

## 再審査報告書

平成 26 年 1 月 7 日

医薬品医療機器総合機構

販売名	チオラ錠 100
有効成分名	チオプロニン
申請者名	マイラン製薬株式会社
承認の 効能・効果	① 慢性肝疾患における肝機能の改善 ② 初期老人性皮質白内障 ③ 水銀中毒時の水銀排泄増加 ④ <u>シスチン尿症</u>
承認の 用法・用量	① 「慢性肝疾患における肝機能の改善」には、チオプロニンとして、通常成人 1 回 100mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 ② 「初期老人性皮質白内障」には、チオプロニンとして 1 回 100～200mg を 1 日 1～2 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減してもよい。 ③ 「水銀中毒時の水銀排泄増加」を目的とするときは、チオプロニンとして 1 回 100～200mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減してもよい。 ④ <u>「シスチン尿症」には、チオプロニンとして、通常、成人には 1 回 100mg から開始し、1 日 4 回(食後および就寝前)経口投与する。最大量は 1 回 500mg (1 日 2,000mg) とする。通常、小児には 1 日量として 100mg から開始し、最大量として 1 日 40mg/kg とする。ただし、成人最大量 (1 日 2,000mg) を超えないものとする。</u>
承認年月日	① 昭和 45 年 3 月 30 日 ②③昭和 54 年 8 月 27 日 ④ 平成 14 年 7 月 5 日
再審査期間	④ <u>10 年</u>

下線部：再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）は、チオラ錠 100（以下、「本剤」という。）の使用実態下における有効性及び安全性の情報を収集する目的で、標準観察期間を 2 年とし、平成 17 年 10 月から平成 24 年 6 月までに実施され、国内 26 施設から 82 症例が収集された。本剤は、シスチン尿症の効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されており、特定使用成績調査は可能な限り全症例を対象として実施された。なお、本剤は複数効能を有していることから、納入施設の確認ではシスチン尿症の症例のみを把握することは困難であり、プロスペクティブな調査だけでは症例数の集積が見込めないとの理由で、平成 17 年 10 月から実施されたプロスペクティブ調査の他に、平成 22 年 3 月からプロスペクティブ調査の実施施設とは異なる施設を対象としたレトロスペクティブ調査が追加された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されなかった。

## 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

## 2-1 安全性

収集された 82 例から、レトロスペクティブ調査例 11 例、契約期間外例 2 例、登録日エラー 1

例、調査開始日の転院例 1 例の計 15 例を除外した 67 例が安全性集計対象症例とされた。本調査における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 6.0%（4/67 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 21.2%（7/33 例）と比較して高くなかった。本調査における器官別大分類別の副作用発現例数は、腎および尿路障害 2 例（尿管結石、蛋白尿）、皮膚および皮下組織障害 1 例（そう痒症）、臨床検査 1 例（総蛋白増加）であり、重篤なものはなかった。安全性解析対象除外症例のうち、1 例に肝機能異常が認められたが、既知の副作用であり、重篤なものではなかった。なお、レトロスペクティブ調査 11 例には、副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、妊娠の有無、入院・外来区分、原疾患、合併症、既往歴、医薬品の副作用歴、前治療薬の有無、本剤の服薬経験、本剤の服薬年数、罹病期間、併用薬の有無、1 日平均投与量、総投与量、併用療法の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無が検討された。その結果、年齢別の副作用発現率に有意差が認められた。安全性に影響を及ぼす背景因子及び対応の要否について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の副作用発現率は、15 歳未満（症例数 8 例、以下同様）、15～19 歳（4 例）、20～29 歳（12 例）、30～39 歳（10 例）、70 歳以上（3 例）ではいずれも 0%、40～49 歳では 7.7%（1/13 例）、50～59 歳では 9.1%（1/11 例）、60～69 歳では 33.3%（2/6 例）であった。60～69 歳での副作用発現率 33.3%（2/6 例）は、他の年齢区分での副作用発現率より高かったが、症例数が少ないために偏りが生じたものと思われる。特定使用成績調査の結果から、特に注目すべき安全性に影響を及ぼす要因は認められなかった。

以上より、特に使用上の注意の改訂等の対応は不要と考えるが、今後も副作用の発現状況に注意し、情報の収集に努める。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

## 2-2 有効性

安全性集計対象症例 67 例のうち、転院・不来院例 8 例、観察期間 2 年未満の例 4 例の計 12 例を除外した 55 例が有効性集計対象症例とされた。有効性は、シスチン排泄量の低下、シスチン結石の形成、シスチン結晶の有無の 3 つの評価項目について、それぞれ担当医師により「著効、有効、やや有効、無効、判定不能」の 4 段階 5 区分で判定された。

**シスチン排泄量の低下作用：**55 例中、24 時間尿中シスチン排泄量が測定された 4 例において有効以上と判定された症例はなく、「やや有効」が 1 例、「判定不能」が 3 例であった。

なお、レトロスペクティブ調査の 11 例中、24 時間尿中シスチン排泄量が測定されたのは 2 例であり、有効以上とされた症例はなく、やや有効 1 例、判定不能 1 例であった。

**シスチン結石形成の確認：**55 例から判定不能の 8 例を除いた 47 例のうち、著効と判定された症例は 12/47 例（25.5%）、有効 22/47 例（46.8%）、やや有効 6/47 例（12.8%）、無効 7/47 例（14.9%）であり、有効率（「著効」又は「有効」と判定された症例の割合）は 72.3%（34/47 例）であった。なお、レトロスペクティブ調査の 11 例では、著効 2 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 2 例であり、8 例が有効以上と判定された。

**シスチン結晶の有無の確認：**55 例から判定不能の 18 例を除いた 37 例のうち、著効と判定された症例は 9/37 例（24.3%）、有効 21/37 例（56.8%）、やや有効 6/37 例（16.2%）、無効 1/37 例（2.7%）

であり、有効率（「著効」又は「有効」と判定された症例の割合）は81.1%（30/37例）であった。なお、レトロスペクティブ調査の11例では、著効2例、有効9例であり、全症例が有効以上であった。

申請者は、本調査における本剤の有効性について、以下のように説明した。

本剤の有効性を評価するにあたり、臨床的に重要と考えられる結石形成頻度の程度を評価する場合、無治療下での結石形成頻度の程度を確認することが必要となるが、症状の進行を招く恐れがあり倫理的に問題となる。したがって、承認時までに実施された臨床試験（第Ⅲ相試験）においては、実施可能性を考慮し、無結石患者を対象として「シスチン排泄量の低下作用」のみを評価した。「シスチン排泄量の低下作用」は、担当医師判定により投与12週及び24週の尿中シスチン排泄量から「著効、有効、やや有効、無効」の4段階で判定され、有効率（「著効」又は「有効」と判定された症例の割合）は100%（16/16例）であった。

24時間尿中シスチン排泄量測定は、本剤の効果判定に有効な評価項目であるが、保険適応がない等の理由でほとんど実施されないことが予想されたため、本調査では、24時間尿中シスチン排泄量測定を補う評価項目として「シスチン結石形成の確認」及び「シスチン結晶の有無の確認」を設定した。実際に、本調査において24時間尿中シスチン排泄量測定が実施されていた患者は4/55例のみであり、「シスチン排泄量の低下作用」について、承認時までの臨床試験との十分な比較はできなかった。一方、「シスチン結石形成の確認」及び「シスチン結晶の有無の確認」に関して、本調査における有効率はシスチン結石の有無にかかわらずそれぞれ72.3%（34/47例）及び81.1%（30/37例）と高い有効率を示した。また、承認時までに実施された臨床試験（第Ⅲ相試験）では無結石患者を対象としていたことから、本調査における「シスチン結石形成の確認」及び「シスチン結晶の有無の確認」についてシスチン結石の有無別に検討した。「シスチン結石形成の確認」について、47例中、1例はシスチン結石の確認結果の記載がなかったため、シスチン結石の確認結果の記載がある46例を有効性判定の対象とした。シスチン結石「有」の症例での有効率は59.4%（19/32例）、シスチン結石「無」の症例では100%（14/14例）であった。「シスチン結晶の有無の確認」について、37例中、2例はシスチン結石の確認結果の記載がなかったため、シスチン結石の確認結果の記載がある35例を有効性判定の対象とした。シスチン結石「有」の症例での有効率は68.2%（15/22例）、シスチン結石「無」の症例での有効率は100%（13/13例）であった。以上より、承認時までに実施された臨床試験（第Ⅲ相試験）と同じく無結石患者を対象とした場合は、シスチン結石形成の確認及びシスチン結晶の有無の確認ともに有効率100%を示しており、承認時までの臨床試験と同程度の有効性が期待できるものと考えられる。

また、本剤の用量は個々の患者における尿中シスチン排泄量に基づき設定する旨添付文書上で規定されているが、本調査において新規に本剤による治療を開始した症例（以下、「新規治療例」という。）7例のうち、24時間尿中シスチン排泄量測定が実施されたのは1例であった。しかしながら、24時間尿中シスチン排泄量測定を実施していない新規治療例6例全例において「シスチン結石形成の確認」及び「シスチン結晶の有無の確認」が実施されていた。尿中シスチン濃度が過飽和状態（一般に250mg/L以上）になると、シスチン結石が形成・増大する可能性が高くなるため、「シスチン結石形成の確認」及び「シスチン結晶の有無の確認」による評価判定は、24時間尿中シスチン排泄量測定による評価判定と相関すると考えられる。24時間尿中シスチン排泄量測

定を実施していない新規治療例 6 例中、2 例はシスチン結石形成の初回確認日当日に本剤が投与されており、2 例はシスチン結晶の有無の初回確認日当日又は直後に本剤が投与されていた。1 例はシスチン結石形成の初回確認日が本剤の投与開始日の 3 年以上前であり、その約 6 ヶ月前に他のシスチン尿症治療薬が投与されていた。1 例はシスチン結石形成やシスチン結晶の有無の初回確認日の約 1 年前に本剤が投与開始されており、他のシスチン尿症治療薬もなかった。これら 6 例のうち、本剤投与日又は投与直前での、シスチン結石形成やシスチン結晶の有無の確認の記録が確認できなかった 2 例については、効果判定は有効又は著効であり、それ以外の 4 例についてはシスチン結石形成やシスチン結晶の有無の状態に基づいて投与がなされていたため、不適切な投与がなされた症例はなかったと判断した。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、上記 3 つの評価項目それぞれに関して安全性の背景因子別解析で解析された要因と同じ要因が検討された。その結果、「シスチン結石形成の確認」及び「シスチン結晶の有無の確認」において併用療法の有無により有効性に有意差が認められた。併用療法の有無と有効性に関して、申請者は以下のように説明した。

「シスチン結石形成の確認」においては併用療法「有」の患者での有効率は 28.6% (2/7 例)、「無」の患者で 80.0% (32/40 例)、「シスチン結晶の有無の確認」においては併用療法「有」の患者での有効率は 40.0% (2/5 例)、「無」の患者で 87.5% (28/32 例) であり、有効率に有意差が認められたが、症例数が少ないことにより、偶発的に違いが生じた可能性が否定できないと考える。

以上より、一定の確度をもって有効性に影響を及ぼすと考えられる要因は認められず、現時点で新たな対応は必要ないものと判断したと申請者は説明し、機構は、これを了承した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）は、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。なお、妊産婦への投与例はなかった。申請者は、特別な背景を有する患者の安全性及び有効性、並びに新たな対応の必要性について以下のように説明した。

**小児（15 歳未満）**：安全性集計対象症例として 8 例が収集されたが、副作用の発現は認められなかった。有効性解析対象症例 7 例において「シスチン排泄量の低下」、「シスチン結石形成の確認」及び「シスチン結晶の有無の確認」の有効率はそれぞれ 66.7% (2/3 例)、100% (7/7 例) 及び 83.3% (5/6 例) であった。なお、レトロスペクティブ調査では対象となる症例は収集されなかった。

**高齢者（65 歳以上）**：安全性評価対象症例として 7 例が収集され、副作用の発現が 1 例（総蛋白増加）に認められたが、非重篤であった。有効性解析対象症例 6 例において「シスチン排泄量の低下」はいずれも「判定不能」であり、「シスチン結石形成の確認」及び「シスチン結晶の有無の確認」の有効率はそれぞれ 80.0% (4/5 例) 及び 100% (3/3 例) であった。なお、レトロスペクティブ調査では対象となる症例は収集されなかった。

**腎機能障害を有する患者**：安全性評価対象症例として 7 例が収集されたが、副作用の発現は認められなかった。有効性解析対象症例 6 例において「シスチン排泄量の低下」はいずれも「判定不能」であり、「シスチン結石形成の確認」及び「シスチン結晶の有無の確認」の有効率はそれぞれ 60.0% (3/5 例) 及び 100% (2/2 例) であった。なお、レトロスペクティブ調査では対象となる

症例は収集されなかった。

**肝機能障害を有する患者**：安全性評価対象症例として1例が収集されたが、副作用の発現は認められず、「シスチン排泄量の低下」は「判定不能」、「シスチン結石形成の確認」及び「シスチン結晶の有無の確認」は、ともに「有効」と判定された。なお、レトロスペクティブ調査では対象となる症例は収集されなかった。

以上のとおり、特別な背景を有する患者における結果は、患者背景ごとの症例数に限りがあるものの、特別な背景を有さない患者と比較して同程度の有効性を示しており、また、安全性についても新たな措置等が必要と考えられるような事象は発現していないため、現時点においては、新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 2-4 重点調査事項

小児シスチン尿症患者に本剤1日40mg/kg以上を投与した際にネフローゼ症候群が認められたとの報告（国内自発報告、*J. Urol.* 122: 381, 1979）、及び成人のシスチン尿症患者に対して本剤を投与した際にネフローゼ症候群が認められたとの報告（*J. J. Nephrol.* 32: 933, 1990、*J. Nara Med. Ass.* 47: 129, 1996）があるため、特定使用成績調査では、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害の副作用の発現状況が重点調査項目とされたが、特定使用成績調査において重篤な腎障害の副作用の発現は認められなかった。

## 3. 副作用及び感染症

再審査期間中に申請者が集積したシスチン尿症症例の副作用報告は14例17件であり、そのうち重篤な副作用は自発報告の7例10件であった。認められた重篤な副作用とその転帰は、ネフローゼ症候群4件（回復及び軽快各2件）、肝障害2件（軽快及び未回復各1件）、肝機能異常、黄疸、麻疹様発疹及びそう痒症各1件（いずれも軽快）であり、いずれも既知であった。

未知の副作用報告は3例3件であり、総蛋白増加、尿管結石各1件が特定使用成績調査において、脱毛症1件が自発報告として報告され、いずれも非重篤であった。未知の副作用について、申請者は以下のように説明した。自発報告として報告された脱毛症1件（2歳、男性）については、患者から調剤薬局へ「毛が抜けやすくなった」と報告があったものであり、情報不足のため詳細は不明で、転帰も不明であった。総蛋白増加1件（6歳、男性）については、医師により以前から基準値内であるがやや高値を示しており、本剤との関連は低いとされながらも原因は不明と判断され、転帰は不明であった。総蛋白増加が発現した上記の患者は、本剤を長期間服用しており、本剤との関連性は低いと考えられるものの否定はできないと考える。尿管結石1件（4歳、女性）については、シスチン結石は本剤服用開始前から存在しており、医師により本剤投与との関連は不明であると判断された。本剤は結石の形成を抑制する薬剤であり、尿管結石は原疾患に起因したものであり本剤との関連性は低いと考える。なお、結石は自然排石、転帰は回復であった。

なお、再審査期間中に、本剤による感染症の報告はなかった。

以上の結果を踏まえ、申請者は、現時点では情報が少なく、特に使用上の注意の記載変更は行

わないが、今後も副作用の発現に注意し、情報の収集に努めると説明し、機構はこれを了承した。

#### 4. 相互作用

特定使用成績調査において、対象となる症例は収集されなかった。

#### 5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 24 年 10 月現在、アメリカ、ドイツ、フランス等 13 の国及び地域で承認されている。

再審査期間中に、国内で緊急安全性情報の配布、警告の新設等、安全性に関して重大な措置は実施されなかった。また、再審査期間中に、国内外において効能・効果の変更、用法・用量の変更等、有効性に関する措置は実施されなかった。

#### 6. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された本剤の安全性及び有効性に影響を及ぼす研究報告はなかった。

#### 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上