第 2 部 CTD の概要

2.2 緒言

目次

2.2　緒言 3
2.2.1　シスチン症 3
2.2.2　シスチン症の治療 3
2.2.3　システアミン塩酸塩点眼液 0.55%の開発 3
2.2.4　予定する申請内容 4

2.2 緒言

2.2.1 シスチン症

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 ヵ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。

2.2.2 シスチン症の治療

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。

2.2.3 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。

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。

2.2.4　予定する申請内容

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）