第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

目次

略語一覧 3
2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.1.2.1　試験方法 5
2.7.1.2.2　試験の結果 5
2.7.1.2.2.1　選択性 5
2.7.1.2.2.2　検量線 5
2.7.1.2.2.3　真度及び精度 6
2.7.1.2.2.4　定量限界 6
2.7.1.2.2.5　希釈の妥当性 6
2.7.1.2.2.6　マトリックス効果 7
2.7.1.2.2.7　キャリーオーバー 7
2.7.1.2.2.8　安定性 7
2.7.1.2.3　結論 10
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.1.4　付録 10

表一覧

表 2.7.1-1 システアミン塩酸塩点眼液 0.55%の組成 4
表 2.7.1-2 試験方法の概略 5

略語一覧

略語	英語 / 定義
HPLC	High performance liquid chromatography （高速液体クロマトグラフィー）
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry (spectrometer)
LLOQ	Lower limit of quantification（定量下限）
MS/MS	Tandem mass spectrometry (spectrometer)（タンデム質量分析）
ULOQ	Upper limit of quantification（定量上限）

留意事項

本項では、被験薬の名称を「システアミン塩酸塩（CH）点眼液 0.55%」又は開発コード「A0003 点眼液 0.55%」で表記する。

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

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。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。

本剤の組成を表 2.7.1-1 を示す。

表 2.7.1-1 システアミン塩酸塩点眼液 0.55%の組成

成分	分量（mg/mL）	分量（w/w%）	配合目的
システアミン（システアミン塩酸塩）	3.8（5.6）	0.37（0.55）	有効成分
カルメロースナトリウム	[redacted]	[redacted]	粘稠剤
ベンザルコニウム塩化物液	[redacted]	[redacted]	保存剤
エデト酸ナトリウム水和物	[redacted]	[redacted]	安定剤
クエン酸水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	適量	適量	pH 調節剤
[redacted]	適量	適量	pH 調節剤
注射用水（容器入り）	適量	適量	溶剤

Source: 2.3.P 表 1

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 及び 2nd 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ことから、カルメロースナトリウムの配合濃度の相違による有効性及び安全性への影響はないと考えられる（2.3.p.2.2.1 参照）。

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。

本項に記載する生物学的及び関連する分析法は、「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」のみである。

ヒト血漿中システアミン濃度の検討は、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（治験実施計画書番号：P0005）」において行われた（2.7.2 項）。濃度測定法は、株式会社新日本科学 薬物代謝分析センターで確立され、バリデートされた LC-MS/MS 法を用いた。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

「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」について、以下に要約を記載する。試験実施計画書および最終報告書は 5.3.1.4 項に添付する。

2.7.1.2.1　試験方法

表 2.7.1-2 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.1-2 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　9.11 項参照
試験報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.1.2.2　試験の結果

2.7.1.2.2.1　選択性

12 個体（男女各 6 個体）分のヒトブランク血漿を用い、クロマトグラム上の内標準物質の保持時間付近における妨害ピークの有無について検討した。内標準物質の保持時間付近にはピークは確認されなかった。

2.7.1.2.2.2　検量線

1～200 ng/mL の範囲で検量線の直線性について検討した。結果の要約を以下に示す。$1/X^2$ の重み付けで検量線の直線性を検討した結果、判定基準を満たした。

化合物名	重み付け	真度（%）		精度（%）	
		（LLOQ）	（その他）	（LLOQ）	（その他）
システアミン	$1/X^2$	99.3～102.0	94.0～103.5	2.0	1.0～3.5

Source: 5.3.1.4　12.2 項

2.7.1.2.2.3　真度及び精度

分析単位内再現性

分析単位内再現性について、結果の要約を以下に示す。平均真度及び精度ともに判定基準を満たし、分析単位内再現性が確認された。

化合物名	濃度 (ng/mL)	平均値 (ng/mL)	平均真度 (%)	精度 (%)
システアミン	0*	1.61	-	3.1
	6.4	8.26	103.1	1.7
	32	36.7	109.2	0.3
	160	182	112.6	0.5

*：内因性濃度 ＝Q0 の定量値の平均値
Source: 5.3.1.4　12.3 項

分析単位間再現性

分析単位間再現性について、結果の要約を以下に示す。平均真度及び精度ともに判定基準を満たし、分析単位間再現性が確認された。

化合物名	濃度 (ng/mL)	平均値 (ng/mL)	平均真度 (%)	精度 (%)
システアミン	0*	1.60	-	4.4
	6.4	8.30	103.8	3.1
	32	36.6	108.9	1.1
	160	183	113.2	1.1

*：内因性濃度 ＝Q0 の定量値の平均値
Source: 5.3.1.4　12.3 項

2.7.1.2.2.4　定量限界

選択性、検量線の直線性、真度及び精度の結果から、判定基準を満たした検量線の最低濃度（1 ng/mL）を LLOQ、最高濃度（200 ng/mL）を ULOQ と判断した。

2.7.1.2.2.5　希釈の妥当性

希釈の妥当性について、結果の要約を以下に示す。平均真度及び精度ともに判定基準を満たし、希釈の妥当性が確認された。

化合物名	濃度 (ng/mL)	平均値 (ng/mL)	平均真度 (%)	精度 (%)
システアミン	0*	1.57	-	5.7
	1000	1110	110.8	2.7

*：内因性濃度 ＝Q0 の定量値の平均値
Source: 5.3.1.4　12.5 項

2.7.1.2.2.6　マトリックス効果

マトリックス効果について、結果の要約を以下に示す。平均真度及び精度ともに判定基準を満たし、マトリックス効果による測定への影響はないと判断した。

化合物名	No.	濃度 (ng/mL)	平均真度 (%)	精度 (%)
システアミン	男 1	0*	-	6.9
		32	109.6	0.5
	男 2	0*	-	7.0
		32	110.3	1.3
	男 3	0*	-	3.7
		32	110.1	0.5
	女 1	0*	-	3.3
		32	109.7	1.3
	女 2	0*	-	0.7
		32	112.0	1.3
	女 3	0*	-	1.6
		32	108.7	0.6

*：内因性濃度 ＝Q0 の定量値の平均値

Source: 5.3.1.4　12.6 項

2.7.1.2.2.7　キャリーオーバー

キャリーオーバーについて、結果の要約を以下に示す。判定基準を満たし、測定に影響を与えるキャリーオーバーはないと判断した。

化合物名	ブランク試料 ピーク面積 (counts)	LLOQ ピーク面積 (counts)	キャリーオーバー (%)
システアミン	0	4520	0.0
2-Aminoethane-d_4-thiol	0	794655	0.0

Source: 5.3.1.4　12.7 項

2.7.1.2.2.8　安定性

(1) 前処理後試料中安定性

前処理後試料中安定性について、結果の要約を以下に示す。判定基準を満たしたことから,前処理した抽出液中のシステアミンは 4℃ のオートサンプラー中で 49 時間安定であることが確認された。

化合物名	濃度 (ng/mL)	残存率（%）	
		27 時間	49 時間
システアミン	6.4*	103.9	104.6
	160*	99.5	99.5

*：添加濃度
Source: 5.3.1.4　12.8 項

(2) 短期保存安定性

短期安定性について、結果の要約を以下に示す。判定基準を満たしたことから、血漿中システアミンは室温で 25 時間安定であることが確認された。

化合物名	濃度 (ng/mL)	残存率（%）
		25 時間
システアミン	6.4*	104.1
	160*	101.1

*：添加濃度
Source: 5.3.1.4　12.8 項

(3) 長期保存安定性

長期安定性について、結果の要約を以下に示す。判定基準を満たしたことから、血漿中システアミンは冷凍（保存温度：−20°C 及び−80°C）で 3 ヵ月間（92 日間）安定であることが確認された。

長期保存安定性（保存温度：−20°C）

化合物名	濃度 (ng/mL)	残存率（%）		
		31 日間	63 日間	92 日間
システアミン	6.4*	91.7	87.2	88.6
	160*	90.1	86.8	89.6

長期保存安定性（保存温度：−80°C）

化合物名	濃度 (ng/mL)	残存率（%）		
		31 日間	63 日間	92 日間
システアミン	6.4*	93.2	86.7	90.3
	160*	89.6	89.0	91.2

*：添加濃度
Source: 5.3.1.4　12.8 項

(4) 凍結融解安定性

オートサンプラー中での安定性について、結果の要約を以下に示す。判定基準を満たしたことから、血漿中システアミンは凍結融解操作 3 回まで安定であることが確認された。

凍結融解安定性（保存温度：−20°C）

化合物名	濃度 (ng/mL)	残存率（%）
		凍結融解操作 3 回
システアミン	6.4*	101.2
	160*	102.7

凍結融解安定性（保存温度：−80°C）

化合物名	濃度 (ng/mL)	残存率（%）
		凍結融解操作 3 回
システアミン	6.4*	101.3
	160*	102.7

*：添加濃度
Source: 5.3.1.4　12.8 項

(5) 標準溶液安定性

標準溶液安定性について、結果の要約を以下に示す。判定基準を満たしたことから、システアミンは室温で 24 時間、冷蔵（保存温度：4°C）で 7 日間（標準原液は、34 日間）安定であることが確認された。

標準溶液安定性（室温）

化合物名	濃度	残存率（%）
		24 時間
システアミン	1 ng/mL	97.3
	100 µg/mL	102.7

標準溶液安定性（冷蔵：4°C）

化合物名	濃度	残存率（%）	
		7 日間	34 日間
システアミン	1 ng/mL	90.5	56.7#
	100 µg/mL	96.8	98.2

#：判定基準外
Source: 5.3.1.4　12.8 項

(6) 内標準溶液安定性

内標準溶液安定性について、結果の要約を以下に示す。判定基準を満たしたことから、2-Aminoethane-d4-thiol は室温で 25 時間、冷蔵（保存温度：4℃ で 33 日間（内標準原液は 95 日間）安定であることが確認された。

内標準溶液安定性（室温）

化合物名	濃度	残存率（%）
		25 時間
2-Aminoethane-d_4-thiol	2000 ng/mL	89.2
	100 µg/mL	97.4

内標準溶液安定性（冷蔵：4°C）

化合物名	濃度	残存率（%）	
		33 日間	95 日間
2-Aminoethane-d_4-thiol	2000 ng/mL	88.8	79.0[#]
	100 µg/mL	97.3	90.1

[#]：判定基準外

Source: 5.3.1.4　12.8 項

2.7.1.2.3　結論

以上の結果から、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。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4　付録

該当なし

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

目次

略語一覧 3
2.7.2　臨床薬理の概要 4
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1　日本人健康成人男性における A0003 点眼液 0.55%の薬物動態（添付資料 5.3.3.2） 4
2.7.2.2.1.1　試験方法 4
2.7.2.2.1.2　結果 4
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.2.4　特別な試験 9
2.7.2.5　付録 9

表一覧

表 2.7.2-1 被験者ごとの血中システアミン濃度 5
表 2.7.2-2 反復投与後の薬物動態パラメータ 7
表 2.7.2-3 再算出した反復投与後の薬物動態パラメータ 7

図一覧

図 2.7.2-1 血漿中システアミン濃度からの消失速度定数（kel）の再算出 8

略語一覧

略語	英語 / 定義
AUC_t	（最終測定可能時点[t_{last}]までの血中濃度-時間曲線下面積）
BMI	Body Mass Index
CH	Cysteamine Hydrochloride（システアミン塩酸塩）
C_{max}	（最高血中濃度）
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry (spectrometer)
t_{last}	（最終測定可能時点）
t_{max}	（最高血中濃度到達時間）
$t_{1/2}$	（消失半減期）
k_{el}	（消失速度定数）

留意事項

本項では、被験薬の名称を「システアミン塩酸塩（CH）点眼液 0.55%」又は開発コード「A0003 点眼液 0.55%」で表記する。

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

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。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（治験実施計画書番号：P0005）」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。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は行われておらず、海外で実施された 2 試験及び国内で実施された第 III 相試験において臨床薬理学的検討は行われていない。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　日本人健康成人男性における A0003 点眼液 0.55%の薬物動態（添付資料 5.3.3.2）

2.7.2.2.1.1　試験方法

(1) 投与方法

単回投与期：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：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。

(2) 被験者数：日本人健康成人男性 6 名

(3) 試料種：血漿（抗凝固剤：EDTA2Na）

(4) 採取ポイント（採血時間）

単回投与期：

試験 1 日目：夕食 1 時間前，夕食 2 時間後

試験 2 日目：治験薬投与前

試験 3 日目：治験薬投与 24 時間後

反復投与期：

試験 2～8 日目：各日 1 回目の治験薬投与前 30 分

試験 9～10 日目：治験薬投与前 30 分，治験薬投与 0.083，0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，3，4，6，8，12 及び 24 時間後（計 14 ポイント）

(5) 血漿中システアミン濃度測定法及び統計解析

血漿中システアミン濃度は LC-MS/MS 法により測定した。血漿中システアミン濃度を集計し、被験者全体の要約統計量を示した。また、被験者別および被験者全体の平均±標準偏差による濃度推移をグラフ化した。薬物動態パラメータは、C_{max}、t_{max}、kel、$t_{1/2}$ 及び AUC_t とした。C_{max} は実測値を用い、AUC_t は台形法で計算した値を用いた。算出された薬物動態パラメータについては、被験者全体の要約統計量を示した。

2.7.2.2.1.2　結果

2.7.2.2.1.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

本治験には 6 名の被験者が組み入れられ、単回投与期、反復投与期を完了した。中止例は認め

られず、薬物動態パラメータの算出に必要な血漿中システアミン濃度の測定データに欠測値は認められなかった。また、治験の組み入れ基準（選択基準）および除外基準、治験の実施方法、被験者の管理および評価等に関して、治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。したがって、この 6 例全例を薬物動態評価の解析対象集団とした。

2.7.2.2.1.2.2　人口統計学的および他の基準値の特性

本治験における被験者の年齢は 22～32 歳（平均 25.3 歳）、身長は 159.7～178.8 cm（平均 171.2cm）、体重は 53.8～77.3 kg（平均 65.1 kg）および Body Mass Index (BMI)は 20.2～24.2 kg/m^2（平均 22.2 kg/m^2）、視力は右眼が 1.5～2.0（平均 1.7）、左眼が 1.2～2.0（平均 1.7）、眼圧は右眼が 13～15 mmHg（平均 13.8 mmHg）、左眼が 13～17 mmHg（平均 14.2 mmHg）であった。

2.7.2.2.1.2.3　血漿中システアミン濃度

被験者ごとの血漿中システアミン濃度の測定データ一覧表を表 2.7.2-1 に示す。

単回投与期においては、内因性のシステアミンの存在により、血漿中システアミン濃度の上昇を確認することはできなかった。7 日間の反復投与後、8 日目に単回投与し、投与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 時間後および 0.25 時間後にわずかに上昇することが確認されたが、反復投与による蓄積性は認められなかった。

表 2.7.2-1 被験者ごとの血中システアミン濃度

被験者識別コード	血漿中システアミン濃度 (ng/mL)										
	単回投与期［日目］				反復投与期［日目］						
	1		2	3	2	3	4	5	6	7	8
	夕食		治験薬		治験薬投与30分前	治験薬投与30分前	治験薬投与30分前	治験薬投与30分前	治験薬投与30分前	治験薬投与30分前	治験薬投与30分前
	1時間前	2時間後	投与前	投与24時間後							
[redacted]	1.26	1.38	1.61	1.61	1.20	1.15	1.23	1.31	1.38	1.04	1.22
[redacted]	1.31	1.27	1.97	1.85	1.23	1.23	1.42	1.33	1.01	1.16	ND
[redacted]	1.35	1.16	1.27	1.56	1.92	1.59	1.62	1.52	1.47	1.84	1.24
[redacted]	1.10	1.36	1.39	1.60	1.62	1.51	1.60	1.42	1.36	1.34	1.51
[redacted]	1.51	1.20	1.02	1.22	1.37	1.41	1.38	1.62	1.45	1.35	1.39
[redacted]	ND	1.45	1.21	1.25	1.38	1.54	1.44	1.16	1.46	1.32	1.37
平均	1.09	1.30	1.41	1.52	1.45	1.41	1.45	1.39	1.36	1.34	1.12
標準偏差	0.55	0.11	0.34	0.24	0.27	0.18	0.15	0.16	0.17	0.27	0.56
中央値	1.29	1.32	1.33	1.58	1.38	1.46	1.43	1.38	1.42	1.33	1.31
最小値	0	1.16	1.02	1.22	1.20	1.15	1.23	1.16	1.01	1.04	0
最大値	1.51	1.45	1.97	1.85	1.92	1.59	1.62	1.62	1.47	1.84	1.51

Source: 5.3.3.2 表 11.4-3

表 2.7.2 1 被験者ごとの血中システアミン濃度（続き）

被験者識別コード	血漿中システアミン濃度 (ng/mL)													
	反復投与期［日目］（続き）													
	9													10
	治験薬投与30分前	治験薬投与後[hr]												
		0.083	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24
[redacted]	1.08	1.67	1.75	1.43	1.14	1.16	1.21	1.32	1.10	1.32	1.27	1.21	1.70	1.37
[redacted]	1.07	1.47	1.27	1.19	1.19	1.03	1.17	ND	1.03	1.17	ND	ND	1.19	1.14
[redacted]	1.40	2.04	1.85	1.67	1.29	1.37	1.19	1.15	1.32	1.52	1.40	1.44	1.73	1.47
[redacted]	1.14	1.63	1.66	1.54	1.41	1.24	1.40	1.24	1.38	1.58	1.19	1.22	1.37	1.34
[redacted]	1.66	2.09	2.61	2.26	1.80	1.61	1.21	1.32	1.50	1.49	1.22	1.07	1.45	1.62
[redacted]	1.71	1.73	2.56	2.05	2.00	1.70	1.44	1.64	1.48	1.87	1.39	1.50	1.74	1.62
平均	1.34	1.77	1.95	1.69	1.47	1.35	1.27	1.11	1.30	1.49	1.08	1.07	1.53	1.43
標準偏差	0.29	0.24	0.53	0.40	0.35	0.26	0.12	0.57	0.20	0.24	0.54	0.55	0.23	0.18
中央値	1.27	1.70	1.80	1.61	1.35	1.31	1.21	1.28	1.35	1.51	1.25	1.22	1.58	1.42
最小値	1.07	1.47	1.27	1.19	1.14	1.03	1.17	0	1.03	1.17	0	0	1.19	1.14
最大値	1.71	2.09	2.61	2.26	2.00	1.70	1.44	1.64	1.50	1.87	1.40	1.50	1.74	1.62

ND：定量下限未満
要約統計量は、NDを0（ゼロ）として算出した。

Source: 5.3.3.2 表 11.4-3

2.7.2.2.1.2.4　薬物動態の解析

反復投与期の試験 9 日目から 10 日目にかけて測定した血漿中システアミン濃度から治験実施計画書に規定された薬物動態パラメータを算出した。結果を表 2.7.2-2 に示す。

反復投与後の C_{max} (ng/mL)の平均±標準偏差は 2.02±0.48 で、範囲（最小値～最大値）は 1.47～2.61、中央値は 1.90、AUC_t (ng･hr/mL)の平均±標準偏差は 33.17±6.37 で、範囲(最小値～最大値)は 21.20～39.63、中央値は 34.58、t_{max} については、0.083 hr (5 min)が 2 名および 0.25 hr (15 min)が 4 名であった。

反復投与期の薬物動態パラメータ算出において、投与 0.083 時間後および 0.25 時間後に A0003 点眼液 0.55%の点眼投与によると推察される血漿中システアミン濃度の上昇がみられた後、投与 0.5 時間後、0.75 時間後、1 時間後および 1.5 時間後にかけて濃度は下降し、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。そのため、投与 24 時間後を最終測定可能時点 (t_{last})とし、その時点から遡って消失相とすることでは、消失速度定数 kel を適切に算出できなかった。

そこで、消失速度定数は、時間に対して濃度を自然対数変換した散布図における消失相の勾配であるが、この消失相を t_{max} より後の時点について、再び濃度が上昇し始める「濃度の底」の時点までとすることにより、投与 0.083 時間後および 0.25 時間後から投与 0.5 時間後、0.75 時間後、1 時間後および 1.5 時間後にかけての濃度推移から kel を再算出した。

上記の定義による消失速度定数を kel*、消失半減期を $t_{1/2}$*、遡点数*および自由度調整済決定係数*で表 2.7.2-3 に示した。また、被験者ごとの投与 0.083 時間後から投与 2 時間後の濃度をプロットして回帰直線を消失相の時点に破線で示し、t_{max}(hr)、t_{max} 以後で再上前の時点(hr)、遡点数*、自由度調整済決定係数*、kel*(1/hr)および $t_{1/2}$*(hr)をまとめて図 2.7.2-1 に示した。再算出した結果、自由度調整済決定係数*は 0.8414 から 0.9978 となり、消失相の勾配は適切な直線回帰式（最小 2 乗法による直線回帰）によるものであった。

表 2.7.2-2 反復投与後の薬物動態パラメータ

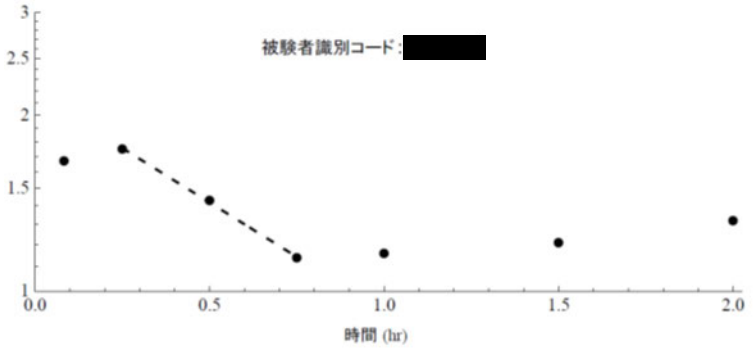
被験者識別コード	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	kel (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_t (ng·hr/mL)	遡点数	自由度調整済決定係数
[redacted]	1.75	0.25	–	–	34.36	–	–
[redacted]	1.47	0.083	0.00148	468.77	21.20	3	−0.0520
[redacted]	2.04	0.083	0.00214	323.81	36.79	3	−0.9371
[redacted]	1.66	0.25	0.00198	350.29	32.22	11	−0.0863
[redacted]	2.61	0.25	0.00328	211.43	34.79	11	−0.0973
[redacted]	2.56	0.25	0.00367	188.72	39.63	11	−0.0680
平均	2.02	度数	0.00251	308.60	33.17	–	–
標準偏差	0.48		0.00093	113.40	6.37	–	–
中央値	1.90	0.083: 2	0.00214	323.81	34.58	–	–
最小値	1.47	0.25: 4	0.00148	188.72	21.20	–	–
最大値	2.61		0.00367	468.77	39.63	–	–

Source: 5.3.3.2 表 11.4-1

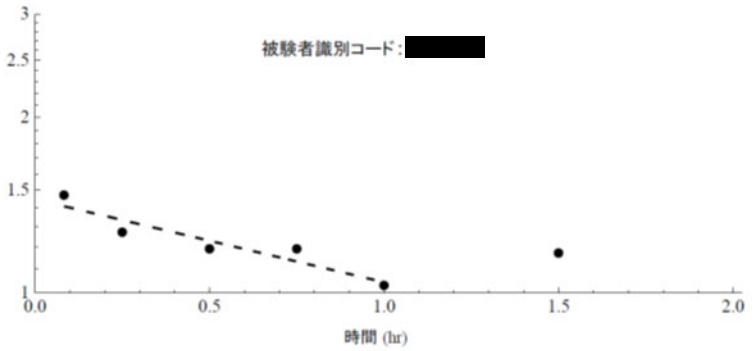
表 2.7.2-3 再算出した反復投与後の薬物動態パラメータ

被験者識別コード	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	kel* (1/hr)	$t_{1/2}$* (hr)	AUC_t (ng·hr/mL)	遡点数*	自由度調整済決定係数*
[redacted]	1.75	0.25	0.85718	0.81	34.36	3	0.9978
[redacted]	1.47	0.083	0.32651	2.12	21.20	5	0.8414
[redacted]	2.04	0.083	0.66154	1.05	36.79	4	0.9368
[redacted]	1.66	0.25	0.38532	1.80	32.22	4	0.9761
[redacted]	2.61	0.25	0.61942	1.12	34.79	5	0.9870
[redacted]	2.56	0.25	0.43853	1.58	39.63	5	0.9401
平均	2.02	度数	0.54808	1.41	33.17	–	–
標準偏差	0.48		0.20054	0.50	6.37	–	–
中央値	1.90	0.083: 2	0.52897	1.35	34.58	–	–
最小値	1.47	0.25: 4	0.32651	0.81	21.20	–	–
最大値	2.61		0.85718	2.12	39.63	–	–

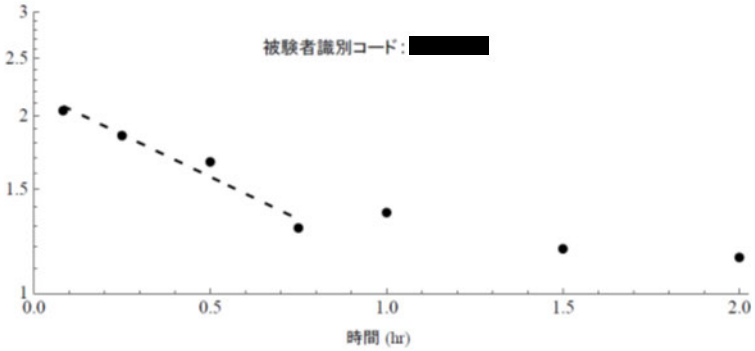
Source: 5.3.3.2 表 11.4-2



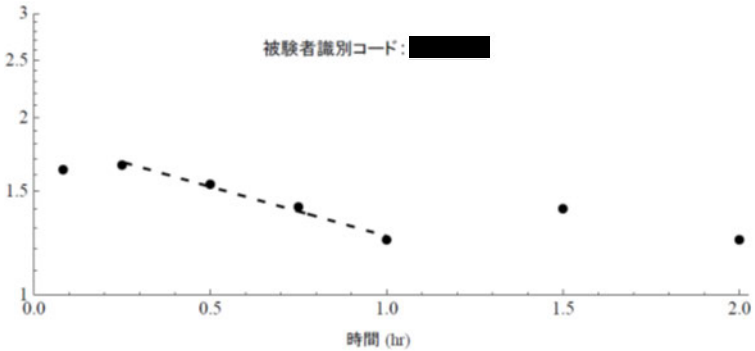
t_{max} (hr)	:	0.25
t_{max}以後で再上昇前の時点(hr)	:	0.75
選点数*	:	3
自由度調整済決定係数*	:	0.9978
kel* (1/hr)	:	0.85718
$t_{1/2}$* (hr)	:	0.81



t_{max} (hr)	:	0.083
t_{max}以後で再上昇前の時点(hr)	:	1
選点数*	:	5
自由度調整済決定係数*	:	0.8414
kel* (1/hr)	:	0.32651
$t_{1/2}$* (hr)	:	2.12



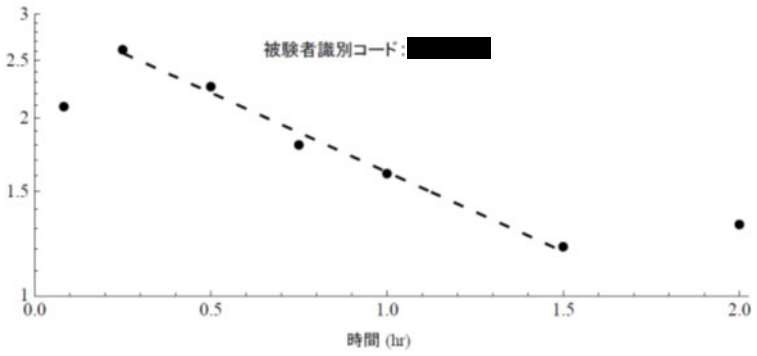
t_{max} (hr)	:	0.083
t_{max}以後で再上昇前の時点(hr)	:	0.75
選点数*	:	4
自由度調整済決定係数*	:	0.9368
kel* (1/hr)	:	0.66154
$t_{1/2}$* (hr)	:	1.05



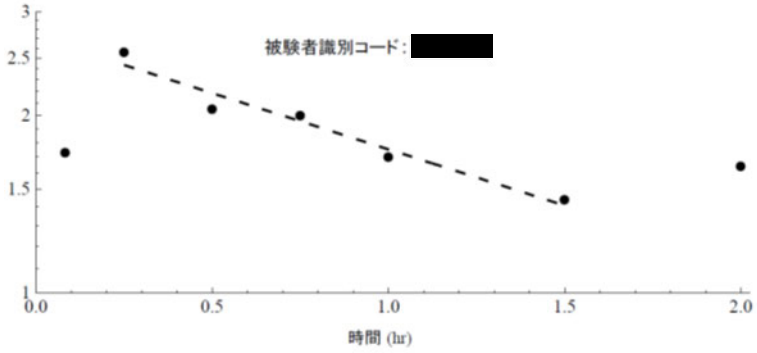
t_{max} (hr)	:	0.25
t_{max}以後で再上昇前の時点(hr)	:	1
選点数*	:	4
自由度調整済決定係数*	:	0.9761
kel* (1/hr)	:	0.38532
$t_{1/2}$* (hr)	:	1.80

Source 5.2.3.2 図 11.4-1

図 2.7.2-1 血漿中システアミン濃度からの消失速度定数（kel）の再算出



t_{max} (hr)	:	0.25
t_{max}以後で再上昇前の時点(hr)	:	1.5
選点数*	:	5
自由度調整済決定係数*	:	0.9870
kel* (1/hr)	:	0.61942
$t_{1/2}$* (hr)	:	1.12



t_{max} (hr)	:	0.25
t_{max}以後で再上昇前の時点(hr)	:	1.5
選点数*	:	5
自由度調整済決定係数*	:	0.9401
kel* (1/hr)	:	0.43853
$t_{1/2}$* (hr)	:	1.58

Source 5.2.3.2 図 11.4-1

図 2.7.2 1 血漿中システアミン濃度からの消失速度定数（kel）の再算出（続き）

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

臨床薬理試験は 2.7.2.2.1 項に示す 1 試験のみである。

健康成人男性 6 例を対象に、右眼に A0003 点眼液 0.55%を 1 滴投与する単回点眼投与を行った結果、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、両眼に A0003 点眼液 0.55%を 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。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし

2.7.2.5　付録

該当なし

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

目次

略語一覧 4
2.7.3　臨床的有効性の概要 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　有効性評価が行われた試験 5
2.7.3.1.2　有効性の評価項目 5
2.7.3.1.2.1　主要評価項目 5
2.7.3.1.2.2　副次評価項目及びその他の評価項目 7
2.7.3.1.3　統計解析 7
2.7.3.1.3.1　解析対象 7
2.7.3.1.3.2　統計解析 8
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1　海外第 III 相試験（CHOC 試験） 8
2.7.3.2.2　海外第 I-IIa 相試験（OCT-1 試験） 9
2.7.3.2.3　国内第 III 相試験 9
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.3.3.1　試験対象集団 11
2.7.3.3.1.1　試験の組入れ基準 11
2.7.3.3.1.2　被験者の内訳 11
2.7.3.3.1.3　人口統計学的特性 11
2.7.3.3.1.4　用法用量 14
2.7.3.3.2　有効性の解析 15
2.7.3.3.2.1　主要評価項目：IVCM 合計スコア 15
2.7.3.3.2.2　副次評価項目 26
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 42
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 43
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 44
2.7.3.6　参考文献 44

表一覧

表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験の一覧 10
表 2.7.3-2 OCT-1 試験及び CHOC 試験 - 人口統計学的特性 12
表 2.7.3-3 国内第 III 相試験 - 人口統計学的特性 12
表 2.7.3-4 OCT-1 試験及び CHOC 試験 - 病歴 13
表 2.7.3-5 国内第 III 相試験 - 病歴 13
表 2.7.3-6 OCT-1 試験及び CHOC 試験 - シスチン症に対する前治療 14
表 2.7.3-7 国内第 III 相試験 - シスチン症に対する前治療 14
表 2.7.3-8 CHOC 試験 - IVCM 合計スコアのベースラインからの変化 16
表 2.7.3-9 CHOC 試験 - IVCM 合計スコアのベースラインからの変化：解析結果 17
表 2.7.3-10 OCT-1 試験 - IVCM 合計スコアのベースラインからの変化 20
表 2.7.3-11 国内第 III 相試験 - IVCM スコアの評価状況 22
表 2.7.3-12 国内第 III 試験 - 被験者（眼）毎の IVCM 角膜各層スコアの一覧 23
表 2.7.3-13 国内第 III 相試験 - IVCM 合計スコア（5 層）の変化 25

表 2.7.3-14 CHOC 試験 - CCCS の推移 27
表 2.7.3-15 CHOC 試験 - CCCS のベースラインから投与 90 日目までの変化 27
表 2.7.3-16 OCT-1 試験 – CCCS の推移 28
表 2.7.3-17 CHOC 試験 - OCT による結晶の厚さの変化 29
表 2.7.3-18 CHOC 試験 – OCT による結晶の厚さの変化：解析結果 29
表 2.7.3-19 OCT-1 試験 - HRT-II による結晶の厚さの変化 31
表 2.7.3-20 OCT- 1 試験 - OCT による結晶の厚さの変化 32
表 2.7.3-21 国内第 III 相試験 - 輝度波形（前眼部 OCT）：被験者（眼）毎の ASI の変化 33
表 2.7.3-22 CHOC 試験 - 羞明スコアの変化 34
表 2.7.3-23 OCT-1 試験 - 医師評価による羞明スコアの変化 35
表 2.7.3-24 国内第 III 相試験 - 医師評価による羞明スコアの一覧 37
表 2.7.3-25 国内第 III 相試験 - 被験者評価による羞明スコアの一覧 39
表 2.7.3-26 CHOC 試験 - 年齢別 IVCM 合計スコアの変化 43

図一覧

図 2.7.3-1 角膜の構造 6
図 2.7.3-2 in vivo 共焦点顕微鏡法（IVCM）画像（400 x 400 µm） 7
図 2.7.3-3 CHOC 試験 - IVCM 合計スコアの投与 90 日目までの変化 17
図 2.7.3-4 CHOC 試験 - 角質層毎の IVCM スコアの変化: CH 0.55%群 18
図 2.7.3-5 CHOC 試験 - 角質層毎の IVCM スコアの変化: CH 0.10%群 18
図 2.7.3-6 OCT-1 試験 - IVCM 合計スコアの投与 180 日までの変化 21
図 2.7.3-7 OCT-1 試験 - ICVM 合計スコアの投与 60 日目までの変化 21
図 2.7.3-8 国内第 III 相試験 - 被験者（眼）毎の IVCM 角膜各層スコアの推移 24
図 2.7.3-9 国内第 III 相試験 - IVCM 合計スコア（5 層）の推移 26
図 2.7.3-10 国内第 III 相試験 - 医師評価による羞明スコアの推移 38
図 2.7.3-11 国内第 III 相試験 - 被験者評価による羞明スコアの推移 40

略語一覧

略語	英語
AE	Adverse Event（有害事象）
ANCOVA	Analysis of Covariance
ASI	Average of Smoothed Intensity
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）
OCT	Optical Coherence Tomography（光干渉断層撮影法）
PPS	Per Protocol Set
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

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価が行われた試験

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。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。

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。

本剤の臨床試験は、海外（フランス）で 2 試験、国内で 2 試験が実施されている。

フランスにおいて行われた海外第 III 相試験（腎性シスチン症患者を対象とした投与期間 3 ヵ月間の非盲検、ランダム化並行群間比較試験、CHOC 試験）では、本剤の有効性の検証及び安全性の評価が行われた。CHOC 試験に先立ちフランスにおいて行われた海外第 I-IIa 試験（腎性シスチン症患者を対象とした投与期間 60 ヵ月間の非盲検、非無作為化試験、OCT-1 試験）では、安全性、最低有効用量の検討及び有効性の評価が行われた。

国内において行われた臨床第 I 相試験（健康成人男性を対象とした本剤の単回投与及び 8 日間反復投与の非盲検、非無作為化試験）では、日本人における忍容性及び薬物動態の検討が行われた。さらに、国内で行われた臨床第 III 相試験（シスチン症患者を対象とした投与期間 52 週間の非盲検、非無作為化試験）では、日本人における有効性の検証及び安全性の評価が行われた。

従って、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（CHOC 試験）及び海外第 I-IIa 相試験（OCT-1 試験）、国内第 III 相試験の合計 3 試験である。

2.7.3.1.2　有効性の評価項目

2.7.3.1.2.1　主要評価項目

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。IVCM 合計スコアは、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、ベースラインの合計スコアが得られた被験者はいなかったため、評価不能であった。

IVCM は、非侵襲的に角膜構造を細胞レベルで把握可能な、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(1)。Gahl による従来の方法(2)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。角膜の構造を図 2.7.3-1 に、角膜上皮層及び角膜実質層の画像の例示を図 2.7.3-2

に示す。IVCM 合計スコアは、すべての角膜各層、すなわち表層上皮、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

角膜各層の IVCM 画像は、各観察時点で両眼について撮影された。海外第 III 相試験（CHOC 試験）では観察時点毎におよそ 200 画像が撮影され、盲検性を維持するため、1 人の独立した評価者によって画像の評価（読影）が行われた。海外第 I-IIa 相試験（OCT-1 試験）では、観察時点毎におよそ 5-10 画像が収集された。国内第 III 相試験では、検査実施機関にて 1 人の測定者により画像撮影が行われ、1 人の独立した評価者によって画像の評価が行われた。

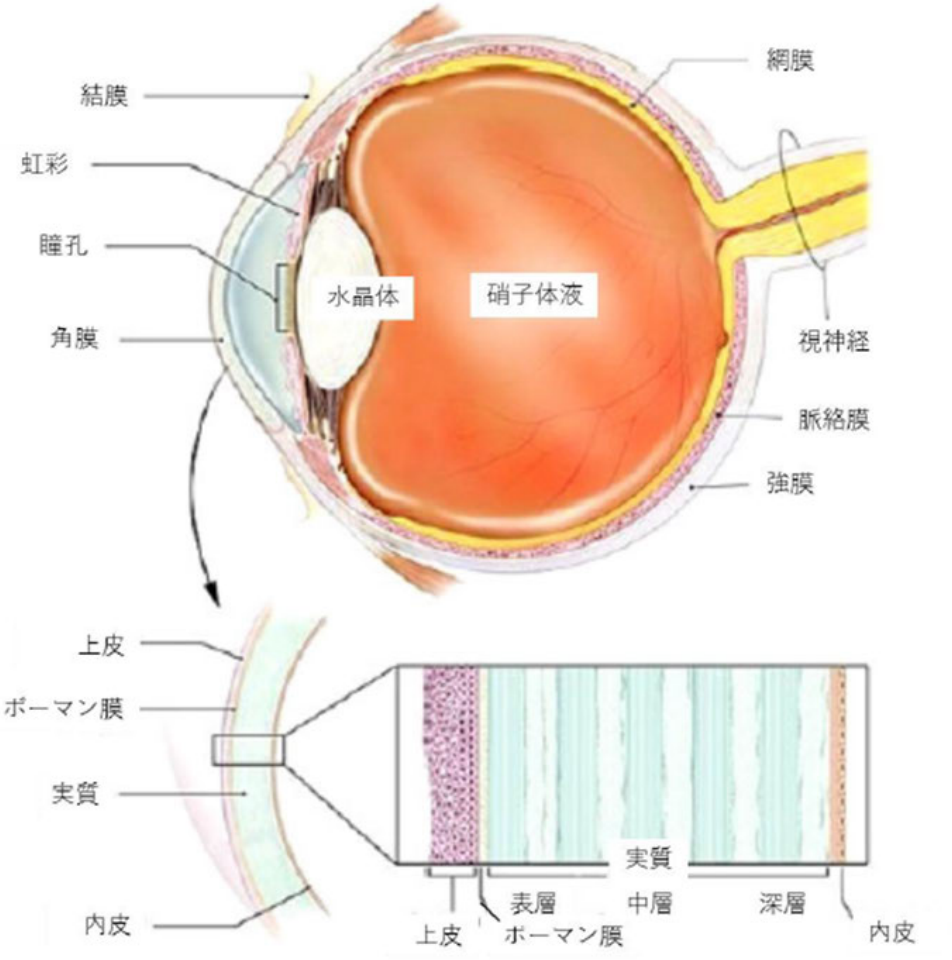


図 2.7.3-1 角膜の構造

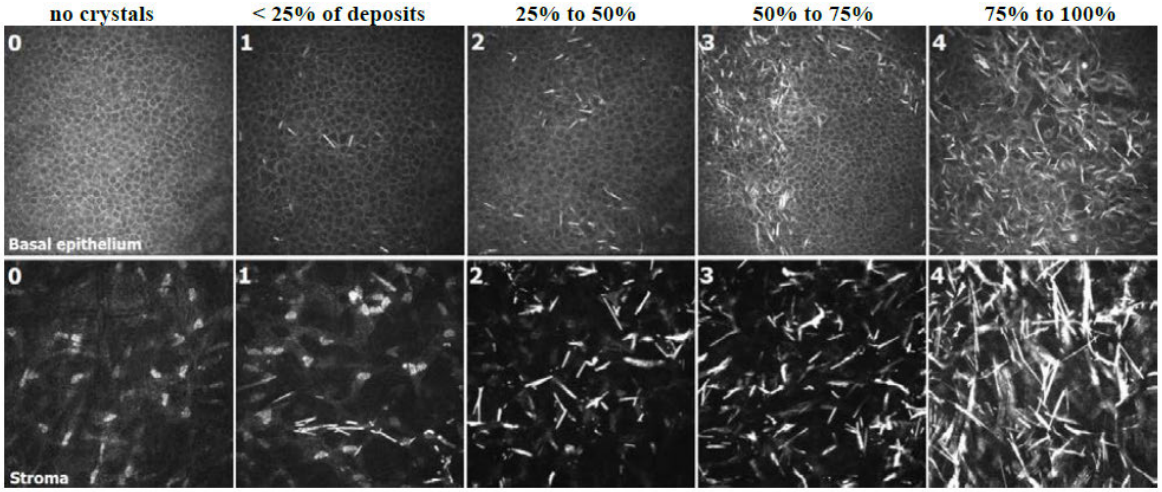


図 2.7.3-2 in vivo 共焦点顕微鏡法（IVCM）画像（400 x 400 µm）

2.7.3.1.2.2　副次評価項目及びその他の評価項目

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、Gahl らの方法に従ってスコアリングされた[2]。CCCS は 0.00 (clear)から 3.00 (packed with crystals)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（absence）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）

国内の医師主導臨床研究（臨床研究実施計画書番号：CYT01）において、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、国内第Ⅲ相試験における副次評価項目の一つとして、本評価項目を設定した。

2.7.3.1.3　統計解析

2.7.3.1.3.1　解析対象

海外第 III 相試験（CHOC 試験）、海外第 I-IIa 相試験（OCT-1 試験）とも、有効性の解析対象は Full Analysis Set (FAS)である。FAS は無作為割付され、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）と定義される。両試験とも、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）を Safety Set (SS)と定義しており、SS と FAS は同一であった（以下、SS/FAS 集団）。

国内第 III 相試験では、有効性解析は評価項目ごとに解析可能な被験者を対象に実施された。

2.7.3.1.3.2　統計解析

2.7.3.1.3.2.1　主要評価項目

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。

2.7.3.1.3.2.2　副次評価項目及びその他の評価項目

海外第 III 相試験（CHOC 試験）では、副次評価項目について、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、副次評価項目について、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、被験者数が少なかったため、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。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

有効性を評価した 3 試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。

2.7.3.2.1　海外第 III 相試験（CHOC 試験）

主要評価項目である in vivo 共焦点顕微鏡法（In-Vivo Confocal Microscopy, 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、ベースラインと 90 日目の双方で IVCM 測定が行われた 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。

副次評価項目については、スリットランプ検査による Corneal Cystine Crystal Score (CCCS)及び Optical Coherence Tomography (OCT)による結晶の厚さのベースラインからの減少、医師及び被験者評価による羞明についても投与 90 日目に観察した。羞明スコアの変化は IVCM 測定による角膜シスチン結晶密度の変化と相関した。両群間で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に統計学的な有意差（$p<0.05$、ANCOVA）が認められた。

2.7.3.2.2　海外第 I-IIa 相試験（OCT-1 試験）

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）。

副次的評価項目である CCCS、HRT-II 及び OCT による結晶の厚さ、医師及び被験者評価による羞明スコアは、投与 60 ヵ月まで経時的に減少した。

2.7.3.2.3　国内第 III 相試験

主要評価項目についての IVCM 合計スコアは評価不能であったため、部分的にスコアが得られた 2 例 3 眼について被験者（眼）毎に、IVCM 角膜各層スコアの推移をみたところ、全体としてスコアの減少が認められた。

副次評価項目である輝度波形（前眼部 OCT）から算出した ASI については、投与期間を通じて変化はなかった。

医師評価による羞明スコア及び被験者による羞明スコアについては、ベースラインにおいて羞明症状を有していた 5 例 8 眼のうち 4 例 6 眼についてスコアの改善がみられた。

表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験の一覧

				被験者数（眼）			
試験名 試験報告書	試験デザイン 試験の目的	試験対象	治療スケジュール	投与群	SS	FAS	PP
海外第 III 相試験 （CHOC 試験） eCTD 5.3.5.1	非盲検、ランダム化比較試験 投与期間 90 日（3 ヵ月） 主要目的： CH 0.55%の有効性の検証（CH 0.10%に対する優越性）。 副次的目的： CH 0.55%の安全性の評価。	2 歳以上の男性・女性 32 例 年齢（平均±SD）：17.1 (±13.0)	両眼に 1 滴、 4 回/日 x 90 日	CH 0.55%	8 (16)	8 (16)	NA
海外第 I-IIa 試験 （OCT-1 試験） eCTD 5.3.5.2-1	非盲検、用量反応性試験 投与期間 60 ヵ月（5 年） 主要目的： CH 0.55%の安全性の評価 副次的目的： CH 0.55%の最低有効用量の検討。CH0.55%の有効性の評価。	3 歳以上の男性・女性 8 例 年齢（平均±SD）： 12.1 (±4.6)	Run-in 期間：CH 0.10% 両眼に 1 滴、3~6 回/日 治療期間：CH 0.55%又は CH 0.10%, run-in 期間と同じ点眼回数で開始し、その後投与 48 ヵ月まで調整可能。	合計 被験薬 CH 0.55% （ベースライン IVCM） 対照薬 CH 0.10% （ベースライン IVCM）	31 (62) 15 (30) 16 (32)	31 (62) 15 (30) 11 (22) 16 (32) 11 (20)	23 (46) 12 (24) 9 (18) 11 (22) 8 (15)
国内第 III 相試験 （P0006） eCTD 5.3.5.2-2	非盲検試験。52 週間。 CH 0.55%の有効性及び安全性	19 歳以上の男性・女性	両眼に 1 滴、 4 回/日 x 52 週間	CH 0.55%	6	3	0

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　試験の組入れ基準

有効性を評価した 3 試験の組入れ基準はほぼ同様である。

3 試験とも、白血球中シスチン濃度が>1 nmol/1/2 cystine/mg protein もしくはシスチン症と診断された患者であり、スリットランプ検査でシスチン結晶の角膜沈着が認められた患者を対象とした。コントロール不良な肝疾患、心疾患、神経疾患及び悪性腫瘍の合併症を有する患者、アルコールもしくはドラッグ依存症のある患者又は既往歴を有する患者は除外した。妊娠している、もしくはその可能性のある女性及び授乳中の女性は除外し、妊娠の可能性のある場合には適切な避妊法を用いることとした。

2.7.3.3.1.2　被験者の内訳

海外第 III 相試験（CHOC 試験）では、32 例の被験者が組み入れられ、15 例が CH 0.55%群に、17 例が CH 0.10%群に無作為割り付けされた。このうち無作為化前に IVCM 測定を行った被験は 23 例であり、9 例については行われなかった（CH 0.55%群 4 例、CH 0.10%群 5 例）。CH 0.55%群に割り付けられた 1 例は無作為化後に追跡不可となったため、治験薬の投与を受け、評価可能となった被験者は合計 31 例である。この 31 例はいずれも試験を完了した。

海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）では、8 例の被験者が組み入れられ、全例が試験を完了した。

国内第 III 相試験では、6 例の被験者が組み入れられ、全例が試験を完了した。

2.7.3.3.1.3　人口統計学的特性

表 2.7.3-2 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 2.7.3-3 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、組み入れ時の平均年齢±SD は 29.0± 0.30（範囲 19～43）であった。

表 2.7.3-2 OCT-１試験及び CHOC 試験 - 人口統計学的特性

	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 (%)				
測定測定なし	0 (0.0%)	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 2.7.3-3 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

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 集団について、シスチン症の病歴の要約を表 2.7.3-4 に示す。シスチン症罹患期間±SD（診断から各試験の組入れ時まで）は、OCT-1 試験で 10.6±4.2 年、CHOC 試験で 14.8±10.8 年であった。診断時の月齢は、OCT-1 試験で 17.5±10.8 ヵ月、CHOC 試験で 26.6±62.6 ヵ月であった。CHOC 試験の CH 0.55%群の 1 例（遅発性腎型）を除き、すべての患者は乳児性腎型シスチン症の診断を受けていた。9 例（OCT-1 試験の 3 例、CHOC 試験の 6 例）は、腎移植を受けており、移植時の平均年齢±SD は、OCT-1 試験では 10.3±1.5 歳、CHOC 試験では 15.5±5.2 歳であった。

国内第 III 相試験の SAS 集団について、シスチン症の病歴の要約を表 2.7.3-5 に示す。罹病期間±SD は、26.0±12.88 であった。診断時の月齢±SD は 39.2±51.06 であった。6 例のうち 5 例は腎移植を受けており、移植時の平均年齢±SD は 17.8±2.28 であった。

表 2.7.3-4 OCT- 1 試験及び CHOC 試験 - 病歴

	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)
罹病期間（年）				
N	8	15	16	31
平均（SD）	10.6 (4.2)	15.9 (11.0)	13.8 (10.8)	14.8 (10.8)
中央値	10.0	12.7	9.20	11.6
最小値、最大値	6.0, 19.0	0.775, 33.9	0.695, 35.5	0.695, 35.5
診断時年齢（月）				
N	8	15	16	31
平均（SD）	17.5 (10.8)	38.4 (89.3)	15.5 (11.1)	26.6 (62.6)
中央値	15.5	16.0	15.5	16.0
最小値、最大値	0.0, 38.0	5.0, 360.0	5.0, 46.0	5.0. 360.0
腎移植				
N	8	15	16	31
なし	5 (62.5%)	12 (80.0%)	13 (81.3%)	25 (80.6%)
あり	3 (37.5%)	3 (20.0%)	3 (18.8%)	6 (19.4%)
腎移植時の年齢（年）				
N	3	3	3	6
平均（SD）	10.3 (1.5)	14.7 (7.77)	16.3 (2.08)	15.5 (5.17)
中央値	10.0	17.0	17.0	17.0
最小値、最大値	9.0, 12.0	6.0, 21.0	14.0, 18.0	6.0, 21.0

Source: 5.3.5.1 Table 3, 5.3.5.2-1 Table 4

表 2.7.3-5 国内第 III 相試験 - 病歴

	国内第 III 相試験
	全例（N=6）
罹病期間（年）	
N	6
平均（SD）	26.0 (12.88)
中央値	23.0
最小値、最大値	8, 41
診断時年齢（月）	
N	6
平均（SD）	39.2 (51.06)
中央値	26.5
最小値、最大値	0, 141
腎移植	
N	1
なし	1 (16.7)
あり	5 (83.3)
腎移植時の年齢（年）	
N	5
平均（SD）	17.8 (2.28)
中央値	18.0
最小値、最大値	15, 20

Source: 5.3.5.2-2 表 11.2-1, 表 11.2-2

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 集団について、シスチン症に対する前治療を表 2.7.3-6 示す。すべての患者でシステアミン点眼剤が 1 年以上使用されていた。平均治療期間は OCT-1 試験で 35.6 ヵ月、CHOC 試験で 144 ヵ月であった。システアミン経口剤は、OCT-1 試験ではすべての患者で、CHOC 試験では 31 例のうち 29 例（93.5%）に使用されていた。

国内第 III 相試験の SAS 集団について、シスチン症に対する前治療を表 2.7.3-7 に示す。すべての患者でシステアミン経口剤が使用されており、システアミン点眼剤を使用している患者はいなかった。

表 2.7.3-6 OCT-１試験及び CHOC 試験 - シスチン症に対する前治療

	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)
治験前の局所システアミン使用期間（月）				
N	8	15	16	31
平均（SD）	35.6 (37.3)	138 (114)	150 (124)	144 (118)
中央値	23.9	116	109	115
最小値、最大値	2.1, 114.7	9.30, 407	0.394, 426	0.394, 426
全身性システアミンの使用				
なし	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.3%)	2 (6.5%)
あり	8 (100.0%)	14 (93.3%)	15 (93.8%)	29 (93.5%)
ランダム化前の全身性システアミン使用期間（月）				
N	-	13	15	28
平均（SD）	-	133 (140)	107 (140)	119 (138)
中央値	-	89.5	25.4	71.5
最小値、最大値	-	4.96, 407	0.394, 414	0.394, 414

Source: 5.3.5.1 Table 4, 5.3.5.2-1 Table 5

表 2.7.3-7 国内第 III 相試験 - シスチン症に対する前治療

	国内第 III 相試験
	全例 (N=6)
局所システアミン使用期間（月）	
N	0 (0.0%)
平均（SD）	-
中央値	-
最小値、最大値	-
全身性システアミンの使用	
なし	0 (0.0%)
あり	6 (100.0%)

Source: 5.3.5.2-2 表 11.2-1

2.7.3.3.1.4　用法用量

2.7.3.3.1.4.1　海外第 III 相試験（CHOC 試験）

有効性の検証を目的とした CHOC 試験では、被験薬 CH 0.55%群、対照薬 CH 0.10%群とも、1 回 1 滴、1 日 4 回点眼投与とした。この用法用量は先に開始した OCT-1 試験の中間結果（投与 24 ヵ月まで）に基づいて設定された。点眼投与はおおよそ 4 時間毎（8:00, 12:00, 16:00, 20:00）

を目安に行われた。

治験実施計画書で規定した投与期間は 86～94 日であり、1 日 4 回の点眼で総点眼回数は 344～376 回となる。実際の平均投与期間±SD は CH 0.55%群で 86.3±19.9 日、CH 0.10%群で 92.7±5.46 日であり、平均投与実施日数±SD は CH 0.55%群で 83.0±19.1、CH 0.10%群で 87.8±8.33 であった。平均投与期間及び平均投与実施日数は両群間で同程度であった。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。

2.7.3.3.1.4.2　海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）

Run-in 期間（30 日間）には、CH 0.10%を 1 回 1 滴、3 回/日以上、試験開始前に使用していたシステアミン点眼剤と同じ回数で点眼投与した。Run-in 期間完了後は、CH 0.55%を Run-in 期間と同じ回数で投与を開始した。点眼回数は 3 回/日から 5 回/日（中央値 4 回/日）であった。

点眼回数は、投与 30 日目、90 日目、180 日目、9 ヵ月目、12 ヵ月目の時点、その後 6 ヵ月毎に投与 48 ヵ月目まで、事前に設定されたアルゴリズムに従って再設定された。実際には、投与 30 日目、90 日目、24 ヵ月目及び 42 ヵ月目に変更が行われた。投与 30 日目に 1 例の被験者で点眼回数を 1 回減らした。投与 90 日目には、全被験者で点眼回数を 1 回減らした。これにより 1 日点眼回数の中央値は 3 回となり、その後投与 60 ヵ月まで持続した。

2.7.3.3.1.4.3　国内第 III 相試験

海外第 III 相試験（CHOC 試験）で有効性及び安全性が確認され、欧米での添付文書に規定されている、1 回 1 滴、1 日 4 回点眼投与を用いた。CHOC 試験と同様に、投与間隔は 4 時間とした。

治験薬の投与期間は 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。

2.7.3.3.2　有効性の解析

2.7.3.3.2.1　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。

2.7.3.3.2.1.1　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は、31 例中 22 例であった（CH 0.55%群 22 眼、CH 0.10%群 20 眼、計 42 眼）であった。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）である。

ベースライン、投与 30 日目、投与 90 日目の IVCM 合計スコア平均値の推移、ベースラインからの絶対変化量及び相対変化量を表 2.7.3-8 に示す。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。

表 2.7.3-8 CHOC 試験 - IVCM 合計スコアのベースラインからの変化

	Cystadrops (N=22)	CH 0.10% (N=20)	ALL (N=42)
Descriptive Statistics			
IVCM total score			
Visit : D1			
N (Nmiss)	20 (2)	20 (0)	40 (2)
Mean ± SD	10.6 ± 4.18	10.8 ± 3.47	10.7 ± 3.79
Min ; Max	3.20 ; 19.0	4.17 ; 16.2	3.20 ; 19.0
Med. (Q1 ; Q3)	10.9 (7.37 ; 13.2)	10.8 (8.36 ; 13.7)	10.8 (7.74 ; 13.6)
Visit : D30			
N (Nmiss)	20 (0)	18 (0)	38 (0)
Mean ± SD	8.69 ± 2.44	9.85 ± 3.72	9.24 ± 3.12
Min ; Max	4.20 ; 13.4	5.20 ; 17.6	4.20 ; 17.6
Med. (Q1 ; Q3)	9.10 (6.58 ; 10.2)	9.00 (6.40 ; 13.1)	9.10 (6.55 ; 11.5)
Visit : D90			
N (Nmiss)	20 (0)	17 (0)	37 (0)
Mean ± SD	6.04 ± 2.08	9.81 ± 3.81	7.77 ± 3.52
Min ; Max	2.00 ; 9.60	5.00 ; 17.7	2.00 ; 17.7
Med. (Q1 ; Q3)	5.90 (4.45 ; 7.75)	10.0 (6.35 ; 11.6)	6.80 (5.47 ; 9.60)
Absolute IVCM change from baseline			
Visit : D30			
N (Nmiss)	20 (0)	18 (0)	38 (0)
Mean ± SD	-1.95 ± 2.70	-0.436 ± 3.00	-1.23 ± 2.91
Min ; Max	-7.80 ; 1.45	-7.60 ; 6.70	-7.80 ; 6.70
Med. (Q1 ; Q3)	-1.30 (-2.74 ; -0.370)	0.200 (-2.20 ; 0.770)	-0.625 (-2.35 ; 0.350)
Visit : D90			
N (Nmiss)	20 (0)	17 (0)	37 (0)
Mean ± SD	-4.60 ± 3.12	-0.455 ± 3.38	-2.70 ± 3.82
Min ; Max	-11.0 ; -0.600	-7.60 ; 6.50	-11.0 ; 6.50
Med. (Q1 ; Q3)	-4.13 (-5.47 ; -2.45)	-1.20 (-2.20 ; 1.35)	-2.40 (-4.60 ; -0.750)

Source: 5.3.5.1 Table 14.2.1.1.3

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。

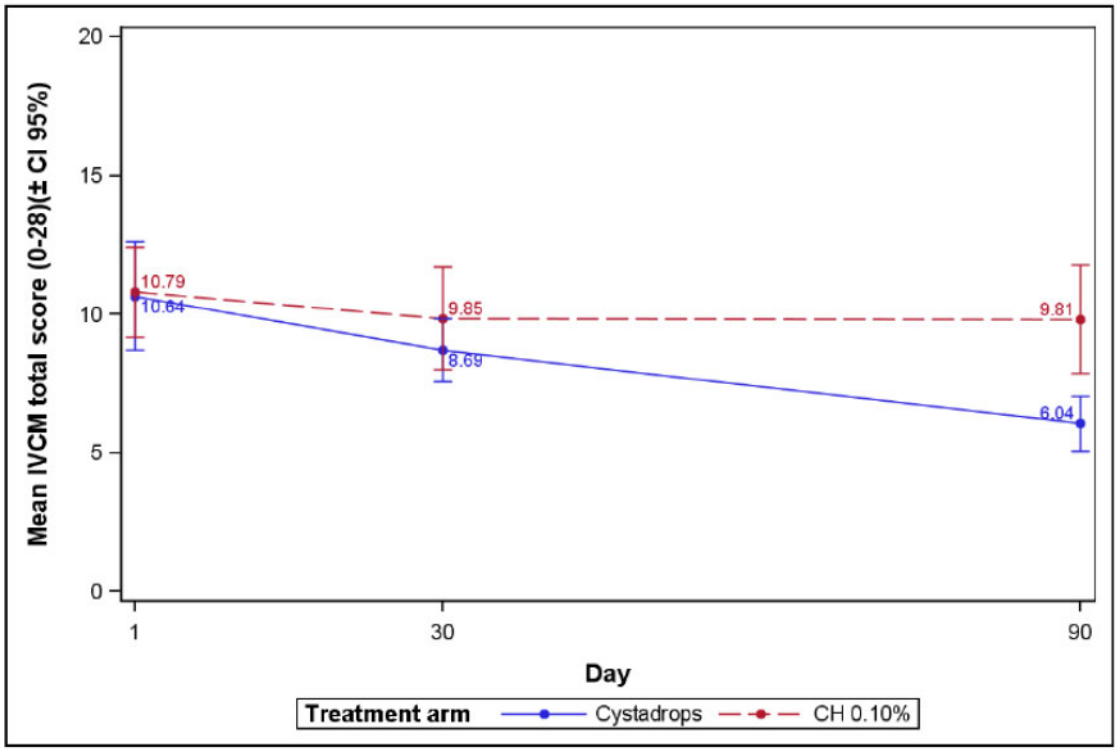
IVCM 合計スコアのベースラインからの変化を表 2.7.3-9 を示す。IVCM 合計スコアの平均変化量±SD は CH 0.55%群で-4.60±3.12、CH 0.10 群で-0.455±3.38 であり、両群間で有意差が認められた（$p<0.0001$、GEE モデル）。IVCM 合計スコアのベースラインからの相対変化（減少率）は、CH 0.55%群で約 40%、CH 0.10%群で約 0.7%であった。GEE モデルで推定された IVCM 合計スコア変化量の群間差は 3.8435 (±0.8853)、95%信頼区間は 2.1083～5.5786 であり、信頼区間下限が 0 を上回ることから、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 2.7.3-3 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。

表 2.7.3-9 CHOC 試験 - IVCM 合計スコアのベースラインからの変化：解析結果

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

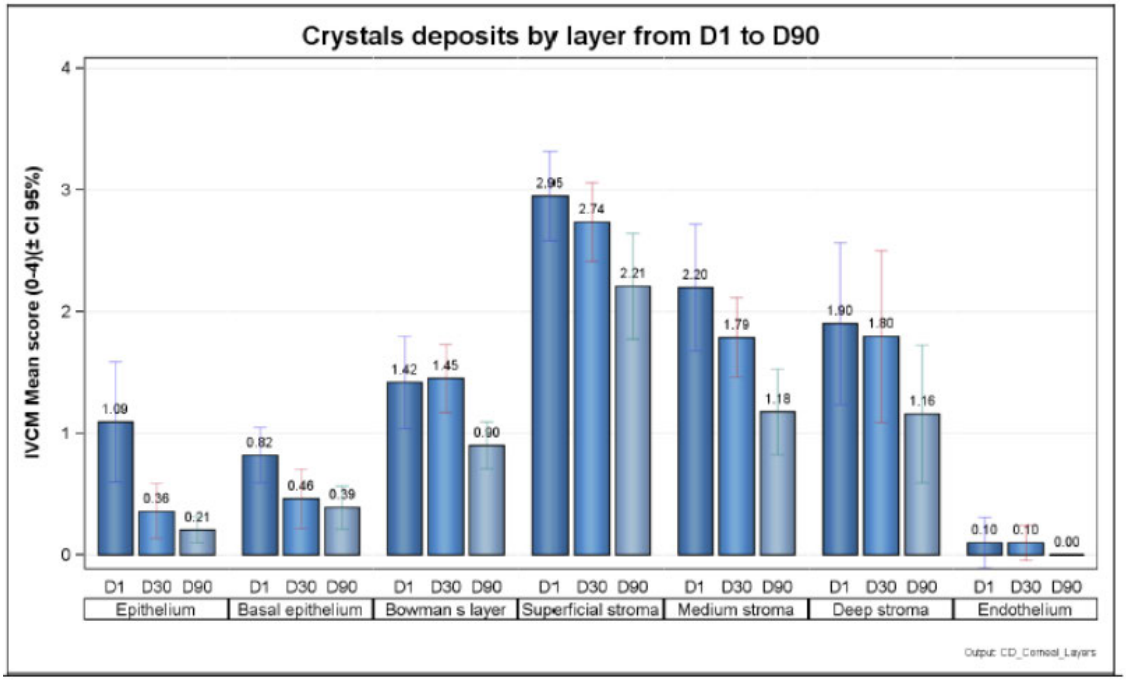


Source: 5.3.5.1 Figure 6

図 2.7.3-3 CHOC 試験 - IVCM 合計スコアの投与 90 日目までの変化

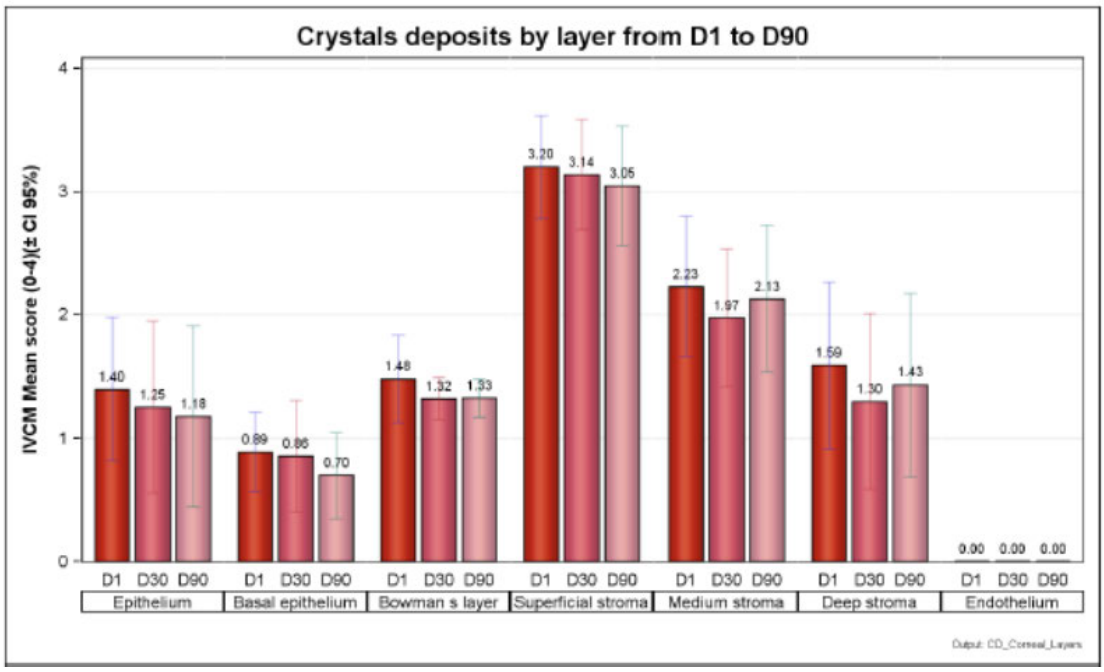
角質層毎の IVCM スコアの変化を図 2.7.3-4（CH 0.55%群）及び図 2.7.3-5（CH 0.10%群）に示す。IVCM スコアは、角膜実質層（表層、中層、深層）で高く、全体の 90%以上を占めていた。CH 0.55%群では、いずれの角質層においても投与 30 日目にスコアの減少が認められ、投与

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。



Source: 5.3.5.1 Figure 7

図 2.7.3-4 CHOC 試験 - 角質層毎の IVCM スコアの変化: CH 0.55%群



Source: 5.3.5.1 Figure 8

図 2.7.3-5 CHOC 試験 - 角質層毎の IVCM スコアの変化: CH 0.10%群

2.7.3.3.2.1.2　海外第 I-IIa 相試験（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。

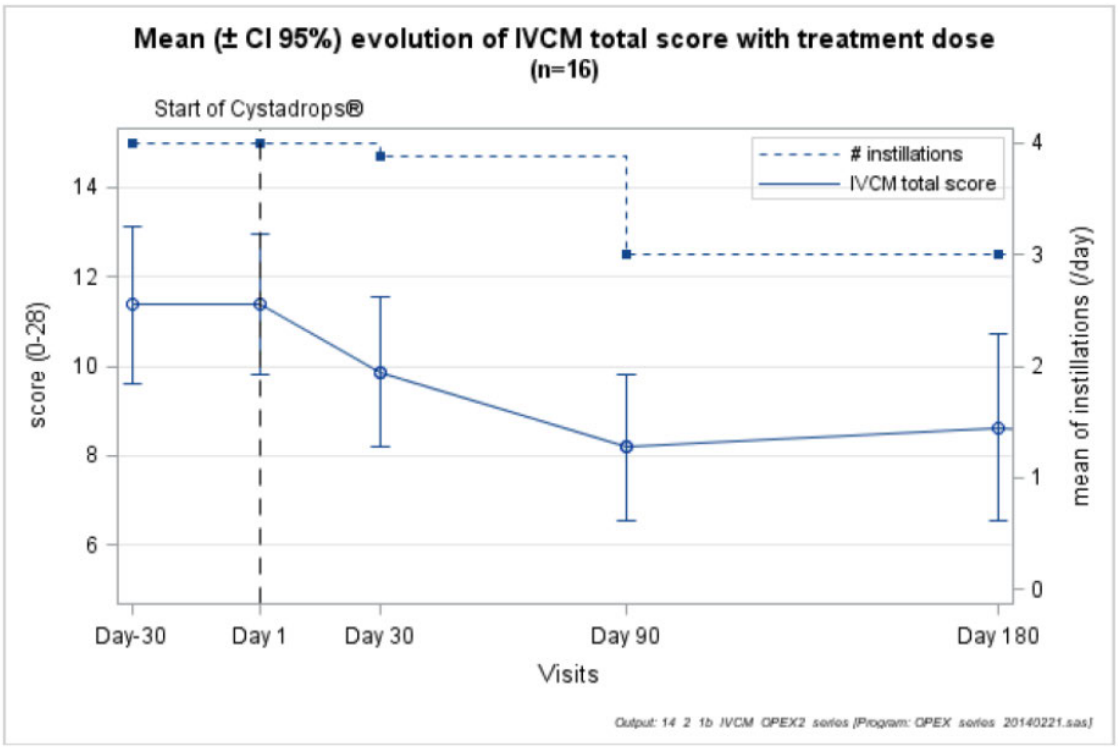
IVCM 合計スコアのベースラインから投与 60 ヵ月目までの推移を表 2.7.3-10 に示す。また、投与 180 日目までの推移を図 2.7.3-6 に、投与 60 日目までの推移を図 2.7.3-7 に示す。

IVCM 合計スコアのベースライン（投与 1 日目）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 及び投与 180 日目で-2.75±2.29 であり、ベースラインからの平均変化率はそれぞれ、-11.73、-28.58 及び-25.76%であった。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 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 2.7.3-10 OCT-1 試験 - IVCM 合計スコアのベースラインからの変化

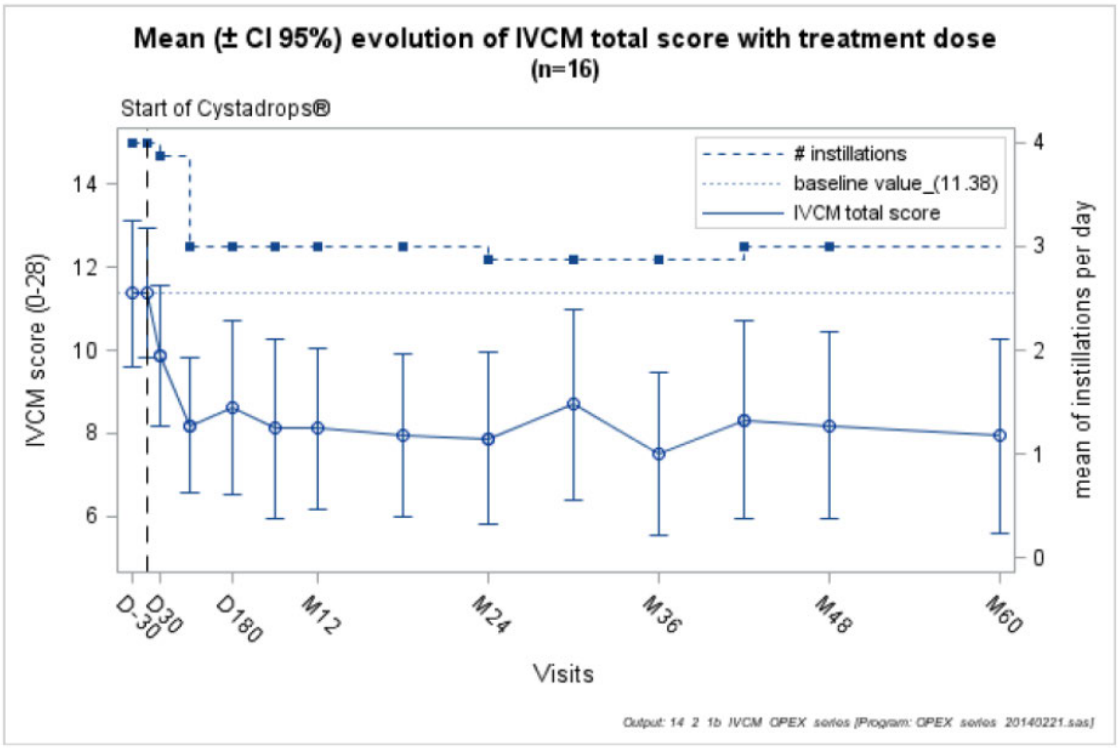
Reference unit:	Visits												
Eyes	Day 1	Day 30	Day 90	Day 180	Month 9	Month 12	Month 18	Month 24	Month 30	Month 36	Month 42	Month 48	Month 60
IVCM total score													
Result													
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	11.38	9.88	8.19	8.63	8.13	8.13	7.94	7.88	8.69	7.50	8.31	8.19	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



Source: 5.3.5.2-1 Figure 6

図 2.7.3-6 OCT-1 試験 - IVCM 合計スコアの投与 180 日までの変化



Source: 5.3.5.2-1 Figure 7

図 2.7.3-7 OCT-1 試験 - ICVM 合計スコアの投与 60 日目までの変化

2.7.3.3.2.1.3　国内第 III 相試験

本試験においては、IVCM は 6 例中 3 例（[redacted]）で実施された。残る 3 例については、検査実施機関への来院困難等の理由により実施されなかった。[redacted] については、ソフトコンタクトレンズ使用に伴う困難のため左眼のみが検査対象とされた。従って、3 例 4 眼について検査が行われた。

検査を行った 3 例 4 眼の IVCM スコアの評価の採否状況は表 2.7.3-11 のとおりである。

[redacted]（左眼）については、治験開始前より羞明の程度が高く、適切に IVCM を実施することが困難であったため、測定された画像は評価（読影）不能と判定された。部分的に IVMC スコアが得られた被験者は、[redacted]（左眼）及び[redacted]（両眼）の 2 例 3 眼であった。これらについても一部の層が評価不可と判定された。すべての被験者（眼）についてベースラインの IVCM 合計スコアは得られず、試験期間中の各時点においても部分的に評価不能であったため、主要評価項目である IVCM 合計スコアの変化は評価できなかった。

表 2.7.3-11 国内第 III 相試験 - IVCM スコアの評価状況

	治験薬投与前 8 週間以内				投与後 13 週～16 週				投与後 49 週～52 週			
被験者識別コード	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
角膜 7 層	左眼	左眼	左眼	右眼	左眼	左眼	左眼	右眼	左眼	左眼	左眼	右眼
表層上皮	×	×	×	×	×	○	○	○	×	-	×	×
基底上皮	×	○	○	○	×	○	○	○	×	-	○	○
ボーマン膜	×	○	○	○	×	○	○	○	×	-	○	○
実質（表層）	×	○	○	○	×	○	○	○	×	-	○	○
実質（中層）	×	○	○	○	×	○	○	○	×	-	○	○
実質（深層）	×	○	○	○	×	○	○	○	×	-	○	○
内皮	×	×	○	○	×	×	○	○	×	-	×	○

○：評価可能　x:評価不能　-：検査未実施

Source: 5.3.5.2-2 表 14-2-1-1-1, 表 14-2-1-1-2, 表 14-2-1-1-3

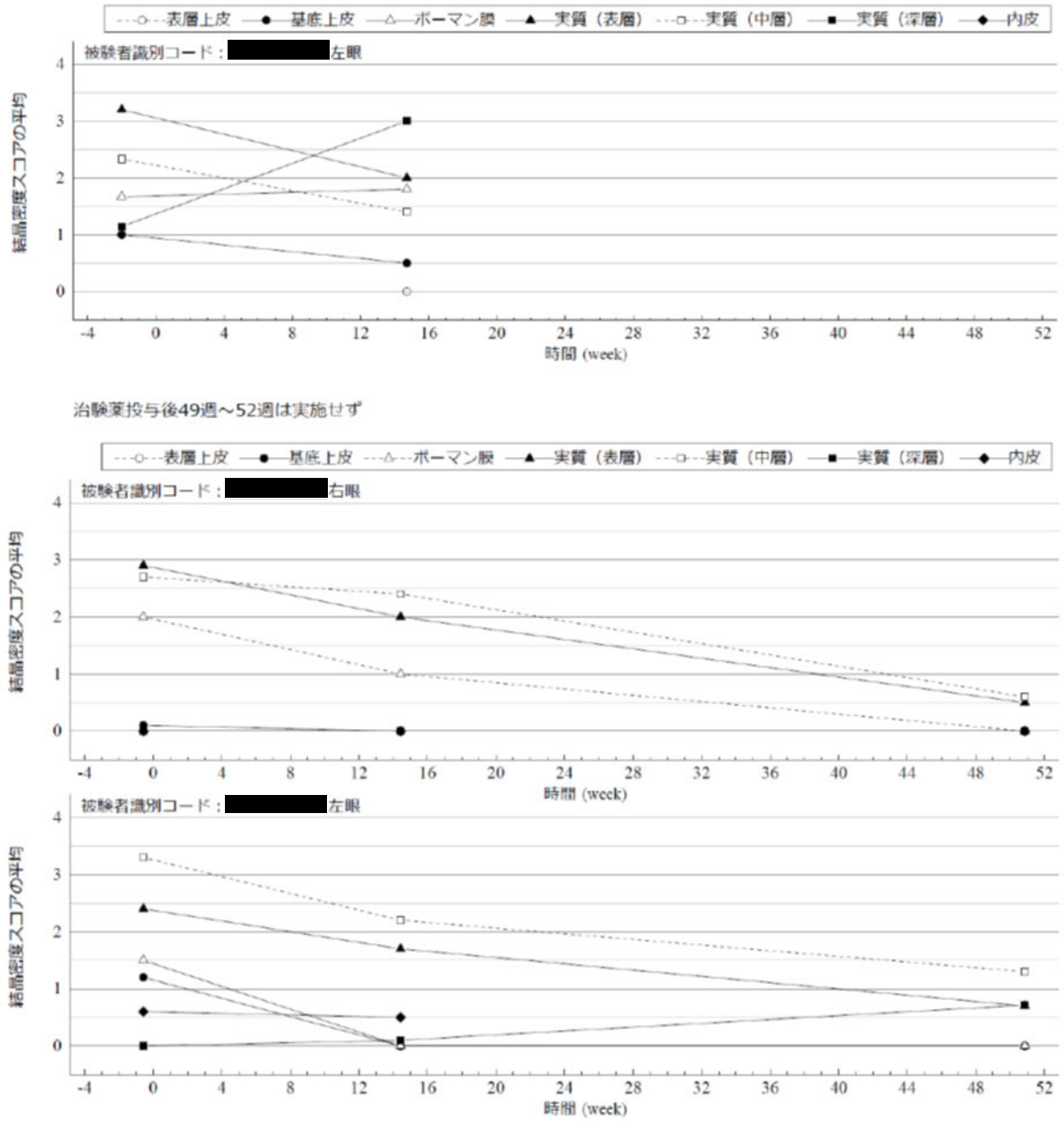
スコアが得られた 2 例3 眼について、被験者（眼）毎に、部分的に得られたIVCM 角膜各層スコアの一覧を表 2.7.3-12 に示す。また、図 2.7.3-8 に被験者（眼）毎の角膜各層スコアの推移を示す。

[redacted]（左眼）については、治験薬投与前 8 週間以内（以下、ベースライン）及び投与後 13～16 週に部分的にスコアが得られている。角膜各層の一部（実質深層）でスコアの上昇がみられているが、全体として若干のスコア減少傾向がみられた。[redacted]（両眼）については、各評価時点（ベースライン、投与後 13～16 週及び投与後 49～52 週）で部分的にスコアが得られており、両眼とも、全体として時間経過とともにスコアの減少が認められた。

表 2.7.3-12 国内第 III 試験 - 被験者（眼）毎の IVCM 角膜各層スコアの一覧

			EPITHEL	BASEPITH	BOWMAN	SUPSTRO	MEDSTRO	DEEPSTRO	ENDOTHEL
Subject	L/R	検査実施日	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	L	治験薬投与前 8 週間以内	-	-	-	-	-	-	-
		治験薬投与後 13 週～16 週	-	-	-	-	-	-	-
		治験薬投与後 49 週～52 週	-	-	-	-	-	-	-
	R	治験薬投与前 8 週間以内	-	-	-	-	-	-	-
		治験薬投与後 13 週～16 週	-	-	-	-	-	-	-
		治験薬投与後 49 週～52 週	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	L	治験薬投与前 8 週間以内	NC	1.00	1.67	3.20	2.33	1.14	NC
		治験薬投与後 13 週～16 週	0.00	0.50	1.80	2.00	1.40	3.00	NC
		治験薬投与後 49 週～52 週	-	-	-	-	-	-	-
	R	治験薬投与前 8 週間以内	-	-	-	-	-	-	-
		治験薬投与後 13 週～16 週	-	-	-	-	-	-	-
		治験薬投与後 49 週～52 週	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	L	治験薬投与前 8 週間以内	NC	1.20	1.50	2.40	3.30	0.00	0.60
		治験薬投与後 13 週～16 週	0.00	0.00	0.00	1.70	2.20	0.10	0.50
		治験薬投与後 49 週～52 週	NC	0.00	0.00	0.70	1.30	0.71	NC
	R	治験薬投与前 8 週間以内	NC	0.10	2.00	2.90	2.70	0.00	0.00
		治験薬投与後 13 週～16 週	0.00	0.00	1.00	2.00	2.40	0.00	0.00
		治験薬投与後 49 週～52 週	NC	0.00	0.00	0.50	0.60	0.00	0.00

EPITHEL：表層上皮、BASEPITH：基底上皮、BOWMAN：ボーマン膜、SUPSTRO：実質（上層）、MEDSTRO：実質（中層）、DEEPSTRO：実質（深層）、
ENDOTHEL：内皮、NC（No Calculation）：算出なし
Source: 5.3.5.2-2 表 14-2-1-1-1, 表 14-2-1-1-2, 表 14-2-1-1-3



Source: 5.3.5.2-2 図 14-2-1-1

図 2.7.3-8 国内第 III 相試験 - 被験者（眼）毎の IVCM 角膜各層スコアの推移

これらの部分的に IVMC 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。これらの層は薄く画像を得ることが困難である。また、上皮はターンオーバー周期が短く細胞の入れ替わりが激しい領域であり、反対に内皮は細胞分裂がなく変動のない領域であるため、いずれも結晶蓄積が起こりにくい層であることが知られている[3), (4), (5)]。従って、表層上皮及び内皮を除く中間の角膜 5 層（基底上皮、ボーマン層、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 合計スコアの推移を表 2.7.3-13 及び図 2.7.3-9 に示す。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 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）。

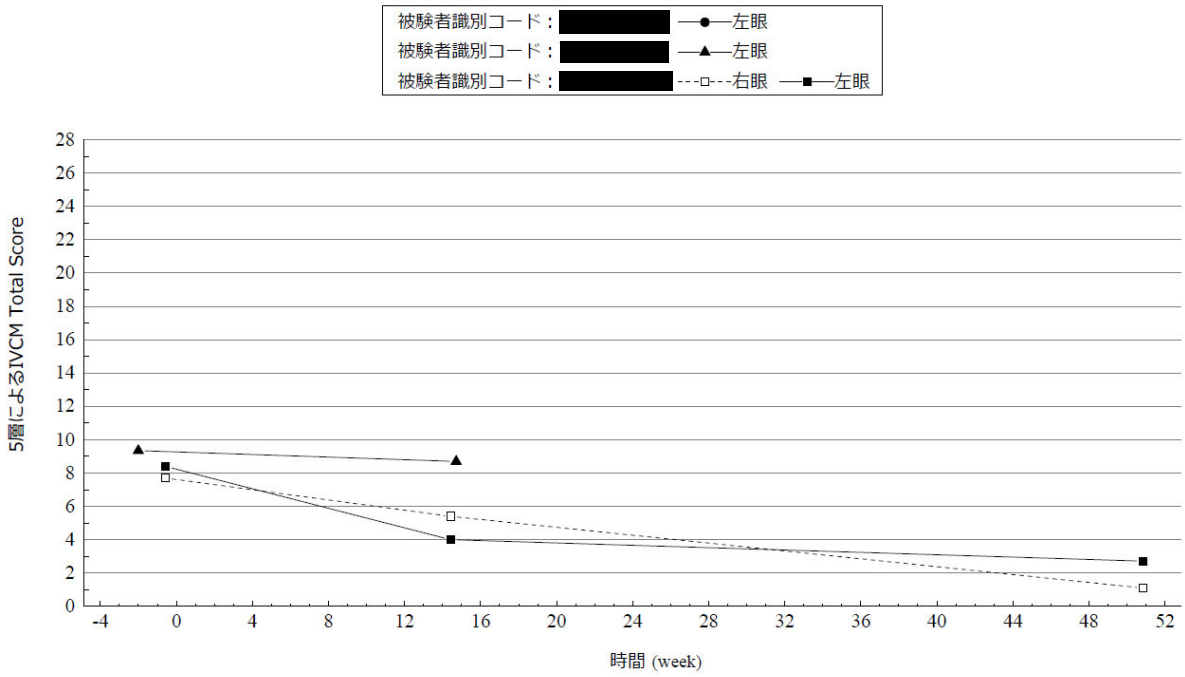
海外試験との比較の目的で、海外第 III 相試験（CHOC 試験）についても角膜 5 層の IVCM 合計スコアを算出した。CHOC 試験の IVCM 合計スコア（角膜 5 層）の平均値(±SD)は、CH 0.55%群で、ベースラインで 9.29 (±3.04)であり、投与 90 日後には 5.84 (±1.96)に減少した。CH 0.10%群では、ベースラインで 9.39 (±2.85)であり、投与 90 日後には 8.63 (±2.62)であった。角膜 7 層での結果と同様、両群間には統計学的有意差が認められた（p<0.0001, GEE モデル）。（5.3.5.2-2「新たな統計解析・図表」参照）。国内第 III 相試験における投与後 13～16 週の評価時点は、ほぼ CHOC 試験における投与 90 日後に相当する。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。両試験の比較については 2.5 項に詳述する。

表 2.7.3-13 国内第 III 相試験 - IVCM 合計スコア（5 層）の変化

被験者識別コード		IVCM Total Score 測定時期 治験薬投与前8週間以内	治験薬投与後13週～16週	治験薬投与後49週～52週	治験薬投与前8週間以内と治験薬投与後13週～16週の差	対応のあるt検定	
[redacted]	左眼	NC	NC	NC	NC		
[redacted]	左眼	9.34	8.70	-	0.64		
	右眼	7.70	5.40	1.10	2.30		
[redacted]	左眼	8.40	4.00	2.71	4.40		
	平均	8.05	4.70	1.91	3.35		
[FAS] 被験者及び眼(右・左)ごとの要約統計量	n数	3	3	2	3	差の標準誤差：	1.09
	平均	8.48	6.03	1.91	2.45	自由度：	2
	標準偏差	0.82	2.41	1.14	1.88	t値：	2.25
						片側p値：	0.0766
[FAS] 被験者ごとの要約統計量	n数	2	2	1	2	差の標準誤差：	1.35
	平均	8.70	6.70	1.91	2.00	自由度：	1
	標準偏差	0.91	2.83	-	1.91	t値：	1.47
						片側p値：	0.1897

NC (No Calculation)：算出なし

Source: 5.3.5.2-2 追加表 1.2



Source: 5.3.5.2-2 追加図 1.2

図 2.7.3-9 国内第 III 相試験 - IVCM 合計スコア（5 層）の推移

2.7.3.3.2.2　副次評価項目

2.7.3.3.2.2.1　CCCS

CCCS は 0.00 (clear)から 3.00 (packed with crystals)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。

CHOC 試験

CCCS のベースラインからの推移を表 2.7.3-14 に示す。ベースラインの CCCS 平均値及び中央値は、CH 0.10%群に比べ CH 0.55%群で高かったが、CH 0.10%群では試験期間を通じて変化がなかったのに対し、CH 0.55%群では経時的な減少がみられた。

ベースラインから投与 90 日目までの CCCS 絶対変化量を表 2.7.3-15 に示す。CCCS 平均値（±SD）は、CH 0.55%群で-0.592±0.523、CH 0.10%群で 0.105±0.240 であり、その差は統計学的に有意であった（p=0.0015, ANCOVA）。

表 2.7.3-14 CHOC 試験 - CCCS の推移

	Cystadrops (N=30)	CH 0.10% (N=32)
Descriptive Statistics		
Visit : D1		
N (Nmiss)	30 (0)	31 (1)
Mean ± SD	2.26 ± 0.563	1.98 ± 0.500
Median	2.25	2.00
Min - Max	1.50 - 3.00	1.00 - 3.00
Visit : D30		
N (Nmiss)	30 (0)	31 (1)
Mean ± SD	1.88 ± 0.560	2.01 ± 0.534
Median	2.00	2.00
Min - Max	0.750 - 3.00	1.00 - 3.00
Visit : D90		
N (Nmiss)	30 (0)	31 (1)
Mean ± SD	1.67 ± 0.729	2.09 ± 0.519
Median	1.75	2.00
Min - Max	0.500 - 3.00	1.00 - 3.00

Source: 5.3.5.1 Table 14.2.2.1.13

表 2.7.3-15 CHOC 試験 - CCCS のベースラインから投与 90 日目までの変化

Descriptive Statistics	Cystadrops (N=30)	CH 0.10% (N=32)	P-value
N (Nmiss)	30 (0)	31 (1)	
Mean ± SD	-0.592 ± 0.523	0.105 ± 0.240	0.0015[a]
Median	-0.500	0.000	
Min - Max	-1.75 - 0.000	-0.250 - 0.500	

a ANCOVA
Source: 5.3.5.1 Table 12

<u>OCT-1 試験</u>

CCCS のベースラインからの推移を表 2.7.3-16 に示す。CCCS は、ベースラインと比較し、投与 60 ヵ月まで経時的に減少した。

表 2.7.3-16 OCT-1 試験 – CCCS の推移

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
Corneal Cystine Crystal Score*													
Result													
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	2.91	2.88	2.78	2.75	2.86	2.81	2.73	2.75	2.75	2.73	2.66	2.75	1.88
(SD)	(0.13)	(0.18)	(0.22)	(0.20)	(0.16)	(0.21)	(0.30)	(0.29)	(0.29)	(0.32)	(0.31)	(0.32)	(0.67)
Median	3.00	3.00	2.75	2.75	2.88	2.88	2.88	2.88	2.88	2.88	2.63	2.88	1.88
Min - Max	2.75 - 3.00	2.50 - 3.00	2.50 - 3.00	2.50 - 3.00	2.50 - 3.00	2.50 - 3.00	2.25 - 3.00	2.25 - 3.00	2.25 - 3.00	2.25 - 3.00	2.25 - 3.00	2.25 - 3.00	0.50 - 2.75
Abs. change from baseline													
N	0	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	-	-0.0	-0.1	-0.2	-0.0	-0.1	-0.2	-0.2	-0.2	-0.2	-0.3	-0.2	-1.0
(SD)	(-)	(0.1)	(0.2)	(0.1)	(0.1)	(0.2)	(0.2)	(0.2)	(0.2)	(0.2)	(0.2)	(0.2)	(0.6)
Median	-	0.0	0.0	-0.3	0.0	0.0	-0.1	0.0	0.0	0.0	-0.3	0.0	-1.0
Min - Max	- - -	-0 - 0	-1 - 0	-0 - 0	-0 - 0	-1 - 0	-1 - 0	-1 - 0	-1 - 0	-1 - 0	-1 - 0	-1 - 0	-2 - -0

Source: 5.3.5.2-1 Table 19

2.7.3.3.2.2.2　結晶の厚さ

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。

CHOC 試験

OCT による結晶の厚さのベースラインからの推移を表 2.7.3-17 に示す。結晶の厚さは、CH 0.10%群では試験期間を通じて変化がなかったのに対し、CH 0.55%群では経時的な減少がみられた。

ベースラインから投与 90 日目までの結晶の厚さの絶対変化量を表 2.7.3-18 に示す。変化量（±SD）は、CH 0.10%群で 10.6±43.6 であったのに対し、CH 0.55%群では-46.3±55.3 であり、その差は統計学的に有意であった。（p=0.0031, ANCOVA）。

表 2.7.3-17 CHOC 試験 - OCT による結晶の厚さの変化

	Cystadrops (N=30)	CH 0.10% (N=32)
Descriptive Statistics		
Visit : D1		
N (Nmiss)	30 (0)	29 (3)
Mean ± SD	275 ± 159	260 ± 167
Median	245	180
Min - Max	46.0 - 580	42.0 - 558
Visit : D30		
N (Nmiss)	30 (0)	31 (1)
Mean ± SD	254 ± 162	264 ± 166
Median	260	200
Min - Max	34.0 - 560	50.0 - 588
Visit : D90		
N (Nmiss)	28 (2)	32 (0)
Mean ± SD	241 ± 133	259 ± 174
Median	270	207
Min - Max	47.0 - 470	0.000 - 550

Source: Table 14.2.2.1.16

表 2.7.3-18 CHOC 試験 – OCT による結晶の厚さの変化：解析結果

Descriptive Statistics	Cystadrops (N=30)	CH 0.10% (N=32)	P-value
N (Nmiss)	28 (2)	29 (3)	
Mean ± SD	-46.3 ± 55.3	10.6 ± 43.6	0.0031[a]
Median	-34.0	20.0	
Min - Max	-230 - 84.0	-95.0 - 83.0	

a ANCOVA
Source: 5.3.5.1 Table 13

OCT-1 試験

HRT-II による結晶の厚さの変化を表 2.7.3-19 に示す。ベースラインの結晶の厚さの平均値（±SD）は 432.63 (±89.15) μm,であったが、試験期間を通じて経時的に減少した。絶対変化量の平均値（±SD）は、投与 180 日目には-38.9 (±77.0) μm、投与 60 ヵ月目には-139.8 (±104.4) μm であった。

OCT による結晶の厚さの変化を表 2.7.3-20 に示す。ベースラインの結晶の厚さの平均値（±SD）は 306.38 (±98.87) μm であったが、試験期間を通じて経時的に減少した。絶対変化量の平均値（±SD）は、投与 180 日目には-20.8 (±29.4) μm、投与 60 ヵ月目には-68.9 (±34.1) μm であった。

表 2.7.3-19 OCT-1 試験 - HRT-II による結晶の厚さの変化

Reference unit: Eyes	Visits 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
Crystal Thickness (µm) by HRT-II													
Result													
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	432.63	431.69	391.25	393.69	358.44	376.50	349.94	354.38	366.19	343.81	359.88	328.88	292.88
(SD)	(89.15)	(88.37)	(115.69)	(81.43)	(90.40)	(80.98)	(79.42)	(112.40)	(91.81)	(108.05)	(83.10)	(118.02)	(121.74)
Median	424.50	433.50	390.50	403.50	343.00	363.00	350.50	334.00	355.00	339.00	347.00	283.50	250.00
Min - Max	284 - 552	303 - 575	202 - 585	237 - 538	222 - 540	257 - 552	244 - 512	213 - 593	251 - 584	175 - 590	247 - 543	208 - 590	160 - 550
Abs. change from baseline													
N	0	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	-	-0.9	-41.4	-38.9	-74.2	-56.1	-82.7	-78.3	-66.4	-88.8	-72.8	-103.8	-139.8
(SD)	(-)	(78.7)	(123.6)	(77.0)	(79.3)	(79.4)	(89.7)	(106.3)	(94.4)	(107.8)	(92.3)	(113.2)	(104.4)
Median	-	-1.0	-15.5	-30.5	-87.0	-60.0	-77.5	-73.5	-68.5	-91.0	-49.5	-119.5	-143.0
Min - Max	- - -	-174 - 116	-350 - 157	-163 - 73	-210 - 44	-212 - 73	-293 - 32	-310 - 69	-270 - 118	-315 - 59	-232 - 61	-313 - 72	-351 - 50
Crystal Thickness (%) by HRT-II													
Result													
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	81.06	79.86	71.65	73.30	65.94	72.46	67.01	66.04	68.78	66.41	69.60	62.82	52.18
(SD)	(14.61)	(15.84)	(20.22)	(13.31)	(16.73)	(13.55)	(16.22)	(18.50)	(15.17)	(17.14)	(14.41)	(17.56)	(21.56)
Median	82.50	79.70	75.15	74.00	62.60	69.50	66.90	63.25	66.70	66.50	69.20	58.00	42.75
Min - Max	58 - 100	55 - 100	38 - 100	45 - 100	41 - 100	55 - 100	46 - 100	36 - 100	50 - 100	35 - 100	52 - 100	44 - 100	27 - 97
Abs. change from baseline													
N	0	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	-	-1.2	-9.4	-7.8	-15.1	-8.6	-14.1	-15.0	-12.3	-14.7	-11.5	-18.2	-28.9
(SD)	(-)	(14.8)	(21.6)	(13.9)	(14.5)	(14.5)	(16.2)	(17.6)	(15.4)	(16.6)	(16.1)	(16.5)	(17.7)
Median	-	0.0	-3.4	-8.1	-14.4	-7.3	-16.4	-9.7	-14.9	-16.1	-8.6	-18.5	-27.7
Min – Max	- - -	-39 - 21	-62 - 23	-35 - 14	-41 - 4	-36 - 13	-52 - 8	-57 - 9	-46 - 22	-53 - 13	-40 - 12	-54 - 1	-65 - 0

Source: 5.3.5.2-1 Table 17

表 2.7.3-20 OCT-１試験 - OCT による結晶の厚さの変化

Reference unit: Eyes	Visits												
	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
Crystal Thickness (µm) by OCT													
Result													
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	306.38	296.06	279.19	285.63	262.81	271.38	264.69	259.06	267.56	266.63	270.63	265.13	237.50
(SD)	(98.87)	(106.02)	(109.71)	(107.22)	(113.30)	(111.03)	(114.78)	(121.57)	(114.35)	(122.99)	(118.09)	(119.30)	(103.12)
Median	266.00	247.50	235.50	243.50	224.00	237.50	230.00	219.50	218.00	228.50	220.50	225.50	205.00
Min - Max	200 - 531	210 - 544	190 - 527	199 - 543	187 - 556	185 - 550	181 - 550	162 - 561	189 - 557	173 - 573	193 - 566	173 - 568	150 - 490
Abs. change from baseline													
N	0	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	- (-)	-10.3	-27.2	-20.8	-43.6	-35.0	-41.7	-47.3	-38.8	-39.8	-35.8	-41.3	-68.9
(SD)		(25.4)	(27.0)	(29.4)	(42.6)	(36.2)	(40.3)	(37.0)	(33.9)	(42.5)	(37.0)	(41.1)	(34.1)
Median	-	-8.5	-29.5	-24.5	-51.0	-29.0	-38.0	-49.0	-45.5	-36.0	-45.0	-47.0	-63.5
Min - Max	- - -	-58 - 32	-83 - 11	-63 - 35	-101 - 25	-91 - 19	-99 - 22	-106 - 30	-100 - 36	-107 - 42	-86 - 35	-127 - 37	-132 - -25
Crystal Thickness (%) by OCT													
Result													
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	56.39	54.36	51.91	52.48	48.31	49.58	48.91	47.01	48.66	48.17	49.11	47.91	42.39
(SD)	(18.03)	(18.93)	(20.23)	(19.72)	(20.92)	(19.93)	(21.05)	(21.62)	(20.25)	(21.30)	(21.10)	(20.97)	(18.45)
Median	51.45	46.60	44.20	44.95	41.65	42.20	41.80	39.75	41.75	41.90	41.70	42.55	35.75
Min - Max	39 - 99	38 - 100	37 - 99	35 - 100	33 - 102	37 - 100	32 - 102	31 - 101	36 - 101	32 - 101	34 - 102	30 - 102	28 - 88
Abs. change from baseline													
N	0	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	-	-2.0	-4.5	-3.9	-8.1	-6.8	-7.5	-9.4	-7.7	-8.2	-7.3	-8.5	-14.0
(SD)	(-)	(4.3)	(5.3)	(5.1)	(7.4)	(6.1)	(6.8)	(5.8)	(5.2)	(6.4)	(5.9)	(6.0)	(6.1)
Median	-	-1.1	-5.9	-3.6	-10.0	-5.8	-6.8	-10.2	-8.4	-7.8	-9.3	-9.6	-13.8
Min - Max	- - -	-10 - 5	-17 - 3	-12 - 6	-20 - 4	-18 - 1	-19 - 4	-21 - 2	-17 - 3	-21 - 2	-15 - 4	-22 - 3	-25 - -5

Source: 5.3.5.2-1 Table 18

2.7.3.3.2.2.3　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

輝度波形（前眼部 OCT）から算出した被験者（眼）毎の ASI 平均値の変化を表 2.7.3-21 に示す。治験薬投与後 16 週では、投与前から ASI 平均値が減少したのが 6 眼、増加したのが 4 眼であった。治験薬投与後 52 週では、投与前から ASI 平均値が減少したのが 8 眼、増加したのが 2 眼であった。

表 2.7.3-21 国内第 III 相試験 - 輝度波形（前眼部 OCT）：被験者（眼）毎の ASI の変化

被験者識別コード	眼(右・左)	ASI (Average of smoothed Intensity) の平均 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	治験薬投与前と治験薬投与後16週の差	対応のあるt検定
[redacted]	左眼	104.7	99.1	100.5	99.3	98.6	102.6	4.1	
[redacted]	左眼	88.2	88.7	93.2	89.8	85.5	84.0	-5.0	
[redacted]	右眼	82.7	87.1	76.8	73.3	71.7	77.2	5.9	
	左眼	81.6	87.6	83.0	78.1	78.2	77.0	-1.5	
[redacted]	右眼	83.2	85.3	85.6	85.8	87.9	86.7	-2.5	
	左眼	85.3	87.9	87.9	87.9	87.2	87.9	-2.6	
[redacted]	右眼	79.5	76.8	77.7	74.7	75.1	75.7	1.7	
	左眼	77.4	76.0	76.1	75.8	73.7	73.9	1.2	
[redacted]	右眼	76.3	73.5	72.3	70.1	68.2	71.0	4.0	
	左眼	77.2	73.8	73.9	70.8	70.6	67.8	3.4	
被験者及び眼(右・左)ごとの要約統計量	n数	10	10	10	10	10	10	10	差の標準誤差： 1.14
	平均	83.6	83.6	82.7	80.6	79.7	80.4	0.9	自由度： 9
	標準偏差	8.3	8.3	9.1	9.6	9.7	10.2	3.6	t値： 0.77
									片側p値： 0.2305

Source: 5.3.5.2-2 追加表 2.4.2

2.7.3.3.2.2.4　羞明

角膜のシスチン蓄積に伴う臨床症状である羞明の程度は 0 から 5 の 6 段階のスコアで表され、スコアの減少は症状の改善を表す。

CHOC 試験

医師評価及び被験者評価による羞明スコアの変化を表 2.7.3-22 に示す。

ベースラインと比較した羞明スコアは、CH 0.10%群では変化がみられなかったのに対し、CH 0.55%群では経時的に減少した。ベースラインから投与 90 日目までの医師評価による羞明スコアの絶対変化量の平均値（±SD）は、CH 0.55%群では-0.633±0.765、CH 0.10%群では 0.065±0.442 であり、その差は統計学的に有意であった（p=0.0048, ANCOVA）。

表 2.7.3-22 CHOC 試験 - 羞明スコアの変化

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)	

Source 5.3.5.1: Synopsis Table 2

OCT-1 試験

医師評価による羞明スコアの変化を表 2.7.3-23 に示す。羞明スコアは、ベースラインと比較し、投与 60 ヵ月まで経時的に減少した。

表 2.7.3-23 OCT-1 試験 - 医師評価による羞明スコアの変化

Reference unit: Eyes	Visits												
	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
Photophobia													
Result													
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	2.50	2.56	2.00	2.19	2.25	2.19	2.25	1.50	1.75	1.44	2.00	1.63	1.63
(SD)	(0.89)	(0.81)	(0.89)	(1.28)	(1.00)	(0.83)	(1.00)	(0.52)	(0.86)	(0.81)	(1.03)	(1.02)	(0.89)
Median	2.50	3.00	2.00	2.50	2.00	2.00	2.00	1.50	1.50	1.50	2.00	1.50	1.00
Min - Max	1 - 4	1 - 4	1 - 3	0 - 4	1 - 4	1 - 3	1 - 4	1 - 2	1 - 3	0 - 3	1 - 4	0 - 3	1 - 3
Abs. change from baseline													
N	0	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	-	0.1	-0.5	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-1.0	-0.8	-1.1	-0.5	-0.9	-0.9
(SD)	(-)	(0.8)	(0.9)	(0.9)	(1.0)	(0.8)	(1.0)	(0.7)	(0.7)	(0.8)	(1.4)	(1.4)	(1.3)
Median	-	0.0	-0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	-1.0	-1.0	-1.0	0.0	-0.5	-0.5
Min - Max	- - -	-1 - 1	-2 - 1	-2 - 1	-2 - 1	-2 - 1	-2 - 1	-2 - 0	-2 - 0	-2 - 1	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1

Source: 5.3.5.2-1 Table 20

国内第 III 相試験

医師による羞明評価は、下記の 6 段階の羞明スコアで行った。

医師による評価 順序カテゴリー変数	判定基準
0	最大光量のスリット光下で羞明がない。
1	中間光量のスリット光下で羞明がある。
2	最小光量のスリット光下で羞明がある。
3	青色のスリット光に耐えることができない。
4	サングラスの着用が必要であり、 照明が明るい部屋の中で眼を開けることができない。
5	暗い部屋の中で眼を開けることができない。

医師による羞明スコアの一覧および要約統計量を表 2.7.3-24 に、被験者（眼）毎の羞明スコアの推移を図 2.7.3-10 に示す。

1 例（[redacted]）はベースライン時から試験期間を通じ、羞明症状がみられなかった。[redacted] を除き、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、治験薬投与後 16 週では、投与前から 2 段階改善が 1 眼、1 段階改善が 2 眼、不変が 3 眼、悪化が 2 眼であった。治験薬投与後 52 週では、投与前から 2 段階改善が 2 眼、1 段階改善が 1 眼、不変が 5 眼であり、悪化はみられなかった。

被験者による羞明評価は下記の 6 段階の羞明スコアで行った。

被験者による評価 順序カテゴリー変数	判定基準
0	羞明なし。光に対して眼に不快感がない。
1	光に対してわずかに不快感があり、 時折瞬きをすることがある。
2	光に対してわずかに不快感があり、 日常的に瞬きをする。
3	光に対して中程度の不快感があり、 サングラスの着用が必要なことがある。
4	光に対して重度の不快感があり、 常にサングラスの着用が必要である。
5	光に対して非常に重度の不快感があり、 室内での生活を余儀なくされる。 サングラスを着用していても外出に支障を来す。

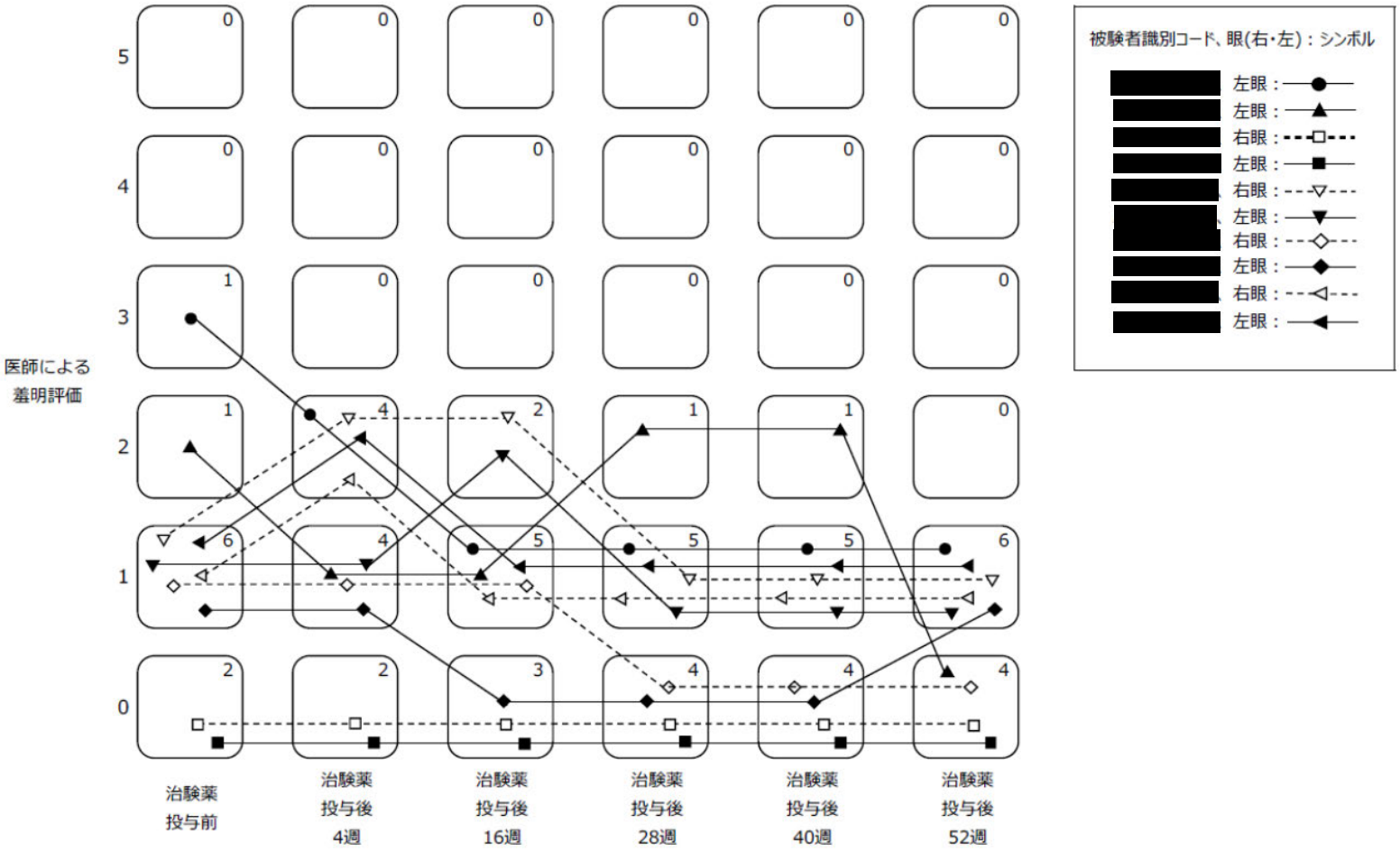
被験者による羞明スコアの一覧および要約統計量を表 2.7.3-25 に、被験者（眼）毎の羞明スコアの推移を図 2.7.3-11 に示す。

1 例（[redacted]）はベースライン時から試験期間を通じ、羞明症状がみられなかった。[redacted] を除き、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、治験薬投与後 16 週では、投与前から 2 段階改善が 1 眼、1 段階改善が 7 眼であり、悪化はみられなかった。治験薬投与後 52 週では、投与前から 2 段階改善が 1 眼、1 段階改善が 5 眼、不変が 2 眼であり、悪化はみられなかった。

表 2.7.3-24 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%)	0： 2 (20.0%)	0： 3 (30.0%)	0： 4 (40.0%)	0： 4 (40.0%)	0： 4 (40.0%)
		1： 6 (60.0%)	1： 4 (40.0%)	1： 5 (50.0%)	1： 5 (50.0%)	1： 5 (50.0%)	1： 6 (60.0%)
		2： 1 (10.0%)	2： 4 (40.0%)	2： 2 (20.0%)	2： 1 (10.0%)	2： 1 (10.0%)	2： 0 (0.0%)
		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	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



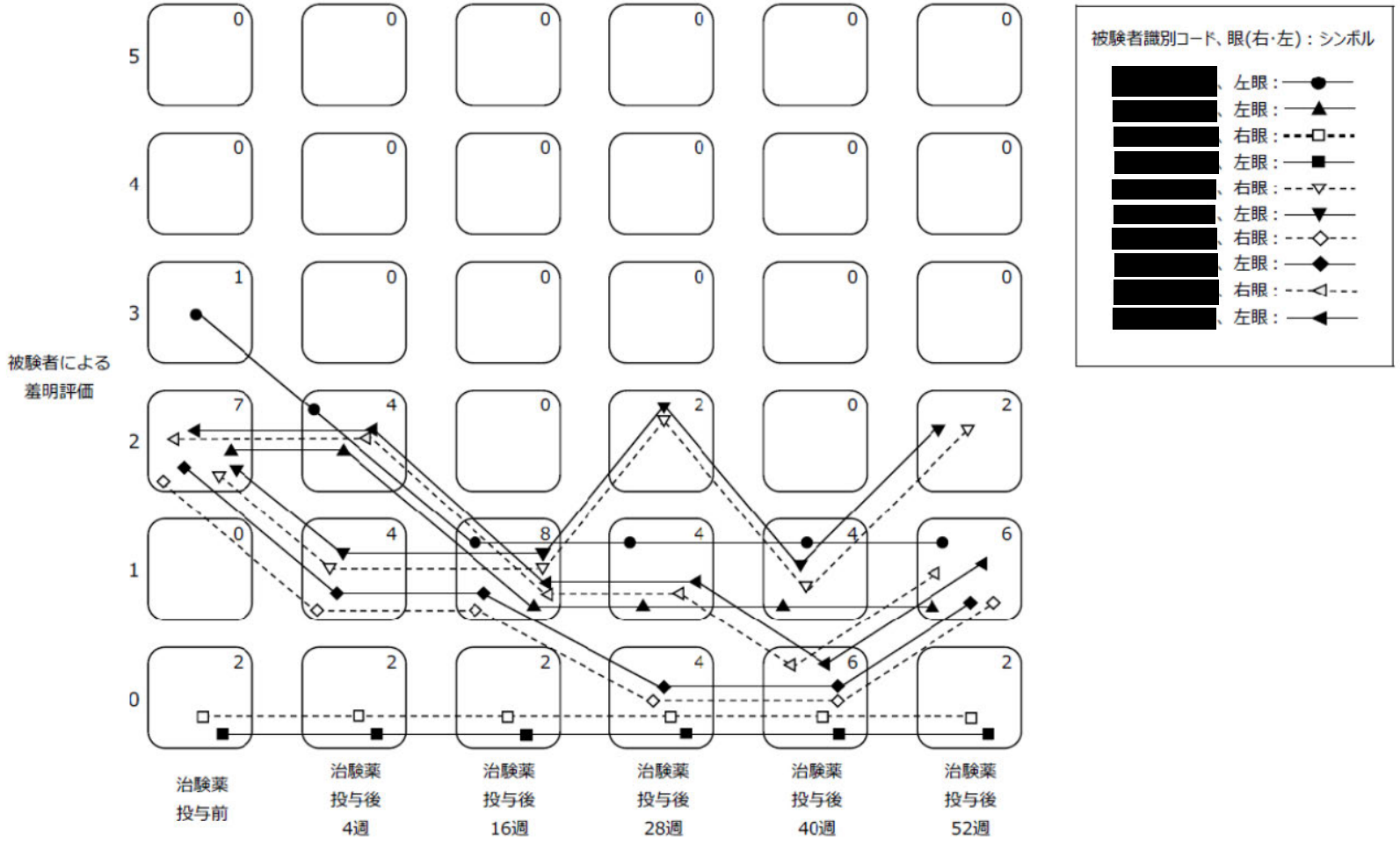
Source: 5.3.5.2-2 図 11.4-3

図 2.7.3-10 国内第 III 相試験 - 医師評価による羞明スコアの推移

表 2.7.3-25 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



Source: 5.3.5.2-2 図 11.4-4

図 2.7.3-11 国内第 III 相試験 - 被験者評価による羞明スコアの推移

ベースライン時に羞明症状を有していた 5 例 8 眼について、被験者（眼）毎に、医師評価及び被験者評価をまとめて下記に示す。

[redacted]（左眼のみ）

評価者		投与前	W4	W16	W28	W40	W52
左眼	医師	3	2	1	1	1	1
	被験者	3	2	1	1	1	1

投与開始前の羞明スコアは、医師評価、被験者評価とも「3」であった。双方とも、投与 4 週後に「2」、16 週後に「1」となり、投与 52 週後まで継続した。医師評価、被験者評価の双方において 2 段階のスコア減少がみられた。

[redacted]（左眼のみ）

評価者		投与前	W4	W16	W28	W40	W52
左眼	医師	2	1	1	2	2	0
	被験者	2	2	1	1	1	1

投与開始前の羞明スコアは、医師評価、被験者評価とも「2」であった。医師評価では、投与 16 週後に「1」、投与 52 週後には「0」となった。被験者評価では、投与 16 週以降「1」となった。

[redacted]

評価者		投与前	W4	W16	W28	W40	W52
右眼	医師	1	2	2	1	1	1
	被験者	2	1	1	2	1	2
左眼	医師	1	1	2	1	1	1
	被験者	2	1	1	2	1	2

右眼については、医師評価が投与開始前、投与 52 週後ともに「1」、被験者評価が投与前、投与 52 週後ともに「2」であった。左眼についても同様に、医師評価が投与開始前、投与 52 週後ともに「1」、被験者評価が投与前、投与 52 週後ともに「2」であった。

[redacted]

評価者		投与前	W4	W16	W28	W40	W52
右眼	医師	1	1	1	0	0	0
	被験者	2	1	1	0	0	1
左眼	医師	1	1	0	0	0	1
	被験者	2	1	1	0	0	1

右眼については、医師評価は、投与開始前に「1」であったが、投与 28 週後に「0（羞明なし）」となり、その後投与 52 週後まで継続した。被験者評価は、投与開始前に「2」、投与 28 週後、40 週後には「0」となり、投与 52 週後は「1」であった。

[redacted]

評価者		投与前	W4	W16	W28	W40	W52
右眼	医師	1	2	1	1	1	1
	被験者	2	2	1	1	0	1
左眼	医師	1	2	1	1	1	1
	被験者	2	2	1	1	0	1

右眼については、医師評価は、投与開始前は「1」であり、ほぼそのまま投与 52 週まで継続した。被験者評価は、投与開始前は「2」であったが、投与 16 週目に「1」に減少し、ほぼそのまま投与 52 週後まで継続した。左眼についても同様であった。

海外第 III 相試験（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 2.7.3-22）。

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、ほかの 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。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

海外第 III 相試験（CHOC 試験）では、主要評価項目及び副次評価項目について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 2.7.3-26 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、投与 90 日目の絶対変化量は、対照群と比較して最も大きかった（CH 0.55%群-4.03 ±2.95、CH 0.10%群-0.485±3.49）。小児集団では GEE モデルが適用できず統計学的解析は行われなかったが、成人集団では、絶対変化量の 2 群間の差は 5.0928（95%信頼区間：2.7650-7.4205）であり、95%信頼区間の下限が 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（5.2.5.1 Table 14.2.1.2.4）。

表 2.7.3-26 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

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

CH 点眼液 0.55%の最初の臨床試験は 2008 年に開始された臨床第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）であり、本試験で用法用量の検討が行われた。

OCT-1 試験開始時には、1 日の点眼回数は医師によって決められた被験者毎の固定用量とし、投与 48 ヵ月まで visit 毎に変更可能とした。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。投与 30 日目、90 日目、24 ヵ月目、42 ヵ月目に点眼回数の見直しが行われた。投与 30 日目に 1 例の被験者で点眼回数を 1 回減らした。投与 90 日目には、眼科所見の安定により全被験者で点眼回数を 1 回減らした。1 日点眼回数の中央値は、投与 90 日目までは 4 回であり、その後 3 回となり試験期間を通じて（60 ヵ月まで）持続した。

続いて行われた海外第 III 相試験（CHOC 試験、投与期間 90 日）では、OCT-1 試験の結果に基づき、1 日 4 回点眼投与が選択された。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±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）。また、副次評価項目である CCCS、結晶の厚さ、羞明のいずれにおいても同様の有効性が認められた。本試験においては、死亡例、関連性の否定できない重篤

な有害事象はなく、一過性の局所有害反応（local adverse drug reactions, LADRs）が認められたのみであった。以上より、本剤は、1 日 4 回点眼投与で角膜シスチン結晶の減少に有効であることが検証され、安全に投与可能であることが確認された。

国内第 III 相試験では、CHOC 試験の結果に基づき、1 日 4 回点眼投与が選択された。コンプライアンスは良好であった。被験者数は 6 例のみであり、IVCM 合計スコアが評価不可である等の評価上の限界はあったが、個別データの推移等をみると、海外臨床試験で得られた有効性の結果と類似する効果が認められた。また、よくみられる LADRs の発現頻度や重症度は類似しており、安全上の懸念は認められなかった。以上より、1 日 4 回点眼投与は、日本人においても適切な用法用量であると考えられた。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

OCT 試験では、投与 60 ヵ月まで長期の有効性及び安全性が評価された。IVCM 合計スコアのベースライン（投与 1 日目）からの平均変化量±SD は、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）。本試験では、本剤の 1 日点眼回数の中央値は、投与 90 日目までは 4 回であり、その後 3 回となり試験期間を通じて（60 ヵ月まで）持続した。従って、症状の安定化に伴い、本剤の投与回数を減らすことが可能であり、かつ効果が長期にわたり継続することが示された。

本剤の投与を中止した場合の症状の再燃については検討されていないが、腎性シスチン症の病態を考慮すると、本剤中止に伴い角膜のシステアミン蓄積は再度起こると考えられるため、本剤の長期投与が推奨される。

2.7.3.6　参考文献

(1) 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.
(2) Gahl W A, Kuehl E M, Iwata F, et al. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. Mol Genet Metab. 2000a 71(1-2):100-20.
(3) 大鹿哲郎編．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．Vol.30．東京：中山出版；2016
(4) Ozdemir HB et al. In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography follow-up of cysteamine treatment in corneal cystinosis. Indian J Ophthalmol. 2019 Jan;67(1):153-5.
(5) Csorba A et al. Examination of corneal deposits in nephropathic cystinosis using in vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography: an age-dependent cross sectional study. BMC Ophthalmology. 2020 Feb; 20(1): 73.

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.4 安全性の概要

目次

略語一覧 4
2.7.4 安全性の概要 5
2.7.4.1 医薬品への暴露 5
2.7.4.1.1 全般的安全性評価計画及び試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 試験の一覧 5
2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目 7
2.7.4.1.2 全般的な暴露状況 9
2.7.4.1.2.1 海外第 I-IIa 相試験（OCT-1 試験） 9
2.7.4.1.2.2 海外第 III 相試験（CHOC 試験） 12
2.7.4.1.2.3 国内第 I 相試験 12
2.7.4.1.2.4 国内第 III 相試験 12
2.7.4.1.3 対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 12
2.7.4.2 有害事象 13
2.7.4.2.1 有害事象の解析 13
2.7.4.2.1.1 よくみられる有害事象 13
2.7.4.2.1.2 死亡 23
2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象 23
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 23
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 23
2.7.4.2.2 個別有害事象の叙述 29
2.7.4.3 臨床検査値 29
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目 29
2.7.4.4.1 眼科学的検査 29
2.7.4.4.1.1 視力検査 29
2.7.4.4.1.2 コントラスト感度 30
2.7.4.4.1.3 眼圧検査 30
2.7.4.4.1.4 フルオレセイン染色検査 30
2.7.4.4.1.5 角膜形状解析（角膜トポグラフィー） 30
2.7.4.4.1.6 屈折検査 31
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 31
2.7.4.5.1 内因性要因 31
2.7.4.5.1.1 年齢 31
2.7.4.5.1.2 性別 31
2.7.4.5.1.3 人種 31
2.7.4.5.1.4 腎障害 32
2.7.4.5.2 外因性要因 32
2.7.4.5.3 薬物相互作用 32
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 32
2.7.4.5.5 過量投与 32
2.7.4.5.6 薬物乱用 33
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 33
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 33

2.7.4.5.9　添加剤の影響 33
2.7.4.6　市販後データ及びその他の補足情報 33
2.7.4.6.1　医薬品への暴露 33
2.7.4.6.2　特別な患者集団における情報 34
2.7.4.6.2.1　小児 34
2.7.4.6.2.2　高齢者 34
2.7.4.6.2.3　妊娠及び授乳時の使用 35
2.7.4.6.2.4　腎障害を有する患者 35
2.7.4.6.2.5　肝障害を有する患者 37
2.7.4.6.2.6　適応外使用 37
2.7.4.6.2.7　薬物乱用 37
2.7.4.6.2.8　過量投与 37
2.7.4.6.2.9　投薬過誤 37
2.7.4.7　参考文献 38
2.7.4.8　付録 38
2.7.4.8.1　重篤有害事象の一覧 39
2.7.4.8.1.1　海外第 I-IIa 試験（OTC-1 試験） 39
2.7.4.8.1.2　海外第 III 相試験（CHOC 試験） 43

表一覧

表 2.7.4-1 臨床試験の一覧 6
表 2.7.4-2 OTC-1 試験 - 1 日の点眼回数の推移 11
表 2.7.4-3 OCT-1 試験及び CHOC 試験 - 人口統計学的特性 13
表 2.7.4-4 国内第 III 相試験 - 人口統計学的特性 13
表 2.7.4-5 OCT-1 試験 - 局所有害反応（LADRs）の一覧 14
表 2.7.4-6 CHOC 試験 - 局所有害反応（LADRs）の一覧 15
表 2.7.4-7 国内第 III 相試験 - 局所有害反応（LADRs）の一覧 16
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 16
表 2.7.4-9 OCT-1 試験及び CHOC 試験 – 局所有害反応（LADRs）発現数/点眼回数 18
表 2.7.4-10 CHOC 試験 - 小児・成人別局所有害反応（LADRs）の発現数及び発現頻度 19
表 2.7.4-11 OCT-1 試験 - 局所有害反応（LADRs）の持続時間の要約 20
表 2.7.4-12 OCT-1 試験 - VAS スケールによる疼痛の変化 22
表 2.7.4-13 OCT-1 試験 - PT 別有害事象の一覧 24
表 2.7.4-14 OCT-1 試験 - 治験薬との関連性を否定できない有害事象の一覧 25
表 2.7.4-15 CHOC 試験 - PT 別有害事象の一覧 26
表 2.7.4-16 CHOC 試験 - 治験薬との関連性を否定できない有害事象の一覧 27
表 2.7.4-17 国内第 III 相試験 - PT 別有害事象の一覧 28
表 2.7.4-18 国内第 III 相試験 - 治験薬との関連性を否定できない有害事象の一覧 29

略語一覧

略語	英語
AE	Adverse Event（有害事象）
ANCOVA	Analysis of Covariance
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）
RRD	Recordati Rare Disease
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

留意事項

本項では、被験薬の名称を「システアミン塩酸塩（CH）点眼液 0.55%」又は開発コード「A0003 点眼液 0.55%」で表記する。

2.7.4　安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への暴露

2.7.4.1.1　全般的安全性評価計画及び試験の記述

2.7.4.1.1.1　試験の一覧

本概要では、国内第 I 相試験、国内第 III 相試験、海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）、海外第 III 相試験（CHOC 試験）において得られた安全性情報について記載する。臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1 臨床試験の一覧

試験の種類	試験名 試験番号 試験国	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 P005 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%, CH 0.10% 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 P006 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

2.7.4.1.1.2　安全性の評価項目

2.7.4.1.1.2.1　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）、重篤な有害事象（SAE）及び医学的に重要な事象の定義は下記のとおりである。各試験の治験実施計画書に詳細が定義されており、2.7.6 項にも試験毎に詳述した。SAE を含む AE は被験者の原資料及び CRF に記録され、発現時期、発現期間、治験薬との関連性、重症度等についての情報が収集された。

「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、海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）では MedDRA ver. 16.1、海外第 III 相試験（CHOC 試験）では MedDRA ver. 15.1 を用いてコードした。本モジュール（M.2.7.4）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 ver. 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、海外第 I-IIa 試験（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、海外第 III 相試験（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

2.7.4.1.1.2.2　局所有害反応

海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）、海外第 III 相試験（CHOC 試験）及び国内第 III 相試験においては、患者日誌により局所有害反応（Local Adverse Drug Reactions, 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/耐え難い（unsufferable/unbearable）

海外第 I-IIa 試験では、患者日誌の記録は投与 24 ヵ月目までは毎日としたが、その後は同じ患者日誌を用いるが収集は 1 ヵ月毎とした。投与 30 ヵ月以降は、患者報告が必要と考えられるときのみの記録とした。海外第 III 相試験（CHOC 試験）及び国内第 III 相試験では毎日の記録が行われた。

LADRs の症状の記録及び集計については、試験毎に下記のとおり対応した。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 Preferred Term (PT) ver. 16.1 に近い症状名を参考和訳として付記する。

<u>海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）</u>

ガイダンスとして以下の例示を提供して症状を記録させ、集計した。
- redness（充血）、blurring（霧視）、irritation（刺激感）、itching（掻痒）、burning（灼熱感）、discomfort（不快感）、pain（刺痛）、others（その他）

<u>海外第 III 相試験（CHOC 試験）</u>

患者日誌に記載した以下の症状から選択させ、集計した。
- redness（充血）、blurring（霧視）、itching（掻痒）、stinging（刺痛）、burning（灼熱感）、others（その他）

<u>国内第 III 相試験</u>

患者日誌に記載した以下の症状から選択させ、以下の症状名で集計した。

患者日誌に記載の症状名	集計に用いた症状名
充血（眼が赤くなる）	充血
周囲がかすんで見える	霧視
かゆい	掻痒
刺すような痛みがある	刺痛
焼けるような感じがある	灼熱感
その他（具体的に記載）	その他

2.7.4.1.1.2.3　点眼時疼痛

海外第 I-IIa 試験（OCT-1 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 100mm (worst pain ever)で記録された。本評価項目は、

試験計画時には有効性の評価項目として位置づけられていたが、主な LADR として pain/stinging（刺痛）が報告されており、眼疼痛の指標は安全性の評価項目と位置付けることがより適切と考えられるため、本モジュールに結果を示す。

2.7.4.1.1.2.4　眼科学的検査

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

視力検査（logMAR 視力）

-0.3 から+2.3 の値をとり、正常範囲は-0.2 から+0.1 である。スコアの減少は視力の改善を表す。

コントラスト感度

照度が低い状況、霧、眩しさがある状況での眼機能の評価であり、-0.3 から+0.3 の値をとる。スコアの減少は機能の改善を表す。

眼圧検査

成人での正常範囲はおおよそ 10 から 20 mmHg の範囲であり、10～12 歳未満の小児では低値であることもある。眼圧高値は視神経障害、失明を引き起こす要因となりうる。

また、海外第 III 相試験（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。

フルオレセイン染色検査

フルオレセインを用いて角膜上皮染色を行い、スリットランプにより角膜の状態を観察する。

角膜形状解析（角膜トポグラフィー）

角膜表面の形状を測定する検査であり、円錐角膜等の角膜変性を検知することが可能である。

屈折検査

オートリフラクトメーターによる、近視、遠視、乱視等の眼機能異常を観察する検査である。

眼底検査（眼底撮影）

2.7.4.1.1.2.5　臨床検査値

国内第 I 相試験、国内第 III 相試験、海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）では、一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を実施した。海外第 III 相試験（CHOC 試験）では、白血球中シスチン濃度測定のみ実施した。

2.7.4.1.1.2.6　統計解析

要約統計量の算出のみ実施した。

2.7.4.1.2　全般的な暴露状況

2.7.4.1.2.1　海外第 I-IIa 相試験（OCT-1 試験）

8 例の被験者が組み入れられ、全例が試験期間を完了した（SS/FAS 集団）。

1 日の点眼回数は、医師によって決められた被験者毎の固定用量とし、投与 48 ヵ月まで visit

毎に変更可能とした。システアミン（CH）点眼液 0.55%の平均投与期間±SD は 59.8±0.21 ヵ月（範囲 59.5～60.1 ヵ月）であった。

1 日の点眼回数の推移を表 2.7.4-2 に示す。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。投与 30 日目、90 日目、24 ヵ月目、42 ヵ月目に点眼回数の見直しが行われた。投与 30 日目に 1 例の被験者で点眼回数を 1 回減らした。投与 90 日目には、眼科所見の安定により全被験者で点眼回数を 1 回減らした。これにより 1 日点眼回数の中央値は 3 回となり、その後も持続した。

表 2.7.4-2 OTC-1 試験 - 1 日の点眼回数の推移

Reference unit: patient	Periods											
	D1-D30 N=8	D30-D90 N=8	D90-D180 N=8	D180-M9 N=8	M9-M12 N=8	M12-M18 N=8	M18-M24 N=8	M24-M30 N=8	M30-M36 N=8	M36-M42 N=8	M42-M48 N=8	M48-M60 N=8
Instillations prescribed												
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean (SD)	4.0 (0.53)	3.9 (0.83)	2.9 (0.83)	2.9 (0.83)	2.9 (0.83)	2.9 (0.83)	2.9 (0.83)	2.8 (0.71)	2.9 (0.83)	2.9 (0.83)	3.0 (1.07)	3.0 (1.07)
Median	4.0	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Min - Max	3 - 5	2 - 5	1 - 4	1 - 4	1 - 4	1 - 4	1 - 4	1 - 3	1 - 4	1 - 4	1 - 5	1 - 5
Instillations administered												
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean (SD)	4.0 (0.53)	3.9 (0.83)	3.0 (0.93)	3.0 (0.93)	3.0 (0.93)	3.0 (0.93)	3.0 (0.93)	2.9 (0.83)	2.9 (0.83)	2.9 (0.83)	3.0 (1.07)	3.0 (1.07)
Median	4.0	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Min - Max	3 - 5	2 - 5	1 - 4	1 - 4	1 - 4	1 - 4	1 - 4	1 - 4	1 - 4	1 - 4	1 - 5	1 – 5

Source: 5.3.5.2-1 Table 8

2.7.4.1.2.2　海外第 III 相試験（CHOC 試験）

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 0.55%群は 15 名、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。この 31 例全例が有効性及び安全性解析対象である（SS/FAS 集団）。

治験実施計画書で規定した投与期間は 86～94 日であり、1 日 4 回の点眼で総点眼回数は 344～376 回となる。実際の平均投与期間±SD は CH 0.55%群で 86.3±19.9 日、CH 0.10%群で 92.7±5.46 日であり、平均投与実施日数±SD は CH 0.55%群で 83.0±19.1、CH 0.10%群で 87.8±8.33 であった。平均投与期間及び平均投与実施日数は両群間で同程度であった。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。

2.7.4.1.2.3　国内第 I 相試験

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 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 7 日間投与し、最終日は朝 1 回 1 滴を投与した。中止例は認められず、全例が服薬を遵守した。

2.7.4.1.2.4　国内第 III 相試験

6 例全例が試験を完了した。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。

2.7.4.1.3　対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）及び海外第 III 相試験（CHOC 試験）の安全性解析対象（SS/FAS 集団）の人口統計学的特性を表 2.7.4-3 に示す。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。

国内第 III 試験の安全性解析対象集団（SAS 集団）の人口統計学的特性に表 2.7.4-4 に示す。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 2.7.4-3 OCT-1 試験及び CHOC 試験 - 人口統計学的特性

	OCT-1 試験	CHOC 試験		
	全例 (N=8)	CH 0.55%群 (N=15)	CH 0.10%群 (N=16)	全例 (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 (0.0%)	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: 5.3.5.2-1 Table 2, 5.3.5.1 Table 3

表 2.7.4-4 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	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

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 局所有害反応

本項では、患者における臨床試験である海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）、海外第 III 相試験（CHOC 試験）、国内第 III 相試験の 3 試験でみられた局所有害反応（LADRs）について記述する。

海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）でみられた LADRs の一覧を表 2.7.4-5 に、海外第 III 相試験（CHOC 試験）でみられた LADRs の一覧を表 2.7.4-6 に、国内第 III 相試験で見られた LADRs の一覧を表 2.7.4-7 に示す。

OCT-1 試験では、被験薬投与を受けた 8 例全例に LADRs が発現した。CHOC 試験では、被験薬 CH 0.55%の投与を受けた 15 例全例に LADRs が発現し、対照薬 CH 0.10%の投与を受けた 16 例のうち 11 例（68.8%）に LADRs が発現した。国内第 III 相試験においては、被験薬投与を受けた 6 例のうち 3 例（50.0%）において 1457 件認められた。

3 試験とも、最も高頻度に報告された LADR は Stinging（刺痛）であった。OCT-1 試験では 8 例のうち 7 例（87.5%）に 3057 件、CHOC 試験では 15 例のうち 12 例（80.0%）に 1702 件、国内第 III 相試験では 6 例中 3 例（50.0%）に 1445 件、Stinging（刺痛）が発現した。

表 2.7.4-5 OCT-1 試験 - 局所有害反応（LADRs）の一覧

報告された用語*	**基本語****	**全被験者 N=8**		
		NLADR (1)	**n (2)**	**% (3)**
Stinging（刺痛）	Eye pain（眼痛）	3057	7	(87.5%)
Blurred vision（霧視）	Vision blurred（霧視）	1427	6	(75.0%)
Burning（灼熱感）	Eye irritation（眼刺激）	1039	4	(50.0%)
Discomfort（不快感）	Ocular discomfort（眼部不快感）	2	2	(25.0%)
Itching（掻痒）	Eye pruritus（眼そう痒症）	17	2	(25.0%)
Sticky eyes（眼のべとつき感）	Abnormal sensation in eye（眼の異常感）	11	2	(25.0%)
Irritation（刺激感）	Eye irritation（眼刺激）	11	1	(12.5%)
Irritation eyelid（眼瞼刺激感）	Eyelid irritation（眼瞼刺激）	1	1	(12.5%)
Redness（充血）	Ocular hyperemia（眼充血）	2	1	(12.5%)
Watering（流涙）	Lacrimation increased（流涙増加）	1	1	(12.5%)
全体		5568	8	(100.0%)

* LDARs として収集された用語。括弧内は参考和訳

** MedDRA ver.16.1, MedDRA/J ver.16.1

(1) LADR の数

(2) 1 件以上の LADR が発現した被験者数

(3) 100*n/N

Source: 5.3.3.2-1 Table 13

表 2.7.4-6 CHOC 試験 - 局所有害反応（LADRs）の一覧

		CH 0.55% (N=15)		CH 0.10% (N=16)		全体 (N=31)	
症状*	**最大重症度**	**n (%)**	**NLADR**	**n (%)**	**NLADR**	**n (%)**	**NLADR**
Stinging	すべての重症度	12 (80.0%)	1702	8 (50.0%)	469	20 (64.5%)	2171
（刺痛）	重度	4 (26.7%)	32	2 (12.5%)	50	6 (19.4%)	82
	耐え難い	2 (13.3%)	2	1 (6.3%)	13	3 (9.7%)	15
Redness	すべての重症度	9 (60.0%)	327	7 (43.8%)	154	16 (51.6%)	481
（充血）	重度	0	0	0	0	0	0
	耐え難い	0	0	0	0	0	0
Burning	すべての重症度	10 (66.7%)	773	4 (25.0%)	263	14 (45.2%)	1036
（灼熱感）	重度	2 (13.3%)	230	2 (12.5%)	37	4 (12.9%)	267
	耐え難い	0	0	1 (6.3%)	1	1 (3.2%)	1
Blurred vision	すべての重症度	9 (60.0%)	1028	4 (25.0%)	74	13 (41.9%)	1102
（霧視）	重度	2 (13.3%)	240	2 (12.5%)	19	4 (12.9%)	259
	耐え難い	0	0	0	0	0	0
Itching	すべての重症度	6 (40.0%)	57	4 (25.0%)	56	10 (32.3%)	113
（掻痒）	重度	0	0	1 (6.3%)	9	1 (3.2%)	9
	耐え難い	0	0	1 (6.3%)	1	1 (3.2%)	1
Other	すべての重症度	3 (20.0%)	366	3 (18.8%)	3	6 (19.4%)	369
（その他）	重度	1 (6.7%)	238	0	0	1 (3.2%)	238
	耐え難い	0	0	0	0	0	0
全体	すべての重症度	15 (100.0%)	4253	11 (68.8%)	1019	26 (83.9%)	5272
	重度	5 (33.3%)	740	2 (12.5%)	115	7 (22.6%)	855
	耐え難い	2 (13.3)	2	1 (6.3%)	15	3 (9.7%)	17

* LDARs として収集された用語。括弧内は参考和訳
NLADR：局所有害反応の数
n (%): 1 件以上の LADR が発現した被験者数 (100*n/N)
Source: 5.3.5.1 Table 16

表 2.7.4-7 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

海外第 III 相試験（CHOC 試験）では、Other（その他）に分類された LADRs が、CH 0.55%群で 366 件、CH 0.10%群で 3 件、計 369 件あった。これらの事象は患者日誌の自由記載欄に具体的に記されていたため、それらを MedDRA PT (ver.16.1)で別途集計した。コーディングの際、2 つの事象に分けてカウントされた事象があるため、本集計では、Other（その他）の 369 件は 409 件となっている。

表 2.7.4-8 に一覧を示す。高頻度に報告されてものは、instillation site discomfort（滴下投与部位異物感）及び Lacrimation increased（流涙増加）であった。

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

器官別分類	基本語**	件数	% *
眼障害	Lacrimation increased（流涙増加）	52	1.12%
	Ocular hyperaemia（眼充血）	10	0.22%
	Abnormal sensation in eye（眼の異常感）	9	0.19%
	Eye pain（眼痛）	4	0.09%
	Dry eye（眼乾燥）	2	0.04%
	Ocular discomfort（眼部不快感）	1	0.02%
	Eyelid oedema（眼瞼浮腫）	1	0.02%
一般・全身状態及び投与部位の障害	Instillation site discomfort（滴下投与部位不快感）	283	6.09%
	Eye discharge（眼脂）	39	0.84%
	Instillation site pain（滴下投与部位痛）	5	0.11%
	Instillation site foreign body sensation（滴下投与部位異物感）	3	0.06%
全体		409	4644

* 発現数 / 総点眼回数

海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）及び海外第 III 相試験（CHOC 試験）については、総点眼回数を分母、発現件数を分子として LADRs 発現頻度を算出した（表 2.7.4-9）。CHOC 試験では、患者日誌は、LADRs が発現した場合には「両眼」、「右眼」、「左眼」のいずれかを選択するよう設計されていたが、海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）ではいずれかを選択するよう設計されていなかった。そこで、試験間の統一をとるため、1 回の点眼（両眼）を 2 回の投与とカウントし、「両眼」、「右眼」、「左眼」のいずれに発現した LADR を 1 回の発現とカウントした。また、患者日誌に記載あるいはガイダンスとして示されていた症状名が若干異なることから、MedDRA (ver.16.1) PT に基づいて再集計を行った。具体的には、OCT-1 試験で burning あるいは irritation と

して記録された症状、CHOC 試験で burning として記録されていた症状は、eye irritation として集計した。

点眼回数の合計は、OCT-1 試験で 16,282 回、CHOC 試験で 10,409 回（CH 0.55%群 4,644 回、CH 0.10%群 5,765 回）であった。最も高頻度に発現した LADRs は Stinging（刺痛、PT: Eye pain）で、OCT 試験で 18.8%、CHOC 試験の CH 0.55%群で 36.6%の頻度で報告された。次いで、Blurred vision（霧視、PT: Vision blurred）が、OCT-1 試験で 8.8%, CHOC 試験で 22.1%の頻度で報告された。

表 2.7.4-10 に、小児・成人別の LADRs 発現数及び発現頻度を示す。比較的高頻度にみられた LADRs は、成人、小児ともに Stinging（eye pain, 刺痛）、Blurred vision（Vision blurred, 霧視）、Burning（eye irritation, 灼熱感）であり、特別な差異はなかった。患者毎、総点眼回数毎の発現頻度は小児のほうが低い傾向があり、小児にのみ認められる特別な懸念はなかった。

表 2.7.4-9 OCT-1 試験及び CHOC 試験 – 局所有害反応（LADRs）発現数/点眼回数

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

* 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
Source: 5.3.5.1 Table 16, 5.3.3.2-1 Table 13

表 2.7.4-10 CHOC 試験 - 小児・成人別局所有害反応（LADRs）の発現数及び発現頻度

Symptom (Preferred Term)	Cystadrops® Paediatric (N = 8) 2619 instillations			Cystadrops® Adult (N = 7) 2025 instillations			CH 0.10% Paediatric (N = 11) 4054 instillations			CH 0.10% Adult (N = 5) 1711 instillations		
	NLADR	% by patient	% by instillation	NLADR	% by patient	% by instillation	NLADR	% by patient	% by instillation	NLADR	% by patient	% by instillation
Stinging (Eye pain)	893	7 (88%)	34%	809	5 (71%)	40%	22	4 (36%)	1%	447	4 (80%)	26%
Redness (Ocular hyperaemia)	68	3 (38%)	3%	259	6 (86%)	13%	145	4 (36%)	4%	9	3 (60%)	1%
Burning (Eye irritation)	375	4 (50%)	14%	398	6 (86%)	20%	130	2 (18%)	3%	133	2 (40%)	8%
Blurred vision (Vision blurred)	353	4 (50%)	13%	675	5 (71%)	33%	1	1 (9%)	0%	73	3 (60%)	4%
Itching (Eye pruritus)	2	2 (25%)	0%	55	4 (57%)	3%	7	1 (9%)	0%	49	3 (60%)	3%
Other	351	2 (25%)	13%	15	1 (14%)	1%	2	2 (18%)	0%	1	1 (20%)	0%

Source: 5.3.3.1 Table 14.3.2.2.1, Table 14.3.2.3.1

OCT-1 試験では、5,568 件の LADR のうち 2,410 件については症状の持続時間が報告されている。表 2.7.4-11 に、重症度毎の症状の持続時間を示す。症状持続時間の平均値は、「軽度」の LADR で 5.6 秒（範囲: 2～120 秒）、「中等度」で 8.9 秒（範囲: 5～180 秒）、「重度」で 14 秒、耐え難いで 3.7 秒であった。3 分を超えて持続する LADR は認められなかった。

表 2.7.4-11 OCT-1 試験 - 局所有害反応（LADRs）の持続時間の要約

LADR の持続時間（秒）	LADR の重症度					全被験者 N=7
	欠測* N=7	軽度 N=4	中等度 N=3	重度 N=1	耐え難い N=1	
全体						
N	625	826	899	21	39	2410
平均（SD）	45.8 (37.7)	5.6 (15.2)	8.9 (17.4)	14.0 (13.6)	13.7 (29.1)	17.5 (29.3)
中央値	30.0	2.0	5.0	10.0	5.0	5.0
最小値、最大値	3.0 - 120.0	2.0 - 120.0	5.0 - 180.0	3.0 - 60.0	5.0 - 180.0	2.0 - 180.0
Blurred vision（霧視）						
N	212	1	0	0	0	213
平均（SD）	36.5 (25.8)	120.0 (-)	- (-)	- (-)	- (-)	36.9 (26.3)
中央値	60.0	120.0	-	-	-	60.0
最小値、最大値	5.0 - 120.0	120.0 - 120.0	---	---	---	5.0 - 120.0
Burning（灼熱感）						
N	107	0	2	2	3	114
平均（SD）	118.9 (8.2)	- (-)	5.0 (0.0)	12.5 (3.5)	13.3 (14.4)	112.2 (27.3)
中央値	120.0	-	5.0	12.5	5.0	120.0
最小値、最大値	60.0 - 120.0	---	5.0 - 5.0	10.0 - 15.0	5.0 - 30.0	5.0 - 120.0
Irritation（刺激感）						
N	2	8	0	0	0	10
平均（SD）	5.0 (0.0)	6.3 (2.3)	- (-)	- (-)	- (-)	6.0 (2.1)
中央値	5.0	5.0	-	-	-	5.0
最小値、最大値	5.0 - 5.0	5.0 - 10.0	---	---	---	5.0 - 10.0
Itching（掻痒）						
N	5	5	7	0	0	17
平均（SD）	16.0 (4.2)	62.0 (39.0)	57.9 (67.8)	- (-)	- (-)	46.8 (50.3)
中央値	15.0	60.0	15.0	-	-	20.0
最小値、最大値	10.0 - 20.0	10.0 - 120.0	5.0 - 180.0	---	---	5.0 - 180.0
Sticky eyes（眼のべとつき感）						
N	2	2	4	0	0	8
平均（SD）	90.0 (42.4)	120.0 (0.0)	105.0 (30.0)	- (-)	- (-)	105.0 (27.8)
中央値	90.0	120.0	120.0	-	-	120.0
最小値、最大値	60.0 - 120.0	120.0 - 120.0	60.0 - 120.0	---	---	60.0 - 120.0
Stinging（刺痛）						
N	297	810	886	19	36	2048
平均（SD）	26.6 (9.2)	4.9 (12.6)	8.0 (14.6)	14.1 (14.3)	13.8 (30.1)	9.6 (15.4)
中央値	30.0	2.0	5.0	10.0	5.0	5.0
最小値、最大値	3.0 - 60.0	2.0 - 120.0	5.0 - 180.0	3.0 - 60.0	5.0 - 180.0	2.0 - 180.0

***** N = 625 は、持続時間は記録されたが重症度が記録されなかった LADR の数
Source: 5.3.5.2-1 Table 14

2.7.4.2.1.1.2　点眼時疼痛

海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）では、VAS スケールによる疼痛の評価が行われた。疼痛は治験実施計画書では有効性の評価項目として位置づけられていたが、比較的高頻度にみられる LADR が Stinging（Eye pain, 刺痛）であることから、安全性の評価項目とみなすことが適切であると考えられるため、本項に結果を示す。

VAS スケールによる疼痛の変化を表 2.7.4-12 に示す。投与期間中の最初の評価時点である 30 日目の平均疼痛スコア（±SD）は、27.00（±19.74）であり、ベースラインの 3.88（±7.94）に比べて高かった。しかし、その後は徐々に減少傾向がみられ、投与 90 日目以降の平均疼痛スコアは 20 以下で推移し、60 か月目には 6.63（±3.88）となった。

表 2.7.4-12 OCT-1 試験 - VAS スケールによる疼痛の変化

Reference unit: Eyes	Visits												
	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
Pain VAS (0-100 mm)													
Result													
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	3.88	27.00	18.94	20.06	14.06	14.69	9.50	9.88	9.56	5.94	7.00	8.88	6.63
(SD)	(7.94)	(19.74)	(18.48)	(18.35)	(12.78)	(15.27)	(10.74)	(11.56)	(14.65)	(8.48)	(8.59)	(11.25)	(8.85)
Median	1.00	25.50	19.00	15.50	11.50	10.50	4.00	5.50	2.00	1.50	2.00	3.50	2.00
Min - Max	0 - 24	3 - 54	0 - 57	2 - 49	0 - 34	0 - 42	0 - 25	0 - 41	0 - 49	0 - 22	0 - 25	0 - 37	0 - 25
Abs. change from baseline													
N	0	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	-	23.1	15.1	16.2	10.2	10.8	5.6	6.0	5.7	2.1	3.1	5.0	2.8
(SD)	(-)	(19.8)	(20.3)	(16.4)	(10.7)	(12.5)	(9.1)	(12.1)	(8.5)	(6.8)	(5.6)	(5.6)	(7.9)
Median	-	19.0	4.5	7.0	6.0	4.0	1.0	1.0	2.0	0.0	1.0	3.5	0.5
Min - Max	- - -	0 - 54	-8 - 57	-1 - 47	-2 - 26	-1 - 31	-1 - 23	-12 - 39	-2 - 25	-5 - 20	-3 - 16	-1 - 16	-9 - 23

Source: 5.3.5.2-1 Table 15

2.7.4.2.1.2　死亡

いずれの試験においても死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象

海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）

6 例の患者において 48 件の SAE が報告された。一覧を 2.7.4.8.1.1 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。

海外第 III 相試験（CHOC 試験）

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。一覧を 2.7.4.8.1.2 に添付する。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定された。

国内第 I 相試験

SAE は報告されなかった。

国内第 III 相試験

SAE は報告されなかった。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）

事前に定義された「重篤な眼症状」（2.7.4.1.1.2.1 参照）は報告されなかった。これらの眼症状は、ほかの試験でも報告されなかった。投与中止に至った AE はなかった。

海外第 III 相試験（CHOC 試験）

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（対照群）に 1 例に認められ、治験薬との関連性はないとされた。

投与中止に至った AE は CH 0.55%群に 1 件（1 例）認められた（アレルギー性結膜炎、投与 86 日目に中止）。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。CH 0.55%群の 1 例は、浮動性めまいにより投与中断したが、7 日後に投与再開された。CH 0.10%群の 1 件は、左眼の角膜移植片拒絶反応により投与中断したが、2 日後に右眼のみ投与再開した。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

その他の重要な AE は報告されなかった。

国内第 III 相試験

事前に定義された「医学的に重要な事象」、その他重要な AE は報告されなかった。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

AE は MedDRA 器官別分類（System Organ Class, SOC）、基本語（Preferred Term, PT）別に集計を行った。

OCT-1 試験の AE の一覧を表 2.7.4-13 に示す。AE の発現頻度が高い SOC は「外科及び内科的処置」で 12 件（16.4%)、次に「感染症及び寄生虫症」及び「神経系障害」（それぞれ 8 件、11%）であった。「眼障害」に分類された 5 事象が 2 例の被験者に報告された。治験薬との関連

性を否定できない AE（表 2.7.4-14）は、2 例に 3 件報告され、すべて眼障害であった（1 例に角膜血管新生及び眼乾燥、1 例に麦粒腫）。

表 2.7.4-13 OCT-1 試験 - PT 別有害事象の一覧

器官別大分類	基本語	全被験者 N=8		
		NAE[1]	n[2]	%[3]
全体		73	7	(87.5%)
血液及びリンパ系障害		2	1	(12.5%)
	貧血	2	1	(12.5%)
耳及び迷路障害		1	1	(12.5%)
	耳漏	1	1	(12.5%)
眼障害		5	2	(25%)
	霰粒腫	1	1	(12.5%)
	角膜血管新生	1	1	(12.5%)
	眼乾燥	1	1	(12.5%)
	麦粒腫	1	1	(12.5%)
	視神経乳頭浮腫	1	1	(12.5%)
胃腸障害		3	2	(25%)
	腹痛	1	1	(12.5%)
	嘔吐	2	2	(25%)
免疫系障害		4	2	(25%)
	免疫グロブリン療法アレルギー	1	1	(12.5%)
	薬物過敏症	1	1	(12.5%)
	腎移植拒絶反応	1	1	(12.5%)
	移植拒絶反応	1	1	(12.5%)
感染症及び寄生虫症		8	6	(75%)
	細菌性腎盂腎炎	1	1	(12.5%)
	耳感染	1	1	(12.5%)
	胃腸炎	2	2	(25%)
	鼻咽頭炎	2	2	(25%)
	腹膜炎	1	1	(12.5%)
	卵管炎	1	1	(12.5%)
傷害、中毒及び処置合併症		4	2	(25%)
	アルコール中毒	1	1	(12.5%)
	股関節部骨折	1	1	(12.5%)
	腰椎穿刺後症候群	2	1	(12.5%)
臨床検査		5	2	(25%)
	血中クレアチニン増加	1	1	(12.5%)
	血中ナトリウム減少	3	1	(12.5%)
	腰椎穿刺	1	1	(12.5%)
代謝及び栄養障害		7	2	(25%)
	低カルシウム血症	2	1	(12.5%)
	低カリウム血症	2	1	(12.5%)
	低マグネシウム血症	1	1	(12.5%)
	低ナトリウム血症	1	1	(12.5%)
	テタニー	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] 100n/N
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.4a

表 2.7.4 13 OCT-1 試験 - PT 別有害事象の一覧（続き）

器官別大分類	基本語	全被験者 N=8		
		NAE[1]	n[2]	%[3]
筋骨格系及び結合組織障害		7	3	(37.5%)
	背部痛	1	1	(12.5%)
	膝関節変形	6	3	(37.5%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		2	2	(25%)
	良性腺腫	1	1	(12.5%)
	皮膚乳頭腫	1	1	(12.5%)
神経系障害		8	3	(37.5%)
	痙攣	3	1	(12.5%)
	頭痛	1	1	(12.5%)
	低カルシウム血症性痙攣	1	1	(12.5%)
	意識消失	1	1	(12.5%)
	錯感覚	1	1	(12.5%)
	偽性麻痺	1	1	(12.5%)
腎及び尿路障害		2	2	(25%)
	腎不全	1	1	(12.5%)
	急性腎不全	1	1	(12.5%)
生殖系及び乳房障害		1	1	(12.5%)
	卵巣嚢胞	1	1	(12.5%)
皮膚及び皮下組織障害		1	1	(12.5%)
	ざ瘡	1	1	(12.5%)
社会環境		1	1	(12.5%)
	治療非遵守	1	1	(12.5%)
外科及び内科処置		12	5	(62.5%)
	アデノイド切除	1	1	(12.5%)
	虫垂切除	1	1	(12.5%)
	動静脈瘻手術	3	1	(12.5%)
	耳チューブ挿入	1	1	(12.5%)
	骨端手術	2	2	(25%)
	免疫グロブリン療法	2	1	(12.5%)
	骨切り術	2	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] 100n/N
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.4a

表 2.7.4-14 OCT-1 試験 - 治験薬との関連性を否定できない有害事象の一覧

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

CHOC 試験の AE の一覧を表 2.7.4-15 に示す。AE の発現頻度の高かった SOC は「眼障害」で、CH 0.55%群で 5 例（33.3%）に 31 件、CH 0.10%群で 11 例（68.8%）に 57 件報告された。治験薬との関連性を否定できない AE の一覧を表 2.7.4-16 に示す。18 件が治験薬との関連性を否定できない AE として報告され、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 2.7.4-15 CHOC 試験 - PT 別有害事象の一覧

	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	54	10	66.7	69	13	81.3	123	23	74.2
眼障害	31	5	33.3	57	11	68.8	88	16	51.6
眼充血	23	4	26.7	12	5	31.3	35	9	29.0
眼痛	1	1	6.7	12	3	18.8	13	4	12.9
眼刺激	3	2	13.3	7	2	12.5	10	4	12.9
霧視	0	0	0.0	18	3	18.8	18	3	9.7
眼そう痒症	0	0	0.0	3	2	12.5	3	2	6.5
角膜炎	0	0	0.0	2	2	12.5	2	2	6.5
結膜充血	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
結膜炎	0	0	0.0	1	1	6.3	1	1	3.2
アレルギー性結膜炎	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
角膜血管新生	0	0	0.0	1	1	6.3	1	1	3.2
眼乾燥	0	0	0.0	1	1	6.3	1	1	3.2
流涙増加	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
視力障害	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
感染症及び寄生虫症	7	5	33.3	6	6	37.5	13	11	35.5
胃腸炎	2	2	13.3	2	2	12.5	4	4	12.9
鼻咽頭炎	1	1	6.7	2	2	12.5	3	3	9.7
気管支炎	1	1	6.7	1	1	6.3	2	2	6.5
インフルエンザ	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
咽頭炎	0	0	0.0	1	1	6.3	1	1	3.2
扁桃炎	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
ウイルス感染	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	1	6.7	2	2	12.5	3	3	9.7
喘息	0	0	0.0	1	1	6.3	1	1	3.2
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	1	1	6.3	1	1	3.2
扁桃潰瘍	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
神経系障害	3	2	13.3	0	0	0.0	3	2	6.5
浮動性めまい	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
頭痛	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
片頭痛	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
一般・全身障害及び投与部位の状態	2	2	13.3	0	0	0.0	2	2	6.5
疲労	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
発熱	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
傷害、中毒及び処置合併症	1	1	6.7	1	1	6.3	2	2	6.5
角膜移植片拒絶反応	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
外傷性血腫	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: 5.3.5.1 Table 14.3.1.1.2 MedDRA ver. 16.1 への更新により一部改変

表 2.7.4 15 CHOC 試験 - PT 別有害事象の一覧（続き）

	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)
代謝及び栄養障害	1	1	6.7	1	1	6.3	2	2	6.5
カルシウム欠乏	0	0	0.0	1	1	6.3	1	1	3.2
低カリウム血症	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
筋骨格系及び結合組織障害	2	2	13.3	0	0	0.0	2	2	6.5
筋痙縮	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
くる病	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
臨床検査	2	1	6.7	0	0	0.0	2	1	3.2
血中リン減少	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
血圧上昇	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
耳及び迷路障害	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
内耳障害	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
胃腸障害	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
嘔吐	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
免疫系障害	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
過敏症	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
腎及び尿路障害	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
蛋白尿	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	3.2
皮膚及び皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	6.3	1	1	3.2
発疹	0	0	0.0	1	1	6.3	1	1	3.2
血管障害	0	0	0.0	1	1	6.3	1	1	3.2
表在性血栓性静脈炎	0	0	0.0	1	1	6.3	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: 5.3.5.1 Table 14.3.1.1.2 MedDRA ver. 16.1 への更新により一部改変

表 2.7.4-16 CHOC 試験 - 治験薬との関連性を否定できない有害事象の一覧

	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: 5.3.5.1 Table 14.3.1.1.8

国内第 I 相試験においては、単回投与期において 1 件（1/6 例）、反復投与期において 10 件（4/6 例）の AE が報告され、いずれも軽度であった。

国内第 III 相試験における AE の一覧を表 2.7.4-17 に示す。AE は SS 集団 6 例のうち 5 例（83.3%）に 33 件認められた。投与中止に至った AE はなかった。治験薬との関連性を否定でき

ない AE（副作用）の一覧を表 2.7.4-18 に示す。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）。

表 2.7.4-17 国内第 III 相試験 - PT 別有害事象の一覧

事象名 （MedDRA/J Ver 25.0）		対象例数（N = 6）	
SOC	PT	例数（%）	件数
合計		5 (83.3)	33
胃腸障害		2 (33.3)	2
	口内炎	1 (16.7)	1
	歯肉腫脹	1 (16.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態		3 (50.0)	5
	ワクチン接種部位疼痛	2 (33.3)	3
	発熱	2 (33.3)	2
感染症および寄生虫症		1 (16.7)	2
	胃腸炎	1 (16.7)	2
眼障害		3 (50.0)	7
	角膜障害	1 (16.7)	1
	角膜浮腫	1 (16.7)	2
	眼刺激	1 (16.7)	1
	眼痛	1 (16.7)	1
	点状角膜炎	1 (16.7)	1
	睫毛変化	1 (16.7)	1
血管障害		2 (33.3)	2
	起立性低血圧	1 (16.7)	1
	高血圧	1 (16.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (16.7)	2
	血管運動性鼻炎	1 (16.7)	1
	口腔咽頭痛	1 (16.7)	1
傷害、中毒および処置合併症		1 (16.7)	5
	シャント狭窄	1 (16.7)	2
	鎖骨骨折	1 (16.7)	1
	創傷	1 (16.7)	1
	熱傷	1 (16.7)	1
心臓障害		1 (16.7)	2
	洞性頻脈	1 (16.7)	2
代謝および栄養障害		1 (16.7)	1
	高尿酸血症	1 (16.7)	1
臨床検査		2 (33.3)	5
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	1
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	1
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	2
	白血球数増加	1 (16.7)	1

Source: 5.3.5.2-2 表 12.2-1

表 2.7.4-18 国内第 III 相試験 - 治験薬との関連性を否定できない有害事象の一覧

事象名 （MedDRA/J Ver 25.0）		対象例数（N = 6）	
SOC	PT	例数（%）	件数
合計		3 (50.0)	4
眼障害		3 (50.0)	4
	角膜障害	1 (16.7)	1
	眼刺激	1 (16.7)	1
	眼痛	1 (16.7)	1
	睫毛変化	1 (16.7)	1

Source: 5.3.5.2-2 表 12.2-2

2.7.4.2.2　個別有害事象の叙述

SAE, その他の重要な AE 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）。

2.7.4.3　臨床検査値

海外第 I-IIa 試験（OCT-1 試験）

一般臨床検査が実施された。臨床検査値異常は 3 例（高クレアチニン血症が 2 例、低カリウム血症が 1 例）に認められた。

海外第 III 相試験（CHOC 試験）

白血球シスチン濃度測定のみが行われた。白血球中シスチン濃度はベースライン及び投与 90 日目ともに基準値（0.2 nmol /1/2 cystine/mg protein）上限を超える値であったが、投与前後で臨床的に重要な変動は認められなかった。

国内第 I 相試験

治験薬投与後の一般臨床検査に異常値が散見されたが、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。

国内第 III 相試験

血液学的検査値、血液生化学的検査値、及び尿検査が実施された。臨床検査値の異常変動は AE として 2 例に報告された。1 例（同一被験者）にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 件及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 件の計 4 件が認められたが、すべてが同時期に発現したものではなかった。別の 1 例に白血球数増加 1 件が認められた。いずれの AE も治験薬との関連性は「関連なし」と判定され、回復した。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

2.7.4.4.1　眼科学的検査

2.7.4.4.1.1　視力検査

LogMAR スケールによる視力検査が行われた。スコアは-0.3 から+2.3 の値をとり、正常範囲は -0.2 から+0.1 である。スコアの減少は視力の改善を表す。

OCT-1 試験では、視力は投与期間を通じ正常範囲内に維持された。CHOC 試験では、投与 30 日目、投与 90 日目のベースラインからの変化を測定したところ、CH 0.55%群、CH 0.10%群とも

持続的な改善（数値の減少）が認められ、CH 0.55%群でより顕著であった。

国内第 III 相試験では、投与後 4 週、16 週、24 週、40 週、52 週にベースラインからの変化を測定したところ、異常変動が認められた被験者はなかった。

2.7.4.4.1.2　コントラスト感度

照度が低い状況、霧、眩しさがある状況での眼機能の評価であり、-0.3 から+0.3 の値をとる。スコアの減少は機能の改善を表す。

OCT-1 試験では、コントラスト感度は投与期間を通じ安定して維持された（変化量-0.1～+0.1）。CHOC 試験では、投与 30 日目、投与 90 日目のベースラインからの変化を測定したところ、CH 0.55%群、CH 0.10%群とも持続的な改善（数値の減少）が認められ、CH 0.55%群でより顕著であった。

国内第 III 相試験では、投与後 4 週、16 週、24 週、40 週、52 週にベースラインからの変化を測定したところ、異常変動が認められた被験者はなかった。

2.7.4.4.1.3　眼圧検査

成人での正常範囲はおおよそ 10 から 20 mmHg の範囲であり、10～12 歳未満の小児では低値であることもある。眼圧高値は視神経障害、失明を引き起こす要因となりうる。

3 試験とも、眼圧は投与期間を通じてほぼ正常範囲内であった。正常範囲外の値は、OCT-1 試験の 1 例（投与 60 日目に 20.1 mmHg）、CHOC 試験の 1 例（ベースラインが 26 mmHg であり、その後投与期間を通じて 20 mmHg 以上）でみられた。国内第 III 相試験では、右眼および左眼いずれも平均値または投与前値からの変化量の平均値に一定の上昇傾向または低下傾向は認められず、右眼および左眼いずれも眼圧の異常変動が認められた被験者はいなかった。

国内第 III 相試験では、投与後 4 週、16 週、24 週、40 週、52 週にベースラインからの変化を測定したところ、異常変動が認められた被験者はなかった。

2.7.4.4.1.4　フルオレセイン染色検査

フルオレセインを用いて角膜上皮染色を行い、角膜の状態を観察した。

CHOC 試験では、投与 30 日目及び 90 日目に染色を行い、角膜の各層についてスコアリングし、合計スコアを算出した。角膜の損傷があるとスコアは高値となる。投与 30 日目及び 90 日目の合計スコアのベースラインからの変化量を示す。CH 0.55%群では、投与期間を通じてスコアの減少がみられ、投与 90 日目には正常化した。CH 0.10%群では、投与 30 日目には変化はみられず、投与 90 日目にはスコアの減少がみられた。

国内第 III 相試験では、投与後 4 週、16 週、24 週、40 週、52 週にベースラインからの変化を測定したところ、1 例（同一被験者）で 28 週および 40 週、別の 1 例で 16 週に異常変動が認められ、それぞれ AE（PT：点状角膜炎および角膜障害）として報告された。

2.7.4.4.1.5　角膜形状解析（角膜トポグラフィー）

角膜表面の形状を測定する検査であり、円錐角膜等の角膜変性を検知することが可能である。

CHOC 試験では、ベースライン、投与 30 日目及び 90 日目の所見を観察した。投与期間を通じ

て角膜変性は観察されず、円錐角膜の発現はみられなかった。

国内第 III 相試験では、投与後 4 週、16 週、24 週、40 週、52 週にベースラインからの変化を測定したところ、1 例（同一被験者）で 16 週、28 週、40 週、および 52 週に異常変動が認められ、AE（PT：角膜浮腫）として報告された。

2.7.4.4.1.6　屈折検査

オートリフラクトメーターを用いて屈折検査を行った。CHOC 試験、国内第 III 相試験とも、異常変動はみられなかった。

眼底検査（眼底撮影）

国内第 III 相試験では、投与後 4 週、16 週、24 週、40 週、52 週にベースラインからの変化を測定したところ異常変動は認められなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　年齢

海外臨床試験では、2 歳以上の小児が含まれていた。OCT-1 試験では、安全性解析対象集団（SS/FAS 集団）8 例のうち 12 歳未満が 4 例、12 歳以上 18 歳未満が 3 例であった。CHOC 試験では、安全性解析対象集団（SS/FAS 集団）31 例（CH 0.55% 15 例、CH 0.10% 16 例）のうち、12 歳未満が 13 例（CH 0.55% 5 例、CH 0.10% 8 例）、12 歳以上 18 歳未満が 6 例（CH 0.55% 3 例、CH 0.10% 3 例）であった。国内臨床試験には小児は含まれていない。OCT-1 試験及び CHOC 試験においては、これらの小児に対して成人と同一の用法及び用量が用いられている。

小児・成人別の統計学的解析は行われていないが、OCT-1 試験及び CHOC 試験については、最も重要な有害事象である LADRs の発現数及び発現頻度について小児と成人との比較を行った（2.7.4.2.1.1.1 表 2.7.4-10）。比較的高頻度にみられた LADRs は、成人、小児ともに Stinging (eye pain, 刺痛)、Blurred vision (Vision blurred, 霧視)、Burning (eye irritation, 灼熱感)であり、特別な差異はなかった。患者毎、総点眼回数毎の発現頻度は小児のほうが低い傾向があり、小児にのみ認められる特別な懸念はなかった。

2.7.4.5.1.2　性別

OCT 試験では、安全性解析対象 8 例のうち、男性が 2 例、女性が 6 例であった。CHOC 試験では、安全性解析対象 31 例のうち、CH 0.55%群（15 例）では男性が 7 例、女性が 8 例、CH 0.10%群（16 例）では男性が 8 例、女性が 8 例と、両群間に偏りはなかった。国内第 III 相試験では、男性が 4 例、女性が 2 例であった。

全体として性別による偏りはなかった。性別による正式な解析は実施していないが、性別による特別な差異は認められていない。

2.7.4.5.1.3　人種

システアミンは、民族的要因を受けにくいとされる下記の事項に該当する薬物である。

- 薬物動態（PK）が線形であること。
- 推奨される用法･用量の範囲内で、有効性及び安全性のいずれに関しても薬力学（PD）（作用-濃度）曲線が平坦であること。
- 治療量域が広いこと。
- 代謝がわずかであるか、又は複数の経路で代謝されること。
- 生物学的利用率が高く、従って薬物吸収が食事の影響を受けにくいこと。
- 蛋白結合率が低いこと。
- 薬物間、薬物－食事及び薬物－疾病間の相互作用の可能性が少ないこと。
- 作用が全身的でないこと。
- 不適切な使用の可能性が低いこと。

本剤の臨床試験はフランスと日本でのみ実施されている。フランスにおいては、ピボタル比較臨床試験である CHOC 試験、長期投与試験である OCT-1 試験が実施され、本剤の有効性が検証され、長期安全性を含む安全性プロファイルが確立された。日本での国内第 III 相試験は 6 例のみの小規模試験であったため、情報は限られているが、2.7.4.2, 2.7.4.3, 2.7.4.4 に示すとおり、安全性に関して日本人と外国人との間に特別な差異は認められなかった。日本人と外国人との比較については 2.5 に詳述する。

2.7.4.5.1.4　腎障害

腎性シスチン症患者は腎障害を来していることから、臨床試験において、腎機能が安全性に及ぼす影響についての評価は行われていない。

2.7.4.5.2　外因性要因

本剤の臨床試験はフランスと日本でのみ実施されている。フランスと日本において、試験結果に影響すると考えられる外因性要因（医療環境、他剤併用、食事等の習慣）はほとんどないと考えられる。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

薬物相互作用を評価する臨床試験は実施されていない。本剤の血中暴露はシステアミン経口剤に比べごくわずかであることから、臨床的に重要な薬物相互作用の懸念はないと考えられる。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

臨床試験において、妊娠及び授乳時の使用は報告されなかった。

2.7.4.5.5　過量投与

投与過誤により本剤を経口摂取した場合、1 バイアルにつき約 22 mg のシステアミンが全身暴露されることになる。腎性シスチン症に対するシステアミン経口剤の投与量は、12 歳未満の小児では 1 日 1.3 g/m^2（体表面積）、体重 50 kg を超える 12 歳以上の患者では 1 日 2 g であることから、22 mg の全身暴露は、小児の最低用量の 6%、成人の最高用量 1%程度である。そのため誤飲による安全上の懸念はほぼないと考えられる。

2.7.4.5.6　薬物乱用

2.7.4.6.2.8 項参照。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

本剤を投与中止した場合、腎シスチン症にみられる角膜へのシスチン蓄積は再び起こると考えられる。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤点眼後に発現する LADR として霧視が報告されているが、一過性である。OCT-1 試験において LADRs の持続期間について検討したところ、霧視が 2 分以上持続した例はなかった（表 2.7.4-11）。したがって、本剤が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。ただし、点眼後に霧視が発現した場合には、症状が消失するまで運転を控えるよう注意喚起が必要である。

2.7.4.5.9　添加剤の影響

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[1]。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、国内第 III 相試験では 1 例に 1 件の点状角膜炎の発現が認められている。欧米の添付文書では、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。

2.7.4.6　市販後データ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。

本項では、これら NPU プログラムで得られた情報及び 2017 年 1 月の欧州での承認後の市販後データを示す。データカットオフ日は、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 日である（5.3.6 PSUR 参照）。

2.7.4.6.1　医薬品への暴露

フランスで 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。1 日の点眼回数は 4 回/日が最も多く（65%）、次いで 3 回/日であった（24%）。

市販後の全世界での販売量（フランス以外の NPU による提供、欧州以外の国での臨床試験、市販後臨床試験を含む）は、バイアル数にして 202,531 本であった。1 本あたりのシステアミン含有量は 3.8 mg、容量は 5 mL であるため、総販売量は 3,848,089 mg となる（202,531 x 3.8 x 5）。1 滴（0.05 mL）あたりのシステアミン含有量を 0.19 mg（3.8 x 0.05）とし、1 日 4 回両眼に点眼

を行うとすると、1 日あたりのシステアミン投与量は 1.52 mg/日/人（0.19 x 8）となる。以上より、総暴露量は 6,936 人年（3,848,089 / 1.52 / 365）と算出された。

2.7.4.6.2　特別な患者集団における情報

特定の患者集団におけるデータを得ることを目的とした市販後調査等は実施されていないため、特別な患者集団への医薬品暴露量は不明である。そのため、特別な患者集団における安全性評価は、Recordati Rare Disease（RRD）社に報告された患者毎の個別自発報告について行った。

2.7.4.6.2.1　小児

18 歳未満の小児については、159 報、303 件の個別自発報告があり、うち 37 件は SAE であった。報告された SAE は、腎移植、疾患進行、ヘルペスウイルス感染、気道感染、嘔吐、治療非遵守、製品適用過誤、脱水、腎障害、感染症、全般性強直性間代性発作、頭蓋内圧亢進、眼刺激、視力障害、眠気疾患進行による死亡例が 1 例報告された。

眼刺激及び視力障害については、RRD は本剤の安全性プロファイルを考慮し、本剤との関連性ありと判定した。気道感染、ヘルペスウイルス感染、疾患進行、腎障害及び脱水については、RRD は本剤との関連性は「ほとんどなし（unlikely）」であり、気道感染を除く事象は疾患進行及び過去の腎移植に伴うものと判断した。その他は、「関連性なし」あるいは「判定不能」とされた。

疾患進行により死亡に至った患者に関する報告の詳細を下表に示す。

患者 ID	[redacted]
年齢・性別	男性、[redacted] 歳
病歴	腎性シスチン症
重篤な有害事象	疾患進行、ヘルペスウイルス感染、脱水
経緯	患者は、シスチン症に対してシステアミン経口剤及び本剤による治療を受けていた。慢性腎障害を有していた。 ヘルペスウイルス感染により入院（年月日不明）。脱水及び体温上昇を呈し、アフタ性潰瘍もみられた。腹膜透析を受けたが効果不十分であり、1.5～2 日後の 2018 年 12 月 2 日、疾患進行により死亡した。
関連性の判定	いずれの事象も、システアミン経口剤あるいは本剤との関連性はほとんどなし（unlikely）と判定された。

重篤ではない事象のうち、最も高頻度に報告された事象は、Eye irritation（眼刺激）、Blurred vision（霧視）、Eye pain（眼痛）、abnormal sensation in eye（眼の異常感）等の局所有害反応であり、大半が RRD により本剤との関連性あり（possibly）と判定された。これらの事象は本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

以上の小児についての報告から、新たな安全性の懸念は検出されなかった。

2.7.4.6.2.2　高齢者

65 歳以上の高齢者の自発報告は 2 報あった。非重篤であり、本剤の既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性の懸念は検出されなかった。

2.7.4.6.2.3　妊娠及び授乳時の使用

CH 経口剤（製品名不明）及び CH 点眼液（製品名不明）投与中に妊娠した 3 例について 3 報の自発報告があった。詳細が得られた 2 例について下表に示す。もう 1 例は妊娠 24 週まで本剤の投与を受けていた例であり、正常男児を出産した。

これらの妊娠時の使用についての報告から、新たな安全性の懸念は検出されなかった。

患者 ID	[redacted]
年齢・性別	2[redacted] 歳、女性
病歴	腎性シスチン症
重篤な有害事象	分娩誘発不成功、帝王切開、気道感染
経緯	CH 投与中に妊娠し、投与中止後に分娩誘発不成功（SAE）のため帝王切開（SAE）により出産した。新生児は気道感染（SAE）の治療を受けた。
関連性の判定	医師は SAE と薬剤との関連性を報告していない。RRD は薬剤との関連はほとんどなし（unlikely）と判定した。

患者 ID	[redacted]
年齢・性別	不明、女性
病歴	腎性シスチン症
重篤な有害事象	（新生児の）気道感染
経緯	CH 投与中に妊娠し、経過の詳細は不明であるが、出産した。新生児は気道感染（SAE）のため 10 日間の入院を必要とした。
関連性の判定	医師は SAE と薬剤との関連性を報告していない。RRD は薬剤との関連はほとんどなし（unlikely）と判定した。

2.7.4.6.2.4　腎障害を有する患者

腎性シスチン症患者は、腎障害の病歴を有していることが多い。RRD の安全性データベースから、腎障害の既往症あるいは合併症のある患者についての報告を特定して詳細を評価した。うち詳細が報告された 4 報について下表に示す。

患者 ID	[redacted]
年齢・性別	2[redacted] 歳、女性
病歴	腎性シスチン症。ファンコーニ症候群、末期腎不全、甲状腺機能低下症を呈していた。
重篤な有害事象	閉塞隅角緑内障、ぶどう膜炎、失明、全身健康状態悪化
経緯	2010 年、経口 CH 治療を開始。CH 点眼剤（製品名不明）、レボチロキシン投与も受けていた。 2017 年、左眼の重度の眼痛、充血、霧視、嘔吐、頭痛のため緊急入院し、閉塞隅角緑内障（SAE）と診断された。対症療法により 3 日後に回復した。2 週間後、眼痛、充血等は治療非遵守によるものと判明した。3 ヵ月後の診察では、眼痛及び充血の悪化、硝子体血腫、角質結晶沈着が認められ、ぶどう膜炎（SAE）と診断された。2018 年の診察では、左眼の失明（SAE）が確認された。患者は、全身健康状態悪化（SAE）の状態にあったと考えられる。 追跡調査により、投与されていた CH 点眼液は本剤（Cystadrops）ではないこと、治療非遵守であったことが判明した。 腎シスチン症に伴うファンコーニ症候群、末期腎不全、甲状腺機能低下症、透析の必要性等が症状の悪化に影響を及ぼした可能性が考えられた。
関連性の判定	医師による関連性の判定はなされていない。治療非遵守が判明したことから、RRD は、使用した CH との関連はほとんどなし（unlikely）と判定した。

患者 ID	[redacted]
年齢・性別	3[redacted] 歳、女性
病歴	腎性シスチン症。左眼の角膜移植拒絶反応の既往（2013 年）。角膜症及び腎障害を合併。
重篤な有害事象	角膜潰瘍（非重篤）
経緯	フランスの NPU プログラムで、2014 年 8 月より本剤の提供を受けていた。2014 年 5 月に角膜症が発現し、2014 年 12 月及び 2015 年 3 月に再発。2015 年 5 月に本剤の投与を中止した。この時点で（角膜潰瘍と診断された（最終追跡。その後の追跡不可）。
関連性の判定	医師による関連性の判定はなされていない。RRD は、本剤との関連の可能性あり（probably）と判定した。

患者 ID	[redacted]
年齢・性別	[redacted] ヵ月、女性
病歴	バーター症候群。多尿、多飲、アルカローシス、低クロール結晶と合併。
重篤な有害事象	脱水
経緯	バーター症候群に対して本剤が使用されていた（適応外使用）。2019 年 9 月、脱水（SAE）のため入院。バーター症候群に伴う諸症状の影響と考えられた。本剤投与は 4 ヵ月で中止した。
関連性の判定	ほとんどなし（unlikely）

患者 ID	[redacted]
年齢・性別	[redacted]歳、女性
病歴	腎性シスチン症。遺伝性低リン結晶性くる病、アミノ酸代謝障害等の既往。尿路感染、薬剤性潰瘍、慢性腎障害、ファンコーニ症候の合併。
重篤な有害事象	嘔吐、治療非遵守、製品適用過誤
経緯	シスチン症に対し CH（製品名不明）を使用。2019 年 8 月 7 日、嘔吐（SAE）のため入院。治療非遵守（SAE）及び製品適用過誤（SAE）が同時に報告されたが、詳細不明。多剤併用の影響の可能性あり。
関連性の判定	情報不十分のため判定不可

1 例（患者 ID: [redacted]）は小児であるため、2.7.4.6.2.1 項に記載した。1 例（患者 ID: [redacted]）は妊娠中の使用であるため、2.7.4.6.2.3 項に記載した。

以上の腎障害を有する患者についての報告から、新たな安全性の懸念は検出されなかった。

2.7.4.6.2.5　肝障害を有する患者

肝障害を有する患者における使用については、これまで報告されていない。

2.7.4.6.2.6　適応外使用

適応外使用はこれまで 9 件報告された。1 例はバーター症候群に対しての使用であり（患者 ID: [redacted]）、2.7.4.6.2.4 項に記載した。1 例（患者 ID: [redacted]）は遺伝性角膜ジストロフィーに対しての使用、1 例（患者 ID: [redacted]）は角膜結晶を認めない患者に対しての使用であった。1 例（患者 ID: [redacted]）は承認範囲外の年齢（7 ヵ月）の患者での使用であった。残る 5 例は、承認用法（1 日 4 回）以外の使用であった。これらの患者で認められた AE は本剤の既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性の懸念は検出されなかった。

2.7.4.6.2.7　薬物乱用

薬物乱用に相当する使用は、これまで報告されていない。

2.7.4.6.2.8　過量投与

処方時の何らかの問題で過量投与となった例が 2 例報告されており、いずれもフランスの NPU プログラムで本剤提供を受けた患者であった（患者 ID: [redacted], [redacted]）。これらの患者では AE は報告されていない。

2.7.4.6.2.9　投薬過誤

本剤 1 本を規定の 7 日を超えて使用した等の投薬過誤が 4 例報告されている。これらの患者で認められた AE は、本剤の安全性プロファイルに一致している、あるいは原疾患に伴う事象であった。

2.7.4.7　参考文献

(1) Baudouin C, et al. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. Progress in Retinal Eye Research. 2010;29:312-34

2.7.4.8　付録

2.7.4.8.1　重篤有害事象の一覧

2.7.4.8.1.1　海外第 I-IIa 試験（OTC-1 試験）

被験者ID	性別	年齢（歳）	総投与量/眼/日	投与日又は期間	依頼者参照番号	発現日	MedDRA SOC	MedDRA PT(*)	転帰(**)	治験薬との関連
[redacted]	F	1[redacted]	4滴 3滴	2008年3月21日～2008年6月20日 2008年6月20日～NA	[redacted]	2009年1月16日	免疫系障害（10021428）	腎移植拒絶反応	B	関連なし
		1[redacted]	4滴 3滴	2008年3月21日～2008年6月20日 2008年6月20日～NA	[redacted]	2009年1月16日	社会環境（10041244）	治療非遵守	B	関連なし
		1[redacted]	4滴 3滴	2008年3月21日～2008年6月20日 2008年6月20日～NA	[redacted]	2009年2月17日	感染症及び寄生虫症（10021881）	細菌性腎盂腎炎	A	関連なし
[redacted]	M	1[redacted]	3滴	NA	[redacted]	2012年2月26日	外科及び内科処置（10042613）	虫垂切除	A	関連なし
		1[redacted]	3滴	NA	[redacted]	2012年2月26日	感染症及び寄生虫症（10021881）	腹膜炎	A	関連なし
[redacted]	F	1[redacted]			[redacted]	2011年10月12日	筋骨格系及び結合組織障害（10028395）	膝関節変形	C	関連なし
		1[redacted]			[redacted]	2012年9月5日	筋骨格系及び結合組織障害（10028395）	膝関節変形	A	関連なし
		1[redacted]			[redacted]	2012年9月5日	筋骨格系及び結合組織障害（10028395）	膝関節変形	A	関連なし
		1[redacted]			[redacted]	2012年9月5日	外科及び内科処置（10042613）	骨端手術	A	関連なし
[redacted]	F	2[redacted]	4滴 3滴	2008年3月17日～2008年12月12日 2008年12月12日～NA	[redacted]	2009年3月17日	眼障害（10015919）	視神経乳頭浮腫	C	関連なし

被験者ID	性別	年齢（歳）	総投与量/眼/日	投与日又は期間	依頼者参照番号	発現日	MedDRA SOC	MedDRA PT(*)	転帰(**)	治験薬との関連
		2[redacted]	4滴 3滴 3滴	2008年3月17日～2008年12月12日 2008年12月12日～NA NA	[redacted]	2009年11月24日	臨床検査（10022891）	腰椎穿刺	A	関連なし
		2[redacted]	4滴	2008年3月17日～NA	[redacted]	2009年11月27日	傷害、中毒及び処置合併症（10022117）	腰椎穿刺後症候群	A	関連なし
		2[redacted]	4滴	2008年3月17日～NA	[redacted]	2011年3月15日	臨床検査（10022891）	血中クレアチニン増加	B	関連なし
		2[redacted]	4滴	2008年3月17日～NA	[redacted]	2011年3月15日	免疫系障害（10021428）	移植拒絶反応	B	関連なし
		2[redacted]	4滴	2008年3月17日～NA	[redacted]	2011年9月2日	眼障害（10015919）	角膜血管新生	C	不明
		2[redacted]	5滴	2008年3月17日～NA	[redacted]	2011年10月21日	外科及び内科処置（10042613）	免疫グロブリン療法	A	関連なし
[redacted]（続き）	F	2[redacted]	5滴	NA	[redacted]	2011年11月22日	外科及び内科処置（10042613）	免疫グロブリン療法	A	関連なし
		2[redacted]	5滴	2008年3月17日～NA	[redacted]	2012年4月4日	感染症及び寄生虫症（10021881）	胃腸炎	A	関連なし
		2[redacted]	5滴	2008年3月17日～NA	[redacted]	2012年4月4日	腎及び尿路障害（10038359）	急性腎不全	A	関連なし
		2[redacted]	5滴	NA	[redacted]	2012年5月--日	外科及び内科処置（10042613）	動静脈瘻手術	A	関連なし
		2[redacted]	5滴	NA	[redacted]	2012年6月--日	外科及び内科処置（10042613）	動静脈瘻手術	A	関連なし
		2[redacted]	5滴	NA	[redacted]	2013年2月27日	外科及び内科処置（10042613）	動静脈瘻手術	A	関連なし
[redacted]	F	1[redacted]	4滴 3滴	2008年3月11日～NA NA	[redacted]	2009年5月10日	筋骨格系及び結合組織障害（10028395）	膝関節変形	A	関連なし

被験者ID	性別	年齢（歳）	総投与量/眼/日	投与日又は期間	依頼者参照番号	発現日	MedDRA SOC	MedDRA PT(*)	転帰(**)	治験薬との関連
		1[redacted]	4滴 3滴	2008年3月11日～NA NA	[redacted]	2009年5月10日	外科及び内科処置（10042613）	骨端手術	A	関連なし
		1[redacted]	3滴	2008年3月11日～NA	[redacted]	2010年12月3日	傷害、中毒及び処置合併症（10022117）	股関節部骨折	A	関連なし
		1[redacted]	3滴	2008年3月11日～NA	[redacted]	2011年11月26日	代謝及び栄養障害（10027433）	低カリウム血症	A	関連なし
		1[redacted]	3滴	2008年3月11日～NA	[redacted]	2011年11月26日	神経系障害（10029205）	偽性麻痺	A	関連なし
		1[redacted]	3滴	2008年3月11日～NA	[redacted]	2011年12月3日	代謝及び栄養障害（10027433）	低カリウム血症	A	関連なし
		1[redacted]	3滴	2008年3月13日～NA	[redacted]	2012年5月2日	神経系障害（10029205）	低カルシウム血症性痙攣	A	関連なし
		1[redacted]	3滴	2008年3月13日～NA	[redacted]	2012年5月2日	神経系障害（10029205）	意識消失	A	関連なし
		1[redacted]	3滴 4滴	2008年3月11日～NA NA	[redacted]	2012年5月11日	傷害、中毒及び処置合併症（10022117）	アルコール中毒	A	関連なし
		1[redacted]	3滴 4滴	2008年3月11日～NA NA	[redacted]	2012年5月24日	神経系障害（10029205）	錯感覚	A	関連なし
		1[redacted]	3滴 4滴	2008年3月11日～NA NA	[redacted]	2012年5月24日	代謝及び栄養障害（10027433）	テタニー	A	関連なし
		1[redacted]	3滴 4滴	2008年3月11日～NA NA	[redacted]	2012年5月24日	代謝及び栄養障害（10027433）	低カルシウム血症	A	関連なし
		1[redacted]	3滴 4滴	2008年3月11日～NA NA	[redacted]	2012年5月24日	代謝及び栄養障害（10027433）	低マグネシウム血症	A	関連なし

被験者ID	性別	年齢（歳）	総投与量/眼/日	投与日又は期間	依頼者参照番号	発現日	MedDRA SOC	MedDRA PT(*)	転帰(**)	治験薬との関連
		1[redacted]	3滴 4滴	2008年3月11日～NA NA	[redacted]	2012年6月22日	代謝及び栄養障害（10027433）	低カルシウム血症	A	関連なし
		1[redacted]	4滴	2008年3月11日～NA	[redacted]	2013年4月9日	感染症及び寄生虫症（10021881）	卵管炎	A	関連なし
[redacted]	F	1[redacted]	3滴	2008年3月14日～NA	[redacted]	2008年5月29日	外科及び内科処置（10042613）	アデノイド切除	A	関連なし
		1[redacted]	3滴	2008年3月14日～NA	[redacted]	2008年5月29日	外科及び内科処置（10042613）	耳チューブ挿入	A	関連なし
		1[redacted]	1滴	2008年3月14日～NA	[redacted]	2009年6月7日	外科及び内科処置（10042613）	骨切り術	A	関連なし
		1[redacted]	1滴	2008年3月14日～NA	[redacted]	2011年10月26日	外科及び内科処置（10042613）	骨切り術	A	関連なし
		1[redacted]	1滴	NA	[redacted]	2012年7月28日	神経系障害（10029205）	痙攣	A	関連なし
		1[redacted]	1滴	NA	[redacted]	2012年7月28日	臨床検査（10022891）	血中ナトリウム減少	A	関連なし
		1[redacted]	1滴	NA	[redacted]	2012年8月21日	神経系障害（10029205）	痙攣	A	関連なし
		1[redacted]	1滴	NA	[redacted]	2012年8月21日	臨床検査（10022891）	血中ナトリウム減少	A	関連なし
		1[redacted]	1滴	NA	[redacted]	2012年9月--日	神経系障害（10029205）	痙攣	A	関連なし
		1[redacted]	1滴	NA	[redacted]	2012年9月--日	臨床検査（10022891）	血中ナトリウム減少	A	関連なし
		1[redacted]	1滴	2008年3月14日～NA	[redacted]	2012年9月28日	代謝及び栄養障害（10027433）	低ナトリウム血症	A	関連なし

* 最初に発現した有害反応で最も深刻な事象の器官系をもとに症例を記載している。
** A：回復―B：回復したが後遺症あり―C：未回復―D：有害事象による死亡―E：死亡―F：軽快―N：有害事象に関連のない死亡―U：不明―W：現在も悪化している

2.7.4.8.1.2　海外第 III 相試験（CHOC 試験）

CH 0.55%群

被験者ID	性別	年齢（歳）	総投与量/眼/日	投与日又は期間	依頼者参照番号	発現日	MedDRA SOC	MedDRA PT(*)	転帰（**）	治験薬との関連
[redacted]	M	[redacted]	4滴	2013年1月18日～2013年4月12日	[redacted]	2013年2月26日	感染症及び寄生虫症（10021881）	胃腸炎	A	関連なし
[redacted]	M	3[redacted]	4滴	2013年1月19日～NA	[redacted]	2013年1月27日	一般・全身障害及び投与部位の状態（10018065）	疲労	A	関連なし

*　最初に発現した有害反応で最も深刻な事象の器官系をもとに症例を記載している。
**　A：回復―B：回復したが後遺症あり―C：未回復―D：有害事象による死亡―E：死亡―F：軽快―N：有害事象に関連のない死亡―U：不明―W：現在も悪化している

CH 0.10%群

被験者ID	性別	年齢（歳）	総投与量/眼/日	投与日又は期間	依頼者参照番号	発現日	MedDRA SOC	MedDRA PT(*)	転帰（**）	治験薬との関連
[redacted]	M	[redacted]	4滴	2013年1月25日～NA	[redacted]	2013年3月17日	感染症及び寄生虫症（10021881）	胃腸炎	A	関連なし
[redacted]	F	3[redacted]	5滴 5滴	2013年2月8日～2013年2月16日 2013年5月18日～NA	[redacted]	2013年2月15日	免疫系障害（10021428）	角膜移植片拒絶反応	A	関連なし

*　最初に発現した有害反応で最も深刻な事象の器官系をもとに症例を記載している。
**　A：回復―B：回復したが後遺症あり―C：未回復―D：有害事象による死亡―E：死亡―F：軽快―N：有害事象に関連のない死亡―U：不明―W：現在も悪化している

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

2.7.5　参考文献

Anikster Y, Lucero C, Guo J, et al. Ocular nonnephropathic cystinosis: clinical, biochemical, and molecular correlations. Pediatr Res. 2000;47:17–23.

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.

Baudouin C, et al. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. Progress in Retinal Eye Research. 2010;29:312-34.

Cantani A, Giardini O, Ciarnella Cantani A. Nephropathic cystinosis : ineffectiveness of cysteamine therapy for ocular changes. Am J Ophthalmol. 1983; 95(5):713-4.

Csorba A et al. Examination of corneal deposits in nephropathic cystinosis using in vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography: an age-dependent cross sectional study. BMC Ophthalmology. 2020 Feb; 20(1): 73.

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.

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(1-2):100-20.

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.

Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. N Engl J Med. 2002;347:111–21.

Goodyer P. The history of cystinosis: lessons for clinical management. Int J Nephrol. doi:10.4061/2011/929456.

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.

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.

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.

Kaiser-Kupfer et al. Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. New England J Med. 1987;316:775-9.

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.

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.

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.

Ozdemir HB et al. In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography follow-up of cysteamine treatment in corneal cystinosis. Indian J Ophthalmol. 2019 Jan;67(1):153-5.

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.

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.

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.

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.

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.

大鹿哲郎編．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．Vol.30．東京：中山出版；2016

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