

システアミン酒石酸塩
(ニシスタゴンカプセル 50mg、同 150mg)

第 2 部：CTD の概要（サマリー）

2.6.1 緒 言

マイラン製薬株式会社

目 次

2.6.1	緒言	2
-------	----------	---

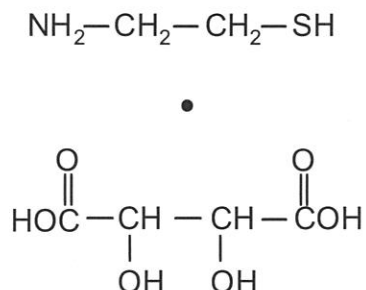
2.6.1 緒言

腎性シスチン症は、ヒト 17 番染色体上の *CTNS* 遺伝子の変異に起因する劣性の遺伝病である¹⁾。*CTNS* にコードされるシスチノシンは 376 アミノ酸から成る 7 回膜貫通蛋白であり、リソソーム膜上でリソソームから細胞質内へのシスチン排出を行う^{2,3)}。腎性シスチン症患者では、シスチノシンの機能不全によりリソソーム内にシスチンの蓄積が起こり、これらが結晶化して様々な細胞に傷害を与える^{3,4)}。幼児期から進行性の尿細管機能異常（ファンコニー症候群）を発症し、未処置では 10 歳までに腎不全に至る他、発育不全、羞明、肝脾腫大症、甲状腺機能低下症、筋力低下等の様々な症状が見られる⁵⁾。システアミン酒石酸塩を有効成分とする CYSTAGON[®] は、腎性シスチン症治療薬として米国では 1994 年 8 月、欧州では 1997 年 7 月にそれぞれ承認されている。

2.6.1.1 医薬品の構造及び薬理的特性に関する情報

1) 医薬品の構造

システアミン酒石酸塩の化学構造式を以下に示す。



2) 薬理的特性

システアミンは、アミノチオールを強く認識する輸送体によりリソソーム内に取り込まれ、シスチンと反応してシステインとシステイン—システアミン混合二硫化物を形成する。これらはカチオン性アミノ酸輸送体等により細胞質内に排出されるため、リソソーム内のシスチン濃度は低下する。

腎性シスチン症患者から表皮線維芽細胞を採取し、0.1 及び 1 mM のシステアミンで処理したところ、1 時間以内に細胞内シスチン濃度が 10% 以下に低下した。

2.6.1.2 申請された臨床適応、用量及び投与期間に関する情報

1) 効能又は効果

腎性シスチン症

2) 用法及び用量

本剤は、白血球中のシスチン値に基づいて投与量を決定する薬剤である。

開始投与量を 1 日 4 回経口投与した後、白血球中のシスチン値が目標値未満になるように用量を調節し、維持投与量を決定する。

初回投与後、4～6 週間以上かけて維持投与量まで漸増させる。

推奨維持投与量は、システアミンとして 1 日 1,300mg/m²(体表面積)とするが、体重 50kg を超える場合は 1 日 2g とする。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大投与量は 1 日 1,950mg/m²(体表面積)とする。

2.6.1.3 参考文献

- 1) Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, Callen DF, Gribouval O, Broyer M, Bates GP, van't Hoff W, Antignac C: A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet.* 1998;18:319-24,.
- 2) Cherqui S, Kalatzis V, Trugnan G, Antignac C: The targeting of cystinosin to the lysosomal membrane requires a tyrosine-based signal and a novel sorting motif. *J Biol Chem.* 2001; 276:13314-21.
- 3) Kalatzis V, Cherqui S, Antignac C, Gasnier B: Cystinosin, the protein defective in cystinosis, is a H⁺-driven lysosomal cystine transporter. *EMBO J.* 2001; 20:5940-9.
- 4) Kalatzis V, Nevo N, Cherqui S, Gasnier B, Antignac C: Molecular pathogenesis of cystinosis: effect of CTNS mutations on the transport activity and subcellular localization of cystinosin. *Hum Mol Genet.* 2004;13:1361-71
- 5) Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA: Cystinosis. *N Engl J Med.* 2002;347:111-21.

システアミン酒石酸塩
(ニシスタゴンカプセル 50mg、同 150mg)

第 2 部：CTD の概要（サマリー）

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.3 薬理試験概要表

マイラン製薬株式会社

目 次

2.6.2 薬理試験の概要文.....	3
2.6.2.1 まとめ	3
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験.....	3
2.6.2.1.2 副次的薬理試験.....	4
2.6.2.1.3 安全性薬理試験.....	4
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用.....	5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験	5
2.6.2.2.1 シスチンとシステアミンの反応.....	5
2.6.2.2.2 細胞内シスチンの除去作用.....	6
2.6.2.3 副次的薬理試験	10
2.6.2.4 安全性薬理試験	10
2.6.2.4.1 中枢神経系に対する作用.....	10
2.6.2.4.2 心血管系に対する作用.....	13
2.6.2.4.3 呼吸器系に対する作用.....	13
2.6.2.4.4 その他の試験：十二指腸潰瘍の誘導.....	13
2.6.2.4.6 その他の試験：ソマトスタチンの減少.....	17
2.6.2.4.7 その他の試験：プロラクチンの減少.....	20
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用	22
2.6.2.6 考察及び結論	22
2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験.....	22
2.6.2.6.2 安全性薬理試験.....	23
2.6.2.7 図表	18
2.6.2.8 参考文献	19
2.6.3 薬理試験概要表.....	20
2.6.3.1 薬理試験：一覧表	29
2.6.3.2 効力を裏付ける試験	21
2.6.3.3 副次的薬理試験	22
2.6.3.4 安全性薬理試験.....	32
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験	33

略語一覧表

略語	定義（英語）	定義（日本語）
CYS-NEM	N-ethylmaleimide adduct of cysteine	N-エチルマレイミド付加システイン
ED ₅₀	50% Effective Dose	50%有効量
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験実施基準
GSH-NEM	N-ethylmaleimide adduct of glutathione	N-エチルマレイミド付加グルタチオン
NEM	N-ethylmaleimide	N-エチルマレイミド

2.6.2 薬理試験の概要文

システアミン酒石酸塩（以下、本薬）の薬理作用評価には、主にシステアミンの塩酸塩を用いた試験の報告を用いた。また、塩の種類が明記されていない報告も含めた。本薬の薬理作用の主体はシステアミンであることから、本申請においてはこれらの報告に基づき評価を行い、新たな薬理試験は実施しなかった。

本申請に用いた報告では、システアミンはシステアミンの他に 2-メルカプトエチルアミン（MEA）と記載されている場合がある。システアミン及び 2-メルカプトエチルアミンはいずれも同一の分子であるが、システアミンと記載された例が多く見られることから、以下の文では全てシステアミン塩類として記載した。また、塩の種類が不明な試験では、システアミンと記載した。

なお、本文中では特に断りのない限り、投与量（mg/kg）はシステアミン塩基としての用量で記載した。

2.6.2.1 まとめ

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTNS はリソソームから細胞質内へのシスチン排出を行う膜タンパク「シスチノシン」をコードする。腎性シスチン症患者では CTNS の変異によりシスチノシンが機能不全となっておりリソソーム内にシスチンが蓄積する。

腎性シスチン症患者由来の表皮線維芽細胞から顆粒分画を回収し、システアミン 1mM で処理したところ、顆粒分画中のシスチンが減少し、システイン-システアミン混合二硫化物及びシステインが生成した。これらの結果から、システアミンはシスチンと反応してシステイン-システアミン混合二硫化物及びシステインへと変換することが示された。

腎性シスチン症患者由来の表皮線維芽細胞を用いて、システアミンによる細胞内シスチン濃度への影響を検討した。培地にシステアミン 0.1 及び 1 mM を添加したところ、1 時間以内に細胞内シスチン濃度が約 10%に減少した。また、リソソームを含む顆粒分画にシステアミン 1 mM を添加したところ、顆粒分画中のシスチン濃度は速やかに減少した。

さらに、³⁵S 標識したシスチンをシスチン症患者由来表皮線維芽細胞に取り込ませ、培地にシステアミン 1mM を添加したところ、1 時間で細胞内の標識シスチン量は 94%減少し、グルタチオン及びシステインに検出される放射性シグナルはそれぞれ約 3 倍及び約 2 倍となった。

これらの結果から、シスチンはシステアミンとの反応によりシステイン-システアミン混合二硫化物及びシステインへと変換された後、細胞質に排出され GSH 等の生合成に利用されることが考えられる。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

GLP に準拠した安全性薬理試験は実施されていない。非 GLP による毒性試験及び学術論文による報告に基づき、システアミンの安全性に対する影響を以下にまとめた。

1) 中枢神経系への影響

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150 mg/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225 mg/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375 mg/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

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ED₅₀はそれぞれ325 mg/kg及び650 mg/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。なお、これらの試験では示され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明記されていない。

3) ソマトスタチンの減少

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

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。

システアミンの心血管系及び呼吸器系への影響はこれまでに報告されていない。

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用

該当資料なし。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

CTNS はリソソームから細胞質内へのシスチン排出を行う膜タンパク「シスチノシン」をコードする^{1,2)}。腎性シスチン症患者では CTNS の変異によりシスチノシンが機能不全となり、リソソーム内にシスチンが蓄積する^{2,3)}。

2.6.2.2.1 シスチンとシステアミンの反応（資料番号：4.2.1.1-1）

【目的】

顆粒分画におけるシステアミンとシスチンの反応を検討した。

【方法】

腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞を破碎し、回収した顆粒分画を 0.25 M スクロース及び 1 mM EDTA を含む MOPS/Tris 緩衝液 (pH7.6) 中に懸濁した。³H 標識シスチンを加えて 37°C で 1 時間インキュベートした後、1mM システアミン存在下及び非存在下において 22°C で 15 分間インキュベートを行った。N-エチルマレイミド（チオール基保護剤、以下 NEM）を添加した氷冷緩衝液で反応を停止させ、Triton によりリソソームを破碎した後、スルホサリチル酸を加え遠心分離を行った。上清を回収して電気泳動を行った後、各レーンを 1 cm 毎に分離し放射線量を測定した（図 2.6.2.2.1-1）。

【結果】

システアミン処理を行わなかったサンプルでは単一のピークが認められ、シスチン標準物質の泳動距離と一致した。一方、システアミン処理を行ったサンプルではシスチンのピークがシステアミン処理を行わなかった場合の 1/3 まで減少した。シスチンとは異なるピークが二か所に現れ、泳動距離の長いピークがシステイン-システアミン混合二硫化物、泳動距離の短いピークが CYS-NEM の標準物質とそれぞれ泳動距離が一致した。

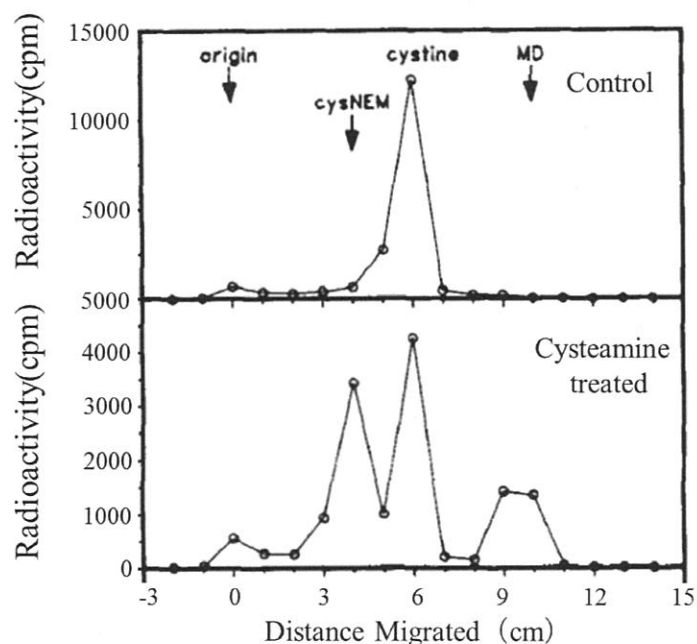


図 2.6.2.2.1-1 High voltage electrophoresis of the reaction of [^3H] L-cystine with either cysteamine or thiocholine within lysosomes of cystinotic fibroblasts.

MD; mixed disulfides

参考資料 Fig.9[資料番号：4.2.1.1-1]より改変

【結論】

システアミンはシスチンと反応し、システイン-システアミン混合二硫化物及びシステインへと変換する。

2.6.2.2.2 細胞内シスチンの除去作用（資料番号：4.2.1.1-2）

【目的-1】

システアミンが腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞中のシスチン濃度に与える影響を検討した。

【方法-1】

腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞を 0.01、0.1 及び 1mM システアミン存在下またはシステアミン非存在下で培養し、0～4 時間後の細胞を回収した。当該文献にはシスチン定量法の詳細は示されておらず、Oshima ら（1974）の方法(バインディングアッセイ法)⁴⁾に従ったとされている。Oshima らの報告によれば、N-エチルマレイミドを添加したリン酸緩衝液（pH7.3）中で細胞を超音波破碎し、スルホサリチル酸を加えて遠心分離を行った。回収した上清を水酸化ナトリウムで中和し、酢酸緩衝液（pH5.0）を添加して大腸菌由来シス

チン結合タンパクと混合した。(図 2.6.2.2.2-1)。

【結果-1】

システアミン 0.1 及び 1 mM で処理を行った細胞では、1 時間以内に細胞内シスチン濃度が約 10%に低下した。システアミン 0.01 mM で処理した細胞及びシステアミン処理を行わなかった細胞では、細胞内シスチン濃度の低下は緩やかであった。

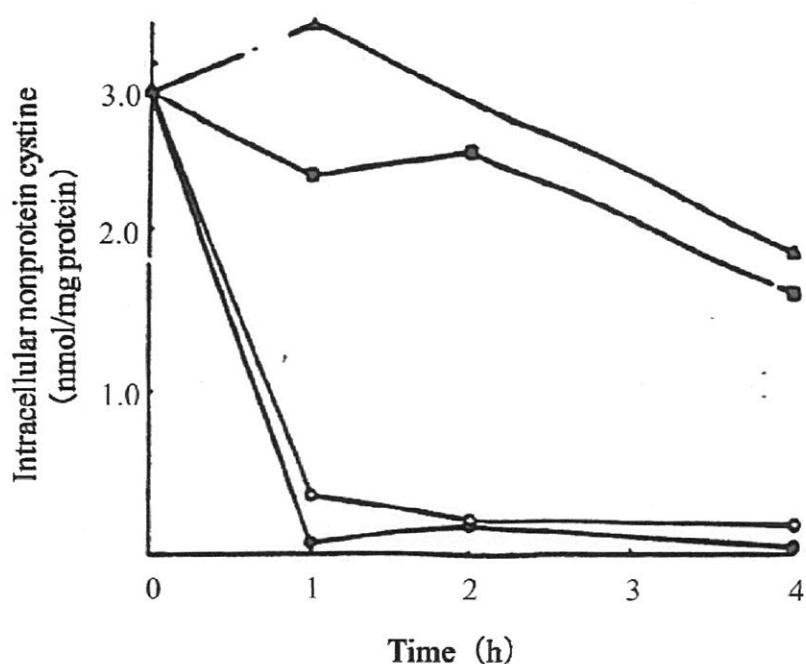


図 2.6.2.2.2-1 The effect of cysteamine on the intracellular non-protein cystine content of cystinotic fibroblasts in cystine deficient medium.

1.0 mM ●, 0.1mM ○, 0.01 mM ■, control ▲.

参考資料 Fig.1[資料番号：4.2.1.1-2]を引用

【結論-1】

システアミンは腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞中のシスチン濃度を著明に減少させる。

【目的-2】

システアミンが腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞中のシスチン、システイン及びグルタチオン濃度に与える影響を検討した。

【方法-2】

腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞を ^{35}S 標識シスチン存在下で 22 時間培養した後、シスチンを含まない培地でさらに 22 時間培養した。1 mM システアミンまたは 1mM シスタミン存在下、または通常の培地で 1 時間インキュベートし、細胞を回収した。細胞は NEM を添加したリン酸緩衝液 (pH 7.4) に懸濁し、細胞抽出液を回収した。スルホサリチル酸を加え可溶画分を電気泳動し、シスチン、システイン-N-エチルマレイミド (以下、CYS-NEM) 及びグルタチオン-N-エチルマレイミド (以下、GSH-NEM) を分離した。これらの放射線量を測定し、定量を行った (表 2.6.2.2.2-1)。

【結果-2】

1 時間のシステアミン処理により、細胞内シスチン濃度は 94%減少した。また、システアミンは二量体であるシスタミンに比し、強いシスチン除去作用を示した。システアミン処理を行った細胞では GSH-NEM が対照の細胞の約 3 倍となり、CYS-NEM は対照の細胞の約 2 倍となった。シスタミン処理を行った細胞では GSH-NEM は変わらず、CYS-NEM が約 3 倍となった。

表 2.6.2.2.2-1 Effect of Cysteamine and Cystamine on GSH-depleted cystinotic fibroblasts

	Cystine	CYS-NEM	GSH-NEM
	cpm/mg protein $\times 10^{-5}$		
Control	4.90	0.27	1.56
Cysteamine	0.32	0.58	5.55
Cystamine	2.80	0.90	1.40

参考資料 Table 3[資料番号：4.2.1.1-2]より改変

【結論-2】

システアミンはシステアミンの二量体であるシスタミンに比し強いシスチン除去作用を示す。また、システアミンは CYS-NEM 及び GSH-NEM の生成を促進することから、筆者らは「シスチンはシステアミンと反応して代謝され、システアミンや GSH が生成される」と結論した。

【目的-3】

システアミンが腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞のリソソーム中シスチン濃度に与える影響を検討した。

【方法-3】

腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞を 0.25M スクロース存在下で超音波破碎して遠心分離を行い、0.25 M スクロースを含むリン酸緩衝液 (pH7.4) 中に顆粒画分を回収した。

分注した顆粒分画を 1mM システアミン、1mM シスタミンまたは 1mM グルタチオン存在下、または非存在下で 25℃で 30 分間インキュベートした。NEM を添加したリン酸緩衝液 (pH 7.4) 中でリソソームを超音波破碎し、スルホサリチル酸を加えた。当該文献にはシスチン定量法の詳細は示されておらず、Oshima ら (1974) の方法⁴⁾に従ったとされている。Oshima らの報告によれば、遠心分離を行い回収した上清を水酸化ナトリウムで中和し、酢酸緩衝液 (pH5.0) を添加して大腸菌由来シスチン結合タンパクと混合した。イオン交換クロマトグラフィーにより分離し、定量を行った (表 2.6.2.2.2-2)。

【結果-3】

システアミン 1 mM を添加した顆粒分画では、システアミンを添加しなかった場合に比し、シスチン濃度は約 1/10 であった。一方、シスタミンもしくはグルタチオンを添加した場合、顆粒分画のシスチン濃度は、システアミンを添加しなかった場合と差はなかった。

表 2.6.2.2.2-2 Effect of Cysteamine, Cystamine and GSH
on isolated granular fraction of cystinotic fibroblasts

	Time (min)	Cystine (pmol/100μl granules)
Control	0	210
	30	190
Cysteamine*	30	25
Cystamine*	30	213
GSH*	30	176

* Reagent concentration was 1mM.

参考資料 Table 4[資料番号：4.2.1.1-2]を引用

【結論-3】

システアミンは腎性シスチン症患者由来のリソソーム中に蓄積したシスチンを減少させる。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

GLP に準拠した安全性薬理試験は実施されていない。非 GLP による毒性試験成績及びシステアミンによる中枢神経系への作用、十二指腸潰瘍の誘導等が報告された学術論文により、システアミンの安全性に対する影響について考察した。

2.6.2.4.1 中枢神経系に対する作用

システアミンがラットの行動に与える影響が学術論文により多数報告されており、Vécsei ら (1990) によるレビュー⁵⁾でまとめられている。当該文献によれば、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または脳室内投与により自発運動の亢進及び低下が共に報告されている。また、システアミンの皮下投与または脳室内投与によるラットの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。以下に主な報告内容を詳述する。

アカゲザルを用いた反復経口投与毒性試験（資料番号：4.2.3.2-2）の漸増群では、システアミンを最高用量 150 mg/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生殖発生毒性試験の用量設定試験として実施されたリン酸システアミンの 4 日間反復経口投与試験（資料番号：4.2.3.5.1-1）では、システアミン 225 mg/kg/日 まで特記すべき所見はないとされており、体重及び摂餌量の減少等が見られたシステアミン 375 mg/kg/日 でも中枢神経系への影響が疑われる所見は報告されていない。

1) Vécsei L, et al (1984)⁶⁾

① 能動的回避行動

【目的】

システアミン及びソマトスタチンがラットの能動的回避行動に与える影響を検討する。

【方法】

各群 9-22 例の雄性 CFY ラット（体重 160-180 g）にシステアミン塩酸塩 300 mg/kg を皮下投与又はソマトスタチン 4µg/4µl を脳室内投与し、能動的回避行動試験を実施した。また、対照群にはそれぞれの投与方法で生理食塩水を投与した（図 5）。能動的回避行動試験では、条件刺激をライトの点灯、無条件刺激を床からの電気ショックとして学習を行い、条件刺激により少なくとも 8 回条件反射を行ったラットを用いた。

【結果】

対照群では、皮下投与及び脳室内投与で統計学的に有意な差がなかったため、併合して

一群とした。ソマトスタチン群は、投与 4-24 時間で能動的回避行動の消失が対照群に比し抑制された ($p<0.05$, Mann-Whitney U-test)。一方、システアミン群では、投与 4-8 時間で能動的回避行動の消失が対照群に比し促進され ($p<0.05$, Mann-Whitney U-test)、ソマトスタチンを同時に投与した場合も同様であった。システアミンによる影響は投与 24 時間後には認められなかった。

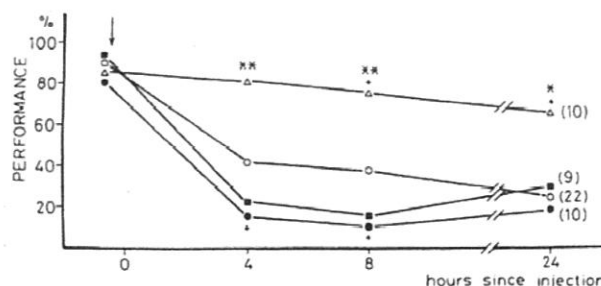


図 2.6.2.4.1-1 Effect of somatostatin and cysteamine on the active avoidance behavior
Number of animals used appear in parentheses. Asterisks represent significant difference. Arrow indicates the time of the administration of the substances. ○ control; △ somatostatin; ● cysteamine; ■ cysteamine+somatostatin

【結論】

ソマトスタチンは能動的回避行動の消失を抑制し、システアミンは能動的回避行動の消失を促進する。システアミンの影響は可逆的であり、投与 24 時間後に消失した。筆者らは、システアミンの皮下投与によるソマトスタチンの減少がほぼ 24 時間で消失するとの報告があることから、システアミンによる能動的回避行動への影響はソマトスタチン減少との関連があるものと考察した。

②オープンフィールド試験⁶⁾

【目的】

システアミン及びソマトスタチンがラットの自発活動性、情動性に与える影響を検討する。

【方法】

各群 10-12 例の雄性 CFY ラットにシステアミン塩酸塩 300 mg/kg 又は生理食塩水を単回皮下投与し、更にいずれの群に対しても 4 時間後にソマトスタチン 4µg/4µl、10µg/4µl 又は生理食塩水を脳室内投与した。ソマトスタチン投与後 10 分後及び 24 時間後にオープンフィールド試験を行った (表 3)。

【結果】

ソマトスタチン 4µg/4µl 群では、投与 10 分後に歩行運動の増加が認められ ($p<0.05$, Mann-Whitney U-test)、24 時間後には消失した。システアミン群では、投与 4 時間後に著明な歩行運動、立ち上がり、身づくろい及び排便の減少 (それぞれ $p<0.01$, $p<0.001$ 、

p<0.05 及び p<0.05、Mann-Whitney U-test) が認められ、24 時間後には消失した。システアミン群とシステアミン+ソマトスタチン群との間に統計学的に有意な差はなかった。

表 2.6.2.4.1-1 The interaction between cysteamine and somatostatin on the open-field behavior of rats

Treatment	Total number of squares	Total number of rearings	Total number of groomings	Defecation boluses
Open-field behavior 10 min after the ICV somatostatin or saline				
sal+sal	72.5 ± 7.6* (12)†	20.5 ± 2.8 (12)	4.6 ± 0.6 (12)	3.0 ± 0.4 (12)
sal+som (4 µg)	116.6 ± 7.8‡ (11)	24.3 ± 2.9 (11)	6.0 ± 0.8 (11)	2.1 ± 0.6 (11)
sal+som (10 µg)	58.3 ± 7.6 (11)	14.2 ± 3.5 (11)	2.8 ± 0.9 (11)	1.7 ± 0.6 (11)
cyst+sal	32.1 ± 3.7§ (10)	3.5 ± 0.4¶ (10)	2.1 ± 0.3‡ (10)	1.2 ± 0.4‡ (10)
cyst+som (4 µg)	45.6 ± 6.1 (10)	7.5 ± 2.1 (10)	3.5 ± 0.6 (10)	1.8 ± 0.7 (10)
cyst+som (10 µg)	44.2 ± 6.9 (10)	7.1 ± 2.0 (10)	3.4 ± 0.7 (10)	1.9 ± 0.6 (10)
Open-field behavior 24 hr after the ICV somatostatin or saline				
sal+sal	63.2 ± 5.4 (12)	18.9 ± 1.9 (12)	7.1 ± 0.9 (12)	1.7 ± 0.6 (12)
sal+som (4 µg)	75.3 ± 6.2 (11)	20.6 ± 2.6 (11)	7.5 ± 0.7 (11)	1.5 ± 0.5 (11)
sal+som (10 µg)	78.4 ± 5.2 (11)	23.1 ± 1.8 (11)	8.2 ± 0.9 (11)	1.1 ± 0.6 (11)
cyst+sal	70.6 ± 6.7 (10)	22.0 ± 2.9 (10)	7.9 ± 0.6 (10)	2.0 ± 0.6 (10)
cyst+som (4 µg)	72.4 ± 7.1 (10)	21.1 ± 2.2 (10)	6.6 ± 0.8 (10)	2.3 ± 0.3 (10)
cyst+som (10 µg)	67.5 ± 6.9 (11)	19.2 ± 2.4 (11)	7.3 ± 0.9 (11)	2.5 ± 0.5 (11)

Rats were tested 10 min and 24 hr after administration of somatostatin (4 µg or 10 µg/4 µl, ICV) or saline (4 µl, ICV). Animals were pretreated with cysteamine (300 mg/kg) or saline subcutaneously 4 hr prior to ICV injection.

*Mean ± SEM (standard error of the mean), †Numbers in parenthesis are the numbers of rats in the treatment group; ‡p<0.05 (M.W. test); §p<0.01 (K.W. test); ¶p<0.01 (M.W. test); ‡p<0.01 (K.W. test); ¶p<0.001 (M.W. test); §p<0.01 (K.W. test).

【結論】

ソマトスタチンは投与直後にラットの運動量を増加させ、システアミンは投与直後にラットの運動量を減少させる。システアミンの影響は可逆的であり、投与 24 時間後に消失した。筆者らは、システアミンの皮下投与によるソマトスタチンの減少がほぼ 24 時間で消失するとの報告があることから、システアミンによる能動的回避行動への影響はソマトスタチン減少との関連があるものと考察した。

2) Haroutunian V, et al. (1987)⁷⁾

①受動的回避行動

【目的】

システアミンがラットの受動的回避行動に与える影響を検討する。

【方法】

明暗箱で雄性 SD ラットを 60 秒間明所に置いた後、明室と暗室を区切る仕切りを開け、ラットが暗室に侵入すると仕切りを閉じて電気ショックを与えた。60 秒後にラットを明暗箱から出し、各群 11 例のラットにシステアミン塩酸塩 25、50 及び 150 mg/kg、又は

生理食塩水を投与した。72 時間後、ラットを明暗箱に移し 60 秒間明所に置いた後、明室と暗室を区切る仕切りを開け、ラットが明室に待機する時間を測定した (図 6)。

【結果】

システアミン投与群では 50 mg/kg 以上の用量で用量依存的に明室内での待機時間が短縮した。

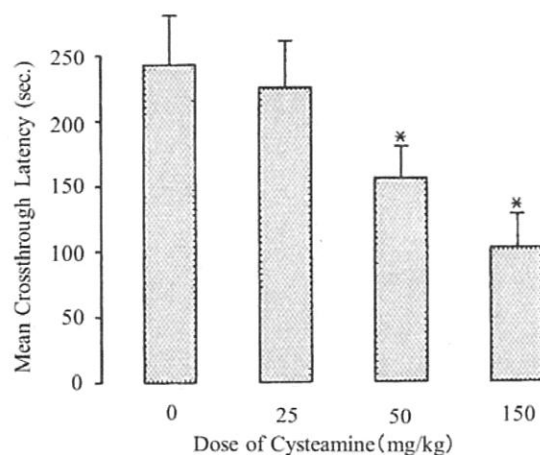


図 2.6.2.4.1-2 Effect of postacquisition administration of 0-150 mg/kg doses of cysteamine on 72h retention of a one-trial passive avoidance response. Results are expressed as means and S.E.M.
*: significant ($P < 0.01$) differences from the 0 mg/kg dose group.

【結論】

システアミンは受動的回避行動の消失を促進する。

2.6.2.4.2 心血管系に対する作用

該当資料なし。なお、マウス及びラット単回投与並びにアカゲザルの 4 週間及び 58 週間反復投与毒性試験において、心血管系への影響が疑われる所見は認められていない。

2.6.2.4.3 呼吸器系に対する作用

該当資料なし。なお、マウス及びラット単回投与並びにアカゲザルの 4 週間及び 58 週間反復投与毒性試験において、呼吸器系への影響が疑われる所見は認められていない。

2.6.2.4.4 その他の作用：十二指腸潰瘍の誘導

【目的-1】

システアミンの皮下投与または経口投与による十二指腸潰瘍の誘導を検討した⁸⁾。

【方法-1】

(1) 潰瘍の数及び重症度の経時的変化

各群 30 例の雌性 SD ラット（体重 210-220 g）にシステアミン塩酸塩水溶液を単回皮下投与した。投与量は 425 mg/kg とされているが、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明記されていない。3～24 時間後に剖検を行い、十二指腸潰瘍の数及び潰瘍の重症度^{a)}を調べた（表 2.6.2.4.4-1）。

(2) 用量依存性の検討

各群 12 例の雌性 SD ラット（体重 210-220 g）にシステアミン塩酸塩水溶液を単回皮下投与または単回経口投与した。皮下投与及び経口投与での投与量はそれぞれ 230～465 mg/kg 及び 460～900 mg/kg とされているが、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明記されていない。24 時間後に剖検を行い、十二指腸潰瘍の発現頻度（%）、平均重症度^{a)}、平均潰瘍数及び潰瘍指数^{b)}を求め、各投与方法での ED₅₀ を算出した（図 2.6.2.4.4-1）。

a) 重症度は 0～3 で表し、3 は穿孔性潰瘍とした。

b) 潰瘍指数は以下の計算により算出した。

潰瘍指数=十二指腸潰瘍の発現率（%）/10+平均重症度+平均潰瘍数

【結果-1】

(1) 潰瘍の数及び重症度の経時的変化

投与後 8 時間で最初の十二指腸潰瘍が見られ、時間経過と共に潰瘍の数及び潰瘍の重症度が増大した。また、システアミン投与後 12 時間以降の十二指腸潰瘍の数及び潰瘍の重症度は、10 時間までに比し有意に高値であった。24 時間後には 24 例に十二指腸潰瘍が認められ、これらのうち 12 例は穿孔性潰瘍であった⁸⁾。

表 2.6.2.4.4-1 Time course of cysteamine-induced duodenal ulcers

Time after cysteamine injection, (h)	Number of animals	Number of ulcers			Severity of ulcers (in pluses)						
		0	1	2	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0
3	30	30									
6	30	30									
8	30	24	5	1	24	4	1	1			
10	30	18	2	10	18	3	6	2	1		
12	30	7	12	11	7	1	6	4	7	3	2
14	30	11	11	8	11	3	5	3	3	5	
16	30	10	9	11	10	4	5	4	3	2	2
18	30	7	6	17	7	1	5	2	6	7	2
24	30	5	14	10	5	3	4	4	1	1	12

Ulcer incidence and severity below the dashed line are significantly different ($p < 0.01$) from those above the line. A severity of 3.0 indicates a perforated ulcer.

[第 2.6.2.8 項参考文献 8) から引用]

(2)用量依存性

十二指腸潰瘍の発現率(%)、平均重症度、平均潰瘍数及び潰瘍指数は皮下投与及び経口投与のいずれにおいても用量依存的に増加した。皮下投与の ED_{50} は 325 mg/kg であり経口投与の ED_{50} は 650 mg/kg であった。

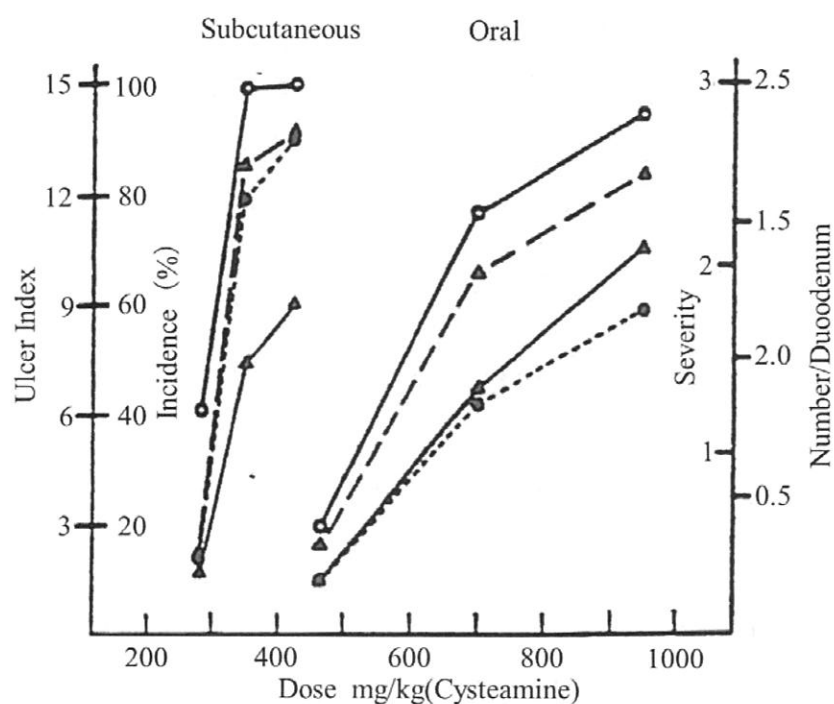


図 2.6.2.4.4-1 Ulcerogenicity of various doses of cysteamine given

either subcutaneously or orally. incidence ○, ulcer index ▲, severity ●, number/duodenum △.

[第 2.6.2.8 項参考文献 8) から引用]

【結論-1】

システアミンは皮下投与及び経口投与により十二指腸潰瘍を誘導する。また、皮下投与ではシステアミン投与後の時間経過と共に潰瘍の数及び潰瘍の重症度が増大する。皮下投与の ED₅₀ は 325 mg/kg であり経口投与の ED₅₀ は 650 mg/kg であった。

【目的-2】

雌雄ラットのシステアミンによる十二指腸潰瘍の発現率を比較した⁸⁾。

【方法-2】

各群 25 または 22 例の雌雄の SD ラット（雌の体重：210-220 g、雄の体重不明）にシステアミン塩酸塩水溶液を単回皮下投与した。投与量は 350 mg/kg 及び 425 mg/kg とされているが、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明記されていない。24 時間後に剖検を行い、雌雄の穿孔性十二指腸潰瘍（%）、十二指腸潰瘍の発現率（%）、平均重症度、平均潰瘍数を比較した（表 2.6.2.4.4-2）。

【結果-2】

システアミン 350 mg/kg では、十二指腸潰瘍が認められたラットの割合は雄性ラットで 12%、雌性ラットで 72%であり、雌性ラットにおいて有意に高値であった。システアミン 425 mg/kg では、雌雄間で十二指腸潰瘍の発現率に差はなかったが、穿孔性十二指腸潰瘍は雄性ラットで 18%であったのに対し、雌性ラットでは 64%であった。また、潰瘍の重症度は雌性ラットにおいて有意に高値であった⁸⁾。

表 2.6.2.4.4-2 Females are more sensitive than males to the ulcerogenicity of cysteamine

	Cysteamine, 350 mg/kg		Cysteamine, 425 mg/kg	
	females	males	females	males
Number of animals	25	25	22	22
Duodenal perforations, (%)	20	0	64	18
Duodenal ulcers				
Incidence, (%)	72	12	91	86
Severity(0-3+)	1.1	0.1	1.6	0.9
Number/duodenum	1.2	0.1	1.5	1.1
Ulcer index	9.5	1.5	12.2	11.2
Change, (%)	-84		-8	

Animals were sacrificed 24 h after subcutaneous cysteamine injection.

[第 2.6.2.8 項参考文献 8) から引用]

【結論-2】

システアミンによる十二指腸潰瘍の発現率及び重症度は雌性ラットにおいて雄性ラットよりも高い。

【目的-3】

システアミンによる胃酸分泌への影響を検討した⁹⁾。

【方法-3】

幽門結紮を行った雄性ラット（系統不明、体重 180-230 g、各群 6～16 例（各群の例数を表 2.6.2.4.4-3 に記載））にシステアミン塩酸塩 125、250、500 及び 1000 mg/kg（システアミン塩基として 85、170、340 及び 680 mg/kg）または水を経口投与し、6 時間後の胃酸分泌量を測定した（表 2.6.2.4.4-3）。

【結果-3】

対照群に比し、システアミン群では胃酸の分泌量が著明に高値であった。

表 2.6.2.4.4-3 Cysteamine HCl – Effect on gastric secretion in 1 hour pylorus ligated rats– 6 hour oral pretreatment

Dose (mg/kg)	Number of Rats	Volume (ml/hr)	Titratable Acid Concentration (mEq/L)	Titratable Acid Output (μEq/hr)
Control	16	1.5	70	105
125	7	2.0*	102*	207
250	6	4.9*	119*	589*
500	9	6.6*	119*	800*
1000 ^{a)}	11	8.0*	94*	767*

a) 3/11 dead

* Statistically significantly different from controls at $p < 0.01$

[第 2.6.2.8 項参考文献 9) から引用]

【結論-3】

システアミンにより胃酸分泌が促進された。著者らは、「システアミンによる過剰な胃酸の分泌が潰瘍の形成に関わる」と結論した。

2.6.2.4.5 その他の試験：ソマトスタチンの減少

システアミンによるソマトスタチンの減少作用が学術論文により多数報告されており、Vécsei ら (1990) のレビュー⁵⁾でまとめられている。これ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。当該文献によれば、システアミンの経口投与では、胃腸管及び海馬のソマトスタチンが減少する。以下に主な報告内容を記述する。

1) Szabo et al. (1981)¹⁰⁾

【目的】

システアミンが視床下部のソマトスタチン濃度に与える影響を検討した。

【方法】

各群 4-6 例の雌性 SD ラット（体重 180-200 g）にシステアミン塩酸塩 300 mg/kg 又は水を胃内に直接単回投与し、投与 1、4、7 及び 24 時間後の胃粘膜、十二指腸粘膜、視床下部、膵臓及び血漿中ソマトスタチン濃度を定量した（図 1）。

【結果】

胃では、システアミン投与 4 時間でソマトスタチン濃度は最低値となり、24 時間後でも投与前値まで回復しなかった。十二指腸粘膜では、システアミン投与 4 時間後でソマトスタチン濃度はほぼ最低値となり、その低下傾向は 24 時間持続した。視床下部及び膵臓では、ソマトスタチン濃度はシステアミン投与 4 時間後から漸減し、投与 7 時間後に最低値となり、システアミン投与 24 時間後までほぼ同程度であった。血漿中ソマトスタチン濃度は投与 1 時間後に著明に減少し、システアミン投与 24 時間後までほぼ同程度であった。

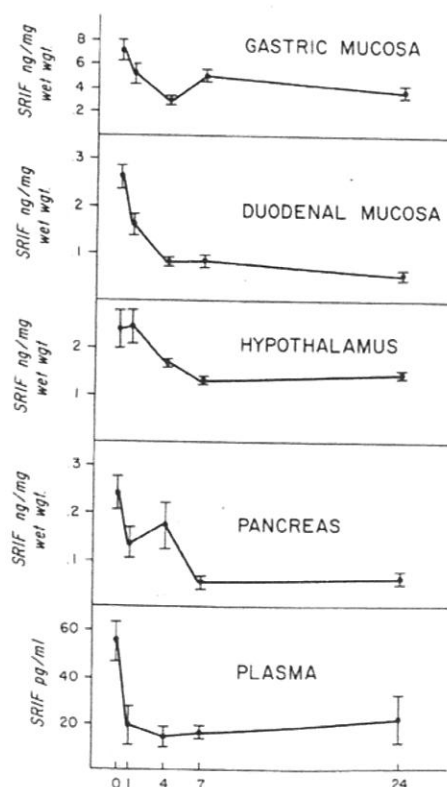


図 2.6.2.4.5-1 Somatostatin concentration after oral cysteamine administration

【結論】

システアミンは血漿及び組織中ソマトスタチン濃度を減少させる。

2) Palkovits et al. (1982)¹¹⁾

【目的】

システアミンによるソマトスタチン減少作用の特異性を検討した。

【方法】

各群 5-6 例の雌性 Osborne-Mendel ラット（体重約 200 g）にシステアミン塩酸塩 300 mg/kg 又は水を単回皮下投与し、投与 4 時間後に脳を回収し、ソマトスタチン濃度を定量した。

【結果】

正中隆起のソマトスタチン濃度（Mean±SD）はシステアミン群では 26.7 ± 3.4 ng/mg protein であり、対照群（ 85.0 ± 8.7 ng/mg protein）に比し有意に低値であった（ $p < 0.05$ ）。また、周室核のソマトスタチン濃度はシステアミン群では 0.9 ± 0.2 ng/mg protein であり、対照群（ 4.3 ± 0.6 ng/mg protein）に比し有意に低値であった（ $p < 0.05$ ）。一方、システアミンはバソプレシン、エンケファリン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、コレシストキニン及び血管作動性腸管ペプチド濃度には影響しなかった。

【結論】

システアミンは脳において他の神経ペプチドの濃度に影響を与えずソマトスタチン濃度を選択的に減少させる。

3) Sagar et al. (1982)¹²⁾

【目的】

システアミンによる組織中ソマトスタチン減少作用の用量依存性を検討した。

【方法】

各群 10 例の雄性 Long-Evans ラット（275-375 g）にシステアミン塩酸塩 3、9、30、90 及び 300 mg/kg、又は生理食塩水を単回皮下投与した。投与 4 時間後に視床下部、網膜及び頭頂皮質を回収し、ソマトスタチン濃度を測定した（図 2）。

【結果】

システアミン 30 mg/kg 以上の投与群で用量依存的な組織中ソマトスタチン濃度の減少が認められた。ソマトスタチン濃度はシステアミン 90 mg/kg で最低（対照群の約 50%）であった。

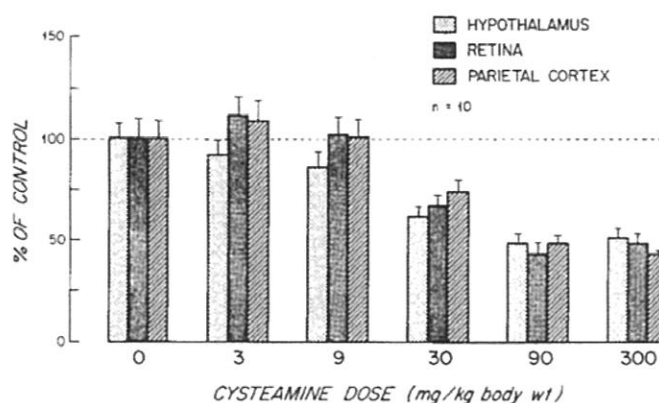


図 2.6.2.4.5-2 Dose response

【結論】

システアミン用量依存的な組織中ソマトスタチン濃度の減少が 30 mg/kg 以上で認められた。システアミンの効果は 90 mg/kg で最大となった。

2.6.2.4.6 その他の試験：プロラクチンの減少

システアミンによるプロラクチンの減少作用が学術論文により多数報告されており、Vécsei ら（1990）のレビュー⁵⁾でまとめられている。

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とシステアミンのチオール基の反応によるものとされている。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。以下に主な報告内容を記述する。

(1) Millard et al. (1982)¹³⁾

【目的】

システアミンによる脳下垂体及び血清中プロラクチン濃度への影響を検討した。

【方法】

- ① 雄性ラット（体重 275-300 g、各群の例数は不明）にシステアミン（塩の種類は不明）300 mg/kg を単回皮下投与し（対照群の処置は不明）、投与後 2、4、8、24 及び 72 時間並びに 1 週間で脳下垂体及び血清中プロラクチン濃度を測定した（表 1）。
- ② 雄性ラット（体重 275-300 g、各群の例数は不明）にシステアミン（塩の種類は不明）3、9、30、90 及び 300 mg/kg を単回皮下投与し（対照群の処置は不明）、投与後 4 時間で脳下垂体及び血清中プロラクチン濃度を測定した（表 2）。

【結果】

- ① システアミン投与後 2 時間以内に脳下垂体中及び血清中プロラクチン濃度はそれぞれ対照群の 10 及び 2% に減少した。血清中プロラクチン濃度はシステアミン投与後 24 時間、脳下垂体中プロラクチン濃度はシステアミン投与後 72 時間で回復した。

表 2.6.2.4.6-1 Time course of the effects of cysteamine on the concentration of prolactin in rat anterior pituitary and serum

Group	Prolactin in anterior pituitary ($\mu\text{g}/\text{mg}$ protein)	Prolactin in serum (ng/ml)
<i>2 hours</i>		
Control	4.80 ± 0.77	55.9 ± 20.1
Cysteamine	$0.57 \pm 0.03^*$	$1.1 \pm 0.1^*$
<i>4 hours</i>		
Control	8.67 ± 1.87	64.4 ± 16.5
Cysteamine	$0.69 \pm 0.08^*$	$1.1 \pm 0.1^*$
<i>8 hours</i>		
Control	11.68 ± 2.25	78.8 ± 21.9
Cysteamine	$0.82 \pm 0.06^*$	$1.2 \pm 0.2^*$
<i>24 hours</i>		
Control	7.23 ± 0.93	59.2 ± 21.6
Cysteamine	$4.31 \pm 0.50^*$	33.9 ± 8.7
<i>72 hours</i>		
Control	10.15 ± 1.43	83.1 ± 14.3
Cysteamine	10.63 ± 2.30	49.5 ± 11.1
<i>1 week</i>		
Control	5.45 ± 1.00	42.8 ± 11.7
Cysteamine	5.90 ± 0.50	43.3 ± 7.3

* : $p < 0.05$

- ② システアミン用量依存的に脳下垂体及び血清中プロラクチン濃度は減少した。90 mg/kg 以上で効果は最大となった。

表 2.6.2.4.6-2 Effects of various doses of cysteamine on the concentration of prolactin in rat anterior pituitary and serum

Cysteamine dose (mg/kg)	Prolactin in anterior pituitary ($\mu\text{g}/\text{mg}$ protein)	Prolactin in serum (ng/ml)
Control	4.6 ± 0.7	8.2 ± 4.1
3.0	5.3 ± 0.9	3.1 ± 1.1
9.0	3.5 ± 0.4	4.7 ± 2.3
30.0	$2.0 \pm 0.2^*$	3.7 ± 1.3
90.0	$0.57 \pm 0.07^*$	$0.44 \pm 0.10^*$
300.0	$0.26 \pm 0.03^*$	$0.30 \pm 0.02^*$

* : $p < 0.05$

【結論】

システアミンは脳下垂体及び血清中プロラクチン濃度を用量依存的、可逆的に減少させる。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

該当資料なし。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞からリソソームを含む顆粒分画を回収しシステアミン処理すると、顆粒分画中のシスチンが減少し、システイン-システアミン混合二硫化物及びシステインが合成された（資料番号：4.2.1.1-1）。この結果から、システアミンはリソソームに蓄積したシスチンと反応し、システイン-システアミン混合二硫化物及びシステインへ変換することが示された。

腎性シスチン症患者由来の表皮線維芽細胞を用いた試験において、システアミン 0.1 及び 1mM で細胞中シスチン濃度は速やかに減少した（資料番号：4.2.1.1-2）。また、リソソーム中シスチン濃度はシステアミン 1mM で速やかに減少した（資料番号：4.2.1.1-2）。

また、³⁵S 標識したシスチンを取り込ませた腎性シスチン症患者由来の表皮線維芽細胞をシステアミン処理した結果、³⁵S 標識された細胞中グルタチオン及びシステイン濃度が増加した（資料番号：4.2.1.1-2）。これらの結果から、シスチンはシステアミンとの反応によりシステイン-システアミン混合二硫化物及びシステインへと変換された後、細胞質に排出され GSH 等の生合成に利用され则认为られる。

腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞を用いた *in vitro* の試験により、腎性シスチン症患者において、リシン等をリソソームから排出するカチオン性アミノ酸輸送体は正常に機能することが示されている¹⁴⁾。また、システイン-システアミン混合二硫化物は当該輸送体の基質であることが報告されている¹⁴⁾。したがって、システアミンとシスチンの反応により生成されたシステイン-システアミン混合二硫化物は、カチオン性アミノ酸輸送体によりリソソームから排出される可能性が示唆されている。また、システインは中性アミノ酸特異的な輸送体によりリソソームから排出され则认为られている¹⁵⁾。

図 2.6.2.6.1-1 に現在考えられているシステアミンによるシスチン除去の作用機序を示した。システアミンはリソソーム内のシスチンと反応し、排出が可能なシステイン-システアミン混合二硫化物及びシステインへと変換することにより腎性シスチン症患者の細胞からのシスチン除去に寄与する。

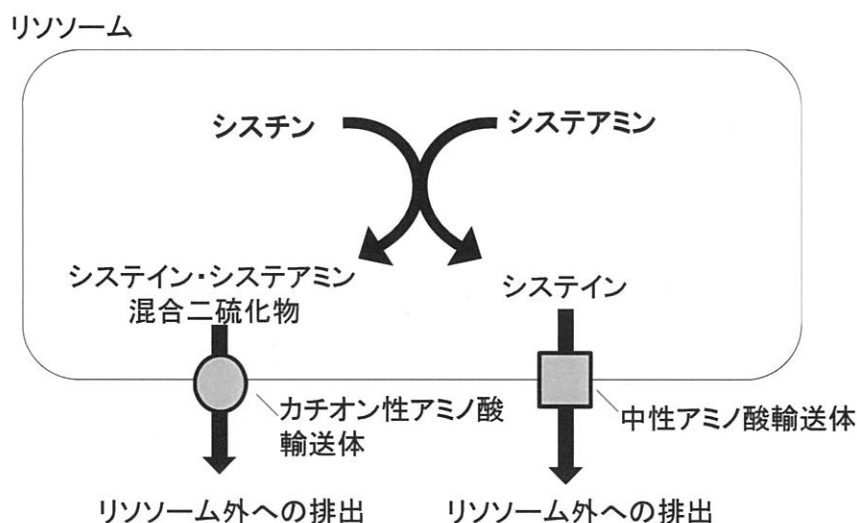


図 2.6.2.6.1-1 システアミンによるシスチン除去の作用機序

2.6.2.6.2 安全性薬理試験

1) 中枢神経系への影響

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⁵⁾。また、システアミンの皮下投与または脳室内投与によるラットの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⁵⁾。

アカゲザルを用いた 58 週間反復経口投与毒性試験（資料番号：4.2.3.2.2-2）の漸増群では、システアミンを最高用量 150 mg/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生殖発生毒性試験の用量設定試験として実施されたリン酸システアミンの 4 日間反復経口投与試験（資料番号：4.2.3.5.1-1）では、システアミン 225 mg/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 375 mg/kg/日でも中枢神経系への影響が疑われる所見は報告されていない。サル及びラットを用いた試験の最大の用量は、体表面積あたりの用量に換算するとそれぞれシステアミン塩基として 1,800 mg/m²/日及び 2,250 mg/m²/日であった。一方、CYSTAGON[®]の推奨投与量はシステアミン塩基として 1.3～1.95 g/m²/日であり、ラット及びサルを用いた試験のシステアミン投与量と同程度の用量である。したがって、非臨床試験では推奨投与量を超えた用量での中枢神経系への影響は明らかにされていない。また、CYSTAGON[®]の欧米添付文書において、中枢神経系に関連する有害事象（痙攣、運動失調、錯乱状態、振戦、運動過多等）が頻度の低い有害事象として記載されている。これらのことから、システアミンの臨床投与においては中枢神経系への影響に関し注意が必要と考えられる。

2) 潰瘍の形成

雌性ラットに 425 mg/kg のシステアミン塩酸塩を単回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見られ、以降時間経過と共に十二指腸潰瘍の数及び重症度が増大した。24 時間後には 30 例中 24 例に十二指腸潰瘍が認められ、これらのうち 12 例は穿孔性潰瘍であった。ラットにシステアミンを皮下もしくは経口投与したところ、用量依存的に十二指腸潰瘍の発現率及び重症度が増加した。皮下投与の ED₅₀ は 325 mg/kg であり、経口投与の ED₅₀ は 650 mg/kg であった。また、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かった⁸⁾。

幽門結紮を行ったラットにシステアミン塩酸塩 125～1000 mg/kg を経口投与し、胃酸の分泌量を測定した結果、システアミン群で胃酸の分泌量が著明に亢進した⁹⁾。このことから、当該文献の著者らは、システアミンによる過剰な胃酸の分泌が十二指腸潰瘍の形成に関わると結論した。

システアミンによる十二指腸潰瘍の誘導の作用機序は十分明らかになってはいないが、関与するメカニズムは学術論文により多数報告されている。ラットを用いた試験から、システアミンにより胃粘膜のヒスタミン量の増加及びヒスチジンデカルボキシラーゼ活性の促進が起こることが示されている¹⁰⁾。これらのことから、当該文献の著者らはヒスタミンによる胃酸分泌の亢進が十二指腸潰瘍の形成に関与すると考察している。この他にシステアミンによる胃の運動性低下¹⁷⁾、胃内容排出の遅延¹⁸⁾等が潰瘍の形成に関わると考えられており、潰瘍の誘導には多数の経路に関与するとされている。

アカゲザルを用いた反復経口投与毒性試験（資料番号：4.2.3.2.2-2）の漸増群では、システアミンを最高用量 150 mg/kg/日 で 7 週間投与したが、消化器系の潰瘍及び炎症は認められなかった。また、雌性ラットを用いた生殖発生毒性試験の用量設定試験として実施された 4 日間の反復経口投与（資料番号：4.2.3.5.1-1）では、システアミン 300 mg/kg/日 まで十二指腸潰瘍は認められず、システアミン 375 mg/kg/日 で粘膜に炎症及び出血が認められた。サル及びラットを用いた試験において、消化器系の炎症及び出血が認められなかった最大の用量は、体表面積あたりに換算するとシステアミン塩基として 1,800 mg/m²/日であり、CYSTAGON[®]の推奨投与量（1.3～1.95 g/m²/日）の範囲の値であった。また、ラットでは体表面積あたりの用量に換算すると 2,250 mg/m²/日 で消化器系の炎症及び出血が認められることから、十二指腸潰瘍の発現に関し安全域はほとんどないと考えられる。CYSTAGON[®]の欧米添付文書において消化器系の有害事象（胃腸炎、十二指腸炎、胃腸潰瘍、胃腸出血等）が頻度の低い有害事象として記載されており、システアミンの臨床での使用においては十二指腸潰瘍に関し注意が必要と考えられる。

3) ソマトスタチンの減少⁵⁾

システアミンは胃腸管、海馬等でソマトスタチンを減少させる。これ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⁵⁾

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る。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。

システアミンの心血管系及び呼吸器系への影響はこれまでに報告されていない。

2.6.2.7 図表

各項目に記載した。

2.6.2.8 参考文献

- 1) Cherqui S, Kalatzis V, Trugnan G, Antignac C. The targeting of cystinosin to the lysosomal membrane requires a tyrosine-based signal and a novel sorting motif. *J Biol Chem.* 2001; 276:13314-21.
- 2) Kalatzis V, Cherqui S, Antignac C, Gasnier B. Cystinosin, the protein defective in cystinosis, is a H⁺-driven lysosomal cystine transporter. *EMBO J.* 2001; 20:5940-9.
- 3) Kalatzis V, Nevo N, Cherqui S, Gasnier B, Antignac C. Molecular pathogenesis of cystinosis: effect of CTNS mutations on the transport activity and subcellular localization of cystinosin. *Hum Mol Genet.* 2004;13:1361-71.
- 4) Oshima RG, Willis RC, Furlong CE, Schneider JA. Binding assays for amino acids. The utilization of a cystine binding protein from *Escherichia coli* for the determination of acid-soluble cystine in small physiological samples. *J Biol Chem.* 1974;249:6033-9.
- 5) Vécsei L, Widerlöv E. Preclinical and clinical studies with cysteamine and pantethine related to the central nervous system. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990; 14:835-62.
- 6) Vécsei L, Király C, Bollók I, Nagy A, Varga J, Penke B, Telegdy G. Comparative studies with somatostatin and cysteamine in different behavioral tests on rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1984;21:833-7.
- 7) Haroutunian V, Mantin R, Campbell GA, Tsuboyama GK, Davis KL. Cysteamine-induced depletion of central somatostatin-like immunoactivity: effects on behavior, learning, memory and brain neurochemistry. *Brain Res.* 1987;403:234-42.
- 8) Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Badalamenti JN. Cysteamine-induced duodenal ulcers: a new model to test antiulcer agents. *digestion.* 1974;11:199-214
- 9) Groves WG, Schlosser JH, Mead FD. Acid hypersecretion and duodenal ulcers produced by cysteamine in rats. *Res Commub Chem Pathol Phamacol.* 1974;9:523-34
- 10) Szabo S, Reichlin S. Somatostatin in rat tissues is depleted by cysteamine administration. *Endocrinology.* 1981;109:2255-7.
- 11) Palkovits M, Brownstein MJ, Eiden LE, Beinfeld MC, Russell J, Arimura A, Szabo S. Selective depletion of somatostatin in rat brain by cysteamine. *Brain Res.* 1982 20:240:178-80.
- 12) Sagar SM, Landry D, Millard WJ, Badger TM, Arnold MA, Martin JB. Depletion of somatostatin-like immunoreactivity in the rat central nervous system by cysteamine. *J Neurosci.* 1982;2:225-31.
- 13) Millard WJ, Sagar SM, Landis DM, Martin JB. Cysteamine: a potent and specific depletor of pituitary prolactin. *Science.* 1982 30:217:452-4.
- 14) Pisoni RL, Thoene JG, Christensen HN. Detection and characterization of carrier-mediated

- cationic amino acid transport in lysosomes of normal and cystinotic human fibroblasts. Role in therapeutic cystine removal? J Biol Chem 1985; 260: 4791-8.
- 15) Pisoni RL, Acker TL, Lisowski KM, Lemons RM, Thoene JG: A cysteine-specific lysosomal transport system provides a major route for the delivery of thiol to human fibroblast lysosomes: possible role in supporting lysosomal proteolysis. J Cell Biol. 1990; 110:327-35.
- 16) Boesby S, Man WK, Mendez-Diaz R, Spencer J. Effect of cysteamine on gastroduodenal mucosal histamine in rat. Gut. 1983;24:935-9.
- 17) Tanaka H, Takeuchi K, Okabe S: Effects of the duodenal ulcerogens, mepirizole and cysteamine, on gastric motility and emptying in rats. Toxicologic pathology. 1989;162:104-7.
- 18) Kline TJ, Pihan G, Szabo S: Biphasic effect of duodenal ulcerogens on gastric emptying in the rat. Dig Dis Sci 1988; 33:926-30.

2.6.3 薬理試験概要表**2.6.3.1 薬理試験：一覧表**

被検物質：システアミン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号又は 文献著者	資料番号/ 資料区分
効力を裏付ける試験					
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	University of Michigan Medical School	Pisoni RL. et al.	4.2.1.1-1/ 参考資料
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	University of California 等	Thoene JG. et al.	4.2.1.1-2/ 参考資料

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被検物質：システアミン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量	試験結果	試験番号 (文献の著者)
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	1 mM 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。	Pisoni RL et al.
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	0.01～1 mM 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。	Thoene JG et al.
	腎性シスチン症患者由来表皮線維芽細胞	In vitro	1 mM 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	1 mM 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。	

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。