

システアミン酒石酸塩
(ニシスタゴンカプセル 50mg、同 150mg)

医薬品製造販売承認申請書 添付資料

第 2 部：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

マイラン製薬株式会社

目 次

2.5.1	製品開発の根拠.....	5
2.5.1.1	システアミン酒石酸塩の薬理学的分類.....	5
2.5.1.2	腎性シスチン症の診断、臨床症状及び遺伝的特徴.....	5
2.5.1.2.1	はじめに～シスチン症の分類～.....	5
2.5.1.2.2	腎性シスチン症の診断、臨床症状及び遺伝的特徴.....	5
2.5.1.2.2.1	診断.....	5
2.5.1.2.2.2	臨床症状.....	6
2.5.1.2.2.3	予後.....	7
2.5.1.3	腎性シスチン症の治療.....	8
2.5.1.4	海外におけるシステアミン酒石酸塩の承認状況.....	13
2.5.1.5	システアミン酒石酸塩の臨床開発計画.....	16
2.5.1.6	規制当局によるガイダンス及び助言.....	16
2.5.1.7	臨床データパッケージ.....	18
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価.....	23
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価.....	24
2.5.4	有効性の概括評価.....	32
2.5.4.1	有効性評価に用いた試験の概要.....	32
2.5.4.2	対象となった患者集団の特性.....	35
2.5.4.2.1	人口統計学的特性.....	35
2.5.4.2.2	疾患の特性.....	35
2.5.4.2.3	試験対象集団と市販後投与集団との相違.....	35
2.5.4.3	試験デザイン.....	35
2.5.4.3.1	患者選択.....	35
2.5.4.3.2	用法・用量及び試験期間.....	36
2.5.4.3.3	有効性評価項目.....	38
2.5.4.4	統計解析方法.....	39
2.5.4.5	有効性の結果.....	39
2.5.4.5.1	白血球中シスチン濃度.....	39
2.5.4.5.2	血清クレアチニン.....	42
2.5.4.5.3	クレアチニンクリアランス.....	43
2.5.4.5.4	標準身長に対する比率.....	46
2.5.4.5.5	死亡及び腎死.....	47
2.5.5	安全性の概括評価.....	48
2.5.5.1	薬理学的分類に特徴的な有害事象.....	48

2.5.5.2	特定の有害事象をモニターするための特別な方法.....	48
2.5.5.3	非臨床における毒性学的情報及び製品の品質に関する情報.....	49
2.5.5.3.1	非臨床における毒性学的情報.....	49
2.5.5.3.2	製品の品質に関する情報.....	52
2.5.5.4	患者集団の特徴及び曝露の程度.....	52
2.5.5.4.1	患者集団の特徴.....	52
2.5.5.4.2	曝露の程度.....	53
2.5.5.5	比較的良好に見られる有害事象.....	54
2.5.5.5.1	用量調節及び継続投与試験（試験番号：CYSY1102 [評価資料]）.....	54
2.5.5.5.2	反復投与・切り替え・薬力学的試験（試験番号：CYST-9235 [参考資料]）.....	60
2.5.5.5.3	NCCS（試験番号：9148-1 [参考資料]）.....	61
2.5.5.5.4	オープン・非盲検・後向き研究（試験番号：9148-2 [参考資料]）.....	62
2.5.5.5.5	長期投与研究（試験番号：9148-3 [参考資料]）.....	65
2.5.5.6	死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象.....	67
2.5.5.6.1	死亡.....	67
2.5.5.6.2	重篤な有害事象.....	67
2.5.5.6.3	重要な有害事象.....	68
2.5.5.6.4	臨床検査.....	69
2.5.5.7	各試験結果の類似点及び相違点.....	70
2.5.5.8	部分集団における有害事象発現率の差異.....	70
2.5.5.9	投与量、投与方法、投与期間と有害事象の関連性.....	70
2.5.5.10	長期投与時の安全性.....	71
2.5.5.11	有害事象の予防、軽減、管理方法.....	73
2.5.5.12	過量投与.....	75
2.5.5.13	薬物乱用及び薬物依存性の可能性.....	76
2.5.5.14	市販後使用経験.....	76
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	77
2.5.6.1	ベネフィット及びリスクの要約.....	77
2.5.6.1.1	ベネフィット.....	77
2.5.6.1.2	リスク.....	77
2.5.6.2	用法・用量の妥当性.....	81
2.5.7	参考文献.....	82

略語一覧表

略語	定義（英語）	定義（日本語）
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AUC	Area Under the Plasma Concentration-time Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the Concentration-Time Curve from Time 0 to 24 hr after dosing	投与後 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the Concentration-Time Curve from 0 Extrapolated to Intinite Time	投与後 0 時間から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎不全
C _{max}	Maximum Plasma Concentrations	最高血漿中濃度
CysH	Cysteamine hydrochloride	システアミン塩酸塩
CysP	Cysteamine phosphate	リン酸システアミン
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験実施基準
NCCS	National collaborative cysteamine study	全国共同研究
PD	Pharmacokinetics	薬物動態
PK	Pharmacodynamics	薬力学
PO	Per os	経口
QID	Quarter in die	1 日 4 回
TdP	Torsades de pointes	トルサード・ド・ポワント
TID	Ter in die	1 日 3 回

用語の定義

用語	定義
MPR-1020	システアミン酒石酸塩

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 システアミン酒石酸塩の薬理学的分類

システアミンは、細胞内に存在するシスチンと反応することにより、細胞内に蓄積したシスチンを減少させる作用を有する。

2.5.1.2 腎性シスチン症の診断、臨床症状及び遺伝的特徴

2.5.1.2.1 はじめに～シスチン症の分類～

シスチン症は、ヒト第17番染色体上のCTNS遺伝子の変異に起因する劣性の遺伝病で、欧米では1/100,000～200,000出生児の発症率¹⁾といわれている。

シスチン症患者では、CTNS 遺伝子にコードされるシスチノシンの機能不全により、リソソーム内からシスチンが排出されず蓄積する。蓄積したシスチンは結晶化し、様々な細胞及び臓器に傷害を与える。

シスチン症は、表 2.5.1.2.1-1 のとおり分類される^{2)、3)}。

表 2.5.1.2.1-1 シスチン症の分類

分類	特徴
腎性シスチン症 (古典型／幼児型／早期型)	最も一般的で、重症化する。腎尿細管ファンコニー症候群の所見、成長遅延や進行性の腎糸球体機能の低下に基づき診断。
中間型腎性シスチン症 (青年型／遅発型)	腎性シスチン症と同じ症状が発現するが、発症が遅い。
非腎性シスチン症 (良性非腎性／眼性非腎性)	シスチン結晶は骨髄、角膜や結膜に蓄積しているが、症状は羞明のみである。 腎機能や成長には全く障害を受けない。

2.5.1.2.2 腎性シスチン症の診断、臨床症状及び遺伝的特徴

システアミン酒石酸塩は、米国及び欧州において、腎性シスチン症に対する適応を有しており、本邦においても予定される効能又は効果として「腎性シスチン症」としたことから、本項では「腎性シスチン症」について詳述した。

2.5.1.2.2.1 診断

1) 臨床所見²⁾

腎性シスチン症では、未治療の小児の場合、生後ではファンコニー症候群、生後 6 ヶ月では成長遅延（成長速度は正常の 50～60%）、生後 10 年間では進行性の腎糸球体機能低下による末期腎障害がみられる。また、中間型腎性シスチン症においても同様な所見

がみられるが、腎性シスチン症に比べ発症が遅くかつ重症度が低い。

2) 検査

[白血球中シスチンの測定] ²⁾

腎性シスチン症を診断する上で、多核白血球中シスチン濃度の測定が推奨されている。多核白血球中シスチン濃度は、腎性シスチン症患者では 3.0～23.0 nmol/1/2cystine mg protein（健常人：≤0.2 nmol/1/2cystine mg protein、ヘテロ型：≤1.0 nmol/1/2cystine mg protein）である。

[他のシスチンの測定] ²⁾

腎性シスチン症の診断は、培養線維芽細胞や生後の胎盤におけるシスチン濃度の増加により行うこともできる。

[結晶] ²⁾

骨髓、結膜、腎臓、肝臓、腸及び他の組織の生検でシスチン結晶がみられる。

[遺伝子検査] ^{2), 3)}

シスチン症に関連する唯一の遺伝子である *CTNS* 遺伝子は、シスチノシンとよばれる蛋白質をコードし、染色体 17p13 に存在する。

シスチノシンはシスチンを輸送することが示唆されており、これまでに *CTNS* 遺伝子の突然変異が数多く報告されている。

2.5.1.2.2.2 臨床症状

未治療の腎性シスチン症の臨床的特徴として、成長遅延、ファンコニー症候群、腎糸球体不全等がみられる ²⁾。

[成長]

未治療の腎性シスチン症患者の生後は正常であるが、成長不全は通常、生後 6～9 ヶ月でみられる。嘔吐、食欲不振や摂取困難が高頻度であるため、栄養不足や発育不全の原因となっている。1 歳時点での身長及び体重は通常 75 パーセンタイルで、その後の成長は正常の 60%程度である。骨年齢は通常、暦年齢より 1～3 歳遅れている。

[ファンコニー症候群]

生後 6 ヶ月ほどで、ファンコニー症候群の徴候がみられる。ファンコニー症候群では、水、電解質、重炭酸、リン酸、カルシウム、グルコース、カルニチン、アミノ酸及び尿細管蛋白を再吸収する際の腎尿細管不全が関与している。多尿（1 日 2～6L）、

多飲症、脱水症や低塩素性代謝性アシドーシスがみられ、生命を脅かす血液量減少症（特に胃腸障害の併発中）により入院することがある。リン酸分泌の増加、ALP の増加や骨変形が特徴である低リン血症性くる病のため、歩行が遅れるほどの痛みが発症する。低カルシウム血症のため、痙攣やテタニーが発現する。重度の低カリウム血症のため心伝導が影響を受け、時には低ナトリウム血症や低マグネシウム血症が発現することがある。

[腎糸球体不全]

腎糸球体機能は徐々に悪化し、10 歳時点では腎不全に至る。血清クレアチニンは 10 歳までに 1.0 mg/dL を超えないが、一旦増加すると指数関数的に増加するため、顆粒状円柱や顕微鏡的血尿を伴う蛋白尿が発現する。

[腎臓以外の組織の関与]

未治療の場合、シスチンは骨髄、肝臓、腸、筋肉、脳、脾臓、眼、甲状腺、脾臓や精巣を含めたすべての臓器や組織に蓄積する。

シスチン症は腎移植前に、食欲不振、嘔吐、羞明、甲状腺機能低下症、発汗障害、神経行動学的異常、良性頭蓋内圧亢進症等の様々な合併症を発症する。

[遅発性障害]

腎移植後では、シスチン結晶が腎臓以外の組織に長期間蓄積した結果、空胞型ミオパチー、外因性胸筋障害、胃腸障害、心血管系障害、代謝性骨疾患、凝固障害、中枢神経系の石灰化、頭蓋内圧亢進症等の別の合併症を発症する。

2.5.1.2.2.3 予後

外国人シスチン症患者 205 例を対象とした研究報告では、腎死を発症したシスチン症患者の生存率及び腎死発症までの期間が検討されている⁴⁾。

腎死を発症したシスチン症患者における生存率を図 2.5.1.2.2.3-1 に示した。腎死発症までの期間の中央値は 9.2 年と報告されている。

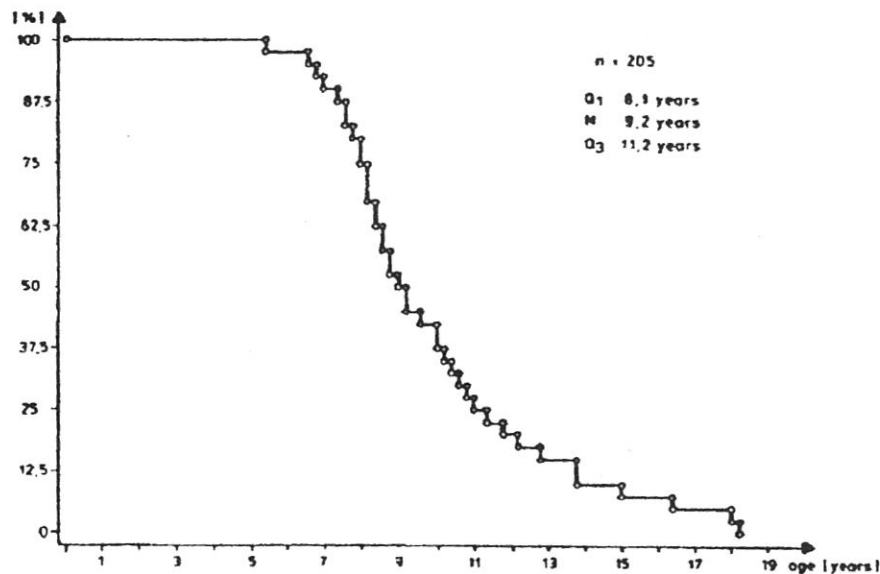


図 2.5.1.2.2.3-1 腎死を発症したシスチン症患者における生存率
[第 2.5.1 項参考文献 4) Figure 4 から引用]

2.5.1.3 腎性シスチン症の治療

1) 国内におけるシステアミン治療の現状

国内では、腎性シスチン症患者の細胞内に蓄積しているシスチンを低下させる薬剤が存在しないことから、日本人腎性シスチン症患者におけるシステアミン含有薬物の使用及び治療実態を調査した⁵⁾。

使用薬物の現状

国内腎性シスチン症の調査対象患者 6 例全例がシステアミン含有薬物を使用しており、その内訳は、システアミン塩酸塩が 4 例、CYSTAGON[®]が 2 例であった。

有効性の現状

調査対象患者 6 例のうち 4 例に、透析導入時期の遅延やクレアチニン値の低下といった、有効性を示唆する報告があった。

ただし、CYSTAGON[®]を使用していた患者 (2 例) では有効性に関するデータがなかった。

コンプライアンスの現状

調査対象患者 6 例におけるシステアミン含有薬物のコンプライアンスについては、システアミン塩酸塩を使用していた患者では、システアミン特有の味・臭いや嘔吐によるコン

プライアンス不良といった問題点が指摘されていた。

一方、CYSTAGON®を使用していた患者では、カプセル化により特有の臭いがマスクされたことから、コンプライアンスが改善したと報告された。

用法・用量の現状

対象患者 6 例におけるシステアミン含有薬物の用法・用量については、システアミン塩基としての用量は、6 例全例で米国でのシステアミン酒石酸塩の推奨維持用量以下であった。また用法は、ほとんどの患者で米国でのシステアミン酒石酸塩の用法と異なる用法であった。

2) 腎移植後のシステアミン治療の必要性

外国小児腎性シスチン症患者 50 例を対象に、システアミン投与開始後の白血球中シスチン濃度の推移が報告されている (図 2.5.1.3-1 参照)⁶⁾。

幼児期にシステアミンによる治療を $1.3 \text{ g/m}^2/\text{日}$ 、1 日 4 回で開始後、白血球中シスチン濃度は減少かつ一定に推移していたが、その後の服薬不遵守により白血球中シスチン濃度は徐々に増加する。

さらに、腎移植のため治療を一時的に中止又は治療を中止した場合は、白血球中シスチン濃度はベースラインに戻ることから、腎移植を施行した場合でもシステアミンによる治療が不可欠であることが示唆されている。

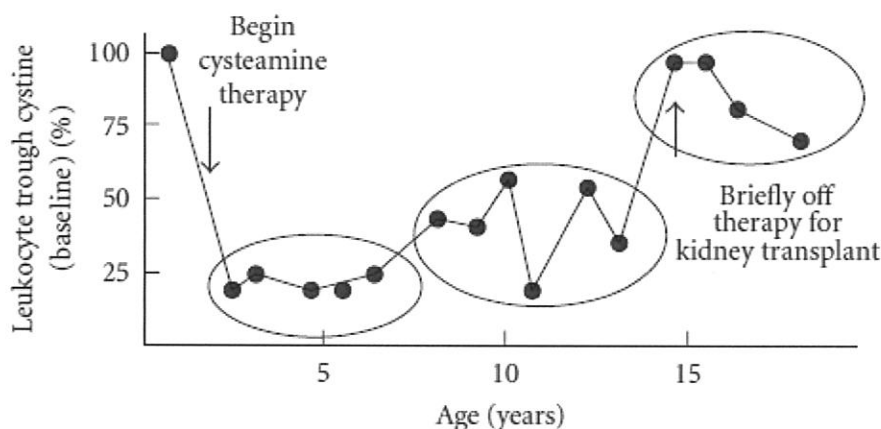


図 2.5.1.3-1 外国人小児シスチン症患者における白血球中シスチン濃度の推移
[第 2.5.1 項参考文献 6) Figure 4 から引用]

3) システアミンによる早期治療及び長期治療の重要性

未治療の外国人小児シスチン症患者を対象に、システアミン塩酸塩により部分的に治療を受けた群 (32 例)、適切に治療を受けた群 (17 例)、及び未治療群 (67 例) に分け、各治療群におけるクレアチニンクリアランスが検討されている⁷⁾。

外国人小児シスチン患者の各群におけるクレアチニンクリアランスの推移を図 2.5.1.3-2 に、各群における腎不全発症時年齢の予測値を表 2.5.1.3-1 に示した。

システアミン塩酸塩により適切に治療を受けた群におけるクレアチニンクリアランスは、部分的に治療を受けた群及び未治療群に比し緩やかに減少している。

また、クレアチニンクリアランスがゼロに達した時点の年齢の予測値は、システアミン塩酸塩により適切に治療を受けた群では 74 歳であるのに対し、部分的に治療を受けた群では 20 歳、未治療群では 10 歳と報告されている。

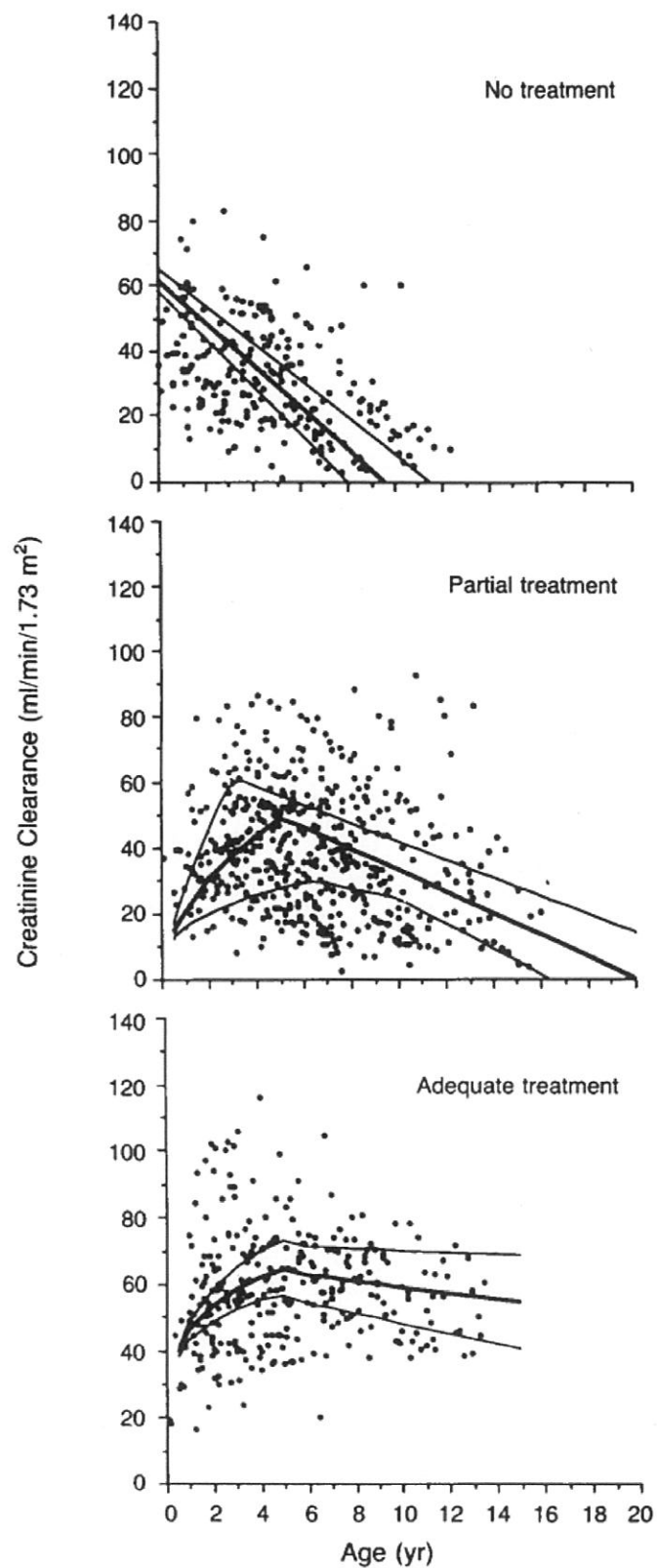


図 2.5.1.3-2 外国人小児シスチン症患者におけるクレアチニンクリアランスの推移
[第 2.5.1 項参考文献 7) Figure1 から引用]

表 2.5.1.3-1 外国人小児シスチン症患者における腎不全発症時年齢の予測値

TREATMENT	NO. OF PATIENTS	MEAN AGE AT WHICH CREATININE CLEARANCE WILL REACH 0 ml/min/1.73 m ²	95% CONFIDENCE INTERVAL
		yr	
No cysteamine therapy	67	10	8–12
Cysteamine therapy			
Partial treatment	32	20	16–25
Adequate treatment	17	74	41–243

*For the group that had not received cysteamine therapy, linear regression analysis was used to calculate the age at which creatinine clearance reached 0 ml per minute per 1.73 m². For the two cysteamine-treated groups, a log-log transformation (creatinine clearance vs. age) was used up to the age of five years, and linear regression was used after the age of five. See the Methods section for further details.

[第 2.5.1 項参考文献 7) Table 2 から引用]

さらに、外国人腎性シスチン症患者 100 例を対象に、システアミン治療期間別の合併症の発症率が検討されている⁸⁾。

糖尿病は、システアミン未治療の場合、その期間が長くなるほど発症率が劇的に増加するが、システアミン治療を受けている場合、その発症率は 28% から 0% に減少している。

ミオパチー、肺機能不全や死亡は、システアミン未治療及び治療中のいずれにおいても、その発症率は糖尿病と類似した推移を示している。

これらの報告から、システアミンによる治療を早期に開始し、長期に治療を継続することにより、腎不全や様々な合併症の発症を遅延させる可能性があると考えられる。

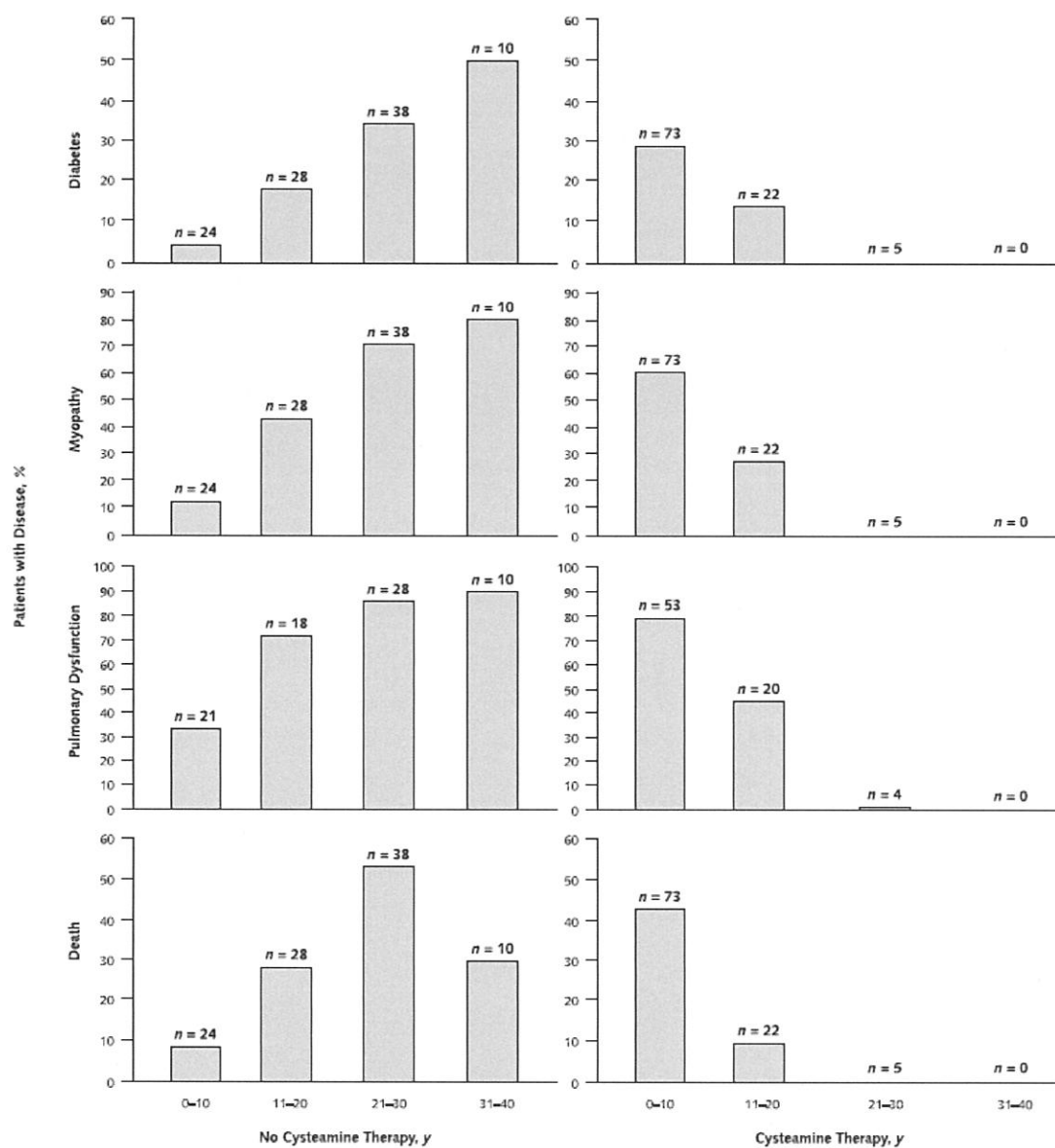


図 2.5.1.3-3 システアミン治療期間別の合併症発症率
 [第 2.5.1 項参考文献 8) Figure 2 から引用]

2.5.1.4 海外におけるシステアミン酒石酸塩の承認状況

システアミン酒石酸塩（商品名：CYSTAGON®）は現在、米国で 1994 年 8 月 15 日、欧州（イギリス、フランス、ドイツなど 27 ヶ国）で 1997 年 6 月 23 日、豪州で 1997 年 5 月 8 日に承認されている。

米国⁹⁾ 及び欧州¹⁰⁾ で承認された適応症及び用法・用量を表 2.5.1.4-1 に示した、

表 2.5.1.4-1 米国及び欧州での承認状況

	米国	欧州
承認日	1994 年 8 月 15 日	1997 年 6 月 23 日
適応症	腎性シスチン症	腎性シスチン症
用法・用量	腎性シスチン症の管理のために、システアミン療法は確定診断後（すなわち、白血球中シスチンの増加）早急に開始されるべきである。 新規患者の場合は、本剤の維持量の 1/4~1/6 で開始する。そして、不耐性を避けるために、4~6 週間以上をかけて徐々に用量を増加すべである。 12 歳未満の小児に対する本剤の推奨用量は、システアミン塩基として 1.30g/m²/日で、4 回に分けて投与する。誤嚥の危険性のあるおよそ 6 歳以下の小児では、本剤のカプセルごとの投与はされるべきでない。6 歳以下の小児に対しては、カプセル内容物を食物に振りかけて投与できる。年齢 12 歳及び体重 110lbs(50kg)以上の患者に対しては、1 日 2.0g を 4 回に分けて投与する。 若し、服薬忘れがあった場合は、できるだけ速やかに服薬すること。次の服薬が 2 時間以内である場合には、服薬しなかった分は省き、通常の服薬スケジュールに戻ること。倍量の服薬はしないこと。 本剤の耐用性が良好な場合、治療の目標は、本剤投与後 5~6 時間の白血球中シスチン濃度を 1nmol/1/2cystine/mg protein 以下に保つことである。耐用性の悪い患者においても、白血球シスチン濃度が 2nmol/1/2cystine/mg protein 以下であれば、有意な利益を受けることになる。治療目標であるシスチン濃度に達成するために、本剤は最大 1.95g/m²/日の投与量まで増量できる。用量 1.95g/m²/日は、不耐性および有害事象の発現率の増加による治療中止と関連している。 システアミン塩酸塩またはリン酸システアミン溶液を服用しているシスチン症患者には等モル用量の本剤に切り替えることができる。 推奨維持量である 1.30g/m²/日は、体重と表面積を考慮した体重と本剤投与量対比表に従って投与できる。	本剤による治療は、シスチン症の治療経験のある医師の管理下で開始されるべきである。 治療の目標は、白血球中のシスチン濃度を 1nmol/1/2cystine/mg protein 以下に保つことである。従って、用量調節のために白血球中シスチン濃度を観察すべきである。白血球中シスチン濃度は本剤投与後 5~6 時間に測定し、治療初期段階では頻繁に（例えば月 1 回程度）、用量が一定すれば 3~4 ヶ月ごとに測定する。 12 歳未満の小児に対しては、本剤の用量は体表面積当り(g/m²/日)を基本にする。推奨用量は、塩基として 1 日 1.30g/m²で、4 回に分けて投与する。 12 歳及び体重 50kg 以上の患者に対しては、本剤の推奨用量は 1 日 2g で、4 回に分けて投与する。 初期投与量は、予想される維持量の 1/4~1/6 とし、不耐性を避けるために 4~6 週間以上をかけて徐々に増量する。十分な耐容性があり、白血球中のシスチン濃度が 1nmol/1/2cystine/mg protein を超える場合には、増量すべきである。 臨床試験での本剤の最高用量は、1.95g/m²/日であった。1.95g/m²/日を超える用量は推奨されない。 システアミンの消化器系への耐容性は、食直後か食事と共に服用することで改善する。 誤嚥の危険性があるおよそ 6 歳以下の小児では、カプセルごとではなくカプセルを開け内容物を食物に混ぜて服用する。経験上、ミルク、ポテトや他のでんぷん類をベースとした食物が、カプセル内容物と混合するのに適しているようである。しかし、酸性の飲料水（オレンジジュースなど）は、混合性が悪い傾向があり、沈殿したりする場合があるので、避けるべきである。

	米国	欧州																				
用法・用量 (続き)	<table><tr><th>体重 (ポンド)</th><th>システアミン塩基 (mg) 6 時間ごと</th></tr><tr><td>0～10</td><td>100</td></tr><tr><td>11～20</td><td>150</td></tr><tr><td>21～30</td><td>200</td></tr><tr><td>31～40</td><td>250</td></tr><tr><td>41～50</td><td>300</td></tr><tr><td>51～70</td><td>350</td></tr><tr><td>71～90</td><td>400</td></tr><tr><td>91～110</td><td>450</td></tr><tr><td>>110</td><td>500</td></tr></table>	体重 (ポンド)	システアミン塩基 (mg) 6 時間ごと	0～10	100	11～20	150	21～30	200	31～40	250	41～50	300	51～70	350	71～90	400	91～110	450	>110	500	透析中または移植後の患者への投与 経験上、各種システアミン塩が時々、透析中の患者の耐容性を悪化させること（多くの副作用を惹起するなど）が知られている。これらの患者の場合は、頻繁に白血球中シスチン濃度を測定すること。
	体重 (ポンド)	システアミン塩基 (mg) 6 時間ごと																				
	0～10	100																				
	11～20	150																				
	21～30	200																				
	31～40	250																				
	41～50	300																				
	51～70	350																				
	71～90	400																				
	91～110	450																				
>110	500																					
12 歳及び体重 110lbs 以上の患者に対しては、開始時の維持量として 1 日 2g を 4 回に分けて投与する。この用量は、前述したように漸増用量法による増量により 4~6 週間後に達成されるべきである。若し、白血球中シスチン濃度が 2nmol/1/2cystine/mg protein を超えている場合は、用量を上げるべきである。	肝障害を有する患者への投与 通常、肝障害を有する患者における用量調節の必要はないが、白血球中シスチン濃度を測定すること。																					
新規患者において、維持用量に達した後、投与後 5~6 時間に行われる白血球中シスチンの測定を推奨する。 システアミン塩酸塩またはリン酸システアミン溶液から本剤へ切り替える患者の場合、前述にある至適投与量を評価するため、白血球中シスチン濃度の測定は 2 週間後、その後は 3 ヶ月ごとに実施すべきである。																						
若し、本剤が最初に消化管障害または一時的な発疹により開始時の耐用性が悪い場合は、一時的に治療を中断し、より低用量から開始し、適切な用量まで徐々に増量する。																						

2.5.1.5 システアミン酒石酸塩の臨床開発計画

本邦におけるシステアミン酒石酸塩（本剤）の臨床開発計画に先立ち、日本小児腎臓病学会（2007年5月24日）及び日本先天代謝異常学会（2007年3月22日）から早期承認の要望書が厚生労働省医薬食品局に提出された。

本剤は、2009 年 10 月 1 日に開催された第 22 回未承認薬使用問題検討会議（厚生労働省医薬食品局）で開発支援品目として選定され、さらに第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2010 年 4 月 27 日開催）で、医療上の必要性が高いという評価を得た。

以上の経緯から、2010年5月21日に厚生労働省医薬食品局からマイラン製薬株式会社に開発要請が出され、マイラン製薬株式会社が開発することとなった。

本邦での臨床開発計画については、 年 月に日本人健康男性を対象とした本剤の薬物動態試験（試験番号：CYST1101）を実施し、 年 月に日本人腎性シスチン症患者を対象とした本剤の用量調節試験及び継続投与試験（試験番号：CYST1102）を開始した。

また、希少疾病用医薬品の指定申請を行い、2012年5月11日に「腎性シスチン症」が予定される効能又は効果として指定された（(24薬)第271号）。

今般、国内で実施した薬物動態試験（試験番号：CYST1101）及び用量調節及び継続投与試験（試験番号：CYST1102）、さらに外国で実施したバイオアベイラビリティ比較試験（試験番号：CYST-9301）、生物学的同等性試験（試験番号：CYST-9229）、反復投与・切り替え・薬力学的試験（試験番号：CYST-9235）、定常状態における薬物動態試験（試験番号：CYST-9750）、NCCS（試験番号：9148-1）、オープン・非盲検・後向き研究（試験番号：9148-2）、及び長期投与研究（試験番号：9148-3）を用いて、本邦における「腎性シスチン症」を予定される効能又は効果とする医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.1.6 規制当局によるガイダンス及び助言

本邦における日本人腎性シスチン症患者を対象とした本剤の用量調節試験及び継続投与試験（以下、用量調節及び継続投与試験）の実施に先立ち、マイラン製薬株式会社は医薬品医療機器総合機構と[] 相談を行った¹¹⁾。

以下に主な相談事項の概略を示した。

1) 用量調節及び継続投与試験の組み入れの際の腎性シスチン症の診断に関する相談

国内外で腎性シスチン症の診断に関する手引きやマニュアルが存在しないことから、用量調節及び継続投与と試験における腎性シスチン症の診断方法について相談した。

との助言を受けた。

また、

助言を受けた。

2) 用量調節及び継続投与試験における投与量設定の判定基準の妥当性に関する相談

腎性シスチン症の希少性から、日本人腎性シスチン症患者を対象に用法・用量を検討することは困難であったことから、用量調節及び継続投与試験における投与量設定の判定基準について相談した。

との助言を受けた。

3) 透析中被験者及び腎移植被験者が多い状況下での、対象患者及び有効性評価項目設定の妥当性に関する相談

日本人腎性シスチン症患者 6 例の透析及び腎移植の実施状況を調査した結果、腎移植実施済みが 3 例、透析実施中が 2 例であったことから、透析及び腎移植患者が多い状況下での対象患者及び有効性評価設定の妥当性について相談した。

との助言を受けた。

とした。

2.5.1.7 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージ(評価資料及び参考資料)を表 2.5.1.7-1 に示した。

国内で実施した健康男性を対象とした薬物動態試験(試験番号: CYST1101)及び腎性シスチン症患者を対象とした用量調節及び継続投与試験(試験番号: CYST1102)を評価資料とし、外国で実施した試験(試験番号: CYST-9301、CYST-9229、CYST-9235、CYST-9750)及び臨床研究(試験番号: 9148-1、9148-2、9148-3)を参考資料として添付した。

なお、用量調節及び継続投与試験に関するデータは継続投与期の間解析時までのデータとし、継続投与期の追加データは随時提出する予定である。

表 2.5.1.7-1 臨床データパッケージ

試験の種類 (実施国)	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	投与方法 投与経路	投与期間	投与 例数	資料番号 資料区分
バイオアベイラビリティ比較試験 (米国)	CYST-9301	バイオアベイラビリティの検討	無作為化 非盲検 単一用量 クロスオーバー	健康男性	- 本剤 7 カプセル、朝食後 30 分に PO - CysH 溶液 21mL、朝食後 30 分に PO	単回	8 例	5.3.1.1 参考資料
生物学的同等性試験 (米国)	CYST-9229	生物学的同等性の検証	無作為化 非盲検 単一用量 クロスオーバー	健康男性	- 本剤 7 カプセル、朝食後 30 分に PO - CysH 溶液 21mL、朝食後 30 分に PO	単回	26 例	5.3.1.2 参考資料
薬物動態試験 (日本)	CYST1101	薬物動態の検討、海外 PK データとの比較／安全性及び忍容性の検討	非無作為化 非盲検 単一用量	健康男性	本剤 7 カプセル、空腹時 PO	単回	6 例	5.3.3.1 評価資料
反復投与・切り替え・薬力学的試験 (米国)	CYST-9235	異なる製剤での薬物動態、薬力学的比較	非無作為化 非盲検 切り替え	小児シスチン症患者	- CysH 又は CysP 溶液（システアミン塩基として、50 mg/dL、1.30 g/m²/日）、PO - 本剤（システアミン塩基として 1.30 g/m²/日）、PO	溶液投与期：7 日間 カプセル投与期：21 日間	8 例	5.3.3.2.1 5.3.4.2.1 5.3.5.4.4 参考資料
定常状態における薬物動態試験 (米国)	CYST-9750	臨床投与下における薬物動態、薬力学的関係の検討	非無作為化 非盲検	腎移植を受けていない腎性シスチン症患者	本剤（225～550 mg）を PO	単回	11 例	5.3.3.2.2 5.3.4.2.2 参考資料

試験の種類 (実施国)	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	投与方法 投与経路	投与期間	投与 例数	資料番号 資料区分
用量調節及び継続投与試験 (日本)	CYST1102	有効性、並びに安全性及び忍容性を検討。継続投与時の薬物動態及び薬力学を検討。	非無作為化 非盲検 用量調節及び 継続投与	小児及び成人 腎性シスチン 症患者	治験薬以外のシステアミンによる治療を受けたことのある患者の場合、同意取得前までに服用していた治験薬以外のシステアミンの用量及び Visit2 の白血球中シスチンの測定結果を参考に、本剤の開始用量（1 回あたり）を設定。治験薬以外のシステアミンによる治療を受けたことのない患者の場合、体重別の本剤の開始投与量（1 回あたり）を、朝・昼・夕方・就寝前に経口投与し、推奨維持投与量を目安に漸増。ただし、原則として 1 日あたりの最高投与量はいずれの患者も 1.95 g/m ² /日。	製造販売承認取得日から 8 週間まで	6 例	5.3.5.1 評価資料

試験の種類 (実施国)	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	投与方法 投与経路	投与期間	投与 例数	資料番号 資料区分
NCCS (米国・ 仏国)	9148-1	有効性及び安全性の評価	非無作為化 非盲検	腎性シスチン 症患者	CysH 又は CysP 溶液 (システアミン塩基として 50 mg/mL) を PO。初回用量として 10 mg/kg/日を 6 時間毎に投与し、投与後 5～6 時間の白血球中シスチン濃度が < 2 nmol/1/2 cystine/mg protein になるまで、2～3 週間毎に 10 mg/kg/日ずつ増量。急性疾患又は胃腸系に対する不耐性が発現した場合、減量又は投与を中断。	>1 ヶ月、<7 年	94 例	5.3.5.4.1 5.3.5.4.5 参考資料
オープン・非 盲検・後向き 研究 (英国・ 愛蘭国)	9148-2	有効性及び安全性をレトロスペクティブに評価	非無作為化 非盲検	腎性シスチン 症患者	CysH 又は CysP を PO	最大 10 年間	59 例	5.3.5.4.2 5.3.5.4.5 参考資料

試験の種類 (実施国)	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	投与方法 投与経路	投与期間	投与 例数	資料番号 資料区分
長期投与研究 (米国・ 加国)	9148-3	長期投与時の有効性及び安全性の評価	無作為化 非盲検 層別化	腎性シスチン症患者	CysH 又は CysP を PO。 60 mg/kg/ 日 又は 90 mg/kg/日のいずれかに無 作為化し、6 時間毎に投 与。新規患者の場合、6 週間以上かけて徐々に薬 剤を投与。忍容性不良の 場合は減量し、白血球中 シスチン濃度が > 2 nmol/1/2 cystine/mg protein の場合は増量。	最大 10 年間	139 例	5.3.5.4.3 5.3.5.4.4 5.3.5.4.5 参考資料

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

外国人健康男性を対象に、本剤及び対照製剤（システアミン塩酸塩）のバイオアベイラビリティを検討した（第 2.7.1.2 項 1）参照）。

バイオアベイラビリティの評価項目である本剤及び対照製剤の AUC_{0-24} の差に対する信頼区間はバイオアベイラビリティの判定基準である 80～120%の範囲内であったことから、本剤及び対照製剤のバイオアベイラビリティは同様であった。

さらに、外国人健康男性を対象に、本剤及び対照製剤（システアミン塩酸塩）の生物学的同等性を検討した（第 2.7.1.2 項 2）参照）。

生物学的同等性の評価項目である本剤及び対照製剤の AUC_{0-24} の差に対する信頼区間は生物学的同等性の判定基準である 80～120%の範囲内であったことから、本剤及び対照製剤投与時の血漿中システアミン塩基濃度は同様であった。

以上より、本剤と対照製剤投与時の血漿中システアミン塩基濃度は同様であると考えた。

さらに、文献報告では、空腹時、高脂肪／カロリー食及び高蛋白食摂取後にシステアミン酒石酸塩を投与した時のシステアミン塩基のバイオアベイラビリティが検討された（第 2.7.1.2 項 3）参照）。食後投与時のシステアミン塩基の吸収は、空腹時に比し 30%減少したことから、システアミン酒石酸塩は食事による影響を受けると考えた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

1) 血漿蛋白結合

外国人腎性シスチン症患者を対象とした定常状態における薬物動態試験（試験番号：CYST-9750）に参加した被験者を対象に、*in vivo* 血漿蛋白結合試験を行い、血漿蛋白結合率を検討した（第 2.7.2.2.1 項 1）参照）。

外国人腎性シスチン症患者における血漿蛋白結合率（平均値±標準偏差）は、投与後 1.5 及び 6 時間ではそれぞれ 53.1±3.6 及び 51.1±4.5%で、定常状態におけるシステアミン塩基濃度に依存しなかった。

さらに、外国人健康成人における *in vitro* 血漿蛋白結合試験を行い、赤血球に存在するシステアミン塩基の割合、血漿蛋白結合率及びシステアミン塩基のアルブミンに対する結合率を検討した（第 2.7.2.2.1 項 2）参照）。

外国人健康成人における赤血球分画におけるシステアミン塩基の割合は 15.4～21.9%で、システアミンの一部は赤血球に移行することが示唆された。

外国人健康成人における血漿蛋白結合率は 54.1～56.5%で、外国人腎性シスチン症患者における血漿蛋白結合率と類似していた。

外国人健康成人における α 1-酸性糖蛋白、アルブミン及び γ -グロブリンを用いた血漿蛋白結合率（平均値±標準偏差）は、それぞれはそれぞれ 3.9±1.5、30.1±3.6 及び 3.2±1.7%であったことから、主な血漿蛋白はアルブミンであると考えた。さらに、アルブミンに対するシステアミン塩基濃度別の結合率は、3 種類の血漿中アルブミン濃度（3.0、4.5 及び 6.0 g/100 mL）のいずれにおいても変化はみられなかった。一方、アルブミン濃度別のシステアミン塩基の結合率は、血漿中アルブミン濃度 6.0 g/100mL の方が 3.0 及び 4.5 g/100 mL より高かったことから、血漿中アルブミン濃度 6.0 g/100mL の場合、非結合型システアミン塩基濃度が減少する可能性が示唆された。

以上より、*in vivo* 血漿蛋白結合試験及び *in vitro* 血漿蛋白結合試験のいずれの試験においても、血漿蛋白結合率は相対的に低く、かつシステアミン塩基濃度に依存しなかったことから、臨床上重要な薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えた。また、血漿中アルブミン濃度 6.0 g/100 mL における非結合型システアミン塩基濃度が減少し、本剤の有効性が減弱される可能性が考えられた。

2) 日本人健康男性及び外国人健康男性におけるシステアミン塩基の薬物動態

日本人健康男性を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態を検討した。さらに、外国人健康男性を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験（試験番号：CYST-9301）及び生物学的同等性試験（試験番号：CYST-9229）で検討した用量（1,050 mg）と等量を用い、外国人健康男性の薬物動態と比較した（第 2.7.2.2.2 項 1）参照）。

日本人健康男性の C_{max} 及び AUC_{0-24} では外国人健康男性に比しやや高かったが、明らかな差異はみられなかった。日本人健康男性を対象とした薬物動態試験の試験条件は外国人健

健康男性を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験及び生物学的同等性試験と異なり、さらに日本人の体重は外国人に比し軽かったが、日本人健康男性及び外国人健康男性における血漿中システアミン塩基濃度の推移は概ね類似していると考えた（図 2.5.3-1 及び表 2.5.3-1 参照）。

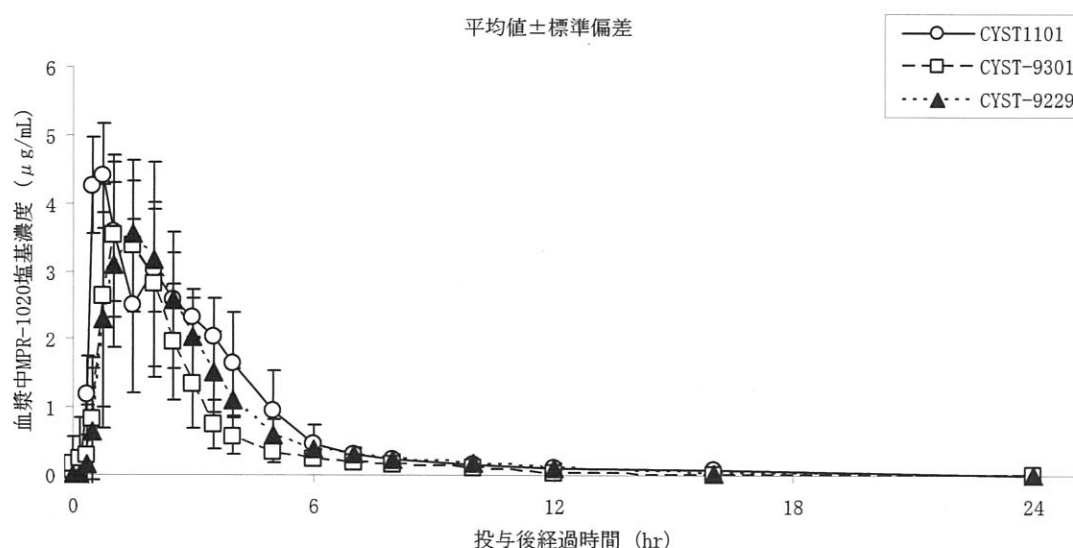


図 2.5.3-1 薬物動態試験及びバイオアベイラビリティ比較試験・生物学的同等性試験の血漿中システアミン塩基濃度の推移図
(第 2.7.2.2.2 項図 2.7.2.2.2-2 から引用)

表 2.5.3-1 薬物動態試験及びバイオアベイラビリティ比較試験・生物学的同等性試験のシステアミン塩基の薬物動態パラメータの要約統計量

試験番号		C _{max} (ug/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ug*hr/mL)	AUC _{0-∞} (ug*hr/mL)	t _{1/2} (hr)	k _{el} (/hr)
CYST1101	例数	6	6	6	6	6	6
	平均値	4.83	0.92	14.08	14.27	4.90	0.14
	標準偏差	0.57	0.56	1.59	1.63	0.65	0.02
CYST-9301	例数	8	8	8	7	7	7
	平均値	4.19	1.28	8.97	9.84	2.95	0.31
	標準偏差	1.10	0.41	2.49	2.12	1.64	0.17
CYST-9229	例数	24	24	24	24	24	24
	平均値	4.03	1.39	11.60	12.14	4.40	0.17
	標準偏差	1.00	0.47	3.03	3.13	1.36	0.06

第 2.7.2.2.2 項表 2.7.2.2.2-3 から引用

文献報告では、外国人健康被験者を対象とした、空腹時、高脂肪／カロリー食及び高蛋白食摂取後のシステアミン塩基のバイオアベイラビリティへの影響が検討されている（第

2.7.1.2 項 3) 参照)。当該文献によると、空腹時の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は高脂肪／カロリー食及び高蛋白食摂取後に比し高かったことから、日本人健康男性及び外国人健康男性を対象とした試験における用法の差異が日本人健康成人男性における $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} が外国人健康男性に比しやや高かった要因の一つと考えられた。

3) 対照製剤（システアミン塩酸塩又はリン酸システアミン）から本剤への切り替え時の薬物動態及び薬力学的評価（試験番号：CYST-9235）

外国人小児シスチン症患者を対象に、対照製剤を7日間反復投与後、本剤を21日間反復投与した時の、それぞれの製剤の薬物動態及び薬力学を比較した（第2.7.2.2.2項2）参照）。薬物動態及び薬力学的評価はそれぞれの製剤の最終投与2日間のデータを用いて行った。

本剤投与時の血漿中システアミン塩基濃度（薬物動態評価項目）は、一部の採血ポイントにおいて、対照製剤投与時に比し有意に高かった（表2.5.3-2参照）。

表 2.5.3-2 血漿中システアミン塩基濃度の推移

		溶液投与期 (N=8)	カプセル投与期 (N=8)	p 値※
Day 6 / Day 27	投与前	0.23±0.06	0.28±0.12	0.361
	投与後 1 時間	1.75±0.81	1.71±1.46	0.912
	投与後 2 時間	1.13±0.61	1.88±0.90	0.006
	投与後 6 時間	0.22±0.11	0.30±0.09	0.145
Day 7 / Day 28	投与前	0.24±0.11	0.33±0.15	0.040
	投与後 1 時間	1.77±0.57	1.96±1.41	0.663
	投与後 2 時間	1.04±0.30	1.61±0.53	0.002
	投与後 6 時間	0.21±0.10	0.33±0.11	0.075

第 2.7.2.2.2 項表 2.7.2.2.2-4 から引用、平均値±標準偏差で表示、単位：μg/mL

※：one-way repeated measures ANOVA

本剤投与時の白血球中シスチン濃度（薬力学的評価項目）は、一部の採血ポイントを除き、対照製剤投与時に比し有意に低かった（表 2.5.3-3 参照）。

表 2.5.3-3 白血球中シスチン濃度の推移

		溶液投与期 (N=8)	カプセル投与期 (N=8)	p 値※
Day 6 / Day 27	投与前	1.24±0.73	0.75±0.48	0.065
	投与後 1 時間	1.01±0.68	0.71±0.56	0.188
	投与後 2 時間	0.84±0.54	0.40±0.29	0.023
	投与後 6 時間	1.42±0.90	0.70±0.43	0.022
Day 7 / Day 28	投与前	1.47±0.78	0.60±0.49	0.003
	投与後 1 時間	0.79±0.41	0.41±0.33	0.012
	投与後 2 時間	0.78±0.40	0.34±0.30	0.000
	投与後 6 時間	1.26±0.61	0.67±0.38	0.007

第 2.7.2.2.2 項表 2.7.2.2.2-5 から引用、平均値±標準偏差で表示

単位：nmol/1/2 cystine/mg protein

※：one-way repeated measures ANOVA

以上より、対照製剤から本剤へ切り替えた場合、本剤投与時の血漿中システアミン塩基濃度は対照製剤投与時に比し高く、白血球中シスチン濃度は低く推移することから、対照製剤から本剤へ切り替える場合は、用量調整が必要と考えた。

4) 本剤投与時のシステアミン塩基（薬物動態）及び白血球中シスチン濃度（薬力学）の関係（試験番号：CYST-9750）

CYSTAGON®治療中の腎移植を受けていない外国人腎性シスチン症患者を対象に、本剤投与時の定常状態における薬物動態及び薬力学的関係を評価した（第 2.7.2.2.2 項 3）参照）。

定常状態における血漿中システアミン塩基濃度（平均値±標準偏差）は、投与後 1.4±0.4 時間に最高血漿中濃度（2.58±0.92 µg/mL）に達し、投与後 6 時間で投与前値に復した。さらに、白血球中シスチン濃度（平均値±標準偏差）は、投与後 1.82±0.75 時間に最低濃度（0.46±0.23 nmol/1/2 cystine/mg protein）に達し、投与後 6 時間で投与前値まで復したことから、白血球中シスチン濃度低下作用は本剤投与後 6 時間に消失すると考えた。

さらに PK/PD 解析により、血漿中システアミン塩基濃度及び白血球中シスチン濃度の関係は反時計回りのヒステレシスを示したことから、システアミンの白血球中シスチンに対する最大効果は、最高血漿中システアミン塩基濃度に達した後に到達することが示唆された（図 2.5.3-2 参照）。

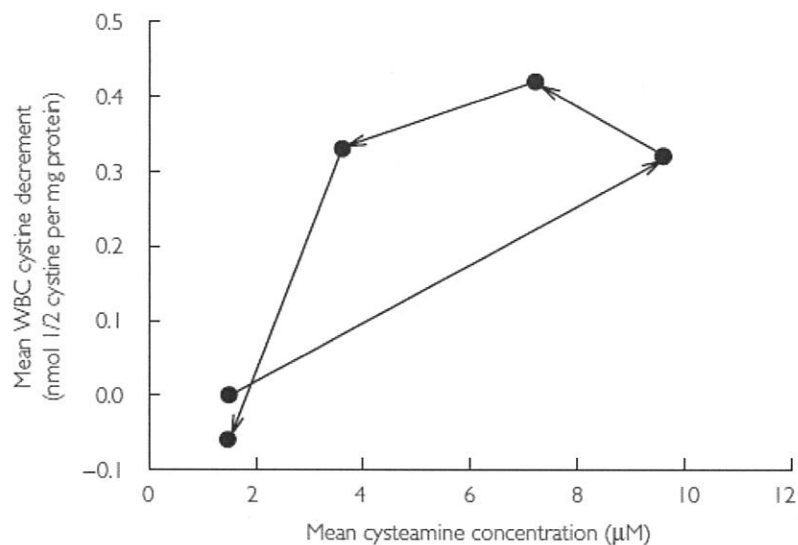


図 2.5.3-2 平均血漿中システアミン塩基濃度及び平均白血球中シスチンの関係
[第 2.7.2.2.2 項図 2.7.2.2.2-5 から引用]

5) 日本人腎性シスチン症患者を対象とした定常状態における薬物動態及び薬力学的関係 (試験番号：CYST1102)

日本人腎性シスチン症患者を対象とした定常状態における薬物動態及び薬力学的検討については、同意取得できた患者のみを対象に、薬物動態及び薬力学的試験を実施した（第2.7.2.2.2項4）参照）。

薬物動態試験では、継続投与期 12 及び 20 週目における血漿中 MPR-1020 塩基濃度の推移は、外国人腎性シスチン症患者を対象とした CYST-9750 試験と概ね類似しており、薬物動態パラメータも概ね類似していた。

薬力学的試験では、継続投与期 20 週目における白血球中シスチン濃度の推移は、CYST-9750 試験と同程度であったが、継続投与期 12 週目の推移は大きく乖離していた。白血球中シスチンの薬力学的パラメータも同様の結果であった。継続投与期 12 及び 20 週目における白血球中シスチン濃度の投与前値のバラツキは未服薬が要因の一つと考えられた。

さらに、薬物動態／薬力学的解析による MPR-1020 塩基の薬物動態／薬力学的プロファイルは、CYST-9750 試験と同様、反時計回りのヒステレシスを示した。

6) 透析療法併用時のシステアミン塩基の薬物動態

日本人腎性シスチン症患者を対象に、透析療法併用時のシステアミン塩基の薬物動態を検討しなかったが、外国人シスチン症患者を対象に血液透析併用時のシステアミン塩基の薬物動態が検討されている（第2.7.2.4項参照）。

血液透析併用時の薬物動態を腎移植実施済みのシスチン症患者を対照に比較した結果、血液透析を行っている末期腎障害を有するシスチン症患者における AUC は、腎移植実施済みのシスチン症患者に比し低かったことから、血液透析を併用している場合、血漿中システアミン塩基濃度が減少する可能性が考えられた。

7) 外国人腎性シスチン症患者を対象としたシステアミン酒石酸塩投与時の母集団薬物動態解析及び薬力学的解析

外国人腎性シスチン症患者 69 例を対象に、システアミン酒石酸塩投与時の血漿中システアミン塩基濃度（薬物動態）及び白血球中シスチン濃度（薬力学）の母集団解析が行われている（第2.7.2.3項6）参照）。

外国人腎性シスチン症患者における血漿中システアミン塩基及び白血球中シスチン濃度並びに母集団推定値を図 2.5.3-3 に示した。

外国人腎性シスチン症患者における血漿中システアミン塩基濃度及び白血球中シスチン濃度の母集団推定曲線はいずれも投与後 6 時間では投与前値（0 時間）に復し、その結果は外国人腎性シスチン症患者を対象としたシステアミン酒石酸塩投与時の定常状態における薬物動態及び薬力学的関係の評価した試験（試験番号：CYST-9750）の結果と一致していた（第2.5.3項4）参照）。

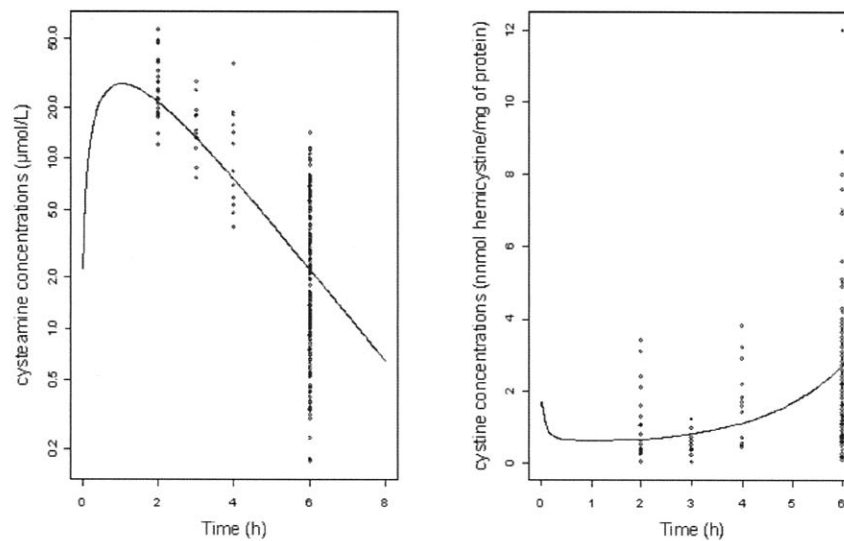


図 2.5.3-3 (左) 血漿中システアミン塩基濃度及び母集団推定曲線
(右) 白血球中シスチン濃度及び母集団推定曲線
[第 2.7.2.3 項図 2.7.2.3-1 から引用]

次に、体重あたりのシステアミン塩基の用量シミュレーションを図 2.5.3-4 に示した。

本研究では、最大推奨用量 ($1.95 \text{ g/m}^2/\text{日}$) の範囲内で、体重が $10 \sim 17 \text{ kg}$ までの場合は 80 mg/kg/日 、体重が $17 \sim 25 \text{ kg}$ までの場合は 70 mg/kg/日 、体重が $25 \sim 40 \text{ kg}$ までの場合は 60 mg/kg/日 、体重が $40 \sim 70 \text{ kg}$ までの場合は 50 mg/kg/日 まで増量可能とした。

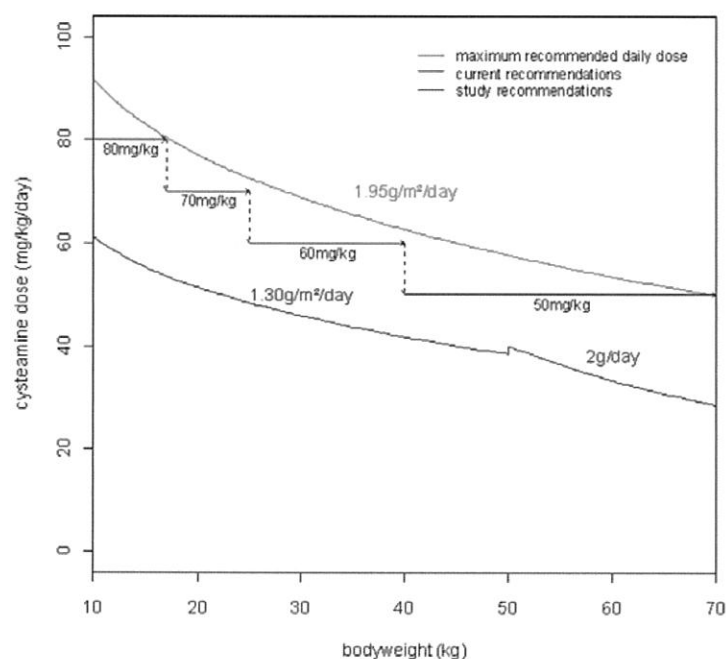


図 2.5.3-4 体重あたりのシステアミン塩基の用量シミュレーション
[第 2.7.2.3 項図 2.7.2.3-3 から引用]

体重あたりの推奨用量及び本研究で設定した用量を1日4回（QID）又は1日3回（TID）投与した時の白血球中シスチン濃度が1又は2 nmol/1/2 cystine/mg protein 以下の患者の割合を図2.5.3-5に示した。

推奨用量及び本研究で設定した用量を1日4回分割投与した場合の白血球中シスチン濃度が1又は2 nmol/1/2 cystine/mg protein 以下の患者の割合は、本研究で設定した用量を1日3回分割投与した場合より高かったことから、システアミン酒石酸塩の用法は4回が適切と考えた。

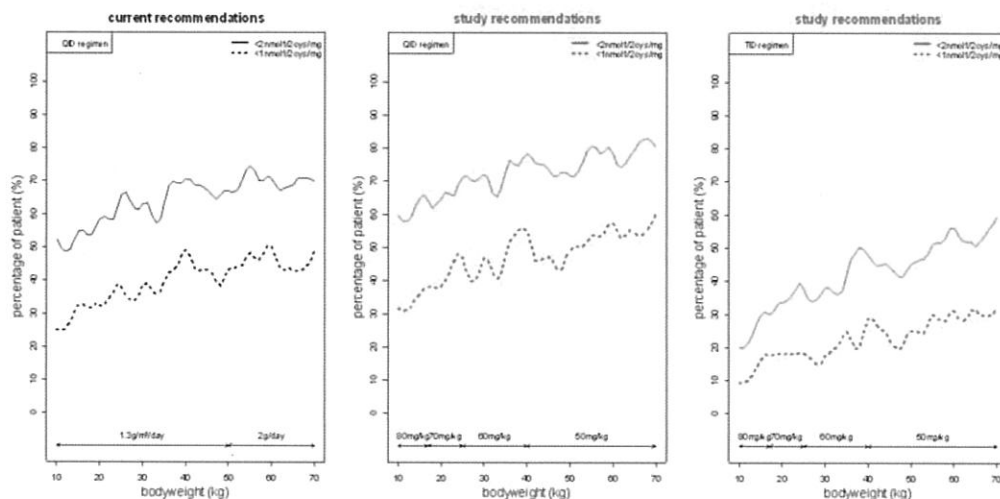


図 2.5.3-5 体重あたりの推奨用量及び本研究で設定した用量を1日4回（QID）又は1日3回（TID）分割投与した時の白血球中シスチン濃度が1又は2 nmol/1/2 cystine/mg protein 以下の患者の割合 [第2.7.2.3項図2.7.2.3-4から引用]