

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：	
<p>評価基準：</p> <p>1. 有効性：主要評価項目</p> <p>治験レンズ補正による最良矯正視力の改善</p> <p>被験機器装用前の眼鏡最良矯正視力（小数視力）を基準として、装用後 13 週目（LOCF）における被験機器装用時最良矯正視力の変化を、logMAR 換算視力で評価し、logMAR 換算値 0.2 以上の減少を「改善」とした。</p> <p>2. 有効性：副次的評価項目</p> <p>(1) 治験レンズ補正による最良矯正視力の変化</p> <p>(2) 自覚症状の変化（NEI VFQ-25 調査）</p> <p>(3) 「目の痛みの程度」及び「目の乾燥の程度」の変化（VAS による調査）</p> <p>3. 安全性：</p> <p>(1) 有害事象の発現</p> <p>(2) 不具合の発現</p>		
<p>統計手法：</p> <p>1. 有効性：主要評価項目</p> <p>改善率及びその 95%信頼区間を求めた。</p> <p>2. 有効性：副次的評価項目</p> <p>変化の有意性の検定には、Wilcoxon 符号付順位検定を用いた。検定の有意水準は、両側 5%とした。</p> <p>3. 安全性：</p> <p>例数及び割合を求めた。</p>		
<p>要約及び結論</p> <p>被験者の内訳：</p> <p>本治験では 10 例が登録され、全例が 13 週間の装用期を完了した。治験実施計画書からの逸脱はなかった。中止例はなく、解析対象集団の被験者数は FAS 及び PPS 並びに SS のいずれも 10 例となった。</p> <p>被験者背景：</p> <p>性別は、男性 5 例（50.0%）、女性 5 例（50.0%）であった。同意取得時年齢は、21 歳から 70 歳で、平均 45.5 歳であった。</p> <p>重症多型滲出性紅斑の罹病期間は、平均 26 年であった。重症多型滲出性紅斑発症の被疑薬は、NSAIDs 4 件、総合感冒剤 1 件、抗生物質 4 件、その他 3 件、不明 4 件であった。</p> <p>対象眼の眼鏡最良矯正視力は、logMAR 換算値 0.4（小数視力 0.4）から logMAR 換算値 2.0（小</p>		

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：	

数視力 0.01) であった。涙液分泌量は、シルマーテスト I 法にて 5 mm 以下であった。

有効性の結果：

1. 主要評価項目

10 例中 8 例で治験レンズ補正による最良矯正視力の改善がみられた。改善率は 80.0%、95%信頼区間は 44.39%~97.48%であった。悪化はみられなかった。

2. 副次的評価項目

(1) 治験レンズ補正による最良矯正視力の変化

装用後 13 週目 (LOCF) では、logMAR 換算視力で 0.52 の改善が得られ、その改善は有意であった (P=0.0039、Wilcoxon 符号付順位検定)。装用後 1 日目から装用後 13 週目までの各検査時期で最良矯正視力の改善がみられた。

(2) 自覚症状の変化 (NEI VFQ-25 調査)

装用後 13 週目 (LOCF) では、いずれの下位尺度においても平均スコアは装用前より高く、QOL の改善がみられた。「目の痛み」及び「見え方による心の健康」の改善は有意であった (P=0.0078 及び P=0.0039、Wilcoxon 符号付順位検定)。

(3) 「目の痛みの程度」及び「目の乾燥の程度」の変化 (VAS による調査)

「目の痛みの程度」の変化については、装用後に程度の軽減がみられた。装用後 13 週目 (LOCF) における被験機器装用時の改善状況は、装用前後の程度が 2 段階以上改善を「改善」、1 段階改善又は同一を「不変」、1 段階以上悪化を「悪化」として評価したとき、改善 1 例 (10.0%)、不変 8 例 (80.0%)、悪化 1 例 (10.0%) であった。「目の乾燥の程度」の変化については、程度の軽減がみられたが 60.0%では人工涙液の 1 日 6 回以上の点眼が必要とされた。装用後 13 週目 (LOCF) における被験機器装用時の改善状況は、装用前後の程度が 2 段階以上改善を「改善」、1 段階改善又は同一を「不変」、1 段階以上悪化を「悪化」として評価したとき、改善 3 例 (30.0%)、不変 3 例 (30.0%)、悪化 4 例 (40.0%) であった。

安全性の結果：

(1) 有害事象の発現

装用期に、10 例中 5 例 (50.0%) で 6 件の有害事象がみられた。有害事象は、結膜びらん 2 例 (20.0%) 3 件、眼脂 2 例 (20.0%) 2 件、眼瞼炎 1 例 (10.0%) 1 件であった。これらのうち、眼瞼炎 1 例 1 件は、非装用の対側眼でみられた。いずれも軽度で、重篤なものはみられなかった。

(2) 不具合の発現

不具合の発生はみられなかった。本治験では、装用期間中に人工涙液が 10 例中 9 例 (90.0%)、ヒアルロン酸が 9 例 (90.0%)、抗菌剤が 9 例 (90.0%)、ステロイド剤が 6 例 (60%) に併用されたが、これら薬剤による被験レンズの変形や劣化、レンズへの汚れの吸着等への影響はみられな

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：	
<p>かった。</p> <p>結論：</p> <p>主要評価項目「治験レンズ補正による最良矯正視力の改善」で、試験計画時に設定した臨床的意義のある改善率 50%を超える 80.0%の改善率 (95%信頼区間: 44.39%~97.48%) が得られ、CS-100 の有効性が確認できた。</p> <p>治験レンズ補正による最良矯正視力の変化については、装用後 13 週目 (LOCF) では、logMAR 換算視力で 0.52 の改善が得られ、その改善は有意であった (P=0.0039, Wilcoxon 符号付順位検定)。装用後 1 日目からの装用後 13 週目までの各検査時期で最良矯正視力の改善がみられた。</p> <p>自覚症状の変化 (NEI VFQ-25 調査) については、装用後 13 週目 (LOCF) では、いずれの下位尺度においても平均スコアは装用前より高く、QOL の改善がみられた。「目の痛み」及び「見え方による心の健康」の改善は有意であった (P=0.0078 及び P=0.0039, Wilcoxon 符号付順位検定)。「目の痛みの程度」の変化については、装用後に程度の軽減がみられた。装用後 13 週目 (LOCF) における被験機器装用時の改善状況は、装用前後の程度が 2 段階以上改善を「改善」、1 段階改善又は同一を「不変」、1 段階以上悪化を「悪化」として評価したとき、改善 1 例 (10.0%)、不変 8 例 (80.0%)、悪化 1 例 (10.0%) であった。「目の乾燥の程度」の変化については、程度の軽減がみられたが 60.0%では人工涙液の 1 日 6 回以上の点眼が必要とされた。装用後 13 週目 (LOCF) における被験機器装用時の改善状況は、装用前後の程度が 2 段階以上改善を「改善」、1 段階改善又は同一を「不変」、1 段階以上悪化を「悪化」として評価したとき、改善 3 例 (30.0%)、不変 3 例 (30.0%)、悪化 4 例 (40.0%) であった。</p> <p>安全性については、装用期に、10 例中 5 例 (50.0%) で 6 件の有害事象がみられた。有害事象は、結膜びらん 2 例 (20.0%) 3 件、眼脂 2 例 (20.0%) 2 件、眼瞼炎 1 例 (10.0%) 1 件であった。これらのうち、眼瞼炎 1 例 1 件は、対側眼でみられたものであった。いずれも軽度で、重篤なものはいずれもみられなかった。</p> <p>また、不具合の発生はみられなかった。併用可能とした人工涙液、ヒアルロン酸、抗菌剤、ステロイド剤による被験レンズの変形や劣化、レンズへの汚れの吸着等への影響はみられなかった。以上のことから、CS-100 は、重症多型滲出性紅斑の眼後遺症に対して、レンズ補正による視力の改善及び QOL の改善が期待できるものであり、販売後にあっても、リスク管理としての定期的な問診・検査を通して安全に使用できる、新規な医療上の有用性が極めて高いハードコンタクトレンズであると考えられた。</p>		
報告書作成日： 2015 年 4 月 1 日		

3. 目次

1. 標題ページ	1
2. 概要	3
3. 目次	9
4. 略語及び説明一覧	15
5. 倫理	16
5.1 治験審査委員会	16
5.2 治験の倫理的実施	16
5.2.1 GCP 等の遵守	16
5.2.2 被験者の人権保護に関する事項	16
5.2.3 被験者の安全性確保に関する基本的事項	16
5.3 被験者への情報及び同意	16
5.3.1 被験者からの同意取得及び情報提供	16
5.3.2 説明・同意文書の作成及び変更	17
5.3.3 他科又は他の医療機関への情報提供	18
5.3.4 社会的弱者	18
5.3.5 治験実施計画書からの逸脱	18
5.3.6 治験の中断及び中止	19
5.3.6.1 適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合	19
5.3.6.2 治験を中断又は中止する場合	19
5.3.6.3 当該治験により収集された試験成績に関する資料が申請書に添付されないことを知り得た場合	19
6. 治験責任医師等の治験実施体制	20
6.1 自ら治験を実施する者	20
6.2 治験実施医療機関及び治験責任医師	20
6.3 治験調整医師	21
6.4 モニタリング業務	22
6.5 データマネジメント業務	22
6.6 統計解析業務	23
6.7 監査業務	23
7. 緒言	24
7.1 序文	24
7.2 被験機器の安全性及び有効性	28
7.3 被験機器の概要及び構造	28
7.4 被験機器の特定（原材料名又は識別記号）	29
7.4.1 原材料名	29
7.4.2 成分名	29

7.5 被験機器を使用するために必要な訓練及び経験	30
7.6 被験機器の使用に関わる具体的な手技	30
7.7 被験機器の包装形態、ラベル表示、保管方法	30
7.7.1 包装形態	30
7.7.2 ラベル表示	30
7.7.3 保管方法	31
7.8 治験機器の管理	32
7.8.1 治験機器提供者による治験機器の保証	32
7.8.2 治験機器の受入れ	32
7.8.3 記録の作成又は入手	32
7.8.4 治験機器の適正な取扱いの保証	32
7.8.5 治験機器の管理に関する手順書の作成	32
8. 治験の目的	34
9. 治験の計画	34
9.1 治験の全般的デザイン及び計画	34
9.1.1 検討した治療法	34
9.1.2 検討した患者集団及び計画された被験者数	34
9.1.3 盲検化の水準と手法	34
9.1.4 対照の種類	34
9.1.5 装用期間	34
9.1.6 効果安全性委員会、データモニタリング委員会又は特別な運営・評価委員会	35
9.1.7 中間解析	35
9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察	35
9.3 治験対象集団の選択	36
9.3.1 組入れ基準	36
9.3.2 除外基準	37
9.3.3 被験者の治療又は評価の打切り	37
9.4 治療法	39
9.4.1 治療計画	39
9.4.2 治験機器の同定	40
9.4.3 治療群への被験者の割付方法	40
9.4.4 治験における機器の使用方法の選択	40
9.4.5 各被験者の機器の使用方法の選択及び使用時期	40
9.4.6 盲検化	40
9.4.7 前治療、併用療法、後治療及び中止手順	41
9.4.7.1 前治療	41
9.4.7.2 併用療法	41
9.4.7.3 後治療	42

9.4.7.4 中止手順	42
9.4.8 治療方法の遵守	42
9.4.8.1 リスク管理	42
9.4.8.2 リスク軽減措置	42
9.5 有効性及び安全性の項目	43
9.5.1 有効性及び安全性の観察及び検査のスケジュール	43
9.5.1.1 観察及び検査のスケジュール	43
9.5.1.2 評価項目	44
9.5.1.3 観察・検査項目	44
9.5.1.4 有害事象及び不具合情報等	50
9.5.1.5 有害事象への対応	51
9.5.1.6 実施時期別の観察・検査	53
9.5.1.7 症例報告書	54
9.5.1.8 症例報告書の記載の変更又は修正	54
9.5.1.9 症例報告書の記載を原資料とする項目の特定	54
9.5.2 測定項目の適切性	55
9.5.3 有効性の主要評価項目	55
9.6 データの品質保証	56
9.6.1 品質管理	56
9.6.2 監査	56
9.6.3 原資料等の直接閲覧	56
9.6.4 記録の保存	56
9.7 治験実施計画書で計画された統計手法及び被験者数の決定	57
9.7.1 統計及び解析計画	57
9.7.1.1 統計解析対象集団	57
9.7.1.2 データの取扱い	57
9.7.1.3 解析計画	58
9.7.2 被験者数の決定	60
9.8 治験実施又は計画された解析に関する変更	60
9.8.1 治験実施計画書の改定	60
9.8.2 治験の実施又は計画された解析に関する変更	60
10. 治験対象被験者	61
10.1 被験者の内訳	61
10.2 治験実施計画書からの逸脱	61
11. 有効性の評価	62
11.1 解析したデータセット	62
11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性	62
11.3 治療の遵守状況（装用状況）	69

11.4 有効性に関する成績及び個別被験者データ一覧表	72
11.4.1 有効性の解析.....	72
11.4.2 統計・解析上の論点.....	83
11.4.2.1 共変量による調整.....	83
11.4.2.2 脱落又は欠測値の取扱い	83
11.4.2.3 中間解析及びデータモニタリング	83
11.4.2.4 多施設共同治験.....	83
11.4.2.5 多重比較・多重性.....	83
11.4.2.6 被験者の「有効性評価の部分集団」の使用	83
11.4.2.7 同等性を示すことを意図した対照機器を用いた試験	83
11.4.2.8 部分集団の検討.....	84
11.4.3 個別反応データの作表.....	84
11.4.4 被験者ごとの表示.....	84
11.4.5 有効性の結論.....	84
12. 安全性の評価	85
12.1 被験機器を装用した被験者数及び装用状況	85
12.2 有害事象及び不具合	85
12.2.1 有害事象の簡潔な要約	85
12.2.2 有害事象の表示	85
12.2.3 有害事象の分析	86
12.2.4 被験者ごとの有害事象の一覧	86
12.2.5 不具合の簡潔な要約	86
12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象	86
12.4 安全性の結論	86
13. 考察と全般的結論	88
14. 本文には含めないが、引用する表、図及びグラフ	90
14.1 人口統計学的及び他の基準値の特性	90
14.2 有効性データ	90
14.3 安全性データ	90
15. 引用文献の一覧表	91
16. 付録	92
16.1 治験に関する情報	92
16.1.1 治験実施計画書	92
16.1.2 症例報告書の見本	92
16.1.3 治験審査委員会の一覧、説明・同意文書の見本、取扱い説明書	92
16.1.3.1 治験審査委員会の一覧（確認が行われた年月日、並びに委員の氏名及び職名等） ...	92
16.1.3.2 説明・同意文書の見本	92
16.1.3.3 取扱い説明書	92

16.1.4	治験責任医師及び他の重要な治験参加者	92
16.1.4.1	治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者	92
16.1.4.2	開発業務受託機関	92
16.1.4.3	モニター	92
16.1.5	治験調整医師の署名	92
16.1.6	使用した被験機器ロット番号一覧	92
16.1.7	無作為化の方法及びコード	92
16.1.8	監査業務手順書・監査計画書、監査証明書	92
16.1.8.1	監査業務手順書・監査計画書	92
16.1.8.2	監査証明書	92
16.1.9	統計手法に関する文書	92
16.1.10	視力検査に関する手順書	92
16.1.11	治験に基づく公表文献	92
16.1.12	総括報告書で引用された重要な公表文献	93
16.1.13	症例検討会記録	93
16.1.14	医療機器戦略相談記録	93
16.2	被験者データ一覧表	94
16.2.1	装用中止した被験者一覧表	94
16.2.2	治験実施計画書からの逸脱一覧表	94
16.2.3	解析対象集団採否一覧表	94
16.2.4	人口統計学的及び他の基準値の特性データ一覧表	94
16.2.4.1	人口統計学的及び他の基準値の特性データ一覧表－背景項目	94
16.2.4.2	人口統計学的及び他の基準値の特性データ一覧表－眼後遺症のグレーディング	94
16.2.4.3	人口統計学的及び他の基準値の特性データ一覧表－装用前検査	94
16.2.5	装用情報	94
16.2.5.1	レンズフィッティング検査一覧表	94
16.2.5.2	装用開始時の装用情報一覧表	94
16.2.5.3	装用状況一覧表	94
16.2.5.4	眼科的併用薬剤一覧表	94
16.2.5.5	眼科的併用療法一覧表	94
16.2.6	個々の有効性反応データ一覧表	94
16.2.6.1	個々の有効性反応データ一覧表－視力検査	94
16.2.6.2	個々の有効性反応データ一覧表－自覚症状（NEI VFQ-25 調査）	94
16.2.6.3	個々の有効性反応データ一覧表－目の痛みの程度及び目の乾燥の程度の変化	94
16.2.6.4	個々の有効性反応データ一覧表－自覚症状（異物感、眼脂、充血、かゆみ、羞明）	95
16.2.6.5	個々の有効性反応データ一覧表－裸眼時の細隙灯顕微鏡検査（前眼部検査）	95
16.2.6.6	個々の有効性反応データ一覧表－眼圧検査	95
16.2.7	有害事象一覧表	95

16.2.7.1 有害事象一覧表－被験機器装用前	95
16.2.7.2 有害事象一覧表－被験機器装用後	95
16.2.7.3 不具合一覧表	95

4. 略語及び説明一覧

略語	説明
BC	Base Curve ベースカーブ（内面カーブ）
CS-100	被験機器
FAS	Full Analysis Set 最大の解析対象集団
LOCF	Last Observation Carry Forward 最終観察の引延ばし
LogMAR	Logarithm of Minimum Angle of Resolution 対数変換視力
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version ICH 国際医薬用語集 日本語版
MRSA	Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRSE	Methicillin-Resistant Staphylococcus Epidermidis メチシリン耐性表皮ブドウ球菌
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 25 項目の視覚機能アンケート
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs 非ステロイド性抗炎症薬
OZ	Optical Zone 光学部
P	Power 頂点屈折力範囲
P	Probability 確率
POV	Palisades of Vogt 輪部上皮
PPS	Per Protocol Set 治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred Term 基本語（MedDRA 用語）
QOL	Quality of Life 生活の質
SJS	Stevens-Johnson Syndrome スティーブンス・ジョンソン症候群
SOC	System Organ Class 器官別大分類（MedDRA 用語）
SS	Safety Analysis Set 安全性の解析対象集団
SSSS	Staphylococcal Scolded Skin Syndrome ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis 中毒性表皮壊死融解症
VAS	Visual Analogue Scale ビジュアルアナログスケール
VRS	Verbal Rating Scale 問診用スケール

5. 倫理

5.1 治験審査委員会

治験実施に先立ち、京都府立医科大学附属病院並びに京都大学医学部附属病院の治験審査委員会において治験実施の適否について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から審査を受け、本治験の実施について承認を得た。治験開始後は、両治験審査委員会に治験の継続の適否に関する報告及び変更等の審査を依頼し、治験継続の承認を得た。

京都府立医科大学附属病院並びに京都大学医学部附属病院において開催された治験審査委員会の一覧を付録 16.1.3.1 に添付した。

5.2 治験の倫理的実施

5.2.1 GCP等の遵守

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）並びに本治験実施計画書を遵守した。

5.2.2 被験者の人権保護に関する事項

自ら治験を実施する者、治験分担医師及び治験協力者は、症例報告書の作成、取扱い等について被験者の個人情報保護に十分配慮し、各被験者は被験者識別コードで特定した。

また、被験者の医療記録や症例報告書を閲覧することができるものは、被験者の個人情報の秘密保持を遵守した。

5.2.3 被験者の安全性確保に関する基本的事項

被験者の選定に際しては、選択基準及び除外基準を遵守し、安全性を確保できない被験者が選定されないようにした。

治験期間中においては、観察及び検査等により、常に被験者の健康状態を把握できるようにするとともに、安全性情報の収集、伝達に努めた。

5.3 被験者への情報及び同意

5.3.1 被験者からの同意取得及び情報提供

治験実施に先立ち、自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、被験者に治験についての説明・

同意文書を用いて十分に説明し、十分な時間を与え、被験者が内容を理解したことを確認したうえで、治験への参加について被験者の自由意思による同意を文書により得た。被験者が説明・同意文書を読みにくい場合など、必要に応じて立会人が同席した。被験者が何らかの理由により自署できない場合は代筆を可とし、被験者本人の自由意思による同意であることを同意文書に記録することとした。

被験者に対し説明を行った自ら治験を実施する者又は治験分担医師並びに被験者は、同意文書に記名捺印又は署名し、各々その日付を記載した。なお、治験協力者が補足的に説明を行った場合は治験協力者も記名捺印又は署名し、その日付を記載した。自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、当該同意文書の写を被験者に手渡し、原本を実施医療機関で保存した。

自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、同意取得日、被験者識別コードを被験者登録名簿に記載した。

治験参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合、自ら治験を実施する者又は治験分担医師は直ちに被験者に伝え、治験継続の意思を確認し、その結果を診療録に記載することとした。なお、実施医療機関で定めた手順がある場合はその方法に従うこととした。また、被験者が治験参加中に説明・同意文書が改訂された場合は、自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、新たに治験参加の継続について被験者の自由意思による同意を文書により得ることとした。

5.3.2 説明・同意文書の作成及び変更

治験実施に先立ち、自ら治験を実施する者は、下記の事項を記載した説明・同意文書を作成した。また、説明・同意文書については被験者から同意を取得する前に実施医療機関の治験審査委員会の承認を得た。説明・同意文書の見本を付録 16.1.3.2 に添付した。

治験参加の継続について被験者の意思に影響し得る新たな情報が得られた場合等、自ら治験を実施する者は必要に応じて説明・同意文書を改訂し、改めて実施医療機関の治験審査委員会の承認を得ることとした。

説明・同意文書には、以下の事項を含めた。

- (1) 治験が研究を伴うこと。
- (2) 治験の目的
- (3) 自ら治験を実施する者及び治験分担医師の氏名、職名及び連絡先
- (4) 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の除外基準・選択基準、及び無作為割付が行われる場合は各処置に割り付けられる確率を含む）
- (5) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便
- (6) 他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- (7) 被験者の治験への参加予定期間
- (8) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。

- (9) 治験への参加後、治験への参加を取りやめる場合の治験機器の取扱いに関する事項
- (10) モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が医療に係る原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者が記名押印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。
- (11) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
- (12) 被験者が治験及び被験者自身の権利に関して更に情報の入手を希望する場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- (13) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療
- (14) 治験に参加する予定の被験者数
- (15) 治験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに被験者に伝えること。
- (16) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- (17) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- (18) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容（支払額算定の取決め等）
- (19) 被験者が守るべき事項

5.3.3 他科又は他の医療機関への情報提供

自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、同意取得時に被験者の他科又は他院での受診の有無を確認する。被験者が他科又は他院で治療を受けている場合、被験者の同意のもと、担当医師に被験者の治験への参加を連絡することとした。

5.3.4 社会的弱者

社会的弱者とは、参加に伴う利益又は参加拒否による上位者の報復を予想することにより、治験への自発的参加の意思が不当に影響を受ける可能性のある個人とする。

自ら治験を実施する者や治験分担医師は、これらの者を被験者とする場合には、同意が自発的に行われるように、特に慎重な配慮を払うこととした。自ら治験を実施する者や治験分担医師、実施医療機関の長、治験審査委員会が必要と判断した場合には、被験者本人の自由意思による同意であることを同意文書に記録を残すこととした。

5.3.5 治験実施計画書からの逸脱

自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、治験審査委員会の事前の承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行わないこととした。

自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するため等、医療上やむを得ない事情がある場合、治験審査委員会の事前の承認なしに治験実施計画書からの逸脱又は変更を行うことができるものとした。その際には、自ら治験を実施する者は、逸脱又は変更の内容並びに理由を記載した文書を、早急に自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長に提出し、治験審査

委員会の承認を得ることとした。自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、治験実施計画書から逸脱した行為を全て記録に残すとともに、再発を防止するための適切な措置を講ずることとした。

5.3.6 治験の中断及び中止

5.3.6.1 適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合

自ら治験を実施する者は、実施医療機関が「薬事法施行規則等の一部を改正する省令」（平成 24 年厚生労働省令第 161 号）及び「薬事法施行規則及び医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」（平成 25 年厚生労働省令第 11 号）又は治験実施計画書に違反し、適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合には、治験を中止することとした。また、不遵守のため治験を中止した場合には、自ら治験を実施する者は規制当局に速やかに報告することとした。ただし、被験者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由のために治験実施計画書に従わなかった場合を除く。

5.3.6.2 治験を中断又は中止する場合

自ら治験を実施する者は、治験を中断し、又は中止する場合には、速やかにその旨及びその理由を実施医療機関の長に文書により通知することとした。

自ら治験を実施する者は、治験を中断し、又は中止する場合には、その旨及びその理由を規制当局にも文書により通知することとした。

5.3.6.3 当該治験により収集された試験成績に関する資料が申請書に添付されないことを知り得た場合

自ら治験を実施する者は、当該治験により収集された臨床試験の試験成績に関する資料が法第 14 条第 3 項に規定する申請書に添付されないことを知り得た場合には、その旨及びその理由を実施医療機関の長に文書により通知することとした。

6. 治験責任医師等の治験実施体制

自ら治験を実施する者、治験実施医療機関及び治験責任医師等の治験実施体制を以下に示した。
治験責任医師及び他の重要な治験参加者のリスト等を付録 16.1.4 に添付した。

6.1 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
〒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

2. 京都大学 感覚運動系外科学 眼科学 助教 荻野 顕
〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54
TEL : 075-751-3248 FAX : 075-752-0933

【主な業務】

- (1) 治験に関連する全ての業務の確定と適格な者への割当て
- (2) 治験実施計画書の作成
- (3) 治験機器提供者から提供される治験機器概要書の確認
- (4) 治験機器の管理
- (5) 不具合情報等の収集等の業務
- (6) 治験の管理に係る手順書の作成（治験機器の管理、不具合情報等の収集、モニタリング及び監査の実施、総括報告書の作成、記録の保存等に関する業務）
- (7) 治験分担医師への症例報告書の変更又は修正に関する手引きの提供
- (8) 治験開始前における全ての関連施設及び原資料等の全ての治験関連記録に関する直接閲覧の合意のための手順書の作成
- (9) 治験の実施の準備及び管理に係る業務を委託する場合の受託者との契約の締結

6.2 治験実施医療機関及び治験責任医師

1. 京都府立医科大学附属病院 眼科 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

2. 京都大学医学部附属病院 眼科 助教 荻野 顕
〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54
TEL : 075-751-3248 FAX : 075-752-0933

【主な業務】

- (1) 実施医療機関における治験に係る業務の統括と実施

- (2) 治験スタッフへの GCP、治験実施計画書及び手順書の遵守の確保
- (3) 説明文書の作成
- (4) 被験者の選定
- (5) 被験者の文書同意の取得
- (6) 被験者に対する健康被害補償の確認
- (7) 治験実施計画書の合意及びその遵守
- (8) 治験審査委員会への文書提出
- (9) 実施医療機関の長からの指示、決定事項の確認及び遵守
- (10) 治験機器の適切な操作及び使用等
- (11) 治験実施計画書からの逸脱等の場合の適切な対応
- (12) 症例報告書等の記録及び報告
- (13) 治験中の有害事象・不具合に関する報告
- (14) 治験分担医師及び治験協力者に対する指導・助言
- (15) モニタリング及び監査の受け入れ
- (16) 治験の中止又は中断の場合の適切な対応
- (17) 治験終了の手続き
- (18) 記録の保存

6.3 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
〒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

【主な業務】

- (1) 治験機器提供者からの情報提供等に係る調整
- (2) 治験計画届書等の届出
- (3) 安全性情報等の取扱いに関する実施医療機関間の調整
- (4) 治験実施計画書等の作成等に関する実施医療機関間の調整
- (5) 問題事項の問い合わせに関する実施医療機関間の調整
- (6) 問題症例の取扱い、症例データの取扱いに関する実施医療機関間の調整
- (7) 各委員への委嘱業務及び各種委員会の運營業務等に係る調整
- (8) 治験機器の品質確保及び管理に係る各実施医療機関の調整
- (9) 開発業務受託機関等への業務委託に係る各実施医療機関の調整
- (10) 治験の進行に係る調整
- (11) 記録の保存等に係る各実施医療機関の調整
- (12) 治験の終了又は中止に係る調整
- (13) 総括報告書の作成及び承認に係る調整
- (14) 当該治験機器の製造販売承認申請に係る当局対応に係る調整
- (15) その他の業務に係る調整

6.4 モニタリング業務

業務実施責任者 前田 利治

株式会社 ベル・メディカルソリューションズ

臨床開発本部 臨床開発1局 マスター

〒540-6314 大阪府大阪市中央区城見 1-3-7 松下IMPビル

TEL : 06-6948-0070 FAX : 06-6948-0014

【主な業務】

- (1) 治験実施状況の確認
- (2) 治験機器の管理状況の確認
- (3) 症例報告書の回収及び調査
- (4) 直接閲覧の実施
- (5) 治験に係る文書又は記録の保存状況の確認
- (6) 情報の収集及び調査

6.5 データマネジメント業務

業務実施責任者 横町 秀治 (～2014年9月30日)

株式会社 ベル・メディカルソリューションズ

臨床管理本部 データマネジメント局 大阪データマネジメント1グループ マスター

〒540-6314 大阪府大阪市中央区城見 1-3-7 松下IMPビル

TEL : 06-6920-7596 FAX : 06-6920-6991

業務実施責任者 吉村 一榮 (2014年10月1日～)

株式会社 ベル・メディカルソリューションズ

臨床管理本部 データマネジメント局 大阪データマネジメントグループ マスター

〒540-6314 大阪府大阪市中央区城見 1-3-7 松下IMPビル

TEL : 06-6920-6991 FAX : 06-6948-0082

【主な業務】

- (1) 症例報告書・データベースの設計及びバリデーション
- (2) データの入力・照合・固定
- (3) バックアップ及びセキュリティシステムの作成・保持

6.6 統計解析業務

業務実施責任者 工藤 孝英

株式会社 ベル・メディカルソリューションズ

臨床管理本部 データサイエンス局 大阪臨床統計グループ マスター

〒540-6314 大阪府大阪市中央区城見 1-3-7 松下IMPビル

TEL : 06-6948-0355 FAX : 06-6948-7037

【主な業務】

- (1) 解析計画書の作成
- (2) 解析
- (3) 解析報告書の作成

6.7 監査業務

監査担当者 伊藤 秀博

株式会社 ベル・メディカルソリューションズ

GCP 監査グループ グループマネージャー

〒171-0022 東京都豊島区南池袋 2-16-8 藤久ビル東三号館

TEL : 03-5953-9415 FAX : 03-5992-1824

【主な業務】

- (1) 監査計画書の作成
- (2) 監査の実施及び監査結果の検討
- (3) 監査報告書の作成
- (4) 監査証明書の作成

7. 緒言

7.1 序文

本治験では、重症多形滲出性紅斑による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した。

以下に、本治験の対象となる集団、先行して行われた臨床研究における成績、本治験の意義及び被験機器の治療上の位置づけ、並びに治験計画に関する医薬品医療機器総合機構の助言を記載した。

【重症多形滲出性紅斑】

重症多形滲出性紅斑とは、突然の高熱及び全身の皮膚及び粘膜に紅斑とびらんを生ずる急性の全身性皮膚粘膜疾患である。患者素因に加えて、薬物投与が契機となって発症すると考えられており、発症率は、人口 100 万人あたり、1 年に 2～6 例と稀である。重症多形滲出性紅斑は、近年はスティーブンス・ジョンソン症候群（Stevens-Johnson Syndrome : SJS）、その重症型である中毒性表皮壊死（融解）症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）に分類され、日本の最近の報告でも致死率がそれぞれ 3%及び 19%と未だ高く¹、急性期には全身管理が主体となる。

SJS 及び TEN の診断基準を表 7.1-1 及び表 7.1-2 に示した²。

表 7.1-1 スティーブンス・ジョンソン症候群の診断基準

Stevens-Johnson 症候群診断基準 2005	
(1) 概念	発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは、医薬品である。
(2) 主要所見（必須）	<ul style="list-style-type: none"> ①皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変（出血性あるいは充血性）がみられること。 ②しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の 10%未満であること。 ③発熱。
(3) 副所見	<ul style="list-style-type: none"> ④皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑である。 ⑤角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。 ⑥病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。
ただし、TEN への移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。	
主要項目の 3 項目を全てみたまらず場合 SJS と診断する。	

表 7.1-2 中毒性表皮壊死融解症の診断基準

中毒性表皮壊死融解症診断基準 2005

(1) 概念

広範囲な紅斑と、全身の 10%以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は医薬品である。

(2) 主要所見 (必須)

- ①体表面積の 10%を越える水疱、表皮剥離、びらん。
- ②ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を除外できる。
- ③発熱。

(3) 副所見

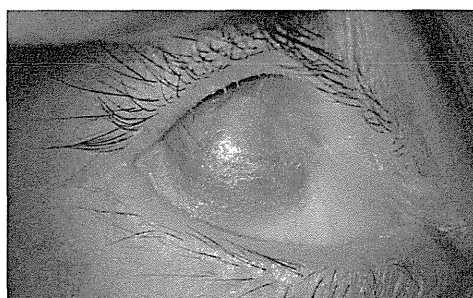
- ④皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
 - ⑤粘膜疹を伴う。眼表面上皮 (角膜と結膜) では、びらんと偽膜のどちらかあるいは両方を伴う。
 - ⑥病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。
- 主要 3 項目のすべてを満たすものを TEN とする。

【重症多形滲出性紅斑による眼後遺症】

重症多形滲出性紅斑の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じ、上皮修復の困難な状態に陥る。その後次第に角膜表面を結膜上皮が覆い、角膜混濁に加えて、眼表面全体に及ぶ不正乱視、癒着が眼後遺症として完成し、生涯にわたる高度視力障害とドライアイを生じる^{3,4}。重症多形滲出性紅斑の慢性期眼障害における典型的な角膜上皮の状態を図 7.1-1 に示した。



症例 1 (31 歳男性、6 歳で発症)



症例 2 (38 歳女性、4 歳で発症)

図 7.1-1 重症多形滲出性紅斑症例における角膜上皮の状態

外園らは、SJS と診断され、診断後から 1 年以上継続する慢性的な眼症状を有する 73 例 (138 眼) について、角膜、結膜及び眼瞼の所見を調査した⁵。慢性期の眼症状に特徴的と考えられる 13 の項目、つまり、点状表層角膜炎、角膜上皮欠損、輪部上皮 (POV) の消失、結膜侵入、角膜血管侵入、角膜混濁、角膜角化、結膜充血、瞼球癒着、睫毛乱生、皮膚粘膜移行部の位置異常、マイボーム腺機能不全及び涙点閉鎖について調査を行い、全ての項目が視力と関連していた。

重症多形滲出性紅斑の慢性期眼障害では、急性期 (発症時) の皮膚罹患面積が不明なことも多く SJS と TEN の鑑別は難しい。一方で急性期、慢性期ともに SJS と TEN の眼所見は同じであり、慢