

再審査報告書

令和 7 年 8 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ニシスタゴンカプセル 50mg ニシスタゴンカプセル 150mg
有 効 成 分 名	システアミン酒石酸塩
申 請 者 名	ヴィアトリス製薬合同会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	腎性シスチン症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、12 歳未満の患者又は体重 50kg 未満の患者には、システアミンとして 1 日 1.3g/m ² (体表面積)、体重 50kg を超える 12 歳以上の患者には、システアミンとして 1 日 2g を 4 回に分割し経口投与する。 投与は少量より開始し、4～6 週間以上かけて上記用量まで漸増する。 なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 1.95g/m ² (体表面積) を上限とする。
承 認 年 月 日	平成 26 年 7 月 4 日
再 審 査 期 間	10 年 (平成 26 年 7 月 4 日～令和 6 年 7 月 3 日)
承 認 条 件	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備 考	※令和 5 年 7 月 1 日にマイラン製薬株式会社より医薬品製造販売承認を承継

提出された資料から、本品目について、カテゴリ 1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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 (別紙参照)。

また、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されものと判断した。本品目の承認条件については、製造販売後に全例調査が適切に実施され、本剤の安全性・有効性に関して検討されたことから、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ニシスタゴンカプセル 50mg 及び同 150mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 消化性潰瘍、消化管出血を含む重篤な胃腸障害 良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫 エーラス・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos 症候群）様の症状 痙攣及び脳症を含む重篤な中枢神経系障害 	<ul style="list-style-type: none"> 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑 間質性腎炎 生殖発生毒性 	<ul style="list-style-type: none"> 長期投与における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 長期投与における有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向資材の作成と提供 患者向資材の作成と提供 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

ニシスタゴンカプセル 50mg・150mg 使用成績調査	
目的	以下の事項等を把握することを目的とする。 <ul style="list-style-type: none"> 未知の副作用（特に重要な副作用について） 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握 安全性、有効性等に影響を与えらると思われる要因
安全性検討事項	消化性潰瘍、消化管出血を含む重篤な胃腸障害、良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫、エーラス・ダンロス（Ehlers-Danlos）症候群様の症状、痙攣及び脳症を含む重篤な中枢神経系障害、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、間質性腎炎、生殖発生毒性、長期投与における安全性
有効性に関する検討事項	長期使用における有効性
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された腎性シスチン尿症患者
実施期間	平成 26 年 9 月～令和 5 年 3 月
目標症例数	全症例
観察期間	各症例の登録時から調査終了時まで
実施施設数	11 施設
収集症例数	14 例

安全性解析対象症例数	14 例
有効性解析対象症例数	14 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4、表 5 及び表 6 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の概要

医療従事者向け資材（重大な副作用の防止について）の作成・配布	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、安全性検討事項に記載した副作用の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供するため。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> 消化性潰瘍、消化管出血を含む重篤な胃腸障害 良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫 エーラーズ・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos症候群）様の症状 痙攣及び脳症を含む重篤な中枢神経系障害 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑 間質性腎炎 生殖発生毒性
具体的な方法	納入時に、MR 等が医師と薬剤師に直接資材を渡して、使用上の重要な注意点や薬の適正使用について説明する。
実施期間	無償提供の開始前である平成 26 年 7 月 14 日（同 17 日開始）から実施中
備考	

表 5 患者向け資材の概要

患者向け資材（ニシスタゴンカプセル50mg・150mgを服用される患者様およびご家族の方へ）の作成・配布	
目的	本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> 消化性潰瘍、消化管出血を含む重篤な胃腸障害 良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫 エーラーズ・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos症候群）様の症状 痙攣及び脳症を含む重篤な中枢神経系障害 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑 間質性腎炎 生殖発生毒性
具体的な方法	納入時に、MR 等が医師と薬剤師に直接資材を渡して、使用上の重要な注意点や薬の適正使用について説明し、また、患者への服薬指導を促すよう依頼する。
実施期間	無償提供の開始前である平成 26 年 7 月 14 日（同 17 日開始）から実施中
備考	

表 6 副作用発現状況の公表の概要

企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況（ニシスタゴンカプセル50mg・150mg 使用成績調査 副作用発現状況 中間報告書）の公表	
目的	製造販売後における副作用発現状況の最新情報を提供する。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> 消化性潰瘍、消化管出血を含む重篤な胃腸障害 良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫 エーラーズ・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos症候群）様の症状 痙攣及び脳症を含む重篤な中枢神経系障害 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑 間質性腎炎 生殖発生毒性
具体的な方法	副作用発生等の新たな情報を入手した場合、1カ月以内に Web ページを更新する。
実施期間	販売開始後 10 年間
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

使用成績調査における副作用の発現割合は78.6%（11/14例）であり、観察期間の中央値（最小～最大）は2749.50日（970～3252日）で、国内第II/III相臨床試験（CYST1102試験）の投与32週までにおける副作用発現割合66.7%（4/6例）と比較して、本調査の観察期間は長期であったが副作用発現割合が大きく増加する傾向は認められなかった。

安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的なリスク（各リスクの定義は別添を参照）については、いずれも報告されなかった。重要な不足情報である「長期投与による安全性」について、本剤を32週以上の長期投与を受けた患者において報告された副作用は10例32件であった。このうち国内第II/III相臨床試験（CYST1102試験）の投与32週までに確認されなかった副作用は重篤6例13件、非重篤8例15件であったが、本剤との因果関係は認められず、事象の集積や特定の副作用が増加する傾向は見られなかった。また、安全性に影響を及ぼす要因の検討について患者背景因子別¹⁾に検討した結果、症例数が極めて限られるため詳細な検討は困難であったが、統計学的に有意に副作用の発現割合に影響を及ぼす因子は認められなかった。

以上から新たな懸念は認められず、製造販売後の使用実態下での安全性が確認され、現時点で新たな措置を講じる必要はないが、今後も情報収集に努めることが必要と考える。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は11例30件（重篤7例14件、非重篤9例16件）、予測できる重篤な副作用はなかった。また、感染症報告はなかった。

主な副作用（基本語別で2例以上に発現した副作用又は重篤1例以上）は表7のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では、添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	11	30	7	14	9	16
感染症および寄生虫症	4	7	4	5	2	2
気管支炎	2	2	1	1	1	1
帯状疱疹	2	2	1	1	1	1
偽膜性大腸炎	1	1	1	1	0	0
感染性陽炎	1	1	1	1	0	0
細菌性角膜炎	1	1	1	1	0	0
免疫系障害	1	1	1	1	0	0
腎移植拒絶反応	1	1	1	1	0	0

¹⁾ 性別、年齢、外来・入院区分、原疾患の有無、合併症の有無、既往歴、アレルギー歴、腎機能障害の有無と程度、肝機能障害の有無と程度、前治療の状況、併用薬の有無、罹病期間、投与状況等

代謝および栄養障害 低カリウム血症	3 1	3 1	1 1	1 1	2 0	2 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 上気道の炎症	3 2	3 2	0 0	0 0	3 2	3 2
眼障害 角膜変性 角膜障害	2 1 1	2 1 1	2 1 1	2 1 1	0 0 0	0 0 0
胃腸障害 腹部膨満 腹水 結腸痙 腸炎	6 3 1 1 1	9 3 1 1 1	2 0 1 1 1	3 0 1 1 1	5 3 0 0 0	6 3 0 0 0
腎および尿路障害 腎不全	1 1	1 1	1 1	1 1	0 0	0 0
傷害、中毒および処置合併症 シャント閉塞	2 1	2 1	1 1	1 1	1 0	1 0

MedDRA/J version (27.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本調査における有効性について、効果の程度は、本剤投与後の白血球シスチン値及び腎機能に関連する臨床症状について調査し、医師の総合判定より5段階（著効、有効、やや有効、無効、判定不能）により評価した。

本剤投与期間中の白血球中シスチン濃度（平均値±標準偏差、nmol/1/2 cystine/mg protein）は初回測定時（14例）に4.07±5.72、最終測定時（14例）に1.89±1.48であり、上昇傾向はみられず低下傾向がみられた。また、本調査中のクレアチニンクリアランス（平均値±標準偏差、ml/min）は初回測定時（12例）に48.5±39.6、最終測定時（13例）に37.5±35.7であり、全体として低下傾向であり、新たな透析導入は1例（腎不全進行）認められた。腎移植に至った症例は5例（いずれも本調査前に移植歴あり）であり、腎機能悪化により移植された症例ではなく、本剤の長期投与は腎機能悪化の遅延に対して一定の有効性が示された。最終評価時点における総合判定の結果は表8のとおりであった。無効と評価された症例は無かったため、有効性に影響を及ぼす要因²⁾について、比較検定は行わなかった。

以上から、製造販売後の使用実態下での有効性が確認され、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

表8 本剤に対する総合評価（最終評価時点）

対象症例数	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効率 [※]
14例	0例	7例 (50.0%)	4例 (28.6%)	0例	3例 (21.4%)	78.6%

※「判定不能及び無効」を除き、「著効、有効、やや有効」と判定された症例の割合を有効率とした。

6. 措置報告及び研究報告

²⁾ 性別、年齢、外来・入院区分、原疾患の有無、合併症の有無、既往歴、アレルギー歴、腎機能障害の有無と程度、肝機能障害の有無と程度、前治療の状況、併用薬の有無、罹病期間、投与状況等

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は1件、研究報告はなく、その概要は表9のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	オーストラリアでメルカプタミン酒石酸塩（シスタゴン）の PI（Product Information）が更新され、小児使用における誤嚥による窒息のリスクを追記（令和5年10月）
研究報告	なし
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されものと判断した。本品目の承認条件については、製造販売後に全例調査が適切に実施され、本剤の安全性・有効性に関して検討されたことから、満たされたものと判断した。

以上

(別添)

使用成績調査における安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRA/Jの基本語をPT、高位語をHLT、高位グループ語をHLGT、器官別大分類をSOC、MedDRA標準検索式をSMQと略す。)
重要な特定されたリスク	
消化性潰瘍、消化管出血を含む重篤な胃腸障害	SMQ：(狭域)消化管の潰瘍、(狭域)消化管の出血
良性頭蓋内圧亢進(偽性脳腫瘍)、視神経乳頭浮腫	HLT：頭蓋内圧亢進性障害
エーラーズ・ダンロス症候群(Ehlers-Danlos 症候群)様の症状	PT：エーラーズ・ダンロス症候群
痙攣及び脳症を含む重篤な中枢神経系障害	PT：痙攣発作、脳症、中毒性脳症
重要な潜在的リスク	
中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑	SMQ：(狭域)重症皮膚副作用
間質性肺炎	SMQ：(狭域)尿細管間質性腎疾患
生殖発生毒性	PT：口唇口蓋裂、口蓋裂、先天性脊柱後弯症、心室中隔欠損症、小頭症、先天性中枢神経系異常、不妊症、女性不妊症

MedDRA/J 27.0