

再審査報告書

平成 22 年 9 月 15 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アルギU配合顆粒* ② アルギU点滴静注20g
有効成分名	① L-アルギニン塩酸塩、L-アルギニン ② L-アルギニン塩酸塩
申 請 者 名	味の素製薬株式会社**
承 認 の 効能・効果	① 下記疾患における血中アンモニア濃度の上昇抑制 先天性尿素サイクル異常症〔カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症（シトルリン血症）、アルギニノコハク酸分解酵素欠損症（アルギニノコハク酸尿症）〕 又はリジン尿性蛋白不耐症（ただし、アルギニンの吸収阻害が強い患者を除く） ② 下記疾患における高アンモニア血症の急性増悪において経口製剤により調節不能な場合の緊急的血中アンモニア濃度の低下 先天性尿素サイクル異常症〔カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症（シトルリン血症）、アルギニノコハク酸分解酵素欠損症（アルギニノコハク酸尿症）〕 又はリジン尿性蛋白不耐症
承 認 の 用法・用量	① 通常、1 日量として、体重 1kg 当たり 0.15～0.50g（L-アルギニンとして 0.12～0.38g）を 3～6 回に分割し、経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。 一般に少量より開始し、血中アンモニア濃度、自他覚症状等を参考に十分な効果が得られるまで漸増する。また、食事管理（低蛋白食）及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。 ② 通常、1 日量として、体重 1kg 当たり 2～10mL を 1 時間以上かけて点滴静注する。
承認年月日	平成 11 年 9 月 22 日
再審査期間	10 年
備 考	* 医療事故防止対策等による名称変更により平成 21 年 2 月 26 日に代替新規承認を受けた。 ** 「アルギ U 配合顆粒」及び「アルギ U 点滴静注 20g」は平成 22 年 4 月 1 日付けにて味の素株式会社より味の素製薬株式会社に承継された。

1. 製造販売後調査全般

申請者は承認条件（「7. その他（承認条件）」の項参照）に基づき、以下のように、顆粒剤及び注射剤に関する使用成績調査を実施した。なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施していない。

使用成績調査			
目的	先天性尿素サイクル異常症及びリジン尿性蛋白不耐症による高アンモニア血症の患者を対象とし、アルギン配合顆粒及びアルギン点滴静注 20g の製造販売後の使用実態下での安全性・有効性に関するデータを収集・解析し、問題点、疑問点などを把握すること。		
実施期間	2000 年 1 月～2008 年 12 月（顆粒剤）、2000 年 11 月～2008 年 12 月（注射剤）		
症例登録方式	中央登録方式	観察期間 (使用期間)	顆粒剤：12 ヶ月間、追跡調査は 2 年目以降 1 年単位で実施 注射剤：顆粒剤投与開始後 12 ヶ月間の各高アンモニア血症急性増悪期において注射剤を投与開始してから血中アンモニア濃度が低下して自覚症状・他覚所見が改善するまでの間
目標症例数	全例	解析対象症例	顆粒剤：安全性 222 例、有効性 170 例 注射剤：安全性 54 例、有効性 41 例
登録症例数	顆粒剤：242 例 注射剤：70 例		

2. 使用成績調査の概要

2-1. 顆粒剤

2-1-1. 安全性

申請者は調査票を収集した 233 例のうち、計 11 例（重複症例 10 例、登録期間外投与開始 1 例）を除外して 222 例を安全性解析対象症例とした。

本調査における副作用発現症例率は 8.1%（18/222 例）、発現件数は 24 件であった。発現した副作用は、「代謝および栄養障害」6 例（「食欲不振」、「低血糖症」各 2 件、「高アンモニア血症」、「代謝性アシドーシス」各 1 件）、「神経系障害」1 例（「痙性対麻痺」1 件）、「胃腸障害」6 例（「下痢」4 件、「嘔吐」2 件、「上腹部痛」、「悪心」各 1 件）、「肝胆道系障害」4 例（「肝機能異常」4 件）、「腎および尿路障害」1 例（「尿路結石」1 件）、「臨床検査」3 例（「トランスアミナーゼ上昇」2 件、「血中尿素増加」、「体重増加」各 1 件）であった。重篤な副作用は、「高アンモニア血症」、「痙性対麻痺」、「嘔吐」、「トランスアミナーゼ上昇」各 1 例であった。重篤な副作用は、「痙性対麻痺」及び「嘔吐」が未回復であったのを除き、いずれの副作用も転帰は軽快であった。なお、登録期間外投与開始の 1 例に副作用は発現していない。

患者背景、投与期間等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの臨床試験での副作用発現症例率は 12.5%（5/40 例）であり、本調査における副作用発現症例率は承認時までの試験における発現症例率を上回ることにはなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因については、年齢、性別、診断名、入院・外来区分、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、合併症の有無、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、前治療薬の有無、平均 1 日投与量、総投与期間、併用薬の有無、併用療法の有無、及び急性増悪発症の有無について検討した。その結果、有意差の認められた要因は、「前治療薬の有無」及び「併用薬の有無」であった。

「前治療薬」の有無別、「併用薬」の有無別共に、「無」に比して「有」の副作用発現症例率が高かった。特定の「前治療薬」において副作用発現症例率が高くなる傾向は認められなかった。「併用薬」に関して、「無」47 例に副作用は認められなかった。「有」175 例に併用された薬剤群別の副作用発現症例率を比較したところ、「混合アミノ酸製剤」併用及び「バルビツール酸系製剤及びチオバルビツール」併用の副作用発現症例率が「無」に比して有意に高かった。「混合アミノ酸製剤」併用「無」に発現しておらず、「有」に複数件数発現した副作用は「嘔吐」2 件であったが、重篤なものはなかった。「バルビツール酸系製剤及びチオバルビツール」併用「無」に発現しておらず、「有」に複数件数発現した副作用は「低血糖症」2 件であったが、重篤なものはなかった。いずれの併用薬剤群においても「無」にも発現している副作用の中で「有」に複数件数発現している重篤な副作用はなかった。以上より、併用薬の有無別において副作用発現症例率に有意な差が認められたが、「使用上の注意」の改訂等による注意喚起の必要はないと申請者は考察した。

2-1-2. 有効性

安全性解析対象症例のうち、効能・効果外使用例計 52 例（認知症 26 例、ミトコンドリア病 12 例、不妊症 6 例等）を除外して 170 例を有効性解析対象症例とした。

有効性の評価は、『血中アンモニア値のコントロールの程度』について、「十分コントロールできた、コントロールできた、コントロールできなかったとはいえない、判定不能」の 3 段階 4 区分にて担当医師が評価した。『全般的コントロールの程度』については、血中アンモニア値のコントロールの程度に加えて急性増悪の発生状況、就業就学状況等を基に「十分コントロールできた、コントロールできた、コントロールできなかったとはいえない、判定不能」の 3 段階 4 区分にて担当医師が評価した。「十分コントロールできた、コントロールできた」と判定された症例を「有効症例」として有効率を算出した。なお、有効率の算出の際に判定不能症例は除外した。

診断名別の有効率を表 1 に示した。新鮮例（前治療薬「無」）における有効率は、「血中アンモニア値のコントロールの程度」73.2%（30/41 例）、「全般的コントロールの程度」71.8%（28/39 例）であり、前治療薬「有」症例における有効率（それぞれ、84.1% [95/113 例]、89.5% [102/114 例]）と比較して、新鮮例における「全般的コントロールの程度」が統計学的に有意に低かった。

承認時までの臨床試験では、自覚症状・他覚所見等の経時的変化を全般改善度により評価しており、診断名別の収集症例数が非常に少ないので本調査成績との比較は困難である。

表 1 診断名別の有効率

診断名	血中アンモニア値コントロールの程度			全般的コントロールの程度		
	評価症例数	有効症例数	有効率 (%)	評価症例数	有効症例数	有効率 (%)
CPSI 欠損症	8	7	-	8	7	-
OTC 欠損症	81	63	77.8	83	71	85.5
AS 欠損症	44	36	81.8	42	35	83.3
AL 欠損症	12	10	83.3	12	9	75.0
リジン尿性蛋白不耐症	10	10	100.0	10	10	100.0
その他（尿素サイクル異常）	1	1	-	1	1	-
計	156	127	81.4	156	133	85.3

CPSI：カルバミルリン酸合成酵素、OTC：オルニチントランスカルバミラーゼ、AS：アルギニノコハク酸合成酵素。

AL：アルギニノコハク酸分解酵素。-：10 例に満たないため算出せず。

有効性に影響を及ぼす背景別要因については、安全性に影響を及ぼす背景別要因と同一の項目に関して層別解析を行った。その結果、『血中アンモニア値のコントロールの程度』については、「年齢」、「性別」、「腎機能障害の有無」及び「総投与期間」で有意な差が認められ、『全般的コントロールの程度』については、「年齢」、「前治療薬の有無」及び「急性増悪発症の有無」で有意な差が認められた。

「年齢」別の『血中アンモニア値のコントロールの程度』の有効率は、「小児（7～15 歳未満）」96.7%（29/30 例）が、成人 78.4%（40/51 例）より高い傾向を示した。なお、「乳幼児（7 歳未満）」の有効率は 79.5%（58/73 例）であった。高齢者は有効性解析対象症例数が 2 例と少なく、いずれも「コントロールできたとはいえない」と評価された。「年齢」別の『全般的コントロールの程度』の有効率についても、「小児（7～15 歳未満）」100.0%（31/31 例）が、成人 86.0%（43/50 例）より高い傾向を示した。「乳幼児（7 歳未満）」の有効率は 80.8%（59/73 例）であった。高齢者の有効性解析対象症例 2 例は、いずれも「コントロールできたとはいえない」と評価された。

「性別」の『血中アンモニア値のコントロールの程度』の有効率は、男性 88.9%（64/72 例）が女性 75.0%（63/84 例）より高かった。女性において「コントロールができたとはいえない」と判定された 21 例中 5 例は血中アンモニア値が上昇することがあったものの、急性増悪の発症はコントロールされており、『全般的コントロールの程度』に関しては「性別」における有効率に有意な差は認められなかった。

「前治療薬の有無」別の『全般的コントロールの程度』の有効率は、「有」が「無」より高かった。前治療薬の種類別に『全般的コントロールの程度』の有効率を比較したが特定の前治療薬が有効性に影響を与えているといった傾向は認められなかった。

「急性増悪発症の有無」別の『全般的コントロールの程度』の有効率は、「無」が「有」より高かった。

なお、「腎機能障害の有無」別及び「総投与期間」別の有効性の比較については、次項の特別な背景を有する患者の項にて詳述する。

2-1-3. 特別な背景を有する患者

使用成績調査において特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害者、腎機能障害者、長期使用者）に使用された症例を抽出し、安全性、有効性について検討された。

- **小児（15歳未満）**：小児の副作用発現症例率は8.2%（10/122例）であり、成人（15歳以上）の副作用発現症例率8.0%（8/100例）と差はなかった。「乳幼児（7歳未満）」における副作用発現症例率は11.3%（9/80例）、「小児（7～15歳未満）」における副作用発現症例率は2.4%（1/42例）であった。「小児以外」に発現しておらず、「小児或いは乳幼児」に複数件発現している副作用は「低血糖症」2件、「肝機能異常」4件であったが、重篤な副作用はなかった。いずれの副作用も、原疾患の影響、栄養不良や他剤の影響が考えられると申請者は考察した。また、有効性について、『血中アンモニア値のコントロールの程度』の有効率は小児84.5%（87/103例）であり、成人（15歳以上）75.5%（40/53例）と差はなかった。『全般的コントロールの程度』についても同様の傾向であった。
- **高齢者（65歳以上）**：高齢者の副作用発現症例率は3.6%（1/28例）であり、高齢者以外の副作用発現症例率8.8%（17/194例）と差はなかった。また、有効性について、『血中アンモニア値のコントロールの程度』、『全般的コントロールの程度』いずれも、高齢者の有効性解析対象症例2例中有効症例はなかった。
- **妊産婦**：本剤投与後に妊娠が判明した症例が1例収集された。出産及び出生児に対する調査を申請者は依頼したが協力は得られなかった。出産後の本剤投与については授乳を理由に有症時のみの頓用を希望していたことから、「流産」又は「死産」はなかったと申請者は推察した。
- **腎機能障害を有する患者**：「有」は3例収集されたが、副作用の発現はなかった。また、有効性について、『血中アンモニア値のコントロールの程度』に関して、「有」の有効性解析対象症例2例中有効症例はなかった。「無」の有効率は82.4%（126/153例）であり、「無」と比較して有効率に有意差が認められたが、「有」の有効性解析対象症例が少なく、有効性に有意差が生じた理由は不明であった。『全般的コントロールの程度』は「有」の有効性解析対象症例2例中1例が有効症例であった。
- **肝機能障害を有する患者**：「有」の副作用発現症例率は10.8%（7/65例）であり、「無」の副作用発現症例率6.8%（10/147例）と差はなかった。また、有効性について、「有」の有効率は『血中アンモニア値のコントロールの程度』、『全般的コントロールの程度』それぞれ73.7%（42/57例）、78.9%（45/57例）であり、「無」と差はなかった。
- **長期使用者**：投与期間が12ヵ月を超える「長期使用症例」の副作用発現症例率は9.2%（13/141例）であり、「短期使用症例」（本剤の投与期間が12ヵ月未満）群の副作用発現症例率6.3%（5/80例）と差はなかった。また、有効性について、『血中アンモニア値のコントロールの程度』及び『全般的コントロールの程度』の有効率はそれぞれ、「長期使用症例」85.7%（102/119例）及び88.4%（107/121例）、「短期使用症例」66.7%（24/36例）及び73.5%（25/34例）であり、『血中アンモニア値のコントロールの程度』において「短期使用症例」の有効率が低かった。「短期使用症例」で『血中アンモニア値のコントロールの程度』が「コントロールできたとはいえない」と判定された症例12例について、申請者は投与期間、投与終了理由、効果判定を比較した。投与終了理由として、肝移植が必要な重篤症例2例、内服が困難2例（内服困難、経口摂取不能）等であったために本剤の効果が得られなかった症例が多く、これらの症例は短期間で投与を終了していたことが、結果として投与期間が短い群で有効率が低くなった一因であると申請者は考察した。

2-2. 注射剤

2-2-1. 安全性

調査票を収集した 57 例のうち、計 3 例（重複症例 1 例、登録期間外投与開始 2 例）を除外して 54 例を安全性解析対象症例とした。副作用の発現は 3 例 3 件であり、副作用発現症例率は 5.6% であった。発現した副作用は、「高アンモニア血症」（重篤）、「皮膚潰瘍」（非重篤）、及び「血中尿素増加」（非重篤）であった。「高アンモニア血症」を発現した症例の転帰は軽快であった。また、登録期間外投与開始の 2 例に副作用は発現していない。

なお、承認時までの臨床試験における収集症例数は 7 例であり副作用の発現はなかった。

2-2-2. 有効性

安全性解析対象症例のうち、効能・効果外使用例計 13 例（尿素サイクル異常症患者への予防投与 3 例、ミトコンドリア病 3 例等）を除外して 41 例を有効性解析対象症例とした。

有効性の評価について、本剤は先天性尿素サイクル異常症における高アンモニア血症の急性増悪時に使用され、患者により急性増悪回数及び本剤の使用回数が異なるため、各症例の初回急性増悪時の効果判定結果及び初回を含む急性増悪全体における総合効果判定結果を用いて申請者は集計・解析を行った。

本剤使用の初回急性増悪時の主な発症要因は、「食事」8 例、「感染症」5 例、「新生児期の高アンモニア血症」4 例、「過激な運動」2 例であった。

● 初回急性増悪時効果判定

初回急性増悪時の血中アンモニア値（判定不能症例を除く）の中央値（最小値、最大値）は、投与前と比較して投与後において有意に低下した（投与前：320.9 [62、2,700] $\mu\text{g/dL}$ 、投与後：68.0 [23、626] $\mu\text{g/dL}$ ）。初回急性増悪時の効果判定に用いた血中アンモニア値改善度、全般改善度は「判定不能」を除き、「改善、不変、悪化」の 3 段階にて担当医師が判定した。いずれの効果判定においても悪化症例は 1 例であった（表 2）。

● 総合効果判定

本剤の効果は、1 年間観察された症例における急性増悪時に本剤が投与された結果を、血中アンモニア値の改善について血中アンモニア値総合改善度として、また、血中アンモニア値の総合改善度及び自覚症状・他覚所見を含めた全般的な改善度を総合全般改善度として効果判定した。『血中アンモニア値総合改善度』、『総合全般改善度』とも「不明」及び「判定不能」を除き、「改善、不変、悪化」の 3 段階にて担当医師が判定した。いずれの効果判定においても悪化症例は 1 例であった（表 2）。

「改善」と判定された症例の比率を有効率として、診断名別の有効率を表 3 に示した。新鮮例（前治療薬無し）における有効率は、『血中アンモニア値総合改善度』100.0（10/10 例）、『総合全般改善度』100.0%（10/10 例）であり、前治療薬「有」症例における有効率（それぞれ、88.0% [22/25 例]、80.8% [21/26 例]）と差はなかった。

承認時までの臨床試験では、自覚症状・他覚所見等の経時的変化を全般改善度により評価しており、診断名別の収集症例数が非常に少ないので本調査成績との比較は困難である。

有効性に影響を及ぼす背景別要因については、「急性増悪発症の有無」を除き、顆粒剤の有効性に影響を及ぼす背景別要因と同一の項目に関して層別解析を行った。その結果、『血中アンモニア値総合改善度』については「年齢」別において有効率に有意な差が認められた。「年齢」別の『血中アンモニア値総合改善度』の有効率は、「乳幼児（7 歳未満）」94.1%（16/17 例）、「小児（7～15 歳未満）」100.0%（7/7 例）、及び成人 90.9%（10/11 例）であった。高齢者の有効性解析対象症例は 1 例であり、いずれの評価項目も有効ではなかった。

表 2 効果判定

評価項目	初回急性増悪時効果判定				総合効果判定			
	評価症例数	改善	不変	悪化	評価症例数	改善	不変	悪化
血中アンモニア値改善度	38	34	3	1	36	33	2	1
全般改善度	37	29	7	1	37	32	4	1

表3 診断名別の有効率

診断名	血中アンモニア値総合改善度			全般改善度		
	評価症例数	有効症例数	有効率 (%)	評価症例数	有効症例数	有効率 (%)
CPSI 欠損症	4	3	-	4	2	-
OTC 欠損症	17	15	88.2	18	16	88.9
AS 欠損症	13	13	100.0	13	12	92.3
AL 欠損症	1	1	-	1	1	-
リジン尿性蛋白不耐症	1	1	-	1	1	-
計	36	33	91.7	37	32	86.5

CPSI：カルバミルリン酸合成酵素、OTC：オルニチントランスカルバミラーゼ、AS：アルギニノコハク酸合成酵素。

AL：アルギニノコハク酸分解酵素。-：10例に満たないため算出せず。

2-2. 特別な背景を有する患者

使用成績調査において特別な背景を有する患者（小児、高齢者、肝機能障害者、腎機能障害者）に使用された症例を抽出し、安全性、有効性について検討された。なお、妊産婦の症例は収集されなかった。

- **小児（15歳未満）**：小児の副作用発現症例率は5.3%（2/38例）であった。「乳幼児（7歳未満）」及び「小児（7～15歳未満）」それぞれ1例に副作用が発現した。また、有効性について、『総合全般改善度』の有効率は小児92.0%（23/25例）であり、成人（15歳以上）75.0%（9/12例）と差はなかった。
- **高齢者（65歳以上）**：高齢者は安全性解析対象症例として1例収集されたが、副作用の発現はなかった。本症例の有効性に関する効果判定は、『血中アンモニア値総合改善度』、『総合全般改善度』いずれも、有効ではなかった。
- **腎機能障害を有する患者**：「有」の症例は7例収集されたが、副作用の発現はなかった。また、「有」の有効性解析症例2例の効果判定は、『血中アンモニア値総合改善度』は2例とも「改善」、『総合全般改善度』は1例が「改善」であった。
- **肝機能障害を有する患者**：「有」の症例は15例収集されたが、副作用の発現はなかった。また、「有」の有効性解析症例8例の効果判定は、『血中アンモニア値総合改善度』は全例が「改善」、『総合全般改善度』は7例が「改善」であった。

以上より、顆粒剤及び注射剤の使用成績調査結果に関して特段の対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、顆粒剤及び注射剤の使用成績調査結果について特段の対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用及び未知の副作用については「3.副作用及び感染症」の項にて詳述する。

3. 副作用及び感染症

3-1. 顆粒剤

再審査期間中に申請者が厚生労働省/機構に報告した副作用は6例7件であった。副作用の種類は、重篤な副作用として「高アンモニア血症」、「痙攣性対麻痺」、「嘔吐」、「トランスアミナーゼ上昇」各1例1件、非重篤な副作用として「食欲不振」、「上腹部痛」、「下痢」各1例1件であった。重篤な副作用はいずれも「使用上の注意」から予測できない副作用（以下、「未知の副作用」という。）であった。原疾患の影響が考えられる症例等であり、いずれも収集症例数が少ないことから、特段の対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。なお、重篤な副作用を発現して転帰が死亡の症例はなかった。

使用成績調査、自発報告、文献学会情報より申請者が収集した未知の副作用（非重篤な副作用を含む）のうち3件以上発現した副作用は、「代謝性アシドーシス」4例4件、「下痢」3例4件であった。「代謝性アシドーシス」については、併用薬剤の影響も考えられる症例、本剤の投与を継続して軽快している症例、栄養状態が影響したと考えられる症例であり、本剤による可能性が大きいと考えられる症例はないため、特段の対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。一方、「下痢」については3例ともリジン尿性蛋白不耐症の患者であり、本剤の投与開始若しくは増量後に「下痢」を発現しており、本剤の中止、減量により改善していること

から用量依存性であると申請者は考察した。本剤の【禁忌】として「リジン尿性蛋白不耐症の患者で、アルギニンの吸収阻害の程度が大きい患者〔本剤投与により下痢を起こすことがある。〕」を記載しているが、更なる注意喚起のために申請者は「使用上の注意」の「副作用」の項に「下痢」を追記した（2010年1月）。

3-2. 注射剤

再審査期間中に申請者が厚生労働省/機構に報告した副作用は1例1件であった。発現した副作用は「高アンモニア血症」（重篤）であり、顆粒剤の項にて記載した症例と同一である。原疾患の悪化の可能性もあり、特段の対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

使用成績調査、自発報告、文献学会情報より申請者が収集した未知の副作用（非重篤な副作用を含む）は、「高アンモニア血症」（重篤）と「尿素窒素上昇」（非重篤）各1例であった。収集された症例が少ないことから、申請者は今後の集積状況を鑑みて対応することとした。

再審査期間中、本剤投与による又は投与によると疑われる感染症はなかった。

機構は、以上の申請者の見解を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に収集された症例のうち、本剤との相互作用と考えられる副作用症例はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

2009年9月現在、本剤は外国において承認、販売はされていない。また、緊急安全性情報の配布、警告、承認効能・効果の削除など、安全性、有効性に関する重大な措置はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省/機構に報告した研究報告は安全性に関する1報であったが、新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。また、有効性に関する研究報告、本剤の有効性に関する比較試験、有効性の否定に関する研究報告あるいは品質評価に影響を及ぼす研究報告はなかった。

7. その他（承認条件）

承認時までの国内臨床試験における延べ症例数は、顆粒剤投与40例、注射剤投与7例であり、非常に限定的な成績しか得られていなかったため、以下の承認条件が付帯された。

申請者は承認条件に基づき、顆粒剤又は注射剤が投与された全例を対象とした使用成績調査を実施した（「2.使用成績調査の概要」の項参照）。

【承認条件】

今回提出された臨床試験成績は、症例数が少なく、担当医の主観的評価が中心で曖昧な判定基準が用いられているなど、必ずしも十分とはいえない。今後、再審査期間の終了までは、全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の効果、副作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。

機構は、使用成績調査における有効性の評価方法をより定量的・客観的に評価するために、本調査計画時にどのような検討を行ったかについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

製造販売後調査計画案提出時にも、当時の医薬品医療機器審査センター（以下、「審査センター」という。）より今回と同様の照会を受けた。注射剤については、緊急的に投与され血中アンモニアの低下等で客観的に評価判定される。しかしながら、顆粒剤については、血中アンモニア濃度と自覚症状・他覚所見の有無において個人差が大きく、必ずしも自覚症状・他覚所見と血中

アンモニア濃度とは相関せず、本適応疾患での血中アンモニア濃度の判定基準の設定が困難であることなど血中アンモニア濃度が必ずしも有効な指標とは判断されなかった。また、実際の医療現場では血中アンモニア濃度は定期的に測定されず、急性増悪時に測定されることが多いことも判明した。一方、自覚症状・他覚所見について、臨床試験時の意識障害、悪心、嘔気、倦怠感及び食思不振を用いての自覚症状・他覚所見の評価項目には的確な基準が無く、担当医師の総合的判断に委ねられていた。上記の点を考慮して、本調査においては本剤の効能・効果から血中アンモニア濃度の推移を有効性判定の一指標として設定したが、それを含めて急性増悪による意識障害を中心とする自覚症状・他覚所見、就学・就業状況、発育・知的障害の推移と合わせて担当医師が総合的に有効性を判定することで客観的評価が可能と考えた。また、1年間の長期にわたりそれらの症状を観察し、1年間を通して評価判定するよう設定した。更に、投与継続患者については、追跡調査にて毎年観察評価判定を実施し、追跡調査が終了した時点で投与開始からの全観察期間を通して評価判定することで有効性の評価判定の曖昧さを是正できると説明した。本回答は、審査センターにより了承された。

しかしながら、調査の結果、このような判定方法を用いても本剤の適応疾患では血中アンモニア値、臨床症状の変動が大きいため、本調査において収集した延べ 624 部の調査票（有効性解析対象例：1 部/年）において、「血中アンモニア値コントロールの程度」で 50 部、「全般的コントロールの程度」では 35 部で「判定不能」と判定されていた。個々の症例の評価については、全症例において最終的に判定不能とされた症例は 14 症例（8%：14/170 例）であったが、初回のみの調査票しか収集できなかった 58 症例で「判定不能」とされた割合が高く、「血中アンモニア値のコントロールの程度」で 17%（10/58 例）が、「全般的コントロールの程度」で 19%（11/58 例）が「判定不能」であった。一方、2 年以上観察された 112 症例で「判定不能」とされた症例は、「血中アンモニア値のコントロールの程度」で 4%（4/112 例）、「全般的コントロールの程度」でも 3%（3/112 例）であり、追跡調査が実施できた症例では「判定不能」とされた症例は減少していた。更に、「血中アンモニア値のコントロールの程度」において、3 年次、5 年次及び 6 年次まで調査された症例でそれぞれ 1 例、7 年次及び 8 年次まで調査された症例でそれぞれ 2 例の計 7 例が最終年次の調査票までに「判定不能」とされていた年もあったが、全期間の評価判定では「判定不能」以外に判定されていた。同様に「全般的コントロールの程度」においては、3 年次及び 6 年次まで調査された症例でそれぞれ 1 例が「判定不能」とされた年もあったが、全期間の評価判定では「判定不能」以外に判定されていた。なお、各年次の調査において追跡不能となった症例の理由の内訳は、調査契約不可 57 例（当該年次以降の調査継続契約が締結できなかった）、転院 18 例、有害事象 13 例、肝臓移植 12 例、患者希望 9 例、医師異動 6 例、来院なし 5 例、経口摂取不可能 2 例、その他 4 例（無効、多剤切替え、アルギニン値正常化、アンモニア値正常化各 1 例）であった。これらのことから、本剤の適応疾患では血中アンモニア値、臨床症状の変動が大きく、短期間では的確な有効性判定が困難と考えられたが、長期間観察し、血中アンモニア値や臨床症状のみならず、就学・就業状況、発育・知的障害の推移と合わせて総合的に有効性を判定することで判定不能例が少なくなっており、有効性判定の曖昧さが是正されていたと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

【機構の判断】

以上の成績により、本剤の効果、副作用等に関するデータが収集され、特段の対応が必要な問題点は検出されていないので、機構は承認条件を満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない）と判断した。