シスタドロップス点眼液 0.38% に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ヴィアトリス製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヴィアトリス製薬株式会社

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
	背景	
	治療	
	システアミン塩酸塩点眼液 0.55%の開発	
1.5.3.1	当局相談	4
1.5.4	開発の経緯図	5
	予定する申請内容	

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 背景

シスチン症は、様々な細胞に存在するリソソームへのシスチンの蓄積により発症する稀な常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。本症は人種にかかわらず発症が認められており、欧米での罹患率は 1/100,000 から 1/200,000 と報告されている。本邦においては、2023 年 1 月時点で申請者が把握している患者数は 15 人である。

本症の原因は、シスチンをリソソームから細胞質へ輸送する膜輸送担体であるシスチノシンの 先天欠損である。腎、眼球、骨髄、リンパ節等、全身の組織においてリソソーム内にシスチンが 蓄積することにより細胞障害が生じる。患者全体の95%を占める「腎障害型」は、最も重症度の 高い病型である。生後6か月頃から腎尿細管機能障害を発症し、体重増加不良、アシドーシス、 筋緊張低下、くる病、多飲多尿が発現する。また、2歳頃までにシスチン結晶が眼球角膜に沈着 し、痛みや羞明(眩しさ)を引き起こす。未治療の場合、10歳頃までに末期腎不全に進行す る。

1.5.2 治療

システアミンはシスチン除去作用を有する。従って、シスチン症の全身的治療としては、シスチン蓄積を減少させ、臓器及び組織の障害を遅らせる目的でシステアミンの経口投与が行われる。欧米と同様、本邦においても、システアミン酒石酸塩を含有する経口システアミン製剤が腎性シスチン症治療薬として承認販売されている(ヴィアトリス製薬株式会社「ニシスタゴンカプセル 50mg, 150mg」)。

一方、角膜は無血管組織であるため、システアミンの全身的投与では角膜シスチン結晶に対する治療効果は期待できない。無治療で放置した場合、角膜のシスチン結晶は様々な眼症状による 視力障害を引き起こし、患者は失明に至るリスクを有する。

角膜のシスチン結晶蓄積に対する最も有効な治療は、システアミン点眼剤の投与である。従来、欧米では、システアミンを含有する点眼剤は主にシスチン症患者の治療管理を行う院内薬局で調製されてきた。しかし、患者が起床している間に 1~2 時間毎に 1 回という高頻度で点眼する必要があり、コンプライアンス面での課題があった。

1.5.3 システアミン塩酸塩点眼液 0.55%の開発

上記の実態を踏まえ、Orphan Europe SARL(2019 年 4 月 5 日付で Recordati Rare Diseases SARL に社名変更)は、薬液に粘性を付与して角膜上での薬物滞在性を向上させ、従来の点眼剤より 1 日の点眼回数を削減して患者の負担を軽減できる製剤として、システアミン塩酸塩 (CH) 点眼液 0.55%の開発を開始した。本剤は、100 mg 中に 0.55 mg の CH(システアミンとして 0.37 mg)を含有する点眼剤である。1 mL 中のシステアミン塩酸塩含有量は 5.6 mg(システアミンとして 3.8 mg)となる。本剤は、欧州においては Orphan Europe SARL(2019 年 4 月 5 日付で Recordati Rare Diseases SARL に社名変更)により開発が行われ、2017 年 1 月 19 日、「成人及び 2 歳以上の小児のシスチン症患者における角膜シスチン結晶沈着の治療」を適応として、Cystadrops 3.8 mg/mL eye drops solution の名称で承認された。米国においては、Recordati Rare Diseases SARL により承認申請が行われ、2020 年 8 月 19 日、「成人及び小児のシスチン症患者における角膜シスチン結晶沈着の治療」を適応として、CYSTADROPS® (cysteamine ophthalmic solution) 0.37%の名称で承認されている。

本邦においては、厚生労働省による「第4回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集(平成29年1月1日~平成29年11月30日)」に対し、日本先天代謝異常学会及びシスチノーシス患者と家族の会から「未承認薬・適応外薬の要望(要望番号: IV-47)」が提出された。本要望は「第33回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(2017年12月)」で議論され、マイランEPD合同会社に対して開発の意思が確認された。マイランEPD合同会社(2022年12月、ヴィアトリス製薬株式会社に開発権・販売権継承)は、既に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を適応症として本剤の開発を進めていたため、開発要請はなされなかった。

海外にて実施された臨床試験では、本剤の安全性及び有効性は確認されているものの、日本人を対象とした試験は実施されていない。このため、まず日本人での忍容性を確認する必要があると考え、日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験 (P0005 試験) を実施し、単回及び反復投与後の忍容性を確認した。その後、日本人シスチン症患者を対象とした国内第 III 相試験 (P0006 試験) を実施した。

1.5.3.1 当局相談

認した。

1.5.3.1.1 品質及び非臨床

本剤はバイアル製剤に専用アプリケータ(滴下用ノズル付き中栓及びキャップの代替)で構成 される。本剤の 20 年 月 日 日に厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課に確認した。同年 月 ■ 及び た。 また、20 年 月 日に 相談にて、 について確認を行った。 並びに 1.5.3.1.2 臨床 日本人シスチン症患者を対象とした国内第 III 相試験実施にあたり、20 年 月 日に 相談(オーファン以外)にて、 いて、 について確認を実施した。結果、 可能とされた。また、 とされた。 20 年 月 日に 相談(オーファン)にて、本剤の臨床デー タパッケージのうち、2020年4月1日より前に開始した OCT-1 試験及び CHOC 試験について、 「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」の一部改正について(令和2年 3月18日薬生薬審発0318第4号)3.(1)および「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考 え方について」に関する質疑応答集(Q&A)について(令和2年3月18日事務連絡)問10に 対する回答に基づき、CDISC 標準以外の形式の電子データを提出することで差し支えない旨確

20	年	月	日に	相談にて、
----	---	---	----	-------

について確認を行った。本剤の承認申請にあたり、

及び提示したデ

ータパッケージ(表 1.5-1)で承認申請をすることについて受入可能とされた。

表 1.5-1 臨床データパッケージ

試験の名称	目的	試験デザイン	治験薬 (用法・用量)	対象、被験者数	実施医療機関数 (実施国)	資料区分
試験		非盲検、1 群、 60 ヵ月投与	被験薬: Cystadrops (両眼 1 日 3~6 回) 対照薬: CH 0.10%* (両眼 1 日 3~6 回) *run-in period のみ	シスチン症患者 投薬:8 例/16 眼 SS/FAS:8 例/16 眼	2 施設 (フランス)	評価資料
	対照薬との優	非盲檢、2群 (並行群間)、 3ヵ月投与	被験薬:Cystadrops (両眼 1 日 4 回) 対照薬:CH 0.10%	シスチン症患者 目標:24 例/48 眼 投薬:32 例/64 眼 SS/FAS:31 例/62 眼 (有効性主要評価対象: 20 例/37 眼) PPS:23 例/46 眼	2 施設 (フランス)	評価資料
国内第 I 相試験 (P0005)	反復投与後の	単回投与、7日間反復投与	被験薬: A0003 点眼液 0.55% (単回投与期:片眼 1 回、反復投与期:両眼 1 日 4 回)	日本人健康成人男性 目標:6例/12眼 投薬:6例/12眼 解析:6例/12眼	1 施設 (日本)	評価資料
国内第 III 相試験 (P0006)		非盲検、1 群、 52 週間投与	被験薬: A0003 点眼液 0.55% (両眼 1 日 4 回)	日本人シスチン症患者 目標:14 例/28 眼 投薬: 6 例/10 眼 SS:6 例 FAS:3 例 PPS:0 例	3 施設 (日本)	評価資料

1.5.4 開発の経緯図

開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。



図 1.5-1 開発の経緯図

1.5.5 予定する申請内容

マイラン EPD 合同会社及びヴィアトリス製薬株式会社は本剤の開発を進め、今般の承認申請に至った。

予定する申請内容は以下のとおりである。

申請品目 (予定販売名)	システアミン塩酸塩点眼液 0.55% (シスタドロップス点眼液 0.38%)
申請区分	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
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
用法・用量	1回1滴、1日4回点眼する。
特記事項	希少疾病用医薬品(2019 年 11 月 19 日)

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ヴィアトリス製薬株式会社 システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 1.6 外国における使用状況等に関する資料

目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料	. 3
1.6.1	添付文書	. 4

ヴィアトリス製薬株式会社 システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は2017年1月19日、英国(当時)、ドイツ及びフランスを含む欧州連合(EU)で最初に承認された。また、米国では2020年8月19日、カナダでは2019年2月11日、オーストラリアでは2022年1月25日に承認されている。本剤の承認国は2024年1月現在42カ国である。承認国一覧を表 1に示す。

なお、承認国における効能又は効果並びに用法及び用量は同様である。主要国の効能又は効果 を表 2 に示す。

表 1 承認国一覧(2024年1月現在)

APAC AUSTRALIA CYSTADROPS 2022/1/25 APAC BAHRAIN CYSTADROPS 2023/11/29 APAC KUWAIT CYSTADROPS 2023/5/4 APAC ISRAEL CYSTADROPS 2020/4/20 EUROPE AUSTRIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE BELGIUM CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE BULGARIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CROATIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CYPRUS CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CZECH REPUBLIC CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CZECH REPUBLIC CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ESTONIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ESTONIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FINLAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FRANCE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GREECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GREECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ITALY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19	エリア	日夕 日本	15000000000000000000000000000000000000	→ > □
APAC BAHRAIN CYSTADROPS 2023/11/29 APAC KUWAIT CYSTADROPS 2023/5/4 APAC ISRAEL CYSTADROPS 2020/4/20 EUROPE AUSTRIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE BELGIUM CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE BULGARIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CROATIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CYPRUS CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CZECH REPUBLIC CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE DENMARK CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ESTONIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FRANCE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GREECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ITALY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS </td <td></td> <td>国名</td> <td>販売名</td> <td>承認日</td>		国名	販売名	承認日
APAC KUWAIT CYSTADROPS 2023/5/4 APAC ISRAEL CYSTADROPS 2020/4/20 EUROPE AUSTRIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE BELGIUM CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE BULGARIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CROATIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CYPRUS CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CZECH REPUBLIC CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE DENMARK CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ESTONIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FRANCE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GREECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE HUNGARY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ITELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ITALY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS<	APAC	AUSTRALIA	CYSTADROPS	2022/1/25
APAC ISRAEL CYSTADROPS 2020/4/20 EUROPE AUSTRIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE BELGIUM CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE BULGARIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CROATIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CYPRUS CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CZECH REPUBLIC CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE DENMARK CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ESTONIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FINLAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FRANCE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE HUNGARY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ITALY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTAD	APAC	BAHRAIN	CYSTADROPS	2023/11/29
EUROPE BELGIUM CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE BELGIUM CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE BULGARIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CROATIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CYPRUS CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CZECH REPUBLIC CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE DENMARK CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ESTONIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FINLAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FRANCE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GREECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ITALY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19	APAC	KUWAIT	CYSTADROPS	2023/5/4
EUROPE BELGIUM CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE BULGARIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CROATIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CYPRUS CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CZECH REPUBLIC CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE DENMARK CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ESTONIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FINLAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FRANCE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GRECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GRECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GRECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19	APAC	ISRAEL	CYSTADROPS	2020/4/20
EUROPE BULGARIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CROATIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CYPRUS CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CZECH REPUBLIC CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE DENMARK CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ESTONIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FINLAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FRANCE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GRECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GRECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ITALY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19	EUROPE	AUSTRIA	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE CROATIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CYPRUS CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CZECH REPUBLIC CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE DENMARK CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ESTONIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FINLAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FRANCE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GREECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ITALY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19	EUROPE	BELGIUM	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE CYPRUS CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE CZECH REPUBLIC CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE DENMARK CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ESTONIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FINLAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FRANCE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GRECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE HUNGARY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ITALY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19	EUROPE	BULGARIA	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE CZECH REPUBLIC CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE DENMARK CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ESTONIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FINLAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FRANCE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GREECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE HUNGARY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ITALY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19	EUROPE	CROATIA	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE DENMARK CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ESTONIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FINLAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FRANCE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GREECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE HUNGARY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ITALY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19	EUROPE	CYPRUS	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE ESTONIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FINLAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FRANCE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GREECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE HUNGARY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ITALY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19	EUROPE	CZECH REPUBLIC	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE FINLAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE FRANCE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GREECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE HUNGARY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ITALY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19	EUROPE	DENMARK	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE FRANCE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GREECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE HUNGARY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ITALY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19	EUROPE	ESTONIA	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE GERMANY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE GREECE CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE HUNGARY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ICELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE IRELAND CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE ITALY CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LATVIA CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19	EUROPE	FINLAND	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPEGREECECYSTADROPS2017/1/19EUROPEHUNGARYCYSTADROPS2017/1/19EUROPEICELANDCYSTADROPS2017/1/19EUROPEIRELANDCYSTADROPS2017/1/19EUROPEITALYCYSTADROPS2017/1/19EUROPELATVIACYSTADROPS2017/1/19EUROPELICHTENSTEINCYSTADROPS2017/1/19EUROPELICHTENSTEINCYSTADROPS2017/1/19EUROPELITHUANIACYSTADROPS2017/1/19	EUROPE	FRANCE	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPEHUNGARYCYSTADROPS2017/1/19EUROPEICELANDCYSTADROPS2017/1/19EUROPEIRELANDCYSTADROPS2017/1/19EUROPEITALYCYSTADROPS2017/1/19EUROPELATVIACYSTADROPS2017/1/19EUROPELICHTENSTEINCYSTADROPS2017/1/19EUROPELICHTENSTEINCYSTADROPS2017/1/19EUROPELITHUANIACYSTADROPS2017/1/19	EUROPE	GERMANY	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPEICELANDCYSTADROPS2017/1/19EUROPEIRELANDCYSTADROPS2017/1/19EUROPEITALYCYSTADROPS2017/1/19EUROPELATVIACYSTADROPS2017/1/19EUROPELICHTENSTEINCYSTADROPS2017/1/19EUROPELITHUANIACYSTADROPS2017/1/19	EUROPE	GREECE	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPEIRELANDCYSTADROPS2017/1/19EUROPEITALYCYSTADROPS2017/1/19EUROPELATVIACYSTADROPS2017/1/19EUROPELICHTENSTEINCYSTADROPS2017/1/19EUROPELITHUANIACYSTADROPS2017/1/19	EUROPE	HUNGARY	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPEITALYCYSTADROPS2017/1/19EUROPELATVIACYSTADROPS2017/1/19EUROPELICHTENSTEINCYSTADROPS2017/1/19EUROPELITHUANIACYSTADROPS2017/1/19	EUROPE	ICELAND	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPELATVIACYSTADROPS2017/1/19EUROPELICHTENSTEINCYSTADROPS2017/1/19EUROPELITHUANIACYSTADROPS2017/1/19	EUROPE	IRELAND	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE LICHTENSTEIN CYSTADROPS 2017/1/19 EUROPE LITHUANIA CYSTADROPS 2017/1/19	EUROPE	ITALY	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE LITHUANIA CYSTADROPS 2017/1/19	EUROPE	LATVIA	CYSTADROPS	2017/1/19
	EUROPE	LICHTENSTEIN	CYSTADROPS	2017/1/19
FUROPE LUXEMBOURG CYSTADROPS 2017/1/19	EUROPE	LITHUANIA	CYSTADROPS	2017/1/19
ECKETE ECKENDECKS CISTADKOIS 2017/11/19	EUROPE	LUXEMBOURG	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE MALTA CYSTADROPS 2017/1/19	EUROPE	MALTA	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE NETHERLANDS CYSTADROPS 2017/1/19	EUROPE	NETHERLANDS	CYSTADROPS	2017/1/19

エリア	国名	販売名	承認日
EUROPE	NORWAY	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE	POLAND	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE	PORTUGAL	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE	ROMANIA	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE	SLOVAKIA	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE	SLOVENIA	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE	SPAIN	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE	SWEDEN	CYSTADROPS	2017/1/19
EUROPE	SWITZERLAND	CYSTADROPS	2020/9/24
EUROPE	UNITED KINGDOM	CYSTADROPS	2017/1/19
LATAM	ARGENTINA	CYSTADROPS	2020/2/10
LATAM	COLOMBIA	CYSTADROPS	2019/3/21
LATAM	MEXICO	CYSTADROPS	2019/07/03
MENA	UNITED ARAB EMIRATES	CYSTADROPS	2021/7/1
USA/CANADA	CANADA	CYSTADROPS	2019/2/11
USA/CANADA	USA	CYSTADROPS	2020/8/19

表 2 主要国の効能又は効果

国	効能又は効果
EU countries	Cystadrops はシスチン症の成人及び2歳以上の小児における 角膜シスチン結晶沈着物の治療に適応される。
USA	CYSTADROPS はシスチン症の成人及び小児における角膜シスチン結晶沈着物の治療を適応とするシスチン枯渇剤である。
AUSTRALIA	Cystadrops は、シスチン症の成人及び小児における角膜シスチン沈着物の治療に適応される。
CANADA	CYSTADROPS (システアミン点眼液) はシスチン症の成人及び2歳以上の小児における角膜シスチン結晶沈着物の治療に適応される。

1.6.1 添付文書

本剤の主要国添付文書及びその和訳を以下に示す。

ヴィアトリス製薬株式会社 システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1.1 欧州連合

ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cystadrops 3.8 mg/mL eye drops solution

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL contains mercaptamine hydrochloride equivalent to 3.8 mg mercaptamine (cysteamine).

Excipient with known effect:

Each mL of eye drops solution contains 0.1 mg of benzalkonium chloride.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Eye drops solution.

Viscous, clear solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Cystadrops is indicated for the treatment of corneal cystine crystal deposits in adults and children from 2 years of age with cystinosis.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Cystadrops should be initiated under the supervision of a physician experienced in the management of cystinosis.

Posology

The recommended dose is one drop in each eye, 4 times a day during waking hours. The recommended interval between each instillation is 4 hours. The dose could be decreased progressively (to a minimum total daily dose of 1 drop in each eye) depending on the results of ophthalmic examination (such as, corneal cystine crystal deposits, photophobia).

If the patient misses an instillation, the patient should be told to continue the treatment with the next instillation.

The dose should not exceed 4 drops a day in each eye.

The accumulation of corneal cystine crystals increases if Cystadrops is discontinued. The treatment should not be stopped.

Paediatric population

Cystadrops may be used in paediatric patients from 2 years of age at the same dose as in adults (see section 5.1).

The safety and efficacy of Cystadrops in children aged less than 2 years has not been established. No data are available.

Method of administration

For ocular use.

Before the first admnistration, in order to facilitate the administration, the patient should be told to bring back Cystadrops at room temperature. After first opening, the patient should be told to keep the dropper bottle at room temperature.

To avoid sticky eyes in the morning, the patient should be advised to apply the last drop of the day at least 30 minutes before going to bed.

To prevent contamination of the dropper tip and solution, care must be taken not to touch the eyelids, surrounding areas, or other surfaces with the dropper tip of the dropper bottle.

The patient should be told to discard the dropper bottle after 7 days of use.

In case of concomitant therapy with other topical ocular medicinal products, an interval of ten minutes should be allowed between successive applications. Eye ointments should be administered last.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Contact lenses

Benzalkonium chloride is known to discolour soft contact lenses. Contact with soft contact lenses should be avoided. Patients should be instructed to remove contact lenses prior to the administration of the eye drops and wait at least 15 minutes before re-inserting contact lenses.

Excipents with known effect

Cystadrops contains benzalkonium chloride which may cause eye irritation.

Benzalkonium chloride, which is commonly used as a preservative in ophtalmic products, has also been reported to cause punctate keratopathy and/or toxic ulcerative keratopathy. Monitoring is required.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Since the recommended total daily dose of cysteamine base is no more than approximately 0.4% of the highest recommended oral dose of cysteamine base in any age group, no interactions with orally administered medicinal products are anticipated.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

The recommended total daily ocular dose of cysteamine is no more than approximately 0.4% of the highest recommended dose of oral cysteamine in any age group. Systemic exposure of cysteamine following ocular administration is therefore lower than following oral administration. Although no effects during pregnancy and breast-feeding are anticipated, since systemic exposure to cysteamine is negligible, precautions should be taken with concomitant treatment with oral cysteamine.

Pregnancy

There are no adequate data from the use of cysteamine in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity, including teratogenesis (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. The effect on pregnancy of untreated cystinosis is also unknown.

Therefore, oral cysteamine should not be used during pregnancy, particularly during the first trimester, unless clearly necessary.

If a pregnancy is diagnosed or planned, the treatment should be carefully reconsidered and the patient must be advised of the possible teratogenic risk of cysteamine.

Breast-feeding

Cysteamine excretion in human's milk is unknown. However, due to the results of animal studies in breast-feeding mothers and neonates (see section 5.3), women taking oral cysteamine should not breast-feed.

Fertility

No data on the effect of cysteamine on human fertility are available. Studies in animals have shown a reduction on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Cystadrops may have a minor influence on the ability to drive and use machines.

Temporary (in average less than 1 minute) blurred vision or other visual disturbances may affect the ability to drive or use machines.

If blurred vision occurs at instillation, the patient must wait until the vision clears before driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions are eye pain, ocular hyperaemia, eye pruritus, lacrimation increased, blurred vision or eye irritation. The majority of these adverse reactions are transient and most are mild or moderate.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions were reported during clinical trials and the French NPU programme with Cystadrops. Reported adverse reactions are listed below, by system organ class and by frequency (by patient).

Frequencies are defined as: very common (\geq 1/10), common (\geq 1/100 to < 1/10), uncommon (\geq 1/1 000 to < 1/100), rare (\geq 1/10 000 to < 1/1 000), very rare (< 1/10 000), not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class	Adverse reactions
Eye disorders	<u>Very common</u> : eye pain, vision blurred, eye irritation, ocular hyperaemia, eye pruritus, lacrimation increased, deposit eye
	<u>Common</u> : abnormal sensation in eye, dry eye, foreign body sensation in eye, eyelid oedema, eyelid irritation, visual impairment, hordeolum
General disorders and administration site conditions	Very common: instillation site discomfort (mainly sticky eyes and sticky eyelashes) Common: instillation site pain

Paediatric population

Frequency, type and severity of adverse reactions in children are the same as in adults. 69 paediatric patients were followed through clinical trials and the French NPU programme. 19 patients were under 6 years old, 21 between 6 and 12 years old and 29 between 12 and 18 years old.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Overdose is unlikely to occur with ocular administration.

In case of accidental ingestion, monitoring and symptomatic management of the patient should be implemented.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Ophtalmologicals, other ophtalmologicals, ATC code: S01XA21.

Mechanism of action

Cysteamine reduces corneal cystine crystal accumulation acting as a cystine-depleting agent by converting cystine to cysteine and cysteine-cysteamine mixed disulfides.

Clinical efficacy and safety

Two clinical trials were performed with Cystadrops: a single arm clinical trial on 8 children and adults (OCT-1 study) and a randomised, multi-centre, open label, active controlled phase III clinical trial (CHOC study) conducted on 32 patients.

OCT-1 study

This study assessed the safety and efficacy of Cystadrops during 5 years. Dose adaptation was performed following ocular examination. None of the patients discontinued treatment over the 5 year follow-up.

The efficacy was assessed with In-Vivo Confocal Microscopy total score (IVCM score) by quantifying the cystine crystals in the 7 layers of the cornea. After 30 days of treatment and at a median frequency of 4 instillations per day, an average 30% decrease in the IVCM total score was observed. A mean decrease in corneal cystine crystal deposits of 30%, in comparison with baseline, was maintained over time with a median dosing regimen of 3 drops/eye/day (range 1-3 drops) for 7 of the 8 patients. Photophobia tended to improve over time.

CHOC study

This study was a randomised, controlled trial to assess the efficacy and the safety profile of Cystadrops following a period of 90 days of treatment at a dose regimen of 4 drops/eye/day. The IVCM total score was the primary efficacy endpoint. 15 patients were exposed to Cystadrops. The mean IVCM total score was calculated for 11 patients. A trend towards a lower IVCM total score in Cystadrops arm was observed at day 30. The mean decrease by 40% in the Cystadrops arm was confirmed at day 90. Superiority of Cystadrops was demonstrated compared to the control arm (cysteamine hydrochloride 0.10%) p<0.0001 95% CI (2.11; 5.58). Superiority of Cystadrops was also demonstrated for photophobia rated by the investigator compared to the control arm (cysteamine hydrochloride 0.10%) p=0.0048 95% CI (0.23; 1.14).

Paediatric population

Clinical data on safety and efficacy were collected during the 2 clinical trials (OCT-1 and CHOC studies). In total 15 paediatric patients were exposed to Cystadrops whereof 3 subjects (including one 2 year and one 3 year old subject) being less than 6 years of age. The efficacy and safety results are similar in both paediatric and adult populations.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Cystadrops in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of corneal cystine crystal deposits in cystinosis patients (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Human pharmacokinetic assessment following ocular administration of Cystadrops was not performed.

Similarly to other topically administered ocular products, systemic absorption is likely to occur. However it should be considered that the recommended daily dose of cysteamine applied as eye drops is no more than approximately 0.4% of the highest recommended daily oral dose of cysteamine in any age group.

5.3 Preclinical safety data

Systemic exposure following ocular administration is anticipated to be low. When there is concomitant use of ocular and oral treatment with cysteamine the contribution to any systemic risk from ocular administration is considered negligible.

Preclinical data on oral cysteamine:

Genotoxicity studies have been performed: induction of chromosome aberrations in cultured eukaryotic cell lines has been reported and specific studies with cysteamine did not show any mutagenic effects in the Ames test or any clastogenic effect in the mouse micronucleus test.

Reproduction studies showed embryofoetotoxic effects (resorptions and post-implantation losses) in rats at the 100 mg/kg/day dose level and in rabbits receiving cysteamine 50 mg/kg/day. Teratogenic effects have been described in rats when cysteamine is administered over the period of organogenesis at a dose of 100 mg/kg/day.

This is equivalent to 0.6 g/m²/day in the rat, which is less than half the recommended clinical maintenance dose of cysteamine, i.e. 1.30 g/m²/day. A reduction of fertility was observed in rats at 375 mg/kg/day, a dose at which body weight gain was retarded. At this dose, weight gain and survival of the offspring during lactation was also reduced. High doses of cysteamine impair the ability of lactating mothers to feed their pups. Single doses of the medicinal product inhibit prolactin secretion in animals.

Administration of cysteamine in neonate rats induced cataracts.

High doses of cysteamine, either by oral or parenteral routes, produce duodenal ulcers in rats and mice but not in monkeys. Experimental administration of the medicinal product causes depletion of somatostatin in several animal species. The consequence of this for the clinical use of the medicinal product is unknown.

No carcinogenic studies have been conducted with cysteamine.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Benzalkonium chloride Disodium edetate Carmellose sodium Citric acid monohydrate Sodium hydroxide (for pH adjustment) Hydrochloric acid (for pH adjustment) Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

6 months

After first opening: 7 days. Store below 25°C. Do not refrigerate. Keep the dropper bottle tightly closed in the outer carton in order to protect from light.

6.4 Special precautions for storage

Before first opening:

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

5 mL solution in a 10 mL amber glass vial closed by a bromobutyl stopper and sealed with an aluminium tear-off cap. A PVC dropper applicator with HDPE closure is packed separately and included in each carton box.

Each carton box contains 1 vial and 1 dropper applicator.

Pack of 1 carton box or multipack containing 4 carton boxes.

Not all pack sizes may be marketed.

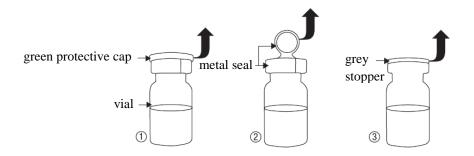
6.6 Special precautions for disposal and other handling

The patient should be advised to follow the instructions below for opening of the vial and attachement of the dropper applicator:

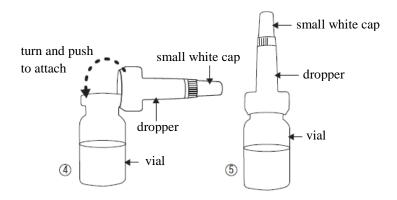
- Wash your hands carefully in order to avoid microbiological contamination of the content in the vial
- Remove the green protective cap (picture 1).
- Remove the metal seal (picture 2).
- Remove the grey stopper (picture 3) from the vial.
- Do not touch the opening of the vial after removing the grey stopper.

remove

remove remove



• Take the dropper out of its sachet, without touching the end intended to be attached to the vial, attach it (picture 4) to the vial and do not remove it.



• Make sure that you do not lose the small white cap (picture 5) that comes on the top of the dropper.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Recordati Rare Diseases Immeuble "Le Wilson" 70, Avenue du Général de Gaulle 92800 Puteaux France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1049/001 EU/1/15/1049/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 19 January 2017

Date of latest renewal:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

ency <u>http://www</u>	.ema.europa.eu		

添付資料I

製品特性概要

1. 製品名

シスタドロップス3.8mg/mL点眼液

2. 組成・成分

1mL中にメルカプタミン(システアミン)3.8mgに相当する塩酸メルカプタミンを含有する。

既知の影響を有する添加剤:

1mL中ベンザルコニウム塩化物0.1mgを含有する点眼液である。添加剤一覧については、6.1を参照のこと。

3. 性状

点眼液

粘稠な澄明の液

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

シスタドロップスは、シスチン症の成人及び2歳以上の小児における角膜シスチン結晶沈着物の治療に適応される。

4.2 用法・用量

シスチン症に熟練した医師の監督下で、シスタドロップスによる治療を開始すべきである。

用法•用量

推奨用量は、各眼に1滴ずつ、1日4回、起きている時に点眼する。各点眼の推奨間隔は4時間である。眼科検査の結果 (角膜のシスチン結晶沈着、羞明など)に応じて、用量を漸減(各眼に最低1日総投与量1滴まで)することが可能とされた。 患者が点眼し忘れた場合は、次回の点眼で治療を継続するよう患者に伝えること。 各眼に1日4滴を超えないこと。

シスタドロップスを中止すると、角膜のシスチン結晶の蓄積が増加する。治療を中止してはならない。

小児

小児患者には、2歳から成人と同用量のシスタドロップスを使用してもよい(5.1参照)。 2歳未満の小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。データがない。

<u>投与方法</u>

眼用。

投与を容易にするため、最初の投与前には、室温でシスタドロップスを持ち帰るよう患者に伝えること。最初に開封した後は、容器を室温に保つよう患者に伝える。

朝の眼の粘着を避けるため、患者には就寝の少なくとも30分前に、その日の最後の一滴を点眼するよう助言する。

容器の先端や液の汚染を防ぐため、容器の先端がまぶたや周囲、表面などに触れないように注意すること。

患者には、使用7日後にスポイト瓶を廃棄するように伝えること。

他の眼科用剤と併用する場合には、10分間隔を空けて連続して点眼すること。眼軟膏は最後に投与すべきである。

4.3 禁忌

有効成分又は6.1に示した添加剤のいずれかに対する過敏症。

4.4 警告および使用上の注意

コンタクトレンズ

ベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズを変色させることが知られている。ソフトコンタクトレンズへの接触は避けること。点眼前にコンタクトレンズを外し、少なくとも15分間待ってからコンタクトレンズを再挿入するよう患者に指導すること。

既知の影響を有する添加剤

本剤は、眼刺激を起こすことがあるベンザルコニウム塩化物を含む。

また、点状角膜症及び/又は中毒性潰瘍性角膜症を引き起こすことが報告されているが、ベンザルコニウム塩化物は点状角膜症の防腐剤として一般的に使用されている。モニタリングが必要である。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は実施されていない。

システアミン塩の推奨1日総投与量は、いずれの年齢層においてもシステアミン塩の推奨最高経口投与量の約0.4%を超えないことから、経口投与された医薬品との相互作用は予想されない。

4.6 妊婦及び授乳婦

システアミンの推奨1日総点眼量は、どの年齢層においても、経口システアミンの推奨最高用量の約0.4%以下である。したがって、システアミンの眼投与後の全身曝露量は、経口投与後よりも低い。妊娠中及び授乳中の影響は予想されないが、システアミンの全身曝露はごくわずかであるため、経口システアミンとの併用投与に際しては注意が必要である。

妊婦

妊婦におけるシステアミンの使用に関する適切なデータはない。動物を用いた試験では、催奇形性を含む生殖毒性が示されている(5.3参照)。ヒトに対する潜在的リスクは不明である。未治療のシスチン症の妊娠に対する効果も不明である。したがって、明らかに必要でない限り、妊娠中、特に妊娠初期には、経口システアミンを使用すべきではない。

妊娠が診断または計画された場合、治療を慎重に再考し、患者にシステアミンの催奇形性リスクの可能性について助言しなければならない。

授乳

ヒトの乳汁中のシステアミンの排泄は不明である。しかし、授乳中の母動物と仔動物を対象とした動物試験の結果(5.3参照)から、システアミンを経口投与している女性は授乳すべきではない。

受胎能

システアミンがヒトの受胎能に及ぼす影響に関するデータは得られていない。動物を用いた試験では、受胎能の低下が認められている(5.3参照)。

4.7 運転・機械の使用能力に及ぼす影響

シスタドロップスは、運転や機械の使用能力に軽微な影響を及ぼすことがある。

一時的な(平均1分未満)かすみ目やその他の視覚障害は、運転や機械の使用能力に影響を及ぼすことがある。 点眼時に霧視が生じた場合、患者は視力が消失するまで待ってから運転または機械を使用しなければならない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

主な副作用として、眼痛、眼充血、眼そう痒症、流涙増加、霧視、眼刺激感などが報告されている。これらの副作用の大部分は一過性であり、ほとんどは軽度または中等度である。

副作用一覧表

以下の副作用は、臨床試験およびフランスのNPUプログラムでシスタドロップスを用いて報告されたものである。報告された副作用を以下に、器官別大分類別および頻度別(患者別)に記載する。

頻度は次のように定義される: 非常に多い(≥1/10)、一般的(≥1/100から<1/10)、まれ(≥1/1 000から<1/100)、 まれ(≥1/10 000から<1/1000)、非常にまれ(<1/10000)、不明(入手可能なデータからは推定不能)。

器官別大分類	副作用
眼障害	非常に多い:眼痛、霧視、眼刺激、眼充血、眼そう痒症、流涙増加、眼内 沈着
	一般的:眼の異常感、ドライアイ、眼の異物感、眼瞼浮腫、眼瞼刺激 感、視力障害、麦粒腫
全身障害および投与局所様態	非常に多い:点眼部位不快感(主に粘着性眼および粘着性睫毛)
	一般的:点眼部位疼痛

小児集団

小児における副作用の頻度、種類および重症度は成人と同じである。

69例の小児患者が臨床試験およびフランスのNPUプログラムを経て追跡された。6歳未満が19例、6~12歳が21例、12~18歳が29例であった。

疑われる副作用の報告

医薬品の認可後に疑われる副作用を報告することは重要である。それにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。ヘルスケア専門家には、付録Vに記載されている全国報告制度を介して、疑われる副作用があれば報告するよう要請する。

4.9 過量投与

眼内投与で過量投与が起こる可能性は低い。

誤飲の場合には、患者のモニタリングと対症療法を実施すべきである。

5. 薬理学的特性

5.1 薬効薬理

薬物療法群:眼科薬、その他の眼科薬、ATCコード: S01XA21

作用機序

システアミンは、シスチンをシステインおよびシステインーシステアミン混合ジスルフィドに変換することにより、シスチン枯渇 剤として作用する角膜シスチン結晶蓄積を減少させる。

臨床的有効性及び安全性に関する情報

シスタドロップスを用いた2つの臨床試験が実施された: 小児および成人8例を対象とした単一群の臨床試験(OCT-1試験)と、32例を対象に実施された無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照、第III相臨床試験(CHOC試験)。

OCT-1試験

本試験では、5年間のシスタドロップスの安全性と有効性を評価した。眼の検査後、用量の調節を行った。5年間の追跡期間中に治療を中止した患者はいなかった。

有効性は、角膜の7層のシスチン結晶を定量することにより、In-Vivo共焦点顕微鏡合計スコア(IVCMスコア)で評価した。30日間の投与後、1日4回の点眼頻度中央値で、IVCM合計スコアの平均30%の低下が認められた。ベースラインと比較した角膜のシスチン結晶沈着の平均減少率は30%であり、8例中7例では3滴/眼/日(範囲:1~3滴)の用法・投与の中央値が経時的に維持された。 差明は経時的に改善傾向にあった。

CHOC試験

本試験は無作為化対照試験であり、4滴/眼/日の投与法で90日間の治療を行った後のシスタドロップスの有効性および安全性プロファイルを評価した。IVCM合計スコアを有効性の主要評価項目とした。15人の患者がシスタドロップスに曝露された。IVCM合計スコアの平均値を11例について算出した。シスタドロップス群においてIVCM合計スコアが低い傾向が30日目に観察された。シスタドロップス群では90日目に平均40%の減少が確認された。対照群(システアミン塩酸塩0.10%)と比較してシスタドロップスの優越性が示され、p<0.0001、95% CI(2.11; 5.58)であった。また、対照群と比較して、治験責任医師によって評価された羞明に対しても、シスタドロップスの優越性が示された(システアミン塩酸塩0.10%)p=0.0048,95% CI(0.23; 1.14)。

小児集団

安全性及び有効性に関する臨床データは、2つの臨床試験(OCT-1及びCHOC試験)の間に収集された。小児患者15例にシスタドロップスを投与し、うち3例(2歳1例、3歳1例を含む)は6歳未満であった。有効性および安全性の結果は、小児集団でも成人集団でも同様である。

欧州医薬品庁は、シスチン症患者の角膜シスチン結晶沈着の治療において、小児集団の1つ以上のサブセットにおけるシスタドロップスを用いた試験結果の提出義務を延期している(小児への使用に関する情報については第4.2項を参照)。

5.2 薬物動態

本剤点眼後のヒト薬物動態評価は実施しなかった。

他の点眼製剤と同様に、全身吸収が起こりやすい。しかしながら、点眼剤として適用されるシステアミンの推奨1日用量は、いずれの年齢群においてもシステアミンの推奨1日最高経口用量の約0.4%を超えないことを考慮すべきである。

5.3 非臨床安全性データ

点眼投与による全身曝露量は低いと予想される。システアミンの点眼及び経口投与を併用している場合、点眼投与による全身性リスクへの寄与は無視できるものと考えられる。

経口システアミンに関する前臨床データ:

遺伝毒性試験が実施されている:培養真核細胞株における染色体異常の誘発が報告されており、システアミンを用いた特定の試験では、Ames試験では変異原性作用は示されず、マウス小核試験では染色体異常誘発作用も示されなかった。

生殖試験では、100 mg/kg/日の用量レベルでラットおよびシステアミン50 mg/kg/日を投与されたウサギにおいて胚・胎児毒性影響(吸収および着床後胚損失)が示された。ラットにシステアミンを<math>100 mg/kg/日の用量で器官形成期に投与した場合、催奇形性が報告されている。

これはラットにおける0.6g/m²/日に相当し、システアミンの臨床推奨維持用量、すなわち1.30g/m²/日の半分以下である。375mg/kg/日(体重増加が遅延した用量)でラットに生殖能の低下が認められた。この用量では、授乳期間中の出生仔の体重増加および生存率も低下した。高用量のシステアミンは、授乳中の母動物が仔を授乳する能力を損なう。動物において、本薬の単回投与によりプロラクチン分泌が抑制される。

新生児ラットにシステアミンを投与すると白内障が誘発された。

高用量のシステアミンを経口または非経口経路で投与すると、ラットおよびマウスで十二指腸潰瘍が生じるが、サルでは生じない。本薬の実験的投与は、数種の動物種においてソマトスタチンの枯渇を引き起こす。このことが、当該医薬品の臨床使用に及ぼす影響は不明である。

システアミンを用いた発がん性試験は実施されていない。

6. 薬剤特性

6.1 添加物一覧

ベンザルコニウム塩化物 エデト酸ナトリウム カルメロース クエン酸ナトリウムー水和物 水酸化ナトリウム(pH調整用) 塩酸(pH調整用) 注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験が実施されていない場合には、本医薬品を他の医薬品と混合してはならない。

6.3 使用期限

6ヵ月

初回開封後:7日間。25℃以下に保存する。冷蔵しないこと。光を避けるために、容器の外箱をしっかり閉じた状態にすること。

6.4 貯法上の注意点

最初の開封前:

冷蔵庫(2~8℃)で保管する。

光を避けるため、外箱にバイアルを入れて保管する。

医薬品の最初の開封後の保存条件については、6.3を参照のこと。

6.5 包装

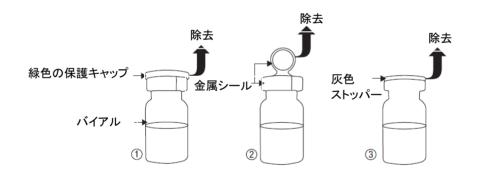
ブロモブチル製のストッパーで施栓され、アルミニウム製テアオフキャップで密封された10mLアンバーガラスバイアル中の5mL溶液。HDPE製の蓋付きのPVC製スポイトアプリケータは、個別に包装され、各カートン箱に収納されている。

1箱に1バイアル、アプリケータ1個入り1個の紙箱または4個の紙箱を含むマルチパック。すべてのパックサイズが市販されているわけではない。

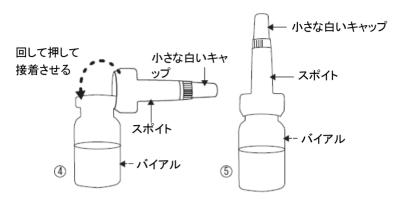
6.6 廃棄その他の取扱い上の注意

患者に対し、バイアルの開封およびアプリケータの装着について以下の指示に従うよう助言すること:

- バイアル中の内容物が微生物学的に汚染されないように、手を注意深く洗うこと。
- 緑色の保護キャップを取り外す(写真1)。
- メタルシールを取り外す(写真2)。
- 灰色のストッパー(写真3)をバイアルから外す。
- 灰色のストッパーを外した後はバイアルの開口部に触れないこと。



● スポイトを容器から取り出して、バイアルに装着しようとする端に触れずに、バイアルに装着させて(図4)、取り外さないようにすること。



• スポイトの上にある小さな白いキャップ(図5)をなくさないようにすること。

7. 製造販売業者

Recordati Rare Diseases Immeuble "Le Wilson" 70, Avenue du Général de Gaulle 92800 Puteaux France

8. 製造販売承認番号

EU/1/15/1049/001 EU/1/15/1049/002

9. 最初の認可/更新日

初回認可日:2017年1月19日 最新更新日:

10. 本文の改訂日

ヴィアトリス製薬株式会社 システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1.2 米国

use CYSTADROPS safely and effectively. See full prescribing information for CYSTADROPS.
CYSTADROPS® (cysteamine ophthalmic solution) 0.37%, for topical ophthalmic use Initial U.S. Approval: 1994
INDICATIONS AND USAGE
CYSTADROPS is a cystine-depleting agent indicated for the treatment of corneal cystine crystal deposits in adults and children with cystinosis. (1)
DOSAGE AND ADMINISTRATION
Instill one drop of CYSTADROPS in each eye, 4 times a day during waking hours. (2.1)
Ophthalmic solution containing 3.8 mg/mL of cysteamine (0.37%).

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Recordati Rare Diseases Inc. at 1-888-575-8344, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 08/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
 - 2.1 Dosage Information
 - 2.2 Preparation for Administration
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- 4 CONTRAINDICATIONS
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
 - 5.1 Contamination of Tip and Solution
 - 5.2 Benign Intracranial Hypertension
 - 5.3 Contact Lens Use
- 6 ADVERSE REACTIONS
 - 6.1 Clinical Trials Experience
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
 - 8.1 Pregnancy

- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 11 DESCRIPTION
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- *Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

CYSTADROPS is a cystine-depleting agent indicated for the treatment of corneal cystine crystal deposits in adults and children with cystinosis.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage Information

Instill one drop of CYSTADROPS in each eye, 4 times a day during waking hours.

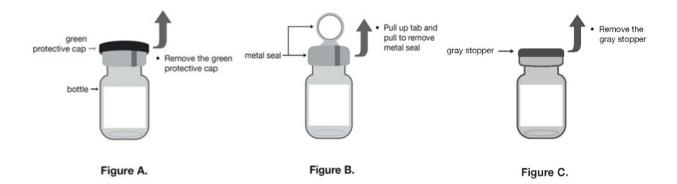
Do not touch dropper tip to the eyelids, surrounding areas, or any surface, as this may contaminate the solution.

In case of concomitant therapy with other topical ocular products, an interval of 10 minutes should be allowed between successive applications. Eye ointments should be administered last.

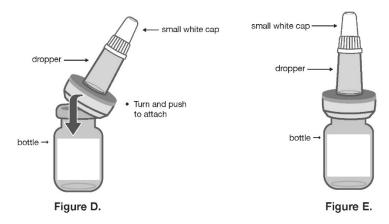
If the patient misses an instillation, the patient should be told to administer a dose as soon as feasible and then continue the treatment with the next scheduled instillation. Discard bottle 7 days after first opening.

2.2 Preparation for Administration

- 1. Patients should be advised to store new unopened CYSTADROPS bottles in the refrigerator in the original carton between 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- 2. Each week, one new bottle should be removed from the refrigerator. Patients are to write the date the bottle was opened in the space on the carton. After first opening, store opened CYSTADROPS at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C). **Do not** refrigerate after opening.
- 3. Patients are to wash their hands carefully in order to avoid microbiological contamination of the content in the bottle.
- 4. Remove the green protective cap (see Figure A).
- 5. Remove the metal seal (see Figure B).
- 6. Remove the gray stopper (see Figure C) from the bottle.
- 7. Do not touch the opening of the bottle after removing the gray stopper.



- 1. Take the dropper out of its packaging, without touching the end intended to be attached to the bottle, attach it (see Figure D) to the bottle and do not remove it.
- 2. Patients should be advised not to lose the small white cap that comes on the top of the dropper (see Figure E). Keep the small white cap tightly closed when not in use.



- 3. Instill one drop of CYSTADROPS in each eye, 4 times a day during waking hours.
- 4. At the end of 7 days, patients should discard the bottle. There may be medication left in the bottle; however, the bottle must be discarded by the patient because the medication is only stable for 7 days after first opening.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Ophthalmic solution containing 3.8 mg/mL of cysteamine (0.37%).

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Contamination of Tip and Solution

To minimize contaminating the dropper tip and solution, care should be taken not to touch the eyelids or surrounding areas with the dropper tip of the bottle. Keep bottle tightly closed when not in use.

5.2 Benign Intracranial Hypertension

There have been reports of benign intracranial hypertension (or pseudotumor cerebri) associated with oral cysteamine treatment that has resolved with the addition of diuretic therapy. There have also been reports associated with ophthalmic use of cysteamine; however, all of these patients were on concurrent oral cysteamine.

5.3 Contact Lens Use

CYSTADROPS contains benzalkonium chloride, which may be absorbed by soft contact lenses. Contact with soft contact lenses should be avoided. Contact lenses should be removed prior to application of solution and may be reinserted 15 minutes following its administration [see Patient Counseling Information (17)].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The most common adverse reactions (\geq 10%) reported during clinical trials were eye pain, vision blurred, eye irritation, ocular hyperaemia, instillation site discomfort, eye pruritus, lacrimation increased, and ocular deposits.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies of ophthalmic cysteamine in pregnant women to inform any drug associated risks. Oral administration of cysteamine to pregnant rats throughout the period of organogenesis was teratogenic at doses 240 to 960 times the recommended human ophthalmic dose (based on body surface area) [see Data]. CYSTADROPS should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other

adverse outcomes In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal data

Teratology studies have been performed in rats at oral doses in the range of 37.5 mg/kg/day to 150 mg/kg/day (240 to 960 times the recommended human ophthalmic dose based on body surface area) and have shown cysteamine bitartrate to be teratogenic. Observed teratogenic findings were intrauterine death, cleft palate, kyphosis, heart ventricular septal defects, microcephaly, exencephaly, and growth deficits.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of cysteamine in human milk, the effects on the breastfed infants, or the effects on milk production. Cysteamine administered orally is present in milk of lactating rats. It is not known whether measurable levels of cysteamine would be present in maternal milk following topical ocular administration of CYSTADROPS. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CYSTADROPS and any potential adverse effects on the breastfed child from CYSTADROPS or from the underlying maternal conditions.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of CYSTADROPS has been established in pediatric patients. Use of CYSTADROPS is supported by adequate and well controlled trials in pediatric patients and additional experience supporting the safety of CYSTADROPS.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of CYSTADROPS did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

8.6 Renal Impairment

The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of cysteamine following ophthalmic administration of cysteamine ophthalmic solution has not been evaluated. Clearance of cysteamine from the conjunctival sac of the eye is not dependent on renal function and the total systemic dose is negligible, so impaired renal function is unlikely to affect total body clearance.

The total daily ophthalmic dose is less than 4% of the recommended oral daily dose of cysteamine; thus, the systemic exposure following ophthalmic administration is expected to be negligible compared to oral administration.

11 DESCRIPTION

CYSTADROPS is a sterile, viscous, ophthalmic solution containing 3.8 mg/mL of cysteamine (0.37%) equivalent to 5.6 mg/mL of cysteamine hydrochloride (0.55%). Cysteamine is a cystine-depleting agent which lowers the cystine content of cells in patients with cystinosis.

Molecular Formula: C₂H₇NS HCl

Molecular Weight: 113.61

Each milliliter of CYSTADROPS contains: Active: cysteamine 3.8 mg (equivalent to cysteamine hydrochloride 5.6 mg); Preservative: benzalkonium chloride 0.1 mg; Inactive Ingredients: carmellose sodium, citric acid monohydrate, disodium edetate dihydrate, hydrochloric acid and sodium hydroxide (to adjust pH to 4.6-5.4), and water for injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Cysteamine acts as a cystine-depleting agent by converting cystine to cysteine and cysteine-cysteamine mixed disulfides and reduces corneal cystine crystal accumulation.

12.3 Pharmacokinetics

The peak plasma concentration of cysteamine following ocular administration of cysteamine ophthalmic solution in humans is unknown, because all patients concomitantly received oral cysteamine and the total daily ophthalmic dose is less than 4% of the recommended oral daily dose of cysteamine.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Cysteamine has not been tested for its carcinogenic potential in long-term animal studies.

<u>Mutagenesis</u>

Cysteamine was not mutagenic in the Ames test. It produced a negative response in an *in vitro* sister chromatid exchange assay in human lymphocytes but a positive response in a similar assay in hamster ovarian cells.

Impairment of Fertility

Repeat breeding reproduction studies were conducted in male and female rats. Cysteamine was found to have no effect on fertility and reproductive performance at an oral dose of 75 mg/kg/day (480 times the recommended human ophthalmic dose based on body surface area). At an oral dose of 375 mg/kg/day (2,400 times the recommended human ophthalmic dose based on body surface area), it reduced the fertility of the adult rats and the survival of their offspring.

14 CLINICAL STUDIES

Clinical safety and efficacy of CYSTADROPS were assessed in two studies: a single-arm study conducted for 5 years (OCT-1) and a randomized controlled study conducted for 90 days (CHOC).

In the OCT-1 study, 8 patients with cystinosis (2 males and 6 females) with a mean age of 12.1 ± 4.6 (range: 7.0 - 21.0) were enrolled and received a median of 4 drops/eye/day of CYSTADROPS. In CHOC study, 32 patients with cystinosis (15 males and 17 females) with a mean age of 17.1 ± 13.0 (range: 2.9 - 62.6) were enrolled and received a median of 4 drops/eye/day. Fifteen patients were exposed to CYSTADROPS and 16 were exposed to cysteamine hydrochloride 0.1% (control arm).

Efficacy was assessed with In-Vivo Confocal Microscopy total score (IVCM score) by quantifying the cystine crystals in the cornea. A decrease in IVCM total score from baseline indicated a reduction in corneal crystals.

In the CHOC study, after 30 and 90 days of treatment with CYSTADROPS, 12% and 40% reduction in the total IVCM total score across all corneal layers was observed from baseline, respectively. CYSTADROPS demonstrated greater reduction compared to the control arm at 90 days. The average reduction in IVCM total score was 4.6 in the CYSTADROPS arm and 0.5 in the control arm, mean difference 3.8 (95% CI: (2.1, 5.6)).

In the OCT-1 study, a mean decrease in corneal cystine crystal deposits of 30%, in comparison with baseline, was maintained over the 60 month period of the study.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

CYSTADROPS (cysteamine ophthalmic solution) 0.37% is supplied as a 5 mL sterile viscous solution in a 10 mL amber glass bottle closed by a bromobutyl stopper and sealed with an aluminum tear-off cap. A PVC dropper applicator with HDPE closure is packed separately and included in each carton box.

Each carton box (NDC 55292-410-05) contains 1 bottle (NDC 55292-410-05) and 1 dropper applicator individually wrapped.

<u>Before First Opening</u>: Before opening, store new, unopened CYSTADROPS in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Keep the bottle in the outer carton in order to protect from light.

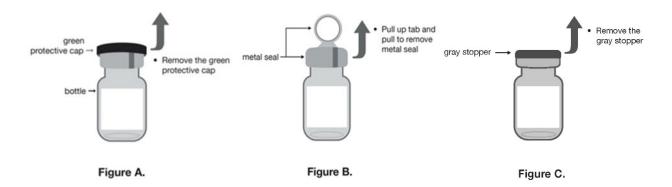
After First Opening: After opening, store opened CYSTADROPS at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C). **Do not** refrigerate after opening. Keep the dropper bottle tightly closed in the outer carton in order to protect from light. Discard 7 days after first opening.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

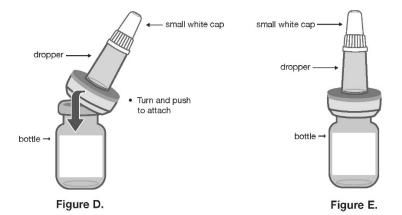
Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Instructions for Use).

Preparation for Administration and Storage of Bottles

- 1. Advise patients to store new unopened bottles in the refrigerator in the original carton.
- 2. Each week, one new bottle should be removed from the refrigerator. Advise patients to write the date the bottle was opened in the space on the carton. After first opening, keep the bottle tightly closed and store at room temperature in the original carton.
- 3. Patients are to wash their hands carefully in order to avoid microbiological contamination of the content in the bottle.
- 4. Remove the green protective cap (see Figure A).
- 5. Remove the metal seal (see Figure B).
- 6. Remove the gray stopper (see Figure C) from the bottle.
- 7. Do not touch the opening of the bottle after removing the gray stopper.



- 1. Take the dropper out of its packaging, without touching the end intended to be attached to the bottle, attach it (see Figure D) to the bottle and do not remove it.
- 2. Patients should be advised not to lose the small white cap (see Figure E) that comes on the top of the dropper. Keep the small white cap tightly closed when not in use.



- 3. Instill one drop of CYSTADROPS in each eye, 4 times a day during waking hours.
- 4. Instruct patients to discard the bottle at the end of 7 days. There may be medication left in the bottle; however, the bottle must be discarded by the patient because the medication is only stable for 7 days after first opening.

Risk of Contamination

Advise patients not to touch the eyelid or surrounding areas with the dropper tip of the bottle. The cap should remain on the bottle when not in use.

Contact Lens Use

Advise patients that contact lenses should be removed prior to application of CYSTADROPS. Contact lenses may be reinserted 15 minutes following CYSTADROPS administration [see Warnings and Precautions (5.3)].

Topical Ophthalmic Use

Advise patients that CYSTADROPS is for topical ophthalmic use.

Missed Dose

If the patient misses an instillation, instruct the patient to administer a dose as soon as feasible and then to continue the treatment with the next scheduled instillation.

Manufactured by: Baccinex SA, 2822 Courroux, Switzerland

Manufactured for: Recordati Rare Diseases Inc., Lebanon, NJ 08833, U.S.A.



This product label may have been updated. For the most recent prescribing information, please visit www.recordatirarediseases.com/us.

処方情報の重要事項

これらのハイライトには、CYSTADROPSを安全かつ有効に 使用するために必要な情報がすべて含まれているわけでは ない。CYSTADROPSの詳細な処方情報を参照のこと。

CYSTADROPS®(システアミン点眼液)0.37%、点眼用 米国初回承認: 1994年

---効能・効果-

CYSTADROPSは、シスチン症の成人および小児における角膜シスチン結晶沈着物の治療を適応とするシスチン枯渇剤である。(1)

----用法•用量-----

CYSTADROPSを1回1滴、1日4回、起きている時に点眼する。(2.1)

----| 割形及び含量-

システアミン(0.37%)3.8mg/mL含有点眼剤。(3)

-----禁忌-

なし。(4)

-----警告および使用上の注意-

汚染の危険性を最小限に抑えるため、容器の先端が触れないようにする。使用しないときはボトルをしっかり閉じておく。 (5.1)

一副作用-

主な副作用(10%以上)は、眼痛、霧視、眼刺激、眼充血、点眼 部位不快感、眼そう痒症、流涙増加、眼沈着物である。(6)

副作用が疑われる症例を報告するには、Recordati Rare Diseases Inc.に(1-888 575-8344)、またはFDAに(1-800-FDA-1088またはwww.fda.gov/medwatch)に連絡すること。http://www.fda.gov/medwatch

「17 患者カウンセリング情報」及びFDAが承認した患者様向けラベリングを参照すること。

2020年8月改訂

処方情報全文:目次*

- 1 効能·効果
- 2 用法・用量
 - 2.1 推奨用量
 - 2.2 投与の準備
- 3 剤形と含量
- 4 禁忌
- 5 警告および使用上の注意
 - 5.1 先端部と溶液の汚染
 - 5.2 良性頭蓋内圧亢進症
 - 5.3 コンタクトレンズ使用
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験
- 8 特別な集団における使用
 - 8.1 妊婦

- 8.2 授乳婦
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 腎機能障害
- 11 組成・性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性
 - 13.1 癌原性、変異原性、受胎能低下
- 14 臨床成績
- 16 包装/貯法および取り扱い
- 17 患者カウンセリング情報
- *処方情報全文から省略されたセクションまたはサブセクション は掲載していない。

処方情報全文

1 効能・効果

CYSTADROPSは、シスチン症の成人および小児における角膜シスチン結晶沈着の治療に適応があるシスチン除去剤である。

2 用法・用量

2.1 推奨用量

CYSTADROPSを1回1滴、1日4回、起きている時に点眼する。

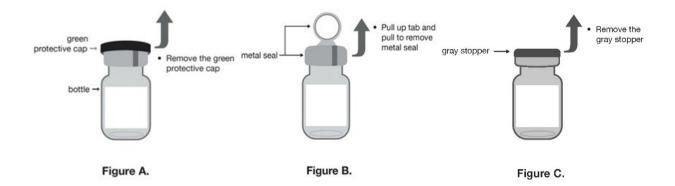
容器の先端がまぶたや周囲、表面に触れないようにする。液が汚染されるおそれがある。

他の点眼剤と併用する場合には、連続して点眼するまでに10分間を空けること。眼軟膏は最後に投与すべきである。

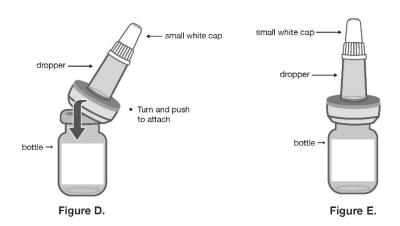
患者が点眼し忘れた場合は、可能な限り速やかに1回量を投与し、次に予定されている点眼で治療を継続するよう患者に伝えること。最初の開封から7日後にボトルを廃棄する。

2.2 投与の準備

- 1. 患者には、未開封の新たなCYSTADROPSボトルを元の箱に入れ、冷蔵庫で36° F~46° F(2°C~8°C)で保管するよう助言すること。
- 2. 毎週、新しいボトル1本を冷蔵庫から取り出す。患者は、ボトルが開封された日付をカートンのスペースに記入する必要がある。最初の開封後、CYSTADROPS を 68° F ~ 77° F $(20^\circ$ C ~ 25° C) の室温で保管する。開封後は冷蔵しないこと。
- 3. 患者は、ボトル内の内容物の微生物学的汚染を避けるために、手を注意深く洗う必要がある。
- 4. 緑色の保護キャップを外す(図A参照)。
- 5. 金属シールを取り外す(図B 参照)。
- 6. 灰色ストッパー(図C参照)をボトルから取り除く。
- 7. 灰色ストッパーを取り外した後は、ボトルの開口部に触れない。



- 1. 容器に装着しようとする末端に触れずにスポイトを容器から取り出し、容器に装着(図D参照)し、取り外さないようにする。
- 2. 患者には、スポイトの上部に付いている小さな白いキャップを失わないように助言する(図E参照)。使用しないときは、小さな白いキャップをしっかり閉じたままにする。



- 3. CYSTADROPSは1回1滴、1日4回、起きている時に点眼する。
- 4. 7日間の終わりに、患者はボトルを廃棄すべきである。ボトルに薬が残っている場合もあるが、最初の開封後7日間しか薬が安定していないため、患者はボトルを廃棄しなければならない。

3 剤形及び含量

システアミン(0.37%)3.8mg/mL含有点眼剤。

4 禁忌

なし。

5 警告および使用上の注意

5.1 先端部と溶液の汚染

スポイトの先端や液の汚染を最小限に抑えるため、容器の先端がまぶたや周囲に触れないように注意する。使用しないときはボトルをしっかり閉じておく。

5.2 良性頭蓋内圧亢進症

経ロシステアミン治療に伴う良性頭蓋内圧亢進症(または偽脳腫瘍)の報告があり、利尿薬療法の追加により消失している。システアミンの眼科的使用に関連する報告もあるが、これらの患者は全員、同時に経ロシステアミン投与を受けていた。

5.3 コンタクトレンズ使用

本品はソフトコンタクトレンズで吸収されるベンザルコニウム塩化物を含む。ソフトコンタクトレンズへの接触は避けること。コンタクトレンズは点眼前に取り出し、点眼15分後に再挿入してもよい[患者カウンセリング情報(17)参照]。

6 副作用

6.1 臨床試験

臨床試験は大きく異なる条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で認められた副作用発現率を別の医薬品の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、実際に認められた発現率を反映していない可能性がある。

治験中に報告された主な副作用(10%以上)は、眼痛、霧視、眼刺激、眼充血、点眼部位不快感、眼そう痒症、流涙増加、眼沈着物であった。

8 特別な集団における使用

8.1 妊婦

リスクの要約

医薬品に関連するリスクを知らせるための妊婦を対象とした眼科用システアミンの適切かつ十分な比較対照試験は実施されていない。妊娠ラットにシステアミンを器官形成期を通じて経口投与したとき、ヒト推奨用量(体表面積換算)の240~960倍の用量で催奇形性が認められた[資料参照]。CYSTADROPSは、潜在的な有益性が胎児への潜在的なリスクを正当化する場合にのみ、妊娠中に使用すべきである。

適応集団に対する重大な先天異常および流産の推定バックグラウンドリスクは不明である。全ての妊婦は、先天異常、喪失、またはその他のバックグラウンドリスクを有する

米国の一般集団では、臨床的に認められた妊娠における重大な先天異常および流産の推定バックグラウンドリスクは、それぞれ2%~4%および15%~20%である。

データ

動物データ

ラットに37.5mg/kg/日~150mg/kg/日(体表面積に基づくヒト推奨眼科用量の240~960倍)の範囲で経口投与した奇形学的研究が実施されており、システアミン酒石酸塩に催奇形性があることが示されている。観察された催奇形性所見は、子宮内死亡、口蓋裂、脊柱後弯、心室中隔欠損、小頭症、外脳症、および成長障害であった。

8.2 授乳婦

リスクの要約

ヒト乳汁中のシステアミンの存在、母乳栄養児への影響、乳汁産生への影響に関する情報はない。経口投与されたシステアミンは、授乳ラットの乳汁中に存在する。CYSTADROPSの点眼投与後、測定可能なレベルのシステアミンが母乳中に存在するかどうかは不明である。母親のCYSTADROPSの臨床的必要性、CYSTADROPSによる母乳で育った子供への、または母親の基礎疾患からの潜在的な有害作用とともに、母乳育児の発達的および健康上の利益を考慮すべきである。

8.4 小児への投与

CYSTADROPSの安全性および有効性は、小児患者において確立されている。CYSTADROPSの使用は、小児患者を対象とした適切かつ十分に管理された比較試験およびCYSTADROPSの安全性を支持する追加の経験によって支持されている。

8.5 高齢者への投与

CYSTADROPSの臨床試験では、若年被験者と異なる反応を示すかどうかを判定するのに十分な数の65歳以上の被験者を組み入れていなかった。他の報告された臨床経験では、高齢患者と若年患者との間で反応の差は確認されていない。

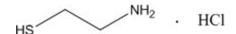
8.6 腎機能障害

システアミン点眼液を点眼投与したときのシステアミンの薬物動態に対する腎機能障害の影響は評価されていない。眼の結膜囊からのシステアミンのクリアランスは腎機能に依存せず、全身用量は無視できる程度であるため、腎機能障害が全身クリアランスに影響を及ぼす可能性は低い。

1日総点眼量は、システアミンの推奨1日経口投与量の4%未満であることから、点眼投与時の全身曝露量は、経口投与時と比較して無視できると予想される。

11 組成・性状

本剤は、システアミン塩酸塩(0.55%)5.6mg/mLに相当するシステアミン(0.37%)3.8mg/mLを含有する無菌の 粘稠な点眼剤である。システアミンはシスチン除去剤であり、シスチン症患者の細胞のシスチン含量を低下 させる。



分子式: C₂H₇NS HCl 分子量: 113.61

本剤は、1mL中に有効成分:システアミン3.8mg(システアミン塩酸塩5.6mgに相当)、防腐剤:ベンザルコニウム塩化物0.1mg、非有効成分:カルメロースナトリウム、クエン酸ー水和物、エデト酸ニナトリウム二水和物、塩酸及び水酸化ナトリウム水和物(pH4.6~5.4に調整)、注射用水を含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

システミンはシスチンをシステインおよびシステインーシステアミン混合ジスルフィドに変換することによりシスチン枯渇剤として作用し、角膜シスチン結晶蓄積を減少させる。

12.3 薬物動態

システアミン点眼液をヒトに点眼投与したときのシステアミンの最高血漿中濃度は、全例にシステアミン経口剤を併用し、1日の総点眼量がシステアミン経口剤の推奨1日量の4%未満であることから不明である。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能低下

がん原性

システアミンの発がん性は、長期動物試験では検証されていない。

変異原性

システアミンはエームス試験で変異原性を示さなかった。ヒトリンパ球を用いたin vitro姉妹染色分体交換試験では陰性反応を示したが、ハムスター卵巣細胞を用いた同様の試験では陽性反応を示した。

受胎能低下

反復繁殖試験は雌雄ラットを用いて実施された。システアミンは、75mg/kg/日(体表面積換算でヒト推奨眼科用量の480倍)の経口投与で、生殖能および生殖能力に影響を及ぼさないことが認められた。375mg/kg/日(体表面積換算でヒト推奨眼科用量の2400倍)の経口投与では、成熟ラットの受胎能及びその出生児の生存率を低下させた。

14 臨床成績

CYSTADROPSの臨床的安全性と有効性は、5年間実施した単群試験(OCT-1)と90日間実施した無作為化比較試験(CHOC)の2試験で評価した。

OCT-1試験では、シスチン症患者8例(男性2例、女性6例)、平均年齢12.1±4.6 (範囲:7.0~21.0)が登録され、中央値4滴/眼/日のCYSTADROPSが投与された。

CHOC試験では、平均年齢17.1±13.0(範囲:2.9~62.6)のシスチン症患者32例(男性15例、女性17例)が登録され、中央値4滴/眼/日が投与された。15例がCYSTADROPSに曝露され、16例がシステアミン塩酸塩0.1%(対照群)に曝露された。

有効性は、角膜中のシスチン結晶を定量することにより、In-Vivo共焦点顕微鏡合計スコア(IVCMスコア)で評価した。ベースラインからのIVCM合計スコアの減少は、角膜結晶の減少を示した。

CHOC試験では、CYSTADROPSによる30日間および90日間の治療後、全角膜層にわたる総IVCM合計スコアのそれぞれ12%および40%の低下がベースラインから観察された。CYSTADROPSは、90日目に対照群と比較して大幅な減少を示した。IVCM合計スコアの平均低下は、CYSTADROPS群で4.6、対照群で0.5、平均差3.8 (95% CI: (2.1, 5.6))であった。

OCT-1試験では、角膜シスチン結晶沈着の平均減少率がベースラインと比較して30%であり、試験期間の60ヵ月間にわたって維持された。

16 包装/貯法及び取扱い

CYSTADROPS(システアミン点眼液)0.37%は、ブロモブチル製ストッパーで施栓され、アルミニウム製テアオフキャップで封入された10mLのアンバーガラス瓶に、5mLの無菌粘稠液として供給される。HDPE製の蓋付きのPVC製スポイトアプリケーターは、個別に包装され、各箱に収納されている。

各箱(NDC 55292-410-05)にはそれぞれ個別に包装された1本のボトル(NDC 55292-410-05)と1本のアプリケーターが収められている。

<u>開封前</u>:開封前に、未開封のCYSTADROPSを36°F~46°F(2°C~8°C)の冷蔵庫に保管する。光を避けるため、ボトルを外箱に入れて保管する。

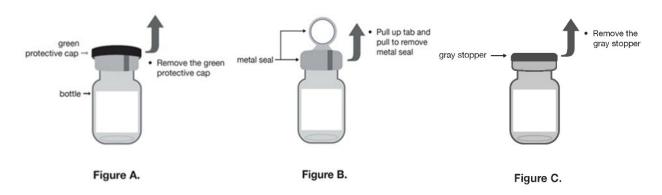
開封後:開封後、室温68~77° F(20~25° C)で開封したCYSTADROPSを保管する。開封後は冷蔵しないこと。光を避けるために、容器の外箱をしっかり閉じた状態にする。最初の開封から7日後に廃棄する。

17 患者カウンセリング情報

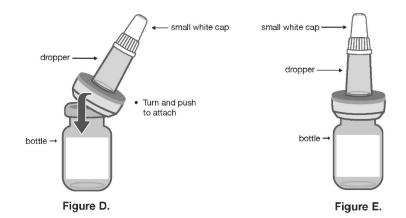
FDA承認の患者ラベル(使用説明書)を読むよう患者にアドバイスする。

投与の準備およびボトルの保管

- 1. 未開封の新しいボトルを元の箱に入れて冷蔵庫で保管するよう患者に助言する。
- 2. 毎週、新しいボトル1本を冷蔵庫から取り出す。箱のスペースにボトルを開けた日を記入するよう 患者に助言する。最初に開封した後は、ボトルを密閉した状態で保管し、元の箱に入れ、室温保 存する。
- 3. ボトル内の内容物の微生物汚染を避けるために、患者は慎重に手を洗う必要がある。
- 4. 緑色の保護キャップを外す(図A参照)。
- 5. 金属シールを取り外す(図B 参照)。
- 6. 灰色ストッパー(図C参照)をボトルから取り除く。
- 7. 灰色ストッパーを取り外した後は、ボトルの開口部に触れない。



- 1. 容器に装着しようとする末端に触れずにスポイトを取り出し、容器に装着(図D参照)し、取り外さないようにする。
- 2. スポイトの上部に付いている小さな白いキャップ(図E参照)を紛失しないよう患者に助言する。 使用しないときは、小さな白いキャップをしっかり閉じたままにする。



- 3. CYSTADROPSを1回1滴、1日4回、起きている時に点眼する。
- 4. 7日間の終わりにボトルを廃棄するよう患者に指示する。ボトルに薬が残っている場合もあるが、最初の開封後7日間しか薬が安定していないため、患者はボトルを廃棄しなければならない。

汚染のリスク

点眼ボトルの先端がまぶたやその周辺に触れないよう指導すること。キャップは使用しないときはボトルの上に留めること。

コンタクトレンズ使用

CYSTADROPSの投与前にコンタクトレンズを取り外すよう患者に助言する。CYSTADROPS投与15分後にコンタクトレンズを再挿入してもよい[警告及び使用上の注意(5.3)参照]。

局所点眼使用

CYSTADROPSが点眼用であることを患者に助言する。

点眼忘れ

患者が点眼し忘れた場合は、可能な限り速やかに1回量を投与した後、次回の予定点眼時の投与を継続するよう指導すること。

製造元: Baccinex SA、2822 Courroux、Switzerland

Manufactured for: Recordati Rare Diseases Inc., Lebanon, NJ 08833, U.S.A.



本製品のラベルが更新された可能性がある。最新の処方情報については、www.recordatirarediseases.com/usをご覧ください。http://www.recordatirarediseases.com/us

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

ヴィアトリス製薬株式会社	システアミン塩酸塩点眼液 0.55%
1.7 同種同効品一覧表	

\Box	V/
Ħ	伙

ヴィアトリス製薬株式会社 システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、本剤の適応症であるシスチン症の病型の一種である腎性シスチン症 治療剤であるニシスタゴン®カプセルが挙げられる。

ニシスタゴン®カプセルの効能又は効果等を本剤の案とともに表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

X F1 TF1000 HR 96						
販売名	シスタドロップス点眼液 0.38%	ニシスタゴン®カプセル 50mg				
		ニシスタゴン®カプセル 100mg				
一般名	システアミン塩酸塩	システアミン酒石酸塩				
会社名	ヴィアトリス製薬株式会社	マイラン製薬株式会社				
効能又は効果	シスチン症患者の角膜に蓄積したシス	腎性シスチン症				
	チン結晶沈着物の溶解					
添付文書改訂日	_	2020年5月				

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報 1.8 添付文書(案)

最新の添付文書を参照のこと。

ヴィアトリス製薬株式会社 システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 1.8 添付文書(案)

目次

略語一	-覧		3
		の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠	
1.8.3	添付文書 (案)	の「使用上の注意」(案)の設定根拠	8
1.8.4	参考文献		11

ヴィアトリス製薬株式会社 システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 1.8 添付文書(案)

略語一覧

略語	英語			
AE	Adverse Event(有害事象)			
ANCOVA	Analysis of Covariance			
CCCS	Corneal Cystine Crystal Score			
CH	Cysteamine Hydrochloride(システアミン塩酸塩)			
GEE	Generalized Estimating Equation			
IVCM	In-Vivo Confocal Microscopy(in vivo 共焦点顕微鏡法)			
LADRs	Local Adverse Drug Reactions(局所有害反応)			
OCT	Optical Coherence Tomography(光干渉断層撮影法)			
SAE	Serious Adverse Event(重篤な有害事象)			

ヴィアトリス製薬株式会社 システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 1.8 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書(案)

ヴィアトリス製薬株式会社 システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 1.8 添付文書(案)

20XX 年 X 月作成 (第 1 版)

日本標準商品分類番号 871319

貯 法:2~8℃ 有効期間:6ヵ月

シスチン症治療剤 システアミン塩酸塩点眼液

③医薬品 シスタドロップス®点眼液 0.38%

Cystadrops® Ophthalmic Solution

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はペニシラミンに対し過敏症の既往のある 患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	シスタドロップス点眼液 0.38%				
有効成分	1 mL システアミン塩酸塩 5.6 mg				
	中				
	(システアミンとして 3.8 mg)				
添加剤	カルメロースナトリウム、クエン酸水和物、				
	カルメロースナトリウム、クエン酸水和物、 水酸化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和				
	物、ベンザルコニウム塩化物、pH 調節剤				

3.2 製剤の性状

性状	澄明で粘稠性のある液
pН	4.5~5.5
浸透圧比	1.0~1.3 (生理食塩液に対する比)

4. 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

6 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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与中に角膜障害(点状角膜炎、角膜潰瘍)があらわれることがあるため、異物感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、速やかに主治医に相談するよう患者に指導すること。
- 8.2 本剤の点眼後、一過性の霧視が発現することがあるので、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すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の 継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児を対象 とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な

処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上注)	頻度不明			
眼	眼痛、角膜障害、眼刺 激、睫毛変化、眼充 血、眼そう痒症	眼の異常感、霧視、流 涙増加、眼部不快感、 眼瞼刺激、麦粒腫、眼 乾燥、角膜血管新生、 眼瞼浮腫、眼脂			

注)発現頻度は承認時の国内臨床試験(6例)で実施された 第Ⅲ相試験の結果に基づいている。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

本剤の使用にあたっては、患者及び保護者等に対して、 以下の点などを患者及び保護者等向けの説明書を用いる などの方法によって、十分に説明すること。

- 本剤は澄明で粘稠性のある液であるが、微量の繊維状物質を含むことがある。
- 開栓前は外箱に入れ冷蔵(2~8℃)保存すること。
- 開栓の1時間以上前に常温(15~25℃)に置くこと。
- 開栓後は外箱に入れて、冷所(1~15℃)を避けて常温(15~25℃)で保存すること。
- 開栓後7日経過した残液は使用しないこと。
- 本剤の点眼には、点眼用ノズルをバイアルに装着して 使用すること。
- 薬液汚染防止のため、点眼用ノズル装着時にノズルやバイアルの内側に触れないよう、また、点眼時に点眼用ノズルの先端が直接目に触れないように注意すること。
- 患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1~5分間閉瞼して 涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 10 分間 以上の間隔をあけて点眼すること。
- 本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物は、ソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、コンタクトレンズを装用している場合は点眼前にレンズを外し、点眼15分以上経過後に装用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の保存剤であるベンザルコニウム塩化物による過敏症 が知られている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性 (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±0.34ng/mL、投与 24 時間後で 1.52±0.24ng/mL であり、本剤点眼投与による血漿中シス

ヴィアトリス製薬株式会社 システアミン塩酸塩点眼液 0.55%

1.8 添付文書 (案)

テアミン濃度の明らかな上昇は認められなかった。また、本剤を1回1滴、両眼に1日4回(4時間間隔)反復点眼投与したとき、投与8日目の1回目投与後の血漿中システアミンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった1)。

血漿中システアミンの薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値(範囲)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験 (CHOC 試験)

角膜にシスチン結晶の沈着が認められるシスチン症患者 (31 例)を対象に、システアミン塩酸塩点眼液 0.10% (以下、CH 0.10%群)を対照とした無作為化非遮蔽並行 群間比較試験を実施した。本剤又は対照薬を1回1滴1 日4回90日間両眼に点眼した結果、主要評価項目である in vivo 共焦点顕微鏡(In-Vivo Confocal Microscopy, IVCM) 合計スコア注1) のベースラインから投与90 日目ま での変化量(平均値±標準偏差)(評価眼数)は本剤群で-4.60±3.12 (20)、CH 0.10%群で-0.455±3.38 (17) であり、 群間で統計学的な有意差が認められた(p<0.0001、 Generalized Estimating Equation [GEE] モデル)。 点眼時の局所有害反応注2) は、本剤群(15例)で100%、 CH 0.10%群(16例)で68.8%に認められ、本剤群で認め られた主な局所有害反応は、眼痛 (80.0%)、眼刺激 (66.7%)、眼充血(60.0%)、霧視(60.0%)であった。治 験薬との関連性を否定できない有害事象(副作用)は、 本剤群で13.3%、CH 0.10%群で6.3%に認められ、本剤群 で認められた副作用は眼刺激、眼痛、流涙増加各1件で あった2)。

- 注 1) 角膜 7 層各層のシスチン結晶の密度スコア (0~ 4) の合計値 (0~28)
- 注 2) 治験薬点眼投与後の局所反応のうち、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。

17.1.2 海外第 I/Ⅱa 試験 (0CT-1 試験)

ヵ月目までは3回であった。

点眼時の局所有害反応^{注2)} は全例 (8 例) に認められ、主な局所有害反応は眼痛 (87.5%)、霧視 (75.0%)、眼刺激 (62.5%) であった。治験薬との関連性を否定できない有害事象 (副作用) は2 例に3 件報告され、角膜血管新生、眼乾燥、麦粒腫各1件であった³⁾。

- 注 1) 角膜 7 層各層のシスチン結晶の密度スコア (0~ 4) の合計値 (0~28)
- 注 2) 治験薬点眼投与後の局所反応のうち、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。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

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 (6 例) を対象に、単群非遮蔽試験を実施した。本剤を 1 = 1 滴 1 = 4 = 52 週間両眼に点眼した結果、主要評価項目である IVCM 合計スコア $^{(\pm 1)}$ のベースラインから投与後 $13\sim16$ 週における変化量は、算出不可能であった。一部の角膜層におけるシスチン結晶の密度スコアが得られた 2 例 3 眼について、上皮表層及び内皮を除く角膜 5 層の IVCM 合計スコアを算出した結果、1 例 (1 眼) では、ベースライン (9.34) と比較して投与後 $13\sim16$ 週 (8.70) に減少し、1 例 (2 眼) では、ベースライン (右眼: 7.70、左眼: 8.40) と比較して投与後 $13\sim16$ 週 (右眼: 5.40、左眼: 4.00) に減少が認められた。

点眼時の局所有害反応^{注2)} は3例 (50.0%) に認められ、 主な局所有害反応は、眼痛 (33.3%)、眼そう痒症

(16.7%)、眼刺激 (16.7%)、眼充血 (16.7%) であった。 治験薬との関連性を否定できない有害事象 (副作用) は3 例に4件報告され、眼痛、睫毛変化、眼刺激、角膜障害各 1件であった4)。

- 注 1) 角膜 7 層各層のシスチン結晶の密度スコア (0~ 4) の合計値 (0~28)
- 注 2) 治験薬点眼投与後の局所反応のうち、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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

システアミンは、ライソゾームに蓄積するシスチンと反応 し、システイン-システアミン混合ジスルフィド及びシス テインを生成し(ジスルフィド交換反応)、角膜のシスチ ン結晶を減少させる。

18.2 細胞内シスチン低減作用

- 18.2.1 システアミン存在下でシスチン症患者由来の皮膚線維芽細胞を培養した結果、システアミンの非存在下と比較して細胞内遊離シスチン濃度が低下した(*in vitro*)⁵。
- 18.2.2 シスチン症モデルマウスである Ctns ヌル (Ctns^{-/-}) マウスに対して、システアミン 0.55%溶液を 1 日 4 回 1 ヵ月間点眼した結果、未投与群と比較して角膜のシスチン結晶量の増加が抑制された ⁶。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:システアミン塩酸塩 (Cysteamine Hydrochloride)

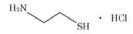
化学名: 2-Aminoethanethiol monohydrochloride

分子式: C₂H₇NS・HCl

分子量:113.61

性 状:白色の結晶性の粉末である。

化学構造式:



22. 包装

5 mL×1 本 (アプリケータ 1 個同梱)

23. 主要文献

- 1) 社内資料: 薬物動態(承認年月日: 20XX. XX.XX、CTD 272)
- 2) 社内資料:海外第 Ⅲ 相試験(承認年月日:20XX. XX. XX、CTD2.7.3.3.2.1.1、2.7.4.2.1.1.1)
- 3) 社内資料:海外第 I/IIa 試験 (承認年月日:20XX. XX. XX、CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1)
- 4) 社內資料:国内第 III 相試験(承認年月日:20 XX. XX. XX、CTD2.7.3.3.2.1.3、2.7.4.2.1.1.1)
- 5) Thoene JG, et al. J. Clin. Invest. 1976; 58: 180-189
- 6) Simpson JL, et al. Molecular Vision. 2011;17:2649-2654

ヴィアトリス製薬株式会社 システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 1.8 添付文書 (案)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社メディカルインフォメーション部 〒105-0001 東京都港区虎ノ門 5丁目 11番 2号 フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヴィアトリス製薬株式会社

東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

®登録商標

1.8.2 添付文書(案)の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」及び「効能又は効果に関連する注意」の設定根拠

効能又は効果 (案)

シスチン症における角膜シスチン結晶の減少

1.8.2.1.1 「効能又は効果」(案)の設定根拠

システアミンはシスチン枯渇作用を有するため、シスチン症の全身的治療としては、シスチン 蓄積を減少させ、臓器及び組織の障害を遅らせる目的でシステアミンの経口投与が行われる。一 方、角膜は無血管組織であるため、システアミンの全身的投与では角膜シスチン結晶に対する治 療効果は期待できない。角膜のシスチン結晶蓄積に対する最も有効な治療は、システアミン点眼 剤の投与である。

本剤は、欧米では「シスチン症患者の角膜シスチン結晶沈着の治療」の適応で承認・販売されている。本邦においては、日本先天代謝異常学会及びシスチノーシス患者と家族の会から厚生労働省に対し要望書が提出され、「第33回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

(2017年12月)」で議論され、マイラン EPD 合同会社に対して開発の意思が確認された。マイラン EPD 合同会社(2022年12月、ヴィアトリス製薬株式会社に開発権・販売権継承)は、既に本剤の開発を進めていたため、開発要請はなされなかった。

マイラン EPD 合同会社及びヴィアトリス製薬株式会社は本剤の開発を進め、今般の承認申請に至った。本邦における適応症名としては、「シスチン症における角膜シスチン結晶の減少」が適切と考える。

1.8.2.2 「用法及び用量」の設定根拠

用法及び用量(案)

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。

1.8.2.2.1 「用法及び用量」(案)の設定根拠

海外第 III 相試験では本用法及び用量が用いられ、臨床効果が検証され、良好な安全性が確認された。国内第 III 相試験においても本用及び用量が用いられ、海外試験と類似する結果が得られたことから、本用法及び用量を設定した。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、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した。

1.8.3 添付文書(案)の「使用上の注意」(案)の設定根拠

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はペニシラミンに対し過敏症の既往のある患者

[設定根拠]

- (1) 医薬品全般の一般的な注意事項として、本剤の有効成分システアミンに対し過敏症の既往の ある患者には投与しないこととした。また、有効成分と類似構造を有するペニシラミンに対 し過敏症の既往のある患者には投与しないこととした。
- (2) 本剤に添加剤として含まれるベンザルコニウム塩化物に眼刺激作用があることが知られている。有効成分のみならず添加剤に対する過敏症についても留意する必要があるため、設定した。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与中に角膜障害(点状角膜炎、角膜潰瘍)があらわれることがあるため、異物感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、速やかに主治医に相談するよう患者に指導すること。
- 8.2 本剤の点眼後、一過性の霧視が発現することがあるので、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すること。

[設定根拠]

- (1) ベンザルコニウム塩化物と角膜障害の因果関係は明確ではなく、本薬が関与する可能性も否定できないこと、及び角膜障害が疑われる自覚症状が発現した場合には速やかに必要な処置を行うことが重要と考えられることを踏まえ、注意喚起を行うこととした。欧米の添付文書においても、点状角膜炎及び角膜潰瘍は、本剤の添加剤による潜在的リスクとして注意喚起がなされている。
- (2) 本剤の点眼後に霧視を含む局所有害反応が発現することがある。一過性であり、自動車運転及び機械操作に及ぼす影響はほとんどないと考えられるが、本剤投与後は投与直後にかかわらず霧視の症状が消失するまでは機械類の操作等には従事させないよう注意喚起することとした。
- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

[設定根拠]

本剤を通常の用法・用量 (1日4回) で点眼投与したときの全身曝露は、システアミン経口剤を推奨維持用量で投与したときの約 1000 分の 1 と極めて低いため、本剤点眼投与による生殖能、乳汁を介した哺乳児への影響はほぼないと考えられるが、海外添付文書の記載に基づき注意喚起を行うこととした。

11. 副作用

	11.2 その他の副作用							
10%以上注) 頻度不明								
	眼		眼痛、角膜障害、眼刺激、睫毛変化、眼充血、眼そう痒症	眼の異常感、霧視、流 涙増加、眼部不快感、 眼瞼刺激、麦粒腫、眼 乾燥、角膜血管新生、 眼瞼浮腫、眼脂				

注) 発現頻度は承認時の国内臨床試験 (6例) で実施された第Ⅲ相試験の結果に基づいている。

[設定根拠]

国内臨床試験の結果より副作用の発現頻度については10%以上を設定し、海外臨床試験で発現した副作用は頻度不明として設定した。

記載する副作用については、症例数が限られていることから、国内臨床試験(P0006 試験)及び海外臨床試験(OCT-1 試験及び CHOC 試験)で、治験薬との関連性が否定できない全ての有害事象を記載することが妥当と考えた。また、国内臨床試験及び海外臨床試験の治験総括報告で副作用として集計している LADR については、局所有害反応の発現状況、及び海外臨床試験(CTD2.7.4 表 2.7.4-8 CHOC 試験 - 「その他」に分類された局所有害反応(LADRs)の一覧)より、眼充血、眼そう痒症、眼の異常感、霧視、流涙増加、眼部不快感、眼瞼刺激、眼瞼浮腫、眼脂を記載することが妥当と考えた。なお、LADR で「その他」に分類された事象のうち、国内臨床試験(P0006 試験)のしみる感じは「眼刺激」として、海外臨床試験(CHOC 試験)の滴下部位不快感、滴下部位痛、及び滴下部位異物感は、「眼部不快感」に含めることとした。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

本剤の使用にあたっては、患者及び保護者等に対して、以下の点などを患者及び保護者等向けの説明書を用いるなどの方法によって、十分に説明すること。

- 本剤は澄明で粘稠性のある液であるが、微量の繊維状物質を含むことがある。
- 開栓前は外箱に入れ冷蔵(2~8℃)保存すること。
- 開栓の1時間以上前に常温(15~25°C)に置くこと。
- 開栓後は外箱に入れて、冷所(1~15°C)を避けて常温(15~25°C)で保存すること。
- 開栓後7日経過した残液は使用しないこと。
- 本剤の点眼には、点眼用ノズルをバイアルに装着して使用すること。
- 薬液汚染防止のため、点眼用ノズル装着時にノズルやバイアルの内側に触れないよう、また、点眼時に点眼用ノズルの先端が直接目に触れないように注意すること。
- 患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1~5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 10 分間以上の間隔をあけて点眼すること。
- 本剤 に含まれているベンザルコニウム塩化物は、ソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、コンタクトレンズを装用している場合は点眼前にレンズを外し、点眼 15 分以上経過後に装用すること。

[設定根拠]

(1) 本剤交付時に説明いただきたい注意点があることを分かりやすくするため明記した。

- (2) 本剤は微量の繊維状物質を含むことがある旨を注意喚起した。
- (3) 冷蔵(2~8℃) 保存した本剤は粘性が高く点眼しにくいため、開栓前に 常温に戻しておく ことを注意喚起した。
- (4) 本剤開栓後の使用期限は7日間と短いことから、外箱に「開封日」と「開封日から7日後の日付」を記載できる欄を設けており、外箱を利用してこれらの日付を記載し、使用期限内の使用を守れるよう「開栓後に外箱に入れる」との注意喚起をした。
- (5) 本剤を点眼するときは、添付されている専用のアプリケータを用いる旨を注意喚起した。
- (6) 薬液の汚染を防ぐため、点眼用ノズルの先端に触れないように注意喚起した。
- (7) 薬液の流出を防ぎ、角膜上に行きわたらせる使用方法を指示した。
- (8) 本剤の点眼により刺痛等の局所刺激が発現することがある。これらは通常数分以内に消失するが、他の点眼剤を併用する場合には十分な間隔をあけるよう注意喚起した。
- (9) 本剤の添加物であるベンザルコニウム塩化物がコンタクトレンズに吸着し、角膜が持続的な刺激にさらされることを防ぐため、ソフトコンタクトレンズを装用する場合には、点眼後、十分な時間を空けるよう注意喚起した。

1.8.4 参考文献

- (1) Beckman DA, et al.: Teratology. 1998; 58 (3-4): 96-102
- (2) Woodard Research Corporation: Report to Walter Reed Army Institute of Research. 1966

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

ヴィアトリス製薬株式会社 システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

本剤の有効成分であるシステアミン塩酸塩の一般的名称(JAN)は「医薬品の一般的名称について」(令和4年10月20日薬生薬審発1020第1号)にて以下の通り通知されている。 当該通知抜粋を添付する。

JAN (日本名): システアミン塩酸塩

· JAN (英名): Cysteamine Hydrochloride

薬生薬審発 1020 第 1 号 令 和 4 年 10 月 20 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 (公 印 省 略)

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて(平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知)」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称(以下「JAN」という。)について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

(参照)

「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx (別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。)

登録番号 304-1-B4

JAN (日本名) :システアミン塩酸塩

JAN(英 名): Cysteamine Hydrochloride

 $C_2H_7NS \cdot HC1$

2-アミノエタンチオール 一塩酸塩

2-Aminoethanethiol monohydrochloride

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	2-Aminoethanethiol hydrochloride							
構造式								
	H_2N	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	SLI.	•	HCI			
		Ť	ЭП		1101			
効能・効果		症における						
用法・用量	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。
劇薬等の指定								
市販名及び		⁄ステアミン		-	× 1.	,		
有効成分・分量		/スタドロッ	プス	点眼	液 0.38%	(1mL 中シ	/ステアミ:	ン塩酸塩 5.6mg
毒性	含有) 単回投与	:						
世	動物種			投与				鲁笙
	ラット			経口			660mg/kg	1至 寸
	マウス			経口			LD ₅₀ : 625n	ng/kg
	マウス				公 		LD ₅₀ : 250n	
	反復投与			73,27,33	1 7 7 7		2250 . 2001	
	動物種	投与期間	投 与	·方法	投与量	無毒性量	主な所見	空
	アルビ	3 ヵ月	点眼		4 回/日	一		赤、結膜水腫及
	ノウサ			•	7 <u> </u>			眼脂、角膜混濁
	ギ						及び/又	は虹彩炎反応
	アカゲ	4 週	胃内	投与	150mg/kg	150mg/kg/	尿 pH↓	
	ザル					日		
	アカゲ	アカゲ 58 週		投与	20-150** mg/kg	150mg/kg/ 日		で 1 例が死亡。 ↓、Hb↓、Ht
				mg/kg ロ *58 週で			↓、Hb↓、Ht bH↓、アルブミ	
					漸増		ン↑	
	アルビ	計 13 週間	経口	投与	100mg/kg	100mg/kg/	特記所見	なし
	ノウサ	(9 週間				日		
	ギ	投与+2週						
		間休薬+2 週間投与)						
51 /k II)	1	\ / c	OT 1	1 3-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-	L 0 121		
副作用		-Ⅱa 相試騎						
	眼乾燥	<u> </u>		1				
麦粒腫 1								
	• 臨床検査異常発現率=0%							
	>							
	海外第Ⅲ相試験(CHOC 試験)例数:15 例 • 副作用発現率=2(例)/15(例)=13.3%							
	● 副作用先現率 - 2 (例) /13 (例) - 13.3%種類							
	眼刺激 2							
	眼痛 1							
	I I							

ヴィアトリス製薬株式会社 システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	流淚増加	1			
	• 臨床検査異常発現率=0%				
	国内第Ⅲ相試験(P0006 試験)例数:6 例 • 副作用発現率=3(例)/6 例=50.0%				
	種類	発現件数			
	角膜障害	1			
	眼刺激	1			
	眼痛	1			
	睫毛変化	1			
	• 臨床検査異常発現率=0%				
会社	ヴィアトリス製薬株式会社	t.			

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データ の有無	
第3部(モジュー	- ル3):品質に関する文書	•		•		
3.2 データ又に	3.2 データ又は報告書					
3.2.S 原薬						
3.2.S.1 一般情	·					
3.2.S.1.1 名称	<u></u>	_				
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内資料	評価	_	
3.2.S.1.2 構造		•				
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内資料	評価	_	
3.2.S.1.3 一般						
3.2.S.1.3	General Properties	海外	社内資料	評価	_	
3.2.S.2 製造	3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1 製造業者						
3.2.S.2.1	Manufacturer	海外	社内資料	評価	_	
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール						
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価	_	
3.2.S.2.3 原材料の管理						
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	社内資料	評価	_	
3.2.S.2.4 重要	3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理					

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価	_
3.2.S.2.5 プロセ	ス・バリデーション/プロセス評価				
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価	_
3.2.S.2.6 製造	工程の開発の経緯				
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価	_
3.2.S.3 特性		•			
3.2.S.3.1 構造	その他の特性の解明	1	T	1	
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	海外	社内資料	評価	_
3.2.S.3.2 不純物					
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内資料	評価	_
3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1 規格及び試験方法					
3.2.S.4.1	Specification	海外	社内資料	評価	_
3.2.S.4.2 試験方法(分析方法)					
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	_
3.2.S.4.3 試験	3.2.S.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無	
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	_	
3.2.S.4.4 ロットク	3.2.S.4.4 ロット分析					
3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価	_	
3.2.S.4.5 規格及	及び試験方法の妥当性					
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	社内資料	評価	_	
3.2.S.5 標準品	又は標準物質					
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価	_	
3.2.S.6 容器及	び施栓系	l .		l .		
3.2.S.6	Container Closure System	海外	社内資料	評価	_	
3.2.S.7 安定性						
3.2.S.7.1 安定	性のまとめ及び結論	1	T	T	Γ	
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価	_	
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施						
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価	_	
3.2.S.7.3 安定性データ						
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	社内資料	評価	_	

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.S.7.3	Cysteamine hydrochloride Photostability Study	海外	社内資料	評価	_
3.2.P 製剤					
3.2.P.1 製剤及	び処方 	T	T	T	
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.2 製剤開	- 発の経緯	l.	l	l.	
3.2.P.2.1 製剤原	成分		1		
3.2.P.2-1	Components of the Drug Product	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.2.2 製剤		<u>I</u>			
3.2.P.2-2	Drug Product	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.2.3 製造	工程の開発の経緯 				
3.2.P.2-3	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.2.4 容器	- 及び施栓系		l	I	
3.2.P.2-4	Container Closure System	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.2.5 微生华	ップ が できます からない できます できます かいま できます かいま かいま かいま かいま かいま かいま かい				
3.2.P.2-5	Microbiological Attributes	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.2-6	Appendix 1 - Preservative Efficacy Test Results	海外			

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.2-7	Appendix 2 - Preservative Efficacy Test Results - in Use	海外			
3.2.P.2.6 溶解剂	をや使用時の容器/用具との適合性				
3.2.P.2-8	Compatibility	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.3 製造		•			
3.2.P.3.1 製造	者	<u> </u>	T	т	
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.3.2 製造	処方				
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.3.3 製造	工程及びプロセス・コントロール			l .	
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.3.4 重要	工程及び重要中間体の管理	·		l	
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.3.5 プロヤ	マス・バリデーション/プロセス評価			l .	
3.2.P.3.5-1	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.3.5-2	Appendix 1a - Manufacturing Process Validation	海外			

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無			
3.2.P.3.5-3	Appendix 1b - Manufacturing Process Validation	海外						
3.2.P.3.5-4	Appendix 2 - Viability	海外						
3.2.P.3.5-5	Appendix 3 - Bacterial Challenge	海外						
3.2.P.3.5-6	Appendix 4 - Filter Extractables	海外						
3.2.P.3.5-7	Appendix 5 - Compatibility	海外						
3.2.P.3.5-8	Appendix 6 - Sterilisation Process	海外						
3.2.P.3.5-9	Appendix 7 - Clarifying Filtration	海外						
3.2.P.3.5-10	Annex 1_Validation of the preparation and sterilization of report	海外						
3.2.P.3.5-11	Annex 2_Verification batch manufacturing report	海外						
	3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1 規格	及び試験方法	ı	<u> </u>	<u> </u>	т			
3.2.P.4.1	Specifications	海外	社内資料	評価	_			

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	 評価/参考 	申請電子データの有無				
3.2.P.4.2 試験	3.2.P.4.2 試験方法(分析方法)								
3.2.P.4.2-1	Analytical methods	海外	社 内資料	評価	_				
3.2.P.4.3 試験	方法(分析方法)のバリデーション	l							
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	_				
3.2.P.4.4 規格	・ 及び試験方法の妥当性								
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価	_				
3.2.P.4.5 ヒト又	は動物起源の添加剤								
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内資料	評価	_				
3.2.P.4.6 新規	添加剤								
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	社内資料	評価	_				
3.2.P.5 製剤の		<u>I</u>							
3.2.P.5.1 規格	とび試験方法 しょうしゅう ロー・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・								
3.2.P.5.1	Specification(s)	海外	社内資料	評価	_				
3.2.P.5.2 試験	方法(分析方法)								
3.2.P.5.2-1	Appearance	海外	社内資料	評価	_				
3.2.P.5.2-2	Viscosity	海外	社内資料	評価	_				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.5.2-3	рН	海外	社内資料	評価	
3.2.P.5.2-4	Osmolality	海外	社内資料	評価	
3.2.P.5.2-5	Cysteamine Hydrochloride Identification	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.5.2-6	Cysteamine Hydrochloride, Cystamine and Degradation Products Assay	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.5.2-7	Sterility	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.5.3 試験	方法(分析方法)のバリデーション				
3.2.P.5.3-1	Cysteamine Hydrochloride, Cystamine and Degradation Products Assay Validation	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.5.3-2	Sterility Test Validation	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.5.3-3	Viscosity Method Validation	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.5.4 ロット:	- 分析	l			
3.2.P.5.4-1	Batch Analyses	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.5.4-2	Appendix 1 - Batch Analysis of CYT1107-01	海外	社内資料	評価	_

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.5.4-3	Appendix 2 - Batch Analysis of F17111	海外	社内資料	評価	
3.2.P.5.4-4	Appendix 3 - Batch Analysis of F20150	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.5.4-5	Appendix 4 - Batch Analysis of F21147	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.5.4-6	Appendix 5 - Insoluble Particulate Matter Test for Ophthalmic Solutions	国内	社内資料	評価	_
3.2.P.5.5 不純华	めの特性	•		•	
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.5.6 規格及	ひ試験方法の妥当性				
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.6 標準品	又は標準物質	•		•	
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.7 容器及	び施栓系		1		
3.2.P.7-1	Container Closure System	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.7-2	Vials	海外			

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.7-3	Stoppers	海外			
3.2.P.7-4	Vial Seals	海外			
3.2.P.7-5	Dropper Applicator	海外			
3.2.P.7-6	Appendix 1 - Validation Report - EO Sterilisation of Droppers	海外			
3.2.P.8 安定性				L	
3.2.P.8.1 安定	生のまとめ及び結論				
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価	
3.2.P.8.2 承認行	- 後の安定性試験計画の作成及び実施		l .	l .	
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.8.3 安定		l	L	L	
3.2.P.8.3-1	Stability Data	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.8.3-2	ICH Stability Study Results	海外	社内資料	評価	_
3.2.P.8.3-3	Photostability Study	海外	社内資料	評価	_

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無		
3.2.P.8.3-4	Forced Degradation Study	海外	社内資料	評価	_		
3.2.P.8.3-5	In-use Stability Study	海外	社内資料	評価	_		
3.2.P.8.3-6	Supportive Stability Data on	海外	社内資料	評価	_		
3.2.P.8.3-7	参考長期安定性試験結果	海外	社内資料	参考	_		
3.2.A その他		1		<u> </u>			
3.2.A.1 製造加	直設及び設備						
3.2.A.1	該当資料なし						
3.2.A.2 外来性	k感染性物質の安全性評価						
3.2.A.2	該当資料なし						
3.2.A.3 添加剂	ıj						
3.2.A.3	該当資料なし						
3.2.R 各極の	」 要求資料						
3.2.R	該当資料なし						
3.3 参考文献	1						
3.3-1	Bozdag et al. :Eur J Pharm Biopharm. 2008; 70(1): 260-269						

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無		
3.3-2	Chang JN.: Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems. 2010:165	-192					
3.3-3	Chu PI,et al.: Pharm Dev Technol. 1999; 4(4): 553-559						
3.3-4	Huynh N,et al.: Expert Rev Ophthalmol. 2013; 8(4): 341-345	Huynh N,et al.: Expert Rev Ophthalmol. 2013;8(4):341-345					
3.3-5	Iwata F,et al.: Mol Genet Metab. 1998; 64(4): 237-242						
3.3-6	Jain S,et al.: J Ocul Pharmacol. 1988;4(2):127-131						
3.3-7	Kaiser-Kupfer MI,et al.: N Engl J Med. 1987;316(13):775-778						
3.3-8	Ming L,et al.: Eye Contact Lens. 2012;38(5):282-287						
3.3-9	Sebert P,et al.: Int J Pharm. 1994; 106: 103-108						
3.3-10	Shams F,et al.: Clin Ophthalmol. 2014;8:2077-2084						

		T	T	T	1					
添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データ の有無					
第4部(モジュ	第4部(モジュール4):非臨床試験報告書									
4.2 試験報告	書									
4.2.1 薬理試										
4.2.1.1 効力を	を裏付ける試験									
4.2.1.1	Long-Term Evaluation of Efficacy in Reducing Cystine Crystals and of Ocular Tolerance following Multiple Daily Instillations in Ctns-/- Mice. Study n° O06F0405 - December 31, 2007) Study Number: BTL-MOM-TR-006	海外	社内資料	評価	_					
4.2.1.2 副次的			<u> </u>	<u>.</u>	!					
該当資料なし										
4.2.1.3 安全	生薬理試験									
該当資料なし										
4.2.1.4 薬力学	学的薬物相互作用試験									
該当資料なし										
4.2.2 薬物動	— · · · · · ·									
4.2.2.1 分析?	去及びバリデーション報告書 									
4.2.2.1-1	Development of an HPLC-MS Method in Rabbit Cornea. Pilot Validation (Study n° O06F0102 – July 6, 2007)	海外	社内資料	参考	_					
4.2.2.1-2	Cysteamine. Validation of an HPLC-MS method in Albino Rabbit Cornea using the SFSTP and FDA Guidelines. Study n° O06F0104 – July 17, 2006)	海外	社内資料	参考	_					
4.2.2.2 吸収	•	•		•	•					
該当資料なし										
4.2.2.3 分布										
該当資料なし										
4.2.2.4 代謝										
該当資料なし				•						

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.2.5 排泄		L		l	l
該当資料なし					
4.2.2.7 その他(の薬物動態試験				
4.2.2.7-1	0.55%CYSTEAMINE GEL FORMULATIONS. COMPARISON OF TWO GELLING AGENTS AND THREE VISCOSITIES IN CORNEAL PENETRATION FOLLOWING A SINGLE TOPICAL ADMINISTRATION IN ALBINO RABBITS. Report amendment No.1 (version of March 26, 2015)- 1 page for Study report O06F0603 (version 2) (signed on July 9, 2007)	海外	社内資料	参考	_
4.2.2.7-2	Comparison of Several Cysteamine Concentrations in Corneal Penetration following a Single Topical Administration in Albino Rabbits. Report amendment No.1 (version of March 26, 2015)- 1 page for Study report O06F0703 (version 2) (signed on July 9, 2007)	海外	社内資料	参考	_
4.2.2.7-3	Pharmacokinetic Evaluation in Rabbit Cornea following a Single Topical Administration. Comparison with a 0.55 % Cysteamine Solution ("NIH formulation"). Orientation Study. Study 1 n° 006F0103 – July 2, 2007)	海外	社内資料	参考	_
4.2.2.7-4	0.55%CYSTEAMINE GEL FORMULATIONS. COMPARISON OF TWO GELLING AGENTS AND THREE VISCOSITIES IN CORNEAL PENETRATION FOLLOWING A SINGLE TOPICAL ADMINISTRATION IN ALBINO RABBITS. ORIENTATION STUDY. Report n° 006F0603.	海外	社内資料	参考	_
4.2.2.7-5	Comparison of Several Cysteamine Concentrations in Corneal Penetration following a Single Topical Administration in Albino Rabbits. Orientation Study. Study n° O06F0703 – July 6, 2007)	海外	社内資料	参考	_
4.2.3 毒性試験 4.2.3.1 単回投	•				

該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無					
該当資料なし	1									
	4.2.3.3 遺伝毒性試験									
該当資料なし										
4.2.3.4 遺伝毒	性試験									
該当資料なし										
4.2.3.5 生殖発	生毒性試験									
該当資料なし										
4.2.3.6 局所刺										
4.2.3.6-1	CYSTADROPS. EVALUATION OF OCULAR TOLERANCE IN ALBINO RABBITS FOLLOWING MULTIPLE DAILY OCULAR ADMINISTRATIONS FOR 3 MONTHS. Study Number: 006F0106	海外	社内資料	参考	_					
4.2.3.6-2	CODE A AND CODE B. PILOT EVALUATION OF ACUTE OCULAR IRRITATION FOLLOWING 5 INSTILLATIONS WITHIN 20 MINUTES IN ALBINO RABBITS. Study Number: O06F0205	海外	社内資料	参考	_					
4.2.3.6-3	1 AND 3-MONTH OCULAR TOLERANCE STUDY OF A NEW CYSTADROPS FORMULATION FOUR TIMES DAILY INSTILLED IN ALBINO RABBITS. Study Number: 006F28312	海外	社内資料	評価	_					
4.3 参考文献										
4.3-1	Omar M.E. Abdel Salam,et al.: Phamacological Reports. 2005; 57:345-35	51								
4.3-2	Anikster Y,et al.: PEDIATRIC RESEARCH. 2000;47(1):17-23									
4.3-3	Assadi FK,et al.: Pediatr Nephrol. 1999;13:812-815									
4.3-4	Attard M,et al.: Human Molecular Genetics. 1999;8(13):2507-2514									

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無				
4.3-5	Beckman DA,et al.: Teratology. 1998; 58:96-102								
4.3-6	Belldina EB,et al.: Br J Clin Pharmacol. 2003; 56: 520-525								
4.3-7	Besouw M,et al.: Drug Discovery Today. 2013; 18 (15/16): 785-792								
4.3-8	Cherqui S,et al.: Mol Cell Biol. 2002; 22 (21): 7622-7632								
4.3-9	Dohil S,et al.: Aliment Phamacol Ther. 2011;33:1036-1044								
4.3-10	Dohil R,et al.: Fundam Clin Pharmacol. 2012: 1-8								
4.3-11	Erlenmeyer E: Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1903;36(3):2720-2722								
4.3-12	Fawcett LB,et al.: Teracology Society: Platform Sessions Abstracts. 2000	0:455							
4.3-13	Fidler MC,et al.: Br J Clin Pharmacol. 2007;63(1):36-40								
4.3-14	Fitzgerald LW,et al.: Brain Res. 1989; 505:246-250								
4.3-15	Fontanesi G,et al.: Vis Neurosci. 1996; 13:327-334								
4.3-16	Gahl WA,et al.: Science. 1982;217:1263-1265								
4.3-17	Gahl WA,et al.: Biochem J. 1985;228(3):545-550								
4.3-18	Gahl WA,et al.: The Metabolic and molecular bases of inherited disease. 2	2000;21:5085-5	108						
4.3-19	Gahl WA,et al.: N Engl J Med. 2002;347 (2):111-121								
4.3-20	Gahl WA,et al.: Ann Intern Med. 2007; 147 (4): 242-250								
4.3-21	Geelen JM,et al.: Nephrol Dial Transplant. 2002; 17: 1766-1770								

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-22	Haroutunian V,et al.: Brain Res. 1987; 403(2): 234-242				
4.3-23	Inoue K,et al.: Mutat Res. 1985; 156(1-2): 117-121				
4.3-24	Jain S,et al.: J Ocul Pharmacol. 1988; 4(2):127-131				
4.3-25	Jeitner TM,et al.: Toxicol Sci. 2001;62:57-64				
4.3-26	Justino L,et al.: Brain Res. 1997;761:127-134				
4.3-27	Kaiser-Kupfer MI,et al.: N Engl J Med. 1987;316(13):775-779				
4.3-28	Kaiser-Kupfer MI,et al.: Arch Ophthalmol. 1990; 108 (5): 689-693				
4.3-29	Kalatzis V,et al.: EMBO J. 2001; 20(21): 5940-5949				
4.3-30	Kessler A,et al.: Neurochem Res. 2008;33 (5):737-744				
4.3-31	Roland PS Kwok,et al.: Endocrinology. 1992; 131(6):2999-3009				
4.3-32	Lorand L,et al.: Mol Cell Biochem. 1984; 58 (1-2): 9-35				
4.3-33	MacRae WD,et al.: Mutat Res. 1979; 68 (4):351-365				
4.3-34	Meier T,et al.: Methods Enzymol. 1995; 252: 103-112				
4.3-35	Millard WJ,et al.: Science. 1982;217 (4558):452-454				
4.3-36	Min-Oo G,et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(8):3262-3270				
4.3-37	Morakinyo MK,et al.: Can J Chem. 2012;9(9):724-738				
4.3-38	Munsie L,et al.: Hum Mol Genet. 2011;20(10):1937-1951				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無				
4.3-39	Nakata A,et al.: Biol Pharm Bull. 1995; 18 (12):1773-1775								
4.3-40	Niaudet P,et al.: Cystinosis. 1999: 36-41								
4.3-41	Petersson B,et al.: Acta Endocrinol (Copenh). 1985;110(2):227-231								
4.3-42	Pinto JT,et al.: J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2009;877(28):3434-3441								
4.3-43	Pisoni RL,et al.: J Biol Chem. 1985; 260(8): 4791-4798								
4.3-44	Ballantyne M: CLE Study Number. 1997; 1571/1 (1052):1-52								
4.3-45	Riley S: CLE Study Number. 1997; 1571/2 (1052): 1-35								
4.3-46	ORPHAN EUROPE : HWI 6482-101. 1993;391-496								
4.3-47	ORPHAN EUROPE : HWI 6482-104. 1994;001-195								
4.3-48	Sagar SM,et al.: J Neurosci. 1982;2(2):225-231								
4.3-49	Sagar SM,et al.: Endocrinology. 1985:117(2):591-600								
4.3-50	Sagar SM,et al.: Neurosci Lett. 1982;34(3):265-269								
4.3-51	Schaertl S,et al.: J Biomol Screen. 2010; 15 (5): 478-487								
4.3-52	Schneider JA,et al.: J Inherit Metab Dis. 1995; 18(4):387-397								
4.3-53	Servais A,et al.: Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(1):27-35								
4.3-54	Siegel M,et al.: Pharmacol Ther. 2007; 115(2):232-245								
4.3-55	Simpson JL,et al.: Mol Vis. 2011; 17: 2649-2654								

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無			
4.3-56	Speit G,et al.: Mutat Res. 1982;93(1):175-183							
4.3-57	Stich HF,et al.: Cancer Lett. 1978; 5 (4): 199-204							
4.3-58	Stipanuk MH,et al.: J Nutr. 2006; 136 (6 Suppl): 1652S-1659S							
4.3-59	Stipanuk MH,et al.: Amino Acids. 2011:41(1):91-102							
4.3-60	Szabo S,et al: Environ Health Perspect. 1975;11:135-140							
4.3-61	Szabo S,et al. : Am J Pathol. 1978 : 273-276							
4.3-62	Szabo S,et al.: Endocrinology. 1981; 109 (6): 2255-2257							
4.3-63	Thoene JG,et al.: J Clin Invest. 1976;58(1):180-189							
4.3-64	Town M,et al.: Nat Genet. 1998; 18 (4): 319-324							
4.3-65	WRC 1965a:67-78							
4.3-66	WRC 1965b: 80-112							
4.3-67	WRC 1965c:114-142							
4.3-68	WRC 1965d: 250-300							
4.3-69	WRC 1966:302-326							

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無				
第5部(モジュール5): 臨床試験報告書									
5.2 臨床試験-	覧表								
5.2	臨床試験一覧表								
5.3 試験報告書	・ ・及び関連情報								
5.3.1 生物薬剤									
5.3.1.4 生物学	的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	LC-MS/MS法によるヒト血漿中システアミン高濃度測定法のバリデーション 最終報告書	国内	社内資料	評価	_				
5.3.1.4-2	LC-MS/MS法によるヒト血漿中システアミン高濃度測定法のバリデーション 試験実施計画書	国内	社内資料	評価	_				
	動態(PK)試験報告書			•					
5.3.3.2 患者に	おける PK及び初期忍容性試験報告書	Τ	Г	Г					
5.3.3.2-1	A0003点眼液0.55%の第I相試験 治験総括報告書	国内	社内資料	評価	無				
5.3.3.2-2	A0003点眼液0.55%の第I相試験 治験実施計画書	国内	社内資料	評価	_				
5.3.3.2-3	16.2.6 個々の血漿中薬物濃度グラフ	国内	社内資料	評価	_				
5.3.3.2-4	16.2.8 被験者ごとの個々の臨床検査値一覧表	国内	社内資料	評価	_				
5.3.3.2-5	16.2.9 被験者ごとの個々の生理学的検査値一覧表	国内	社内資料	評価	_				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.3.2-6	16.2.10 被験者ごとの個々の眼科学的検査値一覧表	国内	社内資料	評価	_
5.3.3.2-7	A0003点眼液0.55%の第I相試験症例報告書	国内	社内資料	評価	_
5.3.3.2-8	「健康成人男性を対象としたA003点眼液0.55%の第I相試験(治験実施計画書番号:P005)」におけるヒト血漿中システアミンの濃度測定	国内	社内資料	評価	_
5.3.3.2-9	LC/MS/MS法によるヒト血漿中システアミン高感度濃度測定法バリデーション 試験計画書	国内	社内資料	評価	_
	び安全性試験報告書		•	•	
5.3.5.1 申請する	5適応症に関する比較対照試験報告書	T	1	T	
13 4 3 1-1	Cysteamine Hydrochloride for nephrOpathic Cystinosis, Open-label Phase III pivotal study CLINICAL STUDY REPORT	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-2	Appendix A & B	海外	社内資料	評価	_
5.3.5.2.1	Adaptive dose regimen of Cystadrops for cOrneal Crystal deposiTs and ocular manifestations in nephropathic cystinosis An open-label, doseresponse pilot study "OCT-1", Clinical Study Report	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2.2	シスチン症患者を対象としたA0003点眼液0.55%の第III相試験 治験 総括報告書	海外	社内資料	評価	有
5.3.6 市販後 ₀	使用経験に関する報告書				
5.3.6-1	PSUR #8 - From 19 January 2022 to 18 January 2023	海外	社内資料	評価	_
5.3.6-2	PSUR #7 - From 19 January 2021 to 18 January 2022	海外	社内資料	評価	_

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無		
5.3.6-3	PSUR #6 - From 19 January 2020 to 18 January 2021	海外	社内資料	評価	_		
5.3.6-4	PSUR #5 - From 19 January 2019 to 18 January 2020	海外	社内資料	評価	_		
5.3.6-5	PSUR #4 - From 19 July 2018 to 18 January 2019	海外	社内資料	評価	_		
5.3.6-6	PSUR #3 - From 19 January 2018 to 18 July 2018	海外	社内資料	評価	_		
5.3.6-7	PSUR #2 - From 19 July 2017 to 18 January 2018	海外	社内資料	評価	_		
5.3.6-8	PSUR #1 - From 19 January 2017 to 18 July 2017	海外	社内資料	評価	_		
5.3.7 患者デー	-ター覧表及び症例記録						
5.3.7	患者データー覧表	海外	社内資料	評価	_		
5.4 参考文献							
5.4-1	Anikster Y,et al.: Pediatr Res. 2000;47(1):17-21						
5.4-2	Attard M,et al.: Hum Mol Genet. 1999;8(13):2507-2514						
5.4-3	Baudouin C,et al.: Prog Retin Eye Res. 2010;29 (4):312-334						
5.4-4	Cantani A,et al.: Am J Ophthalmol. 1983;95 (5):713-714						
5.4-5	Csorba A et al. BMC Ophthalmology. 2020 Feb; 20(1): 73.						
5.4-6	Gahl WA,et al.: Science. 1982;217 (4566):1263-1265						

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-7	Gahl WA,et al: Mol Genet Metab. 2000;71 (1-2):100-120				
5.4-8	Gahl WA,et al.: Chapter199. 2000; 21:5085-5108				
5.4-9	Gahl WA,et al: N Engl J Med. 2002;347(2):111-121				
5.4-10	Goodyer P: Int J Nephrol. 2011:1-6				
5.4-11	Hall JQ Jr,et al.: Optom Vis Sci. 2011;88(7):872-880				
5.4-12	Huynh N,et al.: Expert Rev Ophthalmol. 2013;8(4):341-345				
5.4-13	Iwata F,et al.: Mol Genet Metab. 1998; 64 (4): 237-242				
5.4-14	Kaiser-Kupfer,et al.: N Engl J Med. 1987;316(13):775-778				
5.4-15	Kalatzis V,et al.: J Am Soc Nephrol. 2001; 12(10):2170-2174				
5.4-16	Labbé A,et al.: Ophthalmology. 2009;116(5):870-876				
5.4-17	Nishida T.: Cornea. Elsevier Mosby Saunders. ; 2005:3-27				
5.4-18	Ozdemir HB et al. Indian J Ophthalmol. 2019 Jan;67(1):153-5.				
5.4-19	Servais A,et al.: Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(1):27-35				
5.4-20	Thoene JG,et al.: J Clin Invest. 1976; 58 (1):180-189				
5.4-21	Town M,et al.: Nat Genet. 1998; 18 (4): 319-324				
5.4-22	Tsilou E,et al.: Surv Ophthalmol. 2007; 52 (1):97-105				
5.4-23	Wernicke JF,et al.: Drug Saf. 2005;28(11):1057-1063				

添付資料 番号	タイトル	国内/海外	社内資料/公表論文	評価/参考	申請電子データの有無	
5.4-24	日本先天代謝異常学会:シスチノーシス診療ガイドライン2019. 2019: 2-3					
5.4-25	大鹿哲郎:専門医のための眼科診療クオリファイ. 眼の発生と解剖・機能.中山出版. 2016; 30:109,127					