

**シスタドロップス点眼液0.38%
に係る医薬品リスク管理計画書**

ヴィアトリス製薬合同会社

シスタドロップス点眼液0.38%に係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	シスタドロップス点眼液 0.38%	有効成分	システアミン塩酸塩
製造販売業者	ヴィアトリス 製薬合同会社	薬効分類	871319
提出年月日		令和7年2月3日	

1.1. 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】
重度の眼刺激	薬剤性角膜障害（点状角膜炎、 角膜潰瘍等）	長期投与における安全性
	角膜血管新生	
	エーラス・ダンロス症候群様の 眼症状	
1.2. 有効性に関する検討事項		
長期投与における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ヴィアトリス製薬合同会社

品目の概要			
承認年月日	2024 年 3 月 26 日	薬 効 分 類	<u>871319</u>
再審査期間	10 年	承 認 番 号	30600AMX00132000
国際誕生日	2017 年 1 月 19 日		
販 売 名	シスタドロップス点眼液 0.38%		
有 効 成 分	システアミン塩酸塩		
含量及び剤形	1mL 中 システアミン塩酸塩 5.6mg (システアミンとして 3.8mg)		
用法及び用量	通常、1 回 1 滴、1 日 4 回点眼する。なお、症状により適宜回数を減じる。		
効能又は効果	シスチン症における角膜シスチン結晶の減少		
承 認 条 件	1.医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2.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、本剤の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			

変更の履歴
前回提出日： <u>令和6年7月1日</u>
変更内容の概要： 1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」より「市販直後調査」に関する記載の削除，「4. リスク最小化計画の概要」より「市販直後調査による情報提供」に関する記載の削除。「5. 1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の「市販直後調査」および「5. 3. リスク最小化計画の一覧」の「市販直後調査による情報提供」の実施状況を終了に変更し，報告書の作成予定日を変更（軽微な変更） 2. 「5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧」の使用成績調査の実施状況を計画中から「実施中」に変更，「5. 2有効性に関する調査・試験の計画の一覧」使用成績調査の実施状況を計画中から「実施中」に変更（軽微な変更） 3. 薬効分類を「131」から「871319」に変更（軽微な変更） 4. 「5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討」から「副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)」へ変更（軽微な変更）
変更理由： 1. <u>市販直後調査終了のため</u> 2. <u>使用成績調査を開始したため</u> 3～4. <u>記載整備</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
重度の眼刺激	
	重要な特定されたリスクとした理由： シスチン症患者を対象とした国内第 III 相試験において、因果関係が否定できない有害事象として眼刺激が 16.7%（1/6 例）、及び眼痛が 16.7%（1/6 例）認められた。 海外で実施された 2 本の臨床試験（OTC-1 試験、CHOC 試験）において、重度の眼刺激関連事象が計 77 件（眼痛：19 件、霧視：15 件、眼刺激：15 件、眼充血：11 件、眼そう痒症：8 件、流涙増加：3 件、眼の異常感：2 件、眼乾燥：1 件、眼の異物感：1 件、眼瞼浮腫：1 件、眼瞼刺激：1 件）認められている。 また、海外市販後において、重度の眼刺激関連事象が複数報告されている。 以上より、国内外の臨床試験、及び海外市販後の集積状況、及び本剤の中止、又は推奨頻度での投与継続が困難となり、適切な治療に支障をきたすことから、重要な特定されたリスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 【選択理由】 使用実態下における重度の眼刺激の発現状況について、詳細情報を収集するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対し、重度の眼刺激について情報提供を行い、適正な使用を促すため。

重要な潜在的リスク	
薬剤性角膜障害（点状角膜炎、角膜潰瘍等）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 薬剤性角膜障害（点状角膜炎、角膜潰瘍等）は、シスチン症の合併症として知られている。また、年齢は危険因子であり、高齢のシスチン症患者では表在点状角膜炎の発生率が増加することが報告されている。 健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験において、有害事象として点状角膜炎が 33.3%（2/6 例）認められた。 海外の臨床試験では薬剤性角膜障害（点状角膜炎、角膜潰瘍等）は認められなかったが、

	海外市販後において点状角膜炎が集積されている。 ベンザルコニウム塩化物は、本剤を含む点眼薬の保存剤として利用される添加物であるが、長期使用により角膜上皮障害を引き起こすリスクがあることが知られている。本剤の適応となる患者の長期使用による薬剤性角膜障害（点状角膜炎、角膜潰瘍等）のリスクは否定できない。 以上より、薬剤性角膜障害（点状角膜炎、角膜潰瘍等）は、眼の異物感、かすみ目、ドライアイ、充血、流涙、羞明などの症状の重症化、及び視力低下のリスク要因となることが否定できないことから、重要な潜在的リスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 【選択理由】 使用実態下における薬剤性角膜障害（点状角膜炎、角膜潰瘍等）の発現状況について詳細情報を収集するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対し、薬剤性角膜障害（点状角膜炎、角膜潰瘍等）について情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
角膜血管新生	
	重要な潜在的リスクとした理由： シスチン症におけるドライアイに伴うこの慢性的な角膜の炎症は、帯状角膜症や末梢角膜血管新生の背後にあるメカニズムである可能性が示唆されている。 国内の臨床試験において、角膜血管新生は認められなかったが、海外の臨床試験（OCT-1試験）において、非重篤な因果関係が否定できない有害事象として 1 件報告されている。 海外市販後において、1 件集積されている。 以上より、累積件数は少ないものの、一般に角膜血管新生は視力の大幅な低下につながる可能性があることから、重要な潜在的リスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 【選択理由】 使用実態下における角膜血管新生の発現状況について詳細情報を収集するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対し、角膜血管新生の兆候が認められた場合に適切な検査・処置ができるよう情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
	エーラス・ダンロス症候群様の眼症状
	重要な潜在的リスクとした理由： 国内臨床試験、及び海外臨床試験においてエーラス・ダンロス症候群様の眼症状に関連する有害事象の報告はなかった。 また、海外市販後においてこれまで関連症例は集積されていない。 一方、システアミン経口剤でエーラス・ダンロス症候群様の症状（皮膚の過伸展・脆弱性、肘のあざ、及び血管内皮腫等）が発現したとの報告がある。エーラス・ダンロス症候群様の症状の想定機序として、システアミン投与によりコラーゲンの分子間架橋の阻害等が考えられている。 以上より、点眼剤におけるエーラス・ダンロス症候群様の眼症状（青色強膜、水晶体偏位、円錐角膜等）の発現についても否定できず、視覚障害を引き起こすリスクがあるため、重要な潜在的リスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 【選択理由】 使用実態下における眼症状のエーラス・ダンロス症候群様の眼症状の発現状況について詳細情報を収集するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ なし 【選択理由】 現時点、特記すべき注意喚起内容はなく、リスク最小化活動は実施しない。追加の医薬品安全監視活動で新たな情報が得られた際にリスク最小化策の必要性について検討する。

重要な不足情報	
長期投与における安全性	
	重要な不足情報とした理由： シスチン症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験は、52週の長期投与試験であったが、被験者数が6名と極めて少数であったことから、長期投与における安全性を重要な不足情報として設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 【選択理由】 使用実態下での長期投与における安全性情報を把握し、適正使用情報の提供につなげるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ なし 【選択理由】 現時点、特記すべき注意喚起内容はなくリスク最小化活動は実施しないが、医薬品安全性監視活動において新たな情報が得られた際にリスク最小化策の必要性について検討する。

1. 2 有効性に関する検討事項

長期投与における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： シスチン症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験は、52週の長期投与試験であったが、被験者数が6名と極めて少数であったことから、使用実態下での長期投与における有効性に関する情報を収集するため
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において、長期投与における有効性に係る情報を収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	【安全性検討事項】 本剤を長期投与した際の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。 【目的】 シスチン症における角膜シスチン結晶の減少を目的として 使用実態下において本剤が投与された患者の安全性を確認するため。 また、副次的に有効性に関する情報を収集するため。 【実施計画】 調査期間：本剤発売日から 9 年間 登録期間：本剤発売日から 8 年間 目標症例数：全症例 実施方法：全例調査方式にて実施する。 観察期間：登録時から調査終了まで 【実施計画の根拠】 国内臨床試験は、限られた被験者で実施されたため、リスクベネフィットの検討が十分ではないこと、また、使用実態下においても本剤が適応となる患者数は極めて限定的であるため、長期投与時の安全性・有効性に関する情報を漏れなく収集することを目的に全例調査とした。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時 ・調査終了時：本調査に登録された全ての患者の観察期間が終了し、データを固定した段階で実施、最終報告書を作成する。得られた情報については医療機関に最終報告を行う。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 /目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済み (2024年12月提出)
使用成績調査	全例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	・安全性定期報告時 ・使用成績調査終了時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 /目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	全例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	・安全性定期報告時 ・使用成績調査終了時

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始から 6 ヶ月後	終了