2.6.1 緒言

目次

略語一覧.....3
2.6.1　緒言.....4
2.6.2　引用文献.....8

表一覧

表 2.6.1-1 システアミン塩酸塩点眼液 0.55%の組成 6
表 2.6.1-2 臨床製剤（1st clinical formula）、臨床製剤（2nd clinical formula）、及び Pre-Industrial formula の定性的及び定量的組成 7

略語一覧

略語	英語
ESRD	End Stage Renal Disease（末期腎不全）
GMP	Good Manufacturing Practice（医薬品の製造管理及び品質管理の基準）
HPLC	High Performance Liquid Chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
US-NIH	US-National Institutes of Health（アメリカ国立衛生研究所）

2.6.1　緒言

シスチン症は、リソソームによる輸送の欠損が原因で生じる常染色体劣性のまれな遺伝疾患であり、アミノ酸のシステインがジスルフィド結合したシスチンの細胞内蓄積を特徴とする[1), 2), 3)]。発症率は 10 万人～20 万人に 1 人と推定され、フランス（ブルターニュ）、ドイツ、英国、及びケベック州のフランス語圏でクラスターが報告されている。原因遺伝子は、リソソームからシスチンを運び出す 367 アミノ酸からなる膜内在性タンパク質のシスチノシンをコードする CTNS である[4), 5), 6)]。シスチノシンが欠乏又は欠損するとリソソーム中にシスチンが蓄積し、腎臓、眼（網膜色素上皮、結膜、角膜）及び骨髄、リンパ節、腸、脾臓、肝臓、膵臓、生殖腺、甲状腺、筋肉、中枢神経系など、多くの組織に結晶が沈着する。

CTNS 遺伝子変異の種類によって表現型もさまざまであり、表現型はシスチノシンの活性がどの程度残っているかによって異なる[7), 8)]。通常、シスチン症の表現型は、発症年齢及び症状の重症度によって 3 種類に分類される[2), 9)]。

・「腎障害型」は、最も重症度の高い病型であり、全体の 95%を占める。出生時には正常であるが、生後 6 か月頃から特発性ファンコニ症候群（腎尿細管機能障害）を発症し、体重増加不良、アシドーシス、筋緊張低下、くる病、多飲多尿が発現する。また、2 歳頃までにシスチン結晶が眼球角膜に沈着し、痛みや羞明を引き起こす。未治療の場合、10 歳頃までに末期腎不全（end stage renal disease；ESRD）に進行する。

・「中間型」は、全体の約 5%にみられる病型である。発症年齢（10 代）が遅いことを除き，腎障害型と同様の症状を呈する。腎機能不全や羞明がおもな初発症状である。未治療の場合、10 代後半から 20 代半ばで ESRD に進行する。

・［非腎型］は、腎障害は伴わず，臨床症状は角膜へのシスチン結晶の蓄積による羞明である。重篤な症状がなく、自覚症状がないことも多いため、診断年齢は幅広い。症例数は非常に少ない。

腎障害型シスチン症は、典型的な病歴、及び角膜におけるシスチン結晶と高レベルの多形核白血球シスチンの存在に基づいて診断する[10)]。

初期には、腎臓と眼に臨床症状が現れる。幼児に多尿・多飲症、脱水、アシドーシス及び成長障害がみられる場合にシスチン症が疑われ、腎性ファンコニ症候群患者及び角膜のシスチン結晶がみられる場合にも全般的に疑われる。通常の症状には、高アミノ酸尿、高血糖を伴わない中等度の糖尿、β_2ミクログロブリンとリゾチームを伴うネフローゼ症候群又は尿細管性蛋白尿、及びリン酸尿症などがある[11)]。腎糸球体損傷は 2～5 歳に明らかとなり、早期に治療を開始しないと 10 歳になる前に末期腎不全になる[3)]。

シスチン症の治療としては、尿細管の機能障害から生じる血漿の障害を補正することを目的とした対症療法、及び細胞内に蓄積したシスチンのレベルを下げ、腎不全やその他の臓器損傷の進行を遅らせることを目的としたシステアミンの経口投与[12)]が行われる。システアミンは膜透過性化合物で、リソソームに入り、シスチンのジスルフィド交換反応に関与し、システイン及びシステイン-システアミン混合ジスルフィドを形成する。これらは、欠乏したシスチノシン以外のトランスポーター、特にリジントランスポーターを使用してリソソームから出る[13), 14)]。

ただし角膜には血管がないため、システアミンを全身投与しても角膜のシスチン結晶に対する治療効果はない[15)]。シスチン症の治療を行わないと、角膜に沈着したシスチン結晶により羞明、潰瘍性角膜症、角膜実質浮腫が生じ、視力が損なわれる。角膜中のシスチン結晶を溶解するには、シスチン症患者においてはシステアミンを含有する点眼薬を使用する必要がある。

欧州では、システアミンを含む点眼薬処方は主に、シスチン症患者の管理を行っている病院の薬局で調製している。システアミン点眼剤には種々の塩（塩酸塩又はリン酸塩）が用いられている。点眼薬中の濃度は薬局によって 0.10～1.13%の幅がある。これらの点眼薬処方の用法用量も様々であり、最高では起きている間 1 時間に 1 回点眼する必要があり、コンプライアンス低下の原因となりうる。コンプライアンスを改善し、視力を改善するには、点眼回数を減らして使いやすくした標準化された処方を提供することが重要である。システアミン塩酸塩点眼液 0.55%はこのようなニーズに応えるために、他のシステアミン製剤と比べてシステアミンの含有量が多く、粘度が高い薬剤として開発された。

システアミン塩酸塩点眼液 0.55%製剤開発の経緯と根拠

経口システアミンとしては次のような薬剤が市販されている。

・ニシスタゴンカプセル：硬カプセル剤で、システアミン（システアミン酒石酸塩として）50 mg 又は 150 mg を含む。本剤は 1997 年 6 月 23 日に中央審査方式で承認され、製造販売業者は Orphan Europe SARL（2019 年 4 月 5 日付で Recordati Rare Diseases SARL に社名変更）である。

・Procysbi ®：胃耐性硬カプセルで、システアミン（システアミン酒石酸塩として）25 mg 又は 75 mg を含む。本剤は希少疾病用医薬品で、2013 年 9 月 6 日に中央審査方式で承認され、製造販売業者は Raptor Pharmaceuticals Europe BV（2016 年 10 月 25 日付で Horizon Therapeutics が買収）である。

システアミンは経口で投与しても角膜のシスチン結晶沈着を消失させないが、アメリカ国立衛生研究所（US-national institutes of health；US-NIH）処方など各地の処方に従って各地の薬局が種々の点眼薬を調製している。現在のシステアミン点眼薬処方の多くは、角膜のシスチン結晶沈着を防ぐために一生にわたり 1～2 時間ごとに点眼する必要がある。

システアミン塩酸塩点眼液 0.55%は、現在使用されている点眼薬に比べて 1 日の点眼回数が少なく使いやすい、医薬品の製造管理及び品質管理の基準（Good Manufacturing Practice；GMP）に基づいたシステアミン点眼薬処方を患者に提供するというアンメットメディカルニーズに応えるために開発された。

化学的特性と処方

システアミン塩酸塩点眼液 0.55%は、水溶性の白い結晶性粉末で分子量 113.61 g/mol（CAS：156-57-0）のシステアミン塩酸塩（$HSCH_2CH_2NH_2$･HCl）を含有する。システアミンは最も簡単で安定なアミノチオールで、アミノ酸システインの分解産物である。これは体内で、パントテン
酸とアデノシン三リン酸に結合して、生化学的に重要な補酵素 A を形成するために使用される。

システアミン塩酸塩点眼液 0.55%はシステアミン塩酸塩 0.55%を含む粘性のある点眼薬である。本剤の組成を表 2.6.1-1 に示す。

システアミン塩酸塩点眼液 0.55%はシスチン症患者の角膜シスチン結晶沈着の治療として適応となる（用法は、起きている時間に両眼に 1 滴ずつ、1 日に 4 回）。

表 2.6.1-1 システアミン塩酸塩点眼液 0.55%の組成

成分	分量（mg/mL）	分量（w/w%）	配合目的
システアミン（システアミン塩酸塩）	3.8（5.6）	0.37（0.55）	有効成分
カルメロースナトリウム	[redacted]	[redacted]	粘稠剤
ベンザルコニウム塩化物液	[redacted]	[redacted]	保存剤
エデト酸ナトリウム水和物	[redacted]	[redacted]	安定剤
クエン酸水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	適量	適量	pH 調節剤
[redacted]	適量	適量	pH 調節剤
注射用水（容器入り）	適量	適量	溶剤

Source: 2.3P 表 1

適応症及び投与レジメン

システアミン塩酸塩点眼液 0.55%はシスチン症患者の角膜シスチン結晶沈着の治療として適応となる。本剤は、起きている時間に 1 滴ずつ、1 日に 4 回点眼する。

非臨床試験の戦略

システアミン塩酸塩点眼液 0.55%について新たに行われた非臨床薬理試験及び毒性試験は限られているが、経口処方のシステアミン（システアミン酒石酸塩としてシステアミン 50 mg 又は 150 mg を含む硬カプセルのニシスタゴンカプセル）がすでに市販されていること、及び臨床では各地の処方で調製された種々の点眼薬が長期にわたって使用されていることから、非臨床データパッケージはシステアミン塩酸塩点眼液 0.55%の製造販売承認申請に適切であると考えられる。点眼薬として推奨される 1 日投与量（システアミン換算量として）は、任意の年齢群に経口薬として推奨される 1 日最大投与量（1.95 g/m^2）の約 1000 分の 1 であることを留意する必要がある。

アルビノウサギの角膜でシステアミンの濃度を測定する HPLC-MS の方法を開発、バリデートし（4.2.2.1-2、4.2.2.1-1）、臨床処方を選択するための試験に使用した。

オリエンテーション試験として、ゲル処方のシステアミンと US-NIH 標準溶液を投与し、システアミンの角膜内濃度を比較する試験を実施した（4.2.2.7-3）。

システアミンの眼内濃度は下記に応じて決定される：

- 処方に含まれるシステアミン濃度（4.2.2.7-2、4.2.2.7-5）、及び
- ゲル化剤の種類と粘度（4.2.2.7-1、4.2.2.7-4）

一般的にシスチン症でみられる眼症状を呈する C57/Bl/6 系統の CTNS -/-ノックアウトマウスに、システアミン塩酸塩点眼液 0.55%を長期にわたり連日反復投与し、シスチン結晶を低減する有効性、及び眼忍容性を評価した（4.2.1.1）。

カルメロースナトリウムを含有するシステアミン塩酸塩粘稠液についても、眼の局所的忍容性をウサギで評価した。短期投与試験ではゲル 50 µL を 20 分間に 5 回投与し（4.2.3.6-2）、長期投与試験では右眼に 50 µL を 12 週間にわたり反復投与（1 日 3 回又は 6 回）した（4.2.3.6-1）。4.2.3.6-1 で使用した処方は、臨床試験開始時に使用した処方と同じである。臨床開発では粘性を維持するためにカルメロースナトリウムの量をわずかに増やし、臨床製剤（2nd clinical formula）とした。

製造工程の最適化では、粘性を維持するためにカルメロースナトリウムの濃度を再度調節した。局所刺激性試験（4.2.3.6-3）を行い、システアミン塩酸塩点眼液 0.55%の 2 番目の臨床バッチと商用バッチの本質的な同一性を裏付けた。ウサギの眼忍容性は、臨床製剤（2nd clinical formula）と Pre-Industrial formula を 1 ヵ月及び 3 ヵ月にわたって連日投与して評価した。

各処方を表 2.6.1-2 に要約する。

表 2.6.1-2 臨床製剤（1st clinical formula）、臨床製剤（2nd clinical formula）、及び Pre-Industrial formula の定性的及び定量的組成

	臨床製剤 （1st clinical formula）	臨床製剤 （2nd clinical formula）	Pre-Industrial formula
成分：処方（百分法）（w/w）			
システアミン塩酸塩	0.55%	0.55%	0.55%
カルメロースナトリウム [redacted]	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
ベンザルコニウム塩化物	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
エデト酸二ナトリウム	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
クエン酸一水和物	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
[redacted]	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
[redacted]	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
[redacted]	QS pH=4.4	QS pH=4.4	QS pH=4.4
注射用水	QS 100.00%	QS 100.00%	QS 100.00%

Source: 2.3P 表 7

申請者はニシスタゴンカプセルの製造販売承認申請時に、システアミンの非臨床薬理及び毒性について 1980 年から 1996 年 6 月まで検索した文献を提出している。過去のデータを補完するために、2013 年までの期間をカバーする文献検索を実施した。要約のセクションと非臨床試験の概要では、2013 年までの新しい文献データも適宜含めた。

2.6.2　引用文献

(1) Erlenmeyer, E. Synthese des Cystins. 1903. p. 2720.-2
(2) Gahl WA, Thoene J, Schneider J. Cystinosis: A disorder of lysosomal membrane transport. In: Scriver CR, Beaudetal AL, Sly WS, et al., editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease New York; McGraw-Hill. 2000. p. 5085-108.
(3) Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. N Engl J Med 2002;347:111-21.
(4) Gahl WA, Bashan N, Tietze F, et al. Cystine transport is defective in isolated leukocyte lysosomes from patients with cystinosis. Science 1982;217:1263-5
(5) Town M, Jean G, Cherqui S, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. Nat Genet 1998;18:319-24.
(6) Kalatzis V, Cherqui S, Antignac C, et al. Cystinosin, the protein defective in cystinosis, is a H(+)-driven lysosomal cystine transporter. EMBO J 2001;20:5940-9.
(7) Attard M, Jean G, Forestier L, et al. Severity of phenotype in cystinosis varies with mutations in the CTNS gene: predicted effect on the model of cystinosin. Hum Mol Genet. 1999;8:2507-14.
(8) Anikster Y, Lucero C, Guo J, et al. Ocular nonnephropathic cystinosis: clinical, biochemical, and molecular correlations. Pediatr Res. 2000; 47:17-23.
(9) Servais A, Moriniere V, Grunfeld JP, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping; Clin J Am Soc Nephrol. 2008. 3:27-35
(10) Geelen JM, Monnens LA, Levtchenko EN. Follow-up and treatment of adults with cystinosis in the Netherlands. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(10):1766-70.
(11) Niaudet P, Tête M-J, Broyer M. Renal disease cystinosis. In: Cystinosis. M. Broyer ed. Elsevier, Paris. 1999. pps 36-41.
(12) Thoene et al. Intracellular cystine depletion by aminothiols *in vitro* and *in vivo*. J. Clin. Invest., 1976;58, 180-189.
(13) Gahl WA, Tietze F, Butler JD, Schulman JD. Cysteamine depletes cystinotic leucocyte granular fractions of cystine by the mechanism of disulphide interchange. Biochem J. 1985;228:545- 50.
(14) Pisoni et al. Detection and characterization of carrier-mediated cationic amino acid transport in lysosomes of normal and cystinotic human fibroblasts. J. Biol. Chem. 1995;260(8): 4791- 4798.
(15) Kaiser-Kupfer MI, Fujikawa L, Kuwabara T, Jain S, Gahl WA. Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. N Engl J Med. 1987;316:775-9.

2.6.2 薬理試験の概要文

目次

略語一覧.....3
2.6.2　薬理試験の概要文.....4
2.6.2.1　まとめ.....4
2.6.2.2　効力を裏付ける試験.....4
2.6.2.2.1　システアミンの内因的形成と生物学的な役割.....4
2.6.2.2.2　シスチン症におけるシステアミンの作用機序.....5
2.6.2.2.3　システアミンの薬力学的特性及び実験.....6
2.6.2.3　副次的薬理試験.....10
2.6.2.4　安全性薬理試験.....11
2.6.2.4.1　中枢神経系（central nervous system；CNS）に対する作用.....11
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験.....12
2.6.2.6　考察及び結論.....12
2.6.2.7　引用文献.....14

表一覧

表 2.6.2-1 線維芽細胞及びセルフリー化学反応における反応後の残留シスチン(3).....7
表 2.6.2-2 Ctns-/-マウスを使用したシステアミン塩酸塩点眼液 0.55%の有効性試験デザインの概要.....9
表 2.6.2-3 試験の最初の 3 ヵ月間におけるシスチン結晶の数.....9
表 2.6.2-4 試験の最後の 2 ヵ月におけるシスチン結晶の数.....9

図一覧

図 2.6.2-1 システイン異化経路（CDO：システインジオキシゲナーゼ）.....5
図 2.6.2-2 シスチン欠乏培地において、システアミンがシスチン症線維芽細胞の細胞内非タンパク質シスチン含量に与える作用.....6
図 2.6.2-3 シスチン症線維芽細胞からシステアミンが非タンパク質シスチンを枯渇させるモデルの案(3).....7

略語一覧

略語	英語
ALT	Alanine Aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	Aspartate Aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
CDO	Cysteine Dioxygenase（システインジオキシゲナーゼ）
CNS	Central Nervous System（中枢神経系）
CVI	Crystal Volume Index（結晶量インデックス
GSH	Glutathione Peroxidase（グルタチオンペルオキシダーゼ）
IC_{50}	Median Inhibition Concentration（50%阻害濃度）
irSS	Immunoreactive Somatostatin（免疫反応性ソマトスタチン）
IVCM	*in vivo* Confocal Microscopy （*in vivo* 共焦点顕微鏡）
NALFD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease（非アルコール性脂肪肝）
US-NIH	US-National Institutes of Health（アメリカ国立衛生研究所）
PRL	Prolactin（プロラクチン）
sc	Subcutaneous（皮下）
SS	Somatostatin（ソマトスタチン）
TG2	Transglutaminase 2（トランスグルタミナーゼ 2）
VEP	Visual Evoked Potentials（視覚誘発電位）

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

システアミン及び一部のアミノチオールについては、シスチン症患者由来の培養皮膚線維芽細胞において、異常に高いシスチンプールを急速に枯渇させることが示されている。この作用は、遊離システアミンがリソソームに入り、シスチンのジスルフィド交換反応に関与し、システインとシステイン-システアミン混合ジスルフィドを形成する機能によるものである。これらの 2 種類の化合物は欠乏したシスチノシン以外のトランスポーターによって、シスチン症のリソソームから搬出される。

システアミン塩酸塩点眼液 0.55%を Ctns-/-マウスに反復点眼した有効性試験では、5 μL を 1 日 3 回、3 ヵ月にわたって点眼したが、明らかなベネフィットはみられなかった。点眼頻度を 1 日 6 回に増やし、アメリカ国立衛生研究所（US-National Institutes of Health；US-NIH）システアミン溶液と比較したところ、いずれの投与でも明らかに等しい、好ましい効果（システイン結晶数の低減）が観察された。角膜混濁の重症度の定性的な評価では、投与マウスと未投与マウスに明らかな違いはみられなかった。月齢 5 ヵ月の Ctns-/-マウスを使用した試験では、点眼を 1 ヵ月継続するだけでシステアミンの明らかな作用がみられた。

システアミンについて、リソソーム内のシスチン枯渇作用以外の薬理学的／生物学的効果が報告されている。最も重要な作用は、(a) 細胞内グルタチオンレベルが増加することによる抗酸化作用、(b) トランスグルタミナーゼ 2 の阻害、及び（c）組織ソマトスタチンとプロラクチンの枯渇によるものである。

げっ歯類にシステアミンを皮下投与した試験では、明らかに起源の異なる中枢神経系毒性を誘発する傾向が示されている。50 mg/kg 以上の皮下（subcutaneous；sc）投与で学習及び記憶機能に悪影響があると考えられ、1 日量の 3 倍を投与すると運動機能に影響があるなど、非常に高い投与量では発生機序が異なる毒性が生じている。また、ラットとマウスでは学習機能障害に関して、異なるパターンで毒性を示したデータもある。点眼薬として投与される量は任意の年齢群に経口薬として推奨される 1 日最大投与量の約 1000 分の 1 という低用量であるため、点眼薬として使用したときの中枢神経系毒性のリスクは非常に限られていると考えられる。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　システアミンの内因的形成と生物学的な役割

システアミン（2-アミノエタンチオール）は哺乳類細胞の自然な産物で、アセチル補酵素 A 分子の末端領域を形成し、アセチル補酵素 A はこの部位でペプチド結合によりパントテン酸部分と結合する。システアミンはアミノ酸システインの分解産物であり、酵素パンテテイナーゼの作用によるアセチル補酵素 A の酵素分解で生じる（図 2.6.2-1）。

システアミンは膜透過性も有する化合物で、リソソームに入り、シスチンのジスルフィド交換反応に関与し、システイン及びシステイン-システアミン混合ジスルフィドを形成する(1)。

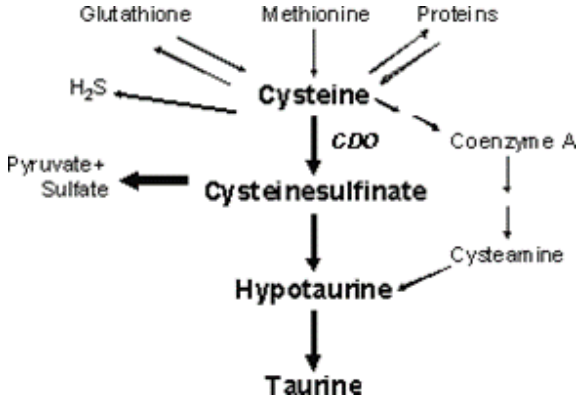


図 2.6.2-1 システイン異化経路（CDO：システインジオキシゲナーゼ）

2.6.2.2.2　シスチン症におけるシステアミンの作用機序

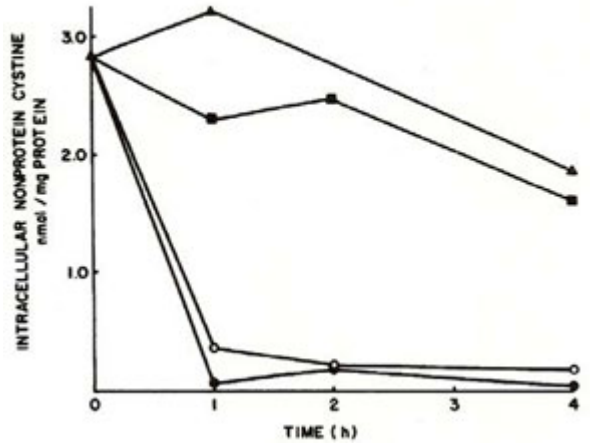
シスチン症における基本的な欠損は 1982 年に明らかになり、原因遺伝子である CTNS（OMIM 606272）は 1998 年に発見された。CTNS は染色体 17p にあり、367 アミノ酸からなり 7 つの膜貫通ドメインを有するタンパク質、シスチノシンをコード化する。シスチノシンはジスルフィドアミノ酸シスチンをリソソームから細胞質へ搬出し、シスチンは細胞質でシステインに分解される。シスチン症ではこの搬送プロセスに欠陥があり、シスチンがリソソーム内に蓄積し、ほとんどの細胞でシステイン結晶が形成される。この病理過程は、輸送活性が残留している一部のシスチン症では緩和されている。上記のように、腎性シスチン症の標的療法では、リソソームに入ることのできる遊離システアミンを経口投与する。経口投与されたシステアミンはシスチンのジスルフィド交換反応に関与し、システインとシステイン-システアミン混合ジスルフィドを形成し、この 2 つは、欠陥のあるシスチノシン以外のトランスポーターでシスチン症患者のリソソームから搬出される。

シスチン症で観察される組織損傷はシスチンの蓄積に依存することが示されているが、損傷が生じる機序は依然として不明である。シスチン症患者の線維芽細胞を使用して行われた試験では、アポトーシスの亢進が示唆された。Kessler ら[(2)]は酸化ストレスがアポトーシスの知られた誘導因子であることに基づき、システアミンの抗酸化作用が幼若ラットの脳において酸化ストレスの複数のパラメータに作用する可能性を評価した。この試験では、NaOH 緩衝液に入ったシステアミンを 10 mg/kg の用量で 3 時間の間隔をあけて 3 回皮下注射し、動物は最後の注射から 1 時間後に安楽死させた。システアミンにより、脂質過酸化及びグルタチオンペルオキシダーゼ活性が低下し、タンパク質のカルボニル含有量とカタラーゼ活性が増加した。*In vitro* 試験では、システアミンは脂質過酸化、2',7'-ジヒドロジクロロフルオレセインの酸化、タンパク質のカルボニル含量とカタラーゼ活性を減少させ、グルタチオンペルオキシダーゼ活性を増加させた。これらの結果は、システアミンにはスーパーオキシドフリーラジカルと過酸化水素のスカベンジャーとして機能する可能性があることを示唆する。このため、システアミンはシスチン枯渇作用のみでなく、フリーラジカルスカベンジャーとしてアポトーシスによる細胞損傷を低減することにより、シスチン症患者の寿命を延ばす可能性があると推測される。

2.6.2.2.3　システアミンの薬力学的特性及び実験

細胞内シスチン低減作用：*in vitro* 試験

シスチン症患者由来でシスチンが負荷された培養線維芽細胞は、細胞内の非タンパク質結合シスチン濃度を低下させる方法を評価する便利な *in vitro* 試験系である。一部のアミノチオールはシスチン症患者由来の培養皮膚線維芽細胞の異常に高いシスチンプールを急速に枯渇させることが、すでに 1976 年に示されている[3]。1 mM システアミン及び 0.1 mM システアミンを投与すると、培養線維芽細胞の遊離シスチン含量は 1 時間以内に 90%超減少し、0.1 mM システアミンを培地に投与するとシスチンは最初の 15 分間で 50%減少した（図 2.6.2-2）。

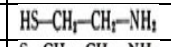
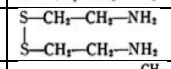
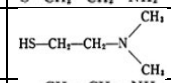
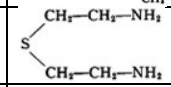
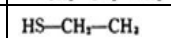
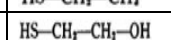
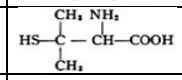
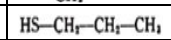
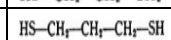
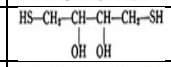
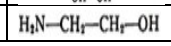


1.0 mM●、0.10 mM○、0.01 mM■、対照▲[3]

図 2.6.2-2 シスチン欠乏培地において、システアミンがシスチン症線維芽細胞の細胞内非タンパク質シスチン含量に与える作用

表 2.6.2-1 に、システアミン及び類似体がシスチン症細胞の細胞内非タンパク質シスチン含量に与える作用、及び一部の化合物が簡単なセルフリー化学反応で L シスチンに与える作用を示す。ジスルフィドシスタミンも、シスチン症細胞から遊離シスチンを枯渇させ、ジメチル誘導体である 2 ジメチルアミノエタンチオールも、1 mM の濃度で細胞内非タンパク質シスチンを枯渇させる、システアミンとほぼ同様の効果がある。これらの濃度及び反応条件では、分子量はほぼ同じでも 2 位にアミンではなく水素、ヒドロキシル基又はメチル基を有するスルフヒドリル化合物は、シスチン症線維芽細胞からシスチンを枯渇させなかった。

表 2.6.2-1 線維芽細胞及びセルフリー化学反応における反応後の残留シスチン(3)

化合物	構造	対照に対する割合	
		線維芽細胞*	単純な化学反応 ‡
対照		1.00	1.00
システアミン		0.03	<0.01
シスタミン		0.03	0.93
ジメチルアミノエタンチオール		0.08	-
ビス（2-アミノエチル）スルフィド		1.06	1.23
エタンチオール		1.06	-
メルカプトエタノール		1.00	<0.01
ペニシラミン		1.10	0.03
1-プロパンチオール		0.88	-
1,3 プロパンジチオール		0.52	-
ジチオトレイトール		0.35	-
エタノールアミン		1.13	1.15

* 化合物をシスチン欠損培地に添加し（最終濃度 1 mM）、37℃で 1 時間インキュベートして細胞を採取した。表は、2 種類のシスチン症細胞株を使用した 2 件の実験の結果である。対照値は DTT とシスタミンについては、細胞タンパク質 1 mg あたり 7.15 nmol、他の化合物については細胞タンパク質 1 mg あたり 3.73 nmol である。

‡ L-シスチンと試薬（濃度 1 mM）の間のセルフリー化学反応。実験は pH 7.4、10 mM リン酸カリウム緩衝液、温度 37℃、インキュベーション時間 30 分で行った。5 mM NEM を添加して反応を停止し、残留シスチンをシスチン結合タンパク質アッセイで測定した。表は 2 件の実験の結果である。対照値は、システアミンについては 1.53 µM シスチン、その他については 3.5 µM シスチンである。

この *in vitro* モデル系は、シスチン症組織のリソソーム中に蓄積されたシスチンと反応し、システインとシステイン-システアミン混合ジスルフィドを形成することによって作用を発揮すると考えられているシステアミンの研究に有用である。これらの分子はいずれも、インタクトなリジン輸送系によってリソソームから搬出される（図 2.6.2-3）。この輸送系のエビデンスは、1985 年に Pisoni ら(4)の試験から得られた。

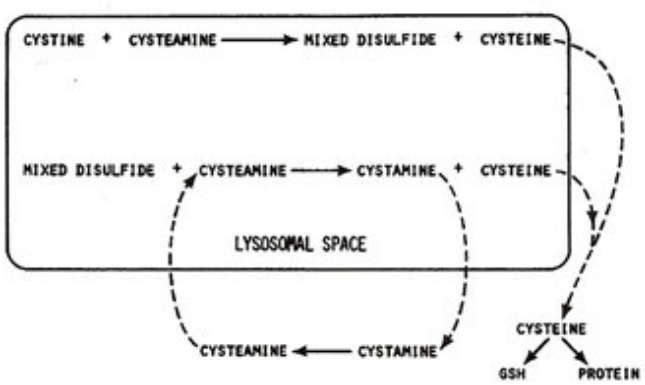


図 2.6.2-3 シスチン症線維芽細胞からシステアミンが非タンパク質シスチンを枯渇させるモデルの案(3)

細胞内シスチン低減作用：*in vivo* 試験

遺伝子 CTNS（シスチノシンをコード化）のマウスホモログ Ctns はヒト 17p13 と相同である第 11 染色体の領域にある。2.5 kb の Ctns 転写物は、7 つの N-グリコシル化部位、7 つの TM、及び 2 つのリソソーム標的シグナルを含む、シスチノシンと 92.6%が相同な 367 アミノ酸配列をコード化する。Cherqui らは、シスチン症の病因の理解を深め、候補となる治療薬を評価するモデルシステムを開発するために、胚性幹細胞で遺伝子ターゲティングを用いて最初のマウスモデルを作製し、Ctns ヌル（Ctns−/−）マウスの臨床的、組織学的、及び生化学的表現型を発表した(5)。

Ctns-/-マウスでは、検討したすべての臓器でシスチンが蓄積されていた。Ctns+/+マウス、Ctns+/−マウス、及び Ctns−/−マウスについて、出生から 1 歳になるまでの種々の臓器における細胞内シスチン含量を競合的ラジオイムノアッセイで評価した。合計で 161 アッセイ（Ctns+/+について 71、Ctns+/−について 21、Ctns−/−について 69）を行ったところ、Ctns+/+マウスに比べ Ctns−/−マウスではシスチン含量が有意に高かった（タンパク質 1 mg あたり half シスチン 0.55 ± 0.13 nmol vs. 22.5 ± 4.3 nmol）。検討したすべての臓器でシスチンが明らかに蓄積されており、蓄積は一貫して肝臓でもっとも多く、脳でもっとも少なかった。この蓄積は出生時からみられ、年齢と共に増加した。また、シスチン症で特徴的なシスチン結晶もみられ、シスチン症患者と同様の眼の変化、骨の欠陥及び行動の異常も生じた。興味深いことに、Ctns-/-マウスは近位細尿管症や腎不全の徴候を示さなかった。申請者が依頼者となった試験では、シスチン症マウスモデルを使用し、種々の組織においてシステアミンのシスチンクリアランス効果を評価した。

Ctns-/-マウスに連日反復点眼したときのシスチン結晶を低減させる有効性と眼忍容性の長期的評価（4.2.1.1）

この試験の目的は、Ctns-/-マウスにシステアミン塩酸塩点眼液 0.55%を連日反復点眼し、角膜内のシスチン結晶の密度／数が低下するかどうかを評価することであった。雌雄それぞれ 24 匹の動物を、試験群（システアミン塩酸塩点眼液 0.55%）と未投与群の 2 群に割り当てた（表 2.6.2-2）。試験開始時の月齢は約 4 ヵ月であった。3 ヵ月終了時に、対照群を 2 サブグループに分け、1 サブグループは未投与対照サブグループ、もう 1 サブグループは標準システアミン溶液（NIH 処方）投与群として、さらに 2 ヵ月試験を継続した。全試験期間は 5 ヵ月で、眼忍容性も評価した。

動物の生存状態と全身状態の観察は 1 日 1 回、体重と眼の肉眼での反応確認は週 1 回、スリットランプ検査と共焦点顕微鏡（製品名：HRT-II）による角膜内シスチン結晶の測定は月 1 回行った。試験終了時にすべての動物で剖検を行い、眼からサンプルを採取して組織学的検査を行った。

表 2.6.2-2 Ctns-/-マウスを使用したシステアミン塩酸塩点眼液 0.55%の有効性試験デザインの概要

群	処理	投与		評価	動物数	
		最初の 3 ヵ月	4 ヵ月以降		雄	雌
1	無処理	-	-	眼の観察（スリットランプ） 角膜の共焦点顕微鏡検査（製品名：HRT-II）	2	5
2	システアミン塩酸塩点眼液 0.55%	連日 8 時間以内に 3 回 5 µL を点眼	連日 8 時間以内に 6 回 5 µL を点眼		7	5
3	NIH	n/a			3	2

Source: 4.2.1.1 Section 7.1

最初の 3 ヵ月は、システアミン塩酸塩点眼液 0.55%投与マウス及び未投与マウスで結晶の数に違いはなかった（表 2.6.2-3）。標準偏差は大きく、未投与マウス数匹では、結晶数が大きく増加することはなかった。

表 2.6.2-3 試験の最初の 3 ヵ月間におけるシスチン結晶の数

投与	シスチン結晶の総数（平均±SD／n は眼の数）			
	ベースライン	Month 1	Month 2	Month 3
未投与	571.2 ± 347.2 (n=22)	973.4 ± 554.9 (n=20)	1,182.0 ± 662.9 (n=19)	1,425.9 ±534.6 (n=18)
システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 1 日 3 回	555.0 ± 241.7 (n=22)	890.1 ± 442.5 (n=20)	965.0 ± 593.3 (n=18)	1,255.4 ± 531.9 (n=16)

Source: 4.2.1.1 Section 10.1.1

未投与マウスでは 3～4 ヵ月目からシスチン結晶形成が明らかに進行し、結晶形成の進行をシステアミン塩酸塩点眼液 0.55%投与マウスと NIH 処方投与マウスで比較したところ、システアミンの 1 日 6 回点眼で結晶形成の増加が停止すると考えられた（表 2.6.2-4）。

表 2.6.2-4 試験の最後の 2 ヵ月におけるシスチン結晶の数

投与	シスチン結晶の総数（平均±SD／n は眼の数）		
	Month 3	Month 4	Month 5
未投与	1,295.0 ± 584.5 (n=11)	1,848.4 ± 574.6 (n=8)	2,012.5 ± 721.2 (n=8)
NIH 溶液 1 日 6 回	1,631.5 ± 399.3 (n=7)	1,416.5 ± 363.4 (n=8)	1,473.6 ± 374.3 (n=8)
システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 1 日 3 回	1,255.4 ± 531.9 (n=16)	1,009.0 ± 351.8 (n=17)	1,183.2 ± 597.5 (n=17)

Source: 4.2.1.1 Section 10.1.2

Ctns-/-マウスを使用したこの試験では、システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 5 µL の 1 日 3 回の点眼を 3 ヵ月継続しても明らかな治療効果は示されなかった。点眼頻度を 1 日 6 回に増やし、NIH システアミン溶液と比較したところ、いずれの処置でも明らかに等しい、好ましい効果が観察された。しかし、未投与マウスでの結晶形成も投与マウスでの投与に対する反応も、変動が大きかった。角膜混濁の重症度を定性的に評価したが、投与マウスと未投与マウスに明らかな違いはみられなかった。

システアミン点眼剤がシスチン結晶量に与える作用を Ctns-/-マウスで評価した結果が最近報告された[6]。この試験では未投与マウスとシステアミン投与マウスを 5 匹ずつ使用し、*in vivo* 共焦点顕微鏡（*in vivo* Confocal Microscopy；IVCM）で結晶量インデックス（Crystal Volume Index；CVI）として変化を検出した。0.55%溶液は 1 日 4 回、1 ヵ月にわたって点眼した。比較試験の前に、未投与 Ctns-/-マウス 25 匹を使用して、シスチン結晶量の経時的な増加を測定した。その結果、CVI の増加は月齢 3 ヵ月から生じ、8 ヵ月でピークに達することが示された。比較試験では月齢 5 ヵ月の Ctns-/-マウスを使用したところ、投与 1 ヵ月後にすでにシステアミン投与の作用が明らかになり、CVI の増加はシステアミン投与マウスで 15%、未投与マウスで 173%であった（各動物の両眼を評価し、カウントした）。

2.6.2.3　副次的薬理試験

種々の用量／濃度のシステアミンについて、リソソーム内のシスチン枯渇作用以外の薬理作用が報告されている。最も重要な作用は、（a）細胞内グルタチオンレベルが増加することによる抗酸化作用（上記参照）、（b）トランスグルタミナーゼ 2 の阻害、及び（c）組織ソマトスタチンとプロラクチンの枯渇によるものである。システアミンの細胞に対する作用として、上記とは別に、カスパーゼ 3 の阻害、ヒートショックタンパク質の誘導及びメタロプロテイナーゼ発現の低減[7]も報告されているが、研究は進んでいない。繰り返しになるが、点眼薬として推奨される 1 日投与量（システアミン換算量として）は、任意の年齢群に経口薬として推奨される 1 日最大投与量の約 1000 分の 1 であることを留意する必要がある。

抗酸化活性

システアミンの抗酸化作用は、システインの細胞内取り込みを加速し、酸化作用を有する物質に対する細胞防御で主な役割を果たす細胞内グルタチオンの合成を間接的に増加させる性質によると考えられている[8]。しかし、チオールであるシステアミンは、チオールからこれに対応するジスルフィドへの酸化を触媒する遷移金属が存在し、チオールの濃度が 1 mM 未満であると、過酸化物（H_2O_2）の生成を介してオキシダントとしても作用しうる[9]。さらに、細胞内でシステアミン濃度が高濃度であると（50%阻害濃度［IC_{50}；Median Inhibition Concentration］）= 1.69 mM）、グルタチオンペルオキシダーゼ（Glutathione Peroxidase；GSH）を阻害し[9]、体内でこの濃度に達すると細胞毒性が増加する。

現在、治療用抗酸化物質としてのシステアミンの臨床的有用性は、非アルコール性脂肪肝（Non-Alcoholic Fatty Liver Disease；NALFD）を対象として検討されている[10]。小児 13 例に 300～1000 mg のシステアミンを 1 日 2 回投与した第 IIa 相試験では、十分に期待がもてるアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase；ALT）とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase；AST）低減効果がみられ、この患者集団における第 IIb 相試験の根拠が得られた（http://clinicaltrials.gov/show/NCT01529268）。

トランスグルタミナーゼ 2 の阻害

また、システアミンはハンチントン病の治療薬としても研究されており、この神経疾患における効果にはいくつかの機序が寄与していると考えられるが、多くの公表文献では、最初に提案されたトランスグルタミナーゼ 2（transglutaminase 2；TG2）に対する阻害作用に重点が置かれている[11]。TG2 の阻害は競合的かつ不可逆的であることが示されており[12]、この酵素の活性中心で

システインに結合することで生じる[13]。プロドラッグシスタミンの IC_{50} は 180 μM と報告され、同じ細胞株での細胞毒性は 500 μM 超で生じる[11]。ハンチントン病患者では種々の脳領域で TG2 の活性が亢進しており、変異ハンチンチンの存在下でアクチン-コフィリンのクロスリンクが生じ、細胞のストレス耐性が弱くなって死に至るという観察が報告されており[14]、この観察に基づいて、ハンチントン病に対するシステアミンの潜在的効果の機序が研究されている。

組織ソマトスタチンとプロラクチンの枯渇

システアミンをラットに体重 1 kg あたり 30 mg 単回経口投与すると、胃及び十二指腸では 4 時間、視床下部及び膵臓では 7 時間で免疫反応性ソマトスタチン（immunoreactive somatostatin；irSS）が最小限まで低下することが、すでに 1980 年代初期に示されている[15]。また別の試験では、システアミン 30 mg/kg 以上をラットに sc 投与すると、網膜、脳、頸髄で irSS を用量関連的かつ可逆的に枯渇させることも示されている[16]。ラットの膵臓における irSS の枯渇に焦点をあてた試験も行われている[17]。これらの試験から得られた結果は、システアミンは組織から irSS 分子を枯渇させるのではなく、化学構造を変え、ラジオイムノアッセイ法で検出できなくなっていることを示唆している[18]。

また、システアミンを *in vitro* 又は *in vivo* でラットの下垂体前葉及び血液に投与するとプロラクチン（prolactin；PRL）の生物学的及び免疫学的活性が急速、用量依存的、かつ可逆的（irSS と同様）に枯渇することも示されている[19]。システアミンのプロラクチンに対する作用とソマトスタチン（Somatostatin；SS）不活化作用の機序はほぼ同じであり、プロラクチン分子のジスルフィド結合と相互作用して免疫学的及び生物学的に不活化するのではないかと示唆されている。

システアミン 90 mg/kg を sc 投与した麻酔マウスでは、一次視覚野の両眼視に関連する種々の層から視覚誘発電位（visual evoked potentials；VEP）が記録された[20]。システアミンを投与したラットでは、VEP の振幅は皮質の中間層では減少していたが、深層では増加していた。投与から 7 時間後に視覚野を採取し、免疫細胞化学で解析したところ、irSS 含有皮質細胞の数が 20～30%減少していた。投与から 48 時間後までには、対照との比較でみられていた VEP 又は免疫反応性の変化は観察されなくなった。

システアミン 0.3～10 mg をウサギの硝子体内に 24 時間空けて 2 回注射し、網膜の irSS に与える作用を検討したところ[21]、irSS は 2 回目の注射から 24 時間後には約 50%減少していた。10 mg の投与では、網膜に非特異的な損傷がみられた。

2.6.2.4　安全性薬理試験

2.6.2.4.1　中枢神経系（central nervous system；CNS）に対する作用

システアミンを局所投与した場合、点眼薬による全身曝露は非常に少ないと予想されるため、システアミンの局所投与について、標準的な安全性薬理試験は行われていない。ラットに 50～250 mg/kg を単回 sc 投与し、自発運動及び受動的回避学習の記憶に与える作用を評価した試験では、200 mg/kg と 250 mg/kg の投与で自発運動活性化、150 mg/kg 以上の投与で頭頚部の振戦及び排便増加が誘発された[22]。50 mg/kg の投与では irSS が 50%枯渇したが、受動的回避学習では記憶保持能が有意に低下した。150 mg/kg 以上の高用量を sc 投与すると、皮質のノルアドレナリンレベルが低下してドパミンが増加し、ドパミン β 水酸化酵素を阻害したときと同様の状態が生じた。ラットを使用したその他の試験では、100 mg/kg を単回 sc 投与しても受動的回避学習で記憶保持能の障害はみられなかったが、モリス水迷路試験では潜時及び空間プローブ行動に障害がみ

られた[23]。

ラットに 150 mg/kg を 6 週間にわたり連日 sc 投与し、投与中止から 4～5 週間後の時点で空間学習／記憶及び運動機能を評価した実験では、投与により老化グリア細胞が増加し、モリス水迷路の成績が低下したが、自発運動には作用はみられなかった[24]。

マウスに 200 mg/kg を単回 sc 投与した試験では、ラットでみられた学習機能障害とは異なるパターンの学習機能障害が観察された[25]。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

具体的な薬力学的薬物相互作用試験は行っていない。システアミンは実験動物でソマトスタチンのレベルを下げ、行動、成長ホルモン、インスリンレベルに作用することが示されている。点眼薬として推奨される 1 日投与量（システアミン換算量として）は、任意の年齢のシスチン症患者に経口薬として推奨される 1 日最大投与量の約 1000 分の 1 であることから、経口システアミンでみられた臨床的に意味のある薬力学的相互作用に加えて、点眼システアミンによる意味のある作用が生じる可能性はないと考えられる。

2.6.2.6　考察及び結論

システアミン塩酸塩点眼液 0.55%はシステアミン塩酸塩として調製された活性化学物質であるシステアミンを含み、シスチン症患者における角膜シスチン結晶沈着の治療薬として提案されている。シスチン症は常染色体劣性の先天性代謝異常疾患であり、リソソームからのシスチンの搬出が障害されてシスチンがリソソーム内に蓄積し、特に腎臓で結晶が形成され、尿細管ファンコニー症候群と進行性の糸球体損傷が生じ、眼にも障害が起きる。腎性シスチン症の標的療法では、哺乳類細胞の自然な産物で膜透過性を有するシステアミンを経口投与する。システアミンはリソソームに入ることができ、ここでシスチンのジスルフィド交換反応に関与して、システインとシステイン-システアミン混合ジスルフィドを形成し、これらはいずれも、欠陥のあるシスチノシン以外のトランスポーターでシスチン症のリソソームから搬出される。

角膜内のシスチン結晶はシステアミンの経口投与では消失しないが点眼では反応するため[26]、Orphan Europe SARL（2019 年 4 月 5 日付で Recordati Rare Diseases SARL に社名変更）は 1 日 4 回点眼する点眼剤を開発した。本剤の処方と投与レジメンの臨床効果を支持するために、Ctns-/-マウスを使用して連日反復点眼する有効性試験を実施した。システアミン塩酸塩点眼液 0.55% 5 µL を 1 日 3 回、3 ヵ月にわたって投与したところ、明らかな治療効果はみられなかった。点眼回数を 1 日 6 回に増やし、NIH システアミン溶液と比較したところ、いずれの薬剤でも、ほぼ等しい好ましい効果が得られた（シスチン結晶数の減少）。しかし、角膜混濁の重度の定性的評価では、投与したマウスと未投与マウスに明らかな差はみられなかった。

Ctns-/-マウスにシステアミン点眼剤を投与し、シスチン結晶量への作用を評価した試験が最近報告された[6]。月齢 5 ヵ月の Ctns-/-マウスに、システアミン 0.55%点眼液を 1 日 4 回投与するレジメンを 1 ヵ月続けたところ、明らかな効果がみられた。Recordati Rare Diseases SARL が依頼者として実施した試験で観察された結果と比較すると、この試験では明らかに良好な結果が得られたが、使用した動物の月齢、点眼回数、検討したエンドポイントがこの違いにどの程度影響を及ぼしているのかは不明である。しかし、これまでに臨床で有効性のデータが得られているため、Ctns-/-マウスを使用した試験で得られた非臨床有効性の結果にいくらか違いがみられても、問題

はないと考えられる。

システアミンには、リソソーム内のシスチン枯渇作用以外にも、いくつかの薬理学的／生物学的効果があることはよく確立されている。最も重要な作用は、(a) 細胞内グルタチオンレベルが増加することによる抗酸化作用、(b) トランスグルタミナーゼ 2 の阻害、及び (c) 組織ソマトスタチンとプロラクチンの枯渇によるものである。これらの作用とは別の、細胞に対する作用としてカスパーゼ 3 の阻害、ヒートショックタンパク質の誘導及びメタロプロテイナーゼの発現低減[7]も報告されているが、研究は進んでいない。システアミンを点眼投与すると角膜局所の濃度は高くなりうるが、Ctns-/-マウスを使用した長期試験での組織学的分析でも、眼に望ましくない作用はみられていない（2.6.6.7 参照）。繰り返しとなるが、点眼薬として推奨される 1 日投与量（システアミン換算量として）は、任意の年齢群に経口薬として推奨される 1 日最大投与量の約 1000 分の 1 であることを留意する必要がある。

システアミンについては、適用される点眼薬からの全身への曝露は非常に少ないと考えられるため、標準の安全性薬理試験は行われていない。げっ歯類にシステアミンを sc 投与した試験では、明らかに起源の異なる学習機能障害を誘発する傾向が示されている。50 mg/kg 以上の sc 投与で学習及び記憶機能に悪影響があると考えられ、1 日量の 3 倍を投与すると運動機能に影響がある。ヒトに経口投与したときに、中枢神経系の有害事象は副作用としては珍しくない（ニシスタゴンカプセル SmPC）。しかし、点眼薬として投与される量は、任意の年齢群に経口薬として推奨される 1 日最大投与量の約 1000 分の 1 という低用量であるため、点眼薬として使用したときの中枢神経系毒性のリスクは非常に限られていると考えられる。

2.6.2.7　引用文献

(1) Gahl et al. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. Ann Intern Med. 2007;147:242-250.
(2) Kessler et al. Antioxidant effect of cysteamine in brain cortex of young rats. Neurochem Res. 2008;(33): 737-744.
(3) Thoene et al. Intracellular cystine depletion by aminothiols in vitro and *in vivo*. J. Clin. Invest. 1976; 58: 180-189.
(4) Pisoni et al. Detection and characterization of carrier-mediated cationic amino acid transport in lysosomes of normal and cystinotic human fibroblasts. J. Biol. Chem. 1985; 260(8): 4791- 4798.
(5) Cherqui et al. Intralysosomal cystine accumulation in mice lacking cystinosin, the protein defective in cystinosis. Mol. Cell Biol. 2002;22(21): 7622-7632.
(6) Simpson et al. Evaluation of topical cysteamine therapy in the $CTNS^{-/-}$ knockout mouse using *in vivo* confocal microscopy. Molecular Vision. 2011;17:2649-2654.
(7) Besouw et al. Cysteamine: an old drug with new potential. Drug Discovery Today. 2013;18(15/16) :785-792.
(8) Meier & Issels. Promotion of cyst(e)ine uptake. Methods in Enzymology. 1995;252:103-112.
(9) Jeitner & Lawrence, Mechanisms for the cytotoxicity of cysteamine. Toxicol Sci. 2001;63(1): 57-64.
(10) Dohil et al. Enteric-coated cysteamine for the treatment of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(9):1036-44.
(11) Schaertl et al. A profiling platform for the characterization of transglutaminase 2 (TG2) inhibitors. J. Biomol Screen. 2010;15(5):478-87.
(12) Siegel & Khosla. Transglutaminase 2 inhibitors and their therapeutic role in disease states. Pharmacol Ther. 2007;115(2); 232-245.
(13) Lorand & Konrad, Transglutaminases. Molecular and Cellular Biochemistry. 1984;58: 9-35.
(14) Munsie et al. Mutant huntingtin causes defective actin remodeling during stress: defining a new role for transglutaminase 2 in neurodegenerative disease. Hum. Mol. Genet. 2011;20:1937-1951.
(15) Szabo & Reichlin. Somatostatin in rat tissues is depleted by cysteamine administration. Endcrinol. 1981; 09(6):225-7.
(16) Sagar et al. Depletion of somatostatin-like immunoreactivity in the rat central nervous system by cysteamine. J. Neuroscience. 1982;2:225-231.
(17) Petersson & Hellerström. Rapid depletion of somatostatin in isolated mouse pancreatic islets after treatment with cysteamine. Acta endocrinologica. 1985;110(2):227-31.
(18) Kwok et al. Effects of cysteamine administration on somatostatin biosynthesis and levels in rat hypothalamus. Endocrinol. 1992;131(6):2999-3009.
(19) Millard et al. Cysteamine: a potent and specific depletor of pituitary prolactin. Science. 1982;217(4558): 452-54.
(20) Fontanesi et al. Cysteamine-induced depletion of somatostatinergic systems alters potentials evoked from the rat visual cortex. Vis Neurosci. 1996;13(2):327-34.
(21) Sagar & Martin. The effect of cysteamine on immunoreactive somatostatin in the rabbit retina. Neurosci Lett. 1982; 34(3):265-9.
(22) Haroutunian et al. Cysteamine-induced depletion of central somatostatin-like immunoactivity: effects on behavior, learning, memory and brain neurochemistry. Brain Res. 1987; 403(2):234-42.
(23) Fitzgerald & Dokla. Morris water task impairment and hypoactivity following cysteamine- induced reductions of somatostatin-like immunoreactivity. Brain Res. 1989; 505(2):246-50.
(24) Justino et al. Long-term effects of cysteamine on cognitive and locomotor behavior in rats: relationship to hippocampal glial pathology and somatostatin levels. Brain Res. 1997; 761(1):127-34.
(25) Nakata et al. Limited impairment of learning performances in mice treated with cysteamine. Bio Pharm Bull. 1995; 18(12):1773-5.
(26) Kaiser-Kupfer et al. A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nehphropathic cystinosis. Arch Ophthalmol. 1990; 108(5):689-93.

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験／一覧表

試験の種類	試験系	投与法	試験施設	出典	場所
薬効を裏付ける試験					
システアミンの細胞内シスチン枯渇作用	シスチン症患者の皮膚線維芽細胞	*In vitro*	南カリフォルニア大学医学部 米国カリフォルニア州 ロサンゼルス	Thoene et al., 1976[(1)]	モジュール 4
シスチン症線維芽細胞輸送系の評価	正常ヒト胎児線維芽細胞及びシスチン症のヒト胎児線維芽細胞	*In vitro*	ミシガン大学医学部 米国ミシガン州アナーバー	Pisoni et al., 1985[(2)]	モジュール 4
システアミン酒石酸による眼のシスチンクリアランス	シスチン症マウスモデル：CTNS(-/-)マウス	点眼 （5 ヵ月にわたり 5 µl を 1 日 3～6 回投与）	[redacted] フランス [redacted]	4.2.1.1	モジュール 4
定量 *in vivo* 共焦点顕微鏡によるシスチン結晶量の変化測定	シスチン症マウスモデル：CTNS(-/-)マウス	点眼薬（0.55%）を 4 週間	カリフォルニア大学 Eye Institute、米国アーバイン	Simpson et al., 2011[(3)]	モジュール 4

被験物質：システアミン

2.6.3.2　安全性薬理試験

点眼による安全性薬理試験のデータはない。

2.6.3.3　引用文献

(1) Thoene et al. Intracellular cystine depletion by aminothiols in vitro and in vivo. J. Clin. Invest. 1976; 58, 180-189.
(2) Pisoni et al. Detection and characterization of carrier-mediated cationic amino acid transport in lysosomes of normal and cystinotic human fibroblasts. J. Biol. Chem. 1985;260(8): 4791-4798.
(3) Simpson et al. Evaluation of topical cysteamine therapy in the CTNS−/− knockout mouse using in vivo confocal microscopy. Molecular Vision. 2011;17:2649-2654.