

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本先天代謝異常学会) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; シスチノーシス患者と家族の会) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	mercaptamine hydrochloride
	販売名	Cystadrops 3.8 mg/mL eye drops solution
	会社名	Orphan Europe SARL
	国内関連学会	日本先天代謝異常学会 (選定理由) シスチン症は、遺伝的にシスチントランスポーターを欠損するため、シスチンがライソゾームに蓄積するライソゾーム病である。そのため、先天代謝異常症を専門的に取り扱っている日本先天代謝異常学会の協力が不可欠と考える。
要望内容	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	シスチン症における角膜シスチン結晶の溶解
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1日4回, 1回1滴を点眼する。
備考	(特記事項等) ・特記事項 1 細胞中のシスチン結晶を溶解する作用を有するシステアミンの内服薬が、第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性が高いと評価され、開発要請に基づ	

		<p>く国内開発が行われた結果、2014年にニシスタゴンカプセル（一般名：システアミン酒石酸塩[※]）として承認されている。</p> <p>ニシスタゴンカプセルの効能・効果は「腎性シスチン症」だが、添付文書において「本剤は角膜へのシスチンの蓄積による症状の改善は期待できない。」と記載されているとおり、角膜に蓄積したシスチン結晶に対しては無効であり、従って、角膜へのシスチンの蓄積に起因する病態に対する治療法は国内にないことから、今回要望書を提出することとした。</p> <p>・特記事項 2 同じ効能・効果，有効成分を有する点眼剤(販売名：Cystaran 0.44%，用法・用量：1時間に1回，1回1滴を点眼)が2012年に米国で承認されているが、服薬コンプライアンスを考慮し、2017年欧州で承認され、点眼回数が少ない点眼剤(販売名：Cystadrops，用法・用量：1日4回，1回1滴を点眼)を要望する。</p> <p>・特記事項 3 「成分名」欄は、欧州添付文書における成分名(mercaptamine hydrochloride)を記載した。 尚、塩の異なる国内既承認の内服薬(販売名：ニシスタゴンカプセル)の有効成分はシステアミン酒石酸塩(Cysteamine Bitartrate)としてJANの登録がなされている。</p> <p>・特記事項 4 既承認のカプセル剤(システアミン酒石酸塩)と、要望する医薬品(システアミン塩酸塩)とは塩が異なる。</p> <p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象患者数、 推定方法)</p>	<p>約 15 人 ＜推定方法＞</p>	<p>確定診断には、白血球中のシスチン濃度測定が用いられるが、分析法が難しく保険適応外であるため、日本での実施機関は、国立国際医療研究センター研究所のみである。2017年6月現在、把握している患者数は15名である。</p> <p>欧米での発症頻度は、10-20万人に1名、全世界で2,000人程度</p>

について記載する。)	と推測されている ¹⁾ 。しかし、国内では検査機関が限られていることから、患者数が大幅に増えることは考えにくい。
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 該当しない
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>先天代謝疾患であるシスチン症は、ライソゾーム膜上のシスチントランスポーターをコードするシスチノシンの機能を欠損しているため、全身性にシスチンが蓄積する。ライソゾーム内に蓄積したシスチンは結晶化して細胞を破壊するため、未治療の場合、体重増加不良、成長障害、腎尿細管性ファンconi症候群、腎糸球体機能不全など、様々な組織・臓器合併症などを発症する。唯一の治療薬であるシステアミンの内服により、その症状を軽減することが示されているが、角膜や虹彩に蓄積したシスチン結晶に基づく羞明や眼瞼痙攣には効果がない。これらの症状を軽減するためには、点眼により局所的にシステアミンを供給する必要がある¹⁾。</p> <p>羞明は患者のQOLを低下させ、日常生活に著しい影響を及ぼす。実際、室内照明環境下においても目を開け続けることが困難となり、テレビを見たり、仕事の際にPCのモニターを見ることが難しい患者もいる。また、外出時には帽子やサングラスが必要不可欠で、そのために外出を控える患者もおり、システアミン点眼薬による治療が待たれている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p>

	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>細胞にシスチン結晶の溶解作用を有するシステアミンの内服薬が、第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性が高いと評価され、開発要請に基づく国内開発が行われた結果、2014年にニシスタゴンカプセル（一般名：システアミン酒石酸塩※）として承認されている。</p> <p>ニシスタゴンカプセルの効能・効果は「腎性シスチン症」だが、添付文書において「本剤は角膜へのシスチンの蓄積による症状の改善は期待できない。」と記載されているとおり、角膜に蓄積したシスチン結晶に対しては無効であり¹⁾、従って、角膜へのシスチンの蓄積に起因する病態に対する治療法は国内にない。</p> <p>一方、システアミン塩酸塩の点眼は、角膜に蓄積したシスチン結晶の融解に効果的であることが示されている^{2),3),4),5)}。欧米において標準的療法であり^{2),6)}、日本においても有効性が期待できる。</p>
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>（必ずいずれかをチェックする。）</p>
備考	特記すべきことなし。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州									
	〔欧米等6か国での承認内容〕									
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）									
	米国	<table border="1"> <tr> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量		備考	
	販売名（企業名）									
効能・効果										
用法・用量										
備考										
英国	<table border="1"> <tr> <td>販売名（企業名）</td> <td>Cystadrops 3.8 mg/mL eye drops solution (Orphan Europe SARL)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>※以下、欧州添付文書の「4.1 Therapeutic</td> </tr> </table>	販売名（企業名）	Cystadrops 3.8 mg/mL eye drops solution (Orphan Europe SARL)	効能・効果	※以下、欧州添付文書の「4.1 Therapeutic					
販売名（企業名）	Cystadrops 3.8 mg/mL eye drops solution (Orphan Europe SARL)									
効能・効果	※以下、欧州添付文書の「4.1 Therapeutic									

		<p>indications」の和訳</p> <p>4.1 効能・効果 <u>本剤は成人および2歳以上の小児のシスチン症患者における角膜シスチン結晶沈着の治療に対して適応を有する。</u></p>	
	<p>用法・用量</p>		<p>※以下、欧州添付文書の「4.2 Posology and method of administration」の和訳</p> <p>4.2 用量・用法 本剤による治療は、シスチン症の管理経験を有する医師の監視下で開始すること。</p> <p>用量 <u>推奨用量は片眼1回1滴、1日4回（覚醒時）、両眼点眼である。</u>また、点眼の間隔は4時間が望ましい。投与量は眼科学的検査（角膜シスチン結晶沈着、羞明等）の結果により、漸減することができる（最少1日投与量は片眼1回1滴、両眼点眼）。 患者が点眼を忘れた場合は、次の点眼から使用を継続するように指示すること。 1日4滴を超えて投与してはならない。本剤の投与を中断すると角膜のシスチン結晶の蓄積が増加するので、使用をやめないこと。</p> <p>小児患者への使用 本剤は2歳以上の小児患者に、成人と同量を投与することができる。 2歳未満の小児における本剤の安全性および有効性は確立されておらず、データは得られていない。</p> <p>投与方法 点眼</p>

		<p>点眼しやすいように、初回投与前にあらかじめ本剤を室温にもどしておくように患者に指示すること。また開栓後は室温で保管するように伝えること。</p> <p>翌朝、瞼が接着してしまわないように、1日の最後の点眼は就寝の少なくとも30分前までに行うように、患者に指示すること。</p> <p>点眼容器の先端部分および薬液の汚染防止のため、点眼時に容器の先端が瞼やその周辺、およびその他の表面に触れないように注意しなければならない。</p> <p>患者には、7日間の使用後に点眼容器を廃棄するように指示すること。</p> <p>他の眼科用局所製剤と併用する場合は、続けて点眼する前に10分の間隔をおくこと。なお、眼軟膏剤は最後に使用すること。</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	英国と同じ
	効能・効果	英国と同じ
	用法・用量	英国と同じ
	備考	
仏国	販売名（企業名）	英国と同じ
	効能・効果	英国と同じ
	用法・用量	英国と同じ
	備考	
加国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪州	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	

		備考	
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 以下の検索式で臨床研究の文献を検索したところ、5件ヒットした。その

うち、本要望に関連する新しい粘稠性のあるシステアミン点眼薬の臨床研究は2件であった。

("cystinosis"[MeSH Terms] OR "cystinosis"[All Fields]) AND ("ophthalmic solutions"[Pharmacological Action] OR "ophthalmic solutions"[MeSH Terms] OR ("ophthalmic"[All Fields] AND "solutions"[All Fields]) OR "ophthalmic solutions"[All Fields] OR "eyedrop"[All Fields]) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields])

<海外における臨床試験等>

1) 無作為化試験比較試験の公表論文

Liang H et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 58:2275-2283 (2017)⁵⁾ (CHOC study)
A New Viscous Cysteamine Eye Drops Treatment for Ophthalmic Cystinosis: An Open-Label Randomized Comparative Phase III Pivotal Study.

【目的】新しい粘稠性のあるシステアミン塩酸塩点眼薬 (vCH 0.55%) と標準治療システアミン塩酸塩点眼薬 (CH 0.10%) である対照群を比較し、その効果と安全性プロファイルの評価を行う。

【対象】3ヶ月以内にスリットランプ検査により、角膜へのシスチン結晶蓄積が確認されている2歳以上の患者31名 (平均年齢 17.1±13.0歳、その内訳は12歳以下13名、12-18歳6名、大人12名)。

【試験デザイン】本試験は、シスチン症患者31名を対象に多施設共同、無作為化、非盲検による群比較試験として実施した。2歳以上のシスチン症患者を、無作為に2群にわけ、vCH 0.55% (15名)、あるいはCH 0.10% (16名) を90日間、1日4回両眼に1滴ずつ点眼した。薬効 (主要エンドポイント) は、角膜のシスチン結晶を測定するIVCM (in vivo confocal microscopy) スコア、スリットランプ検査による角膜シスチン結晶スコア (CCCSs)、治験責任医師による差明スコアにより評価した。

【結果】15名の患者にvCH 0.55%を投与し、11名のIVCM総合スコアの平均を算出した。投与開始後30日目に、vCH 0.55%投与群において、CH 0.10%投与群に比べ、IVCMスコアが低下する傾向がみられ、投与開始後90日目にはCH 0.10%では -0.5 ± 3.4 であったのに対し、vCH 0.55%投与群では -4.6 ± 3.1 と有意に低下し ($p < 0.001$ 、95% CI (2.11~5.58))、0.55%投与群において平均で40%のIVCMスコアの低下が確認された。さらに、治験責任医師による差明の評価 ($p < 0.048$ 、95% CI (0.23~1.14))、およびCCCSsにおいても、CH 0.10%に比べvCH 0.55%投与群において、有意に改善していた。

【副作用】本試験中に、123件の副作用が報告され、vCH 0.55%投与群の10名から54件、CH 0.10%投与群の13名から69件であったが、重大な有害事象はなかった。最も頻度の高かった局所的な副作用は、目の痛み（80%）、灼熱感（66.7%）、充血（60%）および目のかすみ（60%）であった。

【結論】CH 0.10%投与群に比べ、vCH 0.55%投与群は角膜のシスチン結晶の溶解により効果的である。

2) 他の臨床試験の公表論文

Labbé A. et al., Mol Genet Metab. 111:314-320 (2014)⁴⁾ (OCT-1 study)

A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: the Cystadrops OCT-1 study.

【目的】腎障害型シスチン症患者の角膜の治療を目的とし、新しい粘稠性のあるシステアミン塩酸塩点眼薬 Cystadrop[®] (Orphan Europe, France) の安全性と有効性を評価する。

【対象】白血球中シスチン濃度により、腎障害型シスチン症と診断された患者8名（平均年齢 12.1±4.6歳；年齢の範囲 7-21歳）。すべての患者は、システアミン（Cystagon[®]）を内服している。

【試験デザイン】本試験は、シスチン症患者8名を対象に非盲検、用量漸増、試験的研究として実施した(phase I/IIa)。主要エンドポイントは、IVCM (in vivo confocal microscopy) スコアによる角膜のシスチン結晶量とした。試験1ヶ月前から両眼にシステアミン塩酸塩点眼薬（CH 0.10%）を1日4回点眼し、その後、点眼の頻度を変えずに Cystadrop[®] に切り替えた。Cystadrop[®] 点眼1ヶ月前、0日、30日、90日、6ヶ月、12ヶ月、24ヶ月、36ヶ月および48ヶ月後の効果と安全性を判定した。

【結果】すべての患者は、48ヶ月まで本研究に参加し、18ヶ月までのコンプライアンスは95%以上であった。角膜のシスチン結晶量を定量する IVCM スコアは、Cystadrop[®] 点眼1ヶ月前で 11.38±3.3、0日で 11.38±2.94 と安定していた。Cystadrop[®] 90日後の IVCM スコアは、8.19±3.06 に低下し、点眼前と比べ 28.6±17.5% (p=0.038) 減少していた。90日～48ヶ月後まで、IVCM スコアは安定しており、Cystadrop[®] 点眼48ヶ月後では 8.13±4.15、点眼前と比べ平均 29.9±26.29% (p=0.001) 減少した。治験責任医師による羞明スコアも、点眼前 2.50±0.89 に対し、Cystadrop[®] 点眼48ヶ月後では 1.63±1.02 に減少した。

【副作用】4年間の期間で試験点眼薬に起因する重大な有害事象はなかった。4年間で8人中7人から44件の副作用が報告された。1名については、マイボーム腺嚢腫が報告された（試験点眼薬との因果関係は不明）。すべての患者で、何らかの目の症状を訴え、最も頻度の高い症状は、点眼後の目の痛み（55%）、かすみ（25%）、灼熱感（19%）であった。点眼時の症状の持続時間は、17±30秒（2秒～3分）であった。

【結論】新しい粘稠性のあるシステアミン塩酸塩点眼薬 Cystadrop[®]は、従来のシステアミン塩酸塩点眼薬（CH 0.10%）に比べ、角膜のシスチン結晶の融解により効果的であり、長期にわたる安全性も確認された。

小児患者

安全性および有効性に関する臨床データは、上記2つの臨床試験（OCT-1試験およびCHOC試験）で収集された。合計で15名の小児患者が本剤の投与を受け、そのうち3名は6歳未満であった（2歳児と3歳児各1名を含む）。小児と成人における有効性および安全性の結果は同様であった。

<日本における臨床試験等[※]>

1) 該当無し

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

<海外における臨床試験など>で記載した臨床研究（OCT-1 study）が引用された総説が1件存在した。メタ・アナリシス解析を行った文献はなかった。

1) Elmonem MA et al. Orphanet J Rare Dis. 2016; 11: 47. Cystinosis: a review.⁶⁾

システアミンの経口摂取ではファンコニー症候群、男性不妊および角膜のシスチン蓄積には効果がない。局所的なシステアミン治療は角膜のシスチン結晶を溶解し、羞明の治療に使用できる。システアミン点眼薬は頻繁（1日10回以上）に使用することが推奨されているが、酸性製剤はしばしば灼熱感があり、特に小児にとっては厄介で、コンプライアンスを妨げる。ゲル状の点眼薬が最近開発され（Cystadrops[®], Orphan Europe, Paris, France）、1日4回（0.55%、片目あたり1回1滴）の点眼で有効性が証明されている。眼の症状は数週間後に改善することが示され、角膜の混濁は、数ヶ月以内に改善する。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) R.M.Kliegman, B.F.Stanton, J.W.St.Geme,III,et al.(eds.), Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed., in 2 vols.; SAUNDERS;p2529-2530 (2016)⁷⁾

Treatment of cystinosis is directed at correcting the metabolic abnormalities associated with Fanconi syndrome or chronic renal failure. In addition, specific therapy is available with cysteamine, which binds to cystine and converts it to cysteine. This facilitates lysosomal transport and decreases tissue cystine. Oral cysteamine does not achieve adequate levels in ocular tissues, so additional therapy with cysteamine eyedrops is required.

シスチン症の治療は、ファンconi症候群、あるいは慢性腎不全に伴う代謝異常への治療に加え、シスチンに結合し、システインに変換するシステアミン治療が可能である。システアミンは、シスチンのライソゾーム外への輸送を促進し、全身のシスチン濃度を低下させる。眼組織においては、システアミンを内服してもシスチン除去に十分な量に達しないため、システアミン点眼薬による治療が必要である。

2) Creig Hoyt, David Taylor, Pediatric Ophthalmology and Strabismus 4th Edition; SAUNDERS; p320 (2012)⁸⁾

Oral cystine-depleting agents such as cysteamine, if started early, can preserve renal function and improve growth rates, and have little effective on corneal crystal accumulation. Topical cysteamine is effective in alleviating many ocular symptoms of cystinosis including photophobia, blepharospasm, and eye pain, and promotes dissolution of crystals even long-standing patients.

経口シスチン除去薬（システアミン）は、もし治療を早期に開始すれば、腎機能を保護し、成長速度を回復させるが、角膜におけるシスチン結晶の蓄積には、ほとんど効果がない。局所的なシステアミンの点眼が、羞明、眼瞼痙攣および眼痛など、目の症状を軽減し、長期にわたりシスチン症を煩っている患者においても、シスチン結晶の融解を促進する。

<日本における教科書等>

1) 大関 武彦、近藤 直実（総編集）、小児科学第3版、医学書院、p507 (2008)⁹⁾
治療:

システアミン（シスタゴン[®]）はリソゾーム内でシスチンと反応し、システインとシステイン-システアミン結合体となり、前者はシステイントランスポーターを通して、後者は構造類似のリジントランスポーターを通して、リソゾーム外に排泄することが可能となる。このシステアミンを60~90mg/kg/日で診断早期に開始することにより、予後の改善が見られる。またシステアミンの点眼により角膜のシスチン結晶の改善も可能である。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Nesterova G and Gahl WA, Cystinosis, GeneReviews®¹⁰⁾

• Figure 1a. Band keratopathy in a 33-year-old treated with cysteamine eye drops, which dissolved the cystine crystals, but not the calcified band.

システアミンを点眼している33歳シスチン症患者の帯状角膜変性症へのシステアミンの点眼は、角膜のシスチン結晶を溶解させるが、石灰化には効果がない。

• Despite diligent oral cysteamine therapy, cysteamine hydrochloride eye drops or CYSTARAN™ (cysteamine ophthalmic solution) 0.44% are required to achieve sufficient tissue concentration to dissolve corneal crystals³⁾. Cysteamine eye drops are given ten to 12 times per day as a 0.55% solution with benzalkonium chloride 0.01% as a preservative¹¹⁾. With good compliance photophobia is relieved within weeks^{12), 3)}. Systemic cysteamine treatment ameliorates or postpones retinal deterioration¹³⁾.

処方どおりシステアミンを内服したとしても、システアミン塩酸塩点眼薬、あるいはシストラン™ (システアミン点眼液)0.44%が、角膜の結晶を溶解させるためには必要である。システアミン点眼薬 0.55%溶液 (保存薬として塩化ベンザルコニウム 0.01%含有) を、1日 10-12回点眼する。コンプライアンスが良好であれば、数週間以内に羞明の症状が軽減する。全身性のシステアミン治療により、網膜合併症を寛解、あるいは発症を遅らせる。

2) Patrick Niaudet, Cystinosis, Up ToDate; Last Update; Jun 2017¹⁴⁾.

Cysteamine eyedrops — An eyedrop solution containing cysteamine should be prescribed to prevent corneal deposits, because the oral formulation does not reach the cornea due to absent corneal vascularization³⁾. Eyedrops need to be given 6 to 10 times per day to be effective, and may decrease the size of already present deposits. A new gel formulation of topical cysteamine has been developed, which has shown superior efficacy while requiring a less frequent schedule of administration⁴⁾.

システアミン点眼薬 - システアミンを内服しても、角膜に血管分布がなく角膜に達しないため、システアミン含有点眼薬は、角膜におけるシスチン結晶の蓄積を防ぐために処方されるべきである³⁾。1日6-10回点眼することで、すでに存在するシスチン結晶のサイズを小さくする。新しいゲル状の点眼薬 (Cystadrop) が開発されており、より少ない点眼頻度で、より効果があることが示されている⁴⁾。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き（厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班)、診断と治療社、p56¹⁵⁾

角膜におけるシスチン結晶蓄積の治療に関する記載はない。

2) 現在作成中（難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病に関する調査研究
研究代表者 衛藤義勝、平成 29-31 年度）

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 本邦において、内服薬のシステアミン酒石酸塩（ニシスタゴン）が承認されたのは 2014 年であるため、それ以前は試薬であるシステアミン塩酸塩が処方されていた。海外において、角膜におけるシスチン結晶の融解に、システアミン塩酸塩点眼薬が有効であることが示されていたため、院内処方によりシステアミン塩酸塩点眼薬の使用歴があったことが推測されるが、その使用実態と効果を明らかにするような文献および調査は行われていない。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

1) 上記、臨床試験等で示されているとおり、要望効能・効果について安全性および有効性が示されている。角膜に蓄積するシスチン結晶を溶解する目的で眼に直接投与する本剤において人種差の影響は考えられず、国内効能・効果も欧州と同様とすることは、妥当と考える。

＜要望用法・用量について＞

1) 上記、臨床試験等で示されているとおり、要望用法・用量について安全性および有効性が示されている。角膜に蓄積するシスチン結晶を溶解する目的で眼に直接投与する本剤において人種差の影響は考えられず、国内用法・用量も欧州と同様とすることは、妥当と考える。

＜臨床的位置づけについて＞

1) 角膜のシスチン結晶蓄積に起因する羞明等の症状は、日常生活に著しい影響を及ぼすものである。また、医療上の有用性については、既存の療法が国内になく、システアミン点眼剤は、欧米において標準的な治療法である。以上のことから、角膜へのシスチンの蓄積に基づくシスチン症の治療において、本剤は不可欠の薬剤であり、医療上の必要性は高いと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本剤の安全性・有効性については、欧州で実施された下記 2 件の臨床試験によって確認されている。

角膜に蓄積するシスチン結晶を溶解する目的で眼に直接投与する本剤において人種の影響は考えられず、患者が 10 名程度しかいないことや患者の負担も考慮すると、日本人での新たな用量設定や安全性・有効性を確認する試験を実施する必要は無いと考える。

※以下、欧州添付文書¹⁶⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」の和訳(抜粋)

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

(中略)

臨床的有効性および安全性

本剤について、8名の小児および成人を対象とした単一群臨床試験（OCT-1 試験）と、32名の患者を対象とした無作為化、多施設、非盲検、実薬対照の第 III 相臨床試験（CHOC 試験）の 2 つの臨床試験が実施された。

① OCT-1 試験

本試験では 5 年間にわたり、本剤の安全性および有効性の評価を行った。用量の調整は眼検査の後に実施した。5 年間のフォローアップ期間を通じて、本剤の使用を中止した患者はいなかった。

有効性の評価は、生体共焦点顕微鏡検査の総合スコア（IVCM スコア）で角膜の 7 層内のシスチン結晶を定量することで行った。30 日間の投与（1 日あたりの滴下回数の中央値は 4）の後、IVCM 総合スコアは平均で約 30% 低下した。ベースラインと比較して平均で約 30% 低下したシスチン結晶の蓄積量は、中央値が 3 滴/眼/日（範囲：1-3 滴）となる投与を受けた 8 名中 7 名の患者において、経時的に維持された。差明は時間の経過とともに改善傾向がみられた。

② CHOC 試験

無作為化、対照試験である本試験では、4 滴/眼/日の頻度で 90 日間の投与を行った後に本剤の有効性および安全性プロファイルの評価を行った。有効性の主要評価項目は IVCM 総合スコアであった。15 名の患者に本剤を投与し、11 名の IVCM 総合スコアの平均を算出した。投与開始後 30 日目に、本剤投与群において IVCM 総合スコアが低下する傾向がみられた。投与開始後 90 日目には本剤投与群において平均で 40% の低下が確認され、本剤の対照群（システアミン塩酸塩 0.10%）への優位性が $p < 0.001$ 、95% CI (2.11~5.58) で示された。治験責任医師による差明の評価においても、本剤の対照群（システアミン塩酸塩 0.10%）への優位性が $p < 0.048$ 、95% CI (0.23~1.14) で示された。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

- 1) Gahl WA, Thoene JG et.al. Cystinosis. *N Engl J Med.* 347:111-121(2002)
- 2) Iwata F, Kuehl EM et al. A randomized clinical trial of topical cysteamine disulfide (cystamine) versus free thiol (cysteamine) in the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Mol Genet Metab* 64:237-42 (1998)
- 3) Gahl WA, Kuehl EM et al. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab.* 71:100-120 (2000)
- 4) Labbé A, Baudouin C et al. A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: the Cystadrops OCT-1 study. *Mol Genet Metab.* 111:314-20 (2014).
- 5) Liang H, Labbé A et al. A New Viscous Cysteamine Eye Drops Treatment for Ophthalmic Cystinosis: An Open-Label Randomized Comparative Phase III Pivotal Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 58:2275-2283 (2017)
- 6) Elmonem MA, Veys KR et al. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 11: 47 (2016)
- 7) R.M.Kliegman, B.F.Stanton, J.W.St.Geme,III,et al.(eds.), Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed., in 2 vols.; SAUNDERS;p2529-2530 (2016)
- 8) Creig Hoyt, David Taylor, Pediatric Ophthalmology and Strabismus 4th Edition; SAUNDERS; p320 (2012)
- 9) 大関 武彦、近藤 直実 (総編集)、小児科学第3版、医学書院、p507 (2008)
- 10) Nesterova G and Gahl WA, Cystinosis, GeneReviews® Initial Posting: March 22, 2001; Last Update: October 6, 2016. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1400/>)
- 11) Tsilou E, Zhou M et al. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 52:97-105 (2007)
- 12) Kaiser-Kupfer MI, Fujikawa L et al. Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med.* 316:775-779 (1987)
- 13) Tsilou ET, Rubin BI et al. Nephropathic cystinosis: posterior segment manifestations and effects of cysteamine therapy. *Ophthalmology.* 113:1002-9 (2006)
- 14) Patrick Niaudet, Cystinosis, Up ToDate; Last Update; Jun 2017
- 15) ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き (厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班)、診断と治療社、p56
- 16) 欧州添付文書
- 17) 欧州添付文書 (日本語訳)