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 2 部：CTD の概要（サマリー）

2.2　緒　言

株式会社ポーラファルマ

略語一覧表

略語	英語	日本語
CPS I	Carbamoyl phosphate synthase I	カルバモイルリン酸合成酵素 1
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug administration	米国食品医薬品局
IVA	Isovaleric acidaemia	イソ吉草酸血症
MMA	Methylmalonic acidaemia	メチルマロン酸血症
NAG	N-acetyl-glutamate synthase	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
PA	Propionic acideaemia	プロピオン酸血症

2.2 緒言

NAGS 欠損症は、常染色体異常の劣性遺伝による遺伝性酵素欠損症である。NAGS 欠損症では、尿素サイクル（図 2.2-1 参照）の最初のステップを担うカルバモイルリン酸合成酵素 1（CPS I）を活性化するのに必要な NAG を合成することが出来ないため、尿素サイクルが活性化されず、その結果、アンモニアの過剰な蓄積により高アンモニア血症を発症する。また、MMA、PA 及び IVA を含む一部の有機酸代謝異常症においても、疾患特有の異常な中間代謝物が NAGS 活性を拮抗阻害することにより NAG が合成されないため高アンモニア血症（二次的 NAGS 欠損症）を発症する *(Daniotti 2011、Westrope 2010、Coude 1979、Rabier 1979)*。

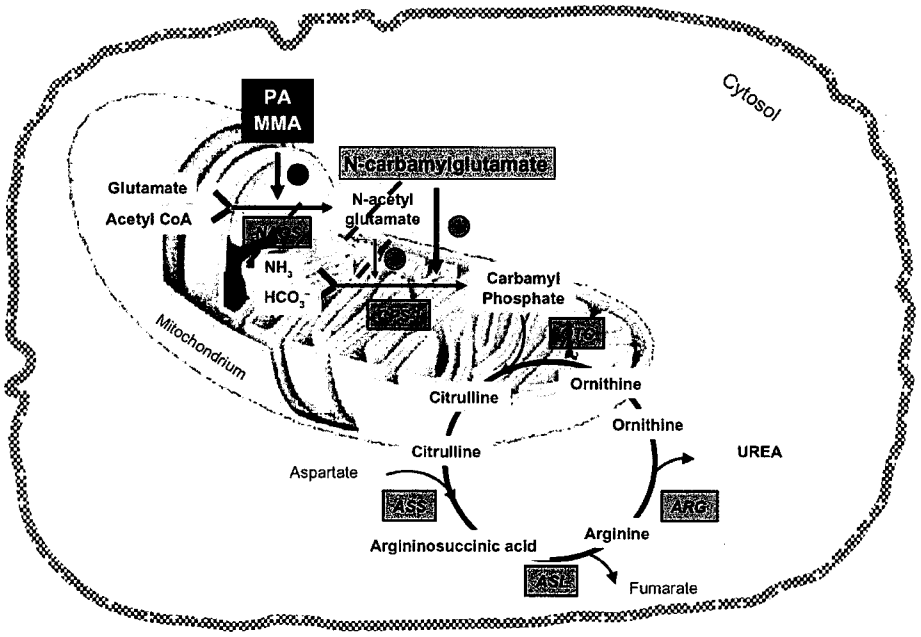
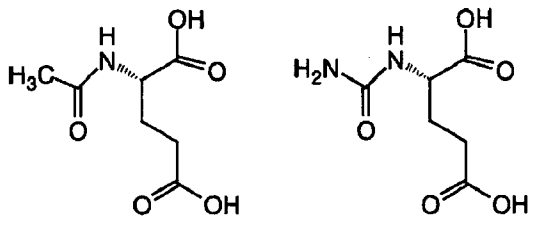


図 2.2-1 肝細胞における尿素サイクル *(Daniotti 2011)*

カルグルミン酸は、NAG の構造類似体（*Caldovic 2003*、図 2.2-2 参照）で、NAG に代わって尿素サイクルにおける CPS I を活性化することにより尿素生成を賦活化させる NAGS 欠損症及び二次的NAGS欠損症の発症機序に特化した唯一の高アンモニア血症治療薬である。



NAG　　カルグルミン酸

図 2.2-2　NAG 及びカルグルミン酸の化学構造

カルグルミン酸は最初、試薬グレードのものが供給されていたが、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。この試薬グレード品により 5 人の患者が治療を受けていたが、1995 年に仏国の Orphan Europe SARL 社が主導となりヒトの治療に使用可能な医薬品の開発に着手した。

本剤は、2003 年に欧州において、NAGS 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観察研究の報告書（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、2010 年に「NAGS 欠損症による急性高アンモニア血症及びNAGS 欠損症による慢性高アンモニア血症に対する治療薬」として承認された。

その後、欧州において Orphan Europe SARL 社が実施した本剤を投与した全ての有機酸代謝異常症患者（MMA、PA 及び IVA）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、2011 年に適応症として「有機酸代謝異常症（MMA、PA 及び IVA）による高アンモニア血症」が追加された。

国内においては、2009 年に「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。2010 年の「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開発企業が公募された。その後、2011 年の第 2 回開発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。

株式会社ポーラファルマは 2013 年厚生労働省に本剤の開発を申し入れ、導出元である Orphan Europe SARL 社との契約締結を経て、開発を進めることとし、本剤の有効性及び安全性を検討するために、NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症患者を対象とした非無作為化、非盲検、非対照、多施設共同試験が実施された。（治験成分記号：PR-N102）

2.2 緒 言

今般、国内臨床試験の中間評価時までの評価を終了し、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本剤投与により、外国と同様の用法・用量において、血中アンモニア濃度を低下させる治療薬として有効であることが示された。さらに、本剤が投与された症例において日本人特有の安全性上の問題は見出されていないことから、日本人の使用に際して有効性・安全性上懸念される事項はないものと推察された。

なお、NAGS欠損症に関しては、極めて稀な疾患であり国内の登録患者がいない状況であり、国内臨床試験において被験者登録には至らなかった。しかし、有機酸代謝異常症に起因する高アンモニア血症の発症機序は、疾患特有の異常な中間代謝物がNAGS活性を拮抗阻害することによる“二次的NAGS欠損症”であることから、有機酸代謝異常症患者と同様に、日本人のNAGS欠損症患者においても良好な有効性及び安全性を有するものと考えられた。

以上より、本剤はNAGS欠損症及び有機酸代謝異常症（MMA、PA及びIVA）による血中アンモニア濃度の上昇を低下させる有効な薬剤であると考え、下記の効能・効果及び用法・用量にて製造販売承認申請を行うこととした。

【効能・効果】

下記疾患による高アンモニア血症

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

【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。

参考文献

Caldovic L and Tuchman M: N-Acetylglutamate and its changing role through evolution. Biochem.J. 2003;372:279-290.【5.4】

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.【5.4】

Daniotti M. et al. New developments in the treatment of hyperemmonemia: emerging use of carglumic acid. International Journal of General Medicine. 2011;4:21-28,.【5.4】

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.【5.4】

Westrope C, Morris K, Burford D, Morrison G. Continuous hemofiltration in the control of neonatal hyperammonemia: a 10-year experience. Pediatr Nephrol. 2010 Sep; 25(9):1725-1730.【5.4】