

貯法：室温保存  
有効期間：2年劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>腎性シスチン症治療剤  
システアミン酒石酸塩カプセルニシスタゴン<sup>®</sup>カプセル50mg  
ニシスタゴン<sup>®</sup>カプセル150mg  
Nicystagon<sup>®</sup> Capsules

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

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

## 2. 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

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

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	1カプセル中 システアミン酒石酸塩 147.24mg (システアミンとして50mg)	1カプセル中 システアミン酒石酸塩 441.72mg (システアミンとして150mg)
添加剤	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	

## 3.2 製剤の性状

販売名	外形	識別コード	色調等
ニシスタゴンカプセル50mg	 3号硬カプセル (15.6mm×5.5mm)	—	頭部：白色 胴部：白色
ニシスタゴンカプセル150mg	 0号硬カプセル (21.3mm×7.3mm)	—	頭部：白色 胴部：白色

## 4. 効能又は効果

## 腎性シスチン症

## 5. 効能又は効果に関連する注意

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。

## 6. 用法及び用量

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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。

7.3 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。

7.3.1 本剤投与5～6時間後をめぐりに測定すること。

7.3.2 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>1)</sup>。[16.2.1参照]

## 8. 重要な基本的注意

8.1 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>2)</sup>。[11.1.3参照]

8.2 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。

8.3 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。[11.1.2-11.1.5参照]

8.4 エーラース・ダンロス症候群様の症状として、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。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。[11.1.3参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.1 消化性潰瘍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。

## 9.1.2 嚥下困難を合併する等、誤嚥を起こすおそれのある患者

投与する際には十分注意すること。誤嚥による窒息の危険性がある。

## 9.2 腎機能障害患者

## 9.2.1 透析中の患者

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。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<sup>3)</sup>（外国人データ）。また、副作用の発現が増加する傾向がある。

## 9.3 肝機能障害患者

## 9.3.1 肝障害又はその既往歴のある患者

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明すること。[9.5参照]

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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、これらの患者に投与する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明すること。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<sup>4)</sup>。[9.4参照]

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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>5)</sup>。

## 9.7 小児等

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。誤嚥による窒息の危険性がある。

## 9.8 高齢者

9.8.1 誤嚥の危険性がある高齢者に投与する際には十分注意すること。誤嚥による窒息の危険性がある。

9.8.2 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

## 11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

11.1.1 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（頻度不明）

11.1.2 良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫（頻度不明）  
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。[8.3参照]

11.1.3 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）

[8.1、8.3、8.4参照]

11.1.4 痙攣、脳症（頻度不明）

[8.3参照]

11.1.5 消化性潰瘍、消化管出血（頻度不明）

[8.3参照]

11.1.6 間質性腎炎（頻度不明）

腎不全を伴う尿管間質性腎炎があらわれることがある。

### 11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満
肝臓		γ-GTP増加、AST増加、ALT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		
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		

## 12. 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。

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

進行性の嗜眠があらわれるおそれがある。

### 13.2 処置

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。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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よう指導すること。

\* 14.1.2 本剤の100カプセル容器のふたはチャイルドロックを施しているため、ふたを強く押しながらねじって開封すること。

### 15. その他の注意

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた反復投与と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>6)</sup>。

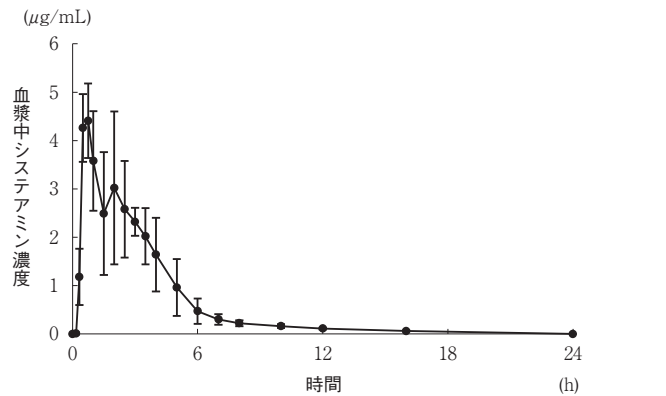
15.2.2 動物実験（ラット）で生後1~6日にシステアミン200mg/kg/日を皮下投与された動物に白内障が認められた<sup>7)</sup>。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人男性6例に、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)</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>8)</sup>。



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

(mean±sd, n=6)

注) 承認最大用量は1日1.95g/m<sup>2</sup>（体表面積）である。

#### 16.1.2 反復投与

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週目及び投与20週目の血漿中システアミンの薬物動態パラメータ及び血漿中システアミン濃度、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>8)</sup>。

血漿中システアミンの薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-6h</sub> (μg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (mL/min)	V <sub>ss</sub> (L)
投与12週時 (本剤1,600mg/日、分4)	3.71	8.03	1.00	1.64	830.3	100.9
投与20週時 (本剤1,800mg/日、分4)	3.44	10.68	1.50	1.55	702.1	106.6

血漿中システアミン濃度及び白血球中シスチン濃度の推移

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3時間後	2.41	0.61
	投与6時間後	0.54	1.45

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

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>1)</sup>（外国人データ）。[7.3.2参照]

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

投与条件	血漿中濃度	C <sub>max</sub> (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)

### 16.3 分布

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>9)</sup> (外国人データ)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

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 (主要評価項目) 及びクレアチニンクリアランス (副次的評価項目) の推移は以下のとおりであった。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<sup>8)</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		
白血球中シスチン濃度 (nmol/1/2cystine/ mg protein)	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	1.07
		4週	3.61	5.18	31.8	17.1	27.4	1.62
		6週	2.54	5.89	1.37	9.66	9.37	0.439
		8週	5.88	4.22	7.38	6.52	6.63	0.379
		10週	8.46	-	5.54	10.3	6.21	0.808
		12週	6.76	-	13.9	7.10	12.6	0.652
		18週	-	10.8	-	-	-	-
		20週	4.28	-	1.30	1.08	0.757	0.952
		24週	-	4.76	-	-	-	-
28週	7.37	13.2	1.82	7.74	23.9	0.490		
クレアチニンクリア ランス (mL/min)	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	15.079
		8週	49.561	17.303	41.999	78.704	3.667	17.434
		12週	51.128	-	41.646	77.668	3.844	17.790
		20週	51.255	17.360	40.111	70.740	3.908	15.931
		24週	-	15.639	-	-	-	-
		28週	56.903	13.241	46.327	77.668	4.998	16.978

- : 欠測

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増加、AST増加、食欲減退、不眠、慢性腎不全 (各1例 [16.7%]) であった<sup>8)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

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>10)</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>11,12)</sup>。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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：白色の粉末である。

水に溶けやすい。

融点：118~121℃

### 20. 取扱い上の注意

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。

### 21. 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ずること。

## 22. 包装

〈ニシタゴンカプセル50mg〉

100カプセル [瓶、バラ、乾燥剤入り]

500カプセル [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈ニシタゴンカプセル150mg〉

100カプセル [瓶、バラ、乾燥剤入り]

## 23. 主要文献

- 1) Ranjan D, et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2012; 1 : 170-174
- 2) Martine TP, et al. : J Pediatr. 2011; 159 (6) : 1004-1011
- 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) Woodard Research Corporation : Report to Walter Reed Army Institute of Research. 1966
- 6) Assadi FK, et al. : Teratology. 1998; 58 : 88-95
- 7) Truong T, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci. 1987; 28 (10) : 1710-1713
- 8) 西田智 : ちば県誌. 2015; 61 (11) : 667-674
- 9) 社内資料 : 血漿蛋白結合率に関する資料 (承認年月日 : 2014.7.4、CTD2.7.2.2)
- 10) Gahl WA, et al. : N Engl J Med. 2002; 347 (2) : 111-121
- 11) Gahl WA, et al. : Biochem J. 1985; 228 (3) : 545-550
- 12) Thoene JG, et al. : J Clin Invest. 1976; 58 (1) : 180-189

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 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

### 26.2 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

