

日本標準商品分類番号

873999

総合製品情報概要

ホモシスチン尿症治療剤

薬価基準収載

サイスタダン[®]原末

〈ベタイン製剤〉

Cystadane[®]

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

【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

目次

開発の経緯	1
製品特性	1
サイスタダン原末をご使用いただくに際して	2
製品情報 (Drug Information)	
禁忌	3
組成・性状	3
有効成分に対する理化学的知見	3
効能・効果	3
用法・用量	4
使用上の注意	4
臨床成績	
1. 国内第Ⅲ相試験	7
2. ホモシスチン尿症患者を対象とした有効性	10
3. 臨床薬理	13
4. 副作用	15
薬物動態	
1. 単回及び反復投与での検討	16
2. 代謝	18
3. 排泄	18
薬効薬理	
1. 作用機序	19
2. 非臨床試験	20
安全性薬理試験及び毒性試験	
1. 安全性薬理試験	21
2. 毒性試験	21
製剤学的事項	22
取扱い上の注意	22
包装	22
関連情報	22
主要文献	23
製造販売業者の名称及び住所	24

開発の経緯／製品特性

開発の経緯

本剤は、広く食用の魚介類や植物に存在し、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記載されており、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。

製品特性

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。（19頁）
3. 本剤は、用量調節が容易な経口用散剤（原末）である。（3頁）

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、変色歯（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かったため、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。

サイスタダン原末をご使用いただくに際して

「禁忌を含む使用上の注意」等は3～6頁をご参照ください。

■禁忌：次の患者さんには投与しないでください

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■効能・効果に関連する使用上の注意にご留意ください

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・用量に関連する使用上の注意にご留意ください

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。

製品概要 (Drug Information)

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂には十分ご留意ください。

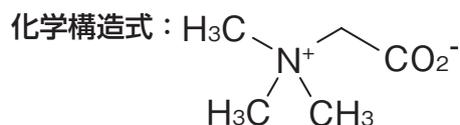
■ 禁忌

【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

■ 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-(Trimethylammonio)acetate

分子式： $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$

分子量：117.15

融点：301～305℃ (310℃付近で分解)

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

■ 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、血漿中総ホモシステイン値、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。
- (2) 本剤投与後に血漿中メチオニン値の上昇(1000～3000 μ mol/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 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。

■血漿中総ホモシステイン値コントロールの目安

ホモシス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)⁷⁹⁾で「20 μ mol/L以下で治療効果良好、20～50 μ mol/Lでやや良好」とされています。

■血漿中メチオニン値コントロールの目安

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ます。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ます。

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%^{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。

1) 重大な副作用

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。([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	0.1～1%未満**
精神神経系		激越*、うつ病*、易刺激性*、人格障害*、睡眠障害*、嗜眠	痙攣、頭痛、筋緊張亢進
消化器系	悪心*	歯の障害*、下痢*、舌炎*、腹部不快感*、嘔吐*、食欲減退*、胃腸障害、変色歯	腹痛、便秘、胃腸炎
皮膚		毛髪脱落*、蕁麻疹*、皮膚異常臭*	発疹
呼吸器系			鼻咽頭炎

	1%以上	0.1～1%未満	0.1～1%未満**
循環器系			高脂血症
腎臓		尿失禁*	
臨床検査	血中メチオニン値上昇*		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

*欧州添付文書の記載、**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. 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。

5. 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]

6. 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。

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²⁾。

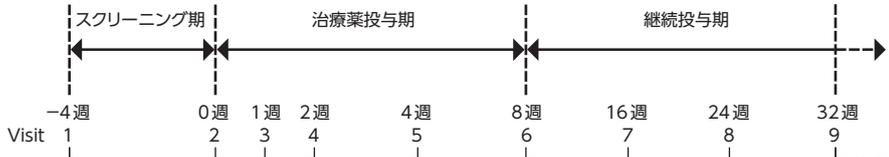
2015年4月作成(第4版)添付文書に基づき作成

臨床成績

「禁忌を含む使用上の注意」等は3～6頁をご参照ください。

1. 国内第Ⅲ相試験¹⁾

【試験の概要】

対象	小児及び成人ホモシスチン尿症患者						
例数	6例						
試験デザイン	非無作為化、非盲検、非対照、多施設共同試験						
投与方法	<p>切り替え患者：治験薬投与開始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）に分割し、経口投与した。</p> <p>新規患者：1日6gを2回（朝・夕）経口投与した。但し、10歳以下の患者の開始用量は100mg/kg/日（1日2回[朝・夕]に分割）とした。</p>  <table border="1" data-bbox="395 929 1364 1030"> <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					
評価期間	スクリーニング期、治療薬投与期、継続投与期						
評価項目	有効性（血漿中総ホモシステイン値、血漿中ホモシスチン値）、安全性（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）、ホモシスチン尿症に関連する臨床症状						

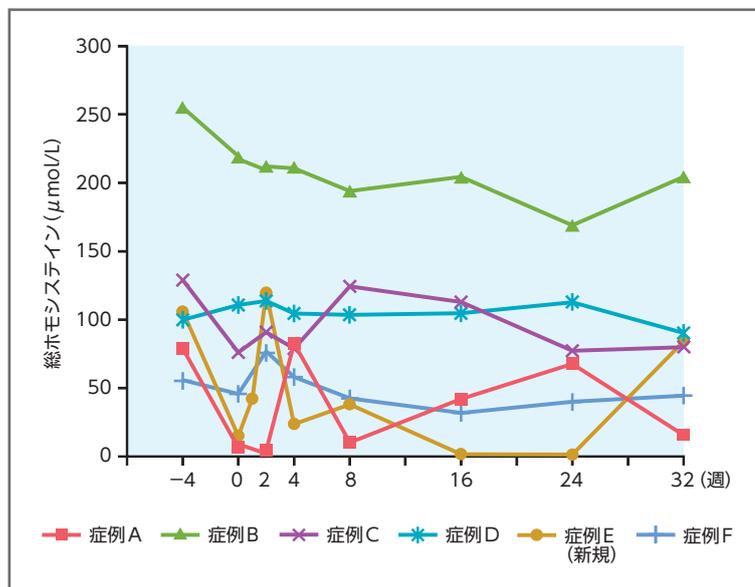
■患者背景

症例	患者	年齢(歳)	体重(Kg)	診断(病型)	B ₆ 反応性	投与前値(μmol/L)	
						総ホモシステイン	ホモシスチン
A	切り替え	42	47.0	CBS欠損	無	6.5	検出不能
B	切り替え	19	77.0	CBS欠損	無	218.4	11.6
C	切り替え	17	53.0	CBS欠損	—	76.2	微量
D	切り替え	38	95.7	MTHFR欠損	—	110.8	2.1
E	新規	4	15.0	CBS欠損	—	15.1	検出不能
F	切り替え	37	63.4	CBS欠損	有	45.5	検出不能

(1) 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5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例の16及び24週目における血漿中総ホモシステイン値いずれも基準値内まで低下した。32週目に値の上昇がみられたが、これ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、新規に治療を開始した患者においても、本剤の有効性が確認された。

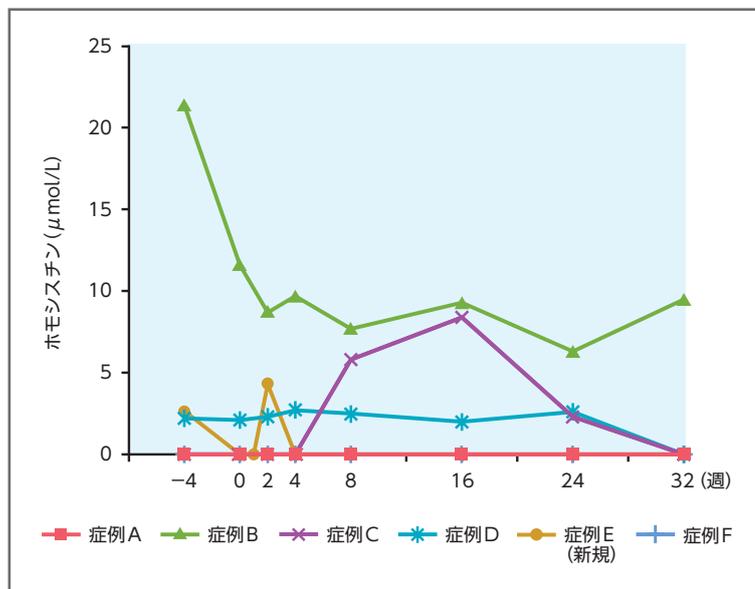
■血漿中総ホモシステイン値の推移



(2) 血漿中ホモシチン値の推移

血漿中ホモシチン値は、切り替え患者及び新規患者のいずれにおいても、治験薬投与後の値は投与前値に比し大きな変化はみられなかった。

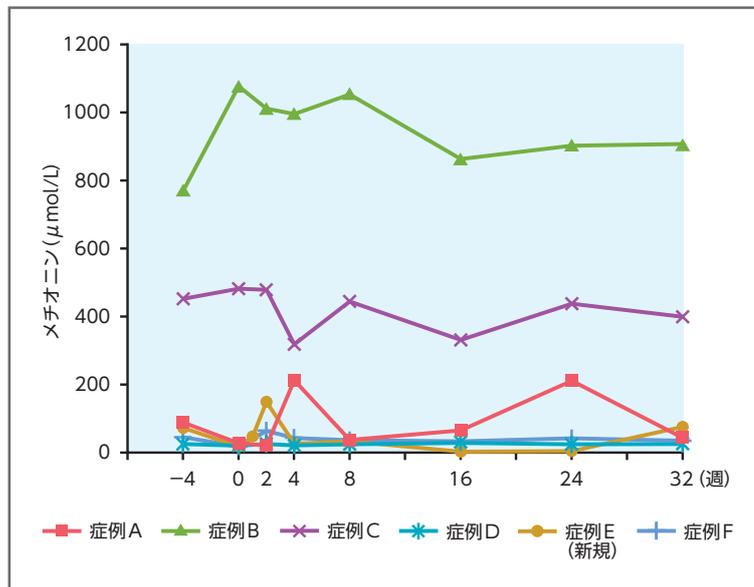
■血漿中ホモシチン値の推移



(3) 血漿中メチオニン値の推移

血漿中メチオニン値は、切り替え患者及び新規患者のいずれにおいても、治験薬投与後の値は投与前値に比し大きな変化はみられなかった。

■ 血漿中メチオニン値の推移



(4) 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。

(5) 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、いずれも軽度であった。

2. ホモシスチン尿症患者を対象とした有効性 (文献報告) 3-58)

ホモシスチン尿症患者にベタインを投与した臨床報告で、利用可能なすべてのデータを集積し、生化学的評価項目及び臨床症状を用いて有効性を評価した。症例数及びベタインの投与量及び投与期間を下記に示す。

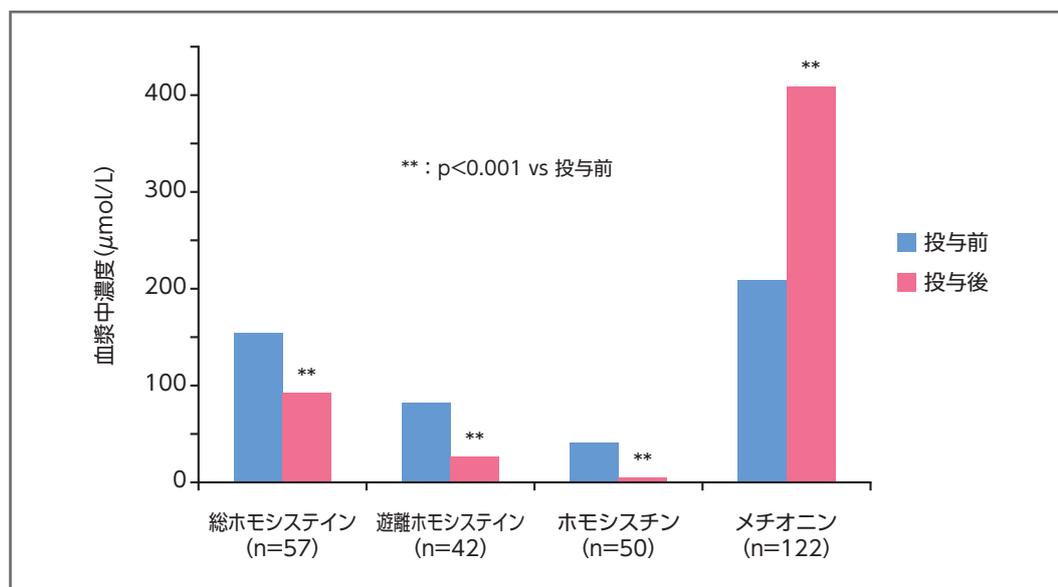
■ベタインの用量及び投与期間

	投与されたベタインの用量		投与期間 (月)
症例数	140		140
欠測データ	28		38
平均値±標準偏差	g/日 7.1 ± 3.8	mg/kg/日 228.8 ± 250.4	37.7 ± 48.5
中央値	6	150	12
最小値-最大値	0.6 - 24	50 - 1000	0.5 - 228

(1) 生化学的評価による有効性

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、血漿中メチオニン値は有意に上昇した。

■生化学的評価項目を用いた有効性



【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。

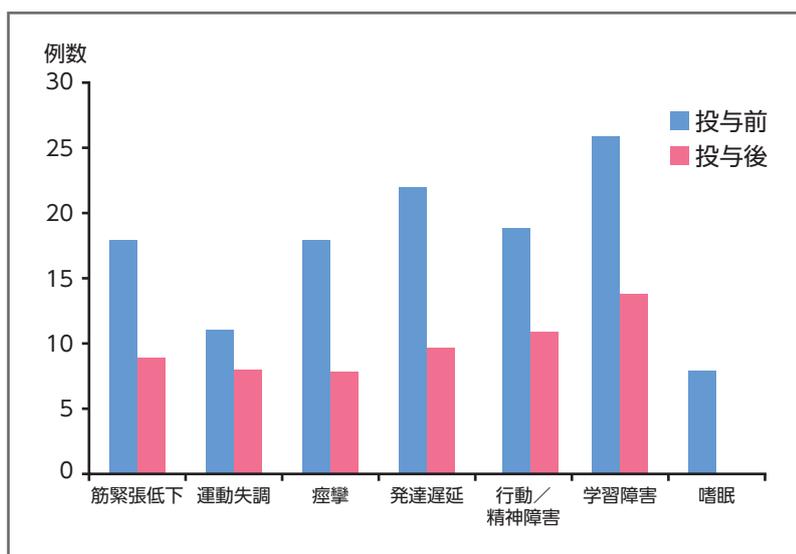
<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。

(2) 臨床症状に対する有効性

■神経系症状に対する有効性

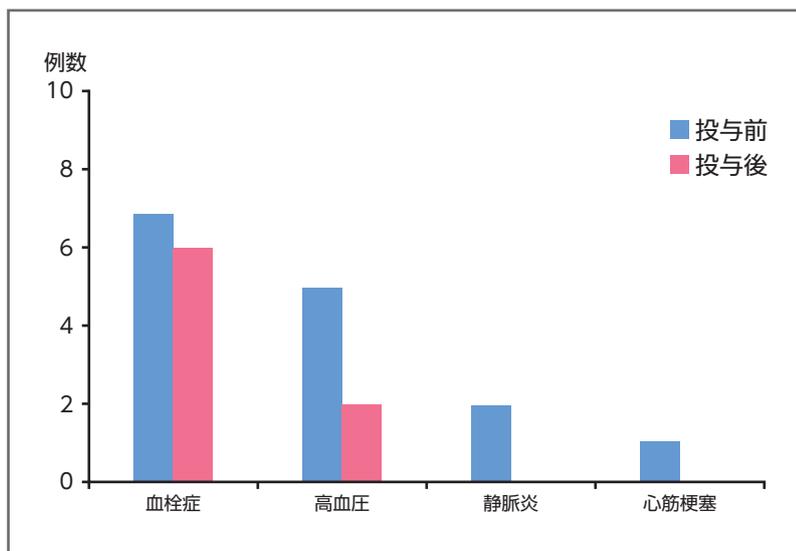
データ利用可能な症例 140 例中 61 例が神経症状を有しており、ベタイン投与により神経系症状(筋緊張低下、運動失調、痙攣、発達遅延、行動/精神障害、学習障害及び、嗜眠)が改善した。



症状	症例数	
	投与前	投与後
筋緊張低下	18	9
運動失調	11	8
痙攣	18	8
発達遅延	22	10
行動/精神障害	19	11
学習障害	26	14
嗜眠	8	0

■心血管系症状に対する有効性

データ利用可能な症例 140 例中 17 例が心血管系症状を有しており、ベタイン投与により血栓症、高血圧、静脈炎、及び心筋梗塞の症状が改善し、有病数が減少した。

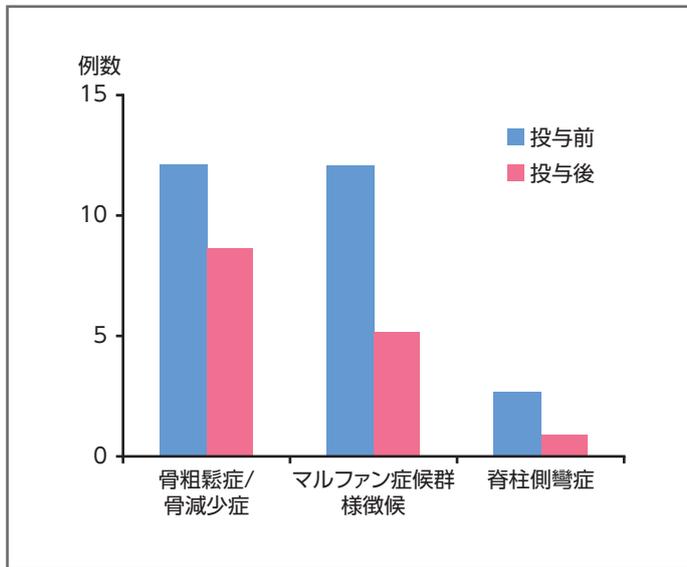


症状	症例数	
	投与前	投与後
血栓症	7	0
高血圧	5	2
静脈炎	2	0
心筋梗塞	1	0

<参考> ホモシスチン尿症患者では血栓塞栓性事象がリスク因子であり、未治療患者における血栓塞栓性事象発現件数は、25 人年につき 1 件と推定されている。

■骨格系症状に対する有効性

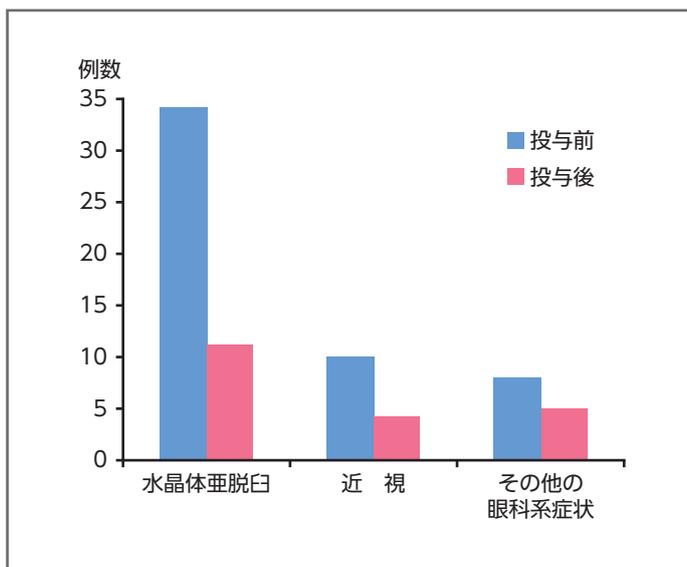
データ利用可能な症例 140 例中 39 例に骨格系症状が認められ、ベタイン投与により骨粗鬆症／骨減少症、マルファン症候群様徴候、及び脊柱側彎症が減少した。



症状	症例数	
	投与前	投与後
骨粗鬆症／骨減少症	14	10
マルファン症候群様徴候	14	6
脊柱側彎症	3	1

■眼科系症状に対する有効性

データ利用可能な 140 例中 42 例に眼科系症状が認められ、ベタイン投与により水晶体亜脱臼、近視及びその他の眼科系症状が減少し、水晶体脱臼の発症が抑制された。



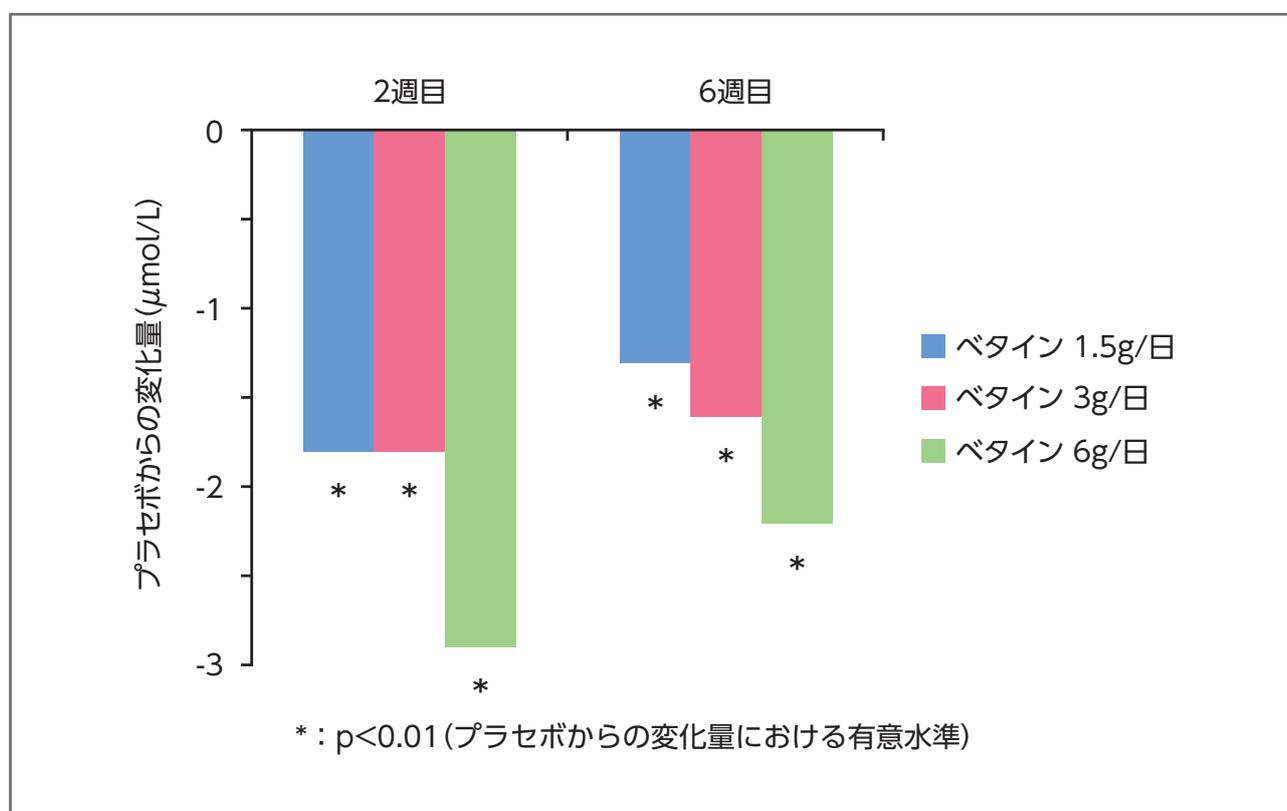
症状	症例数	
	投与前	投与後
水晶体亜脱臼	34	11
近視	10	4
その他の眼科系症状	8	5
網膜症	2	0
浮腫	2	2
緑内障	1	1
低視野明瞭度	1	1

3. 臨床薬理

(1) 血漿中総ホモシステイン値 (外国人健康被験者) ⁵⁹⁾

ベタイン 1.5、3 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 ($p < 0.01$)。

■ 血漿中総ホモシステイン値



	投与前	2 週目	6 週目	プラセボからの変化量	
				2 週目	6 週目
プラセボ	10.2 ± 2.6	10.7 ± 3.4	10.6 ± 3.4	—	—
ベタイン 1.5g/日	10.9 ± 1.8	9.7 ± 1.3	10.1 ± 1.4	-1.8*	-1.3*
ベタイン 3g/日	10.7 ± 2.3	9.5 ± 1.8	9.6 ± 1.7	-1.8*	-1.6*
ベタイン 6g/日	11.0 ± 2.2	8.8 ± 1.4	9.3 ± 1.6	-2.9*	-2.2*

平均値 ± 標準偏差 (n=19)、単位： μ mol/L

* : $p < 0.01$ (プラセボからの変化量における有意水準)

【試験概要】

対象：外国人健康被験者 (血漿中総ホモシステイン値が高かった者) 76 例

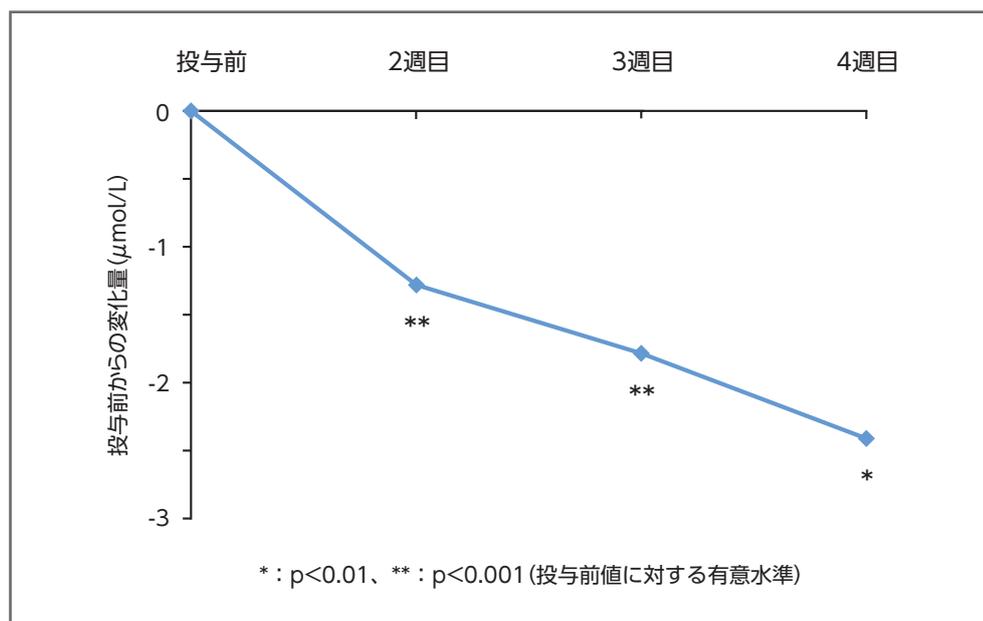
試験デザイン：無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

投与方法：被験者にプラセボ、ベタイン 1.5、3 又は 6g/日を 6 週間投与し、空腹時血漿中総ホモシステイン値を測定した。

(2) ベタイン漸増時の血漿中総ホモシステイン値 (外国人健康被験者) ⁶⁰⁾

血漿中総ホモシステイン値の投与前値からの変化量は、2週目 1.3 μ mol/ (10.4% ; p < 0.001、3週目 1.8 μ mol/L (14.2% ; p < 0.001)、及び4週目 2.43 μ mol/L (19.3% ; p < 0.01) であり、投与前値と比較していずれも有意に低下した。

■ 血漿中総ホモシステイン値



	投与前	投与前からの変化量		
		2 週目	3 週目	4 週目
血漿中総ホモシステイン値 (μ mol/L)	11.3 \pm 3.6	1.3	1.8	2.43
変化率 (%)	0	10.4	14.2	19.3
有意水準	-	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.01

平均値 \pm 標準偏差 (n=35)

【試験概要】

対象：外国人健康被験者 35 例 (男性 11 例、女性 24 例)

投与方法 (ベタイン漸増投与) : 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 を投与した。

【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。

<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。

4. 副作用

(1) 国内第Ⅲ相試験

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。

■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

■種類別副作用発現頻度

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

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。

■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

■種類別副作用発現頻度

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

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

薬物動態

1. 単回及び反復投与での検討（ホモシスチン尿症患者、健康成人）

(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

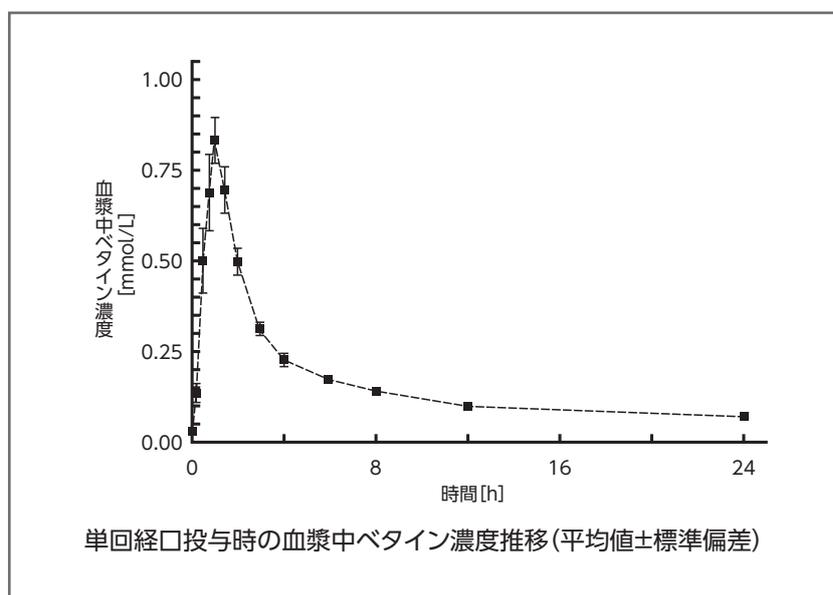
症例	病型	年齢 (歳)	性別	体重 (kg)	評価時期	用法・用量	血漿中濃度 ($\mu\text{mol/L}$)
A	CBS欠損	42	女性	47.0	4週	8g/日、分2	152
					8週		645
B	CBS欠損	19	男性	77.0	4週	7.5g/日、分2	343
					8週		366
C	CBS欠損	17	女性	53.0	4週	6g/日、分2	259
					8週		138
D	MTHFR欠損	38	女性	95.7	4週	15g/日、分2	544
					8週		460
E	CBS欠損	4	女性	15.0	4週	1.5g/日、分2	53.3
					8週		72.6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

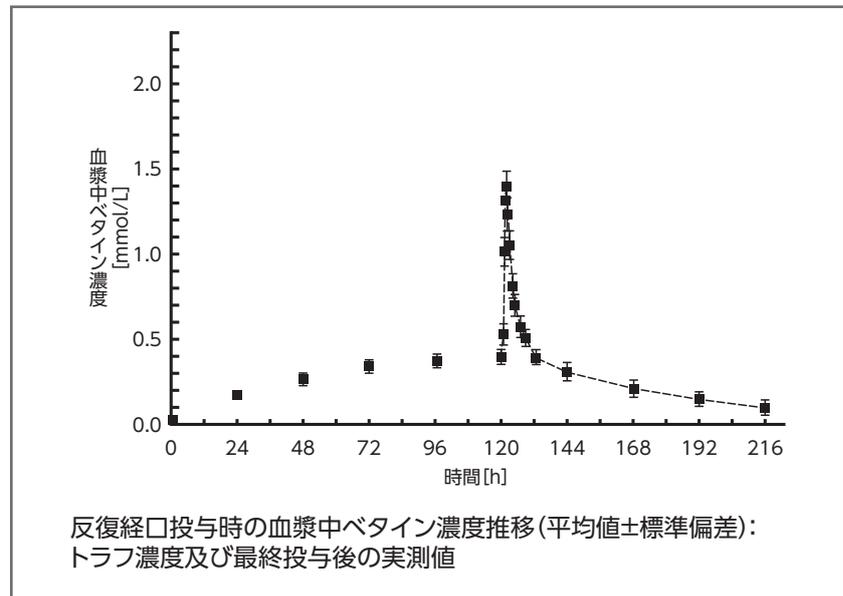
(2) 健康成人 (参考：外国人データ)⁶¹⁾

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。

■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)



■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)	$X_{u 0-24h}$ (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

【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。

<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。

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⁶²⁾。

3. 排泄

<参考：外国人健康男性データ>⁶³⁾

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 [k2]	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

【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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

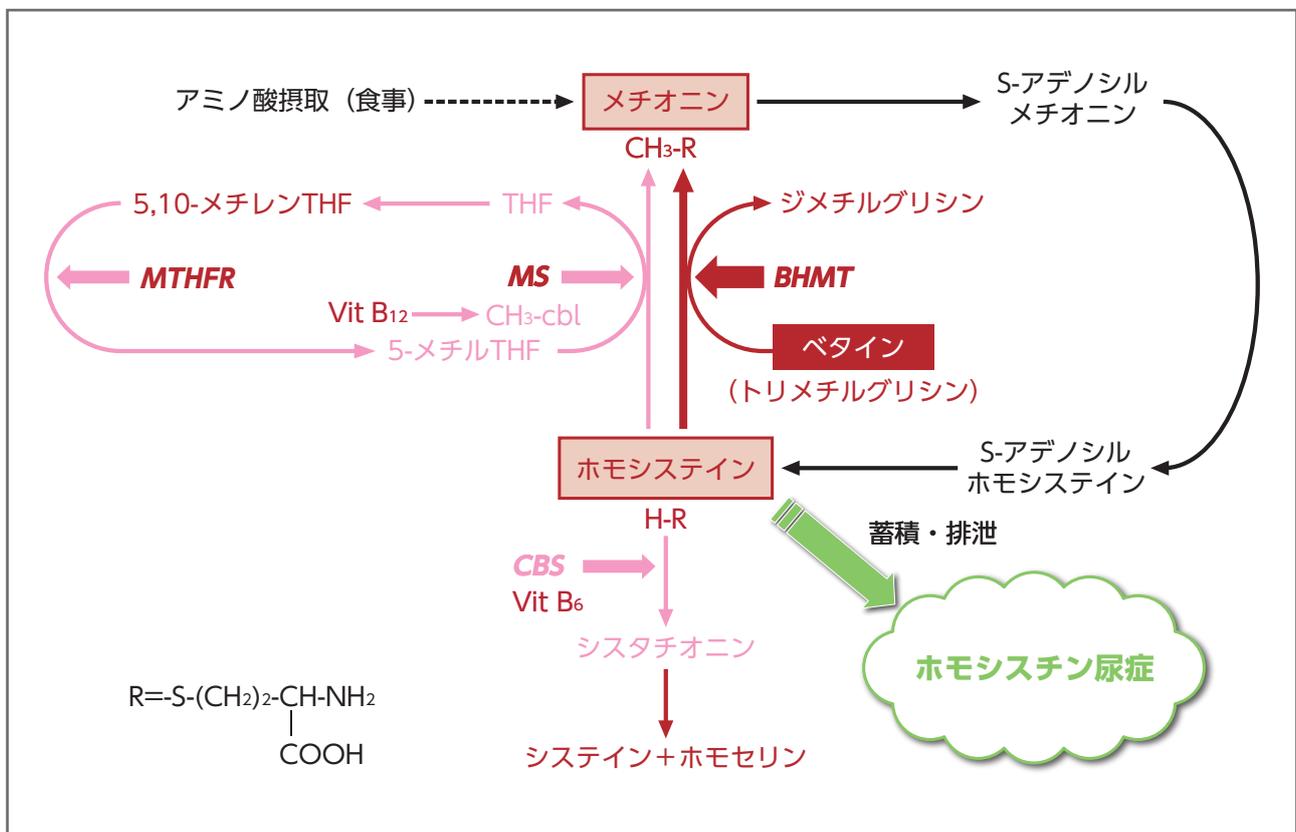
本剤は食事療法を含めた十分な栄養管理の下に投与する必要がある。

薬効薬理

1. 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⁶⁴⁻⁶⁷⁾。

■メチオニン代謝経路とベタイン



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

※薄く桃色で表示されている部分は酵素欠損等により障害された箇所を示す。

2. 非臨床試験

(1) ホモシスチン尿症病態モデルに対する作用

ホモシスチン尿症病態モデルを用いたベタインの作用が報告されている。

著者及び 発表年	病態モデル	動物種	試験方法	試験結果
Maclean, K.N, 2010 ⁶⁴⁾	I型ホモシスチン尿症	CBS欠損マウス	ベタイン*水溶液(2%)を1週間、自由摂取	血漿中ホモシステイン濃度が約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。
Van der Westhuyzen J, 1984&1985 ^{65,68)}	II型ホモシスチン尿症	ビタミンB12欠乏オオコウモリ	ベタイン*(0.5g/kg及び2g/kg;混餌)を1週間、自由摂取	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、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。
Schwahn BC, 2007 ⁶⁶⁾	III型ホモシスチン尿症	MTHFR欠損マウス	ベタイン*(約300mg/kg/日;混餌)を1年間、自由摂取	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。

*：種類や水和状態が不明のベタイン。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

(2) ホモシステイン誘発痙攣に対する作用

ホモシステイン誘発痙攣に対する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 ⁶⁹⁾	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)	痙攣発現及び死亡なし (対照群12例中、痙攣発現6例、死亡2例)
Freed WJ, 1979 ⁷⁰⁾	ホモシステイン ip	マウス	ベタイン** 1000,1730mg/kg, ip (誘発処置30分前投与)	痙攣発現が抑制された。
Wuerthele SE, 1982 ⁷¹⁾	ホモシステイン又はグルタミン酸のプルキン工神経細胞内投与	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。

*：種類や水和状態が不明のベタイン。

**：塩酸塩

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験

GLP準拠した安全性薬理試験は実施されていない。また、中枢神経系に関連するベタインの作用として抗痙攣作用が報告されている。（「薬効薬理 2.非臨床試験」参照）

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (LD₅₀) (マウス、ラット) ^{72, 73)}

動物種	投与経路	LD50 (mg/kg)		
		静脈内	皮下	経口
マウス		830	10,800	—
ラット		—	—	11,179

(2) 反復投与毒性試験 (ラット) ^{74, 75)}

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。

(3) 遺伝性毒性試験 (微生物、ヒトリンパ球、マウス) ⁷⁶⁻⁷⁸⁾

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一水和物による変異原性は認められなかった。

(4) がん原性毒性試験 (ラット) ⁷⁵⁾

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。

製剤学的事項／取扱い上の注意／包装／関連情報

製剤学的事項

長期保存試験成績

温度	湿度	保存形態	保存期間	結果
25 ± 2℃	60 ± 5% RH	ポリエチレン瓶＋口天部金属箔＋ ポリエチレンキャップ	36 ヶ月	変化なし

(承認時資料：2014年1月)

取扱い上の注意

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

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。

(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

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)

関連情報

承認番号：22600AMX00012000

承認年月日：2014年1月17日

薬価基準収載年月日：2014年5月23日

販売開始年月日：2014年5月27日

再審査期間：10年(2014年1月17日～2024年1月16日)

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。

主要文献

- 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) Matthews A, et al.; Br J Clin Pharmacol 2002;54:140-146. [RM-BET-0144]
- 3) Sakamoto A, et al.: Pediatr Int 2003;45:333-338 [RM-BET-0031]
- 4) Surtees R, et al.: Pediatr Res 1997;42:577-582 [RM-BET-0054]
- 5) Abeling NG, et al. J Inherit Metab Dis 1999;22:240-242 [RM-BET-0106]
- 6) Al-Essa MA, et al.: Brain Dev. 1999;21:345-349 [RM-BET-0108]
- 7) Arn PH, et al. : Am J Med Genet 1998;77:198-200 [RM-BET-0035]
- 8) Augoustides-Savvopoulou P, et al.: J Inherit Metab Dis 1999;22:756-8 [RM-BET-0036]
- 9) Baethmann M, et al.: Neuropediatrics 2000;31:314-317 [RM-BET-0037]
- 10) Bartholomew DW, et al.: J Pediatr 1988;112:32-39 [RM-BET-0015]
- 11) Berlow S, et al.: Brain Dysfunct 1989;2:10-24 [RM-BET-0006]
- 12) Boers GHJ, et al.: Academic Publishers 2000;389-411 [RM-BET-0111]
- 13) Bönig H, et al.: Eur J Pediatr 2003;162:200-201 [RM-BET-0112]
- 14) Brens CM, et al: An Esp Pediatr 1993;39:37-41 [RM-BET-0020]
- 15) Burlina AP, et al.: J Inherit Metab Dis 2002;25:135-136 [RM-BET-0118]
- 16) Carmel R, et al.: N Engl J Med 1988;318:1738-1741 [RM-BET-0011]
- 17) Cella G, et al.: Thromb Res 2000;98:375-381 [RM-BET-0120]
- 18) Chen S, et al.: J Med Invest 1999;46:186-191 [RM-BET-0121]
- 19) Cochran FB, et al.: Am J Med Genet 1990;35:519-522 [RM-BET-0010]
- 20) Cochran FB, et al.: Eur Neurol 1992;32:1-3 [RM-BET-0122]
- 21) Devlin AM, et al.: J Pediatr 2004;144:545-548 [RM-BET-0129]
- 22) Engelbrecht V, et al.: AJNR 1997;18:536-539 [RM-BET-0041]
- 23) Fattal-Valevski A, et al.: J Child Neuro 2000;15:539-543 [RM-BET-0042]
- 24) Gahl WA, et al.: J Inherit Metab Dis 1988;11:291-298 [RM-BET-0003]
- 25) Haworth JC, et al.: Am J Med Genet 1993;45:572-576 [RM-BET-0019]
- 26) Holme E, et al.: Arch Dis Child 1989;64:1061-1064 [RM-BET-0013]
- 27) Hyland K, et al.: Neurology 1988;38:459-462 [RM-BET-0016]
- 28) Ilan Y, et al.: J Gastroenterol Hepatol 1993;8:60-62 [RM-BET-0136]
- 29) Kishi T, et al.: J Inherit Metab Dis 1994;17:560-565 [RM-BET-0018]
- 30) Kluijtmans LA, et al.: J Clin Invest 1996;98:285-289 [RM-BET-0140]
- 31) Levy HL, et al.: J Inherit Metab Dis 2002;25:299-314 [RM-BET-0143]
- 32) Marquet J, et al.: Prenat Diagn 1994;14:29-33 [RM-BET-0049]
- 33) Morris AAM, et al.: BIMDG Bulletin Autumn 2002 [RM-BET-0150]
- 34) Parrot F, et al.: J Inherit Metab Dis 2000;23:338-340 [RM-BET-0158]
- 35) Pullon DHH.: NZ Med J 1988;101:10-11 [RM-BET-0161]
- 36) Reish O, et al.: Am J Hum Genet 1995;57:127-132 [RM-BET-0166]
- 37) Ribes A, et al.: Eur J Pediatr 1990;149:412-415 [RM-BET-0014]
- 38) Ronge E, et al. Arch Dis Child 1996;74:239-241 [RM-BET-0050]
- 39) Singh RH, et al.: Genetics IN Medicine 2004;6:90-95 [RM-BET-0052]
- 40) Smolin LA, et al.: J Pediatr 1981;99:467-472 [RM-BET-0007]
- 41) Tallur KK, et al.: Dev Med Child Neurol 2005;47:53-56 [RM-BET-0055]
- 42) Tangerman A, et al.: Metabolism 2000;49:1071-1077 [RM-BET-0177]
- 43) Tonetti C, et al.: J Inherit Metab Dis 2001;24:833-842 [RM-BET-0056]
- 44) Tröndle U, et al.: Acta Med Austriaca 2001;28:145-151 [RM-BET-0178]
- 45) Vilaseca MA, et al.: J Inherit Metab Dis 2004;27:775-777 [RM-BET-0183]
- 46) Walter JH, et al.: Eur J Pediatr 1998;157 Suppl 2:S71-76 [RM-BET-0185]
- 47) Wendel U, et al.: Eur J Pediatr 1984;142:147-150 [RM-BET-0012]
- 48) Wilcken DEL, et al.: Metabolism 1985;34:1115-1121 [RM-BET-0008]
- 49) 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]
- 50) Wilcken DEL, et al.: N Engl J Med 1983;309:448-453 [RM-BET-0004]

- 51) Yaghmai R, et al.: Am J Med Genet 2002;108:57-63 [RM-BET-0105]
 52) Yap S, et al.: Bjog. 2001b;108:425-428 [RM-BET-0192]
 53) Yap S, et al.: Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001a;21:2080-2085 [RM-BET-0021]
 54) Bishop L, et al.: J Child Neurol 2008;23:823-828
 55) Pierre G, et al.: J Inherit Metab Dis 2006;29:688-689
 56) Strauss KA, et al.: Mol Genet Metab 2007;91:165-175
 57) Ucar SK, et al.: Eur J Pediatr 2010;169:241-243
 58) Yokoi K, et al.: Pediatr Int 2008;50:694-695
 59) Olthof MR, et al.: J Nutr 2003;133:4135-4138 [RM-BET-0064]
 60) Alfthan G, et al.: British Journal of Nutr 2004;92:665-669 [RM-BET-0060]
 61) Schwahn BC, et al.: Br J Clin Pharmacol 2003;55:6-13 [RM-BET-0065]
 62) Feng Q et al. : Mol Genet Metab. 2011,102 (2):126-33
 63) Storch KJ, et al.: Am J Clin Nutr 1991;54:386-394,1991 [RM-BET-0005]
 64) Maclean KN, et al.: Mol Genet Metab 2010;101:153-162
 65) Van der Westhuyzen J, et al.: BJ Nutr 1985;53:657-662 [RM-BET-0058]
 66) Schwahn BC, et al.: Atherosclerosis 2007;195:100-107
 67) Schwahn BC, et al.: Biochem J 2004;382:831-840
 68) Van der Westhuyzen J, et al.: J Nutr 1984;114:1106-11 [RM-BET-0057]
 69) Sprince H, et al.: Agents and Actions 1969;1:9-13 [RM-BET-0053]
 70) Freed WJ, et al.: Epilepsia 1979;20:209-213 [RM-BET-0045]
 71) Wuerthele SE, et al.: Life Sci 1982;31:2683-2691 [RM-BET-0059]
 72) Dechezlepretre S, et al.: Med Pharmacol Exp 1967;16:529-535 [RM-BET-0070]
 73) Betaine anhydrous: acute oral toxicity study in the rat. 90/CUT001/0359
 74) Hayes KC, et al. Betaine in sub-acute and sub-chronic rat studies. [RM-BET-0063]
 75) 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
 76) Bacterial reverse mutation assay – Betaine monohydrate. M/AMES/17027
 77) Metaphase analysis of human lymphocytes treated with betaine monohydrate. M/HL/17028
 78) Mouse micronucleus test – Betaine monohydrate. M/MMN/17029
 79) 伊藤道徳：小児内科 2001;33:968-971

製造販売業者の名称及び住所

製造販売元：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

文献請求先・製品情報お問い合わせ先：

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

受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

本資材は『医療用医薬品製品情報概要記載要領』に則り作成しています。

日本標準商品分類番号：873999

Cystadane[®]



製造販売元

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