

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ホモシスチン尿症治療剤 ベタイン製剤 サイスタダン®原末 Cystadane®

剤形	経口用散剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	本剤1g中にベタイン1g
一般名	和名：ベタイン（JAN） 洋名：Betaine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：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
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社 コンタクトセンター TEL：0120-108-100 受付時間：9：00～17：00（土日祝日、当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.recordatirarediseases.com/ja

本 I F は2025年6月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

I F利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、P M D A の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を P M D A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	22
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	22
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	22
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	24
1. 販売名	3	8. 副作用	25
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	27
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	27
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	29
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	29
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 規制区分	32
IV. 製剤に関する項目	5	2. 有効期間	32
1. 剤形	5	3. 包装状態での貯法	32
2. 製剤の組成	5	4. 取扱い上の注意	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	5. 患者向け資材	32
4. 力価	5	6. 同一成分・同効薬	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	7. 国際誕生年月日	32
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	32
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	33
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	33
9. 溶出性	6	11. 再審査期間	33
10. 容器・包装	6	12. 投薬期間制限に関する情報	33
11. 別途提供される資材類	7	13. 各種コード	33
12. その他	7	14. 保険給付上の注意	33
V. 治療に関する項目	8	XI. 文献	34
1. 効能又は効果	8	1. 引用文献	34
2. 効能又は効果に関連する注意	8	2. その他の参考文献	36
3. 用法及び用量	9	XII. 参考資料	37
4. 用法及び用量に関連する注意	9	1. 主な外国での発売状況	37
5. 臨床成績	9	2. 海外における臨床支援情報	38
VI. 薬効薬理に関する項目	15	XIII. 備考	39
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	39
2. 薬理作用	15	2. その他の関連資料	39
VII. 薬物動態に関する項目	17		
1. 血中濃度の推移	17		
2. 薬物速度論的パラメータ	18		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	19		
4. 吸収	19		
5. 分布	19		
6. 代謝	20		
7. 排泄	20		
8. トランスポーターに関する情報	21		
9. 透析等による除去率	21		
10. 特定の背景を有する患者	21		
11. その他	21		

略語表

略語	略語英語	略語内容
AUC _{0-24h}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hr	投与後 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BHMT	Betaine-homocysteine Methyltransferase	ベタイン－ホモシステインメチル基転移酵素
cbl	Cobalamin	コバラミン
CBS	Cystathionine β -synthase	シスタチオニン β 合成酵素
CH ₃ -cbl	Methyl Cobalamin	メチルコバラミン
CL _R	Renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	Maximum Plasma Concentrations	最高血漿中濃度
CRC	Child Resistance Cap	Child Resistance Cap
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid	ガンマ－アミノ酪酸
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験実施基準
Gly-Sar	Glycyl-Sarcosine	グリシルサルコシン
HDPE	High Density Polyethylene	High Density Polyethylene
HO	Human Only	Human Only
5-HT	5-hydroxytryptophan	5-ヒドロキシトリプトファン
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ip	Intraperitoneal administration	腹腔内投与
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MS	Methionine Synthetase	メチオニン合成酵素
MTHFR	5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase	5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素
ND	Not detected	Not detected
po	Oral administration (per os)	経口投与
PSUR	Periodic Safety Update Report	安全性定期報告
PTZ	Pentylentetrazol	ペンチレンテトラゾール
SAH	S-Adenosyl-Homocysteine	S-アデノシルホモシステイン
SAM	S-Adenosyl-Methionine	S-アデノシルメチオニン
SOD	Super oxide dismutase	スーパー・オキシサイド・ディスムターゼ
t _{1/2abs}	Plasma absorption half-life	吸収相半減期
t _{1/2elim}	Plasma elimination half-life	消失相半減期
t _{1/2α}	Plasma distribution half-life	分布相半減期
t _{1/2β}	Plasma elimination half-life	消失相半減期
THF	Tetrahydrofolate	テトラヒドロ葉酸
t _{lag}	Lag-time	遅延時間
T _{max}	Time of Maximum Observed Concentration	最高血漿中濃度到達時間
TR	-	Trace
V _{ss} /F	Volume of distribution at steady state after oral application	(経口投与後の定常状態における) 分布容積
Xu _{0-24h}	Urinary excretion rate from time 0 to 24 hr	投与後 24 時間までの尿中排泄量

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、広く食用の魚介類や植物に存在する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収載されており、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 Orphan Europe SARL（現 RECORDATI RARE DISEASES）等により世界 60 ヶ国以上で、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。また、本剤は 2012 年 3 月 19 日に希少疾病用医薬品に指定されており、再審査期間は 10 年である。なお、2022 年 1 月、株式会社レクメドからレコルダティ・レア・ディーズ・ジャパン株式会社に製造販売承認の承継を行った。

2. 製品の治療学的特性

- (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。（「V. 5. (4)、1）有効性検証試験」の項参照）
- (3) 本剤は、用量調節が容易な経口用散剤（原末）である。
- (4) 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薬剤である。（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）
- (5) 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薬剤である。（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）
- (6) 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。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

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。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2022 年 1 月時点)

本剤は、以下の予定される効能・効果に対し 2012 年 3 月 19 日（指定番号；(24 薬) 第 264 号）に、希少疾病用医薬品の指定を受けている^{注)}。

以下の欠損又は異常を伴う、ホモシスチン尿症の補助療法

- ・シスタチオンβ合成酵素（CBS）
- ・5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）
- ・コバラミン補酵素代謝（cbl）

注）承認された効能又は効果：ホモシスチン尿症

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

サイスタダン原末

(2) 洋名

Cystadane

(3) 名称の由来

該当資料なし

2．一般名

(1) 和名（命名法）

ベタイン（JAN）

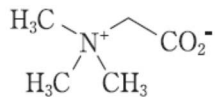
(2) 洋名（命名法）

Betaine（JAN）、Betaine Anhydrous（INN）

(3) ステム

該当資料なし

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

分子式：C₅H₁₁NO₂

分子量：117.15

5．化学名（命名法）又は本質

2- (Trimethylammonio) acetate（IUPAC）

6．慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：RM-003

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがある。

(2) 溶解性

溶媒	溶解性 (g/100g)
水	160 (極めて溶けやすい)
メタノール	55
エタノール	8.7
エーテル	(やや溶けにくい)

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：301～305℃ (310℃付近で分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：1.87 (25℃)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：5.0～8.0 (100g/L、20℃ 水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
加速試験	40±2℃	75±5%RH	ポリエチレン袋 (密閉)	6 ヶ月	規格内
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH		36 ヶ月	規格内

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、乾燥減量、微生物限度試験、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

赤外線吸収スペクトル測定法

定量法：

高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

経口用散剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色の流動性粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 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	測定項目	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	HDPE ^{※1} 瓶 (300cc)/ CRC ^{※2} 栓	36 ヶ月	性状、 確認試験 (IR、HPLC)、 純度試験、 乾燥減量、 微生物限度試験、 含量	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 (規格内)。
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 (規格内)。
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 (規格内)。
分包後試験 ^{※5}	25℃/60%RH	分包装 ^{※4}	1 ヶ月	性状、 確認試験 (IR)、 純度試験、 乾燥減量、 含量	1 ヶ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 (規格内)。
	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 (規格内)。
水溶液中試験	室温	水溶液	24 時間	確認試験 (HPLC)、 含量	24 時間まで安定であった (規格内)。
	37℃	胃酸様溶液	120 分		2 時間まで安定であった (規格内)。

※ 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装

※ 5 : 社内資料

(承認時資料 : 2014 年 1 月)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

チャイルドレジスタンスプラスチック容器

(2) 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)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器：不透明で白色の 300cc HDPE 製円筒型ボトル
蓋：蓋は 45/400mm ポリプロピレン製 CRC キャップ
ボトル口天部：金属箔を加熱シール

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ホモシスチン尿症

(解説)

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

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が検討された。「V. 5. (4)、1) 有効性検証試験」の項参照

2. 効能又は効果に関連する注意

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。
- 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。

(解説)

5.1 本剤の開発に当たって実施した、日本人ホモシスチン尿症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験に参加したホモシスチン尿症患者は、試験前に非医薬品ベタインを服用していた患者（「切り替え患者」）5例（CBS欠損4例およびMTHFR欠損患者1例）及び試験前に非医薬品ベタインを服用しておらず、本試験で始めてベタインの投与を受ける患者（「新規患者」）（CBS欠損1例）であった。また、米国及び欧州において本剤は、有効性を示す臨床試験データが示されること無く文献報告の解析結果の評価により、CBS欠損症、MTHFR欠損症、cbl補酵素代謝異常の3つの病態を伴うホモシスチン尿症を適応症として承認されている。

5.2 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ない。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る。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る。ホモシスチン尿症のうち、最も多いとされる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る。1996年に発表された改定治療指針²⁾によると、生後6ヶ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る。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るが、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、2～3歳の時に再度ビタミンB₆への反応性を確認する。

CBS欠損以外のホモシスチン尿症については、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の投与が行われる。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤は、日本人を対象とした用量設定試験を実施していない。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るが、小児では年齢制限及び用量設定が異なっている。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 としているが、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 としている。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験の種類 (相、実施国)	試験番号	対象	試験デザイン	投与期間	資料 区分
薬物動態 (独国)	Wendel study	健康男性（12例）	オープン3 Periods	Period 1：単回 Period 2：5 日間 Period 3：単回	参考
有効性、安全性、 薬物動態 (PIII：日本)	BET-11-301	小児及び成人ホモシチン尿 症患者（6例）	非無作為化 非盲検 非対照	承認時：32 週 (最長約 80 週まで 継続)	評価
有効性、安全性 (PII：米国)	OMC-BETR-1	血液透析併用中の末期腎障害 を有する高ホモシステイン血 症患者（45例）	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	最大 16 週間	参考

(2) 臨床薬理試験

■薬力学的試験

<参考：外国人データ>

①健康被験者を対象とした血漿中総ホモシステイン値の検討

外国人健康被験者のうち、血漿中総ホモシステイン値が高かった被験者（76 例）を対象に、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験が実施された³⁾。被験者にプラセボ、ベタイン 1.5g、3g 又は 6g のうちいずれかを 6 週間投与し、血漿中総ホモシステイン値を測定した。ベタイン 1.5g、3g 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 1.3µmol/L（12%）、1.6µmol/L（15%）及び 2.2µmol/L（20%）減少し、2 週目においても同様に有意に減少した（ $p<0.01$ ）。ベタイン投与群における 2 週目及び 6 週目の血漿中総ホモシステイン値は、プラセボ投与群に比し有意に低下した。

外国人健康被験者で血漿中総ホモシステイン値が高かった（8.9～21.0µmol/L）36 例（男性 15 例、女性 21 例）を対象とした無作為化、プラセボ・葉酸対照、二重盲検試験においても同様な成績が報告されている⁴⁾。

②無水ベタイン漸増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検討

外国人健康被験者 35 例（男性 11 例、女性 24 例）を対象に、無水ベタイン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を測定し、無水ベタイン漸増時の血漿中総ホモシステイン値への影響が検討された⁵⁾。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 が投与された。投与前の平均血漿中総ホモシステイン値（平均値±標準偏差）は 11.3±3.6μmol/L であったが、2 週目には 1.3μmol/L（10.4% [投与前からの変化率]、 $p<0.001$ ）、3 週目には 1.8μmol/L（14.2% [投与前からの変化率]、 $p<0.001$ ）、4 週目には 2.43μmol/L（19.3% [投与前からの変化率]、 $p<0.01$ ）減少し、2、3 及び 4 週目の血漿中総ホモシステイン値は投与前値と比較していずれも有意に減少した。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅲ相試験（BET-11-301 試験）¹⁾

試験の目的	ホモシスチン尿症患者を対象に、血漿中総ホモシステイン値を指標としてベタインの有効性及び安全性について検討する。さらに、定常状態における血漿中ベタイン濃度を検討する。						
試験デザイン	非無作為化、非盲検、非対照、多施設共同試験						
試験の種類	第Ⅲ相、検証試験						
対 象	小児及び成人ホモシスチン尿症患者						
選 択 基 準	1) 以下の①～③いずれかに該当するホモシスチン尿症患者 ① シスタチオンβ合成酵素（CBS）欠損 ② 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）欠損 ③ コバラミン（cbl）補酵素代謝異常※ ※コバラミン（cbl）補酵素とは、cbl C、D、E、F又はGを指す 2) Visit 1及びVisit 2の診察及び検査の結果、実施医療機関が定める検査基準値、自覚症状及び他覚所見等を参考に、治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加が適格と判定した患者						
除 外 基 準	1) 同意取得前にベタイン投与による症状の悪化や忍容できない副作用を発現したことのある患者 2) 高度の高メチオニン血症を合併している患者 3) 治験薬投与前3ヶ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者 4) アルコール依存症又は薬物依存症を合併している患者 5) 妊娠及び授乳中の女性 6) その他、治験責任医師又は治験分担医師が当該治験参加を不適格と判断した患者						
例 数	6例						
投 与 方 法	① 治験薬以外のベタインによる治療を受けていた患者（切り替え患者） Visit 2の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・夕方）に分割し、経口投与した。 ② 新規に治療を受けた患者（新規患者） 1日6gを2回（朝・夕方）経口投与することとした。但し、年齢が10歳以下の場合、100mg/kg/日（1日2回に分割、朝・夕方）の経口投与から開始した。 なお、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、治験薬の投与量を増量・維持・減量した。 スクリーニング期 治療薬投与期 継続投与期 Visit 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <table><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					
投 与 期 間	治療期：8週まで、継続投与期：32週まで						

評 価 項 目	有効性主要評価項目：治験薬投与期における最終評価時血漿中総ホモシス테인値 副次評価項目：治験薬投与期における評価時毎血漿中総ホモシス테인値、 治験薬投与期における最終評価時の血漿中ホモシスチン値 薬物動態評価項目：Visit 5及び6における血漿中ベタイン濃度 安全性評価項目：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 その他の評価項目：ホモシスチン尿症に関連する臨床症状
---------	--

i) 血漿中総ホモシス테인値の推移

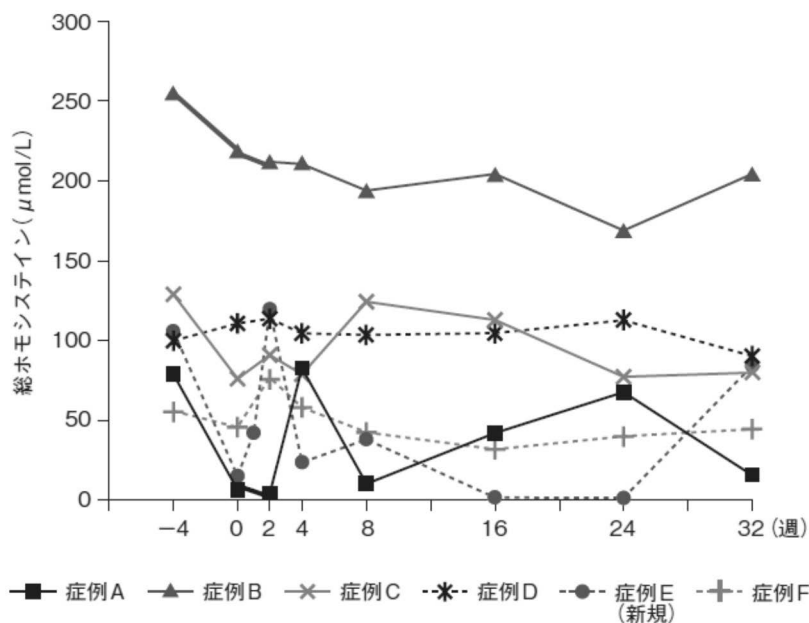
ホモシスチン尿症患者 6 例（CBS 欠損患者 5 例、MTHFR 欠損 1 例）を対象にベタインを 32 週間投与したときの血漿中総ホモシス테인値の推移は以下のとおりであった。

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）ではベタインへの切り替え後の血漿中総ホモシス테인値に大きな変化を認めなかったことから、ベタインの有効性が確認された。新規にベタインによる治療を受けた患者（1 例；CBS 欠損患者）では、16 及び 24 週目の血漿中総ホモシス테인値は基準値（15 μ mol/L）以下まで減少した。32 週目の値は大きく増加したものの、これは 32 週目における増加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、新規に治療を受けた患者においても、ベタインの有効性が確認された。

		症例 A	症例 B	症例 C	症例 D	症例 E	症例 F
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
投 与 前（－4 週）		79.0	255.1	129.0	100.0	105.9	55.3
投 与 前（0 週）		6.5	218.4	76.2	110.8	15.1	45.5
投 与 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： μ mol/L、－：該当せず

■血漿中総ホモシステイン値の推移



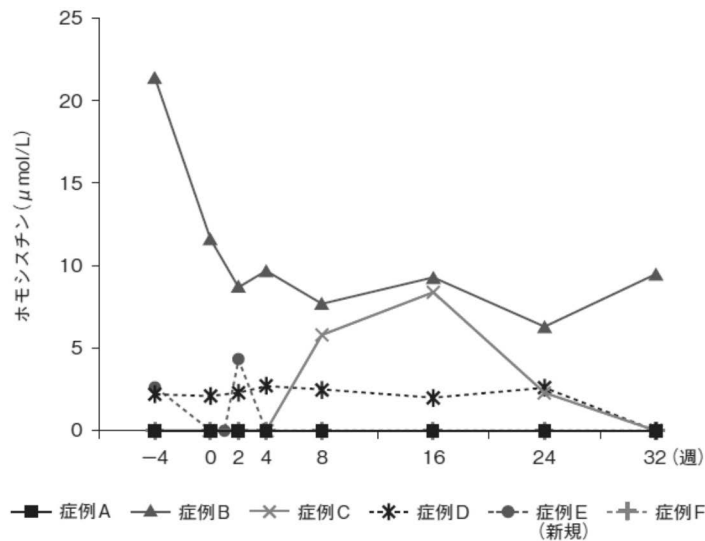
ii) 血漿中ホモシステイン値の推移

血漿中ホモシステイン値は、切り替え患者及び新規患者のいずれの患者においても、治験薬投与後の値は投与前値に比し概ね変化しなかった。

		症例 A	症例 B	症例 C	症例 D	症例 E	症例 F
	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
	投与前 (-4 週)	ND	21.4	TR	2.2	2.6	ND
	投与前 (0 週)	ND	11.6	TR	2.1	ND	ND
投与後	1 週	—	—	—	—	ND	—
	2 週	ND	8.7	TR	2.3	4.3	TR
	4 週	TR	9.7	TR	2.7	ND	ND
	8 週	ND	7.7	5.8	2.5	ND	ND
	16 週	ND	9.3	8.4	2	ND	ND
	24 週	ND	6.3	2.3	2.6	ND	ND
	32 週	ND	9.5	TR	TR	ND	ND

濃度単位：μmol/L、ND：Not detected、TR：Trace

■血漿中ホモシスチン値の推移



iii) 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。

iv) 副作用

32 週時における副作用*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、いずれも軽度の副作用であった。

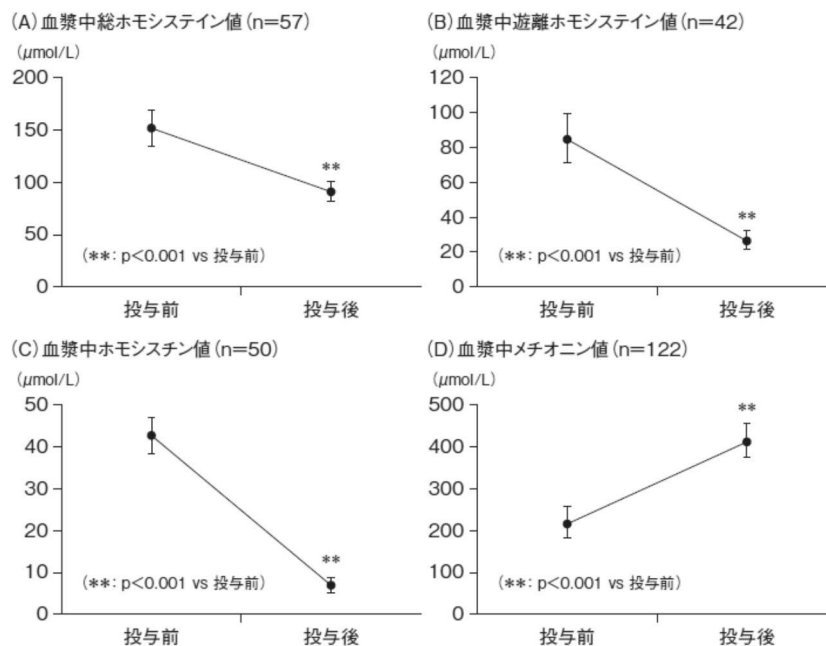
* 副作用名は MedDRA Ver.15.1 に準拠

②<参考>文献報告⁶⁻⁶¹⁾

文献で報告されたホモシスチン尿症患者 140 例中利用可能なすべてのデータを評価した。

生化学的評価項目では、ベタイン投与後の血漿中総ホモシスチン値、血漿中遊離ホモシスチン値、血漿中ホモシスチン値はいずれも有意に減少した。一方、血漿中メチオニン値は有意に増加した。臨床症状では、神経系症状、心血管系症状、骨格系症状及び眼科系症状の発症リスクが低下する可能性が考えられた。

■ホモシスチン尿症患者を対象とした生化学的評価項目を用いた有効性



2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

腎障害を有する患者に対する投与<参考>

血液透析併用中の末期腎障害を有する外国人高ホモシステイン血症患者 45 例を対象とした OMC-BETR-1 試験において、末期腎障害患者に対するベタイン（申請製剤）の安全性を検討した⁶²⁾。ベタインの投与量を 6g/日から 24g/日まで漸増したところ、中止例は 5 例（下痢：4 例、腎機能異常：1 例）で、副作用は下痢 1 例（用量：24g/日）であった。末期腎障害患者に対する忍容性は概ね 18g/日まで良好であった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

再審査期間中である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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。

(7) その他

海外市販後調査

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かったため、発現件数＝例数として発現頻度を算出した。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

本剤の同種同効品はない。

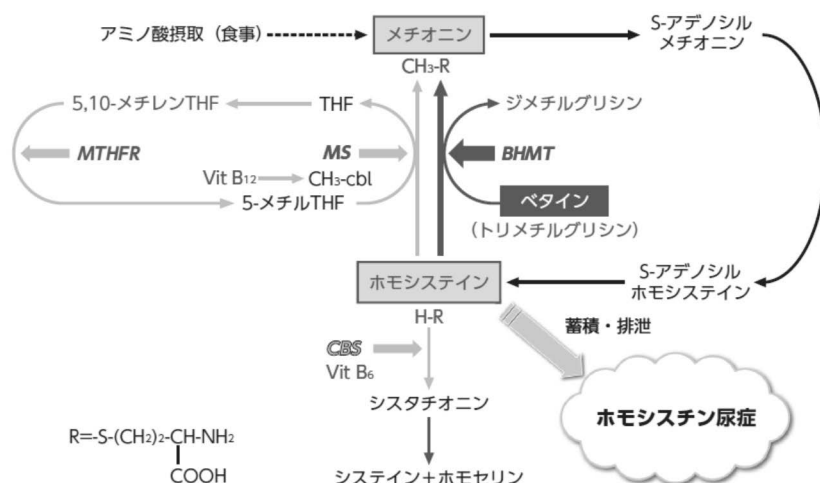
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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⁶³⁻⁶⁶。

■メチオニン代謝経路



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

ホモシスチン尿症：先天性アミノ酸代謝異常症のひとつで、主にメチオニン代謝経路の *CBS* 欠損、*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し、眼・骨格・中枢神経・血管の障害を起こす。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

<参考>文献報告

① ベタインのメチオニン代謝に対する作用

ニワトリヒナ及びラットに高用量のホモシステインとベタイン塩酸塩を自由摂取させた試験では、ラットで血漿中メチオニン濃度の増加が、また、ニワトリヒナで体重増加量/摂餌量比の増加がみられたことから、ベタインはメチオニン合成を促進させると考えられた⁶⁷⁾。

ラットに無水ベタイン（0.5 及び 1% 混餌）を 29 日間、自由摂取させた試験では、ベタイン摂取群の肝臓の S-アデノシルメチオニン（SAM）及び S-アデノシルホモシステイン（SAH）濃度が非摂取群に比し有意に高値を示したことから、肝臓においてベタインにより *BHMT* を介したメチオニン合成が促進されると考えられた⁶⁸⁾。

マウスにベタイン*水溶液（1%）を 2 週間、自由摂取させた試験では、ベタイン摂取群の肝臓のメチオニン、SAM 及び SAH 濃度は非摂取群に比し有意に高値を示し、ホモシステイン及びシスタチオニンは有意に低値を示したことから、ベタインは肝臓でメチオニン再合成を促進すると考えられた⁶⁹⁾。

*：種類や水和状態が不明のベタイン。

② ホモシスチン尿症病態モデルに対する作用

1) I 型ホモシスチン尿症病態モデル（CBS 欠損マウス）に対する作用

Human Only (HO) マウスにベタイン*水溶液（2%）を 1 週間、自由摂取させたところ、ベタイン摂取群の血漿中ホモシステイン濃度が非摂取群に比し約 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⁶³⁾。

*：種類や水和状態が不明のベタイン。

2) II 型ホモシスチン尿症病態モデル（ビタミン B₁₂ 欠乏オオコウモリ）に対する作用

亜酸化窒素誘発ビタミン B₁₂ 合成阻害により MS 活性の低下及び神経障害を示すビタミン B₁₂ 欠乏オオコウモリにベタイン*（0.5g/kg 及び 2g/kg；混餌）を 1 週間、自由摂取させたところ、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た⁷⁰⁾。また、ベタイン摂取群では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⁶⁴⁾。一方、ベタインによるオオコウモリの神経障害の抑制が部分的で、肝臓でのメチオニン濃度の増加はわずかであったことから、ベタインはビタミン B₁₂ の欠乏によるメチオニン合成の低下を完全に補うことは難しいと考えられる。

*：種類や水和状態が不明のベタイン。

3) III 型ホモシスチン尿症病態モデル（MTHFR 欠損マウス）に対する作用

MTHFR 欠損マウス（Mthfr (+/-)）にベタイン*（約 300mg/kg/日；混餌）を 1 年間、自由摂取させた試験では、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⁶⁵⁾。

*：種類や水和状態が不明のベタイン。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

反復投与

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	1.8g/日、分 2	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）⁷¹⁾

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。

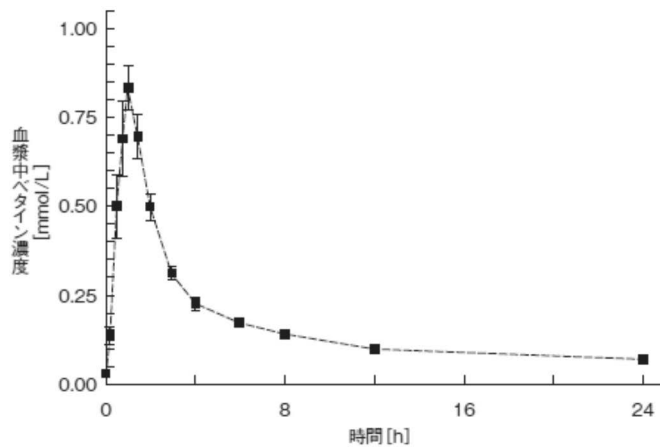
■初回投与時及び最終投与時の薬物動態パラメータ

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

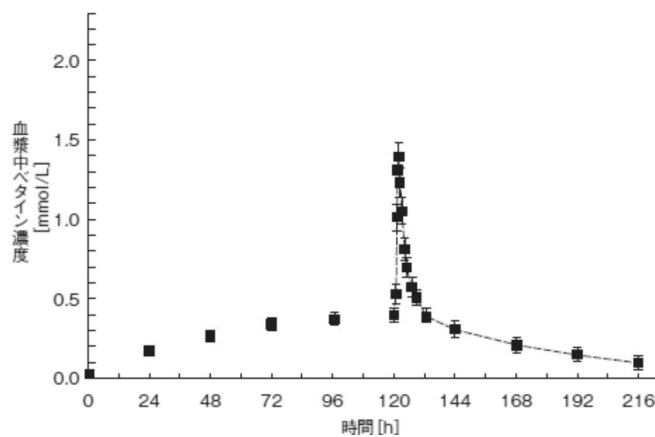
評価時期	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	CL_R (mL/h/kg)	Xu_{0-24h} (mg)
初回投与時	0.59 ± 0.21	14.38 ± 7.17	4.4 ± 3.66	156.5 ± 130.1
最終投与時	1.77 ± 0.75	41.17 ± 13.50	4.5 ± 2.24	510.2 ± 246.3

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=12)

Xu_{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

注）本剤の国内において承認された用法及び用量は、「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、血漿中総ホモシチン値、血漿中メチオニン値等を参考に適宜増減する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VII. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

一次吸収を伴う経口投与に適用される standard linear two compartment disposition model を用いて行った。

(2) 吸収速度定数

＜参考：外国人ホモシチン患者データ⁷²⁾＞

外国人 B₆ 非反応型ホモシチン尿症患者（6 例）を対象にベタイン 100mg/kg 単回経口投与時の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

■ホモシスチン尿症患者の薬物動態パラメータ

被験者	性別	体重 (kg)	薬物動態モデル	$t_{1/2abs}$ (h)	$t_{1/2elim}$ (h)	経口クリアランス (mL/min/kg)
1	女性	113	2comp+ t_{lag}	0.8	11.4	1.0
2	女性	33	1comp+ t_{lag}	0.3	8.0	2.6
3	男性	64	1comp+ t_{lag}	0.4	10.5	3.3
4	男性	111	2comp+ t_{lag}	0.8	12.4	3.5
5	男性	22	1comp+ t_{lag}	1.4	12.2	3.2
6	女性	70	2comp+ t_{lag}	0.8	26.3	0.9

(3) 消失速度定数

<参考：外国人ホモシスチン患者データ⁷²⁾>

「Ⅶ. 2. (2) 吸収速度定数」の項参照

(4) クリアランス

<参考：外国人ホモシスチン患者データ⁷²⁾>

「Ⅶ. 2. (2) 吸収速度定数」の項参照

(5) 分布容積

<参考：外国人ホモシスチン患者データ⁷²⁾>

単回経口投与及び反復経口投与時の血漿中ベタイン濃度の推移より求めた分布容積 V_{ss}/F は $1.32 \pm 0.38 \text{ L/kg}$ であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

<参考：外国人ホモシスチン患者データ⁷²⁾>

吸収率の資料はなし

吸収相半減期 $t_{1/2abs}$ (h) は、「Ⅶ. 2. (2) 吸収速度定数」の項参照

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

＜参考：ラットのデータ⁷³⁾＞

「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(3) 乳汁への移行性

＜参考：ラットのデータ⁷³⁾＞

妊娠中及び授乳中の母動物に通常の餌（～20μmol ベタイン*/g）を与えた場合、授乳中の新生児ラットの腎臓、肝臓、心臓、脳及び筋肉よりベタインが検出された。ベタイン濃度は肝臓で最も高く、次に腎臓で高値であった。心臓、脳及び筋肉のベタイン濃度は肝臓及び腎臓に比し低値であった。

：ベタインの種類や水和状態が不明な場合には「ベタイン」と記載し、原薬を意味する「ベタイン」とは区別した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

＜参考：ラットのデータ⁷³⁾＞

新生児ラットに 0.3%ベタイン*混餌（～20μmol ベタイン*/g）を自由摂取させたところ、血漿、肝臓及び腎臓中ベタイン濃度が授乳期に比し増加した。ベタイン非摂取群の新生児ラットでは、血漿、肝臓及び腎臓中ベタイン濃度に大きな変動はなく、ベタイン濃度の増加には体内での生成より、餌からの摂取による影響が大きいと考えられた。なお、妊娠及び授乳期間の母動物のベタイン摂取の有無は、新生児ラットの血漿、肝臓及び腎臓中ベタイン濃度に影響しなかった。

：ベタインの種類や水和状態が不明な場合には「ベタイン」と記載し、原薬を意味する「ベタイン」とは区別した。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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⁷⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

＜参考：外国人健康男性データ⁷⁵⁾＞

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	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

8. トランスポーターに関する情報

＜参考＞文献報告⁷⁶⁾

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（13nmol/L）の膜透過性に対する各種化合物の阻害作用が *in vitro* で検討された結果、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。（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

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、投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。[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。

（解説）

8.1 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するためと患者の安全管理上、定期的な測定を行うことと設定された。

ホモシ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）⁷⁷⁾で「20 μ mol/L以下で治療効果良好、20～50 μ mol/Lでやや良好」とされている。

ベタイン療法の効果判定基準（案）⁷⁷⁾

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、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項（8.2）を参照。

8.2 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る。

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る。

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こと。

■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

		症例 A	症例 B	症例 C	症例 D	症例 E	症例 F
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
投与前（－4 週）		89.3	769.9	452.8	25.8	72.7	45.7
投与前（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： μ mol/L、—：該当せず

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)

非臨床の生殖発生毒性試験は実施されていない。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る。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

母乳への排泄について、安全性は確立されていない。

(7) 小児等

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。

(解説)

小児、乳児、新生児等に対しては、慎重に投与すること。

(8) 高齢者

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。

(解説)

国内、海外とも高齢者に対する使用経験はないが、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である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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] [16.7 参照]	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。
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 [16.7 参照]		
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 [16.7 参照]		

（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る。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ないが、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いる。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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

（解説）

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

(2) その他の副作用

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

(解説)

国内第Ⅲ相臨床試験及び海外の市販後調査で認められた副作用、欧州の添付文書に掲載されている副作用等を一覧で記載した。

◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

① 国内第Ⅲ相試験で認められた副作用

■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

■種類別副作用発現状況

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（欧州 280 例、米国 113 例）において報告された副作用

■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

■種類別副作用発現状況

副作用の種類	発現例数 (%)
精神障害	1 (0.2)
うつ病	1 (0.2)

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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放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。

（解説）

14.1 「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

14.2 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ない。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、記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

外国人ホモシチン尿症患者（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、血漿中総ホモシチン値の減少作用は頭打ちの傾向であった⁷²⁾。

（解説）

外国人ビタミン B₆ 非反応型ホモシチン尿症患者（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⁷²⁾ 結果、投与量が 150mg/kg を超えた場合、血漿中総ホモシチ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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

＜参考＞文献報告⁷⁸⁾

ラットへの単回投与毒性試験で、無水ベタイン 5000mg/kg 以上の経口投与により、自発運動低下、運動失調、身づくろい低下及び円背姿勢等、中枢神経系抑制作用と考えられる所見が報告されている。

(3) その他の薬理試験

＜参考情報＞文献報告

① 抗痙攣作用

ホモシステインの腹腔内投与などによる痙攣誘発作用が 1960 年代から報告されており、これに対し、各種の痙攣に対して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 ⁷⁹⁾	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)	痙攣及び死亡発現なし (対照群12例中6例に痙攣、2例が死亡)
Freed WJ, 1979 ⁸⁰⁾	1) ホモシステイン ip 2) PTZ ip 3) 電気ショック	マウス	1) ベタイン ^{a)} 1000,1730mg/kg ip 2) ベタイン ^{a)} 385,770,1540,1730mg/kg ip 3) ベタイン ^{a)} 385,770,1540mg/kg ip (誘発処置30分前投与)	1) 痙攣発現が抑制された。 2) 60mg/kgPTZ投与では痙攣発現の抑制、80mg/kgPTZ投与では痙攣発作発生までの時間を延長した。 3) 用量依存的に痙攣の発現が抑制された。
Freed WJ, 1985 ⁸¹⁾	ストリキニーネ ip	マウス	ベタイン ^{a)} 2.5,5,10mmol/kg ip (誘発処置10分前)	5mmol/kgで痙攣が抑制され、死亡率が低下した。
Beyer C, 1988 ⁸²⁾	ストリキニーネ髄腔内投与	ラット	ベタイン*800μg髄腔内投与 (誘発処置と同時投与)	ストリキニーネ誘発の痙攣に対し痙攣の消失を認めた。
Wuerthele SE, 1982 ⁸³⁾	ホモシステイン又はグルタミン酸のブルキンエ神経細胞内投与	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。
Ghoz EH, 1985 ⁸⁴⁾	PTZ ip	ラット	1) ベタイン ^{b)} 338,676,1352mg/kg ip (誘発処置10分前投与) 2) ベタイン ^{b)} 112～900μg/20μL脳室内投与 (誘発処置30分前投与)	1) 痙攣発作発生までの時間を延長した。 2) 痙攣発現が減少し、発作発生の時間延長を認めた。

PTZ：ペンチレンテトラゾール、*：種類・水和状態不明、a)：塩酸塩、b)：一水和物

② 抗酸化作用

種々のモデルにおいてベタインの抗酸化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
Kanbak G, 2001 ⁸⁵⁾	エタノール肝障害	ラット	ベタイン*0.5%混餌投与 (2ヶ月間)	肝脂質の酸化物の蓄積及びグルタチオンの減少が抑制され、肝組織はほぼ正常であった。
Ozturk F, 2003 ⁸⁶⁾	四塩化炭素肝障害	ラット	ベタイン*830mg/kg po (11日間)	腎臓のSODとカタラーゼ活性の増加及びグルタチオンペルオキシダーゼ活性の低下、及び腎糸球体・尿細管の変性抑制が認められた。
Graf D, 2002 ⁸⁷⁾	胆汁酸肝細胞アポトーシス (<i>in vitro</i>)	ラット 肝細胞	ベタイン*10mmol/L (誘発12時間前添加)	肝細胞膜構造崩壊抑制及びアポトーシス陽性率の低下がみられた。
	胆管結紮肝細胞アポトーシス (<i>in vivo</i>)	ラット	ベタイン3%水溶液 po (7日間)	肝細胞アポトーシスが抑制された。

*：種類や水和状態が不明のベタイン

③ 浸透圧調節作用

ベタインは、浸透圧調節に関与し、細胞内イオン濃度の維持、生体タンパク質（酵素等）の立体構造維持等に重要な役割を果たしている⁸⁸⁾。イヌの腎細胞を高濃度の塩化ナトリウム条件下で培養した試験では、ベタインはナトリウム依存的に細胞内に輸送され、細胞内ベタイン濃度が増加した。一方、細胞外の塩濃度が低下するとベタインは速やかに細胞外に排出された⁸⁹⁾。

④ 胚発生における保護作用

高濃度塩化ナトリウム含有培地による着床前マウス胚の試験では、ベタイン*は胚発生阻害を抑制^{90,91)}することが、さらに、2細胞期、4細胞期及び桑実胚期の試験において、高濃度の塩化ナトリウムを含む培地にベタインを添加することにより、タンパク質合成速度を増大⁹¹⁾することが報告されている。

*：種類や水和状態が不明のベタイン

2. 毒性試験

GLPに準拠した毒性試験は実施されていない。

(1) 単回投与毒性試験

<参考>文献報告

動物種 \ 投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)		
	静脈内	皮下	経口
マウス ⁹²⁾	830	10,800	—
ラット ⁷⁸⁾	—	—	11,179

ラットに無水ベタイン 5000mg/kg 以上を経口単回投与した場合、自発運動低下、運動失調、身づくろい低下及び円背姿勢等、中枢神経系抑制作用を示唆する所見が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

<参考>文献報告^{93, 94)}

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る。

(3) 遺伝毒性試験

＜参考＞文献報告⁹⁵⁻⁹⁷⁾

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ー水和物による変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

＜参考＞文献報告⁹⁴⁾

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。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：サイスタダン原末 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ベタイン 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

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）

4. 取扱い上の注意

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。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

1996 年 10 月 1 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
サイスタダン原末	2014 年 1 月 17 日	22600AMX00012000	2014 年 5 月 23 日	2014 年 5 月 27 日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10 年：2014 年 1 月 17 日～2024 年 1 年 16 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT（13 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
サイスタダン原末	3999035A1028	3999035A1028	1233292020101	622332901

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 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－
(2014 年 1 月 17 日承認、CTD2.5.4、2.7.6.3)
- 2) 大浦 敏博、他. : 小児科 2001 ; 42 (12) : 1876-1882 [RM-BET-0025]
- 3) Olthof MR, et al. : J Nutr. 2003 ; 133 (12) : 4135-4138 (PMID:14652361) [RM-BET-0064]
- 4) Steenge GR, et al. : J Nutr. 2003 ; 133 (5) : 1291-1295 (PMID:12730412) [RM-BET-0066]
- 5) Alifthan G, et al. : Br J Nutr. 2004 ; 92 (4) : 665-669 (PMID:15522136) [RM-BET-0060]
- 6) Sakamoto A, et al. : Pediatr Int. 2003 ; 45 (3) : 333-338 (PMID:12828591) [RM-BET-0031]
- 7) Surtees R, et al. : Pediatr Res. 1997 ; 42 (5) : 577-582 (PMID:9357926) [RM-BET-0054]
- 8) Abeling NG, et al. : J Inherit Metab Dis. 1999 ; 22 (3) : 240-242 (PMID:10384377) [RM-BET-0106]
- 9) Al-Essa MA, et al. : Brain Dev. 1999 ; 21 (5) : 345-349 (PMID:10413024) [RM-BET-0108]
- 10) Arn PH, et al. : Am J Med Genet. 1998 ; 77 (3) : 198-200 (PMID:9605586) [RM-BET-0035]
- 11) Augoustides-Savvopoulou P, et al. : J Inherit Metab Dis. 1999 ; 22 (6) : 756-758 (PMID:10472537) [RM-BET-0036]
- 12) Baethmann M, et al. : Neuropediatrics. 2000 ; 31 (6) : 314-317 (PMID:11508552) [RM-BET-0037]
- 13) Bartholomew DW, et al. : J Pediatr. 1988 ; 112 (1) : 32-39 (PMID:3257264) [RM-BET-0015]
- 14) Berlow S, et al. : Brain Dysfunct 1989 ; 2 : 10-24 [RM-BET-0006]
- 15) Boers GHJ, et al. : In : Killian Robinson, editor. Homocysteine and vascular disease. Kluwer Academic Publishers. 2000 ;
389-411 [RM-BET-0111]
- 16) Bönig H, et al. : Eur J Pediatr. 2003 ; 162 (3) : 200-201 (PMID:12655429) [RM-BET-0112]
- 17) Brens CM, et al. : An Esp Pediatr. 1993 ; 39 (1) : 37-41 (PMID:8363149) [RM-BET-0020]
- 18) Burlina AP, et al. : J Inherit Metab Dis. 2002 ; 25 (2) : 135-136 (PMID:12118530) [RM-BET-0118]
- 19) Carmel R, et al. : N Engl J Med. 1988 ; 318 (26) : 1738-1741 (PMID:2897628) [RM-BET-0011]
- 20) Cella G, et al. : Thromb Res. 2000 ; 98 (5) : 375-381 (PMID:10828477) [RM-BET-0120]
- 21) Chen S, et al. : J Med Invest. 1999 ; 46 (3-4) : 186-191 (PMID:10687314) [RM-BET-0121]
- 22) Cochran FB, et al. : Am J Med Genet. 1990 ; 35 (4) : 519-522 (PMID:2333882) [RM-BET-0010]
- 23) Cochran FB, et al. : Eur Neurol. 1992 ; 32 (1) : 1-3 (PMID:1563447) [RM-BET-0122]
- 24) Devlin AM, et al. : J Pediatr. 2004 ; 144 (4) : 545-548 (PMID:15069409) [RM-BET-0129]
- 25) Engelbrecht V, et al. : AJNR Am J Neuroradiol. 1997 ; 18 (3) : 536-539 (PMID:9090418) [RM-BET-0041]
- 26) Fattal-Valevski A, et al. : J Child Neurol. 2000 ; 15 (8) : 539-543 (PMID:10961793) [RM-BET-0042]
- 27) Gahl WA, et al. : J Inherit Metab Dis. 1988 ; 11 (3) : 291-298 (PMID:3148071) [RM-BET-0003]
- 28) Haworth JC, et al. : Am J Med Genet. 1993 ; 45 (5) : 572-576 (PMID:8456826) [RM-BET-0019]
- 29) Holme E, et al. : Arch Dis Child. 1989 ; 64 (7) : 1061-1064 (PMID:2629632) [RM-BET-0013]
- 30) Hyland K, et al. : Neurology. 1988 ; 38 (3) : 459-462 (PMID:3347350) [RM-BET-0016]
- 31) Ilan Y, et al. : J Gastroenterol Hepatol. 1993 ; 8 (1) : 60-62 (PMID:8439664) [RM-BET-0136]
- 32) Kishi T, et al. : J Inherit Metab Dis. 1994 ; 17 (5) : 560-565 (PMID:7837762) [RM-BET-0018]
- 33) Kluijtmans LA, et al. : J Clin Invest. 1996 ; 98 (2) : 285-289 (PMID:8755636) [RM-BET-0140]
- 34) Levy HL, et al. : J Inherit Metab Dis. 2002 ; 25 (4) : 299-314 (PMID:12227460) [RM-BET-0143]
- 35) Marquet J, et al. : Prenat Diagn. 1994 ; 14 (1) : 29-33 (PMID:8183835) [RM-BET-0049]
- 36) Morris AAM, et al. : BIMDG Bulletin Autumn 2002 [RM-BET-0150]
- 37) Parrot F, et al. : J Inherit Metab Dis. 2000 ; 23 (4) : 338-340 (PMID:10896288) [RM-BET-0158]
- 38) Pullon DH. : NZ Med J. 1988 ; 101 (838) : 10-11 (PMID:3380397) [RM-BET-0161]
- 39) Reish O, et al. : Am J Hum Genet. 1995 ; 57 (1) : 127-132 (PMID:7611281) [RM-BET-0166]
- 40) Ribes A, et al. : Eur J Pediatr. 1990 ; 149 (6) : 412-415 (PMID:2332011) [RM-BET-0014]

- 41) Ronge E, et al. : Arch Dis Child. 1996 ; 74 (3) : 239-241 (PMID:8787431) [RM-BET-0050]
- 42) Singh RH, et al. : Genet Med. 2004 ; 6 (2) : 90-95 (PMID:15017331) [RM-BET-0052]
- 43) Smolin LA, et al. : J Pediatr. 1981 ; 99 (3) : 467-472 (PMID:7264811) [RM-BET-0007]
- 44) Tallur KK, et al. : Dev Med Child Neurol. 2005 ; 47 (1) : 53-56 (PMID:15686290) [RM-BET-0055]
- 45) Tangerman A, et al. : Metabolism. 2000 ; 49 (8) : 1071-1077 (PMID:10954028) [RM-BET-0177]
- 46) Tonetti C, et al. : J Inherit Metab Dis. 2001 ; 24 (8) : 833-842 (PMID:11916316) [RM-BET-0056]
- 47) Tröndle U, et al. : Acta Med Austriaca. 2001 ; 28 (5) : 145-151 (PMID:11774777) [RM-BET-0178]
- 48) Vilaseca MA, et al. : J Inherit Metab Dis. 2004 ; 27 (6) : 775-777 (PMID:15617186) [RM-BET-0183]
- 49) Walter JH, et al. : Eur J Pediatr. 1998 ; 157 Suppl 2 : S71-76 (PMID:9587030) [RM-BET-0185]
- 50) Wendel U, et al. : Eur J Pediatr. 1984 ; 142 (2) : 147-150 (PMID:6381059) [RM-BET-0012]
- 51) Wilcken DE, et al. : Metabolism. 1985 ; 34 (12) : 1115-1121 (PMID:3934499) [RM-BET-0008]
- 52) Wilcken DE, 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]
- 53) Wilcken DE, et al. : N Engl J Med. 1983 ; 309 (8) : 448-453 (PMID:6877313) [RM-BET-0004]
- 54) Yaghmai R, et al. : Am J Med Genet. 2002 ; 108 (1) : 57-63 (PMID:11857551) [RM-BET-0105]
- 55) Yap S, et al. : Bjog. 2001 ; 108 (4) : 425-428 (PMID:11305553) [RM-BET-0192]
- 56) Yap S, et al. : Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 ; 21 (12) : 2080-2085 (PMID:11742888) [RM-BET-0021]
- 57) Bishop L, et al. : J Child Neurol. 2008 ; 23 (7) : 823-828 (PMID:18658082)
- 58) Pierre G, et al. : J Inherit Metab Dis. 2006 ; 29 (5) : 688-689 (PMID:16972179)
- 59) Strauss KA, et al. : Mol Genet Metab. 2007 ; 91 (2) : 165-175 (PMID:17409006)
- 60) Ucar SK, et al. : Eur J Pediatr. 2010 ; 169 (2) : 241-243 (PMID:19434424)
- 61) Yokoi K, et al. : Pediatr Int. 2008 ; 50 (5) : 694-695 (PMID:19261122)
- 62) 社内資料：末期腎障害を有する外国人ホモシステイン血症患者を対象とした OMC-BETR-1 試験（2014 年 1 月 17 日承認、CTD2.7.4.5）
- 63) Maclean KN, et al. : Mol Genet Metab. 2010 ; 101 (2-3) : 153-162 (PMID:20638879)
- 64) Van der Westhuyzen J, et al. : Br J Nutr. 1985 ; 53 (3) : 657-662 (PMID:4063293) [RM-BET-0058]
- 65) Schwahn BC, et al. : Atherosclerosis. 2007 ; 195 (2) : e100-e107 (PMID:17689540)
- 66) Schwahn BC, et al. : Biochem J. 2004 ; 382 (Pt3) : 831-840 (PMID:15217352)
- 67) Baker DH, et al. : J Nutr. 1985 ; 115 (10) : 1291-1299 (PMID:2413189) [RM-BET-0038]
- 68) Final report on the effects of dietary administered betaine on tissue S-adenosylmethionine levels. (Orphan Medical Inc.)
- 69) Kim SK, et al. : J Hepatol. 2005 ; 42 (6) : 907-913 (PMID:15885362) [RM-BET-0034]
- 70) Van der Westhuyzen J, et al. : J Nutr. 1984 ; 114 (6) : 1106-1111 (PMID:6726473) [RM-BET-0057]
- 71) Schwahn BC, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003 ; 55 (1) : 6-13 (PMID:12534635) [RM-BET-0065]
- 72) Matthews A, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 54 (2) : 140-146 (PMID:12207633) [RM-BET-0144]
- 73) Clow KA, et al. : J Nutr. 2008 ; 138 (9) : 1641-1646 (PMID:18716163)
- 74) Feng Q et al. : Mol Genet Metab. 2011 ; 102 (2) : 126-133 (PMID:21093336)
- 75) Storch KJ, et al. : Am J Clin Nutr. 1991 ; 54 (2) : 386-394 (PMID:1858702) [RM-BET-0005]
- 76) Nielson CU, et al. : Eur J Pharm Biopharm. 2012 ; 81 (2) : 458-462 (PMID:22452873)
- 77) 伊藤 道德：小児内科. 2003 ; 35 : 327-332 [RM-BET-0029]
- 78) Betaine anhydrous : acute oral toxicity study in the rat. 90/CUT001/0359
- 79) Sprince H, et al. : Agents Actions. 1969 ; 1 (1) : 9-13 (PMID:5406120) [RM-BET-0053]
- 80) Freed WJ, et al. : Epilepsia. 1979 ; 20 (3) : 209-213 (PMID:446432) [RM-BET-0045]
- 81) Freed WJ. : Pharmacol Biochem Behav. 1985 ; 22 (4) : 641-643 (PMID:2581277) [RM-BET-0044]
- 82) Beyer C, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 1988 ; 29 (1) : 73-78 (PMID:3353433) [RM-BET-0040]

- 83) Wuerthele SE, et al. : Life Sci. 1982 ; 31 (24) : 2683-2691 (PMID:6130457) [RM-BET-0059]
- 84) Ghos EH, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 1985 ; 22 (4) : 635-640 (PMID:3991772) [RM-BET-0046]
- 85) Kanbak G, et al. : Cell Biochem Funct. 2001 ; 19 (4) : 281-285 (PMID:11746210) [RM-BET-0048]
- 86) Ozturk F, et al. : Urology. 2003 ; 62 (2) : 353-356 (PMID:12893363) [RM-BET-0032]
- 87) Graf D, et al. : Hepatology. 2002 ; 36 (4 Pt 1) : 829-839 (PMID:12297830) [RM-BET-0047]
- 88) Arakawa T, et al. : Arch Biochem Biophys. 1983 ; 224 (1) : 169-177 (PMID:6870251) [RM-BET-0072]
- 89) Garcia-Perez A, et al. : J Membr Biol. 1991 ; 119 (1) : 1-13 (PMID:1901090) [RM-BET-0084]
- 90) Biggers JD, et al : Mol Reprod Dev. 1993 ; 34 (4) : 380-390 (PMID:8471260) [RM-BET-0062]
- 91) Anbari K, et al. : Mol Reprod Dev. 1993 ; 35 (1) : 24-28 (PMID:8507476) [RM-BET-0061]
- 92) Dechezlepretre S, et al. : Med Pharmacol Exp Int J Exp Med. 1967 ; 16 (6) : 529-535 (PMID:6072430) [RM-BET-0070]
- 93) Hayes KC, et al. : Food Chem Toxicol. 2003 ; 41 (12) : 1685-1700 (PMID:14563394) [RM-BET-0063]
- 94) 社内資料：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 (2014 年 1 月 17 日承認、CTD2.4.4.5)
- 95) Bacterial reverse mutation assay - Betaine monohydrate. M/AMES/17027
- 96) Metaphase analysis of human lymphocytes treated with betaine monohydrate. M/HL/17028
- 97) Mouse micronucleus test - Betaine monohydrate. M/MMN/17029

2. その他の参考文献

該当しない

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ベタインは、米国、カナダ、EU 諸国を含め、61 ヶ国で発売されている（2021 年 12 月現在）。
本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。
国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果
ホモシスチン尿症
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 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。

米国の添付文書（2018年11月）

販売名	CYSTADANE - betaine anhydrous for oral solution
会社名	Recordati Rare Diseases, Inc.
発売年	1996 年承認
剤形・規格	経口用散剤 180g
効能・効果	以下に分類されるホモシスチン尿症の治療において、小児及び成人患者の血中ホモシステイン値を低下させる： ・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（cbl）補酵素代謝異常
用法・用量 （抜粋）	・成人及び3歳以上の小児：6g/日（3g/回×2 回/日に分割）を経口投与する。 ・3歳未満の小児：初回 100mg/kg/日（2 回/日に分割）より開始し、その後、週毎に 50mg/kg/日ずつ増量する。 ・血漿中総ホモシステイン値が検出限界以下又は微量に減少するまで本剤の投与量を漸増する。 ・CBS欠損では血漿中メチオニン値をモニターする。 ・ホモシステイン値の制御のために 20g/日を超える用量が必要な場合がある。しかし、薬物動態および薬力学 <i>in vitro</i> シミュレーションでは、1日2回を超える投与および150 mg/kg/日を超える投与による利益は最小限であることが示唆された。 ・付属の計量スプーンを用いて計量し、4-6 オンスの水、ジュース、ミルク又は人工栄養ミルクに溶解させるか、食事に混合して速やかに投与すること。

欧州（EU）の添付文書（2024年12月）

販売名	Cystadane 1 g oral powder
会社名	Recordati Rare Diseases
発売年	2007 年 2 月承認
剤形・規格	経口用散剤 180g
効能・効果	以下の欠損又は異常を伴うホモシスチン尿症の補助療法： ・シスタチオニンβ合成酵素（CBS） ・5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR） ・コバラミン（cbl）補酵素代謝 Cystadane は、ビタミン B ₆ （ピリドキシン）、ビタミン B ₁₂ （コバラミン）、葉酸及び特別食と同様に、他の治療法の補助療法として使用すること。
用法・用量 （抜粋）	小児及び成人 100mg/kg/日を 2 回に分けて投与するが、ホモシステインとメチオニンの血漿中濃度に応じて、個別に増減する必要がある。効果を得るために 200mg/kg/日を超える用量が必要な場合がある。CBS 欠損症の患者に漸増する場合、高メチオニン血症のリスクがあるため、注意を払う必要がある。これらの患者では、血漿中メチオニン濃度を注意深く監視する必要がある。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年11月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data from a limited number of published case reports and postmarketing experience with Cystadane use in pregnancy have not identified any drug associated risks for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Animal reproduction studies have not been conducted with betaine. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of betaine in human or animal milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Cystadane and any potential adverse effects on the breastfed child from Cystadane or from the underlying maternal condition.
欧州の添付文書 (2024年12月)	<u>Pregnancy</u> Data on a limited number of exposed pregnancies indicate no adverse event of betaine anhydrous on pregnancy or on the health of the foetus/newborn child. To date, no other relevant epidemiologic data are available. Animal reproduction studies have not been conducted. During pregnancy, administering betaine anhydrous in addition to pyridoxine, folate, anticoagulant and diet under close monitoring of plasma homocysteine would be compatible with good maternal and foetal outcomes. However, Cystadane should not be used during pregnancy unless clearly necessary. <u>Breast-feeding</u> It is not known whether betaine anhydrous is excreted in human milk (although its metabolic precursor, choline, occurs at high levels in human milk). Because of lack of data, caution should be exercised when prescribing Cystadane to breast-feeding women.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年11月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of Cystadane have been established in pediatric patients. The majority of case studies of homocystinuria patients treated with Cystadane have been pediatric patients, including patients ranging in age from 24 days to 17 years [see <i>Clinical Studies</i> (14)]. Children younger than 3 years of age may benefit from dose titration [see <i>Dosage and Administration</i> (2.1)].

XⅢ．備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2．その他の関連資料

該当資料なし

