第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

目次

略語一覧 5
2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　序文 6
2.5.1.2　薬理学的分類及び作用機序 6
2.5.1.3　疾患の特徴 6
2.5.1.3.1　シスチン症 6
2.5.1.3.2　シスチン症における角膜病変 7
2.5.1.4　現在の治療法 9
2.5.1.5　開発の科学的根拠 9
2.5.1.6　開発計画の概要 10
2.5.1.6.1　有効性の評価 12
2.5.1.6.2　安全性の評価 12
2.5.1.7　規制当局への対応 12
2.5.1.7.1　治験相談の経緯 12
2.5.1.7.2　臨床第 II 相試験終了後相談 13
2.5.1.7.3　申請前相談 13
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.2.1　製剤 13
2.5.2.2　生物薬剤学試験及び関連する分析法の要約 14
2.5.3　臨床薬理の概括評価 14
2.5.4　有効性の概括評価 15
2.5.4.1　有効性の評価を行った臨床試験 15
2.5.4.2　有効性の評価方法 15
2.5.4.2.1　有効性の評価項目 15
2.5.4.2.2　統計解析 16
2.5.4.2.2.1　解析対象 16
2.5.4.2.2.2　統計解析 16
2.5.4.3　対象集団 17
2.5.4.3.1　被験者の内訳及び解析対象集団 17
2.5.4.3.2　人口統計学的特性 17
2.5.4.4　有効性の結果 18
2.5.4.4.1　主要評価項目：IVCM 合計スコア 18
2.5.4.4.1.1　海外第 III 試験（CHOC 試験） 18
2.5.4.4.1.2　海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験） 20
2.5.4.4.1.3　国内第 III 相試験 22
2.5.4.4.1.4　年齢別の検討 23
2.5.4.4.1.5　日本人と外国人との比較 24
2.5.4.4.2　副次評価項目 25
2.5.4.4.2.1　海外臨床第 III 相試験（CHOC 試験） 25
2.5.4.4.2.2　海外臨床第 I-IIa 試験（OCT-1 試験） 26

2.5.4.4.2.3　国内第 III 相試験 26
2.5.4.4.2.4　日本人と外国人との比較 26
2.5.4.5　有効性の結論 30
2.5.5　安全性の概括評価 30
2.5.5.1　安全性の評価を行った臨床試験 30
2.5.5.2　安全性の評価方法 30
2.5.5.2.1　有害事象、重篤な有害事象及び医学的に重要な事象 30
2.5.5.2.2　局所有害反応（LADRs） 31
2.5.5.2.3　その他の安全性評価項目 32
2.5.5.3　対象集団 32
2.5.5.3.1　被験者の内訳、解析対象集団及び暴露状況 32
2.5.5.3.2　人口統計学的特性 32
2.5.5.4　安全性の結果 32
2.5.5.4.1　有害事象 32
2.5.5.4.1.1　有害事象の要約 32
2.5.5.4.1.2　局所有害反応 35
2.5.5.4.1.3　治験薬との関連性が否定できない有害事象 37
2.5.5.4.1.4　死亡 38
2.5.5.4.1.5　重篤な有害事象 38
2.5.5.4.1.6　その他の重要な有害事象 38
2.5.5.4.2　その他の安全性評価項目 38
2.5.5.4.2.1　眼科的検査 38
2.5.5.4.2.2　臨床検査値 39
2.5.5.4.3　市販後及びその他の補足情報 39
2.5.5.5　安全性の結論 39
2.5.6　ベネフィットとリスクの結論 39
2.5.6.1　治療の背景 39
2.5.6.2　現行の治療 39
2.5.6.3　ベネフィット 40
2.5.6.4　リスク 41
2.5.6.5　ベネフィット・リスク評価 41
2.5.7　参考文献 42

表一覧

表 2.5-1 臨床試験一覧 11
表 2.5-2 ヒト血漿中システアミン濃度分析法の妥当性の検討 – 試験方法の概略 14
表 2.5-3 OCT- 1 試験及び CHOC 試験 - 人口統計学的特性 – SS/FAS 集団 18
表 2.5-4 国内第 III 相試験 - 人口統計学的特性 18
表 2.5-5 CHOC 試験 - IVCM 合計スコアのベースラインからの変化 19
表 2.5-6 OCT-1 試験 - IVCM 合計スコアのベースラインからの変化 21
表 2.5-7 CHOC 試験 – 年齢別 IVCM 合計スコアの変化 24
表 2.5-8 CHOC 試験 - 有効性の副次評価項目のベースラインからの変化 26
表 2.5-9 国内第 III 相試験 - 医師評価による羞明スコアの一覧 28
表 2.5-10 国内第 III 相試験 - 被験者評価による羞明スコアの一覧 29

表 2.5-11 OCT-1 試験、CHOC 試験 - 有害事象の要約.....34
表 2.5-12 OCT- 1 試験及び CHOC 試験 - 局所有害反応（LADRs）の一覧.....36
表 2.5-13 国内第 III 相試験 - 局所有害反応（LADRs）の一覧.....37
表 2.5-14 OCT-1 試験 - 治験薬との関連性を否定できない有害事象.....37
表 2.5-15 CHOC 試験 - 治験薬との関連性を否定できない有害事象.....37

図一覧

図 2.5-1 角膜の構造.....8
図 2.5-2 CHOC 試験 - IVCM 合計スコアの投与 90 日目までの変化.....20
図 2.5-3 CHOC 試験及び OCT-1 試験 - IVCM 合計スコアの投与 90 日目までの変化.....22
図 2.5-4 国内第 III 相試験 - 被験者（眼）毎の IVCM 角膜各層スコアの推移.....23

略語一覧

略語	英語
AE	Adverse Event（有害事象）
AGEPS	French Agence Générale des Equipements et Produits de Santé
ANCOVA	Analysis of Covariance
ASI	Average of Smoothed Intensity
ATU	Temporary Authorisation for Use
BMI	Body Mass Index
CCCS	Corneal Cystine Crystal Score
CH	Cysteamine Hydrochloride（システアミン塩酸塩）
COMToL	Comparison of Ophthalmic Medications for Tolerability
CSR	Clinical Study Report（治験総括報告書）
FAS	Full Analysis Set
GEE	Generalized Estimating Equation
HRT-II	Heidelberg Retina Tomograph-II
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）
NPU	Named Patient Use
OCT	Optical Coherence Tomography（光干渉断層撮影法）
PPS	Per Protocol Set
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Preferred Term（基本語）
SAE	Serious Adverse Event（重篤な有害事象）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
SS	Safety Set
VAS	Visual Analogue Scale

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 序文

システアミン塩酸塩（CH）点眼液 0.55%（開発コード: A0003 点眼液 0.55%、以下、「本剤」）は、100 mg 中に 0.55 mg のシステアミン塩酸塩（システアミンとして 0.37 mg）を含有する点眼剤である。1mL 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。

国内においては、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、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、今般の承認申請に至った。

2.5.1.2 薬理学的分類及び作用機序

本剤の有効成分である遊離塩基のシステアミンはアミノチオールであり、シスチンを減少させる薬剤である。シスチンはアミノ酸であるシステイン分子 2 つがジスルフィド結合した物質であり、リソソームタンパク加水分解の産物である。システアミンは、細胞膜とリソソームを通過し、シスチンをシステインとシステイン-システアミン結合複合体に変換する[1]。したがって、システアミンはシスチン症におけるシスチンのリソソーム内蓄積に対する治療効果をもたらす。

シスチン症に対しては、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。しかし、角膜には血管が存在しないため、システアミンの全身投与は角膜に蓄積したシスチン結晶に対しては有効ではない。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。

システアミンは、室温で酸化され、ジスルフィド型のシスタミンとなる。シスタミンはシステアミンに比べ角膜のシスチン結晶蓄積に対する有効性が低いことが知られているため[2]、システアミン溶液は低温保存する必要がある。

2.5.1.3 疾患の特徴

2.5.1.3.1 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[3], [4]。フランスのブルターニュ地方では罹患率が 1/26,000 と高いとする報告もある[5]。日本においては、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」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）」が提出された際、推定シスチン症患者数は 15 人（2017 年 6 月時点）とされた。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（cystinosin；CTNS）の機能不全である[6), (7), (8)]。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。CTNS をコードする CTNS 遺伝子の変異は 90 以上知られており[9)]、変異の種類により異なる表現型を示す[(10), (11)]。

シスチン症は、発症年齢及び症状の重症度により、3 つの病型に分類される[(4), (12), (13)]。

病型分類は欧米と日本で類似している。以下に日本の「シスチノーシス（シスチン蓄積症）診療ガイドライン 2019」の病型分類を示す。

「腎障害型」は、最も重症度の高い病型であり、全体の 95%を占める。出生時には正常であるが、生後 6 か月頃から特発性ファンコーニ症候群（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、多飲多尿が発症する。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（end stage renal disease；ESRD）に進行する。

「中間型」は、全体の約 5%にみられる病型である。発症年齢（10 代）が遅いことを除き、腎障害型と同様の症状を呈する。腎機能不全や羞明が主な初発症状である。未治療の場合、10 代後半から 20 代半ばで ESRD に進行する。

［非腎型］は、腎障害は伴わず、臨床症状は角膜へのシスチン結晶の蓄積による羞明のみである。重篤な症状がなく、自覚症状がないことも多いため、診断年齢は幅広い。症例数は非常に少ない。

2.5.1.3.2　シスチン症における角膜病変

角膜は、眼球最前部の透明な円蓋上の膜であり、外部から光を取り込む入口である無血管組織である。ヒトの角膜は直径約 11.5 mm、厚さは中央部で約 0.5 mm、外縁部で約 0.7 mm である[(14)]。

図 2.5-1 に示すように、角膜は、表層上皮、基底上皮、ボーマン膜、角膜実質層 3 層（表層、中層、深層）及び内皮の計 7 層から成る。最も表層にある表層上皮は角膜を保護しており、神経終末に富むため痛みに敏感である。その内側には基底上皮及びコラーゲン繊維に富むボーマン膜がある。さらに内側にある角膜実質層は角膜全体の約 90%を占めており、表層、中層、深層に分けられる。最も内側にある内皮はミトコンドリアに富む単層で、房水と接しており、角膜の水分保持の機能を有している。内皮は、上皮と異なり再生できない。角膜を通じて入った光を水晶体で屈折させるため、角膜は透明である必要がある。そのため、角膜には血管が存在せず、涙液及び房水から栄養が供給されている。

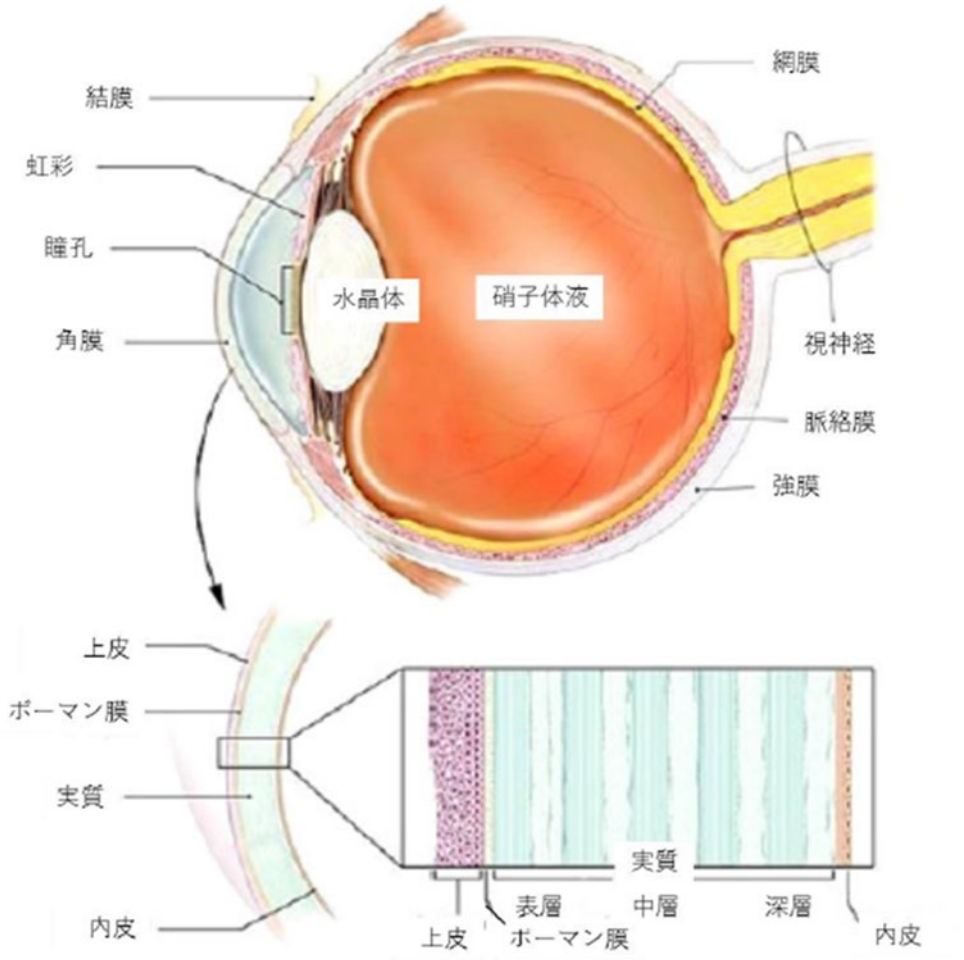


図 2.5-1 角膜の構造

角膜へのシスチン蓄積は、上記の 3 つの病型のいずれにおいても認められる臨床徴候であり、スリットランプによる眼検査により検知可能である。共焦点顕微鏡法により、シスチン結晶蓄積が角膜上皮から角膜実質層まで認められたとする報告がある[15]。また、結晶蓄積は 7 歳までに認められ、およそ 20 歳までに角膜各層に蓄積するという報告もある[16]。

角膜へのシスチン蓄積は、最初は無症状である。蓄積が始まってから数年のうちに光の屈折障害による羞明が発現するようになり、患者の多くは幼少期からサングラスの着用を要するようになる。中には、眼瞼けいれんが発現するため日常生活に支障を来す患者も存在する。10 歳を超えると、点状表層角膜炎や疼痛を来す患者もいる。その他の重度の合併症として、角膜びらん、コントラスト感度の喪失、グレア（不快感や見えにくさを伴う眩しさ）の悪化、角膜の感度低下、角膜肥厚等がある[16]。

幼少期には視力への影響は通常みられないが、シスチン蓄積の継続は角膜の非可逆的な変化をもたらす。円錐角膜、実質の線維化、点状表層角膜炎及び糸状角膜炎は長年シスチン蓄積を患った患者により多く認められ、腎移植後の患者では帯状角膜炎及び周辺部角膜血管新生がしばしばみられる。これらの合併症は視力障害をもたらす[16]。

2.5.1.4　現在の治療法

シスチン症に対する以前の治療は腎尿細管機能不全に対する対症療法であったが、システアミンによるシスチン枯渇作用が示されたことにより[1]、システアミン経口投与による治療が行われるようになった。

欧米では、経口システアミン製剤としてシステアミン酒石酸塩を含有する 2 剤が承認され販売されている。1 つは、米国 Mylan 社により開発された CYSTAGON®であり、50 mg あるいは 150 mg を含有する硬カプセル剤である。腎性シスチン症治療薬として米国では 1994 年に、欧州では 1997 年に承認された。日本においては、2010 年 4 月の厚生労働省による「第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における評価結果を踏まえ、マイラン製薬株式会社が開発を行い、2014 年 7 月に「ニシスタゴンカプセル 50 mg, 150 mg」として製造販売承認を受け、同年 9 月に販売を開始している（2023 年 7 月、製造販売承認をヴィアトリス製薬株式会社に承継）。

もう 1 つは、Raptor Pharmaceuticals Europe BV（2016 年 10 月 25 日付で Horizon Therapeutics が買収） により開発された PROCYSBI®であり、25 mg あるいは 75 mg を含有する硬カプセル剤である。腎性シスチン症治療薬として 2013 年に欧州及び米国にて承認され販売されている。本邦においては販売されていない。

2.5.1.5　開発の科学的根拠

角膜は無血管組織であるため、システアミンの全身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[17]。シスチン症患者の角膜シスチン結晶沈着を解消するためには、システアミン含有点眼剤により治療する必要がある。

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。いくつかの塩（塩酸塩、リン酸塩等）が用いられており、点眼剤の濃度は 0.10%から 1.13%と幅があった。これらの濃度はシスチン結晶を溶解させる in vitro 試験に基づいて決められていた[1], [18]。また、これら従来のシステアミン点眼剤は、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、コンプライアンスを良好に保つことは困難であるため、視力障害に至るリスクはなくならなかった。

2013 年、米国ではシステアミン点眼剤 CYSTARAN®が承認された。これは、National Institutes of Health（NIH）が開発した処方で、システアミン濃度は 0.44%（システアミン塩酸塩として 0.65%）の点眼剤である。しかし、粘性はないため、1 時間に 1 回の点眼投与が必要であり、従来の院内調製製剤と同様にコンプライアンス面での課題は残っていた[19]。

そこで、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[8]、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、CH 0.55%点眼液の開発を開始した。本剤は、増粘剤として食品、化粧品、点眼剤等の医薬品に広く使用されているカルメロースナトリウムを含有する。本剤は、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の適応で 2017 年 1 月に欧州で、2020 年 8 月に米国で承認されている。

本邦においては、前述のとおり、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開始していたため、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。

2.5.1.6　開発計画の概要

本剤の臨床試験は、海外（フランス）で 2 試験、日本で 2 試験が行われた。各試験の概要を表 2.5-1 に示す。

海外第 I-IIa 試験（Adaptive dose regimen of Cystadrops for cOrneal Crystal deposiTs and ocular manifestations in nephropathic cystinosis、OCT-1 試験）は、20[redacted] 年に開始した最初のパイロット試験である。フランスの 2 施設（[redacted]）で行われ、長期のフォローアップは[redacted]（[redacted]）で行われた。試験の主要な目的は本剤の安全性の評価であり、副次的目的は有効性及び最低有効用量の検討であった。試験は 1 か月の run-in 期間から開始され、被験者は標準治療として、the French Agence Générale des Equipements et Produits de Santé（AGEPS）製の CH 0.10%点眼液の投与を受けた。1 日の点眼回数は医師により 3～5 回/眼/日の間で決定された。Run-in 期間の後、同じ点眼回数で CH 0.55%点眼液の投与に移行し、あらかじめ決められたアルゴリズムに従い、治療効果に基づいて点眼回数の増減が行われた。試験開始当初の投与期間は 6 ヵ月であったが、良好な結果が得られたため、治験実施計画書の改訂により 60 ヵ月まで延長された。

OCT- 1 試験に引き続き、フランスの 2 施設（[redacted]）において、臨床第 III 相、非盲検、無作為化比較試験（Cysteamine Hydrochloride for nephrOpathic Cystinosis、CHOC 試験）が行われた。被験薬 CH 0.55%点眼液と標準治療（CH 0.10%点眼液、AGEPS 製）との比較試験であり、OCT-1 試験の結果に基づいて点眼回数は 4 回/眼/日とした。投与期間は 90 日であった。

海外での 2 試験をフランスで行った理由としては、シスチン症患者の有病率が比較的高く、被験者の確保が容易であること、主要評価項目である in vivo 共焦点顕微鏡法（In-Vivo Confocal Microscopy, IVCM）による測定方法が、実施施設である[redacted]で開発され、日常的に使用されていることが挙げられる。

日本での臨床試験は、海外での 2 試験が完了し、ヨーロッパでの承認を取得した後に開始された。日本で最初に行われた試験は国内第 I 相試験であり、単回及び反復投与時の忍容性、反復投与時のシステアミンの最低血中濃度推移及び薬物動態について検討した。続いて行われた国内第 III 相試験は、日本人における本剤の有効性及び安全性を確認するための非盲検単群試験である。用法用量は CHOC 試験で有効性、安全性が確認された 4 回/眼/日とし、投与期間は 52 週間とした。

表 2.5-1 臨床試験一覧

試験の種類	試験名 試験番号 実施国	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	試験薬 投与方法 投与経路	被験者数	対象	投与期間	試験の進行状況
第 I 相 忍容性 薬物動態	第 1 相試験 P0005 日本	eCTD 5.3.3.2	忍容性/安全性の評価 薬物動態の評価	非盲検、単群試験	システアミン塩酸塩（CH）0.55% 1 日 4 回点眼	6	健常成人男性	単回 7 日	完了
第 III 相 有効性 安全性	CHOC 試験 フランス	eCTD 5.3.5.1	有効性の検証 安全性の評価	非盲検、 無作為化比較試験 CH 0.10%	CH 0.55%, CH0.10% 1 日 4 回点眼	32	シスチン症患者	90 日	完了
第 I-IIa 相 安全性 有効性	OCT-1 試験 フランス	eCTD 5.3.5.2-1	安全性の評価 最低有効用量の検討 有効性の評価	非盲検、 単群試験	CH 0.55% 1 日 3～6 回点眼	8	シスチン症患者	60 か月	完了
第 III 相 有効性 安全性	第 3 相試験 P0006 日本	eCTD 5.3.5.2-2	有効性の評価 安全性の評価	非盲検、単群試験	CH 0.55% 1 日 4 回点眼	6	シスチン症患者	52 週間	完了

2.5.1.6.1　有効性の評価

本剤の有効性は、角膜へのシスチン結晶の蓄積を直接的あるいは間接的に測定することで評価した。有効性を評価した CHOC 試験、OCT-1 試験及び国内第 III 相試験では、有効性の主要評価項目は IVCM 合計スコアが用いられた。IVCM は、前眼部の光干渉断層撮影法に基づき角膜中央部の結晶の厚さを評価する、近年最も正確で頑強性の高い病理組織学的評価法である[15]。Gahl による従来の方法（角膜シスチン結晶スコア、Corneal Cystine Crystal Score [CCCS]）[20]に比べて再現性が高く、角膜の結晶量のより正確な評価が可能と考えられる。IVCM の測定は角膜各層（角膜上皮層 2 層、ボーマン膜、角膜実質層 3 層、角膜内皮層）について行われた。各層のスコアは 0 から 4 の 5 段階で表され、合計スコアは 0 から 28 の値を取る。

CHOC 試験では投与 90 日目（投与終了時）、OCT-1 試験では投与期間中のいくつかの観察時点及び投与終了時において、ベースラインからの変化を評価した。統計解析には Generalized Estimating Equation（GEE）モデルを用いた。国内第 III 相試験では、投与後 13 週から投与後 16 週に 1 回、投与終了時にベースラインからの変化を評価した。

副次評価項目としては、有効性を評価した 3 試験とも、羞明の程度について評価した。CHOC 試験及び OCT-1 試験では、スリットランプ検査による CCCS 及び Optical Coherence Tomography（OCT）による結晶の厚さの評価が行われた。一方、国内ではこれらの評価は実施せず、それに代わり、角膜中シスチン結晶の輝度波形（前眼部 OCT）を副次評価項目として設定した。

有効性の評価項目については、2.5.4.2 項に詳述した。

2.5.1.6.2　安全性の評価

すべての臨床試験について、有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）について収集、評価した。また、国内第 I 相試験を除く 3 試験については、以下の AE について収集、評価した。その他の評価項目を含む安全性の評価項目については 2.5.5.2 項に詳述した。

医学的に重要な事象

重度の結膜発赤、日常生活に支障を来す持続的な痛み、角膜損傷による視力低下、角膜血管新生

局所有害反応（Local Adverse Drug Reactions, LADRs）

患者日誌により収集された、点眼時に発現した眼症状（充血、霧視、刺痛、掻痒等）

2.5.1.7　規制当局への対応

2.5.1.7.1　治験相談の経緯

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 2017 年頃に本剤の開発に着手した。国内の最初の臨床試験である臨床第 I 相試験の実施後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の事前面談を経て、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との[redacted]相談が行われた（2.5.1.7.2 項）。

[redacted]相談後、合意事項を反映した国内第 III 相試験が 20[redacted]年[redacted]月より開始された。しかし、新型コロナウイルス感染症の流行の影響等のため、当初見込まれていた目標症例数 14 例を組み入れることは困難となり、組み入れ数は 6 例に留まった。

2.5.1.7.2 [redacted]相談

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行われた[redacted]相談においては、下記項目について相談が行われた。

(1) [redacted]
(2) [redacted]
(3) [redacted]
(4) [redacted]

相談の結果、[redacted]が合意された。また、[redacted]とされた。

[redacted]については、上記の事項に対応し、かつ[redacted]が合意された。[redacted]が確認された。後者については、[redacted]相談（書面）にて 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに再確認がなされている。

2.5.1.7.3 [redacted]相談

国内第 III 相試験が終了し、データクリーニングを実施した結果、IVCM 一部の角膜各層が評価不能（読影不能）である等の理由により、主要評価項目である IVCM 合計スコアは評価不能であることが判明した。申請方針に関する相談のため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の事前面談を経て、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、[redacted]相談が行われた。

申請者は、国内第 III 相試験の有効性結果について以下の見解を示した。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

機構は、[redacted]を推奨した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤

フランスで実施された海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）および海外第 III 相試験（CHOC 試験）では、CH 点眼液 0.55%の臨床製剤が使用された。OCT-1 試験で用いられた臨床製剤の組成は 1st Pilot clinical formula、CHOC 試験で使用された臨床製剤の組成は 2nd Pilot clinical formula である。欧米で現在販売されている商用製剤及び日本で販売予定の商用製剤の処方は 2nd Pilot clinical

formula と同一である（3.2.P.2.2.1 参照）。

1st Pilot clinical formula と 2nd Pilot Clinical formula の処方の相違は、カルメロースナトリウム配合濃度のみである。カルメロースナトリウムは、点眼回数を削減して患者の負担を減らすため薬液に粘性を付与して角膜上での薬物滞在性を向上するという目的で配合されている。1st Pilot clinical formula では目標とする粘度が得られる[redacted]% (w/w)で配合したが、製造した 3 バッチの粘度のばらつきが大きかったため、2nd Pilot clinical formula では配合濃度を[redacted]% (w/w)に変更した。両製剤の薬液粘度は一定の範囲内にあり、その範囲内では角膜中薬物動態に有意な差は生じないと考えられる（2.7.1.1, 2.3.P.2.2.1 参照）。

2.5.2.2　生物薬剤学試験及び関連する分析法の要約

欧州における本剤開発の際にはヒトでの臨床薬理試験は実施されておらず、欧米での申請資料に臨床薬理試験は含まれていない。しかし、日本における本剤開発にあたり、本剤点眼投与後の全身暴露に関する情報は必要と考えたことから、ヒト血漿中システアミン濃度測定法の開発を行った上、ヒトでの薬物動態試験を実施することとした。

LC-MS/MS 法によるヒト血漿中システアミン濃度測定法の妥当性の検討を行った試験方法の概略を表 2.5-2 に示す。

表 2.5-2 ヒト血漿中システアミン濃度分析法の妥当性の検討 – 試験方法の概略

試験の目的	ヒト血漿中のシステアミン濃度の高感度分析法の妥当性の検討
使用機器	HPLC システム：[redacted] MS/MS システム：[redacted] データ処理ソフト：[redacted]
材料	標準物質：Cysteamine [redacted] 内標準物質：2-Aminoethane-d4-thiol HCl [redacted] ブランク血漿：ヒト男女[redacted]
バリデーション項目	選択性、検量線、真度及び精度、定量限界、希釈の妥当性、マトリックス効果、キャリーオーバー、安定性
判定基準	5.3.1.4-x 9.11 項参照
試験報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験の結果は、すべてのバリデーション項目の判定基準に適合し、ヒト血漿中システアミン濃度の高感度分析法の妥当性検証における信頼性が確認された（2.7.1 項、5.3.1.4 項）

2.5.3　臨床薬理の概括評価

本剤の臨床薬理学的検討は、本邦で実施された「健康成人男性を対象とした A0003 点眼液 0.55%の第 I 相試験」においてのみ行われた。本試験では、ヒト血漿中システアミン濃度を LC-MS/MS 法で測定し、薬物動態を検討した。

本試験は、単回投与期及び反復投与期から成る。単回投与期では、被験者の右眼に A0003 点眼液 0.55%を 1 滴投与した。反復投与期では、被験者の両眼に A0003 点眼液 0.55%を 1 回 1 滴 1 日 4 回（4 時間間隔）7 日間（試験 2～8 日目）投与し、投与最終日（試験 9 日目）は朝 1 回 1 滴を投与した。本治験には 6 名の被験者が組み入れられ、6 例全例を薬物動態評価の解析対象集団とした。

単回投与後には、投与後 24 時間時点で血漿中システアミン濃度の上昇は認められなかった。また、1 回 1 滴 1 日 4 回 7 日間投与した後の血漿中システアミン濃度を測定した結果、治験薬投与 0.083 時間後及び 0.25 時間後にわずかな上昇が認められ、治験薬の投与による上昇と考えられた。その後、投与 0.5 時間後、0.75 時間後、1 時間後及び 1.5 時間後にかけて血漿中システアミン濃度は下降し、投与 2 時間後以降は、食事の影響など内因性のシステアミン濃度に埋没した。治験薬投与後のシステアミンの曝露量はごくわずかであり、反復投与による蓄積性は認められなかった（2.7.2 項、5.3.3.2 項）。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性の評価を行った臨床試験

有効性の評価を目的とした臨床試験は、海外で実施された海外第 III 相試験（OCT-1 試験）及び海外第 I-IIa 相試験（CHOC 試験）、国内第 III 相試験の合計 3 試験である。

2.5.4.2　有効性の評価方法

2.5.4.2.1　有効性の評価項目

有効性の主要な評価は、2 つの海外臨床試験で主要評価項目として用いられた in vivo 共焦点顕微鏡法（In-Vivo Confocal Microscopy, IVCM）合計スコアに基づく。本評価項目は、国内第 III 相試験においても主要評価項目に設定されていたが、IVCM 合計スコアの評価が不可であったため、本試験については個別データの推移等の検討を行った。

IVCM の量的及び質的評価は角膜各層について行われ、角膜各層の IVCM スコアは下記 5 段階で評価された。IVCM 合計スコアは、すべての角膜各層（角膜上皮層 2 層、ボーマン膜、角膜実質層 3 層、角膜内皮層）の合計スコアである。

0: 結晶なし
1: 25%未満の結晶沈着物あり
2: 25%から 50%の結晶沈着物あり
3: 50%から 75%の結晶沈着物あり
4: 75%から 100%の結晶沈着物あり

有効性評価に用いられた副次評価項目及びその他の評価項目は下記のとおりである。

角膜シスチン結晶スコア（Corneal Cystine Crystal Score , CCCS）

海外第 III 相試験（CHOC 試験）及び海外第 I-IIa 相試験（OCT-1 試験）では、スリットランプ検査による角膜シスチン結晶スコア（Corneal Cystine Crystal Score , CCCS）の評価が行われた。CCCS は 0.00（clarity at the center）から 3.00（greatest recognizable crystal density）の 0.25 刻みで表される。CCCS の減少は角膜シスチン結晶の減少を表す。

結晶の厚さ

海外第 III 相試験（CHOC 試験）及び海外第 I-IIa 相試験（OCT-1 試験）では、Optical Coherence Tomography（OCT）による結晶の厚さの評価が行われた。OCT-1 試験では、OCT に加え、Heidelberg Retina Tomograph®（HRT-II）による評価も行われた。両試験において、結晶の厚さ及びベースラインからの変化量は μm で表した。

羞明

海外第 III 相試験（CHOC 試験）、海外第 I-IIa 相試験（OCT-1 試験）、国内第 III 相試験の 3 試験とも、角膜のシスチン蓄積に伴う臨床症状である羞明の評価が行われた。羞明の程度は 0（なし）から 5（extreme）の 6 段階で表され、スコアの減少は症状の改善を表す。

角膜中シスチン結晶の輝度波形（前眼部 OCT）

国内第 III 相試験では、海外試験における副次評価項目である OCT あるいは HRT-II による結晶の厚さ及び CCCS の評価は行わなかった。一方、前眼部 OCT による輝度波形から算出する指標 Average of Smoothed Intensity (ASI)はシスチン症患者の角膜中シスチン結晶に対する定量的な評価変数であることが示唆されていたことから、角膜中シスチン結晶の輝度波形（前眼部 OCT）を副次評価項目として設定した。

2.5.4.2.2　統計解析

2.5.4.2.2.1　解析対象

各試験では、解析対象集団は下記のとおり定義した。

海外第 III 相試験（CHOC 試験）

- Safety Set (SS): 1 回以上治験薬（被験薬あるいは対照薬）の投与を受けた被験者（眼）
- Full Analysis Set (FAS): 無作為割付され、1 回以上治験薬（被験薬あるいは対照薬）の投与を受けた被験者（眼）
- Per Protocol Set (PPS): FAS のうち、重要な逸脱が認められなかった被検者（眼）

海外第 I-IIa 相試験（OCT-1 試験）

- Safety Set (SS): 1 回以上治験薬（被験薬あるいは対照薬）の投与を受けた被験者（眼）
- Full Analysis Set (FAS): 1 回以上治験薬（被験薬あるいは対照薬）の投与を受けており、ベースライン評価及び投与中に 1 回以上の眼検査を受けた被験者（眼）

国内第 III 相試験

- 安全性解析対象（Safety Analysis Set; SAS）：治験薬が投与され、かつ評価可能な安全性データがある被験者
- 最大の解析対象集団（Full Analysis Set; FAS）SAS のうち、以下の除外症例を除く症例
  - IVCM Total Score の評価がない症例
  - 選択基準を満たしていないことが登録前に判明していた症例
  - 治験実施契約書締結前に同意取得された症例
  - 文書による同意取得が得られていない症例
  - その他の重大な医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）違反例
- 治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set; PPS）：FAS のうち、以下の除外症例を除く症例
  - 重大な治験実施計画書違反例

2.5.4.2.2.2　統計解析

主要評価項目（IVCM 合計スコア）

海外第 III 相試験（CHOC 試験）では、IVCM 合計スコアのベースラインから投与 90 日目までの絶対変化量を、ベースラインの IVCM 合計スコアを共変量として、Generalized Estimating Equation（GEE）モデルにより解析した。IVCM スコアは両眼で測定され、同一被験者の両眼のデータに相関があると考えられることから、適切な統計手法として GEE モデルを選択した。本試験では、本剤群（CH 0.55%群）の対照群（CH 0.10%群）に対する優越性の評価は、投与 90 日目のデータに基づいて行われた。

海外第 I-IIa 相試験（OCT-1 試験）では、IVCM 合計スコアのベースラインから各評価時点の絶対変化量を GEE モデルにより解析した。

国内第 III 相試験では、記述統計（要約統計量およびグラフ）及び統計学的検定を実施することが計画されていたが、被験者数が少なく、データ欠測等のため統計学的評価は困難であったため、本モジュールでは主に被験者毎のデータの推移について議論する。

副次評価項目

海外第 III 相試験（CHOC 試験）では、副次評価項目については、共分散分析（Analysis of Covariance, ANCOVA）を用い、ベースラインから投与 90 日目までの絶対変化量を解析した。有意水準は 5%とした。

海外第 I-IIa 相試験（OCT-1 試験）では、副次評価項目の結果は要約統計量を用いて表示した。

国内第 III 相試験では、記述統計（要約統計量およびグラフ）及び統計学的検定を実施することが計画されていたが、被験者数が少なく、データ欠測等のため統計学的評価は困難であったため、本モジュールでは主に被験者毎のデータの推移について議論する。

2.5.4.3　対象集団

2.5.4.3.1　被験者の内訳及び解析対象集団

海外第 III 相試験（CHOC 試験）には、計 32 名の被験者が試験に組み入れられ、無作為割付された。CH 点眼液 0.55%群（以下、CH 0.55%群）は 15 名、CH 点眼薬 0.10%群（以下、CH 0.10%群）は 17 名であった。このうち 1 例の脱落例を除く 31 名が試験を完了した。SS と FAS に含まれる被験者（眼）は同一であり（SS/FAS 集団）、CH 0.55%群が 15 名（30 眼）、CH 0.10%群が 16 名（32 眼）、計 31 名（62 眼）であった。

海外第 I-IIa 試験には、8 例の被験者が組み入れられ、全例が試験を完了した。SS と FAS に含まれる被験者（眼）は同一であり（SS/FAS 集団）、8 例（16 眼）であった。

国内第 III 相試験には 6 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。6 例全例が SAS 集団である。FAS からは 3 例が除外され、PPS からは 6 例全例が除外されることとなったが、有効性解析は評価項目ごとに評価可能な被験者（眼）を対象に実施された。

2.5.4.3.2　人口統計学的特性

表 2.5-3 に、海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）及び海外第 III 相試験（CHOC 試験）の SS/FAS 集団の人口統計学的特性を示す。SS/FAS 集団は、OCT-1 試験が 8 例、CHOC 試験が 31 例であり、全体の 39 例のうち、26 例は 18 歳未満であった。組み入れ時の平均年齢（±SD）は、OCT-1 試験が 12.1±4.6（範囲 7～21）、CHOC 試験が 17.1±13.0（範囲 2.87～62.6）であった。

表 2.5-4 に国内第 III 相試験の SAS 集団の人口統計学的特性を示す。6 例全例が 19 歳以上であり、平均年齢±SD は、29.0±10.30（範囲 19～43）であった。

表 2.5-3 OCT-1 試験及び CHOC 試験 - 人口統計学的特性 - SS/FAS 集団

	OCT-1 試験	CHOC 試験		
	全例 (N=8)	CH 0.55%群 (N=15)	CH 0.10%群 (N=16)	計 (N=31)
性別 N (%)				
男性	2 (25.0%)	7 (46.7%)	8 (50.0%)	15 (48.4%)
女性	6 (75.0%)	8 (53.3%)	8 (50.0%)	16 (51.6%)
年齢（歳）				
平均±SD	12.1±4.6	19.2±15.5	15.1±10.3	17.1±13.0
中央値	11.5	13.5	11.8	13.3
最小値、最大値	7.0, 21.0	2.87, 62.6	3.49, 36.0	2.87, 62.6
年齢 N (%)				
12 歳未満	4 (50.0%)	5 (33.3%)	8 (50.0%)	13 (41.9%)
12 歳以上、18 歳未満	3 (37.5%)	3 (20.0%)	3 (18.8%)	6 (19.4%)
18 歳以上	1 (12.5%)	7 (46.7%)	5 (31.3%)	12 (38.7)
IVCM 測定 N (%)				
測定なし	0	4 (26.7%)	5 (31.3%)	9 (29.0%)
測定あり 12 歳未満	4 (50.0%)	2 (13.3%)	4 (25.0%)	6 (19.4%)
測定あり 12 歳以上、18 歳未満	3 (37.5%)	2 (13.3%)	2 (12.5%)	4 (12.9%)
測定あり 18 歳以上	1 (12.5%)	7 (46.7%)	5 (31.3%)	12 (38.7%)

Source: 5.3.5.1 Table 3, 5.3.5.2-1 Table 2

表 2.5-4 国内第 III 相試験 - 人口統計学的特性

被験者数	6
性別 N (%)	
男性	4 (66.7%)
女性	2 (33.3%)
年齢（歳）	
平均±SD	29.0±10.30
中央値	24.5
最小値、最大値	19, 43
IVCM 測定 N (%)	
測定なし	3 (50.0%)
測定あり	3 (50.0%)

Source: 5.3.5.2-2 表 11.2-1, 表 11.2-2

2.5.4.4 有効性の結果

2.5.4.4.1 主要評価項目：IVCM 合計スコア

角膜各層の IVCM スコアは 0～4 の 5 段階で評価され、IVCM 合計スコアは、角膜各層 7 層の合計スコアで表される。0～28 の値を取り、IVCM 合計スコアの減少は角膜結晶の減少を意味する。

2.5.4.4.1.1 海外第 III 試験（CHOC 試験）

ベースラインで IVCM スコアの測定を行った被験者のうち、評価不能（読影不能）であった CH 0.55%群の 1 例 2 眼を除き、評価可能例は 20 例 40 眼（CH 0.55%群 20 眼、CH 0.10%群 20 眼、計 40 眼）であった。IVCM 合計スコアの平均値（±SD）は、CH 0.55%群で、ベースライン

で 10.6（±4.18）であり、投与 90 日後には 6.04（±2.08）に減少した。CH 0.10%群では、ベースラインで 10.8（±3.47）であり、投与 90 日後には 9.81（±3.81）であった。

IVCM 合計スコアの 90 日目のベースラインからの平均変化量の解析は、ベースラインで IVCM 測定が行われた 20 例 37 眼（CH 0.55%群 20 眼、CH 0.10%群 17 眼）について行われた。

IVCM 合計スコアのベースラインからの変化を表 2.5-5 に示す。IVCM 合計スコアの平均変化量±SD は CH 0.55%群で-4.60±3.12、CH 0.10 群で-0.455±3.38 であり、両群間で有意差が認められた（p<0.0001、GEE モデル）。IVCM 合計スコアのベースラインからの相対変化（減少率）は、CH 0.55%群で 40%、CH 0.10%群で 0.7%であった。GEE モデルで推定された IVCM 合計スコア変化量の群間差は 3.8435（±0.8853）、95%信頼区間は 2.1083～5.5786 であり、信頼区間下限が 0 を上回ることから、CH 0.10 群に対する CH 0.55%群の優越性は検証された。

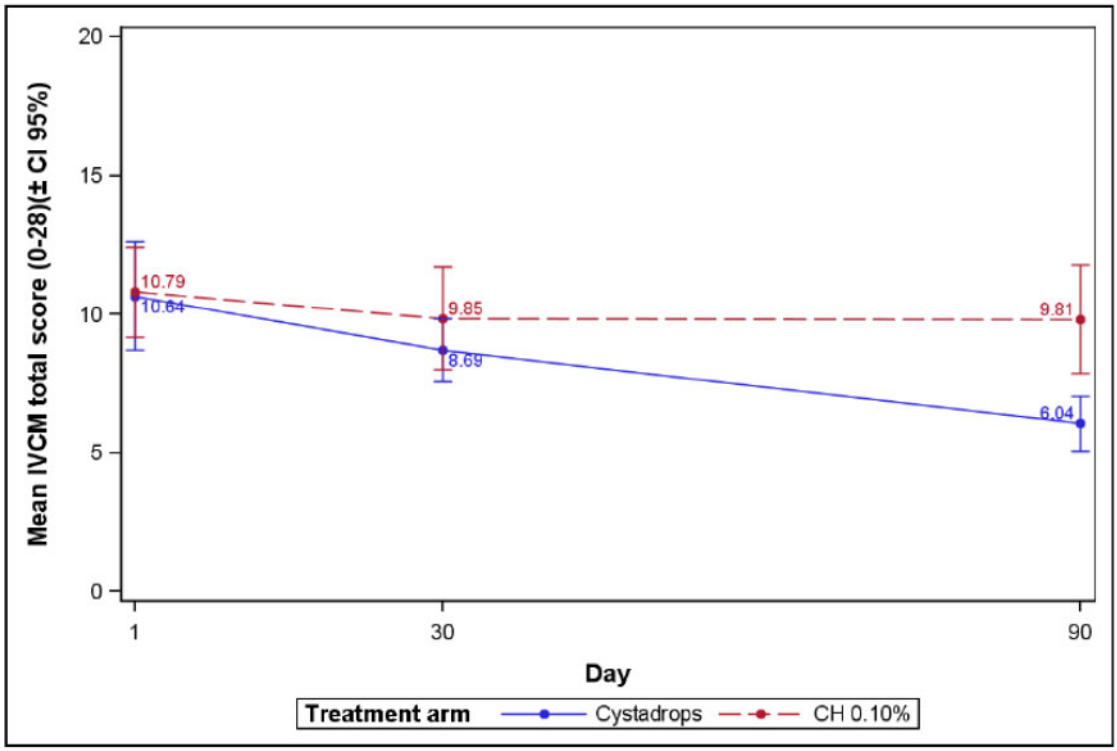
また、IVCM 合計スコアの投与 90 日までの変化を図 2.5-2 に示す。CH 0.10%群と比較した CH 0.55%群でのスコア減少は投与 30 日目から認められ、投与 90 日目にはさらに顕著であった。

IVCM スコアは、角膜実質層（表層、中層、深層）で高く、全体の 90%以上を占めていた。CH 0.55%群では、いずれの角膜層においても投与 30 日目にスコアの減少が認められ、投与 90 日目にはさらに顕著であった。CH 0.10%群でも同様の傾向が認められたが、CH 0.55%に比べ減少は小さかった（2.7.3.3.2.1 項参照）。

表 2.5-5 CHOC 試験 - IVCM 合計スコアのベースラインからの変化

記述統計	CH 0.55% (N=22)	CH 0.10% (N=20)	全体 (N=42)	P 値
IVCM スコアのベースラインからの絶対変化				
N[a]	20	17	37	
平均±SD	-4.60 ± 3.12	-0.455 ± 3.38	-2.70 ± 3.82	<0.0001[b]
最小値、最大値	-11.0; -0.600	-7.60; 6.50	-11.0; 6.50	
中央値（Q1、Q3）	-4.13 (-5.47; -2.45)	-1.20 (-2.20; 1.35)	-2.40 (-4.60; -0.750)	
IVCM スコアのベースラインからの相対変化（%）				
N[a]	20	17	37	
平均±SD	-40.4 ± 16.0	-0.679 ± 33.0	-22.2 ± 32.0	
最小値、最大値	-64.7; -8.33	-46.9; 63.1	-64.7; 63.1	
中央値（Q1、Q3）	-43.6 (-52.9; -34.1)	-10.6 (-24.7; 16.7)	-29.7 (-46.2; -10.6)	

a N＝ ベースライン、投与 90 日目ともデータが得られた眼数。5 眼では両方のデータは得られていない：被験者[redacted] で 2 眼（ベースライン時のスコアなし）、被験者[redacted] で 2 眼（投与 90 日目のスコアなし）、被験者[redacted] で 1 眼（投与 90 日目のスコアなし）。
b GEE モデル
Source: 5.3.5.1 Table 9



Source: 5.3.5.1 Figure 6

図 2.5-2 CHOC 試験 - IVCM 合計スコアの投与 90 日目までの変化

2.5.4.4.1.2 海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）

ベースラインの IVCM 合計スコアの評価は 8 例全例について行われた。

IVCM 合計スコアのベースラインから投与 60 か月目までの推移を表 2.5-6 に示す。

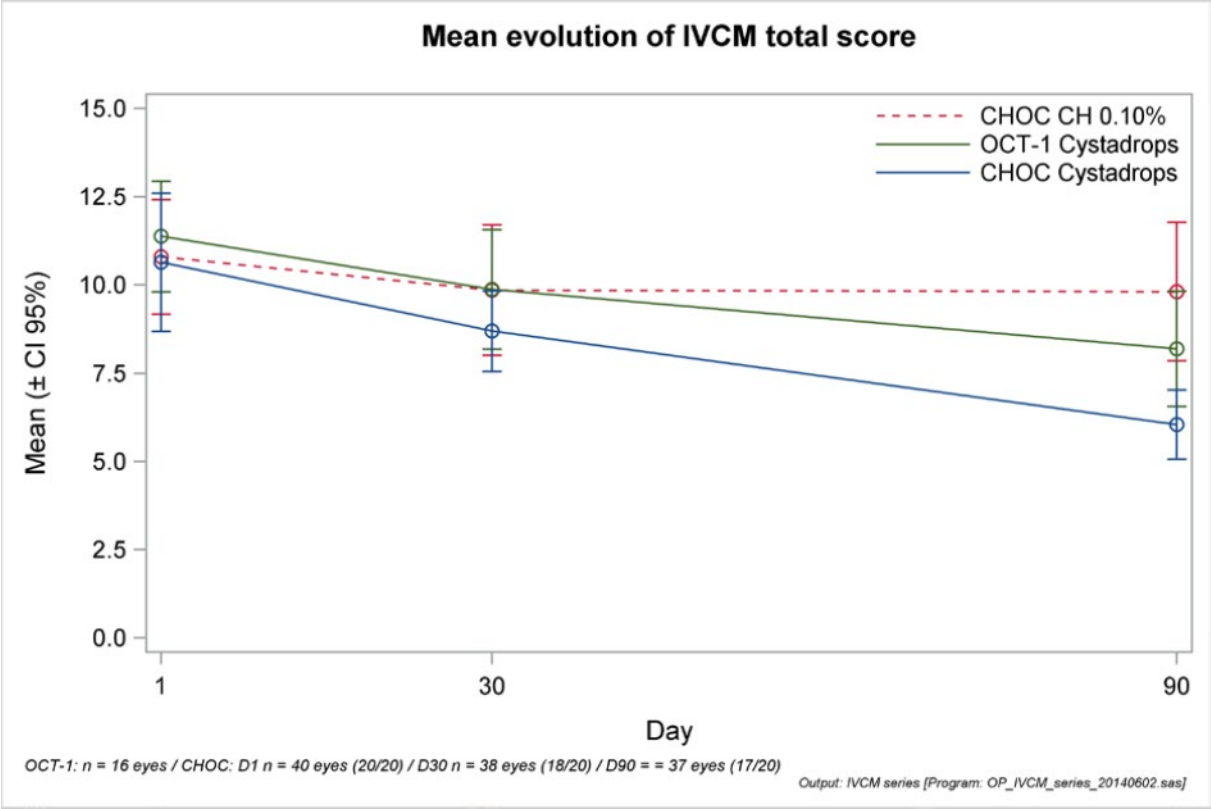
主要評価項目である IVCM 合計スコアのベースラインからの平均変化量±SD は、投与 30 日目で-1.50±2.45、投与 90 日目で-3.19±1.80、投与 180 日目で-2.75±2.29、投与 30 ヵ月目で-2.69±2.68、投与 36 ヵ月目で-3.88±2.31 であり、その後も効果は維持された。IVCM 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、全評価時期で統計学的に有意であった（$p<0.05$、GEE モデル）。

表 2.5-6 OCT-1 試験 - IVCM 合計スコアのベースラインからの変化

Reference unit:	Visits												
Eyes	Day 1	Day 30	Day 90	Day 180	Month 9	Month 12	Month 18	Month 24	Month 30	Month 36	Month 42	Month 48	Month 60
IVCM total score													
Result													
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	11.38	9.88	8.19	8.63	8.13	8.13	7.94	7.88	8.69	7.50	8.31	8.19	7.94
(SD)	(2.94)	(3.18)	(3.06)	(3.91)	(4.06)	(3.63)	(3.68)	(3.88)	(4.33)	(3.65)	(4.47)	(4.23)	(4.39)
Median	11.00	10.00	8.00	7.50	6.50	7.50	7.00	7.00	8.00	6.00	6.00	5.00	5.00
Min - Max	7 - 18	5 - 16	4 - 14	5 - 18	5 - 18	5 - 17	4 - 16	3 - 15	4 - 18	3 - 14	4 - 17	5 - 15	3 - 15
Change from baseline													
N	0	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	- (-)	-1.50	-3.19	-2.75	-3.25	-3.25	-3.44	-3.50	-2.69	-3.88	-3.06	-3.19	-3.44
(SD)		(2.45)	(1.80)	(2.29)	(2.41)	(2.08)	(1.79)	(2.07)	(2.68)	(2.31)	(2.77)	(3.04)	(2.78)
Median	-	-2.00	-4.00	-3.00	-4.00	-3.50	-3.00	-3.50	-3.50	-5.00	-3.50	-4.00	-3.50
Min - Max	- - -	-5 - 3	-5 - 0	-7 - 3	-6 - 4	-6 - 3	-6 - 0	-6 - 1	-6 - 4	-8 - 0	-7 - 3	-8 - 3	-8 - 1
Change from baseline (%)													
N	0	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	- (-)	-11.73	-28.58	-25.76	-30.73	-30.16	-32.15	-33.12	-25.94	-35.78	-29.53	-29.58	-32.71
(SD)		(25.09)	(17.50)	(18.63)	(19.78)	(16.87)	(18.10)	(20.83)	(24.31)	(21.57)	(25.37)	(26.97)	(25.40)
Median	-	-19.09	-29.29	-28.57	-38.75	-31.67	-26.14	-33.18	-28.57	-39.58	-40.97	-40.97	-40.18
Min - Max	- - -	-50 - 43	-56 - 0	-50 - 21	-45 - 29	-50 - 21	-56 - 0	-67 - 7	-56 - 29	-67 - 0	-56 - 21	-58 - 30	-73 - 7

Source: 5.3.5.2-1 Table 16

CHOC 試験及び OCT-1 試験の双方について、IVCM 合計スコアのベースラインから投与 90 日目までの変化を図 2.5-3 に示した。両試験において、IVCM 合計スコアの減少傾向は類似しており、投与 30 日目には明らかなスコアの減少が認められ、投与 90 日目までにさらに減少した。



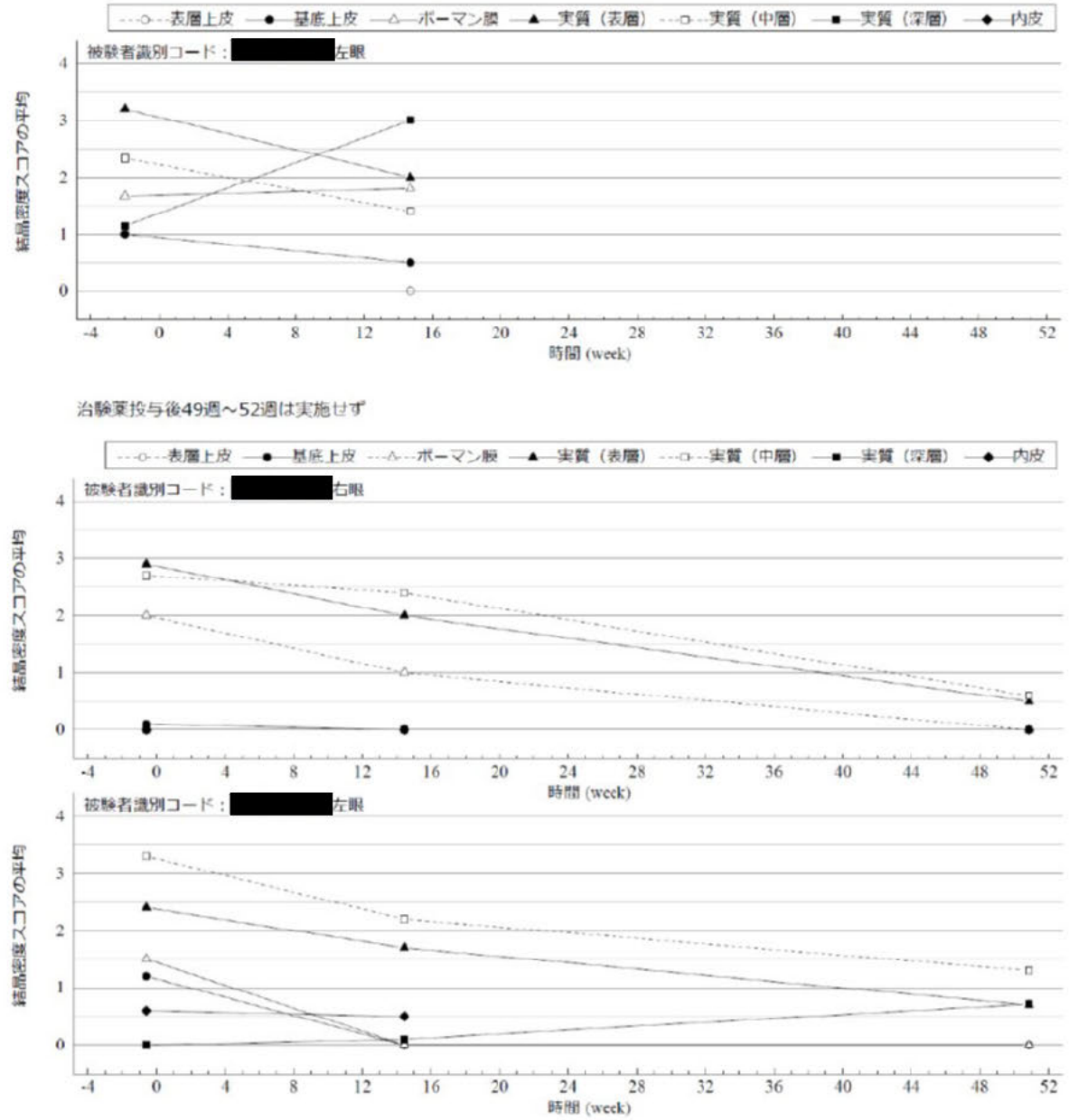
Source: 5.3.5.1 Figure 6, 5.3.5.2-1 Table 16

図 2.5-3 CHOC 試験及び OCT-1 試験 - IVCM 合計スコアの投与 90 日目までの変化

2.5.4.4.1.3　　国内第 III 相試験

国内第 III 相試験については、IVCM 合計スコアでの評価ができなかったため、部分的にスコアの得られた 2 例 3 眼について個別データの推移をみた（図 2.5-4）。ベースラインと投与後 13～16 週のスコアのみが得られた 1 眼（1 例、[redacted]）については、若干の減少傾向がみられ、残る 2 眼（1 例、[redacted]）については、時間経過とともにスコアの減少が認められた。

これらの部分的に IVCM スコアが得られた 2 例 3 眼で判定不能とされた角膜層は、すべて表層上皮（最表層）と内皮（最深層）であったため、表層上皮及び内皮を除く中間の角膜 5 層（基底上皮、ボーマン膜、実質 [表層、中層、深層]）の合計スコアを算出し、その推移について検討した。角膜 5 層の IVCM 合計スコア（2 例 3 眼）の平均値は、投与開始前に 8.05 であり、投与 16 週後には 4.70 に減少した。[redacted]（左眼）はベースラインで 9.34 であった合計スコアが投与後 13～16 週には 8.70 に若干減少した。[redacted] については、両眼とも、ベースラインと比較し、投与後 13～16 週、投与後 49～52 週に経時的なスコアの減少がみられた（右眼：7.70, 5.40, 1.10、左眼：8.40, 4.00, 2.71）。



Source: 5.3.5.2-2 図 14-2-1-1

図 2.5-4 国内第 III 相試験 - 被験者（眼）毎の IVCM 角膜各層スコアの推移

2.5.4.4.1.4　　年齢別の検討

CHOC 試験では、年齢別の評価が行われた。18 歳以上を成人集団、18 歳未満を小児集団として扱った。

年齢別の IVCM 合計スコアの経時的変化及びベースラインから投与 90 日目のスコアの絶対変化量、相対変化率（%）を表 2.5-7 に示す。小児集団では、被験者全体（SS/FAS 集団）と同様の傾向がみられ、本剤群における投与 90 日目の絶対変化量は、対照群と比較して大きかった（CH 0.55%群-4.03±2.95、CH 0.10%群-0.485±3.49）。

表 2.5-7 CHOC 試験 - 年齢別 IVCM 合計スコアの変化

	Paediatric patients (< 18 yrs)		Adult patients (≥ 18 yrs)	
Descriptive Statistics	Cystadrops (N=8)	CH 0.10% (N=12)	Cystadrops (N=14)	CH 0.10% (N=8)
IVCM total score				
Visit : D1				
N (Nmiss)	8 (0)	12 (0)	12 (2)	8 (0)
Mean ± SD	10.1 ± 3.93	9.60 ± 3.33	11.0 ± 4.48	12.6 ± 3.02
Median	8.94	8.94	11.1	13.7
Min - Max	5.95 - 17.2	4.17 - 16.2	3.20 - 19.0	7.05 - 15.9
Visit : D30				
N (Nmiss)	8 (0)	12 (0)	12 (0)	6 (0)
Mean ± SD	8.36 ± 1.56	8.68 ± 3.00	8.91 ± 2.93	12.2 ± 4.16
Median	8.33	8.60	9.20	13.3
Min - Max	6.47 - 11.0	5.20 - 13.9	4.20 - 13.4	6.73 - 17.6
Visit : D90				
N (Nmiss)	8 (0)	11 (0)	12 (0)	6 (0)
Mean ± SD	6.12 ± 1.54	9.02 ± 3.74	5.99 ± 2.44	11.3 ± 3.84
Median	6.20	8.60	5.90	11.4
Min - Max	3.80 - 8.60	5.00 - 17.7	2.00 - 9.60	6.30 - 17.4
Absolute IVCM change from baseline at Day 90				
N (Nmiss)	8 (0)	11 (0)	12 (0)	6 (0)
Mean ± SD	-4.03 ± 2.95	-0.485 ± 3.49	-4.98 ± 3.29	-0.400 ± 3.51
Median	-4.14	-0.300	-4.13	-1.33
Min - Max	-9.80 - -0.600	-7.60 - 4.85	-11.0 - -1.20	-3.47 - 6.50
Relative IVCM change from baseline (%) at Day 90				
N (Nmiss)	8 (0)	11 (0)	12 (0)	6 (0)
Mean ± SD	-35.8 ± 17.1	0.153 ± 35.7	-43.5 ± 15.2	-2.20 ± 30.8
Median	-40.3	-2.52	-47.1	-12.3
Min - Max	-57.0 - -8.33	-46.9 - 63.1	-64.7 - -13.5	-24.7 - 59.6

Source 5.3.5.1 Table 14.2.1.2.3, Table 14.2.1.3.3

2.5.4.4.1.5　　日本人と外国人との比較

IVCM スコアについて、海外第 III 試験（CHOC 試験）と国内第 III 相試験の結果の類似性について、以下のとおり詳細に検討した。

IVCM 検査の実施方法、手順については両試験で共通しており、結果に与える影響は最小であったと考えられる。

角膜各層の画像の採否については若干の相違があり、CHOC 試験では、評価可能画像が 5 枚未満であった角膜層についても計算に含めているが、国内第 III 相試験では、評価可能画像が 5 枚未満の場合は評価不能と取り扱った。CHOC 試験では、評価可能画像が 5 枚未満である角膜層について、欠測値を補完する感度分析により結果の頑健性が確認されている（5.3.5.1 Appendix A & B 参照）。また、国内第 III 相試験において評価可能画像が 5 枚未満であった角膜層は 2 件のみであり、その 2 件の画像のスコアがすべて 0 であったことから、これらの層を評価に含めた場合でも結果への影響はないものと考えられた。従って、両試験は比較可能と考えられる。

前述のとおり、国内第 III 相試験においては、表層上皮及び内皮を除く中間の角膜 5 層の合計スコアを算出し、その推移について検討した。（2.5.4.4.1.3 項）。そこで、試験間比較の目的で、

CHOC 試験についても角膜 5 層の IVCM 合計スコアを算出した。

IVCM 合計スコア（角膜 5 層）の平均値（±SD）は、CH 0.55%群で、ベースラインで 9.29（±3.04）であり、投与 90 日後には 5.84（±1.96）に減少した。CH 0.10%群では、ベースラインで 9.39 (±2.85)、投与 90 日後には 8.63（±2.62）であった。両群間には統計学的有意差が認められた（p<0.0001, GEE モデル）（5.3.5.2-2「新たな統計解析・図表」参照）。角膜 7 層での IVCM 合計スコアの平均値（±SD）は、CH 0.55%群では、ベースライン 10.6（±4.18）、投与 90 日後 6.04（±2.08）であり、CH 0.10%群では、ベースライン 10.8（±3.47)、投与 90 日後 9.81（±3.81)であった（2.5.4.4.1.1 項）。角膜 5 層のスコアは角膜 7 層のスコアのおよそ 90%を占めており、角膜シスチン結晶の大半は、表層上皮及び内皮を除く中間の角膜 5 層に存在していることを示唆している。また、角膜 5 層の合計スコアの減少は、角膜 7 層の合計スコアの減少と同様の傾向が認められた。したがって、角膜 5 層の IVCM 合計スコアに基づいて本剤の有効性を検討することには意義があると考えられた。

国内第 III 相試験において、角膜 5 層の IVCM 合計スコア（2 例 3 眼）の平均値は、ベースラインで 8.05 であり、投与後 13～16 週後には 4.70 に減少した。[redacted]（左眼）はベースラインで 9.34 であった合計スコアが投与後 13～16 週には 8.70 に若干減少した。[redacted] については、両眼とも、ベースラインと比較し、投与後 13～16 週、投与後 49～52 週に経時的なスコアの減少がみられた（右眼：7.70, 5.40, 1.10、左眼：8.40, 4.00, 2.71）（2.5.4.4.1.3 項）。

国内第 III 相試験における投与後 13～16 週の評価時点は、CHOC 試験における投与 90 日後にほぼ相当する。両試験での IVCM 合計スコア（角膜 5 層）の変化は同程度であり、日本人と外国人とで類似する結果であった。

2.5.4.4.2　副次評価項目

2.5.4.4.2.1　　海外臨床第 III 相試験（CHOC 試験）

CHOC 試験における副次評価項目の結果を表 2.5-8 に示す。ベースラインから投与 90 日目までの変化を評価した。両群間で医師評価による羞明スコア、CCCS、OCT による角膜シスチン結晶の厚さに統計学的な有意差（p<0.05、ANCOVA）が認められた。

表 2.5-8 CHOC 試験 - 有効性の副次評価項目のベースラインからの変化

記述統計	CH 0.55%	CH 0.10%	p 値（ANCOVA）
医師評価による羞明			
N（Nmiss）	30 (0)	31 (1)	
平均±SD	-0.633 ± 0.765	0.065 ± 0.442	0.0048
最小値、最大値	-2.00; 0.000	-1.00; 1.00	
中央値（Q1、Q3）	0.000 (-1.00; 0.000)	0.000 (0.000; 0.000)	
被験者評価による羞明			
N（Nmiss）	30 (0)	31 (1)	
平均±SD	-0.267 ± 0.583	0.226 ± 0.717	NA
最小値、最大値	-2.00; 0.000	-1.00; 2.00	
中央値（Q1、Q3）	0.000 (0.000; 0.000)	0.000 (0.000; 1.00)	
CCCS			
N（Nmiss）	30 (0)	31 (1)	
平均±SD	-0.592 ± 0.523	0.105 ± 0.240	0.0015
最小値、最大値	-1.75; 0.000	-0.250; 0.500	
中央値（Q1、Q3）	-0.500 (-1.00; 0.000)	0.000 (0.000; 0.250)	
OCT による結晶の厚さ（μm）			
N（Nmiss）	28 (2)	29 (3)	
平均±SD	-46.3 ± 55.3	10.6 ± 43.6	0.0031
最小値、最大値	-230; 84.0	-95.0; 83.0	
中央値（Q1、Q3）	-34.0 (-74.5; -12.5)	20.0 (-8.00; 42.0)	

Source 5.3.5.1: Synopsis Table 2

2.5.4.4.2.2　海外臨床第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）

OCT-1 試験では、医師評価による羞明スコア、CCCS、及び角膜シスチン結晶の厚さ（HRT-II 及び OCT による）についてベースラインから試験終了時（投与 60 ヵ月）まで経時的な減少が認められた（2.7.3.3.2.2 項参照）。

2.5.4.4.2.3　国内第 III 相試験

国内第 III 相試験では、輝度波形（前眼部 OCT）から算出される ASI 及び羞明の評価を行った。ASI については投与後 16 週で投与前より値が減少したのが 4 例 6 眼、増加したのが 3 例 4 眼であり、投与後 52 週で投与前から値が減少したのが 5 例 8 眼、増加したのが 1 例 2 眼であった。

医師評価による羞明スコア及び被験者評価による羞明スコアの変化を、表 2.5-9 及び表 2.5-10 に示す。ベースライン時に羞明症状を有していた 5 例 8 眼のスコアの推移をみると、2 眼（1 例）では変化がみられなかったが、4 例 6 眼では、投与 16 週後から羞明スコアの減少がみられ、投与 52 週後まで継続するかさらに減少した。

2.5.4.4.2.4　日本人と外国人との比較

海外第 III 相試験（CHOC 試験）と国内第 III 相試験で共通して用いられた副次評価項目は「羞明」である。

CHOC 試験では、医師評価では、ベースラインと比較した投与 90 日後の羞明スコアの絶対変化量平均値±SD は、CH 0.55%で-0.633±0.765（最小値-2、最大値 0）であり、CH 0.10%で 0.065±0.442（最小値-1、最大値 1）であった。両群間には統計学的有意差が認められた（$p<0.05$、ANCOVA）。被験者評価では、ベースラインと比較した投与 90 日後の羞明スコアの絶対変化量平均値±SD は、CH 0.55%で-0.267±0.583（最小値-2、最大値 0）であり、CH 0.10%で 0.226±0.717（最小値-1、最大値 2）であった。医師評価、被験者評価とも、CH 0.10%群では絶対変化量平均値の若干の増加（悪化）が認められたのに対し、CH 0.55%群では減少（改善）が認められた（表 2.5-8）。

国内第 III 相試験では、羞明症状は 1 例 2 眼（[redacted]）では不変であったが、他の 4 例 6 眼については 1～2 段階の改善がみられており、CHOC 試験の結果と同様の傾向であった。

表 2.5-9 国内第 III 相試験 - 医師評価による羞明スコアの一覧

被験者識別コード	眼（右・左）	医師による羞明評価 測定時期 治験薬投与前	治験薬投与後 4週	治験薬投与後 16週	治験薬投与後 28週	治験薬投与後 40週	治験薬投与後 52週
[redacted]	左眼	3	2	1	1	1	1
[redacted]	左眼	2	1	1	2	2	0
[redacted]	右眼	0	0	0	0	0	0
	左眼	0	0	0	0	0	0
[redacted]	右眼	1	2	2	1	1	1
	左眼	1	1	2	1	1	1
[redacted]	右眼	1	1	1	0	0	0
	左眼	1	1	0	0	0	1
[redacted]	右眼	1	2	1	1	1	1
	左眼	1	2	1	1	1	1
度数及び割合(%)		0： 2 (20.0%) 1： 6 (60.0%) 2： 1 (10.0%) 3： 1 (10.0%) 4： 0 (0.0%) 5： 0 (0.0%)	0： 2 (20.0%) 1： 4 (40.0%) 2： 4 (40.0%) 3： 0 (0.0%) 4： 0 (0.0%) 5： 0 (0.0%)	0： 3 (30.0%) 1： 5 (50.0%) 2： 2 (20.0%) 3： 0 (0.0%) 4： 0 (0.0%) 5： 0 (0.0%)	0： 4 (40.0%) 1： 5 (50.0%) 2： 1 (10.0%) 3： 0 (0.0%) 4： 0 (0.0%) 5： 0 (0.0%)	0： 4 (40.0%) 1： 5 (50.0%) 2： 1 (10.0%) 3： 0 (0.0%) 4： 0 (0.0%) 5： 0 (0.0%)	0： 4 (40.0%) 1： 6 (60.0%) 2： 0 (0.0%) 3： 0 (0.0%) 4： 0 (0.0%) 5： 0 (0.0%)
最大値		3	2	2	2	2	1
75%点		1	2	1	1	1	1
中央値		1	1	1	1	1	1
25%点		1	1	0	0	0	0
最小値		0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.2-2 表 11.4-4

表 2.5-10 国内第 III 相試験 - 被験者評価による羞明スコアの一覧

被験者識別コード	眼（右・左）	被験者による羞明評価 測定時期 治験薬投与前	治験薬投与後 4週	治験薬投与後 16週	治験薬投与後 28週	治験薬投与後 40週	治験薬投与後 52週
[redacted]	左眼	3	2	1	1	1	1
[redacted]	左眼	2	2	1	1	1	1
[redacted]	右眼	0	0	0	0	0	0
	左眼	0	0	0	0	0	0
[redacted]	右眼	2	1	1	2	1	2
	左眼	2	1	1	2	1	2
[redacted]	右眼	2	1	1	0	0	1
	左眼	2	1	1	0	0	1
[redacted]	右眼	2	2	1	1	0	1
	左眼	2	2	1	1	0	1
度数及び割合(%)		0： 2 (20.0%)	0： 2 (20.0%)	0： 2 (20.0%)	0： 4 (40.0%)	0： 6 (60.0%)	0： 2 (20.0%)
		1： 0 (0.0%)	1： 4 (40.0%)	1： 8 (80.0%)	1： 4 (40.0%)	1： 4 (40.0%)	1： 6 (60.0%)
		2： 7 (70.0%)	2： 4 (40.0%)	2： 0 (0.0%)	2： 2 (20.0%)	2： 0 (0.0%)	2： 2 (20.0%)
		3： 1 (10.0%)	3： 0 (0.0%)	3： 0 (0.0%)	3： 0 (0.0%)	3： 0 (0.0%)	3： 0 (0.0%)
		4： 0 (0.0%)	4： 0 (0.0%)	4： 0 (0.0%)	4： 0 (0.0%)	4： 0 (0.0%)	4： 0 (0.0%)
		5： 0 (0.0%)	5： 0 (0.0%)	5： 0 (0.0%)	5： 0 (0.0%)	5： 0 (0.0%)	5： 0 (0.0%)
最大値		3	2	1	2	1	2
75%点		2	2	1	1	1	1
中央値		2	1	1	1	0	1
25%点		2	1	1	0	0	1
最小値		0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.2-2 表 11.4-6

2.5.4.5　有効性の結論

海外第 III 相試験（CHOC 試験）において、有効性の主要評価項目である IVCM 合計スコアの平均変化量について、対照群（CH 0.10%）に対する本剤群（CH 0.55%群）の優越性が認められた。CH 0.10%群と比較した CH 0.55%群でのスコア減少は投与 30 日目から認められ、投与 90 日目にはさらに顕著であった。また、副次評価項目である CCCS、OCT による角膜シスチン結晶の厚さ及び医師評価による羞明スコアについても、両群間に統計学的な有意差が認められた。

臨床第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）では、60 ヵ月にわたる長期の有効性を評価した。IVCM 合計スコアのベースラインからの減少は投与 36 ヵ月目まで継続し、その後も効果は維持された。ベースラインからの平均変化量は、全評価時期で統計学的に有意であった。また、副次評価項目である医師評価による羞明スコア、CCCS、及び角膜シスチン結晶の厚さ（HRT-II 及び OCT による）について、ベースラインから試験終了時（投与 60 ヵ月）まで経時的な減少が認められた。

国内第 III 相試験は、組み入れられた被験者数は 6 例と少数であり、主要評価項目である IVCM 合計スコアが評価不能となるなどの評価上の限界があったため、各評価項目について、個別データによる検討などを行った。IVCM スコアについては、部分的に IVCM スコアが得られた 2 例 3 眼について、表層上皮及び内皮を除く中間の角膜 5 層の合計スコアの推移をみると、IVCM 合計スコア（角膜 5 層）の平均値は、投与開始前に 8.05 であり、投与 13～16 週後には 4.70 に減少した。CHOC 試験について角膜 5 層の合計スコアを算出すると類似する結果が得られた。副次的評価項目であった羞明については、ベースライン時に羞明症状を有していた 5 例 8 眼のうち 1 例 2 眼では変化がみられなかったが、4 例 6 眼では投与 13～16 週後から羞明スコアの減少が認められ、CHOC 試験と類似する結果と考えられた。

以上のとおり、海外第 III 相試験（CHOC 試験）により、本剤 1 日 4 回点眼投与での有効性が検証され、海外第 I-II 相試験（OCT-1 試験）において、長期投与により更なる症状改善が得られることが示された。国内第 III 相試験では、限られた被験者（眼）数ではあるが、海外試験で認められた IVCM スコアの減少及び羞明症状の改善と類似する結果が得られ、日本人においても、海外試験と同一の用法用量で同様の有効性が期待できると考えられた。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性の評価を行った臨床試験

安全性の評価はすべての臨床試験において行われており、海外第 III 相試験（OCT-1 試験）及び海外第 I-IIa 相試験（CHOC 試験）、国内第 I 相試験及び国内第 III 相試験の合計 4 試験である。

2.5.5.2　安全性の評価方法

2.5.5.2.1　有害事象、重篤な有害事象及び医学的に重要な事象

「有害事象（AE）」とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、治験薬等との因果関係の有無は問わない。各 AE は、国内第 I 相試験では MedDRA/J version 21.0、国内第 III 相試験では MedDRA/J version 25.0、OCT-1 試験では MedDRA version 16.1、CHOC 試験では MedDRA version 15.1 を用いてコードした。本モジュール（M.2.5）では、海外 2 試験について同一 version を用いるため、CHOC 試験で報告された AE を version 16.1 に更新した。

「重篤な有害事象（SAE）」とは、治験薬が投与された（投与量にかかわらない）際に生じたあらゆる好ましくない以下のような事象を指す。

1) 死に至るもの
2) 生命を脅かすもの
3) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5) 先天異常を来すもの
6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

「医学的に重要な事象」とは、治験薬が投与された際に起こり、重要と判断された、以下を含む事象を指す。4)の角膜血管新生は、OCT-1 試験においては規定されていなかったが、当該試験において 1 例の発現を認めたため、CHOC 試験及び国内第 III 相試験においては明記された。

1) 重度の結膜発赤（結膜表面の 50%を占め、治験薬との関連があり、0.1% (w/v)アドレナリンの投与により改善されないもの）
2) 日常生活に支障を来す持続的な痛み
3) 角膜損傷による視力低下〔logMAR で 1 ライン（5 文字）以上〕
4) 角膜血管新生

「事前に定義された重篤な眼症状」pre-defined serious ocular adverse events とは、海外第 I-IIa 相試験（OCT-1 試験）において事前に定義された以下の眼症状を指す。

- 巨大角膜/緑内障　Megalocornea/glaucoma
- 水晶体偏位　Ectopia lentis
- 円錐角膜　Keratoconus
- 小角膜　Microcornea
- 近視　Myopia
- 網膜剥離　Retinal detachment
- 青色強膜　Blue sclera

2.5.5.2.2　局所有害反応（LADRs）

OCT-1 試験、CHOC 試験及び国内第 III 相試験においては、患者日誌により LADRs が記録され、以下の情報が収集された。

- 点眼日時及び時間
- LADR の種類
- LADR の持続時間

  3 試験とも、持続時間（症状の発現時刻、消失時刻）を記録した。持続時間が 1 時間未満のものは LADR、1 時間以上のものは AE として扱った。
- LADR の重症度

  3 試験とも、以下の 4 区分で重症度を記録した。

  1. 軽度（mild）
  2. 中等度（moderate）
  3. 高度（severe）
  4. 極めて高度（unsufferable/unbearable）

LADRs の症状名は、海外試験で用いられた症状名については、各治験総括報告書で用いられた英語のまま示し、括弧内に国内第 III 相試験で集計に用いられた症状名あるいは MedDRA/J Preferred Term (PT) version 16.1 に近い症状名を参考和訳として付記する。

2.5.5.2.3　その他の安全性評価項目

OCT-1 試験及び CHOC 試験では、Visual Analogue Scale (VAS)スケールによる痛みの評価が行われた。VAS スケールは 0 (no pain)から 100 mm (worst pain ever)で記録された。

OCT-1 試験、CHOC 試験及び国内第 III 相試験においては、以下の眼科学的検査を実施した。

- 視力検査（logMAR 視力）
- コントラスト感度
- 眼圧検査

CHOC 試験及び国内第 III 相試験においては、以下の眼科学的検査を実施した。

- フルオレセイン染色検査
- 角膜形状解析（角膜トポグラフィー）
- 屈折検査
- 眼底検査（眼底撮影）

2.5.5.3　対象集団

2.5.5.3.1　被験者の内訳、解析対象集団及び暴露状況

OCT-1 試験には 8 例が組み入れられ、全例が 60 ヵ月の投与期間を完了した（SS/FAS 集団）。平均的な 1 日の点眼回数は、投与 90 日目までは 4 回/眼/日、その後は 3 回/眼/日であった。本剤の平均投与期間±SD は 59.8±0.2 ヵ月（範囲 59.5～60.1 ヵ月）であった。投与開始時の点眼回数は、6 例は 1 日 4 回、1 例は 1 日 3 回、1 例は 1 日 5 回であった。試験期間中の点眼回数見直しにより、投与 90 日目には 1 日点眼回数の中央値は 3 回となり、その後も持続した。

CHOC 試験には計 32 名の被験者組み入れられ、1 例の脱落例を除く 31 名が 90 日間の投与期間を完了した。SS と FAS に含まれる被験者（眼）は同一であり（SS/FAS 集団）、CH 0.55%群が 15 名（30 眼）、CH 0.10%群が 16 名（32 眼）、計 31 名（62 眼）であった。点眼回数は 4 回/眼/日であった。平均投与期間±SD は CH 0.55%群で 86.3±19.9 日、CH 0.10%群で 92.7±5.46 日であった。合計点眼回数±SD は CH 0.55%群で 316±83.9 回、CH 0.10%群で 370±89.5 回であった。

国内第 I 相試験では、単回投与期及び反復投与期のいずれにおいても、6 例の被験者に治験薬が投与された。単回投与期では、被験者の右眼に 1 滴投与した。反復投与期では、被験者の両眼に被験薬を 1 回 1 滴 1 日 4 回 7 日間投与し、最終日は朝 1 回 1 滴を投与した。

国内第 III 相試験には 6 例が組み入れられ、全例が試験を完了した（SAS 集団）。投与期間は 361～372 日、点眼遵守率の中央値は 95.85%（範囲：88.0～99.4%）であり、各被験者は概ね計画どおり 1 日 4 回の点眼投与を受けていた。

2.5.5.3.2　人口統計学的特性

2.5.4.3.2 項参照。

2.5.5.4　安全性の結果

2.5.5.4.1　有害事象

2.5.5.4.1.1　有害事象の要約

OCT-1 試験及び CHOC 試験の有害事象（AE）の要約を表 2.5-11 に示す。OCT-1 試験では投与中止に至った AE はなかった。CHOC 試験では、投与中止に至った AE は CH 0.55%群に 1 件（1

例）認められた。また、一時的な投与中断に至った AE は、CH 0.55%群に 1 件（1 例）、CH 0.10%群に 1 件（1 例）認められた。これら 3 件（3 例）の AE で治験薬との関連性ありと判定されたものはなかった。

国内第 I 相試験及び国内第 III 相試験では、投与中止あるいは投与中断に至った AE はなかった。

表 2.5-11 OCT-1 試験、CHOC 試験 - 有害事象の要約

	OCT-1 試験		CHOC 試験			
	全例（N=8）		0.55%群（N=15）		0.10%群（N=16）	
	事象	被験者 (%)	事象	被験者 (%)	事象	被験者 (%)
すべての AE	73	7 (87.5%)	54	10 (66.7%)	69	13 (81.3%)
一時的な投与中断に至った AE	0	0	1	1 (6.7%)	1	1 (6.3%)
投与中止に至った AE	0	0	1	1 (6.7%)	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な AE	48	6 (75.0%)	2	2 (13.3%)	2	2 (12.5%)
治験薬との関連性を否定できない重篤な AE	1	1 (12.5%)	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1 Table 14, 5.3.5.2-1 Table 10

2.5.5.4.1.2　局所有害反応

OCT-1 試験及び CHOC 試験において報告された局所有害反応（LADRs）を表 2.5-12 に、国内第 III 相試験で報告された LADRs を表 2.5-13 に示す。OCT-1 試験及び CHOC 試験については、症状別に発現率（LADR を発現した被験者数/全被験者数、LADR 発現件数/全点眼数）を示した。

被験薬 CH 0.55%点眼液の投与を受けた被験者全例に LADRs が認められた。最も高頻度に発現した LADRs は Stinging（刺痛、PT: Eye pain）で、OCT 試験で 7/8 例（87.5%）に 3,057 件、CHOC 試験の CH 0.55%群で 12/15 例（80.0%）1,702 報告された。次いで、Blurred vision（霧視、PT: Vision blurred）が、OCT-1 試験で 6/8 例（75.0%）に 1,427 件, CHOC 試験の CH 0.55%群で 9/15（60.0%）に 1,028 件報告された。本表は各 LADR に相当する PT 別に集計されているため、Burning あるいは Irritation として記録された症状は Eye irritation として集計されているが、大半は Burning（灼熱感）として報告された症状であり、Burning（灼熱感）は、OCT 試験の 4/8 例（25.0%）に 1039 件、CHOC 試験の CH 0.55%群で 10/15 例（66.7%）に 773 件報告された。Itching（掻痒）は、OCT-1 試験で 2/8 例（25.0%）に 17 件、CHOC 試験の CH 0.55%群で 6/15 例（40.0%）に 57 件報告された。

国内第 III 相試験においても、同様の LADRs が報告された。LADRs は 6 例のうち 3 例（50.0%）において 1,457 件認められた。症状別では刺痛が 2 例（33.3%）に 1445 件、掻痒が 1 例（16.7%）に 8 件、灼熱感が 1 例（16.7%）に 2 件、充血が 1 例（16.7%）に 1 件、およびその他（しみる感じ）が 1 例（16.7%）に 1 件であった。最も高頻度に報告された刺痛の 1,445 件のうち大部分は 1 例の同一被験者において認められた。

総点眼数に対する LADR 発現率（LADR 発現数/全点眼回数）は、CHOC 試験に比べて OCT-1 試験で低かった。これには以下のいくつかの理由が考えられる。

- 患者日誌による LADRs 収集方法の相違：OCT-1 試験では、例示を与えた上で症状を自由記載する方法を採ったが、CHOC 試験では症状を明記した欄を設けて回答させるようにした。これにより AE の報告率が上がることが知られている[21]。
- 投与期間が長くなるとともに忍容性が良好になった：VAS スケールによる点眼時疼痛の評価において、投与 30 日目以降の平均疼痛スコアは徐々に減少し、投与終了時（投与 60 か月目）まで減少傾向が持続した（2.7.4.2.1.1.2 項）。
- OCT-1 試験では、投与期間が長くなるとともに報告のコンプライアンスが低下した可能性が考えられる。

CHOC 試験において、小児・成人別の LADRs 発現状況をみたところ、成人、小児ともに Stinging (eye pain, 刺痛)、Blurred vision (霧視、PT: Vision blurred)、Burning (灼熱感、PT: eye irritation)であり、特別な差異はなかった。また、OCT-1 試験において症状の持続時間が報告されている LADRs について検討したところ、症状持続時間はごく短時間であり（中央値 5 秒）、3 分を超えて持続する LADR は認められなかった。

表 2.5-12 OCT-１試験及び CHOC 試験 - 局所有害反応（LADRs）の一覧

基本語*	症状名**	OCT-1 試験		CHOC 試験			
		全例		CH 0.55%		CH 0.10%	
		件数	被験者数	件数	被験者数	件数	被験者数
	総点眼数 / 被験者数	16282	8	4644	15	5765	16
LADR 発現数		5568 (34.2%)	8 (100.0%)	4253 (91.6%)	15 (100.0%)	1019 (17.7%)	11 (69.0%)
Eye pain（眼痛）	Stinging（刺痛）	3057 (18.8%)	7 (87.5%)	1702 (36.6%)	12 (80.0%)	469 (8.1%)	8 (50.0%)
Vision blurred（霧視）	Blurred vision（霧視）	1427 (8.8%)	6 (75.0%)	1028 (22.1%)	9 (60.0%)	74 (1.3%)	4 (25.0%)
Eye irritation（眼刺激）	Burning（灼熱感）、Irritation（刺激感）***	1050 (6.4%)	4 (25.0%)	773 (16.6%)	10 (66.7%)	263 (4.6%)	4 (25.0%)
Ocular hyperemia（眼充血）	Redness（充血）	2 (0.0%)	2 (25.0%)	327 (7.0%)	9 (60.0%)	154 (2.7%)	7 (43.8%)
Eye pruritus（眼そう痒症）	Itching（掻痒）	17 (0.1%)	2 (25.0%)	57 (1.2%)	6 (40.0%)	56 (1.9%)	4 (25.0%)
Abnormal sensation in eye（眼の異常感）	sticky eyes（眼のべとつき感）	11 (0.1%)	1 (12.5%)				
Eyelid irritation（眼瞼刺激）	irritation eyelid（眼瞼刺激感）	1 (0.0%)	1 (12.5%)				
Ocular discomfort（眼部不快感）	discomfort（不快感）	2 (0.0%)	1 (12.5%)				
Lacrimation increased（流涙増加）	watering（流涙）	1 (0.0%)	1 (12.5%)				
Other（その他）	other（その他）	NA	NA	366 (7.9%)	3 (20.0%)		3 (18.8%)

* MedDRA ver.16.1 PT, MedDRA/J ver.16.1
** OCT-1 試験、CHOC 試験で LADRs として収集された症状名
*** OCT-1 試験で Burning は 1,039 件、Irritation は 11 件
Source: 5.3.5.1 Table 16, 5.3.5.2-1 Table 13

表 2.5-13 国内第 III 相試験 - 局所有害反応（LADRs）の一覧

症状名	対象例数(N = 6)							
	全て		両眼		右眼		左眼	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
合計	3 (50.0)	1457	2 (33.3)	1430	1 (16.7)	13	2 (33.3)	14
充血	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
霧視	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
そう痒	1 (16.7)	8	1 (16.7)	3	1 (16.7)	1	1 (16.7)	4
刺痛	2 (33.3)	1445	2 (33.3)	1424	1 (16.7)	12	1 (16.7)	9
灼熱感	1 (16.7)	2	1 (16.7)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
その他	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1
しみる感じ	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1

Source: 5.3.5.2-2 表 12.5-1

2.5.5.4.1.3　治験薬との関連性が否定できない有害事象

OCT-1 試験では、治験薬との関連性を否定できない AE（表 2.5-14）は、2 例に 3 件報告され、すべて眼障害であった。CHOC 試験では、治験薬との関連性を否定できない AE（表 2.5-15）が 3 例に 18 件が報告され、すべて眼障害であった（CH 0.55%群 4 件/2 例、CH 0.10%群 14 件/1 例）。

表 2.5-14 OCT-1 試験 - 治験薬との関連性を否定できない有害事象

器官別大分類	基本語	全被験者 N=8		
		NAE(1)	n(2)	%(3)
全体		3	2	(25%)
眼障害	角膜血管新生	1	1	(12.5%)
	眼乾燥	1	1	(12.5%)
	麦粒腫	1	1	(12.5%)

(1) 有害事象の数
(2) 1 件以上の有害事象が発現した被験者数
(3) 100*n/N
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.10

表 2.5-15 CHOC 試験 - 治験薬との関連性を否定できない有害事象

	投与群								
	CH 0.55% (N=15)			CH 0.10% (N=16)			全体 (N=31)		
	NAE (1)	n (2)	% (3)	NAE (1)	n (2)	% (3)	NAE (1)	n (2)	% (3)
器官別大分類 - 基本語									
全体	4	2	13.3	14	1	6.3	18	3	9.7
眼障害	4	2	13.3	14	1	6.3	18	3	9.7
眼痛	1	1	6.7	6	1	6.3	7	2	6.5
眼刺激	2	1	6.7	3	1	6.3	5	2	6.5
霧視	0	0	0.0	3	1	6.3	3	1	3.2
眼そう痒症	0	0	0.0	2	1	6.3	2	1	3.2
流涙増加	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2

(1) 有害事象の数
(2) 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数
(3) (n/N) * 100 (N=被験者数)
Source: 5.3.5.2 Table 14.3.1.1.8

国内第 I 相試験では、治験薬との関連性ありとされた AE は、眼脂 1 件、眼刺激 1 件、点状角膜炎 1 件、結膜充血 1 件の計 4 件であり、いずれも眼症状であった。

国内第 III 相試験では、3 例（50.0%）に 4 件の治験薬との関連性を否定できない AE が報告され、すべて眼障害であった（1 例に眼痛及び睫毛変化各 1 件、1 例に眼刺激 1 件、1 例に角膜障害 1 件）。

2.5.5.4.1.4　　死亡

すべての臨床試験において、死亡例は認められなかった。

2.5.5.4.1.5　　重篤な有害事象

OCT-1 試験においては、6 例の患者において 48 件の SAE が報告された。一覧を 2.7.4.8.1 項に添付する。1 件（角膜血管新生）は治験薬との関連が否定できないと判断された。CHOC 試験においては、4 例（CH 0.55%群 2 例、CH 0.10%群 2 例）において、計 4 件の SAE が報告された。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定された。国内試験 2 試験において SAE は報告されなかった。

治験薬との関連性が否定できないと判断された唯一の SAE を発現した被験者は、2[redacted] 歳の女性であった。被験薬投与開始から 3.5 年後、両眼に角膜血管新生の中等度の増加が発現した。本事象発現後も被験薬は継続投与された。事象は未消失であった。当初、治験責任医師は角膜血管新生の増加が治験薬との関連性を「不明」、治験薬概要書の記載より「予測できない」と判断したが、治験責任医師及び治験依頼者は入手情報に基づき「合理的な可能性あり（reasonably possible」と評価した。

海外 2 試験において報告された SAE の一覧は、2.7.4.8.1 項に添付する。また、個別 SAE の叙述は、2.7.6 項の各試験の付録に記載する（2.7.6.2.4 項、2.7.6.3.4 項）。

2.5.5.4.1.6　　その他の重要な有害事象

いずれの試験においても「事前に定義された重篤な眼症状」（2.5.5.2.1 参照）は報告されなかった。

CHOC 試験では、事前に定義された「医学的に重要な事象」である角膜血管新生が、CH 0.10 群に 1 例に認められた。治験薬との関連性はないとされた。

2.5.5.4.2　その他の安全性評価項目

2.5.5.4.2.1　　眼科的検査

すべての試験において、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

CHOC 試験で行われた視力検査（LogMAR スケール）、コントラスト感度及びフルオレセイン染色検査では、ベースラインと比較し、視力の改善、コントラスト感度スコアの減少（眼機能の改善）及び角膜損傷の改善がみられており、CH 0.10%群に比べ CH 0.55%群でより顕著であった。視力検査は OCT-1 試験において実施されており、視力は 60 ヵ月の投与期間を通じ正常範囲内で維持された。

2.5.5.4.2.2　　臨床検査値

すべての試験において、治験薬との関連があると考えられる臨床検査異常値は認められず、臨床的意味のある異常変動と認められたものはなかった。

2.5.5.4.3　市販後及びその他の補足情報

フランスでの臨床試験と並行して、欧州各国では、2011 年より Named Patient Use（NPU）プログラムによる本剤の提供が行われていた。また、フランスでは、2013 年 9 月から 2017 年 9 月まで、フランス特有の NPU プログラムである ATU（Temporary Authorisation for Use）による提供が行われていた。フランスでの NPU プログラムにより本剤の提供を受けた患者数は 130 人である。

最新の Periodic Safety Update Report（PSUR）の報告対象期間最終日である 2023 年 1 月 18 日をデータカットオフ日とすると、本剤は、2017 年 1 月に欧州にて世界初承認以降、40 ヵ国で承認販売されている。市販後の全世界での販売量から、本剤の暴露量はおよそ 6,936 人年（3,848,089 / 1.52 / 365）と算出された（2.7.4.6 項, 5.3.6 項 PSUR 参照）。

NPU プログラム及び市販後の自発報告において、臨床試験で得られた安全性情報に追加すべき新たな安全性の懸念は認められていない。

2.5.5.5　安全性の結論

臨床試験で報告された有害事象の大半は治験薬との関連なしと判定され、治験薬との関連性が否定できないとされた事象はいずれも眼症状であり、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

本剤の投与に伴う最も特徴的な有害反応は、Stinging（刺痛）、Blurred vision（霧視）、Burning（灼熱感）などの局所有害反応（LADRs）であった。LADRs の大半は軽度～中等度であり、持続時間の中央値は 5 秒と一過性であった。海外試験と国内試験で報告された LADRs の種類及び頻度に特別な差異はなかった。成人と小児との間に特別な差異はみられなかった。最も高頻度に報告された LADR はいずれの試験においても Stinging（刺痛）であったが、長期投与に伴い点眼時疼痛は徐々に緩和されることが示された（OCT-1 試験）。

角膜血管新生が 2 件報告された。CHOC 試験で対照薬の投与を受けた 1 件は治験薬との関連性なしと判定され、OCT-1 試験の 1 件は治験薬との関連性が否定できないとされた。本事象は、すべての臨床試験の SAE のうち治験薬との関連性が否定できないとされた唯一の事象であった。

2.5.6　ベネフィットとリスクの結論

2.5.6.1　治療の背景

治療の背景については、2.5.1.3 項、2.5.1.5 項を参照。

2.5.6.2　現行の治療

現行の治療については、2.5.1.4 を参照。

2.5.6.3　ベネフィット

本剤は、1 日 4 回点眼投与により、角膜に蓄積したシスチン結晶を減少させる。海外第 I-IIa 相試験（OCT-1 試験）及び海外第 III 相試験（CHOC 試験）で有効性の主要評価項目に設定された IVCM 合計スコアは、角膜各層に蓄積したシスチン結晶を定量する最も信頼性の高い指標である。IVCM 合計スコアの減少、すなわち角膜シスチン結晶の減少は、CHOC 試験において投与 30 日目から認められ、投与 90 日目にはさらに顕著であり、対照群に対する優位性が認められた。副次評価項目に設定された他の指標（CCCS 及び結晶の厚さ）においても、角膜シスチン結晶の減少効果が示された。

投与期間 60 ヵ月に及ぶ OCT-1 試験では、本剤の角膜シスチン結晶の減少効果が長期にわたり維持されることが示された。IVCM 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、投与 36 ヵ月目まで減少傾向にあり、その後も維持された。平均変化量は全評価時期で統計学的に有意であった。本試験の投与期間中、眼症状の安定化に従って 1 日の点眼回数の見直しが行われたが、多くの被験者で 1 日の点眼回数を減らすことが可能であった（点眼回数中央値：投与 90 日目まで 4 回/眼/日、その後は 3 回/眼/日）。

羞明は、角膜シスチン結晶の蓄積により引き起こされる最も特徴的で重要な臨床症状である。シスチン症患者は、幼少期から光を避けるための工夫（サングラスの着用、外出の制限等）を余儀なくされる。羞明は角膜シスチン結晶減少を反映する指標であり、羞明の改善は重要な治療目標の一つである。CHOC 試験においては、医師評価による羞明スコアの減少が認められ、対照群との差は有意であった。OCT-1 試験においても、ベースラインから試験終了時（投与 60 ヵ月）まで経時的な羞明スコアの減少が認められた。

国内第 III 相試験においても IVCM 合計スコアが有効性の主要評価項目として設定されていた。しかし、治験に組み入れられた 6 例の被験者のうち IVCM の測定を実施した被験者は 3 例に留まり、さらに角膜 7 層の一部に評価不能な画像があったため、IVCM 合計スコアは評価不能であった。しかし、部分的に IVCM スコアが得られた 2 例 3 眼について個別データの推移をみると、時間経過とともにスコアが減少する傾向がみられた。また、判定不能とされた角膜層は、すべて表層上皮（最表層）と内皮（最深層）であったため、表層上皮及び内皮を除く中間の角膜 5 層の合計スコアを算出し、その推移について検討した。[redacted]（左眼）はベースラインで 9.34 であった合計スコアが投与後 13～16 週には 8.70 に若干減少した。[redacted] については、両眼とも、ベースラインと比較し、投与後 13～16 週、投与後 49～52 週に経時的なスコアの減少がみられた（右眼：7.70, 5.40, 1.10、左眼：8.40, 4.00, 2.71）。

国内第 III 相試験の副次的評価項目であった羞明については、ベースライン時に羞明症状を有していた 8 眼（5 例）のうち 2 眼（1 例）では変化がみられなかったが、6 眼（4 例）では投与 16 週後から羞明スコアの減少がみられ、投与 52 週後まで継続するかさらに減少した。

以上のとおり、海外第 III 相試験（CHOC 試験）により、本剤 1 日 4 回点眼投与での有効性が検証され、海外第 I-II 相試験（OCT-1 試験）において、長期投与により更なる症状改善が得られることが示された。国内第 III 相試験では、限られた被験者（眼）数ではあるが、IVCM スコア及び羞明症状の改善が認められ、日本人においても海外試験と同一の用法用量で同様の有効性が期待できると考えられた。

2.5.6.4　リスク

本剤の投与に伴う最も特徴的な有害反応は、Stinging（刺痛）、Blurred vision（霧視）、Burning（灼熱感）などの一過性の局所有害反応（LADRs）である。大半は軽度～中等度であり、症状持続時間はごく短時間で（中央値 5 秒）、3 分を超えて持続する LADR は認められなかった。成人と小児との間に特別な差異はなく、日本人と外国人のとの間にも特別な差異はなかった。最も高頻度に報告された LADR はいずれの試験においても Stinging（刺痛）であったが、長期投与に伴い点眼時疼痛は徐々に緩和されることが示された。

本剤は D-ペニシラミン類似構造を有しているため、コラーゲン繊維の架橋結合に影響を及ぼす可能性は否定できない。システアミンの経口投与によりエーラス・ダンロス症候群様の皮膚症状の発現が報告されている。角膜はコラーゲン繊維で構成されているため、エーラス・ダンロス症候群様の眼症状が引き起こされる可能性が否定できないことから、海外第 I-IIa 試験において、「事前に定義された重篤な眼症状」として以下の症状の有無を検討した。その結果、これらの症状の発現は認められなかった。

- 巨大角膜/緑内障　Megalocornea/glaucoma
- 水晶体偏位　Ectopia lentis
- 円錐角膜　Keratoconus
- 小角膜　Microcornea
- 近視　Myopia
- 網膜剥離　Retinal detachment
- 青色強膜　Blue sclera

角膜血管新生は、海外試験において 2 例（OCT 試験における CH 0.55%群、CHOC 試験における CH 0.10%群）報告された。角膜血管新生はシスチン症の合併症として発現し得ること、CHOC 試験において対照群にのみ報告されていることから、本剤投与と関連する可能性は低いと考えられた。

本剤は、保存剤としてベンザルコニウム塩化物（benzalkonium chloride, BAK）を含有する。BAK への長期暴露は、点状角膜炎、角膜潰瘍等の角膜障害を引き起こすことが知られている。CHOC 試験では対照群（CH 0.10%群）で 1 例に 1 件の角膜炎、国内第 I 相試験では 3 例に 5 件の点状角膜炎の発現が認められている。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留意すべきと考えられる。

2.5.6.5　ベネフィット・リスク評価

本剤の 1 日 4 回の点眼投与により、シスチン症に伴い角膜に蓄積したシスチン結晶を減少させることが示された。角膜のシスチン結晶蓄積による主な臨床症状である羞明に対する有効性も認められた。一方、本剤投与に伴う有害事象は、大半が刺痛、霧視などの一過性の局所有害反応であり、重度の有害事象は認められなかった。さらに、5 年に渡る長期投与により、継続的なシスチン結晶の減少及び臨床症状の改善が認められ、点眼時疼痛は次第に緩和されること、症状の安定化に伴い、点眼回数を減らすことが可能であることが示された。

日本人被験者における情報は限られていたが、主要な有効性評価項目である IVCM スコア及び主たる臨床症状である羞明の被験者ごとの推移をみると、ピボタル比較臨床試験である海外第 III 相試験（CHOC 試験）で認められた効果に類似する効果が示された。また、日本人における主な有害事象は、外国人にみられる事象と同様、軽度で一過性の LDARs が大半であった。日本人被験者は全例が 12 ヵ月の試験期間を問題なく完了しており、本剤は日本人においても安全に

長期投与可能であると考えられた。

以上より、日本人シスチン症の眼症状に対する本剤のベネフィットはリスクを大きく上回ると考えられる。

2.5.7　参考文献

(1) Thoene JG, Oshima RG, Crawhall JC, Olson DL, Schneider JA. Cystinosis. Intracellular cystine depletion by aminothiols in vitro and in vivo. J Clin Invest.1976;58:180-9.
(2) Iwata F, Kuehl EM, Reed GF, McCain LM, Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. A randomized clinical trial of topical cysteamine disulfide (cystamine) versus free thiol (cysteamine) in the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. Mol Genet Metab.1998;64(4):237-42.
(3) Gahl WA, Thoene J, Schneider J. Cystinosis: A disorder of lysosomal membrane transport. In: Scriver CR, Beaudetal AL, Sly WS, et al., editors. The Metabolic and Molecular. Bases of Inherited Disease New York: McGraw-Hill; 2000b. p.5085-108.
(4) Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. N Engl J Med. 2002;347:111–21.
(5) Kalatzis V, Cherqui S, Jean G, et al. Characterization of a putative founder mutation that accounts for the high incidence of cystinosis in Brittany. J Am Soc Nephrol. 2001;12:2170-4.
(6) Gahl WA, Bashan N, Tietze F, et al. Cystine transport is defective in isolated leukocyte lysosomes from patients with cystinosis. Science. 1982;217:1263–5
(7) Town M, Jean G, Cherqui S, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. Nat Genet. 1998;18:319–24.
(8) Hall JQ Jr, Ridder WH 3rd, Nguyen AL, Paugh JR. Visual effect and residence time of artificial tears in dry eye subjects. Optom Vis Sci. 2011;88(7):872-80.
(9) Goodyer P. The history of cystinosis: lessons for clinical management. Int J Nephrol. doi:10.4061/2011/929456.
(10) Attard M, Jean G, Forestier L, et al. Severity of phenotype in cystinosis varies with mutations in the CTNS gene: predicted effect on the model of cystinosin. Hum Mol Genet. 1999;8:2507–14.
(11) Anikster Y, Lucero C, Guo J, et al. Ocular nonnephropathic cystinosis: clinical, biochemical, and molecular correlations. Pediatr Res. 2000;47:17–23.
(12) Servais A, Moriniere V, Grunfeld JP, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping; Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:27-35.
(13) 日本先天代謝異常学会．シスチノーシス（シスチン蓄積症）診療ガイドライン 2019
(14) Nishida T. Cornea. In: Cornea. Fundamentals of cornea and external disease. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. Mosby, St Louis. 1997 p.3-27.
(15) Labbé A, Niaudet P, Loirat C, Charbit M, Guest G, et al. In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography analysis of the cornea in nephropathic cystinosis. Ophthalmology. 2009;116:870-6.
(16) Tsilou E, Zhou M, Gahl W, et al. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. Surv Ophthalmol. 2007;52(1):97-105.
(17) Cantani A, Giardini O, Ciarnella Cantani A. Nephropathic cystinosis : ineffectiveness of cysteamine therapy for ocular changes. Am J Ophthalmol. 1983; 95(5):713-714
(18) Kaiser-Kupfer et al. Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. New England J Med. 1987;316:775-779
(19) Huynh N, Gahl WA, Bishop RJ. Cysteamine ophthalmic solution 0.44% for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. Expert Rev Ophthalmol. 2013;8(4):341-5.
(20) Gahl WA, Kuehl E M, Iwata F, et al. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. Mol Genet Metab. 2000a;71:100-20.
(21) Wernicke JF, Faries D, Milton D, Weyrauch K. Detecting treatment emergent adverse events in clinical trials: a comparison of spontaneously reported and solicited collection methods. Drug Saf. 2005;28(11):1057-63.