

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（2013年）に準拠して作成

高アンモニア血症治療剤

カーバグル®分散錠 200mg

CARBAGLU® dispersible tablets

カルグルミン酸製剤

剤形	分散錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中にカルグルミン酸200 mgを含有する
一般名	和名：カルグルミン酸（JAN） 洋名：Carglumic Acid（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2016年9月28日 薬価基準収載年月日：2016年11月18日 発売年月日：2016年12月22日
開発・製造販売元（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）： レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社 カーバグル問い合わせ窓口 03-4510-2922
文献請求先・ お問い合わせ先	レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社 受付時間：9：00 - 17：00（土日祝日 年末年始を除く） 【TEL】03-4510-2922



レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社

本IFは2020年1月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領2008 が策定された。

IF 記載要領2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF 記載要領2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

<p>I. 概要に関する項目…………… 1</p> <p>1. 開発の経緯…………… 1</p> <p>2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1</p> <p>II. 名称に関する項目…………… 2</p> <p>1. 販売名…………… 2</p> <p>(1) 和名…………… 2</p> <p>(2) 洋名…………… 2</p> <p>(3) 名称の由来…………… 2</p> <p>2. 一般名…………… 2</p> <p>(1) 和名(命名法)…………… 2</p> <p>(2) 洋名(命名法)…………… 2</p> <p>(3) ステム…………… 2</p> <p>3. 構造式又は示性式…………… 2</p> <p>4. 分子式及び分子量…………… 2</p> <p>5. 化学名(命名法)…………… 2</p> <p>6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2</p> <p>7. CAS登録番号…………… 2</p> <p>III. 有効成分に関する項目…………… 3</p> <p>1. 物理化学的性質…………… 3</p> <p>(1) 外観・性状…………… 3</p> <p>(2) 溶解性…………… 3</p> <p>(3) 吸湿性…………… 3</p> <p>(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 3</p> <p>(5) 酸塩基解離定数…………… 3</p> <p>(6) 分配係数…………… 3</p> <p>(7) その他の主な示性値…………… 3</p> <p>2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 3</p> <p>3. 有効成分の確認試験法…………… 3</p> <p>(1) 赤外吸収スペクトル測定法…………… 3</p> <p>(2) 高速液体クロマトグラフィー…………… 3</p> <p>4. 有効成分の定量法…………… 3</p> <p>IV. 製剤に関する項目…………… 4</p> <p>1. 剤形…………… 4</p> <p>(1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 4</p> <p>(2) 製剤の物性…………… 4</p> <p>(3) 識別コード…………… 4</p> <p>(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 4</p> <p>2. 製剤の組成…………… 4</p> <p>(1) 有効成分(活性成分)の含量…………… 4</p> <p>(2) 添加物…………… 4</p> <p>(3) その他…………… 4</p> <p>3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 4</p> <p>4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 5</p> <p>(1) 長期保存試験…………… 5</p> <p>(2) 加速試験…………… 5</p> <p>(3) 開封後の安定性試験…………… 5</p> <p>5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 5</p> <p>6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 5</p> <p>7. 溶出性…………… 5</p> <p>8. 生物学的試験法…………… 5</p> <p>9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 5</p> <p>10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 5</p>	<p>11. 力価…………… 5</p> <p>12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 5</p> <p>13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 5</p> <p>14. その他…………… 5</p> <p>V. 治療に関する項目…………… 6</p> <p>1. 効能又は効果…………… 6</p> <p>2. 用法及び用量…………… 6</p> <p>3. 臨床成績…………… 7</p> <p>(1) 臨床データパッケージ…………… 7</p> <p>(2) 臨床効果…………… 8</p> <p>(3) 臨床薬理試験…………… 12</p> <p>(4) 探索的試験…………… 13</p> <p>(5) 検証的試験…………… 13</p> <p>(6) 治療的使用…………… 13</p> <p>VI. 薬効薬理に関する項目…………… 14</p> <p>1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 14</p> <p>2. 薬理作用…………… 14</p> <p>(1) 作用部位・作用機序…………… 14</p> <p>(2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 15</p> <p>(3) 作用発現時間・持続時間…………… 15</p> <p>VII. 薬物動態に関する項目…………… 16</p> <p>1. 血中濃度の推移・測定法…………… 16</p> <p>(1) 治療上有効な血中濃度…………… 16</p> <p>(2) 最高血中濃度到達時間…………… 16</p> <p>(3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 16</p> <p>(4) 中毒域…………… 16</p> <p>(5) 食事・併用薬の影響…………… 17</p> <p>(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 17</p> <p>2. 薬物速度論的パラメータ…………… 17</p> <p>(1) 解析方法…………… 17</p> <p>(2) 吸収速度定数…………… 17</p> <p>(3) バイオアベイラビリティ…………… 17</p> <p>(4) 消失速度定数…………… 17</p> <p>(5) クリアランス…………… 17</p> <p>(6) 分布容積…………… 17</p> <p>(7) 血漿蛋白結合率…………… 17</p> <p>3. 吸収…………… 17</p> <p>4. 分布…………… 18</p> <p>(1) 血液-脳関門通過性…………… 18</p> <p>(2) 血液-胎盤関門通過性…………… 18</p> <p>(3) 乳汁への移行性…………… 18</p> <p>(4) 髄液への移行性…………… 18</p> <p>(5) その他の組織への移行性…………… 18</p> <p>5. 代謝…………… 18</p> <p>(1) 代謝部位及び代謝経路…………… 18</p> <p>(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種…………… 18</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合…………… 18</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率…………… 18</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ…………… 18</p> <p>6. 排泄…………… 19</p>	<p>(1) 排泄部位及び経路…………… 19</p> <p>(2) 排泄率…………… 19</p> <p>(3) 排泄速度…………… 19</p> <p>7. トランスポーターに関する情報…………… 19</p> <p>8. 透析等による除去率…………… 19</p> <p>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目…………… 20</p> <p>1. 警告内容とその理由…………… 20</p> <p>2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 20</p> <p>3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 20</p> <p>4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 20</p> <p>5. 慎重投与内容とその理由…………… 20</p> <p>6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 20</p> <p>7. 相互作用…………… 20</p> <p>(1) 併用禁忌とその理由…………… 20</p> <p>(2) 併用注意とその理由…………… 20</p> <p>8. 副作用…………… 21</p> <p>(1) 副作用の概要…………… 21</p> <p>(2) 重大な副作用と初期症状…………… 21</p> <p>(3) その他の副作用…………… 21</p> <p>(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧…………… 22</p> <p>(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度…………… 23</p> <p>(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法…………… 23</p> <p>9. 高齢者への投与…………… 24</p> <p>10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 24</p> <p>11. 小児等への投与…………… 24</p> <p>12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 24</p> <p>13. 過量投与…………… 24</p> <p>14. 適用上の注意…………… 25</p> <p>15. その他の注意…………… 26</p> <p>16. その他…………… 26</p> <p>IX. 非臨床試験に関する項目…………… 27</p> <p>1. 薬理試験…………… 27</p> <p>(1) 薬効薬理試験…………… 27</p> <p>(2) 副次的薬理試験…………… 27</p> <p>(3) 安全性薬理試験…………… 27</p> <p>(4) その他の薬理試験…………… 27</p> <p>2. 毒性試験…………… 27</p> <p>(1) 単回投与毒性試験…………… 27</p> <p>(2) 反復投与毒性試験…………… 27</p> <p>(3) 生殖発生毒性試験…………… 28</p> <p>(4) その他の特殊毒性…………… 28</p> <p>X. 管理的事項に関する項目…………… 29</p> <p>1. 規制区分…………… 29</p> <p>2. 有効期間又は使用期限…………… 29</p> <p>3. 貯法・保存条件…………… 29</p> <p>4. 薬剤取扱い上の注意点…………… 29</p> <p>(1) 薬局での取扱い上の留意点について…………… 29</p> <p>(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)…………… 29</p> <p>(3) 調剤時の留意点について…………… 29</p> <p>5. 承認条件等…………… 29</p> <p>6. 包装…………… 29</p> <p>7. 容器の材質…………… 29</p> <p>8. 同一成分・同効薬…………… 30</p> <p>9. 国際誕生年月日…………… 30</p> <p>10. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 30</p> <p>11. 薬価基準収載年月日…………… 30</p> <p>12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容…………… 30</p> <p>13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…………… 30</p> <p>14. 再審査期間…………… 30</p> <p>15. 各種コード…………… 30</p> <p>16. 保険給付上の注意…………… 30</p> <p>XI. 文献…………… 31</p> <p>1. 引用文献…………… 31</p> <p>2. その他の参考文献…………… 31</p> <p>XII. 参考資料…………… 32</p> <p>1. 主な外国での発売状況…………… 32</p> <p>2. 海外における臨床支援情報…………… 37</p> <p>(1) 妊婦に関する海外情報…………… 37</p> <p>(2) 小児等に関する記載…………… 37</p> <p>XIII. 備考…………… 38</p> <p>その他の関連資料…………… 38</p>
---	--	---

略語一覧

略語 (略称)	定義 (英語)	定義 (日本語)
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 h after dosing	投与後0時間から投与後24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPS I	Carbamoyl phosphate synthase I	カルバミルリン酸合成酵素 I
CYP	Cytochrome P-450	チトクロームP-450
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and drug administration	食品医薬品局
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-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
MMA	Methylmalonic acidaemia	メチルマロン酸血症
NAG	N-acetyl-glutamate	N-アセチルグルタミン酸
NAGS	N-acetyl-glutamate synthase	N-アセチルグルタミン酸合成酵素
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	No observed effect level	無影響量/無作用量
OTC	Ornithine carbamoyl transferase	オルニチントランスカルバミラーゼ
PA	Propionic acidaemia	プロピオン酸血症
SOC	System Organ Class	器官別大分類

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カルグルミン酸は、海外において承認される以前は試薬が使用され、品質及び純度が医薬品として認可される基準に合致していなかったため、1995年にフランスのOrphan Europe SARL社が主導となり医薬品としての開発に着手した。

開発に際しては、『高純度の化合物（医薬品グレード）としての合成』、『全ての試験方法の開発（分析試験方法や生体試料における試験方法）』及び『新生児、成人どちらにおいても使用可能な特別な処方（分散性錠剤）で、様々な症状に対応可能となるよう投与量を調節できる製剤の開発』を目指した。これらのコンセプトや検討を基に、カルグルミン酸200 mgを含有する分散性錠剤が開発された。（服用方法については「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14. 適用上の注意 (2)服用時」の項参照）

NAGS欠損症による高アンモニア血症は重篤な疾患であり、患者数が極めて限られていることに加え、代謝不全の症状が突発的に発症するため、前向き介入臨床試験の実施は非常に困難であった。そのため、Orphan Europe SARL社は、カルグルミン酸による治療を受けた高アンモニア血症患者を可能な限り追跡調査し、レトロスペクティブ研究として情報集積を行った。その結果、2003年に欧州において、NAGS（原発性）欠損症による高アンモニア血症に対する治療薬としてEMAの承認を取得し、その後、米国においても開発が進められ、欧州において実施されたレトロスペクティブ研究の報告書（Carbaglu Retrospective Data Review in NAGS Deficiency）を中心とした調査研究報告によりFDAに申請し、2010年に「NAGSの欠損症による急性高アンモニア血症、及びNAGSの欠損による慢性高アンモニア血症に対する治療薬」としての承認を取得し、Carbaglu[®]として販売されている。

その後、欧州においてOrphan Europe SARL社により、Carbaglu[®]を投与した全ての有機酸代謝異常症（IVA、MMA及びPA）患者57例に対するレトロスペクティブ研究が実施され、「有機酸代謝異常症（IVA、MMA及びPA）による高アンモニア血症に対する治療薬」として、2011年に適応症が追加された。米国における適応症追加に関しては、現在開発が進められており、尿素サイクル欠損症（CPS I 欠損症及びOTC欠損症）、有機酸代謝異常症（MMA及びPA）患者を対象とした臨床試験が進行中である。

国内においては、NAGS欠損症における高アンモニア血症に対する本剤の開発要望が日本先天代謝異常学会から提出され、2010年4月27日に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」第3回検討会議において医療上の必要性の高い薬剤として選定された。その後、有機酸代謝異常症（IVA、MMA及びPA）に対する本剤の開発要望が日本先天代謝異常学会から追加提出され開発企業が公募された。その後、第三相臨床試験及び製造販売後臨床試験を実施し、「NAGS欠損症及び有機酸代謝異常症（IVA、MMA及びPA）による高アンモニア血症」を効能・効果として2016年9月に製造販売承認を取得した。2018年10月よりレコルダティ・レア・ディシーズ・ジャパン株式会社へ製造販売承認の承継が行われた。本剤は、2018年9月18日に希少疾病用医薬品に指定されており、再審査期間は10年である。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤は、国内で初めて承認された 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」治療剤である。
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の血中アンモニア値を減少させる。
3. 本剤は、水に分散し、用量調整が容易で分割可能な分散錠である。
4. 副作用

国内第Ⅲ相試験における副作用の発現率は 25.0%（1/4 例）であった。発現した副作用は高揚状態（1 例 [25.0%]）であった。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用」の項参照）

外国のレトロスペクティブ研究では総症例 80 例中、副作用は 5 例（6.25%）に認められた。主な副作用は、神経系障害、味覚障害、多汗症であった。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用」の項参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名
カーバグル®分散錠 200 mg

(2) 洋名
Carbaglu® dispersible tablets

(3) 名称の由来
Carglumic acid (カルグルミン酸) に由来する。

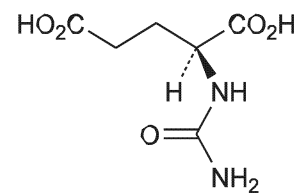
2. 一般名

(1) 和名 (命名法)
カルグルミン酸 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)
Carglumic Acid (JAN)

(3) ステム
不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₆H₁₀N₂O₅
分子量: 190.15

5. 化学名 (命名法)

(2S)-2-(Carbamoylamino)pentanedioic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: PR-N102

7. CAS 登録番号

1188-38-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状
白色の粉末又は無色の結晶である。

(2) 溶解性
水にやや溶けにくく、有機溶媒にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性
該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点
融点: 159~163°C

(5) 酸塩基解離定数
該当資料なし

(6) 分配係数
該当資料なし

(7) その他の主な示性値
旋光度: [α] (20 度, D 線) = -6.5°~-5.5° (1%水溶液)
pH: 2.2~3.2 (0.5%水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋 (二重) + 高密度ポリエチレン製ドラム (密封)	48 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	変化なし

試験項目: 含量、性状、旋光度、乾燥重量、純度試験

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 高速液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法




高速液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

割線入り分散錠

色・剤形	両面に割線、片面に刻印入りの白色の棒状の錠剤		
外形	表	裏	側面
			
	長径約 18.0 mm 短径約 6.0 mm	質量約 500 mg	厚さ約 4.6 mm

(2) 製剤の物性

分割後の半錠及び1/4錠分割錠の質量偏差及び含量均一性について

半錠

質量偏差（分割後 480 個、250 mg）：229～263 mg

含量均一性（分割後 60 個）：85～115%の範囲内

1/4 分割錠

質量偏差（分割後 160 個、125 mg）：99～143 mg

含量均一性（分割後 60 個）：75～125%の範囲内

(3) 識別コード

CCCC

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中にカルグルミン酸 200 mg を含有する

(2) 添加物

結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

保存条件	保存形態	保存期間	結果
5℃	ポリプロピレン製ボトル（ポリエチレン製キャップ、乾燥剤入り）	36 カ月	いずれの試験項目においても明確な変化は認められなかった。

試験項目：含量、性状、確認試験(HPLC)、純度試験 [類縁物質(HPLC)]、製剤均一性、崩壊性、溶出性、分散性、微生物限度試験

(2) 加速試験

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25℃ 60%RH	ポリプロピレン製ボトル（ポリエチレン製キャップ、乾燥剤入り）	6 カ月	いずれの試験項目においても明確な変化は認められなかった。

試験項目：含量、性状、確認試験(HPLC)、純度試験 [類縁物質(HPLC)]、製剤均一性、崩壊性、溶出性、分散性、微生物限度試験

(3) 開封後の安定性試験

開封後に密閉して30℃/60%RHで3カ月、30℃/65%RHで3カ月（1日3回、開封・密閉を繰り返す）において、安定であった。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

試験法：溶出試験（パドル法）

試験液：pH6.8 のリン酸塩緩衝液

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程における中間体、副生成物または分解物の混在が予想される。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患による高アンモニア血症

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

2. 用法及び用量

通常、1日に体重kgあたり100mg～250mgより開始し、1日2～4回に分けて、用時、水に分散して経口投与する。その後は患者の状態に応じて適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 投与開始時及び投与中も定期的に、血中アンモニア濃度等の臨床検査値、臨床症状等を確認し、患者の状態に応じて投与量を決定すること。
2. イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症による高アンモニア血症の場合、高アンモニア血症が間欠的に生じることから、投与中は定期的に血中アンモニア濃度等の臨床検査値、臨床症状等を確認し、継続投与の必要性を検討すること【臨床成績】の項を参照。
3. 食事による血中アンモニア濃度の上昇を抑制するため、可能な限り食前に投与することが望ましい。
4. 風邪、過激な運動、食事又は便秘等により高アンモニア血症が悪化した場合は適宜増量すること。また、高アンモニア血症の急性増悪が認められた場合には他の治療法も検討すること。

(解説)

- 1.2. 血中アンモニア濃度は、本剤の投与量を決定する第一の指標となるため、投与開始時だけでなく投与中も定期的に確認する。血中アンモニア濃度等の臨床検査値、臨床症状等を確認しながら、個々の患者の状態に応じ投与量を決定するとした。
有機酸代謝異常症による高アンモニア血症の場合は、原疾患の病態に伴って高アンモニア血症が間欠的に発症することから、投与中は血中アンモニア濃度を初めとした臨床検査値、臨床症状等を定期的に確認し、本剤の投与を継続する必要があるか否かを検討した上で、継続投与の必要がある場合は個々の患者に応じた適切な投与量を決定するとした。
3. 一般的に、タンパク質を含む食事を摂取した場合に、タンパク質の腸内における分解によりアンモニアが産生され、血中アンモニア濃度が上昇する。このような食事による血中アンモニア濃度の上昇を抑制するため、食前の投与を推奨している。
4. 風邪、過激な運動、食事又は便秘等、患者の状態により高アンモニア血症が悪化した場合は、適宜増量する等速やかな対処が望まれる。ただし、急性増悪が認められた場合には生命の危険を伴うことも考えられるため、本剤による治療に限らず他の治療法の併用あるいは他の治療法への変更も検討することが有用である場合がある。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験の種類 (実施国)	対象	試験デザイン	資料 区分
臨床薬理試験	BA比較試験 (海外)	健康成人男性 (12例)	オープン無作為化 2剤2期のクロスオーバー (単回)	参考
	マスバランス試験 (海外)	健康男性 (3例)	オープン非対照単群 (単回)	参考
	薬力学的試験 (海外)	NAGS欠損症、PA及びMMAによる高アンモニア血症患者、並びにNAGSヘテロ型の被験者 (16例)	非盲検 (3日間)	参考
第Ⅲ相試験	有効性、安全性、 薬物動態 (国内)	NAGS欠損症及び有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者 (4例)	非無作為化非盲検非対称 11ヶ月 (承認時)	評価
レトロスペク ティブ試験	有効性、安全性 (海外8か国)	NAGS欠損症患者 (23例)	非盲検非対照 7.4～248.5ヶ月	参考
	有効性、安全性 (海外7か国)	有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者 (57例)	非盲検非対照 15日間 (最大)	参考

(2) 臨床効果

1) 国内第Ⅲ相試験（試験番号：PRN102-P3-01）¹⁾

日本人のイソ吉草酸血症（IVA）、メチルマロン酸血症（MMA）及びプロピオン酸血症（PA）による高アンモニア血症患者（男性4例、6～16歳）に本剤を経口投与したときの各被験者の血中アンモニア濃度は下表のとおりであった。投与期間は原則として5日間とされたが、治験担当医師により継続投与が必要と判断された場合は2週間とされた。

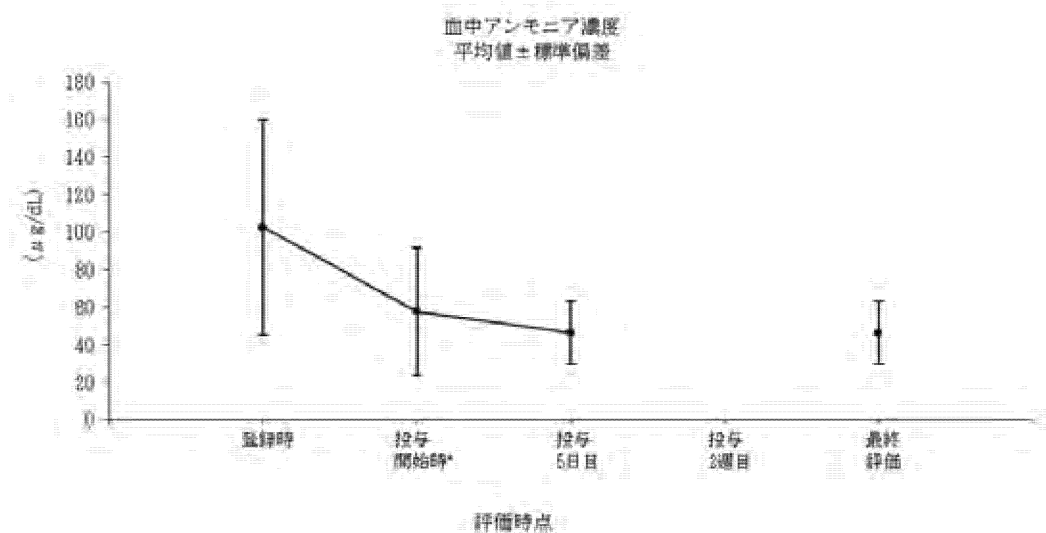
日本人患者における用法・用量及び血中アンモニア濃度

症例	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4
病型	IVA	MMA	PA	PA
用法・用量	118 mg/kg/日, 分2	115 mg/kg/日, 分3	103 mg/kg/日, 分3	110 mg/kg/日, 分3
1回毎の用量 (mg)	1000, 1000	1000, 1000, 1000	1600, 1400, 1400	1200, 1200, 1200
投与期間 (日)	4	6	5	5
血中アンモニア濃度 (µg/dL)				
基準値	30 - 80 µg/dL	0 - 70 µg/dL	12 - 66 µg/dL	5 - 43 µg/dL
投与開始前	184	98	74	54
投与1日目 ^(*1)	40	70	99	22
投与3～5日目 ^(*2)	28	51	67	39

(*1) 本剤初回投与約2時間後に測定された。

(*2) 本剤投与約2～5時間後の範囲で測定された

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)を下図に示した。血中アンモニア濃度(平均値±標準偏差、以下同様)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(IVA1例、MMA1例及びPA1例)において投与後約2時間で血中アンモニア濃度は正常範囲に到達した。1例(PA)では投与数時間以内には低下が認められなかったが、投与5日後にはほぼ正常範囲に到達した。



評価観察時点及び最終評価時の血中アンモニア濃度推移図

2) NAGS 欠損症患者を対象のレトロスペクティブ研究（参考：外国人データ）²⁾

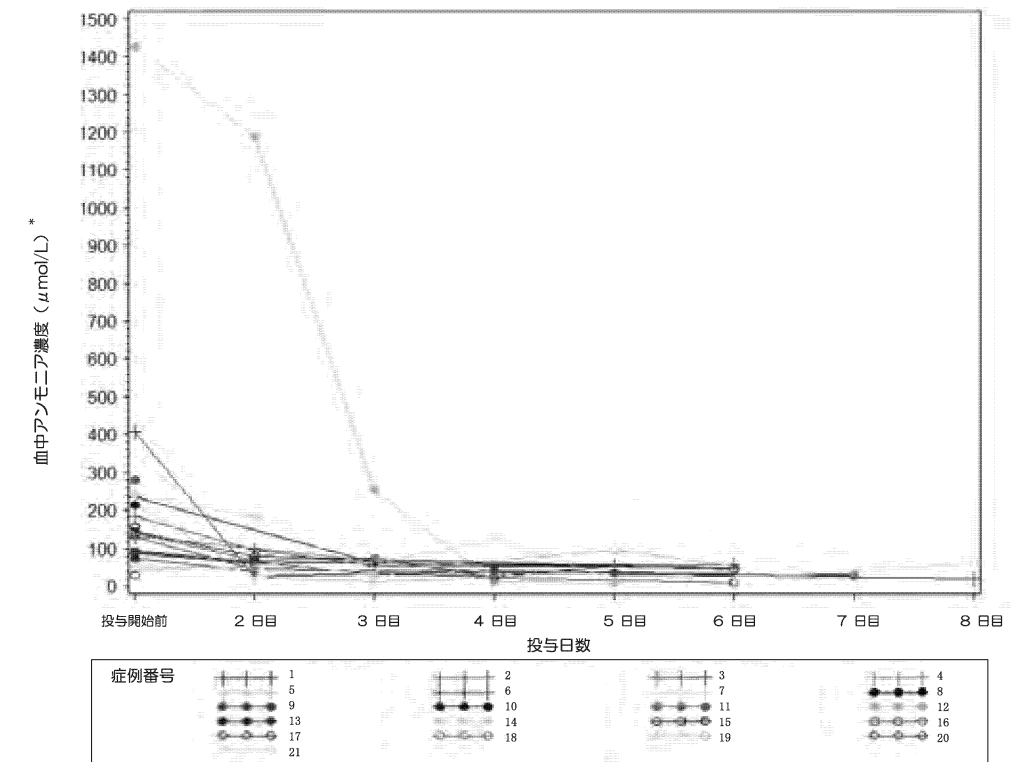
外国人患者23例（男児14例、女児9例）を対象としたレトロスペクティブ研究報告において、カルグルミン酸投与開始時において新生児は9例、2～11ヵ月齢は9例、1～13歳は5例、体重（中央値〔最小値, 最大値〕、以下同様）は5.3〔2.6, 43.0〕kgであった。1日用量、血中アンモニア濃度の推移を下表に示す。最終評価時におけるカルグルミン酸の投与期間は95.1〔7.4, 248.5〕ヵ月であった。

1日用量及び血中アンモニア濃度の推移

時点	1日用量 (mg/kg)	血中アンモニア濃度 (µg/dL)
投与開始前	-	255.6 [52.2, 2570.4] (20例)
投与1日目	142.0 [100, 396] (19例)	-
投与2日目	140.0 [59, 325] (7例)	110.7 [45.0, 2142.0] (14例)
投与3日目	118.0 [36, 194] (4例)	97.2 [19.8, 459.0] (11例)
投与4日目	106.0 [98, 231] (3例)	53.1 [21.6, 223.2] (6例)
最終評価時	16.0 [5, 47] (15例)	45.0 [12.6, 754.2] (21例)

中央値〔最小値, 最大値〕

短期間の投与(投与1日～7日)により、血中アンモニア濃度は著しく高値であった1例(2570.4µg/dL)を除く全例で投与後2日には正常範囲108 µg/dL (60 µmol/L)に到達し、著しく高値であった1例も投与後3日には正常範囲に到達した。その後の長期間の投与(7.4～248.5ヵ月)では、投与量が著しく低かった2例を除いて正常範囲を維持した。



* : µmol/Lは国際単位 [換算式:A(µg/dL)=1.8×B(µmol/L)]

1日用量及び血中アンモニア濃度の推移

3) IVA、MMA 及び PA 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研究³⁾

IVA、MMA 及び PA 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研究において、有効性評価対象である IVA 5 例、MMA 24 例、PA 27 例の計 67 回の高アンモニア血症患者の血中アンモニア濃度は投与期間である 15 日までに著明に減少した。

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

高アンモニア血症発現毎の1日用量及び血中アンモニア濃度の推移（全体^(*)）

時点	1日用量 (mg/kg)	血中アンモニア濃度 (µg/dL)
投与開始前	—	387.0 [136.8, 2939.4] (48回)
投与1日目	105.3 [17.9, 909.1] (67回)	306.9 [17.6, 1098.9] (32回)
投与2日目	98.8 [20.0, 909.1] (59回)	170.1 [39.6, 747.9] (44回)
投与3日目	94.9 [16.7, 909.1] (44回)	115.4 [43.2, 332.1] (32回)
投与4日目	86.7 [20.0, 909.1] (38回)	80.1 [26.1, 236.7] (22回)
最終評価時	94.9 [6.6, 909.1] (67回)	93.6 [27.0, 284.4] (48回)

中央値 [最小値, 最大値]、括弧内の回数は高アンモニア血症発現数

(*) MMA と誤診断された 1 例を含む

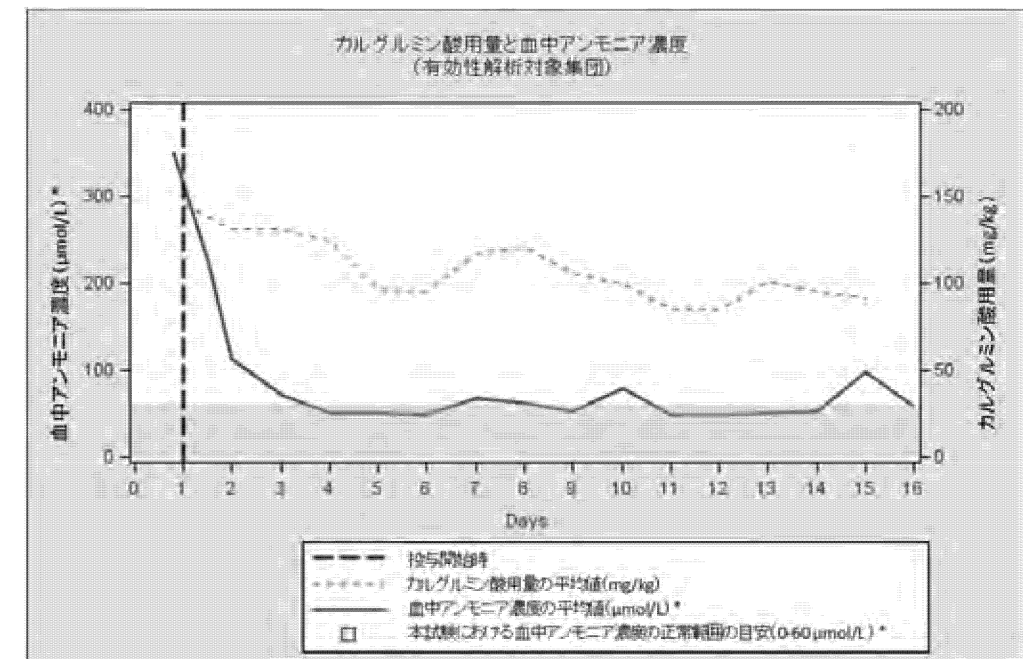
血中アンモニア濃度が 60 µmol/L (108 µg/dL) 以下に到達するまでの期間は、69%の患者で 2 日以内、81%の患者で 3 日以内であった。

病型別の高アンモニア血症発現毎の1日用量及び血中アンモニア濃度の推移

病型・症例数	IVA (5例)	MMA (24例)	PA (27例)
年齢 (月齢)	0 [0, 45]	0 [0, 118]	7 [0, 265]
体重 (kg)	2.6 [2.0, 16.0]	2.9 [1.9, 26.5]	7.6 [1.9, 75.3]
評価期間 (日)	5 [2, 5]	5 [1, 15]	4 [1, 16]
1日用量 (mg/kg)			
投与1日目	150.0 [50.0, 200.0] (5回)	117.6 [17.9, 259.3] (28回)	100.0 [30.0, 909.1] (33回)
最終評価時	150.0 [25.0, 355.8] (5回)	74.1 [16.6, 204.1] (28回)	100.0 [6.6, 909.1] (33回)
血中アンモニア濃度 (µg/dL)			
投与開始前	783.0 [295.2, 2939.4] (4回)	446.0 [137.0, 1562.4] (25回)	383.4 [136.8, 2160.0] (19回)
最終評価時	81.0 [48.6, 167.4] (4回)	104.4 [77.4, 171.0] (25回)	75.6 [57.6, 114.7] (19回)

中央値 [最小値, 最大値]、括弧内の回数は高アンモニア血症発現数

16日間を超えて継続投与されたケースは67回の高アンモニア血症エピソード中、3回であった。



* : µmol/Lは国際単位 [換算式:A(µg/dL)=1.8×B(µmol/L)]

カルグルミン酸の投与量及び血中アンモニア濃度の推移

(3) 臨床薬理試験

1) 代謝・排泄 (参考：外国人データ)⁴⁾

外国人健康成人男性3例に¹⁴C標識化したカルグルミン酸 100 mg/kg を空腹時に単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに投与量の約 9%が尿中に、最大 60%が糞中に排泄された。大部分が未変化体として排泄され、主な代謝物は確認されなかった。投与 24 時間後までの総放射能に対する呼気中累積排泄率は 0.53~3.8%であった。

2) 薬物相互作用 (*in vitro*データ)⁵⁾

カルグルミン酸は CYP1A1/2、2B6、3A4/5 及び 2C に対して誘導作用を示さず、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 に対して阻害作用を示さなかった。

3) 薬力学的試験 (参考：外国人データ)⁶⁾

外国人の NAGS 欠損症、PA 及び MMA 患者を対象に、4~8 時間の絶食後、体重が 25 kg 未満の被験者では本薬 100 mg/kg/日、25 kg 以上の被験者では本薬 2.2 g/m²/日を 3 日間とし、本薬投与前及び投与後にトレーサーとして¹⁵N 塩化アンモニウム又は¹³C 酢酸ナトリウムが経口又は胃ろう投与された。薬力学的作用の結果を下表に示す。

外国人患者における薬力学的作用

被験者背景	病型	血漿中アンモニア濃度 (μmol/L)		血漿中尿素濃度 ^{a)}		血漿中グルタミン濃度 (μmol/L)	
		投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
18 歳女性	NAGS 欠損症 ^{b)}	47.0±25.2	10.0±1.70	1.20±0.200 17.0±17.0	2.70±0.200 137±70.0	485±78.8	335±36.4
51 歳女性	NAGS 欠損症 ^{b)}	12.3±4.60	16.3±5.40	3.60±0.00 59.0±50.0	3.60±0.200 101±68.0	472±35.7	453±20.6
58 歳女性	NAGS 欠損症 ^{c)}	105±25.9	46.3±12.0	1.70±0.200 146±87.0	6.00±0.400 909±605	597±68.1	405±17.5
6 歳男性	PA ^{e)}	39.7±4.70	34.4±7.10	4.70±0.400 585±478	4.30±0.100 1840±1530	621±33.7	363±28.9
11 歳女性	PA ^{e)}	58.0±5.50	48.3±4.80	5.20±0.400 2340±1470	5.80±0.300 3400±2020	573±34.7	339±15.5
8 歳女性	PA ^{e)}	61.4±5.50	61.9±6.60	5.30±0.400 2020±1420	6.40±0.500 3180±2000	534±31.5	308±11.9
5 歳男性	PA ^{e)}	78.8±12.2	40.1±3.20	2.90±0.100 821±614	3.50±0.200 673±418	686±26.3	472±43.3
1 歳 3 カ月女性	PA ^{e)}	47.4±10.0	35.8±14.3	4.60±0.500 561±427	4.80±0.200 895±760	492±24.4	397±24.7
13 歳女性	PA ^{e)}	38.9±6.00	31.0±11.2	3.60±0.500 442±251	3.80±0.300 1000±670	364±36.3	203±12.3
9 歳女性	PA ^{e)}	89.2±20.2	49.9±10.6	2.30±0.300 415±293	3.70±0.400 1440±1060	565±17.8	263±22.8
10 カ月男性	PA ^{e)}	85.4±3.60	56.8±7.30	6.10±0.0 2710±1640	6.10±0.0 2720±1590	323±14.9	237±21.9
1 歳 5 カ月	PA ^{e)}	61.2±3.30	55.8±4.90	5.70±0.0 —	5.80±0.200 —	316±8.80	227±13.1
3 歳男性	PA ^{e)}	54.0±6.30	26.4±3.90	3.10±0.200 1040±762	4.20±0.300 1760±1500	458±24.2	434±30.2
5 歳 7 カ月女性	PA ^{e)}	103±16.7	86.2±16.7	5.60±0.300 2480±1840	5.20±0.200 1410±1480	372±8.40	351±8.40
5 歳 5 カ月女性	PA ^{e)}	82.0±10.6	41.6±14.5	5.10±0.300 1820±1050	5.00±0.0 1560±966	394±10.0	343±6.40
1 歳 5 カ月男性	MMA ^{e)}	47.8±6.10	37.8±4.40	3.60±0.600 498±334	3.20±0.0 805±568	563±31.8	380±45.6

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 上段：血漿中尿素濃度 (mmol/L)、下段：放射標識された尿素濃度 (μmol/L)

b) トレーサーとして¹⁵N 塩化アンモニウム投与

c) トレーサーとして¹³C 酢酸ナトリウム投与

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

使用成績調査計画の骨子

目的	使用実態下における安全性及び有効性の把握
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された全症例
調査期間 (観察期間)	販売開始から 9 年間 (観察期間は、本剤の開始から終了まで。)
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬/併用療法、安全性、有効性 (血中アンモニア濃度等) 等

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フェニル酪酸ナトリウム

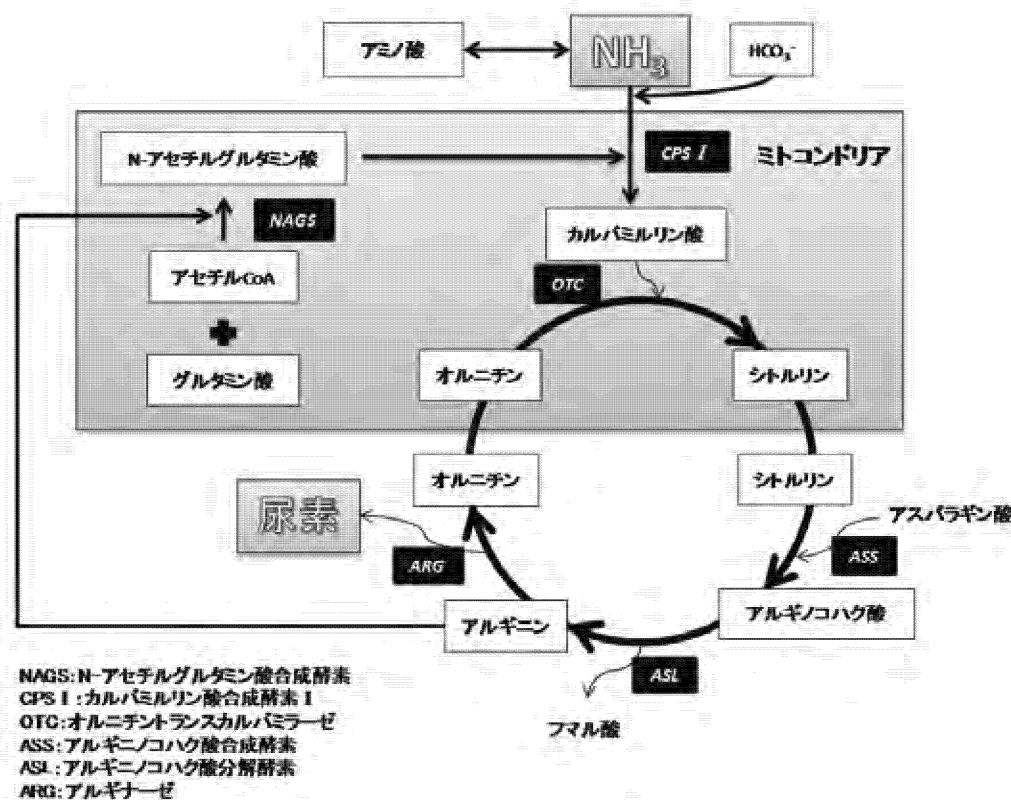
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

N-アセチルグルタミン酸合成酵素 (NAGS) 欠損症は、尿素サイクル異常症の一つであり、NAGS 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝疾患である。尿素サイクルの最初のステップを担うカルバミルリン酸合成酵素 I (CPS I) の活性化に必要な N-アセチルグルタミン酸 (NAG) を合成出来ないことにより、高アンモニア血症を呈する。

IVA、MMA 及び PA は、有機酸代謝異常症に分類されており、アミノ酸代謝経路の酵素欠損による常染色体劣性遺伝疾患である。蓄積した中間代謝物により NAGS が阻害されることにより、タンパク異化ストレスを契機に間欠的に高アンモニア血症を呈する。

カルグルミン酸は NAG の構造類似体であり、NAG に代わって CPS I を活性化し、尿素サイクルを賦活化させることにより血中アンモニア濃度を低下させる。



尿素サイクル概念図

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

<参考>文献報告等

- 1) ラット肝の CPS I を用いた *in vitro* 試験⁷⁾
 カルグルミン酸と N-カルバミル-L-グルタミン酸 (以下、NCGA とする) は N-アセチル-L-グルタミン酸 (以下、NAGA とする) と同様に CPS I を活性化し、50%有効濃度 (平均値±標準誤差) は 1.18±0.06 ~ 1.67±0.11 mM であった。NAGA の 50%有効濃度は 0.097±0.013 ~ 0.11±0.01 mM と *in vitro* ではカルグルミン酸の 12~15 倍の活性を示した。
- 2) ラットにおける致死用量の酢酸アンモニウムに対するカルグルミン酸の作用⁸⁾
 24 時間絶食したラット (SD) に NCGA 1 mmol/kg 又は 4 mmol/kg を腹腔内投与した 1 時間後に、致死用量 (LD99.9) の酢酸アンモニウム 10.8 mmol/kg を腹腔内投与し、30 分を超えて生存した数を評価した。その結果、比較対照群である NAGA 4 mmol/kg 群では 22% (7/32 匹)、L-アルギニン 1 mmol/kg 群では 24% (5/21 匹) が、L-グルタミン酸 4 mmol/kg 群では 8% (1/13 匹) が生存したのに対し、カルグルミン酸 1 mmol/kg 群では 61% (14/23 匹)、4 mmol/kg 群では 76% (29/38 匹) が 30 分を超えて生存し、NCGA のアンモニア毒性に対する保護作用が認められた。
- 3) 部分肝切除ラットにおける酢酸アンモニウム負荷後の血中アンモニア濃度に及ぼす影響⁹⁾
 雄ラット (SD) の中間葉及び外側左葉を切除して、2/3 部分肝切除ラットを作製した。切除 13 時間後、カルグルミン酸 1 mmol/kg を腹腔内に投与し、その 1 時間後に酢酸アンモニウム 3.4 mmol/kg (ラット致死用量の約 1/3) を腹腔内に投与した。カルグルミン酸及び酢酸アンモニウムはいずれもリン酸緩衝液に溶解し、対照群にはリン酸緩衝液を投与した。酢酸アンモニウム投与 30 分後に、エーテル麻酔下で腹部大動脈から採血し血中アンモニア濃度を測定した。その結果、対照群の血中アンモニア濃度 415.72±166.38 µmol/L (n=11) に対し、カルグルミン酸 1 mmol/kg 群は 278.09±60.02 µmol/L (n=11) と有意に低い血中アンモニア濃度を示した (p<0.05)。
- 4) NAGS 欠損 (Nags^{-/-}) モデルマウスを用いた試験¹⁰⁾
 生化学的処置により生存した成熟期におけるカルグルミン酸及び L-シトルリンの効果について、雌雄 6 週齢の Nags^{-/-}マウスを用いて検討した。Nags^{-/-}マウスに溶媒対象 (水)、カルグルミン酸水溶液、L-シトルリン水溶液及びカルグルミン酸+L-シトルリン水溶液をそれぞれ摂取させた。カルグルミン酸及び L-シトルリンの濃度は、約 150 mg/kg/日の投与量になるように調製した。
 - ① 溶媒対照群では 24 時間以内に全例が死亡し、L-シトルリン水溶液を摂取した群では、24~48 時間以内に全例が死亡した。カルグルミン酸水溶液及びカルグルミン酸+L-シトルリン水溶液を摂取した群での 14 日時点の生存率は、それぞれ 50%及び 89%であった。また、カルグルミン酸水溶液群及びカルグルミン酸+L-シトルリン水溶液群は 30 日を超えて生存した。
 - ② Nags^{+/+}マウス、Nags^{+/-}マウス、カルグルミン酸処置 Nags^{-/-}マウス及びカルグルミン酸+L-シトルリン処置 Nags^{-/-}マウスの血漿中アンモニア濃度に有意な差は認められなかったが、生化学的処置を中止した Nags^{+/+}マウスの血漿中アンモニア濃度は他の群に比べ有意に高く (p<0.0001)、重篤な高アンモニア血症の症状 (嗜眠、けいれん、横臥、除脳硬直) が発現した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人の IVA、MMA 及び PA による高アンモニア血症患者

日本人患者（男性 4 例、6～16 歳）に本剤を経口投与したときの各被験者の血漿中未変化体濃度は、下表のとおりであった¹⁾。

日本人患者における血漿中未変化体濃度

症例・病型	1日用量 (mg/kg)	採血直前の用量 (mg/kg)	評価時期	血漿中未変化体濃度 (ng/mL) ^(*)
被験者1 IVA	118	58.8	投与1日目	924
			投与4日目	1850
被験者2 MMA	115	38.5	投与1日目	2680
			投与3日目	5350
被験者3 PA	103	32.6	投与1日目	1940
			投与5日目	2900
被験者4 PA	110	36.6	投与1日目	1380
			投与5日目	2880

(*) 投与1日目における血漿中未変化体濃度は本剤初回投与約2時間後、投与3～5日目における血漿中未変化体濃度は本剤投与約2～5時間後の範囲で測定された。

2) 外国人健康成人男性 12 例にカルグルミン酸 100 mg/kg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、下表のとおりであった¹⁾。外国人健康成人男性にカルグルミン酸100 mg/kgを空腹時に
単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V _d /F (L)	CL _r (mL/min)
2708±818	21126±6580	3.00 [2.00, 4.00] ^(*)	6.00±1.50 ^(*)	2783±1107	295±73

n=12、平均値±標準偏差

(*) 中央値 [最小値, 最大値]

(*) n=11

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

外国人健康成人男性 12 例にカルグルミン酸 100 mg/kg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータをモデルに依存しない方法で算出した¹⁾。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

「VII-1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(6) 分布容積

「VII-1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

<参考>¹⁾

ラットとイヌにカルグルミン酸を単回経口投与した時、未変化体カルグルミン酸は投与後 2～4 時間で C_{max} を示した。反復経口投与後の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、初回投与時とほぼ同様であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。ラットにおいて C_{max} は用量に従った増加傾向はほとんど認められておらず、AUC₀₋₂₄ は用量増加よりも下回った増加傾向を示した。また、ラット、イヌともに吸収挙動において雌雄差は認められなかった。

妊娠ウサギにカルグルミン酸を単回経口投与した時の未変化体カルグルミン酸の曝露量は、用量依存的に増加したが、反復経口投与後の曝露量は、単回経口投与と比べて低かった。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>¹¹⁾

授乳期のラットを用いた試験において、乳汁への移行が認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>¹¹⁾

ラットに¹⁴Cカルグルミン酸を単回経口投与した3時間後の放射活性は各組織に広く分布し、標的器官である肝臓にも比較的高く分布した。96時間後にはほとんどの組織で減少した。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>¹¹⁾

ラット、ミニブタ、イヌ、カニクイザル及びヒトの培養肝細胞を用い、¹⁴Cカルグルミン酸の *in vitro* における代謝の有無を検討したが、何れの肝細胞においてもカルグルミン酸はほぼ未変化体のままで、代謝物は確認されなかった。

カルグルミン酸の最終的な代謝産物である CO₂ は、ラット、イヌで共通であったが、その割合は数%と少なかった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「V-1.(3) 臨床薬理試験」参照

<参考>¹¹⁾

イヌに¹³Cカルグルミン酸を静脈内投与、ラット及びイヌに¹⁴Cカルグルミン酸を経口投与した時の主排泄経路は尿中であった。

ラット及びイヌでは、経口投与後速やかに尿、糞及び呼気中に排泄された。

(2) 排泄率

「V-3.(3) 臨床薬理試験」参照

<参考>¹¹⁾

イヌにおける単回経口投与と単回静脈内投与で得られた AUC 比から得られた未変化体カルグルミン酸の吸収率は、32～33%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に対する一般的な注意として設定した。
本剤の投与に際しては問診を十分に行い、本剤の成分に対し過敏症の既往歴が判明した場合には、投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」参照

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意
適切な食事指導を行った上で、本剤を投与すること。

（解説）

タンパク質の過剰摂取は血中アンモニア濃度の上昇を誘発するため、適切な食事指導の下で本剤による治療を行うことが重要であるとして設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

国内第Ⅲ相試験における副作用の発現率は25.0%（1/4例）であった。発現した副作用は高揚状態であった。外国のレトロスペクティブ研究では総症例80例中、副作用は5例（6.25%）に認められた。主な副作用は、神経系障害、味覚異常、多汗症であった。

（解説）

国内において実施した第Ⅲ相試験¹⁾で認められた副作用及び、NAGS欠損症患者又はIVA、MMA及びPAによる高アンモニア血症患者を対象とした外国のレトロスペクティブ研究において報告された主な副作用を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

その他の副作用

	2%以上	2%未満	頻度不明 ¹⁾
精神障害	高揚状態 ²⁾		
神経系障害		神経系障害、味覚異常	頭痛
皮膚および皮下組織障害		多汗症	発疹
胃腸障害			下痢、嘔吐
一般・全身障害および投与部位の状態			発熱
心臓障害			徐脈
臨床検査			トランスアミナーゼ増加

頻度は、NAGS欠損症患者又はIVA、MMA及びPAによる高アンモニア血症患者を対象とした外国のレトロスペクティブ研究で報告された副作用を併合した結果を記載した。

1) 自発報告で認められた副作用

2) 外国のレトロスペクティブ研究で報告されていないため、国内第Ⅲ相試験における頻度を記載した。

（解説）

国内第Ⅲ相試験¹⁾で認められた副作用、NAGS欠損症患者又はIVA、MMA及びPAによる高アンモニア血症患者を対象とした外国のレトロスペクティブ研究で報告された副作用、外国の製造販売後における副作用をその他の副作用として一覧で示した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 国内第Ⅲ相試験¹⁾において本剤が投与された症例に認められた副作用の一覧を以下に示す。

国内第Ⅲ相試験において認められた副作用一覧

安全性解析対象例数	4
副作用発現例数（発現率）	1（25%）

副作用の種類	発現例数
高揚状態	1（25%）

（承認時までの集計）

2) 海外レトロスペクティブ研究において本剤が投与された症例に認められた有害事象及び副作用を以下に示す。

<NAGS 欠損症を対象としたレトロスペクティブ研究（外国人データ）>²⁾

有害事象は17/23例に118件認められ、2例以上に発現した有害事象は下表のとおりであった。ほとんどが原疾患に関連する事象であり、本剤との因果関係について「関連あり」と判断されたのは治療非遵守及び味覚異常の各1例1件、「関連の疑いあり」と判断されたのは多汗症の1例1件、「不明」と判断されたのは1例4件（耳感染3件、頭痛1件）、「おそらく関連なし」と判断されたのは異常行動及び精神運動亢進の1例2件であった。

死亡例2例（多臓器不全/脳症/徐呼吸/発熱、高アンモニア血症）は、いずれも本剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は10例に35件（多臓器不全/脳症/徐呼吸/発熱/ジスキネジア/幻覚/肺炎、高アンモニア血症/肺炎、無力症/嘔吐、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/嘔吐、傾眠/異常便/嘔吐、尿道瘻/歩行障害/頭痛/傾眠/嘔吐、神経系障害/尿失禁/便失禁/対麻痺、脱水/嘔吐、腹痛/嘔吐）認められた。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2例以上に発現した有害事象（安全性解析対象）

事象名	発現例数（発現率%）
嘔吐	6（26.1）
扁桃炎	4（17.4）
腹痛	4（17.4）
耳感染	3（13.0）
発熱	3（13.0）
感染	3（13.0）
鼻咽頭炎	3（13.0）
食欲減退	3（13.0）
下痢	3（13.0）
頭痛	3（13.0）
貧血	2（8.7）
無力症	2（8.7）
多汗症	2（8.7）
インフルエンザ	2（8.7）
肺炎	2（8.7）
ヘモグロビン減少	2（8.7）
体重減少	2（8.7）
傾眠	2（8.7）
発疹	2（8.7）

MedDRA/J Ver.18.1

<IVA、MMA及びPAを対象としたレトロスペクティブ研究（外国人データ）>³⁾

有害事象は25/57例に74件認められ、2例以上に発現した有害事象は下表のとおりであった。このうち、9例24件（下痢2例、神経系障害、心雑音/貧血/黄疸、嘔吐/高熱/徐脈、発熱/低ナトリウム血症/アシドーシス/脳症/呼吸不全/敗血症、血小板減少症/発熱/心停止/乳酸アシドーシス/凝血異常/真菌感染、低カルシウム血症、肝酵素上昇、各1例）が副作用（「関連あり」及び「不明」）と判断されたが、本剤との因果関係について「関連あり」と判断されたのは神経系障害のみであった。

死亡例は7例（死亡、状態悪化、状態悪化/気道感染、心原性ショック/高血糖、多臓器不全、高乳酸血症/メチルマロン酸尿症、神経系障害/呼吸停止）認められたが、本剤との因果関係について「関連あり」と判断されたのは神経系障害のみであった。当該症例は、本剤投与前から神経系障害が認められ、本剤投与中止6日後に高アンモニア血症に伴い神経系障害を発現した症例であった。重篤な有害事象は13例に23件（死亡、状態悪化、気道感染/状態悪化、心原性ショック/高血糖、多臓器不全/無尿/心肺停止/播種性血管内凝固、高乳酸血症/メチルマロン酸尿症、神経系障害/呼吸停止、肝機能異常/感染、呼吸不全/脳症、各種物質毒性、下痢、心停止、肝酵素上昇）認められた。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2例以上に発現した有害事象（安全性解析対象）

事象名	発現例数（発現率%）
貧血	3（5.3）
血小板減少症	3（5.3）
発熱	3（5.3）
下痢	2（3.5）
嘔吐	2（3.5）
状態悪化	2（3.5）
高熱	2（3.5）
低体温	2（3.5）
敗血症	2（3.5）
心雑音	2（3.5）
酸素飽和度低下	2（3.5）
高血糖	2（3.5）

MedDRA/J Ver.18.1

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。一般に、高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

（解説）

国内、海外とも高齢者に対する使用経験はないが、一般的に高齢者では生理機能の低下が見られることが多いことから、安全性に対する注意が必要であるとして設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には投与を避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

（解説）

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験は極めて少なく、情報が限られていることから設定した。欧州の添付文書では、妊娠中の女性に本剤を処方する場合は注意する旨が記載されている。

(2) 授乳婦に対する使用経験はなく、カルグルミン酸がヒトの乳汁中に分泌されるか否かは確認されていないが、ラットにおいて乳汁中への移行が報告されており、ヒトにおいても乳汁中へ移行する可能性があることから設定した。欧州の添付文書では、本剤使用中の授乳は禁忌とする旨が記載されている。

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) 薬剤交付時

- 1) 外箱等で光を避けた状態で、ボトルごと交付すること。
- 2) 服用時及び保存時の注意点を患者に指導すること。（「適用上の注意」の項(2)服用時、(3)保存時参照）

(2) 服用時

- 1) 本剤を噛み砕いたり、丸ごと飲み込んだりせず、水に分散させて服用すること。分散に際しては、水以外の液体は使用しないこと。
- 2) コップや経口用シリンジ等の容器に本剤1錠あたり2.5 mL以上の水を加え、静かに振盪して、速やかに分散させること。経口投与が困難な場合は経鼻胃管等による投与を考慮すること。
- 3) 分散後は速やかに服用すること。
- 4) 本剤は完全には水に溶けないことから、本剤が容器に残った場合は、再度水に分散させて服用すること。経鼻胃管等の場合は再度水で流して投与すること。

(3) 保存時

- 1) 開封前は2～8℃で冷蔵保存し、開封時には室温に戻してから使用すること。開封後はボトルの蓋をしっかりと閉め、湿気を避けて30℃以下の室温で保存すること。
- 2) 未使用の錠剤及び分割錠はボトルの中で保存すること。

（解説）

(1) 薬剤交付時

- 1) 本剤の光に対する安定性は明らかではないことから、患者に薬剤を交付する場合は、外箱等で光を避けた状態でボトルごと交付すること。分割が必要な投与量の場合であっても、ボトルから薬剤を取り出し分割してから交付しないよう注意すること。ボトルは5錠入りと60錠入りの2種類がある。できるだけ残薬が出ないように、また、開封後の安定性は30℃以下で1ヵ月安定であることから、開封後1ヵ月を目安に飲み終わるように、5錠入りボトルと60錠入りボトルを組み合わせで交付すること。
- 2) 本剤の服用並びに保存に関して注意喚起が必要な事項があるため、患者に薬剤を交付する際には、(2)服用時、(3)保存時の注意事項について十分な指導をすること。

(2) 服用時

- 1) 本剤は分散錠のため、噛み砕いたり、丸ごと飲み込んだりせず、水に分散させて服用すること。分散させる際は、水以外の液体は使用しないこと。
- 2), 3) コップや経口用シリンジ等の容器に本剤1錠あたり2.5 mL以上の水を加え、静かに振盪して、速やかに分散させて服用すること。経口投与が困難な場合は、経鼻胃管等による投与も考慮すること。この場合、作り置きをしないで、分散後は速やかに服用すること。
- 4) 本剤は、完全には水に溶けないため、本剤が容器や経鼻胃管に残った場合について記載した。再度水に分散させて服用するか、あるいは再度水に流して投与すること。

(3) 保存時

- 1) 開封前は2～8℃の冷蔵保存をすること。冷蔵庫から取り出し直ぐに開封すると本剤が吸湿する原因となるため、開封時は室温に戻してから使用すること。開封後はボトルの蓋をしっかりと閉め、湿

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

気を避けて30℃以下の室温で保存すること。

- 2) 未使用の錠剤及び分割して残った分割錠はボトルの中で保存すること。また、ボトルは光があたらないように、外箱の中や引き出しに入れる等して保存すること。分割して残った分割錠は家庭用ラップ等で包む等してからボトルに入れ、次回服用時に優先的に使用すること。

15. その他の注意

その他の注意
雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験において、ヒトに1日250 mg/kgを投与した場合の曝露量（AUC）の約1.7～1.8倍以上の曝露量で、心臓における弁粘液腫様変化及び僧帽弁血拴症の発現頻度の増加及び増悪、血栓に起因する腎梗塞が認められたとの報告がある。

（解説）

非臨床試験¹²⁾において、心臓における弁粘液腫様変化及び僧帽弁血拴症の発現頻度の増加及び増悪、血栓に起因する腎梗塞が認められたと報告されているが、外国のレトロスペクティブ研究、外国の製造販売後の副作用においてヒトでは認められていない。しかし、ヒトにおける影響が明確になっていないことから注意が必要と考え記載した。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果を下表に示す¹³⁾。

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見
中枢神経系	SD ラット (雌雄1 群4 例)	Irwin 法、体温	0, 250, 500, 1000 mg/kg	経口 投与	影響なし
心血管系	ビーグル犬 (雌雄各3 例)	血圧、心拍数、心 電図（無麻酔下）	0, 250, 500, 1000 mg/kg	経口 投与	250 mg/kg 群で溶媒対照群と比較して心拍数の有意な減少が認められたが、用量依存性はなかった。その他、血圧、心拍数及び心電図パラメータに影響はなかった。
	摘出イヌプルキンエ線維 (6 標本)	活動電位パラメータ	0, 0.1, 1, 10, 100 μmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし
呼吸系	Wistar ラット (雌雄1 群4 例)	呼吸数、最大吸気 流量、最大呼気流 量、吸気時間、呼 気時間、一回換気 量、気道抵抗	0, 250, 500, 1000 mg/kg	経口 投与	影響なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験の結果を下表に示す¹⁴⁾。

動物種/系統	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	経口、単回	2806	>2806
ラット	静注、単回	238.6*	>238.6

*静脈内投与では、生理食塩水における溶解上限の238.6 mg/kgを投与

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験の結果を下表に示す¹⁵⁾。

動物種/系統	投与経路/期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
新生児ラット	経口、2 週間	0, 250, 500, 1000, 2000	500	2000mg/kg 群：全例が死亡 1000mg/kg 群：1 例の死亡、橙色便、胸腺重量の低下、体重増加抑制及び腎盂拡張
幼若ラット	経口、26 週間	0, 500, 1000	500	1000mg/kg 群：唾液分泌過多、肝臓の多巣性肝細胞壊死及びハーダー腺の壊死性炎症の増加

(3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験の結果を下表に示す¹⁶⁾。

試験系	動物種	投与経路、投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
雌受胎能及び 胚・胎児発生	ラット	経口 雌：交配前 15 日～ 妊娠 17 日	0、500、2000	母動物：500 受胎能、胚・胎児形成：2000
雄受胎能およ び雌性周期 (幼若ラット 26 週間反復投 与毒性試験の 一部として実 施)	ラット	経口 雄受胎能 雄；交配前 28 週～ 妊娠 15 日 未交尾雌；非投与 雌性周期 雌：80 日～86 日 もしくは 120 日～133 日	0、500、1000	雄受胎能及び雌性周期：1000
胚・胎児発生	ウサギ	経口 雌：妊娠 6 日～18 日	0、250、1000	親動物：250 胚・胎児：1000
出生前後の発 生並びに母体 の機能	ラット	経口 雌：妊娠 6 日～ 授乳 21 日	0、500、2000	母動物：500 出生時：500 未満

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験¹⁷⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性を示した。ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験では陽性（構造異常）を示したが、投与液添加後の培地 pH を中和処理した条件では陰性が確認された。ラット小核試験では、高用量条件下で実施された試験において陽性結果が得られ、小核誘発性を有する可能性を否定できなかった。しかし、幼若ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験の一部として実施した再試験（4 週間投与時の骨髄を用いて実施）では陰性を示した。

2) がん原性試験¹²⁾

ラットを用いた 2 年間反復経口投与がん原性試験では、カルグルミン酸（100、300 及び 1000 mg/kg/日）を 1 日 1 回経口投与した。その結果、非腫瘍性変化として、弁の粘液腫様変化の発生率増加もしくは重症化を認めると共に、僧帽弁血栓症及び腎梗塞がみられたが、被験物質に関連すると考えられる腫瘍性病変は観察されなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

有効成分：カルグルミン酸 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製品及び外箱に表示（3 年）

3. 貯法・保存条件

貯法：気密容器、2～8℃で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

- 1) 外箱等で光を避けた状態で、ボトルごと交付すること。
- 2) 服用時及び保存時の注意点を患者に指導すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照
患者向医薬品ガイド：なし、くすりのしおり：あり

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

本剤は、平成 24 年 4 月 11 日付薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号に基づく医薬品リスク管理計画書の策定対象医薬品である。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）にて公表される。

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

本剤の適応は希少疾病用医薬品として指定（指定番号：(26 薬) 第 357 号) されている。

6. 包装

カーバグル分散錠 200 mg：5 錠、60 錠（乾燥剤入り）

7. 容器の材質

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：フェニル酪酸ナトリウム

9. 国際誕生年月日

2003年1月24日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2016年9月28日

承認番号：22800AMX00708

11. 薬価基準収載年月日

2016年11月18日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年：2016年9月28日～2026年9月27日（希少疾病用医薬品）

15. 各種コード

販売名	HOT番号(9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
カーバグル®分散錠 200mg	125259002	3999041X1026	622525901

16. 保険給付上の注意

本剤の適応は、「難病の患者に対する医療等に関する法律」（平成26年法律第50号）に基づく指定難病に、「告示番号251 尿素サイクル異常症（N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症を含む）」、「告示番号247 イソ吉草酸血症」、「告示番号246 メチルマロン酸血症」及び「告示番号245 プロピオン酸血症」として指定されており、認定を受けた患者は、医療費の自己負担分の一部、または全額が公費負担される。

XI. 文献

1. 引用文献

- 社内資料：第Ⅲ相試験（国内）
- 社内資料：レトロスペクティブ研究（外国：N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症）
- 社内資料：レトロスペクティブ研究（外国：有機酸代謝異常症）
- 社内資料：マスバランス試験（外国）
- 社内資料：薬物相互作用試験（外国）
- 社内資料：薬力学的試験（外国）
- Vicente Rubio, FUNDACION VALENCLANA DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS report 1998
- Sangduk Kim et al. : Proc.Nat. Acad. Sci. 69(12) 3530-3533, 1972
- Jae-Ho Lee et al., : Biochemical and Biophysical Research Communications 248, 391-394, 1998
- Emilee Senkevitch et al., : Molecular Genetics and metabolism 106, 160-168, 2012
- 社内資料：薬物動態試験（外国）
- 社内資料：がん原性試験（外国）
- 社内資料：安全性薬理試験（外国）
- 社内資料：単回投与毒性試験（外国）
- 社内資料：反復投与毒性試験（外国）
- 社内資料：生殖発生毒性試験（外国）
- 社内資料：遺伝毒性試験（外国）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

カルグルミン酸（商品名：Carbaglu[®]、GLUMIC）は現在、欧州では2003年にNAGS欠損症による高アンモニア血症で、2011年にIVA、MMA及びPA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血症で承認されている。42カ国で承認されている。（2016年6月現在）。

本剤について主要国である欧州及び米国の承認状況を以下に示す。

主要国における承認状況（2016年8月現在）

国名	販売名	剤形・含量	承認年月日	効能・効果及び用法・用量
欧州	Carbaglu [®]	錠剤は白色の楕円形で片面に3本の割線が刻まれている。錠剤は半分に分割することができる。1錠あたり200 mgのカルグルミン酸を含有する。	2003年1月24日	<p>効能・効果 Carbaglu[®]は以下の疾患の治療に使用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 原発性N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症に起因する高アンモニア血症 • イソ吉草酸血症に起因する高アンモニア血症 • メチルマロン酸血症に起因する高アンモニア血症 • プロピオン酸血症に起因する高アンモニア血症 <p>用法・用量 Carbaglu[®]の投与は、代謝障害の治療の経験を積んだ医師の監督下で開始すること。</p> <p>用法：</p> <ul style="list-style-type: none"> • N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症に対して： 臨床経験に基づき、投与は早ければ出生日から開始する。初回1日量は100 mg/kgであるが、必要に応じて250 mg/kgまで増量し、正常な血漿中アンモニア濃度を維持するために患者ごとに調整する。 長期的には、適切な代謝調節が達成されている限り、体重に応じた増量は必ずしも必要ではない；1日量の範囲は、10 mg/kgから100 mg/kg。 <i>カルグルミン酸反応性検査</i> 長期投与の開始前には、以下のように各患者のカルグルミン酸に対する反応性を検査することを推奨する。 <ul style="list-style-type: none"> - 昏睡状態の小児には、1日100～250 mg/kgの用量から投与を開始し、少なくとも毎回の投与前に血漿中アンモニア濃度を測定する。Carbaglu[®]投与開始後数時間以内にアンモニア濃度が正常化しなければならない。 - 中等度の高アンモニア血症の患者には、一定のタンパク質摂取量を保ちながら、1日100～200 mg/kgの用量を3日間試験的に投与し、血漿中アンモニア濃度の反復測定を実施する（食前及び食後1時間）。正常な血漿中アンモニア濃度が維持されるように用量を調節する。 <p>• イソ吉草酸血症（IVA）、メチルマロン酸血症（MMA）、</p>

国名	販売名	剤形・含量	承認年月日	効能・効果及び用法・用量
				<p>及びプロピオン酸血症（PA）に対して： 投与は有機酸血症患者における高アンモニア血症の際に開始する必要がある。最初の1日投与量は100 mg/kgとし、必要に応じて250 mg/kgまで増量する。 次に、正常な血漿中アンモニア濃度を維持するために患者ごとに調整する。</p> <p>投与方法： 本剤は経口投与（必要であればシリンジを用いた経口摂取又は経鼻胃管を通じ）に限る。 薬物動態データ及び臨床経験に基づいて、1日量を2～4回に分割して食前又は摂食前に投与することを推奨する。錠剤を半分に分割することによって必要な用法・用量のほとんどに対応できる。場合によっては、錠剤を4分の1に分割して医師が処方した用法・用量に調節することもできる。 錠剤は最低5～10 mLの水に分散させ、速やかに経口摂取するか、経鼻胃管を介してシリンジで迅速に投与する。 懸濁液にはわずかに酸味がある。</p> <p>特別な警告及び使用上の注意 <i>治療モニタリング</i> アンモニア及びアミノ酸の血漿中濃度を基準値範囲内に維持する必要がある。 カルグルミン酸の安全性に関するデータは非常に少ないため、肝機能、腎機能、心機能及び血液学的検査値の系統的サーベイランスを推奨する。 <i>栄養管理</i> 蛋白不耐症の症例には、タンパク質制限及びアルギニン補給が必要な場合がある。</p>

国名	販売名	剤形・含量	承認年月日	効能・効果及び用法・用量
米国	Carbaglu®	割線付き 200 mg 錠 剤	2010年 3月18日	<p>効能・効果</p> <p>1 NAGS欠損症患者における急性高アンモニア血症 Carbaglu®は、肝酵素N-アセチルグルタミン酸合成酵素(NAGS)欠損症による急性高アンモニア血症の治療における補助療法剤として、小児及び成人患者に適用される。急性高アンモニア血症の症状発現中は、Carbaglu®を他のアンモニア低減療法(例えば代替経路薬、血液透析及び食事性蛋白摂取制限など)と併用することが推奨される。</p> <p>2 NAGS欠損症患者における慢性高アンモニア血症に対する維持療法 Carbaglu®は、肝酵素N-アセチルグルタミン酸合成酵素(NAGS)欠損症による慢性高アンモニア血症に対する維持療法のため、小児及び成人患者に適用される。維持療法中、他のアンモニア低減療法及び蛋白制限の併用は、血漿中アンモニア濃度に基づき、緩和又は中止しても差し支えない。</p> <p>用法・用量 Carbaglu®の投与は、代謝疾患の治療経験を有する医師が開始する。</p> <p>1 成人における用法・用量 急性高アンモニア血症に対する推奨初回投与量は、100 mg/kg/日～250 mg/kg/日である。他のアンモニア低減療法の併用が推奨される。各患者の血漿中アンモニア濃度及び臨床症状に基づき、投与量を調節する。推奨維持用量は、年齢に応じた血漿中アンモニア濃度正常値を目標として調節する。レトロスペクティブな症例検討においてCarbaglu®の維持投与を受けている患者22例における限られたデータに基づく、維持用量は通常100 mg/kg/日未満であった。合計1日用量を2～4分割し、10 mgの位で四捨五入して、100 mg(すなわち、Carbaglu®錠半錠)の位までの概数にする。</p> <p>2 成人において経口投与を行うための準備 Carbaglu®錠をそのまま飲み込んだり、かみ砕いたりしてはならない。Carbaglu®錠は、使用直前に水に分散させる。200 mg錠を1錠当たり最低2.5 mLの水に分散させ、速やかに服用する。Carbaglu®錠は、完全には水に溶けず、溶け残った粒子が混合容器内に残る場合がある。用量が完全に摂取されるよう、混合容器に水を追加してすすぎ、内容物を速やかに飲み込む。</p> <p>他の食物や飲み物に混合して使用することについては、臨床的に調査されていないため、推奨されない。</p> <p>3 成人において経鼻胃管投与を行うための準備 経鼻胃管が挿入されている患者の場合、Carbaglu®を次の手順で投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 経鼻胃管に水を追加してそそぎ、洗浄する。

国名	販売名	剤形・含量	承認年月日	効能・効果及び用法・用量
				<ul style="list-style-type: none"> 200 mg 錠を1錠当たり最低2.5 mLの水に混合する。緩やかに振り混ぜ、速やかに分散させる。 経鼻胃管から分散させた溶液を速やかに投与する。 <p>4 小児における用法・用量 急性高アンモニア血症に対する推奨初回投与量は、100 mg/kg/日～250 mg/kg/日である。他のアンモニア低減療法の併用が推奨される。各患者の血漿中アンモニア濃度及び臨床症状に基づき、投与量を調節する。推奨維持用量は、年齢に応じた血漿中アンモニア濃度正常値を目標として増減する。レトロスペクティブな症例検討においてCarbaglu®の維持投与を受けている患者22例における限られたデータに基づく、維持用量は通常100 mg/kg/日未満であった。合計1日用量を2～4分割する。</p> <p>5 小児において経口用シリンジを用いて経口投与を行うための準備 経口用シリンジを介して投与する場合、Carbaglu®を次の手順で投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 200 mg 錠を1錠当たり2.5 mLの水に混合し、容器内で濃度80 mg/mLの溶液を調製する。緩やかに振り混ぜ、速やかに分散させる。 上記の分散させた溶液を適量経口用シリンジで吸い上げ、速やかに投与する。未使用の溶液は廃棄する。 経口用シリンジを最少量の水(1～2 mL)で満たし、速やかに投与する。 <p>6 小児において経鼻胃管投与を行うための準備 経鼻胃管が挿入されている患者の場合、Carbaglu®を次の手順で投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 200 mg 錠を1錠当たり2.5 mLの水に混合し、容器内で濃度80 mg/mLの溶液を調製する。緩やかに振り混ぜ、速やかに分散させる。 上記の分散させた溶液を適量経口用シリンジで吸い上げ、速やかに経鼻胃管から投与する。未使用の溶液は廃棄する。 経鼻胃管に水を追加してそそぎ、洗浄する。 <p>他の食物や飲み物に混合して使用することについては、臨床研究がなされていないため、推奨されない。</p> <p>警告及び使用上の注意</p> <p>1 高アンモニア血症 急性症候性高アンモニア血症の症状が発現した場合、生命の危険を伴う緊急事態として扱う。高アンモニア血症の治療には、大量のアンモニアを除去するため、透析、できれば血液透析が必要になることがある。高アンモニア血症がコントロールできないと、急速に脳損傷/傷害又は死に至る可能性があり、血漿中アンモニア濃度を下げるために必要なあらゆる治療を速やかに行うこ</p>

国名	販売名	剤形・含量	承認年月日	効能・効果及び用法・用量
				<p>とが重要である。 NAGS欠損症による高アンモニア血症の管理は、代謝疾患の治療経験を有する医療従事者と協力して行う。 Carbaglu®を投与している患者において血漿中アンモニア濃度、神経学的状態、臨床検査及び臨床的反応のモニタリングを継続することが、治療に対する患者の反応を評価する上で極めて重要である。</p> <p>2 治療モニタリング 個別に用量調整し、血漿中アンモニア濃度を年齢に応じた正常範囲内に維持する。</p> <p>3 栄養管理 高アンモニア血症は蛋白質異化反応の結果であることから、完全な蛋白制限を24～48時間維持することが推奨される。また異化作用及び窒素代謝回転を抑制するために、最大限にカロリー補給を行う。</p>

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能・効果

下記疾患による高アンモニア血症

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

用法・用量

通常、1日に体重kgあたり100mg～250mgより開始し、1日2～4回に分けて、用時、水に分散して経口投与する。その後は患者の状態に応じて適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与を避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2015年11月)

参考 分類の概要

FDA の分類 : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意の「小児等への投与」の項に記載はない。一方、米国の添付文書は以下のとおりである。

出典	記載内容(原文)
米国の添付文書 (2017年11月)	<p>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS <抜粋></p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The efficacy of Carbaglu® for the treatment of hyperammonemia in patients with NAGS deficiency from birth to adulthood was evaluated in a retrospective review of the clinical course of 23 NAGS deficiency patients who all began Carbaglu® treatment during infancy or childhood. There are no apparent differences in clinical response between adults and pediatric NAGS deficiency patients treated with Carbaglu®, however, data are limited.</p>

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

