

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

<p>尿素サイクル異常症用薬 フェニル酪酸ナトリウム製剤</p> <p><b>ブフェニール<sup>®</sup>錠 500mg</b> <b>ブフェニール<sup>®</sup>顆粒 94%</b></p> <p>Buphenyl<sup>®</sup> Tablets 500 mg, Buphenyl<sup>®</sup> Granules 94%</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

剤形	素錠、顆粒
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ブフェニール錠500mg：1錠中フェニル酪酸ナトリウム500mg ブフェニール顆粒94%：1g中フェニル酪酸ナトリウム940mg
一般名	和名：フェニル酪酸ナトリウム（JAN） 洋名：Sodium Phenylbutyrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年9月28日 薬価基準収載年月日：2012年11月22日 販売開始年月日：2013年1月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社オーファンパシフィック
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社オーファンパシフィック DIセンター 〒105-0023 東京都港区芝浦1-1-1 TEL 0120-889-009 FAX 03-6683-7851 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.orphanpacific.com/medical/">https://www.orphanpacific.com/medical/</a>

本IFは2023年8月改訂の添付文書（第1版）の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	27
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	27
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	29
1. 販売名	3	8. 副作用	29
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	31
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	31
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	33
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	33
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	36
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 規制区分	36
IV. 製剤に関する項目	5	2. 有効期間	36
1. 剤形	5	3. 包装状態での貯法	36
2. 製剤の組成	5	4. 取扱い上の注意	36
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	5. 患者向け資材	36
4. 力価	6	6. 同一成分・同効薬	36
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	7. 国際誕生年月日	36
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	37
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	37
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	37
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	37
10. 容器・包装	8	12. 投薬期間制限に関する情報	37
11. 別途提供される資材類	8	13. 各種コード	37
12. その他	8	14. 保険給付上の注意	37
V. 治療に関する項目	9	XI. 文献	38
1. 効能又は効果	9	1. 引用文献	38
2. 効能又は効果に関連する注意	9	2. その他の参考文献	38
3. 用法及び用量	9	XII. 参考資料	39
4. 用法及び用量に関連する注意	10	1. 主な外国での発売状況	39
5. 臨床成績	10	2. 海外における臨床支援情報	40
VI. 薬効薬理に関する項目	16	XIII. 備考	41
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	41
2. 薬理作用	16	2. その他の関連資料	41
VII. 薬物動態に関する項目	19		
1. 血中濃度の推移	19		
2. 薬物速度論的パラメータ	22		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	23		
4. 吸収	23		
5. 分布	23		
6. 代謝	24		
7. 排泄	25		
8. トランスポーターに関する情報	25		
9. 透析等による除去率	25		
10. 特定の背景を有する患者	25		
11. その他	26		

## 略語表

略語	略語英語	略語日本語
ASS	argininosuccinate synthetase	アルギニノコハク酸合成酵素
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	area under the concentration-time curve from time 0 to t after administration	定量可能最終時点 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	maximum concentration	最高血中濃度
CoA	Coenzyme A	コエンザイム A
CPSI	carbamoyl phosphate synthetase I	カルバミルリン酸合成酵素 I
CRC	child resistance cap	チャイルドレジスタンスキャップ
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CV	coefficient of variation	変動係数
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOPA	3,4-dihydroxyphenylalanine	3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン
EEG	electroencephalogram	脳波検査
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GABA	gamma-aminobutyric acid	γアミノ酪酸
HDPE	high density polyethylene	高密度ポリエチレン
IQ	intelligence quotient	知能指数
LD <sub>50</sub>	50% lethal dose	50%致死量
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
OTC	ornithine transcarbamylase	オルニチントランスカルバミラーゼ
PAA	phenylacetic acid	フェニル酢酸
PAG	phenylacetylglutamine	フェニルアセチルグルタミン
PBA	phenylbutyric acid	フェニル酪酸
PFC	plaque-forming cell	プラーク形成細胞
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SOC	system organ class	器官別大分類
t <sub>1/2</sub>	terminal-phase elimination half-life	消失半減期
t <sub>max</sub>	time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

### ◆尿素サイクル異常症について

尿素サイクル異常症は、アンモニアを尿素に変換する尿素サイクル内のカルバミルリン酸合成酵素、オルニチントランスカルバミラーゼ等の酵素の遺伝的欠損に起因する遺伝性疾患で、高アンモニア血症をきたし、食欲不振、嗜眠、錯乱、昏睡、さらには脳障害を発症し、しばしば死に至る。本邦における小児慢性特定疾患登録事業によると、尿素サイクル代謝異常症患者は242人（2008年）であった。

本邦における疫学調査（日本：1978年～1995年末）での5年生存率は、新生児発症型尿素サイクル異常症（出生28日以内に発症）で22%、遅発型尿素サイクル異常症（出生29日以降）で41%であった。

### ◆フェニル酪酸ナトリウムについて

フェニル酪酸ナトリウムは、フェニル酢酸のプロドラッグであり、生体内で $\beta$ 酸化によりフェニル酢酸に変換されグルタミンと結合し、フェニルアセチルグルタミンを生成し、腎臓より尿中に排泄される。フェニル酢酸の排泄経路は尿素サイクルによるアンモニア排泄経路の代替経路といわれており、この経路を用いるフェニル酪酸ナトリウムは尿素サイクル異常症の長期的治療管理の標準的治療法として欧米では認められている。

フェニル酪酸ナトリウムは米国希少疾病用医薬品開発局の支援により1993年に希少疾病用医薬品の指定を受け Ucylyd Pharma 社（現 Horizon 社）が開発し、米国（1996年）、EU（1999年）、台湾（1998年）、韓国（2005年）等の国と地域で承認され、販売されている。

日本では先天代謝異常学会・薬事委員会が中心となり2007年1月より臨床研究が開始された。

2008年9月には希少疾病用医薬品に指定、2010年2月「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で開発企業が公募された。

シミック（現シミックホールディングス）株式会社は Ucylyd Pharma 社（現 Horizon 社）とライセンス契約を締結し、臨床研究並びに国内第I/II相臨床試験および米国の承認申請資料により2012年9月製造販売承認を取得した。

2012年11月に株式会社オーファンパシフィックが承継した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 尿素サイクル異常症の適応症が認められた薬剤である。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (2) 体内でフェニル酢酸となり、尿素サイクルとは異なる代替経路（Alternative Pathway）によりグルタミンを尿中に排泄させることで、血中のアンモニア濃度を低下させる。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (3) 米国で1996年に、EUで1999年に、アジアでは台湾、韓国で承認・販売されている。（「XII. 1. 主な外国での発売状況」の項参照）
- (4) 国内外で行われた臨床試験における主な副作用は高アンモニア血症、脱毛症、月経障害、体臭、無月経などであった。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2023年7月31日時点)

本剤は「尿素サイクル異常症」を予定効能・効果として2008年9月12日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：(20薬)第216号）を受けている。

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、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。

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ブフェニール錠<sup>®</sup> 500mg

ブフェニール顆粒<sup>®</sup> 94%

#### (2) 洋名

Buphenyl<sup>®</sup> Tablets 500mg

Buphenyl<sup>®</sup> Granules 94%

#### (3) 名称の由来

一般名 (generic name) 『sodium phenyl butyrate』の下線部分から『Buphenyl』と命名。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

フェニル酪酸ナトリウム (JAN)

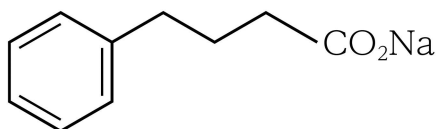
#### (2) 洋名 (命名法)

Sodium Phenylbutyrate (JAN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>Na

分子量: 186.18

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

4-フェニル酪酸ナトリウム (Sodium 4-phenylbutanoate) (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: CMK-304

CAS 登録番号: 1716-12-7

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、ジクロロメタンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約 220℃で分解

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品の 2% (W/V) 水溶液の pH は、6.5～7.5 である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	不活性ガスで置換されたアルミラミネート袋、更にファイバードラム	24 ヶ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6 ヶ月	規格内

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法： (1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 炭酸カリウム溶液とピロアンチモン酸カリウムの沈殿反応

(3) 液体クロマトグラフィー

定量法：

(1) 電位差滴定法

(2) 液体クロマトグラフィー

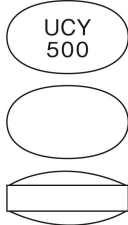
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤（素錠）、顆粒剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ブフェニール錠500mg	ブフェニール顆粒94%
色・剤形	片面刻印入りの白色～微帯黄白色の楕円形の素錠	白色～微帯黄白色の結晶性の粉末または塊を含む粉末
形状		-
大きさ (mm)	約16 (長径) 約9.5 (短径)	-
厚さ (mm)	約6.7	-
質量 (mg)	約675	-

#### (3) 識別コード

	ブフェニール錠 500mg
識別コード	UCY500
記載場所	錠剤

#### (4) 製剤の物性

ブフェニール錠 500mg : 硬度 3.0～8.0kp

ブフェニール顆粒 94% : かさ密度 0.55～0.68g/mL

タップ密度 0.66～0.79g/mL

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ブフェニール錠500mg	ブフェニール顆粒94%
有効成分	1錠中 フェニル酪酸ナトリウム 500mg	1g中 フェニル酪酸ナトリウム 940mg
添加剤	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	軽質無水ケイ酸、ステアリン酸カルシウム

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

4-シクロヘキシル酪酸、 $\alpha$ -テトラロン、3-ベンゾイルプロピオン酸、ベンズアルデヒド、安息香酸、RRT 0.2 付近の特定類縁物質

6. 製剤の各種条件下における安定性

	試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
錠 500 mg	長期保存試験	25°C/60%RH 暗所	HDPE <sup>*1</sup> 瓶 (250mL) /CRC <sup>*2</sup> 栓	36 ヶ月	いずれの試験項目においても明確な変化は認められず、規格内であった。
	加速試験	40°C/75%RH 暗所	HDPE 瓶 (250mL) /CRC 栓	6 ヶ月	いずれの試験項目においても明確な変化は認められず、規格内であった。
	苛酷試験 (光)	22-25°C/43-63%RH D65 光源 (2000lx)	シャーレ開放	総照度 120 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup>	いずれの項目においても変化は認められず、規格内であった。
顆 粒 94%	長期保存試験	25°C/60%RH 暗所	HDPE 瓶 (500mL) /CRC 栓	36 ヶ月	いずれの試験項目においても明確な変化は認められず、規格内であった。
	加速試験	40°C/75%RH 暗所	HDPE 瓶 (500mL) /CRC 栓	6 ヶ月	いずれの試験項目においても明確な変化は認められず、規格内であった。
	苛酷試験 (光)	22-25°C/43-63%RH D65 光源 (2000lx)	シャーレ開放	総照度 120 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup>	いずれの項目においても変化は認められず、規格内であった。

参考情報：その他の安定性試験

	試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
錠 500 mg	吸湿性試験 <sup>1)</sup>	25°C/51%RH	無包装	8日間	吸湿度 <sup>※3</sup> 0.6% (増量 <sup>※4</sup> 4.1mg)
		25°C/63.5%RH			吸湿度 17.5% (増量 117.4mg)
		25°C/75%RH			吸湿度 38.4% (増量 259.7mg)
		25°C/84%RH			吸湿度 51.9% (増量 355.8mg)
		25°C/93%RH			吸湿度 72.2% (増量 490.5mg)
	その他の試験 <sup>2),3)</sup>	25°C/60%RH	分包袋 <sup>※5</sup> を チャック付き アルミ袋 <sup>※6</sup> に封入	3ヵ月	性状、吸湿増量、硬度、含量の いずれの項目においても変化は 認められず、規格内であった。
		40°C/75%RH	小分けボトル <sup>※7</sup>	6ヵ月	3ヵ月：性状、吸湿増量、硬度、 含量のいずれの項目においても変 化は認められず、規格内であっ た。 6ヵ月：40°C/75%RHにおいて硬 度の低下が認められた。
25°C/60%RH					
顆 粒 94%	吸湿性試験 <sup>1)</sup>	25°C/51%RH	無包装	8日間	吸湿度 <sup>※3</sup> 0.9% (増量 <sup>※4</sup> 8.9mg)
		25°C/63.5%RH			吸湿度 24.7% (増量 248.1mg)
		25°C/75%RH			吸湿度 32.0% (増量 320.3mg)
		25°C/84%RH			吸湿度 58.0% (増量 580.7mg)
		25°C/93%RH			吸湿度 74.6% (増量 748.2mg)
	その他の試験 <sup>2)</sup>	25°C/60%RH	分包袋 <sup>※5</sup> を チャック付き アルミ袋 <sup>※6</sup> に封入	3ヵ月	性状、吸湿増量、硬度、含量の いずれの項目においても変化は 認められず、規格内であった。
		40°C/75%RH			

※1 HDPE：High Density Polyethylene

※2 CRC：Child Resistance Cap

※3 吸湿度：吸湿増量÷保存開始時の質量×100

※4 吸湿増量：錠剤1錠又は顆粒約1gを保存したときの保存後の質量－保存開始時の質量

※5 片面グラシン紙、片面透明ポリエチレンの分包紙

※6 ラミジップ®「AL-18」

※7 バイオマスポリエチレン製 TIB-208 ボトル、キャップ (大成化工)

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

顆粒製剤を精製水又は単シロップ（5倍希釈）に懸濁させて、5±3°Cで7日間保管したとき、性状、pH、含量に変化は認められなかった。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）<sup>4)</sup>

(1) 顆粒製剤をアルギU顆粒と1：1の割合で配合し混合後、分包紙袋<sup>※5</sup>に入れて25°C75%RHで保存したとき、

- ・1週間では、両製剤に変化は認められなかった。
- ・2週間では、含量に変化は認められなかったが、ブフェニール顆粒は吸湿し、アルギU顆粒は微黄色に変色した。

(2) 顆粒製剤を安息香酸と1：1の割合で配合し混合後、分包紙袋<sup>※5</sup>に入れて25°C75%RHで保存したとき、

- ・4週間保存したが、両製剤に外観及び含量に変化は認められなかった。

※5 片面グラシン紙、片面透明ポリエチレンの分包紙

## 9. 溶出性

試験液に pH7.5 のリン酸塩緩衝液 900mL を用い、パドル法により毎分 75 回転で試験を行うとき、60 分間の Q 値は 80% である。

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

〈ブフェニール錠 500mg〉

(バラ：チャイルドレジスタンスキャップ、プラスチックボトル) 250 錠

〈ブフェニール顆粒 94%〉

(チャイルドレジスタンスキャップ、プラスチックボトル) 266g

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル：高密度ポリエチレン

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

尿素サイクル異常症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は新生児期に発症する尿素サイクル異常症患者（出生後 28 日以内に発症する完全な尿素サイクル酵素欠損症患者）及び高アンモニア血症の既往を有する遅発型尿素サイクル異常症の患者に適用される。
- 5.2 本剤の適用患者には食事制限（食品蛋白の摂取制限）及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に本剤を投与する必要があるため、食事指導を行うこと。

（解説）

- 5.1 本剤は臨床研究調査（レトロスペクティブ調査）及び第Ⅱ相までの臨床試験結果から、米国での第Ⅲ相試験成績をもとに承認されたため、国内での第Ⅲ相臨床試験は実施されていない。
- 承認の根拠となった試験である米国第Ⅲ相臨床試験において、対象として組み入れられた被験者を、その発症時期に応じて、新生児発症型（生後 28 日以内に高アンモニア血性脳症から救命された新生児）、先行治療（尿素サイクル異常症のリスクがあることが判明しており、出生直後に治療が開始された新生児）、遅発型（生後 29 日以降に高アンモニア血性脳症を発症した患者）、OTC 欠損女性（X 染色体のひとつの OTC 遺伝子座に変異のある女児又は女性患者）に分けて有効性を評価した。この結果からいずれにも適用できると考え設定した。
- 5.2 尿素サイクル異常症患者では食事療法は重要な治療法であり、窒素源となる蛋白の摂取制限及び体蛋白異化抑制のための十分なカロリー摂取が基本となる。必須アミノ酸が欠乏すると、体蛋白の合成が十分に行われず、蛋白異化が亢進して高アンモニア血症を助長するため、必須アミノ酸は必要量の摂取を行い、非必須アミノ酸については制限する。なお、本剤の投与により、必須アミノ酸が低下することが知られており<sup>※</sup>、本剤の有効性及び安全性の確保には必須アミノ酸補給等十分な栄養管理を行った上で投与する事が重要と考えられるため、設定した<sup>5)6)</sup>。
- ※本剤の投与により、グルタミンがフェニルアセチルグルタミンとして排泄されるため、体内のグルタミンプールが減少する。グルタミンを補充するために、必須アミノ酸である分枝鎖アミノ酸由来のアミノ基を用いてグルタミンを生成する反応が進む事により、分枝鎖アミノ酸が減少すると考えられている。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、以下のとおり投与する。

対象	1 日投与量 (フェニル酪酸ナトリウムとして)	用法
体重 20kg 未満の小児等	450~600mg/kg	3 回~6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。
成人及び体重 20kg 以上の小児等	9.9~13.0g/m <sup>2</sup> (体表面積)	

投与は少量より開始し、患者の状態、血中アンモニア濃度、血漿中アミノ酸濃度等を参考に適宜増減する。また、食事制限及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

フェニル酪酸ナトリウムの用量設定試験は実施していない。

推奨用量はフェニル酪酸ナトリウム 1mol を投与した場合、代謝により 1mol のフェニルアセチルグルタミンが生成されるという経験的な計算式、及び窒素を摂取制限した場合に排泄される窒素の推定排泄量を根拠として設定されている。論理的な計算式では、フェニルアセチルグルタミン窒素 0.09g/kg/日の排泄にはフェニル酪酸ナトリウム 0.5g/kg/日又はフェニル酪酸ナトリウム 0.6g/kg/日を投与する必要がある。また、排泄率は患者間で異なると考えられ、個々の患者での投与量の調整は治療状況のモニタリングに基づいて行う必要がある。

これらの理由から用法及び用量を設定した。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1日あたり 20g (40錠) 以上の投与に関する安全性及び臨床効果は確認されていない。

7.2 風邪、過激な運動、食事及び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。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を検討すること。

(解説)

7.1 米国で尿素サイクル異常症患者を対象に実施された第3相試験では 208例に本剤が投与された。そのうち、1日あたりフェニル酪酸ナトリウムとして 20g 以上の投与の記録が 17あったが、安全性及び有効性との関連性は確認されていないため設定した。

7.2 尿素サイクル異常症患者では、風邪、過激な運動、食事及び便秘等により容易に高アンモニア血症が悪化することが知られており、その際にはフェニル酪酸ナトリウムを増量して血中アンモニア濃度を低下させる必要があるため設定した。また、高アンモニア血症の急性増悪など血漿中アンモニア濃度が急激に高くなる場合は医学的に緊急性を要し、透析等の他の治療法に切り替える必要があると考えられるため設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

試験区分	対象	試験名	被験者数	資料
第I相	外国人 健康被験者	2.5g を経口単回投与	2例	参考資料
		5.0g を経口単回投与	1例	参考資料
		錠剤及び顆粒剤の単回投与時の生物学的同等性	21例	参考資料
	外国人 尿素サイクル異常症患者	活性代謝物静脈内投与	5例	参考資料
		反復経口投与	10例	参考資料
		外国人 肝硬変患者	2.5g 単回経口投与	1例
	2.5g 単回経口投与		4例	参考資料
20g/日反復経口投与	6例		参考資料	
第I/III相	日本人 尿素サイクル異常症患者	多施設共同、非対照、オープンラベル試験	13例	評価資料
第III相	外国人 尿素サイクル異常症患者	多施設共同、非対照、オープンラベル試験	208例	参考資料
臨床研究	国内 尿素サイクル異常症患者	OTC 欠損症患者 12ヵ月反復経口投与	6例	参考資料
レトロスペクティブ調査	日本人 尿素サイクル異常症患者	OTC 欠損症患者長期投与	9例	参考資料

## (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

## (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

## (4) 検証的試験

### 1) 有効性検証試験

国内第 I / II 相臨床試験<sup>7)</sup>

治験目的	日本人尿素サイクル異常症患者に対するフェニル酪酸ナトリウムの有効性、安全性及び薬物動態を検討。
治験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検（オープン）試験
対象	日本人尿素サイクル異常症患者 13 例 〔オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 11 例〕 アルギニノコハク酸合成酵素欠損症 1 例 カルバミルリン酸合成酵素欠損症 1 例 男性 3 例 女性 10 例 平均 14.6 歳（2～40 歳）
試験方法	次の推奨用量を毎日の食事又は栄養補給とともに、若しくは食直後に 1 日 3～6 回に分割して 500mg 錠又は 94% 顆粒を経口投与した。 ・ 体重 20kg 未満の場合：450～600mg/kg/日 ・ 体重 20kg 以上の場合：9.9～13.0g/m <sup>2</sup> /日  なお、1 日の最大投与量は 20g までとし、これを超えての処方、増量は行わないこととした。 平均投与量は、1.59～13.86g/日 <sup>注)</sup> であった。
評価基準	<u>有効性</u> ： 高アンモニア血症の発現頻度（血中アンモニア濃度が 150µg/dL 以上となった場合と定義）、血中アンモニア濃度の推移、食事性の蛋白摂取量の増減、身長・体重の経時変化  <u>薬物動態</u> ： 血中フェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン濃度 ＜薬物動態パラメータの推定＞ 最高血中濃度（C <sub>max</sub> ）、最高血中濃度到達時間（t <sub>max</sub> ）、濃度－時間曲線下面積（AUC）  <u>安全性</u> ： 有害事象（バイタルサイン、臨床検査値等の異常変動を含む）
結果	<u>有効性の結果</u> ： 主要評価項目である血中アンモニア濃度について、FAS の全 13 例での投与前の平均値（±標準偏差）は 76.7±41.8µg/dL であり、投与後の平均値（±標準偏差）は 57.2±15.8µg/dL～125.5±114.3µg/dL の範囲であった。また、時期ごとの変化量の平均値は-21.2～49.8µg/dL の範囲であった。血中アンモニア濃度は、13 例中 6 例では比較的安定しており、そのうち 3 例ではフェニル酪酸ナトリウム投与開始後に高アンモニア血症の発現は認められなかった。 また、時期ごとの高アンモニア血症（有効性評価では、血中アンモニア濃度が 150µg/dL 以上となった場合に高アンモニア血症を発現したものと定義した）の発現例数（発現率）は、0 例（0.0%）～4 例（36.4%）の範囲であった。高アンモニア血症を発現した時期は被験者ごとに様々であり、時期ごとの発現頻度では一定の傾向は認められなかった。 被験者ごとのデータでは、高アンモニア血症は治験開始後に 13 例中 10 例で合計 51 回発現した。このうち、血中アンモニア濃度が 200µg/dL を超えたのは 8 例で 30 回、300µg/dL を超えたのは 5 例で 13 回であった。なお、13 例中 3 例では、治験薬投与開始後に高アンモニア血症の発現は認められなかった。これらの高アンモニア血症はいずれも回復した。 副次評価項目である蛋白摂取量及び摂取カロリー量については、治験責任医師等が被験者に指示した摂取目標量について検討した結果、いずれの被験者でも大きな変化はなく、治験期間中はほぼ一定であった。また、身長及び体重の変化については、身長、体重ともそれほど大きな変化はみられなかった。

	<p><u>薬物動態の結果：</u>          尿素サイクル異常症患者にフェニル酪酸ナトリウムを投与したときの薬物動態を検討するため、8例で血中フェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの濃度を測定した。          その結果、血中フェニル酪酸濃度（平均値）は投与1時間後に、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン濃度（平均値）は投与4時間後にそれぞれ最も高い値を示した。血中フェニルアセチルグルタミンはいずれの被験者でも投与4時間後まで上昇していた。投与前にフェニル酪酸及びフェニル酢酸は検出されず、前日投与されたフェニル酪酸ナトリウムは残存していないことが確認された。投与されたフェニル酪酸ナトリウムは速やかにフェニル酢酸に代謝され、その後フェニルアセチルグルタミンを形成したと考えられた。</p> <p><u>安全性の結果：</u>          副作用の発現割合は61.5%（8/13例）であった。発現した副作用は、高アンモニア血症4例（30.8%）、脱毛症3例（23.1%）、頭痛2例（15.4%）、膿痂疹、尿路感染、皮膚乳頭腫、人格変化、運動失調、片頭痛、上気道の炎症、腹部不快感、胃潰瘍、胃腸出血、悪心、急性膀胱炎、流涎過多、嘔吐、肝障害、発疹、排尿困難、月経障害、嚢胞、尿中ブドウ糖陽性、アミノ酸濃度減少各1例（7.7%）であった（本試験の延長試験として実施された製造販売後臨床試験の結果を含む）。</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

注) 本剤の承認された用法・用量は、成人及び体重20kg以上の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして1日9.9～13.0g/m<sup>2</sup>（体表面積）、体重20kg未満の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして1日450～600mg/kgを3～6回に分割して経口投与するとされている。

国内尿素サイクル異常症患者を対象とした臨床研究<sup>9)</sup>

試験デザイン	非盲検、単群、多施設共同
対象	国内尿素サイクル異常症患者であるオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症6例（新生児発症型1例、遅発型5例）
試験方法	本剤（錠剤1例、顆粒剤5例）を450～600mg/kg/日（体重20kg未満）又は9.9～13.0g/m <sup>2</sup> /日（体重20kg以上）を1日3回食後投与。患者の食事摂取量に合わせ適宜増減とした。投与観察期間は12ヵ月とし、アルギニン及びシトルリンの併用が可とされた。
評価項目	高アンモニア血症発現頻度、蛋白摂取量
結果	<p><u>高アンモニア血症のコントロール</u>          遅発型4例（症例1、2、4、6）では投与前よりアンモニア値のコントロールは良好であり本剤投与後も高アンモニア血症の発作を生じなかった。          新生児発症型（症例3）については、投与開始6ヵ月以降、本剤を376mg/kg/日まで漸増した後、高アンモニア血症は認められなかった。1歳7ヵ月時に生体肝移植が施行された遅発型（症例5）は前薬投与時から服薬コンプライアンス不良であった。本剤投与でも高アンモニア血症が繰り返し認められ、服薬コンプライアンスを保つことが困難であり、投与開始10ヵ月後に生体肝移植が施行された。</p> <p><u>摂取蛋白許容量</u>          遅発型4例（症例1、2、4、6）では安息香酸ナトリウムから本剤投与後蛋白摂取許容量は1.4倍～2倍と増加した。</p> <p><u>有害事象</u>          高アンモニア血症2例、血中分枝鎖アミノ酸低下4例、肝機能障害1例が挙げられ、高アンモニア血症及び肝機能障害は因果関係はないと考えられた。</p> <p><u>副作用</u>          副作用は、6例中4例に分岐鎖アミノ酸の低下が認められた。</p>

臨床研究結果の概要								
	年齢	性別	1日投与量		高アンモニア血症の回数 (150 $\mu$ g/dL以上)		蛋白摂取量 (g/kg/日)	
			投与開始時	投与12ヵ月後	投与12ヵ月前	投与12ヵ月後	投与開始前	投与12ヵ月後
症例1	3歳5ヵ月	女	433mg/kg	178mg/kg	0	0	0.95	1.4
症例2	10歳1ヵ月	女	8.33g/m <sup>2</sup>	8.97g/m <sup>2</sup>	0	0	1.0	1.5
症例3	日齢14日	男	250mg/kg	376mg/kg	— <sup>a)</sup>	5	1.1	1.1
症例4	2歳6ヵ月	男	173mg/kg	398mg/kg	0	0	0.8	1.6
症例5	2歳7ヵ月	女	200mg/kg	400mg/kg	3	7	1.1	1.1
症例6	3歳2ヵ月	女	410mg/kg	381mg/kg	0	0	1.4	1.9

a) 腹膜透析施行中

海外第III相臨床試験<sup>8)</sup>

治験目的	海外の尿素サイクル異常症患者を対象としたフェニル酪酸ナトリウムの有効性及び安全性の検討
試験デザイン	非盲検、単群、多施設共同、第III相臨床試験
組み入れ対象	(1) 尿素サイクル異常症と診断された患者 (2) 同意書に署名があること
試験方法	新生児、幼児及び体重20kg未満の小児ではフェニル酪酸ナトリウムとして450～600mg/kg/日、体重20kg以上の小児、10代の患者及び成人患者ではフェニル酪酸ナトリウムとして9.9～13.0g/m <sup>2</sup> /日を500mg錠又は94%顆粒で経口投与。なお、必須アミノ酸や蛋白質の摂取量維持のための食事療法も併用する。
検査・観察項目	服薬コンプライアンス、身体計測（身長、体重、頭囲）、摂取蛋白質及び必須アミノ酸、臨床検査（生化学的検査など）、MRI、CT、EEG、高アンモニア血症発現、有害事象など
評価対象	申請時解析 平均投与期間：2.56年 148例 追加解析 平均投与期間：3.15年 183例（オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症122例、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症39例及びカルバミルリン酸合成酵素欠損症22例）
結果	<p><u>生存率</u> 有効性評価対象183例のうち139例が生存し、全体の生存率は約76%であった。評価対象である183例のうち18例が高アンモニア血症を発現し、死亡した（このうち新生児発症患者は15例であった）。</p> <p><u>発育（身体測定）</u> オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症女性又は遅発型発症に分類された被験者では、新生児発症型患者と比較して発育パターンは良好であった。しかし、これらの被験者の平均身長及び平均体重のパーセンタイル値は、標準データの50パーセンタイル値を下回っていた。</p> <p><u>認知能力</u> 尿素サイクル異常症患者では認知能力に重大な障害が認められた。OTC欠損症の女性患者のIQスコアはすべてのカテゴリに分布しており、認知能力がほぼ正常な被験者もいたが、重度精神遅滞と判定された被験者もいた。本試験での結果では治療を受けたほとんどの被験者で安定していた。</p> <p><u>高アンモニア血症の発現頻度</u> 高アンモニア血症については、評価可能症例173例のうち29%の被験者で発症しなかった。高アンモニア血症の発現要因としては、薬物治療でのコンプライアンスの低下、食事制限の逸脱、又は感染による本剤投与量の減少などが考えられた。</p> <p><u>血漿中アンモニア濃度</u> 血漿中のアンモニア濃度は85例で測定され、281回の測定値のうち61.2%は検査施設の基準値範囲内であった。 また、85例中17例（6%）は基準範囲値上限の2倍以上高かった。</p>

副作用 安全性の評価が可能であった 183 例中、副作用は 34 例 (18.6%) に 54 件報告された。全体で 2 例以上の副作用は、月経障害 10 例 (5.5%)、体臭 7 例 (3.8%)、無月経 5 例 (2.7%)、体重増加 4 例 (2.2%)、嘔吐 3 例 (1.6%)、味覚倒錯、肺炎各 2 例 (1.1%) であった。					
評価例数			183		
発現例数			34 (18.6)		
味覚倒錯	2 (1.1)	体臭	7 (3.8)	無月経	5 (2.7)
脊椎固定	1 (0.5)	感染	1 (0.5)	失禁	1 (0.5)
腱障害	1 (0.5)	背部痛	1 (0.5)	毛髪障害	1 (0.5)
斑状出血	1 (0.5)	腹痛	1 (0.5)		
肺炎	2 (1.1)	頭痛	1 (0.5)		
鼻炎	1 (0.5)	薬物相互作用	1 (0.5)		
嘔吐	3 (1.6)	体重増加	4 (2.2)		
悪心	1 (0.5)	肥満	1 (0.5)		
膝炎	1 (0.5)	月経障害	10 (5.5)		

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

全投与症例を対象にした使用成績調査

## (7) その他

日本で実施された臨床研究に関するレトロスペクティブ調査<sup>9),10)</sup>

調査集団	フェニル酪酸ナトリウム製剤の投与歴を有する日本人尿素サイクル異常症患者を対象とした。 (1) 日本先天代謝異常学会・薬事委員会実施の臨床研究に登録された尿素サイクル異常症患者 (2) フェニル酪酸ナトリウム製剤の投与歴を有する、上記 (1) 以外の尿素サイクル異常症患者
対象	本調査のために文書による同意を取得した患者はオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 9 例であり、平均年齢 10.9 歳 (3~31 歳)、男性 3 例、女性 6 例、投与期間 273~1292 日間 (約 9 ヶ月~3 年 6 ヶ月間)
調査項目	主要評価項目：血中アンモニア濃度及び高アンモニア血症の発現頻度 副次評価項目：蛋白摂取量及び摂取カロリー量、並びに身長及び体重の推移
結果	主要評価項目 高アンモニア血症の発現頻度については、高アンモニア血症を発現した時期は患者ごとに様々であり、時期ごとの発現頻度では一定の傾向は認められなかった。患者ごとのデータをみると、9 例のうち 2 例では高アンモニア血症の発現は認められなかった。

	<p><u>副次評価項目</u></p> <p>蛋白摂取量及び摂取カロリー量、並びに身長及び体重の推移では、少しずつではあるが増加の傾向が認められることから有効性が示されたと考えられた。フェニル酪酸ナトリウムを長期間（投与期間：273～1292日間〔約9ヵ月～3年6ヵ月間〕）にわたり投与された日本人患者では、持続した効果が得られていると考えられた。</p> <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>全9例に合計で69件の有害事象が認められ、報告されたすべての有害事象はフェニル酪酸ナトリウムとの因果関係が否定された。</li></ul> <p>発現件数の多かった有害事象は、SOC（器官別大分類別）では「感染症および寄生虫症」が全9例（47件）報告され、「胃腸障害」が9例中6例（9件）報告された。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>臨床的に有意な異常変動を示した臨床検査値は3件（血小板数、AST及びALTが各1件）のみであった。バイタルサインの評価でも特筆すべき異常は報告されなかった。</li></ul>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

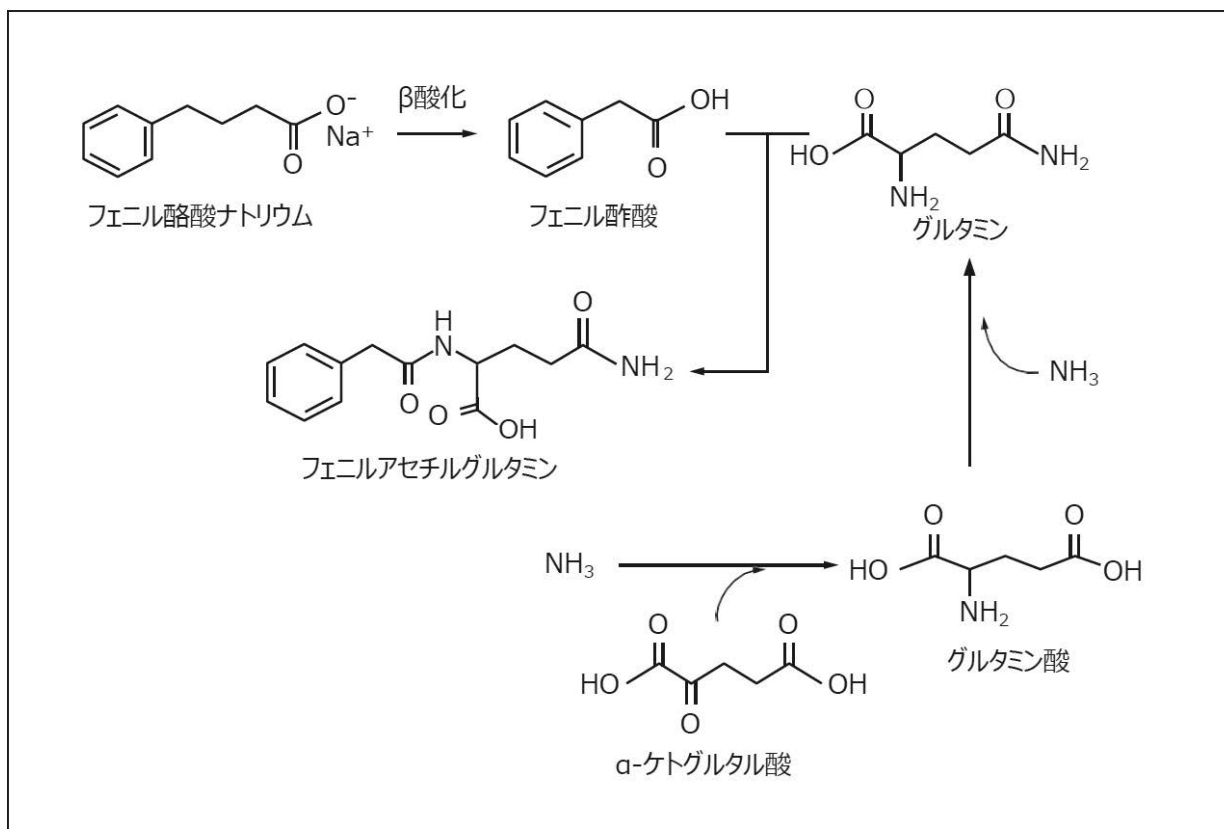
フェニル酢酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

尿素サイクル異常症患者では残余窒素の尿素としての排泄が不十分となることにより高アンモニア血症を呈する。フェニル酢酸ナトリウムは、ヒト生体内でβ酸化により速やかにフェニル酢酸に代謝されてグルタミンと結合し、フェニルアセチルグルタミンとして尿中に排泄される<sup>11),12)</sup>。α-ケトグルタル酸からグルタミン酸を経てグルタミンが生成される過程で、アンモニア2分子が取り込まれるため、フェニル酢酸ナトリウム1分子により残余窒素2原子が排泄される。



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

生体内の不要な窒素をフェニルアセチルグルタミンとして排泄するフェニル酢酸の作用は種特異的であり、マウス、ラット、イヌ等の各種実験動物では検出可能なフェニルアセチルグルタミン量の排泄が認められていないため、効力を裏付ける試験は実施していない。以下、公表論文から関連事項の要約を紹介する。

##### 1) *in vitro* 試験：ヒト組織におけるフェニル酢酸のグルタミン抱合<sup>12)</sup>

ヒト生体内において、フェニル酢酸はフェニルアセチルコエンザイム A (フェニルアセチル CoA) に変換され、アシル CoA : L-グルタミン N-アシルトランスフェラーゼによりグルタミン抱合を受けてフェニルアセチルグルタミンが生成される。当該文献では、ヒト肝又は腎のホモジネート由来酵素標品を用いて、フェニルアセチル CoA とアミノ酸との反応が検討された。

i) ヒト腎由来酵素のフェニルアセチル CoA からのアシルアミノ酸の生成

ヒト腎由来酵素標品を用いて、フェニルアセチル CoA (750nmol) とグルタミンの <sup>14</sup>C 標識体 (420nmol) を 37.5°C で 1 時間反応させた結果、<sup>14</sup>C 標識されたアシルアミノ酸 (230nmol) 及び還元型 SH 基 (250nmol) が生成された (なお、グルタミンの <sup>14</sup>C 標識体を添加しなかった場合、標識されたアシルアミノ酸は生成されなかったが、還元型 SH 基は 42nmol 生成された)。

ii) ヒト肝及び腎由来酵素のフェニルアセチル CoA に対する特異性

ヒト肝由来酵素標品を用いて、フェニルアセチル CoA (750nmol) とグルタミン (420nmol) 又はグリシン (320nmol) の <sup>14</sup>C 標識 (以下同順) を 37.5°C で 1 時間反応させた結果、<sup>14</sup>C 標識されたアシルアミノ酸がそれぞれ 40.0 及び 4.8nmol 生成された。また、ベンゾイル CoA (720nmol) を同様に反応させると、<sup>14</sup>C 標識されたアシルアミノ酸がそれぞれ 0 及び 58.0nmol 生成したが、その他のアシル CoA 誘導体 (イソブチリル CoA、イソバレリル CoA、インドリルアセチル CoA 及び p-ヒドロキシフェニルアセチル CoA) ではいずれも <sup>14</sup>C 標識されたアシルアミノ酸は生成されなかった。ヒト腎由来酵素標品を用いて同様の検討がなされた結果、フェニルアセチル CoA ではそれぞれ 102.0 及び 15.4nmol、ベンゾイル CoA ではそれぞれ 0 及び 86.0nmol の <sup>14</sup>C 標識されたアシルアミノ酸が生成され、その他のアシル CoA 誘導体ではいずれも <sup>14</sup>C 標識されたアシルアミノ酸は生成されなかった。

iii) ヒト腎及びラット肝由来酵素のアミノ酸に対する特異性

ヒト腎由来酵素標品を用いて、フェニルアセチル CoA (2250nmol) と各種アミノ酸の <sup>14</sup>C 標識体を 37.5°C で 1 時間反応させた結果、グルタミン又はグリシンの <sup>14</sup>C 標識体では <sup>14</sup>C 標識されたアシルアミノ酸がそれぞれ 236 及び 34nmol 生成されたが、グルタミン酸、フェニルアラニン及びロイシンの <sup>14</sup>C 標識体では <sup>14</sup>C 標識されたアシルアミノ酸は生成されなかった。一方、ラット肝由来酵素標品を用いて同様に反応させた結果、グリシンの <sup>14</sup>C 標識体では 114nmol の <sup>14</sup>C 標識されたアシルアミノ酸が生成されたが、グルタミンの <sup>14</sup>C 標識体では <sup>14</sup>C 標識されたアシルアミノ酸は生成されなかった。

iv) ヒト及びウシ肝ミトコンドリア酵素によるフェニル酢酸塩からのアシルアミノ酸の生成

ヒト肝ミトコンドリア由来酵素標品を用いて、フェニル酢酸ナトリウム (5000nmol)、CoA (130nmol)、アデノシン三リン酸 (ATP) (2500nmol) 及びグルタミンの <sup>14</sup>C 標識体 (420nmol) を 37.5°C で 2 時間反応させた結果、36.0nmol の <sup>14</sup>C 標識されたアシルアミノ酸が生成された。一方、ウシ肝ミトコンドリア由来酵素標品を用いて同様に反応させた結果、<sup>14</sup>C 標識されたアシルアミノ酸は生成されなかった。また、ウシ肝ミトコンドリア由来酵素標品及びヒト腎由来酵素標品を用いて同様に反応させた結果、15.0nmol の <sup>14</sup>C 標識されたアシルアミノ酸が生成されたが、ヒト腎由来酵素標品のみを用いた場合には、<sup>14</sup>C 標識されたアシルアミノ酸は生成されなかった。

2) *in vivo* 試験

i) イヌにおけるフェニル酪酸及びフェニル酢酸による窒素の排泄<sup>13)</sup>

雌性イヌ (2 例) にフェニル酢酸 (1.02 及び 1.04g) (7.49 及び 7.64mmol) が単回皮下投与された結果、投与後 3 日間の尿中において、投与量のそれぞれ 78 及び 90% がフェニル酢酸のグリシン抱合体として回収された。また、フェニル酢酸 1.02g が投与された個体にフェニル酪酸 1.23g (7.49mmol) が単回皮下投与された結果、投与量の 80% がフェニル酢酸のグリシン抱合体として回収された。

ii) 各種動物におけるフェニル酢酸による窒素の排泄<sup>11)</sup>

<sup>14</sup>C フェニル酢酸をヒト及び各種動物に経口又は腹腔内投与した後、各々 24 時間以内に尿中に排泄された代謝物について総排泄率及び組成比が検討された。

ヒトでは総排泄率は 98%、組成比はグルタミン抱合体 93%、グリシン抱合体 < 0.05%、タウリン抱合体 6% であり、未変化体、グルクロン酸抱合体及びオルニチン抱合体は検出されなかった。

各種動物における代謝排泄

種	フェニル酢酸 投与経路 (mg/kg)	尿中 総排泄率	尿中排泄物組成比（尿中総排泄量を 100%としたとき）					
			抱合体					未変化体
			グルタミン	グリシン	タウリン	グルクロン酸	オルニチン	
ヒト (n=2)	経口 (1)	98%	93%	<0.05%	6%	—	—	—
カニクイザル* (n=2)	腹腔内 (80)	36%	56%	1%	2%	—	—	42%
		79%	90%	1%	4%	—	—	5%
イヌ (n=3)	腹腔内 (80)	81%	—	94%	4%	2%	—	—
ラット (n=3)	腹腔内 (80)	95%	—	99%	1%	—	—	—
マウス (n=4)	腹腔内 (80)	54%	—	56%	7%	6%	—	32%

\*：値が大きく異なるため個々の値を示した  
 —：検出限界未満

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与時の薬物動態 (外国人 健康成人)<sup>14)</sup>

目的	フェニル酪酸ナトリウムの2つの試験製剤（試験錠剤及び試験顆粒剤）並びに対照製剤（対照錠剤）の生物学的同等性を検討																																																				
試験方法	無作為化非盲検3期クロスオーバー試験																																																				
投与方法	各期に試験錠剤、試験顆粒剤又は対照錠剤（いずれもフェニル酪酸ナトリウムとして5g <sup>注)</sup> ）を朝、空腹時に単回経口投与、各期の休薬期間は7日間。																																																				
対象	健康成人男女21例（男性10例及び女性11例）																																																				
結果	試験製剤（錠剤及び顆粒剤）及び対照錠剤を単回投与したときのフェニル酪酸及びその代謝物（フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン）の薬物動態パラメータ																																																				
	測定物質	製剤	AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)																																															
フェニル酪酸	試験錠剤 (n=21)		577.3 (31)	218.0 (25)	1.35 (49)	0.77 (35)																																															
	試験顆粒剤 (n=20) <sup>a)</sup>		493.8 (28)	195.2 (25)	1.00 (35)	0.76 (39)																																															
	対照錠剤 (n=21)		586.0 (25)	240.1 (21)	1.20 (37)	0.85 (42)																																															
フェニル酢酸	試験錠剤 (n=21)		210.6 (47)	48.5 (39)	3.74 (22)	1.15 (23)																																															
	試験顆粒剤 (n=20) <sup>a)</sup>		187.6 (41)	45.3 (36)	3.55 (18)	1.29 (29)																																															
	対照錠剤 (n=21)		231.2 (52)	53.7 (45)	3.74 (19)	1.25 (25)																																															
フェニルアセチルグルタミン	試験錠剤 (n=21)		306.0 (25)	68.5 (20)	3.43 (14)	2.41 (32)																																															
	試験顆粒剤 (n=20) <sup>a)</sup>		267.7 (24)	62.8 (17)	3.23 (13)	2.36 (26)																																															
	対照錠剤 (n=21)		301.4 (20)	69.2 (26)	3.40 (21)	2.56 (34)																																															
<p>平均値（変動係数%）  AUC<sub>0-t</sub>：定量可能最終時点tまでの血漿中濃度-時間曲線下面積  a) 第1投与期に試験顆粒剤を投与されたが、PKデータが欠落した1例を除く</p> <p>男女別の薬物動態パラメータ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>測定物質</th> <th>性別</th> <th>AUC<sub>0-t</sub> (<math>\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}</math>)</th> <th>AUC<sub>0-t</sub>の 男/女比 (%) [90%信頼区間]</th> <th>C<sub>max</sub> (<math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>)</th> <th>C<sub>max</sub>の 男/女比 (%) [90%信頼区間]</th> <th>t<sub>max</sub> (hr)</th> <th>t<sub>1/2</sub> (hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">フェニル酪酸</td> <td>男性 (n=10)</td> <td>480.1 (33)</td> <td rowspan="2">75 [53, 106]</td> <td>192.5 (20)</td> <td rowspan="2">79 [62, 100]</td> <td>1.18 (24)</td> <td>0.78 (45)</td> </tr> <tr> <td>女性 (n=11)</td> <td>622.1 (18)</td> <td>242.6 (16)</td> <td>1.21 (32)</td> <td>0.82 (24)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">フェニル酢酸</td> <td>男性 (n=10)</td> <td>154.4 (36)</td> <td rowspan="2">58 [34, 98]</td> <td>39.2 (30)</td> <td rowspan="2">66 [43, 103]</td> <td>3.62 (13)</td> <td>1.20 (18)</td> </tr> <tr> <td>女性 (n=11)</td> <td>245.8 (32)</td> <td>55.1 (28)</td> <td>3.73 (14)</td> <td>1.26 (18)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">フェニルアセチルグルタミン</td> <td>男性 (n=10)</td> <td>282.7 (23)</td> <td rowspan="2">94 [69, 115]</td> <td>67.4 (19)</td> <td rowspan="2">103 [81, 131]</td> <td>3.25 (15)</td> <td>2.12 (26)</td> </tr> <tr> <td>女性 (n=11)</td> <td>297.7 (23)</td> <td>66.9 (18)</td> <td>3.43 (10)</td> <td>2.66 (23)</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値（変動係数%）  AUC<sub>0-t</sub>：定量可能最終時点tまでの血漿中濃度-時間曲線下面積</p>							測定物質	性別	AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-t</sub> の 男/女比 (%) [90%信頼区間]	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> の 男/女比 (%) [90%信頼区間]	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	フェニル酪酸	男性 (n=10)	480.1 (33)	75 [53, 106]	192.5 (20)	79 [62, 100]	1.18 (24)	0.78 (45)	女性 (n=11)	622.1 (18)	242.6 (16)	1.21 (32)	0.82 (24)	フェニル酢酸	男性 (n=10)	154.4 (36)	58 [34, 98]	39.2 (30)	66 [43, 103]	3.62 (13)	1.20 (18)	女性 (n=11)	245.8 (32)	55.1 (28)	3.73 (14)	1.26 (18)	フェニルアセチルグルタミン	男性 (n=10)	282.7 (23)	94 [69, 115]	67.4 (19)	103 [81, 131]	3.25 (15)	2.12 (26)	女性 (n=11)	297.7 (23)	66.9 (18)	3.43 (10)	2.66 (23)
測定物質	性別	AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-t</sub> の 男/女比 (%) [90%信頼区間]	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> の 男/女比 (%) [90%信頼区間]	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)																																														
フェニル酪酸	男性 (n=10)	480.1 (33)	75 [53, 106]	192.5 (20)	79 [62, 100]	1.18 (24)	0.78 (45)																																														
	女性 (n=11)	622.1 (18)		242.6 (16)		1.21 (32)	0.82 (24)																																														
フェニル酢酸	男性 (n=10)	154.4 (36)	58 [34, 98]	39.2 (30)	66 [43, 103]	3.62 (13)	1.20 (18)																																														
	女性 (n=11)	245.8 (32)		55.1 (28)		3.73 (14)	1.26 (18)																																														
フェニルアセチルグルタミン	男性 (n=10)	282.7 (23)	94 [69, 115]	67.4 (19)	103 [81, 131]	3.25 (15)	2.12 (26)																																														
	女性 (n=11)	297.7 (23)		66.9 (18)		3.43 (10)	2.66 (23)																																														

注) 本剤の承認された用法・用量は、成人及び体重20kg以上の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして1日9.9~13.0g/m<sup>2</sup>（体表面積）、体重20kg未満の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして1日450~600mg/kgを3~6回に分割して経口投与することとされている。

2) 健康成人単回 2.5g, 5g 経口投与試験 (外国人データ)<sup>15), 16)</sup>

健康男性 2 例を対象にフェニル酪酸ナトリウム 2.5g (錠剤) を単回経口投与したとき (Study IV-4)、及び健康男性 1 例を対象にフェニル酪酸ナトリウム 5.0g を空腹時単回経口投与したとき (Study IV-5) の薬物動態パラメータは表のとおりであった。

薬物動態パラメータ (フェニル酪酸ナトリウムを単回経口投与)

試験番号		Study IV-4 <sup>a)</sup> (n=2)		Study IV-5 (n=1)
用量	(g)	2.5		5.0
C <sub>max</sub> (mmol/L)	PBA	0.63	0.70	0.70
	PAA	0.08	0.19	0.23
	PAG	0.16	0.13	0.33
t <sub>max</sub> (hr)	PBA	0.5	0.5~1.0	1.5~2.5
	PAA	1.5	1.5	3.5
	PAG	1.5	1.5	3.5
最初の検出時間 (hr)	PBA	0.5	0.5	1.0
	PAA	1.0	1.0	1.5
	PAG	0.5	0.5	0.5
最終検出時間 (hr)	PBA	2.0	3.0	3.5
	PAA	2.5	4.0	8.5
	PAG	5.0	7.0	8.5
尿中排泄率 (%)	PBA	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>	— <sup>c)</sup>
	PAA	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>	— <sup>c)</sup>
	PAG	82.4 <sup>b)</sup>	71.2 <sup>b)</sup>	91.5 <sup>c)</sup>

PBA : フェニル酪酸、PAA : フェニル酢酸、PAG : フェニルアセチルグルタミン、— : 検出限界未満

a) 個別の測定値

b) 採尿時間 : 投与8時間後まで

c) 採尿時間 : 投与24時間後まで

3) 反復投与時の薬物動態 (外国人 尿素サイクル異常症患者)<sup>17)</sup>

対象	先天性の尿素サイクル異常症患者 10 例
投与量	フェニル酪酸ナトリウム 0.306~0.650g/kg/日注) を反復投与
血漿中濃度	空腹時のフェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンを測定
結果	フェニル酪酸ナトリウムは効率的にフェニルアセチルグルタミンに代謝され、血漿中へのフェニル酪酸及びフェニル酢酸の蓄積は認められなかった。

血漿中濃度 (mmol/L)

n=10

酵素欠損症	年齢 (歳)	性別	蛋白質摂取量 g/kg/日	フェニル酪酸ナトリウムの投与量 (g/kg/日)	トラフ値		
					フェニル酪酸	フェニル酢酸	フェニルアセチルグルタミン
OTC	13	女	1.0	0.306	—	—	0.42
ASS	5	男	1.2	0.420	—	—	0.04
ASS	4	男	1.5	0.440	1.21	—	0.26
CPSI	9	男	0.9*	0.490	—	—	0.09
OTC	8	女	1.0	0.530	—	—	0.06
OTC	8	女	1.0	0.530	—	—	0.19
OTC	2	男	1.0*	0.565	—	—	0.09
OTC	2	男	1.14*	0.590	—	—	0.08
CPSI	1	男	1.0*	0.600	—	0.75	0.29
OTC	7	男	1.3*	0.650	—	—	0.10

ASS : アルギニノコハク酸合成酵素、CPSI : カルバミルリン酸合成酵素、OTC : オルニチントランスカルバミラーゼ、

— : 検出限界 (0.02mmol/L) 未満

\* : タンパク質摂取量は天然タンパク質及び必須アミノ酸混合物でほぼ同量とみなした。

注) 本剤の承認された用法・用量は、成人及び体重 20kg 以上の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 9.9~13.0g/m<sup>2</sup> (体表面積)、体重 20kg 未満の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 450~600mg/kg を 3~6 回に分割して経口投与することとされている。

4) 反復投与時の薬物動態 (日本人 尿素サイクル異常症患者)<sup>7)</sup>

尿素サイクル異常症患者 13 例を対象として、フェニル酪酸ナトリウムの顆粒剤又は錠剤を反復経口投与し、治験責任 (分担) 医師により維持用量が投与されていると判断された 8 例を対象としてフェニル酪酸及びその代謝物 (フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン) の血漿中濃度を測定した。投与量は 1.33~4.5g<sup>注)</sup> であった。

尿素サイクル異常症患者にフェニル酪酸ナトリウムの維持用量を投与したときの血漿中濃度推移

測定項目	採血時期	平均値 (µg/mL)	標準偏差
フェニル酪酸	投与前	定量限界未満	—
	1 時間後	94.880	76.906
	4 時間後	34.518	42.888
フェニル酢酸	投与前	定量限界未満	—
	1 時間後	12.591	12.815
	4 時間後	19.440	16.524
フェニルアセチルグルタミン	投与前	6.794	6.739
	1 時間後	27.488	15.354
	4 時間後	66.973	50.512

n=8、定量限界 : 5µg/mL 未満

尿素サイクル異常症患者にフェニル酪酸ナトリウムの維持用量を投与したときの血漿中濃度推移

年齢	性別	剤形	体重 (kg)	1日投与量	1回投与量	測定物質	血漿中濃度 (µg/mL)		
							投与前 (トラフ値)	投与1時間後	投与4時間後
31	女	顆粒剤	26.8	10g (10.3g/m <sup>2</sup> )	3.3g	フェニル酪酸 PBA	—	184.38	—
						フェニル酢酸 PAA	—	42.96	13.10
						フェニルアセチルグルタミン PAG	10.62	59.68	126.54
13	女	錠剤	42.6	12g (9.4g/m <sup>2</sup> )	4g	フェニル酪酸	—	213.41	25.10
						フェニル酢酸	—	10.94	52.56
						フェニルアセチルグルタミン	—	14.75	63.62
6	女	顆粒剤	21.6	4g (4.9g/m <sup>2</sup> )	1.33g	フェニル酪酸	—	108.68	22.61
						フェニル酢酸	—	5.30	—
						フェニルアセチルグルタミン	—	13.19	15.52
6	女	顆粒剤	15.9	4.5g (283mg/kg)	1.5g	フェニル酪酸	—	28.72	93.03
						フェニル酢酸	—	7.09	27.58
						フェニルアセチルグルタミン	21.89	24.28	74.18
12	女	錠剤	35.8	7.5g (6.3g/m <sup>2</sup> )	2.5g	フェニル酪酸	—	18.93	6.99
						フェニル酢酸	—	6.53	6.12
						フェニルアセチルグルタミン	—	24.87	28.78
16	男	錠剤	53.3	13.5g (9.3g/m <sup>2</sup> )	4.5g	フェニル酪酸	—	48.30	—
						フェニル酢酸	—	11.58	13.78
						フェニルアセチルグルタミン	6.10	32.50	49.13
40	女	錠剤	38.4	9g (7.1g/m <sup>2</sup> )	3g	フェニル酪酸	—	134.38	111.38
						フェニル酢酸	—	13.83	30.21
						フェニルアセチルグルタミン	5.74	35.20	155.54
13	女	顆粒剤	32.8	6g (5.3g/m <sup>2</sup> )	2g	フェニル酪酸	—	22.24	12.03
						フェニル酢酸	—	—	9.67
						フェニルアセチルグルタミン	—	15.43	22.47

—：定量限界未満

注) 本剤の承認された用法・用量は、成人及び体重 20kg 以上の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 9.9~13.0g/m<sup>2</sup> (体表面積)、体重 20kg 未満の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 450~600mg/kg を 3~6 回に分割して経口投与することとされている。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

承認時までには食事の影響を検討した試験は行われていない。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

吸収部位：該当資料なし

吸収率：約 80～100%

### 5. 分布

該当資料なし

(1) 血液－脳関門通過性<sup>18)</sup>

<参考>

雌雄ラット（4 群各 5～7 例/日齢別）にフェニル酢酸の <sup>14</sup>C 標識体（1.5μmol/g）を単回皮下投与し、投与 1 時間後の組織移行性を検討した結果、血液/脳の放射能濃度比は 6～7 日齢以下で約 1、14～15 日齢では約 1.75、20～21 日齢以上では約 2 と上昇し、6～7 日齢以下に対して 14～15 日齢以上で有意に高かった（ $p=0.001$ ）。また、血液/肝臓と血液/腎臓の放射能濃度比はいずれも 41 日齢以上で 20～21 日齢以下に対して有意に低かった（ $p=0.01\sim 0.001$ ）。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (4) 髄液への移行性<sup>19)</sup>

<参考>

雌雄ネコ（8例）にフェニル酢酸の<sup>14</sup>C標識体（5mg/kg）を5分かけて単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度は、投与5分～45分後にかけて速やかに消失し、投与135分後には概ねバックグラウンド値まで低下した。投与終了後5分の脳脊髄液中放射能濃度は血漿中放射能濃度の約18%であり、投与終了後90分には概ねバックグラウンド値まで低下した。

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 6. 代謝

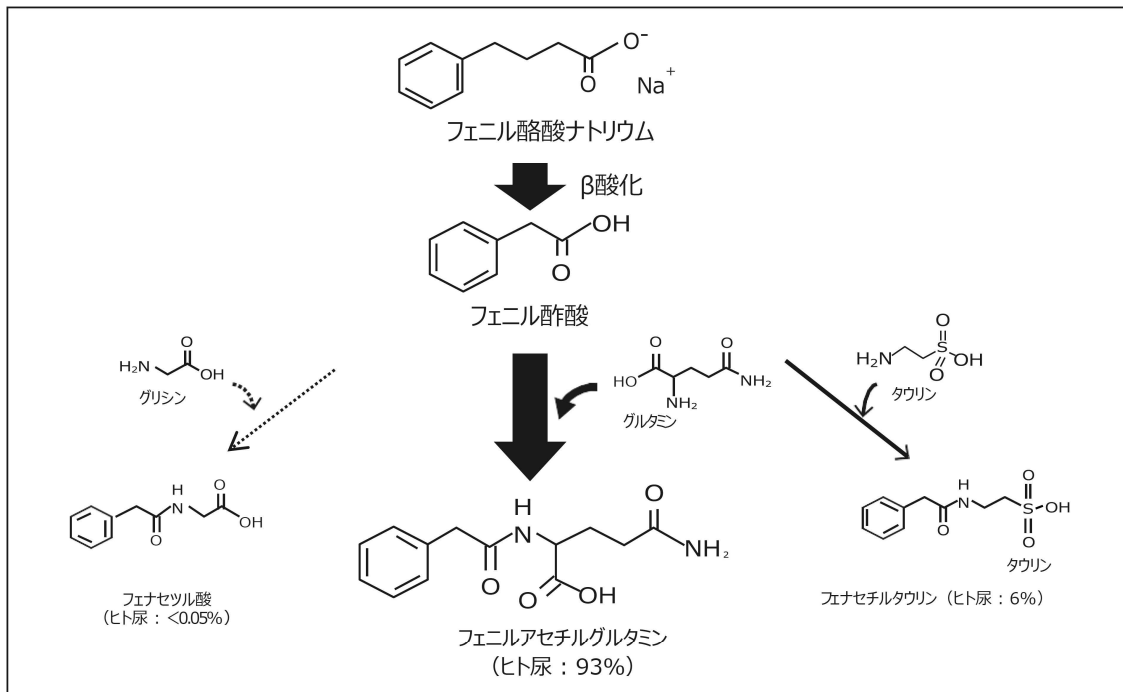
#### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓、腎臓及び各組織

健康成人男性2例又は1例に、フェニル酪酸ナトリウム（2.5g又は5g）<sup>注</sup>を単回経口投与したとき、速やかに体内に吸収された後、β酸化を受け、活性代謝物であるフェニル酢酸に代謝された。フェニル酢酸は、体内のグルタミンと結合してフェニルアセチルグルタミンを形成する<sup>15), 16)</sup>（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法・用量は、成人及び体重20kg以上の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして1日9.9～13.0g/m<sup>2</sup>（体表面積）、体重20kg未満の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして1日450～600mg/kgを3～6回に分割して経口投与することとされている。

推定代謝経路



#### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

フェニル酪酸ナトリウムはフェニル酪酸のプロドラッグである。

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

腎臓

健康成人男性 2 例又は 1 例に、フェニル酪酸ナトリウム (2.5g 又は 5g)<sup>注)</sup> を単回経口投与したとき、フェニルアセチルグルタミンとして、尿中に排泄された。

### (2) 排泄率

投与 8 時間以内に投与されたフェニル酪酸ナトリウムの約 71~82%、投与 24 時間以内に約 92%がフェニルアセチルグルタミンとして腎排泄された<sup>15), 16)</sup> (外国人データ)。

健康成人男性 2 例を対象にフェニル酪酸の<sup>14</sup>C 標識体 (1mg/kg)<sup>注)</sup> を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに投与量の 98%が尿中に排泄され、組成比はフェニル酪酸のグルタミン抱合体 (フェニルアセチルグルタミン) 93%、グリシン抱合体<0.05%、タウリン抱合体 6%であり、未変化体は検出されなかった<sup>11)</sup> (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法・用量は、成人及び体重 20kg 以上の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 9.9~13.0g/m<sup>2</sup> (体表面積)、体重 20kg 未満の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 450~600mg/kg を 3~6 回に分割して経口投与することとされている。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 単回投与時の薬物動態 (外国人 肝硬変患者)<sup>20)</sup>

男性肝硬変患者 4 例にフェニル酪酸ナトリウム (2.5g)<sup>注)</sup> を、空腹時に単回経口投与したとき、4 例中 3 例で投与 8 時間以内に投与されたフェニル酪酸ナトリウムの約 33~46%がフェニルアセチルグルタミンとして尿中に排泄され、フェニル酪酸の尿中排泄も認められた。肝硬変患者ではフェニル酪酸からその後尿中に排泄されるフェニルアセチルグルタミンへの変換は比較的緩徐であることが示唆された。

注) 本剤の承認された用法・用量は、成人及び体重 20kg 以上の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 9.9~13.0g/m<sup>2</sup> (体表面積)、体重 20kg 未満の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 450~600mg/kg を 3~6 回に分割して経口投与することとされている。

(2) 反復投与時の薬物動態 (外国人 肝硬変患者)<sup>21)</sup>

対象	門脈圧亢進症を合併する男性肝硬変患者 6 例
投与方法	フェニル酪酸ナトリウム 20g/日注) (錠剤) を 1 日 3 回 3 日間反復経口投与 なお、本試験は 8 日間の入院下で実施され、フェニル酪酸ナトリウムを投与する前の 3 日間は摂取蛋白質量を 1 日 40g に制限された。
結果	<u>血漿中濃度</u> 投与 1 日目では血漿中フェニル酪酸及びフェニル酢酸は投与 1~2 時間後、フェニルアセチルグルタミンは投与 1~4 時間後に検出可能であった。 投与 3 日目では、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンは投与 0.5 時間前から検出可能であった。6 例中 3 例で血漿中フェニル酢酸が投与 1 日目から 3 日目にかけて継続して上昇し、フェニル酢酸の蓄積が示唆された。 <u>尿中濃度</u> フェニルアセチルグルタミンは投与 1 日目から投与 2 日後まで全例で検出され、フェニル酪酸ナトリウムの総投与量の 50.4~105.72%が尿中に排泄された。なお、尿中のフェニル酪酸は 6 例中 3 例で検出限界未満であり、2 例で投与 3 日目のみ、1 例で投与 1~3 日目において検出された。また、尿中のフェニル酢酸は全 6 例で検出され、フェニル酪酸ナトリウムの総投与量の 0.45~2.39%がフェニル酢酸として尿中に排泄された。
結論	肝硬変患者では、経口投与したフェニル酪酸ナトリウムがフェニルアセチルグルタミンに代謝されたが、健康被験者での結果と比較して、フェニル酢酸のフェニルアセチルグルタミンへの変換が緩徐であることが示された。

注) 本剤の承認された用法・用量は、成人及び体重 20kg 以上の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 9.9~13.0g/m<sup>2</sup> (体表面積)、体重 20kg 未満の小児等にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 450~600mg/kg を 3~6 回に分割して経口投与することとされている。

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対して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のある患者に対する一般的な注意事項として設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はナトリウム含量が高いため、うっ血性心不全、腎不全、浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる患者に投与する場合は注意すること。（500mg錠1錠あたり62mg、顆粒剤1gあたり116mgのナトリウムを含有する）[9.1.1、9.2.1参照]
- 8.2 主代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの腎排泄はカリウムの尿中消失を誘発するおそれがあるため、本剤投与中は血清中カリウム濃度をモニタリングすること。[9.2.2参照]
- 8.3 血中アンモニア濃度、血漿中グルタミン濃度等を測定し、治療効果を確認すること。
- 8.4 本剤投与及び栄養管理により血漿中アミノ酸濃度が低下する可能性があるため、アルギニン濃度、分岐鎖アミノ酸濃度及び血清中蛋白濃度を基準範囲内に維持すること。

（解説）

8.1 本剤は投与量が多いため、含有するナトリウム量には注意が必要である。

例) フェニル酪酸ナトリウムとして1日10g投与の場合

500mg錠：20錠/日 ナトリウム1,240mg

94%顆粒：10.6g/日 ナトリウム1,230mg

8.2 フェニルアセチルグルタミンは再吸収されない有機アニオンであり、カリウムの排泄を増加させる可能性があることから、本剤投与中は血清カリウム濃度をモニタリングすることとした。

8.3、8.4 摂取蛋白制限を目的とした食事療法が不十分であるとアンモニア及びグルタミン高値となり、感染等を契機に容易に高アンモニア血症発作を発症する。一方で治療が厳しすぎると発育障害、皮膚炎又は発毛異常等がみられることから設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 うっ血性心不全、浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる患者

疾患を増悪させるおそれがある。[8.1 参照]

##### 9.1.2 先天性の $\beta$ 酸化異常を有する患者

代謝遅延により、血漿中のフェニル酪酸濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

9.1.1 「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.1 参照。

9.1.2 本剤は、フェニル酢酸のプロドラッグであり、ヒト生体内で $\beta$ 酸化により速やかにフェニル酢酸に代謝されてグルタミンと結合し、フェニルアセチルグルタミンとして尿中に排泄される。先天性の $\beta$ 酸化異常を有する患者においては、代謝遅延により、血漿中のフェニル酪酸濃度が上昇するおそれがある。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 腎不全患者

疾患を増悪させるおそれがある。[8.1 参照]

##### 9.2.2 腎機能障害を有する患者

主代謝物であるフェニルアセチルグルタミンは主に腎臓から排泄されるため、蓄積するおそれがある。[8.2 参照]

(解説)

腎機能障害患者を対象とした本剤の有効性及び安全性について検討した試験は実施されていない。

肝臓及び腎臓が本剤の消失過程に係る臓器であると考えられ、主代謝物であるフェニルアセチルグルタミンは腎臓から排泄されるため、腎機能に障害を有する患者に対して慎重に投与することが必要と考えられる。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 肝機能障害を有する患者

[16.6.1 参照]

(解説)

肝機能障害患者を対象とした本剤の有効性及び安全性について検討した試験は実施されていない。外国で実施した肝硬変患者での本剤の代謝及び排泄の検討では、健康成人での結果と同様であったが、フェニル酢酸からフェニルアセチルグルタミンへの変換は健康成人と比較して緩徐であり、肝硬変患者ではフェニル酢酸が蓄積する可能性があると考えられた。

肝臓及び腎臓が本剤の消失過程に係る臓器であると考えられるため、肝機能に障害を有する患者に対して慎重に投与することが必要と考えられる。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)

妊婦、産婦、及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していないため、これらの患者の安全性に関する情報は得られていない。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

本剤のヒトの乳汁中への移行は調べられていないため、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。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
内分泌系	高アンモニア血症	アミノ酸濃度減少、体重増加	肥満	食欲増進
精神神経系		人格変化、運動失調、頭痛		灼熱感、協調運動異常、構語障害、脳症、嗜眠、末梢性ニューロパチー、食欲減退、めまい、悪寒
消化器系		腹部不快感、悪心、流涎過多、肝機能障害、嘔吐	膵炎、腹痛	下痢、嚥下障害、胃炎、食道痛、口腔内不快感、逆流性食道炎
皮膚	脱毛症	発疹	毛髪障害	紅斑、末梢性浮腫
感覚器		味覚倒錯	脊椎固定、腱障害、背部痛	
血液			斑状出血	汎血球減少症、アシドーシス、低カリウム血症
呼吸器		肺炎	鼻炎	
泌尿・生殖器		月経障害、無月経	失禁	急性腎障害
その他		体臭	感染、薬物相互作用	紅痛症、脱水

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における副作用一覧

調査症例数	13
副作用発現症例数	8
副作用発現症例率 (%)	61.5
副作用発現件数	36

副作用の種類	発現症例数 (%)
感染症及び寄生虫症	2 (15.4)
膿痂疹	1 (7.7)
尿路感染	1 (7.7)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1 (7.7)
皮膚乳頭腫	1 (7.7)
代謝及び栄養障害	4 (30.8)
高アンモニア血症	4 (30.8)
精神障害	1 (7.7)
人格変化	1 (7.7)
神経系障害	3 (23.1)
運動失調	1 (7.7)
頭痛	2 (15.4)
片頭痛	1 (7.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (7.7)
上気道の炎症	1 (7.7)

副作用の種類	発現症例数 (%)
肝胆道系障害	1 (7.7)
肝障害	1 (7.7)
皮膚及び皮下組織障害	3 (23.1)
脱毛症	3 (23.1)
発疹	1 (7.7)
腎及び尿路障害	1 (7.7)
排尿困難	1 (7.7)
生殖系及び乳房障害	1 (7.7)
月経障害	1 (7.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (7.7)
嚢胞	1 (7.7)
臨床検査	2 (15.4)
尿中ブドウ糖陽性	1 (7.7)
アミノ酸濃度減少	1 (7.7)

副作用の種類	発現症例数(%)
胃腸障害	5 (38.5)
腹部不快感	1 (7.7)
胃潰瘍	1 (7.7)
胃腸出血	1 (7.7)
悪心	1 (7.7)
急性膵炎	1 (7.7)
流涎過多	1 (7.7)
嘔吐	1 (7.7)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

5ヶ月齢の男児に偶発的に10g (1370mg/kg) を単回投与。下痢、神経過敏症、代謝性アシドーシスを呈し、対症療法を施した後48時間以内に回復した。

#### 13.2 処置

薬の投与を中止する。血液透析あるいは腹膜透析が有用であると考えられる。

(解説)

本剤を過量投与した場合の症例報告は少なく、一定の処置については定まっていないため設定した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 グラシン紙等水分透過性の高い包材に分包して投薬する場合には、気密性の高い容器に入れるなどして湿気を避けて保存すること。[20. 参照]

〈ブフェニール錠 500mg〉

14.1.2 通常の錠剤に比べて柔らかいため自動分包機に適さない。

〈ブフェニール顆粒 94%〉

14.1.3 顆粒剤を液体と混合すると、フェニル酪酸ナトリウムのみが溶け(水 10mL に 5g)、添加剤は溶けない。

#### 14.2 薬剤交付時の注意

〈ブフェニール顆粒 94%〉

14.2.1 顆粒剤服用時は、食物(固形、液状どちらでも良い)と混合して投与するのが望ましい。

(解説)

14.2.1 顆粒剤は栄養補給及び食事の摂取等に合わせて食物と混合して投与する場合があることから設定した。なお、添加剤は溶けないが、有効性に影響はない。また、フェニル酪酸ナトリウムの吸収に及ぼす食物の影響は調べられていない。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

妊娠ラットにフェニル酪酸の活性代謝物であるフェニル酢酸の胎児及び新生児への影響を検討した<sup>22)</sup>結果、フェニル酢酸非抱合体（フェニル酢酸及びフェニルアセチル CoA）の血漿中濃度が  $0.5\mu\text{mol/mL}$  を上回った群では、妊娠 9～20 日の 12 日間持続皮下投与したとき、自然流産及び新生児の早期死亡がみられた。血漿中濃度を  $0.25\sim 0.45\mu\text{mol/mL}$  に維持した群では、ほぼ全ての新生児が生存したが、体重及び大脳半球重量は通常より有意に低く（いずれも  $p < 0.001$ ）、全ての同腹児に学習障害がみられた。一方、2 日齢のラットにフェニル酢酸を 20 日間投与した後では、17%の体重減少が認められ、成長の遅延がみられた<sup>23)</sup>。

(解説)

妊婦、産婦、及び授乳婦を対象とした臨床試験が実施されていないため、これらの患者の安全性に関する情報は得られていない。関連する非臨床試験の情報を提供することにより、注意を喚起することとした。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

〈参考情報〉

副次的薬理試験は実施していない。以下、公表論文から関連事項の要約を紹介する。

##### 1) 赤血球系細胞に対する作用 (*in vitro*)<sup>24)</sup>

ヒト（6例）の血液から単離された赤血球前駆細胞が、本剤（0～4mmol/L）又はフェニル酢酸ナトリウム（0～10mmol/L）存在下で7日間培養された。その結果、本剤及びフェニル酢酸ナトリウムの濃度上昇に伴い、培養液中の単位容積あたりの細胞数は減少し、平均赤血球血色素量及び胎児型ヘモグロビンの割合は増加した。一方、フェニルアセチルグルタミンは細胞増殖及び胎児型ヘモグロビンの割合に影響を及ぼさなかった。当該文献では、本剤及びフェニル酢酸によるγ-グロビンの遺伝子の転写活性化が、それにより構成される胎児型ヘモグロビンの増加に関与することが示唆されている。

##### 2) ステロール合成酵素に対する作用 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

ラット（10～15日齢）の脳及び肝臓由来の酵素画分を用いて、DL-メバロン酸の<sup>14</sup>C標識体（0.04μmol）からの不けん化脂質、ジギトニン沈殿性ステロール及びポリプレノールの合成に対するフェニル酢酸塩（3mmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、フェニル酢酸塩の添加なしの場合と比べ、脳由来の酵素画分において44、67及び35%、肝臓由来の酵素画分において21、48及び31%の阻害がみられた。

##### 3) 神経関連酵素に対する作用 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

神経関連酵素に対するフェニル酪酸塩及びフェニル酢酸塩の作用

試験物質濃度	細胞又は組織	結果
フェニル酪酸塩、フェニル酢酸塩各 0.1、1、10 <sup>*</sup> mM	ヒト胎盤	10 <sup>*</sup> mM でコリンアセチルトランスフェラーゼを有意に阻害
フェニル酪酸塩、フェニル酢酸塩各 0.1、1、10mM	酵母	S-アセチル-CoA-合成酵素を阻害せず
フェニル酢酸塩 0.6 <sup>*</sup> mM	幼若マウス皮質培養ニューロン	0.6 <sup>*</sup> mM で高親和性 <sup>3</sup> H-GABA 取込みを有意に阻害
フェニル酢酸塩 0.6 <sup>*</sup> mM	幼若マウス皮質培養ニューロン	0.6 <sup>*</sup> mM でコリンアセチルトランスフェラーゼを有意に阻害
フェニル酢酸塩 0.6 <sup>*</sup> mM	幼若マウス皮質培養ニューロン	0.6 <sup>*</sup> mM でグルタミン酸脱炭酸酵素を有意に阻害
フェニル酢酸塩 50、100μmoles/3mL	モルモット腎ホモジネート	5-ヒドロキシトリプトファン脱炭酸酵素を阻害
フェニル酢酸塩 5 <sup>*</sup> 、100 <sup>*</sup> μM、1 <sup>*</sup> mM	ラット脳シナプトソーム	5 <sup>*</sup> 、100 <sup>*</sup> μM、1 <sup>*</sup> mM でNa <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> -アデノシン三リン酸分解酵素を有意に阻害
フェニル酢酸塩 50、100 <sup>*</sup> μmoles/3mL	牛副腎髄質ホモジネート	100 <sup>*</sup> μmoles/3mL でDOPA 脱炭酸酵素を有意に阻害
フェニル酪酸塩、フェニル酢酸塩各 2.22mM	ブタ腎皮質酵素製剤	フェニル酢酸：DOPA脱炭酸酵素を阻害せず フェニル酪酸：10%阻害

\*：有意な阻害が認められた。

## 2. 毒性試験

毒性試験は実施していない。以下、活性代謝物の公表論文の要約を紹介する。

### (1) 単回投与毒性試験

フェニル酢酸の単回投与毒性 (マウス、ラット、モルモット)<sup>27)</sup>

動物種	性別	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
マウス	雌雄	強制経口	2,200
ラット	雌雄	強制経口	2,200
モルモット	記載なし	強制経口	2,250

### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

### (3) 遺伝毒性試験

フェニル酢酸の遺伝毒性<sup>28)</sup>

試験の種類	試験系	最大濃度 (mg)	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	1000	陰性
不定期DNA合成試験	ラット肝細胞	500	陰性
マウスリンフォーマTK試験	マウスリンパ腫 L5178YTk <sup>+/+</sup> 細胞	1500	陰性

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験

胚・胎児発生試験は実施していない。類薬であるフェニル酪酸グリセロールの発生毒性試験の要約を紹介する。

フェニル酪酸グリセロール (フェニル酪酸の類薬、国内未承認) の生殖発生毒性試験<sup>33)</sup>

フェニル酪酸グリセロールをラット又はウサギの器官形成期に経口投与したところ、それぞれ成人臨床用量の 2.7 倍あるいは 1.9 倍の用量において影響を及ぼさなかった。一方で、ラットの胚胎児発生試験において、フェニル酪酸及びフェニル酪酸の代謝産物であるフェニル酢酸の合計の AUC の観点で成人臨床用量の約 6 倍の用量において母動物毒性が認められ、同時に胎児体重の低下、及び頸肋椎骨などの骨格変異を含む胚胎児発生において影響が認められた。器官形成期から授乳期の期間に妊娠ラットに経口投与し、生後 92 日まで観察したラットの試験では発生異常は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験<sup>22)</sup>

試験方法	結果	
フェニル酢酸ナトリウムをSD系ラットに妊娠9日～妊娠20日まで連日投与	血漿中（母ラット）フェニル酢酸塩非結合体濃度別変化	
	0.5 $\mu$ mol/mL 以上群	自然流産及び新生児の早期死亡
	0.25～0.45 $\mu$ mol/mL 群	対照群に比較し、生後2日目の新生児体重は低値、生後3日目の大脳半球重量は低値、並びに生後17～25日では学習障害を認めた。 対照群に比較し、生後2～7日における大脳半球のグングリオシド組成の変動は小、シアロ糖蛋白濃度は低値であった。
妊娠ラット7日～分娩日までフェニル酢酸塩を3.5 $\mu$ mol/g連日投与	生後14日目に脳を摘出。対照群と比較し、前交連付近の前頭葉皮質第5層に存在する錐体細胞の先端樹状突起棘数は低値であった。	

4) 幼若動物を用いた試験<sup>29), 30), 31), 32)</sup>

試験方法	結果			
SD系ラットに生後2日～21日までフェニル酢酸0.75～1.25 $\mu$ mol/gを1日2回投与	対照群と比較し、成長遅延、記憶・学習行動の抑制等、5～6ヵ月齢の大脳半球から得られた神経終末標本におけるコリン及びGABAの高親和性取り込み速度は低下した。			
SD系ラットに生後2日～21日までフェニル酢酸塩1.5～3.5 $\mu$ mol/gを1日2回投与	対照群と比較し、小脳においてプルキンエ細胞樹状突起の末梢セグメント数及び突起棘全長の低値、並びに分子層で単位面積当たりのシナプス数及び単位体積当たりの神経線維終末ボタン数は低値であった。			
雄性ラットに生後3日～20日までフェニル酢酸1.5～3.5 $\mu$ mol/gを1日2回投与	シナプス前終末横断面積、シナプス密度、シナプス前終末における小胞数の増加は遅延した。			
	<table border="1"> <tr> <td>対照群</td> <td>生後10～15日</td> </tr> <tr> <td>フェニル酢酸投与群</td> <td>生後15～21日</td> </tr> </table>	対照群	生後10～15日	フェニル酢酸投与群
対照群	生後10～15日			
フェニル酢酸投与群	生後15～21日			
SD系ラットに生後4日～21日までフェニル酢酸塩1.5～3.5 $\mu$ mol/gを1日2回投与	対照群に比較し、小脳虫部（特にIV、V、VIa葉）の縮小及び分子層の厚さの減少、視神経における髄鞘形成の抑制等を認めた。			

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

免疫毒性試験<sup>28)</sup>

マウス（CD1系）にフェニル酢酸250、500又は1000mg/kg/日を5日間経口投与し、Listeriamonocytogenesに対する宿主抵抗性試験により細胞性免疫、及びブランク形成細胞（PFC）法により体液性免疫に対する本剤の影響を評価したところ、免疫系に対する本剤の影響は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ブフェニール錠 500mg

ブフェニール顆粒 94%

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：フェニル酪酸ナトリウム

該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：2年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

無包装開放状態で吸湿することが認められているため、開栓後は防湿に留意すること。[14.1.1 参照]

(解説)

患者への薬剤交付時には、防湿に十分留意するように伝えること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

### 7. 国際誕生年月日

1996年4月30日(米国)

**8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日**

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ブフェニール錠 500mg	2012年9月28日	22400AMX01398000	2012年11月22日	2013年1月17日
ブフェニール顆粒 94%	2012年9月28日	22400AMX01399000	2012年11月22日	2013年1月17日

**9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査期間**

2012年9月28日～2022年9月27日（希少疾病用医薬品）

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ブフェニール錠 500mg	3999032F1021	3999032F1021	1221268010101	622212601
ブフェニール顆粒 94%	3999032D1020	3999032D1020	1221251010101	622212501

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：ブフェニール顆粒 94%および錠 500mg の吸湿性試験
- 2) 社内資料：ブフェニール顆粒 94%および錠 500mg のアルミ袋の安定性試験
- 3) 社内資料：ブフェニール錠 500mg 小分けボトルの安定性試験
- 4) 社内資料：ブフェニール顆粒 94%分包品の単剤での安定性および配合変化試験
- 5) 遠藤文夫：JJPEN.17：389. 1995
- 6) 小松崎匠子ほか：日本小児科学会雑誌 2012；116：842-848.
- 7) 社内資料：国内第 I / II 相試験（CM02-001 試験 2013 年 9 月 27 日 治験総括報告書最終報告）（2012 年 9 月 28 日承認）
- 8) 社内資料：海外第 III 相試験（StudyIV-17）（2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.7）
- 9) 社内資料：日本における臨床研究（レトロスペクティブ調査）（有効性）
- 10) 社内資料：日本における臨床研究（レトロスペクティブ調査）（安全性）
- 11) James MO, et al. : Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1972 ; 182 : 25-35. (PMID: 4403084)
- 12) Moldave K, et al. : J. Biol. Chem. 1957 ; 229 : 463-476. (PMID: 13491597)
- 13) Raper HS, et al. : Biochem. J. 1928 ; 22 : 188-197. (PMID: 16743996)
- 14) 社内資料：海外健康成人の薬物動態（StudyIV-6）（2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.1）
- 15) 社内資料：海外健康成人 2 例単回投与時薬物動態（StudyIV-4）（2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.2）
- 16) 社内資料：海外健康成人 1 例単回投与時薬物動態（StudyIV-5）（2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.3）
- 17) Brusilow SW : Pediatr. Res. 1991 ; 29 : 147-150. (PMID: 2014149)
- 18) Loo YH, et al. : J. Neurochem. 1979 ; 32 : 1697-1698. (PMID: 448361)
- 19) Pedemonte WA, et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1976 ; 14 : 111-116. (PMID: 935645)
- 20) 社内資料：海外肝硬変患者 4 例単回投与時薬物動態（StudyIV-15）（2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.5）
- 21) 社内資料：海外肝硬変患者 6 例反復投与時薬物動態（StudyIV-16）（2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.6）
- 22) Loo YH, et al. : Dev. Neurosci. 1983-1984 ; 6 : 227-234. (PMID: 6240395)
- 23) Fulton TR, et al. : Life Sci. 1980 ; 27: 1271-1281. (PMID: 6449642)
- 24) Fibach E, et al. : Blood 1993 ; 82 : 2203-2209. (PMID: 7691251)
- 25) Shah SN, et al. : Biochim. Biophys. Acta. 1969 ; 187 : 236-242. (PMID: 4309789)
- 26) Potempska A, et al. : J. Neurochem. 1984 ; 42 : 1499-1501. (PMID: 6142928)
- 27) Mattia A, et al. : IPCS INCHEM : WHO FOOD ADDITIVES SERIES : 50
- 28) Gaworski CL, et al. : Food Chem. Toxicol. 1994 ; 32 : 409-415. (PMID: 8206439)
- 29) Loo YH, et al. : Life Sci. 1980 ; 27 : 1283-1290. (PMID: 6108495)
- 30) Robain O, et al. : Acta. Neuropathol. 1981 ; 53 : 107-112. (PMID: 7193957)
- 31) Oorschot DE, et al. : Dev. Neurosci. 1983 ; 6 : 45-57. (PMID: 6686815)
- 32) Wen GY, et al. : Ann. Neurol. 1980 ; 7 : 557-566. (PMID: 7192068)
- 33) 社内資料：SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS RAVICTI（European Medicines Agency（EMA））

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

1996年に米国で承認され、台湾（1998年）、EU（1999年）、韓国（2005年）等で承認され、販売されている。

国名	米国
会社名	Horizon Pharma plc
販売名（規格）	Buphenyl <sup>®</sup> tablets（250錠） Buphenyl <sup>®</sup> powder（250g）
承認年月	powder：1996年4月、tablets：1996年5月
適応症	BUPHENYL <sup>®</sup> は、カルバミルリン酸合成酵素（CPSI）、オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）、アルギニノコハク酸合成酵素（AS）の欠損症である尿素サイクル異常症患者に対する長期治療管理における補助的薬剤である。新生児発症型の全ての患者（出生28日以内に発症した完全酵素欠損症）に適応される。また、高アンモニア血症性脳症の既往のある遅発型の患者（出生1ヵ月以降に発症した部分的酵素欠損症）にも適応される。
用法・用量	尿素サイクル異常症患者に対するBUPHENYL <sup>®</sup> 錠又は散剤の1日当たりの総投与量は通常、体重20kg未満の患者では450～600mg/kg/日、それ以上の体重の患者には9.9～13.0g/m <sup>2</sup> /日である。この錠剤や散剤は食事又は授乳の回数（すなわち1日に3回から6回）に均等に分けて投与する。

国名	欧州
会社名	Swedish Orphan Biovitrum International AB
販売名（規格）	Ammonaps <sup>®</sup> 500mg tablets（250錠、500錠） Ammonaps <sup>®</sup> 940mg/g granules（266g、532g）
承認年月	1999年12月
適応症	AMMONAPSは、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症等の尿素サイクル異常症の長期的治療管理における補助的薬剤である。 新生児発症型の全ての患者（出生28日以内に発症した完全酵素欠損症）に適応される。また、高アンモニア血症性脳症の既往のある遅発型の患者（出生1ヵ月以降に発症した部分的酵素欠損症）にも適応される。
用法・用量	臨床経験におけるフェニル酪酸ナトリウムの通常の1日服用量は： ・体重20kg未満の小児で450～600mg/kg/日 ・体重20kg以上の小児、または成人で9.9～13.0g/m <sup>2</sup> /日 20g/日（40錠）を超える用量に対する安全性及び有効性についてはまだ確立されていない。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果：

尿素サイクル異常症

用法及び用量：

通常、以下のとおり投与する。

対象	1日投与量 (フェニル酪酸ナトリウムとして)	用法
体重20kg未満の小児等	450～600mg/kg	3回～6回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。
成人及び体重20kg以上の小児等	9.9～13.0g/m <sup>2</sup> （体表面積）	

投与は少量より開始し、患者の状態、血中アンモニア濃度、血漿中アミノ酸濃度等を参考に適宜増減する。また、食事制限及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類、米国の添付文書）

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米 FDA 分類、米国の添付文書とは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 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。

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2009 年 4 月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

出典	記載内容
米国添付文書（2022 年 7 月）	<p><b>Pregnancy:</b> Animal reproduction studies have not been conducted with BUPHENYL. It is also not known whether BUPHENYL can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. BUPHENYL should be given to a pregnant woman only if clearly needed.</p> <p><b>Nursing Mothers:</b> It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when BUPHENYL is administered to a nursing woman.</p>

## **XⅢ. 備考**

### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

#### **(1) 粉碎**

該当資料なし

#### **(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

該当資料なし

### **2. その他の関連資料**

該当資料なし

