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）

2.7.4　臨床的安全性の概要

株式会社ポーラファルマ

目　次

2.7.4.1　医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.2.1　健康男性 8
2.7.4.1.2.2　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 9
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.1.3.1　健康男性 10
2.7.4.1.3.2　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 10
2.7.4.2　有害事象 12
2.7.4.2.1　有害事象の解析 12
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 14
2.7.4.2.1.1.1 健康男性 14
2.7.4.2.1.1.2 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 ... 15
2.7.4.2.1.2　死亡 20
2.7.4.2.1.2.1 健康男性 20
2.7.4.2.1.2.2 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 ... 21
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 22
2.7.4.2.1.3.1 健康男性 22
2.7.4.2.1.3.2 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 ... 22
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 23
2.7.4.2.1.4.1 健康男性 23
2.7.4.2.1.4.2 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 ... 23
2.7.4.2.1.5　器官又は症候群別有害事象の解析 24
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 24
2.7.4.3　臨床検査値の評価 26
2.7.4.3.1　健康男性 26
2.7.4.3.2　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 40
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 57
2.7.4.4.1　健康男性 57
2.7.4.4.2　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 60
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 64
2.7.4.5.1　内因性要因 64
2.7.4.5.2　外因性要因 64

2.7.4.5.3 薬物相互作用 64
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 64
2.7.4.5.5 過量投与 64
2.7.4.5.6 薬物乱用 64
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 64
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 65
2.7.4.6 市販後データ 66
2.7.4.6.1 海外における承認状況 66
2.7.4.6.2 市販後副作用 70
2.7.4.7 付録 77

略語一覧表

略語	英語	日本語
BA	Baioavailability	生体内利用率
CK	Creatine kinase	クレチンキナーゼ
CK-MB	Creatine kinase-MB	クレチンキナーゼ-MB
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECG	Electrocardiogram	心電図
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GGT	Gamma-glutamyl-transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GOT	Glutamic oxaloactic transaminase	グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
IVA	Isovaleric acidaemia	イソ吉草酸血症
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LUC	Large unstained cell	大型非染色細胞
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
Max	Maximum	最大値
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
Min	Minimum	最小値
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
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
PT	Preferred term	基本語
SD	Standard deviation	標準偏差
SEM	Standard error of mean	標準誤差
SOC	System Organ Class	器官別大分類

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本剤の安全性は、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、外国人健康成人男性を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験（試験番号：P[redacted]148）、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）、外国人高アンモニア血症患者を対象とした薬力学的試験（試験番号：該当せず）、外国人 NAGS 欠損症患者を対象としたレトロスペクティブ研究（試験番号：該当せず）、外国人有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者を対象としたレトロスペクティブ観察研究（試験番号：OE-CGA001-OA2009）及び外国人患者における有害事象のまとめ（試験番号：該当せず）の成績も併せて評価した。

臨床的安全性試験の概要を表 2.7.4.1.1-1 に示した。

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4.1.1-1 臨床的安全性試験の概要

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	投与 例数	安全性解析 対象例数・ｴﾋﾟｿｰﾄﾞ数※	添付資料 資料区分
BA 比較試験 （仏国）	P■148	オープン 無作為化 2 剤 2 期のクロスオーバー	健康成人男性	10 時間以上の絶食後、100 mg/kg の試験薬を 250 mL 以上の水に分散し、空腹時単回経口投与	単回	12 例	12 例	5.3.1.2 参考資料
マスバランス試験 （瑞西）	SPC 313-1	オープン 非対照 単群	健康男性	^{14}C 標識カルグルミン酸散剤 100 mg/kg（約 60 μCi、^{14}C カルグルミン酸散剤 30 mg に非標識体を混合）を 250 mL の水に分散、単回経口投与	単回	3 例	3 例	5.3.3.1 参考資料
薬力学的試験 （米国）	該当せず	尿素生成の改善の評価	NAGS 欠損症、PA 及び MMA の高アンモニア血症患者、並びに NAGS ヘテロ型の患者	以下の用量を経口又は胃瘻投与 体重＜25 kg：100 mg/kg/日 体重≧25 kg：2.2 g/m^2/日	3 日間	16 例	完了 簡略化 された 報告書	5.3.4.2-1 5.3.4.2-2 参考資料

2.7.4 臨床的安全性

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	投与 例数	安全性解析 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。	4 例	4 例	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 （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	23 例	23 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	57 例	57 例 67 ｴﾋﾟｿｰﾄﾞ	5.3.5.4-2 参考資料

※安全英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) **バイオアベイラビリティ比較試験（試験番号：P[redacted]148、添付資料：5.3.1.2 参考資料）**

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本薬の 200 mg 分散錠（Batch No.1785: 添加物A* [redacted]mg 含有製剤）及び散剤(原末)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 とし、安全性は有害事象、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査を用いて評価した。

安全性解析対象集団は事前に規定していない。

2) **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）**

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）投与時のマスバランス試験である。

用量は ^{14}C 標識カルグルミン酸散剤 100mg/kg（約 60μCi）及び非標識カルグルミン酸散剤 30mg、安全性は有害事象、診察、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査を用いて評価した。

安全性解析対象集団は、投与された被験者とした。

3) **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 ヘテロの患者を対象とした本薬の尿素生成の改善を評価するための試験である。

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し、安全性は有害事象、特異的な症状、血球数、肝機能及び腎機能検査をも用いて評価した。

安全性解析対象集団は事前に規定していない。

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

PIII 及び PMCT は、日本人 NAGS 欠損症及び有機酸血症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、有機酸血症患者では「治験薬投与期（5 日間又は 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、有機酸血症患者の場合、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

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

に制限を設けずに再投与を可能とした。

さらに登録されたすべての症例が、NAGS 欠損症患者では中間評価期を、有機酸血症では後観察期を終了又は中止した時点で中間評価を行った。

安全性は、有害事象、生理学的検査、12 誘導心電図及び臨床検査により評価した。

安全性解析対象集団は、①治験薬が 1 回以上投与され、②安全性が 1 回以上評価されている症例のうち、重大な GCP 違反症例を除外した症例とした。

5) **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、投与期間及び安全性解析対象集団は事前に規定していない。

安全性は有害事象及び臨床検査を用いて評価した。

6) **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、外国人有機酸血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いが、推奨初回用量は 100～250 mg/kg/日、用法は分 2～3 を基準とした。また、投与期間は最大 15 日間とした。

安全性解析対象集団は、試験薬を 1 回以上投与された患者とした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 健康男性

1) **バイオアベイラビリティ比較試験（試験番号：P[redacted]148、添付資料：5.3.1.2 参考資料）**

外国人健康成人男性を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験における用量は 200 mg 分散錠（Batch No.1785: 添加物A* [redacted]mg 含有製剤）及び散剤（原末）でいずれも 100 mg/kg、クロスオーバー法にて被験者あたり両剤それぞれ単回投与。投与例数はいずれの製剤も 12 例であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

2) **マスバランス試験（試験番号：SPC 313-1、添付資料：5.3.3.1-1～5.3.3.1-5 参考資料）**

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における用量は100 mg/kg（約 60 μCi）、単回投与、投与例数は 3 例であった。

2.7.4.1.2.2 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

1) **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 ヘテロ型の患者を対象とした薬力学的試験における用量は、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/日で、投与例数は 16 例であった。投与期間は 3 日間であった。

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とした PIII 及び PMCT における用量は、投与前（初回投与日）（4 例）では 111.5±6.6 mg/kg/日（平均値±標準偏差）、治験薬投与期 5 日目（1 例）では 115 mg/kg/日であった。なお、この 1 例（PRN102-02-01）は、投与 5 日目に投与 2 週目までの継続投与を判断された症例であったが、その後、高アンモニア血症の危険性がなくなったことと、合併症「含歯性歯嚢胞」に起因する治験薬服用時の苦痛を伴ったため、投与 6 日目に休薬となり、そのまま投与を再開することなく当該投与期を終了した。

分割投与回数は、治験薬投与期を通じて、4 例中 3 例で「3 回/日」、残り 1 例で「2 回/日」であった。

各症例の投与日数は下記のとおりであった。

- PRN102-01-01： 6 日間
- PRN102-02-01： 6 日間
- PRN102-03-01： 5 日間
- PRN102-06-01： 4 日間

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 欠損症患者を対象としたレトロスペクティブ研究における用量は「＜100 mg/kg」～「＞250 mg/kg」と広範囲であった。

用法・用量群別症例数は、1 日 1 回では「＜100 mg/kg で 4 例（17.4%）」「100～250 mg/kg で 1 例（4.3%）」、1 日 2 回では「＜100 mg/kg で 16 例（69.6%）」「100～250 mg/kg で 2 例（8.7%）」、1 日 3 回では「＜100 mg/kg で 14 例（60.9%）」「100～250 mg/kg で 10 例（43.5%）」

「＞250 mg/kg で 1 例（4.3%）」、1 日 4 回では「＜100 mg/kg で 14 例（60.9%）」「100～250 mg/kg で 12 例（52.2%）」「＞250 mg/kg で 3 例（13.0%）」、1 日 5 回では「＜100 mg/kg で 2 例（8.7%）」であった。

投与期間（平均値±標準偏差）は 97.8±67.6 ヶ月、その範囲は 7.4～248.5 ヶ月であった。

4) **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としたレトロスペクティブ観察研究における曝露状況は以下のとおりであった（**第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.7.4.4、Table 77 参照**）。

1 日あたりの用量（以下、平均値±標準偏差）は、1 日目では 139.7±117.3 mg/kg、2 日目では 126.0±123.8 mg/kg、3 日目では 123.9±140.0 mg/kg、4 日目では 116.7±143.5 mg/kg、5 日目では 96.3±58.7 mg/kg で、15 日目では 85.9±67.7 mg/kg であった。

投与期間（平均値±標準偏差）は 5.3±4.5 日で、投与期間別症例数は、1 日間では 8 例（11.9%）、2 日間では 15 例（22.4%）、3 日間では 6 例（9.0%）、4 日間では 9 例（13.4%）、5 日間では 12 例（17.9%）で、15 及び 16 日間ではそれぞれ 7 例（10.4%）及び 1 例（1.5%）であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 健康男性

1) **バイオアベイラビリティ比較試験（試験番号：P[redacted]148、添付資料：5.3.1.2 参考資料）**

外国人健康成人男性を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験における年齢（以下、平均値±標準偏差）は 23.3±3.3 歳、体重は 72.1±3.1 kg、身長は 181.5±6.6 cm であった。

2) **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）**

外国人健康男性を対象とした放射性同位体を用いたマスバランス試験における年齢［以下、平均値（最小-最大）］は 46.7 歳（46-47 歳）、身長は 176.7 cm（168.0-190.0 cm）、体重は 81.2 kg（77.2-87.7 kg）、BMI は 26.1（24.3-27.8）であった。

2.7.4.1.3.2 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

1) **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 ヘテロ型の患者を対象とした薬力学的試験における年齢の範囲は 10 ヶ月～58 歳、性別の内訳は男 6・女 10、原疾患の内訳は NAGS 欠損症が 2 例、NAGS ヘテロ型が 1 例、PA が 12 例、MMA が 1 例であった。

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における年齢（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 であった。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。

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 欠損症患者を対象としたレトロスペクティブ研究における「NAGS 欠損症における DNA 変異による診断」「性別」及び「投与開始時年齢」は以下のとおりであった。

NAGS 欠損症における DNA 変異による診断は、レトロスペクティブ研究で 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 欠損症と分子診断されたと報告された患者であった。

性別は、レトロスペクティブ研究では男性は 14 例（60.9%）、女性は 9 例（39.1%）であった。

投与開始時年齢は、レトロスペクティブ研究では 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。

4) 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としたレトロスペクティブ観察研究における人口統計学的特性は以下のとおりであった（第 5.3.5.4-2 項 Table 14.1.2.4 参照）。

性別は男性 27 例（47.4%）及び女性 30 例（52.6%）であった。

診断分類別例数は、PA では 27 例（47.4%）、MMA では 24 例（42.1%）、IVA では 5 例（8.8%）、その他では 1 例（1.8%）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 20.6±48.1 ヶ月であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

試験ごとの有害事象の程度、因果関係の判断基準、重篤な有害事象の定義、及び重要な有害事象の定義を以下に示した。

1) **有害事象の程度**

試験ごとの有害事象の程度の定義を示した。

対象	試験番号 (試験の種類)	定義
健康男性	P[redacted]148 (BA 比較試験)	「mild」「moderate」「severe」の 3 段階
	SPC 313-1 (マスバランス試験)	「mild」「moderate」「severe」の 3 段階
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	該当せず (薬力学的試験)	事前に規定していない。
NAGS 欠損症による高アンモニア血症患者	PRN102-P3-01 (PIII 及び PMCT)	「軽度」「中等度」「重度」の 3 段階
	該当せず (ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ研究)	事前に規定していない。
有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者	PRN102-P3-01 (PIII 及び PMCT)	「軽度」「中等度」「重度」の 3 段階
	OE-CGA001-OA2009 (ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ観察研究)	「mild」「moderate」「severe」の 3 段階

※BA 比較試験、マスバランス試験及びﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ観察研究における定義を下記のとおり読み替える。
「mild：軽度」「moderate：中等度」「severe：重度」

2) **因果関係の判定基準**

試験ごとの因果関係の判定基準を示した。

対象	試験番号 (試験の種類)	定義
健康男性	P[redacted]148 (BA 比較試験)	「probable」「unlikely」「unknown」「no」の 4 段階
	SPC 313-1 (マスバランス試験)	「definite」「probably」「possibly」「unlikely」「not raleted」の 5 段階
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	該当せず (薬力学的試験)	事前に規定していない。
NAGS 欠損症による高アンモニア血症患者	PRN102-P3-01 (PIII 及び PMCT)	「関連あり」「多分関連あり」「関連ないともいえない」「関連なし」の 4 段階
	該当せず (ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ研究)	事前に規定していないが、報告書に記載されている因果関係は「related」「suspected」「unkown」「not mentioned」「probably urelated」及び「unrelated」に分類されている。

対象	試験番号 (試験の種類)	定義
有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者	PRN102-P3-01 (PIII 及び PMCT)	「関連あり」「多分関連あり」「関連ないともいえない」「関連なし」の 4 段階
	OE-CGA001-OA2009 (ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ観察研究)	事前に規定していないが、報告書に記載されている因果関係は「related」「unkown」及び「unrelated」に分類されている。なお、「related」又は「unkown」に該当する有害事象を副作用として集計。

※P■148 試験、ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ研究及びﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ観察研究における定義を下記のとおり読み替える。

[BA 比較試験]
「probable：おそらく関連あり」
「unlikely：おそらく関連なし」
「unknown：関連不明」
「no：関連なし」

[マスバランス試験]
「definite：明らかに関連あり」
「probably：おそらく関連あり」
「possibly：関連の可能性あり」
「unlikely：おそらく関連なし」
「not raleted：関連なし」

[ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ研究]
「related：関連あり」
「suspected：関連の疑いあり」
「unkown：不明」
「not mentioned：未記載」
「probably urelated：おそらく関連なし」
「unrelated：関連なし」

[ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ観察研究]
「related：関連あり」
「unkown：不明」
「unrelated：関連なし」

3) 重篤な有害事象の定義

試験ごとの重篤な有害事象の定義を示した。

対象	試験番号 (試験の種類)	定義
健康男性	P■148 (BA 比較試験)	Adverse event threatening the immediate vital prognostic, requiring hospitalization, entailing death or after effects, associated to an overdose, associated to clinically significant symptoms, or associated to cancer or a congenital abnormality
	SPC 313-1 (マスバランス試験)	Adverse events, which are fatal, or considered life threatening, which require hospitalization or prolong hospitalization, cause permanent disability, constitute cancer, or congenital anomaly
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	該当せず (薬力学的試験)	事前に規定していない。
NAGS 欠損症による高アンモニア血症患者	PRN102-P3-01 (PIII 及び PMCT)	薬事法施行規則第 273 条に準拠
	該当せず (ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ研究)	事前に規定していない。
有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者	PRN102-P3-01 (PIII 及び PMCT)	薬事法施行規則第 273 条に準拠
	OE-CGA001-OA2009 (ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ観察研究)	An SAE is any untoward medical occurrence that, at any dose: ・ Results in death; ・ Is life threatening (Note: The term "life-threatening" in the definition of "serious" refers to an event in which the patient was at risk of death at the time of the event. It does not refer to an event, which hypothetically might have caused death if moresevere.);

対象	試験番号 (試験の種類)	定義
		・ Requires hospitalization or prolongation of existing hospitalization; ・ Results in disability/incapacity or; ・ Is a congenital anomaly/birth defect.

4) **その他の他の重要な有害事象の定義**

以下の事項をその他の重要な有害事象とし、集計した。

① 治験薬の投与が中止された、又は中止すべきであったもの
② 治験薬が休薬されたもの
③ 重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかったもの
④ 減量又は増量に至った有害事象

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 健康男性

1) **バイオアベイラビリティ比較試験（試験番号：P[redacted]148、添付資料：5.3.1.2 参考資料）**

外国人健康男性（12 例）を対象に、本剤単回経口投与時の安全性を検討した。

当該試験における本剤の有害事象は 5 例 7 件で、その内訳は「Liquid stools（水様便）」が 5 例 5 件、「消化不良」が 1 例 1 件、「頭痛」が 1 例 1 件であった。

程度は、消化不良が軽度で、残りの事象は全て中等度であった。これらの事象は、試験を中止することなく全て回復した。

試験薬との因果関係は、Liquid stools（水様便）5 例 5 件のうち 4 例 4 件及び消化不良 1 例 1 件が「おそらく関連あり」、Liquid stools（水様便）5 例 5 件のうち 1 例 1 件及び頭痛 1 例 1 件が「おそらく関連なし」であった。

2) **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）単回経口投与時の安全性を検討した。

当該試験における有害事象は 1 例 2 件、その内訳は「疲労」及び「下痢」がそれぞれ 1 件であった。

程度はいずれも軽度で、これらの事象は治療を要することなく回復した。

治験薬との因果関係は、いずれも「関連の可能性あり」であった。

2.7.4.2.1.1.2 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

1) **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 ヘテロ型の患者の合わせて 16 例を対象に、本剤 3 日間経口又は胃瘻投与時の安全性を検討した。

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

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

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

日本人有機酸代謝異常症患者（4 例）を対象に、本剤最大 2 週間投与時の安全性を検討した。

日本人有機酸代謝異常症患者における中間評価時の有害事象及び副作用の要約をそれぞれ**表** 2.7.4.2.1.1.2-1 及び**表** 2.7.4.2.1.1.2-2 に示した。

有害事象は 4 例 5 件、副作用は 1 例 1 件認められた。有害事象は、「下痢」「血中トリグリセリド増加」「尿中血陽性」「ケトアシドーシス」及び「高揚状態」がそれぞれ 1 例 1 件であった。副作用は、「高揚状態」が 1 例 1 件で、本剤との因果関係は「関連ないともいえない」であった。

表 2.7.4.2.1.1.2-1 有害事象の要約－安全性解析対象集団－

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

N=4、MedDRA/J 18.0、**第5.3.5.1項表**12.2.2-2から引用

表 2.7.4.2.1.1.2-2 副作用の要約－安全性解析対象集団－

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数（%）	発現件数
全ての副作用	1 (25.0%)	1
精神障害	1 (25.0%)	1
高揚状態	1 (25.0%)	1

N=4、MedDRA/J 18.0、第5.3.5.1項表12.2.2-3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 欠損症患者における有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.2-3 に示した。

有害事象は 23 例中 17 例に 118 件認められ、そのほとんどが原疾患に関連する事象であった。本薬との因果関係は、報告者による判定では「治療非遵守」1 例 1 件及び「味覚障害」1 例 1 件が「関連あり」であったが、「味覚障害」は本薬の用量を変更せずに投与を継続しているにもかかわらず消失したことから本薬投与とは別の原因によるものと考え、治験依頼者による判定では「関連なし」とされた。したがって、報告者による判定及び治験依頼者による判定ともに「関連あり」であった有害事象は「治療非遵守」1 例 1 件のみであった。

頻度の高い SOC 別有害事象（≧10%）は、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」がそれぞれ 43.5%、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 30.4%、「神経系障害」が 26.1%、「血液およびリンパ系障害」が 21.7%、「耳および迷路障害」「精神障害」「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」がそれぞれ 17.4%であった。

頻度の高い有害事象（≧5%）は、「嘔吐」が 26.1%、「腹痛」及び「扁桃炎」がそれぞれ 17.4%、「耳感染」「下痢」「発熱」「感染」「鼻咽頭炎」「食欲減退」及び「頭痛」がそれぞれ 13.0%、「貧血」「無力症」「多汗症」「インフルエンザ」「肺炎」「ヘモグロビン減少」「体重減少」「傾眠」及び「発疹」が 8.7%であった。

表 2.7.4.2.1.1.2-3 外国人 NAGS 欠損症患者における有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数（発現率） （発現例数/23 例）
血液およびリンパ系障害	5（21.7%）
貧血	2（8.7%）
低色素性貧血	1（4.3%）
黄疸	1（4.3%）
赤血球増加症	1（4.3%）
耳および迷路障害	4（17.4%）
耳感染	3（13.0%）
中耳炎	1（4.3%）
眼障害	1（4.3%）
結膜炎	1（4.3%）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数（発現率） （発現例数/23 例）
胃腸障害	10（43.5%）
腹痛	4（17.4%）
異常便	1（4.3%）
虫垂炎	1（4.3%）
下痢	3（13.0%）
味覚異常	1（4.3%）
便失禁	1（4.3%）
放屁	1（4.3%）
胃腸炎	1（4.3%）
咽頭炎	1（4.3%）
吐き戻し	1（4.3%）
歯牙損傷	1（4.3%）
嘔吐	6（26.1%）
一般・全身障害および投与部位の状態	7（30.4%）
無力症	2（8.7%）
歩行障害	1（4.3%）
多汗症	2（8.7%）
高熱	1（4.3%）
多臓器不全	1（4.3%）
疼痛	1（4.3%）
発熱	3（13.0%）
肝胆道系障害	1（4.3%）
高アンモニア血症	1（4.3%）
感染症および寄生虫症	10（43.5%）
気管支炎	1（4.3%）
膿痂疹	1（4.3%）
感染	3（13.0%）
インフルエンザ	2（8.7%）
伝染性軟属腫	1（4.3%）
鼻咽頭炎	3（13.0%）
肺炎	2（8.7%）
皮膚乳頭腫	1（4.3%）
扁桃炎	4（17.4%）
気管炎	1（4.3%）
水痘	1（4.3%）
傷害、中毒および処置合併症	1（4.3%）
手首関節骨折	1（4.3%）
臨床検査	4（17.4%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（4.3%）
ヘモグロビン減少	2（8.7%）
体重減少	2（8.7%）
代謝および栄養障害	4（17.4%）
食欲減退	3（13.0%）
脱水	1（4.3%）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数（発現率） （発現例数/23 例）
筋骨格系および結合組織障害	1（4.3%）
関節痛	1（4.3%）
神経系障害	6（26.1%）
激越	1（4.3%）
痙攣発作	1（4.3%）
ジスキネジア	1（4.3%）
脳症	1（4.3%）
頭痛	3（13.0%）
神経系障害	1（4.3%）
対麻痺	1（4.3%）
小発作てんかん	1（4.3%）
精神運動亢進	1（4.3%）
傾眠	2（8.7%）
尿失禁	1（4.3%）
精神障害	4（17.4%）
異常行動	1（4.3%）
うつ病	1（4.3%）
注意力障害	1（4.3%）
幻覚	1（4.3%）
睡眠障害	1（4.3%）
腎および尿路障害	1（4.3%）
尿道瘻	1（4.3%）
生殖系および乳房障害	1（4.3%）
月経困難症	1（4.3%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（8.7%）
徐呼吸	1（4.3%）
鼻閉	1（4.3%）
皮膚および皮下組織障害	2（8.7%）
湿疹	1（4.3%）
発疹	2（8.7%）
社会環境	1（4.3%）
治療非遵守	1（4.3%）

MedDRA/J Ver.18.1、N=23、第 5.3.5.4-1 項 Table 16 を改変

4) **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患者における有害事象及び副作用の要約を**表** 2.7.4.2.1.1.2-4 に示した。

有害事象は 25 例（43.9%）に 74 件、副作用は 9 例（15.8%）に 24 件であった。

頻度の高い SOC 別有害事象（≧10%）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 15.8%、「血液およびリンパ系障害」が 14.0%、「代謝および栄養障害」が 12.3%、「胃腸障害」が 10.5%であった。

頻度の高い PT 別有害事象（≧5%）は、「貧血」「血小板減少症」及び「発熱」がそれ

ぞれ 5.3%であった。

頻度の高い SOC 別副作用（≧10%）及び PT 別副作用（≧5%）はなかった。

表 2.7.4.2.1.1.2-4 外国人有機酸代謝異常症患者における有害事象及び副作用の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	有害事象		副作用	
	発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数
有害事象	25 (43.9%)	74	9 (15.8%)	24
血液およびリンパ系障害	8 (14.0%)	12	2 (3.5%)	4
貧血	3 (5.3%)	4	1 (1.8%)	2
凝血異常	1 (1.8%)	1	1 (1.8%)	1
播種性血管内凝固	1 (1.8%)	2		
好中球減少症	1 (1.8%)	2		
血小板減少症	3 (5.3%)	3	1 (1.8%)	1
心臓障害	4 (7.0%)	4	2 (3.5%)	2
徐脈	1 (1.8%)	1	1 (1.8%)	1
心停止	1 (1.8%)	1	1 (1.8%)	1
心肺停止	1 (1.8%)	1		
心原性ショック	1 (1.8%)	1		
胃腸障害	6 (10.5%)	7	3 (5.3%)	3
腹痛	1 (1.8%)	1		
下痢	2 (3.5%)	3	2 (3.5%)	2
胃腸出血	1 (1.8%)	1		
嘔吐	2 (3.5%)	2	1 (1.8%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (15.8%)	11	3 (5.3%)	3
状態悪化	2 (3.5%)	2		
死亡	1 (1.8%)	1		
高熱	2 (3.5%)	2	1 (1.8%)	1
低体温	2 (3.5%)	2		
多臓器不全	1 (1.8%)	1		
発熱	3 (5.3%)	3	2 (3.5%)	2
肝胆道系障害	2 (3.5%)	2	1 (1.8%)	1
肝機能異常	1 (1.8%)	1		
黄疸	1 (1.8%)	1	1 (1.8%)	1
感染症および寄生虫症	7 (12.3%)	7	2 (3.5%)	2
腹部感染	1 (1.8%)	1		
耳感染	1 (1.8%)	1		
真菌感染	1 (1.8%)	1	1 (1.8%)	1
感染	1 (1.8%)	1		
敗血症	2 (3.5%)	2	1 (1.8%)	1
ブドウ球菌感染	1 (1.8%)	1		
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.8%)	2		
各種物質毒性	1 (1.8%)	2		

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	有害事象		副作用	
	発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数
臨床検査	5 (8.8%)	5	2 (3.5%)	2
心雑音	2 (3.5%)	2	1 (1.8%)	1
肝酵素上昇	1 (1.8%)	1	1 (1.8%)	1
酸素飽和度低下	2 (3.5%)	2		
代謝および栄養障害	7 (12.3%)	9	3 (5.3%)	4
アシドーシス	1 (1.8%)	1	1 (1.8%)	1
高血糖	2 (3.5%)	2		
高乳酸血症	1 (1.8%)	1		
低カルシウム血症	1 (1.8%)	1	1 (1.8%)	1
低カリウム血症	1 (1.8%)	1		
低ナトリウム血症	1 (1.8%)	1	1 (1.8%)	1
乳酸アシドーシス	1 (1.8%)	1	1 (1.8%)	1
メチルマロン酸尿症	1 (1.8%)	1		
神経系障害	5 (8.8%)	5	2 (3.5%)	2
痙攣発作	1 (1.8%)	1		
脳症	1 (1.8%)	1	1 (1.8%)	1
頭痛	1 (1.8%)	1		
神経系障害	1 (1.8%)	1	1 (1.8%)	1
神経痛	1 (1.8%)	1		
腎および尿路障害	1 (1.8%)	1		
無尿	1 (1.8%)	1		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.3%)	3		
呼吸停止	1 (1.8%)	1		
呼吸不全	1 (1.8%)	1	1 (1.8%)	1
気道感染	1 (1.8%)	1		
皮膚および皮下組織障害	3 (5.3%)	4		
脱毛症	1 (1.8%)	1		
皮膚炎	1 (1.8%)	1		
そう痒症	1 (1.8%)	1		
発疹	1 (1.8%)	1		
外科および内科処置	1 (1.8%)	1		
胃瘻造設術	1 (1.8%)	1		
血管障害	1 (1.8%)	1		
低血圧	1 (1.8%)	1		

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

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 健康男性

1) **バイオアベイラビリティ比較試験（試験番号：P[redacted]148、添付資料：5.3.1.2 参考資料）**

外国人健康成人男性を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験において、死亡例はなかった。

2) **マスバランス試験（試験番号：SPC 313-1、添付資料：5.3.3.1-1～5.3.3.1-5 参考資料）**

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において、死亡例はなかった。

2.7.4.2.1.2.2 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

1) **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 ヘテロ型の患者を対象とした薬力学的試験において、死亡例はなかった。

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

日本人有機酸代謝異常症患者を対象とした PIII 及び PMCT の中間評価時において、死亡例はなかった。

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）**

外国人 NAGS 欠損症患者における死亡例一覧を**表 2.7.4.7-1** に示した。

死亡例は 2 例で、死亡に至った有害事象は「多臓器不全」、「発熱」、「徐呼吸」、「脳症」及び「高アンモニア血症」であった。因果関係はいずれの事象も「関連なし」であった。

1 例（患者番号：29）は、本薬の投与を受けていたが、両親の決断で徐々に減量し、初回投与から 15 ヶ月後に投与を中止した。その後、血中アンモニア濃度は上昇し、さらに高熱を伴う肺炎を発症し、多臓器不全により死亡した。

残り 1 例（患者番号：33）は、約 11 年間、本薬が投与されていたが、維持量が極めて低く、肺炎を発症した際に重度の高アンモニア血症を発症し、死亡した。

4) **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患者における死亡例一覧を**表 2.7.4.7-2** に示した。

死亡に至った有害事象は 7 例（12.3%）に 11 件で、その内訳は「状態悪化」が 2 件、「心原性ショック」「死亡」（敗血症）「多臓器不全」「高血糖」「高乳酸血症」「メチルマロン酸尿症」「神経系障害」「呼吸停止」及び「気道感染」がそれぞれ 1 件であった。

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

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 健康男性

1) **バイオアベイラビリティ比較試験（試験番号：P[redacted]148、添付資料：5.3.1.2 参考資料）**

外国人健康成人男性を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験において、その他の重篤な有害事象はなかった。

2) **マスバランス試験（試験番号：SPC 313-1、添付資料：5.3.3.1 参考資料）**

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において、その他の重篤な有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.3.2 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

1) **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 ヘテロ型の患者を対象とした薬力学的試験において、その他の重篤な有害事象はなかった。

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

日本人有機酸代謝異常症患者を対象とした PIII 及び PMCT における中間評価時の重篤な有害事象一覧を**表 2.7.4.7-3** に示した。

その他の重篤な有害事象は 1 例 1 件認められ、事象は「ケトアシドーシス」であった。本剤との因果関係は「関連なし」であった。

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）**

外国人 NAGS 欠損症患者における重篤な有害事象一覧（死亡例を含む）を**表 2.7.4.7-4** に示した。なお、本文に記載した下線は死亡に至った有害事象を示す。

重篤な有害事象は 10 例 35 件認められ、事象別発現件数は「嘔吐」が 6 件、「傾眠」及び「肺炎」がそれぞれ 2 件、「無力症」、「異常行動」、「小発作てんかん」、「精神運動亢進」、「痙攣発作」、「耳感染」、「疼痛」、「虫垂炎」、「異常便」、「徐呼吸」、「脳症」、「ジスキネジア」、「発熱」、「幻覚」、「多臓器不全」、「尿道瘻」、「歩行障害」、「頭痛」、「神経系障害」、「尿失禁」、「便失禁」、「対麻痺」、「高アンモニア血症」、「脱水」、「腹痛」がそれぞれ 1 件であった。

因果関係を否定できない有害事象は因果関係別に、「おそらく関連なし」では「異常行動」及び「精神運動亢進」、「不明」では「耳感染」、「未記載」では「肺炎（2 件）」、「神経系障害」、「尿失禁」、「便失禁」及び「対麻痺」であった。

4) **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患者における重篤な有害事象一覧（死亡例を含む）を**表 2.7.4.7-5** に示した。なお、本文に記載した下線は死亡に至った有害事象を示す。

重篤な有害事象は 13 例（22.8%）に 22 件、重篤な副作用は 5 例（8.8%）に 6 件であった。

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

因果関係を否定できない有害事象は因果関係別に、「関連あり」では「神経系障害」、「不明」では「心停止」「下痢」「肝酵素上昇」「脳症」及び「呼吸不全」であったが、残りの事象は「関連なし」であった。しかし、治験依頼者は、「神経系障害」「肝酵素上昇」「脳症」及び「呼吸不全」は投与前に発症していたため「関連なし」と、「心停止」は「関連ないかもしれない」と、「下痢」は「評価不能」と判断した。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 健康男性

1) **バイオアベイラビリティ比較試験（試験番号：P[redacted]148、添付資料：5.3.1.2 参考資料）**

外国人健康成人男性を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験において、その他の重要な有害事象はなかった。

2) **マスバランス試験（試験番号：SPC 313-1、添付資料：5.3.3.1 参考資料）**

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において、その他の重要な有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.4.2 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

1) **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 ヘテロ型の患者を対象とした薬力学的試験において、その他の重要な有害事象はなかった。

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

日本人有機酸代謝異常症患者を対象とした PIII 及び PMCT において、その他の重要な有害事象はなかった。

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）

外国人 NAGS 欠損症患者における重要な有害事象一覧を表 2.7.4.7-6 に示した。

その他の重要な有害事象は、中止に至った有害事象で 1 例 1 件、増量に至った有害事象が 1 例 3 件であった。

中止に至った有害事象は「治療非遵守」で、因果関係は「関連あり」であった。

増量に至った有害事象は「高熱」「食欲減退」及び「嘔吐」で、因果関係はいずれも「関連なし」であった。

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

4) 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患者を対象としたレトロスペクティブ観察研究において、中止に至った有害事象及び減量又は増量に至った有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.5 器官又は症候群別有害事象の解析

日本人有機酸代謝異常症患者、外国人 NAGS 患者及び外国人有機酸代謝異常症患者における有害事象を器官分類（SOC）別に検討した。

日本人有機酸代謝異常症患者における SOC 別有害事象は「胃腸障害」「臨床検査」「代謝および栄養障害」及び「精神障害」で、これらの器官別有害事象は外国人 NAGS 患者及び外国人有機酸代謝異常症患者における有害事象においても同様に認められた。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症患者を対象とした試験における死亡例、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象に関する説明箇所を表 2.7.4.2.2-1 に示した。

表 2.7.4.2.2-1 試験別の個別有害事象に関する説明箇所一覧

試験番号 (試験の種類)	事象	添付資料	項目番号
PRN102-P3-01 (PIII 及び PMCT)	重篤な有害事象	5.3.5.1	12.3.2.2
該当せず (ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ研究)	死亡	5.3.5.4-1	X. A 及び Table 13
	重篤な有害事象		
	重要な有害事象		Listing Table 8
OE-CGA001-OA2009 (ﾚﾄﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ 観察研究)	死亡	5.3.5.4-2	12.3.2
	重篤な有害事象		

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 健康男性

1) **バイオアベイラビリティ比較試験（試験番号：P[redacted]148、添付資料：5.3.1.2 参考資料）**

外国人健康成人男性を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験における臨床検査（定量）の要約統計量及びシフトテーブルを表 2.7.4.3.1-1 に示した。なお、尿検査（定性）の要約統計量を作成しなかったため、被験者別の尿検査一覧を Appendix IV.1 p41-46（添付資料：5.3.1.2）に示した。

血液学的検査及び血液生化学的検査の全ての検査項目において、スクリーニング時及び投与後の値に大きな変動はなかった。

臨床検査に関連する有害事象はなかった。

表 2.7.4.3.1-1 臨床検査の要約統計量

Haematology at screening
Red blood cells (Tera/l) : Normal Range : [4.5 - 6.5]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	4.977	0.330	0.095	4.71	5.92

Haematology during the study (D1 H24)
Red blood cells (Tera/l) : Normal Range : [4.5 - 6.5]

	Lower normal range		Within normal range							
	N	%	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A			11	100.0	11	5.082	0.324	0.098	4.67	5.89
Treatment B	1	8.3	11	91.7	12	5.064	0.420	0.121	4.35	6.07

Haematology at screening
Haemoglobin (mmol/l) : Normal Range : [8.07 - 10.55]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	9.08	0.31	0.09	8.4	9.5

Haematology during the study (D1 H24)
Haemoglobin (mmol/l) : Normal Range : [8.07 - 10.55]

	Within normal range							
	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	11	100.0	11	9.20	0.33	0.10	8.8	9.7
Treatment B	12	100.0	12	9.23	0.41	0.12	8.6	9.7

表 2.7.4.3.1-1 臨床検査の要約統計量（続き）

Haematology at screening
Haematocrit (%) : Normal Range : [40 - 54]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	42.38	1.54	0.45	40.1	44.6

Haematology during the study (D1 H24)
Haematocrit (%) : Normal Range : [40 - 54]

	Lower normal range		Within normal range							
	N	%	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A			11	100.0	11	43.29	1.55	0.47	41.1	45.9
Treatment B	2	16.7	10	83.3	12	43.18	2.18	0.63	39.6	46.3

Haematology at screening
M.C.H (pg) : Normal Range : [27 - 32]

Lower normal range		Within normal range							
N	%	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
1	8.3	11	91.7	12	29.55	2.06	0.59	24.3	31.6

Haematology during the study (D1 H24)
M.C.H (pg) : Normal Range : [27 - 32]

	Lower normal range		Within normal range		Upper normal range							
	N	%	N	%	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	1	9.1	10	90.9			11	29.27	2.07	0.62	24.1	31.7
Treatment B	1	8.3	10	83.3	1	8.3	12	29.53	2.20	0.64	24.0	32.2

表 2.7.4.3.1-1 臨床検査の要約統計量（続き）

Haematology at screening
M.C.V (fl) : Normal Range : [80 - 100]

Lower normal range		Within normal range							
N	%	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
1	8.3	11	91.7	12	85.39	5.51	1.59	73.1	94.7

Haematology during the study (D1 H24)
M.C.V (fl) : Normal Range : [80 - 100]

	Lower normal range		Within normal range							
	N	%	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	1	9.1	10	90.9	11	85.42	5.23	1.58	73.3	93.8
Treatment B	1	8.3	11	91.7	12	85.53	5.33	1.54	72.9	94.1

Haematology at screening
M.C.H.C (%) : Normal Range : [32 - 36]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	34.60	0.90	0.26	33.2	35.8

Haematology during the study (D1 H24)
M.C.H.C (%) : Normal Range : [32 - 36]

	Within normal range							
	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	11	100.0	11	34.25	0.72	0.22	32.8	35.5
Treatment B	12	100.0	12	34.50	0.86	0.25	32.9	35.9

表 2.7.4.3.1-1 臨床検査の要約統計量（続き）

Haematology at screening
Leucocytes (Giga/l) : Normal Range : [4 - 10]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	5.73	1.26	0.36	4.3	8.4

Haematology during the study (D1 H24)
Leucocytes (Giga/l) : Normal Range : [4 - 10]

	Lower normal range		Within normal range							
	N	%	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A			11	100.0	11	6.48	0.95	0.29	4.9	7.6
Treatment B	1	8.3	11	91.7	12	6.33	1.30	0.37	3.7	7.7

Haematology at screening
Neutrophils (Giga/l) : Normal Range : [1.7 - 7.5]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	3.310	1.009	0.291	2.11	5.75

Haematology during the study (D1 H24)
Neutrophils (Giga/l) : Normal Range : [1.7 - 7.5]

	Within normal range							
	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	11	100.0	11	3.292	0.736	0.222	2.29	4.41
Treatment B	12	100.0	12	3.228	1.011	0.292	1.75	5.05

表 2.7.4.3.1-1 臨床検査の要約統計量（続き）

Haematology at screening
Eosinophils (Giga/l) : Normal Range : [0 - 0.8]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	0.119	0.111	0.032	0.02	0.39

Haematology during the study (D1 H24)
Eosinophils (Giga/l) : Normal Range : [0 - 0.8]

	Within normal range							
	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	11	100.0	11	0.195	0.118	0.036	0.04	0.40
Treatment B	12	100.0	12	0.171	0.135	0.039	0.04	0.43

Haematology at screening
Monocytes (Giga/l) : Normal Range : [0.2 - 1]

Within normal range		Upper normal range							
N	%	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
11	91.7	1	8.3	12	0.511	0.184	0.053	0.34	1.01

Haematology during the study (D1 H24)
Monocytes (Giga/l) : Normal Range : [0.2 - 1]

	Within normal range							
	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	11	100.0	11	0.535	0.141	0.042	0.37	0.77
Treatment B	12	100.0	12	0.489	0.093	0.027	0.28	0.67

表 2.7.4.3.1-1 臨床検査の要約統計量（続き）

Haematology at screening
Basophils (Giga/l) : Normal Range : [0 - 0.2]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	0.025	0.010	0.003	0.01	0.04

Haematology during the study (D1 H24)
Basophils (Giga/l) : Normal Range : [0 - 0.2]

	Within normal range							
	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	11	100.0	11	0.029	0.009	0.003	0.01	0.04
Treatment B	12	100.0	12	0.025	0.008	0.002	0.01	0.04

Haematology at screening
Lymphocytes (Giga/l) : Normal Range : [1.2 - 4.5]

Lower normal range		Within normal range							
N	%	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
1	8.3	11	91.7	12	1.746	0.345	0.100	1.11	2.29

Haematology during the study (D1 H24)
Lymphocytes (Giga/l) : Normal Range : [1.2 - 4.5]

	Lower normal range		Within normal range							
	N	%	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A			11	100.0	11	2.429	0.494	0.149	1.68	3.45
Treatment B	1	8.3	11	91.7	12	2.401	0.579	0.167	0.98	3.20

表 2.7.4.3.1-1 臨床検査の要約統計量（続き）

Haematology at screening
Platelet count (Giga/l) : Normal Range : [150 - 500]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	229.4	50.1	14.5	166	310

Haematology during the study (D1 H24)
Platelet count (Giga/l) : Normal Range : [150 - 500]

	Lower normal range		Within normal range							
	N	%	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A			11	100.0	11	250.4	53.7	16.2	167	340
Treatment B	1	8.3	11	91.7	12	234.8	63.4	18.3	99	317

Biochemistry at screening
Creatinine (µmol/l) : Normal Range : [44.2 - 115]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	78.88	12.17	3.51	63.7	100.9

Biochemistry during the study (D1 H24)
Creatinine (µmol/l) : Normal Range : [44.2 - 115]

	Within normal range							
	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	12	100.0	12	78.38	11.15	3.22	61.1	94.7
Treatment B	12	100.0	12	80.58	7.69	2.22	69.9	93.8

表 2.7.4.3.1-1 臨床検査の要約統計量（続き）

Biochemistry at screening
Urea (mmol/l) : Normal Range : [2.49 - 8.3]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	4.769	0.994	0.287	3.32	6.31

Biochemistry during the study (D1 H24)
Urea (mmol/l) : Normal Range : [2.49 - 8.3]

	Within normal range							
	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	12	100.0	12	5.158	0.888	0.256	3.65	6.14
Treatment B	12	100.0	12	5.006	0.931	0.269	3.82	6.81

Biochemistry at screening
Glucose (mmol/l) : Normal Range : [3.88 - 6.38]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	4.803	0.341	0.098	4.22	5.44

Biochemistry during the study (D1 H24)
Glucose (mmol/l) : Normal Range : [3.88 - 6.38]

	Within normal range							
	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	12	100.0	12	4.948	0.249	0.072	4.55	5.27
Treatment B	12	100.0	12	4.845	0.335	0.097	4.11	5.33

表 2.7.4.3.1-1 臨床検査の要約統計量（続き）

Biochemistry at screening
Total bilirubin (µmol/l) : Normal Range : <= 22.2

Within normal range		Upper normal range							
N	%	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
11	91.7	1	8.3	12	13.65	5.10	1.47	8.5	27.3

Biochemistry during the study (D1 H24)
Total bilirubin (µmol/l) : Normal Range : <= 22.2

	Within normal range							
	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	12	100.0	12	11.96	3.27	0.94	6.8	17.1
Treatment B	12	100.0	12	12.97	4.08	1.18	6.8	22.2

Biochemistry at screening
Gamma GT (I.U./l) : Normal Range : [6 - 70]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	14.2	5.4	1.6	8	28

Biochemistry during the study (D1 H24)
Gamma GT (I.U./l) : Normal Range : [6 - 70]

	Within normal range							
	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	12	100.0	12	13.8	5.1	1.5	7	27
Treatment B	12	100.0	12	13.7	5.2	1.5	6	27

表 2.7.4.3.1-1 臨床検査の要約統計量（続き）

Biochemistry at screening
ASAT (I.U./l) : Normal Range : [5 - 50]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	20.6	3.5	1.0	17	28

Biochemistry during the study (D1 H24)
ASAT (I.U./l) : Normal Range : [5 - 50]

	Within normal range		Upper normal range							
	N	%	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	11	91.7	1	8.3	12	23.4	15.2	4.4	16	71
Treatment B	12	100.0			12	19.7	3.0	0.9	16	25

Biochemistry at screening
ALAT (I.U./l) : Normal Range : [5 - 50]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	16.1	4.3	1.2	10	26

Biochemistry during the study (D1 H24)
ALAT (I.U./l) : Normal Range : [5 - 50]

	Within normal range							
	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	12	100.0	12	18.2	8.3	2.4	12	36
Treatment B	12	100.0	12	17.2	7.4	2.1	10	38

表 2.7.4.3.1-1 臨床検査の要約統計量（続き）

Biochemistry at screening
Alkaline phosphatase (I.U./l) : Normal Range : [1 - 125]

Within normal range							
N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
12	100.0	12	87.8	18.9	5.5	58	119

Biochemistry during the study (D1 H24)
Alkaline phosphatase (I.U./l) : Normal Range : [1 - 125]

	Within normal range							
	N	%	N	MEAN	SD	SEM	MIN	MAX
Treatment A	12	100.0	12	88.6	22.3	6.4	59	120
Treatment B	12	100.0	12	89.4	19.9	5.8	62	120

Urinalysis

Density

Traitment	Day	N	MEAN	SD	S.E.M.	MIN	MAX
	Screening	12	1.0213	0.0091	0.0026	1.005	1.030
Treatment B	Day 1	12	1.0192	0.0076	0.0022	1.005	1.030
Treatment A	Day 1	12	1.0200	0.0048	0.0014	1.015	1.030

pH

Traitment	Day	N	MEAN	SD	S.E.M.	MIN	MAX
	Screening	12	6.25	0.78	0.23	5.5	7.5
Treatment B	Day 1	12	5.83	0.58	0.17	5.0	7.0
Treatment A	Day 1	12	5.92	0.51	0.15	5.0	6.5

[報告書 Appendix IV（添付資料：5.3.1.2）から引用]

2) **マスバランス試験（試験番号：SPC 313-1、添付資料：5.3.3.1 参考資料）**

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における臨床検査（定性）の要約統計量を**表** 2.7.4.3.1-2 に、臨床検査（定性）の要約統計量を**表** 2.7.4.3.1-3 に示した。

血液学的検査及び血液生化学的検査の全ての検査項目において、スクリーニング時及び終了時の値に大きな変動はなかった。

臨床検査に関連する有害事象はなかった。

表 2.7.4.3.1-2 臨床検査の要約統計量

Parameter	Visit	n	Mean	Min	Median	Max
Albumin [g/l]	Screening	3	44.07	42.7	43.4	46.1
	End of Study	3	44.33	43.5	44.3	45.2
Alkaline Phosphatase [mg/dl]	Screening	3	67.7	49	74	80
	End of Study	3	61.0	42	69	72
Basophiles [%]	Screening	3	0.7	0	1	1
	End of Study	3	1.0	1	1	1
Calcium [mmol/l]	Screening	3	2.21	2.12	2.14	2.36
	End of Study	3	2.41	2.35	2.36	2.53
Chlorid [mmol/l]	Screening	3	104.7	104	105	105
	End of Study	3	103.0	102	102	105
Cholesterol [mg/dl]	Screening	3	222.3	165	237	265
	End of Study	3	235.7	214	245	248
CK [U/l]	Screening	3	149.0	67	123	257
	End of Study	3	98.7	73	105	118
CK-MB [U/l]	Screening	1	19.0	19.0	19.0	19.0
	End of Study	0	-	-	-	-
Creatinine [mg/dl]	Screening	3	0.97	0.8	0.9	1.2
	End of Study	3	1.00	0.8	1.1	1.1
Eosinophiles [%]	Screening	3	3.7	1	5	5
	End of Study	3	3.3	1	2	7
Erythrocytes [Mio/ul]	Screening	3	4.67	4.5	4.7	4.8
	End of Study	3	4.63	4.3	4.7	4.9
GGT [U/l]	Screening	3	22.3	12	21	34
	End of Study	3	21.0	13	22	28
Glucose (Serum) [mg/dl]	Screening	3	89.3	88	88	92
	End of Study	3	101.3	89	100	115
GOT [U/l]	Screening	3	23.0	16	19	34
	End of Study	3	23.0	18	19	32
GPT [U/l]	Screening	3	27.0	15	17	49
	End of Study	3	30.0	19	21	50
Hematocrit [l/l]	Screening	3	0.40	0.38	0.40	0.42
	End of Study	3	0.39	0.37	0.40	0.41
Hemoglobin [g/dl]	Screening	3	13.9	13.2	13.7	14.8
	End of Study	3	13.8	12.7	14.3	14.4
Inorganic Phosphate [mg/dl]	Screening	3	3.33	3.0	3.5	3.5
	End of Study	3	3.37	2.6	3.6	3.9
LDH [U/l]	Screening	3	177.7	163	165	205
	End of Study	3	152.7	121	161	176
Leukocytes [/nl]	Screening	3	7.47	5.7	8.0	8.7
	End of Study	3	7.00	4.9	7.8	8.3
LUC [%]	Screening	3	2.3	2	2	3
	End of Study	3	2.0	2	2	2
Lymphocytes [%]	Screening	3	30.7	28	29	35
	End of Study	3	28.7	26	27	33
MCH [pg]	Screening	3	30.0	29	30	31
	End of Study	3	29.3	29	29	30
MCHC [g/dl]	Screening	3	34.3	34	34	35
	End of Study	3	35.3	35	35	36

[第 5.3.3.1 項 Table 3.2.1 から引用]

表 2.7.4.3.1-2 臨床検査の要約統計量（続き）

Parameter	Visit	n	Mean	Min	Median	Max
MCV [fl]	Screening	3	87.0	86	87	88
	End of Study	3	84.3	84	84	85
Monocytes [%]	Screening	3	6.0	5	6	7
	End of Study	3	6.0	5	6	7
Neutrophiles [%]	Screening	3	57.3	57	57	58
	End of Study	3	60.0	56	57	67
Platelets [/nl]	Screening	3	271.3	265	272	277
	End of Study	3	272.0	263	265	288
Potassium [mmol/l]	Screening	3	4.10	3.5	4.0	4.8
	End of Study	3	4.17	4.0	4.1	4.4
Sodium [mmol/l]	Screening	3	138.0	137	138	139
	End of Study	3	139.3	139	139	140
Total Bilirubin [mg/dl]	Screening	3	0.53	0.4	0.6	0.6
	End of Study	3	0.57	0.4	0.4	0.9
Total Protein [g/l]	Screening	3	71.73	68.8	72.9	73.5
	End of Study	3	72.93	67.9	74.0	76.9
Triglycerides [mg/dl]	Screening	3	113.3	70	104	166
	End of Study	3	208.7	166	183	277
Urea [mg/dl]	Screening	3	42.3	37	42	48
	End of Study	3	36.7	33	34	43
Uric Acid [mg/dl]	Screening	3	6.5	6.0	6.1	7.4
	End of Study	3	5.3	4.1	5.3	6.5

[第 5.3.3.1 項 Table 3.2.1 から引用]

表 2.7.4.3.1-3 臨床検査（定性）の要約統計量

[白血球/μL]

		negative		ca. 10-25		ca. 75		ca. 500		TOTAL	
	Visit	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TOTAL (N = 3)	Screening	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	100.0
	End of Study	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	100.0

[亜硝酸塩]

		negative		positive		TOTAL	
	Visit	n	%	n	%	n	%
TOTAL (N = 3)	Screening	3	100.0	0	0.0	3	100.0
	End of Study	3	100.0	0	0.0	3	100.0

[pH]

		5		6		7		8		9		TOTAL	
	Visit	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TOTAL (N = 3)	Screening	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	100.0
	End of Study	1	33.3	2	66.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	100.0

[蛋白 (mg/dL)]

		negative		30		100		500		TOTAL	
	Visit	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TOTAL (N = 3)	Screening	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	100.0
	End of Study	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	100.0

表 2.7.4.3.1-3 臨床検査（定性）の要約統計量（続き）

［糖（mg/dL）］

		normal		50		100		300		1000		TOTAL	
	Visit	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TOTAL (N = 3)	Screening	3	100.0	0	0.0	0	0.0	3	0.0	0	0.0	3	100.0
	End of Study	3	100.0	0	0.0	0	0.0	3	0.0	0	0.0	3	100.0

［ウロビリノーゲン（mg/dL）］

		normal		1		4		8		12		TOTAL	
	Visit	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TOTAL (N = 3)	Screening	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	100.0
	End of Study	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	100.0

［ビリルビン］

		normal		+		++		+++		TOTAL	
	Visit	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TOTAL (N = 3)	Screening	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	100.0
	End of Study	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	100.0

［赤血球/μL］

		negative		ca. 5-10		ca. 50		ca. 250		TOTAL	
	Visit	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TOTAL (N = 3)	Screening	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	100.0
	End of Study	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	100.0

［第 5.3.3.1 項 Table 3.3.2～Table 3.3.9 から引用］

2.7.4.3.2 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

1） **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 ヘテロ型の患者を対象とした薬力学的試験において、臨床検査値の要約統計量及びシフトテーブルは作成していない。なお、患者別臨床検査値一覧については、Appendix A（添付資料：5.3.4.2-1、5.3.4.2-2）に示した。

臨床検査に関連する有害事象はなかった。

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

日本人有機酸代謝異常症患者を対象とした PIII 及び PMCT における臨床検査の要約統計量を表 2.7.4.3.2-1 に、臨床検査のシフトテーブルを表 2.7.4.3.2-2 に示した。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の全ての検査項目において、臨床的に重要な異常はなかった。

臨床検査に関する有害事象は、治験薬投与期で「血中トリグリセリド増加」及び「尿中血陽性」がそれぞれ1例1件あったが、本薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.3.2-1 臨床検査の要約統計量

検査	定量項目 (単位)	評価時点		例数	平均値	標準偏差
血液学的検査	赤血球数 (×10^6/μL)	登録時		4	4.395	0.145
		治験薬投与期	投与5日目	4	4.415	0.434
			投与2週目	1	4.270	-
		後観察期		4	4.253	0.193
	白血球数 (×10^3/μL)	登録時		4	7.50	2.18
		治験薬投与期	投与5日目	4	6.55	2.99
			投与2週目	1	4.40	-
		後観察期		4	6.03	1.90
	好中球 (%)	登録時		4	51.35	11.30
		治験薬投与期	投与5日目	4	37.88	7.78
			投与2週目	1	44.10	-
		後観察期		4	41.63	6.13
	好酸球 (%)	登録時		4	5.23	4.24
		治験薬投与期	投与5日目	4	3.88	3.38
			投与2週目	1	10.70	-
		後観察期		4	4.50	4.47
	好塩基球 (%)	登録時		4	0.78	0.86
		治験薬投与期	投与5日目	4	1.25	1.86
			投与2週目	1	3.00	-
		後観察期		4	0.88	0.83
	単球 (%)	登録時		4	9.15	3.93
		治験薬投与期	投与5日目	4	8.15	5.72
			投与2週目	1	4.60	-
		後観察期		4	6.08	1.44
	リンパ球 (%)	登録時		4	33.25	15.96
		治験薬投与期	投与5日目	4	48.85	5.75
			投与2週目	1	37.60	-
		後観察期		4	46.68	6.32
	血小板数 (×10^4/μL)	登録時		4	24.45	11.86
		治験薬投与期	投与5日目	4	25.93	11.85
			投与2週目	1	19.70	-
		後観察期		4	23.03	10.81
	ヘマトクリット値 (%)	登録時		4	37.05	2.38
		治験薬投与期	投与5日目	4	36.98	2.18
			投与2週目	1	33.10	-
		後観察期		4	35.95	3.54
	ヘモグロビン量 (g/dL)	登録時		4	12.95	1.16
		治験薬投与期	投与5日目	4	12.85	0.97
			投与2週目	1	11.20	-
		後観察期		4	12.55	1.49

表 2.7.4.3.2-1 臨床検査の要約統計量（続き）

検査	定量項目 (単位)	評価時点		例数	平均値	標準偏差
血液生化学的検査	AST（GOT） (U/L)	登録時		4	30.3	14.0
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	31.8	12.0
			投与 2 週目	1	26.0	-
		後観察期		4	31.8	16.2
	ALT（GPT） (U/L)	登録時		4	18.3	14.1
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	20.0	13.2
			投与 2 週目	1	11.0	-
		後観察期		4	20.0	16.1
	γ-GTP (U/L)	登録時		4	33.0	36.0
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	33.3	33.1
			投与 2 週目	1	12.0	-
		後観察期		4	34.5	39.0
	総ビリルビン (mg/dL)	登録時		3	0.37	0.21
		治験薬投与期	投与 5 日目	3	0.27	0.21
			投与 2 週目	1	0.20	-
		後観察期		4	0.28	0.17
	CK (U/L)	登録時		3	86.3	13.7
		治験薬投与期	投与 5 日目	3	96.7	31.0
			投与 2 週目	1	83.0	-
		後観察期		4	123.8	67.3
	LDH (U/L)	登録時		3	204.3	34.2
		治験薬投与期	投与 5 日目	3	195.0	26.9
			投与 2 週目	1	178.0	-
		後観察期		4	197.5	46.2
	BUN (mg/dL)	登録時		4	20.5	20.4
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	20.0	18.9
			投与 2 週目	1	43.0	-
		後観察期		4	17.0	12.4
	ALP (U/L)	登録時		4	615.3	83.9
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	599.3	65.3
			投与 2 週目	1	558.0	-
		後観察期		4	563.5	46.9
	ChE (U/L)	登録時		4	354.8	89.0
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	358.5	117.0
			投与 2 週目	1	389.0	-
		後観察期		4	343.0	86.0
	総コレステロール (mg/dL)	登録時		4	159.0	27.6
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	160.5	44.7
			投与 2 週目	1	159.0	-
		後観察期		4	162.5	40.6
	中性脂肪 (mg/dL)	登録時		4	174.3	94.2
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	203.3	75.9
			投与 2 週目	1	261.0	-
		後観察期		4	275.8	185.7
	クレアチニン (mg/dL)	登録時		4	0.790	0.822
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	0.688	0.625
			投与 2 週目	1	1.650	-
		後観察期		4	0.700	0.530

表 2.7.4.3.2-1 臨床検査の要約統計量（続き）

検査	定量項目 (単位)	評価時点		例数	平均値	標準偏差
血液生化学的検査	尿酸 (mg/dL)	登録時		4	6.63	5.51
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	6.60	4.98
			投与 2 週目	1	12.30	-
		後観察期		4	5.35	3.41
	総タンパク (g/dL)	登録時		4	6.88	0.43
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	6.83	0.46
			投与 2 週目	1	6.90	-
		後観察期		4	6.63	0.13
	アルブミン (g/dL)	登録時		4	4.25	0.34
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	4.25	0.40
			投与 2 週目	1	4.40	-
		後観察期		4	4.13	0.38
	Na (mEq/L)	登録時		4	140.0	1.6
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	138.5	0.6
			投与 2 週目	1	142.0	-
		後観察期		4	140.5	2.1
	K (mEq/L)	登録時		4	4.28	0.45
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	4.28	0.10
			投与 2 週目	1	5.30	-
		後観察期		4	4.00	0.08
	Cl (mEq/L)	登録時		4	106.3	2.2
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	106.0	1.8
			投与 2 週目	1	110.0	-
		後観察期		4	104.5	2.4
	pO2 (mmHg)	登録時		4	72.3	30.5
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	61.3	48.5
			投与 2 週目	1	35.0	-
		後観察期		4	65.8	42.6
	pCO2 (mmHg)	登録時		4	35.48	4.36
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	39.23	8.26
			投与 2 週目	1	36.70	-
		後観察期		4	40.30	3.18
	pH (-)	登録時		4	7.3873	0.0829
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	7.3548	0.0842
			投与 2 週目	1	7.3180	-
		後観察期		4	7.3915	0.0348
	HCO3- (mEq/L)	登録時		4	21.28	5.22
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	21.73	6.10
			投与 2 週目	1	18.30	-
		後観察期		4	23.85	1.18
	BE (mEq/L)	登録時		4	-2.83	6.05
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	-3.23	6.34
			投与 2 週目	1	-6.70	-
		後観察期		4	-0.65	1.40
	血糖 (mg/dL)	登録時		4	107.0	9.0
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	97.3	6.8
			投与 2 週目	1	78.0	-
		後観察期		4	102.3	9.0

表 2.7.4.3.2-1 臨床検査の要約統計量（続き）

検査	定量項目 (単位)	評価時点		例数	平均値	標準偏差
血液生化学的検査	乳酸 (mg/dL)	登録時		4	20.8	5.9
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	15.5	1.7
			投与 2 週目	1	20.0	-
		後観察期		4	19.5	14.4
	ピルビン酸 (mg/dL)	登録時		4	1.13	0.43
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	1.20	0.55
			投与 2 週目	1	1.50	-
		後観察期		4	1.28	0.62
	総ケトン体 (μmol/L)	登録時		4	391.5	652.6
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	260.8	381.6
			投与 2 週目	1	70.0	-
		後観察期		4	100.5	51.4
尿検査	pH (-)	登録時		4	6.38	1.55
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	5.38	0.25
			投与 2 週目	1	5.00	-
		後観察期		4	5.63	0.75
	尿比重 (-)	登録時		4	1.0135	0.0087
		治験薬投与期	投与 5 日目	4	1.0160	0.0093
			投与 2 週目	1	1.0130	-
		後観察期		4	1.0125	0.0050

第 5.3.5.1 項付録 16.2.9.1-1 から引用

表 2.7.4.3.2-2 臨床検査のシフトテーブル

定性項目	評価時点			登録時					
				-	±	1+	2+	3+	4+
糖	治験薬投与期	投与 5 日目	-	4	0	0	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		投与 2 週目	-	1	0	0	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
	後観察期		-	4	0	0	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.3.2-2 臨床検査のシフトテーブル（続き）

定性項目	評価時点			登録時					
				-	±	1+	2+	3+	4+
蛋白	治験薬投与期	投与 5 日目	-	3	0	0	0	0	0
			±	0	1	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		投与 2 週目	-	1	0	0	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
	後観察期		-	3	1	0	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
ケトン体	治験薬投与期	投与 5 日目	-	4	0	0	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		投与 2 週目	-	1	0	0	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
	後観察期		-	4	0	0	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.3.2-2 臨床検査のシフトテーブル（続き）

定性項目	評価時点			登録時					
				-	±	1+	2+	3+	4+
ウロビリノーゲン	治験薬投与期	投与5日目	-	0	0	0	0	0	0
			±	0	4	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		投与2週目	-	0	0	0	0	0	0
			±	0	1	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
	後観察期		-	0	0	0	0	0	0
			±	0	4	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
ビリルビン	治験薬投与期	投与5日目	-	4	0	0	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		投与2週目	-	1	0	0	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
	後観察期		-	4	0	0	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.3.2-2 臨床検査のシフトテーブル（続き）

定性項目	評価時点			登録時					
				-	±	1+	2+	3+	4+
潜血	治験薬投与期	投与 5 日目	-	3	0	0	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	1	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		投与 2 週目	-	1	0	0	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
	後観察期		-	4	0	0	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0

第 5.3.5.1 項付録 16.2.9.2 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 欠損症患者を対象としたレトロスクティブ研究において、臨床検査値の要約統計量及びシフトテーブルは作成していない。なお、患者別臨床検査値一覧を Listing Table 3（添付資料：5.3.5.4-1）に示した。

臨床検査に関連する有害事象は、**表 2.7.4.2.1.1.2-3** に示すとおり、「ヘモグロビン減少」が 2 例、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 1 例認められ、うち因果関係を否定できない有害事象は「ヘモグロビン減少（1 例）」であった。

4) **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としたレトロスペクティブ観察研究における臨床検査の要約統計量を**表 2.7.4.3.2-3** に示した。

血液学的検査、血液学的検査及び尿検査の全ての検査項目において、投与前値及び最終評価時の値に大きな差はみられなかった。

臨床検査に関連する有害事象はなかった。

表 2.7.4.3.2-3 臨床検査の要約統計量

	Total (N=67)
Haematology	
Red blood count (10e12/L)	
Baseline	
n	46
Mean (SD)	4.0 (0.7)
Median	4.0
Q1 - Q3	3.7 - 4.5
Range	2.4 - 5.3
Missing data	21
Endpoint	
n	30
Mean (SD)	3.9 (0.7)
Median	4.0
Q1 - Q3	3.4 - 4.4
Range	2.3 - 5.1
Missing data	37
Hemoglobin (g/L)	
Baseline	
n	60
Mean (SD)	122.4 (27.6)
Median	124.5
Q1 - Q3	101.5 - 140.0
Range	60.0 - 197.0
Missing data	7
Endpoint	
n	35
Mean (SD)	118.4 (26.8)
Median	114.0
Q1 - Q3	99.0 - 141.0
Range	66.0 - 175.0
Missing data	32
Hematocrit (%)	
Baseline	
n	47
Mean (SD)	36.0 (7.7)
Median	36.5
Q1 - Q3	31.0 - 41.6
Range	20.0 - 53.0
Missing data	20
Endpoint	
n	32
Mean (SD)	34.1 (7.6)
Median	33.7
Q1 - Q3	28.5 - 39.3
Range	18.2 - 53.0
Missing data	35
White blood count (10e9/L)	
Baseline	
n	59
Mean (SD)	6.9 (4.1)
Median	6.2
Q1 - Q3	3.6 - 9.1
Range	1.0 - 19.7
Missing data	8
Endpoint	
n	33
Mean (SD)	6.2 (3.0)
Median	6.1
Q1 - Q3	3.6 - 8.3
Range	1.6 - 12.8
Missing data	34

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.3.5 から引用]

表 2.7.4.3.2-3 臨床検査の要約統計量（続き）

	Total (N=67)
Neutrophils (10e9/L)	
Baseline	
n	48
Mean (SD)	3.7 (3.1)
Median	2.6
Q1 - Q3	1.6 - 5.0
Range	0.3 - 12.0
Missing data	19
Endpoint	
n	29
Mean (SD)	3.2 (2.9)
Median	2.3
Q1 - Q3	1.3 - 4.1
Range	0.5 - 13.7
Missing data	38
Eosinophils (10e9/L)	
Baseline	
n	44
Mean (SD)	0.1 (0.2)
Median	0.1
Q1 - Q3	0.0 - 0.2
Range	0.0 - 0.7
Missing data	23
Endpoint	
n	26
Mean (SD)	0.2 (0.3)
Median	0.1
Q1 - Q3	0.0 - 0.4
Range	0.0 - 0.9
Missing data	41
Basophils (10e9/L)	
Baseline	
n	37
Mean (SD)	0.1 (0.1)
Median	0.0
Q1 - Q3	0.0 - 0.0
Range	0.0 - 0.6
Missing data	30
Endpoint	
n	24
Mean (SD)	0.1 (0.1)
Median	0.0
Q1 - Q3	0.0 - 0.1
Range	0.0 - 0.2
Missing data	43
Monocytes (10e9/L)	
Baseline	
n	47
Mean (SD)	0.6 (0.5)
Median	0.5
Q1 - Q3	0.3 - 0.8
Range	0.1 - 2.8
Missing data	20
Endpoint	
n	28
Mean (SD)	0.5 (0.4)
Median	0.4
Q1 - Q3	0.2 - 0.6
Range	0.0 - 1.7
Missing data	39

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.3.5 から引用]

表 2.7.4.3.2-3 臨床検査の要約統計量（続き）

	Total (N=67)
Lymphocytes (10e9/L)	
Baseline	
n	55
Mean (SD)	2.7 (1.7)
Median	2.2
Q1 - Q3	1.3 - 4.1
Range	0.0 - 7.0
Missing data	12
Endpoint	
n	31
Mean (SD)	2.4 (1.6)
Median	2.0
Q1 - Q3	1.2 - 3.2
Range	0.2 - 6.0
Missing data	36
Platelets (10e9/L)	
Baseline	
n	60
Mean (SD)	282.8 (214.0)
Median	253.0
Q1 - Q3	138.0 - 358.5
Range	30.0 - 1035.0
Missing data	7
Endpoint	
n	34
Mean (SD)	193.9 (143.5)
Median	144.0
Q1 - Q3	71.0 - 255.0
Range	15.0 - 554.0
Missing data	33
Blood biochemistry	
Sodium (mmol/L)	
Baseline	
n	56
Mean (SD)	142.7 (8.4)
Median	142.0
Q1 - Q3	137.0 - 146.5
Range	128.0 - 168.0
Missing data	11
Endpoint	
n	38
Mean (SD)	138.5 (4.7)
Median	139.0
Q1 - Q3	137.0 - 141.0
Range	121.0 - 147.0
Missing data	29
Potassium (mmol/L)	
Baseline	
n	56
Mean (SD)	4.3 (0.9)
Median	4.3
Q1 - Q3	3.7 - 4.8
Range	2.0 - 6.9
Missing data	11
Endpoint	
n	37
Mean (SD)	3.9 (0.7)
Median	3.9
Q1 - Q3	3.5 - 4.4
Range	2.6 - 5.6
Missing data	30

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.3.5 から引用]

表 2.7.4.3.2-3 臨床検査の要約統計量（続き）

	Total (N=67)
Chloride (mmol/L)	
Baseline	
n	47
Mean (SD)	105.3 (13.3)
Median	107.0
Q1 - Q3	103.0 - 111.0
Range	32.0 - 136.0
Missing data	20
Endpoint	
n	31
Mean (SD)	104.4 (7.2)
Median	105.0
Q1 - Q3	102.0 - 108.0
Range	75.0 - 117.0
Missing data	36
Total Protein (g/L)	
Baseline	
n	38
Mean (SD)	58.9 (11.8)
Median	60.0
Q1 - Q3	52.0 - 67.0
Range	26.0 - 80.0
Missing data	29
Endpoint	
n	27
Mean (SD)	54.1 (11.0)
Median	54.0
Q1 - Q3	45.0 - 61.0
Range	33.0 - 78.0
Missing data	40
Anion Gap (mmol/L)	
Baseline	
n	30
Mean (SD)	24.0 (9.2)
Median	22.4
Q1 - Q3	16.4 - 31.0
Range	7.9 - 39.0
Missing data	37
Endpoint	
n	12
Mean (SD)	16.6 (8.1)
Median	12.7
Q1 - Q3	10.4 - 22.4
Range	10.0 - 33.0
Missing data	55
Calcium (mmol/L)	
Baseline	
n	53
Mean (SD)	1.9 (0.5)
Median	2.1
Q1 - Q3	1.6 - 2.4
Range	0.2 - 2.8
Missing data	14
Endpoint	
n	38
Mean (SD)	2.1 (0.5)
Median	2.3
Q1 - Q3	1.9 - 2.5
Range	0.9 - 2.7
Missing data	29

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.3.5 から引用]

表 2.7.4.3.2-3 臨床検査の要約統計量（続き）

	Total (N=67)
Glucose (mmol/L)	
Baseline	
n	50
Mean (SD)	6.9 (3.4)
Median	6.0
Q1 - Q3	4.9 - 7.9
Range	1.6 - 20.6
Missing data	17
Endpoint	
n	28
Mean (SD)	8.3 (8.4)
Median	6.0
Q1 - Q3	4.7 - 8.2
Range	3.0 - 39.0
Missing data	39
Serum Creatinine (umol/L)	
Baseline	
n	55
Mean (SD)	66.8 (36.2)
Median	57.0
Q1 - Q3	40.0 - 88.0
Range	23.0 - 203.0
Missing data	12
Endpoint	
n	37
Mean (SD)	52.7 (25.8)
Median	44.0
Q1 - Q3	33.0 - 62.0
Range	18.0 - 159.0
Missing data	30
Urea (mmol/L)	
Baseline	
n	50
Mean (SD)	11.9 (12.7)
Median	7.8
Q1 - Q3	3.6 - 17.1
Range	0.2 - 70.0
Missing data	17
Endpoint	
n	38
Mean (SD)	7.5 (8.8)
Median	5.0
Q1 - Q3	2.3 - 9.3
Range	0.5 - 43.2
Missing data	29
Blood Urea Nitrogen (mmol/L of urea)	
Baseline	
n	6
Mean (SD)	18.8 (13.5)
Median	17.3
Q1 - Q3	6.4 - 30.5
Range	3.7 - 37.5
Missing data	61
Endpoint	
n	3
Mean (SD)	1.8 (0.7)
Median	1.9
Q1 - Q3	1.0 - 2.4
Range	1.0 - 2.4
Missing data	64

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.3.5 から引用]

表 2.7.4.3.2-3 臨床検査の要約統計量（続き）

	Total (N=67)
Total Bilirubin (µmol/L)	
Baseline	
n	37
Mean (SD)	114.7 (109.0)
Median	109.4
Q1 - Q3	16.0 - 182.0
Range	3.4 - 482.7
Missing data	30
Endpoint	
n	26
Mean (SD)	69.0 (83.0)
Median	26.3
Q1 - Q3	7.0 - 109.4
Range	0.0 - 285.6
Missing data	41
Albumin (g/L)	
Baseline	
n	15
Mean (SD)	37.9 (8.1)
Median	39.0
Q1 - Q3	32.0 - 44.0
Range	26.0 - 54.0
Missing data	52
Endpoint	
n	17
Mean (SD)	34.8 (9.1)
Median	35.0
Q1 - Q3	29.0 - 39.0
Range	22.0 - 55.0
Missing data	50
Aspartate aminotransferase (IU/L)	
Baseline	
n	45
Mean (SD)	70.8 (53.0)
Median	52.0
Q1 - Q3	34.0 - 101.0
Range	11.0 - 210.0
Missing data	22
Endpoint	
n	26
Mean (SD)	117.7 (198.1)
Median	43.5
Q1 - Q3	23.0 - 96.0
Range	8.0 - 840.0
Missing data	41
Alanine aminotransferase (IU/L)	
Baseline	
n	45
Mean (SD)	63.6 (130.9)
Median	32.0
Q1 - Q3	22.0 - 56.0
Range	3.0 - 780.0
Missing data	22
Endpoint	
n	26
Mean (SD)	58.9 (87.5)
Median	33.0
Q1 - Q3	22.0 - 57.0
Range	2.0 - 452.0
Missing data	41

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.3.5 から引用]

表 2.7.4.3.2-3 臨床検査の要約統計量（続き）

	Total (N=67)
Gamma Glutamyl Transferase (IU/L)	
Baseline	
n	18
Mean (SD)	78.5 (78.7)
Median	54.0
Q1 - Q3	16.0 - 95.0
Range	6.0 - 276.0
Missing data	49
Endpoint	
n	18
Mean (SD)	83.8 (82.1)
Median	55.0
Q1 - Q3	25.0 - 114.0
Range	5.0 - 272.0
Missing data	49
Alkaline Phosphatases (IU/L)	
Baseline	
n	16
Mean (SD)	249.8 (156.2)
Median	204.5
Q1 - Q3	145.0 - 307.0
Range	64.0 - 637.0
Missing data	51
Endpoint	
n	15
Mean (SD)	238.8 (113.4)
Median	211.0
Q1 - Q3	141.0 - 322.0
Range	96.0 - 465.0
Missing data	52
Lactate Dehydrogenase (IU/L)	
Baseline	
n	10
Mean (SD)	417.3 (316.9)
Median	385.0
Q1 - Q3	263.0 - 537.0
Range	1.7 - 959.0
Missing data	57
Endpoint	
n	5
Mean (SD)	1369.4 (1063.1)
Median	829.0
Q1 - Q3	737.0 - 1777.0
Range	454.0 - 3050.0
Missing data	62
Blood pH	
Baseline	
n	53
Mean (SD)	7.3 (0.2)
Median	7.4
Q1 - Q3	7.2 - 7.4
Range	6.7 - 7.5
Missing data	14
Endpoint	
n	28
Mean (SD)	7.4 (0.1)
Median	7.4
Q1 - Q3	7.3 - 7.4
Range	6.7 - 7.5
Missing data	39

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.3.5 から引用]

表 2.7.4.3.2-3 臨床検査の要約統計量（続き）

	Total (N=67)
PCO2 (kpa)	
Baseline	
n	52
Mean (SD)	3.6 (1.6)
Median	3.7
Q1 - Q3	2.5 - 4.5
Range	0.4 - 8.5
Missing data	15
Endpoint	
n	26
Mean (SD)	4.8 (0.8)
Median	4.9
Q1 - Q3	4.3 - 5.2
Range	2.8 - 6.5
Missing data	41
Urine biochemistry	
Orotic Acid (mmol/mol of creatinine)	
Baseline	
n	6
Mean (SD)	9.9 (8.3)
Median	9.1
Q1 - Q3	0.0 - 16.0
Range	0.0 - 19.0
Missing data	61
Endpoint	
n	0
Missing data	67
Glucose (mmol/L)	
Baseline	
n	15
Mean (SD)	0.6 (1.6)
Median	0.0
Q1 - Q3	0.0 - 0.0
Range	0.0 - 5.6
Missing data	52
Endpoint	
n	6
Mean (SD)	2.8 (6.8)
Median	0.0
Q1 - Q3	0.0 - 0.3
Range	0.0 - 16.7
Missing data	61
Proteins (g/L)	
Baseline	
n	12
Mean (SD)	0.2 (0.3)
Median	0.0
Q1 - Q3	0.0 - 0.3
Range	0.0 - 1.0
Missing data	55
Endpoint	
n	4
Mean (SD)	0.3 (0.5)
Median	0.0
Q1 - Q3	0.0 - 0.5
Range	0.0 - 1.0
Missing data	63

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.3.5 から引用]

表 2.7.4.3.2-3 臨床検査の要約統計量（続き）

	Total (N=67)
pH	
Baseline	
n	18
Mean (SD)	6.0 (1.2)
Median	6.0
Q1 - Q3	5.0 - 6.5
Range	5.0 - 9.0
Missing data	49
Endpoint	
n	6
Mean (SD)	5.3 (0.8)
Median	5.0
Q1 - Q3	5.0 - 5.0
Range	5.0 - 7.0
Missing data	61
Beta-Hydroxybutyrate (mmol/mol of creatinine)	
Baseline	
n	10
Mean (SD)	3499.8 (9201.9)
Median	469.0
Q1 - Q3	34.0 - 1240.0
Range	13.0 - 29624.0
Missing data	57
Endpoint	
n	1
Mean (SD)	145.0 (.)
Median	145.0
Q1 - Q3	145.0 - 145.0
Range	145.0 - 145.0
Missing data	66

[第 5.3.5.4-2 項 Table 14.3.5 から引用]

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 健康男性

1) バイオアベイラビリティ比較試験（試験番号：P[redacted]148、添付資料：5.3.1.2 参考資料）

外国人健康成人男性を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験におけるバイタルサイン（背臥位及び立位）及びECGパラメータの要約統計量をそれぞれ表2.7.4.4.1-1及び表2.7.4.4.1-2に示した。

バイタルサイン及びECGパラメータの全ての項目において、スクリーニング時と投与24時間後の値に臨床的に問題となる変動はなかった。また、バイタルサイン及びECGに関連する有害事象はなかった。

表2.7.4.4.1-1 バイタルサインの要約統計量

Vital signs - supine position

Day	Items	N	MEAN	SD	S.E.M.	MIN	MAX
Screening	Supine SBP (mmHg) 10mn	12	113.3	7.7	2.2	101	128
	Supine DBP (mmHg) 10mn	12	59.8	6.2	1.8	49	75
	Supine PR (bpm) 10mn	12	58.2	10.1	2.9	48	85

Vital signs - supine position

Day	Items	N	MEAN	SD	S.E.M.	MIN	MAX
End of study	Supine SBP (mmHg) 5mn	12	115.2	8.9	2.6	99	130
	Supine DBP (mmHg) 5mn	12	59.7	8.5	2.5	43	72
	Supine PR (bpm) 5mn	12	54.7	8.1	2.3	40	67

表 2.7.4.4.1-1 バイタルサインの要約統計量（続き）

Vital signs - standing position

Day	Items	N	MEAN	SD	S.E.M.	MIN	MAX
Screening	Standing SBP (mmHg) 2mn	12	122.8	10.9	3.2	102	141
	Standing DBP (mmHg) 2mn	12	68.1	7.3	2.1	55	83
	Standing PR (bpm) 2mn	12	80.6	8.0	2.3	68	98

Vital signs - standing position

Day	Items	N	MEAN	SD	S.E.M.	MIN	MAX
End of study	Standing SBP (mmHg) 1mn	12	124.7	17.5	5.1	106	167
	Standing DBP (mmHg) 1mn	12	67.8	7.4	2.1	49	75
	Standing PR (bpm) 1mn	12	79.4	13.4	3.9	45	99

[第 5.3.1.2 項 Appendix IV から引用]

表 2.7.4.4.1-2 ECG パラメータの要約統計量

Electrocardiogram

Day	Items	N	MEAN	SD	S.E.M.	MIN	MAX
Screening	HR (bpm)	12	59.3	10.3	3.0	49	79
	PR (ms)	12	156.4	14.3	4.1	136	189
	QRS (ms)	12	93.7	8.8	2.5	82	106
	QT (ms)	12	382.9	39.9	11.5	342	487
	QTc (ms)	12	376.9	29.9	8.6	339	440
End of study	HR (bpm)	12	55.0	8.6	2.5	41	68
	PR (ms)	12	150.8	14.8	4.3	121	177
	QRS (ms)	12	92.8	6.9	2.0	82	103
	QT (ms)	12	394.9	34.5	10.0	354	480
	QTc (ms)	12	374.8	19.0	5.5	337	410

[第 5.3.1.2 項 Appendix IV から引用]

2) **マスバランス試験（試験番号：SPC 313-1、添付資料：5.3.3.1 参考資料）**

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におけるバイタササイン（収縮期・拡張期血圧、脈拍数及び体温）の要約統計量を表 2.7.4.4.1-3 及び表 2.7.4.4.1-4 に、ECG の要約統計量及び ECG 異常をそれぞれ表 2.7.4.4.1-5 及び表 2.7.4.4.1-6 に示した。

バイタルサインの全ての項目において、スクリーニング時及び試験終了時の値に臨床的に問題となる変動は認められなかった。投与期においても投与前後値に大きな変動は認められなかった。ECG では、試験終了時に 1 例に ECG 異常（QTc 増加）が認められたが、臨床的に重要な異常ではなかった。バイタルサイン及び ECG に関連する有害事象はなかった。

表 2.7.4.4.1-3 バイタルサインの要約統計量（スクリーニング時／終了時）

PARAMETER	VISIT	n	Mean	Min	Median	Max
Blood Plessure Systolic [mmHg]	Screening	3	124.0	113	122	137
	End of Study	3	125.3	*109	126	141
Blood Plessure Diastolic [mmHg]	Screening	3	82.7	76	84	88
	End of Study	3	83.7	70	89	92
Pulse Rate [bmp]	Screening	3	76.0	72	75	81
	End of Study	3	82.0	79	80	87
Body Temperature (Ear) [°C]	Screening	3	36.3	35.8	36.4	36.6
	End of Study	3	35.9	35.7	35.9	36.1

[第 5.3.3.1 項 Table 3.4.1 から引用]

表 2.7.4.4.1-4 バイタルサインの要約統計量（投与期間）

PARAMETER	TIME[h]	n	Mean	Min	Median	Max
Blood Pressure Systolic [mmHg]	Predose	3	123.3	*106	121	143
	24	3	119.7	113	113	133
	48	3	125.7	119	125	133
	72	3	125.0	114	127	134
	96	3	129.7	123	127	139
	120	3	119.3	*106	124	128
	144	3	130.3	119	134	138
Blood Pressure Diastolic [mmHg]	Predose	3	82.7	69	89	90
	24	3	81.0	72	85	86
	48	3	83.7	80	85	86
	72	3	84.7	76	89	89
	96	3	85.0	81	83	91
	120	3	82.7	72	86	90
	144	3	82.7	69	84	95
Pulse Rate [bmp]	Predose	3	76.0	69	73	86
	24	3	81.7	79	81	85
	48	3	78.0	74	77	83
	72	3	81.0	78	80	85
	96	3	79.0	76	80	81
	120	3	77.7	74	79	80
	144	3	79.7	73	81	85
Body Temperature (Ear) [°C]	Predose	3	35.4	35.1	35.1	36.1
	24	3	35.9	35.7	35.8	36.3
	48	3	36.0	35.7	35.9	36.4
	72	3	35.9	35.5	35.6	36.6
	96	3	36.3	36.0	36.2	36.8
	120	3	36.0	35.8	36.0	36.1
	144	3	36.2	35.8	36.4	36.4

* Values out of Normal Range (Systolic BP 110 - 160 mmHg, Diastolic BP 65 - 95 mmHg and Pulse Rate 50 - 100 bpm)

[第 5.3.3.1 項 Table 3.4.2 から引用]

表 2.7.4.4.1-5 ECG の要約統計量

		normal		abnormal, clinically not significant		TOTAL	
	Visit	n	%	n	%	n	%
TOTAL (N = 3)	Screening	3	100.0	0	0.0	3	100.0
	End of Study	2	66.7	1	33.3	3	100.0

[第 5.3.3.1 項 Table 3.5.1 から引用]

表 2.7.4.4.1-6 ECG 異常

Subj. No.	Ini.	Visit Date	Visit	Code	Comment
1	H-S	19.Sep.2003	End of Study	abnormal, but not clinically significant	QTC increased

[第 5.3.3.1 項 Table 3.5.2 から引用]

2.7.4.4.2 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

1) 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 ヘテロ型の患者を対象とした薬力学的試験において、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目に関するデータは収集されなかった。

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

日本人有機酸代謝異常症患者を対象とした PIII 及び PMCT における生理学的検査の要約統計量を表 2.7.4.4.2-1 に、12 誘導心電図の臨床的な問題の有無の要約を表 2.7.4.4.2-2 に示した。

生理学的検査及び 12 誘導心電図の全ての検査項目において、投与前後の値で臨床的に重要な変動は認められなかった。また、生理学的検査及び 12 誘導心電図に関連する有害事象はなかった。

表 2.7.4.4.2-1 生理学的検査の要約統計量

項目 (単位)	評価時点		例数	平均値	標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)	登録時		4	98.8	6.5
	治験薬投与期	投与5日目	4	102.5	4.5
		投与2週目	1	107.0	-
	後観察期		4	115.8	14.7
拡張期血圧 (mmHg)	登録時		4	55.5	10.6
	治験薬投与期	投与5日目	4	58.5	8.8
		投与2週目	1	72.0	-
	後観察期		4	70.3	11.4
脈拍数 (回/分)	登録時		4	93.0	12.2
	治験薬投与期	投与5日目	4	84.8	23.8
		投与2週目	1	101.0	-
	後観察期		4	107.5	15.4
体温 (℃)	登録時		4	36.68	0.66
	治験薬投与期	投与5日目	4	36.75	0.06
		投与2週目	1	37.00	-
	後観察期		4	36.75	0.33

第5.3.5.1項付録16.2.10.1-1から引用

表 2.7.4.4.2-2 12 誘導心電図の臨床的な問題の有無の要約

評価時点			臨床的な問題の有無	
			無	有
			例数(%)	例数(%)
登録時	(N=4)		4 (100.0%)	0 (0.0%)
治験薬投与期	(N=4)	投与開始時*	4 (100.0%)	0 (0.0%)
		投与 5 日目	4 (100.0%)	0 (0.0%)
		投与 2 週目	1 (25.0%)	0 (0.0%)
後観察期	(N=4)		4 (100.0%)	0 (0.0%)

*：原則として治験薬初回投与後 2～4 時間後

第 5.3.5.1 項付録 16.2.11.2 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 欠損症患者を対象としたレトロスクティブ研究における患者別身長及び体重一覧を Listing Table 4（添付資料：5.3.5.4-1）に示した。なお、身長及び体重のｚスコアの要約統計量は作成しなかった。

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目に関する有害事象は、**表 2.7.4.2.1.1.2-3** に示すとおり、「体重減少」が 2 例で、因果関係はいずれも「関連なし」であった。

4) **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としたレトロスペクティブ観察研究において、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目に関するデータは収集されなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因に関する本薬の安全性評価は行っていない。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因に関する本薬の安全性評価は行っていない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本薬との薬物相互作用及び食事相互作用に関する試験は行っていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

現在、妊婦及び授乳時の本剤の使用に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

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

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

2.7.4.5.6 薬物乱用

現在、本剤の薬物乱用に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

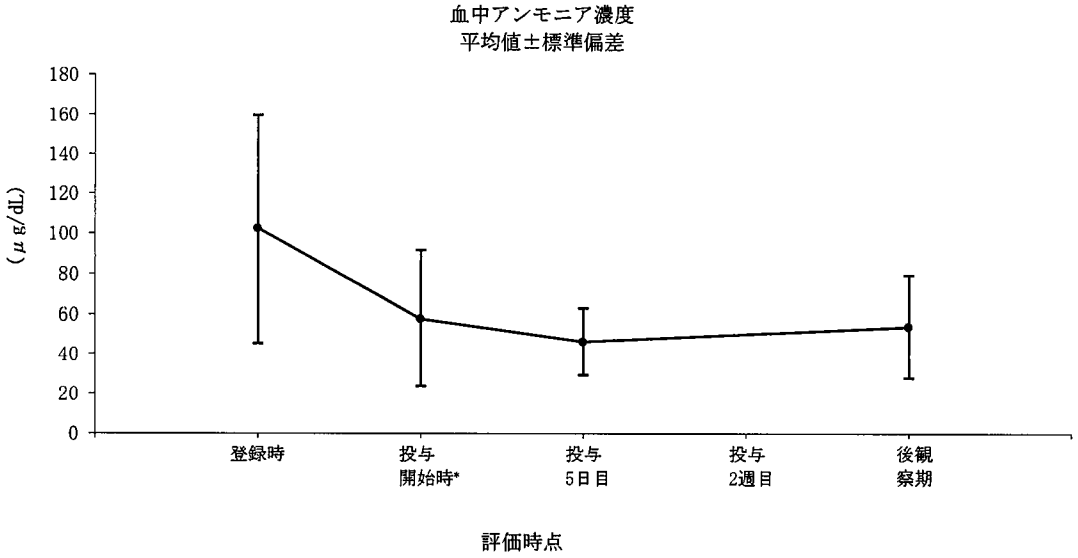
本剤投与終了後の反跳現象については、日本人有機酸代謝異常症患者を対象とした PIII 及び PMCT における後観察期の血中アンモニア濃度の推移を用いて要約した。

本剤投与後の血中アンモニア濃度は投与前（登録時）に比し減少し、後観察期の血中アンモニア濃度は本剤投与期間中の濃度を維持した。

表 2.7.4.5.7-1 全時点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－

項目		評価時点		例数	平均値	標準偏差
血中アンモニア濃度(μg/dL)	実測値	登録時		4	102.5	57.2
		治験薬投与期	投与開始時*	4	57.8	33.9
			投与5日目	4	46.3	16.7
			投与2週目	0	-	-
		後観察期		4	53.8	25.6

*：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11.4.1-2から引用



*：原則として治験薬初回投与後 2～4 時間後

図 2.7.4.5.7-2 全時点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 11.4.1-7 から引用］

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を検討する試験は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

海外における定期的安全性最新報告は、以下に示すとおり、PSUR 1～8 まで発行されている。

PSUR 番号及び期間	添付資料
PSUR 1：2003 年 2 月 1 日～2003 年 7 月 31 日 PSUR 2：2003 年 8 月 1 日～2004 年 1 月 31 日 PSUR 3：2004 年 2 月 1 日～2004 年 7 月 31 日 PSUR 4：2004 年 8 月 1 日～2005 年 1 月 31 日 PSUR 5：2005 年 2 月 1 日～2006 年 1 月 31 日 PSUR 6：2006 年 2 月 1 日～2007 年 1 月 31 日 PSUR 7：2007 年 2 月 1 日～2010 年 1 月 31 日 PSUR 8：2010 年 2 月 1 日～2015 年 1 月 31 日	5.3.6

2.7.4.6.1 海外における承認状況

カルグルミン酸（商品名：CARBAGLU®）は現在、欧州では 2003 年に NAGS 欠損症による高アンモニアン血症で、2011 年にイソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症による高アンモニア血症で、米国では 2010 年に NAGS 欠損症による高アンモニアン血症で承認されている。2016 年 6 月の時点で 42 ヶ国で承認されている。

表 2.7.4.6.1-1～表 2.7.4.6.1-3 に外国での承認（許可）状況を示した。

表 2.7.4.6.1-1 欧州

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

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

表 2.7.4.6.1-2 北米

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

表 2.7.4.6.1-3 その他の国

Country name	First date of marketing authorization	Brand Name	Dosage form	Launch date	Indication (NAGS deficiency and/or Organic acidemias OAs).
Argentina	13-Dec-2010	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2010	NAGS deficiency
Australia	13-Dec-2010	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2015	NAGS deficiency & OAs
Columbia	13-Dec-2010	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2012	NAGS deficiency & OAs
Ecuador	13-Dec-2010	Carbaglu	200 mg tablet	Not marketed	NAGS deficiency & OAs
El Salvador	13-Dec-2010	Carbaglu	200 mg tablet	Not marketed	NAGS deficiency & OAs
Israel	13-Dec-2010	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2012	NAGS deficiency & OAs
Peru	13-Dec-2010	Carbaglu	200 mg tablet	Not Marketed	NAGS deficiency & OAs
South Korea	13-Dec-2010	Carbaglu	200 mg tablet	Marketed 2012	NAGS deficiency & OAs

2.7.4.6.2 市販後副作用

2005年2月1日～2015年1月31日における海外市販後副作用として報告された事象(因果関係の判定が「Unrelated」の事象も含む）を**表 2.7.4.6.2-1～表 2.7.4.6.2-5** に示した。なお、2003年2月1日～2005年1月31日における海外市販後副作用の報告はなかった。

海外市販後副作用は、2005年2月1日～2006年1月31日では非重篤が1例5件、2006年2月1日～2007年1月31日では重篤が3例4件、非重篤が4例8件、2007年2月1日～2010年1月31日では重篤が28例54件、非重篤が10例52件であった。また、2007年2月1日～2010年1月31日における重要な追跡情報に関する海外市販後副作用は、重篤が10例33件、非重篤が3例51件であった。さらに、2010年2月1日～2015年1月31日における海外市販後副作用は、重篤及び非重篤がそれぞれ12件及び6件であった。

発現件数の多い海外市販後副作用は、2007年2月1日～2010年1月31日では、「感染症および寄生虫症」が18件と最も多く、次いで「胃腸障害」及び「神経系障害」がそれぞれ15件、「一般・全身障害および投与部位の状態」が10件であった。また、2007年2月1日～2010年1月31日における重要な追跡情報に関する海外市販後副作用は、「胃腸障害」が16件と最も多く、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」が14件、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」がそれぞれ12件であった。

2003年2月1日～2015年1月31日における報告のうち、催不整脈作用に関する事象としては、心停止、心肺停止、痙攣発作及び小発作てんかんの報告があった。因果関係は、心停止が「Unkown」、心肺停止が「Unrelated」、痙攣発作が「記載なし」又は「Not mentioned」、小発作てんかんが「記載なし」であった。

表 2.7.4.6.2-1 海外市販後副作用（収集期間：2005 年 2 月 1 日～2006 年 1 月 31 日）

	重篤	非重篤	合計
胃腸障害			
放屁	0	1	1
臨床検査			
体重減少	0	1	1
代謝および栄養障害			
食欲減退	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	0	1	1
精神障害			
うつ病	0	1	1

MedDRA/J Ver.18.1、発現件数で表示。第 5.3.6 項 PSUR 5 の Table 2 及び Appendix 3 を改変。

表 2.7.4.6.2-2 海外市販後副作用（収集期間：2006 年 2 月 1 日～2007 年 1 月 31 日）

	重篤	非重篤	合計
心臓障害			
心筋症	1	0	1
胃腸障害			
腹痛	0	1	1
下痢	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	0	1	1
多汗症	0	1	1
発熱	1	0	1
代謝および栄養障害			
代謝症候群	1	0	1
神経系障害			
味覚異常	0	1	1
頭痛	0	1	1
精神運動亢進	0	1	1
腎および尿路障害			
尿臭異常	0	1	1
皮膚および皮下組織障害			
皮膚乾燥	0	1	1

MedDRA/J Ver.18.1、発現件数で表示。第 5.3.6 項 PSUR 6 の 6.3、Table 2、Table 3 及び Appendix 3 を改変。

表 2.7.4.6.2-3 海外市販後副作用（収集期間：2007 年 2 月 1 日～2010 年 1 月 31 日）

	重篤	非重篤	合計
血液およびリンパ系障害	1	3	4
貧血	0	2	2
播種性血管内凝固	1	0	1
黄疸	0	1	1
心臓障害	2	0	2
心停止	1	0	1
心肺停止	1	0	1
耳および迷路障害	1	5	6
耳感染	1	3	4
中耳炎	0	2	2
内分泌障害	0	1	1
高血糖	0	1	1
眼障害	0	1	1
結膜炎	0	1	1
胃腸障害	8	7	15
腹部膨満	0	1	1
腹痛	0	2	2
異常便	1	0	1
虫垂炎	1	0	1
下痢	0	2	2
便失禁	1	0	1
胃腸炎	0	1	1
消化管壊死	1	0	1
嘔吐	4	1	5
一般・全身障害および投与部位の状態	6	4	10
無力症	1	1	2
状態悪化	3	0	3
薬効欠如	0	1	1
非承認適応に対する薬効欠如	0	1	1
多臓器不全	1	0	1
疼痛	1	0	1
発熱	0	1	1
肝胆道系障害	1	1	2
高アンモニア血症	1	1	2
感染症および寄生虫症	5	13	18
気管支炎	0	1	1
カンジダ性敗血症	1	0	1
膿痂疹	0	1	1
感染	0	2	2
インフルエンザ	0	1	1
伝染性軟属腫	0	1	1
鼻咽頭炎	0	3	3
肺炎	1	0	1
腎盂腎炎	1	0	1
膿疱性皮疹	0	1	1

	重篤	非重篤	合計
敗血症	2	0	2
扁桃炎	0	3	3
傷害、中毒および処置合併症	2	0	2
各種物質毒性	2	0	2
臨床検査	3	4	7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1	1
ヘモグロビン減少	0	2	2
肝酵素上昇	1	0	1
トランスアミナーゼ上昇	1	0	1
体重減少	0	1	1
白血球数減少	1	0	1
代謝および栄養障害	5	1	6
アシドーシス	2	0	2
食欲減退	0	1	1
脱水	1	0	1
代謝性アシドーシス	1	0	1
呼吸不全	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害	0	1	1
筋緊張低下	0	1	1
神経系障害	12	3	15
脳幹症候群	1	0	1
間代	1	0	1
昏睡	1	0	1
痙攣発作	1	0	1
脳症	1	0	1
頭痛	0	3	3
神経系障害	1	0	1
神経学的代償不全	1	0	1
対麻痺	1	0	1
小発作てんかん	1	0	1
精神運動亢進	1	0	1
傾眠	1	0	1
尿失禁	1	0	1
精神障害	3	0	3
異常行動	1	0	1
周産期脳損傷	2	0	2
腎および尿路障害	1	0	1
無尿	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	4
無呼吸	1	0	1
鼻閉	0	1	1
レンサ球菌性咽頭炎	0	1	1
呼吸停止	1	0	1
皮膚および皮下組織障害	0	5	5
皮膚乾燥	0	1	1

2.7.4 臨床的安全性

	重篤	非重篤	合計
そう痒症	0	1	1
発疹	0	1	1
紅斑性皮疹	0	1	1
脂漏性皮膚炎	0	1	1
社会環境	0	1	1
治療非遵守	0	1	1
血管障害	2	0	2
ショック	2	0	2
合計	54	52	106

MedDRA/J Ver.18.1、発現件数で表示。第 5.3.6 項 PSUR 7 の Table 1 を改変。

表 2.7.4.6.2-4 海外市販後副作用（収集期間：2007 年 2 月 1 日～2010 年 1 月 31 日）

－重要な追跡情報－

	重篤	非重篤	合計
血液およびリンパ系障害	0	3	3
好酸球増加症	0	1	1
低色素性貧血	0	1	1
赤血球増加症	0	1	1
心臓障害	1	0	1
拘束性心筋症	1	0	1
耳および迷路障害	1	2	3
耳感染	1	2	3
内分泌障害	1	0	1
低血糖	1	0	1
胃腸障害	7	9	16
腹痛	1	1	2
下痢	2	1	3
味覚異常	0	1	1
放屁	0	1	1
咽頭炎	1	1	2
吐き戻し	0	1	1
歯牙損傷	0	1	1
嘔吐	3	2	5
一般・全身障害および投与部位の状態	6	8	14
無力症	0	1	1
状態悪化	1	0	1
薬効欠如	0	1	1
歩行障害	1	0	1
多汗症	0	2	2
高熱	0	1	1
多臓器不全	1	0	1
発熱	3	3	6
肝胆道系障害	1	0	1
高アンモニア血症	1	0	1
免疫系障害	1	0	1
食品添加物に対する反応	1	0	1
感染症および寄生虫症	2	10	12
感染	0	1	1
インフルエンザ	0	2	2
鼻咽頭炎	0	3	3
肺炎	1	0	1
鼻炎	1	0	1
皮膚乳頭腫	0	1	1
扁桃炎	0	1	1
気管炎	0	1	1
水痘	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	0	1	1
手首関節骨折	0	1	1

	重篤	非重篤	合計
臨床検査	0	3	3
栄養状態異常	0	1	1
トランスアミナーゼ上昇	0	1	1
体重減少	0	1	1
代謝および栄養障害	0	3	3
食欲減退	0	3	3
筋骨格系および結合組織障害	1	1	2
関節痛	0	1	1
ユーイング肉腫	1	0	1
神経系障害	8	4	12
激越	0	1	1
昏睡	2	0	2
痙攣発作	2	0	2
ジスキネジア	1	0	1
脳症	1	0	1
頭痛	1	2	3
精神運動亢進	0	1	1
傾眠	1	0	1
精神障害	1	3	4
うつ病	0	1	1
注意力障害	0	1	1
幻覚	1	0	1
睡眠障害	0	1	1
腎および尿路障害	1	0	1
尿道瘻	1	0	1
生殖系および乳房障害	0	1	1
月経困難症	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0	2
徐呼吸	1	0	1
肺障害	1	0	1
皮膚および皮下組織障害	0	3	3
皮膚乾燥	0	1	1
湿疹	0	1	1
発疹	0	1	1
合計	33	51	84

MedDRA/J Ver.18.1、発現件数で表示。第 5.3.6 項 PSUR 7 の Table 2 及び 3 を改変。

表 2.7.4.6.2-5 海外市販後副作用（収集期間：2010 年 2 月 1 日～2015 年 1 月 31 日）

	重篤	非重篤	合計
胃腸障害			
下痢	0	3	3
悪心	1	0	1
膵炎	1	0	1
嘔吐	2	0	2
感染症および寄生虫症			
気道感染	1	0	1
尿路感染	2	0	2
代謝および栄養障害			
高アンモニア血症	3	1	4
神経系障害			
脳浮腫	1	0	1
頭痛	1	0	1
嗜眠	0	1	1
精神障害			
不眠症	0	1	1

MedDRA/J Ver.18.1、発現件数で表示。第 5.3.6 項 PSUR 8 の Appendix 2b を改変。

2.7.4.7 付録

日本人有機酸代謝異常症を対象とした PIII 及び PMCT における重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.7-3 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死亡例、重篤な有害事象及び重要な有害事象一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-1、表 2.7.4.7-4 及び表 2.7.4.7-6 に、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死亡例及び重篤な有害事象一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-2 及び表 2.7.4.7-5 に示した。

表 2.7.4.7-1 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における死亡例一覧

患者番号	器官別大分類(SOC) /基本語(PT)	発現日	終了日	処置	転帰	因果関係
29	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /徐呼吸	2003/10/25	—	該当せず	致死的	関連なし
	神経系障害 /脳症	2003/10/30	2003/10/31	該当せず	致死的	関連なし
	神経系障害 /ジスキネジア	2003/10/25	—	変更せず	不明	関連なし
	一般・全身障害および投与部位の状態 /発熱	2003/10	—	変更せず	致死的	関連なし
	精神障害 /幻覚	2003/10/25	—	該当せず	不明	関連なし
	一般・全身障害および投与部位の状態 /多臓器不全	2003/10/29	2003/10/31	該当せず	致死的	関連なし
	感染症および寄生虫症 /肺炎	2003/10	—	該当せず	不明	未記載
33	感染症および寄生虫症 /肺炎	—	—	不明	不明	未記載
	肝胆道系障害 /高アンモニア血症	—	2007/12/15	不明	致死的	関連なし

MedDRA/J Ver.18.1、第 5.3.5.4-1 項 Table 13 を改変

表 2.7.4.7-2 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における死亡例一覧

患者番号	器官別大分類(SOC) /基本語(PT)	発現日	終了日	処置	転帰	因果関係
10301	一般・全身障害および投与部位の状態 /死亡	2008/11/06	2008/11/06	なし	致死的	関連なし
10502	代謝および栄養障害 /高乳酸血症	2007/06/14	2007/06/14	なし	致死的	関連なし
	代謝および栄養障害 /メチルマロン酸尿症	2007/06/14	2007/06/14	該当せず	致死的	関連なし
20110	一般・全身障害および投与部位の状態 /状態悪化	2008/01/20	2008/01/20	該当せず	致死的	関連なし
20116	呼吸、胸郭および縦隔障害 /気道感染	2007/01/24	2007/01/26	該当せず	致死的	関連なし
	一般・全身障害および投与部位の状態 /状態悪化	2007/01/26	2007/01/26	該当せず	致死的	関連なし
20117	神経系障害 /神経系障害	2008/10/16	2008/10/16	該当せず	致死的	関連あり
	呼吸、胸郭および縦隔障害 /呼吸停止	2008/10/16	2008/10/16	該当せず	致死的	関連なし
20401	一般・全身障害および投与部位の状態 /多臓器不全	2006/01/08	2006/01/09	該当せず	致死的	関連なし
30203	心臓障害 /心原性ショック	2008/09/14	2008/09/14	該当せず	致死的	関連なし
	代謝および栄養障害 /高血糖	2008/09/12	2008/09/14	なし	致死的	関連なし

MedDRA/J Ver.18.1、第 5.3.5.4-2 項 Table 14.3.2.1 を改変

表 2.7.4.7-3 日本人有機酸血症患者を対象としたPIII及びPMCTにおける重篤な有害事象一覧

被験者識別コード	性別 年齢(歳) 体重(kg)	有害事象No.	器官別大分類(SOC) /基本語(PT) /有害事象名(CRF記載)	発現日 /初回投与から発現までの日数	程度 /重篤性(詳細*) /処置の有無(治験薬を除く)	治験薬に関する処置	転帰 /転帰確認日 /発現持続期間	治験薬との因果関係	コメント
PRN102-02-01	男性 [redacted]	02	代謝および栄養障害 /ケトアシドーシス /ケトアシドーシスの悪化	投与3日後* /3日	中等度 /重篤 (3) /有	継続	回復 /投与24日後* /22日	関連なし	今回の事象は過去の経過観察中に何度もみられる事象であるため、治験薬との因果関係はないと考える。なお尿中有機酸分析においても原疾患の悪化が顕著に示された。ケトン体、ピルビン酸は低下しているものの、血液ガス、患者の状態から総合的にケトアシドーシスの悪化と判断した。 併用薬No.14、15、16、17、18、19、20 消失日 投与6日後* 退院日 投与6日後*

MedDRA/J version 18.0

*詳細：1=死亡、2=死亡につながるおそれのある症例、3=治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例、4=障害、5=障害につながるおそれのある症例、6=1～5 までに掲げる症例に準じて重篤である症例、7=後世代における先天性の疾病又は異常

第 5.3.5.1 項表 14.4.2-1 から引用

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.7-4 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重篤な有害事象一覧（死亡例を含む）

患者番号	器官別大分類(SOC) /基本語(PT)	発現日	終了日	処置	転帰	因果関係
1	一般・全身障害および投与部位の状態 /無力症	1991/10/09	1991/10/10	該当せず	回復	関連なし
	胃腸障害 /嘔吐	1991/10/09	1991/10/10	該当せず	回復	関連なし
2	精神障害 /異常行動	2004/08/12	—	変更せず	未回復	おそらく関連なし
	神経系障害 /小発作てんかん	2000/03/08	—	変更せず	不明	関連なし
	神経系障害 /精神運動亢進	1997/01	—	変更せず	未回復	おそらく関連なし
	神経系障害 /痙攣発作	2000/03/15	—	変更せず	不明	関連なし
	耳および迷路障害 /耳感染	1994/03/21	—	変更せず	不明	不明
	一般・全身障害および投与部位の状態 /疼痛	2001/11	—	変更せず	回復	関連なし
26	胃腸障害 /虫垂炎	2007/03/23	2007/03/23	変更せず	回復	関連なし
	胃腸障害 /嘔吐	2003/05/06	2003/05/07	変更せず	回復	関連なし
27	神経系障害 /傾眠	2002/12/07	2002/12/09	変更せず	回復	関連なし
	胃腸障害 /異常便	2002/12/07	2002/12/09	変更せず	回復	関連なし
	胃腸障害 /嘔吐	2002/12/07	2002/12/09	変更せず	回復	関連なし
29 （死亡例）	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /徐呼吸	2003/10/25	—	該当せず	致死的	関連なし
	神経系障害 /脳症	2003/10/30	2003/10/31	該当せず	致死的	関連なし

患者番号	器官別大分類(SOC) /基本語(PT)	発現日	終了日	処置	転帰	因果関係
29 (死亡例) [続き]	神経系障害 /ジスキネジア	2003/10/25	—	変更せず	不明	関連なし
	一般・全身障害および投与部位の状態 /発熱	2003/10	—	変更せず	致死的	関連なし
	精神障害 /幻覚	2003/10/25	—	該当せず	不明	関連なし
	一般・全身障害および投与部位の状態 /多臓器不全	2003/10/29	2003/10/31	該当せず	致死的	関連なし
	感染症および寄生虫症 /肺炎	2003/10	—	該当せず	不明	未記載
3	腎および尿路障害 /尿道瘻	1998/04/03	1998/04/03	変更せず	回復	関連なし
	一般・全身障害および投与部位の状態 /歩行障害	2000/07/09	2000/07/14	該当せず	回復	関連なし
	神経系障害 /頭痛	2000/07/09	2000/07/14	該当せず	回復	関連なし
	神経系障害 /傾眠	2000/07/09	2000/07/14	該当せず	回復	関連なし
	胃腸障害 /嘔吐	2000/07/09	2000/07/14	該当せず	回復	関連なし
30	神経系障害 /神経系障害	—	—	不明	不明	未記載
	神経系障害 /尿失禁	—	—	不明	不明	未記載
	胃腸障害 /便失禁	—	—	不明	不明	未記載
	神経系障害 /対麻痺	—	—	不明	未回復	未記載
33 (死亡例)	感染症および寄生虫症 /肺炎	—	—	不明	不明	未記載
	肝胆道系障害 /高アンモニア血症	—	2007/12/15	不明	致死的	関連なし

患者番号	器官別大分類(SOC) /基本語(PT)	発現日	終了日	処置	転帰	因果関係
36	代謝および栄養障害 /脱水	－	－	該当せず	回復	関連なし
	胃腸障害 /嘔吐	－	－	該当せず	回復	関連なし
39	胃腸障害 /腹痛	2006/09/24	2006/09/25	変更せず	回復	関連なし
	胃腸障害 /嘔吐	2006/09/24	2006/09/25	変更せず	回復	関連なし

MedDRA/J Ver.18.1、第 5.3.5.4-1 項 Table 13 を改変

表 2.7.4.7-5 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重篤な有害事象一覧（死亡例を含む）

患者番号	器官別大分類(SOC) /基本語(PT)	発現日	終了日	処置	転帰	因果関係
10301 （死亡例）	一般・全身障害および投与部位の状態 /死亡	2008/11/06	2008/11/06	なし	致死的	関連なし
10402	肝胆道系障害/ 肝機能異常	－	－	なし	未回復	関連なし
	感染症および寄生虫症 /感染	2005/10/ND	2006/02/ND	なし	回復	関連なし
10502 （死亡例）	代謝および栄養障害 /高乳酸血症	2007/06/14	2007/06/14	なし	致死的	関連なし
	代謝および栄養障害 /メチルマロン酸尿症	2007/06/14	2007/06/14	該当せず	致死的	関連なし
20110 （死亡例）	一般・全身障害および投与部位の状態 /状態悪化	2008/01/20	2008/01/20	該当せず	致死的	関連なし
20111	傷害、中毒および処置合併症	－	2005/02/03	なし	回復	関連なし
	/各種物質毒性	2005/01/30	2005/02/03	なし	回復	関連なし
20116 （死亡例）	呼吸、胸郭および縦隔障害 /気道感染	2007/01/24	2007/01/26	該当せず	致死的	関連なし
	一般・全身障害および投与部位の状態 /状態悪化	2007/01/26	2007/01/26	該当せず	致死的	関連なし
20117 （死亡例）	神経系障害 /神経系障害	2008/10/16	2008/10/16	該当せず	致死的	関連あり
	呼吸、胸郭および縦隔障害 /呼吸停止	2008/10/16	2008/10/16	該当せず	致死的	関連なし
20401 （死亡例）	腎および尿路障害 /無尿	2006/01/09	－	該当せず	未回復	関連なし
	心臓障害 /心肺停止	2006/01/07	2006/01/07	該当せず	回復	関連なし
	血液およびリンパ系障害 /播種性血管内凝固	2006/01/08	－	該当せず	未回復	関連なし
	一般・全身障害および投与部位の状態 /多臓器不全	2006/01/08	2006/01/09	該当せず	致死的	関連なし

患者番号	器官別大分類(SOC) /基本語(PT)	発現日	終了日	処置	転帰	因果関係
20403	胃腸障害 /下痢	—	—	該当せず	不明	不明
30203 (死亡例)	心臓障害 /心原性ショック	2008/09/14	2008/09/14	該当せず	致死的	関連なし
	代謝および栄養障害 /高血糖	2008/09/12	2008/09/14	なし	致死的	関連なし
50202	呼吸、胸郭および縦隔障害 /呼吸不全	2009/10/17	2009/10/20	該当せず	回復	不明
	神経系障害 /脳症	2009/10/17	2009/10/20	該当せず	回復	不明
50203	心臓障害 /心停止	2008/01/30	2008/01/30	なし	回復	不明
60104	臨床検査 /肝酵素上昇	2006/04/20	2006/05/04	なし	回復	不明

MedDRA/J Ver.18.1、第 5.3.5.4-2 項 Table 14.3.2.2 を改変

表 2.7.4.7-6 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重要な有害事象一覧

患者番号	器官別大分類(SOC) /基本語(PT)	重篤性	発現日	終了日	処置	転帰	因果関係
1	社会環境 /治療非遵守	非重篤	1991/08	—	中止	回復	関連あり
3	一般・全身障害および投与部位の状態 /高熱	非重篤	1993/07/28	1993/07/31	増量	回復	関連なし
	代謝および栄養障害 /食欲減退	非重篤	1996/03	1996/06/04	増量	回復	関連なし
	胃腸障害 /嘔吐	非重篤	1996/03	1996/06/04	増量	回復	関連なし

MedDRA/J Ver.18.1、第 5.3.5.4-1 項 ListingTable 8 を改変

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）

2.7.5　参考文献

株式会社ポーラファルマ

2.7.5 参考文献

城戸淳, 我が国における先天代謝異常症の実態調査：診断方法, 治療および長期的予後について, 熊本大学学術リポジトリシステム, 2013. 【5.4】

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

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

芳野信, N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症, 遠藤文夫 編集, 先天性代謝異常ハンドブック, 中山書店, 2013, p50-51. 【5.4】

Ah Mew N, McCarter R, Daikhin Y, Nissim I, Yudkoff M, Tuchman M. N-carbamylglutamate augments ureagenesis and reduces ammonia and glutamine in propionic acidemia. Pediatrics. 2010 July;126(1):e208-14. 【5.4】

Caldovic L, Morizono H, Daikhin Y, Nissim I, McCarter RJ, Yudkoff M et al. Restoration of ureagenesis in N-acetylglutamate synthase deficiency by N-carbamylglutamate. J Pediatr. 2004;145(4):552-4. 【5.4】

CARBAGLU PRESCRIBING INFORMATION（Revised: August 2013）

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

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

Levrat V, Forest I, Fouilhoux A, Acquaviva C, Vianey-Saban C, Guffon N. Carglumic acid: an additional therapy in the treatment of organic acidurias with hyperammonemia? Orphanet J Rare Dis. 2008 Jan 30;3:2. 【5.4】

Tuchman M et al. N-carbamylglutamate markedly enhances ureagenesis in N-acetylglutamate deficiency and propionic acidemia as measured by isotopic incorporation and blood biomarkers. Pediatric Research 2008; 64(2): 213-7. 【5.4】

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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

株式会社ポーラファルマ

目　次

2.7.6　個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1　臨床試験一覧表 4
2.7.6.2　外国人健康男性志願者を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験 7
2.7.6.3　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 12
2.7.6.4　外国人高アンモニア血症患者を対象とした薬力学的試験 17
2.7.6.5　日本人 NAGS 欠損症及び有機酸血症患者を対象とした第 III 相臨床試験及び製造販売後臨床試験 35
2.7.6.6　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 42
2.7.6.7　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 62

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
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
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
CI	Confidence interval	信頼区間
Cl_r	Renal clearance	腎クリアランス
Cl_{tot}/F	Total clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPS I	Carbamoyl phosphate synthase I	カルバモイルリン酸合成酵素 1
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECG	Electrocardiogram	心電図
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
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HHS	Hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome	高インスリン・アンモニア血症症候群
5-HPA	Hydantoin-5-propionic acid	ヒダントイン-5-プロピオン酸
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IVA	Isovaleric acidaemia	イソ吉草酸血症
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
MMA	Methylmalonic acidaemia	メチルマロン酸血症
Max	Maximum	最大値
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
Min	Minimum	最小値
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
NCG	N-carbamyl-L-glutamate	N-カルバミルグルタミン酸
NCGA	N-carbamyl-L-glutamin acid	N-カルバミルグルタミン酸
NS	Not significant	有意差なし
PIII	Phase III	第 III 相臨床試験
PA	Propionic acideaemia	プロピオン酸血症
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMCT	Post-marketing clinical trial	製造販売後臨床試験

2.7.6　個々の試験のまとめ

略語	英語	日本語
PT	Preferred term	基本語
S.D./SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	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
V_d/F	Volume of distribution	分布容積

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧

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

試験の種類（実施国）	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	投与方法 投与経路	投与期間	投与例数	試験の進行状況報告書の種類	添付資料 資料区分
PIII 及び PMCT（日本）	PRN102-P3-01	有効性及び安全性の評価	非無作為化 非盲検化 非対照	NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者	<u>NAGS 欠損症</u> 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。 <u>有機酸代謝異常症</u> 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。	<u>NAGS 欠損症</u> 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。 <u>有機酸代謝異常症</u> 治験薬投与期を基本的に 5 日間とし、継続投与が必要と判断した場合、投与開始から 2 週間まで投与可能。 再投与期の投与期間は治験薬投与期に準じ、再投与期は本剤の製造販売が承認され、医療機関で処方可能となる日まで。	4 例	進行中	5.3.3.2-1 5.3.5.1 評価資料

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

2.7.6.2　外国人健康男性志願者を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験

外国人健康成人男性志願者を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験の概要を表2.7.6.2-1に示した。

表 2.7.6.2-1　試験の概要

項目	内容
試験の標題	健康成人男性志願者における OE312（カルグルミン酸）単回経口投与時の薬物動態試験
試験番号	P[redacted]148
研究者	[redacted]
実施医療機関	[redacted]
試験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験の目的	・健康成人男性志願者 12 例を対象に、カルグルミン酸分散錠及びカルグルミン酸散剤を 100 mg/kg 単回経口投与した時の相対的バイオアベイラビリティ及び忍容性を検討する。 ・血漿中・尿中カルグルミン酸濃度に基づく薬物動態パラメータを評価する。
試験の方法	本試験は、オープン・無作為化・2 剤 2 期のクロスオーバー試験である。 試験期間は、それぞれ単回投与後 1 週間の観察期間を設け、その間に 1 週間の休薬期間を含めた 3 週間である。
対象	健康成人男性
症例数	目標例数　　：12 例 試験薬投与例数　　：12 例 薬物動態解析対象例数　：12 例 安全性解析対象例数　：12 例
試験薬	カルグルミン酸を含む以下の製剤 処置 A：散剤（原末） 処置 B：200 mg 分散錠
用法・用量	10 時間の絶食後、100 mg/kg の試験薬を 250 mL の水に分散し空腹時単回経口投与した。
投与期間	単回
評価項目	薬物動態：血漿中カルグルミン酸濃度、血漿中 5-HPA[1]濃度、尿中カルグルミン酸濃度、尿中 5-HPA濃度 （採血）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 （採尿）投与前、投与後 0～6、6～12 及び 12～24 時間 安全性：有害事象、バイタルサイン、ECG、臨床検査
評価基準	薬物動態： ［主要］C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ ［副次］$t_{1/2}$、MRT、F_{rel}、Cl_{tot}/F、V_d/F、A_e、f_e、Cl_r 安全性：有害事象、臨床検査、血圧、脈拍数、生物学的検査データ

1　5-HPA はカルグルミン酸の不純物である。

統計解析法	C_{max} 及び AUC は対数変換後、ANOVA を用いて解析した。製剤間の差に対する 90%信頼区間は、C_{max} 及び AUC の個体内比の対数変換後の幾何平均を用いて算出した。バイオアベイラビリティの判定基準は、C_{max} では 0.70～1.43、AUCs では 0.80～1.25 とした。t_{max} は Wilcoxon signed rank test を用いて解析した。MRT、Cl_{tot}/F、Cl_r、V_d/F 及び A_e は ANOVA を用いて解析した。

1 試験成績

1) 薬物動態

外国人健康成人男性志願者を対象に、カルグルミン酸の散剤（原末）（処置 A）及び分散錠（　　添加物A*　　mg 含有製剤）（処置 B）単回経口投与時の相対的バイオアベイラビリティを検討した。

処置 A（Reference powder）及び処置 B（Dispersible tablet）単回経口投与時の血漿中カルグルミン酸濃度の推移を図 2.7.6.2-1 に示した。

処置 A における血漿中カルグルミン酸濃度は投与後 1.5～4.0 時間で最高値に到達し（1760～4300 ng/mL）、処置 B における血漿中カルグルミン酸濃度は投与後 2.0～4.0 時間で最高値に到達した（1800～4800 ng/mL）。

血漿中カルグルミン酸濃度の推移は、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。

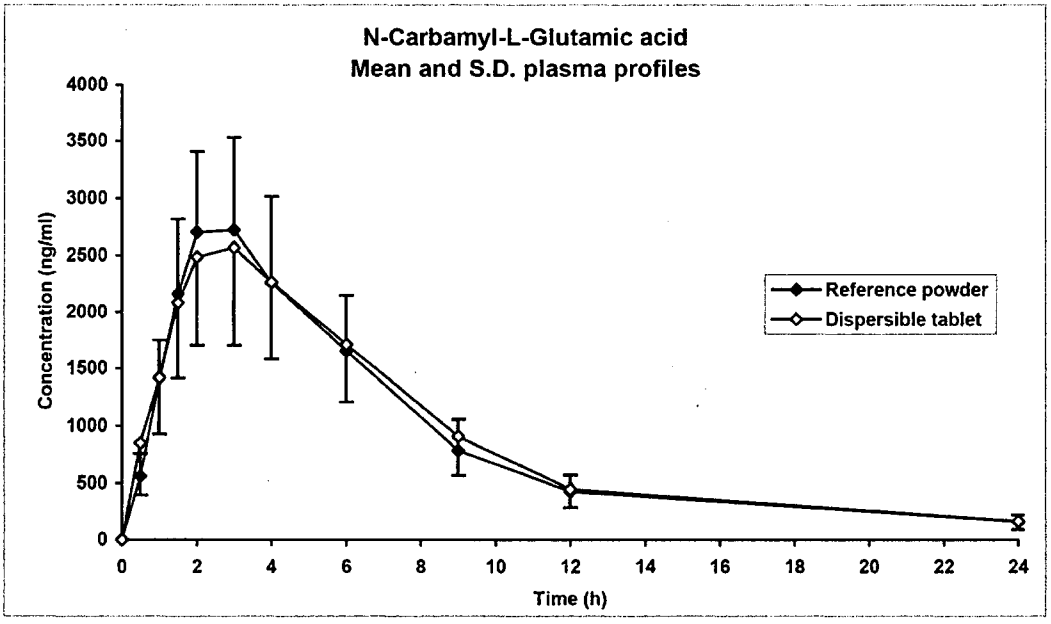


図 2.7.6.2-1 処置 A（Reference powder）及び処置 B（Dispersible tablet）における単回経口投与時の血漿中カルグルミン酸濃度の推移
[第 5.3.1.2 項 Figure 1 から引用、N=12、100 mg/kg]

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

処置 A 及び処置 B 単回経口投与時における尿中カルグルミン酸排泄率の推移を図 2.7.6.2-2 に示した。

投与後 24 時間までの尿中カルグルミン酸排泄率は、いずれの製剤においても約 5%の回収率であった。

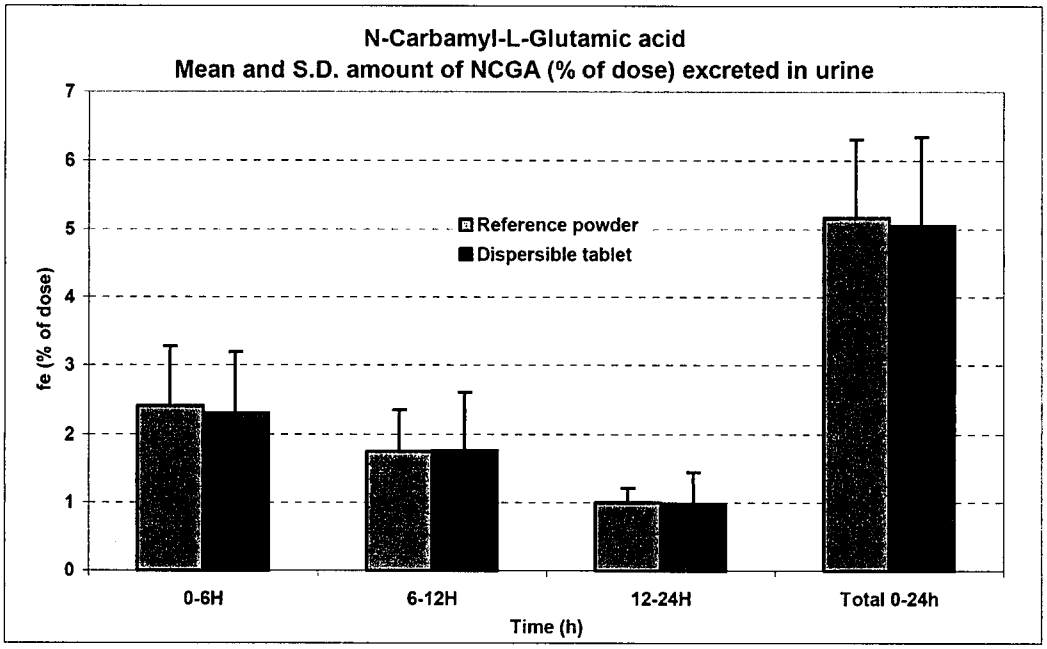


図 2.7.6.2-2 処置 A（Reference powder）及び処置 B（Dispersible tablet）における単回経口投与時の尿中カルグルミン酸排泄率の推移
[第 5.3.1.2 項 Figure 2 から引用、N=12、100 mg/kg]

次に、処置 A 及び処置 B 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を表 2.7.6.2-2 に示した。

処置 A 及び処置 B 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、処置 A 及び処置 B 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、処置 A 及び処置 B 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、処置 A 及び処置 B 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。

処置 A 及び処置 B 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、カルグルミン酸は腎臓から排泄されることが推測された。

表 2.7.6.2-2 処置 A（Reference powder）及び処置 B（Dispersible tablet）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

表 2.7.6.2-2 処置 A（Reference powder）及び処置 B（Dispersible tablet）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)	CItot/F (ml/min)	Vd/F (L)	CIr (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]

また、カルグルミン酸の不純物であり生体内での生成が想定される 5-HPA の血漿中及び尿中濃度では、数検体を除いて他は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) **安全性**

処置 A における有害事象は 3 例 3 件で、全て Liquid stools（水様便）であった。当該事象の程度はいずれも中等度であった。当該事象は試験を中止することなく回復した。試

験薬との因果関係はいずれも「おそらく関連あり」であった。

処置 B における有害事象は 5 例 7 件で、その内訳は Liquid stools（水様便）が 5 例 5 件、消化不良が 1 例 1 件、頭痛が 1 例 1 件であった。程度は、消化不良が軽度で、残りの事象は全て中等度であった。これらの事象は、試験を中止することなく全て回復した。試験薬との因果関係は、Liquid stools（水様便）5 例 5 件のうち 4 例 4 件及び消化不良 1 例 1 件が「おそらく関連あり」、Liquid stools（水様便）5 例 5 件のうち 1 例 1 件及び頭痛 1 例 1 件が「おそらく関連なし」であった。

臨床検査において、血液学的検査では臨床的に重要な異常はなかった。血液生化学的検査では、1 例で処置 A におけるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（71 IU/L）が認められたが、処置 B では認められなかった。尿検査では、処置 B 投与後 24 時間における尿中ブドウ糖陽性及びケトン検査陽性がそれぞれ 1 例認められ、試験薬投与との因果関係は疑わしいと判断された。

バイタルサイン及び ECG では、臨床的に重要な異常はなかった。

処置 A 及び処置 B の忍容性はともに高かった。

2　結論

カルグルミン酸 200 mg 分散錠及びカルグルミン酸散剤の相対的バイオアベイラビリティは同様で、忍容性はともに高く、臨床使用上は問題ないと考えられた。

2.7.6.3 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

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の概要を表2.7.6.3-1に示した。

表2.7.6.3-1 試験の概要

項目	内容
試験の標題	健康男性に対するカルグルミン酸単回経口投与後のマスバランス、薬物動態及び代謝を検討するための ^{14}C 標識カルグルミン酸を用いたオープンラベル試験
試験番号	SPC 313-1
研究者	[redacted]
実施医療機関	[redacted]
試験期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
試験の目的	[主目的] 健康男性における ^{14}C 標識カルグルミン酸 100 mg/kg 単回経口投与によるマスバランス、薬物動態及び代謝を評価する。 [副目的] ^{14}C 標識カルグルミン酸 100 mg/kg 単回経口投与による忍容性を評価する。
試験の方法	本試験は、オープン・非対照・単群・単回投与試験である。被験者には投与前21日以内のスクリーニング期と投与開始から投与後168時間までの投与期に参加させた。
対象	健康成人男性被験者
症例数	目標例数 : 3例 試験薬投与例数 : 3例 薬物動態解析対象例数 : 3例 安全性解析対象例数 : 3例
治験薬	^{14}C 標識カルグルミン酸散剤（原末）（約 60 μCi） 非標識カルグルミン酸散剤（原末）
用法・用量	^{14}C 標識カルグルミン酸散剤（約 60 μCi）に非標識カルグルミン酸散剤を加え、患者毎の必要量（100 mg/kg）を 250 mL の水に分散させ単回経口投与した。
投与期間	単回

評価項目	薬物動態： 全血・血漿中の放射能、カルグルミン酸及び 5-HPA 濃度 （採血）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 （採尿）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 （呼気）投与前、並びに投与後 1、2、4、8、12 及び 24 時間 糞中放射能 （採糞）投与前（-24～0 時間）、投与後 168 時間まで 安全性　：有害事象、診察、バイタルサイン、ECG、臨床検査
評価基準	薬物動態： 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、尿中及び糞中における代謝能（総化合物/未変化体） 血漿中、尿中及び糞中における代謝挙動（代謝物/未変化体） 安全性：有害事象、診察、バイタルサイン、ECG、臨床検査
統計解析法	薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析を用いて算出した。

1　試験成績

1）薬物動態

（1）マスバランス

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 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。

（2）全血中放射能濃度の推移

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。$t_{1/2}$ は、117.04～130.02 時間で、被験者間のバラツキはわずかであった。一方、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 $AUC_{0-\infty}$（6430.96 ng eq.·h/g）は被験者 001 の $AUC_{0-\infty}$（996.54 ng eq.·h/g）のおよそ 6.5 倍高かった。被験者 003 の $AUC_{0-\infty}$（2666.24 ng eq.·h/g）はその中間であった。

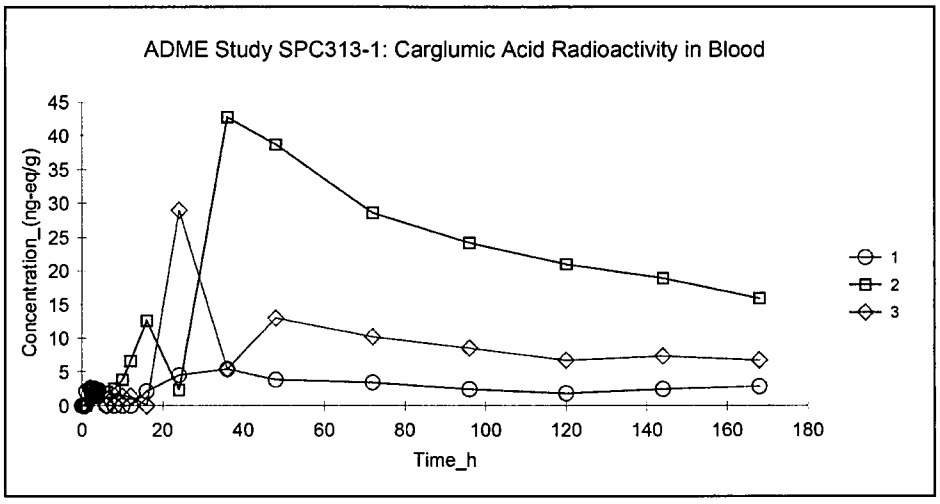


図 2.7.6.3-1 全血中放射能濃度の被験者別推移［第 5.3.3.1-1 項から引用］

(3) 血漿中放射能濃度の推移

血漿中放射能濃度の推移も、全血中放射能と同様に投与 1 日目と t_{max}（24～36 時間）以降の 2 峰性を示した。$t_{1/2}$ は、88.84～133.46 時間であった。一方、被験者 002 における $AUC_{0-\infty}$（8317.91 ng eq.・h/g）は被験者 001 の $AUC_{0-\infty}$（1399.08 ng eq.・h/g）のおよそ 6 倍高かった。被験者 003 の $AUC_{0-\infty}$（3032.33 ng eq.・h/g）はその中間であった。

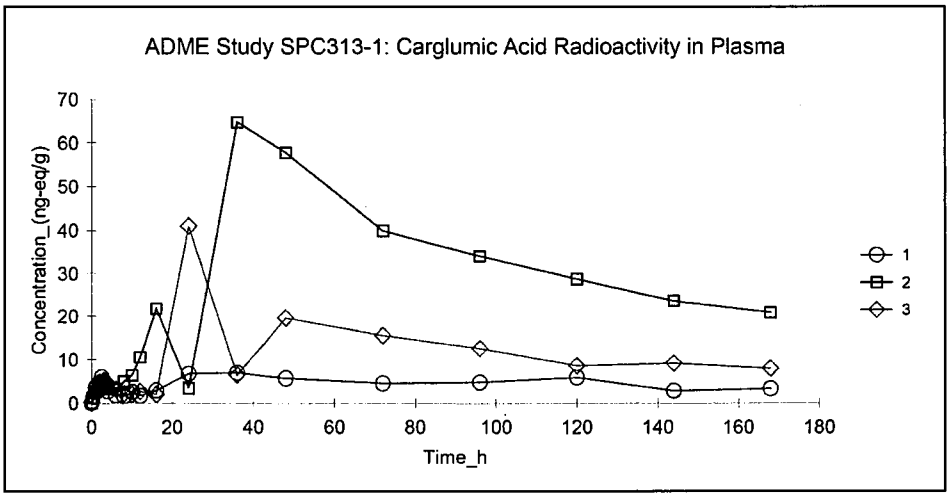


図 2.7.6.3-2 血漿中放射能濃度の被験者別推移［第 5.3.3.1-1 項から引用］

(4) 分布比（血漿／全血）

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。

(5) カルグルミン酸の代謝能

カルグルミン酸の代謝能は、被験者 3 例中少なくとも 2 例のみで証明された。尿中及び糞中のカルグルミン酸の未変化体を分析し、大部分が糞中に排泄され（被験者 001 及び 003 ではそれぞれ約 60%、被験者 002 では 8.5%）、少量が尿中に（約 8%）排泄されることが示唆された。これらの結果は、糞中において排泄された放射能と合致し（被験者 001 及び 003 ではそれぞれ約 72%、被験者 002 では 16.5%）、尿中においても排泄された放射能と完全に合致した（約 9%）。

また、被験者 2 例の糞中において、HPLC を用いた放射能検出によりグルタミン酸が確認された。

血漿及び尿中においては、HPLC を用いた放射能検出及び LC/MS/MS による定量のいずれにおいても 5-HPA 含め化合物は確認されなかった。糞中において、LC/MS/MS により定量された 5-HPA 濃度は、極めて低値（約 1%）であった。

血漿中のカルグルミン酸の消失曲線は、t_{max} が全例で 2.5 時間、その後 12 時間までの速やかな消失と、12 時間から 72 時間までの緩やかな消失の 2 相性を示した。$t_{1/2}$ はおよそ 21 時間と推定された。また、血漿中のカルグルミン酸濃度推移は、放射能濃度推移の 1 つ目のピークだけが合致した。

^{14}C 標識化された重炭酸塩の存在を確認するための追加試験を実施したが、血漿中から抽出された循環放射能の少量の分画（10%未満）だけが、CO_2 に帰することが示唆された（5.3.3.1-2 参考資料）。

2) 安全性

有害事象は 1 例 2 件、その内訳は疲労及び下痢がそれぞれ 1 件で、いずれも軽度で、いずれの事象も治療を要することなく回復した。治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」とされた。重篤な有害事象はなかった。生理学的検査、ECG 及び臨床検査において、臨床的に重要な異常はなかった。

本治験において、^{14}C 標識カルグルミン酸散剤 100mg/kg（約 60 μCi）投与の忍容性は良好であった。

2　結論

マスバランスにおいては、被験者 3 例の投与後の尿中排泄は投与量に対していずれも約 9%であった。糞中排泄については、被験者 001 及び 003 ではいずれも約 72%であったが、被験者 002 では約 16%と低い値であった。なお、3 例ともに尿中及び糞中の大部分はカルグルミン酸の未変化体が占め、主たる代謝物は確認されなかった。

薬物動態では、全血中及び血漿中における放射能濃度はいずれも 2 峰性の推移を示した。血漿中のカルグルミン酸未変化体の濃度推移は、放射能濃度の 1 つ目のピークと合致していたが、2 つ目のピークはカルグルミン酸の未変化体濃度推移では確認されなかった。

安全性では、有害事象は 1 例 2 件（[疲労] 1 件、[下痢] 1 件）で、いずれも軽度であった。生理学的検査、ECG 及び臨床検査において、臨床的に重要な異常はなく、忍容性は良好であった。

2.7.6.4 外国人高アンモニア血症患者を対象とした薬力学的試験

外国人高アンモニア血症患者における薬力学的試験の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1 試験の概要

項目	内容
試験の標題	米国におけるカルグルミン酸（Carbaglu）の使用経験－中間報告－
試験番号	該当せず
研究者	[redacted] 他
実施医療機関	[redacted] 他
試験期間	2004 年 1 月～2008 年 11 月（5.3.4.2-1 参考資料） [redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月（5.3.4.2-2 参考資料）
試験の目的	［主目的］ カルグルミン酸の 3 日間投与により NAGS 欠損症、CPS I 欠損症、PA、MMA 及び HHS 患者における尿素生成を改善するか否かを、［^{13}C］/［^{15}N］の尿素への取り込み、並び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を用いて検討する。 ［副目的］ 3 日間の短期投与時の安全性を評価する。
試験の方法	被験者は 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］）を投与された。
対象	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 ヘテロ型被験者
症例数	試験薬投与例数　：16 例（NAGS 欠損症：2 例、NAGS ヘテロ型：1 例、PA：12 例、MMA：1 例） 薬力学的解析対象例数：16 例 安全性解析対象例数：16 例
診断及び選択基準	PA 及び MMA 尿中有機酸分析により診断され、ビオチン及びビタミン B12 に反応しないことが確認された患者とした。なお、NAGS 欠損症では事前に設定されていなかった。
試験薬	カルグルミン酸分散錠（200 mg 分散錠）
用法・用量	以下の用量を経口又は胃瘻投与 体重＜25 kg：100 mg/kg/日 体重≧25 kg：2.2 g/m^2/日
投与期間	3 日間
評価項目	薬力学：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 安全性：有害事象、特異的な症状、血球数、肝機能及び腎機能検査

1　試験成績

1）薬力学

カルグルミン酸は、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欠損症ヘテロ型の被験者における窒素の排泄を改善し、尿素生成を増加させた。

なお、(1) ～ (7) の症例は5.3.4.2-1参考資料から、(8) ～ (16) の症例は5.3.4.2-2参考資料から引用し、被験者番号はそれぞれの報告書内の被験者番号を示す。5.3.4.2-1の被験者番号4～7は5.3.4.2-2の被験者番号1～4と重複することから記載を割愛し、被験者5として(8)から記載した。

(1)　被験者 1（年齢：18 歳、性別：女性、診断名：NAGS 欠損症）

被験者 1 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を表 2.7.6.4-2 に、血中 ^{15}N-尿素濃度の時間推移を図 2.7.6.4-1 に示した。

当該被験者の高アンモニア血症は回復し、有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4-2　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]

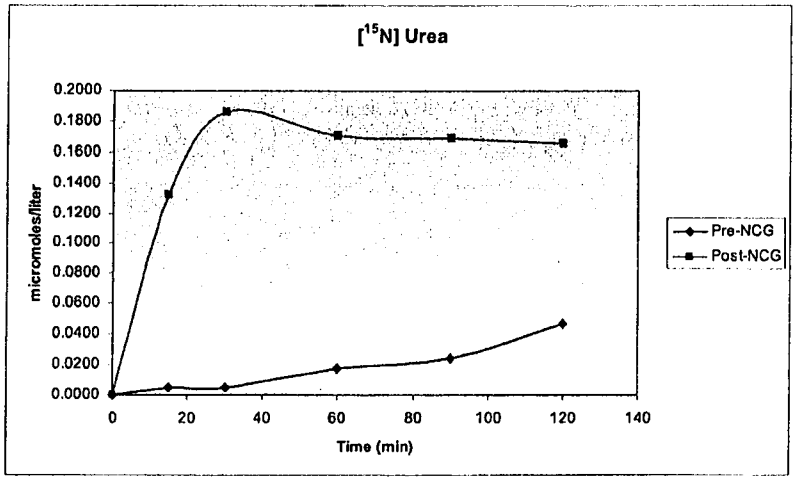


図 2.7.6.4-1　被験者 1 における血中 ^{15}N-尿素濃度の時間推移

[第 5.3.4.2-1 項 Chart 1 から引用]

(2)　被験者 2（年齢：51 歳、性別：女性、診断名：NAGS 欠損症ヘテロ型）

被験者 2 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を表 2.7.6.4-3 に、血中 ^{15}N-尿素濃度の時間推移を図 2.7.6.4-2 に示した。

当該披験者（被験者 1 の母親）は健康であった。

表 2.7.6.4-3　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]

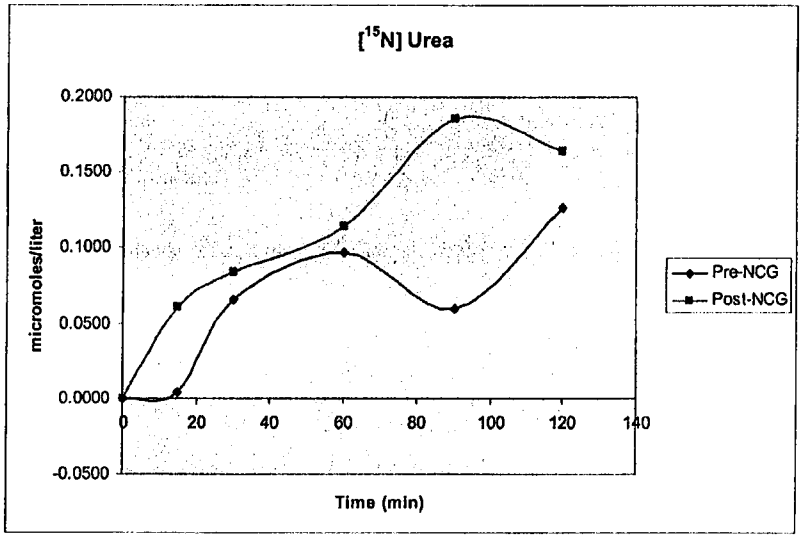


図 2.7.6.4-2　被験者 2 における血中 ^{15}N-尿素濃度の時間推移

[第 5.3.4.2-1 項 Chart 2 から引用]

(3)　被験者 3（年齢：58 歳、性別：女性、診断名：NAGS 欠損症）

被験者 3 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を表 2.7.6.4-4 に、血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移を図 2.7.6.4-3 に示した。

当該被験者は 40 歳まで健康であったが、偏頭痛、悪心、嘔吐、嗜眠及び断続的な凝視発作を発症した。その後、高アンモニア血症を発症し、シトルリン及びブフェニール投与を開始したが、頭痛、悪心及び錯乱は残存した。2 型糖尿病と診断され、インスリン投与を受けた。NAGS 欠損症と診断され、3 日間のカルグルミン酸投与で頭痛、悪心及び錯乱は全て消失した。試験後も 2 年間投与を継続し、糖尿病及び高アンモニア血症は回復し、有害事象は認められなかった。食事制限は終了し、さらにブフェニール及びシトルリン投与は中止した。

表 2.7.6.4-4　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]

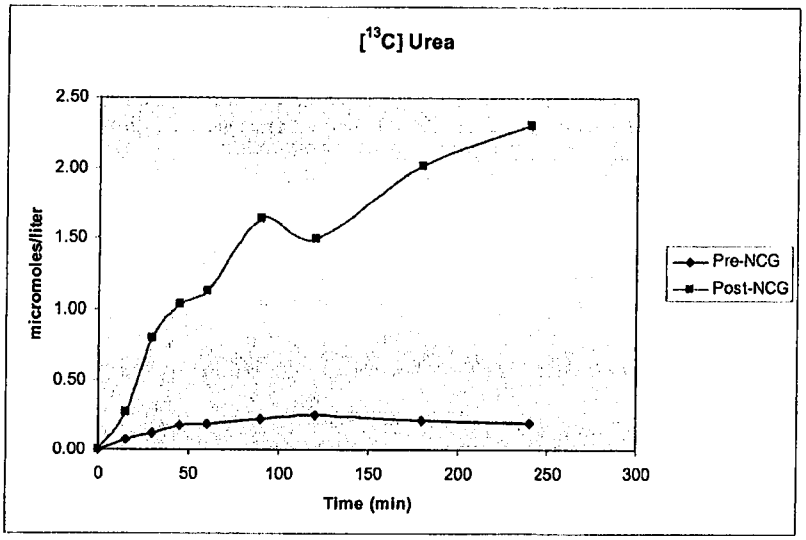


図 2.7.6.4-3　被験者 3 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

[第 5.3.4.2-1 項 Chart 3 から引用]

(4)　被験者 4（年齢：6 歳、性別：男性、診断名：プロピオン酸血症）

被験者 4 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を**表 2.7.6.4-5** に、血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移を**図 2.7.6.4-4** に示した。

当該被験者はプロピオン酸血症の男児で、生後間もなくより重篤な高アンモニア血症（最高血漿中アンモニア濃度 1200 μM）及び透析を要する代謝性アシドーシスを発症した。尿中有機酸分析によりプロピオン酸血症と確定診断され、特殊ミルク、L-カルニチン、ビオチン及びフェニル酪酸ナトリウムの投与を受けた。状態が良好な時の血漿中アンモニア濃度は正常値より少し高めから 2 倍程度であった。生後 3 年間、原疾患の急性増悪により入院を繰り返していたが、1 回だけ急性膵炎で入院した。これらの症状を発症している時の血漿中アンモニア濃度は正常値上限の 3～6 倍であった。遺伝子変異解析で、プロピオニル CoA カルボキシラーゼ遺伝子（*PCCA*）における G216fs のフレームシフト突然変異であることが判明した。

表 2.7.6.4-5　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]

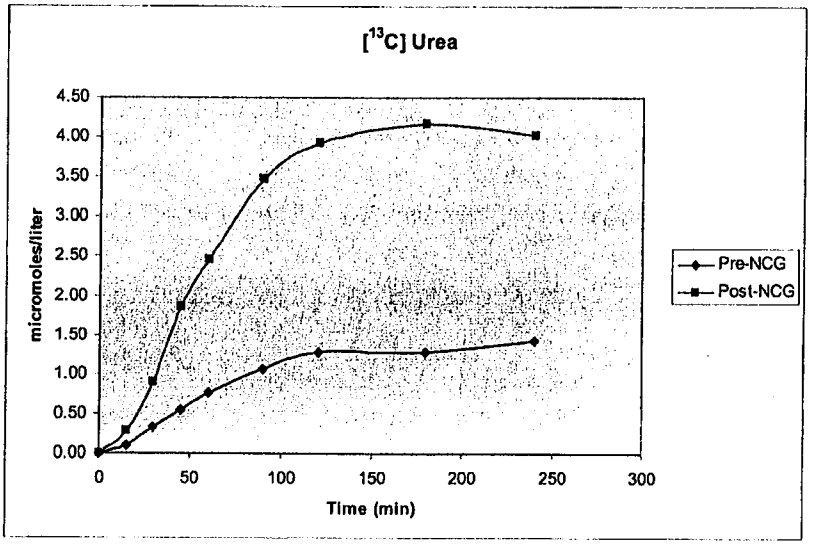


図 2.7.6.4-4　被験者 4 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

[第 5.3.4.2-1 項 Chart 4 から引用]

(5)　被験者 5（年齢：11 歳、性別：女性、診断名：プロピオン酸血症）

被験者 5 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を表 2.7.6.4-6 に、血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移を図 2.7.6.4-5 に示した。

当該被験者はプロピオン酸血症の女児で、生後 2 日目で高アンモニア血症及びアシドーシスを発症した。生後 2 週間で発作を起こし、1 歳まで治療を要した。軽度な発達遅延を合併し、胃瘻チューブによる栄養補給を受けた。

表 2.7.6.4-6　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]

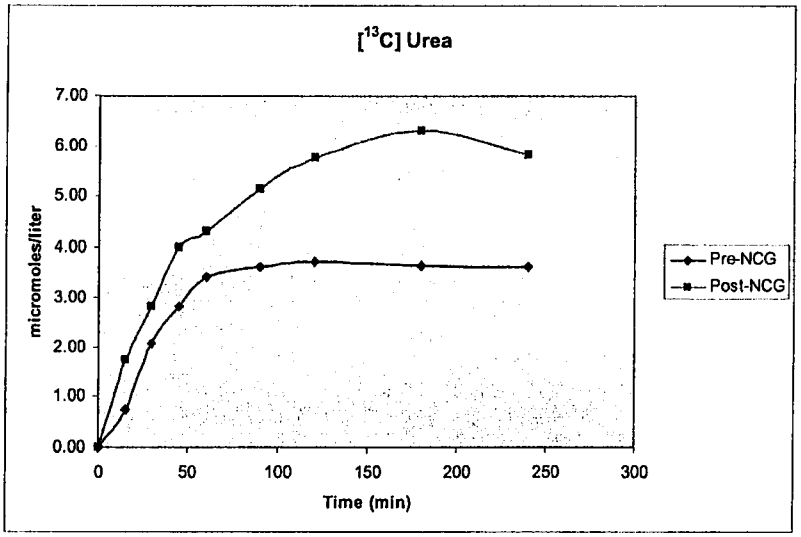


図 2.7.6.4-5　被験者 5 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

[第 5.3.4.2-1 項 Chart 5 から引用]

(6)　**被験者 6（年齢：8 歳、性別：女性、診断名：プロピオン酸血症）**

被験者 6 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を表 2.7.6.4-7 に、血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移を図 2.7.6.4-6 に示した。

当該被験者はプロピオン酸血症の女児で、生後 3 日目に新生児低体温、代謝性アシドーシス及び 808 μM の血漿中アンモニア濃度のため入院した。尿中有機酸分析及び血漿中アシルカルニチンによりプロピオン酸血症と診断された。血液透析、人工呼吸器及び昇圧剤の投与を実施した。食事療法、L-カルニチン及びビオチンの投薬を受けた。ほとんど話すことができない中等度の発達遅延を合併し、胃瘻チューブによる栄養補給を受けている。

表 2.7.6.4-7　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]

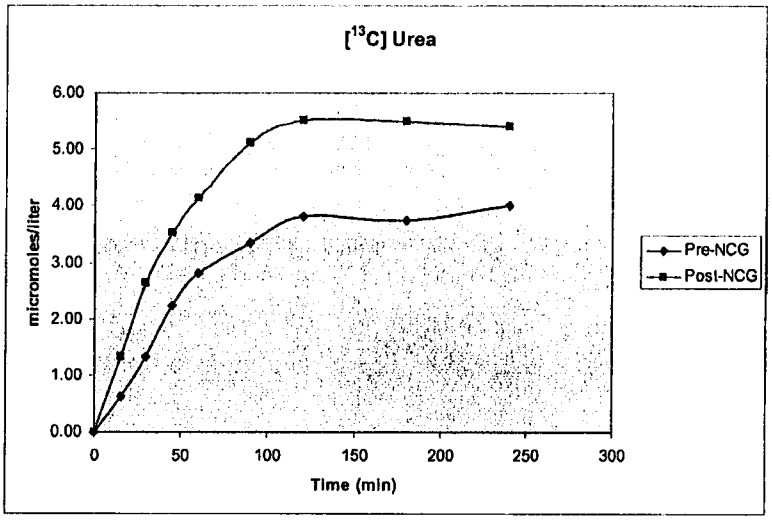


図 2.7.6.4-6　被験者 6 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

[第 5.3.4.2-1 項 Chart 6 から引用]

(7) 被験者 7（年齢：5 歳、性別：男性、診断名：プロピオン酸血症）

被験者 7 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を表 2.7.6.4-8 に、血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移を図 2.7.6.4-7 に示した。

当該被験者はプロピオン酸血症の男児で、生後 2 週間で嘔吐及び嗜眠を発症し、軽度の代謝性アシドーシス及び高アンモニア血症（382 μM）を発症した。血漿中アシルカルニチン及び尿中有機酸分析によりプロピオン酸血症と診断され、特殊ミルク及び L-カルニチンによる治療を受けた。5 回の急性膵炎を含む急性症状により 14 回入院した。軽度の発達遅延を合併し、その遅延は言語で顕著であった。胃瘻チューブによる栄養補給を受けていた。当該被験者は、プロピオニル CoA カルボキシラーゼ遺伝子のベータサブユニット（*PCCB*）における突然変異のヘテロ接合であることが判明した。

表 2.7.6.4-8 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]

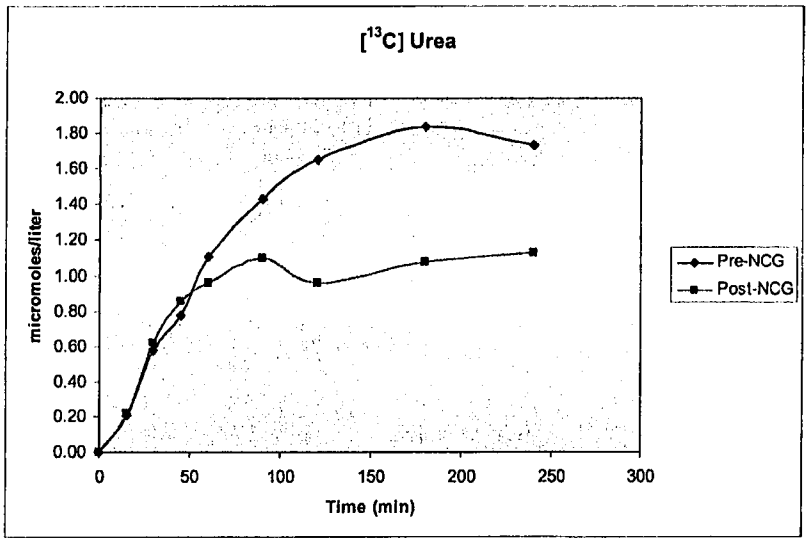


図 2.7.6.4-7 被験者 7 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

[第 5.3.4.2-1 項 Chart 7 から引用]

(8)　**被験者 5（年齢：15 ヶ月、性別：女性、診断名：プロピオン酸血症）**

被験者 5 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を表 2.7.6.4-9 に、血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移を図 2.7.6.4-8 に示した。

当該被験者は 10 日目に嗜眠及び筋緊張低下を発症し、アシドーシス、ケトーシス及び高アンモニア血症（459 μmol/L）を発症した。入院期間中の最高血漿中アンモニア濃度は 1349 μmol/L であった。尿中有機酸分析によりプロピオン酸血症と診断された。初回入院期間中は血液透析が必要であった。試験登録時には、他に 3 回の入院を要する高アンモニア血症及びアシドーシスのエピソードを発症していた。慢性時の血漿中アンモニア濃度は 77～94 μmol/L の範囲であった。

表 2.7.6.4-9　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 p13 から引用]

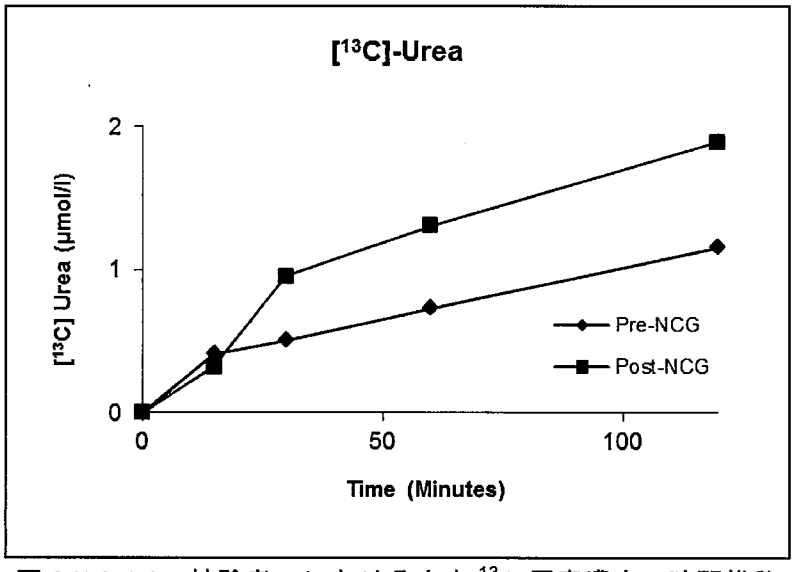


図 2.7.6.4-8　被験者 5 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

[5.3.4.2-2 参考資料 p13 から引用]

(9) **被験者 6（年齢：13 歳、性別：女性、診断名：プロピオン酸血症）**

被験者 6 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を表 2.7.6.4-10 に、血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移を図 2.7.6.4-9 に示した。

当該被験者は 4 日目に嗜眠、アシドーシス及び高アンモニア血症（735 μmol/L）を発症した。尿中有機酸分析によりプロピオン酸血症と診断された。当該被験者は、主に嗜眠及びアシドーシスのため、およそ 100 回入院していた。ベースラインにおいて無作為に測定した血漿中アンモニア濃度は 47 μmol/L であった。登録時の遺伝子変異解析は実施していない。

表 2.7.6.4-10 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］

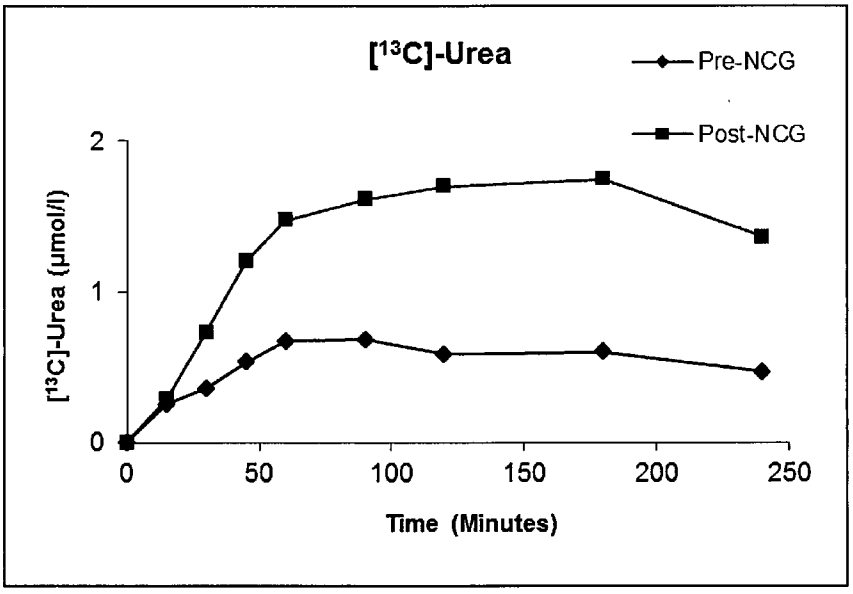


図 2.7.6.4-9 被験者 6 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-2 項 p14 から引用］

（10）　**被験者 7（年齢：9 歳、性別：女性、診断名：プロピオン酸血症）**

被験者 7 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を表 2.7.6.4-11 に、血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移を図 2.7.6.4-10 に示した。

当該被験者（前項の被験者 6 の姉妹）は、主に嗜眠、嘔吐及び高アンモニア血症のため、200 回近く入院している。遺伝子変異解析で、*PCCB* 遺伝子における有害なフレームシフト突然変異のホモ接合であることが判明した。慢性時の血漿中アンモニア濃度は 94～171 μmol/L であった。

表 2.7.6.4-11　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］

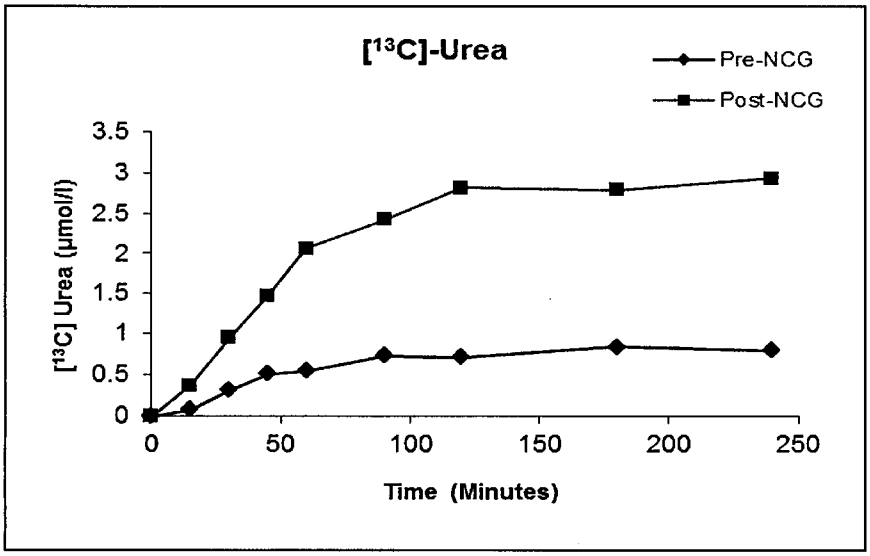


図 2.7.6.4-10　被験者 7 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-2 項 p15 から引用］

(11)　**被験者 8（年齢：10 ヶ月、性別：男性、診断名：プロピオン酸血症）**

被験者 8 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を表 2.7.6.4-12 に、血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移を図 2.7.6.4-11 に示した。

当該被験者は生後 36 時間後に食欲減退、呼吸困難、重度のアシドーシスを発症し、アンモニア濃度のピークは 230 μmol/L であった。試験登録時、高アンモニア血症のため他に 2 回入院していた。分子診断学的検査により、*PCCA* 遺伝子の有害な突然変異によるヘテロ接合であることが示された。G チューブを経由して栄養補給が行われ、中心静脈カテーテルを留置された。

表 2.7.6.4-12　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]

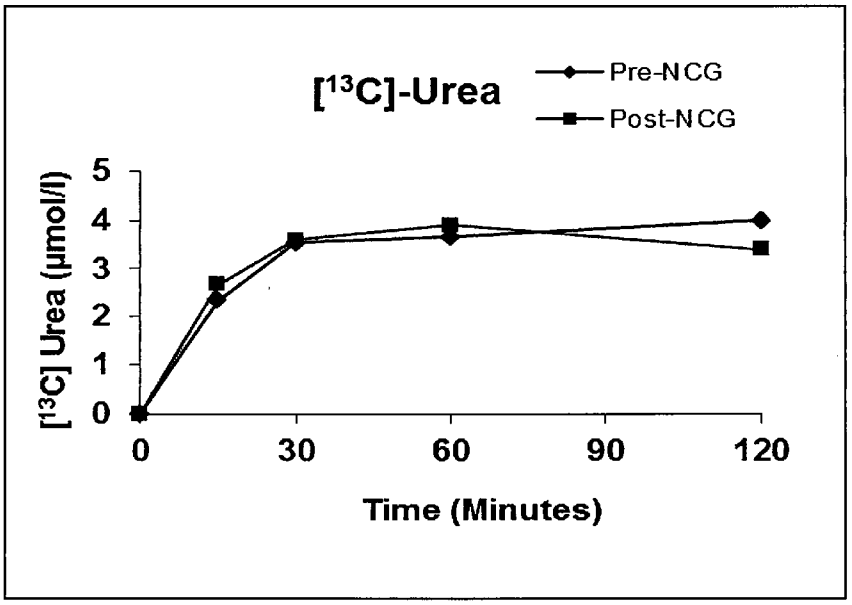


図 2.7.6.4-11　被験者 8 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

[第 5.3.4.2-2 項 p16 から引用]

(12)　**被験者 9（年齢：17 ヶ月、性別：男性、診断名：プロピオン酸血症）**

被験者 9 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を**表** 2.7.6.4-13 に示した。

当該被験者は生後 2 日目に食欲減退及び眠気を発症した。翌日、母親が患者を起こすことが困難で、食事を吐いたことに気付いた時には、症状が進行していた。新生児スクリーニングで、アシルカルニチン C3 の上昇が明らかにされ、救急病院を紹介された。当該被験者はアシドーシスを呈し、アンモニア濃度のピークは 966 μmol/L であった。分子遺伝学的検査により、*PCCB* 遺伝子に 2 種類の有害な突然変異の複合ヘテロ接合であることが示された。

表 2.7.6.4-13　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	6.9×10^{-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	1.7×10^{-4}
Glycine (μmol/L)	891.8 +/-14.7	856.0 +/-21.2	2.7×10^{-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]

（13）　被験者 10（年齢：3 歳、性別：男性、診断名：プロピオン酸血症）

被験者 10 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を表 2.7.6.4-14 に、血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移を図 2.7.6.4-12 に示した。

当該被験者は初めに新生児スクリーニング検査で同定された後、尿中有機酸分析で確定診断された。それ以降、当該被験者は急性発作及び高アンモニア血症のため頻繁に入院した。当該被験者は発達遅滞気味であった。被験者は留置静脈内ポートを付け、GJ 管を介して持続的に食事を摂取していた。ベースラインのアンモニア濃度レベルは、報告によると 50～80 μmol/L であった。

表 2.7.6.4-14　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］

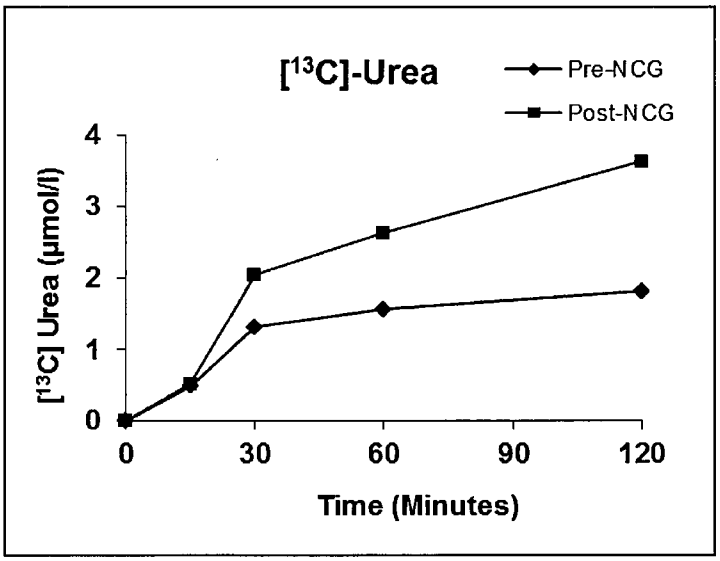


図 2.7.6.4-12　被験者 10 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-2 項 p18 から引用］

（14）　**被験者 11（年齢：5 歳 7 ヶ月、性別：女性、診断名：プロピオン酸血症）**

被験者 11 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を表 2.7.6.4-15 に、血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移を図 2.7.6.4-13 に示した。

当該被験者は急性発作及び高アンモニア血症のため頻繁に入院していた。尿中有機酸分析により確定診断された。

表 2.7.6.4-15　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］

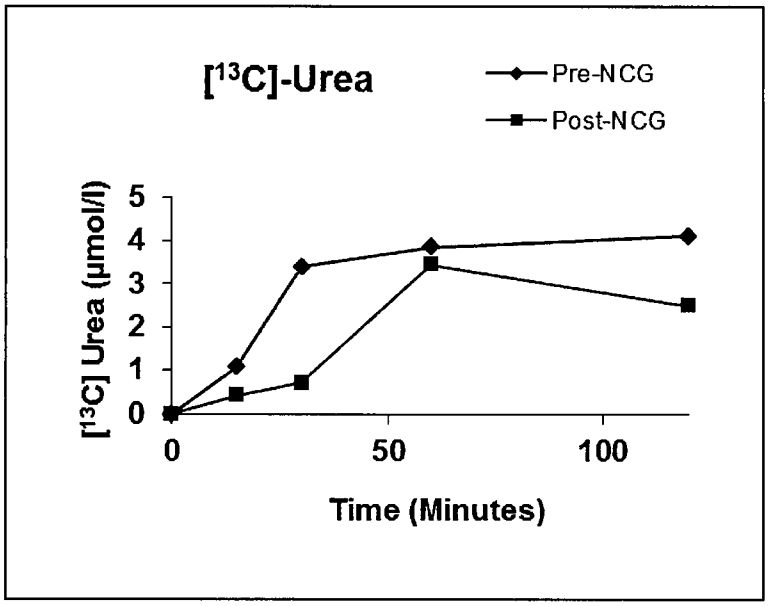


図 2.7.6.4-13　被験者 11 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-2 項 p19 から引用］

（15）　**被験者 12（年齢：5 歳 5 ヶ月、性別：女性、診断名：プロピオン酸血症）**

被験者 12 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を表 2.7.6.4-16 に、血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移を図 2.7.6.4-14 に示した。

当該被験者は急性発作及び高アンモニア血症のため頻繁に入院していた。尿中有機酸分析により確定診断された。

表 2.7.6.4-16　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］

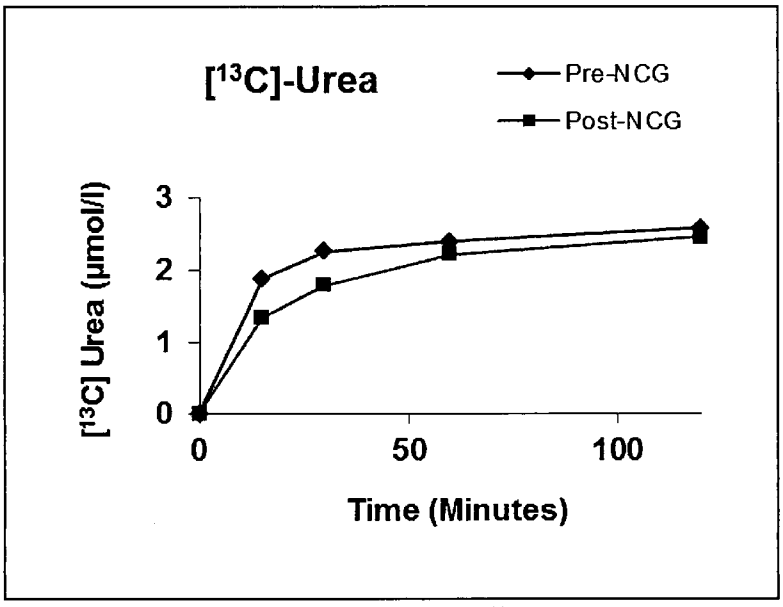


図 2.7.6.4-14　被験者 12 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

［第 5.3.4.2-2 項 p20 から引用］

(16)　**被験者 13（年齢：17 ヶ月、性別：男性、診断名：メチルマロン酸血症）**

被験者 13 におけるカルグルミン酸投与前後のバイオマーカーの血中濃度比較を**表 2.7.6.4-17** に、血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移を**図 2.7.6.4-15** に示した。

当該被験者は生後 3 週目にアシドーシスにより入院し、アンモニア濃度のピークは 896 μmol/L であった。有機酸分析により、メチルマロン酸血症であることが確認された。当該被験者は、*MMAB* 遺伝子における突然変異のヘテロ接合であることが判明した。当該被験者は、高アンモニアレベルにより 2 回入院していた。ベースラインのレベルは 39～45 μmol/L であった。中心静脈カテーテルを留置され、胃瘻管により食事を与えられていた。

表 2.7.6.4-17　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	3.9×10^{-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	3.9×10^{-3}
Glycine (μmol/L)	285.8 +/-19.8	245.6 +/-25.4	8.1×10^{-4}
Alanine (μmol/L)	334.2 +/-55.2	273.6 +/-31.9	9.1×10^{-3}

[第 5.3.4.2-2 項 p21 から引用]

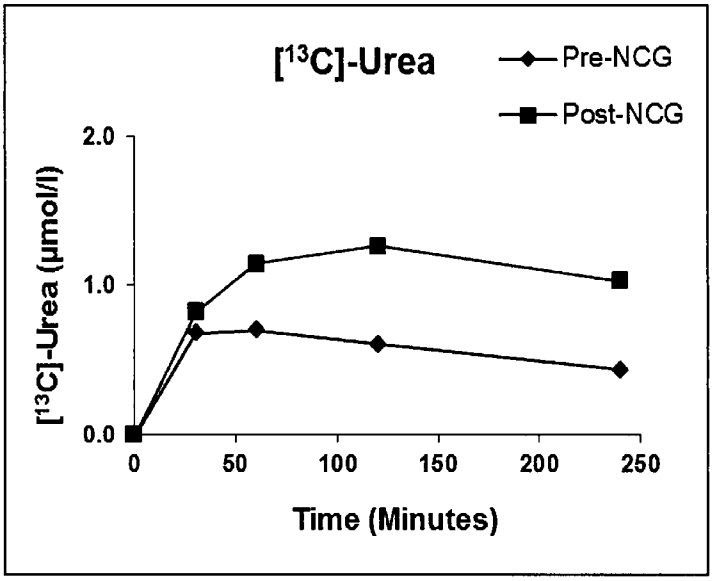


図 2.7.6.4-15　被験者 13 における血中 ^{13}C-尿素濃度の時間推移

[第 5.3.4.2-2 項 p21 から引用]

2) 安全性

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

さらに、被験者 4 は試験初日及び 4 日目に鼻漏を呈し、3 日間、軽度のうっ血を伴う鼻漏及び咳嗽が発現した。呼吸困難や代謝性代償不全はなかった。試験初日及び 4 日目に尿素へのトレーサーとして投与された ^{13}C-酢酸ナトリウム溶液との関連性は否定できなかった。これらの症状はカルグルミン酸投与前から発症していた。

2 結論

カルグルミン酸は NAGS 欠損症、PA 及び MMA による高アンモニア血症患者における窒素の排泄を改善することが示された。

2.7.6.5 日本人 NAGS 欠損症及び有機酸血症患者を対象とした第 III 相臨床試験及び製造販売後臨床試験

日本人 NAGS 欠損症及び有機酸血症患者を対象とした第 III 相臨床試験及び製造販売後臨床試験の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1 試験の概要

項目	内容
試験の標題	NAGS 欠損症及び有機酸血症患者を対象とした PR-N102 の第 III 相臨床試験及び製造販売後臨床試験
試験番号	PRN102-P3-01
試験責任医師	[redacted] [redacted] 他 計6名
実施医療機関	[redacted] 他 計 6 施設
試験期間	[治験期間] [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の患者の同意取得日） ～ 継続中
試験の目的	NAGS 欠損症及び有機酸血症による高アンモニア血症患者を対象に、PR-N102 の有効性及び安全性を検討する。
試験の方法	本治験は、NAGS 欠損症及び有機酸血症による高アンモニア血症患者を対象とした非無作為化、非盲検、非対照、多施設共同試験である。 NAGS 欠損症患者では治験薬投与期、中間評価期及び継続投与期から構成され、有機酸血症患者では治験薬投与期及び後観察期、並びに再投与期及び再投与後観察期から構成した。有機酸血症患者の場合、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。 なお、製造販売承認取得後は治験を製造販売後臨床試験に切り替え、治験薬の継続投与又は再投与を行い、医療機関で処方可能となった時点で試験終了とした。 治験責任医師又は治験分担医師は、被験者から同意取得後、登録時の診察及び検査の結果に基づき、治験参加の適否を判定し、治験参加が適と判定した場合に治験薬の投与を開始した。
対象	NAGS 欠損症及び有機酸血症（MMA、PA 及び IVA）による高アンモニア血症患者
症例数	目標症例数：NAGS 欠損症及び有機酸血症の合計症例数（試験薬投与例）として、3 例 治験薬投与例数：4 例 有効性解析対象例数 ：4 例 薬物動態解析対象例数：4 例 安全性解析対象例数 ：4 例
診断及び選択基準	以下の①又は②のいずれかに該当し、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 ① 生化学的検査により NAGS 欠損症が疑われる患者 ② 有機酸血症（MMA、PA 及び IVA）患者
試験薬	試験薬名：PR-N102 剤型：錠剤 含量：1 錠中にカルグルミン酸を 200 mg 含有

用法・用量	[用量] NAGS 欠損症 ① 投与 1 日目から投与 5 日目まで PR-N102 100 mg/kg/日～250 mg/kg/日 ② 投与 5 日目以降 治験責任医師又は治験分担医師は、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することとした。 有機酸血症 ① 投与 1 日目から投与 5 日目まで PR-N102 100 mg/kg/日～250 mg/kg/日 ② 投与 5 日目（再投与 5 日目）以降、継続投与する場合 治験責任医師又は治験分担医師は、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することとした。 [用法] 1 日 2～4 回に分割して、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。
投与期間	[NAGS 欠損症] 治験薬投与期を 2 週間、中間評価期を 2 週間とした。継続投与期は PR-N102 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。 [有機酸血症] 治験薬投与期は基本的に 5 日間とした。治験責任医師又は治験分担医師が患者の血中アンモニア濃度、状態等を参考に、継続投与が必要と判断した場合には投与開始から 2 週間まで投与可能とした。 後観察期終了時に治験薬の投与に関して医療上の問題がないと判断された患者のうち、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、治験責任医師又は治験分担医師が、再投与が必要と判断した場合は再投与を行うこととした。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、PR-N102 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。
評価項目	有効性：血中アンモニア濃度 薬物動態：血漿中カルグルミン酸濃度 安全性：有害事象、生理学的検査、12 誘導心電図及び臨床検査
評価基準	有効性評価項目：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 薬物動態評価項目：投与開始時（初回投与後）、投与 5 日目及び投与 2 週目の血漿中カルグルミン酸濃度 安全性評価項目：有害事象、生理学的検査、12 誘導心電図及び臨床検査

統計解析法	① 有効性解析 登録時（投与開始前）及び治験薬投与期の血中アンモニア濃度の要約統計量を算出した。要約統計量を含めた一覧表を作成し、図を作成した。 ② 薬物動態解析 血漿中 carglumic acid 濃度の要約統計量を算出した。要約統計量を含めた一覧表を作成し、図を作成した。 ③ 安全性解析 有害事象は MedDRA/J の SOC 及び PT 別に要約した。生理学的検査及び臨床検査は、評価時期別に要約統計量を算出した。12 誘導心電図は、評価時期別に臨床的な問題の有無を要約した。
中間評価	登録された全ての症例が、NAGS 欠損症患者では中間評価期を、有機酸血症では後観察期を終了又は中止した時点で、有効性の評価及び安全性の中間評価を行った。 中間評価の実施に際し、NAGS 欠損症では中間評価期までの、有機酸血症では後観察期までのデータの収集を行い、中間評価の実施前にデータの固定を行った。

1 試験成績

1) 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.5-1 に示した。

同意取得例 5 例のうちカルグルミン酸投与開始例は 4 例で、いずれも有機酸代謝異常症患者であった。有機酸代謝異常症患者における治験薬投与期のカルグルミン酸投与開始例及び完了例はいずれも 4 例、後観察期の移行例及び完了例はいずれも 4 例であった。なお、投与開始前中止例の 1 例は、同意取得後に選択基準を満たさなかったため登録に至らなかった患者である。

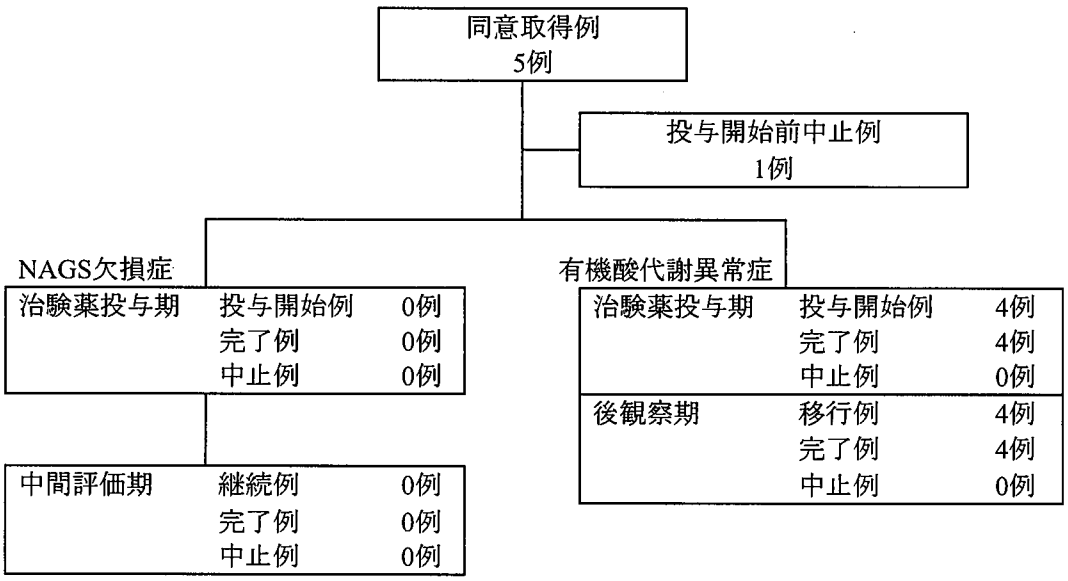


図 2.7.6.5-1 症例の内訳 [第 5.3.5.1 項図 10.1-1 から引用]

2) 人口統計学的特性

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 PA で 2 例、MMA 及び IVA 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。

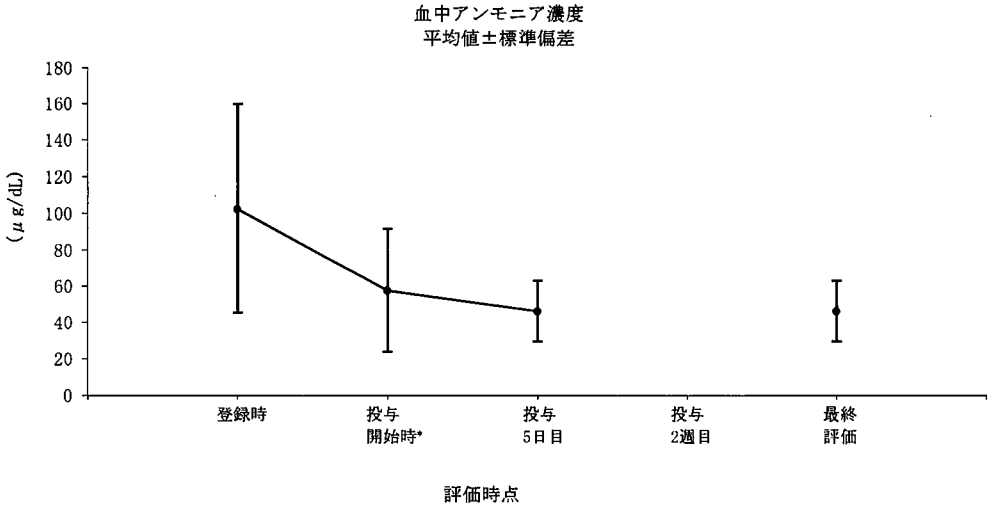
3) 用法・用量

治験薬の処方量は、登録時（4 例）では 111.5±6.6 mg/kg/日（平均値±標準偏差）、最小用量は 103 mg/kg/日、最大用量は 118 mg/kg/日であった。また、治験薬投与期 5 日目の処方量（1 例）は 115 mg/kg/日であった。分割投与回数は、治験薬投与期を通じて、4 例中 3 例で「3 回/日」、残り 1 例で「2 回/日」であった。

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。

4) 有効性

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）を図 2.7.6.5-2 に示した。血中アンモニア濃度（平均値±標準偏差）は、登録時では 102.5±57.2 μg/dL、投与開始時では 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。また、4 例中 3 例（プロピオン酸血症 1 例、メチルマロン酸血症 1 例及びイソ吉草酸血症 1 例）において投与後約 2 時間で血中アンモニア濃度は正常範囲に到達した。1 例（プロピオン酸血症）では投与数時間以内には低下が認められなかったが、投与 5 日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 2.7.6.5-2 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］

5） **薬物動態**

血漿中カルグルミン酸濃度の推移図を図 2.7.6.5-3 に示した。

血漿中カルグルミン酸濃度（平均値±標準偏差）は、投与開始時では 1731.0±756.9 ng/mL、投与 5 日目では 3245.0±1486.5 ng/mL であった。

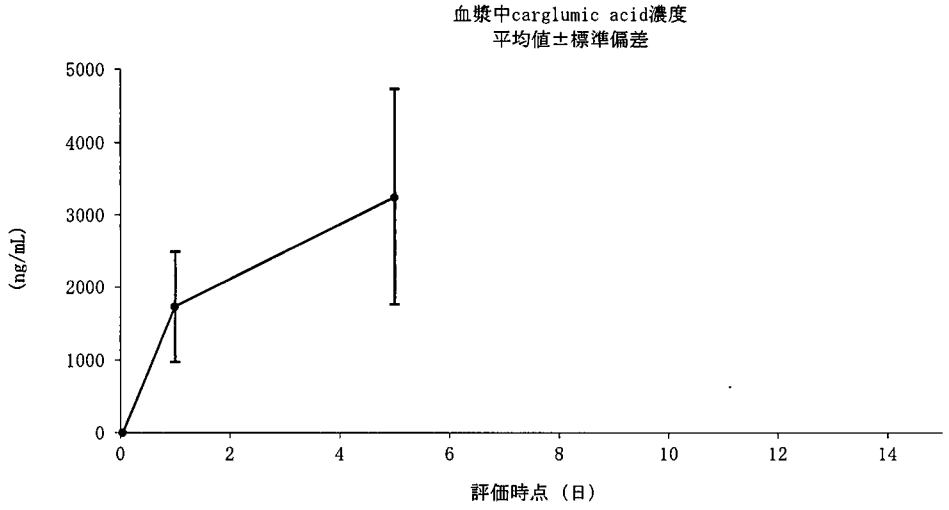


図 2.7.6.5-3 血漿中カルグルミン酸濃度の推移図－薬物動態解析対象集団－
［第 5.3.5.1 項図 11.4.4-1 から引用］

6) 安全性

本治験の中間評価時において、有害事象は4例5件、副作用は1例1件認められた。

重篤な有害事象は1例1件（ケトアシドーシス）であったが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な副作用、死亡に至った有害事象及び副作用並びに重要な有害事象及び副作用はなかった。

程度別有害事象は、軽度では「下痢」「血中トリグリセリド増加」及び「尿中血陽性」がそれぞれ1例1件、中等度では「ケトアシドーシス」及び「高揚状態」がそれぞれ1例1件であったが、重度では認められなかった。程度別副作用は、中等度では「高揚状態」が1例1件であったが、軽度及び重度では認められなかった。

発現時期別有害事象及び副作用は、治験投与期ではそれぞれ4例5件及び1例1件であったが、後観察期ではいずれも認められなかった。

臨床検査、生理学的検査及び12誘導心電図では、臨床的に重要な異常はなかった。

表 2.7.6.5-1 有害事象の要約－安全性解析対象集団－

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

N=4、MedDRA/J 18.0

第5.3.5.1項表12.2.2-2から引用

表 2.7.6.5-2 副作用の要約－安全性解析対象集団－

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数（%）	発現件数
全ての副作用	1 (25.0%)	1
精神障害	1 (25.0%)	1
高揚状態	1 (25.0%)	1

N=4、MedDRA/J 18.0

第5.3.5.1項表12.2.2-3から引用

2 結論

PR-N102 は外国と同様の用法・用量において、有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者における血中アンモニア濃度を減少させると考えた。さらに、本治験で治験薬が投与された症例で観察された血漿中カルグルミン酸濃度において安全性上の特有の有害事象等は見出されていないことから、日本人において懸念される事項はないものと推察された。

2.7.6.6　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

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の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験の概要

項目	内容
試験の標題	NAGS 欠損症患者における Carbaglu のレトロスペクティブデータレビュー
試験番号	該当せず
研究者	F. Sarrot-Reynaud 他
実施医療機関	Grenoble University Hospital 他
試験期間	1991 年[redacted]月[redacted]日～2007 年 12 月[redacted]日
試験の目的	［主目的］ 投与開始から 7 日間（短期投与）及び最終報告時（長期投与）のカルグルミン酸に対する NAGS 欠損症患者の血中アンモニア濃度、血中グルタミン濃度及び血中シトルリン濃度からレビューする。 ［副目的］ ・患者の神経学的及び精神運動学的状態並びに生体測定学的発育パラメータ（成長）の評価 ・蛋白制限食の有無及び併用療法に関する解析 ・間接的有効性パラメータ及び用量反応の定義としての処方用量の解析
試験の方法	本試験は、カルグルミン酸長期投与時の NAGS 欠損症患者から収集したレトロスペクティブ・非対照・記述的レビューである。
対象	NAGS 欠損症患者
症例数	試験薬投与例数　　：23 例 有効性解析対象例数：21 例 安全性解析対象例数：23 例
診断及び選択基準	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
試験薬	カルグルミン酸
用法・用量	本治験はレトロスペクティブ研究のため、用法・用量は「1　試験成績」に記載した。
投与期間	本治験はレトロスペクティブ研究のため、投与期間は「1　試験成績」に記載した。
評価項目	有効性： 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 薬物動態：血中カルグルミン酸濃度 安全性：有害事象、臨床検査

1 試験成績

1) 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.6-1 に示した。

カルグルミン酸投与例数は 23 例で、そのうち長期投与継続例が 18 例、中止例が 5 例であった。また、一時中止した例数は 8 例であった。

中止例の内訳は、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。

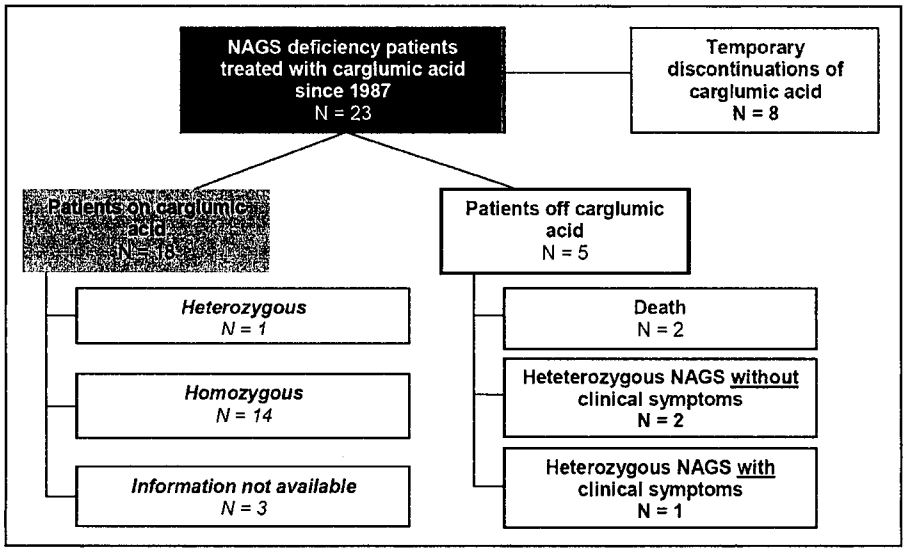


図 2.7.6.6-1 症例の内訳［第 5.3.5.4-1 項 Figure 2 から引用］

2) 人口統計学的特性

(1) 診断（NAGS 欠損症における DNA 変異）

カルグルミン酸を投与された NAGS 欠損症による高アンモニア血症患者は 23 例であった。NAGS 欠損症患者 23 例中 19 例に DNA 検査で NAGS 遺伝子変異が確認された。ホモ型 NAGS 遺伝子変異は 14 例に、ヘテロ型 NAGS 遺伝子変異は 4 例に認められ、残り 1 例は主治医より NAGS 欠損症と遺伝子診断されたと口頭で報告された患者であった（図 2.7.6.6-1 中の"Information not available"に該当）。

(2) 性別

NAGS 欠損症患者 23 例のうち、男性は 14 例（60.9%）、女性は 9 例（39.1%）であった。

(3) 初回投与時年齢

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。

(4) 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

投与前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シトルリン濃度の要約統計量を表 2.7.6.6-2 に示した。

投与前値［以下、平均値±標準偏差（中央値）］は、血漿中アンモニア濃度では 218.9±299.0 μmol/L（142.0 μmol/L）、血漿中グルタミン濃度では 957.1±452.5 μmol/L（998.0 μmol/L）、血漿中シトルリン濃度では 19.8±16.5 μmol/L（14.0 μmol/L）であった。

表 2.7.6.6-2 投与前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シトルリン濃度の要約統計量

	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
Glutamine (umol/L)	
n	16
Mean (SD)	957.1 (452.5)
Median	998.0
Range	131.0 - 1961.0
Missing data	5
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 から引用］

(5) 身長、体重及び栄養状態

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 2.7.6.6-3 に示した。

身長のｚスコア［以下、平均値±標準偏差（中央値）］は-0.3±1.3（-0.5）、体重のｚスコアは-0.9±1.8（-1.3）、総蛋白量は 1.2±1.1 g/kg/日（1.4 g/kg/日）、カロリー量は 121.2±57.5 kcal/kg/日（106.5 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 2.7.6.6-3 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 (1.6)
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]

(6) 神経学的及び精神運動学的状態並びに肝機能

カルグルミン酸投与前の神経学的及び精神運動学的状態並びに肝機能の要約統計量を表 2.7.6.6-4 に示した。

カルグルミン酸投与前に、患者の 70.0%（7/10 例）に神経学的発達への影響、57.1%（4/7 例）に精神運動学的発達遅滞、27.3%（3/11 例）に肝機能への影響が認められた。

表 2.7.6.6-4 投与前の神経学的及び精神運動学的状態並びに肝機能の要約統計量

	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]

3) 用法・用量

カルグルミン酸の用法・用量及び投与回数の要約統計量を表 2.7.6.6-5 に示した。なお、1 日投与量は「＜100 mg/kg」「100～250 mg/kg」「＞250 mg/kg」の 3 つのカテゴリーに分類し、集計した。

用法・用量群別症例数は、1 日 1 回では「＜100 mg/kg で 4 例（17.4%）」「100～250 mg/kg で 1 例（4.3%）」、1 日 2 回では「＜100 mg/kg で 16 例（69.6%）」「100～250 mg/kg で 2 例（8.7%）」、1 日 3 回では「＜100 mg/kg で 14 例（60.9%）」「100～250 mg/kg で 10 例（43.5%）」「＞250 mg/kg で 1 例（4.3%）」、1 日 4 回では「＜100 mg/kg で 14 例（60.9%）」「100～250 mg/kg で 12 例（52.2%）」「＞250 mg/kg で 3 例（13.0%）」、1 日 5 回では「＜100 mg/kg で 2 例（8.7%）」であった。

投与期間（23 例）［平均値±標準偏差（中央値）］は 97.8±67.6 ヶ月（95.1 ヶ月）、その範囲は 7.4～248.5 ヶ月であった。

表 2.7.6.6-5 用法・用量及び投与回数の要約統計量

	Total (N=23)
One dose per day	
< 100 mg/kg	4 (17.4%)
[100-250] mg/kg	1 (4.3%)
> 250 mg/kg	0 (0.0%)
Two doses per day	
< 100 mg/kg	16 (69.6%)
[100-250] mg/kg	2 (8.7%)
> 250 mg/kg	0 (0.0%)
Three doses per day	
< 100 mg/kg	14 (60.9%)
[100-250] mg/kg	10 (43.5%)
> 250 mg/kg	1 (4.3%)
Four doses per day	
< 100 mg/kg	14 (60.9%)
[100-250] mg/kg	12 (52.2%)
> 250 mg/kg	3 (13.0%)
Five doses per day	
< 100 mg/kg	2 (8.7%)
[100-250] mg/kg	0 (0.0%)
> 250 mg/kg	0 (0.0%)
Carglumic acid duration (months)	
n	23
Mean (SD)	97.8 (67.6)
Median	95.1
Q1 - Q3	33.7 - 143.2
Range	7.4 - 248.5
Missing data	0

［第 5.3.5.4-1 項 Table 17 から引用］

次に、カルグルミン酸短期投与時の 1 日量の時間推移を図 2.7.6.6-2 に、長期投与時の 1 日量の時間推移を図 2.7.6.6-3 に、投与期間別の患者の割合のヒストグラムを図 2.7.6.6-4 に示した。

1 日量は、初回投与から数日間は初回用量を維持する傾向であったが、その後時間経過とともに減量した。

投与期間別の患者の割合は、「0～50 ヶ月」で 35%、「50～100 ヶ月」で 17%、「100～150 ヶ月」で 26%、「150～200 ヶ月」で 17%、「200～250 ヶ月」で 5%であった。

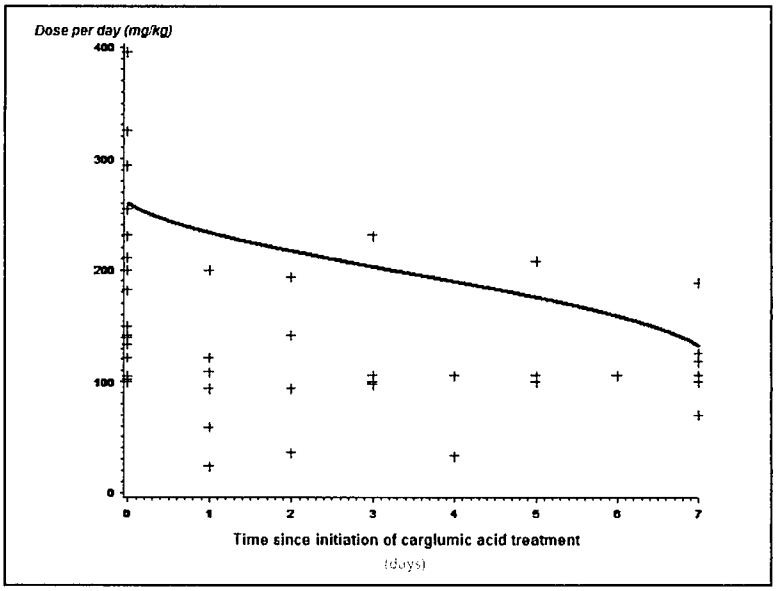


図 2.7.6.6-2 短期投与時の 1 日量の時間推移

[第 5.3.5.4-1 項 Figure 18.a から引用]

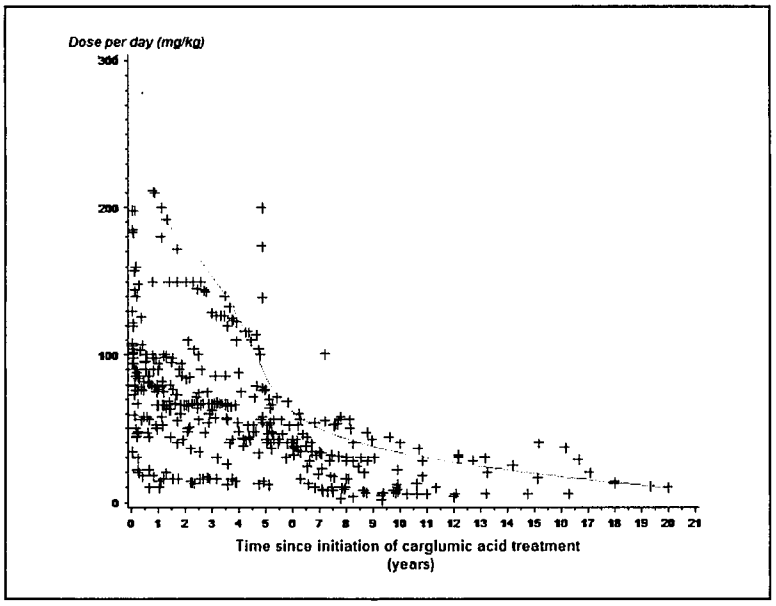


図 2.7.6.6-3 長期投与時の 1 日量の時間推移

[第 5.3.5.4-1 項 Figure 18.b から引用]

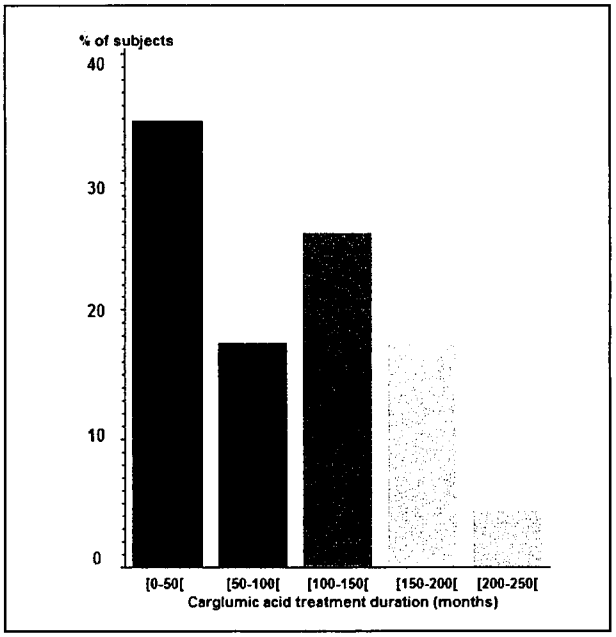


図 2.7.6.6-4 投与期間別の患者の割合

[第 5.3.5.4-1 項 Figure 19 から引用]

さらに、高アンモニアに直接関与する抗高アンモニア血症療法の併用状況を表2.7.6.6-6に示した。

安息香酸ナトリウムが16例（69.6%）、アルギニンが14例（60.9%）、カルニチンが10例（43.5%）、フェニル酪酸が7例（30.4%）、シトルリンが5例（21.7%）、血液透析が4例（17.4%）、アミノ酸が1例（4.3%）であった。

表2.7.6.6-6 抗高アンモニア血症療法の併用状況

	Total (N=23)
Amino acids	1 (4.3%)
Arginine	14 (60.9%)
Carnitine	10 (43.5%)
Citrulline	5 (21.7%)
Hemodialysis	4 (17.4%)
Na-benzoate	16 (69.6%)
Phenylbutyrate	7 (30.4%)

[第5.3.5.4-1項 Table 19から引用]

4) 有効性

(1) 主要評価項目

① 血漿中アンモニア濃度

患者ごとの短期投与時及び長期投与時の血漿中アンモニア濃度の推移をそれぞれ図2.7.6.6-5及び図2.7.6.6-6に示した。

短期投与時の血漿中アンモニア濃度は、著しく高値であった1例（1428 μmol/L）を除いた多くの患者で、投与後24～48時間後にほぼ正常範囲に達し、著しく高値であった1例も投与後3日までには正常範囲に達した。

長期投与時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、正常範囲を維持していた。

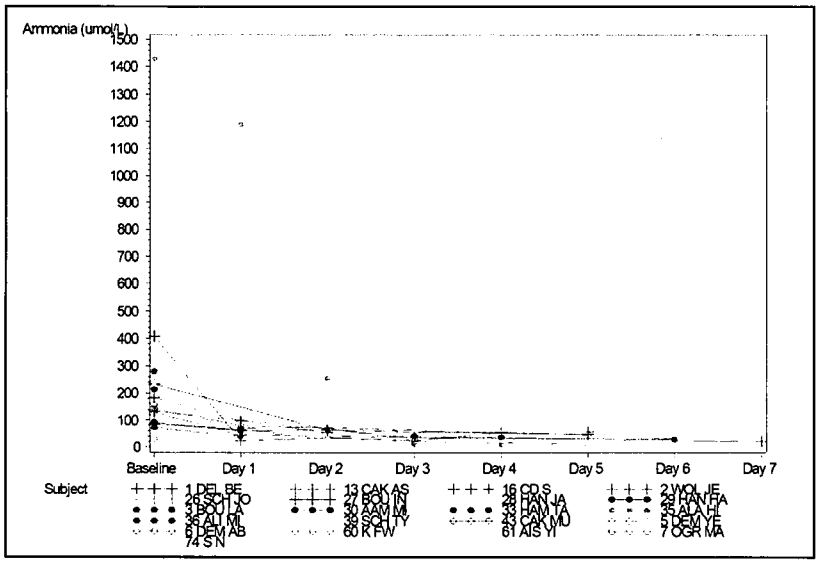


図 2.7.6.6-5 短期投与時の血漿中アンモニア濃度の推移

[第 5.3.5.4-1 項 Figure 9.a から引用]

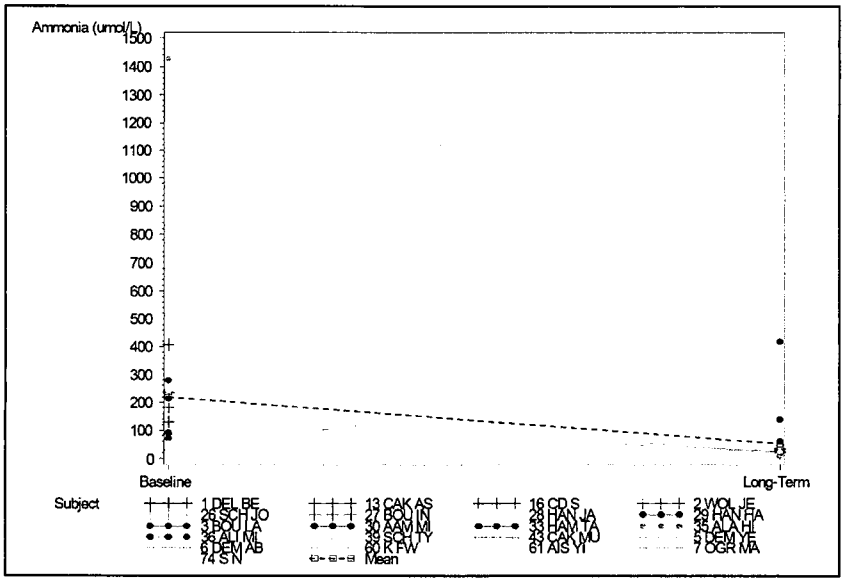


図 2.7.6.6-6 長期投与時の血漿中アンモニア濃度の推移

[第 5.3.5.4-1 項 Figure 9.b から引用]

② 血漿中グルタミン濃度

患者ごとの短期投与時及び長期投与時の血漿中グルタミン濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.6-7 及び図 2.7.6.6-8 に示した。

短期投与時に著明に高値であった血漿中グルタミン濃度は、投与後 24～48 時間以内に正常範囲に達した。

長期投与時の血漿中グルタミン濃度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。

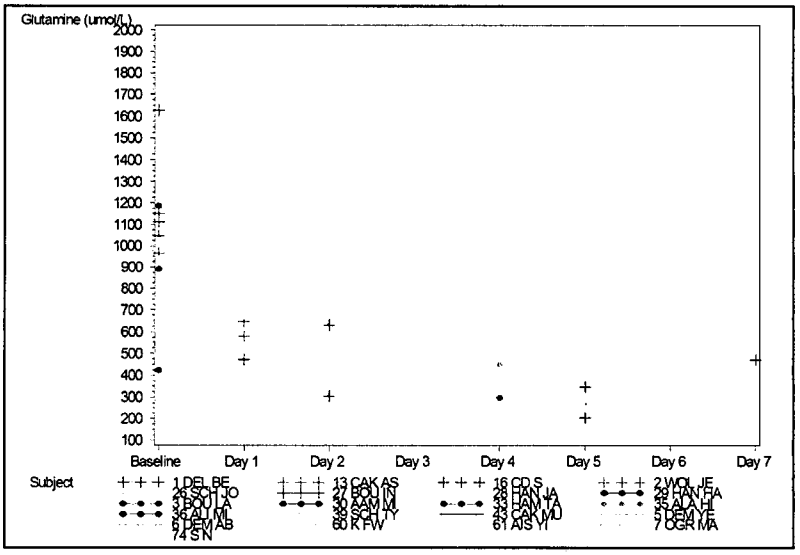


図 2.7.6.6-7　短期投与時の血漿中グルタミン濃度の推移

[第 5.3.5.4-1 項 Figure 10.a から引用]

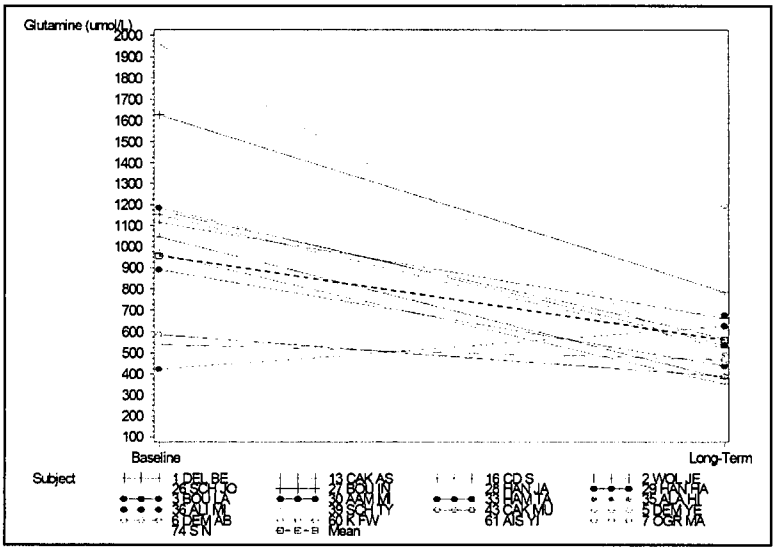


図 2.7.6.6-8　長期投与時の血漿中グルタミン濃度の推移

[第 5.3.5.4-1 項 Figure10.b から引用]

③　血漿中シトルリン濃度

患者ごとの短期投与時及び長期投与時の血漿中シトルリン濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.6-9 及び図 2.7.6.6-10 に示した。

短期投与時の血漿中シトルリン濃度は、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。

長期投与時の血漿中シトルリン濃度は継続投与により正常範囲を維持された。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。

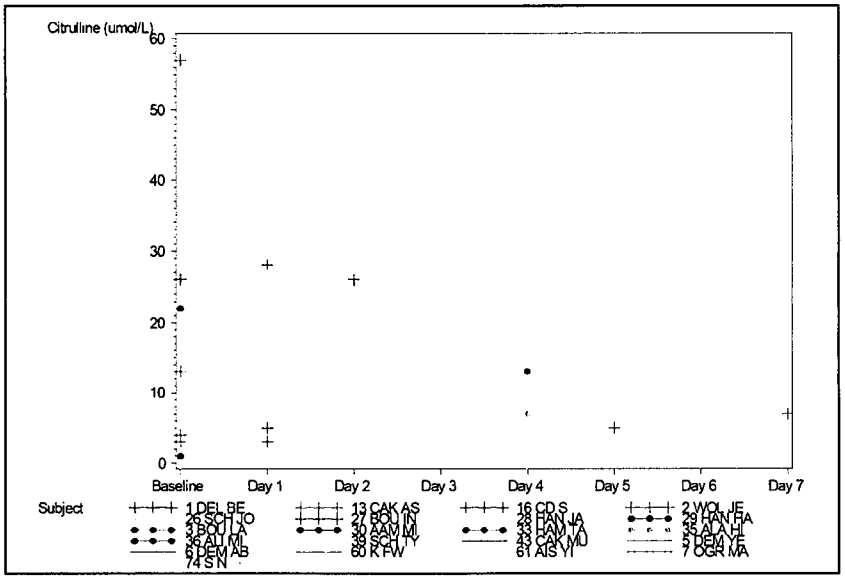


図 2.7.6.6-9　短期投与時の血漿中シトルリン濃度の推移

[第 5.3.5.4-1 項 Figure 11.a から引用]

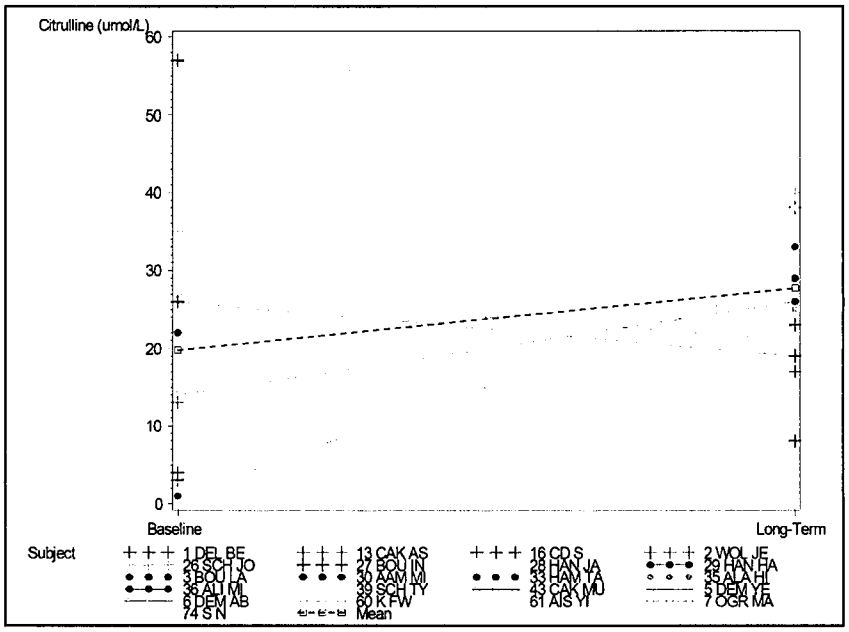


図 2.7.6.6-10 長期投与時の血漿中シトルリン濃度の推移

[第 5.3.5.4-1 項 Figure 11.b から引用]

(2) 副次評価項目

① 身長及び体重並びに食事の関係

カルグルミン酸投与後の身長及び体重のzスコアの推移をそれぞれ図2.7.6.6-11及び図 2.7.6.6-12 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。

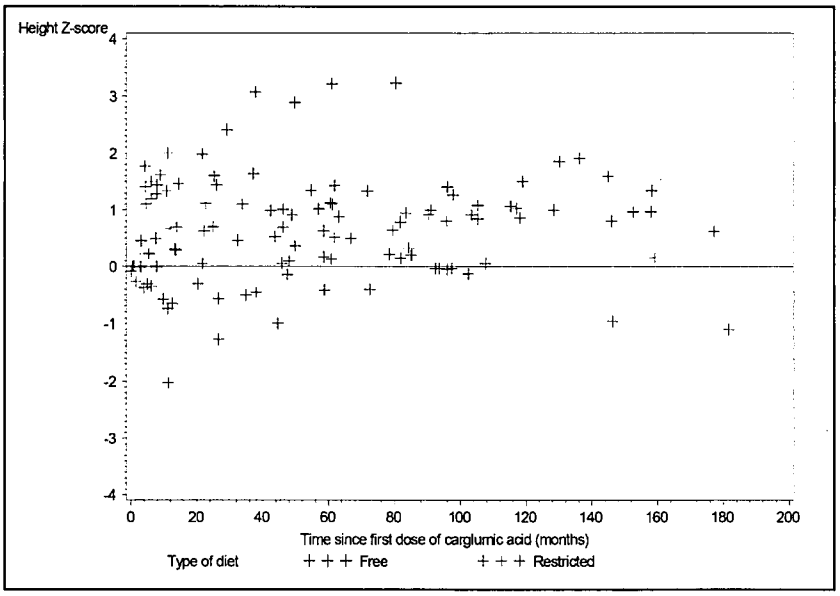


図 2.7.6.6-11 身長のｚスコア及び食事の関係

[第 5.3.5.4-1 項 Figure 20.a から引用]

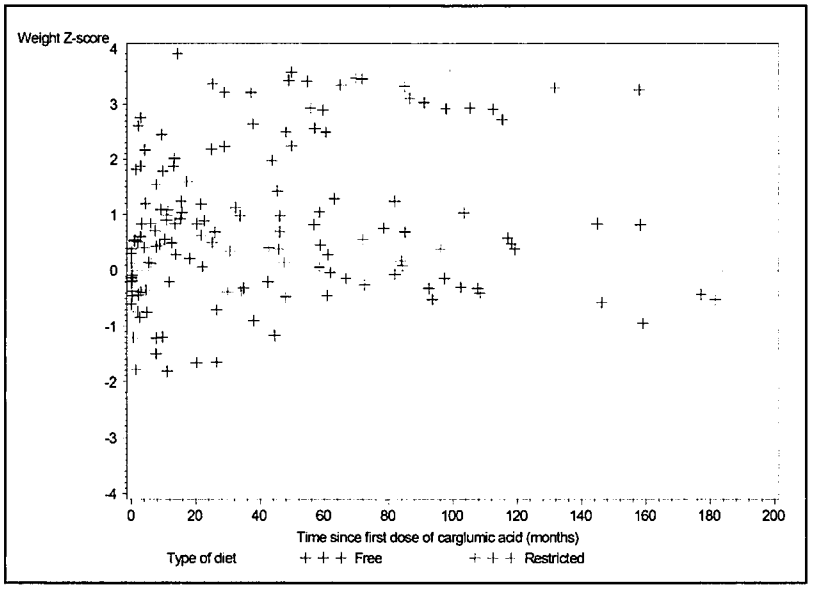


図 2.7.6.6-12 体重のｚスコア及び食事の関係

[第 5.3.5.4-1 項 Figure 20.b から引用]

② 身長及び体重

カルグルミン酸投与後の身長及び体重のｚスコアの変化を表 2.7.6.6-7 に、ベースライン及び長期追跡時の食事療法の変化を表 2.7.6.6-8 に示した。

カルグルミン酸の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。

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。

カルグルミン酸投与中に医師が蛋白摂取制限の解除を判断したことが示唆された。

表 2.7.6.6-7 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 2.7.6.6-8 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]

③ 神経学的状態及び精神運動学的状態

カルグルミン酸長期投与時の神経学的状態及び精神運動学的状態の変化をそれぞれ**表 2.7.6.6-9** 及び**表 2.7.6.6-10** に示した。

神経学的状態では、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示唆された。

精神運動学的状態では、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ではなかった。

表 2.7.6.6-9 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 2.7.6.6-10 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]

④ 肝臓の状態

カルグルミン酸長期投与時の肝臓の状態の変化を**表 2.7.6.6-11** に示した。

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。長期投与時の評価において、肝臓の状態の悪化した患者はいなかった。

表 2.7.6.6-11 肝機能の変化

		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]

5) 血漿中カルグルミン酸濃度

カルグルミン酸投与後の経過時間別血漿中カルグルミン酸濃度を図 2.7.6.6-13 に、カルグルミン酸の用量（mg/kg）と血漿中カルグルミン酸濃度との相関を図 2.7.6.6-14 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 1.55 時間から 27.25 時間までであった。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。

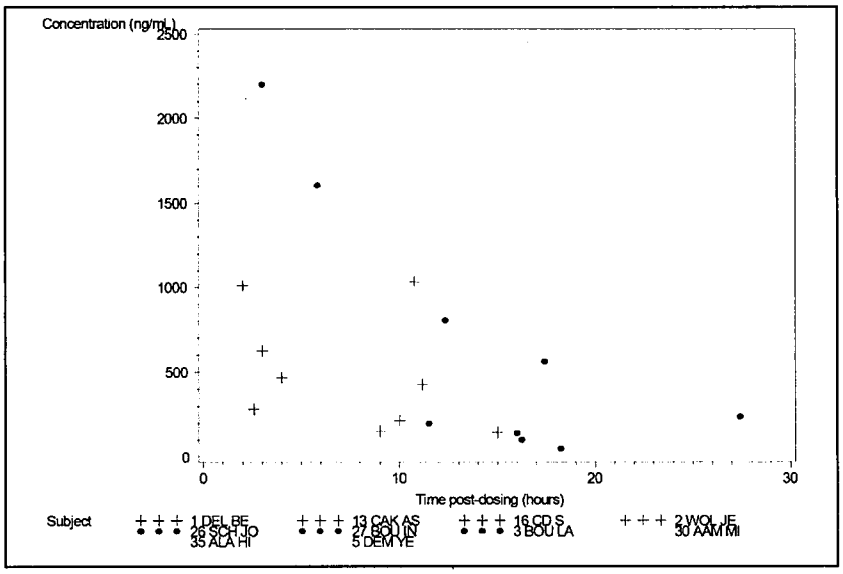


図 2.7.6.6-13 投与後経過時間別血漿中カルグルミン酸濃度の時間推移［第 5.3.5.4-1 項 Figure 15 から引用］

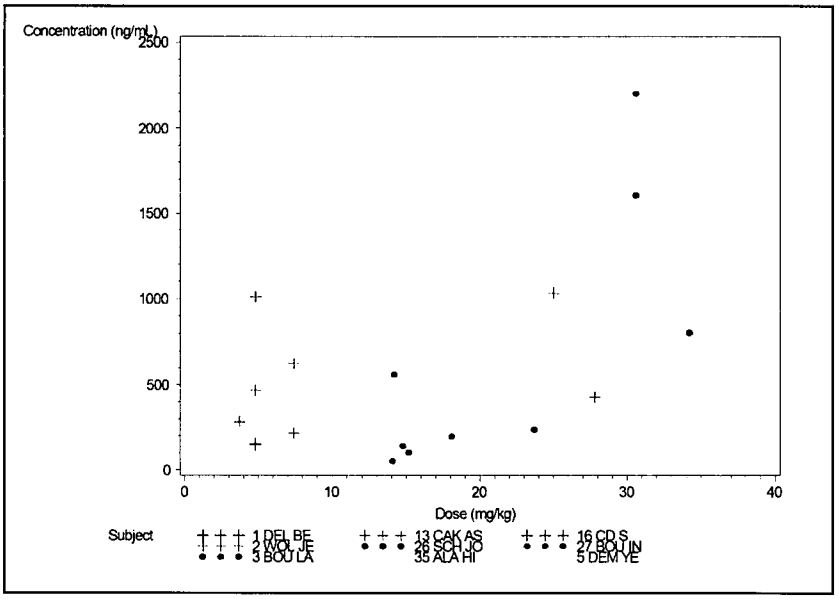


図 2.7.6.6-14 用量別血漿中カルグルミン酸濃度［第 5.3.5.4-1 項 Figure 16 から引用］

6） 安全性

有害事象は 23 例中 17 例に 118 件認められ、そのほとんどが原疾患に関連する事象であった。カルグルミン酸投与との因果関係は、報告者による判定では「治療非遵守」1 例 1 件及び「味覚障害」1 例 1 件が「関連あり」であったが、「味覚障害」は本薬の用量を変更せずに投与を継続しているにもかかわらず消失したことから本薬投与とは別の原因によるものと考え、治験依頼者による判定では「関連なし」とされた。したがって、報告者による判定及び治験依頼者による判定ともに「関連あり」であった有害事象は「治療非遵守」1 例 1 件のみであった。

頻度の高い器官別大分類（SOC）別有害事象は、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」がそれぞれ 43.5%、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 30.4%、「神経系障害」が 26.1%、「血液およびリンパ系障害」が 21.7%、「耳および迷路障害」「精神障害」「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」がそれぞれ 17.4%であった。有害事象に起因する死亡例は 2 例で、死亡に至った有害事象のうち 1 例は発熱、徐呼吸、脳症を伴う多臓器不全、残り 1 例は肺炎発症後の重度の高アンモニア血症であった。因果関係はいずれも「関連なし」であった。前者に関しては、カルグルミン酸の投与を受けていたが両親の決断で徐々に減量し、初回投与から 15 ヶ月後に投与を中止した。その後、血中アンモニア濃度は上昇し、さらに高熱を伴う肺炎を発症し、多臓器不全により死亡した。後者に関しては、約 11 年間、カルグルミン酸が投与されていたが、極めて低い維持量となっており、肺炎を発症した際に重度の高アンモニア血症を発症し、死亡に至った。

死亡した 2 例を含め、重篤な有害事象は 10 例に 35 件認められ、最も多かった SOC 別有害事象は「胃腸障害」で 11 件、「神経系障害」で 9 件であった。これら 35 件の重篤な有害事象の因果関係は、「未記載（not mentioned）」が 6 件、「おそらく関連なし」2 件、「不明」が 1 件で、残りは全て「関連なし」であった。

表 2.7.6.6-12　有害事象の要約

	発現例数（発現率） （発現例数/23 例）
血液およびリンパ系障害	5（21.7%）
貧血	2（8.7%）
低色素性貧血	1（4.3%）
黄疸	1（4.3%）
赤血球増加症	1（4.3%）
耳および迷路障害	4（17.4%）
耳感染	3（13.0%）
中耳炎	1（4.3%）
眼障害	1（4.3%）
結膜炎	1（4.3%）
胃腸障害	10（43.5%）
腹痛	4（17.4%）
異常便	1（4.3%）
虫垂炎	1（4.3%）
下痢	3（13.0%）
味覚異常	1（4.3%）
便失禁	1（4.3%）
放屁	1（4.3%）
胃腸炎	1（4.3%）
咽頭炎	1（4.3%）
吐き戻し	1（4.3%）
歯牙損傷	1（4.3%）
嘔吐	6（26.1%）
一般・全身障害および投与部位の状態	7（30.4%）
無力症	2（8.7%）
歩行障害	1（4.3%）
多汗症	2（8.7%）
高熱	1（4.3%）
多臓器不全	1（4.3%）
疼痛	1（4.3%）
発熱	3（13.0%）
肝胆道系障害	1（4.3%）
高アンモニア血症	1（4.3%）
感染症および寄生虫症	10（43.5%）
気管支炎	1（4.3%）
膿痂疹	1（4.3%）
感染	3（13.0%）
インフルエンザ	2（8.7%）
伝染性軟属腫	1（4.3%）
鼻咽頭炎	3（13.0%）
肺炎	2（8.7%）
皮膚乳頭腫	1（4.3%）
扁桃炎	4（17.4%）
気管炎	1（4.3%）

	発現例数（発現率） （発現例数/23 例）
水痘	1（4.3%）
傷害、中毒および処置合併症	1（4.3%）
手首関節骨折	1（4.3%）
臨床検査	4（17.4%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（4.3%）
ヘモグロビン減少	2（8.7%）
体重減少	2（8.7%）
代謝および栄養障害	4（17.4%）
食欲減退	3（13.0%）
脱水	1（4.3%）
筋骨格系および結合組織障害	1（4.3%）
関節痛	1（4.3%）
神経系障害	6（26.1%）
激越	1（4.3%）
痙攣発作	1（4.3%）
ジスキネジア	1（4.3%）
脳症	1（4.3%）
頭痛	3（13.0%）
神経系障害	1（4.3%）
対麻痺	1（4.3%）
小発作てんかん	1（4.3%）
精神運動亢進	1（4.3%）
傾眠	2（8.7%）
尿失禁	1（4.3%）
精神障害	4（17.4%）
異常行動	1（4.3%）
うつ病	1（4.3%）
注意力障害	1（4.3%）
幻覚	1（4.3%）
睡眠障害	1（4.3%）
腎および尿路障害	1（4.3%）
尿道瘻	1（4.3%）
生殖系および乳房障害	1（4.3%）
月経困難症	1（4.3%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（8.7%）
徐呼吸	1（4.3%）
鼻閉	1（4.3%）
皮膚および皮下組織障害	2（8.7%）
湿疹	1（4.3%）
発疹	2（8.7%）
社会環境	1（4.3%）
治療非遵守	1（4.3%）

MedDRA/J Ver.18.1、N=23

第 5.3.5.4-1 項 Table 16 を改変

2　結論

カルグルミン酸は、NAGS 欠損症患者における血漿中アンモニア濃度を速やかに減少させ、長期的に維持することが示唆された。また、長期投与時のほとんどの NAGS 欠損症で蛋白摂取制限を受けずに通常の成長が認められた。精神運動学的状態の改善は有意ではなかったが、神経学的状態では有意な改善が認められた。

安全性では、長期間投与時の忍容性は良好であった。

2.7.6.7　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

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の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験の概要

項目	内容
試験の標題	有機酸代謝異常症代償不全エピソードにおける高アンモニア血症の Carbaglu®レトロスペクティブ観察研究
試験番号	OE-CGA001-OA2009
研究者	Pedro GOMEZ DE QUERO他
実施医療機関	Hospital Clinico Universitario de Salamanca他
試験期間	1995 年 1 月 [redacted] 日～2009 年 10 月 [redacted] 日
試験の目的	［主目的］ ・有機酸代謝異常症代償不全エピソードにおける高アンモニア血症患者を対象に、血漿中アンモニア濃度を主なバイオマーカーとして、カルグルミン酸に対する反応を検討する。 ［副目的］ ・人口統計学的特性を示す。 ・カルグルミン酸に対する臨床的及び生物学的反応を評価する。 ・カルグルミン酸の安全性を評価する。
試験の方法	本試験は、多施設・レトロスペクティブ・PhaseIIIb 試験である。
対象	有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者
症例数	試験薬投与例数　　：57 例 有効性解析対象例数：41 例 安全性解析対象例数：57 例
診断及び選択基準	PA、MMA 又は IVA 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
治験薬	カルグルミン酸分散錠（200 mg 分散錠）
用法・用量	本治験はレトロスペクティブ研究のため、用法・用量は「1　試験成績」に記載した。
投与期間	最大 15 日間（データは 15 日目でカットオフ）
評価項目	有効性： ［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 安全性：有害事象、臨床検査、併用薬

評価基準	有効性主要評価項目：血漿中アンモニア濃度の変化 有効性副次評価項目： ［バイオマーカー］ 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、並びに血漿中及び尿中ケトン体濃度の変化 ［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、呼吸器の状態における臨床症状、 安全性評価項目　　：有害事象発現率、臨床検査、併用薬の使用
統計解析法	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、新しいエピソードと定義した。 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。 有効性解析対象集団は、少なくとも 1 回以上投与され、一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。

1　試験成績

1）症例の内訳

症例の内訳を**図 2.7.6.7-1** に示した。

カルグルミン酸投与例数は 57 例で、そのエピソード回数別の内訳は、1 回が 48 例、2 回が 8 例、3 回が 1 例であった。

有効性解析対象は 41 例（エピソード回数：［1 回］34 例、［2 回］6 例、［3 回］1 例）、安全性解析対象集団は 57 例であった。

診断分類別有効性解析対象は、MMA では 21 例（エピソード回数：［1 回］18 例、［2 回］2 例、［3 回］1 例）、PA では 16 例（エピソード回数：［1 回］12 例、［2 回］4 例、［3 回］0 例）、IVA では 4 例（エピソード回数：［1 回］4 例、［2 回］0 例、［3 回］0 例）であった。

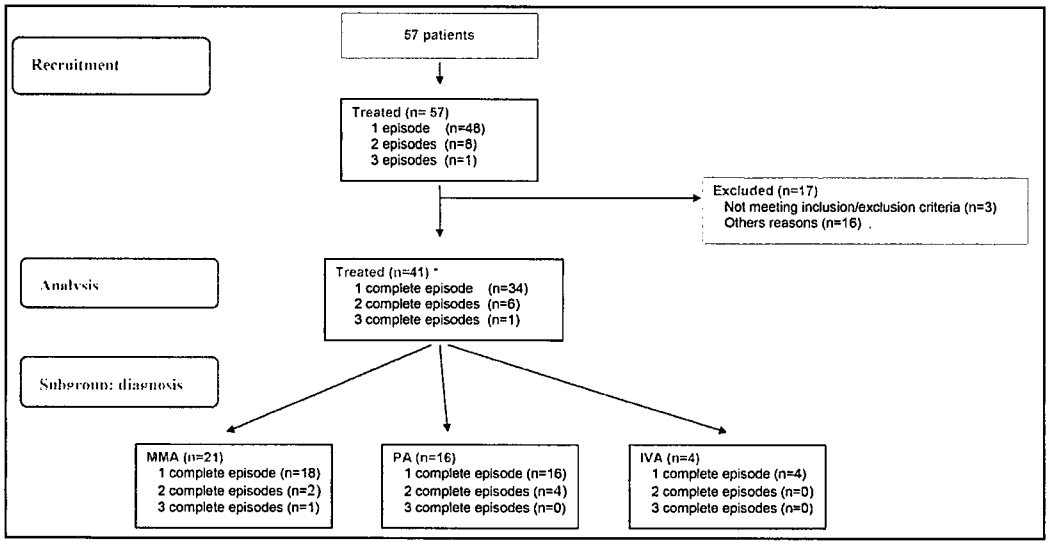


図 2.7.6.7-1 症例の内訳 [第 5.3.5.4-2 項 Figure 2 から引用]

有効性及び安全性解析対象集団における解析対象例数及びエピソード回数を**表 2.7.6.7-2** に示した。

解析対象例数及びエピソード回数は、有効性解析対象集団では 41 例 48 エピソード、安全性解析対象集団では 57 例 67 エピソードであった。

表 2.7.6.7-2 解析対象集団における解析対象例数及びエピソード回数

Population	Total Number of patients	Total Number of episodes
Recruited	57	67
Safety Population	57	67
Efficacy Population	41	48

[第 5.3.5.4-2 項 Table 6 から改変]

有効性解析対象集団における高アンモニア血症エピソード（48 エピソード）の状態及び投与中止理由の内訳を**図 2.7.6.7-2** に示した。

高アンモニア血症エピソードの状態は、エピソード終了時での投与中止が 46 例、15 日目以降のエピソードの継続が 2 例であった。投与中止理由は、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。

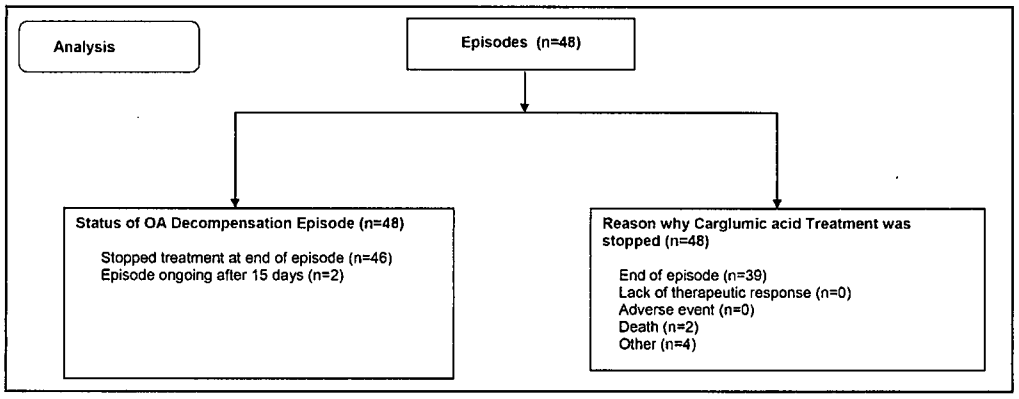


図 2.7.6.7-2 高アンモニア血症エピソードの状態及び投与中止理由の内訳
－有効性解析対象集団－［第 5.3.5.4-2 項 Figure 3 から引用］

2) 人口統計学的特性

(1) 診断

有効性解析対象集団における診断分類別例数は、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。

安全性解析対象集団における診断分類別例数は、MMA では 24 例（42.1%）、PA では 27 例（47.4%）、IVA では 5 例（8.8%）、その他では 1 例（1.8%）であった。

(2) 性別

有効性解析対象集団における性別は、男性 22 例（53.7%）及び女性 19 例（46.3%）、安全性解析対象集団では男性 27 例（47.4%）及び女性 30 例（52.6%）であった。

(3) 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

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、有効性解析対象集団では 14.9±40.7 ヶ月、安全性解析対象集団では 20.6±48.1 ヶ月であった。

また、初回発現時の新生児・非新生児別例数は、有効性解析対象集団ではそれぞれ 28 例（68.3%）及び 13 例（31.7%）、安全性解析対象集団ではそれぞれ 37 例（64.9%）及び 20 例（35.1%）であった。

(4) 年齢及び体重

投与開始前の年齢（平均値±標準偏差）は、有効性解析対象集団では 19.8±52.4 ヶ月、安全性解析対象集団では 27.4±57.1 ヶ月であった。MMA、PA 及び IVA における投与開始前の年齢は、有効性解析対象集団ではそれぞれ 7.2±24.1 ヶ月、38.1±75.6 ヶ月及び 11.4±22.3 ヶ月、安全性解析対象集団ではそれぞれ 6.3±22.9 ヶ月、48.8±72.7 ヶ月及び

9.2±20.0 ヶ月であった。

投与 1 日目の体重（平均値±標準偏差）は、有効性解析対象集団では 8.6±14.8 kg、安全性解析対象集団では 10.4±16.0 kg であった。MMA、PA 及び IVA における投与 1 日目の体重は、有効性解析対象集団ではそれぞれ 4.4±5.0 kg、14.7±21.5 kg 及び 5.8±6.8 kg、安全性解析対象集団ではそれぞれ 4.3±4.7 kg、16.7±20.6 kg 及び 5.2±6.1 kg であった。

3) アンモニア除去療法の併用状況

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）の併用状況を表 2.7.6.7-3 及び表 2.7.6.7-4 に示した。

有効性解析対象集団におけるカルグルミン酸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。

表 2.7.6.7-3 アンモニア除去療法の併用状況－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 2.7.6.7-4 診断分類別アンモニア除去療法の併用状況－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]

4) 用法・用量

有機酸代謝異常症（MMA、PA 及び IVA）の有効性解析対象集団における投与日別用量の箱ひげ図をそれぞれ図 2.7.6.7-3、図 2.7.6.7-4、図 2.7.6.7-5 及び図 2.7.6.7-6 に示した。

有機酸代謝異常症患者における投与日別用量（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。

MMA 患者における投与日別用量（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。

PA 患者における投与日別用量（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。

IVA 患者における投与日別用量（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。

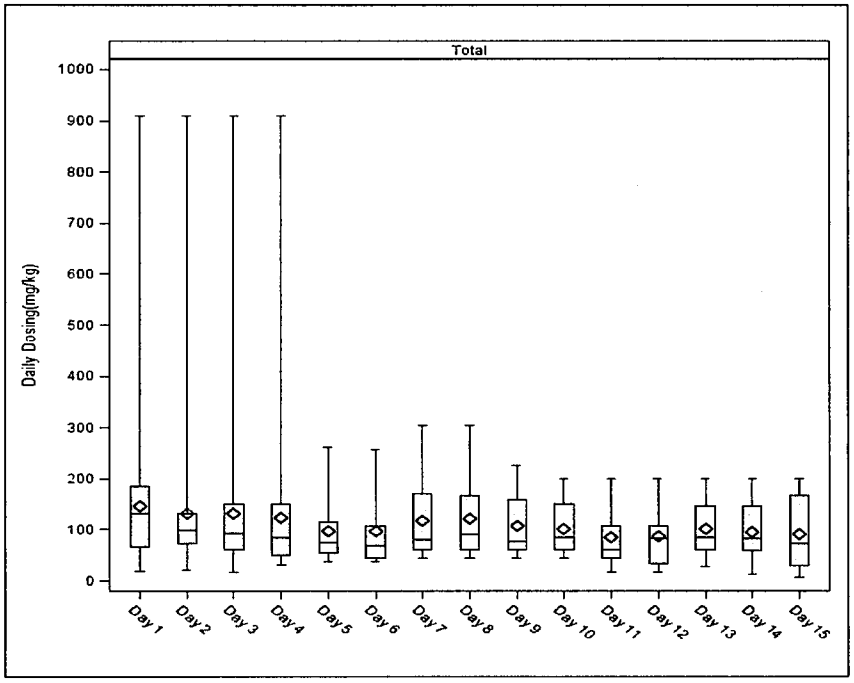


図 2.7.6.7-3 有機酸代謝異常症患者における投与日別 1 日量の箱ひげ図－有効性解析対象集団－

[第 5.3.5.4-2 項 Figure 8.4.1 から引用]

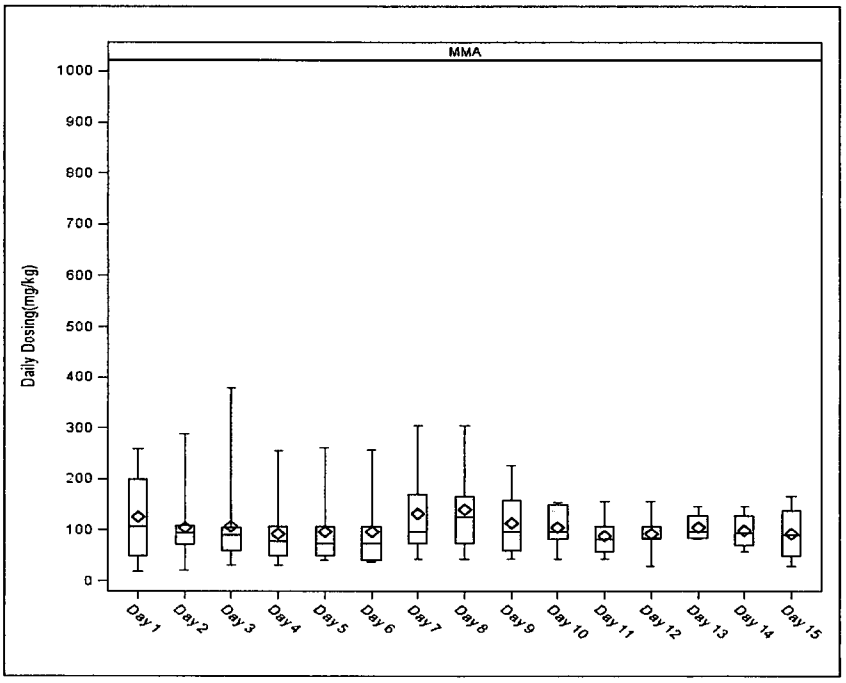


図 2.7.6.7-4 MMA 患者における投与日別 1 日量の箱ひげ図－有効性解析対象集団－

[第 5.3.5.4-2 項 Figure 8.4.2 から引用]

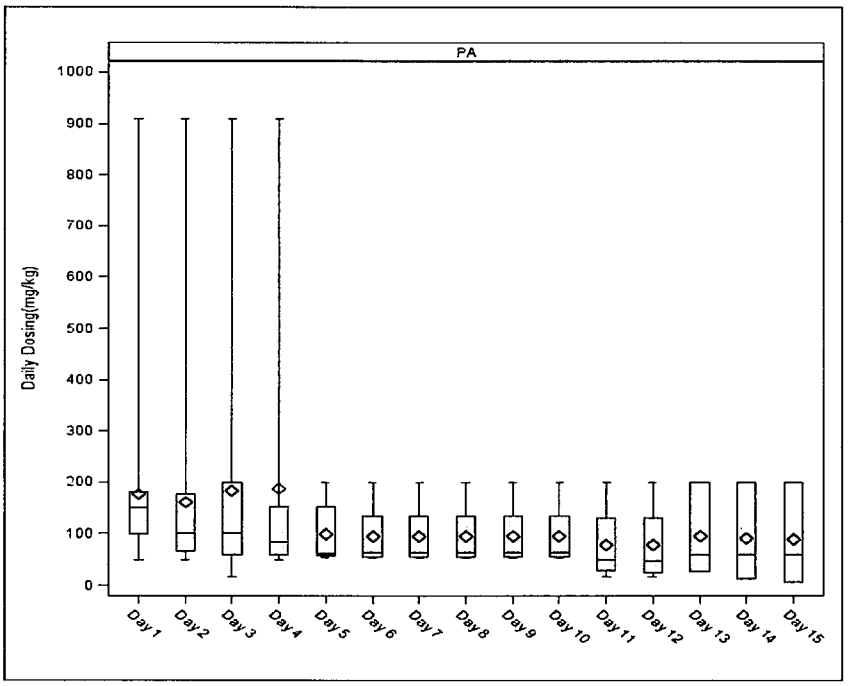


図 2.7.6.7-5 PA 患者における投与日別 1 日量の箱ひげ図－有効性解析対象集団－

[第 5.3.5.4-2 項 Figure 8.4.2 から引用]

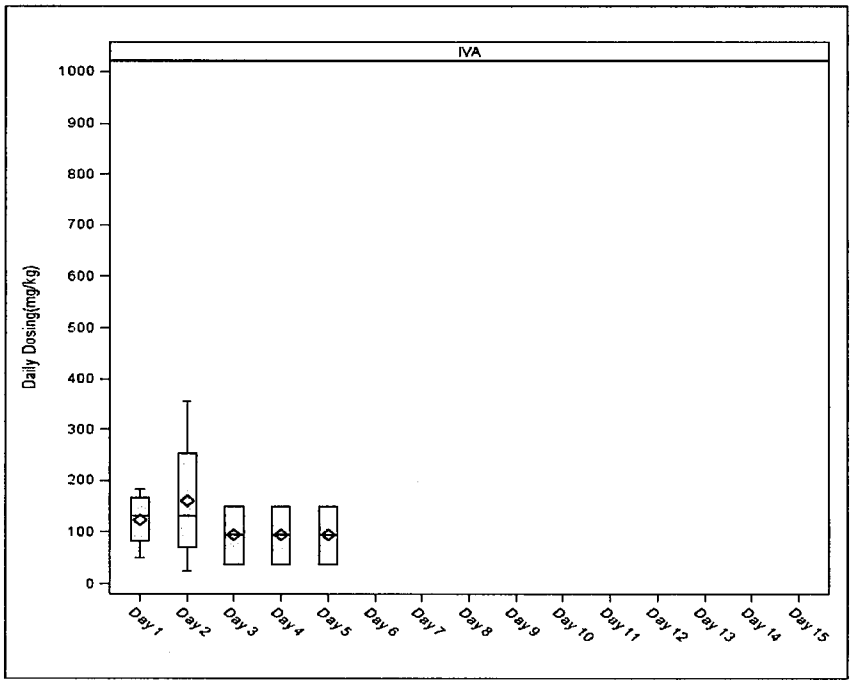


図 2.7.6.7-6 IVA 患者における投与日別 1 日量の箱ひげ図－有効性解析対象集団－

[第 5.3.5.4-2 項 Figure 8.4.2 から引用]

5) 投与期間

有機酸代謝異常症の有効性解析対象団における投与期間を**表 2.7.6.7-5** に、新生児及び非新生児における投与期間を**表 2.7.6.7-6** に、アンモニア除去療法別投与期間を**表 2.7.6.7-7** に示した。

有機酸代謝異常症患者における投与期間(平均値±標準偏差)は 5.5±4.6 日、MMA 患者、PA 患者及び IVA 患者における投与期間(平均値±標準偏差)はそれぞれ 6.1±4.6 日、5.2±5.0 日及び 3.5±1.7 日であった。

表 2.7.6.7-5 投与期間ー有効性解析対象集団ー

Reference unit: Episode	Confirmed Diagnosis			All
	IVA	MMA	PA	
	N=4	N=25	N=19	N=48
Duration of carglumic acid treatment (days)				
N	4	25	19	48
Mean (SD)	3.5 (1.7)	6.1 (4.6)	5.2 (5.0)	5.5 (4.6)
Median	3.5	5.0	3.0	4.0
Q1 - Q3	2.0 - 5.0	3.0 - 6.0	2.0 - 5.0	2.0 - 6.0
Range	2 - 5	1 - 15	1 - 15	1 - 15
Duration of carglumic acid treatment (days)				
1	0 (0.0%)	1 (4.0%)	3 (15.8%)	4 (8.3%)
2	2 (50.0%)	4 (16.0%)	5 (26.3%)	11 (22.9%)
3	0 (0.0%)	4 (16.0%)	2 (10.5%)	6 (12.5%)
4	0 (0.0%)	3 (12.0%)	3 (15.8%)	6 (12.5%)
5	2 (50.0%)	4 (16.0%)	2 (10.5%)	8 (16.7%)
6	0 (0.0%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)	3 (6.3%)
10	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
12	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (5.3%)	2 (4.2%)
15	0 (0.0%)	4 (16.0%)	3 (15.8%)	7 (14.6%)
Missing	0	0	0	0

Assumption for ongoing episodes: Duration of carglumic acid treatment = 15 days

[第 5.3.5.4-2 項 Table 59 から引用]

表 2.7.6.7-6 新生児及び非新生児における投与期間
ー有効性解析対象集団ー

Reference unit: Episode	Neonate Status		All
	Neonate	Non Neonate	
	N=29	N=19	N=48
Duration of carglumic acid treatment (days)			
N	29	19	48
Mean (SD)	4.9 (3.5)	6.5 (5.9)	5.5 (4.6)
Median	4.0	3.0	4.0
Q1 - Q3	3.0 - 5.0	2.0 - 15.0	2.0 - 6.0
Range	1 - 15	1 - 15	1 - 15
Duration of carglumic acid treatment (days)			
1	2 (6.9%)	2 (10.5%)	4 (8.3%)
2	4 (13.8%)	7 (36.8%)	11 (22.9%)
3	4 (13.8%)	2 (10.5%)	6 (12.5%)
4	5 (17.2%)	1 (5.3%)	6 (12.5%)
5	8 (27.6%)	0 (0.0%)	8 (16.7%)
6	3 (10.3%)	0 (0.0%)	3 (6.3%)
10	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (2.1%)
12	1 (3.4%)	1 (5.3%)	2 (4.2%)
15	2 (6.9%)	5 (26.3%)	7 (14.6%)
Missing	0	0	0

Assumption for ongoing episodes: Duration of carglumic acid treatment = 15 days

[第 5.3.5.4-2 項 Table 60 から引用]

表 2.7.6.7-7 アンモニア除去療法別投与期間
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	
Duration of carglumic acid treatment (days)						
N	27		21		48	
Mean (SD)	5.8 (5.1)		5.1 (4.0)		5.5 (4.6)	
Median	3.0		4.0		4.0	
Q1 - Q3	2.0 - 10.0		3.0 - 5.0		2.0 - 6.0	
Range	1 - 15		1 - 15		1 - 15	
Duration of carglumic acid treatment (days)						
1	1	(3.7%)	3	(14.3%)	4	(8.3%)
2	10	(37.0%)	1	(4.8%)	11	(22.9%)
3	3	(11.1%)	3	(14.3%)	6	(12.5%)
4	1	(3.7%)	5	(23.8%)	6	(12.5%)
5	4	(14.8%)	4	(19.0%)	8	(16.7%)
6	1	(3.7%)	2	(9.5%)	3	(6.3%)
10	1	(3.7%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)
12	1	(3.7%)	1	(4.8%)	2	(4.2%)
15	5	(18.5%)	2	(9.5%)	7	(14.6%)
Missing	0		0		0	

Assumption for ongoing episodes: Duration of carglumic acid treatment = 15 days

[第 5.3.5.4-2 項 Table 61 から引用]

次に、診断分類別中止理由の内訳をそれぞれ表 2.7.6.7-8 に示した。

表 2.7.6.7-8 診断分類別中止理由の内訳ー有効性解析対象集団ー

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]

6) 有効性

(1) 有効性主要評価項目

有効性解析対象集団における投与日別血漿中アンモニア濃度を図 2.7.6.7-7、図 2.7.6.7-8、図 2.7.6.7-9 及び図 2.7.6.7-10 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（平均値±標準偏差）は、投与前値では 350.7±321.3 μmol/L、投与 1 日目では 227.6±163.9 μmol/L、2 日目では 113.9±83.2

μmol/L、3 日目では 71.8±40.6 μmol/L、4 日目では 51.5±33.0 μmol/L、5 日目では 51.9±26.5 μmol/L で、15 日目では 98.2±62.9 μmol/L であった。

MMA 患者における血漿中アンモニア濃度（平均値±標準偏差）は、投与前値では 296.9±206.2 μmol/L、投与 1 日目では 236.7±150.9 μmol/L、2 日目では 125.2±84.8 μmol/L、3 日目では 84.4±45.6 μmol/L、4 日目では 52.5±34.0 μmol/L、5 日目では 57.9±26.5 μmol/L で、15 日目では 151.8±8.7 μmol/L であった。

PA 患者における血漿中アンモニア濃度（平均値±標準偏差）は、投与前値では 355.0±326.8 μmol/L、投与 1 日目では 190.9±160.5 μmol/L、2 日目では 80.7±39.1 μmol/L、3 日目では 52.5±26.7 μmol/L、4 日目では 38.2±17.8 μmol/L、5 日目では 33.8±17.0 μmol/L で、15 日目では 44.5±16.3 μmol/L であった。

IVA 患者における血漿中アンモニア濃度（平均値±標準偏差）は、投与前値では 666.8±692.2 μmol/L、投与 1 日目では 337.3±252.0 μmol/L、2 日目では 189.7±153.6 μmol/L、3 日目では 71.6±36.1 μmol/L、4 日目では 115.5 μmol/L、5 日目では 67.5±36.1 μmol/L であった。

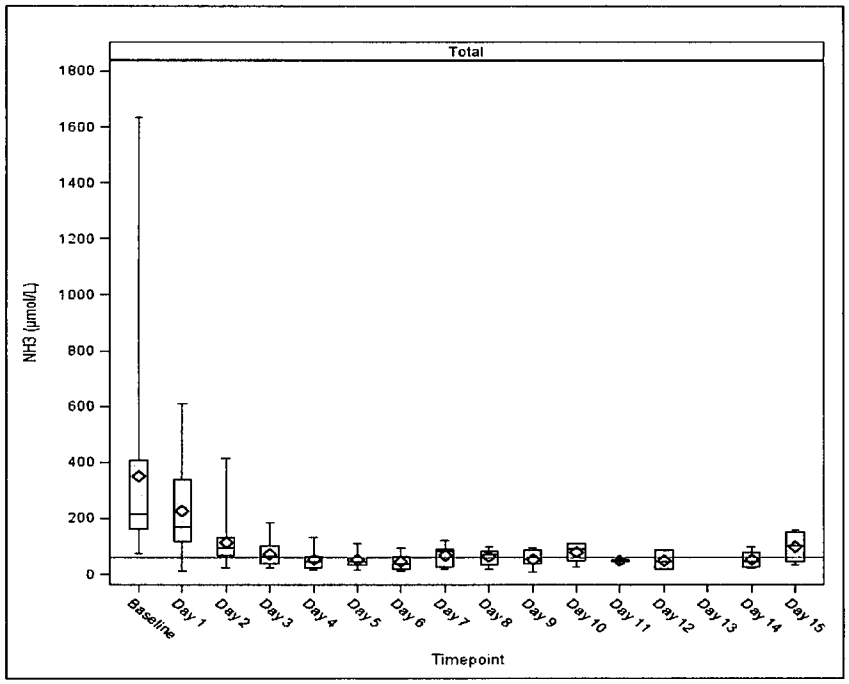


図 2.7.6.7-7　有機酸代謝異常症患者における投与日別血漿中アンモニア濃度の箱ひげ図

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）］

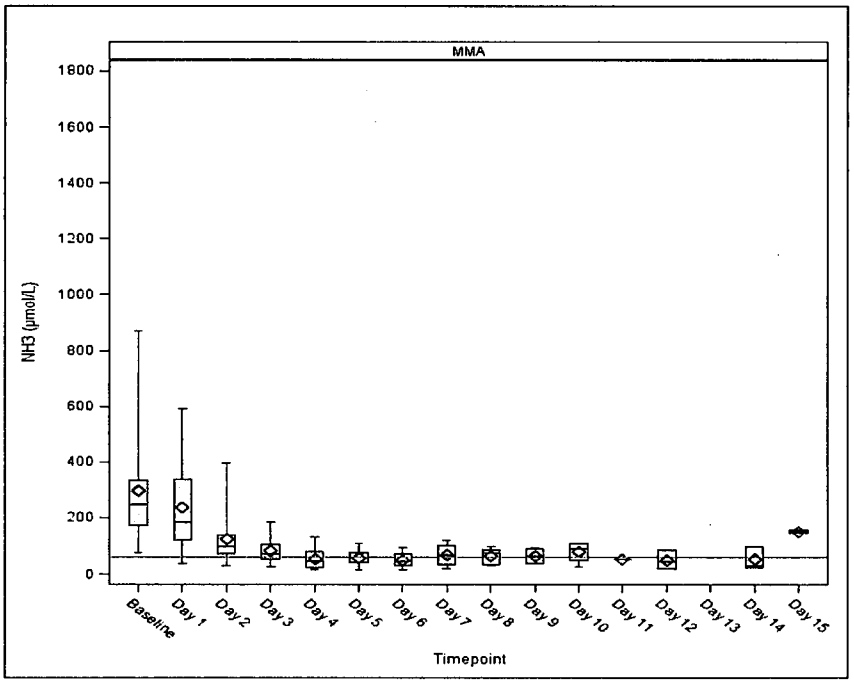


図 2.7.6.7-8 MMA 患者における投与日別血漿中アンモニア濃度の箱ひげ図
ー有効性解析対象集団ー［図中の下線：血漿中アンモニア濃度 60 µmol/L
（第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.3.2 から引用）］

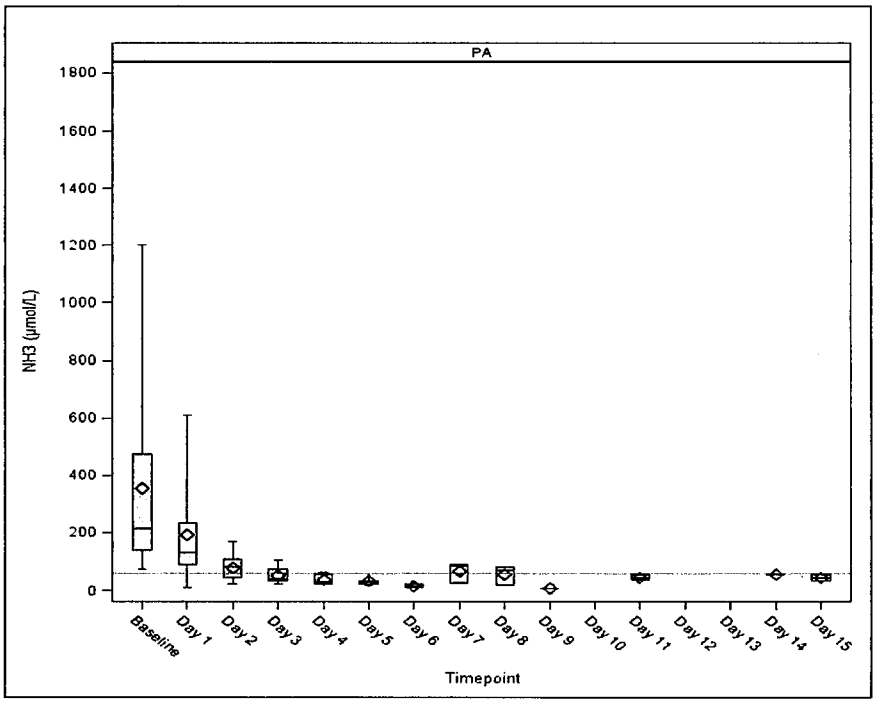


図 2.7.6.7-9 PA 患者における投与日別血漿中アンモニア濃度の箱ひげ図
ー有効性解析対象集団ー［図中の下線：血漿中アンモニア濃度 60 µmol/L
（第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.3.2 から引用）］

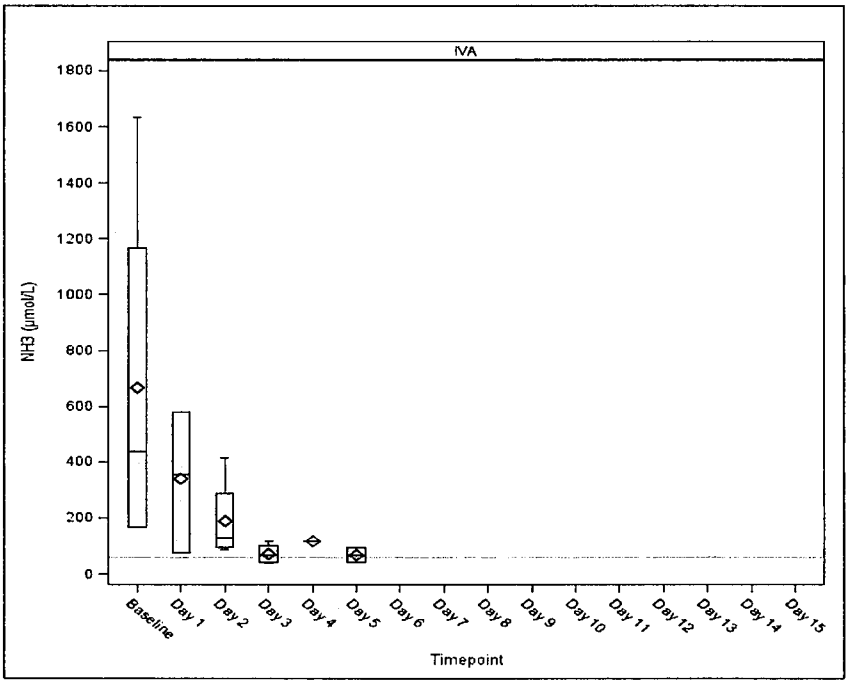


図 2.7.6.7-10 IVA 患者における投与日別血漿中アンモニア濃度の箱ひげ図
ー有効性解析対象集団ー［図中の下線：血漿中アンモニア濃度 60 µmol/L
（第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.3.2 から引用）］

次に、有効性解析対象集団における 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、平均用量及び平均血漿中アンモニア濃度の推移並びに診断分類別平均用量及び血漿中アンモニア濃度の推移を、それぞれ図 2.7.6.7-11、図 2.7.6.7-12 及び図 2.7.6.7-13 に示した。

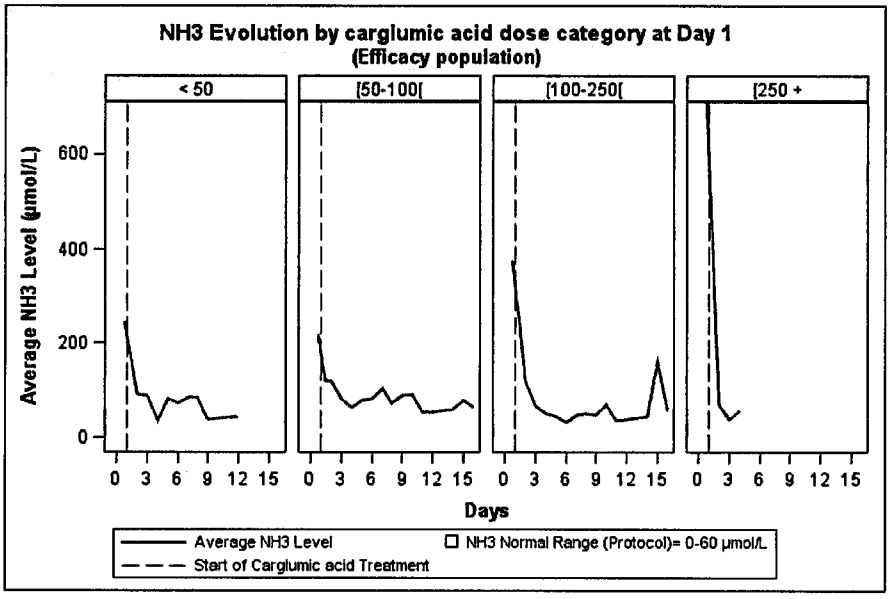


図 2.7.6.7-11 1 日目の用量のカテゴリー別血漿中アンモニア濃度の推移
－有効性解析対象集団－ [第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.6 から引用]

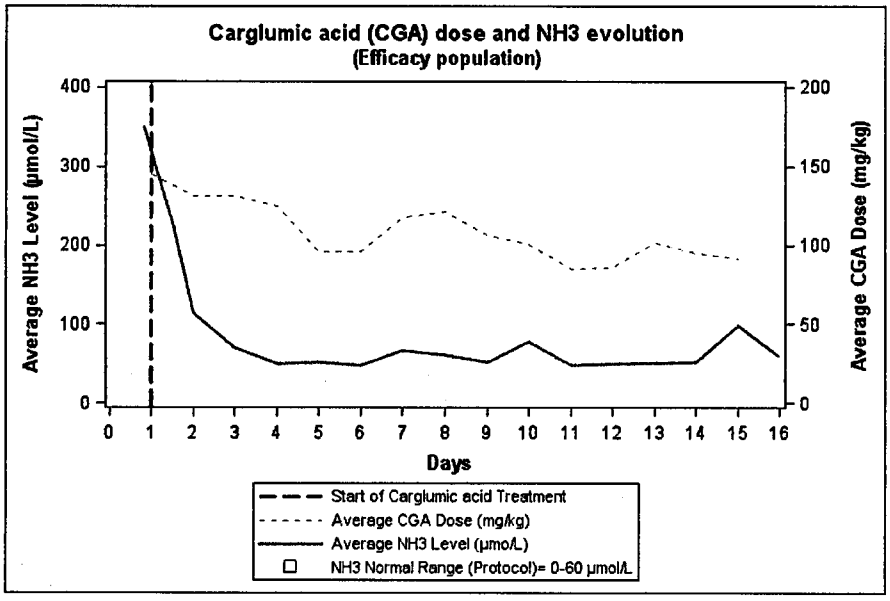


図 2.7.6.7-12 平均用量及び平均血漿中アンモニア濃度の推移－有効性解析対象集団－
[第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.7.1 から引用]

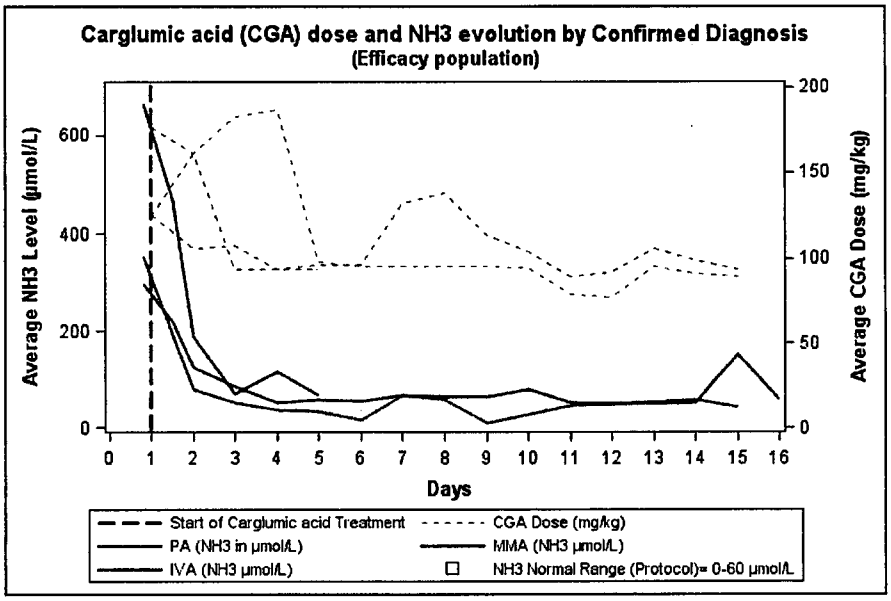


図 2.7.6.7-13 診断分類別平均用量及び血漿中アンモニア濃度の推移
－有効性解析対象集団－［第 5.3.5.4-2 項 Figure 2.7.2 から引用］

(2) 有効性副次評価項目

① 血漿中アミノ酸濃度

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、また最終評価時の例数がわずか 1 例であった検査項目があったため、厳密な評価はできなかったが、血漿アミノ酸濃度に大きな変動はみられなかったが、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。他の全ての項目で緩やかな低下が認められた。

② 血漿中・尿中有機酸濃度

有効性解析対象集団における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。

有効性解析対象集団における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。

③ 血漿中重炭酸濃度

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。

④ 血漿中・尿中ケトン体濃度

有効性解析対象集団における血漿中・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。

⑤ 臨床症状及びマーカー

有効性解析対象集団における臨床症状及びマーカーの要約を**表 2.7.6.7-9** 及び**表 2.7.6.7-10** 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。

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 2.7.6.7-9 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]

表 2.7.6.7-10 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－

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

[第 5.3.5.4-2 項 Table 50 から引用]

7) 安全性

有害事象の要約を表 2.7.6.7-11 に示した。

有害事象は 25 例（43.9%）に 74 件、副作用は 9 例（15.8%）に 24 件であった。

死亡に至った有害事象は 7 例（12.3%）に 11 件、重篤な有害事象（死亡を含む）は 13 例 (22.8%) に 22 件、重篤な副作用は 5 例 (8.8%) に 6 件、重度の有害事象は 13 例 (22.8%) に 23 件であった。一方、中止に至った有害事象及び減量又は増量に至った有害事象はなかった。

副作用は因果関係別に、「関連あり」が 1 件（神経系障害）、「不明」が 23 件であった。しかし、治験依頼者は、「下痢」では「関連あり」、「徐脈」「高熱」「嘔吐」では「不明」、残りの事象は「関連なし」と判断した。

死亡に至った有害事象は、「状態悪化」が 2 件、「心原性ショック」「死亡」（敗血症）「多臓器不全」「高血糖」「高乳酸血症」「メチルマロン酸尿症」「神経系障害」「呼吸停止」及び「気道感染」がそれぞれ 1 件であった。因果関係は、「神経系障害」では「関連あり」であったが、残りの事象では「関連なし」であった。しかし、治験依頼者は、「神経系障害」は投与前の神経系症状に起因するため、「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象（死亡を除く）は、「各種物質毒性」が 2 件、「播種性血管内凝固」「心停止」「心肺停止」「下痢」「肝機能異常」「感染」「肝酵素上昇」「脳症」「無尿」及び「呼吸不全」がそれぞれ 1 件であった。因果関係は、「心停止」「下痢」「肝酵素上昇」「脳症」及び「呼吸不全」では不明であったが、残りの事象は関連なしであった。なお、治験依頼者は、「肝酵素上昇」「脳症」及び「呼吸不全」は投与前に発症していたため「関連なし」と、「心停止」は「関連ないかもしれない」と、「下痢」は「評価不能」と判断した。

表 2.7.6.7-11 有害事象の要約

	発現例数（発現率）	発現件数
有害事象	25（43.9%）	74
血液およびリンパ系障害	8（14.0%）	12
貧血	3（5.3%）	4
凝血異常	1（1.8%）	1
播種性血管内凝固	1（1.8%）	2
好中球減少症	1（1.8%）	2
血小板減少症	3（5.3%）	3
心臓障害	4（7.0%）	4
徐脈	1（1.8%）	1
心停止	1（1.8%）	1
心肺停止	1（1.8%）	1
心原性ショック	1（1.8%）	1
胃腸障害	6（10.5%）	7
腹痛	1（1.8%）	1
下痢	2（3.5%）	3
胃腸出血	1（1.8%）	1
嘔吐	2（3.5%）	2
一般・全身障害および投与部位の状態	9（15.8%）	11
状態悪化	2（3.5%）	2
死亡	1（1.8%）	1
高熱	2（3.5%）	2
低体温	2（3.5%）	2
多臓器不全	1（1.8%）	1
発熱	3（5.3%）	3
肝胆道系障害	2（3.5%）	2
肝機能異常	1（1.8%）	1
黄疸	1（1.8%）	1
感染症および寄生虫症	7（12.3%）	7
腹部感染	1（1.8%）	1
耳感染	1（1.8%）	1
真菌感染	1（1.8%）	1
感染	1（1.8%）	1
敗血症	2（3.5%）	2
ブドウ球菌感染	1（1.8%）	1
傷害、中毒および処置合併症	1（1.8%）	2
各種物質毒性	1（1.8%）	2
臨床検査	5（8.8%）	5
心雑音	2（3.5%）	2
肝酵素上昇	1（1.8%）	1
酸素飽和度低下	2（3.5%）	2
代謝および栄養障害	7（12.3%）	9
アシドーシス	1（1.8%）	1
高血糖	2（3.5%）	2
高乳酸血症	1（1.8%）	1
低カルシウム血症	1（1.8%）	1

	発現例数（発現率）	発現件数
低カリウム血症	1（1.8%）	1
低ナトリウム血症	1（1.8%）	1
乳酸アシドーシス	1（1.8%）	1
メチルマロン酸尿症	1（1.8%）	1
神経系障害	5（8.8%）	5
痙攣発作	1（1.8%）	1
脳症	1（1.8%）	1
頭痛	1（1.8%）	1
神経系障害	1（1.8%）	1
神経痛	1（1.8%）	1
腎および尿路障害	1（1.8%）	1
無尿	1（1.8%）	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3（5.3%）	3
呼吸停止	1（1.8%）	1
呼吸不全	1（1.8%）	1
気道感染	1（1.8%）	1
皮膚および皮下組織障害	3（5.3%）	4
脱毛症	1（1.8%）	1
皮膚炎	1（1.8%）	1
そう痒症	1（1.8%）	1
発疹	1（1.8%）	1
外科および内科処置	1（1.8%）	1
胃瘻造設術	1（1.8%）	1
血管障害	1（1.8%）	1
低血圧	1（1.8%）	1

MedDRA/J Ver.18.1、N=57
第 5.3.5.4-2 項 Table 80 を改変

2 結論

カルグルミン酸は、有機酸代謝異常症による高アンモニア血症における血中アンモニア濃度を減少させることが示唆された。安全性では、忍容性は良好であった。