

衛研発 第 2699 号

平成 14 年 5 月 13 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を
下記の通り報告する。

記

[販売名] チオラ錠 100
[一般名] チオプロニン
[申請者] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 4 月 26 日（製造承認事項一部変更承認申請）
[申請区分] 1－(4)(6) 新効能医薬品 新用量医薬品
[剤型・含量] 1 錠中にチオプロニン 100mg を含有する糖衣錠
[化学構造式]
$$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ | \\ \text{SH} \end{array}$$

分子式：C₅H₉NO₃S
分子量：163.20

[化学名] 英名：N-(2-mercaptopropionyl)glycine
日本名：N-(2-メルカプトプロピオニル)グリシン

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定日：平成 6 年 7 月 1 日）

[審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成 14 年 5 月 13 日

[販売名] チオラ錠 100
[一般名] チオプロニン
[申請者] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 4 月 26 日（製造承認事項一部変更承認申請）

[審査結果]

有効性に関して、シスチン尿症における本剤投与の目的からみて、第Ⅲ相試験では結石形成に関する評価を行うべきであったことなど、国内臨床試験成績のみではシスチン尿症に対する有効性の検証は十分ではないと考えるが、数多くの海外臨床試験成績及び国内での使用実績から、本剤のシスチン尿症に対する有効性は示されていると判断する。

安全性に関して、本効能における用量は既承認用量と比較して大幅に増加し、かつ投与期間もより長期に及ぶが、国内臨床試験成績及び文献情報などから、最大用量を成人で 1 日 2000mg、小児で 1 日 40mg/kg とすることは妥当であると判断する。また、定期的な尿蛋白の検査を行うなど観察を十分に行うことは、本剤によるネフローゼ症候群の発症を予見するために重要であると考ええる。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果] 慢性肝疾患における肝機能の改善、初期老人性皮質白内障、水銀中毒時の水銀排泄増加、シスチン尿症

[用法・用量] 「慢性肝疾患における肝機能の改善」には、チオプロニンとして、通常成人 1 回 100mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

「初期老人性皮質白内障」には、チオプロニンとして 1 回 100～200mg を 1 日 1～2 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減してもよい。

「水銀中毒時の水銀排泄増加」を目的とするときは、チオプロニンとして 1 回 100～200mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減してもよい。

「シスチン尿症」には、チオプロニンとして、通常、成人には 1 回 100mg から開始し、1 日 4 回（食後および就寝前）経口投与する。最大量は 1

回 500mg (1 日 2,000mg) とする。

通常、小児には1日量として100mgから開始し、最大量として1日40mg/kg
とする。ただし、成人最大量(1日2,000mg)を超えないものとする。

(下線部今回追加)

審査報告（１）

平成14年2月21日

1. 品目の概要

〔販売名〕	チオラ錠 100
〔一般名〕	チオプロニン
〔申請者〕	参天製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成13年4月26日（製造承認事項一部変更承認申請）
〔申請時効能・効果〕	慢性肝疾患における肝機能の改善、初期老人性皮質白内障、水銀中毒時の水銀排泄増加、 <u>シスチン尿症</u>
〔申請時用法・用量〕	「慢性肝疾患における肝機能の改善」には、チオプロニンとして、通常成人1回100mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 「初期老人性皮質白内障」には、チオプロニンとして1回100～200mgを1日1～2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減してもよい。 「水銀中毒時の水銀排泄増加」を目的とするときは、チオプロニンとして1回100～200mgを1日3回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減してもよい。 <u>「シスチン尿症」には、チオプロニンとして、通常、1回100mgから開始し、1日4回（食後および就寝前）経口投与する。最大量は1回500mg（1日2,000mg）とする。</u> <u>（下線部今回追加）</u>
〔特記事項〕	希少疾病用医薬品（指定日：平成6年7月1日）

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、参天製薬で開発されたN-（2-メルカプトプロピオニル）グリシン〔チオプロニン〕を有効成分とする糖衣錠であり、1970年（昭和45年）から「慢性肝疾患における肝機能の改善」、1979年（昭和54年）から「初期老人性白内障」及び「水銀中毒時の水銀排泄増加」を効能・効果として市販されている。チオプロニンは、分子内にチオール基（SH基）を有し、このSH基とシスチンのジスルフィド部分（-S-S-部分）がSS-SH交換反応を起こす

ことから、シスチン尿症の結石形成の原因となる難溶性のシスチンを易溶性のシステイン-チオプロニン複合体とシステインに変換、尿中シスチン排泄量が低下すると考えられ、シスチン尿症治療薬としての開発が行われた。

国外では、平成13年4月現在、シスチン尿症治療薬として、米国、フランス及びドイツにおいて承認されている。なお、平成6年7月1日にシスチン尿症を対象疾患として希少疾病用医薬品に指定されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

今回新たに提出された資料はない。

ハ. 安定性に関する資料

今回新たに提出された資料はない。

二. 毒性に関する資料

今回新たに提出された資料はない。

審査センターでは、今回の申請用法・用量と既承認用法・用量とを比較すると投与量が大幅に増加しており、投与期間も長期になることが予想されるため、非臨床試験成績から本薬の安全性について説明を求めた。

申請者は、ラット6カ月間反復投与毒性試験における無毒性量(50mg/kg/日)と今回の申請用法・用量(1日400~2,000mg)とを比較すると、無毒性量が1.25~6.25倍(体重50kgとして計算)と大きな差がないが、無毒性量の設定根拠となった細胆管炎及びそれらに関連した副作用がシスチン尿症患者ではみられておらず、さらに用法・用量において開始用量を1日400mgとし、有効性及び安全性について観察を行いながら漸増していくことにしているので安全性は確保できると考えられると回答した。

また、既承認時の資料に加え、新たに遺伝毒性に関する文献(Arzneimittelforschung 36: 1601-1604, 1986)を提出し、本薬は遺伝毒性を有しないと考えられると回答した。

審査センターではこれらの回答を了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

今回新たに提出された資料はない。

審査センターは、今回の承認申請において、薬理作用に関する新たな資料は提出されていないが、効力を裏付ける薬理作用として説明がなされているSS-SH交換反応に関し、本薬

あるいは類薬に関する既存の試験成績に基づいて、ヒトの生体内で起こりうる本薬とシスチンとの反応について考察を求め、これら検討内容について、申請資料中においてまとめるよう指摘した。

申請者は、尿中でのチオプロニンとシスチンの SS-SH 交換反応に関しては、文献検索からは該当する報告は得られなかったが、水溶液においてチオプロニンとシスチンが反応し、システイン-チオプロニン複合体が生成、シスチン濃度が低下するとの報告（薬学雑誌 94:655-659, 1974）、類縁化合物のペニシラミンでの同様な検討（J Clin Lab Invest 16:153-164, 1964）、シスチン尿症患者にチオプロニンを経口投与後の尿中のシスチン、チオプロニン及びシステイン-チオプロニン複合体濃度を測定した結果、尿中のシスチン量が低下し、システイン-チオプロニン複合体が検出されたとの報告（J Urol 136:146-149, 1986、J Nagoya Med Assoc 101:21-60, 1978）について説明した。また、これら化合物とシスチンとの反応部位については、血漿中など腎外の体液でおこり尿中シスチン排泄量を低下させるとの考察（Clin Sci 35:467-477, 1968）、D-ペニシラミンやチオプロニン投与時には、これら薬剤及びシスチンの尿中濃度は血漿中濃度に比してはるかに高いこと及び尿中への D-ペニシラミン添加によりシスチン結晶の析出が抑制されることなどから、尿中での交換反応がより重要であるとの考察（Br Med J 1:588-590, 1963、J Nagoya Med Assoc 101:21-60, 1978）がなされていることを述べた。これらの検討より、本薬をシスチン尿症患者に経口投与した場合、反応部位は明らかではないが、in vitro で確認された反応と同様のチオプロニン-シスチンの SS-SH 交換反応により、易溶性のシステイン-チオプロニン複合体及びシステインを生成し、尿中シスチン排泄量が低下すると考えられる旨を説明した。

また、これら既存の検討を提出するとともに、新たに申請資料中でこれら検討に基づく内容を記載すると回答した。

審査センターは、提出された回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

(1) ヒトにおける成績

本邦で実施された健康成人を対象とした試験成績が提出された。

健康成人男性に本剤を 200 又は 400mg 単回経口投与したとき、400mg 投与時の全血中未変化体の T_{max} は 1.1 ± 0.4 時間、 C_{max} は $2,606 \pm 846$ ng/mL、消失半減期は 1.23 ± 0.10 時間であり、投与 24 時間後の未変化体濃度は定量限界 (10ng/mL) 以下となった。投与後 24 時間までに、投与量の約 50% が未変化体及び SS 体（チオプロニンの 2 量体を含むチオプロニンの混合ジスルフィド体）として尿中に排泄され、そのうち約 95% が 6 時間以内に排泄された。

審査センターは、本試験における尿中濃度の測定対象物質について、臨床試験での評価項目であり用法・用量に関連する使用上の注意に記載がなされている尿中シスチン排泄量との関連も踏まえて説明を求めた。

申請者は、シスチンはチオプロニンだけでなく SS 体とも反応するが、健康成人では、尿中にシスチンが存在しないため、尿中へは未変化体及び SS 体が排泄されること、本試験では、尿中の未変化体のみならず SS 体を含む総チオプロニンを測定し、尿中のシスチン排泄量の低下作用を有すると考えられる用量を求めたことを説明した。

審査センターは、今回新たに実施された試験において、200mg 投与時の血中濃度が機器不調のため測定できなかったとの記載の詳細について確認するとともに、分析法の妥当性を示すデータ及び被験物質を含めて定量法について申請資料中に記載するよう指摘し、当該記載が改められた。

審査センターは提出された回答を了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

1．提出された臨床試験成績の概略

(1) 国内第Ⅰ相臨床試験(試験 No. DE-007-02、) () の公表論文はない)

本剤の薬物動態及び安全性を検討する目的で、健康成人男性 5 例を対象とした第Ⅰ相試験が 年 月～ 年 月の期間に行われた。同一被験者での第Ⅰ期(本剤 200mg 単回投与)及び第Ⅱ期(本剤 400mg 単回投与)の試験において、臨床検査、理学的検査及び生理機能検査に異常は認められなかった。有害事象もみられず、本剤の忍容性を確認したとされている(薬物動態についてはへ項参照)。

(2) 国内第Ⅱ相臨床試験(試験 No. 00079407、)

本剤の成人シスチン尿症患者に対する有効性及び安全性を検討する目的の第Ⅱ相試験が、 年 月～ 年 月の期間に行われた。尿中シスチン排泄量が 300mg/日以上 of 症例を対象に、各症例について本剤の 1 日 400mg から 2,400mg までの増量が計画された。本試験の有効性は 24 時間蓄尿における「尿中シスチン排泄量」で検討され、観察期(投与前)と各用量投与 7 日目におけるそれらの値を評価した。全登録例 11 例(年齢中央値 46、範囲 19～60)のうち、尿中シスチン排泄に影響を及ぼすと考えられるアラセプリルを併用していた 1 例(症例番号 7)を除いた 10 例が有効性評価対象とされた。1,600mg までは全 10 例が増量され、観察期と 1,600mg 投与時での尿中シスチン排泄量の値は、 1169.06 ± 496.66 mg/日から 649.33 ± 299.91 mg/日へと統計学的に有意な低下を認めた($p < 0.05$ 、対応のある t 検定)。ちなみに、シスチン結石を有する 6 例のみの解析では統計学的有意な低下を認めなかったが、その原因

として結石からシスチンが溶出した可能性が考えられたとされている。有害事象及び検査値異常は、400mg～2,400mg の投与をうけた 11 例の中で、400mg 投与時に月経遅延、1,600mg 投与時に血圧上昇(156/90mmHg→170/110mmHg)及び血小板減少(19.5 万/mm³→15.4 万/mm³)を各 1 例に認めたが、軽度と考えられたとされている。

(3) 国内第Ⅲ相臨床試験(試験 No. 00079701、)

本剤の成人シスチン尿症患者に対する長期投与において、尿中シスチン排泄量を主要評価項目とした有効性及び安全性を検討する目的の第Ⅲ相試験が、 年 月～ 年 月の期間に行われた。対象は、尿中シスチン排泄量が 600mg/日以上でシスチン結石を有さないシスチン尿症患者で、2 週間の観察期(ウォッシュアウト期)、1～8 週間の用量設定期(400～2,000mg/日)を経て、24 週間の長期投与が計画された。用量設定期には尿中シスチン排泄量が 600mg/日以下となるように投与量が設定された。

本試験には 32 例が登録されたが、9 例は観察期の尿中シスチン排泄量が 600mg/日以下などで不適格となり脱落、4 例は用量設定期に脱落、3 例は長期投与期に移行後脱落し、最終的に 16 例(年齢中央値 44、範囲 26～66)が長期投与期終了までの治験を完遂したとされている。

本剤の有効性については、長期投与を完遂した 16 例における尿中シスチン排泄量が、観察期 901.48 ± 162.55 mg/日と比べ長期投与期(12 週と 24 週の平均値) 488.60 ± 111.48 mg/日と統計学的有意に低下しており($p < 0.01$ 、対応のある t 検定)、経時的な観察でも 4 週、12 週、24 週のいずれの時点においても、それぞれ 480.43 ± 131.37 mg/日、 472.93 ± 120.36 mg/日、 504.28 ± 118.02 mg/日と低下が認められた。さらに、尿中シスチン濃度も観察期 356.03 ± 160.64 mg/L に比べ、長期投与期(12 週と 24 週の平均値)で 203.38 ± 85.49 mg/L と統計学的有意に低下しており($p = 0.001$ 、対応のある t 検定)、4 週、12 週、24 週の時点における濃度もそれぞれ 184.13 ± 74.16 mg/L、 199.42 ± 106.18 mg/L、 207.33 ± 79.01 mg/L に低下していた。また、副次的評価項目である担当医師の判定では 16 例全例が有効であり、有効率(全例における著効例及び有効例の割合)は 100% (95%信頼区間：79.4～100)であったとされている。

安全性については、本剤を 1 回でも投与された 23 症例中、用量設定期に移行したが規定の観察及び検査が実施できなかった 1 例[症例番号 の 2□歳男性が、本剤を 2 回(計 800mg)内服した段階で、治験に対する不安のため中止を希望。治験中止 1 カ月後に行われた市販の本剤(1,500mg/日)服用時の臨床検査では明らかな検査値異常は認められなかったとされている]を除く 22 例が安全性解析対象となり、その中で 14 例(64%)38 件に有害事象が認められたとされている。主な有害事象として、かぜ症候群 7 例(32%)、そう痒感 3 例(14%)、腰痛、アレルギー性鼻炎各 2 例(9%)などが認められ、そのうち重症度[重症度の判定は「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日付薬安第 80 号)に従った]が高度のものとして、抑うつ悪化、胃腸炎各 1 例が認められている。前者(5□歳男性、症例番号)

は、治療前から抑うつ状態を合併していたが、本剤投与開始後 88 日目の 1,600mg 投与時に同事象を認め、本剤との因果関係は「疑いあり」であったとされている(その後も本剤の市販薬を投与下、131 日後には抑うつ症状は軽減したとされている)。また、後者(50 歳女性、症例番号)は、本剤投与開始後 49 日目の 1,200mg 投与時に同事象を認め、点滴治療により翌日には症状が消失し、本剤との因果関係は「なし」とされている(7 日間の休薬後、本剤投与を再開し、胃腸炎症状の再燃は認められていない)。その他に、1,200mg 投与時にそう痒感と眼瞼偽下垂を認めた 1 例(症例番号)が本剤との因果関係「あり」、1,200mg 投与時に食欲不振と倦怠感を認めた 1 例(症例番号)が本剤との因果関係「疑いあり」として、重要な有害事象とされている。前者は治験を中止後本剤の市販薬 800mg に減量して投与を再開し、数日後に症状の消失を認めたとされ、後者は投与を中止せず 800mg に減量することにより症状は消失したとされている。また、臨床検査値の異常は 22 例中 7 例(31.8%)に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されたとされている。

このほか、下記のような資料が参考資料として提出されている。

(1) 米国臨床試験成績 [(J Urol 136:1003-1008, 1986)]

結石排出歴のある尿中シスチン排泄量 400mg 以上のシスチン尿症患者 66 例に対し、本剤 100~2,000mg/日が投与された。尿中シスチン排泄量は治療前 778 ± 290 mg/日に比べ、治療開始後 4、8、12 及び 36 カ月で 553 ± 288 mg/日、 533 ± 307 mg/日、 529 ± 233 mg/日及び 429 ± 340 mg/日と有意に低下した。また、D-ペニシラミンの服薬経験の有無で群分けし、結石形成頻度に対する本剤の効果について検討したところ、D-ペニシラミン服薬経験のある 49 例(グループ 1)では、43 例が 4 カ月から 3.7 年間(平均 1.81 年)本剤を服薬し、本剤投与開始前 2 年間の結石形成頻度は 8.5 ± 22.3 個/年/人であったのに対し、投与後の結石形成頻度は 3.7 ± 13.2 個/年/人に低下した。それらにおいては、62.8%の症例で結石形成が防止され、81.4%の症例で結石形成頻度が低下した。また、D-ペニシラミン服薬経験のない 17 例(グループ 2)では、4 カ月から 4 年間(平均 1.59 年)本剤を服薬し、同様に、結石形成頻度は治療前 5.3 ± 13.0 個/年/人から治療後 1.83 ± 1.29 個/年/人へと低下し、71.4%の症例で結石形成が防止され、94.1%の症例で結石形成頻度が低下した。

安全性について、グループ 1 では D-ペニシラミンによる有害事象は 83.7%にみられたのに対し、本剤では 75.5%であり、有害事象により治療が中止された症例は D-ペニシラミンでは 69.4%であったのに対し、本剤では 30.6%であった。本剤による主な有害事象は嘔気(24.5%)、下痢(18.4%)、発疹(14.3%)、倦怠感(14.3%)などであった。グループ 2 では 64.7%に本剤による有害事象を認めたが、それにより治療中止に至ったのは 1 例(5.9%)であった。

(2) 本邦でのシスチン尿症に対する本剤の使用成績 [(日本臨床 30:2324-2328, 1972)、 (日泌尿会誌 72:221-236, 1981)、 (日泌尿会誌 77:1559-1565, 1986)、 (Urol Int 61:86-89, 1998)]

木下ら()、荒木ら()、森ら()、Akakura ら()が、13～28 例のシスチン尿症患者における本剤の有用性(結石形成頻度の低下、尿中シスチン濃度の低下など)を報告している。有害事象としては発熱、発疹、肝機能障害などがみられたほか、本剤 36.4mg/kg/日を投与された 1 例(年齢性別不明)でネフローゼ症候群が報告されている()が、概ね忍容性は良好であったとされている。

(3) 国外でのシスチン尿症に対する本剤の使用成績 [(Urol Res 23:111-117, 1995)、 (World J Urol 1:186-191, 1983)、 (Eur Urol 5:265-272, 1979)、 (Eur Urol 1:227-228, 1975)]

Lindell ら()、Hautmann ら()、Miano ら()、Remien ら()が、それぞれ 31 例、99 例、42 例、9 例のシスチン尿症患者における本剤の有用性(結石形成予防効果、尿中シスチン排泄量の低下など)を報告しており、有害事象としては軟便、発疹、発熱、蛋白尿などが認められたが、全体として忍容性は良好であったとされている。

(4) 本邦での小児シスチン尿症に対する本剤の使用成績 [(日泌尿会誌 89:758-765, 1998)]

浅沼らは本邦における生後 6 カ月～12 歳のシスチン尿症(結石症)患者 15 例のなかで、本剤によって治療をおこなった 10 例について報告している。本剤 25～3,600mg/日の投与により結石が消失した症例は認められなかった(D-ペニシラミンでは 7 例中 3 例で結石が消失)。有害事象は本剤で 30% (3/10 例)に認められ(下痢、発疹、ネフローゼ症候群)、D-ペニシラミンの 86% (6/7 例)に比べ低かったとされているが、本剤 2,000mg/日(111mg/kg)を投与された 4 歳男児に発症したネフローゼ症候群は重篤であったとされている。

なお、前出の の臨床試験においても、2～14 歳の小児 6 例が含まれており、本剤 700～1,600mg/日(18.4～94.5mg/kg)が投与されているが、重篤な有害事象は認められなかったとされている。

(5) 国外での小児シスチン尿症に対する本剤の使用成績 [(Eur Urol 7:139-143, 1981)]

イタリアの Pavanello らは、20 カ月～10 歳 8 カ月の小児シスチン尿症患者 7 例における本剤の治療成績を報告している。5～100mg/kg の投与により 7 例中 5 例で本剤が有効であったが、40mg/kg 投与の 1 例で下痢が認められ、85～100mg/kg の長期投与をうけた 2 例でネフローゼ症

候群が認められたとされている。

また、米国での臨床試験で本剤の投与をうけた9～16歳のシスチン尿症患者10例を検討し、各々の投与量が9.1～33.7mg/kg(平均18.35mg/kg)であったことから、米国での小児シスチン尿症患者における本剤開始用量の目安は15mg/kgに設定したとされている。

2. 審査センターにおける審査の概略

審査センターは、主として以下の検討を行った。

【シスチン尿症の治療における本剤の臨床的位置づけについて】

シスチン尿症の治療における本剤の臨床的位置づけについて、審査センターは申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

シスチン尿症患者は常染色体劣性遺伝により、腎尿細管と腸管におけるアミノ酸(シスチン、リジン、オルニチン、アルギニン)輸送能が先天的に欠損しており、アミノ酸が尿中に大量に放出される。中でも難溶性であるシスチンが尿中で過飽和状態となり、形成されたシスチン結石が尿管閉塞による疼痛をはじめとする種々の症状を引き起こす。

シスチン尿症患者における治療には、結石の破碎術や摘出術といった外科的治療が行われる場合もあるが、中心となるものは結石形成の予防を目的とした保存的治療法であり、基本的には以下の3つが挙げられる。すなわち、①飲水療法：水分を大量に摂取することにより尿中シスチン濃度を低下させ、シスチン結石の成因となるシスチンの過飽和を防ぐ、②尿アルカリ化療法：重曹やクエン酸塩製剤などの投与により尿をアルカリ性とし、シスチンの溶解度を上昇させる、そして③薬物療法：難溶性のシスチンを易溶性の化合物に変化させ、尿中シスチン排泄量を低下させる、である。これらは通常①、②、③の順に試みられ、飲水療法、尿アルカリ化療法を十分に行っても、なお尿中へのシスチン排泄量が多く、結石形成の可能性が高い(もしくは症状の改善がみられない)症例に対して、薬物療法が試みられる(Urol Clin North Am 27:355-365, 2000, Urol Clin North Am 24:163-171, 1997)。

シスチン尿症に対する薬物療法は、古くはD-ペニシラミンが知られているが、ネフローゼ症候群や発熱、発疹、血小板減少などの副作用が高頻度に発症することが問題であった。1968年、本剤がD-ペニシラミン同様に尿中シスチン排泄量を低下させることが報告された(Proc Soc Expt Bio Med 129:927-932, 1968)。1982年Koideらは、本剤の長期成績を報告し、本剤はシスチン結石の消失効果や結石形成の予防効果が明らかなことに加え、副作用の面ではD-ペニシラミンに比べ軽微であることを示した(J Urol 128:513-516, 1982)。Pakらも、12施設における66例のシスチン尿症患者で、63～71%に結石の改善を認めたと報告している(J Urol 136:1003-1008, 1986)。現在、本剤はシスチン尿症の薬物療法において有用な薬剤として世界的に広く用いられており、アメリカ、フランス、ドイツで本疾患の治

療薬として承認を受けている。

本邦では、本剤は「慢性肝疾患における肝機能の改善」のための治療薬として承認を受け [1970 年（昭和 45 年）3 月 30 日承認]、後に「初期老人性皮質白内障」及び「水銀中毒時の水銀排泄増加」に対する効能・効果が追加された（承認用量は 300～600mg）[1979 年（昭和 54 年）8 月 27 日承認]。本邦でのシスチン尿症患者は約 700～1,500 人と推定されるように少ないため、本剤は長らく保険適応外にて用いられてきたが、1993 年の薬事法一部改正による希少疾病用医薬品等の優先審査制度に従って開発を計画し、1994 年（平成 6 年）7 月 1 日にシスチン尿症を対象疾患とした希少疾病用医薬品の指定を受けた。

国内第Ⅲ相臨床試験（ ）の結果より、本剤は長期投与により尿中シスチン排泄量の有意な低下をもたらし、シスチン尿症患者における有効性が示されるとともに、重篤な有害事象は認められず忍容性は良好と判断された。以上より、本剤はシスチン尿症の治療において有用な薬剤であると考えられる。

審査センターは、本剤が類薬である D-ペニシラミンと比較してどのような利点があるかについて、申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

D-ペニシラミンは、Pak らの報告例（J Urol 136:1003-1008, 1986）のように副作用が比較的高頻度にみられ [D-ペニシラミンと本剤でそれぞれ、悪心 36.7% (18/49 例)、24.5% (12/49 例)、嘔吐 28.6% (14/49 例)、10.2% (5/49 例)、アレルギー反応：発熱 12.2% (6/49 例)、8.2% (4/49 例)、発疹 34.7% (17/49 例)、14.3% (7/49 例)]、時には重篤化することがあるとされているため、シスチン尿症に対する薬物療法においては本剤が第一選択薬と考えられている。

審査センターは、シスチン尿症に対する薬物療法において、D-ペニシラミンはいまだ有用な薬剤であると考えているが、D-ペニシラミンと比較して副作用の頻度が少ないことが本剤の利点であるとする申請者の見解は了承した。

審査センターはさらに、以下の点を中心に本剤の有用性について検討を行った。

（１）有効性について

【国内臨床試験での主要評価項目の妥当性について】

本剤の国外臨床試験 [J Urol 136:1003-1008, 1986（ ）、J Urol 156:1576-1578, 1996、J Urol 163:1419-1423, 2000] においては、有効性の主要評価項目として臨床的に重要性が高いと思われる「シスチン結石形成頻度」や「結石溶解頻度」を用いているのに対し、国内臨床試験では「尿中シスチン排泄量」を主要評価項目としたことについて、審査センターは「尿中シスチン排泄量」の代替エンドポイントとしての妥当性を申請者に尋ね

た。申請者は以下のように回答した。

「シスチン結石形成頻度」や「結石溶解頻度」を評価項目とするには、本剤無投与下でのそれらの程度を確認する必要がある。しかし、本邦ではシスチン尿症患者において既に30年以上にわたって本剤が用いられてきた状況から、本剤の臨床試験の症例においても全例が既に本剤による治療中であったため、それらに対し無治療下で経過観察することは倫理的に問題があると考えられた。また、これらの項目をもとに、本剤の有用性を示している国外臨床試験(J Urol 136:1003-1008, 1986)においては、結石形成に対する効果に併せて尿中シスチン排泄量の有意な低下もみられていることから、「尿中シスチン排泄量」をもって本剤の有効性を評価することは妥当と考えられる。

審査センターは、シスチン尿症治療の目的はシスチン結石によって生じる症状を予防することであり、比較対象となる本剤無投与におけるデータがないとしても、その直接的な効果を検討することは重要であったと考える。申請者は、「レントゲン写真や超音波などによる結石の評価は、結石の移動によって変化することから適切な評価指標ではないと判断した」とも述べている。審査センターは、結石の総数の変化や明らかな大きさの変化が認められた場合には、本剤の効果を評価する上で重要なデータになり得たと思われ、次項のように「尿中シスチン排泄量」の評価においてはいくつかの問題点もあったことから、結石形成に関する評価も併せて行うべきであったと考える。

【国内第Ⅲ相試験の対象症例の妥当性について】

審査センターは、「結石を有していないシスチン尿症患者」を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験の結果によって、「結石を有する患者」を含むシスチン尿症患者全体における本剤の有効性が示されたとする申請者の主張は、理論的な根拠が不十分であるとして、より明確な回答を申請者に求めた。申請者は以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験において、本剤の有効性評価に用いた尿中シスチン排泄量が、結石を有さない4例では、 $1319.35 \pm 506.74 \text{mg/日}$ (観察期) から $536.35 \pm 268.14 \text{mg/日}$ (1,600mg投与時) と統計学的有意 ($p=0.046$, 対応のあるt検定) に低下したのに対し、結石を有した6例では、同じく $1068.87 \pm 509.73 \text{mg/日}$ から $724.65 \pm 318.97 \text{mg/日}$ と統計学的有意には低下しなかった ($p=0.221$, 同) が、この原因として有結石症例ではシスチン結石から溶解したシスチンのために尿中シスチン排泄量の低下が相殺された可能性が考えられた。しかし、国外臨床試験(J Urol 136:1003-1008, 1986)では、有結石症例においても尿中シスチン排泄量の統計学的有意な低下が認められており、なおかつシスチン結石形成予防効果が確認されていることから、国内第Ⅲ相試験では、長期にわたる尿中シスチン排泄量低下作用をより厳密に検討するため対象を無結石症例に限ってはいるものの、それら無結石症例で尿中シスチン排泄量の低下が認められれば、有結石症例でも本剤の結石増大防止効果は十分に期待できる

と考えた。

審査センターは、申請者も述べているように、シスチン結石の存在が尿中シスチン排泄量に与える影響はそれほど大きくないと考えており(1gのシスチン結石が60日間で消失した場合、1日当たり16.7mgのシスチンが溶出)、事実、前出の国外臨床試験では結石の有無によらず、本剤による尿中シスチン排泄量の低下が確認されている。よって、本剤が臨床現場で用いられる際には重要な適応になると思われる有結石症例を除外して、本剤の有用性を検証することが妥当と判断した申請者の主張には問題があると考えている。

【本剤による治療中の飲水療法、尿アルカリ化療法について】

シスチン尿症に対する本剤を用いた治療は、1日2,500～3,000mlの尿量を保つための飲水療法と、シスチン溶解度が高まる尿のpH7.0を目標とした尿アルカリ化療法が充分に行われた上で、難治症例に対して考慮すべきものであるとされている(Urol Clin North Am 24:163-171,1997)が、国内臨床試験においては1日尿量及び尿pHのコントロールが不十分と思われる症例が少なからず認められる[第Ⅲ相試験における有効性評価対象16例中、1日尿量(平均)が2,500ml未満の症例が9例、尿pH(平均)が7.0未満であった症例が7例]ことから、審査センターは、本剤が本来の臨床的位置づけのとおり投与されていないことが懸念されるとして、申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

尿アルカリ化療法については、第Ⅲ相試験の有効性評価対象16例中10例に行われ、それらの尿pHの分布は6.0～9.0と正常尿のpH(約6.0)よりアルカリ側になっていた。一方、尿アルカリ化療法が行われていなかった6例についての尿pHの分布は5.5～8.0であり、2例は平均尿pHが通常尿と同程度であり、尿pHがアルカリ側にコントロールされていたとは必ずしもいえない。しかし、尿アルカリ化剤の副作用として血中電解質の異常、血液凝固時間の延長、肝機能検査値異常や消化器症状(胃不快感、下痢)などがあり、臨床の間ではこれらの副作用のために尿アルカリ化剤が投与できない症例や、尿アルカリ化剤の投与で過アルカリ(尿pH7.5以上でリン酸カルシウム結石形成の危険性が増加する)を呈する症例もあり、必ずしも全例で尿アルカリ化療法を併用できるわけではない。また、尿量については、健康成人の通常1日尿量は1,000～1,500mlといわれており、第Ⅲ相試験における個々の症例の平均1日尿量は1,836～7,140mlであったことから、いずれの症例も適切に飲水療法が行われていたと判断している。

審査センターは、飲水療法と尿アルカリ化療法のうち、特に後者については、国内第Ⅱ相試験では併用を禁じる試験計画とされているなど、その臨床的位置づけが十分に考慮されていなかったことを懸念している。申請者が述べているように、尿アルカリ化療法にも副作用が伴う可能性があることは認めるものの、本剤による治療においても少なからず副作用が生じうることは示されている。シスチン溶解度は尿pHに大きく依存する(通常尿のpH

レベルでは飽和溶解度は 300mg/L 程度であるのに対し、尿 pH8.0 でのそれは 1,000mg/L) ことから、今後も尿のアルカリ化が本剤投与に先立って重要な治療法であることは周知徹底されるべきであると考えている〔国外臨床試験では、全例に十分な尿量の確保が行われ、尿 pH を 7.5 以上に保つ尿アルカリ化療法が行われていたとされている (J Urol 156: 1576-1578, 1996)〕。

【本剤による治療の対象とすべき患者の基準について】

審査センターは、上記のような飲水療法、尿アルカリ化療法の臨床的位置づけも踏まえて、どのようなシスチン尿症の患者を本剤による治療の対象とすべきか、申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

尿中シスチン濃度が過飽和状態(一般に 250mg/L 以上)になると、シスチン結石が形成・増大する可能性が高くなることから、本剤による治療対象は、飲水療法及び尿アルカリ化療法によっても尿中シスチン濃度が飽和溶解度(一般に 250mg/L)未満に保てない患者であり、その目安として成人における飲水療法時の 1 日尿量を 2.5L とすると、尿中シスチン排泄量が 600mg/日 (250mg/L×2.5L/日=625mg/日)以上の患者と考える。なお、本剤の臨床上的位置づけを明確にするため、効能・効果に関連する使用上の注意を設定する。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

審査センターは、以上に指摘したようないくつかの問題点のため、今回申請資料として提出された国内臨床試験の結果から、本剤のシスチン尿症に対する有効性が科学的に十分検証されたと判断することは困難であると考えている。しかし、前出の国外臨床試験を含め、多くの文献 (Urol Clin North Am 27:355-365, 2000, Urol Clin North Am 24:163-171, 1997, ほか) から、結石形成予防効果など本剤のシスチン尿症に対する有効性は担保されていると判断した。

(2) 安全性について

【大量長期投与における本剤の安全性について】

審査センターは、シスチン尿症に対する本剤の用量が、既承認効能における用量 (300～600mg/日) と比べ大幅に増加しており、かつ投与期間も長期に及ぶことが予想されることから、国内臨床試験でみられた有害事象の「Time dependency」と「Dose dependency」を解析し、本剤の安全性について考察するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

国内第Ⅱ相試験においては、400～2,400mg の用量で 11 例中 3 例に有害事象が認められたが、1 例(月経遅延)は 400mg 投与時、2 例(血圧上昇、血小板減少)は 1,600mg 投与時であり、また発現時期は 1 例が投与開始 15 日未満(月経遅延)、2 例(血圧上昇、血小板減少)は 30 日以上 45

日未満であり、用量の増加及び投与期間の長期化に伴う有害事象の増加は認められなかったとされている。

国内第Ⅲ相試験においては、400～2,000mgの用量で安全性評価対象22例中14例38件の有害事象が認められた。有害事象発現時の用量と発現率(発現例数/服薬例数)は400mgで2例7件、29%、800mgで1例4件、11%、1,200mgで6例15件、46%、1,600mgで3例7件、30%、2,000mgで3例5件、75%であり、投与量の増加に伴う発現率の上昇はみられなかったとされている。また、投与期間における発現例数、発現率は、投与開始30日未満で5例9件、23%、30～59日で5例5件、23%、60～89日で5例9件、26%、90～119日で4例5件、22%、120～149日で1例1件、6%、150～179日で6例6件、35%、180日以上で3例3件、18%であり、投与期間の長期化に伴う有害事象の増加傾向は認めなかったとされている。また、本試験においては、重篤な有害事象として「抑うつ悪化」と「胃腸炎」が認められたが、その他はすべて軽度又は中等度の有害事象であり、有害事象を発現した14例中12例(胃腸炎の症例を含む)では、本剤の投与は継続されたとされており、投与を一時中断(治験としての治療は中止)した「抑うつ悪化」と「そう痒感及び眼瞼偽下垂」の症例も、その後市販の本剤にて治療が再開されている。

以上の国内臨床試験及び文献情報(日泌尿会誌 77:1559-1565, 1986、ほか)から、2,000mgまでは本剤の安全性は担保できると判断した。ただし、2,000mgを超える用量については使用経験がほとんどなく、平成13年10月までの(既承認効能に対する)市販後調査において、過量投与(2,400mg/日)により重篤な副作用を認めたシスチン尿症患者が報告されている(顆粒球減少が投与開始後20日目に発症し、投与中止後7日にて回復したとされている)ことから、使用上の注意に「過量投与」の項を設定し、注意喚起を促すこととした。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

(3) 用法・用量の設定根拠について

審査センターは、本剤の国外における用法・用量が一律ではない(米国：開始用量800mg/日で1日3回投与、ドイツ：開始用量200～500mg/日で1日2～5回投与、フランス：開始用量500～1000mg/日で1日2～3回投与)ことから、本邦における用法・用量の設定根拠について申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本剤の開始用量については、米国では800mg/日、フランスでは500～1,000mg/日であるが、本邦ではより安全性を考慮し、400mg/日とした。投与回数については、第Ⅰ相試験(

)において、単回投与後24時間以内に尿中に排泄される総チオプロニンの約95%が6時間以内に排泄されたことや、日中(6時～22時)と夜間(22時～6時)の尿中シスチン排泄量がほぼ等量であったとする臨床報告()などから、就寝前投与を含む1日4回投与が有効と考えた。また、本剤の必要用量は個人によって異なるため、有効

性(尿中シスチン濃度)と安全性を確認しながら用量を漸増する方式が適当と考えられた。最大用量については、既承認効能に対する市販後調査において 2,400mg/日の用量で重篤な副作用が認められたこと、及び本剤の国内臨床試験から 2,000mg/日までの安全性は担保できると判断されたことから、2,000mg/日を最大用量と設定した。

審査センターは、申請者の回答を概ね了承したが、投与回数については利便性と国内外での使用状況を踏まえて、1日3~4回(5回)とする選択も妥当かと考えており、この点については専門協議での議論を踏まえて判断したい。

さらに審査センターは、シスチン尿症が先天性疾患であり、小児期からの薬物療法が必要とされることも考えられることから、申請者に対し本剤の小児における使用状況を調査し、小児についても可能な限り用法・用量を記載することを検討するよう求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

米国では、本剤の小児の用法・用量の設定根拠となった長期投与試験(J Urol 136:1003-1008, 1986)において、10例の小児(9~16歳)が登録され、用量は1日9.1~33.7mg/kg(平均18.35mg/kg)であったため(詳細な有効性及び安全性は不明)、添付文書(米国)に「9歳未満の小児に対する安全性と有効性は確立されていない。小児での開始用量は1日量として15mg/kgを目安に設定すること」と記載されており、国内添付文書においても、同用量については参考情報として記載することとした。

上記のほか、国内外において15歳未満の小児24例の文献報告(日本臨床 30:2324-2328, 1972、日泌尿会誌 72:221-236, 1981、Eur Urol:7, 139-143, 1981、ほか)、及び1例の国内市販後副作用報告のうち、安全性に関する記載があった15例では、7例に副作用が認められたとされている(ネフローゼ症候群5例、下痢及び味覚障害各1例)。ネフローゼ症候群の発現時用量は、1日40~111mg/kgであったことから、最大量として1日40mg/kgと設定した。そのほか、国内での最低使用年齢が1歳であることの情報も追記した。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合(一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱など)があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査においては特に問題となる事項は認められず、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、①国内臨床試験成績のみからは本剤のシスチン尿症に対する有効性について十分な根拠が得られたとは言えないものの、国外の数多くの臨床試験成績において、それらは担保されていると判断できること、②国内臨床試験において認められた有害事象は許容される範囲であり、本剤の安全性は担保されていると判断できること及び③本剤が希少疾病であるシスチン尿症に対し、30 年余に及び保険適応外に使用されてきた状況を鑑みても本剤の有用性は担保されていると判断できることから、申請の用法・用量、効能・効果を変更することなく、本剤を承認することは可能と判断した。

審査報告（２）

平成 14 年 4 月 30 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕 チオラ錠 100
〔一 般 名〕 チオプロニン
〔申 請 者〕 参天製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 13 年 4 月 26 日（製造承認事項一部変更承認申請）

2. 審査内容

審査センターは審査報告（１）をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

（１）シスチン尿症に対する有効性について

今般提出された申請資料における国内臨床試験のみでは本剤のシスチン尿症に対する有効性が十分に検証されているとは言えないものの、国外での数多くの臨床試験成績や希少疾患であるシスチン尿症患者に対して本剤が長年用いられてきた状況から、本剤のシスチン尿症に対する有効性は担保されているとした審査センターの判断は、専門委員より支持された。

（２）用法・用量について

安全性の点から本剤の最大用量を成人で 1 日 2000mg、小児で 1 日 40mg/kg とした審査センターの判断は専門委員より支持された。また、用法については、本剤の作用時間や就寝前の投与も臨床的に重要であるとの観点から、申請用法である「1 日 4 回」とするのが適当であるとの見解で専門委員の意見がまとまった。

以上を踏まえ、審査センターは、成人に対する申請用法・用量及び小児について設定された用法・用量は妥当であると判断した。

（３）安全性について

本剤を高用量投与された症例においてネフローゼ症候群の発症が散見されていることについて、専門委員よりその発現機序についての質問が出され、審査センターは申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本剤によるネフローゼ症候群の発現機序には、毒性反応あるいは免疫反応によるものとする報告があるが、未だ明らかではない。Rizzoni らは、低用量投与時（50mg/kg/日未満）には

ネフローゼ症候群がみられないことから、用量依存性の毒性反応である可能性と本剤に対する個人の感受性の違いを可能性として報告しており（J Urol 122：381-382, 1979）、一方で Shibasaki らは、免疫反応の関与を報告している（Jpn J Nephrol 32：933-937, 1990）。

審査センターは、上記報告のほかにも国内外で本剤投与に関わるネフローゼ症候群の報告例を検討した結果、発現機序については現時点では明らかではないと判断し、専門委員もそれを支持した。ネフローゼ症候群を予見するためには、尿蛋白の定期的な観察が重要とされていることから、審査センターは、添付文書中の「重要な副作用（5）ネフローゼ症候群」において、尿蛋白の定期的なスクリーニングを実施することが適切である旨を追記すべきと申請者に伝えた。

申請者は、添付文書中の上記の項目について、「ネフローゼ症候群：ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、定期的に尿蛋白の検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」（下線部追加）と改訂すると回答した。

また、既承認効能に対する市販後調査に基づき設定された「過量投与」の記載については、今回申請効能・効果及び用法・用量を踏まえ、「重要な基本的注意」として記載すると回答した。

審査センターは以上の回答について了承した。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、下記の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本剤は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は10年とすることが適当であると判断する。

なお、製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当しない。

[効能・効果] 慢性肝疾患における肝機能の改善、初期老人性皮質白内障、水銀中毒時の水銀排泄増加、シスチン尿症

[用法・用量] 「慢性肝疾患における肝機能の改善」には、チオプロニンとして、通常成人1回100mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

「初期老人性皮質白内障」には、チオプロニンとして1回100～200mgを1日1～2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減してもよい。

「水銀中毒時の水銀排泄増加」を目的とするときは、チオプロニンと

して1回100～200mgを1日3回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減してもよい。

「シスチン尿症」には、チオプロニンとして、通常、成人には1回100mgから開始し、1日4回（食後および就寝前）経口投与する。最大量は1回500mg（1日2,000mg）とする。

通常、小児には1日量として100mgから開始し、最大量として1日40mg/kgとする。ただし、成人最大量（1日2,000mg）を超えないものとする。

（下線部今回追加）