

日本標準商品分類番号

873999

医薬品リスク管理計画
(RMP)

適正使用ガイド

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。－

高アンモニア血症治療剤

薬価基準収載

カーバグル®分散錠 200mg

＜カルグルミン酸製剤＞

Carbaglu®

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

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



RECORDATI
RARE DISEASES

レコルダティ・レア・ディーズ・ジャパン株式会社

目次

<略語一覧>	2
適正使用に関するお願い	3
1. 対象となる疾患について	4
1.1 NAGS と尿素サイクル	4
1.2 NAGS 欠損症、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	5
2. カーバグル [®] 投与における留意点	6
2.1 投与患者の選択	7
2.2 投与方法	8
2.3 薬剤交付時の注意	9
2.4 投与時・投与中の注意	10
2.5 安全性の情報	11
3. 臨床試験の成績	13
3.1 本邦で実施した臨床試験の成績	13
3.2 海外レトロスペクティブ研究の成績	14
<文献>	16

<略語一覧>

NAG	: N-アセチルグルタミン酸
NAGS	: N-アセチルグルタミン酸合成酵素
CPS I	: カルバミルリン酸合成酵素 I
OTC	: オルニチントランスカルバミラーゼ
ASS	: アルギニノコハク酸合成酵素
ASL	: アルギニノコハク酸分解酵素
ARG	: アルギナーゼ

適正使用に関するお願い

本剤をご使用いただく前に、必ず最新の添付文書及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

本剤の有効成分であるカルグルミン酸は、N-アセチルグルタミン酸（NAG）の構造類似体です。NAG に代わって尿素サイクルにおけるカルバミルリン酸合成酵素 I（CPS I）を活性化することにより尿素生成を回復させることの出来る N-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）欠損症及び二次的 NAGS 欠損の発症機序に特化した、唯一の高アンモニア血症治療薬です。

海外では、2003 年に欧州において、NAGS 欠損症による高アンモニア血症に対する治療薬として European Medicines Agency（EMA）の承認が得られました。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 Food and Drug Administration（FDA）に申請、2010 年に「NAGS 欠損症による急性高アンモニア血症及び NAGS 欠損症による慢性高アンモニア血症に対する治療薬」として承認されました。さらに、欧州において本剤を投与した全てのイソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症患者 57 例に対するレトロスペクティブ研究により、2011 年に新たな適応症として「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」が追加されました。

本邦においては、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」の第 1 回開発要望募集で、「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ました。また、第 2 回開発要望募集において「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、それぞれ採択されました。

これに対し、国内第Ⅲ相試験を実施し、高アンモニア血症の治療剤として申請を行い、2016 年 9 月に承認されました。

本書では、本剤をより適切に使用いただくために、対象患者の選択、本剤投与時の注意事項、発現のおそれのある注意すべき有害事象（心臓弁膜症、血栓症等）とその対策などについて解説しました。また、NAGS 欠損症、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について、基本的事項及び本剤を含む治療方法についても記載しました。

本剤が、NAGS 欠損症、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の一般臨床に活用されるとともに、本書が本剤の適正な使用に役立つことを期待しております。

1. 対象となる疾患について

1.1 NAGS と尿素サイクル

体内に取り込まれた窒素含有生体物質、とりわけアミノ酸は、異化の過程で生体内有害物質であるアンモニアを発生させます。このアンモニアを体外に排泄する仕組みとして生体内に尿素サイクルを有し、アンモニアはミトコンドリア内でカルバミルリン酸に変換されます。次にオルニチンとの化学反応でシトルリンに変換され、このシトルリンがミトコンドリアから細胞質に移動し、アルギニノコハク酸、アルギニンを経てオルニチンに変換される際に尿素が生成されます。このように、有害物質であるアンモニアは、尿素に変換されて体外へ排出されます。

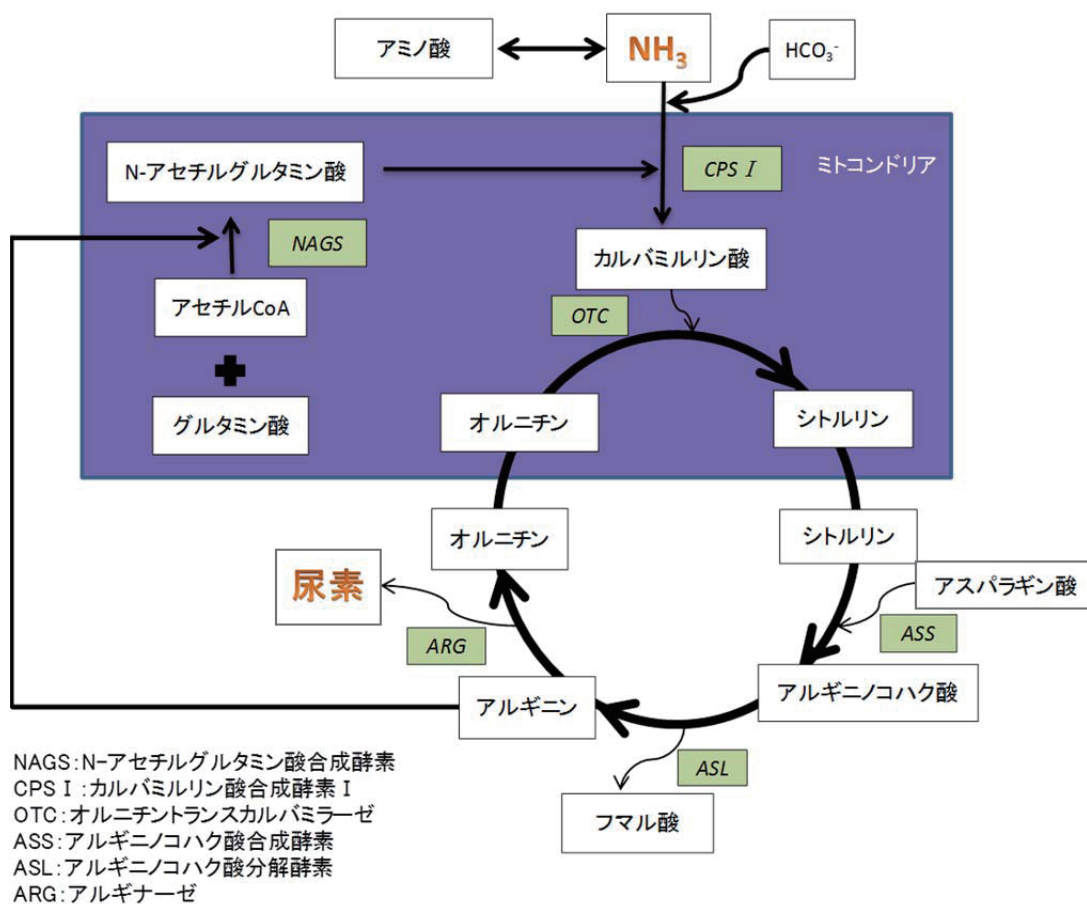


図-1 肝細胞における尿素サイクル

アンモニアを尿素サイクルに取り込む第一段階で働くカルバミルリン酸を合成するカルバミルリン酸合成酵素 I（以下、CPS I）の活性化には、N-アセチルグルタミン酸（以下、NAG）が必要です。このNAGは、アセチル-CoAとグルタミン酸からN-アセチルグルタミン酸合成酵素（以下、NAGS）によって合成されます。疾患によりNAGSの働きが弱まると、NAGの生成量が低下し、このNAGの生成低下はCPS Iの活性低下をもたらします。

その結果として、アンモニアからカルバミルリン酸への変換がうまくいかないことにより体内のアンモニア濃度が上昇します。

1.2 NAGS 欠損症、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

NAGS 欠損症は、常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性酵素欠損症です。NAGS 欠損症では、尿素サイクル（図-1 参照）の最初のステップを担う CPS I を活性化するのに必要な NAG を合成することが出来ないため、尿素サイクルが活性化されません。その結果、アンモニアの過剰な蓄積により高アンモニア血症を発症します。また、イソ吉草酸血症、メルチマロン酸血症及びプロピオン酸血症を含む一部の有機酸代謝異常症においても、中間代謝物である有機酸が NAGS 活性を拮抗阻害し、NAG の生成が低下します。その結果、同様に高アンモニア血症を発症します（二次的 NAGS 欠損）。

カーバグル®分散錠 200 mg（以下、カーバグル®）の有効成分であるカルグルミン酸は、NAG の構造類似体です。NAG に代わって CPS I を活性化することにより尿素生成を回復させる、NAGS 欠損症及び二次的 NAGS 欠損の発症機序に特化した、唯一の高アンモニア血症治療薬です（図-2 参照）。

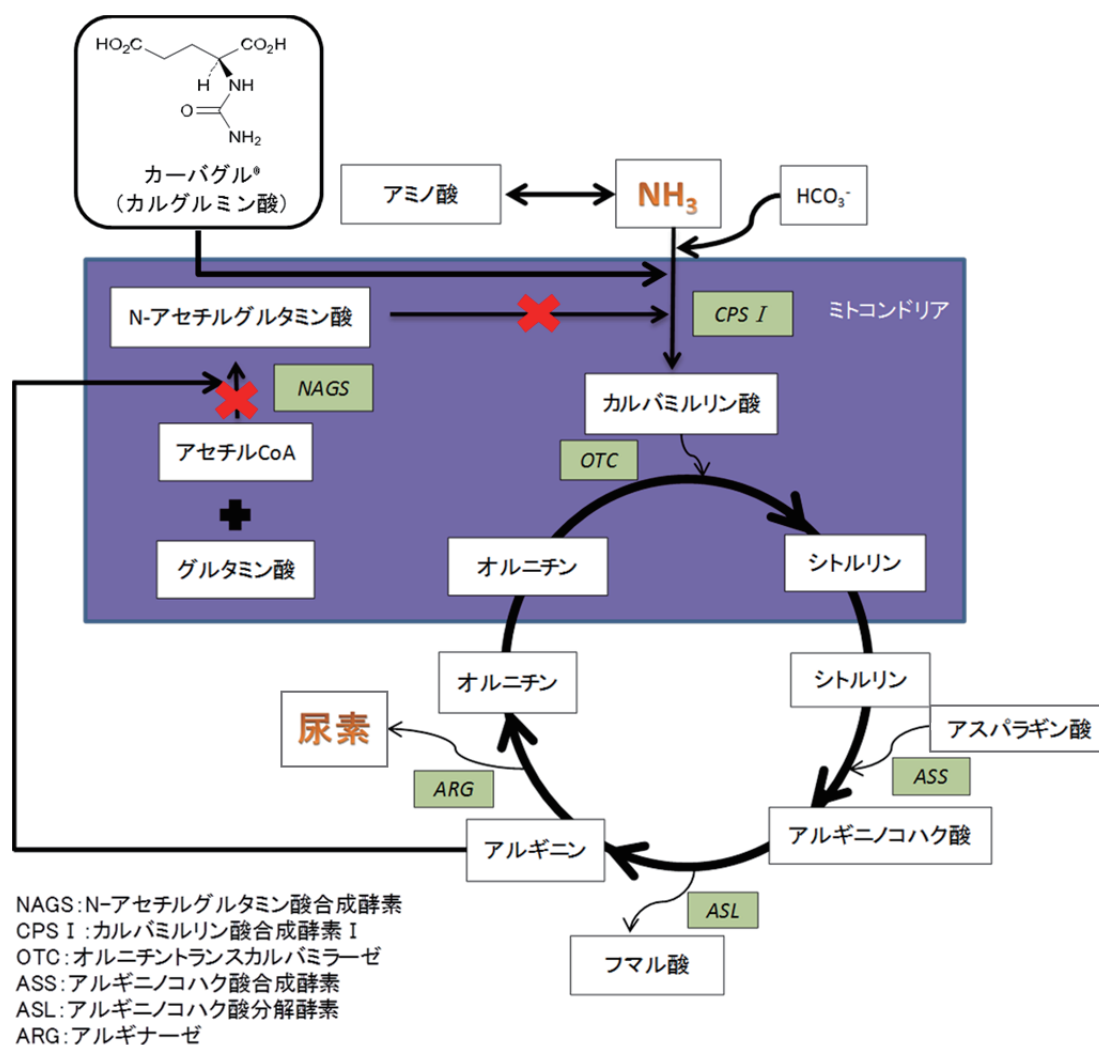


図-2 カーバグル®の作用機序

2. カーバグル[®]投与における留意点

カーバグル[®]の投与における留意点をまとめました。カーバグル[®]の投与にあたっては、以下の投与スケジュールに沿って、各時点における留意事項を確認してください。

投与前	【投与患者の選択】 ⇒ p.7 参照 ・効能又は効果 ・禁忌 ・妊婦 ・授乳婦 【投与方法】 ⇒ p.8 参照 ・用法及び用量 ・食前投与 ・腎機能障害患者
投与時・投与中	【薬剤交付時の注意】 ⇒ p.9 参照 ・薬剤交付時 (1) 服用時 (2) 保存時 【投与時・投与中の注意】 ⇒ p.10 参照 ・食事療法 ・モニタリング ・継続投与 ・増悪期の対応 ・注意すべき副作用等

2.1 投与患者の選択

【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

【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

【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。

【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。

2.2 投与方法

【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。

＜用法及び用量を設定するにあたり＞

目標とする用量 (mg/kg/日) に患者の体重を乗じた総投与量が、100 mg（必要に応じて 50 mg）単位できりのよい値になるように端数を丸めて、1日量（実投与量）を調整してください。その際、1錠（200 mg）、半錠（100 mg）、必要に応じて 1/4 分割錠（50 mg）を用いて、1回投与量の調整を行ってください。

なお、毎日体重による補正を行った上で投与量を調整する必要はありません。患者の状況を踏まえ、投与量を決めてください。

処方

体重別 1 日投与量と投与回数に応じた 1 回投与量の例示を、p.13～15 に示しますので、患者の病状や生活習慣等を考慮した上で、適宜増減し投与してください。
（あくまでも例示ですので、この通りに 1 回投与量を設定する必要はありません。）

【食前投与】

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。

食事の摂取によって、アンモニア発生源である窒素含有成分が体内に取り込まれ、体内のアンモニア濃度が上昇する可能性があるため、本剤は可能な限り食前に投与するよう指導してください。

【腎機能障害患者】

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。

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ため、中等度以上（ $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）の腎機能障害患者に投与する場合には開始用量を減量してください。

2.3 薬剤交付時の注意

薬剤交付時

- 患者に薬剤を交付する場合は、カーバグル®の外箱等で光を避けた状態で、ボトルごと交付してください。
- 開封後 3ヵ月を目安に飲み終えるように、5 錠入りボトルと 60 錠入りボトルを組み合わせで交付してください。
(参考) 開封後の安定性：30 ℃以下で 3ヵ月安定
- 分割が必要な投与量の場合であっても、薬剤を分割して交付しないでください。
- 患者に薬剤を交付する際には、以下の（１）服用時、（２）保存時の注意事項について十分に指導してください。

（１）服用時

- カーバグル®は、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してください。
- 分散させる際は、水以外の液体は使用しないでください。
- コップや経口用シリンジ等の容器にカーバグル®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ください。
- 経口投与が困難な場合は、経鼻胃管等による投与も考慮してください。
- 作り置きをしないで、分散後は速やかに服用してください。
- カーバグル®は完全には水に溶けないため、薬剤が容器に残った場合は、再度水に分散させて服用してください。経鼻胃管等の場合は再度水で流して投与してください。

（２）保存時

- 開封前は、2～8 ℃の冷蔵保存をしてください。
- 開封時は、室温に戻してから使用してください。
！冷蔵庫から取り出し直ぐに開封すると、吸湿の原因となります！
- 開封後はボトルの蓋をしっかりと閉め、湿気を避けて 30 ℃以下の室温で保存してください。
- 未使用の錠剤及び分割して残った分割錠は、ボトルの中で保存してください。
- 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してください。
- 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取り出して使用してください。

2.4 投与時・投与中の注意

(1) 食事療法

カーバグル®を投与する際は、食事について十分な療法を行った上で投与してください。

(2) モニタリング

カーバグル®の投与量の決定は、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決定しますので、投与開始時も含め投与中も定期的に検査を実施し、患者の状態に応じて投与量を決定してください。

(3) 継続投与

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の場合、高アンモニア血症が間欠的に生じることから、患者の病態に応じて継続投与の必要性を検討してください。この場合、投与中の定期的な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て検討してください。

(4) 増悪期の対応

カーバグル®投与中に、風邪、過激な運動、食事、便秘等により高アンモニア血症が悪化した場合は、適宜増量してください。また、高アンモニア血症が急性的に増悪した場合は、他の治療法も検討してください。

(5) 注意すべき副作用等

(副作用等安全性の情報の詳細は、p.11 をご参照ください。)

【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ってください。

「高揚状態」：国内第Ⅲ相試験にて発現が認められています。

「神経系障害」「味覚障害」「多汗症」：海外の2つのレトロスペクティブ研究にて発現が認められています。

【過量投与】

外国で、カルグルミン酸 650 mg/kg/日で治療された患者 1 例に対し、交感神経作用様の症状が発現したという報告があります。

過量投与とならないよう十分に注意してください。

【弁粘液腫様変化及び僧帽弁血栓症】

ラット 2 年間の反復投与がん原性試験において、非腫瘍性病変として心臓に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が認められています。

本剤投与中には心雑音等を定期的に確認し、異常が認められた場合には適切な検査を実施してください。

2.5 安全性の情報

(1) 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。

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 ^{注)}		
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。

(2) 過量投与

外国で、カルグルミン酸 650 mg/kg/日で治療された患者 1 例に対し、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、落ち着きのなさ）が発現し、カルグルミン酸の減量により回復したという報告があります。

(3) 弁粘液腫様変化及び僧帽弁血栓症

ラット2年間の反復投与がん原性試験¹⁾において、非腫瘍性病変として心臓に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が認められています。

NAGS 欠損症患者を対象とした海外レトロスペクティブ研究（23 例、投与期間平均 7.9 年（最大 20.8 年））においては、心臓の弁膜症や血栓症の報告はなされておられません。

<ラット2年間の反復投与がん原性試験結果>

弁粘液腫様変化の増加率

	雄	雌
対照群	56% (28/50)	54% (27/50)
100 mg/kg/日	66% (33/50)	62% (31/50)
300 mg/kg/日	68% (34/50)	44% (22/50)
1000 mg/kg/日	68% (34/50)	74% (37/50)

これらの弁粘液腫は、主に僧帽弁に認められました。

僧帽弁血栓症の発生率

	雄	雌
対照群	-	-
100 mg/kg/日	12% (6/50)	4% (2/50)
300 mg/kg/日	16% (8/50)	4% (2/50)
1000 mg/kg/日	24% (12/50)	16% (8/50)

- 本剤投与中には心雑音等を定期的に確認し、異常が認められた場合には適切な検査を実施してください。

3. 臨床試験の成績

3.1 本邦で実施した臨床試験の成績

国内の第Ⅲ相試験²⁾として、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（男性4例、6～16歳）にカルグルミン酸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した。評価期間は原則として5日間としましたが、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週間としました。

日本人患者における血中アンモニア濃度

病型	イソ吉草酸血症	メチルマロン酸血症	プロピオン酸血症	プロピオン酸血症
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)				
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) カルグルミン酸初回投与約2時間後に測定された。

(*2) カルグルミン酸投与約2～5時間後の範囲で測定された。

3.2 海外レトロスペクティブ研究の成績

(1) 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レトロスペクティブ研究

外国人患者 57 例（男性 27 例、女性 30 例）を対象としたレトロスペクティブ研究³⁾において、有効性評価対象であるイソ吉草酸血症 5 例、メチルマロン酸血症 24 例、プロピオン酸血症 27 例に発症したエピソード数計 67 回の血中アンモニア濃度は、評価期間である 15 日目までに著明に減少しました。カルグルミン酸投与開始時における新生児は 37 例、年齢（中央値 [最小値, 最大値]、以下同様）は 0 [0, 265] カ月、体重は 3.3 [1.9, 75.3] kg でした。

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患者の血中アンモニア濃度が 108 µg/dL (60 µmol/L) 以下に到達するまでの時間（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 1.9±1.5 日、3.0±4.2 日及び 2.3±1.5 日であり、全体では 2.4±3.0 日でした。

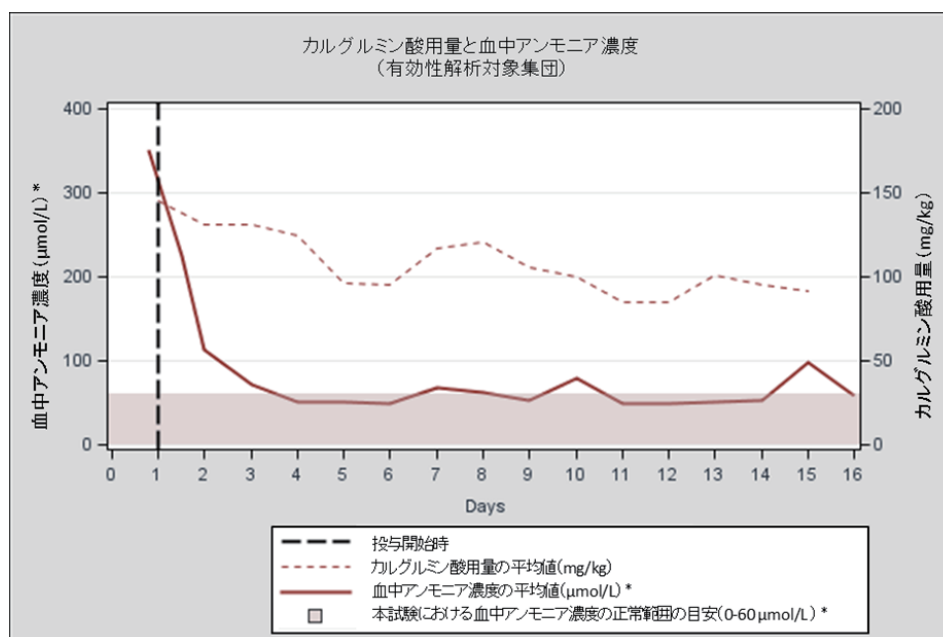
高アンモニア血症発現毎の 1 日用量及び血中アンモニア濃度の推移（全体^(*)）

	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

(*) メチルマロン酸血症と誤診断された 1 例を含む

16 日間を超えて継続投与されたケースが、67 回の高アンモニア血症エピソード中、3 回ありました。



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

カルグルミン酸用量と血中アンモニア濃度

(2) NAGS 欠損症患者を対象としたレトロスペクティブ研究

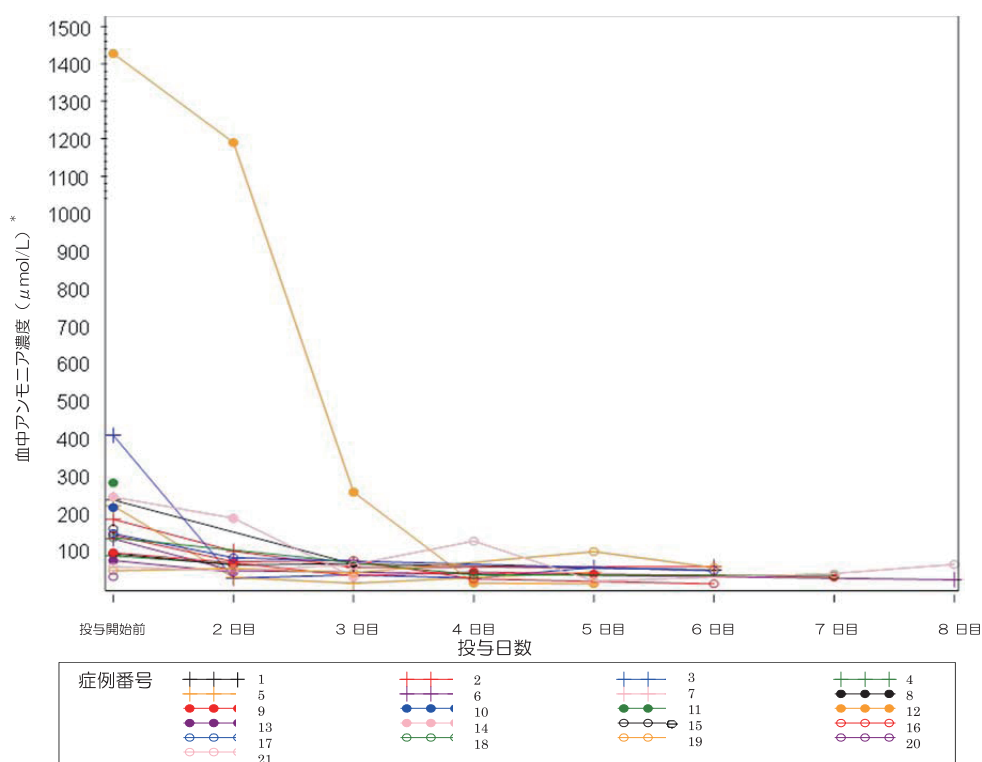
外国人患者 23 例（男児 14 例、女児 9 例）を対象としたレトロスペクティブ研究⁴⁾において、カルグルミン酸投与開始時において新生児は 9 例、2～11 ヶ月齢は 9 例、1～13 歳は 5 例、体重（中央値 [最小値, 最大値]、以下同様）は 5.3 [2.6, 43.0] kg でした。1 日用量、血中アンモニア濃度の推移は下表のとおりであり、最終評価時におけるカルグルミン酸の投与期間は 95.1 [7.4, 248.5] ヶ月でした。

1 日用量及び血中アンモニア濃度の推移

	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]

個別症例の血中アンモニア濃度の推移を下図に示します。



* μmol/L は国際単位 [換算式: $A(\mu\text{g/dL}) = 1.8 \times B(\mu\text{mol/L})$]

個別症例の血中アンモニア濃度の推移

<文献>

- 1) 社内資料：がん原性試験
- 2) 社内資料：第Ⅲ相臨床試験（国内）
- 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）
- 4) 社内資料：レトロスペクティブ研究（外国：NAGS 欠損症）

日本標準商品分類番号	873999
承認番号	22800AMX00708
承認年月	2016年 9 月
薬価基準収載	2016年11月
販売開始	2016年12月
国際誕生	2003年 1 月

カーバグル®分散錠 200mg

CARBAGLU® dispersible tablets

貯法：2～8℃保存 有効期間：36箇月

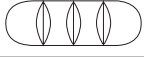
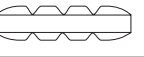
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カーバグル分散錠200mg
有効成分	1錠中 カルゲルミン酸 200mg
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

3.2 製剤の性状

販売名	カーバグル分散錠200mg		
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18.0mm 短径約 6.0mm	質量約500mg	厚さ約4.6mm
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

〈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50mg～125mg、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15mg～40mgを目安に投与を開始することが望ましい。
- 〈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。

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（ $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）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。

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 ^{注)}		
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25mL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250mg/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、血拴に起因する腎梗塞が認められたとの報告がある。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 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。

22. 包装

5錠、60錠

〔バラ、乾燥剤入りポリプロピレン製キャップ並びにポリエチレン製ボトル〕



【文献請求先・お問い合わせ先】

TEL 03-4510-2922

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