

2014/5035B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

重症多型滲出性紅斑眼障害の克服に向けた新規医療器具の開発

平成 25 - 26 年度 総合研究報告書

主任研究者 外園千恵

平成 27 (2015) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

重症多型滲出性紅斑眼障害の克服に向けた新規医療器具の開発

平成 25 - 26 年度 総合研究報告書

主任研究者 外園千恵

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告		
重症多型滲出性紅斑眼障害の克服に向けた新規医療器具の開発	-----	2
外園千恵		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	7
III. 資料・研究成果の刊行物・別刷	-----	8
1 治験総括報告書		
2 前臨床研究に関する論文		
3 希少疾病医療機器指定書		
4 成果報告会抄録およびポスター		

班 員 構 成

研究者名		所属等	職名
研究代表者	外園 千恵	京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学	講師
研究分担者	今井浩二郎	京都府立医科大学大学院・ 医療フロンティア展開学	講師
	角 栄里子	京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター	助教
	上田真由美	同志社大学 生命医科学部	准教授
	荻野 颯	京都大学大学院医学研究科 眼科学	助教
	小泉 範子	同志社大学 生命医科学部	教授
	羽室 淳爾	京都府立医科大学	特任教授
	手良向 聡	京都府立医科大学 生物統計学	教授

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

重症多型滲出性紅斑眼障害の克服に向けた新規医療器具の開発

研究代表者 外園千恵 京都府立医科大学眼科学 講師

研究要旨 重症多型滲出性紅斑は、突然の高熱とともに全身及び粘膜に発疹とびらんを生ずる急性の重篤な全身性皮膚粘膜疾患である。致死率が高く急性期には全身管理が主体となるが、救命しても高度の視力障害とドライアイが後遺症となり、社会復帰が極めて困難となる。本研究は、重症多型滲出性紅斑による眼障害を克服することを目的に、新規医療器具すなわち輪部支持型ハードコンタクトレンズの医師主導治験を実施する。平成 25 年度に治験機器概要書、実施計画書を作成し、平成 26 年 1 月に対面助言を実施した。平成 26 年 4 月に治験届を提出し、重症多形滲出性紅斑の眼後遺症患者 10 例を対象に、医師主導治験を 6-12 月に実施した。平成 27 年 3 月に解析を終了、有意な視力改善および QOL 改善を得た。平成 27 年度以降に薬事申請の予定である。

A. 研究目的

重症多型滲出性紅斑は、突然の高熱とともに全身及び粘膜に発疹とびらんを生ずる急性の全身性皮膚粘膜疾患である。近年は Stevens-Johnson 症候群（SJS）、その重症型である中毒性表皮壊死融解症（TEN）に分類され、いずれも致死率が高く急性期には全身管理が主体となる。しかし救命しても高度の視力障害とドライアイをきたし、社会復帰が極めて困難となる。角膜移植の予後は不良であり、重症多型滲出性紅斑による視覚障害に有効な治療法は、国際的にも確立していない。

急性期に広範囲の角結膜上皮欠損をきた

すと、角膜上皮幹細胞疲弊症を生ずる。その後次第に角膜表面を結膜が覆い、角膜混濁に加えて、眼表面全体に及ぶ不正乱視、癒着が高度視力障害とドライアイの要因となる。そこで申請者らは、独自にデザインした直径 13-14 ミリのハードコンタクトレンズ（輪部支持型 HCL）を開発し、角膜上皮幹細胞疲弊症を対象に臨床研究を行った。平成 22-24 年度に実施した臨床研究では、対象となった本疾患患者 42 例 53 眼において、視力改善と QOL 改善を認めた。

本研究では重症多型滲出性紅斑による眼障害の克服を目的に、新規医療器具すなわち輪部型 HCL の薬事承認を目指して医師

主導型治験を実施する。

B. 研究方法

医師主導治験を行う前段階として、平成25年10月に医薬品機構での薬事戦略相談事前面談を行い、指導に従い治験機器概要書及び実施計画書を作成した。

平成26年1月23日に医薬品機構の対面助言を受け、京都府立医大と京都大学の二施設で治験を実施すること、目標症例数を10例と決定した。各種手順書を整えて、京都府立医科大学附属病院の治験審査委員会に本治験の実施について申請し、平成26年3月に承認を得た。

平成26年4月に治験届を提出した。希少疾患であり、短期に10症例を登録して治験を終了する必要があったため、4月上旬に全国の眼科研修プログラム施設(107施設)に治験協力を依頼する手紙を発送した。また患者会において、本治験の開始について会員への情報提供を行った。

平成26年6月4日に第1症例の登録を行い、治験を開始した。毎週0-1例を登録できるように予約を行い、平成26年9月3日に京都府立医大の最終症例である第8症例を登録した。京都大学では平成26年9月に2症例の登録とを行い、平成26年12月16日に最終症例の治験を終了した。

平成27年1月データ固定を行い、治験の結果について解析した。

治験の開始前である平成26年3月に京都府立医科大学のシステム監査を受けた。ま

た治験終了後にGCP監査を受けた。治験実施と並行して、京都府立医科大学の臨床研究体制の整備に向けて、支援部門の構築とその活動を開始した。

早い承認を望むこと、また希少疾患であり企業の収益性が低いことから、希少疾病用医療機器の申請を行なった。

C. 研究結果

全国より患者紹介を得て、順調に症例登録を行った。予定通り、10例の治験を実施し、主要及び副次評価項目ともに有意な改善を得た。全10症例のうち、治験を中止した症例はなかった。また重篤な有害事象を生じた症例もなかった。

希少疾病用医療機器として、平成26年12月に承認を得た。

D. 考察

重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズの医師主導治験を開始、予定したスケジュール通りに10例の治験を実施し、解析を終了できた。

E. 結論

重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズの薬事申請を行う。

なし

F. 研究発表

外園千恵

1) 国内

原著論文による発表 0件

口頭発表 4件

学会発表

1. 外園千恵、上田真由美、宮崎冴子、稲富勉、木下茂. Stevens-Johnson 症候群後遺症患者の発症背景と初期診断. 第67回日本臨床眼科学会、横浜、2013.11.01.
2. 外園千恵、山内直樹、前田宗俊、木下茂. 重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する補助具としてのコンタクトレンズの開発. 第68回日本臨床眼科学会、神戸、2014.11.13.

成果発表会

1. 外園千恵. 重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズ CS-100 の臨床試験. 文部科学省・厚生労働省 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成 26 年度成果報告会「医療イノベーション創出ネットワークの現状と展望—新しいフェーズに入ったアカデミアのシーズ開発」プログラム、東京、2015.3.5.
2. 外園千恵. 重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズ CS-100 の臨床試験. 平成 26 年度厚生労働科学特別研究事業 進捗

管理班 成果報告会—アカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望—、東京、2015.3.13.

2) 海外

原著論文による発表 1件

口頭発表 2件

論文発表

1. Sotozono C, Yamauchi N, Maeda S, Kinoshita S. Tear Exchangeable Limbal Rigid Contact Lens for Ocular Sequelae Due to Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. Am J Ophthalmol. 158(5) :983-93, 2014.

学会発表

1. Sotozono C. Invited Symposium, Contact Lens and Refractive Error, IMCLC Session: The Cornea in Contact Lens Wearers. “Limbal-supported Contact Lens for Sever Ocular Surface Diseases”. WOC2014 , APAO2014, Tokyo, Japan, 2014.04.03.
2. Sotozono C. Symposium, Anterior Segment and Cataract, Management of Stevens-Johnson syndrome. AAPOS-JAPO-JASA Joint Meeting in Kyoto, Kyoto, Japan, 2014.11.30.

今井浩二郎

1) 国内

原著論文による発表 0件

口頭発表 0件

2) 海外

原著論文による発表 0件

口頭発表 0件

角栄里子

1) 国内

原著論文による発表 1件

口頭発表 3件

論文発表

1. 角栄里子・笠井宏委「3. 臨床研究拠点等整備事業と新薬創出」新薬展望 2014(Vol.50 S-1) p31(253)~35(257) (医薬ジャーナル社)

学会発表

1. 角栄里子、笠井 宏委、村山 敏典、服部 華代、土井 麻理子、笠原 正登、高谷 宗男、清水 章. 臨床研究における大学病院間連携「開花プロジェクト」. ARO 協議会 第2回学術集会 2014.9.24. 北海道
2. 角栄里子、笠井宏委、伊藤達也、土井麻理子、湯浅浩司、高谷宗男、清水章. 大学病院の研究者主導臨床試験の支援に関する調査. 第5回日本臨床試験研究会学術集会 2014.3.14-15. 東京

3. 角栄里子. 「臨床研究・治験におけるICT活用の現状と今後」指定演題. 平成25年度大学病院情報マネジメント部門連絡会議 2014.2.12-14. 徳島

2) 海外

原著論文による発表 2件

口頭発表 0件

論文発表

1. Sumi E, Yamazaki T, Tanaka S, Yamamoto K, Nakayama T, Bessho K, Yokode M. The increase in prescriptions of bisphosphonates and the incidence proportion of osteonecrosis of the jaw after risk communication activities in Japan: a hospital-based cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014 Apr;23(4):398-405.
2. Sumi E, Teramukai S, Yamamoto K, Satoh M, Yamanaka K, Yokode M. The correlation between the number of eligible patients in routine clinical practice and the low recruitment level in clinical trials: a retrospective study using electronic medical records. Trials. 11;14:426. 2013

上田真由美

1) 国内

原著論文による発表 0件

口頭発表 0件

2) 海外

原著論文による発表 0件
口頭発表 0件

荻野 顕

1) 国内

原著論文による発表 0件
口頭発表 0件

2) 海外

原著論文による発表 0件
口頭発表 0件

小泉範子

1) 国内

原著論文による発表 0件
口頭発表 0件

2) 海外

原著論文による発表 0件
口頭発表 0件

羽室淳爾

1) 国内

原著論文による発表 0件
口頭発表 0件

2) 海外

原著論文による発表 0件
口頭発表 0件

手良向聡

1) 国内

原著論文による発表 1件
口頭発表 1件

論文発表

1. 手良向聡. 臨床試験デザイン. 京都府立医科大学雑誌 2014;123:769-777.

学会発表

1. 手良向聡. ベイズ流標本サイズ設定. 医学統計研究会特定主題シンポジウム 2015「臨床評価における Bayes 流接近法」(東京). 2015.2.7.

2) 海外

原著論文による発表 0件
口頭発表 0件

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍・総説

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
角 栄里子・ 笠井宏委	3. 臨床研究拠点等整 備事業と新薬創出	政田 幹夫 佐藤 博 佐々木 均	新薬展望	医薬ジャー ナル社	東京	2014	31(253) ～ 35(257)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sumi E, Teramukai S, Yamamoto K, Satoh M, Yamanaka K, Yokode M.	The correlation between the number of eligible patients in routine clinical practice and the low recruitment level in clinical trials: a retrospective study using electronic medical records.	Trials.	11;14	426	2013
*Sotozono C, Yamauchi N, Maeda S, Kinoshita S.	Tear Exchangeable Limbal Rigid Contact Lens for Ocu lar Sequelae Due to Steven s-Johnson Syndrome or Tox ic Epidermal Necrolysis.	Am J Oph thalmol	158(5)	983-9 93	2014
手良向聡	臨床試験デザイン	京 都 府 立 医 科 大 学 雑 誌	123	769-7 77	2014
Sumi E, Yamazaki T, Tana ka S, Yamamoto K, Nakay ama T, Bessho K, Yokode M.	The increase in prescription s of bisphosphonates and th e incidence proportion of o steonecrosis of the jaw afte r risk communication activit ies in Japan: a hospital-base d cohort study.	Pharmaco epidemi ol Drug Sa f.	23(4)	398-4 05	2014

* 本研究で実施した医師主導治験の前臨床研究に関する論文

III. 資料・研究成果の刊行物・別刷

治験総括報告書

【治験課題名】

重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する 輪部支持型ハードコンタクトレンズ CS-100 の 臨床試験

治験調整医師

京都府立医科大学
視覚機能再生外科学
外園千恵

治験実施計画書番号：S-001

版番号：第 1.0 版

作成日：2015 年 4 月 1 日

1. 標題ページ

治験課題名	重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズ CS-100 の臨床試験
被験機器	CS-100 輪部支持型ハードコンタクトレンズ
対象疾患	重症多形滲出性紅斑の眼後遺症
デザイン・比較対照 目的 治験期間・使用方法 患者母集団	非対照、オープンラベル試験 被験レンズ CS-100 の有効性及び安全性の確認 同意取得から装用開始後 13 週間・終日装用（最大 1 日 18 時間まで） 重症多形滲出性紅斑の眼後遺症患者
自ら治験を実施する者	1. 京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 講師 外園 千恵 2. 京都大学 感覚運動系外科学 眼科学 助教 荻野 顕
治験実施計画書番号	S-001
開発のフェーズ	第 III 相
治験開始日	2014 年 6 月 4 日（最初の被験者の同意取得日）
治験の早期中止	なし
治験終了日	2014 年 12 月 17 日（最後の被験者の観察終了日）
治験調整医師	京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 講師 外園 千恵
治験依頼者の責任者 （治験調整医師）の 氏名 / 連絡先	京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 講師 外園 千恵 〒602-8566 京都府京都市上京区河原町広小路上ル梶井町 465 TEL : 075-251-5578 FAX : 075-251-5663
GCP の遵守の陳述	本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び薬事法、薬事法施行規則に従い、“『「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて』の一部改正等について”（平成 25 年 4 月 4 日 薬食機発 0404 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知）並びに治験実施計画書を遵守し、治験実施医療機関の治験審査委員会で承認された後に実施した。 本治験に関わる文書、資料は治験実施医療機関において適切に保管されている。

	<p>私は、本治験総括報告書が治験の実施と結果を正確に記述していることを確認しました。</p> <p style="text-align: right;">2015年 4月 1日</p> <p>治験調整医師 京都府立医科大学 視覚機能再生外科学</p> <p style="text-align: right;">外園千恵 (署名)</p>
報告書の日付	2015年4月1日

2. 概要

治験依頼者： 治験調整医師 外園千恵	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
被験機器名： CS-100	ページ：	
治験課題名： 重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズ CS-100 の臨床試験		
治験責任医師： 京都府立医科大学附属病院 眼科 講師 外園 千恵 京都大学医学部附属病院 眼科 助教 荻野 顕		
治験実施施設： 京都府立医科大学附属病院 眼科 京都大学医学部附属病院 眼科 計 2 施設		
公表文献：なし		
治験期間： 2014年6月4日（最初の被験者の同意取得日） 2014年12月17日（最後の被験者の観察終了日）	開発のフェーズ： 第 III 相	
目的： 重症多形滲出性紅斑の眼後遺症を対象として輪部支持型ハードコンタクトレンズ CS-100 の有効性及び安全性を確認する。		
治験方法： 非対照、オープンラベル試験		
被験者数（計画時及び解析時）： （計画時）10 例 （解析時）最大の解析対象集団（FAS）10 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）10 例 安全性の解析対象集団（SS）10 例		

治験依頼者： 治験調整医師 外園千恵	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
被験機器名： CS-100	ページ：	
対象、選択基準及び除外基準：		
<p>1. 対象</p> <p>重症多形滲出性紅斑の診断基準に該当し、その眼後遺症として、以下の全てを満たすもの。</p> <p>(1) 重症多形滲出性紅斑発症後 1 年以上経過し、眼障害が重症多形滲出性紅斑発症前の状態に回復せず継続している。</p> <p>(2) 他の眼科的疾患によらない眼障害である。</p> <p>(3) 眼科的診察にて以下の所見のうち、3 項目以上に該当する。 結膜侵入、ステムセル疲弊、角化、瞼球癒着、皮膚粘膜移行部の位置異常、マイボーム腺機能不全、涙点閉鎖</p> <p>2. 選択基準</p> <p>(1) 重症多形滲出性紅斑による眼後遺症を有する。</p> <p>(2) 最良矯正視力が 0.01 以上 0.7 未満である。</p> <p>(3) シルマーテスト I 法にて 5 ミリ以下である。</p> <p>(4) 登録時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満である。</p> <p>(5) 外来に通院可能である。</p> <p>(6) 試験参加について、患者本人から文書による同意が得られている。</p> <p>3. 除外基準</p> <p>(1) 以下のいずれかの合併症を有する。 ・前眼部の急性及び亜急性炎症 ・眼感染症 ・ぶどう膜炎</p> <p>(2) レンズ装用に影響を与える程度のアレルギー疾患を有する。</p> <p>(3) 粉塵、薬品などが目に入りやすい生活環境にいる。</p> <p>(4) レンズ装用の手技等が困難である。</p> <p>(5) 直近の 3 ヶ月以内に眼科手術（白内障、緑内障等に対する手術、角膜移植など）を実施した。</p> <p>(6) 対象眼に対して、過去に CS-100 の臨床研究に参加した。</p> <p>(7) その他、医師が不相当と判断する場合。</p>		
被験機器、使用方法： CS-100、終日装用（最大 1 日 18 時間まで）		
治験（装用）期間： 13 週間		

