

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）

2.7 臨床概要

マイラン製薬株式会社

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）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する 分析法の概要

マイラン製薬株式会社

目 次

2.7.1.1	背景及び概観.....	3
2.7.1.1.1	製剤開発の経緯.....	3
2.7.1.1.2	血漿中システアミンの定量法.....	3
2.7.1.1.3	白血球中シスチンの定量法.....	4
2.7.1.2	個々の試験結果の要約.....	6
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	10
2.7.1.4	付録	11

略語一覧表

略語	定義（英語）	定義（日本語）
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
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
BSA	Bovine Serum Albumin	ウシ血清アルブミン
C _{max}	Maximum Plasma Concentrations	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of Variation	変動係数
CysH	Cysteamine hydrochloride	システアミン塩酸塩
k _{el}	Elimination Rate Constant	消失速度定数
LC-MS/MS	Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LLOQ	Lower Limit of Quantification	定量下限
po	Per os	経口
r	Correlation Coefficient	相関係数
RE	Relative Error	相対誤差
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期
t _{max}	Time of Maximum Observed Concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULOQ	Upper Limit of Quantification	定量上限

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

腎性シスチン症に対し、システアミン塩酸塩もしくはリン酸システアミンを適当な溶媒に溶解し、経口投与する治療法が用いられてきた。しかし、これらの塩類は不快なおいやや味を有し、服用に問題が生じていた。また、システアミンの酸化によるシスタミンへの変化を軽減するため、服用時には新しい溶液を調整する必要があった。これらの背景より、服用時の不快感の改善及び適切な有効保存期間の確保を目的とし、固形経口製剤を開発することとした。

本剤の吸湿性は、システアミン塩酸塩に比し著明に低かった。また、カプセル製剤とすることによりにおいや味の問題が軽減され、服用しやすい製剤となる。

本剤は、米国では 1994 年に、欧州では 1997 年に承認された。システアミンの不快な味とにおいては、1 日 4 回溶液として服用してきた患者にとって問題であったが、本剤はこの問題を大幅に軽減させることから、腎性シスチン症患者のコンプライアンスを改善させると考えられる。

2.7.1.1.2 血漿中システアミンの定量法

ヒト血漿中システアミン塩基濃度を定量するための LC-MS/MS 法の妥当性を検討した（試験番号：PBC299-004、試験実施施設：[REDACTED]）。本法では、ヒト血漿を除タンパクによる抽出操作で前処理し、LC-MS/MS 法にて定量を行う。また、内標準物質には 2-Aminoethane- d_4 -thiol HCl を用いる。

特異性の評価では、男女各 3 例のブランク血漿を用いてクロマトグラム上のシステアミン及び内標準物質の保持時間付近における妨害ピークの有無を検討した。システアミンでは保持時間付近にピークが確認されたが、LLOQ の 20.0%以下であり定量には影響しないと判断した。内標準物質では、保持時間付近に妨害ピークは認められなかった。

血漿中濃度範囲 50～100000 ng/mL の検量線の直線性の評価において、最小二乗法により一次回帰直線を求めた。1、 $1/X$ 及び $1/X^2$ の重みづけを検討し、判定基準（ r : 0.9900 以上、RE : LLOQ 試料で $\pm 20.0\%$ 以内、その他の濃度で $\pm 15.0\%$ 以内、CV : LLOQ 試料で 20.0%以内、その他の濃度で 15.0%以内）を満たした $1/X$ 及び $1/X^2$ のうち、逆回帰値の RE の絶対値の総和が小さい $1/X^2$ を選択した。

濃度範囲 50～100000 ng/mL において再現性（日内及び日間）を評価した。RE 及び CV は、いずれも判定基準（RE : LLOQ で $\pm 20.0\%$ 以内、その他の濃度で $\pm 15.0\%$ 以内、CV : LLOQ で 20.0%以内、その他の濃度で 15.0%以内）を満たした。50 ng/mL を LLOQ とし、100000 ng/mL を ULOQ とした。

システアミンの血漿からの回収率の平均値は 100、5000 及び 80000 ng/mL において 70.6%～86.5%であった。また、内標準物質の血漿からの回収率の平均値は 66.9%～68.6%であっ

た。

キャリーオーバーの評価では LLOQ 試料、ULOQ 試料、ブランク試料の順に測定を行い、LLOQ 試料の測定対象のピーク面積に対するブランク試料の測定対象のピーク面積を算出した。キャリーオーバーは 31.1%~35.6%であり、システアミンは判定基準（LLOQ のピーク面積の 20.0%未満）を満たさなかった。特異性の結果から、測定試料には内因性物質が約 16%含まれることが示唆されており、本結果でも内因性物質の影響が考えられた。従って、キャリーオーバーによる測定への影響はないが、ULOQ 付近の高濃度試料の直後に測定する LLOQ 付近の低濃度試料には注意が必要である。

安定性評価では、4℃のオートサンプラー中で、システアミンは 60 時間安定であった。また、血漿中システアミンは室温で 27 時間、-20℃/-80℃での凍結融解 3 回まで安定であった。血漿の凍結保存下（許容範囲：-30℃~-10℃/-70℃以下）で 3 ヶ月安定であった。標準溶液及び内標準液は冷蔵（許容範囲：1℃~8℃）で 34 日間いずれも安定であった。

以上の結果から、ヒト血漿中システアミン塩基濃度測定法の信頼性が確認されたと判断した。

2.7.1.1.3 白血球中シスチンの定量法

ヒト白血球中シスチン濃度を定量するための LC-MS/MS 法の妥当性を検討した（試験番号：PBC299-003、試験実施施設：[REDACTED] [REDACTED]）。本法では、白血球懸濁液を除タンパクによる抽出操作で前処理し、LC-MS/MS 法にて定量を行う。また、内標準物質には DL-Cystine-2,2',3,3',3'-d₆を用いる。

特異性の評価では、男女各 3 例のブランク白血球を用いてクロマトグラム上のシスチン及び内標準物質の保持時間付近における妨害ピークの有無を検討した。シスチンではピークが確認されたが、シスチンは白血球中に内在性物質として存在するため、検出されたピークはシスチンであると判断した。内標準物質では、保持時間付近に妨害ピークは認められなかった。

濃度範囲 1~2000 ng/mL の検量線の直線性の評価において、最小二乗法により一次回帰直線を求めた。1、1/X 及び 1/X² の重みづけを検討し、判定基準（r：0.9900 以上、RE：LLOQ 試料で±20.0%以内、その他の濃度で±15.0%以内、CV：LLOQ 試料で 20.0%以内、その他の濃度で 15.0%以内）を満たした 1/X 及び 1/X² のうち、逆回帰値の RE の絶対値の総和が小さい 1/X² を選択した。

濃度範囲 1~2000 ng/mL において再現性（日内及び日間）を評価した。RE 及び CV は、いずれも判定基準（RE：LLOQ で±20.0%以内、その他の濃度で±15.0%以内、CV：LLOQ で 20.0%以内、その他の濃度で 15.0%以内）を満たした。1 ng/mL を LLOQ とし、2000 ng/mL を ULOQ とした。

希釈再現性用高濃度試料（4000 ng/mL）を希釈溶液で 5 倍希釈した希釈再現性用試料 800 ng/mL の CV 及び RE はいずれも判定基準（RE：±15.0%以内、CV：15.0%以内）を満たした。

シスチンの白血球からの回収率の平均値は2,100及び1600 ng/mLにおいてそれぞれ88.1%、95.2%及び95.5%であった。また、内標準物質の白血球からの回収率の平均値は97.6%であった。

キャリーオーバーの評価ではLLOQ試料、ULOQ試料、ブランク試料の順に測定を行い、LLOQ試料の測定対象のピーク面積に対するブランク試料の測定対象のピーク面積を算出した。キャリーオーバーは認められず、判定基準（シスチン：LLOQのピーク面積の20.0%未満、内標準物質：LLOQのピーク面積の5.0%未満）を満たした。

安定性評価では、4℃のオートサンプラー中で、シスチンは76時間安定であった。また、白血球中シスチンは室温で6時間、-20℃/-80℃での凍結融解1回まで安定であった。凍結保存下（許容範囲：-30℃～-10℃/-70℃以下）でシスチンは6ヵ月、タンパク質定量用サンプルは6ヵ月安定であった。標準溶液及び内標準液は室温で28時間、冷蔵（許容範囲：1℃～8℃）で4週間いずれも安定であった。

以上の結果から、ヒト白血球中シスチン濃度測定法の信頼性が確認されたと判断した。

タンパク質の定量は検出波長を595nmとした分光光度計で吸光度を測定し、濃度既知のBSAを用いて作成した検量線に当てはめて行った。単位タンパク質量当たりのシスチン濃度の換算値は以下の計算式から算出した。

$$\begin{aligned} & \text{単位タンパク質量当たりのシスチン濃度の換算値 (nmol 1/2 シスチン/mg タンパク質)} \\ & = [\text{濃度測定値 (ng/mL)} / \text{分子量 (120.15 g/mol)}] / \text{タンパク質濃度 (mg/mL)} \end{aligned}$$

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

1) バイオアベイラビリティ比較試験（試験番号：CYST-9301、資料番号：5.3.1.1 参考資料）

本剤と対照製剤（システアミン塩酸塩溶液：システアミン塩基として 50 mg/mL）を単回経口投与することにより、忍容性及び吸収・消失を比較するため、外国人健康男性を対象とした本剤及び対照製剤のバイオアベイラビリティ比較試験を実施した。用量はいずれも、システアミン塩基として 1,050 mg であった。

外国人健康男性 8 例を 1 群 4 例に無作為に割付け、第 I 期から 7 日間以上の休薬期間を設定し、2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー試験により実施した。投与前から投与後 24 時間まで血液試料を採取し、血漿中システアミン塩基濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。

バイオアベイラビリティの判定基準は、本剤及び対照製剤の AUC_{0-24} の差に対する信頼区間が 80～120%以内である場合、バイオアベイラビリティが同様であるとした。

バイオアベイラビリティ比較試験で得られた本剤及び対照製剤単回経口投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1 に示した。

表 2.7.1.2-1 本剤及び対照製剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ及び信頼区間

	システアミン酒石酸塩 ^{注1)}	システアミン塩酸塩 ^{注1)}	p 値 ^{注2)}	信頼区間
AUC_{0-24} ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$)	8.83 ± 2.45	8.61 ± 2.61	NS	89.63～115.32
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	4.19 ± 1.10	3.18 ± 1.78	0.0169	112.83～150.30

第 2.7.6.2 項表 2.7.6.2-3 から引用

注 1) 平均値±標準偏差で表示

注 2) ANOVA

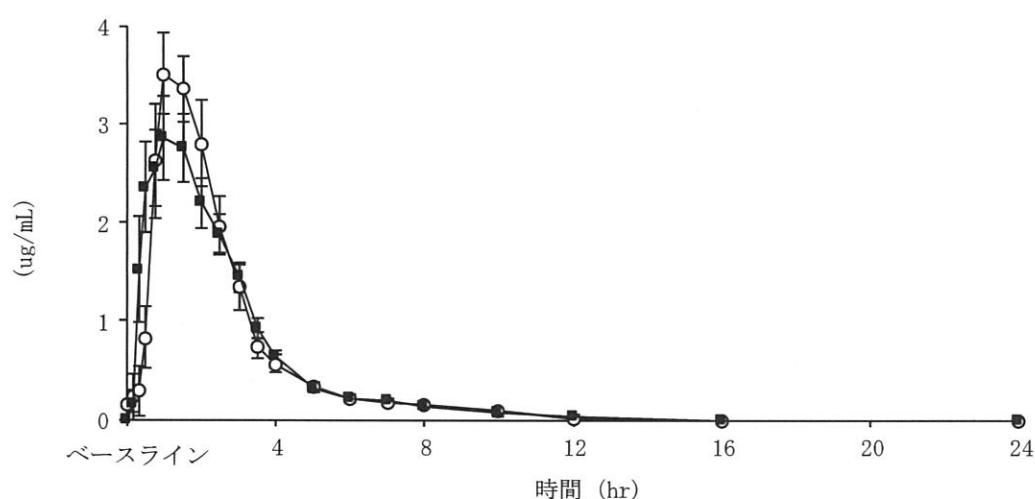


図 2.7.1.2-1 CYST-9301 試験における血漿中システアミン塩基濃度の推移

平均値±標準誤差 ○：システアミン酒石酸塩, ■：システアミン塩酸塩

バイオアベイラビリティの判定パラメータ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判定基準の範囲内（80～120%）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ると考えた。

2) 生物学的同等性試験（試験番号：CYST-9229、資料番号：5.3.1.2 参考資料）

本剤と対照製剤（システアミン塩酸塩溶液：システアミン塩基として 50 mg/mL）を単回経口投与することにより、吸収・消失を比較するため、外国人健康男性を対象とした本剤及び対照製剤の生物学的同等性試験を実施した。用量はいずれも、システアミン塩基として 1,050 mg であった。

外国人健康男性 28 例を 1 群 14 例に無作為に割付け、第 I 期から 14 日間以上の休薬期間を設定し、2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー試験により実施した。投与前から投与後 24 時間まで血液試料を採取し、血漿中システアミン塩基濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。

生物学的同等性の判定基準は、本剤及び対照製剤の AUC_{0-24} の差に対する信頼区間が 80～120%以内である場合、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るとした。

生物学的同等性試験で得られた本剤及び対照製剤単回経口投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2 に示した。

表 2.7.1.2-2 本剤及び対照製剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ及び信頼区間

	システアミン酒石酸塩 ^{注1)}	システアミン塩酸塩 ^{注1)}	p 値 ^{注2)}	信頼区間
AUC_{0-24} ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$)	11.36 ± 2.97	10.49 ± 3.54	NS	100.49～114.18
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	4.03 ± 1.00	3.53 ± 1.12	NS	101.33～126.60

第 2.7.6.3 項表 2.7.6.3-3 から引用

注 1) 平均値±標準偏差で表示

注 2) ANOVA

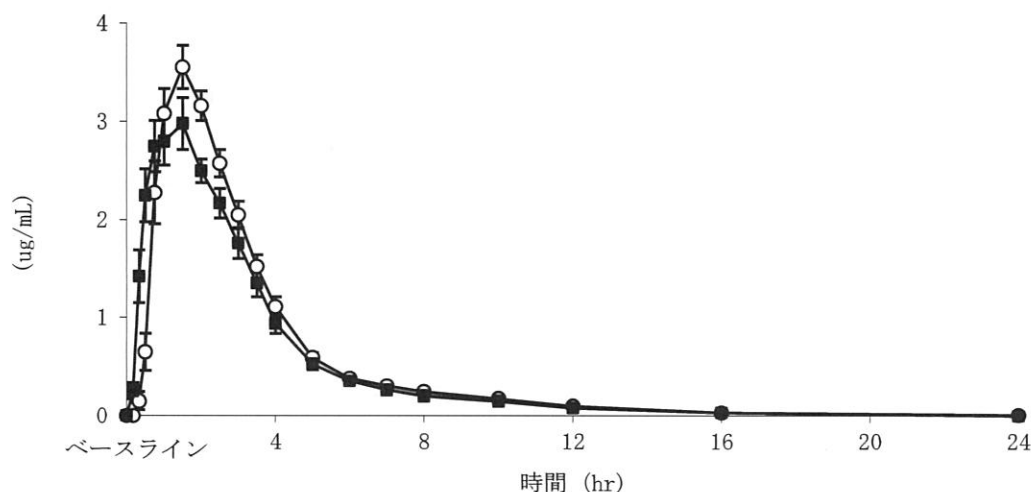


図 2.7.1.2-2 CYST-9229 試験における血漿中システアミン塩基濃度の推移

平均値±標準誤差

○：システアミン酒石酸塩, ■：システアミン塩酸塩

生物学的同等性の判定パラメータ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判定基準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ると考えた。

3) 健康被験者を対象としたシステアミン酒石酸塩の吸収過程の食事による影響¹⁾

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。

空腹時及び食後のシステアミン酒石酸塩の吸収への影響を検討するため、無作為化・3群・3期・2パネルクロスオーバー試験が実施された。用量はシステアミン酒石酸塩 500 mg であった。

空腹時、高脂肪／カロリー食及び高蛋白食摂取後の血漿中システアミン塩基濃度の推移を図 2.7.1.2-1 に示した。

C_{max} (平均値±標準誤差) は、空腹時では $26.3 \pm 3.5 \mu M$ [$2.03 \pm 0.27 \mu g/mL$ (小数点第3位を四捨五入)]、高脂肪／カロリー食では $22.4 \pm 5.6 \mu M$ ($p=0.16$ vs 空腹時) [$1.73 \pm 0.43 \mu g/mL$]、高蛋白食では $17.2 \pm 2.6 \mu M$ ($p=0.036$ vs 空腹時) [$1.33 \pm 0.20 \mu g/mL$] であった。

また、 C_{max} の空腹時に対する高脂肪／カロリー食の比は 74.8%(CI, 49.7-113)、高蛋白食では 63.6%(CI, 39.9-101) であった。

$AUC_{0-\infty}$ (平均値±標準誤差) は、空腹時では $3618 \pm 372 \text{ min} \cdot \mu M$ [$4.65 \pm 0.48 \mu g/mL \cdot hr$]、高脂肪／カロリー食では $2799 \pm 405 \text{ min} \cdot \mu M$ ($p=0.04$ vs 空腹時) [$3.60 \pm 0.52 \mu g/mL \cdot hr$]、高蛋白食では $2457 \pm 353 \text{ min} \cdot \mu M$ ($p=0.005$ vs 空腹時) [$3.16 \pm 0.45 \mu g/mL \cdot hr$] であった。

また、 $AUC_{0-\infty}$ の空腹時に対する高脂肪／カロリー食の比は 74.4%(CI, 61-90)、高蛋白食では 65.6%(CI, 46-94)であった。

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。

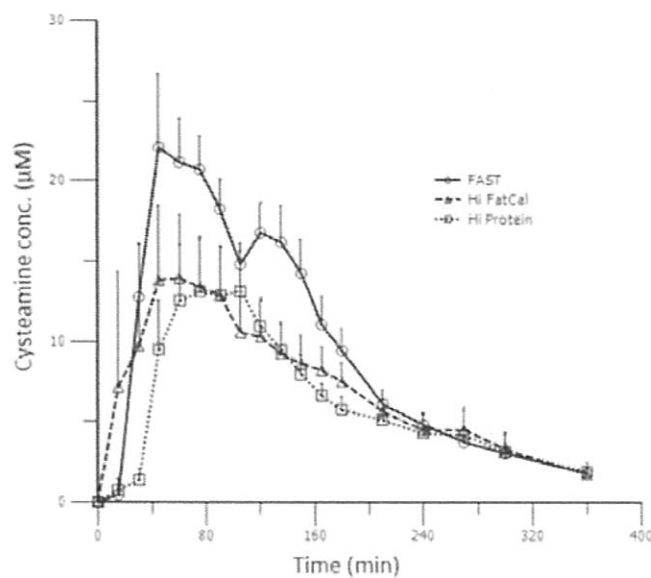


図 2.7.1.2-3 空腹時、高蛋白及び高脂肪／カロリー食摂取後の
血漿中システアミン塩基濃度の推移
[第 2.7.5 項参考文献 1) Figure 1 から引用]

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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の結果、本剤及びシステアミン塩酸塩溶液のバイオアベイラビリティは同様であり、生物学的同等性試験では、本剤及びシステアミン塩酸塩溶液は生物学的に同様であった。

さらに、外国人健康男性を対象に、無作為化・二重盲検・単回経口投与・クロスオーバー試験法により、システアミン塩酸塩、システアミン酒石酸塩及びリン酸システアミンの相対的バイオアベイラビリティが検討された²⁾。

また、システアミン塩酸塩及びシステアミン酒石酸塩の C_{max} 、 AUC_{0-12} 及び $AUC_{0-\infty}$ の差に対する 90%信頼区間を算出した結果、 AUC_{0-12} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 90%信頼区間内であったが、 C_{max} は 90%信頼区間外であった。また、リン酸システアミン及びシステアミン酒石酸塩についても算出した結果、システアミン塩酸塩との比較と同様な結果が得られた。

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。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。

2.7.1.4 付録

生物薬剤学試験の要約を表 2.7.1.4-1 に、国内外の臨床試験及び参考文献で使用された成分別製剤一覧を表 2.7.1.4-2 に示した。

表 2.7.1.4-1 生物薬剤学試験の要約

試験番号	試験の目的	試験デザイン	投与方法 投与経路	薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)					資料番号 資料区分
				C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μg・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	k _{el} (hr ⁻¹)	
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	本剤 7 カプセル、 朝食後 30 分に PO	4.19±1.10	1.28±0.41	8.83±2.45	4.40±1.15	0.17±0.05	5.3.1.1 参考資料
			CysH 溶液 21mL、 朝食後 30 分に PO	3.18±1.78	1.26±0.65	8.61±2.61	3.28±1.06	0.23±0.08	
			信頼区間	112.83～ 150.30	87.85～ 115.53	89.63～115.32	83.77～ 176.32	37.24～ 115.62	
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	本剤 7 カプセル、 朝食後 30 分に PO	4.03±1.00	1.39±0.47	11.36±2.97	4.84±1.85	0.16±0.04	5.3.1.2 参考資料
			CysH 溶液 21mL、 朝食後 30 分に PO	3.53±1.12	1.19±0.69	10.49±3.54	5.26±3.08	0.16±0.07	
			信頼区間	101.33～ 126.60	93.60～ 140.73	100.49～ 114.18	73.51～ 111.15	84.72～ 110.08	

表 2.7.1.4-2 国内外の臨床試験及び参考文献で使用された成分別製剤一覧

資料番号（資料区分）	成分の種類	製剤の種類
5.3.1.1（参考資料）	システアミン酒石酸塩	申請製剤
	システアミン塩酸塩	溶液
5.3.1.2（参考資料）	システアミン酒石酸塩	申請製剤
	システアミン塩酸塩	溶液
5.3.3.1（評価資料）	システアミン酒石酸塩	申請製剤
5.3.4.2.1（参考資料）	システアミン酒石酸塩	申請製剤
	システアミン塩酸塩	溶液
	リン酸システアミン	溶液
5.3.4.2.2（参考資料）	システアミン酒石酸塩	申請製剤
5.3.5.1（評価資料）	システアミン酒石酸塩	申請製剤
5.3.5.4.1（参考資料）	システアミン塩酸塩	溶液
	リン酸システアミン	溶液
5.3.5.4.2（参考資料）	システアミン塩酸塩	不明
	リン酸システアミン	不明
5.3.5.4.3（参考資料）	システアミン塩酸塩	不明
	リン酸システアミン	不明
5.4-7	システアミン酒石酸塩	不明
5.4-8	不明	不明
5.4-14	システアミン酒石酸塩	不明
5.4-16	システアミン酒石酸塩	申請製剤
5.4-18	システアミン酒石酸塩	不明
	システアミン塩酸塩	不明
	リン酸システアミン	不明

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）

2.7.2 臨床薬理試験の概要

マイラン製薬株式会社

目 次

2.7.2.1	背景及び概観.....	5
2.7.2.1.1	ヒト生体試料を用いた試験	5
2.7.2.1.2	臨床薬理試験	5
2.7.2.2	個々の試験結果の要約.....	7
2.7.2.2.1	ヒト生体試料を用いた試験	7
2.7.2.2.2	臨床薬理試験	9
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	23
2.7.2.4	特別な試験.....	29
2.7.2.5	付録	30

略語一覧表

略語	定義（英語）	定義（日本語）
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AUC	Area Under the Plasma Concentration-time Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₆	Area Under the Plasma Concentration-time Curve from 0 to 6hr after dosing	投与後 0 時間から投与後 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-6(cystine)}	Area Under the White Blood Cell Cystine Concentration-time Curve from 0 to 6hr after dosing	投与後 0 時間から投与後 6 時間までの白血球中シスチン濃度－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 Infinite 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
C _{max}	Maximum Plasma Concentrations	最高血漿中濃度
C _{min}	The Minimum Observed Concentration during the Steady-State Dosing Interval	定常状態における最低濃度
C _{min(cystine)}	The Minimum Observed WBC Cystine Concentration during the Steady-State Dosing Interval	定常状態における最低白血球中シスチン濃度
C _{ss}	The Average Steady-State Concentration for the Dosing Interval	平均定常状態濃度
C _{ss(cystine)}	The Average Steady-State WBC Cystine Concentration for the Dosing Interval	平均定常状態白血球中シスチン濃度
C _{trough(cystine)}	The Average Steady-State WBC Cystine Trough Concentration for the Dosing Interval	定常状態における白血球中シスチンのトラフ濃度
CL/F	Apparent Oral Clearance	見かけの経口クリアランス
CysH	Cysteamine hydrochloride	システアミン塩酸塩
CysP	Cysteamine phosphate	リン酸システアミン
k _{el}	Elimination Rate Constant	消失速度定数
NS	Not significant	有意差なし
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PO	Per os	経口
QID	Quarter in die	1 日 4 回
RC _{min(cystine)}	Relative Maximum Effect on Steady-State WBC Cystine Concentration	定常状態における白血球中シスチン濃度の相対的 maximum 効果
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期
TID	Ter in die	1 日 3 回

$t_{\max}$	Time of Maximum Observed Concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{\min(\text{cystine})}$	Time of Minimum Observed WBC Cystine Concentration	最低白血球中シスチン濃度到達時間
V_{ss}	The Apparent Volume of Distribution at Steady-State Dosing Interval	定常状態における分布容積

用語の定義

用語	定義
MPR-1020	システアミン酒石酸塩

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた *in vivo* 及び *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2.1.1-1 に示した。

In vivo 試験ではシステアミン塩基の血漿蛋白結合率を、*in vitro* 試験では赤血球中に存在するシステアミン塩基。血漿蛋白結合率、血漿蛋白結合率、及び蛋白別の血漿蛋白結合率を検討した。

表 2.7.2.1.1-1 ヒト生体試料試験一覧

試験項目	試験内容	資料番号 資料区分
血漿蛋白結合 (<i>In vivo</i>)	小児腎性シスチン症患者を対象としたシステアミンの血漿蛋白結合 (<i>in vivo</i>)	5.3.2.3.1 参考資料
血漿蛋白結合 (<i>In vitro</i>)	健康成人被験者を対象としたシステアミンの血漿蛋白結合 (<i>in vitro</i>)	5.3.2.3.2 参考資料

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験一覧を表 2.7.2.1.2-1 に示した。

表 2.7.2.1.2-1 臨床薬理試験一覧

試験の種類 (実施国)	試験番号	対象 (投与例数)	投与方法 投与経路	投与期間	資料番号 資料区分
薬物動態試験 (日本)	CYST1101	健康男性 (6 例)	本剤 7 カプセル、空腹時 PO	単回	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	小児シスチン症患者 (8 例)	・ 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	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	腎移植を受けていない腎性シスチン症患者 (11 例)	本剤 (225～550 mg) を PO	単回	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	対象 (投与例数)	投与方法 投与経路	投与期間	資料番号 資料区分
用量調節 及び継続 投与試験 (日本)	CYST1102	小児及び成人 腎性シスチン症 患者 (6例)	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用量(1回あたり)を、朝・昼・夕方・就寝前に経口投与し、推奨維持用量を目安に漸増。ただし、原則として1日あたりの最高用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	5.3.5.1 評価資料

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

1) 外国人小児腎性シスチン症患者を対象とした *in vivo* 血漿蛋白結合試験（試験番号：該当せず、資料番号：5.3.2.3.1 参考資料）

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、資料番号：5.3.3.2.2 参考資料、5.3.4.2.2 参考資料）に参加した被験者より血液を採取し、システアミン塩基の *in vivo* 血漿蛋白結合率を測定した。

投与後 1.5 及び 6 時間におけるシステアミン塩基の血漿蛋白結合率を表 2.7.2.2.1-1 に示した。

外国人腎性シスチン症患者を対象とした *in vivo* 血漿蛋白結合率は、投与後 1.5 及び 6 時間でそれぞれ 53.1 ± 3.6 及び $51.1 \pm 4.5\%$ であった。

表 2.7.2.2.1-1 システアミン塩基の血漿蛋白結合率 (*in vivo*)

投与後 1.5 時間	投与後 6 時間
53.1 ± 3.6	51.1 ± 4.5

報告書 Table 1（資料番号：5.3.2.3.1）を改変

平均値±標準偏差で表示、単位：%

2) 外国人健康成人被験者を対象とした *in vitro* 血漿蛋白結合試験（試験番号：該当せず、資料番号：5.3.2.3.2 参考資料）

外国人健康成人 4 例を対象に血液を採取し、システアミン塩基の *in vitro* 血漿蛋白結合試験を実施した。

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、及び蛋白別の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それぞれ表 2.7.2.2.1-2、表 2.7.2.2.1-3 及び表 2.7.2.2.1-4 及び表 2.7.2.2.1-5 に示した。

赤血球に存在するシステアミン塩基の割合は、血中システアミン塩基濃度 0.25 及び 2.5 $\mu\text{g/mL}$ で、それぞれ 21.9% 及び 15.4% であった。

血漿蛋白結合率（平均値）は、血漿中システアミン塩基濃度 0.25～5.0 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で 54.1～56.5% であった。

$\alpha 1$ -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試験の結果、システアミン塩基の主な結合蛋白はアルブミンで、その結合率（平均値±標準偏差）は $30.1 \pm 3.6\%$ であった。また、 $\alpha 1$ -酸性糖タンパク及び γ -グロブリンに対する結合率（平均値±標準偏差）はそれぞれ 3.9 ± 1.5 及び $3.2 \pm 1.7\%$ であった。

アルブミンに対するシステアミン塩基濃度 0.25 及び 2.5 $\mu\text{g/mL}$ の結合率（平均値±標準偏差）は、A3.0 ではそれぞれ 41.4 ± 1.1 及び $41.9 \pm 0.9\%$ 、A4.5 ではそれぞれ 29.8 ± 2.7 及び $30.5 \pm 5.4\%$ 、A6.0 ではそれぞれ 33.2 ± 1.1 及び $32.9 \pm 3.2\%$ で、システアミン塩基の濃度別結合率に有意な

差はなかった。一方、アルブミン濃度別のシステアミン塩基の結合率では、A3.0 及び A4.5 の結合率はシステアミン塩基のいずれの濃度においても有意ではなかったが、A3.0 及び A6.0 並 A4.5 及び A6.0 の結合率はシステアミン塩基のいずれの濃度においても有意であった。

表 2.7.2.2.1-2 赤血球に存在するシステアミン塩基の割合 (*in vitro*)

血中システアミン塩基濃度	0.25 µg/mL	2.5 µg/mL
血中／血漿中濃度比	0.704	0.650
赤血球分画	21.9%	15.4%

報告書 Table 1 (資料番号 : 5.3.2.3.2) を改変

表 2.7.2.2.1-3 システアミン塩基の血漿蛋白結合率 (*in vitro*)

	血漿中システアミン塩基濃度 (µg/mL)				ANOVA p
	0.25	1.0	2.5	5.0	
被験者 1	56.5±1.0	55.3±2.7	55.9±1.0	56.3±1.6	NS
被験者 2	—	—	53.2±1.2	—	—
被験者 3	—	—	53.0±1.1	—	—
被験者 4	—	—	54.2±0.6	—	—
平均値±標準偏差	—	—	54.1±1.5	—	—

報告書 Table 2 (資料番号 : 5.3.2.3.2) を改変

平均値±標準偏差で表示、単位 : %

表 2.7.2.2.1-4 システアミン塩基の α1-酸性糖蛋白、アルブミン
及び γ-グロブリンに対する結合率 (*in vitro*)

	システアミン塩基濃度					ANOVA p
	0.25	1.0	2.5	5.0	平均値± 標準偏差	
α1-酸性糖蛋白 (100 mg/100 mL)	3.7±1.9	3.6±1.1	3.4±0.4	5.0±1.5	3.9±1.5	NS
アルブミン (4.5 g/100 mL)	29.8±2.7	27.8±1.6	30.5±5.4	33.1±2.3	30.1±3.6	NS
γ-グロブリン (12 mg/mL)	3.8±2.0	—	2.6±1.3	—	3.2±1.7	NS

報告書 Table 3 (資料番号 : 5.3.2.3.2) を改変

平均値±標準偏差で表示、単位 : µg/mL

表 2.7.2.2.1-5 システアミン塩基のアルブミンに対する結合率

	システアミン塩基濃度 ($\mu\text{g/mL}$) ¹⁾			Paired t-test
	0.25	2.5	平均値±標準偏差	
アルブミン (A6.0) (6.0 g/100mL)	41.4±1.1	41.9±0.9	41.7±1.0	NS ²⁾
アルブミン (A4.5) (4.5 g/100mL)	29.8±2.7	30.5±5.4	30.2±4.0	NS
アルブミン (A3.0) (3.0 g/100mL)	33.2±1.1	32.9±3.2	33.0±2.3	NS
ANOVA	0.00003 ³⁾	0.0042 ⁴⁾	—	—

報告書 Table 4 (資料番号 : 5.3.2.3.2) を改変

1) 平均値±標準偏差で表示、単位 : %

2) Not significant ($p > 0.05$)

3) Turkey Post Hoc Test : A3.0 vs A4.5 NS / A3.0 vs A6.0 $p = 0.0004$ / A4.5 vs A6.0 $p = 0.000035$

4) Turkey Post Hoc Test : A3.0 vs A4.5 NS / A3.0 vs A6.0 $p = 0.018$ / A4.5 vs A6.0 $p = 0.0045$

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

1) 薬物動態試験 (試験番号 : CYST1101、資料番号 : 5.3.3.1 評価資料)

日本人健康成人男性を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態を検討した。用量は、システアミン塩基として 1,050 mg であった。

血漿中システアミン塩基濃度の要約統計量を表 2.7.2.2.2-1 に、血漿中システアミン塩基濃度の推移図を図 2.7.2.2.2-1 に示した。

システアミン塩基は速やかに吸収された。血漿中システアミン塩基濃度 (平均値±標準偏差) は、投与後 0.75 時間で $4.41 \pm 0.77 \mu\text{g/mL}$ に達した後、投与後 6 時間には約 1/10 まで減少した。

表 2.7.2.2.2-1 血漿中システアミン塩基濃度の要約統計量

経過時間 (hr)	平均値±標準偏差
投与前	0.00±0.00
0.17	0.01±0.02
0.33	1.18±0.58
0.5	4.26±0.70
0.75	4.41±0.77
1	3.58±1.03
1.5	2.49±1.27
2	3.02±1.58
2.5	2.58±1.00
3	2.32±0.29
3.5	2.02±0.58
4	1.64±0.76
5	0.96±0.59
6	0.47±0.26
7	0.30±0.11
8	0.22±0.06
10	0.16±0.04
12	0.11±0.02
16	0.06±0.01
24	0.00±0.00

第 2.7.6.4 項表 2.7.6.4-2 から引用、単位：μg/mL

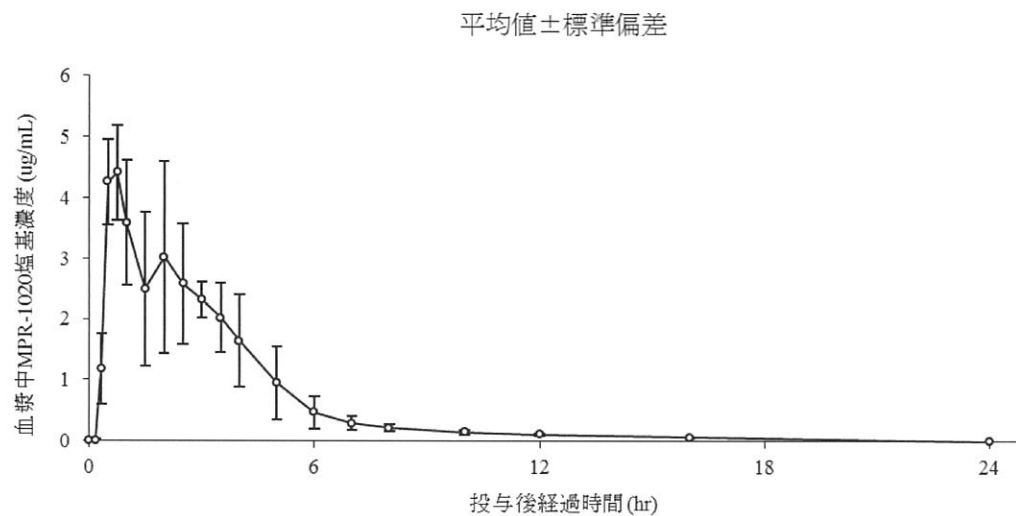


図 2.7.2.2.2-1 血漿中システアミン塩基濃度の推移図

[報告書図 11.4.1-1 (資料番号：5.3.3.1 項) から引用、平均値±標準偏差で表示]

日本人健康成人男性及び外国人健康男性の薬物動態を比較するため、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：CYST9301）及び生物学的同等性試験（試験番号：CYST-9229）の試験条件及び被験者の体重を CYST1101 試験と比較した（表 2.7.2.2.2-2 参照）。

投与時期は、CYST1101 試験では 10 時間以上絶食後、CYST-9301 及び CYST-9229 試験では朝食後 30 分であった。さらに、投与方法は、CYST-9301 及び CYST-9229 試験では水以外に beef broth 及びグレープフルーツジュースを服用させており、試験条件が異なっていた。

また、CYST1101 試験、CYST9301 試験及び CYST9229 試験における被験者の体重（平均値）はそれぞれ 62.9 kg、84.8 kg 及び 83.6 kg で、日本人健康男性の体重は外国人健康男性に比し軽いことが確認された（第 2.7.6.4 項表 2.7.6.4-4 参照）。

表 2.7.2.2.2-2 CYST1101 試験及び CYST-9301・CYST-9229 試験の試験条件の比較

試験番号	CYST1101	CYST-9301 及び CYST-9229
投与量	1,050 mg (MPR-1020 塩基として)	
採血ポイント	投与前、投与後 0.17 (10 分)、0.33 (20 分)、0.5 (30 分)、0.75 (45 分)、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、10、12、16 及び 24 時間 計 20 時点	
投与時期	10 時間以上絶食後	朝食の 30 分後
投与方法	250 mL の水とともにシステアミン酒石酸塩 150mg カプセルを 7 カプセル単回経口投与した。ただし、やむを得ず飲水量が不足した場合、最大 100 mL まで追加飲水させることができた。	140 mL の水、50 mL の beef broth 及び 50 mL のグレープフルーツジュースとともに、システアミン酒石酸塩 150mg カプセルを 7 カプセル単回経口投与した。

第 2.7.6.4 項表 2.7.6.4-3 から引用

以上の試験条件の差異をもとに、日本人健康成人男性で得られた薬物動態データを、外国人健康男性を対象とした臨床試験（CYST9301 試験、CYST-9229 試験）で得られた薬物動態データと比較した（図 2.7.2.2.2-2 参照）。

日本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に明らかな差異はなかった。

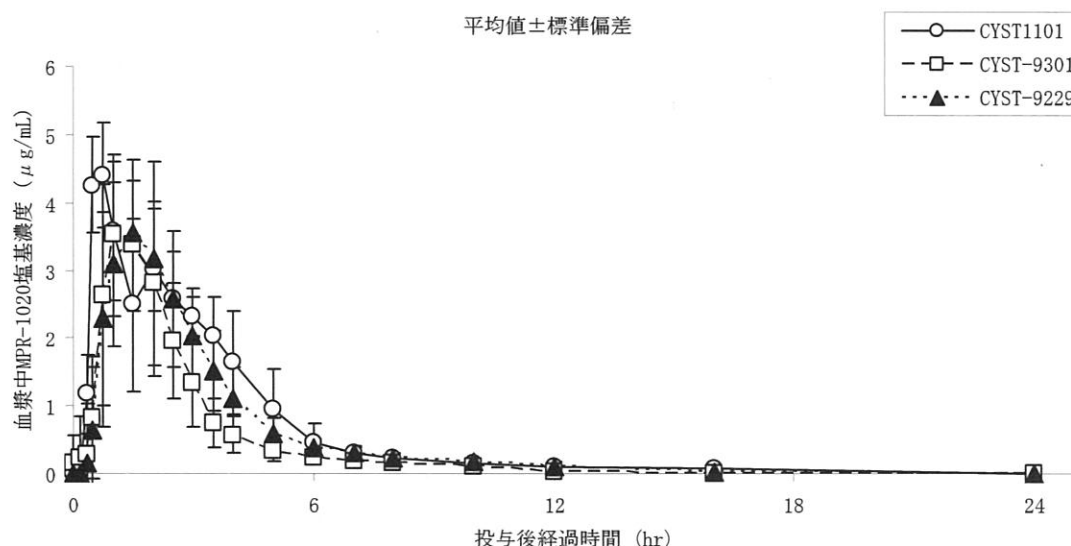


図 2.7.2.2.2-2 CYST1101 試験及び CYST-9301 試験・CYST-9229 試験の
血漿中システアミン塩基濃度の推移図
(第 2.7.6.4 項図 2.7.6.4-1 から引用)

次に、日本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パラメータを表 2.7.2.2.2-3 に示した。

日本人健康成人男性における薬物動態パラメータは、 C_{max} では外国人健康男性に比しやや高く、 t_{max} ではやや短かく、 $t_{1/2}$ ではやや長く、 k_{el} では低く、 AUC_{0-24} ではやや高かったが、明らかな差異はみられなかった。

以上より、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は類似していると考えた。

表 2.7.2.2.2-3 CYST1101 試験及び CYST-9301 試験・CYST-9229 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} (μg/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (μg*hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg*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 2.7.6.4 項表 2.7.6.4-5 から引用

2) 反復投与・切り替え・薬力学的試験（試験番号：CYST-9235、資料番号：5.3.3.2.1 参考資料、5.3.4.2.1 参考資料）

外国人小児シスチン症患者を対象に、対照製剤（システアミン塩酸塩溶液又はリン酸システアミン溶液）及び本剤投与後の薬物動態及び薬力学的検討を行った。なお、薬力学的評価項目として、白血球中シスチン濃度を用いた。

初期の7日間（溶液投与期）では登録前と同一のシステアミン溶液（対照製剤）を、後続する21日間（カプセル投与期）では本剤を投与した。

血漿中システアミン塩基濃度の推移を表 2.7.2.2.2-4 に示した。

Day 27 及び 28（いずれもカプセル期）の投与後2時間における血漿中システアミン塩基濃度は、それぞれ Day 6 及び 7（いずれも溶液投与期）に比し高く推移した。また、Day 28（カプセル投与期）の投与前における血漿中システアミン塩基濃度は、Day 7（溶液投与期）に比し高く推移した。

表 2.7.2.2.2-4 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 2.7.6.5 項表 2.7.6.5-5 から引用、平均値±標準偏差で表示、単位：μg/mL

※：one-way repeated measures ANOVA

次に、白血球中シスチン濃度の推移を表 2.7.2.2.2-5 に示した。

Day 27（カプセル投与期）の投与後2及び6時間における白血球中シスチン濃度は、Day 6（溶液投与期）に比し低く推移していた。さらに、Day 28（カプセル投与期）における白血球中シスチン濃度は、すべての時点において Day 7（溶液投与期）に比し低く推移していた。

表 2.7.2.2.2-5 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 2.7.6.5 項表 2.7.6.5-4 から引用、平均値±標準偏差で表示

単位：nmol/l/2 cystine/mg protein

※：one-way repeated measures ANOVA

3) 定常状態における薬物動態試験（試験番号：CYST-9750、資料番号：5.3.3.2.2 参考資料、5.3.4.2.2 参考資料）

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、本剤経口投与時の定常状態における薬物動態試験を実施し、薬物動態及び薬力学的関係を検討した。なお、薬力学的評価項目として、白血球中シスチン濃度を用いた。

定常状態における血漿中システアミン塩基濃度の推移を表 2.7.2.2.2-6 及び図 2.7.2.2.2-3¹⁾ に、システアミン塩基の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-7 に示した。

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 時間で最高血漿中濃度（2.58±0.92 µg/mL）に達し、投与後 6 時間では投与前値に復した。AUC₀₋₆ は 6.27±2.12 µg・hg/mL であった。

表 2.7.2.2.2-6 血漿中システアミン塩基濃度の推移

投与前	投与後 0.5 時間	投与後 1 時間	投与後 1.5 時間	投与後 2 時間	投与後 3 時間	投与後 6 時間
0.34±0.10	1.24±0.62	2.18±1.04	2.19±0.77	1.64±0.67	0.82±0.46	0.34±0.09

第 2.7.6.6 項表 2.7.6.6-5 から引用、N=11、平均値±標準偏差で表示、単位：µg/mL

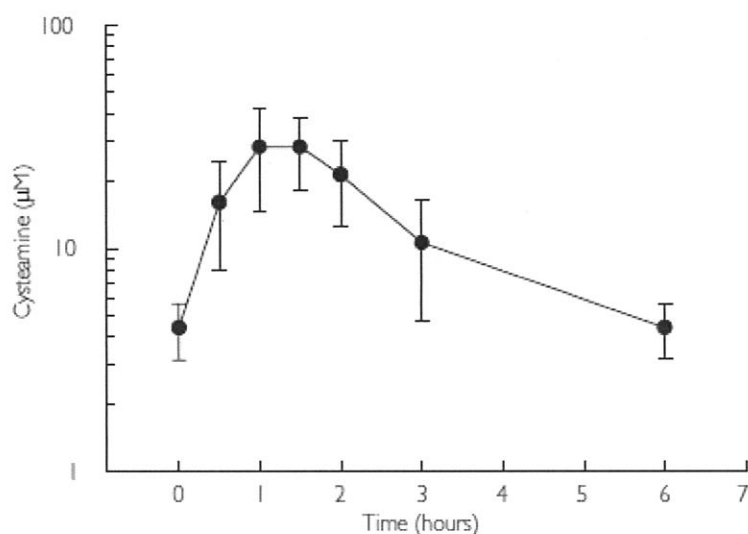


図 2.7.2.2.2-3 血漿中システアミン塩基濃度の推移
[第 2.7.5 項参考文献 1) Figure 1 から引用]

表 2.7.2.2.2-7 システアミン塩基の薬物動態パラメータ

C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	AUC_{0-6} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
2.58 ± 0.92	1.4 ± 0.4	6.27 ± 2.12

第 2.7.6.6 項表 2.7.6.6-6 から引用
N=11、平均値±標準偏差で表示

次に、定常状態における白血球中シスチン濃度の推移を表 2.7.2.2.2-8 及び図 2.7.2.2.2-4¹⁾ に、白血球中シスチンの薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.2-9 に示した。

定常状態における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 時間で最低濃度（ 0.46 ± 0.23 nmol/1/2 cystine/mg protein）に達し、投与後 6 時間では投与前値まで上昇した。 $AUC_{0-6(\text{cystine})}$ （平均値±標準偏差）は 1.47 ± 0.73 nmol/1/2 cystine/mg protein · hr であった。また、投与後 1、2 及び 3 時間の白血球中シスチン濃度は投与前値に比し有意に減少していることが示唆された。

表 2.7.2.2.2-8 白血球中シスチン濃度の推移

投与前	投与後 1 時間	投与後 2 時間	投与後 3 時間	投与後 6 時間
0.87 ± 0.42	0.55 ± 0.34	0.45 ± 0.32	0.54 ± 0.34	0.93 ± 0.54

第 2.7.6.6 項表 2.7.6.6-3 から引用、N=11、平均値±標準偏差で表示
単位：nmol/1/2 cystine/mg protein

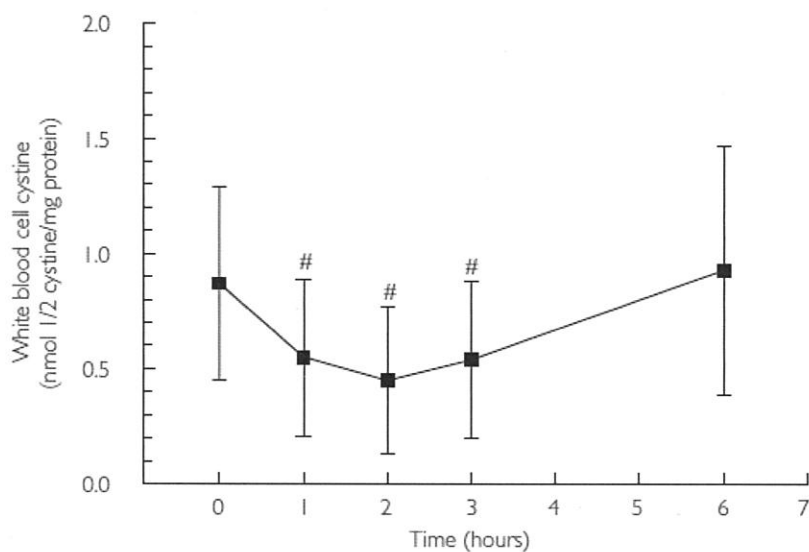


図 2.7.2.2.2-4 白血球中シスチン濃度の推移 (# : $p < 0.05$)
 [第 2.7.5 項参考文献 1) Figure 1 から引用]

表 2.7.2.2.2-9 白血球中シスチンの薬力学的パラメータ

$C_{\min}(\text{cystine})$ (units)	$t_{\min}(\text{cystine})$ (hr)	$AUC_{0-6}(\text{cystine})$ (units · hr)
0.46 ± 0.23	1.82 ± 0.75	1.47 ± 0.73

第 2.7.6.6 項表 2.7.6.6-4 から引用、N=11、平均値±標準偏差で表示、units=nmol/1/2 cystine/mg protein

さらに、横軸を血漿中システアミン塩基濃度、縦軸を白血球中シスチン濃度にした PK/PD 解析を行った¹⁾。

血漿中システアミン塩基濃度及び白血球中シスチンの関係は反時計回りのヒステレシスを示し、最高血漿中システアミン塩基濃度と白血球中シスチンに対する最大効果の間にタイムラグが確認された。

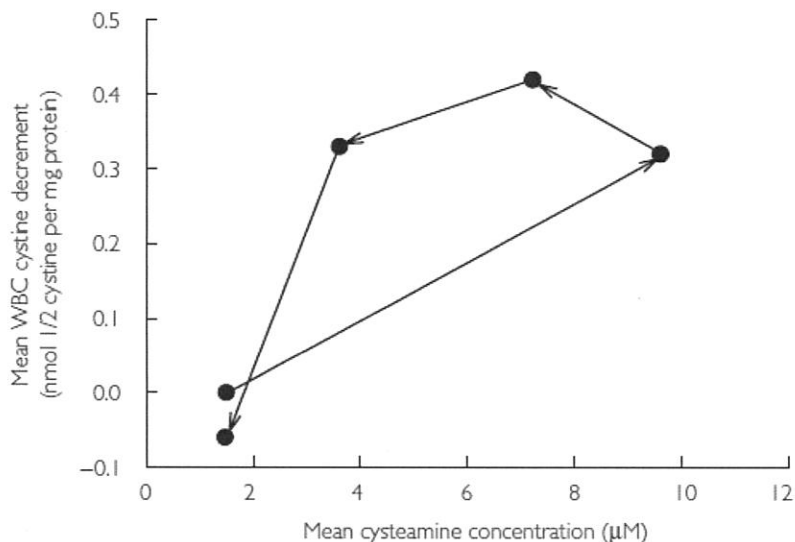


図 2.7.2.2.2-5 平均血漿中システアミン塩基濃度及び平均白血球中シスチンの関係
 [第 2.7.5 項参考文献 1) Figure 2 から引用、横軸単位 μM を $\mu\text{mol/L}$ に読み替え]

4) 用量調節及び継続投与試験（試験番号：CYST1102、資料番号：5.3.5.1 評価資料）

日本人小児及び成人腎性シスチン症患者を対象とした薬物動態及び薬力学的検討について、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。また、当該データの解析にあたり、日本人と外国人の薬物動態及び薬力学的特性を比較するため、外国人腎性シスチン症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）における薬物動態及び薬力学的データを併せて解析した。なお、本治験で同意取得できた患者は 1 例（被験者識別コード：202-01）であった。

(1) 薬物動態

用量調節試験及び継続投与試験の継続投与期における血漿中 MPR-1020 塩基濃度の推移及びその推移図をそれぞれ表 2.7.2.2.2-10 及び図 2.7.2.2.2-6 に、MPR-1020 塩基の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-11 に示した。

用量は本治験で 12 週目及び 20 週目がそれぞれ 400 及び 450 mg/回、CYST-9750 試験で 225～550 mg/回と概ね類似し、症例数は本治験で 1 例、CYST-9750 試験で 11 例と大きく異なっているが、日本人及び外国人における血漿中 MPR-1020 塩基濃度の推移は概ね類似しており、薬物動態パラメータも概ね類似していた。

表 2.7.2.2.2-10 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

項目		投与後経過時間(hr)	例数	平均値	標準偏差
MPR-1020 塩基 ($\mu\text{g/mL}$)	Visit8 (12 週)	ベースライン	1	1.16	-
		0.5	1	1.10	-
		1.0	1	3.71	-
		1.5	1	2.84	-
		2	1	2.05	-
		3	1	0.89	-
		6	1	0.40	-
	Visit10 (20 週)	ベースライン	1	0.89	-
		0.5	1	0.66	-
		1.0	1	1.11	-
		1.5	1	3.44	-
		2	1	2.98	-
		3	1	2.41	-
		6	1	0.54	-
	CYST-9750	ベースライン	11	0.34	0.10
		0.5	11	1.24	0.62
		1.0	11	2.18	1.04
		1.5	11	2.19	0.77
		2	11	1.64	0.67
		3	11	0.82	0.45
		6	11	0.34	0.09

報告書表 11.4.4-2 (資料番号 : 5.3.5.1) を改変

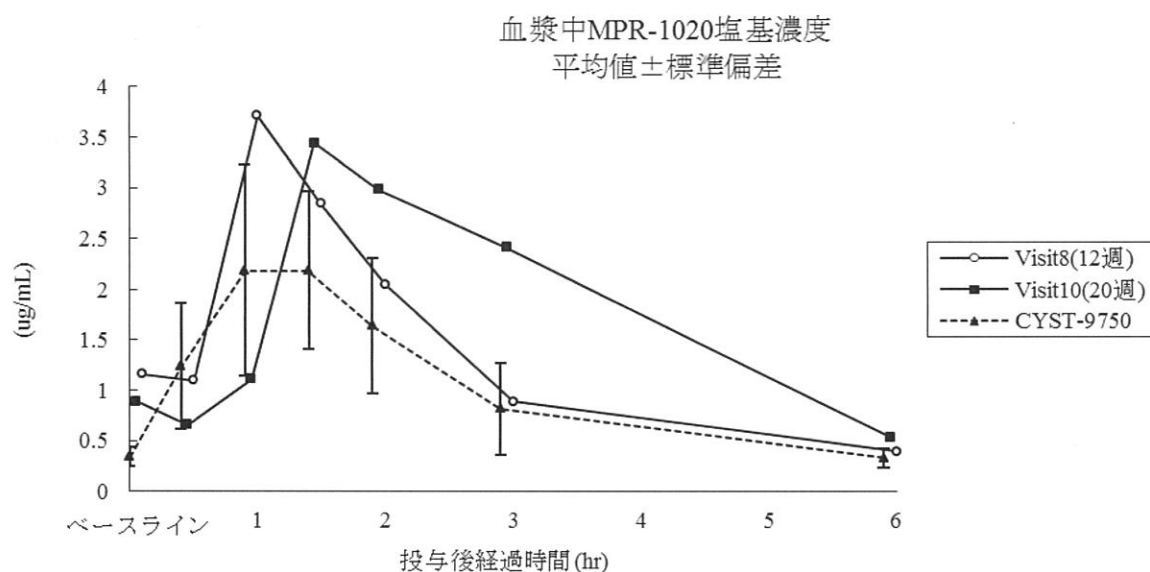
図 2.7.2.2.2-6 継続投与期 12 及び 20 週目における血漿中 MPR-1020 塩基濃度の推移図
[報告書図 11.4.4-1 (資料番号 : 5.3.5.1) から引用]

表 2.7.2.2.2-11 継続投与期 12 及び 20 週目における MPR-1020 塩基の
薬物動態パラメータ

MPR-1020 塩基		C _{max} (µg/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₆ (µg · hr/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{ss} (µg/mL)	CL/F (mL/min)	V _{ss} (L)
Visit8 (12 週)	例数	1	1	1	1	1	1	1	1
	平均値	3.71	1.00	1.64	8.03	0.40	1.34	830.27	100.86
	標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-
Visit10 (20 週)	例数	1	1	1	1	1	1	1	1
	平均値	3.44	1.50	1.55	10.68	0.54	1.78	702.07	106.64
	標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-
CYST-9750	例数	11	11	9	11	11	11	11	11
	平均値	2.58	1.36	1.86	6.27	0.32	1.04	1143.24	148.72
	標準偏差	0.92	0.39	0.33	2.12	0.10	0.35	442.77	65.42

報告書表 11.4.4-3 (資料番号 : 5.3.5.1) を改変

(2) 薬力学

用量調節試験及び継続投与試験の継続投与期における白血球中シスチン濃度（薬力学）の推移及びその推移図をそれぞれ表 2.7.2.2.2-12 及び図 2.7.2.2.2-7 に、白血球中シスチンの薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.2-13 に示しました。

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。さらに、白血球中シスチンの薬力学的パラメータについても同様の結果であった。

薬物動態及び薬力学的試験に参加した患者（被験者識別コード : 202-01）における 12 週（Visit 8）及び 20 週（Visit 10）の治験薬の服薬遵守状況〔報告書付録 16.2.5.1（資料番号 : 5.3.5.1）参照〕によると、12 週目では未服薬が確認されたが、20 週目では未服薬はなかったことから、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。

表 2.7.2.2-12 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
(薬力学) の推移

項目		投与後経過 時間(hr)	例数	平均値	標準偏差
白血球中シスチン (nmol/1/2 cystine/mg protein)	Visit8 (12 週)	ベースライン	1	13.90	-
		1	1	2.07	-
		2	1	3.10	-
		3	1	1.44	-
		6	1	9.40	-
	Visit10 (20 週)	ベースライン	1	1.30	-
		1	1	1.27	-
		2	1	1.01	-
		3	1	0.61	-
		6	1	1.45	-
	CYST-9750	ベースライン	11	0.87	0.42
		1	11	0.55	0.34
		2	11	0.45	0.32
		3	11	0.54	0.34
		6	11	0.93	0.54

報告書表 11.4.4-4 (資料番号 : 5.3.5.1) を改変

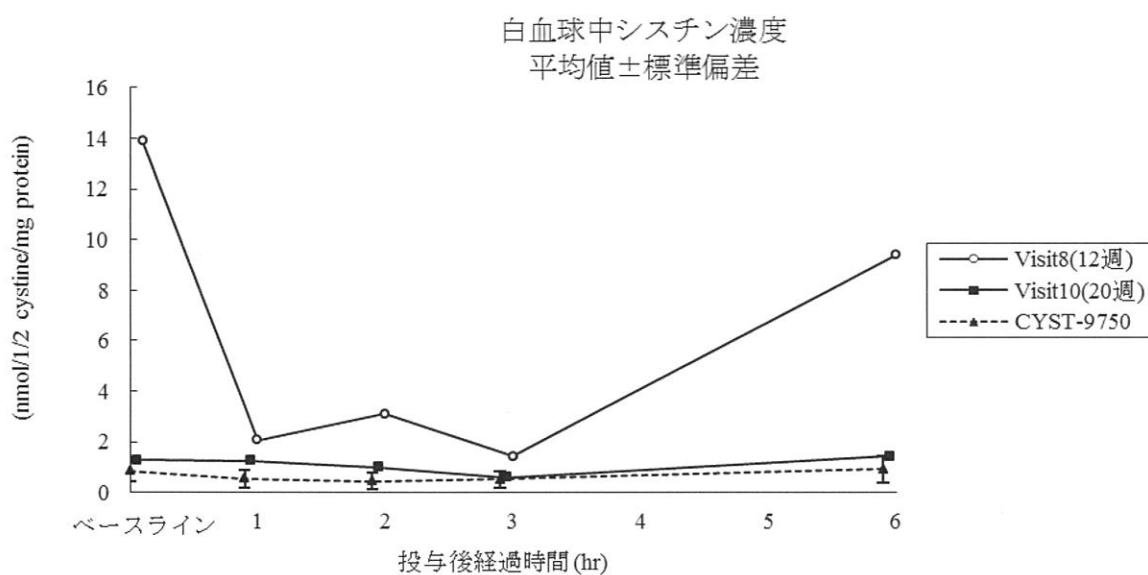
図 2.7.2.2-7 継続投与期 12 及び 20 週目における白血球中シスチン濃度 (薬力学)
の推移図 [報告書図 11.4.4-2 (資料番号 : 5.3.5.1) から引用]

表 2.7.2.2.2-13 継続投与期 12 及び 20 週目における白血球中シスチンの薬力学的パラメータの要約統計量

	白血球中 シスチン (Adjusted)	C _{min} (cystine) (nmol/1/2 cystine/mg protein)	t _{min} (cystine) (hr)	AUC ₀₋₆ (cystine) (nmol/1/2 cystine · hr/mg protein)	C _{trough} (cystine) (nmol/1/2 cystine/mg protein)	C _{ss} (cystine) (nmol/1/2 cystine/mg protein)	RC _{min} (cystine) (nmol/1/2 cystine/mg protein)
Visit8 (12 週)	例数	1	1	1	1	1	1
	平均値	12.46	3.00	54.30	13.90	9.05	0.90
	標準偏差	-	-	-	-	-	-
Visit10 (20 週)	例数	1	1	1	1	1	1
	平均値	0.69	3.00	1.71	1.30	0.28	0.53
	標準偏差	-	-	-	-	-	-
CYST-9750	例数	11	11	11	11	11	11
	平均値	0.46	1.82	1.47	0.87	0.24	0.55
	標準偏差	0.23	0.75	0.73	0.42	0.12	0.15

報告書表 11.4.4-5 (資料番号 : 5.3.5.1) を改変

※白血球中シスチン濃度はベースライン値で調整した。

(3) 薬物動態／薬力学的解析

本治験における継続投与期 12 及び 20 週目、並びに外国人腎性シスチン症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）における薬物動態／薬力学的解析を行った。

本治験における 12 及び 20 週目の白血球中シスチン濃度の推移は大きく乖離していたものの、その薬物動態／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。

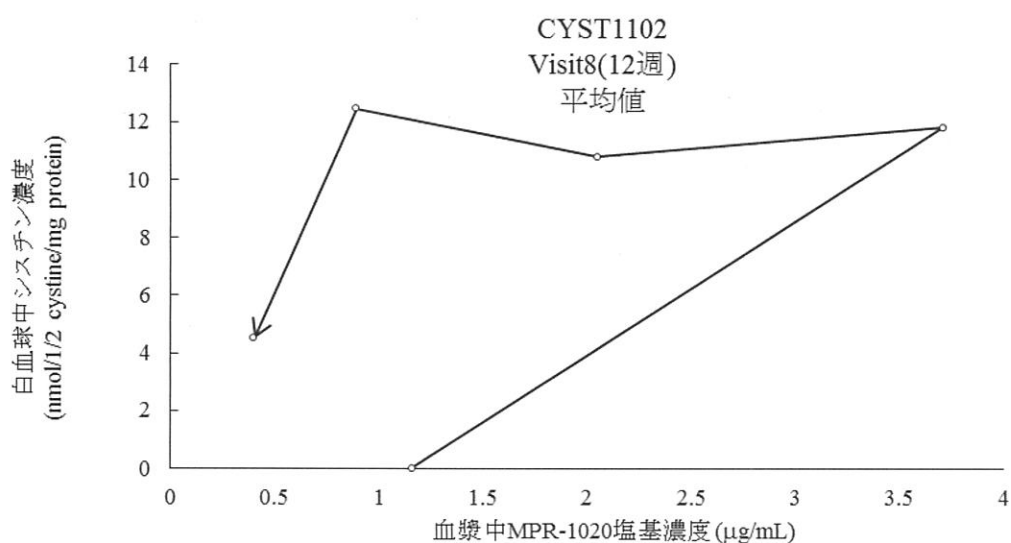


図 2.7.2.2.2-8 継続投与期 12 週目における薬物動態／薬力学的解析
[報告書図 11.4.4-3 (資料番号 : 5.3.5.1) から引用]

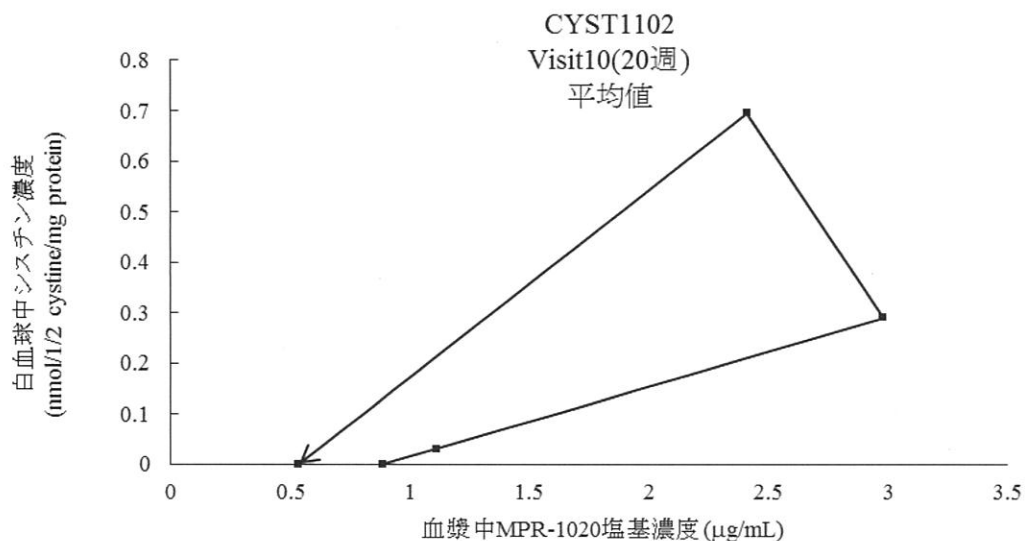


図 2.7.2.2.2-9 継続投与期 20 週目における薬物動態／薬力学的解析
[報告書図 11.4.4-4 (資料番号 : 5.3.5.1) から引用]

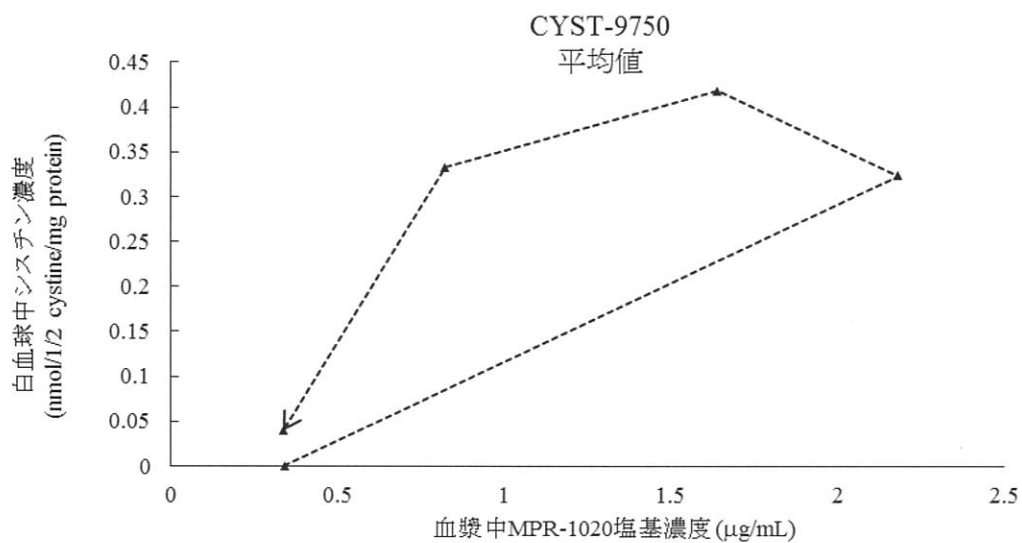


図 2.7.2.2.2-10 CYST-9750 試験における薬物動態／薬力学的解析
[報告書図 11.4.4-5 (資料番号 : 5.3.5.1) から引用]

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

1) ヒト生体試料を用いた血漿蛋白結合

外国人小児腎性シスチン症患者を対象とした *in vivo* 血漿蛋白結合試験では、投与後 1.5 及び 6 時間の血漿蛋白結合率（平均値±標準偏差）はそれぞれ 53.1±3.6 及び 51.1±4.5%で、さらに外国人健康成人被験者を対象とした *in vitro* 血漿蛋白結合試験では、血漿中システアミン濃度 0.25～5.0 µg/mL における血漿蛋白結合率（平均値）は 54.1～56.5%であったことから、腎性シスチン症患者及び健康成人被験者における血漿蛋白結合率は類似しており、システアミン塩基濃度に依存しなかった。

外国人健康成人の赤血球分画におけるシステアミン塩基の割合は、血中システアミン塩基濃度 0.25 及び 2.5 µg/mL で、それぞれ 21.9%及び 15.4%であった。

外国人健康成人における α1-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 3.9±1.5、30.1±3.6 及び 3.2±1.7%であったことから、システアミン塩基の主な血漿蛋白はアルブミンであると考えた。

血漿蛋白結合率は、*in vivo* 及び *in vitro* のいずれの結合試験においても、システアミン塩基濃度に依存しなかった。

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の比較（試験番号：CYST1101、CYST-9301 及び 9229）

日本人健康男性を対象とした本剤単回経口投与時の薬物動態（試験番号：CYST1101）と外国人健康男性の薬物動態と比較するため、CYST-9301 及び CYST-9229 試験で検討した用量と等量を用いて、薬物動態を検討した。

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、投与時期及び投与方法並びに被験者の体重が異なるものの、薬物動態パラメータと同様、概ね類似していると考えた。

3) 外国人小児シスチン症患者を対象とした異なるシステアミン製剤への切り替え後の薬物動態及び薬力学的検討（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（システアミン塩酸塩溶液又はリン酸システアミン溶液）から本剤に切り替えた時の、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を検討した。

用量は対照製剤及び本剤ともにシステアミン塩基として等量としたが、本剤への切り替え後の血漿中システアミン塩基濃度は、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。

さらに、本剤への切り替え後の白血球中シスチン濃度は、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。

以上より、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と考えた。

4) 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及び薬力学的検討（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、本剤の定常状態における薬物動態試験を実施し、薬物動態及び薬力学的関係を検討した。

定常状態における血漿中システアミン塩基濃度は最高血漿中濃度到達後、投与後 6 時間で投与前値に、白血球中シスチン濃度は最低濃度到達後、投与後 6 時間で投与前値まで復した。

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。

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検討（試験番号：CYSY1102）

日本人小児及び成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。

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) 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システアミン塩基の母集団薬物動態解析及び薬力学的解析²⁾

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及び白血球中シスチン濃度が検討されている。

外国人腎性シスチン症患者 69 例から採取された血漿中システアミン塩基濃度測定用検体 250 本が薬物動態解析に、白血球中シスチン濃度測定用検体 243 本が薬力学的解析に利用された。

母集団薬物動態解析法は、非線形混合効果モデルを用いた。主な共変量は年齢、体重、

クレアチニークリアランス、サイズ及び体表面積とした。

薬物動態パラメータの推定値は平均標準体重で標準化した。薬物動態パラメータを算出した後、薬力学的モデルを用いてパラメータを推定した。

外国人腎性シスチン症患者における人口統計学的特性を表 2.7.2.3-1 に示した。

年齢（平均値）は 12.5 歳、体重は 34.3 kg、クレアチニン値は 125.2 $\mu\text{mol/L}$ 、クレアチニークリアランスは 88.6 mL/min であった。システアミン酒石酸塩の 1 日量は、中央値が 1 g、範囲が 200 mg～2.7 g であった。

表 2.7.2.3-1 腎性シスチン症患者における人口統計学的特性

	Mean	Min-Max
Age (years)	12.5	0.4 - 36
Weight (kg)	34.3	7.6 - 83
Creatinine levels ($\mu\text{mol/L}$)	125.2	24 - 800
Creatine clearance (ml/min)	88.6	6.4 - 172.5
Taille (cm)	127.4	67 - 177

第 2.7.5 項参考文献 2) Table 1 から引用、N=69

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並びに母集団推定値を図 2.7.2.3-1 に、システアミン塩基 900 mg/日と設定した場合の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並びに 5、50 及び 95 パーセンタイル推定曲線を図 2.7.2.3-2 に示した。

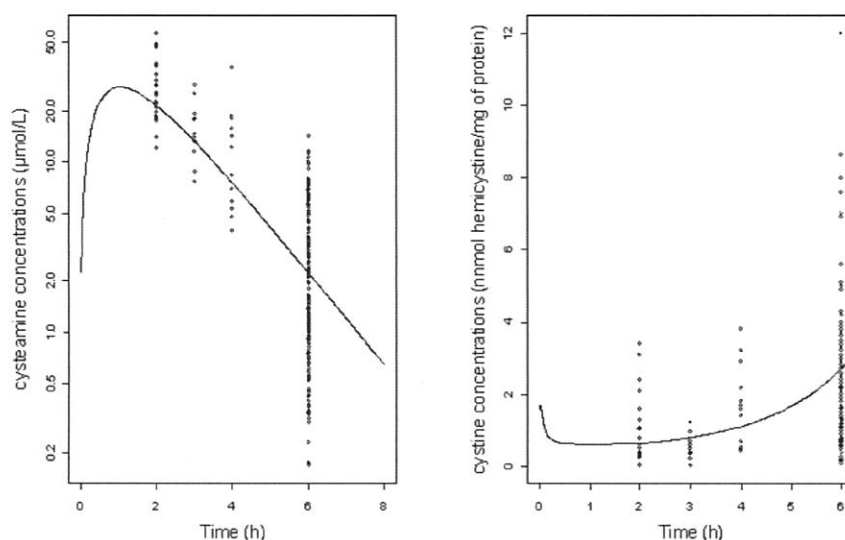


図 2.7.2.3-1 (左) 血漿中システアミン塩基濃度及び母集団推定曲線
(右) 白血球中シスチン濃度及び母集団推定曲線
[第 2.7.5 項参考文献 2) Figure 1 から引用]

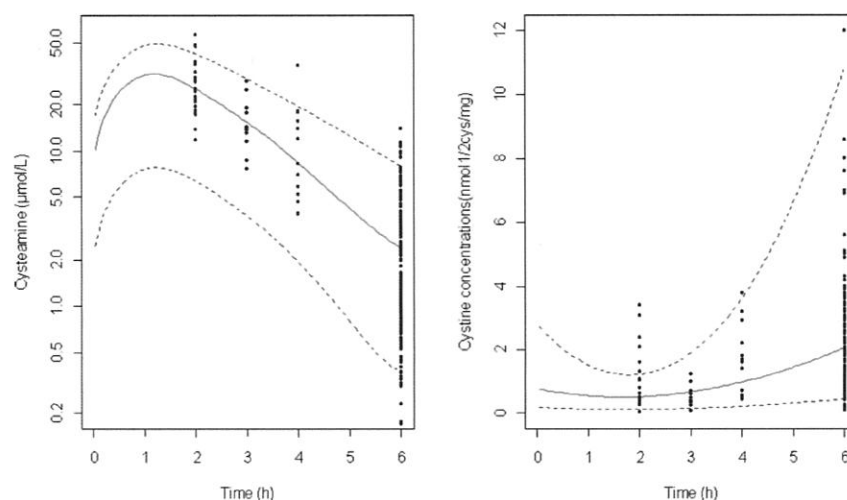


図 2.7.2.3-2 システアミン塩基 900 mg/日とした時の血漿中システアミン塩基濃度及び白血球中シスチン濃度並びに 5、50 及び 95 パーセンタイル推定曲線ー最終モデルの評価ー
[第 2.7.5 項参考文献 2) Figure 2 から引用]

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 2.7.2.3-3 に示した。

本研究では、最大推奨用量（1.95 g/m²/日）の範囲内で、体重が 10～17 kg までの場合は 80 mg/kg/日、体重が 17～25 kg までの場合は 70 mg/kg/日、体重が 25～40 kg までの場合は 60 mg/kg/日、体重が 40～70 kg までの場合は 50 mg/kg/日まで増量可能とした。

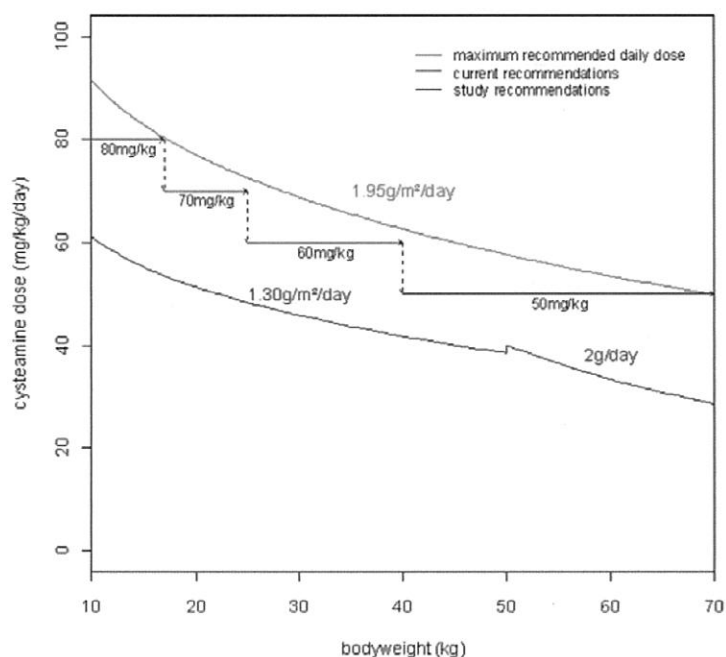


図 2.7.2.3-3 体重あたりのシステアミン塩基の用量シミュレーション
[第 2.7.5.項参考文献 2) Figure 3 から引用]

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 2.7.2.3-4 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。

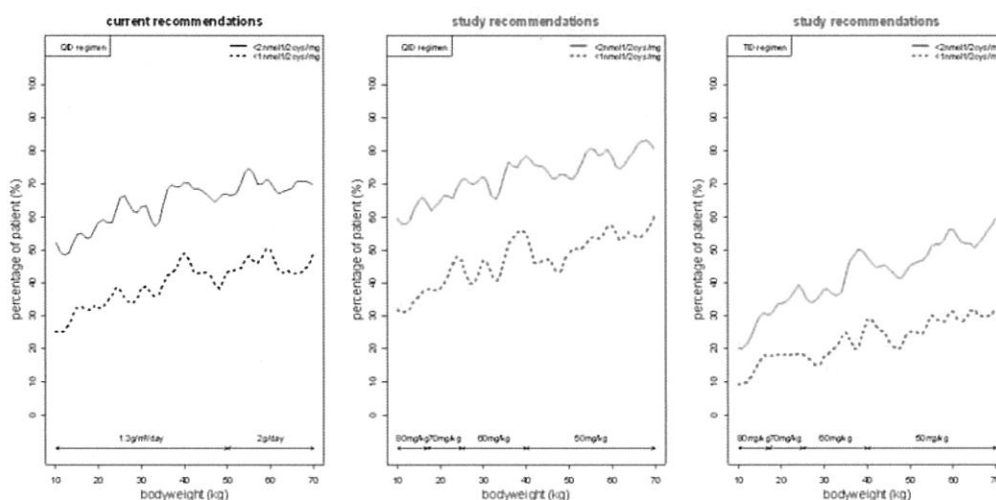


図 2.7.2.3-4 体重あたりの推奨用量及び本研究で設定した用量を1日4回（QID）又は1日3回（TID）分割投与した時の白血球中シスチン濃度が1又は2 nmol/1/2 cystine/mg protein 以下の患者の割合 [第 2.7.5 項参考文献 2) Figure 4 から引用]

さらに、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の中央値（実線）及び IC90（点線）のシミュレーションを図 2.7.2.3-5 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相対的に低値を推移した。

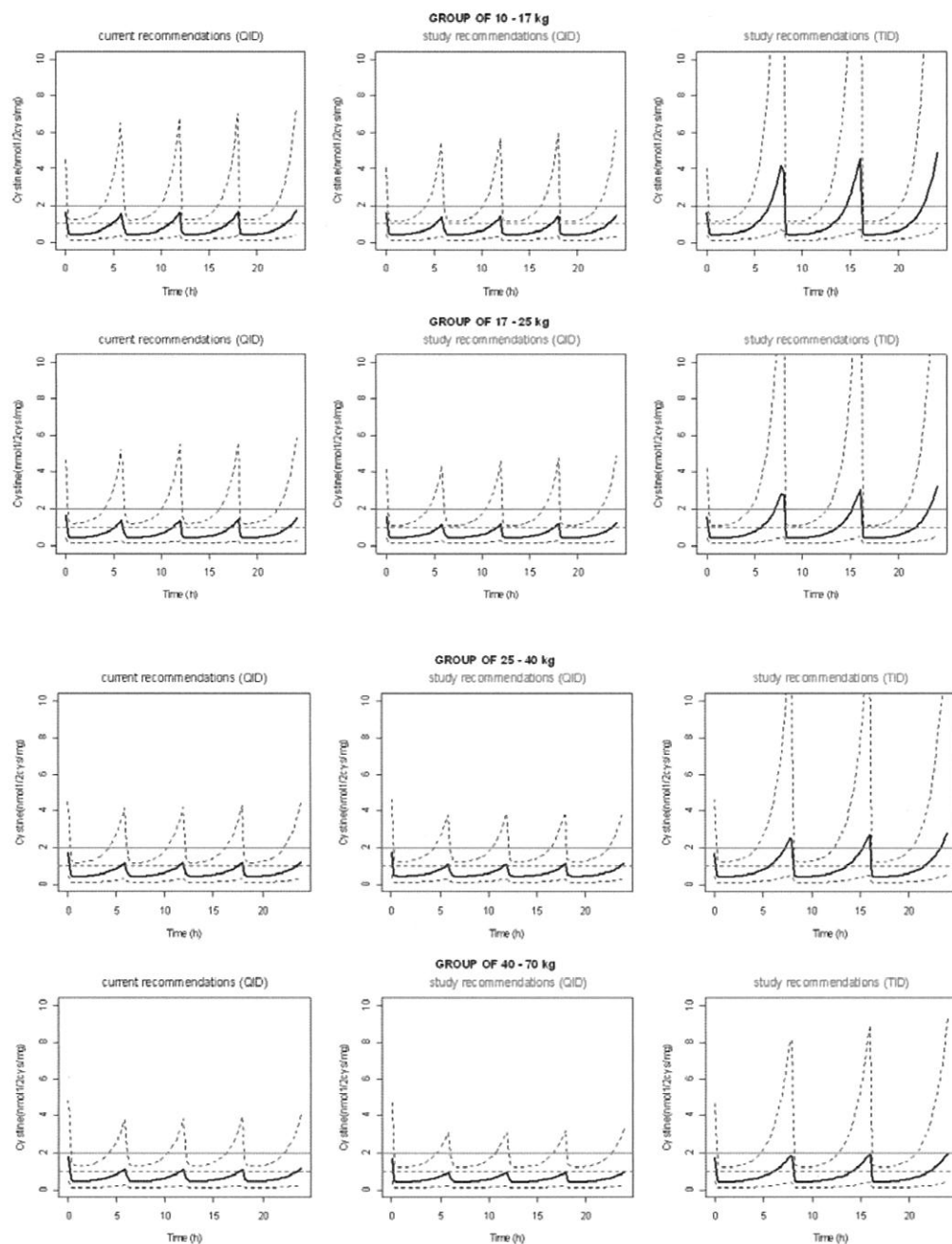


図 2.7.2.3-5 体重あたりの推奨用量及び本研究で設定した用量を1日4回（QID）又は1日3回（TID）分割投与した時の白血球中システチン濃度の中央値（実線）及びIC90（点線）のシミュレーション
 [第 2.7.5 項参考文献 2) Figure 5 から引用]

2.7.2.4 特別な試験

特別な試験は実施しなかったが、外国人シスチン症患者を対象とした血液透析併用時のシステアミン塩基の薬物動態に関する検討が報告されている³⁾。

外国人シスチン症患者 5 例（血液透析併用中：1 例、腎移植済み患者：4 例）を対象に、血漿中システアミン塩基濃度を測定した。システアミンの用量は 15 mg/kg、測定時期は、投与前並びに投与後 60、120、180、240、300 及び 360 分とした。

人口統計学的特性は、年齢は血液透析併用中の患者では 19 例、腎移植済みの患者では 12～29 歳、また、腎移植済み患者における GFR は 72～109 mL/min/1.73 m²であった。

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。

2.7.2.5 付録

臨床薬理試験の要約を表 2.7.2.5-1 に示した。

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約（その 1）

試験番号	試験の目的	試験 デザイン	投与方法 投与経路	薬物動態パラメータ ^{注 1)}					資料番号 資料区分
				C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μg・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	k _{el} (hr ⁻¹)	
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	本剤 7 カプセル、空 腹時 PO	4.83±0.57	0.92±0.56	14.08±1.59	4.90±0.65	0.14±0.02	5.3.3.1 評価資料

注 1) 平均値±標準偏差で表示