

使用上の注意改訂のお知らせ

2015年4月

株式会社レクメド

ホモシスチン尿症治療剤

サイスタダン®原末

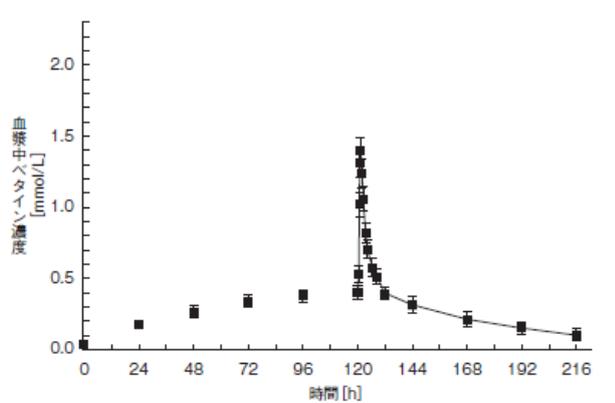
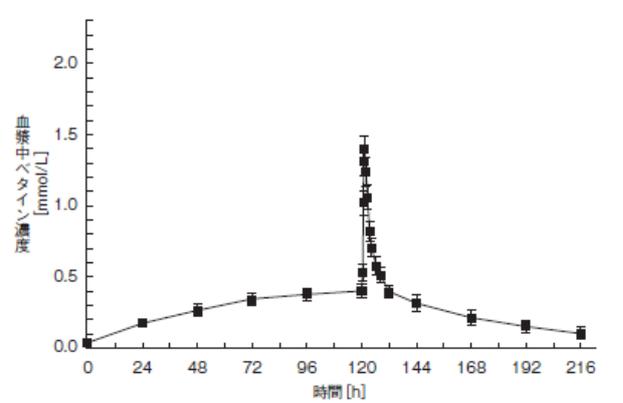
ベタイン製剤

Cystadane®

このたび自主改定により、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。

今後の本剤のご使用に際しましては、「使用上の注意」にご留意いただきますようお願い申し上げます。

【改定内容】

改定後(_____下線：訂正箇所)	改訂前(.....下線：削除箇所)
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(2) 本剤投与後に血漿中メチオニン値の上昇(1000 ~ 3000 $\mu\text{mol/L}$: mg/dL 換算で約 15 ~ 45 mg/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。</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(2) <u>海外において</u>本剤投与後に血漿中メチオニン値の上昇(1000 ~ 3000 $\mu\text{mol/L}$: mg/dL 換算で約 15 ~ 45 mg/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。</p>
<p>【薬物動態】</p> <p>1. 吸収</p> <p>(2) 健康成人 (外国人データ)</p>  <p>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</p>	<p>【薬物動態】</p> <p>1. 吸収</p> <p>(2) 健康成人 (外国人データ)</p>  <p>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)</p>

【改定理由】

1.重要な基本的注意

血漿中メチオニン値の上昇を伴う脳浮腫の症例は今まで海外のみにおいて報告されておりましたが、国内市販後においても症例がみられたことから、「海外において」という記述を削除いたしました。

2.薬物動態

健康成人における反復投与試験における薬物濃度を示したこの図は、120h迄は1日2回投与のうち1回のみ投与直前に濃度測定を行い、120hの最終投与後は実測値の濃度測定を行った結果を表したものです。

よって改訂前の図では120hまでのトラフ濃度を点で結んでいた為、実際には各投与後に存在するピークが無いように見え紛らわしい為、変更を致しました。

次ページ以降にサイスタダン原末の改定後の【使用上の注意】全文(4ページ)を掲載しておりますので、併せてご参照ください。

■ 製品に関するお問い合わせ先

電話：042-732-2209

受付時間 9：00 ～ 17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

■ 弊社製品情報は、弊社 HP(<http://www.reqmed.co.jp/>)でご覧いただけます

【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

ホモシスチン尿症治療剤 サイスタダン®原末

**規制区分：処方箋医薬品
(医師等の処方箋により使用すること)
貯法：気密容器、室温保存
(開封後は吸湿に注意して保管すること)
使用期限：製品および外箱に表示

ベタイン製剤

Cystadane®

承認番号	22600AMX00012000
薬価収載	2014年5月
販売開始	2014年5月
国際誕生	1996年10月

【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

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。

【組成・性状】

販売名		サイスタダン原末
成分・含有量	有効成分	ベタイン(本剤1g中にベタイン1gを含む)
	添加物	なし
剤形	経口用散剤	
性状	白色の粉末で、わずかに特異な臭いがある	

【効能・効果】

ホモシスチン尿症

<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。

【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、血漿中総ホモシスチン値、血漿中メチオニン値等を参考に適宜増減する。

<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。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

(1)定期的に血漿中総ホモシスチン値及び血漿中メチオニン値を測定し、血漿中総ホモシスチ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。

** (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。(「3.副作用(1)重大な副作用」の項参照)

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。

2. 相互作用

【併用注意】(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		

3. 副作用

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%²⁾)、下痢(3件[0.8%²⁾)、嘔吐、変色歯(2件[0.5%²⁾)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。

(1)重大な副作用

脳浮腫(頻度不明²⁾)：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。(「1.重要な基本的注意」の項参照)

注)自発報告等によるため

(2)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

	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明 ²⁾
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。

4. 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。

5. 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ため、副作用の発現に注意すること。

6. 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〕

7. 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。

8. 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。

9. 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 100 mg/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チン値の関係から、ベタイン1日2回の用量(10～1000 mg/kg/日)と血漿中総ホモシスチ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150 mg/kg/日を超えた場合、血漿中総ホモシスチン値の減少作用は頭打ちの傾向であった²⁾。

【薬物動態】

1. 吸収

(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

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)
CBS欠損	42	女性	47.0	4週	8 g/日、分2	152
				8週		645
CBS欠損	19	男性	77.0	4週	7.5 g/日、分2	343
				8週		366
CBS欠損	17	女性	53.0	4週	6 g/日、分2	259
				8週		138
MTHFR欠損	38	女性	95.7	4週	15 g/日、分2	544
				8週		460
CBS欠損	4	女性	15.0	4週	1.5 g/日、分2	53.3
				8週	1.8 g/日、分2	72.6
CBS欠損	37	女性	63.4	4週	6 g/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(外国人データ)³⁾

外国人健康成人男性12例を対象に、ベタイン 50 mg/kg を空腹時に単回経口投与後及びベタイン 50 mg/kg を1日2回(100 mg/kg/日)空腹時に5日間反復経口投与後の薬物動態パラメータ及び血漿中ベタイン濃度推移は、以下のとおりであった。

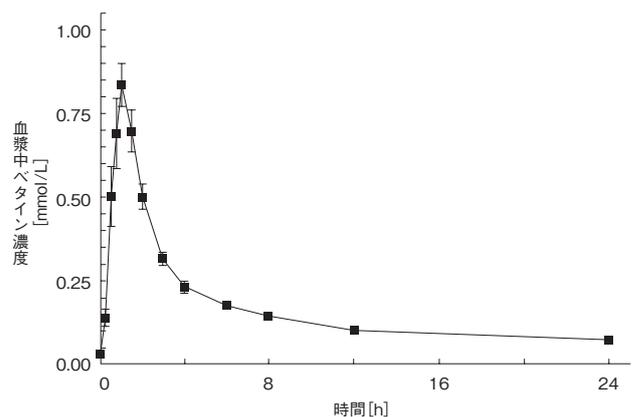
初回投与時及び最終投与時の薬物動態パラメータ

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

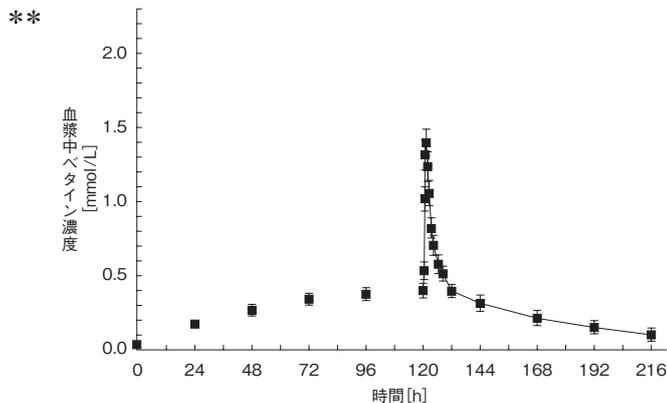
評価時期	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	CL _R (mL/h/kg)	X _{u 0-24h} (mg)
初回投与時	0.59 ± 0.21	14.38 ± 7.17	4.4 ± 3.66	156.5 ± 130.1
最終投与時	1.77 ± 0.75	41.17 ± 13.50	4.5 ± 2.24	510.2 ± 246.3

平均値±標準偏差(n=12)

X_{u 0-24h}: 投与後24時間までの尿中排泄量



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):
トラフ濃度及び最終投与後の実測値

2. 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。

3. 薬物相互作用 (in vitro データ)⁴⁾

ヒト結腸腺癌由来Caco-2細胞を用いて、 γ -アミノ酪酸(以下、「GABA」)の3H 標識体(13 nmol/L)の膜透過性に対する各種化合物の阻害作用が検討された結果、グリシルサルコシン、ロイシン、ガボキサドール、サルコシン、リジン、5-ヒドロキシトリプトファン、プロリン及びグリシンはGABAの取り込みをコントロールに対して約44～70% (平均値)まで減少させ、ベタインはコントロールに対して54.6% (平均値)まで減少させた。

(注)本剤の承認された用法・用量は、通常、11歳以上にはベタインとして1回3gを1日2回経口投与する。通常、11歳未満にはベタインとして1回50mg/kgを1日2回経口投与である。

【臨床成績】¹⁾

国内第Ⅲ相試験としてホモシチン尿症患者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チン値の推移は以下のとおりであった。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チン値が基準値内(15 μmol/L)まで減少した。

血漿中総ホモシチン値の推移

病型	CBS欠損	CBS欠損	CBS欠損
年齢	42歳	19歳	17歳
性別	女性	男性	女性
体重	47.0 kg	77.0 kg	53.0 kg
用法・用量	8 g/日、分2	7.5 g/日、分2	6 g/日、分2
切り替え/新規の別	切り替え	切り替え	切り替え
治験薬投与開始前(4週)	79.0	255.1	129.0
治験薬投与開始前(0週)	6.5	218.4	76.2
治験薬投与開始後	1週	—	—
	2週	4.3	212.1
	4週	82.7	210.7
	8週	10.3	194.1
	16週	42.0	204.4
	24週	67.7	168.9
	32週	15.6	204.4

病型	MTHFR欠損	CBS欠損	CBS欠損
年齢	38歳	4歳	37歳
性別	女性	女性	女性
体重	95.7 kg	15.0 kg	63.4 kg
用法・用量	15 g/日、分2	1.5～2.2 g/日、分2	6 g/日、分2
切り替え/新規の別	切り替え	新規	切り替え
治験薬投与開始前(4週)	100.0	105.9	55.3
治験薬投与開始前(0週)	110.8	15.1	45.5
治験薬投与開始後	1週	—	42.2
	2週	113.7	119.6
	4週	104.5	23.7
	8週	103.5	38.1
	16週	104.8	1.7
	24週	112.8	1.4
	32週	90.3	84.2

濃度単位: μmol/L、—: 該当せず

【薬効薬理】

ホモシチン尿症では、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チ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-ホモシチンメチル基転移酵素(BHMT)の基質としてホモシチンにメチル基を供与し、ホモシチンをメチオニンにすることによって体液中のホモシチンを低下させる^{5,6,7,8)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ベタイン (Betaine) (JAN)

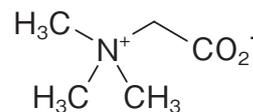
化学名: 2-(トリメチルアンモニオ)酢酸

(2-(Trimethylammonio) acetate)

分子式: C₅H₁₁NO₂

分子量: 117.15

構造式:



性状: 白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なにおいがある。水に非常に溶けやすい。吸湿性である。

【取り扱い上の注意】

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ヶ月間安定であった。
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)。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、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。

【包装】

サイスタダン原末：180 g (チャイルドレジスタンスプラスチック容器)

【主要文献】

- 1) 社内資料：ホモシ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) Matthews A, et al. Br J Clin Pharmacol. **54**: 140, 2002
- 3) Schwahn, B.C., et al. Br. J. Clin. Pharmacol. **55**: 6, 2003
- 4) Nielsen CU, et al. Eur J Pharm Biopharm. **81**: 458, 2012
- 5) Maclean, K.N., et al. Mol Genet Metab. **101**: 153, 2010
- 6) Van der Westhuyzen, J., et al. B. J. Nutr. **53**: 657, 1985
- 7) Schwahn B.C., et al. Atherosclerosis **195**: 100, 2007
- 8) Schwahn B.C., et al. Biochem J. **382**: 831, 2004

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

電話：042-732-2209

FAX：042-732-2208

【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