

審議結果報告書

令和6年3月6日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] シスタドロップス点眼液0.38%
[一般名] システアミン塩酸塩
[申請者名] ヴィアトリス製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年6月28日

[審議結果]

令和6年2月29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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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、本剤の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

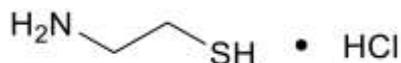
令和6年2月20日

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] シスタドロップス点眼液 0.38%
[一般名] システアミン塩酸塩
[申請者] ヴィアトリス製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年6月28日
[剤形・含量] 1 mL 中にシステアミン塩酸塩 5.6 mg (システアミンとして 3.8 mg) を含有する水性点眼剤
[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: $C_2H_7NS \cdot HCl$

分子量: 113.61

化学名:

(日本名) 2-アミノエタンチオール 一塩酸塩

(英名) 2-Aminoethanethiol monohydrochloride

- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (31 薬) 第 446 号、令和元年 11 月 19 日付け薬生薬審発 1119 第 1 号)
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のシスチン症における角膜シスチン結晶の減少に係る有効性は示され、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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

シスチン症における角膜シスチン結晶の減少

[用法及び用量]

通常、1回1滴、1日4回点眼する。なお、症状により適宜回数を減じる。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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、本剤の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)

令和6年1月26日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] シスタドロップス点眼液 0.38%
[一般名] システアミン塩酸塩
[申請者] ヴィアトリス製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年6月28日
[剤形・含量] 1 mL 中にシステアミン塩酸塩 5.6 mg (システアミンとして 3.8 mg) を含有する水性点眼剤

[申請時の効能・効果]

シスチン症患者の角膜に蓄積したシスチン結晶沈着物の溶解

[申請時の用法・用量]

通常、1回1滴、1日4回点眼する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	10
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	11
8. 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	29
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	29

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

シスチン症は、ライソゾーム膜に局在し、シスチンをライソゾームから細胞質へ輸送する、ヒト17番染色体上の *CTNS* 遺伝子にコードされるシスチノシンの機能不全に起因する常染色体潜性遺伝性疾患であり、欧米での罹患率は10～20万人に1人とされている（*In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill; 2000. p5085-108）。本邦における罹患率を示す報告はないが、国内におけるシスチン症患者数は14～25例程度と想定されている（シスチノーシス（シスチン蓄積症）診療ガイドライン2019 日本先天代謝異常学会編、*BMC Nephrol* 2017; 18: 300）。シスチン症患者では、ライソゾーム内にシスチンが蓄積することで、骨髄、角膜、腎臓、肝臓等の臓器で障害が引き起こされる。シスチン症は、腎障害型、中間型及び非腎型の病型に分類され、腎障害型及び中間型が腎性シスチン症とされている（シスチノーシス（シスチン蓄積症）診療ガイドライン2019 日本先天代謝異常学会編）。角膜のシスチン結晶の蓄積は病型によらず認められ、初期段階では無症状であるものの、進行することで羞明、眼瞼痙攣、点状表層角膜炎、眼疼痛等を来し、視力障害に至る場合もある（*Surv Ophthalmol* 2007; 52: 97-105）。

システアミンは、ライソゾーム内でシスチンと反応し、シスチノシンとは異なる輸送体を介して細胞質に輸送されるシステイン及びシステイン-システアミン混合二硫化物を形成することで、ライソゾーム内のシスチンの蓄積を減少させると考えられている（*Drug Discov Today* 2013; 18: 785-92）。

本邦では、システアミン酒石酸塩を含有する経口製剤が「腎性シスチン症」を効能・効果として2014年7月に承認されている。しかしながら、角膜は無血管組織であるため、当該経口製剤では角膜に蓄積したシスチン結晶に対する効果は期待できず（*N Engl J Med* 2002; 347: 111-21）、欧米では角膜のシスチン結晶に対する治療として、本剤を含むシステアミン塩酸塩を含有する点眼剤が承認され標準的治療法となっている（*Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: iv87-iv94、*Nefrologia* 2015; 35: 304-21）。

本剤はシステアミン塩酸塩を含有する水性点眼剤であり、欧米で従来使用されてきたシステアミン点眼剤の1日当たりの点眼回数（6～12回）（*Mol Genet Metab* 2000; 71: 100-20）よりも点眼回数を低減できるよう、薬液に粘性を付与して角膜上での薬物滞留性を向上させた製剤である。本邦では、20██年██月から臨床試験が開始され、今般、申請者は国内外の臨床試験成績により、シスチン症における角膜シスチン結晶に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認申請を行った。

海外では、本剤は2017年1月に欧州で、2020年8月に米国で、それぞれ「the treatment of corneal cystine crystal deposits in adults and children from 2 years of age with cystinosis.」及び「the treatment of corneal cystine crystal deposits in adults and children with cystinosis.」を適応症として承認され、2023年1月現在、40の国又は地域で承認されている。

本剤は「シスチン症における角膜シスチン結晶の溶解」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定（指定番号：（31薬）第446号、令和元年11月19日付け薬生薬審発1119第1号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のシステアミン塩酸塩は ██████████ により MF に登録されている（MF 登録番号 ██████████）。

2.1.1 特性

なお、審査の過程で、確認試験 [エデト酸ナトリウム水和物 (HPLC/UV)、ベンザルコニウム塩化物 (HPLC/UV)]、不溶性異物 (参考値) (2.R.1 参照)、安定剤 (エデト酸ナトリウム水和物) 含量及び保存剤 (ベンザルコニウム塩化物) 含量が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。なお、使用時を想定した安定性試験¹⁾の結果、開封後 7 日間安定であった。

表 2 製剤の主な安定性試験

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	パイロット ^{a)} 3 ロット	5 ± 3°C	—	褐色ガラスバイアル+プロモブチル製ゴム栓 +アルミニウム製シール	6 カ月
加速試験	パイロット ^{b)} 3 ロット	25 ± 2°C	60 ± 5%RH		6 カ月

a) [] 工程で [] された。

b) [] 工程を経していない。

以上から、製剤の有効期間は、褐色ガラスバイアルに充てんし、プロモブチル製ゴム栓及びアルミニウム製シールで施栓し、紙箱に入れて 2~8°C で保存するとき、6 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する資料に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 製剤における不溶性異物の管理について

機構は、製剤の規格及び試験方法として設定予定であった不溶性異物検査を実施した結果、不溶性の繊維状物質が認められ不適合となった旨が申請者から報告されたことを踏まえ、不溶性異物の管理について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

これまでに不溶性異物検査を実施した検体 (3 ロット合計 39 バイアル) のうち 2 ロット合計 38 バイアルに軟性で脆い不溶性の繊維状物質が認められ、不適合²⁾となった。なお、1 ロット 1 バイアルで繊維状物質は認められず不溶性異物検査が適合となったが、当該検査を実施した 3 ロットを含む合計 6 ロットについて不溶性微粒子試験³⁾を実施した結果、いずれのロットも不溶性微粒子試験に適合⁴⁾したものの 300 µm 以上の繊維状の不溶性微粒子が認められ、かつその含有量のばらつきは大きかった (試験用溶液 25 mL 中に [] 個)。したがって、不溶性異物検査で観察できる繊維状物質の量についてもバイアルごとに一定のばらつきが生じ得ると考えられ、当該ばらつきに起因して不溶性異物検査では 1 ロット 1 バイアルで繊維状物質が認められなかったと考える。

- 1) 開栓した後にノズル及びキャップから構成される専用アプリケータを装着して保管 (15~25°C) し、1 日 4 回、1 回 2 滴の滴下操作を 7 日間行った後、容器中の残液を用いて試験が実施された。
- 2) 白色光源を用いて 3000~5000lx の明るさの位置で、肉眼で観察するとき、澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めないときは適合とされた。
- 3) 試験用溶液として 25 mL を得るために、1 バイアル当たり 5.6 mL が充てんされたバイアルが複数用いられた。
- 4) 製剤 1 mL 中の個数に換算するとき、300 µm 以上の不溶性微粒子が 1 個以下であるときは適合とされた。

今般認められた繊維状物質の特性を確認するため、当該物質の同定を試みたものの、当該物質は極めて微量であり、現時点で当該物質を同定することは技術的に困難であった。ただし、次の点を踏まえると、今般認められた繊維状物質は、製剤処方成分のうちカルメロースナトリウムに由来するセルロース又は立体構造的に不溶化したカルメロースナトリウムである可能性が高いと考えるが、繊維状物質がカルメロースナトリウムに由来する場合であっても、製剤の特性上、カルメロースナトリウムを製剤処方から除くことは困難であり、現時点では繊維状物質の発生を回避することは困難である。

- 製剤には適切な量のベンザルコニウム塩化物を添加していること及び繊維状物質の顕微鏡観察結果から、当該物質は少なくとも細菌又は真菌ではないと推察されること。
- 不溶性異物検査を実施した検体のほとんどで繊維状物質が認められること、不溶性微粒子試験に供したいずれのロットも当該試験に適合するものの 300 µm 以上の繊維状の不溶性微粒子が一定数認められること、及び製造工程中で毛髪等の想定外の異物が混入した製剤は [REDACTED] 後に工程管理として設定されている [REDACTED] で適切に除去されることから、今般認められた繊維状物質は、製造工程中で想定外に混入したものである可能性は低いと考えられること。
- 製剤には、粘稠剤として不溶性のセルロースを部分的に o-カルボキシメチル化したナトリウム塩であるカルメロースナトリウムが一般的な点眼剤よりも高濃度 ([REDACTED] w/w%) で含まれているが、その他の添加剤は溶解性が高く、一般的な点眼剤と比較して配合濃度に大きな違いはないこと。

一方、繊維状物質が認められた 2 ロットは、同一ロットの製剤が既に海外で市場流通しており、国内外の臨床試験用製剤及び海外市販製剤と同等の製造管理がなされている製剤であることから、これまでに実施した国内外の臨床試験で用いた製剤や海外市販製剤においても、同様の繊維状物質が含まれていると考える。その上で、これまでに実施した国内外の臨床試験及び海外市販後の安全性情報において、本剤投与による一過性の局所有害反応が生じることが報告されているが (7.R.3 参照)、安全性上の重大な懸念は示唆されていないことから、繊維状物質が含まれた製剤のシスチン症患者に対する安全性は確認されていると考える。

本来であれば、日本薬局方製剤総則に基づき、水性点眼剤である製剤は不溶性異物検査に適合する必要があるものの、上述のとおり、製剤中には処方成分に由来すると考えられる繊維状物質が一貫して含まれていると考えられ、また現時点で当該物質の発生を回避することは困難であるため、製剤の規格及び試験方法に不溶性異物検査を設定することは現実的ではない。また、製造工程中で毛髪等の想定外の異物が混入した製剤は [REDACTED] 後に工程管理として設定されている [REDACTED] で除去されるが、今般認められた繊維状物質以外の新たな不溶性異物が製剤の製造工程中で生成又は混入したときに確実に検出し、また、仮に当該異物が認められた場合には、必要に応じて、適切な対応を取ることができるよう、製剤の規格及び試験方法に参考値として不溶性異物検査を設定した上で、本邦で出荷するすべてのロットについて不溶性異物の含有状況を確認することとする。

以上から、製剤における不溶性異物の管理として、製剤の規格及び試験方法に不溶性異物検査を設定しないものの、繊維状物質が含まれる製剤の国内外における一定の使用実績等からシスチン症患者に対する本剤の安全性は確認されていることに加え、製剤の規格及び試験方法に参考値として不溶性異物検査を設定し、今般認められた繊維状物質以外の新たな不溶性異物が発生した場合に適切に対応することで、製剤の品質及び安全性を担保することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本来であれば、不溶性異物検査で認められた不溶性の繊維状物質を同定し、当該物質の安全性を確認するとともに、当該物質の発生を回避又は低減するための方策について十分に検討した上で、製剤の規格及び試験方法に不溶性異物検査を設定することの可否を検討すべきである。しかしながら、次の点を踏まえると、海外で一定の使用経験のある本剤を可及的速やかに本邦の医療現場に提供する観点から、現時点において製剤の規格及び試験方法に不溶性異物検査を設定しないことはやむを得ない。

- 本剤の投与対象であるシスチン症患者は極めて希少であり、シスチン症の眼症状は視力障害に至る場合もある重篤な症状にもかかわらず、本邦に既存薬がなく、早急な治療薬の開発が待ち望まれていること。
- 今般認められた繊維状物質の由来は明確に結論付けられているとは言えないものの、少なくとも細菌又は真菌ではなく、製剤処方成分に由来し、製剤に一貫して含まれている可能性が高いという申請者の説明に一定の理解はできること。
- 本邦で製造販売する予定の製剤は、これまでに実施した国内外の臨床試験で用いた製剤及び海外市販製剤と同等の製造管理がなされている製剤であり、国内外における一定の使用実績等からシスチン症患者に対する繊維状物質が含まれた製剤の安全性は確認されていると考えられること。

ただし、製剤の規格及び試験方法に参考値として不溶性異物検査を設定し、本邦で出荷する全てのロットについて不溶性異物検査を実施して不溶性異物の含有状況を確認した上で、今般認められた繊維状物質以外の新たな不溶性異物が認められた場合等には、必要に応じて適切な対応を取るとともに、引き続き、今般認められた繊維状物質の同定及び発生の原因究明並びに発生回避又は低減のための方策について検討し、当該検討に基づき適切な措置を講じる必要がある。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、点眼における使用前例量を超える新添加剤であるカルメロースナトリウム EP、ベンザルコニウム塩化物液 EP 及びクエン酸水和物が含有されている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、カルメロースナトリウム EP 及びベンザルコニウム塩化物液 EP は、日本薬局方のカルメロースナトリウム及びベンザルコニウム塩化物液と若干の規格の差異はあるものの、同等の品質は担保されていると判断し、名称をカルメロースナトリウム EP 及びベンザルコニウム塩化物液 EP とし、別紙規格で管理することは可能と判断した。また、提出された資料から、カルメロースナトリウム EP 及びベンザルコニウム塩化物液 EP の規格及び試験方法、並びに安定性について問題はないと判断し、クエン酸水和物については、日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法、並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

機構は、提出された資料から、カルメロースナトリウム EP、ベンザルコニウム塩化物液 EP 及びクエン酸水和物のいずれも、本剤における使用量及び使用方法における安全性上の問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新有効成分含有医薬品に係るものであるが、本薬の活性本体であるシステアミンの細胞内シスチンに対する作用についてはシステアミン酒石酸塩を含有する経口製剤の承認審査時に評価済みとされており、本申請に当たっては、効力を裏付ける試験に係る資料として、本薬をシスチン症モデル動物

に点眼投与したときの角膜シスチン結晶に対する作用を検討した試験成績が新たに提出された。以下に主な試験成績を記載する。なお、本剤の臨床使用（点眼投与）時の1日投与量はシステアミン酒石酸塩製剤の臨床使用（経口投与）時と比較して限定的であることから、本薬を用いた安全性薬理試験は実施されていない。また、本項では、本薬点眼液の濃度は本薬（システアミン塩酸塩）としての濃度を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 シスチン症モデルマウスに対する作用（CTD 4.2.1.1）

Ctns 遺伝子を欠失させた遺伝子改変シスチン症モデルである *Ctns*^{-/-}マウス⁵⁾を用いて、本薬0.55%点眼液（1st pilot 製剤⁶⁾）を反復点眼投与したときの角膜のシスチン結晶に対する作用が検討された。本薬群は本剤（本薬0.55%点眼液）を1日3回3カ月間両眼に反復点眼投与し、無処置群は3カ月観察のみを行った。その後、本薬群では本薬0.55%点眼液（1st pilot 製剤）を1日6回2カ月間両眼に反復点眼投与し、無処置群は無処置サブグループと参照サブグループに分け、無処置サブグループでは2カ月間観察のみを行い、参照サブグループではNIH処方溶液（本薬0.55%点眼液）⁷⁾を両眼に1日6回2カ月間反復点眼投与した。1カ月ごとにIVCMにより角膜のシスチン結晶数が評価された結果、本薬群及び無処置群ともに3カ月目までシスチン結晶数が経時的に増加し、3カ月目でのベースラインからの変化率（平均値）は、本薬群及び無処置群でそれぞれ250%及び226%の増加であり、群間に大きな差異は認められなかった。3カ月以降は無処置サブグループでは5カ月目までシスチン結晶数が経時的に増加し、5カ月目での3カ月目からの変化率（平均値）は155%の増加であった一方、本薬群及び参照サブグループではシスチン結晶数の経時的な増加は認められず、5カ月目での3カ月目からの変化率（平均値）はそれぞれ5.75%及び9.68%の減少であった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 角膜のシスチン結晶に対する作用について

申請者は、本薬の角膜のシスチン結晶に対する作用について、以下のように説明した。

本薬の活性本体であるシステアミンは、ライソゾーム内でシスチンと反応し、シスチノシンとは異なる輸送体を介して細胞質に輸送されるシステイン及びシステイン-システアミン混合二硫化物を形成することで、ライソゾーム内のシスチンの蓄積を減少させると考えられている（Drug Discov Today 2013; 18: 785-92）。

シスチン症モデル動物である *Ctns*^{-/-}マウスに本薬0.55%点眼液（1st pilot 製剤）を1日3回3カ月間点眼投与した結果、無処置群と比較した明らかな治療効果は認められなかったが、点眼回数を1日6回2カ月間点眼投与した結果、シスチン結晶数の増加の抑制効果が認められ、その効果は標準製剤として用いたNIH処方溶液を1日6回2カ月間点眼投与した場合と同様であった（3.1参照）。また、*Ctns*^{-/-}マウスに、システアミン点眼液を1日4回両眼に1カ月間点眼投与したときにIVCMを用いて角膜のシスチン結晶量の評価した結果、1カ月目のベースラインからのシスチン結晶量の変化率は、無処置群では173%の増加であった一方、システアミン投与群では15%の増加であったことが報告されている（Mol Vision 2011; 17: 2649-54）。

5) *CTNS* 遺伝子のマウスホモログである *Ctns* 遺伝子は、シスチノシンと92.6%が相同な367アミノ酸配列をコードする。*Ctns* 遺伝子を両アレルで欠失させることで、角膜を含む様々な臓器にシスチンが蓄積することが報告されている（Mol Cell Biol 2002; 22: 7622-32）。

6) 溶媒：■%カルメロースナトリウム、■%ベンザルコニウム塩化物、■%エデト酸ナトリウム水和物、■%クエン酸水和物、■%塩酸、■%水酸化ナトリウム（pH4.4）

7) NIHで開発された処方による製剤でありシステアミン点眼剤の標準製剤として用いられた。

以上から、本薬を点眼投与することでシスチン症患者における角膜のシスチン結晶に治療効果を示すことが期待できると考える。

機構は、今般提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、本薬を点眼投与することでシスチン症患者における角膜のシスチン結晶の蓄積を減少させる効果が期待できると判断するが、シスチン症患者における角膜のシスチン結晶に対する本剤の有効性及び有効性が期待できる1日当たりの点眼回数については、臨床試験成績を踏まえて、7.R.2項及び7.R.5項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新有効成分含有医薬品に係るものであるが、本剤の臨床使用（点眼投与）時の1日投与量はシステアミン酒石酸塩製剤の臨床使用（経口投与）時と比較して限定的であることから、本薬の非臨床薬物動態試験として、ウサギにおける点眼投与時の角膜中システアミン濃度を検討した試験成績のみが提出された。以下に主な試験成績を記載する。

なお、角膜中のシステアミン濃度はHPLC-MSを用いて測定された（定量下限：0.125 ng/μL）。また、本項では、本薬点眼液の濃度は本薬（システアミン塩酸塩）としての濃度を示す。

4.1 角膜中システアミン濃度

雄性アルビノウサギの両眼にカルメロースナトリウム ■■■%、■■■%及び■■■%を含む本薬0.55%点眼液⁸⁾をそれぞれ単回点眼投与したときの角膜中システアミン濃度、並びにカルメロースナトリウム ■■■%を含む本薬0.55%、1.1%、1.65%及び2.2%点眼液⁸⁾をそれぞれ単回点眼投与したときの角膜中システアミン濃度は、表3のとおりであった（参考CTD 4.2.2.7-4、参考CTD 4.2.2.7-5）。

表3 角膜中システアミン濃度 (ng/g)^{a)}

時間 (h)	例数 (眼数)	カルメロースナトリウム濃度			本薬濃度			
		■■■%	■■■%	■■■%	0.55%	1.1%	1.65%	2.2%
0.25	4/時点 (8/時点)	45659.6 ± 23525.5 (0)	83857.3 ± 41566.7 (0)	69167.7 ± 30754.6 (0)	83857.3 ± 41566.7 (0)	76337.3 ± 26902.5 (0)	89931.7 ± 54688.4 (0)	60625.9 ± 27598.8 (0)
1	4/時点 (8/時点)	20821.7, 12723.3 ^{b)} (6)	23578.4, 10332.0 ^{b)} (6)	5952.0 ± 6680.6 (4)	23578.4, 10332.0 ^{b)} (6)	4429.6 ± 4457.6 (3)	6217.2 ^{b)} (7)	0 ^{c)} (8)

上段：平均値±標準偏差、下段：LOQ未満の眼数、LOQ未満のデータは0として取り扱われた。

a) 測定値（単位：ng/μL）に抽出液量（3000 μL）を乗じた値を角膜重量（g）で除することで算出された。

b) 個別値

c) 全例で定量下限未満であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、非臨床薬物動態について特段の問題は認められないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新有効成分含有医薬品に係るものであるが、システアミンの全身に対する安全性については本薬の塩違いであるシステアミン酒石酸塩を含有する経口製剤の承認審査時に評価済みとされており、また本剤の臨床使用（点眼投与）時の1日投与量はシステアミン酒石酸塩製剤の臨床使用（経口投与）時と比較して限定的であることから、本薬の点眼投与による局所刺激性試験の成績のみが提出された。また、本項では、本薬点眼液の濃度は本薬（システアミン塩酸塩）としての濃度を示す。

8) 本薬及びカルメロース以外に、■■■%ベンザルコニウム塩化物及び■■■%エデト酸ナトリウム水和物を含む製剤

5.1 局所刺激性試験

本薬 0.55%点眼液（1st pilot 製剤及び本剤）を用いて、ウサギを用いた反復点眼投与毒性試験が実施され、眼局所への影響が眼科検査（一般眼科所見、角膜感受性⁹⁾、角膜厚及び角膜内細胞密度）及び眼の組織学的検査により評価された（表 4）。本薬 0.55%点眼液（1st pilot 製剤）の眼刺激性は 1 日当たりの点眼回数に依存し、本剤の臨床用法である 1 日 4 回投与は忍容性があると判断された。

表 4 局所刺激性試験の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雌雄ウサギ (NZW)	生理食塩液若しくは溶媒 ^{a)} 50 μL を 1 日 6 回、又は本薬 0.55%点眼液 (1 st pilot 製剤 ^{a)}) 50 μL を 1 日 3 回、1 日 6 回若しくは 1 日 9 回、3 カ月間反復点眼投与	<溶媒群> 結膜発赤、結膜腫脹、眼脂、角膜混濁、角膜血管新生、虹彩炎 <1 st pilot 製剤群> ≥1 日 3 回投与：結膜発赤、結膜腫脹、眼脂、角膜混濁、角膜血管新生、虹彩炎 1 日 6 回投与：角膜上皮菲薄化、結膜の血管拡張及び血管外遊出リンパ球 1 日 9 回投与：2 週間投与後に眼の急性炎症のため全例を安楽死。角膜充血、角膜血管拡張、角膜膠原線維の解離、結膜の血管外遊出リンパ球	参考 4.2.3.6-1
	本薬 0.55%点眼液 (本剤 ^{b)}) 50 μL を 1 日 4 回、1 カ月間又は 3 カ月間反復点眼投与	1 カ月投与 <本剤群> 結膜発赤、結膜浮腫及び腫脹、結膜うっ血、眼脂、角膜混濁、角膜血管新生、角膜血管拡張、角膜のフルオレセイン染色陽性、眼房水フレア、虹彩充血、虹彩炎、前眼房に角膜と思われる粉状物質 3 カ月投与 <本剤群> 結膜発赤、結膜浮腫及び腫脹、結膜うっ血、眼脂、角膜混濁、角膜血管新生、角膜血管拡張、角膜のフルオレセイン染色陽性、眼房水フレア、虹彩炎、角膜輪部の血管外遊出リンパ球・リンパ濾胞 3 カ月間投与を継続することで、眼の所見の発現割合及び重症度が低下。	4.2.3.6-3

- a) 溶媒：■%カルメロースナトリウム、■%ベンザルコニウム塩化物、■%エデト酸ナトリウム水和物、■%クエン酸水和物、■%塩酸、■%水酸化ナトリウム (pH4.4)
- b) 溶媒：■%カルメロースナトリウム、■%ベンザルコニウム塩化物、■%エデト酸ナトリウム水和物、■%クエン酸水和物、■%塩酸、■%水酸化ナトリウム (pH4.4)

5.2 不純物の安全性評価

本剤の不純物としてシスタミンが同定され、規格値は ICH Q3A ガイドライン及び ICH Q3B ガイドラインで規定された安全性確認の必要な閾値を超える値（原薬：1.0%以下、製剤：4.0%以下）が設定されている。

申請者は、シスタミンの遺伝毒性並びに全身及び眼局所に対する毒性について、以下のように説明した。

シスタミンは内因性物質であることから（J Chromatogr B 2009; 877: 3434-41）、遺伝毒性及び点眼投与時の全身に対する一般毒性の懸念は低いと考える。眼局所の毒性についてはシスタミン 1.27%を含有する本薬 0.55%点眼液のウサギを用いた点眼投与試験（参考 CTD 4.2.3.6-2）及びシスタミン 0.8%を含有する本剤の 3 カ月点眼投与毒性試験（CTD 4.2.3.6-3）（5.1 参照）において、眼局所における忍容性が確認されている。なお、製剤におけるシスタミンの規格値は製剤の安定性試験成績に基づいて設定しており、臨床試験においてシスタミンを含む製剤の眼局所における忍容性が確認されている。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 眼に対する毒性及び回復性について

申請者は、本剤の眼に対する毒性及び回復性について、以下のように説明した。

9) 角膜知覚計により、まばたき反射を誘発するのに必要な機械的刺激数を測定することで角膜感受性が評価された。

本剤をウサギに1日4回点眼投与したときに、眼脂、結膜腫脹等の眼所見が認められたが、3カ月間投与を継続することで当該所見の発現割合及び重症度が低下した(表4)。また、システアミン10%点眼液をウサギに投与したときに、眼所見(充血、眼瞼の肥厚)は投与中止後7~10日以内に回復することが報告されている(J Ocul Pharmacol 1988; 4: 127-31)。

以上から、本剤及び本薬を1日4回点眼投与したときの眼所見は忍容可能であり、かつ回復性を有することが示唆される。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、本剤の臨床使用時の局所刺激性を含む眼における安全性については、臨床試験成績を踏まえ、7.R.3項で引き続き検討する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

ヒト血漿中のシステアミン濃度は、LC-MS/MSを用いて測定された(定量下限:1 ng/mL)。臨床試験では、本剤として本薬0.55%(システアミンとして0.38%)を含有する点眼剤が用いられ、海外第I/II相試験(OCT-1試験)では1st pilot製剤及び2nd pilot製剤が、海外第III相試験(CHOC試験)、国内第I相試験(P0005試験)及び国内第III相試験(P0006試験)では2nd pilot製剤が用いられた¹⁰⁾。なお、2nd pilot製剤と市販予定製剤は同一の処方である。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第I相試験(CTD 5.3.3.2: P0005試験)

日本人健康成人男性(薬物動態評価例数6例)を対象に、本剤1滴を片眼に単回点眼投与したとき、血漿中システアミン濃度(平均値±標準偏差)は投与前で1.41±0.34 ng/mL、投与24時間後で1.52±0.24 ng/mLであり、本剤点眼投与による血漿中システアミン濃度の明らかな上昇は認められなかった。本剤を1回1滴、両眼に1日4回(4時間間隔)、8日間¹¹⁾点眼したときの最終投与後の血漿中本薬の薬物動態パラメータは表5のとおりであった(試験計画等については7.1参照)。

表5 本剤を反復点眼投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}
2.02 ± 0.48	33.17 ± 6.37	0.25 (0.083, 0.25)

平均値±標準偏差、C_{max}:最高濃度、AUC_{0-24h}:24時間後までの濃度-時間曲線下面積、t_{max}:最高濃度到達時間

a) 中央値(範囲)

6.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の臨床使用(点眼投与)時の1日投与量はシステアミン酒石酸塩製剤の臨床使用(経口投与)時と比較して限定的であり、提出された資料からも本剤点眼投与時の薬物動態に特段の問題は認められないと判断した。

10) 各製剤の主な処方内容(1st pilot製剤、2nd pilot製剤): pH(4.4、4.4)、カルメロースナトリウム(■%、■%)、ベンザルコニウム塩化物(■%、■%)、エデト酸ナトリウム水和物(■%、■%)、クエン酸水和物(■%、■%)、水酸化ナトリウム(■%、■%)、塩酸(■%、■%)

11) 投与最終日(投与8日目)は1日1回(朝)のみ点眼投与された。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 6 に示す 4 試験が提出された。なお、各臨床試験では、本剤として本薬 0.55%（システアミンとして 0.38%）を含有する点眼剤が用いられた。

表 6 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数/眼数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	P0005 試験 5.3.3.2	I	健康成人	6 例/12 眼	単回投与期：本剤を 1 回 1 滴、片眼に単回点眼投与 反復投与期：本剤を 1 回 1 滴、1 日 4 回、両眼に 8 日間点眼投与	安全性 薬物動態
	海外	OCT-1 試験 5.3.5.2-1	I/II	シスチン症患者	8 例/16 眼	本剤を 1 回 1 滴、1 日 3~6 回、両眼に 60 カ月間点眼投与	安全性 有効性
	海外	CHOC 試験 5.3.5.1-1	III	シスチン症患者	32 例/64 眼	本剤群：本剤を 1 回 1 滴、1 日 4 回、両眼に 90 日間点眼投与 本薬 0.10% 群：本薬 0.10% 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 4 回、両眼に 90 日間点眼投与	有効性 安全性
	国内	P0006 試験 5.3.5.2-2	III	シスチン症患者	6 例/10 眼	本剤を 1 回 1 滴、1 日 4 回、両眼に 52 週間点眼投与	有効性 安全性

7.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2：P0005 試験＜2018 年 8 月～2018 年 10 月＞）

日本人健康成人（目標被験者数 6 例）を対象に、本剤を単回又は反復点眼投与したときの安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非遮蔽非対照試験が国内で実施された（薬物動態の試験成績については 6.2.1 参照）。

用法・用量について、単回投与期では、本剤を 1 回 1 滴、右眼に単回点眼投与するとされ、反復投与期では、本剤を 1 回 1 滴、1 日 4 回（4 時間間隔）、両眼に 8 日間¹¹⁾点眼投与するとされた。なお、反復投与期は単回投与期で安全性が確認された被験者を対象に、単回投与期終了後 3 日以上の間隔を空けて実施された。

治験薬が投与された 6 例全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有害事象¹²⁾は、単回投与期では 1 例（眼脂）に認められ、反復投与期では 4 例（下痢、眼脂・点状角膜炎・結膜充血、点状角膜炎、眼刺激・眼の異物感各 1 例）に認められた。死亡例及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との関連性ありとされた有害事象は、単回投与期では 1 例（眼脂）に認められ、反復投与期では 2 例（眼脂・点状角膜炎・結膜充血、眼刺激各 1 例）に認められた。

バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍数）について、臨床的に大きな問題となる変動は認められなかった。

7.2 海外第 I/II 相試験（CTD 5.3.5.2-1：OCT-1 試験＜2008 年 2 月～2013 年 4 月＞）

角膜にシスチン結晶の沈着が認められる外国人シスチン症患者¹³⁾（目標被験者数 8 例）を対象に、本剤の安全性、用法及び有効性を検討することを目的とした非遮蔽非対照試験がフランスで実施された。

用法・用量について、run-in 期において本薬 0.10% 点眼液を組入れ前の 1 日当たりの投与回数（1 日 3 回～6 回）で両眼に 30 日間点眼投与した後、本剤を run-in 期における 1 日当たりの投与回数（1 日 3 回～6 回）で両眼に 60 カ月間点眼投与することとされた。なお、30、90 及び 180 日目並びに 9、12、18、

12) 治験薬との関連性の判断は、「関連なし」、「ほとんど関連なし」、「可能性小」、「可能性大」又は「確実」の 5 分類で評価し、「可能性小」、「可能性大」又は「確実」と判断された有害事象を治験薬との関連性ありとされた。

13) 次の主な選択基準を満たす 3 歳以上の患者が対象とされた。

①過去に実施された白血球中シスチン濃度の検査結果 (>1.5 nmol/ half-cystine/mg protein) に基づきシスチン症と診断された患者
②組入れ前 3 カ月以内の細隙灯顕微鏡検査で角膜にシスチン結晶の沈着が認められた患者
③少なくとも 1 カ月間システアミン点眼剤を投与している患者

24、30、36、42 及び 48 カ月目の眼科所見に基づき、本剤の 1 日当たりの投与回数を調節することが可能とされた（表 7）。

表 7 治験薬の 1 日当たりの投与回数の調節方法（OCT-1 試験）

評価時期	眼科所見 ^{a)}	1 日当たりの投与回数
投与 30 日目	悪化	投与中止
	維持	変更しない
	改善	1 回減らす
投与 90 日目	悪化	投与中止 ^{b)} 又は 1 回増やす ^{c)}
	維持	1 回減らす
	改善	2 回減らす
投与 180 日以降	悪化	1 回増やす
	維持	変更しない
	改善	1 回減らす

a) 眼科所見を前回の評価時点と比較した上で総合的に判断された。

b) 投与 30 日目に 1 日当たりの投与回数を変更していない場合

c) 投与 30 日目に 1 日当たりの投与回数を減らした場合

run-in 期に組み入れられた 8 例に本剤が投与され、当該 8 例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

主要評価項目とされた IVCM 合計スコア¹⁴⁾のベースラインからの変化量は表 8 のとおりであった。

表 8 IVCM 合計スコアのベースラインからの変化量（OCT-1 試験、FAS）

評価時点	IVCM 合計スコア	IVCM 合計スコアの ベースラインからの変化量	IVCM 合計スコアの ベースラインからの変化率 (%)
1 日目（ベースライン）	11.38 ± 2.94 (16)		
30 日目	9.88 ± 3.18 (16)	-1.50 ± 2.45 (16)	-11.73 ± 25.09 (16)
90 日目	8.19 ± 3.06 (16)	-3.19 ± 1.80 (16)	-28.58 ± 17.50 (16)
180 日目	8.63 ± 3.91 (16)	-2.75 ± 2.29 (16)	-25.76 ± 18.63 (16)
9 カ月目	8.13 ± 4.06 (16)	-3.25 ± 2.41 (16)	-30.73 ± 19.78 (16)
12 カ月目	8.13 ± 3.63 (16)	-3.25 ± 2.08 (16)	-30.16 ± 16.87 (16)
18 カ月目	7.94 ± 3.68 (16)	-3.44 ± 1.79 (16)	-32.15 ± 18.10 (16)
24 カ月目	7.88 ± 3.88 (16)	-3.50 ± 2.07 (16)	-33.12 ± 20.83 (16)
30 カ月目	8.69 ± 4.33 (16)	-2.69 ± 2.68 (16)	-25.94 ± 24.31 (16)
36 カ月目	7.50 ± 3.65 (16)	-3.88 ± 2.31 (16)	-35.78 ± 21.57 (16)
42 カ月目	8.31 ± 4.47 (16)	-3.06 ± 2.77 (16)	-29.53 ± 25.37 (16)
48 カ月目	8.19 ± 4.23 (16)	-3.19 ± 3.04 (16)	-29.58 ± 26.97 (16)
60 カ月目	7.94 ± 4.39 (16)	-3.44 ± 2.78 (16)	-32.71 ± 25.40 (16)

平均値 ± 標準偏差（評価眼数）

有害事象¹⁵⁾は 87.5%（7/8 例）に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、角膜血管新生については治験薬との関連性ありとされた。

14) IVCM を用いて取得した角膜各層（上皮表層、上皮基底、Bowman 膜、角質実質層 3 層（表層、中層、深層）及び内皮）の画像に基づき各層（7 層）の結晶沈着物の密度を次の 5 段階で評価したときの合計値（0～28）。なお、層ごとに複数枚の画像に基づきスコア評価を行い、各層のスコアの平均を合算することで合計値が算出された。

0：結晶なし

1：25%未満の結晶沈着物あり

2：25%から 50%の結晶沈着物あり

3：50%から 75%の結晶沈着物あり

4：75%から 100%の結晶沈着物あり

15) 治験薬との関連性の判断は、「Related」、「Not Related」又は「Other」で評価し、「Related」又は「Other」と判断された有害事象を治験薬との関連性ありとされた。治験薬投与後の局所反応（充血、霧視、そう痒、刺痛、灼熱感等）のうち、1 時間以内に消失したものは局所有害反応として収集し、発現時間が 1 時間を超えたものは有害事象として収集された。

表9 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (OCT-1 試験、安全性解析対象集団)

発現状況	内訳
75.0% (6/8 例)	腎移植拒絶反応・治療非遵守・細菌性腎盂腎炎、虫垂切除・腹膜炎、膝関節変形・骨端手術、視神経乳頭浮腫・腰椎穿刺・腰椎穿刺後症候群・血中クレアチニン増加・移植拒絶反応・角膜血管新生・免疫グロブリン療法・胃腸炎・急性腎不全・動脈硬化手術・膝関節変形・骨端手術・股関節部骨折・低カリウム血症・偽性麻痺・低カルシウム血症性痙攣・意識消失・アルコール中毒・錯感覚・テタニー・低カルシウム血症・低マグネシウム血症・卵管炎、アデノイド切除・耳チューブ挿入・骨切り術・痙攣・血中ナトリウム減少・低ナトリウム血症各1例

発現状況：発現割合（発現例数/評価例数）

治験薬との関連性ありとされた有害事象は25%（2/8例：角膜血管新生・眼乾燥、麦粒腫各1例）に認められた。

7.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : CHOC 試験<2013年1月~2013年6月>)

角膜にシスチン結晶の沈着が認められる外国人シスチン症患者¹⁶⁾（目標被験者数24例¹⁷⁾、各群12例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とし、本薬0.10%点眼液を対照とする無作為化非遮蔽¹⁸⁾並行群間比較試験がフランスで実施された。

用法・用量について、被験者を本剤群と本薬0.10%群に1:1の比で割り付けた¹⁹⁾後、非遮蔽下で、本剤群では本剤を1回1滴、1日4回（4時間間隔）、両眼に90日間点眼投与するとされ、本薬0.10%群では本薬0.10%点眼液を1回1滴、1日4回（4時間間隔）、両眼に90日間点眼投与するとされた。

無作為化された32例/64眼（本剤群15例/30眼、本薬0.10%群17例/34眼、以下同順）のうち1例/2眼²⁰⁾（本薬0.10%群）を除く31例/62眼（15例/30眼、16例/32眼）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及びFASとされた。FASが有効性の主要な解析対象集団とされ、主要評価項目の解析においてはFASのうちIVCMによる評価を実施した22例/42眼（11例/22眼、11例/20眼²¹⁾）が解析対象とされた。中止例は認められなかった。

主要評価項目とされたIVCM合計スコア^{14), 22)}のベースラインから投与90日目までの変化量は表10のとおりであり、本薬0.10%群に対する本剤群の優越性が検証された。

表10 IVCM合計スコアのベースラインから投与90日目までの変化量 (CHOC試験、FAS)

	IVCM合計スコア		IVCM合計スコア の変化量	群間差 [95%CI] ^{a)}	p値 ^{a), b)}
	ベースライン	投与90日目			
本剤群	10.6 ± 4.18 (20)	6.04 ± 2.08 (20)	-4.60 ± 3.12 (20)	3.84 [2.11, 5.58]	<0.0001
本薬0.10%群	10.8 ± 3.47 (20)	9.81 ± 3.81 (17)	-0.455 ± 3.38 (17)		

平均値±標準偏差（評価眼数）

a) 投与群を因子とし、ベースラインにおけるIVCM合計スコアを共変量とするGEEモデルに基づく。反復測定されたデータ間の相関には自己回帰型の分散共分散行列を用いた。

b) 有意水準両側0.05

16) 次の主な選択基準を満たす患者が対象とされた。なお、2歳未満の患者は除外された。

- ①過去に実施された白血球中シスチン濃度の検査結果 (>1.5 nmol/ half-cystine/mg protein) に基づきシスチン症と診断された患者
- ②組入れ前3カ月以内の細隙灯顕微鏡検査で角膜にシスチン結晶の沈着が認められた患者

17) OCT-1試験成績に基づき、主要評価項目であるIVCM合計スコアのベースラインから投与90日目までの変化量について、対照群における平均変化量は0、本剤群における平均変化量は-3.0、共通の標準偏差を2.0と仮定するとともに脱落率を10%と仮定し、有意水準を両側0.05、検出力を90%とした場合、対照群に対する本剤群の優越性を検証するために必要な被験者数は1群当たり12例と計算された。

18) 本剤は対照薬と比較して粘性が高いことから、二重遮蔽試験として実施することが困難と判断されたが、主要評価項目であるIVCM合計スコアの評価は遮蔽下で実施された。

19) IVCMによる評価の有無（あり・なし）及び年齢区分（11歳以下、12歳以上17歳以下、18歳以上の3区分）を割付因子とする層別割付が実施された。

20) 無作為化後に追跡不能となり治験薬投与に関する情報が得られなかった。

21) 1例は弱視のため、別の1例は角膜移植手術を受けたため、IVCMによる評価が片眼のみで実施された。

22) IVCMを用いて取得された画像評価は1人の独立した評価者によって遮蔽下で実施された。

有害事象²³⁾は本剤群 66.7% (10/15 例)、本薬 0.10%群 81.3% (13/16 例) に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は本剤群 13.3% (2/15 例：胃腸炎、疲労各 1 例)、本薬 0.10%群 12.5% (2/16 例：胃腸炎、角膜移植の拒絶反応各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との関連性なしとされている。

治験薬との関連性ありとされた有害事象は、本剤群 13.3% (2/15 例：眼刺激・流涙増加、眼痛各 1 例)、本薬 0.10%群 6.3% (1/16 例：眼痛・眼刺激・霧視・眼そう痒症) に認められた。

7.4 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : P0006 試験<2021 年 1 月~2022 年 4 月>)

角膜にシスチン結晶の沈着が認められる日本人シスチン症患者²⁴⁾ (目標被験者数 14 例²⁵⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非遮蔽非対照試験が国内で実施された。

用法・用量は、本剤を 1 回 1 滴、1 日 4 回 (4 時間間隔)、両眼に 52 週間点眼投与するとされた。

登録された 6 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち IVCM 合計スコアが得られていない 3 例²⁶⁾を除いた 3 例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

主要評価項目とされた IVCM 合計スコア^{14), 27)}のベースライン (治験薬投与前 8 週間以内) から投与 13~16 週目の変化量について、IVCM による評価が実施された 3 例 (4 眼) のうち、角膜 7 層のすべてにおいて結晶沈着物の密度がスコア評価され IVCM 合計スコアが算出できたのは、投与 13~16 週目の 1 例 (2 眼) のみであったことから、主要評価項目の結果は算出できなかった。

有害事象²⁸⁾は 83.3% (5/6 例) に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との関連性ありとされた有害事象は、50.0% (3/6 例：眼痛・睫毛変化、眼刺激、角膜障害各 1 例) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

機構は、シスチン症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (P0006 試験) において、主要評価項目の結果が算出できなかったこと (7.4 参照) を踏まえ、提出された臨床データパッケージ (表 6) に基づき日本人シスチン症患者における本剤の有効性を評価することの妥当性について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

23) 治験薬との関連性の判断は、「Certain」、「Probably/likely」、「Possible」、「Unlikely」、「Conditional/Unclassified」又は「Unassessible」の 6 区分で評価し、「Certain」、「Probably/likely」、「Possible」、「Conditional/Unclassified」又は「Unassessible」と判断された有害事象を治験薬との関連性ありとされた。治験薬投与後の局所反応 (充血、霧視、そう痒、刺痛、灼熱感等) のうち、1 時間以内に消失したものは局所有害反応として収集し、発現時間が 1 時間を超えたものは有害事象として収集した。

24) 次の主な選択基準を満たす患者が対象とされた。なお、治験薬投与前 1 年以内にシステアミン点眼剤の投与を受けた患者は除外された。

①システアミン内服薬による治療開始前の白血球中シスチン濃度が >1 nmol/half-cystine/mg protein 又はシスチン症と診断された患者
②スクリーニング時の細隙灯顕微鏡検査で角膜にシスチン結晶の沈着が認められた患者

25) 試験計画時点で治験依頼者が把握している本邦におけるシスチン症患者は 14 例であったことを踏まえ目標被験者数は 14 例とされた。なお、主要評価項目である IVCM 合計スコアのベースラインから投与 13~16 週目までの変化量について、CHOC 試験成績に基づき、平均変化量を -4.60、標準偏差を 3.12 と仮定し、1 標本の前後比較、有意水準を片側 0.025、検出力を 90% とした場合に必要な被験者数は 8 例であった。

26) 検査実施施設への来院困難等の理由により実施されなかった。

27) 検査実施施設において 1 人の撮影者により画像撮影が行われ、1 人の独立した評価者によって画像評価が行われた。

28) 治験薬との関連性の判断は、「関連なし」、「ほとんど関連なし」、「可能性小」、「可能性大」又は「確実」の 5 段階で評価し、「ほとんど関連なし」、「可能性小」、「可能性大」又は「確実」と判断された有害事象を治験薬との関連性ありとされた。治験薬投与後の局所反応 (充血、霧視、そう痒、刺痛、灼熱感等) のうち、1 時間以内に消失したものは局所有害反応として収集し、発現時間が 1 時間を超えたものについては、有害事象とした。

シスチン症における角膜へのシスチン結晶の蓄積は、進行することで羞明、眼瞼痙攣、点状表層角膜炎、眼疼痛等を来し、視力障害に至る場合もある。欧米では従来、シスチン症患者における眼症状に対する治療としてシステアミン点眼剤が院内製剤として使用されてきた。その後、米国では、本薬を有効成分とする点眼剤が 2012 年に承認された後、薬液に粘性を付与して角膜上での薬物滞留性を向上させた本剤が 2020 年に承認され、また欧州では 2017 年に本剤が承認されており、欧米ではシスチン症患者における眼症状に対する治療として本剤を含めたシステアミン点眼剤が標準的治療法となっている。本邦の診療ガイドラインにおいても、システアミン点眼剤は羞明の軽減に有効である旨が記載されているが（シスチノーシス（シスチン蓄積症）診療ガイドライン 2019 日本先天代謝異常学会編）、本邦では本剤を含めシステアミン点眼剤は承認されていない。

本邦における本剤の開発開始時点で、本剤はパイロット試験である海外第 I/II 相試験（OCT-1 試験）及び検証的試験である海外第 III 相試験（CHOC 試験）の結果を基に欧米で承認されていた。内因性及び外因性の民族的要因については、主に次に示す検討を行った結果、本剤は民族的要因による影響を受けにくい薬剤であると判断したことから、シスチン症患者を対象とした国内臨床試験として非遮蔽単群試験である P0006 試験を計画・実施し、当該試験において海外第 III 相試験（CHOC 試験）と同様の傾向が認められれば、比較試験である CHOC 試験を有効性の主要な根拠とする臨床データパッケージの構築が可能と判断した。

- OCT-1 試験及び CHOC 試験の選択基準^{13), 16)}は、本邦におけるシスチン症の診断基準²⁹⁾（シスチノーシス（シスチン蓄積症）診療ガイドライン 2019 日本先天代謝異常学会編）と合致しており、またシスチン症患者における眼以外の症状に対する標準的治療法は、国内外で共通してシステアミン製剤の経口投与である。
- 本剤は角膜局所での効果を期待して角膜上に点眼投与する製剤であり、また腎性シスチン症に対して承認されているシステアミン酒石酸塩を有効成分とする経口剤において有効性に関する国内外差は報告されていない。

結果的に、COVID-19 の感染拡大の影響等により P0006 試験では主要評価項目の結果が算出できなかったものの、主要評価項目に関連する追加解析の結果及び副次評価項目の結果等を考慮すると、海外臨床試験（CHOC 試験）と同様に本剤の有効性を確認できたと考えるため（7.R.2.2 参照）、海外臨床試験（CHOC 試験）を有効性の主要な根拠とする臨床データパッケージに基づき、日本人シスチン症患者における本剤の有効性は評価可能であると判断した。

機構は、以下のように考える。

COVID-19 の感染拡大の影響等により、国内第 III 相試験である P0006 試験で主要評価項目の結果が算出できなかったこと等から、当該試験から本剤の角膜のシスチン結晶に対する有効性を評価することに限界があり、当該試験と海外第 III 相試験である CHOC 試験との結果の類似性を検討することは困難である（7.R.2.2 参照）。しかしながら、本邦におけるシスチン症患者数は極めて限られており、日本人シスチン症患者を対象とした追加の臨床試験の実施は現実的ではないこと、また申請者の説明を踏まえ本剤は民族的要因による影響を受けにくい薬剤であると判断できることから、日本人シスチン症患者にお

29) 次のいずれかの所見がある場合にシスチン症と確定診断される。

- 1 多核白血球中のシスチン量の増加（腎障害型：3.0～23.0 nmol/ half-cystine/mg protein、非腎型：1.0～3.0 nmol/ half-cystine/mg protein）
- 2 細隙灯顕微鏡検査による角膜のシスチン結晶の同定
- 3 CTNS 遺伝子検査による両アレルでの病因変異の同定

ける本剤の有効性については、比較試験として実施された CHOC 試験を中心に評価することとし、P0006 試験については補足的な位置付けとして評価することとした。なお、海外臨床試験及び国内臨床試験の試験計画、有効性の結果等については、7.R.2 項で引き続き検討する。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の 7.R.2.1 項及び 7.R.2.2 項に示す検討の結果、主に海外第Ⅲ相試験（CHOC 試験）において本剤の角膜のシスチン結晶に対する有効性が示されるとともに、評価に限界があるものの、国内第Ⅲ相試験（P0006 試験）でも本剤の有効性を示唆する結果が得られていることを踏まえると、日本人シスチン症患者において本剤の角膜のシスチン結晶に対する有効性は期待できると判断した。

以上の判断は専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 海外臨床試験について

申請者は、シスチン症患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（OCT-1 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CHOC 試験）における、①試験計画、②有効性の結果について、それぞれ以下のように説明した。

① 試験計画について：

OCT-1 試験及び CHOC 試験の試験計画を立案した当時、これら試験の実施国であるフランスでは、シスチン症患者における眼症状に対して本薬 0.10%点眼液が標準的に使用されていた。パイロット試験と位置付けた OCT-1 試験では本薬 0.10%点眼液から本剤に切り替えたときの有効性及び用法を評価し、検証的試験と位置付けた CHOC 試験では本薬 0.10%点眼液に対する本剤の優越性を検証する計画とした。なお、本剤は本薬 0.10%点眼液よりも粘性が高く二重遮蔽下での試験の実施が困難であるため、比較試験である CHOC 試験についても非遮蔽試験として実施した。

CHOC 試験における主要評価項目は、次の点を踏まえ、IVCM 合計スコアのベースラインから投与 90 日目までの変化量と設定した。なお、CHOC 試験は非遮蔽試験として実施したが、IVCM 画像に基づく角膜各層のシスチン結晶の密度のスコア付けは、独立した評価者（1名）が遮蔽下で行うこととした。

- IVCM は非侵襲的に角膜各層（上皮表層、上皮基底、Bowman 膜、角膜実質層 3 層（表層、中層、深層）及び内皮）のシスチン結晶の密度を正確に評価可能であることが報告されていること（*Ophthalmology* 2009; 116: 870-6）。なお、IVCM を用いて角膜各層のシスチン結晶の密度を 5 段階でスコア化し、各層のスコアを合計することで算出される IVCM 合計スコアは、シスチン症患者における主な眼症状である羞明の程度と相関することが報告されている（*Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 3218-25）。
- OCT-1 試験において、IVCM 合計スコアは投与 90 日目まで経時的に減少し、90 日目以降 60 カ月目まで安定してほぼ同様の値を維持したこと（表 8）。

② 有効性の結果について：

OCT-1 試験及び CHOC 試験いずれも全例（FAS）が登録前にシステアミン点眼剤の使用経験があり、使用期間の平均値は、OCT-1 試験で 35.6 カ月、CHOC 試験で 144 カ月であった。

CHOC 試験において、主要評価項目である IVCM 合計スコアのベースラインから投与 90 日目までの変化量の結果は表 10 のとおりであり、本薬 0.10%群に対して本剤群で統計学的に有意な減少効果が示され、IVCM 合計スコアのベースラインから投与 90 日目の相対変化率（平均値±標準偏差）は、本剤群で $-40.4 \pm 16.0\%$ 、本薬 0.10%群で $-0.679 \pm 33.0\%$ であった。また、ベースライン及び投与 90 日目の角膜層

ごとの IVCM スコアの結果は表 11 のとおりであり、本薬 0.10%群ではいずれの角膜層においてもベースラインと比較して投与 90 日目に大きな変化は認められなかったが、本剤群ではいずれの角膜層においても IVCM スコアの減少が認められた。

表 11 角膜層ごとの IVCM スコア (CHOC 試験、FAS)

投与群	評価時期	上皮表層	上皮基底	Bowman 膜	実質上層	実質中層	実質深層	内皮
本剤群	ベースライン	1.1 ± 1.1 (22)	0.8 ± 0.5 (22)	1.4 ± 0.8 (21)	3.0 ± 0.8 (22)	2.2 ± 1.2 (22)	1.9 ± 1.5 (22)	0.1 ± 0.4 (20)
	投与 90 日目	0.2 ± 0.2 (20)	0.4 ± 0.4 (20)	0.9 ± 0.4 (20)	2.2 ± 0.9 (20)	1.2 ± 0.7 (20)	1.2 ± 1.2 (20)	0 (20)
本薬 0.10%群	ベースライン	1.4 ± 1.2 (20)	0.9 ± 0.7 (20)	1.5 ± 0.8 (20)	3.2 ± 0.9 (20)	2.2 ± 1.2 (20)	1.6 ± 1.4 (20)	0 (20)
	投与 90 日目	1.2 ± 1.4 (17)	0.7 ± 0.7 (17)	1.3 ± 0.3 (17)	3.1 ± 0.9 (17)	2.1 ± 1.2 (17)	1.4 ± 1.5 (17)	0 (17)

平均値 ± 標準偏差 (評価眼数)

CHOC 試験において、副次評価項目として、CCCS³⁰⁾、OCT による結晶厚及び医師又は被験者評価による羞明スコア³¹⁾を評価した結果は表 12 のとおりであり、いずれの副次評価項目においても本薬 0.10%群と比較して本剤群で改善する傾向が認められた。また、ベースラインにおいて羞明スコアが 1 以上の被験者のうち、被験者評価による羞明スコアが 1 以上及び 2 以上改善した被験者の割合は、本剤群でそれぞれ 25.0% (3/12 例) 及び 8.3% (1/12 例)、本薬 0.10%群でそれぞれ 16.7% (2/12 例) 及び 0% (0/12 例) であり、医師評価による羞明スコアが 1 以上及び 2 以上改善した被験者の割合は、本剤群でそれぞれ 53.8% (7/13 例) 及び 23.1% (3/13 例)、本薬 0.10%群でそれぞれ 7.1% (1/14 例) 及び 0% (0/14 例) であった。

表 12 副次評価項目の結果 (CHOC 試験、FAS)

	ベースライン	投与 90 日目	ベースラインからの変化量
CCCS			
本剤群	2.26 ± 0.563 (30)	1.67 ± 0.729 (30)	-0.592 ± 0.523 (30)
本薬 0.10%群	1.98 ± 0.500 (31)	2.09 ± 0.519 (31)	0.105 ± 0.240 (31)
OCT による結晶厚 (µm)			
本剤群	275 ± 159 (30)	241 ± 133 (28)	-46.3 ± 55.3 (28)
本薬 0.10%群	260 ± 167 (29)	259 ± 174 (32)	10.6 ± 43.6 (29)
医師評価による羞明スコア			
本剤群	1.87 ± 1.17 (30)	1.23 ± 1.17 (30)	-0.633 ± 0.765 (30)
本薬 0.10%群	1.68 ± 1.05 (31)	1.81 ± 1.20 (32)	0.065 ± 0.442 (31)
被験者評価による羞明スコア			
本剤群	1.73 ± 1.31 (30)	1.47 ± 1.17 (30)	-0.267 ± 0.583 (30)
本薬 0.10%群	1.61 ± 1.23 (31)	1.84 ± 1.27 (32)	0.226 ± 0.717 (31)

平均値 ± 標準偏差 (評価眼数)

OCT-1 試験において、本剤を 60 カ月間投与した結果、主要評価項目とした IVCM 合計スコアは投与 90 日目まで経時的に減少し、90 日目以降 60 カ月目まで安定してほぼ同様の値を維持した (表 8)。また、副次評価項目のうち CCCS、HRT-II 又は OCT による結晶厚、医師評価による羞明スコアの結果は表 13 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤の長期投与に伴って効果が減弱する傾向は認められなかった。

30) 細隙灯顕微鏡検査により、0.00 (clear)から 3.00 (packed with crystals)の 0.25 刻みで CCCS が評価された。

31) 羞明症状の程度が次の 6 段階で評価された。

スコア	医師評価	被験者評価 (原文はフランス語のため参考和訳)
0	No photophobia	不快感・困難なし
1	Photophobia to light from indirect ophth	光に対してわずかに不快感があり、時折目を細める。
2	Photophobia to light from slit lamp beam	光に対してわずかに不快感があり、しばしば目を細める。
3	Photophobia to light from torch	中程度の不快感があり、サングラスの着用が必要である。
4	Photophobia needing dark glasses even indoors	重度の不快感があり、常にサングラスの着用が必要である。
5	unable to open eyes even indoors	非常に重度の不快感があり、サングラスを着用していても自然光に耐えることができない。

表 13 副次評価項目の結果 (OCT-1 試験、FAS)

評価時点	CCCS	HRT-IIによる 結晶厚 (μm)	OCTによる 結晶厚 (μm)	医師評価による 羞明スコア
1 日目 (ベースライン)	2.91 ± 0.13 (16)	432.63 ± 89.15 (16)	306.38 ± 98.87 (16)	2.50 ± 0.89 (16)
30 日目	2.88 ± 0.18 (16)	431.69 ± 88.37 (16)	296.06 ± 106.02 (16)	2.56 ± 0.81 (16)
90 日目	2.78 ± 0.22 (16)	391.25 ± 115.69 (16)	279.19 ± 109.71 (16)	2.00 ± 0.89 (16)
180 日目	2.75 ± 0.20 (16)	393.69 ± 81.43 (16)	285.63 ± 107.22 (16)	2.19 ± 1.28 (16)
9 カ月目	2.86 ± 0.16 (16)	358.44 ± 90.40 (16)	262.81 ± 113.30 (16)	2.25 ± 1.00 (16)
12 カ月目	2.81 ± 0.21 (16)	376.50 ± 80.98 (16)	271.38 ± 111.03 (16)	2.19 ± 0.83 (16)
18 カ月目	2.73 ± 0.30 (16)	349.94 ± 79.42 (16)	264.69 ± 114.78 (16)	2.25 ± 1.00 (16)
24 カ月目	2.75 ± 0.29 (16)	354.38 ± 112.40 (16)	259.06 ± 121.57 (16)	1.50 ± 0.52 (16)
30 カ月目	2.75 ± 0.29 (16)	366.19 ± 91.81 (16)	267.56 ± 114.35 (16)	1.75 ± 0.86 (16)
36 カ月目	2.73 ± 0.32 (16)	343.81 ± 108.05 (16)	266.63 ± 122.99 (16)	1.44 ± 0.81 (16)
42 カ月目	2.66 ± 0.31 (16)	359.88 ± 83.10 (16)	270.63 ± 118.09 (16)	2.00 ± 1.03 (16)
48 カ月目	2.75 ± 0.32 (16)	328.88 ± 118.02 (16)	265.13 ± 119.30 (16)	1.63 ± 1.02 (16)
60 カ月目	1.88 ± 0.67 (16)	292.88 ± 121.74 (16)	237.50 ± 103.12 (16)	1.63 ± 0.89 (16)

平均値 ± 標準偏差 (評価眼数)

以上から、OCT-1 試験及び CHOC 試験の結果から、本剤のシスチン症患者における角膜のシスチン結晶に対する有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

検証的試験と位置付けられた CHOC 試験において、本薬 0.10% 点眼液に対する本剤の優越性を検証する計画とし、主要評価項目として IVCM 合計スコアのベースラインから投与 90 日目までの変化量と設定したことは受入れ可能である。また、本剤は本薬 0.10% 点眼液よりも高い粘性を有していること、主要評価項目である IVCM 合計スコアは客観的な指標であり、かつ IVCM 画像は独立した評価者が遮蔽下で評価されたことを踏まえると、CHOC 試験を非遮蔽試験として実施したことは受入れ可能である。

その上で、次の点を踏まえると、本剤のシスチン症患者における角膜のシスチン結晶に対する有効性は示されていると判断する。

- CHOC 試験の主要評価項目である IVCM 合計スコアのベースラインから投与 90 日目までの変化量において、本薬 0.10% 群に対して本剤群で統計学的に有意な減少効果が示された。IVCM 合計スコアのベースラインから投与 90 日目の相対変化率 (平均値) は、本薬 0.10% 群で -0.679% であった一方、本剤群では -40.4% であり、本剤の IVCM 合計スコアの減少効果には一定の臨床的意義があると考えられる。
- CHOC 試験の副次評価項目とされた CCCS、OCT による結晶厚及び被験者又は医師評価による羞明スコアについても本剤の有効性を支持する結果が得られている。また、検討例数が限られていること及び当該試験は非遮蔽試験であることに留意する必要があるものの、ベースラインにおいて羞明スコアが 1 以上の被験者のうち、被験者評価又は医師評価による羞明スコアが 1 以上及び 2 以上改善した被験者の割合は、本薬 0.10% 群と比較して本剤群で高い傾向が認められていることは、本剤の角膜のシスチン結晶に対する有効性に臨床的意義があることを支持していると考えられる。
- CHOC 試験の投与期間は 90 日間と限定であったものの、OCT-1 試験において 60 カ月まで投与を継続しており、被験者数は限られているものの、IVCM 合計スコア、CCCS、HRT-II 又は OCT による結晶厚、医師評価による羞明スコアにおいて、本剤の長期投与に伴って効果が減弱する傾向は認められなかった。

7.R.2.2 国内臨床試験について

申請者は、シスチン症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（P0006 試験）における、①試験計画、②実施経緯、③有効性の結果について、それぞれ以下のように説明した。

① 試験計画について：

P0006 試験は海外臨床試験（CHOC 試験）と同様の傾向が認められることを確認することを目的に、国内にシスチン症の眼症状に対する治療薬は存在しないこと及び倫理的観点から、プラセボを含め対照群を設定せずに単群試験として計画・実施した（7.R.1 参照）。

なお、シスチン症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CHOC 試験）で対照群とした本薬 0.10% 群では、各評価項目（IVCM 合計スコア、CCCS、OCT による結晶厚及び羞明スコア）はいずれもベースラインから大きな変化が認められていないことから（表 10 及び表 12）、角膜のシスチン結晶及び羞明症状が無治療で大きく改善する可能性は低いと考えられる。

主要評価項目としては、CHOC 試験と結果の比較が可能となるよう、IVCM 合計スコアのベースラインからの変化量とした上で、主要評価時期は CHOC 試験と概ね同様の時期で評価できるよう投与 13 週～16 週後と設定した。CHOC 試験と同様に、IVCM 画像に基づく角膜各層のシスチン結晶の密度のスコア付けは、独立した評価者（1 名）が遮蔽下で行うこととし、IVCM 画像の撮影及び評価手順についても、CHOC 試験と概ね同様³²⁾となるよう手順書を作成した上で、治験開始前に撮影者及び評価者にトレーニングを行った。なお、本邦では IVCM を保有している医療機関が限られていることから、本試験では IVCM 検査施設（1 施設）を選定し、各被験者は当該施設で IVCM 検査を受けることとした。

副次評価項目としては、CHOC 試験と同様に医師又は被験者評価による羞明スコア³³⁾を設定した。また、CHOC 試験で副次評価項目とされた CCCS 及び OCT による結晶厚については、OCT-1 試験の投与 90 日目において IVCM 合計スコアでは明確な効果が確認できた一方（表 8）、CCCS では明確な効果が確認できなかったこと（表 13）、及び CHOC 試験で結晶厚の測定に利用された OCT 機器が本邦では販売中止となっていることを踏まえ設定せず、角膜のシスチン結晶を定量的に評価できる可能性が示唆されていた³⁴⁾OCT による ASI³⁵⁾を設定した。

32) IVCM 合計スコアの解析について、CHOC 試験では角膜各層で評価可能画像が 5 枚未満（0 枚を除く。）のデータを含めて主要解析を実施したが、P0006 試験では、手順書で「各層の評価に用いる画像を 5～10 枚選定する。」と規定していたため、評価可能画像数が 5 枚未満の場合、IVCM スコアを算出しなかった。なお、P0006 試験において、評価可能画像が 5 枚未満（0 枚を除く。）であったのは、症例番号 [REDACTED]（左眼）のベースラインの上皮表層及び投与後 49 週～52 週の内皮であり、いずれも IVCM スコアは 0 であった。

33) 羞明症状の程度が次の 6 段階で評価された。

スコア	医師評価	被験者評価
0	最大光量のスリット光下で羞明がない。	羞明なし。光に対して眼に不快感がない。
1	中間光量のスリット光下で羞明がある。	光に対してわずかに不快感があり、時折瞬きをすることがある。
2	最小光量のスリット光下で羞明がある。	光に対してわずかに不快感があり、日常的に瞬きをする。
3	青色のスリット光に耐えることができない。	光に対して中程度の不快感があり、サングラスの着用が必要なことがある。
4	サングラスの着用が必要であり、照明が明るい部屋の中で眼を開けることができない。	光に対して重度の不快感があり、常にサングラスの着用が必要である。
5	暗い部屋の中で眼を開けることができない。	光に対して非常に重度の不快感があり、室内での生活を余儀なくされる。サングラスを着用していても外出に支障を来す。

34) 本邦で実施された、シスチン症患者（2 例/4 眼）、健康成人（6 例/12 眼）及び CTNS 遺伝子変異のキャリア（1 例/2 眼）を対象に角膜の輝度波形を比較検討した臨床研究において、シスチン症患者では健康成人及び CTNS 遺伝子変異のキャリアと比較して ASI が高い傾向であった。

35) 角膜に対して水平及び垂直の 2 つの断面について、それぞれ中心から左右及び上下に 0、0.5、1、2、3 mm のポイントで出力された輝度波形データから、各ポイント（合計 18 ポイント）における角膜部分の輝度波形を平滑化スプライン曲線によって標準化して ASI を算出し、その平均値を各評価眼の ASI とした。

② 実施経緯について：

P0006 試験の目標症例数の設定に当たっては、本邦におけるシスチン症患者数が極めて少ないことを考慮し、腎性シスチン症を効能・効果として承認されているシステアミン酒石酸塩を有効成分とする経口剤の販売実績等に基づき、試験計画立案時に治験依頼者であるマイラン EPD 合同会社（現：ヴィアトリス製薬株式会社）が把握していた患者全例である 14 例を目標症例数とした。しかしながら、当該試験の組入れ開始以前（20 年 月頃）に生じた COVID-19 の感染拡大を受け、患者の安心と安全を最大限考慮した上で、より多くの患者が参加可能な治験開始時期を継続的に検討したが、COVID-19 の感染拡大が収束する見通しが立たないため、20 年 月に登録を開始した。その結果、6 名の患者からのみ治験参加への同意が得られた。患者登録を促進する観点から、新規施設との契約についても検討したが、COVID-19 の感染拡大の影響から断念せざるを得ず、また既契約施設でも新規患者の特定には至らず最終的に 6 例の組入れに留まった。

COVID-19 の感染拡大の影響により、組み入れられた 6 例のうち 3 例で IVCM 検査施設への来院について同意が得られなかったため、IVCM 合計スコアが全時点で欠測となった。IVCM 検査施設への来院が可能であった 3 例における IVCM 検査の実施状況及び角膜層ごとの IVCM スコアは表 14 のとおりであった。症例番号 (左眼) については、羞明の症状が強く眼球を固定できなかったため、評価可能な画像が全ての時点で取得できなかった。症例番号 (左眼) 及び症例番号 (両眼) の 2 例/3 眼については、上皮表層及び内皮が他層よりも薄く、評価可能画像数 (5~10 枚) が得られなかったため、一部の時点で上皮表層及び内皮の IVCM スコアが得られず、結果として 2 例ともベースラインの IVCM 合計スコアが算出できなかった。なお、CHOC 試験においても、一部の被験者で羞明症状により IVCM スコアが得られなかったことや一部の角膜層 (Bowman 膜、内皮) が読影不能であったことが報告されている。

表 14 IVCM 検査の実施状況及び角膜層ごとの IVCM スコア (P0006 試験、FAS)

症例番号	評価眼	評価時点 ^{a)}	上皮表層	上皮基底	Bowman 膜	実質上層	実質中層	実質深層	内皮
■	左眼	全て	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	右眼	全て	検査対象外 ^{b)}						
■	左眼	ベースライン	NC	1.00	1.67	3.20	2.33	1.14	NC
		投与 13~16 週目	0	0.50	1.80	2.00	1.40	3.00	NC
		投与 49~52 週目	—	—	—	—	—	—	—
■	右眼	全て	検査対象外 ^{b)}						
	左眼	ベースライン	NC	1.20	1.50	2.40	3.30	0	0.60
投与 13~16 週目		0	0	0	1.70	2.20	0.10	0.50	
投与 49~52 週目		NC	0	0	0.7	1.30	0.71	NC	
■	右眼	ベースライン	NC	0.10	2.00	2.90	2.70	0	0
		投与 13~16 週目	0	0	1.00	2.00	2.40	0	0
		投与 49~52 週目	NC	0	0	0.50	0.60	0	0

NC：評価不能、—：検査未実施（COVID-19 感染拡大による被験者希望により検査未実施）

a) 治験薬投与前 8 週間以内に評価された結果がベースラインとされた。

b) ソフトコンタクトレンズの脱着が困難であるため、治験薬の点眼投与が実施されなかった。

以上から、P0006 試験では主要評価項目を評価するための IVCM 検査を実施した被験者数が限られたことに加え、IVCM 検査を実施したいずれの被験者においてもベースラインの IVCM 合計スコアは算出できなかったため、主要評価項目である IVCM 合計スコアのベースラインからの変化量は算出できなかった。

③ 有効性の結果について：

P0006 試験に組み入れられた被験者のうち過去にシステアミン点眼剤の使用経験のある患者は含まれなかった。

P0006 試験において、2 例/3 眼で一部の評価時点で IVCМ スコアが得られなかった上皮表層及び内皮について（表 14）、上皮表層は細胞のターンオーバー周期が短い領域であり、内皮は細胞分裂がなく変動のない領域であるため（専門医のための眼科診療クオリファイ 30. 中山書店; 2016. p109 及び p127）、いずれの層もシスチン結晶の蓄積が起りにくいと考えられた。また、CHOC 試験における角膜層ごとの IVCМ スコアのうち上皮表層及び内皮のスコアは低値であり（表 11）、角膜のシスチン結晶の多くは上皮表層及び内皮を除く中間 5 層に存在することが示唆された。これらを踏まえ、主要評価項目に関連する追加解析として、上皮表層及び内皮を除く中間の角膜 5 層（上皮基底、Bowman 膜、角膜実質 3 層（表層、中層、深層））の IVCМ 合計スコアのベースラインからの変化量を算出した結果は表 15 のとおりであり、P0006 試験では評価可能な症例数が限られるものの、ベースラインと比較して投与 90 日目に低下する傾向が認められ、CHOC 試験とも同様の傾向が認められた。

表 15 IVCМ 合計スコア（5 層）のベースラインから変化量（P0006 試験及び CHOC 試験、FAS）

	IVCМ 合計スコア（5 層）		IVCМ 合計スコア（5 層） の変化量
	ベースライン ^{a)}	投与 13~16 週目/投与 90 日目 ^{b)}	
P0006 試験			
本剤群	8.48 ± 0.82 (3)	6.03 ± 2.41 (3)	-2.45 ± 1.88 (3)
CHOC 試験			
本剤群	9.29 ± 3.04 (21)	5.84 ± 1.96 (20)	-3.55 ± 2.19 (20)
本薬 0.10% 群	9.39 ± 2.85 (20)	8.63 ± 2.62 (17)	-0.253 ± 2.86 (17)

平均値 ± 標準偏差（評価眼数）

a) P0006 試験：治験薬投与前 8 週間以内、CHOC 試験：投与 1 日目

b) P0006 試験：投与 13~16 週目、CHOC 試験：投与 90 日目

P0006 試験における IVCМ 合計スコア（5 層）、副次評価項目とした被験者又は医師評価による羞明スコア及び前眼部 OCT を用いた ASI の評価眼ごとの結果は表 16 のとおりであった。IVCМ 合計（5 層）が算出できた被験者（2 例/3 眼）については、いずれの被験者及び評価眼においてもベースラインと比較して投与後に減少する傾向が認められた。羞明スコアについては、ベースライン時に羞明症状を有していた 5 例/8 眼のうち 1 例/2 眼では被験者評価による羞明スコアに変化は認められなかったが、4 例/6 眼では投与 16 週目から被験者評価による羞明スコアの減少が認められた。ASI については、ベースラインと比較して、投与 16 週目では 4 例/6 眼で減少、3 例/4 眼で増加、投与 52 週目では 5 例/8 眼で減少、1 例/2 眼で増加した。

表 16 評価眼ごとの有効性評価項目の結果 (P0006 試験)

症例番号	評価眼	評価者	ベースライン ^{a)}	4 週目	16 週目 ^{b)}	28 週目	40 週目	52 週目 ^{c)}
■	左眼	IVCM 合計スコア (5 層)	NC		NC			NC
		被験者評価による差明スコア	3	2	1	1	1	1
		医師評価による差明スコア	3	2	1	1	1	1
		ASI	104.7	99.1	100.5	99.3	98.6	102.6
■	左眼	IVCM 合計スコア (5 層)	9.34		8.70			—
		被験者評価による差明スコア	2	2	1	1	1	1
		医師評価による差明スコア	2	1	1	2	2	0
		ASI	88.2	88.7	93.2	89.8	85.5	84.0
■	右眼	IVCM 合計スコア (5 層)	7.70		5.40			1.10
		被験者評価による差明スコア	0	0	0	0	0	0
		医師評価による差明スコア	0	0	0	0	0	0
		ASI	82.7	87.1	76.8	73.3	71.7	77.2
	左眼	IVCM 合計スコア (5 層)	8.40		4.00			2.71
		被験者評価による差明スコア	0	0	0	0	0	0
		医師評価による差明スコア	0	0	0	0	0	0
		ASI	81.6	87.6	83.0	78.1	78.2	77.0
■	右眼	IVCM 合計スコア (5 層)	NC		NC			NC
		被験者評価による差明スコア	2	1	1	2	1	2
		医師評価による差明スコア	1	2	2	1	1	1
		ASI	83.2	85.3	85.6	85.8	87.9	86.7
	左眼	IVCM 合計スコア (5 層)	NC		NC			NC
		被験者評価による差明スコア	2	1	1	2	1	2
		医師評価による差明スコア	1	1	2	1	1	1
		ASI	85.3	87.9	87.9	87.9	87.2	87.9
■	右眼	IVCM 合計スコア (5 層)	NC		NC			NC
		被験者評価による差明スコア	2	1	1	0	0	1
		医師評価による差明スコア	1	1	1	0	0	0
		ASI	79.5	76.8	77.7	74.7	75.1	75.7
	左眼	IVCM 合計スコア (5 層)	NC		NC			NC
		被験者評価による差明スコア	2	1	1	0	0	1
		医師評価による差明スコア	1	1	0	0	0	1
		ASI	77.4	76.0	76.1	75.8	73.7	73.9
■	右眼	IVCM 合計スコア (5 層)	NC		NC			NC
		被験者評価による差明スコア	2	2	1	1	0	1
		医師評価による差明スコア	1	2	1	1	1	1
		ASI	76.3	73.5	72.3	70.1	68.2	71.0
	左眼	IVCM 合計スコア (5 層)	NC		NC			NC
		被験者評価による差明スコア	2	2	1	1	0	1
		医師評価による差明スコア	1	2	1	1	1	1
		ASI	77.2	73.8	73.9	70.8	70.6	67.8

NC：評価不能、—：検査未実施（COVID-19 感染拡大による被験者希望により検査未実施）

a) IVCM 合計スコア (5 層)：治験薬投与前 8 週間以内、IVCM 合計スコア以外：投与 0 日目

b) IVCM 合計スコア (5 層)：投与 13～16 週目、c) IVCM 合計スコア：投与後 49～52 週目

以上から、P0006 試験において主要評価項目である角膜 7 層の IVCM 合計スコアの結果は得られなかったものの、角膜 5 層の IVCM 合計スコアは CHOC 試験と同様に一定の改善傾向を示し、副次評価項目とした被験者評価による差明スコアにおいても改善傾向が認められたことから、日本人シスチン症患者に対する本剤の有効性が確認されたと考える。

機構は、以下のように考える。

まず、P0006 試験計画について、本邦におけるシスチン症患者数は極めて限られていること、本剤は民族的要因による影響を受けにくい薬剤であると判断できること (7.R.1 参照)、主要評価項目とされた IVCM 合計スコアは独立した評価者により遮蔽下で評価されたこと、及び角膜に蓄積したシスチン結晶が無治療で一定程度減少する可能性は低いと考えられることを踏まえると、海外第Ⅲ相試験である CHOC 試験の結果と比較検討できるよう主要評価項目等を設定した上で、非遮蔽単群試験として計画・実施したことは受入れ可能である。

次に、P0006 試験の実施に当たり、当該試験の実施前後に生じた COVID-19 の感染拡大の影響により患者の治験参加又は遠方への移動を伴う IVCM 検査施設への来院に関する同意取得が困難な状況であったこと、また IVCM 検査の性質上、羞明症状の強い患者では検査が困難な場合があること等には一定の理解はできる。加えて、本邦におけるシスチン症患者数は極めて限られており新規患者の組入れが困難であったことも踏まえると、主要評価項目である角膜 7 層の IVCM 合計スコアの結果が得られなかったことは致し方ない。なお、本邦におけるシスチン症患者数は極めて限られており、P0006 試験と同規模のシスチン症患者を対象とした追加の国内臨床試験の実施は現実的ではない。

以上の点を踏まえても、P0006 試験で事前に設定した主要評価項目である角膜 7 層による IVCM 合計スコアのベースラインからの変化量が算出できなかったこと、角膜のシスチン結晶を直接評価可能な IVCM 検査を実施できた被験者数は限られていることから、当該試験から本剤の角膜のシスチン結晶に対する効果を評価することには限界があり、CHOC 試験との結果の類似性を検討することは困難である。

しかしながら、限られた被験者数かつ事後的な解析ではあるものの、上皮表層及び内皮を除く中間の角膜 5 層の IVCM 合計スコアが算出できた被験者で本剤投与後にベースラインと比較して低下していること、また非遮蔽試験であることに留意する必要があるものの、本剤投与前に羞明症状があった被験者 5 例のうち 4 例で被験者評価による羞明スコアが本剤投与後に改善していることを踏まえると、P0006 試験においても本剤の有効性を示唆する結果が得られていると判断する。

7.R.3 安全性について

申請者は、シスチン症患者における本剤の安全性について、以下のように説明した。

シスチン症患者を対象とした海外第 I / II 試験 (OCT-1 試験)、海外第 III 相試験 (CHOC 試験) 及び国内第 III 相試験 (P0006 試験) において、治験薬点眼投与後の局所反応 (充血、霧視、そう痒、刺痛、灼熱感等) のうち、発現時間が 1 時間を超えたものは有害事象として収集し、1 時間以内に消失したものは有害事象とは別に局所有害反応として収集した。

OCT-1 試験、CHOC 試験及び P0006 試験における有害事象の発現状況の概要は表 17 のとおりであった。治験薬との関連性ありとされている有害事象のうち、当該 3 試験の本剤投与例で合計 2 例以上に認められた事象は、眼刺激、眼痛 (以上、各 2 例) であり、これらの事象の重症度はいずれも軽度であった。また、各試験の本剤投与例において重症度が重度であった眼局所の有害事象は認められなかった。本剤投与例で認められた投与中止に至った有害事象はアレルギー性結膜炎 (1 例) のみであり、治験薬との関連性なしとされている。重篤な有害事象のうち、3 試験の本剤投与例で合計 2 例以上に認められた事象は、膝関節変形、骨端手術、胃腸炎 (以上、各 2 例) であり、いずれも治験薬との関連性なしとされている。本剤投与例で認められた治験薬との関連性ありとされている重篤な有害事象は角膜血管新生 (1 例) のみであり、角膜血管新生は、本剤の潜在的なリスクであることは否定できないものの、シスチン症の合併症としても発現し得ることから、現時点では本剤投与と関連する可能性は低いと考えられる。なお、OCT-1 試験及び P0006 試験ではそれぞれ 60 カ月間及び 52 週間の長期投与を行ったが、試験期間を通じて有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。

表 17 有害事象の発現状況 (OCT-1 試験、CHOC 試験及び P0006 試験、安全性解析対象集団)

	OCT-1 試験	CHOC 試験		P0006 試験
		本剤群	本薬 0.10% 群	
評価期間	60 カ月間	90 日間		52 週間
評価例数	8	15	16	6
すべての有害事象	7 (87.5)	10 (66.7)	13 (81.3)	5 (83.3)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	6 (75.0)	2 (13.3)	2 (12.5)	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (6.7)	0	0
治験薬との関連性ありとされている有害事象	2 (25.0)	2 (13.3)	1 (6.3)	3 (50.0)
治験薬との関連性ありとされている重篤な有害事象	1 (12.5)	0	0	0
主な有害事象 (いずれかの試験のいずれかの群で 2 例以上に認められた事象)				
眼充血	0	4 (26.7)	5 (31.3)	0
胃腸炎	2 (25.0)	2 (13.3)	2 (12.5)	1 (16.7)
眼刺激	0	2 (13.3)	2 (12.5)	1 (16.7)
眼痛	0	1 (6.7)	3 (18.8)	1 (16.7)
鼻咽頭炎	2 (25.0)	1 (6.7)	2 (12.5)	0
発熱	0	1 (6.7)	0	2 (33.3)
嘔吐	2 (25.0)	1 (6.7)	0	0
霧視	0	0	3 (18.8)	0
眼そう痒症	0	0	2 (12.5)	0
角膜炎	0	0	2 (12.5)	0
ワクチン接種部位疼痛	0	0	0	2 (33.3)
膝関節変形	3 (37.5)	0	0	0
骨端手術	2 (25.0)	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

OCT-1 試験、CHOC 試験及び P0006 試験における局所有害反応の発現状況は表 18 のとおりであり、OCT-1 試験及び CHOC 試験では本剤が投与された被験者全例に、P0006 試験では本剤が投与された被験者の半数にそれぞれ局所有害反応が発現したが、それらの多くは重症度が軽度又は中等度であり、重度又は耐え難いと評価された局所有害反応も認められたものの、局所有害反応により投与中止に至った被験者は認められなかった。OCT-1 試験で認められた計 5569 件の局所有害反応のうち 2410 件については症状の持続時間が収集されており、重症度別の症状の持続時間の中央値 (範囲) は、軽度 2.0 (2.0~120.0) 秒、中等度 5.0 秒 (5.0~180.0) 秒、重度 10.0 (3.0~60.0) 秒、耐え難い 5.0 (5.0~180.0) 秒であり、3 分を超えて持続する局所有害反応は認められなかった。

表 18 局所有害反応の発現状況（OCT-1 試験、CHOC 試験及び P0006 試験、安全性解析対象集団）

	OCT-1 試験		CHOC 試験				P0006 試験	
			本剤群		本薬 0.10%群			
	例数 ^{a)}	件数						
評価例数（総点眼回数）	8 (16282)		15 (4644)		16 (5765)		6 (8313)	
すべての局所有害反応	8 (100)	5569	15 (100)	4253	11 (68.8)	1019	3 (50.0)	1457
軽度	7 (87.5)	970	15 (100)	2441	11 (68.8)	586	3 (50.0)	1457
中等度	5 (62.5)	926	12 (80.0)	1050	6 (37.5)	282	0	0
重度 ^{b)}	2 (25.0)	23	5 (33.3)	740	2 (12.5)	115	0	0
耐え難い ^{b)}	1 (12.5)	40	2 (13.3)	2	1 (6.3)	15	0	0
不明	8 (100)	3610	7 (46.7)	20	3 (18.8)	21	0	0
主な局所有害反応								
眼痛	7 (87.5)	3058	12 (80.0)	1702	8 (50.0)	469	2 (33.3)	1445
重度	2 (25.0)	21	4 (26.7)	32	2 (12.5)	50	0	0
耐え難い	1 (12.5)	37	2 (13.3)	3	1 (6.3)	13	0	0
眼刺激	5 (62.5)	1050	10 (66.7)	773	4 (25.0)	263	1 (16.7)	2
重度	1 (12.5)	2	2 (13.3)	230	2 (12.5)	37	0	0
耐え難い	1 (12.5)	3	0	0	1 (6.3)	1	0	0
眼充血	1 (12.5)	2	9 (60.0)	327	7 (43.8)	154	1 (16.7)	1
重度	0	0	0	0	0	0	0	0
耐え難い	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	6 (75.0)	1427	9 (60.0)	1028	4 (25.0)	74	0	0
重度	0	0	2 (13.3)	240	2 (12.5)	19	0	0
耐え難い	0	0	0	0	0	0	0	0
眼そう痒症	2 (25.0)	17	6 (40.0)	57	4 (25.0)	56	1 (16.7)	8
重度	0	0	0	0	1 (6.3)	9	0	0
耐え難い	0	0	0	0	1 (6.3)	1	0	0

a) 発現例数（発現割合（%））

b) P0006 試験では、重症度が「重度」は「高度」、「耐え難い」は「極めて高度」として収集された。

海外において、本剤は 2011 年から欧州を中心にコンパッションエッセプログラムにより患者への提供が行われており、2020 年 1 月までに約 922 人の患者に投与され、現在も一部の国又は地域で継続中である。フランスでは 2013 年 9 月から 2017 年 9 月までコンパッションエッセプログラムにより 130 人の患者に本剤が投与され、当該患者を最長 45 カ月間追跡調査したときに認められた主な有害事象は、眼刺激 10%（10/130 例）、眼痛 5.4%（7/130 例）、霧視 3.1%（4/130 例）であった（Br J Ophthalmol 2021; 105: 608-13）。最新の PBRER（データカットオフ日：2023 年 1 月 18 日、累計推定曝露：6936 人・年）において、海外市販後において 339 件の副作用が報告され、主な副作用は、眼刺激 59 件、霧視 37 件、眼の異常感 20 件、眼痛 19 件であるが、重篤な副作用は報告されておらず、臨床試験で得られた安全性情報に追加すべき新たな安全性の懸念も認められていない。

以上から、シスチン症患者を対象とした国内外の臨床試験及び海外市販後の安全性情報等から、本剤投与による重大な懸念は示唆されておらず、眼局所の有害事象が生じる可能性が高いものの、その多くは重症度が軽度又は中等度の一過性の事象であり、本剤により治療継続が困難となるなど臨床使用上の大きな問題となる可能性は低いと考える。したがって、添付文書において、臨床試験で眼局所に認められた有害事象（局所有害反応を含む。）の発現状況を情報提供するとともに、点眼直後に霧視が発現した場合は症状が消失するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意喚起することで、本剤の安全性は管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験及び海外市販後の安全性情報等から、シスチン症患者に対する本剤の安全性に重大な懸念は示唆されておらず、本剤投与時の局所有害反応の発現割合は高かったものの、いずれも重症度は軽度又は中等度が多く、また重症度にかかわらず症状は一過性であることを踏まえると、添付文書に

において、臨床試験における眼局所に認められた有害事象（局所有害反応を含む。）の発現状況を情報提供するとともに、点眼後に霧視が発現した際は症状が消失するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないように注意喚起することで、本剤の安全性は管理可能と考える。

以上から、本剤の有効性（7.R.2 参照）を踏まえると、本剤の安全性は許容可能と判断するが、国内外の臨床試験において 90 日間を超えて投与した例数は限られていること及び P0006 試験に組み入れられた日本人患者数は限られていることから、製造販売後において本剤の安全性について引き続き検討する必要がある。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、7.R.1 項～7.R.3 項の検討結果を踏まえると、シスチン症患者における眼症状に対する治療薬が承認されていない本邦において、本剤はシスチン症患者における角膜シスチン結晶を減少させることを目的に投与される新たな治療薬となり得ると判断し、また効能・効果は「シスチン症における角膜シスチン結晶の減少」と設定することが妥当と判断した。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

本剤は、欧米で従来使用されてきたシステアミン点眼剤よりも 1 日当たりの点眼回数を減らすことを目的として製剤工夫を行ったことから、シスチン症患者を対象とした海外第 I/II 相試験（OCT-1 試験）における本薬濃度は、すでにシスチン症患者に対する安全性及び有効性が確認されている製剤（Mol Genet Metab 2000; 71: 100-20）と同様に 0.55% とした。OCT-1 試験では、run-in 期に使用したシステアミン点眼剤の 1 日当たりの点眼回数で本剤の点眼投与を開始した後に、眼科所見に応じて 1 日当たりの点眼回数を調節した結果、8 例中 6 例で本剤を 90 日目まで 1 日 4 回点眼投与することで、IVCM 合計スコアは投与 90 日目まで経時的に減少した。その後、投与 90 日目での眼科所見の安定により 8 例中 7 例で 1 日当たりの点眼回数をそれぞれ 1 回減らし、その後、60 カ月目まで 1 日当たりの点眼回数が概ね維持された結果、IVCM 合計スコアは 60 カ月目まで維持された（表 8）。当該結果を踏まえ、シスチン症患者を対象とした海外第 III 相試験（CHOC 試験）における本剤群の用法・用量は 1 日 4 回 90 日間点眼投与することとした。

また、CHOC 試験において、シスチン症患者における角膜のシスチン結晶に対する本剤の有効性は検証され、かつ安全性に大きな問題は認められなかった（7.R.2.1 及び 7.R.3 参照）。さらに、CHOC 試験を参考に計画・実施されたシスチン症患者を対象とした国内第 III 相試験（P0006 試験）において、本剤を 1 日 4 回 52 週間点眼投与した結果、本剤の有効性が確認され、かつ安全性に大きな問題は認められなかった（7.R.2.2 及び 7.R.3 参照）。

以上から、本剤の申請用法・用量を「通常、1 回 1 滴、1 日 4 回点眼する。」と設定した。ただし、OCT-1 試験における次の結果を踏まえ、眼症状の緩和に伴い 1 日の点眼回数を減らすことができる旨を添付文書において注意喚起することとした。また、1 日当たりの点眼回数として 4 回を超えて点眼投与した経験は OCT-1 試験における 2 例のみであるため、1 日当たりの点眼回数として 4 回を超える投与方法は推奨しないこととした。

- 1 日当たりの点眼回数の被験者ごとの推移について、8 例中 5 例は 1 日 4 回で開始された後に投与 90 日目に 1 日 3 回とされ、また残る 3 例のうち 1 例は 1 日 3 回で開始された後に投与 30 日目に 1 日 2

回、投与 90 日目に 1 日 1 回、1 例は 1 日 5 回で開始された後に投与 90 日目に 1 日 4 回、投与 24 カ月目に 1 日 3 回、1 例は 1 日 4 回で開始された後に投与 42 カ月目に 1 日 5 回とされ、いずれも投与 60 カ月目まで継続された。

- 上記のとおり投与 90 日目以降は 8 例中 6 例で、投与 24 カ月目以降は 8 例中 7 例で本剤が 1 日 4 回未満で投与されたものの、IVCM 合計スコア、CCCS、HRT-II 又は OCT による結晶厚、医師評価による差明スコアについて、いずれも本剤の効果が減弱する傾向は認められなかった（表 8 及び表 13）。

機構は、OCT-1 試験及び CHOC 試験において投与対象とされなかった 2 歳未満の小児患者を本剤の投与対象に含めることの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

シスチン症患者における角膜へのシスチン結晶の蓄積は通常生後 16 カ月時点で認められるものの（Mol Genet Metab 2000; 71: 100-20）、OCT-1 試験及び CHOC 試験においては、2 歳未満の患者は IVCM 等の眼科評価を適切に実施することが困難であること等から投与対象とはしなかった。結果的に、治験薬が投与された被験者の組入れ時点の年齢の中央値（範囲）は、OCT-1 試験では 11.5（7.0～21.0）歳、CHOC 試験では 13.3（2.9～62.6）歳であった。なお、P0006 試験における被験者の組入れに当たっては年齢制限を設けなかったが、結果的に小児患者は組み入れられず、被験者の組入れ時点の年齢の中央値（範囲）は 24.5（19～43）歳であった。

OCT-1 試験では被験者数が限られているため、有効性に関する年齢の影響を考察することには限界があるものの、本剤が投与された 8 例中 6 例が組入れ時の年齢が 15 歳未満であり、当該 8 例全体を対象とした解析において本剤の有効性が示唆されている（表 8）。CHOC 試験における年齢区分（15 歳未満、15 歳以上）別の有効性評価項目の部分集団解析の結果は表 19 のとおりであり、いずれの評価項目でも 15 歳未満と 15 歳以上の被験者の結果は同程度であった。

表 19 年齢区分別の有効性評価項目の部分集団解析の結果（CHOC 試験、FAS）

	本剤群		本薬 0.10% 群	
	15 歳未満	15 歳以上	15 歳未満	15 歳以上
IVCM 合計スコア				
ベースライン	10.1 ± 3.93 (8)	11.0 ± 4.48 (12)	9.34 ± 3.77 (8)	11.8 ± 3.04 (12)
ベースラインから 90 日目までの変化量	-4.03 ± 2.95 (8)	-4.98 ± 3.29 (12)	-0.623 ± 3.70 (7)	-0.337 ± 3.35 (10)
CCCS				
ベースライン	2.09 ± 0.523 (16)	2.45 ± 0.565 (14)	1.78 ± 0.436 (18)	2.27 ± 0.450 (13)
ベースラインから 90 日目までの変化量	-0.594 ± 0.547 (16)	-0.589 ± 0.515 (14)	-0.0139 ± 0.160 (18)	0.269 ± 0.239 (13)
医師評価による差明スコア				
ベースライン	1.63 ± 1.02 (16)	2.14 ± 1.29 (14)	1.11 ± 0.758 (18)	2.46 ± 0.877 (14)
ベースライン 90 日目までからの変化量	-0.688 ± 0.793 (16)	-0.571 ± 0.756 (14)	0.00 ± 0.485 (18)	0.154 ± 0.376 (14)
被験者評価による差明スコア				
ベースライン	1.50 ± 1.37 (16)	2.00 ± 1.24 (14)	1.00 ± 1.08 (18)	2.46 ± 0.877 (13)
ベースライン 90 日目までからの変化量	-0.250 ± 0.683 (16)	-0.286 ± 0.469 (14)	0.222 ± 0.428 (18)	0.231 ± 1.01 (13)

平均値 ± 標準偏差（評価眼数）

OCT-1 試験において、15 歳未満の被験者を含め本剤の安全性に大きな問題は認められていない（7.R.3 参照）。CHOC 試験における組入れ時の年齢が 15 歳未満の被験者（17 例）において、複数例で認められた有害事象はなく、治験薬との関連性ありとされた有害事象も認められなかった。また、CHOC 試験における局所有害反応は、15 歳未満の被験者で 76.5%（13/17 例、2089 件）に認められたが、15 歳以上の被験者の結果（92.9%（13/14 例、3183 件））と比較して高い傾向は認められず、個々の症状の発現状況についても年齢区分間で大きな差異は認められなかった。

最新の PBRR (データカットオフ日: 2023 年 1 月 18 日、累計推定曝露: 6936 人・年) において、本剤の市販後投与症例として 2 歳以上 11 歳以下の患者 91 例、2 歳未満の患者 3 例の情報を集積しており、またフランスでのコンパッションエートユースプログラムにおいて 2 歳以上 12 歳未満の患者 33 例、2 歳未満の患者 8 例に本剤が投与された結果、低年齢の小児特有の安全性上の懸念は示唆されていない。また、海外で実施された生後 6 カ月から 2 歳未満の小児シスチン症患者における本剤の安全性を評価するための非遮蔽単群多施設共同研究 (実施期間 2021 年 10 月~2023 年 2 月) において、5 例の小児患者に本剤を 90 日間点眼投与された結果、重篤な有害事象は報告されていない。

以上から、OCT-1 試験及び CHOC 試験並びに海外市販後の安全性情報から、2 歳未満の小児患者に対する本剤の有効性及び安全性に関する特段の懸念は示唆されていない。また、角膜のシスチン結晶の蓄積は 2 歳未満から認められ 6 歳まで年齢とともに急激に悪化し、羞明による日常生活に著しい制限を来すおそれがあることから (Mol Genet Metab 2000; 71: 100-20)、より早期に本剤の投与を開始することができるよう 2 歳未満の小児患者に対しても本剤の投与対象に含めることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明及び 7.R.1 項~7.R.3 項の検討結果を踏まえると、CHOC 試験及び P0006 試験における用法・用量を基に、本剤の用法・用量において、1 回 1 滴、1 日 4 回点眼する旨を設定することに大きな問題はない。また、検討例数は限られているものの、OCT-1 試験において、眼科所見に応じて 1 日当たりの点眼回数を 4 回から減じた場合でも本剤の有効性が維持されている傾向にあること、及び本剤は投与後に一過性の局所有害反応を発現する可能性が高く一部は重症度が重度となるおそれがあることを踏まえると、患者の症状に応じて 1 日当たりの点眼回数を減じることができる旨を設定することは受入れ可能である。さらに、国内外の臨床試験 (OCT-1 試験、CHOC 試験及び P0006 試験) では、2 歳未満の被験者への本剤の投与経験はないものの、次の点を踏まえると、2 歳未満の小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない旨を添付文書で情報提供した上で、用法・用量において投与対象年齢の下限を設定しないことは可能と判断する。

- OCT-1 試験及び CHOC 試験において、本剤の有効性が年齢の影響を受ける可能性は示唆されていないこと。
- OCT-1 試験及び CHOC 試験並びに海外市販後の安全性情報等から、2 歳未満の小児患者特有の安全性上のリスクは示唆されていないこと。
- 角膜のシスチン結晶の蓄積は 2 歳未満から認められ、6 歳まで経時的に増加することが報告されており (Mol Genet Metab 2000; 71: 100-20)、角膜のシスチン結晶を減少させる作用を有する本剤を 2 歳未満から投与することには、低年齢における羞明症状を軽減する等の観点から一定の臨床的意義があると考えられること。

以上から、本剤の用法・用量は、「通常、1 回 1 滴、1 日 4 回点眼投与する。なお、症状により適宜回数を減じる。」とすることが適切と判断する。ただし、日本人シスチン症患者に対して本剤を 1 日 4 回未満の点眼回数で投与したときの有効性に関する情報及び日本人小児シスチン症患者に対して本剤を点眼投与したときの安全性及び有効性に関する情報は得られていないことから、これらの情報について製造販売後において引き続き情報収集する必要がある。

以上の判断は専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、日本人シスチン症患者における本剤の投与経験が極めて限られていることから、製造販売後調査として、本剤が投与された全症例を対象に、本剤を長期投与したときの使用実態下における安全性及び有効性を確認するための使用成績調査（登録期間 8 年、観察期間 52 週間以上）を実施予定である旨を説明した。

機構は、7.R.1 項～7.R.3 項及び 7.R.5 項における検討結果を踏まえると、本剤が投与された全症例を対象とした使用成績調査を実施し、本剤を長期投与したときの使用実態下における安全性及び有効性を確認するとの申請者の方針は適切と考えるが、製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、CTD 4.2.2.7-1 の根拠資料が保存されていなかった。このため、提出された承認申請資料から該当する試験を除外する等の措置³⁶⁾を講じた上で審査を行うことが適切であると機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-2）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。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のシスチン症における角膜シスチン結晶の減少に係る有効性は示され、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考える。本品目はシスチン症患者における角膜シスチン結晶を減少させることを目的とした本邦初の治療薬であり、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、用法・用量、製造販売後の検討事項については、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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

36) CTD 4.2.2.1-1、CTD 4.2.2.1-2、CTD 4.2.2.7-2、CTD 4.2.2.7-3、CTD 4.2.2.7-4、CTD 4.2.2.7-5 及び CTD 4.2.3.6-2 についても、根拠資料の原本が保存されていなかったことから、これらの資料は参考資料とする旨が申請者により説明された。

審査報告 (2)

令和6年2月19日

申請品目

[販売名] シスタドロップス点眼液 0.38%
[一般名] システアミン塩酸塩
[申請者] ヴィアトリス製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年6月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.1 臨床データパッケージについて」に関する検討を踏まえ、国内第Ⅲ相試験(P0006試験)では主要評価項目の結果が算出できなかったものの、日本人シスチン症患者を対象とした追加の臨床試験の実施は現実的ではないこと、本剤は民族的要因による影響を受けにくい薬剤であると判断できることから、日本人シスチン症患者における本剤の有効性については、比較試験として実施された海外第Ⅲ相試験(CHOC試験)を中心に評価することとし、P0006試験については補足的な位置付けとして評価することとした。

その上で、機構は審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」に関する検討を踏まえ、主にCHOC試験において本剤の角膜のシスチン結晶に対する有効性が示されるとともに、評価に限界があるものの、P0006試験でも本剤の有効性を示唆する結果が得られていることから、日本人シスチン症患者において本剤の角膜のシスチン結晶に対する有効性は期待できると判断した。

専門協議において、専門委員から以下の意見が示され、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

- 疾患の希少性や民族的要因のほか、P0006試験がCOVID-19の感染拡大の影響を受けたことを考慮すると、CHOC試験を有効性の主たる根拠として評価し、P0006試験を補足的な位置付けで評価することとした機構の審査方針は妥当である。また、システアミン点眼剤はシスチン症に対する治療薬として欧米の教科書に記載されており、本剤は本邦のシスチン症患者の角膜混濁に対しても有用性があると考えられる。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.3 安全性について」に関する検討を踏まえ、添付文書において、臨床試験における眼局所に認められた有害事象(局所有害反応を含む。)の発現状況を情報提供するとともに、点眼後に霧視が発現した際は症状が消失するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないように注意喚起することで、本剤の安全性は管理可能と判断した。また機構は、国内外の臨床試験において90日間を超えて投与した例数は限られていること及びP0006試験に組み入れられた日本人患者数は限られていることから、製造販売後において本剤の安全性について引き続き検討する必要があると判断した。

専門協議において、専門委員から以下の意見が示され、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

- 投与後に発現する眼局所での一時的な有害反応は、本剤の製剤処方上予期される範囲であり、許容可能なものである。一方、長期投与時の安全性については製造販売後に引き続き情報収集を行うことが重要である。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する検討を踏まえ、本剤はシスチン症患者における角膜シスチン結晶を減少させることを目的に投与される新たな治療薬となり得ると判断し、また、効能・効果は以下のとおり設定することが妥当と判断した。

[効能又は効果]

シスチン症における角膜シスチン結晶の減少

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、本剤の用法・用量において、1回1滴、1日4回点眼する旨を設定した上で、患者の症状に応じて1日当たりの点眼回数を減じることができる旨を設定することは受入れ可能であること等から、本剤の用法・用量は以下のとおり設定することが適切と判断した。

[用法及び用量]

通常、1回1滴、1日4回点眼する。なお、症状により適宜回数を減じる。

また、機構は、日本人シスチン症患者に対して本剤を1日4回未満の点眼回数で投与したときの有効性に関する情報及び日本人小児シスチン症患者に対して本剤を点眼投与したときの安全性及び有効性に関する情報については製造販売後において引き続き情報収集する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、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20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21に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施すること、表22に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表20 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"> 重度の眼刺激 	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤性角膜障害(点状角膜炎、角膜潰瘍等) 角膜血管新生 エーラス・ダンロス症候群様の眼症状 	<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"> 長期投与における有効性 		

表21 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	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"> 使用成績調査(全例調査) 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供

表22 使用成績調査計画の骨子(案)

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与されたシスチン症患者全症例
観察期間	本剤の投与開始日から調査期間終了まで(少なくとも1年間(最長9年))
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景(年齢、性別、原疾患の診断日、シスチン症の病型分類、前治療歴、既往歴、合併症等) 本剤の投与状況(1日点眼回数、投与期間、点眼遵守状況、1日投与回数の変更又は休薬理由) 併用薬・併用療法の施行状況 有害事象 有効性に関する事項(羞明の程度、細隙灯顕微鏡検査による角膜シスチン結晶の蓄積の程度、視力等)

2. 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、承認申請された効能又は効果、並びに用法及び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。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

シスチン症における角膜シスチン結晶の減少

[用法及び用量]

通常、1回1滴、1日4回点眼する。なお、症状により適宜回数を減じる。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 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、本剤の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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ASI	average of smoothed intensity	—
CCCS	corneal cystine crystal score	角膜シスチン結晶スコア
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EP	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GEE	generalized estimating equation	一般化推定方程式
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS	high performance liquid chromatography- mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・質量分析法
HRT	heidelberg retina tomography	—
ICH Q3A ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成14年12月16日付け医薬審発第1216001号)
ICH Q3B ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成15年6月24日付け医薬審発第0624001号)
IVCM	<i>in vivo</i> confocal microscopy	<i>in vivo</i> 共焦点顕微鏡
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
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
LOQ	limit of quantification	定量下限
MF	master file	原薬等登録原簿
MS	mass spectrometry	質量分析法
NIH	national institutes of health	米国国立衛生研究所
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層撮影
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
RH	relative humidity	相対湿度
UV	ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	シスタドロップス点眼液 0.38%
本薬	—	システアミン塩酸塩