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）

2.7　臨床概要

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 2 部：CTD の概要（サマリー）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

株式会社ポーラファルマ

目　次

2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　製剤開発過程の概観 3
2.7.1.1.2　血漿中及び尿中カルグルミン酸濃度及び 5-HPA の定量法 7
2.7.1.1.3　生物薬剤学試験の概要 10
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.1.4　付録 13

略語一覧表

略語	英語	日本語
A_e	Total amount of drug excreted in urine	尿中総排泄量
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
BA	Baioavailability	生体内利用率
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 Synthetase 1	カルバミルリン酸合成酵素 1
f_e	Fraction of the dose excreted in urine(% of dose)	尿中排泄率
F_{rel}	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
5-HPA	Hydantoin-5-propionic acid	ヒダントイン-5-プロピオン酸
IVA	Isovaleric acidaemia	イソ吉草酸血症
LC/MS-MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
Max	Maximum	最大値
Min	Minimum	最小値
MMA	Methylmalonic acidaemia	メチルマロン酸血症
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NAGS	N-acetyl-glutamate synthase	N-アセチルグルタミン酸合成酵素
NS	Not significant	有意差なし
PA	Propionic acideaemia	プロピオン酸血症
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
S.D.	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Terminal half-life	消失半減期
t_{max}	Time to rearch the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
USP	United State Pharmacopeia	米国薬局方
V_d/F	Volume of distribution	分布容積

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

カーバグル分散錠200 mg（本剤）は200 mgのカルグルミン酸を有効成分とする分散錠である。

カルグルミン酸（本薬）は、1980年にNAGS欠損症として診断された患者に初めて治療薬として用いられた。本薬の投与量はグラム単位と多いため、本剤が開発されるまで、原薬を水に分散して服用されていた。

本剤は、臨床用量との関係から分散錠として開発が進められ、本薬200 mgを含む本剤の製剤設計では、以下の点を考慮して開発が進められた。

① 成人及び小児にも処方されることから、水に分散し易い錠剤にする。
② ウイルスに対する安全性を考慮して、非動物由来原料を選択する。
③ 速溶性の溶出プロフィルを示す処方とする。
④ 個々の患者の広範な用量に対応できるように、割線付の錠剤とする。

本薬は[redacted]として、[redacted]した。
本薬の[redacted]ために、[redacted]として　添加物A*　を用いた。[redacted]は、[redacted]である[redacted]の[redacted]%（[redacted]mg）としたが、[redacted]%[redacted]である[redacted]%（[redacted]mg）とした。　添加物A*　[redacted]減量は、[redacted]　添加物A*　[redacted]において、[redacted]ことによるものである。
添加物A*　[redacted]変更[redacted]、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%処方の[redacted]を検討した。[redacted]mg[redacted]、[redacted]した。[redacted]%[redacted]、[redacted]%と[redacted]%[redacted]、[redacted]　添加物A*　[redacted]は、[redacted]%（[redacted]mg）とした。
製剤処方及び製剤開発の経緯の詳細に関しては、本申請概要2.3.P.1及び2.3.P.2に示した。

本剤は、欧州において、2003年にNAGS欠損症による高アンモニア血症の、2011年にMMA、PA及びIVAによる高アンモニア血症の治療薬として承認された。米国においては、2010年にCPS Iの活性化剤として、NAGS欠損症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として承認された。

国内の第Ⅲ相臨床試験で使用した製剤（ロット番号：CBC1428）及び市販予定の製剤は、海外で市販されている製剤と同じものである。

国内外の臨床試験及び海外のレトロスペクティブ研究において使用された製剤の情報一覧を表2.7.1.1.1-1に示した。
製剤としては、分散錠と散剤（原末）が使用されており、分散錠については、
添加物A*　[redacted]mg配合の製剤（以下、200 mg分散錠）と　添加物A*　[redacted]mg配合の製剤（以下、市販予定製剤）がある。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.1.1.1-1 各試験で使用された製剤の情報一覧

試験の種類 （実施国）	試験番号	添付資料 資料区分	使用された製剤	原薬製造番号	製剤製造番号
外国人患者における血漿中及び尿中薬物濃度の検討 （仏国）	026/01/028	5.3.3.2-3 参考資料	カルグルミン酸 （詳細不明）	不明	不明
外国人患者における血漿中薬物濃度の検討 （仏国）	026/06/110	5.3.3.2-4 参考資料	市販予定製剤	不明	不明
外国人患者における血漿中及び尿中薬物濃度の検討 （仏国）	026/01/070	5.3.3.2-5 参考資料	市販予定製剤	不明	不明
BA 比較試験 （仏国）	P[redacted]148	5.3.1.2 参考資料	200 mg 分散錠	不明	1785
			散剤	040307118	
マスバランス試験 （瑞西）	SPC 313-1	5.3.3.1 参考資料	散剤	ラベル体 03216A 非ラベル体 CBF0301	
薬力学的試験 （米国）	該当せず	5.3.4.2-1 5.3.4.2-2 参考資料	市販予定製剤	05031510P536 05031603P568	CBC 0602
				05031707P702 05031707P704	CBC 0710
				05031907P855 13031907P857	CBC 1003
				32 107 P1084 32 107 P1088	CBT1204B
PIII 及び PMCT （日本）	PRN102-P3-01	5.3.3.2-1 5.3.5.1 評価資料	市販予定製剤	QF358 QF359	CBC1428
ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ研究 （欧州）	該当せず	5.3.3.2-2 5.3.5.4-1 参考資料	散剤	不明	
			市販予定製剤	不明	CBC0001
ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ観察研究 （欧州）	OE-CGA001-OA2009	5.3.5.4-2 参考資料	散剤	不明	
			市販予定製剤	不明	不明

なお、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は、同一被験者において、散剤及び市販予定製剤の両方を投与された被験者が存在するため、詳細を表2.7.1.1.1-2に示した。

全23例中15例は投与開始時には散剤投与であったが、途中で市販予定製剤での投与に切り替わっており、8例は投与開始時から市販予定製剤での投与が実施された。

表 2.7.1.1.1-2 レトロスペクティブ研究（欧州）での原末及び市販予定製剤の投与状況

患者番号	生年	カルグルミン酸投与開始日	散剤	市販予定製剤	切り替え日
1	1991	1991/8/7	x	x	不明
2	1990	1992/6/19	x	x	不明
3	1993	1993/4/29	x	x	不明
5	1995	1996/1/23	x	x	2001/12
6	1996	1996/12/15	x	x	2001/12
7	1984	1997/6/26	x	x	2001/1
13	1999	1999/4/15	x	x	不明
15	1999	1999/10/13	x	x	不明
16	1987	2000/1/28	x	x	2001/4
18	2000	2000/8/31	x	x	不明
26	2001	2002/3/1	-	x	
27	2002	2002/4/29	-	x	
28	1992	2002/5/30	x	x	2002/6
29	1994	1994	x	x	2002/6
30	1974	1987/4	x	x	2002/6
33	1996	1996	x	x	2002/10
35	2003	2003/11/15	-	x	
36	1998	1999/5/26	x	x	不明
39	1999	2005/3/9	-	x	
43	2005	2005/7/27	-	x	
60	2005	2006/8/5	-	x	
61	2006	2006/11/25	-	x	
74	2007	2007/5/21	-	x	

x：投与されたことを示す

さらに、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の各被験者のエピソード毎における散剤及び市販予定製剤の使用の詳細を表2.7.1.1.1-3に示した。

全67エピソード中2エピソードは散剤投与、41エピソードは市販予定製剤投与、24エピソードは不明であった。

表 2.7.1.1.1-3 レトロスペクティブ観察研究（欧州）での原末及び市販予定製剤の投与状況

施設番号	症例番号	エピソード	投与開始日	散剤	市販予定製剤	不明
102	10201 MM	Episode 1	2006-11-15		X	
	10201 MM	Episode 2	2007-07-12		X	
103	10301 AD	Episode 1	2008-09-08		X	
	10301 AD	Episode 2	2008-10-28			X
	10302 SD	Episode 1	2005-04-28		X	
104	10401 SV	Episode 1	2003-01-28		X	
	10401 SV	Episode 2	2008-03-31		X	
	10402 JG	Episode 1	2005-10-11			X
105	10501 AO	Episode 1	2009-02-10		X	
	10502 AT	Episode 1	2007-06-13		X	
106	10601 VG	Episode 1	2007-04-01		X	
	10602 FL	Episode 1	2008-09-22		X	
107	10701 AS	Episode 1	2009-01-06		X	
108	10801 PL	Episode 1	2008-08-30		X	
	10802 ZG	Episode 1	2007-07-04		X	
109	10901 AG	Episode 1	2009-03-01		X	
	10902 IM	Episode 1	2008-05-20		X	
	10903 CA	Episode 1	2006-08-21		X	
110	11001 AI	Episode 1	2008-01-09		X	
	11002 OK	Episode 1	2006-11-07		X	
111	11101 JH	Episode 1	2009-04-06		X	
201	20101 MK	Episode 1	2004-01-08			X
	20102 YD	Episode 1	2006-09-29			X
	20103 VP	Episode 1	2003-03-21			X
	20104 NC	Episode 1	2002-08-17			X
	20105 PD	Episode 1	2005-05-07			X
	20106 BB	Episode 1	2006-05-18			X
	20107 LA	Episode 1	2008-08-22			X
	20108 AR	Episode 1	2003-03-23			X
	20109 CL	Episode 1	2007-06-17		X	
	20110 EO	Episode 1	2002-08-15			X
	20110 EO	Episode 2	2008-01-16			X
	20111 NR	Episode 1	2005-01-29			X
	20112 KV	Episode 1	2007-11-08			X
	20113 HP	Episode 1	2003-10-25			X
	20114 FC	Episode 1	2004-02-26			X
	20115 SI	Episode 1	2008-08-23			X
	20116 AK	Episode 1	2007-01-08			X
	20116 AK	Episode 2	2007-01-19			X
	20117 MP	Episode 1	2008-09-30			X
202	20201 AF	Episode 1	2009-04-25		X	
	20202 BD	Episode 1	2009-04-28		X	
	20202 BD	Episode 2	2009-05-04		X	
203	20301 LA	Episode 1	2007-09-13		X	
204	20401 NS	Episode 1	2006-01-05		X	
	20402 HA	Episode 1	1998-01-12	X		
	20403 RY	Episode 1	1997-12-10	X		
301	30101 VC	Episode 1	2007-02-26		X	
302	30201	Episode 1	2006-01-11		X	
	30202	Episode 1	2008-05-11		X	
	30203	Episode 1	2008-09-11		X	
401	40101 BG	Episode 1	2005-10-06		X	
402	40201 SY	Episode 1	2008-02-15		X	
	40202 IA	Episode 1	2008-08-14		X	
502	50201 NZ	Episode 1	2009-06-06			X
	50202 MH	Episode 1	2007-08-02			X
	50202 MH	Episode 2	2009-10-15			X
	50203 AA	Episode 1	2008-01-29			X
601	60101	Episode 1	2003-05-02		X	
	60102	Episode 1	2005-10-11		X	
	60103	Episode 1	2002-02-08		X	
	60103	Episode 2	2002-03-20		X	
	60103	Episode 3	2003-11-05		X	
	60104	Episode 1	2006-04-19		X	
701	70101 SK	Episode 1	2009-04-03		X	
	70102 OS	Episode 1	2008-09-18		X	
	70102 OS	Episode 2	2009-03-13		X	

2.7.1.1.2　血漿中及び尿中カルグルミン酸濃度及び 5-HPA の定量法

国内第Ⅲ相臨床試験におけるヒト血漿中カルグルミン酸〈本薬〉濃度を定量するための LC/MS-MS 法を開発した（試験番号：AL-6113-G、試験実施施設：[redacted]）（資料番号：5.3.1.4-1 参考資料）。なお、本試験は「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」（平成 25 年 7 月 11 日薬食審査発 0711 第 1 号）に従って実施した。

本法では、ヒト血漿 50 μL をメタノール除蛋白法による抽出操作で前処理し、LC/MS-MS 法にて定量を行った。内標準物質には Carglumic acid-d_5 を用いた。

本薬の標準物質（ロット番号：551/47）、内標準物質（ロット番号：1-JAE-91-1）及びヒトプールブランク血漿を用いて、本定量法のバリデーションを実施した。

バリデーションパラメータを**表 2.7.1.1.2-1** に示す。

血漿中濃度の定量下限は本薬濃度として 1 ng/mL であり、1000 ng/mL までの直線性を確認した。

CI 日内及び日間再現性に関しては、定量下限では真度が±20.0%以内、精度が 20%以内、定量下限以上では、真度が±15%以内、精度が 15%以内の許容基準を満たした。本定量法は、ヒト血漿を用い血漿中濃度 1～1000 ng/mL の範囲で、ヒト血漿中本薬濃度測定に適用可能と判断した。

表 2.7.1.1.2-1　国内第Ⅲ相臨床試験における血漿中カルグルミン酸定量法のバリデーションパラメータ要約

測定対象	カルグルミン酸		
マトリックス	ヒト血漿（ヘパリンリチウム）		
測定試料量	50 μL		
分析法	LC/MS-MS		
定量範囲	1～1000 ng/mL		
定量下限（LLQC）	1 ng/mL		
相関係数（n=3）	0.9988～0.9998		
逆回帰値	真度	LLOQ	-2.8～2.0%
		3～1000 ng/mL	-6.9～9.7%
日内再現性	真度	LLQC	-8.2～-0.9%
		3～800 ng/mL	-8.0～4.3%
	精度	LLQC	5.9～11.7%
		3～800 ng/mL	0.6～8.6%
日間再現性	真度	LLQC	-3.6%
		3～800 ng/mL	-5.0～1.8%
	精度	LLQC	8.9%
		3～800 ng/mL	1.7～6.9%
希釈妥当性	真度	10 倍希釈	9.8%
		100 倍希釈	12.0%
	精度	10 倍希釈	1.2%
		100 倍希釈	1.1%

また、外国試験におけるヒト血漿中、尿中及び糞中のカルグルミン酸濃度及び本薬の不純物であり生体内での生成が想定される 5-HPA の定量法のバリデーションパラメータ要約を**表 2.7.1.1.2-2** に示した。

表 2.7.1.1.2-2　外国試験における血漿中、尿中及び糞中のカルグルミン酸及び 5-HPA の定量法のバリデーションパラメータ要約

測定対象	マトリックス	分析法	定量範囲	日内再現性		日間再現性		試験番号	記載場所
				真度(%)	精度(%)	真度(%)	精度(%)		
カルグルミン酸	血漿	LC/MS-MS	50~10000 ng/mL	91.9~104	1.45~11.8	92.9~98.6	5.99~10.0	026/00/029	5.3.1.4-2
	尿	LC/MS-MS	20~1000 μg/mL	95.4~105	2.86~5.37	99.3~103	3.20~5.22		
[^{14}C]カルグルミン酸	尿〈低濃度〉	LC/MS-MS	4.0~100 μg/mL	92.7~102	3.8~4.6	96.5~99.8	4.1~7.6	026/04 022	5.3.1.4-4
	糞	LC/MS-MS	20~1000 μg/g	101~110	0.9~3.5	100~107	1.1~5.4	026/02 070	5.3.1.4-3
5-HPA	血漿	LC/MS-MS	10~2000 ng/mL	97.9~112	2.99~6.43	99.0~105	4.49~10.4	026/00/029	5.3.1.4-2
	尿	LC/MS-MS	20~1000 μg/mL	95.6~105	3.79~6.31	99.3~104	3.37~5.40		
[^{14}C]5-HPA	糞	LC/MS-MS	20~1000 μg/g	95.4~105	1.8~5.6	97.0~99.8	2.5~9.9	026/02 070	5.3.1.4-3

2.7.1.1.3 生物薬剤学試験の概要

カルグルミン酸 200 mg 分散錠（Batch No.1785: 添加物A* ■mg 含有製剤）(以下、200mg 分散錠)及びカルグルミン酸散剤（原末）（以下、散剤）のバイオアベイラビリティは、外国で実施したバイオアベイラビリティ比較試験（試験番号：P■148）（添付資料：5. 3. 1. 2 参考資料）に基づき評価した。

バイオアベイラビリティ比較試験は、外国人健康成人男性を対象とした 200 mg 分散錠及び散剤のバイオアベイラビリティを 2 剤 2 期のクロスオーバー法により比較するための試験である。

用量はいずれも 100 mg/kg、血液試料の採取時期は投与前、投与後 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、9.0、12.0 及び 24.0 時間、尿試料の採取時期は投与前、投与後 0～6、6～12 及び 12～24 時間とし、カルグルミン酸及び 5-HPA の薬物動態パラメータとして C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、MRT、F_{rel}、Cl_{tot}/F、V_d/F、A_e、f_e 及び Cl_r を算出した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

200 mg 分散錠及び散剤を空腹時単回経口投与することにより、相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態パラメータを評価するため、外国人健康成人男性を対象とした 200 mg 分散錠及び散剤のバイオアベイラビリティ比較試験（試験番号：P■148）を実施した（添付資料：5.3.1.2 参考資料）。用量はいずれも 100 mg/kg であった。

外国人健康成人男性 12 例を 1 群 6 例に無作為に割り付け、Period 1 及び Period 2 をそれぞれ 1 週間、その間に 1 週間の休薬期間を設定し、2 剤 2 期のクロスオーバー試験により実施した。投与前から投与後 24 時間までの血液試料及び尿試料を採取し、各試料における血漿中本薬濃度及び血漿中 5-HPA 濃度を測定した後、薬物動態パラメータを算出した。

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_S 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。薬物動態解析対象例数は 12 例であった。

バイオアベイラビリティ比較試験における血漿中本薬濃度及び尿中本薬排泄率の推移をそれぞれ**図 2.7.1.2-1** 及び**図 2.7.1.2-2** に示した。

血漿中本薬濃度の推移は、いずれの製剤においても、投与後 12 時間までの速やかな消失と投与後 12～24 時間までの緩やかな消失の 2 相性を示した。また、投与後 24 時間までの尿中本薬排泄率は、いずれの製剤においても約 5%の回収率であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

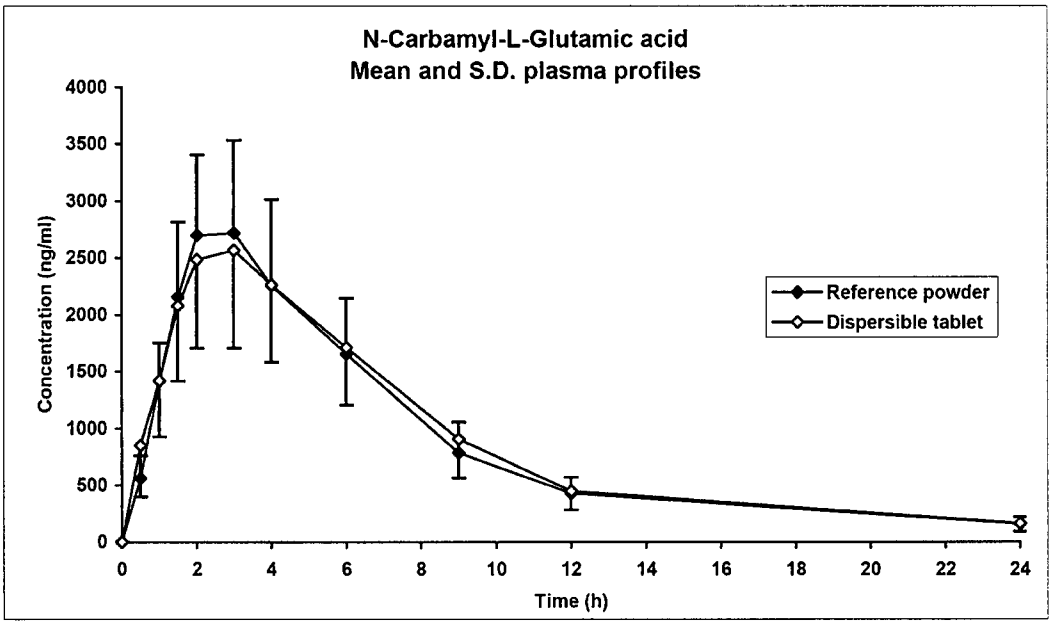


図 2.7.1.2-1　200 mg 分散錠（Dispersible tablet）及び散剤（Reference powder）単回経口投与時の血漿中カルグルミン酸濃度の推移
[第 5.3.1.2 項 Figure 1 から引用、N=12、100 mg/kg]

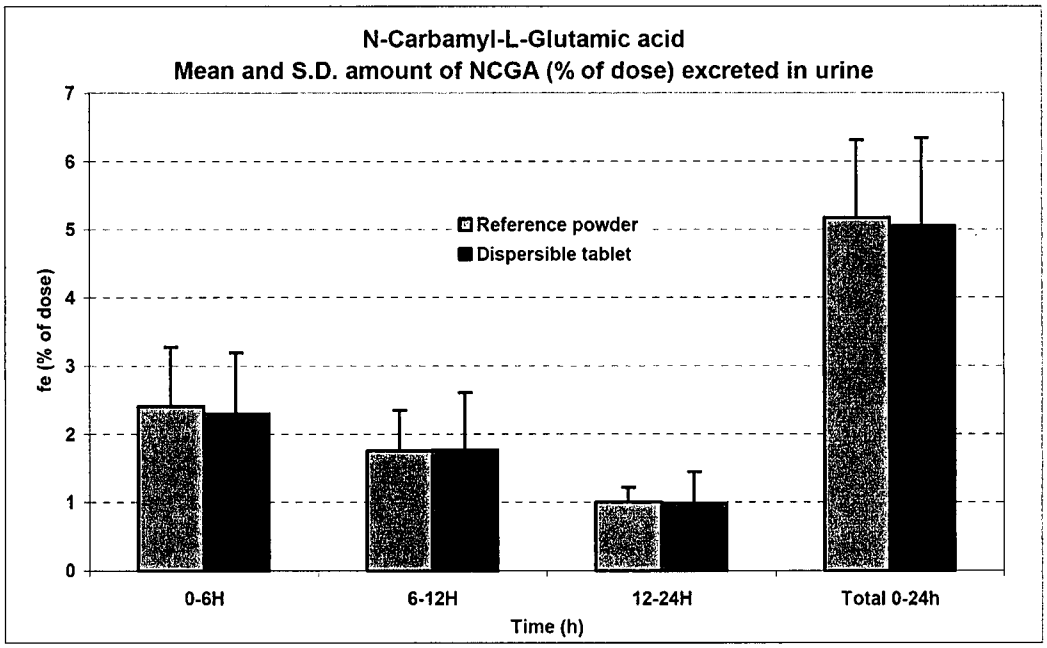


図 2.7.1.2-2　200 mg 分散錠（Dispersible tablet）及び散剤（Reference powder）単回経口投与時の尿中カルグルミン酸排泄率の推移
[第 5.3.1.2 項 Figure 2 から引用、N=12、100 mg/kg]

次に、200 mg 分散錠及び散剤単回経口投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1 に示した。

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 錠分散及び散剤における 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 t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、A_e、Cl_{tot}/F、V_d/F 及び Cl_r に有意な差は認められなかった。

200 mg 分散錠（処置 B：Treatment B）及び散剤（処置 A：Treatment A）における Cl_r はいずれの製剤においても約 300 mL/min で、処置間で有意差は認められず、本薬は腎臓から排泄されることが推測された。

表 2.7.1.2-1　200 mg 分散錠（処置 B）及び散剤（処置 A）単回経口投与時におけるカルグルミン酸の薬物動態パラメータの要約統計量（1/2）

N-Carbamyl-L-Glutamic acid	C_{max} (ng.ml)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.ml.h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.ml.h)	$t_{1/2}$ (h)
Treatment A (Reference powder):					
Mean	2943		20850	22414	6.67
S.D.	839	1.5 - 4.0*	5297	5793	1.26
Median	2880	2.0	22085	23693	6.55
Treatment B (Dispersible tablet):					
Mean	2708		21126	22560	6.00#
S.D.	818	2.0 – 4.0*	6580	7019	1.50
Median	2550	3.0	19600	20559	5.56
Analysis of variance	NS (1)	NS (2)	NS (1)	NS (1)	NS (3)
90% confidence intervals	0.83-1.03		0.87-1.16	0.86-1.16	

*. Min and max value
#: N = 11 (exclusion of subject 2)
1. Analysis of variance (PROC GLM) on log-transformed data
2. Wilcoxon signed rank test (PROC UNIVARIATE) on natural data
3. Analysis of variance (PROC GLM) on natural data

[第 5.3.1.2 項から引用]

表 2.7.1.2-1 200 mg 分散錠（処置 B）及び散剤（処置 A）単回経口投与時における
カルグルミン酸の薬物動態パラメータの要約統計量（2/2）

N-Carbamyl-L-Glutamic acid	MRT (h)	Ae (mg)	Cltot/F (ml/min)	Vd/F (L)	Clr (ml/min)
Treatment A (Reference powder):					
Mean	8.36	372	5784	3302	312
S.D.	1.09	82	1864	1114	91
Median	8.04	381	5010	3091	276
Treatment B (Dispersible tablet):					
Mean	8.04	360	5784	2783	295
S.D.	1.53	96	1742	1107	73
Median	7.82	330	5719	2657	290
Analysis of variance	NS [1]	NS [2]	NS [2]	NS [2]	NS [2]

1. Analysis of variance (PROC GLM) on natural data
2. Analysis of variance (PROC GLM) on log-transformed data

［第 5.3.1.2 項から引用］

なお、本薬の不純物であり生体内で生成が想定される5-HPAの血漿中及び尿中濃度では、数検体を除いて検出限界以下の値であったため、薬物動態パラメータを算出できなかった。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

200 mg 分散錠及び散剤のバイオアベイラビリティの比較

外国人健康成人男性を対象に、200 mg 分散錠及び散剤のバイオアベイラビリティを薬物動態パラメータを用いて評価した。

200 mg 分散錠及び散剤の差に対する 90%信頼区間は、C_{max} では 0.83～1.03、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ ではそれぞれ 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。

したがって、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。

2.7.1.4 付録

生物薬剤学試験の要約を表 2.7.1.4-1 に示した。

表 2.7.1.4-1　生物薬剤学試験の要約

試験番号	試験の目的	試験デザイン	投与方法 投与経路	薬物動態パラメータ[注 1)、2)]					資料番号 資料区分
				C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng・h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
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	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	2943±839	1.5-4.0	20850±5297	22414±5793	6.67±1.26	5.3.1.2 参考資料
				2708±818	2.0-4.0	21126±6580	22560±7019	6.00±1.50	

注 1）上段：散剤、下段：200 mg 分散錠
注 2）平均値±標準偏差で表示。ただし、算出していない場合は範囲を表示。

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）

2.7.2　臨床薬理試験の概要

株式会社ポーラファルマ

目 次

2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 3
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 5
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.2.3 文献報告 47
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 53
2.7.2.4 特別な試験 55
2.7.2.5 付録 55

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
$AUC_{0\text{-}t}AUC_{(o\text{-}tn)}$	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
$AUC_{0\text{-}\infty}$ /$AUC_{(o\text{-}inf)}$	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
BLQ	Below the limit of quantification	定量限界未満
CGA	Carbamyl glutamic acid	カルバミルグルタミン酸
Cl/F	Total clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
5-HPA	Hydantoin-5-propionic acid	ヒダントイン-5-プロピオン酸
λ_Z	—	消失速度定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography coupled to a mass-mass spectrometry detection	高速液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析法
LLOQ	Low limit of quantitation	定量限界未満
LOQ	Limit of quantification	定量限界
Max	Maximum	最大値
Min	Minimum	最小値
NAGS	N-acetyl-glutamate synthase	N-アセチルグルタミン酸合成酵素
NCG	N-carbamyl-L-glutamate	N-カルバミルグルタミン酸
PIII	Phase III	第 III 相臨床試験
PA	Propionic acideaemia	プロピオン酸血症
sd/Std	Standard deviation	標準偏差
PMCT	Post-marketing clinical trial	製造販売後臨床試験
$t_{1/2}$	Terminal half-life	消失半減期
$t_{1/2elim}$	Pasma elimination half-life	消失相半減期
t_{lag}	Lag time	遅延時間
t_{max}/T_{max}	Time to rearch the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

1) **ヒト肝細胞における代謝能の検討（添付資料：5.3.2.2-1 参考資料、5.3.2.2-2 参考資料）**

In vitro におけるヒト肝細胞を用いた本薬の代謝能を検討した。

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 参考資料、5.3.2.2-4 参考資料、5.3.2.2-5 参考資料）**

ヒト肝細胞を用いた CYP1A1/2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 代謝酵素に対する誘導作用を検討した。さらに、ヒト肝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。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

1) **外国人健康男性を対象とした放射性同位体を用いたマスバランス試験（添付資料：5.3.3.1-1～5.3.3.1-3 参考資料）**

マスバランス試験は、外国人健康男性を対象とした ^{14}C 標識カルグルミン酸（非標識カルグルミン酸を含む）単回経口投与時のマスバランス、薬物動態及び代謝を評価するための試験である。

当該試験では、全血・血漿中の放射能、カルグルミン酸及び 5-HPA 濃度［投与前、並びに投与後 0.5、1、2、2.5、3、3.5、4、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間］、尿中放射能［投与前、並びに投与後 0～2 時間、2～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～36 時間、36～48 時間、その後 24 時間毎］、呼気（CO_2）中放射能［投与前、並びに投与後 1、2、4、8、12 及び 24 時間］、並びに糞中放射能［投与前（-24～0 時間）、投与後 168 時間まで］を測定した。

用法・用量は ^{14}C 標識カルグルミン酸散剤 100 mg/kg（約 60 μCi）の経口単回投与とした。

薬物動態解析対象集団は、重要な逸脱（3 時点以上の欠測、スケジュールの時刻からの過度の逸脱など）がない完了例とした。

2) **PIII 及び PMCT（試験番号：PRN102-P3-01、添付資料：5.3.3.2-1 評価資料、5.3.5.1 評価資料）**

PIII 及び PMCT 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である。

当該試験では、治験薬投与開始前、投与開始時（初回投与後 2～4 時間）、投与 5 日目、投与 2 週目（NAGS 欠損症又は有機酸代謝異常症における継続投与の場合のみ）に血漿中カルグルミン酸濃度を測定した。

用量は NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症患者のいずれも 100 mg/kg/日～250 mg/kg/日、用法は 2～4 回/日で経口投与とした。

薬物動態解析対象集団は、①治験薬が 1 回以上投与され、②血漿中カルグルミン酸濃度が 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とした。

3)　レトロスペクティブ研究（試験番号：該当せず、添付資料：5.3.3.2-2 参考資料、5.3.5.4-1 参考資料）

レトロスペクティブ研究は、外国人 NAGS 欠損症患者を対象とした本薬のレトロスペクティブ・非対照・記述的レビューである。

当該試験はレトロスペクティブ研究であるため、血漿中カルグルミン酸濃度の測定時期は事前に規定していない。

4)　外国人患者を対象とした血中薬物濃度（添付資料：5.3.3.2-3～5.3.3.2-5 参考資料）

外国人患者を対象に血中薬物濃度及び尿中薬物濃度を検討したが、体系的に収集してなかったため、用量や投与期間等の詳細な情報が収取されたのは一部のデータのみとなった。

5)　薬力学的試験（試験番号：該当せず、添付資料：5.3.4.2-1 参考資料、5.3.4.2-2 参考資料）

薬力学的試験は、外国人 NAGS 欠損症、PA 及び MMA による高アンモニア血症患者、並びに NAGS ヘテロ型の被験者を対象とした本剤の尿素生成の改善を評価するための試験である。

薬力学的試験では、4～8 時間の絶食後、各投与期の試験開始時に尿素に組み込むトレーサー（被験者 1 及び 2：$^{15}NH_4Cl$、被験者 3～7：[1-^{13}C] 酢酸ナトリウム［5.3.4.2-1 参考資料］／被験者 5～13：^{13}C-酢酸ナトリウム［5.3.4.2-2 参考資料。なお、被験者 1～4 は 5.3.4.2-1 参考資料の被験者 4～7 と同一症例］）を投与させ、投与前及び投与後 72 時間までの［^{13}C］/［^{15}N］の尿素への取り込み、血漿中アンモニア濃度、血漿中尿素濃度及び血漿中アミノ酸濃度を検討した。

用量は、体重＜25 kg の場合は 100 mg/kg/日、体重≧25 kg の場合は 2.2 g/m^2/日、用法は経口又は胃瘻投与とした。

測定時期は、本剤投与前及び投与後の時期ともに、それぞれ 0 分、15 分、30 分、45 分、60 分、90 分、120 分、180 分及び 240 分とした。

薬力学的解析対象集団は事前に規定していない。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

1) **ヒト肝細胞における代謝能の検討（添付資料：5.3.2.2-1 参考資料、5.3.2.2-2 参考資料）**

In vitro におけるヒト肝細胞を用いた本薬の代謝能を検討した。本薬は、本薬の不純物であり生体内での生成が想定される 5-HPA 及び Diaza に代謝されなかった。

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 参考資料、5.3.2.2-4 参考資料、5.3.2.2-5 参考資料）**

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

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

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

1) **外国人健康男性を対象とした放射性同位体を用いたマスバランス試験（試験番号：SPC 313-1、添付資料：5.3.3.1-1～5.3.3.1-3 参考資料）**

外国人健康男性（3 例）を対象に、^{14}C 標識カルグルミン酸（非標識カルグルミン酸を含む）単回経口投与時の全血・血漿中の放射能、カルグルミン酸及び 5-HPA 濃度、尿中放射能、呼気（CO_2）中放射能、並びに糞中放射能の推移を検討した。また、薬物動態の主要評価項目は、全血・血漿中の放射能、カルグルミン酸及び 5-HPA 濃度における t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ 及び残余 AUC、尿中放射能、呼気（CO_2）中放射能、糞中放射能、分布比（血漿/全血）、血漿中・尿中・糞中における代謝能（総化合物/未変化体）、並びに血漿中・尿中・糞中における代謝挙動（代謝物/未変化体）とした。

(1) **マスバランス**

被験者ごとの尿中、呼気中（CO_2）中及び糞中放射能の推移を**表 2.7.2.2.2-1～表 2.7.2.2.2-3** に示した。

被験者 3 例における ^{14}C 標識化したカルグルミン酸単回経口投与後の尿中放射能は、投与した放射能の 8.41～9.75%であった。被験者 001 及び 003 における投与後の糞中放射能はそれぞれ 71.96%及び 72.67%であったが、被験者 002 における投与後の糞中放射能は 16.45%であった。投与後 24 時間までの呼気中放射能は 0.53%～3.76%であった。

被験者 001 及び 003 における投与後の尿中及び糞中排泄の合計はそれぞれ 80.64%及び 82.42%であったが、被験者 002 における投与後の尿中及び糞中排泄の合計は 24.86%で

あった。

表 2.7.2.2.2-1 外国人健康男性における ^{14}C 標識カルグルミン酸単回経口投与時の放射活性の推移（被験者 001）

			Subject	001		100% value 137640000
	Sample No.	Time interval (hours)	Volume (ml)	dpm per ml	total dpm	% of radioac. adm. 001
Urine	2	0-2	172	10574	1818728	1.32
	3	2-4	244	11030	2691320	1.96
	4	4-8	833	2943	2451519	1.78
	5	8-12	1133	902	1021966	0.74
	6	12-24	1265	979	1238435	0.90
	7	24-36	731	1100	804100	0.58
	8	36-48	725	671	486475	0.35
	9	48-72	2226	258	574308	0.42
	10	72-96	2501	143	357643	0.26
	11	96-120	2113	117	247221	0.18
	12	120-144	1201	138	165738	0.12
	13	144-168	1508	56	84448	0.06
Subtotal						8.68
	Sample No.		Volume (g)	dpm per g	total dpm	% of radioac. adm. 001
Faeces	2		1113.7	43221	48135228	34.97
	3		92.6	375851	34803803	25.29
	4		124.1	81055	10058926	7.31
	5		297.5	18329	5452878	3.96
	6		43.8	3474	152161	0.11
	7		1137.9	223	253752	0.18
	8		83.1	179	14875	0.01
	9		485.9	116	56364	0.04
	10		541.4	48	25987	0.02
	11		495.2	23	11390	0.01
	12		88.3	38	3355	0.00
	13		780.1	29	22623	0.02
	14		134.6	35	4711	0.00
	15		398.4	24	9562	0.01
	16		271.5	28	7602	0.01
	17		609.5	29	17676	0.01
	18		316.1	20	6322	0.00
	19		712.5	13	9263	0.01
Subtotal			7726.2			71.96
Total						80.64
		Time interval (hours)	Mean dpm	Collection time s	total dpm per interval	% of radioac. adm. 001
Trapped Volatiles		0				
		1	133	88	5455	0.004
		2	218	75	10453	0.008
		4	173	69	18087	0.013
		8	151	60	36267	0.026
		12	164	44	53818	0.039
		24	1356	68	861176	0.626
Subtotal						0.716

[第 5.3.3.1-1 項 Table 11.4.1-1 から引用]

表 2.7.2.2.2-2 外国人健康男性における ^{14}C 標識カルグルミン酸単回経口投与時の放射活性の推移（被験者 002）

			Subject	002		100% value 130980000
	Sample No.	Time interval (hours)	Volume (ml)	dpm per ml	total dpm	% of radioac. adm. 002
Urine	2	0-2	271	3152	854192	0.65
	3	2-4	562	4362	2451444	1.87
	4	4-8	1194	1947	2324718	1.77
	5	8-12	1581	626	989706	0.76
	6	12-24	1795	595	1068025	0.82
	7	24-36	1882	718	1351276	1.03
	8	36-48	1952	314	612928	0.47
	9	48-72	3469	189	655641	0.50
	10	72-96	5043	58	292494	0.22
	11	96-120	5388	36	193968	0.15
	12	120-144	3740	35	130900	0.10
	13	144-168	3699	25	92475	0.07
Subtotal						8.41
	Sample No.		Volume (g)	dpm per g	total dpm	% of radioac. adm. 002
Faeces	2		427.4	24325	10396505	7.94
	3		294.6	29991	8835349	6.75
	4		188.6	6079	1146499	0.88
	5		489.2	1514	740649	0.57
	6		47.9	889	42583	0.03
	7		642.6	520	334152	0.26
	8		190.3	273	51952	0.04
Subtotal			2090.3			16.45
Total						24.86
		Time interval (hours)	Mean dpm	Collection time s	total dpm per interval	% of radioac. adm. 002
Trapped Volatiles		0				
		1	160	52	11077	0.008
		2	244	56	15714	0.012
		4	524	70	53943	0.041
		8	764	78	141128	0.108
		12	1347	76	255158	0.195
		24	6276	61	4444328	3.393
Subtotal						3.757

[第 5.3.3.1-1 項 Table 11.4.1-2 から引用]

表 2.7.2.2.2-3 外国人健康男性における ^{14}C 標識カルグルミン酸単回経口投与時の放射活性の推移（被験者 003）

			Subject	003		100% value 142080000
	Sample No.	Time interval (hours)	Volume (ml)	dpm per ml	total dpm	% of radioac. adm. 003
Urine	2	0-2	67	13284	890028	0.63
	3	2-4	88	26999	2375912	1.67
	4	4-8	756	4013	3033828	2.14
	5	8-12	333	3963	1319679	0.93
	6	12-24	1569	1058	1660002	1.17
	7	24-36	1088	1092	1188096	0.84
	8	36-48	697	1390	968830	0.68
	9	48-72	1433	782	1120606	0.79
	10	72-96	1056	544	574464	0.40
	11	96-120	1700	192	326400	0.23
	12	120-144	1957	129	252453	0.18
	13	144-168	1325	111	147075	0.10
Subtotal						9.75
	Sample No.		Volume (g)	dpm per g	total dpm	% of radioac. adm. 003
Faeces	2		211.7	69459	14704470	10.35
	3		708.6	112588	79779857	56.15
	4		529.3	15428	8166040	5.75
	5		624.2	605	377641	0.27
	6		377.8	173	65359	0.05
	7		536.4	139	74560	0.05
	8		827.5	98	81095	0.06
	9		11.7	90	1053	0.00
Subtotal			3815.5			72.67
Total						82.42
		Time interval (hours)	Mean dpm	Collection time s	total dpm per interval	% of radioac. adm. 003
Trapped Volatiles		0				
		1	89	45	7111	0.005
		2	227	35	23314	0.016
		4	316	47	48340	0.034
		8	284	37	110703	0.078
		12	209	31	97032	0.068
		24	311	29	463448	0.326
Subtotal						0.528

[第 5.3.3.1-1 項 Table 11.4.1-3 から引用]

(2) 全血中放射能濃度の推移

全血中放射能濃度の被験者別推移図を図 2.7.2.2.2-1 に、全血中放射能を用いた被験者別薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-4 に示した。

全血中放射能濃度の推移は、投与 1 日目と t_{max}（24～36 時間）以降の 2 峰性を示した。

C_{max} は 5.40～42.80 ng eq/g、$AUC_{0-\infty}$ は 996.54～6430.96 ng eq・h/g、t_{max} は 24～36 時間、$t_{1/2}$ は 117.04～130.02 時間であった。t_{max} の被験者間のバラツキはわずかであった。

被験者 002 における全血中放射能濃度推移は被験者 001 に比し高値で、被験者 002 における $AUC_{0-\infty}$ は被験者 001 の $AUC_{0-\infty}$ のおよそ 6.5 倍高かった。被験者 003 の $AUC_{0-\infty}$ はその中間であった。

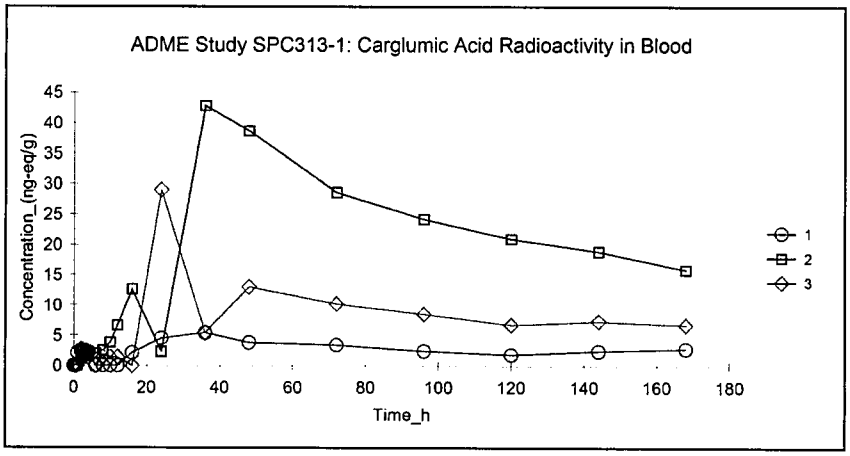


図 2.7.2.2.2-1 外国人健康男性における全血中放射能濃度の被験者別推移図

[第 5.3.3.1-1 項 Figure2.6 から引用]

表 2.7.2.2.2-4 外国人健康男性における全血中放射能を用いた被験者別薬物動態パラメータ

Parameter	Subject 1	Subject 2	Subject 3
AUC(0-inf) [ng-eq/g*h]	996.54	6430.96	2666.24
AUC extrap. [%]	52.71	41.75	46.33
AUC(0-tn) [ng-eq/g*h]	471.31	3746.22	1430.87
Cmax [ng-eq/g]	5.40	42.80	29.00
Tlag [h]	0.50	1.00	1.00
Tmax [h]	36.00	36.00	24.00
t1/2 [h]	130.02	117.04	127.81
Lambda_z [1/h]	0.01	0.01	0.01
CL/f [10^6g/h]	7.92	1.37	2.91

[第 5.3.3.1-1 項 Table 2.3 から引用]

(3) 血漿中放射能濃度の推移

血漿中放射能濃度の被験者別推移図を図 2.7.2.2.2-2 に、血漿中放射能を用いた被験者別薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-5 に示した。

血漿中放射能濃度の推移は、全血中放射能と同様、投与 1 日目と t_{max}（24～36 時間）以降の 2 峰性を示した。

C_{max} は 6.90～64.70 ng eq/g、$AUC_{0-\infty}$は 1399.08～8317.91 ng eq・h/g、t_{max} は 24～36 時間、$t_{1/2}$ は 88.84～133.46 時間であった。

被験者 002 における $AUC_{0-\infty}$は被験者 001 の $AUC_{0-\infty}$のおよそ 6 倍高かった。被験者 003 の $AUC_{0-\infty}$はその中間であった。

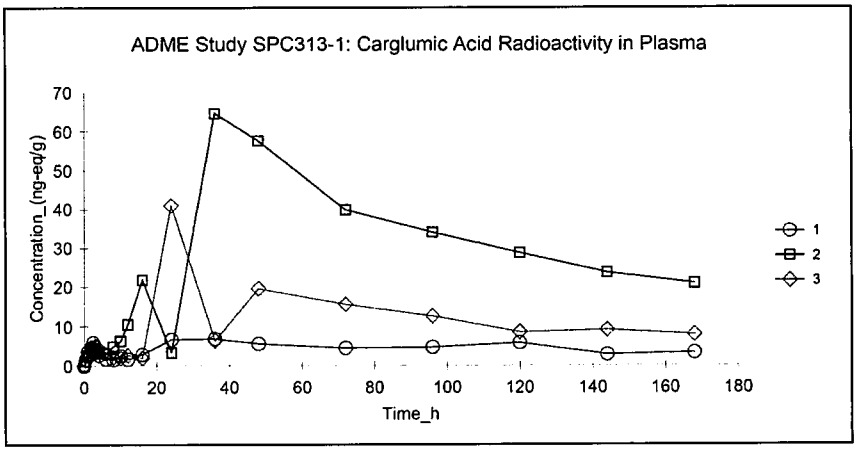


図 2.7.2.2.2-2 外国人健康男性における血漿中放射能濃度の被験者別推移

[第 5.3.3.1-1 項 Figure 3.8 から引用]

表 2.7.2.2.2-5 外国人健康男性における血漿中放射能を用いた被験者別薬物動態パラメータ

Parameter	Subject 1	Subject 2	Subject 3
AUC(0-inf) [ng-eq/g*h]	1399.08	8317.91	3032.33
AUC extrap. [%]	45.41	36.36	33.39
AUC(0-tn) [ng-eq/g*h]	763.69	5293.25	2019.81
Cmax [ng-eq/g]	6.90	64.70	41.00
Tlag [h]	0.00	0.00	0.00
Tmax [h]	36.00	36.00	24.00
t1/2 [h]	133.46	100.31	88.84
Lambda_z [1/h]	0.01	0.01	0.01
CL/f [10^6g/h]	5.64	1.06	2.56

[第 5.3.3.1-1 項 Table 3.3 から引用]

(4) 分布比（血漿/全血）

放射能の被験者別・測定時点別分布比（血漿/全血）を表 2.7.2.2.2-6 に示した。

投与後 24～168 時間の分布比のバラツキはわずかで、その中央値は 1.18～1.49 の範囲であった。

ヘマトクリット値を 40%と仮定し、放射能が赤血球と結合していない又は赤血球により吸収されていないと仮定した時の分布比の理論値は 1.67 で、赤血球が多くの放射能を取り込んでいない又は結合していないと考えられた。

表 2.7.2.2.2-6 外国人健康男性における放射能の被験者別・測定時点別分布比（血漿/全血）

Timepoint [h]	Subject 1*	Subject 2*	Subject 3*	Arithmetic Mean*	Std*	Min*	Median*	Max*
0	-	-	-	-	-	-	-	-
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-
1	1.71	-	-	-	-	-	-	-
2	1.88	1.54	1.81	1.743	0.178	1.54	1.81	1.88
2.5	3.93	1.43	1.84	2.403	1.341	1.43	1.84	3.93
3	2.24	2.26	2.22	2.239	0.023	2.22	2.24	2.26
3.5	2.50	1.71	2.04	2.085	0.395	1.71	2.04	2.50
4	1.17	2.19	2.32	1.892	0.626	1.17	2.19	2.32
6	-	1.60	-	-	-	-	-	-
8	-	1.96	1.57	-	-	-	-	-
10	-	1.66	1.43	-	-	-	-	-
12	-	1.59	1.93	-	-	-	-	-
16	1.38	1.73	-	-	-	-	-	-
24	1.49	1.48	1.41	1.460	0.041	1.41	1.48	1.49
36	1.28	1.51	1.19	1.325	0.168	1.19	1.28	1.51
48	1.47	1.49	1.51	1.491	0.017	1.47	1.49	1.51
72	1.32	1.40	1.53	1.416	0.105	1.32	1.40	1.53
96	1.96	1.40	1.48	1.615	0.300	1.40	1.48	1.96
120	3.22	1.37	1.27	1.953	1.101	1.27	1.37	3.22
144	1.17	1.25	1.25	1.221	0.047	1.17	1.25	1.25
168	1.18	1.31	1.18	1.224	0.078	1.18	1.18	1.31

［第 5.3.3.1-1 項 Table 3.1 から引用］

(5) LC/MS/MS 及び総放射活性を用いたカルグルミン酸代謝の比較

LC/MS/MS により得られた血漿中カルグルミン酸濃度及び血漿中 5-HPA 濃度の推移を**表** 2.7.2.2.2-7 に、血漿中カルグルミン酸濃度の推移図を**図** 2.7.2.2.2-3 に、尿中カルグルミン酸濃度及び尿中 5-HPA 濃度の推移を**表** 2.7.2.2.2-8 に、尿中カルグルミン酸濃度の推移図を**図** 2.7.2.2.2-4 に、尿中カルグルミン酸排泄量の推移を**表** 2.7.2.2.2-9 に、糞中カルグルミン酸濃度及び糞中 5-HPA 濃度の推移を**表** 2.7.2.2.2-10～**表** 2.7.2.2.2-12 に、糞中カルグルミン酸排泄量の推移図を**図** 2.7.2.2.2-5 に示した。

血漿中カルグルミン酸濃度の推移について、1 相目（0～8 時間に相当）では、LC/MS/MS により得られたカルグルミン酸の C_{max} は 3670～4140 ng/mL、T_{max} は 2.5 時間で、その値は総放射活性から得られた濃度と一致していた。一方、2 相目（8～168 時間に相当）における総放射活性から得られた血漿中カルグルミン酸濃度は LC/MS/MS により得られた濃度に比し著明に高値であった。

LC/MS/MS により得られた血漿中カルグルミン酸濃度は投与後 96 時間に全例で検出限界未満であったが、総放射活性から得られた血漿中カルグルミン酸濃度は T_{max} 36～48 時間付近で 2 つ目のピークに示し、その後緩やかな減少を示した（平均消失半減期およそ 108 時間）。血漿中の総放射活性濃度から、呼気中に CO_2 として排泄される前に、水に溶けやすい物質が血漿中に循環していることが示された。また、LC/MS/MS による血漿中 5-HPA 濃度は全ての時点で検出限界未満であった。

LC/MS/MS による尿中カルグルミン酸排泄率又は排泄量は 2～4 時間又は 4～8 時間で最も多く、被験者 001、002 及び 003 における尿中カルグルミン酸の排泄はそれぞれ投

与後 48、36 及び 96 時間までみられた。

LC/MS/MS による尿中カルグルミン酸排泄率は 7.6～8.8%、総放射活性から得られた尿中カルグルミン酸排泄率は 8.42～9.76%で、これらの値は一致していた。また、LC/MS/MS による尿中 5-HPA 濃度は全ての時点で検出限界未満であった。

LC/MS/MS による糞中カルグルミン酸排泄率は、被験者 001 及び被験者 003 ではそれぞれ 61.0%及び 60.1%であったが、被験者 002 では 8.5%であった。

総放射活性から得られた糞中カルグルミン酸排泄率は被験者 001 及び被験者 003 でそれぞれ 72.0%及び 72.8%（被験者 002：16.5%）で、放射活性の 1 つ又は 2 つのピークがみられた。これらの化合物は保持時間に基づき ^{14}C-カルグルミン酸及び ^{14}C-グルタミン酸と同定された。本薬の代謝物に相当する他の放射活性ピークは被験者 001 の糞中サンプル（F3）を除き検出されなかったが、被験者 001 の同サンプルではグルタミン酸及び本薬のピークの中間の保持時間で尾状ピークがみられた。

グルタミン酸は放射活性を用いたクロマトグラフィーの保持時間で同定された。一方、LC/MS/MS による測定法では、消化管で生成される本薬の代謝物と考えられる化合物は定量できなかった。

また、LC/MS/MS による糞中 5-HPA 排泄率は 0.67%～1.90%であった。

表 2.7.2.2.2-7 外国人健康男性における血漿中カルグルミン酸濃度及び血漿中 5-HPA 濃度の推移

Time (hours)	Results of CGA in plasma (ng/mL)			Results of Eq.CGA in plasma* (ng/mL)			Results of 5HPA in plasma (ng/mL)		
	Subject 001	Subject 002	Subject 003	Subject 001	Subject 002	Subject 003	Subject 001	Subject 002	Subject 003
0.00	BLQ	BLQ	BLQ	0	0	0	BLQ	BLQ	BLQ
0.5	1310	598	566	1728	1217	1489	BLQ	BLQ	BLQ
1	2670	1570	1470	3555	2675	2586	BLQ	BLQ	BLQ
2	3870	3350	3350	4664	3667	4691	BLQ	BLQ	BLQ
2.5	4140	3670	4070	5922	3268	4617	BLQ	BLQ	BLQ
3	3840	3150	3680	3823	4343	5074	BLQ	BLQ	BLQ
3.5	2870	3200	4010	3490	3590	4934	BLQ	BLQ	BLQ
4	2440	2900	3600	2750	3534	4433	BLQ	BLQ	BLQ
6	1360	1810	2270	1799	3219	3181	BLQ	BLQ	BLQ
8	803	1100	1490	1623	4954	2221	BLQ	BLQ	BLQ
10	572	693	987	2649	6329	2036	BLQ	BLQ	BLQ
12	397	440	689	1715	10533	2663	BLQ	BLQ	BLQ
16	230	287	427	2937	21838	2048	BLQ	BLQ	BLQ
24	177	237	301	6678	50508	2785	BLQ	BLQ	BLQ
36	133	96.5	218	6867	64760	6445	BLQ	BLQ	BLQ
48	85.8	63.1	155	5595	57793	19590	BLQ	BLQ	BLQ
72	57.2	BLQ	64.2	4537	39976	15616	BLQ	BLQ	BLQ
96	BLQ	BLQ	BLQ	4690	34085	12581	BLQ	BLQ	BLQ
120	BLQ	BLQ	BLQ	5771	28696	8457	BLQ	BLQ	BLQ
144	BLQ	BLQ	BLQ	2777	23612	9107	BLQ	BLQ	BLQ
168	BLQ	BLQ	BLQ	3278	20945	7882	BLQ	BLQ	BLQ

LOQ (CGA): 50 ng/mL
LOQ (5HPA): 10 ng/mL
*: obtained from RCC total radioactivity results
(BLQ): 20 ng/mL

[第 5.3.1.4-3 項の Table 8.1-11 から引用]

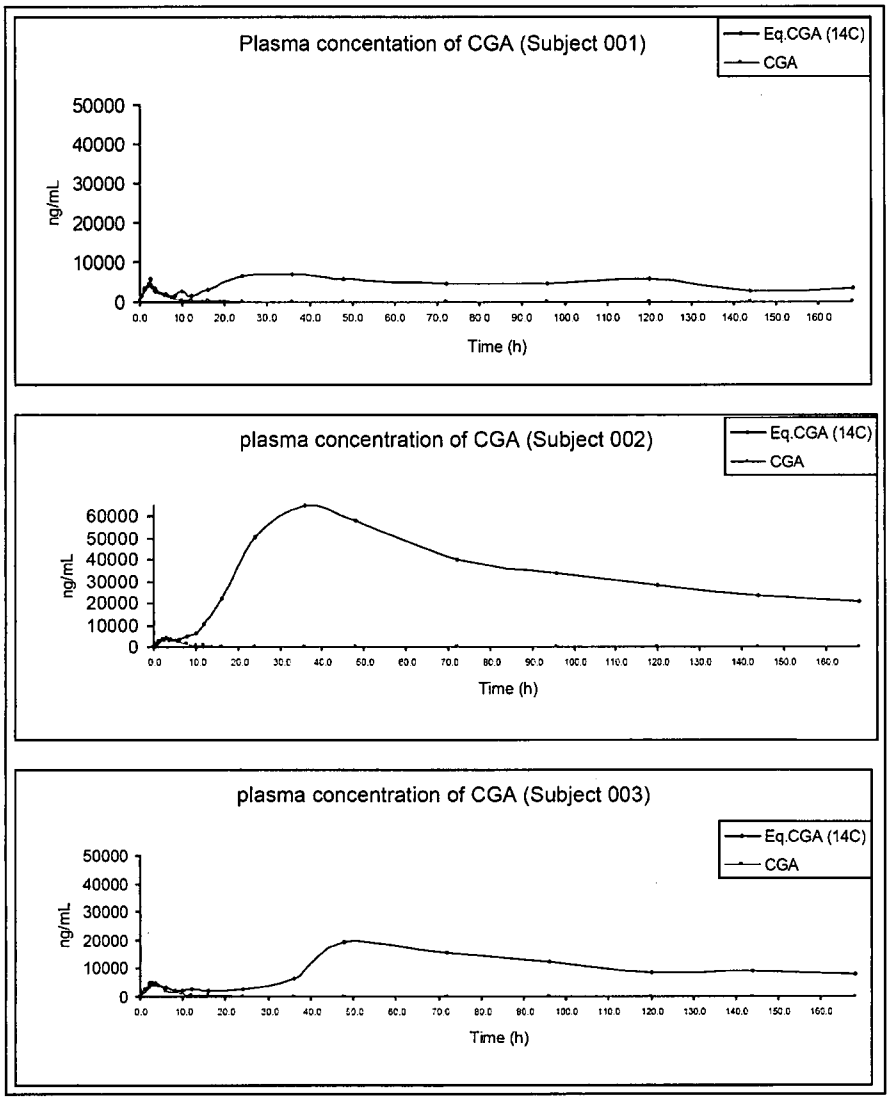


図 2.7.2.2.2-3 外国人健康男性における血漿中カルグルミン酸濃度の推移図

[第 5.3.1.4-3 項 Figure 8.2-14 から引用]

表 2.7.2.2.2-8 外国人健康男性における LC/MS/MS による尿中カルグルミン酸濃度及び尿中 5-HPA 濃度の推移

	CGA (μg/mL)			5HPA (μg/mL)		
Time (h)	Subject 001	Subject 002	Subject 003	Subject 001	Subject 002	Subject 003
Pre-dose	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
0-2h	505	174	545	BLQ	BLQ	BLQ
2-4h	714	418	1532	BLQ	BLQ	BLQ
4-8h	221	172	227	BLQ	BLQ	BLQ
8-12h	54.3	48.8	228	BLQ	BLQ	BLQ
12-24h	60.0	36.0	52.2	BLQ	BLQ	BLQ
24-36h	57.8	22.1	54.1	BLQ	BLQ	BLQ
36-48h	37.2	BLQ	67.7	BLQ	BLQ	BLQ
48-72h	BLQ	BLQ	32.9	BLQ	BLQ	BLQ
72-96h	BLQ	BLQ	28.9	BLQ	BLQ	BLQ
96-120h	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
120-144h	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
144-168h	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ: Below the Limit of Quantitation (20.0 μg/mL)

[第 5.3.1.4-3 項 Table 8.1-7 から引用]

表 2.7.2.2.2-9 外国人健康男性における尿中カルグルミン酸排泄量の推移

	CGA (mg excreted)			Eq.CGA (mg excreted) *		
Time (h)	Subject 001	Subject 002	Subject 003	Subject 001	Subject 002	Subject 003
Pre-dose				0	0	0
0-2h	86.9	47.2	36.5	104	57	49
2-4h	174	235	135	154	165	130
4-8h	184	205	172	141	156	166
8-12h	61.5	77.2	75.9	59	67	72
12-24h	75.9	64.6	81.9	71	72	91
24-36h	42.3	41.6	58.9	46	91	65
36-48h	27.0		47.2	28	41	53
48-72h			47.1	33	44	61
72-96h			30.5	21	20	31
96-120h				14	13	18
120-144h				10	9	14
144-168h				5	6	8
Total excreted (mg)	652	671	684	685	741	757
% excreted	8.3	7.6	8.8	8.69	8.42	9.76

*: Obtained from RCC total radioactivity results

[第 5.3.1.4-3 項 Table 8.1-8 から引用]

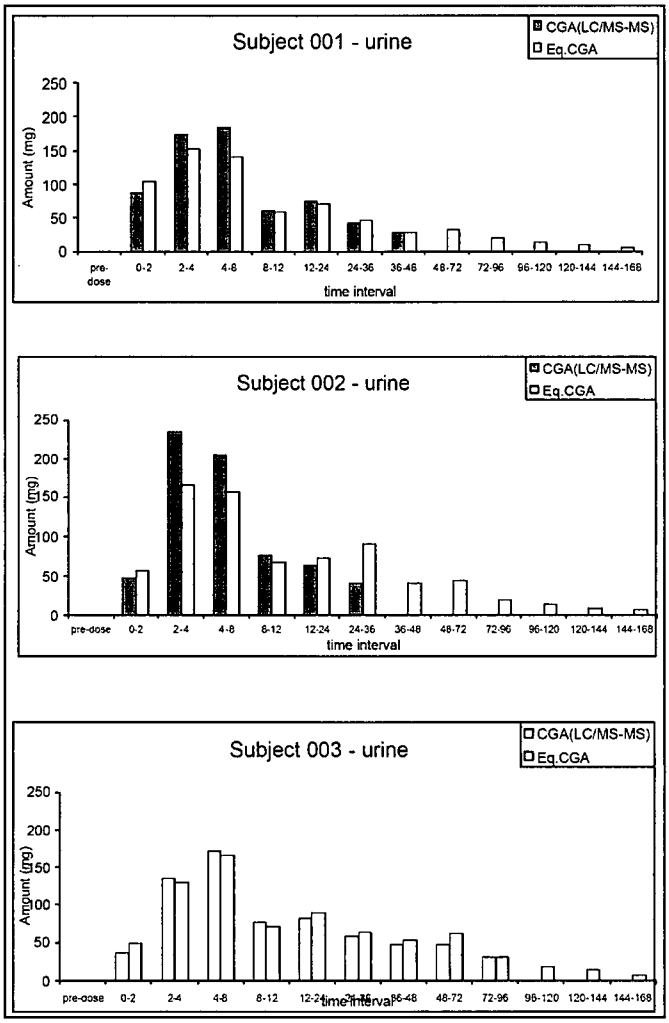


図 2.7.2.2.2-4 外国人健康男性における尿中カルグルミン酸濃度の推移図

[第 5.3.1.4-3 項の Figure 8.2-12 から引用]

表 2.7.2.2.2-10 外国人健康男性における糞中カルグルミン酸濃度及び糞中 5-HPA 濃度の推移（被験者 001）

Subject : 001
Administered dose: 7890 mg of CGA/14C-CGA (41.48 mmol)

					Results (LC/MS-MS)				Results Eq. CGA (^{14}C) *		
Code	Date	Time	Net weight sample* (g)	Net weight homogenate (g)	CGA µg/g	CGA mg	5HPA µg/g	5HPA mg	dpm/g	Eq. CGA µg/g	Eq. CGA mg
F1	10-sept-03	10:10	202	602.7	BLQ		BLQ		0		
F2	12-sept-03	10:45	373	1113.7	1879	2093	28.2	31.4	43221	2480	2762
F3	12-sept-03	18:07	97	92.6	22844	2115	235	21.8	375851	21570	1997
F4	12-sept-03	23:00	71	124.1	4712	585	39.7	4.93	81055	4652	577
F5	13-sept-03	11:50	103	297.5	53.2	15.8	29.9	8.90	18329.0	1052	313
F6	13-sept-03	18:45	15	43.8	46.8	2.05	BLQ		3474.0	199	8.7
F7	13-sept-03	23:10	388	1137.9	BLQ		BLQ		223.0	13	15
F8	14-sept-03	0:43	26	83.1	BLQ		BLQ		179	10	1
F9	14-sept-03	14:00	172	485.9	BLQ		BLQ		116	7	3
F10	15-sept-03	15:37	194	541.4	BLQ		BLQ		48	3	1
F11	15-sept-03	21:15	173	495.2	BLQ		BLQ		23	1	1
F12	16-sept-03	1:00	26	88.3	BLQ		BLQ		38	2	0
F13	16-sept-03	7:13	269	780.1	BLQ		BLQ		29	2	1
F14	17-sept-03	0:52	47	134.6	BLQ		BLQ		35	2	0
F15	17-sept-03	19:10	133	398.4	BLQ		BLQ		24	1	1
F16	18-sept-03	6:15	89	271.5	BLQ		BLQ		28	2	0
F17	18-sept-03	20:00	208	609.5	BLQ		BLQ		29	2	1
F18	18-sept-03	23:00	99	316.1	BLQ		BLQ		20	1	0
F19	19-sept-03	6:55	243	712.5	BLQ		BLQ		13	1	1

* : obtained from RCC total radioactivity results

Total CGA excreted (mg) :	4811					5683
% CGA excreted :	61.0%					72.0%
Total 5HPA excreted (mmol) :			0.389			
% 5HPA excreted :			0.94%			

- CGA and 5HPA concentrations obtained by LC/MS-MS are expressed as µg/g of homogenate.
- BLQ: below the LLOQ (6.67 µg/g homogenate, working on 0.150 g homogenate)

[第 5.3.1.4-3 項 Table 8.1-14 から引用]

表 2.7.2.2.2-11 外国人健康男性における糞中カルグルミン酸濃度及び糞中 5-HPA 濃度の推移（被験者 002）

Subject : 002
Administered dose: 8800 mg of CGA/14C-CGA (46.27 mmol)

					Results (LC/MS-MS)				Results Eq. CGA (^{14}C) *		
Code	Date	Time	Net weight sample* (g)	Net weight homogenate (g)	CGA µg/g	CGA mg	5HPA µg/g	5HPA mg	dpm/g	Eq. CGA µg/g	Eq. CGA mg
F1	10-sept-03	17:15	190	571.9	BLQ		BLQ		0		
F2	12-sept-03	18:43	143	427.4	1678	717	33.7	14.4	24325	1636	699
F3	13-sept-03	15:15	97	294.6	89.7	26.4	132	38.9	29991	2017	594
F4	14-sept-03	15:40	62	188.6	12.1	2.3	BLQ		6079	409	77.1
F5	15-sept-03	19:20	155	489.2	BLQ		BLQ		1514.0	102	49.8
F6	16-sept-03	14:35	14	47.9	BLQ		BLQ		889.0	60	3
F7	17-sept-03	0:45	213	642.6	BLQ		BLQ		520.0	35	22
F8	18-sept-03	14:20	62	190.3	BLQ		BLQ		273	18	3

* : obtained from RCC total radioactivity results

Total CGA excreted (mg) :	746					1448
% CGA excreted :	8.5%					16.5%
Total 5HPA excreted (mmol) :			0.310			
% 5HPA excreted :			0.67%			

- CGA and 5HPA concentrations obtained by LC/MS-MS are expressed as µg/g of homogenate.
- BLQ: below the LLOQ (6.67 µg/g homogenate, working on 0.150 g homogenate)

[第 5.3.1.4-3 項 Table 8.1-14 から引用]

表 2.7.2.2.2-12 外国人健康男性における糞中カルグルミン酸濃度及び糞中 5-HPA 濃度の推移（被験者 003）

Subject : 003
Administered dose: 7750 mg of CGA/14C-CGA (40.75 mmol)

					Results (LC/MS-MS)				Results Eq. CGA (^{14}C) *		
Code	Date	Time	Net weight sample* (g)	Net weight homogenate (g)	CGA µg/g	CGA mg	5HPA µg/g	5HPA mg	dpm/g	Eq. CGA µg/g	Eq. CGA mg
F1	11-sept-03	9:40	141	434.2	BLQ		BLQ		0		
F2	12-sept-03	15:15	68	211.7	3265	691	36.9	7.81	69459	3793	803
F3	12-sept-03	20:16	237	708.6	5575	3950	172	122	112588	6148	4357
F4	14-sept-03	11:35	180	529.3	26.9	14.2	6.55	3.47	15428	843	446
F5	15-sept-03	14:10	208	624.2	BLQ		BLQ		605	33.0	20.6
F6	15-sept-03	22:45	126	377.8	BLQ		BLQ		173	9	4
F7	17-sept-03	12:35	178	536.4	BLQ		BLQ		139	8	4
F8	18-sept-03	10:40	276	827.5	BLQ		BLQ		98	5	4
F9	18-sept-03	19:10	3	11.7	BLQ		BLQ		90	5	0

* : obtained from RCC total radioactivity results

Total CGA excreted (mg) :	4655					5639
% CGA excreted :	60.1%					72.8%
Total 5HPA excreted (mmol) :			0.773			
% 5HPA excreted :			1.90%			

- CGA and 5HPA concentrations obtained by LC/MS-MS are expressed as µg/g of homogenate.
- BLQ: below the LLOQ (6.67 µg/g homogenate, working on 0.150 g homogenate)
- For faeces coded F4: weight of homogenate sample: 0.1620 g. Therefore, in this sample, the LLOQ = $\frac{6.67 \times 0.150}{0.1620}$ = 6.18 µg of 5HPA/g of homogenate.

[第 5.3.1.4-3 項 Table 8.1-14 から引用]

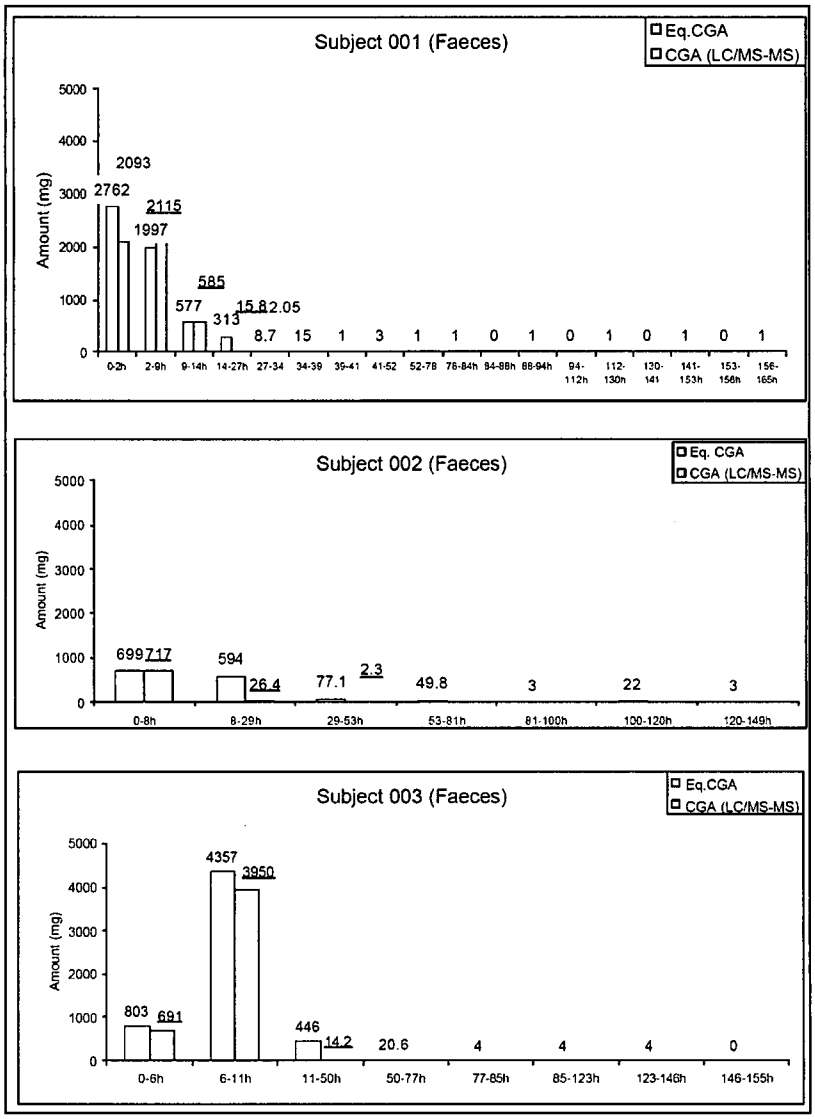


図 2.7.2.2.2-5 外国人健康男性における糞中カルグルミン酸排泄量の推移図

[第 5.3.1.4-3 項 Figure 8.2-13 から引用]

次に、血漿中カルグルミン酸の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-13 に示した。

C_{max}（平均値±標準偏差）は 3.96±0.25 μg/dL、$AUC_{0-\infty}$（平均値±標準偏差）は 30.3±5.9 μg・h/mL、t_{max}（平均値）は 2.5 時間、$t_{1/2\ elim}$（平均値±標準偏差）は 20.5±7.4 時間であった。

表 2.7.2.2.2-13 外国人健康男性におけるカルグルミン酸の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic parameters for CGA						
Subject Id	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ elim. (h)	AUC_{0-t} (μg.h/mL)	$AUC_{0\text{-infinity}}$ (μg.h/mL)	Extrap. (%)
Subject 001	2.5	4.14	27.6	27.4	29.7	7.7
Subject 002	2.5	3.67	12.9	26.4	27.6	4.3
Subject 003	2.5	4.07	21.1	37.1	39.1	5.0
mean	**2.5**	**3.96**	**20.5**	**30.3**	**32.1**	-
sd	-	0.254	7.37	5.91	6.12	-
CV (%)	-	6.4	35.9	19.5	19.06	-
min	2.5	3.67	12.9	26.4	27.6	4.3
max	2.5	4.14	27.6	37.1	39.1	7.7

[第 5.3.1.4-3 項 3.4 の表から引用]

さらに、血漿中 $^{14}CO_2$ の存在を確認するため追加測定を実施したところ、血漿中 ^{14}C-$NaHCO_3$（前駆体）から CO_2 が生成されることが確認され、CO_2 生成率は ^{14}C-$NaHCO_3$ の量に関係なく相対的に一定で、その値［平均値（最小-最大）］は 38.9%（31.4%～58.9%）であった（5.3.3.1-2 **参考資料**）。循環中の放射活性の一部は CO_2 によるものであるが、その測定値は低値（10%未満）であった。

2) PIII 及び PMCT（**試験番号**：PRN102-P3-01、**添付資料**：5.3.3.2-1 **評価資料**、5.3.5.1 **評価資料**）

日本人有機酸代謝異常症患者を対象に、本剤投与時の血漿中カルグルミン酸濃度を測定した。

患者ごとの治験薬の処方量、血漿中カルグルミン酸濃度及び血中アンモニア濃度一覧を表 2.7.2.2.2-14 に、患者ごとの血漿中カルグルミン酸濃度の推移図（薬物動態解析対象集団）を図 2.7.2.2.2-6 に、患者ごとの血中アンモニア濃度の推移図（有効性解析対象集団）を図 2.7.2.2.2-7 に示した。

用量は 103～118 mg/kg/日であり 4 例全例でほぼ同量であった。本剤投与後の血漿中カルグルミン酸濃度は、投与開始時（原則として治験薬初回投与後 2～4 時間後）では 924～2680 ng/mL、投与 5 日目では 1850～5350 ng/mL であった。

表 2.7.2.2.2-14 日本人有機酸代謝異常症患者における個々の治験薬の処方量、血漿中カルグルミン酸濃度及び血中アンモニア濃度一覧

被験者識別コード	評価時点		治験薬の処方量	血漿中カルグルミン酸濃度	血中アンモニア濃度
PRN102-01-01	登録時		103	BLQ	74
	治験薬投与期	投与開始時*		1940	99
		投与5日目		2900	67
PRN102-02-01	登録時		115	BLQ	98
	治験薬投与期	投与開始時		2680	70
		投与5日目		5350	51
PRN102-03-02	登録時		110	BLQ	54
	治験薬投与期	投与開始時		1380	22
		投与5日目		2880	39
PRN102-06-01	登録時		118	BLQ	184
	治験薬投与期	投与開始時		924	40
		投与5日目		1850	28

*：原則として治験薬初回投与後 2～4 時間後
BLQ：Below the lower limit of quantification (<1 ng/mL)
単位：[治験薬の処方量] mg/kg/日、[血漿中カルグルミン酸濃度] ng/mL、
[血中アンモニア濃度] μg/dL
第 5.3.5.1 項付録 16.2.5.1、16.2.5.2 及び 16.2.6.1 を改変

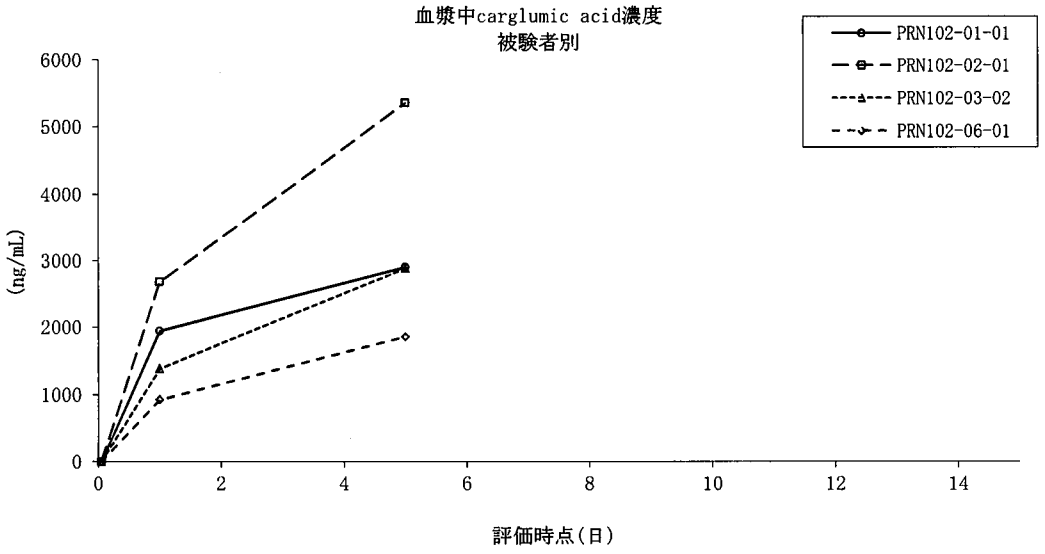
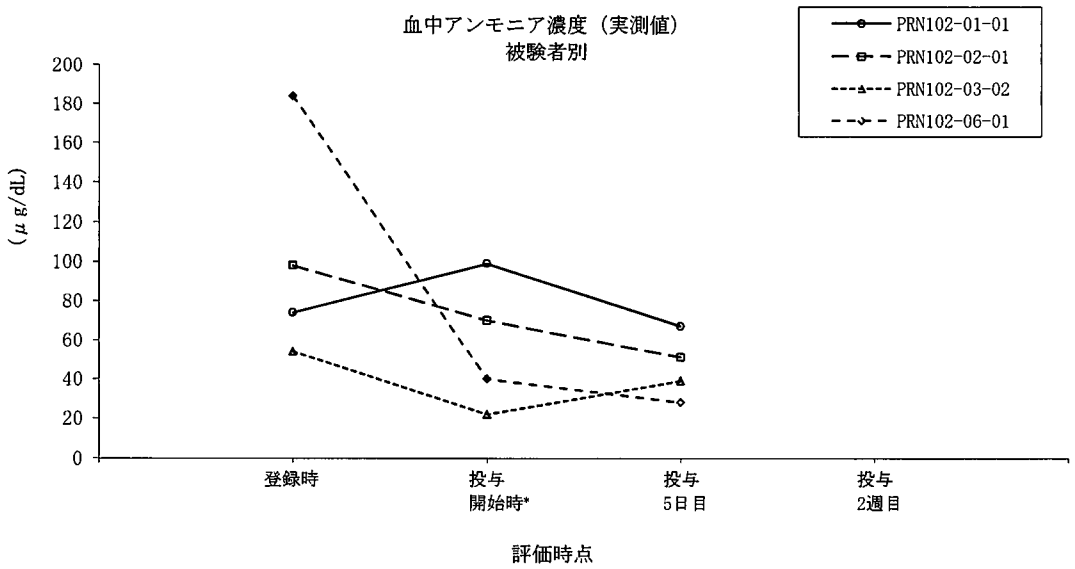


図 2.7.2.2.2-6 日本人有機酸代謝異常症患者における個々の血漿中カルグルミン酸濃度の推移図－薬物動態解析対象集団－ [第 5.3.5.1 項図 11.4.4-2 から引用]



*：原則として治験薬初回投与後 2～4 時間後

図 2.7.2.2.2-7 日本人有機酸代謝異常症患者における個々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 11.4.4-3 から引用］

3) **レトロスペクティブ研究（試験番号：該当せず、添付資料：5.3.3.2-2 参考資料、5.3.5.4-1 参考資料）**

外国人 NAGS 欠損症患者を対象に、血漿中カルグルミン酸濃度を測定した。投与後の血漿中カルグルミン酸濃度の時間推移を図 2.7.2.2.2-8 に、用量別血漿中カルグルミン酸濃度の推移を図 2.7.2.2.2-9 に示した。

各投与時の用量は、最小用量が 100 mg、最大用量が 600 mg であった。血液試料の採取時期は投与後 1 時間 55 分から 27 時間 25 分までであった。血漿中カルグルミン酸濃度は、最小値が 50.7 ng/mL、最大値が 2200 ng/mL であった。

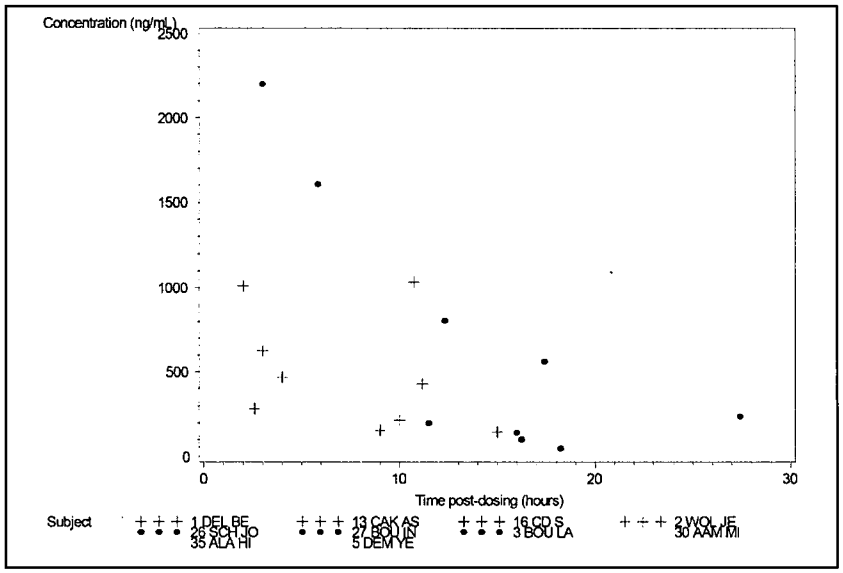


図 2.7.2.2.2-8 外国人 NAGS 欠損症患者における血漿中カルグルミン酸濃度の時間推移

[第 5.3.5.4-1 項 Figure 15 から引用]

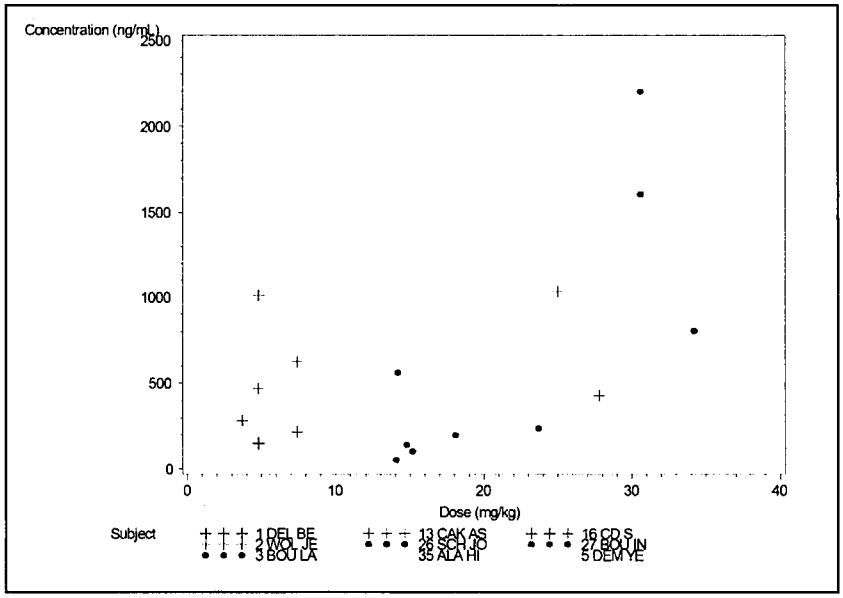


図 2.7.2.2.2-9 外国人 NAGS 欠損症患者における用量別血漿中カルグルミン酸濃度の推移

[第 5.3.5.4-1 項 Figure 16 から引用]

4) 外国人患者を対象とした血中薬物濃度（添付資料：5.3.3.2-3～5.3.3.2-5 参考資料）

(1) 外国人患者における血漿中及び尿中薬物濃度の検討（添付資料：5.3.3.2-3 参考資料 [Report 番号：026/01 028]）

外国人患者 2 例（それぞれ 13 歳及び 10 歳）を対象に、本薬長期投与時（それぞれ 1 年及びほぼ 10 年）の血漿中カルグルミン酸濃度、血漿中 5-HPA 濃度、尿中カルグルミン酸濃度及び尿中 5-HPA 濃度を検討した（表 2.7.2.2.2-15～表 2.7.2.2.2-18 参照）。

両患者の用量はそれぞれ 4.8 及び 3.5 mg/kg/日（それぞれ 192 及び 119 mg/m^2）という極めて低用量であった。用法は 1 日 2 回であった。

用量はいずれもかなり類似していたが、血漿中カルグルミン酸濃度の推移はかなり異なっていた。一方、血漿中 5-HPA 濃度は概ね類似していた。

尿中カルグルミン酸濃度は変動がみられるものの、患者間では類似していた。また、尿中 5-HPA 濃度はいずれの患者も定量限界未満であった。

表 2.7.2.2.2-15 外国人患者における血漿中カルグルミン酸濃度

Results are expressed as ng/ml

Subject 01 (Spain)

Date	Time	Concentrations
12/02/01	0H	145
	2H	1010
	4H	468
	8H	154

Subject DEL BEN (Grenoble)

Date	Time	Concentrations
10/05/01	8H55	BLQ
	11H30	282

BLQ : Below the Limit of Quantitation (< 50 ng/ml)

[第 5.3.3.2-3 項 Table 7-1.1 から引用]

表 2.7.2.2.2-16 外国人患者における血漿中 5-HPA 濃度

Results are expressed as ng/ml

Subject 01 (Spain)

Date	Time	Concentrations
12/02/01	0H	40.4
	2H	39.8
	4H	70.0
	8H	74.9

Subject DEL BEN (Grenoble)

Date	Time	Concentrations
10/05/01	8H55	44.6
	11H30	60.0

[第 5.3.3.2-3 項 Table 7-1.2 から引用]

表 2.7.2.2.2-17 外国人患者における尿中カルグルミン酸濃度

Results are expressed as μg/ml

Subject 01 (Spain)

Date	Time	Concentrations (μg/ml)	Urinary volumes (ml)	Excreted quantity (mg)
12/02/01	14H-20H	143	450	64.3
	20H-24H	BLQ (19.2)	500	(9.6)
	24H-11H	20.5	900	18.4

Subject DEL BEN (Grenoble)

Identification	Concentrations (μg/ml)	Urinary volumes (ml)	Excreted quantity (mg)
09/05/01 VEILLE	139	180	25.0
09/05/01 JOURNEE	192	not available	-
09/05/01 JOURNEE	162	not available	-
10/05/01 8H45-18H45	BLQ (13.6)	700	(9.52)

BLQ : Below the Limit of Quantitation (< 20 μg/ml)

- : no calculation

( ) : for information only

[第 5.3.3.2-3 項 Table 7-1.3 から引用]

表 2.7.2.2.2-18 外国人患者における尿中 5-HPA 濃度

Results are expressed as μg/ml

Date	Time	Concentrations (μg/ml)	Urinary volumes (ml)	Excreted quantity (mg)
12/02/01	14H-20H	BLQ	450	-
	20H-24H	BLQ	500	-
	24H-11H	BLQ	900	-

Subject DEL BEN (Grenoble)

Identification	Concentrations (μg/ml)	Urinary volumes (ml)	Excreted quantity (mg)
09/05/01 VEILLE	BLQ	180	-
09/05/01 JOURNEE	BLQ	not available	-
09/05/01 JOURNEE	BLQ	not available	-
10/05/01 8H45-18H45	BLQ	700	-

BLQ : Below the Limit of Quantitation (< 20 μg/ml)

- : no calculation

[第 5.3.3.2-3 項 Table 7-1.4 から引用]

(2) **外国人患者における血漿中薬物濃度の検討（添付資料：5.3.3.2-4 参考資料 [Report 番号：026/06 110]）**

本薬投与中の外国人患者を対象に、血漿中カルグルミン酸濃度、血漿中 5-HPA 濃度及び血漿中 Diaza 濃度を検討した（表 2.7.2.2.2-19 参照）。

用量に関する情報は収集できなかったが、血漿中カルグルミン酸濃度は検出限界未満～6132 ng/mL と広範囲であったが、血漿中 5-HPA 濃度は 2 サンプルのみ検出され、血漿中 Diaza 濃度は 1 サンプルのみ検出された。

表 2.7.2.2.2-19 外国人患者における血漿中カルグルミン酸濃度、
血漿中 5-HPA 濃度及び血漿中 Diaza 濃度

Initials	DOB	City	Country	Last intake of Carbaglu date	Last intake of Carbaglu time	Sample date	Sample time	CGA concentration (ng/mL)	5-HPA concentration (ng/mL)	Diaza concentration (ng/mL)
MIR AAM	20/06/1974	Glasgow	UK	NA	NA	17/04/2007	16:15	251	BLQ*	na
MIR AAM	20/06/1974	Glasgow	UK	NA	NA	17/04/2007	16:15	276	BLQ*	na
BOU HIC	08/04/1993	Lyon	France	15/01/2006	18:00	16/01/2006	11:25	561	BLQ	<LOD
BOU INE	28/04/2002	Lyon	France	15/01/2006	18:00	16/01/2006	12:15	50.7	BLQ	<LOD
NS	06/03/2007	Amsterdam	Netherlands	NA	NA	NC	NA	1450	BLQ	<LOD
NS	06/03/2007	Amsterdam	Netherlands	NA	NA	NC	NA	1311	BLQ	<LOD
NS	06/03/2007	Amsterdam	Netherlands	NA	NA	NC	NA	675	BLQ	<LOD
MAR SA	13/10/2005	Lyon	France	07/06/2006	8:30	07/06/2006	12:15	105	BLQ	<LOD
MAR SA	13/10/2005	Lyon	France	13/09/2006	8:30	13/09/2006	11:45	318	BLQ	<LOD
JOE KAL	27/02/2006	Amsterdam	Netherlands	NA	NA	NC	NA	1077	BLQ	<LOD
JOE KAL	27/02/2006	Amsterdam	Netherlands	NA	NA	NC	NA	1253	BLQ	<LOD
JOE KAL	27/02/2006	Amsterdam	Netherlands	NA	NA	NC	NA	6123	BLQ*	na
JOE KAL	27/02/2006	Amsterdam	Netherlands	NA	NA	NC	NA	1304	BLQ	<LOD
JOE KAL	27/02/2006	Amsterdam	Netherlands	NA	NA	NC	NA	BLQ*	BLQ*	na
JOE KAL	27/02/2006	Amsterdam	Netherlands	NA	NA	NC	NA	1838	BLQ*	na
IRI THE	14/03/2006	Gottingen	Germany	NA	NA	17/07/2006	8:50	BLQ	BLQ	<LOD
IRI THE	14/03/2006	Gottingen	Germany	NA	NA	16/11/2006	18:50	529	BLQ	<LOD
DAN MO	30/05/1927	Tours	France	NA	NA	07/03/2006	15:30	3762	63.9	>LOD (119 ng/ml)
IVDB	12/09/2001	Rotterdam	Netherlands	NA	NA	24/07/2007	3h' after 1st dose- NC	118	39.0	<LOD
IVDB	12/09/2001	Rotterdam	Netherlands	NA	NA	24/07/2007	3h' after 20h30 -NC	202	BLQ	<LOD
IVDB	12/09/2001	Rotterdam	Netherlands	NA	NA	25/07/2007	3h' after dose -NC	235	BLQ*	na
IVDB	12/09/2001	Rotterdam	Netherlands	NA	NA	25/07/2007	7h' through -NC	148	BLQ	<LOD
MRA ANO	21/08/2007	Lille	France	NA	NA	05/09/2007	NA	6132	BLQ	<LOD

NA = Not Available
na = not applicable, assay volume <500µL
NC = Not Confirmed
BLQ = below the limit of quantification
BLQ* = below the limit of quantification with an assay volume <500 µL
LOD = 31.4 ng/mL

[第 5.3.3.2-4 項 3.4 の表から引用]

(3) 外国人患者における血漿中及び尿中薬物濃度の検討（添付資料：5.3.3.2-5 参考資料 [Report 番号：026/01 070]）

本薬投与中の外国人患者を対象に、血漿中カルグルミン酸濃度及び尿中カルグルミン酸濃度を検討した（表 2.7.2.2.2-20、表 2.7.2.2.2-21 参照）。

用量に関する情報は収集できなかったが、血漿中カルグルミン酸濃度は検出限界未満～5140 ng/mL と広範囲であった。また、尿中カルグルミン酸濃度（採取時間 3.5 時間）は 162 µg/mL であった。

表 2.7.2.2.2-20 外国人患者における血漿中カルグルミン酸濃度

Results are expressed as ng/mL

Initials	DOB	City	Country	Last intake of Carbaglu date	Last intake of Carbaglu time	Sample date	Sample time	Concentration (ng/mL)
DEL BEN	01/01/1991	Grenoble	France	29/11/2004	20:00	30/11/2004	NA	59.8
WOL JER	01/11/1990	Colmar	France	NA	NA	03/07/2001	8:15	216
WOL JER	01/11/1990	Colmar	France	NA	NA	03/07/2001	11:45	624
BOU HIC	08/04/1993	Lyon	France	30/06/2005	20:00	01/07/2005	12:15	103
BOU HIC	08/04/1993	Lyon	France	24/09/2004	9:00	24/09/2004	NA	707
BOU HIC	08/04/1993	Lyon	France	07/02/2002	9:30	08/02/2002	12:25	238
DEM YEL	17/10/1995	Konstanz	Germany	20/12/2005	20:45	21/12/2005	07:40	79.6
DEM YEL	17/10/1995	Konstanz	Germany	21/12/2005	7:45	21/12/2005	09:40	334
CAK ASL	11/04/1999	Lyon	France	07/02/2002	21:00-22:00	08/02/2002	08:45	1034
CAK ASL	11/04/1999	Lyon	France	18/07/2004	22:30	19/07/2004	09:30	428
SCH JOR	23/10/2001	Lyon	France	NA	NA	12/03/2002	07:20	804
BOU INE	28/04/2002	Lyon	France	30/04/2002	06:00	30/04/2002	11:50	1606
BOU INE	28/04/2002	Lyon	France	30/04/2002	12:00	30/04/2002	15:00	2200
BOU INE	28/04/2002	Lyon	France	15/07/2004	21:30	16/07/2004	9:00	197
BOU INE	28/04/2002	Lyon	France	30/06/2005	20:00	01/07/2005	12:00	141
AAM MI	20/06/1974	Glasgow	UK	NA	NA	NC	NA	328
AAM MI	20/06/1974	Glasgow	UK	NA	NA	NC	NA	333
HIS ASS	12/11/2003	Stockholm	Sweden	NA	NA	15/06/2003 - NC	9:00	408
HIS ASS	12/11/2003	Stockholm	Sweden	NA	NA	15/06/2003 - NC	12:00	1090
HIS ASS	12/11/2003	Stockholm	Sweden	NA	NA	20/12/2005	10:00	232
HIS ASS	12/11/2003	Stockholm	Sweden	NA	NA	20/12/2005	13:00	477

NA = Not Available
NC = Not Confirmed

[第 5.3.3.2-5 項 Table 7.1-1 から引用]

表 2.7.2.2.2-20 外国人患者における血漿中カルグルミン酸濃度（続き）

Initials	DOB	City	Country	Last intake of Carbaglu date	Last intake of Carbaglu time	Sample date	Sample time	Concentration (ng/mL)
BOU CAM	16/09/2000	Lyon	France	25/01/2002	7:00	25/01/2002	12:45	796
FER TAN	23/10/2000	Lyon	France	01/02/2002	7:30	01/02/2002	11:05	310
FER TAN	23/10/2000	Lyon	France	16/07/2004	9:00	16/07/2004	11:00	407
FER TAN	23/10/2000	Lyon	France	05/12/2005	7:30	05/12/2005	11:20	113
GUN ZEY	15/03/2001	Lyon	France	08/02/2002	6:00	08/02/2002	10:00	448
GUN ZEY	15/03/2001	Lyon	France	04/07/2004	21:30	05/07/2004	10:30	58.7
WAD WIA	05/10/2001	Lyon	France	04/02/2002	7:30	04/02/2002	12:50	1350
JAN FIL	09/06/1990	Antwerpen	Netherlands	16/02/2005	7:30/8:00	16/02/2005	11:30	428
JAN FIL	09/06/1990	Antwerpen	Netherlands	NA	NA	16/02/2005	15:00	436
JAN FIL	09/06/1990	Antwerpen	Netherlands	NA	NA	16/02/2005	7:30	268
BOU TAR	02/02/2002	Geinhausen	Germany	NA	NA	02/2002 - NC	NA	2560
BOU TAR	02/02/2002	Geinhausen	Germany	NA	NA	02/2002 - NC	NA	1553
BIC JAM	18/05/1992	Manchester	UK	12/09/2004	18:00	13/09/2004	12:30	117
MAA ANN	09/08/1995	Dresden	Germany	NA	NA	15/11/2003	12:00	3140
MAA ANN	09/08/1995	Dresden	Germany	NA	NA	15/11/2003	19:20	5140
MAA ANN	09/08/1995	Dresden	Germany	NA	NA	NC	NA	4420
MAA ANN	09/08/1995	Dresden	Germany	NA	NA	NC	NA	1398
MAA ANN	09/08/1995	Dresden	Germany	NA	NA	NC	NA	1222
MAA ANN	09/08/1995	Dresden	Germany	NA	NA	NC	NA	1392
MAA ANN	09/08/1995	Dresden	Germany	NA	NA	NC	NA	1260
MAA ANN	09/08/1995	Dresden	Germany	NA	NA	NC	NA	1258
MOT CA	04/04/2004	Lyon	France	08/06/2004	12:00	08/06/2004	15:30	917
GUN GU	06/04/2004	Bron	France	04/07/2004	21:30	05/07/2004	10:45	186
LAP ILA	27/06/1963		Italy	NA	NA	23/06/2004	8:47	BLQ
LAP ILA	27/06/1963		Italy	25/06/2004	NA	25/06/2004	8:56	BLQ
LAP ILA	27/06/1963		Italy	NA	NA	26/06/2004	13:15	1323
LAP ILA	27/06/1963		Italy	NA	NA	26/06/2004	13:45	1754
LAP ILA	27/06/1963		Italy	NA	NA	26/06/2004	14:15	2019
LAP ILA	27/06/1963		Italy	NA	NA	26/06/2004	15:15	2050
LAP ILA	27/06/1963		Italy	NA	NA	26/06/2004	16:15	1520
LAP ILA	27/06/1963		Italy	NA	NA	26/06/2004	23:00	667
LAP ILA	27/06/1963		Italy	NA	NA	27/06/2004	21:00	128

NA = Not Available
NC = Not Confirmed

[第 5.3.3.2-5 項 Table 7.1-1 から引用]

表 2.7.2.2.2-21 外国人患者における尿中カルグルミン酸濃度

Results are expressed as µg/mL

Subject: WOL JER	Concentration
* Urine collection between two doses intake	162

*: urine collection between 8h15 and 11h45

[第 5.3.3.2-5 項 Table 7.1-2 から引用]

5) 薬力学的試験（試験番号：該当せず、添付資料：5.3.4.2-1 参考資料、5.3.4.2-2 参考資料）

外国人 NAGS 欠損症、PA 及び MMA による高アンモニア血症患者、並びに NAGS ヘテロ型の被験者（16 例）を対象に、本剤 3 日間経口又は胃瘻投与時の、投与前及び投与後 72 時間までの［^{13}C］/［^{15}N］の尿素への取り込み、血漿中アンモニア濃度、血漿中尿素濃度及び血漿中アミノ酸濃度の推移を検討した。用量は、体重＜25 kg の場合は 100 mg/kg/日、体重≧25 kg の場合は 2.2 g/m^2/日とした。

NAGS 欠損症患者は被験者 1～3 の合計 3 例（資料番号：5.3.4.2-1 参考資料）、PA 患者は被験者 4～7（資料番号：5.3.4.2-1 参考資料）及び被験者 5～12（資料番号：5.3.4.2-2 参考資料）の合計 12 例、MMA 患者は被験者 13（資料番号：5.3.4.2-2 参考資料）の合計 1 例であった。なお、被験者番号はそれぞれの報告書内の被験者番号で、5.3.4.2-2 参考資料における被験者 1～4 は 5.3.4.2-1 参考資料の被験者 4～7 と同一症例である。

各被験者におけるバイオマーカーの血中濃度を**表 2.7.2.2.2-22～表 2.7.2.2.2-37** に、血中［^{13}C］/［^{15}N］尿素濃度の時間推移を**図 2.7.2.2.2-10～図 2.7.2.2.2-24** に示した。

［被験者 1（5.3.4.2-1 参考資料）：NAGS 欠損症］

（当該症例は *Caldovic 2004* による報告症例）

表 2.7.2.2.2-22 被験者 1 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	47.0 +/- 25.2	10.0 +/- 1.7	0.064
Urea (mmol/L)	1.2 +/-0.2	2.7 +/-0.2	9.2×10^{-8}
Glutamine (μmol/L)	485.0 +/- 78.8	334.7 +/- 36.4	3.2×10^{-3}

［第 5.3.4.2-1 項 Table 1 から引用］

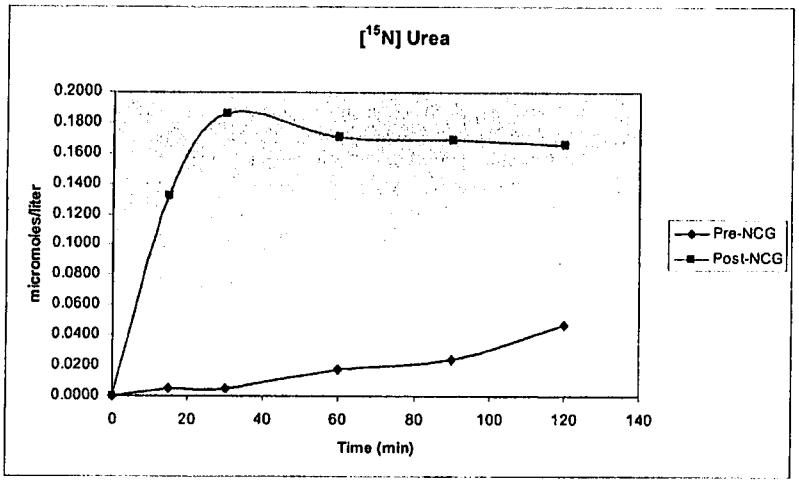


図 2.7.2.2.2-10 被験者 1 における血中 ^{15}N-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-1 項 Chart 1 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤投与後の血漿中アンモニア濃度は投与前に比し減少傾向、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した。

血漿中 ^{15}N-尿素濃度では、本剤投与後の血漿中 ^{15}N-尿素濃度は投与前に比し有意に増加した（［投与前］0.017±0.017 μmol/L、［投与後］0.137±0.070 μmol/L）［第 5.3.4.2-1 項 Appendix A Laboratory Data Subject 1 参照］。

［被験者 2（5.3.4.2-1 参考資料）：NAGS 欠損症ヘテロ型］

（当該症例は *Caldovic 2004* による報告症例）

表 2.7.2.2.2-23 被験者 2 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	12.3 +/- 4.6	16.3 +/- 5.4	0.36
Urea (mmol/L)	3.6 +/-0.0	3.6 +/-0.2	1.00
Glutamine (μmol/L)	471.5 +/- 35.7	452.7 +/- 20.6	0.29

［第 5.3.4.2-1 項 Table 2 から引用］

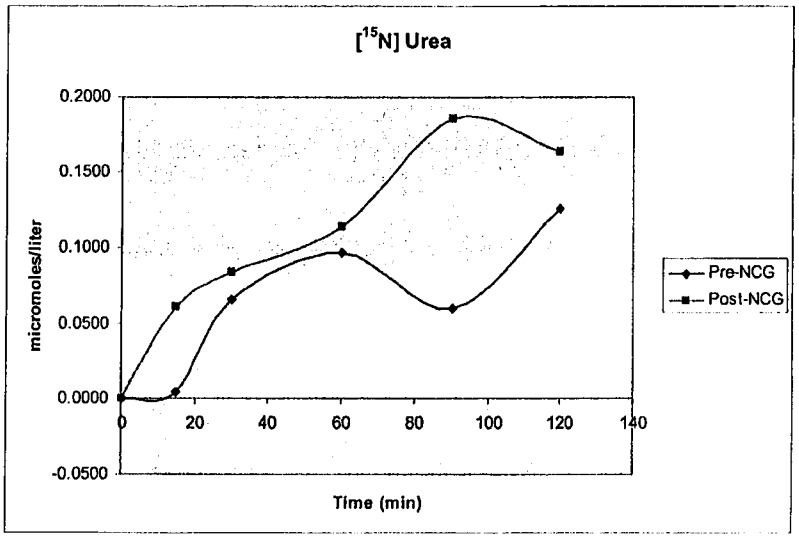


図 2.7.2.2.2-11 被験者 2 における血中 ^{15}N-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-1 項 Chart 2 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤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いずれも有意な変化は認められなかった。

血漿中 ^{15}N-尿素濃度では、本剤投与後の血漿中 ^{15}N-尿素濃度は投与前に比し増加傾向であった（［投与前］0.059±0.050 μmol/L、［投与後］0.101±0.068 μmol/L）［第 5.3.4.2-1 項 Appendix A Laboratory Data Subject 2 参照］。

［被験者 3（5.3.4.2-1 参考資料）：NAGS 欠損症］

表 2.7.2.2.2-24 被験者 3 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	105.2 +/- 25.9	46.3 +/- 12.0	1.3×10^{-5}
Urea (mmol/L)	1.7 +/-0.2	6.0 +/-0.4	5.3×10^{-15}
Glutamine (μmol/L)	597.3 +/- 68.1	405.4 +/- 17.5	4.1×10^{-7}

［第 5.3.4.2-1 項 Table 3 から引用］

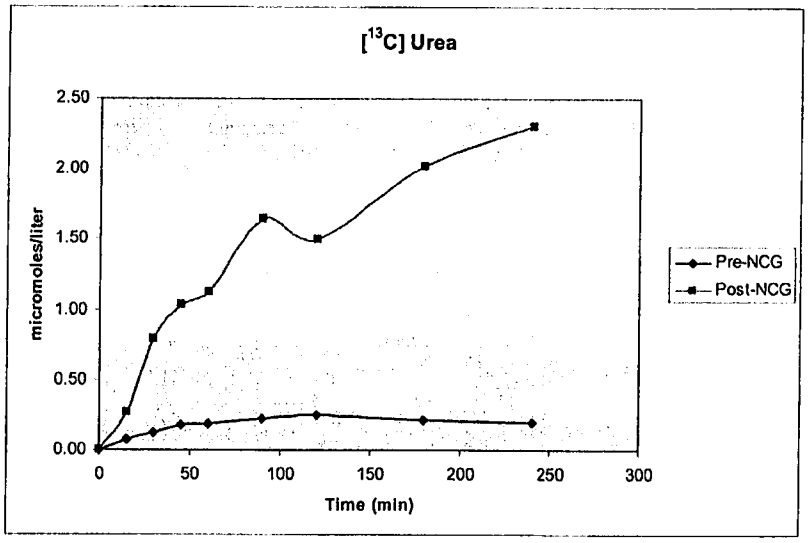


図 2.7.2.2.2-12 被験者 3 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-1 項 Chart 3 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤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し、血漿中尿素濃度は投与前に比し有意に増加した。

血中 ^{13}C-尿素濃度では、本剤投与後の血中 ^{13}C-尿素濃度は投与前に比し有意に増加した（［投与前］0.146±0.087 μmol/L、［投与後］0.909±0.605 μmol/L）［第 5.3.4.2-1 項 Appendix A Laboratory Data Subject 3 参照］。

［被験者 4（5.3.4.2-1 参考資料）：PA］

表 2.7.2.2.2-25 被験者 4 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	39.7 +/- 4.7	34.4 +/- 7.1	0.086
Urea (mmol/L)	4.7 +/-0.4	4.3 +/-0.1	0.017
Glutamine (μmol/L)	620.9 +/- 33.7	363.4 +/- 28.9	8.2×10^{-12}
Glycine (μmol/L)	1,312.6 +/- 52.7	833.4 +/- 34.0	1.2×10^{-13}
Alanine (μmol/L)	521.6 +/- 45.0	306.6 +/- 38.7	8.6×10^{-9}

［第 5.3.4.2-1 項 Table 4 から引用］

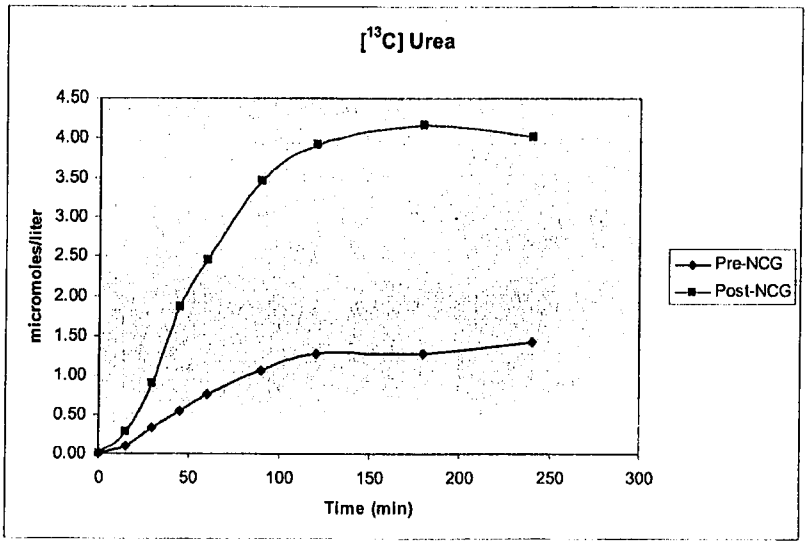


図 2.7.2.2.2-13 被験者 4 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-1 項 Chart 4 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤投与後の血漿中アンモニア濃度は投与前に比し減少傾向を示した。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は投与前に比し有意に減少した。

血中 ^{13}C-尿素濃度では、本剤投与後の血中 ^{13}C-尿素濃度は投与前に比し増加傾向であった（［投与前］0.585±0.478 μmol/L、［投与後］1.839±1.530 μmol/L）［第 5.3.4.2-1 項 Appendix A Laboratory Data Subject 4 参照］。

［被験者 5（5.3.4.2-1 参考資料）：PA］

表 2.7.2.2.2-26 被験者 5 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	58.0 +/- 5.5	48.3 +/- 4.8	1.2×10^{-3}
Urea (mmol/L)	5.2 +/-0.4	5.8 +/-0.3	5.3×10^{-4}
Glutamine (μmol/L)	573.1 +/- 34.7	339.0 +/- 15.5	3.2×10^{-12}
Glycine (μmol/L)	1032 +/- 40.0	935.9 +/- 29.6	2.7×10^{-5}
Alanine (μmol/L)	272.6 +/- 21.3	242.2 +/- 27.6	0.019

［第 5.3.4.2-1 項 Table 5 から引用］

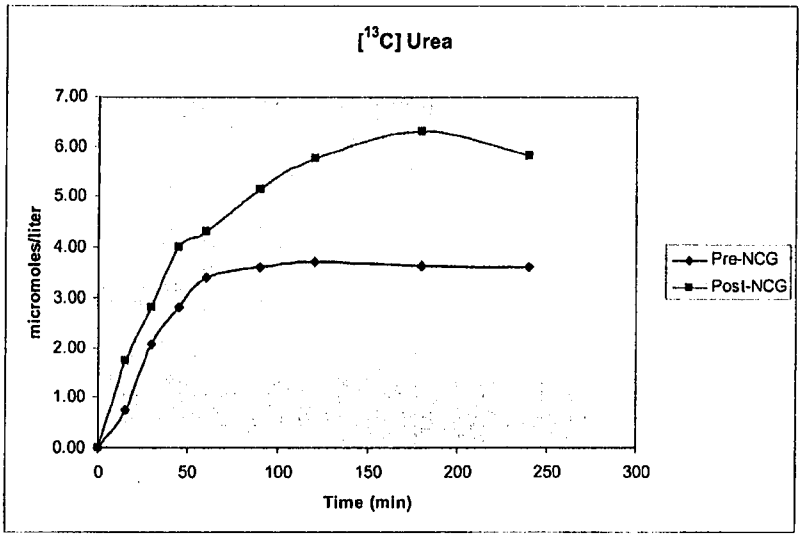


図 2.7.2.2.2-14 被験者 5 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-1 項 Chart 5 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤投与後の血漿中アンモニア濃度、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は投与前に比し有意に減少したが、血漿中尿素濃度は投与前に比し有意に増加した。

血中 ^{13}C-尿素濃度では、本剤投与後の血中 ^{13}C-尿素濃度は投与前に比し増加傾向であった（［投与前］2.342±1.471 μmol/L、［投与後］3.396±2.018 μmol/L）［第 5.3.4.2-1 項 Appendix A Laboratory Data Subject 5 参照］。

［被験者 6（5.3.4.2-1 参考資料）：PA］

表 2.7.2.2.2-27 被験者 6 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	61.4 +/- 5.5	61.9 +/- 6.6	0.88
Urea (mmol/L)	5.3 +/-0.4	6.4 +/-0.5	1.0×10^{-4}
Glutamine (μmol/L)	534.2 +/- 31.5	307.9 +/- 11.9	8.3×10^{-13}
Glycine (μmol/L)	911.1 +/- 32.3	810.9 +/- 21.0	7.6×10^{-7}
Alanine (μmol/L)	282.3 +/- 31.6	182.9 +/- 6.7	8.2×10^{-8}

［第 5.3.4.2-1 項 Table 6 から引用］

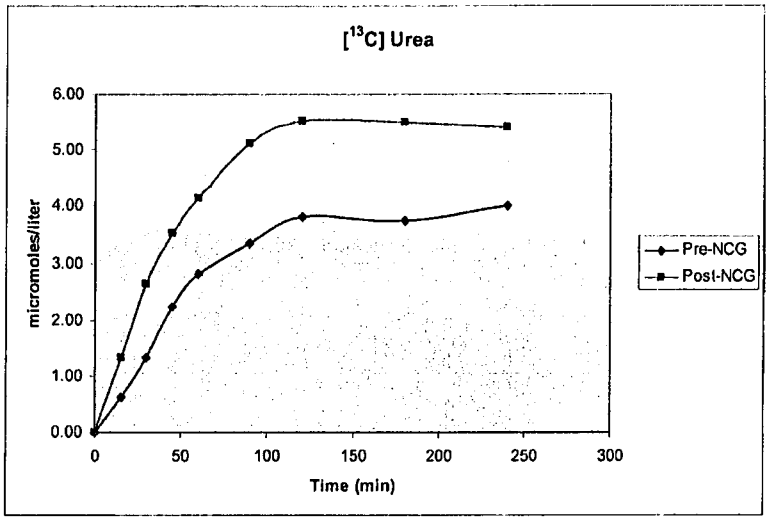


図 2.7.2.2.2-15 被験者 6 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-1 項 Chart 6 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤投与後の血漿中アンモニア濃度は投与前に比し有意な変化は認められなかったが、血漿中尿素濃度は投与前に比し有意に増加し、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は投与前に比し有意に減少した。

血中 ^{13}C-尿素濃度では、本剤投与後の血中 ^{13}C-尿素濃度は投与前に比し増加傾向であった（［投与前］2.023±1.422 μmol/L、［投与後］3.180±2.004 μmol/L）［第 5.3.4.2-1 項 Appendix A Laboratory Data Subject 6 参照］。

［被験者 7（5.3.4.2-1 参考資料）：PA］

表 2.7.2.2.2-28 被験者 7 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	78.8 +/-12.2	40.1 +/- 3.2	8.8×10^{-8}
Urea (mmol/L)	2.9 +/-0.1	3.5 +/-0.2	8.2×10^{-7}
Glutamine (μmol/L)	685.9 +/- 26.3	472.3 +/- 43.3	9.5×10^{-10}
Glycine (μmol/L)	594.9 +/- 13.0	691.0 +/- 32.8	4.2×10^{-7}
Alanine (μmol/L)	528.7 +/- 67.4	510.1 +/- 57.4	0.54

［第 5.3.4.2-1 項 Table 7 から引用］

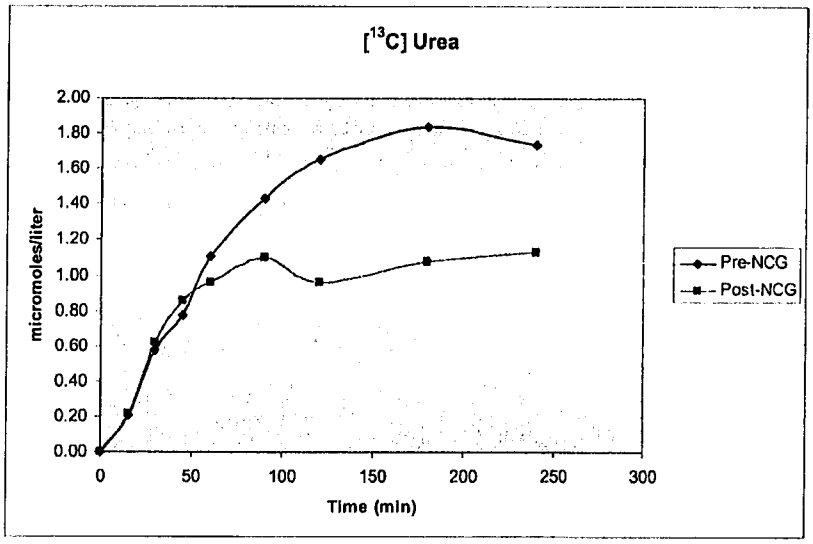


図 2.7.2.2.2-16 被験者 7 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-1 項 Chart 7 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤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したが、血漿中尿素濃度及び血漿中グリシン濃度は投与前に比し有意に増加した。血漿中アラニン濃度は投与前に比し減少傾向であった。

血中 ^{13}C-尿素濃度では、本剤投与後の血中 ^{13}C-尿素濃度は投与前に比し減少傾向であった（［投与前］0.821±0.614 μmol/L、［投与後］0.673±0.418 μmol/L）［第 5.3.4.2-1 項 Appendix A Laboratory Data Subject 7 参照］。

［被験者 5（5.3.4.2-2 参考資料）：PA］

表 2.7.2.2.2-29 被験者 5 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	47.4 +/-10.0	35.8 +/-14.3	0.14
Urea (mmol/L)	4.6 +/-0.5	4.8 +/-0.2	0.21
Glutamine (μmol/L)	492.2 +/-24.4	396.6 +/-24.7	1.4×10^{-4}
Glycine (μmol/L)	1,190.2 +/-35.1	1,210.0 +/-33.5	0.29
Alanine (μmol/L)	223.8 +/-13.3	162.2 +/-15.5	1.5×10^{-3}

［第 5.3.4.2-2 項 p 13 から引用］

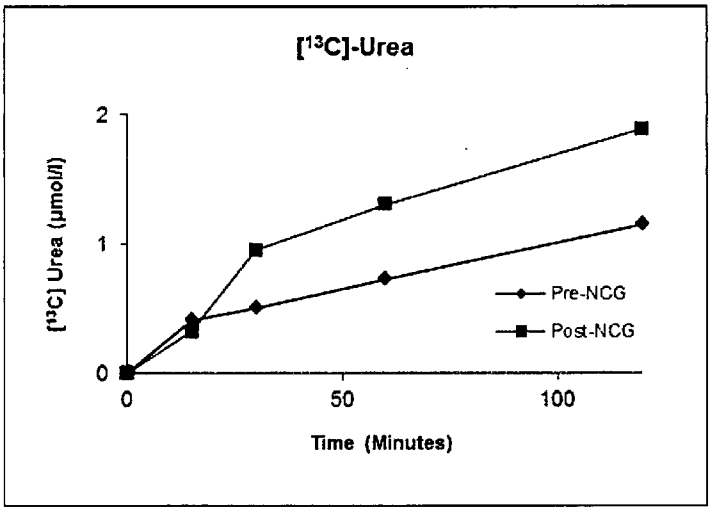


図 2.7.2.2.2-17 被験者 5 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移
［第 5.3.4.2-2 項 p13 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤投与後の血漿中アンモニア濃度は投与前に比し減少傾向、血漿中グルタミン濃度及び血漿中アラニン濃度は投与前に比し有意に減少したが、血漿中尿素濃度及び血漿中グリシン濃度は投与前に比し有意な変化は認められなかった

血中 ^{13}C-尿素濃度では、本剤投与後の血中 ^{13}C-尿素濃度は投与前に比し増加傾向であった（［投与前］0.561±0.427 μmol/L、［投与後］0.895±0.760 μmol/L）［第 5.3.4.2-2 項 Appendix A Subject 5 参照］。

［被験者 6（5.3.4.2-2 参考資料）：PA］

表 2.7.2.2.2-30 被験者 6 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	38.9 +/-6.0	31.0 +/-11.2	$4.5x10^{-2}$
Urea (mmol/L)	3.6 +/-0.5	3.8 +/-0.3	0.27
Glutamine (μmol/L)	363.9 +/-36.3	203.1 +/-12.3	$5.9x10^{-7}$
Glycine (μmol/L)	859.6 +/-30.1	825.6 +/-34.9	$3.8x10^{-3}$
Alanine (μmol/L)	259.1 +/-31.2	230.2 +/-9.5	$8.8x10^{-3}$

［第 5.3.4.2-2 項 p14 から引用］

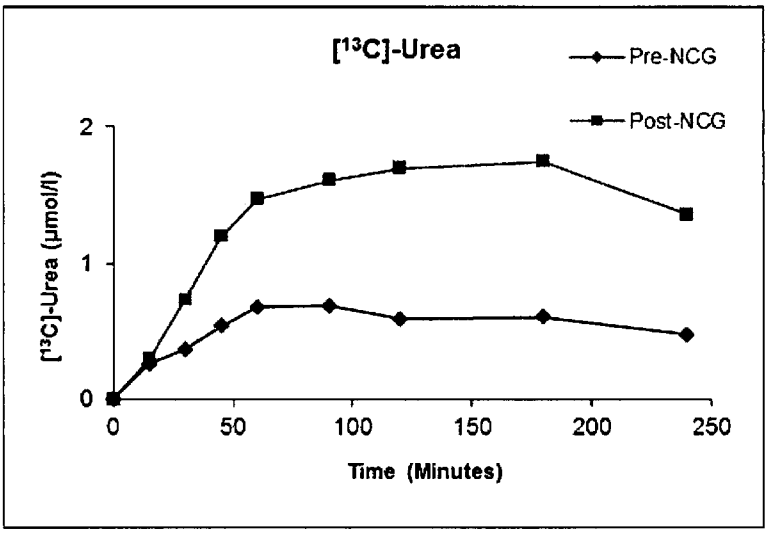


図 2.7.2.2.2-18 被験者 6 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移
［第 5.3.4.2-2 項 p14 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤投与後の血漿中アンモニア濃度、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は投与前に比し有意に減少したが、血漿中尿素濃度は投与前に比し有意な変化は認められなかった。

血中 ^{13}C-尿素濃度では、本剤投与後の血中 ^{13}C-尿素濃度は投与前に比し有意に増加した（［投与前］0.442±0.251 μmol/L、［投与後］1.000±0.670 μmol/L）［第 5.3.4.2-2 項 Appendix A Subject 6 参照］。

［被験者 7（5.3.4.2-2 参考資料）：PA］

表 2.7.2.2.2-31 被験者 7 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	89.2 +/-20.2	49.9 +/-10.6	$8.7x10^{-5}$
Urea (mmol/L)	2.3 +/-0.3	3.7 +/-0.4	$9.7x10^{-9}$
Glutamine (μmol/L)	564.7 +/-17.8	263.2 +/-22.8	$4.4x10^{-10}$
Glycine (μmol/L)	1,134.4 +/-28.3	1,126.9 +/-32.0	0.26
Alanine (μmol/L)	439.8 +/-82.8	285.2 +/-59.5	$1.1x10^{-3}$

［第 5.3.4.2-2 項 p15 から引用］

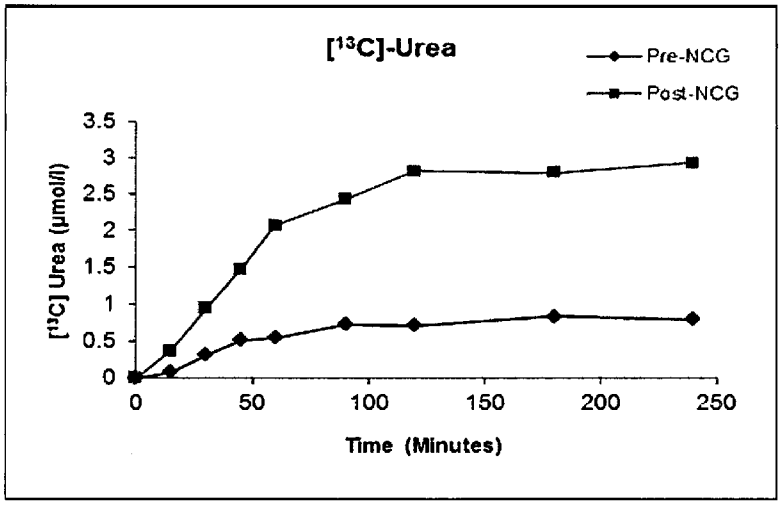


図 2.7.2.2.2-19 被験者 7 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-2 項 p15 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤投与後の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アラニン濃度は投与前に比し有意に減少したが、血漿中尿素濃度は投与前に比し有意に増加した。血漿中グリシン濃度は投与前に比し有意な変化は認められなかった

血中 ^{13}C-尿素濃度では、本剤投与後の血中 ^{13}C-尿素濃度は投与前に比し有意に増加した（［投与前］0.415±0.293 μmol/L、［投与後］1.442±1.055 μmol/L）［第 5.3.4.2-2 項 Appendix A Subject 7 参照］。

［被験者 8（5.3.4.2-2 参考資料）：PA］

表 2.7.2.2.2-32 被験者 8 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	85.4 +/-3.6	56.8 +/-7.3	2.5×10^{-3}
Urea (mmol/L)	6.1 +/-0.0	6.1 +/-0.0	N/A
Glutamine (μmol/L)	323.0 +/-14.9	237.2 +/-21.9	1.7×10^{-3}
Glycine (μmol/L)	1,257.4 +/-69.7	1,279.0 +/-25.9	0.61
Alanine (μmol/L)	129.4 +/-12.2	139.8 +/-5.4	9.0×10^{-2}

［第 5.3.4.2-2 項 p16 から引用］

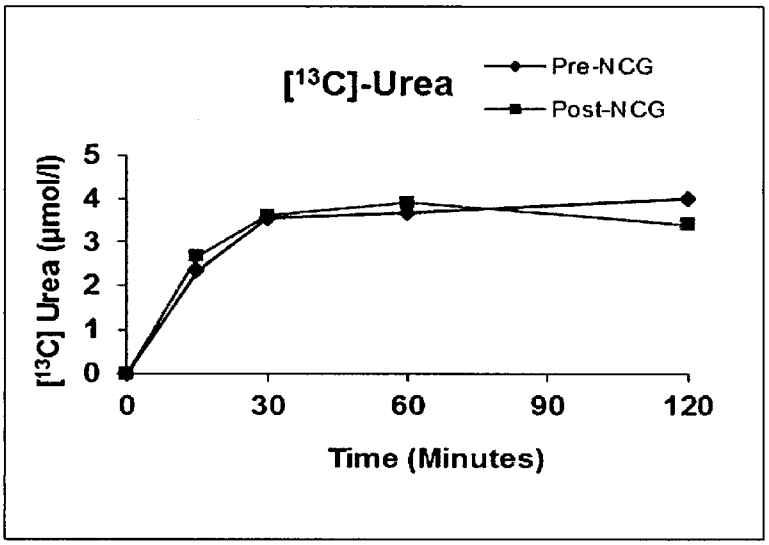


図 2.7.2.2.2-20 被験者 8 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移
［第 5.3.4.2-2 項 p16 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤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したが、血漿中アラニン濃度は投与前に比し増加傾向であった。血漿中尿素濃度及び血漿中グリシン濃度は投与前に比し有意な変化は認められなかった。

血中 ^{13}C-尿素濃度では、本剤投与後の血中 ^{13}C-尿素濃度は投与前に比し有意な変化はなかった（［投与前］2.707±1.641 μmol/L、［投与後］2.719±1.587 μmol/L）［第 5.3.4.2-2 項 Appendix A Subject 8 参照］。

［被験者 9（5.3.4.2-2 参考資料）：PA］

表 2.7.2.2.2-33 被験者 9 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	61.2 +/-3.3	55.8 +/-4.9	$6.9x10^{-2}$
Urea (mmol/L)	5.7 +/-0.0	5.8 +/-0.2	0.37
Glutamine (μmol/L)	316.0 +/-8.8	227.0 +/-13.1	$1.7x10^{-4}$
Glycine (μmol/L)	891.8 +/-14.7	856.0 +/-21.2	$2.7x10^{-2}$
Alanine (μmol/L)	195.8 +/-6.4	178.0 +/-11.8	3.6×10^{-2}

［第 5.3.4.2-2 項 p17 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤投与後の血漿中アンモニア濃度は投与前に比し減少傾向、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は投与前に比し有意に減少したが、血漿中尿素濃度は投与前に比し有意な変化は認められなかった。

［被験者 10（5.3.4.2-2 参考資料）：PA］

表 2.7.2.2.2-34 被験者 10 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	54.0 +/-6.3	26.4 +/-3.9	$1.5x10^{-3}$
Urea (mmol/L)	3.1 +/-0.2	4.2 +/-0.3	$1.0x10^{-3}$
Glutamine (μmol/L)	457.6 +/-24.2	433.7 +/-30.2	$8.1x10^{-3}$
Glycine (μmol/L)	966.6 +/-17.5	907.9 +/-64.4	$2.7x10^{-6}$
Alanine (μmol/L)	278.8 +/-53.0	245.6 +/-50.0	$5.8x10^{-2}$

［第 5.3.4.2-2 項 p18 から引用］

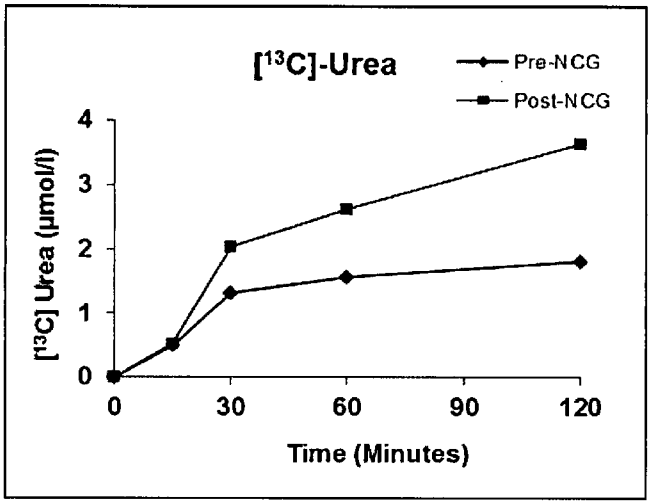


図 2.7.2.2.2-21 被験者 10 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-2 項 p18 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤投与後の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グリシン濃度は投与前に比し有意に減少し、血漿中アラニン濃度は投与前に比し減少傾向であったが、血漿中尿素濃度は投与前に比し有意に増加した。

血中 ^{13}C-尿素濃度では、本剤投与後の血中 ^{13}C-尿素濃度は投与前に比し増加傾向であった（［投与前］1.036±0.762 μmol/L、［投与後］1.761±1.496 μmol/L）［第 5.3.4.2-2 項 Appendix A Subject 10 参照］。

［被験者 11（5.3.4.2-2 参考資料）：PA］

表 2.7.2.2.2-35 被験者 11 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	102.6 +/-16.7	86.2 +/-16.7	0.15
Urea (mmol/L)	5.6 +/-0.3	5.2 +/-0.2	$2.8x10^{-3}$
Glutamine (μmol/L)	372.4 +/-8.4	351.4 +/-8.4	$2.4x10^{-2}$
Glycine (μmol/L)	1,210.6 +/-15.2	1,262.4 +/-12.3	$4.9x10^{-3}$
Alanine (μmol/L)	234.0 +/-14.3	253.2 +/-12.1	$1.2x10^{-3}$

［第 5.3.4.2-2 項 p19 から引用］

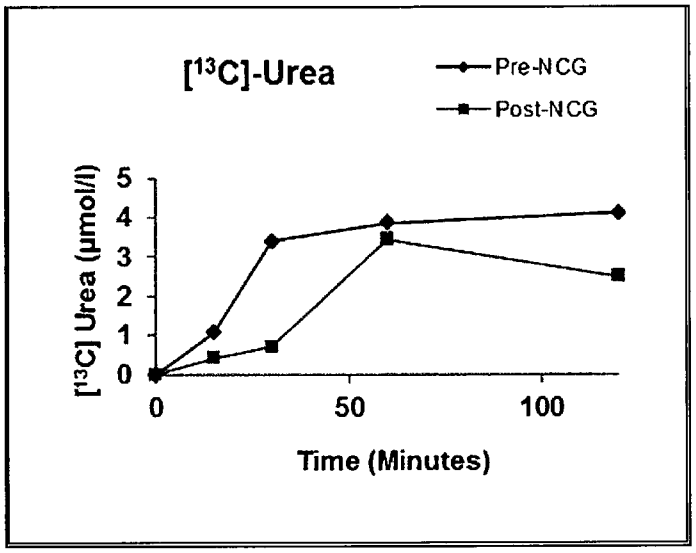


図 2.7.2.2.2-22 被験者 11 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-2 項 p19 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤投与後の血漿中アンモニア濃度は投与前に比し減少傾向を示し、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有意に減少したが、血漿中グリシン濃度及び血漿中アラニン濃度は投与前に比し有意に増加した。

血中 ^{13}C-尿素濃度では、本剤投与後の血中 ^{13}C-尿素濃度は投与前に比し減少傾向であった（［投与前］2.483±1.841 μmol/L、［投与後］1.412±1.484 μmol/L）［第 5.3.4.2-2 項 Appendix A Subject 11 参照］。

［被験者 12（5.3.4.2-2 参考資料）：PA］

表 2.7.2.2.2-36 被験者 12 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	82.0 +/-10.6	41.6 +/-14.5	$5.9x10^{-3}$
Urea (mmol/L)	5.1 +/-0.3	5.0 +/-0.0	0.37
Glutamine (μmol/L)	394.2 +/-10.0	342.6 +/-6.4	$5.8x10^{-4}$
Glycine (μmol/L)	1,110.4 +/-11.8	1,059.2 +/-11.5	$1.1x10^{-3}$
Alanine (μmol/L)	252.0 +/-26.0	276.2 +/-18.6	$2.5x10^{-2}$

［第 5.3.4.2-2 項 p20 から引用］

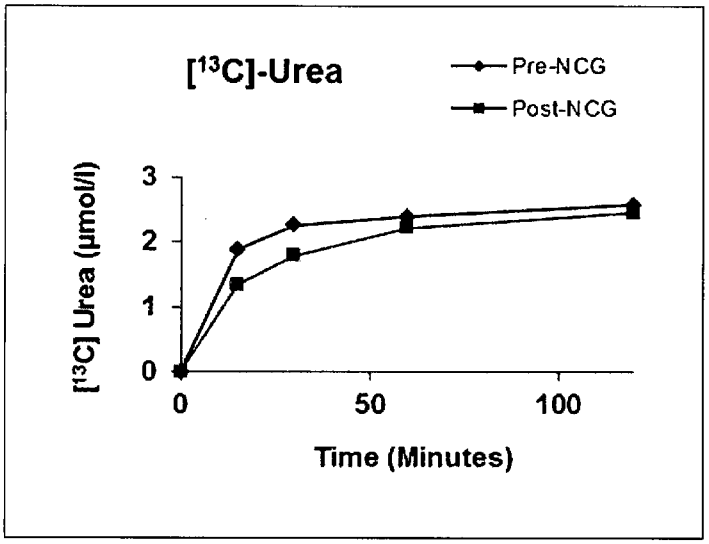


図 2.7.2.2.2-23 被験者 12 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移
［第 5.3.4.2-2 項 p20 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤投与後の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グリシン濃度は投与前に比し有意に減少したが、血漿中アラニン濃度は投与前に比し有意に増加した。血漿中尿素濃度は投与前に比し有意な変化は認められなかった。

血中 ^{13}C-尿素濃度では、本剤投与後の血中 ^{13}C-尿素濃度は投与前に比し有意な変化はなかった（［投与前］1.815±1.046 μmol/L、［投与後］1.556±0.966 μmol/L）［第 5.3.4.2-2 項 Appendix A Subject 12 参照］。

［被験者 13（5.3.4.2-2 参考資料）：MMA］

表 2.7.2.2.2-37 被験者 13 におけるバイオマーカーの血中濃度

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia (μmol/L)	47.8 +/-6.1	37.8 +/-4.4	$3.9x10^{-2}$
Urea (mmol/L)	3.6 +/-0.6	3.2 +/-0.0	0.23
Glutamine (μmol/L)	563.2 +/-31.8	379.6 +/-45.6	$3.9x10^{-3}$
Glycine (μmol/L)	285.8 +/-19.8	245.6 +/-25.4	$8.1x10^{-4}$
Alanine (μmol/L)	334.2 +/-55.2	273.6 +/-31.9	$9.1x10^{-3}$

［第 5.3.4.2-2 項 p21 から引用］

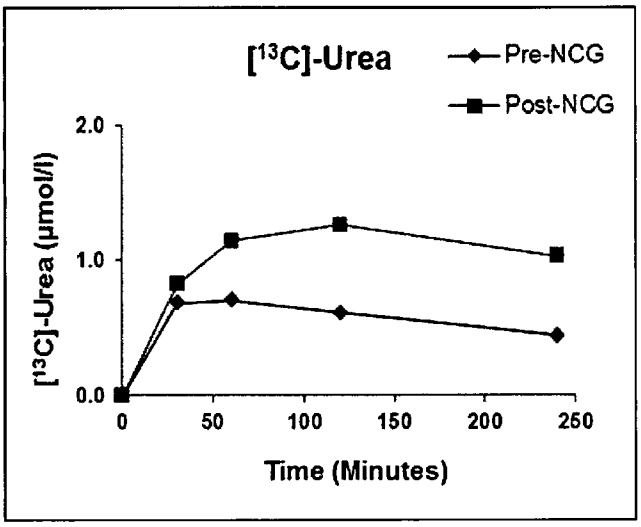


図 2.7.2.2.2-24 被験者 13 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-2 項 p21 から引用］

バイオマーカーの血中濃度では、本剤投与後の血漿中アンモニア濃度、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は投与前に比し有意に減少したが、血漿中尿素濃度は投与前に比し有意な変化は認められなかった。

血中 ^{13}C-尿素濃度では、本剤投与後の血中 ^{13}C-尿素濃度は投与前に比し増加傾向であった（［投与前］0.498±0.334 μmol/L、［投与後］0.805±0.568 μmol/L）［第 5.3.4.2-2 項 Appendix A Subject 13 参照］。

2.7.2.2.3 文献報告

1) *Tuchman 2008* による報告

Tuchman 2008 の報告によると、外国人健康成人志願者 17 例を対象とした［1-^{13}C］酢酸ナトリウム投与時の $^{13}CO_2$ 及び［^{13}C］尿素の推移が、NAGS 欠損症 1 例（薬力学的試験の被験者 3 と同一患者）及び PA 患者 1 例（薬力学的試験の被験者 4 と同一患者）を対象とした［1-^{13}C］酢酸ナトリウム投与時の本剤（Carbaglu®）投与前後の $^{13}CO_2$ 及び［^{13}C］尿素の推移が検討されている。

［1-^{13}C］酢酸ナトリウムの用量は 0.33 mmol/kg（27 mg/kg）、血液試料の採取時点は、投与後 15、30、45、60、75、90、120、180 及び 240 分であった。本薬の用量は 2.2 g/m^2/日、投与期間は 3 日間であった。

健康男性健康男性志願者における呼気中 $^{13}CO_2$、血漿中［^{13}C］尿素及び血漿中［^{13}C］尿素濃度の推移を図 2.7.2.2.3-1 に示した。

呼気中 $^{13}CO_2$ は投与後 45～60 分に最高値に達し後、緩やかに減少した。血漿中［^{13}C］尿素及び血漿中［^{13}C］尿素濃度はいずれも投与後 60 分でプラトーに達した。

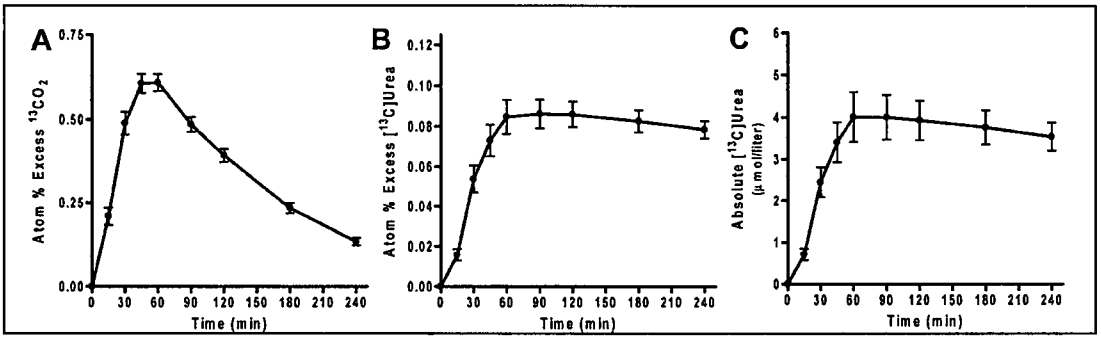


図 2.7.2.2.3-1 健康成人志願者における呼気中 $^{13}CO_2$（A）、血漿中［^{13}C］尿素（B）及び血漿中［^{13}C］尿素濃度（C）の推移［*Tuchman 2008* Figure 1 から引用］

NAGS 欠損症患者における呼気中 $^{13}CO_2$（atom % excess）、血漿中［^{13}C］尿素（atom % excess）及び血漿中［^{13}C］尿素濃度（μmol/L）の推移を図 2.7.2.2.3-2 に、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の推移を図 2.7.2.2.3-3 に示した。

本剤投与後の呼気中 $^{13}CO_2$（atom % excess）は投与前に比し概ね不変であったが、本剤投与後血漿中［^{13}C］尿素（atom % excess）及び血漿中［^{13}C］尿素濃度（μmol/L）はいずれも投与前に比し著明に増加した。

本剤投与後の血漿中アンモニア濃度は投与前に比しほぼ正常範囲まで減少し、血漿中尿素濃度は投与前に比し著明に増加した。また、血漿中グルタミン濃度は投与前に比し減少した。

当該患者の健康状態は極めて良好であった。オンダンセトロン及びフェニル酪酸ナトリウムの投与を中止したが、中止に伴う高アンモニア血症の再発はなかった。食事による蛋白摂取は正常化した。また、蛋白摂取制限の解除により多量の炭水化物摂取を必用としなくなったため、糖尿病も改善した。

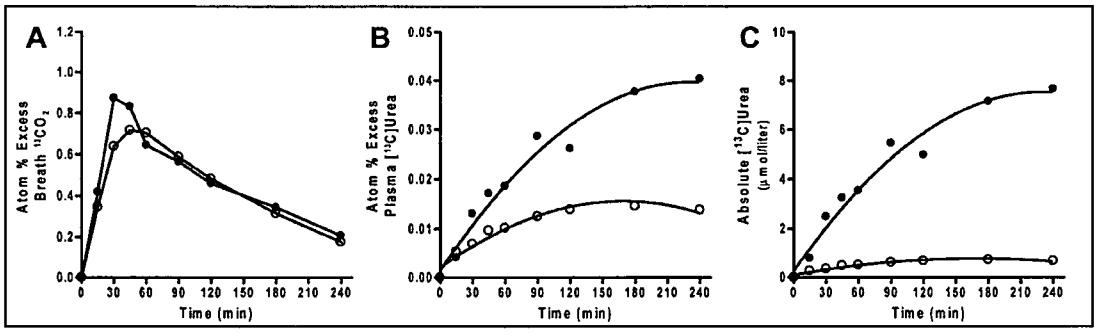


図 2.7.2.2.3-2 NAGS 欠損症患者における本剤投与前後の呼気中 $^{13}CO_2$ 及び血漿中［^{13}C］尿素の推移［○：投与前、●投与後；*Tuchman 2008* Figure 2 から引用］

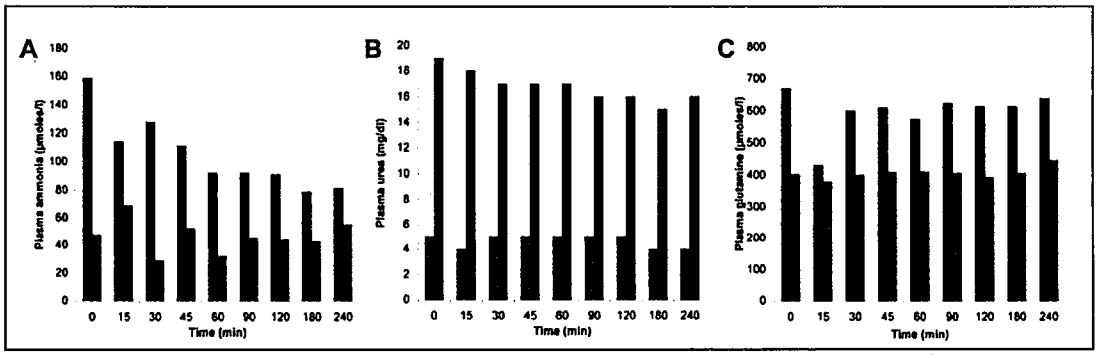


図 2.7.2.2.3-3 NAGS 欠損症患者における本剤投与前後の血漿中アンモニア濃度、血漿中尿素濃度及び血漿中グルタミン濃度の推移［投与前：A-青、B-薄緑、C-紫、投与後：A-赤、B-濃緑、C-オレンジ；*Tuchman 2008* Figure 3 から引用］

PA 患者における呼気中 $^{13}CO_2$（atom % excess）、血漿中［^{13}C］尿素（atom % excess）及び血漿中［^{13}C］尿素濃度（μmol/L）の推移を図 2.7.2.2.3-4 に、血漿中アンモニア濃度、血漿中尿素濃度及び血漿中アミノ酸濃度の推移を表 2.7.2.2.3-1 に示した。

本剤投与後の呼気中 $^{13}CO_2$（atom % excess）は投与前に比し増加し、本剤投与後の血漿中［^{13}C］尿素（atom % excess）及び血漿中［^{13}C］尿素濃度（μmol/L）はいずれも投与前に比し著明に増加した。

本剤投与後の血漿中アンモニア濃度及び血漿中尿素濃度は投与前に比し概ね不変であ

ったが、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は投与前に比し有意に減少した。

当該患者は、前述の NAGS 欠損症の患者程度ではないが、窒素代謝の改善傾向を示した。

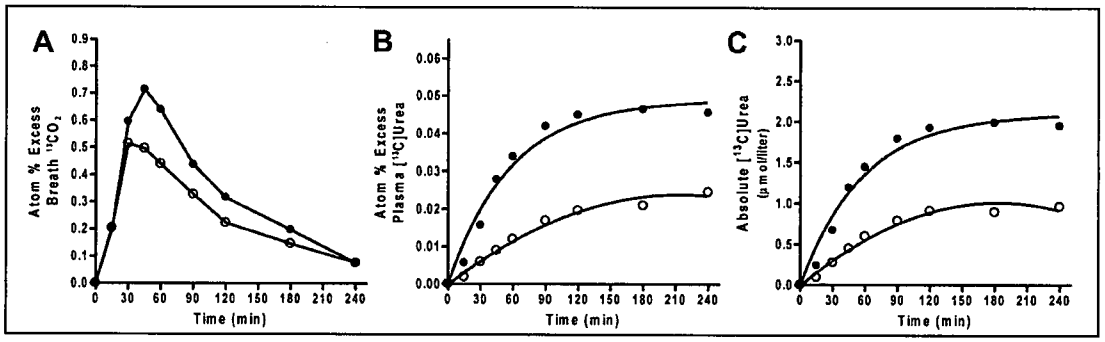


図 2.7.2.2.3-4 PA 患者における本剤投与前後の呼気中 $^{13}CO_2$ 及び血漿中 [^{13}C] 尿素の推移 [○：投与前、●投与後；*Tuchman 2008* Figure 4 から引用]

表 2.7.2.2.3-1 PA 患者における本剤 3 日間投与前後の血漿中アンモニア濃度、血漿中尿素濃度及び血漿中アミノ酸濃度の要約統計量

Marker	Pre-NCG	Post-NCG	*p* (two-tailed paired *t* test)
Ammonia	39.7 ± 4.7	34.4 ± 7.1	0.1
Urea	13.2 ± 1.2	12.1 ± 0.3	0.01
Glutamine	621 ± 34	363 ± 28	<0.0001
Glycine	1313 ± 53	633 ± 33	<0.0001
Alanine	522 ± 44	306 ± 37	<0.0001

[N=9、単位：mg/dL（尿素）、μmol/L（その他）、
Tuchman 2008 Table 1 から引用]

2) *Ah Mew 2010* による報告

Ah Mew 2010 の報告によると、外国人 PA 患者 7 例（薬力学的試験の PA 患者 12 例中の 7 例と同一患者）を対象とした [1-^{13}C] 酢酸ナトリウム投与時の本剤（Carbaglu®）投与前後の血漿中 $^{13}CO_2$ 及び血漿中 [^{13}C] 尿素濃度の推移が、さらに本剤投与前後の血漿中アンモニア濃度、血漿中グルタミン濃度、血漿中アラニン濃度、血漿中グリシン濃度及び血漿中尿素濃度の推移が検討されている。

[1-^{13}C] 酢酸ナトリウムの用量は 0.33 mmol/kg (27.5 mg/kg)、血液試料の採取時点は、投与後 15、30、45、60、90、120、180 及び 240 分（5 歳未満の患者の場合、投与後 15、

30、60 及び 120 分）とした。本薬の用量は 100 mg/kg/日、体重≧25 kg の場合は 2.2 g/m^2/日、投与期間は 3 日間であった。

PA 患者における血漿中 $^{13}CO_2$（atom % excess）及び血漿中［^{13}C］尿素濃度（μmol/L）の推移を図 2.7.2.2.3-5 に、血漿中アンモニア濃度、血漿中グルタミン濃度、血漿中アラニン濃度、血漿中グリシン濃度及び血漿中尿素濃度を図 2.7.2.2.3-6 に示した。

本剤投与後の血漿中 $^{13}CO_2$（atom % excess）は投与前に比し不変であったが、投与後の血漿中［^{13}C］尿素濃度（μmol/L）は投与前に比し著明に増加した。

本剤投与後の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アラニン濃度は投与前に比し有意に減少したが、投与後の血漿中グリシン濃度及び血漿中尿素濃度はいずれも投与前に比し有意な変化は認められなかった。

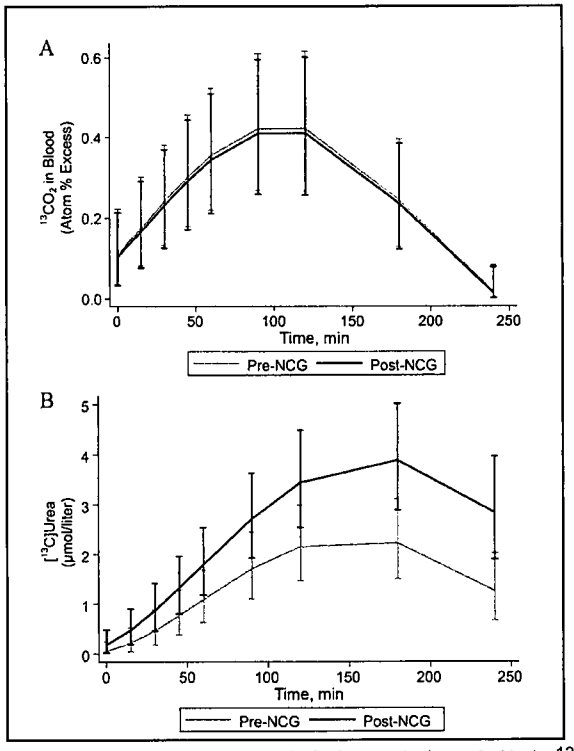


図 2.7.2.2.3-5 PA 患者における本剤投与前後の血漿中 $^{13}CO_2$ 及び血漿中［^{13}C］尿素濃度の推移［*Ah Mew 2010* Figure 2 から引用］

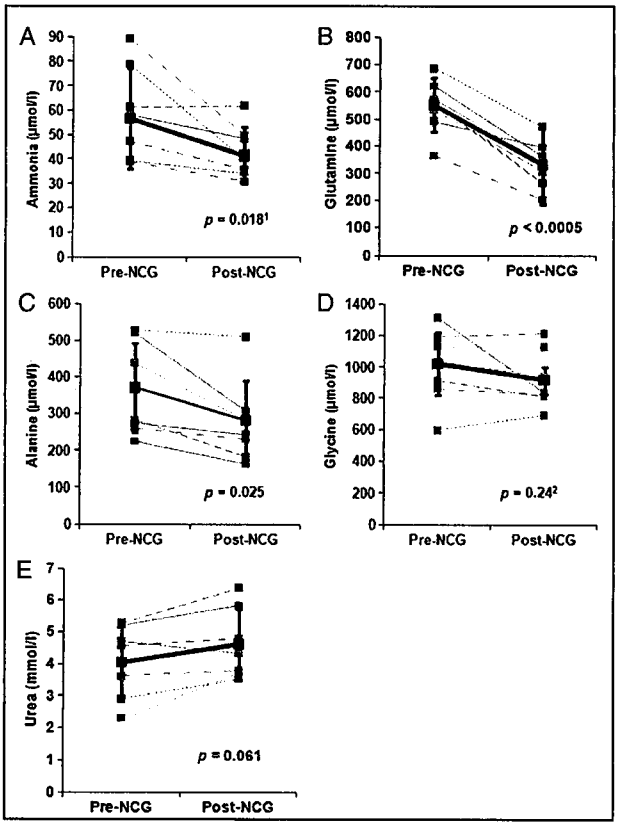


図 2.7.2.2.3-6 PA 患者における本剤投与前後の血漿中アンモニア濃度、血漿中グルタミン濃度、血漿中アラニン濃度、血漿中グリシン濃度及び血漿中尿素濃度の推移 [*Ah Mew 2010* Figure 3 から引用]

3) *Levrat 2008* による報告

Levrat 2008 の報告によると、外国人 MMA 患者 1 例を対象とした本剤投与時の血漿中アンモニア濃度及び血漿中メチルマロン酸濃度を、外国人 PA 患者 1 例を対象とした本剤投与時の血漿中アンモニア濃度及び血漿中メチルクエン酸濃度の推移が検討されている。

MMA 患者における血液試料の採取時点は、血漿中アンモニア濃度では投与前、投与後 0.5 日、1.5 日、2 日、2.5 日及び 3.5 日、血漿中メチルマロン酸濃度では投与前、投与後 1.5 日及び 3.5 日であった。用量は 200 mg/kg/日、投与期間は 48 時間であった。

PA 患者における血液試料の採取時点は、血漿中アンモニア濃度では投与前、投与後 0.5 日、1 日、1.5 日及び 2 日、血漿中メチルクエン酸濃度では投与前及び投与後 3 日であった。用量は初回が 100 mg/kg/日、以降が 70 mg/kg/日、投与期間は 48 時間であった。

MMA 患者は診断時点で速やかに本剤が投与された。血漿中アンモニア濃度は投与後 12 時間以内に 427 µmol/L から 153 µmol/L に減少し、投与後 3.5 日では正常化した。なお、原疾患による代謝不全の指標となる血漿中メチルマロン酸濃度は緩やかに減少した。

PA 患者は標準的治療開始後に血漿中アンモニア濃度が上昇したため、本剤が追加投与された。血漿中アンモニア濃度は投与後 36 時間以内に 526 μmol/L から正常化した。なお、原疾患による代謝不全の指標となる血漿中メチルクエン酸濃度は上昇した状態であった。

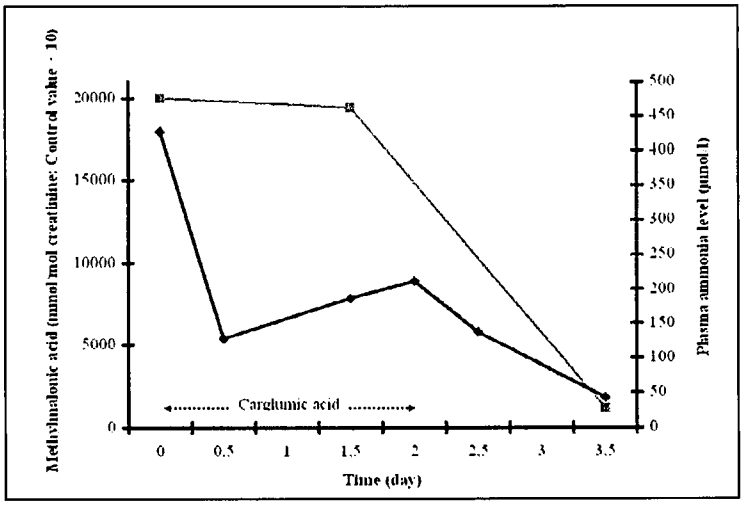


図 2.7.2.2.3-7 MMA 患者における血漿中アンモニア濃度及び血漿中メチルマロン酸濃度の推移［黒：アンモニア、グレー：メチルマロン酸；*Levrat 2008* Figure 1 から引用］

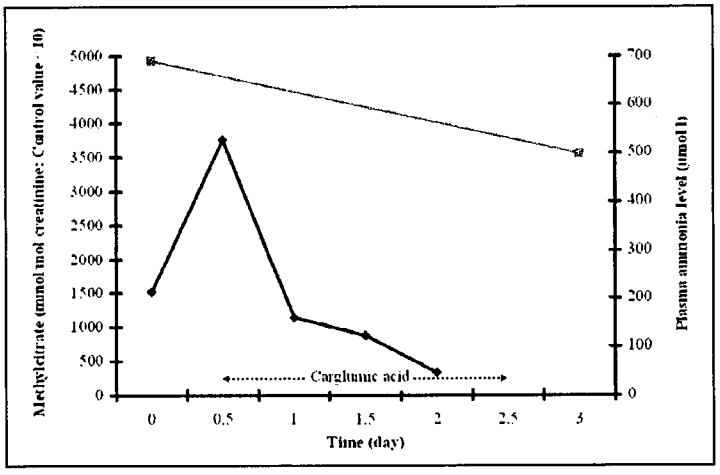


図 2.7.2.2.3-8 PA 患者における血漿中アンモニア濃度及び血漿中メチルクエン酸濃度の推移［黒：アンモニア、グレー：メチルクエン酸；*Levrat 2008* Figure 2 から引用］

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

1) 外国人健康男性を対象とした放射性同位体を用いたマスバランスの検討

外国人健康男性（3 例）を対象に、^{14}C 標識カルグルミン酸（非標識カルグルミン酸を含む）単回経口投与時の全血・血漿中の放射能、カルグルミン酸及び 5-HPA 濃度、尿中放射能、呼気（CO_2）中放射能、並びに糞中放射能の推移を検討した。また、薬物動態主要評価項目は、全血・血漿中の放射能、カルグルミン酸及び 5-HPA 濃度における t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ 及び残余 AUC、尿中放射能、呼気（CO_2）中放射能、糞中放射能、分布比（血漿/全血）、血漿中・尿中・糞中における代謝能（総化合物/未変化体）、並びに血漿中・尿中・糞中における代謝挙動（代謝物/未変化体）とした。

マスバランスについては、尿中放射能は投与した放射能の 8.41～9.75%であった。糞中放射能は被験者 001 及び 003 ではそれぞれ 71.96%及び 72.67%であったが、被験者 002 では 16.45%であった。呼気中放射能は 0.53%～3.76%であった。

全血中及び血漿中放射能濃度は、いずれも投与 1 日目と t_{max}（24～36 時間）以降の 2 峰性を示した。被験者 002 における全血及び血漿の $AUC_{0-\infty}$は被験者 001 の $AUC_{0-\infty}$に比しおよそ 6～6.5 倍高かった。被験者 003 の $AUC_{0-\infty}$は、全血及び血漿のいずれも、被験者 001 及び 002 の中間であった。また、投与後 24～168 時間の分布比（血漿/全血）の中央値は 1.18～1.49 であったことから、放射能は赤血球と結合していない又は赤血球により吸収されていないと考えられた。

LC/MS/MS による血漿中カルグルミン酸濃度は、1 相目（0～8 時間に相当）では放射活性から得られた濃度と一致していたが、2 相目（8～168 時間に相当）では放射活性から得られた濃度に比し著明に低値であった。LC/MS/MS による血漿中カルグルミン酸濃度は投与後 96 時間に全例で検出限界未満であったが、放射活性から得られた血漿中カルグルミン酸濃度は T_{max} 36～48 時間付近で 2 つ目のピークに示し、その後緩やかな減少を示した。これらの結果から、呼気中に CO_2 として排泄される前に、水に溶けやすい物質が血漿中に循環していることが示された。また、LC/MS/MS による血漿中 5-HPA 濃度は全ての時点で検出限界未満であった。

LC/MS/MS による尿中カルグルミン酸排泄率は 7.6～8.8%、総放射活性から得られた尿中カルグルミン酸排泄率は 8.42～9.76%で、これらの値は一致していた。また、LC/MS/MS による尿中 5-HPA 濃度は全ての時点で検出限界未満であった。

LC/MS/MS による糞中カルグルミン酸排泄率は、被験者 001 及び被験者 003 ではそれぞれ 61.0%及び 60.1%であったが、被験者 002 では 8.5%であった。被験者 001 及び 003 の糞中にグルタミン酸が確認された。また、LC/MS/MS による糞中 5-HPA 排泄率は 0.67%～1.90%であった。

本薬の一部は、腸内細菌叢の活性に応じて様々な分子に代謝されることが示唆されている（*Norbert 2009*）。本試験において、他の被験者（001、003）と比較して、被験者 002 のみに認められた異なる体内動態（糞中カルグルミン酸排泄率が低値を示し、全血中及

び血漿中放射能濃度の 2 峰目の推移が高値を示したこと）の原因については、腸管で吸収されなかった本薬の一部が糞中で排泄されずに、腸内細菌叢により L-グルタミン等に分解され、体内に吸収されたものと考えられた。

血漿中カルグルミン酸の薬物動態パラメータについては、C_{max}（平均値±標準偏差）は 3.96±0.25 μg/dL、$AUC_{0-\infty}$（平均値±標準偏差）は 30.3）はラメ μg・h/mL、t_{max}（平均値）は 2.5 時間、$t_{1/2\,clim}$（平均値±標準偏差）は 20.5±7.4 時間であった。

さらに、血漿中 $^{14}CO_2$ の存在を確認するため追加測定を実施したところ、循環中の放射活性の一部は CO_2 によるものであることが確認され、その測定値は低値（10%未満）であった。

2） 日本人及び外国人高アンモニア血症患者における薬物動態の比較

日本人有機酸代謝異常症患者（PⅢ及び PMCT）、外国人 NAGS 欠損症患者（レトロスペクティブ研究）及び外国人患者（外国人患者を対象とした血中薬物濃度）における血漿中カルグルミン酸濃度を比較した。

日本人有機酸代謝異常症患者における本薬 103～118 mg/kg/日投与後の血漿中カルグルミン酸濃度は、**表 2.7.2.2.2-14** に示すとおり、投与開始時では 924～2680 ng/mL、投与 5 日目では 1850～5350 ng/mL であった。

外国人 NAGS 欠損症患者における本剤投与後の血漿中カルグルミン酸濃度は、各投与時の用量が 100～600 mg、血液試料の採取時期が投与後 1.55～27.25 時間までと広範囲であり、その濃度は 50.7～2200 ng/mL を示した（**第 2.7.2.2.2 項 3）参照**）。

外国人患者 2 例（外国人患者における血漿中及び尿中薬物濃度の検討［Report 番号：026/01/028］）における本薬 4.8 及び 3.5 mg/kg/日長期投与後の血漿中カルグルミン酸濃度は、**表 2.7.2.2.2-15** に示すとおり、282～1010 ng/mL であった（**第 2.7.2.2.2 項 4）（1）参照**）。

さらに、外国人患者（外国人患者における血漿中薬物濃度の検討［Report 番号：026/06 110 及び 026/01 070］）における本剤投与後の血漿中カルグルミン酸濃度を測定したところ、用量に関する情報は収集できなかったが、「検出限界未満～6132 ng/mL」及び「検出限界未満～5140 ng/mL」といずれも広範囲であった（**第 2.7.2.2.2 項 4）（2）、（3）参照**）。

外国人患者における血漿中カルグルミン酸濃度（外国人患者における血漿中及び尿中薬物濃度の検討［Report 番号：026/201 070］）については、外国人有機酸代謝異常症患者の用量に関する詳細な情報が収集できなかったため、厳密に比較できなかったが、日本人有機酸代謝異常症患者における血漿中カルグルミン酸濃度は外国人患者と同様に広範囲で、その濃度は概ね類似していた。

3） 外国人 NAGS 欠損症、PA 及び MMA による高アンモニア血症患者、並びに NAGS ヘテロ型の被験者における本薬の薬力学的検討

外国人 NAGS 欠損症及び PA 及び MMA による高アンモニア血症患者、並びに NAGS ヘテロ型の被験者（16 例）を対象に、本剤 3 日間経口又は胃瘻投与時の、投与前及び投与後 72 時間までの［^{13}C］/［^{15}N］の尿素への取り込み、血漿中アンモニア濃度、血漿中尿素濃度及び血漿中アミノ酸濃度の推移を検討した。

投与後の血漿中アンモニア濃度［バイオマーカー］は投与前に比し、16 例中 14 例で有意に減少又は減少傾向で、残り 2 例は不変であった。

投与後の血漿中尿素濃度［バイオマーカー］は投与前に比し、16 例中 7 例で有意に増加し、16 例中 7 例で不変、残り 2 例で有意に減少した。

投与後の血漿中グルタミン濃度［バイオマーカー］は投与前に比し、16 例中 15 例で有意に減少し、残り 1 例で不変であった。

さらに、血漿中［^{13}C］/［^{15}N］尿素濃度は投与前に比し、15 例中 11 例で有意に増加又は増加傾向、15 例中 2 例で不変、残り 2 例は減少傾向であった。

また、投与後の血漿中グリシン濃度［バイオマーカー］は投与前に比し、13 例中 8 例で有意に減少し、13 例中 3 例で不変、残り 2 例で有意に増加した。投与後の血漿中アラニン濃度［バイオマーカー］は投与前に比し、13 例中 9 例で有意に減少、13 例中 1 例で不変、残り 3 例で有意に増加又は増加傾向であった。

Tuchman 2008 の報告では、NAGS 欠損症患者において、本剤投与後の呼気中 $^{13}CO_2$（atom % excess）は投与前に比し不変であったが、投与後の血漿中［^{13}C］尿素濃度（μmol/L）は投与前に比し著明に増加した。

Ah Mew 2010 の報告では、PA 患者において、本剤投与後の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アラニン濃度は投与前に比し有意に減少したが、投与後の血漿中グリシン濃度及び血漿中尿素濃度はいずれも投与前に比し有意な変化は認められなかった。

Levrat 2008 の報告では、MMA 患者を対象に本剤投与時の血漿中アンモニア濃度及び血漿中メチルマロン酸濃度が、PA 患者を対象に本剤投与時の血漿中アンモニア濃度及び血漿中メチルクエン酸濃度が検討された。

MMA 患者及び PA 患者における血漿中アンモニア濃度は投与前に比し速やかに減少し、MMA 患者の血漿中メチルマロン酸濃度は緩やかに減少した。一方、PA 患者の血漿中メチルクエン酸濃度は上昇した状態であった。

2.7.2.4 特別な試験

特別な試験は実施しなかった。

2.7.2.5 付録

該当せず。

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）

2.7.3　臨床的有効性の概要

株式会社ポーラファルマ

目 次

2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験別のデザインの概要 4
2.7.3.1.2 対象患者 8
2.7.3.1.3 用法・用量 8
2.7.3.1.3.1 国内試験（評価資料） 8
2.7.3.1.3.2 海外試験（参考資料） 9
2.7.3.1.4 試験期間 9
2.7.3.1.4.1 国内試験（評価資料） 9
2.7.3.1.4.2 海外試験（参考資料） 11
2.7.3.1.5 有効性評価項目 11
2.7.3.1.6 統計解析方法 12
2.7.3.1.6.1 国内試験における中間評価 12
2.7.3.1.6.2 海外試験における有機酸代謝異常症の新しいエピソードの定義及び解析 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.3.3.1 試験対象集団 14
2.7.3.3.1.1 全試験における試験対象集団 14
2.7.3.3.1.2 有効性解析対象集団の定義 17
2.7.3.3.1.3 全試験における人口統計学的及び他の基準値の特性 17
2.7.3.3.1.4 主たる有効性の評価対象となった試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異 24
2.7.3.3.1.5 試験から中止した症例の内訳 25
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 27
2.7.3.3.2.1 NAGS 欠損症に対する有効性 27
2.7.3.3.2.1.1 血中アンモニア濃度 27
2.7.3.3.2.1.2 血漿中グルタミン濃度及び血漿中シトルリン濃度 31
2.7.3.3.2.1.3 身長、体重及び栄養状態／食事療法 37
2.7.3.3.2.1.4 神経学的状態、精神運動学的状態及び肝臓の状態 44
2.7.3.3.2.2 有機酸代謝異常症に対する有効性 46
2.7.3.3.2.2.1 血中アンモニア濃度 46
2.7.3.3.2.2.2 血漿中アミノ酸濃度 60
2.7.3.3.2.2.3 血漿中・尿中有機酸濃度 60

2.7.3.3.2.2.4 血漿中重炭酸濃度 61
2.7.3.3.2.2.5 血漿中・尿中ケトン体濃度 63
2.7.3.3.2.2.6 臨床症状及びマーカー 64
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 68
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 78
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 124
2.7.3.6 付録 126

略語一覧表

略語	英語	日本語
CI	Confidence interval	信頼区間
CPS I	Carbamoyl phosphate synthase I	カルバモイルリン酸合成酵素 1
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
IVA	Isovaleric acidaemia	イソ吉草酸血症
MMA	Methylmalonic acidaemia	メチルマロン酸血症
NAGS	N-acetyl-glutamate synthase	N-アセチルグルタミン酸合成酵素
OA	Organic aciaemia	有機酸代謝異常症
PIII	Phase III	第 III 相臨床試験
PA	Propionic acideaemia	プロピオン酸血症
PMCT	Post-marketing clinical trial	製造販売後臨床試験
SD	Standard deviation	標準偏差

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 試験別のデザインの概要

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 2.7.3.1.1-1 に示した。

表 2.7.3.1.1-1　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

2.7.3 臨床的有効性

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。

1) **PIII 及び PMCT（試験番号：PRN102-P3-01、添付資料：5.3.3.2-1 評価資料、5.3.5.1 評価資料）**

PIII 及び PMCT は、日本人 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本剤の有効性及び安全性を検討するための、非無作為化・非盲検・非対照・多施設共同試験である。

当該試験は NAGS 欠損症患者では「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）」から構成され、有機酸代謝異常症患者では「治験薬投与期（～2 週間）及び後観察期（2 週間）」並びに「再投与期及び再投与後観察期（再投与を行った場合）」から構成した。また、有機酸代謝異常症患者の場合、再投与期及び再投与後観察期を合わせて 1 クールとし、治験責任医師又は治験分担医師により再投与が必要と判断された場合は、クールの回数に制限を設けずに再投与を可能とした。

さらに登録された全ての症例で、NAGS 欠損症患者では中間評価期を、有機酸代謝異常症では後観察期を終了又は中止した時点で中間評価が実施された。

有効性解析対象集団は、①治験薬が 1 回以上投与され、②有効性が 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とした。

2) **レトロスペクティブ研究（試験番号：該当せず、添付資料：5.3.3.2-2 参考資料、5.3.5.4-1 参考資料）**

レトロスペクティブ研究は、外国人 NAGS 欠損症患者を対象とした本薬短期投与及び長期投与時の有効性、薬物動態及び安全性を検討するための、レトロスペクティブ・非対照・記述的レビューである。

当該試験はレトロスペクティブ研究のため、用量、投与期間及び有効性解析対象集団は事前に規定していない。

3) **レトロスペクティブ観察研究（試験番号：OE-CGA001-OA2009、添付資料：5.3.5.4-2 参考資料）**

レトロスペクティブ観察研究は、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本薬投与時のバイオマーカーの反応、臨床的及び生物学的反応、並びに安全性を検討するための、多施設・レトロスペクティブ・PhaseIIIb 試験である。

当該試験はレトロスペクティブ研究のため、用法・用量は事前に規定していなかった。また、投与期間は最大 15 日間とした。

有効性解析対象集団は、少なくとも 1 回以上投与され、高アンモニア血症 1 エピソードに対し投与前値及び最終評価時の血漿中アンモニア濃度データを有する患者とした。なお、逸脱症例のうち、軽微な場合は有効性解析対象に含めたが、重要な場合は有効性解析対象に含めなかった。

2.7.3.1.2 対象患者

1) 国内試験（評価資料）

NAGS 欠損症は CPS I 欠損症と類似した臨床症状や検査所見を示し、両疾患の鑑別は生化学的検査では不可能で *(芳野 2013、松原 2005、Häberle 2012)*、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である。しかし、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。さらに、国内における臨床現場での有用な確定診断法は確立されておらず、また NAGS 欠損症と CPS I 欠損症をさらに鑑別することは実際の臨床現場ではあまり行われていないことから *(ポーラファルマ 2014、城戸 2013)*、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 では、NAGS 欠損症に関しては、上述した国内の診断実態を踏まえ、生化学的検査により NAGS 欠損症が疑われる患者を「NAGS 欠損症患者」とした。

有機酸代謝異常症に関しては、欧州では有機酸代謝異常症（MMA、PA 及び IVA）による高アンモニア血症に対する有効性が認められ、既に製造販売承認を取得していることから、当該試験では「有機酸代謝異常症（MMA、PA 及び IVA）患者」も対象とした。なお、有機酸代謝異常症は生化学的検査で確定診断が可能である。

2) 海外試験（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（試験番号：該当せず）では、「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」を対象とした。

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、「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、投与時の高アンモニア血症エピソードが 1 回以上報告され、投与前の血中アンモニア濃度が 60 μmol/L 以上の患者」を対象とした。

2.7.3.1.3 用法・用量

2.7.3.1.3.1 国内試験（評価資料）

1) 用量の設定

米国添付文書 *(CARBAGLU August 2013)* では、NAGS 欠損症における推奨初回用量は成人及び小児ともに 100～250 mg/kg/日、欧州添付文書 *(CARBAGLU 24/04/2013)* では、NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症における初回用量は 100 mg/kg/日、必要に応じて 250 mg/kg/日まで増量するとされていることから、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 における初回用量は NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症ともに「100 mg/kg/日～250 mg/kg/日」とし、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とした。

2) 用法の設定

米国添付文書（*CARBAGLU August 2013*）及び欧州添付文書（*CARBAGLU 24/04/2013*）を参考に、1 日 2～4 回に分割し、経口投与した。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、速やかに経口投与した。乳幼児など飲用が困難な場合、胃経管チューブを用いて速やかに投与することとした。

2.7.3.1.3.2 海外試験（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（試験番号：該当せず）では、用法・用量は事前に規定していないが、初回用量は 100 mg/kg/日～250 mg/kg/日超、用法は分 1～6 であった。

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、用法・用量は事前に規定していないが、初回用量は 100 mg/kg/日未満～250 mg/kg/日超、用法は分 1～5 であった。

2.7.3.1.4 試験期間

2.7.3.1.4.1 国内試験（評価資料）

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）における試験期間は、NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症に対してそれぞれ以下のように設定した。

1) NAGS 欠損症

NAGS 欠損症患者における試験期間は、「治験薬投与期」「中間評価期」及び「継続投与期」から構成した。

外国人 NAGS 欠損症患者 23 例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、添付資料：5.3.5.4-1 参考資料）では、血中アンモニア濃度は本薬投与後 3 日で正常範囲まで減少したことから、当該患者における本剤の有効性評価のための治験薬投与期は治療効果の継続確認も含めて「2 週間」とした。さらに、本剤の中間評価を行うため、中間評価期として「2 週間」を設定した。

NAGS 欠損症による高アンモニア血症は遺伝子変異による NAGS 欠損により発症することから、医療機関で処方可能になるまで治験薬を継続投与する必要があると考え、「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」を継続投与期とした。

NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症は極めて希少な疾病であり、かつ生命に関わる重篤

な疾患であるが、現在、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の発症機序に特化した治療薬は国内で承認されていない。そのため、本治験終了後から医療機関での処方が可能になるまで空白期間が生じることとなり、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対する人道的な観点から、医療機関で処方が可能になるまで PR-N102 を継続的に提供できるよう、当該患者を対象とした治験及び製造販売後臨床試験を同一実施計画書内で合わせて実施することとした。

2) **有機酸代謝異常症**

国内試験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おける試験期間は、「治験薬投与期」及び「後観察期」（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。

有機酸代謝異常症による高アンモニア血症は NAGS 欠損症とは異なり、間欠的に発症すること、さらに外国人有機酸代謝異常症患者 57 例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、添付資料：5.3.5.4-2 参考資料）では、血中アンモニア濃度はほとんどの患者で本剤投与後数日（平均値：2.4 日、中央値：1.5 日）で正常範囲まで減少し、最大でも 13.6 日後には正常範囲まで減少したことから、当該患者における治験薬投与期は「基本的に 5 日間」とし、治験責任医師又は治験分担医師が継続投与が必要と判断した場合には、「治験開始から 2 週間まで投与可能」とした。また、治験薬投与終了後の当該患者の安全性を確認するため、後観察期を設定した。

当該患者における高アンモニア血症は間欠的に発症することから、後観察期終了後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た場合は、医療機関で処方可能になるまで再投与できるよう再投与期を設定した。再投与期における投与期間は治験薬投与期に準じ、再投与期と再投与後観察期を合わせて 1 クールとした。

再投与のクールの回数に制限を設定しないが、有効性が認められず、血液透析等他の治療に切り替える方が医療上望ましいと判断される場合には速やかに投与を中止することとした。

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とした。

NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症は極めて希少な疾病であり、かつ生命に関わる重篤な疾患であるが、現在、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の発症機序に特化した治療薬は国内で承認されていない。そのため、本治験終了後から医療機関での処方が可能になるまで空白期間が生じることとなり、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対する人道的な観点から、医療機関で処方が可能になるまで PR-N102 を継続的に提供できるよう、当該患者を対象とした治験及び製造販売後臨床試験を同一実施計画書内で合わせて実施することとした。

2.7.3.1.4.2 海外試験（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（試験番号：該当せず）では、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期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）を長期投与と設定して評価を行った。投与期間の範囲は 7.4～248.5 ヶ月であった。

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、投与期間は高アンモニア血症の 1 エピソードに対する投与期間としては最大 15 日間とした。

2.7.3.1.5 有効性評価項目

試験ごとの有効性評価項目を表 2.7.3.1.5-1 に示した。

NAGS欠損症及び有機酸代謝異常症における特徴的かつ重篤な症状を引き起こす主な原因は高アンモニア血症である。本薬はその機序から尿素サイクル異常を特異的に改善し、血中アンモニア濃度を低下させることが示唆されている。

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、両疾患における本剤の有効性の評価にあたり、本剤はその作用機序により尿素サイクル異常を特異的に改善し血中アンモニア濃度を低下させることから、血中アンモニア濃度が有効性評価項目として最も合理的であると考え、「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、有効性主要評価項目として「血漿中アンモニア濃度」を設定した。有効性副次評価項目としては、臨床検査の反応では「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」及び「血漿中・尿中ケトン体濃度」を、臨床的反応では「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」を設定した。臨床検査の反応は、有機酸代謝異常症による代謝不全の進行度及びその経過を確認する目的で設定された。

表 2.7.3.1.5-1 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・体重の Z スコア及び食事療法の関係			○	
身長・体重の 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				○

●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。

2.7.3.1.6 統計解析方法

2.7.3.1.6.1 国内試験における中間評価

本邦における 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に対する既存の療法がないことを踏まえ、本邦での製造販売承認申請にあたり、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を対象とした PIII 及び PMCT（試験番号：PRN102-P3-01）では、中間評価を行った。

中間評価時期として、登録された全ての症例で、NAGS 欠損症患者では中間評価期を、有機酸代謝異常症では後観察期を終了又は中止した時点とした。

2.7.3.1.6.2 海外試験における有機酸代謝異常症の新しいエピソードの定義及び解析

海外試験における有機酸代謝異常症による高アンモニア血症の定義は、登録時では「血漿中アンモニア濃度が＞60 μmol/L」としたが、15 日目以前に投与を中止し、かつ中止後 24

時間以降の血漿中アンモニア濃度の増加が最終測定時に比し＞20%の場合、新しい高アンモニア血症エピソードと定義し、レトロスペクティブに解析した。また、15 日目以後に投与を継続した場合、血漿中アンモニア濃度の増加が最終測定時に比し＞20%の場合も新しいエピソードとみなした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

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 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）における臨床的有効性の要約を叙述した。

なお、PIII 及び PMCT では、日本人 NAGS 欠損症患者が登録されなかった。

1） **PIII 及び PMCT（試験番号：PRN102-P3-01、添付資料：5.3.3.2-1 評価資料、5.3.5.1 評価資料）**

日本人有機酸代謝異常症患者を対象に、本剤の有効性を検討した。有効性解析対象例数は 4 例（PA で 2 例、MMA で 1 例及び IVA で 1 例）であった。

有効性評価項目である治験薬投与期における最終評価時の血中アンモニア濃度は投与前（登録時）に比し減少した。患者別の最終評価時の血中アンモニア濃度は、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 日後にはほぼ正常範囲に到達した。

2） **レトロスペクティブ研究（試験番号：該当せず、添付資料：5.3.5.4-1 参考資料）**

外国人 NAGS 欠損症患者を対象に、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、著明に高値であった 1 例も投与後 3 日までには正常範囲に達した。長期投与時においても短期投与時の濃度を維持した。

さらに、血漿中グルタミン濃度は本薬投与後に減少し、長期投与時においても短期投与時の濃度を概ね維持した。また、血漿中シトルリン濃度は本薬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では、身長・体重及び摂取カロリー量、並びに身長・体重及び蛋白摂取量についての直接的な関連性は示せなかったものの、蛋白制限療法の軽減による本薬及び身長・体重の関連性を探索的

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も、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は有意に改善した。精神運動学的状態及び肝臓の状態の改善は有意ではなかったが状態が悪化した症例はなかった。

3) **レトロスペクティブ観察研究（試験番号：OE-CGA001-OA2009、添付資料：5.3.5.4-2 参考資料）**

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に、本薬の有効性を検討した。有効性解析対象例数は41例、有効性解析対象エピソード数は48エピソードであった。

有効性主要評価項目である血漿中アンモニア濃度では、最終評価時の濃度は投与前に比し著明に減少し、投与後数時間から顕著な低下がみられ、正常範囲に到達するまでの経過時間の平均±標準偏差は2.4±3.0日（58.7±72.9時間）、69.0%の症例が2日以内、81.0%の症例が3日以内であった。

有効性副次評価項目に関して、血漿中アミノ酸濃度ではグルタミン酸で高値から正常値、及び正常値から低値への著明な低下が認められた。他の全ての項目では緩やかな低下が認められた。血漿中有機酸濃度に関しては利用可能なデータが不十分であり解析できなかった。尿中有機酸濃度に関しては、MMA患者では投与後の尿中メチルマロン酸濃度の減少傾向が、PA患者では尿中プロピオン酸濃度の減少傾向が認められた。IVA患者では利用可能なデータが少なく解析できなかった。血漿中重炭酸濃度では、本薬投与後の濃度は投与前に比し増加傾向であった。血漿中・尿中ケトン濃度については、利用可能なデータが極わずかであったため評価できなかった。さらに、臨床症状及びマーカーでは、本薬投与後の臨床症状、神経学的状態、精神医学的状態、精神運動学的状態、肝臓の状態及び呼吸器の状態は投与前に比し改善傾向であった。

部分集団による結果の比較検討において、有機酸代謝異常症の3疾患（MMA、PA及びIVA）のいずれの疾患に対しても、いずれの年齢群（新生児、非新生児）に対しても、1日目の用量のカテゴリー別においても、またアンモニア除去剤の併用有無のいずれの集団に対しても、本剤は有効性を示した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 全試験における試験対象集団

全ての試験における選択基準及び除外基準を表2.7.3.3.1.1-1に示した。

表 2.7.3.3.1.1-1 試験対象集団

実施国	日本	外国	
試験の種類	PIII 及び PMCT	レトロスペクティブ研究	レトロスペクティブ観察研究
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 3) 同意取得時年齢が 75 歳未満の患者 4) 国内在住の日本人患者 5) 同意取得時年齢が20歳以上の患者については、患者本人、20 歳未満の患者については、代諾者の文書による同意が得られた患者。7 歳以上の小児患者から口頭による同意を取得し、12 歳以上の未成年患者からは書面による同意を取得することとする。	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

[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。

実施国	日本	外国	
試験の種類	PIII 及び PMCT	レトロスペクティブ研究	レトロスペクティブ観察研究
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
除外基準	1)　他の尿素サイクル異常症又は他の有機酸代謝異常症[選択基準 1)を除く]の患者 2)　ウイルス性肝炎、門脈体循環シャント、胆道閉鎖症及び肝不全等の後天性アミノ酸代謝障害による高アンモニア血症の患者 3)　同意取得前にカルグルミン酸による症状の悪化や副作用を発現したことのある患者 4)　治験薬投与前 3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者 5)　妊娠している患者、妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性 6)　治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不適格と判断した患者	除外基準は設定していない。	1)　カルグルミン酸投与時の重度の肝不全 2)　先天性肝奇形（肝 A-V シャントなどの血管障害を含む） 3)　高アンモニア血症を発症する間欠性疾患（有機酸代謝異常症を除く） 4)　異なった診断を受けたもの、確認されたもの又は疑われたもの（報告ではない）

2.7.3.3.1.2 有効性解析対象集団の定義

全ての試験における有効性解析対象集団の定義を表 2.7.3.3.1.2-1 に示した。

表 2.7.3.3.1.2-1 有効性解析対象集団の定義

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
対象疾患	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
定義	以下に示す症例のうち、重大な GCP 違反症例を除外した症例。 ① 治験薬が 1 回以上投与された症例 ② 有効性が 1 回以上評価された症例	事前に定義していなかったが、少なくとも 1 回以上投与された症例とした。なお、ヘテロ型 NAGS 遺伝子変異かつ臨床症状を示さない 2 例は有効性解析対象から除外した。	少なくとも 1 回以上投与され、1 エピソードに対し投与前値及び最終評価時の血漿中アンモニア濃度を有する患者とした。なお、逸脱症例のうち、軽微な場合は有効性解析対象に含めたが、重要な場合は有効性解析対象に含めなかった。

2.7.3.3.1.3 全試験における人口統計学的及び他の基準値の特性

1) NAGS 欠損症患者における人口統計学的及び他の基準値の特性

外国試験（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表 2.7.3.3.1.3-1 に示した。

DNA 変異による診断に関して、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にて報告された患者であった。

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。

表 2.7.3.3.1.3-1 外国人 NAGS 欠損症患者における人口統計学的特性

	Total (N=23)
NAGS mutation confirmed by DNA	
n	23
No	4 (17.4%)
Yes	19 (82.6%)
Missing data	0
If yes, zygousity	
n	19
Heterozygous	4 (22.2%)
Homozygous	14 (77.8%)
Missing data	1
Sex	
n	23
Female	9 (39.1%)
Male	14 (60.9%)
Missing data	0
Country	
n	23
France	9 (39.1%)
Germany	5 (21.7%)
United Kingdom	4 (17.4%)
Austria	1 (4.3%)
Italy	1 (4.3%)
Netherlands	1 (4.3%)
Spain	1 (4.3%)
Sweden	1 (4.3%)
Missing data	0

[第 5.3.5.4-1 項 Table 1 から引用]

2) 有機酸代謝異常症患者における人口統計学的及び他の基準値の特性

国内試験（PIII及び PMCT）における日本人有機酸代謝異常症患者の有効性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.3-2 に示した。

年齢（平均値±標準偏差）は 10.5±4.4 歳、性別は全例とも男性、身長（平均値±標準偏差）は 129.3±15.6 cm、体重（平均値±標準偏差）は 29.7±11.0 kg、外来・入院はそれぞれ 2 例であった。

血中アンモニア濃度（平均値±標準偏差）は 102.5±57.2 μg/dL、原疾患の診断分類はプロピオン酸血症で 2 例、メチルマロン酸血症及びイソ吉草酸血症でそれぞれ 1 例、肝移植は全例「無」であった。

既往歴及び合併症はいずれも 4 例中 3 例で「有」、併用薬（高アンモニア血症の治療以外）及び併用療法（高アンモニア血症の治療以外）はいずれも全例「有」、併用薬（高アンモニア血症の治療）は 4 例中 2 例で「有」、併用療法（高アンモニア血症の治療）は全例「無」であった。

表 2.7.3.3.1.3-2　日本人有機酸代謝異常症患者における人口統計学的特性
－有効性解析対象集団－

項目		有効性解析対象集団 (N=4)
年齢(歳)	例数	4
	平均値	10.5
	標準偏差	4.4
	最小値	6
	中央値	10.0
	最大値	16
性別	男	4 (100.0%)
	女	0 (　0.0%)
身長(cm)	例数	4
	平均値	129.28
	標準偏差	15.59
	最小値	108.0
	中央値	132.05
	最大値	145.0
体重(kg)	例数	4
	平均値	29.70
	標準偏差	10.98
	最小値	17.0
	中央値	29.40
	最大値	43.0
外来・入院	外来	2 (50.0%)
	入院	2 (50.0%)
血中アンモニア濃度 (μg/dL)	例数	4
	平均値	102.5
	標準偏差	57.2
	最小値	54
	中央値	86.0
	最大値	184
原疾患の診断分類名	プロピオン酸血症	2 (50.0%)
	メチルマロン酸血症	1 (25.0%)
	イソ吉草酸血症	1 (25.0%)
肝移植の有無	無	4 (100.0%)
	有	0 (　0.0%)
既往歴	無	1 (25.0%)
	有	3 (75.0%)
合併症	無	1 (25.0%)
	有	3 (75.0%)
併用薬(高アンモニア血症の治療以外)	無	0 (　0.0%)
	有	4 (100.0%)
併用薬(高アンモニア血症の治療)	無	2 (50.0%)
	有	2 (50.0%)

項目		有効性解析対象集団 (N=4)
併用療法(高アンモニア血症の治療以外)	無	0 (　0.0%)
	有	4 (100.0%)
併用療法(高アンモニア血症の治療)	無	4 (100.0%)
	有	0 (　0.0%)

第5.3.5.1項表11.2-1から改変

次に、外国試験（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（有効性解析対象集団）を**表** 2.7.3.3.1.3-3 及び**表** 2.7.3.3.1.3-4 に、アンモニア除去療法（安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウムを含む）の併用状況（有効性解析対象集団）をそれぞれ**表** 2.7.3.3.1.3-5 及び**表** 2.7.3.3.1.3-6 に示した。

性別は男性 22 例（53.7%）及び女性 19 例（46.3%）であった。

診断分類別例数は、MMA では 21 例（51.2%）、PA では 16 例（39.0%）、IVA では 4 例（9.8%）であった。有機酸代謝異常症代償不全エピソードの初回発現時年齢（平均値±標準偏差）は 14.9±40.7 ヶ月、初回発現時の新生児・非新生児別例数はそれぞれ 28 例（68.3%）及び 13 例（31.7%）であった。

本薬投与前又は投与期間中のアンモニア除去療法の併用状況は、「併用あり」では 21 例（43.8%）、「併用なし」では 27 例（56.3%）であった。診断分類別アンモニア除去療法の併用状況は、MMA 及び PA の「併用あり」ではそれぞれ 12 例（48.0%）及び 9 例（47.4%）であったが、IVA での併用はなかった。

診断分類別酵素活性は、MMA ではメチルマロニル CoA ムターゼ活性の基準値未満は 10 例（100.0%）、PA ではプロピオニル CoA カルボキシラーゼ活性の基準値超及び基準値未満がそれぞれ 1 例（16.7%）及び 5 例（83.3%）であった。また、IVA では酵素活性は測定された患者はなかった。

診断分類別 DNA 診断は、MMA と診断された患者が 12 例（100.0%）、PA と診断された患者が 9 例（100.0%）であった。また、IVA 患者における 1 例で DNA 検査が実施されたが確定診断には至らなかった。

表 2.7.3.3.1.3-3 外国人有機酸代謝異常症患者における人口統計学的特性

－有効性解析対象集団－

Reference um - Patient	All (N=41)
Confirmed Diagnosis	
IVA	4 (9.8%)
MMA	21 (51.2%)
PA	16 (39.0%)
Missing	0
Sex	
Female	19 (46.3%)
Male	22 (53.7%)
Missing	0
Weight at birth (kg)	
N	40
Mean (SD)	3.1 (0.6)
Median	3.1
Q1 - Q3	2.7 - 3.3
Range	1.9 - 4.3
Height at birth (cm)	
N	32
Mean (SD)	49.0 (2.6)
Median	49.0
Q1 - Q3	47.5 - 51.3
Range	43 - 53
Gestational Age (weeks)	
N	39
Mean (SD)	38.6 (1.8)
Median	39.0
Q1 - Q3	38.0 - 40.0
Range	34 - 41
Pregnancy Status	
ABNORMAL	3 (7.7%)
NORMAL	36 (92.3%)
Missing	2
Delivery Status	
ABNORMAL	8 (20.0%)
NORMAL	32 (80.0%)
Missing	1
Age at first OA episode (days)	
N	41
Mean (SD)	453.2 (1236.5)
Median	7.0
Q1 - Q3	4.0 - 61.0
Range	2 - 6178
Age at first OA(months)	
N	41
Mean (SD)	14.9 (40.7)
Median	0.2
Q1 - Q3	0.1 - 2.0
Range	0 - 203

[第 5.3.5.4-2 項 Table 8 から改変]

表 2.7.3.3.1.3-4 外国人有機酸代謝異常症患者における人口統計学的特性（続き）

－有効性解析対象集団－

Reference unit: Patient	All N=41
Neonate status at first OA episode	
Neonate	28 (68.3%)
Non Neonate	13 (31.7%)
Missing	0
Age at second OA episode (days)	
N	7
Mean (SD)	1657.4 (2923.1)
Median	243.0
Q1 - Q3	46.0 - 1984.0
Range	16 - 8067
Age at second OA (months)	
N	7
Mean (SD)	54.5 (96.2)
Median	8.0
Q1 - Q3	1.5 - 65.3
Range	1 - 265
Neonate status at second OA episode	
Neonate	1 (14.3%)
Non Neonate	6 (85.7%)
Missing	0
Age at third OA episode (days)	
N	1
Mean (SD)	641.0 (-)
Median	641.0
Q1 - Q3	641.0 - 641.0
Range	641 - 641
Age at third OA(months)	
N	1
Mean (SD)	21.1 (-)
Median	21.1
Q1 - Q3	21.1 - 21.1
Range	21 - 21
Neonate status at third OA episode	
Non Neonate	1 (100.0%)
Missing	0

[第 5.3.5.4-2 項 Table 8 から改変]

表 2.7.3.3.1.3-5 外国人有機酸代謝異常症患者におけるアンモニア除去療法に関する人口統計学特性－有効性解析対象集団－

Reference unit: Episode	All N=48
NH3 scavengers treatments	
No	27 (56.3%)
Yes	21 (43.8%)

[第 5.3.5.4-2 項 Table 9 から引用]

表 2.7.3.3.1.3-6 外国人有機酸代謝異常症患者における診断分類別アンモニア除去療法に関する人口統計学的特性－有効性解析対象集団－

Reference unit: Episode	Confirmed Diagnosis			All
	IVA	MMA	PA	
	N=4	N=25	N=19	N=48
NH3 scavengers treatments				
No	4 (100.0%)	13 (52.0%)	10 (52.6%)	27 (56.3%)
Yes	0 (0.0%)	12 (48.0%)	9 (47.4%)	21 (43.8%)

[第 5.3.5.4-2 項 Table 10 から引用]

表 2.7.3.3.1.3-7 外国人有機酸代謝異常症患者における診断分類別酵素活性－有効性解析対象集団－

Reference unit: Patient	Confirmed Diagnosis		All
	MMA	PA	
	N=10	N=6	N=16
MMA			
Normal Range Indicator			
Below normal range	10 (100.0%)	0 -	10 (100.0%)
PA			
Normal Range Indicator			
Above normal range	0 -	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Below normal range	0 -	5 (83.3%)	5 (83.3%)

[第 5.3.5.4-2 項 Table 12 から引用]

表 2.7.3.3.1.3-8 外国人有機酸代謝異常症患者における診断分類別 DNA 診断－有効性解析対象集団－

Reference unit: Patient	Confirmed Diagnosis			All
	IVA	MMA	PA	
	N=4	N=21	N=16	N=41
DNA test performed				
No	2 (66.7%)	6 (28.6%)	5 (35.7%)	13 (34.2%)
Yes	1 (33.3%)	15 (71.4%)	9 (64.3%)	25 (65.8%)
Missing	1	0	2	3
DNA Diagnosis				
MMA	0 -	12 (100.0%)	0 (0.0%)	12 (57.1%)
PA	0 -	0 (0.0%)	9 (100.0%)	9 (42.9%)
Missing	1	3	0	4

[第 5.3.5.4-2 項 Table 13 から引用]

外国人有機酸代謝異常症患者における診断分類別ベースラインの特性（有効性解析対象集団）を表 2.7.3.3.1.3-9 に示した。

ベースライン時の年齢（以下、平均値±標準偏差）は 19.8±52.4 ヶ月、MMA、PA 及び IVA におけるベースライン時の年齢はそれぞれ 7.2±24.1 ヶ月、38.1±75.6 ヶ月及び 11.4±22.3 ヶ月であった。

投与 1 日目の体重（以下、平均値±標準偏差）は 8.6±14.8 kg、MMA、PA 及び IVA における投与 1 日目の体重はそれぞれ 4.4±5.0 kg、14.7±21.5 kg 及び 5.8±6.8 kg であった。

表 2.7.3.3.1.3-9 外国人有機酸代謝異常症患者における診断分類別ベースラインの特性
－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
Age (days)				
N	4	25	19	48
Mean (SD)	348.0 (676.7)	218.3 (732.0)	1157.5 (2299.6)	600.9 (1592.7)
Median	11.5	6.0	59.0	9.0
Q1 - Q3	6.5 - 689.5	4.0 - 46.0	7.0 - 1192.0	5.0 - 220.0
Range	6 - 1363	2 - 3584	3 - 8067	2 - 8067
Age (months)				
N	4	25	19	48
Mean (SD)	11.4 (22.3)	7.2 (24.1)	38.1 (75.6)	19.8 (52.4)
Median	0.4	0.2	1.9	0.3
Q1 - Q3	0.2 - 22.7	0.1 - 1.5	0.2 - 39.2	0.2 - 7.2
Range	0 - 45	0 - 118	0 - 265	0 - 265
Neonate status at treatment Day 1				
Neonate	3 (75.0%)	18 (72.0%)	8 (42.1%)	29 (60.4%)
Non Neonate	1 (25.0%)	7 (28.0%)	11 (57.9%)	19 (39.6%)
Weight at start of episode (kg)				
N	4	25	17	46
Mean (SD)	5.9 (6.8)	4.5 (5.0)	11.9 (18.5)	7.4 (12.3)
Median	2.7	2.9	11.9	3.1
Q1 - Q3	2.3 – 9.5	2.6 - 3.4	2.7 – 11.7	2.6 – 5.9
Range	2.2 – 16.0	1.9 – 26.5	1.9 – 75.3	1.9 – 75.3
Height at start of episode (cm)				
N	3	19	9	31
Mean (SD)	64.3 (31.0=	57.1 (18.8)	67.6 (41.6)	60.8 (27.6)
Median	49.0	51.5	50.0	50.0
Q1 - Q3	44.0 - 100.0	48.0 - 53.0	49.5 - 51.0	48.5 - 53.0
Range	44.0 - 100.0	44.0 - 121.0	44.0 – 170.9	44.0 – 170.9
Weight at treatment Day 1 (kg)				
N	4	25	19	48
Mean (SD)	5.8 (6.8)	4.4 (5.0)	14.7 (21.5)	8.6 (14.8)
Median	2.6	2.9	4.5	3.1
Q1 - Q3	2.3 - 9.3	2.6 - 3.4	2.8 - 16.0	2.6 - 8.3
Range	2.0 - 16.0	1.9 - 26.5	1.9 - 75.3	1.9 - 75.3

[第 5.3.5.4-2 項 Table 15 から引用]

2.7.3.3.1.4 主たる有効性の評価対象となった試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

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 及び PMCT で用いた診断に関して、有機酸代謝異常症では本邦において確定診断法が確立され、臨床現場で一般に用いられていることから同じ方法を用いた。一方、NAGS 欠損症では、以下に記載する経緯から本邦での治験における NAGS 欠損症の定義は生化学的検査により NAGS 欠損症と疑われる患者とした。

【経緯】

NAGS 欠損症は CPS I 欠損症と類似した臨床症状や検査所見を示すが、NAGS 欠損症と CPS I 欠損症との鑑別は生化学的検査では不可能であり、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。しかしながら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。国内における臨床現場での有用な確定診断法は確立されていないことに加え、本薬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。このような背景からNAGS欠損症とCPS I欠損症の2疾患をさらに鑑別することは実際の臨床現場ではあまり行われていない。

高アンモニア血症の診断基準に関して、当該治験計画時点では学会等で明確に示されておらず、血中アンモニア濃度が基準値上限を超えた場合に高アンモニア状態にあると考え、本邦の治験における高アンモニア血症の判断基準は実施医療機関の基準値上限と設定した。

2.7.3.3.1.5 試験から中止した症例の内訳

1) NAGS欠損症患者を対象とした試験から中止した症例の内訳

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ける中止例の内訳を図2.7.3.3.1.5-1に示した。

中止例は5例で、そのうち死亡例が2例、臨床症状のないヘテロ型NAGS欠損症患者が2例、臨床症状のあるヘテロ型NAGS欠損症患者が1例であった。

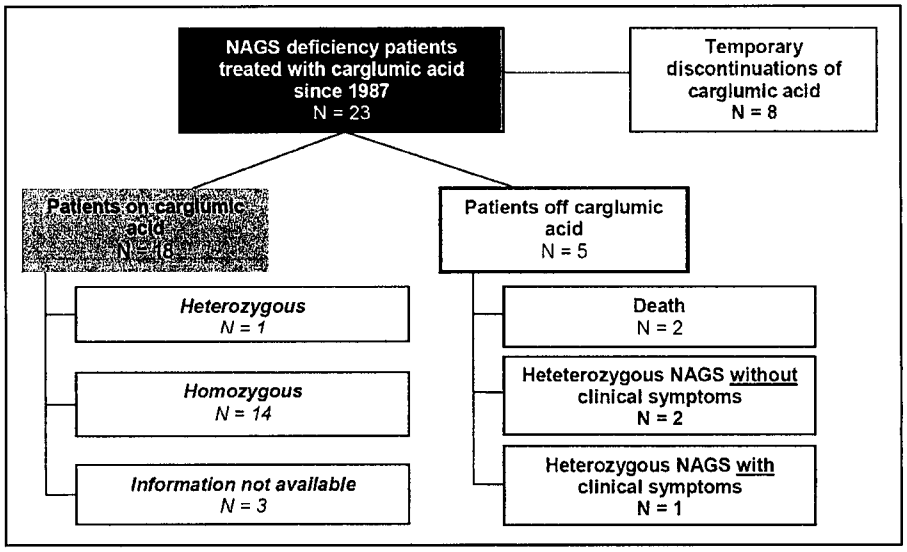


図2.7.3.3.1.5-1 外国人NAGS欠損症における中止例の内訳

[第5.3.5.4-1項 Figure 2から引用]

2) 有機酸代謝異常症患者を対象とした試験から中止した症例の内訳

日本人有機酸代謝異常症患者を対象とした試験における中止例の内訳を図

2.7.3.3.1.5-2 に、外国人有機酸代謝異常症患者を対象とした試験の中止例の内訳及び中止理由の内訳をそれぞれ図 2.7.3.3.1.5-3 及び表 2.7.3.3.1.5-1 に示した。

日本人有機酸代謝異常症患者における治験薬投与期及び後観察期の中止例はなかった。

外国試験（レトロスペクティブ観察研究）におけるおける中止例は 45 例で、そのうち高アンモニア血症エピソードの終了が 39 例、死亡が 2 例、その他が 4 例であった。また、診断分類別・中止理由別中止例は、MMA では 24 例で、そのうち高アンモニア血症エピソードの終了が 20 例、死亡及びその他がそれぞれ 2 例、PA では 17 例で、そのうち高アンモニア血症エピソードの終了が 15 例、その他が 2 例、IVA では高アンモニア血症エピソードの終了が 4 例であった。

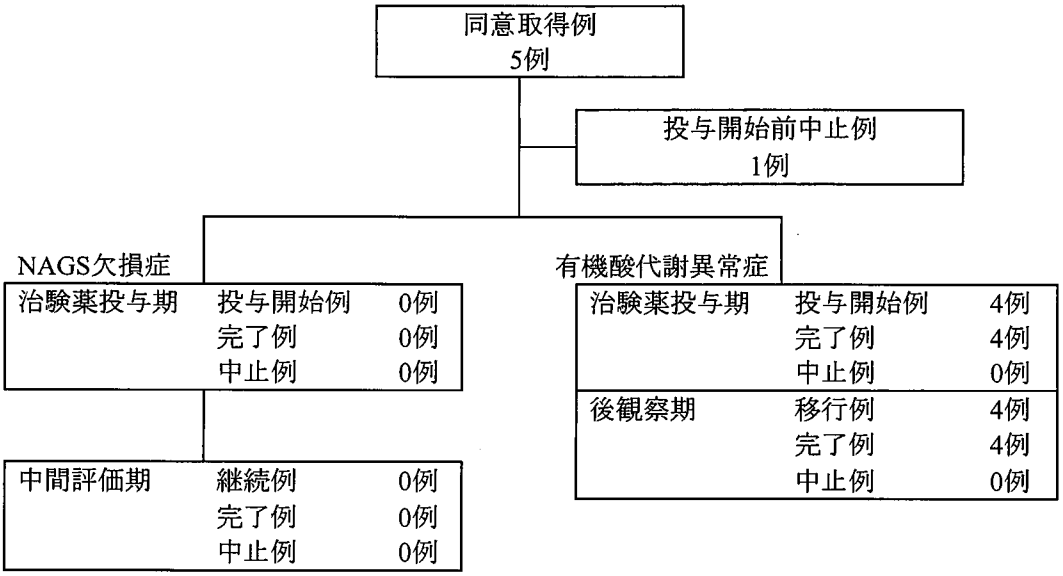


図 2.7.3.3.1.5-2　日本人有機酸代謝異常症患者における中止例の内訳

[第 5.3.5.1 項図 10.1-1 から引用]

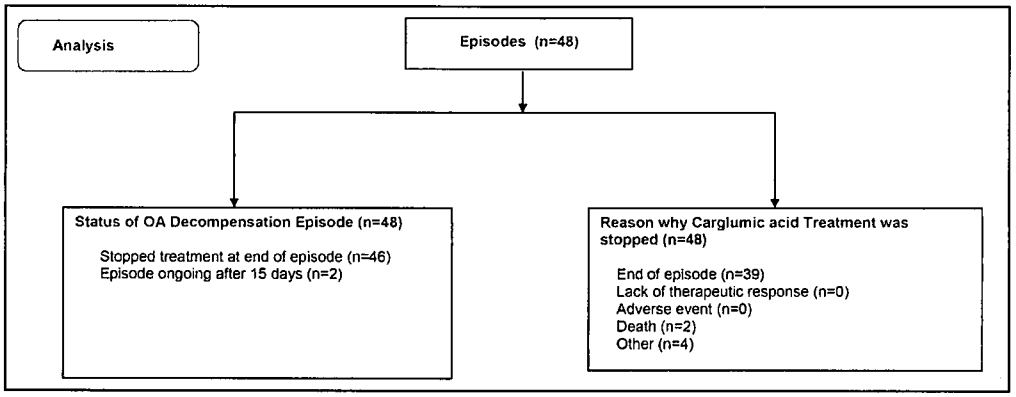


図 2.7.3.3.1.5-3　外国人有機酸代謝異常症患者における中止例の内訳－有効性解析対象集団－

[第 5.3.5.4-2 項 Figure 3 から引用]

表 2.7.3.3.1.5-1 外国人有機酸代謝異常症患者における診断分類別中止理由の内訳
－有効性解析対象集団－

Reference unit: Episode	Confirmed Diagnosis						All	
	IVA		MMA		PA			
Main Reason Why Carglumic Acid Treatment was stopped	N=4		N=24		N=17		N=45	
End of episode	4	(100.0%)	20	(83.3%)	15	(88.2%)	39	(86.7%)
Adverse event	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Lack of therapeutic response	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Death	0	(0.0%)	2	(8.3%)	0	(0.0%)	2	(4.4%)
Other	0	(0.0%)	2	(8.3%)	2	(11.8%)	4	(8.9%)

Missing: Three episodes still treated with carglumic acid treatment on Day 15

[第 5.3.5.4-2 項 Table 63 から引用]

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、全ての試験における有効性評価項目の結果の要約を原疾患別・評価項目別に叙述した。

2.7.3.3.2.1 NAGS 欠損症に対する有効性

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、NAGS 欠損症患者は登録されなかったため、本項では外国人 NAGS 欠損症患者に対する有効性を叙述した。

2.7.3.3.2.1.1 血中アンモニア濃度

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ける血漿中アンモニア濃度の要約統計量及び推移をそれぞれ表 2.7.3.3.2.1.1-1 及び表 2.7.3.3.2.1.1-2 並びに図 2.7.3.3.2.1.1-1、患者ごとの血漿中アンモニア濃度の推移を図 2.7.3.3.2.1.1-2 及び図 2.7.3.3.2.1.1-3 に示した。

血漿中アンモニア濃度（以下、平均値±標準偏差）は投与前値では 218.9±299.0 μmol/L、1 日目では 145.9±303.1 μmol/L、2 日目では 64.7±65.9 μmol/L、3 日目では 43.3±40.8 μmol/L と速やかに減少し、長期投与時（51.8±88.6 μmol/L）では短期投与時の濃度を維持した。

患者ごとの血漿中アンモニア濃度は、短期投与時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、著明に高値であった 1 例も投与後 3 日までには正常範囲に達した。長期投与時では、データ収集期間の最後に代謝不全を発症し、かつ用量が著しく低かった 2 例（それぞれ 2 mg/kg/日及び 9 mg/kg/日）を除き、正常範囲を維持した。

表 2.7.3.3.2.1.1-1 外国人 NAGS 欠損症患者における投与前の血漿中アンモニア濃度の要約統計量

	Total (N=21)
Ammonia (umol/L)	
n	20
Mean (SD)	218.9 (299.0)
Median	142.0
Range	29.0 - 1428.0
Missing data	1

[第 5.3.5.4-1 項 Table 3 から改変]

表 2.7.3.3.2.1.1-2 外国人 NAGS 欠損症患者における投与後の血漿中アンモニア濃度の要約統計量

	Total (N=21)
Short term	
D1	
n	14
Mean (SD)	145.9 (303.1)
95% CI (mean)	[-28.1;320.9]
Median	61.5
Range	25.0 - 1190.0
Missing data	7
D2	
n	11
Mean (SD)	64.7 (65.9)
95% CI (mean)	[20.5;109.0]
Median	54.0
Range	11.0 - 258.0
Missing data	10
D3	
n	6
Mean (SD)	43.3 (40.8)
95% CI (mean)	[0.5;86.2]
Median	29.5
Range	12.0 - 124.0
Missing data	15
D4	
n	6
Mean (SD)	42.3 (30.8)
95% CI (mean)	[10.0;74.7]
Median	38.5
Range	10.0 - 96.0
Missing data	15
D5	
n	5
Mean (SD)	42.2 (18.5)
95% CI (mean)	[19.2;65.2]
Median	47.0
Range	10.0 - 56.0
Missing data	16
D6	
n	3
Mean (SD)	32.3 (4.5)
95% CI (mean)	[21.1;43.5]
Median	32.0
Range	28.0 - 37.0
Missing data	18
D7	
n	2
Mean (SD)	41.5 (29.0)
95% CI (mean)	[-219.0;302.0]
Median	41.5
Range	21.0 - 62.0
Missing data	19
Long term	
n	21
Mean (SD)	51.9 (88.6)
95% CI (mean)	[11.4;92.1]
Median	25.0
Range	7.0 - 419.0
Missing data	0

[第 5.3.5.4-1 項 Table 7.a から引用]

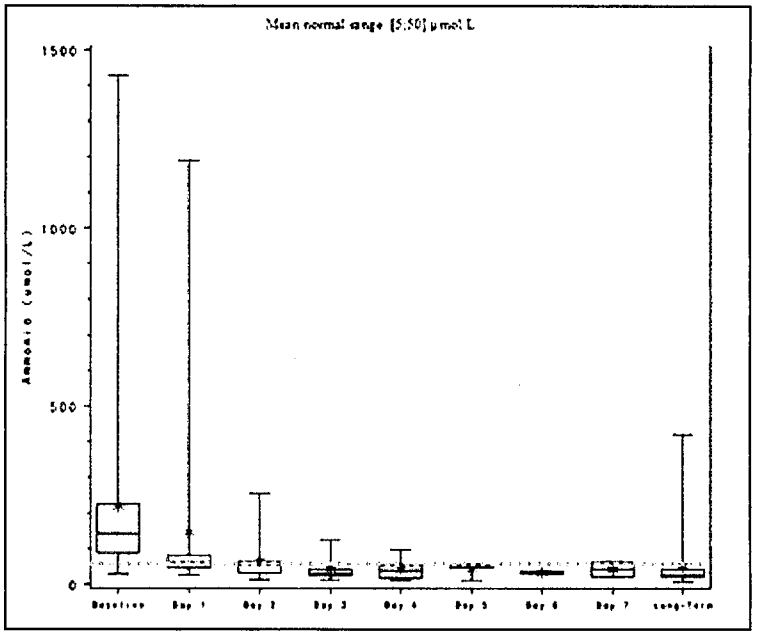


図 2.7.3.3.2.1.1-1 外国人 NAGS 欠損症患者における血漿中アンモニア濃度の推移
[第 5.3.5.4-1 項 Figure 7.a から引用、平均的な正常範囲 5-50 μmol/L]

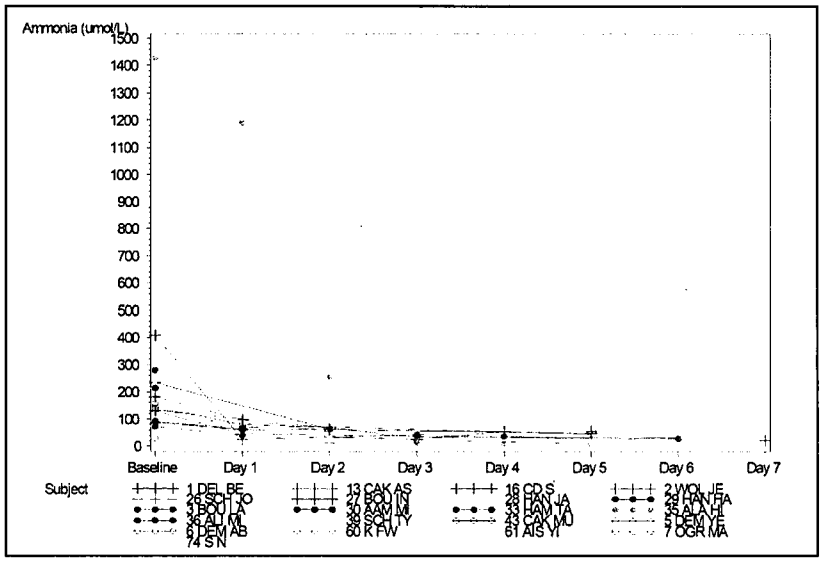


図 2.7.3.3.2.1.1-2 外国人 NAGS 欠損症患者における患者ごとの短期投与時の
血漿中アンモニア濃度の推移 [第 5.3.5.4-1 項 Figure 9.a から引用]

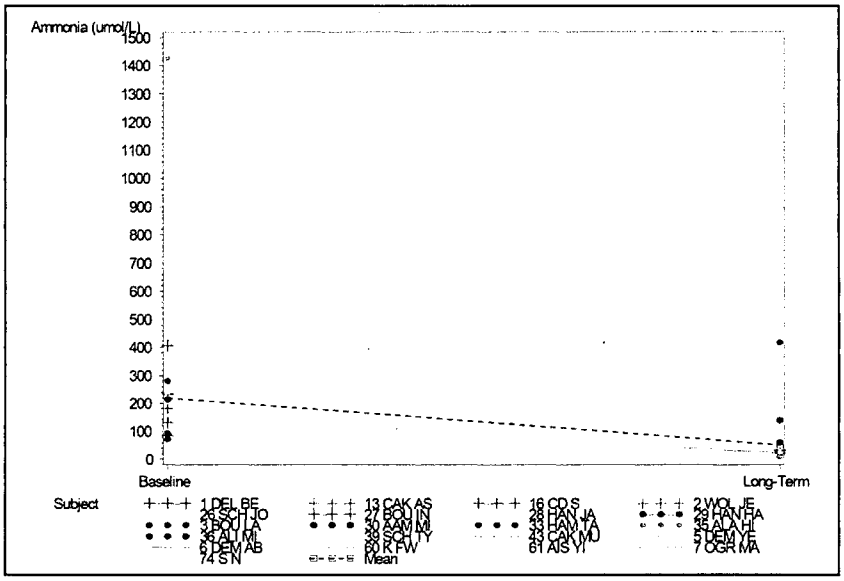


図 2.7.3.3.2.1.1-3 外国人 NAGS 欠損症患者における患者ごとの長期投与時の血漿中アンモニア濃度の推移［第 5.3.5.4-1 項 Figure 9.b から引用］

さらに、本薬投与後から血漿中アンモニア濃度が正常範囲に到達するまでの時間による累積到達率を図 2.7.3.3.2.1.1-4 に示した。

短期投与時の血漿中アンモニア濃度に関する完全な情報が全ての患者からは得られなかったため、投与後血漿中アンモニア濃度の正常範囲への到達時間は示せなかったが、最終的に全ての患者で血漿中アンモニア濃度が正常範囲に達した。

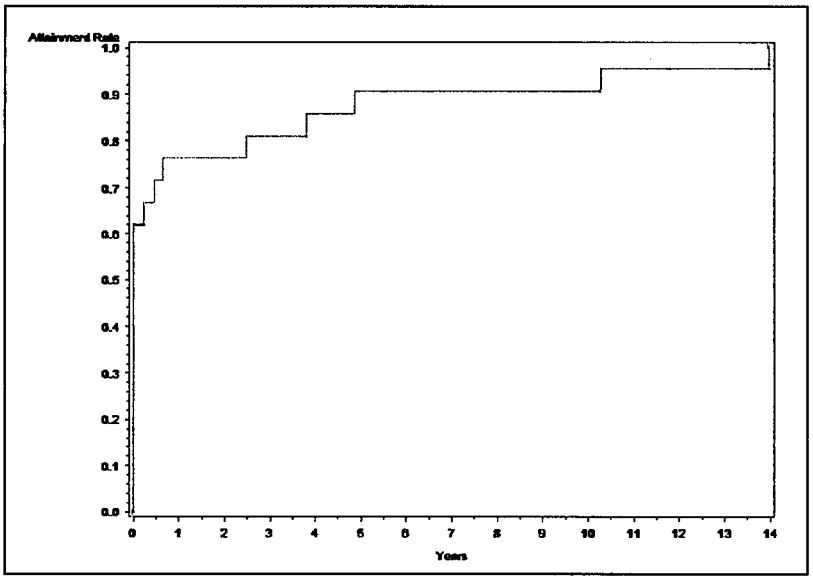


図 2.7.3.3.2.1.1-4 外国人 NAGS 欠損症患者における投与後血漿中アンモニア濃度の正常範囲への累積到達率［第 5.3.5.4-1 項 Figure 12.a から引用］

2.7.3.3.2.1.2 血漿中グルタミン濃度及び血漿中シトルリン濃度

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ける血漿中グルタミン濃度の要約統計量及び推移をそれぞれ表 2.7.3.3.2.1.2-1 及び表 2.7.3.3.2.1.2-2 並びに図 2.7.3.3.2.1.2-1 に、患者ごとの血漿中グルタミン濃度の推移を図 2.7.3.3.2.1.2-2 及び図 2.7.3.3.2.1.2-3 に示した。

血漿中グルタミン濃度（以下、平均値±標準偏差）は、投与前値では 957.1±452.5 μmol/L、1 日目では 544.8±101.9 μmol/L、2 日目では 479.7±164.2 μmol/L、3 日目では 422.0±113.9 μmol/L と減少し、長期投与時（561.0±195.0 μmol/L）では短期投与時の濃度を概ね維持した。

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

表 2.7.3.3.2.1.2-1 外国人 NAGS 欠損症患者における投与前の血漿中グルタミン濃度の要約統計量

	Total (N=21)
Glutamine (umol/L)	
n	16
Mean (SD)	957.1 (452.5)
Median	998.0
Range	131.0 - 1961.0
Missing data	5

［第 5.3.5.4-1 項 Table 3 から改変

表 2.7.3.3.2.1.2-2 外国人 NAGS 欠損症患者における投与後の
血漿中グルタミン濃度の要約統計量

	Total (N=21)
Short-term	
D1	
n	6
Mean (SD)	544.8 (101.9)
95% CI (mean)	[437.9;651.8]
Median	526.5
Range	426.0 - 670.0
Missing data	15
D2	
n	3
Mean (SD)	479.7 (164.2)
95% CI (mean)	[71.7;887.7]
Median	503.0
Range	305.0 - 631.0
Missing data	18
D4	
n	3
Mean (SD)	422.0 (113.9)
95% CI (mean)	[139.0;705.0]
Median	449.0
Range	297.0 - 520.0
Missing data	18
D5	
n	2
Mean (SD)	275.0 (100.4)
95% CI (mean)	[-627.1;1177.1]
Median	275.0
Range	204.0 - 346.0
Missing data	19
D7	
n	1
Mean (SD)	470.0 (.)
Median	470.0
Range	470.0 - 470.0
Missing data	20
Long-term	
n	18
Mean (SD)	561.0 (195.0)
95% CI (mean)	[464.0;658.0]
Median	516.5
Range	353.0 - 1193.3
Missing data	3

[第 5.3.5.4-1 項 Table 7.b から引用]

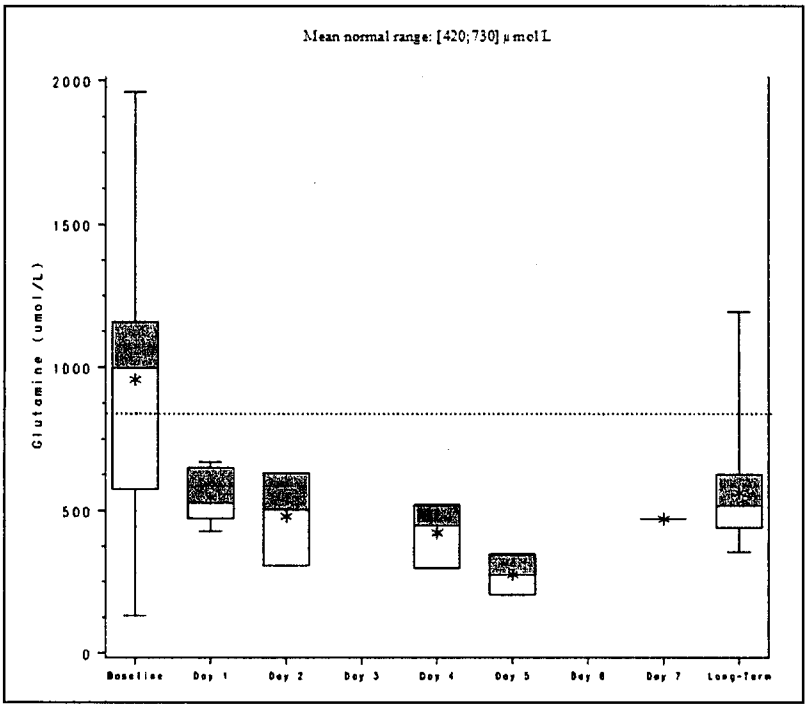


図 2.7.3.3.2.1.2-1 外国人 NAGS 欠損症患者における血漿中グルタミン濃度の推移
[第 5.3.5.4-1 項 Table 7.b から引用、平均的な正常範囲 420-730 µmol/L]

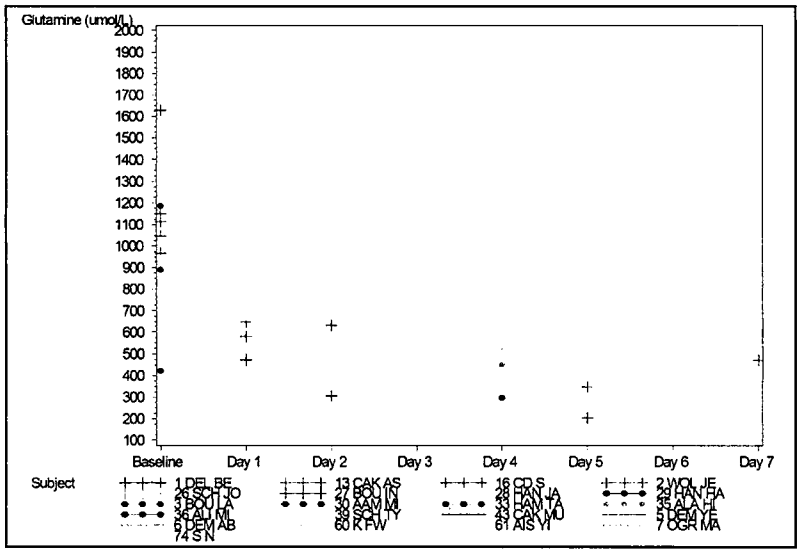


図 2.7.3.3.2.1.2-2 外国人 NAGS 欠損症患者における患者ごとの短期投与時の
血漿中グルタミン濃度の推移 [第 5.3.5.4-1 項 Figure 10.a から引用]

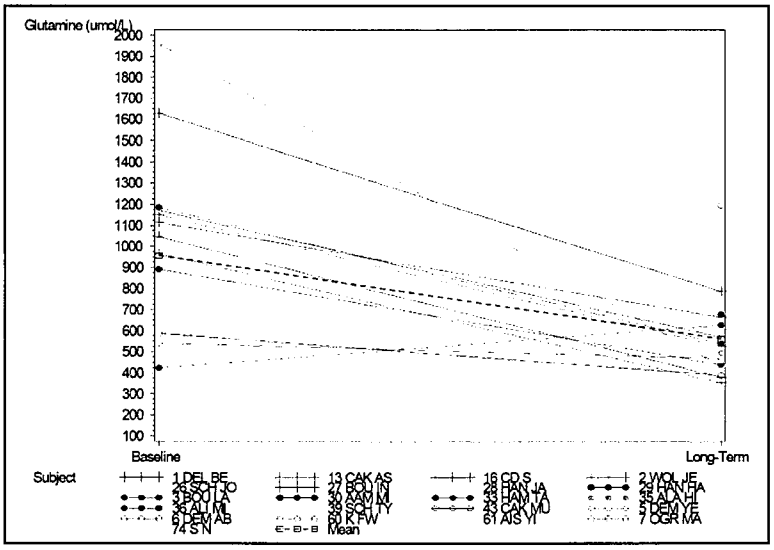


図 2.7.3.3.2.1.2-3 外国人 NAGS 欠損症患者における患者ごとの長期投与時の血漿中グルタミン濃度の推移［第 5.3.5.4-1 項 Figure10.b から引用］

次に、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ける血漿中シトルリン濃度の要約統計量及び推移をそれぞれ**表 2.7.3.3.2.1.2-3** 及び**表 2.7.3.3.2.1.2-4** 並びに**図 2.7.3.3.2.1.2-4** に、患者ごとの血漿中シトルリン濃度の推移を**図 2.7.3.3.2.1.2-5** 及び**図 2.7.3.3.2.1.2-6** に示した。

血漿中シトルリン濃度（以下、平均値±標準偏差）は、投与前値では 19.8±16.5 μmol/L、1 日目では 19.0±13.8 μmol/L、2 日目では 26.0 μmol/L、4 日目では 15.0±9.2 μmol/L と減少傾向であったが、長期投与時（27.7±9.1 μmol/L）では正常範囲内であった。

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

表 2.7.3.3.2.1.2-3 外国人 NAGS 欠損症患者における投与前の血漿中シトルリン濃度の要約統計量

	Total (N=21)
Citrulline (umol/L)	
n	13
Mean (SD)	19.8 (16.5)
Median	14.0
Range	1.0 - 57.0
Missing data	8

［第 5.3.5.4-1 項 Table 3 から改変］

表 2.7.3.3.2.1.2-4 外国人 NAGS 欠損症患者における投与後の
血漿中シトルリン濃度の要約統計量

	Total (N=21)
Short-term	
D1	
n	5
Mean (SD)	19.0 (13.8)
95% CI (mean)	[1.8;36.2]
Median	27.0
Range	3.0 - 32.0
Missing data	16
D2	
n	1
Mean (SD)	26.0 (.)
Median	26.0
Range	26.0 - 26.0
Missing data	20
D4	
n	3
Mean (SD)	15.0 (9.2)
95% CI (mean)	[-7.8;37.8]
Median	13.0
Range	7.0 - 25.0
Missing data	18
D5	
n	1
Mean (SD)	5.0 (.)
Median	5.0
Range	5.0 - 5.0
Missing data	20
D7	
n	1
Mean (SD)	7.0 (.)
Median	7.0
Range	7.0 - 7.0
Missing data	20
Long-term	
n	19
Mean (SD)	27.7 (9.1)
95% CI (mean)	[23.3;32.1]
Median	26.0
Range	8.0 - 46.6
Missing data	2

[第 5.3.5.4-1 項 Table 7.c から引用]

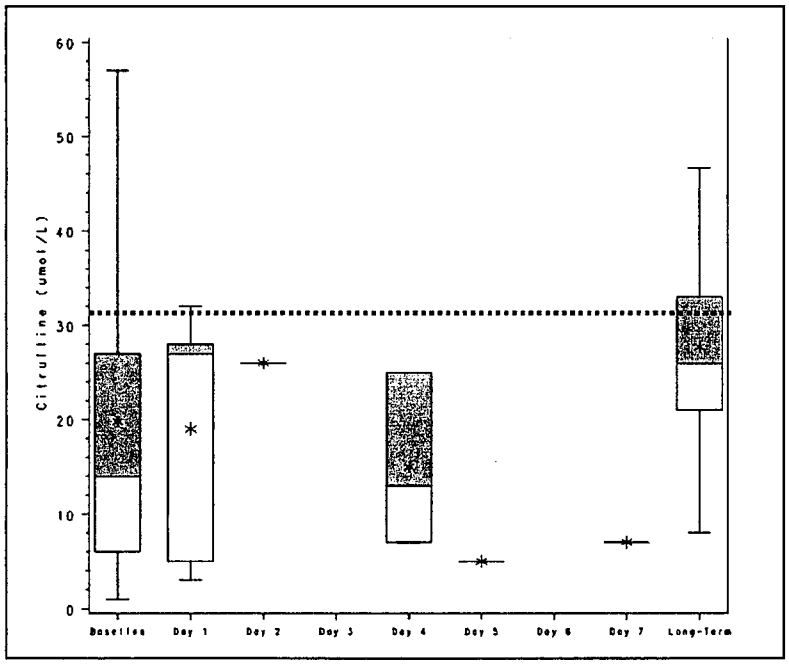


図 2.7.3.3.2.1.2-4 外国人 NAGS 欠損症患者における血漿中シトルリン濃度の推移
[第 5.3.5.4-1 項 Figure 7.c から引用、平均的な正常範囲 16-32 μmol/L]

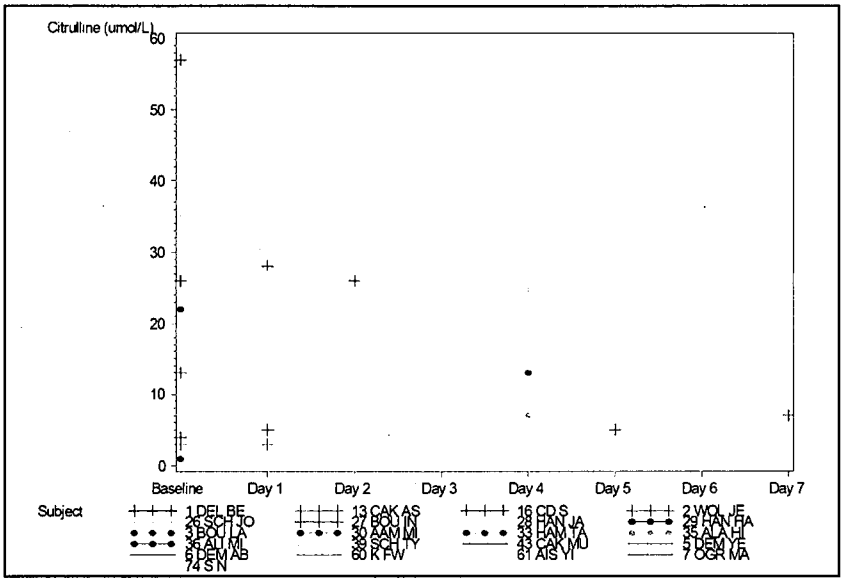


図 2.7.3.3.2.1.2-5 外国人 NAGS 欠損症患者における患者ごとの短期投与時の
血漿中シトルリン濃度の推移 [第 5.3.5.4-1 項 Figure 11.a から引用]

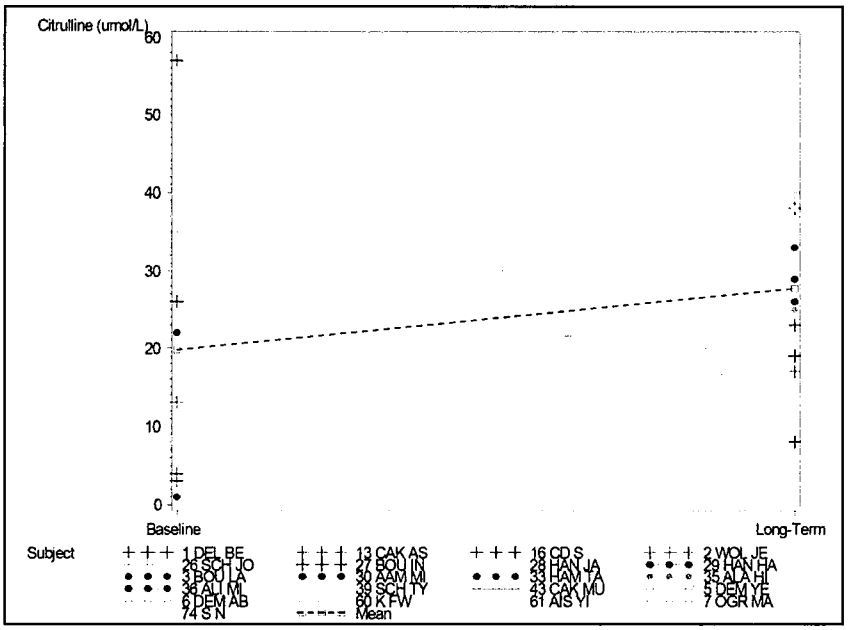


図 2.7.3.3.2.1.2-6 外国人 NAGS 欠損症患者における長期投与時の血漿中シトルリン濃度の推移［第 5.3.5.4-1 項 Figure 11.b から引用］

2.7.3.3.2.1.3 身長、体重及び栄養状態／食事療法

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ける投与前の身長及び体重の Z スコア並びに栄養状態の要約統計量を表 2.7.3.3.2.1.3-1 に示した。

投与前の身長の Z スコア（以下、平均値±標準偏差）は-0.3±1.3、体重の Z スコアは-0.9±1.8、総蛋白量は 1.2±1.1 g/kg/日、カロリー量は 121.2±57.5 kcal/kg/日であった。また、食事療法の種類は、「制限なし」が 4 例（30.8%）、「制限あり」が 9 例（69.2%）であった。

表 2.7.3.3.2.1.3-1 外国人 NAGS 欠損症患者における投与前の
身長及び体重の Z スコア並びに栄養状態の要約統計量

	Total (N=21)
Height z-score	
n	16
Mean (SD)	-0.3 (1.3)
Median	-0.5
Range	-3.3 - 1.5
Missing data	5
Weight z-score	
n	19
Mean (SD)	-0.9 (1.8)
Median	-1.3
Range	-3.7 - 2.2
Missing data	2
Total protein (g/kg/d)	
n	12
Mean (SD)	1.2 (1.1)
Median	1.4
Range	0.0 - 2.5
Missing data	9
Calories (Kcal/kg/d)	
n	6
Mean (SD)	121.2 (57.5)
Median	106.5
Range	60.0 - 220.0
Missing data	15
Type of diet	
n	13
Free	4 (30.8%)
Restricted	9 (69.2%)
Missing data	8

[第 5.3.5.4-1 項 Table 5 から引用]

次に、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ける投与後の身長及び体重の Z スコア並びにカロリー摂取量の関係を図 2.7.3.3.2.1.3-1 及び図 2.7.3.3.2.1.3-2 に、投与後の身長及び体重の Z スコア並びに蛋白摂取量の関係を図 2.7.3.3.2.1.3-3 及び図 2.7.3.3.2.1.3-4 に、投与後の身長及び体重の Z スコア並びに食事療法の関係をそれぞれ図 2.7.3.3.2.1.3-5 及び図 2.7.3.3.2.1.3-6 に示した。

長期に及ぶ蛋白摂取制限は成長に影響を及ぼすことが考えられる。そこ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、解析には限界があった。高カロリー摂取は重度の高アンモニア血症の初発時に用いられる標準的な治療法であり、治療期間は過剰なアンモニアが排泄されるまでの極めて短期間であることから、長期投与による摂取カロリー量並びに身長及び体重の直接的な関連性は示せなかった。また、蛋白摂取量が身長及び体重に及ぼす影響を解析したが、関連性は示せなかった。

そこで、蛋白制限療法の軽減による本薬並びに身長及び体重の関連性を探索的に解析するため、蛋白摂取量と身長・体重のデータを蓄積・解析した結果、身長及び体重の改善と

蛋白摂取制限なしとの関連性が認められた。

蛋白摂取制限なしの長期的な影響は身長で最も明らかで、その経時的な Z スコアは全般的に改善した。

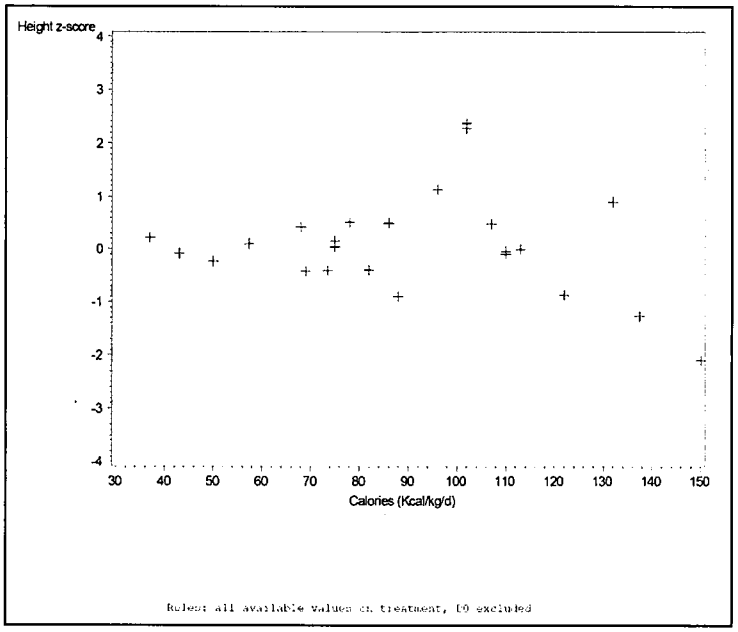


図 2.7.3.3.2.1.3-1 外国人 NAGS 欠損症患者における身長の Z スコア及びカロリー摂取量の関係［第 5.3.5.4-1 項 Figure 13.a から引用］

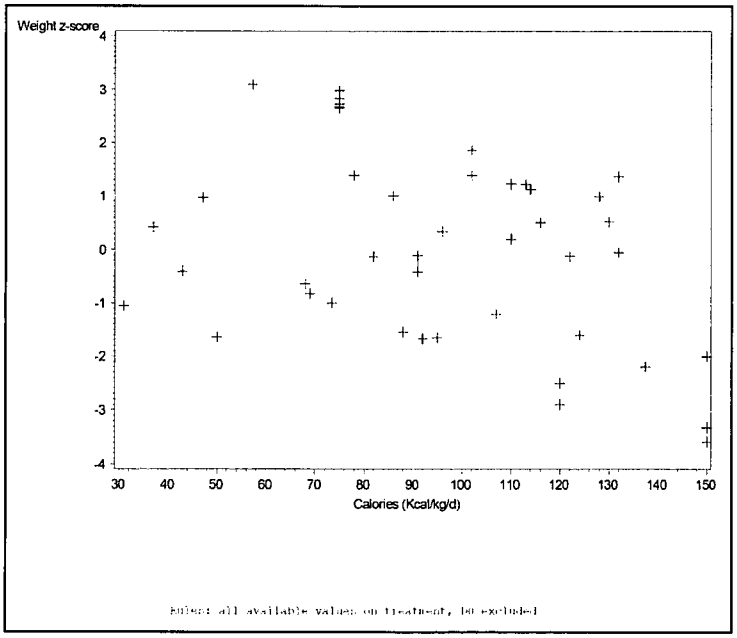


図 2.7.3.3.2.1.3-2 外国人 NAGS 欠損症患者における体重の Z スコア及びカロリー摂取量の関係［第 5.3.5.4-1 項 Figure 13.b から引用］

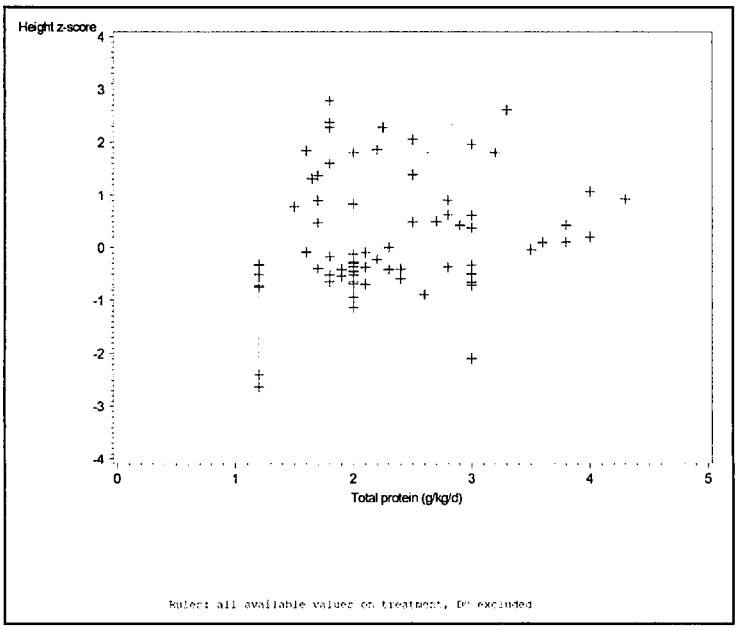


図 2.7.3.3.2.1.3-3 外国人 NAGS 欠損症患者における身長の Z スコア及び蛋白摂取量の関係［第 5.3.5.4-1 項 Figure 14.a から引用］

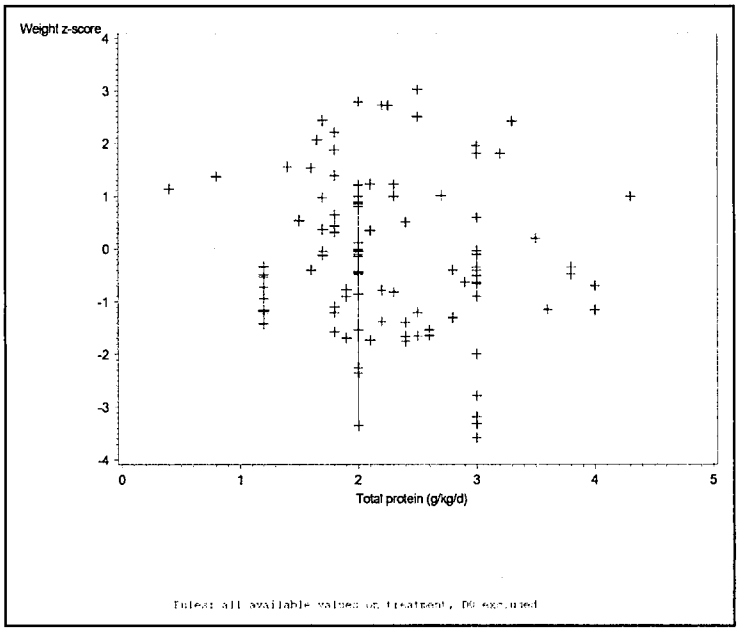


図 2.7.3.3.2.1.3-4 外国人 NAGS 欠損症患者における体重の Z スコア及び蛋白摂取量の関係［第 5.3.5.4-1 項 Figure 14.b から引用］

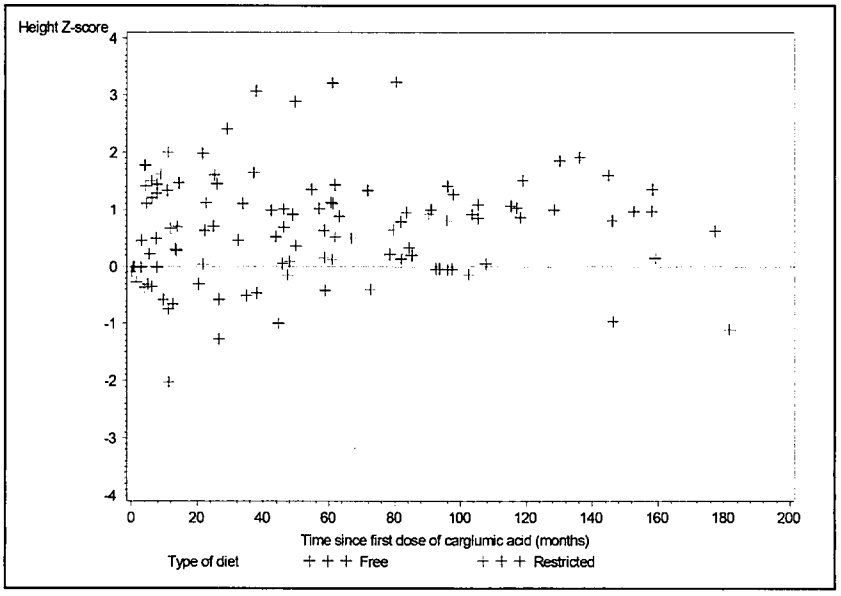


図 2.7.3.3.2.1.3-5 外国人 NAGS 欠損症患者における身長の Z スコア及び食事療法の関係
[第 5.3.5.4-1 項 Figure 20.a から引用]

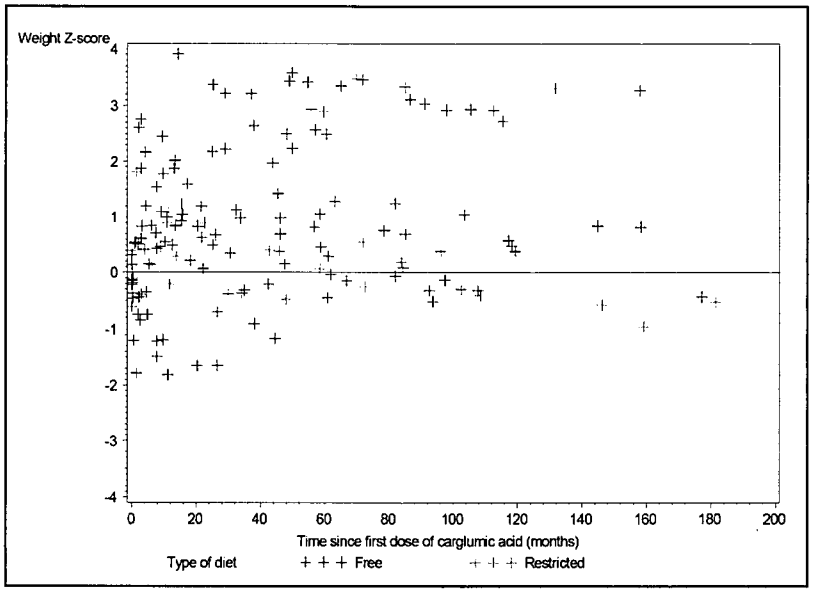


図 2.7.3.3.2.1.3-6 外国人 NAGS 欠損症患者における体重の Z スコア及び食事療法の関係
[第 5.3.5.4-1 項 Figure 20.b から引用]

さらに、投与後の身長及び体重の Z スコアの変化を表 2.7.3.3.2.1.3-2 に、ベースライン及び長期追跡時の食事療法の変化を表 2.7.3.3.2.1.3-3 に、混合効果モデルを用いた身長及び体重の経時的変化を表 2.7.3.3.2.1.3-4 に示した。

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。

ベースライン及び長期追跡時の食事療法の変化については、投与前に「蛋白制限あり」であった 9 例（69.2%）は、投与後では 7 例（53.8%）で「蛋白制限なし」、2 例（15.4%）で「蛋白制限あり」であった。投与前に「蛋白制限なし」であった 4 例（30.8%）は、全例とも投与後も「蛋白制限なし」であった。本薬投与中に医師が蛋白摂取制限の中止を判断したことが示唆された。

混合効果モデルを用いた身長及び体重の経時的変化については、身長の時期効果、体重の時期効果及び体重の Z スコアは統計的に有意で、経時的に成長が改善したことが示唆された。

表 2.7.3.3.2.1.3-2 外国人 NAGS 欠損症患者における
身長及び体重の Z スコアの変化

	Total (N=21)
Height z-score - Change from baseline to last follow-up	
n	16
Mean (SD)	0.5 (1.2)
95% CI (mean)	[-0.1;1.2]
Median	0.5
Range	-1.1 - 3.2
Missing data	5
Weight z-score - Change from baseline to last follow-up	
n	19
Mean (SD)	1.9 (3.1)
95% CI (mean)	[0.4;3.4]
Median	0.9
Range	-1.6 - 9.0
Missing data	2

[第 5.3.5.4-1 項 Table 9.a から引用]

表 2.7.3.3.2.1.3-3 外国人 NAGS 欠損症患者におけるベースライン及び長期追跡時の食事療法の変化

		Diet at baseline			
		Free	Restricted	Missing	Total
Diet at last follow-up	Free	4	7	5	11 (84.6%
	Restricted	-	2	2	2 (15.4%)
	Missing	-	-	1	1
	Total	4 (30.8%)	9 (69.2%)	8	13

McNemar's test p-value = 0.008

[第 5.3.5.4-1 項 Table 9.b から引用]

表 2.7.3.3.2.1.3-4 混合効果モデルを用いた身長及び体重の経時的変化

	Total (N=21)
Height	
Time effect	
p-value	<0.001
Estimate	0.577
95% CI (estimate)	[0.448;0.706]
Height z-score	
Time effect	
p-value	0.123
Estimate	0.004
95% CI (estimate)	[-0.001;0.010]
Weight	
Time effect	
p-value	<0.001
Estimate	0.240
95% CI (estimate)	[0.177;0.303]
Weight z-score	
Time effect	
p-value	0.020
Estimate	0.018
95% CI (estimate)	[0.003;0.032]

[第 5.3.5.4-1 項 Table 10 から引用]

2.7.3.3.2.1.4 神経学的状態、精神運動学的状態及び肝臓の状態

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ける投与前の神経学的及び精神運動学的状態並びに肝臓の状態の要約統計量を表 2.7.3.3.2.1.4-1 に、長期投与時の神経学的状態、精神運動学的状態及び肝臓の状態の変化をそれぞれ表 2.7.3.3.2.1.4-2、表

2.7.3.3.2.1.4-3 及び表 2.7.3.3.2.1.4-4 に示した。

神経学的状態は、投与前に患者の 70.0%(7/10 例)に神経学的発達への影響が認められた。投与前に「異常あり」であった 7 例（70.0%）は、投与後では 5 例（50%）で「正常」、2 例（20%）で「異常あり」であった。投与前に「正常」であった 3 例（30.0%）は、全例とも投与後も「正常」であった。長期投与時の神経学的状態の有意な改善が認められた。

精神運動学的状態では、投与前に患者の 57.1%（4/7 例）に精神運動学的発達遅滞が認められた。投与前に「発達遅滞」であった 4 例（57.1%）は、投与後では 2 例（28.6%）で「正常」、残り 2 例（28.6%）で「発達遅滞」であった。投与前に「正常」であった 3 例（42.9%）は、全例とも投与後も「正常」であった。長期投与時の精神運動学的状態の改善は有意な差は認められなかった。

肝臓の状態は、投与前に患者の 27.3%（3/11 例）に肝機能への影響が認められた。投与前に「異常あり」であった 2 例（20.0%）は、全例とも投与後では「正常」であった。投与前に「正常」であった 8 例（80.0%）は、全例とも投与後も「正常」であった。長期投与時の肝臓の状態の改善では有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2.1.4-1　外国人 NAGS 欠損症患者における投与前の神経学的及び精神運動学的状態並びに肝臓の状態の要約統計量

	Total (N=21)
Neurological development	
n	10
Affected	7 (70.0%)
Normal	3 (30.0%)
Missing data	11
Psychomotor development	
n	7
Normal	3 (42.9%)
Retardation	4 (57.1%)
Missing data	14
Hepatic development	
n	11
Affected	3 (27.3%)
Normal	8 (72.7%)
Missing data	10

[第 5.3.5.4-1 項 Table 6 から引用]

表 2.7.3.3.2.1.4-2 外国人 NAGS 欠損症患者における神経学的状態の変化

		Neurological development at baseline			
		Normal	Affected	Missing	Total
Neurological development at last follow-up	Normal	3	5	7	8 (80.0%)
	Affected	-	2	2	2 (20.0%)
	Missing	-	-	2	2
	Total	3 (30.0%)	7 (70.0%)	11	10
McNemar's test: p-value = 0.025					

[第 5.3.5.4-1 項 Table 11.a から引用]

表 2.7.3.3.2.1.4-3 外国人 NAGS 欠損症患者における精神運動学的状態の変化

		Psychomotor development at baseline			
		Normal	Retardation	Missing	Total
Psychomotor development at last follow-up	Normal	3	2	10	5 (71.4%)
	Retardation	-	2	2	2 (28.6%)
	Missing	-	-	2	2
	Total	3 (42.9%)	4 (57.1%)	14	7
McNemar's test: p-value = 0.157					

[第 5.3.5.4-1 項 Table 11.b から引用]

表 2.7.3.3.2.1.4-4 外国人 NAGS 欠損症患者における肝臓の状態の変化

		Hepatic development at baseline			
		Normal	Affected	Missing	Total
Hepatic development at last follow-up	Normal	8	2	7	10 (100.0%
	Affected	-	-	1	0 (0.0%)
	Missing	-	1	2	3
	Total	8 (80.0%)	2 (20.0%)	10	10
McNemar's test: p-value = 0.157					

[第 5.3.5.4-1 項 Table 11.c から引用]

2.7.3.3.2.2 有機酸代謝異常症に対する有効性

2.7.3.3.2.2.1 血中アンモニア濃度

1) 日本人有機酸代謝異常症患者における血中アンモニア濃度

日本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 PIII 及び PMCT 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要約統計量及び推移図をそれぞれ表 2.7.3.3.2.2.1-1 及び図 2.7.3.3.2.2.1-1 に示した。また、各実施医療機関の血中アンモニア濃度の基準値を表 2.7.3.3.2.2.1-2 に示した。

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±57.2 μg/dL、投

与開始時(投与後2時間00分～2時間20分)では57.8±33.9 μg/dL、投与5日目では46.3±16.7 μg/dLであった。最終評価時の血中アンモニア濃度（46.3±16.7 μg/dL）は登録時に比し減少した。

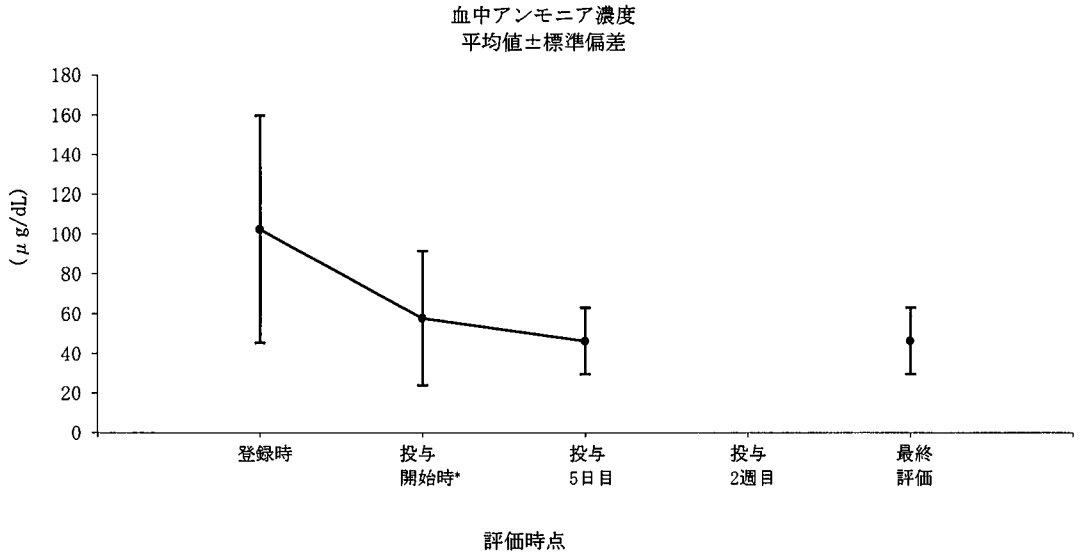
表 2.7.3.3.2.2.1-1 日本人有機酸代謝異常症患者における評価時点別及び最終評価時の血中アンモニア濃度の要約統計量－有効性解析対象集団－

		実測値（μg/dL）				
		登録時	投与開始時*（投与後経過時間）	投与5日目	投与2週目	最終評価
要約統計量	例数	4	4	4	0	4
	平均値	102.5	57.8	46.3	-	46.3
	標準偏差	57.2	33.9	16.7	-	16.7
	最小値	54	22	28	-	28
	中央値	86.0	55.0	45.0	-	45.0
	最大値	184	99	67	-	67
被験者識別コード	PRN102-01-01	74	99 (2時間20分)	67	-	67
	PRN102-02-01	98	70 (2時間16分)	51	-	51
	PRN102-03-02	54	22 (2時間00分)	39	-	39
	PRN102-06-01	184	40 (2時間14分)	28	-	28

*：原則として治験薬初回投与後2～4時間後
第5.3.5.1項表11.4.1-1を改変

表 2.7.3.3.2.2.1-2 各実施医療機関における血中アンモニア濃度の基準値

被験者識別コード	実施医療機関名	基準値
PRN102-01-01	[redacted]	12-66 μg/dL
PRN102-02-01	[redacted]	0-70 μg/dL
PRN102-03-02	[redacted]	5-43 μg/dL
PRN102-06-01	[redacted]	30-80 μg/dL



*：原則として治験薬初回投与後 2～4 時間後

図 2.7.3.3.2.2.1-1　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]

次に、患者ごとの血中アンモニア濃度の推移図（有効性解析対象集団）を図 2.7.3.3.2.2.1-2 及び図 2.7.3.3.2.2.1-3～図 2.7.3.3.2.2.1-6 に示した。

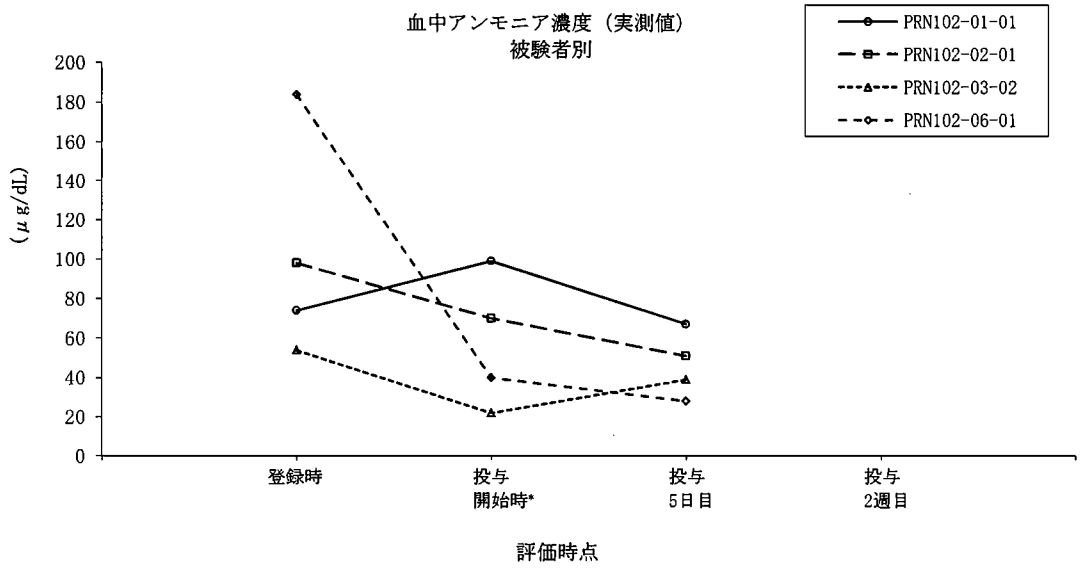
被験者識別コード PRN102-01-01 における血中アンモニア濃度は、登録時では 74 μg/dL、投与開始時では 99 μg/dL、投与 5 日目（最終評価）では 67 μg/dL であった。

被験者識別コード PRN102-02-01 における血中アンモニア濃度は、登録時では 98 μg/dL、投与開始時では 70 μg/dL、投与 5 日目（最終評価）では 51 μg/dL であった。

被験者識別コード PRN102-03-02 における血中アンモニア濃度は、登録時では 54 μg/dL、投与開始時では 22 μg/dL、投与 5 日目（最終評価）では 39 μg/dL であった。

被験者識別コード PRN102-06-01 における血中アンモニア濃度は、登録時では 184 μg/dL、投与開始時では 40 μg/dL、投与 5 日目（最終評価）では 28 μg/dL であった。

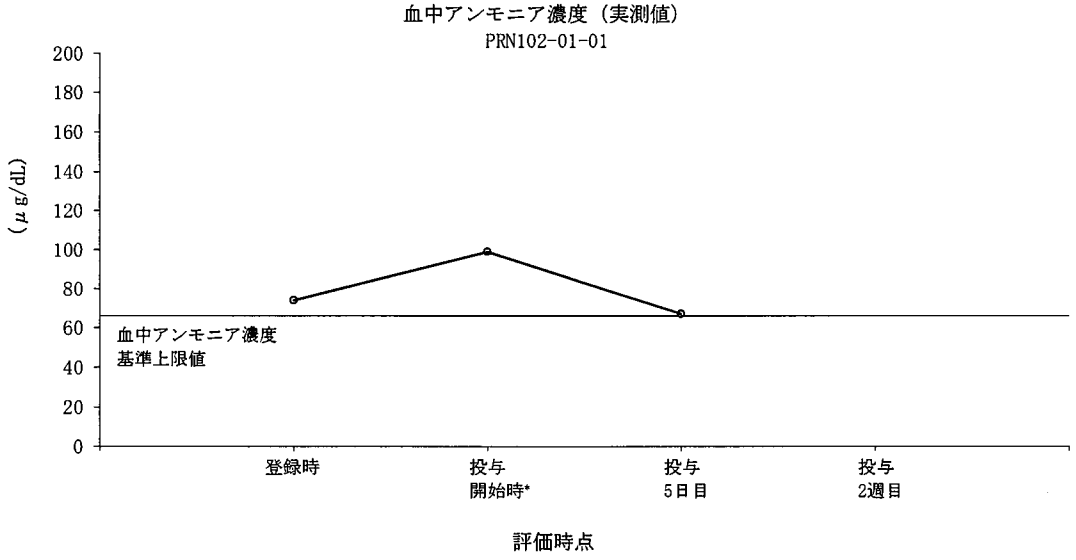
最終評価時の血中アンモニア濃度はいずれの症例においても登録時に比し減少又は基準値内に減少し、4 例中 3 例（PA 1 例、MMA 1 例及び IVA 1 例）において投与後約 2 時間で血中アンモニア濃度は正常範囲に到達した。1 例（PA）では投与数時間以内には低下が認められなかったが、投与 5 日後にはほぼ正常範囲に到達した。



*：原則として治験薬初回投与後 2～4 時間後

図 2.7.3.3.2.2.1-2 日本人有機酸代謝異常症患者における個々の血中アンモニア濃度の推移図

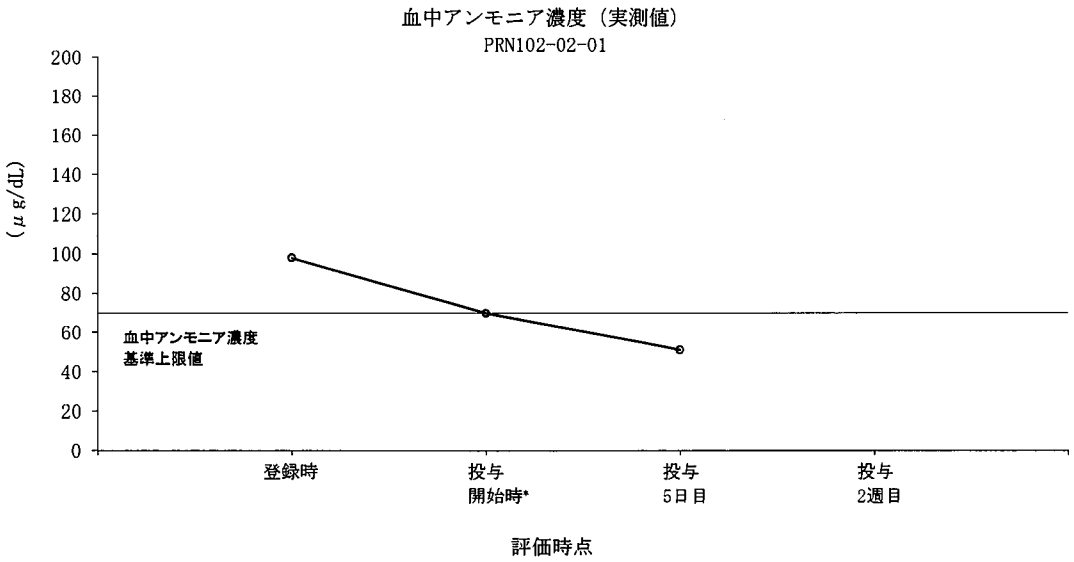
－有効性解析対象集団－［第 5.3.5.1 項図 11.4.1-2 から引用］



*：原則として治験薬初回投与後 2～4 時間後

図 2.7.3.3.2.2.1-3　日本人有機酸代謝異常症患者の被験者識別コード PRN102-01-01 における血中アンモニア濃度の推移図－有効性解析対象集団－

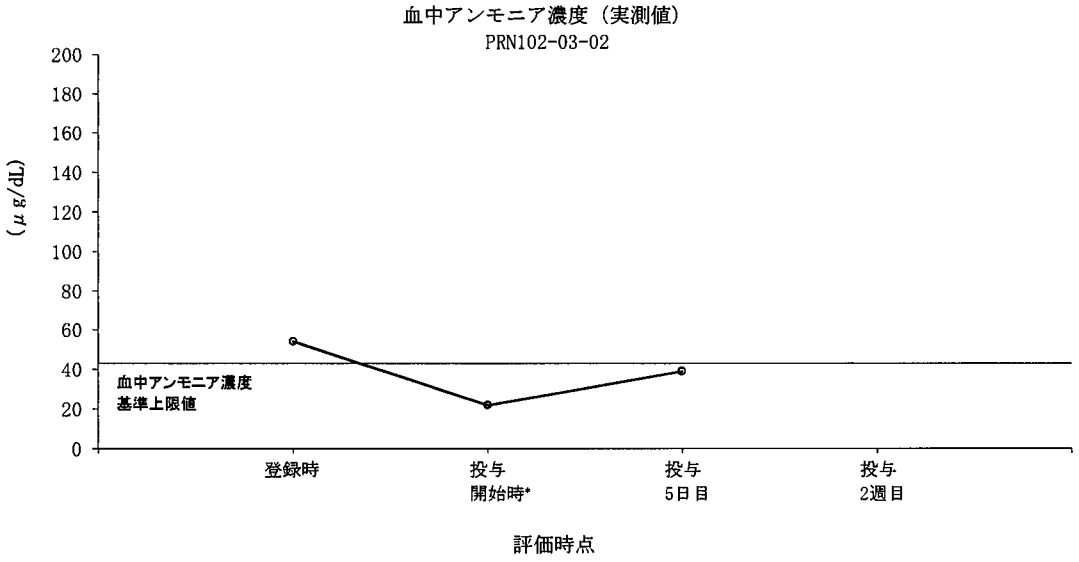
[第 5.3.5.1 項図 11.4.1-3 から引用]



*：原則として治験薬初回投与後 2～4 時間後

図 2.7.3.3.2.2.1-4　日本人有機酸代謝異常症患者の被験者識別コード PRN102-02-01 における血中アンモニア濃度の推移図－有効性解析対象集団－

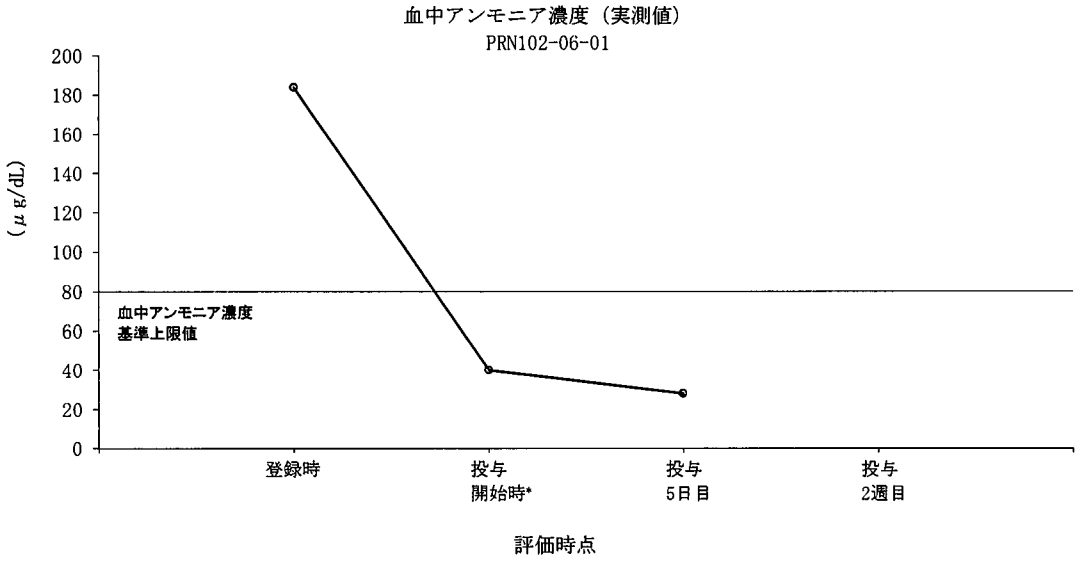
[第 5.3.5.1 項図 11.4.1-4 から引用]



*：原則として治験薬初回投与後 2～4 時間後

図 2.7.3.3.2.2.1-5 日本人有機酸代謝異常症患者の被験者識別コード PRN102-03-02 における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 11.4.1-5 から引用]



*：原則として治験薬初回投与後 2～4 時間後

図 2.7.3.3.2.2.1-6 日本人有機酸代謝異常症患者の被験者識別コード PRN102-06-01 における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 11.4.1-6 から引用]

2) 外国人有機酸代謝異常症患者における血中アンモニア濃度

(1) 有機酸代謝異常症患者及び診断分類別血漿中アンモニア濃度

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における有機酸代謝異常症・診断分類別血漿中アンモニア濃度の要約統計量（有効解析対象集団）を表 2.7.3.3.2.2.1-3 に、有機酸代謝異常症・診断分類別血漿中アンモニア濃度の推移を図 2.7.3.3.2.2.1-7～図 2.7.3.3.2.2.1-10 に示した。

有機酸代謝異常症患者における血漿中アンモニア濃度（以下、平均値±標準偏差）は、投与前値では 350.7±321.3 μmol/L、最終評価時では 58.5±31.3 μmol/L と著明に減少した。また、血漿中アンモニア濃度のカテゴリー別症例数は、投与前では全例（48 例）ともに「＞60 μmol/L」であったが、最終評価時では、「≦60 μmol/L」が 30 例（62.5%）、「＞60 μmol/L」が 18 例（37.5%）であった。

MMA 患者における血漿中アンモニア濃度（以下、平均値±標準偏差）は、投与前では 296.9±206.2 μmol/L、最終評価時では 67.7±36.4 μmol/L と著明に減少した。また、血漿中アンモニア濃度のカテゴリー別症例数は、投与前では全例（25 例）ともに「＞60 μmol/L」であったが、最終評価時では、「≦60 μmol/L」が 13 例（52.0%）、「＞60 μmol/L」が 12 例（48.0%）であった。

PA 患者における血漿中アンモニア濃度（以下、平均値±標準偏差）は、投与前値では 355.0±326.8 μmol/L、最終評価時では 47.8±20.4 μmol/L と著明に減少した。また、血漿中アンモニア濃度のカテゴリー別症例数は、投与前では全例（19 例）ともに「＞60 μmol/L」であったが、最終評価時では、「≦60 μmol/L」が 14 例（73.7%）、「＞60 μmol/L」が 5 例（26.3%）であった。

IVA 患者における血漿中アンモニア濃度（以下、平均値±標準偏差）は、投与前値では 666.8±692.2 μmol/L、最終評価時では 52.5±28.4 μmol/L と著明に減少した。また、血漿中アンモニア濃度のカテゴリー別症例数は、投与前では全例（4 例）ともに「＞60 μmol/L」であったが、最終評価時では、「≦60 μmol/L」が 3 例（75.0%）、「＞60 μmol/L」が 1 例（25.0%）であった。

表 2.7.3.3.2.2.1-3 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要約統計量－有効性解析対象集団－

Reference unit / Episode	Confirmed Diagnosis			All
	IVA	MMA	PA	
	N=4	N=25	N=19	N=48
Baseline				
NH_3 Level (µmol/L)				
N	4	25	19	48
Mean (SD)	666.8 (692.2)	296.9 (206.2)	355.0 (326.8)	350.7 (321.3)
Median	435.0	247.8	213.0	215.0
Q1 - Q3	165.5 - 1168.0	172.0 - 335.0	140.0 - 476.0	162.0 - 407.0
Range	164.0 - 1633.0	76.1 - 868.0	76.0 - 1200.0	76.0 - 1633.0
Normal Range Indicator				
HIGH	4 (100.0%)	25 (100.0%)	19 (100.0%)	48 (100.0%)
NH_3 Category				
60 + µmol/L	4 (100.0%)	25 (100.0%)	19 (100.0%)	48 (100.0%)
End Point				
NH_3 Level (µmol/L)				
N	4	25	19	48
Mean (SD)	52.5 (28.4)	67.7 (36.4)	47.8 (20.4)	58.5 (31.3)
Median	45.0	58.0	42.0	52.0
Q1 - Q3	34.5 - 70.5	43.0 - 95.0	32.0 - 63.7	33.5 - 74.5
Range	27.0 - 93.0	15.0 - 158.0	17.0 - 91.0	15.0 - 158.0
Normal Range Indicator				
HIGH	3 (75.0%)	14 (56.0%)	8 (42.1%)	25 (52.1%)
LOW	0 (0.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)
NORMAL	1 (25.0%)	9 (36.0%)	11 (57.9%)	21 (43.8%)
NH3 Category				
≤ 60 µmol/L	3 (75.0%)	13 (52.0%)	14 (73.7%)	30 (62.5%)
+ 60 µmol/L	1 (25.0%)	12 (48.0%)	5 (26.3%)	18 (37.5%)
Change from baseline to endpoint				
N	4	25	19	48
Mean (SD)	-614.3 (670.4)	-229.2 (207.5)	-307.3 (328.7)	-292.2 (321.1)
Median	-400.5	-175.0	-157.0	-169.0
Q1 - Q3	-1108.0 - -120.5	-290.0 - -108.0	-446.0 - -90.0	-335.0 - -108.0
Range	-1540.0 - -116.0	-812.0 - 24.0	-1145.0 - -20.0	-1540.0 - 24.0
Change (%) from baseline to endpoint				
N	4	25	19	48
Mean (SD)	-84.0 (13.1)	-65.8 (31.2)	-74.6 (21.5)	-70.8 (26.8)
Median	-84.6	-80.9	-80.3	-80.6
Q1 - Q3	-95.2 - -72.8	-86.7 - -59.3	-91.6 - -66.1	-88.8 - -65.2
Range	-96.2 - -70.7	-96.1 - 27.9	-98.3 - -26.3	-98.3 - 27.9

[第 5.3.5.4-2 項 Table 32 から引用]

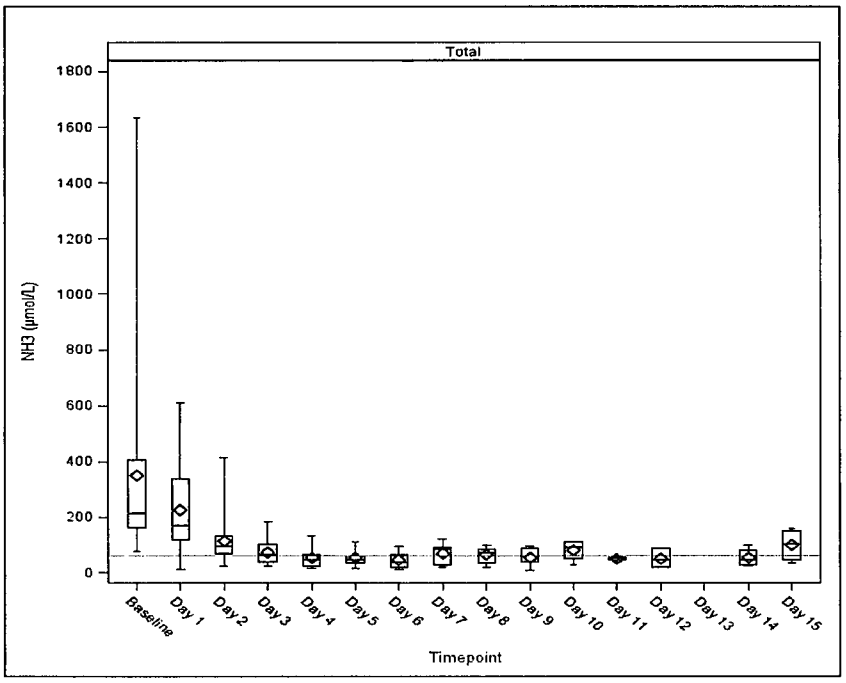


図 2.7.3.3.2.2.1-7 外国人有機酸代謝異常症患者における投与日別血漿中アンモニア濃度の箱ひげ図ー有効性解析対象集団ー［図中の線：血漿中アンモニア濃度 60 µmol/L（第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.3.1 から引用）］

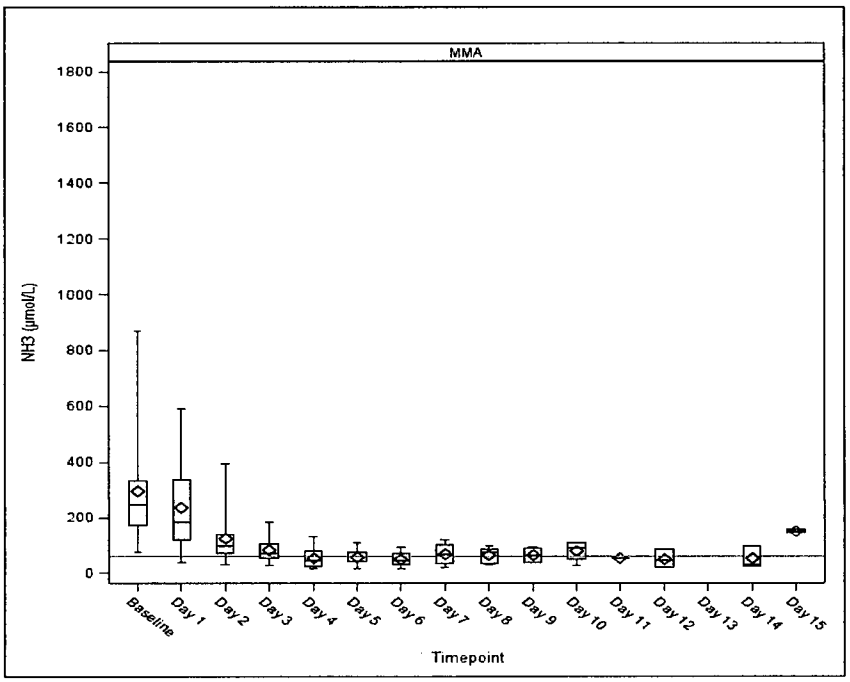


図 2.7.3.3.2.2.1-8 外国人 MMA 患者における投与日別血漿中アンモニア濃度の箱ひげ図ー有効性解析対象集団ー［図中の線：血漿中アンモニア濃度 60 µmol/L（第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.3.2 から引用）］

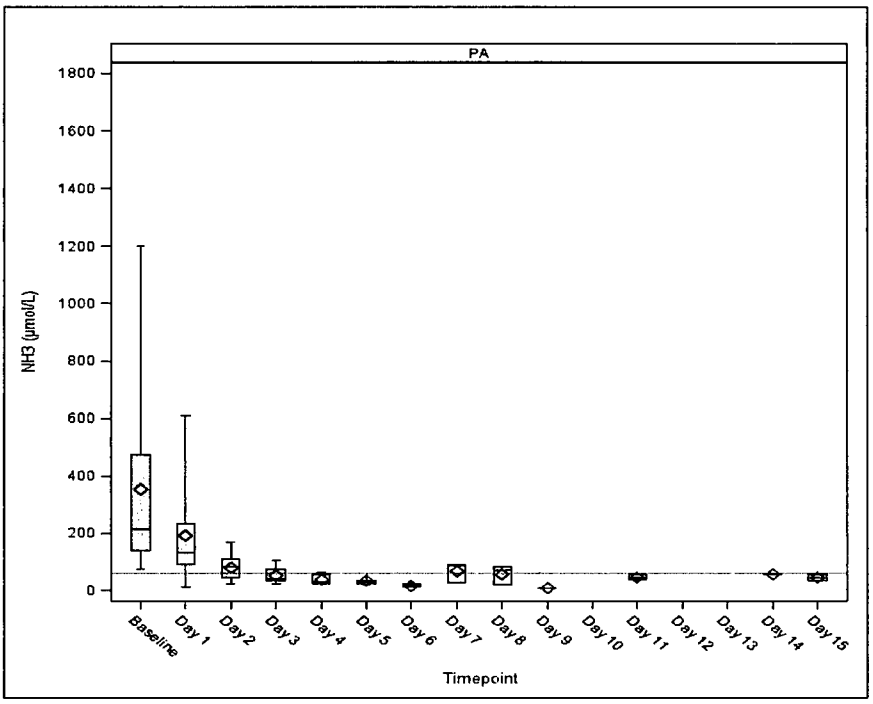


図 2.7.3.3.2.2.1-9　外国人 PA 患者における投与日別血漿中アンモニア濃度の箱ひげ図
－有効性解析対象集団－［図中の線：血漿中アンモニア濃度 60 μmol/L
（第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.3.2 から引用）］

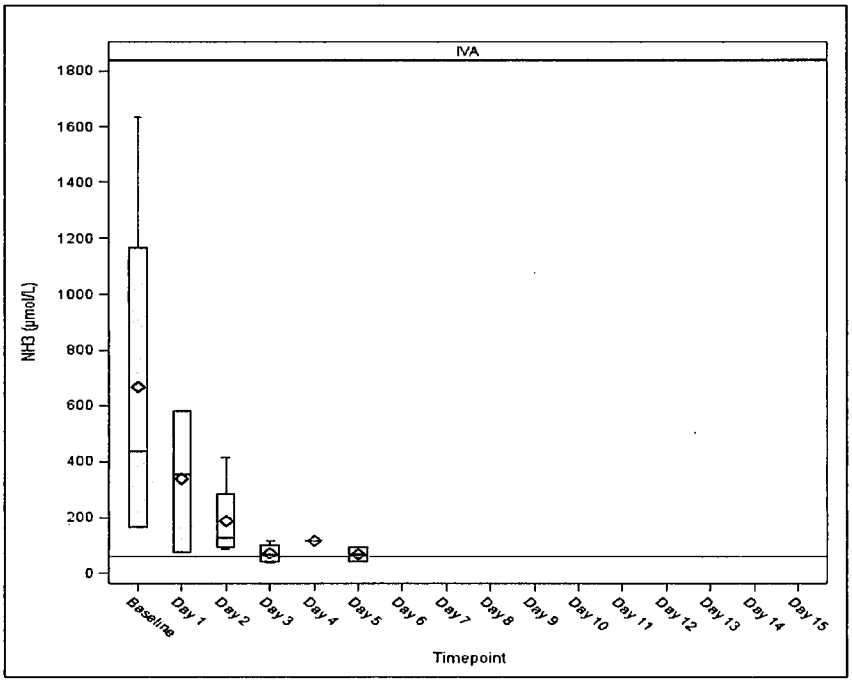


図 2.7.3.3.2.2.1-10　外国人 IVA 患者における投与日別血漿中アンモニア濃度の箱ひげ図
－有効性解析対象集団－［図中の線：血漿中アンモニア濃度 60 μmol/L
（第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.3.2 から引用）］

次に、有機酸代謝異常症・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）を表 2.7.3.3.2.2.1-4 に、診断分類別血漿中アンモニア濃度の正常範囲への初回到達累積率曲線を図 2.7.3.3.2.2.1-11 に示した。

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

表 2.7.3.3.2.2.1-4 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	MMA	PA	
	N=4	N=25	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%)
1 day	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)	2 (4.8%)
]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 から改変]

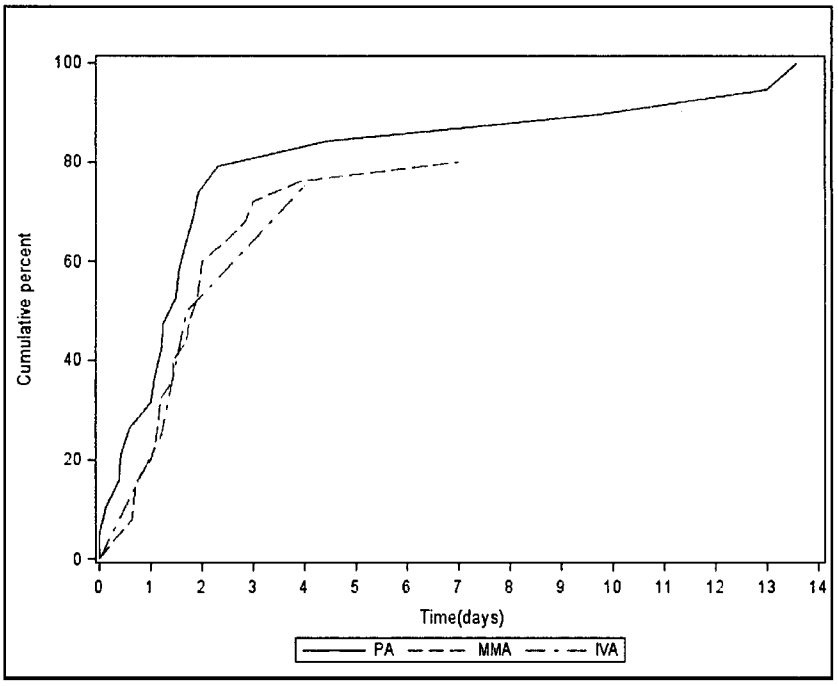


図 2.7.3.3.2.2.1-11 外国人有機酸代謝異常症患者における初回投与後の診断分類別血漿中アンモニア濃度の正常範囲への初回到達累積率ー時間曲線

[第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.5.5 から引用]

(2) 用量カテゴリー別血漿中アンモニア濃度

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における 1 日目の用量のカテゴリー別血漿中アンモニア濃度の推移（有効性解析対象集団）を「＜50 mg/kg/日」「50-100 mg/kg/日」「100-250 mg/kg/日」及び「＞250 mg/kg/日」のカテゴリー別に図 2.7.3.3.2.2.1-12 に示した。

投与後の血漿中アンモニア濃度（平均値）は、いずれの用量カテゴリーにおいても、15 日以内に正常範囲に達した。

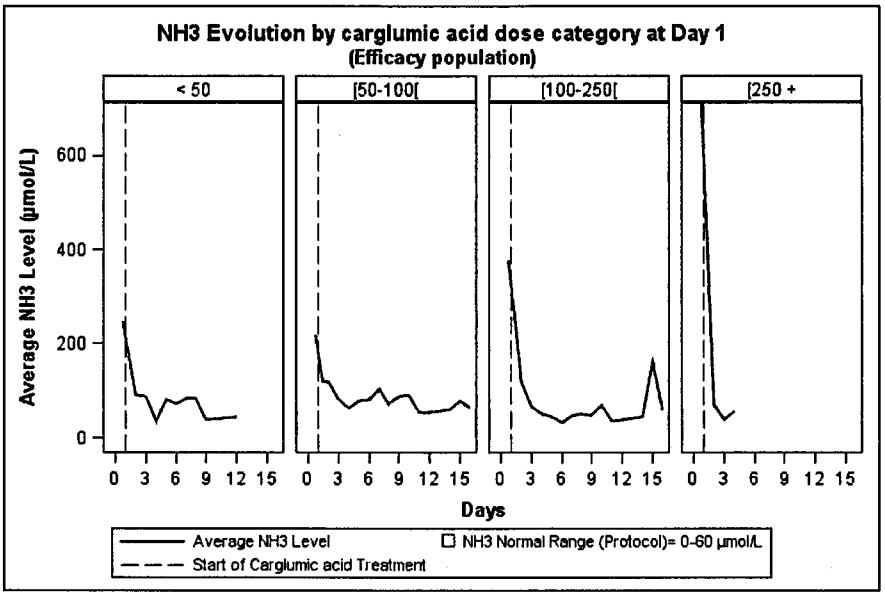


図 2.7.3.3.2.2.1-12 外国人有機酸代謝異常症患者における 1 日目の用量のカテゴリー別血漿中アンモニア濃度の推移－有効性解析対象集団－

[第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.6 から引用]

(3) 有機酸代謝異常症及び診断分類別用量及び血漿中アンモニア濃度

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における平均用量及び平均血漿中アンモニア濃度の推移の関係、及び診断分類別平均用量及び血漿中アンモニア濃度の推移の関係をそれぞれ図 2.7.3.3.2.2.1-13 及び図 2.7.3.3.2.2.1-14 に示した。

有機酸代謝異常症患者における平均用量は投与期間を通じて減少傾向で、平均血漿中アンモニア濃度は著明に減少した。

MMA 患者における平均用量は投与期間を通じて用量は概ね不変で、平均血漿中アンモニア濃度は著明に減少した。

PA 患者における平均用量は投与期間を通じて概ね減少傾向で、平均血漿中アンモニア濃度は著明に減少した。

IVA 患者における平均用量は投与期間を通じて概ね減少傾向で、平均血漿中アンモニア濃度は著明に減少した。

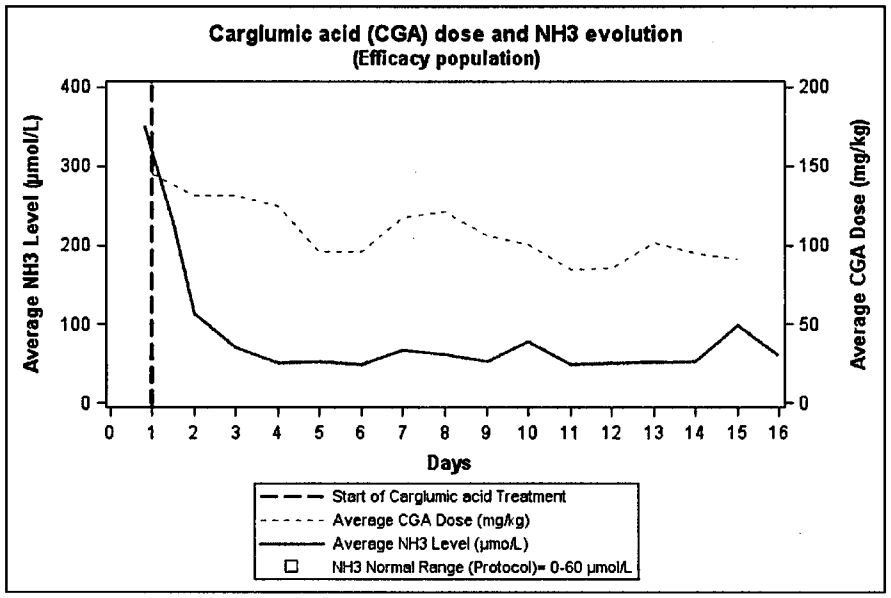


図 2.7.3.3.2.2.1-13 外国人有機酸代謝異常症患者における平均用量及び平均血漿中アンモニア濃度の推移－有効性解析対象集団－［第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.7.1 から引用］

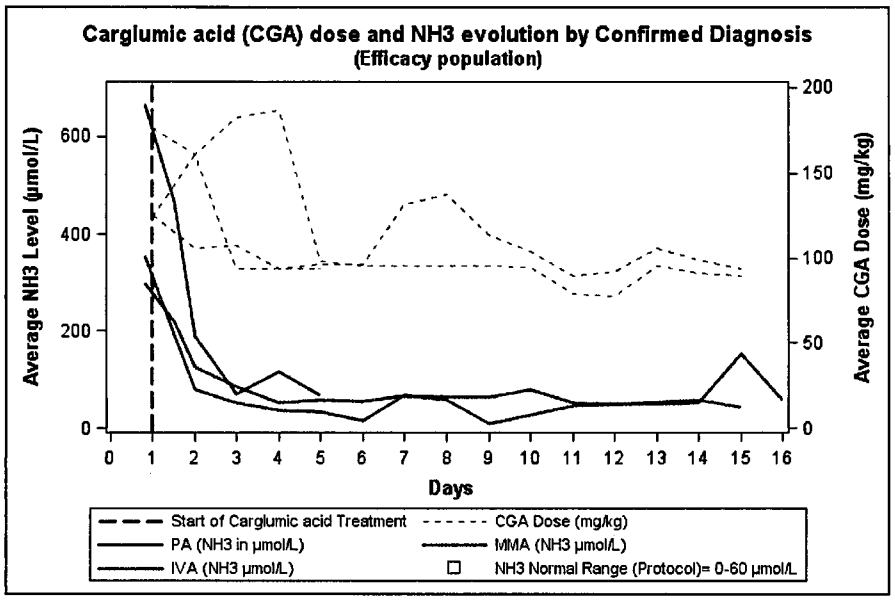


図 2.7.3.3.2.2.1-14 外国人有機酸代謝異常症患者における診断分類別平均用量及び血漿中アンモニア濃度の推移－有効性解析対象集団－［第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.7.2 から引用］

2.7.3.3.2.2.2 血漿中アミノ酸濃度

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では、血漿中アミノ酸濃度の推移を検討した（**第 5.3.5.4.2 項 Table 14.2.4.1 参照**）

投与前値及び最終評価時の血漿アミノ酸濃度（アルギニン、シトルリン、遊離カルニチン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、オルニチン、プロピオニルカルニチン、スレオニン、総カルチニン、チロシン、バリン及び α-アラニン）については、データのバラつきが大きく、また最終評価時の検査項目（総カルニチン）の例数がわずか 1 例であったため、厳密な評価はできなかったが、グルタミン酸で高値から正常値、及び正常値から低値への著明な低下が認められた。また、α-アラニンの上昇傾向が認められたが、他の項目では概ね緩やかな低下が認められた。

2.7.3.3.2.2.3 血漿中・尿中有機酸濃度

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における診断分類別尿中有機酸濃度の要約統計量（有効性解析対象集団）を**表** 2.7.3.3.2.2.3 に示した。

血漿中有機酸濃度に関しては、利用可能なデータが不十分であり解析できなかった。

尿中有機酸濃度に関しては、MMA 患者では投与後の尿中メチルマロン酸濃度の減少傾向が、PA 患者では尿中プロピオン酸濃度の減少傾向が認められた。IVA 患者では利用可能なデータが少なく解析できなかった。

表 2.7.3.3.2.2.3 外国人有機酸代謝異常症患者における診断分類別
尿中有機酸濃度の要約統計量－有効性解析対象集団－

	IVA		MMA		PA		All	
	Baseline	EndPoint	Baseline	EndPoint	Baseline	EndPoint	Baseline	EndPoint
Isovaleric acid								
Result								
N	2	1	10	2	7	0	19	3
Mean (SD)	1015.0 (403.05)	1063.0 (-)	84.7 (161.33)	0.0 (0.00)	10.4 (18.18)	- (-)	155.3 (339.4)	354.3 (613.7)
Median	1015.0	1063.0	4.5	0.0	0.0	-	2.0	0.0
Q1 - Q3	730.0 - 1300.0	1063.0 - 1063.0	0.0 - 109.0	0.0 - 0.0	0.0 - 25.0	- - -	0.0 - 109.0	0.0 - 1063.0
Range	730.0 - 1300.0	1063.0 - 1063.0	0.0 - 519.0	0.0 - 0.0	0.0 - 46.0	- - -	0.0 - 1300.0	0.0 - 1063.0
Normal Range Indicator								
ABNORMAL	2 (100.0%)	1 (100.0%)	5 (50.0%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)	0 -	10 (52.6%)	1 (33.3%)
NORMAL	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (50.0%)	2 (100.0%)	4 (57.1%)	0 -	9 (47.4%)	2 (66.7%)
Methylmalonic acid								
Result								
N	0	0	21	7	6	0	27	7
Mean (SD)	- (-)	- (-)	8281.7 (9950.43)	3161.8 (2771.20)	0.6 (1.21)	- (-)	6441.4 (9405.9)	3161.8 (2771.2)
Median	-	-	4987.0	1879.0	0.0	-	2824.0	1879.0
Q1 - Q3	- - -	- - -	2053.0 - 8891.0	1080.0 - 5754.0	0.0 - 0.3	- - -	0.4 - 8339.0	1080.0 - 5754.0
Range	- - -	- - -	0.0 - 39425.0	3.9 - 7143.0	0.0 - 3.0	- - -	0.0 - 39425.0	3.9 - 7143.0
Normal Range Indicator								
ABNORMAL	0 -	0 -	20 (95.2%)	7 (100.0%)	2 (33.3%)	0 -	22 (81.5%)	7 (100.0%)
NORMAL	0 -	0 -	1 (4.8%)	0 (0.0%)	4 (66.7%)	0 -	5 (18.5%)	0 (0.0%)
Propionic acid								
Result								
N	0	0	11	1	9	2	20	3
Mean (SD)	- (-)	- (-)	1294.2 (2570.01)	0.0 (-)	1028.3 (1150.67)	68.5 (13.44)	1174.6 (2013.0)	45.7 (40.7)
Median	-	-	128.0	0.0	553.0	68.5	246.0	59.0
Q1 - Q3	- - -	- - -	0.0 - 672.0	0.0 - 0.0	264.0 - 1069.0	59.0 - 78.0	73.5 - 1034.5	0.0 - 78.0
Range	- - -	- - -	0.0 - 6721.9	0.0 - 0.0	97.0 - 3610.0	59.0 - 78.0	0.0 - 6721.9	0.0 - 78.0
Normal Range Indicator								
ABNORMAL	0 -	0 -	7 (63.6%)	0 (0.0%)	9 (100.0%)	2 (100.0%)	16 (80.0%)	2 (66.7%)
NORMAL	0 -	0 -	4 (36.4%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (20.0%)	1 (33.3%)

[第 5.3.5.4-2 項 Table 41 から引用]

2.7.3.3.2.2.4 血漿中重炭酸濃度

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における有機酸代謝異常症及び診断分類別血漿中重炭酸濃度の要約統計量（有効性解析対象集団）をそれぞれ表 2.7.3.3.2.2.4-1 及び表 2.7.3.3.2.2.4-2 に示した。

有機酸代謝異常症患者における投与後の血漿中重炭酸濃度は投与前に比し増加傾向で、MMA、PA 及び IVA 患者における投与後の血漿中重炭酸濃度はいずれも投与前に比し増加傾向であった。

表 2.7.3.3.2.2.4-1 外国人有機酸代謝異常症患者における血漿中重炭酸濃度の要約統計量
－有効性解析対象集団－

	Total (N=48)
Blood biochemistry: Bicarbonate (mmol/L)	
At baseline	
n	35
Mean (SD)	14.7 (7.2)
Median	14.0
Q1 - Q3	7.9 - 20.6
Range	3.0 - 27.4
Missing data	13
At endpoint	
n	20
Mean (SD)	18.4 (6.5)
Median	20.4
Q1 - Q3	14.1 - 23.2
Range	2.7 - 26.7
Missing data	28

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.2.4.1 から改変]

表 2.7.3.3.2.2.4-2 外国人有機酸代謝異常症患者における診断分類別血漿中
重炭酸濃度の要約統計量－有効性解析対象集団－

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
Blood biochemistry: Bicarbonate (mmol/L)			
At baseline			
n	15	17	3
Mean (SD)	18.4 (6.6)	12.0 (6.8)	11.4 (4.5)
Median	19.5	9.6	11.2
Q1 - Q3	14.0 - 23.1	7.0 - 18.0	7.0 - 16.0
Range	3.0 - 27.4	3.0 - 24.2	7.0 - 16.0
Missing data	4	8	1
At endpoint			
n	7	12	1
Mean (SD)	20.5 (4.1)	16.6 (7.2)	26.0 (.)
Median	21.0	17.9	26.0
Q1 - Q3	17.8 - 23.0	13.5 - 22.4	26.0 - 26.0
Range	13.7 - 26.7	2.7 - 25.0	26.0 - 26.0
Missing data	12	13	3

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.2.4.2 から改変]

2.7.3.3.2.2.5 血漿中・尿中ケトン体濃度

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における血液中及び尿中ケトン体濃度の要約統計量（有効性解析対象集団）をそれぞれ表 2.7.3.3.2.2.5-1 及び表 2.7.3.3.2.2.5-2 に示した。

血漿中及び尿中ケトン体濃度については、利用可能なデータが極わずかであったため、評価できなかった。

表 2.7.3.3.2.2.5-1 外国人有機酸代謝異常症患者における血漿中ケトン体濃度の要約統計量
－有効性解析対象集団－

	Total (N=48)
Plasma Ketones (mmol/L)	
At baseline	
n	2
Mean (SD)	1.7 (2.2)
Median	1.7
Q1 - Q3	0.1 - 3.2
Range	0.1 - 3.2
Missing data	46
At endpoint	
n	1
Mean (SD)	3.2 (.)
Median	3.2
Q1 - Q3	3.2 - 3.2
Range	3.2 - 3.2
Missing data	47

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.2.4.1 から改変]

表 2.7.3.3.2.2.5-2 外国人有機酸代謝異常症患者における尿中ケトン体濃度の要約統計量
－有効性解析対象集団－

	Total (N=48)
Urinary Ketones bodies	
Urinary Acetone (g/L)	
At baseline	
n	2
Mean (SD)	0.2 (0.3)
Median	0.2
Q1 - Q3	0.0 - 0.4
Range	0.0 - 0.4
Missing data	46
At endpoint	
n	2
Mean (SD)	0.0 (0.0)
Median	0.0
Q1 - Q3	0.0 - 0.0
Range	0.0 - 0.0
Missing data	46
Urinary Acetoacetic Acid (mmol/mol of creatinine)	
At baseline	
n	5
Mean (SD)	1567.8 (2623.8)
Median	568.0
Q1 - Q3	225.0 - 714.0
Range	92.0 - 6239.9
Missing data	43
At endpoint	
n	1
Mean (SD)	0.0 (.)
Median	0.0
Q1 - Q3	0.0 - 0.0
Range	0.0 - 0.0
Missing data	47

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.2.4.1 から改変]

2.7.3.3.2.2.6 臨床症状及びマーカー

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における有機酸代謝異常症及び診断分類別臨床症状及びマーカー（神経学的状態、精神医学的状態、精神運動学的状態、肝臓の状態及び呼吸器の状態）をそれぞれ表 2.7.3.3.2.2.6-1 及び表 2.7.3.3.2.2.6-2 に示した。

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

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

2.7.3 臨床的有効性

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

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

表 2.7.3.3.2.2.6-1 外国人有機酸代謝異常症患者における臨床症状及びマーカーの要約
－有効性解析対象集団－

Reference unit: Episode	Period	
	Baseline	End Point
CLINICAL SYMPTOMS	N=48	N=30
None	0	8
Poor sucking	26	9
Vomiting	24	7
Muscle hypotonia	28	13
Abnormal movements	10	4
Hypothermia	10	1
Lethargy	27	7
Hyperventilation	17	4
Coma	8	1
Apnoea	4	2
Cerebral oedema	3	0
Seizures	6	1
Recurrent ketoacidosis	11	0
Psychiatric symptoms	1	0
Other	21	10
NEUROLOGICAL STATUS	N=46	N=25
Symptoms		
Normal	6	13
Migraine-like headache	1	0
Somnolence	31	7
Ataxia	1	1
Visual impairment	4	1
Speech problems	2	2
Confusion, disorientation	4	2
Other	14	5
PSYCHIATRIC STATUS	N=41	N=29
Symptoms		
Normal	27	25
Hyperactivity	1	0
Irritability	8	2
Nocturnal restlessness	2	0
Other	4	2
PSYCHOMOTOR STATUS	N=40	N=27
Symptoms		
Normal	27	17
Affected	13	8
HEPATIC STATUS	N=48	N=32
Symptoms		
Normal	36	27
Abnormal	12	5
RESPIRATORY STATUS	N=48	N=31
Symptoms		
Normal	28	26
Abnormal	20	5

[第 5.3.5.4-2 項 Table 49 から引用]

Reference unit: Episode	IVA		MMA		PA	
	Baseline	End Point	Baseline	End Point	Baseline	End Point
CLINICAL SYMPTOMS	N=4	N=1	N=25	N=15	N=19	N=14
Symptoms						
None	0	0	0	3	0	5
Poor sucking	2	0	14	7	10	2
Vomiting	1	0	12	6	11	1
Muscle hypotonia	2	0	15	9	11	4
Abnormal movements	3	0	5	3	2	1
Hypothermia	2	0	5	0	3	1
Lethargy	0	0	17	5	10	2
Hyperventilation	2	0	11	2	4	2
Coma	0	0	3	0	5	1
Apnoea	0	0	2	1	2	1
Cerebral oedema	1	0	0	0	2	0
Seizures	1	0	3	1	2	0
Recurrent ketoacidosis	0	0	7	0	4	0
Psychiatric symptoms	0	0	0	0	1	0
Other	1	1	10	4	10	5
NEUROLOGICAL STATUS	N=4	N=1	N=23	N=16	N=19	N=13
Symptoms						
Normal	1	1	3	5	2	7
Migraine-like headache	0	0	0	0	1	0
Somnolence	2	0	19	4	10	3
Ataxia	0	0	0	0	1	1
Visual impairment	0	0	2	1	2	0
Speech problems	1	0	0	0	1	2
Confusion, disorientation	0	0	2	1	2	1
Other	0	0	6	2	8	3
PSYCHIATRIC STATUS	N=3	N=1	N=20	N=15	N=18	N=13
Symptoms						
Normal	2	1	15	13	10	11
Hyperactivity	1	0	0	0	0	0
Irritability	1	0	4	1	3	1
Nocturnal restlessness	0	0	0	0	2	0
Other	0	0	1	1	3	1
PSYCHOMOTOR STATUS	N=4	N=1	N=20	N=12	N=16	N=12
Symptoms						
Normal	4	1	15	9	8	7
Affected	0	0	5	3	8	5
HEPATIC STATUS	N=4	N=2	N=25	N=16	N=19	N=14
Symptoms						
Normal	2	1	18	13	16	13
Abnormal	2	1	7	3	3	1
RESPIRATORY STATUS	N=4	N=1	N=25	N=16	N=19	N=14
Symptoms						
Normal	2	1	14	12	12	13
Abnormal	2	0	11	4	7	1

表 2.7.3.3.2.2.6-2 外国人有機酸代謝異常症患者における診断分類別臨床症状及びマーカーの要約－有効性解析対象集団－

[第 5.3.5.4-2 項 Table 50 から引用]

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

1) 内因性要因（新生児・非新生児）

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における新生児・非新生児別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 2.7.3.3.3-1 に、新生児・非新生児別血漿中アンモニア濃度の推移図（有効性解析対象集団）を図 2.7.3.3.3-1 に、新生児・非新生児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）を表 2.7.3.3.3-2 に示した。

新生児における血漿中アンモニア濃度（以下、平均値±標準偏差）は、投与前値では 468.3±365.3 μmol/L、最終評価時では 60.7±36.5 μmol/L と著明に減少した。また、血漿中アンモニア濃度のカテゴリー別症例数は、投与前では全例（29 例）ともに「＞60 μmol/L」であったが、最終評価時では、「≦60 μmol/L」が 18 例（62.1%）、「＞60 μmol/L」が 11 例（37.9%）であった。

非新生児における血漿中アンモニア濃度（以下、平均値±標準偏差）は、投与前値では 171.3±75.7 μmol/L、最終評価時では 55.2±21.8 μmol/L と著明に減少した。また、血漿中アンモニア濃度のカテゴリー別症例数は、投与前では全例（19 例）ともに「＞60 μmol/L」であったが、最終評価時では、「≦60 μmol/L」が 12 例（63.2%）、「＞60 μmol/L」が 7 例（36.8%）であった。

表 2.7.3.3.3-1 外国人有機酸代謝異常症患者における新生児・非新生児別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－

Reference unit: Episode	Neonate Status		All
	Neonate	Non Neonate	
	N=29	N=19	N=48
Baseline			
NH_3 Level (µmol/L)			
N	29	19	48
Mean (SD)	468.3 (365.3)	171.3 (75.7)	350.7 (321.3)
Median	328.0	164.0	215.0
Q1 - Q3	213.0 - 570.0	117.0 - 199.0	162.0 - 407.0
Range	96.0 - 1633.0	76.0 - 385.0	76.0 - 1633.0
Normal Range Indicator			
HIGH	29 (100.0%)	19 (100.0%)	48 (100.0%)
NH_3 Category			
60 + µmol/L	29 (100.0%)	19 (100.0%)	48 (100.0%)
End Point			
NH_3 Level (µmol/L)			
N	29	19	48
Mean (SD)	60.7 (36.5)	55.2 (21.8)	58.5 (31.3)
Median	49.0	56.0	52.0
Q1 - Q3	33.0 - 91.0	36.0 - 70.0	33.5 - 74.5
Range	15.0 - 158.0	24.0 - 110.0	15.0 - 158.0
Normal Range Indicator			
HIGH	12 (41.4%)	13 (68.4%)	25 (52.1%)
LOW	2 (6.9%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)
NORMAL	15 (51.7%)	6 (31.6%)	21 (43.8%)
NH_3 Category			
≤ 60 µmol/L	18 (62.1%)	12 (63.2%)	30 (62.5%)
+ 60 µmol/L	11 (37.9%)	7 (36.8%)	18 (37.5%)
Change from baseline to endpoint			
N	29	19	48
Mean (SD)	-407.6 (366.2)	-116.1 (79.7)	-292.2 (321.1)
Median	-286.0	-116.0	-169.0
Q1 - Q3	-536.0 - -147.0	-157.0 - -53.0	-335.0 - -108.0
Range	-1540.0 - -17.0	-302.0 - 24.0	-1540.0 - 24.0
Change (%) from baseline to endpoint			
N	29	19	48
Mean (SD)	-78.0 (22.6)	-59.8 (29.6)	-70.8 (26.8)
Median	-86.7	-70.7	-80.6
Q1 - Q3	-93.5 - -74.9	-80.3 - -40.5	-88.8 - -65.2
Range	-98.3 - -12.3	-87.9 - 27.9	-98.3 - 27.9

[第 5.3.5.4-2 項 Table 33 から引用]

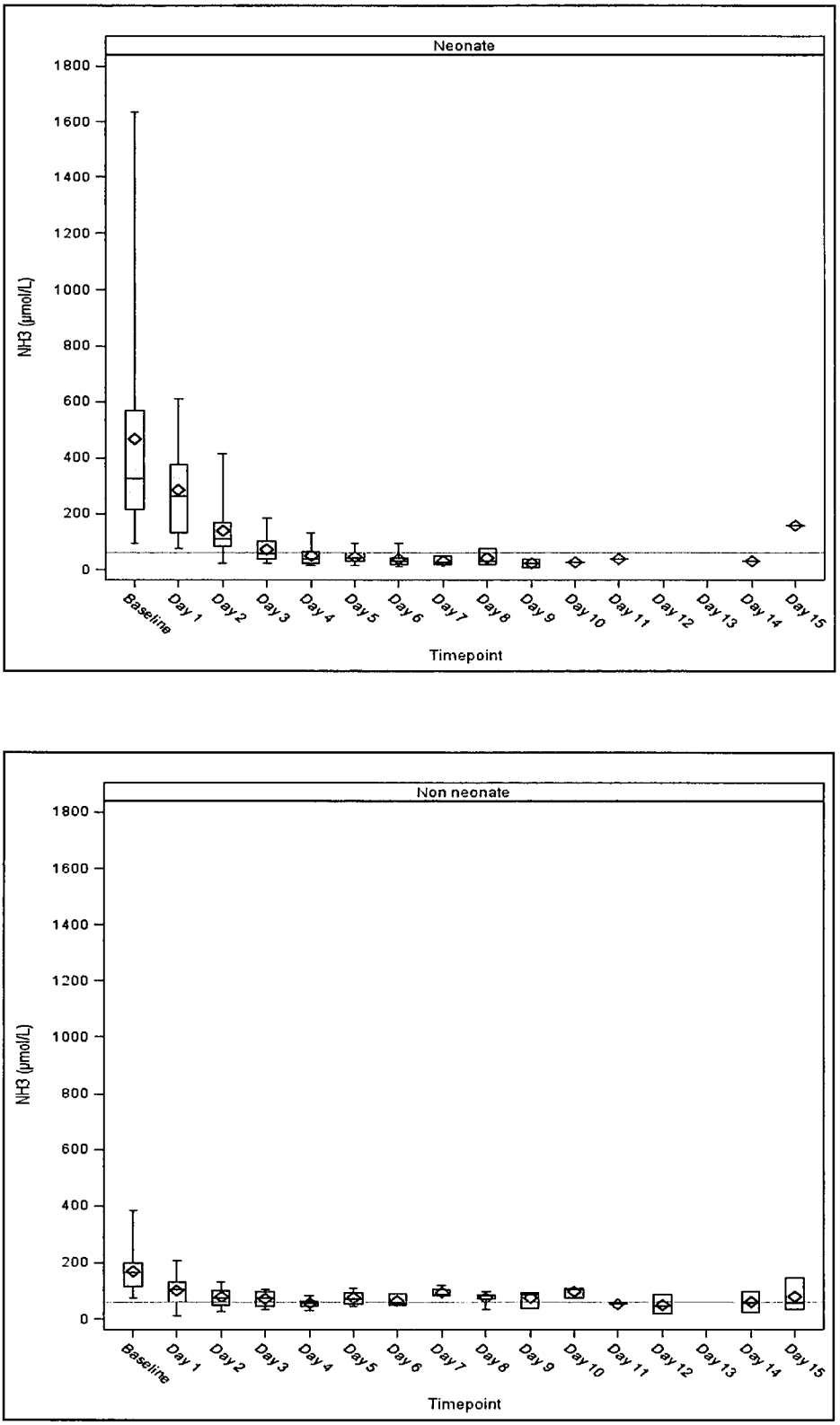


図 2.7.3.3.3-1 外国人有機酸代謝異常症患者における新生児・非新生児別血漿中アンモニア濃度の推移図－有効性解析対象集団－［第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.3.3 から引用］

次に、新生児・非新生児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）を表 2.7.3.3.3-2 に示した。

新生児及び非新生児における血漿中アンモニア濃度の正常範囲への到達時間（以下、平均値±標準偏差）はそれぞれ 2.0±1.4 日及び 3.1±4.3 日であった。

表 2.7.3.3.3-2 外国人有機酸代謝異常症患者における新生児・非新生児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	Neonate Status		All
	Neonate N=29	Non Neonate N=19	N=48
Time to achieve NH_3 level 60 µmol/L or below			
<6 hours	0 (0.0%)	2 (11.1%)	2 (4.8%)
[6-12[hrs	1 (4.2%)	2 (11.1%)	3 (7.1%)
[12-24[hrs	2 (8.3%)	2 (11.1%)	4 (9.5%)
1 day	0 (0.0%)	2 (11.1%)	2 (4.8%)
]24-36[hrs	7 (29.2%)	2 (11.1%)	9 (21.4%)
[36-48[hrs	6 (25.0%)	3 (16.7%)	9 (21.4%)
2 days	2 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)
]48-60[hrs	1 (4.2%)	1 (5.6%)	2 (4.8%)
[60-72[hrs	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
3 days	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
[84-96[hrs	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
4 days	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
]96-108[hrs	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (2.4%)
+5 days	1 (4.2%)	3 (16.7%)	4 (9.5%)
Missing data	5	1	6
Time to achieve NH_3 level 60 µmol/L or below (hours)			
N	24	18	42
Mean (SD)	47.7 (33.8)	73.3 (104.3)	58.7 (72.9)
Median	38.4	28.3	36.5
Q1 - Q3	28.7 - 51.8	14.0 - 59.0	24.0 - 55.5
Range	10.0 - 168.0	0.3 - 325.9	0.3 - 325.9
Time to achieve NH_3 level 60 µmol/L or below (days)			
N	24	18	42
Mean (SD)	2.0 (1.4)	3.1 (4.3)	2.4 (3.0)
Median	1.6	1.2	1.5
Q1 - Q3	1.2 - 2.2	0.6 - 2.5	1.0 - 2.3
Range	0.4 - 7.0	0.0 - 13.6	0.0 - 13.6

[第 5.3.5.4-2 項 Table 37 から引用]

さらに、新生児・非新生児別臨床症状及びマーカー（神経学的状態、精神医学的状態、精神運動学的状態、肝臓の状態及び呼吸器の状態）の要約統計量（有効性解析対象集団）を表 2.7.3.3.3-3 に示した。

新生児・非新生児における投与後の臨床症状、神経学的状態、精神医学的状態、精神運動学的状態、肝臓の状態及び呼吸器の状態はいすれの集団も投与前に比し改善傾向であった。

表 2.7.3.3.3-3 外国人有機酸代謝異常症患者における新生児・非新生児別臨床症状及びマーカーの要約統計量－有効性解析対象集団－

Reference Unit: Episode	Neonate		Non neonate	
	Baseline	End Point	Baseline	End Point
CLINICAL SYMPTOMS	N=29	N=17	N=19	N=13
Symptoms				
None	0	3	0	2
Poor sucking	20	6	6	5
Vomiting	10	4	14	3
Muscle hypotonia	18	9	10	3
Abnormal movements	7	4	3	4
Hypothermia	6	1	4	0
Lethargy	16	4	11	0
Hyperventilation	11	3	6	3
Coma	5	0	3	1
Apnoea	2	1	2	1
Cerebral oedema	3	0	0	1
Seizures	4	1	2	0
Recurrent ketoacidosis	8	0	1	0
Psychiatric symptoms	0	0	0	0
Other	11	7	10	3
NEUROLOGICAL STATUS	N=28	N=14	N=18	N=11
Symptoms				
Normal	4	8	2	5
Migraine-like headache	0	0	1	0
Somnolence	22	4	9	3
Ataxia	0	0	1	1
Visual impairment	2	1	2	0
Speech problems	0	0	2	2
Confusion, disorientation	1	0	3	2
Other	10	2	4	3
PSYCHIATRIC STATUS	N=26	N=16	N=15	N=13
Symptoms				
Normal	18	14	9	11
Hyperactivity	0	0	1	0
Irritability	5	1	3	1
Combativeness	0	0	0	0
Nocturnal restlessness	0	0	2	0
Other	3	0	1	1
PSYCHOMOTOR STATUS	N=24	N=15	N=16	N=10
Symptoms				
Normal	21	13	6	4
Affected	3	2	10	6
HEPATIC STATUS	N=29	N=19	N=19	N=13
Symptoms				
Normal	21	16	15	11
Abnormal	8	3	4	2
RESPIRATORY STATUS	N=29	N=18	N=19	N=13
Symptoms				
Normal	15	15	13	11
Abnormal	14	3	6	2

[第 5.3.5.4-2 項 Table 51 から引用]

2）　外因性要因（アンモニア除去療法）

外国人の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におけるアンモニア除去療法別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 2.7.3.3.3-4** に、アンモニア除去療法別血漿中アンモニア濃度の推移図（有効性解析対象集団）を**図 2.7.3.3.3-2** に示した。

アンモニア除去療法「併用あり」の血漿中アンモニア濃度（以下、平均値±標準偏差）は、投与前値では 466.1±314.6 μmol/L、最終評価時では 55.6±37.2 μmol/L と著明に減少した。また、血漿中アンモニア濃度のカテゴリー別症例数は、投与前では全例（21 例）ともに「＞60 μmol/L」であったが、最終評価時では、「≦60 μmol/L」が 15 例（71.4%）、「＞60 μmol/L」が 6 例（28.6%）であった。

アンモニア除去療法「併用なし」の血漿中アンモニア濃度は、投与前値では 261.0±302.3 μmol/L、最終評価時では 60.8±26.4 μmol/L と著明に減少した。また、血漿中アンモニア濃度のカテゴリー別症例数は、投与前では全例（27 例）ともに「＞60 μmol/L」であったが、最終評価時では、「≦60 μmol/L」が 15 例（55.6%）、「＞60 μmol/L」が 12 例（44.4%）であった。

表 2.7.3.3.3-4 外国人有機酸代謝異常症患者におけるアンモニア除去療法別血漿中アンモニア濃度の要約統計量ー有効性解析対象集団ー

Reference unit: Episode	NH_3 Scavenger Treatments		All
	No	Yes	
	N=27	N=21	N=48
Baseline			
NH_3 Level (µmol/L)			
N	27	21	48
Mean (SD)	261.0 (302.3)	466.1 (314.6)	350.7 (321.3)
Median	184.0	383.0	215.0
Q1 - Q3	140.0 - 292.0	198.0 - 570.0	162.0 - 407.0
Range	76.0 - 1633.0	131.0 - 1200.0	76.0 - 1633.0
Normal Range Indicator			
HIGH	27 (100.0%)	21 (100.0%)	48 (100.0%)
NH_3 Category			
60 + µmol/L	27 (100.0%)	21 (100.0%)	48 (100.0%)
End Point			
NH_3 Level (µmol/L)			
N	27	21	48
Mean (SD)	60.8 (26.4)	55.6 (37.2)	58.5 (31.3)
Median	56.0	38.0	52.0
Q1 - Q3	42.0 - 74.0	30.0 - 75.0	33.5 - 74.5
Range	24.0 - 120.0	15.0 - 158.0	15.0 - 158.0
Normal Range Indicator			
HIGH	17 (63.0%)	8 (38.1%)	25 (52.1%)
LOW	0 (0.0%)	2 (9.5%)	2 (4.2%)
NORMAL	10 (37.0%)	11 (52.4%)	21 (43.8%)
NH_3 Category			
≤ 60 µmol/L	15 (55.6%)	15 (71.4%)	30 (62.5%)
+ 60 µmol/L	12 (44.4%)	6 (28.6%)	18 (37.5%)
Change from baseline to endpoint			
N	27	21	48
Mean (SD)	-200.2 (299.5)	-410.5 (315.4)	-292.2 (321.1)
Median	-123.0	-290.0	-169.0
Q1 - Q3	-175.0 - -84.0	-536.0 - -147.0	-335.0 - -108.0
Range	-1540.0 - 24.0	-1145.0 - -17.0	-1540.0 - 24.0
Change (%) from baseline to endpoint			
N	27	21	48
Mean (SD)	-62.5 (28.5)	-81.4 (20.6)	-70.8 (26.8)
Median	-70.7	-88.4	-80.6
Q1 - Q3	-81.3 - -49.8	-93.5 - -81.0	-88.8 - -65.2
Range	-96.2 - 27.9	-98.3 - -12.3	-98.3 - 27.9

[第 5.3.5.4-2 項 Table 34 から引用]

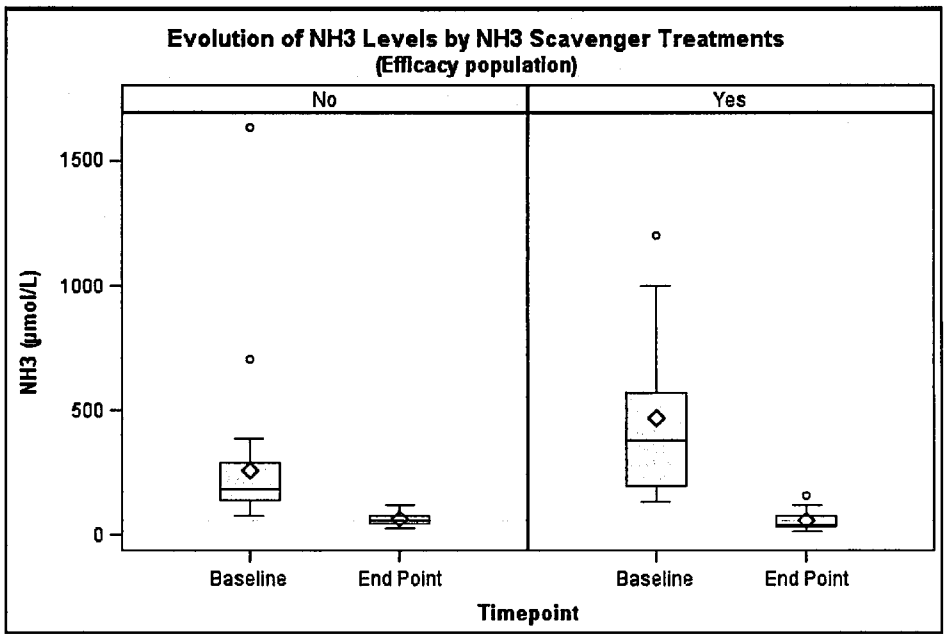


図 2.7.3.3.3-2　外国人有機酸代謝異常症患者におけるアンモニア除去療法別血漿中アンモニア濃度の推移図［第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.1.4 から引用］

次に、アンモニア除去療法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）を表 2.7.3.3.3-5 に示した。

アンモニア除去療法「併用あり」及び「併用なし」の血漿中アンモニア濃度の正常範囲への到達時間（以下、平均値±標準偏差）はそれぞれ 2.0±1.6 日及び 2.8±3.9 日であった。

表 2.7.3.3.3-5 外国人有機酸代謝異常症患者におけるアンモニア除去療法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	NH_3 Scavenger Treatments: No	Yes	All
	N=27	N=21	N=48
Time to achieve NH_3 level 60 µmol/L or below			
<6 hours	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)
[6-12[hrs	2 (9.1%)	1 (5.0%)	3 (7.1%)
[12-24[hrs	1 (4.5%)	3 (15.0%)	4 (9.5%)
1 day	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)
]24-36[hrs	4 (18.2%)	5 (25.0%)	9 (21.4%)
[36-48[hrs	5 (22.7%)	4 (20.0%)	9 (21.4%)
2 days	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)
]48-60[hrs	0 (0.0%)	2 (10.0%)	2 (4.8%)
[60-72[hrs	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (2.4%)
3 days	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (2.4%)
[84-96[hrs	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (2.4%)
4 days	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
]96-108[hrs	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (2.4%)
+5 days	3 (13.6%)	1 (5.0%)	4 (9.5%)
Missing data	5	1	6
Time to achieve NH_3 level 60 µmol/L or below (hours)			
N	22	20	42
Mean (SD)	67.5 (94.2)	49.0 (38.4)	58.7 (72.9)
Median	37.4	36.5	36.5
Q1 - Q3	24.0 - 48.0	26.7 - 63.7	24.0 - 55.5
Range	0.3 - 325.9	10.0 - 168.0	0.3 - 325.9
Time to achieve NH_3 level 60 µmol/L or below (days)			
N	22	20	42
Mean (SD)	2.8 (3.9)	2.0 (1.6)	2.4 (3.0)
Median	1.6	1.5	1.5
Q1 - Q3	1.0 - 2.0	1.1 - 2.7	1.0 - 2.3
Range	0.0 - 13.6	0.4 - 7.0	0.0 - 13.6

[第 5.3.5.4-2 項 Table 38 から引用]

さらに、アンモニア除去療法別臨床症状及びマーカー（神経学的状態、精神医学的状態、精神運動学的状態、肝臓の状態及び呼吸器の状態）を表 2.7.3.3.3-6 に示した。

アンモニア除去療法「併用あり」の投与後の臨床症状、神経学的状態、精神医学的状態、精神運動学的状態、肝臓の状態及び呼吸器の状態は投与前に比し改善傾向であった。

アンモニア除去療法「併用なし」の投与後の臨床症状、神経学的状態、精神医学的状態、精神運動学的状態、肝臓の状態及び呼吸器の状態は投与前に比し改善傾向であった。

表 2.7.3.3.3-6 外国人有機酸代謝異常症患者におけるアンモニア除去療法別臨床症状及びマーカーの要約統計量ー有効性解析対象集団ー

Reference unit: Episode	No		Yes	
	Baseline	End Point	Baseline	End Point
	N=27	N=19	N=21	N=14
CLINICAL SYMPTOMS				
Symptoms				
None	0 (0.0%)	6 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)
Poor sucking	11 (9.2%)	4 (9.5%)	15 (14.6%)	5 (15.6%)
Vomiting	14 (11.7%)	5 (11.9%)	10 (9.7%)	2 (6.3%)
Muscle hypotonia	12 (10.0%)	6 (14.3%)	16 (15.5%)	7 (21.9%)
Abnormal movements	5 (4.2%)	1 (2.4%)	5 (4.9%)	3 (9.4%)
Hypothermia	7 (5.8%)	0 (0.0%)	3 (2.9%)	1 (3.1%)
Lethargy	13 (10.8%)	5 (11.9%)	14 (13.6%)	2 (6.3%)
Hyperventilation	8 (6.7%)	2 (4.8%)	9 (8.7%)	2 (6.3%)
Coma	3 (2.5%)	0 (0.0%)	5 (4.9%)	1 (3.1%)
Apnoea	1 (0.8%)	1 (2.4%)	3 (2.9%)	1 (3.1%)
Cerebral oedema	1 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Seizures	2 (1.7%)	0 (0.0%)	4 (3.9%)	1 (3.1%)
Recurrent ketoacidosis	5 (4.2%)	0 (0.0%)	6 (5.8%)	0 (0.0%)
Psychiatric symptoms	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	37 (30.8%)	12 (28.6%)	11 (10.7%)	5 (15.6%)
NEUROLOGICAL STATUS				
Symptoms				
Normal	5 (16.1%)	9 (45.0%)	1 (2.5%)	5 (38.5%)
Migraine-like headache	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Somnolence	14 (45.2%)	4 (20.0%)	17 (42.5%)	3 (23.1%)
Ataxia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (7.7%)
Visual impairment	3 (9.7%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (7.7%)
Speech problems	1 (3.2%)	1 (5.0%)	1 (2.5%)	1 (7.7%)
Confusion, disorientation	2 (6.5%)	2 (10.0%)	2 (5.0%)	0 (0.0%)
Other	5 (16.1%)	4 (20.0%)	17 (42.5%)	2 (15.4%)
PSYCHIATRIC STATUS				
Symptoms				
Normal	15 (65.2%)	16 (94.1%)	12 (60.0%)	9 (64.3%)
Hyperactivity	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Irritability	3 (13.0%)	1 (5.9%)	5 (25.0%)	1 (7.1%)
Nocturnal restlessness	2 (8.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	2 (8.7%)	0 (0.0%)	3 (15.0%)	4 (28.6%)
PSYCHOMOTOR STATUS				
Symptoms				
Normal	15 (65.2%)	10 (62.5%)	12 (70.6%)	7 (63.6%)
Affected	8 (34.8%)	6 (37.5%)	5 (29.4%)	4 (36.4%)
HEPATIC STATUS				
Symptoms				
Normal	19 (70.4%)	15 (75.0%)	17 (81.0%)	12 (92.3%)
Abnormal	8 (29.6%)	5 (25.0%)	4 (19.0%)	1 (7.7%)
RESPIRATORY STATUS				
Symptoms				
Normal	17 (63.0%)	14 (73.7%)	11 (52.4%)	12 (92.3%)
Abnormal	10 (37.0%)	5 (26.3%)	10 (47.6%)	1 (7.7%)

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.2.5.7 から引用]

日本人の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 において、治験期間中のアンモニア除去療法の追加及び用法・用量の変更はなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

継続中の日本人 NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症患者を対象とした PIII 及び PMCT における用法・用量は、**第 2.7.3.1.3.1 項**に示したとおり、米国添付文書（CARBAGLU August 2013）及び欧州添付文書（CARBAGLU 24/04/2013）を参考に、NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症ともに初回用量として「100 mg/kg/日～250 mg/kg/日」と設定した。なお、米国添付文書及び欧州添付文書における推奨用量・用法は、次に示す外国人 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における結果から設定された。

1) **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、資料番号：5.3.5.4.1 参考資料）**

外国人 NAGS 欠損症患者における患者ごとの初回用量及び最終用量を**表 2.7.3.4-1** に、短期投与時及び長期投与時の 1 日量の推移をそれぞれ図 2.7.3.4-1 及び図 2.7.3.4-2 に、患者ごとの投与時間を通じた用法を**表 2.7.3.4-2** に示した。

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。

1 日量は、短期投与時及び長期投与時のいずれも、初回用量から減量していた。

用法は、投与期間を通じて、ほとんどの患者で 2～4 回であった。

表 2.7.3.4-1 外国人 NAGS 欠損症患者における患者別初回用量及び最終用量

患者番号	用量（mg/kg/日）		患者番号	用量（mg/kg/日）	
	初回	最終		初回	最終
1	325	6	33	144※	6
13	200	20	35	134	57
15	126	12	36	150	16
16	100	14	39	140	47
18	100	16	43	122	13
2	396	16.3	5	254	10
26	182	30	6	211	34
27	244※	48	60	100	20
28	11.3※	10※	61	142	81.1
29	294	5	7	100	40
3	231	25	74	105.3	59
30	40	10			

※総 1 日量から推定、**第 5.3.5.4-1 項** Listing Table 9 を改変

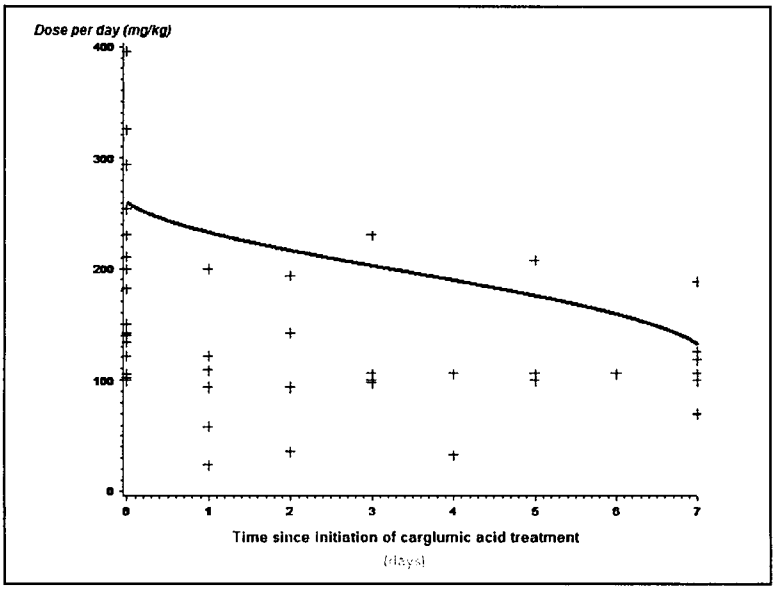


図 2.7.3.4-1 短期投与時の 1 日量の時間推移

[第 5.3.5.4-1 項 Figure 18.a から引用]

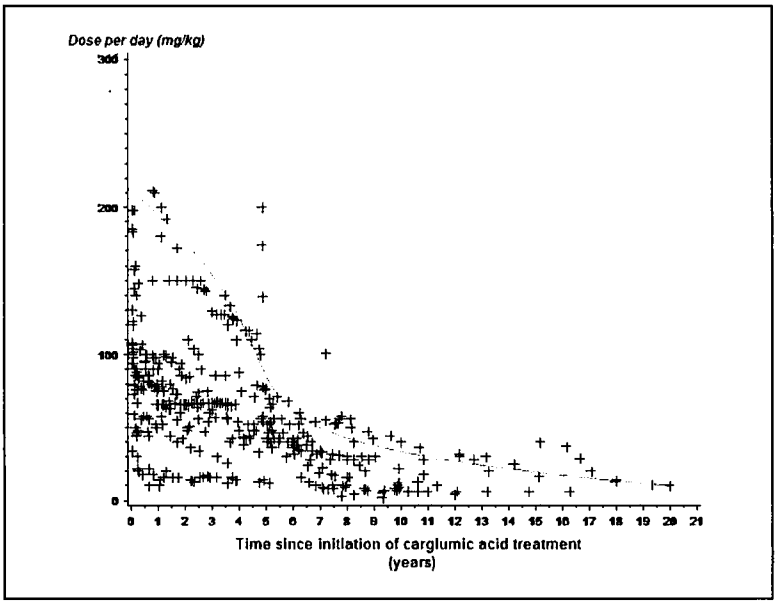


図 2.7.3.4-2 長期投与時の 1 日量の時間推移

[第 5.3.5.4-1 項 Figure 18.b から引用]

表 2.7.3.4-2　外国人 NAGS 欠損症患者における患者別用法

患者番号	用法	患者番号	用法
1	2～3	33	2～3
13	1～4	35	2～4
15	1～4	36	3～4
16	2～4	39	2
18	1～4	43	2～3
2	4	5	2～5
26	2～3	6	3～6
27	2～5	60	2
28	1～3	61	3～4
29	1～4	7	3～4
3	2～5	74	4
30	4		

第 5.3.5.4-1 項 Listing Table 9 を改変

次に、短期投与時及び長期投与時の患者ごとの血漿中アンモニア濃度の推移をそれぞれ図 2.7.3.4-3 及び図 2.7.3.4-4 に示した。

患者ごとの血漿中アンモニア濃度は、短期投与時では著しく高値であった 1 例（＞1400 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 例も投与後 3 日までには正常範囲に達した。

長期投与時では、データ収集期間の最後に代謝不全を発症し、かつ用量が著しく低かった 2 例（それぞれ 2 mg/kg/日及び 9 mg/kg/日）を除き、正常範囲に達していた。

本薬投与後の血漿中アンモニア濃度は、初回用量からの減量とともに、短期投与時では全例で正常範囲に達し、長期投与時ではほとんど患者で正常範囲を維持した。

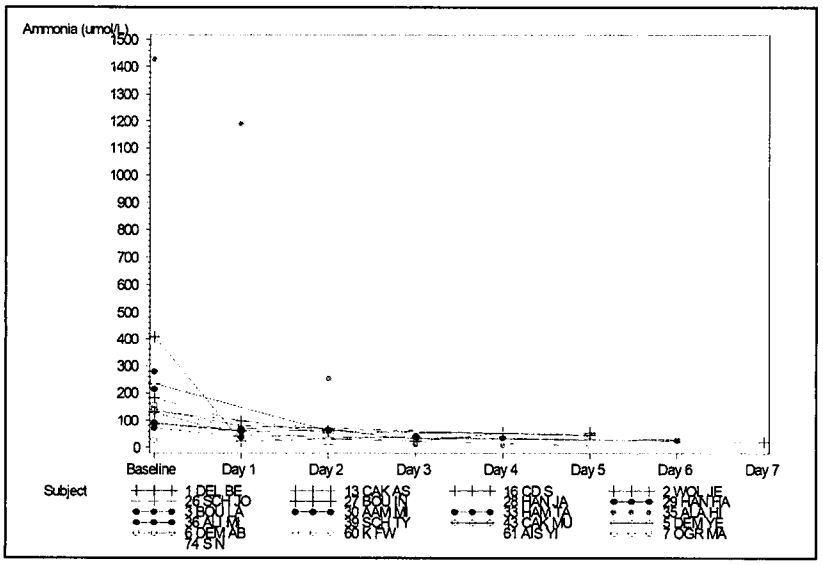


図 2.7.3.4-3 外国人 NAGS 欠損症患者における患者ごとの短期投与時の血漿中アンモニア濃度の推移［第 5.3.5.4-1 項 Figure 9.a から引用］

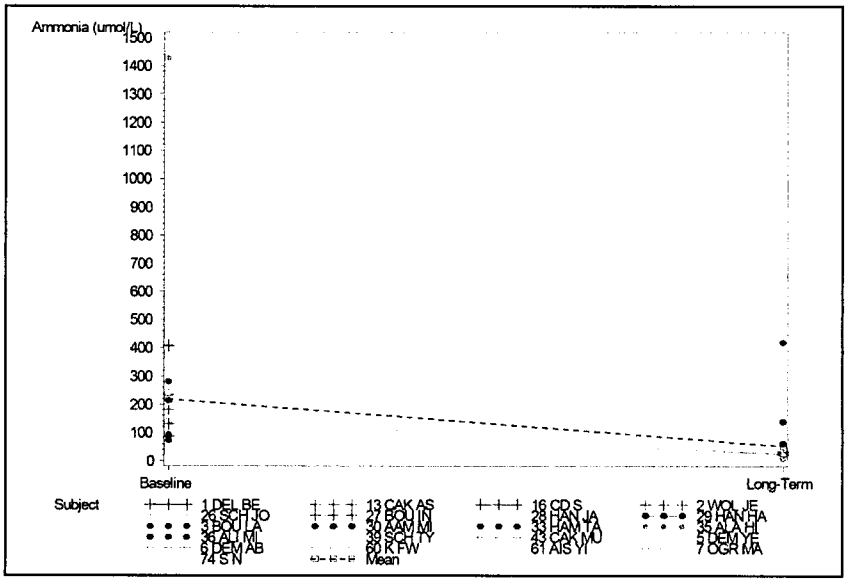


図 2.7.3.4-4 外国人 NAGS 欠損症患者における患者ごとの長期投与時の血漿中アンモニア濃度の推移［第 5.3.5.4-1 項 Figure 9.b から引用］

2) 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、資料番号：5.3.5.4.2 参考資料）

(1) 外国人有機酸代謝異常症患者における用量及び血漿中アンモニア濃度の関係

外国人有機酸代謝異常症患者における用量の要約統計量（有効性解析対象集団）を**表 2.7.3.4-3** に、初日用量のカテゴリー別分類（有効性解析対象集団）を**図 2.7.3.4-5** に、投与日別 1 日量の箱ひげ図（有効性解析対象集団）を**図 2.7.3.4-6** に、平均用法・用量の推移を**図 2.7.3.4-7** に示した。

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

用量のカテゴリー別例数（割合）は、1 日目では「＜50 mg/kg/日」「50≦、＜100 mg/kg/日」「100≦、＜250 mg/kg/日」及び「≧250 mg/kg/日」がそれぞれ 4 例（8.3%）、12 例（25.0%）、29 例（60.4%）及び 3 例（6.3%）、2 日目ではそれぞれ 4 例（9.1%）、18 例（40.9%）、18 例（40.9%）及び 4 例（9.1%）、3 日目では 5 例（15.2%）、14 例（42.4%）、11 例（33.3%）及び 3 例（9.1%）、4 日目ではそれぞれ 4 例（14.8%）、13 例（48.1%）、8 例（29.6%）及び 2 例（7.4%）、5 日目ではそれぞれ 3 例（14.3%）、10 例（47.6%）、7 例（33.3%）及び 1 例（4.8%）で、15 日目ではそれぞれ 2 例（28.6%）、2 例（28.6%）、3 例（42.9%）及び 0 例であった。

1 日目のカテゴリー別用量の割合は「100≦、＜250 mg/kg/日」が 60.4%と最も高く、2 日目以降の用量は減量傾向で、カテゴリー別症例数も「＜50 mg/kg/日」及び「50≦、＜100 mg/kg/日」の割合が高い傾向であった。

用法は、投与期間を通じて変動があるものの、平均で 2～4 回程度であった。

表 2.7.3.4-3 外国人有機酸代謝異常症患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー

	Total (N=48)
First dose	
First dose (mg/kg)	
n	48
Mean (SD)	96.3 (73.8)
Median	75.5
Q1 - Q3	40.7 - 135.9
Range	13.3 - 303.0
Missing data	0
Dose	
n	48
Below 50 mg/kg	14 (29.2%)
50 to < 100 mg/kg	12 (25.0%)
100 to < 250 mg/kg	20 (41.7%)
250 mg/kg or more	2 (4.2%)
Missing data	0
Treatment day 1	
Daily dose (mg/kg)	
n	48
Mean (SD)	145.3 (130.6)
Median	131.8
Q1 - Q3	66.9 - 185.1
Range	17.9 - 909.1
Missing data	0
Dose	
n	48
Below 50 mg/kg	4 (8.3%)
50 to < 100 mg/kg	12 (25.0%)
100 to < 250 mg/kg	29 (60.4%)
250 mg/kg or more	3 (6.3%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	48
1	20 (41.7%)
2	15 (31.3%)
3	6 (12.5%)
4	6 (12.5%)
5	1 (2.1%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	48
Mean (SD)	2.0 (1.1)
Median	2.0
Q1 - Q3	1.0 - 3.0
Range	1.0 - 5.0
Missing data	0
Treatment day 2	
Daily dose (mg/kg)	
n	44
Mean (SD)	130.9 (140.2)
Median	99.3
Q1 - Q3	71.2 - 132.7
Range	20.0 - 909.1
Missing data	0
Dose	
n	44
Below 50 mg/kg	4 (9.1%)
50 to < 100 mg/kg	18 (40.9%)
100 to < 250 mg/kg	18 (40.9%)
250 mg/kg or more	4 (9.1%)
Missing data	0

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.1 から引用]

表 2.7.3.4-3 外国人有機酸代謝異常症患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	Total (N=48)
Number of doses per day	
n	44
1	5 (11.4%)
2	14 (31.8%)
3	11 (25.0%)
4	14 (31.8%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	44
Mean (SD)	2.8 (1.0)
Median	3.0
Q1 - Q3	2.0 - 4.0
Range	1.0 - 4.0
Missing data	0
Treatment day 3	
Daily dose (mg/kg)	
n	33
Mean (SD)	131.6 (158.6)
Median	92.0
Q1 - Q3	59.9 - 150.0
Range	16.7 - 909.1
Missing data	0
Dose	
n	33
Below 50 mg/kg	5 (15.2%)
50 to < 100 mg/kg	14 (42.4%)
100 to < 250 mg/kg	11 (33.3%)
250 mg/kg or more	3 (9.1%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	33
1	5 (15.2%)
2	7 (21.2%)
3	8 (24.2%)
4	13 (39.4%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	33
Mean (SD)	2.9 (1.1)
Median	3.0
Q1 - Q3	2.0 - 4.0
Range	1.0 - 4.0
Missing data	0
Treatment day 4	
Daily dose (mg/kg)	
n	27
Mean (SD)	124.3 (166.9)
Median	83.8
Q1 - Q3	50.0 - 150.0
Range	30.2 - 909.1
Missing data	0
Dose	
n	27
Below 50 mg/kg	4 (14.8%)
50 to < 100 mg/kg	13 (48.1%)
100 to < 250 mg/kg	8 (29.6%)
250 mg/kg or more	2 (7.4%)
Missing data	0

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.1 から引用]

表 2.7.3.4-3 外国人有機酸代謝異常症患者における用量の要約統計量 ー有効性解析対象集団ー（続き）

	Total (N=48)
Number of doses per day	
n	27
1	6 (22.2%)
2	2 (7.4%)
3	10 (37.0%)
4	9 (33.3%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	27
Mean (SD)	2.8 (1.1)
Median	3.0
Q1 - Q3	2.0 - 4.0
Range	1.0 - 4.0
Missing data	0
Treatment day 5	
Daily dose (mg/kg)	
n	21
Mean (SD)	96.3 (60.5)
Median	73.2
Q1 - Q3	53.1 - 116.1
Range	37.7 - 262.3
Missing data	0
Dose	
n	21
Below 50 mg/kg	3 (14.3%)
50 to < 100 mg/kg	10 (47.6%)
100 to < 250 mg/kg	7 (33.3%)
250 mg/kg or more	1 (4.8%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	21
1	3 (14.3%)
2	3 (14.3%)
3	6 (28.6%)
4	9 (42.9%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	21
Mean (SD)	3.0 (1.1)
Median	3.0
Q1 - Q3	2.0 - 4.0
Range	1.0 - 4.0
Missing data	0
Treatment day 6	
Daily dose (mg/kg)	
n	13
Mean (SD)	95.8 (70.9)
Median	69.0
Q1 - Q3	43.6 - 107.5
Range	37.2 - 257.2
Missing data	0
Dose	
n	13
Below 50 mg/kg	4 (30.8%)
50 to < 100 mg/kg	5 (38.5%)
100 to < 250 mg/kg	3 (23.1%)
250 mg/kg or more	1 (7.7%)
Missing data	0

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.1 から引用]

表 2.7.3.4-3 外国人有機酸代謝異常症患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	Total (N=48)
Number of doses per day	
n	13
1	1 (7.7%)
2	2 (15.4%)
3	4 (30.8%)
4	6 (46.2%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	13
Mean (SD)	3.2 (1.0)
Median	3.0
Q1 - Q3	3.0 - 4.0
Range	1.0 - 4.0
Missing data	0
Treatment day 7	
Daily dose (mg/kg)	
n	10
Mean (SD)	117.0 (83.9)
Median	79.9
Q1 - Q3	59.9 - 171.8
Range	43.6 - 305.3
Missing data	0
Dose	
n	10
Below 50 mg/kg	1 (10.0%)
50 to < 100 mg/kg	5 (50.0%)
100 to < 250 mg/kg	3 (30.0%)
250 mg/kg or more	1 (10.0%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	10
2	1 (10.0%)
3	3 (30.0%)
4	6 (60.0%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	10
Mean (SD)	3.5 (0.7)
Median	4.0
Q1 - Q3	3.0 - 4.0
Range	2.0 - 4.0
Missing data	0
Treatment day 8	
Daily dose (mg/kg)	
n	10
Mean (SD)	122.1 (83.4)
Median	90.3
Q1 - Q3	59.9 - 166.7
Range	43.6 - 305.3
Missing data	0
Dose	
n	10
Below 50 mg/kg	1 (10.0%)
50 to < 100 mg/kg	4 (40.0%)
100 to < 250 mg/kg	4 (40.0%)
250 mg/kg or more	1 (10.0%)
Missing data	0

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.1 から引用]

表 2.7.3.4-3 外国人有機酸代謝異常症患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	Total (N=48)
Number of doses per day	
n	10
2	1 (10.0%)
3	2 (20.0%)
4	7 (70.0%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	10
Mean (SD)	3.6 (0.7)
Median	4.0
Q1 - Q3	3.0 - 4.0
Range	2.0 - 4.0
Missing data	0
Treatment day 9	
Daily dose (mg/kg)	
n	10
Mean (SD)	106.1 (65.7)
Median	75.9
Q1 - Q3	59.9 - 157.9
Range	43.6 - 226.4
Missing data	0
Dose	
n	10
Below 50 mg/kg	1 (10.0%)
50 to < 100 mg/kg	5 (50.0%)
100 to < 250 mg/kg	4 (40.0%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	10
2	1 (10.0%)
3	4 (40.0%)
4	5 (50.0%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	10
Mean (SD)	3.4 (0.7)
Median	3.5
Q1 - Q3	3.0 - 4.0
Range	2.0 - 4.0
Missing data	0
Treatment day 10	
Daily dose (mg/kg)	
n	10
Mean (SD)	100.4 (51.8)
Median	84.2
Q1 - Q3	59.9 - 150.9
Range	43.6 - 200.0
Missing data	0
Dose	
n	10
Below 50 mg/kg	1 (10.0%)
50 to < 100 mg/kg	5 (50.0%)
100 to < 250 mg/kg	4 (40.0%)
Missing data	0

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.1 から引用]

表 2.7.3.4-3 外国人有機酸代謝異常症患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	Total (N=48)
Number of doses per day	
n	10
2	2 (20.0%)
3	3 (30.0%)
4	5 (50.0%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	10
Mean (SD)	3.3 (0.8)
Median	3.5
Q1 - Q3	3.0 - 4.0
Range	2.0 - 4.0
Missing data	0
Treatment day 11	
Daily dose (mg/kg)	
n	9
Mean (SD)	84.8 (59.8)
Median	59.9
Q1 - Q3	43.6 - 107.5
Range	16.1 - 200.0
Missing data	0
Dose	
n	9
Below 50 mg/kg	3 (33.3%)
50 to < 100 mg/kg	3 (33.3%)
100 to < 250 mg/kg	3 (33.3%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	9
1	1 (11.1%)
2	2 (22.2%)
3	1 (11.1%)
4	5 (55.6%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	9
Mean (SD)	3.1 (1.2)
Median	4.0
Q1 - Q3	2.0 - 4.0
Range	1.0 - 4.0
Missing data	0
Treatment day 12	
Daily dose (mg/kg)	
n	9
Mean (SD)	85.5 (61.2)
Median	83.3
Q1 - Q3	33.2 - 107.5
Range	15.9 - 200.0
Missing data	0
Dose	
n	9
Below 50 mg/kg	3 (33.3%)
50 to < 100 mg/kg	3 (33.3%)
100 to < 250 mg/kg	3 (33.3%)
Missing data	0

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.1 から引用]

表 2.7.3.4-3 外国人有機酸代謝異常症患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	Total (N=48)
Number of doses per day	
n	9
1	1 (11.1%)
2	2 (22.2%)
3	1 (11.1%)
4	5 (55.6%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	9
Mean (SD)	3.1 (1.2)
Median	4.0
Q1 - Q3	2.0 - 4.0
Range	1.0 - 4.0
Missing data	0
Treatment day 13	
Daily dose (mg/kg)	
n	7
Mean (SD)	101.2 (57.4)
Median	84.3
Q1 - Q3	59.9 - 140.5
Range	26.6 - 200.0
Missing data	0
Dose	
n	7
Below 50 mg/kg	1 (14.3%)
50 to < 100 mg/kg	3 (42.9%)
100 to < 250 mg/kg	3 (42.9%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	7
2	1 (14.3%)
3	1 (14.3%)
4	5 (71.4%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	7
Mean (SD)	3.6 (0.8)
Median	4.0
Q1 - Q3	3.0 - 4.0
Range	2.0 - 4.0
Missing data	0
Treatment day 14	
Daily dose (mg/kg)	
n	7
Mean (SD)	95.3 (62.3)
Median	83.3
Q1 - Q3	57.0 - 146.0
Range	13.3 - 200.0
Missing data	0
Dose	
n	7
Below 50 mg/kg	1 (14.3%)
50 to < 100 mg/kg	3 (42.9%)
100 to < 250 mg/kg	3 (42.9%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	7
2	2 (28.6%)
4	5 (71.4%)
Missing data	0

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.1 から引用]

表 2.7.3.4-3 外国人有機酸代謝異常症患者における用量の要約統計量 ー有効性解析対象集団ー（続き）

	Total (N=48)
Number of doses per day	
n	7
Mean (SD)	3.4 (1.0)
Median	4.0
Q1 - Q3	2.0 - 4.0
Range	2.0 - 4.0
Missing data	0
Treatment day 15	
Daily dose (mg/kg)	
n	7
Mean (SD)	91.6 (71.0)
Median	71.7
Q1 - Q3	28.5 - 166.7
Range	6.6 - 200.0
Missing data	0
Dose	
n	7
Below 50 mg/kg	2 (28.6%)
50 to < 100 mg/kg	2 (28.6%)
100 to < 250 mg/kg	3 (42.9%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	7
1	2 (28.6%)
2	1 (14.3%)
4	4 (57.1%)
Missing data	0
Number of doses per day	
n	7
Mean (SD)	2.9 (1.5)
Median	4.0
Q1 - Q3	1.0 - 4.0
Range	1.0 - 4.0
Missing data	0

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.1 から引用]

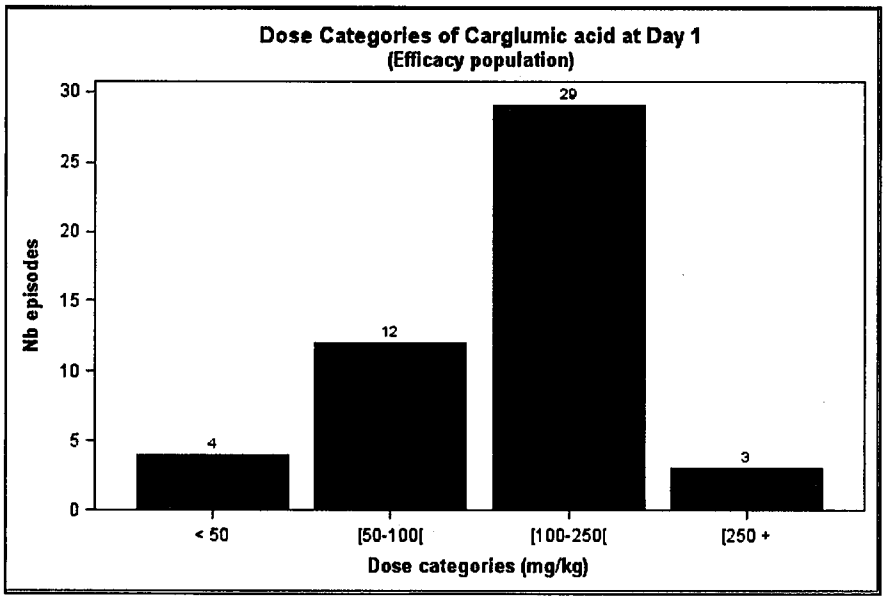


図 2.7.3.4-5 外国人有機酸代謝異常症患者における初日用量のカテゴリー別分類
ー有効性解析対象集団ー [第 5.3.5.4-2 項 Figure 8.5.1 から引用]

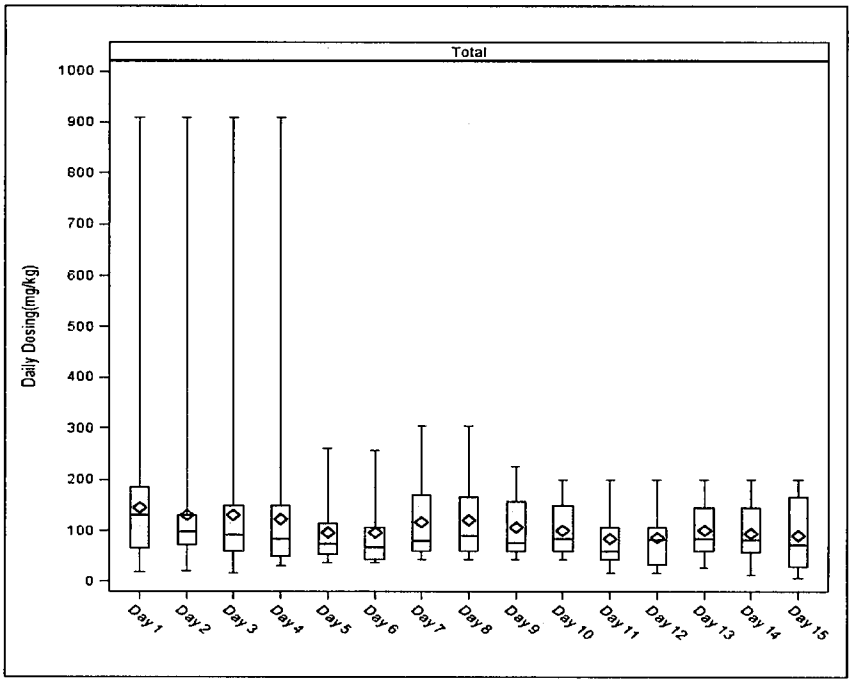


図 2.7.3.4-6 有機酸代謝異常症患者における投与日別 1 日量の箱ひげ図
ー有効性解析対象集団ー
[第 5.3.5.4-2 項 Figure 8.4.1 から引用]

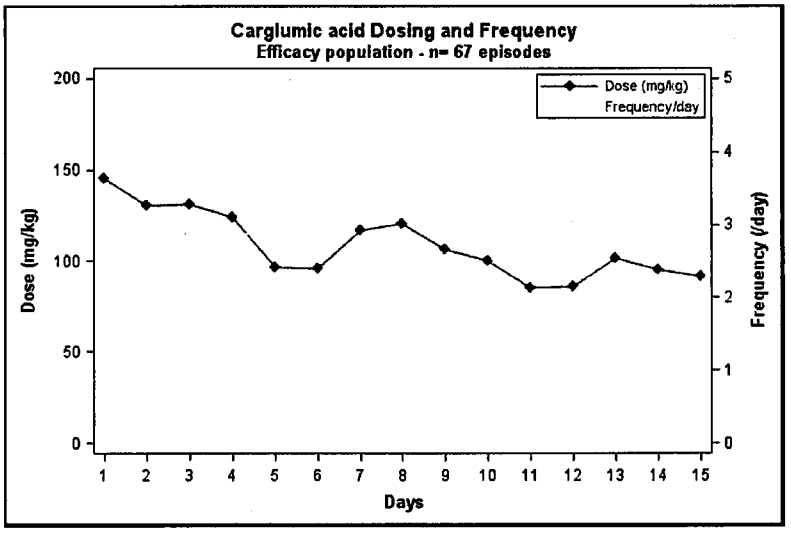


図 2.7.3.4-7 外国人有機酸代謝異常症患者における平均用法・用量の推移
－有効性解析対象集団－［第 5.3.5.4-2 項 Figure 8.7.1 から引用］

次に、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）を**図** 2.7.3.4-8 に、平均用量及び平均血漿中アンモニア濃度の推移（有効性解析対象集団）を**図** 2.7.3.4-9 に示した。

有機酸代謝異常症患者における平均用量は投与期間を通じて減少傾向で、平均血漿中アンモニア濃度は著明に減少した。

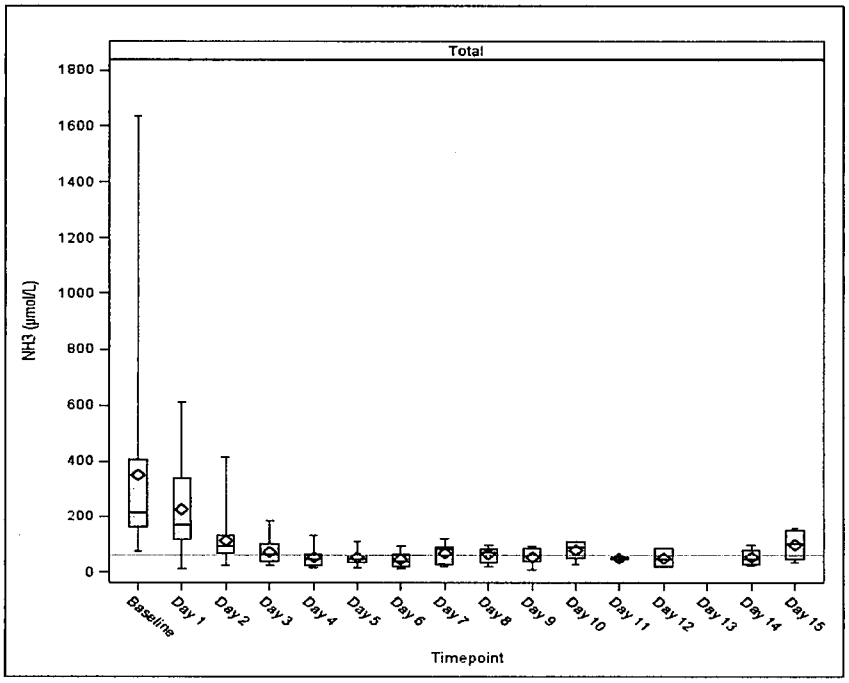


図 2.7.3.4-8 外国人有機酸代謝異常症患者における投与日別血漿中アンモニア濃度の箱ひげ図ー有効性解析対象集団ー［図中の下線：血漿中アンモニア濃度 60 µmol/L（第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.3.1 から引用）］

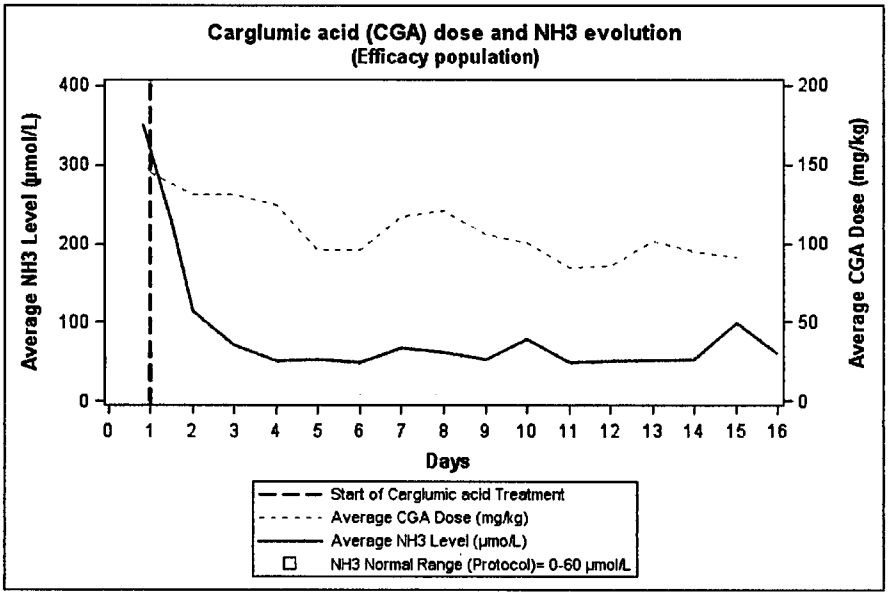


図 2.7.3.4-9 外国人有機酸代謝異常症患者における平均用量及び平均血漿中アンモニア濃度の推移ー有効性解析対象集団ー［第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.7.1 から引用］

(2) 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量及び血漿中アンモニア濃度の関係

外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量（有効性解析対象集団）を表 2.7.3.4-4 に、初日用量のカテゴリー別分類（有効性解析対象集団）を図 2.7.3.4-10 に、投与日別 1 日量の箱ひげ図（有効性解析対象集団）を図 2.7.3.4-11～図 2.7.3.4-13 に、平均用法・用量の推移を図 2.7.3.4-14 に示した。

MMA 患者における投与日別用量（以下、平均値±標準偏差）は、1 日目では 125.2±73.6 mg/kg、2 日目では 105.9±68.4 mg/kg、3 日目では 107.2±84.7 mg/kg、4 日目では 93.2±62.0 mg/kg、5 日目では 96.0±62.8 mg/kg で、15 日目では 93.6±58.5 mg/kg であった。

用量のカテゴリー別例数（割合）は、1 日目では「＜50 mg/kg/日」「50≦、＜100 mg/kg/日」「100≦、＜250 mg/kg/日」及び「≧250 mg/kg/日」がそれぞれ 4 例（16.0%）、6 例（24.0%）、14 例（56.0%）及び 1 例（4.0%）、2 日目では 3 例（12.5%）、11 例（45.8%）、8 例（33.3%）及び 2 例（8.3%）、3 日目ではそれぞれ 3 例（15.0%）、10 例（50.0%）、5 例（25.0%）及び 2 例（10.0%）、4 日目ではそれぞれ 3 例（18.8%）、8 例（50.0%）、4 例（25.0%）及び 1 例（6.3%）、5 日目ではそれぞれ 2 例（15.4%）、6 例（46.2%）、4 例（30.8%）及び 1 例（7.7%）で、15 日目ではそれぞれ 1 例（25.0%）、1 例（25.0%）、2 例（50.0%）及び 0 例であった。

1 日目のカテゴリー別用量の割合は「100≦、＜250 mg/kg/日」が 56.0%と最も高く、2 日目以降の用量は減量傾向で、カテゴリー別例数も「＜50 mg/kg/日」及び「50≦、＜100 mg/kg/日」の割合が高い傾向であった。

用法は、投与時間を通じて変動があるものの、平均で 2～4 回程度であった。

PA 患者における投与日別用量（以下、平均値±標準偏差）は、1 日目では 176.4±187.3 mg/kg、2 日目では 160.8±207.5 mg/kg、3 日目では 182.8±248.7 mg/kg、4 日目では 186.5±275.7 mg/kg、5 日目では 97.8±62.8 mg/kg で、15 日目では 88.8±99.9 mg/kg であった。

1 日目の用量のカテゴリー別例数（割合）は「＜50 mg/kg/日」「50≦、＜100 mg/kg/日」「100≦、＜250 mg/kg/日」及び「≧250 mg/kg/日」がそれぞれ 0 例、5 例（26.3%）、12 例（63.2%）及び 2 例（10.5%）で、MMA と同様、「100≦、＜250 mg/kg/日」の割合が 63.2%と最も高かった。2 日目以降の用量は減量傾向で、カテゴリー別例数も「＜50 mg/kg/日」及び「50≦、＜100 mg/kg/日」の割合が高い傾向であった。

用法は、投与時間を通じて変動があるものの、平均で 2～4 回程度であった。

IVA 患者における投与日別用量（以下、平均値±標準偏差）は、1 日目では 124.0±56.9 mg/kg、2 日目では 161.0±140.0 mg/kg、3 日目では 93.9±79.4 mg/kg、4 日目では 93.9±79.4

mg/kg、5 日目では 93.9±79.4 mg/kg であった。

1 日目の用量のカテゴリー別例数（割合）は「＜50 mg/kg/日」「50≦、＜100 mg/kg/日」「100≦、＜250 mg/kg/日」及び「≧250 mg/kg/日」がそれぞれ 0 例、1 例（25.0%）、3 例（75.0%）及び 0 例で、MMA 及び PA と同様、「100≦、＜250 mg/kg/日」の割合が 75.0%と最も高かった。2 日目以降の用量は減量傾向であった。

用法は、平均で 2 回程度であった。

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
First dose			
First dose (mg/kg)			
n	19	25	4
Mean (SD)	119.5 (83.2)	75.2 (64.9)	99.0 (63.3)
Median	106.0	51.0	81.6
Q1 - Q3	49.3 - 181.8	26.9 - 101.2	50.0 - 147.9
Range	13.3 - 303.0	13.7 - 236.2	50.0 - 182.7
Missing data	0	0	0
Dose			
n	19	25	4
Below 50 mg/kg	5 (26.3%)	9 (36.0%)	0 (0.0%)
50 to < 100 mg/kg	1 (5.3%)	9 (36.0%)	2 (50.0%)
100 to < 250 mg/kg	11 (57.9%)	7 (28.0%)	2 (50.0%)
250 mg/kg or more	2 (10.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Missing data	0	0	0
Treatment day 1			
Daily dose (mg/kg)			
n	19	25	4
Mean (SD)	176.4 (187.3)	125.2 (73.6)	124.0 (56.9)
Median	150.0	107.6	131.6
Q1 - Q3	98.6 - 181.8	50.0 - 200.0	81.6 - 166.3
Range	50.0 - 909.1	17.9 - 259.3	50.0 - 182.7
Missing data	0	0	0
Dose			
n	19	25	4
Below 50 mg/kg	0 (0.0%)	4 (16.0%)	0 (0.0%)
50 to < 100 mg/kg	5 (26.3%)	6 (24.0%)	1 (25.0%)
100 to < 250 mg/kg	12 (63.2%)	14 (56.0%)	3 (75.0%)
250 mg/kg or more	2 (10.5%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Missing data	0	0	0

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
Number of doses per day			
n	19	25	4
1	6 (31.6%)	11 (44.0%)	3 (75.0%)
2	9 (47.4%)	6 (24.0%)	0 (0.0%)
3	2 (10.5%)	3 (12.0%)	1 (25.0%)
4	2 (10.5%)	4 (16.0%)	0 (0.0%)
5	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Missing data	0	0	0
Number of doses per day			
n	19	25	4
Mean (SD)	2.0 (0.9)	2.1 (1.3)	1.5 (1.0)
Median	2.0	2.0	1.0
Q1 - Q3	1.0 - 2.0	1.0 - 3.0	1.0 - 2.0
Range	1.0 - 4.0	1.0 - 5.0	1.0 - 3.0
Missing data	0	0	0
Treatment day 2			
Daily dose (mg/kg)			
n	16	24	4
Mean (SD)	160.8 (207.5)	105.9 (68.4)	161.0 (140.0)
Median	100.0	93.8	131.6
Q1 - Q3	65.4 - 176.3	72.8 - 109.3	69.1 - 252.9
Range	50.0 - 909.1	20.0 - 287.8	25.0 - 355.8
Missing data	0	0	0
Dose			
n	16	24	4
Below 50 mg/kg	0 (0.0%)	3 (12.5%)	1 (25.0%)
50 to < 100 mg/kg	7 (43.8%)	11 (45.8%)	0 (0.0%)
100 to < 250 mg/kg	8 (50.0%)	8 (33.3%)	2 (50.0%)
250 mg/kg or more	1 (6.3%)	2 (8.3%)	1 (25.0%)
Missing data	0	0	0

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
Number of doses per day			
n	16	24	4
1	0 (0.0%)	4 (16.7%)	1 (25.0%)
2	8 (50.0%)	4 (16.7%)	2 (50.0%)
3	3 (18.8%)	7 (29.2%)	1 (25.0%)
4	5 (31.3%)	9 (37.5%)	0 (0.0%)
Missing data	0	0	0
Number of doses per day			
n	16	24	4
Mean (SD)	2.6 (0.9)	2.9 (1.1)	2.0 (0.8)
Median	2.5	3.0	2.0
Q1 - Q3	2.0 - 4.0	2.0 - 4.0	1.5 - 2.5
Range	2.0 - 4.0	1.0 - 4.0	1.0 - 3.0
Missing data	0	0	0
Treatment day 3			
Daily dose (mg/kg)			
n	11	20	2
Mean (SD)	182.8 (248.7)	107.2 (84.7)	93.9 (79.4)
Median	100.0	90.1	93.9
Q1 - Q3	59.9 - 200.0	60.7 - 104.2	37.7 - 150.0
Range	16.7 - 909.1	30.2 - 379.1	37.7 - 150.0
Missing data	0	0	0
Dose			
n	11	20	2
Below 50 mg/kg	1 (9.1%)	3 (15.0%)	1 (50.0%)
50 to < 100 mg/kg	4 (36.4%)	10 (50.0%)	0 (0.0%)
100 to < 250 mg/kg	5 (45.5%)	5 (25.0%)	1 (50.0%)
250 mg/kg or more	1 (9.1%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)
Missing data	0	0	0

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
Number of doses per day			
n	11	20	2
1	1 (9.1%)	3 (15.0%)	1 (50.0%)
2	3 (27.3%)	4 (20.0%)	0 (0.0%)
3	3 (27.3%)	4 (20.0%)	1 (50.0%)
4	4 (36.4%)	9 (45.0%)	0 (0.0%)
Missing data	0	0	0
Number of doses per day			
n	11	20	2
Mean (SD)	2.9 (1.0)	3.0 (1.1)	2.0 (1.4)
Median	3.0	3.0	2.0
Q1 - Q3	2.0 - 4.0	2.0 - 4.0	1.0 - 3.0
Range	1.0 - 4.0	1.0 - 4.0	1.0 - 3.0
Missing data	0	0	0
Treatment day 4			
Daily dose (mg/kg)			
n	9	16	2
Mean (SD)	186.5 (275.7)	93.2 (62.0)	93.9 (79.4)
Median	83.8	78.6	93.9
Q1 - Q3	59.9 - 152.7	50.0 - 107.9	37.7 - 150.0
Range	50.0 - 909.1	30.2 - 255.6	37.7 - 150.0
Missing data	0	0	0
Dose			
n	9	16	2
Below 50 mg/kg	0 (0.0%)	3 (18.8%)	1 (50.0%)
50 to < 100 mg/kg	5 (55.6%)	8 (50.0%)	0 (0.0%)
100 to < 250 mg/kg	3 (33.3%)	4 (25.0%)	1 (50.0%)
250 mg/kg or more	1 (11.1%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)
Missing data	0	0	0

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
Number of doses per day			
n	9	16	2
1	2 (22.2%)	3 (18.8%)	1 (50.0%)
2	1 (11.1%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)
3	2 (22.2%)	7 (43.8%)	1 (50.0%)
4	4 (44.4%)	5 (31.3%)	0 (0.0%)
Missing data	0	0	0
Number of doses per day			
n	9	16	2
Mean (SD)	2.9 (1.3)	2.9 (1.1)	2.0 (1.4)
Median	3.0	3.0	2.0
Q1 - Q3	2.0 - 4.0	2.5 - 4.0	1.0 - 3.0
Range	1.0 - 4.0	1.0 - 4.0	1.0 - 3.0
Missing data	0	0	0
Treatment day 5			
Daily dose (mg/kg)			
n	6	13	2
Mean (SD)	97.8 (62.8)	96.0 (62.8)	93.9 (79.4)
Median	62.2	73.3	93.9
Q1 - Q3	56.7 - 152.7	50.0 - 107.5	37.7 - 150.0
Range	53.1 - 200.0	41.1 - 262.3	37.7 - 150.0
Missing data	0	0	0
Dose			
n	6	13	2
Below 50 mg/kg	0 (0.0%)	2 (15.4%)	1 (50.0%)
50 to < 100 mg/kg	4 (66.7%)	6 (46.2%)	0 (0.0%)
100 to < 250 mg/kg	2 (33.3%)	4 (30.8%)	1 (50.0%)
250 mg/kg or more	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)
Missing data	0	0	0

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
Number of doses per day			
n	6	13	2
1	0 (0.0%)	2 (15.4%)	1 (50.0%)
2	2 (33.3%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)
3	0 (0.0%)	5 (38.5%)	1 (50.0%)
4	4 (66.7%)	5 (38.5%)	0 (0.0%)
Missing data	0	0	0
Number of doses per day			
n	6	13	2
Mean (SD)	3.3 (1.0)	3.0 (1.1)	2.0 (1.4)
Median	4.0	3.0	2.0
Q1 - Q3	2.0 - 4.0	3.0 - 4.0	1.0 - 3.0
Range	2.0 - 4.0	1.0 - 4.0	1.0 - 3.0
Missing data	0	0	0
Treatment day 6			
Daily dose (mg/kg)			
n	4	9	
Mean (SD)	95.5 (70.0)	96.0 (75.5)	
Median	64.4	73.2	
Q1 - Q3	56.5 - 134.5	41.1 - 107.5	
Range	53.1 - 200.0	37.2 - 257.2	
Missing data	0	0	
Dose			
n	4	9	
Below 50 mg/kg	0 (0.0%)	4 (44.4%)	
50 to < 100 mg/kg	3 (75.0%)	2 (22.2%)	
100 to < 250 mg/kg	1 (25.0%)	2 (22.2%)	
250 mg/kg or more	0 (0.0%)	1 (11.1%)	
Missing data	0	0	

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
Number of doses per day			
n	4	9	
1	0 (0.0%)	1 (11.1%)	
2	1 (25.0%)	1 (11.1%)	
3	0 (0.0%)	4 (44.4%)	
4	3 (75.0%)	3 (33.3%)	
Missing data	0	0	
Number of doses per day			
n	4	9	
Mean (SD)	3.5 (1.0)	3.0 (1.0)	
Median	4.0	3.0	
Q1 - Q3	3.0 - 4.0	3.0 - 4.0	
Range	2.0 - 4.0	1.0 - 4.0	
Missing data	0	0	
Treatment day 7			
Daily dose (mg/kg)			
n	4	6	
Mean (SD)	95.5 (70.0)	131.4 (95.4)	
Median	64.4	97.1	
Q1 - Q3	56.5 - 134.5	73.2 - 171.8	
Range	53.1 - 200.0	43.6 - 305.3	
Missing data	0	0	
Dose			
n	4	6	
Below 50 mg/kg	0 (0.0%)	1 (16.7%)	
50 to < 100 mg/kg	3 (75.0%)	2 (33.3%)	
100 to < 250 mg/kg	1 (25.0%)	2 (33.3%)	
250 mg/kg or more	0 (0.0%)	1 (16.7%)	
Missing data	0	0	

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
Number of doses per day			
n	4	6	
2	1 (25.0%)	0 (0.0%)	
3	0 (0.0%)	3 (50.0%)	
4	3 (75.0%)	3 (50.0%)	
Missing data	0	0	
Number of doses per day			
n	4	6	
Mean (SD)	3.5 (1.0)	3.5 (0.5)	
Median	4.0	3.5	
Q1 - Q3	3.0 - 4.0	3.0 - 4.0	
Range	2.0 - 4.0	3.0 - 4.0	
Missing data	0	0	
Treatment day 8			
Daily dose (mg/kg)			
n	4	6	
Mean (SD)	94.9 (70.3)	140.1 (92.6)	
Median	63.3	126.0	
Q1 - Q3	56.5 - 133.3	73.2 - 166.7	
Range	53.1 - 200.0	43.6 - 305.3	
Missing data	0	0	
Dose			
n	4	6	
Below 50 mg/kg	0 (0.0%)	1 (16.7%)	
50 to < 100 mg/kg	3 (75.0%)	1 (16.7%)	
100 to < 250 mg/kg	1 (25.0%)	3 (50.0%)	
250 mg/kg or more	0 (0.0%)	1 (16.7%)	
Missing data	0	0	

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
Number of doses per day			
n	4	6	
2	1 (25.0%)	0 (0.0%)	
3	0 (0.0%)	2 (33.3%)	
4	3 (75.0%)	4 (66.7%)	
Missing data	0	0	
Number of doses per day			
n	4	6	
Mean (SD)	3.5 (1.0)	3.7 (0.5)	
Median	4.0	4.0	
Q1 - Q3	3.0 - 4.0	3.0 - 4.0	
Range	2.0 - 4.0	3.0 - 4.0	
Missing data	0	0	
Treatment day 9			
Daily dose (mg/kg)			
n	4	6	
Mean (SD)	94.9 (70.3)	113.6 (68.1)	
Median	63.3	96.4	
Q1 - Q3	56.5 - 133.3	60.7 - 157.9	
Range	53.1 - 200.0	43.6 - 226.4	
Missing data	0	0	
Dose			
n	4	6	
Below 50 mg/kg	0 (0.0%)	1 (16.7%)	
50 to < 100 mg/kg	3 (75.0%)	2 (33.3%)	
100 to < 250 mg/kg	1 (25.0%)	3 (50.0%)	
Missing data	0	0	

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
Number of doses per day			
n	4	6	
2	1 (25.0%)	0 (0.0%)	
3	0 (0.0%)	4 (66.7%)	
4	3 (75.0%)	2 (33.3%)	
Missing data	0	0	
Number of doses per day			
n	4	6	
Mean (SD)	3.5 (1.0)	3.3 (0.5)	
Median	4.0	3.0	
Q1 - Q3	3.0 - 4.0	3.0 - 4.0	
Range	2.0 - 4.0	3.0 - 4.0	
Missing data	0	0	
Treatment day 10			
Daily dose (mg/kg)			
n	4	6	
Mean (SD)	94.9 (70.3)	104.1 (42.7)	
Median	63.3	96.3	
Q1 - Q3	56.5 - 133.3	83.3 - 150.9	
Range	53.1 - 200.0	43.6 - 153.8	
Missing data	0	0	
Dose			
n	4	6	
Below 50 mg/kg	0 (0.0%)	1 (16.7%)	
50 to < 100 mg/kg	3 (75.0%)	2 (33.3%)	
100 to < 250 mg/kg	1 (25.0%)	3 (50.0%)	
Missing data	0	0	

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
Number of doses per day			
n	4	6	
2	1 (25.0%)	1 (16.7%)	
3	0 (0.0%)	3 (50.0%)	
4	3 (75.0%)	2 (33.3%)	
Missing data	0	0	
Number of doses per day			
n	4	6	
Mean (SD)	3.5 (1.0)	3.2 (0.8)	
Median	4.0	3.0	
Q1 - Q3	3.0 - 4.0	3.0 - 4.0	
Range	2.0 - 4.0	2.0 - 4.0	
Missing data	0	0	
Treatment day 11			
Daily dose (mg/kg)			
n	4	5	
Mean (SD)	79.0 (82.6)	89.4 (44.4)	
Median	49.9	83.3	
Q1 - Q3	28.0 - 129.9	57.1 - 107.5	
Range	16.1 - 200.0	43.6 - 155.6	
Missing data	0	0	
Dose			
n	4	5	
Below 50 mg/kg	2 (50.0%)	1 (20.0%)	
50 to < 100 mg/kg	1 (25.0%)	2 (40.0%)	
100 to < 250 mg/kg	1 (25.0%)	2 (40.0%)	
Missing data	0	0	

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量

ー有効性解析対象集団ー（続き）

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
Number of doses per day			
n	4	5	
1	1 (25.0%)	0 (0.0%)	
2	0 (0.0%)	2 (40.0%)	
3	0 (0.0%)	1 (20.0%)	
4	3 (75.0%)	2 (40.0%)	
Missing data	0	0	
Number of doses per day			
n	4	5	
Mean (SD)	3.3 (1.5)	3.0 (1.0)	
Median	4.0	3.0	
Q1 - Q3	2.5 - 4.0	2.0 - 4.0	
Range	1.0 - 4.0	2.0 - 4.0	
Missing data	0	0	
Treatment day 12			
Daily dose (mg/kg)			
n	4	5	
Mean (SD)	77.2 (83.8)	92.1 (45.8)	
Median	46.5	84.7	
Q1 - Q3	24.5 - 129.9	83.3 - 107.5	
Range	15.9 - 200.0	29.1 - 155.6	
Missing data	0	0	
Dose			
n	4	5	
Below 50 mg/kg	2 (50.0%)	1 (20.0%)	
50 to < 100 mg/kg	1 (25.0%)	2 (40.0%)	
100 to < 250 mg/kg	1 (25.0%)	2 (40.0%)	
Missing data	0	0	

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
Number of doses per day			
n	4	5	
1	1 (25.0%)	0 (0.0%)	
2	0 (0.0%)	2 (40.0%)	
3	0 (0.0%)	1 (20.0%)	
4	3 (75.0%)	2 (40.0%)	
Missing data	0	0	
Number of doses per day			
n	4	5	
Mean (SD)	3.3 (1.5)	3.0 (1.0)	
Median	4.0	3.0	
Q1 - Q3	2.5 - 4.0	2.0 - 4.0	
Range	1.0 - 4.0	2.0 - 4.0	
Missing data	0	0	
Treatment day 13			
Daily dose (mg/kg)			
n	3	4	
Mean (SD)	95.5 (92.0)	105.4 (29.6)	
Median	59.9	95.9	
Q1 - Q3	26.6 - 200.0	83.8 - 127.0	
Range	26.6 - 200.0	83.3 - 146.5	
Missing data	0	0	
Dose			
n	3	4	
Below 50 mg/kg	1 (33.3%)	0 (0.0%)	
50 to < 100 mg/kg	1 (33.3%)	2 (50.0%)	
100 to < 250 mg/kg	1 (33.3%)	2 (50.0%)	
Missing data	0	0	

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
Number of doses per day			
n	3	4	
2	0 (0.0%)	1 (25.0%)	
3	0 (0.0%)	1 (25.0%)	
4	3 (100.0%)	2 (50.0%)	
Missing data	0	0	
Number of doses per day			
n	3	4	
Mean (SD)	4.0 (0.0)	3.3 (1.0)	
Median	4.0	3.5	
Q1 - Q3	4.0 - 4.0	2.5 - 4.0	
Range	4.0 - 4.0	2.0 - 4.0	
Missing data	0	0	
Treatment day 14			
Daily dose (mg/kg)			
n	3	4	
Mean (SD)	91.1 (97.2)	98.5 (37.8)	
Median	59.9	95.4	
Q1 - Q3	13.3 - 200.0	70.2 - 126.9	
Range	13.3 - 200.0	57.0 - 146.0	
Missing data	0	0	
Dose			
n	3	4	
Below 50 mg/kg	1 (33.3%)	0 (0.0%)	
50 to < 100 mg/kg	1 (33.3%)	2 (50.0%)	
100 to < 250 mg/kg	1 (33.3%)	2 (50.0%)	
Missing data	0	0	
Number of doses per day			
n	3	4	
3	0 (0.0%)	2 (50.0%)	
4	3 (100.0%)	2 (50.0%)	
Missing data	0	0	

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	PA (N=19)	MMA (N=35)	IVA (N=4)
Number of doses per day			
n	3	4	
Mean (SD)	4.0 (0.0)	3.0 (1.2)	
Median	4.0	3.0	
Q1 - Q3	4.0 - 4.0	2.0 - 4.0	
Range	4.0 - 4.0	2.0 - 4.0	
Missing data	0	0	
Treatment day 15			
Daily dose (mg/kg)			
n	3	4	
Mean (SD)	58.8 (99.9)	93.6 (58.5)	
Median	56.9	84.6	
Q1 - Q3	6.6 - 200.0	50.1 - 137.1	
Range	6.6 - 200.0	29.5 - 166.7	
Missing data	0	0	
Dose			
n	3	4	
Below 50 mg/kg	1 (33.3%)	1 (25.0%)	
50 to < 100 mg/kg	1 (33.3%)	1 (25.0%)	
100 to < 250 mg/kg	1 (33.3%)	2 (50.0%)	
Missing data	0	0	
Number of doses per day			
n	3	4	
3	0 (0.0%)	2 (50.0%)	
2	1 (33.3%)	0 (0.0%)	
4	2 (66.7%)	2 (50.0%)	
Missing data	0	0	

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

表 2.7.3.4-4 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における用量の要約統計量
ー有効性解析対象集団ー（続き）

	PA (N=19)	MMA (N=25)	IVA (N=4)
Number of doses per day			
n	3	4	
Mean (SD)	3.3 (1.2)	2.5 (1.7)	
Median	4.0	2.5	
Q1 - Q3	2.0 - 4.0	1.0 - 4.0	
Range	2.0 - 4.0	1.0 - 4.0	
Missing data	0	0	

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.2 から引用]

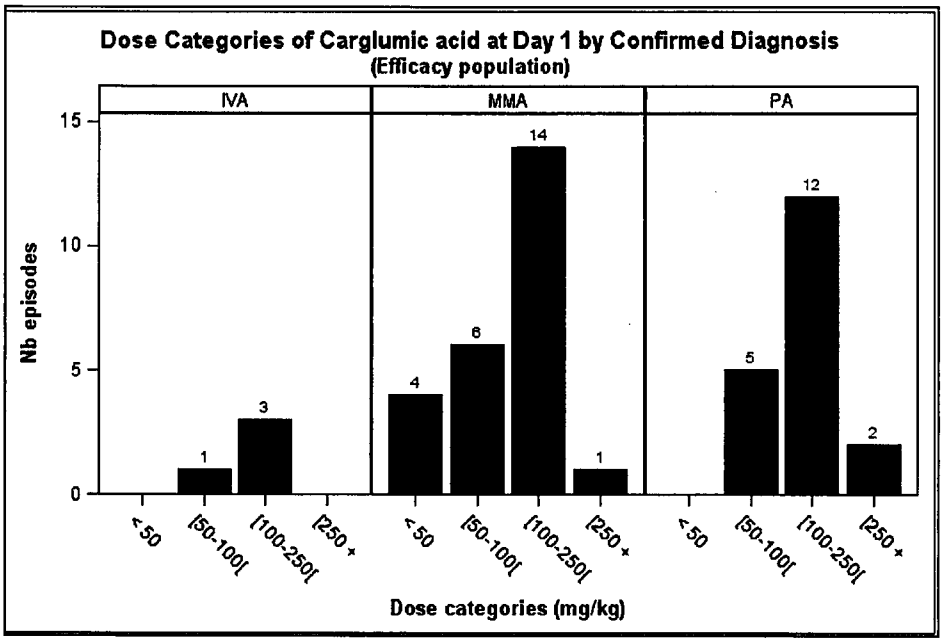


図 2.7.3.4-10 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における初日用量のカテゴリー別分類
ー有効性解析対象集団ー [第 5.3.5.4-2 項 Figure 8.5.2 から引用]

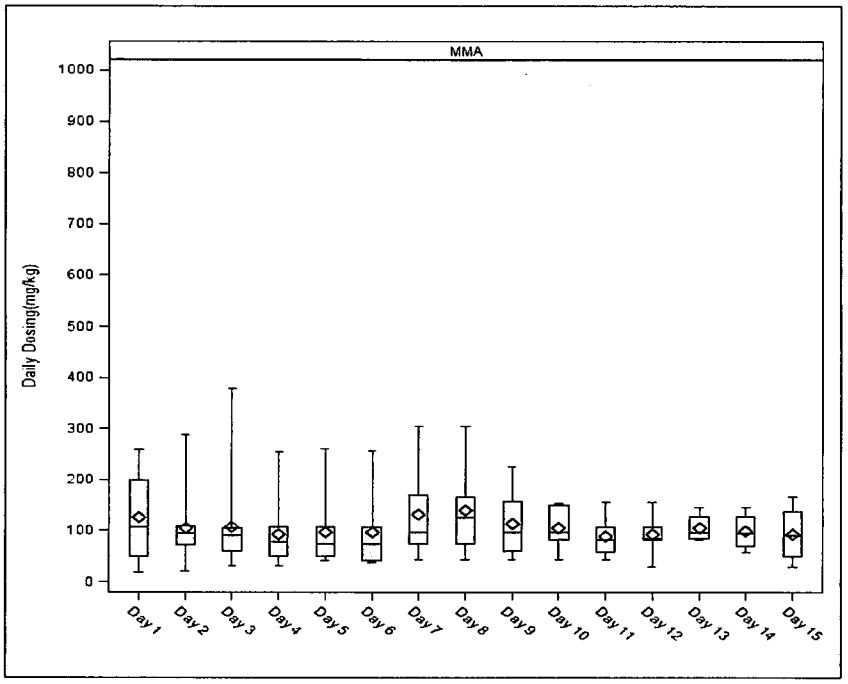


図 2.7.3.4-11 外国人 MMA 患者における投与日別 1 日量の箱ひげ図
ー有効性解析対象集団ー [第 5.3.5.4-2 項 Figure 8.4.2 から引用]

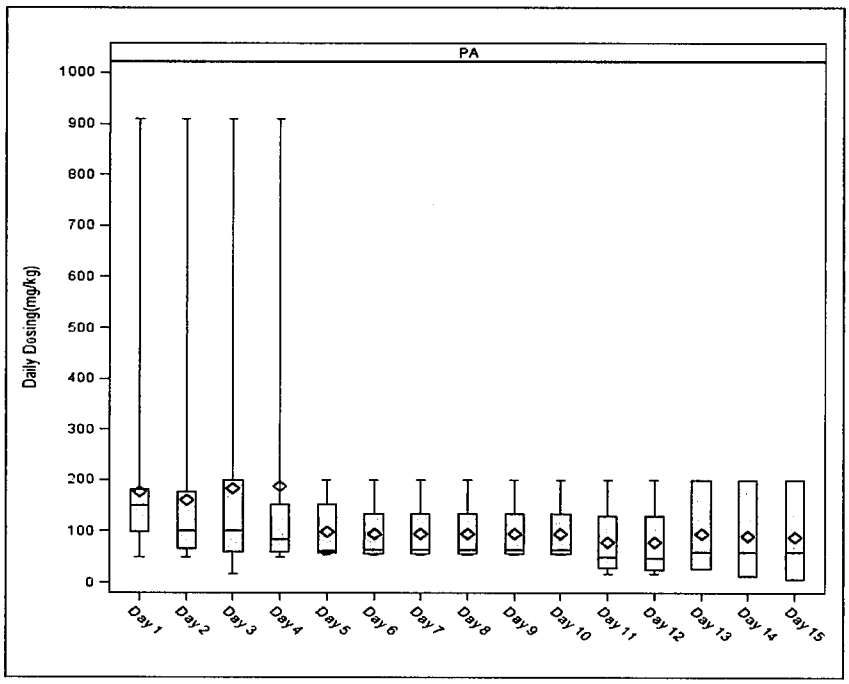


図 2.7.3.4-12　外国人 PA 患者における投与日別 1 日量の箱ひげ図－有効性解析対象集団－

[第 5.3.5.4-2 項 Figure 8.4.2 から引用]

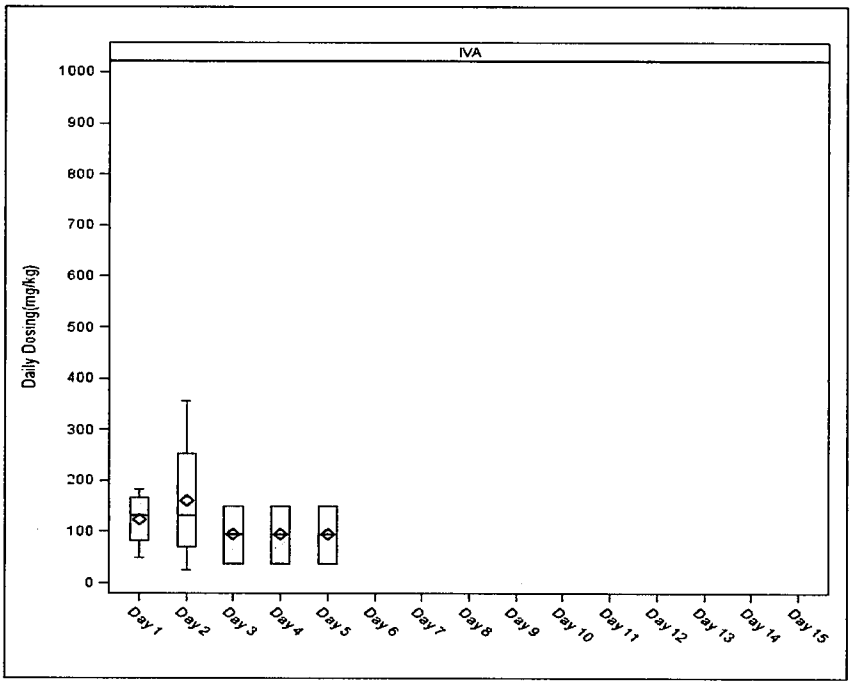


図 2.7.3.4-13　外国人 IVA 患者における投与日別 1 日量の箱ひげ図－有効性解析対象集団－

[第 5.3.5.4-2 項 Figure 8.4.2 から引用]

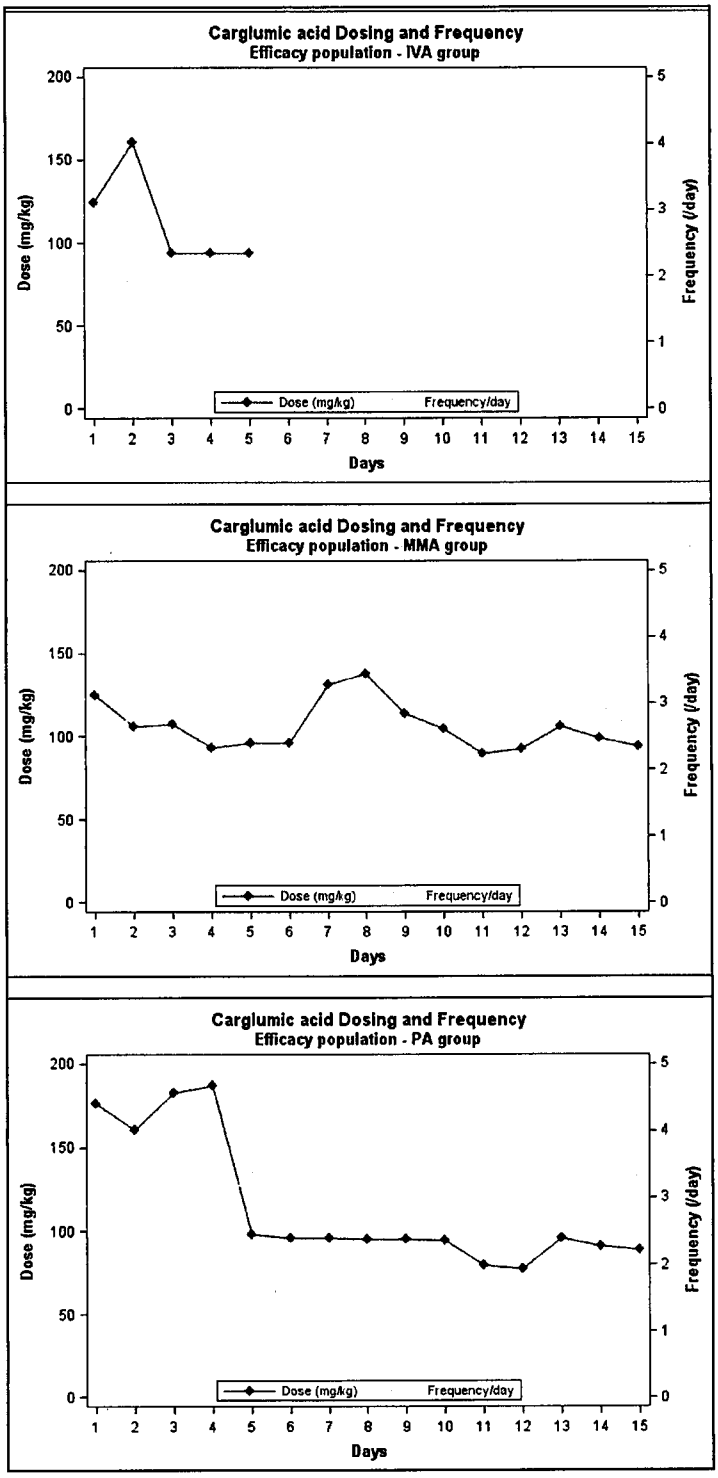


図 2.7.3.4-14 外国人 MMA、PA 及び IVA 患者における平均用法・用量の推移

[第 5.3.5.4-2 項 Figure 8.7.2 から引用]

次に、外国人 MMA、PA 及び IVA 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）を図 2.7.3.4-15～図 2.7.3.4-17 に、平均用量及び平均血漿中アンモニア濃度の推移（有効性解析対象集団）を図 2.7.3.4-18 に示した。

MMA 患者における平均用量は投与期間を通じて概ね不変で、平均血漿中アンモニア濃度は著明に減少した。

PA 患者における平均用量は投与期間を通じて概ね減少傾向で、平均血漿中アンモニア濃度は著明に減少した。

IVA 患者における平均用量は投与期間を通じて概ね減少傾向で、平均血漿中アンモニア濃度は著明に減少した。

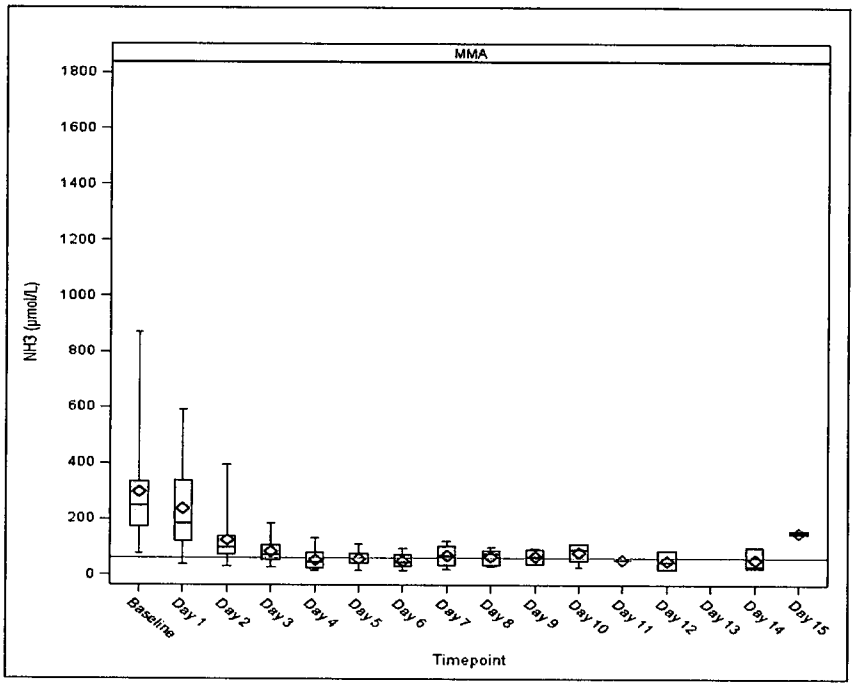


図 2.7.3.4-15 外国人 MMA 患者における投与日別血漿中アンモニア濃度の箱ひげ図
－有効性解析対象集団－［図中の下線：血漿中アンモニア濃度 60 µmol/L
（第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.3.2 から引用）］

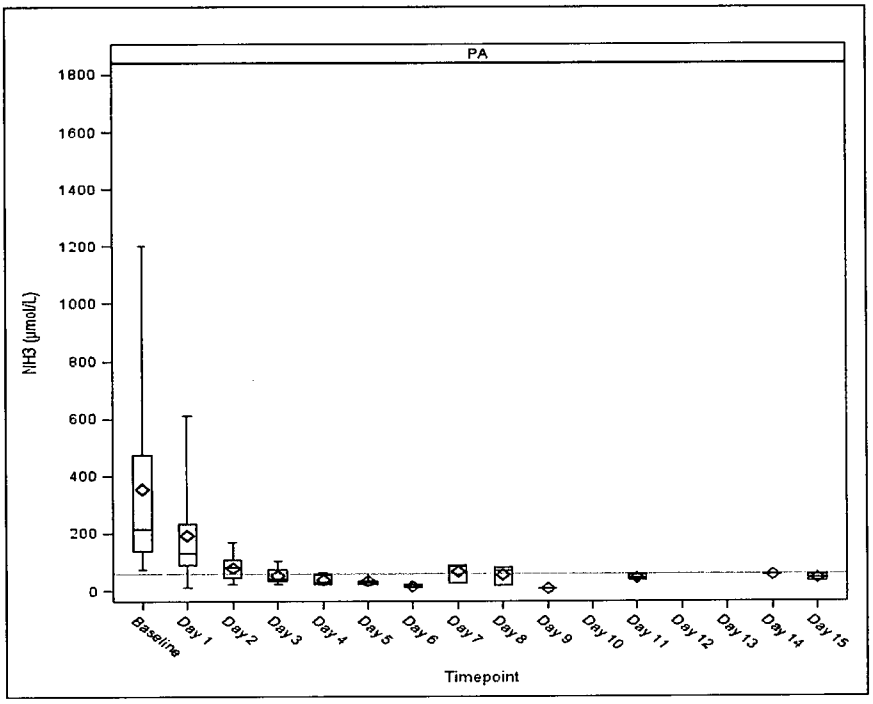


図 2.7.3.4-16 外国人 PA 患者における投与日別血漿中アンモニア濃度の箱ひげ図
－有効性解析対象集団－［図中の下線：血漿中アンモニア濃度 60 µmol/L
（第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.3.2 から引用）］

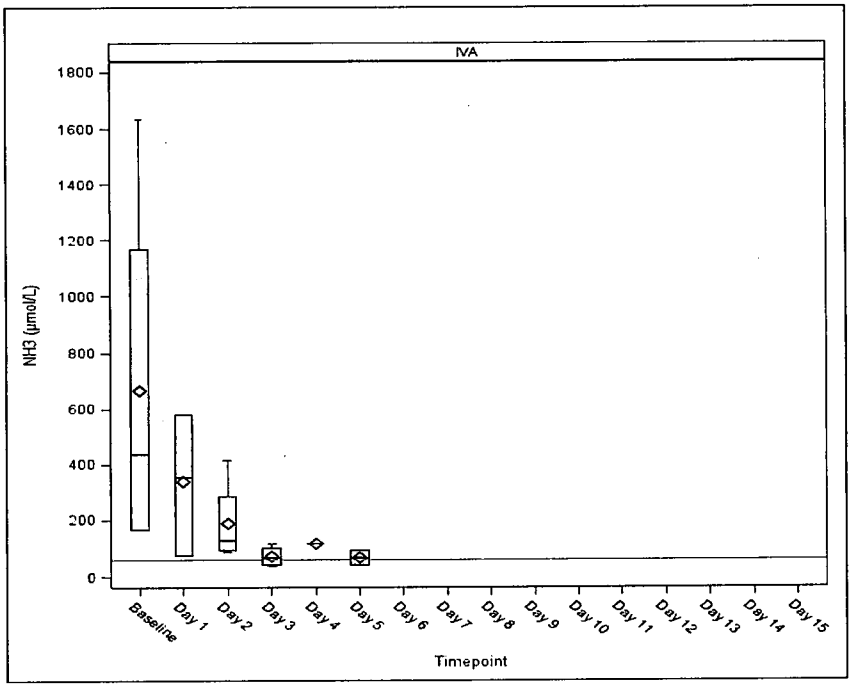


図 2.7.3.4-17 外国人 IVA 患者における投与日別血漿中アンモニア濃度の箱ひげ図
－有効性解析対象集団－［図中の下線：血漿中アンモニア濃度 60 µmol/L
（第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.3.2 から引用）］

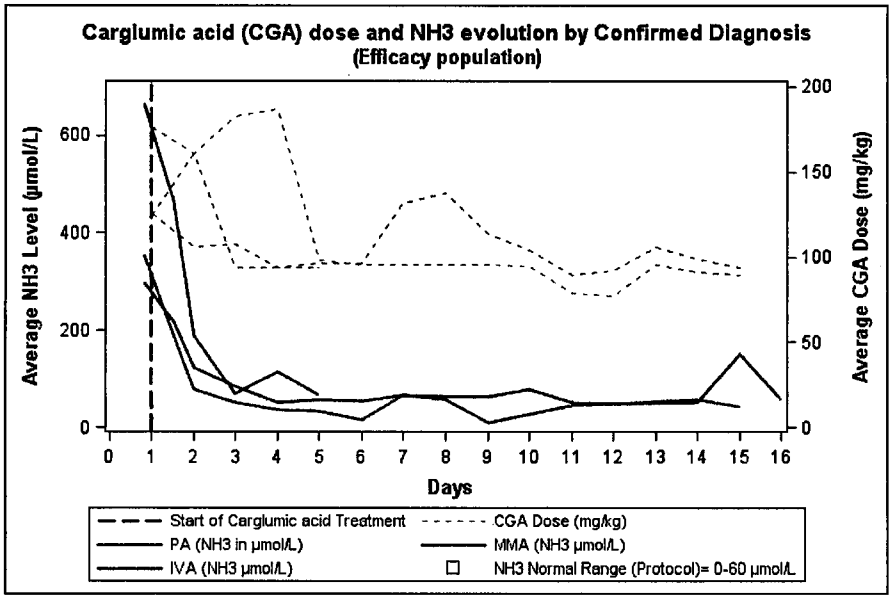


図 2.7.3.4-18 外国人有機酸代謝異常症患者における診断分類別平均用量及び血漿中アンモニア濃度の推移－有効性解析対象集団－ [第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.7.2 から引用]

(3) 外国人有機酸代謝異常症患者における新生児・非新生児別の用量及び血漿中アンモニア濃度の関係

外国人有機酸代謝異常症患者の新生児・非新生児別の初日用量の要約統計量（有効性解析対象集団）を**表** 2.7.3.4-5 に、初日用量のカテゴリー別分類（有効性解析対象集団）を**図** 2.7.3.4-19 に、平均用法・用量の推移（有効性解析対象集団）を**図** 2.7.3.4-20 に、平均用量及び血漿中アンモニア濃度の推移（有効性解析対象集団）を**図** 2.7.3.4-21 に示した。

新生児における初日用量（平均値±標準偏差）は 168.9±155.8 mg/kg であった。

初日用量のカテゴリー別例数（割合）は、「＜50 mg/kg/日」「50≦、＜100 mg/kg/日」「100≦、＜250 mg/kg/日」及び「≧250 mg/kg/日」がそれぞれ 2 例 (6.9%)、4 例 (13.8%)、21 例 (72.4%) 及び 2 例 (6.9%) で、「100≦、＜250 mg/kg/日」の割合が最も高かった。

用法は、投与期間を通じて変動があるものの、平均で 2～3 回程度であった。

平均用量は変動はあるものの、概ね減量傾向で、平均血漿中アンモニア濃度は著明に減少した。

非新生児における初日用量（平均値±標準偏差）は 109.4±67.2 mg/kg であった。

初日用量のカテゴリー別例数（割合）は、「＜50 mg/kg/日」「50≦、＜100 mg/kg/日」「100≦、＜250 mg/kg/日」及び「≧250 mg/kg/日」がそれぞれ 2 例 (10.5%)、8 例 (42.1%)、

8 例（42.1%）及び 1 例（5.3%）で、「50≦、＜100 mg/kg/日」及び「100≦、＜250 mg/kg/日」の割合は同率であった。

用法は、投与期間を通じて平均で 2～4 回程度であった。

平均用量は概ね不変で、平均血漿中アンモニア濃度は減少した。

表 2.7.3.4-5 外国人有機酸代謝異常症患者における新生児・非新生児別初日用量の要約統計量－有効性解析対象集団－

	Neonate (N=29)	Non neonate (N=19)
First dose		
First dose (mg/kg)		
n	29	19
Mean (SD)	106.7 (75.3)	80.4 (70.5)
Median	100.0	50.0
Q1 - Q3	50.0 - 150.4	25.0 - 106.0
Range	13.7 - 303.0	13.3 - 256.4
Missing data	0	0
Dose		
n	29	19
Below 50 mg/kg	7 (24.1%)	7 (36.8%)
50 to < 100 mg/kg	7 (24.1%)	5 (26.3%)
100 to < 250 mg/kg	14 (48.3%)	6 (31.6%)
250 mg/kg or more	1 (3.4%)	1 (5.3%)
Missing data	0	0
Treatment day 1		
Daily dose (mg/kg)		
n	29	19
Mean (SD)	168.9 (155.8)	109.4 (67.2)
Median	150.4	98.6
Q1 - Q3	100.8 - 200.0	50.0 - 158.9
Range	17.9 - 909.1	30.2 - 256.4
Missing data	0	0
Dose		
n	29	19
Below 50 mg/kg	2 (6.9%)	2 (10.5%)
50 to < 100 mg/kg	4 (13.8%)	8 (42.1%)
100 to < 250 mg/kg	21 (72.4%)	8 (42.1%)
250 mg/kg or more	2 (6.9%)	1 (5.3%)
Missing data	0	0

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.3 から引用]

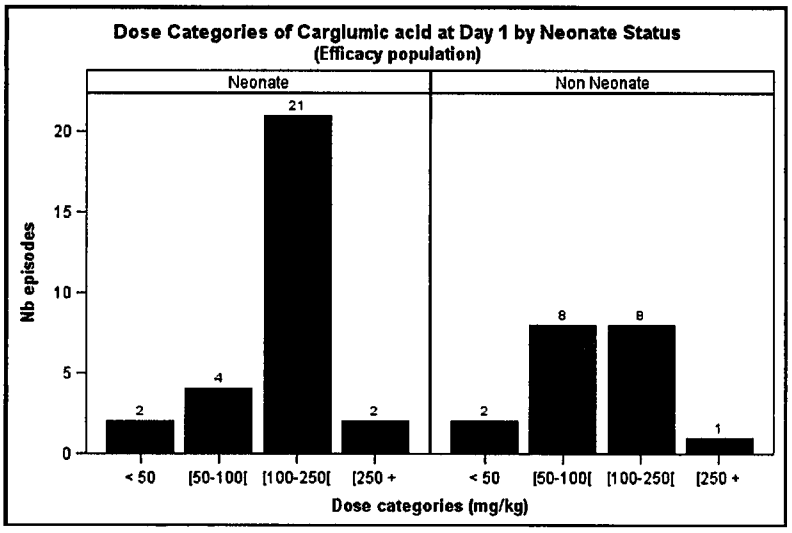


図 2.7.3.4-19　外国人有機酸代謝異常症患者の新生児・非新生児における初日用量のカテゴリー別分類－有効性解析対象集団－

[第 5.3.5.4 項 Table 8.5.3 から引用]

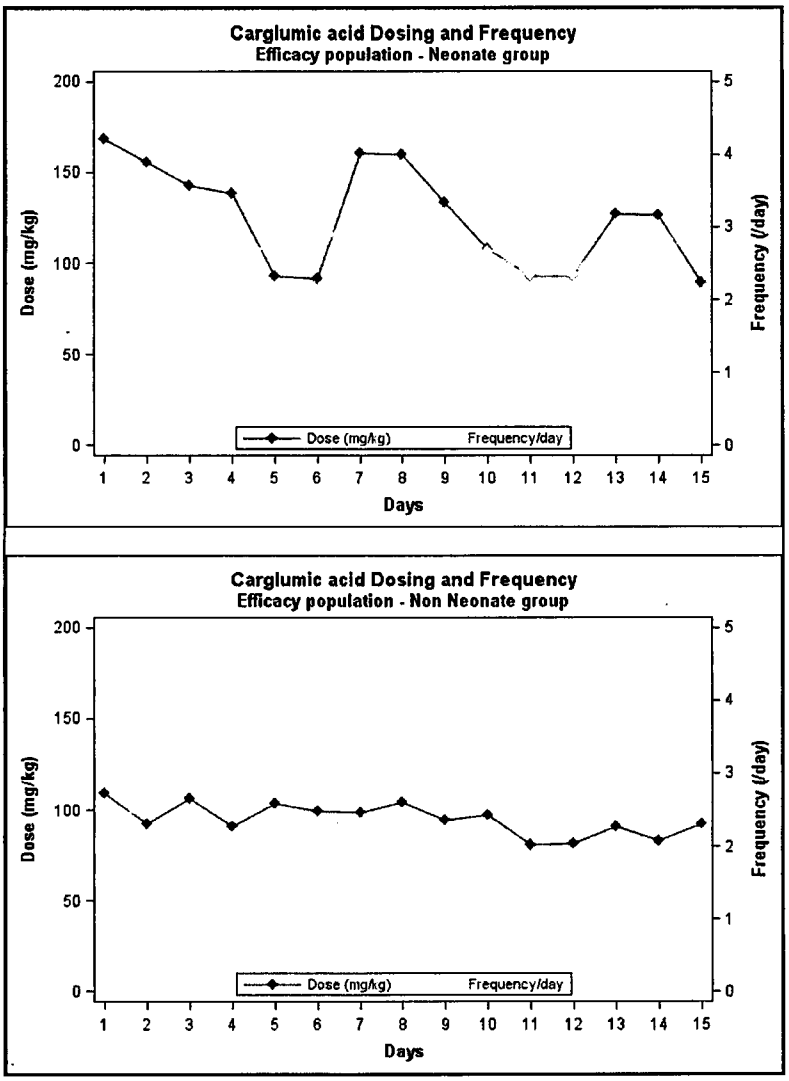


図 2.7.3.4-20 外国人有機酸代謝異常症患者の新生児・非新生児における平均用法・用量の推移

－有効性解析対象集団－ [第 5.3.5.4-2 項 Figure 8.7.3 から引用]

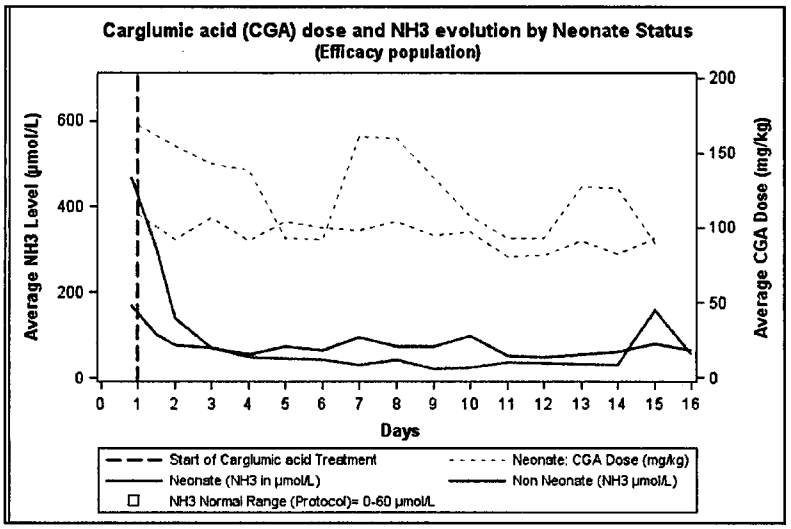


図 2.7.3.4-21 外国人有機酸代謝異常症患者の新生児・非新生児における平均用量及び血漿中アンモニア濃度の推移－有効性解析対象集団－

[第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.7.3 から引用]

(4) 外国人有機酸代謝異常症患者におけるアンモニア除去療法別用量及び血漿中アンモニア濃度の関係

外国人有機酸代謝異常症患者におけるアンモニア除去療法別初日用量の要約統計量（有効性解析対象集団）を**表** 2.7.3.4-6 に、初日用量のカテゴリー別分類（有効性解析対象集団）を**図** 2.7.3.4-22 に、平均用法・用量の推移（有効性解析対象集団）を**図** 2.7.3.4-23 に、平均用量及び血漿中アンモニア濃度の推移（有効性解析対象集団）を**図** 2.7.3.4-24 に示した。

アンモニア除去療法「併用あり」の初日用量（平均値±標準偏差）は 184.3±178.4 mg/kg であった。

初日用量のカテゴリー別例数（割合）は、「＜50 mg/kg/日」「50≦、＜100 mg/kg/日」「100≦、＜250 mg/kg/日」及び「≧250 mg/kg/日」がそれぞれ 1 例（4.8%）2 例（9.5%）、15 例（71.4%）及び 3 例（14.3%）で、「100≦、＜250 mg/kg/日」の割合が最も高かった。

用法は、投与期間を通じて変動があるものの、平均で 2～3 回程度であった。

平均用量は変動があるものの、概ね減量傾向で、平均血漿中アンモニア濃度は著明に減少した。

アンモニア除去療法「併用なし」の初日用量（平均値±標準偏差）は 115.1±64.5 mg/kg であった。

初日用量のカテゴリー別例数（割合）は、「＜50 mg/kg/日」「50≦、＜100 mg/kg/日」「100≦、＜250 mg/kg/日」及び「≧250 mg/kg/日」がそれぞれ3例（11.1%）、10（37.0%）、14例（51.9%）及び0例（0.0%）で、「100≦、＜250 mg/kg/日」の割合が最も高かった。

用法は、投与期間を通じて平均で2～4回程度であった。

平均用量は概ね不変で、平均血漿中アンモニア濃度は減少した。

表 2.7.3.4-6 外国人有機酸代謝異常症患者におけるアンモニア除去療法別初日用量の要約統計量－有効性解析対象集団－

	NH_3 scavenger treatment	
	No	Yes
Dose（mg/kg）		
N	27	21
Mean（SD）	115.1（64.5）	184.3（178.4）
Median	100.0	150.4
Range	30.2-222.2	17.9-909.1
Dose（mg/kg）		
＜50	3（11.1%）	1（4.8%）
50≦、＜100	10（37.0%）	2（9.5%）
100≦、＜250	14（51.9%）	15（71.4%）
≧250	0（0.0%）	3（14.3%）

第5.3.5.4-2項 Table 14.1.7.4.7a を改変

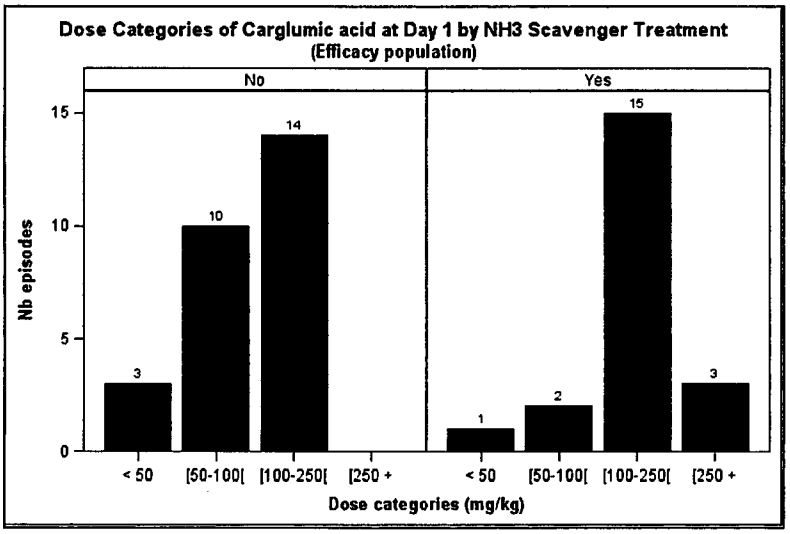


図 2.7.3.4-22 外国人有機酸代謝異常症患者におけるアンモニア除去療法別初日用量のカテゴリー別分類－有効性解析対象集団－

[第5.3.5.4項 Table 8.5.4 から引用]

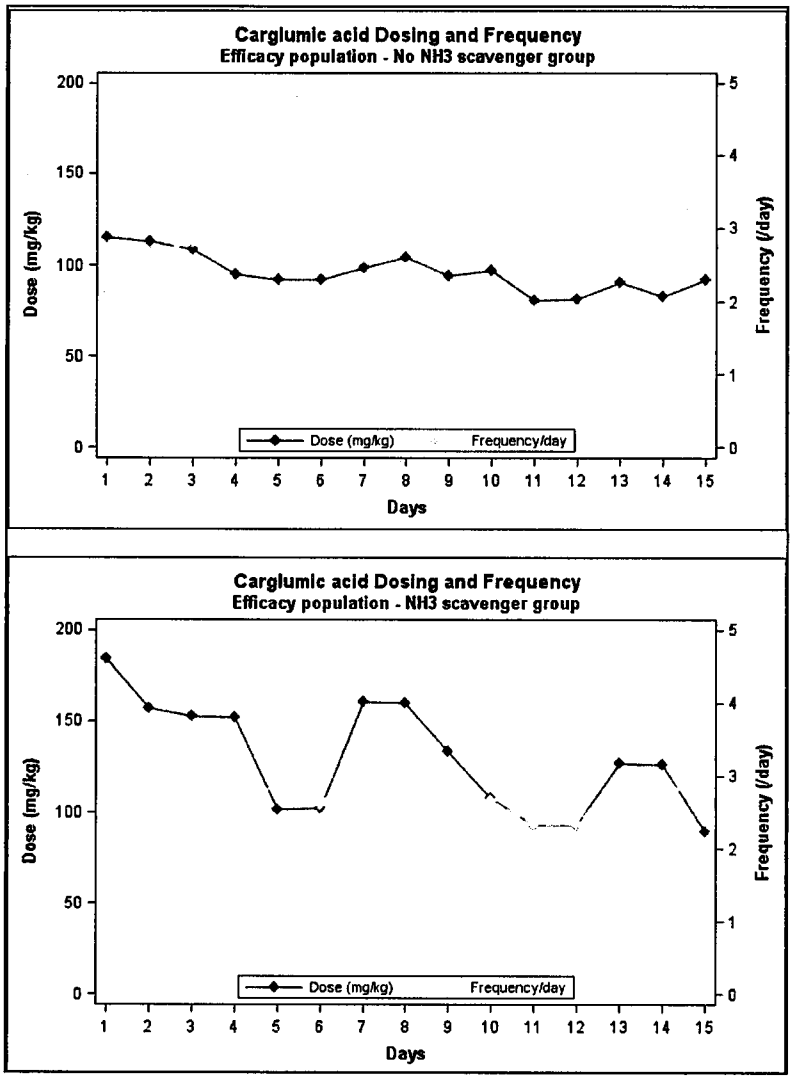


図 2.7.3.4-23 外国人有機酸代謝異常症患者におけるアンモニア除去療法別平均用法・用量の推移

ー有効性解析対象集団ー［第 5.3.5.4-2 項 Figure 8.7.4 から引用］

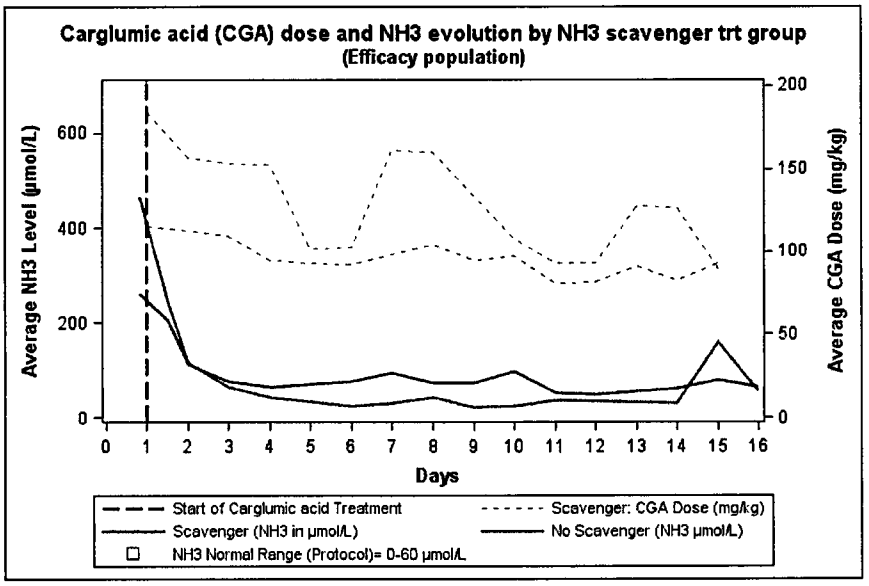


図 2.7.3.4-24 外国人有機酸代謝異常症患者におけるアンモニア除去療法別平均用量及び血漿中アンモニア濃度の推移－有効性解析対象集団－

[第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.7.4 から引用]

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本薬長期投与時の有効性については、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ける有効性が収集されていることから、本項では当該データを詳述した。

長期投与時の患者ごとの血漿中アンモニア濃度は、データ収集期間の最後に代謝不全を発症し、かつ投与量が著しく低かった 2 例（それぞれ 2 mg/kg/日及び 9 mg/kg/日）を除き、正常範囲に達していた（図 2.7.3.5-1）。

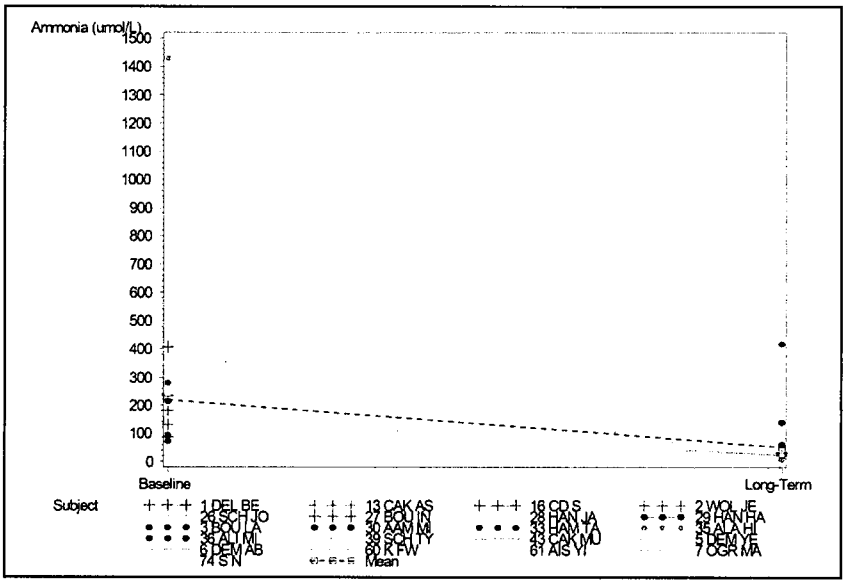


図 2.7.3.5-1　外国人 NAGS 欠損症患者における患者ごとの長期投与時の血漿中アンモニア濃度の推移［第 2.7.3 項図 2.7.3.3.2.1-3 から引用］

2.7.3.6 付録

臨床的有効性試験の結果をそれぞれ表 2.7.3.6-1 に示した。

表 2.7.3.6-1 臨床的有効性試験の結果

試験の種類	試験番号	対象	投与例数	血中アンモニア濃度	資料番号 資料区分
PIII 及び PMCT	PRN102-P3-01	NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者	4 例	［投与前（登録時）］102.5±57.2 μg/dL ［投与開始時］57.8±33.9 μg/dL ［投与 5 日目］46.3±16.7 μg/dL ［最終評価時］46.3±16.7 μg/dL	5.3.3.2-1 5.3.5.1 評価資料
ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ研究	該当せず	NAGS 欠損症	23 例	［投与前］218.9±299.0 μmol/L ［投与 5 日目］42.2±18.5 μmol/L ［長期投与時］51.8±88.6 μmol/L	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	OE-CGA001-OA2009	有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者	41 例	有機酸代謝異常症 ［投与前］350.7±321.3 μmol/L ［最終評価時］58.5±31.3 μmol/L MMA ［投与前］296.9±206.2 μmol/L ［最終評価時］67.7±36.4 μmol/L PA ［投与前］355.0±326.8 μmol/L ［最終評価時］47.8±20.4 μmol/L IVA ［投与前］666.8±692.2 μmol/L ［最終評価時］52.5±28.4 μmol/L	5.3.5.4-2 参考資料