

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。
- 未開封のものは、上下開封部に封緘シールが貼付されています。シールが破れていたり貼付されていない製品は開封済の可能性があるので、調剤に使用しないでください。

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	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

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	2014年5月
承認番号	22600AMX00012000	販売開始	2014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) 有効期間: 3年
--

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	サイスタダン原末
有効成分	ベタイン
含有量(本剤1g中)	1g
添加剤	なし

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

ホモシスチン尿症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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こと。

6. 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50 mg/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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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15~45mg/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。[11.1.1参照]

- ・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。
- ・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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

慎重に投与すること。希少疾患のため、国内臨床試験および承認後の小児等の使用実績は少数である。

9.8 高齢者

副作用発現に留意し、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 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作用が增强される可能性がある。
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		

11. 副作用

次の副作用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するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。[8.2参照]
注)自発報告等によるため

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明
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
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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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封状態で保存した場合、吸湿及び潮解が認められている)。

14.2 薬剤投与時の注意

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 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。

21. 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。

22. 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)

23. 主要文献

- 1) Matthews A, et al. Br J Clin Pharmacol. 2002; **54**: 140-146
- 2) 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—
- 3) Schwahn BC, et al. Br J Clin Pharmacol. 2003; **55**: 6-13
- 4) Nielsen CU, et al. Eur J Pharm Biopharm. 2012; **81**: 458-462
- 5) Maclean KN, et al. Mol Genet Metab. 2010; **101**: 153-162
- 6) Van der Westhuyzen J, et al. Br J Nutr. 1985; **53**: 657-662
- 7) Schwahn BC, et al. Atherosclerosis. 2007; **195**: e100-e107
- 8) Schwahn BC, et al. Biochem J. 2004; **382**: 831-840