

カーバグル分散錠 200 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、株式会社ポーラファルマに帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

株式会社ポーラファルマ

カーバグル分散錠 200 mg

医薬品製造販売承認申請書 添付資料

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

株式会社ポーラファルマ

目 次

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1 起源又は発見の経緯.....	3
1.5.2 開発の経緯	3
1.5.2.1 品質に関する試験.....	5
1.5.2.2 非臨床試験.....	5
1.5.2.3 臨床試験成績.....	7
1.5.2.3.1 臨床薬理.....	7
1.5.2.3.2 臨床試験（有効性及び安全性）	7
1.5.2.4 開発の経緯図.....	8
1.5.3 参考文献	13

略語一覧表

略語	定義（英語）	定義（日本語）
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 h after dosing	投与後 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPS I	Carbamoyl phosphate synthase I	カルバモイルリン酸合成酵素 1
CYP	Cytochrome P-450	チトクローム P-450
Diaza	Diaza-1,3-dione-2,4-carboxy-7-cycloheptane	ジアザ-1,3-ジオン-2,4-カルボキシ-7-シクロヘプタン
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and drug administration	食品医薬品局
5-HPA	Hydantoin-5-propionic acid	ヒダントイン-5-プロピオン酸
HPLC	High performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IVA	Isovaleric acidemia	イソ吉草酸血症
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
MMA	Methylmalonic acidemia	メチルマロン酸血症
NAG	N-acetyl-glutamate	N-アセチルグルタミン酸
NAGS	N-acetyl-glutamate synthase	N-アセチルグルタミン酸合成酵素
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	No observed effect level	無影響量／無作用量
OTC	Ornithine carbamoyl transferase	オルニチンカルバモイル転移酵素
PA	Propionic acidemia	プロピオン酸血症
SOC	System Organ Class	器官別大分類

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

尿素サイクル異常症である NAGS 欠損症では、尿素サイクルの最初のステップである CPS I の活性化に必要な NAG が合成されないため高アンモニア血症を引き起こす。また、有機酸代謝異常症（MMA、PA 及び IVA）では、異常な代謝産物の蓄積により NAGS が阻害されることにより NAG が合成されないため、その結果として二次的に NAGS 欠損症と同様に高アンモニア血症を引き起こす。

したがって、これらの疾患では新生児期より重篤な高アンモニア血症を発症することがあり、迅速かつ適切な治療がほどこされない場合には神経障害等の不可逆的な障害を残し、場合によっては死亡する可能性もある。しかしながら、既存の治療法は、対象疾患に対する非特異的な対症療法であり、アンモニアのコントロールが困難であるとともに副作用のリスクがあるのが現状である。

カルグルミン酸が治療として用いられたのは、1980 年の NAGS 欠損症として臨床診断された患者の治療が最初である (Bachmann 1982)。カルグルミン酸は、尿素サイクルの 1 番目の酵素 CPS I の天然活性因子である NAG の構造類似物質である。カルグルミン酸は NAG の類似体として、CPS I を効率的に活性化する。また、カルグルミン酸は 1970 年代に、ラットに酢酸アンモニウムを静注投与した際の毒性を効果的に抑えるとして知られていた物質であり (Grau 1992)、*in vitro* において肝臓の CPS I を活性化させる。CPS I との親和性は NAG よりもカルグルミン酸の方が低い、親和性が低いにもかかわらず、*in vivo* において、NAG や L-グルタミン酸よりも高い保護効果を示す。したがって、カルグルミン酸は NAG よりも優れた薬剤候補となり得ると考えられた。

1.5.2 開発の経緯

カルグルミン酸は、はじめは試薬グレードのものが供給され 5 人の患者が治療を受けていたが、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。

NAGS 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の承認を取得した。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た。

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（PA、MMA及びIVA）患者57例に対するレトロスペクティブ観察研究が実施され（OE-CGA001-OA2009）、「有機酸代謝異常症（PA、MMA及びIVA）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（PA及びMMA）患者を対象とした臨床試験が進行中である。

欧州のOrphanet Journal of Rare Diseaseが関連学会に向けて発行した尿素サイクル異常症の診断及び治療に関するガイドライン（Häberle 2012）において、NAGS欠損症に対する標準的治療法としてカルグルミン酸投与が推奨されている。また、当該ガイドラインでは、NAGS欠損症とCPS I欠損症の鑑別診断のステップにおいてもカルグルミン酸の投与が推奨されており、カルグルミン酸はNAGS欠損症に対して特異的に著効することが示されている。この特異的な効果により類症鑑別の手法としても紹介されており、従来の確定診断法である肝酵素測定及び遺伝子診断の推奨レベルがDであるのに対して、カルグルミン酸投与による手法は推奨レベルがより高いCで紹介されている。

国内においては、2009年（平成21年）6月から8月にかけて「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」の第1回開発要望募集が行われ、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た。さらに、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、同年5月21日から開発企業が公募された。その後、2011年の第2回要望募集において有機酸代謝異常症（MMA、PA及びIVA）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。

■年■月に株式会社ポーラファルマが厚生労働省に本剤の開発意思を申し入れ、2013年10月7日開催の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」第17回検討会議にその旨報告された。その後、■年■月■日に医薬品医療機器総合機構との対面助言（医薬品■相談）を実施し、国内における臨床試験の実施に対して助言を得て、■年■月に治験届けを提出し、治験実施に着手した。なお、同年11月に希少疾病用医薬品の指定を受け開発を実施した。本試験においては当該疾患の特性を踏まえ、人道的観点から継続的な薬剤の提供を目的とし製造販売承認後からは製造販売後臨床試験に切り替えて試験を継続実施する「第III相臨床試験及び製造販売後臨床試験」として実施した。今般、第III相臨床試験が終了し、中間評価として試験結果をまとめ、承認申請するに至った。

1.5.2.1 品質に関する試験

原薬の安定性については、長期保存試験（25℃, 60%）48 箇月、加速試験（40℃, 75%）6 箇月の安定性が確認されている。

また、製剤は臨床現場の要望に応じて汎用性の高い規格として、5 錠入り、60 錠入りを供給する予定である。それら製剤の安定性に関しては、長期保存試験（5℃）36 箇月、加速試験（25℃, 60%）6 箇月の安定性が確認されている。

1.5.2.2 非臨床試験

1) 薬理試験

非臨床薬理試験において、カルグルミン酸は CPS I を活性化し、アンモニウム負荷モデル及び NAGS 欠損モデルにおいて生存率の増加及び血中アンモニア濃度の低下作用を示したことから、高アンモニア血症を発症する NAGS 欠損症、MMA、PA 及び IVA に対して効果が期待できることが示唆された。

安全性薬理試験において、安全性薬理コアバッテリーとして、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系への影響を検討した。カルグルミン酸は、何れの試験においても推奨臨床用量の 4～10 倍の用量である 1000 mg/kg の単回経口投与で影響を与えなかった。

2) 薬物動態試験

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 AUC_{0-24} 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、 AUC_{0-24} 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AUCは、用量依存的に増加したが、反復経口投与後のAUCは、単回経口投与のAUCと比べて減少した。

ラットに $[^{14}C]$ 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。また、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。

イヌに $[^{13}C]$ カルグルミン酸を静脈内投与、ラット及びイヌに $[^{14}C]$ 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つた。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。

カルグルミン酸の代謝物として、5-HPA、Diaza 及び L-グルタミン酸が想定されていたが、ラット及びイヌ血漿中及び尿中においてこれらの代謝物は LC-MS/MS 法あるいはラジオ-UV 検出器付き HPLC 法にて検出されなかった。また、ラット、ミニブタ、イヌ及びカニ

クイザルの培養肝細胞を用い、 $[^{14}\text{C}]$ 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、何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。

3) 毒性試験

単回投与毒性試験では、ラット単回投与毒性試験が実施され、経口投与時の概略の致死量は 2806 mg/kg 超、静脈内投与時の概略の致死量は 238.6 mg/kg 超と判断された。

反復投与毒性試験では、新生児ラットの 2 週間反復経口投与毒性試験及び幼若ラットの 26 週間反復経口投与毒性試験が実施され、無毒性量 (NOAEL) はいずれも 500 mg/kg/日と推定された。

遺伝毒性試験では、カルグルミン酸は復帰突然変異試験で陰性を示した。ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験では陽性 (構造異常) であったが、不純物を用いた遺伝毒性試験の結果より不純物が関与している可能性は乏しく、投与液添加後の培地を中和処理することで陰性を示したことから、この陽性反応はカルグルミン酸に起因する培地中の pH 変化が原因と考えられた。ラット小核試験では、高用量条件下で実施された試験において陽性結果が得られ、小核誘発性を有する可能性を否定できなかった。しかし、幼若ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験の一部として実施した再試験 (4 週間投与時の骨髓を用いて実施) では陰性を示し、ヒト推定曝露量との安全域を踏まえると、臨床使用下で小核誘発性を示す可能性は低いと考えられた。

がん原性試験では、ラットを用いた 2 年間反復経口投与がん原性試験が実施され、カルグルミン酸はがん原性を示さないと判断された。なお、非腫瘍性病変である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、並びに血栓の二次的影響として腎梗塞が認められた。

生殖発生毒性試験では、ラットを用いた雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験が実施され、母動物に対する NOAEL は 500 mg/kg/日、受胎能と胚・胎児形成に対する NOAEL は 2000 mg/kg/日と推定された。また、雄受胎能と雌性周期への影響を、幼若ラットの 26 週間反復経口投与毒性試験内で評価した結果、雄受胎能と雌性周期に対する NOAEL は、1,000 mg/kg/日と推定された。ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験では、親動物に対する NOAEL は 250 mg/kg/日、発生毒性に対する NOEL は 1000 mg/kg/日と推定された。ラットを用いた出生前後の発生毒性試験では、母動物の NOAEL は 500 mg/kg/日、出生児に対する NOAEL は定めることはできなかった。また、カルグルミン酸の乳汁移行が確認された。

カルグルミン酸の不純物である 5-HPA と Diaza について、遺伝毒性試験が実施された。5-HPA はヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験では陽性を示したが、復帰突然変異試験、ラット小核試験、マウスコメット試験で陰性を示し、生体内で遺伝毒性は示さないと考えられた。Diaza は復帰突然変異試験で陰性を示した。

1.5.2.3 臨床試験成績

1.5.2.3.1 臨床薬理

1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト肝細胞を用いた代謝酵素に対する影響の検討において、本薬の CYP 代謝酵素に対する誘導/阻害作用を検討したところ、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、ヒト肝由来ミクロソームを用いた CYP 代謝酵素に対する阻害作用を検討したところ、CYP1A2、CYP2B6、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 を阻害しないと考えられた。

2) 臨床薬理試験

外国人健康男性を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験で得られた血漿中カルグルミン酸濃度の推移から、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 相性が示唆された。

外国人 NAGS 欠損症、MMA 及び PA の高アンモニア血症患者、並びに NAGS 欠損症ヘテロ型の被験者を対象に、本薬 100 mg/kg/日（体重<25 kg）又は 2.2 g/m²/日（体重≥25 kg）投与時のバイオマーカー（血漿中アンモニア濃度、血漿中尿素濃度、血漿中グルタミン濃度、血漿中グリシン濃度及び血漿中アラニン濃度）及び血漿中 [¹³C] / [¹⁵N] 尿素濃度の推移を検討したところ、各疾患における投与後の血漿中アンモニア濃度は減少、血漿中尿素濃度は増加、血漿中グルタミン濃度は減少する傾向が示唆された。

1.5.2.3.2 臨床試験（有効性及び安全性）

1) 外国における試験

外国においては、NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症（MMA、PA 及び IVA）による高アンモニア血症患者に対する有効性及び安全性の評価は、レトロスペクティブな研究結果により実施されている。

外国人 NAGS 欠損症患者においては 23 例を対象とした。有効性主要評価項目において、血漿中アンモニア濃度は、短期投与時では投与後 3 日までに正常範囲に達し、長期投与では、データ収集期間の最後に代謝不全を発症し、かつ極めて低用量であった 2 例（2 mg/kg/日及び 9 mg/kg/日）を除き、正常範囲を維持した。血漿中グルタミン濃度は血漿中アンモニア濃度と同様、短期投与時では速やかに正常範囲に達し、長期投与においては正常範囲を維持した。血漿中シトルリン濃度は短期投与時では緩徐な低下傾向を示し、長期投与においては正常範囲を維持した。安全性において、有害事象は 23 例中 17 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。「治療非遵守」1 例 1 件のみ、「関連あり」であった。また、報告者のみにより「関連あり」と判断された事象として「味覚異常」があった。死亡例は 2 例であったが、死亡に至った有害事象に関する因果関係はいずれも「関連なし」

であった。重篤な有害事象は死亡例の2例を合わせて10例35件で、最も多いSOC別有害事象は「神経系障害」「胃腸障害」であった。重篤な有害事象に関する因果関係は、「未記載」が6例、「おそらく関連なし」2例、「不明」が1例で、残りは全て「関連なし」であった。

外国人有機酸代謝異常症患者においては57例を対象とした。有効性解析対象集団における投与期間は最大15日間で、用量はMMA、PA及びIVA患者のいずれも減量傾向であった。有効性主要評価項目において、MMA、PA及びIVA患者における投与後の血漿中アンモニア濃度は投与前に比し減少した。安全性において、有害事象は25例74件、副作用は9例24件であった。死亡に至った有害事象は7例に11件認められ、重篤な有害事象（死亡を含む）は13例22件であった。死亡に至った有害事象のうち、治験責任医師による判定において因果関係が否定されなかった有害事象は「神経系障害」、重篤かつ因果関係を否定できない有害事象（死亡を除く）は「心停止」「下痢」「肝酵素上昇」「脳症」及び「呼吸不全」であった。因果関係別副作用は、「関連あり」が1件（神経系障害）、「不明」が23件であった。

2) 日本における試験

日本人での有効性及び安全性の検討は、日本人 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を対象とした本剤の第 III 相臨床試験及び製造販売後臨床試験として実施した。なお、結果は第 III 相臨床試験における中間評価時点（有機酸代謝異常症患者における後観察期終了時点）の結果をまとめたものである。登録症例は、有機酸代謝異常症において MMA が 1 例、PA が 2 例及び IVA が 1 例であり、NAGS 欠損症患者は登録されなかった。有効性の主要評価項目である最終評価時の血中アンモニア濃度は、いずれの症例においても登録時に比し減少又は基準値内に減少し、4 例中 3 例（MMA 1 例、PA 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 の 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。安全性において、有害事象は 4 例 5 件（「下痢」「血中トリグリセリド増加」「尿中血陽性」「ケトアシドーシス」及び「高揚状態」）、副作用は 1 例 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、治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及び副作用並びに重要な有害事象及び副作用はなかった。

1.5.2.4 開発の経緯図

開発の経緯図を図 1.5-1 に示した。

1.5 起源・発見・開発の経緯

試験項目		期間
開発の経緯	Orphan Europe SARL 社	
	ポーラファーマ	
品質	構造決定 物理化学 的性質	原薬
	規格及び 試験法	原薬
		製剤
	安定性	原薬
		製剤

	その他 不純物の毒性試験
--	-----------------



図 1.5-1 開発の経緯図(2)

試験項目		期間
臨床試験	BA 比較試験 (P148)	
	マスコラニクス試験 (SPC 313-1)	
	薬力学的試験 (試験番号なし)	
	ヒトマスコラニクス研究 (試験番号なし)	
	ヒトマスコラニクス 観察研究 (OE-CGA001 -OA2009)	
国内		PIII 及び PMCT (PRN102-P3-01)

図 1.5-1 開発の経緯図(3)

1.5.3 参考文献

Bachmann C, Colombo JP, Jaggi K. N-acetylglutamate synthetase (NAGS) deficiency: diagnosis, clinical observations and treatment. *Adv Exp Med Biol.* 1982; 153: 39-45.

Grau E, Felipe V, Minana MD, Grisolia S. Treatment of hyperammonemia with carbamylglutamate in rats. *Hepatology* 1992;15:446-448.

Häberle J et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012;7(32).
<<http://www.ojrd.com/content/7/1/32>> (2014 年 9 月 3 日) .

カーバグル分散錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書 添付資料

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

株式会社ポーラファルマ

目 次

1.6	外国における使用状況等に関する資料.....	2
1.6.1	外国での承認（許可）及び使用状況.....	2
1.6.2	米国添付文書.....	6
1.6.3	欧州製品特性概要.....	28

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での承認（許可）及び使用状況

カルグルミン酸（商品名：Carbaglu[®]、GLUMIC）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。2016年6月の時点で42ヶ国で承認されている。

表1に外国での承認（許可）状況を示す。

表 1-1 欧州

Country name	First date of marketing authorization	Brand Name	Dosage form	Launch date	Indication (NAGS deficiency and/or Organic acidemias OAs).
Austria	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2007	NAGS deficiency & OAs
Belgium	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2007	NAGS deficiency & OAs
Bulgaria	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2007	NAGS deficiency & OAs
Croatia	1-Jul-2013	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2013	NAGS deficiency & OAs
Cyprus	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Not marketed	NAGS deficiency & OAs
Czech Republic	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2007	NAGS deficiency & OAs
Denmark	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2005	NAGS deficiency & OAs
Estonia	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Not marketed	NAGS deficiency & OAs
Finland	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2005	NAGS deficiency & OAs
France	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2005	NAGS deficiency & OAs
Germany	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2007	NAGS deficiency & OAs

1.6 外国における使用状況等

Country name	First date of marketing authorization	Brand Name	Dosage form	Launch date	Indication (NAGS deficiency and/or Organic acidemias OAs).
Greece	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Not marketed	NAGS deficiency & OAs
Hungary	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2007	NAGS deficiency & OAs
Iceland	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2007	NAGS deficiency & OAs
Ireland	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2007	NAGS deficiency & OAs
Italy	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2005	NAGS deficiency & OAs
Latvia	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Not marketed	NAGS deficiency & OAs
Lichtenstein	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Not marketed	NAGS deficiency & OAs
Lithuania	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Not marketed	NAGS deficiency & OAs
Luxembourg	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2007	NAGS deficiency & OAs
Malta	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Not marketed	NAGS deficiency & OAs
Netherlands	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2007	NAGS deficiency & OAs
Norway	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2005	NAGS deficiency & OAs
Poland	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2006	NAGS deficiency & OAs
Portugal	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2008	NAGS deficiency & OAs
Romania	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Not marketed	NAGS deficiency & OAs
Slovakia	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Not marketed	NAGS deficiency & OAs

1.6 外国における使用状況等

Country name	First date of marketing authorization	Brand Name	Dosage form	Launch date	Indication (NAGS deficiency and/or Organic acidemias OAs).
Slovenia	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Not marketed	NAGS deficiency & OAs
Spain	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2005	NAGS deficiency & OAs
Sweden	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2005	NAGS deficiency & OAs
United Kingdom	24-Jan-2003	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2007	NAGS deficiency & OAs

表 1-2 北米

Country name	First date of marketing authorization	Brand Name	Dosage form	Launch date	Indication (NAGS deficiency and/or Organic acidemias OAs).
Canada	10-Apr-2015	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2015	NAGS deficiency
United States of America	18-Mar-2010	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2010	NAGS deficiency

表 1-3 その他の国

Country name	First date of marketing authorization	Brand Name	Dosage form	Launch date	Indication (NAGS deficiency and/or Organic acidemias OAs).
Argentina	13-Dec-2010	GLUMIC	200 mg tablet	Marketed 2010	NAGS deficiency
Australia	12-Feb-2015	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2015	NAGS deficiency & OAs
Columbia	26-Jul-2012	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2012	NAGS deficiency & OAs
Ecuador	14-Apr-2014	Carbaglu	200 mg tablet	Not marketed	NAGS deficiency & OAs
El Salvador	02-oct-2014	Carbaglu	200 mg tablet	Not marketed	NAGS deficiency & OAs

1.6 外国における使用状況等

Country name	First date of marketing authorization	Brand Name	Dosage form	Launch date	Indication (NAGS deficiency and/or Organic acidemias OAs).
Israel	22-March-2012	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2012	NAGS deficiency & OAs
Kuwait	03-April-2016	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2016	NAGS deficiency & OAs
Peru	23-Feb-2015	Carbaglu	200 mg tablet	Not Marketed	NAGS deficiency & OAs
South Korea	03-Apr-2012	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2012	NAGS deficiency & OAs

1.6.2 米国添付文書

CARBAGLU - carglumic acid tablet
Orphan Europe, SARL

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use CARBAGLU safely and effectively. See full prescribing information for CARBAGLU.

CARBAGLU (carglumic acid) Tablets
Initial U.S. Approval: 2010

INDICATIONS AND USAGE

Carglu (carglumic acid) is a Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 (CPS 1) activator indicated as:

- Adjunctive therapy for the treatment of acute hyperammonemia due to the deficiency of the hepatic enzyme N-acetylglutamate synthase (NAGS). (1.1)
- Maintenance therapy for the treatment of chronic hyperammonemia due to the deficiency of the hepatic enzyme N-acetylglutamate synthase (NAGS). (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Carglu treatment should be initiated by a physician experienced in metabolic disorders.

Adult Dosage and Administration

- Recommended initial dose range for acute hyperammonemia is 100 mg/kg/day to 250 mg/kg/day. (2.1)
- Adjust the dose to maintain normal plasma ammonia levels based on age. (2.1)
- Divide the total daily dose into two to four doses to be given immediately before meals or feedings. (2.1)
- Each divided dose should be rounded to the nearest 100 mg. (2.1)
- Each 200 mg tablet should be dispersed in a minimum of 2.5 mL of water and taken immediately. (2.2)
- Carglu can be administered orally or through a nasogastric tube. (2.3)
- Carglu tablets should not be swallowed whole or crushed. (2.2)

Pediatric Dosage and Administration

- Recommended initial dose range for acute hyperammonemia is 100 mg/kg/day to 250 mg/kg/day. (2.4)
- The recommended maintenance dose should be titrated to target normal plasma ammonia levels for age. (2.4)
- Divide the total daily dose into two to four doses to be given immediately before meals or feedings. (2.4)
- Mix each 200 mg tablet in 2.5 mL of water to yield a concentration of 80 mg/mL. (2.5)
- Carglu may be administered orally with an oral syringe or through a nasogastric tube. (2.5, 2.6)
- Carglu tablets should not be swallowed whole or crushed. (2.2)

USE IN OTHER FOODS AND LIQUIDS HAS NOT BEEN STUDIED CLINICALLY AND IS THEREFORE NOT RECOMMENDED

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

200 mg tablets, scored (2)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Hyperammonemia: Monitor plasma ammonia levels during treatment. Prolonged exposure to elevated plasma ammonia levels can rapidly result in injury to the brain or death. Prompt use of all therapies necessary to reduce plasma ammonia levels is essential. (3.1)

Therapeutic Monitoring: Plasma ammonia levels should be maintained within normal range for age via individual dose adjustment. (3.2)

Nutritional Management: In the initial treatment of NAGS deficiency, protein restriction is recommended. When plasma ammonia level is normalized, dietary protein intake can usually be reintroduced. (3.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions in ≥13% of patients are: infections, vomiting, abdominal pain, pyrexia, tonsillitis, anemia, ear infection, diarrhea, nasopharyngitis, and headache. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Record Rare Diseases, Inc. at 1-888-578-8344, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

No drug interactions have been identified. (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy: No human data; decreased survival and growth in animal offspring. (8.3)

Nursing Mothers: Human milk-feeding is not recommended. (8.3)

Revised: September 2015

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 11/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- 4 CONTRAINDICATIONS
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 6 ADVERSE REACTIONS
- 7 DRUG INTERACTIONS
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION**12 CLINICAL PHARMACOLOGY****13 NONCLINICAL TOXICOLOGY****14 CLINICAL STUDIES****16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING****17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

1.6 外国における使用状況等

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1 Acute hyperammonemia in patients with NAGS deficiency

Carbaglu® is indicated as an adjunctive therapy in pediatric and adult patients for the treatment of acute hyperammonemia due to the deficiency of the hepatic enzyme N-acetylglutamate synthase (NAGS). During acute hyperammonemic episodes concomitant administration of Carbaglu® with other ammonia lowering therapies such as alternate pathway medications, hemodialysis, and dietary protein restriction are recommended.

1.2 Maintenance therapy for chronic hyperammonemia in patients with NAGS deficiency

Carbaglu® is indicated for maintenance therapy in pediatric and adult patients for chronic hyperammonemia due to the deficiency of the hepatic enzyme N-acetylglutamate synthase (NAGS). During maintenance therapy, the concomitant use of other ammonia lowering therapies and protein restriction may be reduced or discontinued based on plasma ammonia levels.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

Carbaglu® treatment should be initiated by a physician experienced in metabolic disorders.

2.1 Adult Dosage and Administration

The recommended initial dose for acute hyperammonemia is 100 mg/kg/day to 250 mg/kg/day. Concomitant administration of other ammonia lowering therapies is recommended. Dosing should be titrated based on individual patient plasma ammonia levels and clinical symptoms.

The recommended maintenance dose should be titrated to target normal plasma ammonia level for age. Based on limited data in 22 patients receiving maintenance treatment with Carbaglu® in a retrospective case series, maintenance doses were usually less than 100 mg/kg/day.

The total daily dose should be divided into 2 to 4 doses and rounded to the nearest 100 mg (i.e., half of a Carbaglu® Tablet).

2.2 Preparation for Oral Administration in Adults

Carbaglu® tablets should not be swallowed whole or crushed. Disperse Carbaglu® tablets in water immediately before use.

Each 200 mg tablet should be dispersed in a minimum of 2.5 mL of water and taken immediately. Carbaglu® tablets do not dissolve completely in water and undissolved particles of the tablet may remain in the mixing container.

To ensure complete delivery of the dose, the mixing container should be rinsed with additional volumes of water and the contents swallowed immediately.

USE IN OTHER FOODS AND LIQUIDS HAS NOT BEEN STUDIED CLINICALLY AND IS THEREFORE NOT RECOMMENDED.

2.3 Preparation for Nasogastric Tube Administration in Adults

For patients who have a nasogastric tube in place, Carbaglu® should be administered as follows:

- Mix each 200 mg tablet in a minimum of 2.5 mL of water. Shake gently to allow for quick dispersal.
- Administer the dispersion immediately through the nasogastric tube.
- Flush with additional water to clear the nasogastric tube.

2.4 Pediatric Dosage and Administration

The recommended initial dose for acute hyperammonemia is 100 mg/kg/day to 250 mg/kg/day. Concomitant administration of other ammonia lowering therapies is recommended. Dosing should be titrated based on individual patient plasma ammonia levels and clinical symptoms.

The recommended maintenance dose should be titrated to target normal plasma ammonia level for age. Based on limited data in 22 patients receiving maintenance treatment with Carbaglu® in a retrospective case series, maintenance doses were usually less than 100 mg/kg/day.

The total daily dose should be divided into 2 to 4 doses.

2.5 Preparation for Oral Administration Using an Oral Syringe in Pediatrics

For administration via oral syringe, Carbaglu® should be administered as follows:

- Mix each 200 mg tablet in 2.5 mL of water to yield a concentration of 80 mg/mL in a mixing container. Shake gently to allow for quick dispersal.
- Draw up the appropriate volume of dispersion in an oral syringe and administer immediately. Discard the unused portion.
- Refill the oral syringe with a minimum volume of water (1-2 mL) and administer immediately.

2.6 Preparation for Nasogastric Tube Administration in Pediatrics

For patients who have a nasogastric tube in place, Carbaglu® should be administered as follows:

- Mix each 200 mg tablet in 2.5 mL of water to yield a concentration of 80 mg/mL in a mixing container. Shake gently to allow for quick dispersal.
- Draw up the appropriate volume of dispersion and administer immediately through a nasogastric tube. Discard the unused portion.
- Flush with additional water to clear the nasogastric tube.

USE IN OTHER FOODS AND LIQUIDS HAS NOT BEEN STUDIED CLINICALLY AND IS THEREFORE NOT RECOMMENDED.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Carbaglu® is a white and elongated 200 mg tablet, scored and coded "C" on one side.

4. CONTRAINDICATIONS

None

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hyperammonemia

Any episode of acute symptomatic hyperammonemia should be treated as a life-threatening emergency. Treatment of hyperammonemia may require dialysis, preferably hemodialysis, to remove a large burden of ammonia. Uncontrolled hyperammonemia can rapidly result in brain injury/damage or death, and prompt use of all therapies necessary to reduce plasma ammonia levels is essential.

Management of hyperammonemia due to NAGS deficiency should be done in coordination with medical personnel experienced in metabolic disorders. Ongoing monitoring of plasma ammonia levels, neurological status, laboratory tests and clinical responses in patients receiving Carbaglu® is crucial to assess patient response to treatment.

5.2 Therapeutic Monitoring

1.6 外国における使用状況等

Plasma ammonia levels should be maintained within normal range for age via individual dose adjustment.

5.3 Nutritional Management

Since hyperammonemia is the result of protein catabolism, complete protein restriction is recommended to be maintained for 24 to 48 hours and caloric supplementation should be maximized to reverse catabolism and nitrogen turnover.

6. ADVERSE REACTIONS

6.1 Retrospective Case Series Experience

The most common adverse reactions (occurring in $\geq 13\%$ of patients), regardless of causality, are: Infections, vomiting, abdominal pain, pyrexia, tonsillitis, anemia, ear infection, diarrhea, nasopharyngitis, and headache.

Table 1 summarizes adverse reactions occurring in 2 or more patients treated with Carbaglu® in the retrospective case series. Because these reactions were reported retrospectively, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Table 1: Adverse Reactions Reported in ≥ 2 Patients in the Retrospective Case Series Treated with Carbaglu®

System Organ Class Preferred Term	Number of Patients (N)(%)
TOTAL	23 (100)
Blood and lymphatic system disorders	
Anemia	3 (13)
Ear and labyrinth disorders	
Ear infection	3 (13)
Gastrointestinal disorders	
Abdominal pain	4 (17)
Diarrhea	3 (13)
Vomiting	6 (26)
Dysgeusia	2 (9)
General disorders and administration site conditions	
Asthenia	2 (9)
Hyperhidrosis	1 (9)
Pyrexia	4 (17)
Infections and infestations	
Infections	3 (13)
Influenza	2 (9)
Nasopharyngitis	3 (13)
Pneumonia	2 (9)
Tonsillitis	4 (17)
Investigations	
Hemoglobin decreased	3 (13)
Weight decreased	2 (9)
Metabolism and nutrition disorders	
Anorexia	2 (9)
Nervous system disorders	
Headache	3 (13)
Somnolence	2 (9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Rash	2(9)

7. DRUG INTERACTIONS

Based on in-vitro studies, Carbaglu is not an inducer of CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C, and CYP3A4/5 enzymes and not an inhibitor of CYP1A2, CYP2A6,

1.6 外国における使用状況等

CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4/5 enzymes.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well controlled studies or available human data with Carbaglu[®] in pregnant women. Decreased survival and growth occurred in offspring born to animals that received carglumic acid at doses similar to the maximum recommended starting human dose during pregnancy and lactation. Because untreated N-acetylglutamate synthase (NAGS) deficiency results in irreversible neurologic damage and death, women with NAGS must remain on treatment throughout pregnancy. In embryo-fetal developmental toxicity studies, pregnant rats and rabbits received oral carglumic acid during organogenesis at doses up to 1.3 times the maximum recommended human starting dose based on body surface area (mg/m²). Actual doses were 500 and 2000 mg/kg/day (rats) and 250 and 1000 mg/kg/day (rabbits). The high doses resulted in maternal toxicity in both rats and rabbits. No effects on embryo-fetal development were observed in either species.

In a peri- and post-natal developmental study, female rats received oral carglumic acid from organogenesis through day 21 post-partum at doses up to 1.3 times the maximum recommended starting human dose based on body surface area (mg/m²). Actual doses were 500 and 2000 mg/kg/day. A reduction in offspring survival was seen at the high dose and a reduction in offspring growth was seen at both doses.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether Carbaglu[®] is excreted in human milk. Carglumic acid is excreted in rat milk, and an increase in mortality and impairment of body weight gain occurred in neonatal rats nursed by mothers receiving carglumic acid. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Carbaglu[®], human milk-feeding is not recommended. Treatment is continuous and life-long for NAGS deficiency patients.

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.

8.5 Geriatric Use

Carbaglu[®] has not been studied in the geriatric population. Therefore, the safety and effectiveness in geriatric patients have not been established.

10. OVERDOSAGE

One patient treated with 650 mg/kg/day of carglumic acid developed symptoms characterized as a monosodium glutamate intoxication-like syndrome: tachycardia, profuse sweating, increased bronchial secretion, increased body temperature and restlessness. These symptoms resolved upon reduction of dose.

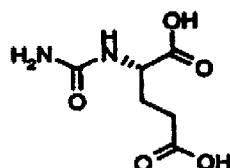
Repeated oral dosing of carglumic acid at 2000 mg/kg/day was lethal to most neonatal rats within 2-3 days of treatment. In adult rats, a single oral administration of carglumic acid was not lethal at doses up to 2800 mg/kg (1.8 times the maximum recommended starting dose based on a body surface area comparison to adult humans).

11. DESCRIPTION

Carbaglu[®] tablets for oral administration contain 200 mg of carglumic acid. Carglumic acid, the active substance, is a Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 (CPS 1) activator and is soluble in boiling water, slightly soluble in cold water, practically insoluble in organic solvents.

Chemically carglumic acid is N-carbamoyl-L-glutamic acid or (2S)-2-[(carbamoylamino) pentanedioic acid, with a molecular weight of 190.16.

The structural formula is:



Molecular Formula: C₆H₁₀N₂O₅

The inactive ingredients of Carbaglu[®] are microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulfate, hypromellose, croscarmellose sodium, silica colloidal anhydrous, sodium stearyl fumarate.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Carglumic acid is a synthetic structural analogue of N-acetylglutamate (NAG), which is an essential allosteric activator of Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 (CPS 1) in liver mitochondria. CPS 1 is the first enzyme of the urea cycle, which converts ammonia into urea. NAG is the product of N-acetylglutamate synthase (NAGS), a mitochondrial enzyme. Carglumic acid acts as a replacement for NAG in NAGS deficiency patients by activating CPS 1.

12.2 Pharmacodynamics

In a retrospective review of the clinical course in 23 patients with NAGS deficiency, carglumic acid reduced plasma ammonia levels within 24 hours when administered with and without concomitant ammonia lowering therapies. No dose response relationship has been identified.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of carglumic acid have been studied in healthy male volunteers using both radiolabeled and non-radiolabeled carglumic acid.

1.6 外国における使用状況等

Absorption

The median T_{max} of Carbaglu® was 3 hours (range: 2-4). Absolute bioavailability has not been determined.

Distribution

The apparent volume of distribution was 2657 L (range: 1616-5797). Protein binding has not been determined.

Metabolism

A proportion of carchumic acid may be metabolized by the intestinal bacterial flora. The likely end product of carchumic acid metabolism is carbon dioxide, eliminated through the lungs.

Elimination

Median value for the terminal half-life was 5.6 hours (range 4.3-9.5), the apparent total clearance was 5.7 L/min (range 3.0-9.7), the renal clearance was 290 mL/min (range 204-445), and the 24-hour urinary excretion was 4.5% of the dose (range 3.5-7.5). Following administration of a single radiolabeled oral dose of 100 mg/kg of body weight, 9% of the dose was excreted unchanged in the urine and up to 60% of the dose was excreted unchanged in the feces.

Drug Interaction Studies

No drug interaction studies have been performed. Based on in-vitro studies, Carbaglu® is not an inducer of CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C, and CYP3A4/5 enzymes, and not an inhibitor of CYP1A2, CYP1A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4/5 enzymes.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been performed with carchumic acid.

Carchumic acid was negative in the Ames test, chromosomal aberration assay in human lymphocytes, and the in vivo micronucleus assay in rats.

There were no effects on fertility or reproductive performance in female rats at oral doses up to 2000 mg/kg/day (1.3 times the maximum recommended human starting dose based on body surface area). In a separate study, mating and fertility were unaffected in male rats at oral doses up to 1000 mg/kg/day (0.6 times the maximum recommended human starting dose based on body surface area).

14. CLINICAL STUDIES

14.1 Responses of Patients with NAGS Deficiency to Acute and Chronic Treatment

The efficacy of Carbaglu® in the treatment of hyperammonemia due to NAGS deficiency was evaluated in a retrospective review of the clinical course of 23 NAGS deficiency patients who received Carbaglu® treatment for a median of 7.9 years (range 0.6 to 20.8 years).

The demographics characteristics of the patient population are shown in Table 2.

Table 2: Baseline Characteristics of the 23 NAGS deficiency patients

		Patients N=23
Gender	Male	14 (61%)
	Female	9 (39%)
Age at initiation of Carbaglu® therapy (years)	Mean (SD)	2 (4)
	Min-Max	0-13
Age groups at initiation of Carbaglu® therapy	<30 days	9 (39%)
	>30 days - 11 month	9 (39%)
	>1- 13 years	5 (22%)
NAGS gene mutations by DNA testing	homozygous	14 (61%)
	heterozygous	4 (17%)
	Not available	5 (22%)
Patients current treatment status	On-going	18 (78%)
	Discontinued	5 (22%)

The clinical observations in the 23 patient case series were retrospective, unblinded and uncontrolled and preclude any meaningful formal statistical analyses of the data. However, short-term efficacy was evaluated using mean and median change in plasma ammonia levels from baseline to days 1 to 3. Persistence of efficacy was evaluated using long-term mean and median change in plasma ammonia level. Table 3 summarizes the plasma ammonia levels at baseline, days 1 to 3 post-Carbaglu® treatment, and long-term Carbaglu® treatment for 13 evaluable patients. Of the 23 NAGS deficiency patients who received treatment with Carbaglu®, a subset of 13 patients who had both well documented plasma ammonia levels prior to Carbaglu® treatment and after long-term treatment with Carbaglu® were selected for analysis.

All 13 patients had abnormal ammonia levels at baseline. The overall mean baseline plasma ammonia level was 271 $\mu\text{mol/L}$. By day 3, normal plasma ammonia levels were attained in patients for whom data were available. Long-term efficacy was measured using the last reported plasma ammonia level for each of the 13 patients analyzed (median length of treatment was 6 years; range 1 to 16 years). The mean and median ammonia levels were 23 $\mu\text{mol/L}$ and 24 $\mu\text{mol/L}$, respectively, after a mean treatment duration of 8 years.

Table 3: Plasma ammonia levels at baseline and after treatment with Carbaglu®

1.6 外国における使用状況等

Timepoint	Statistics (N = 13*)	Ammonia** (μmol/L)
Baseline (prior to first treatment with Carbaglu®)	N	13
	Mean (SD)	271 (359)
	Median	157
	Range	72-1428
	Missing Data	0
Day 1	N	10
	Mean (SD)	181 (358)
	Median	65
	Range	25-1190
	Missing Data	3
Day 2	N	8
	Mean (SD)	69 (78)
	Median	44
	Range	11-255
	Missing Data	5
Day 3	N	5
	Mean (SD)	27 (11)
	Median	25
	Range	12-42
	Missing Data	8
Long-term Mean: 8 years Median: 6 years 1 to 16 years (last available value on Carbaglu® treatment)	N	13
	Mean (SD)	23(7)
	Median	24
	Range	9-34
	Missing Data	0

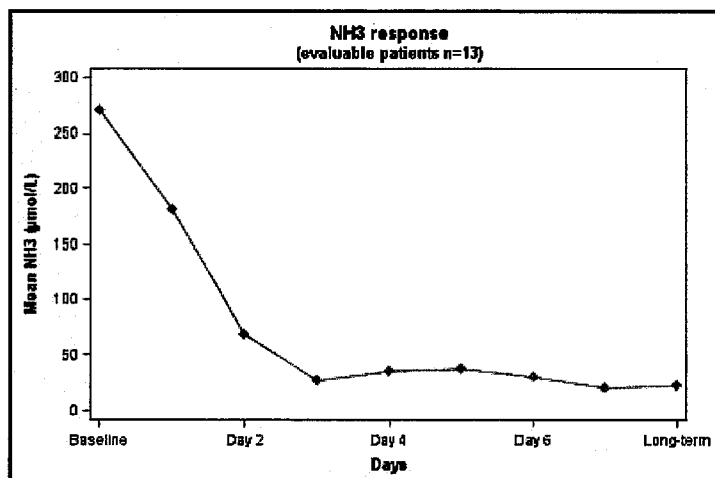
* 13/23 patients with complete short-term and long-term plasma ammonia documentation

** Mean ammonia normal range: 5 to 50 μmol/L

The mean plasma ammonia level at baseline and the decline that is observed after treatment with Carbaglu® in 13 evaluable patients with NAGS deficiency is illustrated in Figure 1.

Figure 1: Ammonia response for 13 evaluable NAGS deficiency patients at baseline and after treatment with Carbaglu®

1.6 外国における使用状況等



16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

Carbaglu® is a white and elongated tablet, scored and coded "C" on one side.

Each tablet contains 200 mg of carglumic acid. Carbaglu® is available in 5 or 60 tablets in a polypropylene bottle with polyethylene cap and desiccant unit.

NDC 52276-312-05 Bottles of 5 tablets

NDC 52276-312-60 Bottles of 60 tablets

Storage

Before opening, store refrigerated at 2 – 8 °C (36 – 46 °F).

After first opening of the container:

- Do not refrigerate, do not store above 30 °C (86 °F).
- Keep the container tightly closed in order to protect from moisture.
- Write the date of opening on the tablet container.
- Do not use after the expiration date stated on the tablet container.
- Discard one month after first opening.

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

Physicians should inform patients and caregivers about the following instructions for safe use of Carbaglu®:

- Carbaglu® tablets should not be swallowed whole or crushed. Each tablet should be dispersed in a minimum of 2.5 mL of water. Carbaglu® tablets do not dissolve completely in water and undissolved particles of the tablet may remain in the mixing container. The mixing container should be rinsed with additional volumes of water and the contents swallowed immediately.
- Before opening, store in a refrigerator 2 to 8 °C (36 to 46 °F).
- Keep the container tightly closed in order to protect from moisture.
- After first opening of the container: do not refrigerate, do not store above 30 °C (86 °F).
- Write the date of opening on the tablet container. Discard one month after first opening.
- Do not use after the expiration date stated on the tablet container.

Physicians should also advise patients and caregivers that:

- When plasma ammonia levels have normalized, dietary protein intake can usually be increased with the goal of unrestricted protein intake.
- Human milk-feeding is not recommended.
- The most common adverse reactions are infections, vomiting, abdominal pain, pyrexia, tonsillitis, anemia, ear infection, diarrhea, nasopharyngitis, and headache.

Supplied by:
Orphan Europe SARL
Paris, France

1.6 外国における使用状況等



Distributed by:
Recordati Rare Diseases, Inc.
Lebanon, NJ 08833



For drug or ordering information please call Accredo Health Group Inc., Customer Service at 1-888-454-8860.

Licensed to:
Recordati Rare Diseases, Inc.
Lebanon, NJ 08833

Carbaglu
carglumic acid

Carbaglu® is a registered Trademark of RRD

米国添付文書日本語訳

添付文書の最重要点

本稿は、CARBAGLU を安全かつ有効に使用するために必要な情報の全てを含むものではない。CARBAGLU の正式な添付文書を参照されたい。

CARBAGLU (カルグルミン酸) 錠

米国における初回承認：2010年

適応症及び使用方法

Carbaglu (カルグルミン酸) はカルバモイルリン酸合成酵素1 (CPS 1) 活性化剤で、以下に適用される。

- ・ 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 (1.1)
- ・ 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の治療における維持療法 (1.2)

用法・用量

Carbaglu治療は、代謝疾患の治療経験を有する医師が開始すること。

成人に対する用法・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 (2.1)
- ・ 年齢に応じた正常な血漿中アンモニア濃度を維持するため、用量調整を行う (2.1)
- ・ 1日の合計用量を2～4分割し、食事又は摂食の直前に投与する (2.1)
- ・ 各分割用量は、10 mgの位で四捨五入して、100 mgの位までの概数にする (2.1)
- ・ 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 (2.2)
- ・ Carbagluは経口投与又は経鼻胃管を介して投与できる (2.3)
- ・ 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 (2.2)

小児に対する用法・用量

- ・ 急性高アンモニア血症に対する推奨初回用量は、100 mg/kg/日～250 mg/kg/日 (2.4)
- ・ 推奨維持用量は、年齢に応じた正常な血漿中アンモニア濃度を目標として増減する (2.4)
- ・ 1日の合計用量を2～4分割し、食事又は摂食の直前に投与する (2.4)
- ・ 200 mg錠を1錠当たり2.5 mLの水に混合し、濃度80 mg/mLの溶液を調製する (2.5)
- ・ Carbagluは経口用シリンジで経口投与又は経鼻胃管を介して投与できる (2.5、2.6)
- ・ 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 (2.2)

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。

剤形及び力価

割線付き200 mg錠剤 (3)

禁忌

なし (4)

警告及び使用上の注意

高アンモニア血症：投与中は、血漿中アンモニア濃度をモニターする。血漿中アンモニア濃度が高値の状態が長引くと、急速に脳障害や死に至る可能性がある。血漿中アンモニア濃度を減少させるために必要な全ての治療を速やかに行うことが重要である。(5.1)

治療モニタリング：個々に用量調整を行い、血症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。(5.2)

栄養管理：NAGS欠損症の初期治療では蛋白制限が推奨される。血漿中アンモニア濃度が正常化したところで、通常は食事による蛋白摂取を再開できる。(5.3)

副作用

患者の13%以上にみられた最も一般的な副作用は、次のとおり：感染、嘔吐、腹痛、発熱、扁桃炎、貧血、耳感染、下痢、鼻咽頭炎及び頭痛 (6.1)。

副作用報告は、Recordati Rare Diseases, Inc. (1-888-575-8344) 又はFDA (1-800-FDA-1088もしくはwww.fda.gov/medwatch) に連絡されたい。

薬物相互作用

薬物相互作用は特定されていない。(7)

特定集団における使用

妊婦：ヒトのデータはない。動物の出生仔に生存率の減少及び成長抑制がみられた。(8.1)

授乳婦：ヒトの授乳は推奨されない。(8.3)

改訂：2015年9月

患者カウンセリング情報については17を参照されたい。

改訂：2015年11月

正式な添付文書：目次*

1. 適応症及び使用方法
2. 用法・用量
3. 剤形及び力価
4. 禁忌
5. 警告及び使用上の注意
6. 副作用
7. 薬物相互作用
8. 特定集団における使用
10. 過量投与
11. 性状
12. 臨床薬理
13. 非臨床毒性試験
14. 臨床試験
16. 包装/保存及び取り扱い
17. 患者カウンセリング情報

*正式な添付文書から割愛したセクション及びサブセクションは掲載していない。

正式な添付文書

1 適応症及び使用方法

1.1 NAGS 欠損症患者における急性高アンモニア血症

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、血液透析及び食餌性蛋白摂取制限など）と併用することが推奨される。

1.2 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

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。

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。

2 用法・用量

Carbaglu[®]治療は、代謝疾患の治療経験を有する医師が開始する。

2.1 成人における用法・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調節する。

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と、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。

2.2 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。

2.3 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。

2.4 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と、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。

2.5 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。

2.6 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。

3 剤形及び力価

Carbaglu®は白色の細長い200 mgの錠剤で、割線と片面に「C」の刻印がある。

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 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。

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。

1.6 外国における使用状況等

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。

5.2 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。

5.3 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。

6 副作用

6.1 レトロスペクティブな症例検討

最も一般的な副作用（患者の13%以上に発現）は、因果関係と関係なく、以下に示すとおり：感染、嘔吐、腹痛、発熱、扁桃炎、貧血、耳感染、下痢、鼻咽頭炎及び頭痛。

表1に、レトロスペクティブな症例検討においてCarbaglu[®]が投与された患者2例以上に生じた副作用を要約する。これらの反応はレトロスペクティブに報告されたため、その発生頻度を確実に推定すること、あるいは薬物曝露との因果関係を証明することが常に可能とは限らない。

表1: レトロスペクティブな症例検討においてCarbaglu[®]投与患者2例以上から報告された副作用

器官別大分類 基本語	患者数 (%)
合計	23 (100)
血液及びリンパ系障害	
貧血	3 (13)
耳及び迷路障害	
耳感染	3 (13)
胃腸障害	
腹痛	4 (17)
下痢	3 (13)
嘔吐	6 (26)
味覚異常	2 (9)
一般・全身障害及び投与部位の状態	
無力症	2 (9)
多汗症	2 (9)
発熱	4 (17)
感染症及び寄生虫症	
感染	3 (13)

1.6 外国における使用状況等

インフルエンザ	2 (9)
鼻咽頭炎	3 (13)
肺炎	2 (9)
扁桃炎	4 (17)
臨床検査	
ヘモグロビン減少	3 (13)
体重減少	2 (9)
代謝及び栄養障害	
食欲不振	2 (9)
神経系障害	
頭痛	3 (13)
傾眠	2 (9)
皮膚及び皮下組織障害	
発疹	2 (9)

7. 薬物相互作用

In-vitro 試験に基づくと、Carbaglu[®]は酵素 CYP1A1/2、CYP2B6、CYP2C 及び CYP3A4/5 を誘導せず、酵素 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 を阻害しない。

8 特別集団における使用

8.1 妊婦

薬剤胎児危険度分類基準：カテゴリーC

妊婦において、Carbaglu[®]に関して適切かつ十分な対照試験が実施されていない、又は臨床データが入手できない。ヒトにおける最大推奨開始用量とほぼ同量のカルグルミン酸を妊娠中及び授乳期に投与された動物の出生仔において、生存率の減少及び成長抑制がみられた。未治療のN-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）欠損症は、不可逆的な神経障害及び死に至るため、NAGS欠損症の女性患者は妊娠期間を通じて治療を継続しなければならない。胚胎児発生毒性試験では、妊娠中のラット及びウサギに、体表面積に基づくヒト最大推奨開始用量の最大1.3倍量のカルグルミン酸（mg/m²）が器官形成期間中、経口投与された。実際の投与量は、ラットで500及び2000 mg/kg/日、ウサギで250及び1000 mg/kg/日であった。高用量により、ラット及びウサギの両方で母体毒性が生じた。いずれの動物種においても、胚胎児発生に対する影響は観察されなかった。

周産期及び生後発生毒性試験では、雌ラットに、体表面積に基づくヒト最大推奨開始用量の最大1.3倍量のカルグルミン酸（mg/m²）が、器官形成期から分娩後第21日目までの期間、経口投与された。実際の投与量は、500及び2000 mg/kg/日であった。高用量群で出生仔の生存率の減少がみられ、両用量群で出生仔の成長抑制が認められた。

8.3 授乳婦

1.6 外国における使用状況等

Carbaglu[®]がヒトの乳汁中に排泄されるか否かは不明である。ラットにおいて、カルグルミン酸は乳汁排泄され、カルグルミン酸投与を受けた母獣から授乳された新生仔ラットにおいて、死亡率の上昇及び体重増加抑制が生じた。ヒト乳汁中に排泄される薬物は多く、また乳児にCarbaglu[®]による重篤な副作用が発現する可能性があるため、ヒトの授乳は推奨されない。NAGS 欠損症患者に対する治療は、一生涯継続される。

8.4 小児

新生児期から成人期までの NAGS 欠損症患者における Carbaglu[®]の有効性について、幼児期又は小児期に Carbaglu[®]投与を開始した NAGS 欠損症患者 23 例の臨床経過をレトロスペクティブに見直すことによって評価した。Carbaglu[®]投与を受けた成人と小児の NAGS 欠損症患者間に、臨床的反応に明白な差は認められない。ただし、データは限られたものである。

8.5 高齢者

高齢者を対象とした Carbaglu[®]試験は行われていない。そのため、高齢患者における安全性及び有効性は確立されていない。

10 過量投与

カルグルミン酸650 mg/kg/日が投与された患者1例で、グルタミン酸ナトリウム中毒様症状（頻脈、多量の発汗、気管支分泌物の増加、体温上昇及び落ち着きのなさ）が発現した。これらの症状は、薬剤の減量にて回復した。

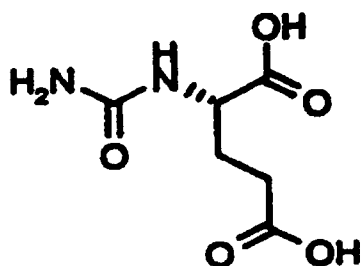
新生仔ラットにカルグルミン酸2000 mg/kg/日を反復経口投与したところ、2~3日以内にほとんどが死亡した。成熟ラットにおいて、最大2800 mg/kg（体表面積に基づく成人に対する最大推奨開始用量の1.8倍）のカルグルミン酸単回経口投与は、致死的ではなかった。

11 性状

Carbaglu[®]経口投与錠はカルグルミン酸200 mgを含有する。有効成分のカルグルミン酸は、カルバモイルリン酸合成酵素1（CPS1）の活性化剤で、熱湯に溶け、冷水にはわずかに溶けるが、有機溶媒にはほとんど溶けない。

カルグルミン酸の化学名は、N-カルバモイル-L-グルタミン酸又は（2S）-2-（カルバモイルアミノ）グルタール酸で、分子量は190.16である。

構造式は以下のとおり。



分子式：C₆H₁₀N₂O₅

Carbaglu[®]の非活性成分は、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウムである。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

カルグルミン酸は、N-アセチルグルタミン酸（NAG）の合成構造類似体である。NAGは肝ミトコンドリアにおけるカルバモイルリン酸合成酵素1（CPS1）の重要なアロステリック活性化剤である。

CPS 1はアンモニアを尿素に変換する尿素サイクルの第一酵素である。NAGは、ミトコンドリア内の酵素であるN-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）の生成物である。NAGS欠損症患者において、カルグルミン酸はCPS 1を活性化することによりNAGの代替物質として働く。

12.2 薬力学

NAGS 欠損症患者 23 例の臨床経過のレトロスペクティブ調査では、アンモニア低減療法との併用の有無にかかわらず、カルグルミン酸投与は 24 時間以内に血漿中アンモニア濃度を低下させた。用量－反応相関は確認されていない。

12.3 薬物動態

放射標識した、又は標識していないカルグルミン酸を用いて、カルグルミン酸の薬物動態を健康な男性被験者において検討した。

吸収

Carbaglu[®]のT_{max}中央値は3時間（範囲：2~4）であった。絶対バイオアベイラビリティは求めている。

分布

見かけの分布容積は2657 L（範囲：1616~5797）であった。蛋白結合は測定していない。

代謝

カルグルミン酸は、一部が腸内細菌によって代謝されると考えられる。カルグルミン酸の最

1.6 外国における使用状況等

終生成物はおそらく二酸化炭素であると考えられ、肺から排出される。

排泄

消失半減期の中央値は5.6時間（範囲：4.3～9.5）、見かけの全身クリアランスは5.7 L/分（範囲：3.0～9.7）、腎クリアランスは290 mL/分（範囲：204～445）、24時間尿中排泄は用量の4.5%（範囲：3.5～7.5）であった。放射標識後に100 mg/kg体重の用量で単回経口投与すると、用量の9%は未変化体のまま尿中に排泄され、最大60%が未変化体のまま糞便中に排泄された。

薬物相互作用試験

薬物間相互作用試験は行われていない。In-vitro試験に基づくと、Carbaglu[®]は酵素CYP1A1/2、CYP2B6、CYP2C及びCYP3A4/5を誘導せず、酵素CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5を阻害しない。

13 非臨床毒性試験

13.1 発がん性、変異原性、生殖障害

カルグルミン酸を用いた発がん性試験は行われていない。

カルグルミン酸はエームス試験、ヒトリンパ球における染色体異常試験、ラットin vivo小核試験で陰性であった。

最大 2000 mg/kg/日（体表面積に基づくヒト最大推奨開始用量の 1.3 倍）を雌ラットに経口投与したとき、受胎能力又は生殖行動に変化はみられなかった。別の試験において最大 1000 mg/kg/日（体表面積に基づくヒト最大推奨開始用量の 0.6 倍）を雄ラットに経口投与したとき、交配及び受精率に変化はみられなかった。

14 臨床試験

14.1 急性及び慢性投与に対する NAGS 欠損症患者の反応

NAGS欠損症による高アンモニア血症の治療におけるCarbaglu[®]の有効性について、中央値7.9年間（範囲：0.6～20.8）にわたりCarbaglu[®]を投与されたNAGS欠損症患者23例の臨床経過をレトロスペクティブに調査して評価した。

表2に患者集団における人口統計学的特性を示す。

表2：NAGS欠損症患者23例の人口統計学的特性

		患者数 N=23
性別	男性	14 (61%)
	女性	9 (39%)
Carbaglu [®] 治療開始時の年齢（歳）	平均（標準偏差）	2 (4)
	最小－最大	0-13

1.6 外国における使用状況等

Carbaglu [®] 治療開始時の年齢群	<30日	9 (39%)
	>30日～11ヵ月	9 (39%)
	≥1～13歳	5 (22%)
DNA検査によるNAGS遺伝子突然変異	ホモ接合型	14 (61%)
	ヘテロ接合型	4 (17%)
	情報なし	5 (22%)
患者の現在の治療状況	継続中	18 (78%)
	中止	5 (22%)

患者23例の症例報告における臨床的観察は、レトロスペクティブ・非盲検・非対照で、データの意義のある正式な統計解析を行うことは不可能である。しかし、ベースラインから投与1～3日目にかけての血漿中アンモニア濃度の変化量の平均値及び中央値を用いて、短期間の有効性を評価した。有効性の維持については、長期にわたる血漿中アンモニア濃度の変化量の平均値及び中央値を用いて評価した。表3に、評価可能な13例における血漿中アンモニア濃度のベースライン値、Carbaglu[®]投与1～3日目の値、Carbaglu[®]長期投与時の値を示す。Carbaglu[®]投与を受けたNAGS欠損症患者23例のうち、Carbaglu[®]投与前と長期投与後の両方で血漿中アンモニア濃度が適切に記録されていた13例が、解析対象として選択された。

患者13例全員で、アンモニア濃度のベースライン値が異常値を示した。総体的な血漿中アンモニア濃度ベースライン値の平均は271 µmol/Lであった。データが入手できた患者において血漿中アンモニア濃度は、3日目までに正常値となった。解析対象13例それぞれの血漿中アンモニア濃度最終報告値を用いて、長期有効性を評価した（治療期間中央値：6年、範囲：1～16年）。平均8年間投与後のアンモニア濃度の平均値及び中央値は、それぞれ23 µmol/L及び24 µmol/Lであった。

表3：ベースライン及びCarbaglu[®]投与後の血漿中アンモニア濃度

時点	統計値 (N=13*)	アンモニア** (µmol/L)
ベースライン (Carbaglu [®] 初回投与前)	症例数	13
	平均 (標準偏差)	271 (359)
	中央値	157
	範囲	72-1428
	欠測	0
1日目	症例数	10
	平均 (標準偏差)	181 (358)
	中央値	65
	範囲	25-1190
	欠測	3
2日目	症例数	8
	平均 (標準偏差)	69 (78)
	中央値	44

1.6 外国における使用状況等

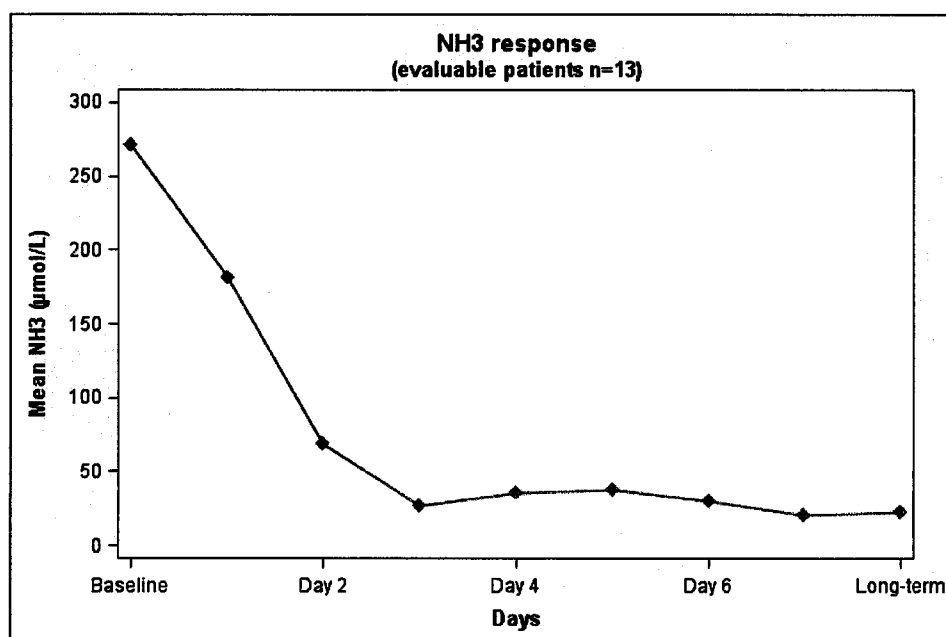
3日目	範囲	11-255
	欠測	5
	症例数	5
	平均 (標準偏差)	27 (11)
	中央値	25
長期 平均値：8年 中央値：6年 1～16年 (Carbaglu®投与中の最終報告値)	範囲	12-42
	欠測	8
	症例数	13
	平均 (標準偏差)	23 (7)
	中央値	24
	範囲	9-34
	欠測	0

*短期間及び長期間の血漿中アンモニア濃度が全て記録された患者は23例中13例

**平均アンモニア濃度の正常範囲：5～50 $\mu\text{mol/L}$

図1に、評価可能なNAGS欠損症患者13例におけるベースラインでの平均血漿中アンモニア濃度及びCarbaglu®投与後に観察された平均血漿中アンモニア濃度の低下を示す。

図1：評価可能なNAGS欠損症患者13例におけるベースライン及びCarbaglu®投与後の血漿中アンモニア濃度



16 包装/保存及び取り扱い

包装

Carbaglu®は白色の細長い割線入りの錠剤で、片面に「C」の刻印がある。1錠にカルグルミン

1.6 外国における使用状況等

酸200 mgを含有する。Carbaglu[®]は、ポリエチレン製キャップと乾燥剤がついたポリプロピレン製ボトルに5又は60錠入りで市販されている。

NDC 52276-312-05 5錠/ボトル

NDC 52276-312-60 60錠/ボトル

保存

開封前は、2～8℃（36～46°F）に冷蔵保存。

容器を初回開封後：

- ・ 冷蔵しない、30℃（86°F）を超えた温度で保存しない。
- ・ 容器は固く閉め、湿気から保護する。
- ・ 錠剤容器に開封日を記入する。
- ・ 錠剤容器に記載された使用期限後は使用しない。
- ・ 初回開封1ヵ月後に廃棄する。

17 患者カウンセリング情報

医師は、患者及び介護者に、Carbaglu[®]を安全に使用するために以下の指示を伝える。

- ・ 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。1錠当たり最低2.5 mLの水に分散させる。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。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。
- ・ 開封前は、2～8℃（36～46°F）に冷蔵保存する。
- ・ 容器は固く閉め、湿気から保護する。
- ・ 容器を初回開封後は冷蔵せず、30℃（86°F）を超える温度で保存しない。
- ・ 錠剤容器に開封日を記入する。初回開封1ヵ月後に廃棄する。
- ・ 錠剤容器に記載された使用期限後は使用しない。

医師は患者及び介護者に以下の助言も行う。

- ・ 血漿中アンモニア濃度が正常化した場合、無制限蛋白摂取を目標に、食事による蛋白摂取量を通常増加することができる。
- ・ ヒトの授乳は推奨されない。
- ・ 最も一般的な副作用は、感染、嘔吐、腹痛、発熱、扁桃炎、貧血、耳感染、下痢、鼻咽頭炎及び頭痛である。

供給元：

Orphan Europe SARL

フランス、パリ

1.6 外国における使用状況等

販売元：

Recordati Rare Diseases, Inc.

Lebanon, NJ 08833

薬剤情報又は発注情報については、Accredo Health Group Inc.のカスタマーサービス
(1-888-454-8860) まで連絡してください。

承認元：

Recordati Rare Diseases, Inc.

Lebanon, NJ 08833

Carbaglu[®]はRRDの登録商標です。

1.6.3 欧州製品特性概要

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Carbaglu 200 mg dispersible tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

2.1 General description

Each tablet contains 200 mg of carglumic acid.

2.2 Qualitative and quantitative composition

For a full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Dispersible tablet

The tablets are white and elongated with three score marks and engraved on one side.

The tablet can be divided into equal halves.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Carbaglu is indicated in treatment of

- hyperammonaemia due to N-acetylglutamate synthase primary deficiency.
- hyperammonaemia due to isovaleric acidemia.
- hyperammonaemia due to methymalonic acidemia.
- hyperammonaemia due to propionic acidemia.

4.2 Posology and method of administration

Carbaglu treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of metabolic disorders.

Posology:

- For N-acetylglutamate synthase deficiency:

Based on clinical experience, the treatment may be started as early as the first day of life.

The initial daily dose should be 100 mg/kg, up to 250 mg/kg if necessary.

It should then be adjusted individually in order to maintain normal ammonia plasma levels (see section 4.4).

In the long term, it may not be necessary to increase the dose according to body weight as long as adequate metabolic control is achieved; daily doses range from 10 mg/kg to 100 mg/kg.

Carglumic acid responsiveness test

It is recommended to test individual responsiveness to carglumic acid before initiating any long term treatment. As examples

- In a comatose child, start with a dose of 100 to 250 mg/kg/day and measure ammonia plasma concentration at least before each administration; it should normalise within a few hours after starting Carbaglu.
- In a patient with moderate hyperammonaemia, administer a test dose of 100 to 200 mg/kg/day for 3 days with a constant protein intake and perform repeated determinations of ammonia plasma concentration (before and 1 hour after a meal); adjust the dose in order to maintain normal ammonia plasma levels.

- For isovaleric acidemia, methylmalonic acidemia and propionic acidemia:

The treatment should start upon hyperammonaemia in organic acidemia patients. The initial daily dose should be 100 mg/kg, up to 250 mg/kg if necessary.

It should then be individually adjusted in order to maintain normal ammonia plasma levels (see section 4.4).

Method of administration:

This medicine is for oral use ONLY (ingestion or via a nasogastric tube using a syringe, if necessary).

Based on pharmacokinetic data and clinical experience, it is recommended to divide the total daily dose into two to four doses to be given before meals or feedings. The breaking of the tablets in halves allows most of the required posology adjustments. Occasionally, the use of quarter tablets may also be useful to adjust the posology prescribed by the physician.

The tablets must be dispersed in a minimum of 5-10 ml of water and ingested immediately or administered by fast push through a syringe via a nasogastric tube.

The suspension has a slightly acidic taste.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Breast-feeding during the use of carglumic acid is contraindicated (see sections 4.6 and 5.3).

4.4 Special warnings and precautions for use

Therapeutic monitoring

Plasma levels of ammonia and amino acids should be maintained within normal limits.

As very few data on the safety of carglumic acid are available, systematic surveillance of liver, renal, cardiac functions and haematological parameters is recommended.

Nutritional management

Protein restriction and arginine supplementation may be indicated in case of low protein tolerance.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No specific interaction studies have been performed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

For carglumic 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.

Breast-feeding

Although it is not known whether carglumic acid is secreted into human milk, it has been shown to be present in the milk of lactating rats (see section 5.3). Therefore, breast-feeding during the use of carglumic acid is contraindicated (see section 4.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Reported adverse reactions are listed below, by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

- Undesirable effects in N-acetylglutamate synthase deficiency

Investigations	<i>Uncommon</i> : increased transaminases
Skin and subcutaneous tissue disorders	<i>Common</i> : increased sweating <i>Not known</i> : rash

- Undesirable effects in organic acidaemia

Cardiac disorders	<i>Uncommon</i> : bradycardia
Gastrointestinal disorders	<i>Uncommon</i> : diarrhoea, vomiting
General disorders and Administration site conditions	<i>Uncommon</i> : pyrexia
Skin and subcutaneous tissue disorders	<i>Not known</i> : rash

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In one patient treated with carglumic acid, where the dose was increased up to 750 mg/kg/day, symptoms of intoxication occurred which can be characterised as a sympathomimetic reaction: tachycardia, profuse sweating, increased bronchial secretion, increased body temperature and restlessness. These symptoms resolved once the dose was reduced.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Amino acids and derivatives; ATC code: A16AA05

Mechanism of action

Carglumic acid is a structural analogue of N-acetylglutamate, which is the naturally occurring activator of carbamoyl phosphate synthetase, the first enzyme of the urea cycle.

Carglumic acid has been shown *in vitro* to activate liver carbamoyl phosphate synthetase. Despite a lower affinity of carbamoyl phosphate synthetase for carglumic acid than for N-acetylglutamate, carglumic acid has been shown *in vivo* to stimulate carbamoyl phosphate synthetase and to be much

more effective than N-acetylglutamate in protecting against ammonia intoxication in rats. This could be explained by the following observations:

- i) The mitochondrial membrane is more readily permeable for carglumic acid than for N-acetylglutamate
- ii) Carglumic acid is more resistant than N-acetylglutamate to hydrolysis by aminocyclase present in the cytosol.

Pharmacodynamic effects

Other studies have been conducted in rats under different experimental conditions leading to increased ammonia availability (starvation, protein-free or high-protein diet). Carglumic acid was shown to decrease blood ammonia levels and increase urea levels in blood and urine, whereas the liver content of carbamoyl phosphate synthetase activators was significantly increased.

Clinical efficacy and safety

In patients with N-acetylglutamate synthase deficiency, carglumic acid was shown to induce a rapid normalisation of plasma ammonia levels, usually within 24 hours. When the treatment was instituted before any permanent brain damage, patients exhibited normal growth and psychomotor development. In patients with organic acidaemia (neonates and non-neonates), the treatment with carglumic acid induced a quick decrease of ammonia plasma levels, reducing the risk of neurological complications.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of carglumic acid has been studied in healthy male volunteers using both radiolabelled and unlabelled product.

Absorption

After a single oral dose of 100 mg/kg body weight, approximately 30% of carglumic acid is estimated to be absorbed. At that dose-level, in 12 volunteers given Carbaglu tablets, plasma concentration peaked at 2.6 µg/ml (median; range 1.8-4.8) after 3 hours (median; range 2-4).

Distribution

The plasma elimination curve of carglumic acid is biphasic with a rapid phase over the first 12 hours after administration followed by a slow phase (terminal half life up to 28 hours). Diffusion into erythrocytes is non-existent. Protein binding has not been determined.

Metabolism

A proportion of carglumic acid is metabolised. It is suggested that depending on its activity, the intestinal bacterial flora may contribute to the initiation of the degradation process, thus leading to a variable extent of metabolism of the molecule. One metabolite that has been identified in the faeces is glutamic acid. Metabolites are detectable in plasma with a peak at 36-48 hours and a very slow decline (half-life around 100 hours).

The end product of carglumic acid metabolism is carbon dioxide, which is eliminated through the lungs.

Elimination

After a single oral dose of 100 mg/kg body weight, 9% of the dose is excreted unchanged in the urine and up to 60% in the faeces.

Plasma levels of carglumic acid were measured in patients of all age categories, from newborn infants to adolescents, treated with various daily doses (7 – 122 mg/kg/day). Their range was consistent with those measured in healthy adults, even in newborn infants. Whatever the daily dose, they were slowly declining over 15 hours to levels around 100 ng/ml.

5.3 Preclinical safety data

Safety pharmacology studies have shown that Carbaglu administered orally at doses of 250, 500, 1000 mg/kg had no statistically significant effect on respiration, central nervous system and cardiovascular system.

Carbaglu showed no significant mutagenic activity in a battery of genotoxicity tests performed *in vitro* (Ames test, human lymphocyte metaphase analysis) and *in vivo* (micronucleus test in rat).

Single doses of carglumic acid up to 2800 mg/kg orally and 239 mg/kg intravenously did not induce any mortality or abnormal clinical signs in adult rats. In newborn rats receiving daily carglumic acid by oral gavage for 18 days as well as in young rats receiving daily carglumic acid for 26 weeks, the No Observed Effect Level (NOEL) was established at 500 mg/kg/day and the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was established at 1000 mg/kg/day.

No adverse effects have been observed on male or female fertility. In rats and rabbits no evidence has been seen of embryotoxicity, foetotoxicity or teratogenicity up to maternotoxic doses leading to fifty times exposure as compared to humans in rats and seven times in rabbits. Carglumic acid is secreted in the milk of lactating rats and although developmental parameters were unaffected, there were some effects on body weight / body weight gain of pups breast-fed by dams treated with 500 mg/kg/day and a higher mortality of pups from dams treated with 2000 mg/kg/day, a dose that caused maternotoxicity. The maternal systemic exposures after 500 and 2000 mg/kg/day were twenty five times and seventy times the expected human exposure.

No carcinogenicity study has been conducted with carglumic acid.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Microcrystalline cellulose
sodium laurilsulfate
hypromellose
croscarmellose sodium
silica colloidal anhydrous
sodium stearyl fumarate

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

36 months
After first opening of the tablet container: 1 month

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C)

After first opening of the tablet container:

Do not refrigerate.

Do not store above 30°C.

Keep the container tightly closed in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

5-, 15- or 60- high density polyethylene tablet containers closed by a child resistant polypropylene cap with a desiccant unit.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/02/246/001 (15 dispersible tablets)
EU/1/02/246/002 (60 dispersible tablets)
EU/1/02/246/003 (5 dispersible tablets)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 24 January 2003
Date of renewal: 20 May 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

19/11/2015

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

欧州製品特性概要日本語訳

1 医薬品名

Carbaglu 200 mg 分散錠

2 定性・定量組成

2.1 基本情報

1 錠あたり 200 mg のカルグルミン酸を含有する。

2.2 定性・定量組成

添加物の一覧は 6.1 項を参照のこと。

3 剤形

分散錠

錠剤は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。

4 臨床的特性

4.1 適応症

Carbaglu は以下の疾患の治療に使用する。

- 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

4.2 用法・用量

Carbaglu 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。

用法：

- 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、投与は早ければ出生日から開始する。

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。（4.4 項を参照）

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。

- 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。

- 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：

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。

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。（4.4 項を参照）

投与方法：

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チューブを通じ）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。

懸濁液にはわずかに酸味がある。

4.3 禁忌

有効成分又は添加物に対する過敏症。

カルグルミン酸使用中の授乳は禁忌である（4.6 項及び 5.3 項を参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

治療モニタリング

アンモニア及びアミノ酸の血漿中濃度を基準範囲内に維持する必要がある。

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。

栄養管理

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。

4.5 他剤との相互作用及びその他の形態の相互作用

特別な相互作用試験は実施していない。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦

カルグルミン酸の妊娠中の曝露に関する臨床データは得られていない。

動物試験から、わずかな発生毒性が明らかになっている（5.3 項を参照）。妊婦に処方する場合には十分な注意を払うこと。

授乳

カルグルミン酸がヒトの母乳中に分泌されるかどうかは不明であるが、授乳中のラットの乳汁中に存在することが示されている（5.3 項を参照）。したがって、カルグルミン酸使用中の授乳は禁忌である（4.3 項を参照）。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作に対する影響に関する試験は実施されていない。

4.8 好ましくない作用

報告された有害反応を器官別大分類及び頻度によって分けて以下に示す。頻度は次のように定義する：非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれに（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、非常にまれに（1/10,000 未満）、不明（利用可能なデータから推定できない）。各頻度分類内で好ましくない作用を重篤度の高いものから順に示す。

－ N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症における好ましくない作用

臨床検査	低頻度：トランスアミナーゼ増加
皮膚及び皮下組織障害	高頻度：多汗症 不明：発疹

－ 有機酸血症における好ましくない作用

心臓障害	低頻度：徐脈
胃腸障害	低頻度：下痢、嘔吐

1.6 外国における使用状況等

一般・全身障害及び投与部位の状態	低頻度：発熱
皮膚および皮下組織障害	不明：発疹

疑われる副作用の報告

医薬品の承認後に疑われる副作用を報告することは重要である。これは、医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングを可能にする。医療従事者は、付録 V に記載されている国の報告システムを介して任意の疑いのある副作用を報告することが求められる。

4.9 過量投与

用量を 1 日 750 mg/kg まで増量してカルグルミン酸投与を受けた患者 1 例に、交感神経作用様反応の特徴を示す以下の中毒症状が発現した：頻脈、多量の発汗、気管支分泌物の増加、体温上昇及び落ち着きのなさ。これらの症状は、用量の減量後に回復した。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：アミノ酸及び誘導体、ATC コード：A16AA05

作用機序

カルグルミン酸は、カルバモイルリン酸合成酵素（尿素サイクルの最初の酵素）の天然に存在する活性化物質である N-アセチルグルタミン酸の構造類似体である。

カルグルミン酸は *in vitro* で肝臓のカルバモイルリン酸合成酵素を活性化することが明らかになっている。カルバモイルリン酸合成酵素のカルグルミン酸への親和性は N-アセチルグルタミン酸への親和性より低いものの、カルグルミン酸は *in vivo* でカルバモイルリン酸合成酵素を刺激することと、ラットのアンモニア中毒に対する保護作用が N-アセチルグルタミン酸よりはるかに強力であることが明らかになっている。これは、以下の知見によって説明可能である。

- カルグルミン酸のほうが N-アセチルグルタミン酸よりミトコンドリア膜の透過性が高い。
- カルグルミン酸のほうが N-アセチルグルタミン酸より細胞質ゾル内に存在するアミノアシラーゼによる加水分解を受けにくい。

薬力学的作用

アンモニア量の増加を引き起こす様々な実験条件下（絶食、無タンパク質食又は高タンパク質食）で、ラットを用いたその他の試験を実施した。カルグルミン酸は血中アンモニア濃度を低下させ、血中及び尿中の尿素濃度を上昇させるとともに、肝臓中のカルバモイルリン酸合成酵素活性化物質の量を著しく増加させることが明らかになった。

臨床有効性及び安全性

N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症の患者において、カルグルミン酸が血漿中アンモニア濃度を迅速に（通常 24 時間以内に）正常化することが示された。永久的な脳損傷の前に投与を開始した場合、患者は正常な成長及び精神運動発達を示した。

有機酸血症の患者（新生児及び非新生児）において、カルグルミン酸の投与は血漿中アンモニア濃度の迅速な低下をもたらし、神経学的合併症のリスクを低下させた。

5.2 薬物動態学的特性

RI 標識化合物と非標識化合物の両方を用いて、健常男性被験者を対象としたカルグルミン酸の薬物動態の評価を実施した。

吸収

体重あたり 100 mg/kg の単回経口投与後、約 30% のカルグルミン酸が吸収されると推定されている。この用量レベルで Carbaglu 錠を投与した被験者 12 例における最高血漿中濃度の中央値は 2.6 µg/mL（範囲 1.8～4.8）であり、最高血漿中濃度到達時間の中央値は投与後 3 時間（範囲 2～4）であった。

分布

カルグルミン酸の血漿中消失曲線は 2 相性であり、投与後 12 時間の急速な消失相とその後の緩徐な消失相が認められる（終末相半減期：約 28 時間）。

赤血球中への拡散は生じない。タンパク質結合の評価は実施していない。

代謝

一部のカルグルミン酸は代謝される。その活性に応じて腸内細菌叢が分解プロセスの開始に寄与し、その結果多様な代謝産物が生じることが示唆されている。糞便中に確認された代謝産物の 1 つがグルタミン酸である。代謝産物の血漿中濃度は 36～48 時間後にピークに達し、その後緩徐に低下する（半減期：約 100 時間）。

カルグルミン酸代謝の最終産物は二酸化炭素であり、肺から排泄される。

排泄

体重あたり 100 mg/kg の単回経口投与後、投与量の約 9% が未変化体として尿中に排泄され、60% 程度が糞便中に排泄される。

様々な 1 日量（1 日 7～122 mg/kg）を投与した全ての年齢区分（新生児から青年まで）の患者を対象として、カルグルミン酸の血漿中濃度を測定した。血漿中濃度の範囲は新生児でも健常成人で測定した数値と一致していた。1 日量にかかわらず、濃度は緩徐に低下して 15 時間後には約 100 ng/mL となった。

5.3 非臨床安全性データ

1.6 外国における使用状況等

安全性薬理試験から、250、500 及び 1,000 mg/kg の用量で経口投与した Carbaglu が呼吸器系、中枢神経系及び心血管系に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが明らかになった。

Carbaglu は、一連の *in vitro* (Ames 試験、ヒトリンパ球分裂中期解析) 及び *in vivo* (ラットを用いた小核試験) で著しい変異原性を示さなかった。

カルグルミン酸の 2,800 mg/kg までの用量の単回経口投与及び 239 mg/kg までの用量の単回静脈内投与は、成体ラットに死亡又は異常な臨床症状を引き起こさなかった。18 日間にわたってカルグルミン酸を 1 日 1 回強制経口投与した新生ラット、及び 26 週間にわたってカルグルミン酸を 1 日 1 回経口投与した若齢ラットにおいて、無作用量 (NOEL) は 1 日 500 mg/kg と決定され、無毒性量 (NOAEL) は 1 日 1,000 mg/kg と決定された。

雄又は雌の受胎能に対する有害な影響は観察されていない。ラット及びウサギにおいて、母体毒性用量 (ヒトと比較してラットでは 50 倍、ウサギでは 7 倍の曝露量に相当) までの用量で、胚毒性、胎児毒性又は催奇形性の証拠は認められなかった。カルグルミン酸は授乳中のラットの乳汁中に分泌されるが、発生パラメータへの影響はなく、1 日 500 mg/kg を投与した母動物の授乳を受けた仔の体重/体重増加に若干の影響が認められ、1 日 2,000 mg/kg (母体毒性を引き起こす用量) を投与した母動物の仔では死亡率が上昇していた。1 日 500 mg/kg 及び 2,000 mg/kg 投与後の母体の全身曝露量は、ヒトで予想される曝露量の 25 倍及び 70 倍であった。

カルグルミン酸に関するがん原性試験は実施していない。

6 薬剤学的特性

6.1 添加物の一覧

結晶セルロース

ラウリル硫酸ナトリウム

ヒプロメロース

クロスカルメロースナトリウム

軽質無水ケイ酸

フマル酸ステアシルナトリウム

6.2 配合禁忌

該当しない

6.3 有効期間

36 ヶ月

錠剤容器の初回開封後：1 ヶ月

6.4 保存に関する特別な注意

冷蔵保存 (2～8℃)

錠剤容器の初回開封後：

冷蔵しないこと。

30℃を超える温度で保存しないこと。

湿気を防ぐために容器を密閉しておくこと。

6.5 容器の性質及び内容物

乾燥剤とともにポリエチレン製キャップで封をした 5、15 又は 60 錠入りのポリプロピレン製錠剤容器。

全ての包装サイズが販売されるとは限らない。

6.6 処分に関する特別な注意

特別な要件はない。

7 医薬品市販承認取得者

Orphan Europe SARL

Immeuble “Le Wilson”

70, avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

France

8 製造販売承認番号

EU/1/02/246/001 (分散錠 15 錠)

EU/1/02/246/002 (分散錠 60 錠)

EU/1/02/246/003 (分散錠 5 錠)

9 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2003 年 1 月 24 日

承認更新日：2008 年 5 月 20 日

10 本文の改訂日

2015 年 11 月 19 日

1.6 外国における使用状況等

本医薬品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁（EMA）のウェブサイト（<http://www.ema.europa.eu/>）で閲覧できる。

カーバグル分散錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書 添付資料

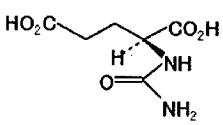
第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

株式会社ポーラファルマ

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7 同種同効品一覧表 (1)

一般的名称 (英名)	カルグルミン酸 (Carglumic Acid)
販売名	カーバグル分散錠200 mg
会社名	株式会社ポーラファルマ (製造販売元)
承認年月日	2016年 月 日
収載年月日	2016年 月 日
その他	—
再審査・再評価年月日	—
規制区分	—
化学構造式	
分子式 (分子量)	C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₅ (190.15)
剤形・含量	分散錠 (1錠中カルグルミン酸200 mg)
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
用法・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。
用法・用量に関連する 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 (【臨床成績】の項を参照)。 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も検討すること。
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
使用上の注意	1. 重要な基本的注意 適切な食事指導を行った上で、本剤を投与すること。 2. 副作用 国内第Ⅲ相試験における副作用の発現率は 25.0% (1/4 例) であった。発現した副作用は高揚状態であった。 外国のレトロスペクティブ研究では総症例 80 例中、副作用は 5 例 (6.25%) に認められた。主な副作用は、神経系障害、味覚異常、多汗症であった。

1.7 同種同効品一覧表

使用上の注意（続き）

その他の副作用

	2%以上	2%未満	頻度不明 ¹⁾
精神障害	高揚状態 ²⁾		
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。

1) 自発報告で認められた副作用

2) 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。

3.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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使用すること。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳中の婦人には投与を避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔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。〕

4.高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。一般に、高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5.適用上の注意

(1) 薬剤交付時

1) 外箱等で光を避けた状態で、ボトルごと交付すること。

2) 服用時及び保存時の注意点を患者に指導すること。（「適用上の注意」の項(2)服用時、(3)保存時参照）

(2) 服用時

1) 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。

2) 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チューブ等による投与を考慮すること。

3) 分散後は速やかに服用すること。

4) 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。経鼻胃管チューブ等の場合は再度水で流して投与すること。

(3) 保存時

1) 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。

2) 未使用の錠剤及び分割錠はボトルの中で保存すること。

6.その他の注意¹⁾

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拴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。

参考にした添付文書

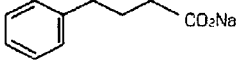
備考

—

—

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称 (英名)	フェニル酪酸ナトリウム (Sodium Phenylbutyrate)
販売名	ブフェニール錠500 mg、ブフェニール顆粒94%
会社名	株式会社オーファンパシフィック (製造販売元)
承認年月日	2012年9月28日
収載年月日	2012年11月22日
その他	—
再審査・再評価年月日	—
規制区分	—
化学構造式	
分子式 (分子量)	$C_{10}H_{11}O_2Na$ (186.18)
剤形・含量	1 錠中フェニル酪酸ナトリウム500 mg、1g 中フェニル酪酸ナトリウム940 mg
効能・効果	尿素サイクル異常症
効能・効果に関連する 使用上の注意	本剤は新生児期に発症する尿素サイクル異常症患者（出生後28 日以内に発症する完全な尿素サイクル酵素欠損症患者）及び高アンモニア血症の既往を有する遅発型尿素サイクル異常症の患者に適用される。
用法・用量	通常、成人及び体重20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして1 日あたり9.9～13.0 g/m ² （体表面積）を3回～6回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。体重20 kg 未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして1 日あたり450～600 mg/kg を3回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。 投与は少量より開始し、患者の状態、血中アンモニア濃度、血漿中アミノ酸濃度等を参考に適宜増減する。また、食事制限及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。
用法・用量に関連する 使用上の注意	1. 本剤の適用患者には食事制限（食品蛋白の摂取制限）及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に本剤を投与する必要があるため、食事指導を行うこと。 2. 1 日あたり20 g（40 錠）以上の投与に関する安全性及び臨床効果は確認されていない。 3. 風邪、過激な運動、食事及び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。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を検討すること。
禁忌	（次の患者には投与しないこと）本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)うっ血性心不全、腎不全、浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる患者（「2. 重要な基本的注意」の項参照）〔本剤はナトリウム含量が高いため、疾患を増悪させるおそれがある。〕 (2)肝機能障害を有する患者（【薬物動態】の項参照） (3)腎機能障害を有する患者（「2. 重要な基本的注意」の項参照）〔主代謝物であるフェニルアセチルグルタミンは主に腎臓から排泄されるため、蓄積するおそれがある。〕 (4)先天性のβ酸化異常を有する患者〔代謝遅延により、血漿中のフェニル酪酸濃度が上昇するおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1)本剤はナトリウム含量が高いため、うっ血性心不全、腎不全、浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる患者に投与する場合は注意すること（疾患を増悪させるおそれがある）。〔500 mg 錠 1 錠あたり62 mg、顆粒剤1 g あたり116 mgのナトリウムを含有する〕 (2)主代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの腎排泄はカリウムの尿中消失を誘発するおそれがあるため、本剤投与中は血清中カリウム濃度をモニタリングすること。 (3)血中アンモニア濃度、血漿中グルタミン濃度等を測定し、治療効果を確認すること。 (4)本剤投与及び栄養管理により血漿中アミノ酸濃度が低下する可能性があるため、アルギニン濃度、分岐鎖アミノ酸濃度及び血清中蛋白濃度を基準範囲内に維持すること。

1.7 同種同効品一覧表

使用上の注意（続き）

3. 副作用
国内第Ⅰ/Ⅱ 相試験における副作用の発現率は45.5%（5/11例）であった。発現した副作用は、高アンモニア血症（4 例 [36.4%] ）、脱毛症（3 例 [27.3%] ）、アミノ酸濃度減少、人格変化、運動失調、頭痛、腹部不快感、悪心、流涎過多、肝機能障害、発疹（各1 例 [9.1%] ）であった。また、国内臨床研究では、6 例中4 例に副作用として分岐鎖アミノ酸の低下が認められた。（承認時）
海外第Ⅲ 相試験において、総投与症例数208 例のうち安全性の評価が可能であった183 例中、副作用は34 例（18.6%）に54 件報告された。全体で2 例以上の副作用は、月経障害（10 例 [5.5%] ）、体臭（7 例 [3.8%] ）、無月経（5 例 [2.7%] ）、体重増加（4 例 [2.2%] ）、嘔吐（3 例 [1.6%] ）、味覚倒錯、肺炎（各2 例 [1.1%] ）であった。

海外において認められた副作用

	1～10%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
内分泌系	体重増加	肥満	食欲増進
精神神経系		頭痛	灼熱感、協調運動異常、構語障害、脳症、嗜眠、末梢性ニューロパチー、食欲減退、めまい、悪寒
消化器系	嘔吐	悪心、肺炎、腹痛	下痢、嚥下障害、胃炎、食道痛、口腔内不快感、逆流性食道炎
皮膚		毛髪障害	紅斑、発疹、末梢性浮腫
感覚器	味覚倒錯	脊椎固定、腱障害、背部痛	
血液		斑状出血	汎血球減少症、アシドーシス、低カリウム血症
呼吸器	肺炎	鼻炎	
泌尿・生殖器	月経障害、無月経	失禁	急性腎不全
その他	体臭	感染、薬物相互作用	紅痛症、脱水

注1) 海外Ⅲ 相試験で認められた副作用

注2) 海外自発報告で認められた副作用

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
(2)授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けること。〔経口投与後の乳汁中への移行については検討されていない。〕

5. 過量投与

症例：5ヶ月齢の男児に偶発的に10 g（1370 mg/kg）を単回投与。下痢、神経過敏症、代謝性アシドーシスを呈し、対症療法を施した後48 時間以内に回復した。
処置：薬の投与を中止し、必要に応じて処置を施すこと。症状に応じて、適切な治療の開始を検討すること。血液透析あるいは腹膜透析が有用であると考えられる。

6. 適用上の注意

顆粒剤服用時は、食物（固形、液状どちらでも良い）と混合して投与するのが望ましい。顆粒剤を液体と混合すると、フェニル酪酸ナトリウムのみが溶け（水10 mL に5 g）、添加剤は溶けない。なお、フェニル酪酸ナトリウムの吸収に及ぼす食物の影響は調べられていない。

7. その他の注意

妊娠ラットにフェニル酪酸の活性代謝物であるフェニル酢酸の胎仔及び新生仔への影響を検討した¹⁾結果、フェニル酢酸非抱合体（フェニル酢酸及びフェニルアセチルCoA）の血漿中濃度が0.5 μmol/mL を上回った群では、妊娠9～20 日の12 日間持続皮下投与したとき、自然流産及び新生仔の早期死亡がみられた。血漿中濃度を0.25～0.45 μmol/mL に維持した群では、ほぼ全ての新生仔が生存したが、体重及び大脳半球重量は通常より有意に低く（いずれもp<0.001）、全ての同腹仔に学習障害がみられた。一方、2 日齢のマウスにフェニル酢酸を20 日間投与した後では、17%の体重減少が認められ、成長の遅延がみられた²⁾。

1.7 同種同効品一覧表

参考にした添付文書	2015年 5月改訂（第4版）
備考	—

カーバグル分散錠 200 mg

医薬品製造販売承認申請書 添付資料

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報

1.8 添付文書案

最新の添付文書を参照すること

株式会社ポーラファルマ

目 次

1.8	添付文書案	2
1.8.1	添付文書（案）	2
1.8.2	効能・効果及びその設定根拠	3
1.8.2.1	効能・効果	3
1.8.2.1.1	効能・効果の設定の根拠	3
1.8.3	用法・用量及びその設定根拠	5
1.8.3.1	用法・用量	5
1.8.3.1.1	用法・用量の設定の根拠	5
1.8.3.2	用法・用量に関連する使用上の注意	6
1.8.3.2.1	用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠	6
1.8.4	使用上の注意（案）及びその設定根拠	7

1.8 添付文書案

1.8.1 添付文書（案）

カーバグル分散錠 200 mg の添付文書（案）を別添に示す。

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1 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

1.8.2.1.1 効能・効果の設定の根拠

<血中アンモニア濃度に対する有用性>

本剤は欧州において 2003 年に N-アセチルグルタミン酸合成酵素 (NAGS) 欠損症による高アンモニア血症に対する適応を取得した。2010 年には、米国において NAGS 欠損症患者による急性高アンモニア血症に対する補助療法及び慢性高アンモニア血症に対する維持療法を適応として承認を取得、さらに 2011 年には、欧州において有機酸代謝異常症 (メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症及びイソ吉草酸血症) による高アンモニア血症を適応として承認を取得し、現在では世界 42 ヶ国で承認されている。

本邦においては、本剤の開発にあたって実施した日本人 NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (試験番号: PRN102-P3-01) において、4 例の患者 (プロピオン酸血症 2 例、メチルマロン酸血症 1 例及びイソ吉草酸血症 1 例) に本剤が投与され、本剤の有効性及び安全性が評価された。

血中アンモニア濃度 (以下、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 (初回投与後 120～140 分後) では $57.8 \pm 33.9 \mu\text{g/dL}$ 、投与 5 日目では $46.3 \pm 16.7 \mu\text{g/dL}$ であった。最終評価時の血中アンモニア濃度 ($46.3 \pm 16.7 \mu\text{g/dL}$) は登録時に比し減少した。また、4 例中 3 例 (プロピオン酸血症 1 例、メチルマロン酸血症 1 例及びイソ吉草酸血症 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。1 例 (プロピオン酸血症) 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 日目にはほぼ正常範囲に到達した。

<結論>

以上より、国内の第Ⅲ相臨床試験において、有機酸代謝異常症 (メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症及びイソ吉草酸血症) による高アンモニア血症患者における血中アンモニア濃度の低下に対し有効であると考えた。なお、NAGS 欠損症は極めてまれな疾患であり、国内登録患者が存在せず、本試験における NAGS 欠損症患者の組み入れがなかったため、本試験では NAGS 欠損症による高アンモニア血症患者に対する本剤の効果は確認されていない。

海外において本剤は、米国で実施されたレトロスペクティブ観察研究の報告書 (Carbaglu

1.8 添付文書案

Retrospective Data Review in NAGS Deficiency) を中心とした調査研究報告により、NAGS 欠損症患者による急性高アンモニア血症に対する補助療法及び慢性高アンモニア血症に対する維持療法を適応として承認されている。また、欧州で実施された有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症及びイソ吉草酸血症）患者 57 例に対するレトロスペクティブ観察研究（OE-CGA001-OA2009）により、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を適応として承認されている。

これらを考慮し、本邦において本剤を申請するにあたり、上記の効能・効果を設定した。

<米国の効能・効果>

Carbaglu（カルグルミン酸）はカルバミルリン酸合成酵素1（CPS 1）活性化剤で、以下に適用される。

- ・ 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
- ・ 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の治療における維持療法

<欧州の効能・効果>

Carbaglu は以下の疾患の治療に使用する。

- ・ 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

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1 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。

1.8.3.1.1 用法・用量の設定の根拠

開始用量について、米国添付文書では、NAGS 欠損症における推奨開始用量は 100～250 mg/kg/日、欧州添付文書では、NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症における開始用量は 100 mg/kg/日（必要に応じて 250 mg/kg/日まで増量する）としている。日本人 NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（試験番号：PRN102-P3-01）では、これらの添付文書を参考に、治験薬投与期（投与 1 日目から投与 5 日目まで）を 100～250 mg/kg/日とした。PRN102-P3-01 試験に参加した 4 例の患者における初回投与量（登録時）は、 111.5 ± 6.6 mg/kg/日（平均値±標準偏差）、最小用量は 103 mg/kg/日、最大用量は 118 mg/kg/日であった。また、治験薬投与期 5 日目の処方量（1 例）は 115 mg/kg/日であった。

維持用量について、欧州及び米国添付文書ではいずれも正常な血漿中アンモニア濃度を維持するため 1 日量を個別に調整するとしている。また、NAGS 欠損症の長期的投与について、米国添付文書では 100 mg/kg/日以下とされ、欧州添付文書では代謝調節が適切にできれば体重増加に伴う増量は不要として 10～100 mg/kg/日を 1 日量の範囲としている。有機酸代謝異常症の維持用量については設定されていないが、有機酸代謝異常症に対しても長期的投与が必要となる場合が数例確認されている。維持用量の情報が非常に限られているため具体的な用量を設定することは困難であるが、NAGS 欠損症における維持用量と同様に、個々の患者の状態及び治療への反応性等を考慮し個別に調整することが適切と考えた。

用法について欧州及び米国添付文書では、薬物動態データ及び臨床試験に基づき、1 日用量を 2～4 回に分割することとしている。日本人 NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（試験番号：PRN102-P3-01）では、これらの添付文書を参考に、1 日 2～4 回の分割投与と設定した。PRN102-P3-01 試験に参加した 4 例の患者における分割回数は、治験薬投与期を通じて、4 例中 3 例で「3 回/日」、残り 1 例で「2 回/日」であった。

以上より、本邦における用法・用量は、患者に対する安全性を考慮し、開始用量は「1 日に体重 kg あたり 100mg～250mg」、用法は「1 日 2～4 回」とし、維持用量は「患者の状態に応じて適宜増減」とすることが妥当と考えた。

1.8.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意

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（【臨床成績】の項を参照）。
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も検討すること。

1.8.3.2.1 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

以下の理由により、用法用量に関連する使用上の注意として設定した。

1. 2. 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。
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。
3. 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。
4. 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、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。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下の表に示す。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付薬発第606号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付薬安第59号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日付薬発第607号）に準拠して設定した。また、欧米における Orphan Europe の添付文書も参考に作成した。

使用上の注意（案）	設定根拠																								
【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	本剤の有効成分に過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。																								
1. 重要な基本的注意 適切な食事指導を行った上で、本剤を投与すること。	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記載した。																								
2. 副作用 国内第Ⅲ相試験における副作用の発現率は 25.0%（1/4 例）であった。発現した副作用は高揚状態であった。 外国のレトロスペクティブ研究では総症例 80 例中、副作用は 5 例（6.25%）に認められた。主な副作用は、神経系障害、味覚異常、多汗症であった。 その他の副作用 <table><tr><th></th><th>2%以上</th><th>2%未満</th><th>頻度不明¹⁾</th></tr><tr><td>精神障害</td><td>高揚状態²⁾</td><td></td><td></td></tr><tr><td>神経系障害</td><td></td><td>神経系障害、 味覚異常</td><td>頭痛</td></tr><tr><td>皮膚および 皮下組織障害</td><td></td><td>多汗症</td><td>発疹</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td></td><td>下痢、嘔吐</td></tr><tr><td>一般・全身障害 および投与部</td><td></td><td></td><td>発熱</td></tr></table>		2%以上	2%未満	頻度不明 ¹⁾	精神障害	高揚状態 ²⁾			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			発熱	国内の状況として、第Ⅲ相臨床試験（試験番号：PRN102-P3-01）の副作用についてまとめた。 外国の状況として、外国のレトロスペクティブ研究において認められた副作用をまとめた。 また、その他の副作用として、国内の状況及び外国の状況（外国のレトロスペクティブ研究、外国市販後副作用）を一覧で示した。
	2%以上	2%未満	頻度不明 ¹⁾																						
精神障害	高揚状態 ²⁾																								
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			発熱																						

1.8 添付文書案

位の状態			
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。

1) 自発報告で認められた副作用
2) 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。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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使用すること。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には投与を避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[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。]

4. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。一般に、高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時

1) 外箱等で光を避けた状態で、ボトルごと交付すること。

2) 服用時及び保存時の注意点を患者に指導すること。
(「適用上の注意」の項(2)服用時、(3)保存時参照)

(2) 服用時

1) 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。

妊婦等に対する使用経験がなく安全性が確立していないことから設定した。

なお、米国添付文書ではFDA Pregnancy Category のランク C に位置づけられており、欧州添付文書では、妊娠中の女性に処方する場合は注意する旨並びにカルグルミン酸使用中の授乳は禁忌とする旨を記載している。

また、非臨床試験において、授乳中ラットの乳汁への移行が報告されている。

以上のことから、本邦においても、妊婦、産婦及び授乳婦等への注意喚起を行うために記載した。

国内、海外ともに使用経験がないが、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と考え記載した。

本剤の光に対する安定性は不明であること、本剤は分散錠であり、服用しやすいように少量の水に分散する必要があること、本剤は水に完全に溶解せず、不溶部分が容器やチューブ等に残ること、服用量を調整するために錠剤を分割する場合があること等から、薬剤交付時、服用時並びに保存時それぞれにおける適用上の注意事項として設定した。

1.8 添付文書案

2) コップや経口用シリンジ等の容器に本剤 1 錠あたり 2.5mL 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チューブ等による投与を考慮すること。 3) 分散後は速やかに服用すること。 4) 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。経鼻胃管チューブ等の場合は再度水で流して投与すること。 (3) 保存時 1) 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。 2) 未使用の錠剤及び分割錠はボトルの中で保存すること。	
6. その他の注意 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 250mg/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。	非臨床試験において、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おり、外国のレトロスペクティブ研究、外国市販後副作用においてヒトでは認められていないものの、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。

貯 法: 気密容器、2~8℃保存

使用期限: 製品及び外箱に表示(3年)

規制区分: 処方箋医薬品

(医師等の処方箋により使用すること)

高アンモニア血症治療剤

カーバグル分散錠 200 mg

CARBAGLU dispersible tablets

カルグルミン酸製剤

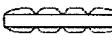
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

【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

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も検討すること。

【組成・性状】

販 売 名	カーバグル分散錠 200 mg		
成分・含量 (1錠中)	カルグルミン酸 200 mg		
添 加 物	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		
色・剤形	両面に割線、片面に刻印入りの白色の棒状の錠剤		
外 形	表	裏	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
識別コード	cccc		

【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

【用法・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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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(【臨床成績】の項を参照)。
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

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

適切な食事指導を行った上で、本剤を投与すること。

2. 副作用

国内第Ⅲ相試験における副作用の発現率は25.0%(1/4例)であった。発現した副作用は高揚状態であった。

外国のレトロスペクティブ研究では総症例80例中、副作用は5例(6.25%)に認められた。主な副作用は、神経系障害、味覚異常、多汗症であった。

その他の副作用

	2%以上	2%未満	頻度不明 ¹⁾
精神障害	高揚状態 ²⁾		
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。

1) 自発報告で認められた副作用

2) 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。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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使用すること。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には投与を避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[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。]

4. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。一般に、高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時

- 1) 外箱等で光を避けた状態で、ボトルごと交付すること。
- 2) 服用時及び保存時の注意点を患者に指導すること。(「適用上の注意」の項(2)服用時、(3)保存時参照)

(2) 服用時

- 1) 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。
- 2) 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チューブ等による投与を考慮すること。
- 3) 分散後は速やかに服用すること。
- 4) 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。経鼻胃管チューブ等の場合は再度水で流して投与すること。

(3) 保存時

- 1) 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。
- 2) 未使用の錠剤及び分割錠はボトルの中で保存すること。

6. その他の注意¹⁾

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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度^{2), 3)*}

(1) 日本人のイソ吉草酸血症、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日本人患者(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。

日本人患者における血漿中未変化体濃度*

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) ^(*)
イソ吉草酸血症	118	58.8	投与1日目	924
			投与4日目	1850
メチルマロン酸血症	115	38.5	投与1日目	2680
			投与3日目	5350
プロピオン酸血症	103	32.6	投与1日目	1940
			投与5日目	2900
プロピオン酸血症	110	36.6	投与1日目	1380
			投与5日目	2880

(*)1) 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後約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後約2～5時間後の範囲で測定された。

(2) 健康成人(外国人データ)

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は、下表のとおりであった。

外国人健康成人男性にカルグルミン酸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

C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (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] ^(*)	6.00±1.50 ^(*)	2783±1107	295±73

n=12、平均値±標準偏差

(*)1) 中央値 [最小値, 最大値]

(*)2) n=11

2. 代謝・排泄(外国人データ)⁴⁾

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。

3. 薬物相互作用(in vitroデータ)⁵⁾

カルグルミン酸はCYP1A1/2、2B6、3A4/5及び2C1に対して誘導作用を示さず、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4/5に対して阻害作用を示さなかった。

【臨床成績】

1. 国内成績(第Ⅲ相試験)^{2)*}

日本人のイソ吉草酸血症、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(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中アンモニア濃度は下表のとおりであった。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。

日本人患者における血中アンモニア濃度*

病型	イソ吉草酸血症	メチルマロン酸血症	プロピオン酸血症	プロピオン酸血症
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回毎の用量(mg)	1000, 1000	1000, 1000, 1000	600, 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)				
投与開始前	184	98	74	54
投与1日目 ^(*)	40	70	99	22
投与3～5日目 ^(*)	28	51	67	39

(*)1) 本剤初回投与後約2時間後に測定された。

(*)2) 本剤投与後約2～5時間後の範囲で測定された。

2. 外国成績^{6), 7)}

(1) 外国人N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症患者対象のレトロスペクティブ研究
外国人患者23例(男児14例、女児9例)について、カルグルミン酸投与開始時において新生児は9例、2～11ヵ月齢は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。1日用量、血中アンモニア濃度の推移は下表のとおりであり、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] ヵ月であった。

1日用量及び血中アンモニア濃度の推移

	1日用量(mg/kg)	血中アンモニア濃度(μg/dL)
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)	45.0 [12.6, 754.2] (21例)

中央値 [最小値, 最大値]

(2) 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ン酸血症による高アンモニア血症患者対象のレトロスペクティブ研究

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

外国人患者57例（男性27例、女性30例）において、67回の高アンモニア血症が発現した。カルグルミン酸投与開始時における年齢（中央値〔最小値、最大値〕、以下同様）は0〔0, 265〕ヵ月、体重は3.3〔1.9, 75.3〕kgであった。新生児は37例であった。高アンモニア血症発現毎の1日用量、血中アンモニア濃度の推移は下表のとおりであった。なお、1回の高アンモニア血症に対する評価期間はカルグルミン酸の投与終了時又は最大投与15日目までとされ、評価期間は4.0〔1, 16〕日間であった。16日間を超えて継続投与されたのは、67回の高アンモニア血症中3回であった。

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

(*) メチルマロン酸血症と誤診断された1例を含む

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

	イソ吉草酸血症 (5例)	メチルマロン酸血症 (24例)	プロピオン酸血症 (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

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。

【薬効薬理】

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。

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カルグルミン酸 (Carglumic Acid) [JAN]

化学名：(2*S*)-2-(Carbamoylamino)pentanedioic acid

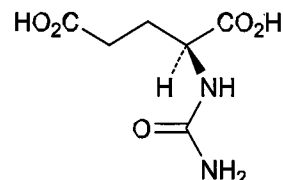
分子式：C₆H₁₀N₂O₅

分子量：190.15

融 点：159～163℃

性 状：白色の粉末又は無色の結晶である。本品は水にやや溶けにくく、有機溶媒にほとんど溶けない。

構造式：



【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。

【包装】

カーバグル分散錠 200 mg：5 錠、60 錠

(乾燥剤入りポリエチレン製キャップ並びにポリプロピレン製ボトル)

【主要文献】

- 1) 株式会社ポーラファルマ 社内資料：がん原性試験
- 2) 株式会社ポーラファルマ 社内資料：第Ⅲ相臨床試験（国内）
- 3) 株式会社ポーラファルマ 社内資料：薬物動態試験（外国）
- 4) 株式会社ポーラファルマ 社内資料：マスバランス試験（外国）
- 5) 株式会社ポーラファルマ 社内資料：薬物相互作用試験
- 6) 株式会社ポーラファルマ 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）
- 7) 株式会社ポーラファルマ 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）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

株式会社ポーラファルマ

〒141-0031 東京都品川区西五反田8-9-5

TEL

FAX

製造販売元

株式会社ポーラファルマ

東京都品川区西五反田 8-9-5

【投与期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第270号（平成27年5月19日付）に基づき、201*年*月*日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

カーバグル分散錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書 添付資料

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

株式会社ポーラファルマ

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 INN

WHO Recommended International Nonproprietary Names:List46 (WHO Drug Information, Vol.15, No. 3-4, 2001) に「carglumic acid」として収載された。

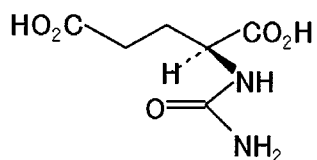
1.9.2 JAN

平成 27 年 8 月 6 日付け薬食審査発 0806 第 1 号により以下の通り通知された。

JAN : (日本名) カルグルミン酸
 (英 名) Carglumic Acid

化学名 : (日本名) (2*S*)-2-(カルバモイルアミノ)ペンタン二酸
 (英 名) (2*S*)-2-(Carbamoylamino)pentanedioic acid

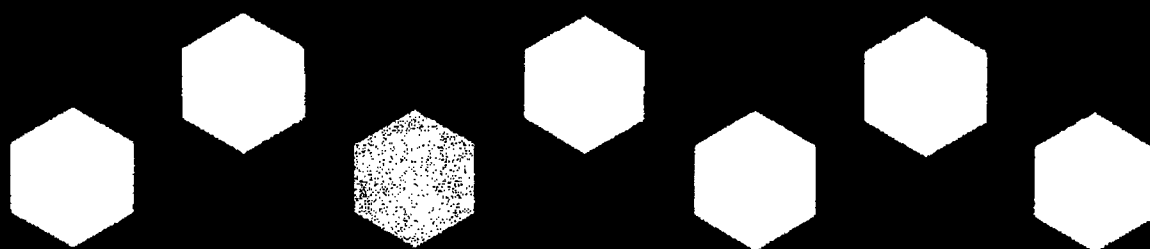
化学構造式



WHO DRUG INFORMATION

VOLUME 15 · NUMBER 3-4 · 2001

RECOMMENDED INN LIST 46
INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES
FOR PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

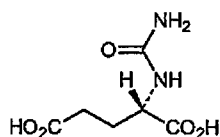


WORLD HEALTH ORGANIZATION · GENEVA

Latin, English, French, Spanish:**Recommended INN** Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula**DCI Recommandée** Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée**DCI Recomendada** Nombre químico o descripción; Fórmula empírica; Fórmula desarrollada**abrineurinum****abrineurin***N*-L-methionylneurotrophic factor (human brain-derived) cyclic
(13→80),(58→109),(68→111)-tris(disulfide), dimer**abrineurine**dimère du (13→80),(58→109),(68→111)-tris(disulfure) cyclique du
L-méthionylfacteur neurotrophique cérébral humain**abrineurina**dímero del (13→80),(58→109),(68→111)-tris(disulfuro)cíclico del factor
N-L-metionilneurotrófico (derivado de cerebro humano) $C_{587}H_{947}N_{177}O_{177}S_{10}$ (monomer)

M

HSDPARRGEL	SVCDSISEWV	TAADKKTAVD	MSGGTVTVLE
KVPVSKGQLK	QYFYETKCNP	MGYTKEGCRG	IDKRHWNSQC
RTTQSYVRAL	TMDSKKRIGW	RFIRIDTSCV	CTLTIKRGR

acidum carginum**carginic acid***N*-carbamoyl-L-glutamic acid**acide carginique**acide (2*S*)-2-(carbamoylamino)pentanedioïque**ácido carginico**ácido *N*-carbamoyl-L-glutámico $C_8H_{10}N_2O_5$ 

薬食審査発 0806 第 1 号
平成 27 年 8 月 6 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

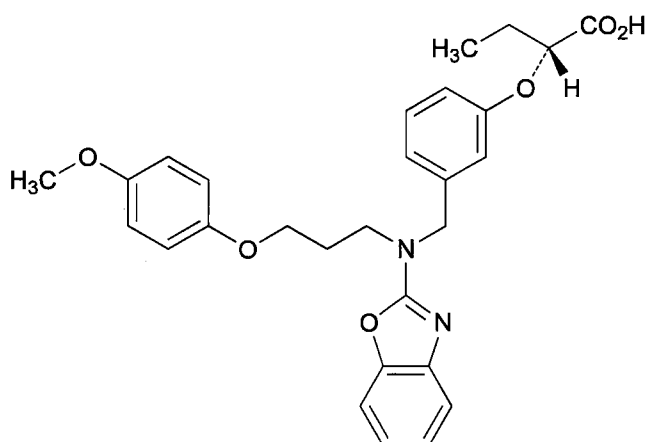
(別表1) INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号 26-2-A2

JAN (日本名) : ペマフィブラート

JAN (英名) : Pemaibrate



$C_{28}H_{30}N_2O_6$

(2*R*)-2-[3-({1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}[3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノ}メチル)フェノキシ]ブタン酸

(2*R*)-2-[3-({1,3-Benzoxazol-2-yl}[3-(4-methoxyphenoxy)propyl]amino)methyl]phenoxy]butanoic acid

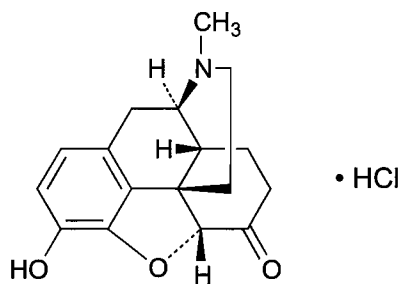
(別表 2) INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 26-1-B8

JAN (日本名) : ヒドロモルフォン塩酸塩

JAN (英 名) : Hydromorphone Hydrochloride



$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$

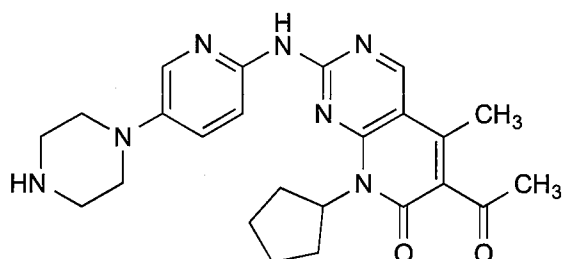
(5*R*)-4,5-エポキシ-3-ヒドロキシ-17-メチルモルヒナン-6-オン 一塩酸塩

(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride

登録番号 26-1-B9

JAN（日本名）：パルボシクリブ

JAN（英 名）：Palbociclib



C₂₄H₂₉N₇O₂

6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-[[5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

6-Acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

登録番号 26-1-B12

JAN (日本名) : アリロクマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Alirocumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YRSNNRNFLG WYQQKPGQPP
NLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQQYYTT
PYTFGQGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

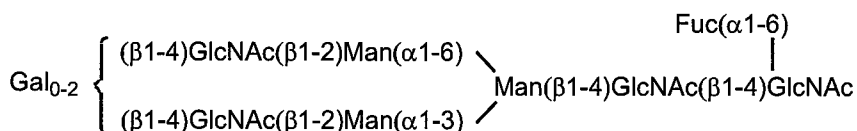
H 鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN NYAMNWVRQA PGKGLDWVST
ISGSGGTTNY ADSVKGRFII SRDSSKHTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDS
NWGNFDLWGR GTLTVVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

H 鎖 N298 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K448 : 部分的プロセシング

L 鎖 C220 – H 鎖 C221, H 鎖 C227 – H 鎖 C227, H 鎖 C230 – H 鎖 C230 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造 :



C₆₄₈₄H₁₀₀₂₀N₁₇₄₀O₂₀₃₄S₄₂ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 C₂₁₇₀H₃₃₆₂N₅₈₂O₆₆₉S₁₅

L 鎖 C₁₀₇₂H₁₆₅₂N₂₈₈O₃₄₈S₆

アリロクマブは、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシシ 9 型 (PCSK9) に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。アリロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。アリロクマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 149,000) である。

Alirocumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Alirocumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Alirocumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 220 amino acid residues each.

登録番号 26-1-B14

JAN (日本名) : ビマグルマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Bimagrumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

```
QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG SYNIVNWIQQ HPGKAPKLMI
                               |
YGVSKRPSGV SNRFGSGSKG NTASLTISGL QAEDEADYYC GTFAGGSYYG
                               |
VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT
                               |
VAWKADSSPV KAGVETTTTPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV
                               |
THEGSTVEKT VAPTECS
```

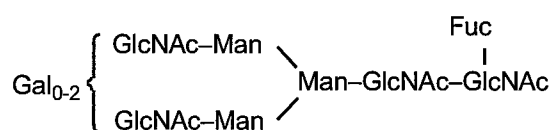
H 鎖

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SSYINWVRQA PGQGLEWMGT
                               |
INPVSGSTSY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSRRLRSD TAVYYCARGG
                               |
WFDYWGQGTLL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE
                               |
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSST LGTQTYICNV
                               |
NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP EAAGGPSVFL FPPKPKDTLM
                               |
ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV
                               |
VSVLTIVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF
                               |
PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG
                               |
SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSLS LSPGK
```

L 鎖 Q1, H 鎖 Q1 : ピログルタミン酸 ; H 鎖 N295 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K445 : プロセシング

L 鎖 C216-H 鎖 C218, H 鎖 C224-H 鎖 C224, H 鎖 C227-H 鎖 C227 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$\text{C}_{6318}\text{H}_{9762}\text{N}_{1690}\text{O}_{1992}\text{S}_{46}$ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 : $\text{C}_{2161}\text{H}_{3347}\text{N}_{579}\text{O}_{666}\text{S}_{17}$

L 鎖 : $\text{C}_{998}\text{H}_{1538}\text{N}_{266}\text{O}_{330}\text{S}_6$

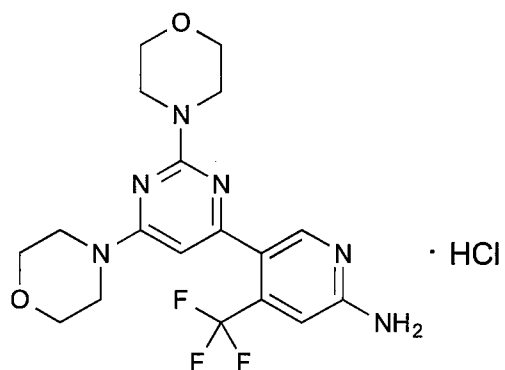
ビマグルマブは、ヒトアクチビン受容体 IIB 型及び IIA 型に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ビマグルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ビマグルマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (λ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 145,000) である。

Bimagrumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human activin receptor type IIB and IIA. Bimagrumab is produced in Chinese hamster ovary cell. Bimagrumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 145,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 217 amino acid residues each.

登録番号 26-1-B17

JAN（日本名）：ブパルリシブ塩酸塩

JAN（英 名）：Buparlisib Hydrochloride



$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

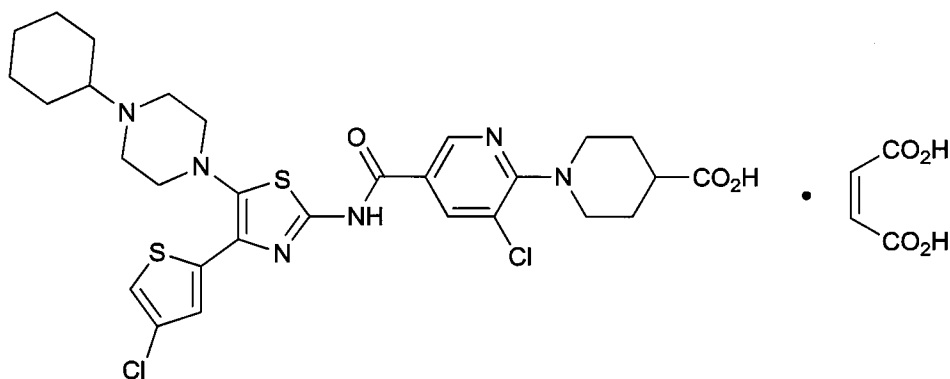
5-[2,6-ビス(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン 一塩酸塩

5-[2,6-Bis(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine monohydrochloride

登録番号 26-2-B2

JAN（日本名）：アバロンボパグマレイン酸塩

JAN（英名）：Avatrombopag Maleate



$C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$

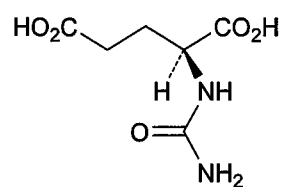
1-(3-クロロ-5-[[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 一マレイン酸塩

1-(3-Chloro-5-[[4-(4-chlorothiophen-2-yl)-5-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxylic acid monomaleate

登録番号 26-4-B11

JAN（日本名）：カルグルミン酸

JAN（英 名）：Carglumatic Acid



$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$

(2*S*)-2-(カルバモイルアミノ)ペンタン二酸

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

登録番号 26-4-B12

JAN (日本名) : イダルシズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Idarucizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCKSSQSLL YTDGKTYLYW FLQRPQGSPR
RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQSTHFP
HTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H 鎖断片

QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGFSLT SYIVDWIRQP PGKGLEWIGV
IWAGGSTGYN SALRSRVSIT KDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCASAAY
YSYYNYDGFA YWGQGTLLTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT
QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EPKSC

L 鎖 C219 – H 鎖断片 C225 : ジスルフィド結合

C₂₁₃₁H₃₂₉₉N₅₅₅O₆₇₁S₁₁ (2 本鎖)

H 鎖断片 C₁₀₆₅H₁₆₄₁N₂₇₁O₃₃₄S₅

L 鎖 C₁₀₆₆H₁₆₆₀N₂₈₄O₃₃₇S₆

イダルシズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab 断片であり、マウス抗ダビガトラン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。イダルシズマブは、225 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 断片及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) から構成されるタンパク質である。

Idarucizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody Fab fragment composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-dabigatran monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Idarucizumab is a protein composed of an H-chain (γ1-chain) fragment consisting of 225 amino acid residues and an L-chain (κ-chain) consisting of 219 amino acid residues.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

カーバグル分散錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書 添付資料

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報

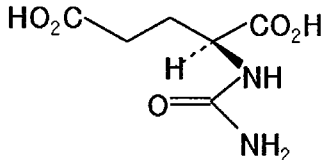
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

株式会社ポーラファルマ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇物等の指定審査資料のまとめを別添に示す。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(2S)-2-(カルバモイルアミノ)ペンタン二酸（別名：カルグルミン酸）及びその製剤													
構 造 式														
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													
用法・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。													
劇薬等の指定														
市販名及び有効成分・分量	原体：カルグルミン酸 製剤：カーバグル分散錠 200 mg（1錠中にカルグルミン酸を 200 mg 含有）													
毒 性	単回投与（概略の致死量；mg/kg/日）		経口	静脈内										
	ラット（♂及び♀）		>2806	>238.6										
	<u>反復投与</u>													
	動物	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)										
無毒性量 (mg/kg/日) 新生児ラット 2週間 経口 250,500,1000,2000 500														
主な所見 2000 mg/kg/日で全例が死亡に至り、1000 mg/kg/日で橙色便、胸腺重量の低下、体重増加抑制及び腎盂拡張が認められたことから、無毒性量（NOAEL）は 500 mg/kg/日と推定された。														
<table border="0"> <tr> <td>動物</td> <td>投与期間</td> <td>投与経路</td> <td>投与量 (mg/kg/日)</td> <td>無毒性量 (mg/kg/日)</td> </tr> <tr> <td>幼若ラット</td> <td>26週間</td> <td>経口</td> <td>500,1000</td> <td>500</td> </tr> </table>					動物	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	幼若ラット	26週間	経口	500,1000	500
動物	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)										
幼若ラット	26週間	経口	500,1000	500										
主な所見 1000 mg/kg/日で唾液分泌過多がみられ、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が認められたことから、無毒性量（NOAEL）は 500 mg/kg/日と推定された。														
副 作 用	国内臨床試験													

	副作用発現率 1/4 例 = 25%
	副作用の種類 高揚状態
会 社	株式会社ポーラファルマ 製剤：輸入

カーバグル分散錠 200 mg

医薬品製造販売承認申請書 添付資料

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報

1.12 添付資料一覧

株式会社ポーラファルマ

第3部	品質に関する文書	4
3.2	データ又は報告書	4
3.2.S	原薬（カルグルミン酸、 XXXXXXXXXX ）	4
3.2.P	製剤（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）	4
3.2.P.1	製剤及び処方（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）	4
3.2.P.2	製剤開発の経緯（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）	4
3.2.P.3	製造（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）	4
3.2.P.4	添加剤の管理（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）	4
3.2.P.5	製剤の管理（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）	4
3.2.P.6	標準品又は標準物質（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）	4
3.2.P.7	容器及び施栓系（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）	5
3.2.P.8	安定性（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）	5
3.2.A	その他	5
3.2.A.1	製造施設及び設備	5
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）	5
3.2.A.3	添加剤	5
3.2.R	各極の要求資料	5
第4部	非臨床試験報告書	6
4.2	試験報告書	6
4.2.1	薬理試験	6
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	6
4.2.1.2	副次的薬理試験	6
4.2.1.3	安全性薬理試験	6
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	6
4.2.2	薬物動態試験	6
4.2.2.1	分析法及びバリデーション試験	6
4.2.2.2	吸収	6
4.2.2.3	分布	7
4.2.2.4	代謝	7
4.2.2.5	排泄	7
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用	7
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	7
4.2.3	毒性試験	7
4.2.3.1	単回投与毒性試験	7
4.2.3.2	反復投与毒性試験	8
4.2.3.3	遺伝毒性試験	8
4.2.3.3.1	<i>In Vitro</i> 試験	8
4.2.3.3.2	<i>In Vivo</i> 試験	8
4.2.3.4	がん原性試験	8

4.2.3.4.1	長期がん原性試験	8
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験	9
4.2.3.4.3	その他の試験	9
4.2.3.5	生殖発生毒性試験	9
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	9
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	9
4.2.3.5.3	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	9
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験	9
4.2.3.6	局所刺激性試験	9
4.2.3.7	その他の毒性試験	9
4.2.3.7.1	抗原性試験	9
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	9
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	10
4.2.3.7.4	依存性試験	10
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	10
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	10
4.2.3.7.7	その他の試験	10
4.3	参考文献	10
第5部	臨床試験報告書	12
5.3	試験報告書及び関連情報	12
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	12
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書	12
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書	12
5.3.1.3	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書	12
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	12
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	12
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	12
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	12
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書	13
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書	13
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	13
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書	13
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書	13
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書	13
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書	13
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書	13
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	13
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	14
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	14
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	14

5.3.5.2	非対照試験報告書	14
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	14
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	14
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	14
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	14
5.4	参考文献	15

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬(カルバグルミン酸、

該当資料なし

3.2.P 製剤(カーバグル分散錠 200 mg、素錠)

3.2.P.1 製剤及び処方(カーバグル分散錠 200 mg、素錠)

添付資料番号 資料区分	表題等
3.2.P.1-1 評価資料	ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product

3.2.P.2 製剤開発の経緯(カーバグル分散錠 200 mg、素錠)

添付資料番号 資料区分	表題等
3.2.P.2-1 評価資料	ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.2 Pharmaceutical Development

3.2.P.3 製造(カーバグル分散錠 200 mg、素錠)

添付資料番号 資料区分	表題等
3.2.P.3-1 評価資料	ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.3 Manufacture

3.2.P.4 添加剤の管理(カーバグル分散錠 200 mg、素錠)

添付資料番号 資料区分	表題等
3.2.P.4-1 評価資料	添加剤の管理 (カーバグル分散錠 200 mg、素錠)

3.2.P.5 製剤の管理(カーバグル分散錠 200 mg、素錠)

添付資料番号 資料区分	表題等
3.2.P.5-1 評価資料	ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.5 Control of Drug Product(CARBAGLU)
3.2.P.5-2 評価資料	Batch analyses(CARBAGLU) Batch number CBC1428

3.2.P.6 標準品又は標準物質(カーバグル分散錠 200 mg、素錠)

添付資料番号 資料区分	表題等
3.2.P.6-1 評価資料	ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.6 Reference standard or materials

3.2.P.7 容器及び施栓系（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）

添付資料番号 資料区分	表題等
3.2.P.7-1 評価資料	ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.7 Container Closure System

3.2.P.8 安定性（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）

添付資料番号 資料区分	表題等
3.2.P.8-1 評価資料	ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion (CARBAGLU)
3.2.P.8-2 評価資料	ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.8.2 Post-approval Protocol and Stability Commitment (CARBAGLU)
3.2.P.8-3 評価資料	ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.8.3 Stability Data (CARBAGLU)
3.2.P.8-4 評価資料	カーバグル錠の安定性試験（長期保存試験）36 箇月 [REDACTED]
3.2.P.8-5 評価資料	COMPLEMENTARY STABILITY TESTING ON THE FINISHED PRODUCT AFTER OPENING OF THE TABLET CONTAINER (REPORT NUMBER: CAR-2-07-A0) [REDACTED]
3.2.P.8-6 参考資料	STABILITY TESTS ON THE FINISHED PRODUCT (REPORT NUMBER: CAR-2-03-A1) [REDACTED]

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

該当資料なし

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）

添付資料番号 資料区分	表題等
3.2.A.2-1 評価資料	BSE-TSE Statement for Excipient

3.2.A.3 添加剤

該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

添付資料番号 資料区分	表題等
—	D.Maddileti and Ashwini Nangia. Polymorphism in anti-hyperamoonemic agent N-carbamoyl-L-glutamic acid. CrystEngComm. 2015, 17: 5252-5265

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号 資料区分	表題等
4.2.1.1-1 参考資料	██████ : Comparison of three different preparations of N-carbamoyl-L-glutamic acid in their ability to activate carbamoyl phosphate synthetase I. ██████
4.2.1.1-2 参考資料	Kim,S, et al.: Ammonia Intoxication in Rats: Protection by N-Carbamoyl-L-Glutamate Plus L-Arginine. Proc. Nat. Acad. Sci.USA. 1972; 69(12):3530-3533.
4.2.1.1-3 参考資料	Lee JH, et al.: N-carbamoyl-L-glutamate plus L-arginine can protect ammonia intoxication in rats with reduced functional liver mass. Biochem. and Biophys. Research Comm. 1998;248:391-394
4.2.1.1-4 参考資料	Senkevitch E, et al. : A novel biochemically salvageable animal model of hyperammonemia devoid of N-acetylglutamate synthase. Mol Genet Metab. 2012;106(2):160-168.

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号 資料区分	表題等
4.2.1.3-1 評価資料	Behavioural Irwin Test and effect on body temperature following single oral administration in rats of both sexes. (試験番号 : █████ 0366 P) ██████, GLP
4.2.1.3-2 評価資料	Evaluation of effects on blood pressure, heart rate and electrocardiogram after single oral dosing in conscious dogs. (試験番号 : █████ 0429 P) ██████, GLP
4.2.1.3-3 評価資料	Evaluation of effect on cardiac action potential in isolated canine Purkinje fibres. (試験番号 : █████ 0264 PECM) ██████, GLP
4.2.1.3-4 評価資料	Evaluation of effect on respiration in the unrestrained conscious rat following single oral administration of both sexes. (試験番号 : █████ 0367 P) ██████, GLP

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション試験

該当資料なし

4.2.2.2 吸収

添付資料番号 資料区分	表題等
4.2.2.2-1 評価資料	Biodisposition of ¹⁴ C-CGA after a single oral administration to male and female Sprague-Dawley rats. (試験番号 : 026/01 005) ██████, GLP

4.2.2.2-2 評価資料	ADME study of carglumic acid after oral and intravenous administration of carglumic acid labelled with ^{14}C and ^{13}C to dogs. (試験番号 : 026/06 027) [REDACTED], GLP
-------------------	--

4.2.3.2-1 及び 4.2.3.5.2-1 を参照

4.2.2.3 分布

4.2.2.2-1 及び 4.2.3.5.3-1 を参照

4.2.2.4 代謝

添付資料番号 資料区分	表題等
4.2.2.4-1 評価資料	Evidence of N-Carbamyl-L-Glutamic acid metabolites in human and rat hepatocytes. (試験番号 : 026/00 080) [REDACTED]
4.2.2.4-2 評価資料	In vitro metabolic stability of N-carbamyl [^{14}C]-glutamic acid in rat, mini-pig, dog, monkey and human hepatocytes. (試験番号 : 026/08 143) [REDACTED]

4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2 を参照

4.2.2.5 排泄

4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2 を参照

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

添付資料番号 資料区分	表題等
4.2.2.6-1 評価資料	Evaluation of the potential induction effect of CARBAGLU on CYP1A1/2, CYP2B6 and CYP3A4/5 enzyme activities in human hepatocytes. (試験番号 : [REDACTED]-083) [REDACTED], GLP
4.2.2.6-2 評価資料	Evaluation of the potential inhibition effect of CARBAGLU on cytochrome P 450 enzyme activities using pooled human liver microsomes. (試験番号 : [REDACTED]-084) [REDACTED], GLP
4.2.2.6-3 評価資料	Additional study: Evaluation of the potential inhibition effect of CARBAGLU on cytochrome CYP2C8 enzyme activity using pooled human liver microsomes. (試験番号 : [REDACTED]-284) [REDACTED], GLP

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号 資料区分	表題等
4.2.3.1-1 評価資料	N-Carbamyl-L-glutamic acid -Single dose toxicity study by the oral route in the rat (Limit test). (試験番号 : 800/005) [REDACTED], GLP

4.2.3.1-2 評価資料	N-Carbamyl-L-glutamic acid - Single dose toxicity study by the intravenous route in the rat. (試験番号：800/008) [REDACTED], GLP
-------------------	--

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号 資料区分	表題等
4.2.3.2-1 評価資料	2-week toxicity study by oral route (gavage) in newborn rats. (試験番号：20329 TSR) [REDACTED], GLP
4.2.3.2-2 評価資料	26-week toxicity study by oral route (gavage) in young rats. (試験番号：20330 TCR) [REDACTED], GLP

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

添付資料番号 資料区分	表題等
4.2.3.3.1-1 評価資料	Salmonella typhimurium / mammalian microsome plate incorporation assay (Ames test). (試験番号：800/001) [REDACTED], GLP
4.2.3.3.1-2 評価資料	N-Carbamyl-L-Glutamic acid - Bacterial reverse mutation test (Plate incorporation). (試験番号：800/010) [REDACTED], GLP
4.2.3.3.1-3 評価資料	N-Carbamyl-L-Glutamic acid -In vitro chromosome aberration test in human lymphocytes. (試験番号：800/009) [REDACTED], GLP
4.2.3.3.1-4 評価資料	Test for chromosome aberrations by in vitro human lymphocyte metaphase analysis with carbamyl glutamate (OE 312). (試験番号：[REDACTED]-R [REDACTED]0904) [REDACTED], GLP
4.2.3.3.1-5 評価資料	Test for chromosome aberrations by in vitro human lymphocyte metaphase analysis with carbamyl glutamate (OE 312). Assay with and without neutralization in the absence of S9 and 24-hour treatment. (試験番号：[REDACTED]-R [REDACTED]1108) [REDACTED], GLP

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

添付資料番号 資料区分	表題等
4.2.3.3.2-1 評価資料	N-Carbamyl-L-Glutamic acid -Rat Erythrocyte Micronucleus Test in Bone Marrow. (試験番号：800/004) [REDACTED], GLP
4.2.3.3.2-2 評価資料	Mutagenicity Study using the Micronucleus Test in Rat with N-Carbamyl Glutamic acid. (試験番号：[REDACTED]-R [REDACTED]0505) [REDACTED], GLP
4.2.3.3.2-3 評価資料	Bone marrow micronucleus test after 4-week treatment by oral route (gavage) in rats. (試験番号：20334MAR) [REDACTED], GLP

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号 資料区分	表題等
4.2.3.4.1-1 評価資料	. Carcinogenicity study by the oral route (gavage) in rats. (試験番号：37470 TCR) [REDACTED], GLP

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号 資料区分	表題等
4.2.3.5.1-1 評価資料	Study for effects on fertility and embryo-fetal development by oral route (gavage) in female rats. (試験番号：23288 RSR) [REDACTED], GLP

4.2.3.2-2 を参照

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号 資料区分	表題等
4.2.3.5.2-1 評価資料	Study for effects on embryo-fetal development by oral route (gavage) in rabbits. (試験番号：24241 RSL) [REDACTED], GLP

4.2.3.5.3 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

添付資料番号 資料区分	表題等
4.2.3.5.3-1 評価資料	Study for effects on pre- and post- natal development by oral route (gavage) in rats. (試験番号：24242 RSR) [REDACTED], GLP

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

4.2.3.2-1 を参照

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

添付資料番号 資料区分	表題等
4.2.3.7.6-1 評価資料	Mutagenicity test on bacteria (Salmonella typhimurium his ⁻ and Escherichia coli trp ⁻) using B.N. Ames's technique. (試験番号：[REDACTED]-R [REDACTED]0804) [REDACTED], GLP
4.2.3.7.6-2 評価資料	Test for chromosome aberrations by in vitro human lymphocyte metaphase analysis. (試験番号：[REDACTED]-R [REDACTED]0906) [REDACTED], GLP
4.2.3.7.6-3 評価資料	Study of genotoxic activity using the micronucleus test in mice (2 treatments at 24-h intervals with 1 sampling time). (試験番号：FSR-[REDACTED]1003) [REDACTED], GLP
4.2.3.7.6-4 評価資料	In vivo COMET assay in the mouse study performed on liver and stomach (Two treatments, one sampling time). (試験番号：FSR-[REDACTED]1004) [REDACTED], GLP
4.2.3.7.6-5 評価資料	In vivo COMET assay in the mouse study performed on liver (Two treatments, one sampling time). (試験番号：FSR-[REDACTED]1003) [REDACTED], GLP
4.2.3.7.6-6 評価資料	Bacterial mutagenicity test on salmonella typhimurium his ⁻ (5 strains) using B.N. Ames's technique. (試験番号：FSR-[REDACTED]1001) [REDACTED], GLP

該当資料なし

添付資料番号 資料区分	表題等
— —	Andreollo NA, Santos EF, Araújo MR, Lopes LR. Rat's age versus human's age: what is the relationship? Arq Bras Cir Dig. 2012; 25(1): 49-51.
— —	Bachmann C, Krahenbuhl S, Colombo JP et al. N-acetylglutamate synthetase deficiency: a disorder of ammonia detoxication [letter]. N Engl J Med. 1981; 304(9): 543.
— —	Caldovic L and Tuchman M: N-Acetylglutamate and its changing role through evolution. Biochem.J. 2003; 372: 279-290.
— —	Coude FX, Sweetman L, Nyhan WL. Inhibition by propionyl-coenzyme A of N-acetylglutamate synthetase in rat liver mitochondria. A possible explanation for hyperammonemia in propionic and methylmalonic acidemia. J Clin Invest. 1979 Dec; 64(6): 1544-1551.
— —	Creasy D. Reproduction of the rat, mouse, dog, non-human primate and minipig. In: Background lesions in laboratory animals. A color atlas. E.F McInnes (ed.), Saunders Elsevier 2012; 115.

— —	Daniotti M, la Marca G, Fiorini P, Filippi L. New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. International Journal of General Medicine. 2011; 4: 21-28.
— —	Donnelly KB. Cardiac valvular pathology: comparative pathology and animal models of acquired cardiac valvular diseases. Toxicol Pathol. 2008; 36(2): 204-17.
— —	Elangbam CS, Colman KA, Lightfoot RM, Tyler RD, Wall HG. Endocardial myxomatous change in Harlan Sprague-Dawley rats (Hsd:S-D) and CD-1 mice: its microscopic resemblance to drug-induced valvulopathy in humans. Toxicol Pathol. 2002; 30(4): 483-91.
— —	Norbert E.:DATA REVIEW – Absorption, distribution, metabolism and elimination of Carglumic acid in animals and humans- Cross species metabolic profiles comparison. BROMET- April 2009

第5部 臨床試験報告書

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

添付資料番号 資料区分	表題等
5.3.1.2-1 参考資料	Comparative pharmacokinetic study of OE312 in healthy male volunteers after single oral administration (: F 148)

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号 資料区分	表題等
5.3.1.4-1 参考資料	ヒト血漿中 Carglumic acid の濃度測定法バリデーション (試験番号 : AL-6113-G)
5.3.1.4-2 参考資料	Assay of N-Carbamyl-L-Glutamic acid in human plasma and urine collected during a kinetic trial (Report Number:026/00 029)
5.3.1.4-3 参考資料	Metabolism study of carglumic acid after a single oral administration of [¹⁴ C] carglumic acid to three human volunteers (Report number: 026/02 070)
5.3.1.4-4 参考資料	Validation and assays of carglumic acid in human urine using a low calibration curve (Report number: 026/04/022)

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号 資料区分	表題等
5.3.2.2-1 参考資料	ヒト及びラット肝細胞における代謝の検討
5.3.2.2-2 参考資料	ラット、ミニブタ、イヌ、サル及びヒト肝細胞における代謝の検討
5.3.2.2-3 参考資料	ヒト肝細胞における CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4/5 代謝酵素に対する誘導作用の検討
5.3.2.2-4 参考資料	ヒト肝細胞におけるチトクロム P450 代謝酵素に対する阻害作用の検討
5.3.2.2-5 参考資料	ヒト肝細胞における CYP2C8 代謝酵素に対する阻害作用の検討

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号 資料区分	表題等
5.3.3.1-1 参考資料	An open label study with ¹⁴ C-labelled carglumic acid to investigate the mass balance, pharmacokinetics and metabolism following a single oral administration to healthy male subjects (Final report study SPC 313-1)
5.3.3.1-2 参考資料	Supplementary research on the metabolism of carglumic acid after oral administration of a single dose of C ¹⁴ -carglumic acid to three healthy volunteers (Report number: 026/04/023)
5.3.3.1-3 参考資料	Data review absorption, distribution, metabolism and elimination of carglumic acid in animals and humans Cross species metabolic profiles comparison.

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号 資料区分	表題等
5.3.3.2-1 評価資料	日本人 NAGS 欠損症及び有機酸血症患者を対象とした PK 報告書 (第 5.3.5.1 項に添付)
5.3.3.2-2 参考資料	外国人 NAGS 欠損症患者を対象とした PK 報告書 (第 5.3.5.4.1 項に添付)
5.3.3.2-3 参考資料	外国人患者を対象とした PK 報告書 (Report 番号 : 026/01 028)
5.3.3.2-4 参考資料	外国人患者を対象とした PK 報告書 (Reference 番号 : 026/06 110)
5.3.3.2-5 参考資料	外国人患者を対象とした PK 報告書 (Report 番号 : 026/01 070)

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書
該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書
該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書
該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
該当資料なし

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

添付資料番号 資料区分	表題等
5.3.4.2-1 参考資料	米国における使用経験
5.3.4.2-2 参考資料	有機酸血症患者における短期試験

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号 資料区分	表題等
5.3.5.1-1 評価資料	NAGS 欠損症及び有機酸血症患者を対象としたPR-N102 の第III 相臨床試験 及び製造販売後臨床試験（試験番号：PRN102-P3-01）

5.3.5.2 非対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

添付資料番号 資料区分	表題等
5.3.5.4-1 参考資料	外国人 NAGS 欠損症患者を対象としたレトロスペクティブ研究報告書
5.3.5.4-2 参考資料	外国人有機酸血症患者による高アンモニア血症患者を対象としたレトロス ペクティブ観察研究報告書
5.3.5.4-3 参考資料	QT 延長のリスクに関する全般的データレビュー

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号 資料区分	表題等
5.3.6-1 参考資料	定期安全性最新報告 [PSUR 1～8 (2003 年2 月1 日～2015 年1 月31 日)]

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号 資料区分	表題等
5.3.7-1 評価資料	患者データ一覧表及び症例記録（第 5.3.5.1 項に添付）

5.4 参考文献

添付資料番号 資料区分	表題等
— —	味の素製薬. アルギ U®配合顆粒 医薬品インタビューフォーム (2011 年 2 月改訂 (第 5 版))
— —	伊藤 秀一「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 (CPS1、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【血液浄化療法の有用性】」厚生労働科学研究費補助金. 2012.
— —	エイワイファーマ・味の素製薬 a. アルギ U®点滴静注 20 μ g 医薬品インタビューフォーム (2013 年 7 月作成 (第 1 版))
— —	エイワイファーマ・味の素製薬 b. アルギメート®点滴静注 10% 医薬品インタビューフォーム (2013 年 7 月作成 (第 1 版))
— —	大浦 敏博ら. II. 適応症の概要と食事療法について D. 有機酸血症. 特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン～先天代謝異常症から内分泌、腎、消化器、神経疾患まで～. 平成 25 年 3 月.
— —	大浦 敏博 a 「先天性異常症診断へのアプローチ-救急外来で見逃さないために」,遠藤文夫編集「先天性代謝異常ハンドブック」 東京: 中山書店; 2013.
— —	大浦 敏博 b 「プロピオン酸血症」遠藤文夫編集「先天性代謝異常ハンドブック」東京: 中山書店; 2013.
— —	オーファンバシフィック. プフェニール®錠 500 mg、プフェニール®顆粒 94% 医薬品インタビューフォーム (2014 年 3 月改訂 (第 7 版))
— —	加藤隆一. 第 III 章 薬の体内分布と臓器クリアランス C. 薬の組織移行・貯留とクリアランス 1. 臓器血流量とクリアランス 臨床薬物動態学-臨床薬理学・薬物療法の基礎として-. 改訂第 2 版; p50.
— —	城戸 淳 「我が国における先天代謝異常症の実態調査: 診断方法、治療および長期的予後について」 熊本大学学術リポジトリシステム. 2013. < http://hdl.handle.net/2298/28574 > (2014 年 9 月 3 日)
— —	重松 陽介 a 「イソ吉草酸血症」遠藤文夫編集「先天性代謝異常ハンドブック」東京: 中山書店; 2013.
— —	重松 陽介 b 「タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究:平成 24 年度 II 分担研究報告書 2. タンデムマス診断精度向上・維持、対象疾患設定に関する研究」厚生労働科学研究費補助金. 2013.
— —	篠原 真史, 六車 崇, 中川 聡 他. 先天性代謝異常による高アンモニア血症に対する急性血液浄化療法. ICU と CCU. 2010, Vol.34(7), 547-554.
— —	小児慢性特定疾患治療研究事業 1, 全国の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録人数 (平成 12 年～平成 22 年) 国立成育医療研究センター 成育政策科学研究部 Homepage < http://shoumann.com/04/index.html > (2014 年 9 月 3 日).
— —	総務省統計局 日本の統計 第 2 章 人口・世帯総務省統計局 Homepage < http://www.stat.go.jp/data/nihon/pdf/n0200000.pdf > (2014 年 9 月 3 日).
— —	高柳正樹. 有機酸代謝異常症の全国調査. 平成 11 年度厚生科学研究報告書. 2000.
— —	但馬 剛「メチルマロン酸血症」遠藤文夫編集「先天性代謝異常ハンドブック」東京: 中山書店; 2013.
— —	特殊ミルク共同安全開発委員会. タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針. 特殊ミルク情報;第 42 号 (2006 年 11 月).

— —	Baumgartner MR et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014;9:130
— —	Bergman AJ, Van der Knaap MS, Smeitink JA, Duran M, Dorland L, Valk J, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in propionic acidemia: clinical and biochemical considerations. <i>Pediatr Res</i> . 1996 Sep;40(3):404-409.
— —	Broere D, van Gemert WG, Kneepkens CM, Neele DM, Manoliu RA, Rauwerda JA et al. A 6-year-old boy with hyperammonaemia: partial N-acetylglutamate synthase deficiency or portosystemic encephalopathy? <i>Eur J Pediatr</i> . 2000;159(12):905-7.
— —	Brusilow SW, Batshaw ML, Waber L. Neonatal hyperammonemic coma. <i>Adv Pediatr</i> . 1982;29:69-103.
— —	Butterworth RF. Effects of hyperammonaemia on brain function. <i>J Inher Metab Dis</i> . 1998;21 (Suppl 1):6-20.
— —	Cagnon L, Braissant O. Hyperammonemia-induced toxicity for the developing central nervous system. <i>Brain Res Rev</i> . 2007 Nov; 56 (1):183-197.
— —	Caldovic L, Morizono H, Gracia Panglao M, Gallegos R, Yu X, Shi D, et al. Cloning and expression of the human N-acetylglutamate synthase gene. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> . 2002;299:581-6.
— —	Caldovic L, Morizono H, Panglao MG, Cheng SF, Packman S, Tuchman M. Null mutations in the N-acetylglutamate synthase gene associated with acute neonatal disease and hyperammonemia. <i>Hum Genet</i> . 2003;112:364-8.
— —	Caldovic L and Tuchman M: N-Acetylglutamate and its changing role through evolution. <i>Biochem.J</i> . 2003;372:279-290.
— —	Caldovic L, Morizono H, Daikhin Y, Nissim I, McCarter RJ, Yudkoff M et al. Restoration of ureagenesis in N-acetylglutamate synthase deficiency by N-carbamylglutamate. <i>J Pediatr</i> . 2004;145(4):552-4.
— —	Caldovic L, Morizono H, Panglao MG, Lopez GY, Shi D, Summar ML et al. Late onset N-acetylglutamate synthase deficiency caused by hypomorphic alleles. <i>Hum Mutat</i> . 2005;25:293-8.
— —	Caldovic L, Morizono H, Tuchman M. Mutations and polymorphisms in the human N-acetylglutamate synthase (NAGS) gene. <i>Hum Mutat</i> . 2007;28:754-9.
— —	CARBAGLU PRESCRIBING INFORMATION (Revised: August 2013)
— —	CARBAGLU SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (DATA OF REVISION OF THE TEXT: 24/04/2013)
— —	Carrillo-Carrasco N, Venditti C. Propionic Acidemia. <i>GeneReviews®</i> NCBI bookshelf. May 17. 2012.
— —	Colombo JP. N-Acetylglutamate deficiency: clinical and biochemical features. <i>International Pediatrics</i> . 1995;10:109-13.
— —	Coude FX, Sweetman L, Nyhan WL. Inhibition by propionyl-coenzyme A of N-acetylglutamate synthetase in rat liver mitochondria. A possible explanation for hyperammonemia in propionic and methylmalonic acidemia. <i>J Clin Invest</i> . 1979 Dec; 64(6):1544-1551.
— —	Daniotti M, la Marca G, Fiorini P, Filippi L. New developments in the treatment of hyperemmonemia: emerging use of carglumic acid. <i>International Journal of General Medicine</i> . 2011;4:21-28,.
— —	EIMD (European registry and network for intoxication type Metabolic Diseases) a “For healthcare professionals Methylmalonic Aciduria” Homepage < http://www.e-imd.org/rc/e-imd/htm/Article/2011/e-imd-20110728-195831-072/src/htm_fullText/fr/MethylmalonicAciduria.pdf > (2014 年 9 月 3 日).
— —	EIMD (European registry and network for intoxication type Metabolic Diseases) b “ For healthcare professionals Propionic Aciduria ” Homepage < http://www.e-imd.org/rc/e-imd/htm/Article/2011/e-imd-20110728-202335-150/src/htm_fullText/en/PropionicAciduria.pdf > (2014 年 9 月 3 日).

— —	EIMD (European registry and network for intoxication type Metabolic Diseases) c “ For healthcare professionals Isovaleric Aciduria ” Homepage < http://www.e-imd.org/en/healthcare-professionals/individual-conditions/organic-acidurias/iva/index.phtml > (2014 年 9 月 3 日).
— —	EMA 2004 Scientific Discussion “This module reflects the initial scientific discussion for the approval of Carbaglu. For information on changes after approval please refer to module 8. Scientific Discussion”Homepage < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000461/WC500021582.pdf > (2014 年 9 月 3 日).
— —	Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. <i>N Engl J Med.</i> 2007;356:2282-2292.
— —	Feoli-Fonseca. Chronic sodium benzoate therapy in children with inborn errors of urea synthesis: effect of carnitine metabolism and ammonia nitrogen removal. <i>Biochem Mol Med.</i> 1996;57:31-36.
— —	Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2006 Feb;29(1):76-85.
— —	Fujisawa D, et al. Clinical features and management of organic acidemias in Japan. <i>J Hum Genet</i> 2013;58(12):769-74.
— —	Häberle J et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases.</i> 2012;7(32).
— —	Häberle J, Denecke J, Schmidt E, Koch HG. Diagnosis of N-acetylglutamate synthase deficiency by use of cultured fibroblasts and avoidance of nonsense-mediated mRNA decay. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2003a;26:601-5.
— —	Häberle J, Schmidt E, Pauli S, Kreuder JG, Plecko B, Galler A, et al. Mutation analysis in patients with N-acetylglutamate synthase deficiency. <i>Hum Mutat.</i> 2003b;21:593-7.
— —	Häberle J, Koch HG. Genetic approach to prenatal diagnosis in urea cycle defects. <i>Prenat Diagn.</i> 2004;24:378-83.
— —	Hoffmann GF, von Kries R, Klose D, Lindner M, Schulze A, Muntau AC, et al. Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fatty acid transport and oxidation in Germany. <i>Eur J Pediatr.</i> 2004 Feb;163(2):76-80.
— —	Jouvet P, Touati G, Lesage F, Dupic L, Tucci M, Saudubray JM et al. Impact of inborn errors of metabolism on admission and mortality in a pediatric intensive care unit. <i>Eur J Pediatr.</i> 2007;166:461-465.
— —	Kim JH, Kim YM, Lee BH, Cho JH, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. Short-term efficacy of N-carbamylglutamate in a patient with N-acetylglutamate synthase deficiency. <i>J Hum Genet.</i> 2015;1-3.
— —	Kingsley JD, Varman M, Chatterjee A, Kingsley RA, Roth KS. Immunizations for patients with metabolic disorders. <i>Pediatrics.</i> 2006;118:e460-470.
— —	Kleppe S, Mian A, Lee B. Urea Cycle Disorders. <i>Curr Treat Options Neurol.</i> 2003 Jul;5(4):309-319.
— —	Leonard JV, McKiernan PJ. The role of liver transplantation in urea cycle disorders. <i>Mol Genet Metab.</i> 2004 Apr;81 Suppl 1:S74-8.
— —	Levrat V, Forest I, Fouilhoux A, Acquaviva C, Vianey-Saban C, Guffon N. Carglumic acid: an additional therapy in the treatment of organic acidurias with hyperammonemia? <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2008 Jan 30;3:2.
— —	Manoli I, Venditti CP. Methylmalonic Acidemia. <i>GeneReviews® NCBI bookshelf.</i> September 28.2010.
— —	Morizono H, Caldovic L, Shi D, Tuchman M. Mammalian N-acetylglutamate synthase. <i>Mol Genet Metab.</i> 2004;81 Suppl 1:S4-11.

— —	Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders infatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. J Child Neurol. 1999 Nov; 14 Suppl 1:S4-8.
— —	Nezu J, Tamai I, Oku A et al. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. Nat Genet. 1999;21: 91-94.
— —	O'Connor JE, Costell M, Grisolia S. Carbamyl glutamate prevents the potentiation of ammonia toxicity by sodium benzoate. Eur J Pediatr. 1989;148:540-2.
— —	Orphan Europe SARL (2003) CTD Carbaglu® Module 2.Common Technical Document Summaries Section 2.5 Clinical Overview.
— —	Orphan Europe SARL (2011) CTD Carbaglu® Module 2.Common Technical Document Summaries Section 2.5 Clinical Overview.
— —	Organic Acidemia Association. Current research on organic acidaemia. June 2007.
— —	Pierpont ME, Brenningstall GN, Stanley CA, Singh A. Familial carnitine transporter defect: A treatable cause of cardiomyopathy in children. Am Heart J. 2000;139(2 Pt 3):S96-S106.
— —	Praphanphoj V, Boyadjiev SA, Waber LJ, Brusilow SW, Geraghty MT. Three cases of intravenous sodium benzoate and sodium phenylacetate toxicity occurring in the treatment of acute hyperammonaemia [In Process Citation]. J Inherit Metab Dis. 2000;23:129-36.
— —	Rabier D, Cathelineau L, Briand P, Kamoun P. Propionate and succinate effects on acetyl glutamate biosynthesis by rat liver mitochondria. Biochem Biophys Res Commun. 1979 Nov 28; 91(2):456-460.
— —	Rinaldo P, Stanley CA, Hsu BY, Sanchez LA, Stern HJ. Sudden neonatal death in carnitine transporter deficiency. J Pediatr. 1997;131:304-305
— —	Roth KS. N-acetylglutamate synthetase deficiency, Medscape Reference Updated:Aug 4,2008 < http://emedicine.medscape.com/article/941090-overview >.
— —	Schubiger G, Bachmann C, Barben P, Colombo JP, Tonz O, Schupbach D. N-acetylglutamate synthetase deficiency: diagnosis, management and follow-up of a rare disorder of ammonia detoxication. Eur J Pediatr. 1991;150:353-356.
— —	Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. Pediatrics 2003 Jun;111(6 Pt 1):1399-1406.
— —	Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. Ann N Y Acad Sci. 2004;1033:42-51.
— —	Stanley CA, DeLeeuw S, Coates PM, Vianey-Liaud C, Divry P, Bonnefont JP et al. Chronic cardiomyopathy and weakness or acute coma in children with a defect in carnitine uptake. Ann Neurol. 1991;30:709-716.
— —	Strauss KA, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 2: a model of acute striatal necrosis. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2003 Aug 15; 121C(1):53-70.
— —	Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. J Pediatr. 2001; 138(1 Pt 2):S30-S39.
— —	Touati G, Valayannopoulos V, Mention K, de Lonlay P, Juvet P, Depondt E, et al. Methylmalonic and propionic acidurias: management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. J Inherit Metab Dis. 2006 Apr-Jun; 29(2-3):288-298.
— —	Treem WR. Stanley CA. Finegold DN, Hale DE, Coates PM. Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle, and fibroblasts. N Engl J Med. 1988;319: 1331-1336.
— —	Tuchman M et al. N-carbamylglutamate markedly enhances ureagenesis in N-acetylglutamate deficiency and propionic acidemia as measured by isotopic incorporation and blood biomarkers. Pediatric Research 2008; 64(2): 213-7.

— —	Westrope C, Morris K, Burford D, Morrison G. Continuous hemofiltration in the control of neonatal hyperammonemia: a 10-year experience. <i>Pediatr Nephrol</i> . 2010 Sep; 25(9):1725-1730.
— —	Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. <i>Mol Genet Metab</i> . 2004; 81 Suppl:86-91.
— —	Yorifuji T, et al. Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implication. <i>Hum Genet</i> 2002; 111: 161-165.
— —	Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. <i>Clin Chem</i> . 2001 Nov;47(11):1945-1955.