

# 適正使用ガイド

ホモシスチン尿症治療剤 薬価基準収載

## サイスタダン<sup>®</sup>原末

〈ベタイン製剤〉 *Cystadane<sup>®</sup>*

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

### 監修

仙台市立病院小児科部長 東北大学医学部臨床教授

大浦 敏博 先生

東北大学大学院 医学系研究科

発生・発達医学講座 小児病態学分野 准教授

坂本 修 先生

広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 小児科学 講師

但馬 剛 先生

## サイスタダン適正使用ガイドの発刊に寄せて

熊本大学大学院 生命科学研究部 小児科学分野 教授 遠藤 文夫

本剤が発売されるにあたり、サイスタダン適正使用ガイドが日本先天代謝異常学会のメンバーによってまとめられました。ホモシスチン尿症の治療にあたっていただく医師の皆様には、この冊子の内容をご参考にしていただいて、よりよい長期予後を目指した治療を進めていきたいと思っております。

ホモシスチン尿症は1960年代前半に報告・記載された古典的なアミノ酸代謝異常症です。新生児マス・スクリーニングにも早期から取り上げられ、我が国では1977年から開始された新生児マス・スクリーニングの対象疾患になっています。スクリーニングで血中メチオニンの上昇を検出された、本症の疑いのある患児は、さらに血中総ホモシステイン測定や尿中ホモシスチン測定を行い、また遺伝子検査などによりホモシスチン尿症Ⅰ型と確定診断され、治療が開始されます。日本先天代謝異常学会では、2012年12月に「ホモシスチン尿症Ⅰ型(CBS欠損症)の診療指針」を策定し、公表しているところです。

治療におきましては必須アミノ酸であるメチオニンの摂取を制限する食事療法、あるいはビタミンB<sub>6</sub>の投与などが取りいれられ、ある程度の効果もあげてきました。しかし重症例ではビタミンB<sub>6</sub>の投与への反応がなく、また食事療法だけでは患者の長期予後は必ずしも良好ではないことが、最近知られるようになりました。

ベタイン(サイスタダン<sup>®</sup>)はホモシステインからメチオニンへの再メチル化反応の基質となります。血中ホモシステインの減少を目指す治療薬として考えられたのは1980年ごろのことでした。その後、多くの患者において効果が認められ、有力な治療薬剤として専門医の間では広く認められるようになりました。

我が国においても、試薬のベタインが一部の専門医療機関で用いられてきました。日本先天代謝異常学会としては、試薬を用いた治療を実施せざるを得ないというのは好ましい状況ではなく、薬剤としての開発を長く期待してきました。この間、海外では1996年に米国で初めて薬剤としての承認がなされ、遅れて欧州においても2007年に承認されています。我が国でも本剤の重要性が認識されるようになり、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討され、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。日本先天代謝異常学会におきましても、大浦敏博理事を中心として、ベタインのホモシスチン尿症治療薬としての必要性を研究し、関係の方々にご協力をお願いを続けてきました。その結果、株式会社レクメドがベタイン(サイスタダン<sup>®</sup>)の開発を担当され、臨床試験を経て承認の運びに至ったわけです。

ホモシスチン尿症はアミノ酸代謝異常症の中でも極めてまれな疾患であり、一見、安定した経過をたどるようにも思えますが、実は生命予後についても長期的には良好とはいえない難病です。患者は治療による生活の質の悪化や長期の合併症の出現など、多くの困難に直面しています。患者さんも一刻も早い治療薬の開発を望んでおられました。今回の治療薬剤の開発にあたり、治験に参加していただくなど、ご協力いただきました。患者様はじめとする関係者の皆様方に、改めて感謝申し上げます。そして、この冊子が治療担当医師の参考になることを切に願っています。

2014年2月

# CONTENTS

<b>巻頭言</b>	<b>サイスタダン適正使用ガイドの発刊に寄せて</b>	<b>1</b>
------------	-----------------------------	----------

熊本大学大学院 生命科学研究部 小児科学分野 教授 遠藤 文夫

〈略語一覧〉	3
--------	---

<b>適正使用に関するお願い</b>	<b>4</b>
--------------------	----------

<b>1. ホモシスチン尿症</b>	<b>5</b>
--------------------	----------

1.1 ホモシスチン尿症とは	5
----------------	---

1.2 メチオニン代謝経路	5
---------------	---

1.3 病態：病型、臨床症状等	6
-----------------	---

1.4 ホモシスチン尿症の検査と診断：マス・スクリーニング、診断手順など	8
--------------------------------------	---

1.5 治療法：治療指針、食事療法、他療法など	10
-------------------------	----

<b>2. サイスタダン® (一般名：ベタイン) の使用方法</b>	<b>14</b>
------------------------------------	-----------

2.1 サイスタダン® (一般名：ベタイン) の【効能・効果】及び【用法・用量】	14
--	----

2.2 本邦で実施した臨床試験の情報	14
--------------------	----

2.3 サイスタダン® 投与に関する全般的注意	16
-------------------------	----

2.4 ベタイン投与上の注意と対応について	16
-----------------------	----

〈文献〉	17
------	----

## 〈略語一覧〉

- CBS : シスタチオン  $\beta$ -合成酵素  
MTHFR : N5,N10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素  
Cbl : コバラミン  
MAT : メチオニンアデノシル転移酵素  
SAM : S-アデノシルメチオニン  
SAH : S-アデノシルホモシステイン  
THF : テトラヒドロ葉酸  
MS : メチオニン合成酵素  
BHMT : ベタイン-ホモシステイン メチル基転移酵素  
MeCbl : メチルコバラミン  
AdoCbl : アデノシルコバラミン  
OHCbl : ヒドロキソコバラミン  
CNCbl : シアノコバラミン

# 適正使用に関するお願い

本剤をご使用いただく前に、必ず最新の添付文書及びこの適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

ベタインは、広く食用の魚介類や植物に存在する天然物であり、現在でも工業的にはサトウダイコンの糖蜜から分離精製されています。本邦では、食品添加物（調味料）にも収載されています。

ホモシスチン尿症の治療剤としては、1981年Smolinらがシスタチオニン β-合成酵素 (CBS) 欠損によるホモシスチン尿症患者に本薬を初めて使用し、血漿ホモシステインが減少することを報告しています<sup>1)</sup>。その後、ベタイン投与により本症の予後が改善することが報告され、ホモシスチン尿症患者の食事療法に対する補助療法剤として本薬が世界中で用いられるようになりました<sup>2) 3)</sup>。

海外では1996年に米国で、2007年には欧州で承認され、CBS欠損症、N5,N10-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) 代謝異常に伴うホモシスチン尿症患者の血中ホモシステインを減少させるための薬剤として販売されており、また、標準的な小児科学教科書であるNelson Textbook of Pediatrics, 19th 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ます。

本邦においては、平成7年度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」報告書<sup>4)</sup>でベタイン療法の治療指針が示されていますが、本疾患の治療剤としての開発は国内では実施されてきませんでした。

以上の背景から、本剤は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討され、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。株式会社レクメドが本剤の開発に着手し、第Ⅲ相臨床試験を実施し、ホモシスチン尿症の治療剤として申請を行い、2014年1月に承認されました。

一方、国内の本疾患の患者数が100名にもならず、国内の治験症例が極めて限られているため、製造販売後の使用成績調査も全例調査とすることが承認条件とされており、本書では、本剤をより適切に使用いただくために、ホモシスチン尿症全般について、基礎から診断及び本剤を含む治療方法について記載するとともに、本剤による治療において注意すべき副作用として、血漿メチオニン値の上昇を伴う脳浮腫について記載しております。本書が、ホモシスチン尿症の一般臨床に活用されるとともに、ベタインの適正な使用に役立つことを期待しております。

# 1 ホモシスチン尿症

## 1.1 ホモシスチン尿症とは

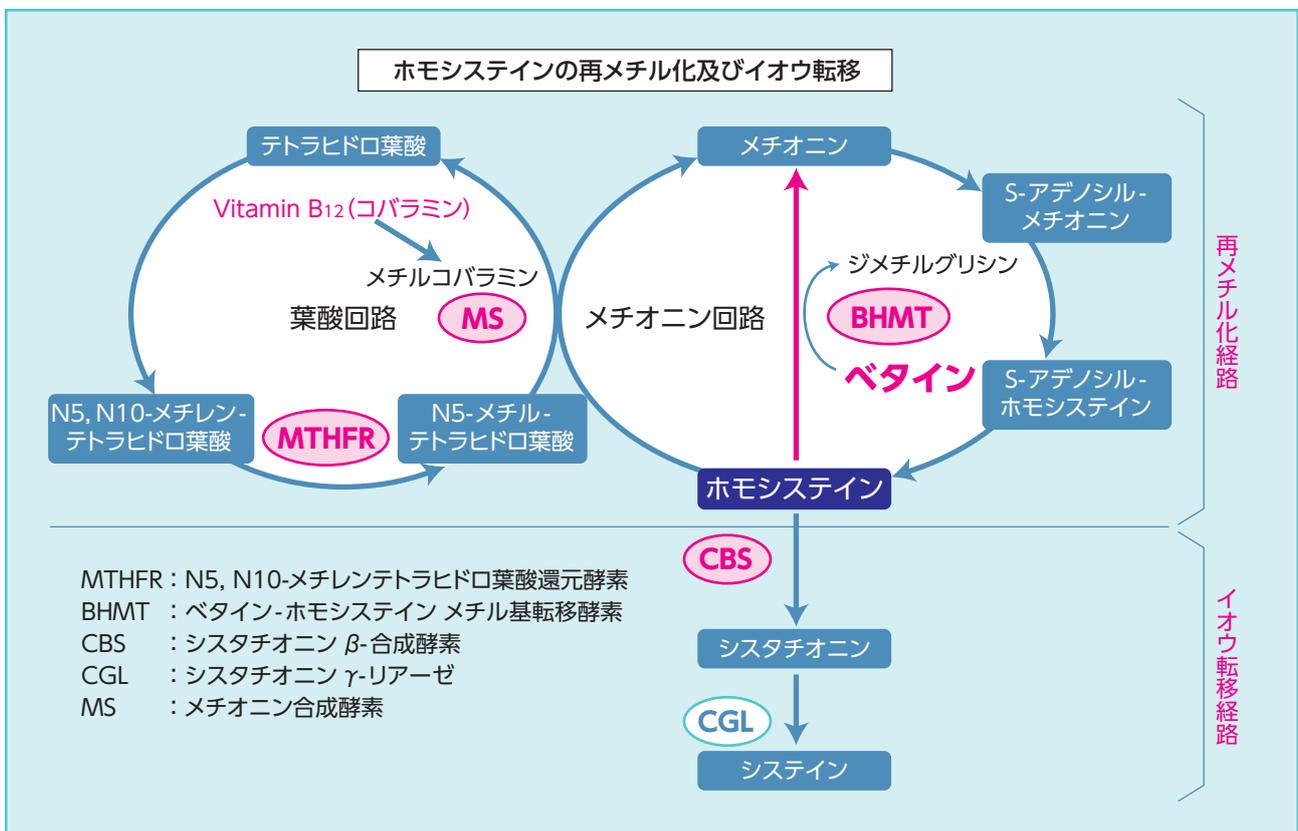
ホモシスチン尿症はメチオニン代謝経路における先天的な代謝異常に起因する疾患です。本疾患では、ホモシステイン及びホモシスチン（ホモシステインの二量体）が体内に蓄積し、ホモシスチンが尿中へ大量に排出されるため、本病名が付けられています。

## 1.2 メチオニン代謝経路

ホモシステインはメチオニン代謝経路（図1）で生成・代謝される物質です。本代謝経路でメチオニンは、メチオニンアデノシル転移酵素（MAT）によりS-アデノシルメチオニン（SAM）に変換され、次いでSAMが脱メチル化することによりS-アデノシルホモシステイン（SAH）が生成します。さらに、SAHの加水分解によりホモシステインが生成し、ホモシステインはCBSを介したシスタチオニン合成（イオウ転移経路）、もしくはメチル基転移酵素を介したメチオニン再合成（再メチル化経路）の基質となります。

メチオニン再合成では、2つの経路が知られています。一つは、N5-メチルテトラヒドロ葉酸（N5-メチルTHF）をメチル基供与体として、メチオニン合成酵素（MS）によりホモシステインがメチル化される経路で、もう一方は、ベタインをメチル基供与体とするベタインホモシステインメチル基転移酵素（BHMT）によりホモシステインがメチル化される経路です。

図1 メチオニン代謝経路



## 1.3 病態：病型、臨床症状等

### 1.3.1 病型

ホモシスチン尿症は以下に示す3型に分類されます。

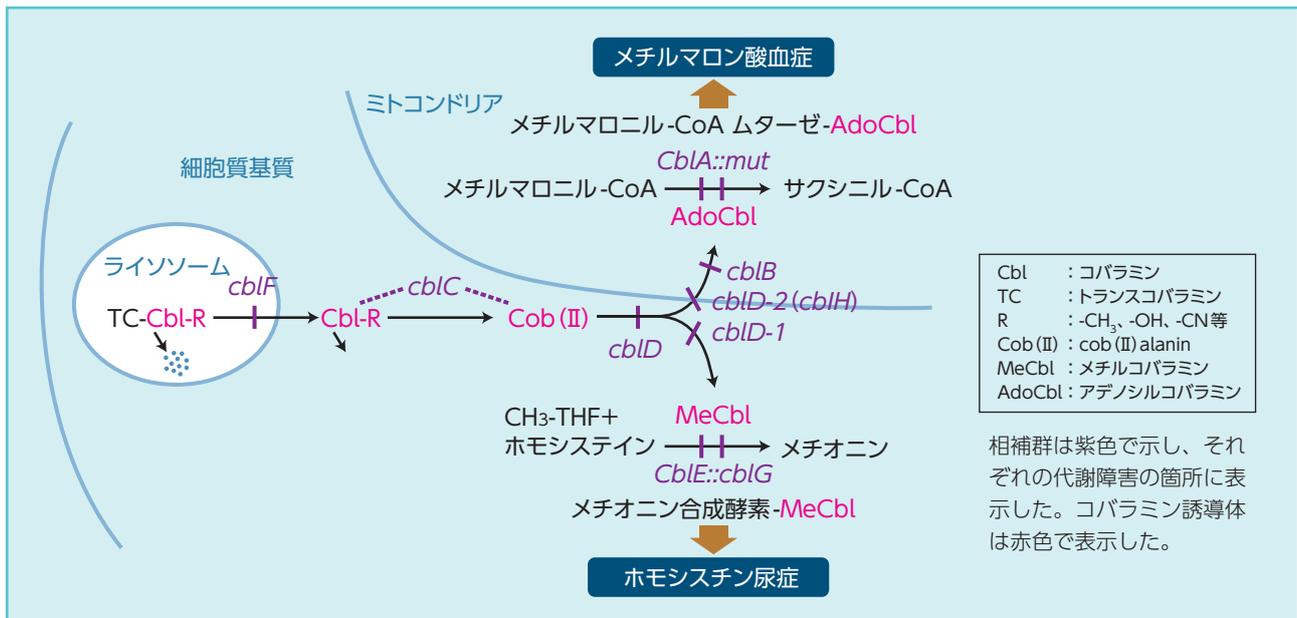
#### I型：シスタチオンin-β合成酵素 (CBS) 欠損症

CBSの障害によりシスタチオンin合成が低下し、高ホモシステイン血症、高メチオニン血症をきたすタイプです。患者の割合はこのI型が最も多いとされています。CBS欠損症には、大量のビタミンB<sub>6</sub>投与により血中ホモシステインが低下するB<sub>6</sub>反応型症例が存在します(後述)。

#### II型：コバラミン代謝異常

コバラミン (Cbl) は水溶性ビタミンの1種 (ビタミンB<sub>12</sub>) であり、補酵素型としてメチルコバラミン (MeCbl) とアデノシルコバラミン (AdoCbl) が存在します。MSはMeCblを、メチルマロニルCoAムターゼはAdoCblをそれぞれ補酵素として活性発現に必要としています。ホモシスチン尿症II型はMeCblの生成障害によりMS活性が低下し、ホモシステインが増加する疾患です。II型はさらに、MeCbl及びAdoCbl両者の合成が阻害されるcblC, cblD, cblFなどと、メチルコバラミン単独の合成障害であるcblD 亜型1, cblE, cblGに大きく区分されます(図2)<sup>5)</sup>。Cbl代謝異常では、血漿ホモシステイン値が増加しますが、血漿メチオニン値は正常又は低値となります。また、血清コバラミン値及び血清葉酸値は正常です。cblC, cblD, cblFでは、AdoCblの生成障害も併存するため、血液および尿中にメチルマロン酸も増加するのが特徴です。

図2 ビタミンB<sub>12</sub>の細胞内プロセッシングと相補群 (cblA ~ F, mut) の障害部位



Froese DS, Gravel RA Expert Rev Mol Med, 12 p. e37, 2010 を改変

#### III型：N5,N10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 欠損症

MTHFRの欠損によりMSの基質であるN5-メチルTHFの合成が障害され、ホモシステインが増加する疾患です。Cbl代謝異常と同様、血漿メチオニン値は正常又は低値です。また、血清コバラミン値は正常ですが、血清葉酸値は正常又は低値を示します。

## 1.3.2 臨床症状

### I 型 (CBS 欠損症) <sup>6)</sup>

出生時には異常を認めず、年齢とともに下記の症状が現れます。現在は新生児マス・スクリーニングで発見され、発症前から治療が開始されるので、典型的な症状を見ることは稀であると考えられます。

眼 症 状	B <sub>6</sub> 非反応型では 6 歳までに約半数の患者で水晶体脱臼を合併します。その他、近視、緑内障、網膜異常なども認めます。
中枢神経	知的障害が最も多く、B <sub>6</sub> 非反応型では平均 IQ が 59 と報告されています。けいれん発作、行動異常、人格異常等を認めることがあります。
骨格異常	高身長、クモ状指、側彎症などマルファン症候群様体型を呈します。また骨粗鬆症も高頻度に認めます。
血 栓 症	血栓塞栓症は本症の主要死因であり、未治療患者の約半数で 25 歳までに発症します。冠動脈血栓、肺塞栓、脳血栓塞栓による急死例も報告されています。

### II 型 (コバラミン代謝異常) <sup>7)</sup>

#### ① cblC, cblD, cblF

MeCblとAdoCblの両者の合成障害をきたすため、メチルマロン酸血症とホモシスチン尿症を合併します。cblC, cblD及びcblFは主に新生児期又は幼児期に発症し、Cbl異常症の中ではcblCが最も頻度が高いと報告されています。

cblCの多くは乳幼児期に体重増加不良、発達遅滞、巨赤芽球性貧血などで発症します。神経学的異常として筋緊張低下、けいれん、小脳萎縮、脳室拡大、白質病変などが認められます。心奇形合併例や溶血性尿毒症症候群で発症した例も報告されています。

#### ② cblE, cblG, cblD 亜型 1

MeCblの合成障害を来たすためホモシスチン尿症を呈します。多くが乳幼児期に発達遅滞、筋緊張低下、眼振、失調、てんかん、小脳萎縮、巨赤芽球性貧血などで発症します。

### III 型 (MTHFR 欠損症) <sup>8)</sup>

#### ① 乳児期発症例

重症例では乳児期早期より筋緊張低下、哺乳困難、無呼吸発作、けいれん、小頭症、発達遅滞など非特異的な中枢神経症状を呈します。メチオニン上昇を伴わずに高ホモシステイン血症が認められれば、本症もしくは前述のコバラミン代謝異常を疑います。

#### ② 幼児期～学童期発症例

発達遅滞、歩行障害、失調、水頭症、多様なけいれん発作、上位運動ニューロン障害・痙性まひ、錐体路徴候、知覚異常などを認めます。

#### ③ 遅発例

幼児期～学童期発症例と同様の症状及びてんかん、末梢神経障害、精神症状などを呈します。

## 1.4 ホモシスチン尿症の検査と診断： マス・スクリーニング、診断手順など

### I 型 (CBS 欠損症)

日本では 1977 年から開始された新生児マス・スクリーニングの対象疾患になっており、血中メチオニンの上昇を指標として CBS 欠損症の新生児を発見しています。当スクリーニングで検出された患児は、さらに血中総ホモシスチン測定、尿中ホモシスチン測定、遺伝子検査等が実施され、ホモシスチン尿症 I 型の確定診断がなされます。

尚、日本先天代謝異常学会では、2012 年 12 月に「ホモシスチン尿症 I 型 (CBS 欠損症) の診療指針」を制定し、発表しています (表 1)。

表 1 ホモシスチン尿症 I 型 (CBS 欠損症) の診療指針 (2012 年 12 月 16 日版)

項目	内容
(1) 臨床症状	①中枢神経系異常：知的障害、てんかん、精神症状 (パーソナリティ障害、不安、抑うつなど) ②骨格異常：骨粗鬆症や高身長・クモ状指・側弯症・鳩胸・凹足・外反膝 (マルファン症候群様体型) ③眼症状：水晶体脱臼に起因する近視、緑内障 ④血管系障害：冠動脈血栓症、肺塞栓、脳血栓塞栓症 ⑤新生児マス・スクリーニングでの発見時には上記の症状は認められない
(2) 一般検査・画像所見	①一般検査：特徴的な所見はない ②画像所見：年長児において脳 MRI にて非特異的な軽度の白質病変を認める
(3) 診断の根拠となる特殊検査	①血中メチオニン高値：1.2mg/dL (80 $\mu$ mol/L) 以上 [基準値：0.3-0.6mg/dL (20-40 $\mu$ mol/L)] ②高ホモシスチン血症：60 $\mu$ mol/L 以上 [基準値：15 $\mu$ mol/L 以下] ③尿中ホモシスチン排泄 [基準値：検出されない] ④シスタチオニン $\beta$ -合成酵素 (CBS) 活性低下：線維芽細胞、リンパ芽球 ⑤遺伝子解析：CBS 遺伝子の両アレルに病因として妥当な変異を認める
(4) 鑑別診断	①高メチオニン血症をきたす疾患 1) メチオニアデノシル転移酵素欠損症 血中ホモシスチンは正常から軽度高値 (60 $\mu$ mol/L 以下) 2) シトリン欠損症 血中メチオニン高値は一過性 3) 新生児肝炎等の肝機能異常 血中メチオニン高値は一過性 ②高ホモシスチン血症 (広義の「ホモシスチン尿症」) 1) ホモシスチン尿症 II 型 (コバラミン代謝異常) 血中メチオニンは低値、尿中メチルマロン酸排泄の上昇を伴うことがある 2) ホモシスチン尿症 III 型 (MTHFR 欠損症) 血中メチオニンは低値 <b>【診断基準】</b> 「(3) 診断の根拠となる特殊検査」の「①および②」、もしくは④、もしくは⑤を認めるものを確定例とする。

《ホモシスチン尿症の診療指針—日本先天代謝異常学会発行》を改変

## Ⅱ型(コバラミン代謝異常；cblC, cblD, cblE, cblF, cblGなど)

ホモシスチン尿症Ⅱ型では血中メチオニンが低下するため、メチオニン高値を指標とする従来のマス・スクリーニングでは発見されません。タンデムマス法による新生児スクリーニングでも、MeCblの合成だけが低下するcblE, cblG, cblD亜型1は見つかりませんが、AdoCblとMeCbl両者の合成が低下してメチルマロン酸の蓄積を伴うcblC, cblD, cblFなどについては、C3-アシルカルニチンの増加で発見される可能性があります。

タンデムマス・スクリーニング陽性あるいは臨床症状からホモシスチン尿症Ⅱ型を疑われた症例については、血漿総ホモシステイン増加、血漿アミノ酸分析(メチオニン低下、ホモシスチン増加)、尿中アミノ酸分析(ホモシスチン増加)、尿中有機酸分析(メチルマロン酸増加)によって診断を進めます(表2)。ビタミンB<sub>12</sub>欠乏の鑑別に、血清ビタミンB<sub>12</sub>濃度の測定も行います。代謝障害部位の確定には、コバラミン合成経路各分子の遺伝子解析が必要となります。

表2 高ホモシステイン血症の鑑別

病型	I型	Ⅱ型		Ⅲ型
病因	CBS欠損症	cblC, cblD, cblF	cblE, cblG	MTHFR欠損症
血中メチオニン	↑↑	→↓	→↓	→↓
血中ホモシステイン	↑↑	↑~↑↑	↑~↑↑	↑~↑↑
巨赤芽球性貧血	-	+	+	-
メチルマロン酸血症	-	+	-	-
精神運動発達遅滞	+	+	+	+
骨格異常	+	±	±	-
血栓傾向	+	±	±	±
水晶体脱臼	+	-	-	-

## Ⅲ型(MTHFR欠損症)

ホモシスチン尿症Ⅲ型も新生児マス・スクリーニングでは発見されず、臨床症状から疑って検査を進めます。Ⅱ型と同様の項目を提出して、メチオニン低値かつメチルマロン酸血症を伴わないホモシスチン尿症と判明した場合、原因としてcblE, cblG, cblD亜型1あるいはMTHFR欠損症を考えることとなります。確定には遺伝子解析が必要です。

## 1.5 治療法：治療指針、食事療法、他療法など

ホモシスチン尿症の根治的治療法はなく、臨床症状の緩和や発現リスクを下げるために、血漿総ホモシスチン・メチオニンの異常を軽減することが一般的な治療目標です。

### 1.5.1 ホモシスチン尿症 I 型 (CBS 欠損症) の治療方法

#### 【食事療法】

CBS 欠損症に対する治療方針は、①メチオニン摂取制限によるホモシステインの生成抑制及び不足するシスチンの添加 (低メチオニン・高シスチン食事療法)、②B<sub>6</sub>反応型では CBS 活性を上昇させるためのビタミン B<sub>6</sub> 大量投与、③食事療法のみでコントロール不良な場合のベタイン投与です<sup>9)</sup>。

低メチオニン・高シスチン食事療法は、CBS 欠損症の確定診断後に行う優先的な治療法です。1977年に発表された暫定治療指針に記載されている摂取メチオニン・シスチン量の目安に従って開始し、空腹時血中メチオニン 1mg/dL (67 $\mu$ mol/L) 以下を目標に摂取メチオニン量を定めます (表 3-A)<sup>10)</sup>。

メチオニンはすべての蛋白質に 1～3.6% 含まれ、通常の食事を摂取すると平均 2.4% のメチオニンが供給されるため、代替治療用食品が必要となります。代替治療用食品としてメチオニン除去粉乳 (S-26) があります。新生児や乳児期のホモシスチン尿症患者には治療用ミルクを中心に与え、離乳期以降の幼児、学童では一般食品や治療用低蛋白食品を自然蛋白源として用い、不足分のカロリーやアミノ酸などは治療用ミルクにより補給します。

注 1：使用する治療用ミルクは「特殊ミルク事務局」に申請して入手できます (<http://www.boshiaaikukai.jp/milk.html>)

表 3-A ホモシスチン尿症 I 型の治療指針

#### A) 確定診断後の治療<sup>10)</sup>

低メチオニン・高シスチン食事療法が基本である。以下に暫定的治療指針を示す。

暫定的治療指針

	メチオニン (mg/kg/日)	シスチン (mg/kg/日)
0～6 ヶ月	40	150
6 ヶ月～1 歳	20	150
1 歳以後	10～15	150

上記の摂取メチオニン・シスチン量を一応の目安として食事療法を開始し、空腹時血中メチオニン値が 1.0mg/dL 以下に保たれるよう摂取メチオニン量を定める。維持量は症例により個体差があるので、特に治療開始 1 か月間はできるだけ頻回に血中メチオニン値を測定し、さらに臨床症状、体重増加、血清蛋白質、血色素値に留意する。治療開始 1 ヶ月後も週 1 回程度血中メチオニン値を測定しながら治療を続けることが望ましい。とくに治療開始後 1～2 ヶ月間は専門病院に入院して治療方針を確立することが必要である。

蛋白源はメチオニン除去粉乳 (雪印 S-26) を基本とし、最少必要量のメチオニンは自然蛋白 (一般調整粉乳、低蛋白食品) の形で補給する。

定期的に身体発育値、DQ、肝機能、血小板粘着度、脳波、眼科所見 (水晶体偏位) などを観察しながら治療を続ける。幼年期以降の献立は「食事療法ガイドブック (特殊ミルク共同安全開発委員会 編)」(非売品：申し込みは特殊ミルク事務局ホームページを参照) を参考にする。

《多田ら、日児誌 1977 の内容を一部改変》

## 【ビタミンB<sub>6</sub>】

ビタミンB<sub>6</sub>に対する反応性を評価するため、生後6か月以降に一旦普通食に戻したのちに、ピリドキシリン大量投与(30-40mg/kg/day)を10日間行い血漿メチオニン、ホモシステイン値の低下の有無を確認します(表3-B、図3)<sup>4)</sup>。

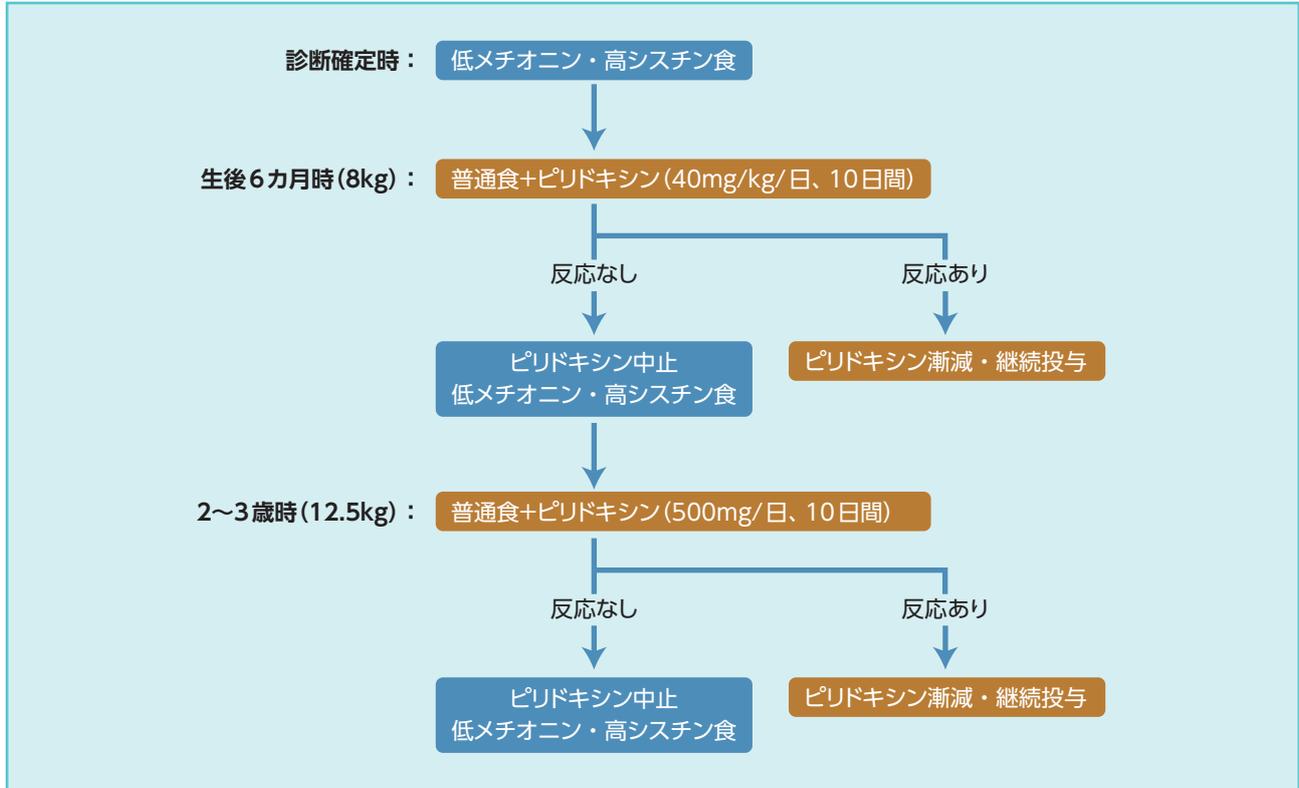
注2：1977年に発表されたホモシステリン尿症の暫定治療指針<sup>10)</sup>では、確定診断後に500mg/日の投与が推奨されていましたが、新生児期ないし乳児期前半に行ったビタミンB<sub>6</sub>大量投与後に急性呼吸不全、筋緊張低下、意識障害、肝障害などの重篤な症状を呈した症例が見られたため、現在では上述のように乳児期後期に行うこととされています<sup>11)</sup>。

表3-B ホモシステリン尿症 I 型の治療指針

### B) ビタミンB<sub>6</sub>反応型症例の診断と治療<sup>4)</sup>

確定診断後は、まず食事療法を行う。体重が8kg前後となる生後6ヶ月頃に入院させて普通食にした後、ピリドキシリン40mg/kg/日を10日間経口投与し、血中メチオニン、ホモシステリン値の低下を調べ、反応があれば投与量を漸減し、有効な最少必要量を定め継続投与する。反応がなければピリドキシリンを一旦中止して、食事療法を再開する。体重が12.5kgに達する2～3歳時に入院させて普通食にした後、ピリドキシリン500mg/日の経口投与を10日間試み、反応の有無を再度確認する。また、ピリドキシリン継続投与中は、定期的に末梢神経伝導速度など、末梢神経機能の電気生理学的検査によってニューロパチー発症の早期発見に努める。

図3 ホモシステリン尿症 I 型の改定治療指針



## 【ベタイン】

ベタインは、肝に存在するベタイン-ホモシステインメチル基転移酵素の基質であり、ホモシステインの再メチル化反応においてメチル基を供与することで、ホモシステインからメチオニンへの変換を促し、体液中のホモシステインの濃度を低下させます (図1)。

離乳期以降のB<sub>6</sub>非反応型では、食事療法のみで血漿メチオニン値を暫定治療指針の目標値である1mg/dL (67 $\mu$ mol/L) 以下に維持することが困難な症例が多く、このような症例へのベタインの併用が有用です。

ベタインを使用すると血漿メチオニン値が上昇するため、血漿メチオニン値をコントロールの指標にすることができなくなります。ベタインによる治療に対して確定した治療指針及び効果判定基準はありませんが、これまでに厚生省研究班の治療指針 (案)<sup>4)</sup> や表4の効果判定基準 (案)<sup>12)</sup> が提案されてきました。ベタイン投与により血漿総ホモシステイン値が正常化した場合でも、食事療法を緩和しメチオニン摂取量が増加すると、血漿総ホモシステイン値が再度上昇するため、ベタイン療法は食事療法単独では治療効果が不十分な場合の補助療法と考えるべきであるとされています。また、ベタイン療法による葉酸欠乏に対して、葉酸補充療法、ビタミンB<sub>12</sub>の併用が有効であるとされています。

表4のベタイン療法の効果判定基準 (案) では、血漿総ホモシステイン値20 $\mu$ mol/L以下を「良好」としていますが、欧米では血漿総ホモシステイン値の正常化 (15 $\mu$ mol/L以下) を目標としています。しかし、現実的にはB<sub>6</sub>非反応型の患者の血漿総ホモシステイン値を正常化することは困難です。

表4 ホモシスチン尿症Ⅰ型に対するベタイン療法中の効果判定基準 (案)

血漿総ホモシステイン ( $\mu$ mol/L)	治療効果
20以下	良好
20～50	やや良好
50～100	やや不良
100～150	不良
150以上	無効

### 1.5.2 ホモシスチン尿症Ⅱ型 (コバラミン代謝異常) の治療方法

確立された治療法はありません。ヒドロキソコバラミン (OHCbl) の筋肉内投与が原則です。乳児期に診断されたcblCでは1mg/日の連日投与を開始し、体重増加に合わせて増量することが推奨されています<sup>13)</sup>。cblCはシアノコバラミンのシアノ基処理の障害が原因であるため、シアノコバラミン (CNCbl) の効果は低いとされています。その他の病型ではOHCblを1mg筋注 (連日～週2回程度) し、効果を見ながら量を調節します。

高ホモシステイン血症に対してはベタインを使用します。ベタイン投与によりメチオニン濃度が上昇することで、中枢神経系でのメチオニン利用が増すことが期待されます。その他の併用療法として葉酸 (folinic acid) やカルニチンの投与、低蛋白食などが報告されています<sup>13)</sup>。

### 1.5.3 ホモシスチン尿症Ⅲ型 (MTHFR欠損症) の治療方法

ホモシスチン尿症Ⅲ型の病態形成には、ホモシステインの蓄積と並んで、メチオニンの減少が深く関与していると考えられます。すなわち、メチオニン代謝の最初のステップで生成するSAMは、DNAのメチル化など生体内の様々なメチル化反応にとって最も重要なメチル基供与体となっています。ホモシスチン尿症Ⅲ型ではメチオニンと共にSAMが減少しており、特に神経系の症状出現に関係しているとみられます。従って、ホモシステインからメチオニンの再生を促進して、ホモシステインを低下させると同時に生体内メチル化反応を回復させる薬物療法が、治療の中心となります。

#### **【ベタイン】**

これまでの文献上、ホモシスチン尿症Ⅲ型の治療として最も有効と考えられるのが、ベタイン療法です<sup>8)</sup>。新生児～乳児期発症の最重症例から、末梢神経障害を主体とする成人期発症例まで、臨床的改善効果が数多く報告されています。また、同胞の病歴から出生前診断され、生後直ちにベタインを開始されたところ、まったく症状を示していない症例の報告もあります<sup>14)</sup>。そのような有効例の血漿総ホモシステイン濃度は、ベタイン開始後に大きく低下していますが、臨床症状の改善後も60～100 $\mu$ mol/L程度の高値に下げ止まっています。その一方で血漿メチオニン濃度が正常レベルへと上昇しており、一部にはSAMやDNAメチル化レベルの上昇まで確認した報告もある<sup>15) 16)</sup>ことから、Ⅲ型の治療ではI型の診療指針が示すようなレベルまで血漿総ホモシステイン濃度を低下させることが治療の主目標ではなく、血漿メチオニンを正常レベルに保つことに注意しながら治療していくことが重要と考えられます。

#### **【葉酸、ビタミンB12】**

MSが触媒するのは、MeCblからホモシステインへメチル基を転移してメチオニンを再生する反応です。MSに結合した還元型コバラミンは、SAMや、THF→N5, N10-メチレン-THF→N5-メチル-THFからメチル基の転移を受けて、MeCblとなります。このメチル基をMSがホモシステインに転移してメチオニンが再生します。MSの反応を促進する目的で、葉酸・ビタミンB12の投与が(周辺の酵素反応を促すためのビタミンB6としばしば併用されて)試みられます。文献報告では有効例と無効例が混在しており、ベタインとの併用が考慮されます<sup>17)</sup>。

#### **【メチオニン補充療法】**

メチオニンそのものを投与して補充する治療法も有効例の報告がなされており、上記の各種薬剤との併用が考慮されます<sup>17)</sup>。

## 2 サイスタダン<sup>®</sup> (一般名: ベタイン) の使用方法

### 2.1 サイスタダン<sup>®</sup> (一般名: ベタイン) の【効能・効果】及び【用法・用量】

#### 【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、血漿総ホモシステイン値、血漿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。

### 2.2 本邦で実施した臨床試験の情報

参考のため本邦で実施された臨床試験における患者6例の血漿中薬物 (ベタイン) 濃度の推移 (表5)、血漿総ホモシステイン値の推移 (図4) 及び血漿メチオニン値の推移 (図5) に示します。

表5 国内臨床試験の各患者における血漿中ベタイン濃度の推移

	病型	年齢(歳)	性別	体重(kg)	評価時期	用法・用量	血漿中濃度 (μmol/L)
症例A	CBS欠損	42	女性	47.0	4週	8g/日、分2	152
					8週		645
症例B	CBS欠損	19	男性	77.0	4週	7.5g/日、分2	343
					8週		366
症例C	CBS欠損	17	女性	53.0	4週	6g/日、分2	259
					8週		138
症例D	MTHFR欠損	38	女性	95.7	4週	15g/日、分2	544
					8週		460
症例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
症例F	CBS欠損	37	女性	63.4	4週	6g/日、分2	76.8
					8週		104

図4 臨床試験における血漿中総ホモステイン値の推移

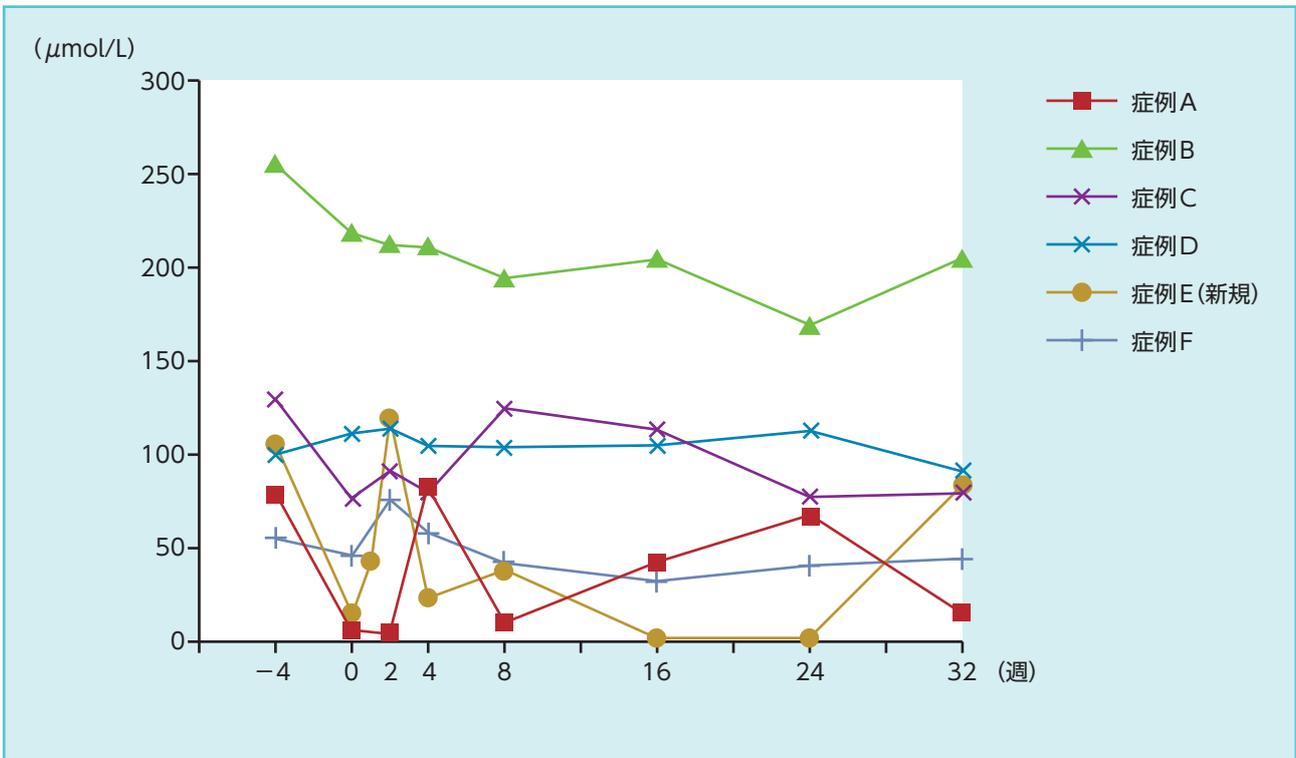
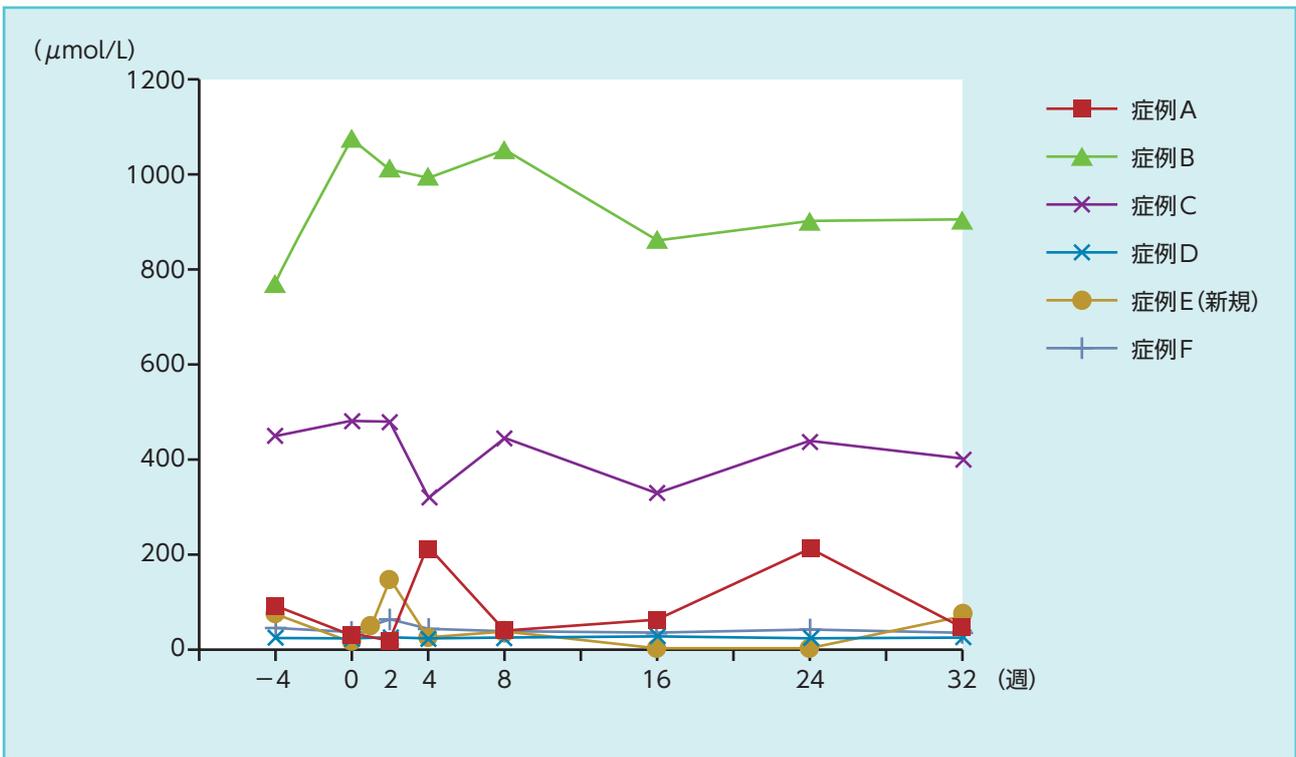


図5 臨床試験における血漿中メチオニン値の推移



## 2.3 サイスタダン<sup>®</sup> 投与に関する全般的注意

### ホモシスチン尿症Ⅰ型

- 血漿総ホモシステイン濃度は摂取エネルギー量、蛋白量により影響される。ベタイン投与に当たっては、食事療法を含めた十分な栄養管理の下に投与し、血漿総ホモシステイン及びメチオニン濃度をモニターすること。
- ベタイン投与後に血漿総ホモシステイン値の低下がみられた場合でも、食事療法を含めた十分な栄養管理は継続すること。
- ベタインの投与を開始しても血漿総ホモシステイン値の十分な低下がみられない場合、食事療法が指示通り行われていることを確認し、血漿メチオニン値の過度な上昇に注意しながら、用量を増加することができる。

### ホモシスチン尿症Ⅱ型、Ⅲ型

- ホモシスチン尿症Ⅲ型の患者に対するベタインの投与に当たっては、血漿総ホモシステイン値の低下とともに、低メチオニン血症の正常化を目標に用量を調整する。
- 葉酸・ビタミンB<sub>12</sub>・ビタミンB<sub>6</sub>製剤の併用、メチオニンの補充を適宜考慮する。

## 2.4 ベタイン投与上の注意と対応について

### 【ホモシスチン尿症Ⅰ型への投与に伴う脳浮腫出現の可能性と血漿メチオニン値】

- ホモシスチン尿症Ⅰ型患者への本剤投与後に、血漿メチオニン値の上昇（1000～3000  $\mu\text{mol/L}$  :  $\text{mg/dL}$  換算で約15～45 $\text{mg/dL}$ に相当）とともに脳浮腫の出現を認めた症例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<sup>18) 19) 20)</sup>。
  - ①血漿メチオニン値が1000 $\mu\text{mol/L}$  (15 $\text{mg/dl}$ ) を超える場合は、エネルギー摂取不足や蛋白の過剰摂取が無いかチェックを行い、食事指導を強化する。それでも低下しない場合はベタインの減量も考慮する。
  - ②脳浮腫が疑われる症状（頭痛、嘔吐、視覚異常等）の出現に十分注意し、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、脳浮腫が出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。
  - ③投与再開により脳浮腫が再発した場合は、以後は本剤の投与を決して行わないこと。
- 患者の血漿メチオニン濃度を定期的に測定し、上昇に注意すること。

## 〈文献〉

1. Smolin LA, Benevenga NJ, Berlow S. The use of betaine for the treatment of homocystinuria. *J Pediatr.* 1981 Sep;99 (3):467-72.
2. Wilcken DE, Wilcken B, Dudman NP, Tyrrell PA. Homocystinuria--the effects of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. *N Engl J Med.* 1983 Aug 25;309 (8):448-53
3. Yap S, Boers GH, Wilcken B, Wilcken DE, Brenton DP, Lee PJ, Walter JH, Howard PM, Naughten ER. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Dec;21 (12):2080-5.
4. 黒田泰弘他. 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. 平成7年度厚生省心身障害研究 [新しいスクリーニングのありか方に関する研究] 報告書 1996年, 137 - 142頁.
5. Froese DS, Gravel RA. Genetic disorders of Vitamin B12 metabolism: eight complementation groups - eight genes. *Expert Rev Mol Med.* 2010 (12);e37
6. 伊藤道徳. ホモシスチン尿症 (I 型). 遠藤文夫総編集, 先天代謝異常症ハンドブック, 東京, 中山書店: 2013年; p.42-43.
7. 坂本 修. 細胞内コバラミン代謝異常症. 遠藤文夫総編集, 先天代謝異常症ハンドブック, 東京, 中山書店: 2013年; p.306-307.
8. Prasad AN, Rupar CA, Prasad C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency and infantile epilepsy. *Brain Dev.* 2011 Oct;33 (9):758-69.
9. 大浦敏博他. ホモシスチン尿症の治療. *小児科* 2001 (42); 1876-1882.
10. 多田啓也他. 先天代謝異常症の治療指針—新生児マス・スクリーニングの対象疾患— *日児誌* 1977 (81); 840-845.
11. 多田啓也. ホモシスチン尿症の治療に関するお知らせ. *日児誌* 1995 (99) 589.
12. 伊藤道徳. ベタインとNTBC. *小児内科* 2001 (33) 968-971.
13. Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Jan;35 (1):91-102
14. Forges T, Chery C, Audonnet S, Feillet F, Gueant JL. Life-threatening methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency with extremely early onset: characterization of two novel mutations in compound heterozygous patients. *Mol Genet Metab.* 2010 Jun;100 (2):143-8.
15. Chen Z, Karaplis AC, Ackerman SL, Pogribny IP, Melnyk S, Lussier-Cacan S, Chen MF, Pai A, John SW, Smith RS, Bottiglieri T, Bagley P, Selhub J, Rudnicki MA, James SJ, Rozen R. Mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase exhibit hyperhomocysteinemia and decreased methylation capacity, with neuropathology and aortic lipid deposition. *Hum Mol Genet.* 2001 Mar 1;10 (5):433-43.
16. Strauss KA, Morton DH, Puffenberger EG, Hendrickson C, Robinson DL, Wagner C, Stabler SP, Allen RH, Chwatko G, Jakubowski H, Niculescu MD, Mudd SH. Prevention of brain disease from severe 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2007 Jun;91 (2):165-75.
17. Schiff M, Benoist JF, Tilea B, Royer N, Giraudier S, Ogier de Baulny H. Isolated remethylation disorders: do our treatments benefit patients? *J Inherit Metab Dis.* 2011 Feb;34 (1):137-45.
18. Yaghamai R, Kashani AH, Geraghty MT, Okoh J, Pomper M, Tangerman A, Wagner C, Stabler SP, Allen RH, Mudd SH, Braverman N. Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine beta-synthase (CBS) deficiency. *Am J Med Genet.* 2002 Feb 15;108 (1):57-63.
19. Devlin AM, Hajjipour L, Gholkar A, Fernandes H, Ramesh V, Morris AA. Cerebral edema associated with betaine treatment in classical homocystinuria. *J Pediatr.* 2004 Apr;144 (4):545-8.
20. Lawson-Yuen A, Levy HL. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab.* 2006 Jul;88 (3):201-7. Epub 2006 Mar 20.

# 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)<sup>1)</sup>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%<sup>2)</sup>]、下痢(3件[0.8%<sup>2)</sup>]、嘔吐、変色歯(2件[0.5%<sup>2)</sup>])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 <sup>2)</sup>
精神神経系		激越 <sup>1)</sup> 、うつ病 <sup>1)</sup> 、易刺激性 <sup>1)</sup> 、人格障害 <sup>1)</sup> 、睡眠障害 <sup>1)</sup> 、嗜眠	痙攣、頭痛、筋緊張亢進
消化器系	悪心 <sup>1)</sup>	歯の障害 <sup>1)</sup> 、下痢 <sup>1)</sup> 、舌炎 <sup>1)</sup> 、腹部不快感 <sup>1)</sup> 、嘔吐 <sup>1)</sup> 、食欲減退 <sup>1)</sup> 、胃腸障害、変色歯	腹痛、便秘、胃腸炎
皮膚		毛髪脱落 <sup>1)</sup> 、蕁麻疹 <sup>1)</sup> 、皮膚異常臭 <sup>1)</sup>	発疹
呼吸器系			鼻咽頭炎
循環器系			高脂血症
腎臓		尿失禁 <sup>1)</sup>	
臨床検査	血中メチオニン値上昇 <sup>1)</sup>		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<sup>2)</sup>。

## 取扱い上の注意

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。
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。
3. 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

- 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. 54: 140, 2002

*Cystadane*<sup>®</sup>

---