

劇薬

処方箋医薬品：注意－医師等の  
処方箋により使  
用すること

腎性シスチン症治療剤

**\*ニシタゴン<sup>®</sup>カプセル50mg**  
**ニシタゴン<sup>®</sup>カプセル150mg**

**Nicystagon<sup>®</sup> Capsules**  
(システアミン酒石酸塩カプセル)

貯法：遮光、気密容器、室温保存  
使用期限：2年  
(外箱等に表示の使用期限内  
に使用すること)  
注 意：「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	50mg	22600AMX00766
	150mg	22600AMX00767
薬価収載	2014年9月	
販売開始	2014年9月	

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

システアミン又はペニシラミンに対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

組成

販売名	ニシタゴンカプセル 50mg	ニシタゴンカプセル 150mg
成分・含量 (1カプセル中)	システアミン酒石酸塩(システアミンとして)	
	147.24mg (50mg)	441.72mg (150mg)
添加物	結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、 クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ 酸、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸 ナトリウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン	

製剤の性状

白色の硬カプセル剤で、内容物は白色～灰白色の粉末である。

	外形	号数	短径 (mm)	長径 (mm)	質量 (mg)
50mg		3号	5.5	15.6	233
150mg		0号	7.3	21.3	646

**【効能・効果】**

腎性シスチン症

**〈効能・効果に関連する使用上の注意〉**

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。

**【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<sup>2</sup>(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<sup>2</sup>(体表面積)を上限とする。

**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**

1. 開始用量は推奨維持投与量の1/4～1/6量を目安とし、患者の状態、腎機能検査値(血中クレアチニン、クレアチニンクリアランス等)、白血球中シスチン濃度等を参考に用量を漸増して、維持用量を設定する。
2. 維持用量設定後も、定期的に患者の状態、腎機能検査値(血中クレアチニン、クレアチニンクリアランス等)、白血球中シスチン濃度等を確認し、用量の調節を行うこと。
3. 他のシステアミン製剤(システアミン塩酸塩、システアミン)において1日1.95g/m<sup>2</sup>(体表面積)を超える高用量で治療された小児に、エーラース・ダンロス症候群様の症状が認められたとの報告があるので、高用量投与時には注意すること。<sup>1)</sup>(「3.(1)重大な副作用」の項参照)
4. 白血球中シスチン濃度を測定する際には、以下の点に留意すること。
  - 1) 本剤投与5～6時間後をめぐりに測定すること。
  - 2) 高脂肪食摂取後又は高蛋白食摂取後に投与した場合、絶食時投与よりもCmax及びAUCが低下したとの報告があるため、食事の影響を考慮すること。<sup>2)</sup>(「薬物動態」の項参照)

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 消化性潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者〔消化性潰瘍を悪化又は再発するおそれがある。〕
  - (2) 肝障害又はその既往歴のある患者〔使用経験が少ない。〕
  - (3) 透析中の患者(「2. 重要な基本的注意」、「10. その他の注意」の項参照)
  - (4) 過敏症の既往歴のある患者
2. 重要な基本的注意
  - (1) 本剤を透析中の患者に投与した場合、曝露量が減少するおそれがある。<sup>3)</sup> また、透析中の患者では副作用の発現が増加する傾向があるので、定期的に患者の状態を観察しながら用量を調節すること。(「10. その他の注意」の項参照)
  - (2) 誤嚥による窒息の危険性があるため、誤嚥を起こすおそれのある患者(嚥下困難がある患者、高齢者、小児等)に投与する際には十分注意すること。
  - (3) 本剤の投与により、眠気があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。
  - (4) 投与開始に先立ち、主な副作用及びその初期症状について患者に説明し、特に、良性頭蓋内圧亢進(偽性脳腫瘍)又は視神経乳頭浮腫、エーラース・ダンロス症候群様の症状、痙攣、脳症等の中枢神経系症状、消化性潰瘍、消化管出血の初期症状が認められた場合には速やかに主治医に相談するよう指導すること。
  - (5) 本剤の動物実験(ラット)において、人の臨床用量を下回る用量で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は妊娠する可能性のある婦人に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明すること。<sup>4)</sup>(「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

### 3. 副作用

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（CYST1102試験）において、安全性評価対象例6例中4例（66.7%）22件に副作用が認められた。認められた副作用は嘔吐、 $\gamma$ -GTP上昇（各2例 [33.3%]）、頭痛、口腔咽頭痛、腹部不快感、悪心、発熱、口腔カンジダ症、ALP増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、食欲減退、不眠、慢性腎不全（各1例 [16.7%]）であった。<sup>5)</sup>

#### (1) 重大な副作用

- 1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>）：良性頭蓋内圧亢進、視神経乳頭浮腫があらわれることがあるので、十分に観察し、頭痛、悪心・嘔吐、一過性視力障害や複視等の症状が認められた場合には減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、無症状のことがあるので定期的な眼科の診察を行うなど注意すること。
- 3) エーラース・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos症候群）様の症状（頻度不明<sup>注1)</sup>）：エーラース・ダンロス症候群様の症状（皮膚血管障害、関節痛、皮膚の過伸展、骨病変）があらわれることがあるので、定期的な皮膚の診察や必要に応じて骨病変を評価するためのX線検査を行うなど観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、皮膚や骨に異常が認められた場合には速やかに受診するよう患者に指導すること。
- 4) 痙攣、脳症（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>）：痙攣、脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) 消化性潰瘍、消化管出血（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>）：消化性潰瘍、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性腎炎（頻度不明<sup>注1)</sup>）：腎不全を伴う尿細管間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には必要に応じ減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注1) 海外添付文書に記載されたもの又は海外市販後において報告されたものであるため頻度不明。

#### (2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

種類	頻度 <sup>注2)</sup>	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満
肝臓			$\gamma$ -GTP増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、ALP増加等の肝機能検査値異常	
血液				白血球減少症
消化器		嘔吐、悪心、下痢	腹痛、呼気臭、消化不良、胃腸炎	
筋骨格系				関節過伸展、下肢痛、X脚、骨減少症、圧迫骨折、側弯症
精神・神経系			頭痛	傾眠
代謝		食欲不振		

種類	頻度 <sup>注2)</sup>	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満
皮膚			皮膚臭異常、発疹	毛髪変色、皮膚線条、皮膚脆弱性（肘にモルスクム様偽腫瘍）
その他		嗜眠、発熱		

注2) 外国からの報告

#### 4. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 誤嚥の危険性のある高齢者に投与する際には十分注意すること。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）において、ヒトの臨床用量を下回る用量で催奇形性（口蓋裂、脊柱後弯、心室中隔欠損、小頭症、外脳症）を含む胎児毒性が認められている。また、動物試験（ラット）において、2.25g/m<sup>2</sup>の用量（推奨維持用量の1.7倍）で受胎能の低下が報告されている。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照〕<sup>4), 6)</sup>
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与による乳児に対する安全性は確立していない。動物実験（ラット）でシステアミンを投与された母動物に哺育された児動物に離乳時生存率の低下が報告されている。〕<sup>6)</sup>

#### 6. 小児等への投与

誤嚥の危険性がある小児に投与する際には十分注意すること。

#### 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

尿中ケトン体検査では、偽陽性を呈する可能性がある。

#### 8. 過量投与

症状：本剤の過量投与では、進行性の嗜眠があらわれるおそれがある。

処置：呼吸器系及び循環器系に対して、適切な処置を行う。特定の解毒剤は知られていないが、システアミンは血漿タンパク質との結合が弱いので血液透析を考慮すること。

#### 9. 適用上の注意

酸性の飲料水（オレンジジュース等）は、カプセルの内容物との混合性が悪い場合や、凝固することがあるので避けること。

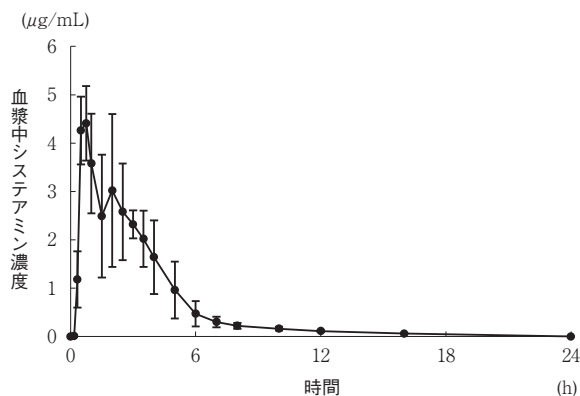
#### 10. その他の注意

- (1) 血液透析中患者において、血漿中システアミンのAUCが21-66%低下したとの報告がある（外国人によるデータ）。<sup>3)</sup> 透析を受けている患者については、本剤投与の可否を慎重に検討するとともに、投与する場合には透析中であることを留意し、適切な用量を設定すること。
- (2) ラットを用いた反復投与生殖発生毒性試験では、システアミンは1日75mg/kg（体重）の経口投与（1日0.45g/m<sup>2</sup>（体表面積）：体表面積当たりのヒトでの推奨用量の0.4倍）で受胎能及び繁殖成績に影響を及ぼさなかった。<sup>7)</sup>
- (3) 動物実験（ラット）で生後1～6日にシステアミン200mg/kg/日を皮下投与された動物に白内障が認められた。<sup>8)</sup>

### 【薬物動態】

#### 1. 吸収

健康成人男性6例を対象とした第Ⅰ相臨床試験において、ニシスタゴンカプセル150mgを7カプセル（システアミンとして1.050mg）<sup>注3)</sup> 絶食時に単回経口投与した場合の血漿中システアミン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。<sup>9)</sup>



Cmax (μg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
4.83 ± 0.57	14.08 ± 1.59	0.92 ± 0.56	4.90 ± 0.65

注3) 1,050mg単回経口投与は承認外用量である。(mean ± sd, n=6)

国内腎性シスチン症患者(1例)に本剤1,200~1,800mg/日、分4を投与したとき、投与12週目(本剤1,600mg/日、分4)の血漿中システアミン濃度のCmax、Tmax、T<sub>1/2</sub>、AUC<sub>0-6h</sub>、CL/F及びV<sub>ss</sub>は、3.71μg/mL、1.00h、1.64h、8.03μg·h/mL、830.3mL/min及び100.9Lであり、投与20週目(本剤1,800mg/日、分4)では3.44μg/mL、1.50h、1.55h、10.68μg·h/mL、702.1mL/min及び106.6Lであった。血漿中システアミン濃度推移及び白血球中シスチン濃度推移は以下のとおりであった。<sup>5)</sup>

測定時期		血漿中システアミン濃度 (μg/mL)	白血球中シスチン濃度 (nmol/1/2cystine/mg protein)
投与12週時 (本剤1,600mg/日、分4)	投与前	1.16	13.9
	投与0.5時間後	1.10	-
	投与1時間後	3.71	2.07
	投与1.5時間後	2.84	-
	投与2時間後	2.05	3.10
	投与3時間後	0.89	1.44
	投与6時間後	0.40	9.40
投与20週時 (本剤1,800mg/日、分4)	投与前	0.89	1.30
	投与0.5時間後	0.66	-
	投与1時間後	1.11	1.27
	投与1.5時間後	3.44	-
	投与2時間後	2.98	1.01
	投与6時間後	0.54	1.45

## 2. 食事の影響 (外国人によるデータ)

健康成人(8例)に本剤500mgを絶食下、高脂肪食摂取後又は高蛋白食摂取後に経口投与したときの血漿中システアミンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。<sup>2)</sup>

本剤500mgを絶食下及び食後投与した時の薬物動態パラメータ

血漿中濃度 投与条件	Cmax (μg/mL)	AUC <sub>∞</sub> (μg·h/mL)
絶食時投与	26.3 ± 3.5	3,618 ± 372
高脂肪食摂取後	22.4 ± 5.6	2,799 ± 405
高蛋白食摂取後	17.2 ± 2.6	2,457 ± 353

(mean ± sd, n=8)

## 3. 分布 (外国人によるデータ)

健康成人男性 (*in vitro*) における本薬 (2.5μg/mL) の血漿蛋白結合率 (平衡透析法、平均値 ± 標準偏差) は54.1 ± 1.5%であった。小児腎性シスチン症患者 (*in vivo*) における本薬の血漿蛋白結合率 (平衡透析法、平均値 ± 標準偏差) は、本剤投与1.5及び6時間後において53.1 ± 3.6及び51.1 ± 4.5%であった。本薬の主な結合蛋白はアルブミンであった。<sup>10)</sup>

## 【臨床成績】

国内腎性シスチン症患者6例を対象に、本剤を32週間経口投与した時の白血球中シスチン濃度の推移は以下のとおりであった。<sup>5)</sup>

性別	男性	男性	男性	女性	女性	男性
年齢(歳)	34	33	26	15	13	16
体重(kg)	45.3	42.1	33.0	31.0	16.7	40.7
体表面積(m <sup>2</sup> )	1.37	1.32	1.14	1.03	0.72	1.32
腎移植の有無	有	有	有	有	無 (透析併用)	無
用法・用量 (mg/日、分4)	800~ 1,800	800~ 1,800	1,200~ 1,800	200~ 1,400	200~ 800	1,200~ 2,400
治験薬投与開始前 (-1週)	8.61	22.4	8.54	3.03	算出不能	4.93
治験薬投与開始後	2週	3.25	24.6	2.15	算出不能	算出不能
	4週	3.61	5.18	31.8	17.1	27.4
	6週	2.54	5.89	1.37	9.66	9.37
	8週	5.88	4.22	7.38	6.52	6.63
	10週	8.46	-	5.54	10.3	6.21
	12週	6.76	-	13.9	7.10	12.6
	18週	-	10.8	-	-	-
	20週	4.28	-	1.30	1.08	0.757
	24週	-	4.76	-	-	-
	28週	7.37	13.2	1.82	7.74	23.9

単位: nmol/1/2cystine/mg protein、-: 欠測

いずれも治験薬以外のシステアミンによる治療を受けていた患者であった。また、クレアチニンクリアランスについては、以下のとおりであった。<sup>5)</sup>

性別	男性	男性	男性	女性	女性	男性
年齢(歳)	34	33	26	15	13	16
治験薬投与開始前 (-2週)	50.144	19.675	44.658	86.314	4.400	16.454
治験薬投与開始後	4週	48.342	17.192	40.696	81.566	4.247
	8週	49.561	17.303	41.999	78.704	3.667
	12週	51.128	-	41.646	77.668	3.844
	20週	51.255	17.360	40.111	70.740	3.908
	24週	-	15.639	-	-	-
	28週	56.903	13.241	46.327	77.668	4.998

単位: mL/min、-: 欠測

## 【薬効薬理】

腎性シスチン症では、シスチン輸送を担うシスチノシン遺伝子の変異により、ライソゾーム内にシスチンが蓄積することにより、各種臓器障害が生じる。<sup>11)</sup> システアミンは、ライソゾームに蓄積するシスチンと反応し、システイン-システアミン混合ジスルフィド及びシステインを生成し(ジスルフィド交換反応)、細胞内のシスチン濃度を低下させる。<sup>12), 13)</sup>

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：システアミン酒石酸塩 (Cysteamine Bitartrate)  
化学名：2-Aminoethanethiol mono-(2*R*, 3*R*)-tartrate  
分子式：C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>NS · C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>  
分子量：227.24  
構造式：



性状：本品は白色の粉末である。  
本品は水に溶けやすい。

融点：118～121℃

### \*\*\*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

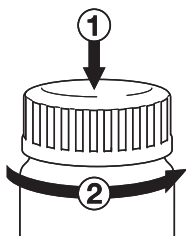
マイランEPD合同会社 くすり相談室  
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号  
フリーダイヤル 0120-938-837

® 登録商標

### 【取扱い上の注意】

#### 開封時の注意

- (1)本剤の容器のふたはチャイルドロックを施しているため、次の手順で開封すること。
- ①ふたを強く押す。
  - ②押しながらふたをねじる。



- (2)本剤は吸湿性であるため、開封後は湿気を避けて保存すること。

### 【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。

### 【包装】

ニシスタゴンカプセル50mg  
バラ 100カプセル  
ニシスタゴンカプセル150mg  
バラ 100カプセル

### 【主要文献】

- 1) Martine TP, et al. : J Pediatr. 2011 ; 159(6) : 1004-1011
- 2) Ranjan D, et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2012 ; 1 : 170-174
- 3) Martine B, et al. : Pediatr Nephrol. 2011 ; 26(4) : 639-640
- 4) Beckman DA, et al. : Teratology. 1998 ; 58(3-4) : 96-102
- 5) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (CYST1102試験) に関する資料
- 6) Woodard Research Corporation : Report to Walter Reed Army Institute of Research. 1966
- 7) Assadi FK, et al. : Teratology. 1998 ; 58 : 88-95
- 8) Truong T, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci. 1987 ; 28(10) : 1710-1713
- 9) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験 (CYST1101試験) に関する資料
- 10) 社内資料：血漿蛋白結合率に関する資料
- 11) Gahl WA, et al. : N Engl J Med. 2002 ; 347(2) : 111-121
- 12) Gahl WA, et al. : Biochem J. 1985 ; 228(3) : 545-550
- 13) Thoene JG, et al. : J Clin Invest. 1976 ; 58(1) : 180-189

\*\*\* 発売元

マイランEPD合同会社  
東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

製造販売元

マイラン製薬株式会社  
大阪市中央区本町2丁目6番8号