

に至るまでの間に、その事象が発現し回復したことによる。また、「因果関係なし」とした眼瞼炎は、発現部位が対側眼であったことによる。

### 12.2.3 有害事象の分析

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。本治験では、リスク管理としての定期的な問診・検査を通して、有害事象・不具合の早期発見に努めた。

本治験では、因果関係が否定できない有害事象として、結膜びらん及び眼脂がみられたが、これらは、軽度、非重篤な事象であり、装用を継続するなかで回復をみた。販売後であっても、リスク管理としての定期的な問診・検査を通して、安全に使用できるものと考えられた。

### 12.2.4 被験者ごとの有害事象の一覧

有害事象一覧表は付録 16.2.7 に添付した。

### 12.2.5 不具合の簡潔な要約

本治験において、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かった。

## 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

死亡はみられなかった。

また、重篤及び重要と考えられる有害事象はみられなかった。

## 12.4 安全性の結論

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、重篤なものはみられなかった。

因果関係が否定できない有害事象は、「因果関係あり」の結膜びらん 2 例 (20.0%) 3 件、「因果関

係不明」の眼脂 1 例（10.0%） 1 件であった。

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。

被験機器は、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、安全に使用できるものと考えられた。

### 13. 考察と全般的結論

本治験では、重症多形滲出性紅斑の眼後遺症を対象として、CS-100の有効性と安全性を確認した。CS-100は、患眼に装着すること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が緩和されて視力補正が可能になる。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する。

有効性については、本治験の主要評価項目である「治験レンズ補正による最良矯正視力の改善」において、80.0%の改善率（95%信頼区間：44.39%～97.48%）が得られた。試験計画においては、臨床的に意義のある改善率を、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、50%以上と設定したことから、本治験成績からCS-100の有効性が確認できた。副次的評価項目からは、被験機器装用による視力の改善及びQOLの改善が確認できた。

重症多形滲出性紅斑では眼表面全体に及ぶ高度の不正乱視が視力障害の大きな要因となる。既存のソフトコンタクトレンズは不正乱視に効果がなく、また既存のハードコンタクトレンズは直径が小さく、不正な角膜を覆うことができない。海外に類似する製品としてボストンレンズと呼ばれる強膜支持型の大型レンズ（直径15～23mm）があるが、ボストンレンズは癒着を伴う重症多形滲出性紅斑では装用不可である。このことから、被験機器の臨床的意義は高いものとする。

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。

本治験では、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、重篤なものはみられなかった。因果関係が否定できない有害事象は、「因果関係あり」の結膜びらん2例（20.0%）3件、「因果関係不明」の眼脂1例（10.0%）1件であった。

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。

被験機器は、販売後であっても、リスク管理としての定期的な問診・検査を通して、安全に使用できるものと考えられた。

本治験での被験機器の使用状況を、被験者ごとの装用状況から検討した。装用中止に至った例はなかったが、10例中9例で装用休止がみられた。休止理由等を表13-1（付録16.2.5.3装用状況一覧表を改変）に示した。9例21件の休止理由の内訳は、装用時の眼症状発現に伴う休止として、異和感によるものが1例9件、有害事象によるものが2例2件、眼の疲れによるものが1例1件、レンズのフィッティングに関する休止として、フィッティング不良によるものが1例1件、装用の要否の被験者判断に関わる休止として、装用不要としたものが1例1件であった。また、被験者の低視力が要因と考えられる休止として、紛失によるものが2例2件、紛失を避けるためのものが4例5

件であった。

表 13-1 被験者ごとの休止理由

登録番号	被験者 識別コード	休止日数	休止理由	休止理由分類
A01	0604-01	1日	移動（通院）が長距離のため	紛失予防
A02	0611-02	休止なし	—	—
A03	0618-03	21日	紛失（前日外したレンズがみつからない）	紛失
A04	0709-06	6日	紛失（病院内にて装用時紛失）	紛失
A05	0716-07	①~⑨1~2日	レンズ装用に伴う異和感のため	異和感
		⑩6日	旅行のため	紛失予防
		⑪1日	外出のため	紛失予防
A06	0806-08	21日	有害事象（装用時上皮欠損）のため	有害事象
A07	0806-09	5日	有害事象（装用時結膜上皮欠損）のため	有害事象
A08	0709-05	①14日	フィッティング不良	フィッティング不良
		②1日	自宅にいる起床している時間が短いため	装用不要
		③2日	眼の疲れのため	眼の疲れ
B01	CS-1	1日	移動時の紛失を予防するため	紛失予防
B02	CS-2	1日	移動時の紛失を予防するため	紛失予防

（付録 16.2.5.3 装用状況一覧表を改変）

これらの検討結果から、被験機器の使用に際しては、リスク管理としての定期的な問診・検査を通して、有害事象・不具合の早期発見に努めることが大事であることが再認識できたと同時に、被験機器が重篤な眼後遺症として高度の視力障害を伴う患者の手元で大事に取り扱われていることが窺えた。

重症多形滲出性紅斑における眼障害は、難治性角結膜疾患のなかでももっとも難治かつ予後が不良である。CS-100 は、装用することによりレンズ補正による視力の改善が得られ、さらに QOL の改善が期待できるものであることから、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と考えられた。

## 14. 本文には含めないが、引用する表、図及びグラフ

### 14.1 人口統計学的及び他の基準値の特性

表 14.1 人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験では、FAS を主要な解析対象集団とした。有効性及び安全性に関して、いずれの被験者データも解析採用となり、PPS 及び SS における人口統計学的及び他の基準値の特性は、FAS での解析結果と同様となった。

図 14.1 治験登録時の個々の被験者の眼表面の状態

### 14.2 有効性データ

表 14.2.1a 対象眼視力の推移－裸眼視力

表 14.2.1b 対象眼視力の推移－眼鏡最良矯正視力

表 14.2.1c 対象眼視力の推移－CS-100 装用時視力

表 14.2.2 自覚症状の推移

表 14.2.3a 細隙灯顕微鏡検査（前眼部検査）の推移－眼脂、球結膜充血

表 14.2.3b 細隙灯顕微鏡検査（前眼部検査）の推移－角膜上皮欠損

表 14.2.3c 細隙灯顕微鏡検査（前眼部検査）の推移－角膜実質の細胞浸潤・潰瘍

表 14.2.3d 細隙灯顕微鏡検査（前眼部検査）の推移－新たな角膜血管新生

図 14.2 NEI VFQ-25 調査（目の痛み、見え方による心の健康）

### 14.3 安全性データ

重篤な有害事象の発現はみられなかったことから、ここに引用する死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象に該当する表、図及びグラフはない。

## 15. 引用文献の一覧表

1. 北見 周, 渡辺 秀晃, 末木 博彦, 飯島 正文, 相原 道子, 池澤 善郎, 他. 重症薬疹研究班: Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究—. 日皮会誌 2011;121(12):2467-82.
2. 相原道子, 狩野葉子, 飯島正文, 池澤善郎, 塩原哲夫, 森田栄伸, 他. Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療指針—平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班による治療指針 2009 の解説—. 日皮会誌. 2009; 119(11):2157-63.
3. 外園千恵. SJS と TEN の眼合併症. 最新皮膚科学体系 2008-2009. 182-8. 東京:中山書店.
4. 外園千恵. Stevens-Johnson 症候群. Visual Dermatology. 2007; 10(6): 1070-1.
5. Sotozono C, Ang LP, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, et al. New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. Ophthalmology. 2007; 114(7): 1294-302.
6. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, et al. Visual improvement after cultivated oral mucosal epithelial transplantation. Ophthalmology. 2013; 120(1): 193-200.
7. Tougeron-Brousseau B, Delcampe A, Gueudry J, Vera L, Doan S, Hoang-Xuan T, et al. Vision-related function after scleral lens fitting in ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Am J Ophthalmol. 2009; 148(6): 852-9 e2.
8. Stason WB, Razavi M, Jacobs DS, Shepard DS, Suaya JA, Johns L, et al. Clinical benefits of the Boston ocular surface prosthesis. Am J Ophthalmol. 2010; 149(1): 54-61.
9. 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡. 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) について. 平成 21 年 9 月 7 日.
10. Rosser DA, Cousens SN, Murdoch IE, Fitzke FW, Laidlaw DA. How sensitive to clinical change are ETDRS logMAR visual acuity measurements? Investigative ophthalmology & visual science. 2003; 44(8): 3278-81. Epub 2003/07/29.
11. Shah N, Laidlaw DA, Rashid S, Hysi P. Validation of printed and computerised crowded Kay picture logMAR tests against gold standard ETDRS acuity test chart measurements in adult and amblyopic paediatric subjects. Eye. 2012; 26(4): 593-600. Epub 2011/12/24.
12. 厚生労働省医薬食品局. 医薬品・医療機器等安全性情報 No.290 平成 24 年 4 月.

## 16. 付録

### 16.1 治験に関する情報

#### 16.1.1 治験実施計画書

#### 16.1.2 症例報告書の見本

#### 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

##### 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）

##### 16.1.3.2 説明・同意文書の見本

##### 16.1.3.3 取扱い説明書

#### 16.1.4 治験責任医師及び他の重要な治験参加者

##### 16.1.4.1 治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者

##### 16.1.4.2 開発業務受託機関

##### 16.1.4.3 モニター

#### 16.1.5 治験調整医師の署名

「1. 標題ページ」、「GCP の遵守の陳述」の項に署名。

#### 16.1.6 使用した被験機器ロット番号一覧

#### 16.1.7 無作為化の方法及びコード

本治験では該当しない。

#### 16.1.8 監査業務手順書・監査計画書、監査証明書

##### 16.1.8.1 監査業務手順書・監査計画書

##### 16.1.8.2 監査証明書

#### 16.1.9 統計手法に関する文書

#### 16.1.10 視力検査に関する手順書

#### 16.1.11 治験に基づく公表文献

本総括報告書が署名されるまでに公表された文献はない。

16.1.12 総括報告書で引用された重要な公表文献

本総括報告書中に引用した重要な公表文献はない。

16.1.13 症例検討会記録

16.1.14 医療機器戦略相談記録



## 16.2 被験者データ一覧表

### 16.2.1 装用中止した被験者一覧表

装用中止に至った被験者はなかった。

### 16.2.2 治験実施計画書からの逸脱一覧表

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。

### 16.2.3 解析対象集団採否一覧表

### 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

#### 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

#### 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

#### 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

### 16.2.5 装用情報

#### 16.2.5.1 レンズフィッティング検査一覧表

#### 16.2.5.2 装用開始時の装用情報一覧表

#### 16.2.5.3 装用状況一覧表

#### 16.2.5.4 眼科的併用薬剤一覧表

#### 16.2.5.5 眼科的併用療法一覧表

### 16.2.6 個々の有効性反応データ一覧表

#### 16.2.6.1 個々の有効性反応データ一覧表－視力検査

#### 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）

#### 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 (VAS による調査)

#### 16.2.6.3a 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 (VAS による調査) [被験機器装用時]

#### 16.2.6.3b 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 (VAS による調査) [被験機器非装用時]

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）

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）

16.2.6.6 個々の有効性反応データ一覧表－眼圧検査

16.2.7 有害事象一覧表

16.2.7.1 有害事象一覧表－被験機器装用前

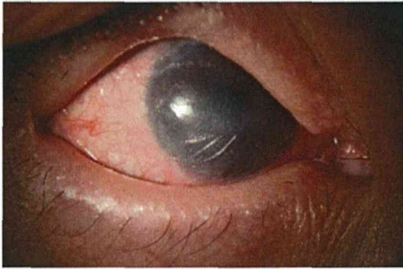

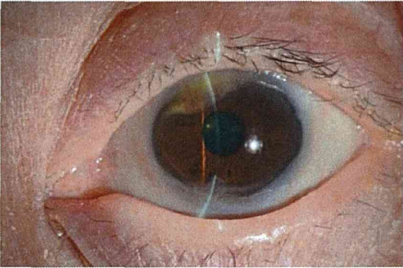
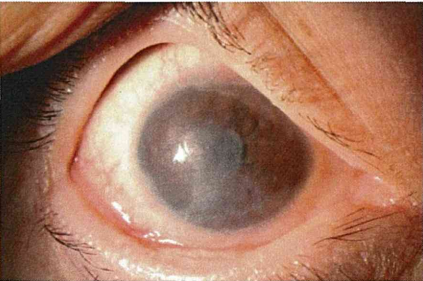
16.2.7.2 有害事象一覧表－被験機器装用後

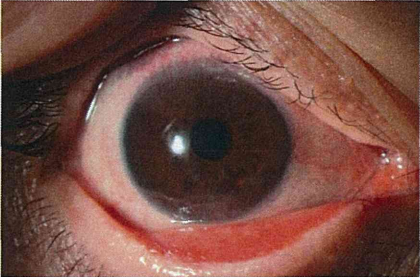
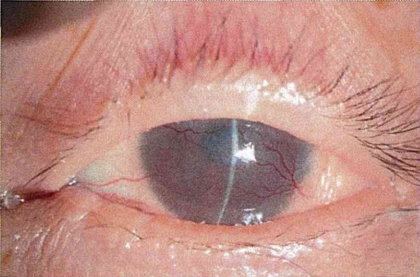
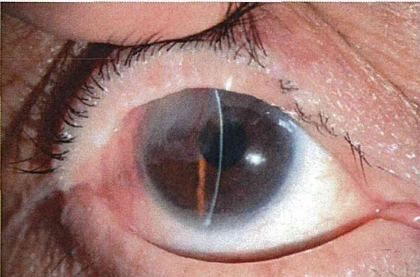
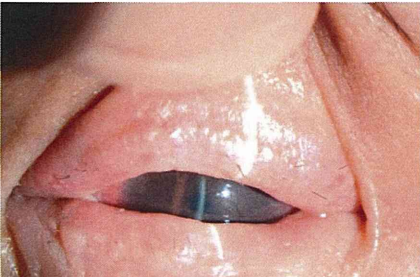
16.2.7.3 不具合一覧表

不具合の発生はみられなかった。

図 14.1 治験登録時の個々の被験者の眼表面の状態

本治験は視力 0.01 以上 0.7 未満が対象のため、重症度が中等度からやや軽症が登録された。

登録番号 / 対象眼	年齢 (歳), 性別 / 罹病期間	眼表面の状態
A01 右眼	28, 男性 25 年	眼表面は高度に乾燥し、上皮の角化を伴う。 長期間の視力不良により、廃用性内斜視となっている。
		
A02 右眼	52, 女性 1 年 9 ヶ月	眼表面は乾燥し、凹凸不整が著しい。 角膜実質の混濁は軽度である。
		
A03 左眼	70, 女性 48 年	上下から結膜侵入があるが、瞳孔領は透明。
		
A04 右眼	35, 女性 4 年 10 ヶ月	眼表面は高度に乾燥し、上皮の角化を伴う。 血管が瞳孔を覆っており、実質混濁あり。
		

登録番号 / 対象眼	年齢 (歳), 性別 / 罹病期間	眼表面の状態
A05 右眼	44, 女性 35年1ヶ月	角膜周辺に血管侵入あり。 常に眼痛と充血があり、上眼瞼結膜の瘢痕性変化が著しい。
		
A06 左眼	29, 男性 19年3ヶ月	血管侵入、結膜侵入が高度。角膜実質混濁を伴う。 上方に瞼球癒着を伴う。
		
A07 右眼	68, 男性 31年	角膜の上方に高度の結膜侵入がある。 上方に瞼球癒着を伴う。
		
A08 左眼	21, 男性 17年	睫毛乱生、眼瞼の肥厚が著しく、診察時に眼を開けることが困難。 角膜への血管侵入、結膜侵入が高度。
		

登録番号 / 対象眼	年齢 (歳), 性別 / 罹病期間	眼表面の状態
B01 右眼	57, 女性 30 年	角膜への血管侵入、結膜侵入があるが、癒着は軽度である。



B02 右眼	51, 男性 47 年	角膜への血管侵入、結膜侵入、実質混濁を伴う。
-----------	----------------	------------------------





図14.2-1 NEI VFQ-25調査  
目の痛み

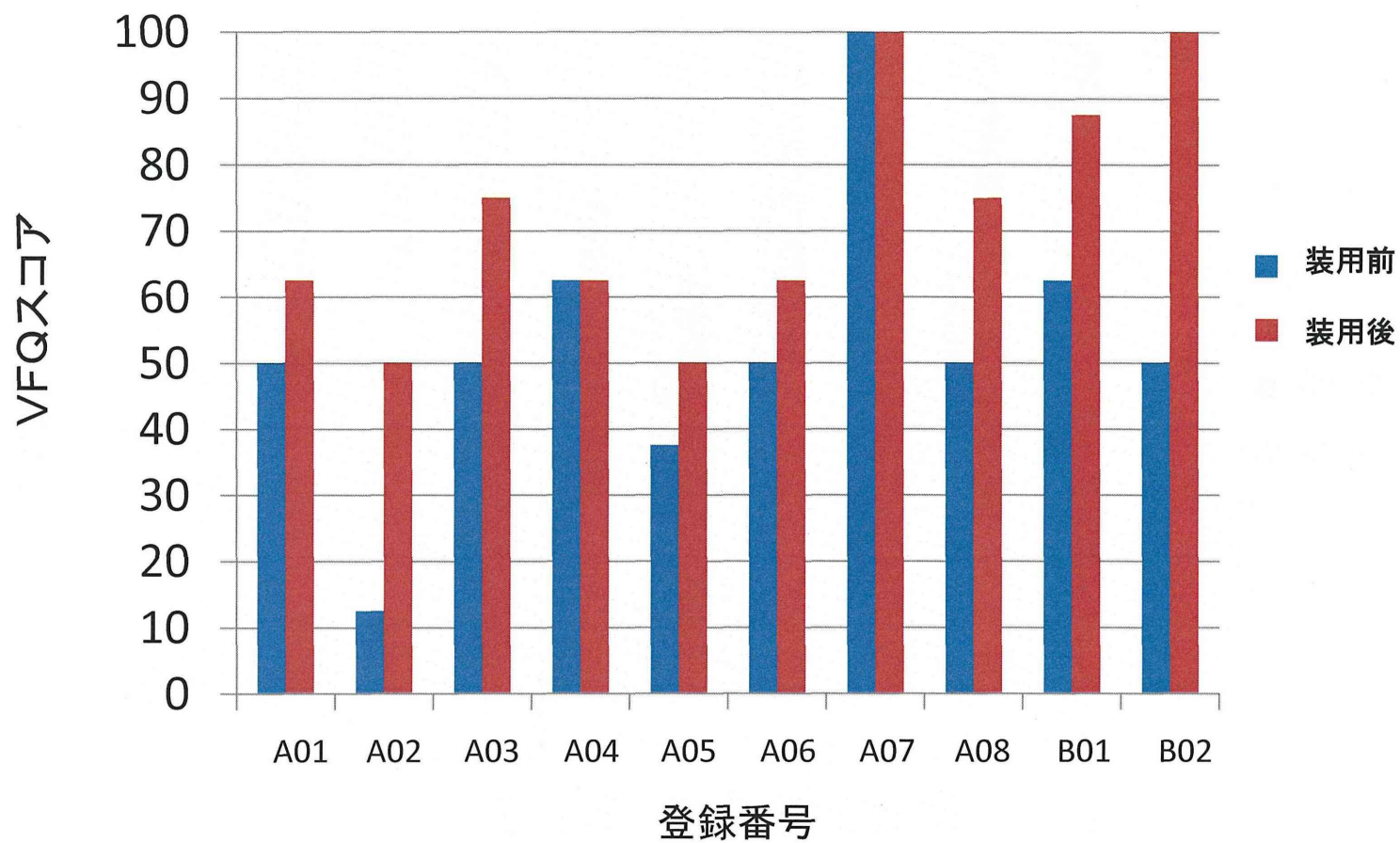
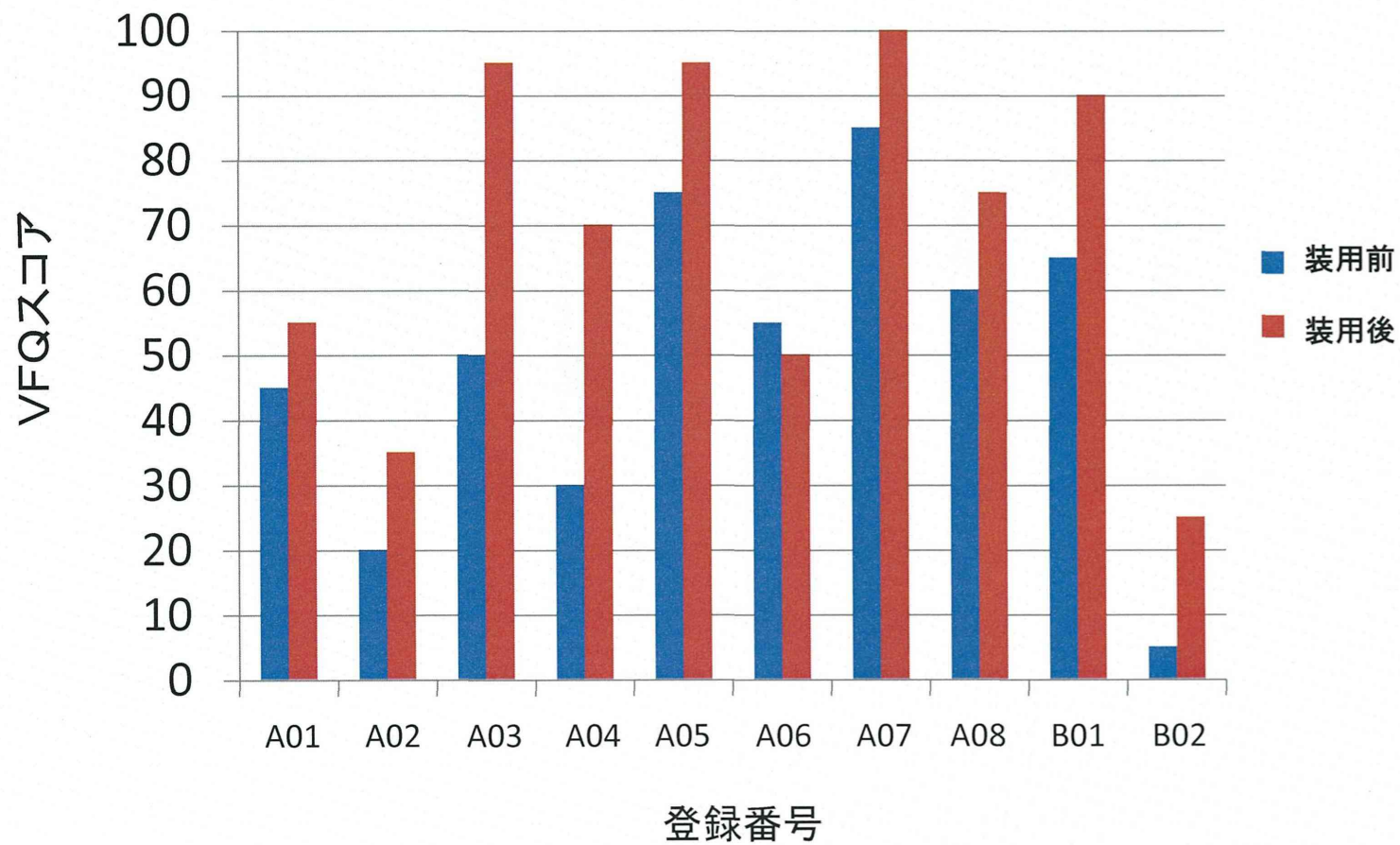


図14.2-2 NEI VFQ-25調査  
見え方による心の健康



# Tear Exchangeable Limbal Rigid Contact Lens for Ocular Sequelae Resulting From Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis

CHIE SOTOZONO, NAOKI YAMAUCHI, SOSHUN MAEDA, AND SHIGERU KINOSHITA

- **PURPOSE:** To evaluate the therapeutic benefits of tear-exchangeable, limbal, rigid contact lenses (limbal CLs) in patients with Stevens-Johnson syndrome- or toxic epidermal necrolysis-associated ocular sequelae.
- **DESIGN:** Noncomparative, retrospective, interventional case series.
- **METHODS:** We enrolled 53 eyes of 42 patients (mean age, 51.8 ± 13.9 years; mean follow-up, 25.7 ± 15.7 months) with Stevens-Johnson syndrome- or toxic epidermal necrolysis-associated ocular sequelae and divided them into 3 groups according to the best-corrected visual acuity (BCVA) before limbal CL fitting: (1) BCVA worse than 20/2000 (11 eyes), (2) BCVA ranging from 20/200 to 20/2000 (31 eyes), and (3) BCVA of 20/200 or better (11 eyes). The BCVA and the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) composite score before fitting and after 3 months of limbal CL use were evaluated. The change in BCVA (in logarithm of the minimal angle of resolution [logMAR] units) and 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire composite score change were compared among the 3 groups.
- **RESULTS:** Best-corrected visual acuity improved from 1.61 to 0.86 logMAR at 3 months after fitting CL use. Improvement in BCVA in groups 1, 2, and 3 was 0.95 logMAR, 0.82 logMAR, and 0.37 logMAR, respectively. The mean 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire composite score for the 11 subscales improved from 37.6 ± 16.0 to 58.4 ± 17.4 ( $P = .000001$ ). All 11 subscores, except that for driving ability, improved significantly. The general vision subscore improved most in group 3, yet the general health subscore improved most in group 1. No serious adverse events attributable to limbal CL use occurred.
- **CONCLUSIONS:** The tear-exchangeable limbal CL is safe and effective for the improvement of vision and quality of life in Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal

necrolysis patients with severe ocular sequelae. (*Am J Ophthalmol* 2014;158:983–993. © 2014 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

**S**TEVENS-JOHNSON SYNDROME (SJS), AND ITS SEVERE variant, toxic epidermal necrolysis (TEN), are acute, life-threatening diseases of the skin and mucous membranes.<sup>1–3</sup> Although the incidence of SJS and TEN is very low, that is, approximately 0.4 to 1 and 1 to 6 cases per 1 million persons, respectively, both can affect anyone at any age, usually as a consequence of adverse drug reactions.<sup>4–7</sup> In more than 50% of SJS or TEN patients, ocular complications are involved at the acute stage of the disease. In mild cases, bilateral acute conjunctivitis occurs before, or simultaneously with, acute fever and skin eruption. In severe cases, ocular surface epithelial defect, pseudomembranous conjunctivitis, or both are observed, and extensive ocular surface inflammation persists for more than several weeks after disease onset.<sup>8–11</sup> Coinciding with the remission of each disease, ocular sequelae associated with the loss of corneal epithelial stem cells such as conjunctivalization, neovascularization, opacification, and keratinization of the cornea appear. All of these cornea-related ocular sequelae disrupt visual function. Cicatrization resulting from fibrosis, symblepharon, trichiasis, and xerophthalmia cause ocular discomfort such as eye pain, dry eye, or foreign body sensation, and visual impairment and ocular discomfort continue throughout the life of the patient. In more than 50% of eyes with SJS- or TEN-associated ocular sequelae, best-corrected visual acuity (BCVA) reportedly is worse than 20/200.<sup>11</sup> Therefore, it is vital to improve the visual acuity (VA) of SJS or TEN patients with ocular sequelae.

The reported long-term outcomes of penetrating keratoplasty, lamellar keratoplasty, or limbal transplantation for SJS or TEN patients is poor.<sup>12–14</sup> Graft rejection or the loss of donor epithelial cells occurs easily, ultimately resulting in progressive conjunctivalization and scarring of the ocular surface, which once again causes severe vision loss. Amniotic membrane transplantation alone or in combination with limbal transplantation can be used for epithelialization, reducing pain, and reconstructing the conjunctival fornix in SJS or TEN patients.<sup>15–17</sup> Cultivated limbal epithelial transplantation or cultivated oral mucosal epithelial transplantation (COMET) are 2

AJO.com

Supplemental Material available at AJO.com.

Accepted for publication Jul 11, 2014.

From the Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan (C.S., S.K.); and the Sun Contact Lens Co, Ltd, Kyoto, Japan (N.Y., S.M.).

Inquiries to Chie Sotozono, Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajii-cho, Hirokoji-agaru, Kawaramachi-dori, Kamigyo-ku, Kyoto 602-0841, Japan; e-mail: csotozono@koto.kpu-m.ac.jp



methods that improve visual function in eyes with SJS- or TEN-associated ocular sequelae.<sup>18-24</sup> However, it is impossible to restore the patient's ocular surface to its previous normal and healthy state.

Scleral contact lenses (CLs) originally were introduced in the 1880s in the form of a rigid contact lens made from glass. Well-designed scleral CLs with minimal clearance reportedly have been used for the treatment of severe dry eye of various causes.<sup>25</sup> However, nonmanageable sequelae such as corneal vascularization and ulceration were serious problems associated with the use of those lenses. The introduction of rigid gas-permeable materials to the construction of scleral CLs increased corneal oxygenation and improved the therapeutic efficacy of using scleral CLs for the treatment of ocular surface disorders.<sup>26,27</sup> At present, scleral CLs with high oxygen permeability are fitted for the treatment of a variety of diseases manifesting an irregularly shaped cornea, such as keratoconus or corneal ectasia, or in patients who have undergone penetrating keratoplasty.<sup>28-30</sup> In the use of scleral CLs, artificial tears are captured under the CL and remain trapped between the CL and the cornea until the CL is removed. Because artificial tears usually remain between the CL and the cornea for an extended period, an unhealthy physiologic status can arise.

Recent reports have demonstrated the therapeutic benefits of scleral CLs in the management of severe ocular surface diseases such as SJS and TEN.<sup>31,32</sup> In most of the patients in those studies, the initial VA before CL fitting was 20/200 or better. However, the findings of our previous study revealed that in more than 50% of eyes with ocular sequelae, VA is worse than 20/200.<sup>11</sup> Because the size of scleral CLs ranges from 16 to 23 mm, they are too large to be used on severely cicatrized eyes with conjunctival fornix shortening. Even in normal eyes, the depth of the fornix in Asians is smaller than that in white persons.

Recently, we developed a new type of rigid contact lens with a 13.0- or 14.0-mm diameter size (smaller and larger diameter sizes also can be made) that can be used in eyes with a short fornix, symblepharon, or both. Because severe dry eye is a frequent, long-term ocular sequelae caused by SJS or TEN,<sup>33-35</sup> the tear film plays a critical role in the homeostasis of the ocular surface in those patients. Thus, we designed this new CL to enable tear exchange under the CL during the blinking process. We named this new tear-exchangeable CL the *limbal rigid contact lens* (or limbal CL). The aim of this present study was to evaluate the safety and therapeutic benefits of the limbal CL in patients with ocular sequelae caused by SJS or TEN.

## METHODS

THE STUDY WAS APPROVED BY THE ETHICS COMMITTEE AND Institutional Review Board of Kyoto Prefectural University

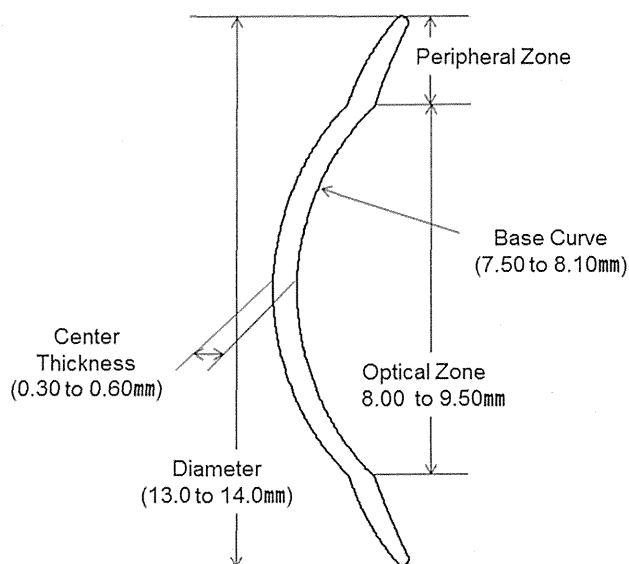


FIGURE 1. Diagram illustrating the limbal contact lens (CL) designed for eyes with ocular sequelae resulting from Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN). The curvature design of the new limbal CL incorporates an 8.5- or 9.0-mm diameter optical zone at the center of the lens and a peripheral zone overlying the limbus. A peripheral zone is designed as a projecting edge, that is, like the brim of a hat, and consists of a quadcurve design that enables the inflow of tears under the CL at the time of blinking.

of Medicine, Kyoto, Japan, and was carried out in accordance with the tenets set forth in the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from each patient before the initiation of the study. The study protocol was designed to evaluate the efficacy and safety of the limbal CL. The SJS or TEN patients with ocular sequelae seen at the SJS outpatient service at Kyoto Prefectural University Hospital were enrolled. The diagnosis of SJS was based on a confirmed history of the acute onset of high fever, serious mucocutaneous illness with skin eruptions, and the involvement of at least 2 mucosal sites, including the ocular surface. Patient inclusion criteria were as follows: (1) visual disturbance, severe dry eye, or both caused by SJS or TEN; (2) patients who can handle the CL by themselves, or with the support of family; and (3) age older than 7 years. Exclusion criteria were as follows: (1) patients with systemic or ocular infections, (2) patients with colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* on the ocular surface, (3) lost vision resulting from other reasons such as glaucoma or retinal diseases, (4) patients who are unable to come to the hospital at regular intervals, and (5) patients with dementia. Only the patients who met all of the inclusion criteria were enrolled in this study.

• **MATERIALS AND DESIGN OF THE LIMBAL CONTACT LENS:** The limbal CL is lathed from Hexafocon A (Bausch

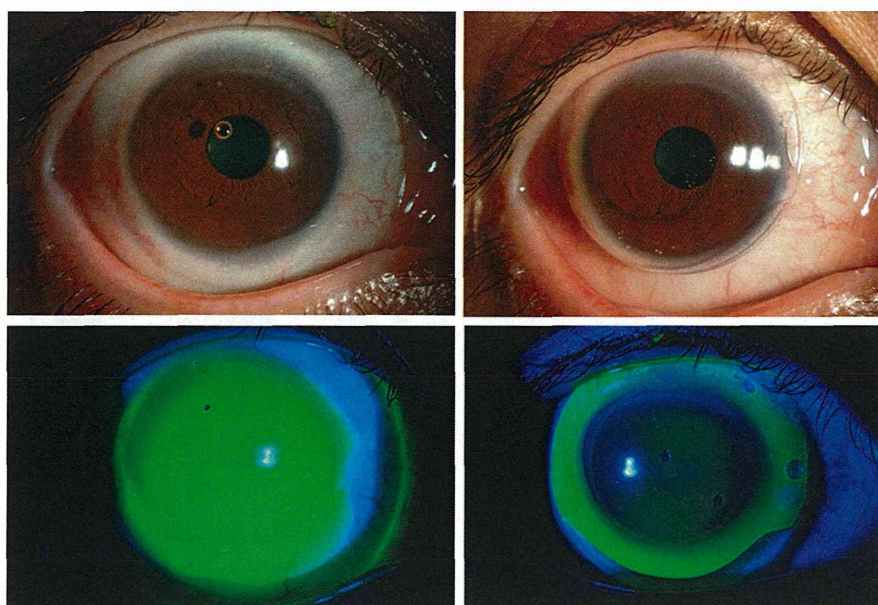


FIGURE 2. Images comparing a scleral contact lens (CL) and the limbal CL designed for Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). (Top left and Bottom left) When using a scleral CL, the lens design causes fluid to be trapped between the lens and the cornea. The thick fluid coverage remains trapped beneath the CL and does not exchange with each blink. (Top right and Bottom right) In contrast, the design of the limbal CL allows for a fluid layer to exist at the peripheral zone of the lens and for the tear beneath the lens to be exchanged at every blink.

**TABLE 1.** Ocular Surface Grading Score of the Eyes With Ocular Sequelae Resulting From Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis

	Total	BCVA before Limbal Contact Lens Fitting		
		Group 1: BCVA worse than 20/2000 (logMAR > 2), Average Grade	Group 2: BCVA 20/200 to 20/2000 (2 ≥ logMAR > 1), Average Grade	Group 3: BCVA 20/200 or Better (1 ≥ logMAR), Average Grade
No. of eyes	53	11	31	11
Ocular surface grading score				
Corneal complications				
Epithelial defect	0.00	0.00	0.00	0.00
Loss of POV	2.89	2.91	2.94	2.73
Conjunctivalization	2.70	2.82	2.71	2.55
Neovascularization	2.02	2.64	1.94	1.64
Opacification	1.42	2.27	1.23	1.09
Keratinization	0.83	1.82	0.77	0.00
Conjunctival complications				
Hyperemia	1.17	1.00	1.16	1.36
Symblepharon formation	1.25	1.73	1.23	0.82
Eyelid complications				
Trichiasis	1.77	2.09	1.90	1.09
Mucocutaneous junction involvement	2.04	2.36	2.00	1.82
Meibomian gland involvement	2.94	3.00	3.00	2.73
Punctal damage	2.51	2.64	2.45	2.55
Total	21.7	25.3	21.5	18.5

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; POV = palisades of Vogt.

& Lomb, Inc, Rochester, New York, USA), a special polymer with an oxygen permeability value of 100 Dk. The curvature of the lens was designed with an 8.5- or 9.0-mm

diameter optical zone at the center of the lens and a peripheral zone at the peripheral area of the lens (Figure 1). The peripheral zone is designed in the shape of a projecting

edge, for instance, like the brim of a hat, which consists of a quad-curve design that enables the inflow of tears under the CL at the time of blinking. In the use of scleral CLs, the edge of the CL touches the sclera and the thick fluid coverage beneath the CL remains trapped and does not exchange (Figure 2, Top left and Bottom left). In contrast, in the use of limbal CLs, a thin fluid layer exists under the CL with a fluid reservoir at the peripheral zone of the CL (Figure 2, Top right and Bottom right), thus allowing tear exchange beneath the CL at every blink.

Although patients using scleral CLs must remove and clean the CL several times per day, patients using the limbal CL do not need to remove and clean the lens because of the continual tear exchange. The diameter of the lens (13 or 14 mm; larger and smaller diameter sizes also can be made), the base curve (750 to 810 mm), the size of the optical zone (8.5 or 9 mm), and the peripheral-area design (2 available patterns: flat or tight) are selections that are determined by the physician at the time of the patient's trial fitting.

- **TEAR EXCHANGE UNDER THE CONTACT LENS:** Of the 53 total eyes involved in this study, 4 eyes of 3 patients who wear scleral CLs participated in the preliminary experiment to elucidate tear exchange via fluorescein staining patterns under the CL, that is, between the CL and the cornea. All 3 of those patients used a Boston Scleral Lens Prosthetic Device (The Boston Foundation for Sight, Inc, Needham, Massachusetts, USA) prescribed at other clinics. Those 4 eyes were examined and selected to wear either a scleral CL or the limbal CL. In the experiment, 50  $\mu$ L of 0.001% sodium fluorescein dye (Fluorescite; Alcon Japan Ltd, Tokyo, Japan) was put into the concave side of the respective CLs before CL wear to elucidate the change in fluorescein pattern and concentration between the CL and the cornea associated with each type of CL. Each type of CL first was filled with fluorescein dye, and then placed on the patient's eye. The patient then was instructed to blink normally for 10 minutes. Artificial tears then were instilled in the eye at between 5 and 10 minutes after insertion of the CL, and the change in fluorescein staining pattern and concentration then was calculated by a fluorophotometer (Anterior Fluorometer FL-500; Kowa Company, Ltd, Nagoya, Japan) at the following 3 time points: (1) immediately after insertion of the CL, (2) after 5 minutes of CL wear, and (3) after 10 minutes of CL wear.

- **OCULAR SURFACE GRADING SCORE:** All enrolled patients underwent slit-lamp examinations to observe 12 components of the following 3 categories of ocular sequelae: (1) corneal sequelae consisting of epithelial defect, loss of the palisades of Vogt, conjunctivalization, neovascularization, opacification, and keratinization; (2) conjunctival sequelae consisting of hyperemia and symblepharon formation; and (3) eyelid sequelae consisting of

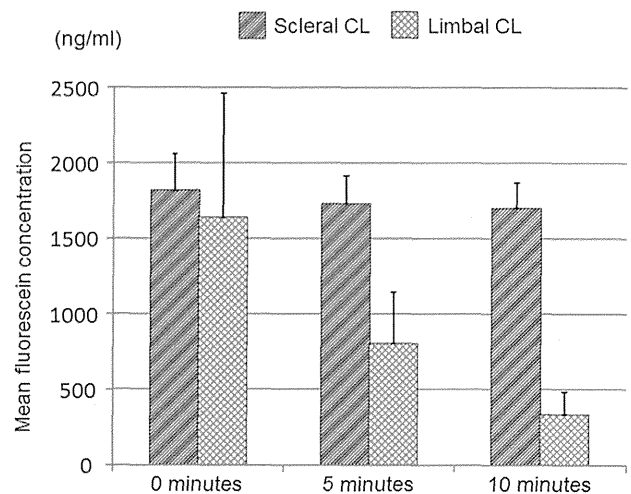


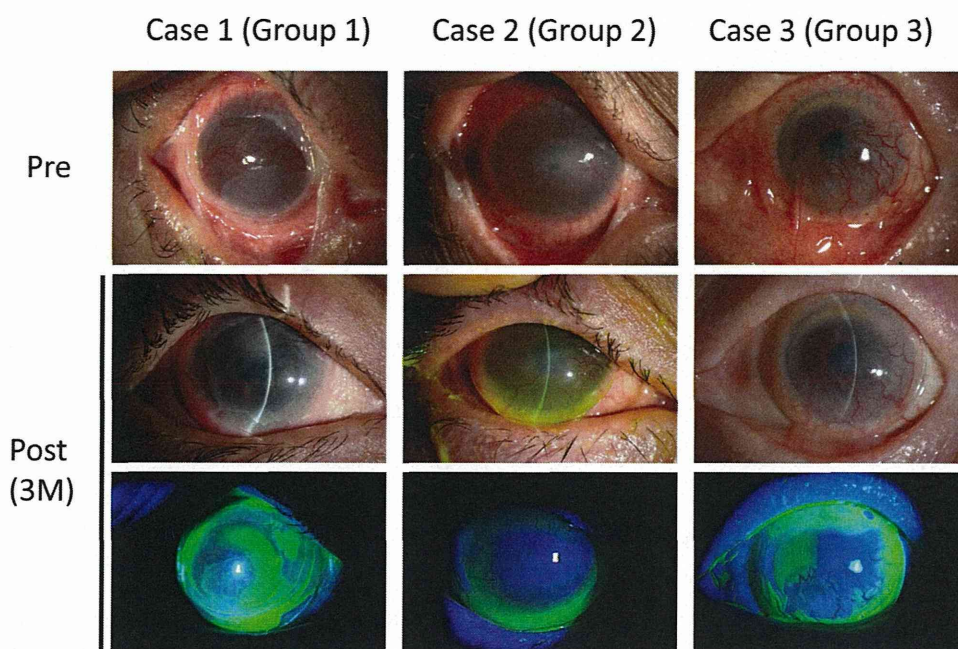
FIGURE 3. Bar graph showing the difference of fluorescein dilution between a scleral contact lens (CL) and the limbal CL. To investigate the difference of fluorescein dilution between a scleral CL and the limbal CL, 50  $\mu$ L 0.001% sodium fluorescein dye was put on the concave side of each lens, and each lens was then put on a patient's eye. After 10 minutes of lens wear for each lens, no change of fluorescein concentration was observed in the eyes wearing the scleral CL; however, the fluorescein concentration gradually decreased in the eyes wearing the limbal CL ( $n = 4$ , mean  $\pm$  SD). The top lines of each box represent the mean value, and the vertical lines extending from the top of each box represent the SD.

trichiasis, mucocutaneous junction involvement, meibomian gland involvement, and punctal damage in accordance with our previously reported grading system.<sup>36</sup> Each component was graded on a scale from 0 to 3, depending on the severity of involvement. The sum of each grading score was defined as the ocular surface grading score (maximum score, 36).

- **OUTCOMES:** The main outcome measure was the BCVA before CL fitting and after 3 months use of the limbal CL after fitting. The 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) composite score was defined as the secondary outcome. The SJS- or TEN-related ocular surface sequelae were graded on a scale from 0 to 3 according to their severity as described above. The patients were divided into 3 groups according to the BCVA before CL fitting: group 1, VA worse than 20/2000 (the logarithm of the minimal angle of resolution [ $\log$ MAR] > 2); group 2, VA from 20/200 to 20/2000 ( $2 \geq \log$ MAR > 1); and group 3, VA 20/200 or better ( $1 \geq \log$ MAR). The ocular surface grading score, the change of VA, and the change of the NEI VFQ-25 composite score then were compared among the 3 groups.

- **VISUAL ACUITY:** Best-corrected visual acuity was measured at baseline (before fitting of the limbal CL) and after 3 months use of the limbal CL. Best-corrected visual





**FIGURE 4.** Representative appearances of the eyes with ocular sequelae resulting from Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN) in each group. (Top row) Corneal appearances before fitting of the limbal CL. All 3 patients had ocular surface scarring, including fornix shortening, conjunctivalization, and neovascularization of the cornea and severe lacrimal dysfunction. (Middle and Bottom rows) Appearances at after 3 months use of the limbal CL. The thin fluid layer beneath the CL (Bottom row) is exchanged at every blink. Patient 1 was a 31-year-old man with SJS or TEN for 24 years. With the use of the limbal CL, his visual acuity (VA) improved from hand movements to 0.04. Patient 2 was a 36-year-old man with SJS or TEN for 19 years whose VA improved from 0.04 to 0.8 as a result of using the limbal CL. Patient 3 was a 59-year-old women with SJS or TEN for 29 years whose VA improved from 0.4 to 0.9 as a result of using the limbal CL.

acuity at baseline was best-corrected spectacle VA, and BCVA at after 3 months of CL use was measured with the CL fitted, and if needed, with spectacles. Improvements in VA were analyzed in relation to changes in logMAR BCVA. Counting fingers, hand movements, and light perception were determined to be 0.004, 0.002, and 0.001, respectively.

- **VISUAL FUNCTION QUESTIONNAIRE:** Each patient completed a Japanese language version of the NEI VFQ-25 at the baseline examination and after 3 months of limbal CL use to evaluate their vision-related quality of life.<sup>37</sup> The questionnaire was administered via a direct interview by a trained interviewer (S.M.) who was otherwise not involved in the patient's care.

- **STATISTICAL ANALYSIS:** The Wilcoxon signed-rank test was used to compare the NEI VFQ-25 data at baseline and after 3 months of limbal CL use. *P* values of less than .05 were considered statistically significant.

- **ADDITIONAL COLLECTED DATA:** For each patient, additional collected data included the diameter and the peripheral design of the CL, the base curve and

the size of the optical zone, the length in time of CL wear, patient reports of symptoms, if any, during CL wear, and all adverse events that occurred during the period of CL use.

## RESULTS

- **PATIENT CHARACTERISTICS:** This retrospective study involved a total of 53 eyes of 42 SJS or TEN patients (15 men and 27 women) ranging in age from 28 to 78 years (mean age  $\pm$  standard deviation [SD], 51.8  $\pm$  13.9 years). At disease onset, patient age ranged from 2 to 64 years (mean age  $\pm$  SD, 22.4  $\pm$  16.7 years), and 23 (53.5%) of the 41 patients were younger than 20 years. The duration of the illness ranged from 2 to 68 years (mean duration  $\pm$  SD, 29.3  $\pm$  15.7 years), and the mean  $\pm$  SD patient follow-up period was 25.7  $\pm$  15.7 months. The causative drugs were cold medicines in 13 patients, nonsteroidal anti-inflammatory drugs in 11 patients, antibiotics in 6 patients, anticonvulsants in 2 patients, and others in 6 patients.

Prior ocular surgeries had been performed in 37 (70.0%) of the 53 eyes at Kyoto Prefectural University of Medicine