

審議結果報告書

平成 25 年 12 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] サイスタダン原末（シスタダン原末から変更）
[一般名] ベタイン
[申請者名] 株式会社レクメド
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 29 日

[審議結果]

平成 25 年 11 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後		訂正前	
21	上 11	■■■	年 ■ 月～	■■■	年 ■ 月～

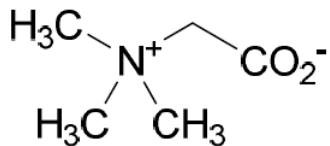
審査報告書

平成 25 年 11 月 8 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	サイスタダン原末（シスタダン原末から変更）
[一般名]	ベタイン
[申請者名]	株式会社レクメド
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 29 日
[剤形・含量]	1 g 中にベタインを 1 g 含有する粉末
[申請区分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式： C₅H₁₁NO₂

分子量： 117.15

化学名：

（日本名） 2-（トリメチルアンモニオ）酢酸

（英名） 2-(Trimethylammonio)acetate

[特記事項] 希少疾病用医薬品（平成 24 年 3 月 19 日付 薬食審査発 0319 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 11 月 8 日

[販 売 名] サイスタダン原末（シスタダン原末から変更）

[一 般 名] ベタイン

[申 請 者 名] 株式会社レクメド

[申請年月日] 平成 25 年 3 月 29 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のホモシスチン尿症に対する有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、長期投与時の安全性等について、さらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ホモシスチン尿症

[用法・用量] 通常、ベタインとして 11 歳以上には 1 回 3 g、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、血漿中総ホモシステイン値、血漿中メチオニン値等を参考に適宜増減する。

[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じること。

審査報告（1）

平成 25 年 9 月 25 日

I. 申請品目

[販売名]	シスタダン原末
[一般名]	ベタイン ¹
[申請者]	株式会社レクメド
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 29 日
[剤形・含量]	1 g 中にベタインを 1 g 含有する粉末
[申請時効能・効果]	下記欠損又は異常を伴うホモ시스チン尿症 <ul style="list-style-type: none">・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 (cob) 補酵素代謝
[申請時用法・用量]	通常、成人および 11 歳以上の小児には 1 回 3 g を、1 日 2 回 (1 日 6 g) 経口投与する。10 歳以下の小児には、50 mg/kg を 1 日 2 回 (1 日 100 mg/kg) 経口投与する。患者の状態、血漿中総ホモシステイン値、および血漿中メチオニン値等を参考に適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

シスタダン原末は、有効成分であるベタインのみからなる粉末（以下、「本剤」）である。ホモ시스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시스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시스チンが排泄される疾患である。主な原因として、シスタチオニン 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）が知られている。これらは、それぞれホモ시스チン尿症 I 型、III 型、II 型としても知られている。このうち CBS 欠損によるものが最も多いとされている。1977 年から新生児マス・スクリーニングが実施されており、ホモ시스チン尿症の発見頻度は約 1/210300 とされている。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 人程度と推定される。

CBS 欠損では、体内で過剰となったホモシステインは、ベタイン-ホモシステインメチル転移酵素

¹ 承認申請時には「無水ベタイン」とされていたが、「医薬品の一般的名称について」（平成 25 年 8 月 23 日 薬食審査発 0823 第 1 号）により我が国における医薬品一般的名称が「ベタイン」とされたため、ベタインと表記する。

(BHMT) を介し再メチル化を受けてメチオニンを生成するため、血中及び尿中のメチオニンも高値となる。一方、MTHFR 欠損とコバラミン補酵素代謝異常の場合、血中メチオニンは正常あるいは低下している。したがって、血中メチオニンを指標とする本邦の新生児マス・スクリーニングでは、CBS 欠損によるホモシスチン尿症の発見が主体となっている。ホモシスチン尿症の確定診断は、血漿中総ホモシステイン、血漿中ホモシスチン、尿中ホモシスチン等の測定により行われている。

ホモシスチン尿症の臨床症状に関して、CBS 欠損では、出生時にはほとんどが無症状であるが、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る。MTHFR 欠損では、新生児期に無呼吸発作、ミオクローヌス発作がみられ、昏睡に陥り死亡した症例、慢性に経過し知的障害、小頭症、四肢硬直を示した症例、統合失調症様症状と進行性知的障害を示した症例等が報告されている。コバラミン補酵素代謝異常では、生後2~3カ月頃より嘔吐、哺乳不良、嗜眠、筋緊張低下、発達遅延、巨赤芽球性貧血がみられる。

ホモシスチン尿症に対して承認された医薬品はなく、特に、CBS 欠損では食事療法（低メチオニン・高シスチン食）が治療の基本であるが、幼児期以降は食事療法を厳格に守ることが難しく、しばしば血中のメチオニンやホモシステインが上昇し、食事療法の中止によって様々な症状が発現する。また、CBS 欠損に対して CBS 活性上昇を目的に行われるビタミン B₆の大量投与に反応しない場合があり、安全性では新生児期・乳児期でのビタミン B₆大量投与による呼吸不全や肝機能障害などが報告されている。

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、ホモシステインの再メチル化を促進し、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薬剤である。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）等でベタイン療法の治療指針が示されている。また、標準的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。

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た。なお、本剤は申請効能・効果において、希少疾病用医薬品に指定（指定番号（24薬）第264号）されている。

今般、申請者は、国内第III相試験（BET-■-301 試験）等により本剤のホモシスチン尿症に対する有効性及び安全性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請を行った。

2013年9月現在、本剤は、米国及び欧州をはじめ、34カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬のベタインは、独国 AMINO GmbH 社により MF 登録番号 225MF10183 として原薬等登録原簿に登録されている。

1) 特性

原薬は白色の結晶性粉末であり、性状、溶解性、pH、解離係数、融点について検討されている。また、原薬は湿度によりベタイン一水和物への変換が認められ、高湿により潮解も認められている。原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR)、元素分析、粉末 X 線回折により確認されている。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 原薬の管理

別添のとおりである。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 7 ロット	25°C	60 %RH	ポリエチレン袋とアルミラミネートポリエチレン袋で二重に包装し、袋の間に乾燥剤を入れ、ファイバードラムに保存	9~36 カ月 ^{a)}
加速試験	実生産 3 ロット	40°C	75 %RH		6 カ月
長期保存試験	実生産 2 ロット スケール不明 1 ロット	なりゆき	なりゆき		36、72 カ月

a) 4 ロットについては継続中

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋とアルミラミネートポリエチレン袋で二重に包装し、袋の間に乾燥剤を入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、■ カ月と設定された。しかしながら、審査の過程においてリテスト期間は ■ カ月とされ、長期保存試験は ■ カ月まで継続されることとなった。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は有効成分以外の添加剤を含まない粉末である。

2) 製造方法

製剤は、充てん、表示工程からなる工程で製造される。なお、充てん工程において、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR 又は液体クロマトグラフィー (HPLC))、乾燥減量、純度試験 1 (溶状)、2 (ガスクロマトグラフィー)、微生物限度試験、定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット パイロット 3 ロット	25°C	60 %RH	高密度ポリ エチレン瓶	9~36 カ月 ^{a)}
	実生産 1 ロット パイロット 2 ロット				6 カ月

a) 3 ロットについては継続中

また、開栓後の安定性を検討するため、室温/なりゆき湿度で 92 日間保存する試験と高温・高湿度下で 7 日間保存する試験が実施された。これらの結果から、開封後 3 カ月は安定とされている。

以上より、製剤の有効期間は、高密度ポリエチレン瓶に包装し室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

原薬の安定性について

機構は、提示された安定性試験成績及び継続中の安定性試験から、原薬のリテスト期間を 4 年とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、実際に保管される倉庫内の保管では ■～■ カ月間安定であったことから、リテスト期間を ■ 年とすることは妥当と考えたが、現在実施中の長期保存試験を ■ カ月まで継続するとともに、現在得られている長期保存試験結果を踏まえ、リテスト期間を ■ カ月とすると回答した。

機構は、以下のように考える。ICHQ1A に従い実施された長期保存試験において、■ カ月以上保存されたロットは 2 ロットのみであり、長期保存試験及び加速試験で用いられた試験項目（又は試験方法）は、原薬の規格及び試験方法とは異なる。しかしながら、原薬は既に海外で承認された製剤に用いられているものと同一であり、なりゆき温度及びなりゆき湿度ではあるものの、実際の保存状態における保管において ■ カ月（1 ロット）、■ カ月（2 ロット）安定であったことが確認されていること、原薬そのものである製剤における長期保存試験において、品質が著明に変化する傾向は認められていないことを踏まえ、リテスト期間を ■ カ月とすることに大きな問題はないとの判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験は実施されておらず、公表文献によりホモシスチン尿症モデル動物を用いた血

漿中ホモシスティン²値の低下作用が説明された。副次的薬理試験についても公表文献から説明された。薬力学的薬物相互作用試験は実施されておらず、公表文献も提出されていない。安全性薬理試験については、ICH-S7A 及び S7B ガイドラインに準じた試験は実施されておらず、ラットを用いた単回及び反復投与毒性試験成績から中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する影響について考察された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 正常動物における作用

① 高タンパク摂取によるベタイン-ホモシスティンメチル基転移酵素活性への影響（4.3-11）

雄性ラット（各群 5 例以上）に低タンパク量、通常のタンパク量及び高タンパク量の飼料を 7 日間以上摂取させた後、肝臓を摘出して抽出液が回収されてベタイン-ホモシスティンメチル基転移酵素（以下、「BHMT」）及びメチオニン合成酵素（以下、「MS」）活性が測定された。その結果、飼料に含まれるタンパク量の増加に伴い BHMT 活性が増加し、MS 活性が減少した。また、雄性ラットに低タンパク量の飼料を 8 日間摂取させた後、0.4 mmol メチオニン又は溶媒³が腹腔内投与され、その 24 時間後に肝臓を摘出して抽出液が回収されて BHMT 及び MS 活性が測定された。その結果、メチオニン投与により BHMT 活性が増加し、MS 活性が減少した。

② メチオニン摂取量による BHMT 活性への影響（4.3-12、13）

雄性ラット（各群 5 例以上）にメチオニン（0.3 及び 1.0 %）混餌又はメチオニンを含まない飼料を 7 日間自由摂取させ、肝臓のベタイン濃度及び BHMT 活性が測定された。なお、飼料中のアミノ酸濃度及びコリン濃度の組み合せについて、3 つの条件が設定された⁴。その結果、飼料のメチオニン含量の増加に伴いベタイン濃度が減少した。BHMT 活性について、メチオニンを含まない飼料及び 1.0 %メチオニン混餌を摂取した場合、0.3 %メチオニン混餌を摂取した場合に比べていずれも有意に高値を示した。これは飼料に含まれるアミノ酸濃度及びコリン濃度を変更した場合にも同様の傾向がみられた。

雄性ラット（各群 5 例以上）にメチオニン（0.3、1.0、1.5、2.0 及び 3.0 %）混餌を 7 日間自由摂取させ、肝臓を摘出して抽出液が回収されて BHMT、MS 及びシスタチオニンβ合成酵素（以下、「CBS」）活性が測定された。その結果、飼料に含まれるメチオニン含量の増加に伴い MS 活性が減少し、BHMT 及び CBS 活性が増加した。

③ メチオニン前駆体としてのホモシスティンの効果（4.2.1.1-1）

雄性ラット（各群 8 例）にメチオニン（0、0.08、0.16 及び 0.32 %）又はホモシスティンチオラクトン塩酸塩（0、0.0824、0.1648 及び 0.6592 %）混餌を 12 日間自由摂取させた。また、ホモシスティンチオラクトン塩酸塩（0.6592 %）に加えてコリン（0.5 %）又はベタイン塩酸塩（0.5 及

² 血漿中ホモシスティンは、「タンパク結合型」とホモシスティン、ホモシスチシン及びホモシスティン-システイン混合ニ硫化物の「遊離型」に分けられ、血漿中では 70~80 %がタンパク結合型ホモシスティン、残りが遊離型ホモシスティンとして存在しており、血漿中総ホモシスティンは「タンパク結合型」及び「遊離型」の両方を含むとされている（橋本ら.,*Yakugaku Zasshi*, 2007; 127; 1579-1592）。

³ 生理食塩水

⁴ アミノ酸濃度及びコリン濃度の組み合わせは、5 %及び 0.2 %、22 %及び 0 %並びに 22 %及び 0.2 %とされた。

び 1.0 %) を飼料に混じて 12 日間自由摂取させた。その結果、体重増加量とメチオニン及びホモシスティンチオラクトン塩酸塩の摂取量の間に比例関係がみられた。ホモシスティンチオラクトン塩酸塩に加えてベタイン塩酸塩 (1.0 %) を摂取した群では、ベタイン塩酸塩非摂取群に比べて血漿中メチオニン値が有意に增加了。

同様に、雄性ニワトリヒナ（各群 5 例）にメチオニン (0, 0.05, 0.10 及び 0.25 %) 又はホモシスティンチオラクトン塩酸塩 (0, 0.0515, 0.103 及び 0.515 %) 混餌を 5 日間自由摂取させた。また、ホモシスティンチオラクトン塩酸塩 (0.515 %) に加えてコリン (0.5 %) 又はベタイン塩酸塩 (0.5 及び 1.0 %) を飼料に混じて 5 日間自由摂取させた。その結果、体重増加量とメチオニン及びホモシスティンチオラクトン塩酸塩の摂取量の間に比例関係がみられた。ホモシスティンチオラクトン塩酸塩に加えてベタイン塩酸塩 (0.5 及び 1.0 %) を摂取した群では、ベタイン塩酸塩非摂取群及びホモシスティンチオラクトン塩酸塩に加えてコリンを摂取した群に比べて体重増加量/摂餌量が有意に增加了。

④ 組織中 S-アデノシルメチオニン及び S-アデノシルホモシスティン値への影響 (4.2.1.1-2)

雄性ラット（各群 10 例）にベタイン (0, 1300 及び 2600 mg/kg/日) 混餌を 29 日間自由摂取させた。その結果、ベタイン 1300 mg/kg/日摂取群では非摂取群に比べて肝臓中 S-アデノシルメチオニン（以下、「SAM」）値が有意に增加了。ベタイン 2600 mg/kg/日摂取群では有意な增加はみられなかった。ベタイン 1300 及び 2600 mg/kg/日摂取群では非摂取群に比べて肝臓中 S-アデノシルホモシスティン（以下、「SAH」）値が有意に增加了。一方、脳、腎臓及び心臓における SAM 及び SAH 値に有意な差はみられなかった。なお、各群間で摂餌量及び体重変化量に違いはみられなかった。

⑤ 肝臓中ホモシスティン値への影響 (4.2.1.1-3)

雄性マウス（各群 6 例）に 1 %ベタイン⁵水溶液又は溶媒⁶を 2 週間自由摂取させた。その結果、ベタイン摂取群では対照群に比べて肝臓中メチオニン、SAM 及び SAH 値が有意に增加了し、肝臓中シスタチオニン及び総ホモシスティン値は有意に減少した。一方、ベタイン摂取群及び対照群の腎臓中 SAM 及び SAH 値に有意な差はみられなかった。また、ベタイン摂取群において対照群に比べて肝臓中メチオニンアデノシル転移酵素（以下、「MAT」）の活性が有意に增加了。

2) CBS 欠損マウスにおける作用

① ホモ接合型 CBS 欠損マウスの血漿中総ホモシスティン値への影響 (4.3-18)

マウス胚性幹細胞の Cbs 遺伝子にネオマイシン遺伝子を挿入することにより作製されたホモ接合型 CBS 欠損（以下、「Cbs (-/-)」）マウス⁷（各群 7 例）に 2 %ベタイン⁵水溶液又は溶媒⁶を

⁵ ベタインの塩の種類や水和状態等の詳細は不明

⁶ 水

⁷ マウス Cbs 遺伝子のエクソン 3 及び 4 を含む領域をネオマイシン遺伝子に置き換えた DNA 断片をマウス胚性幹細胞に導入し、G418 及びガンシクロビル耐性により選択を行い、PCR 法及びサザンブロット法によりネオマイシン遺伝子の挿入が確認された。これらのマウス胚性幹細胞をプラスチシストへ導入し、ヘテロ接合型 Cbs 欠損 (Cbs (+/-)) マウスが作製された。ホモ接合型 Cbs 欠損 (Cbs (-/-)) マウスは Cbs (+/-) マウスを交配して作製された (Watanabe M et al., Proc Natl Acad Sci USA, 1995; 92 (5) :1585-1589)。

4週間自由摂取させた。その結果、ベタイン摂取群及び対照群における血漿中総ホモシスティン値に有意な差はみられなかった。

② Human Only マウスの血漿中ホモシスティン値への影響 (4.2.1.1-4)

Cbs (-/-) マウスに低量のヒト CBS を発現する CBS 遺伝子を導入して作製された Human Only マウス (Cbs (-/-) 、CBS (+/-))⁸ (以下、「HO マウス」) 及び野生型マウス (各 10 及び 7 例) における血漿中総ホモシスティン値が測定された結果、HO マウスの血漿中総ホモシスティン値は野生型マウスに比べて有意に増加した。また、HO マウス (各群 10 例) に 2 %ベタイン⁵水溶液又は溶媒⁶を 1 週間自由摂取させた。その結果、HO マウスのベタイン摂取群では対照群に比べて血漿中総ホモシスティン値、血漿中 SAM 値及び血漿中 SAH 値が有意に減少し、血漿中メチオニン値、血漿中システイン値、ベタインの分解物であるジメチルグリシン濃度及びメチルグリシン濃度が有意に増加した。

3) ビタミン B₁₂欠乏オオコウモリ (コバラミン補酵素代謝異常病態モデル) における作用 (4.2.1.1-5、4.2.1.1-6)

オオコウモリ (各群 5~11 例) に飼料の自由摂取又はベタイン⁵ (400 及び 1260 mg/kg/日) 又はメチオニン (550 及び 1320 mg/kg/日) 混餌の自由摂取下で、神経障害や筋力低下がみられるまで 50 %酸素/50 %亜酸化窒素に 1 日 90 分間曝露させた。その結果、対照群及びベタイン 400 mg/kg/日摂取群では試験開始時に比べて体重が有意に減少したが、ベタイン 1260 mg/kg/日摂取群では有意な差はみられなかった。また、各メチオニン摂取群及び各ベタイン摂取群では対照群に比べて神経障害発現までの時間が有意に延長した。

オオコウモリ (各群 1~6 例) に飼料の自由摂取、ベタイン⁵ (400 及び 1300 mg/kg/日) 又はメチオニン (550 mg/kg/日及び 1300 mg/kg/日) 混餌の自由摂取下で、神経障害や筋力低下がみられるまで 50 %酸素/50 %亜酸化窒素に 1 日 90 分間曝露させた。対照群では 50 %酸素/50 %亜酸化窒素に曝露させずに飼料のみ自由摂取させた。その結果、亜酸化窒素への曝露のみの群及びベタイン 1300 mg/kg/日摂取群では対照群に比べて肝臓及び脳のメチオニン値が有意に減少した。メチオニン 1300 mg/kg/日摂取群では対照群に比べて肝臓及び脳のメチオニン値が有意に増加した。50 %酸素/50 %亜酸化窒素への曝露のみの群及びベタイン 400 mg/kg/日摂取群では対照群に比べて血漿中メチオニン値が有意に減少した。メチオニン 550 mg/kg/日摂取群では血漿中メチオニン値が対照群に比べて有意に増加した。また、ベタイン 400 mg/kg/日摂取群では 50 %酸素/50 %亜酸化窒素への曝露のみの群に比べて血漿中ホモシスティン⁹値が減少した。

4) 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損マウスにおける作用

① ヘテロ接合型 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (以下、「MTHFR」) 欠損マウスにおける作用 (4.2.1.1-7)

⁸ Cbs (+/-) マウスと 2 コピーのヒト CBS 遺伝子を染色体に挿入されたトランスジェニックマウスを交配し、ヒト CBS を少量発現する Cbs (+/-) が作製され、さらに Cbs (+/-) マウスとの交配を行い、ヒト CBS を少量発現する Cbs (-/-) マウス (Human Only マウス) が作製された。

⁹ 測定されたホモシスティンが「タンパク結合型」、「遊離型」あるいはその両方かは不明。

マウス胚性幹細胞の Mthfr 遺伝子にネオマイシン遺伝子を挿入することにより作製された雌雄ヘテロ接合型 MTHFR 欠損（以下、「Mthfr (+/-)」）マウス¹⁰及び野生型マウス（3 週齢、各群 4～9 例）にベタイン⁵（300 mg/kg/日）混餌を自由摂取又は飼料のみ自由摂取させた。その結果、Mthfr (+/-) マウスでは雌雄いずれにおいても血漿中総ホモシスティン値が野生型マウスに比べて有意に増加した。また、Mthfr (+/-) 及び野生型マウスのいずれにおいても、ベタイン摂取群では血漿中総ホモシスティン値が対照群に比べて有意に減少した。

② ホモ接合型及びヘテロ接合型 MTHFR 欠損マウス新生児における作用（4.2.1.1-8）

雌雄の Mthfr (+/-) マウスを交配し、母動物には 2 %無水ベタイン水溶液又は溶媒⁶を交配前、妊娠中及び授乳中に自由摂取させ、生後 6 日目の野生型、Mthfr (+/-) 及びホモ接合型 MTHFR 欠損（以下、「Mthfr (-/-)」）の雌雄新生児マウス¹¹（各群 8 例）における肝臓中総ホモシスティン値及びメチオニン値が測定された。その結果、対照群の Mthfr (+/-) 及び Mthfr (-/-) マウスにおける肝臓中総ホモシスティン値は野生型マウスに比べて有意に増加し、肝臓中メチオニン値は有意に減少した。なお、対照群の Mthfr (-/-) マウスの 83 % (53/64 例) は生後平均 9.1 日で死亡した。一方、無水ベタイン摂取群の Mthfr (-/-) マウスにおける肝臓中総ホモシスティン値は対照群に比べて有意に減少し、Mthfr (+/-) 及び Mthfr (-/-) マウスにおける肝臓中メチオニン値はそれぞれの対照群に比べて有意に増加した。また、野生型マウスにおける肝臓中総ホモシスティン値及びメチオニン値について、無水ベタイン摂取群と対照群の間に有意な差はみられなかった。なお、無水ベタイン摂取群の Mthfr (-/-) マウスの 26 % (16/62 例) は生後平均 16.3 日で死亡した。

（2）副次的薬理試験

1) 抗痙攣作用（4.3-22、4.2.1.2-1～5）

- ① 雄性ラット（各群 12～33 例）にホモシスティン（250～1500 mg/kg）が腹腔内投与された結果、ホモシスティンの 50 %痙攣量は 750 mg/kg であり、LD₅₀ は 840 mg/kg であった。また、雄性ラット（各群 10～12 例）にベタイン⁵（1730 mg/kg）又は溶媒³が腹腔内投与され、その 30 分後にホモシスティン（750 mg/kg）が腹腔内投与された。その結果、対照群では 10 例中 6 例に痙攣、10 例中 2 例に死亡がみられたが、ベタイン投与群では痙攣及び死亡はみられなかつた。
- ② 雌性マウス（8～12 例）にベタイン塩酸塩（1730 mg/kg）又は溶媒³が腹腔内投与され、その 30 分後にホモシスティンチオラクトン塩酸塩（750 又は 1000 mg/kg）が腹腔内投与された。その結果、ホモシスティンチオラクトン塩酸塩 750 mg/kg を投与した場合、ベタイン塩酸塩投与群では対照群に比べて痙攣の発現率が有意に減少した。ホモシスティンチオラクトン塩酸塩

¹⁰ マウス Mthfr 遺伝子のエクソン 3 を含む領域をネオマイシン遺伝子に置き換えた DNA 断片をマウス胚性幹細胞に導入し、サザンブロット法によりネオマイシン遺伝子の挿入が確認された。これらのマウス胚性幹細胞をプラストシストへ導入し、ヘテロ接合型 Mthfr 欠損（Mthfr (+/-)）マウスが作製された。ホモ接合型 Mthfr 欠損（Mthfr (-/-)）マウスは Mthfr (+/-) マウスを交配して作製された（Chen Z et al., *Hum Mol Genet*, 2001; 10:433-443）。

¹¹ 以下、本項においてマウスは全て新生児を示す。

1000 mg/kg を投与した場合、ベタイン塩酸塩投与群において痙攣の発現率の減少はみられなかつたが、対照群に比べて最初の痙攣の発生までの時間が有意に延長した。

雌性マウス（各群 10 例）にベタイン塩酸塩（385、770 及び 1540 mg/kg）又は溶媒³が腹腔内投与され、その 30 分後にペンチレンテトラゾール（以下、「PTZ」）（60 mg/kg）が腹腔内投与された。その結果、ベタイン塩酸塩投与群では用量依存的¹²に痙攣の発現率が減少した。また、同様に雌性マウス（各群 10 例）にベタイン塩酸塩（1730 mg/kg）又は溶媒³が腹腔内投与され、その 30 分後に PTZ（80 mg/kg）が腹腔内投与された結果、ベタイン塩酸塩投与群では痙攣の発現率の減少はみられなかつたが、対照群に比べて発作回数が有意に減少し、最初の発作の発生までの時間が有意に延長した。

雌性マウス（各群 10 例）にベタイン塩酸塩（385、770 及び 1540 mg/kg）又は溶媒³が腹腔内投与され、その 30 分後に 0.1 秒間の電気刺激¹³が与えられた。その結果、ベタイン塩酸塩投与群では用量依存的¹⁴に痙攣の発現率が減少した。ベタイン塩酸塩 1540 mg/kg 投与群では対照群に比べて痙攣の誘発に必要な電気刺激の回数が有意に増加した。また、雌性マウス（各群 7 例）に同様にベタイン塩酸塩又は溶媒³を腹腔内投与し 0.2 秒間の電気刺激¹³を与えた場合、ベタイン塩酸塩投与群では痙攣の発現頻度の減少はみられなかつたが、対照群に比べて硬直の頻度が減少する傾向がみられた。

- ③ 雌性マウス（各群 20～22 例）にグリシン、サルコシン塩酸塩、ジメチルグリシン塩酸塩及びベタイン塩酸塩（それぞれ 2.5、5 及び 10 mmol/kg）又は溶媒³が腹腔内投与され、その 10 分後にストリキニーネ塩酸塩（2.5 mg/kg）が腹腔内投与された。その結果、サルコシン塩酸塩、ジメチルグリシン塩酸塩及びベタイン塩酸塩 5 mmol/kg（770 mg/kg）投与群では対照群に比べてストリキニーネ誘発性痙攣の発現率が有意に減少し、死亡率が有意に減少した。
- ④ ラット（各群 10 例）にストリキニーネ（25 μg）及びベタイン⁵（800 μg）又は溶媒³が併用髄腔内投与された。その結果、ベタインとの併用投与群では対照群に比べて異常発声の回数が有意に減少した。また、ベタインとの併用投与群では対照群に比べて痙攣及び嗜眠の回数及び持続時間が減少した。
- ⑤ 麻酔下で頭骨及び硬膜を除去した雄性ラットの小脳のプルキンエ神経細胞にホモシステインチオラクトン（10⁻⁵ mol/L）又はグルタミン酸（1.0 mol/L）が局所投与、又はベタイン塩酸塩（10⁻⁵ 又は 10⁻³ mol/L）とともに局所投与された。その結果、ベタイン塩酸塩とともに局所投与された群ではホモシステインチオラクトン又はグルタミン酸を局所投与された群に比べて活動電位の増加が抑制された。
- ⑥ 雄性ラット（各群 30 例）にベタイン一水和物（338、676 及び 1352 mg/kg）又は溶媒³が腹腔内投与され、その 10 分後に PTZ（70 mg/kg）が腹腔内投与された。その結果、ベタイン一水和物投与群では対照群に比べて痙攣の発現率の減少はみられなかつたが、最初の痙攣の発生までの時間が有意に延長し、1 例あたりの平均発作回数及び持続性発作の発現率が有意に減少し

¹² 痙攣を発現した動物数は対照群、ベタイン塩酸塩 385、770 及び 1540 mg/kg 投与群においてそれぞれ 10、5、5 及び 3 例であった。

¹³ 14.7 mA、1.8 msec、256 Hz

¹⁴ 痙攣を発現した動物数は対照群、ベタイン塩酸塩 385、770 及び 1540 mg/kg 投与群においてそれぞれ 7、8、3 及び 1 例であった。

た。また、ベタイン一水和物 1352 mg/kg 投与群では 338 mg/kg 投与群に比べて死亡数が有意に減少した。

雄性ラット（各群 20 例）にベタイン一水和物（900 µg）又は溶媒³が脳室内投与され、その 30 分後に PTZ（70 mg/kg）が脳室内投与された。その結果、ベタイン一水和物投与群では対照群に比べて痙攣の発現率及び 1 例あたりの平均発作回数が有意に減少し、最初の発作の発生までの時間が有意に延長した。

雄性ラット（各群 12 例）にベタイン一水和物（112、225、450 及び 900 µg/kg）又は溶媒³が脳室内投与され、その 30 分後に PTZ（70 mg/kg）が腹腔内投与された。その結果、ベタイン一水和物投与群では PTZ 誘発性痙攣に対して用量依存的な影響がみられ、ベタイン一水和物 900 µg/kg 投与群では対照群に比べて痙攣の発現率、1 例あたりの平均痙攣回数、持続性痙攣の発現率が有意に減少し、最初の痙攣の発生までの時間が有意に延長した。

2) 浸透圧調節作用（4.3-5、4.3-14）

- ① ウシ血清アルブミン及びライソゾームを用いてグリシン及びベタインのタンパク質に対する作用が検討された結果、グリシン及びベタイン⁵のいずれも 0.7~2.0 mol/L の濃度においてタンパク質に対する選択的相互作用はみられなかった。
- ② イヌ腎細胞を用いて高濃度の塩化ナトリウム条件下で培養した結果、ナトリウム依存的にベタインが細胞内に取り込まれ、細胞内ベタイン濃度が増加した。また、イヌ腎細胞を高張の培養液から等張の培養液に置き換えた場合、ナトリウム依存的にベタインが細胞外に排出された。

3) 胚発生における保護作用（4.3-4、4.3-7）

- ① マウス受精卵を用いて培養液に含まれる塩化ナトリウム（85、105 及び 125 mmol/L）、グルタミン（0、1 及び 2 mmol/L）及びベタイン⁵（0、1 及び 2 mmol/L）の濃度をそれぞれ組み合せて異なる条件下¹⁵で 5 日間培養された。その結果、培地に含まれる塩化ナトリウムの濃度依存的に胚発生が阻害された。ベタインは塩化ナトリウム濃度が 85 mmol/L の場合に胚発生を阻害したが、125 mmol/L の場合には塩化ナトリウムによる胚発生の阻害を抑制した。また、電子プローブ X 線マイクロ解析を用いて受精卵中のカリウム及びナトリウムのリンに対する相対的濃度が測定された結果、塩化ナトリウム濃度が 85 又は 125 mmol/L の場合、ナトリウム濃度が増加し、カリウム濃度が減少した。塩化ナトリウム濃度が 125 mmol/L の培地に 1 mmol/L ベタインを処置した場合、受精卵中のナトリウム濃度の増加が抑制され、カリウム濃度が増加した。塩化ナトリウム濃度が 85 mmol/L の培地ではベタインの影響はみられなかった。
- ② 着床前マウス胚を用いて塩化ナトリウム（85 及び 125 mmol/L）を含む培地において、ベタイン⁵（1 mmol/L）有無の条件下で 24 及び 48 時間培養された。その結果、塩化ナトリウム濃度が 85 mmol/L の培地で培養した場合、24 時間の培養により 2 細胞期から 8 細胞期に移行する胚の割合、及び 48 時間の培養により桑実胚期に移行する胚の割合が 125 mmol/L の培地で培養した場合に比べて有意に増加した。塩化ナトリウム濃度が 125 mmol/L の培地では、1 mmol/L ベタイン処置により桑実胚期に移行する胚の割合がベタイン非処置に比べて有意に増加した。

¹⁵ 塩化ナトリウム、グルタミン及びベタインそれぞれの 3 種類の濃度を組み合わせ、3³通りの条件下で培養された。

また、2細胞期、4細胞期及び桑実胚期の胚を用いて³⁵S標識メチオニンの取り込みが測定された結果、塩化ナトリウム濃度が125mmol/Lの培地では1mmol/Lベタイン処置によりそれぞれの胚における³⁵S標識メチオニンの取り込みがベタイン非処置に比べて有意に増加した。

<審査の概略>

(1) 効力を裏付ける試験について

機構は、効力を裏付ける試験が実施されておらず、公表文献が引用されていることについて、臨床試験成績も踏まえてベタインの薬理作用を考察した上で、効力を裏付ける試験を実施しなかったことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。メチオニン代謝経路において、メチオニンはSAM、SAH、ホモシステインの順に変換され、ホモシステインのメチル化により再びメチオニンが合成される。メチオニン代謝経路に関連する主な酵素としては、MAT、CBS、MS、BHMT、MTHFR、アデノシルホモシステイナーゼ等が挙げられ、各酵素のヒトと各ほ乳動物におけるアミノ酸配列の相同性¹⁶はほぼ全てが90%以上であった。さらに、ニワトリでもCBSを除き85%以上の相同性が認められている¹⁷。コバラミン補酵素代謝異常のモデル動物として使用されたオオコウモリについては情報が得られなかつたが、メチオニン代謝経路に関与する酵素はヒトとほ乳動物及びニワトリで高い相同性が認められた。したがって、効力を裏付ける試験の各試験に用いられた動物のうち、マウス、ラット、オオコウモリ及びニワトリではヒトと同様のメチオニン代謝経路を持つものと考える。また、ホモ시스チン尿症では原因となる遺伝子が同定されており、CBS、メチルコバラミン代謝に関与する酵素、又はMTHFRの欠損によって発症する。メチオニン代謝経路におけるベタインの役割も明らかにされており、ベタインはBHMTによるホモシステインのメチル化においてメチル基のドナーとなる。したがって、ベタインの摂取によりBHMTによるホモシステイン代謝が促進し、血液や組織中のホモシステイン値を減少させる作用機序が考えられており、CBS欠損によるホモ시스チン尿症患者にベタインを投与した結果、血漿中ホモシステインが減少することが報告されている(Smolik LA et al., J Pediatr, 1981; 99: 467-472)。上記の通り、本剤は既知のメチオニン代謝経路から作用機序が予想されており、ヒトへの治療投与例が報告されている。これらの背景のもと、正常動物及びホモ시스チン尿症の病態モデル動物において、ベタインによるホモシステイン代謝の促進を裏付ける報告について調査した。その結果、正常動物では、マウスでベタインにより肝臓中メチオニン値の上昇及び総ホモシステイン値の減少がみられた(4.2.1.1-3)。ラットではベタインにより血漿中メチオニン値の増加(4.2.1.1-1)、SAM及びSAHの増加がみられた(4.2.1.1-2)。また、病態モデル動物では、CBS欠損病態モデルであるHOマウス及びコバラミン補酵素代謝異常病態モデルであるビタミンB₁₂欠乏オオコウモリでは、ベタインにより血漿中メチオニン値の増加及びホモシステイン値の減少がみられた(4.2.1.1-4及び4.2.1.1-6)。また、MTHFR欠損病態モデルであるMthfr(-/-)マウスでは、肝臓中メチオニン値の増加及び総ホモシステイン値の減少がみられ(4.2.1.1-8)、Mthfr(+/-)マウスでは血漿中総ホモシステイン値の減少がみられた(4.2.1.1-7)。以上の結果から、正常動物及びホモ시스チン尿症の病態モデル動物において、ベタインによりBHMTを介したホモシステイン代

¹⁶ 米国国立衛生研究所の Unigene データベースに基づき、各酵素のヒトと各ほ乳動物（チンパンジー、アカゲザル、イノシシ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ウマ、マウス、ラット及びウサギ）におけるアミノ酸配列の相同性が調査された。

¹⁷ CBSの相同性は76%

謝が促進されることが示されていると考える。

ホモシスチン尿症の治療では血栓症等の合併症を抑えるためホモシステイン値を下げることが治療目的とされている。国内第 III 相試験（BET-■-301 試験）の結果、治験薬以外のベタイン¹⁸による治療を受けていた患者（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はみられなかった。新規に本剤による治療を受けた患者（1 例）では、治験薬增量後の 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た。32 週目の値は大きく増加したもの、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た。

以上より、ベタインの作用機序及び効力については公表文献から説明可能であり、また、国内第 III 相試験（BET-■-301 試験）の結果から、本剤は血漿中総ホモシステイン値のコントロールに有効な薬剤と考えられたことから、効力を裏付ける試験を新たに実施する必要はないとした判断した。

機構は、効力を裏付ける試験が実施されていないものの、提出された公表文献等からベタインの有効性は期待できると考えられること、本剤が海外では既に臨床使用されていること、対象疾患の希少性等を考慮して回答を了承した（臨床における有効性については、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概略＜審査の概略＞（2）有効性について」の項を参照）。

（2）安全性薬理試験について

機構は、安全性薬理試験を実施していないとの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットを用いた効力を裏付ける試験では、いずれも血漿中ホモシステイン値は測定されていないが、ベタイン 0.5 及び 1.0 %（ベタイン摂取量：1300 及び 2600 mg/kg/日）を飼料に混じて 29 日間自由摂取させた試験では、いずれの群でも肝臓の SAM 値が増加した（4.2.1.1-2）。また、ベタイン 0.5 及び 1.0 %（ベタイン摂取量は不明）を飼料に混じて 12 日間自由摂取させた試験では、ベタイン 1.0 %摂取群で血漿中メチオニン値が増加した（4.2.1.1-1）。したがって、これらの試験のベタイン摂取群においてはベタインの摂取によりホモシステイン代謝が促進されているものと考えられ、ラットにおけるベタインの主たる薬効用量は 1300 mg/kg/日以上と考える。一方、ラットを用いた単回投与毒性試験（4.2.3.1-1）では 5000 mg/kg 以上のベタインの強制経口投与により嗜眠、自発運動低下、運動失調、呼吸不整、身づくろい低下及び円背姿勢等の中枢神経系の抑制症状と考えられる所見がみられ、自発運動低下、運動失調、身づくろい低下及び円背姿勢は最低用量の 5000 mg/kg ベタイン投与群でもみられた。15000 mg/kg 以上のベタイン投与群では全例が死亡し、ほとんどが投与後 5 時間以内の死亡であった。20000 mg/kg ベタイン投与群では雌 2 例及び雄 1 例に小腸の赤色液がみられ、これは消化管からの出血によるものと考える。以上より、ベタインの過剰投与により中枢神経系の抑制作用及び消化管出血の可能性が示唆されるが、ラットを用いた反復投与毒性試験（4.2.3.2-2）ではベタイン混餌を自由摂取させた結果、ベタイン 5.0 %投与群では 1 日あたりのベタイン摂取量が 5 g/kg を超える日があったが、特記すべき所見はみられなかった。また、国内第 III 相臨床試験（BET-■-301 試験）では、6 例の被験者に対して本剤 1.5～15 g/日が投与された結果、中枢神経系の抑制作用及び消化管出血に関連する副作用はみられていない。本剤の臨床における通常用量は 6 g/日であり、患者の体重を 60 kg とした場合、体重当たりのベタインの用量は 100 mg/kg となる。また、本剤は 1 日 2 回に分けて服用するため、1 回当たり

¹⁸ 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た。

の用量は 50 mg/kg となる。ラットを用いた単回投与毒性試験（4.2.3.1-1）で検討された最低用量は 5000 mg/kg であり、体重当たりの用量として比較した場合、臨床における 1 回用量の 100 倍であった。さらに、ラットを用いた反復投与毒性試験（4.2.3.2-2）では最長で 52 週間ベタインが摂取されており、最高用量のベタイン 5.0 % 投与群では雄性ラットのベタイン摂取量が 1.523～4821 mg/kg/日相当、雌性ラットのベタイン摂取量が 1974～4150 mg/kg/日相当であった。ベタインの体重当たりの通常用量である 100 mg/kg/日と比較した場合、ラットが摂取したベタインの量はその 10 倍以上であったが、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系の特記すべき所見はみられなかった。したがって、ベタインの長期間の反復投与による中枢神経系、心血管系及び呼吸器系への影響はないと考える。

機構は、以下のように考える。安全性薬理試験が実施されていないことについて、ベタインが食用の魚介類や植物に広く存在すること、本邦では食品添加物として使用が認められていること、海外ではベタインのクエン酸塩が肝疾患に医薬品として使用されていること、臨床試験において特段問題となる事象は認められていないこと、本剤が海外では既に臨床使用されていること、対象疾患の希少性等を考慮して回答を了承した（臨床における安全性については「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概略＜審査の概略＞ (3) 安全性について」の項を参照）。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

非臨床薬物動態試験は実施されておらず、公表文献¹⁹により母動物及び新生児ラットにベタイン⁵を摂取させたときの薬物動態が説明された。血漿中ベタイン濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法が用いられた²⁰。各組織中のベタイン濃度の測定には、水素核磁気共鳴スペクトル法が用いられた。なお、単位及び用量は、提出された資料に基づき表記した。

(1) 吸収

吸収に関する公表文献は提出されていない。

(2) 分布 (4.3-8)

授乳期（日齢 21 日まで）の新生児ラット（各 3 例/日齢）に通常の餌²¹（～20 μmol ベタイン/g 含有）を摂取させた母動物から授乳させ、離乳後（日齢 21～56 日まで）に新生児ラットに通常の餌（～20 μmol ベタイン/g 含有）を摂取させたときの新生児ラットにおける各組織中（肝臓、腎臓、心臓、筋肉及び脳）のベタイン濃度が日齢 7、14、21、28、35、42 及び 52 日に測定された結果、授乳期から各組織においてベタインが検出された。肝臓及び腎臓のベタイン濃度は離乳後 1 週間（日齢 28 日）から離乳後 3 週間（日齢 42 日）に高値となり、離乳後 5 週間（日齢 56 日）までに低下した。心臓、筋肉及び脳におけるベタイン濃度は肝臓及び腎臓と比較して低値を示した²²。

授乳期（日齢 20 又は 21 日まで）の新生児ラット（各 5 例/日齢）に 0.3 % ベタイン混餌²³（～20 μmol

¹⁹ Clow KA et al., J Nutr, 2008; 138; 1641-1646

²⁰ 定量下限は不明

²¹ Purina5008（粗蛋白質 23.5 %、粗脂肪 6.5 %、粗纖維質 3.8 %、粗灰分 6.8 %）

²² 当該公表文献において各組織中のベタイン濃度の記述統計量は記載されていない。

²³ AIN93G に 0.3 % ベタインを加えた。

ベタイン/g 含有) 又はベタインを含まない餌を摂取させた母動物から授乳させ、離乳後（日齢 21～49 日まで）に新生児ラットに 0.3 %ベタイン混餌（～20 μmol ベタイン/g 含有）又はベタインを含まない餌を摂取させたときの新生児ラットにおける血漿中及び各組織中（肝臓及び腎臓）のベタイン濃度が日齢 14、21、28、35、42 及び 49 日（各日齢ともに前後 1～2 日のばらつきあり）に測定された。その結果、授乳期では各群²⁴の組織中ベタイン濃度に大きな変動はなく、母動物のベタイン摂取の有無に関わらず、ベタイン非摂取群（群 1 及び群 2）に比べてベタイン摂取群（群 3 及び群 4）の新生児ラットでは離乳後 1 週間（日齢 28 日）から各組織のベタイン濃度が高い傾向が認められた。離乳後 3 週間から 4 週間（日齢 42 から 49 日）の各組織中のベタイン濃度は、ベタイン非摂取群（群 1 及び群 2）及びベタイン摂取群（群 3 及び群 4）で大きな差は認められなかった²²。

(3) 代謝

代謝に関する公表文献は提出されていない。

(4) 排泄

排泄に関する公表文献は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、提出された公表文献においてベタインが他の組織と比較して腎臓及び肝臓への分布が高いことが報告されていることやベタインの薬物動態等を踏まえ、本剤の腎機能障害患者及び肝機能障害患者における薬物動態、有効性及び安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ベタインの組織中濃度は、特異的輸送体によるベタインの輸送、コリン代謝によるベタインの生成及び非可逆的なベタイン-ホモシスティンメチル基転移酵素（BHMT）によるベタインの代謝等によって決定され、Clow KA らの公表文献¹⁹における腎臓及び肝臓のベタイン濃度の増加は、主に摂取したベタインの輸送によるものと考えるが、これらに関与するタンパクが発現する組織及び発現量等は十分に明らかにされていない。なお、BHMT 活性は、ラットでは肝臓で高く、わずかな活性が脾臓、脂肪組織、腎臓、脾臓、副腎、精巣で検出されており²⁵、ヒトでは腎臓と肝臓で高く、次いで眼及びわずかに脳で検出されていることが報告されている²⁶。このことからヒトでは情報が限られているが、ラットでは肝臓に蓄積したベタインは BHMT 活性が高い肝臓において効率的にホモシスティンからメチオニンへと代謝されていると考える。

腎機能障害患者における薬物動態については、公表文献を含めて確認はできていないが、外国人健康成人及び血液透析中の末期腎不全患者を対象としたホモシスティンクリアランス及びメチル化の代謝速度について検討がなされている²⁷。当該報告では、外国人末期腎不全患者（12 例）における血漿中総ホモシスティン値（平均値 [95 %信頼区間]）は健康成人（16 例）よりも 322 % [209, 436]

²⁴ 群 1：母動物及び新生児ラットにはベタインを含まない餌を自由摂取、群 2：母動物には 0.3 %ベタイン混餌（～20 μmol ベタイン/g 含有）、新生児ラットにはベタインを含まない餌を自由摂取、群 3：母動物にはベタインを含まない餌、新生児ラットには 0.3 %ベタイン混餌（～20 μmol ベタイン/g 含有）を自由摂取された。

²⁵ Finkelstein JD, *J Nutr Biochem*, 1990; 1; 228-237

²⁶ Chen NC *et al.*, *FASEB J*, 2010; 24; 2804-2817

²⁷ Stam F *et al.*, *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004; 287; F215-223

高く、再メチル化速度は健康成人より 28 % [-50, -5] 低く、再メチル化によるホモシスティンクリアランスは健康成人より 77 % [-100, -55] 低いとされているが、本剤の薬物動態にどの程度の影響を及ぼすかは不明である。また、腎機能障害を有するホモシスチン尿症患者における有効性及び安全性についても公表文献を含めて確認はできていないが、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ィン血症患者を対象とした臨床試験（OMC-BETR-1 試験）が実施されており、当該試験において本剤の中止に至った有害事象は 5/15 例に 5 件、そのうち因果関係が否定できなかった有害事象は本剤 24 g/日投与時の 4/15 例に 4 件（下痢 4 件）であったが、高メチオニン血症及び脳浮腫は認められておらず、当該試験において忍容性が認められた最大用量である本剤 18 g/日を超える用量を投与した公表文献の症例においては、有害事象は認められていない。

腎機能障害患者と同様に、肝機能障害患者における薬物動態については、公表文献を含めて確認はできていないが、肝機能障害患者におけるホモシスティンクリアランス及び再メチル化速度は健康成人よりも低下する可能性が考えられる。しかしながら、本剤の薬物動態にどの程度の影響を及ぼすかは不明である。また、肝機能障害を有するホモシスチン尿症患者における有効性及び安全性についても公表文献を含めて確認はできていないが、非アルコール性脂肪肝患者を対象とした検討結果が報告されている²⁸。その中で Miglio らの報告では、非アルコール性脂肪性肝炎患者（191 例：グルクロノ酸ベタイン（600 mg/日）96 例、プラセボ 95 例）を対象とした試験が実施され、有効性について投与期間 8 週間後の脂肪変性、肝腫大、右上腹部の不快感・痛み、肝機能マーカーが投与前値に比べて減少し、安全性について有害事象の発現割合はプラセボと同様（ベタイン群：10 %、プラセボ群：7 %）であったとされている。Abdelmalek (2001) らの報告では、非アルコール性脂肪性肝炎患者（10 例）を対象に、本剤 20 g/日を 12 カ月間投与とされた試験が実施され、有効性について血清中トランスマニナーゼ及び線維化グレードが投与後で改善傾向にあり、安全性について有害事象として胃腸障害が認められたが（4/7 例）、有害事象による中止例はなく、臨床検査値にも臨床的に意味のある変化は認められなかったとされている。また、Abdelmalek (2009) らの報告では、非アルコール性脂肪肝患者（35 例：本剤 17 例、プラセボ 18 例）を対象に、本剤を 20 g/日から投与を開始し、忍容性不良の症状（恶心、嘔吐、腹部膨満感、下痢）が発現した場合は、3 g/日ずつ減量することとされた試験が実施され、有効性について本剤群における投与後 3、6、9 及び 12 カ月目のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）はプラセボ群と比べて大きな変化はなく、脂肪変性グレードは本剤群で減少し、安全性については胃腸障害の発現割合が本剤群で高い傾向（本剤群：33 %、プラセボ群：9 %）が認められたが、肝毒性や重度の有害事象は認められなかったと報告されている。

機構は、以下のように考える。腎機能障害患者及び肝機能障害患者における本剤の薬物動態の詳細は現時点で不明であるが、本剤は患者の状態、血漿中総ホモシスティン値、血漿中メチオニン値等を参考に用量調節がなされる薬剤であること、米国の添付文書には腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対して特に注意喚起がなされていないこと、欧州の添付文書には腎不全又は非アルコール性脂肪肝の患者において用法・用量の調整は必要ない旨が記載されていること等から、欧州の添付文書と同様の注意喚起を行うことに大きな問題はないと考える。なお、製造販売後調査において引き続き腎機能

²⁸ Miglio F et al., *Arzneim-Forsch/Drug Res*, 2000; 50: 722-727, Abdelmalek MF et al., *Am J Gastroenterol*, 2001; 96: 2711-2717, Abdelmalek MF et al., *Hepatology*, 2009; 50: 1818-1826

障害患者及び肝機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性に関する資料として、欧州の承認申請に用いられた資料及び平成16年度「既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究」（主任研究者：井上達、調査研究報告書：平成17年7月）において実施された毒性試験の成績が提出された。単回投与毒性試験及び遺伝毒性試験はGLP試験として実施されたものの、原資料が保存されていないことから、機構は他のGLP非適用試験と同様に参考資料として扱った。なお、単位及び用量は、提出された資料に基づき表記した。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1-1：参考資料）

単回投与毒性については、雌雄SDラットに無水ベタイン5000、10000、12500、15000及び20000mg/kg(水溶液)を経口投与する試験が実施された。雄性及び雌性のLD₅₀はそれぞれ11204及び11148mg/kgとされ、生存例で嗜眠、自発運動低下、運動失調、呼吸不整、身づくろい低下及び円背姿勢、死亡例ではこれらの所見に加えて、流涎、立毛、下痢、筋振戦及び腹臥位が観察された。死亡例の剖検では、体表面の変色、胃、小腸及び盲腸の内容物の変化、腺胃粘膜及び脳の暗色化、小腸及び脳に赤色液が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラットに28日間、90日間及び52週間経口（混餌）投与する試験が実施された。ベタインの投与による影響として赤血球パラメータ（赤血球数、平均赤血球容積（以下、「MCV」）、平均赤血球色素量（以下、「MCH」）、平均赤血球色素濃度（以下、「MCHC」）等）及び血液生化学パラメータ（アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（以下、「γ-GTP」）、コレステロール、ビリルビン等）に軽度の変動がみられ、肝重量の高値、肝細胞の微細空胞（脂肪変性）も認められたが、回復性が示された。52週間反復経口投与毒性試験での無毒性量（約1500mg/kg/日相当以上）と本剤の臨床推奨用量²⁹との比較では15倍以上の安全域があると判断されている。

1) ラットにおける28日間経口（混餌）投与毒性試験（4.2.3.2-1：参考資料）

雌性SDラットにベタイン0、1.0、2.0及び5.0%（ベタイン摂取量：0、1147、2298及び5771mg/kg/日相当）を飼料（普通飼料）に混じて28日間経口投与する試験が実施された。その結果、1.0%以上でMCV及びMCHの低値、γ-GTPの高値、尿素の高値（2.0%を除く）、肝細胞の微細空胞（脂肪変性）、2.0%以上でプロトロンビン時間の短縮、ALPの高値、カルシウムの低値、肝重量の高値、5.0%で体重の低値、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値、血小板数の高値、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）及びコレステロールの低値、ビリルビンの高値が認められた。

28日間の休薬後には、MCVの低値及び尿素の高値が引き続き認められたが、肝細胞の微細空胞（脂肪変性）は回復性が示された。これらの変化はいずれも軽度であり、その多くはベタインの混餌投

²⁹ 本剤の成人における通常の用量（6g/日）について、患者の体重を60kgとして換算した値（100mg/kg/日）

与に伴う栄養学的な影響に起因すると考えられることから、本試験の無毒性量は 5.0 % (5771 mg/kg/日相当) と判断されている。

雌性 SD ラットにベタイン 0、0.5、0.75、1.0 及び 5.0 % (ベタイン摂取量 : 0、718、1071、1428 及び 7143 mg/kg/日相当) を飼料 (高エネルギー、高タンパク及び高脂質飼料) に混じて 28 日間経口投与する試験が実施された。その結果、0.5 %以上でアルブミンの低値、5.0 %で MCH 及び MCHC の低値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 及びクレアチニンの低値、肝及び腎重量の高値が認められた。これらの変化はいずれも軽度であり、本試験の無毒性量は 5.0 % (7143 mg/kg/日相当) と判断されている。

2) ラットにおける 90 日間経口 (混餌) 投与毒性試験 (4.2.3.2-1 : 参考資料)

雌雄 SD ラットにベタイン 0、1.0、2.0 及び 5.0 % (ベタイン摂取量は不明) を飼料 (普通飼料) に混じて 90 日間経口投与する試験が実施された。その結果、1.0 %以上で赤血球数の高値、MCV 及び MCH の低値、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値 (いずれも 2.0 %を除く)、血小板数の高値 (2.0 %を除く)、フィブリノーゲンの高値、ALP の高値、ALT 及びアルブミンの低値、肝及び卵巣重量の高値、肝細胞の微細空胞 (脂肪変性)、2.0 %以上で中性脂肪の高値、5.0 %で一過性の摂餌量及び体重の低値、 γ -GTP、尿素及びビリルビンの高値、総タンパク及びカルシウムの低値、腎、脾臓及び胸腺重量の高値が認められた。なお、コレステロールについては 1.0 %以上の雄で高値、5.0 %の雌で低値がみられた。これらの変化はいずれも軽度であり、その多くは混餌投与に伴う栄養学的な影響に起因すると考えられることから、本試験の無毒性量は 5.0 %と判断されている。

雌性 SD ラットにベタイン 0 及び 5.0 % (ベタイン摂取量は不明) を飼料 (高エネルギー、高タンパク及び高脂質飼料) に混じて 90 日間経口投与する試験が実施された。その結果、5.0 %で ALT、クレアチニン及びコレステロールの低値が認められた。これらの変化はいずれも軽度であり、本試験の無毒性量は 5.0 %と判断されている。

3) ラットにおける 52 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2 : 参考資料)³⁰

雌雄 F344 ラットにベタイン 0、1.0、2.3 及び 5 % (ベタイン摂取量 : 0、312～1176、691～2395 及び 1523～4821 mg/kg/日相当 (雄)、0、403～893、929～2163 及び 1974～4150 mg/kg/日相当 (雌)) を飼料 (普通飼料) に混じて 52 週間経口投与する試験が実施された。その結果、1.0 %以上で MCV の低値、血小板数の高値、AST、ALT 及びアルブミン/グロブリン比の低値、2.3 %以上で ALP、アルブミン及びビリルビンの低値、5.0 %で一過性の摂餌量及び体重の低値、MCH の低値、総タンパク及びカルシウムの低値、肝及び腎重量の高値が認められた。これらの変化はいずれも軽度であり、本試験の無毒性量は 5.0 % (雄 : 1523～4821 mg/kg/日相当、雌 : 1974～4150 mg/kg/日相当) と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3-1～4.2.3.3-3 : 参考資料)

³⁰ 平成 16 年度「既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究」(主任研究者 : 井上達、調査研究報告書 : 平成 17 年 7 月)において実施された。

遺伝毒性については、ベタイン一水和物を用いた「細菌を用いる復帰突然変異試験（4.2.3.3-1）」、「ほ乳類培養細胞（ヒト末梢血リンパ球）を用いる染色体異常試験（4.2.3.3-2）」及び「マウスを用いる経口投与による骨髄の小核試験（4.2.3.3-3）」が実施され、いずれの試験においても遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験（4.2.3.2-2：参考資料）³⁰

がん原性については、雌雄 F344 ラットにベタイン 0、1.0 及び 5.0 %（ベタイン摂取量：0、307～997 及び 1389～4659 mg/kg/日相当（雄）、0、379～915 及び 1804～4337 mg/kg/日相当（雌））を飼料（普通飼料）に混じて 104 週間経口投与する試験が実施され、がん原性は示されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性に関する試験は実施されていない。

<審査の概略>

機構は、以下のように考える。提出された資料について、いずれの試験も GLP 非適用の参考資料であり、生殖発生毒性に関する試験が実施されていないが、ベタインが食用の魚介類や植物に広く存在すること、本邦では食品添加物として使用が認められていること、海外ではベタインのクエン酸塩が肝疾患に医薬品として使用されていること、さらに、本剤が海外では既に臨床使用されていること等を踏まえると、追加の毒性試験を実施する必要はないと考える。本剤の毒性について特段の懸念はないと考えるが、生殖発生毒性に関する情報が得られていないことから、その旨を添付文書において情報提供するとともに、ヒトにおける妊娠及び授乳時の使用についてはさらに検討する必要があると考える（「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (6) 特別な患者集団について 妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦」の項を参照）。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ヒト血漿中のベタイン濃度の定量には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられ、定量下限は 10 μmol/L であった³¹。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人ホモシスチン尿症患者を対象とした第 III 相試験（BET-■-301 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人男性を対象とした薬物動態試験（Wendel

³¹ 日本人ホモシスチン尿症患者を対象とした第 III 相試験（BET-■-301 試験）における分析法である。

study) の成績及び 10 報の公表文献³²が提出された。以下に主な資料の内容を記述する³³。なお、単位及び用量は、提出された資料に基づき表記した。

(1) ヒト生体試料を用いた検討 (Nielsen CU et al., Eur J Pharm Biopharm, 2012; 81; 458-462 公表文献)

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（13 nmol/L）の膜透過性に対する各種化合物の阻害作用が検討された結果、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。

(2) 健康成人における検討

1) 外国人健康成人男性を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.1 : Wendel study <■■■ 年 ■ 月～■ 月 >参考資料)³⁴

外国人健康成人男性（12 例）を対象に、本剤の単回及び反復経口投与時の薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期に本剤 50 mg/kg を空腹時に単回経口投与、第 2 期に本剤 50 mg/kg を 1 日 2 回（100 mg/kg/日）空腹時に 5 日間反復経口投与、第 3 期（第 2 期から 6 日目）に本剤 50 mg/kg を空腹時に単回経口投与とされた。第 1 期と第 2 期の間のウォッシュアウト期間は 7~14 日間とされた。

総投与例数 12 例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、初回投与時（第 1 期）及び最終投与時（第 3 期）のベタイン及びその代謝物であるジメチルグリシン（以下、「DMG」）の薬物動態パラメータ³⁵は、表 3 のとおりであった。

表 3 初回投与時（第 1 期）及び最終投与時（第 3 期）のベタイン及びその代謝物であるジメチルグリシン（DMG）の薬物動態パラメータ

評価時期	測定対象	C_{max} (mmol/L)	t_{max} (h)	$AUC_{0-24\text{ h}}$ (mmol·h/L)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	CL_R (mL/h/kg)	$X_{u\ 0-24\text{ h}}$ (mg)
初回投与時	未変化体	0.939±0.194	0.899±0.33	3.974±0.732	0.59±0.21	14.38±7.17	4.4±3.66	156.5±130.1
	DMG	0.019±0.008	9.722±7.243	0.308±0.147	—	—	14.6±17.9	34.98±37.3
最終投与時	未変化体	1.456±0.308	0.90±0.25	12.528±4.498	1.77±0.75	41.17±13.50	4.5±2.24	510.2±246.3
	DMG	0.052±0.034	6.451±4.697	0.999±0.662	—	—	17.3±6.87	145.05±118.6

平均値±標準偏差 (n=12)、—：算出せず

C_{max} ：最高血漿中濃度、 t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $AUC_{0-24\text{ h}}$ ：投与後 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、 $t_{1/2\alpha}$ ：分布相の消失半減期、 $t_{1/2\beta}$ ：消失相の消失半減期、 CL_R ：腎クリアランス、 $X_{u\ 0-24\text{ h}}$ ：投与後 24 時間までの尿中排泄量

安全性について、有害事象は認められなかった。

³² Schwahn BC et al., Br J Clin Pharmacol., 2003b; 55; 6-13, Matthews A et al., Br J Clin Pharmacol., 2002; 54; 140-146, Sakura N et al., J Inherit Metab Dis, 1998; 21; 84-85, Storch KJ et al., Am J Clin Nutr, 1991; 54; 386-394, Olthof MR et al., J Nutr, 2003; 133; 4135-4138, Steenge GR et al., J Nutr, 2003; 133; 1291-1295, Alftman G et al., British Journal of Nutr, 2004; 92; 665-669, Sakamoto A et al., Pediatr Int, 2003; 45; 333-338, Nielsen CU et al., Eur J Pharm Biopharm, 2012; 81; 458-462 及び Surtees R et al., Pediatr Res, 1997; 42; 577-582

³³ 日本人ホモシスチン尿症患者を対象とした第 III 相試験 (BET-■-301 試験)、外国人健康成人男性を対象とした薬物動態試験（参考文献 (Schwahn BC et al., Br J Clin Pharmacol, 2003b; 55; 6-13) である外国人ホモシスチン尿症患者を対象とした薬物動態の検討も含む）では申請製剤が使用された。その他、一部の公表文献において使用されたベタインの詳細（塩の種類、水和状態）は不明である。

³⁴ Schwahn BC et al., Br J Clin Pharmacol, 2003b; 55; 6-13

³⁵ 血漿中及び尿中のベタイン濃度及び DMG 濃度の定量には HPLC 法が用いられ、定量下限は血漿中及び尿中のベタイン濃度が 5 $\mu\text{mol/L}$ 、DMG 濃度が 2 $\mu\text{mol/L}$ であった。

2) 外国人健康成人を対象とした尿中ベタイン排泄量の検討 (Storch KJ et al., *Am J Clin Nutr*, 1991; 54; 386-394 公表文献)

外国人健康成人男性（4例）を対象に、1日3回の食事³⁶に加えて3g/日の無水ベタインを5日間反復経口投与したときの尿中ベタイン排泄量が検討された結果、尿中ベタイン排泄量³⁷は、表4のとおりであった。

表4 尿中ベタイン排泄量

被験者	摂取前値	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	平均値±標準誤差
1	358	206	237	278	255	335	262±22
2	649	1649	1167	1167	1071	666	1144±157
3	378	276	341	312	335	347	322±13
4	324	354	202	354	301	406	323±35

mg/日

3) 外国人健康成人を対象とした血漿中ベタイン濃度及び血漿中総ホモシスティン値の検討 (Alfthan G et al., *British Journal of Nutr*, 2004; 92; 665-669 公表文献)

外国人健康成人35例（男性11例、女性24例）を対象に、無水ベタイン漸増投与時の血漿中総ホモシスティン値への影響³⁸について検討された。

用法・用量は、無水ベタインを1週目は1g/日、2週目は3g/日、3週目は6g/日及び4週目は6g/日及び葉酸1mg/日が経口投与とされた³⁹。

投与開始前、無水ベタイン投与1週間後、2週間後及び3週間後の血漿中ベタイン濃度（平均値±標準偏差）は、31.4±13.6、52.5±26.5、109±41及び255±136 μmol/Lであった。投与開始前の血漿中総ホモシスティン値（平均値）は11.3 μmol/Lであったが、投与1週間後、2週間後及び3週間後には0.42、1.3及び1.8 μmol/Lに減少した。投与開始前の血漿中総ホモシスティン値が14 μmol/L超であった6例⁴⁰では投与1週間後、2週間後及び3週間後の血漿中総ホモシスティン値は2.2、2.6及び3.9 μmol/Lに減少した。

(3) 患者における検討

1) 日本人ホモシスチン尿症患者を対象とした第III相試験（5.3.5.1-1：BET-■-301 試験<■年
■月～継続中>）

日本人ホモシスチン尿症患者（目標被験者数8例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 日本人ホモシスチン尿症患者を対象とした第III相試験」の項を参照）。

総投与例数6例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、定常状態における血漿中ベタイン濃度のトラフ値は、表5のとおりであった。

³⁶ 混合卵蛋白質を手本としてL-アミノ酸混合物を基準とし、1日あたりの熱量は約200 kJ/kg (48 kcal/kg) とされ、栄養補助としてビタミンを毎日摂取することとされた。

³⁷ 尿中ベタイン濃度の定量には吸光度測定法が用いられたが、定量下限は不明である。

³⁸ 血漿中ベタイン濃度及び血漿中総ホモシスティン値の定量には高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法が用いられ、血漿中ベタイン濃度の定量下限は5 μmol/Lであったが、血漿中総ホモシスティン値の定量下限は不明である。

³⁹ 投与回数、投与タイミングは不明。

⁴⁰ 6例のうちの2例はMTHFR活性が低下するC677Tホモ接合型MTHFR遺伝子保有者であった。

表5 定常状態における血漿中ベタイン濃度のトラフ値

被験者番号	病型	性別	年齢 ^{a)}	体重 ^{a)}	評価時期	用法・用量	血漿中濃度 ^{c)} (μmol/L)
RM0301-■-01	CBS 欠損	■性	■歳	47.0 kg	4週	8 g/日、分2	152
					8週		645
RM0301-■-01	CBS 欠損	■性	■歳	77.0 kg	4週	7.5 g/日、分2	343
					8週		366
RM0301-■-01	CBS 欠損	■性	■歳	53.0 kg	4週	6 g/日、分2	259
					8週		138
RM0301-■-01	MTHFR 欠損	■性	■歳	95.7 kg	4週	15 g/日、分2	544
					8週		460
RM0301-■-01	CBS 欠損	■性	■歳	15.0 kg	4週	1.5 g/日、分2	53.3
					8週		1.8 g/日、分2 ^{b)}
RM0301-■-01	CBS 欠損	■性	■歳	63.4 kg	4週	6 g/日、分2	76.8
					8週		104

a) 同意取得時 (-4 週)

b) 規定外来院後 (約 6 週目)、1.5 g/日から 1.8 g/日に增量

c) 各評価時期の治験薬投与前の血漿中濃度

2) 外国人ホモシスチン尿症患者を対象とした薬物動態の検討 (Schwahn BC et al., Br J Clin Pharmacol, 2003b; 55; 6-13 公表文献)

外国人ホモシスチン尿症患者 (3 例) を対象に、本剤の単回経口投与時の薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg/kg を空腹時に単回経口投与とされた。

薬物動態について、本剤 50 mg/kg 投与時の血漿中ベタイン濃度の薬物動態パラメータ⁴¹は、表 6 のとおりであった。

表6 血漿中ベタイン濃度の薬物動態パラメータ

被験者	病型	性別	年齢	体重	C _{max} (mmol/L)	t _{max} (h)	AUC _{0-24 h} (mmol·h/L)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)
1	MTHFR 欠損	男性	5.8 歳	22 kg	0.506	1.20	1.321	0.46	6.63
2	MTHFR 欠損	女性	10.2 歳	40 kg	0.556	2.00	3.491	1.22	23.23
3	CBS 欠損	女性	25.5 歳	91 kg	1.176	0.88	4.215	0.37	9.70

C_{max} : 最高血漿中濃度、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-24 h} : 投与後 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、

t_{1/2α} : 分布相の消失半減期、t_{1/2β} : 消失相の消失半減期

3) 外国人ホモシスチン尿症患者を対象とした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 (Matthews A et al., Br J Clin Pharmacol, 2002; 54; 140-146 公表文献)

外国人ホモシスチン尿症患者 (6 例、6~17 歳) を対象に、ベタイン⁵ 100 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テイン値の関係⁴²が検討された。

薬物動態について、血漿中ベタイン濃度の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

⁴¹ 血漿中のベタイン濃度及びジメチルグリシン濃度の定量には HPLC 法が用いられ、定量下限は 5 及び 2 μmol/L であった。

⁴² ホモシスチン尿症患者における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については、k_{out} を促進する間接反応モデルにより解析がなされた。なお、血漿中ベタイン濃度及び血漿中総ホモシステイン値の定量には HPLC 法が用いられ、定量下限は 20 及び 0.5 μmol/L であった。

表7 血漿中ベタイン濃度の薬物動態パラメータ

被験者	病型	性別	体重	$t_{1/2\beta}$ (h)	CL (mL/min/kg)
1	CBS 欠損	女性	113 kg	11.4 ^{a)}	1.0 ^{a)}
2	CBS 欠損	女性	33 kg	8.0 ^{b)}	2.6 ^{b)}
3	CBS 欠損	男性	64 kg	10.5 ^{b)}	3.3 ^{b)}
4	CBS 欠損	男性	111 kg	12.4 ^{a)}	3.5 ^{a)}
5	CBS 欠損	男性	22 kg	12.2 ^{b)}	3.2 ^{b)}
6	CBS 欠損	女性	70 kg	26.3 ^{a)}	0.9 ^{a)}

 $t_{1/2\beta}$ ：消失相の消失半減期、CL：経口クリアランス

a) 2 コンパートメントモデルとラグタイムを使用した PK モデルから算出された。

b) 1 コンパートメントモデルとラグタイムを使用した PK モデルから算出された。

ホモシスチン尿症患者における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について得られた解析結果を用いて、ベタイン 100 mg/kg/日の 1 日の投与回数（1～4 回）を変化させたときの血漿中総ホモシステイン値の相対的減少をシミュレーションによって解析した結果、ベタイン 100 mg/kg/日の 1 日の投与回数が 2 回を超えた場合、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。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 150 mg/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。

(4) 薬力学試験

1) 外国人健康成人を対象とした血漿中総ホモシステイン値及び血漿中メチオニン値の検討 (Olthof MR et al., J Nutr, 2003; 133: 4135-4138 公表文献)

薬力学が検討された外国人健康成人 132 例のうち、血漿中総ホモシステイン値が高い（8.4～22.2 μmol/L）76 例（男性 44 例、女性 32 例）を対象に、無水ベタイン投与時の血漿中総ホモシステイン値及び血漿中メチオニン値を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、7 日間の Run-in 期にプラセボを 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与後、投与前にプラセボ、無水ベタイン 1.5 g/日、3 g/日又は 6 g/日を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に 6 週間経口投与⁴³とされた。また、Run-in 期の 3 日目及び投与期の初日（8 日目）、投与期の 2 週（22 日目）及び 6 週（50 日目）に L-メチオニン 100 mg/kg/日が経口投与とされた。

空腹時及びメチオニン負荷 6 時間後の血漿中総ホモシステイン値及び血漿中メチオニン値は、表 8 及び表 9 のとおりであった⁴⁴。

⁴³ すべての投与群における 1 日量は 6 g とし、プラセボ群ではラクトース 6 g、ベタイン 1.5 g/日群ではベタイン 1.5 g 及びラクトース 4.5 g、ベタイン 3 g/日群ではベタイン及びラクトースをそれぞれ 3 g、ベタイン 6 g/日群ではベタイン 6 g が経口投与とされた。なお、Run-in 期に投与されたプラセボにはラクトース 3 g あたりキニーネ 1 mg が添加された。

⁴⁴ 血漿中総ホモシステイン値及び血漿中メチオニン値の定量には HPLC 法及びアミノ酸分析法が用いられたが、定量下限は不明である。

表8 空腹時及びメチオニン負荷6時間後の血漿中総ホモシスティン値

評価時期	治験薬	Run-in 期 ^{a)}	投与期		プラセボからの変化量	
			2週	6週 ^{b)}	2週目	6週目
空腹時	プラセボ	10.2±2.6	10.7±3.4	10.6±3.4	—	—
	無水ベタイン 1.5 g/日	10.9±1.8	9.7±1.3	10.1±1.4	-1.8 [-2.6, -0.9]	-1.3 [-2.1, -0.5]
	無水ベタイン 3 g/日	10.7±2.3	9.5±1.8	9.6±1.7	-1.8 [-2.6, -0.9]	-1.6 [-2.4, -0.8]
	無水ベタイン 6 g/日	11.0±2.2	8.8±1.4	9.3±1.6	-2.9 [-3.7, -1.9]	-2.2 [-3.0, -1.4]
メチオニン 負荷 6 時間 後	プラセボ	10.2±2.6	10.7±3.4	10.6±3.4	—	—
	無水ベタイン 1.5 g/日	10.9±1.8	9.7±1.3	10.1±1.4	-1.8 [-2.6, -0.9]	-1.3 [-2.1, -0.5]
	無水ベタイン 3 g/日	10.7±2.3	9.5±1.8	9.6±1.7	-1.8 [-2.6, -0.9]	-1.6 [-2.4, -0.8]
	無水ベタイン 6 g/日	11.0±2.2	8.8±1.4	9.3±1.6	-2.9 [-3.7, -1.9]	-2.2 [-3.0, -1.4]

血漿中総ホモシスティン値：平均値±標準偏差、プラセボからの変化量：平均値 [90 %信頼区間] (各群 n=19, μmol/L)

a) Run-in 期の値は 3 日目及び 8 日目の平均値を算出

b) 投与期 6 週の値は 45 日目及び 50 日目の平均値を算出

表9 空腹時及びメチオニン負荷6時間後の血漿中メチオニン値

評価時期	治験薬	Run-in 期 ^{a)}	投与期 6 週	変化量	プラセボとの変化量の差
空腹時	プラセボ	21±4	22±4	1±3	—
	無水ベタイン 1.5 g/日	19±3	22±5	4±4	3 [-3, 8]
	無水ベタイン 3 g/日	23±5	25±4	3±5	2 [-4, 7]
	無水ベタイン 6 g/日	20±4	32±15	11±16	10 [5, 16]
メチオニン 負荷 6 時間 後	プラセボ	502±79	505±78	3±51	—
	無水ベタイン 1.5 g/日	470±97	495±113	25±51	22 [-11, 54]
	無水ベタイン 3 g/日	519±85	541±83	21±48	18 [-14, 50]
	無水ベタイン 6 g/日	471±108	527±108	56±50	53 [20, 85]

血漿中メチオニン値：平均値±標準偏差、プラセボとの変化量の差：平均値 [95 %信頼区間] (各群 n=19, μmol/L)

a) Run-in 期の値は 3 日目から算出

2) 外国人健康成人を対象とした血漿中総ホモシスティン値の検討 (Steenge GR et al., J Nutr, 2003; 133; 1291-1295 公表文献)

薬力学が検討された外国人健康成人 86 例のうち、血漿中総ホモシスティン値が高い (8.9~21.0 μmol/L) 36 例 (男性 15 例、女性 21 例) を対象に、無水ベタイン投与時の血漿中総ホモシスティン値を検討するため、プラセボ及び葉酸対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、8 日間の Run-in 期にプラセボを 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与後、投与期にプラセボ、無水ベタイン 6 g/日又は葉酸 800 μg/日を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に 6 週間経口投与⁴⁵とされた。また、Run-in 期の 8 日目、投与期の 6 週 (50 日目) に L-メチオニン 100 mg/kg/日が経口投与とされた。

空腹時及びメチオニン負荷 6 時間後の血漿中総ホモシスティン値、メチオニン負荷後の血漿中総ホモシスティン値の AUC_{0-24 h} は、表 10 のとおりであった⁴⁶。

⁴⁵ 投与群別の 1 日量は、プラセボ群ではラクトース 6 g、葉酸群では葉酸 800 μg 及びラクトース 6 g、ベタイン群ではベタイン 6 g とされた。なお、Run-in 期に投与されたプラセボにはラクトース 3 g あたりキニーネ 1 mg が添加された。

⁴⁶ 血漿中総ホモシスティン値の定量には HPLC 法が用いられたが、定量下限は不明である。

表 10 空腹時及びメチオニン負荷 6 時間後の血漿中総ホモシスティン値、メチオニン負荷後の血漿中総ホモシスティン値の AUC

	治験薬	Run-in 期 ^{a)}	投与期 6 週 ^{b)}	変化量	プラセボとの変化量の差
空腹時血漿中総ホモシスティン値	プラセボ ^{c)}	12.6±3.1	13.0±3.9	0.5±20	—
	無水ベタイン 6 g/日	12.2±2.5	10.9±2.7	-1.4±1.8	-1.8 [-3.6, -0.0]
	葉酸 800 µg/日	13.0±3.5	10.7±3.2	-2.3±2.6	-2.7 [-4.5, -0.9]
メチオニン負荷 6 時間後血漿中総ホモシスティン値	プラセボ ^{d)}	37.6±15.6	37.9±14.0	0.3±9.0	—
	無水ベタイン 6 g/日	34.8±22.2	17.6±5.3	-17.2±21.8	-17.5 [-31.8, -5.3]
	葉酸 800 µg/日	31.6±12.3	33.0±16.8	1.4±12.5	1.1 [-13.2, 15.4]
メチオニン負荷後の血漿中総ホモシスティン値の AUC _{0-24 h}	プラセボ ^{d)}	576±208	575±144	-0±134	—
	無水ベタイン 6 g/日	555±315	334±108	-221±313	-221 [-425, -16]
	葉酸 800 µg/日	501±160	495±247	-7±12	-7 [-211, 198]

血漿中総ホモシスティン値 ($\mu\text{mol/L}$)、メチオニン負荷後の血漿中総ホモシスティン値の $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)：平均値±標準偏差、プラセボとの変化量の比較：平均値 [95 %信頼区間]、ベタイン (n=12)、葉酸 (n=12)

a) Run-in 期の値は 5 日目及び 8 日目の平均値を算出

b) 投与期 6 週の値は 47 日目及び 50 日日の平均値を算出

c) n=10

d) n=9

3) 外国人ホモシスチン尿症患者を対象とした脳脊髄液中総ホモシスティン値の検討 (Surtees R et al., *Pediatr Res*, 1997; 42; 577-582 公表文献)

外国人ホモシスチン尿症患者 (CBS 欠損患者 5 例、6~14 歳) を対象に、ベタイン一水和物 250 mg/kg/日を 3~6 カ月間経口投与したときの総ホモシスティン値と関連代謝物濃度に与える影響が検討された⁴⁷。

ベタイン一水和物投与前後の血漿中及び脳脊髄液中の総ホモシスティン値と関連代謝物濃度は、表 11 のとおりであった⁴⁸。

表 11 血漿中及び脳脊髄液中の総ホモシスティン値と関連代謝物濃度

血漿中の測定対象	ベタイン投与前	ベタイン投与中
総ホモシスティン	99 [72, 136]	43 [30, 60]
メチオニン	275 [152, 496]	275 [129, 585]
グリシン	272 [232, 317]	178 [148, 216]
セリン	110 [101, 120]	161 [143, 182]
脳脊髄液中の測定対象	ベタイン投与前	ベタイン投与中
総ホモシスティン	1.18 [0.70, 1.99]	0.32 [0.27, 0.37]
メチオニン	35 [14, 90]	78 [65, 94]
グリシン	4.8 [3.6, 6.5]	3.3 [1.8, 5.9]
セリン	23 [18, 32]	34 [27, 42]
S-アデノシルメチオニン	0.249 [0.207, 0.300]	0.385 [0.229, 0.645]
S-メチルテトラヒドロ葉酸	0.050 [0.031, 0.080]	0.031 ^{a)}

幾何平均値 [95 %信頼区間] ($\mu\text{mol/L}$)、n=5

a) n=3

<審査の概略>

機構は、ベタインの薬物動態における性差及びホモシスチン尿症患者の病型別の差異について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ベタインの健康成人やホモシスチン尿症患者における薬物動態の性差については、公表文献を含めて明らかにされていないが、メチオニン代謝経路の代謝速度における性差について報告⁴⁹されている。当該公表文献では、メチオニン代謝経路におけるホモシスティンからメチオニンへの再メチル化速度は、男性より女性で速かったとされていることから、

⁴⁷ 2 例の被験者では、試験期間に葉酸 10 mg/kg/日が投与され、メチオニン制限食も摂取された。

⁴⁸ 血漿中及び脳脊髄液中の総ホモシスティン値と関連代謝物濃度の定量には高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法が用いられ、血漿中及び脳脊髄液中の総ホモシスティン値の定量下限は 0.1 $\mu\text{mol/L}$ であったが、関連代謝物濃度の定量下限は不明である。

⁴⁹ Fukagawa NK et al., *Am J Clin Nutr*, 2000; 72; 22-29

ベタインの薬物動態に関する性差への影響は否定できないが、その詳細は明らかにされていない。また、外国人健康成人男女を対象とした血漿中ベタイン濃度及び血漿中総ホモシスティン値の検討結果が Alfthan らによって報告⁵⁰されており、血漿中総ホモシスティン値は、女性で男性より低い傾向が認められたが、無水ベタイン投与後の血漿中総ホモシスティン値の推移は男女で概ね類似していた。血漿中総ホモシスティン値の男女の比較については、Sassi らによって報告⁵¹されており、外国人健康成人男女における空腹時の血漿中総ホモシスティン（幾何平均値 [95 %信頼区間]）は男性（82例）で 9.89 mmol/L [9.05, 11.05]、女性（65例）で 8.00 mmol/L [7.26, 8.69] と女性の方が低い傾向が認められている。これは女性において筋肉量が少ないとからクレアチニン値及びクレアチニンリン酸合成が低いこと、ホモシスティン値に対するエストロゲンの低下作用に関連するホルモン状態の差異、肝臓のベタイン-ホモシスティンメチル基転移酵素（BHMT）に対するエストロゲンの増強作用が関係していると考察されているが、詳細は不明である。

また、ベタインの薬物動態のホモシスチン尿症患者における病型別の差異については、外国人ホモシスチン尿症患者を対象とした薬物動態の検討結果が Schwahn らによって報告⁵²されているが、MTHFR 欠損患者 2 例及び CBS 欠損患者 1 例における限られた症例における結果（4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 (3) 患者における検討 表 6 参照）であることから、詳細は不明である。

機構は、ベタインの薬物動態の性差及び病型別の差異について、その詳細は現時点で不明であり、十分な検討がなされていないものの、個々の患者の病態、血漿中総ホモシスティン値や血漿中メチオニン値等を参考に本剤が投与されるものと考えることから、回答を了承した。なお、製造販売後調査において引き続き本剤の投与における性差及び病型別の差異が有効性及び安全性に与える影響に関して情報収集する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第 III 相試験（BET-[]-301 試験）の成績が提出された。また、参考資料として海外臨床試験（Wendel study、OMC-BETR-1 試験）、欧米における使用調査結果、公表文献が提出された。以下に、主な資料の内容を記述する。なお、単位は、提出された資料に基づき表記した。

(1) 日本人ホモシスチン尿症患者を対象とした第 III 相試験（5.3.5.1-1 : BET-[]-301 試験 < [] 年 [] 月～継続中）

日本人小児及び成人ホモシスチン尿症患者⁵³（目標症例数 8 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価するため、非盲検非対照試験が実施された。

⁵⁰ Alfthan G et al., *British Journal of Nutr.*, 2004; 92; 665-669

⁵¹ Sassi S et al., *Haematologica*, 2002; 87; 957-964

⁵² Schwahn BC et al., *Br J Clin Pharmacol.*, 2003b; 55; 6-13

⁵³ 主な選択基準：①シスタチオニン β 合成酵素欠損、②5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損、③コバラミン補酵素代謝異常のいずれかに該当する患者と定義された。コバラミン補酵素は、cbl C、D、E、F 又は G を指す。本治験の同意取得前にベタイン投与による症状や忍容できない副作用を発現したことのある患者が除外された。ベタイン投与により血漿中メチオニンの増加が報告されていること、また本疾患では血漿中メチオニンの増加を呈することがあることから、高メチオニン血症を合併している患者のうち高度の患者が除外された。

用法・用量は、治験薬以外のベタインによる治療を受けていた患者（以下、「切り替え患者」）では、治験薬投与開始前日までに服用していたベタインの1日量と同量を1日2回（朝・夕）に分割して経口投与とされた。新規にベタインによる治療を受ける患者（以下、「新規患者」）では、10歳を超える場合は6g/日、10歳以下の場合は100mg/kg/日を1日2回（朝・夕）に分割して経口投与とされた。なお、用量判定基準⁵⁴に基づき、本剤の用量は変更可とされた。投与期間は製造販売承認取得日から8週間までとされ、治験薬投与期（投与8週まで）及びその後の継続投与期（投与32週まで）の結果が提出された。

総投与症例数6例（切り替え患者5例¹⁸、新規患者1例）全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。治験薬投与期に中止例はなかった。被験者背景及び用法・用量は、表12のとおりであった。

表12 被験者背景及び用法・用量

	被験者番号					
	RM0301-[REDACTED]-01	RM0301-[REDACTED]-01	RM0301-[REDACTED]-01	RM0301-[REDACTED]-01	RM0301-[REDACTED]-01	RM0301-[REDACTED]-01
性別	■性	■性	■性	■性	■性	■性
年齢（歳） ^{a)}						
体重(kg) ^{a)}	47.0	77.0	53.0	95.7	15.0	63.4
病型	CBS欠損	CBS欠損	CBS欠損	MTHFR欠損	CBS欠損	CBS欠損
食事療法の有無	有	有	有	無	有	無
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
治験薬投与開始前の用法・用量	8g/日、分2	5g/日、分2	8g/日、分2	15g/日、分2	—	6g/日、分2
治験薬投与開始後	1週	8g/日、分2	7.5g/日、分2	6g/日、分2	15g/日、分2	1.5g/日、分2
	2週					
	4週					
	8週					1.8g/日、分2 ^{b)}
	16週					
	24週					2.2g/日、分2
	32週					

—：該当せず

a) 同意取得時（-4週）

b) 規定期外院後（約6週目）、1.5g/日から1.8g/日に增量

有効性について、主要評価項目である治験薬投与期の最終評価時（投与8週）の血漿中総ホモシテイン値、副次評価項目である血漿中総ホモシテイン値の推移及び治験薬投与期の最終評価時（投与8週）の血漿中ホモシスチン値は表13及び表14のとおりであった。

表13 血漿中総ホモシテイン値

	被験者番号					
	RM0301-[REDACTED]-01	RM0301-[REDACTED]-01	RM0301-[REDACTED]-01	RM0301-[REDACTED]-01	RM0301-[REDACTED]-01	RM0301-[REDACTED]-01
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）	79.0	255.1	129.0	100.0	105.9	55.3
治験薬投与開始後	0週	6.5	218.4	76.2	110.8	15.1
	1週	—	—	—	42.2	—
	2週	4.3	212.1	90.9	113.7	119.6
	4週	82.7	210.7	79.0	104.5	23.7
	8週	10.3	194.1	124.4	103.5	38.1
	16週	42.0	204.4	113.0	104.8	1.7
	24週	67.7	168.9	77.3	112.8	1.4
	32週	15.6	204.4	80	90.3	84.2

μmol/L、—：該当せず

⁵⁴ 血漿中総ホモシテイン値が>15 μmol/Lの場合、血漿中総ホモシテイン値の目標値を≤15 μmol/Lとし增量する。なお、增量が困難と判断した場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断で維持量を設定する。血漿中総ホモシテイン値が≤15 μmol/Lの場合は、同量を維持する。血漿中メチオニン値が>15 mg/dL (1000 μmol/L) になる恐れがある場合、又は医学的に必要と判断した場合は、減量する。

表 14 血漿中ホモシスチン値

	被験者番号					
	RM0301-[REDACTED]-01	RM0301-[REDACTED]-01	RM0301-[REDACTED]-01	RM0301-[REDACTED]-01	RM0301-[REDACTED]-01	RM0301-[REDACTED]-01
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)	ND	21.4	TR	2.2	2.6	ND
治験薬投与開始前 (0週)	ND	11.6	TR	2.1	ND	ND
治験薬投与開始後	1週	—	—	—	ND	—
	2週	ND	8.7	TR	2.3	4.3
	4週	TR	9.7	TR	2.7	ND
	8週	ND	7.7	5.8	2.5	ND
	16週	ND	9.3	8.4	2.0	ND
	24週	ND	6.3	2.3	2.6	ND
	32週	ND	9.5	TR	TR	ND
						ND

μmol/L、—：該当せず、ND：Not detected、TR：Trace

その他、治験薬投与期の最終評価時（投与 8 週）において、ホモシスチン尿症に関する臨床症状（神経症状、心血管系症状、眼科系症状、骨格系症状）に変化はみられなかった。

安全性について、継続投与期 32 週時における有害事象の発現割合は 100 % (6/6 例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現割合は 16.7 % (1/6 例) であり、有害事象及び副作用の発現状況は、表 15 のとおりであった。

表 15 有害事象及び副作用の発現状況（投与 32 週）

	有害事象 (n=6)	副作用 (n=6)
全ての事象	6 (100.0) 10	1 (16.7) 1
発熱	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
虫垂炎	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
感染性クループ	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
インフルエンザ	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0
鼻咽頭炎	4 (66.7) 4	0 (0.0) 0
感染性腸炎	1 (16.7) 1	1 (16.7) 1
挫傷	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
上気道の炎症	1 (16.7) 1	0 (0.0) 0

発現例数 (発現割合%) 発現件数

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（虫垂炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 欧米における使用調査 (5.3.5.4.2、5.3.5.4.4、参考資料)

米国において 1993 年までの 113 例のホモシスチン尿症患者におけるベタインの治療経験（用量 0.5～30 g/日）が報告された。これらの患者で報告された有害事象及び副作用の発現状況は、表 16 のとおりであった。

表 16 有害事象及び副作用の発現状況^{a)}

	有害事象 (n=113)	副作用 (n=113)
全ての事象 (例数)	9	8
全ての事象 (件数)	10	9
うつ病	1	1
Impaired behavior ^{b)}	1	0
嗜眠	1	1
変色歯	1	1
下痢	1	1
悪心	4	4
皮膚異常臭	1	1

MedDRA/J ver.15.1

a) 個別の事象は発現件数で表示

b) MedDRA/J ver.15.1 に該当する用語がない

欧洲において1998年～2005年までの280例のホモシスチン尿症患者におけるベタインの治療経験（用量0.3～30g/日）が報告された。これらの患者で報告された有害事象及び副作用の発現状況は、表17のとおりであった。

表17 有害事象及び副作用の発現状況^{a)}

全ての事象（例数）	有害事象（n=280）	副作用（n=280）
12	16	
18	12	
水晶体脱臼	1	0
下痢	2	2
胃腸障害	1	1
腹部不快感	1	1
悪心	2	2
変色歯	1	1
嘔吐	2	2
易刺激性	1	1
敗血症症候群	1	0
食欲減退	1	1
単関節炎	1	0
骨粗鬆症	1	0
脳浮腫	1	1
脳血管発作	1	0
静脈炎	1	0

MedDRA/J ver.15.1

a) 個別の事象は発現件数で表示

(3) 公表文献（参考資料）

ホモシスチン尿症患者に対するベタインの有効性及び安全性に関する公表文献57報が提出された。日本人症例及び注目すべき有害事象が報告された公表文献の概略は、表18のとおりであった。

表18 日本人症例及び注目すべき有害事象が報告された公表文献の概略

文献番号 ^{a)}	症例数/年齢	投与期間	用量	評価項目	有効性	有害事象
5.4-71	CBS欠損2例/22歳、7歳	3～4年	無水ベタイン6.4～9.6g/日	血漿中Hcy-Hcy値、血漿中Met値、臨床症状	患者1 Hcy-Hcy: 4→0.5～2.5 mg/100mL Met: 7→10～16 mg/100mL 患者2 Hcy-Hcy: 1.5→0.25～0.5 mg/100mL Met: 7.5→6～14 mg/100mL 臨床症状は、血漿中Hcy-Hcy値の減少と関連している。	Met高値
5.4-18 (5.4-71の症例を含む)	CBS欠損13例/記載なし MTHFR欠損5例 /9ヶ月-2.5歳 cbl代謝異常6例 /15ヶ月-21歳	1ヵ月～11年 /1年～18ヵ月 /4ヵ月～4.5年	ベタイン113mg/kg/日～1g/kg/日、6～12.8g/日 /3～20g/日 /150～250mg/kg/日、3～6g/日	血漿中Hcy-Hcy値、血漿中Met値、臨床症状	ベタイン投与後、血漿中Hcy-Hcy値は減少し、血漿中Met値は増加した。臨床症状が改善した症例もあった。	Met高値
5.4-89	CBS欠損1例/10歳	10年	ベタイン100～200mg/kg/日	血漿中fHcy値、血漿中Met値、臨床症状	脳浮腫はたいてい、ベタインの投与により突然発症する。Met<1500μmol/Lを維持する必要がある。	脳浮腫
5.4-33 (5.4-52)	CBS欠損1例/5歳	6週	無水ベタイン(SpecialProducts) 3～6g/日	血漿中tHcy値、血漿中Met値、臨床症状	tHcy: 334～430→239 μmol/L Met: 203→1190 μmol/L CSFMet: 235 μmol/L 脳浮腫の発症は(Met高値のため)ベタインと関連しているMet<1000 μmol/Lを維持する必要がある	脳浮腫
5.4-15	cbl代謝異常1例/11歳	11ヵ月	ベタイン6g/日	血漿中tHcy値、血漿中fHcy値、血漿中Met値、臨床症状	tHcy: 41.8→48 μmol/L 尋麻疹の発現により10日間ベタイン投与を中止した際、tHcyが48 μmol/Lから69 μmol/Lに増加した。	尋麻疹

表 18 日本人症例及び注目すべき有害事象が報告された公表文献の概略（続き）

文献番号 ^{a)}	症例数/年齢	投与期間	用量	評価項目	有効性	有害事象
5.4-84	CBS欠損40例（うち16例がベタイン投与）/記載なし	B ₆ 非反応性平均10年（15例）B ₆ 反応性12年（1例）	ベタイン6～9 g/日	血漿中tHcy値、血漿中fHcy値、血漿中Met値 臨床症状	（B ₆ 非反応性） 血漿中fHcy値が投与前と比較し74 %減少した（投与後の血漿中tHcy値33 μmol/L）。投与中の血漿中Met値は1000～1450 μmol/Lに維持された。Muddの報告（1985）から、未処置の場合の心血管事象の発現は10件と予測されるのに対し、発現した心血管事象はなかった。 （B ₆ 反応性） ベタインの有効性に関する記載はなかった。	体臭（3件）
5.4-27 ^{b)}	CBS欠損2例/3ヵ月、3歳	9～14年	記載なし	臨床症状	男：身体的及び精神運動発達は正常 女：IQ99（6.5歳時）、精神発達遅滞の改善	記載なし
5.4-44 ^{b)}	MTHFR欠損1例/16歳	28ヵ月	ベタイン一水和物5 g/日	血漿中Hcy-Hcy値、血漿中Met値尿中Hcy-Hcy値、臨床症状	血漿Hcy-Hcy : 27.8→0 μmol/L Met : 17.6→<10.9 μmol/L 尿Hcy : 732.0 μmol/L ベタイン投与により、末梢神経障害は著しく改善、Metは低値CSF中のSAMが脱メチル化に関与	記載なし
5.4-65 ^{b)}	CBS欠損2例/記載なし	記載なし	ベタイン160～423 mg/kg/日、168～455 mg/kg/日	血清中tHcy値、血清中Met値、	血清中Met値が80 μmol/L以下の場合は、治療により血清中tHcy値を正常範囲内に下げることができる。血清中Met値が80 μmol/Lを超える場合は、治療による血清中tHcy値の減少程度は限られてしまうことから、食事療法等の併用が必要である。	記載なし
5.4-97 ^{b)}	CBS欠損2例/18歳、13歳	12～16年	ベタイン 250 mg/kg/日	血漿中tHcy値 血漿中Met値	血漿中tHcy値と血漿中Met値は高い値で推移	記載なし

Hcy : ホモシスティン、Met : メチオニン、Hcy-Hcy : ホモシスチン、tHcy : 総ホモシスティン、fHcy : 遊離ホモシスティン、CSF : 脳脊髄液、SAM : S-アデノシルメチオニン

a) 5.4-71:Smolin LA et al., *J Nutr.* 2003; 133; 1291-5、5.4-18 : Berlow S et al., *Brain Dysfunct.* 1989; 2; 10-24、5.4-89 : Yaghmai R et al., *Am J Med Genet.* 2002; 108; 57-63、5.4-33 : Devlin AM et al., *J Pediatr.* 2004; 144; 545-8、5.4-52 : Morris AAM et al., *BIMDG Bulletin Autumn.* 2002、5.4-15 : Augoustides-Savvopoulou P et al., *J Inherit Metab Dis.* 1999; 22; 756-8、5.4-84 : Wilcken DEL et al., *The long-term outcome in homocystinuria. In Homocysteine metabolism: from basic science to clinical medicine.* (Edited by Graham I. et al. Kluwer Academic Publishers.) 1997、5.4-27 : Chen S et al., *J Med Invest.* 1999; 46; 186-91、5.4-44 : Kishi T et al., *J Inherit Metab Dis.* 1994; 17; 560-5、5.4-65 : Sakamoto A et al., *Pediatr Int.* 2003; 45; 333-8、5.4-97 : Yokoi K et al., *Pediatr Int.* 2008; 50; 694-5、

b) 日本人症例の報告

<審査の概略>

（1）臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。ホモシスチン尿症では、血漿中総ホモシスティン値を低下させることが治療目標とされている。本剤は、メチオニン代謝経路においてベタイン-ホモシスティンメチル基転移酵素（BHMT）の基質として、ホモシスティンにメチル基を供与することにより、ホモシスティンの再メチル化を促進し、ホモシスチン尿症患者において蓄積するホモシスティン値を低下させる薬剤である。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る。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（40 mg/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る。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る。一方、副作用の懸念から新生児期・乳児期早期にはビタミンB₆が使用できること、ビタミンB₆を長期間大量投与した場合に末梢神経障害が懸念されることから、これらのリスクがない本剤はCBS欠損の重要な治療薬と考えられる。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の投与が行われる。

本剤はホモシスチン尿症の治療薬として海外で使用されていること、Nelsonの小児科学教科書やThe Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseaseに標準的治療薬として記載されていること、国内においてもベタインを用いた治療指針（案）（伊藤道憲.小児内科.2003;35;327-32）が作成されていること等を踏まえると、本剤はホモシスチン尿症の重要な治療薬と考える。

機構は、ホモシスチン尿症の希少性や重篤性に加え、本邦にはホモシスチン尿症を効能・効果として承認された薬剤がないこと、海外では本剤がホモシスチン尿症の標準的治療薬として使用されている実態があること等から、本剤は本邦においてもホモシスチン尿症の標準的治療薬になり得るものと考える。

（2）有効性について

申請者は、以下のように説明している。国内第III相試験（BET-[■]-301試験）において、切り替え患者（6例中5例）では、有効性の主要評価項目及び副次評価項目について、いずれも投与前値から概ね変化しなかったこと（悪化しなかったこと）から、本剤の有効性は確認されたと解釈して差し支えないと考える。一方、1例の新規患者（被験者番号：RM0301-[■]-01）では、有効性の主要評価項目のみで有効性を評価することは不十分であり、また、增量後の血漿中総ホモシステイン値の測定回数が少なかったことから、本剤の有効性について継続投与期のデータを含め総合的に評価する必要があると考えた。その結果、当該患者における血漿中総ホモシステイン値は投与16及び24週において基準値（15μmol/L）内まで減少したが、投与32週は基準値を超えた。この変動の原因は食事療法の遵守状況が影響したものと考えられたことから、本剤による有効性は確認されたと考える。

公表文献における有効性については、欧州医薬品庁への申請資料として提出された48報⁵⁵について、ホモシスチン尿症患者202例のうち重複した報告を除いた140例におけるベタインの用量及び投与期間、前治療法及び併用療法、並びに臨床的特徴及び生化学評価が可能であった。

神経系症状、心血管系症状、骨格系症状、眼症状は、図1に示すようにベタイン投与前後において減少した。140例中、それぞれの症状が発現した例数は、神経系症状61例（44%）、心血管系症状17例（12%）、骨格系症状39例（28%）、眼科系症状42例（30%）であった。眼症状については、ベタイン投与後に水晶体亜脱臼が発現した11例中5例はベタイン投与前に水晶体亜脱臼を併發しておらず、この5例の患者にベタインを投与しても水晶体脱臼の進行を抑制しなかった。

⁵⁵ 本承認申請時にホモシスチン尿症患者に対するベタインの有効性及び安全性に関する公表文献57報が提出され、そのうちの48報は欧州医薬品庁への申請資料として提出された公表文献であった。

以上から、眼症状に対する有効性について十分な結論は得られていないが、神経系症状、心血管系症状、骨格系症状に対するベタイン投与の有効性は示されていると考える。

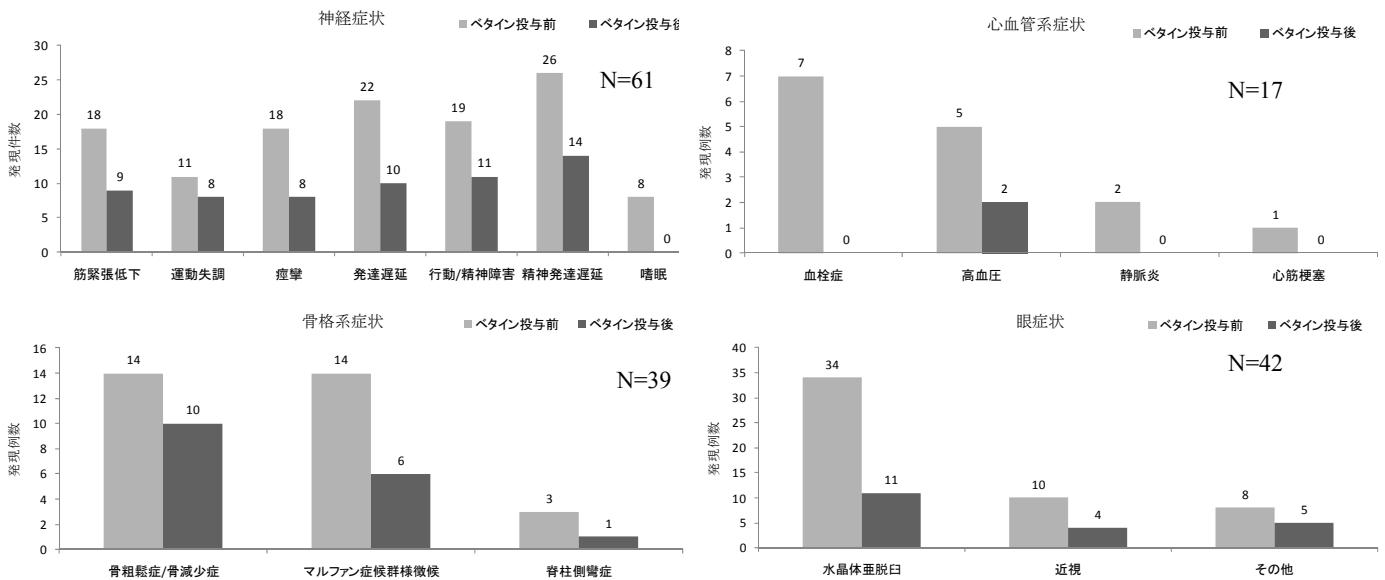


図1 ベタイン投与前後の神経系症状、心血管系症状、骨格系症状、眼症状の発現状況

また、病型毎の有効性について、CBS 欠損では血漿中総ホモシスティン値は減少又は不变（妊娠例では減少）、血漿中遊離ホモシスティン値は減少又は不变、血漿中ホモシスチニン値は減少（妊娠例では減少）と報告され、症例ごとに結果は異なっていたが、血漿中総ホモシスティン値及び血漿中ホモシスチニン値の減少が数多く報告されている。骨密度の改善はみられなかったが、臨床症状の改善例及び合併症の発症抑制例がみられた。

MTHFR 欠損では、血漿中総ホモシスティン値は増加、不变又は減少、血漿中ホモシスチニン値は減少、尿中ホモシスチニン値は減少又は不検出と報告され、症例ごとに結果は異なっていたが、血漿中総ホモシスティン値及び血漿中ホモシスチニン値の減少は数多く報告されている。また、臨床症状の改善例がみられた。

コバラミン補酵素代謝異常については、その患者数は CBS 欠損に比べて非常に少ないが、血漿中ホモシスチニン値及び尿中ホモシスチニンは減少すると報告されている。血漿中総ホモシスティン値は不变と報告された症例があった。また、臨床症状の改善例がみられた。

機構は、以下のように考える。BET-■-301 試験の投与期間は限られており、また、被験者数も 6 例と少なく、さらに、そのうち 5 例が切り替え例であったことから、本剤の有効性を十分評価することは困難と考える。しかしながら、申請者の説明のとおり、切り替え患者（6 例中 5 例）では、有効性の主要評価項目及び副次評価項目について、いずれも投与前値から概ね変化しなかったこと（悪化しなかったこと）が確認されている。また、1 例の新規患者では、投与 16 及び 24 週において血漿中総ホモシスティン値が基準値内まで減少したこと等を踏まえると、本剤の有効性が示されたと解釈して差し支えないと考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

(3) 安全性について

機構は、以下のように考える。BET-■-301試験の投与期間は限られており、また、被験者数も6例と少なく、さらに、そのうち5例が切り替え例であったことから、本剤の安全性を十分評価することは困難と考える。しかしながら、当該試験において安全性に特段の懸念は認められておらず、また、欧米における使用経験及び公表文献から得られた情報からは、以下で検討する脳浮腫及び高メチオニン血症を除いて特段の懸念は認められていないことから、安全性は許容可能と考える。なお、国内における本剤の投与経験は極めて限られていること、臨床試験で検討された投与期間も限られていること等から、製造販売後調査において引き続き安全性について情報収集する必要があると考える。

脳浮腫及び高メチオニン血症

申請者は、以下のように説明している。BET-■-301試験では、脳浮腫及び高メチオニン血症の発現は認められなかつたが、米国添付文書及び欧州添付文書において、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旨、MTHFR欠損及びコバラミン補酵素代謝異常患者で高メチオニン血症が発現した旨が記載されている。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：1000～3000 μmol/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1000 μmol/L以下に維持するよう、食事療法の変更及び本剤の用量調整を行う必要があると考える。また、欧州添付文書では、脳浮腫及び高メチオニン血症は本剤の投与中止後に回復したが、投与再開後に再発した場合は無期限に本剤投与を中止する旨が注意喚起されていることから、本邦においても注意喚起が必要と考えた。なお、最新の安全性情報では、6例の患者に脳浮腫が発現し、1例を除き後遺症なく回復している。頭痛、複視、意識障害、原因の特定できない消化器症状等、脳浮腫に関連する症状がみられた場合は担当医に報告するよう患者及びその家族に指導するとともに、そのような症状が見られた場合に詳細な検査を実施することにより脳浮腫の早期発見や重篤化回避につながるものと考える。以上を踏まえ、脳浮腫に関連する対応を含めた本剤の適正使用に関する医療機関向け及び患者・家族向けの情報提供資材を作成する。

機構は、以下のように考える。脳浮腫及び高メチオニン血症に係る注意喚起について、申請者の対応に大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査において引き続き脳浮腫及び高メチオニン血症に関して情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

(4) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果を「下記欠損又は異常を伴うホモシスチン尿症・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）、・コバラミン補酵素代謝」とすることに特段の問題はないと考えるが、海外の効能・効果の表記との整合性等を含めて、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

(5) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。BET-[REDACTED]-301 試験の開始に先立ち、日本先天代謝異常学会を通じて国内におけるベタインの使用実態調査⁵⁶を行った（5.4-7）。その結果、ベタインで治療中のホモシスチン尿症患者（15 例）の調査時の年齢は 11～41 歳、投与開始時の年齢は 1 歳～24 歳（15 歳未満 12 例、そのうち 3 歳未満 2 例）であった。3 歳未満で投与開始された症例では、副作用は報告されていない。用量は 2～15 g/日（1 日 3 回投与 7 例、1 日 2 回投与 6 例、1 日 1 回投与 2 例）であった。公表文献⁵⁷に基づく用量（平均値±標準偏差）は 7.1±3.8 g/日（中央値 6 g/日）であった。以上の検討結果や米国及び欧州における承認用法・用量を勘案して BET-[REDACTED]-301 試験を実施した。なお、米国及び欧州の添付文書には、成人における用法・用量として 6 g/日を 2 回に分割経口投与する旨が記載されているが、小児における用法・用量は米国（3 歳以下：初回用量を 100 mg/kg/日とし 2 回に分割投与、1 週間に 50mg/kg/日ずつ增量、3 歳超：成人と同様）と欧州（10 歳以下：100 mg/kg/日を 2 回に分割投与、10 歳超：成人と同様）では異なる。BET-[REDACTED]-301 試験では、被験者に対する安全性の観点から、欧州添付文書を参考に小児における用法・用量を設定した。その結果、当該試験における用量は、5 例の切り替え患者（成人）では 6 g/日以上、1 例の新規患者（10 歳以下、体重 15 kg）では 1.5 g/日であり、投与 4 及び 8 週の血漿中ベタイン濃度はほとんどの患者で定常状態であった。また、投与前後の血漿中総ホモシステイン値は概ね変化しなかった。以上より、本剤の用法・用量は、成人及び 11 歳以上の小児の場合、6 g/日を 2 回に分割経口投与、10 歳以下の小児の場合、100 mg/kg/日を 2 回に分割経口投与とすることが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。米国及び欧州における承認用法・用量を勘案して BET-[REDACTED]-301 試験が実施されたものの、当該試験の投与期間は限られていること、被験者数も 6 例と少なく、そのうち 5 例（成人）が切り替え例で、小児は 1 例（4 歳の新規患者）のみであったため、本剤の用法・用量の適切性を十分評価することは困難と考える。しかしながら、ホモシスチン尿症の希少性（用法・用量を検討するための臨床試験の実施は極めて困難なこと）、BET-[REDACTED]-301 試験成績、公表文献等において報告された用法・用量、米国及び欧州の承認用法・用量等を踏まえると、申請用法・用量に大きな問題はないと考える。以上については、用法・用量に関する使用上の注意の適切性を含めて、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

（6）特別な患者集団について

妊娠、妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦

申請者は、以下のように説明している。米国及び欧州の添付文書には、妊娠には明らかに必要でない限り本剤を投与すべきではない旨が記載されている。授乳婦については、米国の添付文書には妊娠と同様の記載、欧州の添付文書には処方する場合は慎重さが求められる旨が記載されている。本剤の生殖発生毒性試験は実施されておらず、経口投与後の乳汁中への移行についても検討されていないが、ベタインを投与されたホモシスチン尿症患者 7 例に妊娠が報告されており、7 例中 6 例は詳細な症例報告が公表されている⁵⁸。これらの報告及び市販後調査では、妊娠、胎児又は出生児

⁵⁶ 日本先天代謝異常学会の評議員を対象に、本邦におけるホモシスチン尿症に対するベタインの使用経験をレトロスペクティブに情報収集を行う目的で実施された。一次調査によりベタイン療法を実施している旨の回答を得た症例について二次調査が行われた。

⁵⁷ 欧州医薬品庁への申請資料として提出された 48 報

⁵⁸ Wcken DEL et al., *J Inherit Metab Dis.* 1997; 20: 295-300, Yap S et al., *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 425-8, Levy HL et al., *J Inherit Metab Dis.* 2002; 25: 299-314, Vilaseca MA et al., *J Inherit Metab Dis.* 2004; 27: 775-7

に対する健康被害は確認されていない。妊婦の周産期における本剤の用量調節については、150 mg/kgまでの增量は妊婦に対する利益があると考えるが、妊娠期間中に低メチオニン・高シスチン食事療法を施行することは栄養管理上困難となることも考えられ、ビタミン B₆、葉酸やビタミン B₁₂を含めた総合的な治療を行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。ホモシスチン尿症の希少性や重篤性に加え、本邦にはホモシスチン尿症を効能・効果として承認された薬剤がないことを踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人における注意喚起（治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与する旨）、及び授乳中の婦人における注意喚起（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、授乳を避けさせる旨）に特段の問題はないと考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的に、本剤が処方された全例を対象とした使用成績調査（調査期間 10 年、観察期間最長 10 年）を実施する。本調査においては、患者背景、原疾患の治療状況、血漿中メチオニン値、血漿中総ホモシステイン値、血漿中ホモシスチン値、臨床症状等について情報収集する。

機構は、以下のように考える。申請者の提案する調査項目に加え、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者における安全性等についても情報収集する必要があると考える。以上を含め、製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）において報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）において報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤のホモシスチン尿症に対する有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はホモシスチン尿症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。なお、長期投与時の安全性等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 11 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名]	サイスタダン原末（シスタダン原末から変更）
[一 般 名]	ベタイン
[申請者名]	株式会社レクメド
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 29 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、以下のように考えた。BET-■-301 試験の投与期間は限られており、また、被験者数も 6 例と少なく、さらに、そのうち 5 例が切り替え例であったことから、ベタイン（以下、「本剤」）の有効性を十分評価することは困難と考えた。しかしながら、切り替え患者（6 例中 5 例）では、有効性の主要評価項目及び副次評価項目について、いずれも投与前値から概ね変化しなかったこと（悪化しなかったこと）が確認された。また、1 例の新規患者では、投与 16 及び 24 週において血漿中総ホモステイン値が基準値内まで減少したこと等を踏まえると、本剤の有効性が示唆されたと解釈して差し支えないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。BET-■-301 試験の投与期間は限られており、また、被験者数も 6 例と少なく、さらに、そのうち 5 例が切り替え例であったことから、本剤の安全性を十分評価することは困難と考えた。しかしながら、当該試験において安全性に特段の懸念は認められておらず、また、欧米における使用経験及び公表文献から得られた情報からは、脳浮腫及び高メチオニン血症を除いて特段の問題は認められなかった。なお、国内における本剤の投与経験は極めて限られていること、臨床試験で検討された投与期間も限られていること等から、製造販売後調査において引き続き安全性について情報収集する必要があると考えた。脳浮腫及び高メチオニン血症については、注意喚起等の申請者の対応に大きな問題はないと考えたが、製造販売後調査において引き続き脳浮腫及び高メチオニン血症に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、申請時の効能・効果には特段の問題はないと考えた。この機構の判断は専門委員に支持された。一方、日本先天代謝異常学会が作成した「先天代謝異常症の診療指針 ホモ시스チン尿症（シスタチオニンβ合成酵素欠損症）」においては、必ずしも遺伝子診断や酵素活性の測定を必要とせず、臨床検査結果のみ（血中メチオニン高値及び高ホモ시스ティン血症）でも診断を可能としている点を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のように修正することが適切であると機構は考え、専門委員に確認を求めた。この機構の判断について、専門委員から問題はない旨の意見が示された。

以上を踏まえ、機構は、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を修正するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように修正すると回答した。

<効能・効果>

ホモ시스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시스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（cobl）補酵素代謝異常）と診断された患者に投与すること。

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。米国及び欧州における承認用法・用量を勘案して BET-[■]-301 試験が実施されたものの、当該試験の投与期間は限られていること、被験者数も 6 例と少なく、そのうち 5 例（成人）が切り替え例で、小児は 1 例（4 歳の新規患者）のみであったため、本剤の用法・用量の適切性を十分評価することは困難と考えた。しかしながら、ホモ시스チン尿症の希少性（用法・用量を検討するための臨床試験の実施は極めて困難なこと）、BET-[■]-301 試験成績、公表文献等において報告された用法・用量、米国及び欧州の承認用法・用量等を踏まえると、申請用法・用量に大きな問題はないと考えたが、以下のように修正することが適切と考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、以下のように用法・用量を修正するよう申請者に求め、申請者は、修正すると回答した。

<用法・用量>

通常、ベタインとして 11 歳以上には 1 回 3 g、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시스ティン値、血漿中メチオニン値等を参考に適宜増減する。

(5) 特別な患者集団について

機構は、以下のように考えた。ホモ시스チン尿症の希少性や重篤性に加え、本邦にはホモ시스チン尿症を効能・効果として承認された薬剤がないことを踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人における注意喚起（治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与する旨）、及び授乳中の婦人における注意喚起（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

を避けさせる旨)に特段の問題はないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

(6) 製造販売後の検討事項について

機構は、臨床試験における検討症例数は極めて限られていること等から、審査報告(1)の「(7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討を含めて、以下の点を製造販売後調査において検討すべきと考えた。

- ・腎機能障害及び肝機能障害を有する患者における安全性及び有効性
- ・妊娠、授乳婦、新生児等に関する情報収集
- ・性別、病型が有効性及び安全性に与える影響
- ・前治療におけるペタインの投与状況に関する情報収集
- ・本剤以外のホモシスチン尿症に対する治療状況
- ・本剤の用量選択の理由
- ・脳浮腫及び高メチオニン血症の発現状況

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、申請者に適切な対応を求めた。

申請者は、指摘された点に関して情報収集すると回答した。

(7) 販売名について

機構は、類似する販売名の既承認薬があることから、予定されている本剤の販売名を変更するよう求めた。

申請者は、販売名を「サイスタダン原末」に変更すると回答した。

機構は、回答を了承した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.1-1)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、治験依頼者において、開発業務受託機関との治験の依頼及び管理に係る業務の一部委託に関する契約書の記載事項に係る不備が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよ

うに修正し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	ホモシスチン尿症
[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。
[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。