

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

ホモシスチン尿症治療剤

サイスタダン[®]原末

Cystadane[®]

剤形	経口用散剤
製剤の規制区分	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	本剤1g中にベタイン1gを含む
一般名	和名：ベタイン（JAN） 洋名：Betaine（JAN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2014年1月17日
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2014年5月23日 発売年月日：2014年5月27日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：株式会社レクメド
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社レクメド 問い合わせ先：電話：042-732-2209 FAX：042-732-2208 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

本IFは2015年4月改定（第4版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.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、添付文書で赤字・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もあり、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 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名
 - 1-1 和名 2
 - 1-2 洋名 2
 - 1-3 名称の由来 2
2. 一般名
 - 2-1 和名(命名法) 2
 - 2-2 洋名(命名法) 2
 - 2-3 ステム(stem) 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名(命名法) 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
 - 1-1 外観・性状 3
 - 1-2 溶解性 3
 - 1-3 吸湿性 3
 - 1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点 3
 - 1-5 酸塩基解離定数 3
 - 1-6 分配係数 3
 - 1-7 その他の主な示性値 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形
 - 1-1 剤形の区別、外観及び性状 4
 - 1-2 製剤の物性 4
 - 1-3 識別コード 4
 - 1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 4

2. 製剤の組成	
2-1 有効成分(活性成分)の含量	4
2-2 添加物	4
2-3 その他	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	5
7. 溶出性	5
8. 生物学的試験法	5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
14. その他	6
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	8
3-2 臨床効果	8
3-3 臨床薬理試験	9
3-4 探索的試験	9
3-5 検証的試験	10
3-6 治療的使用	14
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	15
2-2 薬効を裏付ける試験成績	16
2-3 作用発現時間・持続時間	16
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度	17
1-2 最高血中濃度到達時間	17

1-3	臨床試験で確認された血中濃度	17
1-4	中毒域	19
1-5	食事・併用薬の影響	19
1-6	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	19
2.	薬物速度論的パラメータ	
2-1	解析方法	19
2-2	吸収速度定数	19
2-3	バイオアベイラビリティ	19
2-4	消失速度定数	19
2-5	クリアランス	19
2-6	分布容積	20
2-7	血漿蛋白結合率	20
3.	吸収	20
4.	分布	
4-1	血液-脳関門通過性	20
4-2	血液-胎盤関門通過性	20
4-3	乳汁への移行性	20
4-4	髄液への移行性	20
4-5	その他の組織への移行性	21
5.	代謝	21
6.	排泄	21
7.	トランスポーターに関する情報	21
8.	透析等による除去率	21

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	22
2.	禁忌内容とその理由	22
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
5.	慎重投与内容とその理由	22
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
7.	相互作用	
7-1	併用禁忌とその理由	24
7-2	併用注意とその理由	24
8.	副作用	
8-1	副作用の概要	24
8-2	重大な副作用と初期症状	25
8-3	その他の副作用	25
8-4	項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	26
8-5	基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	27

8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	27
9. 高齢者への投与	27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
11. 小児等への投与	27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
13. 過量投与	28
14. 適用上の注意	28
15. その他の注意	28
16. その他	28

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
1-1 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	29
1-2 副次的薬理試験	29
1-3 安全性薬理試験	30
1-4 その他の薬理試験	30
2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	31
2-2 反復投与毒性試験	31
2-3 生殖発生毒性試験	31
2-4 その他の特殊毒性	31

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	32
2. 有効期間又は使用期限	32
3. 貯法・保存条件	32
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1 薬局での取り扱い上の留意点について	32
4-2 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)	32
4-3 調剤時の留意点について	32
5. 承認条件等	32
6. 包装	32
7. 容器の材質	33
8. 同一成分・同効薬	33
9. 国際誕生年月日	33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
11. 薬価基準収載年月日	33
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	33
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
14. 再審査期間	33

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
16. 各種コード	33
17. 保険給付上の注意	33
XI. 文献	
1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	36
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	39
XIII. 備考	
その他の関連資料	41

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、広く食用の魚介類や植物に存在する化学的に純粋な天然物である。1866年、Scheiblerによりサトウダイコンから初めて分離された。ベタイン塩酸塩は米国薬局方に収載されており、ドイツでは、ベタインクエン酸塩が医薬品として脂肪肝や他の肝疾患に使用されている。また、日本では、ベタインは食品添加物(調味料)として使用されている。

本剤はホモシスチン尿症の治療剤として、既にフランスのOrphan Europe SARL等により世界33カ国以上で、販売(1996年米国承認、2007年欧州承認)されている。この疾患は先天的な遺伝子の異常によりホモシステイン及びホモシスチンが体内に蓄積し、尿中へ大量に排出される希少疾患で、シスタチオニンβ合成酵素(CBS)欠損症、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損症、コバラミン(cbl)補酵素代謝異常などの病型があり、中枢及び末梢神経系症状、心血管系症状、骨格系症状及び眼科系症状などが発現する。

日本国内では、本疾患に対する治療薬がなく、早期開発が望まれていたが、2011年7月の「未承認薬使用問題検討会議」(現:「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」)にて、ベタインは、本疾患の治療薬として早期に開発が求められる未承認薬に指定された。株式会社レクメドが当該開発会社として承認され、ベタインの日本国内での開発・販売に関し、Orphan Europe SARLとのライセンス契約を2011年9月に締結した。日本先天代謝異常学会の協力を得て、ホモシスチン尿症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施し、2013年3月に製造販売承認申請を行い、「ホモシスチン尿症」を効能・効果として2014年1月に製造販売承認を取得した。また、本剤は2012年3月19日に希少疾病用医薬品に指定されており、再審査期間は10年である。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、国内で初めて承認された「ホモシスチン尿症」治療薬である。
- (2) ホモシスチン尿症患者における血漿中総ホモシステイン値を減少させる。
- (3) 本剤は、用量調節が容易な経口用散剤(原末)である。
- (4) 副作用

国内第Ⅲ相試験(32週時)における副作用の発現率は33.3%(2/6例)であった。発現した副作用は、発熱、感染性腸炎(各1例[16.7%])であった。

海外で実施された市販後の調査(欧州280例、米国113例)において、14例(3.6%)に21件の副作用が報告された。全体で2件以上報告された副作用は悪心(6件[1.5%^{注1)})、下痢(3件[0.8%^{注1)})、嘔吐、変色菌(2件[0.5%^{注1)})であった。

なお、重大な副作用として血漿中メチオニン値の上昇を伴う脳浮腫(頻度不明^{注2)})が報告されている。

注1) 海外の市販後の調査では、各副作用の発現例数が示されていないため、発現件数=例数として発現頻度を算出した。

注2) 自発報告等によるため。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

1-1 和名

サイスタダン原末

1-2 洋名

Cystadane

1-3 名称の由来

特になし

2. 一般名

2-1 和名(命名法)

ベタイン(JAN)

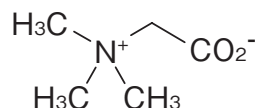
2-2 洋名(命名法)

Betaine(JAN)、Betaine Anhydrous(INN)

2-3 ステム(stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₅H₁₁NO₂

分子量：117.15

5. 化学名(命名法)

2-(Trimethylammonio) acetate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：RM-003

7. CAS登録番号

107-43-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1-1 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがある。

(承認時資料：2014年1月)

1-2 溶解性

水に非常に溶けやすい(160g/100g)。

(承認時資料：2014年1月)

1-3 吸湿性

吸湿性である。

(承認時資料：2014年1月)

1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点

301 ~ 305℃ (310℃付近で分解)

(承認時資料：2014年1月)

1-5 酸塩基解離定数

pKa : 1.87 (25℃)

(承認時資料：2014年1月)

1-6 分配係数

該当資料なし

1-7 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

試 験	保存条件		保存形態	保存期間	結 果
	温 度	湿 度			
加速試験	40 ± 2℃	75 ± 5% RH	ポリエチレン袋 (密閉)	6 ヶ月	変化なし
長期保存試験	25 ± 2℃	60 ± 5% RH		36 ヶ月	変化なし

(承認時資料：2014年1月)

3. 有効成分の確認試験法

赤外線吸収スペクトル測定法

(承認時資料：2014年1月)

4. 有効成分の定量法

高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

(承認時資料：2014年1月)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1-1 剤形の区別、外観及び性状

剤形：経口用散剤

規格：本剤1g中にベタイン1gを含有する。

性状：白色の粉末で、わずかに特異な臭いがある。

1-2 製剤の物性

該当しない

1-3 識別コード

なし

1-4 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

2-1 有効成分(活性成分)の含量

本剤1g中にベタイン1gを含有する。

2-2 添加物

なし

2-3 その他

該当しない

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

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験	25℃ /60% RH	HDPE ^{※1} 瓶 (300cc) /CRC ^{※2} 栓	36ヶ月	性状、 確認試験 (IR,HPLC)、 純度試験、 乾燥減量、 微生物限度 試験、含量	いずれの試験項目においても明確な変化は認められなかった。
加速試験	40℃ /75% RH	HDPE瓶 (300cc) / CRC栓	6ヶ月		いずれの試験項目においても明確な変化は認められなかった。
開栓後試験 ^{※3}	室温、 なりゆき湿度	HDPE瓶 (300cc) / CRC栓	92日間		いずれの試験項目においても明確な変化は認められなかった。
分包後試験 ^{※5}	25℃ /60% RH	分包装 ^{※4}	1ヶ月	性状、 確認試験 (IR)、 純度試験、 乾燥減量、 含量	1ヶ月で潮解が認められた。
	40℃ /75% RH		2週間		2週間で潮解が認められた。
	25℃ /60% RH	分包装、 チャック付アルミ袋	3ヶ月		いずれの試験項目においても明確な変化は認められなかった。
	40℃ /75% RH		2ヶ月		いずれの試験項目においても明確な変化は認められなかった。
水溶液中試験	室温	水溶液	24時間	確認試験 (HPLC)、 含量	24時間まで安定であった。
	37℃	胃酸様溶液	120分		2時間まで安定であった。

※1：HDPE：High Density Polyethylene

※2：CRC：Child Resistance Cap

※3：毎日朝夕にボトルの蓋を開け、粉末を採取し、再び蓋を閉める作業を繰り返した

※4：片面グラシン紙、片面透明ポリエチレンの分包紙

※5：社内資料

(承認時資料：2014年1月)

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(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

(承認時資料：2014年1月)

10. 製剤中の有効成分の定量法

高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

(承認時資料：2014年1月)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

チャイルドレジスタンスプラスチック容器

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ホモシスチン尿症

【解説】1996年に提案された「新生児マス・スクリーニング検査で発見されたホモシスチン尿症の治療法の再検討(スクリーニングの情報管理に関する研究)」(平成7年厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」、137-142)等では、ベタイン療法の治療指針が示されている。標準的な小児科学教科書であるNelson Textbook of Pediatrics, 18th Editionにおいても、ホモシスチン尿症の標準的治療薬としてベタインが記載されている。

国内臨床試験¹⁾にて、ホモシスチン尿症の患者を対象に、第Ⅲ相試験として非盲検非対照試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が検討された。

「V. 治療に関する項目 3-2 臨床効果」の項(8ページ)参照

<効能・効果に関連する使用上の注意>

臨床症状及び臨床検査値等により、ホモシスチン尿症(シスタチオニンβ合成酵素(CBS)欠損症、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損症、コバラミン(cbl)補酵素代謝異常)と診断された患者に投与すること。

【解説】ホモシスチン尿症は、先天的な酵素欠損又は代謝異常のためにメチオニンの代謝産物であるホモシステイン及びホモシスチン(2分子のホモシステインがジスルフィド結合したもの)が血中に蓄積し、尿中に大量のホモシスチンが排泄される疾患である。主な原因として、シスタチオニンβ合成酵素(以下、「CBS」)欠損、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(以下、「MTHFR」)欠損、コバラミン補酵素代謝異常(5-メチルテトラヒドロ葉酸-ホモシステインメチルトランスフェラーゼの障害)が知られている。

2. 用法及び用量

通常、ベタインとして11歳以上には1回3g、11歳未満には1回50mg/kgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態、血漿中総ホモシステイン値、血漿中メチオニン値等を参考に適宜増減する。

【解説】本剤は、日本人を対象とした用量設定試験を実施していない。国内で実施した非盲検非対照試験では、米国及び欧州添付文書を参考に用法・用量が設定された。

米国及び欧州添付文書の用法・用量は、成人では1日6gを2回に分割経口投与すると規定しているが、小児では年齢制限及び用量設定が異なっている。米国の添付文書では3歳以下の場合には初回用量を1日100mg/kgとし、3歳を超える場合は成人と同様、1日6gとしているが、欧州の添付文書では10歳以下の場合には初回用量を1日100mg/kgとし、10歳を超える(11歳以上)場合は成人と同様、1日6gとしている。

「ⅩⅦ. 参考資料 1. 主な外国での発売状況」の項(37ページ)参照

V. 治療に関する項目

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤は食事療法を含めた十分な栄養管理の下に投与する必要がある。

【解説】ホモシスチン尿症において、血中のホモシステイン／ホモシスチン量をコントロールするために、ベタインの単独療法を有効とする十分なデータはない。特にCBS欠損によるホモシスチン尿症患者では、食品由来の蛋白質の過剰摂取により血中のホモシステイン量およびメチオニン量の増加を招くため、低メチオニンミルクの摂取などの食事療法が治療の基本となっている。また、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂および葉酸も血中のホモシステイン／ホモシスチン量を低下させるため、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂および葉酸との併用で用いることが望ましいとされている。

ホモシスチン尿症のうち、最も多いとされるCBS欠損の治療として、低メチオニン・高シスチン食事療法が行われる。1996年に発表された改定治療指針²⁾によると、生後6ヵ月頃に普通食にした後、CBS活性を上昇させるためのビタミンB₆大量投与(40mg/kg/日、10日間投与)への反応性が確認され、ビタミンB₆に反応する場合は、その用量を漸減して最小有効用量で投与が継続される。一方、ビタミンB₆に反応しない場合はビタミンB₆の投与を中止して低メチオニン・高シスチン食事療法が行われるが、乳児期以降に食事療法のみで血中メチオニン値を治療目標値以下に維持することが困難であることが多く、そのような場合には本剤が併用され、2～3歳の時に再度ビタミンB₆への反応性を確認する。

CBS欠損以外のホモシスチン尿症については、MTHFR欠損の治療として本剤、葉酸、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、メチオニンの投与、コバラミン補酵素代謝異常の治療として本剤、ビタミンB₁₂の投与が行われる。

3. 臨床成績

3-1 臨床データパッケージ

試験の種類 (相、実施国)	試験番号	対象	試験デザイン	投与期間	資料 区分
薬物動態 (独国)	Wendel study	健康男性(12例)	オープン3 Periods	Period 1: 単回 Period 2: 5日間 Period 3: 単回	参考
有効性、安全性、 薬物動態 (PⅢ: 日本)	BET-11-301	小児及び成人ホモシ スチン尿症患者(6例)	非無作為化 非盲検 非対照	承認時: 32週 (最長約80週まで 継続)	評価
有効性、安全性 (PⅡ: 米国)	OMC-BETR-1	血液透析併用中の末 期腎障害を有する高 ホモシステイン血症 患者(45例)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	最大16週間	参考

3-2 臨床効果

国内第Ⅲ相試験¹⁾としてホモシスチン尿症患者6例(CBS欠損患者5例、MTHFR欠損1例)を対象にベタインを32週間投与したときの血漿中総ホモシステイン値の推移について検討した。試験前にベタイン(試薬)の治療を受けていた患者(CBS欠損患者4例、MTHFR欠損1例)では投与

前値から悪化しなかった。新規にベタインの投与を受けた患者(CBS欠損患者1例)では、投与16及び24週において血漿中総ホモシステイン値が基準値内(15 μ mol/L)まで減少した。

〔V. 治療に関する項目 3-5 検証的試験〕の項(10ページ)参照

3-3 臨床薬理試験

該当資料なし

■薬力学的試験

<参考：外国人データ>

①健康被験者を対象とした血漿中総ホモシステイン値の検討

外国人健康被験者のうち、血漿中総ホモシステイン値が高かった被験者(76例)を対象に、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験が実施された³⁾。被験者にプラセボ、ベタイン1.5g、3g又は6gのうちいずれかを6週間投与し、血漿中総ホモシステイン値を測定した。ベタイン1.5g、3g及び6g/日投与群における6週目の空腹時血漿中総ホモシステイン値は投与前値に比し、それぞれ1.3 μ mol/L(12%)、1.6 μ mol/L(15%)及び2.2 μ mol/L(20%)減少し、2週目においても同様に有意に減少した($p < 0.01$)。ベタイン投与群における2週目及び6週目の血漿中総ホモシステイン値は、プラセボ投与群に比し有意に低下した。

外国人健康被験者で血漿中総ホモシステイン値が高かった(8.9～21.0 μ mol/L)36例(男性15例、女性21例)を対象とした無作為化、プラセボ・葉酸対照、二重盲検試験においても同様な成績が報告されている⁴⁾。

②無水ベタイン漸増時の血漿中ベタイン濃度及び血漿中総ホモシステイン値の検討

外国人健康被験者35例(男性11例、女性24例)を対象に、無水ベタイン投与時の血漿中ベタイン濃度及び血漿中総ホモシステイン値を測定し、無水ベタイン漸増時の血漿中総ホモシステイン値への影響が検討された⁵⁾。1週目は無水ベタイン1g/日、2週目は無水ベタイン3g/日、3週目は無水ベタイン6g/日、4週目は無水ベタイン6g/日及び葉酸1mgが投与された。投与前の平均血漿中総ホモシステイン値(平均値 \pm 標準偏差)は11.3 \pm 3.6 μ mol/Lであったが、2週目には1.3 μ mol/L(10.4% [投与前からの変化率]、 $p < 0.001$)、3週目には1.8 μ mol/L(14.2% [投与前からの変化率]、 $p < 0.001$)、4週目には2.43 μ mol/L(19.3% [投与前からの変化率]、 $p < 0.01$)減少し、2、3及び4週目の血漿中総ホモシステイン値は投与前値と比較していずれも有意に減少した。

3-4 探索的試験

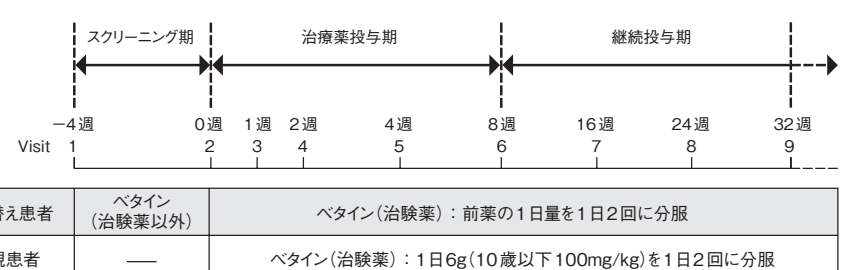
該当資料なし

V. 治療に関する項目

3-5 検証的試験

①国内第Ⅲ相試験(BET-11-301試験)¹⁾

「V. 治療に関する項目 3-2 臨床効果」の項(8ページ)参照

試験の目的	ホモシスチン尿症患者を対象に、血漿中総ホモシステイン値を指標としてベタインの有効性及び安全性について検討する。さらに、定常状態における血漿中ベタイン濃度を検討する。						
試験デザイン	非無作為化、非盲検、非対照、多施設共同試験						
試験の種類	第Ⅲ相、検証試験						
対象	小児及び成人ホモシスチン尿症患者						
選択基準	1) 以下の①～③いずれかに該当するホモシスチン尿症患者 ①シスタチオンβ合成酵素(CBS)欠損 ②5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損 ③コバラミン(cbl)補酵素代謝異常* *コバラミン(cbl)補酵素とは、cbl C、D、E、F 又は G を指す 2) Visit 1 及び Visit 2 の診察及び検査の結果、実施医療機関が定める検査基準値、自覚症状及び他覚所見等を参考に、治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加が適格と判定した患者						
除外基準	1) 同意取得前にベタイン投与による症状の悪化や忍容できない副作用を発現したことがある患者 2) 高度の高メチオニン血症を合併している患者 3) アルコール依存症又は薬物依存症を合併している患者 4) 妊娠及び授乳中の女性 5) その他、治験責任医師又は治験分担医師が当該治験参加を不適格と判断した患者						
例数	6例						
投与方法	①治験薬以外のベタインによる治療を受けていた患者(切り替え患者) Visit 2の前日までに服用していたベタインの1日用量と同量を1日2回(朝・夕方)に分割し、経口投与した。 ②新規に治療を受けた患者(新規患者) 1日6gを2回(朝・夕方)経口投与することとした。但し、年齢が10歳以下の場合、100mg/kg/日(1日2回に分割、朝・夕方)の経口投与から開始した。 なお、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、治験薬の投与量を増量・維持・減量した。  <table border="1" data-bbox="491 1617 1398 1713"> <tr> <td>切り替え患者</td> <td>ベタイン(治験薬以外)</td> <td>ベタイン(治験薬)：前薬の1日量を1日2回に分服</td> </tr> <tr> <td>新規患者</td> <td>—</td> <td>ベタイン(治験薬)：1日6g(10歳以下100mg/kg)を1日2回に分服</td> </tr> </table>	切り替え患者	ベタイン(治験薬以外)	ベタイン(治験薬)：前薬の1日量を1日2回に分服	新規患者	—	ベタイン(治験薬)：1日6g(10歳以下100mg/kg)を1日2回に分服
切り替え患者	ベタイン(治験薬以外)	ベタイン(治験薬)：前薬の1日量を1日2回に分服					
新規患者	—	ベタイン(治験薬)：1日6g(10歳以下100mg/kg)を1日2回に分服					
投与期間	製造販売承認取得日から8週間まで						
評価項目	有効性主要評価項目：治験薬投与期における最終評価時血漿中総ホモシステイン値 副次評価項目：治験薬投与期における評価時毎血漿中総ホモシステイン値、 治験薬投与期における最終評価時の血漿中ホモシスチン値 薬物動態評価項目：Visit 5 及び Visit 6 における血漿中ベタイン濃度 安全性評価項目：有害事象、生理学的検査、12誘導心電図、血漿中メチオニン値及び臨床検査 その他の評価項目：ホモシスチン尿症に関連する臨床症状						

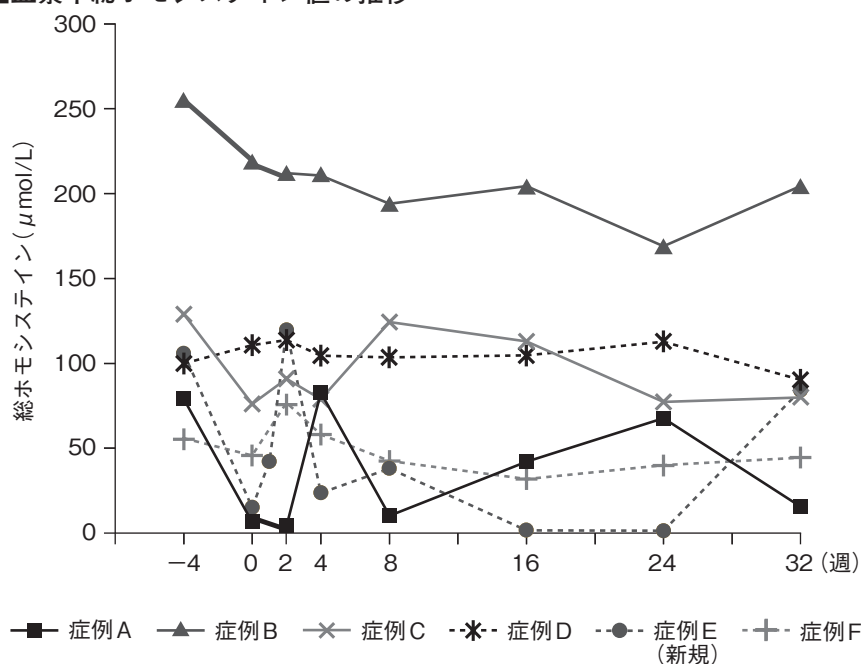
i) 血漿中総ホモシステイン値の推移

治験薬以外のベタインによる治療を受けていた患者(5例; CBS欠損4例、MTHFR欠損1例)では本剤への切り替え後の血漿中総ホモシステイン値に大きな変化を認めなかったことから、本剤の有効性が確認された。新規に本剤による治療を受けた患者(1例; CBS欠損患者)では、16及び24週目の血漿中総ホモシステイン値は基準値(15 μ mol/L)以下まで減少した。32週目の値は大きく増加したものの、これは32週目における増加は当該患者の食事療法の遵守状況による影響と考えられ、新規に治療を受けた患者においても、本剤の有効性が確認された。

	症例A	症例B	症例C	症例D	症例E	症例F	
病 型	CBS欠損	CBS欠損	CBS欠損	MTHFR欠損	CBS欠損	CBS欠損	
年 齢	42歳	19歳	17歳	38歳	4歳	37歳	
性 別	女性	男性	女性	女性	女性	女性	
体 重	47.0kg	77.0kg	53.0kg	95.7kg	15.0kg	63.4kg	
用 法・用 量	8g/日 分2	7.5g/日 分2	6g/日 分2	15g/日 分2	1.5～2.2g/日 分2	6g/日 分2	
投与前(-4週)	79.0	255.1	129.0	100.0	105.9	55.3	
投与前(0週)	6.5	218.4	76.2	110.8	15.1	45.5	
投与後	1週	—	—	—	—	42.2	—
	2週	4.3	212.1	90.9	113.7	119.6	75.7
	4週	82.7	210.7	79.0	104.5	23.7	58.0
	8週	10.3	194.1	124.4	103.5	38.1	42.5
	16週	42.0	204.4	113.0	104.8	1.7	31.9
	24週	67.7	168.9	77.3	112.8	1.4	40.0
	32週	15.6	204.4	80.0	90.3	84.2	44.4

濃度単位： μ mol/L、—：該当せず

■血漿中総ホモシステイン値の推移



V. 治療に関する項目

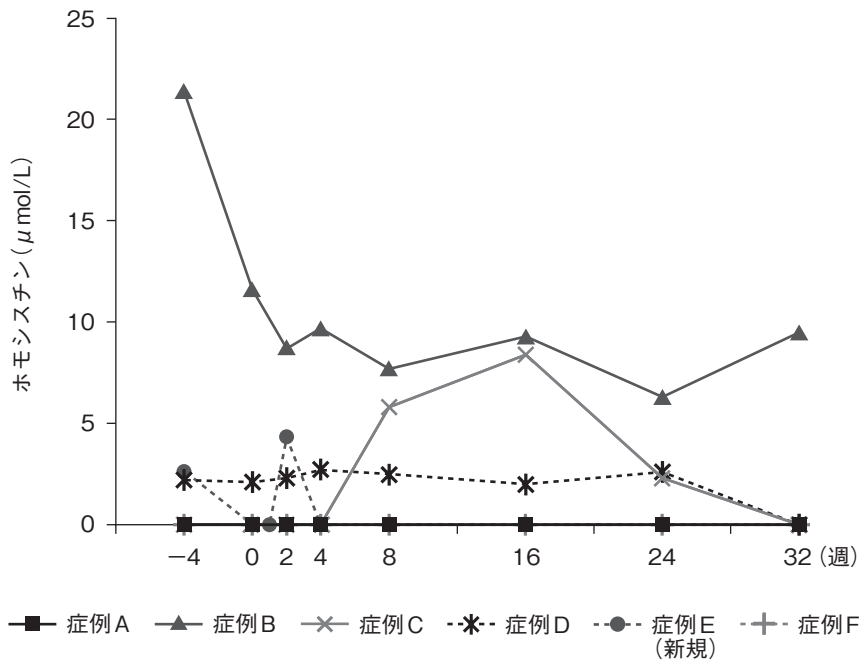
ii) 血漿中ホモシスチン値の推移

血漿中ホモシスチン値は、切り替え患者及び新規患者のいずれの患者においても、治験薬投与後の値は投与前値に比し概ね変化しなかった。

		症例A	症例B	症例C	症例D	症例E	症例F
投与前(-4週)		ND	21.4	TR	2.2	2.6	ND
投与前(0週)		ND	11.6	TR	2.1	ND	ND
投与後	1週	—	—	—	—	ND	—
	2週	ND	8.7	TR	2.3	4.3	TR
	4週	TR	9.7	TR	2.7	ND	ND
	8週	ND	7.7	5.8	2.5	ND	ND
	16週	ND	9.3	8.4	2	ND	ND
	24週	ND	6.3	2.3	2.6	ND	ND
	32週	ND	9.5	TR	TR	ND	ND

濃度単位：μmol/L、ND：Not detected、TR：Trace

■血漿中ホモシスチン値の推移



iii) 臨床症状を用いた有効性

継続投与期32週目では、ホモシスチン尿症に関連する臨床症状の改善はみられなかった。

iv) 副作用

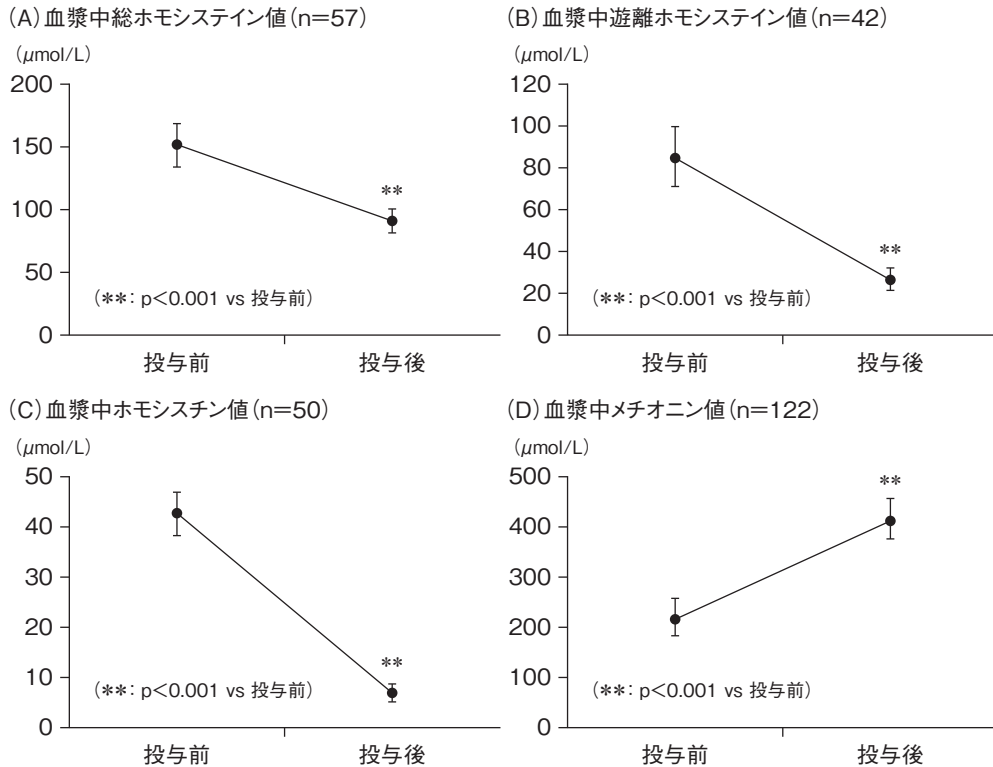
副作用*の発現率は33.3% (2/6)であった。発現した副作用は、発熱、感染性腸炎各1例 (16.7%)であり、いずれも軽度の副作用であった。

* 副作用名はMedDRA Ver.15.1に準拠

②<参考>文献報告⁶⁻⁶¹⁾

文献で報告されたホモシスチン尿症患者140例中利用可能なすべてのデータを評価した。生化学的評価項目では、ベタイン投与後の血漿中総ホモシステイン値、血漿中遊離ホモシステイン値、血漿中ホモシスチン値はいずれも有意に減少した。一方、血漿中メチオニン値は有意に増加した。臨床症状では、神経系症状、心血管系症状、骨格系症状及び眼科系症状の発症リスクが低下する可能性が考えられた。

■ホモシスチン尿症患者を対象とした生化学的評価項目を用いた有効性



(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 患者・病態別試験

腎障害を有する患者に対する投与<参考>

血液透析併用中の末期腎障害を有する外国人高ホモシステイン血症患者45例を対象としたOMC-BETR-1試験において、末期腎障害患者に対するベタイン(申請製剤)の安全性を検討した⁶²⁾。ベタインの投与量を6g/日から24g/日まで漸増したところ、中止例は5例(下痢:4

V. 治療に関する項目

例、腎機能異常：1例)で、副作用は下痢1例(用量：24g/日)であった。末期腎障害患者に対する忍容性は概ね18g/日まで良好であった。

3-6 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

再審査期間中である。

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

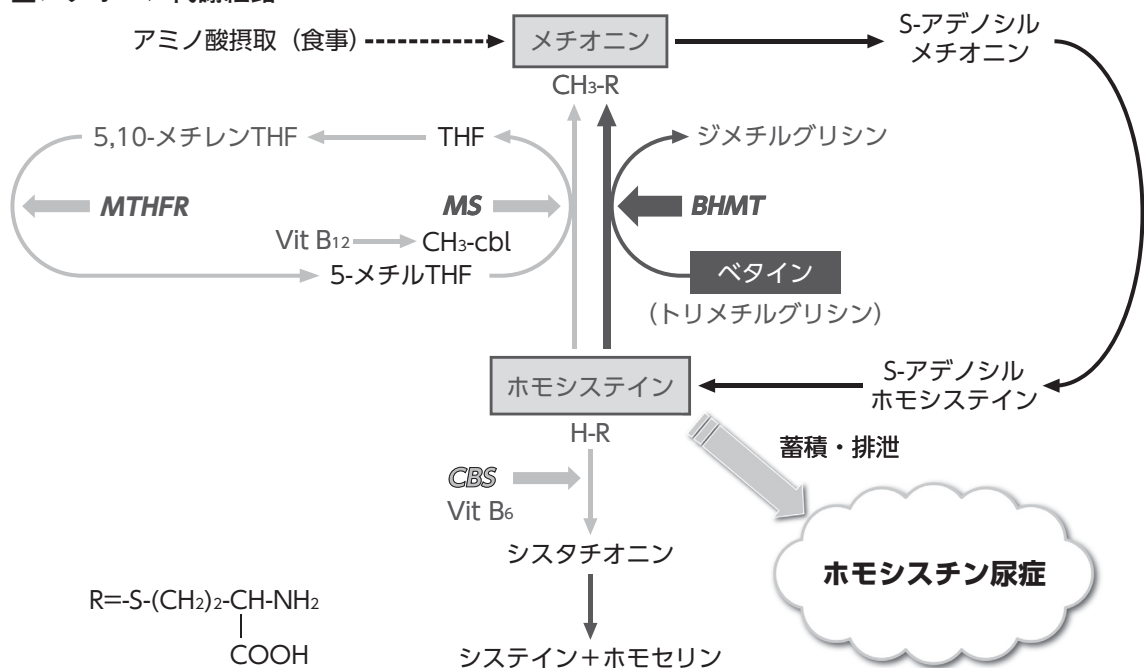
本剤の同種同効品はない。

2. 薬理作用

2-1 作用部位・作用機序

ホモシスチン尿症では、主にメチオニン代謝経路のシスタチオニンβ合成酵素(CBS)欠損、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損、コバラミン補酵素代謝異常により、メチオニンの代謝産物であるホモシステインが血液や組織中に蓄積する。ベタインは、メチオニン代謝経路において、ベタイン-ホモシステインメチル基転移酵素(BHMT)の基質としてホモシステインにメチル基を供与し、ホモシステインをメチオニンにすることによって体液中のホモシステインを低下させる⁶³⁻⁶⁶⁾。

■メチオニン代謝経路



BHMT：ベタイン-ホモシステインメチル基転移酵素、**CBS**：シスタチオニンβ合成酵素
MTHFR：5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素、**MS**：メチオニン合成酵素
THF：テトラヒドロ葉酸、**CH₃-cbl**：メチルコバラミン

ホモシスチン尿症：先天性アミノ酸代謝異常症のひとつで、主にメチオニン代謝経路の**CBS**欠損、**MTHFR**欠損、コバラミン補酵素代謝異常により、メチオニンの代謝産物であるホモシステインが血液や組織中に蓄積し、眼・骨格・中枢神経・血管の障害を起こす。

VI. 薬効薬理に関する項目

2-2 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

<参考>文献報告

(1) ベタインのメチオニン代謝に対する作用

ニワトリヒナ及びラットに高用量のホモシステインとベタイン塩酸塩を自由摂取させた試験では、ラットで血漿中メチオニン濃度の増加が、また、ニワトリヒナで体重増加量/摂餌量比の増加がみられたことから、ベタインはメチオニン合成を促進させると考えられた⁶⁷⁾。

ラットに無水ベタイン(0.5及び1%混餌)を29日間、自由摂取させた試験では、ベタイン摂取群の肝臓のS-アデノシルメチオニン(SAM)及びS-アデノシルホモシステイン(SAH)濃度が非摂取群に比し有意に高値を示したことから、肝臓においてベタインによりBHMTを介したメチオニン合成が促進されると考えられた⁶⁸⁾。

マウスにベタイン*水溶液(1%)を2週間、自由摂取させた試験では、ベタイン摂取群の肝臓のメチオニン、SAM及びSAH濃度は非摂取群に比し有意に高値を示し、ホモシステイン及びシスタチオニンは有意に低値を示したことから、ベタインは肝臓でメチオニン再合成を促進すると考えられた⁶⁹⁾。

*：種類や水和状態が不明のベタイン。

(2) ホモシチン尿症病態モデルに対する作用

1) I型ホモシチン尿症病態モデル(CBS欠損マウス)に対する作用

Human Only(HO)マウスにベタイン*水溶液(2%)を1週間、自由摂取させたところ、ベタイン摂取群の血漿中ホモシステイン濃度が非摂取群に比し約1/5に低下し、血漿中メチオニン、システイン、ジメチルグリシン及びメチルグリシン濃度が有意に上昇した⁶³⁾。

*：種類や水和状態が不明のベタイン。

2) II型ホモシチン尿症病態モデル(ビタミンB₁₂欠乏オオコウモリ)に対する作用

亜酸化窒素誘発ビタミンB₁₂合成阻害によりMS活性の低下及び神経障害を示すビタミンB₁₂欠乏オオコウモリにベタイン*(0.5g/kg及び2g/kg;混餌)を1週間、自由摂取させたところ、ベタイン摂取群で体重減少の抑制、神経障害発現の遅延がみられた⁷⁰⁾。また、ベタイン摂取群では血漿中ホモシステイン濃度が低く、血漿中メチオニン濃度が高かった⁶⁴⁾。

*：種類や水和状態が不明のベタイン。

3) III型ホモシチン尿症病態モデル(MTHFR欠損マウス)に対する作用

MTHFR欠損マウス(Mthfr(+/-))にベタイン*(約300mg/kg/日;混餌)を1年間、自由摂取させた試験では、ベタイン摂取群で血漿中ホモシステイン濃度が非摂取群に比し有意な低下を示した⁶⁵⁾。

*：種類や水和状態が不明のベタイン。

2-3 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. 血漿中濃度の推移・測定法

1-1 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

1-2 最高血中濃度到達時間

「VII. 薬物動態に関する項目 1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

1-3 臨床試験で確認された血中濃度

(1) 日本人ホモシスチン尿症患者¹⁾

日本人ホモシスチン尿症患者(6例)を対象にベタインを経口投与した時の定常状態における血漿中ベタイン濃度のトラフ値は、以下のとおりであった。

■定常状態における血漿中ベタイン濃度のトラフ値

症例	病型	年齢(歳)	性別	体重(kg)	評価時期	用法・用量	血漿中濃度(μmol/L)
A	CBS欠損	42	女性	47.0	4週	8g/日、分2	152
					8週		645
B	CBS欠損	19	男性	77.0	4週	7.5g/日、分2	343
					8週		366
C	CBS欠損	17	女性	53.0	4週	6g/日、分2	259
					8週		138
D	MTHFR欠損	38	女性	95.7	4週	15g/日、分2	544
					8週		460
E	CBS欠損	4	女性	15.0	4週	1.5g/日、分2	53.3
					8週	1.8g/日、分2	72.6
F	CBS欠損	37	女性	63.4	4週	6g/日、分2	76.8
					8週		104

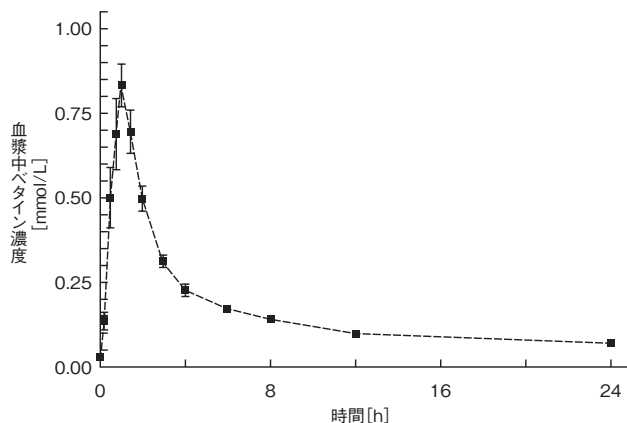
各評価時期の治験薬投与前の血漿中濃度

(2) 健康成人(参考：外国人データ)⁷¹⁾

外国人健康成人男性12例を対象に、ベタイン50mg/kgを空腹時に単回経口投与後及びベタイン50mg/kgを1日2回(100mg/kg/日)空腹時に5日間反復経口投与後の血漿中ベタイ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。

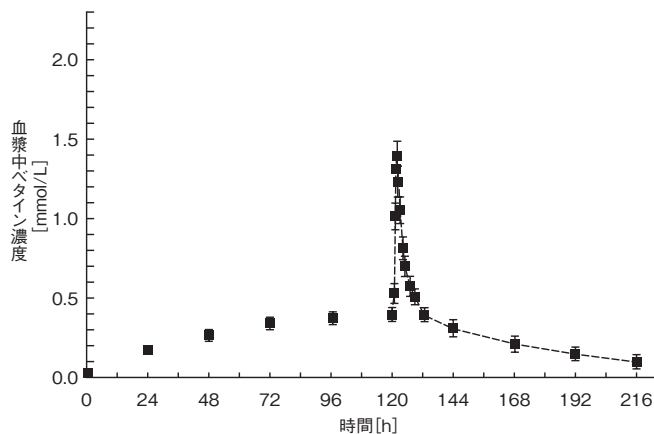
VII. 薬物動態に関する項目

■単回経口投与時の血漿中ベタイン濃度推移(平均値±標準偏差)



単回経口投与時の血漿中ベタイン濃度推移(平均値±標準偏差)

■反復経口投与時の血漿中ベタイン濃度推移(平均値±標準偏差)



反復経口投与時の血漿中ベタイン濃度推移(平均値±標準偏差):
トラフ濃度及び最終投与後の実測値

■初回投与時及び最終投与時の薬物動態パラメータ

評価時期	C_{max} (mmol/L)	T_{max} (h)	AUC_{0-24h} (mmol · h/L)
初回投与時	0.939 ± 0.194	0.899 ± 0.33	3.974 ± 0.732
最終投与時	1.456 ± 0.308	0.90 ± 0.25	12.528 ± 4.498

評価時期	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	CL_R (mL/h/kg)	X_{u0-24h} (mg)
初回投与時	0.59 ± 0.21	14.38 ± 7.17	4.4 ± 3.66	156.5 ± 130.1
最終投与時	1.77 ± 0.75	41.17 ± 13.50	4.5 ± 2.24	510.2 ± 246.3

平均値±標準偏差 (n=12)

X_{u0-24h} : 投与後24時間までの尿中排泄量

1-4 中毒域

該当資料なし

1-5 食事・併用薬の影響

該当資料なし

1-6 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

2-1 解析方法

一次吸収を伴う経口投与に適用されるstandard linear two compartment disposition modelを用いて行った。

2-2 吸収速度定数

<参考：外国人ホモシスチン患者データ⁷²⁾>

外国人B₆非反応型ホモシスチン尿症患者(6例)を対象にベタイン100mg/kg単回経口投与時の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

■ホモシスチン尿症患者の薬物動態パラメータ

被験者	性別	体重(kg)	薬物動態モデル	t _{1/2abs} (h)	t _{1/2elim} (h)	経口クリアランス(mL/min/kg)
1	女性	113	2comp+t _{lag}	0.8	11.4	1.0
2	女性	33	1comp+t _{lag}	0.3	8.0	2.6
3	男性	64	1comp+t _{lag}	0.4	10.5	3.3
4	男性	111	2comp+t _{lag}	0.8	12.4	3.5
5	男性	22	1comp+t _{lag}	1.4	12.2	3.2
6	女性	70	2comp+t _{lag}	0.8	26.3	0.9

2-3 バイオアベイラビリティ

該当資料なし

2-4 消失速度定数

<参考：外国人ホモシスチン患者データ⁷²⁾>

「VII. 薬物動態に関する項目 2-2 吸収速度定数」の項参照

2-5 クリアランス

<参考：外国人ホモシスチン患者データ⁷²⁾>

「VII. 薬物動態に関する項目 2-2 吸収速度定数」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2-6 分布容積

<参考：外国人ホモシスチン患者データ⁷²⁾>

単回経口投与及び反復経口投与時の血漿中ベタイン濃度の推移より求めた分布容積 V_{ss}/F は $1.32 \pm 0.38L/kg$ であった。

2-7 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

<参考：外国人ホモシスチン患者データ⁷²⁾>

吸収率の資料はなし

吸収相半減期 $t_{1/2abs}$ (h) は、「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 2-2 吸収速度定数」の項(19ページ)参照

4. 分布

4-1 血液-脳関門通過性

該当資料なし

4-2 血液-胎盤関門通過性

<参考：ラットのデータ⁷³⁾>

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4-3 乳汁への移行性」の項参照

4-3 乳汁への移行性

<参考：ラットのデータ⁷³⁾>

妊娠中及び授乳中の母動物に通常の餌($\sim 20\mu\text{mol}$ ベタイン*/g)を与えた場合、授乳中の新生児ラットの腎臓、肝臓、心臓、脳及び筋肉よりベタインが検出された。ベタイン濃度は肝臓で最も高く、次に腎臓で高値であった。心臓、脳及び筋肉のベタイン濃度は肝臓及び腎臓に比し低値であった。

：ベタインの種類や水和状態が不明な場合には「ベタイン」と記載し、原薬を意味する「ベタイン」とは区別した。

4-4 髄液への移行性

該当資料なし

4-5 その他の組織への移行性

<参考：ラットのデータ⁷³⁾>

新生児ラットに0.3%ベタイン*混餌(～20μmolベタイン*/g)を自由摂取させたところ、血漿、肝臓及び腎臓中ベタイン濃度が授乳期に比し増加した。ベタイン非摂取群の新生児ラットでは、血漿、肝臓及び腎臓中ベタイン濃度に大きな変動はなく、ベタイン濃度の増加には体内での生成より、餌からの摂取による影響が大きいと考えられた。なお、妊娠及び授乳期間の母動物のベタイン摂取の有無は、新生児ラットの血漿、肝臓及び腎臓中ベタイン濃度に影響しなかった。

：ベタインの種類や水和状態が不明な場合には「ベタイン」と記載し、原薬を意味する「ベタイン」とは区別した。

5. 代謝

ベタインは非可逆的に亜鉛金属酵素であるベタインホモシステインメチル基転移酵素(BHMT)によって代謝される⁷⁴⁾。

6. 排泄

該当資料なし

<参考：外国人健康男性データ⁷⁵⁾>

メチオニン代謝におけるベタイン補充の影響を検討した試験において、外国人健康男性被験者4例を対象に、5日間の食事補給後の尿中ベタイン排泄は、以下のとおりであった。

■外国人健康男性における食事による無水ベタイン3g/日、5日間摂取による尿中ベタイン排泄量

被験者	投与前	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	平均値±標準誤差
mg/日							
9	358	206	237	278	255	335	262 ± 22
10	649	1649	1167	1167	1071	666	1144 ± 157
11	378	276	341	312	335	347	322 ± 13
12	324	354	202	354	301	406	323 ± 35

7. トランスポーターに関する情報

<参考>文献報告⁹⁷⁾

ヒトCaco-2細胞の基底膜を介したGABAの取り込みに対する各種化合物の影響について、ラジオアイソトープを用いて検討した。

Na・Cl依存性高親和性トランスポーターの物質特異性をGABA取り込み抑制剤非存在下で調べた結果、Gly-Sar、ロイシン、gaboxadol、サルコシン、リジン、ベタイン、5-HT、プロリン及びグリシンはGABAの取り込みを約44～70%まで減少させた。また、その他の化合物(β-アラニン、GABA、5-アミノ吉草酸、タウリン及びδ-アミノレブリン酸)はGABAの取り込みを6～25%まで減少させた。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】本剤の投与に際しては問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴が判明した場合には、投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」(7ページ)参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」(7ページ)参照

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1)定期的に血漿中総ホモシステイン値及び血漿中メチオニン値を測定し、血漿中総ホモシステイン値については可能な限り低く抑えるよう注意し、血漿中メチオニン値については上昇に注意すること。

【解説】血漿中総ホモシステイン値は、本剤の効果の面から、血漿中メチオニンについては、脳浮腫の関係から本剤の増減量の基準とするためと患者の安全性管理上、定期的な測定を行うことと設定された。

ホモシステチン尿症における血漿中総ホモシステイン値のコントロールの目安としては、ベタイン療法の効果判定基準(案)⁷⁶⁾で「20 μ mol/L以下で治療効果良好、20～50 μ mol/Lでやや良好」とされている。

ベタイン療法の効果判定基準(案)⁷⁶⁾

血漿ホモシステイン濃度	治療効果
20 μ mol/l以下	良 好
20 μ mol/l～50 μ mol/l	やや良好
50 μ mol/l～100 μ mol/l	やや不良
100 μ mol/l～150 μ mol/l	不 良
150 μ mol/l以下	無 効

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

血漿中メチオニン値については、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(2)」の項を参照。

<p>(2)本剤投与後に血漿中メチオニン値の上昇(1000～3000μmol/L：mg/dL換算で約15～45mg/dLに相当)を伴う脳浮腫が報告されているため、本剤を投与する際には下記の点に注意すること。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8-2 重大な副作用と初期症状」の項(25ページ)参照)</p> <p>①脳浮腫が疑われる症状(頭痛、嘔吐、視覚異常等)の発現に十分注意し、これらの症状が発現した場合には速やかに診察を受けるように指導すること。また、脳浮腫が発現した場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>②投与再開により脳浮腫が再発した場合は、本剤の投与を決して行わないこと。</p>

【解説】文献報告や市販後において、CBS欠損患者で重篤な脳浮腫及び高メチオニン血症が発現したこと、MTHFR欠損及びコバラミン代謝異常患者で高メチオニン血症が発現したことが報告されている。

脳浮腫を発現したホモシスチン尿症患者では、血漿中メチオニン値の上昇(範囲：1,000～3,000 μ mol/L)がみられたとの報告があることから、ホモシスチン尿症患者、特にCBS欠損患者の場合は、血漿中メチオニン値を1,000 μ mol/L以下に維持するよう、食事療法の変更及びベタインの用量調整を行うことが推奨される。

また、患者の安全性を確保するために、脳浮腫の再発の場合には、本剤の投与は行わないこと。

■国内臨床試験の各患者における血漿中メチオニン値の推移

		症例A	症例B	症例C	症例D	症例E	症例F
病	型	CBS欠損	CBS欠損	CBS欠損	MTHFR欠損	CBS欠損	CBS欠損
年	齢	42歳	19歳	17歳	38歳	4歳	37歳
性	別	女性	男性	女性	女性	女性	女性
体	重	47.0kg	77.0kg	53.0kg	95.7kg	15.0kg	63.4kg
用	法・用	8g/日	7.5g/日	6g/日	15g/日	1.5～2.2g/日	6g/日
	量	分2	分2	分2	分2	分2	分2
投	与前(-4週)	89.3	769.9	452.8	25.8	72.7	45.7
投	与前(0週)	28.4	1076.8	482.1	21.3	18.6	36.3
治	1週	—	—	—	—	48.5	—
	2週	21.2	1011.4	478.6	26.2	149.8	64.5
	4週	212.9	995.6	318.7	21.9	26.6	43.7
	8週	37.9	1053.3	444.7	25.2	34.0	36.8
	16週	65.5	863.5	332.0	29.1	3.2	33.5
	24週	211.8	902.3	438.2	25.0	4.7	42.4
	32週	44.2	907.3	400.1	25.9	76.0	35.1

濃度単位： μ mol/L、—：該当せず

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

7-1 併用禁忌とその理由

該当しない

7-2 併用注意とその理由

(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミノ酸配合剤 胎盤加水分解物 胎盤絨毛分解物 総合アミノ酸製剤 [ESポリタミン顆粒]	左記の薬剤との併用時の安全性は検討されていないが、服用間隔は30分以上空けることが推奨される。	本剤によるGABA取り込み阻害作用により、左記の薬剤のGABA作用が増強される可能性が考えられる。 〔「薬物動態」の項参照〕
催眠鎮静剤・抗不安剤 ベンゾジアゼピン系 バルビツール酸系 非ベンゾジアゼピン系		
抗てんかん剤 バルビツール酸系 ヒダントイン系 ベンゾジアゼピン系 分岐脂肪酸系等		

【解説】 ベタイン、アミノ酸及びGABA系薬剤が*in vitro*におけるヒトCaco-2を用いたGABA取り込みを抑制することが示唆されている。ベタインとGABA系薬剤併用時の安全性については検討されていないが、欧州添付文書では30分以上空けて服用することを勧められている。

8. 副作用

8-1 副作用の概要

国内第Ⅲ相試験(32週時)¹⁾における副作用の発現率は33.3%(2/6例)であった。発現した副作用は、発熱、感染性腸炎(各1例[16.7%])であった。

海外で実施された市販後の調査(欧州280例、米国113例)において、14例(3.6%)に21件の副作用が報告された。全体で2件以上報告された副作用は悪心(6件[1.5%^{注)}])、下痢(3件[0.8%^{注)}])、嘔吐、変色歯(2件[0.5%^{注)}])であった。

注)海外の市販後の調査では、各副作用の発現例数が示されていないため、発現件数=例数として発現頻度を算出した。

【解説】 国内において実施した臨床試験において発生した副作用及び海外の市販後調査で報告された副作用をまとめた。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8-2 重大な副作用と初期症状

脳浮腫(頻度不明^{注)})

血漿中メチオニン値の上昇を伴う脳浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(22ページ)参照)

注)自発報告等によるため

【解説】「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(22ページ)参照

8-3 その他の副作用

国内及び外国における副作用

	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明 ²⁾
精神神経系		激越 ¹⁾ 、うつ病 ¹⁾ 、易刺激性 ¹⁾ 、人格障害 ¹⁾ 、睡眠障害 ¹⁾ 、嗜眠	痙攣、頭痛、筋緊張亢進
消化器系	悪心 ¹⁾	歯の障害 ¹⁾ 、下痢 ¹⁾ 、舌炎 ¹⁾ 、腹部不快感 ¹⁾ 、嘔吐 ¹⁾ 、食欲減退 ¹⁾ 、胃腸障害、変色歯	腹痛、便秘、胃腸炎
皮膚		毛髪脱落 ¹⁾ 、蕁麻疹 ¹⁾ 、皮膚異常臭 ¹⁾	発疹
呼吸器系			鼻咽頭炎
循環器系			高脂血症
腎臓		尿失禁 ¹⁾	
臨床検査	血中メチオニン値上昇 ¹⁾		体重増加
感染		感染性腸炎	インフルエンザ
その他		発熱	無力症、メラノサイト性母斑

1) 欧州添付文書の記載

2) 自発報告でのみ認められた副作用

頻度については、国内の臨床試験または海外の調査で報告された副作用は、併合した結果を記載した。国内の臨床試験又は海外の調査では報告されていない副作用は、海外添付文書に記載されている頻度で記載した。

【解説】国内臨床試験(32週時)からの副作用発現状況、また欧州添付文書並びに安全性定期報告(PSUR)の記載に基づき記載した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(1) 国内第Ⅲ相試験で認められた副作用

■副作用の発現状況

調査症例数	6
副作用発現症例数	2
副作用発現症例率(%)	33.3
副作用発現件数	2

■種類別副作用発現状況

副作用の種類	発現例数(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)
発熱	1 (16.7)
感染症及び寄生虫症	1 (16.7)
感染性腸炎	1 (16.7)

注1) MedDRA/J Ver.16.0を用いて分類

(2) 海外の市販後の調査(欧州280例、米国113例)において報告された副作用

■副作用の発現状況

調査症例数	393
副作用発現症例数	14
副作用発現症例率(%)	3.6
副作用発現件数	21

■種類別副作用発現状況

副作用の種類	発現例数(%)
精神障害	1 (0.2)
うつ病	1 (0.2)
神経系障害	2 (0.5)
嗜眠	1 (0.2)
脳浮腫	1 (0.2)
胃腸障害	15 (3.8)
下痢	3 (0.8)
胃腸障害	1 (0.2)
腹部不快感	1 (0.2)
悪心	6 (1.5)
変色歯	2 (0.5)
嘔吐	2 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)
皮膚異常臭	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)
易刺激性	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (0.2)
食欲減退	1 (0.2)

注1) MedDRA/J Ver.15.1を用いて分類

注2) 各副作用の発現例数が示されていないため、発現件数=例数として発現頻度を算出

8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用の発現に注意すること。

【解説】 国内、海外とも高齢者に対する使用経験はないが、一般的に高齢者では生理機能の低下が見られることが多いことから、安全性に対する注意が必要である。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[本剤の動物での生殖発生毒性試験は実施されていない]
(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けること。[経口投与後の乳汁中への移行については検討されていない]

【解説】 非臨床の生殖発生毒性試験は実施されていない。また、母乳への排泄についても安全性が確立されていない。米国添付文書及び欧州添付文書では、妊娠中の女性には、明らかに必要でない限りベタインを投与すべきではないと記載されている。

11. 小児等への投与

小児等に対する使用経験は限られているので、慎重に投与すること。

【解説】 小児、乳児、新生児等に対しては、慎重に投与すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与に関する報告例はない。過量投与が判明した場合、患者を十分観察する等、適切な処置を講ずること。

【解説】 これまで、ベタインのヒトへの過量投与に関する情報は得られていない。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14. 適用上の注意

本剤を水に溶かして服用する場合は、溶解後速やかに服用すること。

【解説】本剤の成人における推奨用量の1回の服用量は3gと非常に多く、そのままでの服用は容易ではない。そのため、本剤を水に溶かして服用される場合も想定されるため、記載した。

15. その他の注意

外国人ホモシスチン尿症患者(6例)を対象に、ベタイン100mg/kg単回経口投与時の血漿中ベタイン濃度及び血漿中総ホモシステイン値の関係から、ベタイン1日2回の用量(10～1000mg/kg/日)と血漿中総ホモシステイン値の関係をシミュレーションによって解析した結果、用量が150mg/kg/日を超えた場合、血漿中総ホモシステイン値の減少作用は頭打ちの傾向であった⁷²⁾。

【解説】外国人ビタミンB₆非反応型ホモシスチン尿症患者(6例)を対象に、ベタイン100mg/kg単回経口投与時のPK/PD解析が実施された⁷²⁾結果、投与量が150mg/kgを超えた場合、血漿中総ホモシステイン値の減少作用がプラトーに達していることが報告されている。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

1-1 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

1-2 副次的薬理試験

該当資料なし

<参考>文献報告

(1) 抗痙攣作用

ホモシステインの腹腔内投与などによる痙攣誘発作用が1960年代から報告されており、これに対し、各種の痙攣に対してベタインの抗痙攣作用が報告されている。

著者及び 発表年	誘発方法	動物種	試験方法	試験結果
Sprince H, 1969 ⁷⁷⁾	ホモシステインip	ラット	ベタイン* 1730mg/kg ip (誘発処置30分前投与)	痙攣及び死亡発現なし (対照群12例中6例に痙攣、2例が死亡)
Freed WJ, 1979 ⁷⁸⁾	1)ホモシステインip 2)PTZ ip 3)電気ショック	マウス	1)ベタイン ¹⁾ 1000,1730mg/kg, ip 2)ベタイン ¹⁾ 385, 770, 1540, 1730 mg/kg ip 3)ベタイン ¹⁾ 385,770,1540mg/kg ip (誘発処置30分前投与)	1)痙攣発現が抑制され た。 2)60mg/kgPTZ投与で は痙攣発現の抑制、 80mg/kgPTZ投与では 痙攣発作発生までの時 間を延長した。 3)用量依存的に痙攣の発 現が抑制された。
Freed WJ, 1985 ⁷⁹⁾	ストリキニーネip	マウス	ベタイン ¹⁾ 2.5, 5, 10mmol/kg ip (誘発処置10分前)	5mmol/kgで痙攣が抑制さ れ、死亡率が低下した。
Beyer C, 1988 ⁸⁰⁾	ストリキニーネ髄 腔内投与	ラット	ベタイン* 800µg 髄腔内 投与 (誘発処置と同時投与)	ストリキニーネ誘発の痙 攣に対し痙攣の消失を認 めた。
Wuerthele SE, 1982 ⁸¹⁾	ホモシステイン又 はグルタミン酸の プルキンエ神経細 胞内投与	ラット	ベタイン* 10 ⁻⁵ 及び10 ⁻³ mol/L, (誘発処置と同部位同時 投与)	ホモシステインとグルタ ミン酸による活動電位の 増加を抑制した。
Ghoz EH, 1985 ⁸²⁾	PTZ ip	ラット	1)ベタイン ²⁾ 338,676, 1352mg/kg ip (誘発処置10分前投与) 2)ベタイン ²⁾ 112 ~ 900µg/20µL脳 室内投与 (誘発処置30分前投与)	1)痙攣発作発生までの時 間を延長した。 2)痙攣発現が減少し、発 作発生の時間延長を認 めた。

PTZ：ペンチレンテトラゾール、*：種類・水和状態不明、1)：塩酸塩、2)：一水和物

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 抗酸化作用

種々のモデルにおいてベタインの抗酸化作用が報告されている。

著者及び 発表年	誘発方法	動物種	試験方法	試験結果
Kanbak G, 2001 ⁸³⁾	エタノール肝障害	ラット	ベタイン*0.5%混餌投与 (2ヵ月間)	肝脂質の酸化物の蓄積及び グルタチオンの減少が抑制 され、肝組織はほぼ正常で あった。
Ozturk F, 2003 ⁸⁴⁾	四塩化炭素肝障害	ラット	ベタイン*830mg/kg po (11日間)	SODとカタラーゼ活性の 増加及びグルタチオンペル オキシダーゼ活性の低下、 及び腎糸球体・尿細管の変 性抑制が認められた。
Graf D, 2002 ⁸⁵⁾	胆汁酸肝細胞アポ トーシス (<i>in vitro</i>)	ラット 肝細胞	ベタイン*10mmol/L (誘発12時間前添加)	肝細胞構造崩壊抑制及びア ポトーシス陽性率の低下が みられた。
	胆管結紮肝細胞アポ トーシス (<i>in vivo</i>)	ラット	ベタイン3%水溶液 po (7日間)	肝細胞アポトーシスが抑制 された。

*：種類や水和状態が不明のベタイン

(3) 浸透圧調節作用

ベタインは、浸透圧調節に関与し、細胞内イオン濃度の維持、生体タンパク質(酵素等)の立体構造維持等に重要な役割を果たしている⁸⁶⁾。イヌの腎細胞を高濃度の塩化ナトリウム条件下で培養した試験では、ベタインはナトリウム依存的に細胞内に輸送され、細胞内ベタイン濃度が増加した。一方、細胞外の塩濃度が低下するとベタインは速やかに細胞外に排出された⁸⁷⁾。

(4) 胚発生における保護作用

着床前マウス胚の試験では、ベタイン*は胚発生阻害を抑制^{88,89)}することが、さらに、2細胞期、4細胞期及び桑実胚期の試験において、タンパク質合成速度を増大⁸⁹⁾することが報告されている。

1-3 安全性薬理試験

該当資料なし

<参考>文献報告⁹⁰⁾

ラットへの単回投与毒性試験で、無水ベタイン5000mg/kg以上の経口投与により、自発運動低下、運動失調、身づくろい低下及び円背姿勢等、中枢神経系抑制作用と考えられる所見が報告されている。

1-4 その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

GLPに準拠した毒性試験は実施されていない。

2-1 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考>文献報告

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)		
		静脈内	皮下	経口
マウス ⁹¹⁾		830	10,800	—
ラット ⁹⁰⁾		—	—	11,179

ラットに無水ベタイン 5000mg/kg以上を経口単回投与した場合、自発運動低下、運動失調、身づくろい低下及び円背姿勢等、中枢神経系抑制作用を示唆する所見が認められた。

2-2 反復投与毒性試験

該当資料なし

<参考>文献報告^{92,93)}

ラットに無水ベタインを5.0% (混餌)の濃度で、28、90日、及び最長52週間反復投与したところ、特記すべき変化は認められなかった。このことから、ベタインの無毒性量は5.0%を超える用量であると思われた。

2-3 生殖発生毒性試験

該当資料なし

2-4 その他の特殊毒性

該当資料なし

<参考>文献報告

(1) 遺伝毒性試験⁹⁴⁻⁹⁶⁾

*in vitro*試験(ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験)及び*in vivo*試験(マウスを用いた小核試験)のいずれの試験においてもベタイン-水和物による変異原性は認められなかった。

(2) がん原性試験⁹³⁾

ラットにベタイン(1.0及び5.0%混餌)を104週間反復投与したところ、発癌性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：サイスタダン原末 処方箋医薬品(医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：ベタイン 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

3年

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)開封後は、蓋をしっかりと閉め、吸湿に注意して保管すること。

(2)本剤は92日間、毎日朝夕にボトルの蓋を開け、粉末を採取し、再び蓋を閉める作業を繰り返した状態で、安定性が検討され、3ヵ月間安定であった。

(3)グラシン紙等水分透過性の高い包材で分包して投薬する場合には、気密性の高い容器に入れるなどして湿気を避けて保存すること(グラシン紙を用いた分包を開放状態で保存した場合、吸湿及び潮解が認められている)。

4-1 薬局での取り扱い上の留意点について

「X. 管理的事項に関する項目 4. 薬剤取扱い上の注意点」参照

4-2 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

「X. 管理的事項に関する項目 4. 薬剤取扱い上の注意点」参照

4-3 調剤時の留意点について

「X. 管理的事項に関する項目 4. 薬剤取扱い上の注意点」参照

5. 承認条件等

本剤の適応である「ホモシスチン尿症」は希少疾病として指定されている。

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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、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。

6. 包装

サイスタダン原末：180g(チャイルドレジスタンスプラスチック容器)

7. 容器の材質

容器：不透明で白色の300cc HDPE製円筒型ボトル
 蓋：蓋は45/400mmポリプロピレン製CRCキャップ
 ボトル口天部：金属箔を加熱シール

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
 同効薬：なし

9. 国際誕生年月日

1996年10月1日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
サイスタダン原末	2014年1月17日	22600AMX00012000

11. 薬価基準収載年月日

2014年5月23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

該当しない

14. 再審査期間

10年(2014年1月17日～2024年1年16日)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

「本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付、平成18年厚生労働省告示第107号一部改正)に基づき、平成27年5月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。」

16. 各種コード

販売名	HOT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
サイスタダン原末	123329201	3999035A1028	622332901

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：ホモシスチン尿症患者を対象としたRM-003の第Ⅲ相臨床試験－継続投与期32週目評価時－
- 2) 大浦 敏博、他.: 小児科 2001; 42: 1876-1882 [RM-BET-0025]
- 3) Olthof MR, et al.: J Nutr 2003; 133: 4135-4138 [RM-BET-0064]
- 4) Steenge GR, et al.: J Nutr 2003; 133: 1291-1295 [RM-BET-0066]
- 5) Alfthan G, et al.: British Journal of Nutr 2004; 92: 665-669 [RM-BET-0060]
- 6) Sakamoto A, et al.: Pediatr Int 2003; 45: 333-338 [RM-BET-0031]
- 7) Surtees R, et al.: Pediatr Res 1997; 42: 577-582 [RM-BET-0054]
- 8) Abeling NG, et al. J Inherit Metab Dis 1999; 22: 240-242 [RM-BET-0106]
- 9) Al-Essa MA, et al.: Brain Dev. 1999; 21: 345-349 [RM-BET-0108]
- 10) Arn PH, et al. : Am J Med Genet 1998; 77: 198-200 [RM-BET-0035]
- 11) Augoustides-Savvopoulou P, et al.: J Inherit Metab Dis 1999; 22: 756-8 [RM-BET-0036]
- 12) Baethmann M, et al.: Neuropediatrics 2000; 31: 314-317 [RM-BET-0037]
- 13) Bartholomew DW, et al.: J Pediatr 1988; 112: 32-39 [RM-BET-0015]
- 14) Berlow S, et al.: Brain Dysfunct 1989; 2: 10-24 [RM-BET-0006]
- 15) Boers GHJ, et al.: In: Killian Robinson, editor. Homocysteine and vascular disease. Kluwer Academic Publishers. 2000; 389-411 [RM-BET-0111]
- 16) Bönig H, et al.: Eur J Pediatr 2003; 162: 200-201 [RM-BET-0112]
- 17) Brens CM, et al: An Esp Pediatr 1993; 39: 37-41 [RM-BET-0020]
- 18) Burlina AP, et al.: J Inherit Metab Dis 2002; 25: 135-136 [RM-BET-0118]
- 19) Carmel R, et al.: N Engl J Med 1988; 318: 1738-1741 [RM-BET-0011]
- 20) Cella G, et al.: Thromb Res 2000; 98: 375-381 [RM-BET-0120]
- 21) Chen S, et al.: J Med Invest 1999; 46: 186-191 [RM-BET-0121]
- 22) Cochran FB, et al.: Am J Med Genet 1990; 35: 519-522 [RM-BET-0010]
- 23) Cochran FB, et al.: Eur Neurol 1992; 32: 1-3 [RM-BET-0122]
- 24) Devlin AM, et al.: J Pediatr 2004; 144: 545-548 [RM-BET-0129]
- 25) Engelbrecht V, et al.: AJNR 1997; 18: 536-539 [RM-BET-0041]
- 26) Fattal-Valevski A, et al.: J Child Neuro 2000; 15: 539-543 [RM-BET-0042]
- 27) Gahl WA, et al.: J Inherit Metab Dis 1988; 11: 291-298 [RM-BET-0003]
- 28) Haworth JC, et al.: Am J Med Genet 1993; 45: 572-576 [RM-BET-0019]
- 29) Holme E, et al.: Arch Dis Child 1989; 64: 1061-1064 [RM-BET-0013]
- 30) Hyland K, et al.: Neurology 1988; 38: 459-462 [RM-BET-0016]
- 31) Ilan Y, et al.: J Gastroenterol Hepatol 1993; 8: 60-62 [RM-BET-0136]
- 32) Kishi T, et al.: J Inherit Metab Dis 1994; 17: 560-565 [RM-BET-0018]
- 33) Kluijtmans LA, et al.: J Clin Invest 1996; 98: 285-289 [RM-BET-0140]

- 34) Levy HL, et al.: J Inherit Metab Dis 2002; 25: 299-314 [RM-BET-0143]
- 35) Marquet J, et al.: Prenat Diagn 1994; 14: 29-33 [RM-BET-0049]
- 36) Morris AAM, et al.: BIMDG Bulletin Autumn 2002 [RM-BET-0150]
- 37) Parrot F, et al.: J Inherit Metab Dis 2000; 23: 338-340 [RM-BET-0158]
- 38) Pullon DHH.: NZ Med J 1988; 101: 10-11 [RM-BET-0161]
- 39) Reish O, et al.: Am J Hum Genet 1995; 57: 127-132 [RM-BET-0166]
- 40) Ribes A, et al.: Eur J Pediatr 1990; 149: 412-415 [RM-BET-0014]
- 41) Ronge E, et al. Arch Dis Child 1996; 74: 239-241 [RM-BET-0050]
- 42) Singh RH, et al.: Genetics IN Medicine 2004; 6: 90-95 [RM-BET-0052]
- 43) Smolin LA, et al.: J Pediatr 1981; 99: 467-472 [RM-BET-0007]
- 44) Tallur KK, et al.: Dev Med Child Neurol 2005; 47: 53-56 [RM-BET-0055]
- 45) Tangerman A, et al.: Metabolism 2000; 49: 1071-1077 [RM-BET-0177]
- 56) Tonetti C, et al.: J Inherit Metab Dis 2001; 24: 833-842 [RM-BET-0056]
- 47) Tröndle U, et al.: Acta Med Austriaca 2001; 28: 145-151 [RM-BET-0178]
- 48) Vilaseca MA, et al.: J Inherit Metab Dis 2004; 27: 775-777 [RM-BET-0183]
- 49) Walter JH, et al.: Eur J Pediatr 1998; 157 Suppl 2: S71-76 [RM-BET-0185]
- 50) Wendel U, et al.: Eur J Pediatr 1984; 142: 147-150 [RM-BET-0012]
- 51) Wilcken DEL, et al.: Metabolism 1985; 34: 1115-1121 [RM-BET-0008]
- 52) Wilcken DEL, et al.: In: I. Biochemistry and genetic studies: Homocysteine metabolism: from basic science to clinical medicine. Edited by Graham I, Refsum H, Rosenberg IH, Ueland PM Kluwer academic publishers. 1997 [RM-BET-0189]
- 53) Wilcken DEL, et al.: N Engl J Med 1983; 309: 448-453 [RM-BET-0004]
- 54) Yaghamai R, et al.: Am J Med Genet 2002; 108: 57-63 [RM-BET-0105]
- 55) Yap S, et al.: Bjog. 2001b; 108: 425-428 [RM-BET-0192]
- 56) Yap S, et al.: Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001a; 21: 2080-2085 [RM-BET-0021]
- 57) Bishop L, et al.: J Child Neurol 2008; 23: 823-828
- 58) Pierre G, et al.: J Inherit Metab Dis 2006; 29: 688-689
- 59) Strauss KA, et al.: Mol Genet Metab 2007; 91: 165-175
- 60) Ucar SK, et al.: Eur J Pediatr 2010; 169: 241-243
- 61) Yokoi K, et al.: Pediatr Int 2008; 50: 694-695
- 62) 社内資料：末期腎障害を有する外国人ホモシステイン血症患者を対象としたOMC-BETR-1試験
- 63) Maclean KN, et al.: Mol Genet Metab 2010; 101: 153-162
- 64) Van der Westhuyzen J, et al.: B J Nutr 1985; 53: 657-662 [RM-BET-0058]
- 65) Schwahn BC, et al.: Atherosclerosis 2007; 195: 100-107
- 66) Schwahn BC, et al.: Biochem J 2004; 382: 831-840
- 67) Baker DH, et al.: J Nutr 1985; 115: 1291-1299 [RM-BET-0038]
- 68) Final report on the effects of dietary administered betaine on tissue S-adenosylmethionine levels. (Orphan Medical Inc.)

XI. 文献

- 69) Kim SK, et al.: J Hepatol 2005; 42: 907-913 [RM-BET-0034]
70) Van der Westhuyzen J, et al.: J Nutr 1984; 114: 1106-1111 [RM-BET-0057]
71) Schwahn BC, et al.: Br J Clin Pharmacol 2003; 55: 6-13 [RM-BET-0065]
72) Matthews A, et al.; Br J Clin Pharmacol 2002; 54: 140-146. [RM-BET-0144]
73) Clow KA, et al.: J Nutr 2008; 138: 1641-1646
74) Feng Q et al. : Mol Genet Metab. 2011, 102: 126-133
75) Storch KJ, et al.: Am J Clin Nutr 1991; 54: 386-394 [RM-BET-0005]
76) 伊藤 道德 : 小児内科. 2003; 35: 327-332 [RM-BET-0029]
77) Sprince H, et al.: Agents and Actions 1969; 1: 9-13 [RM-BET-0053]
78) Freed WJ, et al.: Epilepsia 1979; 20: 209-213 [RM-BET-0045]
79) Freed WJ.: Pharmacol Biochem Behav 1985; 22: 641-643 [RM-BET-0044]
80) Beyer C, et al.: Pharmacol Biochem Behav 1988; 29: 73-78 [RM-BET-0040]
81) Wuerthele SE, et al.: Life Sci 1982; 31: 2683-2691 [RM-BET-0059]
82) Ghazizadeh EH, et al.: Pharmacol Biochem Behav 1985; 22: 635-640 [RM-BET-0046]
83) Kanbak G, et al.: Cell Biochem Funct 2001; 19: 281-285 [RM-BET-0048]
84) Ozturk F, et al.: Urology 2003; 62: 353-356 [RM-BET-0032]
85) Graf D, et al.: Hepathology 2002; 36: 829-839 [RM-BET-0047]
86) Arakawa T, et al.: Arch Biochem Biophys 1983; 224: 169-177 [RM-BET-0072]
87) Garcia-Perez A, et al.: J Membrane Biol 1991; 119: 1-13 [RM-BET-0084]
88) Biggers JD, et al: Mol Reprod Dev 1993; 34: 380-390 [RM-BET-0062]
89) Anbari K, et al.: Mol Reprod Dev 1993; 35: 24-28 [RM-BET-0061]
90) Betaine anhydrous: acute oral toxicity study in the rat. 90/CUT001/0359
91) Dechezlepretre S, et al.: Med Pharmacol Exp 1967; 16: 529-535 [RM-BET-0070]
92) Hayes KC, et al. Food Chem Toxicol 2003; 41: 1685-1700 [RM-BET-0063]
93) ベタインのラットにおける52週間慢性毒性および104週間発癌試験 Z-96-056
94) Bacterial reverse mutation assay – Betaine monohydrate. M/AMES/17027
95) Metaphase analysis of human lymphocytes treated with betaine monohydrate. M/HL/17028
96) Mouse micronucleus test – Betaine monohydrate. M/MMN/17029
97) Nielson CU, et al. Eur J Pharm Biopharm. 2012; 81: 458-462.

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ベタインは、米国、カナダ、EU諸国(29カ国)を含め、34カ国で発売されている(2013年9月現在)。本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

〔効能・効果〕

ホモシスチン尿症

〔用法・用量〕

通常、ベタインとして11歳以上には1回3g、11歳未満には1回50mg/kgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態、血漿中総ホモシステイン値、血漿中メチオニン値等を参考に適宜増減する。

米国における承認状況

販 売 名	CYSTADANE
会 社 名	Rare Disease Therapeutics, Inc.
発 売 年	1996年承認
剤 形・規 格	経口用散剤 180g
効 能・効 果	以下に分類されるホモシスチン尿症： ・シスタチオニンβ合成酵素(CBS)欠損 ・5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損 ・コバラミン(cbl)補酵素代謝異常
用 法・用 量 (抜粋)	・成人及び小児：6g/日(3g/回×2回/日に分割)を経口投与する。 ・3歳未満の小児：初回100mg/kg/日(2回/日に分割)より開始し、その後、週毎に50mg/kg/日ずつ増量する。 ・血漿中総ホモシステイン値が検出限界以下又は微量に減少するまで本剤の投与量を漸増する。 ・血漿中ホモシステイン値により効果をモニターする。 ・CYSTADANEを処方する際には、必ず添付の計量スプーンを用い、4-6オンスの水、ジュース、ミルク又は人工栄養ミルクに溶解させるか、即時摂取食に混合して投与すること。

DailyMed〔CYSTADANE (Rare Disease Therapeutics, Inc.)、2010年10月改訂〕より

XII. 参考資料

英国における承認状況

販 売 名	Cystadane
会 社 名	Orphan Europe (UK) Limited
発 売 年	2007年2月承認 180g
剤 形・規 格	経口用散剤
効 能・効 果	以下の欠損又は異常を伴うホモシスチン尿症の補助療法： ・シスタチオニンβ合成酵素(CBS) ・5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR) ・コバラミン(cbl)補酵素代謝 Cystadaneは、ビタミンB ₆ (ピリドキシン)、ビタミンB ₁₂ (コバラミン)、葉酸及び特別食と同様に、他の療法の補助として使用すること。
用 法・用 量 (抜粋)	成人：6g/日(3g/回×2回/日に分割)を経口投与する。 小児(10歳超)：6g/日(3g/回×2回/日に分割)を経口投与する。投与量は漸増することが好ましい。 小児(10歳未満)：100mg/kg/日を1日2回に分けて経口投与する。投与回数を1日3回以上に増やしても、投与量を150 mg/kg/日以上に増量してもホモシステイン低下作用は改善しない。

eMC[Cystadane(Orphan Europe (UK) Limited)、2013年3月改訂]より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[本剤の動物での生殖発生毒性試験は実施されていない]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けること。[経口投与後の乳汁中への移行については検討されていない]

	分 類
FDA: Pregnancy Category	C (2010年10月)* ¹
オーストラリア分類	該当なし

*1. DailyMed[CYSTADANE (Rare Disease Therapeutics, Inc.)、2010年10月改訂]より

参考：分類の概要

FDA：C

Risk cannot be ruled out. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risk.

オーストラリアの分類：該当なし

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

【使用上の注意】小児への投与

小児等に対する使用経験は限られているので、慎重に投与すること。

出典	記載内容
米国の添付文書* ¹	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS<抜粋> 8.4 Pediatric Use The majority of case studies of homocystinuria patients treated with Cystadane have been pediatric patients, including patients ranging in age from 24 days to 17 years [see Clinical Studies (14)]. Children younger than 3 years of age may benefit from dose titration [see Dosage and Administration (2)].
英国のSPC* ²	4. Clinical particulars<抜粋> 4.2 Posology and method of administration <u>Paediatric population</u> The recommended total daily dose in paediatric patients over 10 years of age is the same as adult. However, dose titration may be preferable in paediatric patients. In paediatric patients less than 10 years of age, the usual effective dose regimen is 100 mg/kg/day given in 2 doses daily; increasing the frequency above twice daily and/or the dose above 150 mg/kg/day does not improve the homocysteine-lowering effect. 5. Pharmacological properties<抜粋> 5.1 Pharmacodynamic properties <u>Clinical efficacy and safety</u> <i>Paediatric population</i> In paediatric patients less than 10 years of age, the usual effective dose regimen is 100 mg/kg/day given in 2 doses daily; increasing the frequency above twice daily and/or the dose above 150 mg/kg/day does not improve the homocysteine-lowering effect. Monitoring betaine plasma concentrations does not help to define the efficacy of treatment, since these concentrations do not directly correspond to the flux through the cytosolic betaine homocysteine methyl transferase pathway.

* 1. DailyMed[CYSTADANE (Rare Disease Therapeutics, Inc.)、2010年10月改訂]より

* 2. eMC[Cystadane (Orphan Europe (UK) Limited)、2013年3月改訂]より

XIII. 備考

その他の関連資料

該当しない

日本標準商品分類番号：873999

Cystadane[®]

 製造販売
株式会社レクメド

〒194-0022 東京都町田市森野一丁目7番23号

2015年4月作成 (Ver.3)
CYS201504001T4