2025 年 10 月改訂（第 8 版）

日本標準商品分類番号
873929

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成（一部 2018 に準拠）

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®カプセル50mg
ニシスタゴン®カプセル150mg

Nicystagon® Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	ニシスタゴンカプセル 50mg： 　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） ニシスタゴンカプセル 150mg： 　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）
一般名	和名：システアミン酒石酸塩　（JAN） 洋名：Cysteamine Bitartrate　（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2014年7月4日 薬価基準収載年月日：2014年9月2日 発　売　年　月　日：2014年9月3日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル　0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/

本 IF は 2025 年 9 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ http://www.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［IF の様式］

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［IF の作成］

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

システアミン酒石酸塩は、分子内にチオール基を有する新規の薬剤であり、米国 Mylan 社により開発が開始され、米国においては 1994 年に腎性シスチン症治療薬として承認されている。
また、欧州においては、Orphan Europe SARL 社が開発を行い、1997 年に欧州諸国（英、独、仏など）において承認されている。一方、本邦においては承認された腎性シスチン症治療薬は無く、治療環境の整備が求められていた。
このような状況の中、本邦においては、日本先天代謝異常学会（平成 19 年 3 月）及び日本小児腎臓病学会（平成 19 年 5 月）から、本剤の早期承認の要望書が厚生労働省に提出された。平成 21 年 10 月に開催された第 22 回未承認薬使用問題検討会議（厚生労働省）において、開発支援品目として選定され、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（平成 22 年 4 月）において、医療上の必要性が高いとの評価を得ている。その後、平成 22 年 5 月に厚生労働省からマイラン製薬（株）に対し開発要請が出され、本邦における開発が開始された。
国内においては、健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験（CYST1101 試験）及び腎性シスチン症患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（CYST1102 試験）が実施され、腎性シスチン症治療剤としての有効性及び安全性が確認された。
この結果を踏まえ、「腎性シスチン症」を効能・効果として 2013 年 10 月に製造販売承認申請を行い、2014 年 7 月に承認を取得した。
本剤は、「希少疾病用医薬品の指定取消し及び希少疾病用医薬品の指定について（平成 24 年 5 月 11 日薬食審査発 0511 第 3 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」により、MPR-1020 として希少疾病用医薬品に指定されている。
2023 年 7 月、マイラン製薬株式会社からヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）へ製造販売移管した。
その後、承認条件に基づき全症例を対象とした使用成績調査を実施し、2025 年 9 月 16 日にカテゴリー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。）との再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤は、細胞内のシスチン濃度を低下させる本邦初の腎性シスチン症治療剤である。
2. 腎性シスチン症は全身性の進行性疾患であり、腎機能の低下が特に問題になる。本剤の投与によって病態の進行を遅滞させ、透析及び腎移植の回避又は開始時期の延長、その他の臓器における症状の発症時期の遅延が期待される。
3. 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、γ-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。
4. 重大な副作用として、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、良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫、エーラース・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos 症候群）様の症状、痙攣、脳症、消化性潰瘍、消化管出血、間質性腎炎が報告されている。
（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）

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

ニシスタゴンカプセル 50mg

ニシスタゴンカプセル 150mg

（2）洋名

Nicystagon Capsules

（3）名称の由来

該当資料なし

2．一般名

（1）和名（命名法）

システアミン酒石酸塩　（JAN）

（2）洋名（命名法）

Cysteamine Bitartrate　（JAN）

（3）ステム

不明

3．構造式又は示性式

4．分子式及び分子量

分子式：C_2H_7NS・$C_4H_6O_6$

分子量：227.24

5．化学名（命名法）

2-Aminoethanethiol mono-(2*R*,3*R*)-tartrate

6．慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：MPR-1020

7．CAS 登録番号

27761-19-9

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

（1）外観・性状

白色の粉末である。

（2）溶解性

水に溶けやすい。

（3）吸湿性

該当資料なし

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：118～121℃

（5）酸塩基解離定数

pKa：8.19、10.61

（6）分配係数

Log Kow = −0.20　（システアミン）

Log Kow < −0.1　（システアミン酒石酸塩）

（7）その他の主な示性値

該当資料なし

2．有効成分の各種条件下における安定性

〈海外データ〉

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	一次容器：二重ポリエチレン袋 一次容器：プラスチックドラム 脱酸素剤	6ヵ月	3ヵ月時点で、乾燥減量の増加、類縁物質の増加が認められた。

試験項目：性状、純度試験、乾燥減量、含量

3．有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4．有効成分の定量法

ヨウ素酸カリウム液による滴定

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

（1）剤形の区別、外観及び性状

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。

販　売　名	外形	号数	短径 (mm)	長径 (mm)	重量 (mg)
ニシスタゴンカプセル 50mg		3 号	5.5	15.6	233
ニシスタゴンカプセル 150mg		0 号	7.3	21.3	646

（2）製剤の物性

該当資料なし

（3）識別コード

該当しない

（4）pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2．製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量

ニシスタゴンカプセル 50mg：

　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）

ニシスタゴンカプセル 150mg：

　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）

（2）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

（3）その他

該当資料なし

3．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

〈海外データ〉

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	HDPE ボトル プラスチックキャップ 乾燥剤：活性炭及びシリカゲル	24 ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	HDPE ボトル プラスチックキャップ 乾燥剤：活性炭及びシリカゲル	6 ヵ月	変化なし
苛酷試験	−20～10℃	HDPE ボトル プラスチックキャップ 乾燥剤：活性炭及びシリカゲル	1 ヵ月	変化なし
	2～8℃	HDPE ボトル プラスチックキャップ 乾燥剤：活性炭及びシリカゲル	1 ヵ月	変化なし

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、含量等

HDPE：高密度ポリエチレン

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

日局一般試験法（回転バスケット法）により試験を行うとき、これに適合する。

条　件：試験液：0.1mol/L 塩酸試液 900mL

回転数：毎分 75 回転

分析法：液体クロマトグラフィー

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

呈色反応

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

ヨウ素酸カリウム液による滴定

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

2,2'-Diaminodiethyl disulfide

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「Ⅹ. -4. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照

14. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 　腎性シスチン症

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

（解説）
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ことから、本記載を設定した。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

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^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。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

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。 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。 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時間後をめどに測定すること。 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 C_{max} 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[1)]。［16.2.1 参照］

（解説）

7.1 米国・欧州の添付文書における関連する記載を参考に設定した。
副作用の発現を抑制する目的で開始用量は推奨維持用量の1/4～1/6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（本剤投与5～6時間後をめどに測定）等を参考に用量を漸増して、維持用量を設定する。

7.2～7.3.1 米国・欧州の添付文書における関連する記載を参考に設定した。

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 C_{max} 及び AUC が低下したとの報告があり、注意喚起を行うために設定した。
（「Ⅷ.-1.（5）食事・併用薬の影響」の項を参照）

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈評価資料〉

地域	試験名	試験番号	概要
国内	健康成人男性における MPR-1020 の薬物動態試験	CYST1101	*薬物動態の検討、海外 PK データとの比較/ 安全性及び忍容性の検討 *非無作為化・非盲検・単一用量 *健康男性：6 例 *単回投与
	日本人腎性シスチン症患者を対象とした用量調節及び継続投与試験	CYST1102	*有効性並びに安全性及び忍容性を検討 継続投与時の薬物動態及び薬力学を検討 *非無作為化・非盲検・用量調節及び継続投与 *小児及び成人腎性シスチン症患者：6 例 *反復投与

〈参考資料〉

地域	試験名	試験番号	概要
海外	バイオアベイラビリティ比較試験 （米国）	CYST-9301	*バイオアベイラビリティの検討 *無作為化・非盲検・単一用量・クロスオーバー *健康男性：8 例 *単回投与
	生物学的同等性試験 （米国）	CYST-9229	*生物学的同等性の検証 *無作為化・非盲検・単一用量・クロスオーバー *健康男性：26 例 *単回投与
	反復投与・切り替え・薬力学的試験 （米国）	CYST-9235	*異なる製剤での薬物動態、薬力学的比較 *非無作為化・非盲検・切り替え *小児シスチン症患者：8 例 *溶液/7 日間投与・カプセル/21 日間投与
	定常状態における薬物動態試験 （米国）	CYST-9750	*臨床投与下における薬物動態、薬力学的関係の検討 *非無作為化・非盲検 *腎移植を受けていない腎性シスチン症患者：11 例 *単回投与
	システアミン全国共同研究 （米国・仏国）	9148-1	*有効性及び安全性の評価 *非無作為化・非盲検 *腎性シスチン症患者：94 例 *反復投与（1 ヵ月間～7 年間）
	オープン・非盲検・後向き研究 （英国・愛蘭国）	9148-2	*有効性及び安全性をレトロスペクティブに評価 *非無作為化・非盲検 *腎性シスチン症患者：59 例 *反復投与（最大 10 年間）
	長期投与研究 （米国・加国）	9148-3	*長期投与時の有効性及び安全性の評価 *無作為化・非盲検・層別化 *腎性シスチン症患者：139 例 *反復投与（最大 10 年間）

（2）臨床薬理試験

〈参考（海外データ）〉

反復投与・切り替え・薬力学的試験（試験番号：CYST-9235）

外国人小児シスチン症患者（8 例）を対象に、対照製剤（システアミン塩酸塩溶液又はリン酸システアミン溶液）及び本剤投与後の薬物動態及び薬力学的検討を行った。なお、薬力学的評価項目として、白血球中シスチン濃度を用いた。

最初の 7 日間（溶液投与期）は登録前と同一のシステアミン溶液を対照製剤として投与し（溶液投与期）、それに引き続く 21 日間（カプセル投与期）は本剤を投与した。

血漿中システアミン塩基濃度の推移を**表 1** に示した。

投与 27 日目及び投与 28 日目（いずれもカプセル投与期）の投与後 2 時間における血漿中システアミン塩基濃度は、それぞれ投与 6 日目及び投与 7 日目（いずれも溶液投与期）に比べ高値で推移した。また、投与 28 日目（カプセル投与期）の投与前における血漿中システアミン塩基濃度は、投与 7 日目（溶液投与期）に比べ高値で推移した。

〔表 1〕

測定時期		溶液投与期 (n=8)	カプセル投与期 (n=8)	p 値*
投与 6 日目/投与 27 日目	投与前	0.23±0.06	0.28±0.12	0.361
	投与後 1 時間	1.75±0.81	1.71±1.46	0.912
	投与後 2 時間	1.13±0.61	1.88±0.90	0.006
	投与後 6 時間	0.22±0.11	0.30±0.09	0.145
投与 7 日目/投与 28 日目	投与前	0.24±0.11	0.33±0.15	0.040
	投与後 1 時間	1.77±0.57	1.96±1.41	0.663
	投与後 2 時間	1.04±0.30	1.61±0.53	0.002
	投与後 6 時間	0.21±0.10	0.33±0.11	0.075

＊：one-way repeated measures ANOVA　単位：μg/mL

白血球中シスチン濃度の推移を**表 2** に示す。

投与 27 日目（カプセル投与期）の投与後 2 及び 6 時間における白血球中シスチン濃度は、投与 6 日目（溶液投与期）に比べ低値で推移していた。さらに、投与 28 日目（カプセル投与期）における白血球中シスチン濃度は、すべての時点において投与 7 日目（溶液投与期）に比べ低値で推移していた。

〔表 2〕

測定時期		溶液投与期 (n=8)	カプセル投与期 (n=8)	p 値*
投与 6 日目/投与 27 日目	投与前	1.24±0.73	0.75±0.48	0.065
	投与後 1 時間	1.01±0.68	0.71±0.56	0.188
	投与後 2 時間	0.84±0.54	0.40±0.29	0.023
	投与後 6 時間	1.42±0.90	0.70±0.43	0.022
投与 7 日目/投与 28 日目	投与前	1.47±0.78	0.60±0.49	0.003
	投与後 1 時間	0.79±0.41	0.41±0.33	0.012
	投与後 2 時間	0.78±0.40	0.34±0.30	0.000
	投与後 6 時間	1.26±0.61	0.67±0.38	0.007

＊：one-way repeated measures ANOVA　単位：nmol/1/2 cystine/mg protein

本試験において、死亡例、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象は認められなかった。
有害事象は、溶液投与期では腹痛が2例（25.0%）に2件、嘔吐及び背部痛がそれぞれ1例（12.5%）に1件、カプセル投与期では腹痛が3例（37.5%）に7件、咽頭炎及び頭痛がそれぞれ2例（25.0%）に2件、嘔吐が1例（12.5%）に2件、下痢が1例（12.5%）に1件であった。
副作用は、腹痛が溶液投与期で1例（12.5%）に1件、カプセル投与期で2例（25.0%）に6件認められた。
生理学的検査及び臨床検査では、臨床的に重要な異常は認められなかった。

定常状態における薬物動態試験（試験番号：CYST-9750）
本剤治療中の腎移植を受けていない外国人腎性シスチン症患者（11例）を対象に、本剤経口投与時の定常状態における薬物動態試験を実施し、薬物動態及び薬力学的関係を検討した。なお、薬力学的評価項目として、白血球中シスチン濃度を用いた。
定常状態における血漿中システアミン塩基濃度の推移を**表3**に示した。
定常状態における血漿中システアミン塩基濃度（平均値±標準偏差）は、投与後1.4±0.4時間で最高血漿中濃度（2.58±0.92μg/mL）に達し、投与後 6 時間では投与前値に復した。$AUC_{0\text{-}6}$ は6.27±2.12μg･hr/mL であった。

〔表3〕

投与前	投与後 0.5時間	投与後 1時間	投与後 1.5時間	投与後 2時間	投与後 3時間	投与後 6時間
0.34±0.10	1.24±0.62	2.18±1.04	2.19±0.77	1.64±0.67	0.82±0.46	0.34±0.09

n=11　単位：μg/mL

定常状態における白血球中シスチン濃度の推移を**表4**に示す。
$AUC_{0\text{-}6(cystine)}$（平均値±標準偏差）は1.47±0.73 nmol/1/2 cystine/mg protein･hr であった。また、投与後1、2及び3時間の白血球中シスチン濃度は投与前値に比し有意に減少していることが示唆された。

〔表4〕

投与前	投与後 1時間	投与後 2時間	投与後 3時間	投与後 6時間
0.87±0.42	0.55±0.34	0.45±0.32	0.54±0.34	0.93±0.54

n=11　単位：nmol/1/2 cystine/mg protein

本試験において、有害事象は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験
該当資料なし

(4) 検証的試験
1) 有効性検証試験
該当資料なし

2) 安全性試験
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

（6）治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜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。 ・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ると考えられる要因
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
症例数	全症例
実施期間	平成 26 年 9 月～令和 5 年 8 月
観察期間	各症例の登録時から調査終了時まで
安全性解析対象症例数	14 例
有効性解析対象症例数	14 例

主な試験結果

<u>安全性</u>

安全性解析対象は 14 例であり、副作用発現割合は 78.57％（11/14 例）であった（**表 5**）。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。

安全性検討事項に挙げた有害事象については、いずれも報告がなかった。

また、本剤の 32 週間以上の長期投与において、10 例の患者に 32 件の副作用が報告された。このうち、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（CYST1102 試験）の投与 32 週目までに未確認であった副作用は、重篤 6 例 13 件、非重篤 8 例 15 件であった。これらの事象はいずれも本剤との因果関係が否定され、特定の副作用の集積や増加傾向は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす患者背景因子を検討した結果、症例数が極めて限られるため詳細な評価は困難であったものの、副作用発現割合に統計学的に有意な影響を及ぼす因子は特定されなかった。

〔表 5〕製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

	総計	
安全性解析対象症例数	14	
副作用等の発現症例数	11	
副作用等の発現割合	78.57	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
感染症および寄生虫症	5	(35.71)
気管支炎	2	(14.29)
胃腸炎	1	(7.14)
帯状疱疹	2	(14.29)
偽膜性大腸炎	1	(7.14)
感染性腸炎	1	(7.14)
細菌性角膜炎	1	(7.14)
免疫系障害	1	(7.14)
腎移植拒絶反応	1	(7.14)
代謝および栄養障害	5	(35.71)
高血糖	1	(7.14)
高リン血症	1	(7.14)
低カリウム血症	1	(7.14)
食欲減退	2	(14.29)
眼障害	2	(14.29)
角膜変性	1	(7.14)
角膜障害	1	(7.14)
血管障害	1	(7.14)
動静脈瘻	1	(7.14)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(21.43)
上気道の炎症	2	(14.29)
口腔咽頭不快感	1	(7.14)
胃腸障害	8	(57.14)
腹部不快感	1	(7.14)
腹部膨満	3	(21.43)
腹水	1	(7.14)
結腸瘻	1	(7.14)
便秘	1	(7.14)
下痢	2	(14.29)
腸炎	1	(7.14)
悪心	4	(28.57)
大腸ポリープ	1	(7.14)
皮膚および皮下組織障害	1	(7.14)
そう痒症	1	(7.14)
腎および尿路障害	1	(7.14)
腎不全	1	(7.14)
臨床検査	1	(7.14)
トランスアミナーゼ上昇	1	(7.14)
傷害、中毒および処置合併症	2	(14.29)
肋骨骨折	1	(7.14)
シャント閉塞	1	(7.14)

MedDRA/J Version 27.0

有効性

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を**表 6** に示す。

〔表 6〕

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。

2) **承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要**

2014年7月に製造販売承認を取得時、以下の承認条件が付与された。再審査の結果、本剤の承認条件については、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たことから、承認条件は満たされたものとPMDAにより判断され、2025年9月に解除となった。

【承認条件】（解除済み）

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。

（7）その他

国内腎性シスチン症患者 6 例を対象に第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験を実施し、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**表 7** のとおりであり、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。（試験番号：CYST1102）。[2]

〔表7〕

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^2）			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

−：欠測

クレアチニンクリアランスについては、**表 8** のとおりであった[2)]。

〔表 8〕

性　　別			男性	男性	男性	女性	女性	男性
年　　齢（歳）			34	33	26	15	13	16
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、γ-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[3)]。

〈参考（海外データ）〉

システアミン全国共同研究（試験番号：9148-1）

米国及び仏国の腎性シスチン症患者を対象に非盲検非対照試験を実施し、その結果を用いて二重盲検試験におけるプラセボ群との比較を行った。

開始用量として1回10mg/kgを6時間毎に経口投与し、投与5～6時間後の白血球中シスチン濃度が2 nmol/1/2 cystine/mg protein未満になるまで、2～3週間毎に10mg/kg/日ずつ増量した。急性疾患又は胃腸系に対する不耐性が発現した場合には、減量又は中断を行うことが許容された。

なお、用いられたシステアミンはシステアミン塩酸塩又はリン酸システアミンであった。

システアミン群では、総投与例数94例全例が安全性解析対象集団とされ、追跡不能であった1例を除く93例が有効性解析対象集団とされた。中止例は23例で、内訳は透析/腎移植12例、服用不遵守6例、忍容性不良3例、その他2例であった。比較対照のプラセボ群は20例で、2例は死亡により投与中止となった。

システアミン群の患者背景は、年齢3.85±2.35歳、体重11.14±3.28kg、身長83.03±11.83cm（いずれも平均値±標準偏差）であり、試験終了時又は中止時の投与量（平均値±標準偏差[最小,最大]）は53.9±18.4[0,132]mg/kg/日であった。

有効性について、主要評価項目である血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの推移は、表9のとおりであった。

〔表 9〕

	血清クレアチニン (mg/dL)				クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m²)			
投与開始後（月）	システアミン群（例数）		プラセボ群（例数）		システアミン群（例数）		プラセボ群（例数）	
0	1.0±0.4	(70)	1.2±0.3	(17)	43.1±17.9	(69)	33.9±9.5	(17)
4	1.0±0.4	(28)	1.1±0.3	(10)	41.1±16.4	(26)	38.9±7.6	(10)
8	1.0±0.6	(25)	1.2±0.3	(9)	45.2±15.8	(25)	33.0±5.1	(9)
12	1.0±0.7	(30)	1.4±0.4	(5)	53.3±27.2	(29)	30.7±10.2	(5)
16	1.1±0.2	(22)	2.1±2.1	(6)	48.6±21.1	(21)	30.7±17.2	(6)
20	1.0±0.7	(33)	1.7±0.7	(4)	51.1±22.0	(33)	27.2±12.6	(4)
24	1.1±0.7	(18)	1.8±1.0	(4)	48.4±20.7	(17)	29.9±14.8	(4)
28	1.1±0.5	(18)	1.6	(1)	47.4±21.1	(18)	29.1	(1)
32	1.0±0.5	(18)	1.5	(1)	50.1±19.4	(17)	29.3	(1)
36	0.9±0.4	(21)	－		55.1±22.6	(21)	－	
40	1.2±0.7	(18)	－		41.8±15.8	(18)	－	
44	1.3±0.6	(14)	－		40.6±18.6	(14)	－	
48	1.3±1.1	(22)	－		52.0±26.2	(22)	－	
60	1.3±1.0	(19)	－		47.4±23.0	(19)	－	
72	1.4±0.8	(4)	－		40.8±21.5	(4)	－	

安全性について、システアミン群における有害事象の発現状況は、表 10 のとおりであった。

〔表 10〕

	有害事象 (n=94)		
	例数	%	件数
有害事象	22	23.4	33
感染症および寄生虫症			
胃腸炎	1	1.1	1
血液およびリンパ系障害			
脾腫	1	1.1	1
貧血	1	1.1	1
代謝および栄養障害			
食欲減退	4	4.3	4
脱水	4	4.3	4
精神障害			
気力低下	1	1.1	1
幻覚	1	1.1	1
神経系障害			
不全麻痺	1	1.1	1
外傷後てんかん	1	1.1	1
耳および迷路障害			
聴力低下	2	2.1	2
心臓障害			
うっ血性心不全	1	1.1	1
僧帽弁逸脱	1	1.1	1
胃腸障害			
悪心	1	1.1	1
嘔吐	9	9.6	9
便秘	1	1.1	1
腎および尿路障害			
蛋白尿	1	1.1	1
臨床検査			
肝機能検査異常	2	1.1	2

MedDRA/J Ver.15.1

死亡例は認められず、試験中止に至った有害事象は3例に認められた。また、透析/腎移植（腎死）による中止例は12例であった。

オープン・非盲検・後向き研究（試験番号：9148-2）
英国及びアイルランドの腎性シスチン症患者を対象に、システアミンの有効性及び安全性を評価するため、非盲検非対照後向き臨床研究が実施された。
総投与例数59例全例が安全性解析対象集団とされ、非腎移植患者である42例が有効性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の患者背景は、**表11**のとおりであった。

〔表 11〕

	安全性解析対象集団					
	非腎移植患者			腎移植患者		
	システアミン塩酸塩 (n=26)	リン酸システアミン (n=18)	全体 (n=44)	システアミン塩酸塩 (n=3)	リン酸システアミン (n=12)	全体 (n=15)
投与開始時年齢　(歳)	3.04±2.23	3.01±2.37	3.03±2.2	15.46±6.41	17.21±5.20	16.86±5.26
体重　(kg)	9.42±2.51	10.37±4.10	9.81±3.25	32.57±14.67	44.02±10.26	41.73±11.66
身長　(cm)	78.20±10.15	79.92±13.68	78.93±11.65	120.70±2.40	139.77±17.80	136.59±17.74

	有効性解析対象集団		
	システアミン塩酸塩 (n=25)	リン酸システアミン (n=17)	全体 (n=42)
投与開始時年齢　(歳)	2.85±2.06	3.07±2.43	2.94±2.19
体重　(kg)	9.19±2.30	0.49±4.20	9.72±3.23
身長　(cm)	77.20±9.16	80.16±14.09	78.44±11.41

投与期間は、**表12**のとおりであった。

〔表12〕

患者の割合 (%)	非腎移植患者		腎移植患者		全体 (n=59)
	システアミン塩酸塩 (n=26)	リン酸システアミン (n=18)	システアミン塩酸塩 (n=3)	リン酸システアミン (n=12)	
75	1.8	2.3	0.33	0.5	1.0
50	3.8	3.3	0.67	0.75	3.0
25	6.3	6.3	4.3	3.0	5.5

単位：年

有効性について、主要評価項目である血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの推移は、**表13**のとおりであった。

〔表 13〕

	血清クレアチニン［平均値］(μmol/L)				クレアチニンクリアランス［平均値］($mL/min/1.73m^2$)			
投与開始後(月)	非腎移植患者(例数)		腎移植患者(例数)		非腎移植患者(例数)		腎移植患者(例数)	
0	92.4	(35)	225.7	(10)	45.3	(34)	52.0	(8)
4	92.4	(18)	282.9	(7)	43.4	(17)	55.7	(5)
8	85.0	(11)	120.7	(4)	47.2	(10)	57.7	(2)
12	81.5	(13)	94.0	(2)	46.9	(13)	―	
16	112.0	(10)	94.5	(2)	44.6	(10)	―	
20	77.1	(11)	89.0	(2)	56.1	(9)	82.9	(1)
24	95.5	(12)	97.0	(1)	43.7	(11)	―	
28	94.7	(9)	―		42.7	(9)	―	
32	98.5	(11)	382.0	(3)	45.3	(10)	―	
36	107.4	(5)	111.0	(1)	43.3	(5)	―	
40	116.7	(13)	79.0	(1)	50.7	(11)	72.2	(1)
44	120.0	(11)	―		42.0	(11)	―	
48	100.6	(17)	―		50.5	(17)	―	
60	92.3	(13)	―		51.5	(11)	―	
72	128.3	(11)	―		44.4	(11)	―	
84	200.5	(6)	―		49.2	(5)	―	
96	114.3	(3)	―		46.1	(3)	―	
108	164.3	(3)	―		36.5	(3)	―	
120	91.0	(1)	―		52.4	(1)	―	

白血球中シスチン濃度の推移は、**表 14** のとおりであった。

〔表 14〕

投与開始後(月)	非腎移植患者［平均値］(例数)		腎移植患者［平均値］(例数)		全体［平均値］(例数)	
0	7.16	(22)	6.30	(8)	6.93	(30)
4	3.27	(12)	3.79	(4)	3.40	(16)
8	2.06	(6)	3.83	(1)	2.32	(7)
12	5.85	(9)	0.06	(2)	4.80	(11)
16	2.23	(6)	―		2.23	(6)
20	1.24	(8)	1.20	(1)	1.24	(9)
24	2.63	(5)	1.10	(1)	2.38	(6)
28	0.95	(2)	5.27	(1)	2.39	(3)
32	2.58	(9)	1.76	(1)	2.50	(10)
36	2.53	(6)	―		2.53	(6)
40	2.52	(8)	2.62	(1)	2.54	(9)
44	2.71	(7)	―		2.71	(7)

投与開始後 （月）	非腎移植患者［平均値］ （例数）	腎移植患者［平均値］ （例数）	全体［平均値］ （例数）
48	3.89 (15)	―	3.89 (15)
60	3.51 (11)	―	3.51 (11)
72	5.74 (9)	―	5.74 (9)
84	4.12 (5)	―	4.12 (5)
96	2.90 (3)	―	2.90 (3)
108	2.60 (3)	―	2.60 (3)
120	6.00 (2)	―	6.00 (2)

単位：nmol/1/2 cystine/mg protein

安全性について、非腎移植患者及び腎移植患者における有害事象の発現状況は、表 15 及び表 16 のとおりであった。なお、本研究では、薬剤に関連する一時的な嘔吐を除き、因果関係を体系的に評価していない。

〔表 15〕

	非腎移植患者								
	システアミン塩酸塩 (n=26)			リン酸システアミン (n=18)			全体 (n=44)		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
有害事象	26	100.0	269	18	100.0	108	44	100.0	377
感染症および寄生虫症									
胃腸炎	3	11.5	6				3	6.8	6
ウイルス感染	7	26.9	8	2	11.1	2	9	20.5	10
風疹	1	3.8	1	1	5.6	1	2	4.5	2
敗血症	1	3.8	1				1	2.3	1
咽頭炎				1	5.6	1	1	2.3	1
鼻炎	2	7.7	2				2	4.5	2
扁桃炎	3	11.5	7				3	6.8	7
上気道感染	5	19.2	7	3	16.7	3	8	18.2	10
百日咳	1	3.8	1	1	5.6	1	2	4.5	2
下気道感染	1	3.8	3				1	2.3	3
尿路感染	1	3.8	1	1	5.6	1	2	4.5	2
迷路炎	1	3.8	1				1	2.3	1
中耳炎	1	3.8	1				1	2.3	1
血液およびリンパ系障害									
貧血	2	7.7	2	1	5.6	1	3	6.8	3
免疫系障害									
rejection episodes	2	7.7	3				2	4.5	3
代謝および栄養障害									
食欲減退	18	69.2	36	10	55.6	26	28	63.6	62
水分過負荷	2	7.7	2	1	5.6	1	3	6.8	3
脱水	2	7.7	2	1	5.6	1	3	6.8	3
精神障害									
developmental problems				1	5.6	1	1	2.3	1

	非腎移植患者								
	システアミン塩酸塩 (n=26)			リン酸システアミン (n=18)			全体 (n=44)		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
神経系障害									
痙攣	1	3.8	2	1	5.6	1	2	4.5	3
頭痛	1	3.8	2				1	2.3	2
parietal lobe infarction				1	5.6	1	1	2.3	1
片頭痛	1	3.8	1				1	2.3	1
brain shrinkage	1	3.8	1				1	2.3	1
振戦	1	3.8	1				1	2.3	1
傾眠	1	3.8	1				1	2.3	1
失神	1	3.8	1				1	2.3	1
高血圧性脳症				1	5.6	1	1	2.3	1
脳性麻痺	1	3.8	1				1	2.3	1
眼障害									
結膜炎				1	5.6	1	1	2.3	1
羞明	3	11.5	3	2	11.1	3	5	11.4	6
心臓障害									
左室肥大	1	3.8	1				1	2.3	1
血管障害									
高血圧	2	7.7	10				2	4.5	10
coarctation	1	3.8	1				1	2.3	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
アデノイド肥大	1	3.8	1				1	2.3	1
肺水腫	1	3.8	1				1	2.3	1
気胸	1	3.8	1				1	2.3	1
咳嗽	3	11.5	4	1	5.6	1	4	9.1	5
喘息	2	7.7	2				2	4.5	2
肺炎	1	3.8	1				1	2.3	1
呼吸困難	1	3.8	1	1	5.6	1	2	4.5	2
胃腸障害									
vomiting related to treatment	14	53.8	―	13	72.2	―	27	61.4	―
nausea/vomiting not related	18	69.2	37	13	72.2	35	31	70.5	72
下痢	8	30.8	13	3	16.7	6	11	25.0	19
腹痛	1	3.8	1	2	11.1	2	3	6.8	3
呼気臭	4	15.4	5				4	9.1	5
歯の障害	1	3.8	1				1	2.3	1
胃炎	1	3.8	1				1	2.3	1
歯肉炎	1	3.8	1				1	2.3	1
十二指腸炎	1	3.8	1				1	2.3	1
便秘	1	3.8	1				1	2.3	1

	非腎移植患者								
	システアミン塩酸塩（n=26）			リン酸システアミン（n=18）			全体　（n=44）		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
皮膚および皮下組織障害									
発疹	6	23.1	8	1	5.6	1	7	15.9	9
湿疹				1	5.6	1	1	2.3	1
皮膚乾燥	1	3.8	1				1	2.3	1
黄色腫				1	5.6	1	1	2.3	1
蕁麻疹	1	3.8	1				1	2.3	1
筋骨格系および結合組織障害									
骨痛				1	5.6	1	1	2.3	1
筋肉痛	1	3.8	4				1	2.3	4
腎および尿路障害									
慢性腎不全	2	7.7	2				2	4.5	2
血尿	1	3.8	1				1	2.3	1
膀胱結石	1	3.8	1				1	2.3	1
巣状分節性糸球体硬化症	1	3.8	1				1	2.3	1
acute or chronic renal failure	1	3.8	1	1	5.6	1	2	4.5	2
先天性、家族性および遺伝性障害									
β-サラセミア				1	5.6	1	1	2.3	1
一般・全身障害および投与部位の状態									
発熱	16	61.5	48	7	38.9	11	23	52.3	59
疲労	1	3.8	1				1	2.3	1
胸痛	1	3.8	1				1	2.3	1
hernia surgery	2	7.7	2				2	4.5	2
abdominal pain/graft tenderness	1	3.8	5				1	2.3	5
臨床検査									
喀痰異常	1	3.8	1				1	2.3	1
外科および内科処置									
外科手術	5	19.2	10				5	11.4	10

MedDRA/J Ver.15.0

〔表 16〕

	腎移植患者								
	システアミン塩酸塩 (n=3)			リン酸システアミン (n=12)			全体 (n=15)		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
有害事象	3	100.0	66	10	83.3	80	13	86.7	146
感染症および寄生虫症									
胃腸炎				1	8.3	2	1	6.7	2
ウイルス感染	1	33.3	1	3	25.0	4	4	26.7	5
風疹				1	8.3	1	1	6.7	1
腹膜炎	1	33.3	1				1	6.7	1
咽頭炎	1	33.3	1				1	6.7	1
infection requiring hospitalization	1	33.3	1	1	8.3	1	2	13.3	2
上気道感染	1	33.3	2	1	8.3	1	2	13.3	3
尿路感染				1	8.3	1	1	6.7	1
血液およびリンパ系障害									
貧血	1	33.3	4				1	6.7	4
血小板減少症	1	33.3	1				1	6.7	1
免疫系障害									
rejection episodes	2	66.7	6	2	16.7	3	4	26.7	9
代謝および栄養障害									
食欲減退	2	66.7	4	4	33.3	5	6	40.0	9
水分過負荷	1	33.3	1				1	6.7	1
糖尿病				2	16.7	2	2	13.3	2
精神障害									
急性ストレス反応				1	8.3	1	1	6.7	1
錯乱状態				1	8.3	1	1	6.7	1
うつ病				2	16.7	2	2	13.3	2
神経系障害									
頭痛	1	33.3	2	2	16.7	2	3	20.0	4
傾眠				1	8.3	1	1	6.7	1
健忘				2	16.7	3	2	13.3	3
運動失調				1	8.3	1	1	6.7	1
浮動性めまい				1	8.3	1	1	6.7	1
協調運動異常				1	8.3	1	1	6.7	1
眼振				1	8.3	1	1	6.7	1
片麻痺				1	8.3	1	1	6.7	1
眼障害									
複視				1	8.3	1	1	6.7	1
耳および迷路障害									
回転性めまい				1	8.3	1	1	6.7	1
心臓障害									
心筋症	1	33.3	1				1	6.7	1
心拡大	1	33.3	1				1	6.7	1

	腎移植患者								
	システアミン塩酸塩 (n=3)			リン酸システアミン (n=12)			全体 (n=15)		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
血管障害									
高血圧	1	33.3	10	2	16.7	2	3	20.0	12
低血圧	2	66.7	2				2	13.3	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽	1	33.3	1	1	8.3	1	2	13.3	2
呼吸困難	1	33.3	1				1	6.7	1
変色痰				1	8.3	1	1	6.7	1
胃腸障害									
vomiting related to treatment				3	25.0	―	3	20.0	―
nausea/vomiting not related	3	100.0	5	4	33.3	4	7	46.7	9
下痢	1	33.3	2	3	25.0	6	4	26.7	8
腹痛				1	8.3	1	1	6.7	1
呼気臭				1	8.3	1	1	6.7	1
嚥下障害				1	8.3	2	1	6.7	2
鼓腸				1	8.3	1	1	6.7	1
皮膚および皮下組織障害									
発疹				1	8.3	1	1	6.7	1
筋骨格系および結合組織障害									
筋肉痛				1	8.3	1	1	6.7	1
腎および尿路障害									
尿失禁				1	8.3	1	1	6.7	1
一般・全身障害および投与部位の状態									
発熱	2	66.7	11	6	50.0	11	8	53.3	22
疲労	1	33.3	1				1	6.7	1
abdominal pain/graft tenderness	2	66.7	4	1	8.3	1	3	20.0	5
疼痛				1	8.3	1	1	6.7	1
倦怠感				1	8.3	1	1	6.7	1
全身性浮腫	1	33.3	1				1	6.7	1
無力症				1	8.3	1	1	2.3	1
臨床検査									
心雑音	1	33.3	1				1	6.7	1
外科および内科処置									
外科手術	1	33.3	1	3	25.0	3	4	26.7	4
社会環境									
intellectual impairment				1	8.3	1	1	6.7	1

MedDRA/J Ver.15.0

死亡例は、非腎移植患者で4例、腎移植患者で2例であった。その内、腎移植患者1例はリン酸システアミン投与中に死亡したが、リン酸システアミンとの因果関係は否定された。その他の5例はシステアミン投与中止後の死亡であった。中止に至った有害事象は、嘔吐が3例、蕁麻疹及び浮腫が2例、intercurrent illnessが1例（死亡例）、athetoid movements and floppinessが1例（死亡例）、高血圧性脳症が1例（死亡例）、vomiting and commencement of dialysisが1例（死亡例）、multisystem failure consistent with end stage cystinosisが1例（死亡例）、breath odor and no apparent benefitが1例（死亡例）であった。薬剤との因果関係は、multisystem failure consistent with end stage cystinosisは「関連なし」であったが、その他の事象は不明であった。また、透析/腎移植（腎死）は非移植患者の3例に認められた。

長期投与研究（試験番号：9148-3）
米国及びカナダの腎性シスチン症患者を対象に、システアミン長期投与時の有効性及び安全性を評価するため、試験番号：9148-1の継続試験として非盲検非対照試験が実施された。
60mg/kg/日（範囲：50～70mg/kg/日）又は90mg/kg/日（範囲：75～90 mg/kg/日）を6時間毎に投与した。なお、新規患者については、6週間以上かけて上記投与量まで漸増した。忍容性不良の場合は、減量、白血球中シスチン濃度が2 nmol/1/2 cystine/mg proteinを超えている場合は増量が可とされた。
総投与例数は、1990年5月までのデータカットオフ時点で試験番号:9148-1からの継続患者が46例（システアミン塩酸塩17例、リン酸システアミン29例）、新規患者が93例（システアミン塩酸塩28例、リン酸システアミン65例）であり、全例が安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団は継続患者33例（システアミン塩酸塩12例、リン酸システアミン21例）、新規患者81例（システアミン塩酸塩20例、リン酸システアミン61例）であった。中止例は継続患者で13例、新規患者で12例であり、主な中止理由は忍容性不良/有害事象、クレアチニン高値であった。また、Safety updateが行われ、1993年12月までのデータカットオフ時点で継続患者が46例（システアミン塩酸塩17例、リン酸システアミン29例）、新規患者が162例（システアミン塩酸塩37例、リン酸システアミン125例）であり、全例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団の患者背景は**表17**のとおりであった。

〔表 17〕

	継続患者			
	1990 年 5 月まで		1993 年 12 月まで	
	システアミン塩酸塩 (n=17)	リン酸システアミン (n=29)	システアミン塩酸塩 (n=17)	リン酸システアミン (n=29)
登録時年齢　(月)	111.6±33.5	107.8±30.0	36.6±24.90	29.9±20.04
体重　(kg)	21.23±7.49	20.66±5.43	9.7±3.03	9.9±2.73
身長　(cm)	114.55±15.07	113.08±12.30	79.0±10.85	75.4±11.98
	新規患者			
	1990 年 5 月まで		1993 年 12 月まで	
	システアミン塩酸塩 (n=28)	リン酸システアミン (n=65)	システアミン塩酸塩 (n=37)	リン酸システアミン (n=125)
登録時年齢　(月)	48.8±31.2	33.6±28.7	46.0±31.74	33.7±30.41
体重　(kg)	13.05±5.84	9.76±3.61	12.1±5.38	9.6±3.57
身長　(cm)	89.02±14.68	79.43±13.20	85.9±14.31	78.3±13.01

投与期間は、1990年5月までのデータカットオフ時点で継続患者及び新規患者ともに24ヵ月超28ヵ月以下が最も多かった。

有効性について、主要評価項目である血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの推移は、**表18**及び**表19**のとおりであった。

〔表 18〕

	血清クレアチニン (mg/dL) ［1990 年 5 月まで］							
	システアミン塩酸塩				リン酸システアミン			
投与開始後（月）	継続患者（例数）		新規患者（例数）		継続患者（例数）		新規患者（例数）	
0	1.2±0.6	(12)	0.9±0.6	(20)	0.9±0.2	(21)	0.9±0.4	(61)
4	1.1±0.5	(8)	0.8±0.5	(19)	0.9±0.2	(13)	0.8±0.4	(52)
8	1.3±0.5	(9)	0.7±0.2	(14)	1.0±0.3	(14)	0.8±0.4	(44)
12	1.4±0.8	(11)	0.9±0.5	(15)	0.9±0.3	(18)	0.8±0.4	(37)
16	1.6±0.9	(10)	0.8±0.4	(14)	1.1±0.6	(16)	0.8±0.5	(30)
20	1.3±0.8	(9)	0.9±0.7	(16)	1.1±0.6	(18)	0.8±0.4	(27)
24	1.4±1.0	(7)	1.0±0.7	(15)	1.2±0.6	(19)	0.9±0.6	(23)
28	1.3±0.5	(5)	1.0±0.7	(13)	1.4±1.1	(11)	0.9±0.6	(19)
32	1.1±0.2	(3)	1.3±0.6	(4)	1.1±0.3	(3)	0.6±0.2	(5)
36	—		—		1.5	(1)	1.5±1.1	(2)
	血清クレアチニン (mg/dL) ［1993 年 12 月まで］							
	システアミン塩酸塩				リン酸システアミン			
投与開始後（月）	継続患者（例数）		新規患者（例数）		継続患者（例数）		新規患者（例数）	
0	1.5±0.83	(17)	0.8±0.54	(31)	1.3±0.89	(29)	0.8±0.50	(119)
4	1.4±0.76	(11)	0.8±0.45	(26)	1.5±1.14	(20)	0.7±0.49	(93)
8	1.3±0.46	(12)	0.7±0.21	(19)	1.5±1.35	(16)	0.8±0.59	(87)
12	1.4±0.69	(14)	0.8±0.53	(24)	1.5±1.22	(22)	0.7±0.42	(72)
16	1.5±0.90	(11)	0.7±0.40	(20)	1.3±0.90	(18)	0.8±0.48	(67)
20	1.3±0.75	(11)	0.8±0.63	(17)	1.4±1.16	(21)	0.7±0.41	(69)
24	1.6±0.91	(12)	0.9±0.60	(18)	1.4±1.07	(20)	0.8±0.61	(68)
28	1.7±1.01	(9)	0.8±0.61	(21)	1.5±1.00	(16)	0.8±0.77	(48)
32	2.0±1.22	(11)	1.0±0.77	(19)	1.4±0.79	(16)	0.9±0.61	(43)
36	2.1±1.38	(9)	1.1±1.02	(16)	1.5±0.93	(15)	1.1±0.87	(34)
40	1.8±0.84	(6)	0.9±0.47	(12)	1.5±0.96	(15)	1.3±1.58	(31)
44	2.0±1.07	(7)	1.0±0.44	(11)	1.8±1.09	(14)	1.0±0.57	(32)
48	1.9±0.92	(8)	1.2±0.88	(17)	2.1±1.51	(13)	1.0±0.55	(30)
52	2.0±1.14	(5)	1.3±0.84	(18)	1.8±1.20	(11)	1.2±0.54	(23)
56	2.3±1.62	(7)	1.3±0.73	(9)	1.5±0.83	(8)	1.3±1.00	(16)
60	1.8±0.59	(5)	1.3±0.83	(12)	1.9±1.32	(6)	0.9±0.17	(9)
64	1.6±0.22	(5)	1.4±0.83	(13)	1.5±0.72	(4)	1.1±0.30	(5)
68	—		1.1	(1)	0.9	(1)	1.2±0.91	(4)
72	—		—		—		1.5	(1)

〔表 19〕

投与開始後（月）	クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m²) ［1990 年 5 月まで］ システアミン塩酸塩 継続患者（例数）		新規患者（例数）		リン酸システアミン 継続患者（例数）		新規患者（例数）	
0	56.1±20.5	(12)	72.8±27.8	(20)	71.4±15.5	(21)	63.8±34.7	(61)
4	61.7±23.4	(8)	79.4±37.6	(19)	75.8±28.3	(13)	70.0±35.9	(52)
8	52.7±15.6	(9)	79.8±27.6	(14)	73.1±25.4	(14)	72.5±34.8	(44)
12	56.2±25.2	(11)	76.4±29.2	(15)	73.6±22.5	(18)	73.4±28.9	(37)
16	50.2±24.6	(10)	85.6±33.9	(14)	68.2±22.1	(16)	85.4±75.3	(30)
20	59.5±23.3	(9)	88.3±53.4	(16)	72.5±25.8	(18)	81.3±37.0	(27)
24	59.2±24.2	(7)	85.5±56.1	(15)	67.9±22.9	(19)	82.8±53.9	(23)
28	58.6±19.5	(5)	82.7±60.3	(13)	60.0±23.6	(11)	80.9±37.3	(19)
32	56.8±11.8	(3)	62.8±26.0	(4)	70.6±14.9	(3)	90.6±25.0	(5)
36	―		―		54.6	(1)	50.1±37.7	(2)

投与開始後（月）	クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m²) ［1993 年 12 月まで］ システアミン塩酸塩 継続患者（例数）		新規患者（例数）		リン酸システアミン 継続患者（例数）		新規患者（例数）	
0	52.8±21.68	(17)	73.8±24.55	(31)	61.1±23.98	(29)	68.8±36.47	(119)
4	52.5±20.94	(11)	78.6±32.37	(26)	61.2±34.14	(20)	83.9±60.66	(93)
8	52.0±14.04	(12)	79.4±23.73	(19)	64.0±32.78	(16)	75.8±35.11	(87)
12	54.6±22.90	(14)	84.1±40.66	(24)	63.0±30.02	(22)	77.4±27.94	(72)
16	52.4±24.44	(11)	85.6±42.95	(20)	62.9±25.86	(18)	88.9±68.69	(67)
20	58.3±21.37	(11)	94.1±50.25	(17)	68.1±29.83	(21)	87.0±53.87	(69)
24	53.0±22.81	(12)	75.8±26.13	(18)	65.3±25.23	(20)	86.9±65.54	(68)
28	51.7±24.38	(9)	89.1±51.13	(21)	57.7±22.65	(16)	84.0±34.27	(48)
32	45.2±23.35	(11)	76.4±33.32	(19)	60.0±22.94	(16)	96.3±97.29	(43)
36	45.0±24.57	(9)	82.4±60.11	(16)	55.4±23.77	(15)	75.5±46.54	(34)
40	42.2±17.44	(6)	97.1±66.55	(12)	57.8±25.31	(15)	66.0±27.06	(31)
44	42.8±19.69	(7)	76.5±32.35	(11)	52.4±27.31	(14)	72.8±28.26	(32)
48	45.0±16.25	(8)	69.8±31.58	(17)	51.5±29.96	(13)	69.9±31.39	(30)
52	42.7±15.31	(5)	63.7±30.27	(18)	54.1±29.25	(11)	62.9±30.68	(23)
56	42.8±21.13	(7)	68.0±36.78	(9)	62.3±27.42	(8)	64.8±29.46	(16)
60	47.7±13.92	(5)	63.6±27.97	(12)	52.0±22.26	(6)	72.7±10.54	(9)
64	48.6±6.47	(5)	57.5±25.26	(13)	60.4±22.54	(4)	64.0±12.85	(5)
68	―		54.9	(1)	94.4	(1)	78.8±43.98	(4)
72	―		―		―		38.1	(1)

白血球中シスチン濃度の推移は、**表 20** のとおりであった。

〔表 20〕

	白血球中シスチン濃度　(nmol/1/2 cystine/mg protein)　［1990 年 5 月まで］			
	システアミン塩酸塩		リン酸システアミン	
投与開始後（月）	継続患者（例数）	新規患者（例数）	継続患者（例数）	新規患者（例数）
0	1.35±1.66 (12)	1.63±2.99 (20)	1.28±1.54 (21)	4.42±3.70 (61)
4	1.01±1.21 (9)	1.10±1.18 (19)	1.02±0.82 (13)	1.22±1.58 (53)
8	1.17±1.25 (9)	0.89±0.57 (14)	0.83±0.46 (14)	1.37±1.44 (44)
12	1.87±2.51 (11)	1.41±1.16 (15)	1.71±1.45 (17)	1.11±1.08 (36)
16	1.19±0.75 (10)	1.55±2.05 (13)	1.28±1.60 (16)	1.04±0.95 (30)
20	1.21±0.94 (9)	0.98±0.67 (16)	1.22±1.09 (18)	1.28±0.96 (27)
24	0.87±1.00 (7)	1.41±1.66 (15)	1.40±1.20 (19)	1.51±1.42 (23)
28	1.16±1.46 (5)	1.17±0.93 (13)	0.69±0.34 (10)	0.99±0.79 (19)
32	3.03±2.55 (3)	0.73±0.37 (4)	0.56±0.36 (3)	0.87±0.44 (4)
36	―	―	1.01 (1)	0.79±0.33 (2)
	白血球中シスチン濃度　(nmol/1/2 cystine/mg protein)　［1993 年 12 月まで］			
	システアミン塩酸塩		リン酸システアミン	
投与開始後（月）	継続患者（例数）	新規患者（例数）	継続患者（例数）	新規患者（例数）
0	1.1±1.45 (17)	2.8±3.93 (31)	1.4±1.43 (29)	5.2±4.07 (119)
4	0.7±0.62 (12)	1.0±1.04 (26)	1.2±1.13 (20)	1.3±1.63 (94)
8	2.5±4.64 (12)	0.8±0.53 (19)	0.7±0.35 (16)	1.4±1.96 (87)
12	2.4±3.15 (14)	1.4±1.60 (24)	1.5±1.40 (21)	1.1±0.94 (69)
16	1.1±0.72 (11)	1.7±2.31 (18)	1.2±1.53 (18)	1.0±0.84 (66)
20	1.2±0.90 (11)	1.0±0.61 (17)	1.2±1.01 (21)	1.2±1.03 (68)
24	1.3±1.30 (11)	1.1±0.70 (18)	3.0±7.16 (20)	1.5±1.64 (67)
28	1.1±1.27 (9)	0.9±0.68 (21)	1.0±0.84 (15)	1.1±0.93 (45)
32	1.5±1.45 (11)	1.1±1.08 (19)	2.0±2.28 (16)	1.3±1.45 (39)
36	1.8±1.64 (7)	0.8±0.53 (16)	2.5±4.57 (14)	1.6±1.66 (32)
40	1.4±0.91 (6)	1.0±0.58 (12)	2.3±2.92 (14)	1.2±0.98 (29)
44	0.9±0.40 (4)	1.2±0.64 (10)	3.0±4.86 (14)	1.7±3.20 (32)
48	1.1±0.64 (8)	0.7±0.50 (17)	2.0±2.65 (13)	1.3±1.15 (29)
52	1.1±0.68 (5)	1.4±1.50 (18)	2.2±2.40 (11)	1.9±2.98 (21)
56	3.2±5.11 (7)	1.0±1.29 (9)	1.9±1.83 (8)	1.0±1.16 (16)
60	1.4±1.05 (4)	1.2±1.28 (12)	1.1±0.87 (6)	1.3±0.85 (9)
64	0.7±0.55 (5)	0.7±0.85 (13)	0.9±0.10 (4)	0.5±0.23 (5)
68	―	1.7 (1)	0.6 (1)	1.0±0.65 (3)
72	―	―	―	0.8 (1)

安全性について、1990 年 5 月までのデータカットオフ時点における有害事象の発現状況は、**表 21** のとおりであった。なお、本研究では、治験薬との因果関係を体系的に評価していない。

〔表 21〕

	1.30g/m²/日　(60mg/kg/日)							
	継続患者				新規患者			
	システアミン塩酸塩 (n=10)		リン酸システアミン (n=15)		システアミン塩酸塩 (n=8)		リン酸システアミン (n=34)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
有害事象	5	50	9	60	7	88	21	62
代謝および栄養障害								
食欲減退	2	20	2	13	4	50	10	29
神経系障害								
嗜眠	3	30	2	13	2	25	5	15
胃腸障害								
vomiting related to medicine	4	40	4	27	2	25	11	32
vomiting not related to medicine	4	40	4	27	5	63	18	53
下痢	2	20	1	7	4	50	9	26
肝胆道系障害								
黄疸	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害								
発疹	1	10	0	0	1	13	5	15
一般・全身障害および投与部位の状態								
fever, other illness	4	40	1	7	4	50	8	24
	1.95g/m²/日　(90mg/kg/日)							
	継続患者				新規患者			
	システアミン塩酸塩 (n=6)		リン酸システアミン (n=15)		システアミン塩酸塩 (n=13)		リン酸システアミン (n=38)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
有害事象	5	83	8	53	10	77	33	87
代謝および栄養障害								
食欲減退	4	67	5	33	8	62	18	47
神経系障害								
嗜眠	2	33	1	7	4	31	10	26
胃腸障害								
vomiting related to medicine	5	83	5	33	7	54	27	71
vomiting not related to medicine	3	50	6	40	4	31	22	58
下痢	2	33	1	7	4	31	12	32
肝胆道系障害								
黄疸	1	17	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害								
発疹	0	0	1	7	2	15	2	5
一般・全身障害および投与部位の状態								
fever, other illness	2	33	4	27	7	54	12	32

MedDRA/J Ver.15.0

死亡例は2例であった。中止に至った有害事象は12例に認められた。また、透析/腎移植（腎死）は4例（継続患者2例、新規患者2例）、クレアチニン高値（>4 mg/dL）による腎死は7例（継続患者6例、新規患者1例）に認められた。

Safety update（1993 年 12 月まで）における有害事象の発現状況は、**表 22** のとおりであった。なお、本研究では、治験薬との因果関係を体系的に評価していない。

〔表 22〕

	1.30g/m^2/日　(60mg/kg/日)							
	継続患者				新規患者			
	システアミン塩酸塩 (n=9)		リン酸システアミン (n=12)		システアミン塩酸塩 (n=12)		リン酸システアミン (n=53)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
有害事象	9		12		12		53	
代謝および栄養障害								
食欲減退	14	11.1	7	13.0	20	17.7	61	13.7
神経系障害								
嗜眠	18	14.3	7	13.0	5	4.4	30	6.8
胃腸障害								
vomiting related to medicine	20	15.9	23	42.6	24	21.2	91	20.5
vomiting not related to medicine	24	19.0	11	20.4	28	24.8	115	25.9
下痢	14	11.1	2	3.7	10	8.8	45	10.1
肝胆道系障害								
黄疸	1	0.8	0	0.0	0	0.0	1	0.2
皮膚および皮下組織障害								
発疹	15	11.9	1	1.9	8	7.1	21	4.7
一般・全身障害および投与部位の状態								
発熱	20	15.9	3	5.6	18	15.9	80	18.0
	1.95g/m^2/日　(90mg/kg/日)							
	継続患者				新規患者			
	システアミン塩酸塩 (n=5)		リン酸システアミン (n=10)		システアミン塩酸塩 (n=15)		リン酸システアミン (n=48)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
有害事象	5		10		15		48	
代謝および栄養障害								
食欲減退	11	16.7	22	19.3	21	14.7	72	17.1
神経系障害								
嗜眠	5	7.6	9	7.9	9	6.3	36	8.5
胃腸障害								
vomiting related to medicine	21	31.8	37	32.5	45	31.5	106	25.1
vomiting not related to medicine	15	22.7	21	18.4	18	12.6	107	25.4
下痢	4	6.1	9	7.9	11	7.7	27	6.4
肝胆道系障害								
黄疸	1	1.5	1	0.9	0	0.0	1	0.2

	1.95g/m^2/日　(90mg/kg/日)							
	継続患者				新規患者			
	システアミン塩酸塩 (n=5)		リン酸システアミン (n=10)		システアミン塩酸塩 (n=15)		リン酸システアミン (n=48)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
皮膚および皮下組織障害								
発疹	2	3.0	3	2.6	11	7.7	7	1.7
一般・全身障害および投与部位の状態								
発熱	7	10.6	12	10.5	28	24.6	66	15.6

MedDRA/J Ver.15.0

死亡例は4例（継続患者2例、新規患者2例）であった。中止に至った有害事象は29例に認められた。また、透析/腎移植（腎死）は11例（継続患者3例、新規患者8例）、クレアチニン高値（>4 mg/dL）による腎死は22例（継続患者）に認められた。

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

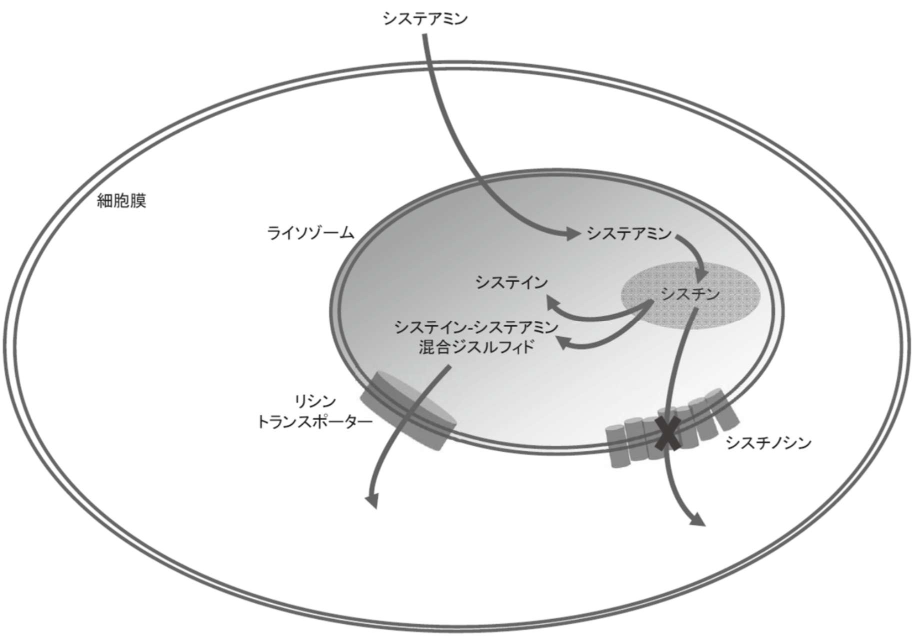
該当しない

2．薬理作用

（1）作用部位・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。[4)]

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[5)]、[6)]。



（2）薬効を裏付ける試験成績

〈参考（海外データ）〉[6)、7)]

試験の種類	試験系	投与方法	投与量	試験結果
シスチンとシステアミンの反応	腎性シスチン症患者由来顆粒分画	*In vitro*	1mM システアミン（塩の種類は不明）	システアミンとシスチンの反応によるシステイン-システアミン混合二硫化物及びシステインの生成
細胞内シスチンの除去作用	腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞	*In vitro*	0.01～1mM システアミン（塩の種類は不明）	細胞中シスチン濃度の減少
	腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞	*In vitro*	1mM システアミン（塩の種類は不明）	細胞中シスチン濃度の減少、グルタチオン及びシステイン濃度の増加
	腎性シスチン症患者由来顆粒分画	*In vitro*	1mM システアミン（塩の種類は不明）	顆粒分画中シスチン濃度の減少

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

（1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（2）最高血中濃度到達時間

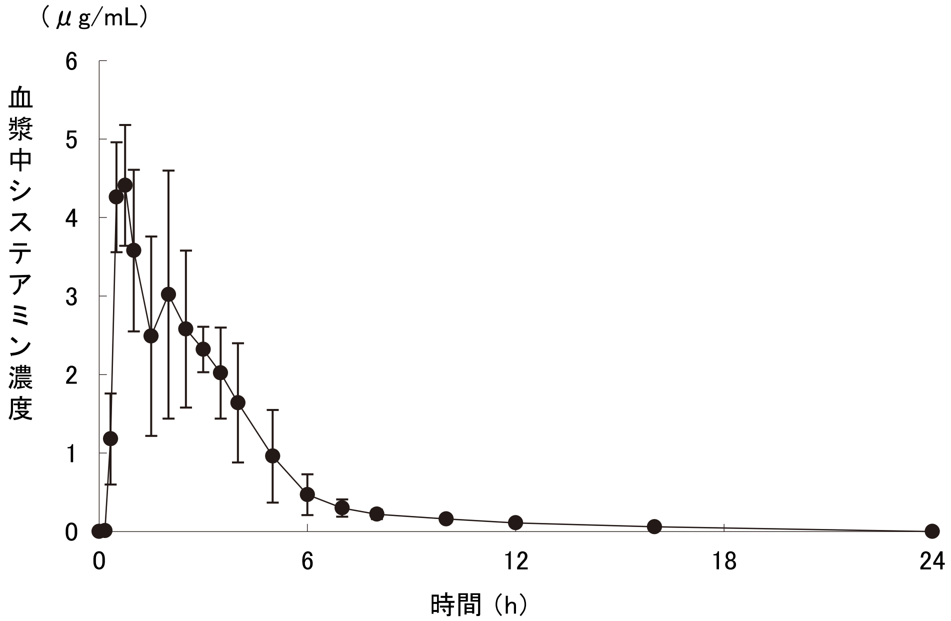
「Ⅶ.-1.（3）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

（3）臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与

健康成人男性におけるMPR-1020の薬物動態試験（試験番号：CYST1101）

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）[注1]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。[8)]



C_{max} （μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$ （μg・h/mL）	T_{max} （h）	$T_{1/2}$ （h）
4.83±0.57	14.08±1.59	0.92±0.56	4.90±0.65

注1） 承認最大用量は1日1.95g/m²(体表面積)である。　(mean±SD, n=6)

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（本剤1,600mg/日、分4）の血漿中システアミン濃度のC_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}6h}$、CL/F及びV_{ss}は、3.71μg/mL、1.00h、1.64h、8.03μg・h/mL、830.3 mL/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表23のとおりであった。[2)]

〔表 23〕

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/1/2 cystine/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

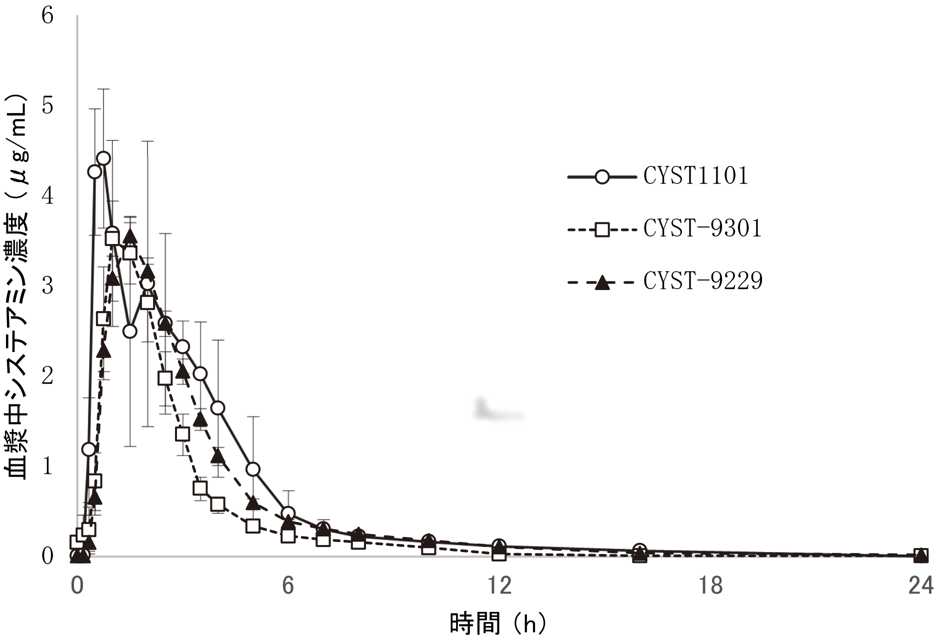
〈参考〉

日本人健康男性及び米国人健康男性との薬物動態の比較

米国人健康男性志願者を対象とした臨床試験（CYST−9301 試験及び CYST−9229 試験）で測定された血漿中システアミン濃度から平均値及び標準偏差を算出し、血漿中システアミン濃度の推移を日本人の結果（CYST1101 試験）と比較した。

米国人健康男性における血漿中システアミン濃度は、投与後約 1〜2 時間で最高値に達し、投与 6 時間後には約 1/10 まで減少した。

日本人健康男性及び米国人健康男性における血漿中システアミン濃度の推移に大きな差異は認められなかった。



次に、米国人健康男性志願者を対象とした臨床試験（CYST-9301 試験及び CYST-9229 試験）で得られた血漿中システアミン濃度データより、システアミンの薬物動態パラメータを算出し、日本健康男性の結果（CYST1101 試験）と比較した。
日本人では、C_{max}がやや高く、T_{max}が短く、$T_{1/2}$がやや長く、k_{el}が小さい傾向が見られたが、大きな違いはなかった。

試験番号		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} (μg•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg•hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	k_{el} (/hr)
CYST 1101	例　　数	6	6	6	6	6	6
	平 均 値	4.83	0.92	14.08	14.27	4.90	0.14
	標準偏差	0.57	0.56	1.59	1.63	0.65	0.02
CYST-9301	例　　数	8	8	8	7	7	7
	平 均 値	4.19	1.28	8.97	9.84	2.95	0.31
	標準偏差	1.10	0.41	2.49	2.12	1.64	0.17
CYST-9229	例　　数	24	24	24	24	24	24
	平 均 値	4.03	1.39	11.60	12.14	4.40	0.17
	標準偏差	1.00	0.47	3.03	3.13	1.36	0.06

本治験（CYST1101 試験）から得られた、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、k_{el}、AUC_{0-24}及び MRT 等の薬物動態パラメータを、米国人健康男性を対象とした臨床試験（CYST-9301 試験及び CYST-9229 試験）の結果と比較したところ、いずれも大きな違いは認められなかった。
これらの結果から、日本人健康男性及び米国人健康男性を対象とした MPR-1020 カプセル単回経口投与時の薬物動態は類似していると考えた。

(4) 中毒域
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響
〈参考〉
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**表24**のとおりであった[1)]。

〔表 24〕

投与条件＼血漿中濃度	C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (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)

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法[8)]

ノンコンパートメンタルモデル解析法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数[8)]

0.14±0.02 (1/hr)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

〈参考(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。[9)]

3. 吸収

「Ⅶ.-1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

4. 分布

(1) 血液−脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液−胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

システアミンの主要代謝経路はシステアミンジオキシゲナーゼによるヒポタウリンの生成[10)、11)]であり、ヒポタウリンは酸化されてタウリンになる。タウリンはその後、尿中又は胆汁酸塩に変換される[10)、12)]。摂取したシステアミンの一部（約 3%）は、メタンチオール及びジメチルスルフィドに変換されて呼気中に排泄される一方、少量は尿或いは汗として排泄される[10)、13)]。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「Ⅶ.-5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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）。[10)]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

米国・欧州の添付文書における関連する記載を参考に設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「**Ⅴ.-2. 効能又は効果に関連する注意**」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「**Ⅴ.-4. 用法及び用量に関連する注意**」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 1 日 1.95g/m^2（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。[14]［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］

（解説）

8.1 米国・欧州の添付文書における関連する記載を参考に設定した。

8.2 海外市販後に 111 例、299 件の副作用が報告され（収集期間：1994 年 8 月 15 日～2013 年 11 月 30 日）、その内、傾眠が 6 件、嗜眠、昏睡が各 2 件、過眠症が 1 件報告されている。
上記及び欧州の添付文書における関連する記載を参考に設定した。

8.3 海外市販後に 111 例、299 件の副作用が報告され（収集期間：1994 年 8 月 15 日～2013 年 11 月 30 日）、その内、良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）が 12 件、視神経乳頭浮腫が 8 件、エーラース・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos 症候群）が 1 件、痙攣、脳症等の中枢神経系症状が 31 件報告されている。
上記の副作用の報告状況を踏まえ、注意喚起を行うため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

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。

（解説）

9.1.1 海外市販後に111例、299件の副作用が報告され（収集期間：1994年8月15日～2013年11月30日）、その内、胃腸障害として42例（61件）の副作用が報告され、重篤及び非重篤がそれぞれ43件及び18件であった。

重篤な副作用は、嘔吐が11件、悪心が7件、下痢が6件、腹痛が4件等であった。非重篤な副作用は、嘔吐が6件、呼気臭が4件、悪心が3件等であった。

また、腎性シスチン症患者6例を対象とした国内第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、その内胃腸障害に関連する副作用は腹部不快感（1件）、悪心（1件）、嘔吐（8件）、食欲減退（1件）の計11件であった。この内、食欲減退1例（1件）については、重篤な副作用として報告されている。

上記のことから、国内外いずれにおいても消化器系副作用が比較的高頻度に発生しており、その中には、消化性潰瘍や消化管出血を発現した重篤な副作用症例も含まれている。

上記及び米国の添付文書における関連する記載を参考に設定した。

9.1.2 本剤の50mg製剤は3号カプセル、150mg製剤は0号カプセルであり、特に150mg製剤はカプセルのサイズが大きく、誤嚥による窒息の危険性が考えられることから、注意喚起を行うため設定した。

（2）腎機能障害患者

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[10]（外国人データ）。また、副作用の発現が増加する傾向がある。

（解説）

9.2.1 血液透析中患者において、血漿中薬物濃度が抑制されるとの報告があり、有効性及び安全性の観点から投与に際して注意が必要なことから、注意喚起を行うため設定した。

上記及び欧州の添付文書における関連する記載を参考に設定した。

（3）肝機能障害患者

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。

（解説）

9.3.1 海外市販後に111例、299件の副作用が報告され（収集期間：1994年8月15日～2013年11月30日）、その内、肝機能検査異常として3件の副作用が報告され、いずれも非重篤であった。

上記及び米国の添付文書における関連する記載を踏まえ、肝障害又はその既往歴のある患者における使用経験が少ないことから設定した。

（4）生殖能を有する者

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］

（5）妊婦

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^{2}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[15)、16)]。［9.4 参照］

（解説）

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）を含む胎児毒性が報告されている。また、米国添付文書の「使用上の注意（PRECAUTIONS : General）」欄に、動物試験（ラット）において、2.25g/m^{2}の用量（推奨維持用量の1.7倍）で受胎能の低下が記載されている。

上記の報告及び記載を参考に設定した。

（6）授乳婦

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[16)]。

（解説）

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おり、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ため、注意喚起を行うため設定した。

（7）小児等

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。

（解説）

本剤の50mg製剤は3号カプセル、150mg製剤は0号カプセルであり、特に150mg製剤はカプセルのサイズが大きく、誤嚥による窒息の危険性が考えられる。特に、小児においては誤嚥の危険性が高いと考え、本剤の適正使用を促す目的で設定した。

（8）高齢者

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。

（解説）

9.8.1 本剤の50mg製剤は3号カプセル、150mg製剤は0号カプセルであり、特に150mg製剤はカプセルのサイズが大きく、誤嚥による窒息の危険性が考えられる。特に、高齢者においては誤嚥の危険性が高いと考え、本剤の適正使用を促す目的で設定した。

9.8.2 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いと考えられるため、本剤の適正使用を促す目的で設定した。

7. 相互作用

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

（1）重大な副作用と初期症状

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） 腎不全を伴う尿細管間質性腎炎があらわれることがある。

（解説）

海外市販後副作用報告（収集期間：1994年8月15日～2013年11月30日）、米国・欧州の添付文書の記載を参考に設定した。

（2）その他の副作用

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		

（解説）

海外市販後副作用報告（収集期間：1994年8月15日～2013年11月30日）、米国・欧州の添付文書の記載を参考に設定した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧[2)]

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における副作用

安全性評価対象例数	6 例
副 作 用 発 現 例 数	4 例（66.7%）

副作用等の種類	発現例数（%）	発現件数
胃腸障害	4 (66.7)	10
腹部不快感	1 (16.7)	1
悪心	1 (16.7)	1
嘔吐	2 (33.3)	8
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	1
発熱	1 (16.7)	1
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1
口腔カンジダ症	1 (16.7)	1
臨床検査	2 (33.3)	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (16.7)	1
代謝および栄養障害	1 (16.7)	1
食欲減退	1 (16.7)	1
神経系障害	1 (16.7)	1
頭痛	1 (16.7)	1
精神障害	1 (16.7)	1
不眠症	1 (16.7)	1
腎および尿路障害	1 (16.7)	1
慢性腎不全	1 (16.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	1
口腔咽頭痛	1 (16.7)	1

MedDRA/J Ver.15.1

〈参考〉

海外市販後副作用（収集期間：1994 年 8 月 15 日～2013 年 11 月 30 日）

副作用等の種類	発現件数
感染症および寄生虫症	13
胃腸炎	1
肺炎	2
腎盂腎炎	1
膿痂疹	1
敗血症	2
皮下組織膿瘍	1
咽頭炎	1
ウイルス感染	1
腹膜炎	1
皮膚感染	1
癜風	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4
血管肉腫	1
腎細胞癌	1
リンパ管腫	2
血液およびリンパ系障害	4
脾腫	2
貧血	2
免疫系障害	1
過敏症	1
代謝および栄養障害	11
食欲減退	4
脱水	3
電解質失調	1
低アルブミン血症	1
代謝性アシドーシス	1
1 型糖尿病	1
精神障害	4
幻覚	1
神経過敏	1
精神病性障害	1
不眠	1
神経系障害	43
固定姿勢保持困難	1
脳虚血	1
頭痛	6
嗜眠	2
感覚運動障害	1
昏睡	2
痙攣	2
認知症	1

副作用等の種類	発現件数
てんかん	2
精神的機能障害	1
傾眠	6
浮動性めまい	2
脳症	1
過眠症	1
良性頭蓋内圧亢進	12
意識レベルの低下	1
注意力障害	1
眼障害	13
結膜炎	1
視力障害	1
視神経乳頭浮腫	8
視神経乳頭ドルーゼン	1
眼の障害	1
眼瞼浮腫	1
心臓障害	2
心停止	1
心不全	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6
拘束性肺疾患	1
誤嚥性肺炎	1
しゃっくり	1
鼻出血	1
肺水腫	1
頻呼吸	1
胃腸障害	61
腹水	2
嚥下障害	1
びらん性十二指腸炎	1
胃静脈瘤	1
食道静脈瘤	1
嘔吐	17
腹痛	5
呼気臭	4
下痢	6
胃腸障害	1
悪心	10
食道炎	1
膵機能不全	1
直腸出血	1
上腹部痛	2
胃食道逆流性疾患	2

副作用等の種類	発現件数
齲歯	1
潰瘍性大腸炎	1
十二指腸潰瘍	1
吐血	2
肝胆道系障害	7
肝静脈閉塞	1
肝腫大	1
結節性再生性過形成	1
門脈圧亢進症	4
皮膚および皮下組織障害	41
皮膚変色	1
皮膚脆弱性	9
皮膚線条	6
皮膚病変	2
皮膚異常臭	7
蕁麻疹	2
斑状丘疹状皮疹	1
剥脱性発疹	1
毛髪変色	4
融合性細網状乳頭腫症	1
皮膚炎	1
湿疹	1
発疹	1
皮膚剥脱	1
皮膚反応	1
スティーブンス・ジョンソン症候群	1
爪の障害	1
筋骨格系および結合組織障害	22
関節痛	3
筋萎縮	1
筋力低下	2
ミオパチー	2
骨減少症	1
多発性関節炎	1
全身性エリテマトーデス	2
膝関節変形	1
四肢痛	1
側弯症	1
肘関節変形	1
関節硬直	1
ループス様症候群	1
筋拘縮	1
足変形	1

副作用等の種類	発現件数
骨痛	1
骨粗鬆症	1
腎および尿路障害	14
慢性腎不全	1
腎機能障害	1
無尿	1
蛋白尿	3
腎不全	3
ループス腎炎	2
腎症	1
ネフローゼ症候群	1
尿細管間質性腎炎	1
妊娠、産褥および周産期の状態	1
死産	1
先天性、家族性および遺伝性障害	4
多発性骨端骨異形成症	2
エーラース・ダンロス症候群	1
シスチン蓄積症	1
一般・全身障害および投与部位の状態	24
死亡	5
薬物不耐性	2
小結節	1
発熱	3
無力症	1
薬効欠如	3
薬効低下	1
歩行障害	1
状態悪化	1
異形成	1
顔面浮腫	1
先行疾患	1
疼痛	1
疲労	2
臨床検査	11
胃生検異常	1
四肢X線異常	1
カルジオリピン抗体陽性	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
血中クレアチニン増加	3

副作用等の種類	発現件数
血中アルカリホスファターゼ増加	1
薬物スクリーニング偽陽性	1
抗核抗体陽性	1
傷害、中毒および処置合併症	9
過量投与	2
挫傷	1
妊娠時の胎児の曝露	1
妊娠時の母体の曝露	1

副作用等の種類	発現件数
転倒	1
骨折	1
誤用量投与	1
創傷	1
外科および内科処置	2
腎移植	2
社会環境	2
治療非遵守	2

MedDRA/J Ver.15.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

（解説）
本剤の尿中ケトン体検査に及ぼす影響については検討されていないが、分子内にチオール基を有する薬物の添付文書の記載に準じて設定した。

10. 過量投与

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。

（解説）
健康成人男性（*in vitro*）における本剤（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*）における本剤の血漿蛋白結合率（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。本剤の主な結合蛋白はアルブミンであった。[9)]
上記及び米国・欧州の添付文書における関連する記載を参考に設定した。

11. 適用上の注意

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。

（解説）
欧州の添付文書における関連する記載を参考に設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報
設定されていない

（2）非臨床試験に基づく情報

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^2（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[17]。 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[18]。

（解説）

15.2.1 ラットを用いた反復投与生殖発生毒性試験において、システアミンを1日75mg/kg（体重）経口投与（1日0.45g/m^2（体表面積）：体表面積当たりのヒトでの推奨用量の0.4倍）したところ、受胎能及び繁殖成績に影響を及ぼさなかったとの報告がある。

上記の報告を参考に設定した。

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おいて、白内障が認められたとの報告がある。

上記の報告を参考に設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

〈参考〉

1) **中枢神経系への影響**[19)]

ラットを用いたオープンフィールド試験では、システアミンの皮下投与、脳室内投与等による自発運動の亢進及び低下が共に報告されている。また、システアミンによる能動的回避学習及び受動的回避学習の低下が報告されている。

アカゲザルを用いた反復経口投与毒性試験の漸増群では、システアミンを最高用量150mg/kg/日で7週間投与したが、中枢神経系への影響と考えられる所見はなかった。雌性ラットを用いたリン酸システアミンの4日間反復経口投与試験では、システアミン225mg/kg/日まで特記すべき所見はなく、体重及び摂餌量の減少等が見られたシステアミン375mg/kg/日でも中枢神経系への影響が疑われる所見はなかった。

2) **潰瘍形成の誘導**[20)、21)]

ラットにシステアミン塩酸塩を皮下投与したところ、投与後8時間で最初の十二指腸潰瘍が認められ、以降時間経過と共に十二指腸潰瘍の数と重症度が増大した。また、用量依存的に十二指腸潰瘍の発現率及び重症度が増大した。皮下投与及び経口投与のED_{50}はそれぞれ325mg/kg及び650mg/kgであった。雌性ラットでは、雄性ラットに比し十二指腸潰瘍の発現率及び重症度が高値であった。(投与量がシステアミン塩としての用量であるか、システアミン塩基としての用量であるかは不明)

3) **ソマトスタチンの減少**[19)]

システアミンを経口投与したラットでは胃腸管、海馬等でソマトスタチンが減少する。この作用はシステアミンがソマトスタチンに含まれるジスルフィド結合に影響を与えるためと考えられている。

4) **プロラクチンの減少**[19)]

システアミンは *in vitro* 及び *in vivo* でプロラクチンを減少させた。この作用は、プロラクチン分泌顆粒のジスルフィド結合がシステアミンのチオール基と反応し、プロラクチン分泌が阻害されるためと考えられている。システアミンによるプロラクチンの減少作用は、用量依存的及び可逆的であった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

〈参考〉[22)～26)]

動物種/系統	投与方法（溶媒）及び投与量	結果	被検物質
雌性マウス/Swiss	腹腔内投与（溶媒不明） 投与量不明	LD_{10}：250mg/kg	システアミン塩酸塩
雄性マウス/CD2F1	腹腔内投与（生理食塩水） 12.5～200mg/kg	LD_{10}：200mg/kg 50mg/kg 以上で自発運動低下	システアミン （塩の種類は不明）
雄性マウス/NMRI	腹腔内投与（生理食塩水） 投与量不明	LD_{50}：450mg/kg	システアミン塩酸塩
雌性ラット/SD	経口投与（水） 750mg/kg （250mg/kg で 8 時間以内に 3 回投与）	30 例中 14 例が死亡 全例で十二指腸潰瘍が発現	システアミン塩酸塩
雌性ラット/SD	経口投与（水） 840mg/kg （280mg/kg で 8 時間以内に 3 回投与）	10 例中 9 例が死亡 10 例中 7 例で十二指腸潰瘍が発現	システアミン塩酸塩

(2) 反復投与毒性試験

〈参考〉

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量*（mg/kg/日）	動物数/群	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見
サル/アカゲ	経口	4 週間	150 （塩の種類は不明）	雄 1 例 雌 1 例	150	雄で脾臓重量の減少 尿 pH 低下
サル/アカゲ	経口	58 週間	0、20 及び漸増群（20～150） （塩の種類は不明）	雄 2 例 雌 3 例	150	20mg/kg 群：特記すべき所見及び変化なし 漸増群：体重増加の抑制、ヘマトクリット値低下、ヘモグロビン濃度低下、尿 pH 低下、副腎重量の増加、尿中二硫化物増加
ウサギ/不明	経口	13 週間 （9 週間投与後 2 週間休薬し、2 週間投与）	100 システアミン塩酸塩	雌 8 例	100	特記すべき所見及び変化なし

*システアミン塩基としての用量

（3）生殖発生毒性試験

〈参考〉

動物種 /系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量[*1] （mg/kg/日）	動物数 /群	特記すべき所見
ラット /Wistar	経口（水/溶液）	交配前2週間、交配期間及び妊娠6日目まで	0、37.5、75、100、150 リン酸システアミン	雌15～20例	無毒性量は150mg/kg/日であった。
ラット /Wistar	経口（水/溶液）	妊娠6.5日目から18.5日目まで	0、37.5、75、100、150 リン酸システアミン	雌20例	100及び150mg/kg/日システアミン群で胎児生存率の低下及び子宮内発育阻害が見られ、胎児に形態異常（口蓋裂及び脊柱後弯）が認められた。無毒性量は75mg/kg/日であった。
ラット /SD	経口（混餌）	交配前70日間[*2]	0、75、375（1週目のみ750） (塩の種類は不明)	雄20例 雌20例	375mg/kg/日システアミン群で受胎率、生存出生児数、離乳時の生存率及び離乳時の体重が低下した。無毒性量は75mg/kg/日であった。
ラット /SD	経口（混餌）	交配前70日間[*2]	Ⅰ群 雄：0　雌：0 Ⅱ群 雄：375　雌：375 Ⅲ群 雄：375　雌：0 Ⅳ群 雄：0　雌：375 (塩の種類は不明)	Ⅰ群 雄20例 雌30例 Ⅱ～Ⅳ群 雄20例 雌20例	母動物にシステアミンを投与した群では受胎率及び生存出生児数/腹が減少した。システアミンを摂取した母動物から授乳を受けた出生児では、生存率の低下及び成長の遅延が認められた。母動物がシステアミンを摂取した群の出生児に対照群の母動物から授乳させた場合には生存率の低下及び成長の遅延は認められなかった。

*1：システアミン塩基としての用量

*2：交配後のシステアミン投与の有無及び期間に関しては報告書に明記されていない

(4) その他の特殊毒性

〈参考〉

1）**遺伝毒性試験**

サルモネラ菌（TA1538、TA98、TA100）及び大腸菌（WP2、WP2/uvrA）を用いた復帰突然変異試験では、システアミン塩酸塩は代謝活性化の有無に関わらず遺伝子突然変異を誘発しなかった[18]。

一方、RL1 細胞を用いた染色体異常試験では、システアミン 5～400μg/ml で多数の染色体異常が観察された[18]。また、チャイニーズハムスター卵巣細胞及びヒトリンパ球を用いた *in vitro* 姉妹染色分体交換試験では、システアミンは姉妹染色分体交換の促進に関し、それぞれ陽性及び陰性と報告されている[27]、[28]。

システアミン 100mg/kg/日及び 200mg/kg/日をチャイニーズハムスターに 2 日間経口投与し、骨髄細胞を採取して染色体を観察した試験では、染色体に異常は認められなかった[18]。また、雄性マウスにシステアミン 150mg/kg を腹腔内投与して実施した投与した *in vivo* 姉妹染色分体交換試験では、対照群及びシステアミン群の姉妹染色分体の交換及び分裂指数に差はなかった[29]。

2）**その他の毒性試験**[18]

新生児ラットに、生後 1～11 日目までシステアミン塩酸塩 200mg/kg/日（システアミン塩基として 136mg/kg/日）を皮下投与にしたところ、対照群に比し生存率の低下、生育阻害、開眼の遅延、性発達の遅延が認められた。システアミン群では生存していた全てのマウスに白内障が認められた。

新生児ラットに生後 1～6 日目まで、もしくは生後 10～15 日目までシステアミン塩酸塩 200mg/kg/日（システアミン塩基として 136mg/kg/日）を皮下投与した結果、生後 1～6 日目までの投与群では生存していたラット全てに白内障が認められた。一方、生後 10～15 日目までの投与群では白内障は認められなかった。

X．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ニシスタゴンカプセル 50mg、ニシスタゴンカプセル 150mg
　　　　　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
有効成分：システアミン酒石酸塩　劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2 年

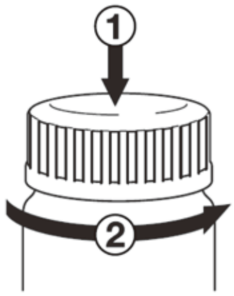
3. 貯法・保存条件

貯　　法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

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。

開封時の注意：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。



「**Ⅷ.-11.適用上の注意**」の項参照

5. 承認条件等

（「Ⅴ.-5.（6）2）.承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）

6. 包装

〈ニシスタゴンカプセル 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］
〈ニシスタゴンカプセル 150mg〉
100 カプセル［瓶、バラ、乾燥剤入り］

7. 容器の材質

容　　器：ポリエチレン
キャップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同 効 薬：なし

9. 国際誕生年月日

1994 年 8 月 15 日 （米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2014 年 7 月 4 日

承　認　番　号：ニシスタゴンカプセル 50mg：22600AMX00766

ニシスタゴンカプセル 150mg：22600AMX00767

11. 薬価基準収載年月日

2014 年 9 月 2 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2025 年 9 月 16 日

再審査結果：カテゴリー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。）

14. 再審査期間

10 年：2014 年 7 月 4 日～2024 年 7 月 3 日 （希少疾病用医薬品）（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ニシスタゴンカプセル 50mg	123667503	3929009M1027	622366701
ニシスタゴンカプセル 150mg	123668203	3929009M2023	622366801

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

1. 引用文献

1) Ranjan D,et al.:Clin Pharmacol Drug Dev. 2012;1:170-174
2) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（CYST1102試験）に関する資料
3) 西田智:ちば県薬誌. 2015;61(11):667-674
4) Gahl WA,et al.:N Engl J Med. 2002;347(2):111-121
5) Gahl WA,et al.:Biochem J. 1985;228(3):545-550
6) Thoene JG,et al.:J Clin Invest. 1976;58(1):180-189
7) Pisoni RL,et al.:J Biol Chem. 1987;262(31):15011-15018
8) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（CYST1101試験）に関する資料
9) 社内資料：血漿蛋白結合率に関する資料
10) Martine B,et al.:Pediatr Nephrol. 2011;26(4):639-640
11) Doriano C,et al.:J Biol Chem. 1963;238(9):2999-3005
12) Huxtable RJ.:Physiol Rev. 1992;72:101-163
13) Besouw M,et al.:Mol Genet Metab. 2007;91(3):228-233
14) Martine TP,et al.:J Pediatr. 2011;159(6):1004-1011
15) Beckman DA,et al.:Teratology. 1998;58(3-4):96-102
16) Woodard Research Corporation :Report to Walter Reed Army Institute of Research. 1966
17) Assadi FK,et al.:Teratology.1998;58:88-95
18) Truong T, et al.:Invest Ophthalmol Vis Sci. 1987;28(10):1710-1713
19) Vécsei L,et al.:Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1990;14:835-862
20) Robert A,et al.:Digestion. 1974;11:199-214
21) Groves WG,et al.:Res Commun Chem Pathol Phamacol. 1974;9(3):523-534
22) Klayman DL,et al.:J Med Chem. 1969;12(3):510-512
23) Landauer MR,et al.:Pharmacol Ther. 1988;39:97-100
24) Strubelt O,et al.:Arch Toxicol. 1974;33:55-64
25) Schwedes U,et al.:Scand J Gastroenterol Suppl. 1984;92:121-124
26) Schwedes U,et al.:Eur J Pharmacol. 1977;44:195-196
27) Dean BJ,et al.:Mutat Res. 1985;153:57-77
28) MacRae WD,et al.:Mutat Res. 1979;68:351-365
29) Speit G,et al.:Mutat Res. 1982;93:175-183

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII．参考資料

1．主な外国での発売状況

外国における発売状況（2025年10月時点）

国名	米国
会社名	Mylan Pharmaceuticals Inc.
販売名	CYSTAGON
承認年月日	1994 年 8 月 15 日
剤形・規格	CYSTAGON® Capsules, 50 mg CYSTAGON® Capsules, 150 mg
効能又は効果	INDICATIONS AND USAGE CYSTAGON® is indicated for the management of nephropathic cystinosis in children and adults.
用法及び用量	DOSAGE AND ADMINISTRATION For the management of nephropathic cystinosis, cysteamine therapy should be initiated promptly once the diagnosis is confirmed (i.e., increased white cell cystine). New patients should be started on ¼ to 1/6 of the maintenance dose of CYSTAGON®. The dose should then be raised gradually over four to six weeks to avoid intolerance. The recommended CYSTAGON® maintenance dose for children up to age 12 years is 1.30 grams/m^2/day of the free base, given in four divided doses. Intact CYSTAGON® capsules should not be administered to children under the age of approximately six years due to the risk of aspiration. CYSTAGON® capsules may be administered to children under the age of approximately six years by sprinkling the capsule contents over food. Patients over age 12 and over 110 pounds weight should receive 2.0 grams/day, divided four times daily. If a dose is missed, it should be taken as soon as possible. If it is within two hours of the next dose, skip the missed dose and go back to the regular dosing schedule. Do not double dose. When CYSTAGON® is well tolerated, the goal of therapy is to keep leukocyte cysteine levels below 1 nmol/½ cystine/mg protein five to six hours following administration of CYSTAGON®. Patients with poorer tolerability still receive significant benefit if white cell cystine levels are below 2 nmol/½ cystine/mg protein. The CYSTAGON® dose can be increased to a maximum of 1.95 grams/m^2/day to achieve this level. The dose of 1.95 grams/m^2/day has been associated with an increased rate of withdrawal from treatment due to intolerance and an increased incidence of adverse events. Cystinotic patients taking cysteamine hydrochloride or phosphocysteamine solutions may be transferred to equimolar doses of CYSTAGON® capsules. The recommended maintenance dose of 1.30 grams/m^2/day can be approximated by administering CYSTAGON® according to the following table, which takes surface area as well as weight into consideration.

用法及び用量（続き）

Weight in Pounds	mg of Cysteamine FreeBase Every 6 Hours
0-10	100
11-20	150
21-30	200
31-40	250
41-50	300
51-70	350
71-90	400
91-110	450
>110	500

Patients over age 12 and over 110 pounds should receive 2.0 grams/day given in four divided doses as a starting maintenance dose. This dose should be reached after 4 to 6 weeks of incremental dosage increases as stated above. The dose should be raised if the leukocyte cystine level remains > 2 nmol/½ cystine/mg/protein.

Leukocyte cystine measurements, taken 5 to 6 hours after dose administration, are recommended for new patients after the maintenance dose is achieved. Patients being transferred from cysteamine hydrochloride or phosphocysteamine solutions to capsules should have their white cell cystine levels measured in 2 weeks, and thereafter every 3 months to assess optimal dosage as described above.

If CYSTAGON® is poorly tolerated initially due to gastrointestinal tract symptoms or transient skin rashes, therapy should be temporarily stopped, then re-instituted at a lower dose and gradually increased to the proper dose.

（2021 年 8 月）

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

腎性シスチン症

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^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。

２．海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報（米国添付文書）

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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^2 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[15)、16)]。[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[16)]。

出典	記載内容
米国添付文書 (2021 年 8 月)	Pregnancy Teratology studies have been performed in rats at oral doses in a range of 37.5 to 150 mg/kg/day (about 0.2 to 0.7 times the recommended human maintenance dose on a body surface basis) and have revealed cysteamine bitartrate to be teratogenic and fetotoxic. Observed teratogenic findings were cleft palate, Kyphosis, heart ventricular septal defects, microcephaly and exencephaly. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. CYSTAGON® should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Nursing Mothers It is not known whether cysteamine is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the manifested potential of cysteamine for developmental toxicity in suckling rat pups when it was administered to their lactating mothers at an oral dose of 375 mg/kg/day (2,250 mg/m^2/day, 1.7 times the recommended human dose based on body surface area), a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

（2）小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国添付文書 （2021 年 8 月）	Pediatric Use The safety and effectiveness of CYSTAGON® for cystinotic children have been established. Cysteamine therapy should be initiated as soon as the diagnosis of nephropathic cystinosis has been confirmed.

ⅩⅢ．備考

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号

VIATRIS

NCS13N001C