

性期に SJS と TEN を鑑別できないため、眼科では両者を合わせて SJS と呼ぶ。したがって、上記の SJS における慢性期の眼所見は重症多形滲出性紅斑の眼後遺症のグレーディングである。

【重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する先行研究】

本後遺症による主要な症状は、視力障害とドライアイである³。ドライアイに伴う痛みや不快感に対して、人工涙液あるいはヒアルロン酸などの点眼がなされるが、不快な症状をなくすことは困難である。また感染予防目的で抗菌薬、炎症を抑える目的で低濃度ステロイド点眼が行われることが多い。視力を改善することは極めて困難であり、全層角膜移植、表層角膜移植の予後は不良、輪部移植も長期予後は不良である。培養口腔粘膜上皮シート移植により 0.01 未満の視力が 0.01～0.09 程度に改善できるようになったが、発症前の視力に戻すことはできない⁶。重症多形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。

海外では、高度変形角膜に対する視力補正を目的としてスクレラルレンズが開発された。しかし、スクレラルレンズはサイズが大きく、高度癒着を伴う重症の本疾患眼には適応がない。実際に海外の報告では、本疾患に対するスクレラルレンズは、視力の比較的良好な症例に用いられている^{7,8}。

これまで、外園らは、独自にデザインした直径 13～14 mm のハードコンタクトレンズ（輪部支持型ハードコンタクトレンズ）を開発し、重症多形滲出性紅斑を含む角膜上皮幹細胞疲弊症を対象に臨床研究を行った。これまでに実施した臨床研究では、本レンズの装着によりレンズと角膜の間に涙液が入り、角膜表面の凹凸不正を補正して著しい視力補正効果を認めた。さらにはレンズが涙液の蒸発を抑制し、ドライアイに伴う症状を緩和した。臨床研究の対象となった 52 例 65 眼のうち、42 例 53 眼が SJS 患者であり、著しい視力改善と QOL 改善を認めた。

【試験治療・被験機器の位置づけ】

本治験は、輪部支持型ハードコンタクトレンズの薬事承認を目指し、医師主導で実施した。

重症多形滲出性紅斑に伴う眼障害は難治性角結膜疾患のなかでも最も難治かつ予後不良であるが、本研究による治療法の確立は、眼後遺症患者の社会復帰を可能とし、また障害軽減による医療費及び社会福祉費（障害年金、介護費）の軽減にも繋がるものと考えた。

本治験は、「希少性」、「原因不明」、「治療方法未確立」、「生活面への長期の支障」の 4 要素を満たす希少難治性疾患に対する厚生労働省科学研究費補助金（平成 25 年度及び 26 年度）で実施するものであり、本治験により輪部支持型ハードコンタクトレンズが実用化することは、他の希少難治性疾患の新規治療実用化の推進に繋がると考えた。

また本治験は、医師主導型臨床研究として行ったものであるが、医師主導型臨床研究で実用化に至った例はまだ少ない。円滑な医師主導型臨床研究を行うには、体制整備と病院間連携が必須である。本研究は京都大学附属病院と京都府立医科大学とが連携し、2 施設の医師主導治験を行ったものであり、「文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム」事業の一つとして、医師主導治験の理想的な実施に向けた基盤整備を目指している。

【治験計画に関する医薬品医療機器総合機構の助言】

本治験の計画に関しては、平成 26 年（2014 年）1 月 23 日に医療機器戦略相談を行い、臨床試験

における主要エンドポイント、観察期間、目標被験者数について、医薬品医療機器総合機構の助言を求めた。

本治験の計画においては、医薬品医療機器総合機構の助言を反映した。主要エンドポイントを「治験レンズ補正による最良矯正視力の変化」から「治験レンズ補正による最良矯正視力の改善」へと変更した。被験機器を装用する期間は、先行する臨床研究の安全性の結果を踏まえ、13週間と設定することで問題はないとされた。目標被験者数は、実施可能性をご確認いただき、10例と設定した。医療機器戦略相談記録を付録 16.1.14 に添付した。

7.2 被験機器の安全性及び有効性

本治験に先立ち実施された CS-100 の物理的特性、化学的特性、生物学的安全性に関する試験において臨床使用上問題となると考えられる成績はみられなかった。

物理的特性については、硬度、比重、屈折率、接触角、吸水率、酸素透過係数、視感透過率、強度のいずれの項目もコンタクトレンズとして適した値であった。化学的特性については、残留モノマー、着色剤、溶出物試験、有機溶剤による溶出量を評価した結果、いずれも問題のない値であった。生物学的安全性については、細胞毒性試験、遺伝毒性試験、感作性試験、眼刺激試験、装用試験を行った。ウサギでの眼刺激試験では、新規原材料のモノマーの原液を点眼した。投与1時間後に弱い結膜反応を認めたが、24時間以降には刺激性徴候は認めなかった。他の試験では、影響はみられなかった。

CS-100 の素材は既に「再使用可能な視力補正用色付コンタクトレンズ」として国内でも承認されており（承認番号 21200BZY00512000、承認番号 22600BZX00040000）、世界でも広く使用されており、2000年以降、US FDA に不具合報告も報告されておらず（2014年1月時点）、安全性が高いものと考えられた。

先行して行われた CS-100 による臨床研究では、国内において SJS など角膜上皮幹細胞疲弊症を対象として有効性及び安全性が検討された。その結果、視力改善の効果と QOL の向上が確認できた。

7.3 被験機器の概要及び構造

CS-100 は、終日装用の酸素透過性ハードコンタクトレンズであり、重症多形滲出性紅斑の眼後遺症の軽減を目的とした、輪部支持型レンズである。

①種類

球面レンズ、非球面レンズ、レンチキュラーレンズ

②使用区分

重症多形滲出性紅斑の眼後遺症の視力補正及び症状緩和

③レンズカラー

ブルー又はクリア

CS-100 は、角膜を完全に覆い、角膜とレンズの間に涙液が入る。健康な角膜の表面はガラスのようにスムーズで凹凸のない形状であり、さらにその上を涙液層が覆う。それに対して、患者の角膜を含む眼表面は凹凸不正を呈しているため光が散乱して視力低下の要因となり（図 7.3-1：左）、かつ涙液が少ないために常に乾燥している。高度に不正かつ乾燥を伴う眼表面において CS-100 を装用すると、CS-100 と角膜表面の間に涙液が入ることで凹凸が緩和されて視力補正を行い（図 7.3-1：右）、また涙液の蒸発を抑制することが可能である。角膜輪部から結膜の範囲にベベルが位置しレンズを支える構造であることから、瞬目時に涙液がレンズ下で交換される。

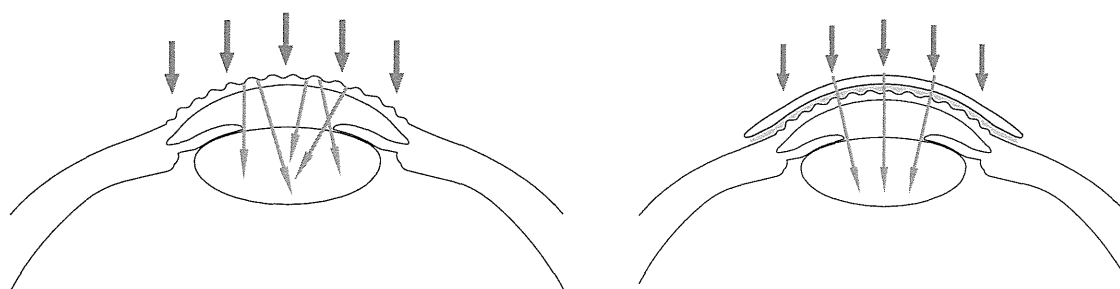


図 7.3-1 患者の眼表面における光の散乱（左：レンズ装用なし、右：CS-100 装用時）

7.4 被験機器の特定（原材料名又は識別記号）

7.4.1 原材料名

CS-100 の素材は、以下の製品と同様である。

素材名：hexafocon A (Bausch Lomb) / USAN 名

製品名：Quantum II { (=BOSTON XO (UV 吸収剤なし)) }

国内で承認を得たレンズの承認番号は以下のとおりである。

承認番号 21200BZY00512000（レンズ：クオントラム II / ボシュロム・ジャパン株式会社）

承認番号 22600BZX00040000（レンズ：サンコンマイルド i / 株式会社サンコンタクトレンズ）

7.4.2 成分名

CS-100 の原材料の成分を表 7.4-1 に示した。

表 7.4-1 CS-100 の原材料の成分

成分名
ヘキサフルオロイソプロピル メタクリレート
3-メタクリルオキシプロピルトリス（トリメチルシロキシ）シラン
ネオペンチルグリコール ジメタクリレート
4-メタクリルオキシブチルターミネイティッド ポリジメチルシロキサン
メタクリル酸
2,5-ジメチル-2,5-ジ（2-エチルヘキサノイルペルオキシ）ヘキサン

7.5 被験機器を使用するために必要な訓練及び経験

CS-100 の使用は、眼科専門医であり、原疾患である重症多形滲出性紅斑の眼後遺症の診断・処置の経験があり、コンタクトレンズ処方に熟練した眼科医が行った。

7.6 被験機器の使用に関わる具体的な手技

被験機器の使用に際しては、ハードコンタクトレンズの取扱いに関する一般的注意に従った。

7.7 被験機器の包装形態、ラベル表示、保管方法

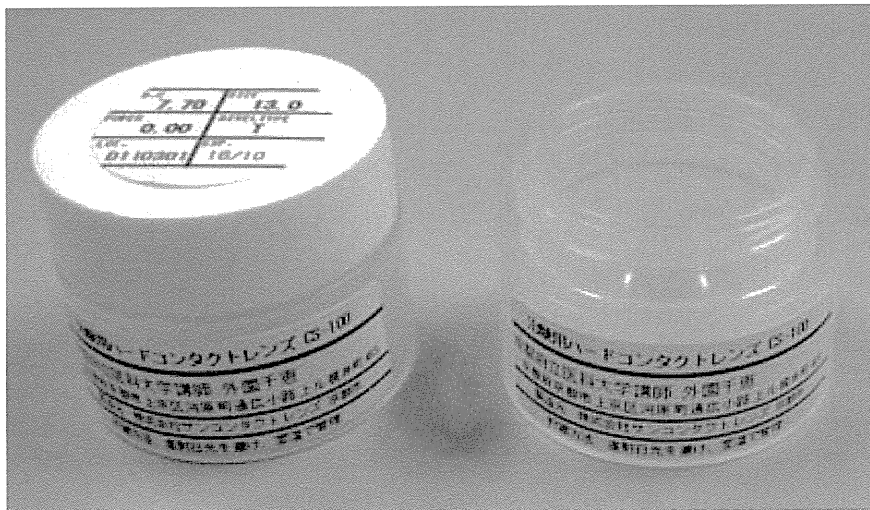
7.7.1 包装形態

1 枚ずつ水中出荷ケースに保存。

材質：容器本体（ポリプロピレン）

キャップ（ポリプロピレン）

パッキン（ポリエチレン）



7.7.2 ラベル表示

(1) 容器側面ラベル（見本）

治験用である旨：治験用ハードコンタクトレンズ

識別記号：CS-100

自ら治験を実施する者の氏名及び職名並びに住所：

京都府立医科大学講師 外園千恵

京都府京都市上京区河原町広小路上ル梶井町 465

製造元：株式会社サンコンタクトレンズ 京都市

貯蔵方法：直射日光を避け、室温で保管

(2) 容器天ラベル (見本)

規格 : BC、SIZE、POWER、BEVEL TYPE

製造番号 : LOT を英数字 7 桁で表示 (例 LOT.3110301)

有効期間 : EXP を年/月で表示 (例 EXP.16/10)

治験用ハードコンタクトレンズ CS-100	
京都府立医科大学講師 外園千恵	
京都府京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465	
製造元 株式会社サンコンタクトレンズ 京都市	
貯蔵方法 直射日光を避け、室温で保管	

容器側面ラベル (見本)

BC	SIZE
7.70	13.0
POWER	BEVEL TYPE
0.00	T
LOT.	EXP.
3110301	16/10

容器天ラベル (見本)

7.7.3 保管方法

未開封時、開封後ともに、直射日光を避け、室温保管した。

継続使用に際しては、自ら治験を実施する者又は治験分担医師が使用中の被験機器の状態を確認し使用限界を判断することとしたが、治験期間終了後に継続使用した被験者はいなかった。

7.8 治験機器の管理

7.8.1 治験機器提供者による治験機器の保証

治験機器提供者は、治験機器提供者が規定する方法で適切に保管管理、使用された場合の治験機器の使用期間中の性能、安定性を保証した。治験機器提供者は、必要な場合には、治験データの解析が終わるまでの期間において、治験機器がその性能、安定性について維持されていることを再確認できるようにした。

自ら治験を実施する者は、本基準の要件を満たす治験機器の提供を受けられるよう、治験機器の品質確保に関して、治験機器提供者との間で文書等により、明確な取り決め等を行った。

7.8.2 治験機器の受入れ

自ら治験を実施する者は、輸送及び保存中の汚染や劣化を防止するため必要な措置を講じた。

7.8.3 記録の作成又は入手

自ら治験を実施する者は、治験機器に関する次に掲げる記録を作成、又は入手した。

- (1) 治験機器の製造年月日、製造方法、製造数量等の製造に関する記録及び治験機器の安定性等の品質に関する試験の記録
- (2) 治験機器を入手し、又は治験機器提供者から提供を受けた場合にはその数量及び年月日の記録
- (3) 治験機器の処分の記録

7.8.4 治験機器の適正な取扱いの保証

自ら治験を実施する者は、治験機器の適正な取扱いを保証するため、次の事項を行った。

- (1) 適切な時期に治験機器を入手できるようにする。
- (2) 治験機器の受領、被験者からの返却及び処分の記録を保存する。
- (3) 必要に応じ、治験機器の保守点検・修理及びその記録のためのシステムを保持する。
- (4) 治験機器の返品・処分及びその記録作成のためのシステムを保持する（例：欠陥品の返品又は回収、使用期限切れの治験機器の処分）。
- (5) 未使用の治験機器の処分及びその記録作成のためのシステムを保持する。

7.8.5 治験機器の管理に関する手順書の作成

自ら治験を実施する者は、実施医療機関における治験機器の管理に関する手順書を作成し、実施医療機関に交付した。治験機器の管理に関する手順書第 1.0 版を 2014 年 4 月 9 日に作成した。手順書には、治験機器の納入・受領、取扱い、保管・管理並びに使用済治験機器の返品又は回収あるい

は処分などが、適切かつ確実に行われるよう、治験機器の管理に関わる者が従うべき事項を規定した。治験は2014年6月から開始した。治験中に、レンズの微調整に関する記載を整備した第1.1版を2014年10月31日に作成した。

自ら治験を実施する者は、必要に応じ、治験機器の使用法その他の取扱方法を説明した文書を作成し、これを治験分担医師、治験協力者及び治験機器管理者に交付するとともに、必要に応じ、これらの者に教育訓練を行った。

8. 治験の目的

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。

9. 治験の計画

9.1 治験の全般的デザイン及び計画

本治験は、非対照、オープンラベル試験として実施した。

9.1.1 検討した治療法

CS-100 終日装用。

1日8時間以上18時間以内の連日装用を原則とした。

9.1.2 検討した患者集団及び計画された被験者数

重症多形滲出性紅斑による眼後遺症を有する患者を対象とし、目標被験者数は10例とした。設定根拠を「9.7.2 被験者数の決定」に示した。

9.1.3 盲検化の水準と手法

本治験は1群のみの群設定であることから、群比較のための盲検化は必要としなかった。

9.1.4 対照の種類

本治験の有効性主要評価項目である最良矯正視力は、これまで治療法がなく長期に固定している。このことから、被験機器の有効性は対照群を設定しなくても評価できるものと考えた。

9.1.5 装用期間

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）⁹における、視力補正を目的としそのレンズデザイン等が標準的と判断される終日装用コンタクトレンズの評価期間を参考とし、13週間とした。

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

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・評価委員会は、設置しなかった。

<根拠>

本治験は、オープンラベル試験であり、規模が小さく、また被験者が重篤な転帰をとることが考えにくいため本委員会を設置しなくとも被験者の安全性を十分に確保しながら、治験の継続の適否又は治験実施計画書の変更の要否が判断できることから、効果安全性委員会等は設定しなかった。

また、主要評価項目に関わる視力は、手順書に従い各治験実施医療機関で視能訓練士が評価することにより、精度が高く偏りのない結果が得られると考えられたため、中央判定委員会等を設置しなかった。

9.1.7 中間解析

計画しなかった。

9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察

本治験は非対照試験であることから、対照群の選択を含む治験デザインの考察は該当しない。

9.3 治験対象集団の選択

9.3.1 組入れ基準

本治験への組入れ基準としては、対象及び選択基準を以下のように定めた。この基準により、治験対象となる重症多形滲出性紅斑による眼後遺症を有する患者を適切に組み入れることができるものと考えた。

対象：

重症多形滲出性紅斑による眼後遺症を有する患者を対象とした。

重症多形滲出性紅斑の診断は、SJS 及び TEN の診断基準（参照：7.1 序文、表 7.1-1 及び表 7.1-2）を用いた。病歴・診療録等から重症多形滲出性紅斑が強く疑われる場合も重症多形滲出性紅斑として扱うこととした。

また、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。

- (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。
- (2) 他の眼科的疾患によらない眼障害である。
- (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

選択基準及びその設定根拠を以下のように定めた。

選択基準：

- (1) 重症多形滲出性紅斑による眼後遺症を有する。
- (2) 最良矯正視力が 0.01 以上 0.7 未満である。
- (3) シルマーテスト I 法にて 5 ミリ以下である。
- (4) 登録時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満である。
- (5) 外来に通院可能である。
- (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。

<設定根拠>

- (1)：対象疾患として設定した。
- (2)：被験機器の有効性を確認するための視力の範囲を設定した。
- (3)：涙液分泌量は被験者の QOL 評価に影響すると考えられることから、対象とする被験者集団の涙液分泌量の範囲を設定した。
- (4)：治験参加への本人同意取得が可能な年齢とした。高齢者においても眼後遺症を有する患者がいることから、高齢者も対象に含めた。
- (5)：有効性及び安全性に関する定期的な検査を実施するために設定した。
- (6)：GCP 及びヘルシンキ宣言の倫理的原則に基づいて設定した。

9.3.2 除外基準

除外基準及びその設定根拠を以下のように定めた。

除外基準：

- (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
- (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。
- (3) 粉塵、薬品などが目に入りやすい生活環境にいる。
- (4) レンズ装用の手技等が困難である。
- (5) 直近の3ヵ月以内に眼科手術（白内障、緑内障等に対する手術、角膜移植など）を実施した。
- (6) 対象眼に対して、過去にCS-100の臨床研究に参加した。
- (7) その他、医師が不相当と判断する場合。

<設定根拠>

- (1)：合併症の治療が優先されるため。
- (2)：有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるため。
- (3)：有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるため。
- (4)：レンズを適切に使用できない患者、レンズ装用に必要な衛生管理を行えない患者では、有効性の評価が行えなくなるため。
- (5)：有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるため。
- (6)：有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるため。
- (7)：医師の指示に従うことができない患者、定期検査を受けられない患者では、有効性あるいは安全性の評価が行えなくなるため。

9.3.3 被験者の治療又は評価の打切り

被験者の治療又は評価の打切りのための中止基準を以下のように定めた。

中止基準

- (1) 被験者が被験機器の装用中止を希望した場合
- (2) 重大な治験実施計画書違反が判明した場合
- (3) 装用休止日の合計が28日を越えた場合
- (4) 対象眼に眼感染症が発現した場合
- (5) 有害事象により治験継続が困難と判断された場合
- (6) その他の理由により、治験担当医師が治験を中止することが妥当と判断した場合
- (7) 治験全体が中止された場合

<設定根拠>

- (1)：被験者の倫理に配慮した。
- (2)：被験者の倫理、安全性に配慮した。
- (3)：被験者の有効性の評価に配慮した。
- (4)：被験者の安全性に配慮した。

- (5) : 被験者の倫理、安全性に配慮した。
- (6) : 被験者の倫理、安全性に配慮した。
- (7) : 被験者の倫理、安全性に配慮した。

9.4 治療法

9.4.1 治療計画

(1) レンズデザインの決定

自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、前眼部検査により対象とする眼の角膜径、性状、表面の凹凸等を評価し、トライアルレンズの BC、直径を選び被験者に装用した。フィッティング状態を確認し、必要があればトライアルレンズを選び直し再度フィッティング検査を行い、被験者にも自覚症状を確認した。さらに、レンズの動きや静止位置の状況からベベルデザイン変更の必要がないかを確認した。最適なトライアルレンズデザインが決まれば、そのレンズを用いて、視力検査を行い、追加矯正が必要かどうかを確認した。

(2) CS-100 の作製依頼

自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、治験機器提供者に、決定したレンズデザインの CS-100 の作製を依頼した。(BC、P、サイズ、ベベル形状を依頼用紙に記入した。)

(3) CS-100 の装用検査

自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、作製された CS-100 の表面検査を行い異常がないことを確認した後、被験者に装用し、視力検査、細隙灯顕微鏡検査（前眼部検査、レンズフィッティング検査）等を行った。

(4) CS-100 の装用

装用時の涙液交換が良好であることを確認したレンズで、装用を開始した。装用開始時における装用時間の目安は、1 日目は約 4 時間、2 日目は約 6 時間、3 日目は約 8 時間、4 日目は約 10 時間、以後毎日 2 時間ずつ延長し、終日装用（最大 1 日 18 時間まで）とした。被験者の自覚症状による、装用時間の短縮は許容した。

自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、被験者用の取扱い説明書を作成し、被験者に提供するとともに、来院時に使用状況を確認した。CS-100 取扱い説明書を付録 16.1.3.3 に添付した。

被験者の自覚症状により必要に応じて装用検査を行い、CS-100 の装用が可能であることを確認した。レンズデザインの微調整又は変更が必要と判断された場合は、治験機器提供者に微調整又は変更を依頼した。

(5) CS-100 の装用期間

1 日 8 時間以上 18 時間以内の連日装用を原則とした。

装用開始から装用終了までの期間は 13 週間とした。休止日があった場合も、休止日分の装用期間の延長や検査の延期は行わないこととした。

(6) 装用の休止

装用期間中に以下の有害事象等を認めた場合、被験機器の装用を休止した。

休止日の合計が28日を越えた場合は、試験治療を中止することとした。

【休止基準】

対象眼結膜のびらん

異物感や痛みなどの自覚症状により、被験機器の装用を休止した方がよいと判断した場合
なお、休止日は、1日の装用時間がおおむね2時間以上装用しなかった場合を判断基準とした
(症例報告書記入・修正の手引き Ver.2.0 p51)。

装用を休止した場合、被験者は可能な限り早急に治験責任医師／分担医師による診療を受けた。
有害事象が回復又は軽快し、治験責任医師／分担医師が再開してよいと判断したときには被験機器の装用を再開した。ただし、異物感や痛みなどの自覚症状により、被験機器の装用を休止していた場合で、自覚症状が消失し、外観的な異常がない場合は被験者の判断により装用を再開してもよいこととした。

(7) 被験機器の紛失・破損による装用の中断

装用期間中に被験機器を紛失又は破損した場合、被験者は直ちに治験実施機関に連絡した。

被験機器の紛失・破損による装用の中断の場合は、休止期間として扱い、休止日分の装用期間の延長や検査の延期は行わなかった。

9.4.2 治験機器の同定

各被験者に使用した被験機器のロット番号の一覧を付録 16.1.6 に示した。

9.4.3 治療群への被験者の割付方法

本治験の群設定は1群のみであったことから、治療群への割付は必要としなかった。

9.4.4 治験における機器の使用方法の選択

本治験では、被験者ごとに使用するレンズデータを選び、装用に供した。{参照：9.4.1 治療計画 (1) ~ (4)}

9.4.5 各被験者の機器の使用方法の選択及び使用時期

本治験では、被験者のフィッティング検査及び装用情報から、必要に応じてレンズを規格変更して再処方、あるいは微調整を行った。(参照：9.5.1.3.13 装用情報)

9.4.6 盲検化

本治験はオープンラベル試験とした。

9.4.7 前治療、併用療法、後治療及び中止手順

9.4.7.1 前治療

眼感染症（MRSA・MRSEによる感染を除く）を認める場合には、登録前までに適切な抗菌剤により治療を行い、感染所見の消失及び起炎菌が消失したことを確認した。MRSA・MRSE等、薬剤耐性菌の保菌を認める場合には、適切な抗菌剤を用いた治療を行い、耐性菌の陰性化を確認した。

また、眼瞼内反・睫毛内反により睫毛が角膜に接触している、又は睫毛が角膜の炎症の原因と疑われる場合には、眼瞼の手術を行い、睫毛の角膜への接触が軽微若しくは消失したことを確認した。

9.4.7.2 併用療法

有効性の評価に影響を与えると考えられる併用療法は実施しなかった。

(1) 併用禁止療法

治験期間中の、眼部に対する手術療法（白内障、緑内障等に対する手術療法）は行わなかった。

<設定根拠>

被験機器の有効性の評価に影響を与えるため、治験期間中は併用禁止とした。

(2) 併用注意療法

懸濁した点眼液の併用に注意した。

<設定根拠>

懸濁液がレンズ表面汚れの原因となり、視力を妨げる可能性が高いため。

(3) 併用可能薬及び推奨される支持療法

治験期間中、本治験開始前から使用していた人工涙液については、治験開始前と同程度から2割少ない程度の回数で用いるよう指導した。

治験期間中のステロイド点眼液の増減は行わなかった。

抗菌点眼剤は、随時変更可能とした。

なお、ステロイド薬、抗菌剤は、レンズ装用前又は外した後に点眼するように指導した。

<設定根拠>

CS-100の装着中には、目の乾燥感が減少して人工涙液の点眼回数が減る可能性があるが、人工涙液の点眼回数を装用前に比べて極端に減らすと眼表面の乾燥をきたす危険があるため設定した。

ステロイド点眼液の増減は、被験機器の有効性及び安全性の評価に影響する可能性があるため、増減は行わないこととした。

抗菌点眼剤は、評価に影響せず、適切な抗菌薬を使用することが有害事象の回避に必要であるため、随時変更可能とした。

(4) 併用薬物療法との相互作用の可能性

CS-100は、ハードコンタクトレンズであることから薬剤を吸収あるいは吸着する性質はなく、被験者が用いる点眼薬あるいは人工涙液がレンズに吸収されて、その後眼表面に徐放されること

はない。このことから、被験者が用いる点眼薬あるいは人工涙液は、レンズ表面に一時的に滞留するがレンズに影響しないものと考えた。

9.4.7.3 後治療

装用期間後、治験終了となるため CS-100 を回収し装用継続は行わなかった。自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、治験終了時に被験者から治験レンズを回収し、レンズ提供者に返却した。

治験終了後の治療に関しては、原則として治験実施施設の眼科外来で行った。

なお、被験者が希望しない場合の後治療は自由とした。

9.4.7.4 中止手順

自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、中止基準（参照：9.3.3 被験者の治療又は評価の打ち切り）に該当した場合、当該被験者に対する治験を中止し、該当した中止基準及び中止の日付を記載することとした。被験者に速やかにその旨を説明し、また、可能な限り中止時に定められた検査を実施することとした。有害事象の発現等の安全性の問題により中止した場合、自ら治験を実施する者又は治験分担医師は被験者に適切な処置をし、症状が回復又は安定するなどにより、更なる観察が不要と判断されるまでの期間、追跡調査を実施することとした。

9.4.8 治療方法の遵守

被験機器の使用の遵守状況は、不具合情報、有害事象情報及び装用情報として収集した。

被験者のリスクを軽減するため、リスク管理及びリスク軽減措置をとった。

9.4.8.1 リスク管理

一般的にコンタクトレンズは、適切に使用した場合でも、コンタクトレンズ装用による酸素供給不足、機械的な刺激、乾燥などにより眼障害が発生する危険性がある。本疾患では、ほとんどの場合に角膜に血管が侵入しており、血管からの酸素供給があるため酸素不足による新たな障害のリスクは少ない。ただし乾燥眼であり、眼表面が病的状態であるために、機械的刺激による障害のリスクに十分注意を要する。リスク管理としては、定期的な問診・検査を通して、有害事象・不具合の早期発見に努めた。

9.4.8.2 リスク軽減措置

被験機器の品質に関するリスク軽減措置としては、BC 又はサイズの変更、エッジリフトの調整、エッジの曲率の調整、ベベルの調整、洗浄、再処方、度数変更、キズ取り研磨などを行った。治験を実施するうえでのリスク軽減措置としては、本疾患の治療に熟練した医師を治験責任医師及び治験分担医師とした。

9.5.1.2 評価項目

9.5.1.2.1 有効性主要評価項目

治験レンズ補正による最良矯正視力の改善

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。

9.5.1.2.2 有効性副次的評価項目

(1) 治験レンズ補正による最良矯正視力の変化

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 週目における被験機器最良矯正視力の変化を、logMAR 換算視力で評価した。

(2) 自覚症状の変化（NEI VFQ-25 調査）

視覚機能についてのアンケート（NEI VFQ-25 日本語版 v.1.4）を用いて調査し、被験機器の装用前を基準として、装用後 13 週目における変化を評価した。

(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」及び「目の乾燥の程度」を、VAS（Visual Analogue Scale）変法となる VRS（Verbal Rating Scale：問診用スケール）を用いて調査し、被験機器の装用前を基準として、装用後 13 週目における変化を評価した。

9.5.1.2.3 安全性評価項目

- (1) 有害事象の発現
- (2) 不具合の発現

9.5.1.3 観察・検査項目

9.5.1.3.1 被験者背景

被験者を特定し、被験者として適切な選択が行われていることを確認した。

項目：被験者識別コード、生年月日、性別、同意取得日、年齢

重症多形滲出性紅斑の診断日、SJS あるいは TEN の別

罹病期間、被疑薬

対象眼（左右の別）

眼科的合併症

登録時に併用している眼科的薬剤

直近 3 ヶ月以内の眼科手術歴

主な全身性合併症、アレルギー歴

9.5.1.3.2 自覚症状

装用開始前のレンズ無装用時の自覚症状、装用期のレンズ装用時の自覚症状をスコア化して記載した。

項目：異物感、眼脂、充血、かゆみ、羞明

判定基準：(0) なし

(1) 軽度

(2) 中等度

(3) 高度

9.5.1.3.3 NEI VFQ-25 調査

NEI VFQ-25 日本語版 v.1.4（面接用）を用いた。

なお、VFQ-25 調査は、細隙灯顕微鏡検査、屈折検査、レンズ検査が終了した後に実施した。

項目：全体的健康感、一般的見え方、近見視力による行動、遠見視力による行動、見え方による社会生活、色覚、周辺視力、目の痛み、見え方による心の健康、見え方による社会生活機能、見え方による役割機能、見え方による自立、運転

評価方法：25 項目の質問に対する返答から計算した。

9.5.1.3.4 VAS 調査（問診による）

被験者の装用開始前、装用期における CS-100 を装用していない時（非装用時）及び装用時の「目の痛みの程度」及び「目の乾燥の程度」を、VAS 変法となる VRS を用いて評価した。

「目の痛みの程度」及び「目の乾燥の程度」に関する観察項目及び判定基準を表 9.5-2 に示した。

表 9.5-2 「目の痛みの程度」及び「目の乾燥の程度」に関する観察項目及び判定基準

項目	判定基準
目の痛みの程度	0：痛くない 1：少し痛い、あまり気にならない程度 2：少し痛い、つらいと感じるときがある 3：痛みをほぼ常に感じるが、目を開けることはできる 4：かなり痛い、目を開けにくいことがある 5：かなり痛い、目を開けることに困難
目の乾燥の程度	0：乾燥感はない 1：乾燥感はあるが、あまり気にならない程度 2：乾燥感はあるが、人工涙液を使うと気にならない 3：乾燥感があり、人工涙液の点眼を1日6回以上行っている