

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。 —

薬価基準収載

高アンモニア血症治療剤

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

【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

監修

仙台市立病院副院長・小児科部長
東北大学医学部臨床教授

大 浦 敏 博 先生



RECORDATI
RARE DISEASES JAPAN

レコルダティ・レア・ディシーズ・ジャパン株式会社

目次

<略語一覧>	1
適正使用に関するお願い	2
1. 対象となる疾患について	3
1.1 NAGS と尿素サイクル	3
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	4
1.3 診療ガイドライン	5
1.4 急性期治療、慢性期治療	6
2. カーバグル®投与における留意点	7
2.1 投与患者の選択	8
2.2 投与方法	9
2.3 薬剤交付時の注意	10
2.4 投与時・投与中の注意	11
2.5 安全性の情報	12
3. 臨床試験の成績	14
3.1 本邦で実施した臨床試験の成績	14
3.2 海外レトロスペクティブ研究の成績	15
<参考>	17
<文献>	19

<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この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(CPSⅠ)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欠損症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相臨床試験を実施し、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。

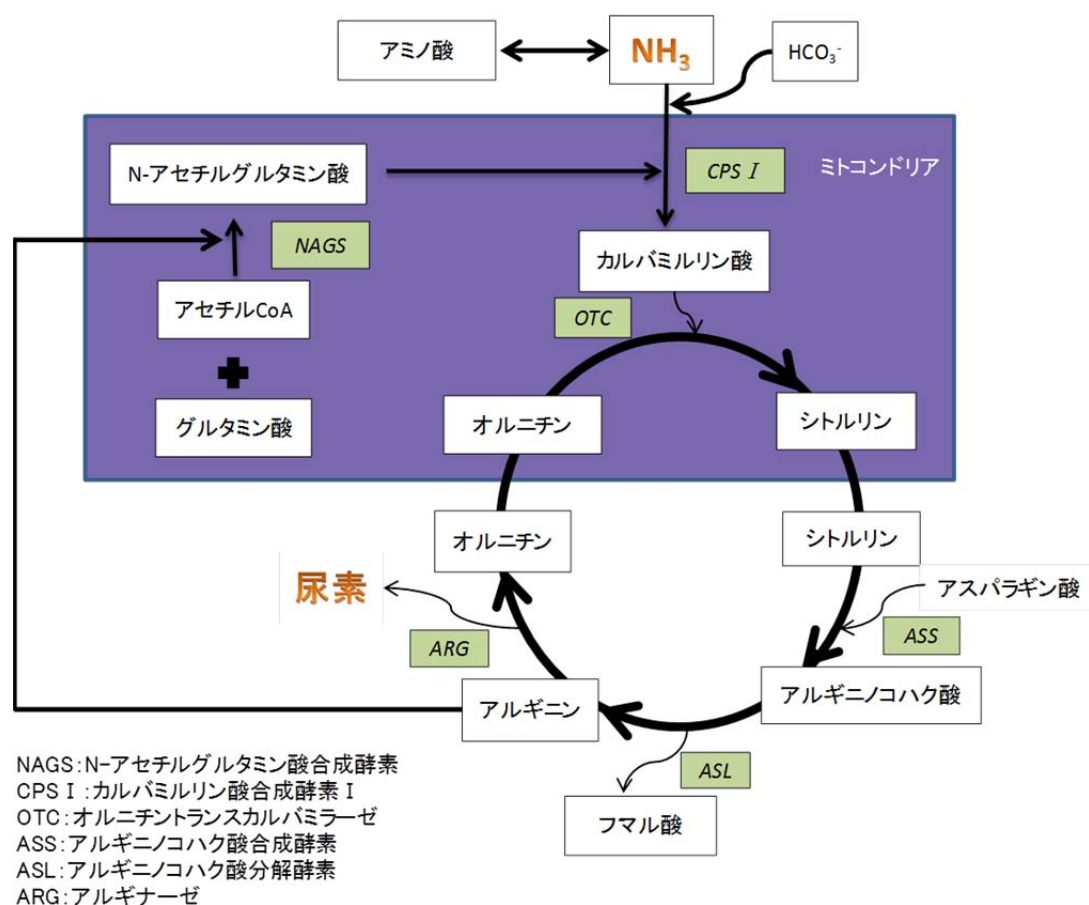


図-1 肝細胞における尿素サイクル

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 とする）の活性化には、N-アセチルグルタミン酸（以下、NAG とする）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 とする）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、メチル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 欠損症）。

カーバグル®分散錠 200mg（以下、カーバグル®とする）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 欠損症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）

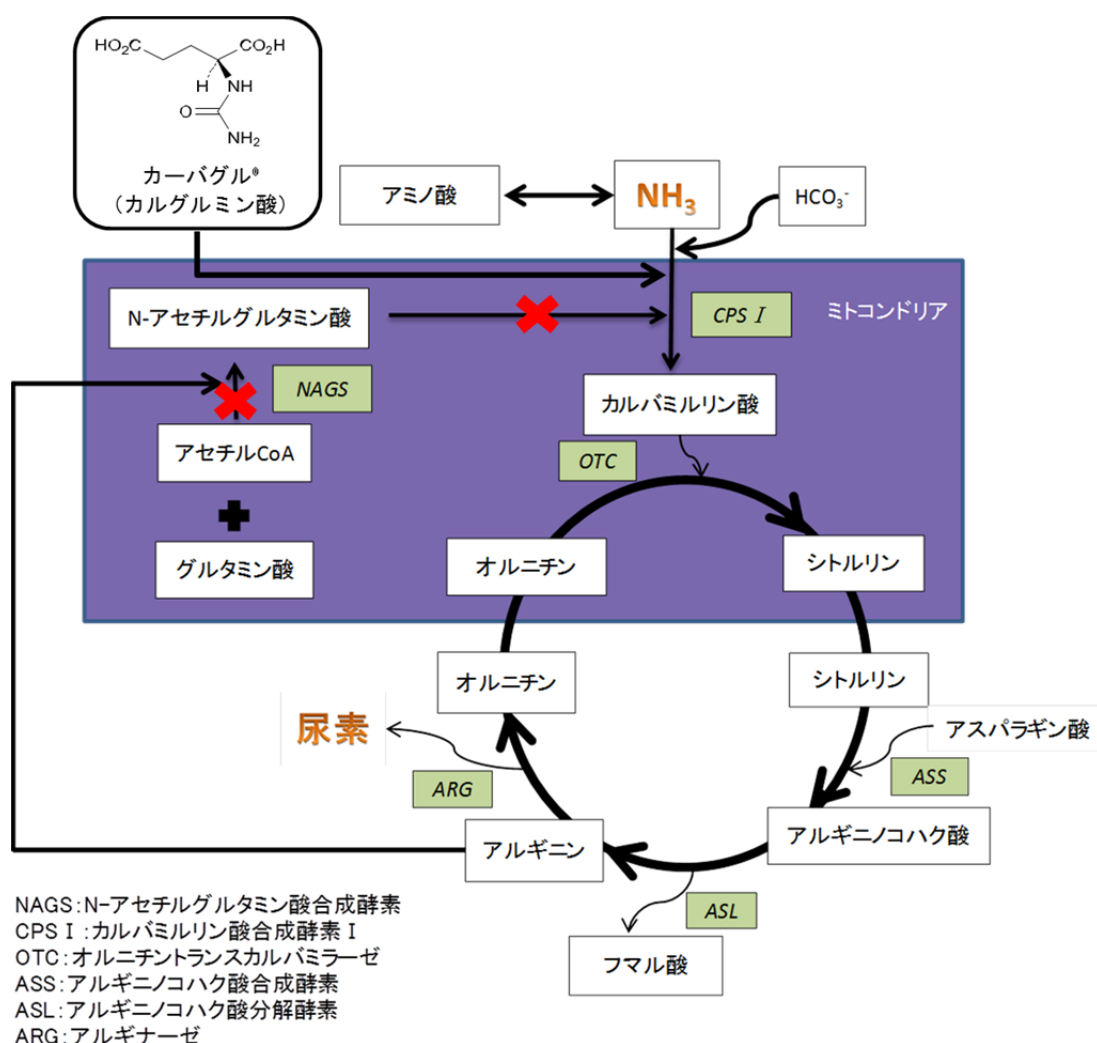


図-2 カーバグル®の作用機序

1.3 診療ガイドライン

NAGS 欠損症を含む尿素サイクル異常症、イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症の診療ガイドラインは、日本先天代謝異常学会の診断基準・診療ガイドライン委員会（委員長：深尾敏幸先生）が中心となって、2015 年 11 月に発刊された「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン（診断と治療社）」に示されています。

この中で、NAGS 欠損症を含む尿素サイクル異常症の治療は、急性期と慢性期に分けられ、「急性増悪の発症を可能な限り抑制し、発症しても速やかに改善させ、長期に渡り血中アンモニア値を正常に保ち、患者の良好な成長発達を目標」とするとの基本方針が述べられています。

また、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を含む有機酸代謝異常症においても、ケトアシドーシスや高アンモニア血症発作を可能な限り予防することが長期予後の改善において重要と述べられています。

1.4 急性期治療、慢性期治療

NAGS 欠損症を含む尿素サイクル異常症、イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及び、プロピオン酸血症の治療の概略

(1) 急性期治療

新生児期・乳児期発症例や経過中に急に悪化した時で、症状が激しく生命にかかわる様な時期を急性期と呼びます。急性期高アンモニア血症の治療の概略を以下に示します。

- 1) 高張糖液（グルコース）の補液
エネルギー補給、異化作用の抑制を目的とします。
- 2) カーバグル[®]投与、アルギニン静注
確定診断前の高アンモニア血症に対する治療法です。
なお、1)、2)でアンモニア値が低下しない場合は、3)、4)の治療法を検討してください。
- 3) 安息香酸ナトリウム注射液^{*1)}（試薬）、フェニル酪酸ナトリウム（ブフェニール[®]）の投与
尿素サイクル異常症が疑われる場合に用います。高アンモニア血症に加え、アニオンギャップ正常で低血糖がない場合は尿素サイクル異常症を疑います。
*1) 安息香酸ナトリウム注射液は各医療機関の倫理委員会の審査を受けた上で、院内製剤として調剤します。
- 4) 代謝性アシドーシスの補正、カルニチン静注、B1、B2、C、B12、ビオチン等のビタミン剤投与
有機酸代謝異常症が疑われる場合に行います。高アンモニア血症に加え、アニオンギャップの増大、代謝性アシドーシスを認めた場合、有機酸代謝異常症を疑います。
- 5) 血液浄化療法
前述の 1)～4)の治療を 2～3 時間行っても高アンモニア血症や代謝性アシドーシスが改善しない場合、血液浄化療法を実施する必要があります。

(2) 慢性期治療

高アンモニア血症が改善し、状態が落ち着いている時期を慢性期と呼びます。慢性期の治療は食事療法による栄養管理と薬物療法です。以下に薬物療法の概略を示します。

- 1) 尿素サイクル異常症に対する治療
フェニル酪酸ナトリウム（ブフェニール[®]）の投与やアルギニン（ASS 欠損症、ASL 欠損症）、シトルリン^{*2)}（OTC 欠損症、CPS I 欠損症）の投与が行われます。
NAGS 欠損症の場合はカーバグル[®]の継続的投与のみで血中アンモニアが良好にコントロールされることが期待されます。
*2) シトルリンはサプリメント又は食品として購入します。
- 2) 有機酸代謝異常症（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）に対する治療
カルニチン、ビタミン、メトロニダゾールの投与が行われます。
 - ① 高アンモニア血症が急性増悪した場合：
高張糖液によるエネルギー補給、カルニチン静注に加えカーバグル[®]の短期投与を考慮します。
 - ② 持続的もしくは間欠的に高アンモニア血症が続く場合：
カーバグル[®]を中止すると、持続的または間欠的に高アンモニア血症を発症する場合は、カーバグル[®]の継続投与を検討してください。
- 3) 肝移植
内科的治療でコントロール不良の場合、特に OTC 欠損症、CPS I 欠損症では高い治療効果が期待できます。有機酸代謝異常症の場合は、肝移植をしても代謝が完全に是正されませんので、慎重に判断する必要があります。

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. 8 ・ 効能・効果 ・ 投与禁忌の患者 ・ 妊婦、授乳中の患者 【投与方法】 ⇒ p. 9 ・ 用法・用量 ・ 食前投与
投与時・投与中	【薬剤交付時の注意】 ⇒ p.10 ・ 薬剤交付時 ・ 服用時 ・ 保存時 【投与時・投与中の注意】 ⇒ p.11 ・ 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・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

【投与禁忌の患者（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、授乳中の患者】

- 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のみ使用すること。
- 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。〕

2.2 投与方法

【用法・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・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。また、体重の増加に伴う増量も、必ずしも必要ではありません。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.17～18 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。

2.3 薬剤交付時の注意

(1) 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 1 ヶ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て交付してください。
(参考) 開封後の安定性：30℃以下で 1 ヶ月安定
- 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(2)服用時、(3)保存時の注意事項について十分に指導してください。

(2) 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。

(3) 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.12 をご覧ください。)

【副作用】

「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」「味覚異常」「多汗症」：海外レトロスペクティブ研究にて発現が認められています。

副作用発現時には、必要に応じて投与を中止する等、適切な処置をお願いします。

【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

国内の第Ⅲ相試験における副作用の発現率は、25.0%（1/4例）でした。発現した副作用は「高揚状態」でした。

また、海外におけるレトロスペクティブ研究において、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。

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。

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。

(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いません。

＜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	10% (5/50)	4% (2/50)
300 mg/kg/日	12% (6/50)	4% (2/50)
1000 mg/kg/日	20% (10/50)	14% (7/50)

● 心臓の弁膜症や血栓症の早期検出につきましては、p.11 をご参照ください。

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) NAGS 欠損症患者を対象としたレトロスペクティブ研究

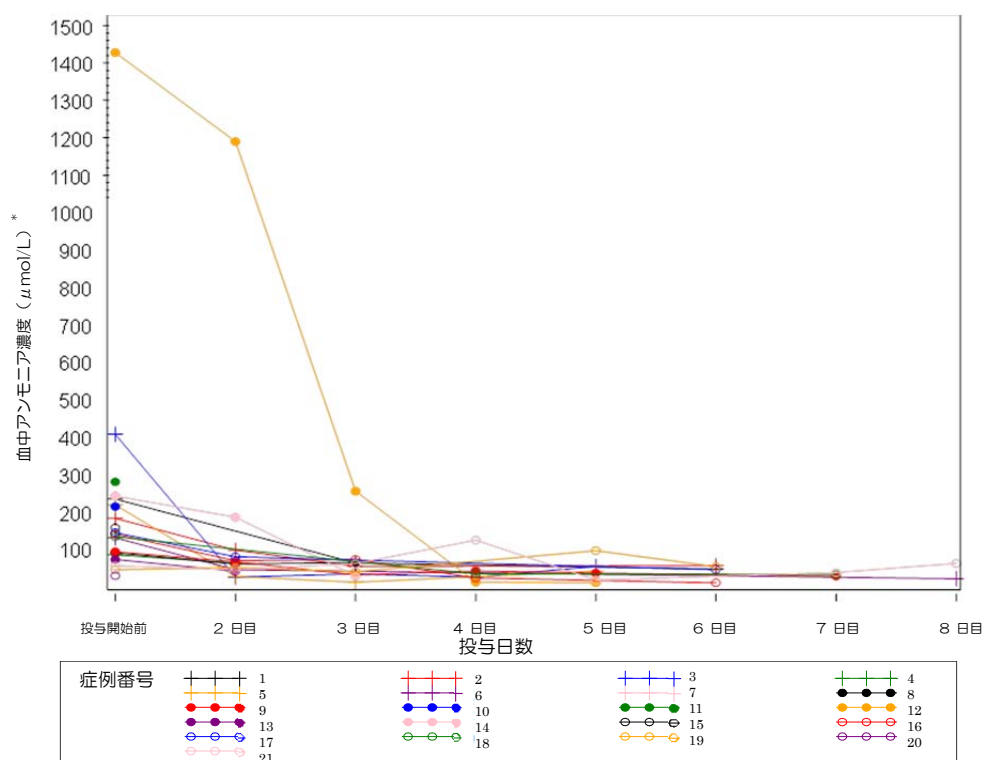
外国人患者 23 例（男児 14 例、女児 9 例）を対象としたレトロスペクティブ研究³⁾において、カルグルミン酸投与開始時において新生児は 9 例、2～11 ヶ月齢は 9 例、1～13 歳は 5 例、体重（中央値 [最小値, 最大値]、以下同様）は 5.3 [2.6, 43.0] kg でした。1 日用量、血中アンモニア濃度の推移は下表のとおりであり、最終評価時におけるカルグルミン酸の投与期間は 95.1 [7.4, 248.5] ヶ月でした。

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 ($\mu\text{g/dL}$)
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以下の図に示します。



* $\mu\text{mol/L}$ 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

(2) 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⁴⁾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 $\mu\text{g/dL}$ (60 $\mu\text{mol/L}$) 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。

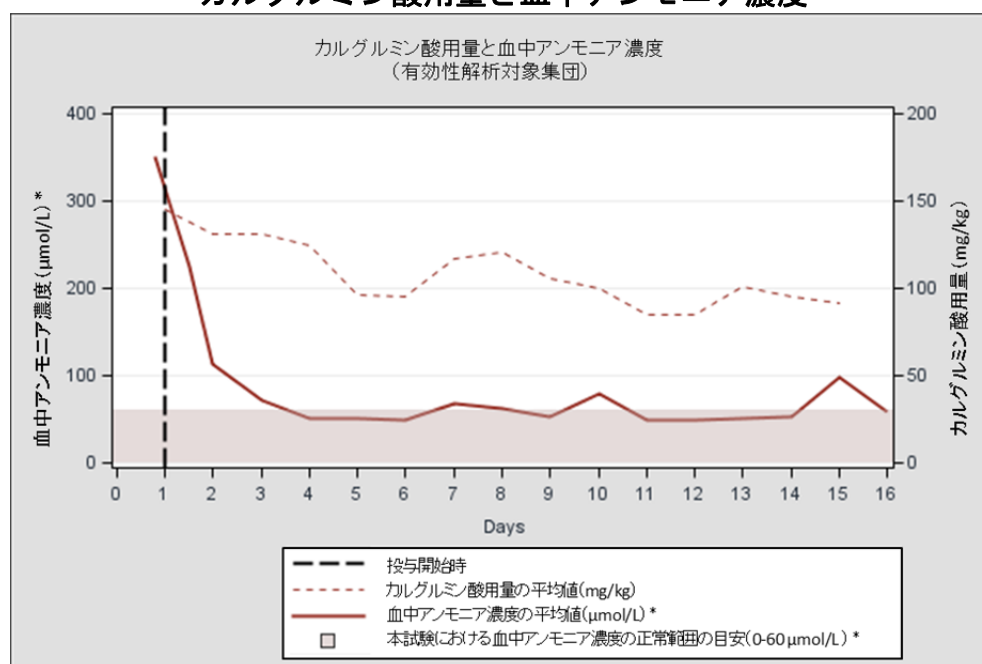
高アンモニア血症発現毎の1日用量及び血中アンモニア濃度の推移（全体^(*)）

	1日用量 (mg/kg)	血中アンモニア濃度 ($\mu\text{g/dL}$)
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

カルグルミン酸用量と血中アンモニア濃度



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

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。

<参考>

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

【A】 体重 2000 g 以上～5000 g 未満

(1 錠：200 mg、半錠：100 mg、1/4 分割錠：50 mg)

体重	用量	投与量	1 回投与量				
	目標とする 1 日用量	1 日投与量 (実投与量)	投与 回数	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
2000 g	100 mg/kg/日	200 mg	2 回	100 mg	100 mg	-	-
			3 回	100 mg	50 mg	50 mg	-
			4 回	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
	250 mg/kg/日	500 mg	2 回	250 mg	250 mg	-	-
			3 回	200 mg	150 mg	150 mg	-
			4 回	150 mg	150 mg	100 mg	100 mg
2500 g	100 mg/kg/日	250 mg	2 回	150 mg	100 mg	-	-
			3 回	100 mg	100 mg	50 mg	-
			4 回	100 mg	50 mg	50 mg	50 mg
	250 mg/kg/日	625 mg ↓ 600 mg とする	2 回	300 mg	300 mg	-	-
			3 回	200 mg	200 mg	200 mg	-
			4 回	200 mg	200 mg	100 mg	100 mg
3000 g	100 mg/kg/日	300 mg	2 回	150 mg	150 mg	-	-
			3 回	100 mg	100 mg	100 mg	-
			4 回	100 mg	100 mg	50 mg	50 mg
	250 mg/kg/日	750 mg	2 回	400 mg	350 mg	-	-
			3 回	250 mg	250 mg	250 mg	-
			4 回	200 mg	200 mg	200 mg	150 mg
3500 g	100 mg/kg/日	350 mg	2 回	200 mg	150 mg	-	-
			3 回	150 mg	100 mg	100 mg	-
			4 回	100 mg	100 mg	100 mg	50 mg
	250 mg/kg/日	875 mg ↓ 850 mg とする	2 回	450 mg	400 mg	-	-
			3 回	300 mg	300 mg	250 mg	-
			4 回	250 mg	200 mg	200 mg	200 mg
4000 g	100 mg/kg/日	400 mg	2 回	200 mg	200 mg	-	-
			3 回	150 mg	150 mg	100 mg	-
			4 回	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
	250 mg/kg/日	1000 mg	2 回	500 mg	500 mg	-	-
			3 回	350 mg	350 mg	300 mg	-
			4 回	250 mg	250 mg	250 mg	250 g
4500 g	100 mg/kg/日	450 mg	2 回	250 mg	200 mg	-	-
			3 回	150 mg	150 mg	150 mg	-
			4 回	150 mg	100 mg	100 mg	100 mg
	250 mg/kg/日	1125 mg ↓ 1100 mg とする	2 回	550 mg	550 mg	-	-
			3 回	400 mg	350 mg	350 mg	-
			4 回	300 mg	300 mg	250 mg	250 mg

【B】体重 5 kg 以上

(1 錠：200 mg、半錠：100 mg、1/4 分割錠：50 mg)

体重	用量	投与量	1 回投与量				
	目標とする 1 日用量	1 日投与量 (実投与量)	投与 回数	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
5 kg	100 mg/kg/日	500 mg	2 回	250 mg	250 mg	-	-
			3 回	200 mg	150 mg	150 mg	-
			4 回	150 mg	150 mg	100 mg	100 mg
	250 mg/kg/日	1250 mg	2 回	650 mg	600 mg	-	-
			3 回	450 mg	400 mg	400 mg	-
			4 回	350 mg	300 mg	300 mg	300 mg
7 kg	100 mg/kg/日	700 mg	2 回	350 mg	350 mg	-	-
			3 回	250 mg	250 mg	200 mg	-
			4 回	200 mg	200 mg	150 mg	150 mg
	250 mg/kg/日	1750 mg	2 回	900 mg	850 mg	-	-
			3 回	600 mg	600 mg	550 mg	-
			4 回	450 mg	450 mg	450 mg	400 mg
9 kg	100 mg/kg/日	900 mg	2 回	450 mg	450 mg	-	-
			3 回	300 mg	300 mg	300 mg	-
			4 回	250 mg	250 mg	200 mg	200 mg
	250 mg/kg/日	2250 mg	2 回	1150 mg	1100 mg	-	-
			3 回	750 mg	750 mg	750 mg	-
			4 回	600 mg	550 mg	550 mg	550 mg
11 kg	100 mg/kg/日	1100 mg	2 回	550 mg	550 mg	-	-
			3 回	400 mg	350 mg	350 mg	-
			4 回	300 mg	300 mg	250 mg	250 mg
	250 mg/kg/日	2750 mg	2 回	1400 mg	1350 mg	-	-
			3 回	950 mg	900 mg	900 mg	-
			4 回	700 mg	700 mg	700 mg	650 mg
13 kg	100 mg/kg/日	1300 mg	2 回	650 mg	650 mg	-	-
			3 回	450 mg	450 mg	400 mg	-
			4 回	350 mg	350 mg	300 mg	300 mg
	250 mg/kg/日	3250 mg	2 回	1650 mg	1600 mg	-	-
			3 回	1100 mg	1100 mg	1050 mg	-
			4 回	850 mg	800 mg	800 mg	800 mg
15 kg	100 mg/kg/日	1500 mg	2 回	750 mg	750 mg	-	-
			3 回	500 mg	500 mg	500 mg	-
			4 回	400 mg	400 mg	350 mg	350 mg
	250 mg/kg/日	3750 mg	2 回	1900 mg	1850 mg	-	-
			3 回	1250 mg	1250 mg	1250 mg	-
			4 回	950 mg	950 mg	950 mg	900 mg

(以下、同様に 1 回投与量を設定してください。)

<文献>

日本先天代謝異常学会編「新生児マススクリーニング対象疾患等診断ガイドライン 2015」 診断と治療社（2015）

- 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：NAGS 欠損症）
- 4) 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）

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：気密容器、2～8℃保存 使用期限：製品及び外箱に表示（3年）

【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

【組成・性状】

販 売 名	カーバグル分散錠 200mg
成分・含量 (1錠中)	カルグルミン酸 200mg
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
色・剤 形	両面に割線、片面に刻印入りの白色の棒状の錠剤

【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。

＜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。

【使用上の注意】

1. 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。

2. 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。

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、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。

- 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。

3. 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。

4. 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。〕

5. 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 2.5mL 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。

6. 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 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。

【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。

【包装】

カーバグル分散錠 200mg：5 錠、60 錠（乾燥剤入りポリエチレン製キャップ並びにポリプロピレン製ボトル）



【文献請求先・お問い合わせ先】

TEL 03-4510-2922

製造販売元（輸入元）

レコルダティ・レア・ディシーズ・ジャパン株式会社

〒113-0033 東京都文京区本郷二丁目36番2号

TEL 03-4510-2910（代表） FAX 03-4510-2911