

## 審議結果報告書

令和 7 年 12 月 3 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ラヴィクティ内用液1.1g/mL  
[一 般 名]      フェニル酪酸グリセロール  
[申 請 者 名]    株式会社オーファンパシフィック  
[申請年月日]    令和 6 年12月25日

### [審 議 結 果]

令和 7 年 12 月 3 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、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

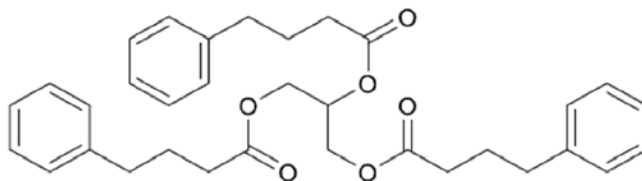
## 審査報告書

令和7年11月17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] ラヴィクティ内用液 1.1 g/mL  
[一般名] フェニル酪酸グリセロール  
[申請者] 株式会社オーファンパシフィック  
[申請年月日] 令和6年12月25日  
[剤形・含量] 1 mL 中にフェニル酪酸グリセロール 1.1 g を含有する経口液剤  
[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：  $C_{33}H_{38}O_6$

分子量： 530.65

化学名：

(日本名) トリス(4-フェニルブタン酸)プロパン-1,2,3-トリイル

(英名) Propane-1,2,3-triyl tris(4-phenylbutanoate)

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (R6 薬) 第 652 号、令和 6 年 12 月 25 日付け医薬薬審発 1225 第 6 号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の尿素サイクル異常症に対する有効性は示され、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。

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、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製

品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

尿素サイクル異常症

[用法及び用量]

通常、フェニル酪酸グリセロールとして1日  $4.5 \text{ mL/m}^2$  (体表面積) を開始用量とし、3回から6回に分けて、食事若しくは栄養補給とともに又は食直後に経口投与する。その後は患者の状態に応じて適宜増減するが、1日量は  $11.2 \text{ mL/m}^2$  (体表面積) を超えないこと。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和7年10月15日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

### 申請品目

- [販売名] ラヴィクティ内用液 1.1 g/mL
- [一般名] フェニル酪酸グリセロール
- [申請者] 株式会社オーファンパシフィック
- [申請年月日] 令和6年12月25日
- [剤形・含量] 1 mL 中にフェニル酪酸グリセロール 1.1 g を含有する経口液剤

### [申請時の効能・効果]

尿素サイクル異常症

### [申請時の用法・用量]

通常、成人及び小児には、1日あたり 4.5 から 11.2 mL/m<sup>2</sup> (体表面積) を 3 回から 6 回に分割し、食事又は栄養補給と共に若しくは食直後に経口投与する。

本剤の投与開始にあたっては、フェニル酪酸ナトリウム製剤未投与の場合は、体表面積が 1.3 m<sup>2</sup> 未満であれば1日あたり 8.5 mL/m<sup>2</sup>、1.3 m<sup>2</sup> 以上であれば1日あたり 7 mL/m<sup>2</sup> から開始する。また、フェニル酪酸ナトリウム製剤から切り替える場合は、錠であれば1日総投与量 (g) × 0.86、顆粒であれば1日総投与量 (g) × 0.81 の換算式を用い、同量のフェニル酪酸を含む用量 (mL) から投与を開始する。

### [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	36
8. 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 .....	71
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	71

### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

尿素サイクル異常症 (UCD) は、アンモニアを尿素に変換する尿素サイクルに関与する酵素又はトランスポーターが欠損する遺伝性疾患である。アンモニアが生体内に蓄積することにより高アンモニア血症を来し、軽度の食欲不振、頭痛等から重度の痙攣発作、脳浮腫等まで、非特異的で多彩な症状を呈する (J Inherit Metab Dis 2014; 37: 21-30 等)。

本剤は、Hyperion 社により開発されたフェニル酪酸グリセロール (本薬) を有効成分とする経口服液剤であり、本薬はグリセロール骨格に 3 分子のフェニル酪酸 (PBA) が結合した構造を有する。本薬は、経口投与された後、消化管において主に消化管リパーゼによりグリセリンと PBA に分解され、吸収された後、PBA は肝臓等の臓器で  $\beta$  酸化によりフェニル酢酸 (PAA) に変換される。肝臓において、1 分子の PAA は 1 分子のグルタミンと結合してフェニルアセチルグルタミン (PAGN) を生成し、腎臓より尿中に排泄されるが、グルタミンが生合成される際に 2 分子のアンモニアが消費されることから、本薬投与により UCD における生体内の余剰アンモニアを排泄させ、高アンモニア血症を軽減させることが期待される。

本邦において、UCD に関する効能・効果を有する薬剤として、フェニル酪酸ナトリウム (NaPBA) 製剤、カルグルミン酸製剤及びアルギニン製剤が承認されている。しかしながら、NaPBA 製剤は服用量が多いこと、独特の味や臭いを有することから、服薬アドヒアランスに課題がある (Mol Genet Metab Rep 2016; 8: 43-7)。また、カルグルミン酸製剤及びアルギニン製剤の適用の範囲は UCD の一部の病型に限定されている。本剤は NaPBA と活性本体が同一であり、PBA 及び PAA のプロドラッグであるが、NaPBA より服用量が少なく、臭いや味がほとんどないことから、服薬アドヒアランスの向上が期待される。

今般、申請者は、臨床試験成績等により UCD 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

海外において、本剤は 2013 年 2 月に米国で承認されて以降、2025 年 10 月現在、欧州及び英国を含む 12 の国又は地域で承認されている。

なお、本剤は、尿素サイクル異常症を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (R6 薬) 第 652 号、令和 6 年 12 月 25 日付け医薬薬審発 1225 第 6 号) されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は無色～微黄色の澄明な液体であり、性状、溶解性、凝固点及び吸湿性について検討されている。原薬の化学構造は、元素分析、FT-IR、紫外可視吸収スペクトル、NMR ( $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ ) 及び質量スペクトルにより確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は [ ] 及び [ ] を出発物質として合成される。

重要工程として、 [ ] 工程が設定されている。

#### 2.1.3 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 [FT-IR、HPLC (保持時間)]、密度、純度試験 [類縁物質 (HPLC)]、水分、強熱残分、 [ ] 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

## 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定<sup>1)</sup>であった。

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 3 ロット	25°C	60%RH	ステンレスドラム	36 カ月 <sup>a)</sup>
加速試験		40°C	75%RH		6 カ月

a) 測定時期は 6、12、18、24 及び 36 カ月であった。

以上より、原薬のリテスト期間は、ステンレスドラムに入れ<sup>2)</sup>して<sup>3)</sup>で室温保存するとき、<sup>4)</sup> カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 mL 中に原薬 1.1 g を含有する経口液剤である。製剤に添加剤は含まれていない。

### 2.2.2 製造方法

製剤は<sup>5)</sup>、包装、保管・試験からなる工程により製造される。なお、<sup>6)</sup>工程が重要工程とされ、<sup>7)</sup>工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (FT-IR)、純度試験 [類縁物質 (HPLC)]、水分及び定量法 (HPLC) が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定<sup>2)</sup>であった。

表 2 製剤の安定性試験

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	パイロット 6 ロット <sup>a)</sup>	25°C	60%RH	無色ガラス容器+低密度ポリエチレン製シリンジ挿入部付きキャップ (外蓋: 高密度ポリエチレン、内蓋: ポリプロピレン)	36 カ月
加速試験		40°C	75%RH		6 カ月

a) <sup>8)</sup>において実生産スケールで製造された。

以上より、製剤の有効期間は、低密度ポリエチレン製シリンジ挿入部付きキャップ (外蓋: 高密度ポリエチレン、内蓋: ポリプロピレン) により施栓された無色ガラス容器に<sup>9)</sup>して充てんし室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、使用時を想定した安定性試験<sup>3)</sup>の結果、14 日間まで安定であった。

1) 純度試験において、<sup>10)</sup>その他の個々の類縁物質の 1 つが<sup>11)</sup>%であり、規格値 (<sup>12)</sup>%) を超えていた。

2) 含量及び純度試験について、いずれも規格値の範囲内であった。

3) <sup>13)</sup>製剤<sup>14)</sup>ロットを<sup>15)</sup>室温<sup>16)</sup>°C) にて保存し、保存中に経口投与用シリンジを用いて 1 日<sup>17)</sup>回の頻度で<sup>18)</sup>mL/回ずつ溶液を抜き取った。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新有効成分含有医薬品に係るものであるが、本薬は PBA のプロドラッグであり、PBA の薬効薬理は NaPBA 製剤であるブフェニールの初回承認時に評価済みであることから、新たな効力を裏付ける試験成績は提出されていない。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。以下に、主な試験の成績を示す。

### 3.1 安全性薬理試験

本薬及び本薬の代謝物の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、表 3 のとおりであった。

表 3 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	カニクイザル (雌雄各 2 例) <sup>a)</sup>	Irwin 変法	本薬：0 <sup>b)</sup> 、1、 4 g/kg	経口	4 g/kg 投与時に中枢神経系の抑制 (自発運動の低下、異常姿勢、協 調性の低下、平衡障害等)及び体 温の低下が認められた。	4 2 1 3-5 (参考資料)
心血管系	HEK293 細胞 (7 標本/群)	hERG 電流	①PBA：0 <sup>c)</sup> 、26.8、 85.3、144.9、 894.2 µg/mL ②PAA：0 <sup>c)</sup> 、35.7、 303.1、628.2、 987.5 µg/mL	<i>in vitro</i>	①影響なし ②IC <sub>50</sub> 値：792 µg/mL	4 2 1 3-1 (参考資料： GLP 非適用)
	ウサギ心筋細胞 (7 標本/群)	遅延整流性カリ ウム電流	①PBA：0 <sup>d)</sup> 、88.9、 297.5、875、 1591.8 µg/mL ②PAA：0 <sup>d)</sup> 、105、 305.2、919.3、 2636.9 µg/mL	<i>in vitro</i>	①影響なし ②305.2 µg/mL 処置時まで影響な し。919.3 µg/mL 以上の濃度で は細胞膜の恒常性に影響を及 ぼし、評価が困難であった。	4 2 1 3-2 (参考資料： GLP 非適用)
	カニクイザル (雌雄各 2 例) <sup>e)</sup>	血圧、心拍数、 心電図 (テレメトリー 法)	本薬：0 <sup>b)</sup> 、1、 4 g/kg	経口	1 g/kg 投与時に PR 間隔の短縮が 認められた。4 g/kg 投与時に、PR 間隔の短縮、並びに QRS (明期) 間隔及び QTc 間隔の延長が認め られた。	4 2 1 3-4 (参考資料)
	NZW ウサギ (メトキサミン 負荷不整脈モデ ル、麻酔下) (雌 8 例/群)	血圧、心拍数、 心電図、不整脈 の発生有無	本薬：0 <sup>b)</sup> 、0.1、 0.3 g/kg	経口	影響なし	4 2 1 3-3 (参考資料)
呼吸系	カニクイザル (雌雄各 2 例)	呼吸数、血液ガ スパラメータ (酸素分圧、二 酸化炭素分圧、 酸素飽和度等)	本薬：4 g/kg	経口	影響なし	4 2 1 3-5 (参考資料)

a) 雌雄各 2 例に本薬 0、1 又は 4 g/kg のそれぞれを 1 回ずつ、1 週間の休薬期間を設けて計 3 回投与。

b) コーン油

c) 140.0 mmol/L 塩化ナトリウム、5.0 mmol/L 塩化カリウム、1.8 mmol/L 塩化カルシウム、1.0 mmol/L 塩化マグネシウム、30.0 mmol/L HEPES、10.0 mmol/L デキストロース (pH 7.3)

d) 132.0 mmol/L 塩化ナトリウム、5.0 mmol/L 塩化カリウム、0.5 又は 2.0 mmol/L 塩化カルシウム、1.2 mmol/L 硫酸マグネシウム、20.0 mmol/L HEPES、11.0 mmol/L デキストロース、2.0 µmol/L ニフェジピン (pH 7.4)

e) 雌雄各 2 例に本薬 0、1 又は 4 g/kg の順に、少なくとも 6 日間の休薬期間を設けて計 3 回投与。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 安全性薬理試験について

申請者は、以下のように説明している。本薬の中樞神経系に対する影響について、カニクイザルを用いた試験では、本薬 4 g/kg 投与時に中樞神経系の抑制（自発運動の低下、異常姿勢、協調性の低下、平衡障害等）及び体温の低下が認められた（CTD4.2.1.3-5）。本薬の活性代謝物である PAA は、*in vitro* においてグルタミン酸脱炭酸酵素やドパミン脱炭酸酵素等、神経伝達物質の合成等に関与する酵素に対する阻害活性を有すること（Neurology 1984; 34: 1246-50、Nature 1958; 181: 186-7 等）、及びラットに 0.75 ~1.25  $\mu\text{mol/g}$  の PAA を皮下投与した場合に、大脳シナプトソームにおけるコリン及び GABA の取込み速度が低下すること（Life Sci 1980; 27: 1283-90）が報告されている。したがって、カニクイザルを用いた試験では、本薬の投与後、PAA の血漿中濃度の上昇に伴い、神経伝達物質の合成量の低下、大脳シナプトソームにおけるコリン及び GABA の取込み速度の低下等が生じたことで、中樞神経系に対する影響が生じた可能性が考えられる。カニクイザルに本薬を 1 g/kg 投与した時の血漿中 PAA 濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) は 372  $\mu\text{g/mL}$ <sup>4)</sup>であり、ヒトに本剤の臨床推奨用量を投与したときの血漿中 PAA 濃度 ( $C_{\text{max}}$  38.5  $\mu\text{g/mL}$ <sup>5)</sup>) と比較して約 9.7 倍の安全域があるものの、中樞神経系に対する影響は、単回及び反復投与毒性試験においても本薬を高用量投与した際に認められており（CTD4.2.3.1、4.2.3.2）、ヒトに本剤を投与した場合でも中樞神経系に影響を及ぼす可能性は否定できない。

本薬の心血管系に対する影響について、PAA による hERG チャネルの抑制が認められたものの（CTD4.2.1.3-1）、 $\text{IC}_{50}$  値 (792  $\mu\text{g/mL}$ ) はヒトに本剤の臨床推奨用量を投与したときの血漿中 PAA 濃度 ( $C_{\text{max}}$  38.5  $\mu\text{g/mL}$ <sup>5)</sup>) と比較して約 20.57 倍であった。また、カニクイザルを用いた試験において認められた、本薬 1 g/kg 及び 4 g/kg 投与時の PR 間隔の短縮、本薬 4 g/kg 投与時の QRS 間隔（明期）及び QTc 間隔の延長（CTD4.2.1.3-4）について、以下のように考察した。

- PR 間隔の短縮について、本薬投与群では測定期間中に大きな変動はないものの、溶媒投与群では投与約 8~12 時間後に顕著な延長が認められたことに起因した所見と考えられることから、本薬投与に起因する安全性上の懸念を示す所見ではない可能性が考えられる。
- QRS 間隔の延長について、QRS 間隔の測定期間中の最大値は、本薬 4 g/kg 投与時で 47 msec、溶媒対照群で 46 msec と両群間に大きな差はなく、本薬投与による明らかな影響は認められないものとする。
- QTc 間隔の延長について、カニクイザルに本薬 4 g/kg 投与後の PAA の  $C_{\text{max}}$  は 598.3  $\mu\text{g/mL}$  と推定され<sup>6)</sup>、これは PAA の hERG チャネル抑制時の  $\text{IC}_{50}$  値と同程度であったことから、本薬が内向き整流遅延カリウム電流チャネルを阻害したことによる所見と考えられる。

QTc 間隔の延長に関して、サルよりも薬剤の催不整脈作用に対する感受性の高いと考えられる動物モデルである、メトキサミン負荷により不整脈を生じやすくしたウサギ（J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16: 276-85）を用いた試験では、本薬 0.1 g/kg 又は 0.3 g/kg を投与した際に心電図パラメータへの影響は認められず、不整脈は生じなかった（CTD4.2.1.3-3）。カニクイザルに本薬を 1 g/kg 投与した時の血漿中 PBA 濃度は 84.7  $\mu\text{g/mL}$ 、PAA 濃度は 372  $\mu\text{g/mL}$ 、上記のウサギに本薬 0.3 g/kg 投与時の血漿中 PBA 濃度は 3.14  $\mu\text{g/mL}$ 、PAA 濃度は 119.88  $\mu\text{g/mL}$  であり、ヒトに臨床推奨用量を投与したときの血漿中 PBA

4) サルを用いた反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.7）における本薬 1 g/kg 初回投与後の値。

5) 海外第 III 相試験である HPN-100-006 試験において本剤を投与された 43 例における投与 14 日目の平均値（投与量の中央値 [範囲]）：7.88 [1.7, 15.4]  $\text{g/m}^2/\text{日}$ 。

6) サルを用いた反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.7）における本薬 3.5 g/kg 初回投与後の PAA の  $C_{\text{max}}$  (523.5  $\mu\text{g/mL}$ ) から推定された。

濃度及び PAA 濃度 (それぞれ、 $C_{\max}$  51.9  $\mu\text{g/mL}$ <sup>7)</sup>、 $C_{\max}$  38.5  $\mu\text{g/mL}$ <sup>5)</sup>) と比較して、カニクイザルではそれぞれ約 1.6 倍及び約 10 倍、ウサギではそれぞれ約 0.06 倍及び約 3.1 倍であった。以上より、本薬は QTc 間隔の延長作用を有する可能性は否定できないものの、臨床推奨用量を投与した際に QTc 間隔の延長又は催不整脈作用を引き起こす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。サルを用いた試験において中枢神経系の所見が認められた際の本薬投与量での血漿中 PAA 濃度は、海外第 III 相試験である HPN-100-006 試験で得られた血漿中 PAA 濃度よりも低いものの、本剤は患者の状態に応じて投与量が調節されることや、患者間の血漿中 PAA 濃度のばらつきは大きいこと (「6.2.3 患者における検討」の項を参照) から、高用量の本剤を投与された際に、HPN-100-006 試験で得られた血漿中 PAA 濃度を超える曝露量となる可能性があり、PAA の血漿中濃度の上昇に伴い中枢神経系に影響を及ぼす可能性は否定できない。

次に、本薬の心血管系への影響について、サルを用いた試験において認められた PR 間隔及び QRS 間隔に関しては、申請者の説明を踏まえると、本薬の安全性上の大きな懸念を示唆する所見とは判断し難い。QTc 間隔への影響については、PAA 処置後に hERG チャネルのテール電流阻害作用が認められ、サルを用いた試験においても QTc 間隔の延長が認められている一方で、これらの所見を認めた際の IC<sub>50</sub> 値や血漿中 PAA 濃度は、HPN-100-006 試験で得られた血漿中 PAA 濃度より高い傾向が認められており、また、催不整脈作用の感受性の高い動物モデルを用いた試験では心電図パラメータへの影響は認められなかった。以上のとおり、各試験において QTc 間隔延長に関する一貫した結果は得られず、非臨床試験の結果からは本剤をヒトに投与した際に QTc 間隔に影響を及ぼす可能性について明確な判断を行うことは困難と考える。

以上の検討を踏まえ、中枢神経系への影響も含む本剤投与時のヒトでの安全性については、「7.R.4 安全性について」の項で検討する。また、ヒトにおける本薬の QTc への影響については臨床薬理試験 (「6.2.6.1 QT/QTc 評価試験」の項を参照) の結果に基づき検討する。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬又は本薬の <sup>14</sup>C 標識体をラット及びサルに単回経口投与したときの薬物動態が検討された。また、マウス、ラット、妊娠ウサギ及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された。血漿及び尿中の本薬及びその代謝物 (PBA、PAA、PAG、PAGN 等) の濃度の測定には、LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限は本薬では 5 ng/mL、各代謝物では 1  $\mu\text{g/mL}$  であった。生体試料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又は定量的全身オートラジオグラフィーが用いられた。

##### 4.1 吸収

###### 4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-1、4.2.2.2-3 (いずれも参考資料))

雌雄ラット又は雄性サルに本薬の <sup>14</sup>C 標識体を単回経口投与したときの血漿中の PBA、PAA 及び PAG/PAGN<sup>8)</sup> の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。雌雄ラット及び雄性サルでは、血漿中に本薬未変化体は検出されなかった。

7) HPN-100-006 試験において本剤を投与された 44 例における投与 14 日目の平均値 (投与量の中央値 [範囲]) : 7.86 [0.7, 15.4] g/m<sup>2</sup>/日)。

8) PAA は、げっ歯類では主にグリシン抱合され PAG に、霊長類では主にグルタミン抱合され PAGN に代謝される。

表4 本薬の<sup>14</sup>C標識体を単回経口投与したときの血漿中の本薬の主要な代謝物の薬物動態パラメータ

動物種	測定対象	投与量 (g/kg)	性別	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>max</sub> (h)
ラット	PBA	0.65	雄	3/時点	301	688	1.2	1
		0.90	雌	3/時点	582	1620	3.7	2
	PAA	0.65	雄	3/時点	250	1410	7.7	2
		0.90	雌	3/時点	574	3820	3.5	6
	PAG	0.65	雄	3/時点	42.0	369	4.0	1
		0.90	雌	3/時点	38.2	446	4.1	4
サル	PBA	0.60 <sup>a)</sup>	雄	3	52.2±29.3	588±132	—	1.5
	PAA	0.60 <sup>a)</sup>	雄	3	114±96	1360±1530	—	8
	PAGN	0.60 <sup>a)</sup>	雄	3	31.6±14.2	930±150	—	8

ラット：平均値（各測定時点の平均値から算出）、サル：平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値、—：測定なし

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>last</sub>：最終測定可能時点までの血漿中濃度—時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

a) PBA 0.60 g/kg に相当するモル当量の本薬を投与。

#### 4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2.3、4.2.3.2.5、4.2.3.2.6、4.2.3.2.8、4.2.3.2.9、4.2.3.5.2.4 (いずれも参考資料))

雌雄マウス、雌雄ラット、雌雄サル又は妊娠ウサギに本薬の<sup>14</sup>C標識体を1日1回反復経口投与したときのPBA、PAA及びPAG/PAGNの薬物動態パラメータは、それぞれ表5、表6及び表7のとおりであった。雌雄マウス、雌雄ラット及び妊娠ウサギでは血漿中の本薬未変化体濃度は測定しておらず、雌雄サルでは血漿中に本薬未変化体は検出されなかった。

表5 本薬の<sup>14</sup>C標識体を反復経口投与したときのPBAの薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (g/kg)	測定時点	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)		AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
マウス	0.65	1日目	3/時点	102.2	142.6	119.0	220.9
		91日目	3/時点	60.1	31.2	117.5	74.3
	0.90	1日目	3/時点	124.5	66.0	209.7	230.5
		91日目	3/時点	123.1	61.0	167.8	137.1
	1.2	1日目	3/時点	189.2	103.9	447.2	508.6
		91日目	3/時点	135.5	48.1	208.2	112.1
ラット	0.65	1日目	3/時点	289.2	286.7	597.6	461.1
		178日目	3/時点	35.9	94.6	171.5	230.3
	0.90	1日目	3/時点	346.8	387.2	799.4	808.8
		178日目	3/時点	40.8	202.2	187.2	320.0
	1.2	1日目	3/時点	435.1	396.7	1325.8	1234.5
		178日目	3/時点	60.4	44.7	177.6	102.4
サル	0.7	1日目	8	69.1	58.2	420.3	458.2
		359日目	4	67.4	49.4	622.4	370.0
	1.1	1日目	8	70.9	72.7	669.7	613.0
		359日目	4	64.3	73.8	504.8	592.4
	1.5	1日目	8	114.8	128.3	974.0	757.7
		359日目	4	68.5	59.7	609.4	529.3
妊娠ウサギ <sup>a)</sup>	0.15	1日目	3	—	19.7	—	43.0
		13日目	3	—	13.7	—	31.5
	0.25	1日目	3	—	34.6	—	93.5
		13日目	3	—	29.4	—	62.5
	0.35	1日目	3	—	24.5	—	82.0
		13日目	3	—	21.3	—	49.4

平均値、—：該当なし

a) 妊娠7日目から19日目まで本剤を投与。

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>last</sub>：最終測定可能時点までの血漿中濃度—時間曲線下面積

表6 本薬の<sup>14</sup>C 標識体を反復経口投与したときのPAAの薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (g/kg)	測定時点	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)		AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
マウス	0.65	1日目	3/時点	180.3	417.5	429.0	1587.5
		91日目	3/時点	211.6	327.2	770.2	988.6
	0.90	1日目	3/時点	275.3	552.1	1268.0	1902.1
		91日目	3/時点	338.9	388.1	1165.4	1654.5
	1.2	1日目	3/時点	503.9	789.6	4217.6	9986.0
		91日目	3/時点	640.9	546.3	2338.3	2085.4
ラット	0.65	1日目	3/時点	419.1	339.2	3151.3	2661.1
		178日目	3/時点	415.9	425.9	2583.6	2588.0
	0.90	1日目	3/時点	499.7	564.9	4130.6	4469.3
		178日目	3/時点	540.8	623.5	4043.0	4949.1
	1.2	1日目	3/時点	629.7	701.7	8633.6	9894.5
		178日目	3/時点	740.6	756.8	6378.1	7416.0
サル	0.7	1日目	8	264.3	148.3	2592.9	1454.0
		359日目	4	240.8	75.5	2398.2	363.9
	1.1	1日目	8	303.4	201.1	3699.4	2708.7
		359日目	4	281.4	309.5	2204.1	2794.2
	1.5	1日目	8	556.1	367.4	9397.3	5254.3
		359日目	4	606.1	405.6	9910.1	4199.7
妊娠ウサギ <sup>a)</sup>	0.15	1日目	3	—	163.2	—	864.2
		13日目	3	—	179.0	—	872.7
	0.25	1日目	3	—	299.9	—	1641.3
		13日目	3	—	308.7	—	1555.8
	0.35	1日目	3	—	400.4	—	2832.3
		13日目	3	—	399.6	—	2298.3

平均値、—：該当なし

a) 妊娠7日目から19日目まで本剤を投与。

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>last</sub>：最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積

表7 本薬の<sup>14</sup>C 標識体を反復経口投与したときのPAG/PAGN<sup>a)</sup>の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (g/kg)	測定時点	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)		AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
マウス	0.65	1日目	3/時点	162.6	36.0	604.0	166.9
		91日目	3/時点	63.0	29.3	233.0	145.5
	0.90	1日目	3/時点	239.2	30.7	2689.7	226.6
		91日目	3/時点	60.5	33.2	458.1	183.0
	1.2	1日目	3/時点	208.6	50.4	4373.8	490.0
		91日目	3/時点	82.6	41.8	783.0	224.0
ラット	0.65	1日目	3/時点	32.3	30.2	277.2	213.9
		178日目	3/時点	40.1	45.7	403.1	401.1
	0.90	1日目	3/時点	34.6	37.1	423.7	396.7
		178日目	3/時点	58.6	82.4	719.8	713.0
	1.2	1日目	3/時点	31.8	29.4	476.3	480.8
		178日目	3/時点	71.1	79.5	985.2	1128.5
サル	0.7	1日目	8	36.5	39.6	535.5	502.9
		359日目	4	48.4	59.7	737.8	437.5
	1.1	1日目	8	48.0	41.8	784.8	649.8
		359日目	4	77.8	94.9	1026.5	1400.5
	1.5	1日目	8	71.8	76.8	1237.6	1140.5
		359日目	4	136.6	159.5	1844.2	1396.4

平均値

a) マウス及びラットはPAG、サルはPAGNを測定対象とした。

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>last</sub>：最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織内分布 (CTD4.2.2.2-1、4.2.2.2-3 (いずれも参考資料))

雌雄ラット (各1例/時点) に本薬の<sup>14</sup>C 標識体を雄には0.65 g/kg、雌には0.90 g/kgを単回経口投与したときの投与1、3、8、24、72及び168時間後における放射能の組織分布が検討された。放射能の分布

は雌雄で同様であり、中枢神経系の組織も含め、評価したすべての組織への分布が認められた。ハーダー腺（雌雄）では投与 24 時間後、腹部脂肪（雄）では投与 168 時間後、その他の組織では、投与 1～8 時間後に放射能濃度は最大値を示し、その後、経時的に低下した。投与 168 時間時点では、ハーダー腺（雌雄）、腹部脂肪（雄）及び褐色脂肪組織（雄）以外の組織では、いずれも放射能濃度は定量下限未満となった。大部分の組織では、血漿又は心臓血中の放射能濃度と比較して組織中の放射能濃度は同程度以下であり、血漿又は心臓血中の最高放射能濃度よりも高い組織中放射能濃度を示した主な組織は、膀胱壁（雄）及びハーダー腺（雌雄）であった。

雄性サル（1 例/時点）に、本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体を PBA 0.60 g/kg に相当するモル当量で単回経口投与したときの投与 8、24 及び 72 時間後における放射能の組織分布が検討された。放射能は、中枢神経系の組織も含め、評価したすべての組織への分布が認められた。胆汁、腎臓及び皮膚では投与 24 時間後、その他の組織では投与 8 時間後に放射能濃度が最大値を示し、投与 72 時間後ではいずれの組織でも低下した。大部分の組織では、血漿又は血液中の放射能濃度と比較して組織中の放射能濃度は同程度以下であり、血漿又は血液中の最高放射能濃度よりも高い組織中放射能濃度を示した主な組織は、胆汁、腎臓、皮膚及び大腸壁であった。

#### 4.2.2 血漿タンパク結合（CTD4.2.2.3-1（参考資料））

マウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルにおいて、 $^{14}\text{C}$  標識された PBA、PAA 及び PAGN の血漿タンパク結合率を限外ろ過法により測定した結果は、表 8 のとおりであった（ヒトのデータについては「6.2.1.1 血漿タンパク結合」の項を参照）。

表 8  $^{14}\text{C}$  標識された PBA、PAA 及び PAGN の血漿タンパク結合率

動物種	平均血漿タンパク結合率 (%)		
	PBA <sup>a)</sup>	PAA <sup>a)</sup>	PAGN <sup>a)</sup>
マウス	57.3～87.9	6.6～15.2	—
ラット	34.4～93.5	11.2～26.5	1.3～5.9
ウサギ	95.8～98.3	27.4～76.4	—
カニクイザル	75.4～98.0	18.4～46.1	3.5～7.2

検討された各濃度での結果の平均値の範囲、—：未算出

a) 検討された濃度範囲は、それぞれ以下のとおりであった。

PBA：マウス及びカニクイザルで 1～250  $\mu\text{g/mL}$ 、ラットで 5～1000  $\mu\text{g/mL}$ 、ウサギで 2～50  $\mu\text{g/mL}$

PAA：マウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルで 5～1000  $\mu\text{g/mL}$

PAGN：ラットで 1～5  $\mu\text{g/mL}$ 、カニクイザルで 1～250  $\mu\text{g/mL}$

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 推定代謝経路

4.3.2 項、4.3.3 項及び 6.2.1 項における検討を踏まえ、本薬の代謝経路は図 1 のとおり推定された。

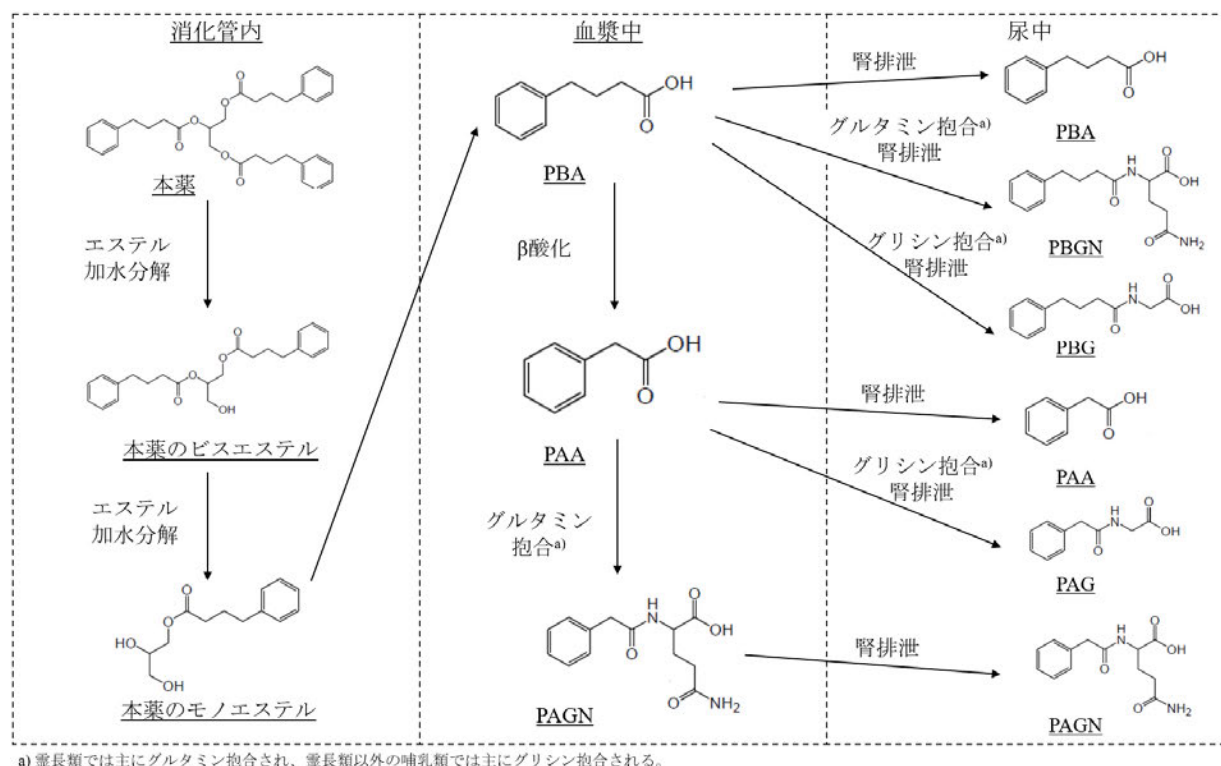


図1 本薬の推定代謝経路

### 4.3.2 *in vitro* 代謝

#### 4.3.2.1 本薬から PBA への代謝 (CTD4.2.2.4-5 (参考資料))

ブタ由来の精製リパーゼ 1000 U/mL を含有する人工腸液に本薬 25  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、10 分間インキュベートしたとき、本薬由来の PBA が 2 分後に検出され 5 分後には PBA の濃度は定常状態となり、本薬は 5 分後には検出限界未満となり、本薬の半減期は 1 分未満であった。人工腸液中の PBA の濃度は本薬濃度の減少とともに増加し、5 分後に  $t_{\text{max}}$  に至った。リパーゼ非存在下で同様の検討を行った結果、本薬は分解されず、PBA は検出されなかった。

#### 4.3.2.2 PBA の代謝 (CTD4.2.2.4-1 (参考資料))

ラット、マウス、ウサギ、イヌ及びサル肝細胞に PBA の  $^{14}\text{C}$  標識体 (100  $\mu\text{mol/L}$  及び 10 mmol/L) を添加し 1 時間インキュベーションした。PBA 100  $\mu\text{mol/L}$  での PBA の残存率<sup>9)</sup>は、ラットで 56.7%、マウスで 77.8%、ウサギで 76.0%、イヌで 95.3%、サルで 68.4%であった。PBA 10 mmol/L では、いずれの動物種においても PBA の残存率は 98%超であったことから、肝細胞の代謝が飽和したと考えられる。PBA 100  $\mu\text{mol/L}$  での検討において生成された PBA の主要な代謝物は、PAA、PAG 及び PAGN であった。その他に、ラットでは 9 種類、マウスでは 3 種類、ウサギでは 9 種類、イヌでは 4 種類、サルでは 7 種類の代謝物が同定された。

#### 4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD4.2.2.2-1、4.2.2.2-3 (いずれも参考資料))

胆管カニューレを挿入又は未挿入のラット及びサルに、本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 (雄ラット : 0.65 g/kg、雌ラット : 0.90 g/kg、サル : PBA 0.60 g/kg に相当するモル当量) を単回経口投与したとき、投与 1、3 及び 8

9) インキュベート後の細胞を  $\beta$  グルクロニダーゼ/スルファターゼで処置し、脱抱合させたときの値。

時間後の血漿中総放射能に対する血漿中の本薬の主要な代謝物の割合は表 9 のとおりであり、ラット及びサル血漿中の主要な代謝物は PBA 及び PAA であった。また、投与 8、24 及び 48 時間後の尿、糞及び胆汁中の総放射能に対する本薬の未変化体及び本薬の主要な代謝物の割合は表 10 のとおりであり、ラットでは尿中の主要な代謝物は PAG であり、サルでは尿中及び糞中の主要な代謝物は、それぞれ PAGN 及び PBA であった。

表 9 本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体を単回経口投与したときの血漿中の総放射能に対する本薬の主要な代謝物の割合

動物種	摂餌	胆管カニューレーション	性別	例数	投与後の時間 (h)	血漿中の割合 (%)		
						PBA	PAA	PAG/PAGN <sup>a)</sup>
ラット	絶食	なし	雄	5	1	49	23	4
				5	3	16	54	4
				5	8	—	89	10
			雌	5	1	53	21	5
				5	3	23	48	6
				5	8	—	68	4
サル	絶食	なし	雄	3	1	53	5	—
				3	3	25	13	2
				1	8	13	18	—

平均値、1 例については個別値、—：定量下限未満

a) ラットは PAG、サルは PAGN を測定対象とした。

表 10 本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体を単回経口投与したときの尿、糞及び胆汁中の総放射能に対する本薬未変化体及び本薬の主要な代謝物の割合

動物種	摂餌	胆管カニューレーション	性別	例数	測定対象	測定期間 <sup>a)</sup> (h)	回収率 <sup>b)</sup> (%)	検体中の割合 (%)			
								未変化体	PBA	PAA	PAG/PAGN <sup>c)</sup>
ラット	非絶食	なし	雄	5	尿	24	89.6	—	0.45	1.79	68.4
				5	糞	48	1.77	—	0.74	0.34	0.12
				3	胆汁	8	2.11	—	0.11	1.35	0.30
		あり	雌	5	尿	24	87.3	—	0.32	2.06	59.6
				5	糞	48	1.78	—	0.68	0.53	0.14
				3	胆汁	8	1.52	—	0.09	0.94	0.18
サル <sup>d)</sup>	絶食	なし	雄	3	尿	48	42.6	—	0.02	0.42	38.8
				3	糞	48	24.2	1.73	21.0	<0.08	<0.18

平均値、—：定量下限未満

a) 投与後の検体収集期間。

b) 投与した総放射能に対する回収した放射能の割合。

c) ラットは PAG、サルは PAGN を測定対象とした。

d) 胆汁中の総放射能は 1 例で測定され、回収率は 0.0002~0.0086%であった。

#### 4.4 排泄 (CTD4.2.2.2-1、4.2.2.2-3 (いずれも参考資料))

雌雄ラット (各 3 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体をそれぞれ 0.90 g/kg 及び 0.65 g/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの投与総放射能に対する尿中累積排泄率は、雌及び雄でそれぞれ 90.83%及び 91.25%、糞中累積排泄率は、雌及び雄でそれぞれ 1.90%及び 1.87%であった。

胆管カニューレを挿入した雌雄ラット (各 3 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 0.65 g/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの投与総放射能に対する胆汁中累積排泄率は、雌及び雄でそれぞれ 1.75%及び 2.53%であった。

雄性サル (3 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 (PBA 0.60 g/kg に相当するモル当量) を絶食下で単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの総放射能に対する尿中排泄率は 44.6%、糞中排泄率は 24.6%であった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、非臨床試験に基づく本薬の薬物動態の評価について、以下のように考える。本薬は、主に消化管リパーゼにより消化管内で速やかに PBA へ代謝され吸収され (「4.3.2.1 本薬から PBA への代謝」及び「6.2.1.2.1 本薬から PBA への代謝」の項を参照)、その後の生体内での PBA の分布、代謝、排泄

等の薬物動態は、NaPBA 製剤であるブフェニールと同じであると考えられる。一部の非臨床及び臨床試験においては、血漿中の本薬未変化体は評価されていない（「4.1.2 反復投与」及び「6.1.1 バイオアベイラビリティ試験」の項を参照）。しかしながら、上述の薬物動態のプロファイルや、実際に血漿中の本薬未変化体が測定対象とされた非臨床試験では、血漿中に本薬未変化体は検出されていない（「4.1.1 単回投与」の項を参照）ことを踏まえ、一部の試験において血漿中の本薬未変化体を測定しなかったことについては本薬の薬物動態の評価の観点から問題はなく、提出された本薬に関する非臨床薬物動態試験等から適切に薬物動態が評価されているものと判断する。

本薬の薬物動態の検討の結果、組織分布試験において本薬の代謝物が中枢神経系組織に分布することが確認されていることに関して（「4.2.1 組織内分布」の項を参照）、ヒトにおける血漿中 PAA の  $C_{max}$  と神経学的事象（浮動性めまい、悪心、嘔吐等）の発現との間に関連性が報告されていること（Cancer 1995; 75: 2932-8、Cancer Res 1994; 54: 1690-4 等）、及び PAA は神経伝達物質の合成量の低下を引き起こす可能性があること（「3.R.1 安全性薬理試験について」の項を参照）を踏まえ、中枢神経系への影響も含む本剤投与時のヒトでの安全性については、「7.R.4 安全性について」の項で引き続き検討する。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（幼若動物を用いた毒性試験、代謝物の遺伝毒性試験）が実施された。以下に、主な試験の成績を示す。

### 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びカニクイサルを用いた本薬の単回経口投与毒性試験が実施された（表 11）。その結果、経口投与における概略の致死量は、ラットで 1.2 g/kg、カニクイザルで 6.5 g/kg 超と判断された。また、マウスを用いた 14 日間反復投与毒性試験において本薬の急性毒性が評価され、経口投与における概略の致死量は 2.0 g/kg と判断された。

表 11 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与量 (g/kg)	主な所見	概略の致死量 (g/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0 <sup>a)</sup> 、0.45、0.65、0.9、1.2、1.5、2.3、4.5	死亡：1.2（雄 1/3 例）、1.5（雄 1/3 例、雌 1/3 例）、2.3（雄 3/3 例、雌 2/3 例）、4.5（雄 3/3 例、雌 3/3 例） ≥0.65：活動性低下 ≥0.9：平衡障害	1.2	4.2.3.1.1 (参考資料：GLP 非適用)
雌雄カニクイザル	経口	漸増投与相 <sup>b)</sup> 0 <sup>a)</sup> 、0.45、0.65、0.9、1.2、1.8、2.4、3.5、4.5、6.5 状態観察相 <sup>c)</sup> 6.5	漸増投与相 ≥0.45：粘液状便、軟便、下痢 6.5：嘔吐、活動性低下、傾眠、振戦 状態観察相 6.5：嘔吐、粘液状便、排便減少、食欲減退	>6.5	4.2.3.1.2 (参考資料：GLP 非適用)

a) コーン油

b) 同一個体に本薬を 1～6 日間の休薬期間を設けて漸増投与。

c) 漸増投与相で本薬 6.5 g/kg まで投与した個体に、6 日間休薬した後、本薬 6.5 g/kg を再度投与。

### 5.2 反復投与毒性試験

本薬のマウス、ラット及びカニクイザルを用いたそれぞれ最長 13 週間、26 週間及び 52 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 12）。主な標的臓器は肝臓及び中枢神経系であり、肝臓の重量高値（マウ

ス、ラット及びカニクイザル) 及び肝細胞肥大 (マウス及びカニクイザル)、平衡機能障害 (マウス及びカニクイザル)、正向反射異常、歩行障害及び筋硬直 (以上、ラット)、筋協調性低下 (カニクイザル) 等が認められた。

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験の無毒性量 (雄 0.65 g/kg/日、雌 1.2 g/kg/日) における PBA 及び PAA の  $AUC_{0-24h}$  (雄 : 172  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  及び 2584  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌 : 102  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  及び 7416  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) は、海外第 III 相試験における PBA 及び PAA の  $AUC_{0-24h}$ <sup>10)</sup>と比較して、雄でそれぞれ 0.4 倍及び 5.8 倍、雌でそれぞれ 0.2 倍及び 16.5 倍であった。また、サルを用いた 52 週間反復投与毒性試験の無毒性量 (1.1 g/kg/日) における PBA 及び PAA の  $AUC_{0-24h}$  (雄 : 505  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  及び 2204  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌 : 592  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  及び 2794  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) は、海外第 III 相試験における PBA 及び PAA の  $AUC_{0-24h}$ <sup>10)</sup>と比較して、雄でそれぞれ 1.2 倍及び 4.9 倍、雌でそれぞれ 1.4 倍及び 6.3 倍であった。

---

10) 海外第 III 相試験である HPN-100-006 試験において本剤が投与された患者の投与 14 日目の PBA (44 例) 及び PAA (43 例) の  $AUC_{0-24h}$  は、それぞれ 433  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  及び 447  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった (44 例における投与量の中央値 [範囲] : 7.86 [0.7, 15.4]  $\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ )。

表 12 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	投与量 (g/kg/日)	主な所見	無毒性量 (g/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CDI)	経口	14日 (1回/日)	0 <sup>a)</sup> 、0.65、0.9、1.2、2.0	死亡：2.0 (雌 4/5 例、雄 4/5 例) ≥0.65：低体温 <sup>b)</sup> 、軟便 <sup>b)</sup> 、排便減少 <sup>b)</sup> 、皮膚アトニー <sup>b)</sup> 、活動性低下 <sup>b)</sup> ≥0.9：平衡機能障害 <sup>b)</sup> 、眼瞼下垂 <sup>b)</sup> 、浅呼吸 <sup>b)</sup> 2.0：体重・摂餌量低値、努力呼吸	0.9	4.2.3.2.1 (参考資料)
雌雄マウス (CByB6F1)	経口	28日 (1回/日)	雄：0 <sup>a)</sup> 、0.6、0.9、1.2 雌：0 <sup>a)</sup> 、0.9、1.5、2.0	死亡又は安楽死：2.0 (10/10 例) ≥0.6：自発運動低下 (雄) ≥1.5：自発運動低下 (雌) 2.0：衰弱、努力呼吸	0.9 (雄) 1.5 (雌)	4.2.3.2.2 (参考資料)
雌雄マウス (CDI)	経口	13週 (1回/日)	0 <sup>a)</sup> 、0.65、0.9、1.2	≥0.65：肝臓小葉中心性肝細胞肥大 <sup>c)</sup> ≥0.9：肝臓重量高値 <sup>c)</sup>	1.2	4.2.3.2.3 (参考資料)
雌雄ラット (SD)	経口	14日 (1回/日)	0 <sup>a)</sup> 、0.65、0.9、1.2	≥0.65：血漿アンモニア濃度高値、尿量高値、尿 pH 低値、血小板数低値 ≥0.9：低覚醒、正向反射異常、歩行障害、立ち上がり回数低下、体温低下、肝臓重量高値、胸腺重量低値 1.2：体重増加量低値、ヘマトクリット値・赤血球数低値	0.65	4.2.3.2.4 (参考資料：GLP 非適用)
雌雄ラット (SD)	経口	13週 (1回/日)	0 <sup>a)</sup> 、0.65、0.9、1.2	≥0.65：筋硬直 <sup>d)</sup> 、肝臓重量高値 <sup>d)</sup> 、赤血球数・ヘモグロビン値・ヘマトクリット値・血小板数低値 <sup>d)</sup> 、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮 <sup>d)</sup> 、総タンパク・グロブリン値低値 <sup>d)</sup> 、尿 pH 低値 <sup>d)</sup> (雌) ≥0.9：体重低値 (雄)、活動性低下 <sup>d)</sup> (雌)、ALP 高値 <sup>d)</sup> 1.2：摂餌量低値 (雄)、尿量増加 <sup>d)</sup> (雌)	0.9 (雄) 1.2 (雌)	4.2.3.2.5 (参考資料：GLP 非適用)
雌雄ラット (SD)	経口	26週 (1回/日)	0 <sup>a)</sup> 、0.65、0.9、1.2	≥0.65：肝臓重量高値 <sup>e)</sup> 、肝細胞好酸性化 <sup>e)</sup> 、ヘマトクリット値・赤血球数・ヘモグロビン値・血小板数低値 <sup>e)</sup> ≥0.9：脾臓褐色色素沈着 (雄)、体重低値	0.65 (雄) 1.2 (雌)	4.2.3.2.6 (参考資料)
雌雄カニクイザル	経口	14日 (1回/日)	0 <sup>a)</sup> 、1.0、2.5 <sup>f)</sup> 、3.5 <sup>f)</sup>	3.5：安楽死 (雌 1/3 例) 2.5：安楽死 (雄 1/3 例、雌 1/3 例) ≥1.0：円背位 <sup>b)</sup> 、活動性低下 <sup>b)</sup> 、嘔吐 <sup>b)</sup> 、黒色便 <sup>b)</sup> 、摂餌量低値 <sup>b)</sup> ≥2.5：削瘦、振戦、運動失調、臥位、流涎、肛門周囲黄色物又は油状物、便減少又は無便、茶褐色尿、可聴性呼吸、努力呼吸、油状被毛汚染	1.0	4.2.3.2.7 (参考資料)
雌雄カニクイザル	経口	13週 (1回/日)	0 <sup>a)</sup> 、0.75、1.25、1.75 <sup>g)</sup>	≥0.75：肝臓小葉中心性肝細胞肥大 <sup>b)</sup> 、胸腺重量低値 <sup>b)</sup> 、肝臓重量高値 <sup>b)</sup> 、胸腺リンパ球減少 <sup>b)</sup> ≥1.25：間欠性振戦、骨髄脂肪浸潤 <sup>b)</sup> 1.75：振戦、活動性低下、平衡感覚異常、筋攣縮、筋協調性低下、蒼白、努力性呼吸	1.25	4.2.3.2.8 (参考資料)
雌雄カニクイザル	経口	52週 (1回/日)	0 <sup>a)</sup> 、0.7、1.1、1.5 <sup>h)</sup>	≥0.7：肝臓小葉辺縁帯肝細胞肥大・肝細胞アポトーシス <sup>e)</sup> 、尿 pH 低値 <sup>e)</sup> 、尿ケトン体陽性 <sup>e)</sup> 、肝臓・腎臓重量高値 <sup>e)</sup> ≥1.1：赤血球数・ヘモグロビン値・ヘマトクリット値低値 <sup>e)</sup> 1.5：活動性低下、平衡機能障害、円背位、削瘦、皮膚アトニー、皮膚蒼白・冷感、呼吸数増加、網状赤血球数高値 (雄)、体重増加量低値	1.1	4.2.3.2.9 (参考資料)

a) コーン油

b) 各投与群で試験期間中に散発的に認められた所見であることから毒性ではないと判断された。

c) 適応性の変化と考えられ、毒性ではないと判断された。

d) 投与初期の3~4日のみに認められた所見、病理組織学的変化を伴っていない所見、又はラットでの正常範囲内での変化であることから毒性ではないと判断された。

e) 施設の背景値の範囲内であることから毒性ではないと判断された。

f) 一般状態の増悪が認められたことから投与9日目に安楽死させた。

g) 雌1例で振戦、活動性低下、平衡感覚異常等が認められたため、同個体は投与7日目に本薬を中断し、振戦以外の症状は回復したため投与10日目より本薬を再開した。

h) 軽微な変化であることから毒性ではないと判断された。

i) 投与開始6カ月までの間に活動性低下、平衡機能障害、円背位等が認められたため、4~7日間休薬し、症状が改善したため本薬を再開した。

### 5.3 遺伝毒性試験

本薬の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施され（表 13）、いずれの試験の結果も陰性であった。

表 13 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	S9 (処置)	濃度又は投与量	試験 成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	—/+	0 <sup>a)</sup> 、10、33.3、100、333、1000、 5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1 (参考資料)
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	— (3 時間)	0 <sup>a)</sup> 、82.4、168、240、343 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2 (参考資料)
			+ (3 時間)	0 <sup>a)</sup> 、118、168、240、343 µg/mL		
			— (22 時間)	0 <sup>a)</sup> 、250、300、350、425 µg/mL		
+ (3 時間)			0 <sup>a)</sup> 、300、350、425、500 µg/mL			
<i>in vivo</i>	小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄	/	0 <sup>b)</sup> 、0.5、1.0、2.0 g/kg 単回経口投与	陰性	4.2.3.3.2.1 (参考資料)

a) DMSO

b) コーン油

### 5.4 がん原性試験

本薬のラットを用いた 24 カ月間反復経口投与がん原性試験及び Tg-rasH2 マウスを用いた 26 週間反復経口投与がん原性試験が実施された。その結果は表 14 のとおりであり、雄ラットで 0.65 g/kg/日以上、雌ラットで 0.9 g/kg/日以上で腫瘍性病変の発生頻度の高値が認められた。本薬投与に関連した病変として、副腎皮質腺腫/腺癌、膵腺房細胞腺腫/腺癌、甲状腺濾胞細胞腺腫/腺癌、良性子宮内膜間質ポリープ、ジンバル腺癌及び子宮頸部悪性神経鞘腫が認められた。Tg-rasH2 マウスでは腫瘍性病変の発生頻度の高値は認められなかった。

ラットを用いた 24 カ月間がん原性試験の無毒性量（雄 0.21 g/kg/日、雌 0.3 g/kg/日）における PBA 及び PAA の AUC<sub>0-24h</sub>（雄：71.5 µg·h/mL 及び 425 µg·h/mL、雌：231 µg·h/mL 及び 1618 µg·h/mL）は、海外第 III 相試験における PBA 及び PAA の AUC<sub>0-24h</sub><sup>10)</sup>と比較して雄でそれぞれ 0.2 倍及び 1.0 倍、雌でそれぞれ 0.5 倍及び 3.6 倍であった。

Tg-rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験の無毒性量（1.0 g/kg/日）における PBA 及び PAA の AUC<sub>0-24h</sub>（雄：126 µg·h/mL 及び 1504 µg·h/mL、雌：136 µg·h/mL 及び 2137 µg·h/mL）は、海外第 III 相試験における PBA 及び PAA の AUC<sub>0-24h</sub><sup>10)</sup>と比較して、雄でそれぞれ 0.3 倍及び 3.4 倍、雌でそれぞれ 0.3 倍及び 4.8 倍であった。

表 14 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	結果									非発がん量 (g/kg/日)	添付資料 CTD				
			主な所見		投与量 (g/kg/日)												
雌雄ラット (SD)	経口	24 カ月 (1 回 / 日)	腫瘍性病変		雄 (各群 65 例)					雌 (各群 65 例)					0.21 (雄) 0.3 (雌)	4.2.3.4.1.1 (参考資料)	
					0 <sup>a)</sup>	0 <sup>b)</sup>	0.07	0.21	0.65	0 <sup>a)</sup>	0 <sup>b)</sup>	0.1	0.3	0.9			
			副腎皮質腺腫/腺癌		2	1	3	5	6	1	3	3	3	10			
			膵臓腺房細胞腺腫/腺癌		1	1	0	3	14	0	0	0	2	12			
			甲状腺濾胞腺腫/腺癌		2	3	4	4	7	0	2	3	4	14			
			良性子宮間質ポリープ		—	—	—	—	—	2	1	5	4	12			
			ジンバル腺癌		1	1	2	5	5	0	1	1	2	5			
			子宮頸部悪性神経鞘腫		—	—	—	—	—	2	0	1	8	1			
			非腫瘍性病変		副腎束状帯巣状肥大	22	25	27	31	38	23	18	31	37			36
					膵腺房細胞過形成	3	5	4	14	27	0	0	4	3			23
			その他の所見		甲状腺濾胞細胞過形成	1	3	4	6	8	0	1	3	5			10
					子宮内膜嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	14	16	26	26			41
			その他の所見		好塩基性変異肝細胞巣	17	13	13	10	17	19	17	23	32			40
					網膜萎縮	3	4	1	1	2	3	4	1	8			29
その他の所見		ジンバル腺過形成	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0					
		≥0.65 : 活動性低下、筋緊張、筋協調性障害、口周囲・腹部・肛門生殖器周囲透明、黄色、赤色又は褐色物質、耳介赤色化 0.9 : 体重低値 (雌)															
雌雄マウス (CByB6 F1 ヘミ接合 rasH2 Tg)	経口	26 週 (1 回 / 日)	腫瘍性病変		雄 (各群 25 例)						雌 (各群 25 例)			1.0	4.2.3.4.2.1 (参考資料)		
					0 <sup>c)</sup>	0.6	1.0	0 <sup>c)</sup>	0.6	1.0							
			腫瘍性病変		0	0	0	0	0	0	0	0	0				
			非腫瘍性病変		0	0	0	0	0	0	0	0	0				
			その他の所見		1.0 : 体重・体重増加量高値 (雌)												

該当例数、— : 該当なし

a) 脱イオン水

b) コーン油

c) 注射用水

## 5.5 生殖発生毒性試験

本薬のラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された。その結果は表 15 のとおりであり、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胎児の尾の奇形（索状尾、短尾及び無尾）が認められ、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、本薬 1.2 g/kg/日を投与した雄と交配した、本薬 1.2 g/kg/日を投与した雌及び無処置の雌のいずれにおいても生存胚数低値及び死亡胚数高値が認められた。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の胚・胎児発生に関する無毒性量（0.3 g/kg/日）における PBA 及び PAA の AUC<sub>0-24h</sub>（94 µg・h/mL 及び 1558 µg・h/mL）は、海外第 III 相試験における PBA 及び PAA の AUC<sub>0-24h</sub><sup>10)</sup>と比較してそれぞれ 0.2 倍及び 3.5 倍であった。また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の胚・胎児発生に関する無毒性量（0.35 g/kg/日）における PBA 及び PAA の AUC<sub>last</sub>（49 µg・h/mL 及び 2298 µg・h/mL）は、海外第 III 相試験における PBA 及び PAA の AUC<sub>0-24h</sub><sup>10)</sup>と比較してそれぞれ 0.1 倍及び 5.1 倍であった。

表 15 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	投与量 (g/kg/日)	主な所見	無毒性量 (g/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	雄：交配 28 日前～剖検前日 雌：交配 15 日前～妊娠 7 日 (1 回/日) <sup>a)</sup>	0 <sup>b)</sup> 、0.65、0.9、1.2	雄： 0.65：肝臓重量高値 ≥0.65：流涎、脱毛、軟便、液状便、腹部被毛の尿による汚染、色素性鼻漏 ≥0.9：低姿勢、活動性低下、立毛、被毛汚染、色素涙、ラッセル音、運動失調、体重低値、精巣相対重量高値、精巣上体重量低値 1.2：精子数低値 雌（本薬投与群）： 0.65：色素性鼻漏 ≥0.65：筋硬直、肝臓重量高値 ≥0.9：流涎、体重低値 1.2：色素性鼻漏、運動失調、活動性低下、低姿勢、腹部被毛の尿による汚染、生存胚数低値、死亡胚数・着床後胚損失率高値 雌（無処置群）： 1.2：生存胚数低値、死亡胚数・着床後胚損失率高値	一般毒性：0.65 生殖機能：0.9 初期胚発生：0.9	4.2.3.5.1.1 (参考資料)
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7～17 日 (1 回/日)	0 <sup>b)</sup> 、0.3、0.65、0.9	母動物： ≥0.65：摂餌量・体重増加量低値、肝臓重量高値 0.9：活動性低下、四肢の広がり 胎児： 0.65：無尾 ≥0.65：体重低値、頸肋骨、過剰胸椎、発育遅延、短尾 0.9：短尾、索状尾	母動物の一般毒性：0.3 胚・胎児発生：0.3	4.2.3.5.2.2 (参考資料)
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～19 日 (1 回/日)	0 <sup>b)</sup> 、0.15、0.25、0.35	毒性変化なし	母動物の一般毒性：0.35 胚・胎児発生：0.35	4.2.3.5.2.4 (参考資料)
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	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0 <sup>b)</sup> 、0.3、0.6、0.9	母動物： ≥0.6：体重・体重増加量低値 <sup>c)</sup> 0.9：運動失調、自発運動低下、低姿勢、脱水、摂餌量低値 <sup>c)</sup> 、妊娠期間延長 F <sub>1</sub> 出生児： 0.9：体重低値	母動物の一般毒性：0.3 母動物の生殖発生毒性：0.6 F <sub>1</sub> 出生児の発生及び発育：0.9	4.2.3.5.3.1 (参考資料)

a) 本薬を投与した雄と、本薬を投与した雌又は無処置の雌を交配した。

b) コーン油

c) 妊娠期間中に認められた。

## 5.6 幼若動物試験

幼若ラット及び妊娠ラットを用いた 7 週間反復経口投与毒性試験、18 週間反復経口投与毒性試験が実施された。その結果は表 16 のとおりであり、0.9 g/kg/日以上を投与した母動物の F<sub>1</sub> 胎児において、外表異常（臍ヘルニア、無尾及び索状尾）が認められた。

幼若ラットにおける一般毒性及び発生毒性の無毒性量（それぞれ 0.9 g/kg/日及び 0.65 g/kg/日未満）における PBA 及び PAA の AUC<sub>last</sub> (0.9 g/kg/日投与時：雄 235 µg·h/mL 及び 3339 µg·h/mL、雌 271 µg·h/mL 及び 4911 µg·h/mL、0.65 g/kg/日投与時：雄 231 µg·h/mL 及び 2738 µg·h/mL、雌 267 µg·h/mL 及び 3304 µg·h/mL) は、海外第 III 相試験における PBA 及び PAA の AUC<sub>0-24 h</sub><sup>10)</sup>と比較して、0.9 g/kg/日投与

時では雄でそれぞれ 0.5 倍及び 7.5 倍、雌でそれぞれ 0.6 倍及び 11 倍、0.65 g/kg/日未満投与時では雄でそれぞれ 0.5 倍未満及び 6.1 倍未満、雌で 0.6 倍未満及び 7.4 倍未満であった。

表 16 幼若動物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	投与量 (g/kg/日)	主な所見	無毒性量 (g/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	生後 2~50 日 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、0.65、0.9、1.2	$\geq 0.65$ : 肝臓胆管周囲細胞浸潤 <sup>b)</sup> 1.2 : 白血球数 <sup>c)</sup> ・好中球数・リンパ球数 <sup>c)</sup> 低値、副腎・卵巣重量低値 (雌)	0.9	4.2.3.5.4.2 (参考資料)
		雄: 生後 2~129 日 (交配終了時) 雌: 生後 2~妊娠 20 日 (1 回/日)		母動物 : $\geq 0.65$ : トリグリセリド高値、肝臓・腎臓重量高値 <sup>d)</sup> $\geq 0.9$ : 心臓重量高値、同腹児数・生存胎児数低値、体重増加量低値 <sup>e)</sup> 、体重・体重増加量低値 (雄) 1.2 : 膈開口遅延、脳重量高値、プロトロンビン時間延長、アルブミン/グロブリン比高値、AST・ALT 高値  F <sub>1</sub> 胎児・出生児 : $\geq 0.65$ : 早期吸収胚数・総吸収胚数・着床後胚死亡率高値、胎児体重低値 0.9 : 無尾 $\geq 0.9$ : 臍ヘルニア 1.2 : 索状尾		

a) コーン油

b) 軽微な変化であり毒性ではないと判断された。

c) 本薬に起因すると考えられたが施設背景値の範囲内であった。

d) 適応性の変化であり毒性ではないと判断された。

e) 妊娠期間から剖検するまでの間。

## 5.7 その他の毒性試験

### 5.7.1 代謝物の遺伝毒性試験

ヒト又はげっ歯類に本薬を経口投与したときの主要な代謝物である PBA、PAA、PAGN 及び PAG を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験が実施された (表 17)。PBA は、CHO 細胞を用いた染色体異常試験では、S9 存在下において 1080 µg/mL で染色体の構造異常を誘発したが、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では染色体異常を誘発しなかった。また、PBA の細菌を用いた復帰突然変異試験、並びに PAA、PAGN 及び PAG の遺伝毒性試験の結果は陰性であった。以上より、本薬の代謝物による遺伝毒性のリスクは低いと申請者は説明している。

表 17 本薬の代謝物を用いた遺伝毒性試験成績の概略

被験物質	試験の種類	試験系	S9 (処置)	濃度	試験 成績	添付資料 CTD
PBA	細菌を用いた 復帰突然変異 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	-/+	0 <sup>a)</sup> 、50、150、500、1500、5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.3 (参考資料)
PAA			-/+	0 <sup>a)</sup> 、50、150、500、1500、5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.6 (参考資料)
PAGN			-/+	0 <sup>b)</sup> 、50、150、500、1500、5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.8 (参考資料)
PAG			-/+	0 <sup>a)</sup> 、50、150、500、1500、5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.11 (参考資料)
PBA	<i>in vitro</i>	CHO 細胞	- (4 時間)	0 <sup>a)</sup> 、243、486、970、1080、1150、 1200、1260 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.4 (参考資料)
			- (20 時間)	0 <sup>a)</sup> 、12、24、48、95、190、380、430、 530、760 µg/mL		
			+ (4 時間)	0 <sup>a)</sup> 、243、486、970、1080、1150、 1200、1260 µg/mL	陽性 <sup>c)</sup>	
		ヒト末梢血リンパ 球	-/+ (4 時間)	0 <sup>a)</sup> 、210、419、840、1080、1320、 1640 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.5 (参考資料)
			- (20 時間)	0 <sup>a)</sup> 、85、165、327、419、512、650、 840、1080、1320、1640 µg/mL		
PAA		CHO 細胞	-/+ (4 時間) - (20 時間)	0 <sup>a)</sup> 、116、233、466、666、950、 1360 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.7 (参考資料)
PAGN		CHO 細胞	-/+ (4 時間) - (20 時間)	0 <sup>b)</sup> 、520、1040、1480、2110、 2643 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.9 (参考資料)
PAG		CHO 細胞	-/+ (4 時間) - (20 時間)	0 <sup>a)</sup> 、80、162、324、460、660、950、 1350、1932 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.10 (参考資料)

a) DMSO

b) 水

c) 1080 µg/mL で溶媒と比べて構造異常を有する細胞の比率が増加した。1150 µg/mL 以上の濃度では細胞毒性により評価されなかった。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の毒性は適切に評価されており、毒性学的観点から本薬の臨床使用において大きく問題となるような懸念は示されていないと判断した。

### 5.R.1 腫瘍性病変について

申請者は、以下のように説明している。

本薬投与に関連した病変として、副腎皮質腺腫/腺癌、膵腺房細胞腺腫/腺癌、甲状腺濾胞細胞腺腫/腺癌、良性子宮内膜間質ポリープ、子宮頸部悪性神経鞘腫及びジンバル腺癌が認められたが、各所見について以下のとおり考察した結果、いずれもラットに特異的な所見であり、ヒトへの外挿性はなく、ヒトにおける発がんリスクを示唆するものではないと考える。

- 副腎皮質の腫瘍性病変（副腎皮質腺腫/腺癌）について、副腎皮質の増殖性病変は老齢のラットで一般的に生じる非特異的な所見である（Fundam Appl Toxicol 1984; 4: 105-19）。さらに、ラット等のげっ歯類では本薬を投与すると本薬の薬理作用によりグリシンが減少するが（「4.3.1 推定代謝経路」の項を参照）、グリシンはグルタチオンの合成に不可欠であること及びグルタチオンは強力な抗酸化物質であることを踏まえると、本薬投与に伴うグリシンの減少に起因したグルタチオンの生成量の低下により、全身的なストレスが生じ、副腎皮質における増殖性病変が増強された可能性がある（PNAS 2002; 99: 1870-75、Toxicol Pathol 2010; 38: 96-109）。ヒトにおいては、PAA はグリシンではなくグルタミンと結合して排泄されることから（J Biol Chem 1957; 229: 463-76 等）、グルタチオンの低下は生じず、同様のリスクを生じる可能性は低いと考える。なお、げっ歯類においては、エス

トロゲン産生腫瘍以外は、非遺伝毒性物質による内分泌組織の発がん性はヒトに外挿性がないことが報告されている (Toxicol Sci 2004; 80:225-9)。

- 膵臓の腫瘍性病変 (膵腺房細胞腺腫/腺癌) について、ラットの膵腺房細胞では、他の動物種と異なり、コレシストキニン (CCK) が作用すると増殖が促進されることから、CCK による膵腺房細胞の増殖は、ラットに固有の所見であるとされている (Toxicol Pathol 1990; 18: 423-6、Crit Rev Toxicol 2003; 33: 655-780)。また、ラットの膵腫瘍は主に膵腺房細胞由来である一方、ヒトの膵腫瘍では主に膵導管から発生するため、ラットとヒトで発生機序が異なる可能性がある (Toxicol Pathol 2004; 32: 40-8)。本薬のがん原性試験では CCK 濃度は測定していないものの、以上の点を踏まえると、ラットで認められた膵腺房細胞過形成及び腺腫はヒトにおける膵癌のリスクを示唆する所見とは考え難い。
- 甲状腺の腫瘍性病変 (甲状腺濾胞細胞腺腫/腺癌) について、甲状腺腫瘍の発生率の増加は、医薬品等の化学物質をラットに投与した際に一般に認められる所見であり、ヒトに関連はないと広く認められている (Toxicol Pathol 1994; 22: 179-86、Toxicological sciences 2004; 80: 225-9 等)。また、ラットの反復投与毒性試験で認められた肝臓重量の増加及び肝細胞の好酸性化から、本薬投与時に代謝状態が亢進したことが示唆されている。したがって、本薬投与による代謝亢進により甲状腺ホルモンの分解が促進し、これにより TSH の刺激が増加され、甲状腺細胞が増殖し、腫瘍が引き起こされた可能性が考えられたが、TSH の亢進による腫瘍発生はヒトへの外挿性がないと報告されている (Mutat Res 1995; 333: 131-42)。本薬のがん原性試験では TSH 濃度は測定していないものの、以上の点を踏まえると、ラットで認められた甲状腺濾胞細胞腺腫/腺癌はヒトにおける甲状腺癌のリスクを示唆する所見とは考え難い。
- 子宮の腫瘍性病変 (良性子宮内膜間質ポリープ、子宮頸部悪性神経鞘腫) について、ラットの子宮内膜間質ポリープは高齢の雌ラットに自然発生する所見であり、子宮の間質成分のみから形成され、ホルモン感受性はない。一方、ヒトの子宮内膜間質ポリープは間質と子宮内膜腺からなる病変であり、ホルモン感受性を有することから、ラットとヒトで組織学的性状や発生要因が異なるため、認められた病変のヒトへの外挿性は低いとされている (Toxicol Path 2012; 40: 419-24)。また、子宮頸部悪性神経鞘腫は 0.3 g/kg/日群で主に認められ、用量依存性は認められていないことから、本薬投与に起因した所見ではないと考えられる。
- ジンバル腺はヒトにおいて対応する器官が存在しないため、ジンバル腺癌はヒトへの外挿性はない。

なお、ヒトにおける腫瘍性病変の発現状況について検討した結果、本剤及びブフェニールの臨床試験では腫瘍性病変に関連する事象<sup>11)</sup>は報告されておらず、本剤の海外の製造販売後では、腫瘍性病変に関連する報告<sup>12)</sup>が3例 (肝臓癌2例、腎癌第Ⅱ期1例) 認められたものの、いずれも臨床経過に係る情報が不足しており薬剤との因果関係の評価は困難であった。また、ブフェニールの海外の製造販売後では、腫瘍性病変に関する報告<sup>12)</sup>が4例 (悪性新生物進行、中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、良性単クローン性高 $\gamma$ グロブリン血症、各1例) 認められたものの、いずれも因果関係は否定された。

機構は、以下のように考える。子宮の腫瘍性病変に係る申請者の説明は一定の理解はでき、ジンバル腺の発生に係る申請者の説明は妥当である。一方で、副腎皮質の腫瘍性病変について、本薬投与に伴うグルタチオンの低下はヒトでは生じないと説明は理解はでき、また、膵臓及び甲状腺で認められた腫

11) SOC「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)」に該当する事象。

12) SMQ「悪性腫瘍」に該当する事象。

瘍性病変はラットにおいて一般に認められる所見ではあるものの、本薬を用いたラットでのがん原性試験では CCK や TSH 等のホルモン濃度、グルタチオン濃度は測定されていない。したがって、これらの腫瘍性病変がラットに特異的な機序で生じたと判断する根拠は不足していることから、副腎、膵臓及び甲状腺の腫瘍性病変について、非臨床試験の結果や既存の知見からヒトへの外挿性はないと結論付けることは困難である。しかしながら、ブフェニールには一定の臨床使用の経験があり、本剤及びブフェニールの臨床試験や国内外の製造販売後における腫瘍性病変の発現に関する報告数は非常に限られ、ヒトで認められた腫瘍性病変関連の所見は本薬のがん原性試験で認められた所見に関連する癌腫ではなかった。以上に加え、本剤の適応症である UCD の重篤性も踏まえると、ラットで認められた腫瘍性病変に関して添付文書にて適切に情報提供した上であれば、本薬を医療現場に提供することは可能と考える。

### 5.R.2 胎児の尾の異常について

申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験及び幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において尾の異常が認められたことを踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する注意喚起について、以下のように説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生試験では本薬 0.65 g/kg/日群及び 0.9 g/kg/日群で尾の異常が認められたものの、発生頻度は施設背景値と同程度であり、溶媒群と比較して増加傾向はなかった。一方、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験では、本薬を投与した母動物の F<sub>1</sub> 胎児において尾の異常が認められ、本薬 1.2 g/kg/日群で溶媒群と比較して索状尾の増加の発現頻度が高かった。尾の異常の発生機序は不明であり、本薬投与に起因して発現した可能性は否定できないものの、いずれの試験においても母動物の体重増加量の減少が認められている。一般に母動物に重篤な毒性を引き起こす投与量での胚・胎児の死亡及び形態異常の発現はヒトのリスクとして評価する意義は限定的とされていること（医薬品非臨床試験ガイドライン解説、薬事日報社; 2024 p165）を考慮すると、尾の異常は母動物への毒性による二次的な変化によるものと判断した。幼若動物試験における雌ラットに本薬 1.2 g/kg/日を投与したときの PBA 及び PAA の AUC<sub>last</sub> はそれぞれ 268 µg·h/mL 及び 8504 µg·h/mL であり、海外第 III 相試験における PBA 及び PAA の AUC<sub>0-24h</sub><sup>10)</sup> と比較してそれぞれ 0.6 倍及び 19.0 倍であったことも踏まえると、非臨床試験で認められた尾の異常はヒトにおける安全性上の大きな懸念を示唆する所見ではないと考える。

本剤の海外の製造販売後において、本剤を妊婦に投与した報告は 60 件であった。このうち異常が認められたのは 15 件（自然流産 9 件、未熟児 3 件、胎児死亡 2 件、未熟児死亡 1 件）であり、本剤との因果関係が否定されなかったのは自然流産 1 件であった。ブフェニールの国内の製造販売後において、ブフェニールを妊婦に投与した報告は 8 件であった。このうち異常が認められたのは 4 件（流産/稽留流産、ファロー四徴症児、未熟児/新生児一過性多呼吸、極低出生体重児/妊娠週に比して小さい児）であり、ブフェニールとの関連が否定されなかったのは 2 件（流産/稽留流産、ファロー四徴症児、各 1 件）であった。ブフェニールの海外製造販売後において、ブフェニールを妊婦に投与した報告は 18 件であった。このうち異常が認められたのは 3 件（流産、帝王切開/早産、早産児/胎児発育遅延/成長遅延、各 1 件）であり、いずれもブフェニールとの関連が否定されなかった（因果関係に係る情報が得られなかったものも含む）。

一方、妊娠中の UCD 患者のアンモニア濃度が高値を示した症例に関しては以下の公表文献があり、妊娠中に母体のアンモニア濃度が高値となった場合には、胎児の発育不全、脳の形成異常及び発達遅延のリスクが生じる可能性が考えられる。

- 妊娠 17 週時点で UCD と診断された 28 歳の患者では、食事療法が妊娠 17 週 4 日から開始されたが、妊娠 19 週時点で胎児に脳梁欠損、脳室拡大傾向及び重度胎児発育不全が認められた (BMJ Case Rep 2021; 14: e241424)。
- 21 歳の UCD 患者が妊娠前から NaBZ や NaPBA 等により治療されていたが、妊娠初期に NaPBA の治療が中止された。その後、肝合成能障害及び間欠的な高アンモニア血症が発現したため、妊娠 28 週で帝王切開が行われ、出生児に発育不全が認められた (Diagnostics 2022; 12: 415)。

以上の検討のとおり、非臨床試験で認められた尾の異常は本薬投与に起因した可能性はあるものの、母動物への毒性による二次的な変化によるものと考えられる。さらに、UCD が未治療又は不十分な管理時における高アンモニア血症は胎児のリスクとなり得ることから、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本剤を投与することが適切と考える。したがって、添付文書において同内容を注意喚起し、ラットを用いた胚・胎児発生試験の結果を情報提供することが適切である。

機構は、以下のように考える。ラット用いた胚・胎児発生に関する試験及び幼若ラットを用いた反復投与毒性試験のいずれにおいても尾の異常所見が認められたことについて、母動物への毒性による二次的な変化であると判断できる根拠は明確ではなく、胚・胎児への本薬の直接的な影響により生じた可能性は否定できない。一方で、妊娠中の UCD 患者において、UCD の管理をせず高アンモニア血症状態が維持された場合、高アンモニア血症自体が発育不全を引き起こす可能性もある。国内外の製造販売後において妊婦に本剤又はブフェニールを投与した症例報告では、母体又は出生児に対して悪影響を引き起こすことを明確に示唆する情報は得られていないことも考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は禁忌とはせず、添付文書で非臨床試験において認められた所見について適切に情報提供した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与する旨を注意喚起すると申請者の方針は妥当と考える。

### 5.R.3 生存胚数低値及び死亡胚数高値について

申請者は、以下のように説明している。ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験では、精巣上体重量の低値、精子数の低値等の雄性生殖器及び生殖細胞への影響が認められた。グリシン、システイン及びグルタミン酸から構成されるグルタチオンは、細胞シグナル伝達の調節を通じて精子形成等に寄与するとの報告 (Cell Mol Life Sci 2020; 77: 2331-42) や、精巣におけるグルタチオンの低下は精細胞の変異の一因であるとの報告がある (J Toxicol Environ Health 1990; 29: 45-57)。以上の報告及びラット等のげっ歯類では本薬の薬理作用によりグリシンが減少すること (J Biol Chem 1957; 229: 463-76 等) も踏まえると、生殖発生毒性試験で認められた雄性生殖器及び生殖細胞への影響は、グリシンの低下に伴いグルタチオンの生成量が低下したことに起因した可能性が考えられる。一方で、ヒトにおいては、PAA はグリシンではなくグルタミンと結合して排泄されることから (J Biol Chem 1957; 229: 463-76 等)、グルタチオンの低下は生じず、同様のリスクを生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬投与に伴うグルタチオンの低下はヒトでは生じないとの申請者の説明は理解できるものの、受胎能及び着床までの初期胚発生試験ではグルタチオン濃度は測定されておらず、認められた所見がラットに特異的な機序で発生したと判断する具体的な根拠は得られていない。

したがって、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験で認められた所見を添付文書で情報提供する必要があると考える。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の開発において、使用された製剤の内訳は表 18 のとおりであった。なお、以降においては、例えば HPN-100-J001 試験を J001 試験と記載するように、試験番号「HPN-100-」を省略して記載する。

表 18 臨床試験等で使用された製剤

製剤の種類	開発の相 (試験名)	
	国内試験	海外試験
添加剤を含む本薬の水溶性製剤 (開発用製剤)	—	第 I 相 (UP1204-001 試験)
添加剤を含まない本薬の液剤 (本剤 (市販予定製剤))	第 III 相 (J001 試験)	第 I 相 (UP1204-001 試験、UP1204-002 試験、010 試験、019 試験、027 試験) 第 II 相 (UP1204-003 試験、005 試験、008 試験) 第 III 相 (006 試験、007 試験、012 試験) 第 IV 相 (009 試験、011 試験)

— : 該当なし

ヒト血漿中及び尿中の本薬、PBA、PAA 及び PAGN は、LC-MS/MS 法で測定された。血漿中の本薬、PBA、PAA 及び PAGN の定量下限は、それぞれ 1 又は 5 ng/mL、0.5 又は 1 µg/mL、0.5 又は 1 µg/mL 及び 0.5 又は 1 µg/mL、尿中の PBA、PAA 及び PAGN の定量下限はそれぞれ 1 µg/mL、1 µg/mL 及び 50 又は 100 µg/mL であった。

生物薬剤学に関する評価資料として、海外で実施されたバイオアベイラビリティ試験 (UP1204-001 試験) 及び食事の影響試験 (UP1204-002 試験) の成績が提出された。以下に試験の成績を示す。

#### 6.1.1 バイオアベイラビリティ試験 (CTD5.3.3.1.1 : UP1204-001 試験<2005 年 3 月~7 月>)

外国人健康成人男性 (目標例数 24 例) を対象に、以下の 4 つの治験薬を単回投与したときの薬物動態を検討する目的で、無作為化非盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。なお、各期の休薬期間は 7 日間とされた。

- NaPBA (投与量 : PBA 3 g/m<sup>2</sup> に相当するモル当量、投与経路 : 経口)
- 添加剤を含む本薬の水溶性製剤 (開発用製剤) (投与量 : PBA 3 g/m<sup>2</sup> に相当するモル当量、投与経路 : 経口)
- 本剤 (投与量 : PBA 3 g/m<sup>2</sup> に相当するモル当量、投与経路 : 経口)
- 10% NaPAA / 10% NaBZ (NaPAA/NaBZ) (投与量 : 2.75 g/m<sup>2</sup>、投与経路 : 静脈内)

総投与例数 24 例全例が安全性解析対象集団とされた。薬物動態解析対象集団には、NaPAA/NaBZ 投与例として 24 例、NaPBA 及び本薬の開発用製剤投与例として各 23 例、本剤投与例として 22 例が含まれた。

本剤又は NaPBA を単回経口投与したときの本薬の主要な代謝物<sup>13)</sup> (PBA、PAA 及び PAGN) の薬物動態パラメータは表 19 のとおりであり、血漿中の PBA、PAA 及び PAGN 濃度はいずれも NaPBA 投与時と比較して本剤投与時では低値を示し、尿中 PAGN 排泄量に大きな差は認められなかった。

13) 本薬の未変化体濃度も測定され、定量下限を上回ったが、試験施設においてサンプル処理に用いられたアセトニトリルに測定を妨害する物質が認められたため、検出された未変化体はコンタミネーションの可能性があり、本薬の未変化体濃度は評価されなかった。

表 19 本剤又は NaPBA を単回経口投与したときの本薬の主要な代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	項目	本剤投与時	NaPBA 投与時	最小二乗幾何平均値の比 (本剤投与時/NaPBA 投与時) [90%信頼区間]
血漿中 PBA	C <sub>max</sub> (µg/mL)	31.6 (22 例)	216.0 (23 例)	0.15 [0.12, 0.18]
	AUC <sub>0-48 h</sub> (µg·h/mL)	118.5 (22 例)	531.7 (23 例)	0.22 [0.17, 0.29]
血漿中 PAA	C <sub>max</sub> (µg/mL)	13.3 (22 例)	57.8 (23 例)	0.23 [0.19, 0.29]
	AUC <sub>0-48 h</sub> (µg·h/mL)	61.3 (22 例)	271.9 (23 例)	0.23 [0.17, 0.30]
血漿中 PAGN	C <sub>max</sub> (µg/mL)	29.1 (22 例)	62.7 (23 例)	0.46 [0.41, 0.52]
	AUC <sub>0-48 h</sub> (µg·h/mL)	289.4 (22 例)	392.0 (23 例)	0.74 [0.64, 0.85]
尿中 PAGN	排泄量 (mg)	4063.09 (21 例)	4641.38 (19 例)	0.88 [0.73, 1.06]

本剤投与時、NaPBA 投与時：最小二乗幾何平均値 (評価例数)

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-48 h</sub>：投与後 48 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

尿中排泄量：投与後 24 時間までの累積値

### 6.1.2 食事の影響 (CTD5.3.3.3.1 : UP1204-002 試験<2006年9月~2007年6月>)

外国人成人を対象に、肝機能障害の程度別の本剤の薬物動態及び安全性を検討した UP1204-002 試験において、健康成人に本剤を投与したときの本薬の薬物動態に対する食事の影響が検討された (肝機能障害の程度別の本剤の薬物動態や安全性の結果等は、「6.2.4.2 肝機能障害を有する者における薬物動態試験」の項を参照)。

用法・用量は、本剤 100 mg/kg を空腹時又は食後に単回経口投与とされ、総投与例数 8 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬の主要な代謝物 (PBA、PAA 及び PAGN) について、薬物動態パラメータ (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12 h</sub>) の幾何平均値の比 (食後投与/空腹時投与) とその 90%信頼区間は、C<sub>max</sub> でそれぞれ 1.075 [0.57, 2.04]、0.849 [0.52, 1.39] 及び 0.959 [0.80, 1.15]、AUC<sub>0-12 h</sub> でそれぞれ 0.879 [0.49, 1.56]、0.673 [0.36, 1.24] 及び 0.907 [0.75, 1.09] であった。

## 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、海外第 I 相試験 (UP1204-001 試験、UP1204-002 試験、010 試験、019 試験及び 027 試験)、海外第 II 相試験 (UP1204-003 試験、005 試験及び 008 試験)、海外第 III 相試験 (006 試験、007 試験及び 012 試験)、海外第 IV 相試験 (009 試験) 及び国内第 III 相試験 (J001 試験) の成績並びに母集団薬物動態解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。以下に主な試験の成績を示す。

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

#### 6.2.1.1 血漿タンパク結合 (CTD4.2.2.3-1 (参考資料))

ヒトにおける <sup>14</sup>C 標識された PBA、PAA 及び PAGN (検討された濃度範囲はそれぞれ 1~250 µg/mL、5~500 µg/mL 及び 1~250 µg/mL) の血漿タンパク結合率を限外ろ過法により測定した結果 (各濃度での結果の平均値の範囲) は、それぞれ 80.6~98.0%、37.1~65.6%及び 7.3~12.0%であった。

#### 6.2.1.2 *in vitro* 代謝

##### 6.2.1.2.1 本薬から PBA への代謝 (CTD4.2.2.4-2、4.2.2.4-4、4.2.2.4-6 及び 4.2.2.4-7 (いずれも参考資料))

ヒト肝及び小腸マイクロソームに本薬 (25 µmol/L) を添加し、0~30 分間インキュベーションしたとき、本薬の *in vitro* における半減期は肝マイクロソーム画分で 37 分、小腸マイクロソーム画分で 78 分であった。

ヒト血漿（男女各3例のドナー由来）に本薬（9.4 μmol/L）を添加し、ジクロロボス（強いエステラーゼ阻害剤、1 mg/mL）の存在下又は非存在下で4時間インキュベートしたときの本薬の残存率は、ジクロロボス非存在下では57%、ジクロロボス存在下では99.2%であった。

酵母から精製した遺伝子組換えヒト PTL、PLRP2 及び CEL を用いて本薬に対するリパーゼ活性が検討された結果、リパーゼ活性は PTL<sup>14)</sup>、PLRP2<sup>14)</sup>及び CEL<sup>15)</sup>でそれぞれ 592、22 及び 249 単位<sup>16)</sup>/mg であった。

#### 6.2.1.2.2 PBA の代謝 (CTD4.2.2.4-1 (参考資料))

ヒト肝細胞に PBA の<sup>14</sup>C 標識体 (100 μmol/L 及び 10 mmol/L) を添加し1時間インキュベーションした後の PBA の残存率は、100 μmol/L では 96.6~96.8%、10 mmol/L では 99%超であった。PBA 100 μmol/L での検討において生成された PBA の主要な代謝物は、PAA 及び PAGN であり、その他に2種類の代謝物が同定された。

#### 6.2.1.3 薬物動態学的相互作用

##### 6.2.1.3.1 薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD4.2.2.6-2 (参考資料))

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5) の基質<sup>17)</sup>の代謝に対する本薬 (5 mmol/L)、PBA (5 mmol/L) 及び PAA (20.7 mmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、30%以上の阻害作用が認められた CYP 分子種は、本薬では CYP2C9 (35%阻害)、PBA では CYP3A4/5 (基質：<sup>14</sup>C]-テストステロン、80%阻害)、2C9 (68%阻害) 及び 2D6 (64%阻害)、PAA では CYP3A4/5 (基質：<sup>14</sup>C]-テストステロン及びミダゾラム、それぞれ 60%及び 63%阻害)、1A2 (58%阻害)、2C8 (50%阻害)、2C9 (47%阻害)、2C19 (37%阻害) 及び 2D6 (49%阻害) であった。本薬、PBA 及び PAA の各 CYP 分子種に対する時間依存的阻害作用は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP2C9、2D6 及び 3A4/5 の基質<sup>18)</sup>の代謝に対する PBA (0~10 mmol/L) の阻害作用、及び CYP2C9 の基質 (ジクロフェナク)<sup>19)</sup>の代謝に対する PAA (0~20.7 mmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、CYP2C9 及び 2D6 に対する PBA の Ki 値 (平均値±標準誤差) は、それぞれ 1.29±0.46 及び 1.48±0.25 mmol/L、CYP2C9 に対する PAA の Ki 値 (平均値±標準誤差) は 15.1±4.6 mmol/L であった。また、PBA は CYP3A4/5 に対してアロステリック効果を示し、Ki 値は算出できなかったことから、CYP3A4/5 に対する PBA の IC<sub>50</sub> (範囲) が算出された結果、1.79~3.26 mmol/L であった。

##### 6.2.1.3.2 薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD4.2.2.6-1 (参考資料))

ヒト肝細胞を用いて、CYP1A2 及び 3A4/5 の基質<sup>20)</sup>の代謝に対する PBA (0.0287~8.6 mmol/L) 及び PAA (0.069~20.7 mmol/L) の誘導作用が検討された結果、PBA 及び PAA は、CYP1A2 に対してそれぞ

14) 3 μg コリパーゼ及び 4 mmol/L タウロデオキシコール酸ナトリウム存在下での検討結果。

15) 10 mmol/L コール酸ナトリウム存在下での検討結果。

16) 1 単位は、1 分間に遊離する脂肪酸量 (μmol) を指す。

17) 各 CYP 分子種の基質として以下が用いられた。

CYP1A2 : 7-Ethoxyresorufin、CYP2C8 : パクリタキセル、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : S-Mephenytoin、CYP2D6 : Bufuralol、CYP3A4/5 : [<sup>14</sup>C]-テストステロン及びミダゾラム

18) CYP2C9 はジクロフェナクが、CYP2D6 は Bufuralol が、CYP3A4/5 はテストステロンが基質として用いられた。

19) PAA の CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 に対する可逆的阻害作用の程度が各 CYP 分子種間で 37~63%と概ね類似していたことから、CYP 分子種の代表として CYP2C9 の基質の代謝に対する PAA の Ki 値が検討された。

20) CYP1A2 は 7-Ethoxyresorufin が、CYP3A4/5 はミダゾラムが基質として用いられた。

れ 1.1～1.2 倍及び 1.2～1.5 倍の誘導が、CYP3A4/5 に対してそれぞれ 1.2～2.3 倍及び 1.4～1.7 倍の誘導が認められた。

#### 6.2.1.3.3 薬物トランスポーターの基質性 (CTD5.3.2.3-1 (参考資料))

OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞を用いて、PAA (3～300 µmol/L) の取込みが検討された。各トランスポーターを発現させていない HEK293 細胞と比較した取込み比は、OATP1B1 で 0.742～0.931、OATP1B3 で 0.498～1.37、OCT1 で 0.832～0.952 であったことから、PAA はこれらのトランスポーターの基質ではないことが示された。

C2BBel 細胞<sup>21)</sup>を用いて、PAA (4.77、47.7 及び 477 µmol/L) の膜透過性が検討された結果、見かけの透過係数比 (B→A/A→B、平均値) は、それぞれ 0.995、0.936 及び 1.05 であった。PAA (47.7 µmol/L) の見かけの透過係数比について、P-gp の阻害剤である valspodar (1 µmol/L) 存在下では 1.33、BCRP の阻害剤である Ko143 (0.5 µmol/L) 存在下では 1.20 であったことから、PAA は P-gp 又は BCRP の基質ではないことが示された。

#### 6.2.1.3.4 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD5.3.2.3-1 (参考資料))

P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1 及び OAT3 の発現細胞を用いて、PAA<sup>22)</sup> の各トランスポーターの基質<sup>23)</sup>の輸送に対する阻害作用を検討した結果、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 では阻害作用が認められず、OAT1 及び OAT3 に対する IC<sub>50</sub> は、それぞれ 1.32 mmol/L 及び 5.33 mmol/L であった。

### 6.2.2 健康成人における検討

#### 6.2.2.1 健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD5.3.3.1 : UP1204-002 試験<2006 年 9 月～2007 年 6 月>)

外国人成人を対象に、肝機能障害の程度別の本剤の薬物動態及び安全性を検討した UP1204-002 試験において、健康成人に本剤を単回又は反復投与したときの薬物動態が検討された (肝機能障害の程度別の本剤の薬物動態や安全性の結果等は、「6.2.4.2 肝機能障害を有する者における薬物動態試験」の項を参照)。

用法・用量は、投与 1 日目に本剤 100 mg/kg を単回経口投与、投与 2 日目～7 日目は休薬、投与 8 日目～15 日目は本剤 100 mg/kg を反復経口投与 (1 日 2 回で 7 日間投与後、投与 15 日目は単回投与) とされた。総投与例数 8 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬の主要な代謝物 (PBA、PAA 及び PAGN) の薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。

21) ヒト小腸様細胞株。

22) 検討に用いられた PAA の濃度は以下のとおり。

P-gp 及び BCRP : 4.77 mmol/L、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 : 15 mmol/L、OAT1 及び OAT3 : 0～20 mmol/L

23) 各トランスポーターの基質として以下が用いられた。

P-gp : ジゴキシン、BCRP : クラドリピン、OATP1B1 及び OATP1B3 : アトルバスタチン、OCT1 及び OCT2 : 1-Methyl-4-phenylpyridinium iodide、OAT1 : p-アミノ馬尿酸、OAT3 : フロセミド

表 20 本剤を単回又は反復投与したときの本薬の主要な代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	項目	単回投与時	反復投与時
血漿中 PBA	C <sub>max</sub> (μg/mL)	21.26 (83.07) (8 例)	26.24 (47.50) (8 例)
	AUC <sub>0-12h</sub> (μg·h/mL)	84.24 (78.65) (8 例)	103.64 (42.09) (8 例)
	t <sub>max</sub> (h)	3.00 [2.00, 4.00] (8 例)	3.00 [2.00, 4.00] (8 例)
血漿中 PAA	C <sub>max</sub> (μg/mL)	11.81 (68.72) (8 例)	21.92 (62.88) (8 例)
	AUC <sub>0-12h</sub> (μg·h/mL)	50.63 (79.59) (8 例)	99.16 (88.59) (8 例)
	t <sub>max</sub> (h)	6.00 [4.00, 6.00] (8 例)	4.00 [3.00, 4.00] (8 例)
血漿中 PAGN	C <sub>max</sub> (μg/mL)	34.00 (33.47) (8 例)	44.33 (32.57) (8 例)
	AUC <sub>0-12h</sub> (μg·h/mL)	233.85 (37.50) (8 例)	332.60 (25.79) (8 例)
	t <sub>max</sub> (h)	6.00 [4.00, 6.00] (8 例)	4.00 [4.00, 6.00] (8 例)
尿中 PAGN	排泄量 (mg)	4722.4±1139.7 (8 例)	7589.1±2173.1 (8 例)
	排泄率 (%)	42.2±11.4 (8 例)	68.6±21.9 (8 例)

幾何平均値 (変動係数%) (評価例数)、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]、排泄量及び排泄率は平均値±標準偏差 (評価例数)  
 C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、AUC<sub>0-12h</sub> : 投与後 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、  
 排泄量 : 投与 48 時間後までの集計、排泄率 : 本剤投与量 (モル換算) に対する排泄量 (モル換算) の割合

## 6.2.3 患者における検討

### 6.2.3.1 海外第 II 相試験 (CTD5.3.3.2.2、5.3.3.2.3 : 005 試験<2009 年 9 月~2011 年 7 月>)、海外第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.1 : 006 試験<2009 年 10 月~2010 年 9 月>、CTD5.3.3.2.4、5.3.3.2.5 : 012 試験<2011 年 9 月~2013 年 4 月>)、国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.2.2、5.3.5.2.6 : J001 試験<2023 年 4 月~継続中 (データカットオフ日 : 2025 年 3 月 25 日) >)

小児又は成人の日本人又は外国人 UCD 患者を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で実施された、二重盲検 2 期クロスオーバー試験又は非盲検単群切替え試験に基づき、本薬の主要な代謝物の薬物動態が検討された (各試験の用法・用量の規定は表 28 を、各試験のデザインの詳細、有効性及び安全性の結果は「7.1 第 II 相試験」及び「7.2 第 III 相試験」の項を参照)。

各試験において、試験終了時<sup>24)</sup>における本剤の 1 日投与量及び本薬の主要な代謝物 (PBA、PAA 及び PAGN) の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。005 試験では、血漿中の本薬未変化体濃度が測定されたが、すべての評価症例及び時点 (本剤投与前~投与 24 時間後) で定量下限を下回った。

24) 012 試験は切替え期 (10 日間) の終了時、005 試験は切替え期 (2 週間) の終了時、006 試験はクロスオーバー期 (4 週間) の終了時、J001 試験は切替え期 (14 日間) の終了時。

表 21 UCD 患者を対象とした臨床試験における本剤の 1 日投与量及び本薬の主要な代謝物の薬物動態パラメータ

試験名		012 試験		005 試験	J001 試験		006 試験	J001 試験
人種		外国人			日本人		外国人	日本人
患者年齢		29 日齢以上 2 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 18 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 18 歳未満	18 歳以上	18 歳以上
1 日投与量 (g/日)		3.3 [3.08, 7.92] (4 例)	5.28 [0.99, 8.58] (11 例)	9.90 [7.6, 19.1] (11 例)	3.3, 5.0 (2 例)	12.41 [5.0, 18.2] (8 例)	14.36 [1.7, 34.3] (44 例)	9.93 [6.6, 14.9] (6 例)
1 日投与量 (g/m <sup>2</sup> /日)		8.25 [6.73, 14.14] (4 例)	7.86 [1.52, 11.52] (11 例)	9.62 [6.71, 14.4] (11 例)	6.8, 8.8 (2 例)	9.39 [5.6, 13.4] (8 例)	7.86 [0.7, 15.4] (44 例)	6.51 [3.9, 9.6] (6 例)
血漿中 PBA	C <sub>max</sub> (µg/mL)	45.2 (72.1) (3 例)	34.5 (56.1) (11 例)	95.6 (42.0) (11 例)	9.17, 71.4 (2 例)	57.8 (118.7) (7 例)	51.9 (67.2) (44 例)	68.4 (50.7) (6 例)
	AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)	242 (77.4) (3 例)	258 (51.9) (11 例)	631 (44.9) (11 例)	113, 647 (2 例)	419 (134.4) (7 例)	433 (76.6) (44 例)	561 (44.7) (6 例)
血漿中 PAA	C <sub>max</sub> (µg/mL)	196 (128.0) (3 例)	54.4 (104.9) (11 例)	90.5 (69.1) (11 例)	1.69, 111 (2 例)	113 (96.0) (7 例)	38.5 (102.6) (43 例)	66.2 (123.4) (6 例)
	AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)	3322 (148.0) (3 例)	488 (132.7) (11 例)	964 (63.6) (11 例)	17.5, 1540 (2 例)	1890 (135.1) (7 例)	447 (130.4) (43 例)	1090 (165.0) (6 例)
血漿中 PAGN	C <sub>max</sub> (µg/mL)	104 (54.6) (3 例)	80.3 (55.1) (11 例)	105 (33.5) (11 例)	33.9, 54.4 (2 例)	59.8 (55.6) (7 例)	78.6 (55.8) (44 例)	48.7 (22.3) (6 例)
	AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)	1775 (76.3) (3 例)	955 (59.0) (11 例)	1378 (40.2) (11 例)	460, 941 (2 例)	997 (71.9) (7 例)	1127 (61.7) (44 例)	694 (29.6) (6 例)
尿中 PAGN	排泄量 (mg)	—	—	12501.04 (56.9) (11 例)	—	12159.08 (31.9) (6 例)	13502.75 (52.5) (44 例)	10445.59 (22.9) (6 例)
	排泄率 (%)	—	—	66.4 (23.9) (11 例)	—	72.77 (29.8) (6 例)	68.7 (25.0) (44 例)	74.16 (35.8) (6 例)

1 日投与量は中央値 [範囲] (評価例数)、2 例の場合は個別値

薬物動態パラメータは平均値 (変動係数%) (評価例数)、2 例の場合は個別値、—: 未測定

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC<sub>0-24h</sub>: 投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、排泄量: 投与 24 時間後までの累積値、

排泄率: 本剤投与量 (モル換算) に対する排泄量 (モル換算) の割合

### 6.2.3.2 海外第 IV 相試験 (CTD5.3.5.2.3~5: 009 試験<2014 年 12 月~2017 年 7 月>)

小児の外国人 UCD 患者を対象に本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検単群切替え試験が実施された(用法・用量の規定を含む試験デザインの詳細、有効性及び安全性の結果は「7.3.1 海外第 IV 相試験」の項を参照)。

1 カ月齢未満の UCD 患者、1 カ月齢以上 2 カ月齢未満の UCD 患者、又は 2 カ月齢以上 2 歳未満の UCD 患者に本剤を反復経口投与したときの、切替え期 (7 日間) 終了時における本剤の 1 日投与量及び投与 1 日目の本薬の主要な代謝物 (PBA、PAA 及び PAGN) の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22 本剤の 1 日投与量及び本薬の主要な代謝物の薬物動態パラメータ (009 試験)

患者年齢		1 カ月齢未満	1 カ月齢以上 2 カ月齢未満	2 カ月齢以上 2 歳未満
1 日投与量 (g/日)		1.98 [1.4, 2.6] (10 例)	2.26 [1.1, 4.3] (6 例)	3.64 [1.7, 6.2] (10 例)
1 日投与量 (g/m <sup>2</sup> /日)		9.20 [6.4, 12.0] (10 例)	9.42 [4.4, 17.2] (6 例)	9.87 [4.7, 12.8] (10 例)
血漿中 PBA	C <sub>max</sub> (µg/mL)	34.77 (121.51) (10 例)	65.37 (90.95) (6 例)	42.44 (86.5) (10 例)
	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	365.73 (124.44) (10 例)	389.18 (74.54) (6 例)	280.936 (104.5) (10 例)
血漿中 PAA	C <sub>max</sub> (µg/mL)	154.4 (71.9) (10 例)	50.23 (58.97) (6 例)	36.52 (87) (10 例)
	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	1830.40 (68.5) (10 例)	472.48 (107.11) (6 例)	246.126 (96.9) (10 例)
血漿中 PAGN	C <sub>max</sub> (µg/mL)	117.7 (44.9) (10 例)	76.1 (36.4) (6 例)	62.45 (43.7) (10 例)
	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	1688.5 (79.0) (10 例)	876.74 (52.08) (6 例)	583.835 (48.9) (10 例)

1 日投与量は中央値 [範囲] (評価例数)、薬物動態パラメータは平均値 (変動係数%) (評価例数)

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC<sub>last</sub>: 最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

## 6.2.4 内因性要因の検討

### 6.2.4.1 性別の影響 (CTD5.3.4.1.1 : 010 試験<2010年5月~9月>)

外国人健康成人を対象に、QT/QTc 間隔に対する本薬の影響を検討した 010 試験において、血漿中の PBA、PAA 及び PAGN の曝露量に対する性別の影響が検討された (QT/QTc 間隔に対する影響を含む安全性の結果等は、「6.2.6.1 QT/QTc 評価試験」の項を参照)。

用法・用量は、本剤 4 mL/回を 1 日 3 回 (13.2 g/日) 又は 6 mL/回を 1 日 3 回 (19.8 g/日)、3 日間経口投与とされ、総投与例数 77 例が薬物動態解析対象とされた。

本剤の投与量で補正した本薬の主要な代謝物 (PBA、PAA 及び PAGN) の薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。

表 23 本薬の主要な代謝物の薬物動態パラメータ (010 試験)

測定対象	項目	本剤の投与量 (g/日) <sup>a)</sup>	女性	男性	最小二乗平均値の比 (女性/男性) [90%信頼区間]
血漿中 PBA	C <sub>max</sub> (µg/mL/mg)	13.2 又は 19.8	17.2 (55 例)	13.9 (71 例)	1.24 [1.07, 1.42]
		13.2	211 (9 例)	225 (9 例)	0.94 [0.71, 1.23]
	AUC <sub>0-23 h</sub> (µg·h/mL/mg)	19.8	252 (17 例)	186 (16 例)	1.36 [1.11, 1.66]
血漿中 PAA	C <sub>max</sub> (µg/mL/mg)	13.2	8.27 (29 例)	5.47 (37 例)	1.51 [1.24, 1.84]
		19.8	13.8 (26 例)	6.29 (34 例)	2.20 [1.79, 2.70]
	AUC <sub>0-23 h</sub> (µg·h/mL/mg)	13.2 又は 19.8	329 (39 例)	159 (37 例)	2.08 [1.69, 2.55]
血漿中 PAGN	C <sub>max</sub> (µg/mL/mg)	13.2	11.3 (29 例)	11.6 (37 例)	0.98 [0.88, 1.08]
		19.8	12.9 (26 例)	11.1 (34 例)	1.17 [1.05, 1.30]
	AUC <sub>0-23 h</sub> (µg·h/mL/mg)	13.2	236 (28 例)	225 (37 例)	1.05 [0.95, 1.16]
		19.8	293 (26 例)	243 (33 例)	1.21 [1.09, 1.33]
尿中 PAGN	排泄率	13.2 又は 19.8	7703 (55 例)	8955 (72 例)	0.86 [0.79, 0.93]

薬物動態パラメータは投与量で補正した最小二乗平均値 (評価例数)

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC<sub>0-23 h</sub>: 投与後 23 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、排泄率: 投与量に対する尿中累積排泄量の比率

a) 性別と投与量の交互作用が統計学的に有意であった薬物動態パラメータについては投与量毎に評価され、交互作用が有意でない薬物動態パラメータは各投与量を投与時の結果を合算して評価された。

### 6.2.4.2 肝機能障害を有する者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3.1 : UP1204-002 試験<2006年9月~2007年6月>、CTD5.3.5.4.1 : 008 試験 (パート A) <2009年12月~2010年2月>)

外国人成人 (目標例数: 肝硬変を伴う肝機能障害を有する成人 24 例、健康成人 8 例) を対象に、肝機能障害の程度別 (軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 又は重度 (Child-Pugh 分類 C)) の本剤の薬物動態及び安全性を検討する目的で、非盲検並行群間試験である UP1204-002 試験が実施された。また、肝硬変及び肝性脳症を伴う中等度 (Child-Pugh 分類 B) 又は重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を合併する外国人成人を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討する目的で、008 試験が実施された。008 試験は、本剤の用量毎の安全性を評価する非盲検試験であるパート A (目標例数 10 例) と、パート A で検討された投与量で本剤を投与した際の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照二重盲検試験であるパート B から構成された (パート B の結果は「7.1.3 海外第 II 相試験」の項を参照)。

用法・用量について、UP1204-002 試験においては、投与 1 日目に本剤 100 mg/kg を単回経口投与し、投与 2~7 日目は休薬、投与 8~15 日目に本剤 100 mg/kg を反復経口投与 (1 日 2 回で 7 日間投与後、投与 15 日目は単回投与) とされた。008 試験 (パート A) においては、本剤 6 mL/回を 1 日 2 回 (13.2 g/日)、7 日間反復経口投与後、本剤 9 mL/回を 1 日 2 回 (19.8 g/日)、21 日間反復経口投与とされた。

UP1204-002 試験では、総投与例数 32 例 (正常な肝機能を有する者 8 例、軽度肝機能障害を有する者 8 例、中等度肝機能障害を有する者 8 例、重度肝機能障害を有する者 8 例) が、008 試験 (パート A) では、総投与例数 15 例 (13.2 g/日投与完了例が 15 例、19.8 g/日投与完了例が 8 例) が、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

UP1204-002 試験及び 008 試験（パート A）における本剤の 1 日投与量、並びに UP1204-002 試験の投与 15 日目、008 試験の投与 7 日目及び投与 28 日目における本薬の主要な代謝物（PBA、PAA 及び PAGN）の薬物動態パラメータは、表 24 のとおりであった。

表 24 肝機能障害者を対象とした臨床試験における本剤の 1 日投与量及び本薬の主要な代謝物の薬物動態パラメータ

試験名		UP1204-002 試験				008 試験（パート A）	
対象		肝機能正常	軽度 肝機能障害	中等度 肝機能障害	重度 肝機能障害	中等度/重度肝機 能障害 <sup>a)</sup>	中等度/重度肝機 能障害 <sup>b)</sup>
1 日投与量 (g/日)		7.4 [6.1, 9.9] (8 例)	7.1 [5.5, 8.4] (8 例)	8.0 [6.7, 9.6] (8 例)	6.3 [4.6, 8.5] (8 例)	13.2 (15 例)	19.8 (15 例)
血漿中 PBA	C <sub>max</sub> (µg/mL)	29.80±14.15 (8 例)	42.81±25.53 (8 例)	41.83±26.22 (8 例)	44.33±21.50 (8 例)	119.56±40.90 (8 例)	141.15±43.32 (15 例)
	AUC <sup>c)</sup> (µg·h/mL)	113.12±47.61 (8 例)	126.57±68.64 (8 例)	175.65±128.45 (8 例)	192.08±82.90 (8 例)	516.78±254.49 (8 例)	503.04±186.81 (7 例)
	t <sub>max</sub> (h)	3.00 [2.00, 4.00] (8 例)	2.00 [1.50, 3.00] (8 例)	3.00 [1.50, 4.00] (8 例)	3.00 [1.00, 6.00] (8 例)	—	—
	t <sub>1/2</sub> (h)	2.11, 2.14 (2 例)	1.21±0.31 (6 例)	3.35 (1 例)	1.92±0.54 (3 例)	—	—
血漿中 PAA	C <sub>max</sub> (µg/mL)	25.52±16.05 (8 例)	33.15±14.66 (8 例)	30.85±19.82 (8 例)	53.08±64.49 (8 例)	143.51±125.46 (8 例)	291.90±224.06 (15 例)
	AUC <sup>c)</sup> (µg·h/mL)	127.29±112.77 (8 例)	154.39±118.60 (8 例)	212.83±211.73 (8 例)	433.60±739.55 (8 例)	977.34±896.33 (8 例)	804.18±838.56 (8 例)
	t <sub>max</sub> (h)	4.00 [3.00, 4.00] (8 例)	4.00 [2.00, 6.00] (8 例)	4.00 [3.00, 8.00] (8 例)	5.00 [0.00, 8.00] (8 例)	—	—
	t <sub>1/2</sub> (h)	1.91±0.37 (3 例)	1.80±0.94 (4 例)	1.68, 3.84 (2 例)	7.70 (1 例)	—	—
血漿中 PAGN	C <sub>max</sub> (µg/mL)	46.27±15.07 (8 例)	37.67±9.33 (8 例)	38.10±15.20 (8 例)	43.09±15.27 (8 例)	47.63±14.44 (8 例)	80.14±34.69 (15 例)
	AUC <sup>c)</sup> (µg·h/mL)	342.30±88.27 (8 例)	255.61±96.75 (8 例)	305.34±185.22 (8 例)	354.98±180.48 (8 例)	329.52±135.41 (8 例)	501.14±223.31 (8 例)
	t <sub>max</sub> (h)	4.00 [4.00, 6.00] (8 例)	4.00 [3.00, 6.00] (8 例)	3.50 [3.00, 8.00] (8 例)	5.00 [3.00, 8.00] (8 例)	—	—
	t <sub>1/2</sub> (h)	7.22±4.65 (4 例)	4.97±1.81 (5 例)	6.43, 8.56 (2 例)	4.02±3.25 (4 例)	—	—
尿中 PAGN	排泄量 (mg)	5093.8±2010.2 (8 例)	6432.3±3247.4 (8 例)	4021.9±1640.1 (8 例)	5277.1±3854.8 (8 例)	6746.72±2408.98 (14 例)	11035.26±1175.81 (7 例)
	排泄率 (%)	45.6±16.8 (8 例)	61.5±25.0 (8 例)	35.2±16.0 (8 例)	55.8±41.6 (8 例)	—	—

UP1204-002 試験の 1 日投与量は投与 8～15 日目の中央値 [範囲] (評価例数)

薬物動態パラメータ (t<sub>max</sub> 以外) は平均値±標準偏差 (評価例数)、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲] (評価例数)、—: 未算出、2 例以下の場合には個別値

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>: 消失半減期、

排泄量: 投与 12 時間後までの累積値、排泄率: 本剤投与量 (モル換算) に対する排泄量 (モル換算) の割合

a) 投与 7 日目のデータ、b) 投与 28 日目のデータ、c) UP1204-002 試験は投与後 12 時間までの AUC、008 試験は投与後 8 時間までの AUC

UP1204-002 試験において、正常な肝機能を有する者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する者の血漿中 PAA 濃度の C<sub>max</sub> の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.33 [0.70, 2.52]、1.16 [0.61, 2.20] 及び 1.52 [0.80, 2.88]、AUC<sub>last</sub> の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.22 [0.48, 3.06]、1.53 [0.61, 3.85] 及び 1.94 [0.77, 4.88] であった。

また、008 試験（パート A）において、中等度又は重度の肝機能障害を合併する治験参加者の血漿中 PAA 濃度の推移は表 25 のとおりであった。

表 25 中等度又は重度の肝機能障害を合併する治験参加者における血漿中 PAA 濃度の推移 (008 試験 (パート A))

肝機能障害の程度	投与 7 日目	投与 8 日目	投与 14 日目	投与 15 日目	投与 21 日目	投与 28 日目
中等度 (10 例)	94.43±60.41 (10 例)	108.61±69.16 (10 例)	166.46±149.92 (10 例)	176.63±188.28 (10 例)	202.03±207.76 (9 例)	158.99±136.71 (8 例)
重度 (5 例)	182.72±13.61 (5 例)	194.92±156.99 (5 例)	431.07±228.75 (3 例)	360.30±173.32 (3 例)	98.45 (1 例)	111.14 (1 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)、1 例の場合は個別値

UP1204-002 試験における安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、正常の肝機能を有する者で 62.5% (5/8 例) 及び 62.5% (5/8 例)、軽度肝機能障害を有する者で 87.5% (7/8 例) 及び 75.0% (6/8 例)、中等度肝機能障害を有する者で 87.5% (7/8 例) 及び 62.5% (6/8 例)、重度肝機能障害を有する者で 87.5% (7/8 例) 及び 62.55% (5/8 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

008 試験 (パート A) における安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、73.3% (11/15 例) 及び 46.7% (7/15 例) であった。死亡例は 2 例 (腎不全 (中等度の肝機能障害患者)、食道静脈瘤出血 (重度の肝機能障害患者)、各 1 例) に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象 (肝性脳症は除く) は 33.3% (5/15 例: 精神病性障害、コントロール不良の糖尿病、肝不全/腎不全、低血糖/起立性頻脈症候群、食道静脈瘤出血、各 1 例) に認められ、このうち肝不全は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象 (肝性脳症は除く) は 40.0% (6/15 例: 精神病性障害、血小板減少症/貧血/コントロール不良の糖尿病、糖尿病/低カリウム血症/末梢性浮腫/上腹部痛、悪心/肝不全、低血糖、食道静脈瘤出血、各 1 例) に認められ、このうち糖尿病/末梢性浮腫、肝不全は副作用と判断された。

## 6.2.5 薬物相互作用の検討

### 6.2.5.1 薬物相互作用試験 (CTD5.3.2.2.1 : 019 試験<2014 年 1 月>、CTD5.3.2.2.2 : 027 試験<2015 年 4 月~5 月>)

外国人健康成人を対象に、本剤を CYP2C9 基質薬 (セレコキシブ) 又は CYP3A 基質薬 (ミダゾラム) と併用する薬物相互作用試験が実施され、その結果は表 26 のとおりであった。

表 26 本剤の薬物動態パラメータに対する併用薬への影響

試験番号	本剤の用法・用量	併用薬及びその用法・用量	例数 (併用時/非併用時)	測定対象	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)	
					C <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>
027 試験 <sup>a)</sup>	4.4 g/回を 1 日 3 回経口	セレコキシブ 200 mg 経口	28/28	セレコキシブ	0.88 [0.82, 0.95]	0.92 [0.88, 0.96]
019 試験 <sup>b)</sup>	4.4 g/回を 1 日 3 回経口	ミダゾラム 3 mg 経口	24/24	ミダゾラム	0.74 [0.67, 0.83]	0.68 [0.65, 0.72]

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC<sub>last</sub>: 最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

a) 投与 1 日目にセレコキシブのみを投与し 3 日間休薬後、投与 4~6 日目に本剤のみを、投与 7 日目にセレコキシブ及び本剤を、投与 8~9 日目に本剤のみを投与した。

b) 投与 1 日目にミダゾラムのみを、投与 2~4 日目に本剤のみを、投与 5 日目にミダゾラム及び本剤を投与した。

## 6.2.6 薬力学試験

### 6.2.6.1 QT/QTc 評価試験 (CTD5.3.4.1.1 : 010 試験<2010 年 5 月~9 月>)

外国人健康成人を対象に、本剤の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、モキシフロキサシンを陽性対照とした無作為化 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

試験開始時には、臨床推奨用量として本剤 6 mL/回の 1 日 3 回 (19.8 g/日) 投与、臨床推奨用量を超える用量として本剤 9 mL/回の 1 日 3 回 (29.7 g/日) 投与が計画された (目標例数 60 例)。用法・用量は、

各期（3日間）において本剤のいずれかの用量若しくはプラセボを1日3回反復経口投与、又はモキシフロキサシン400mgを単回経口投与とされ、各期の休薬期間は4日以上とされた。

33例が組み入れられた時点で、クロスオーバー第1期で8例が試験中止となり（プラセボ投与例が2例、モキシフロキサシン投与例が1例、本剤19.8g/日投与例が1例、本剤29.7g/日投与例が4例）、このうち7例は有害事象（頭痛、悪心、浮動性めまい等）による試験中止であった。以上より、本剤群の用量について、臨床推奨用量は4mL/回の1日3回（13.2g/日）投与に、臨床推奨用量を超える用量は6mL/回の1日3回（19.8g/日）投与に変更された。目標例数は新たに86例組み入れることとされ、86例が追加で本試験に組み入れられ、総投与例数77例が安全性、薬物動態及び心電図解析対象集団とされ、そのうち57例が試験を完了した。

本剤を1日3回反復経口投与したときの本薬の主要な代謝物（PBA、PAA及びPAGN）の薬物動態パラメータは、表27のとおりであった。

表27 本薬の主要な代謝物の薬物動態パラメータ（010試験）

投与量 (g/日)	測定対象	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-23h</sub> (µg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
13.2	血漿中PBA	66	66.3±26.3	930±225	2.58 [1.08, 6.22]	3.88±2.77
	血漿中PAA	66	28.2±12.5	942±381	4.08 [2.08, 6.13]	—
	血漿中PAGN	66	46.8±10.5	941±210	4.08 [2.08, 6.13]	—
19.8	血漿中PBA	69	99.9±35.3	1399±458	6.08 [1.12, 8.00]	3.85±2.65
	血漿中PAA	69	65.3±46.3	2064±1322	6.08 [0.58, 8.08]	—
	血漿中PAGN	69	74.9±19.5	1642±429	6.08 [2.58, 8.12]	—

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値〔範囲〕、—：未算出

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-23h</sub>：投与後23時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>：消失半減期

心電図について、本剤投与時のQTcI<sup>25)</sup>のベースラインからの変化量の推定値におけるプラセボ投与時との差(ΔΔQTcI：調整済み平均値<sup>26)</sup>〔90%信頼区間〕の最大値は、本剤13.2g/日投与時では-2.8〔-5.1, -0.4〕msec（投与1.5時間後）、19.8g/日投与時では-3.4〔-5.9, -0.9〕msec（投与12時間後）であった。なお、モキシフロキサシン投与時のΔΔQTcIの最大値は9.5〔6.4, 12.5〕msec（投与2時間後）であり、90%信頼区間の下限値は5msecを上回り、十分な分析感度を有すると判断された。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ投与時で50.0%（36/72例）及び19.4%（14/72例）、本剤13.2g/日投与時で66.2%（45/68例）及び33.8%（23/68例）、本剤19.8g/日投与時で71.2%（47/66例）及び54.5%（36/66例）、モキシフロキサシン投与時で39.1%（27/69例）及び14.5%（10/69例）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤13.2g/日投与時の1例（気胸）に認められたが、副作用とは判断されなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ投与時で2例（中耳炎、頭痛/レッチング、各1例）、本剤13.2g/日投与時で3例（抑うつ気分、頭痛/腹部不快感/悪心、頭痛/悪心、各1例）、本剤19.8g/日投与時で6例（血小板数減少、腹痛/嘔吐、頭痛/悪心/紅潮、頭痛、無力症/悪心、気胸、各1例）に認められ、重篤な有害事象である気胸以外はいずれも副作用と判断された。バイタルサイン及び12誘導心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

### 6.2.7 母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5.1、5.3.3.5.2）

成人又は小児のUCD患者を対象とした本剤の海外臨床試験（UP1204-003試験、005試験、006試験及び012試験）の79例（男性26例、女性53例）から得られた3214点の本薬又はNaPBA投与後のPBA、

25) ベースラインのQT間隔で調整し、治験参加者毎に心拍数で補正したQT間隔

26) 薬剤、性別、時点、薬剤と時点の交互作用、ベースライン値、性別とQTcIのベースライン値との交互作用を固定効果、治験参加者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いた推定値。

PAA 及び PAGN の血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析<sup>27)</sup>が実施された（使用したソフトウェア：NONMEM (ver.7.2)）。

血漿中 PBA の薬物動態は、全身循環到達前の PBA への代謝を考慮した 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデル、血漿中 PAA の薬物動態は、全身循環到達前の PAA への代謝を考慮した 1 次吸収過程及び血漿中 PBA から PAA への代謝に伴う 1 次生成過程を伴う 1-コンパートメントモデル、血漿中 PAGN の薬物動態は、全身循環到達前の PAGN への代謝を考慮した 1 次吸収過程及び血漿中 PAA から PAGN への代謝に伴う飽和性の生成過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。PBA 及び PAGN の見かけのクリアランス (CL/F)、PAA の代謝の最大反応速度 ( $V_{max}$ ) 並びに PBA、PAA 及び PAGN の見かけの分布容積 (V/F) に対する共変量として体表面積及び体重が、PBA、PAA 及び PAGN の全身循環到達前の代謝割合に関するパラメータに対する共変量として体表面積、体重及び年齢がステップワイズ法により検討された<sup>28)</sup>。その結果、PBA 及び PAGN の見かけのクリアランス (CL/F)、PAA の代謝の最大反応速度 ( $V_{max}$ )、PBA、PAA 及び PAGN の見かけの分布容積 (V/F) 並びに PBA、PAA 及び PAGN の全身循環到達前の代謝割合に関するパラメータに対して体表面積が共変量として最終モデルに組み込まれた。

構築した最終モデルを用いて本剤の申請用量又は NaPBA の承認用量の上限 (PBA として 13.0 g/m<sup>2</sup>/日) で本剤又は NaPBA を食後に 1 日 3 回反復投与したときの、年齢区分別の PBA 換算での 1 日投与量及び定常状態時の PAA の曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$ ) を予測<sup>29)</sup>した結果は、図 2 のとおりであった。

27) 母集団薬物動態解析対象の患者の各背景項目 (中央値 [範囲]、以下同様) は、以下のとおりであった。

UP1204-003 試験 (9 例) : 年齢 30 [21, 73] 歳、体重 67.1 [47, 129] kg、体表面積 1.72 [1.43, 2.46] m<sup>2</sup>

005 試験 (11 例) : 年齢 10 [6, 17] 歳、体重 41.9 [18.9, 91] kg、体表面積 1.25 [0.76, 2.02] m<sup>2</sup>

006 試験 (44 例) : 年齢 27 [18, 75] 歳、体重 66.0 [41.5, 138] kg、体表面積 1.73 [1.29, 2.55] m<sup>2</sup>

012 試験 (15 例) : 年齢 3 [0.17, 5] 歳、体重 14.9 [6.4, 23.1] kg、体表面積 0.63 [0.33, 0.85] m<sup>2</sup>

28) 疾患特異的な共変量 (血漿中グルタミン濃度、タンパク質摂取量、UCD の診断時年齢) と血漿中の本薬の代謝物 (PBA、PAA 及び PAGN) の曝露量との関係性を視覚的に確認した結果、共変量の組込みは母集団薬物動態モデルを改善しないと判断し、当該共変量をモデルに組みこんだ検討は実施されなかった。また、UCD 患者における代表的な病型である OTC 欠損症は、X 連鎖性の遺伝性疾患であり、女性患者の割合が高く、性別と病型に交絡が生じること等から、母集団薬物動態解析における性別の影響は検討されなかった。

29) 各年齢区分 (0~1 歳、2~3 歳、4~5 歳、6~7 歳、8~9 歳、10~11 歳、12~14 歳、15~18 歳及び成人) の集団における一般的な体重及び身長の要約統計量 (平均値、標準偏差) の情報 (<http://www.halls.md/chart/child-growth/pediatric.htm> (最終確認日 : 2025 年 10 月 8 日)) から各年齢区分での体表面積の分布を算出し、当該分布の情報から各年齢区分に対して 1500 例分の情報を抽出して作成したシミュレーションデータを用いて PAA の薬物動態が予測された。

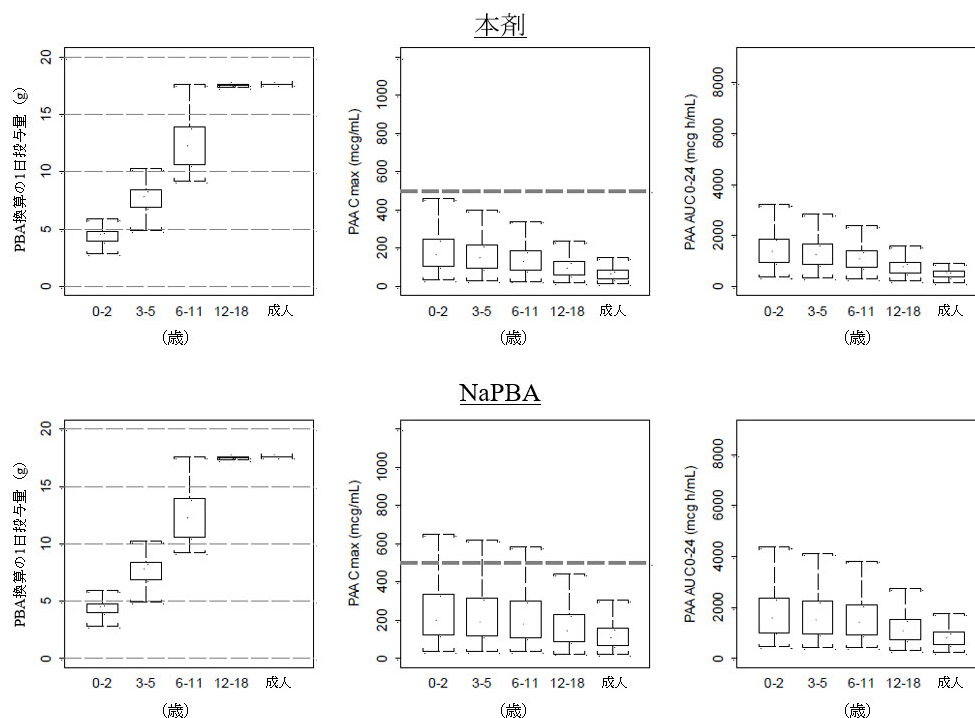


図2 本剤の申請用量又はNaPBAの承認用量の上限（PBAとして13.0 g/m<sup>2</sup>/日）で投与したときの年齢区分別のPBA換算での1日投与量及びPAAの曝露量（C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>）の予測分布  
 C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-24h</sub>：投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積  
 箱：25～75パーセンタイル値、ひげ線部：5～95パーセンタイル値、黒点：予測値の中央値、PAA C<sub>max</sub>の点線：500 µg/mL

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 国内外の薬物動態の比較について

申請者は、以下のように説明している。本薬は、主に腓リパーゼ及び肝リパーゼにより加水分解されるが、腓リパーゼ活性の人種差を定量的に検討した情報は確認されていない。一方で、肝リパーゼ活性は白人男性では日系人男性及び黒人男性に比べ高く、女性では人種間（白人、日系人及び黒人）で差がないことが報告されている（*J Lipid Res* 2004; 45: 466-73）。また、本薬の主要代謝物であるPBAは、主に中鎖アシル CoA 脱水素酵素によるβ酸化によりPAAへ代謝され、PAAはグルタミン N-アシルトランスフェラーゼによりPAGNへ代謝された後、PAGNは尿中排泄されて消失するが、これらの代謝酵素及び消失経路において、民族差を示唆する報告はない。

海外第III相試験（005試験、006試験及び012試験）及び国内第III相試験（J001試験）において、日本人又は外国人のUCD患者に本剤を反復経口投与したときのPBA、PAA及びPAGNの血漿中曝露量は表21のとおりであり、2歳未満の患者や日本人患者の例数は少なく、いずれのパラメータもばらつきが大きかったものの、概ね同程度であった。また、PAGNの尿中排泄量も日本人患者と外国人患者とで同程度であった。

以上より、本剤投与時の薬物動態について、国内外で大きな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。日本人患者と外国人患者のいずれにおいても、PBA、PAA及びPAGNの血漿中曝露量並びにPAGNの尿中排泄量は個体間での差が大きく、また、日本人の症例数は限られていることから厳密に評価することは困難であるものの、日本人患者と外国人患者とで本剤投与時の薬物

動態に明確に異なる傾向は認められない。日本人患者と外国人患者との有効性及び安全性の差異については、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項で引き続き議論する。

## 6.R.2 本剤の薬物動態に影響を及ぼす内因性要因について

### 6.R.2.1 性差について

申請者は、以下のように説明している。本剤の薬物動態に及ぼす性差の影響を検討した 010 試験において、本剤 13.2 g/日又は 19.8 g/日を反復経口投与したとき、男性と比較して女性では本薬の主要な代謝物 (PBA、PAA 及び PAGN) の薬物動態パラメータ ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-23 h}$ ) は高値を示す傾向であった (「6.2.4.1 性別の影響」の項を参照)。この理由に関して、UCD 患者を対象とした臨床試験成績を含む母集団薬物動態解析 (「6.2.7 母集団薬物動態解析」の項を参照) では、これらの代謝物の薬物動態に影響を及ぼす共変量として体表面積が選択されている一方で、010 試験では男女ともに固定用量の本剤が投与されていたことから、性別による体表面積の差異が影響していた可能性がある。臨床試験成績からは、本剤の有効性及び安全性に関して、性別による明らかな差は認められていないこと (「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項を参照) を考慮すると、性差は臨床的に大きな影響を及ぼす因子ではないと考える。

機構は、以下のように考える。010 試験で認められた本薬の主要な代謝物の薬物動態パラメータの性差は、性別による体表面積の違いに起因した可能性はあると考えられ、その可能性を前提とすると、本剤は患者の体表面積により用量調節が行われることから (「7.R.6 用法・用量について」の項を参照)、本剤の臨床用量での使用時に、本薬の薬物動態に性差が認められる可能性は低いと推測される。ただし、薬物動態パラメータに性差が認められた要因は必ずしも明確ではないことから、性別が有効性及び安全性に及ぼす影響については、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項で議論する。

### 6.R.2.2 肝機能障害について

申請者は、以下のように説明している。肝機能障害の程度が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した UP1204-002 試験において、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する者の血漿中 PAA 濃度は、肝機能障害の程度に応じて高値を示す傾向が認められた。また、肝硬変及び肝性脳症を伴う中等度又は重度の肝機能障害を合併した成人を対象とした 008 試験 (パート A) においても、UP1204-002 試験と同様に、血漿中 PAA 濃度は肝機能障害の程度に応じて高値を示す傾向が認められた (「6.2.4.2 肝機能障害を有する者における薬物動態試験」の項を参照)。

本剤の活性代謝物である PAA は、主に肝臓でグルタミンと結合して PAGN に代謝されるため、肝機能低下時には PAA から PAGN への代謝が低下し、PAA の曝露量が増加する可能性が考えられる。さらに、PAA の  $C_{max}$  が 500  $\mu\text{g/mL}$  を超える場合に神経学的事象 (浮動性めまい、悪心、嘔吐等) が発現する可能性が高まるとの報告 (Cancer 1995; 75: 2932-8、Cancer Res 1994; 54: 1690-4) を考慮すると、肝機能障害を合併する患者に本剤を投与する場合は、臨床推奨用量の範囲の下限から投与を開始することが適切と考える。

機構は、申請者の説明は、臨床薬理学的な観点からは妥当と判断するが、肝機能障害を合併する UCD 患者における有効性及び安全性、並びに用法・用量については、008 試験のパート B の結果等も踏まえて「7.R.7.1 肝機能障害を合併する患者」の項で引き続き議論する。

### 6.R.3 QTc 間隔延長のリスクについて

申請者は、以下のように説明している。本薬及び本薬の代謝物を用いた安全性薬理試験において、QTc 間隔の延長リスクが示唆されている（「3.R.1 安全性薬理試験について」の項を参照）。一方、QT/QTc 評価試験では、本剤投与時に 500 msec を超える QTc 間隔又は 60 msec を超える QTc 間隔延長は認められず、本剤投与時の  $\Delta\Delta\text{QTcI}$  の最大値は 10 msec を下回ったことから（「6.2.6.1 QT/QTc 評価試験」の項を参照）、本剤をヒトに投与した際に心再分極を増加させないことが示された。

機構は、申請者の説明を了解した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び主な参考資料として、表 28 に示す海外第 II 相試験、海外第 III 相試験、国内第 III 相試験及び海外第 IV 相試験の成績が提出された。

表 28 有効性及び安全性に関する評価資料及び主な参考資料の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	UP1204-003	II	成人の UCD 患者	14 例	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤 200 mg/kg/日を 1 日 3 回に分けて経口投与し、さらに本剤投与前の NaPBA の投与量の投与時と同じモル当量の PBA が投与されるよう、NaPBA を追加投与。</li> <li>その後、本剤の投与量のみで、本剤投与前の NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となるまで、1 週間毎に、本剤を 50 mg/kg/日ずつ漸増かつ NaPBA を 50 mg/kg/日ずつ漸減。</li> </ul>	有効性 安全性
評価	海外	005	II	小児（6 歳以上 17 歳以下）の UCD 患者	<切替え期> 11 例 <継続投与期> 17 例（切替え期からの移行例：11 例、新規投与例：6 例）	<切替え期> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤投与前の NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となる投与量で、本剤を 1 日 3 回に分けて経口又は胃瘻チューブを介して投与。</li> </ul> <継続投与期> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の用法は切替え期と同じ。</li> <li>切替え期からの移行例の本剤の開始用量は、切替え期と同じ投与量。</li> <li>新規投与例の本剤の開始用量は、試験開始前の NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となる投与量。</li> <li>本剤開始後は本剤の用量調節は可能とされたが、17.4 mL/日を超えないとされた。</li> </ul>	有効性 安全性 薬物動態
評価	海外	008 (パート B)	II	肝硬変を合併する成人	178 例	プラセボ又は本剤 6 mL/回を食事とともに 1 日 2 回経口、経鼻胃又は胃瘻チューブを介して投与。	有効性 安全性
評価	海外	012	III	小児（29 日齢以上 6 歳未満）の UCD 患者	<切替え期> 15 例 <継続投与期> 23 例（切替え期からの移行例：15 例、新規投与例：8 例）	<切替え期> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤投与前の NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となる投与量で、本剤を 1 日 3 回又は 4 回に分けて経口投与。</li> </ul> <継続投与期> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の用法は切替え期と同じ。</li> <li>切替え期からの移行例の本剤の開始用量は、切替え期と同じ投与量。</li> <li>新規投与例の本剤の開始用量は、試験開始前の NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となる投与量。</li> <li>本剤開始後は本剤の用量調節は可能とされたが、17.4 mL/日を超えないとされた。</li> </ul>	有効性 安全性 薬物動態
評価	海外	006	III	成人の UCD 患者	46 例	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤/プラセボ又は NaPBA/プラセボをクロスオーバー法でそれぞれ 2 週間ずつ 1 日 3 回経口、経鼻胃又は胃瘻チューブを介して投与。</li> <li>NaPBA の投与量は試験開始前の NaPBA の投与量と同量（ただし 600 mg/kg 又は 13 g/m<sup>2</sup>/日を超えない）、本剤の投与量は試験開始前の NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となる投与量（ただし 17.4 mL/日を超えない）とされた。</li> </ul>	有効性 安全性 薬物動態

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	007	III	成人及び小児（6歳以上）のUCD患者	60例（006試験からの移行例：40例、新規投与例：20例）	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を1日3回に分けて経口又は胃瘻チューブを介して投与。</li> <li>006試験からの移行例の本剤の開始用量は、006試験と同じ投与量とされ、新規投与例の本剤の開始用量は、以下のいずれかとされた。</li> <li>NaPBA 既治療例は試験開始前の NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となる投与量。</li> <li>NaPBA 未治療例は医師の判断により決定されたが、NaPBA の承認用量下限に相当する 0.4 mL/kg/日又は 8.6 mL/m<sup>2</sup>/日が推奨された。</li> <li>本剤開始後は本剤の用量調節は可能とされたが、17.4 mL/日を超えないとされた。</li> </ul>	有効性 安全性
評価	国内	J001	III	成人及び小児（0歳以上18歳未満）のUCD患者	<切替え期> 17例 <継続投与期> 15例（切替え期からの移行例：14例、新規投与例：1例）	<切替え期> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤投与前の NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となる投与量で本剤を1日3～6回に分けて投与。</li> </ul> <継続投与期> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の用法は切替え期と同じ。</li> <li>切替え期からの移行例の本剤の開始用量は、切替え期と同じ投与量。</li> <li>新規投与例の本剤の開始用量は、4.5 mL/m<sup>2</sup>/日。</li> <li>本剤開始後は本剤の用量調節は可能とされたが、17.4 mL/日を超えないとされた。</li> </ul>	有効性 安全性 薬物動態
評価	海外	009	IV	小児（2歳未満）のUCD患者	26例	<切替え期> <ul style="list-style-type: none"> <li>以下のいずれかの開始用量で本剤を1日3～6回に分けて経口、経鼻胃又は胃瘻チューブを介して投与。その後は臨床症状又は血漿中アンモニア濃度に基づき本剤の用量調節は可能とされたが、17.5 mL/日を超えないとされた。</li> <li>未治療例の場合は 8.5 mL/m<sup>2</sup>/日</li> <li>高アンモニア血症クリーゼを合併し NaPAA/NaBZ を投与されている場合は 11.2 mL/m<sup>2</sup>/日</li> <li>NaPBA から切り替える場合は、NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となる投与量</li> <li>NaBZ から切り替える場合は、NaBZ の投与量（モル当量）の半量に相当する投与量</li> </ul> <継続投与期> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床症状や血漿中アンモニア濃度に基づき本剤の用法・用量の調節は可能とされた。</li> </ul>	有効性 安全性 薬物動態
参考	海外	011	IV	005試験、007試験又は012試験を完了したUCD患者	88例	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を1日3回に分けて経口投与。</li> <li>投与期間中は本剤の用量調節は可能とされ、推奨される最高用量は体重 20 kg 未満の患者では 0.53 mL/kg/日、20 kg 以上の患者では 11.48 mL/m<sup>2</sup>/日とされたが、いずれの場合でも 17.4 mL/日を超えないとされた。</li> </ul>	安全性

## 7.1 第II相試験

### 7.1.1 海外第II相試験（CTD5.3.3.2.1：UP1204-003試験<2007年10月～2008年9月>）

成人の外国人UCD患者（目標症例数：10例）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検単群切替え試験が実施された。

主な選択基準は、少なくともスクリーニング期開始の2週間前からNaPBAが投与されている成人のUCD患者とされた。試験期間中は、低タンパク食の摂取及びアミノ酸の補給を遵守することとされた。

本試験は、スクリーニング期（10～28日間）、NaPBAから本剤への切替え期（3日間）、本剤の用量漸増期（最大9週間）、本剤からNaPBAへの切替え期（3日間）、後観察期（7日間）で構成された。

治験薬の用法は、本剤又はNaPBAを食事とともに1日3回経口投与とされた。各試験期間での治験薬の用量は、以下のように規定された。

- スクリーニング期：組入れ前に投与していたNaPBAを同一の用量で継続して投与。
- NaPBAから本剤への切替え期：1日目はスクリーニング期と同量のNaPBAを投与し、2日目及び3日目は、本剤200 mg/kg/日を投与した上で、1日目に投与したNaPBAの投与量とPBAが同じモル当量となるよう、NaPBAを追加投与。

- 本剤の用量漸増期：本剤のみでスクリーニング期の NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となるまで、1 週間毎に、本剤を 50 mg/kg/日ずつ増量かつ NaPBA を 50 mg/kg/日ずつ減量し、最後の 1 週間は本剤のみを投与。
- 本剤から NaPBA への切替え期：1 日目は用量漸増期の最後の 1 週間と同量の本剤を投与し、2 日目及び 3 日目は、スクリーニング期と同量の NaPBA のみを投与。
- 後観察期：スクリーニング期と同量の NaPBA を投与。

本試験には 15 例（重複含む）が組み入れられ<sup>30)</sup>、治験薬が投与された 14 例（重複含む）が安全性解析対象集団とされ、NaPBA 及び本剤の投与を完了した 10 例が ITT 集団及び有効性解析対象集団とされた。試験中止例は 5 例（同意撤回 2 例、有害事象、来院の都合、治験責任医師の判断、各 1 例）であった。

有効性の主な評価項目である、NaPBA から本剤への切替え期及び本剤から NaPBA への切替え期における血漿中アンモニア濃度の時間標準化 AUC<sup>31)</sup>は表 29 のとおりであった。

表 29 血漿中アンモニア濃度の時間標準化 AUC (ITT 集団)

NaPBA から本剤への切替え期			本剤から NaPBA への切替え期		
1 日目	2 日目	3 日目	1 日目	2 日目	3 日目
38.40±19.57 (10)	27.40±22.81 (10)	22.26±16.63 (9)	26.49±10.73 (10)	18.34±10.95 (6)	28.36±16.39 (6)

単位：μmol/L、平均値±標準偏差（評価例数）

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は 64.3% (9/14 例) 及び 50.0% (7/14 例) であった。試験期間中に 2 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 30 のとおりであった。

表 30 2 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	NaPBA 投与時 <sup>a)</sup> (14 例)		本剤投与時 <sup>b)</sup> (10 例)		本剤投与後の NaPBA 投与時 <sup>c)</sup> (10 例)		全体集団 <sup>d)</sup> (14 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	50.0 (7)	35.7 (5)	50.0 (5)	50.0 (5)	60.0 (6)	30.0 (3)	64.3 (9)	50.0 (7)
悪心	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20.0 (2)	10.0 (1)	28.6 (4)	7.1 (1)
消化不良	7.1 (1)	7.1 (1)	0 (0)	0 (0)	20.0 (2)	20.0 (2)	21.4 (3)	21.4 (3)
食欲亢進	7.1 (1)	7.1 (1)	30.0 (3)	30.0 (3)	0 (0)	0 (0)	21.4 (3)	21.4 (3)
腹痛	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	7.1 (1)	7.1 (1)	0 (0)	0 (0)	10.0 (1)	10.0 (1)	14.3 (2)	14.3 (2)
高アンモニア血症	7.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
咽喉頭疼痛	0 (0)	0 (0)	20.0 (2)	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	7.1 (1)
皮膚異常臭	7.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (1)	10.0 (1)	14.3 (2)	7.1 (1)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 9.1

a) スクリーニング期及び NaPBA から本剤への切替え期の投与 1 日目の合算

b) 本剤の用量漸増期の最後の 1 週間及び本剤から NaPBA への切替え期の投与 1 日目の合算

c) 本剤から NaPBA への切替え期の投与 2 日目及び投与 3 日目並びに後観察期の合算

d) a)~c) 以外の期間（本剤及び NaPBA の両治験薬が共に投与されていた期間）で有害事象を発現した 1 例の情報を含む、本試験すべての期間

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 14.3% (2/14 例：高アンモニア血症 2 例) に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。このうち 1 例は NaPBA の投与中に発現し、治験薬の投与中止に至った。その他に投与中止に至った有害事象は認められなかった。

30) 15 例のうち 2 例は試験中止後に再度登録された症例であり、個別症例としては 13 例が組み入れられた。当該 2 例のうち、1 例は来院の都合により治験薬投与前に試験中止とされ、その後、再度組み入れられたものの、NaPBA 投与後、本剤の投与開始前に医師の判断により中止された。別の 1 例は NaPBA の投与中に重篤な有害事象（高アンモニア血症）を発現し試験中止とされ、その後、再度組み入れられ、NaPBA 及び本剤の投与を完了した。

31) 血中アンモニア濃度の AUC を実際に測定した時間で除した値。

### 7.1.2 海外第 II 相試験 (CTD5.3.3.2.2、5.3.3.2.3 : 005 試験<2009 年 9 月~2011 年 7 月>)

小児の外国人 UCD 患者 (目標症例数: 切替え期 10 例 (6~11 歳が 4 例以上、12~17 歳が 4 例以上)、継続投与期 20 例) を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検単群切替え試験が実施された (薬物動態の結果は「6.2.3.1 海外第 II 相試験、海外第 III 相試験、国内第 III 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、少なくとも切替え期開始の 1 週間前から、安定した投与量の NaPBA で治療を受けている、6~17 歳の UCD 患者とされた。スクリーニング時に血中アンモニア濃度が 100  $\mu\text{mol/L}$  以上又は高アンモニア血症の症状若しくは徴候が認められる患者、組入れ前 12 カ月間に高アンモニア血症 (血中アンモニア濃度が 100  $\mu\text{mol/L}$  以上かつ臨床症状を伴う) の既往が 4 回以上ある患者は除外された。試験期間中は、低タンパク食の摂取及びアミノ酸の補給を遵守することとされた。

本試験は、スクリーニング期 (最大 30 日間)、切替え期 (2~3 週間) 及び継続投与期 (最大 12 カ月間) で構成された。

治験薬の用法は、本剤又は NaPBA を食事とともに 1 日 3 回経口又は胃瘻チューブを介して投与とされた。各試験期間での治験薬の用量は、以下のように規定された。

- スクリーニング期: NaPBA を安定した投与量で投与。
- 切替え期: 1 週目はスクリーニング期と同量の NaPBA のみを投与、2 週目は 1 週目の NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となる投与量で本剤のみを投与。
- 継続投与期: 切替え期から移行した患者では、切替え期の 2 週目と同量とされた。また、継続投与期は切替え期に参加していない患者も参加可能とされ、当該患者における本剤の開始用量は、組入れ前の NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となる投与量とされた。継続投与期では、医師の判断で本剤の用量調節が可能とされたが、本剤の 1 日量は 17.4 mL<sup>32)</sup>を超えないとされた。

切替え期には 11 例が組み入れられ、全例に治験薬が投与され、全例が切替え期における安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。ITT 集団が主な有効性解析対象集団とされた。試験中止に至った患者は認められなかった。切替え期に組み入れられた 11 例全例が継続投与期に移行し、その他に新たに 6 例が継続投与期に組み入れられた。17 例全例に治験薬が投与され、全例が継続投与期における安全性解析対象集団とされた。継続投与期における試験中止例は 1 例 (同意撤回) であった。

有効性の主な評価項目である、ITT 集団での治験薬投与 7 日目 (NaPBA 投与 7 日目) 及び 14 日目 (本剤投与 7 日目) における血中アンモニア濃度の  $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$  (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、それぞれ  $814.6 \pm 322.36 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$  及び  $603.8 \pm 187.92 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$  であった。

切替え期の安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、NaPBA 投与時で 18.2% (2/11 例) 及び 9.1% (1/11 例)、並びに本剤投与時で 36.4% (4/11 例) 及び 9.1% (1/11 例) であり、有害事象及び副作用の発現状況は、表 31 のとおりであった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

32) NaPBA 20 g に相当する投与量。

表 31 有害事象及び副作用の発現状況 (切替え期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与時 (11 例)		NaPBA 投与時 (11 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	36.4 (4)	9.1 (1)	18.2 (2)	9.1 (1)
上腹部痛	18.2 (2)	9.1 (1)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	9.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
耳感染	9.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	9.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
接触性皮膚炎	9.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
リンパ節症	0 (0)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)
医薬品副作用	0 (0)	0 (0)	9.1 (1)	9.1 (1)
心雑音	0 (0)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 12.1

継続投与期の安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、94.1% (16/17 例) 及び 47.1% (8/17 例) であった。2 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 32 のとおりであった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 17.6% (3/17 例：高アンモニア血症、胃腸炎、高アンモニア血症/攻撃性、各 1 例) に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 32 2 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (継続投与期、安全性解析対象集団)

事象名	全体集団 (17 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	94.1 (16)	47.1 (8)
嘔吐	23.5 (4)	0 (0)
上気道感染	23.5 (4)	17.6 (3)
上腹部痛	17.6 (3)	0 (0)
高アンモニア血症	17.6 (3)	0 (0)
発熱	11.8 (2)	0 (0)
鼻咽頭炎	11.8 (2)	0 (0)
副鼻腔炎	11.8 (2)	0 (0)
ALT 増加	11.8 (2)	5.9 (1)
アニオンギャップ増加	11.8 (2)	11.8 (2)
AST 増加	11.8 (2)	5.9 (1)
食欲減退	11.8 (2)	5.9 (1)
頭痛	11.8 (2)	0 (0)
咳嗽	11.8 (2)	0 (0)
皮膚異常臭	11.8 (2)	11.8 (2)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 12.1

### 7.1.3 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.4.1 : 008 試験 (パート B) <2010 年 6 月~2012 年 3 月>)

肝硬変及び肝性脳症を伴う肝機能障害を合併する外国人成人 (目標症例数：最大 200 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として 008 試験のパート B が実施された (パート A の結果は「6.2.4.2 肝機能障害を有する者における薬物動態試験」の項を参照)。

主な選択基準は、無作為化 6 カ月前に 2 回以上の肝性脳症エピソードを有する、又は無作為化 3 カ月前に少なくとも 1 回の肝性脳症エピソードを有する、肝硬変を合併する成人とされた。

本試験のパート B は、スクリーニング期 (最大 28 日間) 及び評価期 (16 週間) から構成された。

治験薬の用法・用量は、プラセボ又は本剤 6 mL/回を朝食及び夕食とともに 1 日 2 回経口、経鼻胃又は胃瘻チューブを介して投与とされた。

無作為化された 178 例 (本剤群 90 例、プラセボ群 88 例) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が主な有効性解析対象集団とされた。

試験中止例は 56 例（本剤群 35 例、プラセボ群 21 例）であり、その内訳は中止基準への該当<sup>33)</sup>が 35 例、同意撤回が 11 例、有害事象が 7 例、服薬不遵守、医師の判断、その他が各 1 例であった。

主要評価項目である、評価期のいずれかの時点で肝性脳症エピソードが認められた治験参加者の割合は、本剤群で 21.1% (19/90 例)、プラセボ群で 36.4% (32/88 例) であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤群で 78.9% (71/90 例) 及び 38.9% (35/90 例)、プラセボ群で 76.1% (67/88 例) 及び 35.2% (31/88 例) であった。

いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (90 例)		プラセボ群 (88 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	78.9 (71)	38.9 (35)	76.1 (67)	35.2 (31)
末梢性浮腫	14.4 (13)	1.1 (1)	8.0 (7)	1.1 (1)
悪心	12.2 (11)	8.9 (8)	14.8 (13)	6.8 (6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11.1 (10)	6.7 (6)	5.7 (5)	3.4 (3)
下痢	8.9 (8)	6.7 (6)	10.2 (9)	4.5 (4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8.9 (8)	5.6 (5)	4.5 (4)	3.4 (3)
頭痛	8.9 (8)	5.6 (5)	3.4 (3)	4.5 (4)
疲労	6.7 (6)	4.4 (4)	8.0 (7)	5.7 (5)
腹痛	5.6 (5)	1.1 (1)	5.7 (5)	2.3 (2)
腹水	5.6 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発熱	5.6 (5)	1.1 (1)	3.4 (3)	1.1 (1)
白血球数低下	5.6 (5)	4.4 (4)	2.3 (2)	2.3 (2)
背部痛	5.6 (5)	1.1 (1)	3.4 (3)	0 (0)
呼吸困難	5.6 (5)	0 (0)	3.4 (3)	1.1 (1)
便秘	4.4 (4)	1.1 (1)	5.7 (5)	1.1 (1)
嘔吐	2.2 (2)	1.1 (1)	9.1 (8)	2.3 (2)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 12.1

死亡例は本剤群の 2 例（消化管出血（中等度の肝機能障害患者）、急性腎不全（重度の肝機能障害患者）、各 1 例）、プラセボ群の 1 例（肝不全（重度の肝機能障害患者））に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況は表 34 のとおりであった。

33) MELD スコアが 5 超に上昇、ヘモグロビンが 8 g/dL 未満に低下又は輸血の実施、肝移植の実施、肝酵素の上昇、ビリルビン値が正常上限値の 5 倍超に上昇等。

表 34 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象	群	発現状況	内訳
重篤な有害事象	本剤群	23.3 (21/90)	消化管出血 3 例、呼吸困難、腹水、各 2 例、急性腎不全/嘔吐、失神、急性腎不全、尿路感染/細菌性腹膜炎/尿路性敗血症、腹水/消化管出血、低ナトリウム血症、貧血、蜂巣炎/肝障害、トランスアミナーゼ上昇、低血糖、腹痛、急性腎不全/上腕骨折/骨盤骨折、急性精神病 <sup>a)</sup> 、低血糖/尿路感染、各 1 例
	プラセボ群	18.2 (16/88)	呼吸不全、腎不全/肝腎症候群、水気胸、気道感染、急性腎不全/徐脈 <sup>a)</sup> 、高血糖 <sup>a)</sup> 、敗血症/ヘモグロビン減少 <sup>a)</sup> 、肝硬変 <sup>a)</sup> 、肝不全/胆石症、細菌性腹膜炎/肝不全、食道静脈瘤出血、てんかん、肝の悪性新生物、尿路感染、高血糖、貧血、各 1 例
投与中止に至った有害事象	本剤群	21.1 (19/90)	国際標準比増加、消化管出血、各 2 例、肝の悪性新生物、急性腎不全、細菌性腹膜炎/尿路性敗血症/低ナトリウム血症 <sup>a)</sup> 、貧血、高カリウム血症/肝機能検査異常、血中ビリルビン増加 <sup>a)</sup> 、頭痛 <sup>a)</sup> 、消化不良 <sup>a)</sup> 悪心 <sup>a)</sup> 消化管運動障害 <sup>a)</sup> 、上腹部痛 <sup>a)</sup> 腹水/末梢性浮腫/無力症/反射減弱/発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 <sup>a)</sup> /アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 <sup>a)</sup> /反射異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 <sup>a)</sup> 、平衡障害 <sup>a)</sup> 、錯乱状態 <sup>a)</sup> /浮動性めまい <sup>a)</sup> /疲労 <sup>a)</sup> 、低血糖、各 1 例
	プラセボ群	11.4 (10/88)	貧血 3 例、心電図 QT 延長 <sup>a)</sup> 、疲労 <sup>a)</sup> 、血小板減少症 <sup>a)</sup> 、高血糖 <sup>a)</sup> 、ヘモグロビン減少 <sup>a)</sup> 、肝硬変 <sup>a)</sup> 、食道静脈瘤出血、各 1 例

発現状況は発現割合 (%) (発現例数/評価例数) を示す。MedDRA/J ver. 12.1

a) 副作用と判断された事象。

## 7.2 第 III 相試験

### 7.2.1 海外第 III 相試験 (CTD5.3.3.2.4、5.3.3.2.5 : 012 試験<2011 年 9 月~2013 年 4 月>)

小児の外国人 UCD 患者 (目標症例数 : 切替え期 12 例 (2 歳未満が 4 例以上)、継続投与期 20 例) を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検単群切替え試験が実施された (薬物動態の結果は「6.2.3.1 海外第 II 相試験、海外第 III 相試験、国内第 III 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、少なくとも切替え期開始の 5 日前から、安定した投与量の NaPBA で治療を受けている、29 日齢~6 歳未満の UCD 患者とされた。NAGS 欠損症の患者、スクリーニング時に血中アンモニア濃度が 100  $\mu\text{mol/L}$  超であり高アンモニア血症の症状又は徴候が認められる患者は除外された。試験期間中は、患者毎に規定されたタンパク質の摂取量を遵守することとされた。

本試験は、スクリーニング期 (最大 30 日間)、切替え期 (10 日間) 及び継続投与期 (最大 12 カ月間) で構成された。

治験薬の用法は、切替え期及び継続投与期ともに、本剤又は NaPBA を授乳、粉ミルク又は食事の直前に 1 日 3 回又は 4 回経口投与するとされ、患者の哺乳間隔がより頻回である場合等は組入れ前の NaPBA の投与間隔と同様とすることも可能とされた。各試験期間での治験薬の用量は、以下のように規定された。

- スクリーニング期 : NaPBA を安定した投与量で投与。
- 切替え期 : 1 日目はスクリーニング期の NaPBA と同量の NaPBA を投与し、2 日目及び 3 日目は、1 日目の NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量で以下の①又は②のいずれかの投与がなされた : ① 2 日目及び 3 日目ともに本剤のみ投与、② 2 日目は NaPBA と本剤を半量ずつ投与し、3 日目は本剤のみを投与。いずれの場合も、10 日目までは 3 日目と同量の本剤が投与された。
- 継続投与期 : 切替え期から移行した患者の本剤の開始用量は、切替え期の 10 日目と同量とされた。継続投与期には切替え期に参加していない患者も参加可能とされ、同患者における本剤の開始用量は、組入れ前の NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となる投与量とされた。継続投与期では、医師の判断で本剤の用量調節が可能とされたが、本剤の 1 日量は 17.4 mL を超えないとされた。

切替え期では 15 例 (29 日齢~2 歳未満 : 4 例、2~6 歳未満 : 11 例) が組み入れられ、全例に治験薬が投与され、全例が切替え期における安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。ITT 集団が主な有効性解析対象集団とされた。試験中止に至った患者は認められなかった。切替え期に組み入れられた 15 例

全例が継続投与期に移行し、新たに 8 例が継続投与期に組み入れられた。23 例 (29 日齢～2 歳未満 : 7 例、2～6 歳未満 : 16 例) 全例に治験薬が投与され、継続投与期における安全性解析対象集団とされた。継続投与期における試験中止例は 2 例 (有害事象、肝移植の実施、各 1 例) であった。

有効性について、ITT 集団における切替え期 1 日目 (NaPBA 投与時) 及び切替え期 2 日目又は 3 日目 (本剤投与時) の血中アンモニア濃度の  $AUC_{0-24h}$  (平均値±標準偏差) は、それぞれ  $914.43 \pm 630.21 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$  及び  $647.63 \pm 379.94 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$  であった。

切替え期の安全性について、NaPBA 投与時の有害事象は認められなかった。本剤投与時の有害事象の発現割合は 40.0% (6/15 例) であり<sup>34)</sup>、2 例以上に認められた有害事象は嘔吐 13.3% (2/15 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

継続投与期の安全性について、有害事象の発現割合は 100% (23/23 例) であり、3 例以上に認められた有害事象の発現状況は表 35 のとおりであった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 47.8% (11/23 例 : 高アンモニア血症 6 例、痙攣、胃腸炎/過小食、嘔吐/皮膚化学熱傷/高アンモニア血症/痙攣、嘔吐、過小食、各 1 例) に、投与中止に至った有害事象は 4.3% (1/23 例 : 高アンモニア血症) に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。

表 35 3 例以上に認められた有害事象の発現状況 (継続投与期、安全性解析対象集団)

事象名	全体集団 (23 例)
すべての事象	100 (23)
上気道感染	60.9 (14)
嘔吐	52.2 (12)
発熱	39.1 (9)
高アンモニア血症	30.4 (7)
下痢	26.1 (6)
咳嗽	26.1 (6)
胃腸炎	17.4 (4)
鼻漏	17.4 (4)
中耳炎	13.0 (3)
食欲減退	13.0 (3)
鼻閉	13.0 (3)
丘疹	13.0 (3)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 12.1

## 7.2.2 海外第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.1 : 006 試験<2009 年 10 月～2010 年 9 月>)

成人の外国人 UCD 患者 (目標症例数 : 44 例<sup>35)</sup>) を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された (薬物動態の結果は「6.2.3.1 海外第 II 相試験、海外第 III 相試験、国内第 III 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、少なくともクロスオーバー期開始の 1 週間前から安定した投与量の NaPBA で治療を受けている、成人の UCD 患者 (CPS-1 欠損症、OTC 欠損症又は ASS 欠損症のいずれか) とされた。スクリーニング時に血中アンモニア濃度が  $100 \mu\text{mol/L}$  以上又は高アンモニア血症の症状若しくは徴候が認められる患者は除外された。試験期間中は、患者毎に規定された内容の食事の摂取を遵守することとされた。

34) 012 試験では、非重篤な有害事象について治験薬との因果関係を評価しておらず、副作用の発現割合は算出不能。

35) 主要評価項目である血中アンモニア濃度の  $AUC_{0-24h}$  について、NaPBA に対する本剤の比を 1、標準偏差 (自然対数変換値) を 0.225 と仮定し、症例数 44 例としたとき、比の 95%信頼区間の上限値が非劣性マージンの上限値 1.25 を下回る確率が 90%と算出された。

本試験はスクリーニング期 (30 日間) 及びクロスオーバー期 (4 週間) から構成され、クロスオーバー期では本剤/プラセボ又は NaPBA/プラセボに 1:1 の比で無作為に割り付けられ、クロスオーバー法によりそれぞれの治験薬が 2 週間ずつ投与された。

治験薬の用法は、本剤/プラセボ又は NaPBA/プラセボを、食事とともに 1 日 3 回経口、経鼻胃又は胃瘻チューブを介して投与とされた。各試験期間での治験薬の用量は、以下のように規定された。

- スクリーニング期：NaPBA を患者毎に決定された投与量で投与。
- クロスオーバー期：NaPBA の投与量はスクリーニング期の NaPBA の投与量と同量、本剤の投与量はスクリーニング時の NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となる用量とされた。ただし、NaPBA の 1 日投与量は 600 mg/kg (体重 20 kg 未満の場合) 又は 13 g/m<sup>2</sup>/日 (体重 20 kg 以上の場合) を、本剤の 1 日投与量は 17.4 mL/日を超えないこととされた。

無作為に割り付けられた 46 例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例を除いた 45 例に治験薬が投与され、ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。試験中止例は、本剤投与時の 1 例 (有害事象) であった。

有効性について、主要評価項目である NaPBA 及び本剤の投与最終日の血中アンモニア濃度 (AUC<sub>0-24 h</sub>) は表 36 のとおりであり、NaPBA に対する本剤の比の 95%信頼区間の上限値が、事前に規定した非劣性マージンである 1.25<sup>36)</sup>を下回った。

表 36 主要評価項目の結果 (ITT 集団)

投与最終日の血中アンモニア濃度 (AUC <sub>0-24 h</sub> )	本剤投与時 (45 例)	NaPBA 投与時 (45 例)
平均値±標準偏差 (μmol·h/L) (例数)	865.9±660.5 (44)	976.6±865.4 (44)
最小二乗幾何平均値 (μmol·h/L) <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	689.95 [563.94, 844.11]	759.18 [620.53, 928.81]
最小二乗幾何平均値の比 (本剤/NaPBA) <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	0.909 [0.799, 1.034]	

本剤及び NaPBA のいずれの投与時の血中アンモニア濃度の AUC<sub>0-24 h</sub> が算出できない治験参加者は解析から除外された。いずれか一方の投与時の AUC<sub>0-24 h</sub> が算出できない場合、算出できなかった治験薬の用量の±20%以内の用量が投与された他の治験参加者 (該当する治験参加者がいない場合は最も近い 2 つの用量が投与された治験参加者) から AUC<sub>0-24 h</sub> の算出に必要な時点のデータをランダムに抽出し代入された。

a) 血中アンモニア濃度の AUC<sub>0-24 h</sub> の自然対数変換値に対して、治療、治療順序、治療時期を固定効果、治療順序でネストされた個人を変量効果とした回帰モデルにより算出された値を指数変換することにより算出。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤投与時では 61.4% (27/44 例) 及び 45.5% (20/44 例)、NaPBA 投与時では 51.1% (23/45 例) 及び 33.3% (15/45 例) であった。いずれかの治験薬の投与時に 2 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は表 37 のとおりであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤投与時 2.3% (1/44 例：急性胃腸炎)、NaPBA 投与時 2.2% (1/45 例：高アンモニア血症) に、投与中止に至った有害事象は NaPBA 投与時 2.2% (1/45 例：アンモニア増加/頭痛) に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。

36) 非劣性マージンは、生物学的同等性試験において同等と判断される範囲が 80%~125%であること (Pharm Res 2008; 25: 237-41) に基づき設定された。

表 37 いずれかの治験薬の投与時に 2 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与時 (44 例)		NaPBA 投与時 (45 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	61.4 (27)	45.5 (20)	51.1 (23)	33.3 (15)
下痢	15.9 (7)	15.9 (7)	6.7 (3)	4.4 (2)
頭痛	13.6 (6)	13.6 (6)	8.9 (4)	4.4 (2)
鼓腸	13.6 (6)	13.6 (6)	2.2 (1)	2.2 (1)
腹痛	6.8 (3)	6.8 (3)	4.4 (2)	2.2 (1)
嘔吐	6.8 (3)	0 (0)	4.4 (2)	0 (0)
食欲減退	6.8 (3)	2.3 (1)	4.4 (2)	4.4 (2)
疲労	6.8 (3)	6.8 (3)	2.2 (1)	2.2 (1)
消化不良	4.5 (2)	4.5 (2)	6.7 (3)	4.4 (2)
アンモニア増加	4.5 (2)	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
接触性皮膚炎	4.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	2.3 (1)	2.3 (1)	6.7 (3)	6.7 (3)
食物嫌悪	2.3 (1)	0 (0)	4.4 (2)	4.4 (2)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	8.9 (4)	0 (0)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	6.7 (3)	4.4 (2)
口腔内不快感	0 (0)	0 (0)	4.4 (2)	4.4 (2)
食欲亢進	0 (0)	0 (0)	4.4 (2)	4.4 (2)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 12.1

### 7.2.3 海外第 III 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : 007 試験<2009 年 11 月~2011 年 9 月>)

小児及び成人の外国人 UCD 患者 (目標症例数 : 最大 65 例) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、006 試験を完了した成人の UCD 患者、又は 6 歳以上の UCD 患者 (CPS-1 欠損症、OTC 欠損症又は ASS 欠損症以外の病型も含む) とされた。スクリーニング時に血中アンモニア濃度が 100  $\mu\text{mol/L}$  以上又は高アンモニア血症の症状若しくは徴候が認められる患者は除外された。試験期間中は、低タンパク食の摂取及びアミノ酸の補給を遵守することとされた。

本試験は治療期 (12 カ月間) から構成された。

本剤の用法は、食事とともに 1 日 3 回経口又は胃瘻チューブを介して投与とされた。本剤の用量について、006 試験から移行した患者の本剤の開始用量は、006 試験時の投与量と同量とされた。新たに 007 試験に組み入れられた患者の本剤の開始用量は、以下のとおりとされた。なお、試験期間中は医師の判断で本剤の用量調節が可能とされたが、本剤の 1 日量は 17.4 mL を超えないこととされた。

- NaPBA の既治療例 : 試験開始前に投与されていた NaPBA と PBA が同じモル当量となる投与量。
- NaPBA の未治療例 : 患者の状態に応じて治験責任医師が決定するとされたが、NaPBA の用量下限である 450 mg/kg/日 (体重 20 kg 未満) 又は 9.9 g/m<sup>2</sup>/日 (体重 20 kg 以上) と PBA が同じモル当量となる本剤の投与量である、0.4 mL/kg/日又は 8.6 mL/m<sup>2</sup>/日<sup>37)</sup>が推奨された。

006 試験を完了した 40 例が本試験に移行し、また、新たに 20 例が本試験に組み入れられた。計 60 例全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は 7 例 (同意撤回 5 例、有害事象、肝移植の実施、各 1 例) であった。

有効性の主な評価項目である、治療期での血中アンモニア濃度の推移は図 3 のとおりであった。

37) 0.45 g/kg/日及び 9.9 g/m<sup>2</sup>/日に NaPBA から本剤への換算係数である 0.864 を乗じ (0.389 mL/kg/日及び 8.55 mL/m<sup>2</sup>/日)、四捨五入してそれぞれ 0.4 mL/kg/日及び 8.6 mL/m<sup>2</sup>/日とされた。

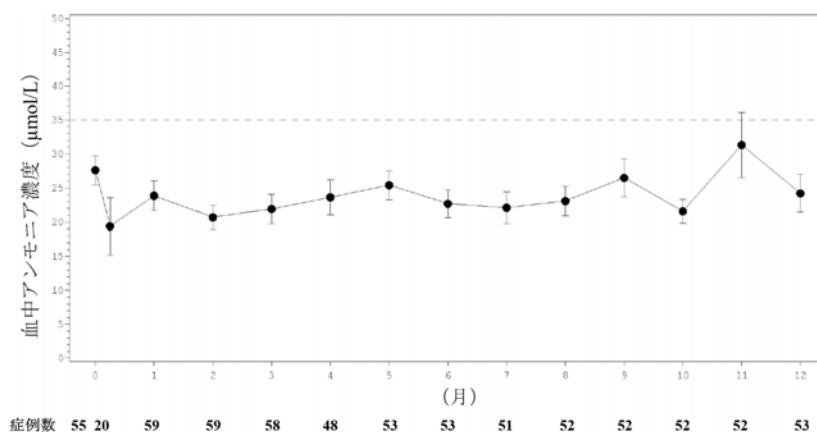


図3 血中アンモニア濃度の推移 (平均値±標準誤差、安全性解析対象集団)

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、98.3% (59/60例) 及び55.0% (33/60例) であった。10%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は表38のとおりであった。

表38 10%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	全体集団 (60例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	98.3 (59)	55.0 (33)
嘔吐	31.7 (19)	11.7 (7)
上気道感染	31.7 (19)	0 (0)
悪心	21.7 (13)	8.3 (5)
下痢	18.3 (11)	5.0 (3)
鼻咽頭炎	18.3 (11)	0 (0)
頭痛	16.7 (10)	5.0 (3)
高アンモニア血症	15.0 (9)	0 (0)
浮動性めまい	15.0 (9)	5.0 (3)
食欲減退	13.3 (8)	10.0 (6)
咳嗽	13.3 (8)	0 (0)
疲労	11.7 (7)	5.0 (3)
口腔咽頭痛	11.7 (7)	0 (0)
腹痛	10.0 (6)	3.3 (2)
ウイルス性胃腸炎	10.0 (6)	0 (0)
発疹	10.0 (6)	0 (0)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 12.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は21.7% (13/60例：高アンモニア血症6例、腹痛/末梢性ニューロパチー/浮動性めまい、大葉性肺炎、高アンモニア血症/胃腸炎、精神病性障害/高アンモニア血症、高アンモニア血症/骨盤痛、高アンモニア血症/肺浸潤、自然流産、各1例) に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。投与中止に至った有害事象は6.7% (4/60例：味覚異常/発疹/皮膚異常臭/顔面浮腫/尿路感染/発声障害、錯感覚/腹部膨満/鼓腸/末梢性浮腫、嗜眠/会話障害/振戦/悪心/レッチング/嘔吐/食欲減退/背部痛、精神病性障害、各1例) に認められ、このうち3例 (味覚異常/皮膚異常臭/発声障害、錯感覚/腹部膨満/鼓腸/末梢性浮腫、嗜眠/会話障害/振戦/悪心/レッチング/嘔吐/食欲減退/背部痛) は副作用と判断された。

### 7.2.4 国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.2.2、5.3.5.2.6 : J001 試験<2023 年 4 月～継続中 (データカットオフ日 : 2025 年 3 月 25 日) >)

小児及び成人の日本人 UCD 患者 (目標症例数 : 切替え期 10 例及び継続投与期 5 例<sup>38)</sup>) を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検単群切替え試験が実施された (薬物動態の結果は「6.2.3.1 海外第 II 相試験、海外第 III 相試験、国内第 III 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、少なくとも切替え期開始の 1 週間前から、NaPBA が用法・用量の変更なく投与されている、小児 (0 歳以上 18 歳未満) 又は成人の UCD 患者とされた。スクリーニング時の血中アンモニア濃度が 100  $\mu\text{mol/L}$  以上の患者、及び試験開始前の 2 週間以内に高アンモニア血症の症状又は徴候が認められる患者は除外された。試験期間中は、患者毎に規定されたタンパク質の摂取量を遵守することとされた。

本試験は、切替え期 (14 日間) 及び継続投与期 (最大 12 カ月間) で構成された。

治験薬の用法は、切替え期及び継続投与期ともに、本剤又は NaPBA を食事とともに又は食直後に 1 日 3~6 回<sup>39)</sup>経口投与とされた。各試験期間での治験薬の用量は、以下のように規定された。

- 切替え期 : 最初の 7 日間は試験開始前と同じ用量で NaPBA が投与され、次の 7 日間は、NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となる用量で本剤が投与された<sup>40)</sup>。
- 継続投与期 : 切替え期から移行した患者の本剤の開始用量は、切替え期の用量と同量とされた。継続投与期には切替え期に参加していない NaPBA 未治療例の患者も新たに参加可能とされ、同患者における本剤の開始用量は、4.5 mL/m<sup>2</sup>/日とされた。継続投与期では、医師の判断で本剤の用量調節が可能とされたが、本剤の 1 日量は 17.4 mL を超えないこととされた。

切替え期では 17 例 (18 歳未満 : 10 例、18 歳以上 : 7 例) が組み入れられ、全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。NaPBA 投与中に試験を中止し本剤が投与されなかった 1 例を除いた 16 例が ITT 集団とされた。切替え期の試験中止例は 2 例 (治験責任医師の判断、有害事象、各 1 例) であった。切替え期に組み入れられた患者のうち、14 例が継続投与期に移行し、その他に新たに 1 例が継続投与期に組み入れられた。15 例 (18 歳未満 : 7 例、18 歳以上 : 6 例) 全例に治験薬が投与され、継続投与期における ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。継続投与期の試験中止例は 1 例 (追跡不能) であった。

有効性について、主要評価項目である切替え期における NaPBA 及び本剤の投与最終日の血中アンモニア濃度 ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ) は、表 39 のとおりであった。

表 39 主要評価項目の結果 (切替え期、ITT 集団)

投与最終日の血中アンモニア濃度 ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ )	本剤投与時 (16 例)	NaPBA 投与時 (16 例)
平均値±標準偏差 ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ) (例数)	627.4±197.9 (15)	757.4±306.8 (16)
最小二乗幾何平均値 ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ) <sup>a)</sup>	599.78	706.59
[95%信頼区間]	[488.97, 735.70]	[578.01, 863.77]
最小二乗幾何平均値の比 (本剤/NaPBA) <sup>a)</sup>	0.849 [0.723, 0.997]	
[95%信頼区間]		

投与最終日の投与前又は投与 24 時間後のいずれかが欠測の場合は他方で補完し、いずれも欠測の場合には解析から除外された。

a) 血中アンモニア濃度 ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ) の自然対数変換値に対して、治療を固定効果、個人を変量効果とした回帰モデルにより算出された値を指数変換することにより算出。

38) 統計学的仮説検定は規定されず、実施可能性に基づき設定された。

39) 成人患者の用法は原則として 1 日 3 回投与とされた。小児患者の用法は 1 日 3~4 回投与が推奨され、食事習慣等により 1 日 3~6 回の範囲で調整可能とされた。

40) NaPBA の投与量と同モル当量とする投与量を正確に量り取ることは困難であることから、本剤の 1 回投与量は、2 歳未満の患者では 0.1 mL 単位に、2 歳以上の患者では 0.5 mL 単位に切り上げることとされた。

切替え期の安全性について、有害事象の発現割合は、本剤投与時では 37.5% (6/16 例)、NaPBA 投与時では 23.5% (4/17 例) であり、いずれの投与時も副作用は認められなかった。いずれかの治験薬の投与時に 2 例以上に認められた有害事象は、本剤投与時の上咽頭炎 18.8% (3/16 例) 及び NaPBA 投与時の高アンモニア血症 17.6% (3/15 例) であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、本剤投与時に 12.5% (2/16 例：異常感、高アンモニア血症、各 1 例) に認められたが、いずれも副作用とは判断されず、NaPBA 投与時には重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤投与時に 6.3% (1/16 例：高アンモニア血症)、NaPBA 投与時に 5.9% (1/17 例：高アンモニア血症) に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。

継続投与期の安全性について、有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ 93.3% (14/15 例) 及び 13.3% (2/15 例) であった。2 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 40 のとおりであった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 13.3% (2/15 例：ノロウイルス性胃腸炎、高アンモニア血症、各 1 例) に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 40 2 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (継続投与期、安全性解析対象集団)

事象名	全体集団 (15 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	93.3 (14)	13.3 (2)
上咽頭炎	26.7 (4)	0 (0)
上気道感染	26.7 (4)	0 (0)
インフルエンザ	20.0 (3)	0 (0)
COVID-19	20.0 (3)	0 (0)
便秘	13.3 (2)	0 (0)
嘔吐	13.3 (2)	0 (0)
結膜炎	13.3 (2)	0 (0)
高アンモニア血症	13.3 (2)	0 (0)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 27.0

## 7.3 第 IV 相試験

### 7.3.1 海外第 IV 相試験 (CTD5.3.5.2.3~5 : 009 試験<2014 年 12 月~2017 年 7 月>)

小児の外国人 UCD 患者 (目標症例数 : 26 例 (2 カ月齢未満が 16 例、2 カ月齢以上 2 歳未満が 10 例)) を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検単群切替え試験が実施された (薬物動態の結果は「6.2.3.2 海外第 IV 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、2 歳未満の UCD 患者 (NAGS 欠損症は除く) とされた。試験期間中は、患者毎に規定されたタンパク質の摂取量を遵守することとされた。本試験は、切替え期 (7 日間) 及び継続投与期 (6 カ月~最大 2 年) で構成された。

治験薬の用法は、切替え期及び継続投与期ともに、授乳、粉ミルク又は食事の直前に 1 日 3~6 回、経口、経鼻胃又は胃瘻チューブを介して投与とされた。各試験期間での治験薬の投与規定は、以下のように規定された。

- 切替え期：前治療や患者の状態に基づき、以下のいずれかにより投与。
  - 未治療例の場合は、本剤を 8.5 mL/m<sup>2</sup>/日で投与。
  - 高アンモニア血症クリーゼを合併し、NaPAA/NaBZ から切り替える場合は、以下の方法で本剤に切り替える。
    - ◇ 高アンモニア血症の状態が安定するまでは本剤の投与は開始せず、NaPAA/NaBZ により状態が安定した後、本剤 5.6 mL/m<sup>2</sup>/日を投与し NaPAA/NaBZ (スクリーニング期での投与量

と同量)も4~8時間かけて静脈内投与、次に本剤 11.2 mL/m<sup>2</sup>/日を投与し NaPAA/NaBZ (スクリーニング期での投与量の半量)も4~8時間かけて静脈内投与、さらにその後4~8時間かけて NaPAA/NaBZ の投与を中止し、本剤のみに切替え。

- ▶ NaPBA から切り替える場合は、NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となるように本剤を投与。
- ▶ NaBZ から切り替える場合は、NaBZ の投与量 (モル当量) の半量に相当する本剤を投与。

- 継続投与期：臨床症状や血漿中アンモニア濃度に基づき調節した用法・用量<sup>41)</sup>にて本剤を投与。

切替え期には、27例(2カ月齢未満17例及び2カ月齢以上2歳未満10例)が組み入れられた。2カ月齢未満であった17例のうち、同意撤回の1例を除いた16例に治験薬が投与され、2カ月齢未満の安全性解析対象集団とされた。2カ月齢以上2歳未満の10例全例に治験薬が投与され、2カ月齢以上2歳未満の安全性解析対象集団とされた。26例全例が切替え期を完了し、継続投与期に移行した。継続投与期の試験中止例は11例(2カ月齢未満7例及び2カ月齢以上2歳未満4例)であり、中止理由は、肝移植の実施6例、同意撤回、有害事象、各2例及び追跡不能1例であった。

有効性について、切替え期において高アンモニア血症の徴候又は症状がなく、かつ血中アンモニア濃度が100 µmol/L未満の状態では本剤に切り替えられた患者の割合は100% (26/26例)であった。

2カ月齢未満の患者に対する安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、100% (16/16例)及び62.5% (10/16例)であった。3例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は表41のとおりであった。

表41 3例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (2カ月齢未満、安全性解析対象集団)

事象名	2カ月齢未満 (16例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	100 (16)	62.5 (10)
おむつ皮膚炎	37.5 (6)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	37.5 (6)	6.3 (1)
高アンモニア血症	37.5 (6)	0 (0)
嘔吐	37.5 (6)	0 (0)
下痢	31.3 (5)	12.5 (2)
発疹	31.3 (5)	18.8 (3)
上気道感染	31.3 (5)	0 (0)
咳嗽	25.0 (4)	0 (0)
鼻咽頭炎	25.0 (4)	0 (0)
貧血	18.8 (3)	6.3 (1)
脱水	18.8 (3)	0 (0)
耳感染	18.8 (3)	0 (0)
放屁	18.8 (3)	6.3 (1)
生菌	18.8 (3)	0 (0)
尿路感染	18.8 (3)	0 (0)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 18.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は68.8% (11/16例：脱水/上気道感染、細菌性髄膜炎/菌血症/高アンモニア血症/気管炎、栄養補給障害/好中球減少症/高アンモニア血症、高アンモニア血症/医療機器関連感染/医療機器使用部位感染、高アンモニア血症/無気肺、感染性クループ、高アンモニア血症、尿路感染/嘔吐、ウイルス感染、RSウイルス感染/嘔吐、蜂巣炎/嗜眠、各1例)に認められたが、いずれ

41) 以下の用量調節アルゴリズムに沿って用量を調節することが推奨された：①血漿中アンモニア濃度が正常値上限の50%未満の場合は本剤の用量は変更しない、②血漿中アンモニア濃度が正常値上限の50%~100%値の場合は本剤の10%増量を考慮する、③血漿中アンモニア濃度が正常値上限を超えた場合は本剤を増量又はその他の治療法を考慮する、④高アンモニア血症が認められた場合は本剤は継続してもよいが適切な処置を行う、⑤PAAによる毒性に関連する症状又は徴候が認められた場合は本剤を継続又は10%減量する。

も副作用とは判断されなかった。投与中止に至った有害事象は 6.3% (1/16 例: 肝酵素上昇) に認められ、副作用と判断された。

2 カ月齢以上 2 歳未満の患者に対する安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は 100% (10/10 例) 及び 40.0% (4/10 例) であった。2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は表 42 のとおりであった。

表 42 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (2 カ月齢以上 2 歳未満、安全性解析対象集団)

事象名	2 カ月齢～2 歳未満 (10 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	100 (10)	40.0 (4)
嘔吐	40.0 (4)	0 (0)
上気道感染	40.0 (4)	0 (0)
発熱	30.0 (3)	0 (0)
ウイルス感染	30.0 (3)	0 (0)
高アンモニア血症	30.0 (3)	0 (0)
便秘	20.0 (2)	10.0 (1)
感染性クループ	20.0 (2)	0 (0)
胃腸炎	20.0 (2)	0 (0)
鼻咽頭炎	20.0 (2)	0 (0)
中耳炎	20.0 (2)	0 (0)
尿路感染	20.0 (2)	0 (0)
過小食	20.0 (2)	0 (0)
代謝性アシドーシス	20.0 (2)	0 (0)
咳嗽	20.0 (2)	0 (0)
発疹	20.0 (2)	10.0 (1)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 18.0

死亡例は 1 例 (腸管気腫症/腹膜炎) に認められたが、副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象は 70.0% (7/10 例: 高アンモニア血症/腸管気腫/腹膜炎 (死亡例)、高アンモニア血症、尿路感染、中耳炎/上気道感染/高アンモニア血症、ウイルス感染/感染性クループ/インフルエンザ、高アンモニア血症/チアノーゼ/無呼吸発作/胃腸炎、アンモニア増加/ウイルス感染/ライノウイルス感染/ウイルス性上気道感染/喘息/喘息発作重積/発熱、各 1 例) に認められ、いずれも副作用とは判断されなかった。投与中止に至った有害事象は、死亡に至った事象 (腸管気腫症/腹膜炎) 以外には認められなかった。

### 7.3.2 海外第 IV 相試験 (CTD5.3.5.4.3 : 011 試験<2010 年 10 月～2015 年 10 月<sup>42)</sup>> (参考資料))

005 試験、007 試験又は 012 試験を完了した小児及び成人の外国人 UCD 患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性を評価する目的で、非盲検非対照試験が実施された。

本剤の用法は、食事とともに 1 日 3 回経口投与とされた。本剤の用量は、先行する試験終了時の本剤の投与量を初回投与量とし、試験期間中は医師の判断で用量調節が可能とされた。推奨される最高用量は体重が 20 kg 未満の患者では 0.53 mL/kg/日 (NaPBA 600 mg/kg/日に相当)、体重が 20 kg 以上の患者では 11.48 mL/m<sup>2</sup>/日 (NaPBA 13.0 g/m<sup>2</sup>/日に相当) とされ、いずれの場合でも 1 日投与量は 17.4 mL を超えないこととされた。試験期間中は、低タンパク食の摂取やアミノ酸の補給等の食事内容を遵守することとされた。

本試験には 88 例 (小児 45 例及び成人 43 例) が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は 6 例 (追跡不能 3 例、同意撤回、国外転出、肝移植の実施、各 1 例) であった。

011 試験における本剤の投与期間 (中央値 [範囲]) は 1.85 [0.0, 4.6] 年、先行する試験を含めた本剤の投与期間 (中央値 [範囲]) は 2.84 [1.0, 5.7] 年であった。有効性は評価されなかった。安全性につ

42) 治験参加者は本剤が米国で市販されるまで又は Health Canada Special Access Program により本剤が使用可能となるまで本試験に参加可能とされた。

いて、有害事象及び副作用は 84.1% (74/88 例) 及び 25.0% (22/88 例) に認められた。5%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は表 43 のとおりであった。

表 43 5%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	全体集団 (88 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	84.1 (74)	25.0 (22)
高アンモニア血症	23.9 (21)	0 (0)
上気道感染	17.0 (15)	0 (0)
嘔吐	12.5 (11)	0 (0)
下痢	11.4 (10)	0 (0)
アンモニア増加	11.4 (10)	0 (0)
頭痛	10.2 (9)	2.3 (2)
悪心	6.8 (6)	0 (0)
気管支炎	6.8 (6)	0 (0)
脱水	6.8 (6)	0 (0)
咳嗽	6.8 (6)	0 (0)
痙攣	5.7 (5)	0 (0)
発熱	5.7 (5)	0 (0)
副鼻腔炎	5.7 (5)	0 (0)
浮動性めまい	5.7 (5)	1.1 (1)
口腔咽頭痛	5.7 (5)	0 (0)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 12.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況は表 44 のとおりであった。

表 44 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象	発現状況	事象名
重篤な有害事象	34.1 (30/88)	高アンモニア血症 14 例、腹痛 2 例、高アンモニア血症/低炭酸症 <sup>a)</sup> 痙攣、低ナトリウム血症 <sup>a)</sup> 脊椎圧迫骨折、背部痛/乳様突起炎、咽頭炎/直腸周囲膿瘍、高アンモニア血症/脱水、胃腸炎、高アンモニア血症/肺炎/アンモニア増加/処置による疼痛/気胸/下腹部痛/身体疾患に影響を与える精神的要因、高アンモニア血症/限局性感染/嘔吐、インフルエンザ、高アンモニア血症/慢性気管支炎/大腿骨骨折、胆道ジスキネジア/腹痛、高アンモニア血症/低カリウム血症、脱水/高アンモニア血症、気管支痙攣、各 1 例
投与中止に至った有害事象	3.4 (3/88)	低炭酸症 <sup>a)</sup> 、肺炎、汎血球減少症 <sup>a)</sup> /高アンモニア血症

発現状況は発現割合 (%) (発現例数/評価例数) を示す。MedDRA/J ver. 12.1

a) 副作用と判断された事象。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。UCD は、アンモニアを尿素に変換する尿素サイクルに関与する酵素又はトランスポーターのいずれかの遺伝的欠損により、血液中や脳内にアンモニアが蓄積し高アンモニア血症を来す疾患である。UCD は関与する酵素又はトランスポーターにより 8 種類の病型があり (表 45)、いずれの病型においても高アンモニア血症を呈し、急性期には食欲不振、痙攣発作、脳浮腫等、慢性期には頭痛、振戦等の多彩な症状が認められる。

表 45 UCD に関与する酵素又はトランスポーター及び病型

関与する酵素又はトランスポーター	病型
カルバミルリン酸合成酵素 I (CPS-1)	CPS-1 欠損症
オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC)	OTC 欠損症
アルギニノコハク酸合成酵素 (ASS)	シトルリン血症 I 型 (ASS 欠損症)
アルギニノコハク酸リアーゼ (ASL)	アルギニノコハク酸尿症 (ASL 欠損症)
アルギナーゼ (ARG)	アルギニン血症 (ARG 欠損症)
N-アセチルグルタミン酸合成酵素 (NAGS)	NAGS 欠損症
オルニチン・シトルリンアンチポーター (ORNT-1)	高オルニチン・高アンモニア・ホモシトルリン尿症 (HHH) 症候群
アスパラギン酸・グルタミン酸キャリア (シトルリン)	シトルリン血症 II 型 (シトルリン欠損症)

UCD の治療目標は、いずれの病型においても、食事中のタンパク質摂取の制限や薬剤の投与により、高アンモニア血症の急性増悪を可能な限り抑制し、長期にわたり血中アンモニア濃度を正常に保つこととされている。UCD に対する治療について、本邦の診療ガイドラインにおいて以下の記載がある。

- 急性期にはまず絶食とされ、タンパク異化を抑制するためブドウ糖電解質液等の輸液の投与、高アンモニア血症に対する薬物療法（アルギニン製剤、NaPBA、NaBZ、カルグルミン酸等）が行われる。
- 慢性期の管理は、食事療法による摂取タンパク質の制限が基本であり、血中アンモニア濃度のコントロールのための薬物療法（アルギニン製剤、NaPBA 等）が行われる。高アンモニア血症発作を発症した場合には、急性期治療に準じた薬物療法が行われ、血中アンモニア濃度が低下しない場合は血液透析等が行われる。
- 薬物療法のうち、アルギニン製剤は ARG 欠損症には禁忌であり、カルグルミン酸は NAGS 欠損症にのみ適応を有し、NaBZ は本邦で未承認である。一方、NaPBA は UCD のいずれの病型に対しても使用可能であり、UCD 治療の重要な治療選択肢の 1 つとされている。

しかしながら、NaPBA は治療薬の味や臭いによる嗜好性の悪さ、服薬量が多いことや錠剤が大きいこと等のため、服薬アドヒアランスが不良であることから（Mol Genet Metab Rep 2016; 8: 43-7, JIMD Reports 2023; 1-10）、服薬時の患者の負担を軽減させる治療薬が求められている。また、本邦で承認されている NaPBA 製剤であるブフェニールは、1 錠中又は顆粒剤 1 g 中にナトリウムをそれぞれ 62 mg 又は 116 mg 含有することから、うっ血性心不全、腎不全、浮腫等を伴う UCD 患者に対しては合併症を増悪させるおそれがあるため、投与には注意が必要とされている。

本薬の活性代謝物は NaPBA と同じく PBA であり、本薬はグリセロール骨格に 3 分子の PBA が結合した構造を有する。本剤は、臭いや味がほとんどないことから服薬アドヒアランスの改善が期待でき、また、ナトリウムを含有しないことからナトリウム過負荷が回避できるため、NaPBA 製剤投与時における課題を解消した製剤であり、UCD 患者に対する新たな治療選択肢になり得ると考える。

機構は、以下のように考える。本薬は服用後に生体内で PBA に代謝されることから、NaPBA と同様の機序により血中のアンモニアを除去し、UCD 患者における高アンモニア血症を改善することが期待できる。さらに、本薬の構造や性質から、NaPBA の投与時の課題である服薬アドヒアランスの改善が期待でき、ナトリウム過負荷を回避できることから、臨床試験の結果から本剤の有効性が確認され、安全性は忍容可能と判断できれば、本剤を UCD に対する新たな治療選択肢として医療現場に提供する意義はある。本剤の有効性及び安全性については、以降の項で議論する。

## 7.R.2 本剤の審査方針について

申請者は、本剤の開発の経緯について、以下のように説明している。UCD の有病率及び各病型の分布は日本人と外国人で同程度である（J Inherit Metab Dis 2021; 44: 826-37、Mol Genet Metab 2013; 110: 179-80 等）。また、UCD の本邦の診療ガイドライン及び欧州の診療ガイドライン（J Inherit Metab Dis 2019; 42: 1192-230）の記載内容を踏まえると、UCD の主な臨床症状、鑑別診断及び治療方針に明確な国内外差はない。さらに、本薬の代謝酵素や消失経路において、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼし得る民族差は報告されていない（「6.R.1 国内外の薬物動態の比較について」の項を参照）。以上を踏まえると、外因性及び内因性民族的要因が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすとは想定されない。

また、本邦における本剤の開発段階において、米国や欧州等では、非盲検単群切替え試験である 012 試験や、二重盲検クロスオーバー試験である 006 試験等の結果に基づき、UCD に係る効能・効果で本剤は既に承認済みであったこと、UCD 患者の出生頻度は 5 万人に 1 人と患者数が限られること (J Inherit Metab Dis 2012; 35: 777-85) 等を踏まえると、統計学的な検出力を有する対照群を設定した国内試験を実施することは困難であった。

以上の状況を踏まえ、日本人の UCD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (J001 試験) は、ブフェニールから本剤に一方向に切り替える非盲検単群試験として実施した。また、UCD は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、主に小児期に診断され治療が必要とされることから、J001 試験には小児の UCD 患者も組み入れることとした。J001 試験は実施可能性を考慮して症例数を設定したことから、統計学的な検定は行わず、海外臨床試験成績も活用して臨床データパッケージを構築し、日本人 UCD 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。海外臨床試験成績として、ピボタル試験である 006 試験の結果に加え、試験デザインが類似する UP1204-003 試験、005 試験、006 試験及び 012 試験の併合解析も用いて評価した。なお、J001 試験、006 試験及び海外臨床試験の併合解析<sup>43)</sup>での治験参加者の背景情報は表 46 のとおりであり、背景因子の分布に大きな差は認められなかった。

表 46 J001 試験、006 試験及び海外臨床試験の治験参加者の背景

項目		J001 試験 (16 例)	006 試験 (45 例)	海外臨床試験 <sup>a)</sup> (85 例)
性別	男性	43.8 (7)	31.1 (14)	32.9 (28)
	女性	56.3 (9)	68.9 (31)	67.1 (57)
年齢	2 歳未満	0 (0)	0 (0)	4.7 (4)
	2 歳以上 6 歳未満	12.5 (2)	0 (0)	12.9 (11)
	6 歳以上 18 歳未満	50.0 (8)	0 (0)	12.9 (11)
	18 歳以上	37.5 (6)	100 (45)	69.4 (59)
UCD の病型	OTC 欠損症	50.0 (8)	89.9 (40)	75.3 (64)
	OTC 欠損症以外	50.0 (8)	11.1 (5)	24.7 (21)
UCD の発症年齢	30 日齢以下	43.8 (7)	11.1 (5)	25.9 (22)
	30 日齢超 2 歳以下	12.5 (2)	11.1 (5)	15.3 (13)
	2 歳超	43.8 (7)	77.8 (35)	58.8 (50)
NaPBA の治療期間 (月)		92.1±48.7 [19, 213]	128.57±97.41 [0.2, 300]	96.9±90.3 [0.2, 300]
NaPBA の投与量 (g/日)	2 歳未満	—	—	3.43 [3.1, 8.0]
	2 歳以上 6 歳未満	3.39 [3.0, 3.8]	—	5.40 [0.8, 9.0]
	6 歳以上 18 歳未満	12.50 [4.5, 18.0]	—	10.50 [8.0, 20.0] <sup>b)</sup>
	18 歳以上	9.75 [6.0, 15.0]	15.00 [1.5, 36.0]	14.60 [0.5, 36.0]

例数：割合% (例数)、NaPBA の治療期間は平均値±標準偏差 [範囲]、NaPBA の投与量は中央値 [範囲]

—：該当なし

a) UP1204-003 試験、005 試験 (切替え期)、006 試験及び 012 試験 (切替え期) の併合

b) 005 試験 (切替え期) のみの値

機構は、以下のように考える。本邦における UCD 患者数は限られること、本邦での開発時点で本剤は海外において承認されていたこと等を踏まえると、J001 試験を、本薬と活性本体が同一であるブフェニールから本剤に一方向に切り替える非盲検単群試験として実施したことはやむを得ない。また、J001 試験は実施可能性の観点から症例数が設定されており、統計学的な検定は規定されないことから、検証的試験である 006 試験や、選択・除外基準等の試験デザインが類似する UP1204-003 試験、005 試験及び 012 試験も用いて日本人 UCD 患者に対する有効性及び安全性を検討するとの申請者の方針は妥当である。海外臨床試験を用いることの適切性について、UCD の有病率及び各病型の分布、並びに UCD の診断及び治療の内容に明確な国内外差はないとの申請者の説明は妥当と考える。ただし、特に J001 試験に組み入れられた患者数が少ないことから明確な判断は困難であるものの、J001 試験と海外臨床試験の間で組入れ患者の年齢及び UCD の発症年齢の分布に異なる傾向が示唆されることから、当該背景因子が及

43) UP1204-003 試験、005 試験 (切替え期)、006 試験及び 012 試験 (切替え期) の併合。

ばす影響を含め、本剤の有効性及び安全性については次項以降で引き続き検討する。

### 7.R.3 有効性について

申請者は、以下のように説明している。高アンモニア血症は UCD の各病型に共通する症状であり、UCD 患者の管理では血中アンモニア濃度のコントロールが基本である。また、血中アンモニア濃度は UCD 患者の臨床転帰と相関するとの報告がある (N Engl J Med 2007; 356: 2282-92)。さらに、UCD の治療薬として NaPBA が国内外で長年に亘り使用されていることから、006 試験では、NaPBA による治療がなされている患者を対象とした上で、NaPBA を対照薬とし、主要評価項目は本剤投与時の NaPBA 投与時に対する血中アンモニア濃度 (AUC<sub>0-24h</sub>) の最小二乗幾何平均値の比と設定された。非盲検単群試験である J001 試験においても、006 試験と同様に、NaPBA による治療がなされている患者を対象とし、NaPBA 又は本剤の投与最終日の血中アンモニア濃度 (AUC<sub>0-24h</sub>) を主要評価項目とした。006 試験は NaPBA に対する本剤の非劣性を検証する試験であったが、J001 試験は組入れ例数が限られるため統計学的な検証は行わないこととしたことから、J001 試験の主要評価項目の結果と 006 試験を含む海外臨床試験の結果を比較し、日本人に対する本剤の有効性を検討することとした。

006 試験において、本剤投与時の NaPBA 投与時に対する血中アンモニア濃度 (AUC<sub>0-24h</sub>) の最小二乗幾何平均値の比の 95%信頼区間の上限値が事前に規定した非劣性マージンを下回ったことから、NaPBA に対する本剤の非劣性が検証された (「7.2.2 海外第 III 相試験」の項を参照)。また、J001 試験では、主要評価項目である血中アンモニア濃度 (AUC<sub>0-24h</sub>) は NaPBA 投与時と本剤投与時とで大きな差異は認められず、本剤投与時の血中アンモニア濃度 (AUC<sub>0-24h</sub>) も両試験間で明確な差異は認められなかった (「7.2.4 国内第 III 相試験」の項を参照)。

J001 試験及び海外臨床試験の併合解析<sup>43)</sup>における主な患者背景別の投与最終日の血中アンモニア濃度 (AUC<sub>0-24h</sub>) の結果は表 47 のとおりであった。日本人と外国人において本剤投与時の血中アンモニア濃度は同程度であり、また、いずれの部分集団においても同様の傾向が認められた。

表 47 J001 試験及び海外臨床試験における主な患者背景別の血中アンモニア濃度 (AUC<sub>0-24h</sub>) の結果

項目		J001 試験		海外臨床試験 <sup>a)</sup>	
		本剤 (15 例)	NaPBA (16 例)	本剤 (85 例)	NaPBA (85 例)
全体		627.4±197.9 (15)	757.4±306.8 (16)	774.11±542.6 (78)	991.19±811.2 (82)
性別	男性	661.0±97.9 (7)	646.0±113.7 (7)	923.8±576.6 (25)	1062.0±946.8 (26)
	女性	598.0±260.7 (8)	843.9±384.1 (9)	703.5±516.4 (53)	958.3±747.1 (56)
年齢	2 歳未満	—	—	700.4±435.6 (3)	1449.3±666.8 (4)
	2 歳以上 6 歳未満	555.9±49.8 (2)	719.1±29.4 (2)	631.8±386.1 (10)	719.9±516.3 (11)
	6 歳以上 12 歳未満	217.3 (1)	648.7±377.8 (2)	638.2±227.3 (4)	806.6±296.7 (4)
	12 歳以上 18 歳未満	643.9±224.8 (6)	842.4±385.8 (6)	539.0±79.2 (10)	631.8±386.1 (10)
	18 歳以上	703.2±125.2 (6)	721.3±289.9 (6)	839.6±611.5 (54)	1046.7±915.4 (56)
UCD の病型	OTC 欠損症	677.5±186.1 (7)	807.5±288.0 (8)	850.9±583.4 (60)	1037.8±875.8 (62)
	OTC 欠損症以外	583.6±209.5 (8)	707.2±336.2 (8)	518.1±248.9 (18)	846.7±559.9 (20)
UCD の発症年齢	2 歳以下	566.4±208.2 (8)	743.6±317.5 (9)	680.1±429.7 (32)	905.4±564.7 (34)
	2 歳超	697.1±173.6 (7)	775.0±316.7 (7)	839.5±604.9 (46)	1052.0±949.2 (48)

単位：μmol・h/L、平均値±標準偏差 (評価例数)、1 例の場合は個別値、—：該当なし  
a) UPI204-003 試験、005 試験 (切替え期)、006 試験及び 012 試験 (切替え期) の併合

UCD における特徴的な症状である高アンモニア血症発作<sup>44)</sup>の発現状況について、J001 試験 (切替え期) では本剤投与時の 1 例 1 件に、海外臨床試験の併合解析<sup>43)</sup>では本剤投与時には認められず、NaPBA

44) 血中アンモニア濃度が 100 μmol/L を超え、かつ高アンモニア血症の徴候及び症状 (頭痛、悪心、嗜眠、昏睡に及ぶ意識レベルの低下) が認められる場合と定義された。

投与時の2例2件に認められた。なお、UCDの患者レジストリを用いた海外調査<sup>45)</sup>に基づく、NaPBA未治療のUCD患者の約80%で高アンモニア血症発作の既往があり、1例あたり約5件の高アンモニア血症発作が認められたとの報告がある。

継続投与期を含む海外臨床試験の併合解析<sup>46)</sup>及びJ001試験の継続投与期(いずれも投与12カ月まで)における血中アンモニア濃度の推移は図4及び図5、並びに2歳未満の小児のUCD患者を対象とした009試験の継続投与期(投与24カ月まで)における血中アンモニア濃度の推移は図6のとおりであった。いずれにおいても、長期投与時に有効性が減弱する傾向は認められなかった。

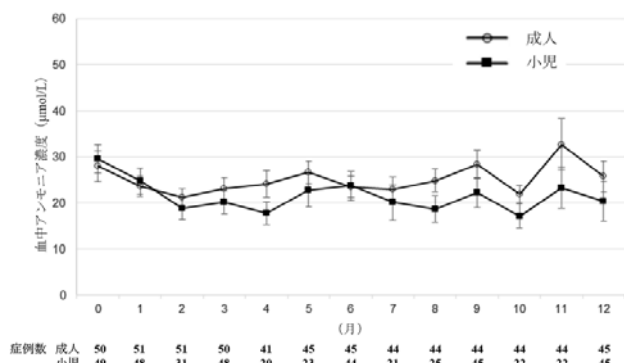


図4 継続投与期を含む海外臨床試験の併合解析における血中アンモニア濃度の推移(平均値±標準誤差)

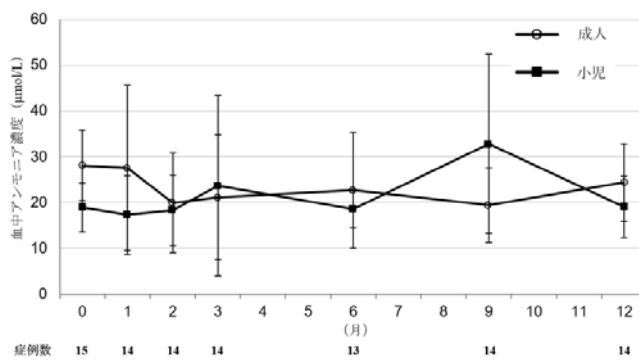


図5 J001試験の継続投与期における血中アンモニア濃度の推移(平均値±標準偏差)

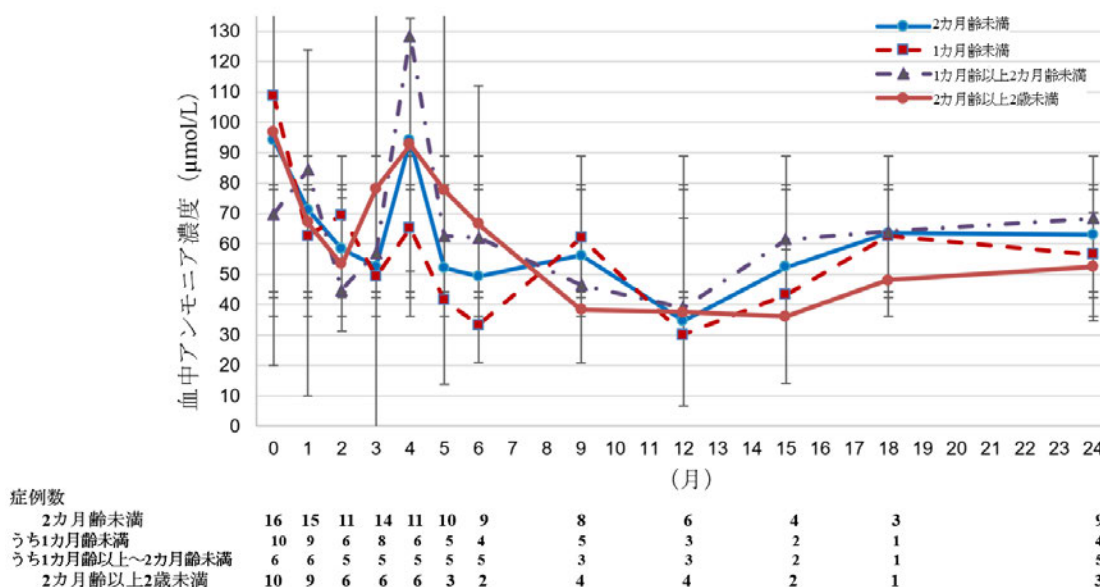


図6 009試験の継続投与期における血中アンモニア濃度の推移(平均値±標準偏差)

本剤の長期投与時の高アンモニア血症発作<sup>44)</sup>の発現状況について、継続投与期を含む海外臨床試験では27/100例(27件)に、J001試験の継続投与期では1/15例(1件)に、009試験の継続投与期では8/26例(12件)に認められた。なお、各試験の組入れ前12カ月間における高アンモニア血症の発生状況について、継続投与期を含む海外臨床試験では30/100例(53件)、J001試験では6/15例(9件)に認め

45) National Institutes of Healthの助成による患者レジストリ(CTD5.3.5.4.6)。

46) 005試験(継続投与期)、007試験及び012試験(継続投与期)の併合。

られていた。

以上の検討から、UCD に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。UCD の病態及び既存治療における治療目標を考慮すると、血中アンモニア濃度を基準範囲内に保つことに臨床的な意義があると考えられることから、海外第 III 相試験である 006 試験及び国内第 III 相試験である J001 試験における主要評価項目の設定は適切と考える。また、本薬と活性本体が同一である NaPBA が UCD を適応症として国内外で承認されていること及び UCD 患者数は限られることを考慮すると、NaPBA による治療がなされている患者を対象とし、同一の患者内において本剤投与時と NaPBA 投与時の有効性を比較したことはやむを得ない。006 試験の非劣性マージンは必ずしも臨床的に意義のある値に基づき設定されたものではなかったものの、NaPBA 投与時に対する本剤投与時の血中アンモニア濃度 (AUC<sub>0-24h</sub>) の最小二乗幾何平均値の比の 95%信頼区間の上限値が、事前に規定した非劣性マージンを下回ったこと (表 36) に加えて、得られた血中アンモニア濃度の値も考慮すると、本剤の有効性は臨床的には NaPBA に劣らない結果が示されているものと判断した。また、J001 試験において、本剤投与時と NaPBA 投与時の血中アンモニア濃度に大きな違いは認められず (表 39)、本剤投与時の血中アンモニア濃度は 006 試験の本剤投与時の結果とも大きな違いは認められなかった。さらに、患者背景別での有効性に係る結果 (表 47) から、いずれの部分集団でも全体集団と同様の傾向が認められており、長期投与時に血中アンモニア濃度が増加するような傾向や高アンモニア血症発作の件数が増加する傾向は認められなかった。以上より、本剤の UCD 患者に対する有効性は示され、日本人の UCD 患者においても本剤による有効性は期待できるものと判断する。

#### 7.R.4 安全性について

申請者は、以下のように説明している。J001 試験の切替え期及び海外臨床試験の併合解析<sup>43)</sup>における有害事象の発現状況は表 48 のとおりであった。本剤投与時と NaPBA 投与時で有害事象の発現頻度に大きな差は認められず、J001 試験と海外臨床試験との間で、有害事象の発現状況に大きな差異は認められず、発現した事象の種類は同様であった。重篤な有害事象は、J001 試験で 2 例 (異常感、高アンモニア血症、各 1 例)、海外臨床試験で 1 例 (胃腸炎) に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。投与中止に至った事象は全例ともに高アンモニア血症であった。

表 48 有害事象の発現状況 (J001 試験 (切替え期)、海外臨床試験 : 安全性解析対象集団)

事象	J001 試験		海外臨床試験 <sup>a)</sup>	
	本剤投与時 (16 例)	NaPBA 投与時 (17 例)	本剤投与時 (80 例)	NaPBA 投与時 (85 例)
すべての有害事象	37.5 (6)	23.5 (4)	53.8 (43)	38.8 (33)
すべての副作用	0 (0)	0 (0)	33.8 (27)	25.9 (22)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	12.5 (2)	0 (0)	1.3 (1)	2.4 (2)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	6.3 (1)	5.9 (1)	0 (0)	2.4 (2)

発現割合% (発現例数)

a) UP1204-003 試験、005 試験 (切替え期)、006 試験及び 012 試験 (切替え期) の併合

J001 試験の継続投与期及び継続投与期を含む海外臨床試験の併合解析<sup>46)</sup>における有害事象の発現状況は表 49 のとおりであり、J001 試験と海外臨床試験の併合解析との間で、有害事象の発現頻度や発現した事象の種類は同様であった。本剤投与後の重篤な有害事象は、J001 試験で 2 例 (ノロウイルス性胃腸炎、高アンモニア血症、各 1 例)、海外臨床試験の併合解析で 26 例 (高アンモニア血症 13 例、腸炎、高アンモニア血症/攻撃性、腹痛/末梢性ニューロパチー/浮動性めまい、大葉性肺炎、高アンモニア血症

/胃腸炎、精神病性障害、高アンモニア血症/骨盤痛、高アンモニア血症/肺浸潤、痙攣、胃腸炎/過小食、嘔吐/皮膚化学熱傷/高アンモニア血症/痙攣、嘔吐、過小食、各 1 例) に認められたものの、いずれも副作用とは判断されなかった。投与中止に至った有害事象は海外臨床試験の併合解析で 5 例に認められ、そのうち、3 例(味覚異常/皮膚異常臭/発声障害、錯感覚/腹部膨満/鼓腸/末梢性浮腫、嗜眠/会話障害/振戦/悪心/レッチング/嘔吐/食欲減退/背部痛) は本剤の副作用と判断されたが、味覚異常、悪心、嘔吐、背部痛等、NaPBA で既知の事象も含まれていた。

表 49 有害事象の発現状況 (J001 試験 (継続投与期)、継続投与期を含む海外臨床試験 : 安全性解析対象集団)

事象	J001 試験	継続投与期を含む海外臨床試験 <sup>a)</sup>
	本剤投与時 (15 例)	本剤投与時 (100 例)
すべての有害事象	93.3 (14)	98.0 (98)
すべての副作用	13.3 (2)	41.0 (41)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	13.3 (2)	26.0 (26)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	5.0 (5)

発現割合% (発現例数)

a) 005 試験 (継続投与期)、007 試験及び 012 試験 (継続投与期) の併合

継続投与期を含む海外臨床試験の併合解析<sup>46)</sup>における投与期間別の有害事象の発現割合は表 50 のとおりであり、投与期間が長期化することに伴い有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 50 投与期間別の有害事象の発現状況 (継続投与期を含む海外臨床試験 : 安全性解析対象集団)

事象	本剤の投与期間					全期間 (100 例)
	3 カ月未満 (100 例)	3 カ月以上 6 カ月未満 (98 例)	6 カ月以上 9 カ月未満 (93 例)	9 カ月以上 12 カ月未満 (91 例)	12 カ月以上 (26 例)	
すべての有害事象	77.0 (77)	68.4 (67)	57.0 (53)	71.4 (65)	38.5 (10)	98.0 (98)
すべての副作用	33.0 (33)	9.2 (9)	7.5 (7)	7.7 (7)	7.7 (2)	41.0 (41)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	7.0 (7)	10.2 (10)	9.7 (9)	11.0 (10)	0 (0)	26.0 (26)
投与中止に至った有害事象	9.0 (9)	4.1 (4)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	14.0 (14)

発現割合% (発現例数)

J001 試験及び海外臨床試験の併合解析<sup>43,46)</sup>における主な患者背景別の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は、表 51 及び表 52 のとおりであった。

J001 試験では男性に比べて女性で有害事象の発現割合が高かったものの、女性患者に認められた事象 (鼻咽頭炎 2 例、高アンモニア血症/手足口病、気分不良、鼻咽頭炎/高アンモニア血症、各 1 例) はいずれも本剤の副作用とは判断されなかった。また、継続投与期を含む海外臨床試験では、2 歳未満の患者で他の年齢集団の患者に比べて重篤な有害事象の発現割合が高かったものの、2 歳未満の患者に認められた事象 (高アンモニア血症、胃腸炎/過小食、嘔吐/皮膚化学熱傷/高アンモニア血症/痙攣、嘔吐、過小食、各 1 例) はいずれも本剤の副作用とは判断されなかった。

その他、海外臨床試験の併合解析を含めて臨床的に問題となる有害事象の発現傾向を示した集団は認められなかった。

表 51 主な患者背景別の有害事象の発現状況 (J001 試験、安全性解析対象集団)

項目	切替え期 (16 例)		継続投与期 (15 例)		
	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	
全体	37.5 (6/16)	12.5 (2/16)	93.3 (14/15)	13.3 (2/15)	
性別	男性	14.3 (1/7)	0 (0/7)	87.5 (7/8)	12.5 (1/8)
	女性	55.6 (5/9)	22.2 (2/9)	100 (7/7)	14.3 (1/7)
年齢	2 歳未満	—	—	—	—
	2 歳以上 6 歳未満	50.0 (1/2)	0 (0/2)	100 (2/2)	50.0 (1/2)
	6 歳以上 18 歳未満	37.5 (3/8)	12.5 (1/8)	100 (7/7)	14.3 (1/7)
	18 歳以上	33.3 (2/6)	16.7 (1/6)	83.3 (5/6)	0 (0/6)
UCD の病型	OTC 欠損症	62.5 (5/8)	25.0 (2/8)	100 (6/6)	16.7 (1/6)
	OTC 欠損症以外	12.5 (1/8)	0 (0/8)	88.9 (8/9)	11.1 (1/9)
UCD の発症年齢	2 歳以下	33.3 (3/9)	11.1 (1/9)	87.5 (7/8)	25.0 (2/8)
	2 歳超	42.9 (3/7)	14.3 (1/7)	100 (7/7)	0 (0/7)

発現割合% (発現例数/評価例数)、—: 該当なし

表 52 主な患者背景別の有害事象の発現状況 (海外臨床試験: 安全性解析対象集団)

項目	海外臨床試験 <sup>a)</sup>				継続投与期を含む海外臨床試験 <sup>b)</sup>		
	本剤投与時 (80 例)		NaPBA 投与時 (85 例)		本剤投与時 (100 例)		
	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	
全体	53.8 (43/80)	2.4 (2/85)	38.8 (33/85)	1.3 (1/80)	98.0 (98/100)	26.0 (26/100)	
性別	男性	42.3 (11/26)	3.8 (1/26)	32.1 (9/28)	3.6 (1/28)	97.0 (32/33)	30.3 (10/33)
	女性	59.3 (32/54)	0 (0/54)	42.1 (24/57)	1.8 (1/57)	98.5 (66/67)	23.9 (16/67)
年齢	2 歳未満	75.0 (3/4)	0 (0/4)	0 (0/4)	0 (0/4)	100 (7/7)	71.4 (5/7)
	2 歳以上 6 歳未満	27.3 (3/11)	0 (0/11)	0 (0/11)	0 (0/11)	100 (16/16)	37.5 (6/16)
	6 歳以上 12 歳未満	57.1 (4/7)	0 (0/7)	14.3 (1/7)	0 (0/7)	94.1 (16/17)	17.6 (3/17)
	12 歳以上 18 歳未満	0 (0/4)	0 (0/4)	25.0 (1/4)	0 (0/4)	88.9 (8/9)	22.2 (2/9)
	18 歳以上	61.1 (33/54)	1.9 (1/54)	52.5 (31/59)	3.4 (2/59)	100 (51/51)	19.6 (10/51)
UCD の病型	OTC 欠損症	55.0 (33/60)	1.7 (1/60)	42.2 (27/64)	3.1 (2/64)	98.6 (68/69)	21.7 (15/69)
	OTC 欠損症以外	50.0 (10/20)	0 (0/20)	28.6 (6/21)	0 (0/21)	96.8 (30/31)	35.5 (11/31)
UCD の発症年齢	2 歳以下	44.1 (15/34)	0 (0/34)	22.9 (8/35)	0 (0/35)	95.9 (47/49)	36.7 (18/49)
	2 歳超	60.9 (28/46)	2.2 (1/46)	50.0 (25/50)	4.0 (2/50)	100 (51/51)	15.7 (8/51)

発現割合% (発現例数/評価例数)

a) UP1204-003 試験、005 試験 (切替え期)、006 試験及び 012 試験 (切替え期) の併合

b) 005 試験 (継続投与期)、007 試験及び 012 試験 (継続投与期) の併合

以上より、本剤の臨床試験において特段の安全性上の懸念は認められず、忍容性は良好であったものとする。

機構は、以下のように考える。海外臨床試験の併合解析における有害事象及び副作用について、本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して発現割合がやや高い傾向が認められたものの (表 48)、認められた主な事象は下痢、頭痛、嘔吐等の NaPBA で既知の事象であり、発現時期や重篤度に臨床上問題となる差は認められなかった。同併合解析において、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であり、重篤な副作用は認められなかったことも考慮すると、本剤の安全性プロファイルは NaPBA と明確に異なる傾向は認められておらず、本剤の安全性は NaPBA と同様に管理可能と考えられる。また、日本人の UCD 患者における有害事象の発現状況について、患者数が限られることから評価に限界はあるが、得られた結果からは外国人の UCD 患者における発現状況と比較して臨床上問題となる傾向は認められていない。患者背景別での安全性に係る結果について、女性患者及び小児患者で他の集団と比較して有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、認められた事象はいずれも副作用とは判断されず、主に高アンモニア血症に関連する事象であり、原疾患や患者背景に起因する可能性があることから、女性患者又は小児患者で本剤の安全性上の懸念が増加する傾向は認められなかったものと判断した。

以上の検討等に加え、本剤投与時に注目すべき有害事象である「7.R.4.1 血漿中 PAA 濃度に関連する有害事象」の項で検討した結果、NaPBA と同様に適切な注意喚起がなされるのであれば、本剤の安全性は管理可能であり、得られる有効性を踏まえれば本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断した。

#### 7.R.4.1 血漿中 PAA 濃度に関連する有害事象

申請者は、以下のように説明している。PAA はフェニルアラニンから生成される異化産物である (J Pharmacol Exp Ther 2000; 295: 295-301)。PAA 又は NaPAA をヒトに静脈内又は経口投与した際に、PAA 投与に関連する神経学的事象 (悪心、頭痛、嘔吐、錯乱、失見当識等) が認められたとの報告があり、症状が認められた際の血漿中 PAA 濃度は 125.3~1362 µg/mL と幅が認められている (Clinical Cancer Res 2002; 8: 963-70、J Inherit Metab 2000; 23: 129-36 等)。既存の公表文献において、神経学的事象の発現と血漿中 PAA 濃度の関係について言及されたものは、以下のとおりである。

- リジン尿性蛋白不耐症患者 5 例に NaBZ/NaPAA を静脈内投与したときの情報に基づくと、血漿中 PAA 濃度が 3.5 mmol/L (476 µg/mL) を超えた際に神経学的事象が発現する可能性がある (Pediatr Res 1986; 20: 1117-21)。
- がん患者 25 例に本薬の活性代謝物である PAA を静脈内投与したときの情報に基づくと、PAA の C<sub>max</sub> が 500 µg/mL を超える際に可逆的な神経学的事象 (浮動性めまい、悪心、嘔吐等) が発現する可能性が高まる (Cancer 1995; 75: 2932-8、Cancer Res 1994; 54: 1690-4)。

上記報告における血漿中 PAA 濃度 (476 µg/mL 又は 500 µg/mL) は、サルを用いた 52 週間の反復投与毒性試験 (「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照) で、活動性低下や平衡機能障害を認めた際の投与量 (1.1 g/日) での PAA の C<sub>max</sub> (雄: 606.07 µg/mL、雌: 405.63 µg/mL) と同程度であった。以上を踏まえ、UCD 患者又は健康成人を対象とした海外臨床試験成績に基づき、血漿中 PAA 濃度に関連する有害事象の発現状況を検討した。

#### ① 健康成人における血漿中 PAA 濃度と神経系障害関連の事象の発現

健康成人を対象とした 010 試験の各投与群において、神経系障害関連の事象<sup>47)</sup>の発現の有無別での血漿中 PAA 濃度 (C<sub>max</sub>) を検討した結果は表 53 のとおりであった。本剤 6 mL/回を 1 日 3 回 (19.8 g/日) 以上の投与量で神経系障害関連の事象の発現割合が高い傾向が示され、血漿中 PAA 濃度は用量依存的に増加する傾向が認められることから、血漿中 PAA 濃度と神経系障害の発現との間に関連が示唆された。

表 53 神経系障害関連の事象の発現状況 (010 試験、安全性解析対象集団)

投与群	13.2 g/日群 (66 例)		19.8 g/日群 (69 例)		29.7 g/日群 (9 例)		39.6 g/日群 (4 例)	
神経系障害関連の事象 <sup>a)</sup> の発現の有無	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
割合 (例数)	22.7 (15)	77.3 (51)	44.9 (31)	55.1 (38)	88.9 (8)	11.1 (1)	75.0 (3)	25.0 (1)
血漿中 PAA 濃度 (C <sub>max</sub> ) (µg/mL)	32.9±13.1 [7.5, 55.8]	26.9±12.2 [9.8, 62.7]	86.3±53.9 [30.9, 241.6]	48.1±30.2 [9.2, 175.8]	211.1±118.4 [85.5, 410.2]	65.0	282.4±179.5 [84.4, 434.6]	64.8

a) SOC「神経系障害」に該当する事象  
 平均値±標準偏差 [範囲]、1 例の場合は個別値

47) SOC「神経系障害」に該当する事象

## ② UCD 患者における血漿中 PAA 濃度と神経系障害関連の事象の発現

海外臨床試験の併合解析<sup>48)</sup>における本剤の投与量の中央値 (4 mL/回を 1 日 3 回 (13.2 g/日)<sup>49)</sup> を上回った集団及び下回った集団毎に、神経系障害関連の事象<sup>47)</sup>の発現の有無別での血漿中 PAA 濃度 (C<sub>max</sub>) を検討した結果は表 54 のとおりであった。投与量が 13.2 g/日超の集団で、13.2 g/日以下の集団よりも血漿中 PAA 濃度は高い傾向は認められたものの、神経系障害関連の事象の発現が増加する傾向は認められず、神経系障害の発現と血漿中 PAA 濃度との間に明確な関連は認められなかった。

表 54 血漿中 PAA 濃度と神経系障害関連の事象との関連 (海外臨床試験の併合解析<sup>a)</sup>、安全性解析対象集団)

	本剤の投与量				全体集団 (127 例)	
	13.2 g/日以下 (67 例)		13.2 g/日超 (60 例)		あり	なし
神経系障害関連の事象 <sup>b)</sup> の発現の有無	あり	なし	あり	なし		
割合 (例数)	9.0 (6)	91.0 (61)	13.3 (8)	86.7 (52)	11.0 (14)	89.0 (113)
血漿中 PAA 濃度 (C <sub>max</sub> ) (μg/mL)	25.5±11.2 [7.4, 38.6]	32.9±32.4 [1.2, 144.7]	69.7±34.1 [11.4, 106.8]	73.3±56.6 [6.7, 244.4]	50.8±34.5 [7.4, 106.8]	51.5±49.3 [1.2, 244.4]

a) UP1204-003 試験、005 試験 (切替え期) 及び 006 試験の併合

b) SOC「神経系障害」に該当する事象  
 平均値±標準偏差 [範囲]

## ③ 本剤の臨床試験における血漿中 PAA 濃度

海外臨床試験の併合解析<sup>43,46)</sup>における、成人及び小児の UCD 患者での血漿中 PAA 濃度 (C<sub>max</sub>) は表 55 のとおりであった。継続投与期を含む海外臨床試験の併合解析において、PAA 濃度が 500 μg/mL を超えた患者が 1 例認められた。当該 1 例は 012 試験に組み入れられた 1 歳 11 月齢の女児であり、投与 1 カ月時の血漿中 PAA 濃度は 1215 μg/mL となり、投与 15 日目に上気道感染、投与 28~43 日目に嘔吐、投与 35~38 日目に食欲不振を発現した。また、投与 1 カ月時に血中アンモニア濃度高値も認めた。しかしながら、その後も本剤の投与は継続され、血漿中 PAA 濃度は投与 9 カ月時で 44.5 μg/mL、投与 12 カ月時で 175.2 μg/mL と、投与 1 カ月時の値から低下した。その他の患者では、成人患者及び小児患者のいずれにおいても、本剤又は NaPBA 投与時の血漿中 PAA 濃度は、安全性の上限値と考えられる 500 μg/mL を下回った。

表 55 海外臨床試験における血漿中 PAA 濃度 (安全性解析対象集団)

血漿中 PAA 濃度	海外臨床試験 <sup>a)</sup>		継続投与期を含む海外臨床試験 <sup>b)</sup>	
	成人患者 (54 例)	小児患者 (26 例)	成人患者 (51 例)	小児患者 (49 例)
C <sub>max</sub> の平均値 (μg/mL)	38.5	87.3	12.98	28.66
C <sub>max</sub> の最高値を示した患者の値 (μg/mL)	207	480	394	1215

—: 該当なし

a) UP1204-003 試験、005 試験 (切替え期)、006 試験及び 012 試験 (切替え期) の併合

b) 005 試験 (継続投与期)、007 試験及び 012 試験 (継続投与期) の併合

## ④ UCD 患者における本剤又は NaPBA 投与後の神経系障害の発現状況

J001 試験において、神経系障害関連の事象<sup>47)</sup>の発現は認められなかった。海外臨床試験の併合解析<sup>43,46)</sup>において、神経系障害関連の事象<sup>47)</sup>の発現状況 (いずれかの治験薬の投与時に 2 例以上に認められた事象) は表 56 のとおりであった。このうち重篤な事象は 5 例 (発作 2 例、末梢神経障害/めまい、無気力、失神、各 1 例) に認められたが、いずれの事象も副作用とは判断されなかった。

48) UP1204-003 試験、005 試験 (切替え期) 及び 006 試験の併合。各治験薬 (本剤又は NaPBA) の投与時毎の事象発現の有無を集計した。

49) 併合解析に組み入れられた患者の本剤の 1 日あたりの投与量の平均値 (11.88 mL/日) から推定された投与量。

表 56 治験薬投与時に発現した神経系障害関連の事象の発現状況 (2 例以上) (海外臨床試験：安全性解析対象集団)

項目	海外臨床試験 <sup>a)</sup>				継続投与期を含む海外臨床試験 <sup>b)</sup>	
	本剤投与時 (80 例)		NaPBA 投与時 (85 例)		本剤投与時 (100 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
神経系障害関連の事象 <sup>c)</sup>	10.0 (8)	8.8 (7)	12.9 (11)	5.9 (5)	37.0 (37)	7.0 (7)
頭痛	8.8 (7)	8.8 (7)	4.7 (4)	2.4 (2)	12.0 (12)	3.0 (3)
傾眠	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (2)	1.0 (1)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	5.9 (5)	2.4 (2)	9.0 (9)	3.0 (3)
味覚障害	0 (0)	0 (0)	2.4 (2)	1.2 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
振戦	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	3.0 (3)	2.0 (2)
痙攣	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (5)	0 (0)
反射減弱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)
嗜眠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.0 (4)	1.0 (1)
片頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)
末梢性ニューロパチー	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)

発現割合% (例数)、MedDRA ver 12.1

a) UP1204-003 試験、005 試験 (切替え期)、006 試験及び 012 試験 (切替え期) の併合

b) 005 試験 (継続投与期)、007 試験及び 012 試験 (継続投与期) の併合

c) SOC「神経系障害」に該当する事象

なお、ブフェニールの国内臨床試験において、重篤な神経系障害関連の事象<sup>47)</sup>を発現した患者は 1 例 (運動失調、1 歳女性) 認められ、ブフェニールの休薬により回復し、ブフェニールの副作用と判断された。

申請者は、上記の①～④の検討を踏まえ、以下のように説明した。

- ①及び②の検討を踏まえると、健康成人では、血漿中 PAA 濃度と神経系障害関連の事象の発現に関連性が示唆されたものの、UCD 患者では両者に関連性は認められなかった。これは、UCD 患者ではグルタミン酸濃度が高値であることから、健康成人よりは PAA が消費されやすい状態であり、健康成人と UCD 患者とで PAA の代謝能に差異があることが一因と考えられた。
- ③の検討及び母集団薬物動態解析モデルを用いた検討結果 (「6.2.7 母集団薬物動態解析」の項を参照) から、UCD 患者において、臨床試験で用いられた用法・用量の範囲内で本剤を投与した場合、血漿中 PAA 濃度が 500 µg/mL を超える可能性は少ないと考えられる。
- ④の検討から、本剤投与後に神経系障害関連の事象の発現に懸念を示唆する情報は得られなかった。
- 以上より、本剤が推奨用量範囲で投与されるのであれば、血漿中 PAA 濃度の上昇に起因する神経系障害関連の事象が発現する可能性は低いと考えられる。しかしながら、本剤の投与量が過量になった場合には、血漿中 PAA 濃度が高値となり神経系障害を来す可能性があることから、過量投与時には神経系障害が発現する可能性がある旨を注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。UCD 患者を対象とした本剤の臨床試験において、本剤投与により神経系障害に関連する事象が認められているが、主に認められた事象は頭痛、傾眠、浮動性めまい等であり、重篤な副作用は認められていないことから、臨床的に大きな問題を示唆する結果ではないと考えられる。また、UCD 患者を対象とした臨床試験では、血漿中 PAA 濃度と神経系障害に関連する事象の有無の間に関連性は確認されなかったが、PAA は神経伝達物質の合成量の低下を引き起こす可能性があること (「3.R.1 安全性薬理試験について」の項を参照) や、非臨床試験の結果から PAA は中枢神経系組織に分布することが確認されていること (「4.2.1 組織内分布」の項を参照) を踏まえると、UCD 患者において血漿中 PAA 濃度の上昇により PAA が脳内に蓄積し神経学的事象を発生する可能性は否定できない。本剤は患者の状態に応じて用量調節を行う薬剤であること (「7.R.6 用法・用量について」の項を参照)

や、血漿中 PAA 濃度の上昇に伴う神経学的事象は、UCD の主な所見である高アンモニア血症に起因する自覚症状と類似していることも考慮すると、本剤投与中に血中アンモニア濃度の高値を伴わない神経学的事象を認めた場合には、本剤を減量する等の適切な処置を行う必要がある旨を本剤の添付文書で注意喚起することが適切と考える。さらに、母集団薬物動態解析モデルを用いた検討結果に基づくと、患者年齢が低いほど、定常状態での PAA の曝露量は高くなると推定されており（「6.2.7 母集団薬物動態解析」の項を参照）、また、海外臨床試験の結果から、2歳未満の UCD 患者では他の集団に比べて PAA の曝露量が高い傾向が示されていることから（「6.2.3 患者における検討」の項を参照）、本薬投与による血漿中 PAA 濃度の上昇に伴う神経学的事象に関して、乳幼児や小児では特に注意すべきである点も注意喚起することが適切である。これらの注意喚起の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

### 7.R.5 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。UCD は、尿素サイクルのいずれかの酵素又はトランスポーターの欠損に起因する疾患であるが、本薬は尿素サイクルを介さずに生体内の余剰アンモニアを排泄させることから、UCD のいずれの病型に対しても、UCD の高アンモニア血症を改善することが期待できる。本剤と活性本体が同一であるブフェニールにおいては、国内外の臨床試験成績等に基づき、効能・効果は「尿素サイクル異常症」とされていること（「ブフェニール錠 500 mg、同顆粒 94%審査報告書（平成 24 年 8 月 16 日付け）」を参照）、及び UCD 患者を対象とした 006 試験において NaPBA に対する本剤の非劣性が検証され、また、J001 試験の主要評価項目である血中アンモニアの  $AUC_{0-24h}$  は NaPBA 投与時と本剤投与時で大きな差異は認められなかったこと（「7.R.3 有効性について」の項を参照）から、本剤の効能・効果は病型を問わず「尿素サイクル異常症」とすることが適切と考える。

なお、J001 試験（切替え期）及び主な海外臨床試験（UP1204-003 試験、005 試験（切替え期）、006 試験及び 012 試験（切替え期））における UCD の病型別での本剤投与時の血中アンモニアの AUC の結果及び本剤投与時の安全性に係る結果は表 57 及び表 58 のとおりであり、有効性及び安全性に関する特段の懸念は示されていない。

表 57 UCD の病型別の有効性に係る結果 (有効性解析対象集団)

		全体集団		本剤投与時の病型別の結果							
		NaPBA 投与時	本剤 投与時	OTC 欠損症	ASS 欠損症	ARG 欠損症	ASL 欠損症	CPS-1 欠損症	NAGS 欠損症	HHH 症候群	シトリン 欠損症
J001 試験 (切 替え期)	例数	16	15	8	6	1	1	0	0	0	0
	血中アンモニ アの AUC <sub>0-24h</sub> ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ )	757.4 $\pm$ 306.8 (16)	627.4 $\pm$ 197.9 (15)	677.5 $\pm$ 186.1 (7)	569.9 $\pm$ 245.2 (6)	658.0 (1)	591.1 (1)	—	—	—	—
UP1204- 003 試験	例数	10	10	8	1	0	0	0	0	1	0
	血中アンモニ アの時間標準 化 AUC ( $\mu\text{mol/L}$ )	38.40 $\pm$ 19.57 (10) <sup>a)</sup>	26.49 $\pm$ 10.73 (10) <sup>b)</sup>	24.93 $\pm$ 9.31 (8)	8.30 (1)	—	—	—	—	21.13 (1)	—
005 試験 (切 替え期)	例数	11	11	9	1	0	1	0	0	0	0
	血中アンモニ アの AUC <sub>0-24h</sub> ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ )	897.2 $\pm$ 284.7 (9)	623.1 $\pm$ 204.3 (9)	575.3 $\pm$ 190.0 (9)	842.0 (1)	—	622.2 (1)	—	—	—	—
006 試験	例数	44	44	40	3	0	0	1	0	0	0
	血中アンモニ アの AUC <sub>0-24h</sub> ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ )	976.6 $\pm$ 865.4 (44)	865.9 $\pm$ 660.5 (44)	926.3 $\pm$ 686.6 (40)	492.0 $\pm$ 224.3 (3)	—	—	226.0 (1)	—	—	—
012 試験 (切 替え期)	例数	15	15	3	3	1	8	0	0	0	0
	血中アンモニ アの AUC <sub>0-24h</sub> ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ )	885.1 $\pm$ 574.7 (15)	647.6 $\pm$ 368.9 (15)	963.6 $\pm$ 555.0 (3)	471.4 $\pm$ 101.4 (2)	1200.0 (1)	483.7 $\pm$ 204.7 (7)	—	—	—	—

平均値 $\pm$ 標準偏差 (評価例数)、1 例の場合は個別値、—: 該当なし

a) NaPBA から本剤への切替え期の 1 日目の値

b) 本剤から NaPBA への切替え期の 1 日目の値

表 58 UCD の病型別の安全性に係る結果 (安全性解析対象集団)

		全体集団 (本剤投 与時)	本剤投与時の病型別の有害事象の発現状況							
			OTC 欠損症	ASS 欠損症	ARG 欠損症	ASL 欠損症	CPS-1 欠損症	NAGS 欠損症	HHH 症候群	シトリン 欠損症
J001 試験 (切 替え期)	例数	16	9	6	1	1	0	0	0	0
	すべての有害事象	37.5 (6)	77.8 (7)	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)	—	—	—	—
	すべての副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	—	—	—
	投与中止に至った 有害事象	6.3 (1)	22.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	—	—	—
UP1 204- 003 試験	例数	14	12	1	0	0	0	0	1	0
	すべての有害事象	64.3 (9)	58.3 (7)	100 (1)	—	—	—	—	100 (1)	—
	すべての副作用	50.0 (7)	41.7 (5)	100 (1)	—	—	—	—	100 (1)	—
	投与中止に至った 有害事象	7.1 (1)	8.3 (1)	0 (0)	—	—	—	—	0 (0)	—
005 試験 (切 替え期)	例数	11	9	1	0	1	0	0	0	0
	すべての有害事象	36.4 (4)	44.4 (4)	100 (1)	—	0 (0)	—	—	—	—
	すべての副作用	9.1 (1)	11.1 (1)	100 (1)	—	0 (0)	—	—	—	—
	投与中止に至った 有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)	—	—	—	—
006 試験	例数	44	40	3	0	0	2	0	0	0
	すべての有害事象	61.4 (27)	75.0 (30)	66.7 (2)	—	—	100 (2)	—	—	—
	すべての副作用	45.4 (20)	60.0 (24)	33.3 (1)	—	—	50.0 (1)	—	—	—
	投与中止に至った 有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	—	50.0 (1)	—	—	—
012 試験 (切 替え期)	例数	15	3	3	1	8	0	0	0	0
	すべての有害事象	40.0 (6)	33.3 (1)	66.7 (2)	100 (1)	25.0 (2)	—	—	—	—
	すべての副作用 <sup>a)</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	投与中止に至った 有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	—	—	—

発現割合% (発現例数)、—: 該当なし

a) 012 試験では、非重篤な有害事象について治験薬との因果関係の評価をしておらず、副作用の発現割合は算出不能。

また、UCD の患者ではアンモニア生成の起因となるタンパク質、特に肉類の摂取を控える必要があり、本邦の診療ガイドラインにおいても、UCD の治療にあたっては、薬物療法とともに、摂取するタンパク量を制限する、必須アミノ酸を補給する等の食事療法が行われることが前提とされている。したがって、

本剤の投与対象は、食事によるタンパク質制限又はアミノ酸補給のみでは管理できないUCD患者とし、本剤の適用にあたっては食事指導を行う旨を注意喚起することが適切である。

さらに、本剤の第 III 相試験 (J001 試験、006 試験等) では、血中アンモニア濃度が 100  $\mu\text{mol/L}$  以上等の高アンモニア血症の急性期状態の患者は除外されており、高アンモニア血症の急性期治療を受けている患者に対しては、血中アンモニア濃度が安定した後に本剤を投与することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。UCD 患者を対象とした本剤の第 III 相試験の結果を踏まえると、本剤の有効性は期待でき、認められた有効性を考慮すると安全性は許容可能と考えられる (「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項を参照)。本剤の第 II 相試験及び第 III 相試験では、UCD の一部の病型については組み入れられていないことから、臨床試験の結果から病型別の有効性及び安全性を十分に評価することは困難であるものの、本剤の作用機序を考慮すると、UCD のいずれの病型に対しても本剤の効果は期待できるものと考ええる。また、本剤と活性本体が同一であるブフェニールの本邦での効能・効果は「尿素サイクル異常症」とされていることも考慮すると、本剤の効能・効果を「尿素サイクル異常症」とすることが妥当である。

また、本剤の治療にあたっては、食事療法のみでは管理ができない患者を対象とし、本剤投与中は適切な食事指導を行うことを注意喚起すると申請者の説明は妥当と考える。さらに、本剤の臨床試験では高アンモニア血症の急性期の患者は除外されていたことから、当該患者に対しては、血中アンモニア濃度が安定した後に本剤の投与を開始することを注意喚起すると申請者の説明も妥当と考える。

## 7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について、7.R.6.1～7.R.6.5 のとおり説明した。

### 7.R.6.1 各患者における用量の算出方法について

申請者は、以下のように説明している。NaPBA 製剤であるブフェニールの 1 日投与量は、体重 20 kg 未満の小児患者では 450～600 mg/kg、成人患者及び体重 20 kg 以上の小児患者では 9.9～13.0 g/m<sup>2</sup> と規定されている。しかしながら、この用量の規定では、小児患者の成長に伴い、体重 20 kg に達した時点で体重あたりの規定から体表面積あたりの規定に切り替わることとなり、切替え前後で投与可能な用量が 15～20%程度減少することとなる。また、母集団薬物動態解析モデル (「6.2.7 母集団薬物動態解析」の項を参照) を用いた検討より、6 歳未満の小児に本剤を PBA 量として 600 mg/kg/日又は 13.0 g/m<sup>2</sup>/日を投与した際の PAA の曝露量 (C<sub>max</sub>) を予測したところ、13.0 g/m<sup>2</sup>/日投与時の方が 600 mg/kg/日投与時よりも曝露量が低くなることが推定された。したがって、安全性上の観点からも、体表面積に基づく投与量の方が望ましいことが示唆された。以上の検討より、本剤の用量規定においては、すべての患者層で体表面積に基づき設定することが適切と判断した。

機構は、ブフェニールと同様に体重 20 kg を起点に体表面積あたり又は体重あたりの投与量に設定する場合、小児患者では成長に伴い投与量のある時点で変更せざるを得ない場合が想定されることから、すべての年齢で体表面積に基づき用量を設定すると申請者の方針は適切と考える。

## 7.R.6.2 用量の範囲について

### 7.R.6.2.1 用量の上限について

申請者は、以下のように説明している。以下の点を踏まえると、本剤の用量の上限は、ブフェニールの承認用量の上限の投与量（成人患者及び体重20 kg以上の小児患者での13.0 g/m<sup>2</sup>/日）とPBAが同じモル当量となる11.2 mL/m<sup>2</sup>/日（12.4 g/m<sup>2</sup>/日）と設定することが適切と考えた。

- 継続投与期を含む海外臨床試験の併合解析<sup>46)</sup>における年齢区分別の本剤の投与量は表 59 のとおりであった。また、J001 試験で実際に投与された本剤の1日投与量（中央値 [範囲]）は、切替え期の終了時で7.12 [3.9, 13.4] g/m<sup>2</sup>/日、継続投与期で6.82 [3.9, 13.2] g/m<sup>2</sup>/日であった。J001 試験及び海外臨床試験のいずれも継続投与期では医師の判断で本剤の用量調節が可能とされており、NaPBAの承認用量の上限に相当する12.4 g/m<sup>2</sup>/日を超えて投与された患者も一定数認められたものの、当該用量の範囲内で実施された海外臨床試験で、本剤の安全性に特段の懸念は認められなかった（「7.R.4 安全性について」の項を参照）。

表 59 海外臨床試験<sup>a)</sup>における年齢区分別の本剤の投与量

患者年齢	29 日齢以上 2 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳未満	18 歳以上
1 日投与量 (g/m <sup>2</sup> /日)	7.17 [3.8, 14.1] (7)	8.37 [1.2, 12.1] (16)	9.61 [2.4, 15.1] (17)	7.89 [2.2, 14.4] (9)	7.84 [0.7, 15.4] (51)

中央値 [範囲] (例数)

a) 005 試験（継続投与期）、007 試験及び 012 試験（継続投与期）の併合

- ブフェニールの体重20 kg未満の小児患者での承認用量の上限は、13.0 g/m<sup>2</sup>/日ではなく600 mg/kg/日とされている。しかしながら、体重20 kg未満の患者において、体重に基づく上限量（600 mg/kg/日）を投与するよりも、体表面積に基づく上限量（13.0 g/m<sup>2</sup>/日）で投与する方が、実際に投与される投与量は少なくなると予想される。小児のUCD患者でも、12.4 g/m<sup>2</sup>/日を超えて投与された患者が一定数認められ（表59）、また小児のUCD患者を対象とした臨床試験（012試験、007試験等）において本剤投与時に安全性上の特段の懸念は認められていない（「7.1.1 第II相試験」～「7.1.3 第IV相試験」の項を参照）ことも踏まえると、体重20 kg未満の患者に対して本剤の用量の上限を12.4 g/m<sup>2</sup>とすることに安全性上の問題はない。
- PAAの曝露量の増加により神経学的事象が生じる可能性があり、2歳未満の患者では他の患者集団よりもPAAの曝露量が高値を示す傾向がある（「6.2.3 患者における検討」及び「7.R.4.1 血漿中PAA濃度に関連する有害事象」の項を参照）。しかしながら、構築した母集団薬物動態解析モデルを用いて、本剤の申請用量の上限を1日3回反復投与したときに予測される定常状態時のPAAの曝露量を予測した結果、本剤投与時に血漿中PAA濃度のC<sub>max</sub>が500 µg/mLに達する患者は2歳未満の患者であっても5%未満であると予測されており（図2）、申請用量の上限の安全性が示されている。

### 7.R.6.2.2 用量の下限について

申請者は、以下のように説明している。以下の点を踏まえると、本剤の用量の下限は、ブフェニールの承認用量の下限の投与量（9.9 g/m<sup>2</sup>/日）とPBAが同じモル当量となる8.5 mL/m<sup>2</sup>/日（9.4 g/m<sup>2</sup>/日）とするのではなく、4.5 mL/m<sup>2</sup>/日（5.3 g/m<sup>2</sup>/日）と設定することが適切と考えた。

- 本剤の臨床試験では、1日あたりの最小投与量は規定されておらず、NaPBAの既治療例では組入れ前に投与されていたNaPBAの投与量とPBAが同じモル当量となる用量で本剤が投与された。海外

臨床試験の併合解析<sup>50)</sup>における小児及び成人のUCD患者における本剤の投与量(PBAとしての量)は表60のとおりであり、いずれの年齢層においてもNaPBAの承認用量の下限(9.9 g/m<sup>2</sup>/日、PBAとして約8.7 g/m<sup>2</sup>/日)よりも低用量でNaPBAが使用されていることが示された。また、J001試験(切替え期)における本剤の投与量(中央値[範囲])は7.12 [3.9, 13.4] g/m<sup>2</sup>/日であり、本邦においてもブフェニールの承認用量の下限(9.9 g/m<sup>2</sup>)よりも低用量でブフェニールが使用されていることが示された。

表60 海外臨床試験<sup>a)</sup>における本剤のPBAとしての投与量

本剤の1日投与量	体表面積 1.3 m <sup>2</sup> 未満の小児 (18 例)	体表面積 1.3 m <sup>2</sup> 以上の小児 (8 例)	成人 (65 例)	全患者 (91 例)
中央値 (g/m <sup>2</sup> /日)	9.27	7.14	7.13	7.32
25 パーセンタイル値～ 75 パーセンタイル値 (g/m <sup>2</sup> /日)	7.52～10.63	6.09～9.38	5.31～8.69	5.48～9.04
最小値～最大値 (g/m <sup>2</sup> /日)	2.20～13.97	2.04～11.20	0.67～14.27	0.67～14.27

a) UP1204-003 試験、005 試験(切替え期)、006 試験及び 007 試験の併合。

- ブフェニールの1日投与量の下限(体重20 kg未満の小児患者では450 mg/kg、成人及び体重20 kg以上の小児患者では9.9 g/m<sup>2</sup>)を含む承認用量範囲は、余剰窒素の排泄率から理論的に算出され設定されているが、この理論値の算出は、尿素サイクルの酵素活性が全く認められない又はほとんどない場合を前提としている(「ブフェニール錠500 mg、同顆粒94%審査報告書(平成24年8月16日付け)」を参照)。しかしながら、実際のUCD患者では、酵素活性が一部残存している場合もあり、本剤又はブフェニールの用量設定にあたっては、患者毎に残存酵素活性、タンパク質の摂取量、併用療法の内容等も考慮して決定する必要がある。
- 海外臨床試験において本剤の投与量の範囲に一定の幅が認められること、UCD患者では酵素活性の残存状態を踏まえて患者毎に用量を考慮する必要があることから、欧米における本剤の臨床推奨用量の下限は、海外臨床試験での成人患者における本剤のPBAとしての投与量の25パーセンタイル値(5.31 g/m<sup>2</sup>/日)を参考に、4.5 mL/m<sup>2</sup>/日(5.3 g/m<sup>2</sup>/日)と設定されている。

機構は、7.R.6.2.1及び7.R.6.2.2の申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。

本剤の用量の上限は、ブフェニールの承認用量の上限とPBAが同じモル量である12.4 g/m<sup>2</sup>/日と提案されており、海外臨床試験及び国内第III相試験における実際の本剤の投与量は12.4 g/m<sup>2</sup>を上回っている症例も認められるものの、概ね12.4 g/m<sup>2</sup>/日までの範囲で管理され(表60)、安全性上の懸念は示唆されていないこと等を踏まえると、本剤の用量の上限を11.2 mL/m<sup>2</sup>/日(12.4 g/m<sup>2</sup>/日)とすることは適切である。

本剤の用量の下限について、臨床試験において実際に投与された本剤の投与量の中央値や範囲(表60)を踏まえると、臨床試験に組み入れられた患者のうち、半数以上の患者でNaPBAの承認用量の下限(9.9 g/m<sup>2</sup>/日)よりも低い用量で投与されている実態があること、及びUCD患者では酵素活性が一部残存している可能性があることを考慮すると、本剤の用量の下限をブフェニールの承認用量の下限よりも低く設定するとの申請者の説明は妥当である。一方、申請者は、本剤の用量の下限を、海外臨床試験における成人患者での投与量の25パーセンタイル値に相当する量(4.5 mL/m<sup>2</sup>/日(5.3 g/m<sup>2</sup>/日))とすることを提案しているが、臨床試験においては25パーセンタイル値を下回る投与量で本剤が投与され有効性が得られた患者も一定数存在していると考えられ、成人患者での投与量の25パーセンタイル値を

50) UP1204-003 試験、005 試験(切替え期)、006 試験及び 007 試験の併合。

本剤の用量の下限に設定する妥当性は示されていないものとする。必要な本剤の投与量は、個々の患者の状態に応じて異なると考えられることも踏まえると、本剤の用量の下限を本剤の用法・用量として設定する必要性は低いものとする。本剤の投与方法については 7.R.6.3 及び 7.R.6.4 項において引き続き議論する。

### 7.R.6.3 NaPBA から本剤へ切り替える際の開始用量について

申請者は、以下のように説明している。外国人健康成人を対象とした NaPBA と本剤の相対的バイオアベイラビリティ試験 (UP1204-001 試験) において、NaPBA 又は本剤を PBA 換算で等価のモル当量で投与したとき、血漿中 PBA、PAA 及び PAGN の薬物動態パラメータ ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48 h}$ ) は生物学的同等性に関する基準を満たさなかったものの、余剰窒素の排泄量を反映する薬効評価上の重要な因子と考えられる尿中の PAGN 排泄量は同程度であった (「6.1.1. バイオアベイラビリティ試験」の項を参照)。したがって、本剤の第 II 相試験及び第 III 相試験において、NaPBA から本剤に切り替える際の本剤の開始用量は、組入れ前に投与されていた NaPBA の投与量と同じモル当量となる投与量とされた。

以上の開始用量の設定で実施した第 II 相試験及び第 III 相試験の結果、NaPBA と同程度の本剤の有効性が示されたことから、NaPBA から本剤へ切り替える際の本剤の開始用量は、これまでに投与されていた NaPBA の投与量と PBA が同じモル当量となる投与量とすることが適切と考えた。

機構は、NaPBA から本剤へ切り替える際の開始用量は、臨床試験の設定に準じており、申請者の説明は適切と考える。

### 7.R.6.4 NaPBA 未治療の患者における本剤の開始用量について

申請者は、以下のように説明している。検証的試験である 006 試験や国内第 III 相試験である J001 試験の切替え期は、NaPBA で治療中の患者が組入れ対象であったことから、NaPBA 未治療の患者における本剤の開始用量は、臨床試験において実際に投与された本剤の投与量に基づき検討することとした。

母集団薬物動態解析 (「6.2.7 母集団薬物動態解析」の項を参照) に含まれた臨床試験の組入れ患者における 12 歳以上の患者集団の体表面積の最低値と、6 歳以上 12 歳未満の患者集団の体表面積の最高値はいずれも  $1.3 m^2$  であったことを踏まえ、体表面積  $1.3 m^2$  をカットオフ値として、海外臨床試験における本剤の投与量を検討した。その結果は表 60 のとおりであり、本剤の PBA としての投与量の中央値は、体表面積が  $1.3 m^2$  以上の小児患者 ( $7.14 g/m^2/日$ ) と成人 ( $7.13 g/m^2/日$ ) とで同程度である一方、体表面積が  $1.3 m^2$  未満の小児患者では  $9.27 g/m^2/日$  と、他の集団よりも高い傾向が認められた。また、年齢区分別での本剤の投与量 (表 59) では、体表面積が  $1.3 m^2$  未満と想定される 6 歳以上 12 歳未満の小児患者の投与量の中央値は  $9.61 g/m^2/日$  である一方、体表面積が  $1.3 m^2$  以上と想定される 12 歳以上 18 歳未満の小児患者は  $7.89 g/m^2/日$  であり、体表面積が低い患者で投与量が高い傾向が認められた。

以上より、本剤の推奨開始用量は体表面積  $1.3 m^2$  をカットオフ値としてそれぞれ設定することが適切であり、表 60 に示す各集団の投与量の中央値を考慮し、体表面積が  $1.3 m^2$  未満の場合は  $8.5 mL/m^2/日$  ( $9.4 g/m^2/日$ )、体表面積が  $1.3 m^2$  以上の場合は  $7 mL/m^2/日$  ( $8 g/m^2/日$ ) とすることが適切と判断した。

ただし、本剤の開始用量は、個々の患者の尿素合成能の残存の程度、タンパク質摂取量、血中アンモニア濃度等を参考に、患者毎に考慮する必要があることから、添付文書においては、患者の 1 日投与量は個々の患者の状態 (血中アンモニア濃度、血中グルタミン酸濃度、タンパク質耐性及び食事中的タンパク質摂取量) に応じて個別に調整する必要がある旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。NaPBA 未治療の患者における開始用量について、海外臨床試験における「12 歳以上の小児患者の投与量」と「6 歳以上 12 歳未満の小児患者の投与量」及び「18 歳以上の患者の投与量」の中央値が異なることから、12 歳時点での体表面積である「体表面積 1.3 m<sup>2</sup>」を基準に開始用量を分けることが適切と申請者は説明している。しかしながら、6 歳未満の小児患者の投与量も踏まえると、臨床試験での年齢別の本剤の投与量は、年齢が低いほど高値を示す明確な傾向は認められていないこと（表 59）から、申請者の提案するように、体表面積が 1.3 m<sup>2</sup> 以上又は未満の患者で開始用量を場合分けすることが適切とは判断できない。また、本剤の開始用量を、体表面積が 1.3 m<sup>2</sup> 未満の場合には 8.5 mL/m<sup>2</sup>/日（9.4 g/m<sup>2</sup>/日）、1.3 m<sup>2</sup> 以上の場合には 7 mL/m<sup>2</sup>/日（8 g/m<sup>2</sup>/日）とすることの根拠も不明確である。

一方、国内第 III 相試験の J001 試験の継続投与期では、NaPBA 未治療の患者の組入れが許容されており、当該患者の開始用量は、本剤投与時の安全性を考慮し、欧米における本剤の臨床推奨用量の下限である 4.5 mL/m<sup>2</sup>/日（5.3 g/m<sup>2</sup>/日）と設定されていたことから、J001 試験の計画に基づき、NaPBA 未治療の患者における本剤の開始用量は 4.5 mL/m<sup>2</sup>/日を原則とした上で、その後は患者の状態に応じて個別に調節することが適切と考える。

#### 7.R.6.5 本剤の用法（食事の規定及び 1 日あたりの分割投与回数）について

申請者は、以下のように説明している。本剤は食後のアンモニアの上昇を抑制するために食事と一緒に摂取する必要があり、006 試験等の海外臨床試験では、本剤は食事とともに投与すると規定されていたことから、本剤の欧米での承認用法は食事とともに服用すると規定された。J001 試験では、これらの状況を踏まえ、食事とともに又は食直後に本剤を 1 日 3～6 回<sup>39)</sup>投与すると規定された。また、ブフェニールでは、UCD 患者における食事に伴う余剰窒素（アンモニア）の上昇を抑制するために、食事若しくは栄養補給とともに、又は食直後に 1 日 3～6 回に分割して服薬することが適切と判断されて用法が設定された（「ブフェニール錠 500 mg、同顆粒 94% 審査報告書（平成 24 年 8 月 16 日付け）」を参照）。本剤はブフェニールと同様の作用機序であること、及び J001 試験における本剤投与時の用法の規定を踏まえ、本剤の用法は、「1 日 3～6 回に分割し、食事若しくは栄養補給とともに又は食直後に経口投与」と設定することが適切と考えた。

機構は、本剤の用法について、ブフェニールの用法と同様に設定するとの申請者の説明は妥当と考える。

以上の 7.R.6.1～7.R.6.5 における検討を踏まえた、用法・用量、及び用法・用量に関連する注意の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

### 7.R.7 特定の背景を有する患者集団について

#### 7.R.7.1 肝機能障害を合併する患者

申請者は、以下のように説明している。肝機能障害を合併する場合、血中の本薬の代謝物が増加する傾向が認められたことから（「6.2.4.2 肝機能障害を有する者における薬物動態試験」の項を参照）、肝機能障害を合併する患者における有効性及び安全性について以下のとおり検討した。

肝硬変及び肝性脳症を伴う肝機能障害を合併する成人を対象とした 008 試験（パート B）において、主要評価項目である肝性脳症エピソードが認められた治験参加者の割合はプラセボ群と比較して本剤群

で低値となり、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群で同程度であった(「7.1.3 海外第 II 相試験」の項を参照)。また、副次評価項目である肝性脳症エピソードの発現件数は、本剤群では 35 件、プラセボ群では 57 件であり、主要評価項目と同様の結果であった。

008 試験 (パート B) 以外の本剤の臨床試験において、肝機能障害を有する患者は 012 試験に 6 例が組み入れられており、当該患者の NaPBA 及び本剤投与時の血中アンモニア濃度 (AUC<sub>0-24h</sub>) は、表 61 のとおりであった。6 例中 3 例において重篤な有害事象 (高アンモニア血症、各 3 例) が認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。

表 61 肝機能障害を合併する患者での本剤の投与量及び有効性に係る結果 (012 試験)

患者情報	本剤投与量 <sup>a)</sup> (g/m <sup>2</sup> /日)	血中アンモニア濃度 (AUC <sub>0-24h</sub> ) (μmol·h/L)	
		NaPBA 投与時	本剤投与時
歳男性	6.44	604.96	378.71
歳女性	11.52	1712.25	973.50
歳女性	5.50	1024.07	600.91
歳女性	1.35	867.34	829.51
歳女性	7.00	572.35	557.68
歳男性	10.09	189.34	258.55

a) 切替え期の 10 日目の値

以上の検討のとおり、肝機能障害を合併する患者に対する本剤の有効性及び安全性に特段の問題となる所見は認められなかった。ただし、肝機能障害を合併する場合、本薬の代謝物の曝露量が増加する傾向が認められたことを踏まえ(「6.2.4.2 肝機能障害を有する者における薬物動態試験」の項を参照)、肝機能障害を合併する患者に対しては推奨用量範囲の下限 (4.5 mL/m<sup>2</sup>/日 (5.3 g/m<sup>2</sup>/日)) から投与を開始し、必要に応じて増量を検討する旨を注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。肝硬変及び肝性脳症を伴う肝機能障害を合併する者を対象とした 008 試験のパート B の結果等から、肝機能障害を合併する場合において特段の有効性及び安全性に関する懸念は示されていない。ただし、臨床薬理試験の結果から、肝機能障害を合併すると血漿中 PAA 濃度が上昇する傾向が認められていることから、肝機能障害患者に対しても本剤を 4.5 mL/m<sup>2</sup>/日 (5.3 g/m<sup>2</sup>/日) から開始した上で、神経学的事象の発現等について慎重にモニタリングを行いながら、患者の状態に応じて投与量を調節する旨を添付文書において注意喚起することが適切である。

### 7.R.7.2 腎機能障害を合併する患者

申請者は、以下のように説明している。本剤は生体内での代謝を経て主に PAGN として尿中排泄されることから、腎機能が低下すると PAGN の尿中排泄が遅延し、血漿中 PAGN の曝露量が増加する可能性がある。以上を踏まえ、腎機能障害を合併する患者における安全性について以下のとおり検討した。

本剤の臨床試験においては、腎機能障害を合併する UCD 患者は組み入れられなかった。本剤の海外の製造販売後において、腎機能障害を合併する患者で重篤な副作用が 18 例 (アンモニア増加 4 例、死亡 2 例、血管デバイス感染/クレブシエラ感染/アンモニア増加、細菌性心内膜炎、高アンモニア血症クリーゼ、肝移植、疾患進行/肝細胞癌、移植、レンサ球菌性咽頭炎/耳感染、アンモニア増加/歯感染/抜歯/顎顔面手術/状態悪化、高アンモニア血症クリーゼ/錯乱状態/死亡、評価不能の事象、アンモニア増加/体重増加、肝性脳症/敗血症/尿路感染、各 1 例) に報告されている。またブフェニールの本邦での使用成績調査において、安全性解析対象症例 311 例のうち、腎機能障害を合併する患者は 20 例であり、うち 2 例で副作用 (低カリウム血症、血中ナトリウム増加、各 1 例) が認められた。以上の情報を踏まえると、腎機能障害患者に対する本剤の安全性は確認されたとはまでは判断できておらず、特に重度の腎機能障害患者

では PAGN の曝露量が増加し、副作用の発現リスクが高くなる可能性も考えられる。したがって、欧州添付文書での注意喚起と同様に、重度の腎機能障害を合併する患者に本剤を投与する場合は、個々の患者の血中アンモニア濃度の管理に必要な最小用量で投与を開始し、有効性及び安全性を確認しながら必要に応じて増量を検討することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験では腎機能障害を合併した患者は組み入れられておらず、有効性及び安全性に関する情報は得られていない。本剤やブフェニールの国内外の製造販売後では腎機能障害を合併する患者での副作用報告が一定数認められているが、高アンモニア血症等の UCD に起因する事象が主に認められており、特定の事象が多く認められる等、腎機能障害患者における本剤の安全性上の懸念を示唆する明確な傾向は示されていない。また、腎機能障害を合併する場合には、PAGN の曝露量が増加する可能性はあると考えるが、PAGN の曝露量の増加に起因して安全性上の懸念が増加するとの具体的な根拠も得られていない。

以上のとおり、既存の情報から腎機能障害を合併する患者に及ぼす本剤投与の影響を評価することには限界があるが、腎機能障害を合併する際に血漿中 PAA 濃度が上昇する懸念は想定されないことや、本剤の開始用量はいずれの患者においても  $4.5 \text{ mL/m}^2/\text{日}$  ( $5.3 \text{ g/m}^2/\text{日}$ ) とすることが適切と考えること（「7.R.6 用法・用量について」の項を参照）を考慮すると、腎機能障害を合併する患者に対しても同様の用法・用量で本剤を投与し、患者の状態に応じて適宜用量調節を行うことが適切である。

#### 7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤の臨床試験成績から、安全性に係る重大なリスクは認められず、また、ブフェニールの本邦での使用成績調査の結果からも重要なリスクは認められなかった（「ブフェニール錠 500 mg、同顆粒 94% 再審査報告書（令和 6 年 10 月 2 日付け）を参照）。一方、腎機能障害患者を対象とした本剤の臨床薬理試験は実施しておらず、腎機能障害を合併する患者では PAGN の排泄が低下することから PAGN の曝露量が増加する可能性がある。また、本剤の長期使用時の安全性プロファイルに関する情報は限られている。さらに、本薬の生殖発生毒性試験では、骨格異常等を含む胚・胎児発生に係る影響が認められた（「5.5 生殖発生毒性試験」の項を参照）。

以上より「腎機能障害患者での安全性情報」、「長期投与での安全性情報」及び「妊婦、授乳婦での安全性情報」を製造販売後に明らかにすべき安全性検討事項とすることが適切と考え、「腎機能障害患者での安全性情報」及び「長期投与での安全性情報」に対しては製造販売後調査を実施し、同安全性検討事項に係る情報を収集することが適切と考えた。また、「妊婦、授乳婦での安全性情報」に対しては通常の医薬品安全性監視活動によりリスク管理を実施することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。安全性検討事項の設定に関して、「腎機能障害患者での安全性情報」について、腎機能障害を合併する患者では PAGN の曝露量が増加する懸念はあるものの、PAGN の曝露量の増加に伴い副作用発現のリスクが増加するとの具体的なエビデンスは現時点では得られていない。また、「長期投与での安全性情報」について、J001 試験は 52 週時までの安全性情報が、海外第 IV 相試験である 009 試験及び 011 試験の結果から本剤を 2 年以上投与した際の安全性情報が得られており、本剤の長期投与に伴い特定の事象が増加する等の安全性の懸念が増加する情報は認められていない。本剤は、既承認のブフェニールと同様の作用機序を有し、①実施された臨床試験の結果、本剤の安全性プロファイルはブフェニールと類似していると考えられること、②ブフェニールは国内外で 10 年以上使用

され、一定の安全性情報が既に得られていることも踏まえると、これらの事項を製造販売後における安全性検討事項と設定する意義は低く、製造販売後調査を実施する必要性は低いと考える。

「妊婦、授乳婦での安全性情報」については、生殖発生毒性試験では本薬投与後に胎児の尾の異常が認められており、同所見は本薬の直接的な影響により生じた可能性が否定できないこと等を踏まえると、本薬が生殖発生毒性を有する可能性について本剤の製造販売後にも検討することが適切であり、UCD患者数や発現する事象の頻度を考慮すると、通常の医薬品安全性監視活動によりリスク管理を行うとする申請者の説明は妥当である。

製造販売後調査の要否等については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

## 8. 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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2.2）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。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の尿素サイクル異常症に対する有効性は示され、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。また、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

本品目は NaPBA と活性本体は同一であるが、NaPBA の投与時の課題とされる服薬アドヒアランスの改善や、ナトリウムの過負荷の回避が期待できることから、尿素サイクル異常症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 7 年 11 月 17 日

## 申請品目

[販 売 名]                   ラヴィクティ内用液 1.1 g/mL  
[一 般 名]                   フェニル酪酸グリセロール  
[申 請 者]                   株式会社オーファンパシフィック  
[申請年月日]                令和 6 年 12 月 25 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

## 1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した臨床的位置付け、有効性、安全性、特定の背景を有する患者集団に関する機構の判断は専門委員から支持された。

## 1.1 効能・効果について

本剤の効能・効果について、審査報告 (1) に記載した「7.R.5 効能・効果について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、以上の「7.R.5 効能・効果について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の効能・効果を「尿素サイクル異常症」とし、効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果に関連する注意]

本剤は、食事療法(タンパク質制限やアミノ酸補給等)のみでは管理ができない尿素サイクル異常症の患者に投与すること。また、本剤の適用にあたっては、適切な食事療法を継続すること。

## 1.2 用法・用量について

本剤の用法・用量について、審査報告 (1) に記載した「7.R.6 用法・用量について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、以上の「7.R.6 用法・用量について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

## [用法・用量]

通常、フェニル酪酸グリセロールとして 1 日 4.5 mL/m<sup>2</sup> (体表面積) を開始用量とし、3 回から 6 回に分けて、食事若しくは栄養補給とともに又は食直後に経口投与する。その後は患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日量は 11.2 mL/m<sup>2</sup> (体表面積) を超えないこと。

## [用法・用量に関連する注意] (関連する内容のみ抜粋)

- 定期的な血中アンモニア濃度を測定すること。また、患者の血中アンモニア濃度、血中グルタミン濃度、タンパク質摂取量等、患者の状態に応じて本剤の投与量を調節すること。
- フェニル酪酸ナトリウム製剤から本剤に切り替える場合は、フェニル酪酸としての投与量が同等となるように、以下の換算式に従い、本剤の開始用量 (1 日投与量) を決定すること。
  - フェニル酪酸ナトリウム錠の投与量 (g) × 0.86 = 本剤の 1 日投与量 (mL)
  - フェニル酪酸ナトリウム顆粒の投与量 (g) × 0.81 = 本剤の 1 日投与量 (mL)
- 高アンモニア血症の急性期治療から本剤に切り替える場合には、血中アンモニア濃度が安定した後、血中アンモニア濃度を測定しながら徐々に本剤に切り替えること。

## 1.3 医薬品リスク管理計画 (案) について

審査報告 (1) の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 62 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 63 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 62 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	・ 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 63 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査	・ 市販直後調査による情報提供

## 2. 審査報告 (1) の修正事項

審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
24	表 19	最小二乗平均値の比	最小二乗幾何平均値の比
28	表 20	2 カ月齢以上 2 歳未満の各項目の例数：6 例	2 カ月齢以上 2 歳未満の各項目の例数：10 例
29	23	外国人 UCD 患者を対象に	外国人成人を対象に
30	表 24	008 試験（パート A） 中等度/重度肝機能障害を合併する UCD 患者	008 試験（パート A） 中等度/重度肝機能障害
30 31	18 表 25	中等度又は重度の肝機能障害を合併する UCD 患者	中等度又は重度の肝機能障害を合併する治験参加者
36	表 28	008 試験（パート B） 肝硬変を合併する成人の UCD 患者	008 試験（パート B） 肝硬変を合併する成人
40	14	肝機能障害を合併する成人の外国人 UCD 患者	肝機能障害を合併する外国人成人
40	19	肝硬変を合併する成人の UCD 患者とされた	肝硬変を合併する成人とされた
41 69	3 2	肝性脳症エピソードが認められた患者の割合	肝性脳症エピソードが認められた治験参加者の割合
53	表 46	海外臨床試験（85 例）の UCD の発症年齢 30 日齢以下：41.2 (35) 30 日齢超 2 歳以下：58.8 (50) 2 歳超：0 (0)	海外臨床試験（85 例）の UCD の発症年齢 30 日齢以下：25.9 (22) 30 日齢超 2 歳以下：15.3 (13) 2 歳超：58.8 (50)
69	1	成人の UCD 患者を対象とした 008 試験（パート B）	成人を対象とした 008 試験（パート B）
69	20	肝機能障害を合併する UCD 患者	肝機能障害を合併する者
69	21	肝機能障害を合併する患者において	肝機能障害を合併する場合において

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量にて承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と判断する。

#### [効能・効果]

尿素サイクル異常症

#### [用法・用量]

通常、フェニル酪酸グリセロールとして 1 日 4.5 mL/m<sup>2</sup>（体表面積）を開始用量とし、3 回から 6 回に分けて、食事若しくは栄養補給とともに又は食直後に経口投与する。その後は患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日量は 11.2 mL/m<sup>2</sup>（体表面積）を超えないこと。

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARG	Arginase	アルギナーゼ
ASL	Argininosuccinate lyase	アルギニノコハク酸リアーゼ
ASS	Argininosuccinate synthetase	アルギニノコハク酸合成酵素
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
CCK	Cholecystokinin	コレシストキニン
CEL	Carboxyl ester lipase	カルボキシエステルリパーゼ
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C <sub>max</sub>	Maximal concentration of the drug after dosing	最高血中濃度
CoA	Coenzyme A	コエンザイム A
CPS	Carbamyl phosphate synthetase	カルバミルリン酸合成酵素
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy	フーリエ変換赤外分光法
GABA	Gamma-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HHH	Hyperornithinemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria	高オルニチン・高アンモニア・ホモシトルリン尿症
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ITT	Intent-to-treat	—
Ki	Inhibition concentration at 50% of maximum inhibition rate	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
LC-MS/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
NaPAA	Sodium phenylacetate	フェニル酢酸ナトリウム
NaPBA	Sodium phenylbutyrate	フェニル酪酸ナトリウム
NaBZ	Sodium benzoate	安息香酸ナトリウム
NAGS	N-acetyl-glutamate synthetase	N-アセチルグルタミン酸合成酵素
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター

略語	英語	日本語
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORNT-1	Ornithine citrulline antiporter	オルニチン・シトルリンアンチポーター
OTC	Ornithine transcarbamylase	オルニチントランスカルバミラーゼ
PAA	Phenylacetate	フェニル酢酸
PAG	Phenylacetylglycine	フェニルアセチルグリシン
PAGN	Phenylacetylglutamine	フェニルアセチルグルタミン
PBA	Phenylbutyrate	フェニル酪酸
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PLRP2	Pancreatic lipase related protein 2	膵リパーゼ関連タンパク質 2
PTL	Pancreatic triglyceride lipase	膵トリグリセリドリパーゼ
QTc	Corrected QT	補正した QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague-Dawley	—
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{max}$	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UCD	Urea cycle disorder	尿素サイクル異常症
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
診療ガイドライン	—	新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019（日本先天代謝異常学会編）
ブフェニール	—	ブフェニール錠 500 mg、同顆粒 94%
本剤	—	ラヴィクティ内用液 1.1 g/mL
本薬	—	フェニル酪酸グリセロール