ラヴィクティ内用液 1.1 g/mL
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、株式会社オーファンパシフィックに帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

株式会社オーファンパシフィック

フェニル酪酸グリセロール
ラヴィクティ®内用液 1.1 g/mL

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

株式会社オーファンパシフィック

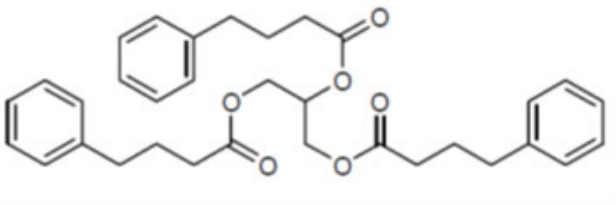
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ラヴィクティ®内用液 1.1 g/mL（本剤）の有効成分であるフェニル酪酸グリセロール（GPB）は、図 1.5-1 の構造を有する新規化合物である。GPB は、経口摂取後に消化管内でフェニル酪酸（PBA）に代謝され、さらに体内でフェニル酢酸（PAA）に代謝される。

本剤の起原又は発見の経緯は［2.5.1］に示す。

図 1.5-1 フェニル酪酸グリセロールの構造式



1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-2 に示す。

1.5.2.1 製剤開発の経緯

本剤は経口で服用する液剤であり、1 瓶（25 mL）中に 27.5 g の GPB を含む。製剤化に際して添加剤は使用しておらず、GPB の原液を無色のガラス容器に充填して製する。

詳細は［2.3.P.2］に示す。

1.5.2.2 非臨床開発の経緯

［2.4.1］に示す。

1.5.2.3 臨床開発の経緯

［2.5.1.4］に示す。

フェニル酪酸グリセロール

図 1.5-2　開発の経緯図

試験項目			
品質	原薬	製造方法	
		安定性	
	製剤	製造方法	
		安定性	
非臨床試験	薬理	安全性薬理	
	薬物動態	分析法及びバリデーション	
		吸収・分布・代謝・排泄	
		薬物動態学的薬物相互作用	
	毒性	単回投与毒性	
		反復投与毒性	
		遺伝毒性	
		がん原性	
		生殖発生毒性	受胎能及び初期胚の発生
			胚・胎児発生
			出生前及び出生後の発生並びに母体機能
			新生児を用いた試験
臨床試験	国内	HPN-100-J001試験	
	海外	UP1204-003試験	
		HPN-100-005試験	
		HPN-100-006試験	
		HPN-100-007試験	
		HPN-100-012試験	
		HPN-100-009試験	
		UP1204-001試験	
		UP1204-002試験	
		HPN-100-008試験	
		HPN-100-010試験	
		HPN-100-019試験	
		HPN-100-027試験	



・数字は月を示す

・臨床試験の試験期間は最初の被験者の組み入れ日から最後の被験者の最終来院日である

フェニル酪酸グリセロール
ラヴィクティ®内用液 1.1 g/mL

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

株式会社オーファンパシフィック

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本剤は、2025 年 10 月現在、表 1.6-1 に示す国及び地域で承認されている。

表 1.6-1 外国における使用状況

国名・地域名	承認日
米国	2013 年 2 月
EU	2015 年 11 月
カナダ	2016 年 3 月
英国	2021 年 1 月
香港	2022 年 12 月
中国	2023 年 6 月
クウェート	2023 年 6 月*
アルゼンチン	2023 年 9 月
台湾	2024 年 1 月
カタール	2025 年 3 月
コロンビア	2025 年 7 月
サウジアラビア	2025 年 7 月

* Fast track temporary registration、2025 年 10 月現在 full approval

1.6.2 外国における添付文書

本剤の米国添付文書（原文・和訳）、EU 添付文書（原文・和訳）及び企業中核データシート（CCDS）を以下に添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use RAVICTI safely and effectively. See full prescribing information for RAVICTI.

RAVICTI® (glycerol phenylbutyrate) oral liquid
Initial U.S. Approval: 1996

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.1, 2.6) 9/2021

INDICATIONS AND USAGE

RAVICTI is a nitrogen-binding agent indicated for chronic management of patients with urea cycle disorders (UCDs) who cannot be managed by dietary protein restriction and/or amino acid supplementation alone. RAVICTI must be used with dietary protein restriction and, in some cases, dietary supplements. (1)

Limitations of Use:

- RAVICTI is not indicated for treatment of acute hyperammonemia in patients with UCDs. (1)
- Safety and efficacy for treatment of N-acetylglutamate synthase (NAGS) deficiency has not been established. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- RAVICTI should be prescribed by a physician experienced in management of UCDs. For administration and preparation, see full prescribing information. (2.1, 2.6)

Switching From Sodium Phenylbutyrate Tablets or Powder to RAVICTI:

- Patients should receive the dosage of RAVICTI that contains the same amount of phenylbutyric acid, see full prescribing information for conversion. (2.2)

Initial Dosage in Phenylbutyrate-Naïve Patients (2.3):

- Recommended dosage range is 4.5 to 11.2 mL/m^2/day (5 to 12.4 g/m^2/day).
- For patients with some residual enzyme activity not adequately controlled with dietary restriction, the recommended starting dose is 4.5 mL/m^2/day.
- Take into account patient's estimated urea synthetic capacity, dietary protein intake, and diet adherence.

Dosage Adjustment and Monitoring:

- Follow plasma ammonia levels to determine the need for dosage titration. (2.4)

Dosage Modifications in Patients with Hepatic Impairment:

- Start dosage at lower end of range. (2.5, 8.7)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Oral liquid: 1.1 g/mL. (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to phenylbutyrate. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Neurotoxicity: Phenylacetate (PAA), the active moiety of RAVICTI, may be toxic; reduce dosage for symptoms of neurotoxicity. (5.1)
- Pancreatic Insufficiency or Intestinal Malabsorption: Monitor ammonia levels closely. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥10%) in adults are: diarrhea, flatulence, and headache. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Horizon at 1-866-479-6742 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

DRUG INTERACTIONS

- Corticosteroids, valproic acid, or haloperidol: May increase plasma ammonia level; monitor ammonia levels closely. (7.1)
- Probenecid: May affect renal excretion of metabolites of RAVICTI, including phenylacetylglutamine (PAGN) and PAA. (7.2)
- CYP3A4 Substrates with narrow therapeutic index (e.g., alfentanil, quinidine, cyclosporine): RAVICTI may decrease exposure; monitor for decreased efficacy of the narrow therapeutic index drug. (7.3)
- Midazolam: Decreased exposure; monitor for suboptimal effect of midazolam. (7.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lactation: Breastfeeding is not recommended. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 9/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Administration Instructions
2.2 Switching From Sodium Phenylbutyrate to RAVICTI
2.3 Initial Dosage in Phenylbutyrate-Naïve Patients
2.4 Dosage Adjustment and Monitoring
2.5 Dosage Modifications in Patients with Hepatic Impairment
2.6 Preparation for Nasogastric Tube or Gastrostomy Tube Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Neurotoxicity
5.2 Pancreatic Insufficiency or Intestinal Malabsorption
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Potential for Other Drugs to Affect Ammonia
7.2 Potential for Other Drugs to Affect RAVICTI
7.3 Potential for RAVICTI to Affect Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Clinical Studies in Adult Patients with UCDs
14.2 Clinical Studies in Pediatric Patients 2 Years to 17 Years of Age with UCDs
14.3 Clinical Studies in Pediatric Patients Less Than 2 Years of Age with UCDs
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

***Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

RAVICTI is indicated for use as a nitrogen-binding agent for chronic management of patients with urea cycle disorders (UCDs) who cannot be managed by dietary protein restriction and/or amino acid supplementation alone. RAVICTI must be used with dietary protein restriction and, in some cases, dietary supplements (e.g., essential amino acids, arginine, citrulline, protein-free calorie supplements).

Limitations of Use:

- RAVICTI is not indicated for the treatment of acute hyperammonemia in patients with UCDs because more rapidly acting interventions are essential to reduce plasma ammonia levels.
- The safety and efficacy of RAVICTI for the treatment of *N*-acetylglutamate synthase (NAGS) deficiency has not been established.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Instructions

RAVICTI should be prescribed by a physician experienced in the management of UCDs.

- Instruct patients to take RAVICTI with food or formula and to administer directly into the mouth via oral syringe.
- Instruct patients to use the RAVICTI bottle and oral syringe as follows:
  - Use a new reclosable bottle cap adapter with each new bottle that is opened.
  - Open the RAVICTI bottle and twist on the new reclosable bottle cap adapter.
  - Use a new and dry oral syringe to withdraw each prescribed dose of RAVICTI.
  - Discard the oral syringe after each dose.
  - Tightly close the tethered tab on the reclosable bottle cap adapter after each use.
  - Do not rinse the reclosable bottle cap adapter.
  - Discard bottle and any remaining contents 28 days after opening.
  - If water or moisture enters the RAVICTI bottle, the contents will become cloudy in appearance. If the contents of the bottle appear cloudy at any time, do not use the remaining RAVICTI in the bottle and return it to the pharmacy to be discarded.
- Instruct that RAVICTI should be administered just prior to breastfeeding in infants who are breastfeeding.
- For patients who cannot swallow, see the instructions on administration of RAVICTI by nasogastric tube or gastrostomy tube *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

- For patients who require a volume of less than 1 mL per dose via nasogastric or gastrostomy tube, the delivered dose may be less than anticipated. Closely monitor these patients using ammonia levels *[see Dosage and Administration (2.6)]*.
- The recommended dosages for patients switching from sodium phenylbutyrate to RAVICTI and patients naïve to phenylbutyric acid are different *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3)]*. For both subpopulations:
  - Patients 2 years of age and older: Give RAVICTI in 3 equally divided dosages, each rounded up to the nearest 0.5 mL
  - Patients less than 2 years: Give RAVICTI in 3 or more equally divided dosages, each rounded up to the nearest 0.1 mL.
  - The maximum total daily dosage is 17.5 mL (19 g).
  - RAVICTI must be used with dietary protein restriction and, in some cases, dietary supplements (e.g., essential amino acids, arginine, citrulline, protein-free calorie supplements).

2.2 Switching From Sodium Phenylbutyrate to RAVICTI

Patients switching from sodium phenylbutyrate to RAVICTI should receive the dosage of RAVICTI that contains the same amount of phenylbutyric acid. The conversion is as follows:

Total daily dosage of RAVICTI (mL) = total daily dosage of sodium phenylbutyrate tablets (g) x 0.86

Total daily dosage of RAVICTI (mL) = total daily dosage of sodium phenylbutyrate powder (g) x 0.81

2.3 Initial Dosage in Phenylbutyrate-Naïve Patients

The recommended dosage range, based upon body surface area, in patients naïve to phenylbutyrate (PBA) is 4.5 to 11.2 mL/m^2/day (5 to 12.4 g/m^2/day). For patients with some residual enzyme activity who are not adequately controlled with protein restriction, the recommended starting dosage is 4.5 mL/m^2/day.

In determining the starting dosage of RAVICTI in treatment-naïve patients, consider the patient's residual urea synthetic capacity, dietary protein requirements, and diet adherence. Dietary protein is approximately 16% nitrogen by weight. Given that approximately 47% of dietary nitrogen is excreted as waste and approximately 70% of an administered PBA dose will be converted to urinary phenylacetylglutamine (U-PAGN), an initial estimated RAVICTI dose for a 24-hour period is 0.6 mL RAVICTI per gram of dietary protein ingested per 24-hour period. The total daily dosage should not exceed 17.5 mL.

2.4 Dosage Adjustment and Monitoring

During treatment with RAVICTI, patients should be followed clinically and with plasma ammonia levels to determine the need for dosage titration. Closely monitor plasma ammonia levels during treatment with RAVICTI and when changing the dosage of RAVICTI.

The methods used for measuring plasma ammonia levels vary among individual laboratories and values obtained using different assay methods may not be interchangeable. Normal ranges and therapeutic target levels for plasma ammonia depend upon the assay method used

by the individual laboratory. During treatment with RAVICTI, refer to the assay-specific normal ranges and to the therapeutic target ranges for plasma ammonia.

Normal Plasma Ammonia

In patients treated with RAVICTI who experience neurologic symptoms (e.g. nausea, vomiting, headache, somnolence or confusion) in the absence of high plasma ammonia or other intercurrent illness to explain these symptoms, consider reducing the RAVICTI dosage and clinically monitor patients for potential neurotoxicity from high phenylacetate (PAA) concentrations. If available, obtain measurements of plasma PAA concentrations and plasma phenylacetylglutamine (PAGN) to calculate the ratio of plasma PAA to PAGN which may help to guide RAVICTI dosing. The PAA to PAGN ratio has generally been less than 1 in patients with UCDs who did not have significant plasma PAA accumulation. In general, a high PAA to PAGN ratio may indicate a slower or less efficient conjugation reaction to form PAGN, which may lead to increases in PAA without further conversion to PAGN *[see Warnings and Precautions (5.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Elevated Plasma Ammonia

In patients 6 years and older, when plasma ammonia is elevated, increase the RAVICTI dosage to maintain fasting plasma ammonia to less than half the upper limit of normal (ULN). In infants and pediatric patients below 6 years of age, if obtaining fasting ammonia is problematic due to frequent feedings, adjust the RAVICTI dosage to keep the first ammonia of the morning below the ULN for age. If available, the ratio of PAA to PAGN in the same plasma sample may provide additional information to assist in dosage adjustment decisions *[see Use in Specific Populations (8.7), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Dietary Protein Intake

If available, urinary phenylacetylglutamine (U-PAGN) measurements may be used to help guide RAVICTI dosage adjustment. Each gram of U-PAGN excreted over 24 hours covers waste nitrogen generated from 1.4 grams of dietary protein. If U-PAGN excretion is insufficient to cover daily dietary protein intake and the fasting ammonia is greater than half the ULN, the RAVICTI dosage should be increased. The amount of dosage adjustment should factor in the amount of dietary protein that has not been covered, as indicated by the 24-hour U-PAGN output, and the estimated RAVICTI dose needed per gram of dietary protein ingested and the maximum total daily dosage (i.e., 17.5 mL).

Consider a patient's use of concomitant medications, such as probenecid, when making dosage adjustment decisions based on U-PAGN. Probenecid may result in a decrease of the urinary excretion of PAGN *[see Drug Interactions (7.2)]*.

2.5 Dosage Modifications in Patients with Hepatic Impairment

For patients with moderate to severe hepatic impairment, the recommended starting dosage is at the lower end of the recommended dosing range (4.5 mL/m^2/day) and the dosage should be kept at the lowest necessary to control the patient's plasma ammonia *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

2.6 Preparation for Nasogastric Tube or Gastrostomy Tube Administration

It is recommended that all patients who can swallow take RAVICTI orally, even those with nasogastric and/or gastrostomy tubes. For patients who cannot swallow, a nasogastric tube or gastrostomy tube may be used to administer RAVICTI as follows:

- Utilize a new dry oral syringe to withdraw each prescribed dosage of RAVICTI from the bottle.
- Place the tip of the syringe into the nasogastric/gastrostomy tube.
- Utilizing the plunger of the syringe, administer RAVICTI into the tube.
- Use a separate syringe to flush the nasogastric/gastrostomy tube. Flush once with 10 mL of water or formula and allow the flush to drain.
- If needed, flush a second time with an additional 10 mL of water or formula to clear the tube.

For patients who require a volume of less than 1 mL per dose via nasogastric or gastrostomy tube, the delivered dosage may be less than anticipated due to adherence of RAVICTI to the plastic tubing. Therefore, these patients should be closely monitored using ammonia levels following initiation of RAVICTI dosing or dosage adjustments.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Oral liquid: colorless to pale yellow, 1.1 g/mL of glycerol phenylbutyrate (delivers 1.02 g/mL of phenylbutyrate).

4 CONTRAINDICATIONS

RAVICTI is contraindicated in patients with known hypersensitivity to phenylbutyrate. Signs of hypersensitivity include wheezing, dyspnea, coughing, hypotension, flushing, nausea, and rash.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Neurotoxicity

Increased exposure to PAA, the major metabolite of RAVICTI, may be associated with neurotoxicity in patients with UCDs. In a study of adult cancer patients, subjects received sodium phenylacetate administered as a 1-hour infusion twice daily at two dose levels of 125 and 150 mg/kg for a 2-week period. Of 18 subjects enrolled, 7 had a history of primary central nervous system tumor. Signs and symptoms of potential PAA neurotoxicity, which were reversible, were reported at plasma PAA concentrations above 500 micrograms/mL and included somnolence, fatigue, lightheadedness, headache, dysgeusia, hypoacusis,

disorientation, impaired memory, and exacerbation of preexisting neuropathy. PAA concentrations were not measured when symptoms resolved.

In healthy subjects, after administration of 4 mL and 6 mL RAVICTI 3 times daily (13.2 g/day and 19.8 g/day, respectively) for 3 days, a dose-dependent increase in non-serious nervous system adverse reactions were observed. In subjects who had nervous system adverse reactions, plasma PAA concentrations, which were measured on Day 3 per protocol and not always at onset of symptoms, ranged from 8 to 56 micrograms/mL with 4 mL RAVICTI 3 times daily and from 31 to 242 micrograms/mL with 6 mL RAVICTI 3 times daily.

In clinical trials in patients with UCDs who had been on sodium phenylbutyrate prior to administration of RAVICTI, adverse reactions of headache, fatigue, symptoms of peripheral neuropathy, seizures, tremor and/or dizziness were reported. No correlation between plasma PAA concentration and neurologic symptoms was identified but plasma PAA concentrations were generally not consistently measured at the time of neurologic symptom occurrence *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

If symptoms of vomiting, nausea, headache, somnolence or confusion are present in the absence of high ammonia or other intercurrent illness which explains these symptoms, consider the potential for PAA neurotoxicity which may need reduction in the RAVICTI dosage *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.2 Pancreatic Insufficiency or Intestinal Malabsorption

Exocrine pancreatic enzymes hydrolyze RAVICTI in the small intestine, separating the active moiety, phenylbutyrate, from glycerol. This process allows phenylbutyrate to be absorbed into the circulation. Low or absent pancreatic enzymes or intestinal disease resulting in fat malabsorption may result in reduced or absent digestion of RAVICTI and/or absorption of phenylbutyrate and reduced control of plasma ammonia. Monitor ammonia levels closely in patients with pancreatic insufficiency or intestinal malabsorption.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Neurotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Pancreatic insufficiency or Intestinal Malabsorption *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Assessment of adverse reactions was based on exposure of 45 adult patients (31 female and 14 male) with UCD subtype deficiencies of ornithine transcarbamylase (OTC, n=40), carbamoyl phosphate synthetase (CPS, n=2), and argininosuccinate synthetase (ASS, n=1) in

a randomized, double-blind, active-controlled (RAVICTI vs sodium phenylbutyrate), crossover, 4-week study (Study 1) that enrolled patients 18 years of age and older *[see Clinical Studies (14.1)]*. One of the 45 patients received only sodium phenylbutyrate prior to withdrawing on day 1 of the study due to an adverse reaction.

The most common adverse reactions (occurring in at least 10% of patients) reported during short-term treatment with RAVICTI were diarrhea, flatulence, and headache. Table 1 summarizes adverse reactions occurring in 2 or more patients treated with RAVICTI or sodium phenylbutyrate (incidence of at least 4% in either treatment arm).

Table 1: Adverse Reactions Reported in 2 or More Adult Patients with UCDs (at least 4% in Either Treatment Arm) in Study 1

	Number (%) of Patients in Study 1	
	Sodium Phenylbutyrate (N = 45)	**RAVICTI (N = 44)**
Diarrhea	3 (7)	7 (16)
Headache	4 (9)	6 (14)
Flatulence	1 (2)	6 (14)
Abdominal pain	2 (4)	3 (7)
Vomiting	2 (4)	3 (7)
Decreased appetite	2 (4)	3 (7)
Fatigue	1 (2)	3 (7)
Dyspepsia	3 (7)	2 (5)
Nausea	3 (7)	1 (2)
Dizziness	4 (9)	0
Abdominal discomfort	3 (7)	0

Other Adverse Reactions

RAVICTI has been evaluated in 77 patients with UCDs (51 adult and 26 pediatric patients ages 2 years to 17 years) in 2 open-label long-term studies, in which 69 patients completed 12 months of treatment with RAVICTI (median exposure = 51 weeks). During these studies there were no deaths.

Adverse reactions reported in at least 10% of adult patients were nausea, vomiting, diarrhea, decreased appetite, dizziness, headache, and fatigue.

Adverse reactions reported in at least 10% of pediatric patients ages 2 years to 17 years were upper abdominal pain, rash, nausea, vomiting, diarrhea, decreased appetite, and headache.

RAVICTI has been evaluated in 17 patients with UCDs ages 2 months to less than 2 years in 3 open-label studies. The median exposure was 6 months (range 0.2 to 20 months). Adverse reactions reported in at least 10% of pediatric patients aged 2 months to less than 2 years were neutropenia, vomiting, constipation, diarrhea, pyrexia, hypophagia, cough, nasal congestion, rhinorrhea, rash, and papule.

RAVICTI has been evaluated in 16 patients with UCDs less than 2 months of age (age range 0.1 to 2 months, median age 0.5 months) in a single, open-label study. The median exposure was 10 months (range 2 to 20 months). Adverse reactions reported in at least 10% of pediatric patients aged less than 2 months were vomiting, rash, gastroesophageal reflux,

increased hepatic enzymes, feeding disorder (decreased appetite, hypophagia), anemia, cough, dehydration, metabolic acidosis, thrombocytosis, thrombocytopenia, neutropenia, lymphocytosis, diarrhea, flatulence, constipation, pyrexia, lethargy, and irritability/agitation.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of RAVICTI. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure:

- Abnormal body odor, including from skin, hair and urine
- Retching and gagging
- Dysgeusia or burning sensation in mouth

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for Other Drugs to Affect Ammonia

Corticosteroids

Use of corticosteroids may cause the breakdown of body protein and increase plasma ammonia levels. Monitor ammonia levels closely when corticosteroids and RAVICTI are used concomitantly.

Valproic Acid and Haloperidol

Hyperammonemia may be induced by haloperidol and by valproic acid. Monitor ammonia levels closely when use of valproic acid or haloperidol is necessary in patients with UCDs.

7.2 Potential for Other Drugs to Affect RAVICTI

Probenecid

Probenecid may inhibit the renal excretion of metabolites of RAVICTI including PAGN and PAA.

7.3 Potential for RAVICTI to Affect Other Drugs

Drugs with narrow therapeutic index that are substrates of CYP3A4

RAVICTI is a weak inducer of CYP3A4 in humans. Concomitant use of RAVICTI may decrease the systemic exposure to drugs that are substrates of CYP3A4. Monitor for decreased efficacy of drugs with narrow therapeutic index (e.g., alfentanil, quinidine, cyclosporine) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Midazolam

Concomitant use of RAVICTI decreased the systemic exposure of midazolam. Monitor for suboptimal effect of midazolam in patients who are being treated with RAVICTI.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited available data with RAVICTI use in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. In an animal reproduction study, administration of oral glycerol phenylbutyrate to pregnant rabbits during organogenesis at doses up to 2.7–times the dose of 6.87 mL/m^2/day in adult patients resulted in maternal toxicity, but had no effects on embryo-fetal development. In addition, there were no adverse developmental effects with administration of oral glycerol phenylbutyrate to pregnant rats during organogenesis at 1.9 times the dose of 6.87 mL/m^2/day in adult patients; however, maternal toxicity, reduced fetal weights, and variations in skeletal development were observed in pregnant rats administered oral glycerol phenylbutyrate during organogenesis at doses greater than or equal to 5.7 times the dose of 6.87 mL/m^2/day in adult patients *[*see *Data]*. Report pregnancies to Horizon at 1-866-479-6742.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Oral administration of glycerol phenylbutyrate during the period of organogenesis up to 350 mg/kg/day in rabbits produced maternal toxicity, but no effects on embryo-fetal development. The dose of 350 mg/kg/day in rabbits is approximately 2.7 times the dose of 6.87 mL/m^2/day in adult patients, based on combined area under the plasma concentration-time curve [AUCs] for PBA and PAA. In rats, at an oral dose of 300 mg/kg/day of glycerol phenylbutyrate (1.9 times the dose of 6.87 mL/m^2/day in adult patients, based on combined AUCs for PBA and PAA) during the period of organogenesis, no effects on embryo-fetal development were observed. Doses of 650 mg/kg/day or greater produced maternal toxicity and adverse effects on embryo-fetal development including reduced fetal weights and cervical ribs at the 7th cervical vertebra. The dose of 650 mg/kg/day in rats is approximately 5.7 times the dose of 6.87 mL/m^2/day in adult patients, based on combined AUCs for PBA and PAA. No developmental abnormalities, effects on growth, or effects on learning and memory were observed through maturation of offspring following oral administration in pregnant rats with up to 900 mg/kg/day of glycerol phenylbutyrate (8.5 times the dose of 6.87 mL/m^2/day in adult patients, based on combined AUCs for PBA and PAA) during organogenesis and lactation.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of RAVICTI in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions, including neurotoxicity and tumorigenicity in a breastfed infant, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with RAVICTI.

8.4 Pediatric Use

Patients 2 Years to 17 Years of Age

The safety and effectiveness of RAVICTI in patients 2 years to less than 18 years of age have been established in 3 clinical studies: 2 open-label, fixed-sequence, switchover clinical studies from sodium phenylbutyrate to RAVICTI, and 1 long-term, open label safety study *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Studies (14.2)]*.

Patients Less Than 2 Years of Age

The safety and effectiveness of RAVICTI in patients with UCDs less than 2 years of age have been established in 3 open-label studies. Pharmacokinetics and pharmacodynamics (plasma ammonia), and safety were studied in 17 patients aged 2 months to less than 2 years of age and in 16 patients less than 2 months of age *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Studies (14.3)]*.

Juvenile Animal Toxicity Data

In a juvenile rat study with daily oral dosing performed on postpartum day 2 through mating and pregnancy after maturation, terminal body weight was dose-dependently reduced by up to 16% in males and 12% in females at 900 mg/kg/day or higher (3 times the dose of 6.87 mL/m^2/day in adult patients, based on combined AUCs for PBA and PAA). Learning, memory, and motor activity endpoints were not affected. However, fertility (number of pregnant rats) was decreased by up to 25% at 650 mg/kg/day or higher (2.6 times the dose of 6.87 mL/m^2/day in adult patients, based on combined AUCs for PBA and PAA).

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of RAVICTI did not include sufficient numbers of subjects 65 years of age and older to determine whether they respond differently than younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Renal Impairment

The efficacy and safety of RAVICTI in patients with renal impairment are unknown. Monitor ammonia levels closely when starting patients with impaired renal function on RAVICTI.

8.7 Hepatic Impairment

No studies were conducted in patients with UCDs and hepatic impairment. Because conversion of PAA to PAGN occurs in the liver, patients with hepatic impairment may have

reduced conversion capability and higher plasma PAA and PAA to PAGN ratio *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Therefore, dosage for patients with moderate to severe hepatic impairment should be started at the lower end of the recommended dosing range and should be kept on the lowest dose necessary to control their ammonia levels *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

10 OVERDOSAGE

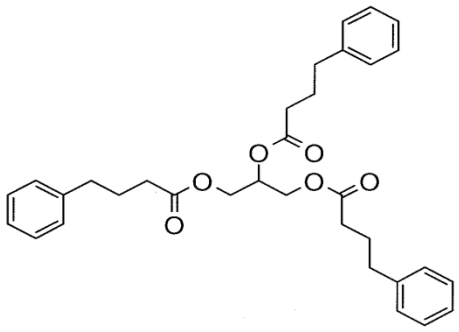
While there is no experience with overdosage in human clinical trials, PAA, a toxic metabolite of RAVICTI, can accumulate in patients who receive an overdose *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

If over-exposure occurs, call your Poison Control Center at 1-800-222-1222 for current information on the management of poisoning or overdosage.

11 DESCRIPTION

RAVICTI (glycerol phenylbutyrate) is a clear, colorless to pale yellow oral liquid. It is insoluble in water and most organic solvents, and it is soluble in dimethylsulfoxide (DMSO) and greater than 65% acetonitrile.

Glycerol phenylbutyrate is a nitrogen-binding agent. It is a triglyceride containing 3 molecules of PBA linked to a glycerol backbone, the chemical name of which is benzenebutanoic acid, 1', 1' ' –(1,2,3-propanetriyl) ester with a molecular weight of 530.67. It has a molecular formula of $C_{33}H_{38}O_6$. The structural formula is:



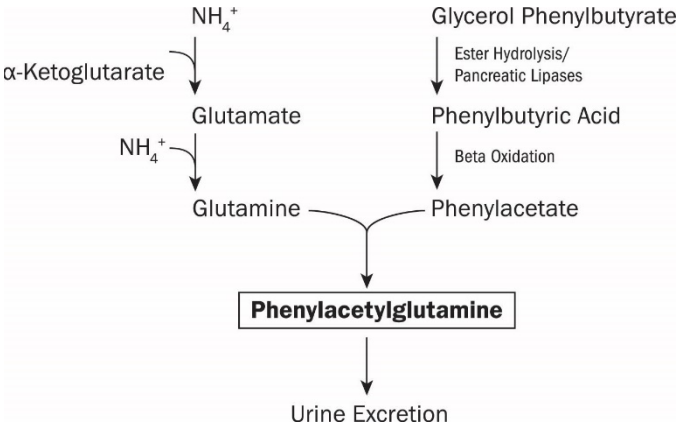
12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

UCDs are inherited deficiencies of enzymes or transporters necessary for the synthesis of urea from ammonia (NH_3, NH_4^+). Absence of these enzymes or transporters results in the accumulation of toxic levels of ammonia in the blood and brain of affected patients. RAVICTI is a triglyceride containing 3 molecules of PBA. PAA, the major metabolite of PBA, is the active moiety of RAVICTI. PAA conjugates with glutamine (which contains 2 molecules of nitrogen) via acetylation in the liver and kidneys to form PAGN, which is

excreted by the kidneys (Figure 1). On a molar basis, PAGN, like urea, contains 2 moles of nitrogen and provides an alternate vehicle for waste nitrogen excretion.

Figure 1: RAVICTI Mechanism of Action



12.2 Pharmacodynamics

Pharmacological Effects

In clinical studies, total 24-hour area under the plasma concentration-time curve (AUC) of ammonia levels was comparable at steady state during the switchover period between RAVICTI and sodium phenylbutyrate *[see Clinical Studies (14)]*.

Cardiac Electrophysiology

The effect of multiple doses of RAVICTI 13.2 g/day and 19.8 g/day (approximately 69% and 104% of the maximum recommended daily dosage) on QTc interval was evaluated in a randomized, placebo- and active-controlled (moxifloxacin 400 mg), four-treatment-arm, crossover study in 57 healthy subjects. The upper bound of the one-sided 95% CI for the largest placebo-adjusted, baseline-corrected QTc, based on individual correction method (QTcI) for RAVICTI, was below 10 ms.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

RAVICTI is a pro-drug of PBA. Upon oral ingestion, PBA is released from the glycerol backbone in the gastrointestinal tract by lipases. PBA derived from RAVICTI is further converted by β-oxidation to PAA.

In healthy, fasting adult subjects receiving a single oral dose of 2.9 mL/m^2 of RAVICTI, peak plasma levels of PBA, PAA, and PAGN occurred at 2 hours, 4 hours, and 4 hours, respectively. Upon single-dose administration of RAVICTI, plasma concentrations of PBA were quantifiable in 15 of 22 participants at the first sample time postdose (0.25 hours).

Mean maximum concentration (C_{max}) for PBA, PAA, and PAGN was 37.0 micrograms/mL, 14.9 micrograms/mL, and 30.2 micrograms/mL, respectively. In healthy subjects, intact glycerol phenylbutyrate was detected in plasma. While the study was inconclusive, the incomplete hydrolysis of glycerol phenylbutyrate cannot be ruled out.

In healthy subjects, the systemic exposure to PAA, PBA, and PAGN increased in a dose-dependent manner. Following 4 mL of RAVICTI 3 times a day for 3 days, the mean C_{max} and AUC were 66 micrograms/mL and 930 micrograms•h/mL for PBA and 28 micrograms/mL and 942 micrograms•h/mL for PAA, respectively. In the same study, following 6 mL of RAVICTI three times a day for 3 days, mean C_{max} and AUC were 100 micrograms/mL and 1400 micrograms•h/mL for PBA and 65 µg/mL and 2064 micrograms•h/mL for PAA, respectively.

In adult patients with UCDs receiving multiple doses of RAVICTI, maximum plasma concentrations at steady state ($C_{max,ss}$) of PBA, PAA, and PAGN occurred at 8 hours, 12 hours, and 10 hours, respectively, after the first dose in the day. Intact glycerol phenylbutyrate was not detectable in plasma in patients with UCDs.

In clinical studies of RAVICTI in patients with UCDs, the peak observed PAA concentrations by age group are shown in Table 2.

Table 2: Peak PAA Concentrations in Patients with UCDs Treated with RAVICTI in Clinical Trials

Age Range	RAVICTI Dose	Mean Peak PAA Concentration* (SD)	Median Peak PAA Concentration * (Range)
Less than 2 months (n=16)	3.1 to 12.7 mL/m^2/day (3.4 to 14 g/m^2/day)	257 (162)	205 (96 to 707)
2 months to less than 2 years (n=17)	3.3 to 12.3 mL/m^2/day (3.7 to 13.5 g/m^2/day)	142 (299)	35 (1 to 1215)
2 years to 17 years (n=53)	1.4 to 13.7 mL/m^2/day (1.5 to 15.1 g/m^2/day)	70 (79)	50 (1 to 410)
Adults (n=43)	0.6 to 14 mL/m^2/day (0.7 to 15.4 g/m^2/day)	39 (40)	25 (1.6 to 178)

*micrograms/mL

Distribution

In vitro, the extent of plasma protein binding for ^{14}C-labeled metabolites was 81% to 98% for PBA (over 1 to 250 micrograms/mL), and 37% to 66% for PAA (over 5 to 500 micrograms/mL). The protein binding for PAGN was 7% to 12% and no concentration effects were noted.

Elimination

Metabolism

Upon oral administration, pancreatic lipases hydrolyze RAVICTI (i.e., glycerol phenylbutyrate), and release PBA. PBA undergoes β-oxidation to PAA, which is conjugated

with glutamine in the liver and in the kidney through the enzyme phenylacetyl-CoA: L-glutamine-N-acetyltransferase to form PAGN. PAGN is subsequently eliminated in the urine.

Saturation of conjugation of PAA and glutamine to form PAGN was suggested by increases in the ratio of plasma PAA to PAGN with increasing dose and with increasing severity of hepatic impairment.

In healthy subjects, after administration of 4 mL, 6 mL, and 9 mL 3 times daily for 3 days, the ratio of mean $AUC_{0\text{-}23h}$ of PAA to PAGN was 1, 1.25, and 1.6, respectively. In a separate study, in patients with hepatic impairment (Child-Pugh B and C), the ratios of mean C_{max} values for PAA to PAGN among all patients dosed with 6 mL and 9 mL twice daily were 3 and 3.7.

In *in vitro* studies, the specific activity of lipases for glycerol phenylbutyrate was in the following decreasing order: pancreatic triglyceride lipase, carboxyl ester lipase, and pancreatic lipase–related protein 2. Further, glycerol phenylbutyrate was hydrolyzed *in vitro* by esterases in human plasma. In these *in vitro* studies, a complete disappearance of glycerol phenylbutyrate did not produce molar equivalent PBA, suggesting the formation of mono- or bis-ester metabolites. However, the formation of mono- or bis-esters was not studied in humans.

Excretion

The mean (SD) percentage of administered PBA excreted as PAGN was approximately 69% (17) in adults and 66% (24) in pediatric patients with UCDs at steady state. PAA and PBA represented minor urinary metabolites, each accounting for less than 1% of the administered dose of PBA.

Specific Populations

Age: Pediatric Population

Population pharmacokinetic modeling and dosing simulations suggest body surface area to be the most significant covariate explaining the variability of PAA clearance. PAA clearance was 10.9 L/h, 16.4 L/h, and 24.4 L/h, respectively, for patients ages 3 to 5, 6 to 11, and 12 to 17 years with UCDs.

In pediatric patients with UCDs (n = 14) ages 2 months to less than 2 years, PAA clearance was 6.8 L/h.

In pediatric patients with UCDs (n = 16) ages less than 2 months, PAA clearance was 3.8 L/h. The mean peak ratio of PAA to PAGN in UCD patients aged birth to less than 2 months was higher (mean: 1.6; range 0.1 to 7.1) than that of UCD patients aged 2 months to less than 2 years (mean 0.5; range 0.1 to 1.2).

Sex

In healthy adult subjects, a gender effect was found for all metabolites, with women generally having higher plasma concentrations of all metabolites than men at a given dose level. In healthy female subjects, mean C_{max} for PAA was 51 and 120% higher than in male volunteers after administration of 4 mL and 6 mL 3 times daily for 3 days, respectively. The dose normalized mean $AUC_{0\text{-}23h}$ for PAA was 108% higher in females than in males.

Renal Impairment

The pharmacokinetics of RAVICTI in patients with impaired renal function, including those with end-stage renal disease (ESRD) or those on hemodialysis, have not been studied *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Hepatic Impairment

The effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of RAVICTI were studied in patients with mild, moderate and severe hepatic impairment of (Child-Pugh class A, B, and C, respectively) receiving 100 mg/kg of RAVICTI twice daily for 7 days.

Plasma glycerol phenylbutyrate was not measured in patients with hepatic impairment.

After multiple doses of RAVICTI in patients with hepatic impairment of Child-Pugh A, B, and C, geometric mean AUC_t of PBA was 42%, 84%, and 50% higher, respectively, while geometric mean AUC_t of PAA was 22%, 53%, and 94% higher, respectively, than in healthy subjects.

In patients with hepatic impairment of Child-Pugh A, B, and C, geometric mean AUC_t of PAGN was 42%, 27%, and 22% lower, respectively, than that in healthy subjects.

The proportion of PBA excreted as PAGN in the urine in Child-Pugh A, B, and C was 80%, 58%, and 85%, respectively, and, in healthy volunteers, was 67%.

In another study in patients with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh B and C), mean C_{max} of PAA was 144 micrograms/mL (range: 14 to 358 micrograms/mL) after daily dosing of 6 mL of RAVICTI twice daily, while mean C_{max} of PAA was 292 micrograms/mL (range: 57 to 655 micrograms/mL) after daily dosing of 9 mL of RAVICTI twice daily. The ratio of mean C_{max} values for PAA to PAGN among all patients dosed with 6 mL and 9 mL twice daily were 3 and 3.7, respectively.

After multiple doses, a PAA concentration greater than 200 micrograms/mL was associated with a ratio of plasma PAA to PAGN concentrations higher than 2.5 *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Drug Interaction Studies

In vitro PBA or PAA did not induce CYP1A2, suggesting that *in vivo* drug interactions via induction of CYP1A2 is unlikely.

In *in vitro* studies, PBA at a concentration of 800 micrograms/mL caused greater than 60% reversible inhibition of cytochrome P450 isoenzymes CYP2C9, CYP2D6, and CYP3A4/5 (testosterone 6β-hydroxylase activity). The *in vitro* study suggested that *in vivo* drug interactions with substrates of CYP2D6 cannot be ruled out. The inhibition of CYP isoenzymes 1A2, 2C8, 2C19, and 2D6 by PAA at the concentration of 2.8 mg/mL was observed *in vitro*. Clinical implication of these results is unknown.

Effects of RAVICTI on other drugs

Midazolam

In healthy subjects, when oral midazolam was administered after multiple doses of RAVICTI (4 mL three times a day for 3 days) under fed conditions, the mean C_{max} and AUC for

midazolam were 25% and 32% lower, respectively, compared to administration of midazolam alone. In addition, the mean C_{max} and AUC for 1-hydroxy midazolam were 28% and 58% higher, respectively, compared to administration of midazolam alone *[see Drug Interactions (7.3)]*.

Celecoxib

Concomitant administration of RAVICTI did not significantly affect the pharmacokinetics of celecoxib, a substrate of CYP2C9. When 200 mg of celecoxib was orally administered with RAVICTI after multiple doses of RAVICTI (4 mL three times a day for 6 days) under fed conditions (a standard breakfast was consumed 5 minutes after celecoxib administration), the mean C_{max} and AUC for celecoxib were 13% and 8% lower than after administration of celecoxib alone.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

In a 2-year study in Sprague-Dawley rats, glycerol phenylbutyrate caused a statistically significant increase in the incidence of pancreatic acinar cell adenoma, carcinoma, and combined adenoma or carcinoma at a dose of 650 mg/kg/day in males (4.7 times the dose of 6.9 mL/m^2/day in adult patients, based on combined AUCs for PBA and PAA) and 900 mg/kg/day in females (8.4 times the dose of 6.9 mL/m^2/day in adult patients, based on combined AUCs for PBA and PAA). The incidence of the following tumors was also increased in female rats at a dose of 900 mg/kg/day: thyroid follicular cell adenoma, carcinoma and combined adenoma or carcinoma, adrenal cortical combined adenoma or carcinoma, uterine endometrial stromal polyp, and combined polyp or sarcoma. The dose of 650 mg/kg/day in male rats is 3 times the dose of 7.5 mL/m^2/day in pediatric patients, based on combined AUCs for PBA and PAA. The dose of 900 mg/kg/day in female rats is 5.5 times the dose of 7.5 mL/m^2/day in pediatric patients, based on combined AUCs for PBA and PAA. In a 26-week study in transgenic (Tg.rasH2) mice, glycerol phenylbutyrate was not tumorigenic at doses up to 1000 mg/kg/day.

Mutagenesis

Glycerol phenylbutyrate was not genotoxic in the Ames test, the *in vitro* chromosomal aberration test in human peripheral blood lymphocytes, or the *in vivo* rat micronucleus test. The metabolites PBA, PAA, PAGN, and phenylacetylglycine were not genotoxic in the Ames test or *in vitro* chromosome aberration test in Chinese hamster ovary cells.

Impairment of Fertility

Glycerol phenylbutyrate had no effect on fertility or reproductive function in male and female rats at oral doses up to 900 mg/kg/day. At doses of 1200 mg/kg/day (approximately 7 times the dose of 6.9 mL/m^2/day in adult patients, based on combined AUCs for PBA and PAA), maternal toxicity was observed and the number of nonviable embryos was increased.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Clinical Studies in Adult Patients with UCDs

Active-Controlled, 4-Week, Noninferiority Study (Study 1)

A randomized, double-blind, active-controlled, crossover, noninferiority study (Study 1) compared RAVICTI to sodium phenylbutyrate by evaluating ammonia levels in patients with UCDs who had been on sodium phenylbutyrate prior to enrollment for control of their UCD. Patients were required to have a confirmed diagnosis of UCD involving deficiencies of CPS, OTC, or ASS, confirmed via enzymatic, biochemical, or genetic testing. Patients had to have no clinical evidence of hyperammonemia at enrollment and were not allowed to receive drugs known to increase ammonia levels (e.g., valproate), increase protein catabolism (e.g., corticosteroids), or significantly affect renal clearance (e.g., probenecid).

The primary endpoint was the 24-hour AUC (a measure of exposure to ammonia over 24 hours) for venous ammonia on days 14 and 28 when the drugs were expected to be at steady state. Statistical noninferiority would be established if the upper limit of the 2-sided 95% CI for the ratio of the geometric means (RAVICTI/sodium phenylbutyrate) for the endpoint was 1.25 or less.

Forty-five patients were randomized 1:1 to 1 of 2 treatment arms to receive either

- Sodium phenylbutyrate for 2 weeks → RAVICTI for 2 weeks; or
- RAVICTI for 2 weeks → sodium phenylbutyrate for 2 weeks.

Sodium phenylbutyrate or RAVICTI were administered three times daily with meals. The dose of RAVICTI was calculated to deliver the same amount of PBA as the sodium phenylbutyrate dose the patients were taking when they entered the study. Forty-four patients received at least 1 dose of RAVICTI in the study.

Patients adhered to a low-protein diet and received amino acid supplements throughout the study. After 2 weeks of dosing, by which time patients had reached steady state on each treatment, all patients had 24 hours of ammonia measurements.

Demographic characteristics of the 45 patients enrolled in Study 1 were as follows: mean age at enrollment was 33 years (range: 18 to 75 years); 69% were female; 33% had adult-onset disease; 89% had OTC deficiency; 7% had ASS deficiency; 4% had CPS deficiency.

RAVICTI was non-inferior to sodium phenylbutyrate with respect to the 24-hour AUC for ammonia. Forty-four patients were evaluated in this analysis. Mean 24-hour AUCs for ammonia during steady-state dosing were 866 micromol•h/L and 977 micromol•h/L with RAVICTI and sodium phenylbutyrate, respectively. The ratio of geometric means was 0.91 [95% CI 0.8, 1.04].

The mean ammonia levels over 24-hours after 2 weeks of dosing (on day 14 and 28) in the double-blind short-term study (Study 1) are displayed in Figure 2 below. The mean and median maximum ammonia levels (C_{max}) over 24 hours and 24-hour AUC for ammonia are summarized in Table 3. Ammonia values across different laboratories were normalized to a common normal range of 9 to 35 micromol/L using the following formula after standardization of the units to micromol/L:

Normalized ammonia (micromol/L) = ammonia readout in micromol/L x (35/ULN of a laboratory reference range specified for each assay)

Figure 2: Ammonia Levels in Adult Patients with UCDs in Short-Term Treatment Study 1

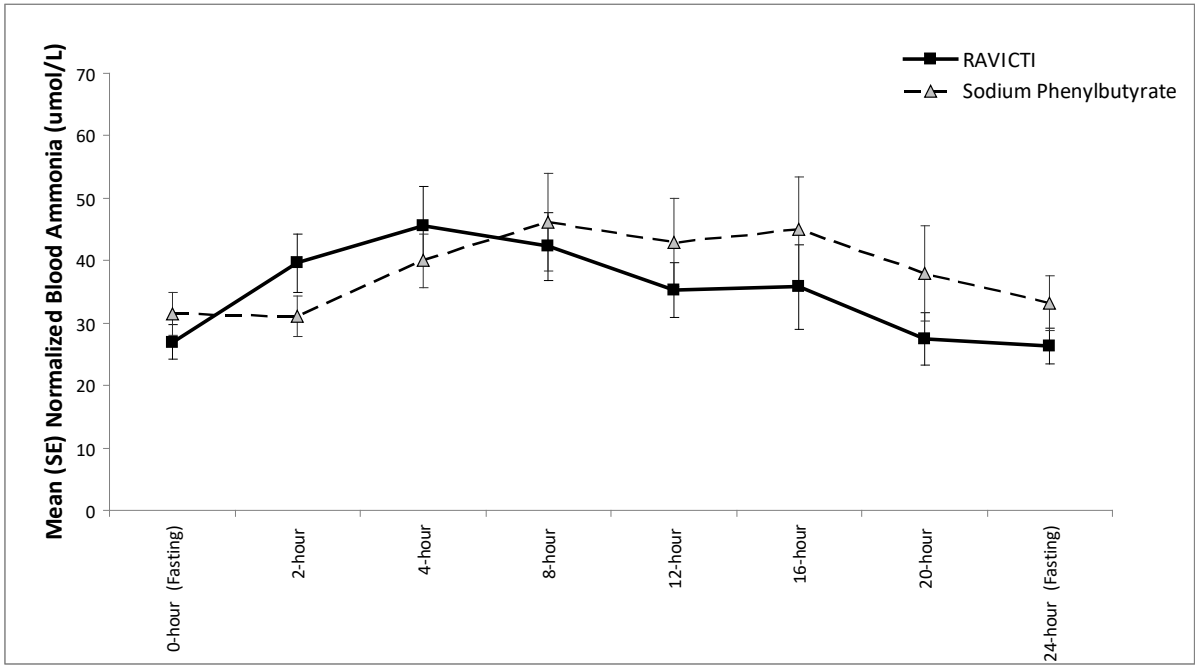


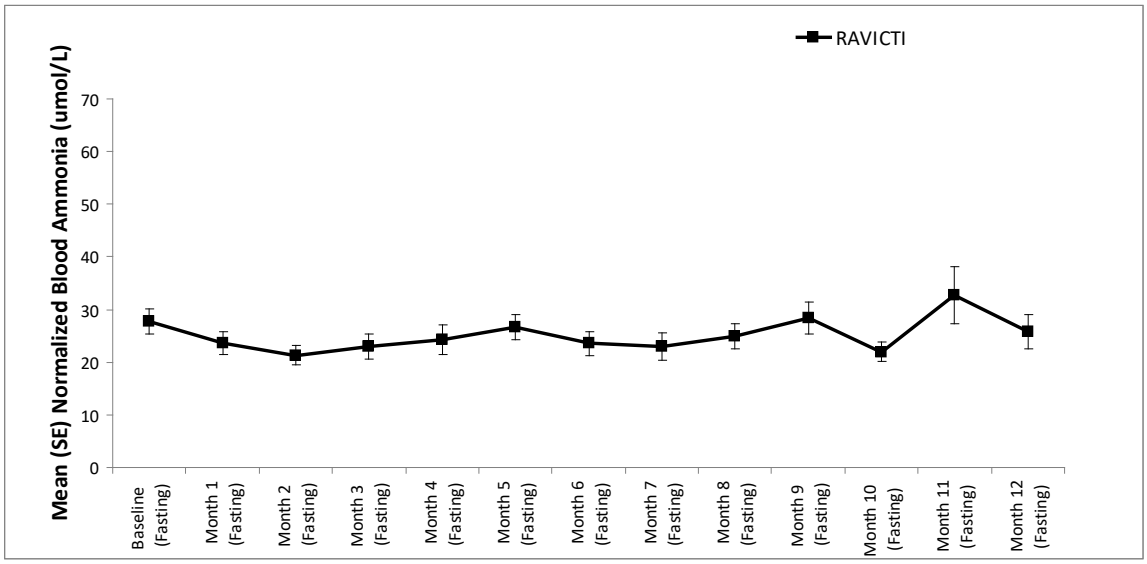
Table 3: Ammonia Levels in Adult Patients with UCDs in Short-Term Treatment Study 1

Timepoint	Ammonia (n=44)	
	Mean (SD)	**Median (min, max)**
Daily C_{max} (micromol/L)		
RAVICTI	61 (46)	51 (12, 245)
Sodium phenylbutyrate	71 (67)	46 (14, 303)
24-Hour AUC (micromol•h/L)		
RAVICTI	866 (661)	673 (206, 3351)
Sodium phenylbutyrate	977 (865)	653 (302, 4666)

Open-Label, Uncontrolled, Extension Study in Adults

A long-term (12-month), uncontrolled, open-label study (Study 2) was conducted to assess monthly ammonia control and hyperammonemic crisis over a 12-month period. A total of 51 adults were in the study and all but 6 had been converted from sodium phenylbutyrate to RAVICTI. Venous ammonia levels were monitored monthly. Mean fasting ammonia values in adults in Study 2 were within normal limits during long-term treatment with RAVICTI (range: 6 to 30 micromol/L). Of 51 adult patients participating in the 12-month, open-label treatment with RAVICTI, 7 patients (14%) reported a total of 10 hyperammonemic crises. The fasting ammonia measured during Study 2 is displayed in Figure 3. Ammonia values across different laboratories were normalized to a common normal range of 9 to 35 micromol/L.

Figure 3: Ammonia Levels in Adult Patients with UCDs in Long-Term Treatment Study 2



Open-Label, Long-Term Study in Adults

An open-label long-term, study (Study 5) was conducted to assess ammonia control in adult patients with UCDs. The study enrolled patients with UCDs who had completed the safety extensions of Study 1, Study 3 or Study 4 (Study 2, 3E and 4E, respectively). A total of 43 adult patients between the ages of 19 and 61 years were in the study. The median length of study participation was 1.9 years (range 0 to 4.5 years). Venous ammonia levels were monitored at a minimum of every 6 months. Mean fasting ammonia values in adult patients in Study 5 were within normal limits during long-term (24 months) treatment with RAVICTI (range: 24.2 to 31.4 micromol/L). Of the 43 adult patients participating in the open-label treatment with RAVICTI, 9 patients (21%) reported a total of 21 hyperammonemic crises. Ammonia values across different laboratories were normalized to a common normal range of 10 to 35 micromol/L.

14.2 Clinical Studies in Pediatric Patients 2 Years to 17 Years of Age with UCDs

The efficacy of RAVICTI in pediatric patients 2 years to 17 years of age with UCDs was evaluated in 2 fixed-sequence, open-label, sodium phenylbutyrate to RAVICTI switchover studies (Studies 3 and 4). Study 3 was 7 days in duration and Study 4 was 10 days in duration.

These studies compared ammonia levels of patients on RAVICTI to ammonia levels of patients on sodium phenylbutyrate in 26 pediatric patients between 2 months and 17 years of age with UCDs. Four patients less than 2 years of age were excluded from this analysis due to insufficient data. The dose of RAVICTI was calculated to deliver the same amount of PBA as the dose of sodium phenylbutyrate that patients were taking when they entered the trial. Sodium phenylbutyrate or RAVICTI were administered in divided doses with meals. Patients adhered to a low-protein diet throughout the study. After a dosing period with each treatment,

all patients underwent 24 hours of venous ammonia measurements, as well as blood and urine pharmacokinetic assessments.

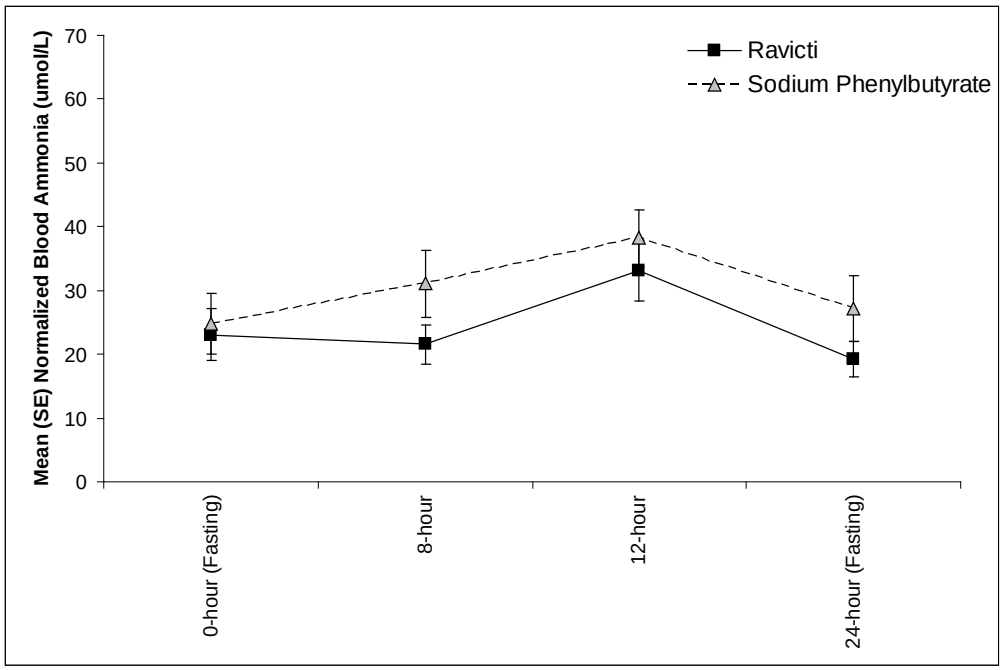
UCD subtypes included OTC (n=12), ASL (n=8), and ASS deficiency (n=2), and patients received a mean RAVICTI dose of 8 mL/m^2/day (8.8 g/m^2/day), with doses ranging from 1.4 to 13.1 mL/m^2/day (1.5 to 14.4 g/m^2/day). Doses in these patients were based on previous dosing of sodium phenylbutyrate.

The 24-hour AUCs for ammonia ($AUC_{0\text{-}24h}$) in 11 pediatric patients 6 years to 17 years of age with UCDs (Study 3) and 11 pediatric patients 2 years to 5 years of age with UCDs (Study 4) were similar between treatments. In pediatric patients 6 years to 17 years of age, the ammonia $AUC_{0\text{-}24h}$ was 604 micromol•h/L vs 815 micromol•h/L on RAVICTI vs sodium phenylbutyrate, respectively. In patients between 2 years and 5 years of age with UCDs, the ammonia $AUC_{0\text{-}24h}$ was 632 micromol•h/L vs 720 micromol•h/L on RAVICTI versus sodium phenylbutyrate, respectively.

The mean ammonia levels over 24 hours in open-label, short-term Studies 3 and 4 at common time points are displayed in Figure 4. Ammonia values across different laboratories were normalized to a common normal range of 9 to 35 micromol/L using the following formula after standardization of the units to micromol/L:

Normalized ammonia (micromol/L) = ammonia readout in micromol/L x (35/ULN of a laboratory reference range specified for each assay)

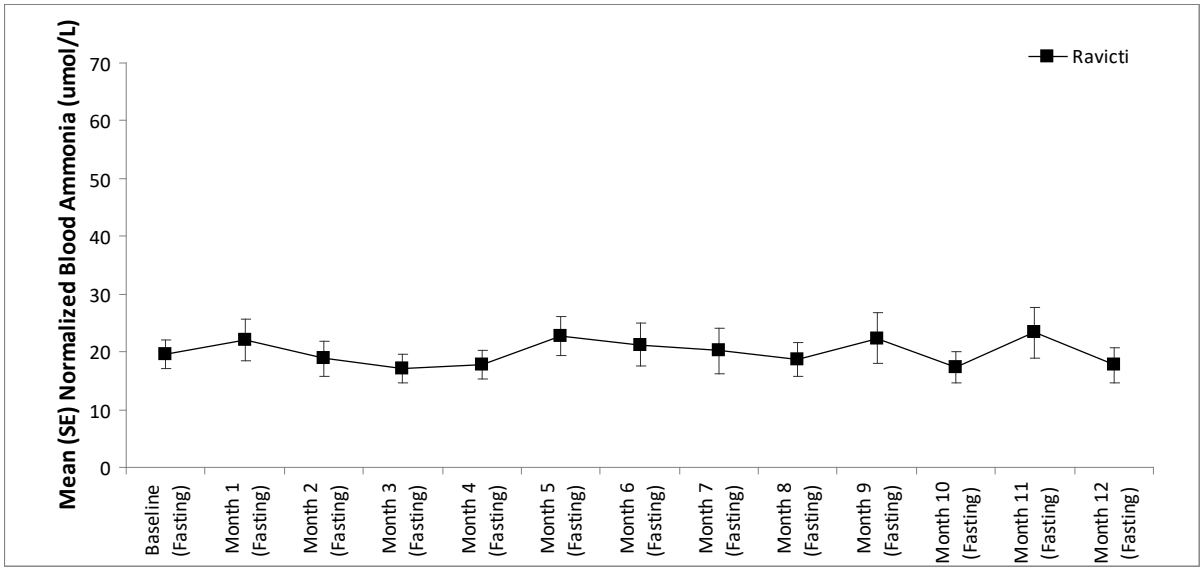
Figure 4: Ammonia Levels in Pediatric Patients 2 Years to 17 Years of Age with UCDs in Short-Term Treatment Studies 3 and 4



Open-Label, Uncontrolled, Extension Studies in Pediatric Patients 2 Years to 17 Years of Age

Long-term (12-month), uncontrolled, open-label studies were conducted to assess monthly ammonia control and hyperammonemic crises over a 12-month period. In two studies (Study 2, which also enrolled adults, and an extension of Study 3, referred to here as Study 3E), a total of 26 pediatric patients ages 6 years to 17 years were enrolled and all but 1 had been converted from sodium phenylbutyrate to RAVICTI. Mean fasting venous ammonia levels were within normal limits (range 17 to 23 micromol/L) during long-term treatment with RAVICTI. Of the 26 pediatric patients 6 years to 17 years of age participating in these two trials, 5 patients (19%) reported a total of 5 hyperammonemic crises. The fasting ammonia levels measured during these two extension studies in patients 6 years to 17 years are displayed in Figure 5. Ammonia values across different laboratories were normalized to a common normal range of 9 to 35 micromol/L.

Figure 5: Ammonia Levels in Pediatric Patients 2 Years to 17 Years of Age with UCDs in Long-Term Treatment Studies 2 and 3E



In an extension of Study 4 (referred to as Study 4E), after a median time on study of 4.5 months (range: 1 to 5.7 months), 2 of 16 pediatric patients ages 2 years to 5 years had experienced three hyperammonemic crises.

Open-Label, Long-Term Study in Pediatric Patients 1 Year to 17 Years of Age

An open-label, long-term study (Study 5) was conducted to assess ammonia levels in pediatric patients with UCD. The study enrolled patients with UCDs who had completed Studies 2, 3E and 4E. A total of 45 pediatric patients ages 1 year to 17 years were included in the study. The median length of treatment was 1.7 years (range 0.2 to 4.6 years). Venous ammonia levels were monitored at a minimum every 6 months. Mean ammonia values in pediatric patients in Study 5 were within normal limits during long-term (24 months) treatment with RAVICTI (range: 15.4 to 25.1 micromol/L). Of the 45 pediatric patients participating in the open-label treatment with RAVICTI, 11 patients (24%) reported a total of

22 hyperammonemic crises. Ammonia values across different laboratories were normalized to a common normal range of 10 to 35 micromol/L.

14.3 Clinical Studies in Pediatric Patients Less Than 2 Years of Age with UCDs

The efficacy of RAVICTI in pediatric patients less than 2 years of age with UCDs was evaluated in uncontrolled, open label studies (Studies 4/4E, 5 *[see Clinical Studies (14.2)]* and 6). A total of 17 pediatric patients with UCDs aged 2 months to less than 2 years participated in Studies 4/4E, 5 and 6. Study 6 enrolled 16 pediatric patients less than 2 months of age.

Uncontrolled, Open-Label Studies in Pediatric Patients Aged 2 Months to Less than 2 Years of Age (Studies 4/4E, 5)

A total of 7 patients with UCDs aged 2 months to less than 2 years participated in Studies 4/4E and 5. In these studies, there were 7, 6, 6, 6 and 3 pediatric patients who completed 1, 6, 9, 12 and 18 months, respectively (mean and median exposure of 15 and 17 months, respectively). Patients were converted from sodium phenylbutyrate to RAVICTI. The dosage of RAVICTI was calculated to deliver the same amount of PBA as the sodium phenylbutyrate dosage the patients were taking when they entered the study.

Patients received a mean RAVICTI dose of 7.5 mL/m^2/day (8.2 g/m^2/day), with doses ranging from 3.3 to 12.3 mL/m^2/day (3.7 to 13.5 g/m^2/day). Patients were dosed three times per day (n=3) or four times per day (n = 4).

Venous ammonia levels were monitored on days 1, 3, and 10 in Study 4 and at week 1 in Study 4E. Two patients had elevated ammonia values on day 1 of treatment (122 micromol/L and 111 micromol/L respectively) and neither had associated signs and symptoms of hyperammonemia. At day 10/week 1, six of the 7 patients had normal ammonia levels (less than 100 micromol/L) while the remaining patient had an elevated ammonia value on day 10 (168 micromol/L) and was asymptomatic.

During the extension period, venous ammonia levels were monitored monthly. Ammonia values across different laboratories were normalized (transformed) to a common normal pediatric range of 28 to 57 micromol/L for comparability. The mean ammonia levels in pediatric patients at month 1, 3, 6, 9 and 12 were 58, 49, 34, 65, and 31 micromol/L during treatment with RAVICTI, respectively.

Three patients reported a total of 3 hyperammonemic crises defined as having signs and symptoms consistent with hyperammonemia (such as frequent vomiting, nausea, headache, lethargy, irritability, combativeness, and/or somnolence) associated with high ammonia levels (greater than 100 micromol/L) and requiring medical intervention. Hyperammonemic crises were precipitated by gastroenteritis, vomiting, infection or no precipitating event (one patient). There were 4 patients who had one ammonia level that exceeded 100 micromol/L which was not associated with a hyperammonemic crisis.

Uncontrolled, Open-Label Study in Pediatric Patients Less Than 2 Years of Age (Study 6)

Study 6 was an uncontrolled, open label study in pediatric patients less than 2 years of age. The primary efficacy endpoint was successful transition to RAVICTI within a period of 4

days followed by 3 days of observation for a total of 7 days, where successful transition was defined as no signs and symptoms of hyperammonemia and a venous ammonia level less than 100 micromol/L. Ammonia levels were monitored for up to 4 days during transition and on day 7.

Pediatric Patients 2 Months to Less than 2 Years of Age

A total of 10 pediatric patients with UCDs aged 2 months to less than 2 years participated in Study 6, of which 6 patients converted from sodium phenylbutyrate to RAVICTI and 1 patient converted from sodium phenyl butyrate and sodium benzoate. The dosage of RAVICTI was calculated to deliver the same amount of PBA as the sodium phenylbutyrate dosage the patients were taking when they entered the trial. Two patients were treatment-naïve and received RAVICTI dosage of 7.5 mL/m^2/day and 9.4 mL/m^2/day, respectively. One additional patient was gradually discontinued from intravenous sodium benzoate and sodium phenylacetate while RAVICTI was initiated. The dosage of RAVICTI after transition was 8.5 mL/m^2/day.

There were 9, 7, 7, 4, 1 and 4 pediatric patients who completed 1, 3, 6, 12, 18 and 24 months, respectively (mean and median exposure of 9 and 9 months, respectively).

Patients received a mean RAVICTI dose of 8 mL/m^2/day (8.8 g/m^2/day), with doses ranging from 4.8 to 11.5 mL/m^2/day (5.3 to 12.6 g/m^2/day). Patients were dosed three times a day (n=6), four times a day (n = 2), or five or more times a day (n=2).

Nine patients successfully transitioned as defined by the primary endpoint. One additional patient developed hyperammonemia on day 3 of dosing and experienced surgical complications (bowel perforation and peritonitis) following jejunal tube placement on day 4. This patient developed hyperammonemic crisis on day 6, and subsequently died of sepsis from peritonitis unrelated to drug. Although two patients had day 7 ammonia values of 150 micromol/L and 111 micromol/L respectively, neither had associated signs and symptoms of hyperammonemia.

During the extension phase, venous ammonia levels were monitored monthly. Ammonia values across different laboratories were normalized (transformed) to a common normal pediatric range of 28 to 57 micromol/L for comparability. The mean normalized ammonia levels in pediatric patients at months 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18 and 24 were 67, 53, 78, 93, 78, 67, 38, 38, 36, 48 and 53 micromol/L during treatment with RAVICTI, respectively. Three patients reported a total of 7 hyperammonemic crises as defined in Study 4/4E and 5. Hyperammonemic crises were precipitated by vomiting, upper respiratory tract infection, gastroenteritis, decreased caloric intake or had no identified precipitating event (3 events). There was one additional patient who had one ammonia level that exceeded 100 micromol/L which was not associated with a hyperammonemic crisis.

Pediatric Patients Less than 2 Months of Age

A total of 16 pediatric patients less than 2 months of age participated in Study 6. Median age at enrollment was 0.5 months (range: 0.1 to 2 months). Eight patients had OTC deficiency, 7 patients had ASS deficiency, and 1 patient had ASL deficiency. Ten of the 16 patients transitioned from sodium phenylbutyrate to RAVICTI within 3 days of treatment and their initial dosage of RAVICTI was calculated to deliver the same amount of phenylbutyrate as

the sodium phenylbutyrate dosage administered prior to RAVICTI dosing. Three of the 16 patients were treatment-naïve and started RAVICTI at dosages of 9, 9.4, and 9.6 mL/m^2/day. The remaining 3 of the 16 patients transitioned from intravenous sodium benzoate and sodium phenylacetate to RAVICTI within 3 days of treatment and their initial dosages of RAVICTI were 10.4, 10.9, and 10.9 mL/m^2/day.

Of the 16 patients, 16, 14, 12, 6, and 3 patients were treated for 1, 3, 6, 12, and 18 months, respectively.

After the initial 7-day transition period, patients received a mean RAVICTI dosage of 8 mL/m^2/day (8.8 g/m^2/day), with doses ranging from 3.1 to 12.7 mL/m^2/day (3.4 to 14 g/m^2/day). The frequency of dosing varied throughout the study. The majority of patients were dosed three times per day with feeding. No patients discontinued during the 7-day transition phase. Ammonia values across different laboratories were normalized (transformed) to a common normal pediatric range of 28 to 57 micromol/L for comparability.

During the safety extension phase (months 1-24), venous ammonia levels were monitored monthly for the first 6 months of treatment and every 3 months thereafter until the patients terminated or completed the study. During the safety extension phase, 1 patient discontinued from the study due to an adverse event (increased hepatic enzymes), 2 patients were withdrawn from the study by their parent/guardian, and 4 patients discontinued from the study early to undergo a liver transplant (protocol-defined discontinuation criterion). The normalized ammonia levels in pediatric patients with available values (which varied by month of treatment) in Study 6 in patients less than 2 months of age are shown in Table 4.

Table 4: Ammonia* Levels in Pediatric Patients Less than 2 Months of Age with UCDs in Study 6

Month	N (patients with available ammonia level)	Normalized Ammonia (micromol/L)**	
		Mean (SD)	Median (Min, Max)
1	15	71 (52)	60 (18, 227)
2	11	58 (40)	50 (16, 168)
3	14	53 (34)	46 (11, 122)
4	11	94 (106)	64 (35, 407)
5	10	52 (18)	57 (27, 86)
6	9	49 (24)	42 (22, 91)
9	8	56 (34)	45 (22, 122)
12	6	35 (17)	36 (11, 60)
15	4	52 (12)	52 (39, 67)
18	3	64 (14)	63 (50, 78)
24	9	63 (29)	72 (23, 106)

*normalized ammonia (micromol/L) = ammonia readout in micromol/L x (35/ULN of a laboratory reference range specified for each assay)
**normal range: 28 to 57 micromol/L.

Five patients (all less than 1 month of age) experienced a total of 7 hyperammonemic crises defined as in Study 4/4E and 5. Hyperammonemic crises were precipitated by upper respiratory tract infection (2 events), change in diet (1 event), or had no identified precipitating event (4 events).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

RAVICTI® (glycerol phenylbutyrate) oral liquid 1.1 g/mL is supplied in multi-use, 25-mL glass bottles. The bottles are supplied in the following configurations:

- NDC 75987-050-06: Single 25-mL bottle per carton
- NDC 75987-050-07: Four 25-mL bottles per carton

Store at 20°-25°C (68°-77°F) with excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F). Discard bottle 28 days after opening.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Neurotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)].*

- Inform patients/caregivers that adverse reactions of RAVICTI are sometimes the same as symptoms of high blood ammonia. Neurological adverse reactions may also be associated with the major metabolite of RAVICTI, PAA, and may be reversible. Blood tests for PAA may be done to measure the amount of PAA in the blood. Instruct the patient/caregiver to contact the healthcare provider immediately if the patient experiences: nausea, vomiting, headache, fatigue, somnolence, lightheadedness, confusion, exacerbation of preexisting neuropathy, disorientation, impaired memory, dysgeusia, or hypoacusis.

Pregnancy

Report pregnancies to Horizon at 1-866-479-6742 *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation

Advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with RAVICTI *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Administration

- Instruct patients to take RAVICTI with food or formula and to administer directly into the mouth via oral syringe.
- Instruct patients to use the RAVICTI bottle and oral syringe as follows:
  - Use a new reclosable bottle cap adapter with each new bottle that is opened.
  - Open the RAVICTI bottle and twist on the new reclosable bottle cap adapter.
  - Use a new and dry oral syringe to withdraw each prescribed dose of RAVICTI.

- Discard the oral syringe after each dose.
- Tightly close the tethered tab on the reclosable bottle cap adapter after each use.
- Do not rinse the reclosable bottle cap adapter.
- Discard bottle and any remaining contents 28 days after opening.
- If water or moisture enters the RAVICTI bottle, the contents will become cloudy in appearance. If the contents of the bottle appear cloudy at any time, do not use the remaining RAVICTI in the bottle and return it to the pharmacy to be discarded.

- Instruct that RAVICTI should be administered just prior to breastfeeding in infants who are breastfeeding.
- Instruct patients to take RAVICTI orally, even if they have a nasogastric and/or gastrostomy tube. For patients who cannot swallow and who have a nasogastric tube or gastrostomy tube in place, instruct patients/caregivers to administer RAVICTI as follows:
  - Utilize a new dry oral syringe to withdraw the prescribed dosage of RAVICTI from the bottle.
  - Place the tip of the syringe into the gastrostomy/nasogastric tube.
  - Utilizing the plunger of the syringe, administer RAVICTI into the tube.
  - Use a separate syringe to flush the nasogastric/gastrostomy tube. Flush once with 10 mL of water or formula and allow the flush to drain.
  - If needed, flush a second time with an additional 10 mL of water or formula to clear the tube.

Distributed by:
Horizon Therapeutics USA, Inc.
Lake Forest, IL 60045

RAV-US-PI-001

MEDICATION GUIDE
RAVICTI (rah-VIK- tee)
(glycerol phenylbutyrate)
oral liquid

What is the most important information I should know about RAVICTI?
RAVICTI may cause serious side effects, including:
Nervous system problems (Neurotoxicity). Phenylacetate (PAA), a breakdown product of RAVICTI, may cause nervous system side effects. Call your doctor or get medical help right away if you get any of these symptoms while taking RAVICTI:

- sleepiness
- lightheadedness
- change in taste
- problems with hearing
- confusion
- problems with memory
- worsening of numbness, tingling, or burning in your hands or feet
- headache
- feeling very tired (fatigue)
- nausea
- vomiting

Your doctor may do blood tests to measure the amount of PAA in your blood during your treatment with RAVICTI.

What is RAVICTI?

- RAVICTI is a prescription medicine used for long-term management of high blood levels of ammonia (hyperammonemia) caused by a condition called a urea cycle disorder (UCD). RAVICTI should be used if the UCD cannot be managed with a low protein diet and dietary supplements alone. RAVICTI must be used along with a low protein diet and in some cases dietary supplements.
- RAVICTI is not used for the acute treatment of hyperammonemia in people with UCD.
- It is not known if RAVICTI is safe and effective for the treatment of N-acetylglutamate synthase (NAGS) deficiency.

Do not take RAVICTI if you are allergic to phenylbutyrate. Call your doctor or go to the nearest hospital emergency room if you have wheezing, shortness of breath, cough, low blood pressure, flushing, nausea or a rash while taking RAVICTI.

Before taking RAVICTI, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have liver or kidney problems
- have pancreas or bowel (intestine) problems
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if RAVICTI will harm your unborn baby. If you become pregnant during treatment with RAVICTI, call Horizon at 1-866-479-6742 to report the pregnancy.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if RAVICTI passes into your breast milk. Breastfeeding is not recommended during treatment with RAVICTI. Talk to your doctor about the best way to feed your baby if you take RAVICTI.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, dietary and herbal supplements.
Know the medicines you take. Keep a list of them to show your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take RAVICTI?

- Take RAVICTI exactly as your doctor tells you.
- Your doctor will tell you how much RAVICTI to take and when to take it.
- Your doctor may change your dose if needed.
- Take RAVICTI with food or formula.
- In an infant who is breastfeeding, give RAVICTI just before breastfeeding.
- RAVICTI is an oral liquid that is taken by mouth using an oral syringe.
- Ask your pharmacist for oral syringes and a reclosable bottle cap adapter for each bottle you receive if you do not have them.
- Use the RAVICTI bottle and oral syringe as follows:
  - Use a new reclosable bottle cap adapter with each new RAVICTI bottle that is opened.
  - Open the RAVICTI bottle and twist on the new reclosable bottle cap adapter.
  - Use a new dry oral syringe to remove each prescribed dose of RAVICTI.
  - Throw away (discard) the oral syringe after each dose.
  - Tightly close the tethered tab on the reclosable bottle cap adapter after each use.
  - Do not rinse the reclosable bottle cap adapter.
  - If water or moisture enters the RAVICTI bottle, the contents will become cloudy in appearance. If the contents appear cloudy at any time, **do not** use the remaining RAVICTI and return the bottle to your pharmacy to throw it away.
  - Throw away the bottle and any unused RAVICTI 28 days after opening.
- If you have a nasogastric or gastrostomy tube in place and can swallow, you should take RAVICTI by mouth.
- Stay on the diet that your doctor gives you.

- If you take too much RAVICTI, call your doctor or your poison control center at 1-800-222-1222 or go to the nearest hospital emergency room right away.

For people who cannot swallow and who have a nasogastric or gastrostomy tube in place, RAVICTI should be given as follows:

- Use a new dry oral syringe to withdraw each prescribed dose of RAVICTI from the bottle.
- Place the tip of the syringe into the nasogastric or gastrostomy tube and push the plunger of the syringe to give RAVICTI into the tube.
- Use a separate syringe to flush the nasogastric or gastrostomy tube. Add 10 mL of water or formula to the syringe and push the plunger of the syringe to flush any remaining medicine from the nasogastric or gastrostomy tube into the stomach.
- If needed, flush the nasogastric or gastrostomy tube again with 10 mL of water or formula to clear the nasogastric or gastrostomy tube.

What are the possible side effects of RAVICTI?

RAVICTI may cause serious side effects, including:

- See "**What is the most important information I should know about RAVICTI?**"

The most common side effects of RAVICTI in adults include:

- diarrhea
- gas
- headache
- abdomen (stomach) pain
- vomiting
- tiredness
- decreased appetite
- indigestion or heartburn

The most common side effects of RAVICTI in children 2 years to 17 years of age include:

- upper abdomen (stomach) pain
- rash
- nausea
- vomiting
- diarrhea
- decreased appetite
- headache

The most common side effects of RAVICTI in children 2 months to less than 2 years of age include:

- low white blood cell count (neutropenia)
- vomiting
- constipation
- diarrhea
- fever
- reduced food intake
- cough
- stuffy nose
- runny nose
- skin rash
- small round bumps on the skin

The most common side effects of RAVICTI in children less than 2 months of age include:

- vomiting
- rash
- gastroesophageal reflux
- increased levels of liver enzymes in the blood
- decreased appetite and reduced food intake
- low red blood cell count (anemia)
- cough
- loss of too much body fluid (dehydration)
- too much acid in the blood (acidosis)
- high blood platelet count (thrombocytosis)
- low blood platelet count (thrombocytopenia)
- low blood neutrophil count (type of white blood cell) (neutropenia)
- high blood white blood cell count (lymphocytosis)
- diarrhea
- gas
- constipation
- fever
- drowsiness (lethargy)
- irritability
- agitation

These are not all of the possible side effects of RAVICTI. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store RAVICTI?

- Store RAVICTI between 68ºF to 77ºF (20°C to 25°C).

Keep RAVICTI and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of RAVICTI.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use RAVICTI for a condition for which it was not prescribed. Do not give RAVICTI to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your doctor or pharmacist for information about RAVICTI that is written for health professionals.

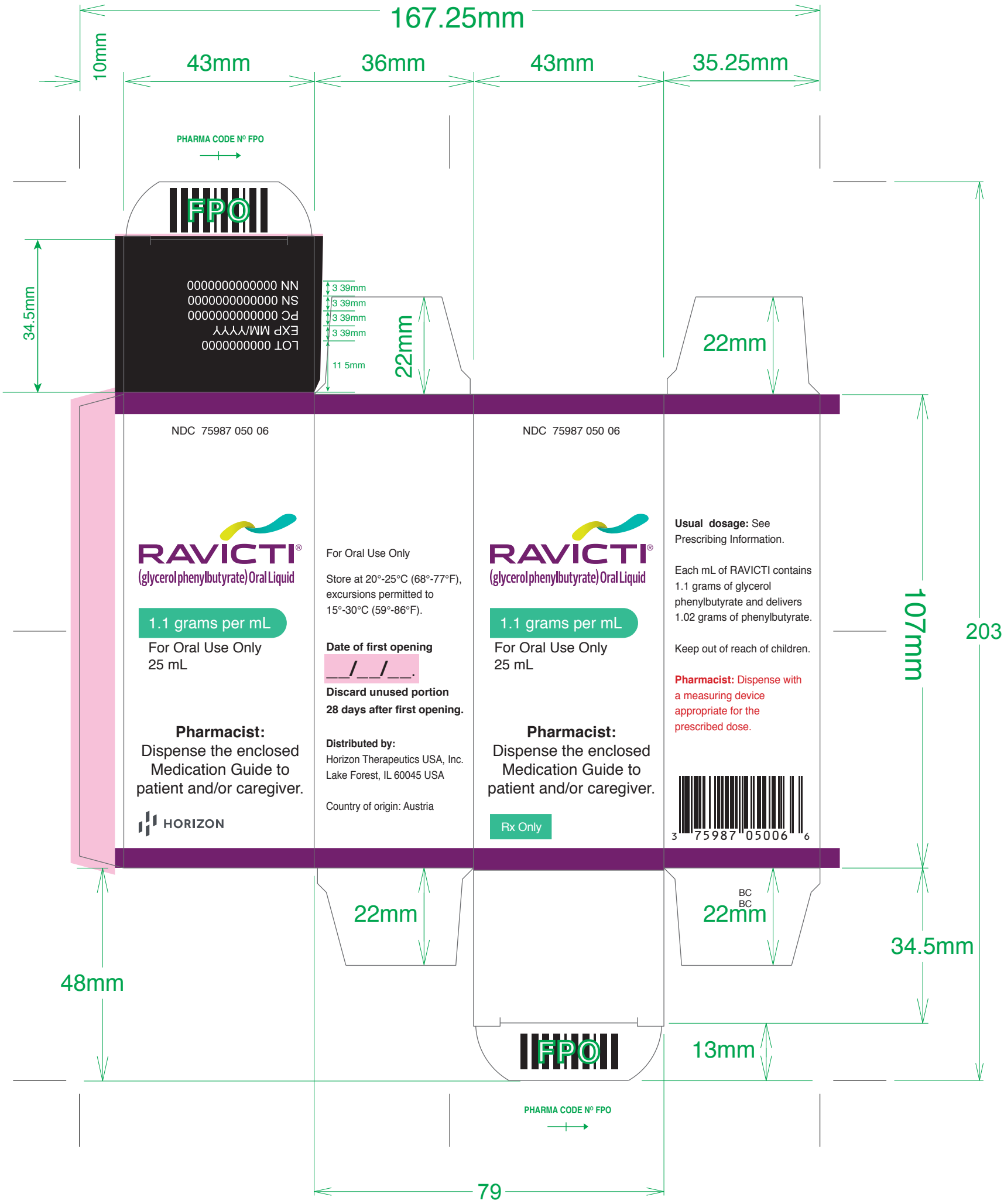
What are the ingredients in RAVICTI?

Active ingredient: glycerol phenylbutyrate

Distributed by: Horizon Therapeutics USA, Inc., Lake Forest, IL 60045.

For more information, go to www.RAVICTI.com or call 1-866-479-6742.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: September 2021

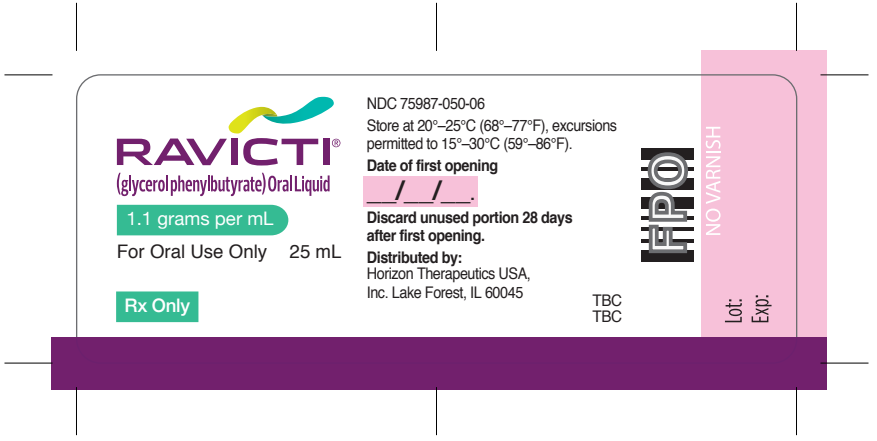


HORIZON

Material Number	TBC - TBC

(b) (4)

Reference ID: 4852147



HORIZON

Material Number	TBC - TBC

(b) (4)

Reference ID: 4852147

This is a representation of an electronic record that was signed electronically. Following this are manifestations of any and all electronic signatures for this electronic record.

/s/

PATROULA I SMPOKOU
09/03/2021 03:54:03 PM

処方情報の要点
これらの要点には、RAVICTI を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。RAVICTI の添付文書全文を参照のこと。

RAVICTI®（フェニル酪酸グリセロール）内用液
米国における初回承認：1996

最近の主な変更点

用法及び用量（2.1、2.6） 2021/9

効能・効果

RAVICTI は、食事によるタンパク質制限及び／又はアミノ酸補給のみでは管理できない尿素サイクル異常症（UCD）患者の慢性管理に適応される窒素結合剤である。本剤は、食事によるタンパク質制限、場合によっては栄養補助食品と併用しなければならない。(1)
使用制限：
- 本剤は UCD 患者における急性高アンモニア血症の治療には適応されない。(1)
- N-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）欠損症の治療における安全性及び有効性は確立していない。(1)

用法及び用量

- 本剤は UCD の管理経験のある医師が処方すること。投与及び調製については、添付文書全文を参照のこと。(2.1, 2.6)

フェニル酪酸ナトリウム錠又は粉末製剤から本剤への切り替え：
- 患者には、同量のフェニル酪酸を含有する本剤を投与すること。切り替えについては、添付文書全文を参照のこと。(2.2)

フェニル酪酸未投与患者における初回用量（2.3）：
- 推奨用量範囲は 4.5～11.2 mL/m^2/日（5～12.4 g/m^2/日）である。
- 一部の残存酵素活性が食事制限によって十分にコントロールできない患者に対する推奨開始用量は 4.5 mL/m^2/日である。
- 患者の推定尿素合成能、食事によるタンパク質摂取量、及び食事の遵守状況を考慮すること。

用量調節及びモニタリング：
- 用量漸増の必要性を判断するため、血漿中アンモニア濃度を追跡すること。(2.4)

肝機能障害患者における用量変更：
- 範囲の下限で投与を開始する。(2.5, 8.7)

剤型及び含量

内用液：1.1 g/mL。(3)

禁忌

フェニル酪酸に対する既知の過敏症(4)

警告及び使用上の注意

- 神経毒性：RAVICTI の活性部分であるフェニル酢酸（PAA）は毒性の可能性がある。神経毒性の症状が認められた場合は減量すること。(5.1)
- 膵機能不全又は腸管吸収不良：アンモニア値を注意深くモニタリングすること。(5.2)

副作用

成人における主な副作用（10%以上）は、下痢、鼓腸及び頭痛である。(6.1)

副作用が疑われる場合は、Horizon（1-866-479-6742）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は *www.fda.gov/medwatch*）に連絡すること。

薬物相互作用

- 副腎皮質ステロイド、バルプロ酸又はハロペリドール：血漿中アンモニア濃度が上昇する可能性がある。アンモニア濃度を注意深くモニタリングすること。(7.1)
- プロベネシド：フェニルアセチルグルタミン（PAGN）や PAA など、RAVICTI の代謝産物の腎排泄に影響を及ぼす可能性がある。(7.2)
- 治療域の狭い CYP3A4 基質（アルフェンタニル、キニジン、シクロスポリンなど）：本剤は曝露量を低下させる可能性がある。治療域の狭い薬剤の有効性低下をモニタリングすること。(7.3)
- ミダゾラム：曝露量の低下、ミダゾラムの効果が不十分であるかモニタリングすること。(7.3)

特別な集団への投与

授乳：授乳しないことが望ましい。(8.2)

患者カウンセリング情報及び患者向け医薬品ガイドについては 17 項を参照のこと。

改訂：2021/9

添付文書全文：目次*

1 効能・効果
2 用法及び用量
2.1 投与に関する重要な指示
2.2 フェニル酪酸ナトリウムから本剤への切り替え
2.3 フェニル酪酸未投与患者における初回用量
2.4 用量調節及びモニタリング
2.5 肝機能障害患者における用量変更
2.6 経鼻胃管又は胃瘻管投与の準備
3 剤型及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 神経毒性
5.2 膵機能不全又は腸管吸収不良
6 副作用

6.1 臨床試験データ
6.2 市販後データ
7 薬物相互作用
7.1 他の薬剤がアンモニアに影響を及ぼす可能性
7.2 他の薬剤が本剤に影響を及ぼす可能性
7.3 本剤が他の薬剤に影響を及ぼす可能性
8 特別な集団への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.4 小児等
8.5 高齢者
8.6 腎機能障害
8.7 肝機能障害
10 過量投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 発がん性、変異原性、受胎能障害
14 臨床成績
14.1 成人 UCD 患者を対象とした臨床試験
14.2 2 歳から 17 歳の UCD 小児患者を対象とした臨床試験
14.3 2 歳未満の UCD 小児患者を対象とした臨床試験
16 包装／貯法及び取扱い
17 患者カウンセリング情報

***添付文書全文から省略された項又は小項目は記載していない。**

添付文書全文

1 効能・効果

RAVICTI は、食事によるタンパク質制限及び／又はアミノ酸補給のみでは管理できない尿素サイクル異常症（UCD）患者の慢性管理における窒素結合剤として適応される。本剤は、食事によるタンパク質制限、場合によっては栄養補助食品（必須アミノ酸、アルギニン、シトルリン、タンパク質を含まないカロリー補助食品など）と併用しなければならない。

使用制限：

- 血漿中アンモニア濃度を低下させるには、より迅速に作用する介入が不可欠であるため、本剤は UCD 患者の急性高アンモニア血症の治療には適応されない。
- *N*-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）欠損症の治療における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

2 用法及び用量

2.1 投与に関する重要な指示

本剤は UCD の管理経験のある医師が処方すること。

- 患者には、食事や乳児用ミルクとともに本剤を服用し、経口シリンジを介して口に直接投与するよう指示すること。
- 本剤のボトルと経口シリンジを以下のように使用するよう患者に指示すること：
  - 新しいボトルを開封するごとに、新しい再密閉可能なボトルキャップアダプターを使用する。
  - 本剤のボトルを開け、新しい再密閉可能なボトルキャップアダプターを回す。
  - 新しい乾燥した経口シリンジを使用して、本剤の処方された各用量を抜き取る。
  - 各投与後に経口シリンジを廃棄する。
  - 使用後は毎回、再密閉可能なボトルキャップアダプターのテザータブをしっかりと閉める。
  - 再密閉可能なボトルキャップアダプターをすすがないこと。
  - 開封後 28 日経過したボトル及び残量は廃棄すること。
  - 本剤のボトルに水や湿気が入ると、中身が外観上混濁する。ボトルの中身が混濁している場合は、ボトルに残っている本剤を使用せず、薬局に返却して廃棄すること。
- 授乳中の乳児には、授乳直前に本剤を投与するよう指示すること。
- 嚥下できない患者については、経鼻胃管又は胃瘻管による本剤の投与に関する指示を参照すること*［用法及び用量（2.6）参照］*。

- 経鼻胃管又は胃瘻管からの必要量が 1 回あたり 1 mL 未満の患者では、送達量が予想よりも少ない可能性がある。アンモニア濃度に基づいて患者を注意深く観察すること*［用法及び用量（2.6）参照］*。
- フェニル酪酸ナトリウムから本剤に切り替える患者と、フェニル酪酸未使用の患者では推奨用量が異なる*［用法及び用量（2.2、2.3）参照］*。以下の部分集団では：
    - 2 歳以上の患者：本剤を均等に 3 回に分けて投与し、各々は 0.5 mL 単位に切り上げる。
    - 2 歳未満の患者：本剤を均等に 3 回以上に分けて投与し、各々は 0.1 mL 単位に切り上げる。
    - 1 日の最大投与量は 17.5 mL（19 g）とする。
    - 本剤は、食事によるタンパク質制限、場合によっては栄養補助食品（必須アミノ酸、アルギニン、シトルリン、タンパク質を含まないカロリー補助食品など）と併用しなければならない。

2.2 フェニル酪酸ナトリウムから本剤への切り替え

フェニル酪酸ナトリウムから本剤に切り替える患者は、同量のフェニル酪酸を含有する本剤の投与を受ける必要がある。換算は以下のとおりである。

本剤の 1 日総投与量（mL）＝ フェニル酪酸ナトリウム錠の 1 日総投与量（g）× 0.86

本剤の 1 日総投与量（mL）＝ フェニル酪酸ナトリウム粉末の 1 日総投与量（g）× 0.81

2.3 フェニル酪酸未投与患者における初回用量

フェニル酪酸（PBA）未投与患者での体表面積に基づく推奨用量範囲は、4.5～11.2 mL/m^2/日（5～12.4 g/m^2/日）である。一部の残存酵素活性がタンパク質制限によって十分にコントロールできない患者に対する推奨開始用量は 4.5 mL/m^2/日である。

未治療患者における本剤の開始用量を決定する際には、患者の残存尿素合成能、食事によるタンパク質必要量、及び食事の遵守状況を考慮すること。食事由来のタンパク質中には重量で約 16%の窒素が含まれる。食事性窒素の約 47%が老廃物として排泄され、投与された PBA 用量の約 70%が尿中フェニルアセチルグルタミン（U-PAGN）に変換されることから、推定される 24 時間の本剤の初期投与量は、24 時間で摂取する食事由来のタンパク質 1 g あたり本剤 0.6 mL である。1 日総投与量は 17.5 mL を超えないこととする。

2.4 用量調節及びモニタリング

本剤投与中は、用量漸増の必要性を判断するために、患者の臨床状態と血漿中アンモニア濃度を追跡する必要がある。本剤の投与中及び用量変更時には、血漿中アンモニア濃度を注意深くモニタリングすること。

血漿中アンモニア濃度の測定法は検査室ごとに異なるため、異なる測定法を用いて得られた値には互換性がない可能性がある。血漿中アンモニアの正常範囲及び治療目標濃度は、個々の検査室が使用する測定法に依存する。本剤投与中は、測定法ごとの血漿中アンモニアの正常範囲と治療目標範囲を参照すること。

血漿中アンモニア正常値の場合

本剤を投与した患者において、神経症状（悪心、嘔吐、頭痛、傾眠、錯乱など）が発現し、これらの症状を説明する血漿中のアンモニア高値や他の併発疾患がない場合、本剤の減量を考慮し、高濃度のフェニル酢酸（PAA）に起因する潜在的な神経毒性について患者を臨床的に観察すること。可能であれば、血漿中の PAA 濃度及び血漿中のフェニルアセチルグルタミン（PAGN）の測定値を入手して、血漿中の PAGN に対する PAA の比率を算出すること。これは、本剤投与の指針になる可能性がある。血漿中の PAA が顕著に蓄積しなかった UCD 患者では、PAA/PAGN 比は概して 1 未満であった。一般に、PAA/PAGN 比が高いと、PAGN の形成に対する抱合反応がより緩徐になるか非効率になる可能性があり、PAGN にさらに変換することなく PAA が増加する可能性がある*［警告及び使用上の注意（5.1）、臨床薬理（12.3）参照］*。

血漿中アンモニア高値の場合

6 歳以上の患者では、血漿中アンモニアの上昇が認められる場合、空腹時血漿中アンモニアを基準値上限（ULN）の半分未満に維持するために、本剤の用量を増量すること。乳児及び 6 歳未満の小児患者では、食事摂取が頻回であるため空腹時アンモニアの測定が困難な場合、朝の最初のアンモニアを年齢に対する ULN 未満に維持するため、本剤の用量を調節すること。入手可能であれば、同じ血漿検体中の PAA/PAGN 比によって、用量調節の決定に役立つ追加情報が得られる場合がある*［特別な集団への投与（8.7）、臨床薬理（12.3）参照］*。

食事によるタンパク質摂取量

入手可能であれば、尿中フェニルアセチルグルタミン（U-PAGN）測定値を本剤の用量調節の指針とすることができる。24 時間で排泄された U-PAGN 1 g は、食事由来のタンパク質 1.4 g から発生した窒素老廃物をカバーする。1 日あたりの食事由来のタンパク質摂取量をカバーするのに U-PAGN 排泄量が不十分であり、空腹時アンモニアが ULN の半分を超える場合は、本剤の用量を増量する。用量調節の量は、カバーされていない食事由来のタンパク質の量［24 時間 U-PAGN 値、摂取された食事由来のタンパク質 1 g あたりに必要と推定される本剤の投与量及び最大 1 日総投与量（すなわち、17.5 mL）で示される］を考慮すべきである。

U-PAGN に基づき用量調節を決定する場合には、患者によるプロベネシド等の併用薬の使用を考慮すること。プロベネシドは PAGN の尿中排泄を減少させることがある*［薬物相互作用（7.2）参照］*。

2.5　肝機能障害患者における用量変更

中等度から重度の肝機能障害患者に対する推奨開始用量は、推奨用量範囲の下限（4.5 mL/m^2/日）であり、患者の血漿中アンモニア濃度を管理するために必要な最低用量に維持すること*［特別な集団への投与（8.7）参照］*。

2.6 経鼻胃管又は胃瘻管投与の準備

嚥下可能なすべての患者は、経鼻胃管及び／又は胃瘻管を使用している患者であっても、本剤を経口投与することが推奨される。嚥下できない患者の場合、以下のように経鼻胃管又は胃瘻管を使用して本剤を投与することができる。

- 新しい乾燥した経口シリンジを使用して、本剤の処方された各用量をボトルから抜き取る。
- シリンジの先端を経鼻胃管／胃瘻管に入れる。
- シリンジのプランジャーを使用して、本剤をチューブに投与する。
- 別のシリンジを使用して、経鼻胃管／胃瘻管を洗浄する。水又は乳児用ミルク 10 mL で一回洗浄し、洗浄液を排水する。
- 必要に応じて、追加の水又は処方 10 mL でチューブの 2 回目の洗浄を行う。

経鼻胃管又は胃瘻管からの必要量が 1 回あたり 1 mL 未満の患者では、本剤のプラスチック製のチューブへの付着により送達量が予想よりも少ない可能性がある。したがって、これらの患者は、本剤の投与開始後又は投与量調節後に、アンモニア濃度に基づいて慎重にモニタリングする必要がある。

3 剤型及び含量

内用液：無色～微黄色、1.1 g/mL のフェニル酪酸グリセロール（フェニル酪酸 1.02 g/mL を含有）。

4 禁忌

本剤はフェニル酪酸に対する既知の過敏症がある患者には禁忌である。過敏症の徴候には喘鳴、呼吸困難、咳嗽、低血圧、潮紅、悪心及び発疹が含まれる。

5 警告及び使用上の注意

5.1 神経毒性

本剤の主要代謝物である PAA の曝露量増加は、UCD 患者における神経毒性と関連している可能性がある。成人癌患者を対象とした試験において、フェニル酢酸ナトリウムを 125 mg/kg 及び 150 mg/kg の 2 用量で 1 日 2 回、1 時間かけて点滴静注し、これを 2 週間投与した。組み入れた 18 例中 7 例に中枢神経系原発腫瘍の既往があった。血漿中 PAA 濃度が 500 µg/mL を超えると、潜在的な PAA 神経毒性の徴候及び症状として傾眠、疲労、頭部ふらふら感、頭痛、味覚不全、聴力低下、失見当識、記憶障害、及び既存のニューロパチーの悪化が認められたが、これらは可逆的であった。症状が消失した時点で PAA 濃度を測定しなかった。

健康被験者において、4 mL 及び 6 mL の本剤を 1 日 3 回（それぞれ 13.2 g/日及び 19.8 g/日）3 日間投与後、非重篤な神経系副作用の用量依存的な増加が認められた。神経系の副作用が発現した被験者において、血漿中 PAA 濃度は治験実施計画書に従って 3 日目に測定され、必ずしも症状発現時には測定されなかったが、本剤 4 mL の 1 日 3 回投与時で 8～56 μg/mL、本剤 6 mL の 1 日 3 回投与時で 31～242 μg/mL であった。

本剤投与前にフェニル酪酸ナトリウムを服用していた UCD 患者を対象とした臨床試験では、頭痛、疲労、末梢性ニューロパチーの症状、痙攣発作、振戦及び／又は浮動性めまいの副作用が報告された。血漿中 PAA 濃度と神経学的症状との間に相関性は認められなかったが、神経学的症状の発現時には血漿中 PAA 濃度の一貫した測定は概して行われなかった*［臨床薬理（12.3）参照］*。

嘔吐、悪心、頭痛、傾眠又は錯乱の症状が発現し、これらの症状を説明するアンモニア高値や他の併発疾患がない場合、PAA 神経毒性が生じている可能性があり、本剤を減量する必要性を考慮すること*［用法及び用量（2.4）参照］*。

5.2 膵機能不全又は腸管吸収不良

膵外分泌酵素は小腸内の本剤を加水分解し、活性部分であるフェニル酪酸をグリセロールから分離する。このプロセスにより、フェニル酪酸は循環血中に吸収される。膵酵素の減少又は消失、脂肪吸収不良を引き起こす腸疾患は、本剤の消化及び／又はフェニル酪酸の吸収の低下又は消失、及び血漿中アンモニアのコントロール低下をもたらす可能性がある。膵機能不全又は腸管吸収不良の患者では、アンモニア値を慎重にモニタリングすること。

6 副作用

以下の重大な副作用は、添付文書の別の箇所に記載されている。

- 神経毒性*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 膵機能不全又は腸管吸収不良*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*

6.1 臨床試験データ

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

18 歳以上の患者を組み入れた無作為化、二重盲検、実薬対照（本剤とフェニル酪酸ナトリウムの比較）、クロスオーバー、4 週間試験（試験 1）における、オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC、40 例）、カルバモイルリン酸合成酵素（CPS、2 例）、及びアルギニノコハク酸合成酵素（ASS、1 例）の UCD サブタイプ欠損症を有する成人患者 45 例（女性 31 例、男性 14 例）の曝露に基づいて副作用を評価した*［臨床成績（14.1）参照］*。45 例中 1 例は、副作用のため 1 日目に中止する前にフェニル酪酸ナトリウムのみの投与を受けていた。

本剤の短期投与中に報告された主な副作用（患者の 10%以上に発現）は、下痢、鼓腸及び頭痛であった。表 1 に、本剤又はフェニル酪酸ナトリウム投与を受けた患者の 2 例以上に発現した副作用（いずれかの治療群で 4%以上の発現率）を要約する。

表 1：　試験 1 において 2 例以上の UCD 成人患者で報告された副作用（いずれかの投与群で 4%以上）

	試験 1 の患者数（%）	
	フェニル酪酸ナトリウム（45 例）	本剤（44 例）
下痢	3 (7)	7 (16)
頭痛	4 (9)	6 (14)
鼓腸	1 (2)	6 (14)
腹痛	2 (4)	3 (7)
嘔吐	2 (4)	3 (7)
食欲減退	2 (4)	3 (7)
疲労	1 (2)	3 (7)
消化不良	3 (7)	2 (5)
悪心	3 (7)	1 (2)
浮動性めまい	4 (9)	0
腹部不快感	3 (7)	0

その他の副作用

69 例の患者が 12 ヵ月間の本剤投与を完了した 2 件の非盲検長期試験（曝露期間中央値：51 週間）において、UCD 患者 77 例（成人 51 例、2 歳から 17 歳までの小児 26 例）で本剤が評価された。これらの試験中に死亡は認められなかった。

成人患者の 10%以上で報告された副作用は、悪心、嘔吐、下痢、食欲減退、浮動性めまい、頭痛及び疲労であった。

2 歳～17 歳の小児患者の 10%以上で報告された副作用は、上腹部痛、発疹、悪心、嘔吐、下痢、食欲減退及び頭痛であった。

本剤は、3 件の非盲検試験において、生後 2 ヵ月～2 歳未満の UCD 患者 17 例で評価されている。曝露期間の中央値は 6 ヵ月（範囲：0.2～20 ヵ月）であった。
生後 2 ヵ月～2 歳未満の小児患者の 10%以上で報告された副作用は、好中球減少症、嘔吐、便秘、下痢、発熱、過小食、咳嗽、鼻閉、鼻漏、発疹及び丘疹であった。

本剤は、単一の非盲検試験において、生後 2 ヵ月未満の UCD 患者 16 例（年齢範囲 0.1～2 ヵ月、年齢中央値 0.5 ヵ月）で評価されている。曝露期間の中央値は 10 ヵ月（範囲：2～20 ヵ月）であった。生後 2 ヵ月未満の小児患者の 10%以上で報告された副作用は、嘔吐、発疹、胃食道逆流、肝酵素上昇、栄養補給障害（食欲減退、過小食）、貧血、咳嗽、脱水、代謝性アシドーシス、血小板増加症、血小板減少症、好中球減少症、リンパ球増加症、下痢、鼓腸、便秘、発熱、嗜眠及び易刺激性／激越であった。

6.2 市販後データ

以下の副作用が本剤の承認後の使用中に確認されている。これらの副作用は規模不明の集団から自発的に報告されたものであるため、その頻度を確実に推定したり、薬剤曝露との因果関係を確立したりすることは必ずしも可能ではない。

- 皮膚、毛髪、尿等の異常な体臭
- レッチング及び吐き気
- 味覚不全又は口腔灼熱感

7 薬物相互作用

7.1 他の薬剤がアンモニアに影響を及ぼす可能性

副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドの使用は、体タンパク質の分解を引き起こし、血漿中アンモニア濃度を上昇させる可能性がある。副腎皮質ステロイドと本剤を併用する場合は、アンモニア濃度を綿密にモニタリングすること。

バルプロ酸及びハロペリドール

ハロペリドール及びバルプロ酸により高アンモニア血症が誘発されることがある。UCD患者にバルプロ酸又はハロペリドールの投与が必要な場合は、アンモニア濃度を綿密にモニタリングすること。

7.2 他の薬剤が本剤に影響を及ぼす可能性

プロベネシド

プロベネシドは、PAGN及びPAAを含む本剤の代謝産物の腎排泄を阻害する可能性がある。

7.3 本剤が他の薬剤に影響を及ぼす可能性

CYP3A4の基質となる治療域が狭い薬剤

本剤は、ヒトにおけるCYP3A4の弱い誘導物質である。本剤を併用すると、CYP3A4の基質となる薬剤の全身曝露量が減少する可能性がある。治療域が狭い薬剤（例：アルフェンタニル、キニジン、シクロスポリン）の有効性低下についてモニタリングすること*［臨床薬理（12.3）参照］*。

ミダゾラム

本剤の併用により、ミダゾラムの全身曝露量が減少した。本剤の投与を受けている患者において、ミダゾラムの効果が不十分であるかモニタリングすること。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

リスクの概要

妊婦における本剤の投与に関する限られたデータは、薬剤関連の重大な先天性欠損及び流産のリスクに関する情報を提供するには不十分である。動物を用いた生殖試験において、器官形成期に妊娠ウサギに成人患者における用量（6.87 mL/m^2/日）の最大 2.7 倍の用量でフェニル酪酸グリセロールを経口投与したところ、母動物毒性が認められたが、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。さらに、器官形成期に妊娠ラットに成人患者における用量（6.87 mL/m^2/日）の 1.9 倍の用量でフェニル酪酸グリセロールを経口投与しても、有害な発生への影響は認められなかった。しかし、器官形成期に妊娠ラットに成人患者における用量（6.87 mL/m^2/日）の 5.7 倍以上の用量で経口投与したところ、母動物毒性、胎児体重の減少及び骨格発達の変化が認められた*［データ参照］*。妊娠については Horizon（1-866-479-6742）に報告すること。

対象集団における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天性欠損、流産又はその他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

データ

動物データ

器官形成期のウサギに 350 mg/kg/日までのフェニル酪酸グリセロールを経口投与したところ、母動物毒性は認められたが、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。ウサギにおける 350 mg/kg/日の用量は、PBA 及び PAA の合算した血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）に基づいて、成人患者における 6.87 mL/m^2/日の用量の約 2.7 倍である。ラットの器官形成期にフェニル酪酸グリセロールを 300 mg/kg/日（PBA 及び PAA の合算 AUC に基づき成人患者における 6.87 mL/m^2/日の用量の 1.9 倍）で経口投与したところ、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。650 mg/kg/日以上の用量では、母動物毒性並びに胎児体重及び第 7 頚椎の頸肋の減少などの胚・胎児発生に対する有害作用が認められた。ラットにおける 650 mg/kg/日の用量は、PBA 及び PAA の合算 AUC に基づき、成人患者における 6.87 mL/m^2/日の用量の約 5.7 倍である。器官形成期及び授乳期の妊娠ラットに最大 900 mg/kg/日（PBA 及び PAA の合算 AUC に基づき成人患者における 6.87 mL/m^2/日の用量の 8.5 倍）のフェニル酪酸グリセロールを経口投与したところ、出生児の成熟において発達異常、成長に対する影響、学習及び記憶に対する影響は認められなかった。

8.2　授乳

リスクの概要

本剤のヒト乳汁中への移行、乳児への影響、乳汁産生への影響に関するデータはない。授乳中の乳児における神経毒性や造腫瘍性などの重篤な副作用の可能性があるため、本剤投与中の授乳は推奨されないことを患者に助言すること。

8.4　小児等

2歳～17歳の患者

2歳から18歳未満の患者における本剤の安全性と有効性は、3件の臨床試験、すなわち、フェニル酪酸ナトリウムから本剤への切り替えを検討する2件の非盲検、固定順序臨床試験、及び1件の長期、非盲検安全性試験において確認されている*［副作用（6.1）、臨床成績（14.2）を参照］*。

2歳未満の患者

2歳未満のUCD患者における本剤の安全性と有効性は、3件の非盲検試験で確立されている。生後2ヵ月以上2歳未満の患者17例及び生後2ヵ月未満の患者16例を対象に、薬物動態及び薬力学（血漿中アンモニア）並びに安全性が検討された*［副作用（6.1）、臨床成績（14.3）参照］*。

幼若動物の毒性データ

幼若ラットを用いた試験では、生後2日目から成熟後の交配及び妊娠まで連日経口投与したところ、900 mg/kg/日以上（PBA及びPAAの合算AUCに基づき成人患者における6.87 mL/m^2/日の用量の3倍）で最終体重が用量依存的に減少し、雄で最大16%、雌で最大12%減少した。学習、記憶及び運動活動の評価項目に影響は認められなかった。しかし、受胎能（妊娠ラット数）は650 mg/kg/日以上の用量（PBA及びPAAの合算AUCに基づき成人患者における6.87 mL/m^2/日の用量の2.6倍）で最大25%低下した。

8.5　高齢者

本剤の臨床試験には、若年被験者と異なる反応を示すかどうかを判断するのに十分な数の65歳以上の被験者が含まれていなかった。報告されたその他の臨床データでは、高齢患者と若年患者間で反応の差は認められていない。一般に、高齢患者に対する用量選択は慎重に行うべきであり、肝機能、腎機能又は心機能の低下、並びに併存疾患又は他の薬剤による治療の頻度が高いことを考慮し、通常は用量範囲の下限から開始する。

8.6　腎機能障害

腎機能障害患者における本剤の有効性と安全性は不明である。腎機能障害患者において本剤の投与を開始する際は、アンモニア濃度を慎重にモニタリングすること。

8.7　肝機能障害

UCD患者及び肝機能障害患者を対象とした試験は実施しなかった。PAAは肝臓でPAGNに変換されるため、肝機能障害を有する患者では変換能が低下し、血漿中PAA及びPAA/PAGN比が上昇する可能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。したがって、中等度～重度の肝機能障害を有する患者に対する用量は、推奨投与範囲の下限から開始し、患者の

アンモニア濃度をコントロールするために必要な最低用量で維持すること*［用法及び用量（2.5）参照］*。

10 過量投与

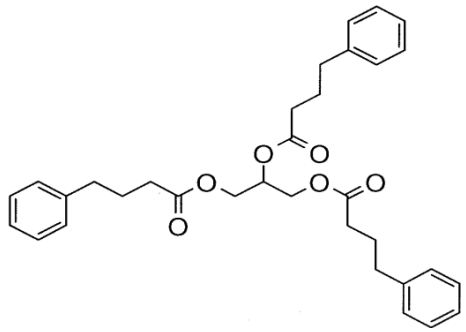
ヒトを対象とした臨床試験における過量投与に関するデータはないが、本剤の毒性代謝物である PAA は過量投与を受けた患者に蓄積する可能性がある*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

過量曝露が生じた場合は中毒管理センター（1-800-222-1222）に連絡し、中毒又は過量投与の管理に関する最新情報を求めること。

11 性状

本剤（フェニル酪酸グリセロール）は、透明な無色～微黄色の内用液である。水及びほとんどの有機溶媒に不溶であり、ジメチルスルホキシド（DMSO）及び 65%を超えるアセトニトリルにやや溶けやすい。

フェニル酪酸グリセロールは窒素結合剤である。グリセリン骨格に結合した 3 分子の PBA を含有するトリグリセリドであり、その化学名は benzenebutanoic acid, 1', 1'' –(1,2,3-propanetriyl) ester であり、分子量は 530.67 である。分子式は $C_{33}H_{38}O_6$ である。化学構造式は以下のとおりである。

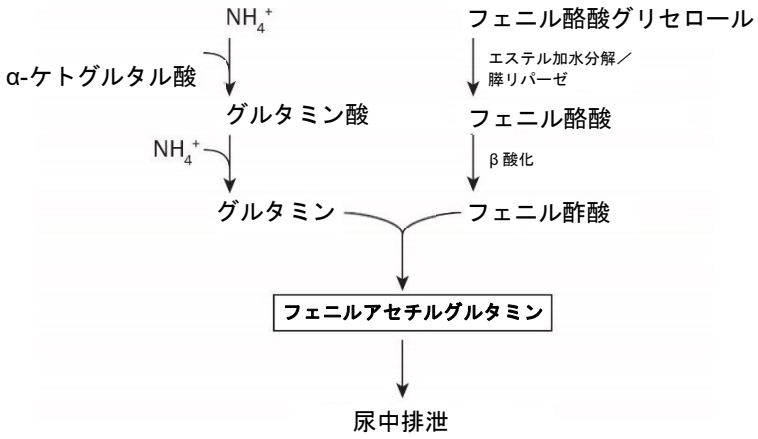


12 臨床薬理

12.1 作用機序

UCD は、アンモニア（NH_3、NH_4^+）から尿素を合成するために必要な酵素又はトランスポーターの先天性欠損症である。これらの酵素又はトランスポーターが欠損すると、患者の血中及び脳に毒性レベルのアンモニアが蓄積する。
本剤は、3 分子の PBA を含有するトリグリセリドである。PBA の主要代謝物である PAA は、本剤の活性部分である。PAA は肝臓及び腎臓でアセチル化を受けてグルタミン（窒素 2 分子を含む）と抱合し、PAGN を形成し、PAGN は腎臓で排泄される（図 1）。モルベースでは、PAGN は尿素と同様に 2 モルの窒素を含有し、窒素老廃物排出のための代替媒体となる。

図 1：　本剤の作用機序



12.2　薬力学

薬理作用

臨床試験では、切り替え期間中の定常状態におけるアンモニア濃度の 24 時間総血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は、本剤とフェニル酪酸ナトリウムで同程度であった*［臨床成績（14）参照］*。

心臓電気生理学

57 例の健康被験者を対象とした無作為化、プラセボ及び実薬対照（モキシフロキサシン 400 mg）、4 投与群、クロスオーバー試験において、本剤 13.2 g/日及び 19.8 g/日（最大推奨 1 日投与量の約 69%及び 104%）の反復投与が QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。本剤の個々の補正法（QTcI）に基づく、プラセボで補正したベースライン補正 QTc の最大値に関する片側 95% CI 上限は 10 ms 未満であった。

12.3　薬物動態

吸収

本剤は PBA のプロドラッグである。本剤を経口摂取すると、消化管でリパーゼによってグリセロール骨格から PBA が放出される。本剤由来の PBA はさらにβ酸化により PAA に変換される。

健康な成人被験者に 2.9 mL/m^2 の本剤を空腹時に単回経口投与したところ、PBA、PAA、及び PAGN のピーク血漿中濃度はそれぞれ投与後 2 時間、4 時間、及び 4 時間に認められた。本剤を単回投与した場合、被験者 22 例中 15 例で投与後最初の検体採取時（0.25 時間後）に PBA の血漿中濃度が定量可能であった。

PBA、PAA、及びPAGNの平均最高濃度（C_{max}）は、それぞれ37.0 µg/mL、14.9 µg/mL、30.2 µg/mLであった。健康被験者では、フェニル酪酸グリセロール未変化体が血漿中に検出された。本試験は決定的なものではなかったが、フェニル酪酸グリセロールの不完全な加水分解を除外することはできない。

健康被験者では、PAA、PBA及びPAGNの全身曝露量は用量依存的に増加した。本剤4 mLを1日3回3日間投与した後、平均C_{max}及びAUCは、PBAでそれぞれ66 µg/mL及び930 µg•h/mL、PAAでそれぞれ28 µg/mL及び942 µg•h/mLであった。同試験では、本剤6 mLを1日3回3日間投与した後、平均C_{max}及びAUCは、PBAでそれぞれ100 µg/mL及び1400 µg•h/mL、PAAでそれぞれ65 µg/mL及び2064 µg•h/mLであった。

本剤を反復投与された成人UCD患者では、PBA、PAA、及びPAGNの定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max, ss}$）は、それぞれの日の初回投与の8時間後、12時間後、及び10時間後に認められた。UCD患者では、フェニル酪酸グリセロール未変化体は血漿中に検出されなかった。

UCD患者を対象とした本剤の臨床試験において、年齢群別に観察された最大PAA濃度を表2に示す。

表2：　臨床試験で本剤投与を受けたUCD患者における最大PAA濃度

年齢範囲	本剤の用量	平均最大PAA濃度*（SD）	最大PAA濃度の中央値*（範囲）
生後2ヵ月未満（16例）	3.1～12.7 mL/m^2/日（3.4～14 g/m^2/日）	257 (162)	205（96～707）
生後2ヵ月～2歳未満（17例）	3.3～12.3 mL/m^2/日（3.7～13.5 g/m^2/日）	142 (299)	35（1～1215）
2歳～17歳（53例）	1.4～13.7 mL/m^2/日（1.5～15.1 g/m^2/日）	70 (79)	50（1～410）
成人（43例）	0.6～14 mL/m^2/日（0.7～15.4 g/m^2/日）	39 (40)	25（1.6～178）

*µg/mL

分布

*in vitro*での^{14}C標識代謝物の血漿タンパク結合率は、PBAで81%～98%（1～250 µg/mL超）、PAAで37%～66%（5～500 µg/mL超）であった。PAGNのタンパク結合率は7%～12%であり、濃度の影響は認められなかった。

排泄

代謝

経口投与後、膵リパーゼは本剤（すなわち、フェニル酪酸グリセロール）を加水分解し、PBAを放出する。PBAはβ酸化によりPAAに変換され、PAAはフェニルアセチルCoA:Lグルタミン-N-アセチルトランスフェラーゼ酵素を介して肝臓及び腎臓においてグルタミンと抱合し、PAGNを形成する。その後、PAGNは尿中に排泄される。

用量の増加及び肝機能障害の程度の悪化に伴って血漿中PAA/PAGN比が上昇すると、PAA及びグルタミンの抱合の飽和によるPAGNの形成が示唆された。

健康被験者において、4 mL、6 mL 及び 9 mL を 1 日 3 回 3 日間投与した後の PAGN に対する PAA の平均 $AUC_{0\text{-}23h}$ の比は、それぞれ 1、1.25 及び 1.6 であった。肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B 及び C）を対象とした別の試験では、6 mL 及び 9 mL を 1 日 2 回投与した全患者における PAA/PAGN 比の平均 C_{max} 値は 3 及び 3.7 であった。

in vitro 試験において、フェニル酪酸グリセロールに対するリパーゼの特異的活性は、膵トリグリセリドリパーゼ、カルボキシルエステルリパーゼ、膵リパーゼ関連タンパク質 2 の順にみられた。さらに、フェニル酪酸グリセロールはヒト血漿中のエステラーゼにより *in vitro* で加水分解された。これらの *in vitro* 試験では、フェニル酪酸グリセロールが完全に消失してもモル当量の PBA は生じなかったことから、モノエステル又はビスエステル代謝物の生成が示唆された。しかし、モノエステル又はビスエステルの生成はヒトでは検討されなかった。

排泄

PBA 投与後の PAGN としての排泄率の平均値（SD）は、定常状態で成人の場合は約 69%（17）、小児の UCD 患者の場合は 66%（24）であった。PAA 及び PBA は微量の尿中代謝物であり、それぞれが PBA 投与量に占める割合は 1%未満であった。

<u>特別な集団</u>

年齢：小児集団

母集団薬物動態モデリング及び投与シミュレーションから、体表面積が PAA クリアランスのばらつきを説明する最も重要な共変量であることが示唆される。3～5 歳、6～11 歳及び 12～17 歳の UCD 患者における PAA クリアランスは、それぞれ 10.9 L/h、16.4 L/h 及び 24.4 L/h であった。

生後 2 ヵ月から 2 歳未満の UCD 小児患者（14 例）では、PAA クリアランスは 6.8 L/h であった。

生後 2 ヵ月未満の UCD 小児患者（16 例）では、PAA クリアランスは 3.8 L/h であった。生後 2 ヵ月未満までの UCD 患者では、PAA/PAGN 比の平均ピーク値（平均：1.6、範囲：0.1～7.1）が生後 2 ヵ月以上 2 歳未満の UCD 患者（平均 0.5、範囲：0.1～1.2）よりも高かった。

性別

健康成人被験者では、すべての代謝物について性別の影響が認められ、一定の用量では、女性の方が男性よりもすべての代謝物の血漿中濃度が高かった。女性健康被験者に 4 mL 及び 6 mL を 1 日 3 回 3 日間投与した後の PAA の平均 C_{max} は、男性被験者よりそれぞれ 51%及び 120%高かった。PAA の用量補正後の平均 $AUC_{0\text{-}23h}$ は男性より女性で 108%高かった。

腎機能障害

末期腎疾患（ESRD）患者又は血液透析中の患者を含む、腎機能障害を有する患者における本剤の薬物動態は検討されていない*［特別な集団への投与（8.6）参照］*。

肝機能障害

肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を、本剤 100 mg/kg を 1 日 2 回 7 日間投与した軽度、中等度、及び重度の肝機能障害（それぞれ Child-Pugh 分類 A、B 及び C）の患者において検討した。

肝機能障害患者では、血漿中フェニル酪酸グリセロールは測定されていない。

Child-Pugh 分類 A、B 及び C の肝機能障害患者における本剤の反復投与後、PBA の AUC_t の幾何平均値は健康被験者に比べてそれぞれ 42%、84%及び 50%高く、PAA の AUC_t の幾何平均値はそれぞれ 22%、53%及び 94%高かった。

Child-Pugh 分類 A、B 及び C の肝機能障害患者では、PAGN の AUC_t の幾何平均値は健康被験者に比べてそれぞれ 42%、27%及び 22%低かった。

PBA が PAGN として尿中に排泄された割合は、Child-Pugh 分類 A、B 及び C でそれぞれ 80%、58%及び 85%であり、健康被験者では 67%であった。

中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 及び C）患者を対象とした別の試験では、本剤 6 mL を 1 日 2 回連日投与した後の PAA の平均 C_{max} は 144 µg/mL（範囲：14～358 µg/mL）であったのに対し、本剤 9 mL を 1 日 2 回連日投与した後の PAA の平均 C_{max} は 292 µg/mL（範囲：57～655 µg/mL）であった。6 mL 及び 9 mL を 1 日 2 回投与した全患者における PAA/PAGN 比の平均 C_{max} の比は、それぞれ 3 及び 3.7 であった。

反復投与後、PAA 濃度が 200 µg/L を超えると PAGN 濃度に対する血漿中 PAA 濃度の比が 2.5 を超えた*［用法及び用量（2.5）参照］*。

<u>薬物相互作用試験</u>

in vitro で PBA 及び PAA は CYP1A2 を誘導しなかったことから、CYP1A2 の誘導を介した *in vivo* での薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された。

in vitro 試験では、PBA は 800 µg/mL の濃度で、シトクロム P450 アイソザイムである CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化酵素活性）の 60%を超える可逆的な阻害を引き起こした。*in vitro* 試験から、CYP2D6 の基質との *in vivo* での薬物相互作用の可能性は否定できないことが示唆された。2.8 mg/mL の濃度の PAA により、CYP アイソザイム 1A2、2C8、2C19 及び 2D6 の阻害が *in vitro* で認められた。これらの結果の臨床的意義は不明である。

本剤が他の薬剤に及ぼす影響

<u>ミダゾラム</u>

健康被験者において、本剤（4 mL を 1 日 3 回 3 日間）の反復投与後に食後にミダゾラムを経口投与したとき、ミダゾラムの平均 C_{max} 及び AUC は、ミダゾラム単独投与時と比較してそれぞれ 25%及び 32%低下した。さらに、1-ヒドロキシミダゾラムの平均 C_{max} 及び AUC は、ミダゾラム単独投与時と比較してそれぞれ 28%及び 58%高かった*［薬物相互作用（7.3）参照］*。

セレコキシブ

本剤の併用投与は、CYP2C9 の基質であるセレコキシブの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。摂食条件下（セレコキシブ投与の 5 分後に標準的な朝食を摂取）で、本剤の反復投与（4 mL を 1 日 3 回 6 日間）後に、セレコキシブ 200 mg を本剤と併用して経口投与した場合、セレコキシブの平均 C_{max} 及び AUC はセレコキシブ単独投与後に比べて 13%及び 8%低下した。

13 非臨床毒性試験

13.1 発がん性、変異原性、受胎能障害

発がん性

Sprague-Dawley ラットを用いた 2 年間の試験では、フェニル酪酸グリセロールは、雄で 650 mg/kg/日（PBA 及び PAA の合算 AUC に基づき成人患者における 6.9 mL/m^2/日の用量の 4.7 倍）、雌で 900 mg/kg/日（PBA 及び PAA の合算 AUC に基づき成人患者における 6.9 mL/m^2/日の用量の 8.4 倍）の投与量で、膵臓腺房細胞の腺腫、がん、腺腫又はがんの合算発生率が統計的に有意に上昇した。雌ラットでは、900 mg/kg/日の用量で次の腫瘍の発生率も上昇した：甲状腺濾胞細胞腺腫、がん及び腺腫又はがんの合算、副腎皮質腺腫又はがん、子宮内膜間質ポリープ、及びポリープ又は肉腫の合算。雄ラットにおける 650 mg/kg/日の用量は、PBA 及び PAA の合算 AUC に基づき、小児患者における 7.5 mL/m^2/日の用量の 3 倍である。雌ラットにおける 900 mg/kg/日の用量は、PBA 及び PAA の合算 AUC に基づき、小児患者における 7.5 mL/m^2/日の用量の 5.5 倍である。トランスジェニック（Tg.rasH2）マウスを用いたフェニル酪酸グリセロールの 26 週間試験では、1,000 mg/kg/日まで発がん性は認められなかった。

変異原性

フェニル酪酸グリセロールは、Ames 試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、又は *in vivo* ラット小核試験で遺伝毒性を示さなかった。代謝物である PBA、PAA、PAGN 及びフェニルアセチルグリシンは、Ames 試験又はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験で遺伝毒性を示さなかった。

受胎能障害

フェニル酪酸グリセロールは 900 mg/kg/日までの経口投与で、雌雄ラットの受胎能及び生殖機能に影響を及ぼさなかった。1200 mg/kg/日（PBA 及び PAA の合算 AUC に基づき成人患者における 6.9 mL/m^2/日の用量の約 7 倍）の用量で母動物毒性が認められ、生存不能胚の数が増加した。

14　臨床成績

14.1　成人 UCD 患者を対象とした臨床試験

実薬対照、4 週間、非劣性試験（試験 1）

無作為化、二重盲検、実薬対照、クロスオーバー、非劣性試験（試験 1）では、UCD をコントロールするために登録前にフェニル酪酸ナトリウムを投与されていた UCD 患者を対象に、アンモニア濃度を評価することにより、本剤とフェニル酪酸ナトリウムを比較した。患者は、酵素検査、生化学検査又は遺伝子検査によって確認された CPS、OTC 又は ASS の欠損を伴う UCD と確定診断されている必要があった。患者は登録時に高アンモニア血症の臨床的証拠がないこととし、アンモニア濃度を上昇させることが知られている薬剤（バルプロ酸など）、タンパク異化を増加させることが知られている薬剤（副腎皮質ステロイドなど）、又は腎クリアランスに有意な影響を及ぼすことが知られている薬剤（プロベネシドなど）の服用を禁止した。

主要評価項目は、定常状態にあると予測される 14 及び 28 日目における静脈中アンモニアの 24 時間 AUC（24 時間のアンモニア曝露量の指標）であった。評価項目に関する幾何平均値の比（本剤／フェニル酪酸ナトリウム）の両側 95% CI 上限が 1.25 以下であった場合、統計的非劣性が確認されたと考えられる。

患者 45 例を 1:1 の割合で以下の 2 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた。

- フェニル酪酸ナトリウムを 2 週間投与後、本剤を 2 週間投与
- 本剤を 2 週間投与後、フェニル酪酸ナトリウムを 2 週間投与

フェニル酪酸ナトリウム又は本剤を食事とともに 1 日 3 回投与した。本剤の投与量は、患者が試験参加時に服用していたフェニル酪酸ナトリウムの投与量と同じ量の PBA を送達するように算出した。本試験では、患者 44 例が本剤を 1 回以上投与された。

試験期間を通して患者は低蛋白食を摂取し、アミノ酸サプリメントを摂取した。各投与中に患者が定常状態に到達するまでの 2 週間の投与後、全患者でアンモニアを 24 時間測定した。

試験 1 に登録された患者 45 例の人口学的特性は以下のとおりであった：登録時の平均年齢 33 歳（範囲：18～75 歳）、69%が女性、33%に成人発症型疾患、89%に OTC 欠損症、7%に ASS 欠損症、4%に CPS 欠損症が認められた。

アンモニアの 24 時間 AUC に関し、本剤はフェニル酪酸ナトリウムに対して非劣性を示した。本解析では患者 44 例を評価した。定常状態での投与中のアンモニアの 24 時間平均 AUC は、本剤とフェニル酪酸ナトリウムでそれぞれ、866 µmol•h/L と 977 µmol•h/L であった。幾何平均値の比は 0.91［95% CI:0.8, 1.04］であった。

二重盲検短期試験（試験 1）における投与 2 週間後（14 及び 28 日目）の 24 時間アンモニア濃度の平均値を以下の図 2 に示す。24 時間での最大アンモニア濃度（C_{max}）及び 24 時間でのアンモニアの AUC の平均値及び中央値を表 3 に要約する。単位を µmol/L に標準化した後、以下の式を用いて、異なる検査室間のアンモニア値を共通の基準範囲である 9～35 µmol/L に標準化した。

標準化アンモニア（µmol/L）= アンモニア測定値（µmol/L）x （各アッセイに規定される臨床検査室の基準範囲の 35/ULN）

図 2： UCD 成人患者を対象とした短期投与試験 1 におけるアンモニア濃度

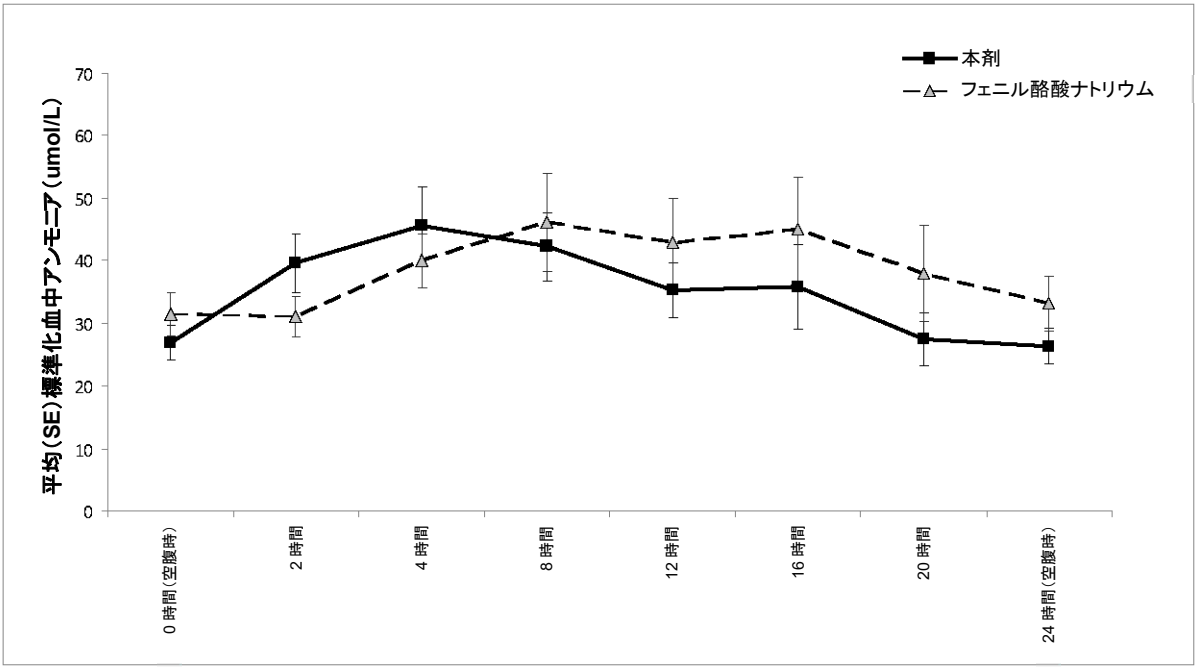


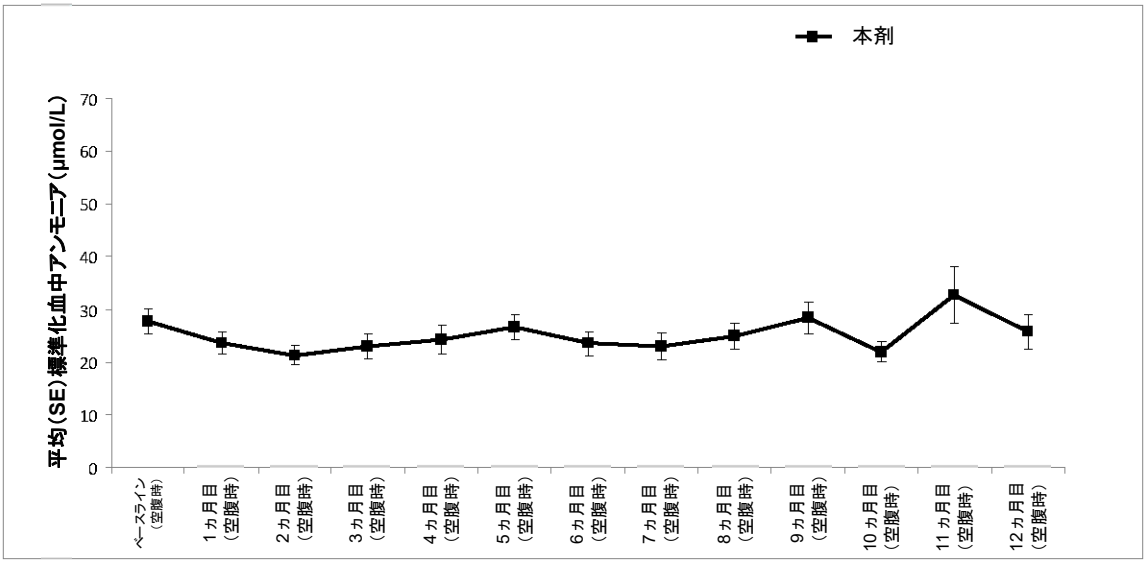
表 3： UCD 成人患者を対象とした短期投与試験 1 におけるアンモニア濃度

時点	アンモニア（44 例）	
	平均値（SD）	中央値（最小値、最大値）
1 日 C_{max}（µmol/L）		
本剤	61 (46)	51 (12, 245)
フェニル酪酸ナトリウム	71 (67)	46 (14, 303)
24 時間 AUC（µmol•h/L）		
本剤	866 (661)	673 (206, 3351)
フェニル酪酸ナトリウム	977 (865)	653 (302, 4666)

成人を対象とした非盲検非対照継続投与試験

長期投与（12 ヵ月）非対照非盲検試験（試験 2）を実施し、月 1 回のアンモニアコントロール及び高アンモニア血症クリーゼを 12 ヵ月間にわたって評価した。合計 51 例の成人が本試験に参加し、6 例を除く全員がフェニル酪酸ナトリウムから本剤に切り替えた。静脈中アンモニア濃度を毎月モニタリングした。試験 2 の成人患者における平均空腹時アンモニア値は、本剤による長期投与中に正常範囲内となった（範囲：6～30 µmol/L）。12 ヵ月間の本剤による非盲検投与に参加した成人患者 51 例のうち、7 例（14%）が合計 10 件の高アンモニア血症クリーゼを報告した。試験 2 で測定した空腹時アンモニアを図 3 に示す。検査室間のアンモニア値は、一般的な正常範囲である 9～35 µmol/L に標準化した。

図 3：　UCD 成人患者を対象とした長期投与試験 2 におけるアンモニア濃度



成人を対象とした非盲検長期試験

UCD 成人患者を対象にアンモニアコントロールを評価する非盲検長期試験（試験 5）を実施した。本試験には、試験 1、試験 3 又は試験 4 の安全性継続投与試験（それぞれ試験 2、3E 及び 4E）を完了した UCD 患者が登録された。19 歳から 61 歳までの成人患者計 43 例が試験に参加した。試験参加期間の中央値は 1.9 年（範囲：0～4.5 年）であった。静脈中アンモニア濃度は少なくとも 6 ヵ月ごとにモニタリングした。試験 5 の成人患者における平均空腹時アンモニア値は、本剤による長期（24 ヵ月）投与中に正常範囲内となった（範囲：24.2～31.4 μmol/L）。本剤による非盲検投与に参加した成人患者 43 例のうち、9 例（21%）が合計 21 件の高アンモニア血症クリーゼを報告した。検査室間のアンモニア値は、一般的な正常範囲である 10～35 μmol/L に標準化した。

14.2　2 歳から 17 歳の UCD 小児患者を対象とした臨床試験

2 歳から 17 歳の UCD 小児患者における本剤の有効性を、フェニル酪酸ナトリウムから本剤への切り替えを検討する 2 件の固定順序、非盲検試験（試験 3 及び 4）で評価した。試験期間は試験 3 が 7 日間、試験 4 が 10 日間であった。

これらの試験では、生後 2 ヵ月から 17 歳の UCD 小児患者 26 例において、本剤投与を受けている患者のアンモニア濃度とフェニル酪酸ナトリウム投与を受けている患者のアンモニア濃度を比較した。2 歳未満の 4 例はデータが不十分であったため本解析から除外した。本剤の投与量は、患者が試験参加時に服用していたフェニル酪酸ナトリウムの投与量と同じ量の PBA を送達するように算出した。フェニル酪酸ナトリウム又は本剤を食事とともに分割投与した。試験期間を通して患者は低蛋白食を摂取した。各投与期の終了後、すべての患者に対し 24 時間の静脈中アンモニア測定を実施し、血液及び尿中の薬物動態を評価した。

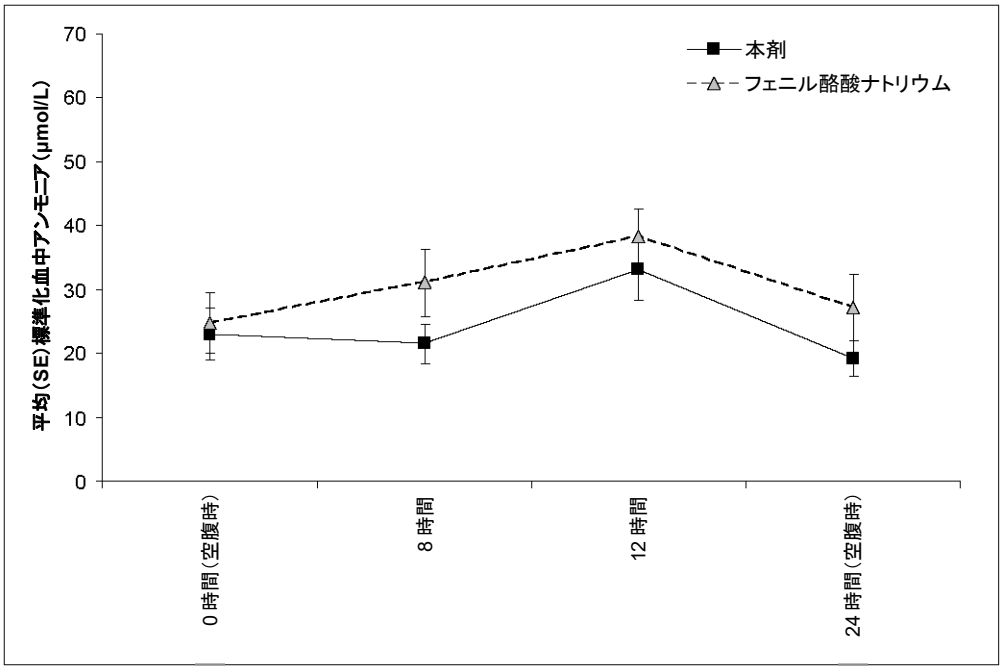
UCD サブタイプには、OTC（12 例）、ASL（8 例）、ASS 欠損症（2 例）が含まれ、患者は平均用量 8 mL/m^2/日（8.8 g/m^2/日）、用量範囲 1.4～13.1 mL/m^2/日（1.5～14.4 g/m^2/日）の本剤投与を受けた。これらの患者における用量は、以前のフェニル酪酸ナトリウムの投与に基づいていた。

6～17 歳の UCD 小児患者 11 例（試験 3）及び 2～5 歳の UCD 小児患者 11 例（試験 4）におけるアンモニアの 24 時間 AUC（$AUC_{0\text{-}24h}$）は投与群間で同程度であった。6～17 歳の小児患者における本剤とフェニル酪酸ナトリウムのアンモニア $AUC_{0\text{-}24h}$ は、それぞれ 604 µmol•h/L と 815 µmol•h/L であった。2～5 歳の UCD 患者における本剤とフェニル酪酸ナトリウムのアンモニア $AUC_{0\text{-}24h}$ は、それぞれ 632 µmol•h/L と 720 µmol•h/L であった。

非盲検短期試験 3 及び 4 の共通時点の 24 時間中の平均アンモニア濃度を図 4 に示す。単位を µmol/L に標準化した後、以下の式を用いて、異なる検査室間のアンモニア値を共通の基準範囲である 9～35 µmol/L に標準化した。

標準化アンモニア（µmol/L）= アンモニア測定値（µmol/L）x （各アッセイに規定される臨床検査室の基準範囲の 35/ULN）

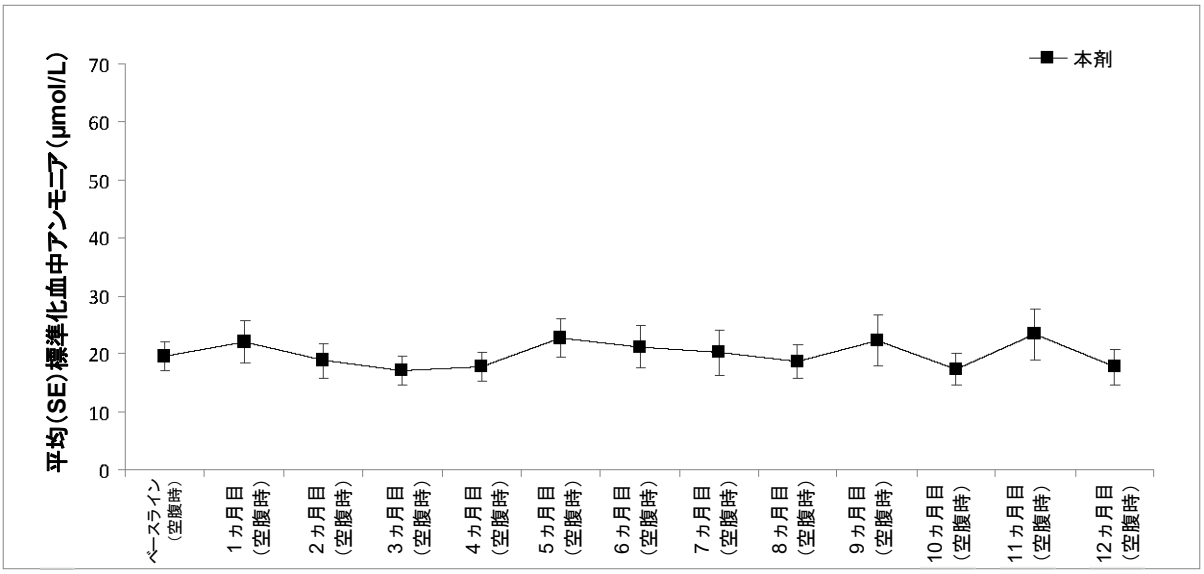
図 4： 短期投与試験 3 及び 4 における UCD を有する 2～17 歳の小児患者のアンモニア濃度



2～17 歳の小児患者を対象とした非盲検、非対照、継続投与試験

長期投与（12 ヵ月）非対照非盲検試験を実施し、月 1 回のアンモニアコントロール及び高アンモニア血症クリーゼを 12 ヵ月間にわたって評価した。2 件の試験（成人も登録した試験 2 及び試験 3 の継続投与試験、以下「試験 3E」）では、6～17 歳の小児患者計 26 例が登録され、1 例を除く全例がフェニル酪酸ナトリウムから本剤に切り替えられていた。平均空腹時静脈中アンモニア濃度は、本剤による長期投与中に正常範囲内となった（範囲：17～23 µmol/L）。これらの 2 試験に参加した 6～17 歳の小児患者 26 例のうち、5 例（19%）が合計 5 件の高アンモニア血症クリーゼを報告した。6～17 歳の患者を対象としたこれら 2 つの継続投与試験中に測定された空腹時アンモニア値を図 5 に示す。検査室間のアンモニア値は、一般的な正常範囲である 9～35 µmol/L に標準化した。

図 5：　長期投与試験 2 及び 3E における UCD を有する 2～17 歳の小児患者のアンモニア濃度



試験 4 の継続投与試験（以下「試験 4E」）では、試験参加期間の中央値 4.5 ヵ月（範囲：1～5.7 ヵ月）後に、2～5 歳の小児患者 16 例中 2 例が 3 件の高アンモニア血症クリーゼを発現した。

1～17 歳の小児患者を対象とした非盲検長期試験

UCD 小児患者を対象にアンモニア濃度を評価する非盲検長期試験（試験 5）を実施した。試験 2、3E 及び 4E を完了した UCD 患者を登録した。1～17 歳の小児患者計 45 例を試験に組み入れた。投与期間の中央値は 1.7 年（範囲：0.2～4.6 年）であった。静脈中アンモニア濃度は少なくとも 6 ヵ月ごとにモニタリングした。試験 5 の小児患者における平均アンモニア値は、本剤による長期（24 ヵ月）投与中に正常範囲内となった（範囲：15.4～25.1 µmol/L）。本剤による非盲検投与に参加した小児患者 45 例のうち、11 例（24%）が合計 22 件の高アンモニア血症クリーゼを報告した。検査室間のアンモニア値は、一般的な正常範囲である 10～35 µmol/L に標準化した。

14.3　2 歳未満の UCD 小児患者を対象とした臨床試験

2 歳未満の UCD 小児患者における本剤の有効性を、非対照、非盲検試験で評価した（試験 4/4E、5*［臨床成績（14.2）参照］*及び試験 6）。生後 2 ヵ月～2 歳未満の UCD 小児患者計 17 例が試験 4/4E、5 及び 6 に参加した。試験 6 には生後 2 ヵ月未満の小児患者 16 例を組み入れた。

<u>生後 2 ヵ月以上 2 歳未満の小児患者を対象とした非対照、非盲検試験（試験 4/4E、5）</u>

生後 2 ヵ月以上 2 歳未満の UCD 患者計 7 例が試験 4/4E 及び 5 に参加した。これらの試験では、7、6、6、6 及び 3 例の小児患者がそれぞれ 1、6、9、12、及び 18 ヵ月を完了した（曝露期間の平均値及び中央値はそれぞれ 15 ヵ月及び 17 ヵ月）。患者はフェニル酪酸ナトリウムから本剤へ切り替えた。本剤の投与量は、患者が試験参加時に服用していたフェニル酪酸ナトリウムの投与量と同じ量の PBA を送達するように算出した。

患者は平均用量 7.5 mL/m^2/日（8.2 g/m^2/日）、用量範囲 3.3～12.3 mL/m^2/日（3.7～13.5 g/m^2/日）の本剤投与を受けた。患者には 1 日 3 回（3 例）又は 1 日 4 回（4 例）投与した。

試験 4 では 1、3 及び 10 日目に、試験 4E では 1 週目に静脈中アンモニア濃度をモニタリングした。2 例の患者における投与 1 日目のアンモニア値は上昇した（それぞれ 122 µmol/L 及び 111 µmol/L）が、いずれも高アンモニア血症の徴候及び症状を伴わなかった。10 日目／1 週目に、7 例中 6 例はアンモニア濃度が正常（100 µmol/L 未満）であったのに対し、残りの 1 例は 10 日目にアンモニア濃度が上昇した（168 µmol/L）が、無症候性であった。

継続投与期間中、静脈中アンモニア濃度を毎月モニタリングした。検査室間のアンモニア値は、比較のため一般的な小児の正常範囲である 28～57 µmol/L に標準化（変換）した。小児患者における 1、3、6、9 及び 12 ヵ月目の平均アンモニア濃度は、本剤投与中に、それぞれ 58、49、34、65 及び 31 µmol/L であった。

3 例から高アンモニア血症クリーゼが合計 3 件報告された。高アンモニア血症クリーゼの定義は、アンモニア高値（100 µmol/L 以上）で、医学的処置を必要とする高アンモニア血症と一致する徴候及び症状（頻回の嘔吐、悪心、頭痛、嗜眠、易刺激性、攻撃性及び／又は傾眠など）とした。高アンモニア血症クリーゼは胃腸炎、嘔吐、感染により引き起こされるか、誘因となる事象はなかった（1 例）。4 例で 100 µmol/L を超えるアンモニア濃度が 1 回測定されたが、高アンモニア血症クリーゼは伴わなかった。

<u>2 歳未満の小児患者を対象とした非対照、非盲検試験（試験 6）</u>

試験 6 は、2 歳未満の小児患者を対象とした非対照、非盲検試験であった。主要有効性評価項目は、4 日以内に本剤への移行に成功し、3 日の観察期間を経て計 7 日間投与することとした。移行の成功は、高アンモニア血症の徴候及び症状がなく、静脈中アンモニア値が 100 µmol/L 未満であることと定義した。移行期間中の 4 日間及び 7 日目にアンモニア濃度をモニタリングした。

生後 2 ヵ月以上 2 歳未満の小児患者

生後 2 ヵ月以上 2 歳未満の UCD の小児患者計 10 例が試験 6 に参加し、うち 6 例がフェニル酪酸ナトリウムから本剤に切り替え、1 例がフェニル酪酸ナトリウム及び安息香酸ナトリウムから本剤に切り替えた。本剤の投与量は、患者が試験参加時に服用していたフェニル酪酸ナトリウムの投与量と同じ量の PBA を送達するように算出した。2 例は未治療であり、それぞれ 7.5 mL/m^2/日及び 9.4 mL/m^2/日の本剤投与を受けていた。その他の 1 例は本剤投与開始中に安息香酸ナトリウムの静脈内投与及びフェニル酢酸ナトリウムを徐々に中止した。本剤の移行後の投与量は 8.5 mL/m^2/日であった。

9、7、7、4、1 及び 4 例の小児患者がそれぞれ 1、3、6、12、18 及び 24 ヵ月を完了した（曝露期間の平均値及び中央値はそれぞれ 9 ヵ月及び 9 ヵ月）。

患者は平均用量 8 mL/m^2/日（8.8 g/m^2/日）、用量範囲 4.8～11.5 mL/m^2/日（5.3～12.6 g/m^2/日）の本剤投与を受けた。患者には 1 日 3 回（6 例）、1 日 4 回（2 例）、又は 1 日 5 回以上（2 例）投与した。

9 例の患者が、主要評価項目で定義された移行に成功した。別の患者 1 例が投与 3 日目に高アンモニア血症を発現し、4 日目の空腸チューブ留置後に手術合併症（腸穿孔及び腹膜炎）を発現した。この患者は 6 日目に高アンモニア血症クリーゼを発現し、その後薬剤と関連のない腹膜炎に起因する敗血症のため死亡した。2 例の患者における 7 日目のアンモニア値はそれぞれ 150 µmol/L 及び 111 µmol/L であったが、いずれも高アンモニア血症の徴候及び症状を伴わなかった。

継続投与期間中、静脈中アンモニア濃度を毎月モニタリングした。検査室間のアンモニア値は、比較のため一般的な小児の正常範囲である 28～57 µmol/L に標準化（変換）した。小児患者における 1、2、3、4、5、6、9、12、15、18 及び 24 ヵ月目の平均標準化アンモニア濃度は、本剤投与中に、それぞれ 67、53、78、93、78、67、38、38、36、48 及び 53 µmol/L であった。試験 4/4E 及び 5 で定義された高アンモニア血症クリーゼが 3 例で合計 7 件報告された。嘔吐、上気道感染、胃腸炎、カロリー摂取量減少により、又は特定の誘発事象なく（3 件）、高アンモニア血症クリーゼが引き起こされた。その他の 1 例で 100 µmol/L を超えるアンモニア濃度が 1 回測定されたが、高アンモニア血症クリーゼは伴わなかった。

生後 2 ヵ月未満の小児患者

試験 6 には生後 2 ヵ月未満の小児患者計 16 例が参加した。登録時の年齢中央値は 0.5 ヵ月（範囲：0.1～2 ヵ月）であった。内訳は、OTC 欠損症 8 例、ASS 欠損症 7 例、ASL 欠損症 1 例であった。16 例中 10 例の患者が、投与後 3 日以内にフェニル酪酸ナトリウムから本剤に移行し、本剤の初回投与量は、本剤投与前に投与されたフェニル酪酸ナトリウムの投与量と同じ量の PBA を送達するように算出した。16 例中 3 例は未治療で、9、9.4、9.6 mL/m^2/日の用量で本剤投与を開始した。16 例のうち残りの 3 例は、投与開始から 3 日以内に安息香酸ナトリウムの静脈内投与及びフェニル酢酸ナトリウムから本剤に移行し、本剤の初回投与量は 10.4、10.9 及び 10.9 mL/m^2/日であった。

16 例中 16 例が 1 ヵ月、14 例が 3 ヵ月、12 例が 6 ヵ月、6 例が 12 ヵ月、3 例が 18 ヵ月の投与を受けた。

最初の 7 日間の移行期間後、患者は平均用量 8 mL/m^2/日（8.8 g/m^2/日）、用量範囲 3.1～12.7 mL/m^2/日（3.4～14 g/m^2/日）の本剤投与を受けた。投与頻度は試験期間を通じて様々であった。患者の大部分は、食事とともに 1 日 3 回投与された。7 日間の移行期間中に中止した患者はいなかった。検査室間のアンモニア値は、比較のため一般的な小児の正常範囲である 28～57 µmol/L に標準化（変換）した。

安全性継続投与期（1～24 ヵ月目）では、投与開始後 6 ヵ月間は月 1 回、その後は 3 ヵ月ごとに、患者が試験を終了又は完了するまで静脈中アンモニア濃度をモニタリングした。安全性継続投与期では、1 例が有害事象（肝酵素上昇）のため試験を中止し、2 例が親／保護者により試験を中止し、4 例が肝移植（治験実施計画書に規定された中止基準）のため早期に試験を中止した。生後 2 ヵ月未満の患者を対象とした試験 6 において数値が得られた小児患者における標準化アンモニア濃度（投与月によって異なる）を表 4 に示す。

表 4：　試験 6 の UCD を有する生後 2 ヵ月未満の小児患者におけるアンモニア* 濃度

月	N（アンモニア濃度が得られた患者）	標準化アンモニア（µmol/L）**	
		平均値（SD）	中央値（最小値、最大値）
1	15	71 (52)	60 (18, 227)
2	11	58 (40)	50 (16, 168)
3	14	53 (34)	46 (11, 122)
4	11	94 (106)	64 (35, 407)
5	10	52 (18)	57 (27, 86)
6	9	49 (24)	42 (22, 91)
9	8	56 (34)	45 (22, 122)
12	6	35 (17)	36 (11, 60)
15	4	52 (12)	52 (39, 67)
18	3	64 (14)	63 (50, 78)
24	9	63 (29)	72 (23, 106)

*標準化アンモニア（µmol/L）＝アンモニア測定値（µmol/L） x （各アッセイに規定される臨床検査室の基準範囲の 35/ULN）
**基準範囲：28～57 µmol/L

試験 4/4E 及び 5 で定義された高アンモニア血症クリーゼが 5 例（いずれも生後 1 ヵ月未満）に合計 7 件発現した。上気道感染（2 件）、食事の変更（1 件）により、又は特定の誘発事象なく（4 件）、高アンモニア血症クリーゼが引き起こされた。

16 包装／貯法及び取扱い

本剤（フェニル酪酸グリセロール）内用液 1.1 g/mL は多目的 25 mL ガラスボトルで供給される。ボトルは以下の構成で供給される。

- NDC 75987-050-06：1 箱あたり 25 mL ボトル 1 本入り
- NDC 75987-050-07：1 箱あたり 25 mL ボトル 4 本入り

20°～25°C（68°～77°F）で保管すること。ただし、15°～30°C（59°～86°F）までの逸脱は許容される。開封後 28 日経過したボトルは廃棄する。

17 患者カウンセリング情報

FDA 承認済みの患者向け添付文書（患者向け医薬品ガイド）を読むよう患者に指導すること。

神経毒性*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*

- 本剤の副作用は、血中アンモニア高値の症状と同じである場合があることを患者／介護者に説明すること。神経系の副作用は、本剤の主要代謝物である PAA とも関連している可能性があり、可逆的である。血液中の PAA の量を測定するために、PAA の血液検査を実施してもよい。悪心、嘔吐、頭痛、疲労、傾眠、頭部ふらふら感、錯乱、既存のニューロパチーの増悪、失見当識、記憶障害、味覚不全、又は聴力低下が発現した場合、直ちに医療従事者に連絡するよう患者／介護者に指示すること。

妊娠

妊娠については Horizon（1-866-479-6742）に報告すること*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。

授乳

本剤投与中の授乳は推奨されないことを患者に指導すること*［特別な患者集団への投与（8.2）参照］*。

投与方法

- 患者には、食事や乳児用ミルクとともに本剤を服用し、経口シリンジを介して口に直接投与するよう指示すること。
- 本剤のボトルと経口シリンジを以下のように使用するよう患者に指示すること：
  - 新しいボトルを開封するごとに、新しい再密閉可能なボトルキャップアダプターを使用する。
  - 本剤のボトルを開け、新しい再密閉可能なボトルキャップアダプターを回す。
  - 新しい乾燥した経口シリンジを使用して、本剤の処方された各用量を抜き取る。

- 各投与後に経口シリンジを廃棄する。
- 使用後は毎回、再密閉可能なボトルキャップアダプターのテザータブをしっかりと閉める。
- 再密閉可能なボトルキャップアダプターをすすがないこと。
- 開封後 28 日経過したボトル及び残量は廃棄すること。
- 本剤のボトルに水や湿気が入ると、中身が外観上混濁する。ボトルの中身が混濁している場合は、ボトルに残っている本剤を使用せず、薬局に返却して廃棄すること。

- 授乳中の乳児には、授乳直前に本剤を投与するよう指示すること。
- 経鼻胃管及び／又は胃瘻管を使用していても、本剤を内服するよう患者に指示すること。嚥下できず、経鼻胃管又は胃瘻管を留置している患者に対しては、以下のように本剤を投与するよう患者／介護者に指示すること。
  - 新しい乾燥した経口シリンジを使用して、本剤の処方された用量をボトルから抜き取る。
  - シリンジの先端を胃瘻管／経鼻胃管に入れる。
  - シリンジのプランジャーを使用して、本剤をチューブに投与する。
  - 別のシリンジを使用して、経鼻胃管／胃瘻管を洗浄する。水又は乳児用ミルク 10 mL で一回洗浄し、洗浄液を排水する。
  - 必要に応じて、追加の水又は乳児用ミルク 10 mL でチューブの 2 回目の洗浄を行う。

販売元：
Horizon Therapeutics USA, Inc.
Lake Forest, IL 60045

RAV-US-PI-001

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RAVICTI 1.1 g/ml oral liquid

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of liquid contains 1.1 g of glycerol phenylbutyrate. This corresponds to a density of 1.1 g/ml.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Oral liquid.
Clear, colourless to pale yellow liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

RAVICTI is indicated for use as adjunctive therapy for chronic management of patients with urea cycle disorders (UCDs) including deficiencies of carbamoyl phosphate synthetase I (CPS), ornithine carbamoyltransferase (OTC), argininosuccinate synthetase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase I (ARG) and ornithine translocase deficiency hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome (HHH) who cannot be managed by dietary protein restriction and/or amino acid supplementation alone.
RAVICTI must be used with dietary protein restriction and, in some cases, dietary supplements (e.g., essential amino acids, arginine, citrulline, protein-free calorie supplements).

4.2 Posology and method of administration

RAVICTI should be prescribed by a physician experienced in the management of UCDs.

Posology

RAVICTI must be used with dietary protein restriction and sometimes dietary supplements (e.g., essential amino acids, arginine, citrulline, protein-free calorie supplements) depending on the daily dietary protein intake needed to promote growth and development.

The daily dose should be individually adjusted according to the patient's protein tolerance and the daily dietary protein intake needed.

RAVICTI therapy may be required life long unless orthotopic liver transplantation is elected.

Adults and children
The recommended dose for patients naïve to phenylbutyric acid and for patients switching from sodium phenylbutyrate or from sodium phenylacetate/sodium benzoate injection to RAVICTI are different.

The recommended total daily dose of RAVICTI is based on body surface area and ranges from 4.5 ml/m^2/day to 11.2 ml/m^2/day (5.3 g/m^2/day to 12.4 g/m^2/day) and should take into account the following:

The total daily dose should be divided into equal amounts and given with each meal or feeding (e.g. three times to six times per day). Each dose should be rounded up to the nearest 0.1 ml for patients less than 2 years of age and 0.5 ml for patients 2 years of age and older.

Recommended starting dose in phenylbutyrate-naïve patients

- 8.5 ml/m^2/day (9.4 g/m^2/day) in patients with a body surface area (BSA) < 1.3 m^2
- 7 ml/m^2/day (8 g/m^2/day) in patients with a BSA ≥ 1.3 m^2

Initial dose in patients switching from sodium phenylbutyrate to RAVICTI

Patients switching from sodium phenylbutyrate to RAVICTI should receive the dose of RAVICTI that contains the same amount of phenylbutyric acid. The conversion is as follows:

- Total daily dose of RAVICTI (ml) = total daily dose of sodium phenylbutyrate tablets (g) x 0.86
- Total daily dose of RAVICTI (ml) = total daily dose of sodium phenylbutyrate powder (g) x 0.81

Initial dose in patients switching from sodium phenylacetate/sodium benzoate injection to RAVICTI

Once stable with controlled ammonia, patients switching from sodium phenylacetate/sodium benzoate to RAVICTI should receive a dose of RAVICTI at the higher end of the treatment range (11.2 ml/m^2/day) with measurements of plasma ammonia to guide further dosing.

The recommended daily dose schedule of 8.5 ml/m^2/day - 11.2 ml/m^2/day over a period of up to 24 hours for patients stabilised with no further hyperammonaemia is as follows:

- Step 1: 100% dose sodium phenylacetate/sodium benzoate and 50% dose of RAVICTI for 4-8 hours;
- Step 2: 50% dose sodium phenylacetate/sodium benzoate and 100% RAVICTI for 4-8 hours;
- Step 3: sodium phenylacetate/sodium benzoate discontinued and full dose RAVICTI continued according to feeding schedule for 4-8 hours.

For data regarding pharmacodynamic and pharmacokinetic properties in this age group, see sections 5.1 and 5.2.

Dose adjustment and monitoring in adults and children

The daily dose should be individually adjusted according to the patient's estimated urea synthetic capacity, if any, protein tolerance and the daily dietary protein intake needed to promote growth and development. Dietary protein is approximately 16% nitrogen by weight. Given that approximately 47% of dietary nitrogen is excreted as waste and approximately 70% of an administered 4-phenylbutyric acid (PBA) dose will be converted to urinary phenylacetylglutamine (U-PAGN), an initial estimated glycerol phenylbutyrate dose for a 24-hour period is 0.6 ml glycerol phenylbutyrate per gram of dietary protein ingested per 24 hour period assuming all the waste nitrogen is covered by glycerol phenylbutyrate and excreted as phenylacetylglutamine (PAGN).

Adjustment based on plasma ammonia

The dose of glycerol phenylbutyrate should be adjusted to produce a fasting plasma ammonia level that is less than half the upper limit of normal (ULN) in patients 6 years and older. In infants and young children (generally below 6 years of age) where obtaining fasting ammonia is problematic due to frequent feedings, the first ammonia of the morning should be kept below the ULN.

Adjustment based on urinary phenylacetylglutamine

U-PAGN measurements may be used to help guide glycerol phenylbutyrate dose adjustment and assess compliance. Each gram of U-PAGN excreted over 24 hours covers waste nitrogen generated from 1.4 grams of dietary protein. If U-PAGN excretion is insufficient to cover daily dietary protein intake and the fasting ammonia is greater than half the recommended ULN, the glycerol phenylbutyrate dose should be adjusted upward. The amount of dose adjustment should factor in the amount of dietary protein that has not been covered, as indicated by the 24-h U-PAGN level and the estimated glycerol phenylbutyrate dose needed per gram of dietary protein ingested.

Spot U-PAGN concentrations below the following levels may indicate improper medicinal product administration and/or lack of compliance:

- 9,000 microgram (mcg)/ml for patients under 2 years of age
- 7,000 microgram (mcg)/ml for patients ≥2 years of age with a BSA of ≤1.3

- 5,000 microgram (mcg)/ml for patients ≥2 years of age with a BSA of >1.3

If spot U-PAGN concentrations fall below these levels, assess compliance with medicinal product and/or effectiveness of medicinal product administration (e.g., via feeding tube) and consider increasing the glycerol phenylbutyrate dose in compliant patients to achieve optimal ammonia control (within normal limit for patients under 2 years of age and less than half ULN in older patients when fasted).

Adjustment based on plasma phenylacetate and phenylacetylglutamine
Symptoms of vomiting, nausea, headache, somnolence, confusion, or sleepiness in the absence of high ammonia or intercurrent illness may be signs of phenylacetic acid (PAA) toxicity (see section 4.4, PAA toxicity). Therefore, measurement of plasma PAA and PAGN levels may be useful to guide dosing. The plasma PAA to PAGN (both measured in mcg/ml) ratio has been observed to be generally less than 1 in patients without PAA accumulation. In patients with a PAA to PAGN ratio exceeding 2.5, a further increase in glycerol phenylbutyrate dose may not increase PAGN formation, even if plasma PAA concentrations are increased, due to saturation of the conjugation reaction. In such cases, increasing the dosing frequency may result in a lower plasma PAA level and PAA to PAGN ratio. Ammonia levels must be monitored closely when changing the dose of glycerol phenylbutyrate.

N-acetylglutamate synthase (NAGS) and CITRIN (citrullinaemia type 2) deficiency
The safety and efficacy of RAVICTI for the treatment of patients with N-acetylglutamate synthase (NAGS) and CITRIN (citrullinaemia type 2) deficiency have not been established.

Paediatric population
Posology is the same for adult and paediatric patients.

Missed dose

Any missed dose should be taken as soon as recognised. However, if the next scheduled dose is within 2 hours for adults and within 30 minutes for children, the missed dose should be omitted and the usual dosing schedule resumed. The dose should not be doubled to make up for a missed dose.

Special populations

Elderly (65 years or older)
Clinical studies of RAVICTI did not include sufficient numbers of subjects ≥ 65 years of age to determine whether they respond differently than younger subjects. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function and of concomitant disease or other medicinal product therapy.

Hepatic impairment
Because conversion of PAA to PAGN occurs in the liver, patients with severe hepatic impairment may have reduced conversion capability and higher plasma PAA and plasma PAA to PAGN ratio. Therefore, dose for adult and paediatric patients with mild, moderate or severe hepatic impairment should be started at the lower end of the recommended dosing range (4.5 ml/m^2/day) and kept at the lowest dose necessary to control the patient's ammonia levels. A plasma PAA to PAGN ratio exceeding 2.5 may indicate saturation of PAA to PAGN conversion capacity and the need for reduced dosing and/or increased frequency of dosing. The plasma PAA to PAGN ratio may be useful in dose monitoring (see section 5.2).

Renal impairment
No studies were conducted in UCD patients with renal impairment; the safety of glycerol phenylbutyrate in patients with renal impairment is unknown. RAVICTI should be used with caution in patients with severe renal impairment. Preferably such patients should be started and maintained at the lowest dose necessary to control the blood ammonia levels.

Method of administration

Oral or gastroenteral use.

RAVICTI should be taken with meals and administered directly into the mouth via an oral syringe. The medicinal product should not be added or stirred into a large volume of other liquid, as glycerol phenylbutyrate is heavier than water and this may result in incomplete administration. Compatibility studies have been conducted (see section 4.5). RAVICTI may be added to a small amount of apple sauce, ketchup, or squash puree and should be used within 2 hours when stored at room temperature (25 °C). The medicinal product may be mixed with medical formulas (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree and Citrulline) and used within 2 hours when stored at 25 °C, or up to 24 hours, refrigerated.

Patients should be advised that CE marked oral syringes compatible with the integrated syringe insert in the bottle, with suitable size for the prescribed dosing volume can be obtained from a pharmacy (see section 6.6).

The RAVICTI bottle should be opened by pushing down on the cap and twisting to the left. The tip of the oral syringe should be placed into the syringe insert and the bottle should be turned upside down with the syringe still inserted. The oral syringe should then be filled by pulling the plunger back until the syringe is filled with the prescribed amount of medicinal product. The oral syringe should be tapped to remove air bubbles, while making sure it is filled with the correct amount of liquid. The liquid can be swallowed from the oral syringe or the oral syringe can be attached to a gastrostomy or nasogastric tube. The same oral syringe should be used for all doses taken each day. It is important to ensure that the oral syringe is kept clean and dry between the dosing intervals. The oral syringe should not be rinsed between daily doses, as the presence of water causes glycerol phenylbutyrate to degrade. The bottle should be closed tightly after use. The oral syringe should be discarded after the last dose of the day.

RAVICTI may also be administered by CE marked medical grade silicone nasogastric or gastrostomy tube for those patients unable to take the medicinal product by mouth.

For additional information regarding method of administration and compatibility/in-use stability studies please refer to section 6.6.

Preparation for nasogastric tube or gastrostomy tube administration
In vitro studies evaluating the percent recovery of total dose delivered with nasogastric, nasojejunal or gastrostomy tubes demonstrated the percent of dose recovered was > 99% for doses ≥ 1 ml and 70% for a 0.5 ml dose. For patients who can swallow liquids take RAVICTI should be taken orally, even those with a nasogastric and/or gastrostomy tube. However, for patients who cannot swallow liquids, a nasogastric tube or gastrostomy tube may be used to administer RAVICTI as follows:

- An oral syringe should be utilised to withdraw the prescribed dose of RAVICTI from the bottle
- The tip of the oral syringe should be placed onto the tip of the gastrostomy/nasogastric tube
- The plunger of the oral syringe should be used to administer RAVICTI into the tube
- 10 ml of water or medical formula should be used to flush the tube once, and the flush should be allowed to drain after administration

It is not recommended to administer a dose of 0.5 ml or less with nasogastric, gastrostomy or nasojejunal tubes, given the low drug recovery in dosing.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance.
- Treatment of acute hyperammonaemia.

4.4 Special warnings and precautions for use

Even while on treatment with glycerol phenylbutyrate, acute hyperammonaemia including hyperammonaemic encephalopathy may occur in a proportion of patients.

Reduced phenylbutyrate absorption in pancreatic insufficiency or intestinal malabsorption

Exocrine pancreatic enzymes hydrolyse glycerol phenylbutyrate in the small intestine, separating the active moiety, phenylbutyrate, from glycerol. This process allows phenylbutyrate to be absorbed into the circulation. Low or absent pancreatic enzymes or intestinal disease resulting in fat malabsorption may result in reduced or absent digestion of glycerol phenylbutyrate and/or absorption of phenylbutyrate and reduced control of plasma ammonia. Ammonia levels should be closely monitored in patients with pancreatic insufficiency or intestinal malabsorption.

Neurotoxicity

Reversible clinical manifestations suggestive of neurotoxicity (e.g., nausea, vomiting, somnolence) have been reportedly associated with phenylacetate levels ranging from 499-1,285 mcg/ml in cancer patients who received PAA intravenously. Although these have not been seen in clinical trials involving UCD patients, high PAA levels should be suspected in patients (particularly in children <2months) with unexplained somnolence, confusion, nausea and lethargy who have normal or low ammonia.

If symptoms of vomiting, nausea, headache, somnolence, confusion, or sleepiness are present in the absence of high ammonia or other intercurrent illnesses, measure plasma PAA and plasma PAA to PAGN, it should be considered to reduce the glycerol phenylbutyrate dose or increase the frequency of dosing if the PAA level exceeds 500 mcg/ml and the plasma PAA to PAGN ratio exceeds 2.5.

Monitoring and laboratory tests

The daily dose should be individually adjusted according to the patient's estimated urea synthetic capacity, if any, amino acid profile, protein tolerance and the daily dietary protein intake needed to promote growth and development. Supplemental amino acid formulations may be necessary to maintain essential amino acids and branched chain amino acids within normal range. Further adjustment may be based on monitoring of plasma ammonia, glutamine, U-PAGN and/or plasma PAA and PAGN as well as the ratio of plasma PAA to PAGN (see section 4.2).

Potential for other medicinal products to affect ammonia

Corticosteroids
Use of corticosteroids may cause the breakdown of body protein and increase plasma ammonia levels. Monitor ammonia levels closely when corticosteroids and glycerol phenylbutyrate are used concomitantly.

Valproic acid and haloperidol
Hyperammonemia may be induced by haloperidol and by valproic acid. Monitor ammonia levels closely when use of valproic acid or haloperidol is necessary in UCD patients.

Probenecid
Probenecid may inhibit the renal excretion of metabolites of glycerol phenylbutyrate including PAGN.

Women of childbearing potential/contraception in males and females

Effective contraceptive measures must be taken by women of child-bearing potential (see section 4.6).

Pregnancy

RAVICTI should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception unless the clinical condition of the woman requires treatment with glycerol phenylbutyrate, see section 4.6.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant use of medicinal products known to inhibit lipase should be given with caution as glycerol phenylbutyrate is hydrolysed by digestive lipase into phenylbutyrate acid and glycerol. This may be associated with increased risk of medicinal product interactions with lipase inhibitors and with lipase contained in pancreatic enzyme replacement therapies.

A potential effect on CYP2D6 isoenzyme cannot be excluded and caution is advised for patients who receive medicinal products that are CYP2D6 substrates.

Glycerol phenylbutyrate and/or its metabolites, PAA and PBA, have been shown to be weak inducers of CYP3A4 enzyme *in vivo*. *In vivo* exposure to glycerol phenylbutyrate has resulted in decreased systemic exposure to midazolam of approximately 32% and increased exposure to the 1-hydroxy metabolite of midazolam, suggesting that steady-state dosing of glycerol phenylbutyrate results in CYP3A4 induction. The potential for interaction of glycerol phenylbutyrate as a CYP3A4 inducer and those products predominantly metabolised by the CYP3A4 pathway is possible. Therefore, therapeutic effects and/or metabolite levels of medicinal products, including some oral contraceptives that are substrates for this enzyme may be reduced and their full effects cannot be guaranteed, following co-administration with glycerol phenylbutyrate.

Other medicinal products such as corticosteroids, valproic acid, haloperidol and probenecid may have the potential to affect ammonia levels, see section 4.4.

The effects of glycerol phenylbutyrate on cytochrome P450 (CYP) 2C9 isoenzyme and potential for interaction with celecoxib has been studied in humans with no evidence of an interaction observed.

Effects of glycerol phenylbutyrate on other CYP isoenzymes have not been studied in humans and cannot be excluded.

Compatibility studies have demonstrated glycerol phenylbutyrate chemical and physical in-use stability with the following foods and nutritional supplements: apple sauce, ketchup, squash puree, and five medical formulas (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree and Citrulline) typically consumed by UCD patients (see section 4.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/contraception in males and females

The use of RAVICTI in women of childbearing potential must be accompanied by the use of effective contraception (see section 4.4).

Pregnancy

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). There are limited data regarding the use of glycerol phenylbutyrate in pregnant women.
Glycerol phenylbutyrate should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception unless the clinical condition of the woman requires treatment with glycerol phenylbutyrate (see section 4.4).

Breast-feeding

It is unknown whether glycerol phenylbutyrate or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from glycerol phenylbutyrate therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Glycerol phenylbutyrate had no effect on fertility or reproductive function in male and female rats (see section 5.3). There are no data for human fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

RAVICTI may have major influence on the ability to drive and use machines given that treatment with glycerol phenylbutyrate may cause dizziness or headaches (see section 4.8). Patients should not drive or use machines whilst experiencing these adverse reactions.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Assessment of adverse reactions was based on exposure in 114 UCD patients (65 adults and 49 children between the ages of 2 months and 17 years) with deficiencies in CPS, OTC, ASS, ASL, ARG, or HHH across 4 short term and 3 long term clinical studies, in which 90 patients completed 12 months duration (median exposure = 51 weeks).

At the beginning of the treatment, abdominal pain, nausea, diarrhoea, and/or headache may occur; these reactions usually disappear within a few days even if treatment is continued. The most frequently reported adverse reactions (>5%) during glycerol phenylbutyrate treatment were diarrhoea, flatulence, and headache (8.8% each); decreased appetite (7.0%), vomiting (6.1%); and fatigue, nausea and, skin odour abnormal (5.3% each).

Additional adverse reactions have been evaluated in a clinical study including 16 UCD patients less than 2 months of age. The median exposure was 10 months (range 2 to 20 months).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions are listed below, by system organ class and by frequency. Frequency is defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Any adverse reaction reported in one patient met the uncommon criteria. Due to the rarity of the UCD population, and the small size of the medicinal product safety population database (N=114), the adverse reaction frequency for rare and very rare is not known.

Table 1. List of adverse reactions

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Infections and infestations	Uncommon	Gastrointestinal viral infection
Endocrine disorders	Uncommon	Hypothyroidism
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite, increased appetite

	Uncommon	Hypoalbuminaemia, hypokalaemia
Psychiatric disorders	Common	Food aversion
Nervous system disorders	Common	Dizziness, headache, tremor
	Uncommon	Dysgeusia, lethargy, paraesthesia, psychomotor hyperactivity, somnolence, speech disorder
	Uncommon	Confusional state, depressed mood
Cardiac disorders	Uncommon	Ventricular arrhythmia
Vascular disorders	Uncommon	Hot flush
Respiratory, thoracic and mediastinal disorder	Uncommon	Dysphonia, epistaxis, nasal congestion, oropharyngeal pain, throat irritation
Gastrointestinal disorders	Common	Flatulence, diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain, dyspepsia, abdominal distension, constipation, oral discomfort, retching
	Uncommon	Abdominal discomfort, abnormal faeces, dry mouth, eructation, defaecation urgency, upper abdominal pain and/or lower abdominal pain, painful defaecation, steatorrhoea, stomatitis
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Gallbladder pain
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Abnormal skin odour, acne
	Uncommon	Alopecia, hyperhidrosis, pruritic rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Back pain, joint swelling, muscle spasm, pain in extremity, plantar fasciitis
Renal and urinary disorders	Uncommon	Bladder pain
Reproductive system and breast disorders	Common	Metrorrhagia
	Uncommon	Amenorrhoea, irregular menstruation
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue, oedema peripheral
	Uncommon	Hunger, pyrexia
Investigations	Common	Increased aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase increased, increased anion gap, decreased lymphocyte count, decreased vitamin D
	Uncommon	Blood potassium increased, blood triglycerides increased, electrocardiogram abnormal, low density lipoprotein increased, prothrombin time prolonged, white blood cell count increased, weight increased, weight decreased

Paediatric population

Adverse reactions reported in more paediatric than adult patients during long-term treatment with glycerol phenylbutyrate included upper abdominal pain (3 of 49 paediatric [6.1%] versus 1 of 51 adults [2.0%] and increased anion gap (2 of 49 paediatric [4.1%] versus 0 of 51 adults [0%].

In an additional long term (24 month), uncontrolled, open-label clinical study the safety of RAVICTI has been evaluated in 16 UCD patients less than 2 months of age and 10 paediatric patients with UCDs aged 2 months to less than 2 years. The median exposure was 10 months (range 2 to 20 months) and

median exposure in the 2 months to less than 2 years of age was 9 months (range 0.2 to 20.3 months). Adverse reactions are summarized below.

Table 2. List of adverse reactions in patients less than 2 months of age

System organ class **Preferred Term**	**Total** **(N=16)**
Blood and lymphatic system disorders	**2 (12.5%)**
Anaemia,	1 (6.3%)
Thrombocytosis	1 (6.3%)
Metabolism and nutrition disorders	**1 (6.3%)**
Hypophagia	1 (6.3%)
Gastrointestinal disorders	**3 (18.8%)**
Diarrhoea,	2 (12.5%)
Constipation	1 (6.3%)
Flatulence	1 (6.3%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (6.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**3(18.8%)**
Rash	3(18.8%)
Investigations	**4 (25%)**
Amino acid level decreased	1 (6.3%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (6.3%)
Hepatic enzyme increased	1 (6.3%)
Transaminases increased	1 (6.3%)

Table 3. List of adverse reactions in patients 2 months to less than 2 years of age

System Organ Class **Preferred Term**	**Total** **(N=10)**
Gastrointestinal disorders	**2 (20%)**
Constipation	1 (10%)
Diarrhoea	1 (10%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**2 (20%)**
Eczema	1 (10%)
Nail ridging	1 (10%)
Rash	1 (10%)

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

PAA, the active metabolite of glycerol phenylbutyrate, is associated with signs and symptoms of neurotoxicity (see section 4.4) and could accumulate in patients who receive an overdose. In case of overdose, the medicinal product should be discontinued and the patient monitored for any signs or symptoms of adverse reactions.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, various alimentary tract and metabolism products, ATC code: A16AX09

Mechanism of action

Glycerol phenylbutyrate is a nitrogen-binding medicinal product. It is a triglyceride containing 3 molecules of PBA linked to a glycerol backbone.

UCDs are inherited deficiencies of enzymes or transporters necessary for the synthesis of urea from ammonia (NH_3, NH_4^+). Absence of these enzymes or transporters results in the accumulation of toxic levels of ammonia in the blood and brain of affected patients. Glycerol phenylbutyrate is hydrolysed by pancreatic lipases to yield, PBA, which is converted by beta oxidation to PAA, the active moiety of glycerol phenylbutyrate. PAA conjugates with glutamine (which contains 2 molecules of nitrogen) via acetylation in the liver and kidneys to form PAGN, which is excreted by the kidneys. On a molar basis, PAGN, like urea, contains 2 moles of nitrogen and provides an alternate vehicle for waste nitrogen excretion.

Pharmacodynamic effects

Pharmacological effects
In the pooled analysis of studies where patients switched from sodium phenylbutyrate to glycerol phenylbutyrate, ammonia $AUC_{0\text{-}24h}$ was 774.11 and 991.19 [(micromol/L)*hour] during treatment with glycerol phenylbutyrate and sodium phenylbutyrate, respectively (n = 80, ratio of geometric means 0.84; 95% confidence intervals 0.740, 0.949).

Cardiac electrophysiology
The effect of multiple doses of glycerol phenylbutyrate 13.2 g/day and 19.8 g/day (approximately 69% and 104% of the maximum recommended daily dose) on QTc interval was evaluated in a randomised, placebo- and active-controlled (moxifloxacin 400 mg), four-treatment-arm, crossover study in 57 healthy subjects. The upper bound of the one-sided 95% CI for the largest placebo-adjusted, baseline-corrected QTc, based on individual correction method (QTcI) for glycerol phenylbutyrate, was below 10 ms, demonstrating that glycerol phenylbutyrate had no QT/QTc prolonging effect. Assay sensitivity was confirmed by significant QTc prolongation of the positive control, moxifloxacin.

Clinical efficacy and safety

Clinical studies in adult patients with UCDs
Active-controlled, 4-week, noninferiority, blinded crossover study (Study 1)
A randomised, double-blind, active-controlled, crossover, noninferiority study (Study 1) compared equivalent doses of glycerol phenylbutyrate to sodium phenylbutyrate by evaluating 24-hour venous ammonia levels in patients with UCDs who had been on sodium phenylbutyrate prior to enrolment for control of their UCD. Patients were required to have a diagnosis of UCD involving deficiencies of CPS, OTC, or ASS, confirmed via enzymatic, biochemical, or genetic testing. Patients had to have no clinical evidence of hyperammonaemia at enrolment and were not allowed to receive medicinal products known to increase ammonia levels (e.g., valproate), increase protein catabolism (e.g., corticosteroids), or significantly affect renal clearance (e.g., probenecid).

Glycerol phenylbutyrate was non-inferior to sodium phenylbutyrate with respect to the 24-hour AUC for ammonia. Forty-four patients were evaluated in this analysis. Mean 24-hour AUCs for venous ammonia during steady-state dosing were 866 micromol/L*hour and 977 micromol/L*hour with glycerol phenylbutyrate and sodium phenylbutyrate, respectively (n = 44, ratio of geometric means 0.91; 95% confidence intervals 0.799, 1.034).

Consistent with plasma ammonia, blood glutamine levels were lower during glycerol phenylbutyrate treatment as compared with sodium phenylbutyrate in each arm of the crossover study (decrease of 44.3 ± 154.43 micromol/L after glycerol phenylbutyrate compared with NaPBA; p = 0.064, paired *t*-test; p = 0.048, Wilcoxon signed-rank test).

Open-label uncontrolled extension study in adults

A long-term (12-month), uncontrolled, open-label study (Study 2) was conducted to assess monthly ammonia control and hyperammonaemic crisis over a 12-month period. A total of 51 adult patients involving deficiencies of CPS, OTC, ASS, ASL, ARG, and HHH were enrolled in the study and all but 6 had been converted from sodium phenylbutyrate to equivalent doses of glycerol phenylbutyrate. Venous ammonia levels were monitored monthly. Mean fasting venous ammonia values in adults in Study 2 were within normal limits during long-term treatment with glycerol phenylbutyrate (range: 6-30 micromol/L). Of 51 adult patients participating in Study 2, 7 patients (14%) reported a total of 10 hyperammonaemic crises during treatment with glycerol phenylbutyrate as compared with 9 patients (18 %) who had reported a total of 15 crises in the 12 months prior to study entry while they were being treated with sodium phenylbutyrate.

Paediatric population

Clinical studies in paediatric patients with UCDs
The efficacy of glycerol phenylbutyrate in paediatric patients 2 months to 17 years of age involving deficiencies of OTC, ASS, ASL, and ARG was evaluated in 2 fixed sequence, open-label, sodium phenylbutyrate to equivalent dosing of glycerol phenylbutyrate switchover studies (Studies 3 and 4). Study 3 was 14 days in duration and Study 4 was 10 days in duration.

Glycerol phenylbutyrate was found to be non-inferior to sodium phenylbutyrate with respect to ammonia control in both of these paediatric studies. In the pooled analysis of the short-term studies in children (Study 3 and Study 4), plasma ammonia was significantly lower after switching to glycerol phenylbutyrate; ammonia $AUC_{0\text{-}24h}$ was 626.79 and 871.72 (micromol/L)*hour during treatment with glycerol phenylbutyrate and sodium phenylbutyrate, respectively (n = 26, ratio of geometric means 0.79; 95% confidence intervals 0.647, 0.955).

Mean blood glutamine levels were also non-significantly lower after glycerol phenylbutyrate treatment compared with sodium phenylbutyrate treatment by -45.2 ± 142.94 micromol/L (p = 0.135, paired *t*-test; p = 0.114, Wilcoxon signed-rank test).

Open-label, uncontrolled, extension studies in paediatric patients
Long-term (12-month), uncontrolled, open-label studies were conducted to assess monthly ammonia control and hyperammonaemic crisis over a 12-month period in three studies (Study 2, which also enrolled adults, and extensions of Studies 3 and 4). A total of 49 children ages 2 months to 17 years with deficiencies of OTC, ASS, ASL, and ARG were enrolled, and all but 1 had been converted from sodium phenylbutyrate to glycerol phenylbutyrate. Mean fasting venous ammonia values were within normal limits during long-term treatment with glycerol phenylbutyrate (range: 17-25 micromol/L). Of the 49 paediatric patients who participated in these extension studies, 12 patients (25 %) reported a total of 17 hyperammonaemic crises during treatment with glycerol phenylbutyrate as compared with 38 crises in 21 patients (43 %) in the preceding 12 months prior to study entry, while they were being treated with sodium phenylbutyrate.

An open-label, long-term study (Study 5) was conducted to assess ammonia control in paediatric patients with UCD. The study enrolled a total of 45 paediatric patients between the ages of 1 and 17 years with UCD who had completed Study 2 and the safety extensions of Studies 3 and 4. The length of study participation ranged from 0.2 to 5.9 years. Venous ammonia levels were monitored at a minimum of every 6 months. Mean venous ammonia values in paediatric patients in Study 5 were within normal limits during long-term (24 months) treatment with glycerol phenylbutyrate (range: 15-25 micromol/L). Of the 45 paediatric patients participating in the open-label treatment with glycerol phenylbutyrate, 11 patients (24%) reported a total of 22 hyperammonemic crises.

In an additional long term (24 month), uncontrolled, open-label clinical study the safety of RAVICTI has been evaluated in 16 UCD patients less than 2 months of age and 10 paediatric patients with UCDs aged 2 months to less than 2 years.

Study in children less than 2 months of age

A total of 16 paediatric patients with UCDs aged less than 2 months participated in a long-term (24 months), uncontrolled, open-label study, of which 10 patients converted from sodium phenylbutyrate to RAVICTI. Three patients were treatment naïve and three additional patients were gradually discontinued from intravenous sodium benzoate and sodium phenylacetate while RAVICTI was initiated. All patients successfully transitioned to RAVICTI within 3 days, where successful transition was defined as no signs and symptoms of hyperammonemia and a venous ammonia value less than 100 micromol/L. The mean normalized venous ammonia values in paediatric patients aged less than 2 months were within normal limits during long-term treatment with glycerol phenylbutyrate (range: 35 to 94 micromol/L).

Hyperammonaemia was reported in 5 (50%) subjects age < 1 month (all serious but non-fatal) and 1 subject (16.7%) age 1-2 months (non-serious), which is consistent with more severe disease types diagnosed in the neonatal period. In 4 of the 5 subjects age < 1 month, possible risk factors included infectious precipitants, hyperammonaemic crisis at baseline, and missing dose. No precipitant trigger or missing dose was reported for the other 2 subjects (1 age < 1 month, 1 age 1-2 months). Dose adjustment was made to 3 subjects age < 1 month.

Study in children 2 months to less than 2 years of age
A total of 10 paediatric patients with UCDs aged 2 months to less than 2 years participated in a long term (24 months) uncontrolled, open label study, of which 6 patients converted from sodium phenylbutyrate to RAVICTI and 1 patient converted from sodium phenylbutyrate and sodium benzoate. Two patients were treatment naïve and one additional patient was gradually discontinued from intravenous sodium benzoate and sodium phenylacetate while RAVICTI was initiated.

Nine patients successfully transitioned to RAVICTI within 4 days, followed by 3 days of observation for a total of 7 days, where successful transition was defined as no signs and symptoms of hyperammonemia and a venous ammonia value less than 100 micromol/L. One additional patient developed hyperammonemia on day 3 of dosing and experienced surgical complications (bowel perforation and peritonitis) following jejunal tube placement on day 4. This patient developed hyperammonemic crisis on day 6, and subsequently died of sepsis from peritonitis unrelated to medicinal product. Although two patients had day 7 ammonia values of 150 micromol/L and 111 micromol/L respectively, neither had associated signs and symptoms of hyperammonemia.

Three patients reported a total of 7 hyperammonemic crises defined as having signs and symptoms consistent with hyperammonemia (such as frequent vomiting, nausea, headache, lethargy, irritability, combativeness, and/or somnolence) associated with high venous ammonia levels and requiring medical intervention. Hyperammonemic crises were precipitated by vomiting, upper respiratory tract infection, gastroenteritis, decreased caloric intake or had no identified precipitating event (3 events). There was one additional patient who had one venous ammonia level that exceeded 100 micromol/L which was not associated with a hyperammonemic crisis.

ADRs are summarised in section 4.8.

Reversal of the pre-existing neurological impairment is unlikely following treatment and neurological deterioration may continue in some patients.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

RAVICTI is a pro-drug of PBA. Upon oral ingestion, PBA is released from the glycerol backbone in the gastrointestinal tract by pancreatic lipases. PBA derived from glycerol phenylbutyrate is further converted by β-oxidation to PAA.

In healthy, fasting adult subjects receiving a single oral dose of 2.9 ml/m^2 of glycerol phenylbutyrate, peak plasma levels of PBA, PAA, and PAGN occurred at 2 h, 4 h, and 4 h, respectively. Upon single-dose administration of glycerol phenylbutyrate, plasma concentrations of PBA were quantifiable in 15

of 22 participants at the first sample time post dose (0.25 h). Mean maximum concentration (C_{max}) for PBA, PAA, and PAGN was 37.0 micrograms/ml, 14.9 micrograms/ml, and 30.2 micrograms/ml, respectively. In healthy subjects, intact glycerol phenylbutyrate was not detected in plasma.

In healthy subjects, the systemic exposure to PAA, PBA, and PAGN increased in a dose dependent manner. Following 4 ml of glycerol phenylbutyrate for 3 days (3 times a day [TID]), mean C_{max} and AUC were 66 mcg/ml and 930 mcg•h/ml for PBA and 28 microgram /ml and 942 mcg•h/ml for PAA, respectively. In the same study, following 6 ml of glycerol phenylbutyrate for 3 days (TID), mean C_{max} and AUC were 100 mcg/ml and 1,400 mcg•h/ml for PBA and 65 mcg/ml and 2,064 mcg•h/ml for PAA, respectively.

In adult UCD patients receiving multiple doses of glycerol phenylbutyrate, maximum plasma concentrations at steady state ($C_{max, ss}$) of PBA, PAA, and PAGN occurred at 8 h, 12 h, and 10 h, respectively, after the first dose in the day. Intact glycerol phenylbutyrate was not detectable in plasma in UCD patients.

Population pharmacokinetic modelling and dosing simulations suggest that PBA enters the circulation about 70-75% more slowly when given orally as glycerol phenylbutyrate as compared with sodium phenylbutyrate and further indicate that body surface area is the most significant covariate explaining the variability of PAA clearance.

Distribution

In vitro, the extent of human plasma protein binding for 14C-labeled metabolites was 80.6% to 98.0% for PBA (over 1-250 microgram/ml), and 37.1% to 65.6% for PAA (over 5-500 microgram/ml). The protein binding for PAGN was 7% to 12% and no concentration effects were noted.

Biotransformation

Upon oral administration, pancreatic lipases hydrolyse glycerol phenylbutyrate and release PBA. PBA undergoes β-oxidation to PAA, which is conjugated with glutamine in the liver and in the kidney through the enzyme phenylacetyl-CoA: Lglutamine- N-acetyltransferase to form PAGN. PAGN is subsequently eliminated in the urine.

Saturation of conjugation of PAA and glutamine to form PAGN was suggested by increases in the ratio of plasma PAA to PAGN with increasing dose and with increasing severity of hepatic impairment.

In healthy subjects, after administration of 4 ml, 6 ml, and 9 ml 3 times daily for 3 days, the ratio of mean AUC_{0-23h} of PAA to PAGN was 1, 1.25, and 1.6, respectively. In a separate study, in patients with hepatic impairment (Child-Pugh B and C), the ratios of mean values for PAA to PAGN among all patients dosed with 6 ml and 9 ml twice daily ranged from 0.96 to 1.28 and for patients dosed with 9 ml twice daily ranged from 1.18-3.19.

In *in vitro* studies, the specific activity of lipases for glycerol phenylbutyrate was seen in the following decreasing order: pancreatic triglyceride lipase, carboxyl ester lipase, and pancreatic lipase–related protein 2. Further, glycerol phenylbutyrate was hydrolysed *in vitro* by esterases in human plasma. In these *in vitro* studies, a complete disappearance of glycerol phenylbutyrate did not produce molar equivalent PBA, suggesting the formation of mono- or bis-ester metabolites. However, the formation of mono- or bis-esters was not studied in humans.

Elimination

The mean (SD) percentage of administered PBA eliminated as PAGN was approximately 68.9% (17.2) in adults and 66.4% (23.9) in paediatric UCD patients at steady state. PAA and PBA represented minor urinary metabolites, each accounting for <1% of the administered dose of PBA.

Special populations

Hepatic impairment
In a study in patients with clinically decompensated cirrhosis and hepatic encephalopathy (Child-Pugh B and C), mean C_{max} of PAA was 144 mcg/ml (range: 14-358 mcg/ml) after daily dosing of 6 ml of glycerol phenylbutyrate twice daily, while mean C_{max} of PAA was 292 mcg/ml (range: 57-655 mcg/ml) after daily dosing of 9 ml of glycerol phenylbutyrate twice daily. The ratio of mean values for PAA to PAGN among all patients dosed with 6 ml BID ranged from 0.96 to 1.28 and for patients dosed with 9 ml twice daily ranged from 1.18-3.19. After multiple doses, a PAA concentration >200 mcg/L was associated with a ratio of plasma PAA to PAGN concentrations higher than 2.5.

These findings collectively indicate that conversion of PAA to PAGN may be impaired in patients with severe hepatic impairment and that a plasma PAA to PAGN ratio > 2.5 identifies patients at risk of elevated PAA levels.

Renal impairment
The pharmacokinetics of glycerol phenylbutyrate in patients with impaired renal function, including those with end-stage renal disease (ESRD) or those on haemodialysis, have not been studied.

Gender
In healthy adult volunteers, a gender effect was found for all metabolites, with women generally having higher plasma concentrations of all metabolites than men at a given dose level. In healthy female volunteers, mean C_{max} for PAA was 51% and 120% higher than in male volunteers after administration of 4 ml and 6 ml 3 times daily for 3 days, respectively. The dose normalized mean AUC_{0-23h} for PAA was 108% higher in females than in males. However, dosing in UCD patients must be individualized based on the specific metabolic needs and residual enzyme capacity of the patient, irrespective of gender.

Paediatric population
Population pharmacokinetic modelling and dosing simulations suggest body surface area is the most significant covariate explaining the variability of PAA clearance. PAA clearance was 7.1 L/h, 10.9 L/h, 16.4 L/h, and 24.4 L/h, respectively, for UCD patients ages ≤ 2, 3 to 5, 6 to 11, and 12 to 17 years. In 16 paediatric UCD patients aged less than 2 months, PAA clearance was 3.8 L/h. In 7 paediatric patients aged 2 months to under 2 years of age who received RAVICTI for up to 12 months, the concentrations of PAA, PBA, and PAGN did not increase over the treatment period and the overall median PAA, PBA, and PAGN concentrations in these patients were similar to those observed in older paediatric age groups.

The mean peak ratio of PAA to PAGN in UCD patients aged birth to less than 2 months was higher (mean: 1.65; range 0.14 to 7.07) than for UCD patients aged 2 months to less than 2 years (mean 0.59; range 0.17 to 1.21). No PAA toxicity was observed in the subjects age < 2 months.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity and genotoxicity.

Carcinogenesis

In a rat study, glycerol phenylbutyrate caused a statistically significant increase in the incidence of pancreatic acinar cell adenoma, carcinoma, and combined adenoma or carcinoma in males and females, at a dose of 4.7 and 8.4 times the dose in adult patients, (6.87 ml/m^2/day based on combined AUCs for PBA and PAA). The incidence of the following tumours was also increased in female rats: thyroid follicular cell adenoma, carcinoma and combined adenoma or carcinoma, adrenal cortical combined adenoma or carcinoma, cervical schwannoma, uterine endometrial stromal polyp, and combined polyp or sarcoma.

Glycerol phenylbutyrate was not tumourigenic at doses up to 1,000 mg/kg/day in a 26 week mouse study.

Glycerol phenylbutyrate has been tested in a range of *in vitro* and *in vivo* genotoxicity studies, and shown no genotoxic activity.

Impairment of fertility

Glycerol phenylbutyrate had no effect on fertility or reproductive function in male and female rats at clinical exposure levels, however at oral doses up to approximately 7 times the dose in adult patients, maternal as well as male toxicity was observed and the number of nonviable embryos was increased.

Development studies

Oral administration of glycerol phenylbutyrate during the period of organogenesis in rats and rabbits had no effects on embryo-foetal development at 2.7 and 1.9 times the dose in adult patients, respectively. However, maternal toxicity and adverse effects on embryo-foetal development including reduced foetal weights and cervical ribs were observed in a rat study with a dose approximately 6 times the dose in adult patients, based on combined AUCs for PBA and PAA. No developmental abnormalities were observed in rats through day 92 postpartum following oral administration in pregnant rats, during organogenesis and lactation.

Juvenile animal study

In a juvenile rat study with daily oral dosing performed on postpartum day 2 through mating and pregnancy after maturation, terminal body weight was dose-dependently reduced in males and females, by up to 16% and 12% respectively. Fertility (number of pregnant rats) was decreased by up to 25%, at a dose of 2.6 times the dose in adult patients. Embryo toxicity (increased resorptions) and reduced litter size was also observed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

None.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

After the first opening of the bottle, the medicinal product must be used within 14 days and the bottle and its contents discarded, even if not empty.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Clear, Type III glass, bottle with a high density polyethylene (HDPE) child-resistant closure with integrated syringe insert.

Each bottle contains 25 ml of liquid.

Pack size: 1 bottle.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with national requirements.

Based on prescribed dosing volume, patients should be advised to obtain CE marked oral syringes with suitable size for the dose and compatible with the syringe insert in the bottle from the pharmacy.

One oral syringe should be used each day. The oral syringe should not be rinsed between daily doses as the introduction of water causes glycerol phenylbutyrate to degrade. The oral syringe should be discarded after the last dose of each day.

Chemical compatibility of glycerol phenylbutyrate with medical grade silicone nasogastric, gastrostomy, and nasojejunal tubes has been demonstrated. *In vitro* studies evaluating the percent recovery of total dose delivered with nasogastric or gastrostomy tubes demonstrated the percent of dose recovered was >99% for doses > 1 ml and 70% for a 0.5 ml dose. Therefore, it is recommended that nasogastric, nasojejunal or gastrostomy tubes only be used to administer doses $\geq$ 1 ml. If there is a need to administer a dose of 0.5 ml or less with such nasogastric, gastrostomy or nasojejunal tubes, consideration should be given to the low drug recovery in dosing.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1062/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 27 November 2015
Date of latest renewal: 25/08/2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Sweden

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RAVICTI 1.1 g/ml oral liquid
glycerol phenylbutyrate

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each ml contains 1.1 g of glycerol phenylbutyrate.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Oral liquid
1 bottle of 25 ml

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral or gastroenteral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP
Use within 14 days of opening.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1062/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

RAVICTI

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RAVICTI 1.1 g/ml oral liquid
glycerol phenylbutyrate

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each ml contains 1.1 g of glycerol phenylbutyrate.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Oral liquid
25 ml

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral or gastroenteral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP
Use within 14 days of opening.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1062/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

RAVICTI 1.1 g/ml oral liquid
glycerol phenylbutyrate

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine, because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What RAVICTI is and what it is used for
2. What you need to know before you take RAVICTI
3. How to take RAVICTI
4. Possible side effects
5. How to store RAVICTI
6. Contents of the pack and other information

1. What RAVICTI is and what it is used for

RAVICTI contains the active substance 'glycerol phenylbutyrate' which is used to treat six known 'urea cycle disorders' (UCDs) in adults and children. The UCDs include deficiencies of certain liver enzymes such as carbamoyl phosphate synthetase I (CPS), ornithine carbamoyltransferase (OTC), argininosuccinate synthetase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase I (ARG) and ornithine translocase deficiency hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome (HHH).

RAVICTI must be combined with a diet reduced in protein intake, and in some cases a diet with supplements such as essential amino acids (arginine, citrulline, protein-free calorie supplements).

About urea cycle disorders
- In urea cycle disorders, the body cannot remove the nitrogen from the protein that we eat.
- Normally, the body turns the extra nitrogen in the protein into a waste compound called 'ammonia'. The liver then removes ammonia from the body through a cycle called the 'urea cycle'.
- In urea cycle disorders, the body is not able to produce enough liver enzymes to remove the extra nitrogen.
- This means that ammonia builds up in the body. If ammonia is not removed from the body, it can harm the brain and lead to low levels of consciousness or coma.
- Urea cycle disorders are rare.

How RAVICTI works
RAVICTI helps the body to eliminate waste nitrogen. This reduces the amount of ammonia in your body.

2. What you need to know before you take RAVICTI

Do not take RAVICTI
- if you are allergic to glycerol phenylbutyrate

- if you have acute hyperammonaemia (high levels of ammonia in your blood), which requires more rapid intervention (see section "Warnings and precautions")

If you are not sure if the above apply to you, talk to your doctor or pharmacist before taking RAVICTI.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before taking RAVICTI:
- if you have problems with your kidneys or liver - this is because RAVICTI is removed from your body through the kidneys and liver
- if you have problems with your pancreas, stomach or gut ('intestines') - these organs are responsible for absorption of RAVICTI into the body

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist before taking RAVICTI.

In some cases such as infection or post-surgery, the amount of ammonia may go up despite treatment with this medicine and may damage the brain (hyperammonaemic encephalopathy).

In other cases the amount of ammonia in the blood goes up quickly. In this case, RAVICTI will not stop the level of ammonia in your blood from becoming seriously high.
High levels of ammonia leads to feeling sick (nausea), being sick (vomiting) or feeling confused.
Tell your doctor or go to the hospital straight away if you notice any of these signs.

Laboratory tests will be needed so your doctor can determine and maintain the correct dose for you.

Other medicines and RAVICTI
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

In particular, tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines, which may be less effective when used with RAVICTI. If you take these medicines, you may need regular blood tests:
- midazolam and barbiturates - used for sedation, trouble sleeping or epilepsy
- contraceptives

Also, tell your doctor if you are taking the following medicines as they may increase the amount of ammonia in your body or change how RAVICTI works:
- corticosteroids - used to treat inflamed areas of the body
- valproate - a medicine for epilepsy
- haloperidol - used to treat some mental health problems
- probenecid - to treat high levels of uric acid in the blood which can cause gout ('hyper-uricaemia')
- lipase inhibitors (such as orlistat) – used to treat obesity
- lipase in pancreatic replacement therapies

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor before taking RAVICTI.

Pregnancy, contraception and breast-feeding
- If you are pregnant, tell your doctor before you start taking RAVICTI. If you become pregnant while taking RAVICTI, talk to your doctor. RAVICTI should not be used during pregnancy, as a risk for your unborn baby cannot be excluded.
- If you are a woman who could become pregnant, you must use an effective method of contraception, during treatment with RAVICTI. Talk to your doctor about the best method of contraception for you.

- You should discuss with your physician before you plan to breast-feed while taking RAVICTI. A decision should be made whether to breast-feed or stop taking RAVICTI taking into account the benefit of the treatment for you and the benefit of breast-feeding for your baby. This is because RAVICTI may pass into breast milk and a risk to the newborn/infant cannot be excluded.

Driving and using machines
RAVICTI may have major influence on the ability to drive and use machines. When taking RAVICTI you may feel dizzy or have a headache. Do not drive or use machines whilst experiencing these side effects.

3. How to take RAVICTI

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

You must follow a special low protein diet during treatment with RAVICTI.
- This diet will be designed for you by your doctor and dietician.
- You must follow this diet carefully.
- You may need to take supplemental amino acid formulations.
- You will need to have treatment and to follow a diet throughout your life, unless you have a successful liver transplantation.

How much to take
Your doctor will tell you how much RAVICTI you should take each day.
- Your daily dose will depend on your size and weight, the amount of protein in your diet, and your overall urea cycle disorder condition.
- Your doctor may give you a lower dose if you have kidney or liver problems.
- You will need regular blood tests so your doctor can determine the correct dose for you.
- Your doctor might tell you to take RAVICTI more than 3 times each day. In small children, this may be 4 to 6 times a day. There must be at least 3 hours between each dose.

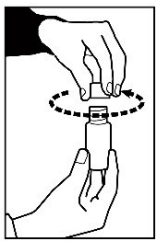
Taking this medicine
Your doctor will tell you how to take RAVICTI oral liquid. It can be taken in the following ways:
- by mouth
- through a tube that goes through your tummy (‘abdomen’) to the stomach - called a ‘gastrostomy tube’
- through a tube that goes through your nose to the stomach - called a ‘nasogastric tube’

Take RAVICTI by mouth unless otherwise directed by your doctor.

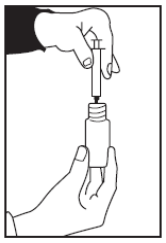
RAVICTI and meals
Take RAVICTI with or straight after a meal. Young children should be given the medicine during or straight after a feeding.

Measuring the dose
- Use an oral syringe to measure your dose.
- You should have the RAVICTI bottle along with an oral syringe to administer the correct amount of RAVICTI.

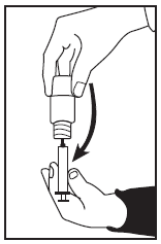
1. Open the bottle of RAVICTI by pushing down on the cap and twisting to the left.



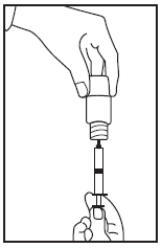
2. Place the tip of the oral syringe into integrated syringe insert in the bottle.



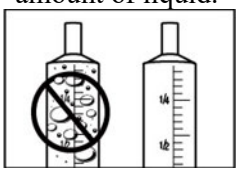
3. Turn the bottle upside down with the oral syringe still inserted.



4. Fill the oral syringe by pulling the plunger back until the syringe is filled with the amount of RAVICTI liquid that your doctor has told you to take.
   - Note: If possible, use the oral syringe ml size that is nearest to (but not smaller than) the recommended dose (for example, if the dose is 0.8 ml, use a 1 ml oral syringe).



5. Tap the oral syringe to remove air bubbles, making sure you have filled it with the correct amount of liquid.

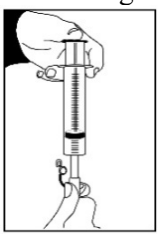


6. Swallow the liquid from the oral syringe or attach the oral syringe to a gastrostomy or nasogastric tube.



7. **Important note:** Do not add or stir RAVICTI into larger volumes of liquid such as water or juice as RAVICTI is heavier than most liquids. Mixing RAVICTI with large volumes of liquid may result in you not getting the full dose.
8. RAVICTI can be added to a small amount of soft foods, such as ketchup, medical formulas, apple sauce or squash puree.

9. If the volume of your oral syringe is smaller than your prescribed dose, you will have to repeat these steps to get your full dose. Use one oral syringe for all doses taken each day.
10. After you take your full dose, have a drink of water to make sure no medicine is left in your mouth, or flush the gastrostomy or nasogastric tube with 10 ml of water using a new oral syringe. The syringe used to flush the gastrostomy or nasogastric tube shall not be used for measuring the dose of RAVICTI to avoid introduction of water into the medicine.



11. Close the bottle by screwing on the cap.



12. **Important note:** Do not rinse the the oral syringe between daily doses as the introduction of water causes RAVICTI to degrade. If RAVICTI gets in contact with water, the liquid will become cloudy in appearance. Store bottle and oral syringe in a clean, dry place between doses.
13. Discard the oral syringe after the last dose of the day. Do not re-use the oral syringe for measuring the dose of RAVICTI on another day.
14. Remaining unused syringes should be kept for use with another bottle. Each bottle should be discarded after 14 days.

If you take more RAVICTI than you should
If you take more of this medicine than you should, talk to a doctor.

If you notice any of the following signs, talk to a doctor or go to a hospital straight away as these may be signs of overdose or high ammonia:
- feeling sleepy, tired, light-headed or sometimes confused
- headache
- changes in taste
- problems hearing
- feeling disorientated
- less able to remember things
- existing neurological conditions may get worse

If you forget to take RAVICTI
If you forget a dose, take the missed dose as soon as you remember. However, for adults, if the next dose is in less than 2 hours, then skip it and take your next dose as normal.
For children: if the next dose is in less than 30 minutes, then skip it and give the next dose as normal.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

If you stop taking RAVICTI
You will need to take this medicine and follow a special low protein diet throughout your life. Do not stop taking RAVICTI without talking to your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.
Tell your doctor or pharmacist if you notice any side effects.
The following side effects may happen with this medicine:

Common: may affect up to 1 in 10 people
- stomach bloating or pain, constipation, diarrhoea, heartburn, wind, vomiting, feeling sick (nausea), pain in the mouth, retching
- swelling of the hands or feet, feeling tired
- feeling dizzy, headache or tremor
- decreased or increased appetite
- not wanting to eat some foods
- bleeding between menstrual periods
- acne, skin smells abnormal
- tests show increased liver enzyme levels, imbalance of salts in the blood, low levels of a type of white blood cell ('lymphocytes') or low levels of vitamin D

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- dry mouth, burping, stomach ache or discomfort, changes in your stools such as being oily, urgent need for bowel movements, painful bowel movements, inflammation of mouth and lips
- feeling hungry, increased temperature
- hot flushes
- gallbladder pain
- bladder pain
- back pain, joint swelling, muscle spasms, pain in the arms or legs, heel spur
- viral infection in the gut
- feeling of pins and needles, feeling very restless, sleepiness, feeling drowsy, problems with speech, feeling confused, feeling depressed, alteration of taste
- menstrual periods stop or are irregular
- voice disorder, nosebleeds, stuffy nose, sore or painful throat
- hair loss, sweating more than usual, itchy rash,
- uneven heartbeat
- reduced thyroid function
- weight loss or weight gain
- tests show higher or lower potassium in your blood
- tests show higher levels of triglycerides, low density lipo-protein or white cells in your blood
- tests show abnormal ECG ('electrocardiogram')
- tests show prothrombin time is longer
- tests show low albumin in your blood

Side effects in children less than 2 months of age
The following side effects have been observed in a clinical study including 16 patients less than 2 months of age:
- diarrhoea, constipation, wind, reflux of stomach contents, poor feeding
- rash
- reduced number of red blood cells
- increased number of platelets (may cause blood clot)
- increased liver enzymes
- decreased amino acid levels

Side effects in children 2 months to less than 2 years of age
- diarrhoea, constipation
- eczema, nail ridging, rash

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store RAVICTI

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use RAVICTI after the expiry date which is stated on the carton and the bottle label after the letters "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

This medicinal product does not require any special storage conditions. Once the bottle is open, you must use your medicine within 14 days of opening. The bottle should be discarded even if it is not empty.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What RAVICTI contains
- The active substance is glycerol phenylbutyrate.
- Each ml of liquid contains 1.1 g of glycerol phenylbutyrate. This corresponds to a density of 1.1 g/ml.
- There are no other ingredients.

What RAVICTI looks like and contents of the pack
The liquid is filled into a 25 ml clear glass bottle and capped with a plastic, child-resistant cap.
In order to ensure correct dosing of RAVICTI, CE-marked oral syringes with suitable size for the dose and compatible with the syringe insert can be obtained from the pharmacy. Ask your doctor or pharmacist which type of syringes you need to obtain based on the prescribed dose volume.

Marketing Authorisation Holder
Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sweden

Manufacturer
Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Sweden

This leaflet was last revised in

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

付録 I

製品概要

1. 医薬品の名称

RAVICTI 1.1 g/mL 経口液剤

2. 組成・性状

液剤 1 mL あたりフェニル酪酸グリセロール 1.1 g を含有する。これは 1.1 g/mL の密度に相当する。

3. 剤形

経口液剤。
無色～微黄色澄明の液体である。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

本剤は、カルバモイルリン酸合成酵素 I（CPS）、オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）、アルギニノコハク酸合成酵素（ASS）、アルギニノコハク酸分解酵素（ASL）、アルギナーゼ I（ARG）の欠乏症、オルニチントランスロカーゼ欠損症である高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症症候群（HHH）など、食事によるタンパク質制限及び／又はアミノ酸補給のみでは管理できない尿素サイクル異常症（UCD）患者の慢性管理に対する補助療法として使用される。
本剤は、食事によるタンパク質制限、場合によっては栄養補助食品（必須アミノ酸、アルギニン、シトルリン、タンパク質を含まないカロリー補助食品など）と併用しなければならない。

4.2 用法・用量

本剤は UCD の管理経験のある医師が処方すること。

用量

本剤は、成長と発達の促進に必要な 1 日あたりの食事によるタンパク質摂取量に応じて、食事によるタンパク質制限、場合によっては栄養補助食品（必須アミノ酸、アルギニン、シトルリン、タンパク質を含まないカロリー補助食品など）と併用しなければならない。

1 日量は、患者のタンパク質耐性及び必要とされる 1 日あたりの食事によるタンパク質摂取量に応じて個別に調節すること。

同所性肝移植を選択しない限り、本剤の投与が生涯必要となる可能性がある。

成人及び小児
フェニル酪酸未使用患者及びフェニル酪酸ナトリウム又はフェニル酢酸ナトリウム／安息香酸ナトリウム注射から本剤に切り替える患者に対する推奨用量は異なる。

本剤の推奨される 1 日総投与量は体表面積に基づき、4.5 mL/m^2/日～11.2 mL/m^2/日（5.3 g/m^2/日～12.4 g/m^2/日）であるが、以下の点を考慮に入れる必要がある：

1 日の総投与量を同量に分割し、食事ごとに投与する（例：1 日 3～6 回）。2 歳未満の患者では 0.1 mL 単位に切り上げ、2 歳以上の患者では 0.5 mL 単位に切り上げること。

フェニル酪酸未投与患者に対する推奨開始用量

- 体表面積（BSA）が 1.3 m^2 未満の患者では 8.5 mL/m^2/日（9.4 g/m^2/日）
- BSA が 1.3 m^2 以上の患者では 7 mL/m^2/日（8 g/m^2/日）

フェニル酪酸ナトリウムから本剤に切り替える患者に対する初回投与量

フェニル酪酸ナトリウムから本剤に切り替える患者は、同量のフェニル酪酸を含有する本剤の投与を受ける必要がある。換算は以下のとおりである。

- 本剤の 1 日総投与量（mL）＝フェニル酪酸ナトリウム錠の 1 日総投与量（g）× 0.86
- 本剤の 1 日総投与量（mL）＝フェニル酪酸ナトリウム粉末の 1 日総投与量（g）× 0.81

フェニル酢酸ナトリウム／安息香酸ナトリウム注射から本剤に切り替える患者に対する初回投与量

アンモニア管理によって安定したら、フェニル酢酸ナトリウム／安息香酸ナトリウムから本剤に切り替える患者には、投与範囲の上限（11.2 mL/m^2/日）で本剤を投与して血漿中アンモニアを測定し、今後の投与の指針とすること。

さらなる高アンモニア血症が認められず安定している患者に推奨される 1 日の投与スケジュール（8.5 mL/m^2/日-11.2 mL/m^2/日で最長 24 時間投与）は以下のとおりである。

- 手順 1：フェニル酢酸ナトリウム／安息香酸ナトリウムの 100%用量と本剤の 50%用量を 4～8 時間投与
- 手順 2：フェニル酢酸ナトリウム／安息香酸ナトリウムの 50%用量と本剤の 100%用量を 4～8 時間投与
- 手順 3：フェニル酢酸ナトリウム／安息香酸ナトリウムを中止し、食事のスケジュールに従って本剤の全量での 4～8 時間投与を継続

この年齢群における薬力学的特性及び薬物動態学的特性に関するデータについては、5.1 項及び 5.2 項を参照のこと。

成人及び小児における用量調節及びモニタリング

1 日量は、患者の推定尿素合成能（ある場合）、タンパク質耐性及び成長と発達の促進に必要な 1 日あたりの食事によるタンパク質摂取量に応じて個別に調節すること。食事由来のタンパク質中には重量で約 16%の窒素が含まれる。食事性窒素の約 47%が老廃物として排泄され、投与された 4-フェニル酪酸（PBA）用量の約 70%が尿中フェニルアセチルグルタミン（U-PAGN）に変換されることから、窒素老廃物がすべてフェニル酪酸グリセロールでカバーされ、フェニルアセチルグルタミン（PAGN）として排泄されると仮定して、推定される 24 時間のフェニル酪酸グリセロールの初期投与量は、24 時間で摂取する食事由来のタンパク質 1 g あたりフェニル酪酸グリセロール 0.6 mL である。

血漿中アンモニアに基づく調節

6 歳以上の患者では、空腹時血漿中アンモニア濃度が正常上限値（ULN）の半分未満になるように、フェニル酪酸グリセロールの用量を調節すること。乳児及び幼児（一般に 6 歳未満）で食事摂取が頻回であるため空腹時アンモニアの測定が困難な場合、朝の最初のアンモニアを ULN 未満に維持すること。

尿中フェニルアセチルグルタミンに基づく調節

U-PAGN 測定値は、フェニル酪酸グリセロールの用量調節の指針となり、服薬遵守を評価するために使用できる。24 時間で排泄された U-PAGN 1 g は、食事由来のタンパク質 1.4 g から

発生した窒素老廃物をカバーする。1 日当たりの食事由来のタンパク質摂取量をカバーするのに U-PAGN 排泄量が不十分であり、空腹時アンモニアが推奨 ULN の半分を超える場合は、フェニル酪酸グリセロールの用量を増量する。用量調節の量は、カバーされていない食事由来のタンパク質の量（24 時間 U-PAGN 値及び摂取された食事由来のタンパク質 1 g あたりに必要と推定されるフェニル酪酸グリセロールの投与量で示される）を考慮すべきである。

以下の濃度未満のスポット U-PAGN 濃度は、医薬品の不適切な投与及び／又は服薬不遵守を示している可能性がある。

- 2 歳未満の患者では 9,000 µg/mL
- BSA が 1.3 以下の 2 歳以上の患者では 7,000 µg/mL
- BSA が 1.3 超の 2 歳以上の患者では 5,000 µg/mL

スポット U-PAGN 濃度がこれらの水準未満となった場合、医薬品の服薬遵守及び／又は（栄養チューブなどによる）医薬品投与の有効性を評価し、服薬遵守が良好な患者では、最適なアンモニアコントロールが得られるように、フェニル酪酸グリセロールの増量を検討する（2 歳未満の患者では正常範囲内、2 歳以上の患者では空腹時に ULN の半分未満）。

血漿中フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンに基づく調節
アンモニア高値や併発疾患がない場合の嘔吐、悪心、頭痛、傾眠、錯乱、又は眠気の症状は、フェニル酢酸（PAA）毒性の徴候である可能性がある（PAA 毒性に関する 4.4 項を参照）。したがって、血漿中の PAA 濃度及び PAGN 濃度の測定は投与の指針として有用である。PAGN に対する血漿中 PAA 濃度（いずれも µg/mL 単位で測定）の比は、PAA が蓄積しない患者では概して 1 未満である。PAA/PAGN 比が 2.5 を超える患者では、フェニル酪酸グリセロールをさらに増量しても、抱合反応の飽和により、血漿中 PAA 濃度が上昇しても、PAGN 形成は増大しない可能性がある。このような場合、投与回数を増やすと、血漿中 PAA 濃度及び PAA/PAGN 比が低下する可能性がある。フェニル酪酸グリセロールの投与量を変更する際は、アンモニア濃度を注意深く観察しなければならない。

N-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）及びCITRIN（シトルリン血症 2 型）欠損症
N-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）欠損症及び CITRIN（シトルリン血症 2 型）欠損症患者の治療における本剤の安全性と有効性は確立されていない。

小児集団
成人患者と小児患者の用量は同じである。

服用忘れ

服用し忘れた場合は、気づいた時点で速やかに服用すること。ただし、次の投与予定が成人で 2 時間以内、小児で 30 分以内の場合は、服用し忘れた分は服用せず、通常の投与スケジュールに戻すこと。服用し忘れた分を補うために用量を 2 倍にしてはならない。

特別な集団

高齢者（65 歳以上）
本剤の臨床試験には、若年被験者と異なる反応を示すかどうかを判断するのに十分な数の 65 歳以上の被験者が含まれていなかった。一般に、高齢患者に対する用量選択は慎重に行うべきであり、肝機能、腎機能又は心機能の低下、並びに併存疾患又は他の医薬品による治療の頻度が高いことを考慮し、通常は用量範囲の下限から開始する。

肝機能障害
PAA は肝臓で PAGN に変換されるため、重度の肝機能障害を有する患者では変換能が低下し、血漿中 PAA 及び血漿中 PAA/PAGN 比が上昇する可能性がある。したがって、軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する成人及び小児患者に対する用量は、推奨投与範囲の下限（4.5 mL/m^2/日）から開始し、患者のアンモニア濃度をコントロールするために必要な最低用量で維持すること。血漿中 PAA/PAGN 比が 2.5 を超える場合は、PAA から PAGN への変換能が飽和しており、投与回数の増減が必要である可能性がある。血漿中 PAA/PAGN 比は用量モニタリングに有用である可能性がある（5.2 項参照）。

腎機能障害
腎機能障害を有する UCD 患者を対象とした試験は実施されていない。腎機能障害患者におけるフェニル酪酸グリセロールの安全性は不明である。重度の腎機能障害患者では、本剤を慎重に投与すること。重度の腎機能障害患者では、血中アンモニア濃度のコントロールに必要な最低用量で投与を開始し、維持することが望ましい。

投与方法

経口又は経胃投与。

本剤は食事と一緒に服用し、経口シリンジを介して直接口腔内に投与すること。フェニル酪酸グリセロールは水よりも重く、投与が不完全となる可能性があるため、本剤を大量の他の液体に添加したり、撹拌したりしないこと。配合性試験が実施されている（4.5 項参照）。本剤は少量のアップルソース、ケチャップ、ピューレに加えて投与することができるが、室温（25°C）で保存する場合は 2 時間以内に使用すること。本剤は、医療用処方（Cyclinex-1、Cyclinex-2、UCD-1、UCD-2、Polycose、Pro Phree 及び Citrulline）と混合することができるが、25°C で保存する場合は 2 時間以内、冷蔵保存する場合は 24 時間以内に使用する。

患者には、処方された投与液量に適したサイズの、ボトルに入った一体型シリンジインサートと適合する CE マーク付き経口シリンジを薬局から入手できる旨を説明すること（6.6 項参照）。

キャップを押し下げ、左に回して本剤のボトルを開ける。経口シリンジの先端をシリンジインサートに入れ、シリンジを挿入したままボトルを逆さまにする。次に、シリンジに処方量の医薬品が充填されるまで、プランジャーを引き戻して経口シリンジを充填する。経口シリンジを軽く叩いて気泡を除去し、正しい量の液体が充填されていることを確認する。経口シリンジから液体を飲み込むか、経口シリンジを胃瘻又は経鼻胃管に取り付けることができる。毎日服用するすべての用量について、同じ経口シリンジを使用する。各投与間で、経口シリンジを清潔で乾いた状態に維持することが重要である。水が存在するとフェニル酪酸グリセロールが分解するため、毎日の投与の間に経口シリンジを洗浄しないこと。使用後はボトルを密閉すること。経口シリンジはその日の最終投与後に廃棄すること。

本剤は、経口で服用できない患者に対し、CE マーク付きの医療グレードのシリコン製経鼻胃管又は胃瘻管を介して投与することもできる。

投与方法及び配合性／使用時安定性試験に関するその他の情報については、6.6 項を参照のこと。

経鼻胃管又は胃瘻管投与の準備
経鼻胃管、経鼻空腸管、胃瘻管を用いて投与した総投与量の回収率を評価した *in vitro* 試験では、回収率は 1 mL 以上投与では 99%超、0.5 mL 投与では 70%であることが示された。液体を飲み込むことができる患者の場合、経鼻胃管及び／又は胃瘻管を使用している患者であって

も、本剤を経口投与すること。ただし、液体を飲み込めない患者の場合、以下のように経鼻胃管又は胃瘻管を使用して本剤を投与することができる。

- 経口シリンジを使用して、ボトルから本剤の処方用量を抜き取る
- 経口シリンジの先端を胃瘻管／経鼻胃管の先端に配置する
- 経口シリンジのプランジャーを使用して、本剤をチューブに投与する
- 10 mL の水又は医療用処方を使用してチューブを一度フラッシュし、投与後にフラッシュ液を排出する

投与中の薬物回収率が低いことを考慮すると、経鼻胃管、胃瘻管又は経鼻空腸管による 0.5 mL 以下の用量の投与は推奨されない。

4.3 禁忌

- 有効成分に対する過敏症。
- 急性高アンモニア血症の治療。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

一部の患者において、フェニル酪酸グリセロール投与中にも高アンモニア血性脳症を含む急性高アンモニア血症があらわれることがある。

膵機能不全又は腸管吸収不良におけるフェニル酪酸吸収の減少

膵外分泌酵素は小腸内のフェニル酪酸グリセロールを加水分解し、活性部分であるフェニル酪酸をグリセロールから分離する。このプロセスにより、フェニル酪酸は循環血中に吸収される。膵酵素の減少又は消失、脂肪吸収不良を引き起こす腸疾患は、フェニル酪酸グリセロールの消化及び／又はフェニル酪酸の吸収の低下又は消失、及び血漿中アンモニアのコントロール低下をもたらす可能性がある。膵機能不全又は腸管吸収不良の患者では、アンモニア値を慎重にモニタリングすること。

神経毒性

PAA を静脈内投与された癌患者では、神経毒性を示唆する可逆的な臨床症状（悪心、嘔吐、傾眠など）が 499～1,285 μg/mL の範囲のフェニル酢酸濃度と関連していることが報告されている。これらは UCD 患者を対象とした臨床試験では認められていないが、アンモニアが正常又は低値であり、原因不明の傾眠、錯乱、悪心及び嗜眠が認められる患者（特に生後 2 ヵ月未満の小児）では、PAA 濃度の高値を疑うべきである。

アンモニア高値又は他の併発疾患がなく、嘔吐、悪心、頭痛、傾眠、錯乱、又は眠気の症状が存在する場合、血漿中 PAA 及び血漿中 PAA/PAGN 比を測定し、PAA 濃度が 500 μg/mL を超え、血漿中 PAA/PAGN 比が 2.5 を超える場合は、フェニル酪酸グリセロールの用量を減量する、又は投与頻度を増やすことを検討すること。

モニタリング及び臨床検査

1 日量は、患者の推定尿素合成能（ある場合）、アミノ酸プロファイル、タンパク質耐性及び成長と発達の促進に必要な 1 日あたりの食事によるタンパク質摂取量に応じて個別に調節すること。必須アミノ酸及び分岐鎖アミノ酸を正常範囲内に維持するためには、アミノ酸製剤の補給が必要な場合がある。さらなる調整は、血漿中のアンモニア、グルタミン、U-PAGN 及び／又は血漿中の PAA 及び PAGN のモニタリング、並びに血漿中 PAA/PAGN 比に基づいて行う（4.2 項参照）。

他の医薬品がアンモニアに影響を及ぼす可能性

副腎皮質ステロイド
副腎皮質ステロイドの使用は、体タンパク質の分解を引き起こし、血漿中アンモニア濃度を上昇させる可能性がある。副腎皮質ステロイドとフェニル酪酸グリセロールを併用する場合は、アンモニア濃度を綿密にモニタリングすること。

バルプロ酸及びハロペリドール
ハロペリドール及びバルプロ酸により高アンモニア血症が誘発されることがある。UCD 患者にバルプロ酸又はハロペリドールの投与が必要な場合は、アンモニア濃度を綿密にモニタリングすること。

プロベネシド
プロベネシドは、PAGN を含むフェニル酪酸グリセロールの代謝産物の腎排泄を阻害する可能性がある。

妊娠可能な女性／男性及び女性の避妊

妊娠可能な女性は有効な避妊法を実施しなければならない（4.6 項参照）。

妊娠

女性の臨床状態がフェニル酪酸グリセロールの投与を必要とする場合を除き、妊婦及び避妊法を使用していない妊娠可能な女性には本剤を使用してはならない（4.6 項参照）。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

フェニル酪酸グリセロールは消化リパーゼによってフェニル酪酸及びグリセロールに加水分解されるため、リパーゼを阻害することが知られている医薬品との併用には注意が必要である。これは、リパーゼ阻害剤及び膵酵素補充療法に含まれるリパーゼとの薬物相互作用のリスク上昇と関連する可能性がある。

CYP2D6 アイソザイムに影響を及ぼす可能性は否定できず、CYP2D6 基質である医薬品の投与を受ける患者については注意が必要である。

フェニル酪酸グリセロール及び／又はその代謝物である PAA 及び PBA は、*in vivo* で CYP3A4 酵素の弱い誘導剤であることが示されている。フェニル酪酸グリセロールに *in vivo* で曝露した場合、ミダゾラムの全身曝露量は約 32%減少し、ミダゾラムの 1-ヒドロキシ代謝物の曝露量は増加したことから、フェニル酪酸グリセロールの定常状態での投与により CYP3A4 が誘導されることが示唆される。CYP3A4 誘導剤としてのフェニル酪酸グリセロール、及び CYP3A4 経路により主に代謝される産物との相互作用の可能性はある。したがって、フェニル酪酸グリセロールとの併用投与後、この酵素の基質である一部の経口避妊薬を含む医薬品の治療効果及び／又は代謝物濃度が低下する可能性があり、その完全な効果を保証することはできない。

副腎皮質ステロイド、バルプロ酸、ハロペリドール及びプロベネシドなどのその他の医薬品は、アンモニア濃度に影響を及ぼす可能性がある（4.4 項参照）。

チトクロム P450（CYP）2C9 アイソザイムに対するフェニル酪酸グリセロールの影響及びセレコキシブとの相互作用の可能性についてヒトを対象とした試験が実施されており、相互作用のエビデンスは認められていない。

フェニル酪酸グリセロールが他の CYP アイソザイムに及ぼす影響はヒトでは検討されておらず、除外できない。

配合性試験では、次の食品及び栄養補助食品とともに使用した場合のフェニル酪酸グリセロールの化学的及び物理的安定性が実証されている：アップルソース、ケチャップ、ピューレ、及び、UCD 患者が通常摂取する 5 種類の医療用処方（Cyclinex-1、Cyclinex-2、UCD-1、UCD-2、Polycose、Pro Phree 及び Citrulline）（4.2 項参照）。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性／男性及び女性の避妊

妊娠可能な女性に本剤を投与する場合は、必ず有効な避妊法を使用しなければならない（4.4 項参照）。

妊娠

動物試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。妊婦におけるフェニル酪酸グリセロールの使用に関するデータは限られている。
女性の臨床状態がフェニル酪酸グリセロールの投与を必要とする場合を除き、妊婦及び避妊法を使用していない妊娠可能な女性にはフェニル酪酸グリセロールを使用してはならない（4.4 項参照）。

授乳

フェニル酪酸グリセロール又はその代謝物がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。新生児／乳児に対するリスクは除外できない。乳児への授乳のベネフィットと女性への治療のベネフィットを考慮して、授乳を中止するか、フェニル酪酸グリセロール投与を中止する／控えるかを決定しなければならない。

受胎能

フェニル酪酸グリセロールは雌雄ラットの受胎能及び生殖機能に影響を及ぼさなかった（5.3 項参照）。ヒトの受胎能に関するデータはない。

4.7　運転及び機械操作能力に対する影響

フェニル酪酸グリセロールの投与は浮動性めまい又は頭痛を引き起こす可能性があるため、本剤は自動車の運転及び機械の操作能力に大きな影響を及ぼす可能性がある（4.8 項参照）。これらの副作用が発現している間は、患者は自動車の運転や機械の操作をしないこと。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

副作用は、90 例が 12 ヵ月の期間を完了した（曝露期間中央値 = 51 週間）4 つの短期及び 3 つの長期臨床試験において、CPS、OTC、ASS、ASL、ARG、又は HHH の欠損を示す 114 例の UCD 患者（成人 65 例及び生後 2 ヵ月～17 歳の小児 49 例）の曝露に基づいて評価した。

投与開始時に、腹痛、悪心、下痢、及び／又は頭痛が生じることがある。これらの反応は通常、投与を継続しても数日以内に消失する。フェニル酪酸グリセロール投与中に最も高頻度

に報告された副作用（5%超）は下痢、鼓腸及び頭痛（各 8.8%）、食欲減退（7.0%）、嘔吐（6.1%）、疲労、悪心及び皮膚臭異常（各 5.3%）であった。

さらに、生後 2 ヵ月未満の UCD 患者 16 例を対象とした臨床試験でも副作用が評価されている。曝露期間の中央値は 10 ヵ月（範囲：2～20 ヵ月）であった。

副作用一覧表

副作用を器官別大分類別及び発現頻度別に以下に示す。発現頻度は、極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、極めてまれ（1/10,000 未満）、不明（入手可能なデータからは推定不能）と定義する。発現頻度の各分類内では、重篤性の高い順に副作用を示す。

1 例の患者で報告された副作用は、すべて低頻度の基準を満たした。UCD 集団はまれであり、医薬品安全性集団データベースが小規模（114 例）であるため、まれ及び極めてまれの副作用の発現頻度は不明である。

表 1. 副作用一覧

器官別大分類	発現頻度	副作用
感染症および寄生虫症	低頻度	ウイルス性消化管感染
内分泌障害	低頻度	甲状腺機能低下症
代謝および栄養障害	高頻度	食欲減退、食欲亢進
	低頻度	低アルブミン血症、低カリウム血症
精神障害	高頻度	食物嫌悪
神経系障害	高頻度	浮動性めまい、頭痛、振戦
	低頻度	味覚不全、嗜眠、錯感覚、精神運動亢進、傾眠、会話障害
	低頻度	錯乱状態、抑うつ気分
心臓障害	低頻度	心室性不整脈
血管障害	低頻度	ほてり
呼吸器、胸郭および縦隔障害	低頻度	発声障害、鼻出血、鼻閉、口腔咽頭痛、咽喉刺激感
胃腸障害	高頻度	鼓腸、下痢、嘔吐、悪心、腹痛、消化不良、腹部膨満、便秘、口腔内不快感、レッチング
	低頻度	腹部不快感、異常便、口内乾燥、おくび、便意切迫、上腹部痛及び／又は下腹部痛、排便痛、脂肪便、口内炎
肝胆道系障害	低頻度	胆嚢痛
皮膚および皮下組織障害	高頻度	皮膚臭異常、ざ瘡
	低頻度	脱毛症、多汗症、そう痒性皮疹
筋骨格系および結合組織障害	低頻度	背部痛、関節腫脹、筋痙縮、四肢痛、足底筋膜炎
腎および尿路障害	低頻度	膀胱痛
生殖系および乳房障害	高頻度	不正子宮出血

	低頻度	無月経、不規則月経
一般・全身障害および投与部位の状態	高頻度	疲労、末梢性浮腫
	低頻度	空腹、発熱
臨床検査	高頻度	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アニオンギャップ増加、リンパ球数減少、ビタミンD減少
	低頻度	血中カリウム増加、血中トリグリセリド増加、心電図異常、低比重リポ蛋白増加、プロトロンビン時間延長、白血球数増加、体重増加、体重減少

小児集団

フェニル酪酸グリセロールの長期投与中に、成人患者よりも小児患者で多く報告された副作用は、上腹部痛［小児 49 例中 3 例（6.1%）、成人 51 例中 1 例（2.0%）］及びアニオンギャップ増加［小児 49 例中 2 例（4.1%）、成人 51 例中 0 例（0%）］などであった。

その他の長期（24 ヵ月）、非対照、非盲検臨床試験において、生後 2 ヵ月未満の UCD 患者 16 例及び生後 2 ヵ月以上 2 歳未満の小児 UCD 患者 10 例を対象に、本剤の安全性を評価した。曝露期間の中央値は 10 ヵ月（範囲：2～20 ヵ月）であり、生後 2 ヵ月以上 2 歳未満における曝露期間の中央値は 9 ヵ月（範囲：0.2～20.3 ヵ月）であった。副作用を以下に要約する。

表 2. 生後 2 ヵ月未満の患者における副作用一覧

器官別大分類 **基本語**	**合計** **(N=16)**
血液およびリンパ系障害	**2 (12.5%)**
貧血、	1 (6.3%)
血小板増加症	1 (6.3%)
代謝および栄養障害	**1 (6.3%)**
過小食	1 (6.3%)
胃腸障害	**3 (18.8%)**
下痢、	2 (12.5%)
便秘	1 (6.3%)
鼓腸	1 (6.3%)
胃食道逆流性疾患	1 (6.3%)
皮膚および皮下組織障害	**3 (18.8%)**
発疹	3 (18.8%)
臨床検査	**4 (25%)**
アミノ酸濃度減少	1 (6.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (6.3%)
肝酵素上昇	1 (6.3%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (6.3%)

表 3. 生後 2 ヵ月以上 2 歳未満の患者における副作用一覧

器官別大分類 **基本語**	**合計** **（N=10）**
胃腸障害	**2 (20%)**
便秘	1 (10%)
下痢	1 (10%)
皮膚および皮下組織障害	**2 (20%)**
湿疹	1 (10%)
爪線状隆起	1 (10%)
発疹	1 (10%)

副作用の疑いの報告
医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、付録 V に記載された国内の報告制度により、副作用が疑われる事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

フェニル酪酸グリセロールの活性代謝物である PAA は神経毒性の徴候及び症状を伴い（4.4 項参照）、過量投与を受けた患者では蓄積する可能性がある。過量投与が発生した場合は、本剤の投与を中止し、副作用の徴候又は症状について患者を観察すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：その他の消化管及び代謝用製剤、種々の消化管及び代謝用製剤、ATC コード：A16AX09

作用機序

フェニル酪酸グリセロールは窒素結合性医薬品である。グリセロール骨格に結合した PBA の 3 分子を含有するトリグリセリドである。

UCD は、アンモニア（NH_3、NH_4^+）から尿素を合成するために必要な酵素又はトランスポーターの先天性欠損症である。これらの酵素又はトランスポーターが欠損すると、患者の血中及び脳に毒性レベルのアンモニアが蓄積する。フェニル酪酸グリセロールは膵リパーゼによって加水分解されて PBA が生成され、PBA は β 酸化によってフェニル酪酸グリセロールの活性部分である PAA に変換される。PAA は肝臓及び腎臓でアセチル化を受けてグルタミン（窒素 2 分子を含む）と抱合し、PAGN を形成し、PAGN は腎臓で排泄される。モルベースでは、PAGN は尿素と同様に 2 モルの窒素を含有し、窒素老廃物排出のための代替媒体となる。

薬力学的作用

薬理作用
フェニル酪酸ナトリウムからフェニル酪酸グリセロールに変更した試験の併合解析において、フェニル酪酸グリセロール、フェニル酪酸ナトリウム投与時のアンモニアの $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 774.11、991.19［(μmol/L）*時］であった（n = 80、幾何平均比：0.84、95%信頼区間：0.740、0.949）。

心臓電気生理学

57 例の健康被験者を対象とした無作為化、プラセボ及び実薬対照（モキシフロキサシン 400 mg）、4 投与群、クロスオーバー試験において、フェニル酪酸グリセロール 13.2 g/日及び 19.8 g/日（最大推奨 1 日投与量の約 69%及び 104%）の反復投与が QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。個々のフェニル酪酸グリセロール補正法（QTcI）に基づく、プラセボで補正したベースライン補正 QTc の最大値に関する片側 95% CI の上限は 10 ms 未満であり、フェニル酪酸グリセロールは QT/QTc 延長作用を示さなかった。分析感度は、陽性対照であるモキシフロキサシンの有意な QTc 延長により確認された。

臨床的有効性及び安全性

成人 UCD 患者を対象とした臨床試験

実薬対照、4 週間、非劣性、盲検、クロスオーバー試験（試験 1）

無作為化、二重盲検、実薬対照、クロスオーバー、非劣性試験（試験 1）では、UCD をコントロールするために登録前にフェニル酪酸ナトリウムを投与されていた UCD 患者を対象に、24 時間静脈中アンモニア濃度を評価することにより、同等用量のフェニル酪酸グリセロールとフェニル酪酸ナトリウムを比較した。患者は、酵素検査、生化学検査又は遺伝子検査によって確認された CPS、OTC 又は ASS の欠損を伴う UCD と診断されている必要があった。患者は登録時に高アンモニア血症の臨床的証拠がないこととし、アンモニア濃度を上昇させることが知られている医薬品（バルプロ酸など）、タンパク異化を増加させることが知られている医薬品（副腎皮質ステロイドなど）、又は腎クリアランスに有意な影響を及ぼすことが知られている医薬品（プロベネシドなど）の服用を禁止した。

アンモニアの 24 時間 AUC に関し、フェニル酪酸グリセロールはフェニル酪酸ナトリウムに対して非劣性を示した。本解析では患者 44 例を評価した。定常状態での投与中の静脈中アンモニアの 24 時間 AUC 平均値は、フェニル酪酸グリセロール及びフェニル酪酸ナトリウムでそれぞれ 866 µmol/L*時及び 977 µmol/L*時であった（n = 44、幾何平均比：0.91、95%信頼区間：0.799、1.034）。

クロスオーバー試験の各群において、血中グルタミン濃度は、フェニル酪酸ナトリウムよりもフェニル酪酸グリセロール投与中の方が低値であり、血漿中アンモニア濃度と一致した結果が得られた（NaPBA 投与後と比較してフェニル酪酸グリセロール投与後は 44.3 ± 154.43 µmol/L の減少、対応のある t 検定：p = 0.064、Wilcoxon の符号順位検定：p = 0.048）。

成人を対象とした非盲検非対照継続投与試験

長期投与（12 ヵ月）非対照非盲検試験（試験 2）を実施し、月 1 回のアンモニアコントロール及び高アンモニア血症クリーゼを 12 ヵ月間にわたって評価した。CPS、OTC、ASS、ASL、ARG、及び HHH の欠損を有する合計 51 例の成人患者が本試験に登録され、6 例を除くすべての患者が、フェニル酪酸ナトリウムから同等用量のフェニル酪酸グリセロールに変更されていた。静脈中アンモニア濃度を毎月モニタリングした。試験 2 の成人患者における平均空腹時静脈中アンモニア値は、フェニル酪酸グリセロールによる長期投与中に正常範囲内となった（範囲：6～30 µmol/L）。試験 2 に参加した成人患者 51 例のうち、7 例（14%）がフェニル酪酸グリセロール投与中の高アンモニア血症クリーゼを合計 10 件報告したのに対し、9 例（18%）がフェニル酪酸ナトリウム投与中の試験登録前 12 ヵ月間で高アンモニア血症クリーゼを合計 15 件報告した。

小児集団

小児 UCD 患者を対象とした臨床試験
OTC、ASS、ASL、及び ARG の欠損を有する生後 2 ヵ月～17 歳の小児患者を対象に、フェニル酪酸ナトリウムから同等用量のフェニル酪酸グリセロールに切り替える固定順序、非盲検試験 2 試験（試験 3 及び 4）でフェニル酪酸グリセロールの有効性を評価した。試験期間は試験 3 が 14 日間、試験 4 が 10 日間であった。

いずれの小児試験においても、アンモニアのコントロールに関して、フェニル酪酸グリセロールのフェニル酪酸ナトリウムに対する非劣性が認められた。小児を対象とした短期試験（試験 3 及び試験 4）の併合解析において、フェニル酪酸グリセロールへの変更後に血漿中アンモニアは有意に低下した。アンモニアの $AUC_{0\text{-}24h}$ は、フェニル酪酸グリセロール投与時には 626.79（μmol/L）*時、フェニル酪酸ナトリウム投与時には 871.72（μmol/L）*時であった（n = 26、幾何平均値比：0.79、95%信頼区間：0.647、0.955）。

血中グルタミン濃度の平均値も、フェニル酪酸グリセロール投与後の方がフェニル酪酸ナトリウム投与後より-45.2 ± 142.94 μmol/L 低かったが、有意ではなかった（対応のある t 検定：p = 0.135、Wilcoxon の符号順位検定：p = 0.114）。

小児患者を対象とした非盲検、非対照、継続投与試験
3 試験（試験 2 は成人も組入れ、試験 3 及び 4 の継続投与試験）において、月 1 回のアンモニアコントロール及び高アンモニア血症クリーゼを 12 ヵ月間評価するため、長期（12 ヵ月）非対照、非盲検試験を実施した。OTC、ASS、ASL、及び ARG の欠損を有する生後 2 ヵ月～17 歳の小児計 49 例を登録し、1 例を除く全例でフェニル酪酸ナトリウムからフェニル酪酸グリセロールに変更した。平均空腹時静脈中アンモニア値は、フェニル酪酸グリセロールによる長期投与中に正常範囲内となった（範囲：17～25 μmol/L）。これらの継続投与試験に参加した小児患者 49 例のうち、12 例（25%）がフェニル酪酸グリセロール投与中の高アンモニア血症クリーゼを合計 17 回報告したのに対し、21 例（43%）がフェニル酪酸ナトリウム投与中の試験登録前 12 ヵ月間で高アンモニア血症クリーゼを 38 回報告した。

UCD 小児患者を対象にアンモニアコントロールを評価する非盲検長期試験（試験 5）を実施した。本試験には、試験 2 並びに試験 3 及び 4 の安全性継続投与試験を完了した 1 歳から 17 歳までの UCD 小児患者計 45 例を登録した。試験参加期間は 0.2～5.9 年であった。静脈中アンモニア濃度は少なくとも 6 ヵ月ごとにモニタリングした。試験 5 の小児患者における平均静脈中アンモニア値は、フェニル酪酸グリセロールによる長期（24 ヵ月）投与中に正常範囲内となった（範囲：15～25 μmol/L）。フェニル酪酸グリセロールによる非盲検投与に参加した小児患者 45 例のうち、11 例（24%）が合計 22 件の高アンモニア血症クリーゼを報告した。

その他の長期（24 ヵ月）、非対照、非盲検臨床試験において、生後 2 ヵ月未満の UCD 患者 16 例及び生後 2 ヵ月以上 2 歳未満の小児 UCD 患者 10 例を対象に、本剤の安全性を評価した。

生後 2 ヵ月未満の小児を対象とした試験
生後 2 ヵ月未満の UCD の小児患者計 16 例が長期（24 ヵ月）、非対照、非盲検試験に参加し、うち 10 例がフェニル酪酸ナトリウムから本剤に切り替えた。3 例は未治療であり、その他の 3 例は本剤投与開始中に安息香酸ナトリウム及びフェニル酢酸ナトリウムの静脈内投与を徐々に中止した。患者は全員、3 日以内に本剤への移行に成功した。移行の成功は、高アンモニア血症の徴候及び症状がなく、静脈中アンモニア値が 100 μmol/L 未満であることと定義した。生後 2 ヵ月未満の小児患者における正規化した平均静脈中アンモニア値は、フェニル酪酸グリセロールによる長期投与中に正常範囲内となった（範囲：35～94 μmol/L）。

高アンモニア血症が生後 1 ヵ月未満の被験者 5 例（50%）（すべて重篤だが非致死性）及び生後 1～2 ヵ月の被験者 1 例（16.7%）（非重篤）で報告されたが、これは新生児期に診断されるより重度の病型と一致する。生後 1 ヵ月未満の 5 例中 4 例では、感染性素因、ベースライン時の高アンモニア血症クリーゼ、及び投与忘れなどがリスク因子と考えられた。他の 2 例（1 例は生後 1 ヵ月未満、1 例は生後 1～2 ヵ月）では、素因や投与忘れは報告されなかった。生後 1 ヵ月未満の被験者 3 例に対して用量調節を行った。

生後 2 ヵ月以上 2 歳未満の小児を対象とした試験
生後 2 ヵ月以上 2 歳未満の UCD の小児患者計 10 例が長期（24 ヵ月）、非対照、非盲検試験に参加し、うち 6 例がフェニル酪酸ナトリウムから本剤に切り替え、1 例がフェニル酪酸ナトリウム及び安息香酸ナトリウムから本剤に切り替えた。2 例は未治療であり、その他の 1 例は本剤投与開始中に安息香酸ナトリウム及びフェニル酢酸ナトリウムの静脈内投与を徐々に中止した。

9 例は 4 日以内に本剤への移行に成功し、3 日の観察期間を経て計 7 日間投与した。移行の成功は、高アンモニア血症の徴候及び症状がなく、静脈中アンモニア値が 100 µmol/L 未満であることと定義した。別の患者 1 例が投与 3 日目に高アンモニア血症を発現し、4 日目の空腸チューブ留置後に手術合併症（腸穿孔及び腹膜炎）を発現した。この患者は 6 日目に高アンモニア血症クリーゼを発現し、その後医薬品と関連のない腹膜炎に起因する敗血症のため死亡した。2 例の患者における 7 日目のアンモニア値はそれぞれ 150 µmol/L 及び 111 µmol/L であったが、いずれも高アンモニア血症の徴候及び症状を伴わなかった。

3 例から高アンモニア血症クリーゼが合計 7 件報告された。高アンモニア血症クリーゼの定義は、静脈中アンモニア高値で、医学的処置を必要とする高アンモニア血症と一致する徴候及び症状（頻回の嘔吐、悪心、頭痛、嗜眠、易刺激性、攻撃性及び／又は傾眠など）とした。嘔吐、上気道感染、胃腸炎、カロリー摂取量減少により、又は特定の誘発事象なく（3 件）、高アンモニア血症クリーゼが引き起こされた。その他の 1 例で 100 µmol/L を超える静脈中アンモニア濃度が 1 回測定されたが、高アンモニア血症クリーゼは伴わなかった。

副作用を 4.8 項に要約する。

投与後に既存の神経学的障害が回復する可能性は低く、一部の患者では神経学的悪化が持続する可能性がある。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

本剤は PBA のプロドラッグである。本剤を経口摂取すると、消化管で膵リパーゼによってグリセロール骨格から PBA が放出される。フェニル酪酸グリセロール由来の PBA はさらにβ酸化により PAA に変換される。

健康な成人被験者に 2.9 mL/m^2 のフェニル酪酸グリセロールを空腹時に単回経口投与したところ、PBA、PAA、及び PAGN のピーク血漿中濃度はそれぞれ投与後 2、4、及び 4 時間に認められた。フェニル酪酸グリセロールを単回投与した場合、被験者 22 例中 15 例で投与後最初の検体採取時（0.25 時間後）に PBA の血漿中濃度が定量可能であった。PBA、PAA、及び PAGN の平均最高濃度（C_{max}）は、それぞれ 37.0 µg/mL、14.9 µg/mL、30.2 µg/mL であった。健康被験者では、フェニル酪酸グリセロール未変化体は血漿中に検出されなかった。

健康被験者では、PAA、PBA 及び PAGN の全身曝露量は用量依存的に増加した。4 mL のフェニル酪酸グリセロールを 3 日間（1 日 3 回［TID］）投与した後、平均 C_{max} 及び AUC は、PBA

でそれぞれ 66 µg/mL 及び 930 µg•h/mL、PAA でそれぞれ 28 µg/mL 及び 942 µg•h/mL であった。同試験で、6 mL のフェニル酪酸グリセロールを 3 日間（TID）投与した後、平均 C_{max} 及び AUC は、PBA でそれぞれ 100 µg/mL 及び 1,400 µg•h/mL、PAA でそれぞれ 65 µg/mL 及び 2,064 µg•h/mL であった。

フェニル酪酸グリセロールを反復投与された成人 UCD 患者では、PBA、PAA、及び PAGN の定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max, ss}$）は、それぞれの日の初回投与の 8 時間後、12 時間後、及び 10 時間後に認められた。UCD 患者では、フェニル酪酸グリセロール未変化体は血漿中に検出されなかった。

母集団薬物動態モデリング及び投与シミュレーションでは、フェニル酪酸グリセロールとして経口投与された場合、フェニル酪酸ナトリウムと比較して、PBA の循環血中への移行が約 70%～75%遅くなることが示唆され、さらに、体表面積が PAA クリアランスのばらつきを説明する最も重要な共変量であることが示されている。

分布

In vitro での ^{14}C 標識代謝物のヒト血漿タンパク結合率は、PBA で 80.6%～98.0%（1～250 µg/mL 超）、PAA で 37.1%～65.6%（5～500 µg/mL 超）であった。PAGN のタンパク結合率は 7%～12%であり、濃度の影響は認められなかった。

生体内変換

経口投与後、膵リパーゼはフェニル酪酸グリセロールを加水分解し、PBA を放出する。PBA はβ酸化により PAA に変換され、PAA はフェニルアセチル CoA:L グルタミン-N-アセチルトランスフェラーゼ酵素を介して肝臓及び腎臓においてグルタミンと抱合し、PAGN を形成する。その後、PAGN は尿中に排泄される。

用量の増加及び肝機能障害の程度の悪化に伴って血漿中 PAA/PAGN 比が上昇すると、PAA 及びグルタミンの抱合の飽和による PAGN の形成が示唆された。

健康被験者において、4 mL、6 mL 及び 9 mL を 1 日 3 回 3 日間投与した後の PAGN に対する PAA の平均 $AUC_{0\text{-}23h}$ の比は、それぞれ 1、1.25 及び 1.6 であった。肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B 及び C）を対象とした別の試験では、6 mL 及び 9 mL を 1 日 2 回投与した全患者における PAA/PAGN 比の平均値は 0.96～1.28 であり、9 mL を 1 日 2 回投与した患者では 1.18～3.19 であった。

In vitro 試験において、フェニル酪酸グリセロールに対するリパーゼの特異的活性は、膵トリグリセリドリパーゼ、カルボキシルエステルリパーゼ、膵リパーゼ関連タンパク質 2 の順にみられた。さらに、フェニル酪酸グリセロールはヒト血漿中のエステラーゼにより *in vitro* で加水分解された。これらの *in vitro* 試験では、フェニル酪酸グリセロールが完全に消失してもモル当量の PBA は生じなかったことから、モノエステル又はビスエステル代謝物の生成が示唆された。しかし、モノエステル又はビスエステルの生成はヒトでは検討されなかった。

排泄

PBA 投与後の PAGN としての排泄率の平均値（SD）は、定常状態で成人の場合は約 68.9%（17.2）、小児の UCD 患者の場合は 66.4%（23.9）であった。PAA 及び PBA は微量の尿中代謝物であり、それぞれが PBA 投与量に占める割合は 1%未満であった。

特別な集団

肝機能障害
臨床的に非代償性肝硬変及び肝性脳症（Child-Pugh 分類 B 及び C）を有する患者を対象とした試験において、6 mL のフェニル酪酸グリセロールを 1 日 2 回、連日投与した後の PAA の平均 C_{max} は 144 µg/mL（範囲：14～358 µg/mL）であったのに対し、9 mL のフェニル酪酸グリセロールを 1 日 2 回、連日投与した後の PAA の平均 C_{max} は 292 µg/mL（範囲：57～655 µg/mL）であった。6 mL を BID 投与した全患者における PAA/PAGN 比の平均値は 0.96～1.28 であり、9 mL を 1 日 2 回投与した患者では 1.18～3.19 であった。反復投与後、PAA 濃度が 200 µg/L を超えると PAGN 濃度に対する血漿中 PAA 濃度の比が 2.5 を超えた。

これらの所見は、重度の肝機能障害患者では PAA から PAGN への変換が妨げられている可能性があり、血漿中 PAA/PAGN 比が 2.5 超であれば、PAA 濃度上昇のリスクを有する患者が特定されることを総合的に示している。

腎機能障害
末期腎疾患（ESRD）患者又は血液透析中の患者を含む、腎機能障害を有する患者におけるフェニル酪酸グリセロールの薬物動態は検討されていない。

性別
健康成人被験者では、すべての代謝物について性別の影響が認められ、一定の用量では、女性の方が男性よりもすべての代謝物の血漿中濃度が高かった。女性健康被験者に 4 mL 及び 6 mL を 1 日 3 回 3 日間投与した後の PAA の平均 C_{max} は、男性被験者よりそれぞれ 51%及び 120%高かった。PAA の用量補正後の平均 $AUC_{0\text{-}23h}$ は男性より女性で 108%高かった。しかし、UCD 患者における投与は、性別にかかわらず、患者の特定の代謝要求及び残存酵素能に基づいて個別化しなければならない。

小児集団
母集団薬物動態モデリング及び投与シミュレーションから、体表面積が PAA クリアランスのばらつきを説明する最も重要な共変量であることが示唆される。2 歳以下、3～5 歳、6～11 歳及び 12～17 歳の UCD 患者における PAA クリアランスは、それぞれ、7.1 L/h、10.9 L/h、16.4 L/h 及び 24.4 L/h であった。生後 2 ヵ月未満の小児 UCD 患者 16 例における PAA クリアランスは 3.8 L/h であった。最長 12 ヵ月間本剤投与を受けた生後 2 ヵ月～2 歳未満の小児患者 7 例において、投与期間中に PAA、PBA、及び PAGN の濃度は上昇せず、これらの患者における PAA、PBA、及び PAGN 濃度の全体的な中央値は、2 歳以上の小児集団で観察された値と同程度であった。

生後 2 ヵ月未満までの UCD 患者では、PAA/PAGN 比の平均ピーク値（平均：1.65、範囲：0.14～7.07）が生後 2 ヵ月以上 2 歳未満の UCD 患者（平均 0.59、範囲：0.17～1.21）よりも高かった。生後 2 ヵ月未満の被験者に PAA 毒性は認められなかった。

5.3 非臨床安全性データ

安全性薬理、反復投与毒性及び遺伝毒性に関する通常の試験に基づく非臨床データでは、ヒトに対する特別な危険性は認められていない。

発がん性

ラットの試験では、フェニル酪酸グリセロールは、成人患者に対する用量の 4.7 倍及び 8.4 倍（PBA 及び PAA の合算 AUC に基づき 6.87 mL/m^2/日）の投与量で、雄及び雌において膵臓腺房細胞の腺腫、がん、腺腫又はがんの合算発生率が統計的に有意に上昇した。雌ラットでは、

次の腫瘍の発生率も上昇した：甲状腺濾胞細胞腺腫、がん及び腺腫又はがんの合算、副腎皮質腺腫又はがん、頸部シュワン細胞腫、子宮内膜間質ポリープ、及びポリープ又は肉腫の合算。

マウスにおけるフェニル酪酸グリセロールの 26 週間反復投与毒性試験では、1,000 mg/kg/日まで発がん性は認められなかった。

フェニル酪酸グリセロールは、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験で検討されているが、遺伝毒性作用を示さなかった。

受胎能障害

フェニル酪酸グリセロールは、臨床曝露量では雌雄ラットの受胎能及び生殖機能に影響を及ぼさなかったが、成人患者への投与量の約 7 倍までの経口投与で、母体及び雄の毒性が認められ、生存不能な胚数が増加した。

発生試験

フェニル酪酸グリセロールをラット及びウサギの器官形成期に経口投与したところ、それぞれ成人患者への投与量の 2.7 倍及び 1.9 倍で胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。しかし、PBA と PAA の合算 AUC に基づくと、ラット試験では成人患者への用量の約 6 倍の投与量で、胎児体重の減少及び頸肋などの母体毒性及び胚・胎児発生への有害な影響が認められた。妊娠ラットに対する経口投与後、器官形成期及び授乳期のラットにおいて、分娩後 92 日まで発生異常は認められなかった。

幼若動物試験

幼若ラットを用いた試験では、生後 2 日目から成熟後の交配及び妊娠まで連日経口投与したところ、最終体重が用量依存的に減少し、雄及び雌でそれぞれ最大 16%及び 12%減少した。成人患者の用量の 2.6 倍の用量で、受胎能（妊娠ラットの数）が最大 25%低下した。胚毒性（吸収胚の増加）及び同腹児数の減少も認められた。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

なし。

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

3 年間。

最初にボトルを開封した後は、14 日以内に医薬品を使用しなければならず、ボトル及びその内容物は空でなくても廃棄しなければならない。

6.4 保管上の特別な注意

本剤は特別な保管条件を必要としない。

6.5　容器の性質及び内容物

チャイルド・レジスタントの高密度ポリエチレン（HDPE）製キャップと一体型シリンジインサート付き透明、タイプ III ガラス製ボトル。

各ボトルには 25 mL の液体が入っている。

包装サイズ：1 本。

6.6　廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物は、国の要件に従って廃棄すること。

処方された投与液量に基づき、用量に適したサイズで、ボトルに入ったシリンジインサートと適合する CE マーク付き経口シリンジを薬局から入手するよう患者に指示すること。

経口シリンジは毎日 1 本使用すること。水が混入するとフェニル酪酸グリセロールが分解するため、毎日の投与の間に経口シリンジを洗浄しないこと。経口シリンジは毎日の最終投与後に廃棄すること。

フェニル酪酸グリセロールと医療グレードの経鼻胃管、胃瘻管、経鼻空腸管との化学的適合性が実証されている。経鼻胃管又は胃瘻管を用いて投与した総投与量の回収率を評価した *in vitro* 試験では、回収率は 1 mL を超える投与では 99%超、0.5 mL 投与では 70%であることが示された。したがって、経鼻胃管、経鼻空腸管又は胃瘻管は 1 mL 以上の用量の投与にのみ使用することが推奨される。経鼻胃管、胃瘻管又は経鼻空腸管による 0.5 mL 以下の用量の投与が必要な場合、投与中の薬物回収率が低いことを考慮すること。

7.　製造販売業者

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sweden

8.　販売承認番号

EU/1/15/1062/001

9.　初回承認日／承認更新日

初回承認日：2015 年 11 月 27 日
最終更新日：2020 年 8 月 25 日

10.　本文改訂日

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で閲覧可能である。

[redacted]

2～17頁は非公表のため削除した

フェニル酪酸グリセロール
ラヴィクティ®内用液 1.1 g/mL

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

株式会社オーファンパシフィック

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、ブフェニール®錠 500 mg、同顆粒 94%、カーバグル®分散錠 200 mg、アルギ U®点滴静注 20 g 及びアルギ U®配合顆粒について表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	ラヴィクティ®内用液 1.1 g/mL	ブフェニール®錠 500 mg ブフェニール®顆粒 94%	カーバグル®分散錠 200mg	アルギ U®点滴静注 20g	アルギ U®配合顆粒
一般名	フェニル酪酸グリセロール	フェニル酪酸ナトリウム	カルグルミン酸	L-アルギニン塩酸塩	L-アルギニン塩酸塩 L-アルギニン
会社名	株式会社オーファンパシフィック	株式会社オーファンパシフィック	レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社	エイワイファーマ株式会社	EA ファーマ株式会社
効能又は効果	尿素サイクル異常症	尿素サイクル異常症	下記疾患による高アンモニア血症 ○N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症 ○イソ吉草酸血症 ○メチルマロン酸血症 ○プロピオン酸血症	下記疾患における高アンモニア血症の急性増悪において経口製剤により調節不能な場合の緊急的血中アンモニア濃度の低下 先天性尿素サイクル異常症［カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症（シトルリン血症）、アルギニノコハク酸分解酵素欠損症（アルギニノコハク酸尿症）］又はリジン尿性蛋白不耐症	下記疾患における血中アンモニア濃度の上昇抑制 先天性尿素サイクル異常症［カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症（シトルリン血症）、アルギニノコハク酸分解酵素欠損症（アルギニノコハク酸尿症）］又はリジン尿性蛋白不耐症（ただし、アルギニンの吸収阻害が強い患者を除く）
添付文書改訂日	―	2023 年 8 月（新記載要領 第 1 版）	2024 年 6 月改訂（第 3 版）	2023 年 10 月改訂（第 1 版）	2023 年 4 月改訂（第 1 版）
最新の添付文書	―	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/181251_3999032D1020_1_06	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/870276_3999041X1026_2_06	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/171575_3999421A1037_3_04	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/111890_3999100D1037_2_04

CMIC オーファンパシフィック
シミックグループ

2023年８月改訂（第１版）

日本標準商品分類番号
873999

貯　　法：室温保存
有効期間：２年

	錠500mg	顆粒94%
承認番号	22400AMX01398000	22400AMX01399000
販売開始	2013年１月	

尿素サイクル異常症用薬
フェニル酪酸ナトリウム製剤
処方箋医薬品[注)]

ブフェニール®錠 500mg
ブフェニール®顆粒 94%

Buphenyl® Tablets 500 mg, Buphenyl® Granules 94%

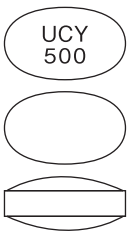
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販　売　名	ブフェニール錠500mg	ブフェニール顆粒94%
色・剤形	片面刻印入りの白色～微帯黄白色の楕円形の素錠	白色～微帯黄白色の結晶性の粉末または塊を含む粉末
識別コード	UCY500	－
形　　状		－
大きさ(mm)	約16（長径） 約9.5（短径）	－
厚さ（mm）	約6.7	－
質量（mg）	約675	－

4. 効能又は効果
尿素サイクル異常症

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤は新生児期に発症する尿素サイクル異常症患者（出生後28日以内に発症する完全な尿素サイクル酵素欠損症患者）及び高アンモニア血症の既往を有する遅発型尿素サイクル異常症の患者に適用される。

5.2 本剤の適用患者には食事制限（食品蛋白の摂取制限）及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に本剤を投与する必要があるので、食事指導を行うこと。

6. 用法及び用量
通常、以下のとおり投与する。

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 １日あたり20g（40錠）以上の投与に関する安全性及び臨床効果は確認されていない。
7.2 風邪、過激な運動、食事及び便秘等により高アンモニア血症が悪化した場合は適宜増量する。また、高アンモニア血症の急性増悪が認められた場合には他の治療法を検討すること。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 うっ血性心不全、浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる患者
疾患を増悪させるおそれがある。［8.1参照］

9.1.2 先天性のβ酸化異常を有する患者

代謝遅延により、血漿中のフェニル酪酸濃度が上昇するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全患者

疾患を増悪させるおそれがある。[8.1参照]

9.2.2 腎機能障害を有する患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害を有する患者

[16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

薬の投与を中止する。血液透析あるいは腹膜透析が有用であると考えられる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈製剤共通〉

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

〈ブフェニール錠500mg〉

14.1.2 通常の錠剤に比べて柔らかいため自動分包機に適さない。

〈ブフェニール顆粒94%〉

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

14.2 薬剤交付時の注意

〈ブフェニール顆粒94%〉

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

妊娠ラットにフェニル酪酸の活性代謝物であるフェニル酢酸の胎児及び新生児への影響を検討した[1]結果、フェニル酢酸非抱合体（フェニル酢酸及びフェニルアセチルCoA）の血漿中濃度が0.5μmol/mLを上回った群では、妊娠9～20日の12日間持続皮下投与したとき、自然流産及び新生児の早期死亡がみられた。血漿中濃度を0.25～0.45μmol/mLに維持した群では、ほぼ全ての新生児が生存したが、体重及び大脳半球重量は通常より有意に低く（いずれも$p<0.001$）、全ての同腹児に学習障害がみられた。一方、2日齢のラットにフェニル酢酸を20日間投与した後では、17%の体重減少が認められ、成長の遅延がみられた[2]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与[3]

健康成人男性10例及び健康成人女性11例の合計21例を対象として、フェニル酪酸ナトリウムの顆粒剤及び錠剤を空腹時に単回経口投与し、フェニル酪酸及びその代謝物（フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン）の薬物動態をクロスオーバー試験で検討した。海外第Ⅲ相試験における使用製剤を用い、投与量は、錠剤及び顆粒剤ともにフェニル酪酸ナトリウムとして5g[注)]とした（外国人データ）。

健康成人にフェニル酪酸ナトリウム（5g）[注)]を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

（平均値（変動係数%））

測定物質	製剤	t_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
フェニル酪酸	錠剤	1.35 (49)	218.0 (25)	577.3 (31)	0.77 (35)
	顆粒剤	1.00 (35)	195.2 (25)	493.8 (28)	0.76 (39)
フェニル酢酸	錠剤	3.74 (22)	48.5 (39)	210.6 (47)	1.15 (23)
	顆粒剤	3.55 (18)	45.3 (36)	187.6 (41)	1.29 (29)
フェニルアセチルグルタミン	錠剤	3.43 (14)	68.5 (20)	306.0 (25)	2.41 (32)
	顆粒剤	3.23 (13)	62.8 (17)	267.7 (24)	2.36 (26)

錠剤（n=21）、顆粒剤（n=20）

16.1.2 反復投与

尿素サイクル異常症患者13例を対象として、フェニル酪酸ナトリウムの顆粒剤又は錠剤を反復経口投与し、治験責任（分担）医師により薬物動態評価用の採血が実施された８例を対象としてフェニル酪酸及びその代謝物（フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン）の血漿中濃度を測定した。投与量は1.33～4.5g[注)]であった[4)]。

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

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

n=８、定量限界：５μg/mL未満

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

承認時までに食事の影響を検討した試験は行われていない。

16.4 代謝

健康成人男性２例又は１例に、フェニル酪酸ナトリウム（2.5g又は５g）[注)]を単回経口投与したとき、速やかに体内に吸収された後、β酸化を受け、活性代謝物であるフェニル酢酸に代謝された。フェニル酢酸は、体内のグルタミンと結合してフェニルアセチルグルタミンを形成する[5),6)]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人男性２例又は１例に、フェニル酪酸ナトリウム（2.5g又は５g）[注)]を単回経口投与したとき、フェニルアセチルグルタミンとして、尿中に排泄された。投与８時間以内に投与されたフェニル酪酸ナトリウムの約71～82%、投与24時間以内に約92%がフェニルアセチルグルタミンとして腎排泄された[5),6)]（外国人データ）。

健康成人男性２例を対象にフェニル酢酸の^{14}C標識体（１mg/kg）[注)]を単回経口投与したとき、投与24時間後までに投与量の98%が尿中に排泄され、組成比はフェニル酢酸のグルタミン抱合体（フェニルアセチルグルタミン）93%、グリシン抱合体<0.05%、タウリン抱合体６%であり、未変化体は検出されなかった[7)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝硬変患者

(1) 単回投与[8)]

男性肝硬変患者４例にフェニル酪酸ナトリウム（2.5g）[注)]を、空腹時に単回経口投与したとき、４例中３例で投与８時間以内に投与されたフェニル酪酸ナトリウムの約33～46%がフェニルアセチルグルタミンとして尿中に排泄され、フェニル酢酸の尿中排泄も認められた。肝硬変患者ではフェニル酢酸からその後尿中に排泄されるフェニルアセチルグルタミンへの変換は比較的緩徐であることが示唆された（外国人データ）。［9.3.1 参照］

(2) 反復投与[9)]

門脈圧亢進症を合併する男性肝硬変患者６例にフェニル酪酸ナトリウム（20g/日）[注)]を１日３回３日間反復経口投与したとき、６例中３例で血漿中フェニル酢酸が投与１日目から３日目にかけて継続して上昇し、フェニル酢酸の蓄積が示唆された（外国人データ）。［9.3.1 参照］

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験[4)]

日本人尿素サイクル異常症患者13例（オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症11例、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症１例、及びカルバミルリン酸合成酵素欠損症１例）を対象として食事又は栄養補給とともに、若しくは食直後に１日３～６回に分割して経口投与した。平均投与量は、1.59～13.86g/日[注)]であった。高アンモニア血症（血中アンモニア濃度≥150μg/dL）は治験開始後に13例中10例で合計51回発現した。このうち、血中アンモニア濃度が200μg/dLを超えたのは８例で30回、300μg/dLを超えたのは５例で13回であった。13例中３例では、治験薬投与開始後に高アンモニア血症の発現は認められなかった。これらの高アンモニア血症はいずれも回復した。

副作用の発現割合は61.5%（８/13例）であった。発現した副作用は、高アンモニア血症４例（30.8%）、脱毛症３例（23.1%）、頭痛２例（15.4%）、膿痂疹、尿路感染、皮膚乳頭腫、人格変化、運動失調、片頭痛、上気道の炎症、腹部不快感、胃潰瘍、胃腸出血、悪心、急性膵炎、流涎過多、嘔吐、肝障害、発疹、排尿困難、月経障害、嚢胞、尿中ブドウ糖陽性、アミノ酸濃度減少 各１例（7.7%）であった（本試験の延長試験として実施された製造販売後臨床試験の結果を含む）。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験[10)]

海外の尿素サイクル異常症患者183例（オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症122例、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症39例及びカルバミルリン酸合成酵素欠損症22例）を対象に、新生児、幼児及び体重20kg未満の小児ではフェニル酪酸ナトリウムとして450～600mg/kg/日、体重20kg以上の小児、10代の患者及び成人患者ではフェニル酪酸ナトリウムとして9.9～13.0g/m^2/日を経口投与（必須アミノ酸や蛋白質の摂取量維持のための食事療法も併用）した。有効性評価対象183例のうち139例が生存し、全体の生存率は約76%であった。高アンモニア血症は評価可能症例173例のうち29%の被験者で発症しなかった。血漿中のアンモニア濃度は85例で測定され、281回の測定値のうち61.2%は検査施設の基準範囲内であった。また、85例中17例（６%）は基準範囲値上限の２倍以上高かった。

安全性の評価が可能であった183例中、副作用は34例（18.6%）に54件報告された。全体で２例以上の副作用は、月経障害10例（5.5%）、体臭７例（3.8%）、無月経５例（2.7%）、体重増加４例（2.2%）、嘔吐３例（1.6%）、味覚倒錯、肺炎 各２例（1.1%）であった。

17.3 その他

17.3.1 国内臨床研究[11)]

日本人尿素サイクル異常症患者であるオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症６例（新生児発症型１例、遅発型５例）を対象に本剤（錠剤１例、顆粒剤５例）を450～600mg/kg/日（体重20kg未満）又は9.9～13.0g/m^2/日（体重20kg以上）を１日３回食後（患者の食事摂取量に合わせ適宜増減。アルギニンとシトルリンの併用は可）12ヶ月投与した結果、服薬コンプライアンスを保つことが困難な１例を除き、血中アンモニアのコントロールに有用で、ほとんどの症例で摂取蛋白量の増加が示された。

副作用は、６例中４例に分岐鎖アミノ酸の低下が認められた。

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

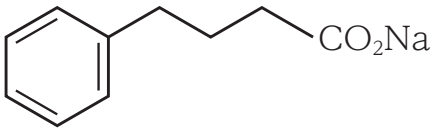
18. 薬効薬理

18.1 作用機序

尿素サイクル異常症患者では残余窒素の尿素としての排泄が不十分となることにより高アンモニア血症を呈する。フェニル酪酸ナトリウムは、ヒト生体内でβ酸化により速やかにフェニル酢酸に代謝されてグルタミンと結合し、フェニルアセチルグルタミンとして尿中に排泄される[7),12)]。αケトグルタル酸からグルタミン酸を経てグルタミンが生合成される過程で、アンモニア２分子が取り込まれるため、フェニル酪酸ナトリウム１分子により残余窒素２原子が排泄される。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：フェニル酪酸ナトリウム（Sodium Phenylbutyrate）（JAN）
化学名：4-フェニル酪酸ナトリウム（Sodium 4-phenylbutanoate）
分子式：$C_{10}H_{11}O_2Na$
分子量：186.18
性　状：白色～黄白色の粉末である。水又はメタノールに溶けやすく、ジクロロメタンにはほとんど溶けない。
化学構造式：



20. 取扱い上の注意

無包装開放状態で吸湿することが認められているため、開栓後は防湿に留意すること。［14. 1. 1 参照］

21. 承認条件

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈ブフェニール錠500mg〉
（バラ：チャイルドレジスタンスキャップ、プラスチックボトル）250錠
〈ブフェニール顆粒94%〉
（チャイルドレジスタンスキャップ、プラスチックボトル）266g

23. 主要文献

1）Loo YH, et al.: Dev Neurosci. 1983-1984; 6 : 227-234.
2）Fulton TR, et al.: Life Sci. 1980; 27: 1271-1281.
3）社内資料：海外健康成人の薬物動態（StudyⅣ-6）（2012年 9 月28日承認、CTD2.7.6.1）
4）社内資料：国内第 Ⅰ/Ⅱ相試験（CM02-001試験2013年 9 月27日治験総括報告書最終報告）（2012年 9 月28日承認）
5）社内資料：海外健康成人 2 例単回投与時薬物動態（StudyⅣ-4）（2012年 9 月28日承認、CTD2.7.6.2）
6）社内資料：海外健康成人 1 例単回投与時薬物動態（StudyⅣ-5）（2012年 9 月28日承認、CTD2.7.6.3）
7）James MO, et al.: Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1972; 182: 25-35.
8）社内資料：海外肝硬変患者 4 例単回投与時薬物動態（StudyⅣ-15）（2012年 9 月28日承認、CTD2.7.6.5）
9）社内資料：海外肝硬変患者 6 例反復投与時薬物動態（StudyⅣ-16）（2012年 9 月28日承認、CTD2.7.6.6）
10）社内資料：海外第Ⅲ相試験（StudyⅣ-17）（2012年 9 月28日承認、CTD2.7.6.7）
11）小松崎匠子ほか.: 日本小児科学会雑誌 2012; 116: 842-848.
12）Moldave K, et al.: Biol Chem. 1957; 229: 463-476.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社オーファンパシフィック　DIセンター
〒105-0023　東京都港区芝浦1-1-1
TEL 0120-889-009
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日・社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社 オーファンパシフィック
〒105-0023 東京都港区芝浦 1-1-1

＊＊2024年６月改訂（第３版）
＊2024年４月改訂（第２版）

貯　　法：２～８℃保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	22800AMX00708
販売開始	2016年12月

高アンモニア血症治療剤
カルグルミン酸製剤

カーバグル®分散錠200mg

CARBAGLU® dispersible tablets

処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

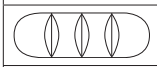
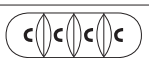
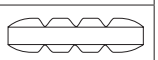
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名	カーバグル分散錠200mg
有 効 成 分	１錠中　カルグルミン酸　200mg
添　加　剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

販　売　名	カーバグル分散錠200mg		
色・剤形	両面に割線、片面に刻印入りの白色の棒状の錠剤		
外　　形	表	裏	側面
			
	長径約18.0mm 短径約 6.0mm	質量約500mg	厚さ約4.6mm
識別コード	cccc		

4. 効能又は効果

下記疾患による高アンモニア血症
○N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症
○イソ吉草酸血症
○メチルマロン酸血症
○プロピオン酸血症

5. 効能又は効果に関連する注意

適切な食事指導を行った上で、本剤を投与すること。

6. 用法及び用量

通常、１日に体重kgあたり100mg～250mgより開始し、１日２～４回に分けて、用時、水に分散して経口投与する。その後は患者の状態に応じて適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 投与開始時及び投与中も定期的に、血中アンモニア濃度等の臨床検査値、臨床症状等を確認し、患者の状態に応じて投与量を決定すること。

7.2 食事による血中アンモニア濃度の上昇を抑制するため、可能な限り食前に投与することが望ましい。

7.3 風邪、過激な運動、食事又は便秘等により高アンモニア血症が悪化した場合は適宜増量すること。また、高アンモニア血症の急性増悪が認められた場合には他の治療法も検討すること。

＊＊**7.4** 中等度以上の腎機能障害患者では、開始用量を減量すること。中等度（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m^2）の腎機能障害患者では１日に体重kgあたり50mg～125mg、重度（eGFR＜30mL/min/1.73m^2）の腎機能障害患者では１日に体重kgあたり15mg～40mgを目安に投与を開始することが望ましい。［9.2.1、16.6.1 参照］

〈イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症による高アンモニア血症〉

7.5 高アンモニア血症が間欠的に生じることから、投与中は定期的に血中アンモニア濃度等の臨床検査値、臨床症状等を確認し、継続投与の必要性を検討すること。［17.1.1、17.1.2 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

＊＊**9.2.1 中等度以上（eGFR＜60mL/min/1.73m^2）の腎機能障害患者**

開始用量を減量すること。腎排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。［7.4、16.6.1 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	２%以上	２%未満	頻度不明
精神障害	高揚状態[注)]		
神経系障害		神経系障害、味覚異常	頭痛
皮膚および皮下組織障害		多汗症	発疹
胃腸障害			下痢、嘔吐
一般・全身障害および投与部位の状態			発熱
心臓障害			徐脈
臨床検査			トランスアミナーゼ増加

頻度は、N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症患者又はイソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症による高アンモニア血症患者を対象とした外国のレトロスペクティブ研究で報告された副作用を併合した結果を記載した。
注）外国のレトロスペクティブ研究で報告されていないため、国内第Ⅲ相試験における頻度を記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 外箱等で光を避けた状態で、ボトルごと交付すること。

14.1.2 以下の注意点を患者に指導すること。

(1) 服用時

・本剤を噛み砕いたり、丸ごと飲み込んだりせず、水に分散させて服用すること。分散に際しては、水以外の液体は使用しないこと。

・コップや経口用シリンジ等の容器に本剤1錠あたり2.5mL以上の水を加え、静かに振盪して、速やかに分散させること。経口投与が困難な場合は経鼻胃管等による投与を考慮すること。

・分散後は速やかに服用すること。

・本剤は完全には水に溶けないことから、本剤が容器に残った場合は、再度水に分散させて服用すること。経鼻胃管等の場合は再度水で流して投与すること。

(2) 保存時

・開封前は2～8℃で冷蔵保存し、開封時には室温に戻してから使用すること。開封後はボトルの蓋をしっかりと閉め、湿気を避けて30℃以下の室温で保存すること。

・未使用の錠剤及び分割錠はボトルの中で保存すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験において、ヒトに1日250mg/kgを投与した場合の曝露量（AUC）の約1.7～1.8倍以上の曝露量で、心臓における弁粘液腫様変化及び僧帽弁血栓症の発現頻度の増加及び増悪、血栓に起因する腎梗塞が認められたとの報告がある[1]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

外国人健康成人男性12例にカルグルミン酸100mg/kgを空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、下表のとおりであった[2]（外国人データ）。

外国人健康成人男性にカルグルミン酸100mg/kgを空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	V_d/F (L)	CLr (mL/min)
2708±818	21126±6580	3.00 [2.00, 4.00](*1)	6.00±1.50(*2)	2783±1107	295±73

n=12、平均値±標準偏差
(*1) 中央値［最小値, 最大値］
(*2) n=11

16.1.2 反復投与

日本人のイソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症による高アンモニア血症患者（男性4例、6～16歳）に本剤を反復経口投与したときの各被験者の血漿中未変化体濃度は、下表のとおりであった[3]。

日本人患者における血漿中未変化体濃度

病型	1日用量 (mg/kg)	採血直前の用量 (mg/kg)	評価時期	血漿中未変化体濃度(ng/mL)(*1)
イソ吉草酸血症	118	58.8	投与1日目	924
			投与4日目	1850
メチルマロン酸血症	115	38.5	投与1日目	2680
			投与3日目	5350
プロピオン酸血症	103	32.6	投与1日目	1940
			投与5日目	2900
プロピオン酸血症	110	36.6	投与1日目	1380
			投与5日目	2880

(*1) 投与1日目における血漿中未変化体濃度は本剤初回投与約2時間後、投与3～5日目における血漿中未変化体濃度は本剤投与約2～5時間後の範囲で測定された。

16.4 代謝

外国人健康成人男性3例に^{14}C標識化したカルグルミン酸100mg/kgを空腹時に単回経口投与したとき、主な代謝物は確認されなかった[4]（外国人データ）。

カルグルミン酸はCYP1A1/2、2B6、3A4/5及び2Cに対して誘導作用を示さず、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4/5に対して阻害作用を示さなかった[5]（*in vitro*データ）。

16.5 排泄

外国人健康成人男性3例に^{14}C標識化したカルグルミン酸100mg/kgを空腹時に単回経口投与したとき、投与168時間後までに投与量の約9％が尿中に、最大60%が糞中に排泄された。大部分が未変化体として排泄された。投与24時間後までの総放射能に対する呼気中累積排泄率は0.53～3.8%であった[4]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

**16.6.1 腎機能障害患者

腎機能正常者（eGFR≧90mL/min/1.73m^2）、軽度（60≦eGFR＜90mL/min/1.73m^2）、中等度（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m^2）及び重度（eGFR＜30mL/min/1.73m^2）の腎機能障害者にカルグルミン酸80mg/kg又は40mg/kgを空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、下表のとおりであった[6]（外国人データ）。［7.4、9.2.1 参照］

腎機能正常者及び腎機能障害者にカルグルミン酸80mg/kg又は40mg/kgを空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

腎機能	正常	軽度	中等度	正常	重度
投与量	80mg/kg			40mg/kg	
被験者数	8	8	8	8	8
$t_{1/2\beta}$ (h)	28.3±5.0	35.3±9.5	45.5±7.0	28.3±4.7	59.6±19.5
C_{max} (ng/mL)	2983 ±552	4310 ±1937	6129 ±1854	1890 ±901	8377 ±3815
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	28313 ±6204	39545 ±12109	79766 ±19708	20212 ±6186	143075 ±55910
被験者数	7	6	8	8	7
CLr (L/h)	16.41±3.85	16.36±3.70	9.53±2.49	19.32±3.76	3.45±1.12

平均値±標準偏差

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症による高アンモニア血症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

日本人のイソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症による高アンモニア血症患者（男性4例、6～16歳）に本剤を経口投与したときの各被験者の血中アンモニア濃度は下表のとおりであった。投与期間は原則として5日間とされたが、治験担当医師により継続投与が必要と判断された場合は2週間とされた[3]。

日本人患者における血中アンモニア濃度

病型	イソ吉草酸血症	メチルマロン酸血症	プロピオン酸血症	プロピオン酸血症
用法・用量	118mg/kg/日, 分2	115mg/kg/日, 分3	103mg/kg/日, 分3	110mg/kg/日, 分3
1回毎の用量(mg)	1000, 1000	1000, 1000, 1000	1600, 1400, 1400	1200, 1200, 1200
投与期間 (日)	4	6	5	5
血中アンモニア濃度 (μg/dL)				
投与開始前	184	98	74	54
投与1日目(*1)	40	70	99	22
投与3～5日目(*2)	28	51	67	39

(*1) 本剤初回投与約2時間後に測定された。
(*2) 本剤投与約2～5時間後の範囲で測定された。

副作用発現頻度は25.0%（1/4例）であり、発現した副作用は高揚状態であった。［7.5 参照］

17.1.2 海外レトロスペクティブ研究

外国人のイソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロ

ピオン酸血症による高アンモニア血症患者57例（男性27例、女性30例）において、67回の高アンモニア血症が発現した。カルグルミン酸投与開始時における年齢（中央値［最小値, 最大値］、以下同様）は0［0, 265］ヵ月、体重は3.3［1.9, 75.3］kgであった。新生児は37例であった。

高アンモニア血症発現毎の1日用量、血中アンモニア濃度の推移は下表のとおりであった。なお、1回の高アンモニア血症に対する評価期間はカルグルミン酸の投与終了時又は最大投与15日目までとされ、評価期間は4.0［1, 16］日間であった。16日間を超えて継続投与されたのは、67回の高アンモニア血症中3回であった[7]。

高アンモニア血症発現毎の1日用量及び血中アンモニア濃度の推移（全体(*1)）

	1日用量（mg/kg）	血中アンモニア濃度（μg/dL）
投与開始前	—	387.0［136.8, 2939.4］（48回）
投与1日目	105.3［17.9, 909.1］（67回）	306.9 ［17.6, 1098.9］（32回）
投与2日目	98.8［20.0, 909.1］（59回）	170.1 ［39.6, 747.9］（44回）
投与3日目	94.9［16.7, 909.1］（44回）	115.4 ［43.2, 332.1］（32回）
投与4日目	86.7［20.0, 909.1］（38回）	80.1 ［26.1, 236.7］（22回）
最終評価時	94.9 ［6.6, 909.1］（67回）	93.6 ［27.0, 284.4］（48回）

中央値［最小値, 最大値］、括弧内の回数は高アンモニア血症発現数
(*1) メチルマロン酸血症と誤診断された1例を含む

病型別の高アンモニア血症発現毎の1日用量及び血中アンモニア濃度の推移

	イソ吉草酸血症（5例）	メチルマロン酸血症（24例）	プロピオン酸血症（27例）
年齢（月齢）	0［0, 45］	0［0, 118］	7［0, 265］
体重（kg）	2.6［2.0, 16.0］	2.9［1.9, 26.5］	7.6［1.9, 75.3］
評価期間（日）	5［2, 5］	5［1, 15］	4［1, 16］
1日用量（mg/kg）			
投与1日目	150.0［50.0, 200.0］（5回）	117.6［17.9, 259.3］（28回）	100.0［30.0, 909.1］（33回）
最終評価時	150.0［25.0, 355.8］（5回）	74.1［16.6, 204.1］（28回）	100.0［6.6, 909.1］（33回）
血中アンモニア濃度（μg/dL）			
投与開始前	783.0［295.2, 2939.4］（4回）	446.0［137.0, 1562.4］（25回）	383.4［136.8, 2160.0］（19回）
最終評価時	81.0［48.6, 167.4］（4回）	104.4［77.4, 171.0］（25回）	75.6［57.6, 114.7］（19回）

中央値［最小値, 最大値］、括弧内の回数は高アンモニア血症発現数

血中アンモニア濃度が60μmol/L（108μg/dL）以下に到達するまでの期間は、69%の患者で2日以内、81%の患者で3日以内であった。

副作用発現頻度は1.8%（1/57例）であり、発現した副作用は神経系障害であった。［7.5 参照］

〈N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症による高アンモニア血症〉

17.1.3 海外レトロスペクティブ研究

外国人のN-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症患者23例（男児14例、女児9例）について、カルグルミン酸投与開始時において新生児は9例、2～11ヵ月齢は9例、1～13歳は5例、体重（中央値［最小値, 最大値］、以下同様）は5.3［2.6, 43.0］kgであった。1日用量、血中アンモニア濃度の推移は下表のとおりであり、最終評価時におけるカルグルミン酸の投与期間は95.1［7.4, 248.5］ヵ月であった[8]。

1日用量及び血中アンモニア濃度の推移

	1日用量（mg/kg）	血中アンモニア濃度（μg/dL）
投与開始前	—	255.6［52.2, 2570.4］（20例）
投与1日目	142.0［100, 396］（19例）	—
投与2日目	140.0 ［59, 325］（7例）	110.7［45.0, 2142.0］（14例）
投与3日目	118.0 ［36, 194］（4例）	97.2 ［19.8, 459.0］（11例）
投与4日目	106.0 ［98, 231］（3例）	53.1 ［21.6, 223.2］（6例）
最終評価時	16.0 ［5, 47］（15例）	45.0 ［12.6, 754.2］（21例）

中央値［最小値, 最大値］

副作用発現頻度は17.4%（4/23例）であり、主な副作用は味覚異常、多汗症であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

N-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）欠損症は、尿素サイクル異常症の一つであり、NAGS遺伝子変異による常染色体劣性遺伝疾患である。尿素サイクルの最初のステップを担うカルバミルリン酸合成酵素Ⅰ（CPSⅠ）の活性化に必要なN-アセチルグルタミン酸（NAG）を合成出来ないことにより、高アンモニア血症を呈する。

メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症及びイソ吉草酸血症は、有機酸代謝異常症に分類されており、アミノ酸代謝経路の酵素欠損による常染色体劣性遺伝疾患である。蓄積した中間代謝物によりNAGSが阻害されることにより、タンパク異化ストレスを契機に間欠的に高アンモニア血症を呈する。

カルグルミン酸はNAGの構造類似体であり、NAGに代わってCPSⅠを活性化し、尿素サイクルを賦活化させることにより血中アンモニア濃度を低下させる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カルグルミン酸（Carglumic Acid）［JAN］

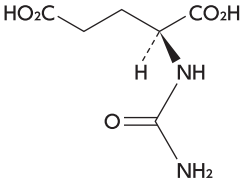
化　学　名：(2*S*)-2-(Carbamoylamino)pentanedioic acid

分　子　式：$C_6H_{10}N_2O_5$

分　子　量：190.15

性　　状：白色の粉末又は無色の結晶である。本品は水にやや溶けにくく、有機溶媒にほとんど溶けない。

化学構造式：



融　　点：159～163℃

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

5錠、60錠［バラ、乾燥剤入りポリプロピレン製キャップ並びにポリエチレン製ボトル］

23. 主要文献

1) 社内資料：がん原性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.5）
2) 社内資料：薬物動態試験（外国）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2）
3) 社内資料：第Ⅲ相臨床試験（国内）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.5）
4) 社内資料：マスバランス試験（外国）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.3）
5) 社内資料：薬物相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.1）
**6) 社内資料：薬物動態試験（外国）（RCD-P0-027）
7) 社内資料：レトロスペクティブ研究（外国：有機酸代謝異常症）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.7）
8) 社内資料：レトロスペクティブ研究（外国：N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.6）

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
〒107-0052　東京都港区赤坂 4 - 8 -18
TEL 03-4510-2922

*26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売元

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
東京都港区赤坂4－8－18

2023年10月改訂(第1版)

日本標準商品分類番号
873999

貯法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	22000AMX02169
販売開始	2000年11月

尿素サイクル異常症薬
アルギニン製剤

アルギU®点滴静注20g
Argi-U® Injection

処方箋医薬品注)

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
アルギナーゼ欠損症の患者[アルギニン血症を増悪させる。]

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名		アルギU®点滴静注20g
有効成分	L-アルギニン塩酸塩	1袋(200mL)中 20.0g

3.2 製剤の性状

販売名	アルギU®点滴静注20g
性状	無色澄明の液
pH	5.0～6.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約3

4. 効能・効果
下記疾患における高アンモニア血症の急性増悪において経口製剤により調節不能な場合の緊急的血中アンモニア濃度の低下
先天性尿素サイクル異常症[カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症(シトルリン血症)、アルギニノコハク酸分解酵素欠損症(アルギニノコハク酸尿症)]又はリジン尿性蛋白不耐症

5. 効能・効果に関連する注意
原則として、診断が確定し、アルギニン製剤等の補助療法により治療が行われている患者に投与する。ただし、先天性尿素サイクル異常症が予測される患者で緊急に投与する場合は、血中アンモニア濃度、自他覚症状を参考にしながら投与する。

6. 用法・用量
通常、1日量として、体重1kg当たり2～10mLを1時間以上かけて点滴静注する。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤により高アンモニア血症の改善がみられなかった場合、腹膜透析、血液透析あるいは交換輸血等の治療も行い適切な併用処置を講ずること。
8.2 塩酸塩を大量に投与することにより高クロール性アシドーシスになることがあるので、血液pH等を観察し、投与すること。なお、アシドーシスの可能性がある場合は本剤の投与を中止し、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ化剤を投与する等の適切な処置を講ずること。[9.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 高クロール性アシドーシスの患者
本剤に含まれるクロールによりアシドーシスが悪化するおそれがある。[8.2 参照]
9.1.2 気管支喘息の患者
症状が一時的に悪化することがある。
9.2 腎機能障害患者
アミノ酸の代謝産物である尿素等が滞留し、症状が悪化するおそれがある。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹
消化器	一過性の嘔気

14. 適用上の注意
14.1 全般的な注意
針は、ゴム栓の刻印部(凹部)に垂直にゆっくりと刺すこと。斜めに刺した場合、削り片の混入及び液漏れの原因となるおそれがある。また、針は同一箇所に繰り返し刺さないこと。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 血管外漏出が原因と考えられる皮膚壊死、潰瘍形成が報告されているので、点滴部位の観察を十分に行い、発赤、浸潤、腫脹などの血管外漏出の徴候があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
14.2.2 原則として、連結管を用いたタンデム方式による投与は行わないこと。輸液セット内に空気が流入するおそれがある。
14.2.3 容器の目盛りは目安として使用すること。
14.2.4 残液は使用しないこと。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
健康成人(外国人8名)にL-アルギニン塩酸塩を3、9、15及び21mg/kg/minの投与速度で30分間静脈内に持続投与したとき、投与終了後のアルギニンの血清中濃度はそれぞれ1.17、3.44、6.84及び9.25mmol/Lであった。代謝クリアランスは10.6～12.8mL/min/kgであり、消失半減期は15mg/kg/min以下の投与速度で約15分、分布容積は約290mL/kgであったが、21mg/kg/minの投与速度では約27分及び466mL/kgと増加した[1)]。
16.5 排泄
マウスにアミジン基を標識した^{14}C-アルギニン塩酸塩を500mg/kgの用量で静脈内投与した場合、尿中には投与後3時間までに54%、投与後24時間までに74%の放射能が排泄され、呼気中には投与後24時間までに8.3%、糞中には投与後48時間までに0.53%の放射能が排泄された。また、投与後24時間までに排泄された尿中代謝物は、尿素75%、その他の代謝物16%、未変化のアルギニン9%であったとの報告がある[2)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

先天性尿素サイクル異常症7例(オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症4例、アルギニノコハク酸尿症1例、リジン尿性蛋白不耐症2例)を対象とした一般臨床試験において、1日当たり3～10mL/kg[注)]を1時間以上かけて静脈内投与した。血中アンモニア濃度、血中アルギニン濃度及び自他覚症状等の経時的変化をみた有効率(「有効」以上)は71.4%(5/7例)であった。副作用は認められなかった[3)]。

注)承認用量は2～10mL/kgである。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内使用成績調査

使用成績調査において、血中アンモニア値総合改善度は91.7%(33/36例)、総合全般改善度は86.5%(32/37例)であった。安全性解析対象症例54例の副作用発現頻度は5.6%(3/54例)で、その内訳は高アンモニア血症、皮膚潰瘍、血中尿素増加、各1例であった[4)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

尿素サイクルではオルニチン、シトルリン、アルギニノコハク酸、アルギニンの4種類のアミノ酸が酵素を利用しサイクルを形成している。

アルギナーゼ欠損症を除く尿素サイクル異常症については、基質であるアルギニンを外部から補充することにより、残存酵素が活性化され、部分的に欠損している尿素サイクルが円滑に回転して、尿中排泄性の高い尿素、シトルリン、アルギニノコハク酸による窒素排泄が促進され、血中アンモニアが減少する[5-7)]。

18.2 血中アンモニア濃度の上昇抑制

カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、シトルリン血症及びアルギニノコハク酸尿症の患者において蛋白制限治療とともにアルギニンを投与した結果、臨床症状の改善、血中アンモニア及びグルタミン濃度の低下、尿素生成量の増加並びに尿中オロト酸排泄量の減少などの生化学的指標の改善が認められている[5-7)]。

18.3 アンモニア代謝促進

18.3.1 ラット肝ホモジネートあるいは単離ミトコンドリアを用いた*in vitro*でのオルニチントランスカルバミラーゼ及びカルバミルリン酸合成酵素活性に対するアルギニン添加試験において、いずれの酵素活性も有意に上昇させることが認められた[8)]。

18.3.2 ラット及びマウスの肝ミトコンドリアを用いた*in vitro*試験において、アルギニンがN-アセチルグルタミン酸合成酵素活性を亢進することが認められた[9)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：L-アルギニン塩酸塩
(L-Arginine Hydrochloride)

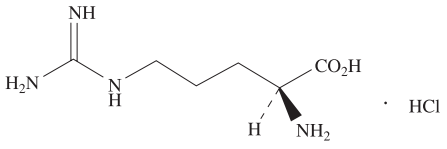
化学名：(2*S*)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid monohydrochloride

分子式：$C_6H_{14}N_4O_2$・HCl

分子量：210.66

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、僅かに特異な味がある。
水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 液漏れの原因となるので、強い衝撃や鋭利なものとの接触等を避けること。

20.2 以下の場合には使用しないこと。

- 外袋内や容器表面に水滴や結晶が認められる場合
- 容器から薬液が漏れている場合
- 性状その他薬液に異状が認められる場合
- ゴム栓部のシールがはがれている場合

22. 包装

200mL×2袋(プラスチックバッグ)

23. 主要文献

1) Van Haeften T. W., et al.：Clin. Chem.1989；35(6)：1024-1026
2) 高橋忠男, 他：Radioisotopes.1970；19(8)：353-358
3) 松田一郎, 他：薬理と治療.1997；25(2)：585-598
4) 田中吉治, 他：診断と新薬.2012；49(7)：949-954
5) Brusilow S. W., et al.：Lancet.1979；I-1：124-127
6) Donn, S. M.：Amino Acids - Chemistry, Biology and Medicine ed. by Lubec, G. and Rosenthal, G. A., ESCOM.1990；1104-1107
7) Brusilow S. W.：J. Clin. Invest, 1984；74：2144-2148
8) 社内資料：尿素サイクル酵素異常症治療薬ARG-Uの薬理学的研究－*in vitro*におけるアルギニンの肝尿素サイクル酵素活性に及ぼす効果－(1999年9月22日承認、申請資料概要 ホ.1.(2)1))
9) Kawamoto, S., et al.：Biochem. J., 1985；232：329-334

24. 文献請求先及び問い合わせ先

EAファーマ株式会社
くすり相談室
〒104-0042　東京都中央区入船二丁目1番1号
0120-917-719

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エイワイファーマ株式会社
東京都中央区日本橋浜町二丁目31番1号

26.2 販売元

EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

2023年４月改訂（第１版）

貯　　法：室温保存
有効期間：３年

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	22100AMX00460
販売開始	1999年12月

尿素サイクル異常症薬
アルギニン製剤

アルギU®配合顆粒
ARGI-U® Combination Granules

D0150014

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 アルギナーゼ欠損症の患者［アルギニン血症を増悪させる。］

2.2 リジン尿性蛋白不耐症の患者で、アルギニンの吸収阻害の程度が大きい患者［本剤投与により下痢を起こすことがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	アルギU®配合顆粒
有効成分	本剤1.3g中 L-アルギニン塩酸塩 605mg、L-アルギニン 500mg（L-アルギニンとして計 1000mg）
添 加 剤	結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース

3.2 製剤の性状

剤形	色	特徴
顆粒	白	においはなく、わずかに特異な味がある

4. 効能又は効果

下記疾患における血中アンモニア濃度の上昇抑制

先天性尿素サイクル異常症［カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症（シトルリン血症）、アルギニノコハク酸分解酵素欠損症（アルギニノコハク酸尿症）］又はリジン尿性蛋白不耐症（ただし、アルギニンの吸収阻害が強い患者を除く）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、先天性尿素サイクル異常症（アルギナーゼ欠損症を除く）又はリジン尿性蛋白不耐症（ただし、アルギニンの吸収阻害が強い患者を除く）と診断された患者に投与すること。

5.2 本剤の適用患者の維持期（高アンモニア血症による非発作時）の基本は栄養治療であり、食事管理（低蛋白食）及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に本剤を投与する必要があるので、食事指導を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、１日量として、体重１kg当たり0.15～0.50g（L-アルギニンとして0.12～0.38g）を３～６回に分割し、経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

一般に少量より開始し、血中アンモニア濃度、自他覚症状等を参考に十分な効果が得られるまで漸増する。また、食事管理（低蛋白食）及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

風邪、過激な運動、食事及び便秘等により高アンモニア血症が悪化した場合は適宜増量する。また、急激に血中アンモニア濃度が上昇した場合にはアルギニン注射剤あるいは他の治療法を検討すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1～５％未満
消化器	嘔吐、下痢、悪心・嘔気
皮　膚	そう痒感
肝　臓	肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、AL-P上昇）
精神神経系	眠気

注）：発現頻度は、承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の結果を合わせて算出した。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

絶食したイヌにL-アルギニン塩酸塩とL-アルギニンの等モル混合末を0.959mmol/kg（アルギニンとして0.167g/kg）の用量で経口投与したとき、投与後15分からアルギニンの血漿中濃度の上昇が認められ、投与１時間後に最高血漿中濃度の42.2μmol/dL（投与前値の約3.8倍）に達した。その後、アルギニンの血漿中濃度は徐々に減少し、投与後６時間には20.5μmol/dL（投与前値の約1.8倍）に減少し、投与後24時間で投与前値に復した[1)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相一般臨床試験

先天性尿素サイクル異常症21例（カルバミルリン酸合成酵素欠損症２例、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症９例、シトルリン血症４例、アルギニノコハク酸尿症３例、リジン尿性蛋白不耐症３例）を対象とした一般臨床試験において、血中アンモニア濃度、血中アルギニン濃度及び自他覚症状等の経時的変化をみた有効率（「有効」以上）は76.2%（16/21）であった[2)]。安全性解析対象症例25例中、５例（20.0%）に副作用が認められ、その内訳は、AST、ALTの上昇及び嘔吐 各２件（8.0%）、悪心・嘔気、そう痒感及び眠気 各１件（4.0%）であった。

17.1.2 国内第Ⅱ相長期臨床試験

先天性尿素サイクル異常症７例（オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症３例、シトルリン血症１例、アルギニノコハク酸尿症２例、リジン尿性蛋白不耐症１例）を対象に最長430日間投与した長期臨床試験において、血中

アンモニア濃度、血中アルギニン濃度、尿中オロト酸量、臨床検査値及び自他覚症状より評価した有効率（「有効」以上）は100%（7/7）であった。また、本試験期間中、本剤に起因すると思われる副作用の発現はなかった。

17.2 製造販売後調査等

市販後に実施した使用成績調査において、血中アンモニア値のコントロールの程度が有効であった症例数は、評価症例数156例中127例（81.4%）、全般的コントロールの程度が有効であった症例数は、評価症例数156例中133例（85.3%）であった。

副作用（臨床検査値異常を含む）は安全性評価対象症例222例中、18例（8.1%）24件に認められ、主な副作用は、肝機能異常4件（1.8%）、下痢4件（1.8%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

尿素サイクルではオルニチン、シトルリン、アルギニノコハク酸、アルギニンの4種類のアミノ酸が酵素を利用し尿素サイクルを形成している。

アルギナーゼ欠損症を除く尿素サイクル異常症については、基質であるアルギニンを外部から補充することにより、残存酵素が活性化され、部分的に欠損している尿素サイクルが円滑に回転して、尿中排泄性の高い尿素、シトルリン、アルギニノコハク酸による窒素排泄が促進され、血中アンモニアが減少する[3~5]。

18.2 血中アンモニア濃度の上昇抑制

カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、シトルリン血症及びアルギニノコハク酸尿症の患者において蛋白制限治療とともにアルギニンを投与した結果、臨床症状の改善、血中アンモニア及びグルタミン濃度の低下、尿素生成量の増加並びに尿中オロト酸排泄量の減少などの生化学的指標の改善が認められている[3~5]。

18.3 アンモニア代謝促進

・ラット肝ホモジネートあるいは単離ミトコンドリアを用いた*in vitro*でのオルニチントランスカルバミラーゼ及びカルバミルリン酸合成酵素活性に対するアルギニン添加試験において、いずれの酵素活性も有意に上昇させることが認められた[6]。

・ラット及びマウスの肝ミトコンドリアを用いた*in vitro*試験で、アルギニンがN-アセチルグルタミン酸合成酵素活性を亢進することが認められた[7]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：L-アルギニン塩酸塩（L-Arginine Hydrochloride）

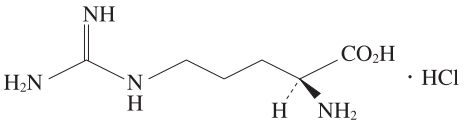
化　学　名：(2*S*)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid monohydrochloride

分　子　式：$C_6H_{14}N_4O_2$・HCl

分　子　量：210.66

性　　状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、わずかに特異な味がある。水又はギ酸に溶けやすく、エタノール（95）に極めて溶けにくい。

化学構造式：



一般的名称：L-アルギニン（L-Arginine）

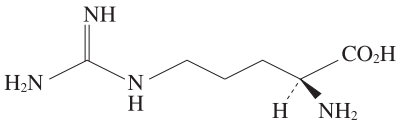
化　学　名：(2*S*)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid

分　子　式：$C_6H_{14}N_4O_2$

分　子　量：174.20

性　　状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがある。水又はギ酸に溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。吸湿性である。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

容器開封後は吸湿に注意して保管すること。

22. 包装

500g（ガラス瓶）

23. 主要文献

1）EAファーマ株式会社：社内資料（AUG-UGのビーグル犬における生体内動態）（1999年9月22日承認、申請資料概要 へ.1.(1)2)）

2）松田一郎　他：薬理と治療, 1997；25：585-598

3）Brusilow, S.W., et al.：Lancet, 1979； Ⅰ-1：124-127

4）Donn, S.M.：Amino Acids - Chemistry, Biology and Medicine ed. by Lubec, G. and Rosenthal, G.A., ESCOM, 1990；1104-1107

5）Brusilow, S.W.：J. Clin. Invest., 1984；74：2144-2148

6）EAファーマ株式会社：社内資料（尿素サイクル酵素異常症治療薬ARG-Uの薬理学的研究－*in vitro*におけるアルギニンの肝尿素サイクル酵素活性に及ぼす効果－）（1999年9月22日承認、申請資料概要 ホ.1.(2)1)）

7）Kawamoto, S., et al.：Biochem. J., 1985；232：329-334

24. 文献請求先及び問い合わせ先

EAファーマ株式会社

くすり相談室

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

0120-917-719

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

EAファーマ株式会社

東京都中央区入船二丁目1番1号

PI-ARUG-001

フェニル酪酸グリセロール
ラヴィクティ®内用液 1.1 g/mL

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

株式会社オーファンパシフィック

CONFIDENTIAL

目次

頁
1.8　添付文書（案）.....3
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠.....3
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠.....6
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....11
1.8.4　添付文書（案）.....16

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

【効能又は効果（案）】

尿素サイクル異常症

【効能又は効果（案）の設定根拠】

(1) 薬理学的分類

フェニル酪酸グリセロール（GPB）は、グリセロール骨格に 3 分子のフェニル酪酸（PBA）がエステル結合したトリグリセリドであり、その製剤は経口投与用の液剤である。PBA のプロドラッグであり、活性代謝物のフェニル酢酸（PAA）のプレプロドラッグである。

(2) 目標適応症及び臨床的／病態生理学的状態

本剤は、食事性タンパク質制限又はアミノ酸補充療法のみでは管理不能である、成人及び小児の尿素サイクル異常症（UCD）患者に対する長期管理を目的とした窒素結合剤としての使用を適応としている。

本剤は、欧州医薬品庁（EMA）及び米国食品医薬品局（FDA）から希少疾病用医薬品に指定されている。2013 年 2 月に FDA、2015 年 11 月に EMA からそれぞれ UCD 患者を適応として承認され、2016 年 3 月にはカナダで承認された。

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高アンモニア血症を来す一群の疾患であり、非常にまれで重篤な、生命を脅かす疾患である。酵素やトランスポーターの欠損又は重度の機能不全により、罹患患者の血液中や脳内に毒性レベルのアンモニアが蓄積する（Brusilow, 1996）。尿素サイクルに関わる酵素又はトランスポーターとして、カルバミルリン酸合成酵素 I（CPS-1）、オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）、アルギニノコハク酸合成酵素（ASS）、アルギニノコハク酸リアーゼ（ASL）、アルギナーゼ（ARG）、N-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）、オルニチン･シトルリンアンチポーター（ORNT-1）、アスパラギン酸・グルタミン酸キャリア（シトリン）があげられ、それぞれの欠損により、CPS-1 欠損症、OTC 欠損症、シトルリン血症 I 型（ASS 欠損症）、アルギニノコハク酸尿症（ASL 欠損症）、アルギニン血症（ARG 欠損症）、NAGS 欠損症、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、シトルリン血症 II 型（シトリン欠損症）を来たす。これら UCD の各病型は遺伝的に異なっているものの、UCD は重要な特徴を共有している。UCD に共通する最も重要な臨床症状は、高アンモニア血症に起因するものである。

UCD の高アンモニア血症は、異化の亢進となる感染、発熱、嘔吐、カロリー摂取不足，蛋白摂取不足，過剰な運動、タンパクの過剰摂取、薬物などの様々な要因が誘因となり悪化する。臨床症状は非特異的な神経学的異常であることが多く、嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、けいれん、意識障害、行動異常、発達障害などが見られる。UCD は、欠損酵素と臨床病型によって重症度と発症時期が様々であり、同じ遺伝子変異を持つ同胞であっても発症時期や重症度が異なることがある（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、以下、ガイドライン）。

臨床病型は、発症前型、新生児期発症型、遅発型の 3 つに分類される。発症前型は、家族解析

や新生児マススクリーニング等で発見された無症状例で、タンパク質負荷や感染、嘔吐下痢等の異化の亢進によって高アンモニア血症を発症する可能性がある。早期に発見され治療介入されれば、比較的安定に経過することも多い。新生児期発症型は、新生児期（通常生後数日）に頻回に起こる嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、けいれん、意識障害などで急性に発症し、高アンモニア血症発作を呈する。速やかにアンモニアを除去できなければ死に至る。いったん急性期を離脱した後も、異化亢進したときやタンパク質過剰摂取時に再発することがある。遅発型は、乳児期以降に神経症状が現れ、徐々に症状が進行する。感染や飢餓などを契機に高アンモニア血症と症状の悪化が見られることがあり、行動異常、嘔吐、発達障害、けいれんなどの症状を呈する（日本先天代謝異常学会, 2019）。UCD の病型ごとの管理は一般的に類似しており、食事中のタンパク質摂取の制限、フェニル酪酸ナトリウム（NaPBA）などの窒素除去剤による過剰なアンモニアの除去及び特定の尿素サイクル中間体の補充により、アンモニアの産生を減少させることである。

本邦で UCD の効能又は効果を有している薬剤は、NaPBA（販売名：ブフェニール®）及びアルギニン製剤（販売名：アルギ U®）である。アルギニン製剤は、尿素サイクルの基質であるアルギニンを補充する治療法である。一方、NaPBA は、尿素サイクルを経由せずに代替経路によって余剰窒素を排泄し血中のアンモニアを除去する。本邦では、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の評価に基づき、厚生労働省からの要請により開発され、2012 年に錠剤（500 mg 錠）と顆粒剤（94%顆粒）が承認された。ガイドラインで UCD の治療薬の一つとして推奨されている。なお、上記の薬剤のほか、適応は有していないものの、UCD の治療薬として安息香酸ナトリウムやシトルリンが同ガイドラインで推奨されている。

本邦における UCD の発症頻度は、CPS-1 欠損症は 80 万人に 1 人、OTC 欠損症は 8 万人に 1 人、ASS 欠損症は 53 万人に 1 人、ASL 欠損症は 80 万人に 1 人、ARG 欠損症は 220 万人に 1 人との報告がある（Nagata, 1991）。また、2000 年から 2018 年に診断又は治療された UCD 患者を対象とした国内全国調査では、229 例の UCD 患者のうち CPS-1 欠損症が 33 人、OTC 欠損症が 126 人、ASS 欠損症が 48 人、ASL 欠損症が 14 人、ARG 欠損症が 8 人であった（Kido, 2021）。米国（US）及び欧州連合（EU）での発症頻度は 35000 人から 63000 人に 1 人と報告されており（Summar, 2013）（Nettesheim, 2017）（Wilcken, 2004）、UCD の全体的な有病率と病型の分布は、日本、北米、及び欧州で類似していることが示唆されている（Summar, 2013）（Auray-Blais, 2007）（Applegarth, 2000）。

(3) 開発の科学的背景

血中アンモニア濃度が上昇する高アンモニア血症は、尿素生成障害を有する患者の主要な問題である。尿素をまったく生成できない場合は、劇的な高アンモニア血症を引き起こし、生後まもなく昏睡や死亡に至る可能性があるが、尿素の生成不全がそれほど重度でない場合は、一般的に高アンモニア血症の程度はそれほど重くなく、生後やや遅れて発症することが多い。UCD の管理は、迅速な診断及び食事性タンパク質の制限によってアンモニアの産生を減少させること、また、食事による対策が不十分な患者に対しては、NaPBA などの余剰窒素を除去する薬剤の使用によって血中アンモニア濃度をコントロールすることを目的としている。

GPB は PBA のプロドラッグで、NaPBA と同じ作用メカニズム及び代謝経路を有しており、経口投与後、消化管内で膵リパーゼにより加水分解されてグリセロールと PBA が生成される。

PBA は β 酸化により活性代謝物の PAA に変換され（Kormanik, 2012）、グルタミンと抱合してフェニルアセチルグルタミン（PAGN）が生成され、尿中排泄されることで余剰窒素が除去され

る。グルタミンは 2 個の窒素原子を含んでいるため、尿素が尿中に排泄される場合と同様に、1 モルの PAGN の排泄により 2 モルの窒素が排泄される。

本剤の開発の目的は、NaPBA の代替となり、良好な余剰窒素の除去と血中アンモニア濃度のコントロールを可能とする徐放性の治療薬を UCD 患者に提供することであった。また、NaPBA 治療において、服薬量の多さ、独特の臭いと苦味による患者の服薬アドヒアランス不良の要因となる製剤上の課題を解決することに加え、ナトリウム非含有であることからうっ血性心不全、腎不全、浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる UCD 患者の治療に対するナトリウム過負荷への懸念を解消できる可能性が期待できたことであった。

本剤は NaPBA による治療の課題を解消し、UCD 患者の服薬アドヒアランスの向上により長期にわたる良好なアンモニアコントロールに寄与し、UCD 治療における患者やその家族の負担をより軽減することが可能な治療薬となることが期待される。

以上より、本剤の効能又は効果は、本邦で UCD の効能又は効果を有している NaPBA（販売名：ブフェニール®）と同じとした。

【効能又は効果に関連する注意（案）】

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。

【効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠】

本剤が適正な患者に使用される必要があることから設定した。

また、UCD に共通する最も重要な臨床症状が高アンモニア血症に起因するものであることから、成長と発達の促進に必要な1日あたりの食事によるタンパク質摂取量に応じて、食事によるタンパク質摂取の制限、場合によっては栄養補助食品（必須アミノ酸、アルギニン、シトルリン、タンパク質を含まないカロリー補助食品等）と併用し、アンモニアの産生を減少させる必要があることから設定した。

1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

【用法及び用量（案)】

通常、フェニル酪酸グリセロールとして 1 日 4.5 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 mL/m^2（体表面積）を超えないこと。

【用法及び用量（案）の設定根拠】

(1) 臨床開発計画

日本人の UCD 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価する目的で実施した HPN-100-J001 試験を評価資料とした。また、US 及び EU での承認申請時に提出された臨床試験（13 試験）を臨床データパッケージに含め、HPN-100-011 試験以外の 12 試験を評価資料とした。

HPN-100-J001 試験は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施された独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言［医薬品[redacted]相談（オーファン以外)］に基づき計画され、小児（0～18 歳未満）及び成人（18 歳以上）の UCD 患者を対象に実施された。本試験は、本剤の有効性及び安全性を既承認の NaPBA と比較する切替え期間及び本剤の長期投与時の安全性を評価する継続投与期間から構成された。また、切替え期間では、本剤投与後の薬物動態（血漿中 PAA、PBA 及び PAGN 濃度、並びに尿中 PAGN 排泄量）も評価した。

海外では、UCD 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を NaPBA と比較する短期投与試験として、無作為化、二重盲検、実薬対照クロスオーバー試験の HPN-100-006 試験、並びに非盲検、一方向切替え試験の UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）及び HPN-100-012 試験（切替え期間）を実施した。また、本剤の長期投与時の安全性を評価する長期投与試験として、HPN-100-005 試験（継続投与期間)、HPN-100-007 試験及び HPN-100-012 試験（継続投与期間）を実施した。さらに、HPN-100-005 試験、HPN-100-007 試験及び HPN-100-012 試験に参加した UCD 患者に本剤を継続投与し、長期使用時の安全性を評価する HPN-100-011 試験、並びに 2 歳未満の UCD 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する HPN-100-009 試験を実施した。

さらに海外では、健康被験者を対象とする試験として、UP 1204-001 試験（第 I 相単回投与）及び HPN-100-010 試験［thorough QTc（TQT）試験］、肝機能障害患者を対象とする試験として、UP 1204-002 試験及び HPN-100-008 試験、薬物相互作用試験として、健康被験者を対象に HPN-100-019 試験及び HPN-100-027 試験を実施した。

海外の臨床試験を本承認申請の臨床データパッケージに含めることは、上記の PMDA との対面助言にて、[redacted] で、[redacted]及び[redacted]との助言を踏まえ、HPN-100-J001 試験における日本人被験者の PBA 等の曝露量は外国人被験者と臨床的に意味のある差はなく、尿中 PAGN の排泄量は外国人被験者と同程度であったこと、並びに HPN-100-J001 試験で認められた血中アンモニア濃度の良好なコントロール（短期及び長期）及び安全性プロファイルは海外臨床試験の成績と同様であったことから、海外臨床試験を臨床データパッケージに含めることが可能と判断した。また、前述したとおり、UCD の全体的な有病率と病型の分布は、日本、北米及び欧州で類似していることが示唆されていることからも、海外の臨床試験データは、日本の UCD 患者にも適用可能と考えた。

(2) 海外での用法・用量の検討

本剤の 1 日当たりの用量範囲は、臨床試験で実際に用いた NaPBA 投与量に相当する PBA の 1 日モル当量に基づき設定した。用量範囲の上限は現行の NaPBA summary of product characteristics（SmPC）と同じ（NaPBA 13 g/m^2 に相当する PBA モル当量）であるが、用量範囲の下限並びに小児及び成人患者に対する開始用量を新たに設定した。

1) 臨床試験で使用された用法・用量

臨床開発での本剤の検討用量は、承認されている NaPBA の用量範囲に相当する PBA モル当量に設定した。海外臨床試験で、本剤の用量を以下のとおり決定した。

- NaPBA を服用している患者では、以下の変換式に従って本剤の PBA モル当量を計算した。
  NaPBA 錠剤の投与量（g）× 0.864 = 本剤の 1 日投与量（mL）
  NaPBA 顆粒剤の投与量（g）× 0.81 = 本剤の 1 日投与量（mL）
  注：NaPBA から本剤の投与量の変換式には、化学的形態が異なることに対する補正［本剤はグリセロール骨格にエステル結合した 3 分子の PBA を含み、ナトリウムを含まないことから、NaPBA（g）× 0.95 = 本剤（g）とした］及び本剤の比重（1.1 g/mL）に対する補正（0.95/1.1 = 0.864）を含めた。
- HPN-100-006 試験に参加せず直接 HPN-100-007 試験に組み入れられ、NaPBA を投与されていなかった被験者は、推奨される NaPBA の用量範囲の下限（9.9 g/m^2/日）に相当する PBA モル当量の本剤（8.6 mL/m^2/日）で投与を開始した。投与量は、タンパク質摂取量や PAGN の 24 時間尿中累積排泄量に基づき変更することが可能であった。尿素合成能がなく、本剤の約 60%が PAGN に変換されると仮定すると、8.6 mL/m^2/日の本剤によって約 12 g の食事性タンパク質から生じる余剰窒素を除去できると推定された。
- 1 日当たりの用量範囲の上限は、NaPBA の用量範囲の上限 13 g/m^2/日に相当する PBA モル当量である 11.2 mL/m^2/日とした。

HPN-100-012 試験（29 日齢～6 歳未満の被験者を対象とした試験）を除き、被験者は NaPBA を試験組入れ前に確立されていた用法・用量（1 日 3 回から 5 回）に従い投与され、本剤を 1 日 3 回食事とともに経口投与された。海外の短期投与試験で本剤を投与されていた成人 UCD 患者 54 例で、1 日の平均投与量は 13.46 g/日、小児 UCD 患者 26 例（29 日齢～17 歳）で、1 日の平均投与量は 8.04 g/日であった。

2) 体表面積に基づく用量の設定根拠

現行の NaPBA の SmPC では、体重 20 kg（約 6 歳に相当）未満の UCD 患者には体重に基づき、体重 20 kg 以上の UCD 患者には体表面積（Body Surface Area、BSA）に基づき投与することが推奨されている。標準体重及び身長の成長曲線（http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm）に基づき、Mosteller 式を用いて算出した BSA の小児の成長に伴う増加の程度は、体重の増加よりも小さい。BSA に基づく投与量は体重に基づく投与量に対して、2 ヵ月齢で約 20%大きく、1 歳でほぼ同程度、6 歳で約 17%小さい。なお、6 歳の標準体重（50 パーセンタイル値）は約 20 kg である。

本剤では 20 kg 未満の患者に対しても 20 kg 以上と同様に BSA に基づき投与する。全ての年

齢で BSA に基づく用量を設定することは、以下によって裏付けられる。

- 母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションで、本剤及び NaPBA を 6 歳未満の小児被験者に 600 mg/kg/日（体重 20 kg 未満の小児に対する最高用量）及び 225 mg/kg/日（体重 20 kg 未満の小児に対する用量範囲の下限の半分に相当）、小児及び成人被験者に 13 g/m^2/日（体重 20 kg 以上の小児及び成人に対する最高用量）及び 4.98 g/m^2/日（体重 20 kg 以上の小児及び成人に対する用量範囲の下限の半分に相当）を投与したときの血漿中 PAA 濃度を予測した。小児に用量範囲の下限の半分の用量を BSA 換算の用量で投与した場合の C_{max} は成人と同様であったが、体重換算の場合は成人よりも高かった。一方、最高用量を小児に投与した場合は BSA 換算及び体重換算のいずれも成人より C_{max} が高かったが、BSA 換算の方が成人の値に近かった。
- 患者の体重が 20 kg に達して、体重に基づく投与から BSA に基づく投与へと移行する場合、急激に投与量が 15%～20%減少するが、全ての体重範囲で BSA に基づく投与を設定することでこれを回避できる。

3)　開始用量の設定根拠

可能な限り速やかに血中アンモニア濃度の十分なコントロールを達成するため、海外の用法・用量には用量範囲に加えて、その範囲内での開始用量も示している。本剤の開始用量は、12～17 歳の青年と 11 歳以下の小児の境界となる BSA が 1.3 m^2 であることを踏まえ、安全性併合解析の対象とした UCD 患者 100 例での投与量の中央値を四捨五入した値に基づき、成人患者で 7.8 g/m^2、BSA が 1.3 m^2 以上の小児患者で 7.9 g/m^2、BSA が 1.3 m^2 未満の小児患者で 9.6 g/m^2 とした。これはあくまで指針であり、患者ごとに考慮が必要である。例えば、NaPBA から本剤に切り替える場合、通常、臨床試験と同様に NaPBA 投与量に相当する PBA モル当量で本剤を投与する。新たに治療を開始する場合、尿素合成能がかなり残存していると予想されるヘテロ接合型の成人女性患者では本剤を若干低用量とし、新生児期に発症して尿素合成能がほとんどない又は全くない患者では本剤を高用量とする必要がある。

4)　用量範囲の上限の設定根拠

本剤の用量範囲の上限は 12.4 g/m^2 である。これは現在承認されている NaPBA の用量範囲の上限に相当する PBA モル当量である。

用量範囲の上限（12.4 g/m^2/日）で本剤を投与したときに予測される PAA 曝露量（C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}24}$）は、本剤の臨床試験の小児及び成人被験者で認められた最大値とおおむね同程度であり、本剤と NaPBA との間でも同程度であった。また、PAA の C_{max} が 500 μg/mL を超えると理論的には可逆的な神経学的有害事象が発現する可能性があるものの、この C_{max} に達する患者は 5%未満であると予測された。

5)　用量範囲の下限の設定根拠

本剤の用量範囲の下限は 4.5 mL/m^2 である。用量範囲の下限は、現在推奨されている NaPBA の用量範囲の下限よりも低い。これは両薬剤間の挙動の差異によるものではない。NaPBA が米国で承認された 1996 年以降に UCD の臨床スペクトルに対する理解が深まったことと、尿素合成能が残存し、治療のベネフィットを受ける可能性のある UCD 患者は、尿素合成能が残存していない患者よりも必要な薬剤投与量が少ないと認識されたことによるものである。また、

用量範囲は、臨床現場で実際に投与されたNaPBAの用量範囲に基づいており、臨床試験でUCD患者に実際に投与された本剤の用量範囲を反映している。本剤の用量範囲の下限は、臨床試験で成人 UCD 患者に使用した投与量の 25 パーセンタイル値（5.31 g/m^2）に相当し、小児を含む全ての被験者での 25 パーセンタイル値（5.48 g/m^2）と同程度であった。

(3) 日本人患者に対する用法・用量の設定根拠

HPN-100-J001 試験で設定した本剤の用法・用量は、海外臨床試験と同様であった。本剤の投与量は、NaPBA と同量の PBA が投与されるように、下記の換算式に従って決定した。

NaPBA 錠剤の投与量（g） × 0.86 = 本剤の 1 日投与量（mL）

NaPBA 顆粒剤の投与量（g） × 0.81 = 本剤の 1 日投与量（mL）

被験者には最初の 7 日間に NaPBA を 1 日 3 回（被験者に応じて最大 6 回）、食事とともに又は食直後に投与し、次の 7 日間は NaPBA と同じ PBA モル当量になる用量で本剤を投与した。

HPN-100-J001 試験で、主要評価項目である $AUC_{NH3,0\text{-}24}$ の本剤の NaPBA に対する幾何平均値の比（95% CI）は 0.849（0.723～0.997）であった。海外臨床試験で得られた $AUC_{NH3,0\text{-}24}$ の本剤の NaPBA に対する幾何平均値の比（95% CI）は、HPN-100-006 試験で 0.91（0.799～1.034）、HPN-100-005 試験で 0.781（0.575～1.061）、HPN-100-012 試験で 0.79（0.593～1.055）、併合解析で 0.84（0.740～0.949）であった。$AUC_{NH3,0\text{-}24}$ の結果について、HPN-100-J001 試験と海外試験との間に重なりが見られ、日本人患者における有効性が示された。その他の有効性の結果も、HPN-100-J001 試験と海外試験で同様であった。

HPN-100-J001 試験の年齢群別の結果は、被験者数が少なく評価は限定的であるものの、2～6 歳未満、6～18 歳未満及び 18 歳以上の被験者の結果は、29 日齢～6 歳未満の小児患者を対象とした HPN-100-012 試験、6～17 歳の小児患者を対象とした HPN-100-005 試験及び 18 歳以上の成人患者を対象とした HPN-100-006 試験の結果とそれぞれ同様であった。なお、年齢別の本剤の曝露量は、18 歳以上の被験者では HPN-100-006 試験と比較してやや低かったが、2～6 歳未満及び 6～18 歳未満の被験者ではそれぞれ HPN-100-012 試験及び HPN-100-005 試験とおおむね同程度であった。

以上より、日本人患者に対する用法・用量は、海外の用法・用量と同様に、4.5 mL/m^2 から投与を開始し、患者の状態に応じて適宜増減するが、上限は 11.2 mL/m^2 とすることが適切と考えた。

【用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠】

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 定期的に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。
7.2 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）
7.3 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に、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。
7.4 本剤の 1 回あたりの投与量が 2 mL 未満の場合は 0.1 mL 単位で切り上げ、2 mL 以上の場合は 0.5 mL 単位で切り上げること。

【7.1項の設定根拠】

UCD の治療において、食事療法は薬物療法と並び重要であり、長期的な代謝管理と患者の成長発達を支えるうえで不可欠である。国内の治療ガイドライン（日本先天代謝異常学会, 2019）では、UCD の食事療法として FAO・WHO/UNU の推奨している年齢に応じた必要タンパク摂取量を目標にしながら適切なタンパク制限が重要であることが示されており、血中アンモニア値やグルタミン値を参考にしながら 1 日のタンパク摂取量を決めるとされている。また、総タンパク質の摂取量の目標は患者の残存酵素活性によって症例ごとに異なるとされている。UCD の治療では、タンパク質摂取量の調整は最も基本的かつ重要な側面であり、必要なタンパク質摂取により窒素バランスを維持しつつ、過剰なアンモニア産生を抑制することが治療の目標となることから設定した。

【7.2 項の設定根拠】

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 $AUC_{0\text{-}48\,h}$）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。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した。

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。

【7.3 項の設定根拠】

高アンモニア血症の急性期治療から本剤への切替えは慎重に行う必要があるため、設定した。

【7.4項の設定根拠】

本剤の 1 回投与量を経口用のシリンジで正確に量り取ることは困難である。このため海外で実施された臨床試験及び企業中核データシート（CCDS）では、HPN-100-J001 試験における本剤の 1 回投与量は、2 歳未満の被験者では 0.1 mL 単位に切り上げ 2 歳以上の被験者では 0.5 mL 単位に切り上げて投与する計画として実施し、本剤の有効性及び安全性が確認されている。一方で本邦においては切り上げの境界を年齢区分ではなく、1 回あたりの投与量を 2 mL 未満と 2 mL 以上で分け、それぞれを 0.1mL 単位と 0.5mL 単位で切り上げて投与することとした。

1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分又はフェニル酪酸ナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分であるフェニル酪酸グリセロールは小腸内でフェニル酪酸に、フェニル酪酸ナトリウムは胃内でフェニル酪酸となる。本剤あるいはフェニル酪酸ナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与によって重篤な過敏症状が発現する可能性があるため設定した。
8. 重要な基本的注意 本剤の活性代謝物であるフェニル酢酸の血中濃度の上昇により、神経学的事象（嘔吐、悪心、頭痛、傾眠、錯乱等）が生じるおそれがある。血中アンモニア濃度の高値を伴わずに神経学的事象を認めた場合には、血中フェニル酢酸濃度の高値を疑い、本剤を減量する等、適切な処置を行うこと。特に乳幼児や小児では血中フェニル酢酸濃度が上昇するおそれがあるため、注意すること。［9.3、16.6.2 参照］。	本剤の活性代謝物の血中濃度上昇に起因する神経学的な事象は高アンモニア血症に伴う神経学的な事象と類似していることから血中アンモニア濃度の高値を伴わない神経学的な事象を認めた場合には本剤の投与量が適切であるかを確認する必要があることから設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.1 膵外分泌機能不全又は腸管吸収不良のある患者 血中アンモニア濃度等、患者の状態を慎重に観察し、本剤の投与量を調節すること。消化管における本剤からフェニル酪酸への代謝能が低下し、適切な血中アンモニア濃度のコントロールが得られなくなるおそれがある。	膵酵素が減少又は消失している患者、脂肪吸収不良を引き起こす腸疾患を有する患者では、フェニル酪酸グリセロールの消化やフェニル酪酸の吸収が低下し、血中アンモニアのコ　トロール低下をもたらす可能性があることから設定した。
9.1.2 先天性のβ酸化異常を有する患者 血中アンモニア濃度等、患者の状態を慎重に観察し、本剤の投与量を調節すること。フェニル酪酸からフェニル酢酸への代謝能の低下により、血中フェニル酢酸濃度が低下し、適切な血中アンモニア濃度のコントロールが得られなくなるおそれがある。	本剤は、経口投与後に消化管で　パーゼによりグリセリンとフェニル酪酸に分解・吸収され、その後、肝臓等の臓器でβ酸化によりフェニル酢酸に変換されて機能を発揮することから、β酸化異常を有する患者には注意喚起が必要であるため設定した。
9.2 腎機能障害患者 本剤の代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの血中濃度が上昇するおそれがある。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。 **9.3 肝機能障害患者** 神経学的事象の発現の有無や血中アンモニア濃度等、患者の状態を慎重に観察し、本剤の投与量を調節すること。肝臓におけるフェニル酢酸からフェニルアセチルグルタミンへの代謝能の低下により、血中フェニル	腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していないこと、腎機能低下時にフェニルアセチルグルタミンが上昇することから設定した。 肝機能障害を有する患者では、血漿中のフェニル酢酸濃度が上昇する可能性があるため設定した。

酢酸濃度が上昇する おそれがある。［8、16.6.1 参照］。 **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラットに本剤を投与したとき、胎児に尾の異常が認められた。［15.2.2 参照］。 **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 **9.8 高齢者** 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。	臨床試験において妊婦への使用経験がなく、生殖発生毒性試験で高用量ではあるものの母動物毒性と胎児への影響が認められたことから設定した。 乳汁移行へのデータは得られておらず、授乳による影響が不明であることから設定した。 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、合併症に伴う薬物療法を受ける頻度が高いことから、高齢者へ投与する場合の一般的な注意事項として設定した。
10. 相互作用 本剤はリパーゼの基質である。また、本剤は CYP3A に対する誘導作用を有する。 **10.2 併用注意（併用に注意すること）**	本剤はリパーゼの基質であり、CYP3A4 に対する誘導作用を有することから設定した。 CYP3A 基質：本剤は CYP3A 誘導作用を有することから設定した。 プロベネシド：余剰窒素の除去に働く本剤の代謝物（フェニルアセチルグルタミン）の尿中排泄を阻害し、血中アンモニア濃度が上昇するおそれがあることから設定した。 オルリスタット：リパーゼ阻害作用により本剤の作用が減弱するおそれがあることから設定した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A の基質となる薬剤 シクロスポリン キニジン ミダゾラム 等 ［16.7.1 参照］	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。
プロベネシド	本剤の代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの血中濃度が上昇するおそれがある。	フェニルアセチルグルタミンの尿中排泄を阻害する可能性がある。
オルリスタット	本剤の作用が減弱するおそれがある。	リパーゼ阻害作用により、本剤からのフェニル酪酸の遊離が低下する可能性がある。

使用上の注意（案）	設定根拠
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	

11.2 その他の副作用

	1%以上 10%未満	0.1%以上 1%未満	頻度不明
血液		貧血、好中球減少症、血小板増加症	
代謝及び栄養障害	食欲減退、食欲亢進、食物嫌悪	高アンモニア血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、過小食	
精神神経系	嗜眠、振戦、頭痛、浮動性めまい	錯乱状態、精神運動亢進、抑うつ気分、傾眠、錯感覚、会話障害、味覚不全	
呼吸器系		発声障害、咽喉刺激感、鼻出血、鼻閉	口腔咽頭痛
消化器系	消化不良、腹痛、上腹部痛、腹部膨満、鼓腸、便秘、下痢、嘔吐、レッチング、悪心、口腔内不快感	消化器痛、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、便意切迫、排便困難、脂肪便、軟便、口内炎	異常便、口内乾燥、おくび
皮膚	発疹、ざ瘡、皮膚臭異常	脱毛症、多汗症、そう痒性皮疹、湿疹、爪線状隆起	
筋骨格系		筋痙縮、背部痛、四肢痛、足底筋膜炎、関節腫脹	
泌尿・生殖器	月経中間期出血	腎結石症、膀胱痛、無月経、不規則月経	
一般・全身障害	疲労	発熱、末梢性浮腫、末梢腫脹	空腹
臨床検査	AST 増加、ALT 増加、アニオンギャップ増加、ビタミン D 減少、リンパ球数減少、体重減少	アンモニア増加、心電図異常、心電図 QT 延長、血中カリウム増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加、アミノ酸濃度減少、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇、γ－GTP 増加、プロトロンビン時間延長、二酸化炭素減少、血中重炭酸塩減少、白血球数増加	体重増加
その他		ウイルス性消化管感染、甲状腺機能低下症、心室性不整脈、ほてり、肝石灰化、胆道仙痛	

17.1 項に記載された 5 つの臨床試験成績（HPN-100-J001 試験、HPN-100-006 試験、HPN-100-007 試験、HPN-100-005 試験及び HPN-100-009 試験）の併合解析結果及び CCDS の記載を基に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤交付時の注意** 14.1.1 本剤は瓶のまま交付すること。 14.1.2 本剤は水により分解するため、湿気等により混濁するおそれがある。混濁した薬剤は廃棄すること。 14.1.3 患者又はその家族に対し、以下の点に注意するよう指導すること。 ・本剤の 1 回あたりの投与量に応じた経口投与用シリンジを用いて、処方された容量を量り取ること。 ・経口投与用シリンジから口腔内に直接投与、又は経口投与用シリンジからスプーン等に移して投与すること。 ・経口投与用シリンジから口腔内に直接投与する場合は、その都度シリンジを廃棄すること。経口投与用シリンジからスプーン等に移して投与する場合は、1 日の最後の投与後にシリンジを廃棄すること。 ・本剤は水により分解されることから、経口投与用シリンジを水で洗浄しないこと。水分が付着した場合は、十分に乾燥させるか、別の経口投与用シリンジに交換すること。 ・本剤開封後は 14 日以内に使用すること。 **14.2 薬剤投与時の注意** 14.2.1 経口投与が困難な場合は経鼻又は胃瘻チューブを介して投与できる。	臨床試験と同様の投与方法となるよう本剤交付時に指導すべき事項として設定した。 また、本剤は水の存在により分解されることから指導すべき事項として設定した。

15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、本剤を雄に 0.65 g/kg 又は雌に 0.9 g/kg（ヒトに本剤の臨床用量を投与したとき、フェニル酪酸の曝露量の約 0.3 倍（雄）及び約 0.7 倍（雌）、並びにフェニル酢酸の曝露量の約 8.9 倍（雄）及び約 15.9 倍（雌）に相当する用量）を経口投与したとき、副腎皮質、膵臓、甲状腺及び子宮における腫瘍発生率の上昇が認められた[1)]。 15.2.2 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、生後 2 日から妊娠 20 日目まで本剤 1.2 g/kg（ヒトに本剤の臨床用量を投与したときのフェニル酪酸及びフェニル酢酸の曝露量の、それぞれ約 0.8 倍及び約 19.0 倍に相当する用量）を経口投与したとき、胎児に尾の異常が認められた[2)]。また、ラットを用いた胚・胎児発生試験において、本剤 0.65 g/kg（ヒトに本剤の臨床用量を投与したときのフェニル酪酸及びフェニル酢酸の曝露量の、それぞれ約 1.0 倍及び約 10.4 倍に相当する用量）を妊娠 7～17 日目に経口投与したときにも、胎児に尾の異常が認められた[3)]。［9.5 参照］。 15.2.3 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において、本剤 1.2 g/kg（ヒトに本剤の臨床用量を投与したときのフェニル酪酸及びフェニル酢酸の曝露量の、それぞれ約 0.4 倍及び約 6.0 倍に相当する用量）を経口投与した雄ラットと交配した、無処置の雌ラット及び本剤 1.2 g/kg を交配 15 日前から妊娠 7 日目まで経口投与した雌ラット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[4)]。 15.2.4 妊娠ラットにフェニル酢酸を妊娠 9～20 日間持続皮下投与し、血中フェニル酢酸非抱合体の濃度が 0.5 μmol/mL を上回った群（ヒトに本剤の臨床用量を投与したとき、フェニル酢酸の曝露量の約 3.7 倍に相当する用量）では、自然流産及び新生児の早期死亡が認められた。また、血中フェニル酢酸非抱合体濃度が 0.25～0.45 μmol/mL の群（ヒトに本剤の臨床用量を投与したとき、フェニル酢酸の曝露量の約 1.8～3.3 倍に相当する用量）では、新生児の体重低値及び大脳半球重量の低値が認められ、生後 17～25 日に学習障害が認められた[5)]。 15.2.5 2 日齢のラットにフェニル酢酸 0.75～1.25 μmol/g を皮下投与したとき、体重減少及び成長遅延が認められた[6)]。	ラットを用いたがん原性試験において長期間の高用量の投与により腫瘍発生率の増加が認められたこと、ラットを用いた生殖発生毒性試験において高用量の本剤の投与により母動物毒性と胎児への影響が認められ、ヒトへの外挿性は乏しいと判断されるものの、重要な情報であると考え、設定した。 なお、ブフェニール（フェニル酪酸ナトリウム）の添付文書に記載されている、フェニル酢酸の生殖発生毒性に関する基礎的な実験の情報についても提供する必要があると判断し、設定した。

1.8.4 添付文書（案）

添付文書（案）を次ページ以降に示した。

2025 年○月作成（第 1 版）

貯　　法：室温保存
有効期間：2 年

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	XXXXXAMI000001000
販売開始	

尿素サイクル異常症用薬
フェニル酪酸グリセロール製剤
処方箋医薬品[注)]

ラヴィクティ®内用液 1.1 g/mL

RAVICTI® Oral Liquid 1.1 g/mL

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分又はフェニル酪酸ナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1 mL 中 フェニル酪酸グリセロール　1.1 g
添加剤	なし

3.2 製剤の性状

色・剤形	無色～微黄色の澄明な液剤

4. 効能又は効果

尿素サイクル異常症

5. 効能又は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。

6. 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 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 mL/m^2（体表面積）を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 定期的に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。

7.2 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）

7.3 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に、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。

7.4 本剤の 1 回あたりの投与量が 2 mL 未満の場合は 0.1 mL 単位で切り上げ、2 mL 以上の場合は 0.5 mL 単位で切り上げること。

8. 重要な基本的注意

本剤の活性代謝物であるフェニル酢酸の血中濃度の上昇により、神経学的事象（嘔吐、悪心、頭痛、傾眠、錯乱等）が生じるおそれがある。血中アンモニア濃度の高値を伴わずに神経学的事象を認めた場合には、血中フェニル酢酸濃度の高値を疑い、本剤を減量する等、適切な処置を行うこと。特に乳幼児や小児では血中フェニル酢酸濃度が上昇するおそれがあるため、注意すること。[9.3、16.6.2 参照]。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵外分泌機能不全又は腸管吸収不良のある患者

血中アンモニア濃度等、患者の状態を慎重に観察し、本剤の投与量を調節すること。消化管における本剤からフェニル酪酸への代謝能が低下し、適切な血中アンモニア濃度のコントロールが得られなくなるおそれがある。

9.1.2 先天性のβ酸化異常を有する患者

血中アンモニア濃度等、患者の状態を慎重に観察し、本剤の投与量を調節すること。フェニル酪酸からフェニル酢酸への代謝能の低下により、血中フェニル酢酸濃度が低下し、適切な血中アンモニア濃度のコントロールが得られなくなるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

本剤の代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの血中濃度が上昇するおそれがある。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

神経学的事象の発現の有無や血中アンモニア濃度等、患

者の状態を慎重に観察し、本剤の投与量を調節すること。肝臓におけるフェニル酢酸からフェニルアセチルグルタミンへの代謝能の低下により、血中フェニル酢酸濃度が上昇するおそれがある。［8.、16.6.1 参照］。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラットに本剤を投与したとき、胎児に尾の異常が認められた。［15.2.2 参照］。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤はリパーゼの基質である。また、本剤は CYP3A に対する誘導作用を有する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A の基質となる薬剤 シクロスポリン キニジン ミダゾラム 等 ［16.7.1 参照］	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。
プロベネシド	本剤の代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの血中濃度が上昇するおそれがある。	フェニルアセチルグルタミンの尿中排泄を阻害する可能性がある。
オルリスタット	本剤の作用が減弱するおそれがある。	リパーゼ阻害作用により、本剤からのフェニル酪酸の遊離が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上10%未満	0.1%以上1%未満	頻度不明
血液		貧血、好中球減少症、血小板増加症	
代謝及び栄養障害	食欲減退、食欲亢進、食物嫌悪	低アルブミン血症、低カリウム血症、過小食	
精神神経系	嗜眠、振戦、頭痛、浮動性めまい	錯乱状態、精神運動亢進、抑うつ気分、傾眠、錯感覚、会話障害、味覚不全	
呼吸器系		発声障害、咽喉刺激感、鼻出血、鼻閉	口腔咽頭痛
消化器系	消化不良、腹痛、上腹部痛、腹部膨満、鼓腸、便秘、下痢、嘔吐、レッチング、悪心、口腔内不快感	消化器痛、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、便意切迫、排便困難、脂肪便、軟便、口内炎	異常便、口内乾燥、おくび
皮膚	発疹、ざ瘡、皮膚臭異常	脱毛症、多汗症、そう痒性皮疹、湿疹、爪線状隆起	
筋骨格系		筋痙縮、背部痛、四肢痛、足底筋膜炎、関節腫脹	
泌尿・生殖器	月経中間期出血	腎結石症、膀胱痛、無月経、不規則月経	
一般・全身障害	疲労	発熱、末梢性浮腫、末梢腫脹	空腹
臨床検査	AST 増加、ALT 増加、アニオンギャップ増加、ビタミン D 減少、リンパ球数減少、体重減少	アンモニア増加、心電図異常、心電図 QT 延長、血中カリウム増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加、アミノ酸濃度減少、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上	体重増加

		昇、γ－GTP 増加、プロトロンビン時間延長、二酸化炭素減少、血中重炭酸塩減少、白血球数増加	
その他		ウイルス性消化管感染、甲状腺機能低下症、心室性不整脈、ほてり、肝石灰化、胆道仙痛	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は瓶のまま交付すること。

14.1.2 本剤は水により分解するため、湿気等により混濁するおそれがある。混濁した薬剤は廃棄すること。

14.1.3 患者又はその保護者に対し、以下の点に注意するよう指導すること。

・本剤の 1 回あたりの投与量に応じた経口投与用シリンジを用いて、処方された容量を量り取ること。
・経口投与用シリンジから口腔内に直接投与、又は経口投与用シリンジからスプーン等に移して投与すること。
・経口投与用シリンジから口腔内に直接投与する場合は、その都度シリンジを廃棄すること。経口投与用シリンジからスプーン等に移して投与する場合は、1 日の最後の投与後にシリンジを廃棄すること。
・本剤は水により分解されることから、経口投与用シリンジを水で洗浄しないこと。水分が付着した場合は、十分に乾燥させるか、別の経口投与用シリンジに交換すること。
・本剤開封後は 14 日以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 経口投与が困難な場合は経鼻又は胃瘻チューブを介して投与できる。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、本剤を雄に 0.65 g/kg 又は雌に 0.9 g/kg（ヒトに本剤の臨床用量を投与したとき、フェニル酪酸の曝露量の約 0 3 倍（雄）及び約 0.7 倍（雌）、並びにフェニル酢酸の曝露量の約 8 9 倍（雄）及び約 15.9 倍（雌）に相当する用量）を経口投与したとき、副腎皮質、膵臓、甲状腺及び子宮における腫瘍発生率の上昇が認められた [1]。

15.2.2 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、生後 2 日から妊娠 20 日目まで本剤 1.2 g/kg（ヒトに本剤の臨床用量を投与したときのフェニル酪酸及びフェニル酢酸の曝露量の、それぞれ約 0.8 倍及び約 19.0 倍に相当する用量）を経口投与したとき、胎児に尾の異常が認められた [2]。また、ラットを用いた胚・胎児発生試験において、本剤 0.65 g/kg（ヒトに本剤の臨床用量を投与したときのフェニル酪酸及びフェニル酢酸の曝露量の、それぞれ約 1.0 倍及び約 10.4 倍に相当する用量）を妊娠 7～17 日目に経口投与したときにも、胎児に尾の異常が認められた [3]。［9.5 参照］。

15.2.3 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において、本剤 1 2 g/kg（ヒトに本剤の臨床用量を投与したときのフェニル酪酸及びフェニル酢酸の曝露量の、それぞれ約 0.4 倍及び約 6.0 倍に相当する用量）を経口投与した雄ラットと交配した、無処置の雌ラット及び本剤 1.2 g/kg を交配 15 日前から妊娠 7 日目まで経口投与した雌ラット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 [4]。

15.2.4 妊娠ラットにフェニル酢酸を妊娠 9～20 日間持続皮下投与し、血中フェニル酢酸非抱合体の濃度が 0.5 μmol/mL を上回った群（ヒトに本剤の臨床用量を投与したとき、フェニル酢酸の曝露量の約 3.7 倍に相当する用量）では、自然流産及び新生児の早期死亡が認められた。また、血中フェニル酢酸非抱合体濃度が 0.25～0.45 μmol/mL の群（ヒトに本剤の臨床用量を投与したとき、フェニル酢酸の曝露量の約 1.8～3.3 倍に相当する用量）では、新生児の体重低値及び大脳半球重量の低値が認められ、生後 17～25 日に学習障害が認められた [5]。

15.2.5 2 日齢のラットにフェニル酢酸 0.75～1.25 μmol/g を皮下投与したとき、体重減少及び成長遅延が認められた [6]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与 [7]

健康成人に、本剤をフェニル酪酸 3 g/m^2 に相当するモル当量で単回経口投与したときの本剤の主要な代謝物であるフェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった（外国人データ）。

測定対象	例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}48h}$ (μg･h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
フェニル酪酸	22	37 01 (58 7)	138 4 (59 0)	2 0 [1 0, 4 0]	1 9 (87 1) [a)]
フェニル酢酸	22	14 92 (46 0)	70 9 (50 8)	4 0 [3 0, 6 0]	—
フェニルアセチルグルタミン	22	30 18 (29 7)	301 6 (32 0)	4 0 [3 0, 6 0]	—

平均値（変動係数%）、t_{max}：中央値［範囲］、－：算出なし
a) 14 例

16.1.2 反復投与 [8]

健康成人に、本剤 100 mg/kg を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与したときの本剤の主要な代謝物であるフェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった（外国人データ）。

測定対象	評価時点	例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (μg･h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
フェニル酪酸	1 日目	8	21 26 (83 07)	84 24 (78 65)	3 0 [2 0, 4 0]	1 61 (25 14) a)
	15 日目	8	26 24 (47 50)	103 64 (42 09)	3 0 [2 0, 4 0]	2 11, 2 14
フェニル酢酸	1 日目	8	11 81 (68 72)	50 63 (79 59)	6 0 [4 0, 6 0]	—
	15 日目	8	21 92 (62 88)	99 16 (88 59)	4 0 [3 0, 4 0]	1 89 (19 20) b)
フェニルアセチルグルタミン	1 日目	8	34 00 (33 47)	233 85 (37 50)	6 0 [4 0, 6 0]	4 14, 4 40
	15 日目	8	44 33 (32 57)	332 60 (25 79)	4 0 [4 0, 6 0]	6 32 (64 33) c)

平均値（変動係数%）、t_{max}：中央値［範囲］、2 例の場合は個別値、－：算出なし
a) 5 例、b) 3 例、c) 4 例

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響 [8)]

健康成人 8 例に、本剤 100 mg/kg を食後及び空腹時に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与の本剤の主要な代謝物であるフェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ 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_{max} 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］、$AUC_{0\text{-}12h}$ 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（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

本剤の海外臨床試験成績より得られた尿素サイクル異常症患者 79 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤の主要な代謝物であるフェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニアルアセチルグルタミンの見かけの分布容積は、それぞれ 12.4 L、30.8 L 及び 23.4 L と推定された。

16.3.2 タンパク結合 [9)]

^{14}C 標識されたフェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン（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）のヒト血漿タンパク結合率はそれぞれ 80.6～98.0%、37.1～65.6%及び 7.3～12.0%であった（*in vitro*）。

16.4 代謝

フェニル酪酸グリセロールはリパーゼにより加水分解を受け、グリセロールとフェニル酪酸に代謝される（*in vitro*）。フェニル酪酸は β 酸化によりフェニル酢酸に代謝され、グルタミンと抱合されてフェニルアセチルグルタミンとなる [10)]。

16.5 排泄 [11)]

日本人成人尿素サイクル異常症患者 6 例に本剤を投与したとき、投与量の 74.2%がフェニルアセチルグルタミンとして尿中に排泄された。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害を有する患者 [8)]

肝機能障害の程度の異なる治験参加者（Child-Pugh scores に基づいて分類）に本剤 100 mg/kg を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与したときの、本剤の主要な代謝物であるフェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった（外国人データ）。［9.3 参照］

測定対象	肝機能	例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (μg･h/mL)
フェニル酪酸	正常	8	29 80 ± 14 15	113 12 ± 47 61
	軽度（Child-Pugh 分類 A）	8	42 81 ± 25 53	126 57 ± 68 64
	中等度(Child-Pugh 分類 B)	8	41 83 ± 26 22	175 65 ± 128 45
	重度（Child-Pugh 分類 C）	8	44 33 ± 21 50	192 08 ± 82 90
フェニル酢酸	正常	8	25 52 ± 16 05	127 29 ± 112 77
	軽度（Child-Pugh 分類 A）	8	33 15±14 66	154 39±118 60
	中等度(Child-Pugh 分類 B)	8	30 85±19 82	212 83±211 73
	重度（Child-Pugh 分類 C）	8	53 08±64 49	433 60±739 55
フェニルアセチルグルタミン	正常	8	46 27 ± 15 07	342 30 ± 88 27
	軽度（Child-Pugh 分類 A）	8	37 67 ± 9 33	255 61 ± 96 75
	中等度(Child-Pugh 分類 B)	8	38 10 ± 15 20	305 34 ± 185 22
	重度（Child-Pugh 分類 C）	8	43 09 ± 15 27	354 98 ± 180 48

平均値±標準偏差

16.6.2 小児 [12)]

本剤の海外臨床試験より得られた尿素サイクル異常症患者 79 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果、フェニル酢酸の見かけのクリアランスは 3 歳未満、3 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満で、それぞれ 7.1 L/h、10.9 L/h、16.4 L/h、24.4 L/h であり、本剤投与後の定常状態の血漿中フェニル酢酸濃度は、年齢が低いほど高値を示すことが予測された。

また、2 歳未満の小児尿素サイクル異常症患者に本剤を反復経口投与したときの本剤の 1 日投与量及び投与 1 日目の本剤の主要な代謝物であるフェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった（外国人データ）。［8.参照］

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
例数		10	6	10
1 日投与量（g/m^2/日）		9 20 [6 4, 12 0]	9 42 [4 4, 17 2]	9 87 [4 7, 12 8]
フェニル酪酸	C_{max} (μg/mL)	34 77 (121 5)	65 37 (91 0)	42 44 (86 5)
	AUC_{last} (μg･h/mL)	365 73 (124 4)	389 18 (74 5)	280 94 (104 5)
フェニル酢酸	C_{max} (μg/mL)	154 4 (71 9)	50 23 (59 0)	36 52 (87 0)
	AUC_{last} (μg･h/mL)	1830 40 (68 5)	472 48 (107 1)	246 13 (96 9)
フェニルアセチルグルタミン	C_{max} (μg/mL)	117 7 (44 9)	76 1 (36 4)	62 45 (43 7)
	AUC_{last} (μg･h/mL)	1688 5 (79 0)	876 74 (52 1)	583 84 (48 9)

1 日投与量は中央値［範囲］、薬物動態パラメータは平均値（変動係数%）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 臨床薬物相互作用試験

（1）ミダゾラム [13)]

健康成人 24 例に本剤 4.4 g を 1 日 3 回経口投与し、ミダゾラム（CYP3A 基質）3 mg を単回経口併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.74 及び 0.68 であった。［10.2 参照］

（2）セレコキシブ

健康成人 28 例に本剤 4.4 g を 1 日 3 回経口投与し、セレコキシブ（CYP2C9 基質）200 mg を単回経口併用投与したとき、セレコキシブ単独投与時に対する併用投与時のセレコキシブの C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.88 及び 0.92 であった。

16.7.2 その他 [14), 15)]

（1）CYP 阻害作用

フェニル酪酸は CYP2D6 に対して阻害作用を示した（K_i：240 μg/mL）（*in vitro*）。

(2) トランスポーター阻害作用

フェニル酢酸はOAT1に対して阻害作用を示した（IC_{50}：180 μg/mL）（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相試験（HPN-100-J001試験）[11)]

成人及び0歳以上の小児の尿素サイクル異常症患者16例（成人6例、小児10例）（OTC欠損症8例、ASS欠損症6例、ARG欠損症1例、ASL欠損症1例）を対象に、フェニル酪酸ナトリウムを7日間投与後、本剤を7日間投与する非盲検単群試験が実施された。本剤及びフェニル酪酸ナトリウムの用法は、食事とともに又は食直後に、成人では原則1日3回、小児では原則1日3～4回、経口投与とされた。フェニル酪酸ナトリウムの用量は試験開始前の用量と同量とされ、本剤の用量はフェニル酪酸ナトリウムの投与量とフェニル酪酸が同モル当量となる投与量とされた。なお、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。試験終了時の本剤の投与量の中央値［範囲］は7.12［3.9, 13.4］g/m^{2}であった。

主要評価項目である各薬剤の投与最終日の血中アンモニア濃度（$AUC_{0\text{-}24h}$）（最小二乗幾何平均値［95%信頼区間］）は、本剤投与時は599.78［488 97, 735.70］ μmol･h/L、フェニル酪酸ナトリウム投与時は706.59[578.01, 863.77］μmol･h/Lであった。

本剤投与時に副作用は認められなかった。また、7日間の本剤投与終了後にさらに最大12カ月間本剤を投与した継続投与期で認められた副作用の発現頻度は13.3%（2/15例）であり、認められた副作用は悪心、心電図QT延長（各1例）であった。

17.1.2 海外第III相試験（HPN-100-006試験）[16)]

成人の尿素サイクル異常症患者45例（OTC欠損症40例、ASS欠損症3例、CPS-1欠損症2例）を対象に、二重盲検2期クロスオーバー試験が実施された。治験参加者は本剤/プラセボ又はフェニル酪酸ナトリウム/プラセボに1:1の比で無作為に割り付けられ、いずれかの治験薬を2週間ずつ、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された。フェニル酪酸ナトリウムの用量は試験開始前の用量と同量とされ、本剤の用量はフェニル酪酸ナトリウムの投与量とフェニル酪酸が同モル当量となる投与量とされた。なお、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。試験終了時の本剤の投与量の中央値［範囲］は7.86［0.7, 15.4］g/m^{2}であった。

主要評価項目である各薬剤の投与最終日の血中アンモニア濃度（$AUC_{0\text{-}24h}$）は以下のとおりであり、最小二乗幾何平均値の比の95%信頼区間の上限値が非劣性マージン1.25を下回ったことから、本剤のフェニル酪酸ナトリウムに対する非劣性が示された。

投与最終日の血中アンモニア濃度（$AUC_{0\text{-}24h}$）	本剤投与時（45例）	フェニル酪酸ナトリウム投与時（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）[a)] ［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/フェニル酪酸ナトリウム）[a)] ［95%信頼区間］	0 909 [0 799, 1 034]	

本剤及びフェニル酪酸ナトリウムのいずれの投与時の血中アンモニア濃度の$AUC_{0\text{-}24h}$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$AUC_{0\text{-}24h}$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$AUC_{0\text{-}24h}$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。

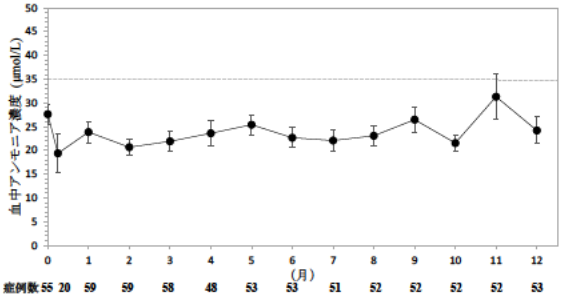
a) 血中アンモニア濃度の$AUC_{0\text{-}24h}$の自然対数変換値に対して、治療、治療順序、治療時期を固定効果、治療順序でネストされた個人を変量効果とした回帰モデルにより算出された値を指数変換することにより算出。

副作用発現頻度は45.5%（20/44例）であり、主な副作用は、下痢15 9%（7/44例）、鼓腸、頭痛各13.6%（6/44例）、腹痛、疲労各6.8%（3/44例）であった。

17.1.3 海外第III相試験（HPN-100-007試験）[17)]

成人及び6歳以上の小児の尿素サイクル異常症患者60例（成人51例、小児9例）（OTC欠損症49例、ASS欠損症4例、HHH症候群3例、ASL欠損症2例、CPS-1欠損症1例、ARG欠損症1例）を対象に、本剤の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回経口又は胃瘻チューブを介して投与とされた。HPN-100-006試験から本試験に移行した患者では、先行する試験での投与量が開始用量とされた。新たに本試験に組み入れられた患者の開始用量は、フェニル酪酸ナトリウム既治療例では試験開始前のフェニル酪酸ナトリウムとフェニル酪酸が同モル当量となる用量とされ、フェニル酪酸ナトリウム未治療例では患者の状態に応じて医師により決定された。試験期間中は本剤の用量は適宜調節可能とされた。なお、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。試験終了時の本剤の投与量（中央値［範囲］）は7 96［0.7, 15.2］g/m^{2}であった。

主な有効性評価項目である、本剤を12カ月間投与したときの血中アンモニア濃度の推移は以下のとおりであった（1 μmol/Lは1.7 μg/dLに相当）。



副作用発現頻度は55%（33/60例）であり、主な副作用は嘔吐11.7%（7/60例）、食欲減退10.0%（6/60例）、悪心8.3%（5/60例）であった。

17.1.4 海外第II相試験（HPN-100-005試験）[18)]

6歳以上の小児の尿素サイクル異常症患者11例（OTC欠損症9例、ASS欠損症1例、ASL欠損症1例）を対象に、

フェニル酪酸ナトリウムを 7 日間投与後、本剤を 7 日間投与する非盲検単群試験が実施された。本剤及びフェニル酪酸ナトリウムの用法は、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。フェニル酪酸ナトリウムの用量は試験開始前の用量と同量とされ、本剤の用量はフェニル酪酸ナトリウムの投与量とフェニル酪酸が同モル当量となる投与量とされた。なお、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。試験終了時の本剤の投与量（中央値［範囲］）は 9.62［6.71, 14.4］g/m² であった。

主要評価項目である各薬剤の投与最終日の血中アンモニア濃度（$AUC_{0\text{-}24h}$）（平均値±標準偏差）は、本剤投与時は 603.8 ± 187.92 μmol･h/L、フェニル酪酸ナトリウム投与時は 814.6 ± 322.36 μmol･h/L であった。

副作用の発現頻度は 9.1%（1/11 例）であり、認められた副作用は上腹部痛であった。また、7 日間の本剤投与終了後にさらに最大 12 カ月間本剤を投与した継続投与期で認められた副作用の発現頻度は 47 1%（8/17 例）であり、主な副作用は上腹部痛 17.6%（3/17 例）、アニオンギャップ増加、皮膚異常臭各 11.8%（2/17 例）であった。

17.1.5 海外第 III 相試験（HPN-100-012 試験）[19)]

29 日齢以上 6 歳未満の小児の尿素サイクル異常症患者 15 例（ASL 欠損症 8 例、OTC 欠損症 3 例、ASS 欠損症 3 例、ARG 欠損症 1 例）を対象に、フェニル酪酸ナトリウムを 1 日投与後、本剤を 9 日間投与する非盲検単群試験が実施された。本剤及びフェニル酪酸ナトリウムの用法は、原則として食直前に 1 日 3 回又は 4 回経口投与とされ、患者の哺乳間隔により適宜調整可能とされた。フェニル酪酸ナトリウムの用量は試験開始前の用量と同量とされ、本剤の用量はフェニル酪酸ナトリウムの投与量とフェニル酪酸が同モル当量となる投与量とされた。なお、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。試験終了時の本剤の投与量（中央値［範囲］）は 7.86［1.5, 14.1］g/m² であった。

主な有効性評価項目である、フェニル酪酸ナトリウム投与時及び本剤投与 2 日目の血中アンモニア濃度（$AUC_{0\text{-}24h}$）（平均値±標準偏差）はそれぞれ 914.43 ± 630.21 μmol･h/L 及び 647.63 ± 379.94 μmol･h/L であった。

本試験では非重篤な有害事象との因果関係評価は行われず、重篤な副作用は認められなかった。また、9 日間の本剤投与終了後にさらに最大 12 カ月間本剤を投与した継続投与期でも、重篤な副作用は認められなかった。

17.1.6 海外第 IV 相試験（HPN-100-009 試験）[20)]

2 歳未満の小児の尿素サイクル異常症患者 26 例（OTC 欠損症 10 例、ASS 欠損症 9 例、ASL 欠損症 4 例、CPS-1 欠損症 2 例、ARG 欠損症 1 例）を対象に、7 日間かけて他の治療から本剤へ切り替える非盲検単群試験が実施された。本剤の用法は、食直前に 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。本剤の用量について、未治療例では 8.5 mL/m²/日、フェニル酢酸ナトリウム／安息香酸ナトリウム製剤から切り替える場合では 11.2 mL/m²/日、フェニル酪酸ナトリウムから切り替える場合はフェニル酪酸ナトリウムの投与量とフェニル酪酸が同モル当量となる投与量、安息香酸ナトリウム製剤から切り替える場合は安息香酸ナトリウムの投与量の半量に相当する量とされた。なお、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。試験終了時の本剤の投与量（中央値［範囲］）は 7.86［1.5, 14.1］g/m² であった。

主な有効性評価項目である、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（170 μg/dL）未満の状態で本剤に切り替えられた患者の割合は 100%（26/26 例）であった。

7 日間の本剤投与終了後にさらに最大 2 年間本剤を投与した継続投与期で認められた副作用の発現頻度は 53.8%（14/26 例）であり、認められた主な副作用は発疹 15.4%（4/26 例）、下痢 11.5%（3/26 例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

尿素サイクル異常症患者では、残余窒素の尿素としての排泄が不十分であることにより高アンモニア血症を呈する。フェニル酪酸グリセロールはグリセロール骨格に 3 分子のフェニル酪酸が結合しており、ヒト生体内で加水分解されてフェニル酪酸が生成され、さらにフェニル酪酸は β 酸化により速やかにフェニル酢酸に代謝される。フェニル酢酸はグルタミンと結合し、フェニルアセチルグルタミンとして尿中に排泄される [10), 21)]。α ケトグルタル酸からグルタミン酸を経てグルタミンが生合成される過程で、アンモニア 2 分子が取り込まれるため、フェニル酪酸 1 分子により残余窒素 2 原子が排泄される。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：フェニル酪酸グリセロール（Glycerol Phenylbutyrate）

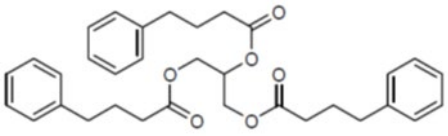
化学名：Propane-1,2,3-triyl tris(4-phenylbutanoate)

分子式：$C_{33}H_{38}O_6$

分子量：530.65

性　状：無色～微黄色の澄明な液。トルエン又はアセトンに溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

開封後は 14 日以内に使用すること。開封後 14 日以内に使用していない本剤は廃棄すること。

21. 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。

22. 包装

25 mL　1 瓶

23. 主要文献

1)　社内資料：ラットを用いた 24 ヵ月がん原性試験（CTD 2.6.6.5.1）

2)　社内資料：新生児ラットを用いた反復投与毒性試験（CTD 2.6.6.6.4.2）

3) 社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生試験（CTD 2.6.6.6.2.2）
4) 社内資料：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（CTD 2.6.6.6.1.1）
5) Loo YH, et al.: Dev Neurosci. 1983-1984; 6: 227-234.
6) Fulton TR, et al.: Life Sci. 1980; 27: 1271-1281.
7) 社内資料：UP1204-001 試験（CTD 2.7.6.3）
8) 社内資料：UP1204-002 試験（CTD 2.7.6.7）
9) 社内資料：PAA、PBA、及び PAGN の血漿タンパク結合率（CTD2.6.4.4.4）
10) Moldave K, et al.: Biol Chem. 1957; 229: 463-476.
11) 社内資料：HPN-100-J001 試験（CTD 2.7.6.11）
12) Jon PRM, et al.: J Clin Pharmacol. 2013, 53: 699-710.
13) 社内資料：HPN-100-019 試験（CTD 2.7.6.1）
14) 社内資料：GPB、PBA、及び PAA の培養ヒト肝細胞 CYP P450 の阻害能の検討（CTD 2.6.4.7.2）
15) 社内資料：PAA が取り込みトランスポーターの阻害剤となる可能性の検討（CTD 2.6.4.7.3.2）
16) 社内資料：HPN-100-006 試験（CTD 2.7.6.9）
17) 社内資料：HPN-100-007 試験（CTD 2.7.6.10）
18) 社内資料：HPN-100-005 試験（CTD 2.7.6.5）
19) 社内資料：HPN-100-012 試験（CTD 2.7.6.6）
20) 社内資料：HPN-100-009 試験（CTD 2.7.6.12）
21) James MO, et al.: Proc R Soc Lond B Biol Sci.1972; 182: 25-35.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社オーファンパシフィック DI センター
〒105-0023　東京都港区芝浦 1-1-1
TEL 0120-889-009
受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日・社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社オーファンパシフィック
〒105-0023　東京都港区芝浦 1-1-1

フェニル酪酸グリセロール
ラヴィクティ®内用液 1.1 g/mL

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

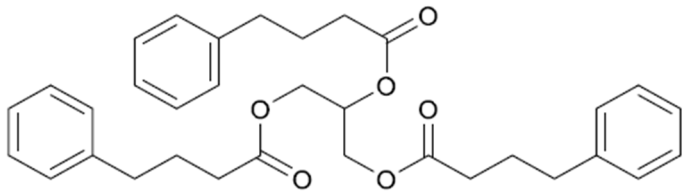
株式会社オーファンパシフィック

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　医薬品一般的名称（JAN）

本邦における医薬品一般的名称（JAN）は、「医薬品の一般的名称について（令和 5 年 9 月 15 日医薬薬審発 0915 第 1 号　厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）」により、以下のとおり定められた。

JAN（日本名）：フェニル酪酸グリセロール
JAN（英　名）：Glycerol Phenylbutyrate



1.9.2　国際一般名称（INN）

Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances（r-INN）として、WHO Drug Information, Vol.26, No.3, 2012, List 68 (p.309)に以下のとおり示された。

r-INN	：glycerol phenylbutyrate
化学名	：propane-1,2,3-triyl tris(4-phenylbutanoate)

医薬薬審発 0915 第１号
令 和 ５ 年 ９ 月 １５ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

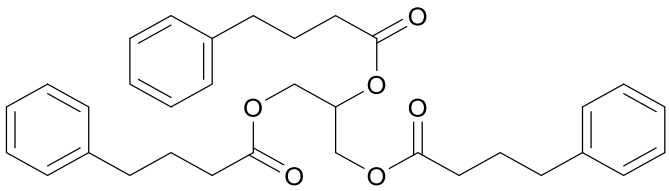
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　304-8-B3

JAN（日本名）：フェニル酪酸グリセロール

JAN（英　名）：Glycerol Phenylbutyrate



$C_{33}H_{38}O_6$

トリス(4-フェニルブタン酸)プロパン-1,2,3-トリイル

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

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 68

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 68

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 68

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

acidum deoxycholicum

deoxycholic acid

3α,12α-dihydroxy-5β-cholan-24-oic acid

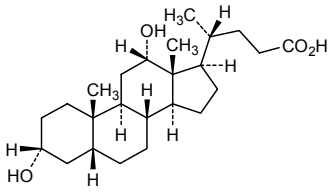
acide désoxycholique

acide 3α,12α-dihydroxy-5β-cholan-24-oïque

ácido desoxicólico

ácido 3α,12α-dihidroxi-5β-colan-24-oico

$C_{24}H_{40}O_4$



acidum florilglutamicum (^{18}F)

florilglutamic acid (^{18}F)

(4*S*)-4-(3-[^{18}F]fluoropropyl)-L-glutamic acid

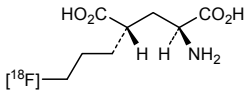
acide florilglutamique (^{18}F)

acide (4*S*)-4-(3-[^{18}F]fluoropropyl)-L-glutamique

ácido florilglútamico (^{18}F)

ácido (4*S*)-4-(3-[^{18}F]fluoropropil)-L-glutámico

$C_8H_{14}{}^{18}FNO_4$



acidum tiazoticum

tiazotic acid

[(5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acetic acid

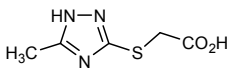
acide tiazotique

acide [(5-méthyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acétique

ácido tiazótico

ácido [(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]acético

$C_5H_7N_3O_2S$

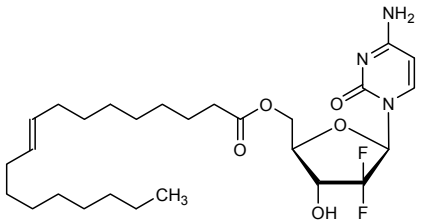


gemcitabini elaidas
gemcitabine elaidate — 2'-deoxy-2',2'-difluorocytidine 5'-(9*E*)-octadec-9-enoate

élaïdate de gemcitabine — 5'-(9*E*)-octadéc-9-énoate de 2'-déoxy-2',2'-difluorocytidine

elaidato de gemcitabina — 5'-(9*E*)-octadec-9-enoato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina

$C_{27}H_{43}F_2N_3O_5$

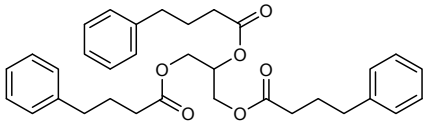


glyceroli phenylbutyras
glycerol phenylbutyrate — propane-1,2,3-triyl tris(4-phenylbutanoate)

phénylbutyrate de glycérol — tris(4-phénylbutanoate) de propane-1,2,3-triyle

fenilbutirato de glicerol — tris(4-fenilbutanoato) de propano-1,2,3-triilo

$C_{33}H_{38}O_6$



idursulfasum beta #
idursulfase beta — iduronate 2-sulfatase (α-L-iduronate sulfate sulfatase), human pro-enzyme produced in CHO cells (glycoform beta)

idursulfase bêta — iduronate 2-sulfatase (α-L-iduronate sulfate sulfatase), proenzyme humaine produite par des cellules CHO (glycoforme bêta)

idursulfasa beta — iduronato 2-sulfatasa (α-L-iduronato sulfato sulfatasa), proenzima humana producida por células CHO (forma glicosilada beta)

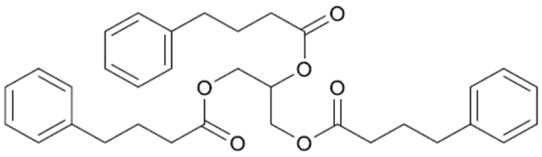
フェニル酪酸グリセロール
ラヴィクティ®内用液 1.1 g/mL

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

株式会社オーファンパシフィック

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	トリス(4-フェニルブタン酸)プロパン-1,2,3-トリイル
構造式	
効能・効果	尿素サイクル異常症
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^2（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^2 未満であれば 1 日あたり 8.5 mL/m^2、1.3 m^2 以上であれば 1 日あたり 7 mL/m^2 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：フェニル酪酸グリセロール 製剤：ラヴィクティ®内用液 1.1 g/mL （1 mL 中フェニル酪酸グリセロールとして 1.1 g 含有）

毒性

単回投与毒性試験

動物種	性別	投与経路	投与量 (g/kg)	概略の致死量 (g/kg)
ラット	雄、雌	経口	0.45–4.5	1.2
サル	雄、雌	経口	0.45–6.5	> 6.5

反復投与毒性試験

動物種	性別	投与経路	投与量 (g/kg/日)	投与期間	無毒性量 (g/kg/日)	主な所見
マウス	雄、雌	経口	0.65, 0.90, 1.2, 2.0	14 日	1.2	2.0 g/kg/日：死亡（雄 5 例中 4 例、雌 5 例中 4 例）[1]。体重及び摂餌量減少。
	雄、雌	経口	0.65, 0.90, 1.2	13 週	1.2	特記すべき所見なし
ラット	雄、雌	経口	0.65, 0.9, 1.2	14 日	0.65	0.9, 1.2 g/kg/日：活動性の低下、平衡機能障害、筋協調性障害及び筋緊張、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 雄 1.2 g/kg/日：体重増加量減少、赤血球数・ヘマトクリット値低値
	雄、雌	経口	0.65, 0.9, 1.2	13 週	雄：0.9 雌：1.2	雄 1.2 g/kg/日：体重の低値、摂餌量の低値
	雄、雌	経口	0.65, 0.9, 1.2	26 週	雄：0.65 雌：1.2	雄 0.9, 1.2 g/kg/日：体重・体重増加量の低値
サル	雄、雌	経口	1.0, 2.5, 3.5	14 日	1.0	2.5 g/kg/日、雌 3.5 g/kg/日：瀕死状態のため安楽死[2]
	雄、雌	経口	0.75, 1.25, 1.75	13 週	1.25	雌 1.75 g/kg/日：一般状態の変化[3]により一時休薬。
	雄、雌	経口	0.7, 1.1, 1.5	52 週	1.1	1.5 g/kg/日：一般状態の変化[4]により一時休薬。体重増加量の低値

1) 一般状態観察で低体温、排便減少、皮膚アトニー、活動低下、平衡機能障害、眼瞼下垂、浅呼吸、努力呼吸、軟便が観察された。
2) 安楽死後の解剖及び病理組織学的検査で死因を明らかにすることはできなかった。
3) 振戦、活動量低下、平衡感覚の異常、筋攣縮、筋協調性の低下、蒼白、努力性呼吸
4) 活動性の低下、平衡機能障害、円背位、削痩、皮膚アトニー、皮膚の蒼白又は冷感及び呼吸数の増加

副作用

その他の副作用（n=114　海外 CCDS より）

	1%以上 10%未満	0.1%以上 1%未満
代謝及び栄養障害	食欲減退、食欲亢進	低アルブミン血症、低カリウム血症
精神神経系	食物嫌悪、浮動性めまい、頭痛、振戦	味覚不全、嗜眠、錯感覚、精神運動亢進、傾眠、会話障害、錯乱状態、抑うつ気分
呼吸器		発声障害、鼻出血、鼻閉、口腔咽頭痛、咽喉刺激感
消化器系	鼓腸、下痢、嘔吐、悪心、腹痛、消化不良、腹部膨満、便秘、口腔内不快感、レッチング	胆嚢痛、腹部不快感、異常便、口喝、おくび、便意切迫、上腹部/下腹部痛、排便痛、脂肪便、口内炎
皮膚	皮膚臭異常、ざ瘡	脱毛症、多汗症、そう痒性皮疹
筋骨格系		背部痛、関節腫脹、筋痙縮、四肢痛、足底筋膜炎
泌尿・生殖器	不正子宮出血	膀胱痛、無月経、不規則月経
一般・全身障害	疲労、末梢性浮腫	空腹、発熱
臨床検査	AST 増加、ALT 増加、アニオンギャップ増加、リンパ球数減少、ビタミン D 減少	血中カリウム増加、血中トリグリセリド増加、心電図異常、低比重リポ蛋白増加、プロトロンビン時間延長、白血球数増加、体重増加、体重減少
その他		ウイルス性消化管感染、甲状腺機能低下症、心室性不整脈、ほてり

その他の副作用：生後 2 ヵ月未満の患児（n=16）

	10%以上	5%以上 10%未満
血液		貧血、血小板増加症
代謝及び栄養障害		過小食
消化器系	下痢	便秘、鼓腸、胃食道逆流性疾患
皮膚	発疹	
臨床検査		アミノ酸濃度減少、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇

その他の副作用：生後 2 ヵ月以上 2 歳未満の患児（n=10）

	10%以上
消化器系	便秘、下痢
皮膚	湿疹、爪線状隆起、発疹

会社

株式会社オーファンパシフィック
製剤：製造

第3部　品質に関する文書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
3.2 データ又は報告書						
3.2.S　Drug Substance (Glycerol Phenylbutyrate, [redacted])						
3.2.S.1　General Information (Glycerol Phenylbutyrate, [redacted])						
3.2.S.1.1	—	Nomenclature	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.2	—	Structure	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.3	—	General Properties	—	—	—	評価資料
3.2.S.2　Manufacture (Glycerol Phenylbutyrate [redacted])						
3.2.S.2.1	—	Manufacturer (s)	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.2	—	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.3	—	Control of Materials	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.4	—	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.5	—	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.6	—	Manufacturing Process Development	—	—	—	評価資料
3.2.S.3　Characterization (Glycerol Phenylbutyrate, [redacted])						
3.2.S.3.1	—	Elucidation of Structure and other Characteristics	—	—	—	評価資料
3.2.S.3.2	—	Impurities	—	—	—	評価資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
3.2.S.4 Control of Drug Substance (Glycerol Phenylbutyrate, [redacted])						
3.2.S.4.1	—	Specification	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2	—	Analytical Procedures	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3	—	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.4	—	Batch Analyses	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.5	—	Justification of Specification	—	—	—	評価資料
3.2.S.5 Reference Standards or Materials (Glycerol Phenylbutyrate, [redacted])						
3.2.S.5-1	—	Reference Standards or Materials	—	—	—	評価資料
3.2.S.5-2	—	dpxcoaforlotltpe1a3001	—	—	—	評価資料
3.2.S.6 Container Closure System (Glycerol Phenylbutyrate, [redacted])						
3.2.S.6	—	Container Closure System	—	—	—	評価資料
3.2.S.7 Stability (Glycerol Phenylbutyrate, [redacted])						
3.2.S.7.1	—	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.2	—	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.3	—	Stability Data	—	—	—	評価資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
3.2.S Drug Substance (Glycerol Phenylbutyrate, [redacted])						
3.2.S.1 General Information (Glycerol Phenylbutyrate, [redacted])						
3.2.S.1.1	—	Nomenclature	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.2	—	Structure	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.3	—	General Properties	—	—	—	評価資料
3.2.S.2 Manufacture (Glycerol Phenylbutyrate, [redacted])						
3.2.S.2.1	—	Manufacturer (s)	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.2	—	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.3	—	Control of Materials	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.4	—	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.5	—	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.6	—	Manufacturing Process Development	—	—	—	評価資料
3.2.S.3 Characterization (Glycerol Phenylbutyrate, [redacted])						
3.2.S.3.1	—	Elucidation of Structure and other Characteristics	—	—	—	評価資料
3.2.S.3.2	—	Impurities	—	—	—	評価資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
3.2.S.4 Control of Drug Substance (Glycerol Phenylbutyrate, [redacted])						
3.2.S.4.1	—	Specification	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2	—	Analytical Procedures	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3	—	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.4	—	Batch Analyses	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.5	—	Justification of Specification	—	—	—	評価資料
3.2.S.5 Reference Standards or Materials (Glycerol Phenylbutyrate, [redacted])						
3.2.S.5-1	—	Reference Standards or Materials	—	—	—	評価資料
3.2.S.5-2	—	reference-standards-gpb	—	—	—	評価資料
3.2.S.5-3	—	reference-standards-4pba-1	—	—	—	評価資料
3.2.S.6 Container Closure System (Glycerol Phenylbutyrate, [redacted])						
3.2.S.6	—	Container Closure System	—	—	—	評価資料
3.2.S.7 Stability (Glycerol Phenylbutyrate, [redacted])						
3.2.S.7.1	—	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.2	—	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.3	—	Stability Data	—	—	—	評価資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
3.2.P Drug Product (RAVICTI, ORAL LIQUID)						
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product (RAVICTI, ORAL LIQUID)						
3.2.P.1	—	Description and Composition of the Drug Product	—	—	—	評価資料
3.2.P.2 Pharmaceutical Development (RAVICTI, ORAL LIQUID)						
3.2.P.2.1	—	Components of the Drug Product	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.2	—	Drug Product	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.3	—	Manufacturing Process Development	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.4	—	Container Closure System	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.5	—	Microbiological Attributes	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.6	—	Compatibility	—	—	—	評価資料
3.2.P.3 Manufacture (RAVICTI, ORAL LIQUID)						
3.2.P.3.1	—	Manufacturer(s)	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.2	—	Batch Formula	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.3	—	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.4	—	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.5	—	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	評価資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
3.2.P.4 Control of Excipients (RAVICTI, ORAL LIQUID)						
3.2.P.4.1	—	Specification	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	—	Analytical Procedures	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	—	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	—	Justification of Specification	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	—	Excipients of Human or Animal Origin	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.6	—	Novel Excipients	—	—	—	評価資料
3.2.P.5 Control of Drug Product (RAVICTI, ORAL LIQUID)						
3.2.P.5.1	—	Specification(s)	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2	—	Analytical Procedures	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3	—	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.4	—	Batch Analyses	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.5	—	Characterisation of Impurities	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.6	—	Justification of Specification	—	—	—	評価資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
3.2.P.6 Reference Standards or Materials (RAVICTI, ORAL LIQUID)						
3.2.P.6	—	Reference Standards or Materials	—	—	—	評価資料
3.2.P.7 Container Closure System (RAVICTI, ORAL LIQUID)						
3.2.P.7	—	Container Closure System	—	—	—	評価資料
3.2.P.8 Stability (RAVICTI, ORAL LIQUID)						
3.2.P.8.1	—	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.2	—	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3	—	Stability Data	—	—	—	評価資料
3.2.A その他						
該当資料なし						
3.2.R 各極の要求資料						
該当資料なし						
3.3 参考文献						
該当資料なし						

第4部　非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
該当資料なし						
4.2.1.2 副次的薬理試験						
該当資料なし						
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	[redacted]1209-1	Assessment of the effects of PBA and PAA on hERG using HEK293 transfected cells.	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], Canada	海外	参考資料
4.2.1.3-2	[redacted]0109-1	Evaluation of effects of PAA and PBA on potassium selective IKr Currents expressed in rabbit isorated cardiac myocytes	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], Canada	海外	参考資料
4.2.1.3-3	[redacted]0801	An Examination of the cardiovascular effects of HPN-100 on anesthetized female rabbits during methoxamine Infusion (CorDynamics Study Number 283-0801).	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA [redacted], USA [redacted] USA	海外	参考資料
4.2.1.3-4	[redacted]Y 004[redacted]	GT4P: Cardiovascular effects in telemetered cynomolgus monkeys (oral administration).	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], UK	海外	参考資料
4.2.1.3-5	[redacted]Y 003[redacted]	GT4P: Obsevational assessment in the cynomolgus monkey including effects on respiration parameters.	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], UK	海外	参考資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
該当資料なし						

第4部　非臨床試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	[redacted]	Development and Validation of LC/MS Method for Determining the Concentration of Glyceryl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance including Known Impurties and Metabolites in Rat, Dog, Rabbit, Monkey and Human Plasma and Urine. Glycervl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance and Known Impurities (不純物N* ，不純物K*) in Rat Plasma	[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-2	[redacted]	Development and Validation of LC/MS Method for Determining the Concentration of Glyceryl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance including Known Impurties and Metabolites in Rat, Dog, Rabbit, Monkey and Human Plasma and Urine. Glycervl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance and Known Impurities (不純物N* ， 不純物K*) in Rat Urine	[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-3	[redacted]	Development and Validation of LC/MS Method for Determining the Concentration of Glyceryl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance including Known Impurties and Metabolites in Rat, Dog, Rabbit, Monkey and Human Plasma and Urine. PB, PAA, PAGN and PBGN in Monkey Urine	[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-4	[redacted]	Development and Validation of LC/MS Method for Determining the Concentration of Glyceryl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance including Known Impurties and Metabolites in Rat, Dog, Rabbit, Monkey and Human Plasma and Urine. PB, PAA, PAGN and PBGN in Monkey Plasma	[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-5	[redacted]	Development and Validation of LC/MS Method for Determining the Concentration of Glyceryl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance including Known Impurties and Metabolites in Rat, Dog, Rabbit, Monkey and Human Plasma and Urine. PB, PAA, PAGN and PBGN in Rat Plasma	[redacted]20 20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-6	[redacted]	Development and Validation of LC/MS Method for Determining the Concentration of Glyceryl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance including Known Impurties and Metabolites in Rat, Dog, Rabbit, Monkey and Human Plasma and Urine. PB, PAA, PAGN and PBGN in Rat Urine	[redacted]20 20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1-7	[redacted]	Development and Validation of LC/MS Method for Determining the Concentration of Glyceryl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance including Known Impurties and Metabolites in Rat, Dog, Rabbit, Monkey and Human Plasma and Urine. PAG and PBG in Monkey Urine	[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-8	[redacted]	Development and Validation of LC/MS Method for Determining the Concentration of Glyceryl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance including Known Impurties and Metabolites in Rat, Dog, Rabbit, Monkey and Human Plasma and Urine. PAG and PBG in Monkey Plasma	[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-9	[redacted]	Development and Validation of LC/MS Method for Determining the Concentration of Glyceryl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance including Known Impurties and Metabolites in Rat, Dog, Rabbit, Monkey and Human Plasma and Urine. PAG and PBG in Rat Plasma	[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-10	[redacted]	Development and Validation of LC/MS Method for Determining the Concentration of Glyceryl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance including Known Impurties and Metabolites in Rat, Dog, Rabbit, Monkey and Human Plasma and Urine. PAG and PBG in Rat Urine	[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-11	[redacted]	Development and Validation of LC/MS Method for Determining the Concentration of Glyceryl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance including Known Impurties and Metabolites in Rat, Dog, Rabbit, Monkey and Human Plasma and Urine. Glyceryl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance and Known Impurities（不純物N*，不純物K*）in Monkey Urine	[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-12	[redacted]	Development and Validation of LC/MS Method for Determining the Concentration of Glyceryl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance including Known Impurties and Metabolites in Rat, Dog, Rabbit, Monkey and Human Plasma and Urine. Glyceryl Tri (4-phenylbutyrate) Drug Substance and Known Impurities（不純物N*，不純物K*）in Monkey Plasma	[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1-13	[redacted]	LC/MS/MS Assay Validation of 4-Phenylbutyric Acid, Phenylbutyrilglycine, Phenylbutyrylglutamine, Phenylacetic Acid, N-Phenylacetylglycine, and Phenylacetylglutamine in Rat Plasma	[redacted] (Amendment)	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-14	[redacted]	LC/MS/MS Assay Validation of 4-Phenylbutyric Acid, Phenylbutyrilglycine, Phenylbutyrylglutamine, Phenylacetic Acid, Phenylacetylglutamine, and N-Phenylacetylglycine in Rat Urine	[redacted] (Amendment)	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-15	[redacted]	LC/MS/MS Assay Validation of GT4P in Rat Plasma	[redacted] (Addendum)	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-16	[redacted]	LC/MS/MS Assay Validation of 4-Phenylbutyric Acid, Phenylbutyrilglycine, Phenylbutyrylglutamine, Phenylacetic Acid, N-Phenylacetylglycine and Phenylacetylglutamine in Monkey Plasma	[redacted] (Amendment)	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-17	[redacted]	Determination of 4-Phenylbutyric Acid, Phenylbutyrylglycine, Phenylbutyrylglutamine, Phenylacetic Acid, Phenylacetylglutamine, and N-Phenylacetylglycine in Monkey Urine by LC/MS/MS	[redacted] (Amendment)	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-18	[redacted]	LC/MS/MS Assay Validation of GT4P in Monkey Plasma	[redacted] (Amendment)	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-19	[redacted]	LC/MS/MS Assay Validation of 4-Phenylbutyric Acid, Phenylbutyrilglycine, Phenylbutyrylglutamine, Phenylacetic Acid, N-Phenylacetylglycine and Phenylacetylglutamine in Mouse Plasma	[redacted] (Amendment1) (Amendment2)	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-20	[redacted]	LC/MS/MS Assay Validation of GT4P in Mouse Plasma	[redacted] (Amendment)	[redacted], USA	海外	参考資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1-21	[redacted]	Determination of 4-Phenylbutyric Acid, Phenylbutyrylglycine, Phenylbutyrylglutamine, Phenylacetic Acid, N-Phenylacetylglycine, and Phenylacetylglutamine in Rabbit Plasma by LC/MS/MS	[redacted] (Amendment)	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.1-22	[redacted]	Phenylacetic acid (PAA), N-Phenylacetylglycine (PAG) and 4-Phenylbutyric acid (PBA) Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of Phenylacetic acid (PAA), N-Phenylacetylglycine (PAG) and 4-Phenylbutyric acid (PBA) in Rat Plasma	[redacted]	[redacted], UK	海外	参考資料
4.2.2.1-23	[redacted]	Validation of an LC-MS/MS method for measurement of HPN-100 in cynomolgus monkey plasma.	[redacted]	[redacted], UK	海外	参考資料
4.2.2.1-24	[redacted]	4-PHENYLBUTYRIC ACID (PBA), PHENYLBUTYRYLGLYCINE (PBG), PHENYLBUTYRYLGLUTAMINE (PBGN), PHENYLACETIC ACID (PAA), N-PHENYLACETYLGLYCINE (PAG) AND PHENYLACETYLGLUTAMINE (PAGN) Validation of an LC-MS/MS method for Measurement of 4-Phenylbutyric acid (PBA), phenylbutyrylglycine (PBG), phenylbutyrylglutamine (PBGN), phenylacetic acid (PAA), N-phenylacetylglycine (PAG) and phenylacetylglutamine (PAGN) in stripped cynomolgus monkey plasma.	[redacted]	[redacted], UK	海外	参考資料
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1	[redacted]U0011	[14C]HPN-100: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Studies in the Rat after Single or Repeated Dosing	[redacted]	[redacted], UK	海外	参考資料
4.2.2.2-2	[redacted]Y 002[redacted]	Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P) and 4-phenylbutyrate, sodium salt (PB) Comparative pharmacokinetic studies in cynomolgus monkeys to evaluate four different possible clinical formulations.	[redacted]	[redacted], UK [redacted], USA	海外	参考資料
4.2.2.2-3	[redacted]Y0008	[14C]HPN-100 & [14C]PBA Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Studies in the Cynomolgus Monkey after Single Intravenous and Oral Doses	[redacted]	[redacted], UK	海外	参考資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.2-4	[redacted]U0007	HPN-100 (glycerol phenylbutyrate): Comparative Pharmacokinetic Study in Cynomolgus Monkeys	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted] UK	海外	参考資料
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3-1	[redacted]U0003	PAA, PAGN and PBA: The In Vitro Binding of [14C]PAA, [14C]PAGN and [14C]PBA to the Plasma Proteins from Mouse, Rat, Rabbit, Cynomolgus Monkey and Human by Ultrafiltration	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted] , UK	海外	参考資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4-1	J005	4-PHENYLBUTYRIC ACID COMPARATIVE IN VITRO METABOLISM WITH RAT, MOUSE, RABBIT, DOG, CYNOMOLGUS MONKEY AND HUMAN HEPATOCYTES	20 - 20	, UK	海外	参考資料
4.2.2.4-2	2009	In vitro study of pancreatic lipase activity against HPN-100 [glyceryl tri-(4-phenylbutyrate)]	20 - 20	, USA	海外	参考資料
4.2.2.4-3	3091	Summary Report. In Vitro Enzymatic Hydrolysis Of HPN-100 and Impact on Possible Metabolic Drug-Drug Interactions	20	, USA	海外	参考資料
4.2.2.4-4	3091 (120 and127)	Metabolic Stability of HPN100 in Human Liver Microsomes and Human Intestinal Microsomes	20	, USA	海外	参考資料
4.2.2.4-5	3091 (136)	Hydrolysis of HPN-100 in Simulated Intestinal Fluid Supplemented with Pancreatic Lipase	20	, USA	海外	参考資料
4.2.2.4-6	3091 (142)	Plasma Stability of HPN-100 in Male and Female Human Plasma	20	, USA	海外	参考資料
4.2.2.4-7	3091 (155)	The Effect of Esterase Inhibition on HPN-100 Stability in Human Plasma	20	, USA	海外	参考資料
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.2-1～4.2.2.2-3に収載						
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
4.2.2.6-1	U0004	PBA and PAA: Potential Induction of Cytochromes P450 in Cultured Human Hepatocytes	20 - 20	, UK	海外	参考資料
4.2.2.6-2	U0005	HPN-100, PBA and PAA: Potential Inhibition of Cytochromes P450 in Human Liver Microsomes	20 - 20	, UK	海外	参考資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
4.2.2.7-1	5195	Comparison of In Vitro Hydrolysis Rates for HPN-100 (Glycerol Phenylbutyrate) and 不純物I及びJ* in Simulated Intestinal Fluid	20	, USA	海外	参考資料

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

第4部　非臨床試験報告書

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1.1	[redacted]10001	A single dose oral (gavage) toxicity study of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P) in albino rats.	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA [redacted], USA [redacted], USA (非GLP)	海外	参考資料
4.2.3.1.2	[redacted]10003	An escalating dose and maximum tolerated dose oral (gavage) toxicity study of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P) in cynomolgus monkeys.	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA [redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	[redacted]10007	A 14-day oral (gavage) dose range-finding study in mice administered glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) [GT4P].	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.2.2	[redacted]2G3R[redacted]	Glyceryl Tri-(4-Phenylbutyrate) [GT4P]: 28-Day Repeated Dose Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in CByB6F1 Mice with a Preliminary 5 Day Range-finding Toxicity Study.	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA [redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.2.3	[redacted]10008	A 13-week oral (gavage) toxicity and toxicokinetic study in mice administered glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) [GT4P].	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA [redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.2.4	[redacted]10002	A 14-day oral (gavage) toxicity study of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P) in rats.	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA [redacted], USA [redacted], USA (非GLP)	海外	参考資料
4.2.3.2.5	[redacted]10009	A 13-week oral (gavage) toxicity and toxicokinetic study in rats administered glyceryl tri-(4-phyenylbutyrate) [GT4P].	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA [redacted], USA [redacted], USA (非GLP)	海外	参考資料
4.2.3.2.6	[redacted]71001	A 6-month oral gavage toxicity study of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) [HPN 100] in sprague-dawley rats.	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA [redacted], USA	海外	参考資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2.7	[redacted]2-105	14-Day Nasogastric Intubation Toxicity and Toxicokinetic Study with Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P) in Cynomolgus Monkeys	[redacted] (Amendment)	[redacted], USA, [redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.2.8	[redacted]10010	A 13-week oral (nasogastrically) study administered glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) [GT4P] in cynomolgus monkeys.	[redacted]	[redacted], USA, [redacted], USA, [redacted], USA (非GLP)	海外	参考資料
4.2.3.2.9	[redacted]71002	A 12-month oral (nasogastric) toxicity study of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) [HPN-100] in cynomolgus monkeys.	[redacted]	[redacted], USA, [redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 In Vitro試験						
4.2.3.3.1.1	[redacted]2-100	Salmonella-Escherichia coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with GT4P	[redacted]	[redacted], USA,	海外	参考資料
4.2.3.3.1.2	[redacted]2-101	Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes (GT4P: Glyceryl tri(4-Phenyl Butyrate))	[redacted]	[redacted], USA,	海外	参考資料
4.2.3.3.1.3	[redacted]A.503[redacted]	Bacterial Reverse Mutation Assay (4-Phenylbutyric Acid)	[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.3.1.4	[redacted]A.331[redacted]	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test (4-Phenylbutyric Acid)	[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.3.1.5	[redacted]A.341[redacted]	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test (4-Phenylbutyric Acid)	[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.3.1.6	[redacted]B.503[redacted]	Bacterial Reverse Mutation Assay (Phenylacetic Acid)	[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.3.1.7	[redacted]B.331[redacted]	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test (Phenylacetic Acid)	[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.3.1.8	[redacted]J.503[redacted]	Bacterial Reverse Mutation Assay (Phenylacetylglutamine (PAGN))	[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.3.1.9	[redacted]J.331[redacted]	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test (Phenylacetylglutamine (PAGN))	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.3.1.10	[redacted]K.331[redacted]	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test (n-Phenylacetylglycine (Phenaceturic Acid))	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.3.1.11	[redacted]K.503[redacted]	Bacterial Reverse Mutation Assay (n-Phenylacetylglycine (Phenaceturic Acid))	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.3.2 In Vivo試験						
4.2.3.3.2.1	[redacted]2-102	In Vivo Rat Micronucleus Assay (GT4P: glyceryl tri(4-phenyl butyrate))	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.2.3.4 がん原性試験（トキシコキネティクスの評価を含む）						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
4.2.3.4.1.1	[redacted]71007	A 24-Month Oral (Gavage) Carcinogenicity Study of Glyceryl Tri (4-Phenylbutyrate) [HPN-100] in Rats	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA [redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.4.1.2	[redacted]7-002	Scientific advisory panel (SAP) to review proliferative changes reported for several tissues in a 24-month oral gavage carcinogenicity study of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) [HPN-100] in rats.	[redacted]20[redacted] Report	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.4.1.3	HYP-[redacted]1-002	Sponsor assessment of findings in a 24-month oral (gavage) carcinogenycity study of HPN-100 (glycerol phenylbutyrate) in rats. -WIL-671007.	[redacted]20[redacted] Report	[redacted] USA	海外	参考資料
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						
4.2.3.4.2.1	[redacted]7G8R[redacted]	HPN-100 (Glyceryl Tri-(4-Phenylbutyrate) [GT4P]: 26-Week Repeated Dose Oral Carcinogenicity Study in Tg.rasH2 Mice	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.4.3 その他の試験						
該当資料なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1.1	[redacted]Y00011	Fertility and General Reproduction Toxicity Study of HPN-100 following Oral Gavage Administration in Rats	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	[redacted]Y00007	Dosage-Range Developmental Toxicity Study of Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) [HPN-100] following Oral Gavage Administration in Gravid Rats	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA [redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.5.2.2	[redacted]Y00008	Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study of Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) [HPN-100] in Gravid Rats	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA [redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.5.2.3	[redacted]Y00009	Dosage-Range Developmental Toxicity Study of Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) [HPN-100] following Oral (Stomach Tube) Administration in Rabbits	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted] 20[redacted] (Amendment)	[redacted], USA [redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.5.2.4	[redacted]Y00010	Oral (Stomach Tube) Developmental Toxicity Study of Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) [HPN-100] in Rabbits including a Toxicokinetic Evaluation	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA [redacted], USA	海外	参考資料

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3.1	[redacted]Y00012	Oral (Gavage) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of Glyceryl Tri-(4-phenylbutyrate) [HPN-100] in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
4.2.3.5.4.1	[redacted]U00006	Oral (Gavage) Repeated-Dose Range-Finding Toxicity Study of Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) [HPN-100] in Neonatal Rats	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.5.4.2	[redacted]U00007	Oral (Gavage) Repeated-Dose Toxicity Study of HPN-100 [Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate)] in Neonatal Rats	[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料
4.2.3.7 その他の試験						
該当資料なし						

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.3 参考文献						
4.3-1	Alison RH, Capen CC, and Prentice DE.: Neoplastic lesions of questionable significance to humans. Toxicol Pathol. 1994; 22(2): 179-186.					
4.3-2	Batshaw ML, Thomas GH, and Brusilow SW.: New approaches to the diagnosis and treatment of inborn errors or urea synthesis. Pediatrics. 1981; 68(2): 290-297.					
4.3-3	Batshaw ML, MacArthur RB, and Tuchman M.: Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. J Pediatr. 2001; 138(1 Suppl): S46-55.					
4.3-4	Berg S, Serabe B, Aleksic A, Bomgaars L, McGuffey L, Dauser R, et al.: Pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of phenylacetate and phenylbutyrate in the nonhuman primate. Cancer Chemother Pharmacol. 2001; 47(5): 385-390.					
4.3-5	Brown HR, Leininger JR: Alterations of the Uterus. In: Mohr U, Dungworth DL, Capen CC.: Pathobiology of the Aging Rat. International Life Sciences Institute. Washington DC. 1993; pp. 377-388.					
4.3-6	Carlsson L, Almgren O, and Duker G.: QTU-prolongation and torsades de pointes induced by putative class III antiarrhythmic agents in the rabbit: etiology and interventions. J Cardiovasc Pharmacol. 1990 Aug; 16(2): 276-285.					
4.3-7	Carlsson L, Abrahamsson C, Andersson B, Duker G, Schiller-Linhardt G. Proarrhythmic effects of the class III agent almokalant: importance of infusion rate, QT dispersion, and early afterdepolarisations. Cardiovasc Res. 1993 Dec; 27(12): 2186-93.					
4.3-8	Chernoff N, Rogers EH, Gage MI, and Francis BM.: The relationship of maternal and fetal toxicity in developmental toxicology bioassays with notes on the biological significance of the "no observed adverse effect level". Reprod Toxicol. 2008 Feb; 25(2): 192-202.					
4.3-9	Cohen SM. Human carcinogenic risk evaluation: an alternative approach to the two-year rodent bioassay. Toxicol Sci. 2004 Aug; 80(2): 225-229.					
4.3-10	Dominick MA, Bobrowski WF, Metz AL. Proliferative exocrine pancreatic lesions in aged Wistar rats. Toxicol Pathol. 1990; 18(3): 423-426.					
4.3-11	Durden DA, and Boulton AA.: Identification and distribution of phenylacetic acid in the brain of the rat. J Neurochem. 1982 Jun; 38(6): 1532-1536.					
4.3-12	Environmental Protection Agency (USA): TOXICOLOGICAL REVIEW OF METHANOL (NONCANCER) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), EPA, 2013.					
4.3-13	Food and Drug Administration: Guidance for Industry: Statistical Aspects of the Design, Analysis, and Interpretation of Chronic Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals. 2001.					
4.3-14	Food and Drug Administration: Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005.					
4.3-15	Greaves P. 2007. Uterus. In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. Elsevier Academic Press. San Diego CA. 3rd Ed. pp677-689.					
4.3-16	Gregus Z, Fekete T, Varga F, and Klaassen CD.: Dependence of glycine conjugation on availability of glycine: role of the glycine cleavage system. Xenobiotica. 1993 Feb; 23(2): 141-153.					
4.3-17	IARC: International Agency for Research on Cancer. [redacted]. In: Some Industrial chemicals. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. [redacted]; [redacted]: [redacted].					
4.3-18	IARC: International Agency for Research on Cancer. [redacted]. IARC Monogr Identif Carcinog Hazards Hum [redacted]; [redacted]: [redacted].					
4.3-19	James MO, Smith RL, Williams RT, and Reidenberg M.: The conjugation of phenylacetic acid in man, sub-human primates and some non-primate species. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1972 Jul 25; 182(1066): 25-35.					
4.3-20	Kasumov T, Brunengraber LL, Comte B, Puchowicz MA, Jobbins K, Thomas K, et al.: New secondary metabolites of phenylbutyrate in humans and rats. Drug Metab Dispos. 2004 Jan; 32(1): 10-19.					
4.3-21	Keenan C, Elmore S, Francke-Carroll S, Kemp R, Kerlin R, Peddada S, et al.: Best practices for use of historical control data of proliferative rodent lesions. Toxicol Pathol. 2009 Aug; 37(5): 679-693.					
4.3-22	Klaunig JE, Babich MA, Baetcke KP, Cook JC, Corton JC, David RM, et al.: PPARalpha agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance. Crit Rev Toxicol. 2003; 33(6): 655-780.					

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.3-23	Koss W and Lamprecht W.: Experimental investigations in choleresis. European J Pharmacol. 1968; 4: 215-223.					
4.3-24	Larsson B, Ullberg S. Whole-Body Autoradiography. J Histochem Cytochem. 1981 Jan; 29(1A_suppl): 216-225.					
4.3-25	Loo YH, Fulton T, and Wisniewski HM.: Vulnerability of the immature brain to phenylacetate intoxication: tissue permeability to phenylacetate. J Neurochem. 1979 Jun; 32(6): 1697-1698.					
4.3-26	Maronpot RR, Flake G, Huff J. Relevance of animal carcinogenesis findings to human cancer predictions and prevention. Toxicol Pathol. 2004 Mar-Apr; 32 Suppl 1: 40-48.					
4.3-27	McClain RM.: Mechanistic considerations for the relevance of animal data on thyroid neoplasia to human risk assessment. Mutat Res. 1995 Dec; 333(1-2): 131-142.					
4.3-28	McCracken NW, Blain PG, and Williams FM.: Human xenobiotic metabolizing esterases in liver and blood. Biochem Pharmacol. 1993 Oct 5; 46(7): 1125-1129.					
4.3-29	McQuade PS.: Analysis and the effects of some drugs on the metabolism of phenylethylamine and phenylacetic acid. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1984; 8(4-6): 607-614.					
4.3-30	Ministry of Health, Labour and Welfare厚生労働省食品規格部会: 酒精飲料中のメタノールの取り扱いについて, 2019. https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000547053.pdf					
4.3-31	Moldave K, and Meister A.: Synthesis of phenylacetylglutamine by human tissue. J Biol Chem. 1957 Nov; 229(1): 463-476.					
4.3-32	National Toxicology Program (USA): NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Methanol. NTP CERHR MON2003 Sep; (8): i-III35					
4.3-33	Pedemonte WA, Mosnaim AD, and Bulat M.: Penetration of phenylacetic acid across the blood-cerebrospinal fluid barrier. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1976 May; 14(1): 111-116.					
4.3-34	Quick AJ.: The relationship between chemical structure and physiological response: I. The conjugation of substituted benzoic acids. J Biol Chem. 1932; 96: 83-101.					
4.3-35	Raper HS, and Wayne EJ.: A quantitative study of the oxidation of phenyl-fatty acids in the animal organism. Biochem J. 1928; 22(1): 188-197.					
4.3-36	Ribelin WE. The effects of drugs and chemicals upon the structure of the adrenal gland. Fundam Appl Toxicol. 1984 Feb; 4(1): 105-119.					
4.3-37	Schachter D, and Taggart JV.: Glycine N-acylase: purification and properties. J Biol Chem. 1954 May; 208(1): 263-275.					
4.3-38	Seakins JW.: The determination of urinary phenylacetylglutamine as phenylacetic acid. Studies on its origin in normal subjects and children with cystic fibrosis. Clin Chim Acta. 1971 Nov; 35(1): 121-131.					
4.3-39	Stewart GA.: Pharmacological studies on oral hypoglycemic agents. In: Anglo-Germ Med Rev, Friedrich Karl Schattauer, Verlag, Stuttgart. 1962; 1: 334-337.					
4.3-40	Sugahara G, Yamasaki C, Yanagi A, Furukawa S, Ogawa Y, Fukuda A et al.: Humanized liver mouse model with transplanted human hepatocytes from patients with ornithine transcarbamylase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2021;44(3):618-628.					
4.3-41	Teuchy H, Quatacker J, Wolf G, and Van Sumere CF.: Quantitative investigation of the hippuric acid formation in the rat after administration of some possible aromatic and hydroaromatic precursors. Arch Int Physiol Biochim. 1971 Aug; 79(3): 573-587.					
4.3-42	Webster LT, Siddiqui UA, Lucas SV, Strong JM, and Mieyal JJ.: Identification of separate acyl- CoA:glycine and acyl-CoA:L-glutamine N-acyltransferase activities in mitochondrial fractions from liver of rhesus monkey and man. J Biol Chem. 1976 Jun 10; 251(11): 3352-3358.					
4.3-43	World Health Organization: Environmental Health Criteria196: Methanol, Geneva. 1997 https://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc196.htm					
4.3-44	Williams GM, Iatropoulos MJ, and Enzmann HG,: Principles of Testing for Carcinogenic Activity. In: Hayes AW.: Principles and Methods of Toxicology 5th Edition. CRC Press. 2007; pp1265-1316.					

第5部　臨床試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.2 全臨床試一覧表							
5.2		全臨床試験一覧表					
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	[redacted]	LC/MS/MS Assay Validation of 4-Phenylbutyric Acid, Phenylbutyrylglycine, Phenylbutyrylglutamine, Phenylacetic Acid, N-Phenylacetylglycine, and Phenylacetylglutamine in Human Plasma	[redacted]	[redacted] USA	海外	参考資料	
5.3.1.4.2	[redacted]	LC/MS/MS Assay Validation of GTP4 in Human Plasma	[redacted]	[redacted] USA	海外	参考資料	
5.3.1.4.3	[redacted]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of Glycerol Phenylbutyrate in K2EDTA Human Plasma	[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料	
5.3.1.4.4	[redacted]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of Phenylacetic Acid, Phenylacetyl L-Glutamine and 4-Phenylbutyric Acid in K2EDTA Human Plasma	[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料	
5.3.1.4.5	[redacted]	ヒト血漿中フェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの濃度測定法バリデーション	[redacted]	[redacted]	国内	評価資料	
5.3.1.4.6	[redacted]	LC/MS/MS Assay Validation of 4-Phenylbutyric Acid, Phenylbutyrylglycine, Phenylbutyrylglutamine, Phenylacetic Acid, N-Phenylacetylglycine, and Phenylacetylglutamine in Human Urine	[redacted]	[redacted] USA	海外	参考資料	
5.3.1.4.7	[redacted]	Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of Phenylacetic Acid and Phenylacetyl L-Glutamine in Human Urine	[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料	
5.3.1.4.8	[redacted]	LC-MS/MSを用いた尿中フェニルアセチルグルタミンの濃度測定法バリデーション	[redacted]	[redacted]	国内	評価資料	

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2.1	HPN-100-019	An Open Label, Monosequence Crossover Interaction Study to Evaluate the Effect of Steady-State RAVICT® (Glycerol Phenylbutyrate) Oral Liquid on Cytochrome P450 3A4 Activity Measured by the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Adult Subjects	07JAN2014-22JAN2014	[redacted], USA	海外	評価資料	有
5.3.2.2.2	HPN-100-027	An Open-Label, Monosequence Crossover Interaction Study to Evaluate the Effect of Steady-State RAVICTI® (Glycerol Phenylbutyrate) Oral Liquid on Cytochrome P450 2C9 Activity Measured by the Pharmacokinetics of Celecoxib in Healthy Adult Subjects	24APR2015-18MAY2015	[redacted], USA	海外	評価資料	無
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3.1	[redacted]PEP1	IN VITRO DRUG-DRUG INTERACTIONS STUDIES OF THE SPONSOR'S TEST ARTICLES, HPN-100 AND PHENYLACETIC ACID	[redacted]20[redacted]	[redacted], USA	海外	参考資料	無
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	UP1204-001	A randomized, crossover, open-label phase 1 study of Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P)	30MAR2005-5JUL2005	National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine	海外	評価資料	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	UP1204-003	A Phase 2, Open-Label, Switch-Over, Dose-Escalation Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 (Glyceryl Tri-[4-Phenylbutyrate]) Compared to BUPHENYL® (Sodium Phenylbutyrate) in Patients with Urea Cycle Disorders	18OCT2007-04SEP2008	Multiple study centers in USA	海外	評価資料	有
5.3.3.2.2	HPN-100-005-so	A Phase 2, Fixed-Sequence, Open-Label, Switch-Over Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children 6–17 Years of Age with Urea Cycle Disorders, with a Long-Term Safety Extension	11SEP2009-21JAN2010	Multiple study centers in USA	海外	評価資料	有
5.3.3.2.3	HPN-100-005-se	A Phase 2, Fixed-Sequence, Open-Label, Switch-Over Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children 6–17 Years of Age with Urea Cycle Disorders, with a Long-Term Safety Extension	11SEP2009-27JUL2011	Multiple study centers in USA	海外	評価資料	有
5.3.3.2.4	HPN-100-012-so	A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Pediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs)	09SEP2011-02DEC2011	Multiple study centers in USA	海外	評価資料	有
5.3.3.2.5	HPN-100-012-se	A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Pediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs)	09SEP2011-04APR2013	Multiple study centers in USA	海外	評価資料	有

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3.1	UP1204-002	An open-label phase 1B, pharmacokinetic and pharmacodynamic safety study of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) administered orally as a single dose, and twice daily for seven consecutive days to subjects with hepatic impairment with cirrhosis and to a control group	27SEP2006-11JUN2007	National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine Kharkiv State Medical University, Kharkiv, Ukraine	海外	評価資料	有
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	HYPE-PCS-100	Update of HPN-100 and NaPBA Population PK Modeling and Dose Simulations to Include Data from Protocol HPN-100-012	19APR2012	NA	海外	評価資料	有
5.3.3.5.2	HYPE-CS-004	Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations to Support Dosing Recommendations for Adult and Pediatric Patients with Urea Cycle Disorders	30NOV2011	NA	海外	評価資料	無
5.3.3.5.3	HPN-100-009-pop-pk-0-2m	Population Pharmacokinetic Analysis Report for RAVICTI® (Glycerol Phenylbutyrate) in Children 0 - <2 months old with Urea Cycle Disorders	26JAN2018	NA	海外	評価資料	有
5.3.3.5.4	HPN-100-009-pop-pk-report-2m-2y	Population Pharmacokinetic Analysis for RAVICTI (Glycerol Phenylbutyrate) in Children 2 months - 24 months old with Urea CycleDisorders	31OCT2011	NA	海外	評価資料	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書資料							
5.3.4.1.1	HPN-100-010	A Double-Blind Randomized Crossover Trial to Define the Electrocardiogram Effects of HPN-100 Using a Clinical and a Supratherapeutic Dose Compared to Placebo and Moxifloxacin (a Positive Control) in Healthy Men and Women A Thorough Electrocardiogram Trial	11MAY2010-16SEP2010	Covance Clinical Research Unit Inc., Madison, Wisconsin, USA	海外	評価資料	有
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	HPN-100-006	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Cross-Over, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of HPN-100, Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate), for the Treatment of Adults with Urea Cycle Disorders	12OCT2009-09SEP2010	Multiple study centers in USA and Canada	海外	評価資料	有
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	HPN-100-007	A Phase 3, Open-Label Study of the Safety of HPN-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders	17NOV2009-09SEP2011	Multiple study centers in USA and Canada	海外	評価資料	有
5.3.5.2.2	HPN-100-J001	尿素サイクル異常症患者に対するHPN-100（グリセロールフェニル酪酸）の有効性、安全性及び薬物動態をフェニル酪酸ナトリウムと比較するための一方向切替えによるオープン試験、並びに長期継続投与試験	10APR2023-Ongoing	9施設、日本	国内	評価資料	有
5.3.5.2.3	HPN-100-009-csr-0-2m	An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs)	31DEC2014-17JUL2017	Multiple study centers in USA and Canada	海外	評価資料	有
5.3.5.2.4	HPN-100-009-csr-2m-2y	An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs)	31DEC2014-04JAN2016	Multiple study centers in USA	海外	評価資料	有
5.3.5.2.5	HPN-100-009-csr-2m-2y-add	An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs)	31DEC2014-17JUL2017	Multiple study centers in USA	海外	評価資料	有
5.3.5.2.6	HPN-100-J001	尿素サイクル異常症患者に対するHPN-100（グリセロールフェニル酪酸）の有効性、安全性及び薬物動態をフェニル酪酸ナトリウムと比較するための一方向切替えによるオープン試験、並びに長期継続投与試験	10APR2023-Ongoing	9施設、日本	国内	評価資料	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書資料							
5.3.5.3.1	ise-sap	Statistical Analysis Plan. HPN-100 Integrated Summary of Efficacy	11NOV2010	NA	海外	評価資料	無
5.3.5.3.2	ise-statistical-expert-report	Statistical Expert Report. Predicatibility of Pharmacodynamic Profile of Steasy-State Ammonia from Fasting Ammonia among Ureaa Cycle Disorder Patients	14JUL2011	NA	海外	評価資料	無
5.3.5.3.3	ise-tlfs	Integrated Summary of Efficacy for Urea Cycle Disorder Patients	NA	NA	海外	評価資料	無
5.3.5.3.4	iss-sap	Statistical Analysis Plan. HPN-100 Integrated Summary of Safety	03JUN2011	NA	海外	評価資料	無
5.3.5.3.5	iss-tlf-control	Integrated Summary of Safety for Urea Cycle Disorder Patients: Control Period	NA	NA	海外	評価資料	無
5.3.5.3.6	iss-tlf-ltol	Integrated Summary of Safety for Urea Cycle Disorder Patients with Long-Term Open Label	NA	NA	海外	評価資料	無
5.3.5.3.7	sum-clin-safety-healthy-volunteers	Summary of Clinical Safety in Healthy Volunteers	NA	NA	海外	評価資料	無

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.3.8	sum-clin-safety-hepatic-impirment	Summary of Clinical Safety in Hepatic Impairment	NA	NA	海外	評価資料	無
5.3.5.3.9	iss-statistical-expert-report-upagn	Statistical Expert Report. Deriving Total Urinary Phenylacetylglutamine Excreted over 24 hours from the Urinary Phenylacetylglutamine Collected in a Single Void	21NOV2011	NA	海外	評価資料	無
5.3.5.3.10	iss-statistical-expert-report	Statistical Expert Report. Neurological Adverse Events and Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Properties of Phenylacetate among Urea Cycle Disorder Patients Receiving Ammonia-Lowering Medication	04AUG2011	NA	海外	評価資料	無
5.3.5.3.11	sep-anal-plasma-paa-pagn-ratio	Statistial Expert Report. Dose Adjustment of Phenylacetic Acid Prodrugs Based on Measurement of the Ratio of Phenylacetic Acid (PAA) to Phenylacetylglutamine (PAGN) in Plasma	16APR2012	NA	海外	評価資料	無
5.3.5.3.12	HYPE-RAS-008	Plasma PBA, PAA, and PAGN Concentrations in 12-Month Studies (HPN-100-005 Safety Extension, HPN-100-007 and HPN-100-012 Safety Extension)	23JAN2014	NA	海外	評価資料	無
5.3.5.3.13	phar-pk	PHARMACOKINETICS OF HPN-100 IN PEDIATRIC AND ADULTS SUBJECTS WITH UREA CYCLE DISORDERS (UCDS)	08JUN2012	NA	海外	評価資料	無
5.3.5.3.14	ucd-ammonia	Correlation of Blood Ammonia with Short and Long-term Outcomes in Patients with Urea Cycle Disorders	12MAR2014	NA	海外	評価資料	無
5.3.5.3.15	ucd-growth-symptom	Analysis of Growth, Dietary Intake, and Symptom Profiles in Patients with Urea Cycle Disorders	12MAR2014	NA	海外	評価資料	無
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4.1	HPN-100-008-a	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of HPN-100 for Maintaining Remission in Subjects With Cirrhosis and Episodic Hepatic Encephalopathy (HALT-HE)	01DEC2009-24FEB2010	Multiple study centers in USA and Ukraine	海外	評価資料	無
5.3.5.4.2	HPN-100-008-b	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of HPN-100 for Maintaining Remission in Subjects With Cirrhosis and Episodic Hepatic Encephalopathy (HALT-HE)	27MAY2010-17MAR2012	Multiple study centers in USA, Russia and Ukraine	海外	評価資料	無
5.3.5.4.3	HPN-100-011	Long-Term Use of HPN-100 in Urea Cycle Disorders	04OCT2010-04OCT2015	Multiple study centers in USA and Canada	海外	参考資料	無
5.3.5.4.4	HPN-100-011-csr-addendum	Long-Term Use of HPN-100 in Urea Cycle Disorders	08FEB2011-16FEB2017	Multiple study centers in USA and Canada	海外	参考資料	無
5.3.5.4.5	HYP-2011-001	UCD survey prepared for Hyperion Therapeutics. Inc.	16OCT2008-17NOV2008	Harris Interactive, New York, NY, USA	海外	参考資料	無
5.3.5.4.6	rdcrn5101	Longitudinal Study of Urea Cycle Disorders	24FEB2006-31MAR2011	Multiple study centers in USA, Canada and Switzerland	海外	参考資料	無

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	periodic-safety-update-report	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	27NOV2015-31JAN2024	EU, UK, USA, Canada, Hong Kong, China, Kuwait, Argentina	海外	参考資料	無
5.3.6.2	pbrer-date	PERIODEC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT	01Feb2014-31JAN2015	USA	海外	参考資料	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
該当資料なし							

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.4 参考文献							
5.4-1	Ambrose AM, Power FW, Sherwin CP. further studies on the detoxication of phenylacetic acid. J Biological Chemistry 1933;669-75.						
5.4-2	Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. Paediatrics 2000;105:e10						
5.4-3	Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: from micromolecules to macromolecules. J Inherit Metab Dis 2007;30:515-21.						
5.4-4	Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Sheikh M, Poordad F, Neff G. et al. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. N Engl. J Med. 2010;362(12):1071-81.						
5.4-5	Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. J Pediatr 2001 Jan;138(1 Suppl):S46-55						
5.4-6	Batshaw ML, Monahan P. Treatment of urea cycle disorders. Enzyme 1987;38:242–50.						
5.4-7	Batshaw ML. Hyperammonemia. Curr Probl Pediatr 1984;14(11):1–69.						
5.4-8	Batshaw ML, Thomas GH, Brusilow SW. New approaches to the diagnosis and treatment of inborn errors of urea synthesis. Pediatrics 1981;68(2):290-97.						
5.4-9	Brahe C, Vitali T, Tiziano FD, Angelozzi C, Pinto AM, Borgo F, et al. Phenylbutyrate increases SMN gene expression in spinal muscular atrophy patients. Eur J Human Genet 2005;13:256-259.						
5.4-10	BRIEF Professional Manual PAR Inc., 2000						
5.4-11	Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes 2001;1909-63						
5.4-12	Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. Adv Pediatr 1996;43:127-70.						
5.4-13	Brusilow SW. Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis. J Clin Invest 1984;74:2144-8.						
5.4-14	Burstein AH, Reed E, Tompkins AC, Venzon D, Figg WD. Phenylacetate pharmacokinetics based on iterative two-stage population analysis. Pharmacotherapy 2001 Mar;21(3):281-6.						
5.4-15	Butterworth RF, Norenberg MD, Felipo V, Ferenci P, Albrecht J, et al. Experimental models of hepatic encephalopathy: ISHEN guidelines. Liver International ISSN 2009:783- 788.						
5.4-16	Butterworth RF. Evidence for a central cholinergic deficit in congenital ornithine transcarbamylase deficiency 1998;20:478-84.						
5.4-17	Camacho LH, Olson J, Tong WP, Young CW, Spriggs DR, Malkin MG. Phase I dose escalation clinical trial of phenylbutyrate sodium administered twice daily to patients with advanced solid tumors. Invest New Drugs 2007;25:131-8.						
5.4-18	Carducci MA, Gilbert J, Bowling MK, Noe D, Eisenberger MA, Sinibaldi V, et al. A Phase I clinical and pharmacological evaluation of sodium phenylbutyrate on an 120-h infusion schedule. Clinical Cancer Research 2001;7:3047-3055.						
5.4-19	Chang SM, Kuhn JG, Robins HI, Schold SC, Spence AM, Berger MS, et al. Phase II study of phenylacetate in patients with recurrent malignant glioma: A North American brain tumor consortium report. J Clin Oncol. 1999;17:984-990.						
5.4-20	Chernecky CC, Berger BJ. Laboratory Tests and Diagnostic Procedures. 6th ed. St. Louis: Saunders. 2013.						
5.4-21	Collins AF, Pearson HA, Giardina P, Mcdonagh KT, Brusilow SW, Dover GJ. Oral sodium phenylbutyrate therapy in homozygous thalassemia: A clinical trial. Blood 1995;85:43-49						
5.4-22	Diaz GA, Krivitzky LS, Mokhtarani M, Rhead W, Bartley J, et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology 2013;57:2171-2179.						
5.4-23	Dover GJ, Brusilow S, Charache S. Induction of fetal hemoglobin production in subjects with sickle cell anemia by oral sodium phenylbutyrate. Blood 1994;84:339-343.						
5.4-24	Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. New Engl J Med. 2007; 356:2282-92.						
5.4-25	Gallagher RC, Lam C, Wong D, Cederbaum S, Sokil RJ. Significant hepatic involvement in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. J Pediatr 2014;164:720-25.						
5.4-26	Gilbert J, Baker SD, Bowling MK, Grochow L, Figg WD, Zabelina Y et al. A phase I dose escalation and bioavailability study of oral sodium phenylbutyrate in patients with refractory solid tumor malignancies. Clin Cancer Res 2001;7:2292-300.						

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.4-27	Gore SD, Weng LJ, Figg WD, Zhai S, Donehower RC, Dover G, et al. Impact of prolonged infusions of the putative differentiating agent sodium phenylbutyrate on myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia1. Clinical Cancer Research 2002;8:963-970.						
5.4-28	Gore SD, Weng LJ, Zhai S, Figgs WD, Donehower RC, Dover GJ, et al. Impact of the putative differentiating agent sodium phenylbutyrate on myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Clinical Cancer Research 2001;7:2330-2339.						
5.4-29	Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis. 2019 Nov; 42(6): 1192-1230.						
5.4-30	Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance Biometrika 1988;75,4,800-2.						
5.4-31	James MO, Smith RL, Williams RT, Reidenberg M. The conjugation of phenylacetic acid in man, sub-human primates and some non-primate species. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1972; 182(66):25-35.						
5.4-32	Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases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. 診断と治療社. 2019；pp.67-92.						
5.4-33	Kido J, Matsumoto S, Häberle J, Nakajima Y, Wada Y, Mochizuki N, et al. Long-term outcome of urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan. J Inherit Metab Dis.2021 Jul; 44(4): 826-837.						
5.4-34	Kormanik K, Kang H, Cuebas D, Vockley J, Mohsen AW. Evidence for involvement of medium chain acyl-CoA dehydrogenase in the metabolism of phenylbutyrate. Molecular Genetics and Metabolism 2012;107:684-689.						
5.4-35	Kormanik K, Kang H, Cuebas D, Vockley J, and Mohsen A. Medium Chain Acyl-Coa Dehydrogenase Plays A Key Role In Metabolism Of Phenylbutyrate. Unpublished Manuscript. 2011						
5.4-36	Krivitzky L, Babikian T, Lee Hs, Thomas N, Burk-Paull K, Batshaw M. Intellectual, Adaptive, and Behavioral Functioning in Children With Urea Cycle Disorders. Pediatric Research. 2009;66:96-101.						
5.4-37	Lee B, Rhead W, Diaz GA, Scharschmidt BF, Mian A, Shchelochkov O, et al. Phase 2 comparison of a novel ammonia scavenging agent with sodium phenylbutyrate in patients with urrea cycle disorders: Safety, pharmacokinetics and ammonia control. Molecular Genetics & Metabolism 2010;100:221-228.						
5.4-38	Liang and Zeger. Longitudinal data analysis using generalized linear models. Biometrika. 1986;73(1):13-22.						
5.4-39	Lichter-Konecki U, Diaz GA, Merritt JL II, Feigenbaum A, Jomphe C, Marier JF, et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); Phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. Molecular Genetics and Metabolism 2011;103:323-329.						
5.4-40	Lin J, Gilbert J, Rudek MA, Zwiebel JA, Gore S, Jiemjit A, et al. A phase I dose-finding study of 5-azacytidine in combination with sodium phenylbutyrate in patients with refractory solid tumors. Clinical Cancer Therapy 2009 15(19):6241-9.						
5.4-41	Logan WJ. Neonatal hyperammonemic encephalopathy. In: Sarnat HB, editor. Topics in neonatal neurology 1984. p. 137-57.						
5.4-42	MacArthur R., Altincatal A., Tuchman M.. Pharmacokinetics of sodium phenylacetate and sodium benzoate following intravenous administration as both a bolus and continuous infusion to healthy adult volunteers. Molecular Genetics and Metabolism. 2004; 81:S67– S73.						
5.4-43	Maestri NE, McGowan K, Brusilow S. Plasma glutamine concentration; A guide in the management of urea cycle disorders. 1992;121:259-61.						
5.4-44	Maslak P, Chanel S, Camacho L, Soignet S, Pandolfi PP, Guernah I, et al. Pilot study of combination transcriptional modulation therapy with sodium phenylbutyrate and 5- azacytidine in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. Leukemia 2006;20:212-217.						
5.4-45	Moldave K, Meister A. Synthesis of phenylacetylglutamine by human tissue. J Biol Chem. 1957;229:463–76.						
5.4-46	McGuire BM, Zupanets IA, Lowe ME, Xiao X, Syplyviy VA, Monteleone J, et al. Pharmacology and Safety of Glycerol Phenylbutyrate in Healthy Adults and Adults with Cirrhosis Hepatology. 2010;51:2077-2085.						
5.4-47	Mercuri E, Bertini E, Messina E, Pelliccioni M, D'Amico A, Colitto F, et al. Pilot trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy. Neuromusc Disord 2004;14:130-5.						
5.4-48	Ministry of Health, Labour and Welfare後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 2020						
5.4-49	Mokhtarani M, Diaz G, Rhead W, Lichter-Konecki U, Bartley J, Feigenbaum A. Urinary phenylacetylglutamine as dosing biomarker for patients with urea cycle disorders. Molecular Genetics and Metabolism 2012;107:308–314.						
5.4-50	Mokhtarani M, Diaz GA, Rhead W, Berry SA, Lichter-Konecki U, et al. Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio. Molecular and Genetics and Metabolism 2013;110:446-453.						
5.4-51	Monteleone JPR, Mokhtarani M, Diaz GA, Rhead W, Lichter-Konecki U, Berry S. et al. Population pharmacokinetic modeling and dosing simulations of nitrogen-scavenging compounds: Disposition of glycerol phenylbutyrate and sodium phenylbutyrate in adult and pediatric patients with urea cycle disorders. J Clin Pharmacol 2013;53:699-710.						
5.4-52	Nagamani SCS, Shchelochkov OA, Mullins MA, Carter S, Lanpher BC, et al. A randomized controlled trial to evaluate the effects of high-dose versus low-dose of arginine therapy on hepatic function tests in argininosuccinic aciduria. Molecular Genetics and Metabolism 2012;107:315-321.						
5.4-53	Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K. Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. Am J Med Genet 1991;39:228-9.						

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.4-54	Nassogne MC, Héron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. J Inherit Metab Dis 2005;28:407-14.						
5.4-55	Nettesheim S, Kölker S, Karall D, Häberle J, Posset R, Hoffmann GF, et al. Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders -cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. Orphanet J Rare Dis. 2017 Jun; 12(1): 111.						
5.4-56	Oberdoerster J, Guizzetti M, Costa LG. Effect of phenylalanine and its metabolites on the proliferation and viability of neuronal and astroglial cells: possible relevance in maternal phenylketonuria. Journal of Pharm & Experimental Therapeutics 2000;301:295-301.						
5.4-57	Piscitelli S, Thibault A, Figg W, Tompkins A, Headlee D, Lieberman R, et al. Disposition of phenylbutyrae and its metabolites, phenylacetate and phenylacetylglutamine. J Clin Pharmacol 1995;35:368-373.						
5.4-58	Praphanphoj V. Voyadjiev S.A., Waber L.J., Brusilow S.W., Geraghty M.T. Three cases of intravenous sodium benzoate and sodium phenylacetate toxicity occurring in the treatment of acute hyperammonaemia. J. Inherit. Metab. 2000; 23:129-136.						
5.4-59	Raper HS, Wayne EJ. A quantitative study of oxidation of phenyl-fatty acids in the anima organism. Biochem. 1928;22:188-197.						
5.4-60	Rubenstein RC, Zeitlin PL. A pilot clinical trial of oral sodium 4-phenylbutyrate (Buphenyl) in□F508-homozygous cystic fibrosis patients: partial restoration of nasal epithelial CFTR function. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:484-90.						
5.4-61	Rüegger C, Lindner M, Ballhausen D, Baumgartner M, Beblo S, Das A, et al. Cross- sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis 2014;37:21–30.						
5.4-62	Shchelochkov OA, Dickinson K, Scharschmidt BF, Lee B, Marino M, Le Mons C. Barriers to drug adherence in the treatment of urea cycle disorders: Assessment of patient, caregiver and provider perspectives. Mol Genet Metab Rep. 2016 Jul; 8: 43-47						
5.4-63	Sherwin C., Wolf M., Wolf W., The maximum production of glutamine by the human body as measured by the output of phenylacetylglutamine. J Biological Chemistry. 1919;XXXVII No.1:113-119.						
5.4-64	Sherwin C., Kennard S., Toxicity of phenyacetyl acid. 1919;259-264.						
5.4-65	Simell O., Siplia I., Rajante J., Valle D., Brusilow S.W. Waste nitrogen excretion via amino acid acylation: Benzoate and phenlyacetate lysinuric acid protein intolerance. Pediatr Res.1986;20(11):1117-21.						
5.4-66	Smith W, Diaz G, Lichter-Konecki U, Berry S, Harding C, McCandless S, et al. Ammonia Control in Children Ages 2 Months through 5 Years with Urea Cycle Disorders: Comparison of Sodium Phenylbutyrate and Glycerol Phenylbutyrate. J Pediatr 2013;162:1228-34.						
5.4-67	Summar M and Tuchman M. Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. J Pediatr 2001 Jan;138(1):S6-10.						
5.4-68	Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, et al. The incidence of urea cycle disorders. Mol Genet Metab. 2013 Sep-Oct; 110(1-2): 179-180.						
5.4-69	Sung MW, Waxman S. Combination of cytotoxic-differentiation therapy with 5- fluorouracil and phenylbutyrate in patients with advanced colorectal cancer. Anticancer Research 2007;27:995-1002.						
5.4-70	Thibault A, Samid D, Cooper MR, Figg WD, Tompkins AC, Patronas N, et al. Phase I study of phenylacetate administered twice daily to patients with cancer. Cancer Research 1995;75:2932-8.						
5.4-71	Thibault A, Cooper M, Figg W, Venzon D, Sartor A., Tompkins A, et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of Intravenous Phenylacetate in Patients with Cancer. Cancer Research 1994; 54: (1690-1694).						
5.4-72	Thompson P, Balis F, Serabe BM, Berg S. Adamson P, Klenke R, et al. Pharmacokinetics of phenylacetate administered as a 30-min infusion in children with refractory cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2003 Nov;52(5):417-23.						
5.4-73	Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, Yudkoff M, Cederbaun SD, et al. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. Molecular Genetics and Metabolism 2008;94:397–402.						
5.4-74	Webster LT, Siddiqui UA, Lucas SV, Strong JM, Mieyal JJ. Identification of separate acyl-CoA:glycine and acyl-CoA:L-glutamine N-acyltransferase activities in mitochondrial fractions from liver of rhesus monkey and man. J Biol Chem. 1976;251:3352-8.						
5.4-75	Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. Mol Genet Metab 2004;81:S86-91.						
5.4-76	Zeitlin PL, Diener-West M, Rubenstein RC, Boyle MP, Lee CKK, Brass-Ernst L. Evidence of CFTR function in cystic fibrosis after systemic administration of 4- phenylbutyrate. Molecular Therapy 2002;6:119-126.						