

日本標準商品分類番号

873999

## 総合製品情報概要

### 2. 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

### 高アンモニア血症治療剤

薬価基準収載

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

# カーバグル®分散錠 200mg

## カルグルミン酸製剤



Carbaglu®

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社



## 目次

開発の経緯.....	2
特性.....	3
製品情報（ドラッグインフォメーション）.....	4
臨床成績.....	8
1. 国内第Ⅲ相試験（非盲検非対照多施設共同試験）.....	8
2. 海外レトロスペクティブ研究（海外データ）.....	11
3. 副作用.....	18
薬物動態.....	19
1. 血漿中濃度.....	19
2. 薬物動態パラメータ（外国人データ）.....	19
3. 代謝（外国人データ及び <i>in vitro</i> ）.....	20
4. 排泄（外国人データ）.....	20
5. 腎機能障害患者（外国人データ）.....	21
薬効薬理.....	22
1. 作用機序.....	22
2. 効能又は効果を裏付ける薬理作用.....	24
安全性薬理試験及び毒性試験.....	25
1. 安全性薬理試験.....	25
2. 毒性試験.....	25
有効成分に関する理化学的知見.....	27
製剤学的事項.....	27
取扱い上の注意.....	28
包装.....	28
関連情報.....	28
主要文献.....	29
製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）.....	29

## 開発の経緯

カーバグル® 分散錠 200 mg（以下、カーバグル®）は、1995 年にフランスの Orphan Europe SARL 社が医薬品としての開発に着手した。

N-アセチルグルタミン酸合成酵素（以下、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® として販売された。

その後、欧州において「有機酸代謝異常症 [イソ吉草酸血症（以下、IVA）、メチルマロン酸血症（以下、MMA）及びプロピオン酸血症（以下、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。また、米国においても「PA 及び MMA による急性高アンモニア血症」として、2021 年に適応症が追加された。

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カーバグル® 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 月に医療上の必要性の高い薬剤として選定され、その後、有機酸代謝異常症（IVA、MMA 及び PA）に対するカーバグル® 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Ⅲ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・ディジェーズ・ジャパン株式会社へ製造販売承認の承継が行われた。カーバグル® 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。

## 特性

### 臨床的特徴

1. 国内で初めて承認されたN-アセチルグルタミン酸合成酵素(NAGS)欠損症、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治療剤です。  
(p.22 参照)
2. 国内第Ⅲ相試験及び海外レトロスペクティブ研究において、N-アセチルグルタミン酸合成酵素 (NAGS) 欠損症及びイソ吉草酸血症 (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の血中アンモニア濃度の低下が認められました。  
一部承認外の用量で使用された症例が含まれます。  
(p.8～p.15 参照)
3. 国内第Ⅲ相試験における副作用は 4 例中 1 例に認められました。  
発現した副作用は高揚状態でした。  
2つの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 %) に認められました。主な副作用は、神経系障害、味覚異常、多汗症でした。(承認時)  
詳細については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。  
(p.18 参照)

### 製剤上の特徴

1. カーバグル® は水に分散し、用量調整が容易で分割可能な分散錠です。

#### 6. 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。

## 製品情報（ドラッグインフォメーション）

◆ 2025 年 6 月改訂（第 4 版）の電子添文に基づき作成

### 2. 禁忌

#### 2. 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

### 3. 組成・性状

#### 3. 1 組成

販売名	カーバグル分散錠 200 mg
有効成分	1 錠中 カルグルミン酸 200 mg
添加剤	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рил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. 2 製剤の性状

販売名	カーバグル分散錠 200 mg		
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
識別コード	CCCC		

### 4. 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

## 5. 効能又は効果に関連する注意

適切な食事指導を行った上で、本剤を投与すること。

## 6. 用法及び用量

通常、1日に体重 kg あたり 100 mg～250 mg 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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈効能共通〉

7. 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。
7. 2 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。
7. 3 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。
7. 4 中等度以上の腎機能障害患者では、開始用量を減量すること。中等度 ( $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) の腎機能障害患者では1日に体重 kg あたり 50 mg～125 mg、重度 ( $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) の腎機能障害患者では1日に体重 kg あたり 15 mg～40 mg を目安に投与を開始することが望ましい。[9. 2. 1、16. 6. 1 参照]

### 〈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〉

7. 5 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。[17. 1. 1、17. 1. 2 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9. 2 腎機能障害患者

#### 9. 2. 1 中等度以上（eGFR<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）の腎機能障害患者

開始用量を減量すること。腎排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7. 4、16. 6. 1 参照]

### 9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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投与すること。

### 9. 6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

### 9. 8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11. 2 その他の副作用

	2 %以上	2 %未満	頻度不明
精神障害	高揚状態 <sup>注)</sup>		
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、N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症患者又はイソ吉草酸血症、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。

注) 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。



## 14. 適用上の注意

### 14. 1 薬剤交付時の注意

14. 1. 1 外箱等で光を避けた状態で、ボトルごと交付すること。

14. 1. 2 以下の注意点を患者に指導すること。

#### (1) 服用時

- ・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。
- ・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。
- ・分散後は速やかに服用すること。
- ・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。

#### (2) 保存時

- ・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。
- ・未使用の錠剤及び分割錠はボトルの中で保存すること。

## 15. その他の注意

### 15. 2 非臨床試験に基づく情報

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栓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<sup>1)</sup>。

## 臨床成績

### 1. 国内第Ⅲ相試験（非盲検非対照多施設共同試験）<sup>2)</sup>

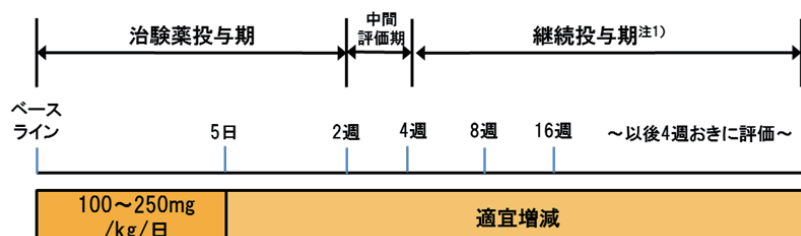
2) 社内資料：第Ⅲ相試験（国内）[承認時評価資料]

#### 【試験の概要】

**目的：**N-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）欠損症ならびにイソ吉草酸血症（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を対象に、カーバグル<sup>®</sup>の有効性及び安全性を検討する。

**対象：**NAGS 欠損症ならびに IVA、MMA 及び PA による高アンモニア血症患者  
**投与方法：**

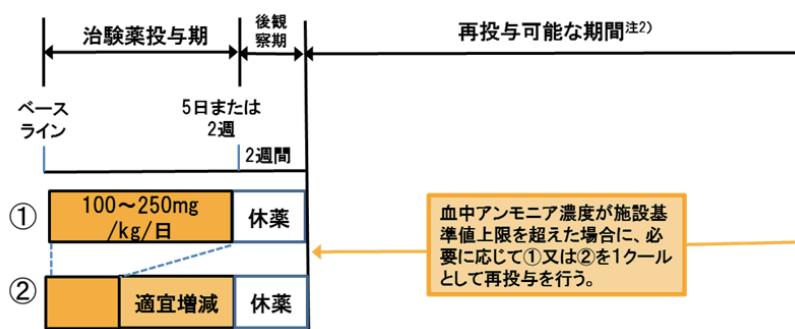
#### ● NAGS 欠損症



注1) 倫理的側面より製造販売承認取得まで治験薬投与継続とした。

#### ● IVA、MMA 及び PA

- ①投与1日目から投与5日目まで
- ②投与5日目（再投与5日目）以降、継続投与する場合  
患者の血中アンモニア濃度、状態等を参考に適宜増減  
1日2～4回に分割して、経口投与した。



注2) 倫理的側面より製造販売承認取得まで治験薬再投与可能とした。

**評価期間：**登録時、治験薬投与期、後観察期（NAGS 欠損症の場合は中間評価期）

**評価項目：**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

②安全性解析

有害事象、生理学的検査、臨床検査及び12誘導心電図

**解析方法：**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する。

②安全性解析…有害事象は MedDRA/J の SOC 及び PT 別に要約する。  
生理学的検査及び臨床検査は要約統計量を算出する。  
12誘導心電図は臨床的な問題の有無を要約する。

総投与例数 4 例（IVA：1 例、MMA：1 例、PA：2 例）全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。NAGS 欠損症患者は組み入れられなかった。

### ■ 患者背景

症例	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
病型	IVA	MMA	PA	PA
肝移植の既往	なし	なし	なし	なし
高アンモニア血症治療薬の併用	あり グリシン 2.6 g/ 日、分 2 (胃ろう投与)	なし	あり 安息香酸ナトリウム 10 g/ 日、分 4 (経鼻胃管投与)	なし
食事療法	あり	あり	あり	あり
特殊ミルク	あり	あり	あり	あり
タンパク制限療法	あり	あり	なし	なし
用量 (mg/kg/ 日)	118 (胃ろう投与)	115 (経口投与)	103 (経鼻胃管投与)	110 (経口投与)
用法	分 2	分 3	分 3	分 3
投与期間 (日)	4	6	5	5

IVA：イソ吉草酸血症、MMA：メチルマロン酸血症、PA：プロピオン酸血症  
年齢：6～16歳

## 臨床成績

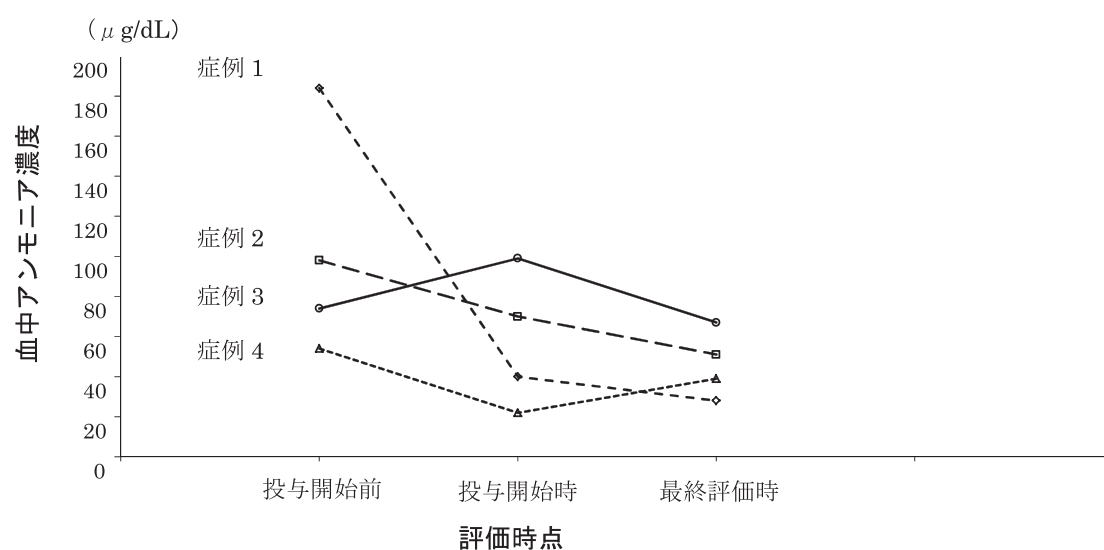
### ■ 血中アンモニア濃度の推移

症例	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
投与開始前	184	98	74	54
投与開始時（投与 1 日目* 1）	40	70	99	22
最終評価時（3～5 日目* 2）	28	51	67	39

血中アンモニア濃度（ $\mu\text{g/dL}$ ）

\*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。



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

### ■ 本試験における安全性

有害事象は 4 例 5 件（血中トリグリセリド増加、尿中血陽性、ケトアシドーシス / 下痢、高揚状態）、副作用は 1 例 1 件（高揚状態）認められた。

## 2. 海外レトロスペクティブ研究（海外データ）

### 1) IVA、MMA 及び PA による高アンモニア血症<sup>3)</sup>

3) 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）[承認時評価資料]

**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におけるカルグルミン酸に対する反応の検討

《副目的》安全性の評価

**対象：**IVA、MMA 及び PA による高アンモニア血症患者

**評価項目：**《有効性》血中アンモニア濃度の変化（主要評価項目）

《安全性》有害事象

**解析方法：**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、1 エピソードに対し投与前値及び最終評価時の血漿中アンモニア濃度を有する患者とした。なお、逸脱症例のうち、軽微な場合は有効性解析対象に含めたが、重要な場合は有効性解析対象に含めなかった。

新生児・非新生児別のサブグループ解析を事後解析として実施した。  
(p.17 参照)

IVA、MMA 及び PA による高アンモニア血症患者対象の海外レトロスペクティブ研究において、57 例（IVA：5 例、MMA：24 例、PA：27 例、その他：1 例）に発現した 67 回の高アンモニア血症が安全性の解析対象とされた。このうち、1 回の高アンモニア血症発現（本剤投与前の血中アンモニア濃度が 60  $\mu\text{mol/L}$  以上）に対し、投与前値（ベースライン）及び最終評価時の血中アンモニア濃度を有する 41 例（IVA：4 例、MMA：21 例、PA：16 例）に発現した 48 回の高アンモニア血症が有効性の解析対象とされた。

カルグルミン酸投与開始時における年齢（中央値 [最小値, 最大値]、以下同様）は 0 [0, 265] ヶ月、体重は 3.3 [1.9, 75.3] kg であった。新生児は 37 例であった。

#### 6. 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。

## 臨床成績

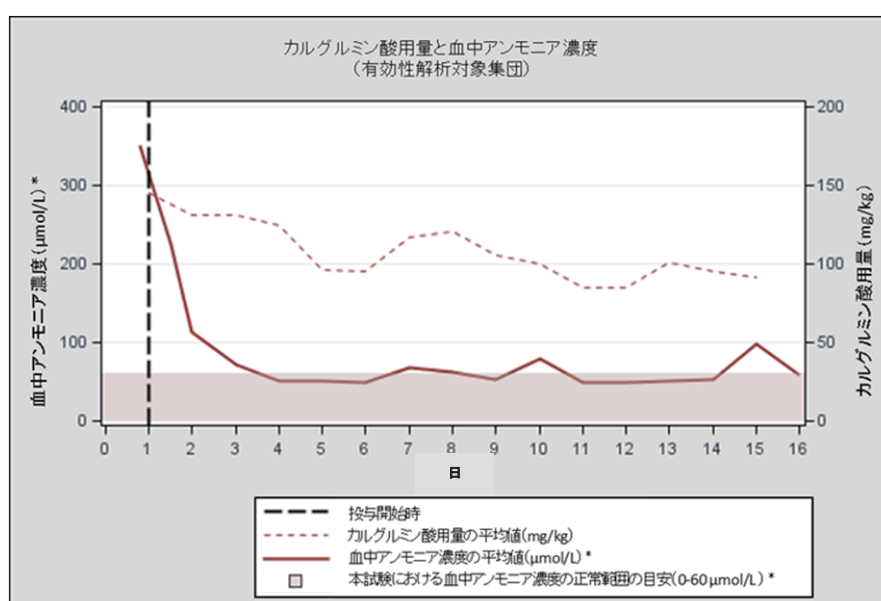
1 回の高アンモニア血症に対する評価期間はカルグルミン酸の投与終了時又は最大投与 15 日目までとされ、評価期間は 4.0 [1, 16] 日間であった。16 日間を超えて継続投与されたのは、67 回の高アンモニア血症中 3 回であった。

### ■ 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

	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

### ■ IVA、MMA 及び PA における血中アンモニア濃度の推移及び平均用量 (主要評価項目)



\* 換算式: 1 μg/dL=1.8 μmol/L

### ■ 血中アンモニア濃度が正常範囲に達するまでの期間

	IVA	MMA	PA
正常範囲への到達時間 (平均値±標準偏差)	2.3 ± 1.5 日	1.9 ± 1.5 日	3.0 ± 4.2 日

IVA：イソ吉草酸血症、MMA：メチルマロン酸血症、PA：プロピオン酸血症

本剤投与後、69 % の患者が2日以内、81 % の患者が3日以内に、血中アンモニア濃度の正常範囲の目安とされた 60  $\mu\text{mol/L}$  以下に到達した。

### ■ 本臨床研究における安全性

有害事象は25例に74件認められた。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) NAGS 欠損症による高アンモニア血症<sup>4)</sup>

4) 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）[承認時評価資料]

**目的**：NAGS 欠損症患者における本剤のレトロスペクティブデータレビュー

**対象**：NAGS 欠損症患者

**評価項目**：《有効性》短期及び長期投与における血中アンモニア濃度(主要評価項目)  
身長及び体重並びに食事の関係（副次評価項目）

《安全性》有害事象

NAGS 欠損症患者 23 例（男児 14 例、女児 9 例）を対象とした海外レトロスペクティブ研究において、カルグルミン酸投与開始時において新生児は 9 例、2～11 ヶ月齢は 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。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] ヶ月であった。

### ■ 1 日用量及び血中アンモニア濃度の推移（主要評価項目）

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)

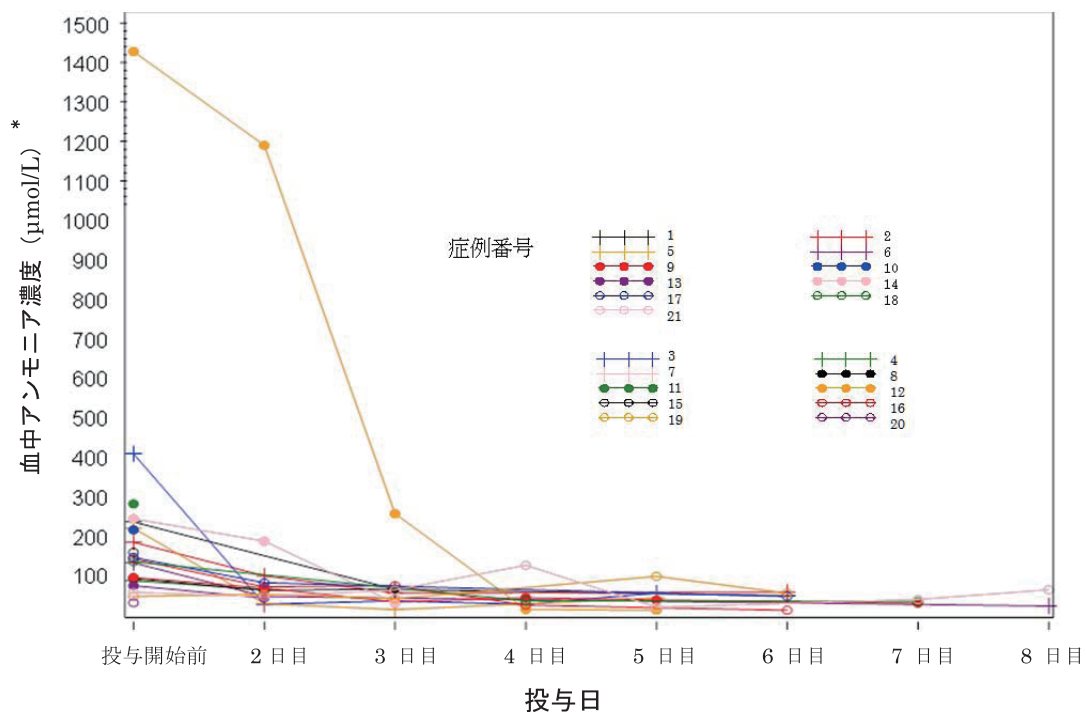
中央値 [最小値, 最大値]

### 6. 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。



## ■ NAGS 欠損症患者における血中アンモニア濃度の推移 (症例別) (主要評価項目)



短期間の投与（投与1～7日）により、血中アンモニア濃度は高値（1428  $\mu\text{mol/L}$ ）であった1例（症例番号12）を除く多くの患者で投与2～3日目にほぼ基準値内（50  $\mu\text{mol/L}$ ）に達した。高値であった1例も投与4日目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、データ収集期間の最後に代謝不全を発症し、かつ投与量が低かった2例を除いて正常範囲を維持した。

## <参考情報>

### ■ 身長及び体重の変化（副次評価項目）

長期投与における最終評価時の身長及び体重の Z スコアに増加が認められた。

	身長 Z スコア		体重 Z スコア	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
ベースライン*1	16	-0.3 ± 1.3	19	-0.9 ± 1.8
最終評価時*2	21	0.2 ± 1.2	21	1.1 ± 3.1
変化量	16	0.5 ± 1.2	19	1.9 ± 3.1

\*1 高アンモニア血症発現毎の投与開始前直近の検査値/評価

\*2 高アンモニア血症発現毎の最終投与後18時間以内の最後の検査値/評価、又は投与15日目の検査値/評価

### ■ 食事療法の变化（副次評価項目）

長期投与における最終評価時にて、投与前に「タンパク制限あり」9例のうち、2例は「タンパク制限あり」であり、7例は「タンパク制限なし」となった。投与前「タンパク制限なし」4例は、全例「タンパク制限なし」を維持した。

### ■ 本臨床研究における安全性

有害事象は17/23例に118件認められた。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。

### 3) 新生児・非新生児別サブグループ解析 (IVA、MMA 及び PA による高アンモニア血症)

#### ■ 血中アンモニア濃度推移

事後解析ですが、承認審査の過程で評価を受けた解析結果であるため紹介します。IVA、MMA 及び PA による高アンモニア血症患者対象の海外レトロスペクティブ研究<sup>3)</sup>において、ベースラインの血中アンモニア濃度は新生児で高い傾向が認められたが、新生児、非新生児のいずれのグループにおいても最終評価時における血中アンモニア濃度は本剤投与開始前と比較して低下した。

本剤投与開始時の年齢別（新生児 / 非新生児）の血中アンモニア濃度の推移

	新生児	非新生児
高アンモニア血症発現数（回）	29	19
ベースライン*1（ $\mu\text{mol/L}$ 、平均値 $\pm$ 標準偏差）	468.3 $\pm$ 365.3	171.3 $\pm$ 75.7
最終評価時*2（ $\mu\text{mol/L}$ 、平均値 $\pm$ 標準偏差）	60.7 $\pm$ 36.5	55.2 $\pm$ 21.8
ベースラインから最終評価時までの変化量（ $\mu\text{mol/L}$ 、平均値 $\pm$ 標準偏差）	-407.6 $\pm$ 366.2	-116.1 $\pm$ 79.7
ベースラインから最終評価時までの変化率（%）	-78.0 $\pm$ 22.6	-59.8 $\pm$ 29.6
最終評価時に 60 $\mu\text{mol/L}$ 以下の割合 [%（回数）]	62.1（18）	63.2（12）

\*1 高アンモニア血症発現毎の投与開始前直近の検査値/評価

\*2 高アンモニア血症発現毎の最終投与後18時間以内の最後の検査値/評価、又は投与15日目の検査値/評価

血中アンモニア濃度が正常範囲に達するまでの期間（新生児・非新生児別）

	新生児（24 件）	非新生児（18 件）	全体（42 件）
正常範囲への到達時間（平均値 $\pm$ 標準偏差）	2.0 $\pm$ 1.4 日	3.1 $\pm$ 4.3 日	2.4 $\pm$ 3.0 日

#### ■ 年齢別（新生児 / 非新生児）における有害事象の発現状況

有害事象は新生児では高アンモニア血症発現 38 回中 15 回（39.5 %）、非新生児では高アンモニア血症発現 29 回中 13 回（44.8 %）認められた。副作用は、新生児では高アンモニア血症発現 38 回中 6 回（神経系障害、下痢、心雑音 / 貧血 / 黄疸、嘔吐 / 高熱 / 徐脈、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、肝酵素上昇）、非新生児では高アンモニア血症発現 29 回中 3 回（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、低カルシウム血症、下痢）が認められた。重篤な有害事象は、新生児では高アンモニア血症発現 38 回中 9 回、非新生児では高アンモニア血症発現 29 回中 4 回認められ、

## 臨床成績

新生児の4件（神経系障害、下痢、心停止、肝酵素上昇）及び非新生児の2件（呼吸不全／脳症）が副作用と判断された。以上より特定の事象が新生児で多く発現する傾向は認められなかった。

### 3. 副作用

#### 副作用の発現頻度

国内第Ⅲ相試験における副作用は4例中1例に発現した。発現した副作用は高揚状態であった。

2つの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6.25 % (5/80例) 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。

国内第Ⅲ相試験において認められた副作用一覧

		総数 (n=4)
副作用名		例数
合計		1
精神障害		1
	高揚状態	1

(MedDRA/J Ver.18.1による集計)

海外レトロスペクティブ研究において認められた副作用一覧

		総数 (n=57)	総数 (n=23)
副作用名		例数	
合計		1 (1.8%)	4 * 1 (17.4%)
精神障害		0	1
	異常行動	0	1
神経系障害		1	2
	神経系障害	1	0
	味覚異常	0	1
	精神運動亢進	0	1
皮膚及び皮下組織障害		0	1
	多汗症	0	1

\*1 「治療非遵守」1例を含む

(MedDRA/J Ver.18.1による集計)

## 薬物動態

1. 血漿中濃度<sup>2)</sup>

日本人の IVA、MMA 及び PA による高アンモニア血症患者（男性 4 例、6～16 歳）に、カーバグル® を反復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。

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) * 1
症例 1 IVA	118	58.8	投与 1 日目	924
			投与 4 日目	1850
症例 2 MMA	115	38.5	投与 1 日目	2680
			投与 3 日目	5350
症例 3 PA	103	32.6	投与 1 日目	1940
			投与 5 日目	2900
症例 4 PA	110	36.6	投与 1 日目	1380
			投与 5 日目	2880

IVA：イソ吉草酸血症、MMA：メチルマロン酸血症、PA：プロピオン酸血症

\*1 投与1日目における血漿中未変化体濃度はカーバグル® 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カーバグル® 投与約2～5時間後の範囲で測定された。

2. 薬物動態パラメータ（外国人データ）<sup>5)</sup>

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。

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ときの薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng・h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>d</sub> /F (L)	CL <sub>r</sub> (mL/min)
2708 ± 818	21126 ± 6580	3.00 [2.00, 4.00] * 1	6.00 ± 1.50 * 2	2783 ± 1107	295 ± 73

n=12、平均値 ± 標準偏差

\*1 中央値 [最小値, 最大値]

\*2 n=11

### 3. 代謝（外国人データ及び *in vitro*）<sup>6)、7)</sup>

外国人健康成人男性 3 例に <sup>14</sup>C 標識化したカルゲルミン酸 100 mg/kg を空腹時に単回経口投与したとき、主な代謝物は確認されなかった<sup>6)</sup>（外国人データ）。

カルゲルミン酸は 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<sup>7)</sup>（*in vitro* データ）。

### 4. 排泄（外国人データ）<sup>6)</sup>

外国人健康成人男性 3 例に <sup>14</sup>C 標識化したカルゲルミン酸 100 mg/kg を空腹時に単回経口投与したとき、大部分が未変化体として排泄され、投与 168 時間後までに投与量の約 8 % が尿中に、最大約 60 % が糞中に未変化体として排泄された。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。

## 5. 腎機能障害患者（外国人データ）<sup>8)</sup>

腎機能正常者（ $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）、軽度（ $60 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）、中等度（ $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）及び重度（ $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）の腎機能障害患者にカルグルミン酸 80 mg/kg 又は 40 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。

腎機能正常者及び腎機能障害患者にカルグルミン酸 80 mg/kg 又は 40 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

腎機能	正常	軽度	中等度	正常	重度
投与量	80 mg/kg			40 mg/kg	
被験者数	8	8	8	8	8
$t_{1/2\beta}$ (h)	$28.3 \pm 5.0$	$35.3 \pm 9.5$	$45.5 \pm 7.0$	$28.3 \pm 4.7$	$59.6 \pm 19.5$
$C_{\max}$ (ng/mL)	$2983 \pm 552$	$4310 \pm 1937$	$6129 \pm 1854$	$1890 \pm 901$	$8377 \pm 3815$
$\text{AUC}_{0-t}$ (ng · h/mL)	$28313 \pm 6204$	$39545 \pm 12109$	$79766 \pm 19708$	$20212 \pm 6186$	$143075 \pm 55910$
被験者数	7	6	8	8	7
$\text{CL}_r$ (L/h)	$16.41 \pm 3.85$	$16.36 \pm 3.70$	$9.53 \pm 2.49$	$19.32 \pm 3.76$	$3.45 \pm 1.12$

平均値 ± 標準偏差

### 6. 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。

### 7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈効能共通〉

7. 4 中等度以上の腎機能障害患者では、開始用量を減量すること。中等度（ $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）の腎機能障害患者では1日に体重 kg あたり 50 mg～125 mg、重度（ $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）の腎機能障害患者では1日に体重 kg あたり 15 mg～40 mg を目安に投与を開始することが望ましい。[9. 2. 1、16. 6. 1 参照]

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

#### 9. 2 腎機能障害患者

##### 9. 2. 1 中等度以上（ $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）の腎機能障害患者

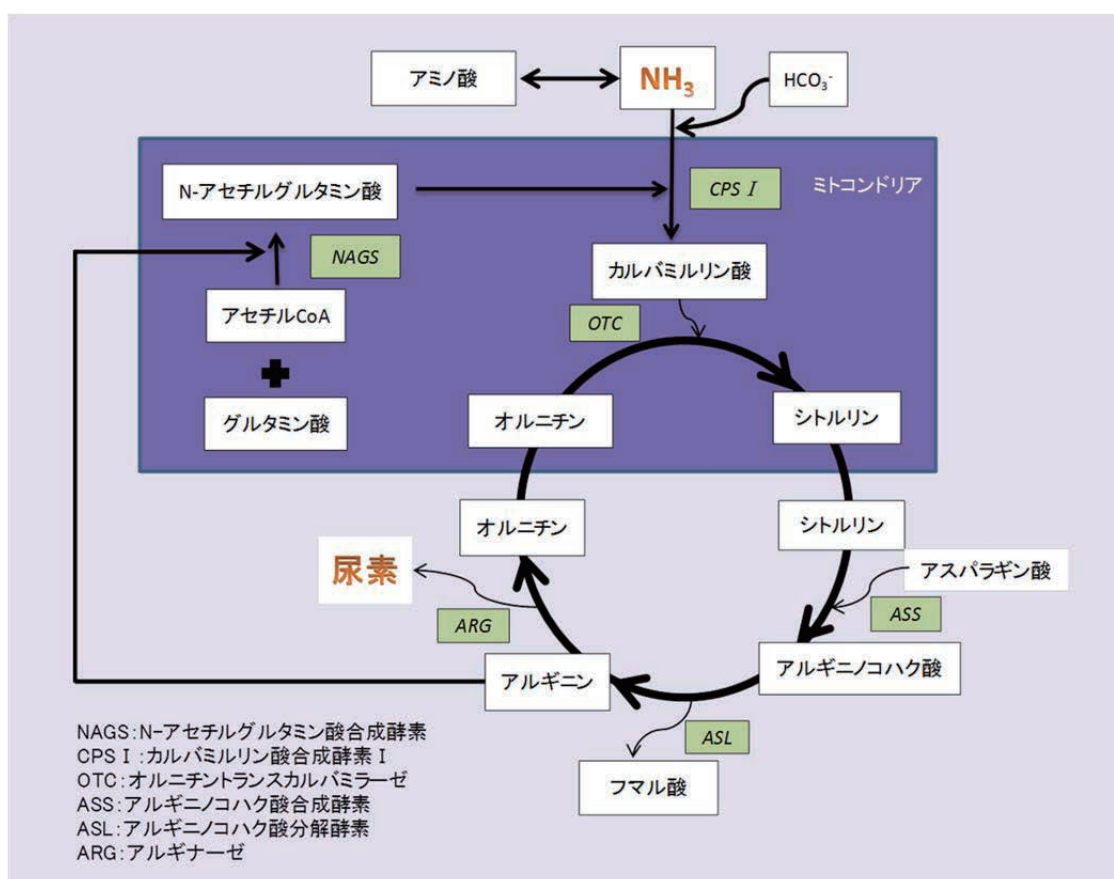
開始用量を減量すること。腎排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7. 4、16. 6. 1 参照]



## 1. 作用機序

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。

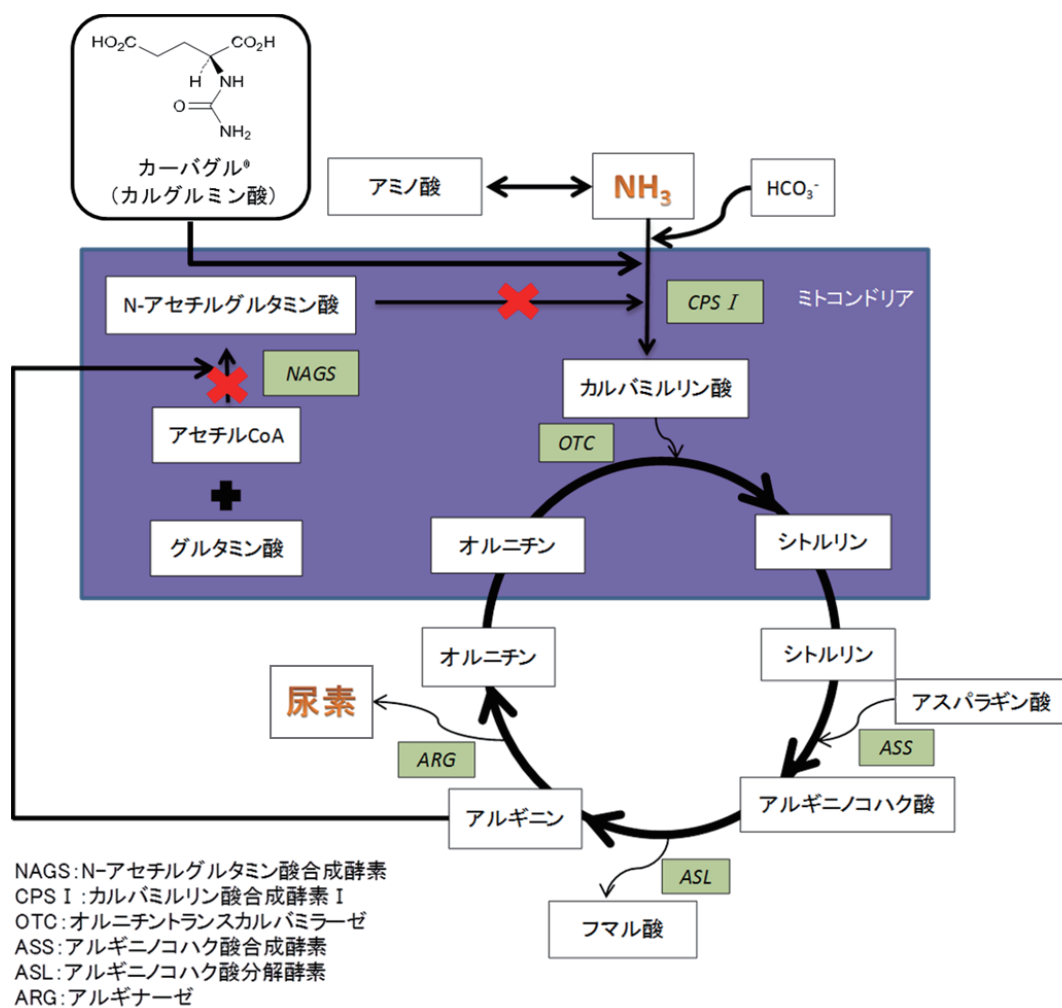
IVA、MMA 及び PA は、有機酸代謝異常症に分類されており、アミノ酸代謝経路の酵素欠損による常染色体劣性遺伝疾患である。蓄積した中間代謝物により NAGS が阻害（二次的 NAGS 欠損）されることにより、タンパク異化ストレスを契機に間欠的に高アンモニア血症を呈する。



尿素サイクル概念図



カーバグル®の有効成分であるカルゲルミン酸はNAGの構造類似体であり、NAGに代わってCPS Iを活性化し、尿素サイクルを回復させることにより血中アンモニア濃度を低下させる。



カーバグル®の作用機序

## 2. 効能又は効果を裏付ける薬理作用

### (1) ラット肝の CPS I を用いた *in vitro* 試験<sup>9)</sup>

ラット肝の CPS I 酵素を用いて試験を行った結果、カルグルミン酸は NAG と同様に CPS I を活性化し、50 %有効濃度（平均値±標準誤差）は  $1.18 \pm 0.06 \sim 1.67 \pm 0.11$  mM であった。NAG の 50 %有効濃度は  $0.097 \pm 0.013 \sim 0.11 \pm 0.01$  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) NAGS 欠損 (Nags<sup>-/-</sup>) モデルマウスを用いた試験<sup>10)</sup>

生化学的処置により生存した成熟期（雌雄 6 週齢）Nags<sup>-/-</sup>モデルマウス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、マウスに溶媒対照（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 日の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<sup>+/+</sup>マウス、Nags<sup>+/-</sup>マウス、カルグルミン酸処置 Nags<sup>-/-</sup>マウス及びカルグルミン酸+L-シトルリン処置 Nags<sup>-/-</sup>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<sup>-/-</sup>マウスは血漿中アンモニア濃度が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。

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 1. 安全性薬理試験

### 安全性薬理試験（ラット、ビーグル犬）<sup>11)</sup>

	動物	投与経路	投与量	結果
中枢神経系	ラット	経口	0, 250, 500, 1000 (mg/kg)	影響なし
心血管系	ビーグル犬	経口	0, 250, 500, 1000 (mg/kg)	250 mg/kg 群で心拍数の有意な減少を認め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	<i>in vitro</i>	0, 0.1, 1, 10, 100 (μmol/L)	影響なし
呼吸器系	ラット	経口	0, 250, 500, 1000 (mg/kg)	影響なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験（ラット）<sup>12)</sup>

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 * 1	> 238.6

\*1 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（新生児ラット及び幼若ラット）<sup>13)</sup>

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	2000 mg/kg 群：全例が死亡 1000 mg/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	1000 mg/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

## 安全性薬理試験及び毒性試験

### (3) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）<sup>14)</sup>

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
雄受胎能及び 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

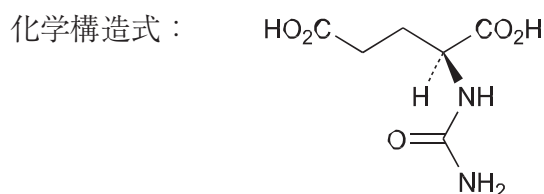
#### 1) 遺伝毒性試験（*in vitro*、ラット）<sup>15)</sup>

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 週間投与時の骨髓を用いて実施）では陰性を示した。

#### 2) がん原性試験（ラット）<sup>1)</sup>

ラットを用いた 2 年間反復経口投与がん原性試験では、カルグルミン酸は、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が認められるとともに、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。

## 有効成分に関する理化学的知見



一般的名称：カルグルミン酸(Carglumic Acid) [JAN]

化学名：(2S)-2-(Carbamoylamino)pentanedioic acid (IUPAC)

分子式：C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

分子量：190.15

融 点：159～163 °C

性 状：白色の粉末又は無色の結晶である。本品は水にやや溶けにくく、有機溶媒にほとんど溶けない。

## 製剤学的事項

### ■ 製剤の安定性

#### 長期保存試験

保存条件	保存形態	保存期間	結果
5 °C	ポリエチレン製ボトル（ポリプロピレン製キャップ、乾燥剤入り）	36ヵ月	変化なし

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

#### 開封時保存試験

保存条件	保存形態	保存期間	結果
30 °C 75 %RH (1 日 3 回、開封・密閉を繰り返す)	ポリエチレン製ボトル (ポリプロピレン製キャップ、乾燥剤入り)	3ヵ月	変化なし

試験項目：含量、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性

## 取扱い上の注意

**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）

**貯 法：**2～8℃保存

**有効期間：**36 箇月

## 包装

**カーバグル® 分散錠 200 mg 5 錠入り（バラ錠）**

（ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン、乾燥剤入り）

**カーバグル® 分散錠 200 mg 60 錠入り（バラ錠）**

（ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン、乾燥剤入り）

## 関連情報

**承認番号** : 22800AMX00708000

**承認年月** : 2016 年 9 月

**薬価基準収載年月** : 2016 年 11 月

**販売開始年月** : 2016 年 12 月

**承認条件** : 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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。

**再審査期間** : 10 年（2016 年 9 月 28 日～2026 年 9 月 27 日）

## 主要文献

- 1) 社内資料：がん原性試験（外国）
- 2) 社内資料：第Ⅲ相試験（国内）〔承認時評価資料〕
- 3) 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）〔承認時評価資料〕
- 4) 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）〔承認時評価資料〕
- 5) 社内資料：薬物動態試験（外国）
- 6) 社内資料：マスバランス試験（外国）
- 7) 社内資料：薬物相互作用試験
- 8) 社内資料：薬物動態試験（外国）（RCD-P0-027）
- 9) Vicente Rubio, FUNDACION VALENCLANA DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS report 1998
- 10) Emilee Senkevitch et al., : Molecular Genetics and metabolism 106, 106-168, 2012
- 11) 社内資料：安全性薬理試験（外国）
- 12) 社内資料：単回投与毒性試験（外国）
- 13) 社内資料：反復投与毒性試験（外国）
- 14) 社内資料：生殖発生毒性試験（外国）
- 15) 社内資料：遺伝毒性試験（外国）

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）

製造販売元： レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社  
〒107-0052 東京都港区赤坂 4-8-18

文献請求先及び問い合わせ先：  
レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社  
コンタクトセンター  
電話：0120-108-100  
受付時間 9：00-17：00（土日祝日、当社休日を除く）



製造販売元  
レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社  
東京都港区赤坂4-8-18

文献請求先及び問い合わせ先  
レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社  
コンタクトセンター  
TEL：0120-108-100  
受付時間 9：00-17：00（土日祝日、当社休日を除く）