第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

略語一覧 5
臨床試験一覧 6
2.7.6 個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1 国内第 I 相試験（評価資料） 7
2.7.6.1.1 試験の概要 7
2.7.6.1.2 試験の結果 9
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 9
2.7.6.1.2.2 人口統計学的特性 10
2.7.6.1.2.3 薬物動態 11
2.7.6.1.2.4 薬力学的特性 16
2.7.6.1.2.5 有効性 16
2.7.6.1.2.6 安全性 17
2.7.6.1.3 結論 22
2.7.6.1.4 付録 23
2.7.6.2 海外第 III 相試験 - CHOC 試験（評価資料） 23
2.7.6.2.1 試験の概要 23
2.7.6.2.2 試験の結果 24
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 24
2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性 25
2.7.6.2.2.3 薬物動態 26
2.7.6.2.2.4 薬力学的特性 26
2.7.6.2.2.5 有効性 26
2.7.6.2.2.6 安全性 31
2.7.6.2.3 結論 42
2.7.6.2.4 付録 42
2.7.6.2.4.1 重篤な有害事象の叙述 42
2.7.6.2.4.2 その他の重要な有害事象の叙述 45
2.7.6.3 海外第 I-IIa 相試験 - OCT-1 試験（評価資料） 46
2.7.6.3.1 試験の概要 46
2.7.6.3.2 試験の結果 47
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 47
2.7.6.3.2.2 人口統計学的特性 47
2.7.6.3.2.3 薬物動態 48
2.7.6.3.2.4 薬力学的特性 48
2.7.6.3.2.5 有効性 48
2.7.6.3.2.6 安全性 56
2.7.6.3.3 結論 68
2.7.6.3.4 付録 69
2.7.6.3.4.1 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述 69
2.7.6.4 国内第 III 相試験（評価資料） 85
2.7.6.4.1 試験の概要 85
2.7.6.4.2 試験の結果 87
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 87

2.7.6.4.2.2　人口統計学的特性 89
2.7.6.4.2.3　薬物動態 91
2.7.6.4.2.4　薬力学的特性 91
2.7.6.4.2.5　有効性 91
2.7.6.4.2.6　安全性 101
2.7.6.4.3　結論 107
2.7.6.4.4　付録 107
2.7.6.4.4.1　重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述 107

表一覧

表 2.7.6.1-1 被験者の人口統計学的特性 11
表 2.7.6.1-2 被験者毎の血漿中システアミン濃度 12
表 2.7.6.1-3 反復投与後の薬物動態パラメータ 13
表 2.7.6.1-4 再算出した反復投与後の薬物動態パラメータ 14
表 2.7.6.1-5 有害事象一覧（単回投与期） 19
表 2.7.6.1-6 有害事象一覧（反復投与期） 20
表 2.7.6.1-7 治験薬との関連性別有害事象の一覧（単回投与期） 21
表 2.7.6.1-8 治験薬との関連性別有害事象の一覧（反復投与期） 21
表 2.7.6.1-9 眼科学的検査異常所見の一覧 22
表 2.7.6.2-1 被験者の内訳及び解析対象集団 25
表 2.7.6.2-2 人口統計学的特性 – SS/FAS 集団 26
表 2.7.6.2-3 IVCM 合計スコアのベースラインからの変化 - SS/FAS 眼集団 27
表 2.7.6.2-4 有効性の副次的評価項目のベースラインからの変化 – SS/FAS 眼集団 30
表 2.7.6.2-5 暴露状況及び服薬状況 – SS/FAS 集団 31
表 2.7.6.2-6 有害事象の要約 – SS/FAS 集団 33
表 2.7.6.2-7 有害事象の一覧 – SS/FAS 集団 34
表 2.7.6.2-8 治験薬との関連性を否定できない有害事象 – SS/FAS 集団 35
表 2.7.6.2-9 局所有害反応（LADRs）の一覧 – SS/FAS 集団 36
表 2.7.6.2-10 白血球中シスチン濃度の変化 – SS/FAS 集団 37
表 2.7.6.2-11 視力（logMAR スケール）の変化 - SS/FAS 集団 38
表 2.7.6.2-12 コントラスト感度の変化 - SS/FAS 集団 38
表 2.7.6.2-13 眼圧の変化 - SS/FAS 集団 39
表 2.7.6.2-14 フルオレセイン染色検査合計スコアの変化 - SS/FAS 集団 40
表 2.7.6.2-15 角膜トポグラフィー所見の変化 - SS/FAS 集団 41
表 2.7.6.3-1 人口統計学的特性 – SS/FAS 集団 48
表 2.7.6.3-2 IVCM 合計スコアのベースラインからの変化 – SS/FAS 眼集団 49
表 2.7.6.3-3 HRT-II による結晶の厚さの変化 – SS/FAS 眼集団 52
表 2.7.6.3-4 OCT による結晶の厚さの変化 – SS/FAS 眼集団 53
表 2.7.6.3-5 CCCS の変化 – SS/FAS 眼集団 54
表 2.7.6.3-6 医師評価による羞明スコアの変化 – SS/FAS 眼集団 54
表 2.7.6.3-7 視力（logMAR スケール）及びコントラスト感度の変化 – SS/FAS 眼集団 55
表 2.7.6.3-8 投与期間の要約 - SS/FAS 集団 56
表 2.7.6.3-9 1 日の点眼回数の推移 - SS/FAS 集団 57
表 2.7.6.3-10 1 日の点眼回数の変更の要約 - SS/FAS 集団 57
表 2.7.6.3-11 有害事象の要約 - SS/FAS 集団 59
表 2.7.6.3-12 有害事象の一覧 - SS/FAS 集団 60
表 2.7.6.3-13 治験薬との関連性を否定できない有害事象の一覧 - SS/FAS 集団 62

表 2.7.6.3-14 局所有害反応（LADRs）の一覧 - SS/FAS 集団 63
表 2.7.6.3-15 局所有害反応（LADRs）の持続時間の要約 - SS/FAS 集団 64
表 2.7.6.3-16 重篤な有害事象の一覧 - SS/FAS 集団 65
表 2.7.6.3-17 VAS スケールによる疼痛の変化 - SS/FAS 眼集団 67
表 2.7.6.4-1 被験者の人口統計学的特性（計量データ） 89
表 2.7.6.4-2 被験者の人口統計学的特性（分類データ） 90
表 2.7.6.4-3 IVCM - 被験者（眼）毎の IVCM 角膜各層スコアの一覧 92
表 2.7.6.4-4 輝度波形（前眼部 OCT）- 被験者（眼）毎の ASI 平均値の一覧 94
表 2.7.6.4-5 医師による羞明評価一覧および要約統計量 97
表 2.7.6.4-6 被験者による羞明評価一覧および要約統計量 99
表 2.7.6.4-7 治験薬投与の遵守状況の要約 101
表 2.7.6.4-8 有害事象の要約 - SAS 集団 103
表 2.7.6.4-9 治験薬との関連性を否定できない有害事象の一覧 – SAS 集団 104
表 2.7.6.4-10 局所有害反応（LADRs）の一覧 – SAS 集団 105

図一覧

図 2.7.6.1-1 被験者の内訳 10
図 2.7.6.1-2 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 15
図 2.7.6.2-1 IVCM スコアの投与 90 日目までの変化 – SS/FAS 眼集団 28
図 2.7.6.2-2 角質層毎の IVCM スコアの変化: CH 0.55%群 29
図 2.7.6.2-3 角質層毎の IVCM スコアの変化: 0.10%群 29
図 2.7.6.3-1 IVCM 合計スコアの投与 180 日までの変化 – SS/FAS 眼集団 50
図 2.7.6.3-2 ICVM 合計スコアの投与 60 日目までの変化 – SS/FAS 眼集団 50
図 2.7.6.4-1 被験者の内訳 88
図 2.7.6.4-2 VCM - 被験者（眼）毎の IVCM 角膜各層スコアの推移 93
図 2.7.6.4-3 医師による羞明評価 - 被験者（眼）毎の推移 98
図 2.7.6.4-4 被験者による羞明評価 - 被験者（眼）毎の推移 100

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

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。

臨床試験一覧

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

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　国内第 I 相試験（評価資料）

添付資料 5.3.3.2

2.7.6.1.1　試験の概要

治験の標題	健康成人男性を対象とした A0003 点眼液 0.55%の第 I 相試験
治験実施施設数及び実施国	1 施設 日本
治験期間	2018 年 8 月 23 日（最初の被験者の組み入れ日） 2018 年 10 月 10 日（最後の被験者の完了日）
開発の相	第 I 相
目的	日本人健康成人男性を対象に、A0003 点眼液 0.55%を単回及び反復投与し、投与後の忍容性を検討するとともに、反復投与時のシステアミンの最低血中濃度推移及び薬物動態について検討する。
治験方法	単回投与期では A0003 点眼液 0.55%を 1 日 1 回右眼に 1 滴投与し、引き続き反復投与期で 1 日 4 回左右各眼に 1 回 1 滴を投与する非盲検試験法により実施する。 単回投与期においては、被験者 6 例を 6 グループ（各グループ 1 例）に分け、グループ 1 から順に試験を実施し、先行するグループで安全性が確認できた場合は、別日に次グループの試験を実施する。最終症例の単回投与後 3 日以上の休薬期間を置き、安全性を確認する。 反復投与期においては、単回投与期で安全性が確認された被験者を対象に、単回投与期終了後 3 日以上の期間を置き実施する。 単回投与期： 試験 2 日目の朝に、A0003 点眼液 0.55%を右眼に 1 滴単回点眼投与し、点眼後の忍容性について検討する。 また、試験 1 日目に 2 回、試験 2 日目に 1 回、試験 3 日目に 1 回、血漿中システアミン濃度を測定し、内因性物質であるシステアミンの体内動態について検討する。 反復投与期： 試験 2 日目から 8 日目の間、A0003 点眼液 0.55%を両目に各 1 滴 1 日 4 回 4 時間間隔で、試験 9 日目は、朝 1 回両目に各 1 滴反復投与し点眼後の忍容性について検討する。また、試験 2 日目から 9 日目において、各日の 1 回目の治験薬投与 30 分前の血漿中システアミン濃度を測定し、最低血中濃度推移を検討する。さらに、試験 9 日目から 10 日目にかけて、血漿中システアミン濃度を経時的に測定し、点眼後のシステアミンの薬物動態を検討する。
被験者数	6 例

診断及び主要な組入れ基準	選択基準： 健康成人男性（日本人）で、以下の選択基準を満たす被験者。 (1) 年齢が 20 歳以上かつ 35 歳以下（同意取得日における年齢）の者 (2) BMI［Body Mass Index = 体重（kg）/〔身長（m）〕2］が 18.5～25.0（小数点第 2 位を四捨五入）の範囲にある者 (3) 治験薬投与前 4 週間以内に、スクリーニング検査を受診し、実施医療機関が定める基準値からの逸脱等により臨床的に問題となる異常が認められず、治験責任医師または治験分担医師が本治験への参加に問題がないと判断した者 (4) 小数視力が一眼でそれぞれ 1.0（裸眼、矯正視力を問わず）以上かつ、眼圧が両眼とも 10～20 mmHg の範囲にある者 (5) 治験の目的、方法、期間及び本治験薬の性質、作用、予想される副作用等について説明を受け、これらを十分に理解した上で、本人の自由意思による同意が文書で得られた者 除外基準： (1) 薬物及び食物アレルギーの既往歴のある者 (2) システアミン、ベンザルコニウム塩化物、エデト酸二ナトリウム、カルメロースナトリウム及びクエン酸一水和物に対し過敏症の既往歴のある者 (3) ペニシラミンに対し過敏症の既往歴のある者 (4) 消化性潰瘍のある者またはその既往歴のある者 (5) 肝障害またはその既往歴のある者 (6) 透析中の者 (7) 過敏症の既往歴のある者 (8) 視神経に異常がある者または異常が疑われる者 (9) レーシック手術等の屈折矯正手術を受けた者 (10) 日常、ハードコンタクトレンズを装用している者またはソフトコンタクトレンズ装用者で 1 日に 14 時間以上装用している者 (11) 治験薬投与 1 週間前から治験終了までコンタクトレンズの装用を中止できない者 (12) 再発性角膜上皮剥離、円錐角膜の既往歴または合併症を有する者 (13) 結膜炎（アレルギー性を含む）、眼瞼炎、ドライアイ等の眼瞼、角膜、結膜症状を有し治療が必要な者 (14) 梅毒血清反応、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体が陽性の者 (15) 心臓血管系、免疫系、血液系、脳血管系、呼吸器系、消化器系、肝臓、腎臓等に注意を要する既往歴のある者 (16) 治験薬投与前 1 週間以内または試験期間中に他の医薬品を使用した者（ただし、眼科学的検査時に用いる点眼麻酔剤及び散瞳剤は除く） (17) 治験薬投与前 6 ヵ月以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 (18) 治験開始前 4 週間以内に 200 mL または 12 週間以内に 400 mL を超える採血あるいは 2 週間以内に成分採血（血漿成分採血及び血小板成分採血）を受けた者 (19) その他、治験責任医師または治験分担医師が医学的及び倫理的

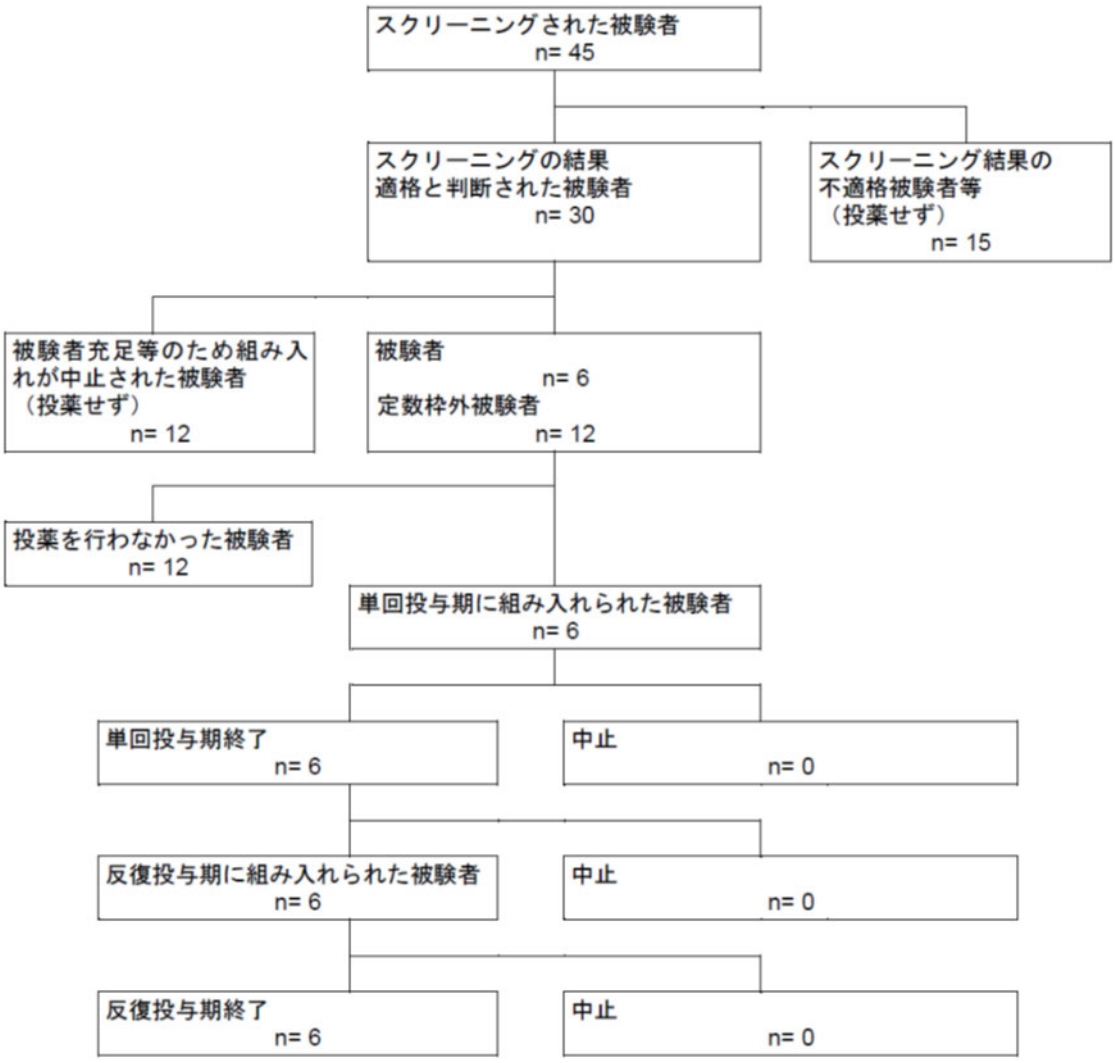
	見地から本治験の被験者として不適切と判断した者
被験薬、用量及び投与方法	被験薬：A0003 点眼液 0.55% バッチ番号：F17111 用量及び投与方法： 単回投与期：A0003 点眼液 0.55%を 1 滴点眼投与した。 反復投与期：A0003 点眼液 0.55%を 1 回 1 滴 1 日 4 回（4 時間間隔）7 日間（試験 2～8 日目）投与し、最終日（試験 9 日目）は朝 1 回 1 滴を投与した。
治療期間	1 日 1 回 1 滴投与する単回投与期に引き続き、試験 2 日目から 8 日目の間、A0003 点眼液 0.55%を両目に各 1 滴 1 日 4 回 4 時間間隔で、試験 9 日目は、朝 1 回両目に各 1 滴 8 日間反復投与する。
対照薬、用量及び投与方法	該当なし
評価項目	安全性： 有害事象、自覚症状・他覚所見、眼科的所見、生理学的検査、眼科学的検査及び一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）について、程度、頻度及び治験薬との関連性等を総合して安全性を評価した。 薬物動態： 血漿中システアミン濃度を測定し、A0003 点眼液 0.55%点眼後の薬物動態を検討した。
統計手法	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、被験者別及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。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量を示した。
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.1.2　試験の結果

2.7.6.1.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示す。45 名の被験者に説明が行われ、すべての被験者において文書による同意を取得し、スクリーニング検査を行った結果、判定前に 1 名の被験者が治験への参加を辞退し、14 名の被験者が不適と判定されたため、30 名の被験者が治験への参加適格と判定された。適格と判定された 30 名のうち、12 名の被験者が被験者充足等のため治験への組み入れが中止され、最終的に 6 名の被験者及び 12 名の定数枠外被験者が治験に組み入れられ、単回投与期が開始された。単回投与期終了後、単回投与における治験薬の安全性が確認されたため、単回投与期で治験薬の投与を受けた被験者 6 例において、反復投与期が開始された。

本治験において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）及び除外基準、治験の実施方法、被験者の管理及び評価等に関して、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及び安全性評価の解析対象集団とした。



Source: 5.3.3.2 図 10.1-1

図 2.7.6.1-1 被験者の内訳

2.7.6.1.2.2　人口統計学的特性

被験者の人口統計学特性を表 2.7.6.1-1 に示す。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 171.2 cm）、体重は 53.8～77.3 kg（平均 65.1 kg）及び 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。

表 2.7.6.1-1 被験者の人口統計学的特性

被験者識別コード	治験薬	項目名[単位]							
		年齢 [歳]	身長 [cm]	体重 [kg]	BMI [kg/m^2]	小数視力		眼圧	
						右眼	左眼	右眼 [mmHg]	左眼 [mmHg]
[redacted]	A0003 点眼液 0.55%	22	176.9	66.3	21.2	1.5	1.5	13	13
[redacted]		24	178.8	77.3	24.2	1.5	2.0	15	15
[redacted]		29	169.9	65.5	22.7	1.5	1.2	14	17
[redacted]		23	170.7	68.6	23.5	2.0	2.0	14	13
[redacted]		32	159.7	53.8	21.1	1.5	1.2	14	14
[redacted]		22	171.0	59.2	20.2	2.0	2.0	13	13
平均		25.3	171.2	65.1	22.2	1.7	1.7	13.8	14.2
標準偏差		4.2	6.7	8.1	1.6	0.3	0.4	0.8	1.6

Source: 5.3.3.2 表 11.2-1

2.7.6.1.2.3　薬物動態

2.7.6.1.2.3.1　血漿中システアミン濃度

被験者毎の血漿中システアミン濃度の測定データ一覧表を表 2.7.6.1-2 に示す。

単回投与期においては、投与後 24 時間の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。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 時間後及び 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 2.7.6.1-2 被験者毎の血漿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

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

2.7.6.1.2.3.2　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 2.7.6.1-3 に示す。

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 であった。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 であった。t_{max} については、0.083 hr（5 min）が 2 名及び 0.25 hr （15 min）が 4 名であった。

投与 0.083 時間後及び 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、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 時間後及び 0.25 時間後から投与 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*及び自由度調整済決定係数*で表 2.7.6.1-4 に示した。また、被験者毎の投与 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} 以後で再上昇前の時点(hr)、遡点数*、自由度調整済決定係数*、kel*(1/hr)及び $t_{1/2}$*(hr)をまとめて図 2.7.6.1-2 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 2.7.6.1-3 反復投与後の薬物動態パラメータ

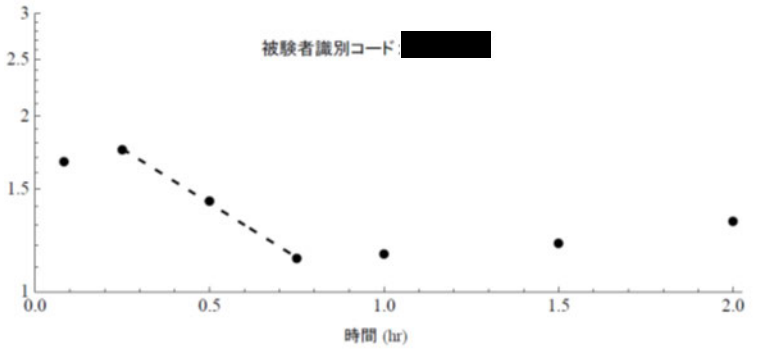
被験者識別コード	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	kel (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_t (ng・hr/mL)	遡点数	自由度調整済決定係数
[redacted]	1.75	0.25	–	–	34.36	–	–
[redacted]	1.47	0.083	0.00148	468.77	21.20	3	−0.0520
[redacted]	2.04	0.083	0.00214	323.81	36.79	3	−0.9371
[redacted]	1.66	0.25	0.00198	350.29	32.22	11	−0.0863
[redacted]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

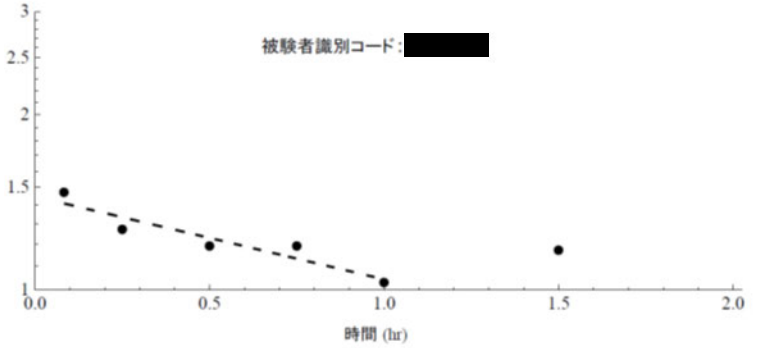
表 2.7.6.1-4 再算出した反復投与後の薬物動態パラメータ

被験者識別コード	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	k_{el}* (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	–	–

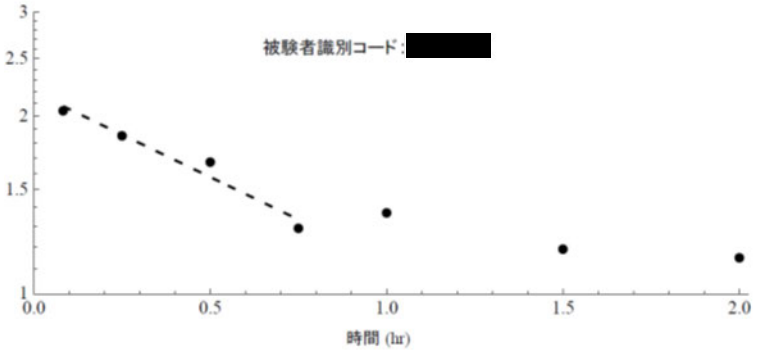
Source: 5.3.3.2 表 11.4-2



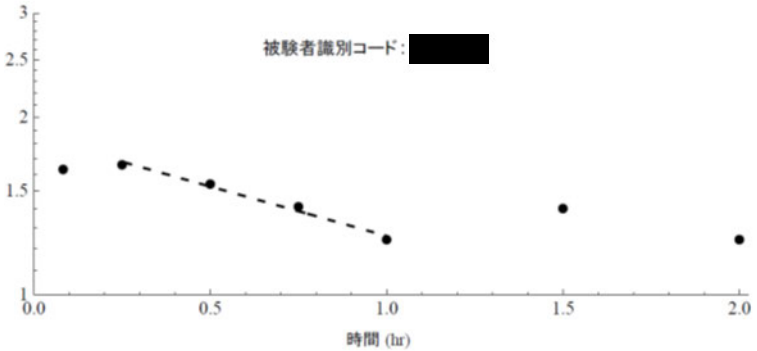
t_{max} (hr)	:	0.25
t_{max}以後で再上昇前の時点(hr)	:	0.75
選点数*	:	3
自由度調整済決定係数*	:	0.9978
kel* (1/hr)	:	0.85718
$t_{1/2}$* (hr)	:	0.81



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



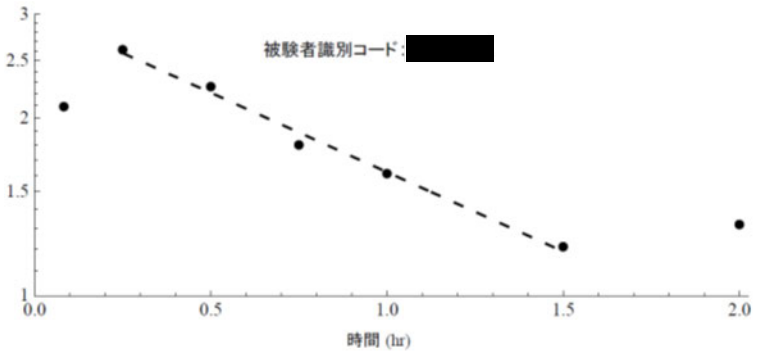
t_{max} (hr)	:	0.083
t_{max}以後で再上昇前の時点(hr)	:	0.75
選点数*	:	4
自由度調整済決定係数*	:	0.9368
kel* (1/hr)	:	0.66154
$t_{1/2}$* (hr)	:	1.05



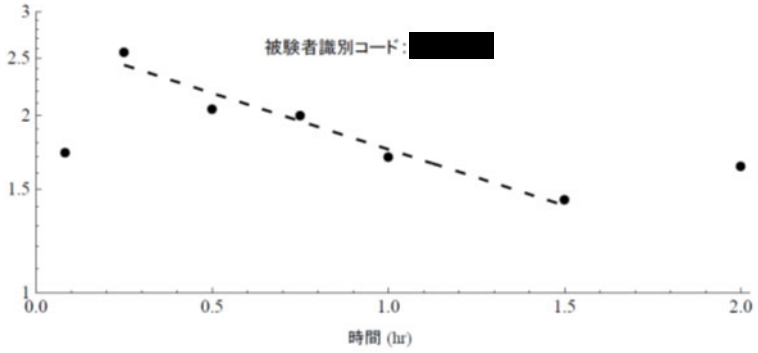
t_{max} (hr)	:	0.25
t_{max}以後で再上昇前の時点(hr)	:	1
選点数*	:	4
自由度調整済決定係数*	:	0.9761
kel* (1/hr)	:	0.38532
$t_{1/2}$* (hr)	:	1.80

Source: 5.3.3.2 図 11.4-1

図 2.7.6.1-2 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: 5.3.3.2 図 11-4.1

図 2.7.6.1-2 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）

2.7.6.1.2.3.3　薬物動態の結論

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 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ることが示された。

2.7.6.1.2.4　薬力学的特性

薬力学特性の評価は行われていない。

2.7.6.1.2.5　有効性

有効性の評価は行われていない。

2.7.6.1.2.6　安全性

2.7.6.1.2.6.1　治験薬の曝露状況

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。

2.7.6.1.2.6.2　有害事象

2.7.6.1.2.6.2.1　定義

「有害事象（AE)」

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)、症状また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。

治験薬との関連性については以下の区分で評価した。また、以下の 3)～5)を副作用とした。

1) 関連なし－因果関係がない：薬剤曝露と有害事象の発現/経過に時間的な関連性に妥当性がない、一致していない、または治験薬との因果関係が信じがたい。
2) ほとんど関連なし－因果関係は除外できないが、妥当な関連性がない：薬剤曝露と有害事象の発現/経過に時間的な関連性が除外できない。有害事象を引き起こした原因が、治験薬よりも可能性が高いその他の原因が存在する。
3) 可能性小－因果関係が確定できない：薬剤曝露と有害事象の発現/経過に妥当な時間的関連性があるか、もしくは不明である。投与中止/再投与情報が不明または明確でない。その他の潜在的な原因が存在する。あるいは、その他の潜在的な原因は存在しないが、治験薬との因果関係は確実とは思われない。
4) 可能性大－因果関係の確度が高い：薬剤の曝露と有害事象の発現/経過に妥当な時間的な関連性がある。治験薬の投与を中止すると当該有害事象が消失する。また、その他の原因が除外できる。あるいはその他の 原因が高い確度で除外できる。
5) 確実－因果関係が確実：薬剤の曝露と有害事象の発現/経過に妥当な時間的な関連性がある。治験薬の投与を中止すると当該有害事象が消失し、治験薬を再投与すると当該有害事象が再度発現する。また、その他の原因が除外でき、当該有害事象の発現理由が薬理学作用等で証明できる。

AE の程度については、治験責任医師または治験分担医師の判断により、以下の 4 段階で評価した。

1) 軽度：一過性であり、日常生活に支障を来さない有害事象
2) 中等度：日常の活動の障害となる有害事象
3) 高度：日常の活動が中断され、治験を中止して治療をする必要がある有害事象
4) 極めて高度：生命に危険を及ぼすか、あるいは日常生活に支障を来す不可逆性の有害事象

「重篤な有害事象（SAE)」

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言う。

1) 死に至るもの
2) 生命を脅かすもの
3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
4) 永続的または顕著な障害・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または反応

2.7.6.1.2.6.2.2　有害事象

本治験において認められた有害事象を表 2.7.6.1-5（単回投与期）及び表 2.7.6.1-6（反復投与期）に示す。有害事象の程度はいずれも「軽度」であった。

単回投与期において認められた有害事象は、眼脂が 1 例（16.7%）1 件であった。治験薬との関連性は否定できず、副作用と判定されたが、無処置にて回復した（表 2.7.6.1-7）。

反復投与期においては、6 例のうち 4 例に計 10 件の有害事象が認められ、その内訳は、眼脂が 1 例（16.7%）1 件、眼刺激が 1 例（16.7%）1 件、点状角膜炎が 2 例（33.3%）5 件、眼の異物感が 1 例（16.7%）1 件、結膜充血が 1 例（16.7%）1 件、下痢が 1 例（16.7%）1 件であった。

治験薬との関連性別一覧を表 2.7.6.1-8 に示す。眼脂 1 件、眼刺激 1 件、点状角膜炎 1 件、眼結膜充血 1 件の計 4 件については治験薬との関連性は否定できず、副作用と判定された。このうち処置が施された事象は点状角膜炎の 1 件（原因と考えられた睫毛の抜去）であり、処置後に回復した。その他の事象は無処置で回復した。

表 2.7.6.1-5 有害事象一覧（単回投与期）

治験薬	発現事象	有害事象 発現数（発現率:%）																					
		軽度				中等度				高度				極めて高度				計				合計	
		関連‡なし		関連†あり		関連なし		関連あり		関連なし		関連あり		関連なし		関連あり		関連なし		関連あり			
		例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
A0003 点眼液 0.55% (n=6)	眼脂	0 (0)	0	1 (16.7)	1	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1

†:「関連あり」は「可能性小」、「可能性大」または「確実」を示す。
‡:「関連なし」は「関連なし」または「ほとんど関連なし」を示す。
*:被験者識別コード
有害事象名は、MedDRA/J Ver.21.0の用語を用いた。

Source: 5.3.3.2 表 12.2-1

表 2.7.6.1-6 有害事象一覧（反復投与期）

治験薬	発現事象	有害事象 発現数（発現率：%）																			
		軽度				中等度				高度				極めて高度				計				合計	
		関連‡なし		関連†あり		関連なし		関連あり		関連なし		関連あり		関連なし		関連あり		関連なし		関連あり			
		例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
A0003 点眼液 0.55% (n=6)	眼脂	0 (0)	0	1 (16.7)	1	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1
	眼刺激	0 (0)	0	1 (16.7)	1	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1
	点状角膜炎	2 (33.3)	4	1 (16.7)	1	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	2 (33.3)	4	1 (16.7)	1	3 (50.0)	5
	眼の異物感	1 (16.7)	1	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	1 (16.7)	1	0 (0)	0	1 (16.7)	1
	結膜充血	0 (0)	0	1 (16.7)	1	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1
	下痢	1 (16.7)	1	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	1 (16.7)	1	0 (0)	0	1 (16.7)	1

†:「関連あり」は「可能性小」、「可能性大」または「確実」を示す。
‡:「関連なし」は「関連なし」または「ほとんど関連なし」を示す。
＊:被験者識別コード
有害事象名は、MedDRA/J Ver.21.0の用語を用いた。

Source: 5.3.3.2 表 12.2-2

表 2.7.6.1-7 治験薬との関連性別有害事象の一覧（単回投与期）

治験薬との関連性	発現事象	有害事象 発現数（発現率:%）			
		A0003 点眼液 0.55%（n=6）			
		例数	件数	例数計	件数計
関連なし	―	0 (0)	0	0	0
ほとんど関連なし	―	0 (0)	0	0	0
可能性小	眼脂	1 (16.7)	1	1	1
可能性大	―	0 (0)	0	0	0
確実	―	0 (0)	0	0	0

有害事象名は、MedDRA/J Ver.21.0の用語を用いた。

Source 5.3.3.2 表 12.2.-4

表 2.7.6.1-8 治験薬との関連性別有害事象の一覧（反復投与期）

治験薬との関連性	発現事象	有害事象 発現数（発現率:%）			
		A0003 点眼液 0.55%（n=6）			
		例数	件数	例数計	件数計
関連なし	点状角膜炎	2 (33.3)	3	3	4
	下痢	1 (16.7)	1		
ほとんど関連なし	点状角膜炎	1 (16.7)	1	2	2
	眼の異物感	1 (16.7)	1		
可能性小	眼脂	1 (16.7)	1	3	3
	点状角膜炎	1 (16.7)	1		
	結膜充血	1 (16.7)	1		
可能性大	眼刺激	1 (16.7)	1	1	1
確実	―	0 (0)	0	0	0

有害事象名は、MedDRA/J Ver.21.0の用語を用いた。

Source: 5.3.3.2 表 12.2-6

2.7.6.1.2.6.2.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.6.3　臨床検査値

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。

2.7.6.1.2.6.4　バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性評価項目

反復投与期において、2 例の被験者に表 2.7.6.1-9 に示す眼科学的異常所見が認められた。

被験者[redacted]に認められた点状角膜炎は、試験 3 日目の生体染色検査において認められた事象であり、約 8 時間後の眼科的所見の追跡検査で消失が確認された。被験者[redacted]に認められた点状角膜炎は、試験 6 日目の生体染色検査において認められた事象であり、約 4 時間後の眼科的所見の追跡検査で消失が確認された。

表 2.7.6.1-9 眼科学的検査異常所見の一覧

項目名			生体染色検査									
			右眼					左眼				
治験薬	被験者識別コード	期	試験1日目入院時	試験3日目治験薬初回投与前	試験6日目治験薬初回投与前	試験9日目の治験薬投与24時間後	異常変動の判定	試験1日目入院時	試験3日目治験薬初回投与前	試験6日目治験薬初回投与前	試験9日目の治験薬投与24時間後	異常変動の判定
			異常所見の有無	異常所見の有無	異常所見の有無	異常所見の有無		異常所見の有無	異常所見の有無	異常所見の有無	異常所見の有無	
A0003 点眼液 0.55%	[redacted]	反復投与期	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	—	異常なし	異常あり※1	異常なし	異常なし	異常変動
	[redacted]		異常なし	異常なし	異常あり※2	異常なし	異常変動	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	—

※1：左角膜中央に点状表層角膜炎を認める。 ※2：点状表層角膜炎

Source: 5.3.3.2 表 12.5-2

2.7.6.1.2.6.5　安全性の結論

本剤の単回投与期においては、有害事象は 1 例に 1 件の有害事象（眼脂）が認められ、副作用と判定されたが、軽度で無処置にて回復した。反復投与期においては、6 例のうち 4 例に計 10 件の有害事象が発現し、うち 6 件（眼脂 1 件、眼刺激 1 件、点状角膜炎 2 件、眼の異物感 1 件、結膜充血 1 件）については副作用と判定された。いずれも軽度であり、1 件（原因の睫毛の除去）を除いては無処置で回復した。

重篤な副作用、死亡例はなく、臨床検査値やその他の安全性評価項目において臨床的意味のある異常は認められなかった。

以上より、本剤の忍容性は良好であると考えられた。

2.7.6.1.3　結論

日本人健康成人男性を対象に、A0003 点眼液 0.55%を単回投与に引き続き反復投与し（1 日 4 回 7 日間）、忍容性を検討するとともに、反復投与時のシステアミンの血中濃度推移及び薬物動態について検討した。

単回投与期においては、有害事象は 1 例に 1 件の有害事象（眼脂）が認められ、副作用と判定されたが、軽度で無処置にて回復した。反復投与期においては、6 例のうち 4 例に計 10 件の有害事象が発現し、うち 6 件（眼脂 1 件、眼刺激 1 件、点状角膜炎 2 件、眼の異物感 1 件、結膜充血 1 件）については副作用と判定された。いずれも軽度であり、1 件（原因の睫毛の除去）を除いては無処置で回復した。重篤な副作用、死亡例はなく、臨床検査値やその他の安全性評価項目において臨床的意味のある異常は認められなかった。

血漿中システアミン濃度については、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 時間後及び 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。

以上より、1 日 4 回反復投与した場合、投与直後にわずかな血中濃度が検出されるのみであり、蓄積性はなく、忍容性は良好であると考えられた。

2.7.6.1.4　付録

該当なし

2.7.6.2　海外第 III 相試験 - CHOC 試験（評価資料）

添付資料 5.3.5.1

2.7.6.2.1　試験の概要

治験の標題	腎性シスチン症患者を対象としたシステアミン塩酸塩（CH）の第 III 相、非盲検ピボタル試験（CHOC 試験）
治験実施施設数及び実施国	2 施設 フランス
治験期間	2013 年 1 月～2013 年 6 月
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： 腎性シスチン症に伴う眼症状に対する有効性をシステアミン点眼液 0.55%群（CH 0.55%群）とシステアミン塩酸塩 0.10%群（CH 0.10%群）とで比較し、CH 0.55%の優越性を検討する。 副次的目的： 眼症状を有する腎性シスチン症患者に対する CH 0.55%の安全性を評価する。
治験方法	非盲検、無作為化比較試験
被験者数	目標症例数（計画時）：24 例以上 組入／割付例数：32 例（64 眼） Safety Set（SS）：31 例（62 眼） Full Analysis Set（FAS）：31 例（62 眼） うち、主要評価項目の対象眼数：37 眼（20 例） Per Protocol Set（PPS）：23 例（46 眼）
診断及び主要な組入れ基準	• 白血球中シスチン濃度が>1.5 nmol /1/2 cystine/mg protein でシスチン症と診断された患者 • 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 • 1 日 4 回点眼投与の用法を遵守可能な患者 • 検査のために眼科集中検査施設への訪問が可能な患者
被験薬、用量及び投与方法	CH 0.55% CH 0.55%を 1 回 1 滴 1 日 4 回投与 バッチ番号：F11204
治療期間	90 日
対照薬、用量及び投与方法	CH 0.10%（AGEPS, AP-HP 製） 両眼に CH 0.55%を 1 回 1 滴 1 日 4 回投与

評価項目	有効性 主要評価項目： • in vivo 共焦点顕微鏡法(In-Vivo Confocal Microscopy, IVCM)での角膜上皮 7 層の角膜シスチン結晶密度の合計スコア（スコアは独立の非公開専門家が評価した） 副次評価項目： • 医師及び被験者評価による羞明 • スリットランプ検査による Corneal Cystine Crystal Score (CCCS) • 光干渉断層撮影法（Optical Coherence Tomography , OCT）による結晶の厚さ 安全性 • 有害事象（AE） • 患者日誌により収集する局所有害反応（local adverse reactions, LADRs） • 眼科学的検査（視力検査、コントラスト感度、屈折検査、眼底検査、眼圧検査、角膜トポグラフィー及び生体検査） • 臨床検査：白血球中シスチン濃度 ヘルスアウトカム • Comparison of Ophthalmic Medications for Tolerability（COMTol）質問票を用いた CH 0.55%投与前後の満足度評価（CH 0.55%投与群のみ）
統計手法	有効性の主要評価項目である IVCM 合計スコアの 90 日目のベースラインからの変化量の解析には、Generalized Estimating Equation（GEE）モデルを用いた。有効性の副次評価項目の 90 日目のベースラインからの変化量の解析には、Analysis of Covariance（ANCOVA）を用いた。有意水準は 5%とした。
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.2　試験の結果

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

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。システアミン塩酸塩点眼液 0.55%群（以下、CH 0.55%群）は 15 名、システアミン塩酸塩点眼薬 0.10%（以下、CH 0.10%群）は 17 名であった。このうち 1 例の脱落例を除く 31 名が試験を完了した。

表 2.7.6.2-1 に被験者の内訳及び 3 つの解析対象集団を示す。各解析対象集団の定義は下記のとおりである。

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

SS と FAS に含まれる被験者（眼）は同一であり、CH 0.55%群が 15 名（30 眼）、CH 0.10%群が 16 名（32 眼）、計 31 名（62 眼）であった。

表 2.7.6.2-1 被験者の内訳及び解析対象集団

	CH 0.55%群	CH 0.10%群	計
症例の内訳（%）			
組入れ例数	15 (100.0%)	17 (100.0%)	32 (100.0%)
無作為化例数	15 (100.0%)	17 (100.0%)	32 (100.0%)
Safety Set (SS)	15 (100.0%)	16 (94.1%)	31 (96.9%)
Full Analysis Set (FAS)	15 (100.0%)	16 (94.1%)	31 (96.9%)
Per Protocol Set (PPS)	12 (80.0%)	11 (64.7%)	23 (71.9%)
投与 1 日目（Inclusion visit）実施例数	15 (100.0%)	17 (100.0%)	32 (100.0%)
投与 30 日目（Interim visit）実施例数	15 (100.0%)	16 (94.1%)	31 (96.9%)
投与 60 日目（Phone call）実施例数	14 (93.3%)	16 (94.1%)	30 (93.8%)
投与 90 日目（Final visit）実施例数	15 (100.0%)	16 (94.1%)	31 (96.9%)
試験完了例数	15 (100.0%)	16 (94.1%)	31 (96.9%)
早期中止例数	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (3.1%)
早期中止理由：Lost to follow up	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (3.1%)
IVCM 測定例数（%）			
IVCM 測定なし	4 (26.7%)	5 (29.4%)	9 (28.1%)
IVCM 測定あり：12 歳未満	2 (13.3%)	4 (23.5%)	6 (18.8%)
IVCM 測定あり：12 歳以上、18 歳未満	2 (13.3%)	2 (11.8%)	4 (12.5%)
IVCM 測定あり：18 歳以上	7 (46.7%)	6 (35.3%)	13 (40.6%)

Source: 5.3.5.1 Table 14.1.1.1

2.7.6.2.2.2　人口統計学的特性

SS/FAS 集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-2 に示す。解析対象 31 例のうち、15 例（48.4%）が男性であった。平均年齢は 17.1 歳（範囲 2.87 - 62.6 歳）であり、19 例は 18 歳未満であった。両群間の年齢及び性別の人口統計学的特性に統計学的な差は認められなかった。

罹患期間（シスチン症の診断から本試験組入までの期間）は 14.8±10.8 年であり、診断時の年齢は生後 26.6±62.6 ヵ月であった。3[redacted] 歳で遅発型のシスチン症と診断された CH 0.55%群の 1 例を除き、他の全ての症例は 5 歳前に乳児の腎性シスチン症と診断された。無作為化前の前治療薬として、システアミンの局所治療（点眼剤）が全被験者で使用されており、31 例中 28 例が 1 年以上の使用であった。局所療法の平均期間は 144 ヵ月であり両群間で同程度であった。システアミンの全身療法は 31 例中 29 例であり、平均治療期間は 119 ヵ月（範囲：0.394 - 414 ヵ月）であった。既往歴及び前治療歴について両群間で臨床学的な差は確認されなかった。

表 2.7.6.2-2 人口統計学的特性 – SS/FAS 集団

	CH 0.55%群 (N=15)	CH 0.10%群 (N=16)	計 (N=31)	p 値
性別 N (%)				0.853[a]
男性	7 (46.7%)	8 (50.0%)	15 (48.4%)	
女性	8 (53.3%)	8 (50.0%)	16 (51.6%)	
年齢（歳）				
平均±SD	19.2±15.5	15.1±10.3	17.1±13.0	0.392[b]
中央値	13.5	11.8	13.3	0.540[c]
最小値、最大値	2.87, 62.6	3.49, 36.0	2.87, 62.6	
年齢 N (%)				
12 歳未満	5 (33.3%)	8 (50.0%)	13 (41.9%)	
12 歳以上、18 歳未満	3 (20.0%)	3 (18.8%)	6 (19.4%)	
18 歳以上	7 (46.7%)	5 (31.3%)	12 (38.7)	
IVCM 測定 N (%)				
測定なし	4 (26.7%)	5 (31.3%)	9 (29.0%)	
測定あり 12 歳未満	2 (13.3%)	4 (25.0%)	6 (19.4%)	
測定あり 12 歳以上、18 歳未満	2 (13.3%)	2 (12.5%)	4 (12.9%)	
測定あり 18 歳以上	7 (46.7%)	5 (31.3%)	12 (38.7%)	

[a] Chi^2 test
[b] Student t-test
[c] Wilcoxon Mann-Whitney test
Source: 5.3.5.1 Table 3

2.7.6.2.2.3　薬物動態

薬物動態の評価は行われていない。

2.7.6.2.2.4　薬力学的特性

薬力学的特性の評価は行われていない。

2.7.6.2.2.5　有効性

2.7.6.2.2.5.1　主要評価項目

有効性の主要な解析は、ベースラインで IVCM 測定が行われた 42 眼（22 例）について行われた。CH 0.10%群の 2 例については、片眼のみの評価であった。

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 合計スコアのベースラインからの変化を表 2.7.6.2-3 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（$p<0.0001$、Generalized Estimating Equation [GEE] モデル）。IVCM 合計スコアのベースラインからの相対変化（減少率）は、CH 0.55%群で 40%、CH 0.10%群で 0.7%であった。GEE モデルで推定された IVCM 合計スコア変化量の群間差は 3.8435 (± 0.8853)、95%信頼区間は 2.1083～5.5786 であり、信頼区間下限が 0 を上回ることから、CH 0.10 群に対する CH 0.55%群の優越性は

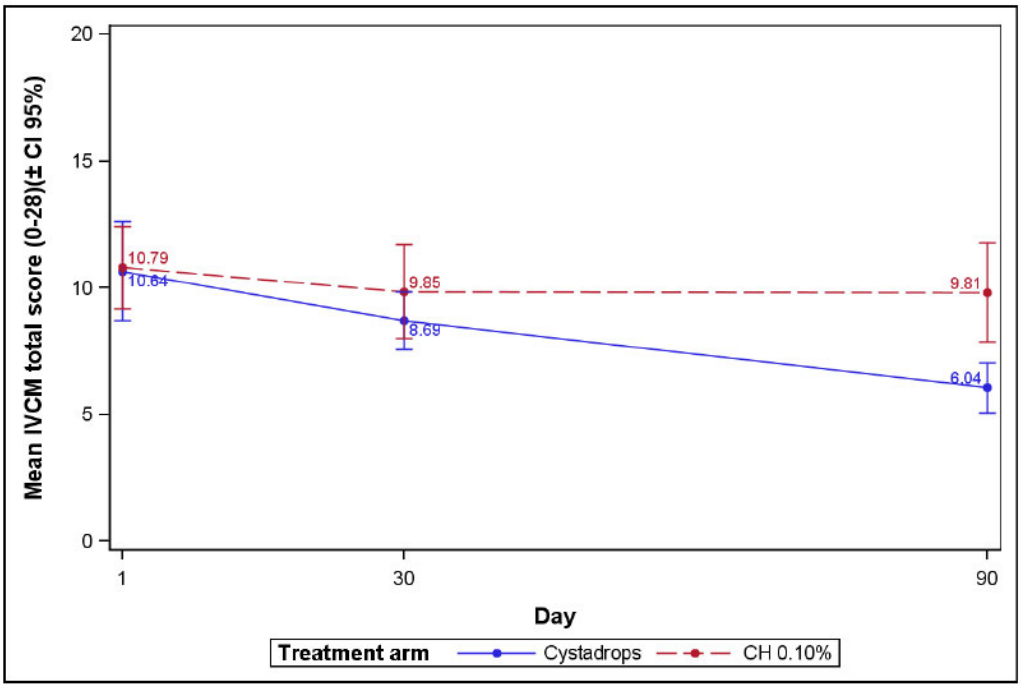
検証された。

また、IVCM 合計スコアの投与 90 日までの変化を図 2.7.6.2-1 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 2.7.6.2-3 IVCM 合計スコアのベースラインからの変化 - SS/FAS 眼集団

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)	

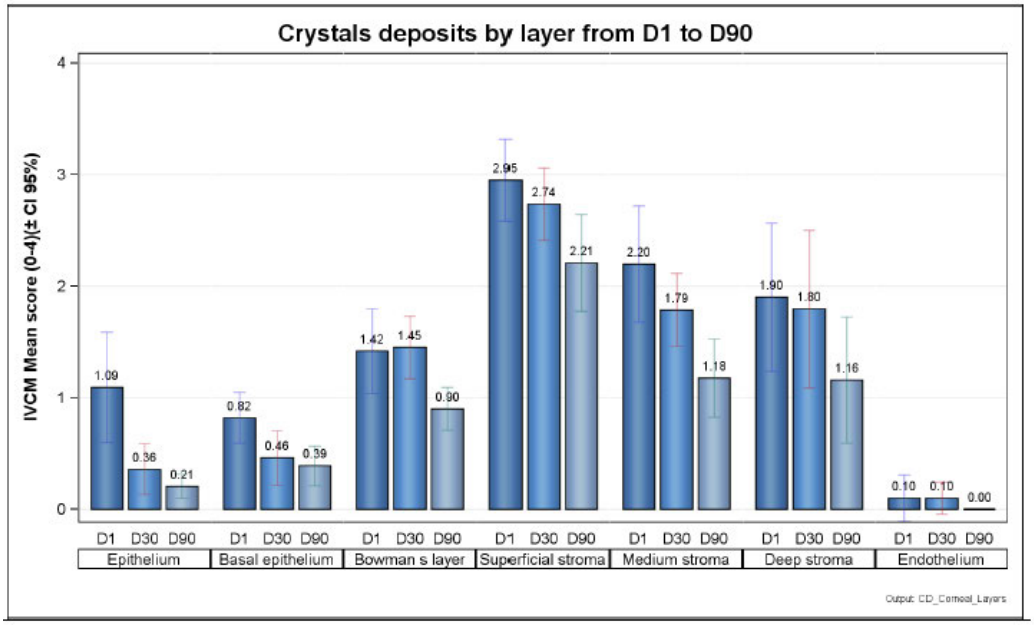
a N = ベースライン、投与 90 日目ともデータが得られた眼数。5 眼では両方のデータは得られていない：被験者 0204 で 2 眼（ベースライン時のスコアなし）、被験者 0106 で 2 眼（投与 90 日目のスコアなし）、被験者 0111 で 1 眼（投与 90 日目のスコアなし）。
b GEE モデル
Source: 5.3.5.1 Table 9



Source: 5.3.5.1 Figure 6

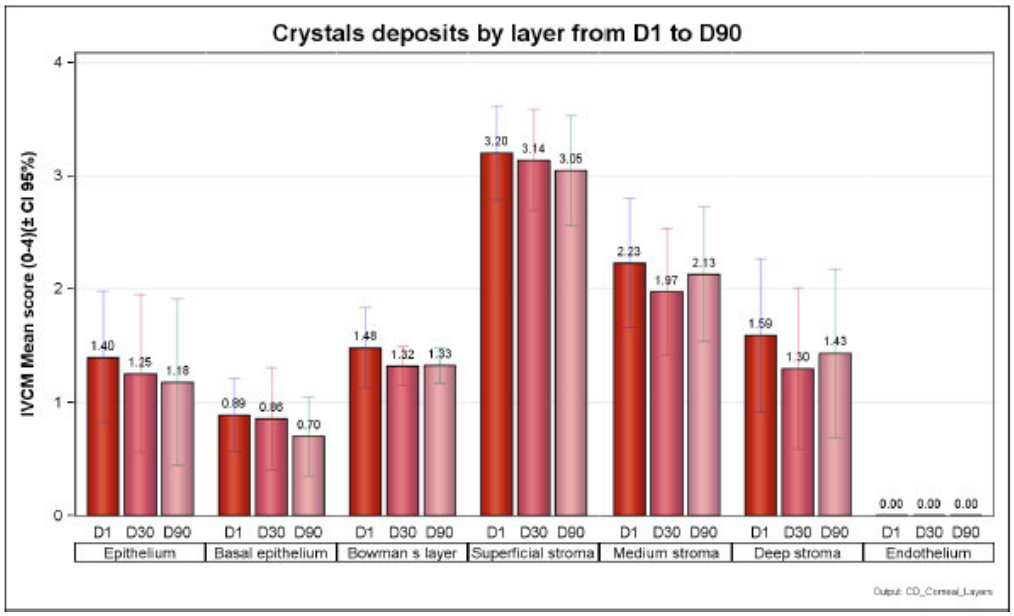
図 2.7.6.2-1 IVCM スコアの投与 90 日目までの変化 – SS/FAS 眼集団

角質層毎の IVCM スコアの変化を図 2.7.6.2-2（CH 0.55%群）及び図 2.7.6.2-3（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%群に比べ減少は小さかった。



Source: 5.3.5.1 Figure 7

図 2.7.6.2-2 角質層毎の IVCM スコアの変化: CH 0.55%群



Source: 5.3.5.1 Figure 8

図 2.7.6.2-3 角質層毎の IVCM スコアの変化: 0.10%群

2.7.6.2.2.5.2　副次評価項目

副次評価項目の結果を表 2.7.6.2-4 に示す。

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を投与 90 日目に評価した。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、CCCS、OCT による

角膜シスチン結晶の厚さに統計学的な有意差（p<0.05、ANCOVA）が認められた。

表 2.7.6.2-4 有効性の副次的評価項目のベースラインからの変化 - SS/FAS 眼集団

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

Source 5.3.5.1: Synopsis Table 2

2.7.6.2.2.5.3　有効性の結論

有効性の主要評価項目である IVCM 合計スコア、副次的評価項目である CCCS 及び OCT による結晶の厚さ、羞明について評価を行った。

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）について解析したところ、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）。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。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。

副次的評価項目についても、ベースラインからの改善がみられ、医師評価による羞明、CCCS、OCT による角膜シスチン結晶の厚さに統計学的な有意差（p<0.05、ANCOVA）が認められた。

2.7.6.2.2.6　安全性

2.7.6.2.2.6.1　治験薬の曝露状況

被験薬、対照薬への暴露状況及び服薬状況について表 2.7.6.2-5 に示す。

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。

表 2.7.6.2-5 暴露状況及び服薬状況 – SS/FAS 集団

	CH 0.55% (N=15)	CH 0.10% (N=16)	全体 (N=31)
投与期間（日）			
N（Nmiss）	15 (0)	16 (0)	31 (0)
平均±SD	86.3 ± 19.9	92.7 ± 5.46	89.6 ± 14.5
最小値、最大値	17.0; 106	85.0; 106	17.0; 106
中央値（Q1、Q3）	90.0 (87.0; 91.0)	91.0 (90.0; 93.0)	91.0 (89.0; 92.0)
投与日数			
N（Nmiss）	15 (0)	16 (0)	31 (0)
平均±SD	83.0 ± 19.1	87.8 ± 8.33	85.5 ± 14.5
最小値、最大値	17.0; 96.0	64.0; 103	17.0; 103
中央値（Q1、Q3）	89.0 (83.0; 91.0)	89.0 (87.5; 91.0)	89.0 (84.0; 91.0)
合計投与回数			
N（Nmiss）	15 (0)	16 (0)	31 (0)
平均±SD	316 ± 83.9	370 ± 89.5	344 ± 89.6
最小値、最大値	51.0; 376	133; 553	51.0; 553
中央値（Q1、Q3）	341 (317; 360)	357 (342; 429)	354 (331; 374)
投与中断した日数			
N（Nmiss）	15 (0)	16 (0)	31 (0)
平均±SD	3.20 ± 5.35	1.19 ± 1.60	2.16 ± 3.96
最小値、最大値	0.000; 16.0	0.000; 5.00	0.000; 16.0
中央値（Q1、Q3）	1.00 (0.000; 4.00)	0.500 (0.000; 2.00)	1.00 (0.000; 2.00)
理論上のコンプライアンス（%）			
N（Nmiss）	14 (1)	16 (0)	30 (1)
平均±SD	92.1 ± 11.5	104 ± 24.6	98.2 ± 20.1
最小値、最大値	57.8; 99.2	48.2; 151	48.2; 151
中央値（Q1、Q3）	96.8 (94.3; 98.0)	98.6 (95.4; 113)	97.6 (94.4; 99.2)
コンプライアンス（%）			
N（Nmiss）	14 (1)	16 (0)	30 (1)
平均±SD	95.2 ± 7.84	105 ± 24.4	100 ± 19.0
最小値、最大値	69.3; 99.2	52.0; 151	52.0; 151
中央値（Q1、Q3）	97.9 (95.8; 98.9)	99.0 (96.4; 116)	98.5 (95.8; 99.2)

Source 5.3.5.1: Table 14.4.2

2.7.6.2.2.6.2　有害事象

2.7.6.2.2.6.2.1　定義

「有害事象（AE）」

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）、症状また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。

治験薬との関連性については以下の区分で評価した。このうち「ほとんど関連なし」を除く有害事象を「治験薬との関連性を否定できない有害事象」とした。

1) 確実（Certain）：薬剤の曝露と有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現/経過に妥当な時間的な関連性があり、合併症や他の薬剤等の使用によるものとは考えられない。当該有害事象の発現理由を薬理学作用等に基づき説明できる。治験薬の投与を中止すると当該有害事象が消失し、治験薬を再投与すると当該有害事象が再度発現する。
2) 可能性大（Probably/likely）：薬剤の曝露と有害事象の発現/経過に妥当な時間的な関連性がある。治験薬の投与を中止すると当該有害事象が消失する。
3) 可能性あり（Possible）：当該有害事象の原因として他の要因が考えうる（合併症や他の薬剤の使用等）、または治験薬中止後の情報がないか不明である。
4) ほとんど関連なし（Unlikely）：薬剤曝露と有害事象の発現/経過に時間的な関連性があるとは考えにくい、または、有害事象を引き起こした他の原因（併用薬剤、患者の病状あるいは感染症等の環境要因）が存在する。
5) その他（Conditional/Unclassified）：関連性の評価にはさらなる情報が必要である。
6) 判定不要· 関連性の評価に必要な情報が不十分であり、収集不可である。

「重篤な有害事象（SAE）」

治験薬等が投与された（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言う。

1) 死に至るもの
2) 生命を脅かすもの
3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
5) 先天異常を来すもの

「医学的に重要な事象」

治験薬が投与された際に起こる、以下の事象を言う。

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) 結膜血管新生

「局所有害反応（local adverse drug reactions, LADRs）」

患者日誌により収集した以下の治験薬投与後の局所反応：stinging（刺痛）redness（充血）、burning（灼熱感）、blurring（霧視）、itching（掻痒）、others（その他）。重症度は下記 4 段階で評価する。症状が点眼後 1 時間を超えて持続するものは AE として扱う。

1) 軽度
2) 中等度
3) 重度
4) 耐え難い

2.7.6.2.2.6.2.2　有害事象

治験薬の投与終了 30 日後まで、有害事象（AE）の収集を行った。事象名は MedDRA ver.15.1 を用いた。

表 2.7.6.2-6 に AE の要約を示す。SS/FAS 集団 31 例のうち、23 例（74.2%）に合計 123 件の AE が認められた。CH 0.55%群では 10 例（66.7%）に 54 件、CH 0.10%群では 13 例（81.3%）に 69 件であった。

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、左眼の角膜移植の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。

表 2.7.6.2-6 有害事象の要約 – SS/FAS 集団

	CH 0.55% (N=15)		CH 0.10% (N=16)		全体 (N=31)	
	被験者	事象	被験者	事象	被験者	事象
すべての有害事象	10 (66.7%)	54	13 (81.3%)	69	23 (74.2%)	123
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0
一時的な投与中断に至った有害事象	1 (6.7%)	1	1 (6.3%)	1	2 (6.5%)	2
投与中止に至った有害事象	1 (6.7%)	1	0	0	1 (3.2%)	1
重篤な有害事象	2 (13.3%)	2	2 (12.5%)	2	4 (12.9%)	4
死亡	0	0	0	0	0	0
治験薬との関連性を否定できない有害事象	2 (13.3%)	4	1 (6.3%)	14	3 (9.7%)	18
治験薬との関連性を否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1 Table 14

器官別大分類（System Organ Class, SOC）、基本語（Preferred Term, PT）別の AE の一覧を表 2.7.6.2-7 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。

表 2.7.6.2-7 有害事象の一覧 – SS/FAS 集団

	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
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

(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

表 2.7.6.2 7 有害事象の一覧 – SS/FAS 集団（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)
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

2.7.6.2.2.6.2.3　治験薬との関連性を否定できない有害事象

治験薬との関連性を否定できない AE の一覧を表 2.7.6.2-8 に示す。AE のうち 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 2.7.6.2-8 治験薬との関連性を否定できない有害事象 – SS/FAS 集団

	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: 5.3.5.1Table 14.3.1.1.8

2.7.6.2.2.6.2.4　局所有害反応

局所有害反応（LADRs）の一覧を表 2.7.6.2-9 に示す。症状名は治験総括報告書（Clinical Study Report, CSR）で用いられた英語のまま示し、括弧内に参考和訳を付記する。

CH 0.55%群の全例（15/15 例、100%）及び CH 0.10%群の 11/16 例（68.8%）に LADRs が認められた。両投与群で最も発現頻度の高い LADRs は stinging（刺痛）であり、CH 0.55%群で 12/15 例（80.0%）、CH 0.10%群で 8/16 例（50.0%）に認められた。LADRs の大半（>98%）は一過性であり、1 時間以上持続しなかったため、AE とはみなされなかった。

表 2.7.6.2-9 局所有害反応（LADRs）の一覧 – SS/FAS 集団

		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

2.7.6.2.2.6.2.5　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった。4 例に重篤な有害事象（SAE）が発現したが（CH 0.55%群 2 例、CH 0.10%群 2 例）、治験薬との関連性ありと判定されたものはなかった。SAE の詳細は、付録 2.7.6.2.4 に示す。

2.7.6.2.2.6.2.6　その他の重要な有害事象

その他の重要な AE として 1 例（CH 0.10%群）で左眼の角膜血管新生が認められた。治験薬との関連性はないと判定された。詳細は付録 2.7.6.2.4 に示す。

2.7.6.2.2.6.3　臨床検査値

ベースライン（投与 1 日目）と投与 90 日目の白血球中シスチン濃度を表 2.7.6.2-10 に示す。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。投与前後で臨床的に重要な変動は認められなかった。

表 2.7.6.2-10 白血球中シスチン濃度の変化 – SS/FAS 集団

Descriptive Statistics	Cystadrops (N=15)	CH 0.10% (N=16)	ALL (N=31)
Visit : D1			
N (Nmiss)	12 (3)	13 (3)	25 (6)
Mean ± SD	1.76 ± 1.34	1.73 ± 1.22	1.74 ± 1.25
Min ; Max	0.530 ; 5.50	0.110 ; 4.60	0.110 ; 5.50
Med. (Q1 ; Q3)	1.32 (1.00 ; 2.20)	1.40 (0.900 ; 2.30)	1.40 (0.900 ; 2.30)
Visit : D90			
N (Nmiss)	3 (12)	2 (14)	5 (26)
Mean ± SD	2.10 ± 2.86	2.40 ± 0.707	2.22 ± 2.06
Min ; Max	0.400 ; 5.40	1.90 ; 2.90	0.400 ; 5.40
Med. (Q1 ; Q3)	0.500 (0.400 ; 5.40)	2.40 (1.90 ; 2.90)	1.90 (0.500 ; 2.90)

Source: 5.3.5.1 Table 17

2.7.6.2.2.6.4　バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性評価項目

視力検査

LogMAR スケールを用いた視力について、投与 30 日目、投与 90 日目のベースラインからの変化を表 2.7.6.2-11 に示す。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。

表 2.7.6.2-11 視力（logMAR スケール）の変化 - SS/FAS 集団

Descriptive Statistics	Cystadrops (N=30)	CH 0.10% (N=32)	ALL (N=62)
Visit : D30			
N (Nmiss)	22 (8)	29 (3)	51 (11)
Mean ± SD	-0.056 ± 0.113	-0.020 ± 0.096	-0.036 ± 0.104
Min ; Max	-0.440 ; 0.100	-0.380 ; 0.120	-0.440 ; 0.120
Med. (Q1 ; Q3)	-0.020 (-0.080 ; 0.000)	0.000 (-0.040 ; 0.020)	-0.020 (-0.060 ; 0.000)
Visit : D90			
N (Nmiss)	22 (8)	29 (3)	51 (11)
Mean ± SD	-0.098 ± 0.151	-0.069 ± 0.146	-0.082 ± 0.147
Min ; Max	-0.520 ; 0.160	-0.600 ; 0.200	-0.600 ; 0.200
Med. (Q1 ; Q3)	-0.070 (-0.220 ; 0.000)	-0.060 (-0.140 ; 0.020)	-0.060 (-0.140 ; 0.000)

Source: 5.3.5.1 Table 18

コントラスト感度

コントラスト感度について、投与 30 日目、投与 90 日目のベースラインからの変化を表 2.7.6.2-12 に示す。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。

表 2.7.6.2-12 コントラスト感度の変化 - SS/FAS 集団

Descriptive Statistics	Cystadrops (N=30)	CH 0.10% (N=32)	ALL (N=62)
Visit : D30			
N (Nmiss)	22 (8)	26 (6)	48 (14)
Mean ± SD	-0.125 ± 0.174	-0.027 ± 0.142	-0.072 ± 0.164
Min ; Max	-0.600 ; 0.100	-0.400 ; 0.400	-0.600 ; 0.400
Med. (Q1 ; Q3)	-0.100 (-0.200 ; 0.000)	0.000 (-0.100 ; 0.000)	-0.050 (-0.100 ; 0.000)
Visit : D90			
N (Nmiss)	22 (8)	27 (5)	49 (13)
Mean ± SD	-0.200 ± 0.274	-0.143 ± 0.197	-0.168 ± 0.234
Min ; Max	-1.00 ; 0.100	-0.700 ; 0.150	-1.00 ; 0.150
Med. (Q1 ; Q3)	-0.125 (-0.300 ; 0.000)	-0.100 (-0.200 ; 0.000)	-0.100 (-0.200 ; 0.000)

Source: 5.3.5.1 Table 19

眼圧検査

検査日毎の眼圧の変化を表 2.7.6.2-13 に示す。眼圧は、投与期間を通じて正常範囲内であった。

表 2.7.6.2-13 眼圧の変化 - SS/FAS 集団

Descriptive Statistics	Cystadrops (N=30)	CH 0.10% (N=32)	ALL (N=62)
Visit : D1			
Intraocular pressure (mmHg)			
N (Nmiss)	28 (2)	23 (9)	51 (11)
Mean ± SD	15.6 ± 4.15	15.1 ± 2.90	15.4 ± 3.61
Min ; Max	8.00 ; 26.0	9.00 ; 20.0	8.00 ; 26.0
Med. (Q1 ; Q3)	15.0 (13.0 ; 18.0)	14.0 (13.0 ; 17.0)	15.0 (13.0 ; 18.0)
Intraocular pressure (categorical) N (%)			
Normal	0 (0.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)
ALL	0 (0.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)
Visit : D30			
Intraocular pressure (mmHg)			
N (Nmiss)	28 (2)	24 (8)	52 (10)
Mean ± SD	15.8 ± 3.20	14.8 ± 2.50	15.3 ± 2.91
Min ; Max	10.0 ; 24.0	9.00 ; 19.0	9.00 ; 24.0
Med. (Q1 ; Q3)	15.0 (14.5 ; 17.0)	15.0 (13.0 ; 17.0)	15.0 (14.0 ; 17.0)
Intraocular pressure (categorical) N (%)			
Normal	2 (100.0%)	8 (100.0%)	10 (100.0%)
ALL	2 (100.0%)	8 (100.0%)	10 (100.0%)
Visit : D90			
Intraocular pressure (mmHg)			
N (Nmiss)	27 (3)	24 (8)	51 (11)
Mean ± SD	15.0 ± 3.19	13.0 ± 2.97	14.1 ± 3.21
Min ; Max	10.0 ; 24.0	5.00 ; 19.0	5.00 ; 24.0
Med. (Q1 ; Q3)	15.0 (12.0 ; 16.0)	13.5 (11.0 ; 15.0)	14.0 (12.0 ; 16.0)
Intraocular pressure (categorical) N (%)			
Normal	3 (100.0%)	8 (100.0%)	11 (100.0%)
ALL	3 (100.0%)	8 (100.0%)	11 (100.0%)

Source: 5.3.5.1 Table 21

フルオレセイン染色検査

投与 30 日目及び 90 日目に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。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。表 2.7.6.2-14 に、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。

表 2.7.6.2-14 フルオレセイン染色検査合計スコアの変化 - SS/FAS 集団

Descriptive Statistics	Cystadrops (N=30)	CH 0.10% (N=32)	ALL (N=62)
Visit : D30			
N (Nmiss)	30 (0)	31 (1)	61 (1)
Mean ± SD	-1.60 ± 3.51	0.226 ± 0.845	-0.672 ± 2.68
Min ; Max	-10.0 ; 2.00	-1.00 ; 3.00	-10.0 ; 3.00
Med. (Q1 ; Q3)	0.000 (-1.00 ; 0.000)	0.000 (0.000 ; 0.000)	0.000 (0.000 ; 0.000)
Visit : D90			
N (Nmiss)	30 (0)	31 (1)	61 (1)
Mean ± SD	-1.53 ± 3.19	-0.645 ± 2.52	-1.08 ± 2.88
Min ; Max	-13.0 ; 0.000	-10.0 ; 1.00	-13.0 ; 1.00
Med. (Q1 ; Q3)	0.000 (-1.00 ; 0.000)	0.000 (0.000 ; 0.000)	0.000 (0.000 ; 0.000)

Source: 5.3.5.1 Table 20

角膜形状解析（角膜トポグラフィー）

角膜トポグラフィーを用いて角膜形状の観察を行った。角膜トポグラフィーは、円錐角膜等の角膜変性を検知することが可能である。ベースライン、投与 30 日目及び 90 日目の所見を表 2.7.6.2-15 に示す。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。

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。
角膜に存在する結晶のため、正確な測定は困難であることから、統計解析は実施しなかった。投与期間を通じ、臨床的に重要な変化はみられなかった。

表 2.7.6.2-15 角膜トポグラフィー所見の変化 - SS/FAS 集団

Descriptive Statistics	Cystadrops (N=30)	CH 0.10% (N=32)	ALL (N=62)
Visit : D1			
Topography N(%)			
Done	18 (60.0%)	18 (56.3%)	36 (58.1%)
Not done	12 (40.0%)	14 (43.8%)	26 (41.9%)
Result of topography N(%)			
Normal	12 (66.7%)	9 (50.0%)	21 (58.3%)
Abnormal	6 (33.3%)	9 (50.0%)	15 (41.7%)
Keratoconus N(%)			
No	4 (66.7%)	7 (77.8%)	11 (73.3%)
Suspicion	2 (33.3%)	2 (22.2%)	4 (26.7%)
Visit : D30			
Topography N(%)			
Done	24 (80.0%)	20 (62.5%)	44 (71.0%)
Not done	6 (20.0%)	12 (37.5%)	18 (29.0%)
Result of topography N(%)			
Normal	16 (66.7%)	10 (50.0%)	26 (59.1%)
Abnormal	8 (33.3%)	10 (50.0%)	18 (40.9%)
Keratoconus N(%)			
No	6 (75.0%)	8 (80.0%)	14 (77.8%)
Suspicion	2 (25.0%)	2 (20.0%)	4 (22.2%)
Visit : D90			
Topography N(%)			
Done	24 (80.0%)	20 (62.5%)	44 (71.0%)
Not done	6 (20.0%)	12 (37.5%)	18 (29.0%)
Result of topography N(%)			
Normal	16 (66.7%)	10 (50.0%)	26 (59.1%)
Abnormal	8 (33.3%)	10 (50.0%)	18 (40.9%)
Keratoconus N(%)			
No	6 (75.0%)	8 (80.0%)	14 (77.8%)
Suspicion	2 (25.0%)	2 (20.0%)	4 (22.2%)

Source: 5.3.5.1 Table 22

2.7.6.2.2.6.5　安全性の結論

SS/FAS 集団 31 例のうち、23 例（74.2%）に合計 123 件の AE が認められた。CH 0.55%群では 10 例（66.7%）に 54 件、CH 0.10%群では 13 例（81.3%）に 69 件であった。最も発現頻度の高い AE は「眼障害」（器官別大分類）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。AE のうち 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）。

投与中止に至った AE は CH 0.55%群に 1 件（1 例、アレルギー性結膜炎、投与 86 日目に中止））認められた。また、一時的な投与中断に至った AE は、CH 0.55%群に 1 件（1 例、浮動性めまい）、CH 0.10%群に 1 件（1 例、角膜移植の拒絶反応）認められた。これら 3 件（3 例）の AE で治験薬との関連性ありと判定されたものはなかった。

死亡例は認められなかった。4 例に重篤な有害事象（SAE）が発現したが（CH 0.55%群 2 例、

CH 0.10%群 2 例)、治験薬との関連性ありと判定されたものはなかった。その他の重要な AE として 1 例（CH 0.10%群）で左眼の角膜血管新生が認められた（治験薬との関連なしと判定)。

CH 0.55%群の全例（15 例、100%）及び CH 0.10%群の 11 例（68.8%）に LADRs が認められた。両投与群で最も発現頻度の高い LADRs は stinging（刺痛）であり、CH 0.55%群で 80.0%、CH 0.10%群で 50.0%であった。LADRs の大半（>98%）は一過性であり、1 時間以上持続しなかったため、AE とはみなされなかった。

2.7.6.2.3　結論

CH 0.55%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。

2.7.6.2.4　付録

2.7.6.2.4.1　重篤な有害事象の叙述

CH 0.55%群

被験者番号	[redacted]
年齢・性別	[redacted]歳、男性
病歴	腎性シスチン症（診断）：2009 年 耳炎：2010 年
重篤な有害事象	胃腸炎
経緯	2013 年 1 月 17 日、CH 0.55%群に割り付けられた。 試験治療開始から 39 日後の 2013 年 2 月 26 日、被験者は中等度の胃腸炎を呈し、救急病棟に 6 時間滞在した。事象の発現時、男児はシスチン症に対し、RP103（システアミン酒石酸塩）800 mg/日、炭酸水素ナトリウム 9 g/日、INDOCID®（インドメタシン）42 mg/日、PHOSPHONEUROS®（リン酸、マグネシウム、カルシウム）120 滴/日、LEVOCARNYL®（レボカルニチン）10 ml/日、及び採血の疼痛予防に EMLA®（プリロカイン、リドカイン）2 パッチ/月を投与されていた。 2013 年 2 月 26 日から 27 日まで、被験者は TIORFAN®（ラセカドトリル）60 mg/日、DOLIPRANE®（パラセタモール）シロップを 1 日 4 用量（体重に応じる)、GES45®（経口ブドウ糖、ショ糖、ナトリウム、カリウム）を必要に応じて投与された。 本事象は 2013 年 2 月 27 日に改善した。本事象で治験薬の投与が中止されることはなく、被験者は 2013 年 4 月 12 日に試験を完了した。
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。

被験者番号	[redacted]
年齢・性別	3[redacted] 歳、男性
病歴	腎性シスチン症（診断）：1979 年 左足首にコントロールされている黒色腫（2008 年から） 右鼻孔の基底細胞癌（2012 年 3 月に手術） 腎移植（2000 年）
重篤な有害事象	疲労
経緯	2013 年 1 月 18 日に CH 0.55%群に割り付けられた。 ベースライン時（2013 年 1 月）に左眼の角膜血管新生と角膜炎症を呈していた。 試験治療開始から 8 日後の 2013 年 1 月 27 日、被験者はシスチン症による中等度の疲労を呈し、2013 年 1 月 27 日から 28 日まで他の治療を追加せずに休息のために入院した。事象の発現時、被験者はシスチン症に対して CYSTAGON®（システアミン酒石酸塩）2400 mg/日、角膜炎に対して INDOCOLLYRE®（インドメタシン）点眼薬、腎移植に対してミコフェノール酸モフェチル 1500 mg/日及び NEORAL®（シクロスポリン）3 mg/日の投与を受けていた。 本事象は 2013 年 1 月 28 日に改善した。本事象で治験薬投与が中止されることはなく、被験者は 2013 年 4 月 19 日に試験を完了した。
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。

CH 0.10%群

被験者番号	[redacted]
年齢・性別	3[redacted] 歳、男性
病歴	腎性シスチン症（診断）：2012 年 5 月
重篤な有害事象	胃腸炎
経緯	2013 年 1 月 24 日に CH 0.10%群に割り付けられた。 シスチン症の治療として、2012 年 5 月から CYSTAGON®（システアミン酒石酸塩）600 mg/日、炭酸水素ナトリウム 1500 mg/日、塩化ナトリウム 750 mg/日、PHOSPHONEUROS®（リン酸、リン酸カルシウム、マグネシウム）20 滴/日、INDOPAED®（インドメタシン）2 mL/日、FERROSTRANE®（フェレデートナトリウム）小さじ 2 杯/日の投与を受けていた。また、2013 年 1 月から 2 月にかけては、嘔吐の予防として MOPRAL®（オメプラゾール）10 mg を 1 日 1 回、必要に応じて投与されていた。 試験治療開始から 52 日後の 2013 年 3 月 17 日、被験者は嘔吐と脱水を伴う軽度の胃腸炎を呈し、2013 年 3 月 17 日から 19 日まで入院した。被験者は、2013 年 3 月 17 日から 19 日まで脱水の治療として、必要に応じてナトリウムとカリウムの灌流（静脈内投与）を受け、2013 年 3 月 19 日に退院した。臨床検査は実施されなかった。 本事象で治験薬投与が中止されることはなく、被験者は 2013 年 4 月 24 日に試験を完了した。
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。

被験者番号	[redacted]
年齢・性別	3[redacted] 歳、女性
病歴	腎性シスチン症（診断）：1982 年 1999 年からシスチン症による腎不全を呈し、2000 年 3 月に腎移植が行われ、2011 年に拒絶反応が発現し、2013 年 1 月 28 日に左眼の角膜移植が行われた。その他の関連する既往歴として、2000 年からの動脈性高血圧症、2008 年からの糖尿病、2009 年の CFTR 遺伝子ヘテロ接合体変異による急性膵炎、左腕の動静脈瘻、時期不明の乳腺線維腫、及び HEMOCLAR®（ペントサン硫酸ポリエステルクリーム）に対するアレルギーがあった。
重篤な有害事象	角膜移植の拒絶反応
経緯	2013 年 2 月 8 日に CH 0.10%群に割り付けられた。 被験者はシスチン症の治療として、CALCIDIA®（カルシウム）3080 mg/日、SPECIAFOLDINE®（葉酸）5 mg/日、UN-ALFA®（アルファカルシドール）0.25 µg/日、UVEDOSE®（コレカルシフェロール）100,000 IU/月、DACUDOSE®（ホウ砂）3 回/日、CELLUVISC®（カルメロースナトリウム）6 滴/日、必要に応じてレチノール眼科用クリームを投与されていた。角膜移植に対し、2013 年 1 月 28 日からシクロスポリン 2% 2 滴/日、2013 年 2 月 4 日から TOBRADEX®（デキサメタゾン及びトブラマイシン）4 滴/日が投与された。腎不全の治療として週 3 回の透析を実施しており、透析前の疼痛予防に EMLA®パッチ（プリロカイン、リドカイン）を使用、また透析なしで RENAGEL®（セベラマー）6400 mg/日、ナトリウムをスプーン 1 杯/日、MIMPARA®（シナカルセト）90 mg/日などが投与されていた。その他の治療として、動脈性高血圧症に AMLOR®（アムロジピン）10 mg/日、アテノロール 25 mg/日、糖尿病に GLUCOPHAGE®（メトホルミン）（用量不明）が投与されていた。2013 年 2 月 11 日から 15 日まで、重篤ではない中等度の霧視及び両眼のそう痒と眼灼熱感が発現し、1 時間以上持続した。これは、治験担当医師及び治験依頼者によって治験薬投与に関連している可能性ありと判断された。（当該被験者は投与期間中にシステアミン塩酸塩を、1 日平均 4 滴を上回る量で使用していた）。 試験治療開始から 7 日後及び手術から 18 日後の 2013 年 2 月 15 日、被験者は表在性角膜炎を伴う左眼の角膜移植の拒絶反応、及び羞明を伴う結膜浮腫のために入院した。2013 年 2 月 16 日から 18 日まで両眼の治験薬投与が一時的に中断され、2013 年 2 月 18 日に右眼の投与のみが再開された。 本事象は治療により改善し、被験者は 2013 年 2 月 18 日に退院し、2013 年 5 月 3 日に試験を完了した。
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。

2.7.6.2.4.2　その他の重要な有害事象の叙述

CH 0.10%群

被験者番号	[redacted]
年齢・性別	3[redacted] 歳、男性
病歴	腎性シスチン症（診断）：1977 年 腎移植：1991 年及び 2009 年 2 型糖尿病：2009 年
重要な有害事象	角膜血管新生
経緯	2013 年 1 月 25 日に CH 0.10%群に割り付けられた。 組み入れ時に、シスチン症による両眼の血管新生が治験担当医師によって診断され、病歴として報告された。両眼の血管新生は試験参加前から発現していたものの、診断日である 2013 年 1 月 25 日が発現日として報告された。この時点で血管新生に対する治療は行われなかった。試験治療開始から 24 日後の 2013 年 2 月 19 日（治験実施計画書の Visit 2）、左眼の血管新生の悪化を防ぐため、INDOCOLLYRE®（インドメタシン）点眼薬と REFRESH®（ポビドン）が処方された。左眼の角膜血管新生は軽度であり、非重篤な有害事象として報告された。 本事象で治験薬投与が中止されることはなく、被験者は 2013 年 4 月 25 日に試験を完了した。本事象は持続していた。
関連性の判定	治験担当医師は、本事象を治験薬投与と関連なしと判断した。

2.7.6.3　海外第 I-IIa 相試験 - OCT-1 試験（評価資料）

添付資料 5.3.5.2-1

2.7.6.3.1　試験の概要

治験の標題	腎性シスチン症患者を対象とした、角膜のシスチン結晶及び眼症状に対するシステアミン塩酸塩（CH）点眼液 0.55%の用量反応性を検討する非盲検パイロット試験（OCT-1 試験）
治験実施施設数及び実施国	2 施設 フランス
治験期間	2008 年 2 月～2013 年 4 月
開発の相	第 I-IIa 相
目的	主要目的： • CH 点眼液 0.55%点眼投与時の安全性を検討する。 副次的目的： • CH 点眼液 0.55%の最低有効用量を検討する。 • CH 点眼液 0.55%点眼投与時の有効性を評価する。
治験方法	非盲検、用量反応性試験
被験者数	組入れ数：8 例（16 眼） Safety Set (SS)：8 例（16 眼） Full Analysis Set (FAS)：8 例（16 眼）
診断及び主要な組入れ基準	• 白血球中シスチン濃度が>1.5 nmol /1/2 cystine/mg protein でシスチン症と診断された患者 • 組入前 3 ヵ月以内の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 • 1 日 3～6 回点眼の用法を 遵守可能な患者
被験薬、用量及び投与方法	CH 点眼液 0.55% 1 日 3 回以上の点眼より開始。投与 30、90、180 日目、9 及び 12 ヵ月目、その後は 6 ヵ月毎に投与 48 ヵ月まで眼症状を踏まえて用量を調節した。 バッチ番号： 0739708059, 0739708080, 0739708147, 0739708245, 0739708331, 0739709040, 0739709231, 0739710039, 0739710189, 0739711046, 0739711234, 0739712040, 0739712118
治療期間	60 ヵ月
対照薬、用量及び投与方法	（run-in 期間で使用） CH 点眼液 0.10%（AGEPS, AP-HP 製）
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目： • 共焦点顕微鏡法（In-Vivo Confocal Microscopy, IVCM）での角膜上皮 7 層の角膜シスチン結晶密度の合計スコア （スコアは独立の非公開専門家が評価した） 副次評価項目（画像評価）： • Heidelberg Retina Tomograph-II（HRT-II）及び光干渉断層撮影法（Optical Coherence Tomography , OCT）による結晶の厚さ • 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） 副次評価項目（臨床評価）： • 疼痛（100 mm の Visual Analogue Scale [VAS]スケール）

	• 羞明（0 5 ポイントスケール） • 視力（logMAR スケール） • コントラスト感度 安全性 • 有害事象（AE） • 局所有害反応（local adverse reactions, LADRs） • 眼科学的検査（眼圧等） • 一般臨床検査
統計手法	全ての人口統計学的特性、安全性及び有効性の評価で記述統計量を用いた。 全ての有効性評価項目及び眼の安全性パラメータに関して、投与 60 ヵ月目のベースライン（投与 1 日目）からの変化量を計算した。 有効性解析対象は「眼」とした。主要評価項目である in vivo 共焦点顕微鏡法（In-Vivo Confocal Microscopy, IVCM）合計スコアのベースラインからの変化量の解析には、Generalized Estimating Equation（GEE）モデルを用い、最終投与 60 ヵ月目までの各 Visit で評価した。
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.3.2　試験の結果

2.7.6.3.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

本試験には、8 例の被験者が組み入れられ、全例が規定の投与を終了した。

各解析対象集団の定義は下記のとおりである。

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

SS と FAS に含まれる被験者（眼）は同一であり、8 例（16 眼）であった。

2.7.6.3.2.2　人口統計学的特性

表 2.7.6.3-1 に、SS/FAS 集団の人口統計学的特性を示す。

8 例中、男性は 2 例（25.0%）、女性は 6 例（75.0%）であった。組入れ時の平均年齢±SD は 12.1±4 歳（範囲 7.0～21.0 歳）であった。7 例は 18 歳未満であり、うち 4 例（50.0%）は 12 歳未満、3 例（37.7%）は 12 歳以上 18 歳未満であった。

全被験者は乳児の腎性シスチン症と診断されていた。罹患期間±SD（シスチン症と診断から本試験組入まで）は 10.6±4.2 年であった。腎性シスチン症診断時の年齢は、出産時から生後 38 ヵ月までの間（平均値 17.5 ヵ月、中央値 15.5 ヵ月）であった。3 例（37.5%）の被験者が試験参加前の平均 10.3 歳時に腎移植を受けていた。全例が試験参加時に全身性及び局所性のシステアミンを投与中であった。被験者は試験組入れ時までに局所薬剤（システアミン塩酸塩[CH]点眼）を平均 35.6 ヵ月（範囲 2.1～114.7 ヵ月）の投与を受けており、1 日点眼回数の中央値は 1 日 4 回（範囲 3～5 回）であった。

表 2.7.6.3-1 人口統計学的特性 – SS/FAS 集団

	N=8
性別 N (%)	
男性	2 (25.0%)
女性	6 (75.0%)
年齢（歳）	
平均±SD	12.1±4.6
中央値	11.5
最大値、最小値	7.0, 21.0
年齢 N (%)	
12 歳未満	4 (50.0%)
12 歳以上、18 歳未満	3 (37.5%)
18 歳以上	1 (12.5%)

Source: 5.3.5.2-1 Table 2

2.7.6.3.2.3　薬物動態

薬物動態の評価は行われていない。

2.7.6.3.2.4　薬力学的特性

薬力学的特性の評価は行われていない。

2.7.6.3.2.5　有効性

2.7.6.3.2.5.1　主要評価項目

有効性の解析は SS/FAS 集団 8 例（16 眼）について行われた。

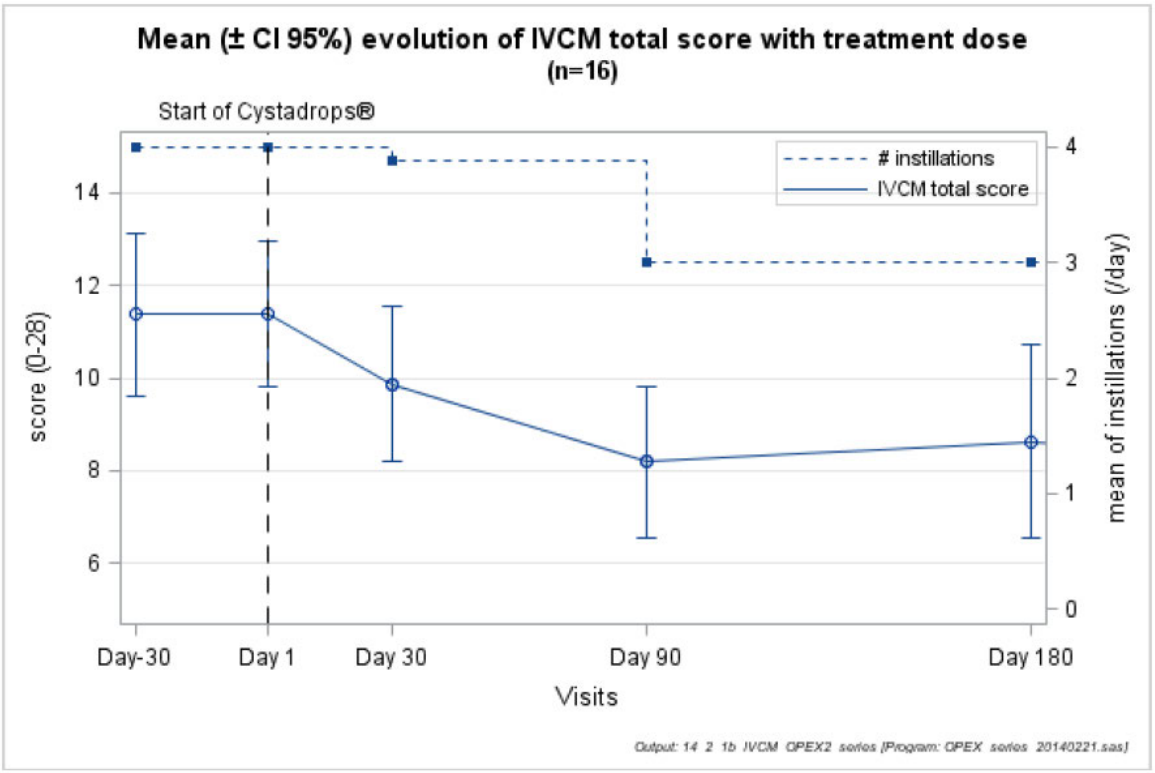
主要評価項目である in vivo 共焦点顕微鏡法（In-Vivo Confocal Microscopy, IVCM）合計スコアのベースラインから投与 60 ヵ月目までの推移を表 2.7.6.3-2 に示す。また、投与 180 日目までの推移を図 2.7.6.3-1 に、投与 60 日目までの推移を図 2.7.6.3-2 に示す。

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（$p<0.05$、Generalized Estimating Equation [GEE]モデル）。

表 2.7.6.3-2 IVCM 合計スコアのベースラインからの変化 – SS/FAS 眼集団

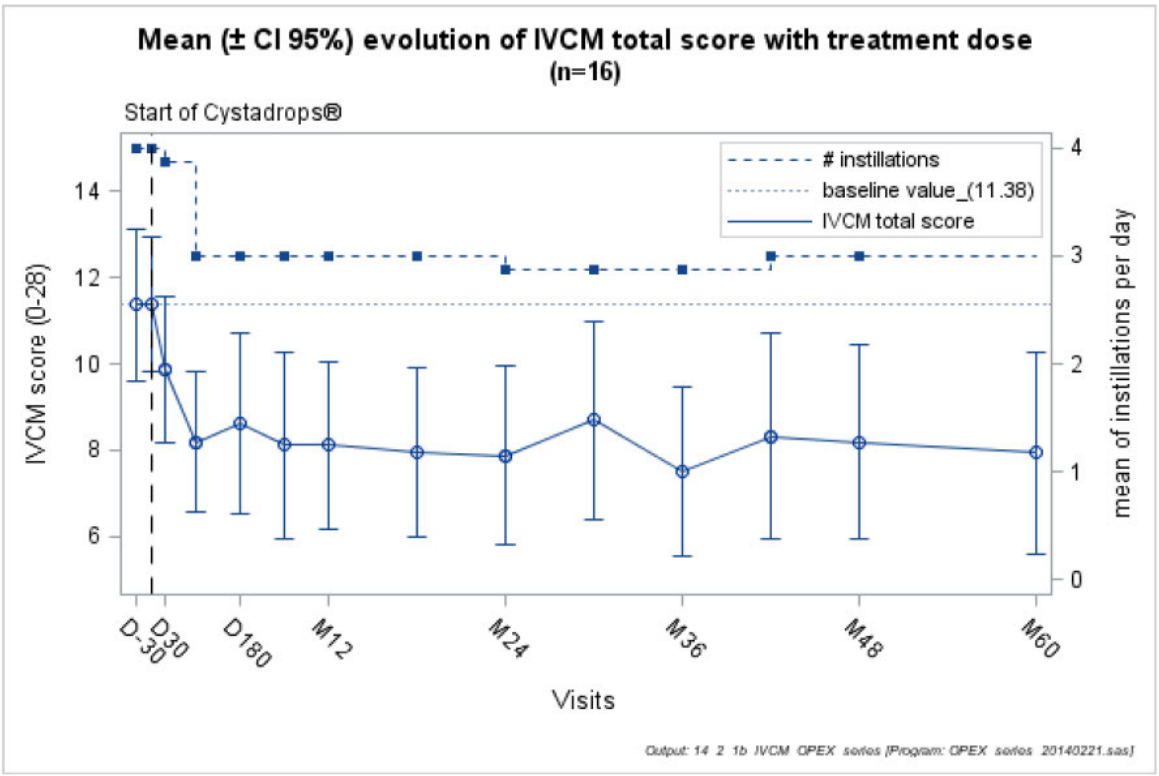
Reference unit:	Visits												
Eyes	Day 1	Day 30	Day 90	Day 180	Month 9	Month 12	Month 18	Month 24	Month 30	Month 36	Month 42	Month 48	Month 60
IVCM total score													
Result													
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	11.38	9.88	8.19	8.63	8.13	8.13	7.94	7.88	8.69	7.50	8.31	8.19	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 2.7.6.3-1 IVCM 合計スコアの投与 180 日までの変化 – SS/FAS 眼集団



Source: 5.3.5.2-1 Figure 7

図 2.7.6.3-2 ICVM 合計スコアの投与 60 日目までの変化 – SS/FAS 眼集団

2.7.6.3.2.5.2　副次評価項目

Heidelberg Retina Tomograph-II（HRT-II）及び光干渉断層撮影法（Optical Coherence Tomography, OCT）による結晶の厚さ

表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-4 に、HRT-II 及び OCT による結晶の厚さの変化を示す。結晶の厚さは、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。

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）

CCCS は、0（absent）から 3（greatest possible crystal density）のスコアで評価された。表 2.7.6.3-5 に、CCCS の変化を示す。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。

羞明

羞明は、医師により 0（absent）から 5（extreme）のスコアで評価された。羞明スコアの変化を表 2.7.6.3-6 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。

視力検査

LogMAR スケールによる視力の変化を表 2.7.6.3-7 に示す。LogMAR スケールのスコアは-0.3 から+2.3 の値をとり、正常範囲は-0.2～0.1 である。視力は、投与期間を通じ正常範囲内に維持された。

コントラスト感度

コントラストの変化を表 2.7.6.3-7 に示す。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）。

表 2.7.6.3-3 HRT-II による結晶の厚さの変化 – SS/FAS 眼集団

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 2.7.6.3-4 OCT による結晶の厚さの変化 – SS/FAS 眼集団

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

表 2.7.6.3-5 CCCS の変化 – SS/FAS 眼集団

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
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

表 2.7.6.3-6 医師評価による羞明スコアの変化 – SS/FAS 眼集団

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

表 2.7.6.3-7 視力（logMAR スケール）及びコントラスト感度の変化 – SS/FAS 眼集団

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
Visual Acuity (LogMAR)													
Result													
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	0.09	0.08	0.07	0.10	0.03	0.07	0.07	0.14	0.10	0.06	0.00	0.02	0.04
(SD)	(0.13)	(0.14)	(0.10)	(0.12)	(0.09)	(0.12)	(0.10)	(0.10)	(0.08)	(0.11)	(0.10)	(0.10)	(0.10)
Median	0.10	0.07	0.06	0.10	0.06	0.02	0.04	0.13	0.08	0.06	-0.02	0.02	0.03
Min - Max	-0.10 - 0.30	-0.18 - 0.28	-0.10 - 0.28	-0.10 - 0.32	-0.18 - 0.16	-0.10 - 0.34	-0.06 - 0.28	0.00 - 0.30	0.00 - 0.28	-0.08 - 0.32	-0.10 - 0.26	-0.10 - 0.26	-0.10 - 0.22
Abs. change from baseline													
N	0	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	-	-0.0	-0.0	0.0	-0.1	-0.0	-0.0	0.1	0.0	-0.0	-0.1	-0.1	-0.1
(SD)	(-)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)
Median	-	0.0	0.0	0.0	-0.1	-0.0	-0.0	0.0	0.0	-0.0	-0.1	-0.0	-0.1
Min - Max	- - -	-0.18 - 0.10	-0.18 - 0.08	-0.12 - 0.26	-0.20 - 0.10	-0.28 - 0.24	-0.22 - 0.34	-0.08 - 0.24	-0.20 - 0.24	-0.22 - 0.20	-0.34 - 0.12	-0.30 - 0.08	-0.28 - 0.16
Vision contrast scale													
Result													
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	0.35	0.39	0.36	0.33	0.32	0.32	0.28	0.41	0.37	0.35	0.27	0.30	0.34
(SD)	(0.09)	(0.11)	(0.08)	(0.12)	(0.07)	(0.09)	(0.10)	(0.11)	(0.11)	(0.09)	(0.15)	(0.13)	(0.21)
Median	0.35	0.38	0.35	0.30	0.30	0.30	0.25	0.40	0.33	0.33	0.23	0.25	0.28
Min - Max	0.20 - 0.50	0.25 - 0.60	0.30 - 0.60	0.15 - 0.60	0.25 - 0.50	0.20 - 0.50	0.20 - 0.50	0.30 - 0.60	0.25 - 0.60	0.20 - 0.60	0.15 - 0.60	0.15 - 0.60	0.15 - 0.90
Abs. change from baseline													
N	0	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	-	0.0	0.0	-0.0	-0.0	-0.0	-0.1	0.1	0.0	0.0	-0.1	-0.1	-0.0
(SD)	(-)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.2)
Median	-	0.0	0.0	0.0	-0.1	0.0	-0.1	0.0	0.0	0.0	-0.1	-0.1	-0.1
Min - Max	- - -	-0.10 - 0.15	-0.10 - 0.10	-0.20 - 0.10	-0.25 - 0.10	-0.20 - 0.05	-0.30 - 0.10	-0.10 - 0.40	-0.15 - 0.25	-0.15 - 0.15	-0.20 - 0.20	-0.20 - 0.15	-0.15 - 0.40

Source: 5.3.5.2-1 Table 21

2.7.6.3.2.5.3　有効性の結論

主要評価項目である 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）。

副次的評価項目である HRT-II 及び OCT による結晶の厚さについては、投与期間を通じて経時的な減少が認められた。スリットランプ検査による CCCS、羞明についても経時的な減少がみられた。

2.7.6.3.2.6　安全性

2.7.6.3.2.6.1　治験薬の曝露状況

全被験者の投与期間の要約を表 2.7.6.3-8 に示す。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、1 例は 1 日 3 回、6 例は 1 日 4 回、1 例は 1 日 5 回であった。

1 日の点眼回数の推移を表 2.7.6.3-9 に、1 日の点眼回数の変更の要約を表 2.7.6.3-10 に示す。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。患者日誌の記録に基づく治験薬のコンプライアンスは 97.6～100.2%と良好であった。

表 2.7.6.3-8 投与期間の要約 - SS/FAS 集団

		N=8
投与期間（日）	被験者数	8
	平均±SD	1819.3±6.09
	中央値	1820.5
	最大値、最小値	1812, 1828
投与期間（月）	被験者数	8
	平均±SD	59.8±0.21
	中央値	59.8
	最大値、最小値	59.5, 60.1

Source 5.3.5.2-1 Table 14.1.8.1

表 2.7.6.3-9 1 日の点眼回数の推移 - SS/FAS 集団

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

表 2.7.6.3-10 1 日の点眼回数の変更の要約 - SS/FAS 集団

Reference unit: patient	Visits																			
	Day 30 N=8		Day 90 N=8		Day 180 N=8		Month 9 N=8		Month 12 N=8		Month 18 N=8		Month 24 N=8		Month 30 N=8		Month 36 N=8		Month 42 N=8		Month 48 N=8	
Prescribed																						
Decrease 1 instillation	1	(12.5%)	8	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(12.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Same dose	7	(87.5%)	0	(0.0%)	8	(100.0%)	8	(100.0%)	8	(100.0%)	8	(100.0%)	7	(87.5%)	8	(100.0%)	8	(100.0%)	7	(87.5%)	8	(100.0%)
Increase 1 instillation	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(12.5%)	0	(0.0%)
Administered																						
Decrease 1 instillation	1	(12.5%)	7	(87.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(12.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Same dose	7	(87.5%)	1	(12.5%)	8	(100.0%)	8	(100.0%)	8	(100.0%)	8	(100.0%)	7	(87.5%)	8	(100.0%)	8	(100.0%)	7	(87.5%)	8	(100.0%)
Increase 1 instillation	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(12.5%)	0	(0.0%)

Source: 5.3.5.2-1 Table 9

2.7.6.3.2.6.2　有害事象

2.7.6.3.2.6.2.1　定義

「有害事象（AE）」

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）、症状また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。

治験薬との関連性については以下の区分で評価した。

1) 関連あり：因果関係があるとする合理的理由がある
2) 関連なし：因果関係があるとする合理的理由がない
3) その他：この場合には治験責任医師の評価を具体的に記載する

「重篤な有害事象（SAE）」

治験薬等が投与された（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言う。

1) 死に至るもの
2) 生命を脅かすもの
3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
5) 先天異常を来すもの

「医学的に重要な事象」

治験薬が投与された際に起こる、以下の事象を言う。

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〕

「事前に定義された重篤な眼症状」　pre-defined serious ocular adverse events:

1) 巨大角膜/緑内障　Megalocornea/glaucoma
2) 水晶体偏位　Ectopia lentis
3) 円錐角膜　Keratoconus
4) 小角膜　Microcornea
5) 近視　Myopia
6) 網膜剥離　Retinal detachment
7) 青色強膜　Blue sclera

「局所有害反応 (local adverse drug reactions, LADRs)」

治験薬投与後の下記の局所反応：stinging（刺痛）、redness（充血）、burning（灼熱感）、blurring（霧視）、itching（掻痒）、discomfort（不快感）、others（その他）。重症度は下記 4 段階で評価した。症状が点眼後 1 時間を超えて持続するものは AE として扱った。

1) 軽度
2) 中等度
3) 重度
4) 耐え難い

2.7.6.3.2.6.2.2　有害事象

治験薬の投与終了 30 日後まで、有害事象（AE）の収集を行った。事象名は MedDRA ver. 16.1 を用いた。

表 2.7.6.3-11 に AE の要約を示す。SS/FAS 集団 8 例のうち 7 例（87.5%）に 73 件の AE が発現した。治験薬の投与中止に至った AE はなかった。事前に定義された重篤な眼症状は報告されなかった。
器官別大分類（System Organ Class, SOC）、基本語（Preferred Term, PT）別の AE の一覧を表 2.7.6.3-12 に示す。AE の発現頻度が高かった 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。

表 2.7.6.3-11 有害事象の要約 - SS/FAS 集団

AE の種類	全被験者 (N=8)		
	NAE[1]	n[2]	%[3]
すべての AE	73	7	(87.5%)
重度の AE	14	4	(50%)
重篤な AE	48	6	(75%)
事前に定義された重篤な眼症状	0	0	(0%)
死亡	0	0	(0%)
治験薬との関連性を否定できない AE*	3	2	(25%)
治験薬との関連性を否定できない重篤な AE*	1	1	(12.5%)

[1] 有害事象の数
[2] 1 件以上の有害事象が生じた被験者数
[3] 100*n/N
* 治験責任医師が治験薬との因果関係を「関連あり」または「不明」と評価した AE
Source: 5.3.5.2-1 Table 10

表 2.7.6.3-12 有害事象の一覧 - SS/FAS 集団

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%)

(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 2.7.6.3 12 有害事象の一覧 - SS/FAS 集団（続き）

器官別大分類	基本語	全被験者 N=8		
		NAE(1)	n(2)	%(3)
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%)
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

2.7.6.3.2.6.2.3　治験薬との関連性を否定できない有害事象

治験薬との関連性を否定できない AE の一覧を表 2.7.6.3-13 に示す。2 例に 3 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 例に角膜血管新生及び眼乾燥、1 例に麦粒腫）。

表 2.7.6.3-13 治験薬との関連性を否定できない有害事象の一覧 - SS/FAS 集団

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

2.7.6.3.2.6.2.4　局所有害反応

局所有害事象（LADRs）は被験者の記録に基づいて収集された。投与 24 ヵ月までは毎日、その後は月毎の記録とした。症状名は CSR で用いられた英語のまま示し、括弧内に参考和訳を付記する。

点眼数は合計 16,282 回記録され、5,568 件の LADR が報告された。表 2.7.6.3-14 に報告された LADR の一覧を示す。全ての被験者について少なくとも 1 件以上の LADR が発現した。点眼後 1 時間以上持続した LADR はなかった。最も高頻度で報告された LADR は Stinging（刺痛）であり、被験者 7 例（87.5%）に 3,057 件報告された。（全 LADR の約 55%、全点眼数の約 19%）。次に高頻度に報告された LADR は Blurred vision（霧視、6 例、75.0%）、Burning（灼熱感、4 例、50%）であった。

5,568 件の LADR のうち 1,958 件については重症度が報告されている。大半の LADR は「軽度」（969/1,958; 49.5%）または「中等度」（926/1958; 47.3%）であり、「重度」または「耐え難い」とされたものは 3%未満であった。

表 2.7.6.3-14 局所有害反応（LADRs）の一覧 - SS/FAS 集団

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

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 2.7.6.3-15 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。

LADR は、CH 0.10%点眼液を使用した run-in 期間においても、5 例において 51 件報告された。うち 50 件は刺痛感であり、重症度は「中等度」の 1 件を除き「軽度」であった。

表 2.7.6.3-15 局所有害反応（LADRs）の持続時間の要約 - SS/FAS 集団

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

2.7.6.3.2.6.2.5　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象（SAE）の一覧を表 2.7.6.3-16 に示す。SAE は 6 例に 48 件報告された。治験薬との関連性を否定できない SAE は 1 例認められた（角膜血管新生）。SAE の詳細は、付録 2.7.6.3.4 項に示す。

表 2.7.6.3-16 重篤な有害事象の一覧 - SS/FAS 集団

器官別大分類	基本語	全被験者 N=8		
		NAE(1)	n(2)	%(3)
全体		48	6	(75%)
眼障害	角膜血管新生	1	1	(12.5%)
	視神経乳頭浮腫	1	1	(12.5%)
免疫系障害	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	細菌性腎盂腎炎	1	1	(12.5%)
	胃腸炎	1	1	(12.5%)
	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	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	1	1	(12.5%)
臨床検査	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	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%)
筋骨格系及び結合組織障害	膝関節変形	4	2	(25%)
神経系障害	痙攣	3	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	急性腎不全	1	1	(12.5%)
社会環境	治療非遵守	1	1	(12.5%)
外科及び内科処置	骨端手術	2	2	(25%)
	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%)
	免疫グロブリン療法	2	1	(12.5%)
	骨切り術	2	1	(12.5%)

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.8
(1) 重篤な有害事象の数
(2) 1 件以上の有害事象が発現した被験者数
(3) 100*n/N

2.7.6.3.2.6.2.6　その他の重要な有害事象

事前に定義された「医学的に重要な事象」あるいは「重篤な眼症状」に相当する AE は認められなかった。

2.7.6.3.2.6.3　臨床検査値

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。

2.7.6.3.2.6.4　バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性評価項目

疼痛（100 mm の Visual Analogue Scale [VAS]スケール）

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、本項に結果を示す。

VAS スケールによる疼痛の変化を表 2.7.6.3-17 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 ヵ月目には 6.63（±3.88）となった。

眼圧

投与期間を通じて正常範囲内であった。

表 2.7.6.3-17 VAS スケールによる疼痛の変化 - SS/FAS 眼集団

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

2.7.6.3.2.6.5　安全性の結論

8 例のうち 7 例（87.5%）に 73 件の AE が発現した。治験薬の投与中止に至った AE はなかった。死亡例はなく、事前に定義された「医学的に重要な有害事象」あるいは「重篤な眼症状」は報告されなかった。

SAE は 6 例に 48 件報告された。治験薬との関連性を否定できない SAE は 1 例認められた（角膜血管新生）。

AE の発現頻度が高かった 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 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）。

点眼数は合計 16,282 回記録され、5,568 件の LADR が報告された。全ての被験者について少なくとも 1 件以上の LADR が発現した。点眼後 1 時間以上持続した LADR はなかった。最も高頻度で報告された LADR は Stinging（刺痛）であり、被験者 7 例（87.5%）に 3057 件報告された。（全 LADR の約 55%、全点眼数の約 19%）。次に高頻度に報告された LADR は Blurred vision（霧視、6 例、75.0%）、Burning（灼熱感、4 例、50%）であった。

5,568 件の LADR のうち 1,958 件については重症度が報告されている。大半の LADR は「軽度」（969/1,958; 49.5%）又は「中等度」（926/1958; 47.3%）であり、「重度」または「耐え難い」とされたものは 3%未満であった。3 分を超えて持続した LADR はなかった。

VAS スケールによる平均疼痛スコア（±SD）は、投与期間中の最初の評価時点である 30 日目に 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 ヵ月目には 6.63（±3.88）となった。

眼圧は投与期間を通じて正常範囲内に維持され、臨床検査値は概ね正常範囲内であった。

2.7.6.3.3　結論

CH 点眼液 0.55%投与により、シスチン症における角膜シスチン結晶の有意な減少が認められた。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は、60 ヵ月にわたる全評価時期で統計学的に有意であった。副次的評価項目である HRT-II 及び OCT による結晶の厚さ、スリットランプ検査による CCCS、羞明についても、投与期間を通じて経時的な減少が認められた。

死亡、治験薬の投与中止に至った AE、医学的に重要な有害事象あるいは重篤な眼症状は報告されず、関連性を否定できない AE は、2 例に 3 件報告され、すべて眼障害であった。点眼時の局所有害反応（LADRs）は大半が一過性であり、重症度は軽度あるいは中等度であった。本剤の忍容性は良好であり、安全に長期投与可能であることが示された。

以上より、CH 点眼液 0.55%は、角膜に沈着したシスチン結晶に対して有効であり、安全に長期投与可能な薬剤であると考えられた。

2.7.6.3.4　付録

2.7.6.3.4.1　重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述

関連性を否定できない

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	2[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1988 年（[redacted] 歳） 腎移植：1997 年		
重篤な有害事象	角膜血管新生		
経緯	2011 年 9 月 2 日（投与開始 3.5 年後）、両眼に角膜血管新生の中等度の増加が発現した処置として、同日よりリメキソロン Vexol® 1 日 2 点眼を開始した。本事象発現後も治験薬は継続投与され、1 日 5 回投与に増量した。事象は未消失であった。		
関連性の判定	当初、治験責任医師は角膜血管新生の増加が治験薬との関連性を「不明」、治験薬概要書の記載より「予測できない」と判断したが、治験責任医師及び治験依頼者は入手情報に基づき「合理的な可能性あり（reasonably possible」と評価した。		

関連なし

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：2005 年（1[redacted] 歳） 高血圧症 移植		
重篤な有害事象	腎移植拒絶反応 治療非遵守		
経緯	2008 年 3 月 21 日より 4 滴/眼/日にて治験薬投与開始。同年 6 月 20 日より 3 滴/眼/日にて継続中。2009 年 1 月 16 日、免疫抑制治療の不遵守による腎移植片の急性拒絶反応と腎不全による貧血が発現し、入院となった。 2009 年 1 月 16 日、移植片の超音波検査が行われ、2009 年 1 月 19 日、腎生検が実施された。これらの検査の結果に関する情報は提供されなかった。 腎移植片の急性拒絶反応に対する治療として、メチルプレドニゾロン 540 mg の静脈内注射が、2009 年 1 月 16 日、2009 年 1 月 18 日、2009 年 1 月 20 日の計 3 回行われた。また経口プレドニゾロンが、2009 年 1 月 19 日から 2009 年 2 月 6 日まで 30 mg、2009 年 2 月 7 日から 2009 年 2 月 13 日まで 20 mg、2009 年 2 月 14 日から 2009 年 3 月 2 日まで 15 mg、2009 年 3 月 3 日から 5 mg 投与された。 2009 年 3 月 11 日に貧血から完全に回復した。治験薬投与は継続された。		
関連性の判定	治験責任医師は、貧血について、1 回目のフォローアップ時には腎不全を伴う腎移植片の急性拒絶反応によるものであると報告し、2 回目のフォローアップ時には、重篤なものでないと判断し、治験薬と貧血の発現との因果関係は関連なしと判断した。治験担当医師と治験依頼者のいずれも、治療非遵守による腎移植拒絶反応は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：2005 年（1[redacted] 歳） 移植		
重篤な有害事象	細菌性腎盂腎炎		
経緯	2008 年 3 月 21 日より、4 滴/眼/日にて治験薬投与開始。同年 6 月 20 日より 3 滴/眼/日にて継続中。 2009 年 2 月 17 日にサルモネラ菌による腎盂腎炎が発症し、入院となった。退院日不明。当該事象に対する治療は以下の通り。 1）2009 年 2 月 17 日～2009 年 2 月 20 日： ROCEPHINE®（セフトリアキソン）1 g、1 日 1 回静脈内注射。 2）2009 年 2 月 17 日及び 2009 年 2 月 20 日：ゲンタマイシン 100 mg、1 日 1 回静脈内注射。 3）2009 年 2 月 20 日～2009 年 2 月 24 日： CLAMOXYL®（アモキシシリン）1 g、1 日 2 回静脈内注射。 4）2009 年 2 月 25 日～2009 年 3 月 2 日： CLAMOXYL®（アモキシシリン）1 日 2 g 経口投与。 5）2009 年 2 月 22 日～2009 年 2 月 23 日：バンコマイシン 350 mg、1 日 1 回静脈内注射。 2009 年 2 月 17 日、腎臓超音波検査が行われ、日付は不明であるが尿検査が実施された。これらの検査の結果に関する情報は提供されなかった。2009 年 2 月 26 日、患者はサルモネラ菌による腎盂腎炎から回復した。治験薬投与は継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、男性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：2000 年（[redacted] 歳）		
重篤な有害事象	虫垂切除 腹膜炎		
経緯	3 滴/眼/日にて治験薬投与中、2012 年 2 月 26 日、腹膜炎による虫垂切除を受け、同日に入院した。検査にて、粘膜が炎症性成分でひどく破壊されている、長さ 6.5 センチの虫垂が確認された（検査日不明）。漿膜には炎症性成分が浸潤しており、浮腫と線維性滲出が見られた。ある箇所ではリンパ組織が腫脹していた。悪性腫瘍は報告されなかった。患者は 2012 年 3 月 1 日の退院時には回復していた。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：不明		
重篤な有害事象	膝関節変形		
経緯	治験薬投与中、2011 年 10 月 12 日、患者は重度の外反膝（左膝）を呈した。治験薬は同じ 1 日用量で継続された。最新のフォローアップにおいて、本事象は未回復であった。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：不明		
重篤な有害事象	膝関節変形 膝関節変形 骨端手術		
経緯	治験薬投与中、患者は 2012 年 9 月 5 日に、外反膝及び内反膝による左下大腿骨及び右上脛骨の非対称性骨端剥離のため入院した。2012 年 9 月、本事象から回復した。重症度は中等度と評価された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	2[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1987 年（[redacted] 歳[redacted] ヵ月） 慢性腎不全 腎移植：1997 年 2 月 26 日 高血圧		
重篤な有害事象	視神経乳頭浮腫		
経緯	2008 年 3 月 17 日より 4 滴/眼/日にて治験薬投与開始。2008 年 12 月 12 日より 3 滴/眼/日にて継続中。患者は頭痛と両側の視力低下を呈し、眼底検査の結果、2009 年 3 月 17 日に両側乳頭浮腫と診断された。患者は 2009 年 3 月 18 日から 3 月 20 日まで入院し、2009 年 3 月 25 日から 3 月 26 日まで再入院した。2009 年 3 月 18 日、両側乳頭浮腫の評価のため腰椎穿刺を試みるが失敗、2009 年 3 月 25 日に腰椎穿刺施行。本事象による治療は受けておらず、最終的に、乳頭浮腫が IMUREL®（アザチオプリン）に起因する可能性があることが報告され、2009 年 5 月に IMUREL®を中止し、CELLCEPT®に切り替えた。治験薬は 1 日用量を変更することなく継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	2[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1987 年（[redacted] 歳[redacted] ヵ月） 慢性腎不全 腎移植：1997 年 2 月 26 日 高血圧		
重篤な有害事象	腰椎穿刺		
経緯	2008 年 3 月 17 日より 4 滴/眼/日にて治験薬投与開始。2008 年 12 月 12 日より 3 滴/眼/日、その後 4 滴/眼/日にて継続中（変更時期不明）。2009 年 11 月 24 日、患者は腰椎穿刺を必要とする乳頭浮腫の評価を受け、入院した（入院時期不明）。本事象は、発現日 2009 年 11 月 24 日、消失日 2009 年 11 月 25 日の重篤症例と判断された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	2[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1987 年（[redacted] 歳[redacted] ヵ月） 慢性腎不全 腎移植：1997 年 2 月 26 日 高血圧		
重篤な有害事象	腰椎穿刺後症候群		
経緯	2008 年 3 月 17 日より 4 滴/眼/日にて治験薬投与開始。2009 年 11 月 24 日、患者は乳頭浮腫の評価のため腰椎穿刺を受けた。2009 年 11 月 27 日、腰椎穿刺後症候群を呈し、2009 年 11 月 28 日まで持続したことから入院となった。腰椎穿刺後症候群による頭痛に対して、2009 年 11 月 27 日から 2009 年 11 月 28 日まで、生理食塩水及びパラセタモールの静脈内投与を受けた（1 日用量不明）。 2009 年 11 月 28 日、患者は回復した。治験薬を再投与しても事象は再発せず、1 日用量を変更することなく継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	2[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1987 年（[redacted] 歳[redacted] ヵ月） 慢性腎不全 腎移植：1997 年 2 月 26 日 高血圧		
重篤な有害事象	血中クレアチニン増加 移植拒絶反応		
経緯	2008 年 3 月 17 日より 4 滴/眼/日にて治験薬投与開始。2011 年 3 月 15 日、患者はクレアチニン増加により、腎生検施行のため入院となった。2011 年 3 月 16 日、腎生検が実施され、腎線維性の細胞性拒絶反応が認められた。3 月 20 日には 14 個の硬化性糸球体の存在が判明し、間質性線維化、細胞性浸潤（Banff 分類：グレード 3）が認められた。生検後、合併症はなく、腎臓の超音波検査は正常であった。細胞性拒絶反応と腎機能低下に対して、SOLUMEDROL®（ヘミコハク酸メチルプレドニゾロン）500 mg/m^2 が 2011 年 3 月 17 日、19 日、20 日に 3 回ボーラス投与され、その忍容性は良好であった。2011 年 3 月 20 日、CORTANCYL®（プレドニゾン）30 mg/日が処方され、転帰未回復のまま退院した。急性移植拒絶反応によるクレアチニン増加は、2011 年 11 月に後遺症を伴って回復した。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	2[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1987 年（[redacted] 歳[redacted] ヵ月） 慢性腎不全 腎移植：1997 年 2 月 26 日 高血圧		
重篤な有害事象	免疫グロブリン療法		
経緯	治験薬を 5 滴/眼/日にて投与中、患者は、2011 年 10 月 17 日から 10 月 21 日まで、2011 年 9 月に設置した Canaud カテーテルにより 5 回の血漿交換、リツキシマブ灌流、6 クールの免疫グロブリン投与が実施された。2011 年 10 月 21 日、KIOVIG®（免疫グロブリン）120 mg の初回投与のため入院し、同日、投与を開始したが、忍容性が悪く、制吐剤で軽減されない反復性嘔吐を呈した。2011 年 10 月 22 日、患者は KIOVIG®に対して中等度のアレルギー反応を示したと判断された。2011 年 10 月 24 日に本事象は軽減し、転帰は回復となった。この事象により、治験薬に対して講じられた措置はなかった。KIOVIG®投与終了後、PRIVIGENE® 60 g を投与し、良好な忍容性を確認した。患者は 2011 年 10 月 26 日に退院した。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	2[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1987 年（[redacted] 歳[redacted] ヵ月） 慢性腎不全 腎移植：1997 年 2 月 26 日 高血圧		
重篤な有害事象	免疫グロブリン療法		
経緯	治験薬を 5 滴/眼/日にて投与中、患者は、免疫グロブリン（Privigene）の投与を開始するため 2011 年 11 月 22 日に入院し、同日、投与が開始された。患者は 11 月 26 日に退院した。治験薬は 1 日用量を変更することなく継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	2[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1987 年（[redacted] 歳[redacted] ヵ月） 慢性腎不全 腎移植：1997 年 2 月 26 日 高血圧		
重篤な有害事象	胃腸炎 急性腎不全		
経緯	治験薬を 5 滴/眼/日にて投与中、患者は 2012 年 4 月 2 日、急性腎不全を呈した。2012 年 4 月 4 日、炎症性症候群に関連した嘔吐を呈し、入院した。入院時、患者は下痢、悪心、嘔吐、食欲減退、衰弱が認められた。診断は、慢性液性拒絶反応と細胞性拒絶反応を示す慢性腎不全患者による急性腎不全であった。治療として補水療法が行われた。炎症性症候群は発熱や白血球増加がなく軽減した。2012 年 4 月 8 日、抗生物質による治療は開始されず、すべての事象が軽減し、同日、患者は退院となった。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	2[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1987 年（[redacted] 歳[redacted] ヵ月） 慢性腎不全 腎移植：1997 年 2 月 26 日 高血圧		
重篤な有害事象	動静脈瘻手術		
経緯	2012 年 5 月、前腕部（左右不明）の動静脈瘻の形成が 3 日間みられた。本事象により患者は入院した（入院期間不明）。2012 年 5 月、患者は回復した。治験薬は 1 日用量を変更することなく継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	2[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1987 年（[redacted] 歳[redacted] ヵ月） 慢性腎不全 腎移植：1997 年 2 月 26 日 高血圧		
重篤な有害事象	動静脈瘻手術		
経緯	治験薬を 5 滴/眼/日にて投与中、患者は 2012 年 6 月に 2 日間、瘻孔の表在化がみられ、入院した（入院期間不明）。2012 年 6 月、患者は本事象から回復した。治験薬は 1 日用量を変更することなく継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	2[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1987 年（[redacted] 歳[redacted] ヵ月） 慢性腎不全 腎移植：1997 年 2 月 26 日 高血圧		
重篤な有害事象	動静脈瘻手術		
経緯	治験薬を 5 滴/眼/日にて投与中、患者は入院し（入院期間不明）、2013 年 2 月 27 日から 2013 年 2 月 28 日に瘻孔ブロック解除術を受けた。2013 年 2 月 28 日、患者は回復した。治験薬は 1 日用量を変更することなく継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1995 年（[redacted] 歳） 外反膝 成長障害		
重篤な有害事象	膝関節変形 骨端手術		
経緯	2008 年 3 月 11 日より 4 滴/眼/日にて治験薬投与開始。その後 3 滴/眼/日にて継続中（変更時期不明）。患者は外反膝の既往があり、2009 年 5 月 10 日、両側外反膝の悪化により入院した。2009 年 5 月 11 日、治療として 8 番のプレートで一時的に大腿骨と内脛骨の骨端切除術を受け、2009 年 5 月 13 日に回復し、退院した。治験薬は 1 日用量を変更することなく継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1995 年（[redacted] 歳） 外反膝 多尿多飲症 食欲不振 成長障害		
重篤な有害事象	股関節部骨折		
経緯	2008 年 3 月 11 日より 3 滴/眼/日にて治験薬投与開始。2010 年 12 月 3 日、患者は自分の身長と同じ高さから転落し、右大腿骨股関節骨折タイプガーデン IV で、2010 年 12 月 4 日に入院した。2010 年 12 月 5 日、右大腿骨頸部ネジ 2 本による骨接合術を受けた。手術後、患者は電解質異常を伴う脱水症状を呈した。患者は以下の薬剤を併用した：INDOCID®（インドメタシン）1 日 12.5 mg、CALCIDOSE（カルシウム）1 日 2 回 500 mg、重炭酸ナトリウム 1 日 3 回 3 g（投与日及び適応症は詳細不明）、重炭酸カリウム 1 日 3 回 4 g、PHOSPHONEUROS®（リン酸）1 日 2 回 3 mL、UN-ALFA®（アルファカルシドール）1 日 1 回 1 µg、LEVOTHYROX®（レボチロキシン）1 日 1 錠 50 µg、LEVOCARNIL®（レボカルニチン）1 日 2 回 800 mg、LOVENOX®（エノキサパリン）1 日 4000 IU 皮下投与、RAPTOR（システアミン）1 日 2 回 775 mg。これらすべての併用薬について、投与日及び適応症が特定されていない。 2010 年 12 月 8 日、モルヒネが中止され、トラマドール及びパラセタモールが投与された。 2010 年 12 月 8 日、Redon ドレインは血栓塞栓症の合併症なく抜去された。患者は運動器リハビリテーションと理学療法を開始し、予防的抗凝固療法として LOVENOX®（エノキサパリン）の投与を受けた。仙骨部痂皮は DUODERM®（ハイドロゲルドレッシング）で治療された。患者は 2010 年 12 月 10 日までカリウム及び重炭酸塩の補充を受けながら静脈内灌流で補水を受け、電解質異常は改善した。患者は RAPTOR の試験に組み込まれ、2010 年 12 月 9 日に遅延放出型システアミンの用量が 1 日 2 回 950 mg に増量された。この用量は良好な忍容性を示した。2010 年 12 月 13 日、事象は軽減された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1995 年（[redacted] 歳） 外反膝 多尿多飲症 食欲不振 成長障害		
重篤な有害事象	低カリウム血症		
経緯	2008 年 3 月 11 日より 3 滴/眼/日にて治験薬投与開始。2011 年 12 月 3 日に重度低カリウム血症を呈し入院した（入院期間不明）。併用療法は報告されなかった。2011 年 12 月 5 日、患者は回復した。治験薬は同じ 1 日用量で継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1995 年（[redacted] 歳） 外反膝 多尿多飲症 食欲不振 成長障害		
重篤な有害事象	低カリウム血症 偽性麻痺		
経緯	2008 年 3 月 11 日より 3 滴/眼/日にて治験薬投与開始。2011 年 11 月 26 日に低カリウム血症性の偽性麻痺を呈したため、2011 年 11 月 26 日から 2011 年 11 月 28 日まで入院し、治療のため、重炭酸ナトリウム 3 g を 1 日 3 回、重炭酸カリウム 3 g を 1 日 3 回、LEVOCARNIL®（レボカルニチン）800 mg を 1 日 2 回投与された。入院報告書によると、入院に至った筋力低下は、補助的治療の不順守に関連した生体障害による可能性があるとのことであった。2011 年 12 月 28 日、患者は低カリウム血症性の偽性麻痺から回復した。治験薬は同じ 1 日用量で継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1995 年（[redacted] 歳） 外反膝 多尿多飲症 食欲不振 成長障害		
重篤な有害事象	低カルシウム血症性痙攣 意識消失		
経緯	2008 年 3 月 13 日より 3 滴/眼/日にて治験薬投与開始。2012 年 5 月 2 日、失神と意識消失が発現したため、入院となった（入院期間不明）。カルシウム及びカリウムが不足していたため、2012 年 5 月 2 日からカルシウム及びカリウムの投与を受けた。患者は 2012 年 5 月 10 日に失神と意識消失から回復し、重症度は重度であった。治験薬は同じ 1 日用量で継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1995 年（[redacted] 歳） 外反膝 多尿多飲症 食欲不振 成長障害		
重篤な有害事象	アルコール中毒		
経緯	2008 年 3 月 11 日より 3 滴/眼/日にて治験薬投与開始し、その後、4 滴/眼/日にて継続中（変更時期不明）。2012 年 5 月 11 日から 2012 年 5 月 13 日まで、患者は急性エチル中毒のため入院した。2012 年 5 月 13 日、患者は本事象から回復した。重症度は中等度と評価された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1995 年（[redacted] 歳） 外反膝 多尿多飲症 食欲不振 成長障害		
重篤な有害事象	錯感覚 テタニー 低カルシウム血症 低マグネシウム血症		
経緯	2008 年 3 月 11 日より 3 滴/眼/日にて治験薬投与開始し、その後、4 滴/眼/日にて継続中（変更時期不明）。患者は 2012 年 5 月 24 日から 2012 年 5 月 31 日まで、低カルシウム血症と低マグネシウム血症による錯感覚及びテタニークリーゼのため入院した。2012 年 5 月 31 日、患者は本事象から回復した。すべての事象に対し、重症度は中等度と評価された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1995 年（[redacted] 歳） 外反膝 多尿多飲症 食欲不振 成長障害		
重篤な有害事象	低カルシウム血症		
経緯	2008 年 3 月 11 日より 3 滴/眼/日にて治験薬投与開始。患者は 2012 年 6 月 22 日から 2012 年 6 月 25 日まで、無症候性低カルシウム血症のため入院した。2012 年 6 月 25 日、患者は本事象から回復した。重症度は中等度と評価された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1995 年（[redacted] 歳） 外反膝 多尿多飲症 食欲不振 成長障害		
重篤な有害事象	卵管炎		
経緯	2008 年 3 月 11 日より、4 滴/眼/日にて治験薬投与開始。2013 年 4 月 8 日、患者は悪心を伴う突然の腹痛（非重篤）を呈し、DOLIPRANE（パラセタモール）、コデイン、SPASFON（フロログルシノール）、ノルフロキサシンを投与され、同日に回復した。 2013 年 4 月 9 日、中等度の排尿機能不全の徴候を呈し、検査の結果、急性細菌性卵管炎と診断された。同日入院し、急性細菌性卵管炎の治療として、2013 年 4 月 9 日から 2013 年 4 月 11 日まで、FLAGYL（メトロニダゾール）、ROCEPHINE（セフトリアキソン）、ドキシサイクリンを点滴投与された。また、2013 年 4 月 12 日から 2013 年 4 月 26 日まで、FLAGYL（メトロニダゾール）500 mg/日、オフロキサシン 200 mg/日を経口投与された。2013 年 4 月 11 日より解熱し、2013 年 4 月 13 日に回復となった。婦人科検査の結果、疼痛は、おそらく左出血性卵巣嚢腫と左急性卵管炎によるものであった。2013 年 4 月 13 日、腹痛予防のため、DOLIPRANE（パラセタモール）700 mg 1 日 3 回、SPASFON（フロログルシノール）80 mg 1 日 2 回の頓服投与が継続された。治験薬は 1 日用量を変更することなく継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1997 年 外反膝 骨切り術：2006 年 2 月 27 日 慢性中耳炎		
重篤な有害事象	アデノイド切除 耳チューブ挿入		
経緯	2008 年 3 月 14 日より 3 滴/眼/日にて治験薬投与開始。2008 年 5 月 29 日、アデノイド切除と経鼓膜エアレーター挿入を必要とする軽度の耳炎が発生し、同日に手術を受け、事象は軽快した。本事象発現後も治験薬は継続投与された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1997 年 外反膝 骨切り術：2006 年 2 月 27 日 慢性中耳炎		
重篤な有害事象	骨切り術		
経緯	2008 年 3 月 14 日より 1 滴/眼/日にて治験薬投与開始。患者は外反膝の既往があり、2009 年 6 月 7 日、右膝に 20°の外反膝が出現し、疼痛で歩行が困難であったことから、同日入院。2009 年 6 月 8 日、外反膝のための骨接合術を受けた。右下肢は膝当てで固定され、6 週間維持することとなる。患者は 2009 年 6 月 10 日に骨接合から回復し、同日、退院した。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1997 年 外反膝 骨切り術：2006 年 2 月 27 日、2009 年 6 月 7 日 慢性中耳炎		
重篤な有害事象	骨切り術		
経緯	2008 年 3 月 14 日より 1 滴/眼/日にて治験薬投与開始。2011 年 10 月 26 日、患者は右大腿骨切り術を受け、入院した（日付不明）。本事象の重症度は中等度と報告された。患者は血栓症予防のため、2011 年 10 月 27 日から 2011 年 10 月 29 日まで LOVENOX®（エノキサパリン）2000U/日を投与された。2011 年 10 月 29 日、患者は回復した。治験薬は 1 日用量を変更することなく継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1997 年 外反膝 骨切り術：2006 年 2 月 27 日、2009 年 6 月 7 日 慢性中耳炎		
重篤な有害事象	痙攣 血中ナトリウム減少		
経緯	1 滴/眼/日にて治験薬投与開始。患者は 2012 年 7 月 28 日にナトリウム減少による痙攣を呈し、入院した（入院期間不明）。重症度は中等度と評価された。2012 年 8 月 2 日、患者は事象から回復した。治験薬は 1 日用量を変更することなく継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1997 年 外反膝 骨切り術：2006 年 2 月 27 日、2009 年 6 月 7 日 慢性中耳炎		
重篤な有害事象	痙攣 血中ナトリウム減少		
経緯	治験薬を 1 滴/眼/日にて投与中、患者は 2012 年 8 月 21 日に低ナトリウム血症による痙攣を呈し、入院した（入院期間不明）。2012 年 8 月 21 日朝、患者は投薬（薬剤名、投与量不明）を受けたが、1 時間後に嘔吐した。水分摂取量 8 L/24 時間の多渇症が指摘された。患者は右眼瞼攣縮と関連する意識消失を伴う痙攣を呈した。2 回目の全身性強直性間代性発作が発生した（上肢の突然の動きを伴う全身クリーゼ、高血圧を伴う）。生理食塩水 750 ml（分 2）投与後、塩化ナトリウムによる点滴補水療法が行われた。その後は痙攣の再発はなかった。2012 年 8 月 24 日、患者は事象から回復した。治験薬は 1 日用量を変更することなく継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1997 年 外反膝 骨切り術：2006 年 2 月 27 日、2009 年 6 月 7 日 慢性中耳炎		
重篤な有害事象	痙攣 血中ナトリウム減少		
経緯	治験薬を 1 滴/眼/日にて投与中、患者は 2012 年 9 月にナトリウム減少による痙攣を呈し、入院した（入院期間不明）。2012 年 9 月、患者は事象から回復した。治験薬は 1 日用量を変更することなく継続された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	依頼者参照番号	[redacted]
年齢・性別	1[redacted] 歳、女性		
病歴	腎性シスチン症（診断）：1997 年 外反膝 骨切り術：2006 年 2 月 27 日、2009 年 6 月 7 日 慢性中耳炎		
重篤な有害事象	低ナトリウム血症		
経緯	2008 年 3 月 14 日より 1 滴/眼/日にて治験薬投与開始。2012 年 9 月 28 日、患者は下痢の症状で発生した低ナトリウム血症のため入院した。患者は、8～12 L/日の輸液投与、点滴補水と塩化ナトリウムの投与（2 g を 1 日 3 回）を受けた。この事象は 48 時間以内に軽減した。2012 年 10 月 4 日、脳波検査が行われ、覚醒と睡眠がしっかりしていることが示された。2012 年 10 月 4 日、患者は退院した。重症度は中等度と評価された。		
関連性の判定	治験担当医師と治験依頼者のいずれも、本事象は治験薬投与と関連なしと判断した。		

2.7.6.4　国内第 III 相試験（評価資料）

添付資料 5.3.5.2-2

2.7.6.4.1　試験の概要

治験の標題	シスチン症患者を対象とした A0003 点眼液 0.55%の第Ⅲ相試験
治験実施施設数及び実施国	3 施設 日本
治験期間	2021 年 1 月 8 日（最初の被験者の同意取得日） ～2022 年 4 月 26 日（最後の被験者の完了日）
開発の相	第 III 相
目的	日本人シスチン症患者を対象に、A0003 点眼液 0.55%を 52 週間反復投与し、A0003 点眼液 0.55%の有効性及び安全性を検討する。
治験方法	非盲検試験
被験者数	目標症例数 14 例、組入れ数 6 例
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： (1) 日本人シスチン症患者で、以下の選択基準を満たす被験者 (2) 治験薬投与前 8 週間以内にスクリーニング検査を受診し、治験責任医師または治験分担医師が本治験への参加に問題がないと判断した患者 (3) システアミン内服薬による治療開始前の白血球中シスチン濃度が>1 nmol / 1/2 cystine/mg protein もしくはシスチン症と診断された患者 (4) スクリーニング検査時の細隙灯顕微鏡検査により角膜シスチン結晶沈着物が認められた患者 (5) 1 日 4 回の治験薬点眼の遵守が可能またはその意思がある患者 (6) 本治験の実施手順の遵守及び遂行が確実であると治験責任医師または治験分担医師が判断した患者 (7) 治験の目的、方法、期間及び本治験薬の性質、作用、予想される副作用等について説明を受け、これらを十分に理解した上で、本人の自由意思による同意が文書で得られた患者（未成年者他、代諾者が必要な場合は、代諾者による文書同意が得られた患者） 除外基準： (1) 治験薬投与前 1 年以内にシステアミン点眼剤の投与を受けた患者 (2) 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 (3) システアミン、ベンザルコニウム塩化物、エデト酸二ナトリウム、カルメロースナトリウム、クエン酸一水和物及びペニシラミンに対し過敏症の既往歴のある患者 (4) アルコールもしくはドラッグ依存症のある患者または既往歴を有する患者 (5) 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 (6) 適切な避妊法（例：完全禁欲、コンドーム、避妊ペッサリー、子宮内避妊器具または経口避妊薬等）を用いていない男性及び

	妊娠可能な女性 (7) 治験薬投与前 4 ヵ月以内に治験または製造販売後臨床試験に参加した患者 (8) その他、治験責任医師または治験分担医師により医学的及び倫理的見地から本治験の被験者として不適切と判断された患者
被験薬、用量及び投与方法	A0003 点眼液 0.55% 両眼に A0003 点眼液 0.55%を 1 回 1 滴 1 日 4 回（4 時間間隔）投与した。 バッチ番号：CHYA, CK2B, CK5C, CK8D, CKYE
治療期間	52 週間
対照薬、用量及び投与方法	該当なし
評価項目	有効性： (1) 主要評価項目 共焦点顕微鏡法（In-Vivo Confocal Microscopy, IVCM）合計スコア (2) 副次的評価項目 1) 角膜中シスチン結晶の輝度波形（前眼部 OCT） 2) 医師による羞明評価 3) 被験者による羞明評価 安全性： (1) 有害事象 (2) 患者日誌により収集する Local Adverse Drug Reactions（LADRs） (3) 眼科学的検査： 視力検査（logMAR 視力）、コントラスト感度、屈折検査、眼圧検査、角膜形状解析（角膜トポグラフィー）、フルオレセイン染色検査、眼底検査（眼底撮影） (4) 一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） (5) 生理学的検査〔血圧（坐位）、脈拍数（坐位）、体温（腋窩）、12 誘導心電図
統計手法	治験薬投与前、投与後 4 週、16 週、28 週、40 週、52 週の羞明評価カテゴリーについて、記述統計（度数及びグラフ）を用い、経時的評価を行った。 治験薬投与後 16 週の羞明評価カテゴリーと投与後 13 週～16 週の主評価項目 IVCM total score 及び治験薬投与後 52 週の羞明評価カテゴリーと投与後 49 週～52 週の主評価項目 IVCM 合計スコアについて順位相関係数を算出した。また、治験薬投与前、投与後 4 週、16 週、28 週、40 週、52 週の羞明評価カテゴリーと副次評価項目 ASI との順位相関係数を算出した。 治験薬投与前と治験薬投与後 16 週の羞明評価カテゴリーの推移について統計的検定を行った。
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.4.2　試験の結果

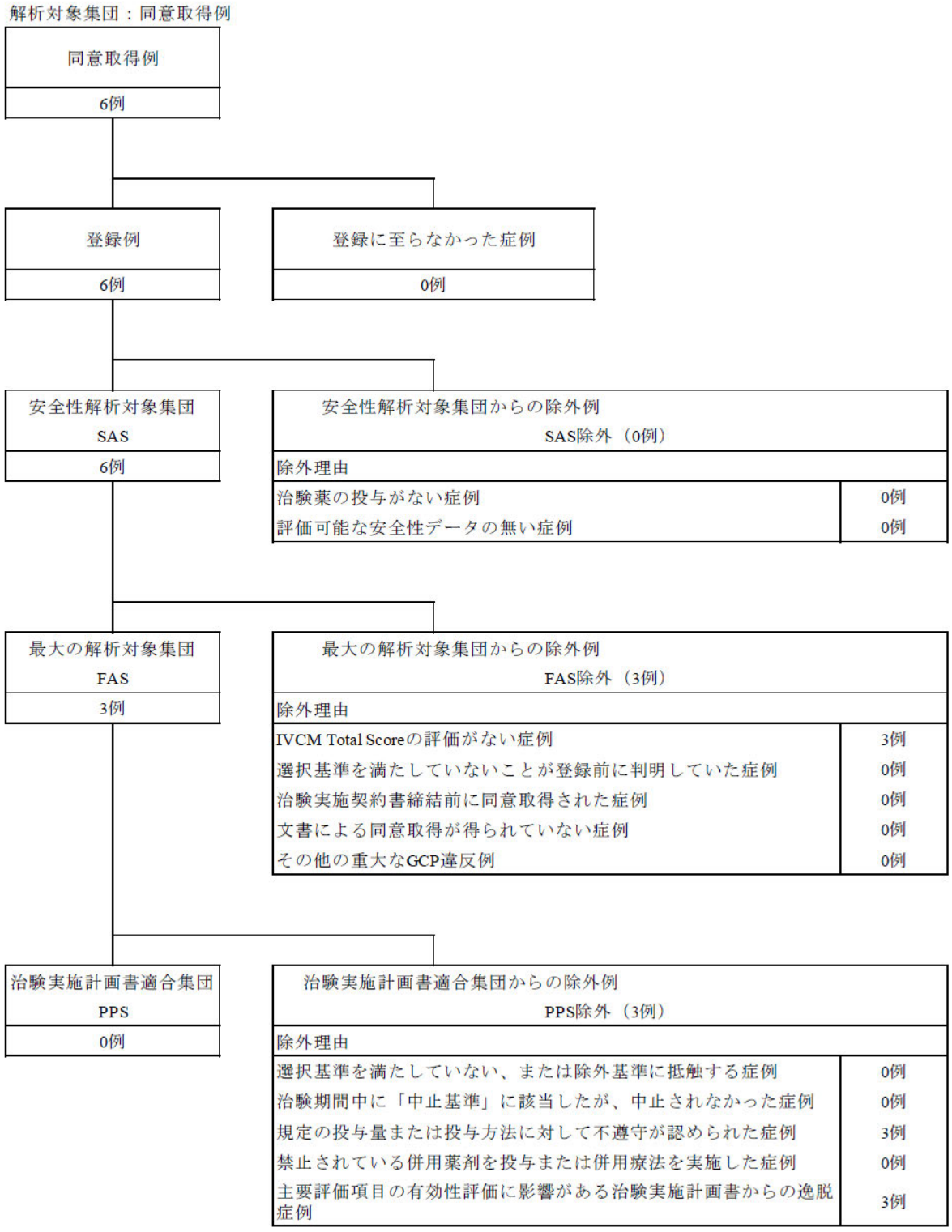
2.7.6.4.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

計 6 名の被験者が試験に組み入れられ、全員が試験を完了した。

治験実施計画書における解析対象集団は下記のとおり定義されていた。

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

図 2.7.6.4-1 に示すとおり、6 例全例が SAS 集団である。FAS からは 3 例が除外され、PPS からは 6 例全例が除外されることとなったが、有効性解析は評価項目ごとに解析可能な被験者を対象に実施された。



Source: 5.3.5.2-2 図 10.1-1

図 2.7.6.4-1 被験者の内訳

2.7.6.4.2.2　人口統計学的特性

SAS 集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-1（計量データ）及び表 2.7.6.4-2（分類データ）に示す。

被験者の性別は男性 4 例（66.7%）、女性 2 例（33.3%）で、年齢の中央値は 24.5 歳（範囲：19～43 歳）であった。シスチン症の罹病期間の中央値は 23.0 年（範囲：8～41 年）で、6 例全例が全身性システアミンを使用しており、全身性システアミンによる治療期間の中央値は 14.0 ヵ月（範囲：13～14 ヵ月）であった。

表 2.7.6.4-1 被験者の人口統計学的特性（計量データ）

患者背景項目	対象例数（N = 6）					
	症例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
身長（cm）	6	152.33	16.218	157.20	129.0	168.3
体重（kg）	6	40.98	7.589	40.95	30.3	49.4
年齢（歳）	6	29.0	10.30	24.5	19	43
BMI（kg/m^2）	6	17.87	3.549	17.80	12.7	22.9
罹病期間（年）[1)]	6	26.0	12.88	23.0	8	41
診断時の年齢（月）	6	39.2	51.06	26.5	0	141
局所システアミンによる治療期間（月）	0	-	-	-	-	-
全身性システアミンによる治療期間（月）	6	13.7	0.52	14.0	13	14
腎移植時の年齢（年）	5	17.8	2.28	18.0	15	20

[1)]投与開始日－診断日+1 の年数

Source: 5.3.5.2-2 表 11.2-1

表 2.7.6.4-2 被験者の人口統計学的特性（分類データ）

患者背景項目		症例数（%）
	対象例数	6
性別	男性	4 (66.7)
	女性	2 (33.3)
年齢（歳）	0-19	1 (16.7)
	20-29	3 (50.0)
	30-39	0 (0.0)
	40-49	2 (33.3)
	50-59	0 (0.0)
	60-69	0 (0.0)
	70-79	0 (0.0)
	80-89	0 (0.0)
病型分類	腎障害型	5 (83.3)
	中間型	1 (16.7)
	非腎型	0 (0.0)
腹膜透析施行歴	なし	2 (33.3)
	あり	4 (66.7)
血液透析施行歴	なし	5 (83.3)
	あり	1 (16.7)
腎移植	なし	1 (16.7)
	あり	5 (83.3)
手術歴	なし	1 (16.7)
	あり	5 (83.3)
既往歴	なし	2 (33.3)
	あり	4 (66.7)
合併症	なし	0 (0.0)
	あり	6 (100.0)
妊娠検査 [1)]	実施なし	0 (0.0)
※女性のみ	陰性	2 (100.0)
	陽性	0 (0.0)
全身性システアミンの使用	なし	0 (0.0)
	あり	6 (100.0)

[1)]妊娠検査の割合の分母は女性の合計とする
Source: 5.3.5.2-2 表 11.2-2

2.7.6.4.2.3　薬物動態

薬物動態の評価は行われていない。

2.7.6.4.2.4　薬力学的特性

薬力学的特性の評価は行われていない。

2.7.6.4.2.5　有効性

2.7.6.4.2.5.1　主要評価項目

In vivo 共焦点顕微鏡検査（In-Vivo Confocal Microscopy, IVCM）は、6 例中 3 例（[redacted], [redacted], [redacted]）で実施された。残る 3 例については、検査実施期間への来院困難等の理由により実施されなかった。[redacted]、[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。したがって、3 例 4 眼について検査が行われた。

[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。

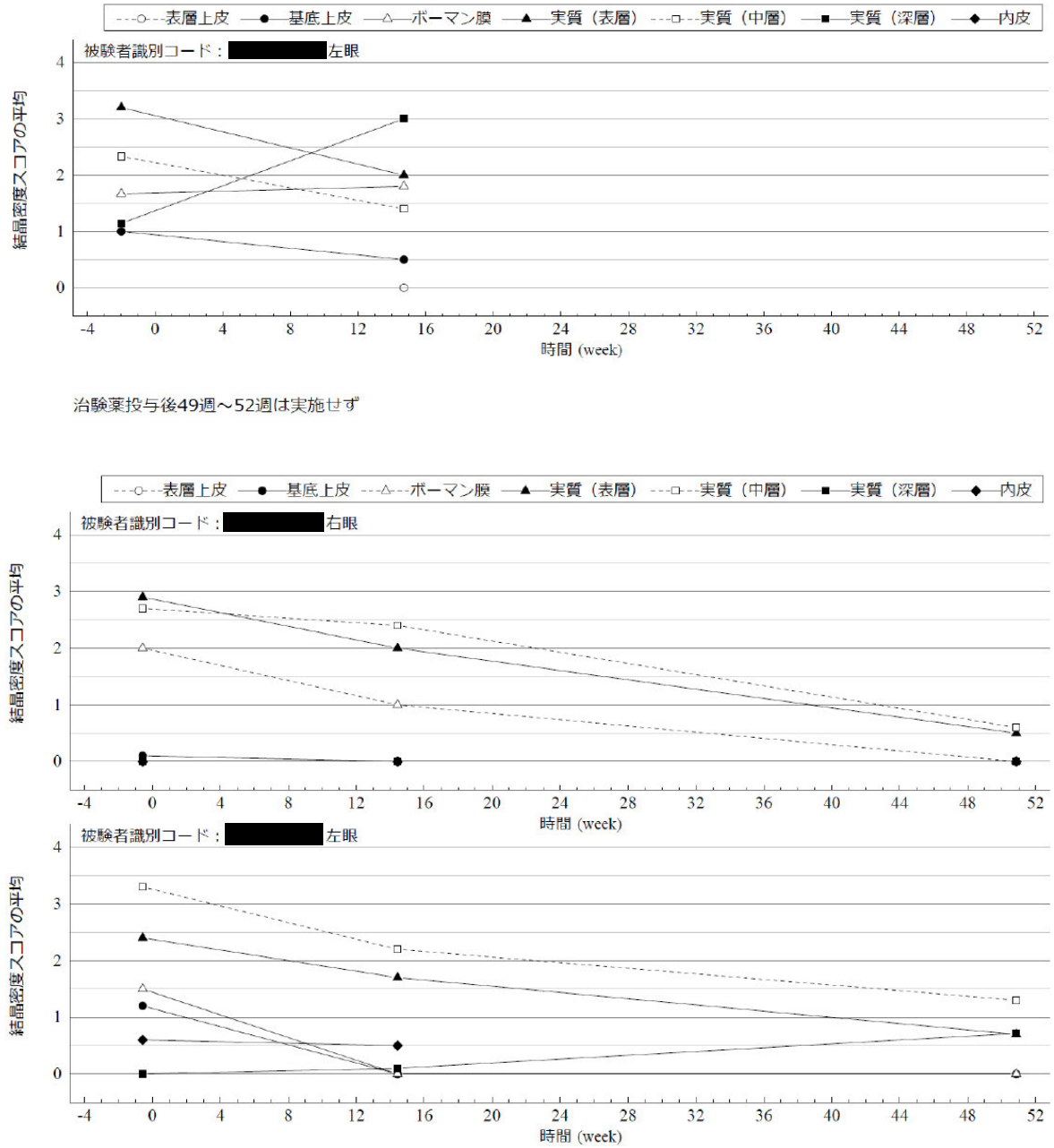
表 2.7.6.4-3 に、スコアが得られた 2 例 3 眼について、被験者（眼）毎に、部分的に得られた IVCM 角膜各層スコアの一覧を示す。また、図 2.7.6.4-2 角膜各層スコアの推移を示す。

[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、全体としてスコアの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 2.7.6.4-3 IVCM - 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 2.7.6.4-2 VCM - 被験者（眼）毎の IVCM 角膜各層スコアの推移

2.7.6.4.2.5.2　副次評価項目

副次的評価項目については、試験に組み入れられた 6 例 10 眼で実施され、評価された。

角膜中シスチン結晶の輝度波形（前眼部 OCT）

本評価項目は海外試験では実施されていない。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

示唆されたことから、国内第Ⅲ相試験の副次評価項目として設定した。

前眼部 OCT による輝度波形輝度波形データは、「角膜中シスチン結晶の輝度波形に関する手順書」（治験実施計画書別添）に従って測定した。角膜に対して水平および垂直の 2 つの断面について、中心から左右および上下に 0、0.5、1、2、3 mm 合計 18 ポイントの ASI を得、その平均値を算出した。

被験者（眼）毎の ASI 平均値の推移を表 2.7.6.4-4 に示す。

ASI については投与後 16 週で投与前より値が減少したのが 4 例 6 眼、増加したのが 3 例 4 眼であり、投与後 52 週で投与前から値が減少したのが 5 例 8 眼、増加したのが 1 例 2 眼であった。

表 2.7.6.4-4 輝度波形（前眼部 OCT）- 被験者（眼）毎の ASI 平均値の一覧

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		
	平均	83.6	83.6	82.7	80.6	79.7	80.4	0.9		
	標準偏差	8.3	8.3	9.1	9.6	9.7	10.2	3.6		
[FAS] 被験者及び眼(右・左)ごとの要約統計量	n数	4	4	4	4	4	4	4	差の標準誤差：	2.52
	平均	89.3	90.6	88.4	85.1	83.5	85.2	0.9	自由度：	3
	標準偏差	10.7	5.7	10.5	11.7	11.5	12.1	5.0	t値：	0.35
									片側p値：	0.3743

FASは被験者識別コード A0003-1-01、A0003-1-02及びA0003-2-01の3名、PPSは被験者なし

Source: 5.3.5.2-2 表 11.4-2

医師による羞明評価

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 2.7.6.4-5 に、被験者（眼）毎の羞明スコアの推移を図 2.7.6.4-3 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 8 眼（5 例）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

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 2.7.6.4-6 に、被験者（眼）毎の羞明スコアの推移を図 2.7.6.4-4 に示す。

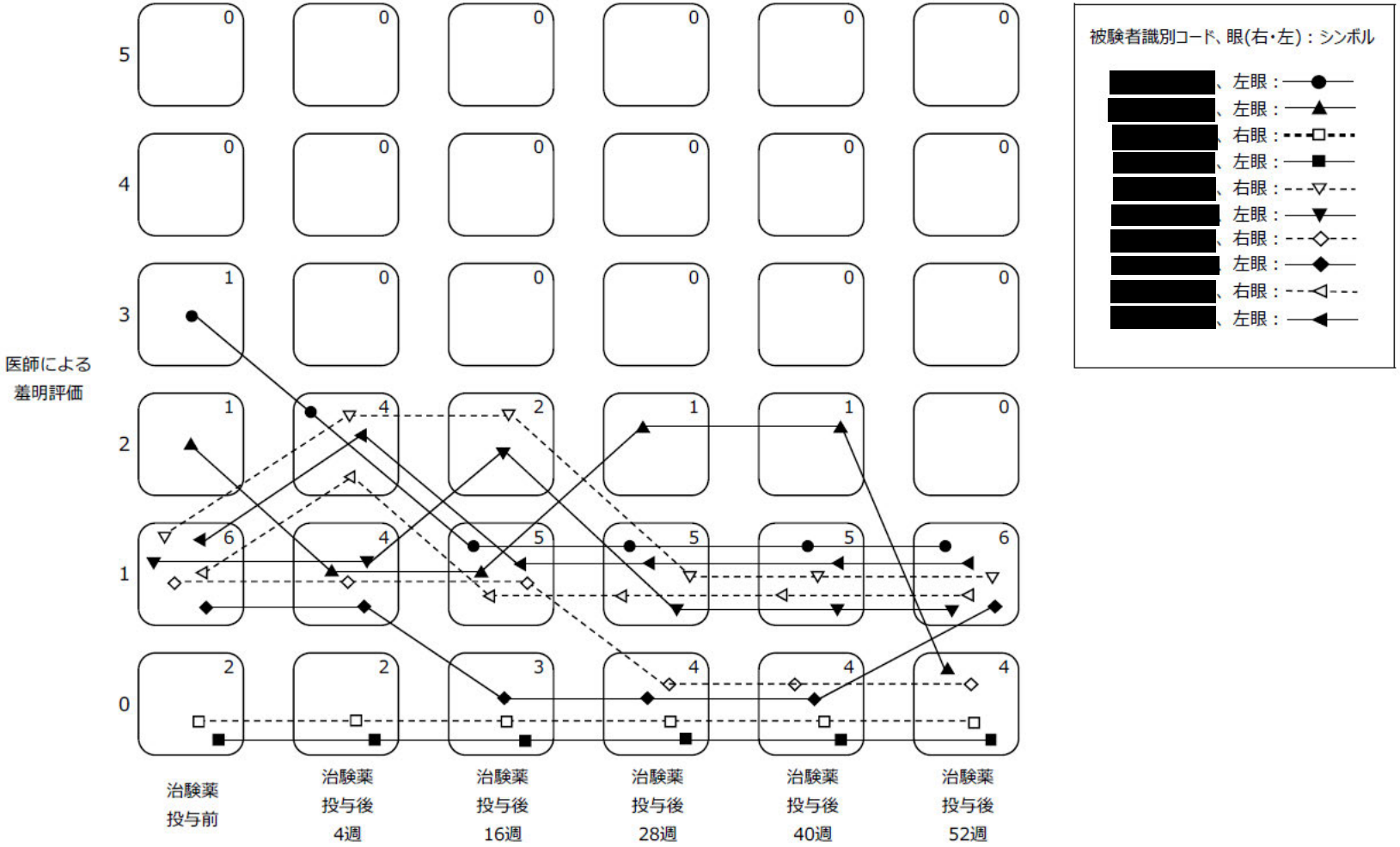
1 例（[redacted]）はベースライン時から試験期間を通じ、羞明症状がみられなかった。[redacted]を除き、ベースライン時に羞明症状を有していた 8 眼（5 例）のスコアの推移をみ

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 2.7.6.4-5 医師による羞明評価一覧および要約統計量

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



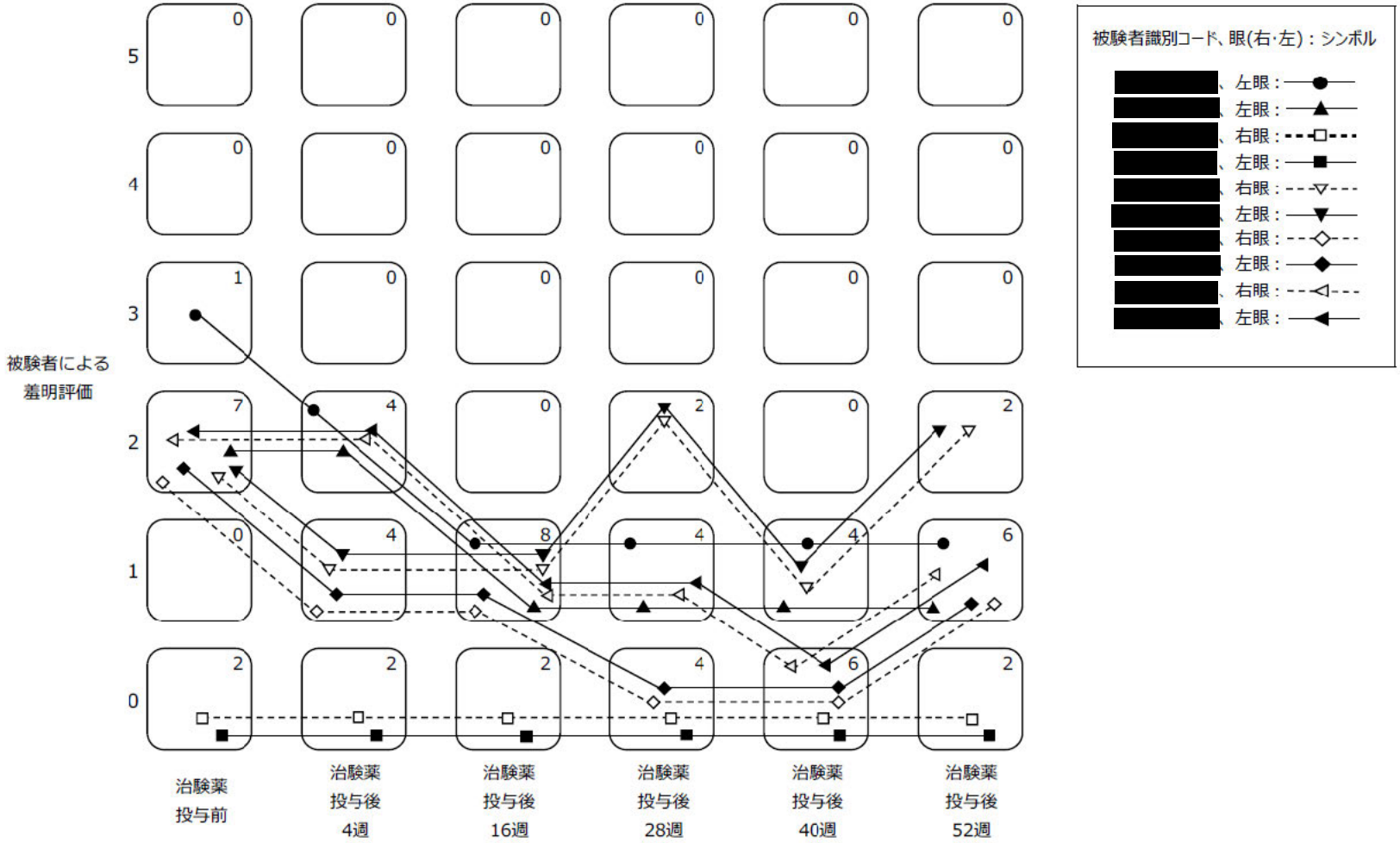
Source: 5.3.5.2-2 図 11.4-3

図 2.7.6.4-3 医師による羞明評価 - 被験者（眼）毎の推移

表 2.7.6.4-6 被験者による羞明評価一覧および要約統計量

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 2.7.6.4-4 被験者による羞明評価 - 被験者（眼）毎の推移

2.7.6.4.2.5.3　有効性の結論

主要評価項目である IVCM 合計スコアについて、角膜各層のスコアが部分的に得られた 2 例 3 眼の個別スコアの推移をみると、いずれもベースラインと比較してスコアの減少が認められた。

副次的評価項目については、試験に組み入れられた 6 例 10 眼で実施され、評価された。輝度波形（OCT 前眼部）から算出される ASI は、ベースラインと比較して投与後 16 週で 4 例 6 眼、投与 52 週で 5 例 8 眼に減少が認められた。

医師評価及び被験者評価による羞明については、ベースラインで羞明症状のみられた 8 眼（5 例）のうち、2 眼（1 例）については不変であったが、7 眼（4 例）についてはスコアの減少が認められた。

2.7.6.4.2.6　安全性

2.7.6.4.2.6.1　治験薬の暴露状況

6 例全例が試験を完了した。SAS 集団の治験薬投与の遵守状況の要約を表 2.7.6.4-7 に示す。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。

表 2.7.6.4-7 治験薬投与の遵守状況の要約

患者背景項目	対象例数（N＝6）					
	症例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
実投与日数（日）[1)]	6	364.5	4.46	365.0	359	372
投与期間（日）[2)]	6	364.8	4.02	365.0	361	372
1 日平均投与回数（回）[3)]	6	3.80	0.228	3.85	3.5	4.0
点眼遵守率（%）[4)]	6	94.90	5.060	95.85	88.0	99.4

[1)]未投与日（1 回も投与がない）を除いた日数

[2)]最終投与日－投与開始日+1

[3)]1 日平均投与回数=総投与回数/投与期間（日）

[4)]点眼遵守率[%] =総点眼回数/(4×(最終投与日－投与開始日＋1))×100

Source: 5.3.5.2-2 表 11.3-1

2.7.6.4.2.6.2　有害事象

2.7.6.4.2.6.2.1　定義

「有害事象（AE）」

有害事象とは、治験薬等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）、症状または病気のことであり、当該治験薬等との因果関係の有無は問わない。

治験薬との関連性については以下の区分で評価した。「関連なし」以外のものは「副作用」として扱った。

1) 関連なし―因果関係がない：薬剤曝露と有害事象の発現/経過に時間的な関連性に妥当

性がない、一致していない、または治験薬等との因果関係が信じがたい。
2) ほとんど関連なし―因果関係は除外できないが、妥当な関連性がない：薬剤曝露と有害事象の発現/経過に時間的な関連性が除外できない。有害事象を引き起こした原因が、治験薬等よりも可能性が高いその他の原因が存在する。
3) 可能性小―因果関係が確定できない：薬剤曝露と有害事象の発現/経過に妥当な時間的関連性があるか、もしくは不明である。投与中止/再投与情報が不明または明確でない。その他の潜在的な原因が存在する。あるいは、その他の潜在的な原因は存在しないが、治験薬等との因果関係は確実とは思われない。
4) 可能性大－因果関係の確度が高い：薬剤の曝露と有害事象の発現/経過に妥当な時間的な関連性がある。治験薬等の投与を中止すると当該有害事象が消失する。また、その他の原因が除外できる。あるいはその他の原因が高い確度で除外できる。
5) 確実―因果関係が確実：薬剤の曝露と有害事象の発現/経過に妥当な時間的な関連性がある。治験薬等の投与を中止すると当該有害事象が消失し、治験薬等を再投与すると当該有害事象が再度発現する。また、その他の原因が除外でき、当該有害事象の発現理由が薬理学作用等で証明できる。

「重篤な有害事象（SAE）」

治験薬等が投与された（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言う。

1) 死に至るもの
2) 生命を脅かすもの
3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
4) 永続的または顕著な障害・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または反応

「医学的に重要な事象」

治験薬が投与された際に起こる、以下の事象を言う。

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

「局所有害反応 (local adverse drug reactions, LADRs)」

患者日誌により収集された治験薬投与後の下記の局所反応：充血、霧視、瘙痒、刺痛、灼熱感、その他)。患者日誌の記録は、両眼に発現した場合、左眼のみに発現した場合、右眼のみに発現した場合のいずれかを選択するように設計されていた。

重症度は下記 4 段階で評価した。症状が点眼後 1 時間を超えて持続するものは AE として扱った。

1) 軽度
2) 中等度
3) 重度
4) 極めて高度

2.7.6.4.2.6.2.2　有害事象

最終来院時（投与 52 週）まで有害事象（AE）の収集を行った。最終来院時に転帰が未回復の場合は、永続的、不可逆的な事象を除いて、原則として症状（検査値等）が治験開始前の状態に

ほぼ回復するまで、あるいは最低 1 ヵ月間は追跡調査を行った。事象名は MedDRA/J ver.25.0 を用いた。

器官別大分類（System Organ Class, SOC）、基本語（Preferred Term, PT）別の AE の一覧を表 2.7.6.4-8 に示す。AE は SAS 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。

AE の発現割合が最も高かった SOC は「眼障害」及び「一般・全身障害及び投与部位の状態」で、それぞれ 3 例（50.0%）に 7 件及び 5 件認められた。次に「臨床検査」、「胃腸障害」、及び「血管障害」で、それぞれ 2 例（33.3%）に 5 件、2 件、及び 2 件認められた。その他の SOC はいずれも 1 例（16.7%）に認められたのみであった。最も発現割合が高かった AE はワクチン接種部位疼痛及び発熱で、それぞれ 2 例（33.3%）に 3 件及び 2 件認められた。その他の事象はいずれも 1 例（16.7%）に認められたのみであった。

表 2.7.6.4-8 有害事象の要約 - SAS 集団

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

Source: 5.3.5.2-2 表 12.2-1

表 2.7.6.4 8 有害事象の要約 - SAS 集団（続き）

事象名（MedDRA/J Ver 25.0）		対象例数（N = 6）	
SOC	PT	例数（%）	件数
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

2.7.6.4.2.6.2.3　治験薬との関連性を否定できない有害事象

治験薬との関連性を否定できない AE（副作用）の一覧を表 2.7.6.4-9 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 2.7.6.4-9 治験薬との関連性を否定できない有害事象の一覧 – SAS 集団

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

2.7.6.4.2.6.2.4　局所有害事象

局所有害事象（LADRs）は患者日誌の記録に基づいて収集された。表 2.7.6.4-10 に報告された LADRs の一覧を示す。

SAS 集団 6 例のうち 3 例（50.0%）において 1457 件認められた。症状別では刺痛が 2 例（33.3%）に 1,445 件、掻痒が 1 例（16.7%）に 8 件、灼熱感が 1 例（16.7%）に 2 件、充血が 1 例（16.7%）に 1 件、およびその他（しみる感じ）が 1 例（16.7%）に 1 件であった。最も高頻度に報告された刺痛の 1,445 件のうち大部分は 1 例で認められており、52 週間ほぼ毎日、毎回の治験薬投与時に両眼で刺痛が発現した。

表 2.7.6.4-10 局所有害反応（LADRs）の一覧 – SAS 集団

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

Source: 5.3.5.2-2 表 12.5-1

2.7.6.4.2.6.2.5　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.2.6.2.6　その他の重要な有害事象

事前に定義された「医学的に重要な事象」に相当する AE は認められなかった。

2.7.6.4.2.6.3　臨床検査値

測定した血液学的検査値、血液生化学的検査値、および尿検査値（pH）については、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なかった。

臨床検査値の異常変動は AE として 2 例で報告された。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。

2.7.6.4.2.6.4　バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性評価項目

<u>視力検査</u>

LogMAR 視力については、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 LogMAR 視力の異常変動が認められた被験者はいなかった。

<u>コントラスト感度</u>

空間周波数別コントラスト感度 LOG 値については、空間周波数 3 CPD、6 CPD、12 CPD、および 18 CPD いずれも、右眼、左眼ともに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なかった。また、右眼および左眼いずれも空間周波数別コントラスト感度に異常変動が認められた被験者はいなかった。

空間周波数別コントラスト感度 LOG 値から算出した AULCSF についても、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、異常変動が認められた被験者はいなかった。

眼圧検査

眼圧については、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。

フルオレセイン染色検査

フルオレセイン染色検査では、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。点状角膜炎は回復し、治験薬との関連性は「関連なし」と判定された。角膜障害は回復し、治験薬との関連性は「可能性小」と判定された。

角膜形状解析（角膜トポグラフィー）

角膜形状解析（角膜トポグラフィー）では、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。角膜浮腫は未回復で、治験薬との関連性は「関連なし」と判定された。

屈折検査

屈折度数については、Sphere、Cylinder、および Axis いずれも、右眼、左眼ともに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なかった。また、異常変動が認められた被験者はいなかった。

眼底検査（眼底撮影）

眼底検査（眼底撮影）を実施した被験者のいずれにおいても、治験薬投与前を含めすべての測定時点で右眼、左眼ともに異常はなく、異常変動は認められなかった

バイタルサイン及びその他の観察項目

血圧（収縮期および拡張期）、脈拍数、および体温については、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なかった。

被験者 1 例において、28 週に収縮期血圧および拡張期血圧に異常変動が認められた。当該被験者の治験薬投与前の収縮期血圧は 112 mmHg、拡張期血圧は 71 mmHg であったが、28 週では収縮期血圧 61 mmHg、拡張期血圧 36 mmHg に低下し、AE（PT：起立性低血圧）として報告された。起立性低血圧は回復し、治験薬との関連性は「関連なし」と判定された。

脈拍数および体温については、個々の被験者での異常変動は認められなかった。

12 誘導心電図については、1 例（同一被験者）で 4 週、40 週、52 週に異常変動が認められ、AE（PT：洞性頻脈）として報告された。洞性頻脈は回復し、治験薬との関連性は「関連なし」と判定された。

2.7.6.4.2.6.5　安全性の結論

6 例のうち 5 例（83.3%）に 33 件の AE が認められた。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、医学的に重要な有害事象、投与中止に至った有害事象はいずれも認められなかった。

最も発現割合が高かった AE はワクチン接種部位疼痛および発熱で、それぞれ 2 例（33.3%）に 3 件および 2 件認められた。その他の事象はいずれも 1 例（16.7%）に認められたのみであった。

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

関連性の否定できない AE は 3 例（50.0%）に 4 件認められ、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）。

眼科学的検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、および尿検査）、および生理学的検査において、異常変動が散見され有害事象として報告されたが、原疾患の悪化を除き、これらの検査値の変化に一定の傾向は認められなかった。

2.7.6.4.3　結論

主要評価項目である IVCM 合計スコアについて、角膜各層のスコアが部分的に得られた 2 例 3 眼の個別スコアの推移をみると、いずれもベースラインと比較してスコアの減少が認められた。副次的評価項目である羞明については、ベースラインで羞明症状のみられた 8 眼（5 例）のうち、2 眼（1 例）については不変であったが、7 眼（4 例）についてはスコアの減少が認められた。

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

関連性の否定できない AE は 3 例（50.0%）に 4 件認められ、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）。

以上より、海外試験で認められた有効性及び安全性と類似する結果が得られ、本剤は、日本人シスチン症患者においても有効であり、安全に使用可能であることが示された。

2.7.6.4.4　付録

2.7.6.4.4.1　重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述

該当なし