

再審査報告書

令和7年8月1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	サイスタダン原末
有 効 成 分 名	ベタイン
申 請 者 名	レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ホモシスチン尿症
承 認 の 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 年 月 日	平成26年1月17日
再 審 査 期 間	10年（平成26年1月17日～令和6年1月16日）
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。
備 考	※令和4年1月1日に株式会社レクメドより医薬品製造販売承認を承継

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件については、製造販売後に全例調査が適切に実施され、本剤の安全性・有効性に関して検討されたことから、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

サイスタダン原末（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

サイスタダン原末 使用成績調査	
目的	本使用成績調査（全例調査）は、本剤が使用されるすべての患者を対象に、患者の使用実態下における安全性及び有効性に関して、次の事項を把握することを目的として実施する。 1. 臨床試験にて発現していない未知の副作用の把握 2. 脳浮腫の発現状況の把握の他、使用実態下における副作用の発生状況の把握 3. 安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因の把握
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本剤が投与されたホモシスチン尿症患者
実施期間	平成 26 年 5 月～令和 5 年 3 月
目標症例数	本剤が投与された全患者
観察期間	登録から令和 5 年 3 月まで
実施施設数	62 施設
収集症例数	89 例
安全性解析対象症例数	79 例
有効性解析対象症例数	77 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

使用成績調査における副作用の発現割合は 49.4% (39/79 例)、重篤な副作用は 22.8% (18/79 例) であった。2 例以上発現した副作用のうち、臨床試験において発現していない未知の副作用は、上気道の炎症が 6.3% (5/79 例)、神経発達障害及びアレルギー性鼻炎が各 3.8% (3/79 例)、気管支炎、COVID-19、てんかん及び知的能力障害が各 2.5% (2/79 例) であった。本剤以外の要因として「神経発達障害」、「てんかん」、「知適能力障害」は原疾患等が考えられ、それ以外の副作用は累積症例が少なく偶発症や合併症等が考えられ、本剤との因果関係を特定することは困難であった。脳浮腫及び高メチオニン血症を重点調査項目として設定したが、調査期間中にこれらに該当した副作用の発現はなかった。また、安全性に影響を与えると考えられる要因を検討した結果、患者

背景別¹⁾の副作用等発現割合に差はみられなかった。

以上から新たな懸念は認められず、製造販売後の使用実態下での安全性が確認され、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は41例100件（重篤20例46件、非重篤32例54件）、予測できる重篤な副作用は2例3件であった。感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数3件以上又は該当する器官別分類で重篤1件以上）は表2のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では、添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表2 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	41	100	20	46	32	54
神経系障害	12	20	9	13	6	7
てんかん	2	3	2	3	0	0
意識レベルの低下	1	1	1	1	0	0
脳出血	1	1	1	1	0	0
神経発達障害	3	3	3	3	0	0
水頭症	1	1	1	1	0	0
知的能力障害	3	4	3	3	1	1
平衡障害	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	17	2	3	8	14
アレルギー性鼻炎	3	3	0	0	3	3
呼吸困難	1	1	1	1	0	0
呼吸停止	1	1	1	1	0	0
上気道の炎症	5	10	0	0	5	10
肺水腫	1	1	1	1	0	0
臨床検査	4	9	1	3	3	6
アミノ酸濃度増加	1	3	0	0	1	3
血圧低下	1	2	1	2	0	0
尿量減少	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version (26.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本調査における有効性について、血漿中総ホモシステイン値（平均値±標準偏差）は、本剤投与開始時（47例）に $127.36 \pm 89.60 \mu\text{mol/L}$ 、最終評価時（47例）に $99.30 \pm 63.05 \mu\text{mol/L}$ であり、低下する傾向がみられた。血漿中ホモシステイン値（平均値±標準偏差）は、本剤投与開始時（17

¹⁾ 性別、年齢、病型、妊娠の有無、授乳の有無、診療区分、アレルギー歴、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害の有無とグレード分類、肝機能障害の有無とグレード分類、臨床症状の有無、日常生活動作、前治療の状況、投与状況等

例)に $17.26 \pm 19.47 \mu\text{mol/L}$ 、最終評価時 (17 例)に $6.17 \pm 8.55 \mu\text{mol/L}$ であり、低下する傾向がみられた。臨床症状が悪化した症例の割合は 7.8% (6/77 例)、悪化しなかった症例の割合は 52.0% (40/77 例)、臨床症状が新規発現した症例の割合は 7.8% (6/77 例)、新規発現がなかった症例の割合は 32.5% (25/77 例)であった。

また、本剤投与後の臨床症状や日常生活動作などを医師が総合的に判断し評価した総合評価 (著効、有効、無効、判定不能) は表 3 のとおりであった。有効性に影響を与えると考えられる要因²⁾の検討では、既往歴の有無、肝機能障害の有無、日常生活動作 (Performance Status) のグレード³⁾の区分間で有効率に差がみられた。有効率が高かった区分 (既往歴「なし」、肝機能障害「なし」、日常生活動作のグレード「0」、「2」及び「3」) の症例はいずれも、有効率が低かった区分 (既往歴「あり」、肝機能障害「あり」、日常生活動作のグレード「4」) よりも、本剤の投与開始時の全身状態が良かった可能性が考えられるが、各区分の対象症例数は少ないため最終評価時の総合評価に症例数が影響した可能性も考えられた。

以上から製造販売後の使用実態下での有効性が確認され、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

表 3 本剤に対する総合評価

対象症例数	著効	有効	無効	判定不能	不明	有効率 [※]
77 例	8 例 (10.4%)	56 例 (72.7%)	3 例 (3.9%)	8 例 (10.4%)	2 例 (2.6%)	95.5%

※「判定不能及び不明」を除き、「著効及び有効」と判定された症例の割合を有効率とした。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国の措置報告、研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の承認条件については、製造販売後に全例調査が適切に実施され、本剤の安全性・有効性に関して検討されたことから、満たされたものと判断した。

以上

²⁾ 性別、年齢、病型、妊娠の有無、授乳の有無、診療区分、アレルギー歴、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害の有無とグレード分類、肝機能障害の有無とグレード分類、臨床症状の有無、日常生活動作、前治療の状況、投与状況等

³⁾ グレード 0：無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発症前と同様に振舞える。グレード 1：軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働、坐業はできる。グレード 2：歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが日中の 50%以上は起居している。グレード 3：身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の 50%以上は就床している。グレード 4：身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。