

「使用上の注意」等改訂のお知らせ

2024年6月

高アンモニア血症治療剤
カルグルミン酸製剤

カーバグル®分散錠 200mg

CARBAGLU® dispersible tablets

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

謹啓

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り厚くお礼申し上げます。

このたび、標記製品の電子化された添付文書（以下、電子添文）の「使用上の注意」等を改訂いたしましたのでご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては、以下の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

今後とも、一層のご愛顧を賜りますようお願い申し上げます。

謹白

【改訂内容】

改訂後（下線部追記）	改訂前
7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1～7.3 （略） 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（ $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）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（ $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）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]	7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1～7.3 （略） (新設)
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（$\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$）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]	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (新設)
16. 薬物動態 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 腎機能障害患者 腎機能正常者（ $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）、軽度（ $60 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）、中等度（ $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）及び重度（ $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）の腎機能障害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 ⁶⁾ （外国人データ）。 [7.4、9.2.1 参照]	16. 薬物動態 (新設)

【改訂内容】

改訂後（下線部追記）					改訂前
16. 薬物動態 つづき					
腎機能正常者及び腎機能障害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	
被検者数	8	8	8	8	8
$t_{1/2\beta}$ (h)	28.3±5.0	35.3±9.5	45.5±7.0	28.3±4.7	59.6±19.5
C_{max} (ng/mL)	2983 ±552	4310 ±1937	6129 ±1854	1890 ±901	8377 ±3815
AUC_{0-4} (ng·h/mL)	28313 ±6204	39545 ±12109	79766 ±19708	20212 ±6186	143075 ±55910
被検者数	7	6	8	8	7
CL_R (L/h)	16.41 ±3.85	16.36 ±3.70	9.53 ±2.49	19.32 ±3.76	3.45 ±1.12
平均値±標準偏差					

【改訂理由】

厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知（令和6年6月11日）による改訂

海外で実施された腎機能障害者を対象とした本剤の臨床薬理試験結果において、腎機能正常者と比較して中等度及び重度の腎機能障害者で本剤の曝露の増加がみられたことから、使用上の注意を改訂することが適切と判断されました。「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に中等度以上の腎機能障害患者において本剤の開始用量を減量する旨を追記しました。また、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に「9.2 腎機能障害患者」の項を新設し、「中等度以上（ $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）の腎機能障害患者」を追記し注意喚起を行うことと致しました。併せて、同試験結果の概要を「16.薬物動態」の項に「16.6 特定の背景を有する患者」の項を新設し、「腎機能障害患者」を追記しました。

なお、16.6.1の表に示す通り、腎機能正常者で、投与量が40 mg/kgから80 mg/kgと2倍になった場合、半減期が同等（いずれも28.3h）である一方、AUCは約1.4倍（それぞれ20212 ng·h/mL及び28313 ng·h/mL）であり、非線形性を示す可能性がみられました。この結果から、推奨用量の範囲でカーバグルの経口投与量を増加した場合、投与量の増加に対する曝露量の増加は比例的な増加よりも少なくなる可能性が示唆されます。

また、腎機能正常者と比較して、腎機能障害患者ではバイオアベイラビリティ（生物学的利用能）が増加する可能性があります。バイオアベイラビリティの増加は腎クリアランスの減少に関連しており、これは、腎排泄が本剤の主な排泄経路であるためと考えられます。静脈内投与後、カルグルミン酸の約80%が尿中に未変化体として排泄されたとの報告があります。これらの事柄にご留意いただけますようお願い申し上げます。

<参考>

今回の改訂内容が追加されたことにより「17.臨床成績」の項17.1.1、17.1.2の相互参照を記載整備し、ならびに参考文献の追加及び記載整備も致しました。最新の電子添文も併せてご確認ください。

最新の電子添文情報は、「医薬品医療機器総合機構ホームページ」の「医療用医薬品 情報検索」（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にてご確認ください。またレコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパンホームページ（<https://www.recordatirarediseases.com/ja/for-hcp/carbaglu>）にも掲載しております。

併せて、以下のGS1バーコードを用いて、専用アプリ「添文ナビ」より最新の電子添文をご確認ください。



今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No.327（2024年7月発行）に掲載される予定です。