

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

| |
|---|
| <p>高アンモニア血症治療剤</p> <p>カーバグル®分散錠 200mg</p> <p>CARBAGLU® dispersible tablets</p> <p>カルグルミン酸製剤</p> |
|---|

| | |
|-----------------------------------|---|
| 剤形 | 分散錠 |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品 ^註 注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | 1錠中：カルグルミン酸 200 mgを含有する |
| 一般名 | 和名：カルグルミン酸（JAN） 洋名：Carglumic Acid（JAN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2016年9月28日 薬価基準収載年月日：2016年11月18日 販売開始年月日：2016年12月22日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元（輸入）：レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社 TEL 03-4510-2922 FAX 03-4510-2911 受付時間：9：00～17：00（土日・祝日・年末年始を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.recordatirarediseases.com/ja |

本 I F は 2020 年 10 月 改 訂 の 添 付 文 書（第 1 版） の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

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

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. I Fとは

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

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

| | | | |
|----------------------|----|--------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 11. その他 | 33 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 34 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | 1. 警告内容とその理由 | 34 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 | 2. 禁忌内容とその理由 | 34 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 34 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 34 |
| 6. RMPの概要 | 2 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 34 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 34 |
| 1. 販売名 | 3 | 7. 相互作用 | 35 |
| 2. 一般名 | 3 | 8. 副作用 | 36 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 36 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | 10. 過量投与 | 36 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 4 | 11. 適用上の注意 | 37 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | 12. その他の注意 | 37 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 39 |
| 1. 物理化学的性質 | 5 | 1. 薬理試験 | 39 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | 2. 毒性試験 | 39 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 5 | X. 管理的事項に関する項目 | 42 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 1. 規制区分 | 42 |
| 1. 剤形 | 6 | 2. 有効期間 | 42 |
| 2. 製剤の組成 | 7 | 3. 包装状態での貯法 | 42 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 7 | 4. 取扱い上の注意 | 42 |
| 4. 力価 | 7 | 5. 患者向け資材 | 42 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 7 | 6. 同一成分・同効薬 | 42 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | 7. 国際誕生年月日 | 42 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 7 | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 42 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 8 | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 42 |
| 9. 溶出性 | 8 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 42 |
| 10. 容器・包装 | 8 | 11. 再審査期間 | 43 |
| 11. 別途提供される資材類 | 8 | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 43 |
| 12. その他 | 8 | 13. 各種コード | 43 |
| V. 治療に関する項目 | 9 | 14. 保険給付上の注意 | 43 |
| 1. 効能又は効果 | 9 | XI. 文献 | 44 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 9 | 1. 引用文献 | 44 |
| 3. 用法及び用量 | 9 | 2. その他の参考文献 | 44 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 10 | XII. 参考資料 | 45 |
| 5. 臨床成績 | 11 | 1. 主な外国での発売状況 | 45 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 25 | 2. 海外における臨床支援情報 | 48 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 25 | XIII. 備考 | 50 |
| 2. 薬理作用 | 25 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 50 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 27 | 2. その他の関連資料 | 50 |
| 1. 血中濃度の推移 | 27 | | |
| 2. 薬物速度論のパラメータ | 28 | | |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 28 | | |
| 4. 吸収 | 28 | | |
| 5. 分布 | 31 | | |
| 6. 代謝 | 31 | | |
| 7. 排泄 | 32 | | |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 33 | | |
| 9. 透析等による除去率 | 33 | | |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 33 | | |

略語表

| 略語・記号 | 英語 | 日本語 |
|----------------------|--|-------------------------------------|
| Ac | Total amount of drug excreted in urine | 尿中総排泄量 |
| AUC _{0-∞} | Area under the concentration-time curve from time zero to infinite time after dosing | 投与後 0 時間から投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-t} | Area under the concentration-time curve from time zero to the real time corresponding to the last concentration after dosing | 投与後 0 時間から投与後最終測定時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| Clr | Renal clearance | 腎クリアランス |
| Cl _{tot} /F | Total clearance | 全身クリアランス |
| C _{max} | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| CPS I | Carbamoyl phosphate synthase I | カルバミルリン酸合成酵素 I |
| CYP | Cytochrome(s) P450 | チトクローム P450 |
| ECG | Electrocardiogram | 心電図 |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| FDA | Food and drug administration | 食品医薬品局 |
| HPLC | High performance Liquid Chromatography | 高速液体クロマトグラフィー |
| IVA | Isovaleric acidaemia | イソ吉草酸血症 |
| MMA | Methylmalonic acidaemia | メチルマロン酸血症 |
| MRT | Mean residence time | 平均滞留時間 |
| NAG | N-acetyl-glutamate | N-アセチルグルタミン酸 |
| NAGA | N-acetyl-L-glutamic acid | N-アセチル-L-グルタミン酸 |
| NAGS | N-acetyl-glutamate synthase | N-アセチルグルタミン酸合成酵素 |
| OTC | Ornithine carbamoyl transferase | オルニチントランスカルバミラーゼ |
| PA | Propionic acidaemia | プロピオン酸血症 |
| PT | Preferred term | 基本語 |
| RH | Relative humidity | 相対湿度 |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| SOC | System Organ Class | 器官別大分類 |
| t _{1/2} | Terminal half-life | 消失半減期 |
| TdP | Torsade de Pointes | 心室頻拍 |
| t _{max} | Time to reach the maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| V _d /F | Volume of distribution | 分布容積 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カルグルミン酸は、海外において承認される以前は試薬が使用され、品質及び純度が医薬品として認可される基準に合致していなかったため、1995年にフランスの Orphan Europe SARL 社が主導となり医薬品としての開発に着手した。

開発に際しては、『高純度の化合物（医薬品グレード）としての合成』、『全ての試験方法の開発（分析試験方法や生体試料における試験方法）』及び『新生児、成人どちらにおいても使用可能な特別な処方（分散性錠剤）で、様々な症状に対応可能となるよう投与量を調節できる製剤の開発』を目指した。これらのコンセプトや検討を基に、カルグルミン酸 200 mg を含有する分散性錠剤が開発された。（服用方法については「VIII.11 適用上の注意」の項参照）

NAGS（N-アセチルグルタミン酸合成酵素）欠損症による高アンモニア血症は重篤な疾患であり、患者数が極めて限られていることに加え、代謝不全の症状が突発的に発症するため、前向き介入臨床試験の実施は非常に困難であった。

そのため、Orphan Europe SARL 社は、カルグルミン酸による治療を受けた高アンモニア血症患者を可能な限り追跡調査し、レトロスペクティブ研究として情報集積を行った。その結果、2003年に欧州において、NAGS（原発性）欠損症による高アンモニア血症に対する治療薬として EMA の承認を取得し、その後、米国においても開発が進められ、欧州において実施されたレトロスペクティブ研究の報告書（Carbaglu Retrospective Data Review in NAGS Deficiency）を中心とした調査研究報告により FDA に申請し、2010年に「NAGS の欠損症による急性高アンモニア血症、及び NAGS の欠損による慢性高アンモニア血症に対する治療薬」としての承認を取得し、Carbaglu®として販売されている。

その後、欧州において Orphan Europe SARL 社により、Carbaglu®を投与した全ての有機酸代謝異常症（IVA、MMA 及び PA）患者 57 例に対するレトロスペクティブ研究が実施され、「有機酸代謝異常症（IVA、MMA 及び PA）による高アンモニア血症に対する治療薬」として、2011年に適応症が追加された。米国における適応症追加に関しては、現在開発が進められており、尿素サイクル欠損症（CPS I 欠損症及び OTC 欠損症）、有機酸代謝異常症（MMA 及び PA）患者を対象とした臨床試験が進行中である。

国内においては、NAGS 欠損症における高アンモニア血症に対する本剤の開発要望が日本先天代謝異常学会から提出され、2010年4月27日に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」第3回検討会議において医療上の必要性の高い薬剤として選定された。その後、有機酸代謝異常症（IVA、MMA 及び PA）に対する本剤の開発要望が日本先天代謝異常学会から追加提出され開発企業が公募された。その後、第III相臨床試験及び製造販売後臨床試験を実施し、「NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症（IVA、MMA 及び PA）による高アンモニア血症」を効能・効果として2016年9月に製造販売承認を取得した。2018年10月よりレコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社へ製造販売承認の承継が行われた。本剤は、2018年9月18日に希少疾病用医薬品に指定されている。

カルグルミン酸（商品名：Carbaglu®）は、欧州では2003年にNAGS欠損症による高アンモニア血症で、2011年にIVA、MMA及びPAによる高アンモニア血症で、米国では2010年にNAGS欠損症による高アンモニア血症で承認されている。現在、欧州、米国を含む49の国と地域で承認されている。（2020年9月現在）。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、国内で初めて承認された NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症による「高アンモニア血症」治療剤である。
(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
2. NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者の血中アンモニア値を減少させる。
(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤は、水に分散し、用量調整が容易で分割可能な分散錠である。
(「IV. 2. 製剤の組成」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等 | 有 無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|--------|--|
| RMP | 有 | (「I. 6. RMP」の項参照) |
| 追加のリスク最小化活動として 作成されている資材 | 有 | ・医療従事者向け資材：適正使用ガイド (「XIII. 備考」の項参照) |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 有 | 「X. 14. 保険給付上の注意」参照 |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 安全性検討事項 | | |
|---------------|-------------|------------|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| 該当なし | ・心臓弁膜症、血栓症 | ・長期投与時の安全性 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| ・使用実態下における有効性 | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 医薬品安全性監視計画 |
|--|
| 通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） |
| 追加の医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査（全例調査） |
| 有効性に関する調査・試験の計画 |
| ・使用成績調査（全例調査） |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| リスク最小化計画 |
|--|
| 通常のリスク最小化活動 ・添付文書による情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 |

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

カーバグル®分散錠 200 mg

(2) 洋名

Carbaglu® dispersible tablets

(3) 名称の由来

Carglumic acid (カルグルミン酸) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

カルグルミン酸 (JAN)

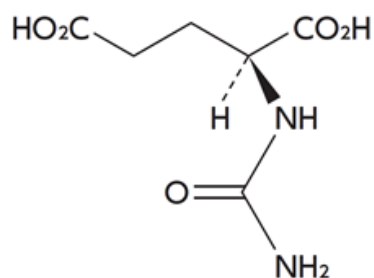
(2) 洋名 (命名法)

Carglumic Acid (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₆H₁₀N₂O₅

分子量 : 190.15

5. 化学名（命名法）又は本質

(2*S*)-2-(Carbamoylamino)pentanedioic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CAS 登録番号：1188-38-1

治 験 番 号：PR-N102

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末又は無色の結晶である。

(2) 溶解性

水にやや溶けにくく、有機溶媒にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：159～163℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]$ （20度，D線）＝ -6.5° ～ -5.5° （1%水溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|-----------|--------------------|-------|------|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | ポリエチレン袋（二重） | 48 ヶ月 | 変化なし |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | +高密度ポリエチレン製ドラム（密封） | 6 ヶ月 | 変化なし |

試験項目：含量、性状、旋光度、乾燥重量、純度試験

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 高速液体クロマトグラフィー

定量法：

高速液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

割線入り分散錠

(2) 製剤の外観及び性状

| | | | |
|------|---|--|---|
| 販売名 | カーバグル®分散錠 200 mg | | |
| 剤形 | 両面に割線、片面に刻印入りの棒状の錠剤 | | |
| 錠剤の色 | 白色 | | |
| 外形 | 表面 | 裏面 | 側面 |
| |  |  |  |
| | 長径約 18.0 mm 短径約 6.0 mm | 質量約 500 mg | 厚さ約 4.6 mm |

(3) 識別コード

| | |
|-------|------------------|
| | カーバグル®分散錠 200 mg |
| 識別コード | cccc |
| 記載場所 | 裏面 |

(4) 製剤の物性

該当資料なし

<分割後の半錠及び1/4錠分割錠の質量偏差及び含量均一性について>

半錠

質量偏差（分割後 480 個、250 mg）：229～263 mg

含量均一性（分割後 60 個）：85～115%の範囲内

1/4 分割錠

質量偏差（分割後 160 個、125 mg）：99～143 mg

含量均一性（分割後 60 個）：75～125%の範囲内

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| | |
|------|---|
| 販売名 | カーバグル®分散錠 200 mg |
| 有効成分 | カルグルミン酸 200 mg (1 錠中) |
| 添加剤 | 結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程における中間体、副生成物または分解物の混在が予想される。

6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|-----------|------------------------------------|-------|---------------------------------------|
| 長期保存試験 | 5℃ | ポリエチレン製ボトル (ポリプロピレン製キャップ、乾燥剤入り) | 36 ヶ月 | 変化なし |
| 加速試験 | 25℃/60%RH | | 6 ヶ月 | 6 ヶ月目で類縁物質ヒダントイン-5-プロピオン酸が僅かに規格外となった。 |

試験項目：含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験 [類縁物質（HPLC）]、製剤均一性、崩壊性、溶出性、分散性、微生物限度試験

<開封後の安定性>

30℃/75%RH で 3 ヶ月（1 日 3 回、開封・密閉を繰り返す）において、安定であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

試験法：溶出試験（パドル法）

試験液：pH6.8 のリン酸塩緩衝液

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

カーバグル®分散錠 200 mg：5 錠、60 錠

（バラ、乾燥剤入りポリプロピレン製キャップ並びにポリエチレン製ボトル）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患による高アンモニア血症

- ・N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症
- ・イソ吉草酸血症
- ・メチルマロン酸血症
- ・プロピオン酸血症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する使用上の注意

適切な食事指導を行った上で、本剤を投与すること。

(解説)

タンパク質の過剰摂取は血中アンモニア濃度の上昇を誘発するため、適切な食事指導の下で本剤による治療を行うことが重要であるとして設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、1日に体重kgあたり100mg～250mgより開始し、1日2～4回に分けて、用時、水に分散して経口投与する。その後は患者の状態に応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用量について

海外レトロスペクティブ研究において、血中アンモニア濃度はいずれの開始用量においても低下したが、100mg/kg/日未満と比較して、100mg/kg/日以上でより速やかに低下する傾向が認められた。海外レトロスペクティブ研究における開始用量別の有害事象の発現回数は、開始用量により有害事象の発現状況に特段の違いは認められなかった。

なお、海外における承認用量として、開始用量は、米国添付文書では、NAGS欠損症の成人及び小児ともに100～250mg/kg/日とされ、欧州添付文書では、NAGS欠損症、イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症のいずれも「100mg/kg/日とし、必要に応じて250mg/kg/日まで増量する」と記載されている。

以上より、NAGS欠損症患者並びにイソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症のいずれも、海外レトロスペクティブ研究において、多くの患者で開始用量が100～250mg/kg/日とされており、国内第III相試験においても開始用量を100～250mg/kg/日として実施され有効性が確認されたこと、欧米の添付文書においても100～250mg/kg/日の投与が推奨されていることから、本邦における開始用量について、NAGS欠損症、イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症のいずれも100～250mg/kg/日と設定した。

血中アンモニア濃度及び患者の状態に応じて用量を調節することが適切である。

用法について

海外レトロスペクティブ研究における本剤の1日投与回数別の被験者割合は、投与期間を通じて、ほとんどの患者で1日2～4回の投与で、本剤投与開始時の年齢別（新生児/非新生児）でも1日投与回数に大きな違いは認められなかった。国内第III相試験では欧米の承認用法・用量を参考に1日投与回数を2～4回とした結果、被験者4例における1日投与回数は、2回が1例、3回が3例であった。

また、海外レトロスペクティブ研究における本剤の1日投与回数は、投与期間を通じて変動があるが病型に関わらず、

ほとんどの患者で1日2~4回投与で、本剤投与開始時の年齢別（新生児/非新生児）でも1日投与回数に大きな違いは認められなかった。

海外の承認用法について、米国添付文書でのNAGS欠損症、欧州添付文書でのNAGS欠損症、イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症のいずれも、1日用量を2~4回に分割して投与することとされている。

以上より、NAGS欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究並びにイソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症による高アンモニア血症患者対象の海外レトロスペクティブ研究において、多くの患者で1日投与回数として2~4回に分割して投与とされており、国内第III相試験においても有効性が確認されたことから、本邦における用法について、NAGS欠損症、イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症のいずれも1日2~4回に分割して投与することが適切と考える。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 投与開始時及び投与中も定期的に、血中アンモニア濃度等の臨床検査値、臨床症状等を確認し、患者の状態に応じて投与量を決定すること。
- 7.2 食事による血中アンモニア濃度の上昇を抑制するため、可能な限り食前に投与することが望ましい。
- 7.3 風邪、過激な運動、食事又は便秘等により高アンモニア血症が悪化した場合は適宜増量すること。また、高アンモニア血症の急性増悪が認められた場合には他の治療法も検討すること。

〈イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症による高アンモニア血症〉

- 7.4 高アンモニア血症が間欠的に生じることから、投与中は定期的に血中アンモニア濃度等の臨床検査値、臨床症状等を確認し、継続投与の必要性を検討すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

(解説)

7.1 血中アンモニア濃度は、本剤の投与量を決定する第一の指標となるため、投与開始時だけでなく投与中も定期的に確認する。血中アンモニア濃度等の臨床検査値、臨床症状等を確認しながら、個々の患者の状態に応じ投与量を決定するとした。

有機酸代謝異常症による高アンモニア血症の場合は、原疾患の病態に伴って高アンモニア血症が間欠的に発症することから、投与中は血中アンモニア濃度を初めとした臨床検査値、臨床症状等を定期的に確認し、本剤の投与を継続する必要があるか否かを検討した上で、継続投与の必要がある場合は個々の患者に応じた適切な投与量を決定するとした。

7.2 一般的に、タンパク質を含む食事を摂取した場合に、タンパク質の腸内における分解によりアンモニアが産生され、血中アンモニア濃度が上昇する。このような食事による血中アンモニア濃度の上昇を抑制するため、食前の投与を推奨している。

7.3 風邪、過激な運動、食事又は便秘等、患者の状態により高アンモニア血症が悪化した場合は、適宜増量する等速やかな対処が望まれる。ただし、急性増悪が認められた場合には生命の危険を伴うことも考えられるため、本剤による治療に限らず他の治療法の併用あるいは他の治療法への変更も検討することが有用である場合がある。

7.4 血中アンモニア濃度は、本剤の投与量を決定する第一の指標となるため、投与開始時だけでなく投与中も定期的に確認する。血中アンモニア濃度等の臨床検査値、臨床症状等を確認しながら、個々の患者の状態に応じ投与量を決定するとした。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

| 試験区分 | 試験の種類 (実施国) | 試験番号 | 対象 | 試験デザイン | 区分 |
|-----------------|--------------------------|----------------------|--|---------------------------|----|
| 臨床薬理試験 | BA 比較試験 (海外) | P●148 | 健康成人男性 (12 例) | オープン、無作為化、クロスオーバー (単回) | 参考 |
| | マスバランス試験 (海外) | SPC313-1 | 健康男性 (3 例) | オープン、非対照 (単回) | 参考 |
| | 薬理的試験 (海外) | - | NAGS 欠損症、PA 及び MMA による高アンモニア血症患 者、並びに NAGS ヘテロ型の 患者 (16 例) | 非盲検 (3 日間) | 参考 |
| 第 III 相試験 | 有効性、安全性、 薬物動態 (国内) | PRN102- P3-01 | NAGS 欠損症及び有機酸代謝 異常症による高アンモニア 血症患者 (日本人 4 例) | 非無作為化、非盲 検、非対照 | 評価 |
| レトロスペク ティブ試験 | 有効性、安全性 (海外) | - | NAGS 欠損症患者 (23 例) | 非盲検、非対照 | 参考 |
| | 有効性、安全性 (海外) | OE-CGA001- OA2009 | 有機酸代謝異常症による高 アンモニア血症患者 (57 例) | 非盲検、非対照 | 参考 |

(2) 臨床薬理試験

1) 外国人高アンモニア血症患者を対象とした薬力学的試験 (外国人データ) ¹⁾

外国人の NAGS 欠損症、PA 及び MMA 患者、並びに NAGS 欠損症ヘテロ型患者を対象に、4~8 時間の絶食後、体重が 25 kg 未満の被験者では本剤 100 mg/kg/日、25 kg 以上の被験者では本剤 2.2 g/m²/日を 3 日間投与とし、本剤投与前及び投与後にはトレーサーとして ¹⁵N 塩化アンモニウム又は ¹³C 酢酸ナトリウムが経口又は胃ろう投与された。本剤は、窒素の排泄を改善し、尿素生成を増加させた。薬力学的作用の結果を下表に示す。

外国人患者における薬力学的作用

| 被験者背景 | 病型 | 血漿中アンモニア濃度 ($\mu\text{mol/L}$) | | 血漿中尿素濃度 ^a | | 血漿中グルタミン濃度 ($\mu\text{mol/L}$) | |
|------------|--------------------------|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| | | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 |
| 18 歳 女性 | NAGS 欠損症 ^b | 47.0 \pm 25.2 | 10.0 \pm 1.70 | 1.20 \pm 0.200 17.0 \pm 17.0 | 2.70 \pm 0.200 137 \pm 70.0 | 485 \pm 78.8 | 335 \pm 36.4 |
| 51 歳 女性 | NAGS 欠損症 ^b | 12.3 \pm 4.60 | 16.3 \pm 5.40 | 3.60 \pm 0.00 59.0 \pm 50.0 | 3.60 \pm 0.200 101 \pm 68.0 | 472 \pm 35.7 | 453 \pm 20.6 |
| 58 歳 女性 | NAGS 欠損症 ^c | 105 \pm 25.9 | 46.3 \pm 12.0 | 1.70 \pm 0.200 146 \pm 87.0 | 6.00 \pm 0.400 909 \pm 605 | 597 \pm 68.1 | 405 \pm 17.5 |
| 6 歳 男性 | PA ^c | 39.7 \pm 4.70 | 34.4 \pm 7.10 | 4.70 \pm 0.400 585 \pm 478 | 4.30 \pm 0.100 1840 \pm 1530 | 621 \pm 33.7 | 363 \pm 28.9 |

| 被験者背景 | 病型 | 血漿中アンモニア濃度 ($\mu\text{mol/L}$) | | 血漿中尿素濃度 ^a | | 血漿中グルタミン濃度 ($\mu\text{mol/L}$) | |
|-------------|------------------|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| | | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 |
| 11歳 女性 | PA ^c | 58.0 \pm 5.50 | 48.3 \pm 4.80 | 5.20 \pm 0.400 2340 \pm 1470 | 5.80 \pm 0.300 3400 \pm 2020 | 573 \pm 34.7 | 339 \pm 15.5 |
| 8歳 女性 | PA ^c | 61.4 \pm 5.50 | 61.9 \pm 6.60 | 5.30 \pm 0.400 2020 \pm 1420 | 6.40 \pm 0.500 3180 \pm 2000 | 534 \pm 31.5 | 308 \pm 11.9 |
| 5歳 男性 | PA ^c | 78.8 \pm 12.2 | 40.1 \pm 3.20 | 2.90 \pm 0.100 821 \pm 614 | 3.50 \pm 0.200 673 \pm 418 | 686 \pm 26.3 | 472 \pm 43.3 |
| 1歳3ヵ月 女性 | PA ^c | 47.4 \pm 10.0 | 35.8 \pm 14.3 | 4.60 \pm 0.500 561 \pm 427 | 4.80 \pm 0.200 895 \pm 760 | 492 \pm 24.4 | 397 \pm 24.7 |
| 13歳 女性 | PA ^c | 38.9 \pm 6.00 | 31.0 \pm 11.2 | 3.60 \pm 0.500 442 \pm 251 | 3.80 \pm 0.300 1000 \pm 670 | 364 \pm 36.3 | 203 \pm 12.3 |
| 9歳 女性 | PA ^c | 89.2 \pm 20.2 | 49.9 \pm 10.6 | 2.30 \pm 0.300 415 \pm 293 | 3.70 \pm 0.400 1440 \pm 1060 | 565 \pm 17.8 | 263 \pm 22.8 |
| 10ヵ月 男性 | PA ^c | 85.4 \pm 3.60 | 56.8 \pm 7.30 | 6.10 \pm 0.0 2710 \pm 1640 | 6.10 \pm 0.0 2720 \pm 1590 | 323 \pm 14.9 | 237 \pm 21.9 |
| 1歳5ヵ月 | PA ^c | 61.2 \pm 3.30 | 55.8 \pm 4.90 | 5.70 \pm 0.0 — | 5.80 \pm 0.200 — | 316 \pm 8.80 | 227 \pm 13.1 |
| 3歳 男性 | PA ^c | 54.0 \pm 6.30 | 26.4 \pm 3.90 | 3.10 \pm 0.200 1040 \pm 762 | 4.20 \pm 0.300 1760 \pm 1500 | 458 \pm 24.2 | 434 \pm 30.2 |
| 5歳7ヵ月 女性 | PA ^c | 103 \pm 16.7 | 86.2 \pm 16.7 | 5.60 \pm 0.300 2480 \pm 1840 | 5.20 \pm 0.200 1410 \pm 1480 | 372 \pm 8.40 | 351 \pm 8.40 |
| 5歳5ヵ月 女性 | PA ^c | 82.0 \pm 10.6 | 41.6 \pm 14.5 | 5.10 \pm 0.300 1820 \pm 1050 | 5.00 \pm 0.0 1560 \pm 966 | 394 \pm 10.0 | 343 \pm 6.40 |
| 1歳5ヵ月 男性 | MMA ^c | 47.8 \pm 6.10 | 37.8 \pm 4.40 | 3.60 \pm 0.600 498 \pm 334 | 3.20 \pm 0.0 805 \pm 568 | 563 \pm 31.8 | 380 \pm 45.6 |

平均値 \pm 標準偏差、—：該当せず

a：上段：血漿中尿素濃度 (mmol/L)、下段：放射標識された尿素濃度 ($\mu\text{mol/L}$)

b：トレーサーとして¹⁵N塩化アンモニウム投与

c：トレーサーとして¹³C酢酸ナトリウム投与

2) QT/QTc 評価²⁾

国内第 III 相臨床試験において 12 誘導心電図の検査所見に異常は認められなかった。

本剤の QT 延長リスクを 2 試験における外国人健康志願者 15 例及び外国人患者 143 例 (NAGS 欠損症患者 23 例を含む) を対象に評価した。外国人健康志願者及び外国人患者における最高血漿中濃度はプルキンエ線維における強心作用の潜在的可能性に対する影響を検討した試験における無影響濃度 [10^{-4} M (19 $\mu\text{g/mL}$)] より低値であった。また、ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈の潜在的可能性に関する臨床的評価」で催不整脈作用を示唆する有害事象として挙げられている「TdP」「突然死」「心室性頻脈」「心室細動及び心室粗動」「失神」及び「てんかん発作」の発現は認められなかった。さらに、外国人健康志願者及び外国人患者における ECG データでは、QT/QTc 延長は認められず、ECG データは全て正常範囲であった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第 III 相試験 [PRN102-P3-01 試験] ²⁾

試験概要

| | |
|----------|---|
| 目的 | NAGS 欠損症及び有機酸血症による高アンモニア血症患者における、本剤の有効性及び安全性の検討 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、非対照試験 |
| 対象 | 日本人の N-アセチルグルタミン酸合成酵素 (NAGS) 欠損症及び有機酸血症 [メチルマロン酸血症 (MMA)、プロピオン酸血症 (PA) 及びイソ吉草酸血症 (IVA)] による高アンモニア血症患者 |
| 主な選択基準 | 以下の①又は②のいずれかに該当し、登録時の血中アンモニア濃度が実施医療機関の基準値上限を超えている患者 ①生化学的検査により NAGS 欠損症が疑われる患者 ②有機酸血症 (MMA、PA 及び IVA) 患者 |
| 試験方法 | 本剤の以下の規定用量を 1 日 2~4 回に分割して 1 錠当たり約 2.5 mL 以上の水に懸濁し、速やかに経口投与することとした。乳幼児など飲用が困難な場合、胃経管チューブを用いて速やかに投与することとした。 <u>NAGS 欠損症 (投与期 2 週間、中間評価期 2 週間)</u> ①投与 1 日目から投与 5 日目まで 本剤 100 mg/kg/日~250 mg/kg/日 ②投与 5 日目で降 治験責任医師又は治験分担医師判断で、個々の患者の血中アンモニア濃度、状態等を参考に適宜増減することとした。 <u>有機酸血症 (投与期 5 日間、最大 2 週間まで投与可能)</u> ①投与 1 日目から投与 5 日目まで 本剤 100 mg/kg/日~250 mg/kg/日 ②投与 5 日目 (再投与 5 日目) 以降、継続投与する場合 治験責任医師又は治験分担医師判断で、個々の患者の血中アンモニア濃度、状態等を参考に適宜増減することとした。 |
| 有効性評価項目 | 血中アンモニア濃度 |
| 安全性評価項目 | 有害事象、生理学的検査、12 誘導心電図及び臨床検査 |
| 薬物動態評価項目 | 血漿中カルグルミン酸濃度 |
| 統計手法 | ①有効性解析 登録時 (投与開始前) 及び被験薬投与期の血中アンモニア濃度の要約統計量を算出した。要約統計量を含めた一覧表を作成し、図を作成した。 ②薬物動態解析 血漿中カルグルミン酸濃度の要約統計量を算出した。要約統計量を含めた一覧表を作成し、図を作成した。 ③安全性解析 有害事象は MedDRA/J の SOC 及び PT 別に要約した。生理学的検査及び臨床検査は、評価時期別に要約統計量を算出した。12 誘導心電図は、評価時期別に臨床的な問題の有無を要約した。 |

【結果】

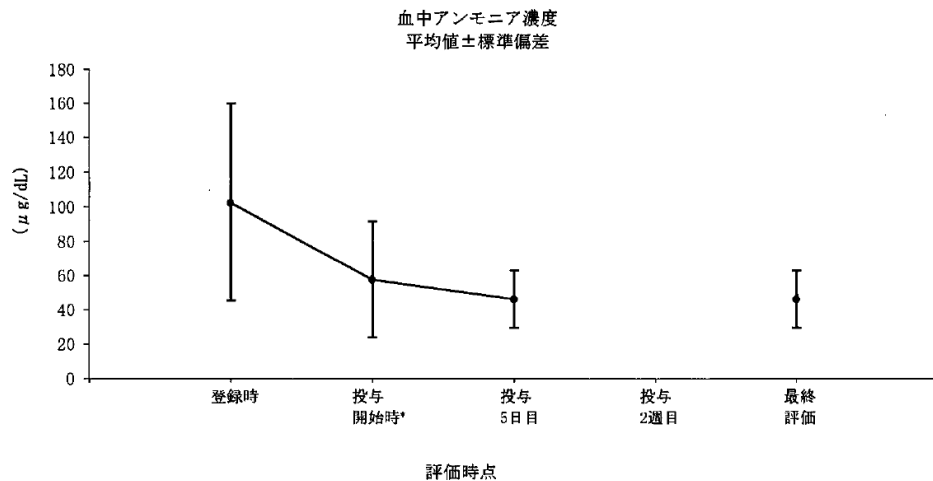
登録された 5 例中、投与前中止例を除く 4 例に本剤が投与され、4 例すべてが評価対象症例となった。4 例はいずれも有機酸代謝異常症患者であった。4 例はすべて男性で、血中アンモニア濃度 (平均値±標準偏差) は $102.5 \pm 57.2 \mu\text{g/dL}$ 、原疾患の診断分類は PA が 2 例、MMA 及び IVA がそれぞれ 1 例であった。

有効性

血中アンモニア濃度 (平均値±標準偏差) は、登録時では $102.5 \pm 57.2 \mu\text{g/dL}$ 、投与開始時では $57.8 \pm 33.9 \mu\text{g/dL}$ 、投与

5 日目では 46.3±16.7 µg/dL であった。最終評価時の血中アンモニア濃度 (46.3±16.7 µg/dL) はベースラインに比べ減少した。また、4 例中 3 例 (PA 1 例、MMA 1 例及び IVA 1 例) において投与後約 2 時間で血中アンモニア濃度は正常範囲に到達した。PA 1 例では投与数時間以内には低下が認められなかったが、投与 5 日後にはほぼ正常範囲に到達した。

血中アンモニア濃度の推移図 (有効性解析対象集団)



*: 原則として治験薬初回投与後 2~4 時間後

日本人患者における用法・用量及び血中アンモニア濃度

| 症例 | 被験者 1 | 被験者 2 | 被験者 3 | 被験者 4 |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 病型 | IVA | MMA | PA | PA |
| 用法・用量 | 118 mg/kg/日、分 2 | 115 mg/kg/日、分 3 | 103 mg/kg/日、分 3 | 110 mg/kg/日、分 3 |
| 1 日ごとの用量 (mg) | 1000、1000 | 1000、1000、1000 | 1600、1400、1400 | 1200、1200、1200 |
| 投与期間 (日) | 4 | 6 | 5 | 5 |
| 血中アンモニア濃度 (µg/dL) | | | | |
| 基準値 | 30-80 µg/dL | 0-70 µg/dL | 12-66 µg/dL | 5-43 µg/dL |
| 投与開始前 | 184 | 98 | 74 | |
| 投与 1 日目* ¹ | 40 | 70 | 99 | |
| 投与 3~5 日目* ² | 28 | 51 | 67 | |

*1: 本剤初回投与約 2 時間後に測定された。

*2: 本剤投与約 2~5 時間後の範囲で測定された。

安全性

試験の中間評価時において、有害事象は 4 例 5 件 (血中トリグリセリド増加、尿中血陽性、ケトアシドーシス/下痢、高揚状態)、副作用は 1 例に 1 件 (高揚状態) 認められた。重篤な有害事象は 1 例 1 件 (ケトアシドーシス) であったが、被験薬との因果関係は否定された。重篤な副作用、死亡に至った有害事象、重要な有害事象は認められなかった。程度別有害事象は、軽度では「下痢」「血中トリグリセリド増加」及び「尿中血陽性」がそれぞれ 1 例 1 件、中等度では「ケトアシドーシス」及び「高揚状態」がそれぞれ 1 例 1 件であったが、重度では認められなかった。程度別副作用は、中等度では「高揚状態」が 1 例 1 件であったが、軽度及び重度では認められなかった。

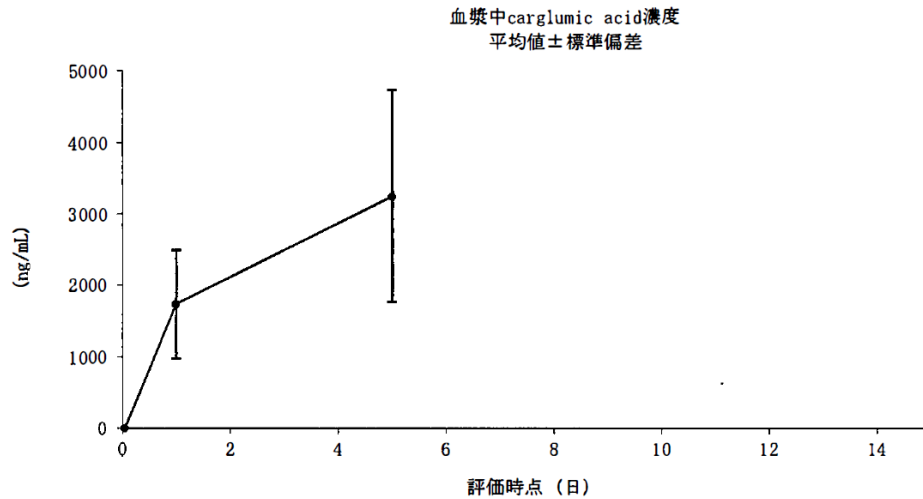
発現時期別有害事象及び副作用は、投与期ではそれぞれ 4 例 5 件及び 1 例 1 件であったが、後観察期ではいずれも認められなかった。

臨床検査値、生理学的検査及び 12 誘導心電図では、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

薬物動態

血漿中カルグルミン酸濃度（平均値±標準偏差）は、投与開始時では 1731.0±756.9 ng/mL、投与 5 日目では 3245.0±1486.5 ng/mL であった。

血漿中カルグルミン酸濃度の推移図（薬物動態解析集団）



2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

使用成績調査計画の骨子

| | |
|------------|--|
| 目的 | 使用実態下における安全性及び有効性の把握 |
| 調査方法 | 全例調査方式 |
| 対象患者 | 本剤が投与された全症例 |
| 調査期間（観察機関） | 販売開始から9年間（観察期間は、本剤の開始から終了まで。） |
| 予定症例数 | 本剤が投与された全症例 |
| 主な調査項目 | 患者背景、本剤の投与状況、併用薬/併用療法、安全性、有効性（血中アンモニア濃度等）等 |

(7) その他

1) NAGS 欠損症患者を対象としたレトロスペクティブ研究 (外国人データ) ³⁾

試験概要

| | |
|------------|---|
| 目的 | N-アセチルグルタミン酸合成酵素 (NAGS) 欠損症患者における本剤のレトロスペクティブデータレビュー |
| 試験デザイン | 非対照、レトロスペクティブ、記述式レビュー |
| 対象 | NAGS 欠損症患者 23 例 |
| 主な選択基準 | NAGS 欠損症と診断され、カルグルミン酸を 1 回以上投与された患者 |
| 試験方法 | 1 日投与量は「<100 mg/kg」「100~250 mg/kg」「>250 mg/kg」の 3 つのカテゴリーに分類し、集計した。 |
| 有効性の主要評価項目 | 短期及び長期投与における血漿中アンモニア濃度、血漿中グルタミン濃度、血漿中シトルリン濃度 |
| 有効性の副次評価項目 | 身長及び体重並びに食事の関係、身長及び体重、神経学的状態、精神運動学的状態、肝機能 |
| 安全性評価項目 | 有害事象、臨床検査 |
| 薬物動態評価項目 | 血中カルグルミン酸濃度 |

【結果】

本剤の投与を受けた 23 例のうち男性は 14 例 (60.9%)、女性は 9 例 (39.1%) で 19 例に NAGS 遺伝子変異が確認された。ホモ型 NAGS 遺伝子変異は 14 例、ヘテロ型 NAGS 遺伝子変異は 4 例に認められた。

投与開始時において新生児は 9 例、2~11 ヶ月齢は 9 例、1~13 歳は 5 例、体重 (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様) は 5.3 [2.6, 43.0] kg であった。

用法・用量群別症例数は、1 日 1 回では「<100 mg/kg で 4 例 (17.4%)」「100~250 mg/kg で 1 例 (4.3%)」、1 日 2 回では「<100 mg/kg で 16 例 (69.6%)」「100~250 mg/kg で 2 例 (8.7%)」、1 日 3 回では「<100 mg/kg で 14 例 (60.9%)」「100~250 mg/kg で 10 例 (43.5%)」「>250 mg/kg で 1 例 (4.3%)」、1 日 4 回では「<100 mg/kg で 14 例 (60.9%)」「100~250 mg/kg で 12 例 (52.2%)」「>250 mg/kg で 3 例 (13.0%)」、1 日 5 回では「<100 mg/kg で 2 例 (8.7%)」であった。

23 例の投与期間 [平均値±標準偏差 (中央値)] は 97.8±67.6 ヶ月 (95.1 ヶ月)、その範囲は 7.4~248.5 ヶ月であった。被験薬の投与を受けた全 23 例が安全性解析対象症例に、そのうち有効性解析対象症例は 21 例であった。

有効性

<主要評価項目>

血漿中アンモニア濃度

血中アンモニア濃度の推移を下表に示す。最終評価時におけるカルグルミン酸の投与期間は 95.1 [7.4, 248.5] ヶ月であった。

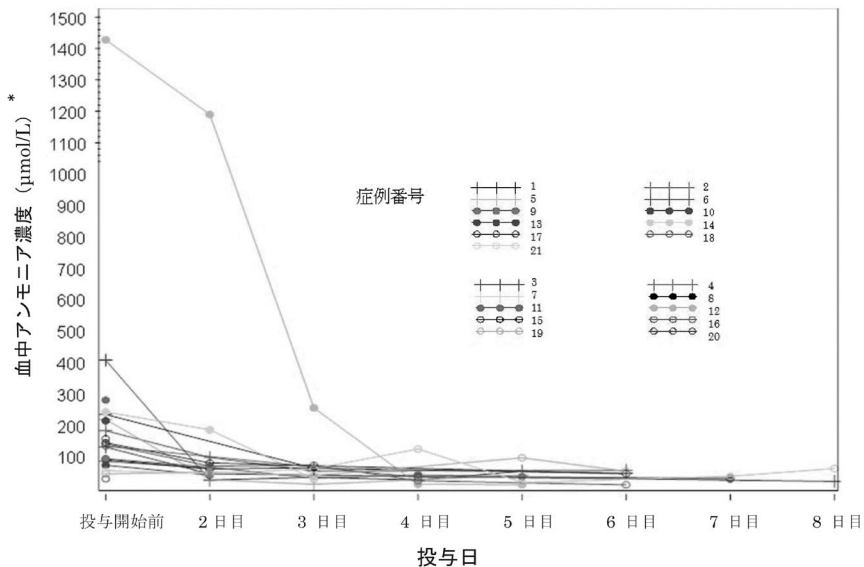
1 日用量及び血中アンモニア濃度の推移

| 時点 | 1 日用量 (mg/kg) | | 血中アンモニア濃度 (µg/dL) | |
|---------|------------------|------|----------------------|------|
| | 中央値 [最小値, 最大値] | 例数 | 中央値 [最小値, 最大値] | 例数 |
| 投与開始前 | - | - | 255.6 [52.2, 2570.4] | 20 例 |
| 投与 1 日目 | 142.0 [100, 396] | 19 例 | - | - |
| 投与 2 日目 | 140.0 [59, 325] | 7 例 | 110.7 [45.0, 2142.0] | 14 例 |
| 投与 3 日目 | 118.0 [36, 194] | 4 例 | 97.2 [19.8, 459.0] | 11 例 |
| 投与 4 日目 | 106.0 [98, 231] | 3 例 | 53.1 [21.6, 223.2] | 6 例 |
| 最終評価時 | 16.0 [5, 47] | 15 例 | 5.0 [12.6, 754.2] | 21 例 |

中央値 [最小値, 最大値]

短期投与時の血漿中アンモニア濃度は、著しく高値であった1例（1428 $\mu\text{mol/L}$ ）を除き、投与後24～48時間後にほぼ正常範囲に達し、著しく高値であった1例も投与後3日までには正常範囲に達した。
 長期投与時の血漿中アンモニア濃度は、データ収集期間の最後に代謝不全を発症し、かつ用量が著しく低かった2例（それぞれ2 mg/kg/日及び9 mg/kg/日）を除き、正常範囲を維持していた。

血漿中アンモニア濃度の推移（症例別）

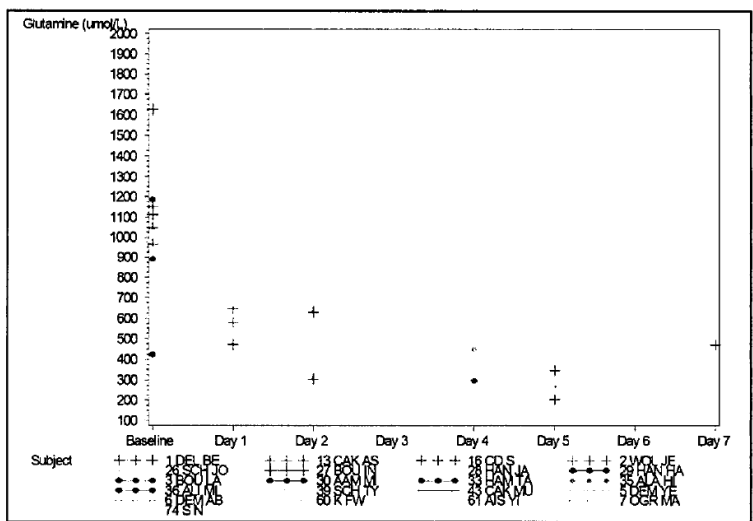


* 換算式 : 1 $\mu\text{g/dL}$ = 1.8 $\mu\text{mol/L}$

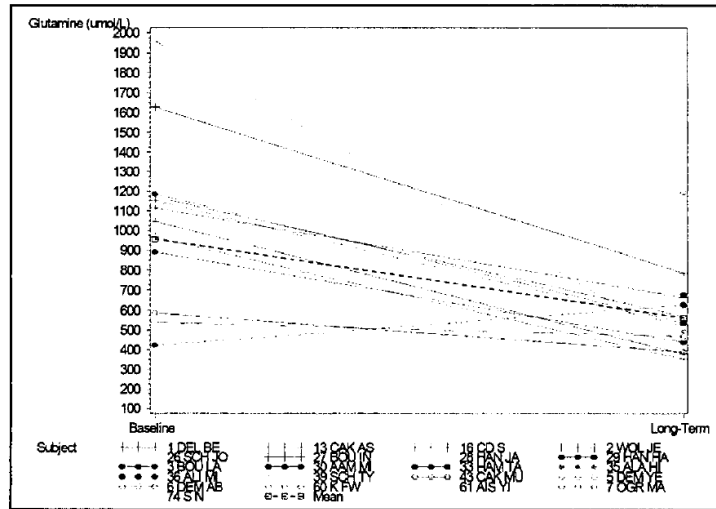
血漿中グルタミン濃度

短期投与時に著明に高値であった血漿中グルタミン濃度は、投与後24～48時間以内に正常範囲に達した。
 長期投与時の血漿中グルタミン濃度は継続投与により維持され、全ての患者で正常範囲であった。

短期投与時の血漿中グルタミン濃度の推移



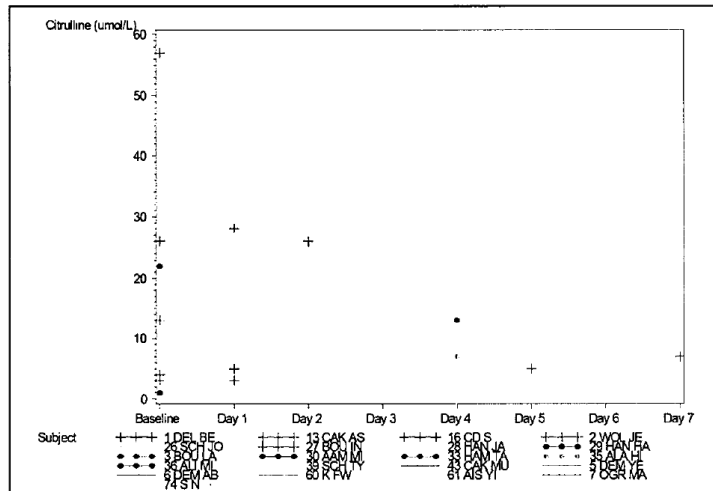
長期投与時の血漿中グルタミン濃度の推移



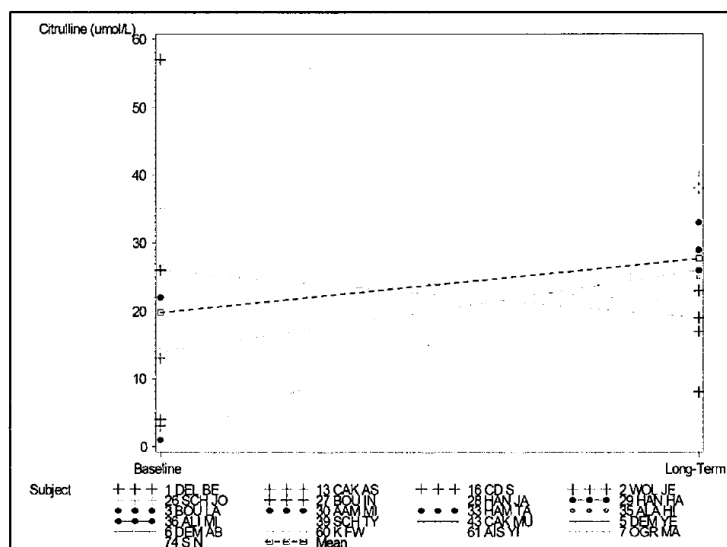
血漿中シトルリン濃度

短期投与時の血漿中シトルリン濃度は、投与前に異常高値及び異常低値であった患者を含め、投与後4~7日以内に正常範囲に達した。長期投与時の血漿中シトルリン濃度は継続投与により正常範囲を維持していた。血漿中シトルリン濃度はほとんどのNAGS欠損症患者（15例）で正常範囲を示し、その推移は正常化の傾向が認められた。

短期投与時の血漿シトルリン濃度の推移



長期投与時の血漿シトルリン濃度の推移



<副次評価項目>

身長及び体重並びに食事の関係

カロリー摂取量の記録及び報告は不定期で、さらにそれらの報告は高アンモニア血症発症の初回報告時に限られたため、解析には限界があり、長期投与による摂取カロリー量並びに身長及び体重の直接的な関連性は示せなかった。また、蛋白摂取量が身長及び体重に及ぼす影響を解析したが、関連性は示せなかった。蛋白制限療法の軽減による本剤並びに身長及び体重の関連性を探索的に解析するため、蛋白摂取量と身長・体重のデータを蓄積・解析した結果、身長及び体重の改善と蛋白摂取制限なしとの関連性が認められた。

神経学的状態、精神運動学的状態

神経学的状態では、投与前に「異常あり」であった7例（70.0%）は、投与後では5例（50%）が「正常」、2例（20%）が「異常あり」であった。投与前に「正常」であった3例（30.0%）は、全例が投与後も「正常」であり、長期投与時の神経学的状態の有意な改善が示唆された（ $p=0.025$, McNemar's test）。

精神運動学的状態では、投与前に「発達遅滞」であった4例（57.1%）は、投与後では2例（28.6%）が「正常」、残り2例（28.6%）が「発達遅滞」であった。投与前に「正常」であった3例（42.9%）は、全例とも投与後も「正常」であり、長期投与時の精神運動学的状態の改善に有意差は認められなかった（ $p=0.157$, McNemar's test）。

肝機能

投与前に「異常あり」であった2例（20.0%）は、いずれも投与後は「正常」であった。投与前に「正常」であった8例（80.0%）は、全例とも投与後も「正常」であり、長期投与時の評価において、肝臓の状態の悪化した被験者はいなかった。

安全性

有害事象は 17/23 例に 118 件認められ、そのほとんどが原疾患に関連する事象であった。カルグルミン酸投与との因果関係が「関連あり」の有害事象は「治療非遵守」及び「味覚障害」の各1例1件であった。

よくみられる器官別大分類（SOC）別有害事象は、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」がそれぞれ 43.5%（10/23 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 30.4%（7/23 例）、「神経系障害」が 26.1%（6/23 例）、「血液およびリンパ系障害」が 21.7%（5/23 例）、「耳および迷路障害」「精神障害」「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」がそれぞれ 17.4%（4/23 例）であった。死亡例は2例で、1例は発熱、徐呼吸、脳症を伴う多臓器不全、他の1例は肺

炎発症後の重度の高アンモニア血症であったが、いずれも因果関係は「関連なし」と判断された。

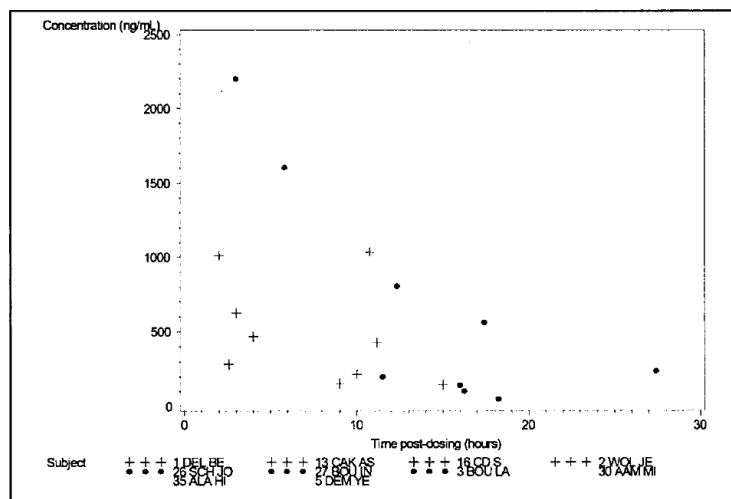
死亡した2例を含め、重篤な有害事象は10/23例に35件（多臓器不全/脳症/徐呼吸/発熱/ジスキネジア/幻覚/肺炎、高アンモニア血症/肺炎、無力症/嘔吐、異常行動/小発作てんかん/精神運動亢進/痙攣発作/耳感染/疼痛、虫垂炎/嘔吐、傾眠/異常便/嘔吐、尿道瘻/歩行障害/頭痛/傾眠/嘔吐、神経系障害/尿失禁/便失禁/対麻痺、脱水/嘔吐、腹痛/嘔吐）認められた。これら35件の重篤な有害事象の因果関係は、「未記載（not mentioned）」が6件、「おそらく関連なし」2件、「不明」が1件で、残りは全て「関連なし」であった。

投与中止に至る有害事象は認められなかった。

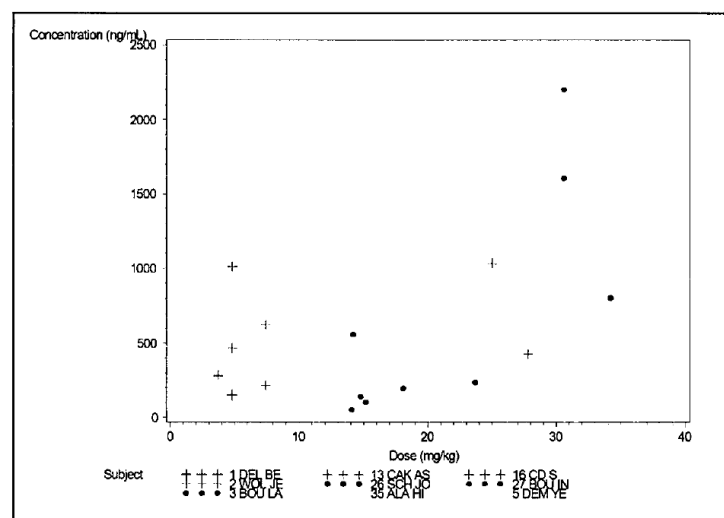
薬物動態

各投与時の用量は、最小用量が100 mg、最大用量が600 mgであった。血液試料の採取時期は投与後1.55時間から27.25時間までであった。血漿中カルグルミン酸濃度は、最小値が50.7 ng/mL、最大値が2200 ng/mLであった。

投与後経過時間別血漿中カルグルミン酸濃度の時間推移



用量別血漿中カルグルミン酸濃度



2) 有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者を対象としたレトロスペクティブ研究 [OE-CGA001-0A2009]
(外国人データ) ⁴⁾

試験概要

| | |
|------------|--|
| 目的 | <p><u>主目的</u> 有機酸代謝異常症代償不全エピソードにおける高アンモニア血症患者におけるカルグルミン酸に対する反応の検討</p> <p><u>副目的</u> 人口統計学的特性の検討、カルグルミン酸に対する臨床的及び生物学的反応、安全性の評価</p> |
| 試験デザイン | 多施設共同、レトロスペクティブ、Phase IIIb 試験 |
| 対象 | 有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者 57 例 |
| 主な選択基準 | プロピオン酸血症 (PA)、メチルマロン酸血症 (MMA) 又はイソ吉草酸血症 (IVA) と診断され、投与時の高アンモニア血症エピソードが 1 回以上報告され、投与前の血中アンモニア濃度が 60 $\mu\text{mol/L}$ 以上の患者 |
| 試験方法 | 試験結果参照 |
| 有効性の主要評価項目 | 血漿中アンモニア濃度の変化 |
| 有効性の副次評価項目 | <p><u>バイオマーカー</u> 血漿中アンモニア濃度、血漿中アミノ酸濃度、血漿中及び尿中有機酸濃度、血漿中重炭酸濃度、血漿中及び尿中ケトン体濃度</p> <p><u>臨床症状及びマーカー</u> 臨床症状、神経学的状態、精神医学的状态、精神運動学的状態、肝臓の状態、呼吸器の状態</p> |
| 安全性評価項目 | 有害事象、臨床検査、併用薬 |
| 統計手法 | <p>15 日目以前に投与を中止し、かつ中止後 24 時間以降の血漿中アンモニア濃度の増加が最終測定時に比し >20% の場合、新しいエピソードと定義した。</p> <p>15 日目以後に投与を継続した場合、血漿中アンモニア濃度の増加が最終測定時に比し >20% の場合も新しいエピソードとみなした。有効性解析対象集団は、少なくとも 1 回以上投与され、1 エピソードに対し投与前値及び最終評価時の血漿中アンモニア濃度を有する患者とした。なお、逸脱症例のうち、軽微な場合は有効性解析対象に含めたが、重要な場合は有効性解析対象に含めなかった。</p> |

【結果】

被験薬の投与を受けた 57 例が安全性解析対象症例となり、そのエピソード回数別の内訳は、1 回が 48 例、2 回が 8 例、3 回が 1 例であった。41 例が有効性解析対象となり、そのエピソードの回数は 1 回が 34 例、2 回が 6 例、3 回が 1 例であった。

有機酸代謝異常症患者における投与日別用量 (平均値 \pm 標準偏差) は、1 日目が 145.3 \pm 130.6 mg/kg、2 日目が 130.9 \pm 140.2 mg/kg、3 日目が 131.6 \pm 158.6 mg/kg、4 日目が 124.3 \pm 166.9 mg/kg、5 日目が 96.3 \pm 60.5 mg/kg で、15 日目は 91.6 \pm 71.0 mg/kg であった。

有機酸代謝異常症患者における投与期間 (平均値 \pm 標準偏差) は 5.5 \pm 4.6 日、MMA 患者、PA 患者及び IVA 患者における投与期間 (平均値 \pm 標準偏差) はそれぞれ 6.1 \pm 4.6 日、5.2 \pm 5.0 日及び 3.5 \pm 1.7 日であった。

有効性

有効性解析対象集団 41 例における診断分類別例数は、MMA が 21 例 (51.2%)、PA では 16 例 (39.0%)、IVA では 4 例 (9.8%) であった。

<主要評価項目>

有機酸代謝異常症患者における血漿中アンモニア濃度 (平均値 \pm 標準偏差) は、ベースラインが 350.7 \pm 321.3 $\mu\text{mol/L}$ 、投与 1 日目が 227.6 \pm 163.9 $\mu\text{mol/L}$ 、2 日目が 113.9 \pm 83.2 $\mu\text{mol/L}$ 、3 日目が 71.8 \pm 40.6 $\mu\text{mol/L}$ 、4 日目が 51.5 \pm 33.0 $\mu\text{mol/L}$ 、5 日目が 51.9 \pm 26.5 $\mu\text{mol/L}$ で、15 日目は 98.2 \pm 62.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。

MMA 患者における血漿中アンモニア濃度（平均値±標準偏差）は、ベースラインが 296.9±206.2 μmol/L、投与 1 日目が 236.7±150.9 μmol/L、2 日目が 125.2±84.8 μmol/L、3 日目が 84.4±45.6 μmol/L、4 日目が 52.5±34.0 μmol/L、5 日目が 57.9±26.5 μmol/L で、15 日目は 151.8±8.7 μmol/L であった。

PA 患者における血漿中アンモニア濃度（平均値±標準偏差）は、ベースラインが 355.0±326.8 μmol/L、投与 1 日目が 190.9±160.5 μmol/L、2 日目が 80.7±39.1 μmol/L、3 日目が 52.5±26.7 μmol/L、4 日目が 38.2±17.8 μmol/L、5 日目が 33.8±17.0 μmol/L で、15 日目は 44.5±16.3 μmol/L であった。

IVA 患者における血漿中アンモニア濃度（平均値±標準偏差）は、ベースラインが 666.8±692.2 μmol/L、投与 1 日目が 337.3±252.0 μmol/L、2 日目が 189.7±153.6 μmol/L、3 日目が 71.6±36.1 μmol/L、4 日目が 115.5 μmol/L、5 日目は 67.5±36.1 μmol/L であった。

IVA、MMA 及び PA 患者における血漿中アンモニア濃度の正常範囲への到達時間（平均値±標準偏差、以下同様）は 2.4±3.0 日、血漿中アンモニア濃度の正常範囲への到達時間はそれぞれ 1.9±1.5 日、3.0±4.2 日及び 2.3±1.5 日であった。

高アンモニア血症発現毎の 1 日用量及び血中アンモニア濃度の推移（全体 *1）

| 時点 | 1 日用量 (mg/kg) | | 血中アンモニア濃度 (μg/dL) | |
|---------|---------------------|--------|-----------------------|--------|
| 投与開始前 | - | | 387.0 [136.8, 2939.4] | (48 回) |
| 投与 1 日目 | 105.3 [17.9, 909.1] | (67 回) | 306.9 [17.6, 1098.9] | (32 回) |
| 投与 2 日目 | 98.8 [20.0, 909.1] | (59 回) | 170.1 [39.6, 747.9] | (44 回) |
| 投与 3 日目 | 94.9 [16.7, 909.1] | (44 回) | 115.4 [43.2, 332.1] | (32 回) |
| 投与 4 日目 | 86.7 [20.0, 909.1] | (38 回) | 80.1 [26.1, 236.7] | (22 回) |
| 最終評価時 | 94.9 [6.6, 909.1] | (67 回) | 93.6 [27.0, 284.4] | (48 回) |

中央値 [最小値, 最大値]、括弧内の回数は高アンモニア血症発現数

*1: MMA と誤診断された 1 例を含む

血中アンモニア濃度が 60 μmol/L (108 μg/dL) 以下に到達するまでの期間は、69%の患者で 2 日以内、81%の患者で 3 日以内であった。

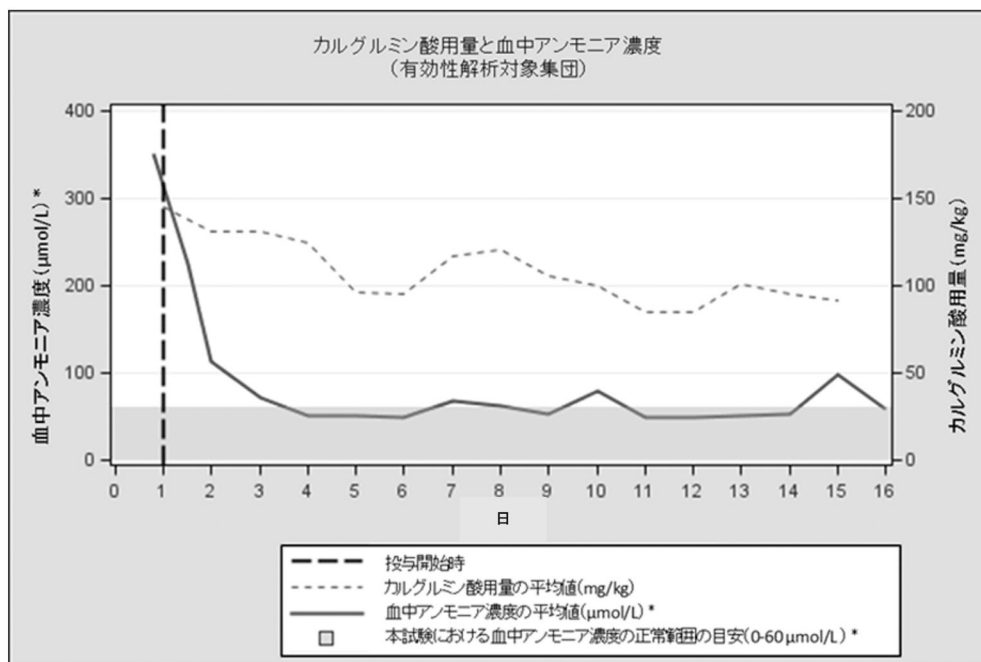
病型別の高アンモニア血症発現毎の 1 日用量及び血中アンモニア濃度の推移

| 病型・症例数 | IVA (5 例) | MMA (24 例) | PA (27 例) |
|-------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 年齢 (月齢) | 0 [0, 45] | 0 [0, 118] | 7 [0, 265] |
| 体重 (kg) | 2.6 [2.0, 16.0] | 2.9 [1.9, 26.5] | 7.6 [1.9, 75.3] |
| 評価期間 (日) | 5 [2, 5] | 5 [1, 15] | 4 [1, 16] |
| 1 日用量 (mg/kg) | | | |
| 投与 1 日目 | 150.0 [50.0, 200.0] (5 回) | 117.6 [17.9, 259.3] (28 回) | 100.0 [30.0, 909.1] (33 回) |
| 最終評価時 | 150.0 [25.0, 355.8] (5 回) | 74.1 [16.6, 204.1] (28 回) | 100.0 [6.6, 909.1] (33 回) |
| 血中アンモニア濃度 (μg/dL) | | | |
| 投与開始前 | 783.0 [295.2, 2939.4] (4 回) | 446.0 [137.0, 1562.4] (25 回) | 383.4 [136.8, 2160.0] (19 回) |
| 最終評価時 | 81.0 [48.6, 167.4] (4 回) | 104.4 [77.4, 171.0] (25 回) | 75.6 [57.6, 114.7] (19 回) |

中央値 [最小値, 最大値]、括弧内の回数は高アンモニア血症発現数

16 日間を超えて継続投与されたケースは 67 回の高アンモニア血症エピソード中、3 回であった。

血中アンモニア濃度の推移



* 換算式 : $1\mu\text{g}/\text{dL} = 1.8\mu\text{mol}/\text{L}$

<副次評価項目>

血漿中アミノ酸濃度

データの散在と、最終評価時の有効症例が 1 例であった項目があり、厳密な評価はできなかったが、血漿アミノ酸濃度に大きな変動はみられなかった。グルタミン酸で高値から正常値、及び正常値から低値への著明な低下が認められた。他の全ての項目で緩やかな低下が認められた。

血漿中・尿中有機酸濃度

血漿中有機酸濃度に関しては利用可能なデータが不十分であり解析できなかった。

有効性解析対象集団における尿中有機酸濃度に関しては、MMA 患者では投与後の尿中メチルマロン酸濃度の減少傾向が、PA 患者では尿中プロピオン酸濃度の減少傾向が認められた。IVA 患者では利用可能なデータが少なく評価できなかった。

血漿中重炭酸濃度

有機酸代謝異常症患者における投与後の血漿中重炭酸濃度は投与前に比し増加傾向で、MMA、PA 及び IVA 患者における投与後の血漿中重炭酸濃度はいずれもベースラインに比べて増加傾向が認められた。

血漿中・尿中ケトン体濃度

有効性解析対象集団における血漿中・尿中ケトン体濃度については、利用可能なデータが少なく評価できなかった。

臨床症状及びマーカー

有機酸代謝異常症患者における投与後の臨床症状、神経学的状態、精神医学的状态、精神運動学的状態、肝臓の状態及び呼吸器の状態はベースラインに比べて改善傾向が認められた。

MMA 患者における投与後の臨床症状、神経学的状態、精神医学的状态、精神運動学的状態、肝臓の状態及び呼吸器の状態は投与前に比し改善傾向であった。

PA 患者における投与後の臨床症状、神経学的状態、精神医学的状态、精神運動学的状態、肝臓の状態及び呼吸器の状態はベースラインに比べて改善傾向が認められた。

一方、IVA 患者における臨床症状及びマーカーについては、最終評価時の症例数が 1 例であったため、評価できなかった。

安全性

安全性解析対象集団における診断分類別例数は、MMA では 24 例（42.1%）、PA では 27 例（47.4%）、IVA では 5 例（8.8%）、その他では 1 例（1.8%）であった。

有害事象は 25/57 例（43.9%）に 74 件、副作用は 9/57 例（15.8%）に 24 件認められた。

死亡に至った有害事象は 7/57 例（12.3%）に 11 件（死亡、状態悪化、状態悪化/気道感染、心原性ショック/高血糖、多臓器不全、高乳酸血症/メチルマロン酸尿症、神経系障害/呼吸停止）認められたが、因果関係は「神経系障害」を除き、「関連なし」と判断された。重篤な有害事象（死亡を含む）は 13/57 例（22.8%）に 22 件（死亡、状態悪化、状態悪化/気道感染、心原性ショック/高血糖、多臓器不全/無尿/心肺停止/播種性血管内凝固、高乳酸血症/メチルマロン酸尿症、神経系障害/呼吸停止、肝機能異常/感染、呼吸不全/脳症、各種物質毒性、下痢、心停止、肝酵素上昇）認められ、死亡以外では因果関係は「心停止」「下痢」「肝酵素上昇」「脳症」「呼吸不全」が「不明」、それ以外は「関連なし」と判断された。

重篤な副作用は 5 例（8.8%）に 6 件、重度の有害事象は 13 例（22.8%）に 23 件であったが、中止に至った有害事象及び減量又は増量に至った有害事象は報告されなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フェニル酪酸ナトリウム

2. 薬理作用

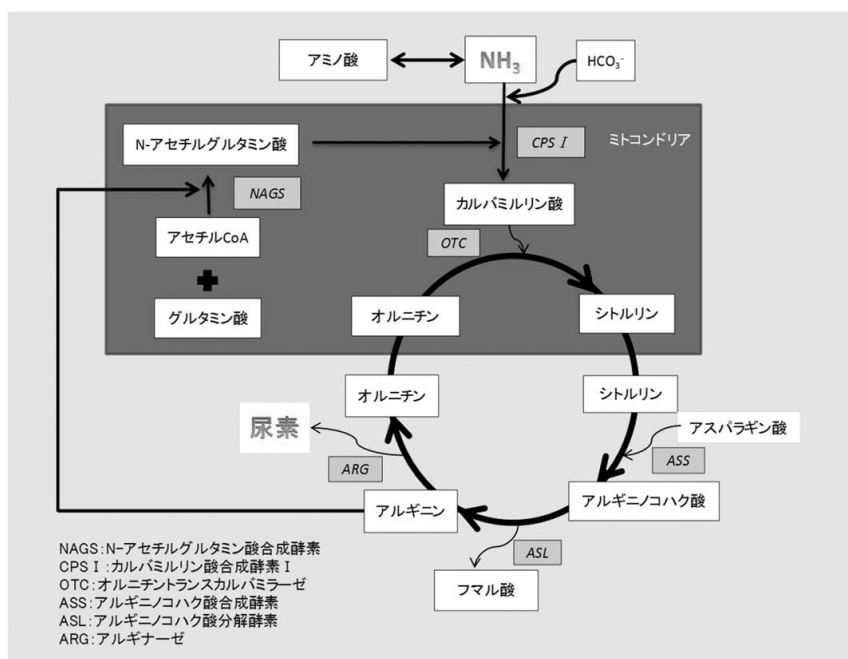
(1) 作用部位・作用機序

N-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）欠損症は、尿素サイクル異常症の一つであり、NAGS 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝疾患である。尿素サイクルの最初のステップを担うカルバミルリン酸合成酵素 I（CPS I）の活性化に必要な N-アセチルグルタミン酸（NAG）を合成出来ないことにより、高アンモニア血症を呈する。

イソ吉草酸血症（IVA）、メチルマロン酸血症（MMA）及びプロピオン酸血症（PA）は、有機酸代謝異常症に分類されており、アミノ酸代謝経路の酵素欠損による常染色体劣性遺伝疾患である。蓄積した中間代謝物により NAGS が阻害されることにより、タンパク異化ストレスを契機に間欠的に高アンモニア血症を呈する。

カルグルミン酸は NAG の構造類似体であり、NAG に代わって CPS I を活性化し、尿素サイクルを賦活化させることにより血中アンモニア濃度を低下させる。

尿素サイクル概念図



(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

<参考>

1) ラット肝の CPS I を用いた *in vitro* 試験⁵⁾

カルグルミン酸と N-カルバミル-L-グルタミン酸 (NCGA) は N-アセチル-L-グルタミン酸 (NAGA) と同様に CPS I を活性化し、50%有効濃度 (平均値±標準誤差) は $1.18 \pm 0.06 \sim 1.67 \pm 0.11$ mM であった。NAGA の 50%有効濃度は $0.097 \pm 0.013 \sim 0.11 \pm 0.01$ mM と *in vitro* ではカルグルミン酸の 12~15 倍の活性を示した。

2) ラットにおける致死用量の酢酸アンモニウムに対するカルグルミン酸の作用⁶⁾

24 時間絶食した SD ラットに NCGA 1 mmol/kg 又は 4 mmol/kg を腹腔内投与した 1 時間後に、致死用量 (LD 99.9) の酢酸アンモニウム 10.8 mmol/kg を腹腔内投与し、30 分を超えて生存した数を評価した。

その結果、比較対照群である NAGA 4 mmol/kg 群では 22% (7/32 匹)、L-アルギニン 1 mmol/kg 群では 24% (5/21 匹) が、L-グルタミン酸 4 mmol/kg 群では 8% (1/13 匹) が生存したのに対し、カルグルミン酸 1 mmol/kg 群では 61% (14/23 匹)、4 mmol/kg 群では 76% (29/38 匹) が 30 分を超えて生存し、NCGA のアンモニア毒性に対する保護作用が認められた。

3) 部分肝切除ラットにおける酢酸アンモニウム負荷後の血中アンモニア濃度に及ぼす影響⁷⁾

雄 SD ラットの間葉及び外側左葉を切除して、2/3 部分肝切除ラットを作製した。切除 13 時間後、カルグルミン酸 1 mmol/kg を腹腔内に投与し、その 1 時間後に酢酸アンモニウム 3.4 mmol/kg (ラット致死用量の約 1/3) を腹腔内に投与した。カルグルミン酸及び酢酸アンモニウムはいずれもリン酸緩衝溶液に溶解し、対照群にはリン酸緩衝液を投与した。酢酸アンモニウム投与 30 分後に、エーテル麻酔下で腹部大動脈から採血し血中アンモニア濃度を測定した。

その結果、対照群の血中アンモニア濃度 $415.72 \pm 166.38 \mu\text{mol/L}$ ($n=11$) に対し、カルグルミン酸 1 mmol/kg 群は $278.09 \pm 60.02 \mu\text{mol/L}$ ($n=11$) と有意に低い血中アンモニア濃度を示した ($p < 0.05$)。

4) NAGS 欠損 (Nags^{-/-}) モデルマウスを用いた試験⁸⁾

生化学的処置により生存した成熟期におけるカルグルミン酸及び L-シトルリンの効果について、雌雄 6 週齢の Nags^{-/-}マウスを用いて検討した。Nags^{-/-}マウスに溶媒対照 (水)、カルグルミン酸水溶液、L-シトルリン水溶液及びカルグルミン酸+L-シトルリン水溶液をそれぞれ摂取させた。

カルグルミン酸及び L-シトルリンの濃度は、約 150 mg/kg/日の投与量になるように調製した。

①溶媒対照群では 24 時間以内に全例が死亡し、L-シトルリン水溶液を摂取した群では、24~48 時間以内に全例が死亡した。カルグルミン酸水溶液及びカルグルミン酸+L-シトルリン水溶液を摂取した群での 14 日時点の生存率は、それぞれ 50%及び 89%であった。また、カルグルミン酸水溶液群及びカルグルミン酸+L-シトルリン水溶液群は 30 日を超えて生存した。

②Nags^{+/+}マウス、Nags^{+/-}マウス、カルグルミン酸処置 Nags^{-/-}マウス及びカルグルミン酸+L-シトルリン処置 Nags^{-/-}マウスの血漿中アンモニア濃度に有意な差は認められなかったが、生化学的処置を中止した Nags^{-/-}マウスの血漿中アンモニア濃度は他の群に比べ有意に高く ($p < 0.0001$)、重篤な高アンモニア血症の症状 (嗜眠、けいれん、横臥、除脳硬直) が発現した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

- 1) 日本人の IVA、MMA 及び PA による高アンモニア血症患者（男性 4 例、6～16 歳）に本剤を経口投与したときの各被験者の血漿中未変化体濃度は、下表のとおりであった²⁾。

日本人患者における血漿中未変化体濃度

| 症例・病型 | 1 日用量 (mg/kg) | 採血直前の用量 (mg/kg) | 評価時期 | 血漿中未変化体濃度 (ng/mL) ^a |
|---------------|------------------|--------------------|---------|-----------------------------------|
| 症例 1 (IVA) | 118 | 58.8 | 投与 1 日目 | 924 |
| | | | 投与 4 日目 | 1850 |
| 症例 2 (MMA) | 115 | 38.5 | 投与 1 日目 | 2680 |
| | | | 投与 3 日目 | 5350 |
| 症例 3 (PA) | 103 | 32.6 | 投与 1 日目 | 1940 |
| | | | 投与 5 日目 | 2900 |
| 症例 4 (PA) | 110 | 36.6 | 投与 1 日目 | 1380 |
| | | | 投与 5 日目 | 2880 |

a : 投与 1 日目における血漿中未変化体濃度は本剤初回投与約 2 時間後、投与 3～5 日目における血漿中未変化体濃度は本剤投与約 2～5 時間後の範囲で測定された。

- 2) 健康成人男性 12 例にカルグルミン酸 100 mg/kg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、下表のとおりであった（外国人データ⁹⁾）。

単回投与時の薬物動態パラメータ

| C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-t} (ng・h/mL) | T _{max} (h) | t _{1/2} (h) | V _d /F (L) | CL _r (mL/min) |
|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 2708±818 | 21126±6580 | 3.00 [2.00, 4.00] ^a | 6.00±1.50 ^b | 2783±1107 | 295±73 |

n=12、平均値±標準偏差

a : 中央値 [最小値, 最大値]

b : n=11

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

外国人健康成人男性 12 例にカルグルミン酸 100 mg/kg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータをモデルに依存しない方法で算出した⁹⁾。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

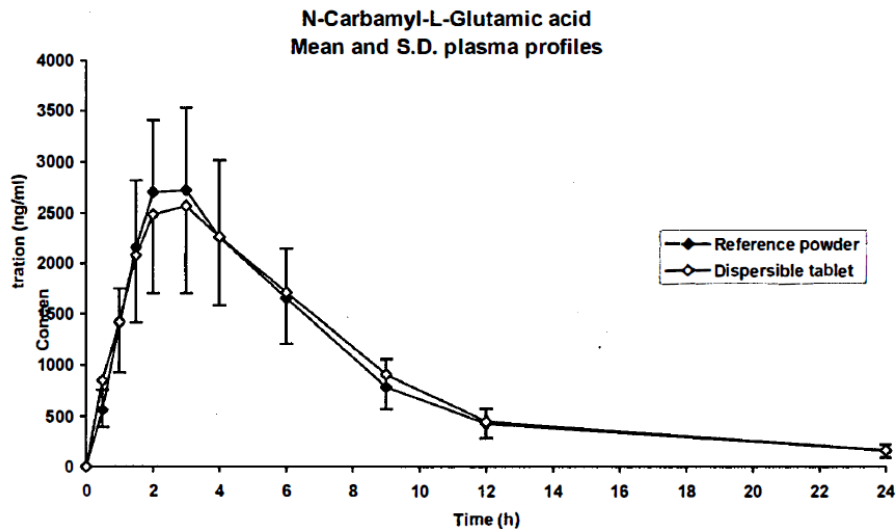
4. 吸収

バイオアベイラビリティ比較試験（外国人データ）¹⁰⁾

健康成人男性 12 例を対象に本剤及びカルグルミン酸散剤 100 mg/kg をクロスオーバーで単回投与し、薬物動態を検討した。

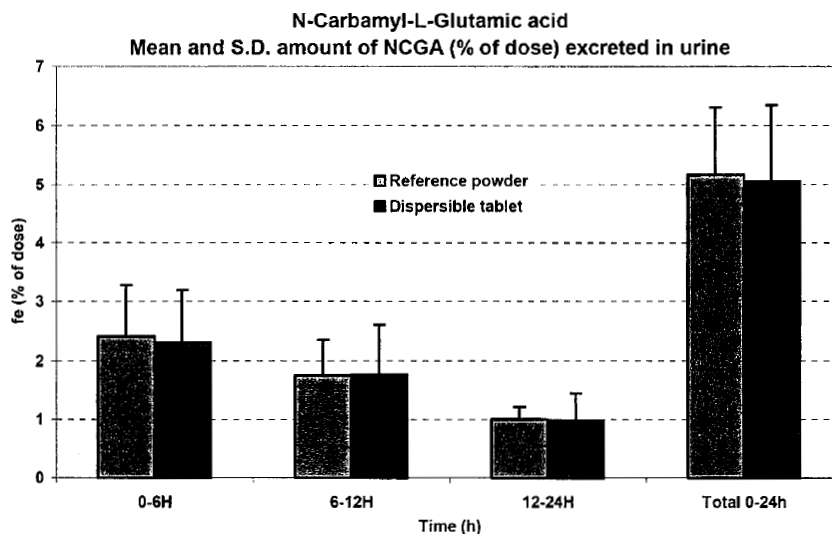
カルグルミン酸散剤群における血漿中カルグルミン酸濃度は投与後 2.0～4.0 時間で最高値に到達し（1800～4800 ng/mL）、本剤群における血漿中カルグルミン酸濃度は投与後 1.5～4.0 時間で最高値に到達した（1760～4300 ng/mL）。血漿中カルグルミン酸濃度の推移は、いずれの製剤においても、投与後 12 時間までの速やかな消失と投与後 12～24 時間までの緩やかな消失の 2 相性を示した。

単回経口投与時の血漿中カルグルミン酸濃度の推移 (n=12)



投与後 24 時間までの尿中カルグルミン酸排泄率は、いずれの製剤においても約 5%の回収率であった。

単回経口投与時の尿中カルグルミン酸排泄率の推移



両投与群における C_{max} に有意差はなく、製剤間の差に対する 90%信頼区間は 0.83~1.03 であった。 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ にそれぞれ有意差はなく、90%信頼区間はそれぞれ 0.87~1.16 及び 0.86~1.16 であった。両投与群間における t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、MRT、 Ac 、 Cl_{tot}/F 、 V_d/F 及び Cl_r に有意差は認められなかった。

薬物動態パラメータの要約統計量

| | カルグルミン酸散剤群 [平均値±SD (中央値)] | 本剤群 [平均値±SD (中央値)] | 90%信頼区間 |
|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| C _{max} (ng/mL) | 2943±839 (2880) | 2708±818 (2550) | NS ^a 0.83-1.03 |
| T _{max} (h) | 1.5 - 4.0* (2.0) | 2.0 - 4.0* (3.0) | NS ^b |
| AUC _{0-t} (ng/mL・h) | 20850±5297 (22085) | 21126±6580 (19600) | NS ^a 0.87-1.16 |
| AUC _{0-∞} (ng/mL・h) | 22414±5793 (23693) | 22560±7019 (20559) | NS ^a 0.86-1.16 |
| t _{1/2} (h) | 6.67±1.26 (6.55) | 6.00 [#] ±1.50 (5.56) | NS ^c |
| MRT (h) | 8.36±1.09 (8.04) | 8.04±1.53 (7.82) | NS ^c |
| Ac (mg) | 372±82 (381) | 360±96 (330) | NS ^a |
| Cl _{tot} /F (mL/min) | 5784±1864 (5010) | 5784±1742 (5719) | NS ^a |
| V _d /F (L) | 3302±1114 (3091) | 2783±1107 (2657) | NS ^a |
| Clr (mL/min) | 312±91 (276) | 295±73 (290) | NS ^a |

* : 最小値、最大値

: n=11

a : ログ変換されたデータの分散分析 (PROC GLM)

b : 自然データのウィルコクソン符号順位検定 (PROC UNIVARIATE)

c : 自然データの分散分析 (PROC GLM)

<参考> 9)

ラットとイヌにカルグルミン酸を単回経口投与した時、未変化体カルグルミン酸は投与後 2~4 時間で C_{max} を示した。反復経口投与後の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、初回投与時とほぼ同様であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。ラットにおいて C_{max} は用量に従った増加傾向はほとんど認められておらず、AUC₀₋₂₄ は用量増加よりも下回った増加傾向を示した。また、ラット、イヌともに吸収挙動において雌雄差は認められなかった。

妊娠ウサギにカルグルミン酸を単回経口投与した時の未変化体カルグルミン酸の曝露量は、用量依存的に増加したが、反復経口投与後の曝露量は、単回経口投与と比べて低かった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> 9)

授乳期のラットを用いた試験において、乳汁への移行が認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> 9)

ラットに [¹⁴C] カルグルミン酸を単回経口投与した3時間後の放射活性は各組織に広く分布し、標的器官である肝臓にも比較的高く分布した。96時間後にはほとんどの組織で減少した。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考> 9)

ラット、ミニブタ、イヌ、カニクイザル及びヒトの培養肝細胞を用い、[¹⁴C] カルグルミン酸の *in vitro* における代謝の有無を検討したが、いずれの肝細胞においてもカルグルミン酸はほぼ未変化体のままで、代謝物は確認されなかった。カルグルミン酸の最終的な代謝産物である CO₂ は、ラット、イヌで共通であったが、その割合は数%と少なかった。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率¹¹⁾

ヒト肝細胞を用いた CYP1A1/2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 代謝酵素に対する誘導作用を検討したところ、本剤は CYP1A1/2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 代謝酵素を誘導しないことが示唆された。

さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 代謝酵素（CYP1A2、CYP2B6、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5）に対する阻害作用を検討したところ、本剤はいずれの代謝酵素も阻害しないことが示唆された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び排泄経路¹²⁾

外国人健康成人男性 3 例に ¹⁴C 標識化したカルグルミン酸 100 mg/kg を空腹時に単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに投与量の約 9% が尿中に、最大 60% が糞中に排泄された。大部分が未変化体として排泄され、主な代謝物は確認されなかった。投与 24 時間後までの総放射能に対する呼気中累積排泄率は 0.53~3.8% であった。

<参考>⁹⁾

イヌに [¹³C] カルグルミン酸を静脈内投与、ラット及びイヌに [¹⁴C] カルグルミン酸を経口投与した時の主排泄経路は尿中であった。

ラット及びイヌでは、経口投与後速やかに尿、糞及び呼気中に排泄された。

(2) 排泄率¹²⁾

外国人健康成人男性 3 例に ¹⁴C 標識カルグルミン酸を単回経口投与したとき、個々の被験者における投与 168 時間後までの総放射能に対する尿中の累積排泄率は 8.68、8.41 及び 9.75%、糞中の累積排泄率は 72.0、16.5 及び 72.7% であった。

投与 168 時間後までの本剤の未変化体の尿中の累積排泄率は 8.30、7.60 及び 8.80%、糞中の累積排泄率は 61.0、8.50 及び 60.1% であった。

個々の被験者における投与 24 時間後までの総放射能に対する呼気中の累積排泄率は 0.716、3.76 及び 0.528% であった。

推定代謝物として検討された 5 HPA は、糞中においてのみ認められ、個々の被験者における投与 168 時間後までの総放射能に対する糞中の累積排泄率は 0.94、0.67 及び 1.90% であった。

<参考>⁹⁾

イヌにおける単回経口投与と単回静脈内投与で得られた AUC 比から得られた未変化体カルグルミン酸の吸収率は、32~33% であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に対する一般的な注意として設定した。

本剤の投与に際しては問診を十分に行い、本剤の成分に対し過敏症の既往歴が判明した場合には、投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験は極めて少なく、情報が限られていることから設定した。欧州の添付文書では、妊娠中の女性に本剤を処方する場合は注意する旨が記載されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

(解説)

授乳婦に対する使用経験はなく、カルグルミン酸がヒトの乳汁中に分泌されるか否かは確認されていないが、ラットにおいて乳汁中への移行が報告されており、ヒトにおいても乳汁中へ移行する可能性があることから設定した。欧州の添付文書では、本剤使用中の授乳は禁忌とする旨が記載されている。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

(解説)

国内、海外とも高齢者に対する使用経験はないが、一般的に高齢者では生理機能の低下が見られることが多いことから、安全性に対する注意が必要であるとして設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|-------------------|--------------------|------------|-------------|
| | 2%以上 | 2%未満 | 頻度不明 |
| 精神障害 | 高揚状態 ^{注)} | | |
| 神経系障害 | | 神経系障害、味覚異常 | 頭痛 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 多汗症 | 発疹 |
| 胃腸障害 | | | 下痢、嘔吐 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | 発熱 |
| 心臓障害 | | | 徐脈 |
| 臨床検査 | | | トランスアミナーゼ増加 |

頻度は、N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症患者又はイソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症による高アンモニア血症患者を対象とした外国のレトロスペクティブ研究で報告された副作用を併合した結果を記載した。

注)：外国のレトロスペクティブ研究で報告されていないため、国内第III相試験における頻度を記載した。

(解説)

国内第 III 相試験における副作用及び海外のレトロスペクティブ研究における副作用を記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 外箱等で光を避けた状態で、ボトルごと交付すること。

14.1.2 以下の注意点を患者に指導すること。

(1) 服用時

- ・本剤を噛み砕いたり、丸ごと飲み込んだりせず、水に分散させて服用すること。分散に際しては、水以外の液体は使用しないこと。
- ・コップや経口用シリンジ等の容器に本剤 1 錠あたり 2.5 mL 以上の水を加え、静かに振盪して、速やかに分散させること。経口投与が困難な場合は経鼻胃管等による投与を考慮すること。
- ・分散後は速やかに服用すること。
- ・本剤は完全には水に溶けないことから、本剤が容器に残った場合は、再度水に分散させて服用すること。経鼻胃管等の場合は再度水で流して投与すること。

(2) 保存時

- ・開封前は 2～8℃で冷蔵保存し、開封時には室温に戻してから使用すること。開封後はボトルの蓋をしっかりと閉め、湿気を避けて 30℃以下の室温で保存すること。
- ・未使用の錠剤及び分割錠はボトルの中で保存すること。

(解説)

14.1.1 本剤の光に対する安定性は明らかではないことから、患者に薬剤を交付する場合は、外箱等で光を避けた状態でボトルごと交付すること。分割が必要な投与量の場合であっても、ボトルから薬剤を取り出し分割してから交付しないよう注意すること。ボトルは 5 錠入りと 60 錠入りの 2 種類がある。できるだけ残薬が出ないように、また、開封後の安定性は 30℃以下で 3 ヶ月安定であることから、開封後 3 ヶ月を目安に飲み終えるように、5 錠入りボトルと 60 錠入りボトルを組み合わせで交付すること

14.1.2 本剤の服用並びに保存に関して注意喚起が必要な事項があるため、患者に薬剤を交付する際には、(1) 服用時、(2) 保存時の注意事項について十分な指導をすること。

(1) 服用時

本剤は分散錠のため、噛み砕いたり、丸ごと飲み込んだりせず、水に分散させて服用すること。分散させる際は、水以外の液体は使用しないこと。コップや経口用シリンジ等の容器に本剤 1 錠あたり 2.5 mL 以上の水を加え、静かに振盪して、速やかに分散させて服用すること。経口投与が困難な場合は、経鼻胃管等による投与も考慮すること。この場合、作り置きをしないで、分散後は速やかに服用すること。本剤は、完全には水に溶けないため、本剤が容器や経鼻胃管に残った場合について記載した。再度水に分散させて服用するか、あるいは再度水に流して投与すること。

(2) 保存時

開封前は 2～8℃の冷蔵保存をすること。冷蔵庫から取り出し直ぐに開封すると本剤が吸湿する原因となるため、開封時は室温に戻してから使用すること。開封後はボトルの蓋をしっかりと閉め、湿気を避けて 30℃以下の室温で保存すること。未使用の錠剤及び分割して残った分割錠はボトルの中で保存すること。また、ボトルは光があたらないように、外箱の中や引き出しに入れる等して保存すること。分割して残った分割錠は家庭用ラップ等で包む等してからボトルに入れ、次回服用時に優先的に使用すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験において、ヒトに1日250 mg/kgを投与した場合の曝露量(AUC)の約1.7~1.8倍以上の曝露量で、心臓における弁粘液腫様変化及び僧帽弁血栓症の発現頻度の増加及び増悪、血栓に起因する腎梗塞が認められたとの報告がある。

(解説)

非臨床試験¹³⁾において、心臓における弁粘液腫様変化及び僧帽弁血栓症の発現頻度の増加及び増悪、血栓に起因する腎梗塞が認められたと報告されているが、外国のレトロスペクティブ研究、外国の製造販売後の副作用においてヒトでは認められていない。しかし、ヒトにおける影響が明確になっていないことから注意が必要と考え記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹³⁾

| 試験項目 | 動物種 | 投与量又は濃度 | 結果 |
|--|----------------------------|--|---|
| 中枢神経系に及ぼす影響 (Irwin 法、体温) | SD ラット (雌雄 1 群 4 例) | 0、250、500、1000 mg/kg (経口) | 影響なし |
| 心血管系に及ぼす影響 (血圧、心拍数、心電図 [無麻酔下]) | ビーグル犬 (雌雄各 3 例) | 0、250、500、1000 mg/kg (経口) | 250 mg/kg 群：心拍数の減少 その他、血圧、心拍数及び心 電図パラメータへの影響はな し |
| 心血管系に及ぼす影響 (活動電位パラメータ) | 摘出イヌブルキンエ線維 (6 標本) | 0、0.1、1、10、100 µmol/L (<i>in vitro</i>) | 影響なし |
| 呼吸器系に及ぼす影響 (呼吸数、最大吸気流量、 最大呼気流量、吸気時間、 呼気時間、一回換気量、気 道抵抗) | Wistar ラット (雌雄 1 群 4 例) | 0、250、500、1000 mg/kg (経口) | 影響なし |

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁴⁾

| 動物種 (n 数/群) | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | 概略の致死量 (mg/kg) | 特記すべき所見 |
|---------------------|------|----------------|-------------------|-------------------------|
| SD ラット (雌雄各 5/群) | 経口 | 2806 | >2806 | 一般状態、体重及び肉眼的所見 に異常なし |
| SD ラット (雌雄各 5/群) | 静注 | 238.6* | >238.6 | 一般状態、体重及び肉眼的所見 に異常なし |

*：静脈内投与では、生理食塩水における溶解上限の 238.6 mg/kg を投与

(2) 反復投与毒性試験¹⁵⁾

| 動物種/例数 | 投与方法/投与期間 | 投与量 (mg/kg) | 無毒性量 (mg/kg/日) [臨床曝露比] | 主な所見 |
|-------------------------|-----------|-------------------------|------------------------------|--|
| SD 新生児ラット (雌雄各 8/群) | 経口/2 週間 | 0、250、500、 1000、2000 | 500 | 2000 mg/kg 群：全例が死亡 1000 mg/kg 群：1 匹の死亡、橙色便、 胸腺重量の低下、体重増加抑制及び腎盂拡張 |
| 幼若 SD ラット (雌雄各 10/群) | 経口/26 週間 | 0、500、1000 | 500 | 1000 mg/kg 群：唾液分泌過多、肝臓の多巣 性肝細胞壊死及びハーダー腺の壊死性炎症 の増加 |

(3) 遺伝毒性試験¹⁶⁾

遺伝毒性試験の概要

| 試験系 | 動物種 | 投与方法等 | 投与量 (mg/kg/日) 又は処置濃度 | 結果 | |
|--------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------------------|------|
| | | | | S9mix | 変異原性 |
| 復帰突然変異 | ネズミチフス菌 | <i>In vitro</i> S9+、S9- | 0-5000 µg/plate | 存在下 非存在下 | 陰性 |
| | ネズミチフス菌 | <i>In vitro</i> S9+、S9- | 0-5000 µg/plate | 存在下 非存在下 | |
| 染色体異常 | ヒト末梢リンパ球 | <i>In vitro</i> S9+、S9- | 0、46、144、450、 1408 µg/plate | 存在下 非存在下 | 陰性 |
| | ヒト末梢リンパ球 | <i>In vitro</i> S9+、S9- | 0-1000 µg/plate | 存在下 非存在下 | |
| | ヒト末梢リンパ球 | <i>In vitro</i> S9-、中和 | 0、313.9、560.2、 1000 µg/plate | 非存在下/中和化 非存在下/非中和化 | 陰性 |
| 小核試験 | 雌雄 SD ラット | 経口 | 0、2210、3940、 7040 | 陽性 (3940、7040 mg/kg) | |
| | 雌雄 SD ラット | 経口 | 0、2000、7000 | 陰性 | |
| 小核試験 (28 日間) | 幼若雌雄 SD ラット (日齢 28 日) | 経口/4 週間 | 0、500、1000 | 陰性 | |

(4) がん原性試験¹⁷⁾

| 試験系 | 動物種 | 投与方法等 | 投与量 (mg/kg/日) | 結果 |
|-------------------|--------|------------|------------------|---|
| がん原性試験 (104 週) | SD ラット | 経口/1 日 1 回 | 0、100、300、1000 | 1000 mg/kg 群：心臓弁の粘液 腫様変化の発生率増加 僧帽弁血栓症の発現、腎梗 塞。 腫瘍性病変の発生なし |

(5) 生殖発生毒性試験¹⁸⁾

| 試験系 | 動物種 | 投与経路/投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) |
|---|-----------|---|------------------|----------------------------|
| 雌受胎能及び胚・胎児発生 | SD ラット | 経口 雌：交配前 15 日～妊娠 17 日 | 0、500、2000 | 母動物：500 受胎能、胚・胎児形成：2000 |
| 雄受胎能及び雌性周期 (幼若ラット 26 週間反復毒性試験の一部として実施) | 幼若 SD ラット | 経口 雄受胎能 雄：交配前 28 週～妊娠 15 日 未交尾雌：非投与 雌性周期 雌：80 日～86 日もしくは 120 日～133 日 | 0、500、1000 | 雄受胎能及び雌性周期：1000 |
| 胚・胎児発生 | NWZ ウサギ | 経口 雌：妊娠 6 日～18 日 | 0、250、1000 | 親動物：250 胚・胎児：1000 |
| 出生前後の発生並びに母体機能 | SD ラット | 経口 雌：妊娠 6 日～授乳 21 日 | 0、500、2000 | 母動物：500 出生時：500 未満 |

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：カーバグル®分散錠 200 mg 処方箋医薬品^{注)}

有効成分：カルグルミン酸

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：フェニル酪酸ナトリウム

7. 国際誕生年月日

2003 年 1 月 24 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|-----------------|-----------------|---------------|------------------|------------------|
| カーバグル®分散錠 20 mg | 2016 年 9 月 28 日 | 22800AMX00708 | 2016 年 11 月 18 日 | 2016 年 12 月 22 日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2016年9月28日～2026年9月27日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード | HOT（9桁）番号 | レセプト電算処理システム用 コード |
|----------------------------------|-----------------------|-----------|----------------------|
| カーバグル [®] 分散錠 200 mg | 3999041X1026 | 125259002 | 622525901 |

14. 保険給付上の注意

本剤の適応は、「難病の患者に対する医療等に関する法律」（平成 26 年法律第 50 号）に基づく指定難病に、「告示番号 251 尿素サイクル異常症（N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症を含む）」、「告示番号 247 イソ吉草酸血症」、「告示番号 246 メチルマロン酸血症」及び「告示番号 245 プロピオン酸血症」として指定されており、認定を受けた患者は、医療費の自己負担分の一部、または全額が公費負担される。

X I . 文献

1. 引用文献

1. 社内資料：薬力学的試験（外国）
2. 社内資料：第 III 相試験（国内）
3. 社内資料：レトロスペクティブ研究（外国：N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症）
4. 社内資料：レトロスペクティブ研究（外国：有機酸代謝異常症）
5. Vicente Rubio, FUNDACION VALENCLANA DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS report 1998
6. Sangduk Kim et al.: Proc.Nat. Acad. Sci. 69(12) 3530-3533, 1972
7. Jae-Ho Lee et al.: Biochemical and Biophysical Research Communications 248, 391-394, 1998
8. Emilee Senkevitch et al.: Molecular Genetics and metabolism 106, 160-168, 2012
9. 社内資料：薬物動態試験（外国）
10. 社内資料：CTD2.7.6.2（外国）
11. 社内資料：薬物相互作用試験（外国）
12. 社内資料：マスバランス試験（外国）
13. 社内資料：安全性薬理試験（外国）
14. 社内資料：単回投与毒性試験（外国）
15. 社内資料：反復投与毒性試験（外国）
16. 社内資料：遺伝毒性試験（外国）
17. 社内資料：がん原性試験（外国）
18. 社内資料：生殖発生毒性試験（外国）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

カルグルミン酸（商品名：Carbaglu[®]）は現在、欧州では 2003 年に NAGS 欠損症による高アンモニア血症で、2011 年に IVA、MMA 及び PA による高アンモニア血症で、米国では 2010 年に NAGS 欠損症による高アンモニア血症で承認されている。49 の国と地域で承認されている（2020 年 9 月現在）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

下記疾患による高アンモニア血症

- ・ N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症
- ・ イソ吉草酸血症
- ・ メチルマロン酸血症
- ・ プロピオン酸血症

【用法及び用量】

通常、1 日に体重 kg あたり 100 mg～250 mg より開始し、1 日 2～4 回に分けて、用時、水に分散して経口投与する。その後は患者の状態に応じて適宜増減する。

海外での承認状況（2016 年 8 月時点）

| | |
|--------|--|
| 国名 | 欧州 |
| 販売名 | Carbaglu [®] |
| 剤型・規格 | 白色の楕円形で片面に 3 本の割線が刻まれている。錠剤は半分に分割することができる。 200 mg |
| 承認年月日 | 2003 年 1 月 24 日 |
| 効能又は効果 | Carbaglu [®] は以下の疾患の治療に使用する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性 N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症に起因する高アンモニア血症 ・ イソ吉草酸血症に起因する高アンモニア血症 ・ メチルマロン酸血症に起因する高アンモニア血症 ・ プロピオン酸血症に起因する高アンモニア血症 |
| 用法及び用量 | Carbaglu [®] の投与は、代謝障害の治療の経験を積んだ医師の監督下で開始すること。 <u>用法：</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症に対して： 臨床経験に基づき、投与は早ければ誕生日から開始する。初回 1 日量は 100 mg/kg であるが、必要に応じて 250 mg/kg まで増量し、正常な血漿中アンモニア濃度を維持するために患者ごとに調整する。 長期的には、適切な代謝調節が達成されている限り、体重に応じた増量は必ずしも必要ではない；1 日量の範囲は、10 mg/kg から 100 mg/kg。 カルグルミン酸反応性検査 長期投与の開始前には、以下のように各患者のカルグルミン酸に対する反応性を検査することを推奨する。 <ul style="list-style-type: none"> - 昏睡状態の小児には、1 日 100～250 mg/kg の用量から投与を開始し、少なくとも毎回の投与前に血漿中アンモニア濃度を測定する。Carbaglu[®]投与開始後数時間以内にアンモニア濃度が正常化しなければならない。 - 中等度の高アンモニア血症の患者には、一定のタンパク質摂取量を保ちながら、1 日 100～200 mg/kg の用量を 3 日間試験的に投与し、血漿中アンモニア濃度の反復測定を実施する（食 |

| | |
|--|---|
| | <p>前及び食後 1 時間)。正常な血漿中アンモニア濃度が維持されるように用量を調節する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・イソ吉草酸血症 (IVA)、メチルマロン酸血症 (MMA)、及びプロピオン酸血症 (PA) に対して： <p>投与は有機酸血症患者における高アンモニア血症の際に開始する必要がある。最初の 1 日投与量は 100 mg/kg とし、必要に応じて 250 mg/kg まで増量する。</p> <p>次に、正常な血漿中アンモニア濃度を維持するために患者ごとに調整する。</p> <p><u>投与方法：</u></p> <p>本剤は経口投与（必要であればシリンジを用いた経口摂取又は経鼻胃管を通じ）に限る。薬物動態データ及び臨床経験に基づいて、1 日量を 2～4 回に分割して食前又は摂食前に投与することを推奨する。錠剤を半分に分割することによって必要な用法・用量のほとんどに対応できる。場合によっては、錠剤を 4 分の 1 に分割して医師が処方した用法・用量に調節することもできる。錠剤は最低 5～10 mL の水に分散させ、速やかに経口摂取するか、経鼻胃管を介してシリンジで迅速に投与する。</p> <p>懸濁液にはわずかに酸味がある。</p> <p>特別な警告及び使用上の注意</p> <p>治療モニタリング</p> <p>アンモニア及びアミノ酸の血漿中濃度を基準値範囲内に維持する必要がある。</p> <p>カルグルミン酸の安全性に関するデータは非常に少ないため、肝機能、腎機能、心機能及び血液学的検査値の系統的サーベイランスを推奨する。</p> <p>栄養管理</p> <p>蛋白不耐症の症例には、タンパク質制限及びアルギニン補給が必要な場合がある。</p> |
|--|---|

| | |
|--------|---|
| 国名 | 米国 |
| 販売名 | Carbaglu® |
| 剤型・規格 | 割線付き錠剤、200 mg |
| 承認年月日 | 2010 年 3 月 18 日 |
| 効能又は効果 | <p>1. NAGS 欠損症患者における急性高アンモニア血症</p> <p>Carbaglu®は、肝酵素 N-アセチルグルタミン酸合成酵素 (NAGS) 欠損症による急性高アンモニア血症の治療における補助療法剤として、小児及び成人患者に適用される。急性高アンモニア血症の症状発現中は、Carbaglu®を他のアンモニア低減療法（例えば代替経路薬、血液透析及び食事性蛋白摂取制限など）と併用することが推奨される。</p> <p>2. NAGS 欠損症患者における慢性高アンモニア血症に対する維持療法</p> <p>Carbaglu®は、肝酵素 N-アセチルグルタミン酸合成酵素 (NAGS) 欠損症による慢性高アンモニア血症に対する維持療法のため、小児及び成人患者に適用される。</p> <p>維持療法中、他のアンモニア低減療法及び蛋白制限の併用は、血漿中アンモニア濃度に基づき、緩和又は中止しても差し支えない。</p> |
| 用法及び用量 | <p>Carbaglu®の投与は、代謝疾患の治療経験を有する医師が開始する。</p> <p>1. 成人における用法・用量</p> <p>急性高アンモニア血症に対する推奨初回投与量は、100 mg/kg/日～250 mg/kg/日である。他のアンモニア低減療法の併用が推奨される。各患者の血漿中アンモニア濃度及び臨床症状に基づき、投与量を調節する。</p> <p>推奨維持用量は、年齢に応じた血漿中アンモニア濃度正常値を目標として調節する。</p> <p>レトロスペクティブな症例検討において Carbaglu®の維持投与を受けている患者 22 例における</p> |

限られたデータに基づく、維持用量は通常 100 mg/kg/日未満であった。合計 1 日用量を 2~4 分割し、10 mg の位で四捨五入して、100 mg (すなわち、Carbaglu®錠半錠) の位までの概数にする。

2. 成人において経口投与を行うための準備

Carbaglu®錠をそのまま飲み込んだり、かみ砕いたりしてはならない。Carbaglu®錠は、使用直前に水に分散させる。200 mg 錠を 1 錠当たり最低 2.5 mL の水に分散させ、速やかに服用する。Carbaglu®錠は、完全には水に溶けず、溶け残った粒子が混合容器内に残る場合がある。用量が完全に摂取されるよう、混合容器に水を追加してすすぎ、内容物を速やかに飲み込む。他の食物や飲み物に混合して使用することについては、臨床的に調査されていないため、推奨されない。

3. 成人において経鼻胃管投与を行うための準備

経鼻胃管が挿入されている患者の場合、Carbaglu®を次の手順で投与する。

- ・経鼻胃管に水を追加してそそぎ、洗浄する。
- ・200 mg 錠を 1 錠当たり最低 2.5 mL の水に混合する。緩やかに振り混ぜ、速やかに分散させる。
- ・経鼻胃管から分散させた溶液を速やかに投与する。

4. 小児における用法・用量

急性高アンモニア血症に対する推奨初回投与量は、100 mg/kg/日~250 mg/kg/日である。他のアンモニア低減療法の併用が推奨される。各患者の血漿中アンモニア濃度及び臨床症状に基づき、投与量を調節する。

推奨維持用量は、年齢に応じた血漿中アンモニア濃度正常値を目標として増減する。

レトロスペクティブな症例検討において Carbaglu®の維持投与を受けている患者 22 例における限られたデータに基づく、維持用量は通常 100 mg/kg/日未満であった。合計 1 日用量を 2~4 分割する。

5. 小児において経口用シリンジを用いて経口投与を行うための準備

経口用シリンジを介して投与する場合、Carbaglu®を次の手順で投与する。

- ・200 mg 錠を 1 錠当たり 2.5 mL の水に混合し、容器内で濃度 80 mg/mL の溶液を調製する。緩やかに振り混ぜ、速やかに分散させる。
- ・上記の分散させた溶液を適量経口用シリンジで吸い上げ、速やかに投与する。未使用の溶液は廃棄する。
- ・経口用シリンジを最少量の水 (1~2 mL) で満たし、速やかに投与する。

6. 小児において経鼻胃管投与を行うための準備

経鼻胃管が挿入されている患者の場合、Carbaglu®を次の手順で投与する。

- ・200 mg 錠を 1 錠当たり 2.5 mL の水に混合し、容器内で濃度 80 mg/mL の溶液を調製する。緩やかに振り混ぜ、速やかに分散させる。
- ・上記の分散させた溶液を適量経口用シリンジで吸い上げ、速やかに経鼻胃管から投与する。未使用の溶液は廃棄する。
- ・経鼻胃管に水を追加してそそぎ、洗浄する。
他の食物や飲み物に混合して使用することについては、臨床研究がなされていないため、推奨されない。

警告及び使用上の注意

1 高アンモニア血症

急性症候性高アンモニア血症の症状が発現した場合、生命の危険を伴う緊急事態として扱う。

高アンモニア血症の治療には、大量のアンモニアを除去するため、透析、できれば血液透析が

| | |
|--|---|
| | <p>必要になることがある。高アンモニア血症がコントロールできないと、急速に脳損傷／傷害又は死に至る可能性があり、血漿中アンモニア濃度を下げするために必要なあらゆる治療を速やかに行うことが重要である。</p> <p>NAGS 欠損症による高アンモニア血症の管理は、代謝疾患の治療経験を有する医療従事者と協力して行う。</p> <p>Carbaglu®を投与している患者において血漿中アンモニア濃度、神経学的状態、臨床検査及び臨床的反応のモニタリングを継続することが、治療に対する患者の反応を評価する上で極めて重要である。</p> <p>2 治療モニタリング 個別に用量調整し、血漿中アンモニア濃度を年齢に応じた正常範囲内に維持する。</p> <p>3 栄養管理 高アンモニア血症は蛋白質異化反応の結果であることから、完全な蛋白制限を 24～48 時間維持することが推奨される。また異化作用及び窒素代謝回転を抑制するために、最大限にカロリー補給を行う。</p> |
|--|---|

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| | 分類 |
| 米国 FDA : Pregnancy Category | C (2015 年 11 月) |

参考分類の概要

FDA の分類 : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

米国添付文書の記載内容（2019年12月）

特別な患者集団への投与（USE IN SPECIFIC POPULATIONS）

| 出典 | 記載内容（原文） |
|-----------------------|--|
| 米国の添付文書 （2019年12月） | 8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS <抜粋> 8.1 Pregnancy |
| | Risk Summary Although rare case reports of CARBAGLU use in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes, untreated NAGS deficiency can result in irreversible neurologic damage and death in pregnant women [see Warnings and Precautions (5.1) and Clinical Considerations]. In an animal reproduction study, decreased survival and growth occurred in offspring born to rats that received carginic acid at a dose approximately 38 times the maximum reported human maintenance dose. |

欧州の添付文書

| 出典 | 記載内容（原文） |
|-----------------------|---|
| 欧州の添付文書 （2019年12月） | 4. CLINICAL PARTICULARS 4.6 Fertility, pregnancy and lactation |
| | Pregnancy For carginic acid no clinical data on exposed pregnancies are available. Animal studies have revealed minimal developmental toxicity (see section 5.3). Caution should be exercised when prescribing to pregnant women. |

（2）小児への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意の「小児等」の項に記載はない。一方、米国の添付文書は以下のとおりである。

特別な患者集団への投与（USE IN SPECIFIC POPULATIONS）

| 出典 | 記載内容（原文） |
|-----------------------|--|
| 米国の添付文書 （2019年12月） | 8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use |
| | The efficacy of CARBAGLU for the treatment of hyperammonemia in patients with NAGS deficiency from birth to adulthood was evaluated in a retrospective review of the clinical course of 23 NAGS deficiency patients who all began CARBAGLU treatment during infancy or childhood. There are no apparent differences in clinical response between adults and pediatric NAGS deficiency patients treated with CARBAGLU. However, data are limited. |

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

