

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

製剤写真



調剤時の薬剤取り扱いに際してのお願い

薬局での取り扱いについて

- グラシン紙等水分透過性の高い包材に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してください（無包装開放状態で吸湿することが認められています）。
- 夏季など湿度の高い時期に自動分包機で分包を行うと、粉末が機械内部に付着することがあるので、作業部屋の湿度を十分にコントロールして分包作業を行ってください（湿度<40%が望ましい）。
- 残余薬剤を保管する場合は、湿度に注意して保管すること。保管していた薬剤の粉末に塊が発生してもボトルを振るなどして力を加えた時にその塊が崩壊する場合は、そのままお使いいただけます。力を加えても塊が崩壊しない場合や、ボトル中に濡れが認められる場合などは、薬剤を廃棄してください。

薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

- 患者への薬剤交付時には、以下について伝えてください。
 - 乳幼児、小児の手の届かないところで、直射日光、高温、湿気を避けて保管すること。特に湿気には注意して保管すること。
 - 空気中の湿気を吸い、粉末が塊りになったり、溶けだしたりすることがあること。
 - 塊ができた薬剤であっても、水によく溶かして服用することができること。
 - 薬剤が溶けだした場合は、その薬剤は服用せず、直ちに本疾患の診療を受けている医師または本剤を処方した薬局の薬剤師にご相談すること。

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	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	HDPE※1瓶 (300cc) /CRC※2栓	36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
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、なりゆき温度	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	25℃/60%RH	分包装※4	1ヶ月	1か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	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

販売名	和名 サイスタダン®原末	日本標準商品分類番号	873999
	英名 Cystadane	薬価基準収載	*平成26年5月
承認番号	22600AMX00012000	販売開始	*平成26年5月

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

禁忌

【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

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(1000~3000 μmol/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。(「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。

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(頻度不明時): 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
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か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チン値の関係から、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150mg/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⁾。

取扱い上の注意

- 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。
- 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。
- 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ずること。

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)

参考文献

- 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—
- Matthews A, et al. Br J Clin Pharmacol. 54: 140, 2002