

—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。—

新医薬品の「使用上の注意」の解説

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

製造販売元

株式会社 ポーラファルマ

はじめに

カーバグル分散錠200mgは、Orphan Europe SARL社によって見いだされ、本邦において、株式会社ポーラファルマが開発したカルグルミン酸を有効成分とする経口剤です。カルグルミン酸は、N-アセチルグルタミン酸（NAG）の構造類似体であり、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-1(CPS-1)を活性化することにより尿素生成を復活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。

NAGS 欠損症は尿素サイクル異常症の一つであり、NAGS 遺伝子の不活化変異により NAG が合成されないことで、尿素サイクルの最初のステップである CPS-1 が活性化されず、アンモニアが過剰に蓄積して高アンモニア血症、高グルタミン血症及び低シトルリン血症等を呈する常染色体劣性遺伝疾患です。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、アミノ酸代謝経路における酵素欠損により中間代謝物である有機酸が体内に蓄積することで、代謝性アシドーシスや高アンモニア血症を呈する常染色体劣性遺伝疾患です。

海外では、1995年よりOrphan Europe SARL社が主導し医薬品の開発が進められ、NAGS欠損症による高アンモニア血症については、2003年に欧州及び2010年に米国で承認され、2016年6月現在、世界42カ国で承認されています。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による高アンモニア血症については、2011年に欧州で承認され、2016年6月現在、世界39カ国で承認されています。

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、株式会社ポーラファルマが本剤の開発を申し入れ、国内第Ⅲ相臨床試験を実施しました。この臨床試験の結果から、2016年9月に「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、プロピオン酸血症による高アンモニア血症」の効能・効果で製造販売承認を取得しました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目次

I	効能・効果	1
II	用法・用量	1
III	用法・用量に関する使用上の注意.....	2
IV	禁忌（次の患者には投与しないこと）	3
V	使用上の注意.....	4
	1. 重要な基本的注意	4
	2. 副作用	5
	3. 高齢者への投与.....	6
	4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	7
	5. 適用上の注意	8
	6. その他の注意	10

I 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

II 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。

Ⅲ 用法・用量に関する使用上の注意

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（【3. 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必要があります。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ました。
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ました。
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します。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ます。
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ます。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ります。

IV 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事項です。

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、投与しないでください。

V 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。



《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記載しました。

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。



《解説》

国内において実施した第Ⅲ相臨床試験で認められた副作用及び、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において報告された主な副作用を記載しました。

また、国内第Ⅲ相臨床試験で認められた副作用、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、外国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表に記載しました。

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ので、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、海外ともに高齢者に対する使用経験はありませんが、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として記載しています。

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。]



《解説》

- (1) 妊娠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ました。欧州添付文書では、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ます。
- (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ませんが、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ました。欧州添付文書では、本剤使用中の授乳は禁忌とする旨が記載されています。

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 2.5 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してください。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してください。ボトルは 5 錠入りと 60 錠入りの 2 種類があります。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 ヶ月安定であることから、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で交付してください。

2) 本剤の服用並びに保存に関して注意喚起していただきたい事項がありますので、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お願いします。

(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。

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 2.5mL 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してください。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。この場合、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。

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等に残った場合について記載しています。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してください。

(3)保存時

1) 開封前は 2~8℃の冷蔵保存をしてください。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りますので、開封時は室温に戻してから使用してください。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。

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してください。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使用してください。

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。



《解説》

非臨床試験¹⁾において、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報告されています。外国のレトロスペクティブ研究、外国市販後副作用においてヒトでは認められていないものの、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ました。

[参考文献]

- 1) 株式会社ポーラファルマ 社内資料：がん原性試験

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

薬価基準収載

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柱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。

【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ップ並びにポリプロピレン製ボトル）

詳細は添付文書等をご参照ください。

禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

2017年12月改訂（第3版）

【資料請求先】
TEL 050-3852-0722

製造販売元(輸入元)
株式会社 ポーラファルマ
東京都品川区西五反田 8-9-5

CAR043RQ7Z
NMJ/P/PRO/CAR/HCP/NOV-2017/285
作成年月 2017年12月

