

審議結果報告書

平成 24 年 9 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ブフェニール錠500 mg、同顆粒94%
[一 般 名] フェニル酪酸ナトリウム
[申 請 者] シミックホールディングス株式会社
[申請年月日] 平成24年2月20日

[審 議 結 果]

平成24年8月31日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は10年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

[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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
39	9	フェニル酪酸ナトリウム	安息酪酸ナトリウム

審査報告書

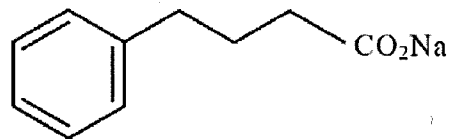
平成 24 年 8 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①ブフェニール錠 500 mg、②同顆粒 94 %
[一 般 名]	フェニル酪酸ナトリウム
[申 請 者 名]	シミックホールディングス株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 2 月 20 日
[剤形・含量]	①1 錠中にフェニル酪酸ナトリウムを 500 mg 含有する錠剤 ②1 g 中にフェニル酪酸ナトリウムを 940 mg 含有する顆粒剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式：C₁₀H₁₁O₂Na

分子量：186.18

化学名：

(日 本 名) 4-フェニル酪酸ナトリウム

(英 名) Sodium 4-phenylbutanoate

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (平成 23 年 7 月 11 日付薬食審査発 0711 第 2 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 24 年 8 月 16 日

[販 売 名] ①ブフェニール錠 500 mg、②同顆粒 94 %
[一 般 名] フェニル酪酸ナトリウム
[申 請 者 名] シミックホールディングス株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 2 月 20 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の尿素サイクル異常症に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、安全性及び有効性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 尿素サイクル異常症
[用法・用量] 通常、成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり $9.9 \sim 13.0 \text{ g/m}^2$ (体表面積) を 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。体重 20 kg 未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり $450 \sim 600 \text{ mg/kg}$ を 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。
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。
[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。

審査報告 (1)

平成 24 年 7 月 10 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	①ブフェニール錠 500 mg、②同顆粒 94 %
〔一 般 名〕	フェニル酪酸ナトリウム
〔申 請 者 名〕	シミックホールディングス株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 2 月 20 日
〔剤形・含量〕	①1 錠中にフェニル酪酸ナトリウムを 500 mg 含有する錠剤 ②1 g 中にフェニル酪酸ナトリウムを 940 mg 含有する顆粒剤
〔申請時効能・効果〕	尿素サイクル異常症
〔申請時用法・用量〕	成人あるいは体重 20 kg 以上の小児には 1 日当たり 9.9～13.0 g/m ² 、体重 20 kg 未満の小児には 450～600 mg/kg を経口投与する。本剤は食事又は栄養補給の回数（1 日 3 回～6 回）に合わせて均等に分割し、食事又は栄養補給とともに投与する。投与は少量より開始し、症状、血漿中アンモニア濃度、血漿中アミノ酸濃度あるいは自他覚症状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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ブフェニール錠 500 mg、同顆粒¹94 %（以下、「本剤」）は、米国 Ucyclid Pharma 社により開発されたフェニル酪酸ナトリウム（以下、「本薬」）を有効成分とする製剤である。

尿素サイクル異常症は、尿素サイクルを構成する酵素（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）が欠損することで、アンモニアの尿素への変換が低下して血中アンモニア濃度が高値となり、食欲不振、嗜眠、錯乱、昏睡及び脳障害等の症状を来す先天性代謝異常症であり、早期の診断及び積極的な治療が必要な疾患とされている。尿素サイクル異常症にはカルバミルリン酸合成酵素（CPS）欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症、シトルリン血症（アルギニノコハク酸合成酵素（AS）欠損症）、アルギノコハク酸尿症（アルギニノコハク酸分解酵素（AL）欠損症）、アルギニン血症（アルギナーゼ（AG）欠損症）が含まれ、また、発症時期により新生児発症型及び遅発型に分類されている。新生児

¹ 米国における市販製剤（Buphenyl powder）と同一製剤であるが、日本薬局方に基づき「顆粒」と表記されている。

発症型は出生後数日以内に発症するもので、急激に症状が進行し重症化しやすく、腹膜透析等の治療を行った場合でも多くが1年以内に死亡し、長期生存例でも中等度から重度の中枢神経障害が多く認められる。遅発型は幼児期から成人期までに脳症様の症状で発症するもので、感染症等による発熱、飢餓、疲労から高アンモニア血症が惹起され、迅速な治療を行わなければ脳浮腫等が進行し死亡する。尿素サイクル異常症の患者数については、国内では46000例の出生児に対し1例で発症し、国立成育医療研究センター小児慢性特定疾患登録事業によると、2008年度には242例の患者が確認されている。1978年から1995年までの国内での5年生存率は、新生児発症型で22%、遅発型で41%と報告されている（Uchino T, et al., *J Inher Metab Dis.* 1998; 21: 151-159）。

国内における治療法として、食事療法・栄養管理、高カロリー補給等の残余窒素生成の抑制、血液透析、腹膜透析等の物理的なアンモニアの除去、薬物療法、肝移植による酵素置換等がある。薬物療法について、現在、国内で既承認のアルギニンの経口剤（アルギU配合顆粒）は尿素サイクルに直接作用して残存する処理能力を活性化させるが、1978年から1988年までの10年間における1年生存率は37.5%にとどまっている。また、アルギニンは尿素サイクルを構成するアルギナーゼの基質であるため、AG患者及びリジン尿性蛋白不耐症の患者等のアルギニンの吸収障害が大きい患者への投与は禁忌とされている。安息香酸ナトリウム（国内未承認）は、グリシン1分子（残余窒素1原子）と結合して馬尿酸として尿中に排泄されるが、二次性低カルニチン血症をきたすことがある。フェニル酢酸ナトリウム（国内未承認）は、アンモニア2分子から生成したグルタミンと1:1で結合してフェニルアセチルグルタミンとして尿中に排泄されるが、極めて不快な味や臭いがあることから経口投与が困難とされている。以上の薬剤の経口投与（鼻腔チューブ等による投与を含む）により治療の長期的管理が行われているが、高アンモニア血症の急性増悪における緊急的血中アンモニア濃度の低下を目的に、国内で既承認のアルギニンの注射剤（アルギU点滴静注20g）や安息香酸ナトリウムの注射剤（国内未承認；院内製剤）が用いられている。

本薬は、フェニル酢酸のプロドラッグであり、生体内でβ酸化によりフェニル酢酸に変換される。フェニル酢酸1分子はグルタミン1分子と結合し、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。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合成される際に、アンモニア2分子（残余窒素2原子）が取り込まれるため、本薬1分子はアンモニア2分子を減らすことができる。欧米では、尿素サイクル異常症の標準的治療法として本薬による治療（長期的治療管理）について記載されており（Brusilow SW, Horwich AL: Urea Cycle Enzymes. *In* The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. Scriver C et al. eds. New York: McGraw-Hill: 1909-1963, 2001）、その治療法が国際的に認められている。

以上の背景から、本剤は第7回未承認薬使用問題検討会議のワーキンググループ検討結果報告書において、早期に開発が望まれる医薬品として採択され、欧米での臨床試験データや国内での使用症例に関するデータを利用した早期の承認申請がなされるとともに、承認までの間に国内治験データを収集する等の対応を検討すべきであると判断された。これを受けて、2007年1月から本剤を用いた国内3施設共同の臨床研究が行われ、また、医療上の必要性の高い未承

認薬・適応外薬検討会議において2010年5月から国内開発企業が公募されるとともに、未承認薬等開発支援事業による開発支援品に選定された。なお、本剤は予定効能・効果を「尿素サイクル異常症」として、希少疾病用医薬品に指定（指定番号（20薬）第216号）されている。

今般、申請者は、国内第I/II相試験等により本剤の尿素サイクル異常症に対する有用性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請を行った。

2012年7月現在、本剤は米国、台湾、欧州及び韓国において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として承認されている。なお、米国においては、急性期における治療薬としてフェニル酢酸ナトリウムと安息香酸ナトリウムの配合注射剤²も承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬のフェニル酪酸ナトリウムは、ドイツCU CHEMIE UETIKON GMBHによりMF登録番号223MF10149として原薬等登録原簿に登録されている。

1) 特性

原薬は白色～黄白色の粉末であり、性状、pH、かさ密度、溶解性、結晶多形について検討されている。原薬の化学構造は、赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-、¹³C-NMR）により確認されている。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、ナトリウム塩の定性反応、液体クロマトグラフィー（HPLC））、pH、純度試験（重金属、4-シクロヘキシル酪酸、類縁物質（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（GC））、水分、かさ密度及び定量法（電位差滴定法、HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりである。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3ロット	25℃	60%RH	アルミラミネート袋 (不活性ガス置換)+ 紙箱	24ヵ月
加速試験	実生産スケール 3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月

² 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議を経て、国内開発企業が公募されている。

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）及びこれまでの製造経験に基づき、不活性ガスで置換されたアルミラミネート袋に入れ、これを紙箱で室温保存するとき、12 ヶ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

①錠剤

製剤は 1 錠中に原薬 500 mg を含有する即放性の錠剤である。製剤には、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が添加剤として含まれる。

②顆粒剤

製剤は 1 g 中に原薬 940 mg を含有する即放性の顆粒剤である。製剤には、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸カルシウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

①錠剤

製剤は混合、圧縮造粒、混合、打錠及び包装からなる工程により製造される。なお、圧縮造粒工程、混合工程及び打錠工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

②顆粒剤

製剤は混合、圧縮造粒、混合及び包装からなる工程により製造される。なお、圧縮造粒工程及び混合工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

①錠剤

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（紫外可視吸光度測定法）及び定量法（HPLC）が設定された。

②顆粒

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC））及び定量法（HPLC）が設定された。

4) 製剤の安定性

①錠剤

錠剤の安定性試験は表 2 のとおりである。

表2 錠剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3ロット	25℃	60%RH	HDPE 瓶	36 ヶ月
	実生産スケール 3ロット	25℃	60%RH		12～24 ヶ月
加速試験	実生産スケール 1ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月
	実生産スケール 3ロット	40℃	75%RH		3～6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、HDPE 瓶に入れ、これを紙箱で室温保存するとき、24 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

②顆粒剤

顆粒剤の安定性試験は表 3 のとおりである。

表3 顆粒剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3ロット	25℃	60%RH	HDPE 瓶	36 ヶ月
	実生産スケール 3ロット	25℃	60%RH		12～24 ヶ月
加速試験	実生産スケール 1ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月
	実生産スケール 3ロット	40℃	75%RH		3～6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、HDPE 瓶に入れ、これを紙箱で室温保存するとき、24 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、以下の検討の結果、提出された資料より原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

製剤の光安定性試験について

機構は、申請時の資料として各製剤における光安定性試験結果が添付されていなかったことを踏まえ、各製剤の光安定性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本錠剤及び本顆粒剤の各 1 ロット（実生産スケール）について、光安定性試験（200 W・h/m²、120 万 lux・h）を実施した。この試験では、性状、確認試験、溶出試験、純度試験（類縁物質（HPLC））、含量が試験項目とされた。その結果、錠剤における類縁物質（その他の個々、総量）において、増加傾向が認められたものの、遮光した対照試料と比較し相違はなく、いずれの項目においても曝光による変化は認められなかった。以上の結果から、製剤の光安定性に問題はないと考える。

機構は、回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験は実施されておらず、作用機序に関し *in vitro* 及び *in vivo* で検討された公表文献が提出された。副次的薬理試験についても公表文献が提出され、薬力学的薬物相互作用については検討されなかった。安全性薬理試験について、ICH-S7A 及び S7B ガイドラインに準じた試験は実施されなかった。

(1) 効力を裏付ける試験

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 (4.2.1.1-1)

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 (以下、「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。

① 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 (750 nmol) とグルタミンの ^{14}C 標識体 (420 nmol) を 37.5°C で 1 時間反応させた結果、 ^{14}C 標識されたアシルアミノ酸 (230 nmol) 及び還元型 SH 基³ (250 nmol) が生成された (なお、グルタミンの ^{14}C 標識体を添加しなかった場合、 ^{14}C 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 42 nmol 生成された)。

② 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 (750 nmol) とグルタミン (420 nmol) 又はグリシン (320 nmol) の ^{14}C 標識体 (以下同順) を 37.5°C で 1 時間反応させた結果、 ^{14}C 標識されたアシルアミノ酸がそれぞれ 40.0 及び 4.8 nmol 生成された。また、ベンゾイル CoA (720 nmol) を同様に反応させると、 ^{14}C 標識されたアシルアミノ酸がそれぞれ 0 及び 58.0 nmol 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 ^{14}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 15.4 nmol、ベンゾイル CoA ではそれぞれ 0 及び 86.0 nmol の ^{14}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 ^{14}C 標識されたアシルアミノ酸は生成されなかった。

③ 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

³ 遊離した CoA では SH 基が還元型となる。

ヒト腎由来酵素標品を用いて、フェニルアセチル CoA (2250 nmol) と各種アミノ酸の ^{14}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 ^{14}C 標識体では ^{14}C 標識されたアシルアミノ酸がそれぞれ 236 及び 34 nmol 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 ^{14}C 標識体では ^{14}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 ^{14}C 標識体では 114 nmol の ^{14}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 ^{14}C 標識体では ^{14}C 標識されたアシルアミノ酸は生成されなかった。

④ 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、フェニル酢酸塩 (5000 nmol)、CoA (130 nmol)、アデノシン三リン酸 (以下、「ATP」) (2500 nmol) 及びグルタミンの ^{14}C 標識体 (420 nmol) を 37.5°C で 2 時間反応させた結果、36.0 nmol の ^{14}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、 ^{14}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、15.0 nmol の ^{14}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、 ^{14}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

① 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 (4.2.2.4-1)

雌性イヌ (2 例) にフェニル酢酸 (1.02 及び 1.04 g) (7.49 及び 7.64 mmol) 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⁴として回収された。また、フェニル酢酸 1.02 g が投与された個体にフェニル酪酸 1.23 g (7.49 mmol) 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。

② 各種動物におけるフェニル酢酸による窒素の排泄 (4.2.2.4-2)

各種動物にフェニル酢酸の ^{14}C 標識体が単回投与され、投与後 24 時間以内に尿中に排泄された代謝物について、投与量に対する総排泄量の割合の平均値 (以下、「総排泄率」) 並びに総排泄量に対するフェニル酢酸の未変化体及び各代謝物 (グルタミン抱合体⁵ (フェニルアセチルグルタミン)、グリシン抱合体⁴、タウリン抱合体⁴、グルクロン酸抱合体⁶及びオルニチン抱合体⁵) の組成比が検討された。ヒト (白人男性 2 例) にフェニル酢酸の ^{14}C 標識体 (1 mg/kg) (約 7.34 $\mu\text{mol/kg}$) が単回経口投与された結果、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 (以下、「ND」)。また、

⁴ 1 分子中に窒素 1 原子を含む。

⁵ 1 分子中に窒素 2 原子を含む。

⁶ 1 分子中に窒素原子を含まない。

その他の動物にフェニル酢酸の ^{14}C 標識体 (80 mg/kg) (約 0.59 mmol/kg) が単回腹腔内投与された結果、特に種差がみられた未変化体、グルタミン抱合体及びグリシン抱合体の組成比はそれぞれ、カニクイザル (雌雄各 1 例、総排泄率 58 %) では 42 又は 5 %⁷、56 又は 90 %⁷ 及び 1 %、イヌ (雌性 3 例、総排泄率 81 %) では ND、ND 及び 94 %、ラット (雌性 3 例、総排泄率 95 %) では ND、ND 及び 99 %、マウス (雌性 8 例、総排泄率 54 %) では 32 %、ND 及び 56 %であった。

(2) 副次的薬理試験

1) 赤血球系細胞に対する作用 (4.2.1.2-10)

ヒト (6 例) の血液から単離された赤血球前駆細胞が、本薬 (0~4 mmol/L) 又はフェニル酢酸ナトリウム (0~10 mmol/L) 存在下で 7 日間培養された。その結果、本薬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、本薬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 (4.2.1.2-11)

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 ^{14}C 標識体 (0.04 μmol) 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 (3 mmol/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 (4.2.1.2-12~18)

各種酵素に対する阻害作用を *in vitro* において検討した公表文献が提出された。

- ヒト胎盤由来のコリンアセチルトランスフェラーゼに対するフェニル酢酸塩又はフェニル酢酸塩 (それぞれ 0.01~10 mmol/L) の阻害作用が検討された結果、それぞれ 1 mmol/L 以上の濃度において阻害された。また、フェニルアセチル CoA では 0.1 mmol/L の濃度において完全に阻害された。
- マウス (16 日齢) 大脳皮質由来の神経細胞がフェニル酢酸 (0.6 mmol/L) 存在下で培養され、 γ -アミノ酪酸 (以下、「GABA」) の ^3H 標識体の取込み、コリンアセチルトランスフェラーゼ及びグルタミン酸脱炭酸酵素に対する阻害作用が検討された結果、フェニル酢酸を添加しない場合に比べていずれも有意に阻害された。
- 雌雄ラット (30~40 日齢) 脳由来の Na^+ , K^+ -ATPase に対するフェニル酢酸塩 (0.005

⁷ 個体間の値が大きく異なっていたため、個々の値が提示されている。

～1 mmol/L) の阻害作用が検討された結果、0.005 mmol/L 及び 1 mmol/L では阻害作用がみられたが、0.1 mmol/L ではみられなかった。

- モルモット腎由来の 5-ヒドロキシトリプトファン脱炭酸酵素に対するフェニル酢酸 (16.6 及び 33.3 mmol/L) の阻害作用が検討された結果、それぞれ 68 及び 83.5 % の阻害作用がみられた。
- 雄性ブタ腎皮質の DOPA 脱炭酸酵素に対するフェニル酪酸又はフェニル酢酸 (いずれも 0.022 mmol/L) の阻害作用が検討された結果、フェニル酪酸では 10 % の阻害作用がみられたが、フェニル酢酸では阻害作用はみられなかった。
- ウシ副腎髄質由来の DOPA 脱炭酸酵素に対するフェニル酢酸 (16.6 及び 33.3 mmol/L) の阻害作用が検討された結果、それぞれの阻害作用は 0 及び 50 % であった。
- 酵母由来の S-アセチル CoA 合成酵素に対し、フェニル酪酸塩又はフェニル酢酸塩 (それぞれ 0.01～10 mmol/L) による阻害作用はほとんどみられなかった。

<審査の概略>

(1) 効力を裏付ける試験について

機構は、効力を裏付ける試験が実施されておらず、公表文献が引用されていることについて、臨床試験成績等も踏まえて本薬の薬理作用を考察した上で、効力を裏付ける試験を実施しなかった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬はヒトの生体内で β -酸化を受けてフェニル酢酸に速やかに代謝され、フェニルアセチル CoA に変換された後、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として尿中に排泄される (4.2.1.1-1、4.2.2.4-2)。また、フェニル酢酸の代謝経路には種差があり、ヒト以外の多くの動物ではフェニルアセチルグルタミンの生成率が低く、未変化体やグリシン抱合体等が排泄されることが報告されている (4.2.2.4-1～2)。フェニル酢酸の代謝経路に種差が認められる分子的機序は明らかではないが、アミノ酸抱合体の基質であるグルタミン及びグリシンにそれぞれ特異的なアシル CoA:L-アミノ酸 N-アシルトランスフェラーゼがヒト及びカニクイザルの肝ミトコンドリア画分から分離されており (Webster LT, *et al.*, *J Biol Chem.* 1976; 251: 3352-8)、基質特異性の高いアシル CoA:L-アミノ酸 N-アシルトランスフェラーゼの種差がフェニル酢酸の代謝経路の種差に関与していると考えられる。

ヒトにおける有効性について、米国第 III 相試験 (Study IV-17) において生存率、発育等が評価された結果、本剤の有効性が示唆されたと考える。また、米国及び欧州における製造販売承認後、現在までに約 1000 例の尿素サイクル異常症患者に対して本剤が投与されている。国内において、レトロスペクティブ調査の結果、高アンモニア血症の発現頻度の変化について一定の傾向は認められなかったが、9 例のうちの 2 例で高アンモニア血症の発作は認められず、死亡例もなかった。また、摂取蛋白量及び摂取カロリー量には若干の増加傾向が認められた。さらに、国内第 I/II 相試験で治験薬が 12 週間投与された時点において、レトロスペクティブ調査で本剤を投与された 6 例を含む 11 例のうちの 3 例で高アンモニア血症の発現は

認められず、本薬は尿素サイクル異常症患者の治療に有効であると期待された。

以上より、本薬の作用機序は公表文献から説明可能であると考えたこと、ヒトと他の動物では本薬の代謝経路が異なるため、非臨床において効力を裏付ける試験を実施してもヒトでの薬理作用を適切に評価することは困難であると考えたこと、国内外の臨床試験等において本薬の有効性が示唆されたと考えたことから、新たに効力を裏付ける試験を実施しなかった。

機構は、効力を裏付ける試験が実施されていないものの、本薬の代謝経路の種差により、ヒトにおける薬理作用を非臨床試験から適切に評価することは困難であるとの申請者の説明は理解できること、提出された公表文献及び国内外の臨床試験成績等から本薬の有効性は期待できると考えられることから、対象疾患の希少性及び重篤性等を考慮し回答を了承するが、本薬の有効性については臨床の項において引き続き検討したいと考える（臨床における有効性については、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 有効性について」の項を参照)。

(2) 安全性薬理試験について

機構は、安全性薬理試験が実施されておらず、公表文献が引用されていることについて、臨床試験成績等も踏まえてヒトにおける安全性を考察した上で、安全性薬理試験を実施しなかった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は生体内において速やかにフェニル酢酸に代謝されるため、安全性薬理についてはフェニル酢酸⁸による影響を中心に考察を行った。中枢神経系に及ぼす影響について、母動物にフェニル酢酸が持続皮下投与された新生児ラットにおいて記憶・学習障害等の神経障害が認められたことが報告されており、その母動物における血漿中フェニル酢酸⁹濃度は 0.33 ± 0.1 mmol/L (約 45 $\mu\text{g/mL}$) であった (Loo YH *et al.*, *Dev Neurosci.* 1983/84; 6: 227-234)。なお、ヒトに本薬 5 g を経口投与したとき¹⁰のフェニル酢酸の血漿中濃度 $C_{\max}$ は約 50 $\mu\text{g/mL}$ である。また、副次的薬理試験として、神経関連酵素に対する本薬又はフェニル酢酸の作用について公表文献で検討を行った結果、 Na^+ , K^+ -ATPase、コリンアセチルトランスフェラーゼ等の酵素、あるいはアセチル CoA が用いられるステロール及び脂肪酸の合成に対し、フェニル酢酸及びフェニルアセチル CoA 等の本薬の代謝物が阻害作用を示すことを示唆する報告等がなされていることから (4.2.1.2-11、13~14)、非臨床試験においてフェニル酢酸投与により発現したと考えられる神経障害にはこれらの酵素等が関与している可能性がある。ヒトの中枢神経系に対する影響について、国内第 I/II 相試験において運動失調 (重篤)、頭痛 (非重篤) 及び人格変化 (非重篤) が各 1 例、国内レトロスペクティブ調査において頭痛が 1 例 1 件報告された。また、米国第 III 相試験 (Study IV-17) において本剤が投与さ

⁸ 一部、フェニル酢酸塩も含む。以降、本項においては、本薬及びフェニル酢酸の塩についてフリー体としてまとめて表記する。

⁹ フェニル酢酸及びフェニルアセチル CoA 濃度の合算値

¹⁰ 外国人健康成人男女に本薬 5 g を単回経口投与した (5.3.1.2-1)。なお、当該試験における本薬、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン (以下同順) の $C_{\max}$ はそれぞれ約 210、50 及び 70 $\mu\text{g/mL}$ であり、国内第 I/II 相試験において本剤投与 1 及び 4 時間後に血漿中薬物濃度が測定された 3 例のうち、最も高濃度であった測定値 (それぞれ 93.03、27.58 及び 74.18 $\mu\text{g/mL}$) に比べて同程度以上の曝露量が得られていると考えられたことから、当該試験で得られた $C_{\max}$ の概算値を用いて考察された。

れた患者の 36.3 %に神経系の有害事象がみられ、欧米の市販後データ¹¹において嗜眠及び傾眠がそれぞれ 1 例報告された。国内第 I/II 相試験における事象はいずれも本剤との因果関係が否定されなかったが回復しており、それ以外の事象は概ね本剤との因果関係は否定された。以上より、臨床試験においても中枢神経系に関連すると考えられる有害事象が比較的多くみられているが、原疾患及びその他の合併症並びに食事制限等による影響が考えられるため、国内外の臨床試験等において認められた中枢神経系の有害事象がすべて本薬による影響であるとは判断できないと考える。

呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響については、非臨床の公表文献からは評価できなかった。ヒトの呼吸器系に及ぼす影響について、国内第 I/II 相試験及び米国第 III 相試験 (Study IV-17) では呼吸器系に関連する有害事象はみられず、国内レトロスペクティブ調査において上気道の炎症及び口腔咽頭痛がそれぞれ 1 例 1 件報告された。欧米の市販後データ¹¹において呼吸障害¹²及び嚥下性肺炎¹²の 2 件が報告されたが、国内外でみられたいずれの事象についても本剤との因果関係が否定された。ヒトの心血管系に及ぼす影響について、国内第 I/II 相試験及び国内レトロスペクティブ調査において心血管系に関連すると考えられる有害事象は報告されなかった。また、米国第 III 相試験 (Study IV-17) において不整脈が 1 例報告され、欧米の市販後調査において心肺停止¹³、第二度房室ブロック¹⁴、心室性頻脈¹²及び心拡大¹²の 4 件が報告されたが、概ね本剤との因果関係は否定された。以上より、国内外の臨床試験等において呼吸器系及び心血管系に関連すると考えられる有害事象は認められているものの、基礎疾患及びその他の合併症あるいは併用薬等に起因するものとの区別をつけることは困難であり、本薬に関連すると結論づけられた有害事象はみられなかった。

以上より、尿素サイクル異常症は中枢神経障害を伴い、治療されなければ死に至る可能性のある重篤な疾患であること、国内における既承認薬であるアルギニン製剤がアルギナーゼ欠損症の患者への投与は禁忌であることから、安全性薬理試験を新たに実施することなく、国内外の臨床試験及び使用実績等からヒトにおける安全性について考察を行った。

機構は、以下のように考える。安全性薬理試験は実施されていないものの、海外の使用実績における安全性情報が得られていることから、対象疾患の希少性及び重篤性等を考慮し回答を了承する。しかしながら、中枢神経系に関連すると考えられる有害事象が比較的多くみられていることから、本薬のヒトにおける安全性については臨床の項において引き続き検討したいと考える (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について」の項を参照)。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

¹¹ 米国において 1996 年以降、欧州において 1999 年以降、約 1000 例に本剤が投与された。

¹² 転帰は死亡

¹³ 転帰は回復

¹⁴ 転帰は不明

非臨床薬物動態試験は実施されておらず、公表文献によりフェニル酪酸、フェニル酢酸及びその標識体 (^{14}C) をネコ、ラット、イヌ、13 種の真猿類及び 11 種の非真猿類に静脈内、皮下、経口、筋肉内又は腹腔内投与したときの薬物動態が説明された。血漿、脳脊髄液、尿及び組織中の放射能の測定には、液体シンチレーションカウンターが用いられた。以下に主な公表文献の成績を記述する。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1)

雌雄ネコ (8 例) にフェニル酢酸の ^{14}C 標識体 (5 mg/kg) を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 分後に速やかに消失し、投与 135 分後には概ね背景値まで低下した。投与 5 分後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 90 分後には概ね背景値まで低下した¹⁵。

(2) 分布 (4.2.2.2-1、4.2.2.3-1)

雌雄ラット (各 5～7 例/日齢¹⁶) にフェニル酢酸の ^{14}C 標識体 (1.5 $\mu\text{mol/g}$) 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 ($p=0.01\sim0.001$)¹⁷。

雌雄ネコ (8 例) にフェニル酢酸 (3 mg) の ^{14}C 標識体を静脈内投与した後、225 分間かけてフェニル酢酸の ^{14}C 標識体を持続投与 (0.051 mg/分) し、さらに持続投与開始 135 分後に非標識体のフェニル酢酸 (200 mg/kg) を静脈内投与したとき、持続投与開始 45～135 分後では血漿中及び脳脊髄液中の放射能濃度はいずれもほぼ一定の推移を示し、脳脊髄液/血漿中濃度比は約 1/7 であったが、非標識体のフェニル酢酸投与後では、血漿中及び脳脊髄液中の放射能濃度はいずれも上昇し、持続投与開始 225 分後には脳脊髄液/血漿中濃度比は約 1/3 であった¹⁸。

(3) 代謝 (4.2.2.4-1、4.2.2.4-2)

「(i) 薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 2) *In vivo* 試験」の項を参照。

(4) 排泄 (4.2.2.2-1)

雌雄ネコ (8 例) にフェニル酢酸の ^{14}C 標識体 (5 mg) を静脈内投与した後、225 分間かけて

¹⁵ 投与 5、45、90 及び 135 分後の血漿中及び脳脊髄液中放射能濃度が測定された。当該公表文献において記述統計量は記載されていない。

¹⁶ 1 日齢以下、6～7、14～15、20～21、41 及び 63～65 日齢

¹⁷ 当該公表文献において血液及び各組織中の放射能濃度の記述統計量は記載されていない。

¹⁸ 持続投与開始 45、90、135、180 及び 225 分後に血漿中及び脳脊髄液中放射能濃度が測定された。当該公表文献において記述統計量は記載されていない。

フェニル酢酸の¹⁴C標識体を持続投与（0.051 mg/分）し、さらに持続投与開始90分後に尿細管分泌を阻害するプロベネシド（200 mg/kg）を腹腔内投与したとき、プロベネシド投与後の尿中放射能濃度は著しく低下したのに対し、血漿中放射能濃度はやや上昇した。プロベネシド投与前における腎クリアランスは63.8及び53.9 mL/分（2例）であったのに対し、投与後では12.5、5.5及び14.1 mL/分（3例）となり、フェニル酢酸が尿細管分泌を介して能動的に尿中排泄されることが示唆された¹⁹。

<審査の概略>

機構は、本薬の活性本体であるフェニル酢酸が脳組織に移行すること、本剤の反復投与により脳内にフェニル酢酸が蓄積する可能性が否定できないこと、血液/脳間の移行性が発達段階により異なる可能性があること等を踏まえ、臨床的に重要な影響を及ぼす可能性がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の活性代謝物であるフェニル酢酸は血液脳関門を透過すること（4.2.2.3-1）、妊娠ラット又は新生仔ラットに投与することにより、新生仔ラットに脳障害を誘発することが報告されている（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要（5）生殖発生毒性試験」の項を参照）。また、妊娠ラットの血漿中フェニル酢酸⁹濃度が 0.33 ± 0.1 $\mu\text{mol/mL}$ に維持されたとき、新生仔ラットにおいて記憶・学習障害等の神経障害が認められたことが報告されており（Loo YH *et al.*, *Dev Neurosci.* 1983/84; 6: 227-234）、ヒトに本薬5 gを経口投与したとき¹⁰のフェニル酢酸の C_{max} は約50 $\mu\text{g/mL}$ （約0.37 $\mu\text{mol/mL}$ ）であることから、本薬投与により脳に移行したフェニル酢酸が、一時的に中枢神経系に有害な影響をもたらす濃度に達する可能性は否定できない。さらに、フェニル酢酸は生後の日齢の若いラットにおいて脳への移行性が比較的高いことが示されており（4.2.2.3-1）、ヒトにおいても血液脳関門が発達段階の小児においては、成人と比較して脳脊髄液中へ容易に移行し、反復投与により高濃度に達する可能性は否定できない。しかしながら、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 $t_{1/2}$ はそれぞれ約0.8、1.2及び2.4時間と短く、ヒトにおいて本薬は速やかに代謝され、フェニル酢酸に蓄積性は認められていないこと、ネコを用いた試験において、脳脊髄液に移行したフェニル酢酸は血漿中濃度の低下に伴い速やかに消失したこと（4.2.2.2-1）、ヒトにおいて脳中のフェニル酢酸濃度が高濃度に維持される可能性は低いと考える。ヒトにおける中枢神経系に対する影響について、国内第I/II相試験において運動失調（重篤）、頭痛（非重篤）、人格変化（非重篤）が各1例、国内レトロスペクティブ調査において頭痛1例1件が報告された。また、米国第III相試験（Study IV-17）において本剤が投与された患者の36.3%に神経系の有害事象が認められ、欧米の市販後データにおいて嗜眠及び傾眠が各1例報告された。国内第I/II相試験において認められた事象はいずれも本剤との因果関係は否定されなかったものの回復しており、その他の事象については概ね本剤との因果関係は否定さ

¹⁹ 持続投与開始45、90、135、180及び225分後に血漿中及び尿中放射能濃度が測定された。当該公表文献において記述統計量は記載されていない。

れている。なお、既承認国において小児患者の脳内フェニル酢酸が蓄積し、臨床的に重要な影響を及ぼすという報告はない。尿素サイクル異常症患者に本薬を投与したときの中枢神経系有害事象については、基礎疾患、食事制限及びその他の合併症による影響が否定できないため、本剤投与の因果関係を明らかにすることは困難であると考えるが、本剤は医師の観察下において患者ごとに適切に用量調整されること、国内に同じ作用機序を有する代替治療薬が存在しないこと、対象疾患の希少性及び重篤性等を考慮すると、本剤を投与することによるベネフィットがリスクを上回ると考える。

機構は、本薬の薬物動態に関する非臨床における検討は十分とはいえないものの、本薬の海外での使用実績、対象疾患の希少性及び重篤性等を考慮し回答を了承した。なお、本薬のヒトに対する安全性については、臨床の項において引き続き検討したいと考える（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について」の項を参照）。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性に関する提出資料は主に公表文献から構成されており、申請者が新たに実施した本薬の毒性試験はない。本薬はプロドラッグであり、投与後速やかにフェニル酢酸に代謝されることから、フェニル酢酸、フェニル酢酸ナトリウム、フェニル酢酸塩を用いて実施された非臨床試験に関する公表文献等に基づき、本薬の毒性が評価された。

(1) 単回投与毒性試験

単回経口投与によるフェニル酢酸の 50 %致死量は、マウス（雌雄）で 2200 mg/kg、ラット（雌雄）で 2200 mg/kg、及びモルモット（性別不明）で 2250 mg/kg であった（Mattia A, Renwick AG. WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 50, Phenylethyl Alcohol, Aldehyde, Acid and Related Acetals and Esters and Related Substances. IPCS INCHEM.²⁰）。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与時の安全性を評価した非臨床試験に関する報告はない。

(3) 遺伝毒性試験

フェニル酢酸の細菌を用いる復帰突然変異試験（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538）及びマウスリンフォーマ TK 試験では代謝活性化系の有無によらず陰性、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験でも陰性であった（Mattia A, Renwick AG. WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 50, Phenylethyl Alcohol, Aldehyde, Acid and Related Acetals and Esters and Related Substances. IPCS INCHEM.²⁰）。

²⁰ <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v50je11.htm> から入手可能

(4) がん原性試験

本薬のがん原性を評価した非臨床試験に関する報告はない。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生及び胚・胎児発生に及ぼす影響を評価した非臨床試験に関する報告はない。妊娠動物に本薬を投与した試験及び幼若動物に本薬を投与した試験に関する公表文献が提出され、本薬が流産、新生児の早期死亡及び新生児の脳の発生に影響を及ぼす可能性が示されている。

1) 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

妊娠ラット (SD 系) に妊娠 9 日から妊娠 20 日までフェニル酢酸ナトリウムを 6.5~7.0 又は 7.5~8.0 $\mu\text{mol/g/20 mL/24 h}$ の速度で持続皮下投与²¹し、母動物の血漿中フェニル酢酸塩非結合体濃度²²を 0.25~0.45 又は 0.5 $\mu\text{mol/mL}$ 以上に維持した試験では、対照群 (生理食塩水投与) と比較して、0.5 $\mu\text{mol/mL}$ 以上に維持した群で自然流産及び新生児の早期死亡、0.25~0.45 $\mu\text{mol/mL}$ に維持した群で生後 2 日における新生児体重の低値及び生後 3 日における大脳半球重量の低値、並びに生後 17~25 日に学習障害が認められた (Loo YH *et al.*, *Dev Neurosci.* 1983/84; 6: 227-234)。血漿中フェニル酢酸塩非結合体濃度を 0.25~0.45 $\mu\text{mol/mL}$ に維持した母動物から生まれた新生児では、生後 2~7 日における大脳半球のガングリオシド組成の変動は対照群と比較して小さく、シアロ糖蛋白濃度の低値が認められた (Loo YH *et al.*, *Life Sci.* 1985; 37: 2099-2109)。妊娠ラットに妊娠 7 日から分娩日までフェニル酢酸塩を 3.5 $\mu\text{mol/g}$ 連日皮下投与した試験では、対照群 (生理食塩水投与) と比較して、前交連付近の前頭葉皮質第 5 層に神経細胞体が存在する錐体細胞の先端樹状突起棘数の低値が認められた (Lacey DJ, *Brain Res.* 1986; 27: 283-285)。

2) 幼若動物を用いた試験

幼若ラット (SD 系) に生後 2 日から 21 日までフェニル酢酸 0.75~1.25 $\mu\text{mol/g}$ を 1 日 2 回皮下投与した試験²³では、成長遅延、記憶・学習行動の抑制等、5~6 ヶ月齢に成長した動物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の低下が認められた (Fulton TR *et al.*, *Life Sci.* 1980; 27: 1271-1281、Loo YH *et al.*, *Life Sci.* 1980; 27: 1283-1290)。幼若ラット (SD 系) に生後 2 日から 21 日までフェニル酢酸塩 1.5~3.5 $\mu\text{mol/g}$ を 1 日 2 回皮下投与した試験²⁴では、小脳虫部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の低値が認められた (Robain O *et al.*, *Acta*

²¹ 妊娠 20 日以降は分娩日まで飲水投与

²² フェニル酢酸及びフェニルアセチル CoA 濃度の合算値

²³ 生後 2 日に 0.75 $\mu\text{mol/g}$ の用量で投与を開始し、生後 11 及び 16 日に 0.25 $\mu\text{mol/g}$ ずつ増量された。

²⁴ 生後 2 日に 1.5 $\mu\text{mol/g}$ の用量で投与を開始し、5 日ごとに 0.5 $\mu\text{mol/g}$ ずつ増量された。

Neuropathol. 1981; 53: 107-112、Robain O *et al.*, *Acta Neuropathol.* 1983; 61: 313-315)。幼若雄ラットにフェニル酢酸を生後 3～8 日に 1.5 $\mu\text{mol/g}$ 、生後 9～15 日に 2.5 $\mu\text{mol/g}$ 、生後 16～20 日に 3.5 $\mu\text{mol/g}$ の用量で 1 日 2 回腹腔内投与した試験では、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が対照群では生後 10～15 日、フェニル酢酸投与群で生後 15～21 日に認められたことから、フェニル酢酸投与によりシナプス形成の遅延が生じる可能性が示唆された (Oorschot DE and Jones DG, *Dev Neurosci.* 1983/84; 6: 45-57)。幼若ラット (SD 系) に生後 4 日から 21 日までフェニル酢酸塩 1.5～3.5 $\mu\text{mol/g}$ を 1 日 2 回皮下投与した試験では、小脳における虫部 (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が認められた (Wen GY *et al.*, *Ann Neurol.* 1980; 7: 557-566)。

(6) その他の毒性試験 (免疫毒性試験)

マウス (CD1 系) に本薬 250、500 又は 1000 mg/kg/日を 5 日間経口投与し、*Listeria monocytogenes* に対する宿主抵抗性試験により細胞性免疫、及びプラーク形成細胞 (PFC) 法により体液性免疫に対する本薬の影響を評価したところ、免疫系に対する本薬の影響は認められなかった (Gaworski CL *et al.*, *Food Chem Toxicol.* 1994; 32: 409-415)。

<審査の概略>

(1) 本薬の長期投与時の安全性について

機構は、本薬の反復投与時の安全性及びがん原性を評価できる資料が提出されていないことから、本薬長期投与時の安全性が担保できるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。非臨床長期反復投与毒性試験は実施されていないものの、米国第 III 相試験 (Study IV-17) 成績、欧米における市販後の安全性情報、並びに国内レトロスペクティブ調査結果から、本薬の反復投与時の安全性は忍容可能と判断された。また、がん原性については、米国第 III 相試験 (Study IV-17) において MedDRA/J (Ver.13.1) の器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」にあたる有害事象は報告されていないこと、尿素サイクル異常症は死亡率が高く、長期生存例でも中枢神経障害が認められる重篤な疾患であること、国内において尿素サイクル異常症に対する既承認薬としてアルギニン製剤があるものの、その効果は十分ではなく、また、アルギナーゼ欠損症の患者への投与は禁忌とされていること、並びに細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験において本薬の遺伝毒性が示されていないことを踏まえると、本薬のがん原性試験の実施は不要と判断した。

機構は、提出された資料からは本薬の毒性評価が十分になされているとは言い難いものの、本薬の欧米での使用実績、対象疾患の希少性及び重篤性、長期的な有用性が確認された他の代替治療法がないこと等を考慮すると、新たな非臨床試験を追加で実施する必要性は低いと判断し、回答を了承した (臨床における安全性については、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について」の項を参照)。

(2) 本薬の生殖発生毒性について

機構は、妊娠ラットにフェニル酢酸ナトリウムを持続皮下投与した試験において、自然流産、新生児の早期死亡、新生児体重の低値、大脳半球重量の低値及び学習障害が認められていることから、妊婦に本薬を投与したときの胎児への影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。母動物の血漿中フェニル酢酸非結合体濃度を 0.25～0.45 $\mu\text{mol/mL}$ (34.0～61.3 $\mu\text{g/mL}$) に維持した群で新生児体重の低値、大脳半球重量の低値及び学習障害、0.5 $\mu\text{mol/mL}$ (68.1 $\mu\text{g/mL}$) 以上に維持した群で自然流産及び新生児の早期死亡が認められたと報告されているが、国内第 I/II 相試験における日本人患者 3 例からなる薬物動態解析対象集団²⁵における投与 4 時間後の平均血漿中フェニル酢酸濃度は 15.827 $\mu\text{g/mL}$ であったことを踏まえると、臨床使用時にラットほどの影響は認められないと考える。

機構は、以下のように考える。中枢神経系以外の器官発生に対する影響についての評価がなされておらず、臨床試験における平均血漿中濃度の 2 倍程度で新生児体重の低値等の毒性所見が認められていることから、本薬の胎児への影響について安全域はないと考える。以上を踏まえ、本薬の妊婦への投与については、臨床の項において引き続き検討したいと考える（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 特別な患者集団について 2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」の項を参照）。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

国内第 I/II 相試験において使用された錠剤及び顆粒剤が申請製剤とされている。

臨床試験に関するヒト生体試料中のフェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの定量には、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（以下、「LC-MS/MS」）法又は高速液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）法が用いられ、血漿中濃度の検出下限は LC-MS/MS 法でフェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンのいずれも 5 $\mu\text{g/mL}$ 、HPLC 法でそれぞれ 10、3 及び 16 $\mu\text{g/mL}$ であった。生物薬剤学に関する参考資料として、海外の Study IV-6 の成績が提出された。以下に試験の成績を記述する。

生物学的同等性試験（5.3.1.2-1 : Study IV-6<19■■年■■月>参考資料）

外国人健康成人男女（目標被験者数 24 例）を対象に、フェニル酪酸ナトリウムの 2 つの試験製剤（試験錠剤及び試験散剤）並びに対照製剤（対照錠剤）の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された²⁶。

²⁵ 各被験者は 1 回 1.5、2.5 又は 4.5 g を投与された。

²⁶ Pharmaceutical Services University of Iowa College of Pharmacy において製造された錠剤（対照錠剤）と、同大学で製造された散剤（試験散剤）及び製造技術移転先である American Drug Development Inc. が製造した錠剤（試験錠剤）の生物学的同等性について検討された。なお、対照錠剤及び試験散剤は米国第 III 相試験（Study IV-17、5.3.5.2-1）において使用された製剤であるが、そ

用法・用量は、各期に試験錠剤、試験散剤又は対照錠剤（いずれもフェニル酪酸ナトリウムとして5g）を朝、空腹時に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は7日間とされた。

総投与例数23例全例が安全性解析対象とされ、このうち被験者の都合及び試験継続不能による中止例（各1例）を除く21例が薬物動態解析対象とされた²⁷（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 (1) 健康成人における検討 3) 生物学的同等性試験」の項を参照）。

薬物動態について、血漿中フェニル酪酸の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（試験錠剤/対照錠剤）とその90%信頼区間（以下同様）は、90 [84, 96] 及び96 [93, 99] %、血漿中フェニル酢酸については、92 [86, 99] 及び92 [87, 97] %並びに血漿中フェニルアセチルグルタミンについては、100 [94, 108] 及び99 [95, 102] %であった。試験散剤の対照錠剤に対する血漿中フェニル酪酸の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（試験散剤/対照錠剤）とその90%信頼区間（以下同様）は、81 [76, 86] 及び84 [81, 86] %、血漿中フェニル酢酸については、90 [84, 97] 及び90 [85, 95] %並びに血漿中フェニルアセチルグルタミンについては、92 [86, 98] 及び89 [86, 93] %であった²⁸。

安全性について、有害事象は17/23例に68件（試験錠剤投与時9例21件、試験散剤投与時13例25件、対照錠剤投与時13例22件）認められ、試験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は15/23例に58件（試験錠剤投与時9例20件、試験散剤投与時12例18件、対照錠剤投与時12例20件）認められた。いずれかの製剤の投与で2例以上に認められた副作用は、頭痛（12例20件：試験錠剤投与時7例8件、試験散剤投与時4例4件、対照錠剤投与時7例8件）、前頭部痛（7例8件：試験錠剤投与時1例1件、試験散剤投与時4例4件、対照錠剤投与時3例3件）、頭部ふらふら感（6例7件：試験錠剤投与時4例4件、試験散剤投与時2例2件、対照錠剤投与時1例1件）、悪心（4例6件：試験錠剤投与時2例2件、試験散剤投与時1例1件、対照錠剤投与時2例3件）、嘔吐（3例5件：試験錠剤投与時2例2件、試験散剤投与時1例2件、対照錠剤投与時1例1件）であった。男女別では、有害事象は男性被験者では6/12例に19件に対し、女性被験者では11/11例に49件認められた。死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。また、バイタルサイン及び心電図において、臨床的に重要な変化は認められなかった²⁹。

<審査の概略>

機構は、本剤の食事の影響について検討されていないが、用法として食事又は栄養補給とともに投与する旨を設定した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アンモニアは主に腸内や腎臓で生成され、血液中に放出

の処方は不明である。

²⁷ 医師により採血可能な静脈がないと判断され、第3期（試験散剤投与）のPKデータが欠測した1例（女性）を含む。

²⁸ 試験散剤の対照錠剤に対する血漿中フェニル酪酸の C_{max} の幾何平均比とその90%信頼区間を除いて、各薬物動態パラメータが生物学的同等性の判定基準（各薬物動態パラメータの試験製剤の対照製剤に対する幾何平均比の90%信頼区間が80~125%）の範囲内であった。申請者は、試験散剤の対照錠剤に対する血漿中フェニル酪酸の C_{max} の幾何平均比とその90%信頼区間が同等性の判定基準を逸脱した理由は不明であると説明している。

²⁹ 臨床検査値については、22例で正常範囲からの逸脱が認められ、「追跡調査を依頼」とされた10例を除き臨床的に問題はないと判断された。なお、追跡調査結果を含めた詳細は不明である。

される。食事に含まれる蛋白質や消化管への分泌液に含まれる尿素が腸内細菌により分解され、多量のアンモニアが産生されるため、血中アンモニア濃度は食事開始から上昇し、食後 1~4 時間で約 2 倍まで上昇するといわれている。通常、肝臓の尿素サイクルの働きにより、アンモニアから尿素が生成されて体外へ排泄されるが、尿素サイクル異常症患者ではこの機能が働かないため、薬剤による代替の排泄経路が必要となる。フェニル酪酸は速やかにフェニル酢酸、さらにフェニルアセチルグルタミンへと変換され体内の余剰窒素を排泄するが、血中アンモニア濃度の上昇を抑制するためには血中アンモニア濃度が上昇し始める時期に合わせて薬剤を投与する必要がある。空腹時のフェニル酪酸の吸収は速やかで、経口投与 15 分後からフェニル酪酸及びフェニル酢酸が血漿中に検出され、投与 1 時間前後でフェニル酪酸の血漿中濃度は最高値となるため (5.3.1.2-1)、食事や栄養補給とともに服薬することが適切と考える。本剤の吸収に及ぼす食事の影響については検討されていないものの、少なくとも服薬時期については上記の条件を満たす必要があると考え、用法を設定した。

機構は、本剤の薬物動態に対する食事の影響は不明であるものの、対象疾患の希少性及び重篤性等も踏まえ、本剤の作用機序等に基づく用法の設定について申請者の回答を了承した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人尿素サイクル異常症患者を対象とした国内第 I/II 相試験 (CM02-001 試験) の中間成績が提出された。また、参考資料として、海外の Study IV-6、4、5、14、15 及び 16 の成績が提出された。その他、欧州での承認申請に使用された公表文献³⁰が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 健康成人における検討

1) ヒトにおける代謝 (4.2.2.4-2)

「(i) 薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 2) *In vivo* 試験」の項を参照。

2) 健康成人とフェニルケトン尿症患者における検討 (James MO, *et al. Eur J Clin Pharmacol.* 1973; 5; 243-246 参考文献)

健康成人³¹及びフェニルケトン尿症 (以下、「PKU」) 患者男性 (各 3 例) を対象に、フェニル酢酸ナトリウムの ¹⁴C 標識体 (80 mg) を経口投与したときの投与後 24 時間以内の尿中排泄率及び尿中代謝物の組成比は表 4 のとおりであった。

³⁰ James MO, *et al. Eur J Clin Pharmacol.* 1973; 5; 243-246, Smiell O, *et al. Pediatr Res.* 1986; 20; 1117-1121 (Study IV-10)、Brusilow SW, *et al. Pediatr Res.* 1991; 29; 147-150 (Study IV-1、2、11)、Brusilow SW, *et al. Metabolism.* 1993; 42; 1336-1339 (Study IV-3、12)、Thibault A, *et al. Cancer Res.* 1994; 54; 1690-1694 (Study IV-7)、Thibault A, *et al. Cancer.* 1995; 75; 2932-2938 (Study IV-8)、Piscitelli SC, *et al. J Clin Pharmacol.* 1995; 35; 368-373 (Study IV-9)、Dover GJ, *et al. Blood.* 1994; 84; 339-343 及び Collins AF, *et al. Blood.* 1995; 85; 43-49 (Study IV-13)

³¹ 性別不明

採尿期間中に失禁した患者 1 例を除き、全被験者から投与後 24 時間以内の尿中から投与放射エネルギーのほぼ全量が回収され、尿中に排泄された放射能の大部分はグルタミン抱合体であり、健康成人と PKU 患者との間で尿中総放射能排泄率及び尿中代謝物組成比は同程度であった。PKU 患者のフェニル酢酸ナトリウムの ^{14}C 標識体投与後 24 時間以内に排泄された尿中クレアチニン 1 g 当たりのフェニルアセチルグルタミン排泄量は、健康成人の約 5.5 倍であった。

表 4 フェニル酢酸ナトリウムの ^{14}C 標識体 (80 mg) 投与後 24 時間以内の尿中排泄率及び尿中代謝物組成比

	被験者番号	尿中排泄率 ^{a)} (%)	尿中に排泄された各抱合体 ^{b)} の投与量に対する割合 (%)			尿中フェニルアセチル グルタミン排泄量	
			PAA	PAG	グリシン 抱合体	g/24 h	mmol/g Cr
健康成人	No.1	100	—	98	—	0.40	1.1
	No.2	99	—	95	—	0.38	0.8
	No.3	96	—	90	—	NT	NT
PKU 患者	No.4	86	—	86	—	1.83	4.2
	No.5	96	—	96	—	2.65	6.5
	No.6 ^{c)}	12	—	12	—	—	5.8

PAA：フェニル酢酸、PAG：フェニルアセチルグルタミン、Cr：クレアチニン、—：検出せず、NT：未測定

a) フェニル酢酸の ^{14}C 標識体投与後 24 時間以内に尿中に排泄された放射能の投与放射エネルギーに対する割合

b) フェニル酢酸の ^{14}C 標識体投与後 24 時間以内に尿中に排泄された各抱合体の放射エネルギーの投与放射エネルギーに対する割合

c) 採尿期間中に失禁があり、尿の採取が不完全であった。

3) 生物学的同等性試験 (5.3.1.2-1：Study IV-6<19 年 月>参考資料)

試験の概略及び安全性成績については、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要 生物学的同等性試験」の項を参照。

試験製剤 (錠剤及び散剤) 及び対照錠剤を単回投与したときのフェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの薬物動態パラメータは表 5、男女別の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、男女別の薬物動態パラメータでは、フェニル酪酸及びフェニル酢酸の AUC_{0-t} 及び $C_{\max}$ は男性に比べて女性で有意に高かった。

表 5 試験製剤 (錠剤及び散剤) 及び対照錠剤を単回投与したときの
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の薬物動態パラメータ

測定対象	製剤	AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
フェニル酪酸	試験錠剤 (n=21)	577.3 (31)	218.0 (25)	1.35 (49)	0.77 (35)
	試験散剤 (n=20) ^{a)}	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)
	試験散剤 (n=20) ^{a)}	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)
	試験散剤 (n=20) ^{a)}	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)

平均値 (変動係数%)

AUC_{0-t} ：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 投与期に試験散剤を投与されたが、PK データが欠落した 1 例を除く

表6 男女別の薬物動態パラメータ

測定対象	性別	AUC ₀₋₄ (μg・h/mL)	AUC ₀₋₄ の男/女比 (%) [90%信頼区間]	C _{max} (μg/mL)	C _{max} の男/女比(%) [90%信頼区間]	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
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)

平均値 (変動係数%)

AUC₀₋₄: 定量可能最終時点tまでの血漿中濃度-時間曲線下面積

4) 欧米における承認申請資料 (5.3.3.1-1、2: Study IV-4、5< > 参考資料)

健康男性 2 例を対象にフェニル酪酸ナトリウム 2.5 g (錠剤) を単回経口投与したとき (Study IV-4)³²、及び健康男性 1 例を対象にフェニル酪酸ナトリウム 5.0 g を空腹時単回経口投与したとき (Study IV-5)³³の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 健康男性にフェニル酪酸ナトリウムを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号		Study IV-4 ^{a)} (n=2)		Study IV-5 (n=1)
用量	(g)	2.5		5.0
C _{max} (mmol/L ³⁴)	PBA	0.63	0.70	0.70
	PAA	0.08	0.19	0.23
	PAG	0.16	0.13	0.33
t _{max} (h)	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 (h)	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 (h)	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	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{c)}
	PAA	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{c)}
	PAG	82.4 ^{b)}	71.2 ^{b)}	91.5 ^{c)}

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、—: 検出されず

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

(2) 患者における検討

1) 国内第 I/II 相試験 (5.3.5.2-2: CM02-001 試験<20 年 月〜継続中>)

日本人尿素サイクル異常症患者 (目標被験者数 6 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 国内臨床試験等 1) 国内第 I/II 相試験」の項を参照)。

³² 投与 0.5 時間前及び投与 0.5 時間後から投与 8 時間後まで 0.5 時間ごとの血漿中濃度、投与 12 時間後までの 2 時間ごとの尿中濃度が測定された。なお、当該臨床研究における被験者の年齢及び本薬の投与タイミングは不明である。

³³ 投与 0.5 時間前及び投与 0.5、1.0、1.5、2.5、3.5、5.5、8.5 及び 24 時間後の血漿中濃度、投与 0-2、2-4、4-7 及び 7-24 時間後の尿中濃度が測定された。なお、当該臨床研究における被験者の年齢及び試験製剤は不明である。

³⁴ 各測定対象の単位換算について、フェニル酪酸では 1 mmol/L=164.20 μg/mL、フェニル酢酸では 1 mmol/L=136.15 μg/mL、フェニルアセチルグルタミンでは 1 mmol/L=264.28 μg/mL である。

総投与例数 11 例のうち、カットオフ日までに 12 週後のデータが得られた全例が安全性解析対象とされ、このうち治験責任（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 3 例が薬物動態解析対象とされた。

本剤の維持用量投与時の血漿中フェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン濃度の推移は、表 8 のとおりであった。

表 8 本剤の維持用量投与時の血漿中フェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン濃度の推移

症例番号	年齢	性別	製剤	体重 ^{a)} (kg)	1 日投与量	1 回 投与量	血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	投与前	投与 1 時間後	投与 4 時間後
03-01 ³⁵	6 歳	女	顆粒剤	15.9	4.5 g (288 mg/kg)	1.5 g	PBA	<LOQ	28.72	93.03
							PAA	<LOQ	7.09	27.58
							PAG	21.89	24.28	74.18
03-02	12 歳	女	錠剤	35.8	7.5 g (6.3 g/m ²)	2.5 g	PBA	<LOQ	18.93	6.99
							PAA	<LOQ	6.53	6.12
							PAG	<LOQ	24.87	28.78
03-03	16 歳	男	錠剤	52.9	13.5 g (9.3 g/m ²)	4.5 g	PBA	<LOQ	48.30	<LOQ
							PAA	<LOQ	11.58	13.78
							PAG	6.10	32.50	49.13

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、LOQ：検出下限

維持用量投与時の任意の 1 日において、治験薬投与前、治験薬投与 1 及び 4 時間後の計 3 ポイントで薬物動態解析用採血が実施された。

a) 投与開始時

2) 尿素サイクル異常症患者における薬物動態試験

① Simell O, et al. *Pediatr Res*. 1986; 20; 1117-1121 (Study IV-10)

高アンモニア血症の状態にある外国人リジン尿性蛋白不耐症患者³¹ (2.8～12.6 歳) 5 例を対象に、L-アラニン (6.6 mmol/kg) とフェニル酢酸ナトリウム (2.0 mmol/kg) を空腹時に単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された³⁶。

投与 0、120、180 及び 270 分後に血漿中フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン濃度を検討した結果、L-アラニンとフェニル酢酸ナトリウムを投与したときの血漿中フェニル酢酸濃度は全例で投与 120 分後に $C_{\max}$ に達し、血漿中フェニルアセチルグルタミン濃度の平均値は最終測定時点である投与 270 分後まで上昇していた。フェニル酢酸の $t_{1/2}$ は 254 分であった。投与 120、180 及び 270 分後の血漿中フェニルアセチルグルタミン/フェニル酢酸濃度比 (平均値 $\pm$ 標準偏差) はそれぞれ 7 ± 2 、 12 ± 4 及び $19\pm 10\%$ であった。また、フェニル酢酸ナトリウム投与量の 40 % (15～110 %) ³⁷ が投与後 24 時間以内にフェニルアセチルグルタミンとして、3 % (0.4～21 %) がフェニル酢酸として尿中に排泄された。

② Brusilow SW, et al. *Pediatr Res*. 1991; 29; 147-150 (Study IV-11)

先天性の尿素サイクル異常症患者 10 例 (オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 6 例、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症及びカルバミルリン酸合成酵素欠損症各 2 例) (外国人男性 7 例、外国人女性 3 例、1～13 歳) を対象に、フェニル酪酸ナトリウム 0.306～0.650 g/kg/

³⁵ 本症例のみにあって、血漿中フェニル酪酸濃度が投与 1 時間後よりも投与 4 時間後に高かった。本症例は尿素サイクル異常症による新生児脳障害を有しており、顆粒剤を単シロップに溶解して食事とともにスプーンで少しずつ服薬していたため、本剤投与量の時間的、量的バラツキが大きくなった可能性があるとして申請者は説明している。また、単シロップと食事との混合投与により、消化管等における吸収が遅延した可能性も否定できないが、食事の影響等については検討されていない。

³⁶ 投与 0、120、180 及び 270 分後の血漿中濃度、投与 24 時間後までの 6 時間ごとの尿中濃度が測定された。分析法として HPLC 法が用いられたが、検出下限は不明である。なお、当該公表文献において被験者の性別及び試験製剤は記載されていない。

³⁷ フェニル酢酸ナトリウム投与量を大きく上回った 1 例を除く。

日を経口投与したときの薬物動態が検討された³⁸。

夜間絶食後の血漿中フェニル酪酸濃度及びフェニル酢酸濃度は各 1 例を除き検出下限未満、血漿中フェニルアセチルグルタミン濃度は 0.04～0.42 mmol/L であり、血漿中フェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンは蓄積しないことが示唆された。

③ Brusilow SW, et al. *Metabolism*. 1993; 42; 1336-1339 (Study IV-12)

オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症患者 1 例（外国人男性、38 歳）を対象に、3 期からなる非盲検試験が実施され、1 期は 3 日間、各期の間隔は 24 時間とされた。第 1 期は何も投与しない対照期間とされ、第 2 期及び第 3 期にフェニル酪酸ナトリウム 16.5 g/日が投与され、薬物動態が検討された。なお、第 1 期及び第 2 期では蛋白量 40 g/日、摂取カロリー 2000～2200 kcal/日、シトルリン 7 g/日の栄養条件が設定され、第 3 期には蛋白量が 55 g/日に増量された³⁸。

夜間絶食後の血漿中フェニル酪酸及びフェニル酢酸濃度は検出下限未満であり、フェニルアセチルグルタミン濃度は 0.1 mmol/L 未満であった。また、第 2 期及び第 3 期の 6 日間に投与されたフェニル酪酸ナトリウムの約 92 %がフェニルアセチルグルタミンとして尿中に排泄された。

(3) 内因性要因の検討

1) 腎機能障害者における薬物動態試験

腎機能障害者における薬物動態試験は実施されていない。

2) 肝機能障害者における薬物動態試験 (5.3.3.3-1、5.3.3.3-2、5.3.3.3-3、Study IV-14～16<参考資料>)

男性肝硬変患者 1 例を対象に、フェニル酪酸ナトリウム 2.5 g を空腹時に単回経口投与したとき (Study IV-14)³⁹及び男性肝硬変患者 4 例を対象に、フェニル酪酸ナトリウム 2.5 g (錠剤) を空腹時に単回経口投与したとき (Study IV-15)⁴⁰の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

³⁸ 分析法として HPLC 法が用いられた。検出下限はフェニル酢酸で 0.05 mmol/L、フェニル酪酸で 0.03 mmol/L 及びフェニルアセチルグルタミンで 0.02 mmol/L であった。なお、当該公表文献において試験製剤は記載されていない。

³⁹ 投与前 (0) 及び投与 8 時間後までの 0.5 時間ごと及び投与 24 時間後の血漿中濃度、投与 8 時間後までの 2 時間ごとの尿中濃度が測定された。なお、当該臨床研究において分析法、被験者の年齢及び試験製剤は不明である。

⁴⁰ 投与前 (0) 及び投与 8 時間後までの 1 時間ごと及び投与 10、12、14、16、20 及び 24 時間後の血漿中濃度、投与 24 時間後までの 4 時間ごとの尿中濃度が測定された。なお、当該臨床研究において分析法、被験者の年齢は不明である。

表9 男性肝硬変患者にフェニル酪酸ナトリウム 2.5 g を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号		Study IV-14 (n=1)	Study IV-15 ^{a)} (n=4)
用量	(g)	2.5	2.5
C _{max} (mmol/L ³⁴)	PBA	0.77	0.53-1.03
	PAA	0.19	0.09-0.46
	PAG	0.07	0.13-3.22
t _{max} (h)	PBA	0.5	1.0
	PAA	3.5-4	2.0-5.0
	PAG	4	2.0-7.0
最初の検出時間 (h)	PBA	0.5	1.0
	PAA	0.5	1.0
	PAG	0.5	1.0-3.0
最終検出時間 (h)	PBA	2.5	2.0-4.0
	PAA	8 ^{b)}	4.0-10.0
	PAG	8 ^{b)}	8.0-24.0
尿中排泄率 (%)	PBA	— ^{c)}	— ^{d)}
	PAA	<1 ^{c)}	<1 ^{d)}
	PAG	53.0 ^{e)}	58.1-93.2 ^{d)}

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、—：検出されず

a) 個別の測定値の範囲

b) 試験終了時

c) 採尿時間：投与 8 時間後まで

d) 採尿時間：投与 24 時間後まで

また、門脈圧亢進症を合併する男性肝硬変患者 6 例を対象に、フェニル酪酸ナトリウム 20 g/日（錠剤）を 1 日 3 回 3 日間経口投与したとき（Study IV-16）の薬物動態が検討された。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 日間は摂取蛋白量を 1 日 40 g に制限された⁴¹。

薬物動態について、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のに対し、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。また、尿中の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 例で検出下限未満であり、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。

(4) 薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用試験は実施されていない。

(5) 薬力学試験

1) Brusilow SW, et al. *Pediatr Res.* 1991; 29; 147-150 (Study IV-1、2)

カルバミルリン酸合成酵素欠損症患者 1 例（男性、7.5 歳、体重 27.2 kg）を対象に、フェ

⁴¹ 投与 1 日目及び 3 日目では投与前 (0)、投与 8 時間後までの 1 時間ごと及び投与 12、14、16、20 及び 24 時間後、投与 2 日目では 8 時間ごとの血漿中濃度、投与 1 日目から投与終了 2 日後までの 24 時間ごとの尿中濃度が測定された。分析法として HPLC 法が用いられた。検出下限はフェニル酪酸で 10 µg/mL、フェニル酢酸で 3 µg/mL、フェニルアセチルグルタミンで 16 µg/mL であった。

ニル酢酸ナトリウム 10 g/日、フェニル酪酸ナトリウム 12 又は 14 g/日を 3 日間経口投与したときの薬力学が検討された⁴² (Study IV-1)。

フェニル酪酸ナトリウム投与量の 83 %及びフェニル酪酸ナトリウム投与量の 80～90 %がフェニルアセチルグルタミンとして尿中に排泄され、フェニルアセチルグルタミン含有窒素は食事により摂取した窒素の 38.1～44 %に相当した。

また、尿素サイクル異常症患者 6 例（オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 5 例、カルバミルリン酸合成酵素欠損症 1 例）（男性 2 例、女性 4 例、4～48 歳）を対象に、2 例を無治療とし、3 例にフェニル酪酸ナトリウム 490～600 mg/kg/日を、1 例にフェニル酪酸ナトリウム 500 mg/kg/日を経口投与したときの薬力学が検討された⁴² (Study IV-2)。

夜間空腹時の血漿中グルタミン濃度 (0.67～1.31 mmol/L) に対して、投与日内には正常値 (0.59±0.66 mmol/L) 付近⁴³まで回復したが、無治療群 (2 例) では変化がなく、1 mmol/L を超えていた。フェニル酪酸ナトリウム又はフェニル酪酸ナトリウムが投与された 4 例の患者における血漿中アンモニア濃度 (平均値±標準偏差) は、25.5±3.3 µmol/L であった (正常値⁴³<30 µmol/L)。

2) Brusilow SW, et al. Metabolism. 1993; 42; 1336-1339 (Study IV-3⁴⁴)

オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症患者 1 例（男性、38 歳）を対象に、3 期からなる非盲検試験が実施され、1 期は 3 日間、各期の間隔は 24 時間とされた。第 1 期は何も投与しない対照期間とされ、第 2 期及び第 3 期にフェニル酪酸ナトリウム 16.5 g/日が投与され、薬物動態が検討された。なお、第 1 期及び第 2 期では蛋白量 40 g/日、摂取カロリー 2000～2200 kcal/日、シトルリン 7 g/日の栄養条件が設定され、第 3 期には蛋白量が 55 g/日に増量された⁴²。

治療期間中の血漿中アンモニア及びグルタミン濃度の推移は、表 10 のとおりであった。

表 10 治療期間中の血漿中アンモニア及びグルタミン濃度の推移

投与期	アンモニア (µmol/L)	グルタミン (µmol/L)
第1期	37.8±7.4	1007±27.6
第2期	23.4±1.5	839±22.7
第3期	21.8±2.8	815±30.2
正常値 ⁴³	19.2±3.6	578±85

平均値±標準偏差 (各期 1 日 4 回測定)、正常値のみ平均値±標準偏差

<審査の概略>

(1) 薬物動態における性差について

機構は、Study IV-6 において、フェニル酪酸及びフェニル酪酸の薬物動態パラメータに性差が認められたこと、女性被験者の有害事象の発現件数が男性被験者の 2 倍以上であったことについて、本薬の薬物動態の性差並びに性差が有効性及び安全性に与える影響を説明するよう求

⁴² 当該公表文献において試験製剤は記載されていない。

⁴³ 正常値の定義不明

⁴⁴ Study IV-12 と同一試験

めた。

申請者は、以下のように回答した。Study IV-6 において認められたフェニル酪酸及びフェニル酢酸の薬物動態パラメータの男女間の違いについては、フェニル酪酸ナトリウムの分布容積が 0.2 L/kg^{45} であることから、吸収されたフェニル酪酸ナトリウムの大部分は血漿中に分布するものと考えられ、循環血液量が少ない女性において男性よりもフェニル酪酸及びフェニル酢酸の血漿中濃度が上昇した可能性があるとして推定される。また、Study IV-6 は、申請用量のように体重又は体表面積当たりの用量ではなく、健康成人を対象に固定用量を投与した単回投与試験であり、当該試験における患者背景を踏まえると、体表面積当たりの用量は男性で 2.68 g/m^2 、女性で 3.00 g/m^2 と男性よりも女性において高いことから、薬物動態パラメータに影響を与えた可能性があるとして推定される。なお、欧州の添付文書では、フェニル酪酸及びフェニル酢酸の薬物動態パラメータに性差が認められたこと、また、その理由としてフェニル酪酸ナトリウムの脂溶性及び分布容積の違いが関係している可能性がある旨が言及されている。しかしながら、その詳細は現時点では不明であるとする。また、Study IV-6 においては悪心、前頭部痛、頭痛及び頭部ふらふら感等、主に中枢神経系の有害事象が認められ、男性より女性に多く発現した。これは、健康被験者において血中の余剰窒素が尿素サイクル異常症患者に比べて低いため、血漿中フェニル酢酸濃度の上昇による有害事象が発現した可能性があるとする。なお、外国人尿素サイクル異常症患者を対象とした米国第 III 相試験 (Study IV-17) では、主な有害事象として月経障害、体臭、無月経、体重増加、嘔吐、味覚倒錯、肺炎及び腹痛が認められ、月経障害及び無月経等を除いて男女間に明らかな違いは認められていない。以上のように、本薬の薬物動態における性差の詳細は不明であるものの、本剤は体重又は体表面積当たりの用量を設定しており、個々の患者の病態、栄養状態、食事 (蛋白) 摂取量、アミノ酸・栄養補給等を考慮し、血中アンモニア濃度や血漿中アミノ酸濃度を参考に適宜用量調節されるものと考えられることから、臨床的に大きな問題とはならないとする。

機構は、本薬の薬物動態の性差について、その詳細は現時点で不明であるものの、本剤は個々の患者の病態等を考慮し、血中アンモニア濃度や血漿中アミノ酸濃度のモニタリングを行い投与されるものと考えられることから、申請者の回答を了解するが、製造販売後調査において引き続き性差に関して情報収集する必要があるとする。

(2) 肝機能障害患者における薬物動態について

申請者は、以下のように説明している。健康男性 2 例を対象とした Study IV-4 において、投与 8 時間後までに尿中に排泄されたフェニルアセチルグルタミンが投与量の 82.4 及び 71.2 % であったのに対し (5.3.3.1-1)、肝機能障害患者では Study IV-14 の 1 例において 53 % (5.3.3.3-1) 及び Study IV-15 の 4 例中 3 例で 33~46 % であった (5.3.3.3-2)。通常、健康被験者の尿中からフェニル酢酸は検出されないが、Study IV-15 でフェニルアセチルグルタミン排泄率の低かった 3 例では非抱合型のフェニル酢酸の排泄が認められ (5.3.3.3-2)、Study IV-16 においても全 6 例

⁴⁵ 欧州添付文書

において 3 日間の総投与量の 0.45～2.39 %の非抱合型フェニル酢酸が尿中に排泄された (5.3.3.3-3)。また、健康男性 2 例を対象とした Study IV-4 において、血漿中フェニル酢酸が投与 2.5 及び 4 時間後まで、血漿中フェニルアセチルグルタミンが投与 5 及び 7 時間後まで検出されたのに対し (5.3.3.1-1)、肝機能障害患者では Study IV-15 の 4 例中 2 例で血漿中フェニル酢酸が投与 8～10 時間後、4 例中 3 例で血漿中フェニルアセチルグルタミンが投与 16～24 時間後まで検出された (5.3.3.3-2)。さらに、Study IV-16 の 6 例中 3 例において、血漿中フェニル酢酸濃度が投与 1 日目と 3 日目で同程度であったのに対し、他の 3 例においては 1 日目から 3 日目にかけて上昇を続けた (5.3.3.3-3)。以上より、肝機能障害患者に経口投与されたフェニル酢酸ナトリウムは速やかにフェニルアセチルグルタミンに代謝されるものの、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健康被験者と比較して緩徐であり、血漿中フェニル酢酸が蓄積する可能性が示唆された。なお、肝機能障害患者においてフェニル酢酸の代謝が緩徐であり、血漿中フェニル酢酸が蓄積する機序については現時点では不明である。

機構は、肝機能障害患者における本薬の薬物動態について、機序等の詳細は現時点で不明であり少数例の臨床研究結果であるものの、肝機能障害患者では本剤の活性代謝物であるフェニル酢酸の代謝が健康被験者と比較して緩徐であり、血漿中フェニル酢酸が蓄積する可能性が示唆されていることを踏まえ、製造販売後調査において肝機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考える (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者及び肝機能障害患者」の項を参照)。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人尿素サイクル異常症患者を対象とした国内第 I/II 相試験 (CM02-001 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、日本人尿素サイクル異常症患者を対象とした国内レトロスペクティブ調査、国内臨床研究の結果及び外国人尿素サイクル異常症患者を対象とした米国第 III 相試験 (Study IV-17) の成績が提出された。

(1) 国内臨床試験等

1) 国内第 I/II 相試験 (5.3.5.2-2 : CM02-001 試験<20 年 月～継続中>)

日本人尿素サイクル異常症患者⁴⁶ (目標症例数 6 例以上) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (本剤の上市まで継続予定)。

用法・用量は、450 mg/kg/日 (体重 20 kg 未満) 又は 9.9 g/m²/日 (体重 20 kg 以上) より開始⁴⁷し、被験者の血中アンモニア濃度等に応じて投与量を調整し、450～600 mg/kg/日 (体重 20 kg 未満) 又は 9.9～13.0 g/m²/日 (体重 20 kg 以上) を 1 日 3～6 回食中又は食直後に経口

⁴⁶ 尿素サイクル異常症が確定診断された、経口剤を継続的に嚥下、又は消化管経由で投与可能な患者

⁴⁷ 既に治験薬と同一成分の薬剤を投与中の被験者では同一用量から開始された。

投与とされた。なお、最大投与量は1日20gまでとされ、被験者の状態や成長の度合い等も勘案し、適切な維持投与量となるよう適宜増減された。アルギニン製剤は、治験薬投与開始前から使用して症状が安定している場合は併用を可とされ（用法・用量は変更しない）、また、被験者の状態に応じ低蛋白食の摂取、必須アミノ酸の補給等も行われた。

組み入れられた11例（オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症9例、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症1例及びカルバミルリン酸合成酵素欠損症1例）の全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、血中アンモニア濃度及び高アンモニア血症の発現頻度とされた。投与12週後までの血中アンモニア濃度の推移は、表11のとおりであった。

表11 投与12週後までの血中アンモニア濃度の推移（FAS）

評価時期	例数	測定値 (μg/dL)		投与前からの変化量 (μg/dL)	
		平均値±標準偏差	中央値（最小値-最大値）	平均値±標準偏差	中央値（最小値-最大値）
投与前	11	77.1±43.2	56 (28-152)	—	—
投与1週後	6	108.5±69.7	85 (38-203)	52.5±53.9	32 (-1-144)
投与2週後	11	84.0±63.3	58 (31-202)	6.9±80.9	-3 (-107-146)
投与3週後	5	110.2±108.1	39 (34-275)	65.8±105.7	0 (-14-232)
投与4週後	11	83.8±61.4	72 (22-239)	6.7±68.5	-3 (-92-123)
投与8週後	11	73.0±35.2	64 (30-141)	-4.1±38.5	8 (-73-63)
投与12週後	11	128.9±92.7	91 (32-332)	51.8±102.1	24 (-71-218)

また、投与12週後までの被験者ごとの高アンモニア血症の発現回数は表12のとおりであり、11例中4例（症例番号02-01、03-01、03-02及び04-01）では、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。高アンモニア血症の発現時期と発現例数については、投与1週後2例（症例番号03-03及び05-04）、2週後3例（症例番号02-02、05-04及び05-05）、3週後2例（症例番号05-04及び05-05）、4週後1例（症例番号01-02）、8週後0例及び12週後3例（症例番号03-03、05-02及び05-03）であり、高アンモニア血症発現時期ごとの発現状況に一定の傾向は認められなかった。

表12 投与12週後までの被験者ごとの高アンモニア血症の発現回数

症例番号	年齢	性別	製剤	分類	体重 ^{a)} (kg)	体表面積 ^{a)} (m ²)	1日平均 投与量	投与期間 (日)	治験開始前 の投与 ^{c)}	高アンモニア血症 の発現回数 ^{d)}
01-02	31歳	女	顆粒剤	OTC	26.8	0.97	10.32 g/m ²	85	有	1
02-01	13歳	女	錠剤	OTC	42.6	1.28	9.36 g/m ²	78	有	0
02-02	6歳	女	顆粒剤	OTC	20.8	0.78	4.36 g/m ²	78	有	1
03-01	6歳	女	顆粒剤	OTC	15.9	0.67	279.40 mg/kg	80	有	0
03-02	12歳	女	錠剤	OTC	35.8	1.19	6.32 g/m ²	91	有	0
03-03	16歳	男	錠剤	OTC	52.9	1.45	9.29 g/m ²	89	有	4
04-01	21歳	女	顆粒剤+ 錠剤	OTC	45.0	1.37	8.97 g/m ²	91	無	0
05-02	13歳	女	顆粒剤	OTC	29.2	1.07	9.65 g/m ²	85	無	1
05-03	2歳	男	顆粒剤	OTC	18.4	0.65	352.89 mg/kg	36 ^{b)}	無	2
05-04	17歳	女	顆粒剤	CPS	41.5	1.27	9.34 g/m ²	18 ^{b)}	無	4
05-05	5歳	男	顆粒剤	AL	16.5	0.66	405.03 mg/kg	21 ^{b)}	無	3

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

a) 投与開始時

b) 高アンモニア血症の発現により休薬

c) 治験薬と同一成分の薬剤の投与の有無

d) 同日に複数回測定した結果及び休薬中の結果も含む

主な副次評価項目とされた摂取蛋白量（平均値±標準偏差）は、11 例全例において投与前 0.937±0.441 g/kg/日、投与 12 週後 0.914±0.438 g/kg/日、摂取カロリー量は 11 例全例において投与前 49.13±15.91 kcal/kg/日、投与 12 週後 48.75±15.77 kcal/kg/日であった。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。身長及び体重についても 12 週間で大きな変化はみられなかった。

安全性について、有害事象の発現割合は 63.6 % (7/11 例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現割合は 45.5 % (5/11 例) であった。2 例以上に認められた有害事象又は副作用の発現状況は、表 13 のとおりであった。

表 13 2 例以上に認められた有害事象又は副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

有害事象名	有害事象 (n=11)	副作用 (n=11)
全体	63.6 (7)	45.5 (5)
高アンモニア血症	45.5 (5)	36.4 (4)
脱毛症	27.3 (3)	27.3 (3)
発熱	27.3 (3)	0.0 (0)
悪心	18.2 (2)	9.1 (1)
気管支炎	18.2 (2)	0.0 (0)
皮膚炎	18.2 (2)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数） MedDRA/J ver. 14.1

死亡例は認められなかった⁴⁸。重篤な有害事象は 2 例に 3 件（嘔吐、運動失調/高アンモニア血症、各 1 例）認められいずれも回復したが、運動失調/高アンモニア血症の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 国内レトロスペクティブ調査（5.3.5.4-1：＜2011 年●月～●月＞参考資料）

本剤の投与歴を有する日本人尿素サイクル異常症患者での本剤投与期間中の診療情報を調査する目的で、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又はそれ以外の本剤の投与歴を有する尿素サイクル異常症患者を対象（目標症例数最大 10 例）に、レトロスペクティブ調査が実施された。

本剤投与開始前から投与終了時（国内第 I/II 相試験に組入れられた患者では治験薬投与開始前）までの診療情報が収集されたのは、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症患者 9 例であった。9 例全例において、併用薬剤としてアルギニン製剤が用いられていた。また、本剤投与前には 9 例中 2 例で、調査期間中では 9 例中 7 例で安息香酸ナトリウムが用いられていた。さらに、低蛋白食の摂取、必須アミノ酸の補給等も行われていた。

有効性の評価項目である血中アンモニア濃度は、高アンモニア血症の発現回数を踏まえると、2 例（症例番号 02-02 及び 03-01）では比較的安定していたが、他の患者では非常に大きな変化がみられたが（表 14）、高アンモニア血症の発現状況に一定の傾向は認められなかった。

⁴⁸ 症例番号 05-03 については、本中間報告後の投与 20 週以降に再度高アンモニア血症発作を生じ、治療が奏功せずに多臓器不全で死亡した。

表 14 被験者ごとの血中アンモニア濃度及び高アンモニア血症の発現回数

症例 番号	年齢	性別	分類	体重 (kg)	1日平均 投与量	投与期間 (日)	血中アンモニア濃度 (μg/dL)		高アンモニ ア血症の 発現回数 ^{d)}
							投与前	投与終了時	
01-01	6歳	男	OTC	13.8 ^{b)}	336 mg/kg	1136	35	66	5
01-02 ^{a)}	31歳	女	OTC	26.0 ^{b)}	4.258 g/m ²	1072	—	—	7
01-03	3歳	男	OTC	7.615 ^{b)}	324 mg/kg	572	—	64	6
01-04	5歳	女	OTC	14.55 ^{c)}	236 mg/kg	272	35	14	12
02-01 ^{a)}	13歳	女	OTC	42.6 ^{b)}	8.572 g/m ²	1292	—	182	8
02-02 ^{a)}	6歳	女	OTC	16.2 ^{c)}	211 mg/kg	1269	43	81	0
03-01 ^{a)}	6歳	女	OTC	15.6 ^{b)}	341 mg/kg	1147	—	90	0
03-02 ^{a)}	12歳	女	OTC	35.9 ^{b)}	7.029 g/m ²	465	—	74	15
03-03 ^{a)}	16歳	男	OTC	54.2 ^{c)}	6.534 g/m ²	489	—	21	10

OTC：オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症

a) 国内第 I/II 相試験にも参加

b) 調査時点における直近の測定値

c) 投与開始前

d) 同日に複数回測定した結果も含む

摂取蛋白量及び摂取カロリー量については、やや増加傾向が認められた（表 15）。

表 15 被験者ごとの摂取蛋白量及び摂取カロリー量

症例 番号	摂取蛋白量		摂取カロリー量	
	投与前	投与終了時	投与前	投与終了時
01-01	—	—	—	—
01-02 ^{a)}	—	—	—	—
01-03	—	—	—	—
01-04	—	—	—	—
02-01 ^{a)}	35 g/日 ^{b)}	55 g/日 ^{c)}	—	—
02-02 ^{a)}	15 g/日 ^{b)}	20 g/日 ^{c)}	1200 kcal/日 ^{b)}	1300 kcal/日 ^{c)}
03-01 ^{a)}	10 g ^{b)}	2.2 g/kg/日 ^{c)}	725 kcal ^{b)}	1200 kcal ^{c)}
03-02 ^{a)}	15 g/日 ^{b)}	35 g/日 ^{c)}	1500 kcal/日 ^{b)}	2000 kcal/日 ^{c)}
03-03 ^{a)}	40 g/日	35 g/日 ^{c)}	2000 kcal/日	2000 kcal/日 ^{c)}

a) 国内第 I/II 相試験にも参加

b) 投与開始後の最初の測定値

c) 投与終了前の最後の測定値

安全性について、全 9 例に 69 件の有害事象が認められ、3 例以上に認められた有害事象は、気管支炎（6 例 14 件）、鼻咽頭炎（4 例 14 件）及び胃腸炎（3 例 5 件）であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 4 例に 11 件（気管支炎 4 件/発熱/嚥下障害/高アンモニア血症、胃腸炎、アンモニア増加/インフルエンザ、アンモニア増加、各 1 例）認められ、いずれも回復し、本剤との因果関係は否定された。

3) 国内臨床研究（5.3.5.2-3：小松崎匠子 他、日本小児科学会雑誌 2012; 116: 842-884 参考資料）

本臨床研究ではオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の患者 6 例（新生児発症型 1 例、遅発型 5 例）を対象に、本剤（錠剤 1 例、顆粒剤 5 例）を 450～600 mg/kg/日（体重 20 kg 未満）又は 9.9～13 g/m²/日（体重 20 kg 以上）を 1 日 3 回食後投与とされ、患者の食事摂取量に合わせ適宜増減とされた。観察期間は 12 ヶ月とされ、アルギニン及びシトルリンの併用が可とされた。臨床研究結果の概要は、表 16 のとおりであった。症例 3（新生児発症型）については、投与開始 6 ヶ月以降、本剤を 376 mg/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が、1歳7ヵ月時に生体肝移植が施行された。症例5は高アンモニア血症が繰り返し認められたが、本例では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。これらの結果から、本剤は、血中アンモニアのコントロールに有用かつ安全な薬剤で、ほとんどの症例で摂取蛋白量の増加も示されたことから、本剤の残余窒素の尿中排泄効果も示されたと著者らは考察している。

表 16 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 µg/dL 以上)		摂取蛋白量 (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	433 mg/kg	178 mg/kg	0	0	0.95	1.4
症例2	10歳1ヵ月	女	8.33 g/m ²	8.97 g/m ²	0	0	1.0	1.5
症例3	日齢14日	男	250 mg/kg	376 mg/kg	— ^{a)}	5	1.12	1.1
症例4	2歳6ヵ月	男	173 mg/kg	398 mg/kg	0	0	0.8	1.6
症例5	2歳7ヵ月	女	200 mg/kg	400 mg/kg	3	7	1.1	1.1
症例6	3歳2ヵ月	女	410 mg/kg	381 mg/kg	0	0	1.4	1.9

a) 腹膜透析施行中

(2) 海外臨床試験

米国第III相試験 (5.3.5.2-1 : Study IV-17<1999年11月～1999年12月>参考資料)

外国人尿素サイクル異常症患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、新生児、幼児及び体重20kg未満の小児では450～600 mg/kg/日、体重20kg以上の小児、10代の患者及び成人患者では9.9～13.0 g/m²/日とされ、必須アミノ酸や蛋白質の食事療法、シトルリン又はアルギニンの併用も可とされた⁴⁹。

1999年11月～1999年12月までに組み入れられた162例(1999年11月1日から1999年12月31日までに追跡報告がなかった被験者は評価対象から除外)のうち、追跡データが不完全であった14例を除く148例(カルバミルリン酸合成酵素欠損症18例、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症99例、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症31例)が申請コホートとして評価対象とされた。試験中止例は17例(肝移植7例、服薬状況不良4例、両親の希望4例、不明2例)であった。

また、申請カットオフ(1999年12月)から1999年12月までに組み入れられた症例46例(1999年12月までに1回以上追跡報告のなかった被験者、又は試験中止例や死亡例のうちその1ヵ月以内の追跡報告がなかった被験者は評価対象から除外)及び申請コホートから除外された患者のうち、米国申請後(1999年12月)に評価対象となった4例が追加された。解析不能であった11例を除く35例(カルバミルリン酸合成酵素欠損症4例、オルニチントランスカルバミラーゼ(以下、「OTC」)欠損症23例、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症8例)が新たに評価対象とされ、申請コホートの148例と合わせた計183例が拡大コホート

⁴⁹ カルバミルリン酸合成酵素欠損症及びオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症においては、シトルリン又はアルギニンを0.17 g/kg/日又は3.8 g/m²/日、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症ではアルギニン 0.40～0.70 g/kg/日又は8.8～15.4 g/m²/日を併用するとされた。

として評価対象とされた。試験中止例は申請コホートの 17 例の他に 9 例（肝移植を受けるため 6 例、両親、後見人又は被験者の希望 3 例）であった。

本試験では、全体での評価と新生児発症型（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分かっており、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）及び OTC 欠損症の女性（X 染色体のひとつの OTC 遺伝子座に変異のある女兒又は女性患者）の被験者の内訳ごとでも評価された。

有効性の主要評価項目は、新生児発症型患者及び先行治療患者では生存率、OTC 欠損症の女性患者では発育とされた。

被験者の内訳ごとの生存率（申請コホート）は、表 17 のとおりであった。Kaplan-Meier 法による生存曲線（申請コホートにおける新生児発症型）は図 1 のとおりであり、新生児発症型以外の死亡例については、先行治療の 1 例が投与開始 3.41 年、遅発型 1 例が投与開始 2.78 年で死亡した。なお、各被験者における投与期間（年）の平均値（最小値-最大値）は新生児発症型では 2.23 (0.05-6.57)、先行治療では 2.78 (0.08-5.27)、遅発型では 2.10 (0.38-4.11)、OTC 欠損症の女性では 3.06 (0.51-9.15) であった。

表 17 被験者の内訳ごとの生存率（申請コホート）

		生存	中止	死亡
全体		80 (118/148)	11 (17/148)	9 (13/148)
被験者の 内訳	新生児発症型	72 (42/58)	8.6 (5/58)	19 (11/58)
	先行治療	58 (7/12)	33 (4/12)	8.3 (1/12)
	遅発型	78 (18/23)	17 (4/23)	4.4 (1/23)
	OTC 欠損症の女性	93 (51/55)	7.3 (4/55)	0 (0/55)

%（該当例数/評価例数）

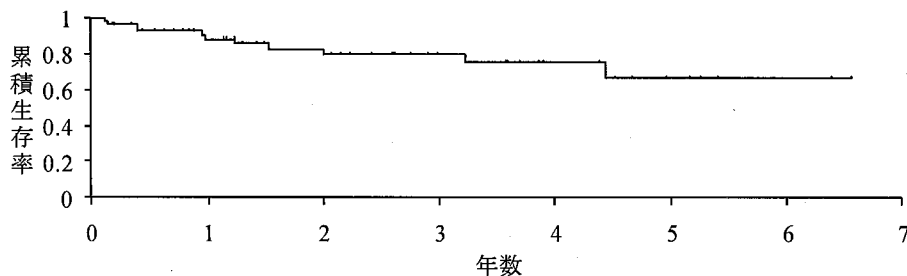


図 1 Kaplan-Meier 法による生存曲線（申請コホートにおける新生児発症型）

注）申請者により新たに解析された結果

前治療の有無及び被験者の内訳ごとの生存率（申請コホート）は、表 18 のとおりであった。なお、拡大コホート（評価対象 183 例）では 76 %（139/183 例）が生存し、14 %（26/183 例）が中止され、9.8 %（18/183 例）が死亡した。

表 18 前治療^{a)}の有無及び被験者の内訳ごとの生存率 (%) (申請コホート)

		前治療あり			前治療なし		
		生存	中止	死亡	生存	中止	死亡
全体		82.8 (72/87)	6.9 (6/87)	10.3 (9/87)	75.4 (46/61)	18.0 (11/61)	6.6 (4/61)
被験者の内訳	新生児発症型	73.8 (31/42)	9.5 (4/42)	16.7 (7/42)	68.8 (11/16)	6.3 (1/16)	25.0 (4/16)
	先行治療	83.3 (5/6)	0.0 (0/6)	16.7 (1/6)	33.3 (2/6)	66.7 (4/6)	0.0 (0/6)
	遅発型	80.0 (8/10)	10.0 (1/10)	10.0 (1/10)	76.9 (10/13)	23.1 (3/13)	0.0 (0/13)
	OTC 欠損症の女性	96.6 (28/29)	3.4 (1/29)	0.0 (0/29)	88.5 (23/26)	11.5 (3/26)	0.0 (0/0)

割合% (例数/評価例数)

a) 本剤の単独治療の前の薬剤治療 (安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウムの単独又は併用治療若しくは安息香酸ナトリウムと本剤の併用治療)

発育について、前治療の有無及び被験者の内訳ごとの身長及び体重のパーセンタイル値 (申請コホート) は、表 19 のとおりであった。身長及び体重を指標にした尿素サイクル異常症の被験者の発育状況は、標準よりも発育が遅延する傾向が認められた。身長及び体重の初回測定値及び最終測定値の変化量では、相対的な増加又は減少が認められたものの、本剤投与により被験者の成長に影響を与えなかった。

表 19 前治療の有無及び被験者の内訳ごとの身長及び体重のパーセンタイル値 (申請コホート)

被験者の内訳	平均身長のパーセンタイル値		平均体重のパーセンタイル値	
	前治療あり	前治療なし	前治療あり	前治療なし
新生児発症型	10.8 (34/42)	12.1 (15/16)	25.5 (34/42)	20.0 (15/16)
先行治療	24.0 (6/6)	36.1 (6/6)	76.6 (6/6)	52.7 (6/6)
遅発型 (17.9 歳以下 ^{a)})	28.1 (7/7)	16.9 (8/9)	31.0 (7/7)	34.8 (8/9)
遅発型 (17.9 歳を超える ^{b)})	1.7 (2/2)	42.0 (4/4)	6.2 (2/5)	75.6 (4/4)
OTC 欠損症の女性 (17.9 歳以下 ^{a)})	27.0 (21/21)	38.2 (17/17)	45.4 (21/21)	45.3 (4/4)
OTC 欠損症の女性 (17.9 歳を超える ^{b)})	27.5 (7/8)	29.1 (9/9)	44.2 (7/8)	55.5 (9/9)

a) 身長及び体重を測定した最終来院日の年齢

b) 小児用ソフトを用いたため、パーセンタイル値の算出に用いられた年齢が 17.9 歳を超える被験者では、17.9 歳と仮定してパーセンタイル値が算出された。

また、安全性の評価項目として、高アンモニア血症の発現頻度及び血漿中アンモニア濃度が検討された。高アンモニア血症の発現頻度 (申請コホート) は、表 20 のとおりであった。

表 20 高アンモニア血症の発現頻度 (申請コホート)

	新生児発症型 (n=58)	先行治療 (n=12)	遅発型 (n=23)	OTC 欠損症の 女性 (n=55)	合計 (n=148)
総発現件数	2.26±2.13 [0-7]	5.25±4.99 [0-16]	0.91±2.07 [0-8]	2.05±2.88 [0-12]	2.22±2.89 [0-16]
年間発現件数 ^{a)}	1.38±1.96 [0-11.07]	4.72±10.92 [0-39.13]	0.72±1.39 [0-4.65]	0.87±1.63 [0-8.27]	1.36±3.57 [0-39.13]
本剤の投与期間 (年)	2.23±1.76 [0.05-6.57]	2.78±2.06 [0.08-5.27]	2.10±0.99 [0.38-4.11]	3.06±1.76 [0.51-9.15]	2.56±1.72 [0.05-9.15]

平均値±標準偏差 [最小値-最大値]

a) 高アンモニア血症の総発現件数を本剤の投与期間で除して算出

また、高アンモニア血症の発現が認められなかった被験者の割合 (申請コホート) は表 21 のとおりであり、本剤を投与した全被験者のうち 37.8 % (56/148 例) で高アンモニア血症の発現が認められなかった。前治療の有無を問わず本剤を 1 年以上投与された全被験者の 32.2 % (37/115 例) で高アンモニア血症の発現が認められなかった。

表 21 高アンモニア血症の発現が認められなかった被験者の割合 (%) (申請コホート)

	新生児発症型	先行治療	遅発型	OTC 欠損症の女性	合計
評価対象例数 (n=148)	27.6 (16/58)	25 (3/12)	69.6 (16/23)	38.2 (21/55)	37.8 (56/148)
前治療あり (n=87)	23.8 (10/42)	0 (0/6)	60 (6/10)	34.5 (10/29)	29.9 (26/87)
前治療なし (n=61)	37.5 (6/16)	50 (3/6)	76.9 (10/13)	42.3 (11/26)	49.1 (30/61)

高アンモニア血症の発現頻度 (拡大コホート) は表 22 のとおりであり、29 % (173 例中 51 例 (新生児発症型 11 例、先行治療 4 例、遅発型 11 例、及び OTC 欠損症の女性 25 例)) で高アンモニア血症の発現が認められなかった。

表 22 高アンモニア血症の発現頻度 (拡大コホート)

	新生児発症型 (n=65)	先行治療 (n=15)	遅発型 (n=28)	OTC 欠損症の女性 (n=65)	合計 (n=173)
総発現件数	3.63±3.10 [0-10]	5.00±4.99 [0-16]	1.04±2.01 [0-8]	2.32±3.37 [0-16]	2.85±3.43 [0-16]
年間発現件数 ^{a)}	1.72±2.24 [0-12.33]	1.81±1.75 [0-5.61]	0.63±1.15 [0-4.62]	0.82±1.41 [0-8.27]	1.21±1.82 [0-12.33]
本剤の投与期間 (年)	2.93±2.05 [0.12-7.78]	2.89±2.53 [0.22-7.11]	2.79±1.47 [0.38-5.59]	3.59±2.16 [0.22-10.81]	3.15±2.07 [0.12-10.81]

平均値±標準偏差 [最小値-最大値]

a) 高アンモニア血症の総発現件数を本剤の投与期間で除して算出

血漿中アンモニア濃度について、拡大コホートのうち 85 例で測定された結果について検討され、高アンモニア血症の発現による入院直前及び入院期間中に測定した値を除き、281 の測定値が評価された。その結果、61.2 % (172/281 例) の測定値が正常値範囲内であった。正常範囲の上限を超える値を 1 回以上示した 52.9 % (45/85 例) のうち、6 % (17/281 例) の測定値は正常値上限の 2 倍以上高かった。また、正常範囲に対して標準化された血漿中アンモニア濃度は、49/85 例 (平均正規化されたアンモニア値の 57.6 %) が正常範囲上限未満であった。

拡大コホートにおける有害事象の発現割合は 55.7 % (102/183 例)、副作用の発現割合は 18.6 % (34/183 例) であった。2 例以上に発現した有害事象及び副作用は、表 23 のとおりであった。

表 23 2 例以上に発現した有害事象及び副作用 (拡大コホート)

有害事象名	有害事象 (n=183)	副作用 (n=183)
全体	55.7 (102)	18.6 (34)
食欲減退	6.6 (12)	0
感染	6.6 (12)	0.5 (1)
痙攣	6.0 (11)	0
月経障害	5.5 (10)	5.5 (10)
活動亢進	3.8 (7)	0
会話障害	3.8 (7)	0
体臭	3.8 (7)	3.8 (7)
腹痛	3.3 (6)	0.5 (1)
行動変化	3.3 (6)	0
精神遅滞	3.3 (6)	0
外科手術 (消化器系)	2.7 (5)	0
運動障害	2.7 (5)	0
痙攣性四肢麻痺	2.7 (5)	0
無月経	2.7 (5)	2.7 (5)
筋緊張亢進	2.2 (4)	0
体重増加	2.2 (4)	2.2 (4)
味覚倒錯	1.6 (3)	1.1 (2)
骨折	1.6 (3)	0
脱力	1.6 (3)	0
嘔吐	1.6 (3)	1.6 (3)
脳性麻痺	1.6 (3)	0
筋緊張低下	1.6 (3)	0
関節痛	1.1 (2)	0
肺炎	1.1 (2)	1.1 (2)
喘息	1.1 (2)	0
便秘	1.1 (2)	0
失神	1.1 (2)	0
反射異常	1.1 (2)	0
敵意	1.1 (2)	0
うつ病	1.1 (2)	0
腎機能異常	1.1 (2)	0
外科手術 (泌尿生殖器)	1.1 (2)	0
毛髪障害	1.1 (2)	0.5 (1)
発疹	1.1 (2)	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 13.1

死亡例は拡大コホートで 18 例 (申請コホート 13 例を含む) (新生児発症型 15 例、先行治療 1 例、遅発型 1 例、及び OTC 欠損症の女性 1 例) に認められた。そのうち OTC 欠損症の女性 1 例は、安息香酸ナトリウム及びフェニル酢酸ナトリウムの 10 倍量を静脈内に過量投与され、高度の代謝性アシドーシス及び循環虚脱により死亡した。その他は高アンモニア血性脳症による死亡例であった。いずれにおいても試験薬との因果関係は評価されていない。重篤な有害事象及び重症度、転帰については、記録又は集計が行われなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付け (他の治療との併用も含む) について、国内外の診断及び治療ガイドライン等を踏まえ説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内においては、先天代謝異常症の診療指針 (案) (日本先天代謝異常学会編) がとりまとめられているものの、治療については記載されていない。

米国には Urea Cycle Disorders Treatment Guidelines (Urea Cycle Disorders Consortium funded by NIH) があり、診断及び治療の指針がある。また、尿素サイクル異常症に関する解説「The Physician's Guide to Urea Cycle Disorders」(<http://nordphysicianguides.org/urea-cycle-disorders/>) では、尿素サイクル異常症の長期治療に移行できる場合はフェニル酪酸の経口剤への切り替えが可能であること、その場合の用法・用量は承認申請時の用法・用量と同じである旨が示されている。診断について、血漿中アミノ酸分析により異常酵素を特定することに国内外の相違はないと考える。治療について、米国では長期的管理の場合は栄養管理、アルギニン製剤、フェニル酪酸、本剤、シトルリン等の投与を行う旨が示されており、高アンモニア血症の急性増悪期の場合は脱水や感染に対する対策、血液透析、アルギニンと Ammonul (フェニル酪酸ナトリウムと安息香酸ナトリウムの配合注射剤) の投与を行う旨が示されている。現在、国内における治療では、アルギニン製剤、サプリメント及び試薬等を含めた薬物療法 (安息香酸ナトリウムとアルギニンが高頻度で使用) や栄養管理が行われており、海外の方法に準じていると考える。ただし、国内で尿素サイクル異常症薬として唯一承認されているアルギニン製剤は、アルギナーゼ欠損症の患者への投与は禁忌とされ、尿素サイクルの完全酵素欠損症に対しての効果は期待できないと推察される。

一方、本剤は、尿素サイクルの残存の程度に関わらず使用可能な薬剤であり、国内で高頻度で使用されている安息香酸ナトリウム (国内未承認) と同様の作用機序で残余窒素を排泄し、同モル数では安息香酸ナトリウムの 2 倍のアンモニアを排出することができるため、第一選択薬となり得ると考える。なお、本剤投与により分岐鎖アミノ酸が減少するため、蛋白摂取、必須アミノ酸の補給、アルギニン製剤やシトルリンの併用が必要であり、また、血中アンモニア濃度及び血漿中アミノ酸濃度を測定し、患者の状態に応じた本剤の投与量の調節が必要と考える。

機構は、以下のように考える。尿素サイクル異常症は重篤な疾患であり、早期の診断及び積極的な治療が必要な疾患とされていること、本剤は尿素サイクル異常症の長期的管理の標準的治療薬として海外で位置付けられていると考えられること、国内では尿素サイクル異常症の長期的管理の治療薬としてアルギニンの経口剤が承認されているものの、アルギナーゼ欠損症の患者及びリジン尿性蛋白不耐症の患者に対するアルギニンの経口剤の投与は禁忌とされていること、国内第 I/II 相試験及び米国第 III 相試験ではアルギニンの経口剤との併用が可能な試験デザインとされたこと、国内レトロスペクティブ調査及び国内臨床研究でもアルギニンの経口剤との併用実態が示されていること等を踏まえれば、本剤は国内の尿素サイクル異常症の長期的管理に必要な薬剤と考えられ、また、上市後には標準的治療薬として使用されるものと考ええる。

(2) 有効性について

1) 生存率について

機構は、米国における本剤非投与下の尿素サイクル異常症における生存率と、疫学調査や米国第 III 相試験 (Study IV-17) における生存率を比較した上で本剤の有効性を説明するよ

う求めた。

申請者は、以下のように回答した。疫学調査について、Shih V.E.の報告(Shih V.E.: Hereditary urea-cycle disorders. In Grisolia S, Baguena R., Mayor F., eds The urea cycle. New York; John Wiley :367-414,1976)によると、食事制限のみを行った場合の1年生存率は14%であった。その当時医薬品として承認されていなかったものの、安息香酸ナトリウム、アルギニン、シトルリン及びフェニル酢酸による薬物治療が行われた場合(Msall M., et al., *New Engl. J. Med.* 1984; 310: 1500-1505)、高アンモニア血症の昏睡を呈して出生した26例の小児(生後12~74ヵ月)における1年生存率は92%と報告されている。欧米では10年生存率の報告があり、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム等の薬剤が使用される以前は新生児発症型で15%、遅発型72%であったのに対し、薬剤により治療が開始された後は新生児発症型で54~68%、遅発型で82~91%と報告されている(Bachmann C. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 410-416、Enns GM. et al., *N Engl J Med* 2007; 356: 2282-2292、Batshaw ML. et al., *J Pediatr* 2001; 138: S46-S54、Berry GT. *J Pediatr* 2001; 138: S56-S60)。米国第III相試験(Study IV-17)の申請コホートでは、1997~1999年に148例のデータが集積され、最終的に80%(118/148例)の生存率であった。試験の条件等から過去の疫学データと米国第III相試験(Study IV-17)成績との直接比較は困難であるが、米国第III相試験(Study IV-17)で示された生存曲線は年3~5%の死亡率で推移しており、尿素サイクル異常症が生命の危機を伴う高アンモニア血症の発作が一生継続疾患であることを考えると、本剤は尿素サイクル異常症治療に欠かせない薬剤であると推察された。

2) 高アンモニア血症の発現抑制について

機構は、米国及び国内における本剤非投与下の高アンモニア血症の発現状況について疫学調査等を用いて説明し、それらの結果と本剤の臨床試験における高アンモニア血症の発現状況を比較した上で本剤の有効性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の疫学調査等の結果からは、本剤非投与下の高アンモニア血症の発作頻度について知見を得られなかった。この理由は、注射剤がない等、急性増悪期における治療法が確立されていなかった時期には、Shih V.E.の報告(Shih V.E.: Hereditary urea-cycle disorders. In Grisolia S, Baguena R., Mayor F., eds The urea cycle. New York; John Wiley:367-414,1976)のとおり、ほとんどの患者は生存することができず、その後の血中アンモニア濃度測定等の実施が困難であったためと考えられる。米国第III相試験(Study IV-17)では、148例における本剤の平均投与期間は2.57年であり、その間に平均1.84回/年の高アンモニア血症の発作が認められた。また、67.9%の患者では1回/年以下の発作頻度であった。生存率が毎年3~5%の低下しか示さなかったことと比較すれば、それらの発作が治療可能な程度であり致死的ではなかったと推察される。国内レトロスペクティブ調査では平均1回/年の発作頻度に対して、国内第I/II相試験(CM02-001試験)の中間報告では調査からの移行例で平均1.22回/年、新規の治療登録症例で1.92回/年、CM02-001試験全体で1.92回/年であった。したがって、本剤の投与は高アンモニア血症の発作頻度と重症度の低下を

もたらし、患者の生存率向上に寄与するものとする。また、国内臨床研究では、本剤の治療継続中に高アンモニア血症の発現が抑制された。

機構は、以下のように考える。有効性の評価資料は国内第 I/II 相試験 (CM02-001 試験) 成績のみであることについて、尿素サイクル異常症の希少性や重篤性、国内第 I/II 相試験 (CM02-001 試験) の試験デザイン等 (非盲検非対照、組み入れ症例数 11 例、投与 12 週での中間報告) を勘案すると、評価資料のみから本剤の有効性を評価することは困難と考える。一方、参考資料とされているものの、米国第 III 相試験 (Study IV-17) は国内第 I/II 相試験 (CM02-001 試験) より組み入れ症例数が多く投与期間も長いことから、その成績や国内レトロスペクティブ調査、国内臨床研究の結果も踏まえて総合的に評価せざるを得ないとする。ただし、米国第 III 相試験 (Study IV-17) においても対照群は設定されていないこと、国内第 I/II 相試験 (CM02-001 試験) 及び米国第 III 相試験 (Study IV-17) で有効性の主要評価方法が異なること等から、本剤の有効性を評価する上で重要と考えられる生存率改善への寄与及び高アンモニア血症の発現抑制への寄与を評価することに限界があるとする。以上の状況を踏まえた上で、本剤の有効性を検討した結果、米国第 III 相試験 (Study IV-17) の実施時期とは異なるものの、前述の海外疫学調査では薬物治療が実施されない場合 (食事制限のみを行った場合) の 1 年生存率は 14 % と報告されていること、本剤以外の薬剤も含まれるものの、薬物治療開始前と比較して薬物治療開始後において 10 年生存率 (新生児発症型) が改善した旨が報告されていること等を踏まえれば、日本人においても本剤の有効性 (生存率改善) は期待できるものと解釈して差し支えないとする。また、国内第 I/II 相試験において、本剤投与開始前の状況は不明ではあるものの、本剤投与期間中の血中アンモニア濃度が比較的安定しており、投与開始 12 週間に高アンモニア血症が生じなかった症例も認められること、国内レトロスペクティブ調査及び国内臨床研究においても本剤投与中の高アンモニア血症の発現がコントロールされていた症例が存在することを踏まえれば、日本人においても本剤の有効性 (高アンモニア血症の発現抑制) は期待できるものと解釈して差し支えないとする。なお、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、製造販売後調査において引き続き本剤の有効性に関して情報収集する必要があるとする。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。米国第 III 相試験 (Study IV-17) における有害事象の発現割合は 55.7 % であり、全体での発現割合が 5 % 以上であった有害事象は、食欲減退及び感染 (各 12 例 (6.6 %))、痙攣 (11 例 (6.0 %))、並びに月経障害 (10 例 (5.5 %)) であった。しかしながら、当該試験では被験者には厳しい食事制限が課せられており、また、基礎疾患やその他の合併症による影響も考慮すると、これらの事象が本剤に起因するの可否が判断することは困難と考える。臨床検査値の異常については、主にヘモグロビン低値、アルカリホスファターゼ高値及びリン低値等が認められたが、これらの異常についても本剤に起因

するのか否か判断することは困難と考える。国内レトロスペクティブ調査（本剤の投与期間は平均 122.4 週、最長で 185 週）では全例に有害事象が認められたが、すべての有害事象について本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象が 11 件（気管支炎 4 件、アンモニア増加 2 例、発熱、嚥下障害、高アンモニア血症、胃腸炎及びインフルエンザ各 1 件）に認められたが、いずれの事象も回復し本剤との因果関係は否定された。高アンモニア血症及びアンモニア増加はそれぞれ 2 例に 2 件認められ、高アンモニア血症の 1 例及びアンモニア増加の 2 例については重篤と判定されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。さらに、国内第 I/II 相試験の中間報告（投与 12 週）では、重篤な有害事象が 2 件（「高アンモニア血症」及び「肝障害」）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったものの、いずれの事象も回復し、治験の中止例又は治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡の報告⁴⁸はなかった。なお、米国第 III 相試験（Study IV-17）において本剤が投与された患者の 36.3 % に神経系の有害事象が認められたことについては、いずれも原疾患又は合併症による症状等が原因とされ、本剤投与との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。国内第 I/II 相試験において、本剤との因果関係が否定できない運動失調、頭痛、人格変化が各 1 例に認められたが、いずれも回復している。以上より、本剤を日本人患者に長期間投与したときの安全性は許容可能と考えられた。

機構は、以下のように考える。米国第 III 相試験（Study IV-17）、国内レトロスペクティブ調査及び国内第 I/II 相試験の中間報告において認められた高アンモニア血症は、原疾患の病態の変化に伴い発現したものと考えられ、その要因として服薬コンプライアンスの低下、食事制限の逸脱、又は感染症併発等が考えられる。その他の有害事象についても、原疾患及び合併症による影響を考慮する必要があるため、これらの事象が本剤に起因するのか否か判断することは困難と考える。臨床検査値の異常についても本剤に起因するのか否か判断することは困難と考えるが、血中アンモニア濃度以外の検査値の異常は特段の処置を要していないことから、大きな問題はないと考える。米国及び欧州での PSUR に基づいた市販後報告では、2011 年 3 月現在、1996 年以降の米国及び 1999 年以降の欧州で約 1000 例の患者に本剤が投与されており、有害事象は 33 例に 112 件報告されている。また、死亡例が 8 例報告されているが、本剤に起因する変化と原疾患及び合併症の変化に伴う異常を識別することは困難と考える。以上を踏まえると、本剤の安全性が明確になっているとはいえないが、尿素サイクル異常症は重篤な疾患であり、早期の診断及び積極的な治療が必要な疾患とされていること、本剤は尿素サイクル異常症の長期的管理の標準的治療薬として海外で臨床使用されていること、本剤の使用においては患者の状態に応じて適宜増減されること等を踏まえると、海外と同様の注意喚起を行い、その注意喚起のもとで本剤が使用されることを前提とすれば、期待される有効性（「(2) 有効性について」の項を参照）との観点から安全性は許容可能と考える。なお、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、製造販売後調査において引き続き本剤の安全性に関して情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績、国内レトロスペクティブ調査及び国内臨床研究の結果から、尿素サイクル異常症に対する本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能と考える（「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」の項を参照）ことから、本剤の効能・効果として尿素サイクル異常症と表記することに大きな問題はないと考えるが、海外における本剤の効能・効果の表記との整合性等を含め、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

機構は、申請用法・用量が海外と同様に設定されていることについて、推奨用量の下限値及び上限値の根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。健康成人において、蛋白摂取制限がある場合には、46 % が尿素窒素として排出されるとの報告がある（Calloway DH, Margen S. *J Nutr.* 1971; 101: 205-216）。また、6～24 ヶ月の乳幼児においても、低蛋白質摂取時（約 1.25 g/kg/日）では、約 47 % (0.093 g/kg/日) が尿素窒素として排出されるとの報告もあり（Waterlow JC. *Am J Clin Nutr.* 1963; 12: 235-240）、健康成人における結果と類似していた。以上から、尿素サイクル異常症の患者では治療に用いられる低蛋白質食（1.25 g/kg/日）から生成される約 0.1 g/kg/日（窒素摂取量の約 47 %）の尿素窒素を代替経路により排泄する必要があると考えられる。フェニル酪酸ナトリウム 0.6 g/kg/日を投与した場合、フェニルアセチルグルタミン酸として残余窒素は 0.090 g/kg/日排泄されると化学量論的に考えられる。この排泄量は上記の乳幼児における窒素排泄量のほぼ全量にあたる。また、カルバミルリン酸合成酵素欠損症と OTC 欠損症の症例にフェニル酪酸ナトリウムを投与した結果、投与したフェニル酪酸ナトリウムの 80～90 % 程度がフェニルアセチルグルタミン酸として尿中に排泄された。以上の結果及び食事からの摂取蛋白量が年齢により減少すること等を踏まえ、体重 20 kg 未満の場合 1 日 450～600 mg/kg 又は体重 20 kg 以上の場合 1 日 9.9～13.0 g/m² とした。

機構は、以下のように考える。尿素サイクル異常症の希少性を勘案すると、日本人患者を対象とした用量設定試験を実施することは困難であること、本剤は尿素サイクル異常症の長期的管理の標準的治療薬として海外で臨床使用されていること、海外における本剤の用法・用量は米国第 III 相試験（Study IV-17）で設定された用法・用量と同じであることから、海外における本剤の用法・用量と同じ用法・用量で国内第 I/II 相試験が実施されたことはやむを得ないと考える。また、国内臨床研究から当該用法・用量での使用実態も示されている。当該用法・用量で実施された国内外の臨床試験の成績や国内臨床研究結果から、尿素サイクル異常症に対する本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能と考えること（「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」の項を参照）から、申請された用法・用量については一部記載整備の必要はあるものの概ね問題はないと考える。なお、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、製造販売後調査において引き続き本剤の用法・用量に関して情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判

断したい。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者及び肝機能障害患者

機構は、腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対する薬物動態、有効性及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象として本薬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薬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（「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要」提出された資料の概略）（3）内因性要因の検討 2）肝機能障害患者における薬物動態試験」及び「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要」審査の概略）

（2）肝機能障害患者における薬物動態について」の項を参照）。肝臓及び腎臓が本薬の消失過程に関係す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、肝機能又は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。また、本剤はナトリウム含量が高いことから、浮腫を発症する危険性のある患者（うっ血性心不全、高度の腎機能不全、浮腫を伴うナトリウム貯留）に対して増悪させるおそれがあるため、その投与にあたっても注意が必要と考える。

機構は、以下のように考える。本薬及びその代謝物の消失過程等の詳細は不明であるものの、肝臓及び腎臓が本薬の消失経路に関係する臓器であると考えられ、腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対する本薬の投与経験は限られていること、本薬及びその代謝物の排泄等に影響を及ぼす可能性があることを踏まえれば、腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対して慎重投与とすることが適切と考える。また、本剤（500 mg 錠）には、62 mg（2.7 mmol）のナトリウムが含まれており、フェニル酪酸ナトリウムとして1日20 gが投与された場合では、2.48 gのナトリウム（107.9 mmol）投与に相当する。それらを踏まえれば、うっ血性心不全、腎不全、浮腫を伴ったナトリウムのうっ滞を有する患者に対しても慎重投与とすることが適切と考える。さらに、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、治療期間中は血清カリウム濃度をモニタリングする必要があると考える。以上については、専門協議の議論を踏まえた上で最終的に判断したい。

2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

機構は、海外における本剤の使用状況を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は欧米で発売開始から約1000例に投与されてきたが、現時点においても妊婦等に対する安全性は確立されていない。また、尿素サイクル異常症は致死率の高い希少疾病であるため、妊婦に投与されるケースは少なく、情報が得られ

なかった。しかし、薬物療法の普及又は栄養管理等を含めた本疾患の長期維持管理が確立するに従って、患者の成長、結婚、出産の機会も増える可能性があり、少数例ではあるが、尿素サイクル異常症患者の妊娠及び出産についての症例報告もあることから、今後、医療現場で妊婦等に投与しなければならない可能性は否定できない⁵⁰。また、妊娠を契機に初めて尿素サイクル異常症が顕在化する患者も存在する。尿素サイクル異常症は薬物等による治療が行われない場合は非常に致死率の高い疾患であるため、尿素サイクル異常症の妊婦等に対して長期的管理の標準的薬剤と位置付けられる本剤の投与を禁忌とすることには倫理的な問題が生じると考え、米国の添付文書の記載にならい、医師の判断による投与の可能性の余地を残すことが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の生殖発生毒性に関連する公表文献では、中枢神経系以外の器官発生に対する影響についての評価がなされておらず、臨床試験における平均血漿中濃度の2倍程度で新生児体重の低値等の毒性所見が認められており（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要（5）生殖発生毒性試験」の項を参照）、妊婦及び妊娠している可能性のある婦人における安全性は確立しているとは言いがたい。しかしながら、対象疾患の重篤性及び本剤以外の治療選択肢が限られていること等を踏まえ、非臨床における公表文献の情報を適切に提供した上で、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可能とすることはやむを得ないと考える。

（7） 製造販売後調査について

申請者は、本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施する予定である旨を説明している。

機構は、以下のように考える。臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、本剤が投与された全症例を対象に本剤の安全性及び有効性に関して情報収集することは適切と考えるが、調査方法、調査期間、調査項目等の詳細については、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

⁵⁰ Redonnet-Vernhet は 27 歳の OTC 欠損症の妊娠女性患者にフェニル酪酸ナトリウム、低蛋白食等による治療を行い、特に問題なく出産を迎え、成育を2年間にわたって観察した症例を報告している。（Neurology 2000；54(4):1008）

提出された資料から、本剤の尿素サイクル異常症の治療に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は尿素サイクル異常症の長期的管理を行う上で必要な薬剤であると考えられ、臨床現場に提供することに大きな意義があると考ええる。なお、日本人での検討症例は極めて限られており、本剤の安全性及び有効性の評価には限界があること、本剤は長期に亘って使用される薬剤であること等から、本剤が投与される全例を対象とした製造販売後調査において安全性及び有効性を検討することが必要と考える。

専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 8 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名] ①ブフェニール錠 500 mg、②同顆粒 94 %
[一 般 名] フェニル酪酸ナトリウム
[申 請 者 名] シミックホールディングス株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 2 月 20 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、評価資料である国内第 I/II 相試験（CM02-001 試験）成績のみから本剤の有効性を評価することは困難と考えた。一方、参考資料とされているものの、米国第 III 相試験（Study IV-17）は国内第 I/II 相試験（CM02-001 試験）より組み入れ症例数が多く投与期間も長いことから、その成績や国内レトロスペクティブ調査、国内臨床研究の結果も踏まえて総合的に評価せざるを得ないと考えた。ただし、米国第 III 相試験（Study IV-17）においても対照群は設定されていないこと、国内第 I/II 相試験（CM02-001 試験）及び米国第 III 相試験（Study IV-17）で有効性の主要評価方法が異なること等から、本剤の有効性を評価する上で重要と考えられる生存率改善への寄与及び高アンモニア血症の発現抑制への寄与を評価することに限界があると考えた。以上の状況を踏まえた上で、本剤の有効性を検討した結果、米国第 III 相試験（Study IV-17）の実施時期とは異なるものの、海外疫学調査では薬物治療が実施されない場合（食事制限のみを行った場合）の 1 年生存率は 14 %と報告されていること、本剤以外の薬剤も含まれるものの、薬物治療開始前と比較して薬物治療開始後において 10 年生存率（新生児発症型）が改善した旨が報告されていること等を踏まえれば、日本人においても本剤の有効性（生存率改善）は期待できるものと解釈して差し支えないと考えた。また、国内第 I/II 相試験において、本剤投与開始前の状況は不明ではあるものの、本剤投与期間中の血中アンモニア濃度が比較的安定しており、投与開始 12 週間に高アンモニア血症が生じなかった症例も認められること、国内レトロスペクティブ調査及び国内臨床研究においても本剤投与中の高アンモニア血症の発現がコントロールされていた症例が存在することを踏まえれば、日本人においても本剤の有効性（高アンモニア血症の発現抑制）は期待できるものと解釈して差し支えないと考えた。なお、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、製造販売後調査において引き続き本剤の有効性に関して情報収集する

必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。米国第 III 相試験 (Study IV-17)、国内レトロスペクティブ調査及び国内第 I/II 相試験の中間報告において認められた高アンモニア血症は、原疾患の病態の変化に伴い発現したものと考えられ、その要因として服薬コンプライアンスの低下、食事制限の逸脱、又は感染症併発等が考えられた。その他の有害事象についても、原疾患及び合併症による影響を考慮する必要があるため、これらの事象が本剤に起因するの可否か判断することは困難と考えた。臨床検査値の異常についても本剤に起因するの可否か判断することは困難であるが、血中アンモニア濃度以外の検査値の異常は特段の処置を要していないことから、大きな問題はないと考えた。米国及び欧州での PSUR に基づいた市販後報告では、2011 年 3 月現在、約 1000 例の患者に本剤が投与されており、有害事象は 33 例に 112 件、死亡例が 8 例報告されていることについては、本剤に起因するの可否か判断することは困難と考えた。以上を踏まえると、本剤の安全性が明確になっているとは言い難いものの、尿素サイクル異常症は重篤な疾患であり、早期の診断及び積極的な治療が必要な疾患とされていること、本剤は尿素サイクル異常症の長期的管理の標準的治療薬として海外で臨床使用されていること、本剤の使用においては患者の状態に応じて適宜増減されること等を踏まえると、海外と同様の注意喚起を行い、その注意喚起のもとで本剤が使用されることを前提とすれば、期待される有効性との観点から安全性は許容可能と考えた。なお、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、製造販売後調査において引き続き本剤の安全性に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、国内外の臨床試験成績、国内レトロスペクティブ調査及び国内臨床研究の結果より、本剤においては疾患原因そのものを治療しないものの、尿素サイクル異常症に対する本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能と考えることから、本邦における効能・効果として尿素サイクル異常症と表記することに大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。専門委員からの主な意見として、既承認類薬と同様に血中アンモニア濃度の上昇抑制効果について臨床試験で検証されてはいないものの、本剤の効能・効果を「尿素サイクル異常症」とすることによって早期からの投与が可能となり、その結果として生存率改善につながる可能性もあることから、既承認類薬や海外における本剤の効能・効果の表記と合わせる必要はないとの意見が示された。

(4) 用法・用量について

機構は、尿素サイクル異常症の希少性を勘案すると、日本人患者を対象とした用量設定試験を実施することは困難であること、本剤は尿素サイクル異常症の長期的管理の標準的治療薬として

海外で臨床使用されていること、海外における本剤の用法・用量は米国第 III 相試験 (Study IV-17) で設定された用法・用量と同じであることから、海外における本剤の用法・用量と同じ用法・用量で国内第 I/II 相試験が実施されたことはやむを得ないと考えた。また、国内臨床研究から当該用法・用量での使用実態も示されており、当該用法・用量で実施された国内外の臨床試験の成績や国内臨床研究結果から、尿素サイクル異常症に対する本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能と考えることから、申請された用法・用量については一部記載整備の必要はあるものの、概ね問題はないと考えた。なお、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、製造販売後調査において引き続き本剤の用法・用量に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。機構は、より明確な表現となるよう用法・用量を整備するよう求めた。

申請者は、以下のように整備すると回答した。

【用法・用量】

通常、成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 9.9～13.0 g/m² (体表面積) を 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。体重 20 kg 未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450～600 mg/kg を 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。

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。

機構は、回答を了承した。

(5) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者及び肝機能障害患者

機構は、本薬及びその代謝物の消失過程等の詳細は不明であるものの、肝臓及び腎臓が本薬の消失経路に関係する臓器であると考えられ、腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対する本薬の投与経験は限られていること、本薬及びその代謝物の排泄等に影響を及ぼす可能性があることを踏まえれば、腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対して慎重投与とすることが適切と考えた。また、本剤 (500 mg 錠) には、62 mg (2.7 mmol) のナトリウムが含まれており、フェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 20 g が投与された場合では、2.48 g のナトリウム (107.9 mmol) が投与されることになる。以上を踏まえれば、うっ血性心不全、腎不全、浮腫を伴ったナトリウムのうっ滞を有する患者に対しても慎重投与とすることが適切であり、さらに、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、治療期間中は血清カリウム濃度をモニタリングする必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、血清カリウム濃度のモニタリングについて添付文書で注意喚起するよう求め、申請者により適切に対応がなされたことを確認した。

2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

機構は、本薬の生殖発生毒性に関連する公表文献では、中枢神経系以外の器官発生に対する影響についての評価がなされておらず、臨床試験における平均血漿中濃度の2倍程度で新生児体重の低値等の毒性所見が認められており、妊婦及び妊娠している可能性のある婦人における安全性は確立しているとは言い難いと考えた。しかしながら、対象疾患の重篤性及び本剤以外の治療選択肢が限られていること等を踏まえ、非臨床における公表文献の情報を適切に提供した上で、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可能とすることはやむを得ないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(6) 製造販売後調査について

機構は、臨床試験における検討例数は極めて限られていること等から、本剤が投与された全症例を対象に本剤の安全性及び有効性に関して情報収集することは適切であるが、再審査期間(10年を予定)中に本剤が投与された全症例を対象に、再審査期間中の範囲で可能な限り長期間の観察が必要と考えた。また、調査項目としては、血中アンモニア濃度、高アンモニア血症の発現、血漿中グルタミン濃度、血清カリウム濃度、本剤の用法・用量、併用療法(薬物療法、食事療法)等の調査が必要であり、特別な患者集団に対する投与についても可能な限り情報収集が必要と考えた。また、高アンモニア血症が生じた際には本剤の投与が一時的に中断又は中止される可能性はあるが、その場合であっても調査を継続する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員より、血圧、尿素サイクル異常症の病型、発症時期及び経過(症状や治療等)、家族歴、身体発育、精神発達状況についても調査項目とする必要性があるとの意見が示された。

以上の点を踏まえ、機構は、再度製造販売後調査計画(案)を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。使用実態下での安全性及び有効性に関して情報収集することを目的に、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査(観察期間:投与開始から調査期間終了まで、調査期間:8年)を実施し、患者背景(病型、発症時期、経過等)、血中アンモニア濃度、高アンモニア血症の発現回数、血漿中アミノ酸濃度、心電図等について情報収集する。また、腎機能、肝機能及び妊娠の状態についても情報収集する。さらに、高アンモニア血症の発作によりやむを得ず本剤の投与が中断された症例においても調査を継続する予定である。

機構は、回答を了承した。

(7) 錠剤の加速試験結果について

申請者より、継続中であった錠剤の加速試験(40℃/75 %RH)において、6ヵ月保存時の溶出性が3ロット中1ロットにおいて規格を逸脱した旨の報告があった。この結果について申請者は、以下のように考察している。逸脱したロットにおいて、溶出性は全体的に低い傾向を示しており、打錠時の硬度のばらつき、保存期間中の錠剤の物性変化の可能性、ベッセルに錠剤が付着し錠剤

の崩壊に問題があったことが原因として考えられる。同一ロットにおける中間的条件（30℃/65 %RH）で実施された安定性試験及び長期保存試験（25℃/60 %RH）の6ヵ月保存時の溶出性には問題はなかった。また、当該ロット以外のロットにおいては長期保存試験及び加速試験において溶出性の逸脱は認められないことから、有効期間を24ヵ月とすることが妥当と考える。なお、原因及び有効期間の妥当性を確認する目的で、国内で長期保存試験及び加速試験を実施し、溶出性の経時変化の調査を行う。また、承認取得後の市販品についても、長期保存試験を実施し、溶出性について継続的に確認する予定である。

機構は、以下のように考える。長期保存試験においては24ヵ月を超える期間までの結果において特段問題は生じていない。また、当該ロット以外のロットにおいては加速試験に問題は生じていないものの、各保存時点の個々の溶出データをみると、錠剤における溶出性の変化が偶発的とは判断できない。しかしながら、本剤は医療現場への早期提供が望まれる薬剤であること、引き続き錠剤の加速試験で認められた溶出性の逸脱原因の検討、溶出性の経時変化の調査を行う旨が回答されたことを踏まえ、それらの検討又は調査結果に基づき必要に応じて有効期間について再検討することを指導した上で、現時点で有効期間を24ヵ月とすることについて了承した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	15行目	AG患者	AG欠損症患者
7	下から5行目	溶出試験	溶出性
24	下から16行目	(Study IV-10)	(Study IV-10 参考文献)
24	下から4行目	(Study IV-11)	(Study IV-11 参考文献)
25	5行目	(Study IV-12)	(Study IV-12 参考文献)
26	下から2行目	(Study IV-1、2)	(Study IV-1、2 参考文献)
27	15行目	(Study IV-3 ⁴⁴)	(Study IV-3 ⁴⁴ 参考文献)

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも毒薬、劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

尿素サイクル異常症

[用法・用量]

通常、成人及び体重20 kg以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして1日あたり9.9～13.0 g/m² (体表面積) を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。体重20 kg未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして1日あたり450～600 mg/kg を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。

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。

[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。