

	4：乾燥感が強く、人工涙液の点眼を1時間に1回以上行っている
	5：乾燥感が強く、人工涙液を頻回点眼しても日常生活に困難をきたす

## 9.5.1.3.5 眼後遺症のグレーディング

眼後遺症のグレーディングを評価した。

眼後遺症に関する観察項目及び判定基準を表 9.5-3 に示した。

表 9.5-3 眼後遺症に関する観察項目及び判定基準

項目	判定基準
角膜上皮欠損	0：なし 1：角膜面積の 1/4 未満 2：角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満 3：角膜面積の 1/2 以上
ステムセル (POV) の消失	0：全周残存 1：1/2 以上残存 2：残存が 1/2 未満 3：POV なし
結膜侵入	0：なし 1：角膜面積の 1/4 未満 2：角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満 3：角膜面積の 1/2 以上
角膜血管侵入	0：なし 1：軽度 (周辺のみ) 2：瞳孔縁にかかる 3：瞳孔を覆う
角膜混濁	0：なし 1：軽度 (瞳孔・水晶体が見える) 2：中等度 (瞳孔は見えるが水晶体詳細不明) 3：重度 (瞳孔が見えない)
角膜角化	0：なし又は結膜囊のみ 1：角膜面積の 1/4 未満 2：角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満 3：角膜面積の 1/2 以上
結膜充血	0：なし 1：軽度 2：中等度 3：重度

瞼球癒着	0：なし 1：結膜囊短縮又は strand 形成 2：角膜への癒着 1/2 未満 3：角膜への癒着 1/2 以上
睫毛乱生	0：なし 1：軽度 2：中等度 3：重度
皮膚粘膜移行部の位置異常	0：異常なし 1：軽度 2：中等度 3：重度
マイボーム腺機能不全	0：透明で油性 1：黄白色で油性 2：厚くチーズ様 3：何もでない
涙点閉鎖	0：なし 1：自然閉鎖あり（上下の一方） 2：自然閉鎖あり（上下の両方） 3：涙点プラグ又は縫合後

#### 9.5.1.3.6 涙液分泌量検査

シルマーテスト I 法を用いて、涙液分泌量を測定した。

#### 9.5.1.3.7 視力検査

5 m 視力表を用い、対象眼と対側眼の裸眼視力及び矯正視力を測定した。視力検査に関する手順書を付録 16.1.10 に添付した。

装用前は裸眼、眼鏡最良矯正視力を測定した。

装用後は、1 日目、2 週目、4 週目、8 週目、13 週目若しくは中止時に裸眼、CS-100 装用下での視力及び最良矯正視力、CS-100 なしでの最良矯正視力を測定した。

#### 9.5.1.3.8 眼圧検査

トノメーターを用いて、眼圧を測定した。

## 9.5.1.3.9 細隙灯顕微鏡検査—前眼部検査（レンズなし）

細隙灯顕微鏡を用い、角膜、結膜などの前眼部の状態を検査した。

検査は、CS-100 を外した状態（裸眼）で観察した。

前眼部検査時の観察項目及び判定基準を表 9.5-4 に示した。

表 9.5-4 前眼部検査時の観察項目及び判定基準

項目	判定基準
眼脂	0：なし 1：軽度 2：中等度 3：高度
球結膜充血	0：なし 1：軽度 2：中等度 3：高度
角膜上皮欠損	0：なし 1：角膜面積の4分の1未満 2：角膜面積の2分の1未満 3：角膜面積の2分の1以上
角膜実質の細胞浸潤・潰瘍	0：なし 1：細胞浸潤 2：潰瘍 3：膿瘍
新たな角膜血管新生	0：なし 1：角膜輪部から2mm未満 2：角膜輪部から2mm以上 3：角膜輪部から2mm以上多方向又は実質内血管侵入

#### 9.5.1.3.10 細隙灯顕微鏡検査－レンズフィッティング検査

CS-100 装用時のフルオレセインパターン、涙液交換、レンズ下の air 迷入を確認した。

項目：フルオレセインパターン (Parallel、Flat、Steep)

涙液交換 (良好、少ない、なし)

レンズ下の air 迷入 (+、±、－)

#### 9.5.1.3.11 不具合情報

レンズ検査 (破損などのチェック)、問診などにより、レンズの不具合を調査した。

項目：発生日

不具合の状況・内容 (レンズのキズ、破損、変形、汚れなど)

被験者の健康被害状況

被験者への処置

#### 9.5.1.3.12 有害事象情報

項目：有害事象名、発現日、発現部位、程度、重篤度、因果関係、処置、転帰

#### 9.5.1.3.13 装用情報

項目：装用開始日、処方レンズの形状、BC、P、サイズ/OZ/ベベル、カラー

休止期間、休止理由

紛失した場合には、紛失日と状況 (どのように紛失したか)

規格変更した場合には、変更日、レンズ情報、変更理由

#### 9.5.1.3.14 中止情報

項目：中止判断日、中止理由、追跡調査の有無など

#### 9.5.1.3.15 その他 (装用日誌に記載)

被験者 (あるいは代筆者) が毎日記入した。

項目：装用日、装用開始時間及び終了時間

## 9.5.1.4 有害事象及び不具合情報等

## 9.5.1.4.1 有害事象の定義

有害事象とは、治験中に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象とした。被験者のみならず、治験機器の取扱いにより治験責任医師、治験協力者等に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象も有害事象に含むものとした。ただし、治験中に重症度の悪化や発生頻度の増加がみられる場合を除き、被験者の基礎疾患は有害事象としなかった。

## 9.5.1.4.2 有害事象の評価

有害事象が発現した場合、表 9.5-5 に従って評価した。

表 9.5-5 有害事象の評価

有害事象名 (診断名)		複数の症状・徴候等が1つの診断名(疾患)として説明できる場合には診断名を記載。
発現日		新たに症状が発現した日。同意取得前から認められている症状については悪化を確認した日。
程度	1. 軽度 2. 中等度 3. 高度	・通常の活動に支障がないと考えられる程度。 ・通常の活動に支障があると考えられる程度。 ・通常の活動を不可能にすると考えられる程度。
重篤度	0. 重篤でない 1. 重篤	
重篤性の根拠 (重篤度が 1の場合)	1. 死亡に至るもの 2. 生命を脅かすもの 3. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要なもの 4. 永続的又は重大な障害・機能不全に陥るもの 5. 先天異常をきたすもの 6. その他の重大な医学的事象	
因果関係	1. なし 2. あり 3. 不明	・治験機器との因果関係はない。 ・治験機器との因果関係がある。 ・治験機器との因果関係は不明である。
処置		処置を実施した場合は内容を記載。
転帰	1. 回復 2. 軽快 3. 未回復 4. 回復したが後遺症あり 5. 死亡 6. 不明	「1. 回復」の場合は回復日を記載。 「2. 軽快、3. 未回復、4. 回復したが後遺症あり」の場合はその時期又は確認日を記載。 「5. 死亡」の場合は死亡日及び死亡原因を記載。

#### 9.5.1.4.3 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、有害事象のうち、次の(1)～(6)に該当するものとした。

- (1) 死亡に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要なもの
- (4) 永続的又は重大な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 先天異常をきたすもの
- (6) その他の重大な医学的事象

ただし、入院を伴うものであっても、治験前より予定していた療法又は検査を治験中に実施することのみを目的とした入院（予定手術や検査等）は含まないこととした。

#### 9.5.1.4.4 不具合の定義

不具合とは、治験機器について、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とした。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かった。

#### 9.5.1.4.5 不具合の評価

不具合が発生した場合、表 9.5-6 に従って評価した。

表 9.5-6 不具合の評価

不具合の状況・内容		不具合の内容を記載。
発生日		不具合を確認した日を記載。
被験者の健康被害状況	1. なし 2. あり	・不具合による健康被害の発生なし。 ・不具合による健康被害の発生あり。この場合、有害事象として扱い、有害事象についても併せて評価する。
被験者への処置		健康被害の有無にかかわらず、不具合による処置を実施した場合は記載（継続、レンズ再送付、中断など）。

#### 9.5.1.5 有害事象への対応

##### 9.5.1.5.1 被験者への措置

自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、有害事象（臨床検査値の異常を含む）（以下、有害事象）が発現した場合、被験者の安全確保のため、必要に応じて被験者に対する処置及び治験機器使用の中止等の適切な処置を講じた。

また、処置が必要となった場合にはその旨を被験者に伝えた。治験終了時までには回復がみられない又は治験中止時に回復がみられなかった全ての有害事象について、以下の時点まで追跡を行った。

- ・事象の回復
- ・事象の状態の安定
- ・事象が治験機器と関連のない要因に起因していると判断できる場合
- ・追加情報の取得が困難となった場合（被験者又は他院の担当医師が追加情報の提供を拒否した場合若しくは追跡努力にもかかわらず追跡不可能となった場合）

#### 9.5.1.5.2 有害事象が発現した場合の評価及び記録

自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、発現した有害事象について、原資料（診療録等の治験の事実経過の再現と評価に必要な記録を指す）に所見・症状、発現日、程度、重篤度、因果関係、処置の有無（ありの場合はその内容）、転帰（回復した場合は回復時期、症状が安定した場合はその時期）等を記入した。

#### 9.5.1.5.3 重篤な有害事象又は不具合の通知及び報告

##### (1) 実施医療機関の長、他の医療機関の治験責任医師及び治験機器提供者への通知

自ら治験を実施する者は、治験機器の使用に関連すると疑われる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、直ちに実施医療機関の長のみならず共同で治験を実施している他の医療機関の治験責任医師及び治験機器提供者に通知することとした。この場合において、治験機器提供者、実施医療機関の長又は治験審査委員会等から更に必要な情報の提供を求められたときは、当該治験責任医師はこれに応じることとした。

自ら治験を実施する者は、重篤な症例等のうち、治験機器の使用による影響であると疑われる有害事象、重篤な有害事象を引き起こすおそれがある不具合のうち、治験機器概要書から予測できないもの（未知のもの）を知ったときは、直ちに実施医療機関の長、共同で治験を実施している他の医療機関の治験責任医師及び治験機器提供者に通知することとした。

##### (2) 規制当局への報告

治験調整医師は、重篤な症例等のうち、治験機器の使用による影響であると疑われる有害事象、重篤な有害事象を引き起こすおそれがある不具合について、規制当局に報告することとした。

規制当局への報告期限を表 9.5-7 に示した。

表 9.5-7 規制当局への報告期限

予測性	重篤性	国内症例	外国症例
予測できない（未知）	死亡・死亡につながるおそれ	7日以内	7日以内
	その他重篤	15日以内	15日以内
予測できる（既知）	死亡・死亡につながるおそれ	15日以内	15日以内
	その他重篤	報告の必要なし	報告の必要なし
不具合	死亡につながるおそれ	7日以内	7日以内
	障害につながるおそれ	15日以内	15日以内

#### 9.5.1.6 実施時期別の観察・検査

##### 9.5.1.6.1 装用開始前

被験者背景、自覚症状（レンズ無装用時）、NEI VFQ-25 調査、VAS 調査  
眼後遺症のグレーディング、涙液分泌量（シルマーテスト I 法）  
視力検査、眼圧検査、細隙灯顕微鏡検査－前眼部検査（レンズなし）

##### 9.5.1.6.2 装用開始 1 日目、2 週目（±1 週間）、4 週目（±1 週間）及び 8 週目（±1 週間）

自覚症状（レンズ装用時）  
VAS 調査 [4 週目のみに実施]（装用期におけるレンズを装用していない時及び装用時）  
視力検査  
細隙灯顕微鏡検査－前眼部検査（レンズなし）及びレンズフィッティング検査  
不具合情報、有害事象情報、装用情報  
（必要に応じてレンズ再処方、レンズ調整を実施する）  
装用日誌（交付・回収）[1 日目は交付のみ]

##### 9.5.1.6.3 13 週目（±2 週間）（＝最終評価時）

自覚症状（レンズ装用時）、NEI VFQ-25 調査  
VAS 調査（装用期におけるレンズを装用していない時及び装用時）  
視力検査、眼圧検査  
細隙灯顕微鏡検査－前眼部検査（レンズなし）及びレンズフィッティング検査  
不具合情報、有害事象情報、装用情報  
装用日誌（回収）

##### 9.5.1.6.4 中止時

自覚症状（レンズ装用時）、NEI VFQ-25 調査  
VAS 調査（装用期におけるレンズを装用していない時及び装用時）  
視力検査、眼圧検査  
細隙灯顕微鏡検査－前眼部検査（レンズなし）  
不具合情報（ただし、レンズが未作製の場合は不要）、有害事象情報  
装用情報  
装用日誌（回収）  
中止情報  
（レンズ装用ができない場合、レンズ装用時の検査は省略する）



### 9.5.1.7 症例報告書

#### 9.5.1.7.1 症例報告書の作成

自ら治験を実施する者又は治験分担医師は、本治験実施計画書の規定に従って、症例報告書を作成し、記名捺印又は署名した。症例報告書の見本を付録 16.1.2 に添付した。

自ら治験を実施する者は、治験分担医師に症例報告書の変更又は修正に関する手引きを提供した。

治験分担医師が症例報告書を作成した場合、自ら治験を実施する者へ提出する前に内容を点検し、問題がないことを確認したうえで記名捺印又は署名した。

治験協力者は、原資料が存在し、その客観性が保証できる場合、原資料から症例報告書に転記することができるものとした。自ら治験を実施する者は転記されたデータを確認したうえで記名捺印又は署名した。

症例報告書の記載内容のうち、原資料に基づくものは原資料と矛盾しないものでなければならない。原資料と何らかの矛盾がある場合には、自ら治験を実施する者は、その理由を説明する記録を作成した。

#### 9.5.1.8 症例報告書の記載の変更又は修正

症例報告書の記載の変更・修正は、症例報告書の該当箇所に直接変更又は修正を行った。

変更・修正箇所は、変更・修正前のデータを判別できるように二重線で消し、変更・修正箇所付近に新たにデータを記入した。

全ての変更・修正箇所に日付を記入し、署名又は捺印を行った。

重大な変更・修正の場合は説明も付記することとした。

治験分担医師又は治験協力者が変更・修正を行った場合、自ら治験を実施する者は、変更・修正箇所を確認後、署名又は記名捺印のうえ日付を記入した。

#### 9.5.1.9 症例報告書の記載を原資料とする項目の特定

以下の項目は、症例報告書に直接記入又は貼付されたものを原資料とした。ただし、実施医療機関の原資料に記載があった場合は、それを原資料とした。

- ・ 選択基準及び除外基準を満たすか否かの判定
- ・ 有害事象及び不具合情報
- ・ 装用情報
- ・ 中止情報
- ・ 検査結果などに対する医師のコメント

参考：「原資料」とは、具体的には、症例報告書等の元となる文書、データ及び記録（例：病院記録、診療録、検査ノート、メモ、被験者の日記又は評価用チェックリスト、使用記録、自動計器の記録データ、正確な複写であることが検証によって保証された複写物又は転写物、マイクロフィッシュ、写真のネガ、マイクロフィルム又は磁気媒体、エックス線写真、被験者ファイル及び治験に関与する薬剤部門、検査室、医療技術部門に保存されている記録等）をいう。

### 9.5.2 測定項目の適切性

重症多形滲出性紅斑では、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。被験機器による有効性は、視力改善を主要評価項目とし、ドライアイ症状及び見え方に関する自覚症状の改善を副次的評価項目とすることにより、明らかになるものと考えた。

### 9.5.3 有効性の主要評価項目

「治験レンズ補正による最良矯正視力の改善」を有効性の主要評価項目とした。被験機器装用前の最良矯正視力（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。

＜logMAR 換算値 0.2 以上の減少を「改善」とする根拠＞

SJS のような重篤な前眼部疾患に対する先行研究で、視力としてどの程度の変化を「改善」と扱うかについては、統一見解は確立されていない。眼疾患のない成人、あるいは眼疾患を有する患者における検討では、logMAR 換算値として 0.2 以上の変化が感度・特異度を良好に保つには必要であること<sup>10</sup>、logMAR 換算値として 0.16 の変化は安定した患者でも認められる<sup>11</sup>と報告されていることから、logMAR 換算値 0.2 以上の減少を「改善」とした。

＜臨床的意義のある改善率＞

本治験において改善率が 50%以上であれば、臨床的意義があるとみなすものとした。本疾患では、他に治療法がないことから、装用後 13 週目において半数以上の患者で改善が得られることは、臨床的意義があるものと考えた。

## 9.6 データの品質保証

### 9.6.1 品質管理

本治験に関するデータの信頼性及びその適正な処理を保証するため、自ら治験を実施する者、実施医療機関、開発業務受託機関は、各々の業務手順書に従い品質管理を行った。

### 9.6.2 監査

監査担当者は、自ら治験を実施する者並びに必要なに応じて実施医療機関、開発業務受託機関に対して監査を行い、手順書に従い品質管理が適切に実施されていることを確認した。監査業務手順書及び監査計画書を付録 16.1.8.1 に添付した。

### 9.6.3 原資料等の直接閲覧

原資料と症例報告書に記載されるデータの元になる資料で、診療録等（診療録、看護記録、処方記録）、同意文書、被験者登録名簿、臨床検査の測定結果伝票、治験機器の保管・管理記録等を指す。

自ら治験を実施する者は、当該治験を実施する実施医療機関以外の全ての関連施設及び原資料等の全ての治験関連記録が、自ら治験を実施する者が指定したものによるモニタリング及び監査、並びに治験審査委員会及び規制当局による調査のための直接閲覧が可能であるように全ての関係者との合意を治験が開始される前に得た。

### 9.6.4 記録の保存

実施医療機関は、本治験において保存すべき資料を次の (1) 又は (2) のいずれか遅い日までの間保存することとした。

- (1) 治験機器に係る医療機器の製造販売承認日（治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた場合には、通知を受けた日から3年が経過した日）
- (2) 治験の中止又は終了後3年が経過した日

## 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

## 9.7.1 統計及び解析計画

## 9.7.1.1 統計解析対象集団

## (1) 有効性の解析対象集団

有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（Full Analysis Set：以下、FAS）及び治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set：以下、PPS）とした。

FASは、治験に登録された被験者のうち、GCP違反例を除く、被験機器装用後の主要評価項目が利用可能な被験者の集団とし、本治験の主要な解析対象集団とした。なお、被験機器装用後の主要評価項目が利用可能な被験者とは、装用前の矯正視力検査（眼鏡最良矯正視力）が測定されている、及び装用後のいずれかの時点（最低1時点）で矯正視力検査（CS-100 装用時最良矯正視力）が測定されている被験者とした。

PPSは、FASから重大な治験実施計画書の逸脱例を除いた被験者集団とした。

## (2) 安全性の解析対象集団

安全性の解析対象集団（Safety Analysis Set：以下、SS）は、被験機器を装用し、安全性に関する情報が得られている被験者の集団とした。

## 9.7.1.2 データの取扱い

## 9.7.1.2.1 時期の取扱い

測定・観察されたデータの治験実施計画書に規定された時期の取扱いを表 9.7-1 に示した。ただし、以下の許容範囲内に測定・観察されたデータが複数存在する場合は、基準日に直近のデータを採用することとした。基準日前後に直近のデータが複数存在する場合は、基準日後のデータを採用することとした。

表 9.7-1 測定・観察されたデータの時期の取扱い

時期		基準日	許容範囲
装用開始前		0*	装用開始前 4 週間以内：-27～0
装用期	1 日目	1	—
	2 週目	15	±1 週間：8～21
	4 週目	29	±1 週間：22～36
	8 週目	57	±1 週間：50～64
	13 週目	92	±2 週間：78～106
	中止時	中止判断日	—
13 週目 (LOCF)		—	>0 のうち、最も遅い日付 (参照：9.7.1.2.2 欠側値の取扱い)

※装用開始日前日

#### 9.7.1.2.2 欠測値の取扱い

被験機器の装用を中止した被験者については、中止時に観察・測定されたデータを以てこれを補完することとした。また、治験実施計画書に規定された時期に観察・測定されたデータのうち最も遅い日付のデータを「装用後 13 週目 (LOCF)」のデータとして採用することとした。

本治験では、データを補完したものではなく、また、装用後 13 週目と装用後 13 週目 (LOCF) は同値となった。

#### 9.7.1.2.3 データの変換及び算出

##### (1) log MAR 換算値

[ $=\log_{10}(1/\text{小数視力})$ ] で算出。

#### 9.7.1.3 解析計画

##### 9.7.1.3.1 人口統計学的及び他の基準値の特性の解析

##### (1) 解析対象集団

FAS、PPS、SS

##### (2) 解析項目

被験者背景

##### (3) 解析方法

得られるデータの尺度に応じて、計量尺度については要約統計量として例数、平均値、標準偏差、最小値、最大値及び中央値を求めた。分類尺度及び順序分類尺度については、各分類に含まれる例数及び割合を求めた。

##### 9.7.1.3.2 主要評価項目の解析

##### (1) 解析対象集団

FAS、PPS

##### (2) 解析項目

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。

##### (3) 解析方法

改善率及びその 95%信頼区間を求めた。

### 9.7.1.3.3 副次的評価項目の解析

#### (1) 解析対象集団

FAS、PPS

#### (2) 解析項目

- ① 治験レンズ補正による最良矯正視力の変化
- ② 自覚症状の変化 (NEI VFQ-25 調査)
- 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)

#### (3) 解析方法

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。

時点ごとのデータ及び変化量のデータの尺度に応じて、計量尺度については、要約統計量として例数、平均値、標準偏差、最小値、最大値及び中央値を求めた。分類尺度及び順序分類尺度については、各分類に含まれる例数及び割合を求めた。

なお、変化の有意性を経時的に検討する場合には、同様の手法を用いることとした。

### 9.7.1.3.4 安全性評価項目の解析

#### (1) 解析対象集団

SS

#### (2) 解析項目

- ① 有害事象の発現
- ② 不具合の発現

#### (3) 解析方法

症例報告書に記載された有害事象名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version : MedDRA/J ver.17.1) を用いて読み替え、集計を行った。

有害事象及び不具合について、発現件数、発現例数及び発現率を求めた。

器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) 別、治験機器との因果関係別並びに症状の重症度別の有害事象及び不具合についても同様に集計した。

### 9.7.1.3.5 その他の解析

その他の解析においては、データの尺度に応じて、解析手法を選択した。

### 9.7.1.3.6 解析に使用したソフトウェア

SAS Ver. 9.2 (SAS Institute Japan 株式会社)

## 9.7.2 被験者数の決定

### 10 例

〈設定根拠〉

厚生労働省医薬食品局平成 24 年 4 月発出の医薬品・医療機器等安全性情報 No.290<sup>12</sup>「医薬品による重篤な皮膚障害について」によると、発症数は年間およそ 600 例であり、平成 17 年 10 月 1 日から平成 21 年 7 月 31 日の 3 年 10 ヶ月間の発症 2370 例中、後遺症が 84 例 (3.5%)、平成 21 年 8 月 1 日から平成 24 年 1 月 31 日の発症 1505 例中、後遺症が 31 例 (2.1%) とされている。後遺症のうち、視力障害が占める割合は不明であるが、転帰不明も 20%以上あることを考慮すると、視力障害を後遺症とする患者は数%程度と推測される。いったん視力障害となると回復する手段のないことから、この時期以前の発症患者も対象患者となる。したがって、本治験にエントリー可能な被験者（参照：9.3.1 組入れ基準及び 9.3.2 除外基準）を満たす者とするとき、計画している登録期間を考え合わせ、10 例程度が実施可能な被験者数と考えた。

## 9.8 治験実施又は計画された解析に関する変更

### 9.8.1 治験実施計画書の改定

自ら治験を実施する者は、以下に該当する場合、必要に応じ、治験実施計画書を改訂することとした。

- (1) 治験機器の品質、有効性、安全性及びその他の治験を適正に行うために重要な情報を入手した場合
- (2) 治験の実施に重大な影響を与える又は被験者の危険を増大させるような事項について、情報を入手した場合
- (3) 実施医療機関の治験審査委員会の意見に基づく実施医療機関の長の修正指示があった場合  
改訂された治験実施計画書に基づいた治験実施に先立ち、実施医療機関の治験審査委員会の承認を得る。

### 9.8.2 治験の実施又は計画された解析に関する変更

治験実施計画書は、第 1.0 版を 2014 年 2 月 19 日に作成した。その後、2014 年 4 月 8 日の治験計画届に伴う記載整備及び誤記修正を行い、第 1.1 版を 2014 年 4 月 17 日に作成した。次いで、同意文書立会人に関する記載を追加し、誤記修正を行い、第 1.2 版を 2014 年 4 月 21 日に作成した。さらに、修正漏れと誤記への修正を行い、第 1.3 版を 2014 年 5 月 16 日に作成した。治験実施計画書第 1.3 版に従って、京都府立医科大学附属病院眼科並びに京都大学医学部附属病院眼科での治験を開始した。治験実施計画書の各版を付録 16.1.1 に添付した。

統計解析計画書は、症例検討会での問題症例の取扱い及び症例データの取扱いの検討に先立ち、第 1.0 版を 2014 年 12 月 17 日に作成した。統計解析計画書を付録 16.1.9 に添付した。

## 10. 治験対象被験者

### 10.1 被験者の内訳

本治験は、2014年6月から同年12月にかけて京都府立医科大学附属病院眼科並びに京都大学医学部附属病院眼科において、「自ら治験を実施しようとする者による治験」として実施した。

10例の患者に治験説明を行い、全ての患者から治験参加の同意を得た。治験には、10例全例が登録され、被験機器の装用を開始した。中止に至った被験者はなく、全例が13週間の装用期を完了した。

### 10.2 治験実施計画書からの逸脱

本治験では、選択基準や除外基準に抵触する被験者はなかった。また、被験機器の装用や併用治療に関する逸脱の発生はなかった。



## 11. 有効性の評価

### 11.1 解析したデータセット

データの取扱いは、症例検討会を開催し決定した。症例検討会では、中断を伴った装用時間の扱いの確認、有害事象とする判断基準の確認、MedDRA コードにない有害事象の区分に関する議論を行い、さらに、問題症例の取扱い及び症例データの取扱いを検討した。症例検討会記録を付録 16.1.13 に添付した。解析対象集団採否一覧表を付録 16.2.3 に添付した。

問題症例の取扱い及び症例データの取扱いを検討した結果、計画した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、有効性に関する最大の解析対象集団（FAS）及び治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）並びに安全性の解析対象集団（SS）はいずれも 10 例となった。

統計解析では、データを補完したものはなかった。装用後 13 週目と装用後 13 週目（LOCF）は同値となった。

### 11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

主要な解析対象集団 FAS における装用開始前の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 11.2-1（付録 16.2.4 に添付）に示した。表には、性別、年齢などの人口統計学的特性、重症多形滲出性紅斑の診断に関わる被疑薬などの情報並びに装用開始前の眼後遺症のグレーディング、涙液分泌検査、前眼部検査、視力検査及び眼圧検査の結果を示した。

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。

重症多形滲出性紅斑の罹病期間は、平均 26 年であった。重症多形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。

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。

治験登録時の個々の被験者の眼表面の状態を図 14.1 に示した。

表 11.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS/PPS/SS		要約統計量 /	
項目 / 区分		例数	(%) <sup>#3</sup>
対象例数		10	
性別	男性	5	(50.0)
	女性	5	(50.0)
同意取得時年齢 (歳)	例数	10	
	平均値	45.5	
	標準偏差	17.0	

FAS / PPS / SS

項目 / 区分		要約統計量 /	
		例数	(%) <sup>#3</sup>
対象例数			10
	最小値		21
	中央値		47.5
	最大値		70
罹病期間 (年)		例数	10
	平均値		25.892
	標準偏差		15.677
	最小値		1.75
	中央値		27.500
	最大値		48.00
対象眼	右眼	7	(70.0)
	左眼	3	(30.0)
被疑薬 <sup>#1</sup>	NSAIDs	4	(40.0)
	ロキソプロフェンナトリウム	1	(10.0)
	イブプロフェン	0	(0.0)
	アセトアミノフェン	1	(10.0)
	ジクロフェナクナトリウム	2	(20.0)
	アスピリン	0	(0.0)
	その他	1	(10.0)
	総合感冒剤	1	(10.0)
	ルル	0	(0.0)
	パブロン	0	(0.0)
	PL 顆粒	0	(0.0)
	その他	1	(10.0)
	抗生物質	4	(40.0)
	抗てんかん剤	0	(0.0)
	カルバマゼピン	0	(0.0)
	ゾニザミド	0	(0.0)
	フェニトイン	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)
	痛風治療薬	0	(0.0)
	アロプリノール	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)
	その他	3	(30.0)
	不明	4	(40.0)
眼科的合併症	無	6	(60.0)
	有	4	(40.0)
	内訳 <sup>#1</sup>	白内障	1 (10.0)

FAS/PPS/SS

項目 / 区分		要約統計量 /	
		例数	(%) <sup>#3</sup>
対象例数		10	
		緑内障	1 (10.0)
		その他	2 (20.0)
登録時眼科的 併用薬剤	無	0	(0.0)
	有	10	(100.0)
	内訳 <sup>#1</sup>	抗菌剤	9 (90.0)
		ステロイド	6 (60.0)
		ヒアルロン酸	9 (90.0)
		ムコスタ点眼液	4 (40.0)
		ソフトサンティア	9 (90.0)
		その他の人工涙液	0 (0.0)
眼科手術歴	無	10	(100.0)
	有	0	(0.0)
	内訳 <sup>#1</sup>	全層移植	0 (0.0)
		表層移植	0 (0.0)
		角膜上皮形成術あるいは輪部移植	0 (0.0)
		羊膜移植	0 (0.0)
		培養口腔粘膜上皮シート移植	0 (0.0)
		その他	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)
全身性合併症	無	3	(30.0)
	有	7	(70.0)
	内訳 <sup>#1</sup>	高血圧	1 (10.0)
		糖尿病	0 (0.0)
		その他	7 (70.0)
アレルギー歴	無	10	(100.0)
	有	0	(0.0)
眼後遺症の グレーディング / 対象眼	角膜上皮欠損	なし	9 (90.0)
		角膜面積の 1/4 未満	0 (0.0)
		角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満	1 (10.0)
		角膜面積の 1/2 以上	0 (0.0)
	ステムセル (POV) の消失	全周残存	0 (0.0)
		1/2 以上残存	0 (0.0)
		残存が 1/2 未満	2 (20.0)
		POV なし	8 (80.0)
	結膜侵入	なし	0 (0.0)
		角膜面積の 1/4 未満	0 (0.0)
		角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満	1 (10.0)

FAS/PPS/SS

項目 / 区分	要約統計量 /	
	例数	(%) <sup>#3</sup>
対象例数	10	
	角膜面積の 1/2 以上	9 (90.0)
角膜血管侵入	なし	0 (0.0)
	軽度 (周辺のみ)	3 (30.0)
	瞳孔縁にかかる	2 (20.0)
	瞳孔を覆う	5 (50.0)
	角膜混濁	なし
	軽度 (瞳孔・水晶体が見える)	3 (30.0)
	中等度 (瞳孔は見えるが水晶体詳細不明)	5 (50.0)
	重度 (瞳孔が見えない)	0 (0.0)
角膜角化	なし又は結膜囊のみ	8 (80.0)
	角膜面積の 1/4 未満	1 (10.0)
	角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満	0 (0.0)
	角膜面積の 1/2 以上	1 (10.0)
結膜充血	なし	2 (20.0)
	軽度	6 (60.0)
	中等度	2 (20.0)
	重度	0 (0.0)
瞼球癒着	なし	0 (0.0)
	結膜囊短縮又は strand 形成	9 (90.0)
	角膜への癒着 1/2 未満	1 (10.0)
	角膜への癒着 1/2 以上	0 (0.0)
睫毛乱生	なし	1 (10.0)
	軽度	5 (50.0)
	中等度	3 (30.0)
	重度	1 (10.0)
皮膚粘膜移行部の位置異常	なし	0 (0.0)
	軽度	5 (50.0)
	中等度	4 (40.0)
	重度	1 (10.0)
マイボーム腺機能不全	透明で油性	0 (0.0)
	黄白色で油性	0 (0.0)
	厚くチーズ様	0 (0.0)
	何もでない	10 (100.0)
涙点閉鎖	なし	1 (10.0)
	自然閉鎖あり (上下の一方)	4 (40.0)
	自然閉鎖あり (上下の両方)	4 (40.0)
	涙点プラグ又は縫合後	1 (10.0)