

審議結果報告書

平成 26 年 6 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] ニシスタゴンカプセル50 mg、同カプセル150 mg
[一般名] システアミン酒石酸塩
[申請者名] マイラン製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 30 日

[審議結果]

平成 26 年 5 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、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された。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

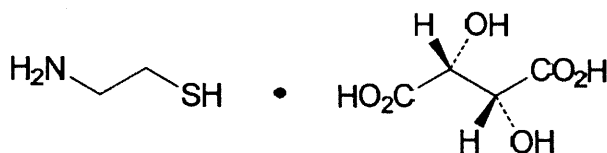
平成 26 年 5 月 7 日

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薬品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

[販売名]	ニシスタゴンカプセル 50 mg、同カプセル 150 mg
[一般名]	システアミン酒石酸塩
[申請者名]	マイラン製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 30 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にシステアミン酒石酸塩をシステアミンとして 50 mg 又は 150 mg 含有するカプセル剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式： $C_2H_7NS \cdot C_4H_6O_6$

分子量： 227.24

化学名：

(日本名) 2-アミノエタンチオール 一-(2*R*,3*R*)-酒石酸塩

(英名) 2-Aminoethanethiol mono-(2*R*,3*R*)-tartrate

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (24 薬) 第 271 号、平成 24 年 5 月 11 日付 薬食審査発 0511 第 3 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 26 年 5 月 7 日

[販売名] ニシスタゴンカプセル 50 mg、同カプセル 150 mg
[一般名] システアミン酒石酸塩
[申請者名] マイラン製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 30 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤の腎性シスチン症に対する有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、長期投与時の安全性等について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 腎性シスチン症
[用法・用量] 通常、12 歳未満の患者又は体重 50 kg 未満の患者には、システアミンとして 1 日 1.3 g/m^2 (体表面積)、体重 50 kg を超える 12 歳以上の患者には、システアミンとして 1 日 2 g を 4 回に分割し経口投与する。
投与は少量より開始し、4~6 週間以上かけて上記用量まで漸増する。
なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 1.95 g/m^2 (体表面積) を上限とする。
[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 26 年 3 月 25 日

I. 申請品目

[販売名]	シスタゴンカプセル 50 mg、同カプセル 150 mg
[一般名]	システアミン酒石酸塩
[申請者名]	マイラン製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 30 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にシステアミン酒石酸塩をシステアミンとして 50 mg 又は 150 mg 含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	腎性シスチン症
[申請時用法・用量]	本剤は、白血球中のシスチン値に基づいて投与量を決定する薬剤である。 開始投与量を 1 日 4 回経口投与した後、白血球中のシスチン値が目標値未満になるように用量を調節し、維持投与量を決定する。 初回投与後、4～6 週間以上かけて維持投与量まで漸増させる。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大投与量はシステアミンとして 1 日 1950 mg/m ² (体表面積) とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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

シスタゴンカプセル 50 mg、同カプセル 150 mg（以下、「本剤」）は、システアミン酒石酸塩（以下、「本薬」）を有効成分とするカプセル剤である。

腎性シスチン症は、ヒト 17 番染色体上の *CTNS* 遺伝子にコードされるライソゾーム膜上のトランスポーターであるシスチノシンの機能不全に起因する常染色体劣性遺伝性疾患であり、ライソゾーム内にシスチンが高度に蓄積して、骨髄、角膜、腎臓、肝臓等の臓器に障害を与える全身性の進行性疾患である。シスチン症はその特徴により、幼児期に発症し重症化する腎性シスチン症（古典型/幼児型/早期型）、腎性シスチン症と同様の症状がみられるものの発症時期が遅い中間型腎性シスチン症（遅発型/青年型）、角膜へのシスチン結晶の蓄積による羞明のみを症状とする非腎性シスチン症（良性非腎性/眼性非腎性）の 3 つに分類される。

本邦におけるシスチン症患者数について、小児慢性特定疾患研究事業における 2010 年の患者登録数は 5 例、「シスチン蓄積症、ハルトナップ病、リジン尿性蛋白不耐症、HHH 症候群、脳回状脈絡網膜萎縮症のわが国における実態調査」において 7 例と報告されている¹。また、欧米では、1/100000～200000 出生児の発症率と報告されており²、本邦の出生数（平成 24 年）を踏まえると、1 年あたりの発症患者数は 5.2～10.4 例と推定される。

腎性シスチン症の主な臨床的所見として、脱水症、アシドーシス及び低リン血症性くる病を伴うファンコニー症候群、糸球体機能不全、重度の発育不全、羞明、肝脾腫大症、発汗低下症、甲状腺機能低下

¹ 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

² Gahl WA, et al., *N Engl J Med*. 2002; 347: 111-21

症、網膜色素脱失、筋肉組織の二次的なカルニチン欠乏症、ミオパチー、重度の脳症が認められている。特に生後間もなく腎機能が低下し、未治療の場合の腎死までの期間は平均 9.2 年、患者の 65 %は 10 歳までに腎死に至ると報告されている³。また、未治療のシスチン症患者の死亡率は 37 %との報告もある⁴。

主な治療方法として、食事療法（硫黄含有アミノ酸の食事制限）、腎機能が著しく低下した患者に対して腹膜透析、腎移植が行われているが、現時点で本邦において腎性シスチン症に係る効能・効果を有する医薬品はなく、細胞内シスチンの蓄積を低下させる治療方法はない。

本剤は、ライソゾーム内でシスチンと反応してシステイン-システアミン混合二硫化物を形成して、ライソゾーム外への排出を促すことで細胞内シスチン濃度を低下させることが報告されている⁵。

以上の背景から、本剤は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が検討され、未承認薬等開発支援事業による開発支援品に選定された。なお、本剤は申請効能・効果において、希少疾病用医薬品に指定（指定番号（24 薬）第 271 号）されている。

今般、申請者は、国内継続投与試験等により本剤の腎性シスチン症に対する有効性及び安全性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請を行った。

2014 年 3 月現在、本剤は、米国及び欧州をはじめ、29 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬のシステアミン酒石酸塩は、XXXXXXXXXX社により MF 登録番号 XXXXXXXXXX として原薬等登録原簿に登録されている。

1) 特性

原薬は白色の結晶性粉末であり、性状、溶解性、融点、pKa、分配係数、結晶多形について検討されている。原薬には 4 種類の結晶形が認められており、実生産における製造方法では、主たる結晶形の他に 2 種類が生成する可能性があり、規格により管理される。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル (MS)、赤外吸収スペクトル (IR) 及び核磁気共鳴スペクトル (¹H-、¹³C-NMR) により確認されている。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル (IR)）、融点、純度試験（(1) 類縁物質（液体クロマトグラフィー (HPLC)）、(2) 残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））、乾燥減量、強熱残分、XXXXXXXXXX 定量法 XXXXXXXXXX が設定されている。

4) 原薬の安定性

³ Broyer M, et al., *Annales de Pediatrie (Paris)* . 1990; 37: 91-3

⁴ Grez N, et al., *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1983; 19: 582-9

⁵ Thoene JG, et al., *J Clin Invest.* 1976; 58:180-9

原薬の安定性試験結果は申請時には提出されなかったが、XXXXXXXXXXとしてXXXXXXXXXXとしてXXXXXXXXXXとしてXXXXXXXXXXに入れ、XXXXXXXXXXでXXXXXXXXXX保存するとき、有効期間はXXXXXXXXXX年と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1カプセル中に原薬 147.24 mg (システアミンとして 50 mg) 又は 441.72 mg (システアミンとして 150 mg) を含有する硬カプセル剤である。製剤には、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム・ラウリル硫酸ナトリウム混合物、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤はXXXXXXXXXX包装からなる工程により製造される。なお、重要工程としてXXXXXXXXXX工程が設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（(1) 呈色反応、(2) HPLC）、純度試験（(1) 類縁物質（HPLC）、(2) 残留溶媒XXXXXXXXXX）、乾燥減量、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性、定量法XXXXXXXXXXが設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果⁶、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	プラスチック ボトル包装 (乾燥剤入り)	24ヵ月
加速試験	実生産 1ロット	40℃	75%RH		6ヵ月
加速試験 ^{a)}	パイロット 1ロット	40℃	75%RH		3ヵ月

a) ICHQ1A 策定前に実施

以上より、製剤の有効期間は、プラスチックボトルに包装し、室温で遮光保存するとき、24ヵ月と設定された。

<審査の概略>

(1) 原薬の安定性について

機構は、申請時に原薬の安定性試験結果が提出されなかったことから、安定性試験結果を提出するとともに、その結果に基づき保存条件及び保存期間を設定するよう求めた。

⁶ ICHQ1B とは異なる条件（照度 1000 foot-candles（約 10764 lux）、2日間）により実施された光安定性試験の結果が提出された。

申請者は、以下のように回答した。原薬の安定性試験を表 2 のとおり実施したが、■ ヶ月時点で規格値からの逸脱が認められ、■ であることが確認された。そのため、加速試験 (40℃、75%RH) については実施しなかった。なお、光安定性試験の結果⁶、原薬は光に安定であった。以上を踏まえ、原薬の保存条件は ■ 保存とする ■ と考える。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	二重ポリエチレン袋 +プラスチックドラ ム	6 ヶ月

機構は、申請者の提案した保存条件の妥当性について、根拠となるデータを提出するとともに、本剤の製造までの間に原薬が一定期間保存されることから、適切な保存期間を設定することを求めた。その結果については審査報告 (2) に記載する。

(2) 製剤の安定性について

機構は、加速試験について、ICH Q1A 策定前に実施された試験においては、保存期間が短いものの、当該結果を含めて評価することに大きな問題はなく、長期保存試験 3 ロットにおいて 24 ヶ月保存時の安定性が確認されていることから、製剤の有効期間を 24 ヶ月と設定することに問題はないと考える。

(3) 純度試験について

機構は、原薬及び製剤において純度試験として不純物 A* が管理されることについて、不純物 A* の毒性に関する知見を踏まえ、規格値の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。不純物 A* の急性毒性について、マウスとラットを用いて評価が行われ、マウスとラットへの ■ の経口投与では毒性が低いことが示されていることから⁷、毒性に関する大きな懸念はないと考える。また、不純物 A* は、血漿中で ■ 含有化合物によって急速に ■ され、■ になることから⁷、製剤中に不純物 A* が存在していても本剤の毒性や薬理学的/治療的な特性には影響しないと考える。以上を踏まえ、設定した規格値 (原薬 ■ %、製剤 ■ %) に大きな問題はないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験は実施されておらず、公表文献により腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞中シスチンの低下作用が説明された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。安全性薬理試験については、ICH S7A 及び S7B ガイドラインに準じた試験は実施されておらず、サル反復投与毒性試験成績等から中枢神経系に対する影響について考察された。なお、以下において、特記のない限り投与量はシステアミンとしての量で表記した。

7

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

(1) 効力を裏付ける試験

1) シスチンとのジスルフィド交換反応 (4.2.1.1-1 : Pisoni RL, *et al.*, *J Biol Chem.* 1987; 262: 15011-8、参考資料)

腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞の顆粒分画を用いて、シスチンの³H 標識体を加えて1時間処置した後、1 mM システアミン⁸存在下又は非存在下において15分間処置した。破碎した顆粒分画の上清をろ紙電気泳動し、放射活性が測定された結果、システアミン非存在下ではシスチンのみが認められたが、システアミン存在下ではシステイン-システアミン混合二硫化物及びシステインが生成され、シスチンはシステアミン存在下でシステアミン非存在下の約1/3に低下した。

2) 細胞内シスチン低下作用 (4.2.1.1-2 : Thoene JG, *et al.*, *J Clin Invest.* 1976; 58: 180-9、参考資料)

0.01、0.1及び1 mM システアミン⁸存在下又は非存在下で腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞が0、1、2又は4時間培養された。細胞内シスチン濃度が測定された結果⁹、0.1及び1 mM システアミン存在下では、培養後1時間以内に細胞内シスチン濃度が培養0時間後と比較して約10%に低下したが、0.01 mM システアミン存在下及び非存在下では細胞内シスチン濃度の低下は緩徐であった。

シスチンの³⁵S 標識体存在下で腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞が22時間培養され、その後シスチン非存在下で22時間培養された。さらに1 mM システアミン⁸若しくは1 mM シスタミン¹⁰存在下又はそのいずれも存在しない条件下(非存在下)で1時間培養された。細胞内液をろ紙電気泳動し、放射活性が測定された結果、システアミン、シスタミン存在下及び非存在下(以下同順)で、細胞内シスチンは0.32、2.80及び4.90 cpm/mg protein $\times 10^{-5}$ 、システインは0.58、0.90及び0.27 cpm/mg protein $\times 10^{-5}$ 、グルタチオン¹¹は5.55、1.40及び1.56 cpm/mg protein $\times 10^{-5}$ であった。

腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞の顆粒分画を用いて、1 mM システアミン⁸、1 mM シスタミン若しくは1 mM グルタチオン存在下又はそのいずれも存在しない条件下(非存在下)において30分間処置した。顆粒分画中シスチン濃度が測定された結果⁹、システアミン、シスタミン、グルタチオン存在下及び非存在下でそれぞれ25、213、176及び190 pmol/100 μ L granulesであった。

(2) 安全性薬理試験

中枢神経系に対する作用

サル反復投与毒性試験 (4.2.3.2-1、2 : 参考資料)

雌雄アカゲザル(雄2例、雌3例)に、システアミン20~150 mg/kg/日¹²が58週間漸増反復経口投与された結果、一般状態の観察において、中枢神経系への影響と考えられる所見は認められなかった。

⁸ 塩の種類は不明

⁹ 非標識シスチンを含有するサンプルに過剰のシスチンの³⁵S 標識体を混合し、大腸菌由来シスチン結合タンパクと反応させた後、ニトロセルロースフィルターに結合した放射活性が測定された。

¹⁰ ジスルフィド結合を有するシステアミンの二量体

¹¹ グルタミン酸、システイン、グリシンからなるトリペプチド

¹² 投与量漸増群(20~150 mg/kg/日)の最高投与量であり、150 mg/kg/日で7週間反復経口投与された。

雌雄アカゲザル（雌雄各1例）に、システアミン 150 mg/kg/日が4週間反復経口投与された結果、雌1例に一過性の痙攣等の所見が認められたものの、システアミン投与とは関連しない所見と判断されている。

<審査の概略>

(1) 効力を裏付ける試験について

機構は、効力を裏付ける試験が実施されていないことから、システアミンの作用機序及び薬理作用について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CTNSはライソゾームから細胞質内へのシスチン排出を担う7回膜貫通型タンパクであるシスチノシンをコードする遺伝子であり、腎性シスチン症患者ではCTNSの変異によりシスチノシンが機能不全となり、ライソゾーム内に蓄積したシスチンが結晶化することにより、様々な臓器障害が生じると考えられている¹³。システアミンは、腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験において、ライソゾーム中に蓄積したシスチンとジスルフィド交換反応により、システイン-システアミン混合二硫化物及びシステインを生成することで細胞中及びライソゾーム中シスチン濃度の低下作用を示すことが報告されている（4.2.1.1-1、2）。また、腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験において、システイン-システアミン混合二硫化物はカチオン性アミノ酸輸送体、システインは中性アミノ酸特異的輸送体によりそれぞれライソゾームから排出されると考えられている¹⁴。以上より、システアミンはライソゾーム内のシスチンと反応し、排出可能なシステイン-システアミン混合二硫化物及びシステインへと変換することにより、腎性シスチン症患者における細胞からのシスチン除去に寄与すると考える。*In vivo*での検討については、CTNSの相同遺伝子である *Ctns* ノックアウトマウスにおいて、各組織におけるシスチンの蓄積及びシスチン結晶の析出が認められ、システアミン 200 mg/kg/日又は 400 mg/kg/日の反復経口投与により組織中シスチン濃度が低下することが示唆されている¹⁵。

以上より、効力を裏付ける試験は実施していないものの、システアミンの作用機序及び薬理作用については公表文献から説明可能であり、本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、効力を裏付ける試験が実施されていないものの、提出された公表文献等からシステアミンの作用機序が説明されており、本薬の有効性は期待できると考えること、本剤が海外では既に臨床使用されていること、対象疾患の希少性及び重篤性等を考慮して回答を了承するが、本薬のヒトにおける有効性については臨床の項において引き続き検討したいと考える（臨床における有効性については、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概略<審査の概略> (2) 有効性について」の項を参照）。

(2) 安全性薬理試験について

機構は、安全性薬理試験が実施されていないことから、本剤投与により想定される安全性への影

¹³ Town M, et al., *Nat Genet.* 1998; 18: 319-24, Cherqui S, et al., *J Biol Chem.* 2001; 276: 13314-21, Kalatzis V, et al., *EMBO J.* 2001; 20: 5940-9, Kalatzis V, et al., *Hum Mol Genet.* 2004; 13: 1361-71

¹⁴ Pisoni RL, et al., *J Biol Chem.* 1985; 260: 4791-8, Pisoni RL, et al., *J Cell Biol.* 1990; 110: 327-35

¹⁵ 当該モデル動物（129SyxC57BL/6 マウス）では腎性シスチン症の主な病態である腎障害が認められない（Cherqui S, et al., *Mol Cell Biol.* 2002; 22: 7622-32）。なお、より顕著な腎臓におけるシスチン蓄積及び近位尿細管障害及び腎障害を呈する *Ctns* ノックアウトマウス（C57BL/6 マウス）が作製されたことが報告されたものの、当該モデル動物に対するシステアミンの投与に関する検討は実施されていない（Nathalie N, et al., *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 1059-66）。

響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。システアミンの投与により、能動的及び受動的回避行動の消失の促進、自発運動の低下、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣の発現抑制等の中枢神経系に対する影響が公表文献において報告されている¹⁶。また、システアミンの投与により、血漿中及び視床下部等の組織中ソマトスタチン濃度が低下することが報告されており、システアミンの中枢神経系に対する影響の多くがソマトスタチンの濃度低下に関連するものと考察されている¹⁶。一方、サル反復投与毒性試験において、雌雄アカゲザルに、システアミン 20～150 mg/kg/日¹²が 58 週間漸増反復経口投与された結果、一般状態の観察において、中枢神経系への影響と考えられる所見は認められなかった(4.2.3.2-2)。また、雌雄アカゲザルに、システアミン 150 mg/kg/日が 4 週間反復経口投与された結果、システアミン投与と関連する所見は認められなかった(4.2.3.2-1)。臨床維持投与量がシステアミンとして 40～120 mg/kg/日¹⁷であることを踏まえると、検討された最高用量(150 mg/kg/日)と臨床維持投与量との比は 1.25～3.75 倍である。

システアミンの心血管系及び呼吸器系への影響はこれまでに報告されておらず、また、反復投与毒性試験において、心血管系及び呼吸器系への影響が疑われる所見は認められていない。

その他の影響として、システアミンの投与による十二指腸潰瘍の発現割合及び重症度の増加が公表文献において報告されている¹⁸。その発現機序は明らかになっていないものの、システアミンの投与により胃酸分泌量が増加することが報告されており、過剰な胃酸分泌に起因する可能性が示唆されている¹⁹。また、システアミンの投与により胃粘膜のヒスタミン量の増加及びヒスチジンデカルボキシラーゼ活性の促進が起こる可能性が示唆されており²⁰、ヒスタミンによる胃酸分泌量の増加、胃の運動性低下、胃内容排出の遅延等が潰瘍の形成に関与する可能性が考えられる²¹。

機構は、安全性薬理試験が実施されていないものの、本剤が海外では既に 10 年以上にわたり臨床使用されていること、対象疾患の希少性及び重篤性等を踏まえて回答を了承するが、公表文献等からシステアミンによる中枢神経系及び消化器系への影響が示唆されていることから、本薬のヒトにおける安全性については臨床の項において引き続き検討したいと考える(臨床における安全性については「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概略<審査の概略> (3) 安全性について」の項を参照)。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

非臨床薬物動態試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

¹⁶ Vécsei L, et al., *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1990; 14: 835-62

¹⁷ 体重 50 kg の場合、投与量はシステアミンとして 2 g/日とされていることから 40 mg/kg/日、体重 5 kg で投与量を 600 mg/日とした場合、120 mg/kg/日になると考えられた。

¹⁸ Robert A, et al., *Digestion*. 1974; 11: 199-214

¹⁹ Groves WG, et al., *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1974; 9: 523-34

²⁰ Boesby S, et al., *Gut*. 1983; 24: 935-9

²¹ Tanaka H, et al., *Toxicol Pathol*. 1989; 162: 104-7、Kline TJ, et al., *Dig Dis Sci*. 1988; 33: 926-30

GLP に準拠して実施された本薬の遺伝毒性試験成績が参考資料として提出された。また、GLP 施行以前に実施された毒性試験の報告書及び公表文献が提出された。なお、以下において、特記のない限り投与量はシステアミンとしての量で表記した。

(1) 単回投与毒性試験 (4.3-17、18 : Schwedes U, *et al.*, *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1984; 92: 121-4、Schwedes U, *et al.*, *Eur J Pharmacol.* 1977; 44: 195-6、参考文献)

雌性 SD ラットにシステアミン塩酸塩²²220、250 及び 280 mg/kg を 8 時間に 3 回経口投与した試験では、それぞれ 2/5、3/5 及び 9/10 例が死亡した (4.3-18)。雌性 SD ラットにシステアミン塩酸塩 250 mg/kg を 8 時間に 3 回経口投与した試験では、14/30 例が死亡した (4.3-17)。

(2) 反復投与毒性試験

1) サル反復投与毒性試験 (4.2.3.2-1、2 : 参考資料)

雌雄アカゲザルにシステアミン 0、20 mg/kg/日 (固定投与量群) 及び 20~150 mg/kg/日 (投与量漸増群) が 58 週間経口投与された。投与量漸増群の雌 1/3 例が投与 6 週 (35 mg/kg/日投与時) に死亡した。当該動物では腎臓及び肝臓に変性病変が認められたものの、他の動物では認められなかったことから、システアミン投与との因果関係は不明と判断されている。

固定投与量群及び投与量漸増群で尿中アルブミンの増加、投与量漸増群で体重増加抑制、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値、尿 pH の低値等が認められたものの、無処置の正常動物で認められる範囲内であること及び関連する病理学的変化がないことから、毒性学的意義の乏しい所見と判断されている。なお、投与量漸増群で尿中二硫化物の増加が認められており、尿 pH の低値はシステアミン代謝物の尿中排泄に起因した所見と判断されている。

サル 58 週間反復投与毒性試験では、漸増投与による耐性が生じた可能性があったため、サル 4 週間反復投与毒性試験が実施された。

雌雄アカゲザルにシステアミン 150 mg/kg/日を 4 週間経口投与した試験において、投与 11 日に蒼白、痙攣等の所見が認められたものの、その後の試験期間中には認められなかったことから、システアミン投与とは関連しない所見と判断されている。また、尿検査では pH の低値が認められた。

2) ウサギ反復投与毒性試験 (4.2.3.2-3 : 参考資料)

雌雄ウサギにシステアミン塩酸塩 0 及び 100 mg/kg/日を計 12 週間²³混餌投与した試験において、システアミン投与に関連する毒性所見は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.2-1 : 参考資料)

本薬のサルモネラ菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA102) を用いる復帰突然変異試験が実施され、システアミン塩酸塩は突然変異誘発性を有しないと判断されている。

雌雄 ICR マウスに本薬 0 (溶媒) 及び 300 mg/kg/日が 2 日間静脈内投与され、2 日目の投与の 24 及び 48 時間後に骨髄中の小核を有する多染性赤血球数が計数された。いずれの時点においても小核を有する多染性赤血球数の増加は認められず、システアミン塩酸塩は小核誘発能を有しないと判断されている。

²² 10%水溶液として投与された。なお、投与量はシステアミン塩酸塩としての量で表記した。

²³ 投与 9 週まで被験物質を含む餌、投与 10 及び 11 週には対照餌、投与 12 週には被験物質を含む餌が給餌された。

(4) がん原性試験

本薬のがん原性を評価した資料は提出されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1 : Assadi FK, *et al.*, *Teratology*. 1998; 58: 88-95、参考資料)

雌性 Wistar ラットにリン酸システアミン 0、37.5、75、100 及び 150 mg/kg/日を交配前 2 週間、交配期間 (最長 3 週間) 及び妊娠 6.5 日までの間連日経口投与した試験において、黄体数、受胎率、着床数及び着床前胚損失率には投与による影響は認められなかったものの、150 mg/kg/日群で交配所要日数の増加及び発情間期の延長傾向が認められた。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-1 : Beckman DA, *et al.*, *Teratology*. 1998; 58: 96-102、参考資料)

妊娠 Wistar ラットにリン酸システアミン 0、37.5、75、100 及び 150 mg/kg/日を妊娠 6.5 日から 18.5 日まで連日経口投与し、妊娠 20.5 日に帝王切開した試験において、37.5 mg/kg/日以上群で鼻骨の変形、75 mg/kg/日以上群で口蓋裂、脊柱後弯、100 mg/kg/日以上群で胎児体重の低値、150 mg/kg/日群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の低値、胎盤重量の減少、着床後胚損失率の高値が認められた。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1、2 : 参考資料)

雌雄 SD ラットにシステアミン 0、75 及び 750/375 mg/kg/日²⁴を 70 日間混餌投与した後、同投与量群の雌雄を交配し、分娩、哺育させた試験²⁵において、750/375 mg/kg/日群で出生児の離乳時生存率及び離乳時体重の低値が認められた。また、離乳後に親動物を再度交配したところ、750/375 mg/kg/日群で受胎率の低値が認められた。

雌雄 SD ラットを I~IV 群に割り付け、I 群では雌雄ラットに对照餌、II 群では雌雄ラットにシステアミン 375 mg/kg/日、III 群では雄ラットにシステアミン 375 mg/kg/日、IV 群では雌ラットにシステアミン 375 mg/kg/日を 70 日間混餌投与した後、各群内の雌雄を交配し、分娩、哺育させた試験において、システアミンを投与された群で体重増加抑制、II 群で受胎率の低値、II 及び IV 群で生存出生児数の低値が認められた。また、I 群の母動物から得られた出生児を IV 群の母動物に哺育させたところ、出生児の離乳時生存率及び離乳時体重の低値が認められたものの、IV 群の母動物から得られた出生児を I 群の母動物に哺育させた場合には当該所見は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性を評価した資料は提出されていない。

(7) その他の毒性試験

²⁴ 750 mg/kg/日を 1 週間投与したところ、体重増加抑制が認められたため、375 mg/kg/日に減量された。

²⁵ 離乳時までシステアミンが継続投与された。

新生児ラットへの白内障の誘導 (4.3-23 : Truong T, *et al.*, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987; 28: 1710-3、参考文献)

新生児 Long Evans 又は SD ラットに、生後 1~11 日目にシステアミン塩酸塩 200 mg/kg/日を皮下投与した試験において、生存率の低下、成長遅延、眼瞼開裂の遅延、性発達の遅延が認められた。また、生存していたすべてのラットに白内障が認められた。さらに、生後 1~6 日目にシステアミン塩酸塩 200 mg/kg/日を皮下投与した場合には、生存していたラットすべてに白内障が認められたが、生後 10~16 日目に投与したラットには白内障は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 生殖発生毒性について

機構は、胚・胎児発生に関する試験においてリン酸システアミンに催奇形性が認められていること、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において出生児への影響（離乳時生存率及び離乳時体重の低値）が認められていることを踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人並びに授乳婦に本薬を投与した場合の胎児及び出生児へのリスク及び注意喚起の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。胚・胎児発生に関する試験では、用量依存性のない鼻骨の変形が 37.5 mg/kg/日以上で認められ、75 mg/kg/日以上で催奇形性（口蓋裂及び脊柱後弯）及び胎児毒性が認められたことから、無毒性量は 37.5 mg/kg/日と判断されている。臨床維持投与量がシステアミンとして 40~120 mg/kg/日¹⁷であることを踏まえると、無毒性量と臨床維持投与量との比は 0.3~0.9 倍であり、ヒトでも胎児異常が生じる可能性は否定できないと考える。しかしながら、腎性シスチン症は致死性であり、他の代替治療法がないことを考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を注意喚起する予定である。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において認められた出生児への影響（離乳時生存率及び離乳時体重の低値）については、システアミンが *in vitro* 及び *in vivo* で投与量依存的かつ可逆的にプロラクチン分泌を低下させるとの報告 (4.3-24) を踏まえると、プロラクチン分泌の低下に起因した乳汁分泌の低下により出生児への影響が発現した可能性があると考えられる。また、システアミンの乳汁移行性について情報はなため、乳汁移行した本薬による可能性も否定できない。したがって、授乳婦には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させる旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。胚・胎児発生に関する試験において、鼻骨の変形を有する胎児が得られた母動物数は、37.5、75、100 及び 150 mg/kg/日群でそれぞれ 4/19、6/17、9/18 及び 7/15 例であり、37.5~100 mg/kg/日の間で用量依存的な増加が認められていることから、37.5 mg/kg/日群の鼻骨の変形についても本薬投与による毒性所見の可能性は否定できないと考える。胚・胎児発生に関する試験においてトキシコキネティクスデータは得られておらず、投与量比も 1 倍未満であることを踏まえると、胎児への影響について安全域はないと考える。また、授乳婦に本薬を投与した場合に出生児への影響が懸念されることから、注意喚起を行うことは適切と考える。なお、本薬の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦への投与については、臨床の項において引き続き検討したいと考える（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>

(6) 特別な患者集団について 2) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦」の項を参照)。

(2) 新生児の白内障について

機構は、システアミン塩酸塩を新生児ラットに皮下投与すると白内障が誘導されたとの報告を踏まえ、ヒトで白内障が発現する可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。生後 1~6 日目にシステアミン塩酸塩を皮下投与された新生児ラットで白内障が認められたことから、乳幼児に本剤を投与した場合にも白内障の発現が懸念される。しかしながら、海外での臨床研究及び調査における腎性シスチン症患者の治療開始年齢は平均 1 歳 4 ヶ月、平均体重は 9~11 kg であり、曝露量が高くなる可能性のある場合、維持投与量として約 90 mg/kg/日²⁶のシステアミンが投与されていたと推定されるが、これらの患者において白内障の発現は報告されていないことを踏まえると、白内障が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。臨床投与経路と異なる皮下投与で実施された非臨床試験であり、トキシコキネティクスデータも得られていないため、非臨床試験における白内障発現投与量と臨床投与量との比較は困難であり、白内障の発現機序も不明であることを踏まえると、ヒトへの外挿性は否定できないと考える。したがって、新生児ラットにおける白内障の発現について、添付文書等において適切に情報提供する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本剤の臨床開発では主としてカプセル剤が使用された。

ヒト生体試料中の血漿中システアミン濃度及び白血球中シスチン濃度の定量には高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法が用いられ、定量下限は 50 ng/mL 及び 1 ng/mL であった。

生物薬剤学試験成績に関する資料として、海外の CYST-9301 及び CYST-9229 試験の成績が提出された。その他、公表文献²⁷が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。なお、以下において、特記のない限り投与量はシステアミンとしての量で表記した。

(1) 食事の影響試験 (5.4-16 : Dohil R, et al., *Clin Pharm Drug Dev.* 2012; 1: 170-4、参考文献)

外国人健康成人を対象 (目標被験者数 8 例) に、本剤の食事による影響を検討するため、無作為化 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は本剤 500 mg を絶食下、高脂肪/高カロリー食²⁸摂取後又は高蛋白食²⁹摂取後に経口投与とされた。休薬期間は 2 日間とされた。

総投与例数 8 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、絶食投与時に対する高脂肪/高カロリー食摂取時の血漿中システアミン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均の比とその 90 %信頼区間は、74.8 [49.7, 113] %及び 74.4 [61, 90] %、

²⁶ 体重 9 kg で投与量を 800 mg/日とした場合、約 90 mg/kg/日になると考えられた。

²⁷ Dohil R, et al., *Clin Pharm Drug Dev.* 2012; 1: 170-4

²⁸ 58 %が脂肪由来の約 1000 kcal の食事

²⁹ 23 %が蛋白由来の約 800 kcal の食事

絶食投与時に対する高蛋白食摂取時の幾何平均の比とその95%信頼区間は63.6 [39.9, 101] %及び65.6 [46, 94] %であった。

消化器症状として、絶食投与時の1例に軽度の悪心、高蛋白食摂取時の1例に軽度の悪心、絶食投与時及び高蛋白食摂取時の1例に軽度の悪心及び腹痛が認められた。

(2) 生物学的同等性試験 (5.3.1.2 : CYST-9229 試験< 年 月 ~ 月 > 参考資料)

外国人健康成人男性を対象(目標被験者数24例)に、本剤とシステアミン塩酸塩溶液の生物学的同等性を検討するために、非盲検2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又はシステアミン塩酸塩溶液(以下、「溶液」)1050mgを水、グレープフルーツジュース及び肉汁で単回経口投与とされた。

総投与例数26例全例が安全性解析対象集団、治験中止の2例³⁰を除く24例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、溶液投与時に対する本剤投与時の血漿中システアミン濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均の比とその90%信頼区間は1.11 [1.03, 1.31] 及び1.04 [1.01, 1.19] であった。

安全性について、有害事象は本剤投与時の8/26例に15件、溶液投与時の5/24例に7件認められた。このうち因果関係の否定できない有害事象(以下、「副作用」)は、本剤投与時の6例(頭痛、悪心、各2例、浮動性めまい/悪心、悪心/嘔吐、各1例)、溶液製剤投与時の3例(浮動性めまい、頭痛、悪心、各1例)に認められた。本剤投与時に悪心及び嘔吐を発現した1例は投与中止とされた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

< 審査の概略 >

食事の影響について

機構は、食事による本剤の薬物動態への影響が示唆されたことから、用法として本剤の投与タイミングを規定する必要があるか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。食事の影響試験として提示した参考文献においてDohilらは、システアミンを食事と同時に摂取した場合、システアミンが食事由来の蛋白質と結合し、システアミンのバイオアベイラビリティが影響を受ける可能性、システアミンの胃から小腸への排出速度がシステアミンの吸収に影響する可能性を報告している(5.4-16)。当該報告において、高脂肪/高カロリー食及び高蛋白食摂取後の血漿中システアミン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は空腹時と比較して低下が認められ、高脂肪/高カロリー食(106.9±28.8 min)及び高蛋白食(120±23.4 min)摂取後の t_{max} も空腹時(71.2±12.9 min)と比較して延長した。

以上より、本剤が食事による影響を受けた理由は、システアミンの食事由来の蛋白質との結合や食後投与による胃内容排出速度の低下が要因と考えられる。

しかしながら、腎性シスチン症患者による国内外の臨床試験においては、用法として投与タイミングは規定されていなかったこと、米国及び欧州の添付文書においても投与タイミングの規定はなく、医療現場においても投与タイミングの規定がない中で服用されていることから、本剤の薬物動態は食事の影響を受けるものの臨床上の影響は限定的と考える。また、本剤は1日4回服用する製

³⁰ 本剤投与時に嘔吐(及び軽度の悪心)が生じた1例及び幼児期にサルファ剤に対する感受性を示した可能性がある1例(本試験でアレルギー症状は認められていない)が第1期(本剤)投与後に中止された。

剤であり、用法として投与タイミングを規定することは服用コンプライアンスの低下につながる可能性も考えられるため、投与タイミングを規定する必要はないと考える。

機構は、本剤の薬物動態に対する食事の影響について注意喚起がなされることを前提とすれば、申請者の回答は受け入れ可能と考えるが、本剤の用法については、引き続き臨床の項で検討したいと考える（(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (5) 用法・用量について」の項を参照）。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、CYST1101 及び CYST1102 試験が提出された。また、参考資料として、海外の CYST-9301、CYST-9229、CYST-9235 及び CYST-9750 試験の成績が提出された。その他、公表文献³¹、ヒト生体試料を用いた試験の成績も提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた試験 (5.3.2.3.1、5.3.2.3.2 : 参考資料)

健康成人の血液を用いて、システアミン (0.25~5 µg/mL) の血漿蛋白結合率 (平衡透析法) を検討した結果、53.0~56.5%であった。同様に、α1-酸性糖タンパク (100 mg/100 mL)、アルブミン (4.5 g/100 mL) 及びγ-グロブリン (12 mg/mL) との結合率 (システアミン濃度³²0.25~5.0 µg/mL) は、3.4~5.0、27.8~33.1 及び 2.6~3.8%であった。

システアミン製剤を投与中の腎性シスチン症患者におけるシステアミン (投与 1.5 時間後 1.08~3.75 µg/mL、投与 6 時間後 0.193~0.525 µg/mL) の血漿蛋白結合率 (平衡透析法) は、投与 1.5 時間後で 46.7~57.0%、投与 6 時間後で 42.5~56.2%であった。

(2) 健康成人における検討

1) 健康成人男性における薬物動態試験 (5.3.3.1 : CYST1101 試験<■年■月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 6 例) を対象に、本剤を単回経口投与したときの薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1.05 g を絶食下で単回経口投与とされた。

総投与例数 6 例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を単回経口投与したときの血漿中システアミン濃度の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様)、 t_{max} 、 AUC_{0-24h} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及び k_{el} は、 4.83 ± 0.57 µg/mL、 0.92 ± 0.56 h、 14.08 ± 1.59 µg·h/mL、 14.27 ± 1.63 µg·h/mL、 4.90 ± 0.65 h、 0.14 ± 0.02 /h であった。

安全性について、有害事象は 6/6 例 (悪心/異常感 3 例、悪心/嘔吐/頭痛、異常感、異常感/消化不良、各 1 例) に 13 件認められ、いずれも副作用と判断された。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。心電図及びバイタルサインに臨床的に重要と考えられる異常は認められなかった。

³¹ Dohil R, et al., *Clin Pharm Drug Dev.* 2012; 1: 170-4, Bellidina EB, et al., *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 56: 520-5, Besouw M, et al., *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 639-40

³² γ-グロブリンはシステアミン濃度 0.25~2.5 µg/mL の範囲で検討された。

2) バイオアベイラビリティ比較試験 (5.3.1.1 : CYST-9301 試験< 年 月 ~ 月 > 参考資料)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 6 例) を対象に、本剤とシステアミン塩酸塩溶液 (以下、「溶液」) の生物学的同等性を検討するために、非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は溶液 1050 mg を水、グレープフルーツジュース及び肉汁で単回経口投与とされた。

総投与例数 8 例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤及び溶液を単回経口投与したときの血漿中システアミン濃度の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様) は 4.19 ± 1.10 及び 3.18 ± 1.18 $\mu\text{g/mL}$ 、 t_{max} は 1.28 ± 0.41 及び 1.26 ± 0.65 h、 $AUC_{0-24\text{h}}$ は 8.83 ± 2.45 及び 8.61 ± 2.61 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 10.20 ± 2.33 及び 9.15 ± 2.70 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 4.40 ± 1.15 及び 3.28 ± 1.06 h、 k_{el} は 0.17 ± 0.05 及び 0.23 ± 0.08 /h であった。

安全性について、有害事象は本剤投与時の 4/8 例に 4 件、溶液投与時の 3/8 例に 3 件認められた。このうち副作用は、悪心が本剤及び溶液投与時の各 1 例に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 患者における検討

1) 小児腎性シスチン症患者におけるシステアミン酒石酸塩の反復投与試験 (5.3.4.2.1 : CYST-9235 試験< 年 月 ~ 月 > 参考資料)

外国人小児腎性シスチン症患者³³ (目標被験者数 8 例) を対象に、他のシステアミン製剤から本剤への切り替え投与時の薬力学的作用を検討するため、非盲検反復経口投与試験が実施された。

用法・用量は、溶液投与期にシステアミン塩酸塩溶液をシステアミンとして $1.30 \text{ g/m}^2/\text{日}$ 、6 時間毎に 1 日 4 回 7 日間反復経口投与、続くカプセル投与期に本剤をシステアミンとして $1.30 \text{ g/m}^2/\text{日}$ 、6 時間毎に 1 日 4 回 21 日間反復経口投与とされた。

総投与例数 8 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、溶液投与期及びカプセル投与期の血漿中システアミン濃度の推移は、表 3 のとおりであった。

表 3 血漿中システアミン濃度の推移

測定時期 ^{a)}		溶液投与期	カプセル投与期	p 値 ^{b)}
投与 6 日目/投与 27 日目	投与前	0.23 ± 0.06	0.28 ± 0.12	0.361
	投与 1 時間後	1.75 ± 0.81	1.71 ± 1.46	0.912
	投与 2 時間後	1.13 ± 0.61	1.88 ± 0.90	0.006
	投与 6 時間後	0.22 ± 0.11	0.30 ± 0.09	0.145
投与 7 日目/投与 28 日目	投与前	0.24 ± 0.11	0.33 ± 0.15	0.040
	投与 1 時間後	1.77 ± 0.57	1.96 ± 1.41	0.663
	投与 2 時間後	1.04 ± 0.30	1.61 ± 0.53	0.002
	投与 6 時間後	0.21 ± 0.10	0.33 ± 0.11	0.075

n=8、平均値±標準偏差、単位： $\mu\text{g/mL}$

a) 溶液投与期は投与 6 及び 7 日目、カプセル投与期は投与 27 及び 28 日目のデータ

b) 反復測定一元配置分散分析、有意水準両側 5%

薬力学的作用について、溶液投与期及びカプセル投与期の白血球中シスチン濃度の推移は、表 4 のとおりであった。

³³ 試験開始前に少なくとも 1 年以上のシステアミン溶液 (用量：システアミンとして $1.30 \sim 1.90 \text{ g/m}^2/\text{日}$) による治療を受けている 5 歳以上の腎性シスチン症患者

表 4 白血球中シスチン濃度の推移

測定時期 ^{a)}		溶液投与期	カプセル投与期	p 値 ^{b)}
投与 6 日目/投与 27 日目	投与前	1.24±0.73	0.75±0.48	0.065
	投与 1 時間後	1.01±0.68	0.71±0.56	0.188
	投与 2 時間後	0.84±0.54	0.40±0.29	0.023
	投与 6 時間後	1.42±0.90	0.70±0.43	0.022
投与 7 日目/投与 28 日目	投与前	1.47±0.78	0.60±0.49	0.003
	投与 1 時間後	0.79±0.41	0.41±0.33	0.012
	投与 2 時間後	0.78±0.40	0.34±0.30	0.000
	投与 6 時間後	1.26±0.61	0.67±0.38	0.007

n=8、平均値±標準偏差、単位：nmol / ½ cystine / mg protein

a) 溶液投与期は投与 6 及び 7 日目、カプセル投与期は投与 27 及び 28 日目のデータ

b) 反復測定一元配置分散分析、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象は溶液投与期の 4/8 例に 4 件、カプセル投与期の 6/8 例に 14 件認められた。このうち、副作用は溶液投与期の 1 例（腹痛）、カプセル投与期の 2 例（すべて腹痛）に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサインに臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) 腎性シスチン症患者における定常状態の薬物動態試験 (5.3.4.2.2 : CYST-9750 試験< 年 月 ~ 年 月 > 参考資料)

外国人腎性シスチン症患者³⁴を対象（目標被験者数 10 例）に、本剤の薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤を朝に 225~550 mg の範囲で経口投与とされた。

総投与例数 11 例全例が薬物動態、薬力学的作用³⁵及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤投与時の定常状態における血漿中システアミン濃度の推移は、表 5 のとおりであった。

表 5 定常状態における血漿中システアミン濃度の推移

被験者	投与量 (mg)	測定時点						
		投与前	0.5 時間	1 時間	1.5 時間	2 時間	3 時間	6 時間
1	500	0.327	0.465	1.050	1.720	1.160	0.559	0.346
2	350	0.344	1.900	2.020	1.810	1.270	0.584	0.305
3	550	0.289	1.290	3.230	2.100	1.260	0.540	0.252
4	250	0.163	0.191	1.320	1.320	0.964	0.442	0.193
5	250	0.363	1.540	1.860	2.420	1.810	0.607	0.294
7	225	0.280	1.760	2.600	1.810	1.080	0.510	0.288
8	450	0.452	0.597	1.070	2.420	2.780	1.630	0.457
9	550	0.536	1.720	3.360	3.750	2.660	1.770	0.525
10	500	0.358	1.280	1.070	1.080	1.340	0.737	0.309
11	400	0.322	0.858	4.060	2.520	2.420	0.916	0.374
12	400	0.303	2.020	2.370	3.090	1.310	0.740	0.351
	平均値±標準偏差	0.340±0.096	1.238±0.624	2.183±1.042	2.185±0.772	1.641±0.668	0.821±0.455	0.336±0.092

単位：µg/mL

薬力学的作用について、本剤投与時の定常状態における白血球中シスチン濃度の推移は、表 6 のとおりであった。

³⁴ 体重 10 kg 以上（年齢制限なし）、白血球シスチン濃度が 2 nmol / ½ cystine / mg protein 以下で試験開始の 12 ヶ月以上前に腎性シスチン症と診断され、本剤で治療中の腎性シスチン症患者

³⁵ 血漿中システアミン濃度及び白血球中シスチン濃度について、採血時期は不明であるが、本剤を 12 ヶ月以上投与された患者を対象とされた。

表 6 定常状態における白血球中シスチン濃度の推移

被験者	投与量 (mg)	測定時点				
		投与前	1 時間	2 時間	3 時間	6 時間
1	500	0.73	0.38	0.32	0.51	0.72
2	350	0.86	0.31	0.30	0.36	0.69
3	550	0.51	0.30	0.40	0.35	0.57
4	250	1.64	1.27	1.08	0.98	2.23
5	250	0.81	0.31	0.34	0.37	0.80
7	225	1.35	0.92	1.05	1.23	1.23
8	450	0.57	0.55	0.30	0.24	0.72
9	550	0.10	0.03	0.03	0.05	0.16
10	500	0.78	0.63	0.50	0.50	0.66
11	400	1.06	0.63	0.25	0.71	1.18
12	400	1.15	0.67	0.39	0.60	1.32
	平均値±標準偏差	0.87±0.42	0.55±0.34	0.45±0.32	0.54±0.34	0.93±0.54

単位：nmol / ½ cystine / mg protein

安全性について、有害事象は認められなかった。

3) 国内継続投与試験 (5.3.5.1 : CYST1102 試験< 年 月 ~継続中 >)

腎性シスチン症患者を対象 (目標被験者数 6 例) に、本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討するため非盲検非対照試験が実施された (用法・用量、試験デザイン、有効性及び安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 国内継続投与試験」の項参照)。

総投与例数 6 例のうち、同意の得られた 1 例が薬物動態及び薬力学的作用の解析対象とされた。

薬物動態について、投与 12 週目の血漿中システアミン濃度の C_{max} (n=1、以下同様)、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-6h} 、 CL/F 及び V_{ss} は、3.71 µg/mL、1.00 h、1.64 h、8.03 µg·h/mL、830.3 mL/min 及び 100.9 L、投与 20 週目は 3.44 µg/mL、1.50 h、1.55 h、10.68 µg·h/mL、702.1 mL/min 及び 106.6 L であった。

薬力学的作用について、本剤投与時の白血球中シスチン濃度は、表 7 のとおりであった。

表 7 本剤投与時の白血球中シスチン濃度

	投与量 (mg/日)	体重 (kg)	測定時点				
			投与前	1 時間	2 時間	3 時間	6 時間
投与 12 週	1600	31.3	13.9	2.07	3.10	1.44	9.40
投与 20 週	1800	30.4	1.30	1.27	1.01	0.61	1.45

単位：nmol / ½ cystine / mg protein、n=1

<審査の概略>

用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について以下のように説明している。本剤の用法・用量について詳細に検討していないが、用法については Bouazza ら³⁶によって本剤 1 日 3 回投与と 1 日 4 回投与におけるシミュレーションデータが報告されている。当該報告では、69 例の腎性シスチン症患者における本剤投与時の 250 点の血漿中システアミン濃度及び 243 点の細胞内シスチン濃度を用いて、本剤の薬物動態 (以下、「PK」) 及び薬力学的作用 (以下、「PD」) を検討するため、1-コンパートメントモデルを基本とした非線形混合効果モデル法 (ソフトウェア：Monolix version 31s) による母集団薬物動態解析が実施された。当該解析で構築したモデルによりシミュレーションが実施され、本剤 (体重当たりの投与量、体重 10~17 kg : 80 mg/kg/日、17~25 kg : 70 mg/kg/日、25~40

³⁶ Bouazza N, et al., *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 86-93

kg : 60 mg/kg/日、40~70 kg : 50 mg/kg/日) を1日3回又は4回に分割して投与したときの白血球中シスチン濃度が1又は2 nmol / ½ cystine / mg protein 未満になった症例の割合を推定した結果、1日3回投与と比較して、1日4回投与時の方が高い傾向が認められた(図1)。また、投与量を1.30 g/m²として1日4回投与した場合の白血球中シスチン濃度が1又は2 nmol / ½ cystine / mg protein 未満になった症例の割合の推定結果についても、上記の体重当たりの投与量を1日4回投与した場合と同様であった。

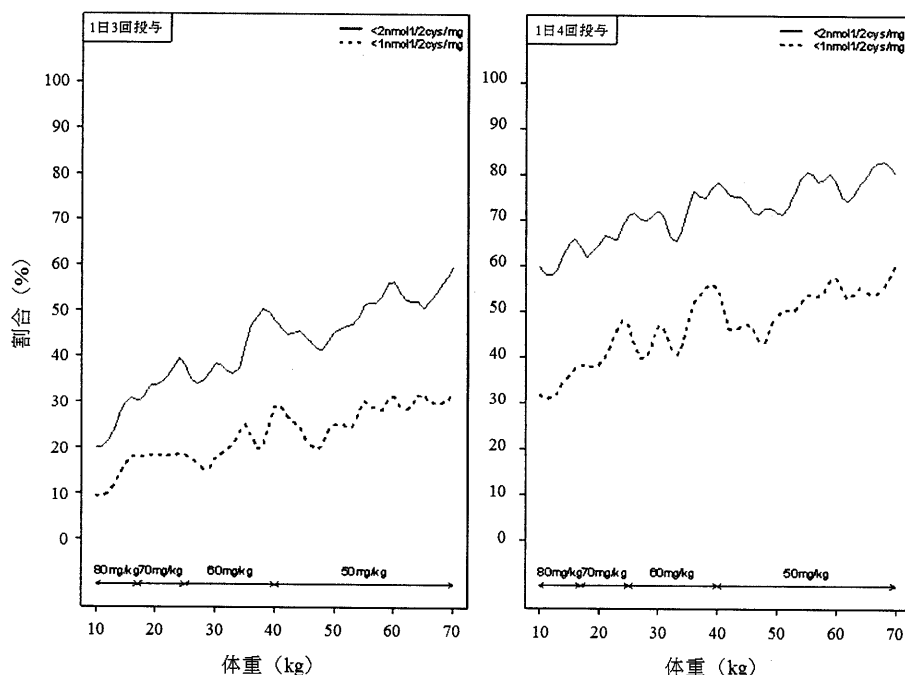


図1 1日3回又は4回投与時の白血球中シスチン濃度が1又は2 nmol / ½ cystine / mg protein 未満の症例の割合

また、投与量について、CYST1102試験でPK/PDのデータが得られたのは1例のみであるが、投与12週(投与量1600 mg/日)及び投与20週(投与量1800 mg/日)において、白血球中シスチン濃度の低下が認められ、投与3時間後に最も低下し、投与6時間後で投与前値まで回復した。本剤の投与量別のPK/PDプロファイルは確認できていないが、CYST1102試験の同一症例内における本剤増量前後の白血球中シスチン濃度推移から、本剤の曝露量が大きいほど白血球中シスチン濃度の低下作用が大きくなることが示唆された。

なお、CYST-9750試験の継続投与期12及び20週目におけるPK/PD解析を実施した結果、本剤1回225~550 mg投与時(体表面積換算: 0.288~0.432 g/m²)のPK/PDの関係は、反時計回りのヒステリシスを示し、この関係は、CYST1102試験(日本人1例)における12及び20週目の結果でも同様であった。

機構は、本剤の用法・用量をPK/PDの観点から説明することには限界があるものの、上記の申請者の説明については了承した。なお、本剤の用法・用量については、引き続き臨床の項で検討したいと考える(「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>(5)用法・用量について」の項を参照)。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内薬物動態試験（CYST1101 試験）及び国内継続投与試験（CYST1102 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外薬物動態試験（CYST-9301、CYST-9229、CYST-9235 及び CYST-9750 試験）の成績及び海外臨床研究（9148-1、9148-2 及び 9148-3 試験）の結果が提出された。以下に、主な資料の内容を記述する。なお、投与量はシステアミンとしての量で、臨床検査値等の単位は提出された資料に基づき記載した。

(1) 臨床薬理試験

国内薬物動態試験（CYST1101 試験）の概略については、「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項を参照。

(2) 国内継続投与試験（5.3.5.1: CYST1102 試験< 年 月～継続中>）

日本人小児及び成人の腎性シスチン症患者（目標症例数 6 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、治験薬以外のシステアミンによる治療を受けていた患者（以下、「切り替え患者」）では、同意取得前までに服用していたシステアミンの投与量及び Visit 2（-1 週）の白血球中シスチン濃度を参考に本剤の開始投与量が決定され、1 日 4 回（朝、昼、夕、就寝前）経口投与とされた。新規にシステアミンによる治療を受ける患者（以下、「新規患者」）では、体重別の開始投与量を 1 日 4 回（朝、昼、夕、就寝前）経口投与とされ、推奨維持投与量を目安に漸増するとされた（表 8 を参照）。いずれの患者においても投与量の判定基準³⁷に従い本剤の投与量は変更可とされ、1 日最大投与量は 1.95 g/m²/日とされた。投与期間は製造販売承認取得後 8 週までとされ、投与 32 週までの成績が提出された。

表 8 新規患者における体重別の開始投与量及び推奨維持投与量（1 回量）^{a)}

体重 (kg)	開始投与量 (mg)	推奨維持投与量 (mg)
<5	25	100
5≤、<9	25	150
9≤、<14	50	200
14≤、<18	50	250
18≤、<23	50	300
23≤、<32	50	350
32≤、<41	100	400
41≤、<50	100	450
50≤	100	500

a) 1.30 g/m²/日に基づき算出

総投与症例数 6 例（いずれも切り替え患者）全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。中止例は 1 例（被験者番号 201-02）であった。被験者背景及び用法・用量は、表 9 のとおりであった。

³⁷ 透析実施中ではない患者：

- ・ 治験薬に対する忍容性が良好で、白血球中シスチン濃度（nmol / ½ cystine / mg protein）が 1 を超える場合（血液試料の採取は、直近の治験薬服用後の 5～6 時間を目安、以下同様）、白血球中シスチン濃度が 1 以下になるまで投与量を増量させる。
- ・ 治験薬に対する忍容性が良好で、白血球中シスチン濃度が 1 以下の場合、投与量を維持させる。ただし、必要に応じて白血球中シスチン濃度が 1 以下となる範囲内でより少ない投与量まで投与量を減量させることができる。
- ・ 治験薬減量後、白血球中シスチン濃度が 1 を超えた場合、白血球中シスチン濃度が 1 以下になるまで投与量を増量させる。
- ・ 治験薬減量後、白血球中シスチン濃度が 1 を超えて 2 以下で、忍容性が良好であるが、増量による忍容性不良が懸念される場合、投与量を維持させる。

透析実施中の患者：原則的には透析を実施中ではない患者の場合の投与量設定の判定基準に従い用量調節を行う。ただし、治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、白血球中シスチン濃度及び透析の実施状況を総合的に考慮し、用量調節を行うことができる。

表 9 被験者背景及び用法・用量

	被験者番号						
	201-01 ^{a)}	201-02 ^{d)}	202-01	203-01	203-02 ^{e)}	204-01	
性別	男性	男性	男性	女性	女性	男性	
年齢 (歳) ^{a)}	34	33	26	15	13	16	
体重 (kg) ^{a)}	45.3	42.1	33.0	31.0	16.7	40.7	
身長 (cm) ^{a)}	156.0	154.4	146.3	130.9	115.2	157.7	
体表面積 (m ²) ^{a)b)}	1.37	1.32	1.14	1.03	0.72	1.32	
腎移植の有無	有	有	有	有	無 (腹膜透析併用)	無	
治験薬投与前の用法・用量 (使用薬剤)	3500 mg/日、分3 (システアミン塩酸塩)	2000 mg/日、分3 (システアミン塩酸塩)	800 mg/日、分2 (システアミン塩酸塩)	150 mg/日、分3 (本剤)	150 mg/日、分3 (本剤)	3250 mg/日、分5 (システアミン塩酸塩)	
治験薬投与開始後の用法・用量	2週	1800 mg/日、分4	1800 mg/日、分4	1200 mg/日、分4	200 mg/日、分4	200 mg/日、分4	1200 mg/日、分4
	4週	1200 mg/日、分4	800 mg/日、分4	1200 mg/日、分4	400 mg/日、分4	400 mg/日、分4	1800 mg/日、分4
	6週	1200 mg/日、分4	800 mg/日、分4	1400 mg/日、分4	400 mg/日、分4	400 mg/日、分4	1800 mg/日、分4
	8週	800 mg/日、分4	800 mg/日、分4	1400 mg/日、分4	600 mg/日、分4	600 mg/日、分4	2400 mg/日、分4
	10週	800 mg/日、分4	800 mg/日、分4	1600 mg/日、分4	800 mg/日、分4	400 mg/日、分4	2400 mg/日、分4
	12週	1000 mg/日、分4	—	1600 mg/日、分4	1000 mg/日、分4	400 mg/日、分4	2400 mg/日、分4
	16週	1000 mg/日、分4	—	1600 mg/日、分4	1200 mg/日、分4	600 mg/日、分4	2400 mg/日、分4
	20週	1000 mg/日、分4	—	1800 mg/日、分4	1400 mg/日、分4	800 mg/日、分4	2400 mg/日、分4
	24週	1000 mg/日、分4	—	1800 mg/日、分4	1400 mg/日、分4	800 mg/日、分4	2400 mg/日、分4
	28週	1000 mg/日、分4	—	1800 mg/日、分4	1400 mg/日、分4	800 mg/日、分4	2400 mg/日、分4
	32週	1000 mg/日、分4	—	1800 mg/日、分4	1400 mg/日、分4	800 mg/日、分4	2400 mg/日、分4

—: 該当せず

a) Visit1 (-2週) 時

b) 体表面積 = $W^{0.444} \times H^{0.663} \times 0.008883$ (W: 体重 (kg)、H: 身長 (cm))

c) 治験薬投与開始後「悪心」が発現し、2週、6週目の来院時に減量した。

d) 治験薬投与開始後「食欲減退」が発現し、治験薬の投与は中断された。その後事象が回復したため、減量 (800 mg/日、分4) し投与を再開した。12週で治験薬を中断されたが、処方されていた治験薬を中断後も服用していた (800 mg/日、分4)。その後18週で投与再開 (800 mg/日、分4)、40週で中止 (慢性腎不全の悪化により、治験の継続が不適当と判断し、腎不全治療に専念させるため) した。

e) 治験薬投与開始後「嘔吐」が発現し、8週目の来院時に減量した。

有効性について、主要評価項目である投与10週までの白血球中シスチン濃度は表10のとおりであった。また、投与28週までの白血球中シスチン濃度及び副次評価項目であるクレアチニンクリアランスの結果は表10及び表11のとおりであった。

表 10 白血球中シスチン濃度

	被験者番号						
	201-01	201-02	202-01	203-01	203-02	204-01	
治験薬投与開始前 (-1週)	8.61	22.4	8.54	3.03	算出不能 ^{a)}	4.93	
治験薬投与開始後	2週	3.25	24.6	2.15	算出不能 ^{a)}	算出不能 ^{a)}	1.07
	4週	3.61	5.18	31.8	17.1	27.4	1.62
	6週	2.54	5.89	1.37	9.66	9.37	0.439
	8週	5.88	4.22	7.38	6.52	6.63	0.379
	10週	8.46	—	5.54	10.3	6.21	0.808
	12週	6.76	—	13.9	7.10	12.6	0.652
	20週	4.28	—	1.30	1.08	0.757	0.952
	24週	—	4.76	—	—	—	—
28週	7.37	13.2	1.82	7.74	23.9	0.490	

単位: nmol / ½ cystine / mg protein、—: 欠測

a) 白血球中シスチン濃度を補正するための蛋白量が検出できず、算出不能であった。

表 11 クレアチニンクリアランス

	被験者番号						
	201-01	201-02	202-01	203-01	203-02	204-01	
治験薬投与開始前 (-2週)	50.144	19.675	44.658	86.314	4.400	16.454	
治験薬投与開始後	4週	48.342	17.192	40.696	81.566	4.247	15.079
	8週	49.561	17.303	41.999	78.704	3.667	17.434
	12週	51.128	—	41.646	77.668	3.844	17.790
	20週	51.255	17.360	40.111	70.740	3.908	15.931
	28週	56.903	13.241	46.327	77.668	4.998	16.978

単位: mL/min、—: 欠測

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、表 12 のとおりであった。

表 12 有害事象及び副作用の発現状況（投与 32 週）

	有害事象 (n=6)	副作用 (n=6)
すべての事象	6 (100) 34	4 (66.7) 22
甲状腺機能低下症	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
角膜症	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
腹部不快感	1 (16.7) 1	1 (16.7) 1
便秘	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
悪心	1 (16.7) 1	1 (16.7) 1
嘔吐	2 (33.3) 8	2 (33.3) 8
発熱	1 (16.7) 1	1 (16.7) 1
麦粒腫	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
口腔カンジダ症	1 (16.7) 1	1 (16.7) 1
咽頭炎	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
癩風	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
大腿骨骨折	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
坐骨骨折	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
上腕骨骨折	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
胸椎骨折	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7) 1	1 (16.7) 1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7) 1	1 (16.7) 1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (16.7) 1	1 (16.7) 1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (33.3) 2	2 (33.3) 2
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
低カリウム血症	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
食欲減退	1 (16.7) 1	1 (16.7) 1
頭痛	1 (16.7) 1	1 (16.7) 1
不眠症	1 (16.7) 1	1 (16.7) 1
慢性腎不全	1 (16.7) 1	1 (16.7) 1
口腔咽頭痛	1 (16.7) 1	1 (16.7) 1

発現例数（発現割合％）発現件数

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（食欲減退/上腕骨骨折/坐骨骨折/大腿骨骨折/胸椎骨折）に認められ、食欲減退については副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は 1 例（慢性腎不全）に認められ、副作用と判断された。中断に至った有害事象は 1 例（上腕骨骨折/坐骨骨折/大腿骨骨折/胸椎骨折）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。減量に至った有害事象は 3 例（悪心、食欲減退、嘔吐、各 1 例）に認められ、いずれも副作用と判断された。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図では臨床的に重要な異常はなかった。

(3) 海外臨床研究

1) 腎性シスチン症患者を対象としたシステアミン全国共同研究 (5.3.5.4.1: 9148-1 試験< 年 ~ 年 > 参考資料)

米国及び仏国の腎性シスチン症患者³⁸を対象に、システアミンの有効性及び安全性を評価し、その結果を実施済みであった二重盲検試験³⁹におけるプラセボ群と比較するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、開始投与量は 1 回 10 mg/kg を 6 時間毎に経口投与とされ、投与 5~6 時間後の白血球中シスチン濃度が < 2 nmol / ½ cystine / mg protein になるまで、2~3 週間毎に 10 mg/kg/日ずつ

³⁸ 主な選択基準：血清クレアチニン 4 mg/mL 未満であり、白血球中シスチン濃度の上昇（正常値：< 0.2 nmol / ½ cystine / mg protein）により腎性シスチン症と診断された患者

³⁹ Schneider J, et al., *N Engl J Med* 1979; 300: 756-9

増量された。急性疾患又は胃腸系に対する不耐性が発現した場合には、減量又は中断が可とされた。なお、用いられたシステアミンはシステアミン塩酸塩又はリン酸システアミンであった。

システアミン群では、総投与例数 94 例全例が安全性解析対象集団とされ、追跡不能であった 1 例を除く 93 例が有効性解析対象集団とされた。中止例は 23 例で、内訳は透析/腎移植 12 例、服用不遵守 6 例、忍容性不良 3 例、その他 2 例であった。外部対照とされたプラセボ群は 20 例で、2 例は死亡により投与中止となった。

システアミン群の患者背景は、年齢 3.85 ± 2.35 歳、体重 11.14 ± 3.28 kg、身長 83.03 ± 11.83 cm (いずれも平均値 \pm 標準偏差) であり、試験終了時又は中止時の投与量(平均値 \pm 標準偏差[最小, 最大])は 53.9 ± 18.4 [0, 132] mg/kg/日であった。

有効性について、主要評価項目である血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの推移は、表 13 のとおりであった。

表 13 血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの推移

投与開始後 (月)	血清クレアチニン (mg/dL)		クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	
	プラセボ群 (外部対照)	システアミン群	プラセボ群 (外部対照)	システアミン群
0	1.2 \pm 0.3 (17)	1.0 \pm 0.4 (70)	33.9 \pm 9.5 (17)	43.1 \pm 17.9 (69)
4	1.1 \pm 0.3 (10)	1.0 \pm 0.4 (28)	38.9 \pm 7.6 (10)	41.1 \pm 16.4 (26)
8	1.2 \pm 0.3 (9)	1.0 \pm 0.6 (25)	33.0 \pm 5.1 (9)	45.2 \pm 15.8 (25)
12	1.4 \pm 0.4 (5)	1.0 \pm 0.7 (30)	30.7 \pm 10.2 (5)	53.3 \pm 27.2 (29)
24	1.8 \pm 1.0 (4)	1.1 \pm 0.7 (18)	29.9 \pm 14.8 (4)	48.4 \pm 20.7 (17)
36	—	0.9 \pm 0.4 (21)	—	55.1 \pm 22.6 (21)
48	—	1.3 \pm 1.1 (22)	—	52.0 \pm 26.2 (22)
60	—	1.3 \pm 1.0 (19)	—	47.4 \pm 23.0 (19)
72	—	1.4 \pm 0.8 (4)	—	40.8 \pm 21.5 (4)

平均値 \pm 標準偏差 (例数)、—: 該当せず

安全性について、システアミン群における有害事象の発現状況は、表 14 のとおりであった⁴⁰。

表 14 有害事象の発現状況 (システアミン群)

	有害事象 (n=94)
すべての事象	22 (23.4) 33
胃腸炎	1 (1.1) 1
脾腫	1 (1.1) 1
貧血	1 (1.1) 1
食欲減退	4 (4.3) 4
脱水	4 (4.3) 4
気力低下	1 (1.1) 1
幻覚	1 (1.1) 1
不全麻痺	1 (1.1) 1
外傷後てんかん	1 (1.1) 1
聴力低下	2 (2.1) 2
うっ血性心不全	1 (1.1) 1
僧帽弁逸脱	1 (1.1) 1
悪心	1 (1.1) 1
嘔吐	9 (9.6) 9
便秘	1 (1.1) 1
蛋白尿	1 (1.1) 1
肝機能検査異常	2 (2.1) 2

発現例数 (発現割合%) 発現件数、MedDRA/J Ver.15.1

死亡例は認められなかった。試験中止に至った有害事象は 3 例に認められた。また、透析/腎移植 (腎死) による中止例は 12 例であった。

⁴⁰ 本研究では、治験薬との因果関係を体系的に評価していない。

2) 腎性シスチン症患者を対象とした非盲検非対照後向き研究(5.3.5.4.2: 9148-2 試験< 年 月 ~ 年 月 > 参考資料)

英国及びオランダの腎性シスチン症患者⁴¹を対象に、システアミンの有効性及び安全性を評価するため、非盲検非対照後向き臨床研究が実施された。

総投与例数 59 例 (システアミン塩酸塩 29 例、リン酸システアミン 30 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、非腎移植患者である 42 例 (システアミン塩酸塩 25 例、リン酸システアミン 17 例) が有効性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の患者背景は、表 15 のとおりであった。

表 15 患者背景

	安全性解析対象集団						有効性解析対象集団		
	非腎移植患者			腎移植患者			システアミン塩酸塩 (n=25)	リン酸システアミン (n=17)	全体 (n=42)
	システアミン塩酸塩 (n=26)	リン酸システアミン (n=18)	全体 (n=44)	システアミン塩酸塩 (n=3)	リン酸システアミン (n=12)	全体 (n=15)			
診断時年齢 (歳)	1.74±0.73	1.96±1.19	1.83±0.93	1.33±0.58	5.88±6.49	4.97±6.06	1.70±0.72	1.96±1.23	1.80±0.95
投与開始時年齢 (歳)	3.04±2.23	3.01±2.37	3.03±2.26	15.46±6.41	17.21±5.20	16.86±5.26	2.85±2.06	3.07±2.43	2.94±2.19
体重 (kg)	9.42±2.51	10.37±4.10	9.81±3.25	32.57 ±14.67	44.02 ±10.26	41.73 ±11.66	9.19±2.30	10.49±4.20	9.72±3.23
身長 (cm)	78.20 ±10.15	79.92 ±13.68	78.93 ±11.65	120.70 ±2.40	139.77 ±17.80	136.59 ±17.74	77.20 ±9.16	80.16 ±14.09	78.44 ±11.41

平均値±標準偏差

投与期間は、表 16 のとおりであった。

表 16 投与期間

患者の割合 (%)	非腎移植患者		腎移植患者		全体 (n=59)
	システアミン塩酸塩 (n=26)	リン酸システアミン (n=18)	システアミン塩酸塩 (n=3)	リン酸システアミン (n=12)	
75	1.8	2.3	0.33	0.5	1.0
50	3.8	3.3	0.67	0.75	3.0
25	6.3	6.3	4.3	3.0	5.5

単位：年

投与量は 1990 年 5 月 31 日のデータカットオフ時点で非腎移植患者 36 例のデータが利用可能であり、システアミン塩酸塩 (n=12) は 34.4 mg/kg/日、リン酸システアミン (n=24) は 36.5 mg/kg/日であった。

有効性について、主要評価項目である血清クレアチン及びクレアチンクリアランスの推移は、表 17 のとおりであった。

表 17 血清クレアチン及びクレアチンクリアランスの推移

投与開始後 (月)	血清クレアチン (μmol/L)		クレアチンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	
	非腎移植患者	腎移植患者	非腎移植患者	腎移植患者
0	92.4 (35)	225.7 (10)	45.3 (34)	52.0 (8)
4	92.4 (18)	282.9 (7)	43.4 (17)	55.7 (5)
8	85.0 (11)	120.7 (4)	47.2 (10)	57.7 (2)
12	81.5 (13)	94.0 (2)	46.9 (13)	—
24	95.5 (12)	97.0 (1)	43.7 (11)	—
36	107.4 (5)	111.0 (1)	43.3 (5)	—

⁴¹ 主な選択基準：システアミン塩酸塩又はリン酸システアミンを投与されたすべての腎性シスチン症患者

表 17 血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの推移 (続き)

投与開始後 (月)	血清クレアチニン ($\mu\text{mol/L}$)		クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m^2)	
	非腎移植患者	腎移植患者	非腎移植患者	腎移植患者
48	100.6 (17)	—	50.5 (17)	—
60	92.3 (13)	—	51.5 (11)	—
72	128.3 (11)	—	44.4 (11)	—
84	200.5 (6)	—	49.2 (5)	—
96	114.3 (3)	—	46.1 (3)	—
108	164.3 (3)	—	36.5 (3)	—
120	91.0 (1)	—	52.4 (1)	—

平均値 (例数)、—: 該当せず

また、白血球中シスチン濃度の推移は、表 18 のとおりであった。

表 18 白血球中シスチン濃度の推移

投与開始後 (月)	非腎移植患者	腎移植患者	全体
0	7.16 (22)	6.30 (8)	6.93 (30)
4	3.27 (12)	3.79 (4)	3.40 (16)
8	2.06 (6)	3.83 (1)	2.32 (7)
12	5.85 (9)	0.06 (2)	4.80 (11)
24	2.63 (5)	1.10 (1)	2.38 (6)
36	2.53 (6)	—	2.53 (6)
48	3.89 (15)	—	3.89 (15)
60	3.51 (11)	—	3.51 (11)
72	5.74 (9)	—	5.74 (9)
84	4.12 (5)	—	4.12 (5)
96	2.90 (3)	—	2.90 (3)
108	2.60 (3)	—	2.60 (3)
120	6.00 (2)	—	6.00 (2)

平均値 (例数)、—: 該当せず、単位: $\text{nmol} / \frac{1}{2} \text{cystine} / \text{mg protein}$

安全性について、いずれかの成分で 2 例以上に発現した有害事象の発現状況は、表 19 のとおりであった⁴²。

表 19 いずれかの成分で 2 例以上に発現した有害事象の発現状況

	非腎移植患者			腎移植患者		
	システアミン塩 酸塩 (n=26)	リン酸システア ミン (n=18)	全体 (n=44)	システアミン塩 酸塩 (n=3)	リン酸システア ミン (n=12)	全体 (n=15)
すべての事象	26 (100.0) 269	18 (100.0) 108	44 (100.0) 377	3 (100) 66	10 (83.3) 80	13 (86.7) 146
胃腸炎	3 (11.5) 6	0 (0.0) 0	3 (6.8) 6	0 (0.0) 0	1 (8.3) 2	1 (6.7) 2
ウイルス感染	7 (26.9) 8	2 (11.1) 2	9 (20.5) 10	1 (33.3) 1	3 (25.0) 4	4 (26.7) 5
鼻炎	2 (7.7) 2	0 (0.0) 0	2 (4.5) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
扁桃炎	3 (11.5) 7	0 (0.0) 0	3 (6.8) 7	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
上気道感染	5 (19.2) 7	3 (16.7) 3	8 (18.2) 10	1 (33.3) 2	1 (8.3) 1	2 (13.3) 3
貧血	2 (7.7) 2	1 (5.6) 1	3 (6.8) 3	1 (33.3) 4	0 (0.0) 0	1 (6.7) 4
rejection episodes	2 (7.7) 3	0 (0.0) 0	2 (4.5) 3	2 (66.7) 6	2 (16.7) 3	4 (26.7) 9
食欲減退	18 (69.2) 36	10 (55.6) 26	28 (63.6) 62	2 (66.7) 4	4 (33.3) 5	6 (40.0) 9
水分過負荷	2 (7.7) 2	1 (5.6) 1	3 (6.8) 3	1 (33.3) 1	0 (0.0) 0	1 (6.7) 1
糖尿病	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (16.7) 2	2 (13.3) 2
脱水	2 (7.7) 2	1 (5.6) 1	3 (6.8) 3	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
うつ病	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (16.7) 2	2 (13.3) 2
頭痛	1 (3.8) 2	0 (0.0) 0	1 (2.3) 2	1 (33.3) 2	2 (16.7) 2	3 (20.0) 4
健忘	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (16.7) 3	2 (13.3) 3
羞明	3 (11.5) 3	2 (11.1) 3	5 (11.4) 6	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
高血圧	2 (7.7) 10	0 (0.0) 0	2 (4.5) 10	1 (33.3) 10	2 (16.7) 2	3 (20.0) 12
低血圧	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (66.7) 2	0 (0.0) 0	2 (13.3) 2
咳嗽	3 (11.5) 4	1 (5.6) 1	4 (9.1) 5	1 (33.3) 1	1 (8.3) 1	2 (13.3) 2

⁴² 本研究では、治験薬との因果関係を体系的に評価していない。

表 19 いずれかの成分で2例以上に発現した有害事象の発現状況 (続き)

	非腎移植患者			腎移植患者		
	システアミン塩酸塩 (n=26)	リン酸システアミン (n=18)	全体 (n=44)	システアミン塩酸塩 (n=3)	リン酸システアミン (n=12)	全体 (n=15)
喘息	2 (7.7) 2	0 (0.0) 0	2 (4.5) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
vomiting related to treatment	14 (53.8) —	13 (72.2) —	27 (61.4) —	0 (0.0) 0	3 (25.0) —	3 (20.0) —
nausea/vomiting not related	18 (69.2) 37	13 (72.2) 35	31 (70.5) 72	3 (100) 5	4 (33.3) 4	7 (46.7) 9
下痢	8 (30.8) 13	3 (16.7) 6	11 (25.0) 19	1 (33.3) 2	3 (25.0) 6	4 (26.7) 8
腹痛	1 (3.8) 1	2 (11.1) 2	3 (6.8) 3	0 (0.0) 0	1 (8.3) 1	1 (6.7) 1
呼気臭	4 (15.4) 5	0 (0.0) 0	4 (9.1) 5	0 (0.0) 0	1 (8.3) 1	1 (6.7) 1
発疹	6 (23.1) 8	1 (5.6) 1	7 (15.9) 9	0 (0.0) 0	1 (8.3) 1	1 (6.7) 1
慢性腎不全	2 (7.7) 2	0 (0.0) 0	2 (4.5) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
発熱	16 (61.5) 48	7 (38.9) 11	23 (52.3) 59	2 (66.7) 11	6 (50.0) 11	8 (53.3) 22
hernia surgery	2 (7.7) 2	0 (0.0) 0	2 (4.5) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
abdominal pain/graft tenderness	1 (3.8) 5	0 (0.0) 0	1 (2.3) 5	2 (66.7) 4	1 (8.3) 1	3 (20.0) 5
外科手術	5 (19.2) 10	0 (0.0) 0	5 (11.4) 10	1 (33.3) 1	3 (25.0) 3	4 (26.7) 4

発現例数 (発現割合%) 発現件数、—: 集計せず MedDRA/J Ver.15.0 該当する用語がない場合は英語表記とした。

死亡例は、非腎移植患者で4例、腎移植患者で2例であった。そのうち、腎移植患者の1例はリン酸システアミン投与中に死亡したが、リン酸システアミンとの因果関係は否定された。その他の5例はシステアミン投与中止後の死亡であった。中止に至った有害事象は、嘔吐が3例、蕁麻疹及び浮腫が2例、intercurrent illness が1例 (死亡例)、athetoid movements and floppiness が1例 (死亡例)、高血圧性脳症が1例 (死亡例)、vomiting and commencement of dialysis が1例 (死亡例)、multisystem failure consistent with end stage cystinosis が1例 (死亡例)、breath odor and no apparent benefit が1例 (死亡例) であった。薬剤との因果関係は、multisystem failure consistent with end stage cystinosis は「関連なし」であったが、その他の事象は不明であった。また、透析/腎移植 (腎死) は非移植患者の3例に認められた。

3) 腎性シスチン症患者を対象とした長期投与研究 (5.3.5.4.3, 5.3.5.4.4: 9148-3 試験< [REDACTED] 年~ [REDACTED] 年> 参考資料)

米国及びカナダの腎性シスチン症患者⁴³を対象に、システアミン長期投与時の有効性及び安全性を評価するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、60 mg/kg/日 (範囲: 50~70 mg/kg/日) 又は 90 mg/kg/日 (範囲: 75~90 mg/kg/日) を6時間毎に投与した。なお、新規患者については、6週間以上かけて上記投与量まで漸増とされた。忍容性不良の場合は、減量、白血球中シスチン濃度が>2 nmol / ½ cystine / mg protein の場合は増量が可とされた。

総投与例数は、1990年5月31日までのデータカットオフ時点で9148-1試験からの継続患者 (以下、「継続患者」) が46例 (システアミン塩酸塩16例、リン酸システアミン30例)、新規患者が93例 (システアミン塩酸塩21例、リン酸システアミン72例) であり、全例が安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団は継続患者33例 (システアミン塩酸塩12例、リン酸システアミン21例)、新規患者81例 (システアミン塩酸塩20例、リン酸システアミン61例) であった。中止例は継続患者で13例、新規患者で12例であり、主な中止理由は忍容性不良/有害事象、クレア

⁴³ 主な選択基準:

- ・ 9148-1試験からの継続の場合、血清クレアチニン<4 mg/dL で腎移植及び透析を実施したことがない腎性シスチン症患者
- ・ 新規患者の場合、血清クレアチニン<3 mg/dL で、白血球中シスチン濃度が高値 (>0.2 nmol / ½ cystine / mg protein) の腎性シスチン症患者

チニン高値であった。また、Safety update が行われ、1993年12月31日までのデータカットオフ時点で継続患者が46例（システアミン塩酸塩17例、リン酸システアミン29例）、新規患者が162例（システアミン塩酸塩37例、リン酸システアミン125例）であり、全例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団の患者背景は表20のとおりであった。

表20 安全性解析対象集団の患者背景

	継続患者				新規患者			
	1990年5月31日まで		1993年12月31日まで		1990年5月31日まで		1993年12月31日まで	
	システアミン塩酸塩 (n=17)	リン酸システアミン (n=29)	システアミン塩酸塩 (n=17)	リン酸システアミン (n=29)	システアミン塩酸塩 (n=28)	リン酸システアミン (n=65)	システアミン塩酸塩 (n=37)	リン酸システアミン (n=125)
診断時年齢(月)	21.8±17.0	21.2±17.0	20.4±15.59	21.5±17.78	20.5±17.5	18.5±16.6	21.0±15.99	19.8±17.33
登録時年齢(月)	111.6±33.5	107.8±30.0	36.6±24.90	29.9±20.04	48.8±31.2	33.6±28.7	46.0±31.74	33.7±30.41
体重(kg)	21.23±7.49	20.66±5.43	9.7±3.03	9.9±2.73	13.05±5.84	9.76±3.61	12.1±5.38	9.6±3.57
身長(cm)	114.55 ±15.07	113.08 ±12.30	79.0 ±10.85	75.4 ±11.98	89.02 ±14.68	79.43 ±13.20	85.9 ±14.31	78.3 ±13.01

平均値±標準偏差、継続患者においてデータカットオフ時点により診断時年齢及び登録時年齢が異なる理由は不明

投与期間は、1990年5月31日までのデータカットオフ時点で継続患者及び新規患者ともに24ヵ月超28ヵ月以下が最も多かった。

有効性について、主要評価項目である血清クレアチニン及びクレアチンクリアランスの推移は、表21及び表22のとおりであった。

表21 血清クレアチニン及びクレアチンクリアランスの推移(1990年5月31日まで)

投与開始後(月)	血清クレアチニン(mg/dL)				クレアチンクリアランス(mL/min/1.73m ²)			
	システアミン塩酸塩		リン酸システアミン		システアミン塩酸塩		リン酸システアミン	
	継続患者	新規患者	継続患者	新規患者	継続患者	新規患者	継続患者	新規患者
0	1.2±0.6 (12)	0.9±0.6 (20)	0.9±0.2 (21)	0.9±0.4 (61)	56.1±20.5 (12)	72.8±27.8 (20)	71.4±15.5 (15)	63.8±34.7 (61)
4	1.1±0.5 (8)	0.8±0.5 (19)	0.9±0.2 (13)	0.8±0.4 (52)	61.7±23.4 (8)	79.4±37.6 (19)	75.8±28.3 (13)	70.0±35.9 (52)
8	1.3±0.5 (9)	0.7±0.2 (14)	1.0±0.3 (14)	0.8±0.4 (44)	52.7±15.6 (9)	79.8±27.6 (14)	73.1±25.4 (14)	72.5±34.8 (44)
12	1.4±0.8 (11)	0.9±0.5 (15)	0.9±0.3 (18)	0.8±0.4 (37)	56.2±25.2 (11)	76.4±29.2 (15)	73.6±22.5 (18)	73.4±28.9 (37)
24	1.4±1.0 (7)	1.0±0.7 (15)	1.2±0.6 (19)	0.9±0.6 (23)	59.2±24.2 (7)	85.5±56.1 (15)	67.9±22.9 (19)	82.8±53.9 (23)
36	—	—	1.5(1)	1.5±1.1 (2)	—	—	54.6(1)	50.1±37.7 (2)

平均値±標準偏差(例数)、—:該当せず

表22 血清クレアチニン及びクレアチンクリアランスの推移(Safety update(1993年12月31日まで))

投与開始後(月)	血清クレアチニン(mg/dL)				クレアチンクリアランス(mL/min/1.73m ²)			
	システアミン塩酸塩		リン酸システアミン		システアミン塩酸塩		リン酸システアミン	
	継続患者	新規患者	継続患者	新規患者	継続患者	新規患者	継続患者	新規患者
0	1.5±0.83 (17)	0.8±0.54 (31)	1.3±0.89 (29)	0.8±0.50 (119)	52.8±21.68 (17)	73.8±24.55 (31)	61.1±23.98 (29)	68.8±36.47 (119)
4	1.4±0.76 (11)	0.8±0.45 (26)	1.5±1.14 (20)	0.7±0.49 (93)	52.5±20.94 (11)	78.6±32.37 (26)	61.2±34.14 (20)	83.9±60.66 (93)
8	1.3±0.46 (12)	0.7±0.21 (19)	1.5±1.35 (16)	0.8±0.59 (87)	52.0±14.04 (12)	79.4±23.73 (19)	64.0±32.78 (16)	75.8±35.11 (87)
12	1.4±0.69 (14)	0.8±0.53 (24)	1.5±1.22 (22)	0.7±0.42 (72)	54.6±22.90 (14)	84.1±40.66 (24)	63.0±30.02 (22)	77.4±27.94 (72)
24	1.6±0.91 (12)	0.9±0.60 (18)	1.4±1.07 (20)	0.8±0.61 (68)	53.0±22.81 (12)	75.8±26.13 (18)	65.3±25.23 (20)	86.9±65.54 (68)
36	2.1±1.38 (9)	1.1±1.02 (16)	1.5±0.93 (15)	1.1±0.87 (34)	45.0±24.57 (9)	82.4±60.11 (16)	55.4±23.77 (15)	75.5±46.54 (34)
48	1.9±0.92 (8)	1.2±0.88 (17)	2.1±1.51 (13)	1.0±0.55 (30)	45.0±16.25 (8)	69.8±31.58 (17)	51.5±29.96 (13)	69.9±31.39 (30)

表 22 血清クレアチニン及びクレアチンクリアランスの推移 (Safety update (1993年12月31日まで)) (続き)

投与開始後 (月)	血清クレアチニン (mg/dL)				クレアチンクリアランス (mL/min/1.73m ²)			
	システアミン塩酸塩		リン酸システアミン		システアミン塩酸塩		リン酸システアミン	
	継続患者	新規患者	継続患者	新規患者	継続患者	新規患者	継続患者	新規患者
60	1.8±0.59 (5)	1.3±0.83 (12)	1.9±1.32 (6)	0.9±0.17 (9)	47.7±13.92 (5)	63.6±27.97 (12)	52.0±22.26 (6)	72.7±10.54 (9)
72	—	—	—	1.5 (1)	—	—	—	38.1 (1)

平均値±標準偏差 (例数)、—: 該当せず

また、白血球中シスチン濃度の推移は、表 23 のとおりであった。

表 23 白血球中シスチン濃度の推移

投与開始後 (月)	1990年5月31日まで				Safety update (1993年12月31日まで)			
	システアミン塩酸塩		リン酸システアミン		システアミン塩酸塩		リン酸システアミン	
	継続患者	新規患者	継続患者	新規患者	継続患者	新規患者	継続患者	新規患者
0	1.35±1.66 (12)	1.63±2.99 (20)	1.28±1.54 (21)	4.42±3.70 (61)	1.1±1.45 (17)	2.8±3.93 (31)	1.4±1.43 (29)	5.2±4.07 (119)
4	1.01±1.21 (9)	1.10±1.18 (19)	1.02±0.82 (13)	1.22±1.58 (53)	0.7±0.62 (12)	1.0±1.04 (26)	1.2±1.13 (20)	1.3±1.63 (94)
8	1.17±1.25 (9)	0.89±0.57 (14)	0.83±0.46 (14)	1.37±1.44 (44)	2.5±4.64 (12)	0.8±0.53 (19)	0.7±0.35 (16)	1.4±1.96 (87)
12	1.87±2.51 (11)	1.41±1.16 (15)	1.71±1.45 (17)	1.11±1.08 (36)	2.4±3.15 (14)	1.4±1.60 (24)	1.5±1.40 (21)	1.1±0.94 (69)
24	0.87±1.00 (7)	1.41±1.66 (15)	1.40±1.20 (19)	1.51±1.42 (23)	1.3±1.30 (11)	1.1±0.70 (18)	3.0±7.16 (20)	1.5±1.64 (67)
36	—	—	1.01 (1)	0.79±0.33 (2)	1.8±1.64 (7)	0.8±0.53 (16)	2.5±4.57 (14)	1.6±1.66 (32)
48	—	—	—	—	1.1±0.64 (8)	0.7±0.50 (17)	2.0±2.65 (13)	1.3±1.15 (29)
60	—	—	—	—	1.4±1.05 (4)	1.2±1.28 (12)	1.1±0.87 (6)	1.3±0.85 (9)
72	—	—	—	—	—	—	—	0.8 (1)

平均値 (例数)、—: 該当せず、単位: nmol / ½ cystine / mg protein

安全性について、Safety update (1993年12月31日まで) における有害事象の発現状況は、表 24 のとおりであった⁴⁴。

表 24 有害事象の発現状況 (Safety update)

	1.30 g/m ² /日 (60 mg/kg/日)				1.95 g/m ² /日 (90 mg/kg/日)			
	継続患者		新規患者		継続患者		新規患者	
	システアミン塩酸塩 (n=9)	リン酸システアミン (n=12)	システアミン塩酸塩 (n=12)	リン酸システアミン (n=53)	システアミン塩酸塩 (n=5)	リン酸システアミン (n=10)	システアミン塩酸塩 (n=15)	リン酸システアミン (n=48)
すべての事象 (発現例数)	9	12	12	53	5	10	15	48
すべての事象 (発現件数)	126	54	113	444	66	114	143	422
食欲不振	14 (11.1)	7 (13.0)	20 (17.7)	61 (13.7)	11 (16.7)	22 (19.3)	21 (14.7)	72 (17.1)
嗜眠	18 (14.3)	7 (13.0)	5 (4.4)	30 (6.8)	5 (7.6)	9 (7.9)	9 (6.3)	36 (8.5)
vomiting related to medicine	20 (15.9)	23 (42.6)	24 (21.2)	91 (20.5)	21 (31.8)	37 (32.5)	45 (31.5)	106 (25.1)
vomiting not related to medicine	24 (19.0)	11 (20.4)	28 (24.8)	115 (25.9)	15 (22.7)	21 (18.4)	18 (12.6)	107 (25.4)
下痢	14 (11.1)	2 (3.7)	10 (8.8)	45 (10.1)	4 (6.1)	9 (7.9)	11 (7.7)	27 (6.4)
黄疸	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (1.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.2)
発疹	15 (11.9)	1 (1.9)	8 (7.1)	21 (4.7)	2 (3.0)	3 (2.6)	11 (7.7)	7 (1.7)
発熱	20 (15.9)	3 (5.6)	18 (15.9)	80 (18.0)	7 (10.6)	12 (10.5)	28 (24.6)	66 (15.6)

発現件数 (全発現件数における割合 (%)) MedDRA/J Ver.15.0 該当する用語がない場合は英語表記とした。

⁴⁴ 本研究では、治験薬との因果関係を体系的に評価していない。

死亡例は4例（継続患者2例、新規患者2例）であった。中止に至った有害事象は29例に認められた。また、透析/腎移植（腎死）は11例（継続患者3例、新規患者8例）、クレアチニン高値（ >4 mg/dL）による腎死は22例（継続患者）に認められた。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。国内において、腎性シスチン症に係る効能・効果を有する医薬品はなく、細胞内シスチンを低下させる治療方法はない。申請者が実施した「国内システアミン含有薬物使用実態調査（2010年）」（5.4-1）では、国内で特定された6例のうち2例で本剤の海外承認製剤である CYSTAGON Capsules、他の4例ではシステアミン塩酸塩の試薬が服用されていた。本剤の有効成分であるシステアミン酒石酸塩は、システアミンとして効果を発揮し、ライソゾーム内のシスチンと反応し、システイン-システアミン混合二硫化物を形成し、生成された二硫化物はライソゾーム膜上に発現するリシントランスポーターによりライソゾーム外に排出されると考えられている。腎性シスチン症は腎機能の低下が問題となるが、本剤の投与によって病態の進行を遅延させ、透析及び腎移植の回避又は開始時期の遅延等が期待される。また、システアミン塩酸塩は味やにおいのため服用しにくいことが問題となっているが、本剤はカプセル剤であるため服用しやすい。以上から、本剤の腎性シスチン症治療薬としての医療上の意義は大きいと考える。

機構は、腎性シスチン症の希少性や重篤性に加え、本邦には腎性シスチン症に係る効能・効果について承認された薬剤がないこと、海外では本剤が承認されており、腎性シスチン症に対して既に10年以上にわたり臨床使用されている実態があること等から、本剤は本邦においても腎性シスチン症の標準的治療薬になり得るものと考えられる。

(2) 有効性について

申請者は、以下のように説明している。システアミンの投与により、白血球中シスチン濃度は、国内継続投与試験（CYST1102試験）では治験薬投与開始前（-1週）と比較し、概ね低下した。治験薬投与開始前（-1週）の白血球中シスチン濃度が算出不能であった症例についても測定結果が得られた期間（投与開始後4～32週）において、概ね低下していた。一部の検査結果で白血球中シスチン濃度の急激な変化（被験者番号203-02の20週から28週）が認められたものの、全血から全白血球を採取する段階での前処理過程において白血球ペレットの回収量が非常に少なく、蛋白量の変動が生じ、これを用いた補正值に影響が出たことによると考えられた。

海外長期投与研究（9148-3試験）では、白血球中シスチン濃度について、継続患者では変化は認められず、新規患者では低下傾向が認められた。血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスは、海外臨床研究ではいずれもその推移は一定であった。以上の結果から、本剤は腎性シスチン症患者における白血球中シスチン濃度に対して有効であり、腎機能の悪化を遅延させると考える。

機構は、白血球中シスチン濃度と臨床効果の関係性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Markelloらによる報告⁴⁵では、外国人腎性シスチン症患者をシステアミン未治療群、著者らの判断によるシステアミン塩酸塩により部分的に治療を受けた群及び適切に治療を受けた群の3群に分け、各群における白血球中シスチン濃度と腎機能を比較したとこ

⁴⁵ Markello TC, et al., *N Engl J Med.* 1993; 328: 1157-62

ろ、白血球中シスチン濃度が低くなるほど腎機能の悪化が緩やかであった。同様に Gahl らによる報告⁴⁶では、白血球中シスチン濃度は測定されなかったが、システアミン投与により腎機能の悪化は緩やかになった。

さらに、システアミン投与期間別の合併症の発症割合を検討した Gahl らによる報告⁴⁷では、白血球中シスチン濃度はシステアミン未治療患者でのみ測定されたことから、システアミン投与中の白血球中シスチン濃度と比較ができなかったものの、システアミン投与により合併症の発症割合が低くなっていたことから、白血球中シスチン濃度が低くなるほど合併症の発症割合が低くなることが推察された。

以上を踏まえ、白血球中シスチン濃度は腎性シスチン症の病態を判断する上で適切な指標であると考えられる。

機構は、以下のように考える。CYST1102 試験の被験者は 6 例と極めて限られており、いずれも治験開始前にシステアミン塩酸塩又は本剤の海外製剤を使用しており、投与期間も限られていることから、本剤の有効性を十分に評価することは困難と考える。しかしながら、いずれの患者においても本剤に切り替えたことで白血球中シスチン濃度にばらつきはあるものの、低下傾向が認められること、公表文献等から白血球中シスチン濃度を腎性シスチン症における有効性の評価項目とすることに大きな問題はないと考えること、海外臨床研究の結果等から、システアミン投与により腎障害の進展を遅延させることが期待できること等を踏まえ、本剤の有効性が示されたと解釈して差し支えないと考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

(3) 安全性について

機構は、以下のように考える。国内 CYST1102 試験において、6 例中 5 例で投与が継続され、安全性に特段の懸念は認められていないこと、米国においては 1994 年、欧州においては 1997 年以來、本剤が医療現場で使用され、一定の安全性情報が集積していること等から、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と考える。なお、安全性を評価する上で注目すべき以下の事象について、機構はさらに検討した。

1) 胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。胃腸障害は CYST1102 試験及び海外臨床研究で最も多かった SOC 別有害事象であった。CYST1102 試験では悪心/嘔吐による減量が 1 例、CYST-9229 試験では嘔吐による中止例が 1 例、9148-2 試験では研究者が臨床的に重要と判断した事象として嘔吐が 1 例、9148-3 試験では試験中止時に胃腸出血が認められた症例が 1 例報告されている。また、海外市販後⁴⁸に報告された 299 件の副作用のうち、48 件が胃腸障害に関連すると思われる事象⁴⁹であった。以上の点及び海外における本剤の添付文書を踏まえ、服用時の注意（食直後か食事とともに服用することで胃腸障害が軽減できる旨）、胃腸障害が生じた際の対処（一時的な服用の中断、その後低用量から投与量調節する旨）を注意喚起する。

⁴⁶ Gahl WA, et al., *N Engl J Med.* 2002; 347: 111-21

⁴⁷ Gahl WA, et al., *Ann Intern Med.* 2007; 147: 242-50

⁴⁸ 1994 年 8 月 15 日～2013 年 11 月 30 日

⁴⁹ びらん性十二指腸炎、嘔吐、腹痛、下痢、胃腸障害、悪心、食道炎、直腸出血、上腹部痛、潰瘍性大腸炎、十二指腸潰瘍、吐血

機構は、海外で消化管出血が認められていること、国内での検討例数は極めて限られていること等も踏まえ、製造販売後調査において引き続き胃腸障害に関して情報収集する必要があると考える。

2) 良性頭蓋内圧亢進（又は偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫

申請者は、以下のように説明している。CYST1102 試験では認められなかったものの、海外市販後に報告された 299 件の副作用のうち、12 件が良性頭蓋内圧亢進（又は偽性脳腫瘍）、8 件が視神経乳頭浮腫に関連すると思われる事象⁵⁰であった。また、米国添付文書の「使用上の注意」の項にそれらに関して記載されていることも考慮し、本邦においても注意喚起を行う。

機構は、国内臨床試験において良性頭蓋内圧亢進（又は偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫は認められていないものの、国内での検討例数は極めて限られていること、事象の重篤性等も踏まえ、製造販売後調査において引き続き良性頭蓋内圧亢進（又は偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫に関して情報収集する必要があると考える。

3) エーラース・ダンロス症候群（エーラース・ダンロス症候群様の所見を含む）

申請者は、以下のように説明している。CYST1102 試験では認められなかったものの、海外市販後に報告された 299 件の副作用のうち、1 件がエーラース・ダンロス症候群、18 件がエーラース・ダンロス症候群に関連すると思われる事象⁵¹であった。米国添付文書の「使用上の注意」の項に、高用量投与時に重度の皮膚病変が報告されており、このような症状が現れた場合には、減量する旨が記載されていることも考慮し、本邦においても注意喚起を行う。

機構は、CYST1102 試験においてエーラース・ダンロス症候群（エーラース・ダンロス症候群様の所見を含む）は認められていないものの、国内での検討例数は極めて限られていること、事象の重篤性等も踏まえ、製造販売後調査において引き続きエーラース・ダンロス症候群（エーラース・ダンロス症候群様の所見を含む）に関して情報収集する必要があると考える。

4) 中枢神経症状

申請者は、以下のように説明している。海外市販後に報告された 299 件の副作用のうち、34 件が中枢神経症状に関連すると思われる事象⁵²であった。米国添付文書の「使用上の注意」の項にそれらに関して記載されていることも考慮し、本邦においても注意喚起を行う。

機構は、CYST1102 試験において中枢神経症状（頭痛、不眠症）が認められていること、国内での検討例数は極めて限られていること、海外市販後に報告された中枢神経症状の重篤性等も踏まえ、製造販売後調査において引き続き中枢神経症状に関して情報収集する必要があると考える。

5) 白血球減少、肝機能検査異常

⁵⁰ 良性頭蓋内圧亢進及び視神経乳頭浮腫

⁵¹ 皮膚脆弱性、皮膚線条、皮膚病変、四肢X線異常

⁵² 固定姿勢保持困難、脳虚血、頭痛、嗜眠、感覚運動障害、昏睡、痙攣、認知症、てんかん、精神的機能障害、傾眠、浮動性めまい、脳症、過眠症、意識レベルの低下、注意力障害、よだれ、大発作痙攣、幻覚、神経過敏、精神病性障害

申請者は、以下のように説明している。海外市販後に 299 件の副作用のうち、3 件が白血球減少、肝機能検査異常に係る事象⁵³であった。米国添付文書の「使用上の注意」の項にそれらに関して記載されていることも考慮し、本邦においても注意喚起を行う。

機構は、CYST1102 試験において肝機能検査異常に係る事象が認められていること、国内での検討例数は極めて限られていること、事象の重篤性等も踏まえ、製造販売後調査において引き続き白血球減少、肝機能検査異常に関して情報収集する必要があると考える。

6) その他

申請者は、海外市販後において中毒性表皮壊死融解症、多形滲出性紅斑、尿細管間質性腎炎が報告されており、本邦においてもそれらに関して注意喚起を行うと説明している。

機構は、以下のように考える。CYST1102 試験においてそれらの事象は認められていないものの、国内での検討例数は極めて限られていること、それらの事象の重篤性等も踏まえ、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。海外臨床試験において本剤の有効性及び安全性が確認され、米国及び欧州において「nephropathic cystinosis」の適応症で承認されている。国内では、日本人腎性シスチン症患者を対象とした CYST1102 試験において白血球中シスチン濃度の低下又は悪化の抑制が確認された。なお、非腎性シスチン症においては、角膜へのシスチンの蓄積に伴う羞明が唯一の症状とされているが、角膜へのシスチンの蓄積には本剤の効果は期待できないと考えられる。以上のことから、本邦における効能・効果は海外の効能・効果と同様に「腎性シスチン症」とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。腎機能障害等に関連する臨床経過により、非腎性シスチン症と腎性シスチン症が鑑別診断されていること、非腎性シスチン症の特徴的な所見である角膜のシスチン結晶の蓄積に対する本剤の有効性は期待できないとされていること、腎性シスチン症を対象に実施された臨床試験及び臨床研究等により本剤の有効性及び安全性が確認されていることを踏まえれば、本剤の効能・効果を腎性シスチン症とすることは適切と考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。CYST1102 試験では、米国及び欧州における用法・用量を参考に用法・用量を設定した。その結果、投与量は患者毎に大きく異なっていたが、白血球中シスチン濃度の低下又は悪化の抑制が確認されたことから、白血球中シスチン濃度に基づき投与量調節する用法・用量を設定した。最高用量については、米国及び欧州の添付文書において、1 日 1.95 g/m² (体表面積) と規定されており、米国においては 1994 年、欧州においては 1997 年以来、本剤が医療現場で使用され、一定の安全性情報が集積している。また、日本人健康男性を対象とした試験 (CYST1101 試験) と米国人健康男性を対象とした試験 (CYST-9301 及び CYST-9229 試験) の薬物動態の比較では、血漿中システアミン濃度の推移に大きな差異は認められず、単回経口投与時の

⁵³ 白血球減少症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加

薬物動態は類似していた。以上より、本剤の最高用量は、米国及び欧州と同様に1日1.95 g/m²（体表面積）とすることが適切と考えた。

機構は、申請用法・用量では推奨維持投与量が不明であることから、用法・用量の記載を再度検討するよう求めた。

申請者は、推奨維持投与量を1日1.3 g/m²（体表面積）、ただし、体重50 kgを超える場合は1日2 gとする旨を記載すると回答した。

機構は、以下のように考える。CYST1102 試験においては新規患者及び低年齢の小児患者が組み入れられなかったため、開始投与量の妥当性及び小児投与量（特に低年齢）の妥当性を検討することは困難である。しかしながら、CYST1102 試験の用量設定の参考とされた米国の用法・用量は、12歳までの小児は1日1.30 g/m²を4回に分けて服用、12歳を超えかつ体重110ポンド（49.9 kg）を超える場合は1日2 gを4回に分けて服用とされており、開始投与量は維持投与量の1/4～1/6とされている。欧州の用法・用量も同様となっている。腎性シスチン症は希少な疾患であり、国内のみで用量設定試験を実施することは困難であること、CYST1102 試験の結果から、国内腎性シスチン症患者においても有効性が期待できると考えられること等を踏まえれば、国内の用法・用量については、小児を含めて海外と同様とすることはやむを得ないと考える。しかしながら、海外においては、エーラース・ダンロス症候群様の所見が高用量投与時に報告されていること、このような症状が現れた場合には減量する旨が注意喚起されていることから、投与量上限については当該事象との関連性を含め注意喚起する必要があると考える。なお、CYST1102 試験で投与量調節の指標とされ、海外添付文書においても記載されている白血球中シスチン濃度については、本邦では特殊な検査であり測定可能な施設が極めて限定されること、有効性については腎機能関連のパラメータ（血中クレアチニン、クレアチニンクリアランス）等によっても一定の評価が可能と考えられることを踏まえれば、投与量調節において白血球中シスチン濃度の測定を必須とする必要性は低いと考える。

以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者（透析患者を含む）

申請者は、以下のように説明している。血液透析中患者において、血漿中薬物濃度が抑制されるとの報告がある⁵⁴。透析中患者については、有効性及び安全性の観点から投与の適切性を検討する必要がある。また、欧州の添付文書では、透析中患者において耐容性が悪化する旨が注意喚起されており、投与する場合には十分に注意しながら投与量の設定を行う必要がある。

機構は、以下のように考える。本疾患は腎機能の低下がその特徴であり、疾患の進行に伴い透析が実施される可能性が高いと考えられることから、透析患者に対する注意喚起は必要と考える。また、本剤の国内における検討例数は極めて限られていることから、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者（透析患者を含む）における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

2) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦

申請者は、以下のように説明している。ラットを用いた生殖発生毒性試験が実施され、システアミンの100 mg/kg/日以上を経口投与において催奇形性（口蓋裂、脊柱後湾、心室中隔欠損、小頭症、

⁵⁴ Martine B, et al., *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 639-40

外脳症)及び胎児毒性が明らかとなっている。これらのことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、授乳婦には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させる旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人においては、対象疾患の重篤性を踏まえ、非臨床試験において催奇形性が認められている旨を情報提供した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を注意喚起することが適切と考える。また、妊娠する可能性のある婦人に対しても、非臨床試験において催奇形性が認められている旨を情報提供する必要があると考える。さらに、授乳婦においては、投与する場合には授乳を中止させる旨を注意喚起する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査(調査期間10年間、観察期間は登録時から調査期間中)を実施し、中毒性表皮壊死融解症、多形滲出性紅斑、良性頭蓋内圧亢進(又は偽性脳腫瘍)、視神経乳頭浮腫、エーラース・ダンロス症候群様所見、脳症、消化器症状、白血球減少、肝機能障害、黄疸、腎不全、尿細管間質性腎炎、敗血症、肺炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、ミオパチー、てんかん、本剤使用中のケトン体検査の実施、有効性(白血球中シスチン濃度)等について重点的に調査すると説明している。

機構は、以下のように考える。有効性について、白血球中シスチン濃度のみではなく腎機能(透析導入、腎移植の要否を含む)等についても情報収集すべきと考える。安全性については、腎機能障害患者における安全性について情報収集すべきと考える。以上を含め、製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

III. 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機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の腎性シスチン症に対する有効性は示唆され、示されたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は腎性シスチン症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。なお、長期投与時の安全性等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 4 月 30 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ニシスタゴンカプセル 50 mg、同カプセル 150 mg (シスタゴンカプセル 50 mg、同カプセル 150 mg から変更)
[一 般 名]	システアミン酒石酸塩
[申 請 者 名]	マイラン製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「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）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、以下のように考えた。国内継続投与試験（CYST1102 試験）の被験者は 6 例と極めて限られており、いずれも治験開始前にシステアミン塩酸塩又は本剤の海外製剤を使用しており、投与期間も限られていることから、本剤の有効性を十分に評価することは困難と考えた。しかしながら、いずれの患者においても本剤に切り替えたことで白血球中シスチン濃度にばらつきはあるものの、低下傾向が認められること、公表文献等から白血球中シスチン濃度を腎性シスチン症における有効性の評価項目とすることに大きな問題はないと考えたこと、海外臨床研究の結果等から、システアミン投与により腎障害の進展を遅延させることが期待できること等を踏まえ、本剤の有効性が示されたと解釈して差し支えないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員より、製造販売後に腎障害の進展についても評価を行うべきであるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、製造販売後調査において、腎機能（透析導入、腎移植の要否を含む）等に対する有効性を調査項目とするよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後調査については、「(6) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。CYST1102 試験において、6 例中 5 例で投与が継続され、安全性に特段の懸念は認められていないこと、米国においては 1994 年、欧州においては 1997 年以来、本剤が医療現場で使用され、一定の安全性情報が集積していること等から、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と考えた。なお、胃腸障害、良性頭蓋内圧亢進（又は偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫、エーラース・ダンロス症候群（エーラース・ダンロス症候群様の所見を含む）、中枢神経症状、白血球減少、肝機能検査異常等について、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員より、製造販売後に薬物相互作用について情報収集すべきであるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、添付文書における注意喚起について、申請者に対応を求めた。また、製造販売後調査において、併用薬の投与状況を情報収集するとともに、本剤と併用薬の薬物相互作用についても検討するよう申請者に求め、それらについて適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後調査については、「(6) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

(3) 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。腎機能障害等に関連する臨床経過により、非腎性シスチン症と腎性シスチン症が鑑別診断されていること、非腎性シスチン症の特徴的な所見である角膜のシスチン結晶の蓄積に対する本剤の有効性は期待できないとされていること、腎性シスチン症を対象に実施された臨床試験及び臨床研究等により本剤の有効性及び安全性が確認されていることを踏まえれば、本剤の効能・効果を「腎性シスチン症」とすることは適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。CYST1102 試験においては新規患者及び低年齢の小児患者が組み入れられなかったため、開始投与量の妥当性及び小児投与量（特に低年齢）の妥当性を検討することは困難であった。しかしながら、CYST1102 試験の用量設定の参考とされた米国の用法・用量は、12歳までの小児は1日1.30 g/m²を4回に分けて服用、12歳を超えかつ体重110ポンド（49.9 kg）を超える場合は1日2 gを4回に分けて服用とされており、開始投与量は維持投与量の1/4～1/6とされている。欧州の用法・用量も同様である。腎性シスチン症は希少な疾患であり、国内のみで用量設定試験を実施することは困難であること、CYST1102 試験の結果から、国内腎性シスチン症患者においても有効性が期待できると考えられること等を踏まえれば、国内の用法・用量については、小児を含めて海外と同様とすることはやむを得ないと考えた。しかしながら、海外においては、エーラース・ダンロス症候群様の事象が高用量投与時に報告されていること、このような事象が現れた場合には減量する旨が注意喚起されていることから、投与量上限については当該事象との関連性を含め注意喚起する必要があると考えた。なお、CYST1102 試験で投与量調節の指標とされ、海外添付文書においても記載されている白血球中シスチン濃度については、本邦では特殊な検査であり測定可能な施設が極めて限定されること、有効性については腎機能関連のパラメータ（血中クレアチニン、クレアチニンクリアランス）等によっても一定の評価が可能と考えられることを踏まえれば、投与量調節において白血球中シスチン濃度の測定を必須とする必要性は低いと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員より、白血球中シスチン濃度については、海外と同様に測定することが望ましいが、本邦における測定環境を踏まえれば、白血球中シスチン濃度の測定を必須としないことは妥当である、白血球中シスチン濃度のみから有効性を判断することには限界があるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、用法・用量を以下のように変更するよう申請者に求めた。

（変更案）

通常、12歳未満の患者又は体重50kg未満の患者には、システアミンとして1日1.3 g/m²（体表面積）、体重50kgを超える12歳以上の患者には、システアミンとして1日2gを4回に分割し経口投与する。

投与は少量より開始し、4～6週間以上かけて上記用量まで漸増する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1.95 g/m²（体表面積）を上限とする。

申請者は、指示のとおり用法・用量を変更する旨を回答した。

(5) 特別な患者集団について

機構は、以下のように考えた。腎機能障害患者について、本疾患は腎機能の低下がその特徴であり、疾患の進行に伴い透析が実施される可能性が高いと考えられることから、透析患者において曝露量が減少する可能性がある等の注意喚起は必要と考えた。また、本剤の国内における検討例数は極めて限られていることから、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者（透析患者を含む）における安全性に関して情報収集する必要があると考えた。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人においては、対象疾患の重篤性を踏まえ、非臨床試験において催奇形性が認められている旨を情報提供した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を注意喚起することが適切と考えた。また、妊娠する可能性のある婦人に対しても、非臨床試験において催奇形性が認められている旨を情報提供する必要があると考えた。さらに、授乳婦においては、投与する場合には授乳を中止させる旨を注意喚起する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員より、授乳婦に投与する場合に授乳の中止をさせる必要性は低いのではないかとの意見が示された。

機構は、以下のように考える。授乳婦に投与する場合、欧州では授乳が禁忌とされ、米国では授乳は推奨されず、母体の薬剤必要性に応じて授乳中止か投与中止の何れかを選択すべきとされている。現時点では、授乳中の本剤投与に関する臨床データがほとんどないこと、非臨床試験において授乳を介して本剤が児動物に悪影響を及ぼした可能性が否定できないことを踏まえると、授乳婦に投与する場合に授乳を中止させる旨を注意喚起することがリスク最小化の観点から適切と考える。

以上を踏まえ機構は、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させる旨を注意喚起するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。

(6) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「(7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 腎機能障害患者における安全性
- ・ 腎機能（透析導入、腎移植の要否を含む）等に対する有効性
- ・ 併用薬との薬物相互作用の有無

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以上について了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 25 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 26 及び 27 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 25 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 消化性潰瘍、消化管出血を含む重篤な胃腸障害 良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫 エーラース・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos 症候群）様の症状 痙攣及び脳症を含む重篤な中枢神経系障害 	<ul style="list-style-type: none"> 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑 間質性腎炎 生殖発生毒性 	<ul style="list-style-type: none"> 長期投与における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 長期使用における有効性 		

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 適正使用のための資材（医療関係者向け資材、患者向け資材）の作成及び配布

表 27 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	以下の事項等を把握することを目的とする。 (1) 未知の副作用（特に重要な副作用について） (2) 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握 (3) 安全性、有効性等に影響を与えたと考えられる要因
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された全症例
観察期間	最長 9 年間
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬の投与状況、有効性評価（白血球中シスチン濃度及び腎機能に関連する臨床症状）、安全性評価（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫、エーラース・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos 症候群）様の症状、痙攣及び脳症、消化性潰瘍、消化管出血、間質性腎炎、生殖発生毒性、有害事象等）

(7) 原薬の安定性について

機構は、保存条件の妥当性の根拠となるデータを提出すること、及び本剤の製造までの間に原薬が一定期間保存されることから、適切な保存期間を設定することを申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。原薬の製造所において製造から出荷までの期間に室温保存した際の試験結果及び製剤の製造所において [] で保存した際の試験結果（ [] 年～ [] 年に製造された [] ロット）から、 [] で少なくとも [] 日、 [] で [] ヶ月以上安定であることが確認されている。したがって、原薬の保存期間は [] で保存するときのリテスト期間は [] 日、 [] で保存するときのリテスト期間は [] ヶ月とすることが適切と考える。なお、ICH Q1A に基づき、 [] の保存条件下で実施された原薬の長期安定性試験結果は得られていないことから、早期に当該安定性試験を実施する。

機構は、以下のように考える。本来であれば、適切な条件により実施された安定性試験結果に基づき、原薬の保存条件が決められるべきと考える。しかしながら、本原薬は既に海外においても同様の管理により市販製剤に使用されていること、提出された試験結果によれば、提案された保存条件及びリテスト期間の範囲内であれば、品質に大きな問題はないことが示されていること、現時点で本邦に

において腎性シスチン症に係る効能・効果を有する医薬品はなく、本剤を速やかに医療現場に提供することには臨床的意義があると考えられることを踏まえ、申請者の回答を了承した。

III. 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機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。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、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、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判断する。

[効能・効果]	腎性シスチン症。
[用法・用量]	通常、12歳未満の患者又は体重50kg未満の患者には、システアミンとして1日1.3g/m ² （体表面積）、体重50kgを超える12歳以上の患者には、システアミンとして1日2gを4回に分割し経口投与する。 投与は少量より開始し、4～6週間以上かけて上記用量まで漸増する。 なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1.95g/m ² （体表面積）を上限とする。
[承認条件]	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。