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）

2.5　臨床に関する概括評価

株式会社ポーラファルマ

目 次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 カルグルミン酸の薬理学的分類 5
2.5.1.2 NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症の臨床的・病態生理学的側面 5
2.5.1.2.1 NAGS 欠損症 5
2.5.1.2.2 有機酸代謝異常症 10
2.5.1.2.2.1 メチルマロン酸血症 11
2.5.1.2.2.2 プロピオン酸血症 12
2.5.1.2.2.3 イソ吉草酸血症 13
2.5.1.3 NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症の患者数 15
2.5.1.3.1 NAGS 欠損症 15
2.5.1.3.2 有機酸代謝異常症 15
2.5.1.4 高アンモニア血症の治療法上の問題点と本薬の必要性 16
2.5.1.5 カルグルミン酸の製品開発の経緯 20
2.5.1.6 カルグルミン酸の臨床開発計画 21
2.5.1.7 規制当局によるガイダンス及び助言 22
2.5.1.8 臨床データパッケージ 23
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 27
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 28
2.5.3.1 カルグルミン酸の薬物動態 28
2.5.3.2 カルグルミン酸の薬力学的検討 28
2.5.4 有効性の概括評価 30
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要 30
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 33
2.5.4.2.1 人口統計学的特性 33
2.5.4.2.2 疾患の特性 33
2.5.4.2.3 試験対象集団と市販後投与集団との相違 34
2.5.4.3 試験デザイン 35
2.5.4.3.1 患者選択 35
2.5.4.3.2 用法・用量及び試験期間 37
2.5.4.3.3 有効性評価項目 38
2.5.4.4 有効性の結果 39
2.5.4.4.1 NAGS 欠損症に対する有効性 39
2.5.4.4.2 有機酸代謝異常症に対する有効性 43

2.5.4.4.3 有効性の結論 46
2.5.5 安全性の概括評価 47
2.5.5.1 薬理学的分類に特徴的な有害事象 47
2.5.5.2 非臨床における毒性学的情報及び製品の品質に関する情報 47
2.5.5.2.1 非臨床における毒性学的情報 47
2.5.5.2.2 製品の品質に関する情報 50
2.5.5.3 患者集団の特徴及び曝露の程度 50
2.5.5.3.1 患者集団の特徴 50
2.5.5.3.2 曝露の程度 51
2.5.5.4 比較的よく見られる有害事象 51
2.5.5.4.1 薬力学的試験 51
2.5.5.4.2 PIII 及び PMCT 51
2.5.5.4.3 レトロスペクティブ研究 53
2.5.5.4.4 レトロスペクティブ観察研究 54
2.5.5.5 死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象 55
2.5.5.5.1 死亡 55
2.5.5.5.2 重篤な有害事象 55
2.5.5.5.3 重要な有害事象 56
2.5.5.6 過量投与 56
2.5.5.7 薬物乱用及び薬物依存性の可能性 57
2.5.5.8 離脱症状及び反跳現象 57
2.5.5.9 QT 評価 57
2.5.5.10 市販後使用経験 57
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 58
2.5.7 参考文献 60

略語一覧表

略語	英語	日本語
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to the real time corresponding to the last concentration after dosing	投与後0時間から投与後最終測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from time zero to infinite time after dosing	投与後0時間から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
Cl_h	Hepatic clearance	肝クリアランス
Cl_r	Renal clearance	腎クリアランス
Cl_{tot}/F	Total clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPS I	Carbamoyl phosphate synthase I	カルバモイルリン酸合成酵素1
CYP	Cytochrome P450	チトクロムP450
Diaza	Diaza-1,3-Dione-2,4-Carboxy-7-Cyclohe ptane	ジアザ－1、3－ジオン－2、4－カルボキシ－7－シクロヘプタン
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECG	Electrocardiogram	心電図
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GLP	Good Labortory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の基準に関する省令
5-HPA	Hydantoin-5-propionic acid	ヒダントイン-5-プロピオン酸
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米EU医薬品規制調和国際会議
IVA	Isovaleric acidemia	イソ吉草酸血症
MCM	Methylmalonyl CoA mutase	メチルマロニルCoAムターゼ
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH国際医薬用語集日本語版
MMA	Methylmalonic acidemia	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
NCGA	N-carbamyol-L-glutamic acid	N-カルバミルグルタミン酸
NOEL	No Observed Effect Level	無作用量
PIII	Phase III	第III相臨床試験
PA	Propionic acidemia	プロピオン酸血症
PCC	Propionyl CoA carboxylase	プロピオニルCoAカルボキシラーゼ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態

2.5 臨床概括評価

略語	英語	日本語
PMCT	Post-marketing clinical trial	製造販売後臨床試験
QOL	Quality of life	生活の質
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TdP	Torsade de Pointes	心室頻拍
V_d/F	Volume of distribution	分布容積

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 カルグルミン酸の薬理学的分類

カルグルミン酸は、肝臓の尿素サイクルの最初のステップであるCPS Iを活性化するNAGの構造類似体で、NAGの代わりにCPS Iを活性化し、尿素サイクルを賦活することにより血中アンモニア濃度を減少させる作用を有する。

2.5.1.2 NAGS欠損症及び有機酸代謝異常症の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1 NAGS欠損症

NAGS欠損症は尿素サイクル異常症に分類される疾患の一つであり、常染色体劣性遺伝性代謝性疾患 *(Caldovic 2002、Caldovic 2003、Caldovic 2005)* で、先天性尿素サイクル異常症の中で最も重症度が高く *(メルクマニュアル 2005)* かつ最も希少な疾患の一つである。

尿素サイクル異常症における症状の発現は個々の患者に残存する尿素サイクル活性に依存し、その症状は新生児期にみられる致死性高アンモニア血症（新生児型）から成人期にみられる頻発性の頭痛や消化器不全といった症状（遅発型）まで多様である *(Summar 2001)*。

近年、病態生理学の解明が進み、治療法の新たなアプローチにより予後は飛躍的に改善しているが、重度の尿素サイクル異常症における治療効果が未だ十分ではないため、4歳までに50%の患者が死亡し、また生存患者においても平均知能指数が50未満の精神障害を有することが報告されている *(Batshow 2001、Kleppe 2003、Wilcken 2004、Enns 2007)*。

NAGS欠損症は、血中アンモニアの解毒作用を担う尿素サイクルの機能不全により、急性及び慢性の高アンモニア血症及び高グルタミン血症を、最終的には低シトルリン血症を発症する。特に高アンモニア血症及び高グルタミン血症は中枢神経系に対する毒性を有する *(Albrecht 1998、Broere 2000)*。高アンモニア血症はNAGS欠損症の重症化又は死亡に至る主な原因とされている *(Jouver 2007)*。

1) **病態**

NAGSは、肝臓の尿素サイクルにおいてアンモニアを尿素へ変換させ、腎臓を介して排泄させるために必要なミトコンドリアに局在する酵素である *(Roth 2008)*。

NAGは、N-アセチルCoAとグルタミン酸からNAGSにより生成され、尿素サイクルの第1ステップの酵素であるCPS Iを活性化する。CPS Iが活性化するためにはNAGとCPS Iの結合が不可欠であるため、CPS Iの活性はNAGにより制御されている（**図2.5.1.2-1参照**）。

NAGS欠損症では、NAGSの生成が不十分なため、NAGによるCPS Iの活性化が十分に行われず、尿素サイクルでのアンモニアから尿素への変換が不十分となることから、血中アンモニア濃度が上昇する。

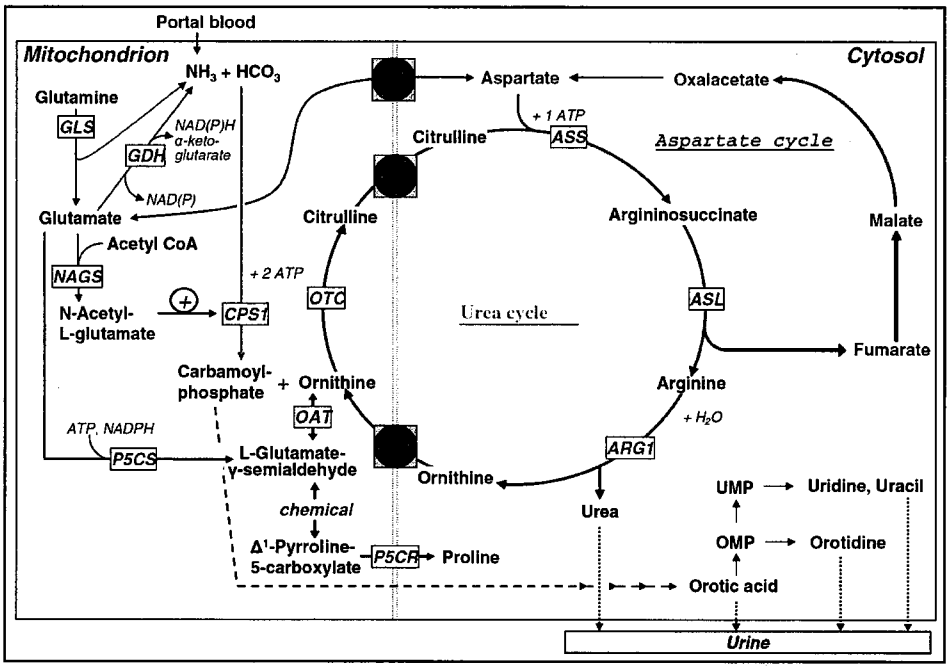


図 2.5.1.2-1 肝臓における尿素サイクル *(Häberle 2012)*

NAGS 遺伝子は染色体 17q21.31 に存在し、*NAGS* 遺伝子変異の所見に基づき NAGS 欠損症の確定診断を行う *(Caldovic 2002、Caldovic 2003、Häberle 2003a、Häberle 2003b、Häberle 2004、Morizono 2004、Caldovic 2005、Caldovic 2007)*。しかし、DNA 変異による確定診断には通常数週間を要するため、急性発作時の診断に用いることはできない。

2) 診断

(1) 国内

国内における高アンモニア血症の診断アルゴリズムを**図** 2.5.1.2-2 に示した。

高アンモニア血症を発症した場合、肝障害及びケトアシドーシスの有無を確認後、血中・尿中アミノ酸分析で血中シトルリンの低下～正常、尿中オロト酸分析でオロト酸濃度が正常な場合に NAGS 欠損症又は CPS I 欠損症のいずれかに鑑別されるが、生化学的検査では NAGS 欠損症と CPS I 欠損症のさらなる鑑別は不可能である *(芳野 2013、松原 2005、Häberle 2012)*。

NAGS 欠損症と CPS I 欠損症の鑑別には遺伝子解析又は肝生検による肝臓内酵素活性測定が必要とされる。しかし、両疾患ともに国内における遺伝子解析の実施環境が整っておらず、また肝生検は患者への侵襲が極めて高い検査法であることから、国内における臨床現場では有用な確定診断法は確立されていない。さらに、国内においてカルグルミン酸が臨床使用されていない現時点では、NAGS 欠損症に特化した治療法がなく、CPS I 欠損症と共通の対症療法となるため確定診断まで実施する意義が乏しい状況である。

このような背景から、NAGS 欠損症と CPS I 欠損症の鑑別は、実際の臨床現場ではあまり行われていない *(城戸 2013)*。

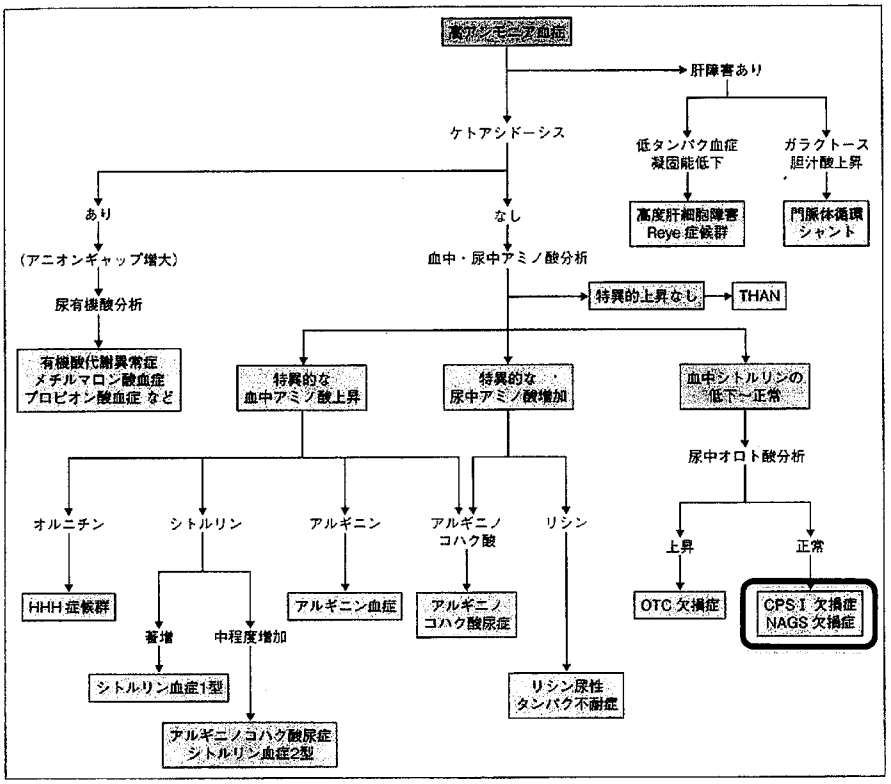


図 2.5.1.2-2 国内における高アンモニア血症の診断アルゴリズム *(大浦 2013a)*

(2) 国外

国外における高アンモニア血症の診断アルゴリズムを**図 2.5.1.2-3** に示した。

高アンモニア血症に関する標準的な診断法については、通常、先天異常によるもの又は肝不全などの他の要因によるものかを鑑別し、先天異常が原因である場合に**図 2.5.1.2-3** に示す診断アルゴリズムに基づき診断が行われる。

先天異常による高アンモニア血症を発症した場合、血中グルタミンの上昇、血中シトルリンの低下、尿中オロト酸が正常である場合に NAGS 欠損症又は CPS I のいずれかに鑑別される。

しかし、NAGS 欠損症と CPS I 欠損症のさらなる鑑別にあたり、遺伝子解析又は肝生検による肝臓内酵素活性測定は限られた測定機関でしか実施できない状況であるため *(Häberle 2012)*、実際の臨床現場で必ずしも確定診断が行われているわけではない。

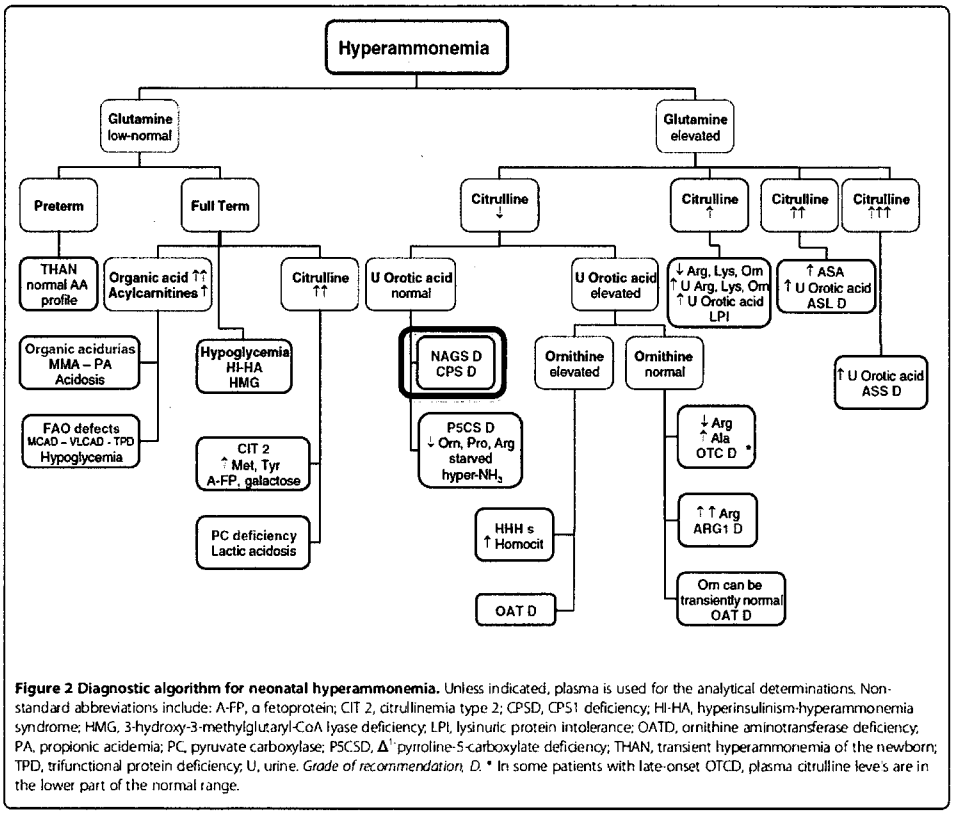


Figure 2 Diagnostic algorithm for neonatal hyperammonemia. Unless indicated, plasma is used for the analytical determinations. Non-standard abbreviations include: A-FP, α fetoprotein; CIT 2, citrullinemia type 2; CPSD, CPS1 deficiency; HI-HA, hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome; HMG, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency; LPI, lysinuric protein intolerance; OATD, ornithine aminotransferase deficiency; PA, propionic acidemia; PC, pyruvate carboxylase; P5CSD, Δ^1-pyrroline-5-carboxylate deficiency; THAN, transient hyperammonemia of the newborn; TPD, trifunctional protein deficiency; U, urine. *Grade of recommendation, D.* * In some patients with late-onset OTCD, plasma citrulline leve's are in the lower part of the normal range.

図 2.5.1.2-3　国外における高アンモニア血症の診断アルゴリズム *(Häberle 2012)*

近年、欧州において、Orphanet Journal of Rare Disease から関連学会に向けて発行された「尿素サイクル異常症の診断と治療のガイドライン」*(Häberle 2012)* で、NAGS 欠損症と CPS I 欠損症とをさらに鑑別するための診断フローが提唱され、また欧州では既にカルグルミン酸が承認されていることから、カルグルミン酸投与による“NCGA Test”が鑑別手法として示された（**図 2.5.1.2-4 参照**）。

NAGS 欠損症に対するカルグルミン酸の効果は顕著（決定的）であるため、治療効果の違いにより両疾患の鑑別に有用である。

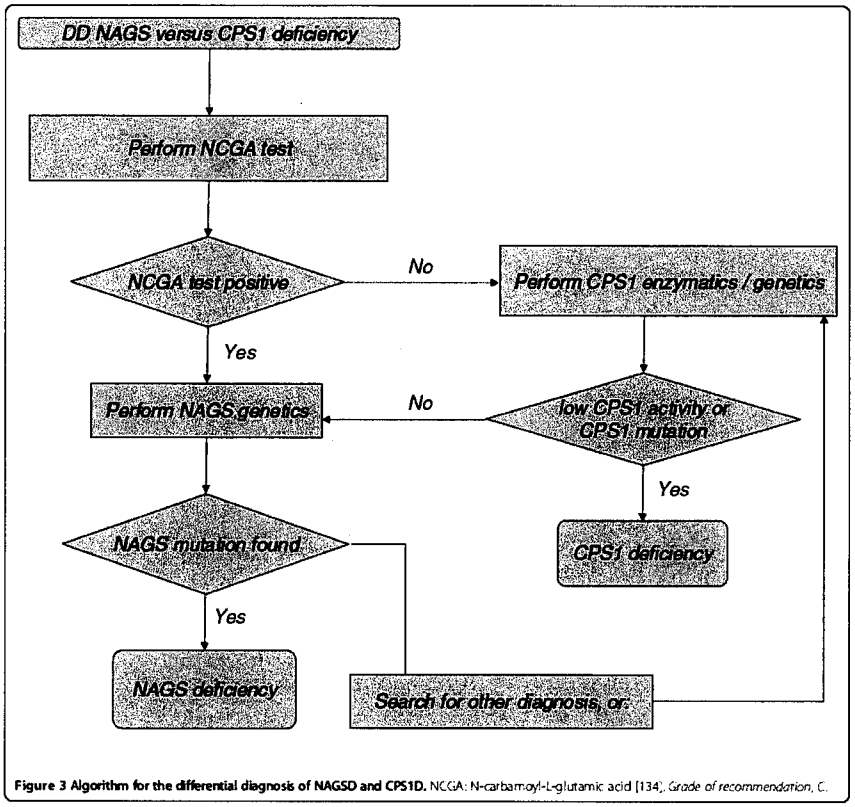


Figure 3 Algorithm for the differential diagnosis of NAGSD and CPS1D. NCGA: N-carbamoyl-L-glutamic acid [134]; Grade of recommendation, C.

図 2.5.1.2-4 NAGS 欠損症と CPS I 欠損症の鑑別診断アルゴリズム *(Häberle 2012)*

3) 臨床症状

NAGS 欠損症では NAGS の完全欠損（新生児型）及び部分欠損（遅発型）が存在し、それぞれ次のような症状を呈することが示されている。

［完全欠損（新生児型）］

致死性の深刻な臨床症状を呈する。重症患者では生後間もなく（24～48 時間以内）、高アンモニア血症を発症する。新生児期に発症した患者では高アンモニア血症を主因として死亡の経過をたどることが多い。

治療せずに放置したり、あるいは処置が不十分だった場合には、脳浮腫、昏睡を発症し死亡する例がみられ、このような経過をたどり生存した小児においても、多くの場合、精神運動性の発達遅滞を有することとなる *(Schubiger 1991)*。

5 年生存率は 22%と極めて低く、生存例の 90%以上においても不可逆的な中等度から重度の神経性及び精神運動性障害を有すると報告されている *(Bachmann 1981)*。

[部分欠損（遅発型）]

NAGS 遺伝子の部分欠損を有する患者では、酵素活性が完全に欠損していないため、通常の生活においてアンモニア処理の負荷が少ない状態では特に症状を呈さない。しかし、感染、受傷、ワクチン接種、外科手術、妊娠などあらゆる蛋白異化ストレスを引き金に蛋白異化反応が亢進し、アンモニア処理能力が限界を超え体内にアンモニアが過剰に蓄積されると高アンモニア血症を発症する *(Kingsley 2006)*。この場合には完全欠損の患者と同様の経過をたどることとなる。

5 年生存率は遅発型においても 41%と極めて低く、生存例の 28%においても高アンモニア血症あるいは高グルタミン血症を繰り返し発症することにより神経発達障害を患っているとされる *(Bachmann 1981)*。

2.5.1.2.2 有機酸代謝異常症

有機酸代謝異常症は、アミノ酸代謝経路における酵素の欠損によりアミノ酸代謝の中間代謝物である有機酸が体内に蓄積し、呼吸障害、意識障害や精神運動発達遅滞などの臨床症状、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症やケトーシスなどの検査異常を呈する先天性代謝異常症の総称である *(日本先天代謝異常学会 2012)*。

有機酸代謝異常症には、欠損している酵素により、メイプルシロップ尿症、プロピオン酸血症（PA）、メチルマロン酸血症（MMA）、メチルマロン酸尿症及びホモシスチン尿症、イソ吉草酸血症（IVA）、3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症、β ケトチオラーゼ欠損症、並びにグルタル酸血症 1 型がある。

有機酸代謝異常症は、代謝不全の初回発現時期により新生児型と遅発型に分類される。新生児型では、出生時及び出生後数時間以内から数日以内に症状が発現し、代謝異常による脳障害、嘔吐、食欲不振、発作、筋緊張の異常、無気力等の神経症状を呈する。症状が早期に発現するほど重症度が高く転帰は不良である。早期診断と有効な治療を速やかに行うことで予後が改善される。遅発型では、高次機能の発達不良、運動失調等の部分的な神経症状として発現する。

磁気共鳴画像装置（MRI）による脳の所見においては基底核領域に好発する白質の変化や淡蒼球の異常が認められる（*Bergman 1996*、 *Straus 2003*）。

臨床検査では、代謝性アシドーシス、ケトーシス/ケトアシドーシス、高アンモニア血症、肝機能検査異常、低血糖、好中球減少症、貧血、血小板減少症等の所見を呈する。

高アンモニア血症は尿素サイクル異常症の特徴であるが、有機酸代謝異常症に付随して発症する症状としても特徴的であり *(Westrope 2010)*、MMA、PA 及び IVA を含むいくつかの分岐鎖アミノ酸代謝異常症において報告されている *(Coude 1979*、*Rabier 1979*、*Daniotti 2011)*。これは中間代謝物である有機酸が NAGS への競合的阻害により尿素サイクルを不活性化させることで二次的 NAGS 欠損症を発症することに起因し、過剰な血中アンモニアにより脳浮腫、不可逆的脳障害を引き起こし、死に至ることもある *(Butterworth 1998*、*Cagnon. 2007)*。

2.5.1.2.2.1 メチルマロン酸血症

1) 病態

メチルマロン酸血症（MMA）の代謝経路を図 2.5.1.2.2.1-1 に示した。MMA は、4 種類のアミノ酸（バリン、イソロイシン、スレオニン、メチオニン）及びコレステロール、奇数鎖脂肪酸、腸内細菌由来のプロピオン酸の中間代謝経路に存在するメチルマロニル CoA ムターゼ活性の低下により体内に大量のメチルマロン酸が蓄積する有機酸代謝異常症である *（大浦 平成 25 年、特殊ミルク 2006）*。

MMA には、メチルマロニル CoA ムターゼ（MCM）の欠損と MCM の補酵素であるコバラミンの代謝異常に大別される。前者は MCM 活性が失活している *mut*^{0} と MCM 活性が残存する *mut*$^-$ に、後者は *cblA*（*MMAA*）、*cblB*（*MMAB*）及び *cblC*～*cblG* に分類される。また、メチルマロニル CoA エピメラーゼの欠損及びサクシニル CoA リガーゼが欠損した場合においても、メチルマロン酸血症がみられることが報告されている。なお、*cbl D variant 1*、*cblE* 及び *cblG* はメチルマロン酸血症を発症しない *（大浦 平成 25 年、特殊ミルク 2006、Manoli 2010）*。

MCM 欠損症（*mut*^{0}、*mut*$^-$）、*cblA*、*cblB* の予後に関する比較検討では、*mut*^{0}、*cblB* の大半が早期新生児期の発症で、多くが障害を残すか死亡する。一方、*mut*$^-$、*cblA* はほとんどが乳児期発症で、比較的軽症の経過を示し、死亡率は低い *（但馬 2013）*。

なお、欧米における 17 年間の生存率は 51 例中 35 例との報告がある *（Touati 2006）*。

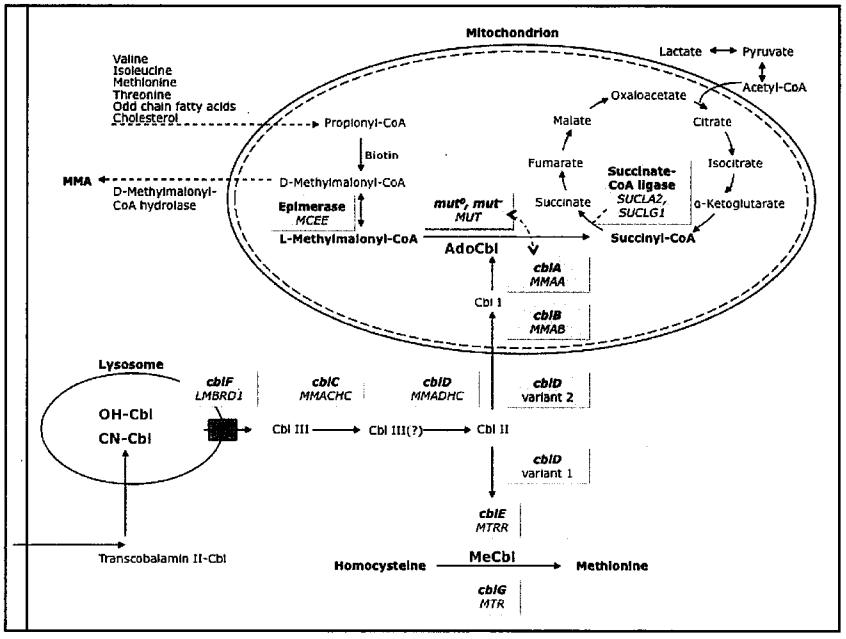


図 2.5.1.2.2.1-1 メチルマロン酸血症の代謝経路 *（Manoli 2010）*

2) 診断

国内外ともに、尿中有機酸分析、又はタンデムマス分析により診断される。また、正

確な診断ができない場合は、必要に応じて酵素診断や遺伝子診断が行われる（*長谷川 2013*、*大浦 平成25年*、*EIMD 2014a*）。

3） **臨床症状**

典型例は新生児期から乳児期にかけて嘔吐、哺乳不良、嗜眠、筋緊張低下、呼吸障害などを発症し、著明なケトアシドーシス、高アンモニア血症がみられる。また、高グリシン血症や貧血、好中球減少、血小板減少なども合併することがある。

4） **予後**

早期に治療されなければ予後不良であり、救命されても精神身体発育遅延を残すことが多い。ビタミン B12 反応型は、早期治療で比較的予後は良好である。長期的合併症として腎障害がある（*特殊ミルク 2006*）。

2.5.1.2.2.2 プロピオン酸血症

1） **病態**

プロピオン酸血症（PA）の代謝経路を**図 2.5.1.2.2.2-1** に示した。PA は、4 種類のアミノ酸（バリン、イソロイシン、スレオニン、メチオニン）及びコレステロール、奇数鎖脂肪酸、腸内細菌由来のプロピオン酸の中間代謝経路に存在するプロピオニル CoA カルボキシラーゼ（PCC）の低下により体内に大量のプロピオン酸及びプロピオニル CoA の代謝物が蓄積する有機酸代謝異常症である（*大浦 平成25年、特殊ミルク 2006*）。

PCC はミトコンドリアに局在し、α及びβの 2 つの異なるサブユニットから成る。α サブユニットは *PCCA* 遺伝子に、β サブユニットは *PCCB* 遺伝子にそれぞれコードされ、いずれかのサブユニットの障害により PA が発症する（*大浦 2013b*）。

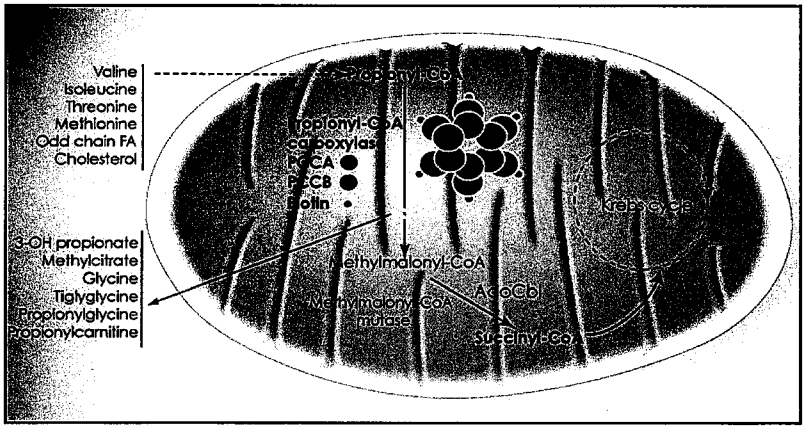


図 2.5.1.2.2.2-1 プロピオン酸血症の代謝経路 *(Carrillo-Carrasco 2012)*

PA 関連遺伝子は、PCC の α サブユニットをコードする *PCCA* 遺伝子が染色体 13q32.3 に、β サブユニットをコードする *PCCB* 遺伝子が染色体 3q22.3 に存在することが報告されている *(Carrillo-Carrasco 2012)*。

2) **診断**

国内外ともに、尿中有機酸分析、又はタンデムマス分析により診断される。また、必用に応じて線維芽細胞、白血球中の酵素活性の測定を行いPCC酵素活性の低下により確定診断される（*大浦 2013b*、*EIMD 2014b*）。

3) **臨床症状**

典型例では、哺乳開始後まもなくから哺乳不良、体重減少、嘔吐、嗜眠、筋緊張低下などの非特異的症状が出現する。引き続いて脱水、けいれん、呼吸障害、低体温、昏眠へと症状が進行する。検査上、高アンモニア血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、白血球減少、血小板減少などを認める。乳児期以降の遅発例では、感染による発熱、飢餓などを契機にケトアシドーシス発作を起こし診断されることが多く、ほとんどの症例で体重増加不良や精神発達遅滞などを伴っている。タンデムマス・スクリーニングで未発症の軽症型が高頻度に発見されている（*大浦 2013b*）。

4) **予後**

最近20年間の成績では、死亡率は8%と改善している。しかし、早期発見と適切な治療にもかかわらず、本症患者の多くで精神発達遅滞を認める。錐体外路症状、片麻痺、精神状態の変化などの症状で突然発症するメタボリックストローク、心筋症やQT延長症候群、膵炎、視神経萎縮などの合併症が報告されている。その原因として、二次性ミトコンドリア呼吸鎖酵素異常が想定されている（*大浦 2013b*）。

なお、欧米における17年間のPAの生存患者数は30例中20例と報告されている *(Touati 2006)*。

2.5.1.2.2.3 イソ吉草酸血症

1) **病態**

イソ吉草酸血症（IVA）の代謝経路を**図2.5.1.2.2.3-1**に示した。IVAは、分岐鎖アミノ酸であるロイシンの第3段階酵素のイソバレリルCoA脱水素酵素活性の低下によりイソ吉草酸が蓄積する有機酸代謝異常症である *(大浦 平成25年、特殊ミルク 2006)*。

IVAでは、イソ吉草酸の上昇により代謝性アシドーシスを来し、特有の体臭がみられる。また、増悪期のイソ吉草酸濃度が一定以上になると、3-ヒドロキシイソ吉草酸に代謝され尿中に排泄される。

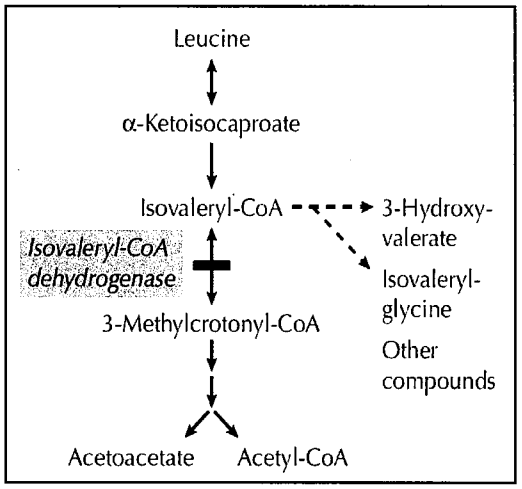


図 2.5.1.2.2.3-1 イソ吉草酸血症の代謝経路

(Organic Acidemia Association 2007)

IVA 関連遺伝子は染色体 15q14-15 に局在することが報告されている *(Organic Acidemia Association 2007)*。

2) **診断**

国内外ともに、尿中有機酸分析、又はタンデムマス分析により診断される。必要な場合、リンパ球を用いた酵素活性が測定可能で、遺伝子検査も有効な手段である。また、外国においては組織検査によるイソバレリル CoA 脱水素酵素の欠損の確認により診断することもある（*重松 a 2013*、*大浦 平成 25 年*、*特殊ミルク 2006*、*EIMD 2014c*）。

3) **臨床症状**

急性型と慢性間欠型に分類される。患者のおよそ半分を占める急性型では、新生児期に哺乳不良、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、痙攣や特有の体臭（イソ吉草酸によるもので、足のむれたような悪臭）を呈する。低血糖、低カルシウム血症や汎血球減少などもよくみられる。慢性間欠型では、蛋白過剰摂取や感染症による異化亢進が特徴的で、特有の体臭に伴いケトアシドーシス、汎血球減少、高血糖や意識障害が認められる。また、精神発達遅滞を伴うことも多い（*重松 2013a*、*大浦 平成 25 年*、*特殊ミルク 2006*）。

4) **予後**

新生児・乳児期の高アンモニア血症を予防・治療できれば、その後の神経学的予後は良好である。本症女性の出産例も知られている（*重松 2013a*）。

2.5.1.3 NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症の患者数

2.5.1.3.1 NAGS 欠損症

1) 欧州における発症頻度

NAGS 欠損症は、極めて重篤で尿素サイクル異常症の中で最も希少な疾患であり *(Orphan Europe 2003)*、欧州における推定患者数は 800 万人あたり 1 人とされている *(EMA 2004)*。

2) 国内における発症頻度

NAGS 欠損症は、極めて重篤な希少疾患であることに加え、国内においては確定診断が困難なため、これまでのところ発症頻度に関する報告例はない *(小児慢性特定疾患登録事業 2014)*。2011 年に城戸らが報告した国内の尿素サイクル異常症患者に関する大規模調査においては、NAGS 欠損症患者は 0 人、CPS I 欠損症患者は 23 人と報告されているが、23 人中確定診断にまで至っていない患者が 8 人であったことが報告されている *(城戸 2013)*。なお、尿素サイクル異常症（UCD）の中でも NAGS 欠損症と CPS I 欠損症とは臨床症状が極めて類似しており、両疾患の生化学的検査による類症鑑別は不可能とされている *(芳野 2013、松原 2005、Häberle J. 2012)*。したがって、CPS I 欠損症として診断された患者の中に NAGS 欠損症患者が混在している可能性は否定できない。

2.5.1.3.2 有機酸代謝異常症

1) 欧州における発症頻度

欧米諸国において実施された新生児スクリーニングプログラムの報告 *(Hoffmann G. 2004、Schulze A. 2003、Naylor E. 1999、Frazier D. 2006、Zytkovicz T. 2001)* をもとに Orphan Europe SARL 社が算出した欧州における MMA、PA 及び IVA の発症頻度は、それぞれ下記のとおりである *(Orphan Europe 2011)*。

- MMA　：59 万人あたり 1 人
- PA　：59 万人あたり 1 人
- IVA　：167 万人あたり 1 人

2) 国内における発症頻度

当該疾患は厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知（2011 年 3 月 31 日発出）の「先天性代謝異常の新しい検査法（タンデムマス法）について」により普及が推進されているタンデムマススクリーニング検査の対象疾患である。1997 年～2012 年に 195 万人を対象に実施されたタンデムマススクリーニング検査のパイロットスタディでの新生児における発見頻度は以下のように報告されている*(山口 2013、重松 2013b)*。

- MMA　：11 万人あたり 1 人（推定年間出生児数：10 人[注)]）

・PA　　：4.5 万人あたり 1 人（推定年間出生児数：24 人[注)]）
・IVA　　：65 万人あたり 1 人（推定年間出生児数：1.7 人[注)]）

注）日本の 1997 年～2012 年の年間出生児数（*総務省統計局 2014*）を参考に、年間出生児数を 110 万人として算出

なお、タンデムマススクリーニングにおいて発見される患者のうち、実際には生涯にわたり発症することのない患者も存在する。特に PA に関しては、これまで日本人では 40 万人から 50 万人に 1 人と言われてきた患者数が、タンデムマスによる診断の普及に伴い 4～5 万人に 1 人の高頻度で発見されるようになったものの、そのほとんどが病的意義に乏しいと考えられている最軽症型（Y435C 変異型）であり、ケトアシドーシスのような重篤な症状を発症する患者はこれまでと同様 40 万人から 50 万人に 1 人と推定されている（*Yorifuji T. 2002*）。一方、有機酸代謝異常症の患者に関する最新の全国調査（*高柳 2000*、*Fujisawa D. 2013*）の結果報告においては実際に医療機関への受診があった患者数が集計されており、こられの報告において示された患者数の方が臨床実態により近いものと考えられる。報告された患者数を**表 2.5.1.3-1　各報告における患者数一覧**に示す。

表 2.5.1.3-1　各報告における患者数一覧

疾患名	報告 1＊	報告 2＊
MMA	65 人 推計発症頻度：6.18 人/100 万人	62 人
PA	34 人 推計発症頻度：2.15 人/100 万人	30 人
IVA	4 人	3 人

＊報告 1（*高柳 2000*）：調査対象期間 1990 年～1999 年における診療経験に関するアンケート調査（協力依頼した 639 施設のうち回答のあった 396 施設の集計結果）
＊報告 2（*Fujisawa D. 2013*）：調査実施期間対象期間（協力依頼した 928 施設のうち診療経験のあった 201 施設の集計結果）

2.5.1.4　高アンモニア血症の治療法上の問題点と本薬の必要性

1）既存の治療法と問題点

（1）　食事療法

代表的な食事療法である蛋白制限療法は、長期的な成長パラメータ（身長及び体重）や精神運動発達に影響を及ぼすことが懸念されている。

株式会社ポーラファルマは、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本薬の第 III 相臨床試験及び製造販売後臨床試験の実施に先立ち、各医療機関の患者の病状及び治療状況等に関するアンケート調査及びヒアリング調査を担当医に行った。

調査対象患者のほとんどの患者は蛋白制限療法により血中アンモニア濃度が良好にコントロールされていたが、これらの患者のうち厳格な蛋白制限療により成長障害を来している患者が認められ、食事療法により悪影響がみられることを確認した（ポー

ラファルマ 2014)。

また、食事療法は患者の日常的な食生活に対し大きな制限を課し、患者及び家族のQOL は不良となる。さらに、食事療法により脂肪肝や肝線維化が生じるとの報告がある *(堀川 2010)*。

(2) 血液浄化療法

血液透析は入院を要し、高アンモニア血症における血液透析の延べ日数は 1 回の発作で平均 10 日（3～19 日）に及ぶため、患者への負担が大きい。さらに、カテーテルの長期留置により、カテーテル感染症のリスクの増加が懸念される。低蛋白血症などのリスクや、新生児や乳児のように循環血液量が少ない患者では、血液透析の初期流量が循環血液量に比し多い場合、開始時の血圧低下を招くことも懸念される *(篠原 2010、伊藤 2012)*。また、透析の中断又は終了時に血中アンモニア濃度が一過性に上昇する現象（リバウンド）がみられ、再透析が必要となるケースが多い *(篠原 2010)*。

このように血液透析は、患者への負担が大きく施術にリスクを伴うことから、急性期の治療においては内科的治療効果が不十分な場合の治療手段として有用な方法であるが、維持療法に適さないと考えられる。

(3) 肝移植

肝移植では、移植後約 1 ヶ月の入院を必要とし、患者への身体的負担が大きいだけでなく、移植後の感染症対策や免疫抑制剤等の新たな治療が必要となる。また、肝移植は神経系障害を改善できず、若年患者では死亡を含め潜在的リスクも考えられることから、肝移植は高アンモニア血症が他の治療法でコントロールできない場合の最終手段とされている *(Leonard 2004)*。

本邦では、脳死肝移植待機順位が高位でないため、生体ドナーでの肝移植にならざるを得ない状況である。本邦で多く行われる生体肝移植では、海外とは異なり、ドナーが親であることが多く、基本的にヘテロ保因者からの移植となるため治療効果、特に慢性合併症の発症抑制効果については慎重に検討する必要がある。なお、MMA 及び PA においては、肝移植では代謝が完全に是正されないという懸念が指摘されている *(依藤 2010)*。

(4) 薬物療法

アンモニアの代謝経路としては、肝臓に流入した後、大部分は尿素サイクルで処理される経路と、血中に残存した少量のアンモニアが処理される尿素サイクル以外の代替経路がある（*片山 2010*）。高アンモニア血症に対する既存治療薬にはこれら 2 経路に対する薬物が存在し、**図 2.5.1.3-1** に示すとおり残存する尿素サイクル機能を活性化する薬剤と尿素サイクル以外の代替経路を利用して残余のアンモニアを排泄する薬剤

がある。本邦で承認されている治療薬としては、前者に分類されるL-アルギニン製剤、後者に分類されるフェニル酪酸ナトリウム製剤がある。

① L-アルギニン（商品名：アルギU®配合顆粒、アルギU®点滴静注）

アルギU®配合顆粒及びアルギU®点滴静注の効能又は効果は、「カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症（シトルリン血症）、アルギニノコハク酸分解酵素欠損症（アルギニノコハク酸尿症）の先天性尿素サイクル異常症における血中アンモニア濃度の上昇抑制」で、NAGS欠損症及び有機酸代謝異常症（MMA、PA及びIVA）における高アンモニア血症に対する効能・効果を有していない。

本治療は、アルギニンを基質とする反応過程に対しアルギニンを投与するという基質補充療法（*味の素製薬 2011*、*エイワイファーマ・味の素製薬 2013a*）で、その作用部位は尿素サイクルの中盤から後半のステップに該当する。

しかし、NAGS欠損症並びにMMA、PA及びIVAに起因する二次的NAGS欠損症においては、尿素サイクルの最初のステップへの治療介入が重要であるため、アルギニン製剤による大きな治療効果は期待できないと考えられる。

② L-グルタミン酸L-アルギニン（商品名：アルギメート®点滴静注）

アルギメート®点滴静注の効能又は効果は「高アンモニア血症」であるが、NAGS欠損症並びにMMA、PA及びIVAにおける高アンモニア血症に対する有効性は確認されていない（*エイワイファーマ・味の素製薬 2013b*）。

また、アルギメート®は成分1分子につき窒素が2分子あることから、尿素サイクル異常症による高アンモニア血症には使用しないとされている（*フェニル酪酸ナトリウム適正使用検討委員会 2013*）。

③ フェニル酪酸ナトリウム（商品名：ブフェニール®錠500 mg、顆粒94%）

ブフェニール®は尿素サイクル以外の代替経路を用いたアンモニア除去剤で、効能又は効果は「尿素サイクル異常症（新生児期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）」で、有機酸代謝異常症（MMA、PA及びIVA）における高アンモニア血症に対する効能・効果を有していない（*オーファンパシフィック 2014*）。

また、ブフェニール®を使用中の患者でアルギニン補充がなく、蛋白制限が少ない場合、必須アミノ酸欠乏が生じ、皮膚症状、体重増加不良、異化亢進による高アンモニア血症を発症することがある（*オーファンパシフィック 2014*、*フェニル酪酸ナトリウム適正使用検討委員会2013*）。

④ 安息香酸ナトリウム

尿素サイクル以外の代替経路を活用したアンモニア除去剤として臨床現場において治療に使用されているが、現在、国内に既承認医薬品はない。

尿素生成の先天性障害を罹患する小児に安息香酸ナトリウムを長期間投与すると二次的カルニチン欠乏症を発症し *(Feoli-Fonseca 1996)*、さらに新生児のカルニチン欠乏症では、低ケトン性低血糖による昏睡、脂肪性の肝肥大 *(Treem 1988)*、肝酵素の上昇及び高アンモニア血症を伴うと報告されている *(Nezu 1999、 Rinaldo 1997)*。また、2～4 歳の患者では、肝臓症状の既往の有無に関わらず骨格筋虚弱の症状を呈すことが多い *(Stanley 1991、Stanley 2004)*。カルニチン欠乏症の治療が行われないと死亡に至る *(Pierpont 2000)* など重大な副作用も報告されている。

さらに、安息香酸はトリプトファンの脳への透過性を促進し、過敏症、嘔吐、低血糖症や過呼吸といったサリチル酸中毒に類似した安息香酸中毒が報告されている *(Batshaw 1988、O'Connor 1989、Praphanphoj 2000)*。

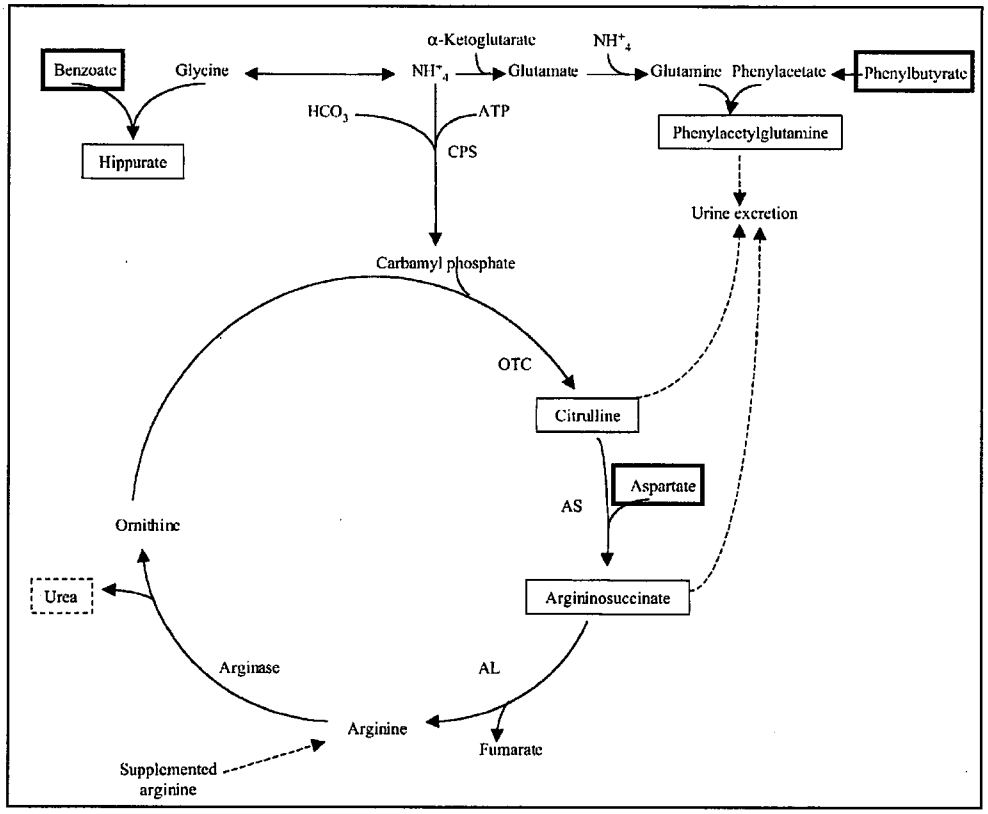


図 2.5.1.3-1 高アンモニア血症治療薬の薬剤別作用部位 *(Summar 2001)*

2) 本薬の必要性

カルグルミン酸は 1980 年、臨床的に診断された NAGS 欠損症患者の治療に初めて使用された *(Bachmann 1982)*。

本薬は、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の発症要因である CPS I を活性化し、減弱した尿素サイクルを賦活化するという既存の治療法にはない当該疾患の要因への直接的な作用により、アンモニアを尿素に変換し体外に排出する新しい薬剤である（**図 2.5.1.3-2 参照**）。

本薬は海外では NAGS 欠損症による高アンモニア血症に対する第 1 選択薬として *(Häberle 2012)*、MMA 及び PA による高アンモニア血症に対する治療薬として位置づけられいることから *(Baumgartner 2014)*、本邦においても新たな治療法として期待される。

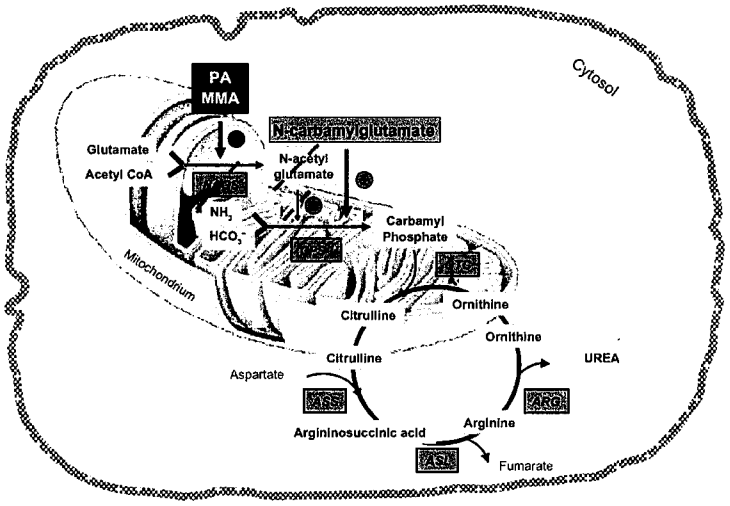


図 2.5.1.3-2　カルグルミン酸の作用部位 *(Daniotti 2011)*

2.5.1.5　カルグルミン酸の製品開発の経緯

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)*。初期には試薬グレードのものが供給されていたが、1995 年にフランスの Orphan Europe SARL 社が主導となり医薬品として開発に着手した。

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、前向きの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 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 に申請し、2010 年に「NAGS 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。

現在、フランス、ドイツ、英国、米国の他、欧州諸国を中心に 2016 年 6 月の時点で 42 ヶ国で承認されている。

2.5.1.6 カルグルミン酸の臨床開発計画

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。

2013 年 9 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、国内における本剤の第 III 相臨床試験の実施に先立ち、株式会社ポーラファルマは[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品[redacted]相談を行った（*PR-N102 対面助言記録*）。次項に主な相談事項の概略を示し

た。

なお、本剤の国内臨床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」として実施することとし第 III 相臨床試験を開始した。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。

2.5.1.7 規制当局によるガイダンス及び助言

国内における日本人NAGS欠損症及び有機酸代謝異常症患者を対象とした本薬の第III相臨床試験の実施に先立ち、株式会社ポーラファルマは[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品[redacted]相談を行った（*PR-N102 対面助言記録*）。

以下に主な相談事項の概略を示した。PMDA の助言に基づいて国内の臨床試験等の開発計画を立案及び臨床データパッケージを構築した。

1) [redacted]

[redacted]相談した。

[redacted]助言を受けた。また、[redacted]助言を受けた。

[redacted]助言を受けた。

本剤の[redacted]助言を受けた。

2) [redacted]

[redacted]相談した。

[redacted]

[redacted]助言を受けた。

3) [redacted]

[redacted]相談した。

[redacted]助言を受けた。

さらに、[redacted]助言を受けた。

2.5.1.8 臨床データパッケージ

本申請時の臨床データパッケージ（評価資料及び参考資料）を**表 2.5.1.7-1** に示した。

国内で現在継続中の日本人 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 PIII（試験番号：PRN102-P3-01）を「評価資料」とし、外国で実施された臨床試験及び臨床研究の報告書を「参考資料」として添付した。

さらに、ヒト肝細胞におけるカルグルミン酸代謝の検討（添付資料：5.3.2.2-1、5.3.2.2-2）、ヒト肝細胞及び肝ミクロソームを用いた代謝酵素に対する影響の検討（添付資料：5.3.2.2-3～5.3.2.2-5 参考資料）、外国人患者における血中薬物濃度の検討（添付資料：5.3.3.2-3～5.3.3.2-5 参考資料）及び QT 延長のリスクに関する全般的データレビュー（添付資料：5.3.5.4-3）を添付した。

本臨床データパッケージのうち、現在継続中の日本人による PIII に関しては、中間時点（NAGS 欠損症では「中間評価期が終了した時点」、有機酸代謝異常症では「登録された全ての症例が後観察期を終了又は中止した時点」）でのデータをまとめ、中間報告として添付した。

表 2.5.1.7-1 臨床試験一覧

試験の種類（実施国）	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	投与方法 投与経路	投与期間	投与例数	試験の進行状況 報告書の種類	添付資料 資料区分
BA 比較試験（仏国）	P[redacted]148	相対的 BA の検討、PK パラメータの評価	オープン 無作為化 2 剤 2 期のクロスオーバー	健康成人男性	10 時間以上の絶食後、100 mg/kg の試験薬を 250 mL 以上の水に分散し、空腹時単回経口投与	単回	12 例	完了 完全な 報告書	5.3.1.2 参考資料
マスバランス試験（瑞西）	SPC 313-1	マスバランス、PK 及び代謝の評価	オープン 非対照 単群	健康男性	^{14}C 標識カルグルミン酸散剤 100 mg/kg（約 60 μCi、^{14}C 標識カルグルミン酸散剤 30 mg に非標識体を混合）を 250 mL の水に分散、単回経口投与	単回	3 例	完了 完全な 報告書	5.3.3.1 参考資料
薬力学的試験（米国）	該当せず	尿素生成の改善の評価	非盲検	NAGS 欠損症、PA 及び MMA の高アンモニア血症患者、並びに、NAGS ヘテロ型の被験者	以下の用量を経口又は胃瘻投与 体重 < 25 kg : 100 mg/kg/日 体重≧25 kg : 2.2 g/m^2/日	3 日間	16 例	完了 簡略化された報告書	5.3.4.2-1 5.3.4.2-2 参考資料

試験の種類（実施国）	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	投与方法 投与経路	投与期間	投与例数	試験の進行状況報告書の種類	添付資料資料区分
PIII 及び PMCT（日本）	PRN102-P3-01	有効性及び安全性の評価	非無作為化 非盲検化 非対照	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	NAGS 欠損症 投与 1 日目から投与 5 日目までは 100 mg/kg/日～250 mg/kg/日を経口投与、投与 5 日目以降では個々の患者の血中アンモニア濃度、状態等を参考に適宜増減。 有機酸代謝異常症 投与 1 日目から投与 5 日目までは 100 mg/kg/日～250 mg/kg/日を経口投与、投与 5 日目（再投与 5 日目）以降、継続投与する場合は、個々の患者の血中アンモニア濃度、状態等を参考に適宜増減。 乳幼児など飲用が困難な場合、胃経管チューブを用いて速やかに投与することとした。	NAGS 欠損症 治験薬投与期及び中間評価をそれぞれ 2 週間、継続投与期は本剤の製造販売が承認され、医療機関で処方可能となる日まで。 有機酸代謝異常症 治験薬投与期を基本的に 5 日間とし、継続投与が必要と判断した場合、投与開始から 2 週間まで投与可能。 再投与期の投与期間は治験薬投与期に準じ、再投与期は本剤の製造販売が承認され、医療機関で処方可能となる日まで。	4 例	進行中	5.3.3.2-1 5.3.5.1 評価資料

試験の種類（実施国）	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	投与方法 投与経路	投与期間	投与例数	試験の進行状況 報告書の種類	添付資料 資料区分
ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ研究（欧州）	該当せず	短期投与・長期投与時の臨床的・生物学的反応のレビュー	レトロスペクティブ 非対照	NAGS 欠損症	—	7.4～248.5 ヶ月	23 例	完了 完全な報告書	5.3.3.2-2 5.3.5.4-1 参考資料
ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ観察研究（欧州）	OE-CGA001-OA2009	有効性及び安全性の評価	レトロスペクティブ 非対照	有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者	—	最大 15 日間	57 例	完了 完全な報告書	5.3.5.4-2 参考資料

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

外国人健康男性を対象に、本薬の 200 mg 分散錠（Batch No.1785: ラウリル硫酸ナトリウム 2 mg 含有製剤）（以下、200 mg 分散錠)及び散剤(原末)のバイオアベオイラビリティを検討した（**第 2.7.1.2 項 1）参照**)。

バイオアベオイラビリティの判定基準は、個体内比の対数変換後の幾何平均を用いて算出した製剤間の差に対する 90%信頼区間が C_{max} では 0.70～1.43、AUC では 0.80～1.25 の範囲内である場合、バイオアベイラビリティが同様であるとした。

200 mg 分散錠及び散剤における C_{max} に有意な差はなく、製剤間の差に対する 90%信頼区間は 0.83～1.03 であった。さらに、200 mg 分散錠及び散剤における AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ にそれぞれ有意な差はなく、製剤間の差に対する 90%信頼区間はそれぞれ 0.87～1.16 及び 0.86～1.16 であったことから、200 mg 分散錠及び散剤における C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の差に対する 90%信頼区間はいずれもバイオアベイラビリティの判定基準の範囲内であった。

また、200 mg 分散錠及び散剤における投与後 24 時間までの尿中カルグルミン酸排泄率はいずれの製剤も約 5%と低く、さらに Cl_r はいずれも約 300 mL/min で、製剤間で有意差は認められなかったことから、本薬は腎臓から排泄されることが推測された。

以上より、200 mg 分散錠及び散剤のバイオアベイラビリティは同様と考えた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 カルグルミン酸の薬物動態

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。また、本薬静脈内投与時の薬物動態パラメータが算出されていないため、本薬の生体内利用率（F）は不明であるが、臓器クリアランス、臓器血流量及び抽出率の関係から、Cl_{tot}/F や V_d/F の値は極めて高いと考えられること、さらに肝臓での除去率を 1 とした場合の Cl_h は約 1.5 L/min で、また当該試験における Cl_{tot}/F は約 5.8 L/min、CL_r は約 0.3 L/min であったことから、本薬の生体内利用率（F）は低いと推察された。

日本人患者及び外国人患者における血漿中カルグルミン酸濃度の推移から、本薬の薬物動態は日本人と外国人とで大きく変わらないと考えられた。

また、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、CYP1A2、CYP2B6、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 を阻害しないと考えられた。

2.5.3.2 カルグルミン酸の薬力学的検討

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 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/m^2/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、血漿中尿度濃度、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）及び血中［^{13}C］/［^{15}N］尿素濃度の推移を検討した（**第 2.7.2.2.2 項 5）参照**）。

NAGS 欠損症患者 2 例における血漿中アンモニア濃度は投与前に比し有意に減少又は減少傾向、血漿中尿素濃度は投与前に比し有意に増加、血漿中グルタミン濃度は投与前に比し有意に減少、血漿中［^{13}C］/［^{15}N］尿素濃度は投与前に比し有意に増加又は増加傾向であった。一方、NAGS ヘテロ型被験者 1 例における投与後の血漿中アンモニア濃度、血漿中尿素濃度及び血漿中グルタミン濃度は投与前に比し不変であったが、血漿中［^{15}N］尿素濃度は投与前に比し増加傾向であった。

PA 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 12 例中 11 例で有意に減少又は減少傾向、血漿中尿素濃度は投与前に比し 12 例中 5 例有意に増加、血漿中グルタミン濃度は投与前に比し 12 例全例で有意に減少、血漿中［^{13}C］尿素濃度は投与前に比し 11 例中 7 例で有意に増加又は増加傾向であった。

MMA 患者 1 例における投与後の血漿中アンモニア濃度及び血漿中グルタミン濃度は投与前に比し有意に減少、血漿中尿素濃度は投与前に比し不変、血漿中［^{13}C］尿素濃度は投与前に比し増加傾向であった。

以上より、NAGS 欠損症、MMA 及び PA 患者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。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要

本薬の有効性は、国内で現在継続中の 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を対象とした PIII 及び PMCT における中間評価時の成績に基づき評価した。また、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（試験番号：該当せず）及び外国人有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者を対象としたレトロスペクティブ観察研究（試験番号：OE-CGA001-OA2009）の成績も併せて評価した。

臨床的有効性試験の概要を**表** 2.5.4.1-1 に示した。

表 2.5.4.1-1 臨床的有効性試験の概要

試験の種類（実施国）	試験番号	試験デザイン	対象	投与方法 投与経路	投与期間	評価項目	投与例数	有効性解析対象例数・ｴﾋﾟｿｰﾄﾞ数※	添付資料資料区分
PIII 及び PMCT（日本）	PRN102-P3-01	非無作為化 非盲検化 非対照	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	NAGS 欠損症 投与 1 日目から投与 5 日目までは 100 mg/kg/日～250 mg/kg/日を経口投与、投与 5 日目以降では個々の患者の血中アンモニア濃度、状態等を参考に適宜増減。 有機酸代謝異常症 投与 1 日目から投与 5 日目までは 100 mg/kg/日～250 mg/kg/日を経口投与、投与 5 日目（再投与 5 日目）以降、継続投与する場合は、個々の患者の血中アンモニア濃度、状態等を参考に適宜増減。 乳幼児など飲用が困難な場合、胃経管チューブを用いて速やかに投与することとした。	NAGS 欠損症 治験薬投与期及び中間評価をそれぞれ 2 週間、継続投与期は本剤の製造販売が承認され、医療機関で処方可能となる日まで。 有機酸代謝異常症 治験薬投与期を基本的に 5 日間とし、継続投与が必要と判断した場合、投与開始から 2 週間まで投与可能。 再投与期の投与期間は治験薬投与期に準じ、再投与期は本剤の製造販売が承認され、医療機関で処方可能となる日まで。	治験薬投与期における最終評価時（投与 5 日目又は投与 2 週目のいずれか）の血中アンモニア濃度	4 例	4 例	5.3.3.2.1 5.3.5.1 評価資料

試験の種類（実施国）	試験番号	試験デザイン	対象	投与方法 投与経路	投与期間	評価項目	投与例数	有効性解析対象例数・ｴﾋﾟｿｰﾄﾞ数※	添付資料 資料区分
ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ研究（欧州）	該当せず	レトロスペクティブ 非対照	NAGS 欠損症	—	7.4～248.5 ヶ月	主要評価項目 短期及び長期投与における血漿中アンモニア濃度、血漿中グルタミン濃度、血漿中シトルリン濃度 副次評価項目 身長及び体重並びに食事の関係、身長及び体重、神経学的状態、精神運動学的状態、肝機能	23 例	21 例	5.3.3.2.2 5.3.5.4.1 参考資料
ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ観察研究（欧州）	OE-CGA001-OA2009	レトロスペクティブ 非対照	有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者	—	最大 15 日間	バイオマーカー 血漿中アンモニア濃度、血漿中アミノ酸濃度、血漿中及び尿中有機酸濃度、血漿中重炭酸濃度、血漿中及び尿中ケトン体濃度 臨床症状及びマーカー 臨床症状、神経学的状態、精神医学的状態、精神運動学的状態、肝臓の状態、呼吸器の状態	57 例	41 例 48 ｴﾋﾟｿｰﾄﾞ	5.3.5.4.2 参考資料

※有効性解析対象エピソード数はレトロスペクティブ観察研究のみ対象。

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

2.5.4.2.1 人口統計学的特性

1) NAGS 欠損症

PIII及びPMCTにおいて日本人NAGS欠損症患者は登録されなかったため、レトロスペクティブ研究における外国人 NAGS 欠損症患者の人口統計学的特性を要約した（**第2.7.3.3.1.3項1）参照**）。

性別は、男性は14例（60.9%）、女性は9例（39.1%）であった。

投与開始時年齢は、1ヶ月齢以前で9例、2～11ヶ月齢で9例、1～13歳で5例であった。

2) 有機酸代謝異常症

PIII及びPMCTにおける日本人有機酸代謝異常症患者、並びにレトロスペクティブ観察研究における外国人有機酸代謝異常症患者の人口統計学的特性について考察した。

日本人有機酸代謝異常症患者4例における年齢（平均値±標準偏差、範囲）は10.5±4.4、6～16歳、性別は全例男性、身長（平均値±標準偏差、範囲）は129.3±15.6、108～145 cm、体重（平均値±標準偏差、範囲）は29.7±11.0、17.0～43.0 kgであった（**第2.7.3.3.1.3項2）参照**）。

外国人有機酸代謝異常症患者における年齢（平均値±標準偏差、範囲）は19.8±52.4、0～265ヶ月（0～22歳）、性別はやや男性が多く、1日目の体重（平均値±標準偏差、範囲）は8.6±14.8、1.9～75.3 kgであった（**第2.7.3.3.1.3項2）参照**）。

日本人有機酸代謝異常症患者の例数が4例と極めて少ないことから両集団の比較は困難であるが、日本人有機酸代謝異常症患者における年齢、身長及び体重の範囲は外国人有機酸代謝異常症患者における範囲を超えるものはなかった。

2.5.4.2.2 疾患の特性

1) NAGS 欠損症

PIII及びPMCTにおいて日本人NAGS欠損症患者は登録されなかったため、レトロスペクティブ研究における外国人 NAGS 欠損症患者の疾患の特性を要約した（**第2.7.3.3.1.3項1）参照**）。

NAGS欠損症患者における遺伝子変異による診断は、23例中19例にDNA検査でNAGS遺伝子変異が確認された。ホモ型NAGS遺伝子変異は14例に、ヘテロ型NAGS遺伝子変異は4例に認められ、残り1例は主治医よりNAGS欠損症と遺伝子診断されたと口頭で報告された患者であった。

2) **有機酸代謝異常症**

PIII及びPMCTにおける日本人有機酸代謝異常症患者、並びにレトロスペクティブ観察研究における外国人有機酸代謝異常症患者の疾患の特性を比較した。

日本人有機酸代謝異常症における診断分類（MMA、PA及びIVA）の割合はそれぞれ25.0%、50.0%及び25.0%、高アンモニア血症の治療に関する併用薬「有」の割合は50.0%、肝移植「有」はなかった。一方、診断分類別酵素活性や遺伝子診断に関する情報は収集されなかった（**第2.7.3.3.1.3項2）参照**）。

外国人有機酸代謝異常症患者における診断分類（MMA、PA及びIVA）の割合はそれぞれ51.2%、39.0%及び9.8%、アンモニア除去療法「有」の割合は43.8%であった（**第2.7.3.3.1.3項2）参照**）。

診断分類別酵素活性は、MMAでは測定された21例中10例におけるメチルマロニルCoAムターゼの酵素活性は全例とも基準値未満、PAでは測定された16例中6例におけるプロピオニルCoAカルボキシラーゼの酵素活性は1例で基準値超、5例で基準値未満であった（**第2.7.3.3.1.3項2）参照**）。

診断分類別遺伝子診断は、MMAと診断されかつDNA検査が実施された患者（21例中15例）のうちMMAと遺伝子診断された患者の割合はデータを得られた12例のうち12例（100.0%）、PAと診断されかつDNA検査が実施された患者（16例中9例）のうちPAとDNA診断された患者の割合は100.0%であった。一方、IVA患者における1例で遺伝子検査が実施されたが、確定診断に至らなかった（**第2.7.3.3.1.3項2）参照**）。

有機酸代謝異常症の診断分類は、日本人の症例数が外国人の症例数に比し少数であったため厳密な比較はできないが、日本人ではPAが、外国人ではMMAが多かった。高アンモニア血症の治療に関する併用薬「有」の割合は日本人及び外国人とも同程度であった。また、日本人患者で収集されなかった診断分類別酵素活性は、外国人MMA及びPA患者ともにおよそ半数の症例で測定され、MCM及びPCCのいずれの酵素活性も基準値未満が多く、さらに診断分類別遺伝子診断は全症例で実施されていないものの、治験責任医師による診断との一致率は外国人MMA及びPA患者ともに100.0%と極めて高い値であった。

2.5.4.2.3 試験対象集団と市販後投与集団との相違

NAGS欠損症はCPS I欠損症と類似した臨床所見を呈することから、確定診断には遺伝子解析又は肝生検による肝臓内酵素活性の測定が必須であるが、本邦における本疾患の遺伝子解析の実施環境が十分整備されておらず、また肝生検は患者への侵襲が極めて高いことから、本邦の臨床現場におけるNAGS欠損症の有用な確定診断法が確立されていない。このような現状を踏まえ、現在継続中の日本人NAGS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PIII及びPMCTでは、NAGS欠損症の診断は生化学的検査によりNAGS欠損症又はCPS Iのいずれか疑いのある患者とした。

有機酸代謝異常症（MMA、PA 及び IVA）に関しては本邦において確定診断法が確立され臨床現場で一般的に用いられていることから、PIII 及び PMCT においても同じ方法を用いた。

高アンモニア血症の診断基準値に関しては、PIII 及び PMCT の計画当時、本邦の学会等による統一基準値が明確になっていなかったため当該治験においては血中アンモニア濃度が実施医療機関の基準値上限を超えた場合を高アンモニア血症と定義した。

PIII 及び PMCT における NAGS 欠損症、有機酸代謝異常症及び高アンモニア血症の診断法は本邦の臨床現場の実態に則した方法であり、試験対象集団と市販後投与集団との相違はないと考えた（**第 2.7.3.3.1.4 項参照**）。

2.5.4.3 試験デザイン

2.5.4.3.1 患者選択

試験ごとの選択基準を**表 2.5.4.3.1-1** に示した。

選択基準のうち、NAGS 欠損症に関しては、本邦における PⅢ及び PMCT においては「生化学的検査により NAGS 欠損症が疑われる患者」と設定した。生化学検査により NAGS 欠損と CPS I 欠損症までの絞り込みは可能であるが、両疾患の鑑別には遺伝子診断よる確定診断が必要となる。しかし**第 2.7.3.1.2 項 1）**に示すとおり、本邦において、現時点では遺伝子診断による確定診断法が実用段階になく、NAGS 欠損症及び CPS I 欠損症の鑑別は医療現場においてほとんど行われていないという現状を踏まえて当該基準を設定した。なお、外国では遺伝子診断による確定診断法が確立されている状況ではあるものの、遺伝子検査による診断が選択基準として明記されておらず、**第 2.5.4.2.2 項 1）**に示すとおり、レトロスペクティブ研究において遺伝子診断により確定診断された症例は 23 例中 19 例であり、遺伝子検査が全例で実施されていなかったことから、本剤による治療を開始する際に遺伝子検査による確定診断は必須とはされていない。以上のことから、NAGS 欠損症患者の選択において国内外で差異はないと考えた。

有機酸代謝異常症に関しては、国内外ともに「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と診断された患者」と設定した。これらの疾患は生化学的検査による確定診断が可能であり、国内外ともに差異はないと考えた。

高アンモニア血症に関しては、本邦における PⅢ及び PMCT では NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症ともに「登録時の血中アンモニア濃度が実施医療機関の基準値上限を超えている患者」と設定した。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においては、高アンモニア血症の診断基準を選択基準に設定しなかったが、血中アンモニア濃度の投与前値が正常範囲を超えていた症例は 21 例中 17 例、正常範囲内であった症例は 21 例中 3 例（残り 1 例は欠測）［**第 5.3.5.4.1 項 Table 4 参照**］であった。当該試験はレトロスペクティブ研究であったため、事前に基準値を設定していなかったが、血中アンモニ

ア濃度の投与前値はほとんどの患者で正常範囲を超えていた。また、外国人有機酸代謝異常症患者を対象としたレトロスペクティブ観察研究において、血中アンモニア濃度の投与前値が 60 μmol/L（基準値上限）を超える患者と設定した。外国人 NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症患者における高アンモニア血症の選択基準は試験ごとに若干差異はあるものの、いずれの患者においても基準値上限を超えていることを目安に組み入れられたことから、国内外における高アンモニア血症の選択基準に概ね差異はないと考えた。

表 2.5.4.3.1-1 試験ごとの選択基準の要約

試験の種類	PIII 及び PMCT	ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ研究	ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ観察研究
対象疾患	NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症	NAGS 欠損症	有機酸代謝異常症
試験番号	PRN102-P3-01	該当せず	OE-CGA001-OA2009
選択基準	1) 以下の①又は②のいずれかに該当する患者 ① 生化学的検査によりNAGS欠損症が疑われる患者[1] ② 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 2) 登録時の血中アンモニア濃度が実施医療機関の基準値上限を超えている患者	NAGS 欠損症と診断され、カルグルミン酸を 1 回以上投与された患者	1) プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症又はイソ吉草酸血症と診断されたもの 2) カルグルミン酸が投与され、少なくとも 1 つ以上の完全な有機酸代謝異常症代償不全エピソード中に高アンモニア血症が報告されたもの 3) カルグルミン酸投与前に 60 μmol/L を超える高アンモニア血症

第 2.7.3.3.1.1-1 表 2.7.3.3.1.1-1 から引用

[1] NAGS 欠損症が疑われる患者が組み入れられ、遺伝子解析の同意が得られた場合には、別途計画を定め、遺伝子解析を委託することとした。遺伝子解析が実施された場合は、遺伝子解析結果を踏まえて有効性及び安全性を評価することとした。

2.5.4.3.2 用法・用量及び試験期間

1) NAGS 欠損症

PIII及び PMCT（試験番号：PRN102-P3-01）において日本人 NAGS 欠損症患者は登録されなかったが、本邦における用法・用量は次のように計画した。

NAGS 欠損症における用量は、米国及び欧州添付文書 *(CARBAGLU August 2013、CARBAGLU 24/04/2013)* を参考に、初回用量は「100 mg/kg/日～250 mg/kg/日」、それ以降の用量は治験責任医師又は治験分担医師の判断により個々の患者の血中アンモニア濃度、状態等を参考に適宜増減するとした。また、用法についても同様に、米国及び欧州添付文書 *(CARBAGLU August 2013、CARBAGLU 24/04/2013)* を参考にして、1 日 2～4 回に分割し、経口投与することとした。錠剤を分割する場合も含め（錠剤に 3 本の割線あり）、1 錠当たり約 2.5 mL 以上の水に懸濁し、速やかに経口投与することとした。乳幼児など飲用が困難な場合、胃経管チューブを用いて速やかに投与するすることとした（**第 2.7.3.1.3.1 項参照**）。

試験期間は、投与期間として「治験薬投与期（2 週間）」「中間評価期（2 週間）」及び「継続投与期（本剤の製造販売が承認され、医療機関で処方可能となる日まで）」とした。

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（試験番号：該当せず）における用量は、レトロスペクティブ研究のため事前に規定していないが、初回用量は、100 mg/kg/日～250 mg/kg/日の範囲内の患者が 23 例中 17 例、＞250 mg/kg/日の患者が 4 例、＜100 mg/kg/日の患者が 2 例であった。最終用量は全例で＜100 mg/kg/日であった。また、用法は確認できなかった。

試験期間は事前に規定していないが、投与期間は高アンモニア血症の急性期治療に相当する期間を短期投与として投与開始から 7 日まで、その後引き続き実施された維持療法を含む総投与期間（投与開始時から取得できたデータの最終時点まで）を長期投与として設定し評価を行った。長期投与の期間は 7.4 ヶ月～248.5 ヶ月であった。

2) 有機酸代謝異常症

PIII及び PMCT（試験番号：PRN102-P3-01）における日本人有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者に対する用法・用量は、日本人 NAGS 欠損症と同様の用法・用量とした（**前項参照**）。

試験期間は、「治験薬投与期（最大 2 週間）」及び「後観察期（2 週間）」（再投与が必要な場合は、再投与期及び再投与後観察期）から構成した。

外国人有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者を対象としたレトロスペクティブ観察研究（試験番号：OE-CGA001-OA2009）における用法・用量は事前に規定してい

ないが、試験期間は、投与期間として1エピソードあたりの最大15日間とした。

2.5.4.3.3 有効性評価項目

試験ごとの有効性評価項目を**表 2.5.4.3.3-1** に示した。

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PIII及びPMCT（試験番号：PRN102-P3-01）では、「治験薬投与期における最終評価時（投与5日目又は投与2週目のいずれか）の血中アンモニア濃度」を有効性評価項目に設定した。

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（試験番号：該当せず）では、「血漿中アンモニア濃度」「血漿中グルタミン濃度」及び「血漿中シトルリン濃度」を有効性主要評価項目に、「身長・体重及び食事の関係」「身長・体重」「神経学的状態」「精神運動学的状態」及び「肝臓の状態」を有効性副次評価項目に設定した。

外国人有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者を対象としたレトロスペクティブ観察研究（試験番号：OE-CGA001-OA2009）では、「血漿中アンモニア濃度」を有効性主要評価項目に、「血漿中アミノ酸濃度」「血漿中・尿中有機酸濃度」「血漿中重炭酸濃度」「血漿中・尿中ケトン体濃度」「臨床症状」「神経学的状態」「精神医学的状態」「精神運動学的状態」「肝機能の状態」及び「呼吸機能の状態」を有効性副次評価項目に設定した。

表 2.5.4.3.3-1 試験別の有効性評価項目

実施国	日本		外国	
試験の種類	PIII 及び PMCT		ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ研究	ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ観察研究
対象患者	NAGS 欠損症	有機酸代謝異常症	NAGS 欠損症	有機酸代謝異常症
試験番号	PRN102-P3-01		該当せず	OE-CGA001-OA2009
血中アンモニア濃度/血漿中アンモニア濃度	○	○	●	●
血漿中アミノ酸濃度			●※	○
血漿中・尿中有機酸濃度				○
血漿中重炭酸濃度				○
血漿中・尿中ケトン体濃度				○
身長・体重 Z スコア及び食事療法の関係			○	
身長・体重 Z スコア			○	
臨床症状				○
神経学的状態			○	○
精神医学的状態				○
精神運動学的状態			○	○
肝臓の状態			○	○
呼吸器の状態				○

第 2.7.3.1.5 項表 2.7.3.1.5-1 から引用
●は有効性主要評価項目を示す。
※：血漿中グルタミン濃度及び血漿中シトルリン濃度を測定した。

2.5.4.4 有効性の結果

2.5.4.4.1 NAGS 欠損症に対する有効性

PIII及び PMCT（試験番号：PRN102-P3-01）において日本人 NAGS 欠損症患者は登録されなかったため、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（試験番号：該当せず）における結果をもとに本薬の有効性を検討した。有効性解析対象例数は 21 例であった。

有効性主要評価項目である血漿中アンモニア濃度は本薬投与後速やかに減少し、短期投与時（投与開始後 7 日まで）では著しく高値であった 1 例（1428 μmol/L）を除いた多くの患者で投与後 24～48 時間後にほぼ正常範囲に達し、著しく高値であった 1 例についても投与後 3 日までには正常範囲に達した。その後の維持療法のための長期投与（継続投与 7.4 ヶ月～248.5 ヶ月）においても短期投与時での血漿中アンモニア濃度を維持した。

さらに、血漿中グルタミン濃度は本薬短期投与時で減少し、長期投与時においても短期投与時の血漿中グルタミン濃度を概ね維持した。また、血漿中シトルリン濃度は本薬短期投与後に減少傾向を示し、長期投与時では正常化の傾向であった。

有効性副次評価項目である身長・体重のZスコア及び食事療法の関係に関しては、維持療法における長期間の蛋白摂取制限が成長・発達に影響を及ぼすことが既存の治療法の課題である。そこで、本剤の長期投与における有用性を検討する目的で、“本剤の長期投与により蛋白摂取量が増加し患者の発育状態の改善につながる”という仮説に基づき、カロリー摂取量が身長及び体重に及ぼす影響を解析した。しかし実際には、カロリー摂取量の記録及び報告は不定期で、さらにそれらの報告は高アンモニア血症発症の初回報告時に限られたため、解析には限界があり、本剤の長期投与との直接的な関連性は示せなかった。そこで、蛋白制限療法の軽減と身長・体重との関連性を探索的に解析したところ、身長及び体重の改善と蛋白摂取制限なしとの関連性が認められた。身長及び体重のZスコアの変化については、長期投与時の身長及び体重のZスコアに改善が認められた。さらに、長期投与時の神経学的状態については有意な改善が認められた。精神運動学的状態及び肝臓の状態の改善では有意な改善は認められなかったが、いずれの状態も悪化した症例はなかった。

また、Kimは韓国人NAGS欠損症患者（1例）における本剤（Carbaglu®）の有効性を次のように報告している *(Kim 2015)*。

当該患者は生後8ヶ月目に、食欲不振、嘔吐及び眠気を発症した。血中アンモニア濃度は800 μmol/L（正常範囲：11-32 μmol/L）、血漿中グルタミン濃度は1117 μmol/L（正常範囲：376-709 μmol/L）、血漿中アルギニン濃度は51 μmol/L（正常範囲：6-140 μmol/L）、血漿中シトルリン濃度は7 μmol/L（正常範囲：10-45 μmol/L）であった。尿中オロト酸濃度は1.77 μmol/mol Cr（正常範囲：0.2-6 μmol/mol Cr）であった。

当該患者は救急管理後、低蛋白食、安息香酸ナトリウム（250 mg/kg/日）、L-カルニチン（100 mg/kg/日）及びシトルリン（100 mg/kg/日）による補助療法を受けていた。

2歳の時、*CPS I* 遺伝子解析で正常であったが、*NAGS* 遺伝子に2種類の変異が確認された（**図2.5.4.4.1-1参照**）。

その後の治療経過を**図2.5.4.4.1-2**に示した。治療法は、必須アミノ酸補給を伴う低蛋白食（1.0 g/kg/日）、安息香酸ナトリウム、L-カルニチン及びシトルリン投与であった。頻回の高アンモニア血症のため、1日あたりの総蛋白摂取量を増量できなかった。

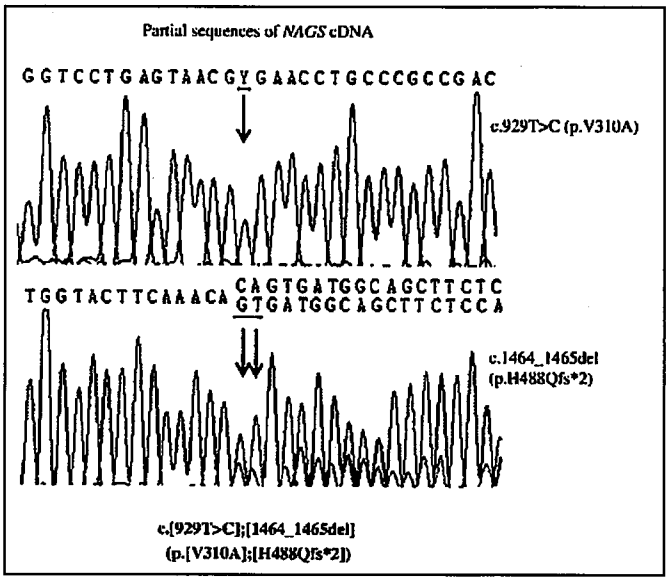


図 2.5.4.4.1-1 韓国人 NAGS 欠損症患者における *NAGS* 遺伝子の部分配列
[*Kim 2015* の Figure 1 から引用]

2 歳以降の治療法は安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム（250 mg/kg/日）、L-カルニチン、及びアルギニン（100 mg/kg/日）投与に変更したが、当該治療中も 3～4 ヶ月毎にウイルス感染、飢餓又は蛋白豊富な食品摂取により高アンモニア血症（112-357 μmol/L）が再発した。高アンモニア血症発症時は、蛋白摂取量を 0-0.5 g/kg/日まで減量させ、グルコース（7-10 mg/kg/日）及び脂質（1 g/kg/日）の補給、並びに安息香酸ナトリウム（250-500 mg/kg/日）及びフェニル酪酸ナトリウム（350-400 mg/kg/日）の増量を行った。

当該患者は、痙攣、軽度の精神発達遅滞及び注意欠陥多動性障害を含む神経精神学的障害を罹患し、成長は体重増加不良とともに減速していた。

8.1 歳の時、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム及びアルギニン投与を中止するとともに、本剤 100 mg/kg/日を 4 回に分割投与する治療を開始した。

本剤による治療開始から 4 ヶ月間、高アンモニア血症エピソードはなく、蛋白制限を必要とせず 1 日あたりの蛋白摂取量が 2 g/kg/日まで増量された。以降も本剤による治療は継続された。

9 歳の時（本剤による治療開始から 1 年後）、血漿中アンモニア濃度は正常範囲（10-14 μmol/L）を維持し、BMI 及び成長速度も増加した。その後の 5 ヶ月間、重度の代謝不全の発症もなく、本剤を 75 mg/kg/日まで減量した。

尿素サイクル異常症の長期的治療においては、蛋白摂取制限、アンモニア除去剤の併用、及び一部の患者では肝臓移植を必要とし、高アンモニア血症の発症を防ぐために健全な成長の抑制を余儀なくされる。しかし、NAGS 欠損症患者に対する本剤投与を早期から開始することによって、良好な治療効果が得られるとともに、他のいずれの治療介入も要さずに良好な予後が得られることが期待される。

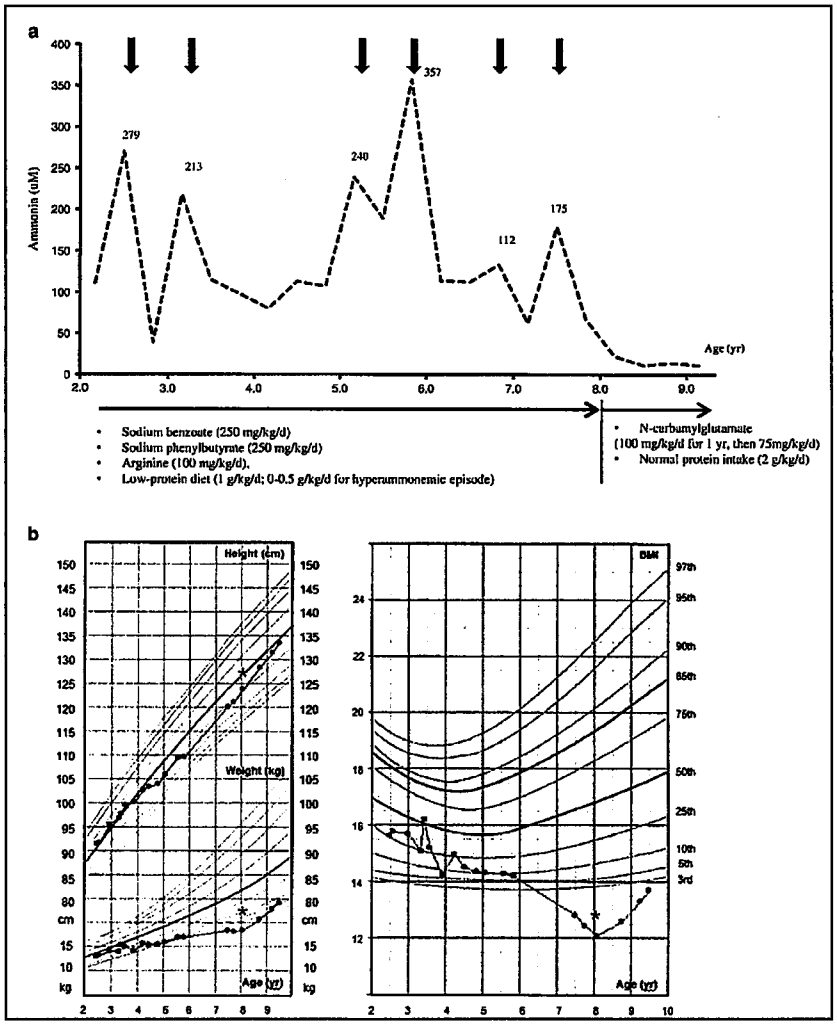


図 2.5.4.4.1-2　韓国人 NAGS 欠損症患者における血中アンモニア濃度、身長及び BMI の推移［*Kim 2015* の Figure 2 から引用］

2.5.4.4.2 有機酸代謝異常症に対する有効性

日本人有機酸代謝異常症患者を対象としたPIII及びPMCT、及び外国人有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者を対象としたレトロペクティブ観察研究における血漿中アンモニア濃度の要約統計量（有効性解析対象集団）を**表** 2.5.4.4.2-1 に、外国人有機酸代謝異常症及び診断分類別血漿中アンモニア濃度の正常範囲への到達時間を**表** 2.5.4.4.2-2 に、また、血漿中アンモニア濃度の推移図/箱ひげ図を日本人及び外国人それぞれ**図** 2.5.4.4.2-1 及び**図** 2.5.4.4.2-2 に示した。

本薬投与後の血漿中アンモニア濃度は、日本人及び外国人有機酸代謝異常症患者ともに速やかに減少し、日本人有機酸代謝異常症患者における最終評価時の血漿中アンモニア濃度は投与前（登録時）に比し減少し、投与後約2時間で4例中3例が基準値内に到達して、残りの1例も投与5日後にほぼ基準値内に到達した。外国人有機酸代謝異常症患者における最終評価時の血漿中アンモニア濃度は投与前に比し著明に減少し、正常範囲への到達時間の平均±標準偏差は58.7±72.9時間であり、69.0%の症例が2日以内、81.0%の症例が3日以内であった。

表 2.5.4.4.2-1 日本人及び外国人有機酸代謝異常症患者における血中/血漿中アンモニア濃度の要約統計量

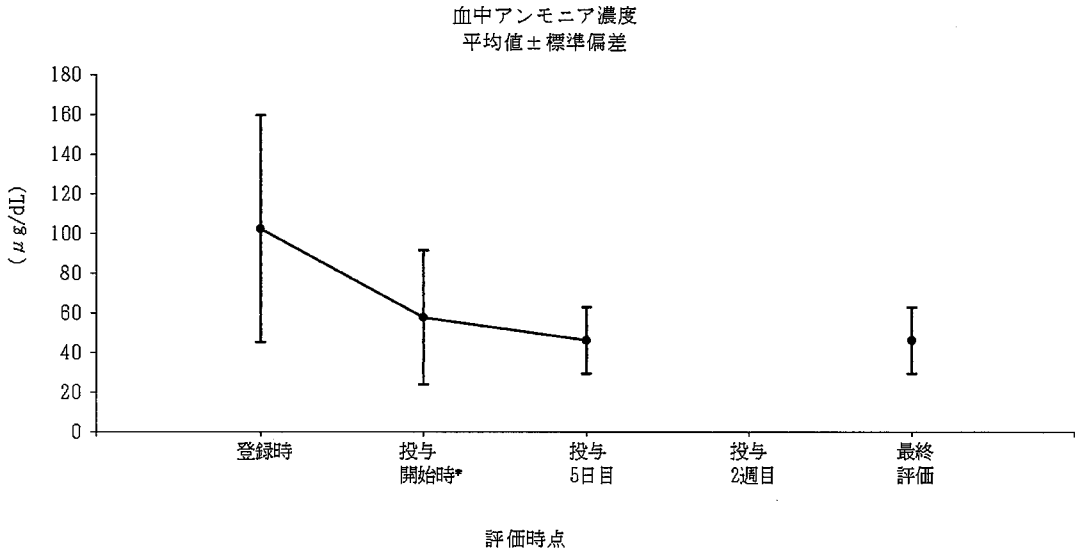
	血中/血漿中アンモニア濃度[注1)]			
	日本人	N	外国人	N[注2)]
投与前	102.5±57.2	4	350.7±321.3	48
投与開始時/投与1日目[注3)]	57.8±33.9	4	227.6±163.9	32
投与5日目	46.3±16.7	4	51.9±26.5	17
最終評価時	46.3±16.7	4	58.5±31.3	48

第 2.7.3.3.2.2.1 **項表** 2.7.3.3.2.2.1-1 及び**表** 2.7.3.3.2.2.1-3 並びに**第** 5.3.5.4.2 **項** Table14.2.2.2.1 を改変

注1）単位：［日本人］μg/dL、［外国人］μmol/L

注2）エピソード数でカウント

注3）日本人の場合は投与開始時（原則として治験薬初回投与後2～4時間後）、外国人の場合は投与1日目で表示



*：原則として治験薬初回投与後 2～4 時間後

図 2.5.4.4.2-1 日本人有機酸代謝異常症患者における評価時点別及び最終評価時の血中アンモニア濃度の推移図－有効性解析対象集団－［第 5.3.5.1 項図 11.4.1-1 から引用］

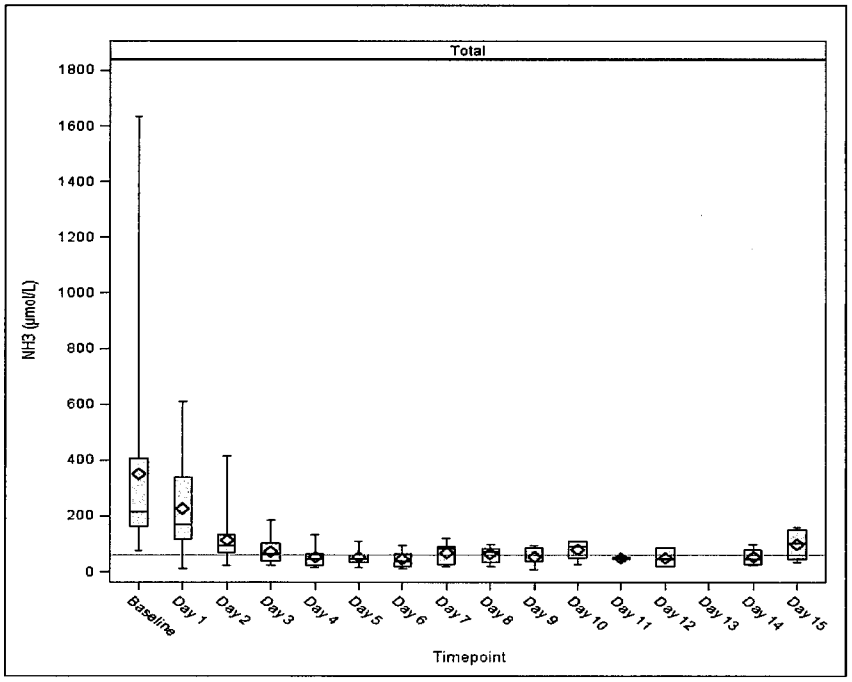


図 2.5.4.4.2-2 外国人有機酸代謝異常症患者における投与日別血漿中アンモニア濃度の箱ひげ図－有効性解析対象集団－

［図中の線：血漿中アンモニア濃度 60 μmol/L（第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.3.1 から引用）］

表 2.5.4.4.2-2 外国人有機酸代謝異常症患者における有機酸代謝異常症及び診断分類別血漿中アンモニア濃度の正常範囲への到達時間－有効性解析対象集団－

Reference unit: Episode	Confirmed Diagnosis			All
	IVA N=4	MMA N=25	PA N=19	N=48
Time to achieve NH_3 level 60 µmol/L or below				
<6 hours	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.5%)	2 (4.8%)
[6-12[hrs	0 (0.0%)	1 (5.0%)	2 (10.5%)	3 (7.1%)
[12-24[hrs	0 (0.0%)	3 (15.0%)	1 (5.3%)	4 (9.5%)
]24-36[hrs	1 (33.3%)	5 (25.0%)	3 (15.8%)	9 (21.4%)
[36-48[hrs	1 (33.3%)	3 (15.0%)	5 (26.3%)	9 (21.4%)
2 days	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)
]48-60[hrs	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)	2 (4.8%)
[60-72[hrs	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
3 days	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
[84-96[hrs	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
4 days	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
]96-108[hrs	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (2.4%)
+5 days	0 (0.0%)	1 (5.0%)	3 (15.8%)	4 (9.5%)
Missing data	1	5	0	6
Time to achieve NH_3 level 60 µmol/L or below (hours)				
N	3	20	19	42
Mean (SD)	55.1 (35.9)	45.9 (35.9)	72.7 (101.0)	58.7 (72.9)
Median	40.5	37.5	36.0	36.5
Q1 - Q3	28.8 - 96.0	25.4 - 53.5	14.0 - 55.5	24.0 - 55.5
Range	28.8 - 96.0	7.7 - 168.0	0.3 - 325.9	0.3 - 325.9
Time to achieve NH_3 level 60 µmol/L or below (days)				
N	3	20	19	42
Mean (SD)	2.3 (1.5)	1.9 (1.5)	3.0 (4.2)	2.4 (3.0)
Median	1.7	1.6	1.5	1.5
Q1 - Q3	1.2 - 4.0	1.1 - 2.2	0.6 - 2.3	1.0 - 2.3
Range	1.2 - 4.0	0.3 - 7.0	0.0 - 13.6	0.0 - 13.6

[第 5.3.5.4-2 項 Table 36 から引用]

外国人有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者を対象としたレトロペクティブ観察研究における有効性副次評価項目のうち、有機酸代謝異常症の代謝不全の状態を示す項目（血漿中・尿中有機酸濃度、血漿中重炭酸濃度、血漿中・尿中ケトン濃度）に関しては全体的にバラツキが大きかった。これは利用可能なデータが少なかったことにも起因するが、本剤投与時の有機酸の代謝不全の程度が患者により様々であったことが反映されたものとも考えられる。一方で、本剤の薬効の主要な指標である血中アンモニア濃度に関しては一貫した低下が示されたことから、本剤が有機酸の代謝不全の程度に関わらず有効に作用したものと考えられた。

有機酸代謝異常症の 3 疾患（MMA、PA 及び IVA）、年齢群（新生児、非新生児）、1 日目の用量のカテゴリー別及びアンモニア除去剤の併用有無について部分集団による結果の比較検討を実施したところ、いずれの集団に対しても、本剤は有効性を示した。

2.5.4.4.3 有効性の結論

急性期の高アンモニア血症の治療においては、速やかな処置が施されない場合には脳浮腫や昏睡を呈し死亡に至るか、中等度から重度の不可逆的な神経性及び精神神経障害を来たすことが多く、血中アンモニア濃度をいかに迅速に正常範囲まで低下させるかが治療上極めて重要である。日本人有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者、外国人有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者、及び外国人NAGS欠損症患者を対象としたいずれの試験・研究においても、本剤投与後に血中アンモニア濃度の速やかな低下が認められ、血中アンモニア濃度の正常範囲への到達時間は大半の患者で本剤投与後2日～3日以内であった。

NAGS欠損症では、尿素サイクルを活性化する酵素の遺伝子欠損により尿素生成機能障害が一生涯継続する。また、重度の有機酸代謝異常症においては、慢性的な高アンモニア血症を呈するケースがある。これらの患者に対しては急性期の治療に引き続き、維持療法による血中アンモニア濃度の上昇抑制が重要となる。しかし既存の維持療法として代表的な食事療法（蛋白制限療法）においては、血中アンモニア濃度の上昇抑制を優先するために長期間に及ぶ蛋白摂取不足に起因する長期的成長パラメータ（身長・体重）や精神運動等の発達障害を招くといった医療上看過できない問題が発生する可能性がある。さらに、食事療法は患者の日常的な食生活に対し大きな制限を課すために、患者及び家族のQOLが不良となる点でも問題がある。

本剤は、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において、急性期治療に引き続き行われた長期投与(7.4ヶ月～248.5ヶ月)による維持療法において、蛋白摂取制限のない条件下でその後の血中アンモニア濃度の上昇を抑制した。また、成長パラメータ（身長・体重）及び神経学的状態に関して有意な改善を示し、発達障害の改善が認められた。

上述の効果は、韓国人NAGS欠損症患者の症例報告（*Kim 2015*）においても同様に確認された。

外国人有機酸代謝異常症患者の部分集団における有効性の結果解析において、本剤による治療は、有機酸代謝異常症の3疾患（MMA、PA及びIVA）、年齢群（新生児、非新生児）、1日目の用量のカテゴリー別及びアンモニア除去剤の併用有無のいずれの集団においても、良好な結果を示した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 薬理学的分類に特徴的な有害事象

本剤は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における血中アンモニア濃度を減少させる作用を有する薬剤である。

現在、本剤と同じ薬理作用を有する薬剤はないが、先天代謝異常に起因する高アンモニア血症、血中アンモニア濃度の上昇抑制又は低下に対する適応症を有する薬剤としては、「アルギU®配合顆粒 *(味の素製薬)*」「アルギU®点滴静注20 μg *(エイワイファーマ・味の素製薬 2013a)*」「アルギメート®点滴静注 10% *(エイワイファーマ・味の素製薬 2013b)*」及び「ブフェニール®錠500 mg、ブフェニール®顆粒94% *(オーファンパシフィック 2014)*」がある。

「アルギU®配合顆粒」や「アルギU®点滴静注20 μg」では、頻度は0.1～5%未満又は不明であるが、消化器系（嘔気、下痢、悪心・嘔気）、皮膚系（そう痒感）、肝臓系（肝機能異常）、精神神経系副作用（眠気）や過敏症（発疹、蕁麻疹）が報告されている。

「アルギメート®点滴静注 10%」では、頻度は不明であるが、精神神経系（しびれ感、顔つっぱり感、熱感、頭痛等）、消化器系（悪心・嘔吐等）や循環器系副作用（心悸亢進、胸部不快感）が報告されている。

「ブフェニール®錠500 mg、ブフェニール®顆粒94%」では、頻度が1～10%未満の副作用として、内分泌系（体重増加）、消化器系（嘔吐）、感覚器系（味覚倒錯）、呼吸器（肺炎）、泌尿器（月経障害など）やその他（体臭）、頻度が1%未満の副作用として、内分泌系（肥満）、精神神経系（頭痛）、消化器系（悪心、膵炎、腹痛）、皮膚系（毛髪障害）、感覚器系（脊椎固定、腱障害、背部痛）、血液（斑状出血）、呼吸器（鼻炎）、泌尿・生殖器系（失禁）、やその他（感染、薬物相互作用）が報告されている。

2.5.5.2 非臨床における毒性学的情報及び製品の品質に関する情報

2.5.5.2.1 非臨床における毒性学的情報

カルグルミン酸の安全性を、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験により評価した。また、カルグルミン酸の不純物である5-HPA及びDiazaについて遺伝毒性試験を実施した。毒性試験は全てGLPを遵守して実施した。

毒性試験の一覧を**表2.5.5.2.1-1**に示した。

表 2.5.5.2.1-1 毒性試験一覧

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	試験番号
単回投与毒性試験	Ico ラット	経口	単回	703、1407、2811、2806	800/005
	Ico ラット	静脈内	単回	21、70.3、238.6	800/008
反復投与毒性試験	SD ラット	経口	14 日	0、250、500、1000、2000	20329 TSR
	SD ラット	経口	26 週間	0、500、1000	20330 TSR
Ames 試験	ネズミチフス菌	In vitro	-	0～5000μg/plate	800/001
	ネズミチフス菌	In vitro	-	0～5000μg/plate	800/010
染色体異常試験	ヒト末梢リンパ球	In vitro	-	0、46、144、450、1408μg/mL	800/009
	ヒト末梢リンパ球	In vitro	-	0～1000μg/ml	[redacted]-R[redacted]0904
	ヒト末梢リンパ球	In vitro	-	0、313.9、560.2、1000μg/ml	[redacted]-R[redacted]1108
小核試験	SD ラット	経口	単回	690、1240、2210、3940、7040	800/004
	SD ラット	経口	単回	0、2000、7000	[redacted]-R[redacted]0505
	SD ラット	経口	28 日間	0、500、1000	20334 MAR
がん原性	SD ラット	経口	104 週間	0、100、300、1000	37470 TCR
雌受胎能及び胚・胎児発生	SD ラット	経口	雌：交配前 15 日～妊娠 17 日	0、500、2000	23288 RSR

表 2.5.5.2.1-1 毒性試験一覧（続き）

試験の種類	動物種 系統	投与 方法	投与期間	投与量（mg/kg）	試験番号
雄受胎能（幼若ラット26週間反復投与毒性試験の一部として実施）	SD ラット	経口	28 週間（26 週間＋2 週間）	0、500、1000	20330 TCR
胚・胎児発生	NAW ウサギ	経口	妊娠 6 日～妊娠 18 日	0、250、1000	24241 RSL
出生前後の発生並びに母体の機能	SD ラット	経口	妊娠 6 日～出産後 21 日	0、500、2000	24242 RSR
その他の毒性試験（不純物：5-HPA）					
復帰突然変異	ネズミチフス菌・大腸菌	In vitro	-	0、50、150、500、1500、5000μg/plate	[redacted]-R[redacted]0804
染色体異常	ヒト末梢リンパ球	In vitro	-	0、312.5、625、1250、2500、5000μg/plate	[redacted]-R[redacted]0906
小核試験	OF1 マウス	経口	2 回投与	雄：312.5、625、1250 雌：500、1000、2000	FSR-[redacted]1003
コメット試験 1&2	OF1 マウス	経口	2 回投与	肝臓：312.5、625、1250 胃：625、1250 雄：30、100、300、600	FSR-[redacted]1004 FSR-[redacted]1003
その他の毒性試験（不純物：Diaza）					
復帰突然変異	ネズミチフス菌	In vitro	-	0、50、150、500、1500、5000μg/plate	FSR-[redacted]1001

SD ラット：Sprague Dawley rat

NZW ウサギ：New Zealand White rabbit

2.5.5.2.2 製品の品質に関する情報

現在、製品の品質に関わる安全性の情報は得られていない。

2.5.5.3 患者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.3.1 患者集団の特徴

安全性評価は、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PIII及びPMCT（試験番号：PRN102-P3-01）、外国人高アンモニア血症患者を対象とした薬力学的試験（試験番号：該当せず）、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（試験番号：該当せず）、外国人有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者を対象としたレトロスペクティブ観察研究（試験番号：OE-CGA001-OA2009）、並びに外国人患者における有害事象のまとめ（試験番号：該当せず）を用いて評価した。

安全性解析対象集団は、PIII及びPMCTでは①治験薬が1回以上投与され、②安全性が1回以上評価されている症例のうち、重大なGCP違反症例を除外した症例、レトロスペクティブ観察研究では試験薬を1回以上投与された患者とした。また、薬力学的試験及びレトロスペクティブ研究では、事前に規定していない。

NAGS欠損症における患者集団については、日本人及び外国人ともにNAGS欠損症の診断に遺伝子検査は必須ではないと考えられたことから、日本人及び外国人における試験対象集団は有効性解析対象集団と同様、市販後投与対象集団と差異はないと考えた（**第2.5.4.2.2項1)、第2.5.4.2.3項、第2.5.4.3.1項参照**）。

有機酸代謝異常症における患者集団については、MMA、PA及びIVAが生化学的検査により診断可能であることから、日本人及び外国人における試験対象集団は有効性解析対象集団と同様、市販後投与対象集団と差異はないと考えた（**第2.5.4.2.3項、第2.5.4.3.1項参照**）。

高アンモニア血症における患者集団については、日本人NAGS欠損症及び有機酸代謝異常症患者ではともに「血中アンモニア濃度が実施医療機関の基準値上限を超えている患者」とした。また、外国人NAGS欠損症患者では事前に血中アンモニア濃度の基準値を設定していなかったが、投与前値が21例中17例で正常範囲を超えており、さらに外国人有機酸代謝異常症患者では「血中アンモニア濃度の投与前値が基準値上限を超える患者」とした。このように、高アンモニア血症の基準に若干の差異はあるものの、日本人及び外国人における試験対象集団はNAGS欠損症及び有機酸代謝異常症ともに、有効性解析対象集団と同様、市販後投与対象集団と概ね差異はないと考えた（**第2.5.4.2.3項、第2.5.4.3.1項参照**）。

2.5.5.3.2 曝露の程度

NAGS 欠損症患者における曝露の程度については、外国人における用法・用量群別症例数は、1 日 1 回では「＜100 mg/kg で 4 例（17.4%）」「100～250 mg/kg で 1 例（4.3%）」、1 日 2 回では「＜100 mg/kg で 16 例（69.6%）」「100～250 mg/kg で 2 例（8.7%）」、1 日 3 回では「＜100 mg/kg で 14 例（60.9%）」「100～250 mg/kg で 10 例（43.5%）」「＞250 mg/kg で 1 例（4.3%）」、1 日 4 回では「＜100 mg/kg で 14 例（60.9%）」「100～250 mg/kg で 12 例（52.2%）」「＞250 mg/kg で 3 例（13.0%）」、1 日 5 回では「＜100 mg/kg で 2 例（8.7%）」であった。投与期間（平均値±標準偏差）は 97.8±67.6 ヶ月、その範囲は 7.4～248.5 ヶ月であった（**第 2.7.4.1.2.2 項 3）参照**）。

有機酸代謝異常症患者における曝露の程度については、日本人における用量は、投与前（4 例）では 111.5±6.6 mg/kg/日（平均値±標準偏差）、治験薬投与期 5 日目（1 例）では 115 mg/kg/日であった。外国人における用量（以下、平均値±標準偏差）は、1 日目では 139.7±117.3 mg/kg、2 日目では 126.0±123.8 mg/kg、3 日目では 123.9±140.0 mg/kg、4 日目では 116.7±143.5 mg/kg、5 日目では 96.3±58.7 mg/kg で、15 日目では 85.9±67.7 mg/kg であった。投与期間（平均値±標準偏差）は 5.3±4.5 日であった（**第 2.7.4.1.2.2 項 4）参照**）。

2.5.5.4 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.4.1 薬力学的試験

外国人 NAGS 欠損症患者、PA 及び MMA による高アンモニア血症患者、並びに NAGS ヘテロ型の患者の合わせて 16 例を対象に、本剤 3 日間の経口又は胃瘻投与時の安全性を検討した。

その結果、下痢が 2 例、便秘及び頭痛がそれぞれ 1 例に認められ、これらの事象はいずれも 1～2 日間に限られ、試験終了前に回復した。また、重篤な有害事象はなかった。

さらに、試験初日及び 4 日目に鼻漏を呈し、3 日間、軽度のうっ血を伴う鼻漏及び咳嗽が 1 例に認められた。呼吸困難や代謝性代償不全は認められなかった。試験初日及び 4 日目に尿素へのトレーサーとして投与された ^{13}C-酢酸ナトリウム溶液との関連性は否定できなかった。これらの症状は本剤投与前から発症していた。

2.5.5.4.2 PIII 及び PMCT

日本人有機酸代謝異常症患者（4 例）を対象に、本薬最大 2 週間投与時の安全性を検討した（試験番号：PRN102-P3-01［評価資料］、**第 2.7.4.2.1.1.2 項 2）参照**）。有害事象の要約を**表 2.5.5.4.2-1** に示した。

SOC（器官別大分類）別有害事象は、「胃腸障害」「臨床検査」「代謝および栄養障害」及び「精神障害」であった。

PT（基本語）別有害事象は、「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」がそれぞれ25.0%であった。

副作用は、「高揚状態」が1例1件（25.0%）であった。

表 2.5.5.4.2-1 有害事象の要約－安全性解析対象集団－

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数 (%)	発現件数
全ての有害事象	4 (100.0%)	5
胃腸障害	1 (25.0%)	1
下痢	1 (25.0%)	1
臨床検査	2 (50.0%)	2
血中トリグリセリド増加	1 (25.0%)	1
尿中血陽性	1 (25.0%)	1
代謝および栄養障害	1 (25.0%)	1
ケトアシドーシス	1 (25.0%)	1
精神障害	1 (25.0%)	1
高揚状態	1 (25.0%)	1

N=4、MedDRA/J 18.0、**第5.3.5.1項表**14.4.1-1から引用

2.5.5.4.3 レトロスペクティブ研究

外国人 NAGS 欠損症患者（23 例）を対象に、本薬長期投与時の安全性を検討した（**第** 2.7.4.2.1.1.2 **項** 3）**参照**）。

外国人NAGS欠損症患者における5%以上の発現率であった有害事象を**表** 2.5.5.4.3-1 に示した。なお、本項では相対的に頻度の高い事象として、その発現率を「5%以上」と設定した。

SOC 別有害事象は、「血液およびリンパ系障害」「耳および迷路障害」「胃腸障害」「一般・全身障害および投与部位の状態」「感染症および寄生虫症」「臨床検査」「代謝および栄養障害」「神経系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が相対的に高かった。

事象別有害事象は、「嘔吐」が 26.1%、「腹痛」及び「扁桃炎」がそれぞれ 17.4%、「耳感染」「下痢」「発熱」「感染」「鼻咽頭炎」「食欲減退」及び「頭痛」がそれぞれ 13.0%、「貧血」「無力症」「多汗症」「インフルエンザ」「肺炎」「ヘモグロビン減少」「体重減少」「傾眠」及び「発疹」が 8.7%であった。

表 2.5.5.4.3-1 外国人 NAGS 欠損症患者における 5%以上の有害事象の要約

	発現例数（発現率） （発現例数/23 例）
血液およびリンパ系障害	
貧血	2（8.7%）
耳および迷路障害	
耳感染	3（13.0%）
胃腸障害	
腹痛	4（17.4%）
下痢	3（13.0%）
嘔吐	6（26.1%）
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	2（8.7%）
多汗症	2（8.7%）
発熱	3（13.0%）
感染症および寄生虫症	
感染	3（13.0%）
インフルエンザ	2（8.7%）
鼻咽頭炎	3（13.0%）
肺炎	2（8.7%）
扁桃炎	4（17.4%）
臨床検査	
ヘモグロビン減少	2（8.7%）
体重減少	2（8.7%）
代謝および栄養障害	
食欲減退	3（13.0%）
神経系障害	
頭痛	3（13.0%）
傾眠	2（8.7%）
皮膚および皮下組織障害	
発疹	2（8.7%）

MedDRA/J Ver.18.1、N=23
第 5.3.5.4.1 項 Table 16 を改変

2.5.5.4.4 レトロスペクティブ観察研究

外国人有機酸代謝異常症患者（57 例 67 エピソード）を対象に、本薬最大 16 日間投与時の安全性を検討した（試験番号：OE-CGA001-OA2009［参考資料］、**第 2.7.4.2.1.1.2 項 4）参照**）。

外国人有機酸代謝異常症患者における 5%以上の発現率であった有害事象とその副作用を**表 2.5.5.4.4-1** に示した。なお、本項では相対的に頻度の高い事象として、その発現率を「5%以上」と設定した。

SOC 別有害事象は、「血液およびリンパ系障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」」が相対的に高かった。事象別有害事象は、「貧血」「血小板減少症」及び「発熱」

がそれぞれ5.3%であった。また、相対的に頻度の高い副作用はなかった。

表 2.5.5.4.4-1 外国人有機酸代謝異常症患者における5%以上の有害事象とその副作用発現率

	有害事象		副作用	
	発現例数（発現率）	発現件数	発現例数（発現率）	発現件数
有害事象	25（43.9%）	74	9（15.8%）	24
血液およびリンパ系障害				
貧血	3（5.3%）	4	1（1.8%）	2
血小板減少症	3（5.3%）	3	1（1.8%）	1
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	3（5.3%）	3	2（3.5%）	2

MedDRA/J Ver.18.1、N=57、第 5.3.5.4-2 項 Table 14.3.1.4 及び Table 14.3.1.8 を改変

2.5.5.5 死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象

2.5.5.5.1 死亡

死亡例は、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で2例、外国人有機酸代謝異常症患者を対象としたレトロスペクティブ観察研究で7例（12.3%）であった。死亡に至った有害事象は9例に16件認められた（**第 2.7.4.2.1.2.2 項 3)、4) 参照**）。

外国人NAGS欠損症患者における死亡に至った有害事象は「多臓器不全」及び「高アンモニア血症」であったが、因果関係はいずれも否定された。

外国人有機酸代謝異常症患者における死亡に至った有害事象の事象別発現件数は、「状態悪化」が2件、「心原性ショック」、「死亡」（敗血症）、「多臓器不全」、「高血糖」、「高乳酸血症」、「メチルマロン酸尿症」、「神経系障害」、「呼吸停止」及び「気道感染」がそれぞれ1件であった。

因果関係を否定できない有害事象は「神経系障害」であったが、当該事象は投与前の神経系症状に起因するため、治験依頼者の判断により因果関係は否定された。

2.5.5.5.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象（死亡例を含む）は、日本人有機酸代謝異常症患者を対象としたPIII及びPMCTで1例1件、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で10例35件、外国人有機酸代謝異常症患者を対象としたレトロスペクティブ観察研究で13例（22.8%）に22件であった（**第 2.7.4.2.1.3.2 項 2)、3)、4) 参照**）。なお、本文に記載した下線は死亡に至った有害事象を示す。

日本人有機酸代謝異常症患者における重篤な有害事象の事象別発現件数は、「ケトアシドーシス」が1件であったが、因果関係は否定された。

外国人NAGS欠損症患者における重篤な有害事象（死亡例を含む）の事象別発現件数は、「嘔吐」が6件、「傾眠」及び「肺炎」がそれぞれ2件、「無力症」「異常行動」「小発作てんかん」「精神運動亢進」「痙攣」「耳感染」「疼痛」「虫垂炎」「異常便」「徐呼吸」「脳症」「ジスキネジア」「発熱」「幻覚」「多臓器不全」「尿道瘻」「歩行障害」「頭痛」「神経系障害」「尿失禁」「便失禁」「対麻痺」「高アンモニア血症」「脱水」「腹痛」がそれぞれ1件であった。

因果関係を否定できない有害事象は、「異常行動」「精神運動亢進」「耳感染」「肺炎（2件）」「神経系障害」「尿失禁」「便失禁」及び「対麻痺」であった。

外国人有機酸代謝異常症患者における重篤な有害事象（死亡例を含む）の事象別発現件数は、「状態悪化」及び「各種物質毒性」がそれぞれ2件、「心原性ショック」、「死亡」（敗血症）、「多臓器不全」、「高血糖」、「高乳酸血症」、「メチルマロン酸尿症」、「神経系障害」、「呼吸停止」、「気道感染」、「播種性血管内凝固」、「心停止」、「心肺停止」、「下痢」、「肝機能異常」、「感染」、「肝酵素上昇」、「脳症」、「無尿」及び「呼吸不全」がそれぞれ1件であった。

因果関係を否定できない有害事象は「神経系障害」、「心停止」、「下痢」、「肝酵素上昇」、「脳症」及び「呼吸不全」であったが、「神経系障害」、「肝酵素上昇」、「脳症」及び「呼吸不全」は治験依頼者の判断により因果関係を否定された。

2.5.5.5.3 重要な有害事象

重要な有害事象は、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で2例4件［中止に至った有害事象：1例1件、増量に至った有害事象：1例3件］であった（**第2.7.4.2.1.4.2項3）参照**）。

中止に至った有害事象は「治療非遵守」、増量に至った有害事象は「高熱」「食欲減退」及び「嘔吐」で、因果関係を否定できない有害事象は「治療非遵守」であった。

なお、有害事象「治療非遵守」で中止に至った1例は、後に投与が再開されたことが報告されている。

2.5.5.6 過量投与

外国の安全性報告において、適応外使用の患者1例で、本剤の650 mg/kg/日投与で交感神経作用様の症状（頻脈、多量の発汗、気管支分泌の増加、体温の上昇及び落ち着きのなさ）を発症し、これらの症状は本剤減量後に回復したと報告されている。

さらに、定期的安全性最新報告（PSUR8：2010年2月1日～2015年1月31日）[**第5.3.6項 PSUR8 第5.2.4.2項参照**]において、プロピオン酸血症患者2例に過量投与が報告されている。1例は高アンモニア血症のため、本剤300 mg/kg/日が投与されていたが、その後700 mg/kg/日、800 mg/kg/日に増量した。当該患者の肝臓の状態が悪化し、感染症のため入院した。本剤による治療は継続し、肝移植を施行した。本剤と当該事象の因果関係は否定されている。残りの1例は909 mg/kg/日投与された患者であったが、有害事象は報告されなかった。

2.5.5.7 薬物乱用及び薬物依存性の可能性

現在、本剤の薬物乱用及び薬物依存性の可能性に関する情報は得られていない。

2.5.5.8 離脱症状及び反跳現象

本剤投与終了後の反跳現象については、日本人有機酸代謝異常症患者を対象としたPIII及びPMCTにおける後観察期の血中アンモニア濃度の推移を用いて検討した（**第2.7.4.5.7項参照**）。

本剤投与終了後の血中アンモニア濃度は本剤投与期間中の血中アンモニア濃度を維持したことから、本剤投与終了後の反跳現象はなかったと考えた。

2.5.5.9 QT評価

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

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

以上より、本剤投与によるQT延長のリスクは少ないものと考えた（**添付資料**：5.3.5.4-3）。

2.5.5.10 市販後使用経験

本剤は、2003年1月24日に欧州で承認され、2016年6月の時点で42ヶ国で承認されている（**第2.7.4.6.1項参照**）。

定期的安全性最新報告（2010年2月～2015年1月）では、海外市販後SOC別副作用は、「胃腸障害」「感染症および寄生虫症」「代謝および栄養障害」「神経系障害」及び「精神障害」であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

＜ベネフィット＞

- 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NAG生合成不全による高アンモニア血症に対し、CPSIを活性化し減弱した尿素サイクルを賦活化するという既存治療薬にはない当該疾患の要因への直接的な作用により、アンモニアを尿素に変換し体外に排出する唯一の薬剤である。
- 急性期の高アンモニア血症の治療においては、血中アンモニア濃度をいかに迅速に正常範囲まで低下させるかが治療上極めて重要である。本剤の治療効果の発現は速やかであり、血中アンモニア濃度を投与後数時間から低下させ、3日以内（80%以上の症例）に正常範囲まで低下させた。
- NAGS欠損症及び重度の有機酸代謝異常症（MMA、PA及びIVA）における慢性的高アンモニア血症を呈するケースにおいては、急性期の治療に引き続き維持療法を実施しその後の血中アンモニア濃度の上昇を抑制することが重要である。本剤は急性期治療である短期投与に引き続き長期低用量投与により血中アンモニア濃度の上昇を長期間（7.4ヶ月～248.5ヶ月）にわたって抑制し正常範囲を維持した。
- 高アンモニア血症の維持療法では、既存の代表的な治療法である蛋白制限療法では成長・発達障害を招くことが懸念される。本剤は蛋白制限療法を解除した状態で長期間にわたり血中アンモニア濃度の上昇を抑制することが可能となることから、発達障害のリスクを伴わずに有効な維持療法を実施できることが期待される。また、蛋白制限療法の解除により患者及び家族の日常生活におけるQOL改善にも寄与することが期待される。
- 本剤は、NAGS欠損症及び有機酸代謝異常症（MMA、PA及びIVA）に対しても、新生児・非新生児のいずれの年齢層に対しても、1日目の用量のいずれのカテゴリーに対しても、またアンモニア除去剤併用の有無に関わらず良好な治療効果を発揮する。

＜リスク＞

- 本剤投与により臨床上注意を有する特徴的な有害事象は認められていない。

  現在、高アンモニア血症、血中アンモニア濃度の上昇抑制又は低下に対する適応症を有する薬剤の副作用は**第 2.5.5.1 項**に示したとおりであるが、これらの薬剤のSOC別副作用と本剤の海外市販後副作用（**第 2.7.4.6.2 項参照**）におけるSOC別副作用に大きな違いは認められなかった。

- 過量投与

  本薬の過量投与との関連が示唆される事象として外国の安全性報告において 1 例の報告がある。当該患者は本薬の 650 mg/kg/日投与で交感神経作用様の症状（頻脈、多量の発汗、気管支分泌の増加、体温の上昇及び落ち着きのなさ）を発症した。これらの症状は本薬減量後に回復した。

  その他、2 例の過量投与が報告されており、1 例で 800 mg/kg/日の投与、もう 1 例で 909 mg/kg/日の投与が行われたが、いずれの症例も本剤との因果関係を疑う有害事象はなかった。

- 催不整脈作用の潜在的可能性

  本薬の QT 延長リスクを外国人健康志願者 15 例及び外国人患者 143 例の合計 158 例を対象としたデータレビューを行った結果、QTc 延長作用又は催不整脈作用を示唆する情報はなかった。

  国内第Ⅲ相臨床試験において 12 誘導心電図の検査所見に異常は認められなかった。また、海外の使用経験において、QTc 延長作用又は催不整脈作用のリスクを示唆する情報はなかった。

  本申請時点で QT 延長リスクを示唆する情報は得られていない。

2.5.7 参考文献

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） 【5.4】

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（CPS I、OTC 欠損症)、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化に関する研究：平成23年度 I 総括研究報告書 【血液浄化療法の有用性】」厚生労働科学研究費補助金. 2012 【5.4】

エイワイファーマ・味の素製薬a. アルギU®点滴静注20 μg 医薬品インタビューフォーム（2013年7月作成（第1版)） 【5.4】

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)） 【5.4】

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. 【5.4】

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. 【5.4】

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. 【5.4】

オーファンパシフィック. ブフェニール®錠500 mg、ブフェニール®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)） 【5.4】

片山 和宏. 肝硬変の窒素代謝異常と亜鉛. 亜鉛栄養治療. 2010;1(1):26-34. 【5.4】

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 臨床薬物動態学ー臨床薬理学・薬物療法の基礎としてー. 改訂第2版; p50. 【5.4】

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) 【5.4】

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. 【5.4】

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. 【5.4】

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. 【5.4】

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）. 【5.4】

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). 【5.4】

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.【5.4】

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. .【5.4】

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）. 【5.4】

日本先天代謝異常学会. 先天代謝異常症の診断指針. 日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会2012. 【5.4】

長谷川 有紀「B. 有機酸代謝異常症 メチルマロン酸血症（メチルマロニル-CoA ムターゼ欠損症)」山口清次編集「タンデムマス・スクリーニング ガイドブック」東京： 診断と治療社；2013. 【5.4】

PR-N102 医薬品[redacted]相談[redacted]対面助言記録（受付日：平成[redacted]

年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]） 【5.4】

フェニル酪酸ナトリウム適正使用検討委員会「フェニル酪酸ナトリウムをお使いいただくにあたって」東京: 協和企画: 2013. 【5.4】

ポーラファルマ 社内資料「カルバグル適応疾患に関する専門医師への症例実態及び治療実態調査 報告書」2014. 【5.4】

堀川 玲子「有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症)、尿素サイクル異常症（CPS I、OTC 欠損症)、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化に関する研究：平成 21 年度 I 総括研究報告書」厚生労働科学研究費補助金. 2010. 【5.4】

松原 洋一「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班)」分担研究：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築遺伝子検査評価表：エビデンスに基づいた日本人のための遺伝子診断ガイド」厚生労働科学研究費補助金. 2005. 【5.4】

メルクマニュアル 18 版 2005 年「アミノ酸および有機酸の代謝異常：先天性代謝障害」MERCK MANUALS online medical library for healthcare professionals.2005. <http://merckmanual.jp/mmpej/print/sec19/ch296/ch296c.html> （2014 年 9 月 3 日）. 【5.4】. .

山口 清次 「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 I 総括研究報告書」厚生労働科学研究費補助金. 2013. 【5.4】

芳野 信 「N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症」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. 【5.4】

依藤 亨 「有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症)、尿素サイクル異常症（CPS I、OTC 欠損症)、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化に関する研究：平成 21 年度 II 研究分担報告書 プロピオン酸血症に対する生体肝移植の効果と中期予後に関する研究」 厚生労働科学研究費補助金. 2010. 【5.4】

Albrecht J. Roles of neuroactive amino acids in ammonia neurotoxicity. J Neurosci Res. 1998;51:133-8. 【5.4】

Bachmann C, Colombo JP, Jaggi K. N-acetylglutamate synthetase (NAGS) deficiency: diagnosis, clinical observations and treatment. Adv Exp Med Biol. 1982;153:39-45. 【5.4】

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. 【5.4】

Barsotti RJ. Measurement of ammonia in blood. J Pediatr. 2001;138(1 Pt 2):S11-S20. 【5.4】

Batisse N et al Two amino acid amidohydrolase genes encoding L-stereospecific carbamoylase and aminoacylase are organized in a common operon in Bacillus stearothermophilus. Appl Environ Microbiol 1997, 63 (2), 763-766. 【5.4】

Batshaw ML, Hyman SL, Coyle JT, Robinson MB, Qureshi IA, Mellits ED et al. Effect of sodium benzoate and sodium phenylacetate on brain serotonin turnover in the ornithine transcarbamylase-deficient sparse-fur mouse. Pediatr Res. 1988;23:368-74. 【5.4】

Batshow ML, Macarthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: Twenty years later. J Pediatr. 2001;138(1 Pt 2):S46-S55. 【5.4】

Baumgartner MR et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014;9:130. 【5.4】

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. Pediatr Res. 1996 Sep;40(3):404-409. 【5.4】

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? Eur J Pediatr. 2000;159(12):905-7. 【5.4】

Brusilow SW, Batshaw ML, Waber L. Neonatal hyperammonemic coma. Adv Pediatr. 1982;29:69-103. 【5.4】

Butterworth RF. Effects of hyperammonaemia on brain function. J Inherit Metab Dis. 1998;21 (Suppl 1):6-20. 【5.4】

Cagnon L, Braissant O. Hyperammonemia-induced toxicity for the developing central nervous system. Brain Res Rev. 2007 Nov; 56 (1):183-197. 【5.4】

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. Biochem Biophys Res Commun. 2002;299:581-6. 【5.4】

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. Hum Genet. 2003;112:364-8. 【5.4】

Caldovic L, Morizono H, Panglao MG, Lopez GY, Shi D, Summar ML et al. Late onset N-acetylglutamate synthase deficiency caused by hypomorphic alleles. Hum Mutat. 2005;25:293-8. 【5.4】

Caldovic L, Morizono H, Tuchman M. Mutations and polymorphisms in the human N-acetylglutamate synthase (NAGS) gene. Hum Mutat. 2007;28:754-9. 【5.4】

CARBAGLU PRESCRIBING INFORMATION（Revised: August 2013） 【5.4】

CARBAGLU SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS（DATA OF REVISION OF THE TEXT: 24/04/2013） 【5.4】

Carrillo-Carrasco N, Venditti C. Propionic Acidemia. GeneReviews® NCBI bookshelf. May 17. 2012. 【5.4】

Colombo JP. N-Acetylglutamate deficiency: clinical and biochemical features. International Pediatrics. 1995;10:109-13. 【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, la Marca G, Fiorini P, Filippi L. New developments in the treatment of hyperemmonemia: emerging use of carglumic acid. International Journal of General Medicine. 2011;4:21-28,. 【5.4】

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）. 【5.4】

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）. 【5.4】

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）. 【5.4】

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）. 【5.4】

Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. N Engl J Med. 2007;356:2282-2292. 【5.4】

Feoli-Fonseca. Chronic sodium benzoate therapy in children with inborn errors of urea synthesis: effect of carnitine metabolism and ammonia nitrogen removal. Biochem Mol Med. 1996;57:31-36. 【5.4】

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. J Inherit Metab Dis.2006 Feb;29(1):76-85. 【5.4】

Fujisawa D, et al. Clinical features and management of organic acidemias in Japan. J Hum Genet 2013;58(12):769-74. 【5.4】

Häberle J et al. Suggested guidelines for the diagnosis and mamagememt of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2012;7(32). 【5.4】

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. J Inherit Metab Dis. 2003a;26:601-5. 【5.4】

Häberle J, Schmidt E, Pauli S, Kreuder JG, Plecko B, Galler A, et al. Mutation analysis in patients with N-acetylglutamate synthase deficiency. Hum Mutat. 2003b;21:593-7. 【5.4】

Häberle J, Koch HG. Genetic approach to prenatal diagnosis in urea cycle defects. Prenat Diagn. 2004;24:378-83. 【5.4】

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. Eur J Pediatr. 2004 Feb;163(2):76-80. 【5.4】

Jouver 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. Eur J Pediatr. 2007;166:461-465. 【5.4】

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. J Hum Genet. 2015;1-3. 【5.4】

Kingsley JD, Varman M, Chatterjee A, Kingsley RA, Roth KS. Immunizations for patients with metabolic disorders. Pediatrics. 2006;118:e460-470. 【5.4】

Kleppe S, Mian A, Lee B. Urea Cycle Disorders. Curr Treat Options Neurol. 2003 Jul;5(4):309-319. 【5.4】

Leonard JV, McKiernan PJ. The role of liver transplantation in urea cycle disorders. Mol Genet Metab. 2004 Apr;81 Suppl 1:S74-8. 【5.4】

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? Orphanet J Rare Dis. 2008 Jan 30;3:2. 【5.4】

Manoli I, Venditti CP. Methylmalonic Acidemia. GeneReviews® NCBI bookshelf. September

28.2010. 【5.4】

Morizono H, Caldovic L, Shi D, Tuchman M. Mammalian N-acetylglutamate synthase. Mol Genet Metab. 2004;81 Suppl 1:S4-11. 【5.4】

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. 【5.4】

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. 【5.4】

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. 【5.4】

Orphan Europe SARL (2003) CTD Carbaglu® Module 2.Common Technical Ducument Summaries Section 2.5 Clinical Overview. 【5.4】

Orphan Europe SARL (2011) CTD Carbaglu® Module 2.Common Technical Ducument Summaries Section 2.5 Clinical Overview. 【5.4】

Organic Acidemia Association. Current research on organic acidaemia. June 2007. 【5.4】

Pierpont ME, Breningstall 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. 【5.4】

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. 【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】

Rinaldo P, Stanley CA, Hsu BY, Sanchez LA, Stern HJ. Sudden neonatal death in carnitine transporter deficiency. J Pediatr. 1997;131:304-305. 【5.4】

Roth KS. N-acetylglutamate synthetase deficiency, Medscape Reference Updated:Aug 4,2008 <http://emedicine.medscape.com/article/941090-overview>. 【5.4】

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. 【5.4】

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. 【5.4】

Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. Ann N Y Acad Sci. 2004;1033:42-51. 【5.4】

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. 【5.4】

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. 【5.4】

Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. J Pediatr. 2001; 138(1 Pt 2):S30-S39. 【5.4】

Touati G, Valayannopoulos V, Mention K, de Lonlay P, Jouvet 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. 【5.4】

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. 【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】

Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. Mol Genet Metab. 2004; 81 Suppl:86-91. 【5.4】

Yorifuji T, et al. Unexpectedly high prevalence of the mild form of prppionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implication. Hum Genet 2002; 111: 161-165. 【5.4】

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. Clin Chem. 2001 Nov;47(11):1945-1955. 【5.4】