

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本先天代謝異常学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	2 位 (全 2 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	Carglumic acid
	販売名	Carbaglu (カルバグル)
	会社名	Orphan Europe SARL
	国内関連学会	日本先天代謝異常学会、日本小児科学会 (選定理由) 先天代謝異常症によって、発症する高アンモニア血症の治療薬であるため
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	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おける高アンモニア血症の改善
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常経口投与で 100mg/kg/日より開始し、血中アンモニアをモニターしながら 250mg/kg/日まで増量可能。維持量は 10-100mg/kg/日。分 2~4、経口投与。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)	

<p>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>先天代謝異常症によって発症する高アンモニア血症は治療にもかかわらず死亡する例が少なくない。また、救命できても精神発達遅滞などの後遺症が見られることがある。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症の治療においては、他の治療法と比較して明らかに優れている。またプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症の急性発作時には、蓄積した有機酸により N-アセチルグルタミン酸合成酵素活性が阻害され、重篤な高アンモニア血症が引き起こされる。Carbaglu は上記 3 疾患に合併する高アンモニア血症の治療にも有効であることが報告されている (文献 8, 9, 10 添付)。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	販売名 (企業名)	Carbaglu (Orphan Europe)
		効能・効果	N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症における高アンモニア血症の改善
用法・用量		通常経口投与で 100mg/kg/日より開始し、血中アンモニアをモニターしながら 250mg/kg/日まで増量可能。維持量は 10-100mg/kg/日。分 2~4、経口投与。	
備考			
英国	販売名 (企業名)	Carbaglu (Orphan Europe)	
	効能・効果	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おける高アンモニア血症の改善	
	用法・用量	通常経口投与で 100mg/kg/日より開始し、血	

			中アンモニアをモニターしながら 250mg/kg/日まで増量可能。維持量は 10-100mg/kg/日。分 2~4、経口投与。	
		備考		
	独国	販売名 (企業名)	Carbaglu (Orphan Europe)	
		効能・効果	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おける高アンモニア血症の改善	
		用法・用量	通常経口投与で 100mg/kg/日より開始し、血中アンモニアをモニターしながら 250mg/kg/日まで増量可能。維持量は 10-100mg/kg/日。分 2~4、経口投与。	
		備考		
	仏国	販売名 (企業名)	Carbaglu (Orphan Europe)	
		効能・効果	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おける高アンモニア血症の改善	
		用法・用量	通常経口投与で 100mg/kg/日より開始し、血中アンモニアをモニターしながら 250mg/kg/日まで増量可能。維持量は 10-100mg/kg/日。分 2~4、経口投与。	
		備考		
	加国	販売名 (企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名 (企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
米国		ガイドライン名		
		効能・効果		

み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドライン		

		の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 患者数が少ないため無作為化比較試験のデータは無い。

<海外における臨床試験等>

1) 12名の N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症患者と 8名の他の原因による高アンモニア血症患者において後方視的に安全性と効果が検討された。12名の N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症患者すべてにおいて高アンモニア血症は改善し、5名ではアンモニア値は常に正常化した。死亡例はいなかった。

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000461/WC500021582.pdf

さらに、European Medicines Agency, 2011 Assessment report for Carbagluとして継続中である。

<日本における臨床試験等>

1) なし

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Guffon N et al.: A new neonatal case of N-acetylglutamate synthase deficiency treated by carbamylglutamate.

J Inherit Metab Dis. 1995;18(1):61-5.

日令 25 より本剤の使用を開始し、1歳現在発育発達は正常であるという症例報告。

Plecko B et al.: Partial N-acetylglutamate synthetase deficiency in a 13-year-old girl: diagnosis and response to treatment with N-carbamylglutamate. Eur J Pediatr. 1998 Dec;157(12):996-8.

軽症型の NAGS 欠損症女児に本剤を投与したところ、臨床的改善が得られ、蛋白摂取量が増え、併用療法を減らすことが出来たという症例報告。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Nelson の小児科学教科書ならびに The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease にも標準的治療として記載。

<日本における教科書等>

1) 「小児科臨床ピクシス 23 見逃せない先天代謝異常」に標準的治療として記載

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) 本疾患は稀であり、ガイドラインは無い。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 本疾患は稀であり、ガイドラインは無い。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 本邦における臨床試験はない

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

1) N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症は尿素サイクル異常症の中でも稀な疾患であるが、典型例では新生児期より哺乳不良、無呼吸、昏睡、けいれんなどの重篤な症状で発症し、早期に治療されなければ死亡する。他の適応疾患である有機酸代謝異常症においても、アンモニアのコントロールが困難な症例は少なくない。これらの難治の高アンモニア血症に対する治療に有効であり、効能・効果について妥当であると考えられる。

＜要望用法・用量について＞

1) 欧米では標準的治療に位置づけられている。通常経口投与で 100mg/kg/日より開始し、血中アンモニアをモニターしながら 250mg/kg/日まで増量可、維持量は 10-100mg/kg/日とされており、妥当な投与量であると考えられる。

＜臨床的位置づけについて＞

1) N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症では尿素サイクルの活性化に必要な N-アセチルグルタミン酸が合成されないため、新生児期より重篤な高アンモニア血症で発症する。他の治療法ではアンモニアのコントロールが困難であるが、本剤が極めて有効であるとされ、欧米では標準的治療に位置づけられている。

2) さらに頻度の高いプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症などの有機酸代謝異常症に伴う高アンモニア血症にも有効性が証明されている。我が国では新生児マススクリーニングヘタンデムマス質量分析計が導入されつつあり、これらの疾患も対象疾患に含まれている。今後より多くの有機酸代謝異常症が発見されることが予想され、Carbaglu はマススクリーニングで早期発見された患児の治療にも必要性が高いと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 「超」稀少疾患治療薬の開発に関しては特別の配慮が必要である。

5. 備考

<国内推定患者数>

N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症は極めて稀であり、確定診断例は報告されていない。

メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症の国内患者数は100名程度と考えられる。コントロールが良い状態では高アンモニア血症は認めないが、急性代謝不全に陥った際に高アンモニア血症が引き起こされる。

Carbagluはこの様な代謝不全に陥った時に適応となる。

対象となる上記3疾患の国内頻度は約15万人に一人である。乳児期に発症する重症型では来院時高アンモニア血症は必発であり、Carbaglu投与のもっともよい対象となる。今後タンデムマススクリーニングの広がりにより、より多くの患児が早期発見され、対象患児数も増加すると考えられる。

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. Bachmann C, Krahenbuhl S, Colombo JP et al. (1981); N-acetylglutamate synthetase deficiency: a disorder of ammonia detoxication [letter]; N Engl J Med, 304, 9, 543.
2. Bachmann C, Colombo JP and Jaggi K (1982); N-acetylglutamate synthetase (NAGS) deficiency: diagnosis, clinical observations and treatment. Advances in Experimental Medicine and Biology, 153, 39 - 45.
3. Hinnie J, Colombo JP, Wermuth B and Dryburgh FJ (1997); N-acetylglutamate synthetase deficiency responding to carbamylglutamate; J Inher Metab Dis, 20, 839 - 840.
4. Huijmans JGM, de Klerk JBC, Jankie R, Slotema R, Wolff ED and Duran M (1998); The fate of oral carbamylglutamate in N-acetylglutamate synthetase deficiency; J Inher Metab Dis, 21 (Suppl 2), 28.
5. Morris AAM, Richmond SWJ, Oddie SJ, Pourfarzam M, Worthington V and Leonard JV (1998) N-acetylglutamate synthetase deficiency: favourable experience with carbamylglutamate. J Inher Metab Dis, 21, 867 - 868.
6. Schubiger G, Bachmann C, Barben P, Colombo JP, Tönz O and Schüpbach D (1991); N-acetylglutamate synthetase deficiency: diagnosis, management and follow-up of a rare disorder of ammonia detoxication. Eur J Pediatr, 150, 353- 356.
7. Carbaglu: EPAR-Summary for the public.
8. Gebhardt B, Dittrich S, Parbel S (2005); N-Carbamylglutamate protects patients with decompensated propionic aciduria from hyperammonaemia. J Inher Metab Dis,

28:241-244.

9. Gebhardt B, Vlaho S, Fischer D (2003); N-carbamylglutamate enhances ammonia detoxification in a patient with decompensated methylmalonic aciduria. *Mol Genet Metab*, 79:303-304.

10. Kasapkara CS, Ezgu FS, Okur I, Tumer L, Biberoglu G, Hasanoglu A (2011); N-carbamylglutamate treatment for acute neonatal hyperammonemia in isovaleric acidemia. *Eur J Pediatr*. Jun;170(6):799-801. Epub 2011 Jan 5.