

2015年6月改訂(第2版)

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。－

新医薬品の「使用上の注意」の解説

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[®]

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

製造販売元

株式会社レクメド

はじめに

ホモシスチン尿症は、メチオニン代謝経路における先天的な代謝異常に起因してホモシステイン及びホモシスチンが体内に蓄積し、ホモシスチンが尿中へ大量に排出される疾患です。本疾患はその原因により、CBSの欠損によるⅠ型、メチルコバラミン合成又は蓄積の異常によるⅡ型及びMTHFRの欠損によるⅢ型に分類されます。患者数の最も多いCBS欠損によるホモシスチン尿症の臨床症状では、出生時にはほとんどが無症状ですが、知能障害、骨格異常による高身長・クモ状指・骨粗鬆症、痙攣、水晶体脱臼による視力低下・緑内障などを引き起こします。また、血漿中総ホモシステインのコントロールが不良の場合は、血栓症や塞栓症により死亡するリスクが高まります。

サイスタダン(一般名：ベタイン)は、メチオニン代謝経路におけるベタイン-ホモシステインメチル基転移酵素(BHMT)の基質としてメチル基を供与することにより、ホモシステインを再メチル化しメチオニンに代謝することによって、体液中のホモシステインを低下させます。

ベタインは、欧米ではホモシスチン尿症の治療において承認された薬剤であり、ホモシスチン尿症の標準的治療薬として認められています。本剤は米国においては1994年に希少疾病用医薬品の指定を受けOrphan Medical, Inc.が開発を進め、1996年にFDAによる承認を受けております(現在の販売元はRare Disease Therapeutics Inc.です)。また、欧州のOrphan Europe SARLが本剤の全世界の権利を取得し、2007年に欧州での承認を取得いたしました。2013年9月において、本剤は、米国及び欧州をはじめ、34カ国で承認され、販売されています。

日本では本剤は医薬品としての開発は行われていませんでしたが、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が検討され、2010年5月から国内開発企業が公募されるとともに、未承認薬等開発支援事業による開発支援品に選定されました。当社は本剤の開発の意思を表明し、Orphan Europe SARLと本剤に関するライセンス契約を締結し、第Ⅲ相臨床試験と欧州の承認申請資料を基に2014年1月製造販売承認を取得しました。なお、本剤は日本においても、2012年3月に希少疾病用医薬品に指定されています。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目次

I 効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意	1
II 用法・用量	5
III 用法・用量に関連する使用上の注意	7
IV 禁忌(次の患者には投与しないこと)	9
V 使用上の注意	11
1. 重要な基本的注意	11
2. 相互作用	13
3. 副作用	15
4. 小児等への投与	17
5. 高齢者への投与	17
6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与	19
7. 過量投与	19
8. 適用上の注意	19
9. その他の注意	19
引用文献	21

I 効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意

【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。



《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す。主な原因として、シスタチオン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)が知られています。これらは、それぞれホモシスチン尿症Ⅰ型、Ⅲ型、Ⅱ型としても知られています。このうちCBS欠損(Ⅰ型)によるものが最も多いとされています。

本邦では、1977年から新生児マス・スクリーニングが実施されており、このスクリーニングにおいて、血中メチオニンを指標としてホモシスチン尿症を検出しており、その発見頻度は約1/210300とされています。1977年から2010年までの出生数から本邦における累積患者数は200人程度と推定されています。

本剤は、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することにより、ホモシステインのメチオニンへの代謝を促進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薬剤です。

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」、p.137-142)等では、ベタイン療法の治療指針が示されています。また、標準的な小児科学教科書であるNelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition(p.536-539)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ます。

また、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について検討いたしました。本試験に参加したホモシスチン尿症患者は6名でCBS欠損患者が5例、MTHFR欠損の患者が1例でした。

本試験の結果、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はみられませんでした。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、治験薬増量後の16及び24週目の血漿中総ホモシステイン値は基準値内まで減少しました。32週目の値は

大きく増加したものの、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ました。

表 1 国内臨床試験の各患者における血漿中総ホモシステイン値の推移¹⁾

		症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
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
切り替え/新規の別 ^{注1)}		切り替え	切り替え	切り替え	切り替え	新規	切り替え
治験薬投与開始前 (-4週)		79.0	255.1	129.0	100.0	105.9	55.3
治験薬投与開始前 (0週)		6.5	218.4	76.2	110.8	15.1	45.5
治験薬投与開始後	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：μmol/L、—：該当せず

注 1) 臨床試験開始前から国内で入手可能なベタインの試薬が投与されていました。

Ⅱ 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。



《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おりません。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・用量が設定されました。

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ますが、小児では年齢制限及び用量設定が異なっています。米国の添付文書では3歳以下の場合は初回用量を1日100mg/kgとし、3歳を超える場合は成人と同様、1日6gとしていますが、欧州の添付文書では10歳以下の場合は初回用量を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としています。

本試験では、患者に対する安全性の観点から、小児の年齢制限及び用量設定は欧州添付文書を参考に設定いたしました。試験に参加した患者の内訳は、治験薬以外のベタインによる治療を受けていた患者が5例、新規患者が1例でした。患者ごとの初回用量は、切り替え患者(全例とも成人)では全例とも6g以上、新規患者(10歳以下の小児)では1.5gで、投与後4週及び8週目の血漿中ベタイン濃度はほとんどの患者で定常状態でした。さらに、切り替え患者では投与前後の血漿中総ホモシステイン値は概ね変化せず、新規患者では16及び24週目の血漿中総ホモシステイン値が基準値内まで減少いたしました。

これらのことから、ベタインの用法・用量は、成人及び11歳以上の小児の場合1日6gを、11歳未満の小児の場合、100mg/kg/日を1日2回に分割経口投与と設定いたしました。

Ⅲ 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ありません。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ます。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ます。

ホモシスチン尿症のうち、最も多いとされるシスタチオニンβ合成酵素(以下、「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ます。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ます。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ますが、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ます。その後、2～3歳時に再度ビタミンB₆への反応性が確認され(普通食+ビタミンB₆500mg/日、10日間投与)、反応性の有無により生後6ヵ月時と同様の治療が行われます。

CBS欠損以外のホモシスチン尿症については、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(以下、「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の投与が行われます。

これらのことから本注意を設定いたしました。

Ⅳ 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



《解説》

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に対する一般的な注意事項です。

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、投与しないでください。

V 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。



《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し、患者の安全性管理上、定期的な測定を行うために設定しました。

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)³⁾で「20 μ mol/L以下で治療効果良好、20～50 μ mol/Lでやや良好」とされております。

表 2 ベタイン療法の効果判定基準(案)³⁾

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以上	無 効

血漿中メチオニン値については、下記(2)を参照してください。



《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。

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**ようご注意ください。

V 使用上の注意

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		

表 3 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¹⁾

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	
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	
切り替え/新規の別	切り替え	切り替え	切り替え	切り替え	新規	切り替え	
治験薬投与開始前 (-4週)	89.3	769.9	452.8	25.8	72.7	45.7	
治験薬投与開始前 (0週)	28.4	1076.8	482.1	21.3	18.6	36.3	
治験薬投与開始後	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：μmol/L、—：該当せず

《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ます。⁴⁾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ませんが、欧州添付文書では30分以上空けて服用することが勧められており、ホモシスチン尿症患者に対する安全性の観点から記載しております。

V 使用上の注意

3. 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)})、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ました。

国内で実施した臨床試験(32週時)¹⁾において認められた副作用(2症例、2件)、及び海外で実施された市販後の調査において報告された副作用の一覧は各々下記に示します。

表 4 国内臨床試験で認められた副作用

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

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

表 5 海外の市販後で認められた副作用

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

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

V 使用上の注意

(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	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ので、副作用の発現に注意すること。



《解説》

「1. 重要な基本的注意」の項(p.11 ~ 14)参照のこと。



《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ています。



《解説》

小児等への使用経験は少ないため、一般的注意喚起として設定しています。小児、乳児、新生児等に対しては、慎重に投与してください。



《解説》

国内、海外とも高齢者に対する使用経験はありませんが、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として記載しています。

V 使用上の注意

6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

- (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。



《解説》

非臨床の生殖発生毒性試験は実施されていません。また、母乳への排泄についても安全性が確立されていません。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ます。

以上のことから、妊婦、産婦及び授乳婦等への投与の際の注意喚起を行うために記載しています。



《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ため、一般的な注意として記載しています。



《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ありません。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、記載しています。



《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⁵⁾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ため、記載しています。

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. ホモシスチン尿症の治療. 小児科. 2001(42);1876-82.
- 3)伊藤 道徳. ホモシスチン尿症. 小児内科. 2003(35);327-32.
- 4)Nielsen CU, et al. Carrier-mediated γ -aminobutyric acid transport across the basolateral membrane of human intestinal Caco-2 cell monolayers. Eur J Pharm Biopharm. 2012 (81);458-62.
- 5)Matthews A, et al. An indirect response model of homocysteine suppression by betaine: optimising the dosage regimen of betaine in homocystinuria. Br J Clin Pharmacol. 2002(54);140-6.

サイスタダン®原末 Cystadane®

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 ポリタミン類]	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	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

