

平成 28 年 1 月 15 日  
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局  
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

## 審議結果報告書

[類 別] 機械器具 72 視力補正用レンズ  
[一般的名称] 輪部支持型角膜形状異常眼用コンタクトレンズ  
[販 売 名] サンコン Kyoto-CS  
[申 請 者] 株式会社サンコンタクトレンズ  
[申 請 日] 平成 27 年 6 月 30 日 (製造販売承認申請)

### 【審議結果】

平成 28 年 1 月 15 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器に該当しない。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

### 本製造販売承認申請の承認条件

本品の適応に関連する十分な知識・経験を有する医師が、講習の受講等により、本品の処方に際し必要となる知識及び技能を得るなど、本品が適切に用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

## 審査報告書

平成 27 年 12 月 16 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[ 類 別 ]: 機械器具 72 視力補正用レンズ

[ 一 般 的 名 称 ]: 輪部支持型角膜形状異常眼用コンタクトレンズ（新設予定）

[ 販 売 名 ]: サンコン Kyoto-CS

[ 申 請 者 ]: 株式会社サンコンタクトレンズ

[ 申 請 年 月 日 ]: 平成 27 年 6 月 30 日

[ 特 記 事 項 ]: 希少疾病用医療機器

[ 審 査 担 当 部 ]: 医療機器審査第三部

## 審査結果

平成 27 年 12 月 16 日

[ 類 別 ]: 機械器具 72 視力補正用レンズ

[ 一 般 的 名 称 ]: 輪部支持型角膜形状異常眼用コンタクトレンズ（新設予定）

[ 販 売 名 ]: サンコン Kyoto-CS

[ 申 請 者 ]: 株式会社サンコンタクトレンズ

[ 申 請 年 月 日 ]: 平成 27 年 6 月 30 日

## 審査結果

「サンコン Kyoto-CS」（以下「本品」という。）は、スティーヴンス・ジョンソン症候群（以下「SJS」という。）及び中毒性表皮壊死症（以下「TEN」という。）による眼後遺症患者に対し、視力補正だけでなく、高度ドライアイ等に伴う症状を緩和するために使用する輪部支持型ハードコンタクトレンズである。

本品の非臨床試験に関する資料として、物理・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能に関する資料等が提出され、特段の問題がないことが確認された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、国内医師主導治験として実施された臨床試験（以下「本臨床試験」という。）の成績が提出された。本臨床試験は SJS 及び TEN の眼後遺症患者 10 例を対象とし、本品の安全性ならびに臨床的有効性を評価する目的で実施された前向き多施設共同単群試験である。

本臨床試験における主要評価項目は治験レンズ補正による最良矯正視力（以下「BCVA」という。）の改善であり、10 名で評価を行った。その結果、試験計画時に設定した臨床的意義のある改善率 50.0% を超える 80.0% の改善率が得られた。安全性評価は 10 名で行い、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 3 件、「因果関係不明」の眼脂 1 例 1 件であった。いずれも軽度であり、重篤なものはみられなかった。

本品の有効性及び安全性は提出された資料から評価可能であり、専門協議の議論を踏まえ総合的に考察した結果、本品が希少疾病用医療機器であり、本邦において SJS 及び TEN の眼後遺症に対して、十分な視力補正及び症状緩和法が供給されていない現状を考慮し、本品を臨床現場に提供する意義があると判断した。なお、本品は適切な適応患者の選択やフィッティング判断等が、本品の安全性と有効性を確保する上で重要であることか

ら、本品の特性を理解した上で処方に際し必要な知識及び経験を有する医師が適応を守つて用いる必要があると考え、この旨を承認条件として付すことが妥当であると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

#### 使用目的

スティーヴンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症の眼後遺症において既存の眼鏡、コンタクトレンズを用いても十分な視力が得られない患者に対する視力補正及び自覚症状の緩和

#### 承認条件

本品の適応に関連する十分な知識・経験を有する医師が、講習の受講等により、本品の処方に際し必要となる知識及び技能を得るなど、本品が適切に用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

以上

## 審査報告

平成 27 年 12 月 16 日

### 1. 審査品目

[ 類 別 ] : 機械器具 72 視力補正用レンズ

[ 一 般 的 名 称 ] : 輪部支持型角膜形状異常眼用コンタクトレンズ (新設予定)

[ 販 売 名 ] : サンコン Kyoto-CS

[ 申 請 者 ] : 株式会社サンコンタクトレンズ

[ 申 請 年 月 日 ] : 平成 27 年 6 月 30 日

[ 申請時の使用目的 ] : スティーヴンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症の  
眼後遺症における視力補正

[ 特 記 事 項 ] : 希少疾病用医療機器

### 2. 審査品目の概要

本品は SJS 及び TEN により眼表面全体が高度に瘢痕化し、角膜表面の凹凸不正等による著しい視力障害や高度ドライアイ等を生じた眼後遺症患者に適応可能な輪部支持型ハードコンタクトレンズである。本品を装着することによりレンズと角膜の間に涙液が入り、角膜表面の不正を補正して視力補正効果を得ること及び、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ことが本品の使用目的である (表 1)。

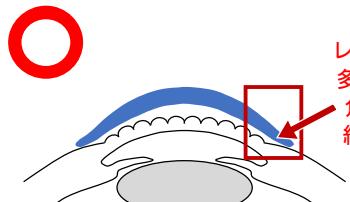
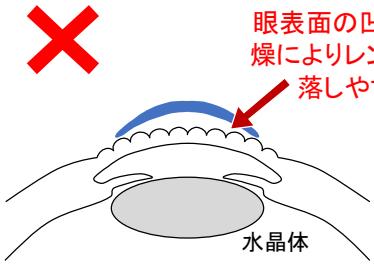
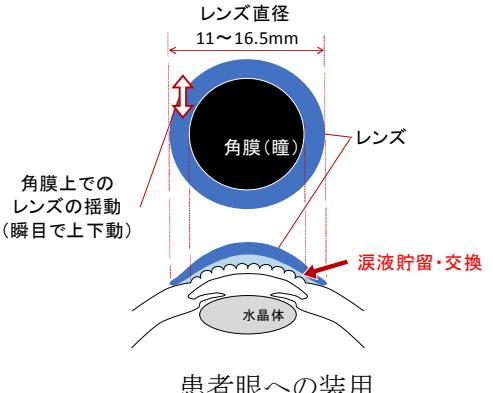
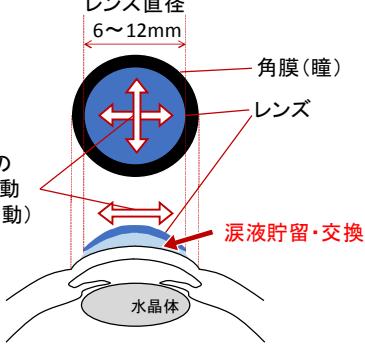
表 1. 本品の装用前後のイメージ

	装用前	装用後
視力補正の 仕組み	<p>不正乱視 水晶体</p> <p>角膜表面の凸凹不正により 光が散乱し、視力低下</p>	<p>涙液貯留 水晶体</p> <p>涙液貯留による角膜表面の凸凹修 正による視力補正効果</p>

既存のハードコンタクトレンズ（以下「角膜レンズ」という。）のレンズ直径は 6.0～12.0 mm であり眼表面の凹凸や乾燥により脱落しやすいのに対して、本品のレンズ直径は 11.0～16.5 mm であり角膜を完全に覆い、角膜輪部から結膜の範囲にレンズ周辺部のベベルが位置することで本レンズを支えるよう設計されている。さらに、本品の特徴はベベルが多段階のカーブで構成されることでなだらかなカーブに設計されており（図 1）、瞬目時には角膜全体をレンズが覆った状態のままレンズが上下に動くため、涙液交換が可能となり、点眼の度にレンズを外す必要がない（表 2）。

なお、本品の適応となる患者数は推計 1000～1400 人程度と考えられること<sup>1,2</sup>、また SJS 及び TEN による眼後遺症を有する患者に十分な症状緩和法がない現状において、本品がその改善に有効な方法として期待され、本品は医療上特に必要性が高い医療機器と考えられ、開発の可能性もあることから、希少疾病用医療機器の指定基準を満たすと判断し、平成 26 年 12 月 19 日に希少疾病用医療機器に指定されている。

表 2. 本品と角膜レンズの比較

	サンコン Kyoto-CS	角膜レンズ
SJS 及び TEN による眼後遺症患者への適用	 <p>レンズ縁部分の多段階カーブで角膜輪部から結膜上に支持</p> <p>※レンズ縁部分（上図赤枠部分）の拡大図は図 1</p> <p>水晶体</p>	 <p>眼表面の凹凸や乾燥によりレンズが脱落しやすい</p> <p>水晶体</p>
レンズ径とレンズの揺動による涙液貯留・涙液交換の仕組み	 <p>レンズ直径 11～16.5mm</p> <p>角膜（瞳）</p> <p>レンズ</p> <p>角膜上でのレンズの揺動（瞬目で上下動）</p> <p>涙液貯留・交換</p> <p>水晶体</p> <p>患者眼への装用</p>	 <p>レンズ直径 6～12mm</p> <p>角膜（瞳）</p> <p>レンズ</p> <p>角膜上でのレンズの揺動（角膜上で浮動）</p> <p>涙液貯留・交換</p> <p>水晶体</p> <p>健常眼への装用</p>

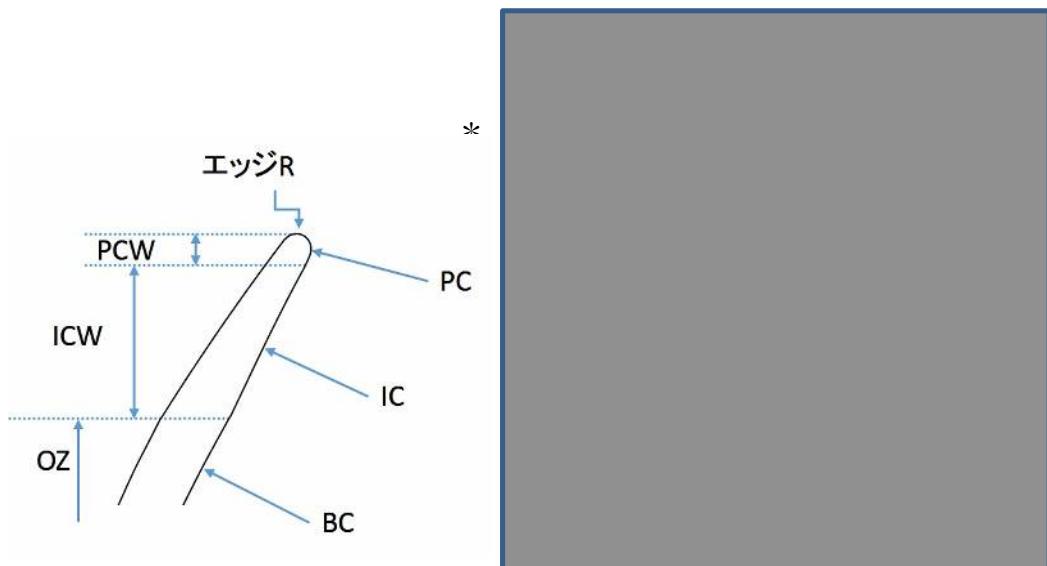


図 1. ベベルの形状 (左図: 角膜レンズ、右図: 本品)

### 3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### 【開発の経緯】

##### ＜提出された資料の概略＞

SJS 及び TEN の患者では、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、眼後遺症として角膜混濁に加え、眼表面全体に及ぶ不正乱視、癒着が生じる。角膜を含む眼表面は、凹凸不正を呈し光が散乱して視力低下の要因となり、かつ涙液が少ないために常に乾燥状態となる。眼の乾燥に伴う痛みや不快感の一時的な緩解には、人工涙液又はヒアルロン酸などの点眼が処方される<sup>3</sup>。したがって、本疾患により視力障害を来たした場合根治療法が確立していないため、視力を改善することが極めて困難となる。全層角膜移植や表層角膜移植は上皮欠損を生じやすいため治療効果が低く、輪部移植は効果がみられるものの、数年後には制御できない炎症を生じて次第に悪化する場合もあることから、長期予後は不良であるとされている。また、研究段階である培養口腔粘膜上皮シート移植は 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、矯正を行ってもこれ以上の視力回復を望めないため、日常生活上の障害は残る<sup>4</sup>。一方で、角膜をコンタクトレンズで覆い視力補正する方法が考案されているが、既存のソフトコンタクトレンズでは角膜不正乱視の矯正

が十分ではなく、一般的な角膜レンズではサイズが小さく不正な角膜を覆いきることができず、角膜上に位置するため、痛みが生じ、装用困難である。海外においては高度変形角膜に対する視力補正を目的として強膜上の結膜まで覆うレンズ（以下「強膜レンズ」という。）が用いられているが、強膜レンズは本品よりさらにサイズが大きく、上眼瞼の裏側と強膜の間が塞がる高度癒着を伴った症例には向かない。

申請者は、上記の解決を図るため SJS 及び TEN の眼後遺症を含む角膜上皮幹細胞疲弊症を対象に眼表面全体が高度に瘢痕化していても装用可能となるように、当該患者用に大きさと形状を独自にデザインしたハードコンタクトレンズを開発した。

角膜レンズはレンズ直径が 6.0～12.0mm で角膜上に装着し、瞬目の際レンズが上下に動き結膜に達しても静止位置は角膜上に戻るようフィッティングを考慮する。適切なフィッティングを行えば、レンズの動きにより涙液交換が生じ、涙液を介して酸素や栄養分を供給し、老廃物等を排出できる。一方、本品はレンズ直径が 11.0～16.5mm で角膜を常に完全に覆い、角膜輪部から結膜の範囲にベベルが位置し本レンズを支えているが、瞬目の際レンズが上下に適度に動くことで、涙液交換が発生する。本品が上下に動いても角膜は常に本レンズに覆われている。また、本品は装用時に人工涙液を点眼するため、その人工涙液が涙液交換により角膜上に移動しプールすることが可能なデザインとなっている。そのため、SJS のような高度ドライアイであっても角膜上は常に涙液が存在し異物感を和らげ、視力補正が可能になる。角膜レンズのベベルデザインは、中間カーブ（IC）と周辺カーブ（PC）の二つのカーブで製作されているが、

それらを規格として製作される（図 1）。

高度ドライアイや眼表面疾患等に対して適用される強膜レンズは海外のみで承認されており、本品よりさらに大きく直径が 15.0～23.0mm であり、強膜でレンズを支える。強膜レンズでは角膜に鋳型をはめたようなフィッティングとなるため、涙液交換は少なく、装用時にレンズの凹部に滴下した点眼薬を角膜上でプールし続けることになり、一日に何度かレンズを専用の機器で外す必要がある（図 2）<sup>4</sup>。

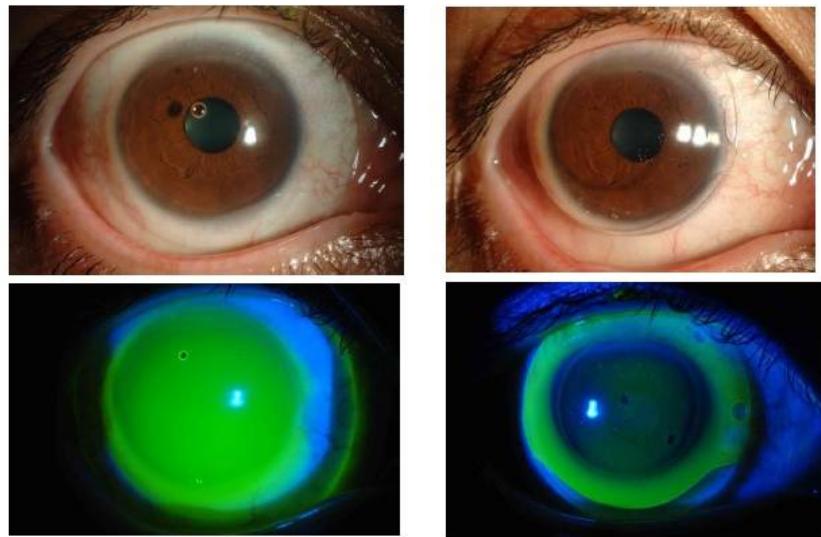


図 2. 装用状況 (左図：強膜レンズ、右図：本品)

京都府立医科大学附属病院において本品を用いた臨床研究が行われ、本品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<sup>4</sup>。

臨床研究の結果を踏まえ、京都府立医科大学附属病院及び京都大学医学部附属病院において医師主導治験が実施され、当該治験の結果をもって、本申請がなされた。

### 【外国における使用状況】

#### ＜提出された資料の概略＞

本品についての外国での承認・許可はない。参考として SJS 及び TEN の眼後遺症に使用されている強膜レンズ用の原材料となるレンズボタン（以下「原材料ボタン」という。）の出荷数量が報告され、表 3 のとおりであった。2015 年 4 月現在、販売された強膜レンズにおける不具合報告の中で、原材料ボタンに起因する不具合なかったと説明された。

表 3. 原材料ボタンの出荷枚数

製品名 (原材料名)	Boston XO (hexafocon A)	Boston XO2 (hexafocon B)	Equalens II (oprifococon A)
2012 年	■ 個	■ 個	■ 個
2013 年	■ 個	■ 個	■ 個
2014 年	■ 個	■ 個	■ 個

※Boston XO は本品と同一原材料

## 【性能及び安全性に関する規格】

### ＜提出された資料の概略＞

本品の性能に関する規格として、「コンタクトレンズ承認基準の改正について」（平成 21 年 4 月 28 日付け薬食発第 0428008 号厚生労働省医薬食品局長通知）における別添 1「ハードコンタクトレンズ承認基準」（以下「ハードコンタクトレンズ承認基準」という。）に基づく規格が設定された。すべての規格について、本品の性能に関する設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、角膜レンズと異なり、本品が人工涙液や抗菌剤、ステロイド剤と併用される可能性が高いため、それら点眼剤の影響によるレンズの変形や劣化、汚れの吸着、残留モノマー等が溶出することで物性が大きく変わる場合における溶出後の検体を用いた生物学的安全性試験や強度試験、点眼剤成分のレンズ表面への付着の有無等の検証の必要性について説明を求めた。

申請者は、本臨床試験で使用された点眼剤の適合性試験（変形、劣化、汚れ）を実施した上で、規格に設定した。

総合機構は、追加された規格を確認し、後述するロ. 設計及び開発に関する資料の性能も含めて審査した結果、規格の設定に特段の問題はないと判断した。

## ロ. 設計及び開発に関する資料

### 【物理的、化学的特性】

### ＜提出された資料の概略＞

本品の物理的特性試験に関する資料として、形状及び外観確認試験、許容差確認試験（直径、厚さ、ベースカーブ、頂点屈折力、プリズム誤差）、強度試験（圧縮折り曲げ試験及び衝撃強度試験）成績結果が提出された。いずれも規格に適合しており、物理的特性が確保されていることが示された。視感透過率、屈折率、酸素透過係数、化学的特性に関する資料（残留モノマー、着色剤、抽出可能物質全体、溶出物）は原材料に関する特性であり、本品より着色剤含有量が多い「サンコンマイルド i（承認番号：22600BZX00040000）」との同等性をもって新たな試験は省略され、「サンコンマイルド i」の申請時に使用した資料が提出された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、物理的、化学的特性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## 【電気的安全性及び電磁両立性】

### ＜提出された資料の概略＞

本品は電気を使用しないため電気的安全性及び電磁両立性に関する資料は省略された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

#### 【生物学的安全性】

##### ＜提出された資料の概略＞

本品は、SJS 及び TEN の患者に使用することから、眼表面は健康成人と異なると考えられ、生物学的安全性試験は「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」(平成 24 年 3 月 1 日薬食機発 0301 第 20 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)に基づき、表面接触機器の損傷表面の長期的接触が求められるが、表面接触機器の粘膜の長期的接触と同じ評価となるため原材料が同等であり製造方法が同一である [REDACTED] 社の「[REDACTED] (承認番号: [REDACTED])」で実施した試験成績書が提出され、本品の生物学的安全性評価に外挿された。なお、リスク分析の一環として本品と同一の強膜レンズ用原材料ボタンにおける近年の出荷枚数と不具合情報を収集した結果が報告され、強膜レンズ用として毎年 [REDACTED] 枚近く販売されており、原材料に起因する生物学的安全性に関する不具合報告がないことが説明された。

##### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は正常粘膜と損傷表面の長期的接触で要求される生物学的安全性試験の評価項目変わらないことから、「[REDACTED]」による試験結果を外挿することは可能であり、「[REDACTED]」による試験結果に特段の問題がないことから本品の生物学的安全性に特段の問題はないと判断した。

#### 【安定性及び耐久性】

##### ＜提出された資料の概略＞

本品の安定性は、「サンコンマイルド i」と同等の原材料及び製造方法であることから同様に 3 年を超える期間で設定された。なお、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」(平成 24 年 12 月 27 日付け薬食機発 1227 第 5 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)に基づき、安定性試験成績の添付が省略された。

##### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品は「サンコンマイルド i」と同等の原材料であり同一の製造方法であることから、本品の安定性及び繰返し使用による耐久性は、角膜レンズとして既に販売されており繰返し使用による耐久性に関する不具合が報告されていない「サンコンマイルド i」と同等であると考えられ、本臨床試験においても耐久性について問題が生じていないこと、先行する臨床研究においては 3 年以上使用している症例も少なくないことから、臨床使用上

の懸念が生じない程度の耐久性は有すると判断した。

## 【性能】

### ＜提出された資料の概略＞

性能に関する資料として、併用する点眼剤との適合性確認試験結果が提出された。点眼剤との適合性確認試験は角結膜上皮障害治療用点眼剤、広範囲抗菌点眼剤、抗炎症ステロイド水性懸濁点眼剤、ドライアイ治療剤、広範囲抗菌点眼剤、抗生物質製剤、緑内障・高眼圧症治療剤、セフェム系抗生物質製剤、ムチン産生促進剤の点眼液にレンズ装用時の点眼よりも過酷な条件として予め設定した時間浸漬した後に、変形、劣化及び汚れの有無を確認する試験である。いずれの点眼剤でも設定された規格に適合することが示された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、点眼剤との適合性に関して、本品との併用が想定される点眼剤が網羅されていること、点眼剤の使用頻度を踏まえて試験方法が設定されていることから、点眼剤の種類及び試験方法は妥当と判断した。しかし、本品の変形、劣化及び汚れを確認するとなっているものの、確認項目がベースカーブ、頂点屈折力、直径、中心厚、汚れなどの確認のみとなっており、これらの項目で変形、劣化、汚れの確認が可能であるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、次のように説明した。変形、劣化及び汚れに関しては、ハードコンタクトレンズ承認基準に基づき、10倍ルーペで形状と外観（表面の汚れ付着）を拡大観察し、目視にて形状・劣化・汚れ付着等があるかないかを確認した。一方、ベースカーブはレンズの後面の光学部中央の曲率半径であることから、薬剤等が材質に影響（変形・劣化）した場合はベースカーブの変化が起り、歪みが発生した場合はベースカーブの測定が不可能となる。今回の点眼剤適合性試験においては、すべての結果は承認基準に定める許容差（ $\pm 0.05\text{mm}$ ）内であり、変形・劣化（変質）が認められなかった。試験終了時にレンズ表面に僅かな汚れを確認したもの（フルメトロン点眼液 0.1%、ジクアス点眼液 3%、オフサロン点眼液、ミケラン LA 点眼液 2%）があったが、レンズの変形・劣化（変質）が認められなかったことから、レンズの原材料ポリマーと点眼剤成分が反応していないと考えられる。42例 53眼において、点眼剤による問題は発生していないこと、万一、一時的にレンズ表面に付着した場合であってもレンズに変性を与えないような汚れであれば本品用のケア用品（酵素入洗浄保存液によるこすり洗い+浸け置き洗い）で除去できる。従って、点眼剤併用は問題ないものと考えている。

総合機構は、点眼剤に含まれる成分がレンズに吸着するのではないか、吸着する場合は安全性に影響をおよぼさないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、次のように回答した。角結膜上皮障害治療用点眼剤であるヒアレンミニ点眼液 0.3%は SJS 患者に常に使用され使用頻度も高いが、防腐剤無しであるため、防腐剤成分の吸着は考えられない。また、主成分のヒアルロン酸ナトリウムは水溶性高分子であり、平均分子量は 50 万～120 万であるため、レンズに吸着しにくいと思われる。更に、今回の試

験によりレンズ表面の変化、ベースカーブ等規格の変化がなかった結果からも、点眼剤成分のレンズ表面への吸着はないと考えられる。一方、角結膜上皮障害治療用点眼剤以外の点眼剤（広範囲抗菌点眼剤、抗炎症ステロイド水性懸濁点眼剤、ドライアイ治療剤、広範囲抗菌点眼剤、抗生物質製剤、緑内障・高眼圧症治療剤、セフェム系抗生物質製剤、ムチン産生促進剤）は使用回数が少なく、使用期間も短く、通常、レンズを外してから点眼し、点眼後5～10分後にレンズを装着するよう指導される。さらに点眼後毎分15%の薬剤が消失し、再びレンズを装着するまでには5分間以上の間隔をあけることから、レンズが点眼剤原液のままで長時間接触することは考えられない。今回の試験結果からも点眼剤原液とレンズが接触してもレンズ表面の変化やベースカーブ等規格の変化が見られなかつたため、吸着もなくそれによる安全性への影響の恐れもないと考えられる。更に本品はハードコンタクトレンズであるため、素材自身としてもソフトコンタクトレンズのような吸着取込は考えられない。また、レンズとの接触時間の点から最も長時間接触すると考えられる角結膜上皮障害治療用点眼剤について検討を行ったが、主成分のヒアルロン酸ナトリウム以外はほぼ生理食塩水と同等であり、化学的要件事項で精製水による抽出で残留モノマーは検出されなかつたため残留モノマーの溶出については問題ないと判断した。

総合機構は、申請者の説明を踏まえ、点眼剤適合性試験において、試験終了時にレンズ表面に僅かな汚れがあったもののレンズの変形・劣化（変質）が認められていないことから、レンズの原材料ポリマーと点眼剤成分が反応している可能性は低いと考えられ、点眼剤成分が付着したこと以外考えにくいと推察される。一方、実使用上、角結膜上皮障害治療用点眼剤以外の点眼剤は使用回数も少なく、通常レンズを外してから点眼し、点眼後5～10分後にレンズを装着するように指導されることから、点眼剤適合性試験で見られるような汚れはさらに僅かであり、通常のレンズケアで除去できると考える。また、角結膜上皮障害治療用点眼剤においても、精製水による抽出で残留モノマーは検出されなかつたことから、点眼剤によるレンズの劣化の可能性は低いと考えられ、特段の問題はないとの判断した。

## 【使用方法】

### ＜提出された資料の概略＞

本品の使用方法に関する検証試験は不要として、使用方法に関する資料は省略された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品は通常のレンズと比較して、角膜輪部支持型であり外しにくいが、通常の角膜レンズを外しにくい場合に用いるスポットでの外し方と同様であり、レンズを外す際にはスポットを用いてレンズを外すように指導すること、外し方については取扱い説明書にも記載を行われること、さらには臨床研究、本臨床試験を通じてレンズ着脱時の破損等の不具合は発生していないことに鑑み、使用方法に関する試験の省略は問題ないと評価した。

## ハ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

### ＜提出された資料の概略＞

薬事法第41条第3項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成17年厚生労働省告示第122号。以下「旧基本要件<sup>i</sup>」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の申請は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の施行後であったが、医療機器の新基本要件基準の適用（平成26年11月25日）後の経過措置期間（平成27年11月24日まで）に申請されたことから、平成26年11月5日付け薬食機参発1105第5号通知に従い、提出された資料に基づき、本品に関する旧基本要件への適合性を確認した。

機構は、本品に関する旧基本要件への適合性について審査した結果、医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の前提条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第1条に対する適合性については、後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞の「(4) 安全性について」、「(5) レンズ処方に関する情報提供について」で述べるように、処方時のフィッティングが重要であり、トライアルレンズの選択及びフィッティング判断には知識及び技能が必要であることから、申請当初に申請者が設定した事項だけでは不十分と判断し、必要な措置を講ずるよう指示し、申請者はこれを了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について総合的に評価した結果、特段の問題はないと判断した。

## ニ. リスクマネジメントに関する資料

### ＜提出された資料の概略＞

本品のリスクマネジメントに関する資料については、ISO14971「医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用」を参考し実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

---

<sup>i</sup> 旧基本要件と新基本要件基準の相違点：設計及び製造等に係る配慮、使用環境に対する配慮、プログラムを用いた医療機器に対する配慮、一般使用者が使用することを意図した医療機器に対する配慮、及び添付文書等による使用者への情報提供について、変更及び追加された。

## ホ. 製造方法に関する資料

### ＜提出された資料の概略＞

本品の製造方法に関する資料として、品質管理に関する資料が提出された。本品は非滅菌品であるため、滅菌方法に関する資料は省略された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認め る資料

### ＜提出された資料の概略＞

臨床試験に関する資料として、国内医師主導治験として実施された臨床試験の成績が提出された。本臨床試験は、本品を SJS 又は TEN による眼後遺症患者が使用して、有効性及び安全性を確認することを目的として、国内 2 施設において 10 眼を対象に 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）に実施された、前向き多施設共同単群試験である。

対象患者及び主な選択基準、除外基準は表 4 のとおりである。

表 4. 対象患者、主な選択基準、除外基準

対象	SJS 及び TEN の眼後遺症患者
	<p>SJS 及び TEN 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) SJS 及び TEN 発症後 1 年以上経過し、眼障害が SJS 及び TEN 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。</p> <p>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>
主な選択基準	<p>(1) SJS 及び TEN による眼後遺症を有する。</p> <p>(2) BCVA 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 mm 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>
主な除外基準	<p>(1) 以下のいずれかの合併症を有する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・前眼部の急性及び亜急性炎症</li> <li>・眼感染症</li> <li>・ぶどう膜炎</li> </ul> <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 カ月以内に眼科手術（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>

本臨床試験は、厚生労働省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」に基づいて実施された。主要評価項目は「治験レンズ補正による BCVA の改善」と設定され、被験機器装用前の BCVA を基準として、装用後 13 週目における BCVA の変化を、logMAR<sup>\*1</sup> 換算値 0.2 以上の減少を「改善」とし、改善率が 50.0% 以上（半数以上の患者で改善が得られること）であれば有効であると規定された。10 例中 8 例で改善がみられ、改善率は 80.0% であり、悪化はみられなかった（表 5）。

表 5. 主要評価項目及び裸眼視力の結果

	装用前		装用後 13 週目				
	BCVA		裸眼	BCVA			裸眼
	小数視力	LogMAR 換算値①	小数視力	小数視力	LogMAR 換算値②	②-①	小数視力
A01	0.01	2.00	0.01	0.01	2.00	不变	0.01
A02	0.15	0.82	0.15	0.8	0.10	改善	0.4
A03	0.3	0.52	0.1	0.8	0.10	改善	0.4
A04	0.05	1.30	0.05	0.5	0.30	改善	0.06
A05	0.4	0.40	0.1	0.7	0.15	改善	0.15
A06	0.02	1.70	0.02	0.03	1.52	不变	0.02
A07	0.4	0.40	0.4	0.9	0.05	改善	0.3
A08	0.3	0.52	0.3	0.9	0.05	改善	0.3
B01	0.2	0.70	0.1	0.7	0.15	改善	0.3
B02	0.03	1.52	0.03	0.5	0.30	改善	0.1

\*<sup>1</sup>logMAR : 眼がかろうじて判別できる 2 点が眼に対してなす角  $\theta$  (図 3) を最小視角

(分) といい、その逆数が小数視力である。例えば視力 1.0 は 5m の距離から標準

Landolt 環の切れ目 (1.5mm) を見分けられることになる。最小視角の対数を logMAR といい、視力を統計的に計算する場合に用いる。

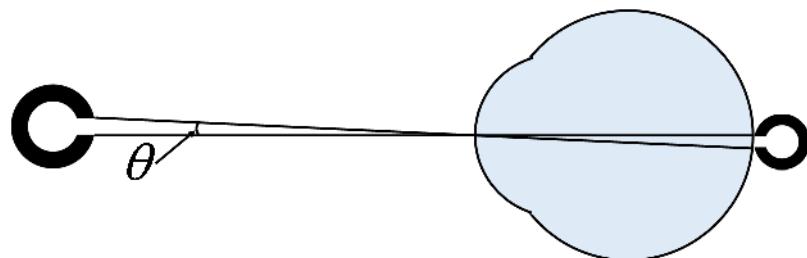


図 3. 視角と Landolt 環

表 6. logMAR 換算値

小数視力	LogMAR 換算値	小数視力	LogMAR 換算値	小数視力	LogMAR 換算値
2.0	-0.30	0.5	0.30	0.06	1.22
1.5	-0.18	0.4	0.40	0.05	1.30
1.2	-0.08	0.3	0.52	0.04	1.40
1.0	0.00	0.2	0.70	0.03	1.52
0.9	0.05	0.1	1.00	0.02	1.70
0.8	0.10	0.09	1.05	0.01	2.00
0.7	0.15	0.08	1.10		
0.6	0.22	0.07	1.15		

副次評価項目は①「治験レンズ補正による BCVA の変化」、②「自覚症状の変化（NEI VFQ-25 調査）」、③「「眼の痛みの程度」及び「眼の乾燥の程度」の変化（Visual Analogue Scale 変法となる VRS (Verbal Rating Scale : 間診用スケール)（以下「VRS」という。）による調査）」が設定された。

①治験レンズ補正による BCVA の変化として、装用後 13 週目では、全症例の logMAR 換算値の平均として 0.52 の改善が得られ、その改善は有意であった ( $p=0.039$ 、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 BCVA の改善がみられた。

②NEI VFQ-25 調査による自覚症状の変化として、装用後 13 週目では、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。「眼の痛み」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)。

③VRS による調査の詳細は表 7 のとおりであり、装用後 2 段階以上の改善を「改善」、同一及び 1 段階の改善を「不变」、1 段階以上の悪化を「悪化」と定義した。

表 7. VRS 調査項目

項目	判定基準
眼の痛みの程度	0：痛くない 1：少し痛いが、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、目をあけることはできる 4：かなり痛い、目を開けにくくことがある 5：かなり痛い、眼を開けることに困難
眼の乾燥の程度	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 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

VRS による調査として、「眼の痛みの程度」の変化は改善 1 例 (10.0%)、不变 8 例 (80.0%)、悪化 1 例 (10.0%) であった。装用前は 7 例で痛みの程度が「1」(少し痛いが、あまり気にならない程度) であり、2 例が「0」(痛くない) であった。「1」であった 7 例のうち 13 週目の本品装用時に 5 例で「0」(痛くない) になっていた。さらに非装用時でも 4 例が「0」になっていた。「眼の乾燥の程度」の変化は、改善 3 例 (30.0%)、不变 3 例 (30.0%)、悪化 4 例 (40.0%) であった。装用前は 2 例が「1」(乾燥感はあるが、あまり気にならない程度) であり、3 例が「2」(乾燥感はあるが、人工涙液を使うと気にならない) であった。装用前と装用時を比較した場合に 1 段階良くなった 2 例が存在した (表 8)。

表 8. 目の痛みの程度及び乾燥の程度の結果

	改善 (2 段階減少)	不变	悪化
眼の痛みの程度	1 例 (10.0%)	8 例 (80.0%) *2	1 例 (10.0%)
眼の乾燥の程度	3 例 (30.0%)	3 例 (30.0%) *3	4 例 (40.0%) *3

\*2 7 例がもともとの装用前の痛みの程度「1」(少し痛いがあまり気にならない程度)、1 例が「0」(痛くない) であったため、2 段階の改善ができなかった。程度「1」の 7 例のうち 5 例が程度「0」(痛くない) になり、さらにそのうちの 4 例が非装用時も痛くないとのことであった。

\*3 装用中は最低でも 1 日 6 回の点眼をするように指導したため、乾燥の程度「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) 以上に評価されてしまった。1 段階良くなったのは 3 例中 2 例。

安全性評価項目は有害事象、不具合の発現及びその他（併用可能薬による影響）で構成された。5例で6件の有害事象がみられ、結膜びらん2例（20.0%）3件、眼脂2例2件、眼瞼炎1例1件であった。これらのうち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3件、「因果関係不明」の眼脂1例1件であった。不具合の発生はみられず、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、レンズ汚れの吸着等への影響はみられなかった。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

- (1) 臨床的位置づけについて
- (2) 本臨床試験デザインの妥当性について
  - 1) 評価項目の妥当性について
  - 2) 症例数の妥当性について
  - 3) 対照群の設定について
  - 4) 評価期間について
- (3) 有効性について
  - 1) 本臨床試験の2例において、BCVAの改善が得られなかった理由について
  - 2) 有効性副次評価項目の眼の痛みにおいて、NEI VFQ-25とVRSの結果に生じている乖離について
  - 3) 有効性副次評価項目のうち、VRSにおける「目の乾燥の程度」について
- (4) 安全性について
- (5) レンズ処方に関する情報提供について

#### (1) 本品の臨床的位置づけについて

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて、次のように考える。

SJS 又は TEN が発症しても必ずしも眼障害を伴うわけではないが、難治性疾患克服研究事業による重症薬疹研究班の疫学調査のうち眼科に特化した追加調査（2005-2007年）及びその継続調査（2008-2010年）の集計によると急性期に眼障害を7割で伴っている。上記の薬疹研究班の追加調査によると慢性期の眼後遺症として BCVA0.9未満は急性期の約15.6%であり、BCVA0.1未満は2.2%である<sup>1</sup>。

SJS 及び TEN による眼後遺症患者の主要な症状は視力障害と涙液減少に伴う眼乾燥感や痛みや不快感であり、ドライアイに伴う痛みや不快感に対して、人工涙液又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。視力障害は全層角膜移植、表層角膜移植、角膜輪部移植、培養口腔粘膜上皮シートでも長期予後が不良又は十分な

視力が得られないのが現状である<sup>4</sup>。本品の適応となる SJS 及び TEN の眼後遺症の患者では角膜形状異常より角膜不正乱視を有することから、既存のソフトコンタクトレンズでは不正乱視を矯正することは出来ず、涙液減少のためレンズが脱落しやすい特徴がある。また、角膜レンズでは大きさが不十分であり不正な角膜を覆うことができず、角膜上に位置するため痛みが生じ装用困難であり、やはり涙液減少のために脱落しやすい。

本品の適応となるのは SJS 又は TEN の眼後遺症により、既存の眼鏡や角膜レンズ、ソフトコンタクトレンズを用いても十分な視力が得られない患者であり、本品に臨床的に許容可能な有効性及び安全性が認められれば、臨床現場に提供する意義があると判断した。

## (2) 本臨床試験デザインの妥当性について

### 1) 評価項目の妥当性について

申請者は、臨床試験で設定した有効性主要評価項目及び副次評価項目について、次のように説明した。

SJS 及び TEN の眼後遺症においては、高度の視力障害が社会復帰の障害となっている。本品の医療上の意義は、高度の視力障害に対するレンズ補正による視力改善として評価できるものと考える。視力の評価については、遠点視力の測定に用いられる 5m 視力検査表を用いて、定められた手順に基づき視能訓練士が測定した値を採用するため、誤差やバイアスを最小限にできると考える。さらに本品を処方する際、トライアルレンズを装用してレンズデザイン（直径、ベースカーブ等）を決定し、眼鏡矯正で視力検査を行い必要とする度数を決定する。各被験者の背景を考慮して、BCVA で評価することが一般的である。

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、又は眼疾患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、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」と設定した。また、当該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。

また、SJS 及び TEN の眼後遺症には高度ドライアイがあり、ドライアイに伴う痛みなどの不快な症状が続く。そこで副次的エンドポイントとしては、自覚症状の改善を評価するため、被験機器装用前後の NEI VFQ-25 を測定し、ポイント数が増加していることを確認する。さらに、痛み及び乾燥感の軽減を評価するために、患者への問診結果を VAS 変法となる VRS を用いて測定した。

総合機構は次のように考える。

本臨床試験では統計的評価を行うため装用前の BCVA を 0.01 以上 0.7 未満で選択したが、製造販売後にはさらに視力が悪い患者も対象となる可能性がある。本品の対象患者の多

くは角膜不正乱視を有しており、眼鏡を用いた視力補正には限界がある。また、眼表面全体の形状異常のために角膜レンズやソフトコンタクトレンズは装用困難であり十分な視力補正効果を得ることができない。本品は既存の方法による視力補正が不十分な患者が対象となることから、既存の視力補正効果を上回ることを示すために BCVA を用いることは妥当と考える。また、SJS のような重篤な前眼部疾患においてどの程度の視力変化を「改善」と扱うかについては、統一見解がないものの 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と報告されていること、専門協議の結果を踏まえ、装用前後で比較を行い、logMAR 換算値として 0.2 以上を「改善」と設定することは妥当と判断した。

以上より既存の方法による視力補正効果を上回ること、装用後における患者の希望を考慮した上での比較を行う場合には BCVA で評価することは適切と判断し、申請者の考えを受け入れた。先行する臨床研究の結果より、本品の装用によって NEI VFQ-25 が改善していたこと、痛みや乾燥感も低減したという患者の意見があったことから、これらを評価するために副次評価項目に NEI VFQ-25 と VRS を追加して評価することは妥当と判断した。

## 2) 症例数の妥当性について

申請者は、症例数の設定を 10 眼としたことについて次のように説明した。

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 「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%) とされていた。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、したがって、本臨床試験にエントリー可能な被験者を満たす者とするとき、計画している登録期間を考慮し、10 例程度が実施可能な被験者数と考えた。なお、副次評価項目における、治験レンズ補正による BCVA の変化から統計的に計算した場合には、レンズ装用前の BCVA を基準として、装用 13 週後における BCVA の変化から評価を行うことになる。装用前後の差に対して片側 Wilcoxon 符号付順位検定を用いることから、検出力 80%、有意水準 10% として、選考する臨床研究のデータより必要症例数は 8 例と計算された。脱落を考慮しても 10 例で評価可能と考える。

総合機構は次のように考える。

上記 1) 評価項目の妥当性で議論したように、主要評価項目は治験レンズ補正による BCVA の改善に設定した上で logMAR 換算値 0.2 以上の減少を「改善」とし、改善率が 50.0% 以上（半数以上の患者で改善が得られること）であれば有効であると規定された。主要評価項目より統計学的に症例数を設定した場合には、実施可能性を大きく越えた症例数になること、本品が希少疾病用医療機器に該当することから、実施可能性の観点から症例数

を設定せざるを得ないと考える。

### 3) 対照群の設定について

申請者は、対照群を設定せず、本品の装用前後における BCVA を比較することについて、次のように説明した。

本品は、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うものであることから、本品の有効性は、装用開始前後の BCVA を測定することで評価できるものと考えた。なお、本品の臨床的意義を確認する基準として、医療機器戦略相談での助言を踏まえ、臨床的に意味のある改善率を設定し、それを上回ることによって、検証することとした。

総合機構は次のように考える。

本品が適応となる患者は、SJS 又は TEN の慢性期であり、眼後遺症のために自然経過で視力の改善が見込まれず、当該疾患及び眼後遺症が急性増悪する可能性も低いと考えられる。また、既存の治療法では効果が不十分な患者が適応となる。したがって、対照群を設定した比較試験を行わずとも、装用前の被験者の状態と比較して本品装用による有効性及び安全性について評価可能と判断した。

### 4) 評価期間について

申請者は、臨床試験における評価期間について、次のように説明した。

あらかじめ実施した臨床研究では、視力は装用開始直後に改善を得られ、その後開始後 13 週の視力改善率に変化はなかった。また、42 例 53 眼における平均 2 年を超える装用において有害事象は角膜びらん 1 例が認められたのみであり、13 週間装用すれば有効性及び安全性の評価は十分であると判断した。なお、先行臨床研究の中止症例の中に有害事象（角膜びらん）を発症した 1 例はあったものの、回復している。

総合機構は次のように考える。

本品が適応となる患者は、SJS 又は TEN の慢性期であり、角膜、結膜の状態はある程度落ち着いていること、適切にフィッティングされたレンズが処方された場合には装用開始直後に視力の改善が得られること、先行する臨床研究においても装用後の視力は安定していることから、評価期間は妥当と判断した。

### (3) 有効性について、

#### 1) 本臨床試験の 2 例において、BCVA の改善が得られなかった理由について

本臨床試験において 10 例中 2 例で BCVA の改善が得られなかったことから理由について申請者に説明を求めた。

申請者は次のように説明した。

A01 における本品装用前の BCVA は小数視力で 0.01、本品装用後の BCVA は小数視力で 0.01 であり、BCVA の改善効果はなかった。その理由としては本被験者の SJS の発症は

小児期であり 25 年以上経過していることから廃用性内斜視になっていたためと考えている。登録前より BCVA が向上しないことが予想されたが本人の強い希望があり、対象被験者としての基準は満たしていることから登録した。BCVA の改善はなかったが、本品の装用により眼が楽になったと大変満足させていた。

A06 における本品装用前の BCVA は小数視力で 0.02、本品装用後の BCVA は小数視力で 0.03 であり、log MAR 換算値の減少は 0.18 であった。BCVA の改善効果がなかった理由として、本被験者は角膜実質混濁に加えて、瞳孔領への血管侵入が高度であり、視力改善が軽微であった。しかし自覚的に、見え方の質は改善しているとのことであった。

総合機構は次のように考える。

廃用性斜視や角膜実質混濁等がある SJS 及び TEN の眼後遺症患者においては本品の装用による視力改善効果が得られない可能性があることから、添付文書にその旨の注意喚起を行うように申請者に指示した。添付文書で適切に注意喚起されたことから、総合機構は妥当と判断した。

## 2) 有効性副次評価項目の眼の痛みにおいて、NEI VFQ-25 と VRS の結果に生じている乖離について

申請者は、本臨床試験の副次評価項目の NEI VFQ-25 と VRS において生じた乖離について、次のように説明した。

「目の痛みの程度」(VRS) では、問診によって、目の痛みと目に対する日常的な感覚について評価している。判定基準は、表 7 の通りである。

NEI VFQ-25 調査では、NEI VFQ-25 日本語版 v.1.4 (面接用) を用いた。目の痛みは、質問 4 及び質問 19 の二つの項目から計算される。質問 4 では目や目の周辺の痛みや不快感を、質問 19 では目や目の周りの痛みや不快感による日常生活への支障の程度を評価している。評価された程度は、それぞれ 0~100 の間の数値として読み替えスコア化され、その平均が、目の痛みのスコアとして算出される。

質問 4 及び質問 19 の程度と読み替えスコアは、以下の通りである。

・質問 4 今まで、目や、目の周りに、痛みや不快感、例えば熱っぽさ、かゆみ、痛みなどは、どの程度ありましたか？

程度	読み替えスコア
1：まったくない	100
2：かすかにある	75
3：中くらいにある	50
4：かなりある	25
5：ひじょうにある	0

- ・質問 19 目や、目のまわりの、痛みや不快感が原因で、やりたいことができないことがありますか？

程度	読替えスコア
1：いつも	0
2：ほとんどいつも	25
3：ときどき	50
4：まれに	75
5：まったくない	100

結果に乖離が生じている原因としては、「目の痛みの程度」(VRS) で評価している内容と「目の痛み」(NEI VFQ-25) で評価している内容が全く同一とはいえないことによる影響であるものと考えられる。

被験者別の被験機器装用前及び装用後 13 週目における「目の痛みの程度」(VRS) 及び「目の痛み」(NEI VFQ-25) を表 9 に示す。結果に乖離が生じていると思われる症例 4 例 (A02、A04、A05、B01) の評価について、以下に記述する。

A02 では、装用前後で痛みはなく「目の痛みの程度」(VRS) は「0」(痛くない) から「0」へと不变であったが、NEI VFQ-25 による痛みや不快感についてはスコア 25 から 50 へ改善、それによる支障はスコア 0 から 50 へ改善、平均で 12.5 から 50.0 で改善と、評価されている。

A04 では、「目の痛みの程度」(VRS) は「1」(少し痛いが、あまり気にならない程度) から「0」(痛くない) へと改善したが、NEI VFQ-25 では痛みや不快感についてはスコア 75 から 75 へ不变、それによる支障はスコア 50 から 50 へ不变、平均で 62.5 から 62.5 で不变と、評価されている。

A05 では、「目の痛みの程度」(VRS) は「1」(少し痛いが、あまり気にならない程度) から「2」(少し痛い、つらいと感じるときがある) へと悪化したが、NEI VFQ-25 では痛みや不快感はスコア 25 から 0 へ悪化し、それによる支障はスコア 50 から 100 に改善し、平均で 37.5 から 50.0 で改善と、評価されている。

B01 では、「目の痛みの程度」(VRS) は「1」(少し痛いが、あまり気にならない程度) から「1」へと不变であったが、NEI VFQ-25 では痛みや不快感についてはスコア 50 から 75 へ改善、それによる支障はスコア 75 から 100 へ改善、平均で 62.5 から 87.5 で改善と、評価されている。

表 9. 被験者別の被験機器装用前及び装用後 13 週目における「目の痛みの程度」(VRS) 及び「目の痛み」(NEI VFQ-25)

登録番号	「目の痛みの程度」(VRS) 程度		「目の痛み」(NEI VFQ-25) スコア [(質問 4 スコア + 質問 19 スコア) / 2]		(NEI VFQ-25) 質問 4*1 目や目の周辺の痛みや不快感				(NEI VFQ-25) 質問 19*1 目や目の周りの痛みや不快感による日常生活への支障			
	装用前	装用後 13 週目	装用前	装用後 13 週目	装用前		装用後 13 週目		装用前		装用後 13 週目	
					程度	スコア	程度	スコア	程度	スコア	程度	スコア
A01	1	0 改善	50.0	62.5 改善	3	50	2	75	3	50	3	50
A02	0	0 不変	12.5	50.0 改善	4	25	3	50	1	0	3	50
A03	1	0 改善	50.0	75.0 改善	3	50	2	75	3	50	4	75
A04	1	0 改善	62.5	62.5 不変	2	75	2	75	3	50	3	50
A05	1	2 悪化	37.5	50.0 改善	4	25	5	0	3	50	5	100
A06	1	0 改善	50.0	62.5 改善	4	25	2	75	4	75	3	50
A07	0	0 不変	100.0	100.0 不変	1	100	1	100	5	100	5	100
A08	1	0 改善	50.0	75.0 改善	3	50	2	75	3	50	4	75
B01	1	1 不変	62.5	87.5 改善	3	50	2	75	4	75	5	100
B02	3	0 改善	50.0	100.0 改善	3	50	1	100	3	50	5	100

総合機構は次のように考える。

VRS は眼の痛みのみにおける評価であり、NEI VFQ-25 は視力障害が普段の生活に及ぼす影響を調べるための国際的な評価指標である。NEI VFQ-25 の質問 4 は目と目の周辺の痛みや不快感という目の痛み以外も含めて全般的なことを調査しており、質問 19 は目と目の周辺の痛みや不快感が日常生活に及ぼす影響を調査している。したがって、NEI VFQ-25 は痛みだけでなく生活全般について調査していることから、眼の痛みのみにフォーカスをあてて評価している VRS と比較すると、評価の対象範囲が異なっていると考える。

また、VRS においては 2 段階以上の改善を「改善」と厳しく定義している。本臨床試験では装用前に痛みが少ない被験者が多くエントリーされており、2 段階の改善は起こりえない被験者も含まれている。1 段階でも改善した被験者は 10 例中 6 例であり、不变も 3 例であったことから、VRS においては 2 段階以上の改善を「改善」と厳しく定義したことも一因と考える。したがって、本品の装用により痛みの低減及びそれに付随する生活の改善は得られると考える。しかし、本臨床試験においては痛みの改善に関しては明確な結果が得られ

ていないことから、後述する使用成績調査において痛みに関しても評価を行うことが適切と判断し、申請者に指示した。

### 3) 有効性副次評価項目のうち、VRS における「目の乾燥の程度」について

申請者は、4 例（40%）で「目の乾燥の程度」が装用により悪化したことについて次のように説明した。

VRS を用いた「目の乾燥の程度」は眼の乾燥感を点眼回数で評価するように設定した（表 7）。しかし、「眼の乾燥感」と「点眼回数」の 2 つの因子に乖離がある場合には返答に困ることを想定していなかった。適格性基準に合致した 10 例は全て高度ドライアイであったが、自覚症状が少なく点眼回数の少ない症例が含まれた。本品装用中に最低でも 1 日 6 回の点眼をするように指導したが、このために装用後に 1 日 6 回以上点眼している症例が VRS「目の乾燥の程度」が悪化した、という結果になったと考えられた。NEI VFQ-25 の評価が悪化した症例はなく、VRS のスケール設定が臨床の実態と乖離してしまった結果、真の改善効果を反映しない結果になったと考えている。

総合機構は次のように考える。

VRS の評価は臨床研究では行っておらず、装用により乾燥感が低減したことを装用者が言及していたことから、本臨床試験で VRS の評価を初めて探索的に行った。乾燥感の評価方法は定まっておらず、検討不足であったことが否めない。6 例（60%）において本品装用後には裸眼視力が向上していた（表 5）。涙液が本品と角膜の間に貯留されたことにより、眼表面上皮の微細な凹凸が軽減して表面がスムース化することによると推測される。さらにレンズ周辺部の形状の特殊性より涙液交換が行われていることは臨床研究におけるフルオレセイン染色からも明らかであり、原理的に考えて乾燥感は低減されることは予想されるが、効果は明確に示されていない。したがって、後述する使用成績調査において乾燥感に関しても評価を行うことが適切と判断し、申請者に指示した。

以上より、有効性のうち視力補正効果は明らかであると考える。VRS 評価による眼の乾燥の程度及び眼の痛みの程度について明らかな効果は得られていないものの、NEI VFQ-25 による評価では改善効果が得られていること、本品が涙液交換可能なように設計されておりそれを達成していること、裸眼視力が一時期的に改善している症例がいることから乾燥感の低減もあると考えられることを踏まえ、本品の使用目的において、視力補正だけでなく、自覚症状の緩和を追加することは可能と機構は判断した。

#### (4) 安全性について

総合機構は、本臨床試験における因果関係が否定できない有害事象として結膜びらんが 2 例 3 件、眼脂 1 例 1 件であり（表 10）、結膜びらんについては本品のフィッティングの影響が懸念されたため、結膜びらん後におけるレンズサイズの交換の有無及びその改善状況について説明を求めた。眼脂については、発生時の対応の必要性について説明を求めた。

表 10. 有害事象の詳細

登録番号 対象眼	有害事象 症例報告書記載名 <MedDRA/J 基本語名>	発現日（発現までの期間） 転帰日（継続期間）	程度 因果 関係	処置
A06 左眼	被験機器装用時上皮欠損 <結膜びらん>	2014/09/03 (15 日) 2014/09/24 (22 日)	軽度	被験機器の休止、 ガチフロ点眼液左 4 回タリビッド眼 軟膏左 2 回
			有	
A07 右眼	被験機器装用期上皮欠損 (左) <結膜びらん>	2014/11/17 (90 日) 2014/11/28 (12 日)	軽度	処方変更等なく経 過観察
			有	
A08 左眼	被験機器装用時結膜の上 皮欠損 <結膜びらん>	2014/10/15 (57 日) 2014/10/22 (8 日)	軽度	被験機器の休止、 タリビッド眼軟膏 右 2 回
			有	
	被験機器装用時眼脂増量 <眼脂>	2014/10/22 (36 日) 2014/10/29 (8 日)	軽度	ベストロン・ガチ フロ点眼液 1 日 5 回
			不明	

申請者は、本臨床試験における有害事象について次のように説明した。

##### <結膜びらんについて>

結膜びらんを生じた 2 例（A06、A07）については、いずれも結膜囊の癒着が上下非対称であり、上方が下方よりも癒着が高度であり眼球上方にびらんが生じていた。閉瞼時にベル現象により眼球が上転するが、この際にレンズが上方の癒着部分を圧迫した可能性が高いと考えられた。他の症例は、癒着はあっても上下ほぼ同程度であったので被験者の重症度に起因しているものと考えられた。この点を踏まえて、本レンズ処方時に「結膜囊の癒着が上下非対称であり、上方が下方よりも癒着が高度な場合には、結膜びらんの発生に留意を要する」と添付文書に記載するとともに、製造販売後の調査が必要であると考えている。

##### (経緯と対応)

A06 : ①装用 15 日目（2014/09/03）に発現、継続期間 22 日後（2014/09/24）に回復。

被験機器を休止し、ガチフロ点眼液 4 回、タリビッド眼軟膏 2 回

休止後のレンズサイズの変更あり。2014/09/24 より新サイズのレンズ装用。

②装用 90 日目 (2014/11/17) に発現、継続期間 12 日後 (2014/11/28) に回復。

レンズサイズの変更なく経過観察。

表 11. A06 における装用レンズ規格

	ベースカーブ (mm)	頂点屈折力 (D)	直径 (mm)	光学部径 (mm)	ベベルタイプ
変更前	7.9	0.0	13.0	8.5	ノーマルタイプ
変更後	7.8	-1.5	13.0	8.5	ノーマルタイプ

A07 : 装用 57 日目 (2014/10/15) に発現、継続期間 8 日後 (2014/10/22) に回復。

被験機器を休止し、タリビット眼軟膏 2 回。

休止後のレンズサイズの変更なし。2014/10/21 よりレンズ装用。

表 12. A07 における装用レンズ規格

ベースカーブ (mm)	頂点屈折力 (D)	直径 (mm)	光学部径 (mm)	ベベルタイプ
8.2	0.0	13.0	8.5	ノーマルタイプ

#### <眼脂について>

A08 は被験機器装用前においても眼脂増量を高頻度に生じていた患者であり、因果関係を否定できず不明としたが、原疾患に伴うものと考えている。本疾患の患者では眼脂はしばしば認められるが、被験機器装用中に眼脂の増加を認めた際には、細菌性結膜炎の合併の可能性があるため、眼科医による診察を受けるよう指導することが必要と考えている。

総合機構は次のように考える。

本臨床試験において結膜びらんを生じた症例は上方が下方よりも癒着が高度でありさらに他の症例と比較した場合に結膜癒着が高度であったことから、閉瞼時にレンズが上方を圧迫した可能性が高いという申請者の考察は妥当と考える。

結膜びらんは対象疾患の特性を踏まえると生じやすいといえ、結膜癒着の状態及びレンズフィッティングの状態によって結膜びらんの生じやすさが変わりうることから、処方時にこれらを注意することが添付文書で情報提供されたため、申請者の対応は妥当と判断した。さらに結膜びらんの発生及び発生後のレンズサイズの変更について使用成績調査に含められたことから機構は申請者の考察及び対応は妥当と判断した。眼脂の増加が認められた場合には医師の診察を受けるように指導することが添付文書にて追加されたため、申請者の対応は妥当と判断した。

## (5) レンズ処方に関する情報提供について

涙液交換が適切に行われるためには適切にフィッティングが行われる必要があるものの、本品は角膜レンズと比較して SJS 又は TEN により角膜及び結膜の状態が異常でありフィッティング判断が難しいと考えられるため、本臨床試験におけるトライアルレンズの交換回数を説明した上で、本臨床試験及び臨床研究を踏まえた情報提供の必要性について説明を求めた。

申請者は、本臨床試験におけるトライアルレンズの交換回数及び製造販売後のレンズ処方時における情報提供について次のように説明した。

京都府立医科大学付属病院における 8 眼での初回処方時のトライアル装着状況は表 13 のとおりであった。なお、手順書にその記録化の記述が含まれていなかったことから、京都大学医学部附属病院眼科で実施された 2 例 (B01、B02) についてはトライアルレンズ装着状況の記録はなかったが、いずれも 3 回であった。8 眼の初回処方時のトライアルレンズ装着回数は、最低 1 回、最高 6 回、平均 3.3 回であった。

表 13. トライアルレンズ装着状況一覧

登録番号	トライアルレンズデータ						処方データ					装着回数
	装着回	ベースカーブ (mm)	頂点屈折力 (D)	直径 (m)	光学部径 (mm)	ベベルタイプ	ベースカーブ (mm)	頂点屈折力 (D)	直径 (m)	光学部径 (mm)	ベベルタイプ	
A01	①	7.7	0.0	14.0	9.0	N	7.8	0.0	13.0	8.5	N*	3
	②	7.8	0.0	14.0	9.0	N						
	③	7.8	0.0	13.0	8.5	N						
A02	①	7.9	0.0	14.0	8.5	N	7.8	+2.0	14.0	9.0	N*	4
	②	7.9	0.0	14.0	9.0	N						
	③	7.8	0.0	14.0	9.0	N						
	④	7.7	0.0	14.0	9.0	N						
A03	①	7.9	0.0	14.0	8.5	N	7.9	0.0	14.0	8.5	N*	4
	②	7.8	0.0	14.0	8.5	N						
	③	8.0	0.0	14.0	8.5	N						
	④	8.0	0.0	14.0	9.0	N						
A04	①	7.9	0.0	14.0	8.5	N	7.8	-3.0	14.0	8.5	N*	1
A05	①	7.9	0.0	14.0	8.5	N	8.2	0.0	13.0	8.5	N*	3
	②	8.1	0.0	14.0	8.5	N						
	③	8.1	0.0	14.0	9.0	N						
A06	①	7.9	0.0	13.0	8.5	N	7.9	0.0	13.0	8.5	N*	1
A07	①	7.9	0.0	14.0	8.5	N	8.2	0.0	13.0	8.5	N*	6
	②	8.0	0.0	13.0	8.5	N						
	③	8.1	0.0	13.0	8.5	N						
	④	8.0	0.0	14.0	9.0	N						
	⑤	8.0	0.0	14.0	8.5	N						
	⑥	8.1	0.0	13.0	8.5	N						
A08	①	7.9	0.0	14.0	8.5	N	8.1	0.0	13.0	8.5	N*	4
	②	7.9	0.0	13.0	8.5	N						
	③	8.1	0.0	13.0	8.5	N						
	④	8.1	0.0	14.0	8.5	N						

\*ベベルタイプ：ベベルタイプには、「N（ノーマル）」と「T（タイト）」の2種類があり、

本品の対象となる患者では、ほとんどの症例で角膜曲率の値が得られない。角膜形状解析装置を用いてもトライアルレンズ選択が困難である。このことから、処方では角膜曲率の値があれば参考にし、角膜曲率の値が得られない場合には、処方される頻度の高いレンズ（ベースカーブ 780 または 790）をまず装用し、そのフィッティングパターンから 2 回目のトライアルレンズを選択する。フィッティングパターンを見て、選択することを繰り返し、最終の処方レンズを決定する。

処方時のフィッティングについては添付文書で情報提供した上で、製造販売後の講習会での詳細な説明についての検討を考えている。

トライアルレンズの選択時の留意点として、以下を考えている。

- ①ほとんどの患者では角膜曲率の値が得られない。
- ②涙液が多い状態と少ない状態では、フィッティングが違って見える。
- ③コンタクトレンズを装着した時には、生理食塩水等を点眼して、フィッティングチェックを行う。
- ④トライアルレンズでレンズを決定したら、続けて視力検査を行い、その後に再度フィッティングチェックを行う。

詳細な説明としては、角膜曲率の値がある場合とない場合におけるトライアルレンズの選択手順の説明を考えている。

総合機構は次のように考える。

本品は通常のソフトコンタクトレンズ又はハードコンタクトレンズを装用できない SJS 又は TEN による眼後遺症患者を対象としている。SJS 又は TEN による眼後遺症の特性を考えると、処方時のフィッティング判断は難しく、トライアルレンズの適切な処方が行われない場合には涙液交換が行われず、良好な視力が得られないと考えられ、場合によっては結膜びらん等の有害事象が生じることが考えられる。実際に本臨床試験においてフィッティング不良による処方レンズサイズの変更が 3 例 3 回、結膜びらんにおいては 1 例 1 回実施されていた。したがって、SJS 又は TEN による眼後遺症に対する知識と角膜形状異常眼に対するハードコンタクレンズの処方経験を有する医師が本品を適切に処方する必要があるため、後述する承認条件を付す必要があると判断した。

#### ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

##### ＜提出された資料の概略＞

本臨床試験において、主要評価項目である「治験レンズ補正による BCVA の改善」については、明らかな改善がみられた。しかし、使用成績調査においては更なるデータの集積を行い、ある程度の確度をもって有効性判定を行うこととした。±10%の精度で推定するために目標眼数を 70 眼と設定した

また、副次評価項目である自覚症状の変化、目の痛みの程度の変化、目の乾燥の程度の変化については、改善はみられたものの、収集例数が 10 例と限られていたことや評価指標の設定が必ずしも十分ではなかったと思われたことから、評価指標を改善し、製造販売後の使用成績調査において確認を行う。安全性もあわせて評価するために他覚所見（結膜充血、角膜混濁、角膜内血管侵入）も調査項目として含める。

先行する 3 年間の臨床研究では 42 例 53 眼であったことから、京都府立医科大学では年間 14 例 18 眼前後と予想される。製造販売後は京都府立医科大学以外の施設も順次増やしていくものの、京都府立医科大学と比較して 1 施設あたりの症例数は限られるため、年間 30 眼前後が可能と予想する。目標眼数を 70 眼とした場合、データ収集に 2 年 6 ヶ月かかることになる。必要観察期間は、本臨床試験成績の再現という点から、13 週間が適当と考えている。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

本品の対象疾患は希少疾病に該当し、国内外において使用経験が限られ、本臨床試験にエントリーされた被験者は 10 例であり、有効性及び安全性を引き続き確認していく観点から、申請者の設定した目標症例数での使用成績調査は必要と判断した。

一方、本臨床試験で明らかにできなかった乾燥感の低減及びそれに伴う痛みの軽減については、対象患者において、その症状からこれまでコンタクトレンズを装用経験が少ないと、一般的な角膜レンズの装用においても慣れが必要であること等から、装用に慣れれた上で自覚症状及び視力補正効果の維持の評価が必要と考える。臨床試験での症例追跡期間 13 週間における有効性の検証の観点と、有害事象として結膜びらんが 90 日前後で発生している安全性の検証の観点から、当該使用成績調査の必要観察期間は 6 ヶ月を設定することが妥当であると判断した（表 14）。

表 14. 変更後の使用成績調査の概要

目的	SJS 又は TEN による眼後遺症患者に対する有効性及び安全性の確認
予定症例数	70 眼
調査期間	4 年間 販売準備期間：6 ヶ月、症例登録期間：2 年 6 ヶ月、症例追跡期間：6 ヶ月、解析期間：6 ヶ月
調査項目	<ul style="list-style-type: none"><li>・視力（裸眼、矯正）</li><li>・他覚所見（結膜充血、角膜混濁、角膜内血管侵入）</li><li>・自覚症状（眼の乾燥感、眼の痛み）</li></ul>

#### 4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

#### 5. 総合評価

本品は SJS 又は TEN により眼表面全体が高度に瘢痕化し、角膜表面の凹凸不正等による著しい視力障害や高度ドライアイ等を有する眼後遺症患者に適応可能な輪部支持型ハーフコンタクトレンズである。本品の審査における主な論点は、(1) 有効性及び使用目的の記載、(2) 安全性、(3) レンズ処方に関する情報提供、(4) 使用成績に関する評価であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

##### (1) 有効性及び使用目的の記載

本臨床試験の有効性主要評価では、logMAR 換算値 0.2 以上の減少が 10 例中 8 例で改善がみられ、改善率は 80.0% であった。logMAR 換算値 0.2 以上の減少がなかった 2 例についても悪化はみられなかった。10 例における logMAR 換算値減少の平均は 0.52 であり、有意であった ( $p=0.039$ 、符号付順位検定)。したがって、本品の視力補正効果は十分に示されていると考える。有効性副次評価では、VRS 評価による眼の痛み及び眼の乾燥の低減は明確な結果を示せなかった。眼の痛みの低減は、装用前から眼の痛みが強くなかった症例も入っており、2 段階の改善を「改善」と定義したため、明確な改善効果を示すことができなかったと考える。しかし、1 段階でも改善した症例は 6 例 (60.0%) であり、視力障害が生活に及ぼす影響としての NEI VFQ-25 による評価では、眼の痛みの程度は有意に改善していた。一方、眼の乾燥の程度については、涙液が角膜と本品の間に貯留し、かつ瞬目時に涙液交換が可能な設計となっており瞬目時に涙液交換があることはフルオレセイン染色より明らかであること、裸眼視力が一時期的に改善している症例がいることから、原理的に考えて乾燥感が低減することもあると考えられる。したがって、本品の装用により痛み等の自覚症状の緩和効果も原理的に考えてあることから、本品の使用目的において、視力補正だけでなく、「自覚症状の緩和」を追記することは可能と機構は判断した。

##### (2) 安全性

本品の装用と因果関係が否定できない有害事象は結膜びらんが 2 例 (20.0%) 3 件、眼脂 1 例 (10.0%) 1 件のみであった。結膜びらんについては 3 件のうち 1 件にて装用レンズ規格の変更を行っていた。これらの 2 件は結膜囊の癒着が上下非対称であった症例であり、当該事例について適切に情報提供が行われた上、結膜びらんの発生及び発生後のレンズ交

換について使用成績調査に含められ、結膜びらん及びそれによるレンズ交換を評価するために各症例の追跡期間が 6 ヶ月間に変更されたことから、対応は妥当と判断した。さらに、眼脂の増加が認められた場合には医師の診察を受けるように指導することが添付文書にて追加されたため、申請者の対応は妥当と判断した。

### (3) レンズ処方に関する情報提供

8 眼の初回処方時のトライアルレンズ装着回数は、最低 1 回、最高 6 回、平均 3.3 回であった。処方後にも 3 眼において 3 回レンズ規格の変更が行われていた。1 眼においては結膜びらんに伴っての変更であり、2 眼においてはフィッティング不良又はレンズ装用に伴う違和感が原因であった。SJS 又は TEN による眼後遺症の前眼部の形状特性を考えると、処方時のフィッティング判断は難しいこと、適切な処方が行われない場合には涙液交換が行われず良好な視力が得られない若しくは違和感を覚えること、結膜びらん等の有害事象が生じることが考えられる。したがって、SJS 又は TEN による眼後遺症に対する知識と角膜形状異常眼に対するハードコンタクレンズの処方経験を有する医師が本品を適切に処方する必要があると判断した。

### (4) 使用成績に関する評価

本品の対象疾患は希少疾病に該当し、国内外において使用経験が限られ、有効性及び安全性を引き続き確認していく観点から、使用成績調査は必要と判断した。

本臨床試験で明らかにできなかった乾燥感の低減及びそれに伴う痛みの軽減については装用に慣れた上で自覚症状及び視力補正効果の維持の評価が必要であること、安全性の検証の観点から装用後 90 日前後の結膜びらんを観察する必要があることから、各症例の必要観察期間は 6 ヶ月を設定することが妥当であると判断した。販売準備に 6 ヶ月、症例登録に 2 年 6 ヶ月、最終登録症例の追跡に 6 ヶ月、調査票の回収及び解析に 6 ヶ月を必要とすることから使用成績調査期間は計 4 年とすることが妥当と判断した。

総合機構は、以上の論点を踏まえ、本品の使用目的を以下に示すように変更し、次の承認条件を付した上で、承認して差し支えないと判断した。

#### ＜使用目的＞

スティーヴンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症の眼後遺症において既存の眼鏡、コンタクトレンズを用いても十分な視力が得られない患者に対する視力補正及び自覚症状の緩和

#### ＜承認条件＞

本品の適応に関連する十分な知識・経験を有する医師が、講習の受講等により、本品の処

方に際し必要となる知識及び技能を得るなど本品が適切に用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績調査の対象として指定し、使用成績調査期間は4年とすることが妥当と判断した。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

## 引用文献

---

- 1 北見 周ら. 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 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.
- 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 Sotozono C, et al. Tear exchangeable limbal rigid contact lens for ocular sequelae resulting from Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. American Journal of Ophthalmology. 2014; 158(5):983-93