

審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] カーバグル分散錠200 mg
[一 般 名] カルグルミン酸
[申 請 者 名] 株式会社ポーラファルマ
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 27 日

[審議結果]

平成 28 年 9 月 7 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。

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及び劇薬に該当せず、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]

- ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・ 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。

審査報告書

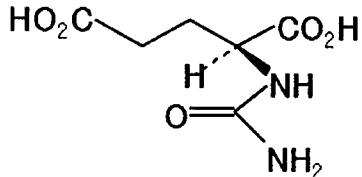
平成 28 年 8 月 23 日

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] カーバグル分散錠 200 mg
[一般名] カルグルミン酸
[申請者] 株式会社ポーラファルマ
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 27 日
[剤形・含量] 1錠中にカルグルミン酸 200 mg を含有する分散錠
[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： C₆H₁₀N₂O₅

分子量： 190.15

化学名：

(日本名) (2S)-2-(カルバモイルアミノ) ペンタン二酸

(英名) (2S)-2-(Carbamoylamino) pentanedioic acid

- [特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(26 薬) 第 357 号、平成 26 年 11 月 20 日付け薬食審査発 1120 第 1 号）

- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 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及びプロピオン酸血症による高アンモニア血症に対する有効性は示され、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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。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。

[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。

[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。

審査報告 (1)

平成 28 年 7 月 25 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] カーバグル分散錠 200 mg
[一 般 名] カルグルミン酸
[申 請 者] 株式会社ポーラファルマ
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 27 日
[剤形・含量] 1錠中にカルグルミン酸 200 mg を含有する分散錠

[申請時の効能又は効果] 下記疾患が関与すると考えられる血中アンモニア濃度の上昇抑制

- ・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

[申請時の用法及び用量] ① N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症

開始用量は 100 mg/kg/日とし、必要に応じて 250 mg/kg/日まで增量する。1 日量は、正常な血中アンモニア濃度を維持できるよう患者ごとに調整する。長期的投与において、適切な代謝調節が実施可能な場合には体重に基づく增量は不要である；投与量の範囲は 10 mg/kg/日～100 mg/kg/日。

② イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症およびプロピオン酸血症

開始用量は 100 mg/kg/日とし、必要に応じて 250 mg/kg/日まで增量する。1 日量は、正常な血中アンモニア濃度を維持できるよう患者ごとに調整する。

[目 次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	24
8. 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	46

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
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 P450	シトクロム P450
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IR	Infrared absorption spectroscopy	赤外吸収スペクトル
LSC	Liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled to a mass-mass spectrometry detection	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
MS	Mass spectrometry	質量分析
NAG	N-acetylglutamate	N-アセチルグルタミン酸
NAGS	N-acetylglutamate synthase	N-アセチルグルタミン酸合成酵素
NMR	Nuclear magnetic resonance spectroscopy	核磁気共鳴スペクトル
OTM	Olive tail moment	オリーブテイルモーメント
RH	Relative humidity	相対湿度
t _{max}	Time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
UV-VIS	Ultraviolet-visible absorption spectroscopy	紫外可視吸収スペクトル
5-HPA	3-[(4S)-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]propanoic acid	3-[(4S)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]プロパン酸
Diaza	(4S)-2,7-dioxo-1,3-diazepane-4-carboxylic acid	(4S)-2,7-ジオキソ-1,3-ジアゼパン-4-カルボン酸
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	— (該当なし)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	— (該当なし)	カーバグル分散錠
本薬	— (該当なし)	カルグルミン酸

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

カーバグル分散錠（本剤）は、Orphan Europe SARL 社によって開発されたカルグルミン酸（本薬）を有効成分として含有する経口剤である。

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 遺伝子の不活性変異により N-アセチルグルタミン酸（NAG）が合成されないことで、尿素サイクルの最初のステップであるカルバミルリン酸合成酵素 I（CPS I）が活性化されず、アンモニアが過剰に蓄積して高アンモニア血症、高グルタミン血症及び低シトルリン血症等を呈する常染色体劣性遺伝疾患である。NAGS 欠損症は、新生児型（完全欠損）と遅発型（部分欠損）に分類される。新生児型は、出生後間もなく高アンモニア血症を発症し、脳浮腫、昏睡等により死亡することが多く、5 年生存率は 22% である。また、生存例の 90% 以上においても中等度から重度の不可逆的な神経性及び精神運動性障害を有する（*N Engl J Med* 1981; 304: 543、*Eur J Pediatr* 1991; 150: 353-6）。遅発型は乳児期以降に発症し、感染、受傷、外科手術、妊娠等のタンパク異化亢進に伴うアンモニア過剰蓄積による高アンモニア血症を発症し（*Pediatrics* 2006; 118: 460-70）、5 年生存率は 41% である。また、生存例の 28% においても神経発達障害を呈するとされている（*N Engl J Med* 1981; 304: 543）。

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、アミノ酸代謝経路における酵素欠損により中間代謝物である有機酸が体内に蓄積することで、代謝性アシドーシスや高アンモニア血症を呈する常染色体劣性遺伝疾患である（*Int J Gen Med* 2011; 4: 21-8、*Brain Res Rev* 2007; 56: 183-97 等）。代謝不全の初回発現時期により新生児型と遅発型に分類され、新生児型では出生後間もなく呼吸障害、けいれん、意識障害等で急性に発症し、食欲不振、嘔吐、筋緊張の異常、無気力等の神経症状を呈する。遅発型では、感染等を契機に代謝不全を起こし、食欲不振、嘔吐、精神運動発達遅滞等の神経症状を呈する。

患者数について、本邦における NAGS 欠損症の患者は報告されていないが、厚生労働科学研究費補助金による大規模調査において、イソ吉草酸血症は 3 人、メチルマロン酸血症は 62 人、プロピオン酸血症は 30 人と報告されている（*J Hum Genet* 2013; 58: 769-74）。また、欧州における発症頻度は、NAGS 欠損症では 800 万人あたり 1 人（EMA 2004 Scientific Discussion¹⁾）、イソ吉草酸血症では 167 万人あたり 1 人、メチルマロン酸血症では 59 万人あたり 1 人、プロピオン酸血症では 59 万人あたり 1 人と推定されている（Carbaglu® Common Technical Document Summaries Section 2.5 Clinical Overview. Orphan Europe. 2011）。本剤は、予定効能・効果を「下記疾患が関与すると考えられる血中アンモニア濃度の上昇抑制 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」として、希少疾病用医薬品に指定（指定番号：（26 薬）第 357 号）されている。

本薬は、尿素サイクルの最初のステップである CPS I を活性化する NAG の構造類似体であり、尿素サイクルを活性化することにより血中アンモニア濃度を減少させる。

本剤について、日本先天代謝異常学会から開発要望書が提出され、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 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による高アンモニア血症に対して、医療上の必要性が高いと判断された。その後、開発企業が公募され、申請者が本剤の開発を行うこととなった。

¹⁾ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Scientific_Discussion/human/000461/WC500021582.pdf (平成 26 年 8 月現在)

今般、申請者は、国内第 III 相試験 (PRN102-P3-01 試験) 等により本剤の 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による高アンモニア血症における有効性及び安全性が確認できたとして医薬品製造販売承認申請を行った。

海外において、本剤は、NAGS 欠損症による高アンモニア血症については、2003 年に欧州及び 2010 年に米国で承認され、2016 年 6 月現在、世界 42 カ国で承認されている。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については、2011 年に欧州で承認され、2016 年 6 月現在、世界 39 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のカルグルミン酸は、イタリア RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S. P. A. により原薬等登録原簿 (MF) に登録されている (MF 登録番号 227MF10276)。

2.1.1 特性

原薬は白色の結晶性粉末であり、性状、溶解性、融点、pH、旋光度について検討されている。原薬には少なくとも 2 種類の結晶形 (Form I 及び II) が報告されているが (Cryst Eng Comm 2015; 17: 5252-65)、実生産における製造方法では Form ■ のみが生成されることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-及び ¹³C-NMR) 及び質量分析 (MS) により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、高速液体クロマトグラフィー (HPLC))、旋光度、pH、乾燥減量、強熱残分、重金属、融点、純度試験 [類縁物質 (HPLC)] 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 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	パイロット 4 ロット	25°C	60%RH	ポリエチレン袋 (二重) + 高密度ポリエチレン製ドラム (密封)	48 カ月
加速試験	パイロット 4 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号)に基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン製ドラムに入れて室温保存するとき、60 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬200mgを含有する即放性の分散錠であり、3本の割線を有する。製剤には、ラウリル硫酸ナトリウム、結晶セルロース、ヒプロメロース、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及び軽質無水ケイ酸が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は混合、湿式造粒、乾燥、整粒、混合、打錠、充てんからなる工程により製造される。重要工程として、■工程及び■工程が設定されている。その他充てん工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 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(HPLC)、純度試験[類縁物質(HPLC)]、製剤均一性(質量偏差試験)■、溶出性(紫外可視吸収スペクトル(UV-VIS))及び定量法(HPLC)が設定されている。

なお、審査の過程において、分散性が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表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	5°C	—	ポリプロピレン製ボトル (ポリエチレン製キャップ、乾燥剤入り)	36カ月
加速試験	実生産 3ロット	25°C	60%RH		6カ月

また、開封後の安定性を検討するため、開封後に密封して30°C/60%RHで1カ月間保存する試験、及び30°C/65%RHで1日に3回開封と密封を繰り返し、35日間保存する試験等が実施された。これらの試験結果から、開封後30°C以下で保存するとき、1カ月は安定とされている。

以上より、製剤の有効期間は、ポリプロピレン製ボトル(ポリエチレン製キャップ、乾燥剤入り)に包装し、紙箱に入れて2~8°Cで保存するとき、36カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、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。なお、本品目においては、MFに係る資料がMF登録者から別途提出されており、機構においてMFに関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤である結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム及びフマル酸ステアリルナトリウムが含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

結晶セルロース及びクロスカルメロースナトリウムは日本薬局方適合品であり、フマル酸ステアリルナトリウムは医薬品添加物規格適合品である。機構は、これらの新添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

上記の新添加剤について、提出された資料に基づき、機構は、今回の使用量における安全性上の問題はないものと判断した。

以上、機構は本製剤におけるこれらの添加剤の使用において、特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験として、*in vitro*において作用機序が検討され、*in vivo*において高アンモニア血症を呈する各種動物の生存率及び血中アンモニア濃度等に対する影響を検討した公表文献が参考資料として提出された。

3.1.1 CPS I 活性化作用 (CTD4.2.1.1-1 : 参考資料)

本薬又はNAG存在下で、ラット肝臓由来CPS Iに基質を加えることにより、本薬のCPS I活性化作用が検討された。2回の試験が実施された結果、濃度依存的なCPS I活性化作用が認められ、50%有効濃度(平均値±標準誤差)はそれぞれ本薬で 1.18 ± 0.06 及び 1.67 ± 0.11 mmol/L、NAGで 0.097 ± 0.013 及び 0.11 ± 0.01 mmol/Lであった。

3.1.2 アンモニア負荷ラット (CTD4.2.1.1-2 : 参考資料 (Proc Nat Acad Sci 1972; 69: 3530-3))

絶食下の雄性ラット(各群13~38例)に本薬(1及び4mmol/kg)、NAG(4mmol/kg)、L-アルギニン(1及び4mmol/kg)又はL-グルタミン酸(4mmol/kg)が単回腹腔内投与され、その1時間後に致死量の酢酸アンモニウム(10.8mmol/kg)が腹腔内投与された。酢酸アンモニウム投与30分後の生存率が検討された結果、本薬の1mmol/kg群で61%(14/23例)、本薬の4mmol/kg群で76%(29/38例)、NAG群で22%(7/32例)、L-アルギニンの1mmol/kg群で24%(5/21例)、L-アルギニンの4mmol/kg群で85%(22/26例)、L-グルタミン酸群で8%(1/13例)であった。

また、本薬(0.5及び1mmol/kg)とL-アルギニン(0.5及び1mmol/kg)の併用にて同様に生存率が検討された結果、0.5/0.5mmol/kg群(本薬/L-アルギニンの用量、以下同様)で29%(7/24例)、0.5/1mmol/kg群で89%(23/26例)、1/0.5mmol/kg群で56%(9/16例)、1/1mmol/kg群で100%(30/30例)であった。

3.1.3 部分肝切除したアンモニア負荷ラット (CTD4.2.1.1-3 : 参考資料 (Biochem Biophys Res Commun 1998; 248: 391-4))

2/3部分肝切除した雄性ラット(各群11~13例)に本薬(1mmol/kg)、L-アルギニン(1mmol/kg)、本薬とL-アルギニン(1/1mmol/kg、本薬/L-アルギニンの用量)の併用又は溶媒²⁾が単回腹腔内投与され、

²⁾ リン酸緩衝液

その 1 時間後に酢酸アンモニウム (3.4 mmol/kg) が腹腔内投与された。酢酸アンモニウム投与 30 分後の血中アンモニア濃度が測定された結果、本薬群 ($278.09 \pm 60.02 \mu\text{mol/L}$ (平均値土標準偏差、以下同様)) 及び併用群 ($225.08 \pm 107.69 \mu\text{mol/L}$) で溶媒対照群 ($415.72 \pm 166.38 \mu\text{mol/L}$) と比較して有意な低下が認められ、L-アルギニン群 ($290.07 \pm 152.46 \mu\text{mol/L}$) では低下傾向が認められたが有意な変化ではなかった。

3.1.4 NAGS 欠損症モデルマウス (CTD4.2.1.1-4 : 参考資料 (Mol Genet Metab 2012; 106: 160-8))

NAGS 遺伝子が不活性化された雌雄 *Nags^{-/-}*マウスに出生後 2~3 時間以内から離乳期 (通常生後 21 日) まで、本薬 (130~250 mg/kg/日) 単独、又は本薬 (130~250 mg/kg/日) 及び L-シトルリン (525~1000 mg/kg/日) の併用で 1 日 1 回腹腔内投与された結果、生後 21 日における生存率は、本薬単独で 50%、本薬/L-シトルリン併用で 85% であった。未処置の雌雄 *Nags^{-/-}*マウスは、全例が出生後 48 時間以内に死亡した。

以降の検討においては、出生後から離乳期まで本薬及び L-シトルリンを腹腔内投与し、成熟期に本薬 (1 g/L) 及び L-シトルリン (1 g/L) の含有水を自由飲水により摂取させ、生存した個体が用いられた。

6 週齢の雌雄 *Nags^{-/-}*マウスに、本薬 (約 150 mg/kg/日) 単独、L-シトルリン (約 150 mg/kg/日) 単独、本薬 (約 150 mg/kg/日) 及び L-シトルリン (約 150 mg/kg/日) の併用又は溶媒³⁾が自由飲水により経口投与され、投与開始 14 日後までの生存率が検討された。その結果、溶媒対照群では投与 24 時間以内に全例が死亡し、L-シトルリン単独群では投与 48 時間以内に全例が死亡した。投与 14 日後の生存率は、本薬単独群で 50%、本薬/L-シトルリン併用群で 89% であった。

2 カ月齢の雌雄 *Nags^{-/-}*マウス (11 例) において、本薬/L-シトルリン摂取を中止後、重篤な高アンモニア血症 (嗜睡、けいれん、横臥、除脳姿勢) を発現した時点で血中アンモニア濃度が測定された。同様に、同月齢の野生型 (*Nags^{+/+}*) マウス (12 例)、*Nags^{+/-}*マウス (12 例) 並びに本薬単独又は本薬/L-シトルリン摂取を継続した *Nags^{-/-}*マウス (本薬単独: 7 例、本薬/L-シトルリン: 7 例) についても血中アンモニア濃度が検討された。その結果、本薬/L-シトルリン摂取を中止した *Nags^{-/-}*マウスは全例が中止後 10~28 時間の間に高アンモニア血症の症状を発現し、血中アンモニア濃度 (1000~3000 $\mu\text{mol/L}$) は野生型 (*Nags^{+/+}*)、*Nags^{+/-}*マウス並びに本薬単独又は本薬/L-シトルリン摂取を継続した *Nags^{-/-}*マウスと比較して有意に高かった。

3.2 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施されていない。

³⁾ 水

3.3 安全性薬理試験

表3 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雌雄1群4例)	Irwin法、体温	0, 250, 500, 1000 mg/kg	経口投与	影響なし	4.2.1.3-1
心血管系	ビーグル犬 (雌雄各3例)	血圧、心拍数、心電図(無麻酔下)	0, 250, 500, 1000 mg/kg	経口投与	250 mg/kg群で溶媒対照群と比較して心拍数の有意な減少が認められたが、用量依存性はなかった。その他、血圧、心拍数及び心電図パラメータに影響はなかった。	4.2.1.3-2
	摘出イヌブルキンエ線維 (6標本)	活動電位パラメータ	0, 0.1, 1, 10, 100 μmol/L	in vitro	影響なし	4.2.1.3-3
呼吸系	Wistarラット (雌雄1群4例)	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	0, 250, 500, 1000 mg/kg	経口投与	影響なし	4.2.1.3-4

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。生体内で発生した過剰なアンモニアは、肝細胞における尿素サイクルによって、尿素に変換され体外に排出される。尿素サイクルの最初の生化学反応では、CPS I により、アンモニア、重炭酸及びATPからカルバミルリン酸が生成される。CPS I の活性化には補因子である NAG が必要であるが、NAG は、L-グルタミン酸とアセチル CoA から NAGS により生合成される。カルバミルリン酸生成反応及び NAG 生成反応はいずれも肝細胞のミトコンドリア内で行われ、CPS I の活性は補因子である NAG 濃度に依存し、NAG の生成は NAGS の酵素活性によってコントロールされることから、NAGS は尿素サイクルにおける律速酵素と考えられている。

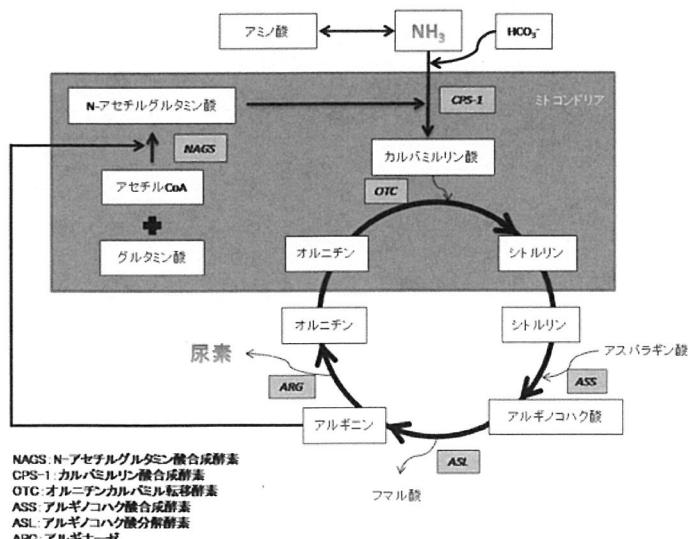


図1 肝細胞における尿素サイクル

NAGS 欠損症は、先天性の遺伝子欠損により内因性の NAG を生成できないことから尿素サイクルが機能せず、高アンモニア血症、高グルタミン血症及び低シトルリン血症を発症する。

また、先天性有機酸代謝異常症であるイソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオニ酸血症は、それぞれイソバレリル CoA 脱水素酵素、メチルマロニル CoA ムターゼ及びプロピオニル CoA カルボキシラーゼ等の活性低下を呈し、蓄積したイソバレリル CoA、メチルマロニル CoA 及びプロピオニル CoA が NAGS 酵素活性を拮抗阻害することが報告されている (J Clin Invest 1979; 64: 1544-51)。したがって、蓄積する有機酸の濃度やタンパク質の過剰摂取により間欠的に血中アンモニア濃度の高値を呈する (Biochem J 2003; 372: 279-90、J Clin Invest 1979; 64: 1544-51、Int J Gen Med 2011; 4: 21-8)。

本薬は、NAG の構造類似体であり、NAGS 欠損症又はイソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオニ酸血症の有機酸代謝異常症において欠損又は活性低下した NAG に代替して CPS I を活性化することにより、尿素サイクルを賦活化し、蓄積したアンモニアを低減すると考えられている。ラット肝臓由来 CPS I を用いた *in vitro* 試験において、本薬の CPS I 活性化作用が認められ、その作用は生体内 CPS I 活性化因子である NAG の 1/15～1/12 倍であった (CTD4.2.1.1-1)。*In vivo* において、NAGS 欠損症モデルマウス (*Nags*^{-/-}マウス) に本薬を投与したとき、血中アンモニア濃度が野生型マウスのレベルまで低下し、生存率の改善が認められた (CTD4.2.1.1-4)。野生型ラットにアンモニア負荷した場合は、NAGS 活性は正常又は残存しており、過剰なアンモニア負荷に対して必要な NAG の生成が追いつかず、CPS I の活性化不足を引き起こすことから、有機酸代謝異常症による血中アンモニア濃度高値の状態に近似していると考える。部分肝切除した野生型ラットにアンモニア負荷した試験において本薬を投与した結果、酢酸アンモニウム投与による血中アンモニア濃度の上昇が抑制された (CTD4.2.1.1-3)。また、野生型ラットにアンモニア負荷した試験において本薬を投与した結果、生存率の改善が認められた (CTD4.2.1.1-2)。

以上より、検討された動物モデルにより NAGS 活性の残存状況は異なるが、いずれの高アンモニア血症動物モデルにおいても本薬は CPS I を活性化し、血中アンモニア濃度を低下させることにより、生存率の改善に対して効果が期待できることが示唆された。

機構は、効力を裏付ける評価資料は提出されていないが、提出された公表文献等から本薬の効力を裏付ける作用は説明され、有効性は期待できると考えられることから、対象疾患の希少性及び重篤性等を考慮し、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬、本薬の ¹³C 標識体又は ¹⁴C 標識体をラット及びイヌに単回経口又は単回点滴静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット及び妊娠ウサギを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬の反復経口投与時の薬物動態が検討された。血漿中、尿中及び糞中の本薬未変化体濃度の測定には、高速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、血漿中の定量下限はラットで 100 ng/mL、ウサギ及びイヌで 50 ng/mL、尿中の定量下限はラット及びイヌで 20 µg/mL、糞中の定量下限はイヌで 20 µg/g であった。生体試料中の放射能の測定には、液体シンチレーションカウンター (LSC) 法、代謝物の定量及び同定には放射能連続検出器付き HPLC 法、臓器及び組織中の放射能は定量的全身オートラジオルミノグラフィーが用いられた。

4.1 吸収 (CTD4.2.2.2-1~2、4.2.3.2-2、4.2.3.5.2-1)

4.1.1 単回投与

雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬の¹³C 標識体又は¹⁴C 標識体を単回経口又は単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表4のとおりであった。

表4 本薬の¹³C 標識体又は¹⁴C 標識体を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	投与薬	性別	例数	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-168\text{ h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	BA ^{a)} (%)
ラット	経口投与	500	¹⁴ C 標識体	雄	4 ^{b)}	69.8, 77.0 ^{c)}	3.00 ^{d)}	—	—	—
				雌	4 ^{b)}	49.4, 54.4 ^{c)}	3.00 ^{d)}	—	—	—
イヌ	点滴静脈内投与	500	¹³ C 標識体	雄	2	1870, 2470	0.25, 0.25	24.4, 33.8	1190, 1760	—
				雌	3	2100±414	0.25	31.1±3.90	1440±187	—
			¹⁴ C 標識体	雄	2	1750, 1880 ^{c)}	0.25, 0.25	73.7, 80.1	1760, 1990 ^{d)}	—
				雌	3	1940±322 ^{c)}	0.25	85.7±19.1	1970±153 ^{d)}	—
	経口投与	500	¹³ C 標識体	雄	3	112±21.4	2.00	21.0±1.95	486±69.9	32.9
				雌	2	89.2, 133	2.00, 3.00	18.2, 20.2	399, 511	31.6
			¹⁴ C 標識体	雄	3	126±16.2 ^{c)}	2.00	74.6±6.18	994±17.6 ^{d)}	53.1
				雌	2	108, 153 ^{c)}	2.00, 3.00	76.1, 84.8	985, 1210 ^{d)}	55.8

平均値±標準偏差、 t_{\max} は平均値（例数が2例の場合は個々の値）、—：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、 $AUC_{0-168\text{ h}}$ ：投与後0~168時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積、

$t_{1/2}$ ：消失半減期、BA：バイオアベイラビリティ

a) 経口投与時と点滴静脈内投与時の $AUC_{0-168\text{ h}}$ より算出、b) 1~2例/時点、c) 単位： $\mu\text{gEq}/\text{g}$ 、d) 初回測定時点、e) 単位： $\mu\text{gEq}/\text{mL}$ 、f) 単位： $\mu\text{gEq}\cdot\text{h}/\text{mL}$

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに本薬500及び1000mg/kg/日を26週間反復経口投与、妊娠ウサギ（妊娠6日目）に本薬250及び1000mg/kg/日を13日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは、表5のとおりであった。

表5 本薬を反復投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg/日)	性別	例数 ^{a)}	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		$AUC_{0-24\text{ h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)		t_{\max} (h)		$t_{1/2}$ (h)	
				初回投与後	反復投与後	初回投与後	反復投与後	初回投与後	反復投与後	初回投与後	反復投与後
ラット	500	雄	17 ^{b)}	76.7±10.0	70.2, 72.9	475	535	2.00	3.00, 3.00	3.18	2.84
		雌	17 ^{b)}	68.7±12.5	76.0, 89.9	317	562	2.00	2.00, 2.00	4.20	2.67
	1000	雄	17 ^{b)}	85.9±13.7	72.0, 84.0	882	708	4.00	3.00, 3.00	3.52	3.36
		雌	17 ^{b)}	95.5±13.5	94.6, 113	997	804	2.00	2.00, 2.00	3.68	3.19
妊娠ウサギ	250	雌	6	5.57, 19.4	6.20±3.75	176	76.2	4.00, 4.00	2.00	5.07	3.40
	1000	雌	6	42.2±20.9	19.9±7.59	654	126	8.00	2.00	8.75	6.00

C_{\max} は平均値±標準偏差、 $AUC_{0-24\text{ h}}$ 、 t_{\max} 、 $t_{1/2}$ は平均値（例数が2例の場合は個々の値）

C_{\max} ：最高血漿中濃度、 $AUC_{0-24\text{ h}}$ ：投与後0~24時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積、 t_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間、

$t_{1/2}$ ：消失半減期

a) 2~3例/時点、b) 初回投与後：雌雄各9例、反復投与後：雌雄各8例

4.2 分布 (CTD4.2.2.2-1)

雌雄ラット（雌雄各2例、雌雄各1例/時点）に本薬の¹⁴C 標識体500mg/kgを単回経口投与したとき、投与3時間後（初回測定時点）に放射能濃度が最大値を示した。投与3時間後における各組織1gあたりの投与放射能に対する組織中放射能濃度の割合は、盲腸（13.2%）、小腸間膜（3.64%）、腎臓（傍皮質0.925%、皮質0.539%、髓質0.431%）、肝臓（0.458%）及び腸間膜リンパ節（0.102%）の順に高かつた。投与96時間後における投与放射能に対する組織中放射能濃度の割合は、腎臓（傍皮質0.025%、皮質0.018%、髓質0.020%）及び肝臓（0.025%）が他の組織と比較して高値を示したが、投与96時間後ではすべての組織において放射能濃度の減少が認められた。

4.3 代謝 (CTD4.2.2.2-1～2、4.2.2.4-1～2)

ラット、イヌ、ブタ及びサルの肝細胞（各種 3 例/時点）と本薬の ^{14}C 標識体 $25 \mu\text{mol/L}$ 又は $250 \mu\text{mol/L}$ をインキュベーションした結果、すべての種の肝細胞において代謝物は検出されなかった。また、生体内で生成される可能性のある化合物（推定代謝物）⁴⁾として検討された 3-[(4S)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]プロパン酸 (5-HPA) 及び (4S)-2,7-ジオキソ-1,3-ジアゼパン-4-カルボン酸 (Diaza) は検出限界以下であった（ヒト肝細胞に関する試験成績については「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 6.2.1. ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照）。

雌雄イヌ（雌雄各 3 例）に本薬の ^{13}C 標識体 500 mg/kg を単回経口又は単回点滴静脈内投与したとき、血漿中、尿中及び糞中では本薬未変化体のみが確認され、推定代謝物として検討された 5-HPA 及び Diaza は検出限界以下⁵⁾であった。

4.4 排泄 (CTD4.2.2.2-1～2、4.2.3.5.3-1)

雌雄ラット（雌雄各 1～3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 500 mg/kg を単回経口投与したとき、雄及び雌における投与 96 時間後までの投与放射能に対する尿中累積排泄率（平均値又は平均値土標準偏差、以下同様）は 57.1 及び 39.9%、糞中累積排泄率は 30.0 及び 44.4% であった。投与 72 時間後までの投与放射能に対する呼気中 ($^{14}\text{CO}_2$) の累積排泄率は 10.1 及び 7.53% であった。

雌雄イヌ（雌雄各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 500 mg/kg を単回経口投与又は単回点滴静脈内投与したとき、雄及び雌における投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中累積排泄率は、経口投与では 49.9 及び 41.6%、点滴静脈内投与では 82.7 及び 79.2%、糞中の累積排泄率は、経口投与では 17.9 及び 35.2%、点滴静脈内投与では 0.45 及び 0.38% であった。投与 24 時間後までの投与放射能に対する呼気中 ($^{14}\text{CO}_2$) の累積排泄率は、経口投与では 1.34 ± 0.19 及び $0.99 \pm 0.54\%$ 、点滴静脈内投与では 0.57 ± 0.15 及び $0.65 \pm 0.01\%$ であった。

雌性ラット（各群 3 例）の妊娠 6 日から分娩後 21 日の間に本薬 500 及び 2000 mg/kg/日 を 1 日 1 回反復経口投与したとき、分娩後 17 日の投与 4 時間後における乳汁/血漿中濃度比は 0.16 ± 0.06 及び 0.21 ± 0.05 であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、ラット組織内分布試験において本薬の脳内移行性が認められていること、本剤は乳幼児に対して使用されることを踏まえ、本剤の反復投与による脳内への蓄積の可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットに本薬の ^{14}C 標識体 500 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 3 時間後における投与放射能に対する血中、小脳中及び大脳中放射能濃度の割合は 0.046、0.007 及び 0.006% であったが、投与 96 時間後ではそれぞれ 0.003、0.002 及び 0.002% まで減少しており、血中及び脳中のいずれにおいても投与 96 時間後にはほとんど消失していた (CTD4.2.2.2-1)。幼若ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-2) において、本薬 500 及び 1000 mg/kg/日 を 1 日 1 回反復投与し

⁴⁾ 胃内の酸性条件下における内環化反応により生成される可能性のある化合物（推定代謝物）として 5-HPA 及び Diaza が検討された。これらは本薬合成工程における副生成物及び分解生成物である。

⁵⁾ 各推定代謝物 5-HPA 及び Diaza の検出限界は、血漿中で 47.3 及び 12.8 ng/mL 、尿中で 3.97 及び $0.790 \mu\text{g/mL}$ 、糞中で 2.99 及び $0.206 \mu\text{g/g}$ であった。

た結果、反復投与後の血中本薬未変化体濃度に蓄積性は認められなかったことから、脳内においても反復投与により本薬が蓄積する可能性は低いと考える。なお、非臨床安全性薬理試験及び毒性試験において、中枢神経系への作用を示唆する所見は認められなかった。

中枢神経系に関連する有害事象について、国内第 III 相試験において、1 例に高揚状態が認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）と判断されたが、非重篤であり、当該症例における 6 カ月以上の継続投与中に同事象の発現は認められなかった。また、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、器官別大分類「神経系障害」が 5/57 例（脳症、神経系障害、痙攣発作、頭痛、神経痛）に認められ、脳症及び神経系障害は担当医師により副作用と判断されたが、いずれの事象も本薬投与開始前から発現していた。NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究において、器官別大分類「神経系障害」が 6/23 例（小發作てんかん/精神運動亢進/痙攣発作/頭痛、傾眠、脳症/ジスキネジア、激越/頭痛/傾眠、頭痛、神経系障害/尿失禁/対麻痺）及び「精神障害」が 4/23 例（異常行動、うつ病、注意力障害/睡眠障害、幻覚）に認められたが、本薬との因果関係が「関連あり」とされた事象はなかった。

以上より、反復投与により本薬が脳内に蓄積する可能性は低いと考えられ、非臨床試験において中枢神経系への影響を示唆する所見は認められないこと、国内第 III 相試験及び海外レトロスペクティブ研究における中枢神経系に関連する有害事象の発現状況を踏まえると、臨床的に重大な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、非臨床試験及び臨床試験の結果、本薬の脳内移行性について臨床的に重大な影響を及ぼす可能性は低いとする申請者の回答を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（不純物に関する試験）が提出された。

5.1 単回投与毒性試験（CTD4.2.3.1-1、CTD4.2.3.1-2）

雌雄 SD ラットに本薬 2806 mg/kg が単回経口投与、又は本薬 238.6 mg/kg が単回静脈内投与された。本薬投与に起因する変化は認められず、概略の致死量は単回経口投与で 2806 mg/kg 超、単回静脈内投与で 238.6 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 新生児ラット 18 日間反復経口投与毒性試験（CTD4.2.3.2-1）

4 日齢の雌雄の新生児 SD ラットに本薬 0（対照⁶⁾）、250、500、1000 及び 2000 mg/kg/日が 1 日 1 回、18 日間経口投与された。

投与初日から 14 日目までに、本薬に起因すると考えられる死亡例が 1000 mg/kg/日群の雌 1/8 例、2000 mg/kg/日群の全例（雄：19/19 例、雌：20/20 例）に認められた。その他、250 mg/kg/日群の雌雄各 4/17 例、500 mg/kg/日群の雌雄各 2/8 例に死亡例が認められたが、本薬に起因するものではないと判断された。本薬に起因すると考えられる死亡例では、皮膚冷感、四肢蒼白、衰弱、脱水、腹部膨満、顕著な

⁶⁾ 1%カルボキシメチルセルロース溶液

体重増加抑制が認められた。生存例では、1000 mg/kg/日群で橙色便、軽度な体重増加抑制、胸腺重量の低下及び腎孟の拡張が認められた。身体的発達及び反射発達の評価に関して、2000 mg/kg/日群では、耳介開展、毛の成長と平面立ち直りに異常は認められなかつたが、切歯崩出、開眼、耳介管開口、断崖回避及び空中立ち直り反射については死亡のため評価が実施できなかつた。1000 mg/kg/日以下の群では異常は認められなかつた。

以上より、無毒性量は 500 mg/kg/日と判断された。

5.2.2 幼若ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-2)

28 日齢の雌雄幼若 SD ラットに本薬 0 (対照⁶⁾)、500 及び 1000 mg/kg/日が 1 日 1 回、26 週間経口投与された⁷⁾。

本薬に起因すると考えられる死亡例は認められなかつた。その他、対照群の雄 1/19 例及び 500 mg/kg/日群の雄 2/19 例に死亡例が認められたが、本薬に起因するものではないと判断された。1000 mg/kg/日群で唾液分泌過多、肝臓の多巣性肝細胞壊死、ハーダー腺の壊死性炎症の発現頻度の増加又は増加傾向が認められた。

以上より、無毒性量は 500 mg/kg/日と判断された。

本薬 500 mg/kg/日投与時の曝露量（血漿中薬物濃度一時間曲線下面積 (AUC_{0-24 h})）は、雄で 317.0 µg·h/mL 及び雌で 474.6 µg·h/mL であり、健康成人における本薬 250 mg/kg 投与時の曝露量⁸⁾ (AUC_{0-t} : 52.8 µg·h/mL) のそれぞれ約 9 倍及び 6 倍であった。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD4.2.3.3.1-1～5、4.2.3.3.2-1～3)

細菌を用いる復帰突然変異試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず、本薬は変異原性を示さないと判断された。

ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において、本薬の染色体異常誘発性が非中和処理条件下で検討された結果、代謝活性化条件下では染色体異常誘発性は認められなかつたが、非代謝活性化条件下では 788 µg/mL 以上の濃度で構造異常の増加が認められた。また、本薬の染色体異常誘発性が中和処理条件下で検討された結果、代謝活性化系の有無にかかわらず染色体異常誘発性は認められなかつた。さらに、非代謝活性化条件下で中和処理の有無別に本薬の染色体異常誘発性が検討された結果、中和処理条件下では染色体異常誘発性は認められなかつたが、非中和処理条件下では 560.2 µg/mL 以上の濃度で構造異常の増加が認められた。

雌雄 SD ラットに本薬 690、1240、2210、3940 及び 7040 mg/kg を単回経口投与したラット骨髓小核試験において、3940 mg/kg 以上の群で小核誘発性が認められた⁹⁾。また、雌雄 SD ラットに本薬 2000 及び 7000 mg/kg を単回経口投与したラット骨髓小核試験において、小核誘発性は認められなかつた。さらに、幼若ラット 26 週間反復経口投与毒性試験において、本薬 500 及び 1000 mg/kg/日が 1 日 1 回 4 週間反復経口投与され、採取された骨髄細胞を用いて検討された結果、小核誘発性は認められなかつた。

7) 雄は受胎能の評価のため、投与 26 週以降も投与が継続され、交配期間を含めて、最終的に 28 週間投与された（「5.5.2 雄ラット受胎能及び雌性周期に関する毒性試験」を参照）

8) 海外バイオアベイラビリティ試験 (CTD5.3.1.2) における 200 mg 分散錠 (100 mg/kg) 単回経口投与時の曝露量 (AUC_{0-t} : 21.1 µg·h/mL、C_{max} : 2.71 µg/mL) を用い、線形性を仮定して推定した。

9) ラット骨髓小核試験を実施するにあたり、骨髓抑制を評価する予備試験が実施され (690、1240、2210、3940 及び 7040 mg/kg、各群 3 例)、1 用量を選択して小核誘発性を評価する本試験が実施された (7040 mg/kg、5 例)。その結果、本試験において小核誘発性が認められたため、予備試験の骨髄標本を用いて再評価した結果を記載した。

5.4 がん原性試験

5.4.1 ラット 2年間反復経口投与がん原性試験（CTD4.2.3.4.1-1）

雌雄 SD ラットに本薬 0 (対照⁶⁾)、100、300 及び 1000 mg/kg/日が 1 日 1 回、104 週間経口投与された。雄では 104 週間投与後に剖検が行われたが、雌では生存動物数減少が認められたため、1000 mg/kg/日群では投与 97 週、その他の群では投与 102 週に剖検が行われた。対照群と比較して本薬群で投与期間中の死亡率に有意な差は認められなかった。

本薬投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。非腫瘍性病変として、いずれの本薬群でも心臓の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、腎梗塞の発現頻度の増加及び増悪が認められた。また、1000 mg/kg/日群で唾液分泌過多、体重増加抑制、摂餌量減少、網状赤血球の減少が認められた。

以上より、非発がん用量は 1000 mg/kg/日と判断された。

本薬 1000 mg/kg/日投与時の曝露量¹⁰⁾ (AUC_{0-24h}) は、雄で 882.2 μg·h/mL 及び雌で 996.9 μg·h/mL であり、健康成人における本薬 250 mg/kg 投与時の曝露量⁸⁾ (AUC_{0-t} : 52.8 μg·h/mL) のそれぞれ約 17 倍及び 19 倍であった。

5.5 生殖発生毒性試験

5.5.1 ラット雌受胎能及び胚・胎児発生毒性試験（CTD4.2.3.5.1-1）

雌 SD ラットに本薬 0 (対照⁶⁾)、500 及び 2000 mg/kg/日が 1 日 1 回、交配前 15 日から妊娠 17 日まで経口投与された。

母動物への影響として、本薬に起因すると考えられる死亡例は認められなかった。その他、2000 mg/kg/日群で 1/30 例に死亡例、1/30 例に切迫剖検例が認められたが、本薬に起因するものではないと判断された。2000 mg/kg/日群で唾液分泌過多、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。胎児の骨格検査において、2000 mg/kg/日群で上後頭骨及び第 4 胸骨分節の不完全骨化の増加が認められたが、これらの変化は母動物への影響の二次的変化に起因するものと考えられた。

以上より、母動物に対する無毒性量は 500 mg/kg/日、受胎能と胚・胎児に対する無毒性量は 2000 mg/kg/日と判断された。

妊娠 17 日目における本薬 2000 mg/kg/日投与時の曝露量 (AUC_{0-24h}) は 1477.9 μg·h/mL であり、健康成人における本薬 250 mg/kg 投与時の曝露量⁸⁾ (AUC_{0-t} : 52.8 μg·h/mL) の約 28 倍であった。

5.5.2 雄ラット受胎能及び雌性周期に関する毒性試験（CTD4.2.3.2-2）

28 日齢の雌雄幼若 SD ラットに本薬 0 (対照⁶⁾)、500 及び 1000 mg/kg/日が 1 日 1 回、26 週間経口投与された。雄では受胎能の評価のため、投与 26 週以降も投与が継続され、本薬非投与の雌と同居する 2 週間の交配期間を含めて、最終的に 28 週間投与された。雌については、26 週間の投与期間中に 2 回¹¹⁾、性周期が評価された。

親動物への影響として、1000 mg/kg/日群で唾液分泌過多が認められた。雄の受胎能及び雌の性周期について、異常は認められなかった。

¹⁰⁾ 幼若ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-2) における 1000 mg/kg/日群の曝露量

¹¹⁾ 投与 80～86 日、投与 120～133 日

以上より、雄親動物の一般毒性並びに受胎能及び雌性周期に対する無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断された。

5.5.3 ウサギ胚・胎児発生毒性試験（CTD4.2.3.5.2-1）

妊娠 NZW ウサギに本薬 0 (対照⁶⁾)、250 及び 1000 mg/kg/日が 1 日 1 回、妊娠 6～18 日まで経口投与された。

母動物への影響として、死亡例が 1000 mg/kg/日群の 1/26 例に認められたが、本薬に起因するものではないと判断された。また、1000 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児発生について、異常は認められなかった。

以上より、母動物に対する無毒性量は 250 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断された。

妊娠 18 日目における本薬 1000 mg/kg/日投与時の曝露量 (AUC_{0-24h}) は 125.8 μg·h/mL であり、健康成人における本薬 250 mg/kg 投与時の曝露量⁸⁾ (AUC_{0-t} : 52.8 μg·h/mL) の約 2.4 倍であった。

5.5.4 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（CTD4.2.3.5.3-1）

妊娠 SD ラットに本薬 0 (対照⁶⁾)、500 及び 2000 mg/kg/日が 1 日 1 回、妊娠 6 日から分娩後 21 日まで経口投与された。

母動物への影響として、本薬に起因すると考えられる死亡例が 2000 mg/kg/日群の 2/28 例に認められ（妊娠期間中：1/28 例、授乳期間中：1/28 例）、死亡例で体重増加抑制及び摂餌量の減少、盲腸拡張が認められた。その他、1/28 例に死亡例が認められたが（妊娠期間中）、本薬に起因するものではないと判断された。また、生存例では、2000 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。出生児 (F1)への影響として、500 mg/kg/日以上の群で出生児の体重増加抑制、2000 mg/kg/日群で分娩 1 日における同腹生存胎児数の減少及び授乳 4 日以内における出生児の死亡数の増加が認められた。離乳後の F1 動物では、500 mg/kg/日以上の群で体重減少が認められたが、2000 mg/kg/日群の雄を除き、交配前期間終了時には対照群と同程度の値となった。F1 動物の雌では、妊娠期間中、500 mg/kg/日以上で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、2000 mg/kg/日群において、膣開口の僅かな遅延が認められた。

以上より、母動物に対する無毒性量は 500 mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 500 mg/kg/日未満と判断された。

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていない。

5.7 その他の試験

5.7.1 不純物に関する試験

5.7.1.1 3-[(4S)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]プロパン酸（5-HPA）（CTD4.2.3.7.6-1～5）

細菌を用いる復帰突然変異試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず、5-HPA は変異原性を示さないと判断された。

ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において、5-HPA の染色体異常誘発性が中和処理条件下で検討された結果、代謝活性化条件下では染色体異常誘発性は認められなかつたが、非代謝活性化条件下では、2500 μg/mL 以上の濃度で構造異常の増加が認められた。

マウスを用いる小核試験において、5-HPA は小核誘発性を示さないと判断された。

マウスを用いるコメット試験（胃及び肝臓）において、5-HPA は胃では DNA 損傷能を示さないと判断された。肝臓においては、312.5 mg/kg/日以上の群でオリーブテイルモーメント（OTM）中央値の増加が認められたが、用量依存性はなかった。また、動物数を増やして再試験が実施された結果、5-HPA 投与群で OTM 中央値の減少が認められたが、明確な用量依存性がなく、溶媒対照の背景値の範囲内であること等から、生物学的に意味のない変化であり、5-HPA は肝細胞に対し DNA 損傷能を示さないと判断された。

5.7.1.2 (4S)-2,7-ジオキソ-1,3-ジアゼパン-4-カルボン酸 (Diaza) (CTD4.2.3.7.6-6)

細菌を用いる復帰突然変異試験において、Diaza は変異原性を示さないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 反復投与時の安全性について

機構は、本薬の反復投与毒性がラット 1 種のみで検討されていたことから、本薬の反復投与時の安全性評価の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。反復投与毒性試験はラット 1 種でしか行っていないが、新生児期、幼若期、成熟期と幅広い週齢を用い、詳細な毒性学的評価を行っている。新生児ラット 18 日間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-1) では、生後初期の毒性が評価され、2000 mg/kg/日群の全例、1000 mg/kg/日群の雌 1/8 例で死亡が認められ、これらの動物で皮膚冷感、四肢蒼白、衰弱、脱水、腹部膨満、顕著な体重増加抑制が認められた。本薬が酸性であること (pH 2.2~3.2 (0.5%水溶液))、1000 mg/kg/日群の生存例で消化管白色内容物、橙色便、摂餌量低下、体重増加抑制、尿 pH の低値及び腎孟の拡張が認められたことから、大量の本薬投与により酸の過剰な尿中排泄が起き、腎障害から心不全に至った可能性があると考えるが、明確な死因は不明である。新生児ラットにおける死亡用量 (2000 mg/kg/日) 及び無毒性量 (500 mg/kg/日) における本薬の曝露量¹²⁾ (AUC_{0-24 h}) は、健康成人における本薬 250 mg/kg 投与時の曝露量⁸⁾ (AUC_{0-t} : 52.8 µg·h/mL) のそれぞれ約 32 倍及び 6~9 倍であった。また、幼若ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-2) では、幼若期から成熟期にかけて毒性が評価され、唾液分泌過多、肝臓の多巣性肝細胞壊死、ハーダー腺の壊死性炎症の発現頻度の増加又は増加傾向が認められた。無毒性量 (500 mg/kg/日) における投与 26 週目の本薬の曝露量 (AUC_{0-24 h}) は、健康成人における本薬 250 mg/kg 投与時の曝露量⁸⁾ (AUC_{0-t} : 52.8 µg·h/mL) の約 6~9 倍であった。

なお、幼年期から児童期 (0~13 歳 : 0~1 カ月齢が 9 例、2~11 カ月齢が 9 例、1~13 歳が 5 例、投与期間 7.4~248.5 カ月) に本薬の治療を開始した NAGS 欠損症患者 23 例を対象とした海外レトロスペクティブ研究においては、本薬との因果関係について「関連あり」と判断された有害事象は治療非遵守及び味覚異常の 2 件のみであり、臨床的に重大な影響は認められなかった。また、本薬は欧米で既に承認されており、ヒトの使用実績において特記すべき副作用は報告されていない。したがって、本邦における承認申請において新たな非臨床試験の実施は不要と考えた。

機構は、提出された反復投与毒性試験に関する資料はラット 1 種のみの成績であることから、本薬の感受性や毒性プロファイルに動物種差が存在するか否か明らかでないと考えるが、ラットで認められた

¹²⁾ ラット雌受胎能及び胚・胎児発生毒性試験 (CTD4.2.3.5.1-1) における 2000 mg/kg/日群及び幼若ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-2) での 500 mg/kg/日群での曝露量

毒性プロファイル及び安全域並びに本薬の欧米での使用経験から、臨床使用下で重大な影響が生じる可能性は低く、本薬の対象疾患の希少性及び重篤性を考慮すると、新たな非臨床試験を追加で実施する必要性は低いと判断した。

5.R.2 遺伝毒性について

機構は、本薬の染色体異常試験及び小核試験において、一部陽性の結果が認められていることから、本薬の遺伝毒性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒト末梢血リンパ球における染色体異常試験において、投与液の非中和処理条件下で本薬の染色体異常誘発性が検討された結果、処理条件のpHは測定されなかつたが、非代謝活性化条件下で構造異常の増加が認められた（CTD4.2.3.3.1-3）。また、pH7.01～7.63の中和処理条件下で検討された試験では、代謝活性化系の有無に関わらず染色体異常誘発性は認められなかつた（CTD4.2.3.3.1-4）。そこで、染色体異常誘発性に対するpHの影響を検討することを目的として、非代謝活性化条件下で中和処理条件の有無別に検討された結果、中和処理条件下（pHが7.18～7.94）では陰性であったが、非中和処理条件下（pHが6.51～6.83）では染色体の構造異常の増加が認められた（CTD4.2.3.3.1-5）。試験結果に影響を与える他の因子である浸透圧等に違いが認められなかつたことから、pH6.83以下の処理条件の場合に染色体異常誘発性に影響した可能性があると考える。染色体異常誘発性に対するpHの影響について、ヒト末梢血リンパ球ではpH5.8～7.2で試験結果に影響を与えないことが報告されており（Mutat Res 1992; 268:297-305）、公表文献における報告と必ずしも一貫していないが、細胞の個体差が影響した可能性があると考える。なお、非中和処理条件における染色体異常誘発性の陽性時の本薬の最低処理濃度は560.2 μg/mL、陰性時の本薬の最高処理濃度は442 μg/mLであり（CTD4.2.3.3.1-3）、健康成人に本薬250 mg/kg投与時の曝露量⁸⁾（最高血漿中濃度（C_{max}）：6.77 μg/mL）のそれぞれ約82倍及び65倍であった。したがって、本薬は臨床使用下で染色体異常誘発性を有する可能性は低いと考える。

高用量で実施された小核試験2試験において、本薬7000 mg/kgまで陰性（CTD4.2.3.3.2-2）、本薬3940 mg/kg以上で陽性（CTD4.2.3.3.2-1）の成績が得られており、小核誘発性について再現性が得られていない。本薬の高用量条件下で小核誘発性を有する可能性は否定できないが、化学物質の試験に関するOECDガイドライン（TG474：哺乳類赤血球小核試験）に則った限界用量を用い、トキシコキネティクスデータを取得した再試験において、小核誘発性は認められなかつた（CTD4.2.3.3.2-3）。なお、小核試験の陽性時の投与量（3940 mg/kg）及び再試験の陰性時の本薬の最高用量（1000 mg/kg/日）投与時の曝露量（C_{max}）はそれぞれ391.6～409.4 μg/mL¹³⁾及び85.9～95.5 μg/mL¹⁰⁾であり、健康成人における本薬250 mg/kg投与時の曝露量⁸⁾（C_{max}：6.77 μg/mL）のそれぞれ約58～60倍及び約13～14倍であった。したがって、臨床使用下で小核誘発性を示す可能性は低いと考える。

ラット2年間反復経口投与がん原性試験（CTD4.2.3.4.1-1）において、腫瘍性病変は認められず、非発がん用量である本薬1000 mg/kg/日投与時の曝露量¹⁰⁾（AUC_{0-24 h}：882.2～996.9 μg·h/mL）は、健康成人における本薬250 mg/kg投与時の曝露量⁸⁾（AUC_{0-t}：52.8 μg·h/mL）の約17～19倍であった。

以上より、臨床使用下で小核誘発性によりがんを発現する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

¹³⁾ 幼若ラット26週間反復経口投与毒性試験（CTD4.2.3.2-2）での1000 mg/kg/日群での曝露量（C_{max}）を用いて、線形性を仮定して推定した。

5.R.3 弁粘液腫様変化及び僧帽弁血栓症について

機構は、ラット2年間反復経口投与がん原性試験において、非腫瘍性病変として心臓に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が認められたことから、発現機序を考察した上で、ヒトにおける安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。弁粘液腫様変化について、発現頻度（雄及び雌、以下同様）は、対照群で56%（28/50例）及び54%（27/50例）であった一方、本薬100mg/kg/日では66%（33/50例）及び62%（31/50例）、300mg/kg/日では68%（34/50例）及び44%（22/50例）、1000mg/kg/日では68%（34/50例）及び74%（37/50例）であった。雄では本薬のすべての用量、雌では本薬の1000mg/kg/日において、発現頻度の増加が認められ、雌雄ともに100mg/kg/日以上の群で用量依存的な増悪が認められたことから、弁粘液腫様変化の発現頻度の増加又は増悪は本薬投与に起因していると考える。また、本試験で認められた弁粘液腫様変化の多くは僧帽弁で認められており、その割合（雄及び雌、以下同様）は、対照群で68%（19/28例）及び44%（12/27例）、100mg/kg/日群で82%（27/33例）及び42%（13/31例）、300mg/kg/日群で76%（26/34例）及び68%（15/22例）、1000mg/kg/日群で71%（24/34例）及び65%（24/37例）であった。

僧房弁血栓症について、当該所見は本薬群でのみ認められ（本薬100mg/kg/日群で10%（5/50例）及び4%（2/50例）、300mg/kg/日群で12%（6/50例）及び4%（2/50例）、1000mg/kg/日群で20%（10/50例）及び14%（7/50例））、用量依存的な発現頻度の増加及び増悪が認められた。このうち94%（30/32例）で僧帽弁における粘液腫様変化が認められたことから、僧房弁血栓症は、特に僧帽弁における粘液腫様変化と強い関わりがある変化と考える。

ラットにおける心内膜粘液腫様変化は加齢性に認められる病変でもあり、その発生率は85%と報告されていること（Toxicol Pathol 2002; 30: 483-91）、がん原性試験で認められた僧帽弁血栓症は弁粘液腫様変化に付随して発現していること、本薬の26週間反復経口投与毒性試験（幼若ラット：CTD4.2.3.2-2）において弁粘液腫様変化は認められていないことから、がん原性試験で認められた弁粘液腫様変化及び僧房弁血栓症の発現頻度の増加及び増悪は、ラットにおける加齢性病変が本薬により増強されたものと考える。

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が生じた機序について、明確な機序は不明であるが、がん原性試験の血液生化学的検査において、溶媒対照群と比較して本薬群でNa⁺及びCl⁻の高値が認められていることから、本薬が過剰に尿中排泄されることにより脱水が生じ、血液が濃縮されることで、弁にかかる負荷が増加した可能性があると推察される。

なお、弁粘液腫様変化及び僧帽弁血栓症の発現頻度増加が認められた100mg/kg/日投与時の血漿中曝露量¹⁴⁾（AUC_{0-24h}：89.6～92.4μg·h/mL）は、健康成人に本薬250mg/kg投与時の曝露量⁸⁾（AUC_{0-t}：52.8μg·h/mL）の約1.7～1.8倍であった。

ヒトへの影響について、特発性粘液腫様変性を原因とする僧帽弁逸脱の有病率は1～5%であることが報告されている（Merck Manuals Online Medical Library）。また、長期の観察が行われたNAGS欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究（23例、投与期間平均7.9年（最大20.8年））において、本薬投与に起因すると考えられる心臓の弁膜症や血栓症は認められておらず、海外市販後データにおいても報告されていないことから、臨床使用下で問題となる可能性は低いと考える。

¹⁴⁾ 幼若ラット26週間反復経口投与毒性試験（CTD4.2.3.2-2）での500mg/kg/日群での曝露量（AUC_{0-24h}）を用いて、線形性を仮定して推定した。

機構は、弁粘液腫様変化及び僧帽弁血栓症の発現頻度増加及び増悪について、発現機序が明らかでなく安全域が確保されていないこと、ヒトにおける僧帽弁逸脱の有病率は低く、本疾患の希少性を踏まえると、ヒトにおける影響が現時点では明確になっておらず、ヒトへの外挿性を否定できないと考えることから、適切に情報提供するとともに、製造販売後において引き続き情報収集する必要があると考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発において、使用された製剤の内訳は表6のとおりであり、国内第III相試験では申請製剤が使用された。

表6 臨床試験等で使用された製剤

製剤の種類	開発の相（試験名）	
	国内	海外
散剤（原末） 〔 〕	—	海外バイオアベイラビリティ試験（P■148 試験） 海外マスバランス試験（SPC313-1 試験） NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究 ^{a)} 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 ^{b)} （OE-CGA-OA2009）
200 mg 分散錠 〔 〕	—	海外バイオアベイラビリティ試験（P■148 試験）
申請製剤 〔 〕	第III相試験 (PRN102-P3-01 試験)	海外薬力学的試験 NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究 ^{a)} 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 ^{b)} （OE-CGA-OA2009）

—：該当せず

a) 総投与例数23例中15例は投与開始時に散剤、途中から申請製剤が投与され、8例は投与開始時から申請製剤が投与された。

b) 67回の高アンモニア血症発現中2回は散剤、41回は申請製剤が投与され、24回は使用製剤が不明であった。

ヒト生体試料中の本薬未変化体及び推定代謝物⁴⁾である5-HPAの定量にはLC-MS/MS法が用いられ、本薬未変化体の定量下限は血漿中では1.0又は50 ng/mL、糞中では20 µg/g、尿中では4.0又は20 µg/mLであり、5-HPAの血漿中、尿中及び糞中の定量下限は10 ng/mL、20 µg/mL及び20 µg/gであった。

生物薬剤学に関する参考資料として、海外バイオアベイラビリティ試験（P■148 試験）の成績が提出された。

6.1.1 海外バイオアベイラビリティ試験（CTD5.3.1.2 : P■148 試験<■年■月～■月>参考資料）

外国人健康成人男性（目標被験者数12例、各群6例）を対象に、200 mg 分散錠及び散剤を単回経口投与したときの薬物動態を検討するため、無作為化非盲検2群2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期において10時間の絶食後に200 mg 分散錠又は散剤100 mg/kgを250 mLの水に分散させて単回経口投与とされ、各期の休薬期間は7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、200 mg 分散錠及び散剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表7のとおりであり、C_{max}及びAUC_{0-t}の幾何平均値の比[90%信頼区間]は0.923[0.83, 1.03]及び1.00[0.87, 1.16]であった。

表7 200 mg 分散錠及び散剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Ae (mg)	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	CL_r (mL/min)
散剤	2.94±0.839	2.00 [1.50, 4.00]	6.67±1.26	20.9±5.30	372±82.0	5780±1860	3300±1110	312±91.0
200 mg 分散錠	2.71±0.818	3.00 [2.00, 4.00]	6.00±1.50 ^{a)}	21.1±6.58	360±96.0	5780±1740	2780±1110	295±73.0

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

C_{max} : 最高血漿中濃度、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、 AUC_{0-t} : 投与後 0~ t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

Ae : 尿中総排泄量、 CL/F : 見かけのクリアランス、 V_d/F : 見かけの分布容積、 CL_r : 腎クリアランス

a) 11 例

安全性について、有害事象は散剤投与時の 3/12 例に 3 件（水様便 3 例）、200 mg 分散錠投与時の 5/12 例に 7 件（水様便 3 例、水様便/消化不良、水様便/頭痛、各 1 例）認められ、いずれも副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人の 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による高アンモニア血症患者を対象とした国内第 III 相試験 (PRN102-P3-01 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、海外マスバランス試験、海外薬力学的試験、NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績等が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 (CTD5.3.2.2-1~5.3.2.2-5 : 参考資料)

ヒト肝細胞 (2~3 例/時点) を本薬の ^{14}C 標識体 25 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 又は 250 $\mu\text{mol}/\text{L}$ とインキュベーションした結果、推定代謝物として検討された 5-HPA 及び Diaza を含め代謝物は検出されなかった。

ヒト肝細胞を用いて本薬 (0~200 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の Cytochrome P450 (CYP) 各分子種 (CYP1A1/2、2B6 及び 3A4/5) に対する誘導作用を検討した結果、酵素活性の誘導は認められなかった。また、ヒト肝ミクロソームを用いて本薬 (0~200 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の CYP 各分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) に対する阻害作用を検討した結果、酵素活性の阻害は認められなかった。

6.2.2 海外マスバランス試験 (CTD5.3.1.4-3、5.3.3.1-1~5.3.3.1-3 : SPC313-1 試験<■ 年 ■ 月~■ 月> 参考資料)

外国人健康成人男性（目標被験者数 3 例）を対象に、本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ^{14}C 標識体 100 mg/kg (^{14}C 標識体 30 mg に非標識体を混合して調製) を 250 mL の水に分散させて単回経口投与とされた。

総投与例数 3 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、本薬の最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) はいずれの被験者も 2.50 時間であった。個々の被験者について、 C_{max} は 4.14、3.67 及び 4.07 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、消失半減期 ($t_{1/2}$) は 27.6、12.9 及び 21.1 時間、 AUC_{0-t} は 27.4、26.4 及び 37.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。3 例における放射能分布比（血漿中/全血中）の中央値は投与 2~4 時間で 1.81~2.24、投与 24~168 時間で 1.18~1.49 の範囲であった。

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% であり、投与 168 時間後までの本薬未変化体の尿中の

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。

安全性について、有害事象は 1/3 例に 2 件（疲労/下痢）認められ、いずれも副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 国内第 III 相試験 (CTD5.3.3.2-1、5.3.5.1 : PRN102-P3-01 試験 <■ 年 ■ 月～継続中 (■ 年 ■ 月データカットオフ) >)

日本人の 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による高アンモニア血症患者を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 7.1 国内第 III 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、個々の被験者における初回投与時及び治験薬投与期終了時における血漿中本薬未変化体濃度は、表 8 のとおりであった。

表 8 個々の被験者における初回投与時及び治験薬投与期終了時における血漿中本薬未変化体濃度

被験者	病型	用法・用量 (mg/kg/日、1 日 の分割投与数)	採血直前の 本薬の用量 (mg/kg/回)	初回投与時		治験薬投与期終了時	
				投与から採 血までの経 過時間	血漿中本薬未 変化体濃度 (μg/mL)	投与から採 血までの経 過時間	血漿中本薬未 変化体濃度 (μg/mL)
被験者 1	IVA	118、分 2	58.8	2 時間 14 分	0.924	2 時間 38 分	1.85 ^{a)}
被験者 2	MMA	115、分 3	38.5	2 時間 16 分	2.68	4 時間 57 分	5.35 ^{b)}
被験者 3	PA	103、分 3	32.6	2 時間 20 分	1.94	2 時間	2.90 ^{c)}
被験者 4	PA	110、分 3	36.6	2 時間	1.38	3 時間 10 分	2.88 ^{c)}

IVA : イソ吉草酸血症、MMA : メチルマロン酸血症、PA : プロピオン酸血症

a) 投与 4 日目、b) 投与 3 日目、c) 投与 5 日目

6.2.3.2 海外薬力学的試験 (CTD5.3.4.2-1 : <2004 年 1 月～2008 年 11 月>参考資料、CTD5.3.4.2-2 : <■ 年 ■ 月～■ 年 ■ 月>参考資料)

外国人の NAGS 欠損症、プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症患者を対象に、本薬投与時の薬力学的作用及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、4～8 時間の絶食後、体重が 25kg 未満の被験者では本薬 100 mg/kg/日、25kg 以上の被験者では本薬 2.2 g/m²/日を 3 日間経口又は胃ろう投与とされ、本薬投与前及び投与後にトレーサーとして 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。

総投与例数 16 例 (NAGS 欠損症 : 3 例、プロピオン酸血症 : 12 例、メチルマロン酸血症 : 1 例) 全例が薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた。

薬力学的作用の結果は、表 9 のとおりであった。

表9 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)} ($\mu\text{mol/L}$)		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±25.2	10.0±1.70	1.20±0.200 17.0±17.0	2.70±0.200 137±70.0	485±78.8	335±36.4
51歳女性	NAGS欠損症 ^{b)}	12.3±4.60	16.3±5.40	3.60±0.00 59.0±50.0	3.60±0.200 101±68.0	472±35.7	453±20.6
58歳女性	NAGS欠損症 ^{c)}	105±25.9	46.3±12.0	1.70±0.200 146±87.0	6.00±0.400 909±605	597±68.1	405±17.5
6歳男性	PA ^{c)}	39.7±4.70	34.4±7.10	4.70±0.400 585±478	4.30±0.100 1840±1530	621±33.7	363±28.9
11歳女性	PA ^{c)}	58.0±5.50	48.3±4.80	5.20±0.400 2340±1470	5.80±0.300 3400±2020	573±34.7	339±15.5
8歳女性	PA ^{c)}	61.4±5.50	61.9±6.60	5.30±0.400 2020±1420	6.40±0.500 3180±2000	534±31.5	308±11.9
5歳男性	PA ^{c)}	78.8±12.2	40.1±3.20	2.90±0.100 821±614	3.50±0.200 673±418	686±26.3	472±43.3
1歳3ヶ月女性	PA ^{c)}	47.4±10.0	35.8±14.3	4.60±0.500 561±427	4.80±0.200 895±760	492±24.4	397±24.7
13歳女性	PA ^{c)}	38.9±6.00	31.0±11.2	3.60±0.500 442±251	3.80±0.300 1000±670	364±36.3	203±12.3
9歳女性	PA ^{c)}	89.2±20.2	49.9±10.6	2.30±0.300 415±293	3.70±0.400 1440±1060	565±17.8	263±22.8
10ヶ月男性	PA ^{c)}	85.4±3.60	56.8±7.30	6.10±0.0 2710±1640	6.10±0.0 2720±1590	323±14.9	237±21.9
1歳5ヶ月男性	PA ^{c)}	61.2±3.30	55.8±4.90	5.70±0.0 —	5.80±0.200 —	316±8.80	227±13.1
3歳男性	PA ^{c)}	54.0±6.30	26.4±3.90	3.10±0.200 1040±762	4.20±0.300 1760±1500	458±24.2	434±30.2
5歳7ヶ月女性	PA ^{c)}	103±16.7	86.2±16.7	5.60±0.300 2480±1840	5.20±0.200 1410±1480	372±8.40	351±8.40
5歳5ヶ月女性	PA ^{c)}	82.0±10.6	41.6±14.5	5.10±0.300 1820±1050	5.00±0.0 1560±966	394±10.0	343±6.40
1歳5ヶ月男性	MMA ^{c)}	47.8±6.10	37.8±4.40	3.60±0.600 498±334	3.20±0.0 805±568	563±31.8	380±45.6

平均値±標準偏差、—：該当せず

PA：プロピオニ酸血症、MMA：メチルマロン酸血症

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) レーザーとして ^{15}N 塩化アンモニウム投与c) レーザーとして ^{13}C 酢酸ナトリウム投与

安全性について、有害事象は4/16例（下痢2例、便秘、頭痛、各1例）に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.3.3 NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究 (CTD5.3.5.4-1 : <1991年■月～2007年12月>参考資料)

外国人NAGS欠損症患者における本薬投与時の有効性及び安全性を調査するため、非盲検非対照レトロスペクティブ研究が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 7.2.1 NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究」の項を参照）。

薬物動態について、総投与例数23例のうち11例が薬物動態の解析対象とされた。本薬7.35～122mg/kg/日（約4～35mg/kg/回）の投与1時間55分～27時間25分後における血漿中本薬未変化体濃度の平均値±標準偏差は0.554±0.510 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、中央値〔最小値、最大値〕は0.334〔0.0507, 2.20〕 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人及び外国人における薬物動態について

機構は、日本人及び外国人における薬物動態の類似性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外マスバランス試験の結果、本薬は経口投与後多くが糞中から排泄され、腸管から吸収された一部が全身循環血中に移行後、大部分は尿中、ごくわずかに呼気中へ未変化体として排泄される。

国内第 III 相試験 (PRN102-P3-01 試験) 及び NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究において、日本人及び外国人の薬物動態を検討した。1 回あたりの用量の範囲が同程度 (国内第 III 相試験 : 30 mg/kg/回以上、海外レトロスペクティブ研究 : 25 mg/kg/回以上) の日本人患者と外国人患者の血漿中本薬未変化体濃度を比較した結果、国内第 III 相試験では 0.924～5.35 µg/mL、海外レトロスペクティブ研究では 0.804～2.20 µg/mL の濃度範囲であった。国内第 III 相試験において、血漿中本薬未変化体濃度が高値 (5.35 µg/mL) を示した 1 例の患者 (メチルマロン酸血症 (被験者 2)) を除いた場合の濃度範囲は 0.924～2.90 µg/mL であり、海外レトロスペクティブ研究における血漿中本薬未変化体濃度と同程度であった。国内第 III 相試験で血漿中本薬未変化体濃度が高値を示した 1 例について、登録時より血中尿素窒素、クレアチニン、尿酸値及びアルカリホスファターゼ等の高値が認められており、また、治験薬投与開始後にケトアシドーシスの悪化が認められたことから、酸・塩基平衡の変化に伴う腎臓の排泄機能の低下により血漿中本薬未変化体濃度が高値を示した可能性がある。なお、当該症例においてケトアシドーシス及び下痢の有害事象が認められたが、原疾患の悪化によるものと考えられ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、国内第 III 相試験ではイソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオニ酸血症患者、海外レトロスペクティブ研究では NAGS 欠損症患者と、患者の原疾患が異なること、本薬の用法・用量及び薬物動態の測定ポイントが国内第 III 相試験よりも海外レトロスペクティブ研究において幅があることから、厳密な国内外における薬物動態の比較は困難であるが、国内外の高アンモニア血症患者における薬物動態に大きな違いはないと考える。

機構は、国内第 III 相試験における日本人患者数は少数であり、患者背景や薬物動態の測定ポイントが国内外で異なることから、厳密な比較は困難であるが、国内外の高アンモニア血症患者における薬物動態に大きな違いはないとする申請者の見解に特段の問題はないと考える。

6.R.2 食事の影響について

機構は、本剤の薬物動態に対する食事の影響が検討されていないことから、本剤の投与タイミングについて、本剤の薬物動態学的特徴及び作用機序等に基づき説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は、尿素サイクルの機能を回復させることで血中アンモニア濃度を低下させる。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ってアンモニアが産生され、血中アンモニア濃度が上昇する。高アンモニア血症の治療法の一つとして、血中アンモニア濃度を低下させるためにタンパク質の摂取を制限する食事療法が推奨されている。したがって、本剤については、食事による血中アンモニア濃度の上昇を可能な限り抑制する観点から、食前に尿素サイクルの機能を回復させるためには食前の投与が望ましいと考える。

機構は、本剤の薬物動態に対する食事の影響は検討されていないが、食事による血中アンモニア濃度の上昇を抑制するために食前の投与を推奨する申請者の説明に特段の問題はないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、日本人の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による高アンモニア血症患者対象の国内第III相試験（PRN102-P3-01試験）の成績が提出された。また、参考資料として、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（OE-CGA001-OA2009）の成績が提出された。

7.1 国内第III相試験（CTD5.3.5.1：PRN102-P3-01試験<■年■月～継続中（■年■月データカットオフ）>）

日本人の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による高アンモニア血症患者（目標症例数合計3例以上）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、現在継続中である（薬物動態については「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 6.2.3.1 国内第III相試験」の項を参照）。

本試験は、NAGS欠損症では、治験薬投与期（2週間）、後観察期（2週間）及び継続投与期から構成され、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では、治験薬投与期（原則として5日間、継続投与が必要な場合2週間）、後観察期（2週間）、再投与期（原則として5日間、継続投与が必要な場合2週間）及び再投与後観察期（2週間）から構成された。

主な選択基準は、NAGS欠損症では、生化学的検査によりNAGS欠損症が疑われ、登録時の血中アンモニア濃度が基準値上限を超えていた75歳未満の患者とされた。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では、生化学的検査によりイソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症又はプロピオン酸血症と診断され、登録時の血中アンモニア濃度が基準値上限を超えていた75歳未満の患者とされた。

用法・用量は、NAGS欠損症患者では、治験薬投与期において、投与5日目までは本剤100～250mg/kg/日を1日2～4回経口投与とされ、投与5日目以降2週間後までは、被験者の血中アンモニア濃度等に応じて用量を調整することとされた。後観察期終了後の継続投与期においても継続投与することとされた。

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患者では、治験薬投与期において、投与5日目までは本剤100～250mg/kg/日を1日2～4回経口投与とされ、投与5日目以降2週間後までは、被験者の血中アンモニア濃度等に応じて用量を調整することとされた。投与期間は原則として5日間とされたが、治験担当医師により継続投与が必要と判断された場合は2週間とされた。後観察期終了後は、血中アンモニア濃度が基準値上限を超えた場合、治験担当医師により再投与が必要と判断された場合に再投与を行うこととされ、再投与期（原則として5日間、継続投与が必要な場合2週間）及び再投与後観察期（2週間）を1クールとして、再投与を実施することとされた。

なお、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においても後観察期が終了するまで、原則として高アンモニア血症に対する併用薬及び併用療法の内容は変更しないこととされた。

総投与例数4例（イソ吉草酸血症1例、メチルマロン酸血症1例、プロピオン酸血症2例）全例が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。NAGS欠損症患者は組み入れられなかった。なお、データカ

ットオフ時点(■年■月)では、4例全例の治験薬投与期及び後観察期のデータが含まれる。個々の被験者背景は、表10のとおりであった。

表10 被験者背景

	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4
病型	IVA	MMA	PA	PA
性別	男性	男性	男性	男性
年齢 ^{a)} (歳)		6-16*		
肝移植の既往	なし	なし	なし	なし
高アンモニア血症治療薬の併用	あり グリシン 2.6 g/日、分2 (胃ろう投与)	なし	あり 安息香酸ナトリウム 10 g/日、分4 (経鼻胃管投与)	なし
食事療法	あり	あり	あり	あり
特殊ミルク	あり	あり	あり	あり
タンパク制限療法	あり	あり	なし	なし

IVA：イソ吉草酸血症、MMA：メチルマロン酸血症、PA：プロピオン酸血症

a) 投与開始日

全例が治験薬投与期を完了した。そのうち3例では治験薬投与期間は5日以内であったが、1例(被験者2)は、投与3日目に治験担当医師により継続投与が必要と判断され、治験薬投与期を2週間とするように設定されたが、高アンモニア血症の懸念が小さくなつたこと、及び合併症(口腔内の囊胞)に起因する治験薬服用時の疼痛により、投与6日目に休薬され、投与15日目に休薬のまま治験薬投与期を完了した症例であった。

有効性について、用法・用量及び血中アンモニア濃度の結果は、表11のとおりであった。

表11 用法・用量及び血中アンモニア濃度の結果

	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4	全体
用法・用量	用量(mg/kg/日) (胃ろう投与)	118	115	103	110
	用法(回/日)	2	3	3	—
	1回あたりの用量(mg/回)	1000 1000	1000 1000	1600 1400 1400	1200 1200 1200
	投与期間	4日間	6日間	5日間	5日間
血中 アンモニア 濃度 (μg/dL)	ベースライン(登録時)	184	98	74	54
	初回投与時 ^{b)}	40	70	99	22
	治験薬投与期終了時 ^{b)}	28	51 ^{b)}	67	39
	後観察期終了時	50	35	91	39
	実施医療機関の基準値	30-80	0-70	12-66	5-43

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 原則として治験薬投与2~4時間後

b) 治験薬投与期が2週間とされ、投与15日目に治験薬投与期終了時の血中アンモニア濃度が測定されたが、休薬9日目の測定値であったため不採用とされ、投与3日目の測定値が用いられた。

安全性について、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1件(高揚状態)認められた。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、1例に1件(ケトアシドーシス)認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサイン及び12誘導心電図所見について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

7.2 海外レトロスペクティブ研究

7.2.1 NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究 (CTD5.3.5.4-1: <1991 年 月～2007 年 12 月>参考資料)

外国人 NAGS 欠損症患者における本薬投与時の有効性及び安全性を調査する目的で、8カ国¹⁵⁾で非盲検非対照レトロスペクティブ研究が実施された（薬物動態については「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 6.2.3.3 NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究」の項を参照）。

NAGS 欠損症と診断され、本薬が 1 回以上投与された患者が対象とされ、本薬投与 8 日目までの短期、並びに調査期間における最終評価時までの長期における有効性及び安全性が評価された。

23 例が安全性の解析対象とされ、臨床症状を伴わない NAGS ヘテロ欠損患者 2 例を除く 21 例が有効性の解析対象とされた。レトロスペクティブ研究の評価対象とされた期間における本薬の投与中止例は 5 例であり、中止理由の内訳は死亡 2 例、医師の判断 3 例であった。安全性解析対象及び有効性解析対象における患者背景は、表 12 のとおりであった。

表 12 患者背景

		安全性解析対象 (23 例)	有効性解析対象 (21 例)
NAGS 欠損	ホモ	14 (60.9)	14 (66.7)
	ヘテロ	4 (17.4)	2 (9.5)
	不明	5 (21.7)	5 (23.8)
性別	男性	14 (60.9)	13 (61.9)
	女性	9 (39.1)	8 (38.1)
年齢 ^{a)}	1 カ月齢以下	9 (39.1)	7 (33.3)
	2～11 カ月齢	9 (39.1)	9 (42.9)
	1～13 歳	5 (21.7)	5 (23.8)
体重 (kg)		8.9±10.7	9.5±11.0
アンモニア除去療法	併用あり	18 (78.3)	16 (76.2)
	アミノ酸	1 (4.3)	1 (4.8)
	アルギニン	14 (60.9)	12 (57.1)
	カルニチン	10 (43.5)	9 (42.9)
	シトルリン	5 (21.7)	5 (23.8)
	血液透析	4 (17.4)	4 (19.0)
	安息香酸ナトリウム	16 (69.6)	15 (71.4)
	フェニル酪酸	7 (30.4)	5 (23.8)
	併用なし	5 (21.7)	5 (23.8)
食事療法	タンパク制限あり	10 (43.5)	9 (42.9)
	タンパク制限なし	4 (17.4)	4 (19.0)
	データなし	9 (39.1)	8 (38.1)

例数 (割合%)、平均値±標準偏差

a) 初回投与時

本薬投与時の短期（投与 8 日目まで）の用法・用量の推移は、表 13 のとおりであった。なお、1 回あたりの用量は、1 日用量を等分割されたものではなかった。

¹⁵⁾ オーストリア、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、スウェーデン、イギリス

表 13 投与 8 日目までの本薬の用法・用量の推移（安全性解析対象）

	用量 (mg/kg/日)			用法 (回/日)	
	例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小値, 最大値]	例数	中央値 [最小値, 最大値]
投与 1 日目	19	179.6±86.2	142.0 [100, 396]	20	3 [1, 6]
投与 2 日目	7	165.0±86.5	140.0 [59, 325]	9	4 [2, 4]
投与 3 日目	4	116.5±67.4	118.0 [36, 194]	5	4 [2, 4]
投与 4 日目	3	145.0±74.6	106.0 [98, 231]	4	3 [2, 4]
投与 5 日目	4	86.8±36.0	103.0 [33, 108]	4	3 [3, 4]
投与 6 日目	2	157.0	106, 208	3	3 [3, 6]
投与 7 日目	1	106.0	106	1	3
投与 8 日目	5	121.8±43.2	118.0 [70, 189]	6	3 [2, 4]

有効性について、ベースラインから投与 8 日目までの血中アンモニア濃度の推移は表 14、血中グルタミン濃度及び血中シトルリン濃度の推移は表 15 のとおりであった。

表 14 ベースラインから投与 8 日目までの血中アンモニア濃度の推移（有効性解析対象）

	血中アンモニア濃度 ^{b)}		
	例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小値, 最大値]
ベースライン ^{a)}	20	218.9±299.0	142.0 [29.0, 1428.0]
投与 2 日目	14	145.9±303.1	61.5 [25.0, 1190.0]
投与 3 日目	11	64.7±65.9	54.0 [11.0, 255.0]
投与 4 日目	6	43.3±40.8	29.5 [12.0, 124.0]
投与 5 日目	6	42.3±30.8	38.5 [10.0, 96.0]
投与 6 日目	5	42.2±18.5	47.0 [10.0, 56.0]
投与 7 日目	3	32.3±4.5	32.0 [28.0, 37.0]
投与 8 日目	2	41.5±29.0	41.5 [21.0, 62.0]

単位 : $\mu\text{mol/L}$

a) 本薬投与開始前の直近の検査値/評価

b) 基準値は施設毎に異なるが、標準化のため、血中アンモニア濃度については 5~50 $\mu\text{mol/L}$ とされた。

表 15 ベースラインから投与 8 日目までの血中グルタミン濃度及びシトルリン濃度の推移（有効性解析対象）

	血中グルタミン濃度 ^{b)}		血中シトルリン濃度 ^{b)}	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
ベースライン ^{a)}	16	957.1±452.5	13	19.8±16.5
投与 2 日目	6	544.8±101.9	5	19.0±13.8
投与 3 日目	3	479.7±164.2	1	26.0
投与 4 日目	—	—	—	—
投与 5 日目	3	422.0±113.9	3	15.0±9.2
投与 6 日目	2	275.0±100.4	1	5.0
投与 7 日目	—	—	—	—
投与 8 日目	1	470.0	1	7.0

単位 : $\mu\text{mol/L}$ 、— : 該当被験者なし

a) 本薬投与開始前の直近の検査値/評価

b) 基準値は施設毎に異なるが、標準化のため、血中グルタミン濃度については 420~730 $\mu\text{mol/L}$ 、血中シトルリン濃度については 16~32 $\mu\text{mol/L}$ とされた。

本薬投与時の長期的作用（最終評価時まで）について、最終評価時における本薬の投与期間（中央値 [最小値, 最大値]）は 95.1 [7.4, 248.5] カ月であり、最終評価時における本薬の用量（平均値±標準偏差（中央値 [最小値, 最大値]））は 21.2±13.3 (16.0 [5, 47]) mg/kg/日 (15 例)、用法（中央値 [最小値, 最大値]）は 2 [1, 3] 回/日 (9 例) であった。

有効性について、最終評価時における血中アンモニア濃度は表 16、血中グルタミン濃度及び血中シトルリン濃度は表 17 のとおりであった。

表 16 最終評価時における血中アンモニア濃度（有効性解析対象）

	血中アンモニア濃度		
	例数	平均値±標準偏差	中央値【最小値、最大値】
ベースライン ^{a)}	20	218.9±299.0	142.0 [29.0, 1428.0]
最終評価時 ^{b)}	21	51.8±88.6	25.0 [7.0, 419.0]

単位 : $\mu\text{mol}/\text{L}$

a) 本薬投与開始前の直近の検査値/評価、

b) 本薬投与中における利用可能な最終の検査値/評価

表 17 最終評価時における血中グルタミン濃度及びシトルリン濃度（有効性解析対象）

	血中グルタミン濃度		血中シトルリン濃度	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
ベースライン ^{a)}	16	957.1±452.5	13	19.8±16.5
最終評価時 ^{b)}	18	561.0±195.0	19	27.7±9.1

単位 : $\mu\text{mol}/\text{L}$

a) 本薬投与開始前の直近の検査値/評価、

b) 本薬投与中における利用可能な最終の検査値/評価

また、身長及び体重の Z スコアは表 18、その他の有効性の結果は表 19 のとおりであった。なお、ベースラインで食事療法「タンパク制限なし」、神経学的状態「異常なし」、精神運動学的状態「正常」又は肝臓の状態「正常」で、最終評価時にそれぞれ「タンパク制限あり」、「異常あり」又は「発達遅滞」と判断された症例はいなかった。

表 18 最終評価時における身長及び体重 Z スコア（有効性解析対象）

	身長 Z スコア		体重 Z スコア	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
ベースライン ^{a)}	16	-0.3±1.3	19	-0.9±1.8
最終評価時 ^{b)}	21	0.2±1.2	21	1.1±3.1
変化量	16	0.5±1.2	19	1.9±3.1

a) 本薬投与開始前の直近の検査値/評価

b) 本薬投与中における利用可能な最終の検査値/評価

表 19 最終評価時におけるその他の有効性評価項目の結果（有効性解析対象）

	ベースラインの状態 ^{a)}	最終評価時の状態 ^{b)}		
		タンパク制限なし	タンパク制限あり	不明
食事療法	タンパク制限あり	7	2	—
	正常		異常あり	不明
神経学的状態	異常あり	5	2	—
	正常		発達遅滞	不明
精神運動学的状態	発達遅滞	2	2	—
	正常		異常あり	不明
肝臓の状態	異常あり	2	—	1
	正常		—	—

例数、—：該当被験者なし

a) 本薬投与開始前の直近の検査値/評価

b) 本薬投与中における利用可能な最終の検査値/評価

安全性について、有害事象は 17/23 例に 118 件認められ、2 例以上に発現した有害事象は表 20 のとおりであった。ほとんどが原疾患に関連する事象であり、本薬との因果関係¹⁶⁾について「関連あり」と判断されたのは治療非遵守及び味覚異常の各 1 例 1 件、「関連の疑いあり」と判断されたのは多汗症の 1 例 1 件、「不明」と判断されたのは 1 例 4 件（耳感染 3 件、頭痛 1 件）、「おそらく関連なし」と判断されたのは異常行動及び精神運動亢進の 1 例 2 件であった。

¹⁶⁾ 事前に規定されなかつたが、本薬との因果関係について「関連あり」、「関連の疑いあり」、「不明」、「未記載」、「おそらく関連なし」及び「関連なし」に分類された。

表 20 2 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象）

事象名	発現例数（発現割合%）
嘔吐	6 (26.1)
扁桃炎	4 (17.4)
腹痛	4 (17.4)
耳感染	3 (13.0)
発熱	3 (13.0)
感染	3 (13.0)
鼻咽頭炎	3 (13.0)
食欲減退	3 (13.0)
下痢	3 (13.0)
頭痛	3 (13.0)
貧血	2 (8.7)
無力症	2 (8.7)
多汗症	2 (8.7)
インフルエンザ	2 (8.7)
肺炎	2 (8.7)
ヘモグロビン減少	2 (8.7)
体重減少	2 (8.7)
傾眠	2 (8.7)
発疹	2 (8.7)

MedDRA/J Ver.18.1

死亡例は 2 例（多臓器不全/脳症/徐呼吸/発熱、高アンモニア血症）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は10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¹⁷⁾、高アンモニア血症/肺炎¹⁷⁾、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、尿道癆/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。このうち、異常行動/精神運動亢進/耳感染は本薬との因果関係が否定されなかつた。投与中止に至った有害事象は認められなかつた。

7.2.2 イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオニ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(5.3.5.4-2:OE-CGA001-OA2009<1995 年 1 月～2009 年 10 月>参考資料)

外国人のイソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオニ酸血症による高アンモニア血症患者における本薬投与時の有効性及び安全性を調査する目的で、7 カ国¹⁸⁾で非盲検非対照レトロスペクティブ研究が実施された。

イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症又はプロピオニ酸血症と診断され、高アンモニア血症発現に対し本薬が 1 回以上投与された患者が対象とされ、本薬投与時（最大で投与 15 日目まで）の有効性及び安全性が評価された。

57 例（イソ吉草酸血症：5 例、メチルマロン酸血症：24 例、プロピオニ酸血症：27 例、その他¹⁹⁾：1 例）に発現した 67 回の高アンモニア血症が安全性の解析対象とされた。このうち、1 回の高アンモニア血症発現²⁰⁾（本薬投与前の血中アンモニア濃度が 60 μmol/L 以上）に対し、投与前値（ベースライン）及び最終評価時の血中アンモニア濃度を有する 41 例（イソ吉草酸血症：4 例、メチルマロン酸血症：21 例、

17) 死亡例

18) スペイン、フランス、イタリア、トルコ、イギリス、ドイツ、オランダ

19) 当初、家族歴、臨床症状や生化学検査に基づきメチルマロン酸血症と診断され、解析対象とされたが、その後実施された遺伝子検査に基づきサクシニル CoA リガーゼ欠損症と診断された症例

20) 同一患者で複数回の高アンモニア血症が報告された場合、本薬の投与期間が 15 日未満では、投与中止後 24 時間以降に最終評価時の血中アンモニア濃度の 20%を超える血中アンモニア濃度の上昇が認められた場合に新たな高アンモニア血症発現とされた。本薬の投与期間が 15 日以上では、最終評価時の血中アンモニア濃度の 20%を超える血中アンモニア濃度の上昇が認められた場合に新たな高アンモニア血症発現とされた。

プロピオン酸血症：16例）に発現した48回の高アンモニア血症が有効性の解析対象とされた。なお、重度の肝不全患者、先天性の肝臓の奇形又は高アンモニア血症を呈する他の合併症を有する症例、診断の誤り又は未確定の症例は有効性の解析対象から除外された。

1回の高アンモニア血症発現に対する評価期間（中央値【最小値、最大値】）は、安全性解析対象で4[1,16]日間（イソ吉草酸血症：5[2,5]日間、メチルマロン酸血症：5[1,15]、プロピオン酸血症：4[1,16]）及び有効性解析対象で4[1,15]日間（メチルマロン酸血症：5[1,15]、プロピオン酸血症：3[1,15]、イソ吉草酸血症：3.5[2,5]日間）であった。本薬投与終了理由の内訳は、安全性解析対象で高アンモニア血症の消失56回（イソ吉草酸血症：5回、メチルマロン酸血症：23回、プロピオン酸血症：28回）、死亡4回（メチルマロン酸血症：2回、プロピオン酸血症：1回、その他：1回）、その他4回（メチルマロン酸血症：2回、プロピオン酸血症：2回）、不明3回（メチルマロン酸血症：1回、プロピオン酸血症：2回）であった。

安全性解析対象及び有効性解析対象における患者背景は、それぞれ表21及び表22のとおりであった。

表21 安全性解析対象の患者背景

		IVA	MMA	PA	その他	全体
例数		5	24	27	1	57
高アンモニア血症発現数（回）		5	28	33	1	67
性別 ^{a)}	男性	2(40.0)	12(50.0)	13(48.1)	0(0)	27(47.4)
	女性	3(60.0)	12(50.0)	14(51.9)	1(100)	30(52.6)
年齢 ^{b)} （月）		9.2±20.0[0]	6.3±22.9[0]	48.8±72.7[7]	0	27.4±57.1[0]
新生児 ^{b)}		4(80.0)	21(75.0)	12(36.4)	1(100)	38(56.7)
体重 ^{b)} （kg）		5.2±6.1[2.6]	4.3±4.7[2.9]	16.7±20.6[7.6]	2.7	10.4±16.0[3.3]
アンモニア除去療法 ^{b)}	併用あり	1(20.0)	14(50.0)	16(48.5)	1(100)	32(47.8)
	安息香酸ナトリウム	1(20.0)	11(39.3)	14(42.4)	0(0)	26(38.8)
	フェニル酪酸ナトリウム	1(20.0)	2(7.1)	6(18.2)	0(0)	9(13.4)
	血液透析	0(0)	3(10.7)	4(12.1)	1(100)	8(11.9)
	併用なし	4(80.0)	14(50.0)	17(51.5)	0(0)	35(52.2)
食事療法	タンパク制限あり	0(0)	18(64.3)	17(51.5)	0(0)	35(52.2)
	タンパク制限なし	3(60.0)	6(21.4)	11(33.3)	0(0)	20(29.9)
	データなし	2(40.0)	4(14.3)	5(15.2)	1(100)	12(17.9)

回数（割合%）、平均値±標準偏差【中央値】

IVA：イソ吉草酸血症、MMA：メチルマロン酸血症、PA：プロピオン酸血症

a) 例数（割合%）、b) 高アンモニア血症発現毎の投与開始時

表22 有効性解析対象の患者背景

		IVA	MMA	PA	全体
例数		4	21	16	41
高アンモニア血症発現数（回）		4	25	19	48
性別 ^{a)}	男性	2(50.0)	9(42.9)	11(68.8)	22(53.7)
	女性	2(50.0)	12(57.1)	5(31.3)	19(46.3)
年齢 ^{b)} （月）		11.5±22.3[0.5]	7.0±24.1[0]	38.2±75.6[2]	19.7±52.4[0]
新生児 ^{b)}		3(75.0)	18(72.0)	8(42.1)	29(60.4)
体重 ^{b)} （kg）		5.8±6.8[2.6]	4.4±5.0[2.9]	14.7±21.5[4.5]	8.6±14.8[3.1]
アンモニア除去療法 ^{b)}	併用あり	0(0)	12(48.0)	9(47.4)	21(43.8)
	安息香酸ナトリウム	0(0)	9(36.0)	8(42.1)	17(35.4)
	フェニル酪酸ナトリウム	0(0)	2(8.0)	5(26.3)	7(14.6)
	血液透析	0(0)	3(12.0)	3(15.8)	6(12.5)
	併用なし	4(100)	13(52.0)	10(52.6)	27(56.3)
食事療法	タンパク制限あり	0(0)	16(64.0)	12(63.2)	28(58.3)
	タンパク制限なし	3(75.0)	6(24.0)	6(31.6)	15(31.3)
	データなし	1(25.0)	3(12.0)	1(5.3)	5(10.4)

回数（割合%）、平均値±標準偏差【中央値】

IVA：イソ吉草酸血症、MMA：メチルマロン酸血症、PA：プロピオン酸血症

a) 例数（割合%）、b) 高アンモニア血症発現毎の本薬投与開始時

本薬の用法・用量の推移は表23のとおりであった。なお、1回あたりの用量は、1日用量を等分割さ

れたものではなかった。

表 23 本薬の用法・用量の推移（安全性解析対象）

	IVA			MMA			PA		
	発現数 ^{b)}	本薬の用量 (mg/kg/日)	本薬の用法 (回/日)	発現数 ^{b)}	本薬の用量 (mg/kg/日)	本薬の用法 (回/日)	発現数 ^{b)}	本薬の用量 (mg/kg/日)	本薬の用法 (回/日)
投与 1 日目	5	139.2±59.9	1 [1, 4]	28	130.1±73.9	2 [1, 5]	33	149.9±151.7	2 [1, 5]
投与 2 日目	5	168.8±122.5	2 [1, 4]	26	104.6±65.8	3 [1, 4]	28	138.3±160.4	3 [1, 4]
投与 3 日目	3	129.2±83.1	3 [1, 4]	22	104.4±81.2	3 [1, 4]	19	145.6±193.4	3 [1, 4]
投与 4 日目	3	129.2±83.1	3 [1, 4]	18	91.3±58.9	3 [1, 4]	17	141.3±204.1	4 [1, 4]
投与 5 日目	3	112.6±64.8	3 [1, 3]	15	93.3±59.0	3 [1, 4]	11	96.1±62.0	4 [2, 4]
投与 6 日目	—	—	—	10	91.9±72.3	3 [1, 4]	7	90.2±52.6	4 [2, 4]
投与 7 日目	—	—	—	7	117.7±94.3	3 [2, 4]	6	88.4±57.7	4 [2, 4]
投与 8 日目	—	—	—	7	125.1±93.4	4 [2, 4]	6	88.0±57.9	4 [2, 4]
投与 9 日目	—	—	—	7	102.2±69.1	3 [2, 4]	6	87.9±57.9	4 [2, 4]
投与 10 日目	—	—	—	7	91.6±51.1	3 [1, 4]	6	87.9±57.9	4 [2, 4]
投与 11 日目	—	—	—	6	77.3±49.6	2.5 [1, 4]	6	76.9±66.4	4 [1, 4]
投与 12 日目	—	—	—	5	92.1±45.8	3 [2, 4]	5	70.9±73.9	4 [1, 4]
投与 13 日目	—	—	—	4	105.4±29.6	3.5 [2, 4]	4	83.4±78.9	4 [2, 4]
投与 14 日目	—	—	—	4	98.5±37.8	3 [2, 4]	4	80.1±82.3	4 [2, 4]
投与 15 日目	—	—	—	4	93.6±58.5	2.5 [1, 4]	4	78.2±84.3	3 [2, 4]
最終評価時 ^{a)}	5	143.7±132.6	2 [1, 3]	28	81.9±52.0	2 [1, 4]	33	126.7±153.9	2 [1, 4]

平均値±標準偏差、中央値 [最小値、最大値] 、—：該当せず

IVA：イソ吉草酸血症、MMA：メチルマロン酸血症、PA：プロピオン酸血症

a) 高アンモニア血症発現毎の本薬の最終投与時、又は投与 15 日目、b) 高アンモニア血症発現数

最終評価時における血中アンモニア濃度は表 24、ベースラインから最終評価時までの血中アンモニア濃度の推移は図 2 のとおりであった。

表 24 最終評価時における血中アンモニア濃度（有効性解析対象）

高アンモニア血症発現数（回）	IVA	MMA	PA	全体
	4	25	19	48
ベースライン ^{a)}	666.8±692.2 435.0 [164.0, 1633.0]	296.9±206.2 247.8 [76.1, 868.0]	355.0±326.8 213.0 [76.0, 1200.0]	350.7±321.3 215.0 [76.0, 1633.0]
最終評価時 ^{b)}	52.5±28.4 45.0 [27.0, 93.0]	67.7±36.4 58.0 [43.0, 95.0]	47.8±20.4 42.0 [32.0, 63.7]	58.5±31.3 52.0 [15.0, 158.0]
変化量	-614.3±670.4 -400.5 [-1540.0, -116.0]	-229.2±207.5 -175.0 [-812.0, 24.0]	-307.3±328.7 -157.0 [-1145.0, -20.0]	-292.2±321.1 -169.0 [-1540.0, 24.0]
最終評価時 ^{b)} に 60 μmol/L 以下の割合	75.0 (3)	52.0 (13)	73.7 (14)	62.5 (30)

単位：μmol/L、平均値±標準偏差、中央値 [最小値、最大値] 、割合%（回数）

IVA：イソ吉草酸血症、MMA：メチルマロン酸血症、PA：プロピオン酸血症

a) 高アンモニア血症発現毎の本薬投与開始前の直近の検査値/評価

b) 高アンモニア血症発現毎の本薬の最終投与後 18 時間以内の最後の検査値/評価、又は投与 15 日目の検査値/評価

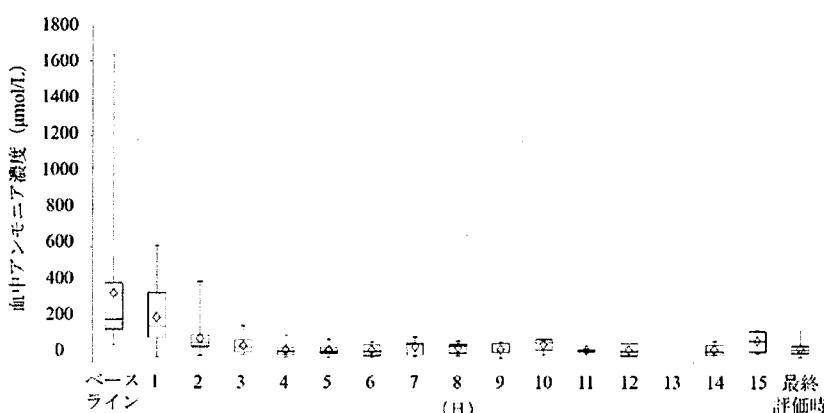


図 2 血中アンモニア濃度の推移（有効性解析対象）

安全性について、有害事象は 25 例に 74 件認められ、2 例以上に発現した有害事象は表 25 のとおりであった。このうち、9 例 24 件（下痢 2 例、神経系障害、心雜音/貧血/黄疸、嘔吐/高熱/徐脈、発熱/低ナトリウム血症/アシドーシス/脳症/呼吸不全/敗血症、血小板減少症/発熱/心停止/乳酸アシドーシス/凝血異常/真菌感染、低カルシウム血症、肝酵素上昇、各 1 例）が副作用²¹⁾と判断されたが、本薬との因果関係について「関連あり」と判断されたのは神経系障害のみであった。2 例以上に発現した副作用は、下痢及び発熱（各 2 例）であった。

表 25 2 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象）

事象名	発現例数（発現割合%）
貧血	3 (5.3)
血小板減少症	3 (5.3)
発熱	3 (5.3)
下痢	2 (3.5)
嘔吐	2 (3.5)
状態悪化	2 (3.5)
高熱	2 (3.5)
低体温	2 (3.5)
敗血症	2 (3.5)
心雜音	2 (3.5)
酸素飽和度低下	2 (3.5)
高血糖	2 (3.5)

MedDRA/J Ver.18.1

死亡例は 7 例（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）に認められ、本薬との因果関係について「関連あり」と判断されたのは神経系障害のみであった。当該症例は、本薬投与前から神経系障害が認められ、本薬投与中止 6 日後に高アンモニア血症に伴い神経系障害を発現した症例であった。重篤な有害事象は 13 例に 23 件（死亡¹⁷⁾、状態悪化¹⁷⁾、気道感染/状態悪化¹⁷⁾、心原性ショック/高血糖¹⁷⁾、多臓器不全/無尿/心肺停止/播種性血管内凝固¹⁷⁾、高乳酸血症/メチルマロン酸尿症¹⁷⁾、神経系障害/呼吸停止¹⁷⁾、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、このうち 5 例 6 件（神経系障害、心停止、下痢、肝酵素上昇、呼吸不全/脳症）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

機構は、提出された臨床データパッケージについて、本邦で NAGS 欠損症患者の症例報告はなく、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ついても患者数が極めて限られていること等から、日本人患者 4 例が参加した国内第 III 相試験（PRN102-P3-01 試験）及び海外におけるレトロスペクティブ研究の結果から有効性及び安全性を評価した。

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。NAGS 欠損症について、国内第 III 相試験では、NAGS 欠損症患者は登録されなかった。

NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究において、ベースラインから投与 8 日目までの本薬投与後短期における血中アンモニア濃度並びに血中グルタミン濃度及び血中シトルリン濃度の推移

²¹⁾ 事前に規定されなかつたが、本薬との因果関係について「関連あり」、「不明」及び「関連なし」に分類され、「関連あり」及び「不明」が副作用として集計された。

は表 14 及び表 15、最終評価時における血中アンモニア濃度並びに血中グルタミン濃度及び血中シトルリン濃度は表 16 及び表 17 のとおりであった。本薬投与後短期では、血中アンモニア濃度及び血中グルタミン濃度は速やかに低下し、長期投与後の最終評価時にも投与後短期で認められた低下が維持された。血中シトルリン濃度は、本薬投与後短期では低下傾向であったが、長期投与後の最終評価時には正常化の傾向が認められた。

患者毎に検討した結果においても、本薬投与後短期では、血中アンモニア濃度はベースラインで著しく高値 (1400 $\mu\text{mol/L}$ 超) であった 1 例を除き、多くの患者で投与 2~3 日目にほぼ基準値内²²⁾に達した。著しく高値であった 1 例では投与 4 日目までに基準値内に達した。血中グルタミン濃度は、ベースラインで基準値上限を超えていたいずれの被験者においても投与 2~3 日目までに基準値上限以下²²⁾に達した。本薬長期投与後の最終評価時では、2 例で基準値を超える血中アンモニア濃度が観察された。1 例は重篤な代謝不全の発症に対し本薬が 2~9 mg/kg/日で投与されていたが、両親の希望により投与中止後、血中アンモニア濃度が上昇し、高熱を伴う肺炎を発症して多臓器不全により死亡した症例であった。その他の 1 例は、約 11 年間にわたり本薬が投与され、投与約 8 年目以降に本薬が大幅に減量され 6~9 mg/kg/日の維持用量で投与された結果、肺炎を発症した際に高アンモニア血症を発症して死亡した症例であった。なお、その他の症例における長期投与後の本薬の最終用量は、6 mg/kg/日であった 1 例を除きいずれも 10~81.1 mg/kg/日であった。最終評価時の血中グルタミン濃度は、すべての患者 (18/18 例) で基準値上限以下に維持され、血中シトルリン濃度はほとんどの患者 (15/19 例) で基準値下限を超えていた。

成長について、身長及び体重 Z スコアは、いずれも最終評価時にベースラインに対して改善が認められた (表 18)。

その他の有効性評価項目の結果は表 19 のとおりであり、食事療法について、投与前にタンパク制限あり 9 例のうち 7 例では最終評価時にタンパク制限なしとなつた。神経学的状態について、投与前に異常ありと判断された 7 例のうち 5 例で最終評価時に正常とされた。精神運動学的状態について、投与前に発達遅滞が認められた 4 例のうち 2 例で最終評価時に正常とされた。肝臓の状態について、投与前に異常ありと判断された 3 例のうち 2 例で最終評価時に正常とされた。

以上より、NAGS 欠損症患者について、国内第 III 相試験では NAGS 欠損症患者の症例は登録されなかつたが、NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究において、本薬の短期及び長期投与時のいずれも血中アンモニア濃度の低下が認められ、発達障害について、成長パラメータ及び神経学的状態等の改善が認められた。

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ついて、国内第 III 相試験における被験者 4 例の血中アンモニア濃度は、表 11 のとおりであり、本薬投与開始後に低下が認められた。被験者毎に検討した結果においても、いずれの被験者においても血中アンモニア濃度は登録時と比較して治験薬投与期終了時で低下し (表 11)、4 例中 3 例では初回投与後 2~4 時間以内に基準値内に達し、治験薬投与期終了時及び後観察期終了時にも基準値内のままであった。他の 1 例 (プロピオン酸血症、被験者 3) では、初回投与後 2~4 時間以内には血中アンモニア濃度の低下が認められなかつたが、治験薬投与期終了時にはほぼ基準値上限近くまで低下した。

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、血中アンモニア濃度は本薬投与後に低下し (図 2)、最終評価時には

²²⁾ 基準値は施設毎に異なるが、標準化のため、血中アンモニア濃度については 5~50 $\mu\text{mol/L}$ 、血中グルタミン濃度については 420~730 $\mu\text{mol/L}$ 、血中シトルリン濃度については 16~32 $\mu\text{mol/L}$ とされた。

いずれの病型についても本薬投与前と比較して顕著に低下した（表 24）。正常範囲の目安とされた血中アンモニア濃度が 60 μmol/L 以下に到達するまでの期間（平均値±標準偏差）は、患者全体で 2.4±3.0 日、イソ吉草酸血症で 2.3±1.5 日、メチルマロン酸血症で 1.9±1.5 日、プロピオン酸血症で 3.0±4.2 日であり、69%の患者が 2 日以内、81%の患者が 3 日以内に血中アンモニア濃度が 60 μmol/L 以下に到達した。

海外市販後データ（2010 年 2 月 1 日～2015 年 1 月 31 日）において、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について有効性の欠如を疑う症例として報告され、適切な評価が可能であった 15 例（NAGS 欠損症 4 例、メチルマロン酸血症 3 例、プロピオン酸血症 8 例）の検討を行った。当該 15 例において、症状の悪化として、高アンモニア血症が 3 例、脳症及び脳損傷が各 2 例、高アンモニア血症/神経系障害、アンモニア増加、傾眠、神経系障害、運動発達遅滞、痙攣、神経学的代償不全及び状態悪化が各 1 例に認められた。いずれの症例もコンプライアンスが不良である、単回のみの投与や服薬後の嘔吐等のため投与量が不十分である、又は本薬投与中止後に発現した等、本薬の適正な使用がなされていないか血中アンモニア濃度の上昇を来たす他の要因が存在しており、本薬の有効性が欠如したとは考えにくかった。

以上より、国内第 III 相試験、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のいずれにおいても本薬投与後に血中アンモニア濃度の低下が認められた。

機構は、本薬投与による生命予後への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。NAGS 欠損症について、NAGS 欠損症 2 例を含む尿素サイクル異常症 88 例において死亡率が診断 10 年後で 85% であったこと（Eur J Pediatr 2003; 162: 410-6）、及び NAGS 欠損症患者の 10 例中 5 例において生後 3 日目～13.5 カ月目に死亡したこと（Int Pediatr 1995; 10: 109-13）が報告されている。NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究において、本薬が投与された NAGS 欠損症患者 23 例の投与開始時年齢はほとんどの患者で生後 2 歳未満であり、7.4～248.5 カ月の本薬投与期間に死亡例は 23 例中 2 例認められた。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ついて、有機酸代謝異常症患者 29 例（イソ吉草酸血症 1 例、メチルマロン酸血症 15 例、プロピオン酸血症 13 例）における死亡率は 51% であり、約 40% が生後 2 年目以前に死亡することが報告されている（J Inherit Metab Dis 2006; 29: 383-9）。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、本薬が投与された 57 例で 67 回の高アンモニア血症が発現し、各高アンモニア血症に対する本薬投与開始時年齢は 0～265 カ月であり、高アンモニア血症 1 回あたり 1～16 日間の評価期間において死亡例は 57 例中 7 例認められた。いずれの海外レトロスペクティブ研究においても、対照群は設定されておらず、厳密な比較は困難であるが、生命予後に関する自然歴を踏まえると、本薬投与により死亡率が改善されていると推察される。

機構は、以下のように考える。国内第 III 相試験及び海外レトロスペクティブ研究において、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による高アンモニア血症に対して、いずれの疾患においても血中アンモニア濃度の低下が認められていること等を踏まえると、本剤の有効性は示されていると解釈して差し支えない。なお、検討例数は極めて限られており、国内第 III 相試験において NAGS 欠損症患者は検討されていないことから、製造販売後調査において引き続き本剤の有効性に関して情報収集する必要がある。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。NAGS 欠損症患者について、NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究において、有害事象は 17/23 例に 118 件認められた。多く認められた有害事象は、嘔吐、腹痛、扁桃炎、耳感染、下痢、発熱、感染、鼻咽頭炎、食欲減退及び頭痛であり、ほとんどが原疾患に関連する事象と考えられ、本薬との因果関係が「関連あり」と判断されたのは治療非遵守及び味覚異常の各 1 件であった。投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。休薬に至った有害事象が 1 例に 1 件（治療非遵守）認められ、本薬との因果関係が「関連あり」と判断されたが、非重篤であり、投与再開後に同様の有害事象は認められなかった。

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について、国内第 III 相試験では、有害事象は 4/4 例に 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）認められ、そのうち高揚状態は副作用、ケトアシドーシスは重篤な有害事象と判断された。重症度が重度の有害事象は認められず、ケトアシドーシス及び高揚状態は中等度、その他の事象は軽度であった。高揚状態が認められたのは ■ 歳の男性（被験者 3）で、投与 1 日目に発現したが、本薬の投与は治験薬投与期終了時まで継続され、薬物治療により投与 5 日目に回復した。ケトアシドーシスが認められたのは ■ 歳の男性（被験者 2）で、投与 3 日目に発現したが入院加療により投与 6 日目に回復した。治験薬は投与 6 日目まで継続され、高アンモニア血症の懸念が小さくなつたこと等から休薬された。当該症例は、過去の経過観察中に何度もケトアシドーシスを発現しており、尿中有機酸分析において原疾患の悪化が顕著であると考えられたことから、ケトアシドーシスについて治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。また、同一症例で、下痢の発現が本薬投与 3 日目より継続して認められたが、治験薬投与中の投与 6 日目に回復していることから、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

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、有害事象は 25/57 例に 74 件、副作用は 9/57 例に 24 件認められた。病型別では、イソ吉草酸血症は 5 例中 1 例、メチルマロン酸血症は 24 例中 11 例、プロピオン酸血症は 27 例中 12 例に有害事象の発現が認められた。多く認められた有害事象は、貧血、血小板減少症及び発熱であった。2 例以上に発現した副作用は、下痢及び発熱（各 2 例）であり、重篤な下痢を発現した 1 例を除き、いずれも非重篤かつ軽度であった。重篤な下痢について、本薬との因果関係は「不明」、重篤度及び転帰に関する情報は欠如していたため、解析計画書に従い重篤と判断された事象であった。投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

また、海外薬力学的試験において、高アンモニア血症患者 16 例（NAGS 欠損症 3 例、プロピオン酸血症 12 例及びメチルマロン酸血症 1 例）に本薬を 3 日間経口又は胃ろう投与したとき、有害事象は 16 例中 4 例（下痢 2 例、便秘、頭痛、各 1 例）に認められたが、いずれの事象も非重篤で、持続期間は 1~2 日間であり、試験終了前に回復した。

海外市販後データ（2003 年 2 月 1 日～2015 年 1 月 31 日）について、推定投与患者数は、NAGS 欠損症患者で 39 例、有機酸代謝異常症で 1000 例、適応外使用で 23 例であった。副作用は、重篤例が 22 件、非重篤例が 20 件認められた。器官別大分類別では「皮膚および皮下組織障害」の副作用が 11 件と多く認められたが、すべて同一症例に発現した非重篤の事象であった。次いで多く認められたのは「胃腸障害」7 件（下痢 3 件、嘔吐 2 件、恶心、膵炎、各 1 件）及び「神経系障害」7 件（脳損傷 2 件、脳浮腫、痙攣発作、頭痛、嗜眠、交感神経作動作用、各 1 件）であり、下痢 3 件及び嗜眠 1 件を除く 10 件はいず

れも重篤であったが、本薬との因果関係が「関連あり」とされたのは下痢及び頭痛各1件であった。高アンモニア血症は4件認められ、このうち3件は重篤であった。また、過量投与例がプロピオン酸血症患者2例に報告された。1例目は5歳男児で、本薬300～800mg/kg/日が投与され、肝臓の状態の悪化及び感染症を発現したが、原疾患による代償不全と考えられ、本薬との因果関係は否定された。他の1例は4日齢の男児で、本薬909mg/kg/日が投与されたが、有害事象は報告されなかつた。また、公表文献において、適応外使用の患者1例（83日齢、男児）で、本薬650mg/kg/日が投与され、交感神経作用様の症状（頻脈、多量の発汗、気管支分泌の増加、体温の上昇及び落ち着きのなさ）が発現し、これらの症状は本薬減量後に回復したことが報告されている（Eur J Pediatr 1991; 150: 353-6）。

以上より、国内第III相試験、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、本薬投与により臨床上に問題となるような有害事象は認められず、海外市販後副作用報告において特段の新たな懸念は認められなかつた。

機構は、以下のように考える。国内第III相試験、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は少数例での検討であり、情報が極めて限られている。疾患の希少性及び重篤性を踏まえると、海外市販後データにおいて現時点で特に問題となる新たなリスクは認められていないことから、海外添付文書と同様の注意喚起を適切に行うことを前提とすれば、安全性は許容可能である。なお、検討例数は極めて限られていることから、製造販売後調査において引き続き本剤の安全性に関して情報収集する必要がある。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 臨床的位置づけについて

申請者は、以下のように説明している。本邦では、NAGS欠損症等の尿素サイクル異常症や有機酸代謝異常症は、高アンモニア血症を発現した患者において、肝障害及びケトアシドーシスの有無が確認された後に、血中/尿中アミノ酸分析、尿中有機酸分析及び酵素活性又は遺伝子解析により鑑別診断される（先天性代謝異常ハンドブック、中山書店；2013.5-8）。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では、高アンモニア血症の有無に関わらず、新生児マスクリーニングや臨床症状から各疾患が疑われ診断される場合もある（新生児マスクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2015；日本先天代謝異常学会編）。

海外においても、肝不全等の他の要因を除外した後、血中/尿中アミノ酸分析に基づき先天代謝異常の鑑別診断が行われる点は同様である（Orphanet J Rare Dis, 2012; 7: 32）。

高アンモニア血症に対する既存の治療法として、急性期治療においては、異化作用の抑制を目的とした高張糖液による輸液が行われる。原因疾患が確定診断される前の高アンモニア血症に対してはアルギニン製剤の静脈内投与及びアンモニア除去剤の投与（フェニル酪酸ナトリウムの経口投与、安息香酸ナトリウムの静脈内投与）が行われる（新生児マスクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2015；日本先天代謝異常学会編）。その後、NAGS欠損症の場合にはアンモニア除去剤の投与が継続されるが、有機酸代謝異常症の場合は経過に応じてアンモニア除去剤の投与は中止され、代謝性アシドーシスの補正等に関する薬物治療が実施される。これらの薬物治療後においても改善傾向が乏しい場合には血液透析等の血液浄化療法が実施される。維持期治療においては、NAGS欠損症の場合はアンモニア除去剤の投与が継続され、有機酸代謝異常症の場合には通常アンモニア除去剤は投与されない。また、タンパク摂

取制限等の食事療法が実施され、肝移植の可能性についても考慮される。

薬物治療について、アルギニン製剤は、尿素サイクルを構成するアルギナーゼの反応過程に対する基質補充療法である。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に起因する高アンモニア血症においては、尿素サイクルの最初のステップへの治療介入が重要であるため、尿素サイクルのより下流に位置するアルギニン製剤による大きな治療効果は期待できず、いずれの疾患においても適応がない。

フェニル酪酸ナトリウムは、血中のグルタミンと結合することで、尿素サイクル以外の代替経路を用いて残余窒素を尿中に排泄するが、体内の必須アミノ酸が低下するとされており、投与中にアルギニンの補充がなく、タンパク摂取が少ない場合には、発育障害、皮膚炎又は発毛異常症、異化亢進による高アンモニア血症等を発症する可能性があるとされている（日本小児科学会雑誌 2012; 116: 842-8）。また、フェニル酪酸ナトリウムは NAGS 欠損症を含む尿素サイクル異常症について適応があるが、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を含む有機酸代謝異常症に対しては適応がない。

安息香酸ナトリウムは尿素サイクル以外の代替経路を活用したアンモニア除去剤として使用されているが、国内未承認である。また、二次的カルニチン欠乏症（Biochem Mol Med 1996; 57: 31-6）、新生児における低ケトン性低血糖による昏睡や脂肪性の肝肥大（N Engl J Med 1988; 319: 1331-6）、肝酵素の上昇及び高アンモニア血症（Nat Genet 1999; 21: 91-4、J Pediatr 1997; 131: 304-5）、過敏症、嘔吐、低血糖症や過呼吸等の安息香酸中毒の発現が報告されている（Pediatr Res 1988; 23: 368-74、Eur J Pediatr 1989; 148: 540-2、J Inherit Metab Dis 2000; 23: 129-36）。

血液透析は、急性期の治療において内科的治療による効果が不十分な場合には有用であるが、患者への負担が大きく、カテーテルの長期留置による感染症等のリスクや、新生児等の循環血液量が少ない患者での血圧低下が懸念されているため、維持期の治療には適していない（「有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症）、尿素サイクル異常症（CPS I、OTC 欠損症）、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化」に関する研究：平成 23 年度 I 総括研究報告書、ICU と CCU 2010; 34: 547-54）。

食事療法は、タンパク制限療法が代表的であるが、厳格に実施することで長期的な成長障害や精神運動発達に影響を及ぼすことが懸念されており、脂肪肝や肝線維化が生じるとの報告がある（「有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症）、尿素サイクル異常症（CPS I、OTC 欠損症）、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化」に関する研究：平成 21 年度 I 総括研究報告書）。また、食生活に対し大きな制限が課されるため、患者及び家族にとって負担となる。

肝移植は、侵襲性のある手術及び入院を必要とし、移植後に免疫抑制剤等の投与が必要となるため、期待される治療効果等を踏まえて慎重に検討する必要がある（「有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症）、尿素サイクル異常症（CPS I、OTC 欠損症）、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化」に関する研究：平成 21 年度 II 研究分担報告書）。

本薬は、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による高アンモニア血症の発症要因である CPS I を活性化し、減弱した尿素サイクルを賦活化してアンモニアを尿素に変換し体外に排出する新しい機序の薬剤である。

また、本薬は、欧州の尿素サイクル異常症の診断及び治療ガイドラインにおいて、NAGS 欠損症による高アンモニア血症に対する第一選択薬として位置づけられている（Orphanet J Rare Dis 2012; 7: 32）。さらに、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に対しても治療薬として位置づけられており（Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 130）、イソ吉草酸血症に対しても、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症と同様に位置づけられると考える。したがって、本邦においても本薬は NAGS 欠損

症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症及びイソ吉草酸血症による高アンモニア血症に対して新たな治療法として期待される。

機構は、以下のように考える。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による高アンモニア血症は希少かつ重篤な疾患である。本剤は、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による高アンモニア血症の発症要因である CPS I 活性化に直接作用する薬剤であり、海外ではこれらの疾患による高アンモニア血症に対する治療薬とされ、特に NAGS 欠損症では第一選択薬として位置づけられている。以上を踏まえると、本剤は本邦においてもこれらの疾患による高アンモニア血症に対する新たな治療薬になり得る。

7.R.4 効能・効果について

機構は、以下のように考える。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ついて、国内第 III 相試験成績及び海外レトロスペクティブ研究の結果から、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に対する本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能である（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）。NAGS 欠損症については、国内第 III 相試験では組み入れられなかつたが、本疾患が極めてまれであること、NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究の結果から、本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能である（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）。以上より、効能・効果を 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による高アンモニア血症とすることが適切と考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用量について

申請者は、以下のように説明している。NAGS 欠損症における開始用量について、海外レトロスペクティブ研究において、初回投与日の本薬の開始用量 (mg/kg/日、以下同様) は 142.0 [100, 396] (中央値 [最小値, 最大値]) であり、「100 未満」が 0/19 例、「100 以上 250 以下」が 15/19 例、「250 超」が 4/19 例であった。開始用量が「250 超」の 4 例について、1 例は 254 mg/kg/日であったが、残りの 3 例 (325, 396 及び 294 mg/kg/日) は明確な用量選択理由が不明であり、医師の判断によると考えられた。本薬投与開始時の年齢別 (新生児 (生後 28 日未満) / 非新生児) の開始用量は、新生児では「100 以上 250 以下」が 6/7 例、「250 超」が 1/7 例、非新生児では「100 以上 250 以下」が 9/12 例、「250 超」が 3/12 例であり、いずれも「100 以上 250 以下」が多く、開始用量に年齢による大きな偏りは認められなかった。また、本薬投与後短期 (投与 8 日目まで) での本薬の用量の推移は図 3 のとおりであり、本薬用量は初回用量から経時的に減少した。

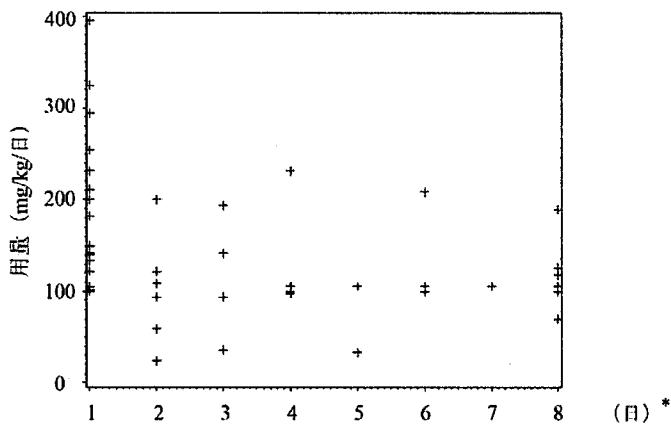


図3 短期投与時の本薬の用量の推移 (NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究: 安全性解析対象)

海外レトロスペクティブ研究における開始用量別の血中アンモニア濃度の推移は、表26のとおりであり、いずれの開始用量においても、血中アンモニア濃度は本薬投与開始後に速やかに低下した。

表26 本薬の開始用量別の血中アンモニア濃度の推移
(NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究: 有効性解析対象)

	開始用量 (mg/kg/日)	
	100 以上 250 以下	250 超
ベースライン	222±336 (15例)	137±60 (4例)
投与2日目	181±339 (10例)	64±4 (3例)
投与3日目	64±74 (8例)	66±4 (3例)
投与4日目	47±40 (5例)	23 (1例)
投与5日目	42±28 (6例)	—
投与6日目	56±9 (4例)	10, 47 (2例)
投与7日目	32±4 (3例)	—
投与8日目	62 (1例)	—

単位: $\mu\text{mol/L}$ 、平均値±標準偏差 (解析対象例数)、—: 該当せず

NAGS 欠損症の開始用量別の安全性について、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例数は、「100 以上 250 以下」で 15 例中 9 例、「250 超」で 4 例中 4 例であった。

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おける開始用量について、国内第 III 相試験では、欧米の承認用法・用量を参考に投与 5 日目まで本剤 100~250 mg/kg/日を 1 日 2~4 回経口投与とされた結果、初回投与日の開始用量（平均値±標準偏差）は $111.5 \pm 6.6 \text{ mg/kg/日}$ (4 例) であり、最小値は 103 mg/kg/日 、最大値は 118 mg/kg/日 であった。

海外レトロスペクティブ研究における本薬の開始用量 (mg/kg/日、以下同様) は、105.3 [18, 909] (中央値 [最小値, 最大値]) であり、高アンモニア血症発現 67 回中「50 未満」が 7 回、「50 以上 100 未満」が 18 回、「100 以上 250 以下」が 37 回、「250 超」が 5 回であり、「100 以上 250 以下」が最も多かった。病型別でも全体と同様の傾向が認められた。開始用量が 100 mg/kg/日 未満であった 25 回の高アンモニア血症のうち 7 回はほぼ 100 mg/kg/日 であり、その他については開始用量が 100 mg/kg/日 未満とされた明確な理由は不明であったが、投与開始日の投与回数が 1 回 (夜間に服用開始等) であった症例等が認められた。開始用量が 250 mg/kg/日 を超えた 5 回の高アンモニア血症については、3 回はほぼ 250 mg/kg/日 であり、大きく上回ったのは 909 mg/kg/日 の 1 回で、血中アンモニア濃度が $1200 \mu\text{mol/L}$ と極めて高値であったため高用量を投与されたと推察された。本薬投与開始時の年齢別 (新生児/非新生児) の開始用量は、新生児では高アンモニア血症発現 38 回中「50 未満」が 2 回、「50 以上 100 未満」が 7 回、「100 以上 250 以下」が 26 回、「250 超」が 3 回であり、「100 以上 250 以下」が最も多かった。非新生児では高アンモニア血症発現 29 回中「50 未満」が 5 回、「50 以上 100 未満」が 11 回、「100 以上 250 以下」が 11

* 新薬承認情報提供時に修正

(修正前: 初回 1 2 3 4 5 6 7 (日) (横軸))

回、「250 超」が 2 回であり、「50 以上 100 未満」及び「100 以上 250 以下」の割合が高かった。開始用量は新生児で高い傾向が認められたが、新生児 1 例において開始用量が非常に高値 (909 mg/kg/日) であったこと、ベースラインの血中アンモニア濃度が新生児で高かったことによる影響と考えられた。

海外レトロスペクティブ研究における開始用量別の血中アンモニア濃度の推移は表 27 のとおりであり、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、100 mg/kg/日未満と比較して、100 mg/kg/日以上でより速やかに低下する傾向が認められた。

表 27 本薬の開始用量別の血中アンモニア濃度の推移
(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：有効性解析対象)

発現数 ^{b)}	開始用量 (mg/kg/日)					
	50 未満		50 以上 100 未満		100 以上 250 以下	
	血中アンモニア濃度	発現数 ^{b)}	血中アンモニア濃度	発現数 ^{b)}	血中アンモニア濃度	発現数 ^{b)}
ベースライン ^{a)}	247.3±112.8	4	217.4±215.2	12	379.1±327.6	29
投与 1 日目	163.0	1	118.6±131.7	6	240.9±138.0	17
投与 2 日目	91.3±59.8	2	117.8±70.2	11	118.4±93.2	28
投与 3 日目	87.5±43.4	3	81.3±42.9	9	66.6±40.5	19
投与 4 日目	35.5±14.8	2	63.8±29.1	5	49.1±37.2	14
投与 5 日目	81.0	1	77.5±27.7	3	43.8±22.5	13
	—	—	—	—	—	0

単位 : $\mu\text{mol/L}$ 、平均値±標準偏差、— : 該当せず

a) 本薬投与開始前の直近の検査値/評価、b) 高アンモニア血症発現数

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開始用量別の安全性について、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、「50 未満」で高アンモニア血症発現 7 回中 4 回、「50 以上 100 未満」で高アンモニア血症発現 18 回中 7 回、「100 以上 250 以下」で高アンモニア血症発現 37 回中 16 回、「250 超」で高アンモニア血症発現 5 回中 1 回であり、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 100~250 mg/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「100 mg/kg/日とし、必要に応じて 250 mg/kg/日まで增量する」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 100~250 mg/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 100~250 mg/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 100~250 mg/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 100~250 mg/kg/日と設定した。

NAGS 欠損症における維持用量について、海外レトロスペクティブ研究の調査期間における最終評価時の用量 (mg/kg/日) は、16.0 [5, 47] (中央値 [最小値, 最大値]) であり、全例で「50 未満」であった。長期投与時（最終評価時まで）の本薬の用量の推移は図 4 のとおりであり、本薬用量は初回用量から経時に減量した。

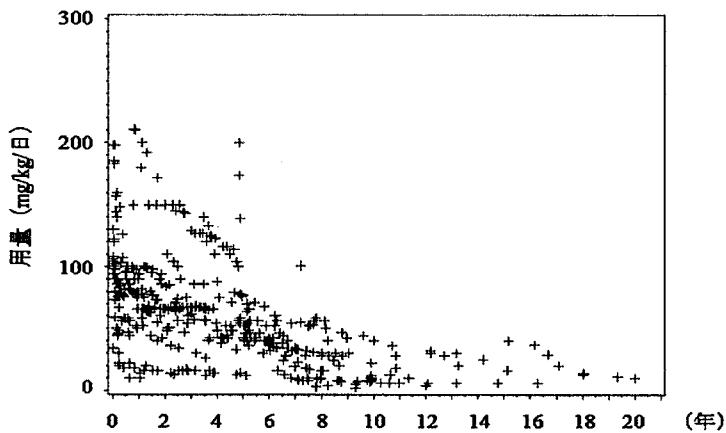


図4 長期投与時の本薬の用量の推移 (NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究：安全性解析対象)

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おける維持用量について、海外レトロスペクティブ研究において、多くが高アンモニア血症の消失により本薬の投与が中止され、評価期間（中央値 [最小値、最大値]）は、4.0 [1, 16] 日間であった。最終評価時（高アンモニア血症毎の本薬の最終投与時、又は投与 15 日目）の用量 (mg/kg/日) は、94.9 [7, 909]（中央値 [最小値、最大値]）であり、高アンモニア血症発現 67 回中「50 未満」が 16 回、「50 以上 100 未満」が 21 回、「100 以上 250 以下」が 27 回、「250 超」が 3 回であり、投与 3 日目以降は 100 mg/kg/日を下回る用量の患者が多かった。

なお、海外における承認用量として、維持用量については、米国及び欧州添付文書でいずれも正常な血中アンモニア濃度を維持するため個別に調整することとされており、米国添付文書では NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究における実績として、通常 100 mg/kg/日未満*であった旨が情報提供されている。欧州添付文書では、本剤により適切な代謝調節がなされている場合には、体重の増加に伴う增量は不要であり、10～100 mg/kg/日が 1 日用量の範囲の目安とされている。

以上より、維持用量について、正常な血中アンモニア濃度を維持できるよう患者毎に調整することが適切と考えた。また、NAGS 欠損症患者における長期投与時の維持用量は 100 mg/kg/日以下とし、個々の患者に応じた効果が得られる適切な用量が設定できている場合には、体重変動に基づく増減は不要であると考えた。

機構は、NAGS 欠損症においてのみ長期投与時の維持用量が設定され、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ついては設定されていないことから、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対する本剤の継続投与の必要性及び推奨される維持用量等について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。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は、NAGS 欠損症とは異なり、ほとんどの場合、感染症等によるタンパク異化亢進に伴って間欠的に発症する。しかしながら、まれに重度の患者において、中間代謝物の蓄積により慢性的に高アンモニア血症を発症する場合があり、NAGS 欠損症患者と同様に、本剤の長期投与が必要となる。国内第 III 相試験において、新生児発症型のプロピオン酸血症の 1 例（被験者 3）では、人工透析を除く既存の対症療法を継続しても、初発以降慢性的に血中アンモニア濃度が高値を示した。当該試験の開始当初は、1 回の高アンモニア血症に対して、本剤の投与期間を最大 2 週間までとし、投与終了後に休薬期間を設定していたが、当該症例では休薬期間後に血中アンモニア濃度が上昇し 5 回の再投与が必要となったことから、必要に応じて休薬期間を設けず継続投与が可能となるよう、治験実施計画書が変更された。その後、当該症例は 6 回目の再投与期の投与開始後に本剤が継続投与されており、6 回目の

* 新薬承認情報提供時に修正
(修正前：100 mg/kg/日以下)

再投与期における開始用量は 104 mg/kg/日、それ以降では 38.8~78.9 mg/kg/日（1 日 2~3 回投与）で投与されており、血中アンモニア濃度は施設基準値上限付近で推移した。海外市販後データにおいても、長期投与を必要とする患者が 6 例（プロピオン酸血症 4 例、メチルマロン酸血症 2 例）確認され、いずれの患者においても、本剤を 40 mg/kg/日の用量で数カ月間継続投与されており、本剤投与後の血中アンモニア濃度は 17~77 μmol/L であった（表 28）。

表 28 海外市販後データにおけるメチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症患者の継続投与の状況

病型	年齢 (歳)	投与期間	体重変化量 (kg)	用量 (mg/kg/日)	血中アンモニア濃度 (μmol/L)	
					投与前	投与後
MMA	14	3 カ月	1	40	115	17
MMA	6	2 カ月	0	40	115	54
PA	20	8 カ月	1.5	40	193	29
PA	9	9 カ月	1	40	120	77
PA	11	8 カ月	0.6	40	115	62
PA	3	10 カ月	4.5	40	117	60

MMA：メチルマロン酸血症、PA：プロピオン酸血症

以上より、NAGS 欠損症患者だけでなく、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患者に対しても長期継続投与が必要となる場合があるが、維持用量の情報が非常に限られているため具体的に設定することは困難であることから、NAGS 欠損症患者の維持用量と同様に、個々の患者の状態及び治療への反応性等を考慮して、個別に調整することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の用量について、国内第 III 相試験における被験者数は限られており、また NAGS 欠損症患者は組み入れられなかったことから、日本人における本剤の用量の適切性を評価することは困難である。しかしながら、海外レトロスペクティブ研究における投与実績、海外承認用法・用量等を踏まえると、本剤の開始用量を 100~250 mg/kg/日とすること、維持用量を血中アンモニア濃度及び患者の状態に応じて適宜調整することに特段の問題はない。なお、長期継続投与については、NAGS 欠損症だけでなく、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患者に対しても必要な場合があるとする申請者の見解は理解できることから、血中アンモニア濃度及び患者の状態に応じて用量を調整することが適切と考える。用量の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.2 用法について

申請者は、以下のように説明している。NAGS 欠損症について、海外レトロスペクティブ研究における本薬の 1 日投与回数別の被験者割合の推移は表 29 のとおりであり、投与期間を通じて、ほとんどの患者で 1 日 2~4 回の投与であった。本薬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。

表 29 本薬の 1 日投与回数別の被験者割合の推移
(NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究: 安全性解析対象)

	例数	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 3 回	1 日 4 回	1 日 5 回	1 日 6 回
投与 1 日目	20	5.0 (1)	10.0 (2)	40.0 (8)	35.0 (7)	5.0 (1)	5.0 (1)
投与 2 日目	9	0 (0)	11.1 (1)	33.3 (3)	55.6 (5)	0 (0)	0 (0)
投与 3 日目	5	0 (0)	20.0 (1)	20.0 (1)	60.0 (3)	0 (0)	0 (0)
投与 4 日目	4	0 (0)	25.0 (1)	50.0 (2)	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)
投与 5 日目	4	0 (0)	0 (0)	75.0 (3)	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)
投与 6 日目	3	0 (0)	0 (0)	66.7 (2)	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)
投与 7 日目	1	0 (0)	0 (0)	100.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与 8 日目	6	0 (0)	16.7 (1)	50.0 (3)	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)
最終評価時	9	22.2 (2)	66.7 (6)	11.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

割合% (例数)

イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオニ酸血症について、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薬の 1 日投与回数別の被験者割合の推移は表 30 のとおりであり、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 回投与であった。本薬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。

表 30 本薬の 1 日投与回数別の被験者割合の推移
(イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオニ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: 安全性解析対象)

	病型	発現数 ^{a)}	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 3 回	1 日 4 回	1 日 5 回
投与 1 日目	IVA	5	60.0 (3)	0 (0)	20.0 (1)	20.0 (1)	0 (0)
	MMA	28	39.3 (11)	25.0 (7)	14.3 (4)	17.9 (5)	3.6 (1)
	PA	33	30.3 (10)	39.4 (13)	9.1 (3)	15.2 (5)	6.1 (2)
	全体	67	37.3 (25)	29.9 (20)	11.9 (8)	16.4 (11)	4.5 (3)
投与 2 日目	IVA	5	20.0 (1)	40.0 (2)	20.0 (1)	20.0 (1)	—
	MMA	26	15.4 (4)	15.4 (4)	26.9 (7)	42.3 (11)	—
	PA	28	3.6 (1)	42.9 (12)	14.3 (4)	39.3 (11)	—
	全体	59	10.2 (6)	30.5 (18)	20.3 (12)	39.0 (23)	—
投与 3 日目	IVA	3	33.3 (1)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)	—
	MMA	22	13.6 (3)	18.2 (4)	22.7 (5)	45.5 (10)	—
	PA	19	5.3 (1)	26.3 (5)	21.1 (4)	47.4 (9)	—
	全体	44	11.4 (5)	20.5 (9)	22.7 (10)	45.5 (20)	—
投与 4 日目	IVA	3	33.3 (1)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)	—
	MMA	18	16.7 (3)	5.6 (1)	44.4 (8)	33.3 (6)	—
	PA	17	11.8 (2)	23.5 (4)	11.8 (2)	52.9 (9)	—
	全体	38	15.8 (6)	13.2 (5)	28.9 (11)	42.1 (16)	—
投与 5 日目	IVA	3	33.3 (1)	0 (0)	66.7 (2)	0 (0)	—
	MMA	15	13.3 (2)	6.7 (1)	40.0 (6)	40.0 (6)	—
	PA	11	0 (0)	36.4 (4)	0 (0)	63.6 (7)	—
	全体	29	10.3 (3)	17.2 (5)	27.6 (8)	44.8 (13)	—
最終評価時	IVA	5	20.0 (1)	40.0 (2)	40.0 (2)	0 (0)	—
	MMA	28	35.7 (10)	21.4 (6)	17.9 (5)	25.0 (7)	—
	PA	33	30.3 (10)	36.4 (12)	3.0 (1)	30.3 (10)	—
	全体	67	32.8 (22)	29.9 (20)	11.9 (8)	25.4 (17)	—

割合% (高アンモニア血症発現数) 、— : 該当せず

a) 高アンモニア血症発現数

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ニ酸血症のいずれも、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ニ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。

機構は、以下のように考える。本剤の用法について、国内第 III 相試験における被験者数は限られており、また NAGS 欠損症患者は組み入れられなかつたことから、日本人における本剤の用法の適切性を評価することは困難である。しかしながら、海外レトロスペクティブ研究における投与実績、海外承認用法・用量等を踏まえると、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においても、本剤の用法として、1 日 2~4 回に分割して投与とすることに特段の問題はない。用法の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 特別な患者集団について

7.R.6.1 新生児

申請者は、以下のように説明している。NAGS 欠損症の年齢別の有効性について、海外レトロスペクティブ研究において、本薬投与開始時の年齢別（新生児（生後 28 日未満）/非新生児）の血中アンモニア濃度の推移は、表 31 のとおりであった。新生児/非新生児のいずれにおいても、投与開始後速やかに血中アンモニア濃度が低下した。ベースラインの血中アンモニア濃度は新生児で高い傾向が認められたが、高値（ $1428 \mu\text{mol/L}^*$ ）を示した 1 例の影響と考えられ、当該患者においても投与開始後速やかに血中アンモニア濃度が低下した。

表 31 本薬投与開始時の年齢別（新生児/非新生児）の血中アンモニア濃度の推移
(NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究：有効性解析対象)

	新生児（9 例）		非新生児（14 例）	
	例数	平均値 \pm 標準偏差	例数	平均値 \pm 標準偏差
ベースライン ^{a)}	8	274.8 \pm 467.8	14	165.1 \pm 107.2
投与 2 日目	6	256.3 \pm 457.7	8	63.1 \pm 51.7
投与 3 日目	4	101.0 \pm 103.6	7	44.0 \pm 22.0
投与 4 日目	2	12.0, 42.0	4	51.5 \pm 48.6
投与 5 日目	2	10.0, 36.0	4	52.0 \pm 33.1
投与 6 日目	3	56.7 \pm 12.0	3	36.7 \pm 23.3
投与 7 日目	1	28.0	2	34.5 \pm 3.5
投与 8 日目	1	21.0	1	62.0
最終評価時 ^{b)}	9	42.2 \pm 39.0	14	55.4 \pm 105.4

単位： $\mu\text{mol/L}$

a) 本薬投与開始前の直近の検査値/評価

b) 本薬投与中における利用可能な最終の検査値/評価

NAGS 欠損症の本薬投与開始時の年齢別（新生児/非新生児）の安全性について、海外レトロスペクティブ研究において有害事象は新生児の 9 例中 8 例（89.2%）、非新生児の 14 例中 9 例（64.3%）に発現した。新生児の 8 例に認められた有害事象のうち、新生児期（生後 28 日未満）に発現した事象は黄疸及びヘモグロビン減少の各 1 件であり、いずれも非重篤で、本薬投与を中止せずに回復した。本薬との因果関係について、黄疸は「関連なし」と報告され、ヘモグロビン減少は「未記載」であった。

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年齢別の有効性について、国内第 III 相試験では、新生児患者は組み入れられなかつた。

海外レトロスペクティブ研究において、高アンモニア血症発現毎の本薬投与開始時の年齢別（新生児/非新生児）の血中アンモニア濃度の推移は、表 32 のとおりであった。ベースラインの血中アンモニア濃度は新生児で高い傾向が認められたが、いずれのサブグループにおいても最終評価時における血中アンモニア濃度は本薬投与開始前と比較して低下した。

* 新薬承認情報提供時に修正
(修正前： $1480 \mu\text{mol/L}$)

表 32 本薬投与開始時の年齢別（新生児/非新生児）の血中アンモニア濃度の推移
(イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオニ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：有効性解析対象)

	新生児	非新生児
高アンモニア血症発現数（回）	29	19
ベースライン ^{a)}	468.3±365.3	171.3±75.7
最終評価時 ^{b)}	60.7±36.5	55.2±21.8
ベースラインから最終評価時 ^{b)} までの変化量	-407.6±366.2	-116.1±79.7
ベースラインから最終評価時 ^{b)} までの変化率（%）	-78.0±22.6	-59.8±29.6
最終評価時 ^{b)} に 60 μmol/L 以下の割合（%（回数））	62.1 (18)	63.2 (12)

単位 : μmol/L、平均値士標準偏差

a) 高アンモニア血症発現毎の投与開始前の直近の検査値/評価

b) 高アンモニア血症発現毎の最終投与後 18 時間以内の最後の検査値/評価、又は投与 15 日目の検査値/評価

イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオニ酸血症の本薬投与開始時の年齢別（新生児/非新生児）の安全性について、海外レトロスペクティブ研究において有害事象は新生児では高アンモニア血症発現 38 回中 15 回（39.5%）、非新生児では高アンモニア血症発現 29 回中 13 回（44.8%）認められ、発現割合に大きな違いは認められなかった。副作用は、新生児では高アンモニア血症発現 38 回中 6 回（神経系障害、下痢、心雜音/貧血/黄疸、嘔吐/高熱/徐脈、血小板減少症/発熱/心停止/乳酸アシドーシス/凝血異常/真菌感染、肝酵素上昇）、非新生児では高アンモニア血症発現 29 回中 3 回（発熱/低ナトリウム血症/アシドーシス/脳症/呼吸不全/敗血症、低カルシウム血症、下痢）認められた。重篤な有害事象は、新生児では高アンモニア血症発現 38 回中 9 回（状態悪化/気道感染¹⁷⁾、心原性ショック/高血糖¹⁷⁾、多臓器不全/無尿/心肺停止/播種性血管内凝固¹⁷⁾、高乳酸血症/メチルマロン酸尿症¹⁷⁾、神経系障害/呼吸停止¹⁷⁾、各種物質毒性、下痢、心停止、肝酵素上昇）、非新生児では高アンモニア血症発現 29 回中 4 回（死亡¹⁷⁾、状態悪化¹⁷⁾、肝機能異常/感染、呼吸不全/脳症）認められ、新生児の 4 件（神経系障害¹⁷⁾、下痢、心停止、肝酵素上昇）及び非新生児の 2 件（呼吸不全/脳症）が副作用と判断された。評価期間（中央値 [最小値、最大値]）は新生児で 4.5 [1, 15] 日間、非新生児で 3.0 [1, 16] *日間であった。

以上より、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ニ酸血症による高アンモニア血症に対し、新生児及び非新生児のいずれにおいても本薬投与開始後に血中アンモニア濃度の低下が認められ、新生児で安全性に特段の懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。NAGS 欠損症について、海外レトロスペクティブ研究において、新生児及び非新生児のいずれでも血中アンモニア濃度の低下が認められ、有害事象の発現状況に新生児で特段の懸念は認められなかった。イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオニ酸血症について、海外レトロスペクティブ研究において、新生児及び非新生児のいずれでも血中アンモニア濃度の低下が認められている。安全性について、新生児で非新生児と比較して副作用及び重篤な有害事象の発現がやや多かったが、特定の事象が新生児で多く発現する傾向は認められていないことから、新生児において有効性及び安全性に特段の懸念は認められないとの申請者の説明に特段の問題はない。しかしながら、検討例数は極めて限られていることから、製造販売後調査において引き続き年齢による安全性に関して情報収集する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤が投与された全症例を対象に、本剤の投与開始から終了までを観察期間（調査期間 9 年間）とし、使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした使用成績調査を実施する予定である旨を説明している。

* 新薬承認情報提供時に修正
(修正前 : 3.0 [2, 10])

機構は、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、本剤が投与された全症例を対象に本剤の安全性及び有効性に関して情報収集することは適切と考えるが、調査方法、調査期間、調査項目等の詳細については、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の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における高アンモニア血症に対する有効性は示され、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における高アンモニア血症に対す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。また機構は、日本人での検討症例は極めて限られており、本剤の安全性及び有効性の評価には限界があること、本剤は長期に亘って使用される薬剤であること等から、本剤が投与される全例を対象とした製造販売後調査において安全性及び有効性を検討することが必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 28 年 8 月 19 日

申請品目

[販売名] カーバグル分散錠 200 mg
[一般名] カルグルミン酸
[申請者] 株式会社ポーラファルマ
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 27 日

1. 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。国内第 III 相試験及び海外レトロスペクティブ研究において、N-アセチルグルタミン酸合成酵素（以下、「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による高アンモニア血症に対して、いずれの疾患においても血中アンモニア濃度の低下が認められていること等を踏まえると、本剤の有効性は示されていると解釈して差し支えない。なお、検討例数は極めて限られており、国内第 III 相試験において NAGS 欠損症患者は検討されていないことから、製造販売後調査において引き続き本剤の有効性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。国内第 III 相試験及び海外レトロスペクティブ研究において、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による高アンモニア血症に対する検討は少数例であり情報が極めて限られている。疾患の希少性及び重篤性を踏まえると、海外市販後データにおいて現時点で特に問題となる新たなリスクは認められていないことから、海外添付文書と同様の注意喚起を適切に行うことを前提とすれば、安全性は許容可能である。なお、検討例数は極めて限られていることから、製造販売後調査において引き続き本剤の安全性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 臨床的位置づけについて

機構は、以下のように考えた。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による高アンモニア血症は希少かつ重篤な疾患である。本剤は、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による高アンモニア血症の発症要因であるカルバミルリン酸合成酵素 I (CPS I) 活性化に直接作用する薬剤であり、海外ではこれらの疾患による高アンモニア血症

に対する治療薬とされ、特に NAGS 欠損症では第一選択薬として位置づけられている。以上を踏まえると、本剤は本邦においてもこれらの疾患による高アンモニア血症に対する新たな治療薬になり得る。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。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ついて、国内第 III 相試験成績及び海外レトロスペクティブ研究の結果から、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に対する本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能と判断した。NAGS 欠損症については、国内第 III 相試験では組み入れられなかつたが、本疾患が極めてまれであること、NAGS 欠損症患者対象の海外レトロスペクティブ研究の結果から、本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能であると判断した。

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、効能・効果を以下のように整備するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・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

1.5 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国内第 III 相試験の投与期間及び被験者数は非常に限られており、また NAGS 欠損症患者は組み入れられなかつたことから、日本人における本剤の用法・用量の適切性を評価することは困難である。しかしながら、海外レトロスペクティブ研究における投与実績や海外添付文書等を踏まえると、本剤の開始用量を 100～250 mg/kg/日とすること、維持用量を血中アンモニア濃度及び患者の状態に応じて適宜調整すること並びに本剤の用法を 1 日 2～4 回とすることに特段の問題はない。なお、NAGS 欠損症だけでなく、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患者に対しても長期継続投与が必要な場合があるとする申請者の見解は理解できることから、血中アンモニア濃度及び患者の状態に応じて用量を調整することが適切と考える。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、高アンモニア血症の基礎疾患及びその重症度は患者毎に異なること、血中アンモニア濃度には日内変動及び日間変動があることから、患者の状態に応じて維持用量を適宜調整することが必要であるとの意見が示された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量等を以下のように修正するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・用量]

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。

[用法・用量に関する使用上の注意]

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。
2. 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の場合、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。
3. 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。
4. 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增量すること。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。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表33に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表34に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表33 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
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		

表34 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供
・製造販売後臨床試験 ^{a)} ・使用成績調査（全例調査）	・医療従事者向け資材の作成と提供

a) 本剤の承認取得後にPRN102-P3-01試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関に本剤が納入されるまで実施。

表35 使用成績調査計画の骨子（案）

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
観察期間	本剤の投与開始から終了まで（登録期間として販売開始時から8年間）
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、併用薬剤/併用療法、安全性、有効性（血中アンモニア濃度等）等

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
29	9	異常行動/精神運動亢進/耳感染は本薬との因果関係が否定されなかった	肺炎 2 件、異常行動/精神運動亢進/耳感染、 <u>神経系障害/便失禁/尿失禁/対麻痺</u> は本薬との因果関係が否定されなかった
31	表 24	最終評価時の血中アンモニア濃度（中央値 [最小値, 最大値]） MMA : 58.0 [43.0, 95.0] PA : 42.0 [32.0, 63.7]	最終評価時の血中アンモニア濃度（中央値 [最小値, 最大値]） MMA : 58.0 [15.0, 158.0] PA : 42.0 [17.0, 91.0]
39	表 26	ベースライン	ベースライン ^{a)} a) 本薬投与開始前の直近の検査値/評価

3. 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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

4. 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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、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
- ・プロピオニ酸血症

[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。

[承認条件]

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

- ・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。

以上