안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2012년 2월 24일

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

담당자	연구관	과 장
이정원	최선옥	신원

① 회 사 명	(주)삼오제약	② 문서번호	20110065891(2011.06.13)
③ 제 품 명	시스타단산(베타인무수물)	④ 분류번호	399(따로분류되지않는대사성의약품), 전문, 수입, 희귀
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1회 용량(3g)중 베타인무수물 3g		
⑥ 성 상	백색의 분말		
⑦ 신청효능·효과	다음 효소 결핍 또는 결합과 관련된 호모시스틴뇨증의 보조치료 (cystathionine beta-synthase(CBS), 5,10-methylenetetrahydrofolatereductase(MTHFR), cobalamin cofactor metabolism(cb1)		
⑧ 신청용법·용량	시스타단은 호모시스틴뇨증 환자의 치료경험이 있는 진료의에 의해 투여되어야 한다. 10세 이상의 소아와 성인에서 1일 총 6g을 3g씩 2회 경구복용하는 것이 권장된다. 소아 환자에서는 용량을 적정하여 투여하는 것이 더 적합할 수도 있다. 10세 이하의 소아 환자는 100mg/kg/일의 용량을 1일 2회 분복한다. 1일 2회 이상 복용과 1일 150mg/kg 이상의 용량은 호모시스틴 농도 저하효과에 큰 향상이 없다. 손상된 간장 또는 신장에의 이용 신장 결손 또는 무알콜성 간지방 환자에서의 베타인 치료의 경험으로 시스타단의 용량에 변화를 줄 필요가 없음이 입증되었다. 병은 개봉 전에 약간 흔들어 준다. 베타인 무수물을 분배할 수 있는		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	100mg, 150mg, 1g의 스푼이 제공된다. 계량스푼 위로 쌓인 부분을 용기의 편평한 부분으로 깎는 것이 권장된다. 이렇게 함으로써, 작은 계량스푼은 100mg, 중간크기의 계량스푼은 150mg, 가장 큰 계량스푼은 1g을 계량할 수 있다. 분말은 물, 주스, 우유, 유동식 또는 음식과 완전히 용해될 때 까지 섞어주며, 바로 복용한다. 치료상의 모니터링 이 치료의 목적은 총 혈장의 호모시스테인의 농도를 15μM 이하로 유지하기 위함이다. 꾸준한 반응성은 1개월 내에 나타난다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	25℃ 이하, 건조한 곳에 보관, 3년, 개봉 후 3개월
⑩ 기원 및 개발경위	- 호모시스틴뇨증은 열성유전에 의한 호모시스테인 대사이상 질환으로, 혈중 호모시스테인 축적 및 소변 내 호모시스틴 분비 증가를 나타냄. 이로 인해 혈전증 등의 심혈관질환, 골격이상, 지능장애, 안구 탈구 등의 심각한 임상증상이 유발되기 때문에 호모시스테인의 혈중 농도 조절은 매주 중요함.
⑪ 약리작용기전	호모시스테인→ 메치오닌 전환하는 재메틸화과정 중 메틸기 공여자로 작용
⑫ 국내외 사용현황	- EMA, 미국, 캐나다 등
⑬ 관련조항	의약품의품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-69호, 2011.11.18.) 제2조제8호 Ⅱ.자료제출의약품 2. 새로운 효능군, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 4. 새로운 용법용량, 7. 새로운 제형(동일투여경로)
⑭ 검토결과	**시정적합**

<붙임 1> 시정사항

1. 완제의약품 제조방법 중, 제출된 근거자료에 따라 '포장용기: HDPE병, PP캡'을 추가함.

2. 제출된 근거자료에 따라 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 저장방법, 유효기간, 성상을 다음과 같이 수정함.

□ 효능·효과

다음 효소 결핍 또는 결함과 관련된 호모시스틴뇨증의 보조치료

1. cystathionine beta-synthase(CBS)
2. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR)
3. cobalamin cofactor metabolism(cbl)

□ 용법·용량

이 약은 호모시스틴뇨증 환자의 치료경험이 있는 진료의의 감독하에 투여하도록 한다.

이 약은 10세 이상의 소아와 성인에서 1일 총 6g을 3g씩 1일 2회 복용하는 것이 권장된다. **10세 미만**의 소아에서는 1일 100 mg/kg의 용량을 1일 2회 분복하는 것을 시작용량으로 하고, 필요한 경우 4-6주 후 1일 100mg/kg씩 증량하여 투여할 수 있다. 다만, **만18세 미만**의 소아에서는 환자의 상태에 따라 용량을 조절하는 것이 더 적절할 수 있으며, 호모시스테인의 농도를 낮추기 위해 필요에 따라 1일 20g까지 투여할 수 있다.

그러나, 1일 2회 이상 복용과 1일 150mg/kg 이상의 용량은 호모시스테인 농도 저하효과에 큰 향상이 없을 수 있음을 나타내는 연구결과가 있으므로 참고한다.

손상된 간장 또는 신장에의 이용

신장 결손 또는 비알콜성 간지방 환자에서의 베타인 치료의 경험으로 시스타단의 용량에 변화를 줄 필요가 없음이 입증되었다.

병은 개봉 전에 약간 흔들어 준다. 베타인 무수물을 분배할 수 있는 100mg, 150mg, 1g의 스푼이 제공된다. 계량스푼 위로 쌓인 부분을 용기의 편평한 부분으로 깎는 것이 권장된다. 이렇게 함으로써, 작은 계량스푼은 100mg, 중간크기의 계량스푼은 150mg, 가장 큰 계량스푼은 1g을 계량할 수 있다. 분말은 물, 주스, 우유, 유동식 또는 음식과 완전히 용해될 때까지 섞어주며, 바로 복용한다.

치료상의 모니터링

이 치료의 목적은 총 혈장의 호모시스테인의 농도를 15μM 이하로 유지하기 위함이다. 꾸준한 반응성은 보통 1개월 내에 나타난다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

베타인 치료를 시작하고 2주에서 6개월 사이에 중증의 뇌부종과 고메티오닌혈증이 흔하지 않은 빈도로 보고되었으며, 이는 치료 중지 시 완벽한 회복을 보였다.(3. 이상반응항 참조) 이와 관련하여 치료의 시작 시점을 포함하여 정기적으로 혈장 메티오닌 농도의 모니터링이 필요하다.(혈장 메티오닌 농도 1000μM 이하로 유지)

베타인 투여 도중 뇌부종의 증상(예: 구토 또는 시각변화를 동반하는 아침두통)이 나타나는 경우 혈장 메티오닌 농도와 식이에 대한 순응도를 확인하여야 하며, 이 약 복용을 즉시 중단하도록 한다. 만약 베타인 투여를 다시 시작하였을 때 뇌부종이 재발되는 경우 베타인 투여는 무기한 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약(베타인)에 과민반응을 보인 환자

3. 이상반응

약 1,000명의 환자에게서 사용된 경험을 통해 다음과 같은 이상반응이 확인되었다.

보고된 이상반응은 아래와 같으며, 기관계 및 빈도별로 구분되어 있다. 빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)으로 정의된다. 각각의 빈도군 에서, 부작용은 심각성이 높은 순에서 낮은 순으로 기재하였다.

대사, 영양 이상	흔하지 않게: 식욕감퇴
정신계 이상	흔하지 않게: 초조, 우울, 과민성, 인격장애, 수면장애
신경계 이상	흔하지 않게: 뇌부종*
장관계 이상	흔하지 않게: 치아질환, 설사, 설염, 구역, 복부통증, 구토
피부, 피하세포 이상	흔하지 않게: 탈모, 두드러기, 피부 냄새 이상
신장, 비뇨기계 이상	흔하지 않게: 요실금
조사	매우 흔하게: 혈중 메티오닌 증가*

* 흔하지 않은 빈도로 발생한 중증의 뇌부종과 고메티오닌혈증은 베타인 치료를 시작한지 2주에서 6개월 사이에 일어난 것으로 보고되었으며, 이는 치료 중단 시 완벽하게 회복되었다. 이 환자들에서 메티오닌의 혈장농도는 1,000~3,000 μM 이었다. 뇌부종이 고메티오닌혈증 환자들에서도 나타난 것으로 보고되었기 때문에, 베타인 치료에 의한 2차적 고메티오닌혈증이 뇌부종을 야기하는 메커니즘일 가능성이 제안되고 있다.

4. 상호작용

이 약(베타인)과 다른 약과의 상호작용에 대한 연구는 수행된 바 없다.

in vitro 시험결과를 종합하여 볼 때 베타인은 아미노산 혼합물, 비가바트린(vigabatrin), GABA 유도체를 함유하는 의약품과 상호작용 할 가능성이 있다. 따라서 이 약과 병용투여

할 경우 30분의 간격을 두고 투여한다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신중 베타인을 복용한 산모(7명)와 이들의 태아 및 신생아에서 베타인으로 인한 부작용은 나타나지 않았다. 현재까지 이와 관련된 다른 질병학적 자료는 발견되지 않았다. 동물에서의 생식 연구는 시행되지 않았다. 혈장 호모시스테인 모니터링 결과 임신 중 피리독신, 엽산, 항응고제, 식이에 추가적인 베타인의 투여는 산모와 태아에게 모두 좋은 결과를 보였다. **그러나 이 약은 임부에게 반드시 필요한 경우에만 투여하도록 한다.**

2) 수유부

베타인의 모유 중으로의 이행 여부는 알려진바 없다.(베타인의 대사적 전구체인 콜린(choline)은 고농도에서 모유 중으로 이행됨을 참고한다.) 베타인과 수유와 관련된 자료가 제한적이므로, 수유부에게 처방을 하는 경우 주의하도록 한다.

6. 과량투여시 처치

과량 투여에 대해 보고된 바 없다.

7. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약의 사용이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향에 관한 연구는 이루어지지 않았다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

개봉후 3개월이 경과한 경우에는 이 약을 복용하지 않는다.

□ 저장방법

기밀용기, 1-25℃ 보관

□ 유효기간

제조일로부터 36개월

□ 성상

백색의 분말. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정 제2조제8호 Ⅱ.자료제출의약품 2. 새로운 효능군, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 4. 새로운 용법용량, 7. 새로운 제형(동일투여경로)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2																3				4						5			6		7	8	비고
		가								나								가		나															
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
제출자료	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		×	×	○	×	○	×	×	×	×	△	○	△	△	○	×	○	○	
제출여부	○	-																×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

•베타인무수물 산제(경구투여)는 호모시스테인을 메티오닌으로 전환하는 재메틸화과정 중에서 메틸기 공여자로 작용하여 체내 호모시스테인농도를 낮추어, 결과적으로 호모시스틴뇨증의 증상을 개선시킴. 제출된 근거자료에 따라 효능효과, 용법용량, 사용상 주의사항 등을 시정하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 기원 및 개발 경위, 약리작용기전

- 호모시스틴뇨증은 열성유전에 의한 호모시스테인 대사이상 질환으로, 혈중 호모시스테인 축적 및 소변 내 호모시스틴 분비 증가를 나타냄. 이로 인해 혈전증 등의 심혈관질환, 골격이상, 지능장애, 안구 탈구 등의 심각한 임상증상이 유발되기 때문에 호모시스테인의 혈중 농도 조절은 매주 중요함.
- 베타인은 호모시스테인을 메티오닌으로 전환하는 재메틸화과정 중에서 메틸기 공여자로 작용하여 체내 호모시스테인농도를 낮춤.

1.2. 외국 허가 현황

- 미국: Cystadane powder, Rare Disease therapeutics, Inc.
- 캐나다: Cystadane powder, Orphan Europe(판매 Rare Disease therapeutics, Inc.)
- 영국: Cystadane 1g powder, Orphan Europe Limited
- EMA : Cystadane 1g powder, Orphan Europe SARL
- 독일, 이태리 등

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 희귀의약품으로 기준 및 시험방법 면제

3. 안정성에 관한 자료

- 36개월 장기보존시험자료
- 6개월 가속시험자료
- 개봉 후 안정성시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 제28조2항에 따라 면제(개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있다.)

5. 약리작용에 관한 자료

- 제28조2항에 따라 면제

6. 임상시험에 관한 자료

- **신청 효능·효과** : 다음 효소 결핍 또는 결합과 관련된 호모시스틴뇨증의 보조치료 (cystathionine beta-synthase(CBS), 5,10-methylenetetrahydrofolatereductase(MTHFR), cobalamin cofactor metabolism(cb1)
- **신청 용법·용량** :

시스타단은 호모시스틴뇨증 환자의 치료경험이 있는 진료의에 의해 투여되어야 한다.

10세 이상의 소아와 성인에서 1일 총 6g을 3g씩 2회 경구복용하는 것이 권장된다. 소아 환자에서는 용량을 적정하여 투여하는 것이 더 적합할 수도 있다.

10세 이하의 소아 환자는 100mg/kg/일의 용량을 1일 2회 분복한다. 1일 2회 이상 복용과 1일 150mg/kg 이상의 용량은 호모시스틴 농도 저하효과에 큰 향상이 없다.

손상된 간장 또는 신장에의 이용

신장 결손 또는 무알콜성 간지방 환자에서의 베타인 치료의 경험으로 시스타단의 용량에 변화를 줄 필요가 없음이 입증되었다.

병은 개봉 전에 약간 흔들어 준다. 베타인 무수물을 분배할 수 있는 100mg, 150mg, 1g의 스푼이 제공된다. 계량스푼 위로 쌓인 부분을 용기의 편평한 부분으로 깎는 것이 권장된다. 이렇게 함으로써, 작은 계량스푼은 100mg, 중간크기의 계량스푼은 150mg, 가장 큰 계량스푼은 1g을 계량할 수 있다. 분말은 물, 주스, 우유, 유동식 또는 음식과 완전히 용해될 때 까지 섞어주며, 바로 복용한다.

치료상의 모니터링

이 치료의 목적은 총 혈장의 호모시스테인의 농도를 15μM 이하로 유지하기 위함이다. 꾸준한 반응성은 1개월 내에 나타난다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 임상시험성적자료 : 총 건 (임상약리시험 건, 2상 건, 장기공개 2건)

임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
1. 임상약리시험						
British Journal of Nutrition (2004) The effect of low dose of betaine on plasma homocysteine in healthy volunteers		건강한 성인 35명(남 11명, 여 24명)	1) 시험군: 베타인 1,3,6g/day in 200mL 물 1주:베타인 1g 2주:베타인 3g 3주:베타인 6g 4주:베타인 6g+엽산 1mg * 저엽산식이, 비타민B성분의 섭취 최소화하기 위해 야채,과일 섭취 피하도록함.	4주	-유효성: 혈중 호모시스테인 농도, 혈중 베타인, 엽산, 코발라민 농도	-혈중 베타인의 농도는 용량의존적으로 증가 -혈중 호모시스테인 농도는 용량의존적으로 감소 -혈중 엽산 농도는 1주 후 남녀에서 각 28, 23% 감소하였으나, 2주후 기저치수준으로 돌아옴. -시아노코발라민은 전체 기간동안 영향 없었음
British Journal	공개	건강한 성인남성 12	1) 시험군: 베타인 50mg/kg(시스타단)	단회 반복	-약동학: 흡수시간 피크, Cmax,	-베타인의 혈중 농도는 경구투여 후 빠르게 증가 및 분포(단회시 Tmax

of clinical pharmacology (2003) Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients homocystinuria		명, 호모시스틴뇨증 환자 3명	단회, 반복 1일2회, 5일간 물에 녹여 즉시 복용	(5일)	Tmax, T1/2, 분포 및 반감배설기	는 0.9h) 소실속도는 다소 늦음(소실반감기 14h) -반복투여 후 Cmax 및 AUC가 유의한 차이를 보였음. -환자들은 흡수에는 차이 없었으나, 분포반감기가 좀 더 연장됨
American Society for Nutritional Sciences (2003) Low Dose Betaine Supplementation Leads to Immediate and Long Term Lowering of Plasma Homocysteine in Healthy Men and Women	이중맹검	건강한 성인 76명	1) 시험군: 베타인 1.5,3,6g/일 0.75g 1일 2회 1.5g 1일 2회 3g 1일 2회 위약 3g 1일 2회 물에 녹여 복용 * 하루 섭취되는 베타인의 양 0.5-2g/일로 제한	6주	- 약동학: 호모시스테인농도감소차, 메티오닌 복용에 의해 증가된 호모시스테인농도 감소효과 (3,8,2,50d에 메티오닌 투여후 loading 평가)	-6주후 호모시스테인 농도는 1.5,3,6g/일 군에서 위약대비 각 12,15,20% 감소함. 2주 및 6주 후 농도감소 유의적이었음 -0.75,1.5,3g/일의 베타인 단독투여 후 메티오닌 투여시 호모시스테인은 위약대비 각 16,23,35% 감소함. 6주후에는 각 23,30,40%정도 호모시스테인의 양 감소함
European Journal of Pediatrics(1984)		3세	<투여방법(사용된 치료법 순서)> 1. 비타민B6 240mg/일 2. 폴산 20mg/일 3. 폴산 20mg/일 + 메티오닌 1g/일, 폴산 80mg/일 + 메티오닌 1g/일, 폴산 60mg/일 + 메티오닌 1g/일, 폴산 60mg/일 + 메티오닌 1g/일 + 비타민B6 240mg/일 4. 베타인 6g/일 + 폴산 15mg/일 5. 베타인 12g/일 + 폴산 15mg/일 6. 베타인 15g/일 + 폴산 15mg/일 7. 베타인 20g/일 + 폴산 15mg/일	18개월		- 비타민B6 및 폴산의 단독투여 및 병용투여 시 의미 있는 변화는 나타나지 않았으며, 4가지 용량의 폴산과 메티오닌 1g/일의 병용투여는 혈장 메티오닌 농도를 높였으나 그 수치가 안정하지 않았음 - 현저한 개선효과는 베타인(6g/일)의 투여에서 나타났으며 매4~6주에서 베타인의 용량을 6→12→15→20g/일로 증가한 결과 용량 의존적으로 혈장 메티오닌이 증가하여 정상범위로, 혈중 호모시스틴은 trace level 이하
2. 치료적 탐색 임상시험						
Matabolism (1985)		건강한 성인 17명.	1) 시험군: 베타인 6g/일 1일 2회 분복	??	- 유효성: 혈중 호모시스테인, 메티	-환자의 연령 11~53세 -베타인 치료기간동안 메티오닌 투여

Homocystinuria due to Cystathione β-Synthase Deficiency - The effect of Betaine Treatment in Pyridoxine-Responsive Patients		호모시스틴뇨증 환자 6명	* 피리독신에 반응하는 환자로 엽산 5mg, 피리독신 200mg을 투여받고 있음. 계속 유지함 * 오렌지쥬스와 섞어마심 * 공복시 메티오닌 투여후 혈액채취,		오닌, 시스테인, 세린의 농도	후 호모시스테인 수치는 건강한 성인 및 환자군에서 모두 낮아졌음 -혈중 세린농도 증가 -피리독신과 엽산의 치료 병용에서 베타인에 의한 호모시스테인 수치 감소 확인
OMC-BETR-1 (2005)	이중맹검 용량증가 위약대조	호모시스틴뇨증을 가진 18세이상 말기 신부전 혈액투석 환자 45명	1) 시험군: 베타인 6→12→18→24g/일 1일 2회 분복 2) 대조군: 엽산 5→10→15→20mg/일 1일 2회 3) 대조군: 위약(락토오즈) * 4주마다 용량 증가	12-16주	- 유효성: 혈중 호모시스테인 농도 - 안전성: 실험실적 검사, 이상반응, 활력징후 등	-16주간 용량증가하며 투여한 베타인의 말기신부전환자에서 위약대비 혈중 호모시스테인 농도감소효과는 없었음. 엽산도 효과 없었음 -용량증가에 따른 이상반응발생률 차이 있었음, 흔한 이상반응은 소화기계(설사,구토,구역,방귀,복부경련)관련이었음. 베타인 18g까지 투여시 엽산,위약 대비 소화기계 이상반응 차이 없었음. 12g까지는 모든 이상반응 경증 및 중등도. 18g까지 내약성 있었음
Journal of Inherted Metabolic dis. (1988) The effect of oral betaine on vertebral body bone density in pyridoxin-non responsive homocystinuira	이중맹검 위약대조 교차시험	7-32세의 피리독신 미반응 호모시스틴뇨증 환자 5명	1) 시험군: 베타인 6g/일 1일 2회 2) 대조군: 위약 *시험약 1년 투여 후 대체치료법?으로 전환하여 1년간 투여?? *오렌지쥬스에 섞어마심 *연구전 복용약물 중단하지 않음(엽산 또는 B6복용)	1년	- 유효성: 혈중 및 소변 중 호모시스테인 및 메티오닌 수치, 골밀도	-1년 후 베타인에 의한 혈중 호모시스테인 농도 감소는 위약대비 유의적이었음. 메티오닌은 유의적인 차이 없었음 -치료기간동안 모든 환자는 질환합병증이 유발되지 않음. 혈액검사에서 간, 신장, 혈액학적 합병증 없었음 -1년 후 베타인 투여에 의해 골밀도 증가가 보였지만 유의하지 않음.
Pediatric research (1997) Cerebrospinal Fluid and Plasma Total Homocysteine and Related Metabolites in Children with Cystathionine βSynthase Deficiency : The Effect of Treatment		6-14세의 피리독신 미반응 호모시스틴뇨증 소아환자 10명 * 참고집단으로 간질, 비특이적학습장애, 선천성젖산증 등 27명	1) 시험군: 베타인일수화물 250mg/kg/일 * 2명의 환자는 치료기간 내내 메티오닌제한식이와 엽산 10mg/일 복용	3-6개월	- 유효성: 척수액 및 혈액 중 호모시스테인, 메티오닌, S-adenosylmethionine	-베타인에 의한 척수 및 혈중 호모시스테인 농도감소는 투여전 대비 유의적임. 단, 참고집단에 비해서는 높음. -척수의 메티오닌은 베타인 투여 후 증가하였으나, 유의적이지는 않음. 혈중은 변화 없음.
British Journal of Clinical Pharmacology		6 ~ 17세 CBS결핍으로 인한	100mg/kg/day(PK study) 10-1000mg/kg/day, 1일 1회-4회	-	베타인의 용량 및 투여횟수를 각기 변화하여 투여함으	-1일 베타인 100mg/kg을 복용 횟수를 증가(1회에서 4회까지)하여 투여해본 결과 2회를 초과하면 효과의

(2002) An indirect response model of homocysteine suppression by betaine: optimizing the dosage regimen of betaine in homocystinuria		호모시스틴뇨증 환자 6명(피리독신 미반응성, 기존에 베타인 치료를 받던 환자)	(PD study) * 시험시작 1주일 전에 베타인 투약 중지, 메티오닌 제한식이 유지		로서 베타인의 약동,약력학 조사	증가는 보이지 않음; 최적의 복용법은 1일 2회 -용법을 1일 2회로 고정시키고, 용량을변화(10mg/kg → 1000mg/kg)시키면서 베타인의 효과를 측정한 결과 1일 150mg/kg을 초과하는 경우 효과의 큰 이득이 없음 -용법 1일 2회, 용량은 150mg/kg/일을 초과하는 경우 유효성에 있어 큰 이득이 없을 수 있음
3. 기타						
European Journal of Pediatrics(1988)가이드라인 Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment						-기본적인 치료는 hydroxy cobalamin을 iv, im 투여 -MTHFR 결핍 환자에서 호모시스테인농도 낮추는 베타인의 효과 입증됨. -infant에서 사망률을 낮춤. 어린이와 성인에서 신경학적지연 예방 -단, 베타민대사는 엽산의존적이기 때문에 장기간 베타인 치료시 엽산 보충이 고려되어야 함.
Journal of Child Neurology (2000) Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency: Importance of Early Diagnosis		2명의 형제	- 생후 4개월부터 베타인을 투여하며 현재 3살임 -호모시스테인농도가 감소할 때까지 100mg/kg으로 시작하여, 4-6주마다 증량하여 20g/일까지 증가	3년?		-베타인의 투여는 좋은 생화학적 조절과 임상적 향상을 보임. - 베타인 투여시 장기적인 부작용 없이 발육향상, 행동 향상, 신경학적 악화 예방, 사망률 감소 등이 보고됨 -빠른 진단 및 처치가 필요함.
European Journal of Pediatrics(2003) Psychotic symptoms in severe MTHFR deficiency and their successful treatment with betaine		심각한 MTHFR결핍을 앓고 있는 10세 남아(시각적인 환각, 현실감각 비정상)	100mg/kg/day * 지난 몇 달간 베타인 25mg/kg/일 투여받음	?		- 베타인 100mg/kg으로 치료 1주 후, 혈장 중 메티오닌 농도는 증가하였으며, 호모시스테인 농도는 현저히 감소 - 치료 2주 후 환각증상은 감소하였고 추후 사라짐 - 심각한 MTHFR결핍에서 베타인의 충분하지 못한 치료는 정신이상 증상을 정상화 시키지 못함을 알 수 있음(적절한 베타인용량 선택이 중요) - 고용량의 베타인 치료는 생화학적 향상 및 정신이상 증상을 제거할 수 있음
AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, 2001 Betaine, a promising	pilot study	- 18세 ~ 70세 - 비알콜성지방간염(NASH)으로 진단받	• 베타인 무수물 20g/일 (Cystadane, Orphan Medical) • 투여방법: 1일 2회(아침, 저녁)	12개월	-유선 상 관찰내용: 부작용, 수반되는 질병, 동시 복용하는 약물, 시험약에 대한 순응도	• 베타인은 안전하면서도 내약성이 좋은 새로운 치료제로써 NASH에 효과가 있으며, 아미노전이효소의 농도를 정상화 또는 향상시킴. 또한 조직학적인 향상도 확인할 수 있었음.

new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis : results of a pilot study		은 자 - 3개월 이상 아미노기 전이효소가 정상보다 1.5배 이상 증가가 지속된 자 - 일일 알코올 섭취량이 20g 이하인 자 - 6개월 이내에 우르데옥시콜린산, 비타민E 또는 실험적인 약물, 지방간을 유발하는 약물 등을 복용하지 않은 자			-실험실 관찰내용: 간 생화학 수치(AST, ALT, 알칼리 인산염, 혈청 빌리루빈, 알부민, 혈액응고검사), 전혈 측정, 혈청 크레아티닌, 혈당측정 * 조직학적 평가 -시험 시작 및 종료 시 초음파 검사를 통한 간 조직검사 시행 -괴사염증 정도와 섬유증의 단계를 평가	

6.1.2. 검토의견

•제출된 치료적 탐색임상시험, 시판후 사용경험에 대한 보고서, 증례기록서에 근거하여, 적절한 효능효과 및 용법용량에 대하여 아래와 같은 사항으로 시정함.

1) 효능효과 :

다음 효소 결핍 또는 결함과 관련된 호모시스틴뇨증의 보조치료

1. cystathionine beta-synthase(CBS)
2. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR)
3. cobalamin cofactor metabolism(cbl)

2) 용법용량 :

이 약은 호모시스틴뇨증 환자의 치료경험이 있는 진료자의 감독하에 투여하도록 한다.

이 약은 10세 이상의 소아와 성인에서 1일 총 6g을 3g씩 1일 2회 복용하는 것이 권장된다. 10세 미만의 소아에서는 1일 100 mg/kg의 용량을 1일 2회 분복하는 것을 시작용량으로 하고, 필요한 경우 4-6주 후 1일 100mg/kg씩 증량하여 투여할 수 있다. 다만, 만18세 미만의 소아에서는 환자의 상태에 따라 용량을 조절하는 것이 더 적절할 수 있으며, 호모시스테인의 농도를 낮추기 위해 필요에 따라 1일 20g까지 투여할 수 있다.

그러나, 1일 2회 이상 복용과 1일 150mg/kg 이상의 용량은 호모시스테인 농도 저하효과에 큰 향상이 없을 수 있음을 나타내는 연구결과가 있으므로 참고한다.

손상된 간장 또는 신장에의 이용

신장 결손 또는 비알콜성 간지방 환자에서의 베타인 치료의 경험으로 시스타단의 용량에 변화를 줄 필요가 없음이 입증되었다.

병은 개봉 전에 약간 흔들어 준다. 베타인 무수물을 분배할 수 있는 100mg, 150mg, 1g의 스푼이 제공된다. 계량스푼 위로 쌓인 부분을 용기의 편평한 부분으로 깎는 것이 권장된다. 이렇게 함으로써, 작은 계량스푼은 100mg, 중간크기의 계량스푼은 150mg, 가장 큰 계량스푼은 1g을 계량할 수 있다. 분말은 물, 주스, 우유, 유동식 또는 음식과 완전히 용해될 때 까지 섞어주며, 바로 복용한다.

치료상의 모니터링

이 치료의 목적은 총 혈장의 호모시스테인의 농도를 15μM 이하로 유지하기 위함이다. 꾸준한 반응성은 보통 1개월 내에 나타난다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: Cystadane powder, Rare Disease therapeutics, Inc.
- 캐나다: Cystadane powder, Orphan Europe(판매 Rare Disease therapeutics, Inc.)
- 영국: Cystadane 1g powder, Orphan Europe Limited
- EMA : Cystadane 1g powder, Orphan Europe SARL
- 독일, 이태리 등