuity in children
- ⁴⁸ T. Raash et al., *Optom. Vis. Sci.* 75, 342-348 (1998). Repeatability of visual acuity measurement
- ⁴⁹ <http://www.cis.twcu.ac.jp/~k-oda/MNREAD-J/>
- ⁵⁰ <http://gellab.psych.umn.edu/mnread-acuity-charts>
- ⁵¹ <http://www.amd-read.net/irest.html>
- ⁵² K. Oda et al., Does memory affect reading acuity measurement with MNREAD-J?
<http://www.cis.twcu.ac.jp/~k-oda/lvmeet/Vision99Oda.pdf>
- ⁵³ H. Kuo et al., *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **249**, 601-5 (2011). Visual acuity as measured with Landolt C chart and Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart.
- ⁵⁴ Lampe et al., Development Planning Support for Retissa System (2016).
- ⁵⁵ http://www.jcla.gr.jp/jisyukijun/press0910_b.pdf
- ⁵⁶ 尾花、「日食網膜症、日光網膜症」 <http://tenkyo.net/iya/eclipse/eye1.pdf>