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 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

株式会社オーファンパシフィック

略号一覧表

略語・用語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミ　トランスフェラーゼ
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ARG	arginase	アルギナーゼ
ASL	argininosuccinate lyase	アルギニノコハク酸　アーゼ
ASS	argininosuccinate synthetase	アルギニノコハク酸合成酵素
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical	解剖治療化学
AUC	area under the concentration vs. time curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-12}	area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 12 hours	0 から 12 時間の血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-23}	area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 23 hours	0 から 23 時間の血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours	0 から 24 時間の血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-48}	area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 48 hours	0 から 48 時間の血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the concentration vs. time curve from time 0 to last measurable time point	0 時間から最終測定可能時点までの血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{NH3, 0-24}$	area under the ammonia concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours	0 から 24 時間の血中アンモニア濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BMI	body mass index	体格指数
BRI	Behavioral Regulation Index	－
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function	実行機能に関する行動評価尺度
BRIEF-P	Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool Edition	実行機能に関する行動評価尺度（幼児版）
BSA	body surface area	体表面積
CBCL	Child Behavior Checklist	子どもの行動チェックリスト
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CITRIN	aspartate glutamate transporter	アスパラギン酸グルタミン酸輸送体
C_{max}	maximum concentration of the drug after dosing	投与後の最高血中濃度
C_{max-ss}	maximum concentration at steady state	定常状態の最高血中濃度
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products	オーファン医薬品委員会
CPS	carbamyl phosphate synthetase	カルバミルリン酸合成酵素
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CVLT-II	California Verbal Learning Test-Second Edition	カリフォルニア言語学習テスト第 2 版
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
ECG	electrocardiogram	心電図
EEA	European Economic Area	欧州経済地域
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GEC	Global Executive Composite	－

GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GPB	glycerol phenylbutyrate	フェニル酪酸グリセロール
GT4P-F	80% formulation of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate)	グリセリルトリ-（4-フェニル酪酸）製剤
HE	hepatic encephalopathy	肝性脳症
HHH	hyperornithinemia–hyperammonaemia–homocitrullinuria	高オルニチン・高アンモニア・ホモシトルリン尿症
IND	Investigational New Drug Application	治験許可申請
INR	international normalized ratio	国際標準化比
IQ	intelligence quotient	知能指数
ITT	intent-to-treat	－
K_i	inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タ　デム質量分析
MELD	model for end-stage liver disease	末期肝疾患モデル
MI	Metacognition Index	－
MITT	modified intent-to-treat	－
NAGS	N-acetyl-glutamate synthetase	N-アセチルグルタミン酸合成酵素
NaPAA	sodium phenylacetate	フェニル酢酸ナトリウム
NaPAA/NaBZ	sodium phenylacetate, sodium benzoate 10%/10% (AMMONUL®)	10%フェニル酢酸ナトリウム／10%安息香酸ナトリウム、AMMONUL®
NaPBA	sodium phenylbutyrate	フェニル酪酸ナトリウム
NDA	New Drug Application	新薬承認申請
NUCDF	National Urea Cycle Disorder Foundation	－
OAT	organic anion transporter	有機アニオ　トランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオ　トランスポーター
ORNT-1	ornithine citrulline antiporter	オルニチン･シトルリンアンチポーター
OTC	ornithine transcarbamylase	オルニチントランスカルバミラーゼ
PAA	phenylacetate	フェニル酢酸
PAG	N-phenylacetylglycine	フェニルアセチルグリシン
PAGN	phenylacetylglutamine	フェニルアセチルグルタミン
PBA	phenylbutyrate	フェニル酪酸
PBG	phenylbutyrylglycine	フェニルブチリルグリシン
PBGN	phenylbutyrylglutamine	フェニルブチリルグルタミン
PD	pharmacodynamic	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PP	per protocol	－
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QTc	heart rate-corrected QT (interval)	心拍数で補正した QT
QTcI	heart rate-corrected QT (interval) based on an individual correction method	被験者ごとの補正式を用いて心拍数で補正した QT
SD	standard deviation	標準偏差
SmPC	summary of product characteristics	－
SOC	system organ class	器官別大分類
SPA	Special Protocol Assessment	－
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{max}	time to C_{max}	投与後の最高血中濃度到達時間

TNAUC	time-normalized area under the curve	時間標準化血漿中濃度－時間曲線下面積
TQT	thorough QTc	－
UCD	urea cycle disorder	尿素サイクル異常症
ULN	upper limit of normal	基準値上限
$U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$	urinary phenylacetylglutamine excreted from hour 0 to 24 hours	尿中 24 時間累積フェニルアセチルグルタミン排泄量
US	United States	米国
WASI	Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence	ウェクスラー短縮知能検査
WPPSI-III	Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence-Third Edition	幼児用ウェクスラー式知能検査第 3 版

目次

頁
略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 9
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 薬理学的分類 9
2.5.1.2 目標適応症及び臨床的／病態生理学的状態 9
2.5.1.3 開発の科学的背景 11
2.5.1.4 臨床開発計画 12
2.5.1.5 規制当局との協議 14
2.5.1.5.1 医薬品医療機器総合機構との相談 14
2.5.1.5.2 規制要件に関連する海外の状況 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.2.1 製剤の開発 17
2.5.2.2 生体試料中薬物濃度分析法 17
2.5.2.3 バイオアベイラビリティ試験 17
2.5.2.4 食事が曝露量に及ぼす影響の評価 18
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1 タンパク結合 19
2.5.3.2 本剤の代謝プロファイル 19
2.5.3.3 PBA、PAA 及び PAGN の全身曝露 20
2.5.3.4 尿中 PAGN 排泄 22
2.5.3.5 内因性要因の影響 23
2.5.3.6 薬物相互作用 24
2.5.3.6.1 CYP 酵素を介した薬物相互作用 24
2.5.3.6.2 トランスポータを介した薬物相互作用 24
2.5.3.7 TQT 試験 25
2.5.3.8 用法・用量の設定根拠 25
2.5.3.8.1 海外での用法・用量の設定根拠 25
2.5.3.8.2 日本人患者に対する用法・用量の設定根拠 27
2.5.4 有効性の概括評価 28
2.5.4.1 主要評価項目の選択 29
2.5.4.2 統計学的考察 30
2.5.4.2.1 HPN-100-J001 試験 30
2.5.4.2.2 海外臨床試験 30
2.5.4.3 患者集団 31
2.5.4.3.1 HPN-100-J001 試験 31
2.5.4.3.2 海外臨床試験 33
2.5.4.3.2.1 HPN-100-006 試験 33
2.5.4.3.2.2 UP 1204-003 試験 34
2.5.4.3.2.3 HPN-100-005 試験 35

2.5.4.3.2.4 HPN-100-012 試験 35
2.5.4.3.2.5 HPN-100-007 試験 36
2.5.4.3.2.6 HPN-100-009 試験 36
2.5.4.3.2.7 HPN-100-011 試験 37
2.5.4.3.2.8 併合解析 37
2.5.4.4 有効性結果の試験間の類似性及び差異 40
2.5.4.4.1 血中アンモニア濃度への影響 40
2.5.4.4.1.1 HPN-100-J001 試験 40
2.5.4.4.1.2 海外臨床試験 41
2.5.4.4.1.2.1 HPN-100-006 試験 41
2.5.4.4.1.2.2 UP 1204-003 試験 41
2.5.4.4.1.2.3 HPN-100-005 試験（切替え期間） 42
2.5.4.4.1.2.4 HPN-100-012 試験（切替え期間） 42
2.5.4.4.1.2.5 HPN-100-009 試験 43
2.5.4.4.1.2.6 併合解析 43
2.5.4.4.2 血中グルタミン濃度への影響 45
2.5.4.4.2.1 HPN-100-J001 試験 45
2.5.4.4.2.2 海外臨床試験 46
2.5.4.4.2.2.1 HPN-100-006 試験 46
2.5.4.4.2.2.2 UP 1204-003 試験 46
2.5.4.4.2.2.3 HPN-100-005 試験（切替え期間） 46
2.5.4.4.2.2.4 HPN-100-012 試験（切替え期間） 46
2.5.4.4.2.2.5 併合解析 46
2.5.4.5 部分集団での有効性の類似性及び差異 47
2.5.4.5.1 HPN-100-J001 試験 47
2.5.4.5.2 海外臨床試験の併合解析 48
2.5.4.6 有効性の長期間の持続 50
2.5.4.6.1 血中アンモニア濃度に対する長期的な有効性 50
2.5.4.6.1.1 HPN-100-J001 試験 50
2.5.4.6.1.2 海外臨床試験 50
2.5.4.6.1.2.1 HPN-100-007 試験 50
2.5.4.6.1.2.2 HPN-100-005 試験（継続投与期間） 51
2.5.4.6.1.2.3 HPN-100-012 試験（継続投与期間） 51
2.5.4.6.1.2.4 HPN-100-009 試験 51
2.5.4.6.1.2.5 HPN-100-011 試験 53
2.5.4.6.1.2.6 併合解析 53
2.5.4.6.2 高アンモニア血症発作 54
2.5.4.6.2.1 HPN-100-J001 試験 54
2.5.4.6.2.2 海外臨床試験 54
2.5.4.6.2.2.1 HPN-100-007 試験 54
2.5.4.6.2.2.2 HPN-100-005 試験（継続投与期間） 54

2.5.4.6.2.2.3 HPN-100-012 試験（継続投与期間）.....54
2.5.4.6.2.2.4 HPN-100-009 試験.....54
2.5.4.6.2.2.5 HPN-100-011 試験.....55
2.5.4.6.2.2.6 併合解析.....55
2.5.4.6.3 神経心理学的転帰への影響.....56
2.5.4.6.3.1 HPN-100-J001 試験.....56
2.5.4.6.3.2 海外臨床試験.....56
2.5.4.6.3.2.1 HPN-100-007 試験.....56
2.5.4.6.3.2.2 HPN-100-005 試験（継続投与期間）.....57
2.5.4.6.3.2.3 HPN-100-012 試験（継続投与期間）.....57
2.5.4.6.3.2.4 HPN-100-009 試験.....57
2.5.4.6.3.2.5 HPN-100-011 試験.....58
2.5.4.6.3.2.6 併合解析.....58
2.5.4.7 観察された効果の臨床的意義.....59
2.5.4.8 特別な患者集団での有効性.....60
2.5.5 安全性の概括評価.....61
2.5.5.1 ヒトへの曝露.....61
2.5.5.1.1 HPN-100-J001 試験.....61
2.5.5.1.2 海外試験の併合解析.....62
2.5.5.2 比較的よく見られる有害事象及び非重篤な有害事象.....63
2.5.5.2.1 HPN-100-J001 試験.....63
2.5.5.2.2 海外臨床試験.....65
2.5.5.2.2.1 海外臨床試験の併合解析.....65
2.5.5.2.2.2 HPN-100-009 試験.....67
2.5.5.2.2.3 HPN-100-011 試験.....68
2.5.5.3 治験薬との因果関係のある TEAE.....69
2.5.5.3.1 HPN-100-J001 試験.....69
2.5.5.3.2 海外臨床試験.....69
2.5.5.3.2.1 海外臨床試験の併合解析.....69
2.5.5.3.2.2 HPN-100-009 試験.....69
2.5.5.4 重篤な有害事象.....70
2.5.5.4.1 HPN-100-J001 試験.....70
2.5.5.4.2 海外臨床試験.....70
2.5.5.4.2.1 海外臨床試験の併合解析.....70
2.5.5.4.2.2 HPN-100-011 試験.....70
2.5.5.4.2.3 HPN-100-009 試験.....71
2.5.5.5 UCD 症状プロファイル.....71
2.5.5.5.1 HPN-100-J001 試験.....71
2.5.5.5.2 海外臨床試験の併合解析.....76
2.5.5.6 安全性の結果の試験間での比較.....79
2.5.5.7 比較的よく見られる TEAE の部分集団解析.....80

2.5.5.7.1 HPN-100-J001 試験 80
2.5.5.7.2 海外臨床試験の併合解析 80
2.5.5.8 曝露期間別の比較的よく見られる TEAE 81
2.5.5.8.1 HPN-100-J001 試験 81
2.5.5.8.2 海外臨床試験の併合解析 81
2.5.5.9 薬理学的分類に特徴的な有害作用 82
2.5.5.9.1 HPN-100-J001 試験 82
2.5.5.9.2 海外臨床試験の併合解析 82
2.5.5.10 臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の評価 83
2.5.5.10.1 HPN-100-J001 試験 83
2.5.5.10.2 海外臨床試験の併合解析 83
2.5.5.11 その他の安全性に関する情報 84
2.5.5.11.1 過量投与及び薬物乱用 84
2.5.5.11.2 妊娠、出産及び授乳 84
2.5.5.11.3 薬物間相互作用 84
2.5.5.11.4 膵機能不全 84
2.5.5.11.5 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 84
2.5.5.11.6 世界における市販後使用経験 85
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 86
2.5.6.1 治療の背景 86
2.5.6.1.1 疾患又は症状 86
2.5.6.1.2 現行の治療 86
2.5.6.2 ベネフィット 87
2.5.6.3 リスク 88
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 89
2.5.6.5 補遺 90
2.5.7 参考文献 91

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 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。GPB の Anatomical Therapeutic Chemical（ATC）分類のコードは、A16AX09 である。

2.5.1.2 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。本剤は、Hyperion Therapeutics, Inc.により開発され、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（表 2.5-1）。

新生児マススクリーニングによって診断される UCD は、ASS 欠損症、ASL 欠損症などであるが、UCD の患者のほとんどは高アンモニア血症の症状が見られた後に診断されている。軽微な症状（食欲不振、頭痛、周期性嘔吐、傾眠、嗜眠、疲労、失見当識、行動異常、睡眠障害、妄想、幻覚、精神病、悪心、嘔吐など）だけでなく、重度の症状（痙攣発作、脳浮腫、過換気、不自然な姿勢、昏睡など）であっても非特異的であるため、診断が遅れることが多い[Rüegger, 2014][Nassogne, 2005]。

表 2.5-1　尿素サイクル異常症の病型と管理

Affected Enzyme or Transporter (Other Names, Inheritance)	Clinical Characteristics
CPS deficiency (autosomal recessive)	Hyperammonaemia frequent. Neonatal onset common. Low to absent levels of citrulline in plasma AA profile. Low orotic acid in urine.
OTC deficiency (X-linked)	Hyperammonaemia frequent. Neonatal onset common[a]; female survivors account for most patients. High urinary levels of orotic acid.
ASS deficiency (citrullinemia type I; autosomal recessive)	Hyperammonaemia frequent. Neonatal onset common. Increased citrulline in plasma. Excretion of excessive amounts of citrulline and orotic acid in urine.
ASL deficiency (argininosuccinic aciduria; autosomal recessive)	Hyperammonaemia frequent. Neonatal or late onset; sometimes associated with liver impairment. Accumulation of plasma and urinary argininosuccinic acid.
ARG deficiency (autosomal recessive)	Typically insidious or late onset.
NAGS deficiency (autosomal recessive)	Hyperammonaemia frequent. Late or neonatal onset.[b]
Ornithine translocase deficiency (hyperornithinemia–hyperammonaemia–homocitrullinuria [HHH] syndrome; autosomal recessive)	Hyperammonaemia less frequent or severe than in other subtypes. Typically late onset.
Aspartate glutamate transporter (citrin deficiency or citrullinemia type II; autosomal recessive) (CITRIN)	Typically late onset although may present in neonatal period with cholestatic hepatitis, citrullinemia.

Source: Dr. Johannes Häberle ([Häberle, 2019]).
AA = amino acid; ARG = arginase; ASL = argininosuccinate lyase; ASS = argininosuccinate synthetase; CITRIN = aspartate glutamate transporter deficiency; CPS = carbamyl phosphate synthetase; NAGS = N-acetyl-glutamate synthetase; OTC = ornithine transcarbamylase.
a Neonatal onset refers to onset within 28 days of birth.
b Few cases have been described, but presentation may occur at any age (Caldovic, 2007; Nordenstrom, 2007).

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。新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019[日本先天代謝異常学会, 2019]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]。

2.5.1.3 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。GPB として経口投与された場合、胃から排出されて近位小腸に入り、そこで膵リパーゼに曝露された後に加水分解が始まると推測されるため、NaPBA として経口投与された場合よりも PBA が循環血中に移行する速度は約 75%遅い。この性質は、NaPBA と比較したときの GPB の臨床的に重要な利点と関連している。GPB の未変化体は、動物又はヒトの循環血中では検出されない。

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。グルタミンは、余剰窒素を除去するためのこの代替経路に関与しているだけでなく、血中グルタミン濃度は UCD 患者の血中アンモニア濃度及び症状と相関しており、グリア細胞でのグルタミンの細胞内蓄積は脳浮腫を介在していると考えられている[Butterworth, 2009][Maestri, 1992][Tuchman, 2008]。

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（Report HYP-2011-001 [5.3.5.4.5]）。

UCD を有する患者やその家族にとって長期にわたる薬物療法や食事療法は不可欠であり、これらのアドヒアランス不良は急性アンモニア血症の発現など深刻な結果を招く可能性がある。UCD の治療における高アンモニア血症の潜在的な要因と服薬アドヒアランスの影響について UCD 患者、その介護者及び医師に対して実施された調査[Shchelochkov, 2016]では、ウイルス感染やその他の急性疾患の併発に次いで、栄養管理や服薬アドヒアランスの不良が高アンモニア血症発現の原因として報告された。本調査では NaPBA による治療効果が支持された一方で、ほとんどの医師が NaPBA の服用量の多さと嚥下困難を指摘し、多くの UCD 患者は NaPBA の味と臭いによる服薬困難を報告しており、服薬アドヒアランス不良の原因として考えられた。なお、現行の UCD の薬物治療では NaPBA に限らず、安息香酸ナトリウムによる治療も服薬回数、服薬量及び嚥下困難などによる服薬アドヒアランス不良の課題を有していた。

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。

2.5.1.4　臨床開発計画

本承認申請の臨床データパッケージを表 2.5-2 に示す。

日本人の UCD 患者に対する HPN-100 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。なお、海外の臨床試験は、UCD 患者のほか、健康被験者及び肝機能障害患者を対象とした 3 つの被験者集団で実施された。

国内の HPN-100-J001 試験は、20■ 年■ 月■ 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■■■■■■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。切替え期間は、20■ 年■ 月に完了し、継続投与期間は継続中である。本申請では、継続投与期間 12 ヵ月カットオフ時点（2024 年 11 月 29 日）までに得られたデータを集計した。

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、■■■■■■

表 2.5-2 HPN-100 の臨床試験の概要

Study Number (Category)	Phase	Study Design	Study Objective	Subject Status/Patient Diagnosis	Number Exposed to HPN-100/ Control(s)
UCD Patients (Target Population)					
HPN-100-J001 (Evaluation)	3	Non-randomized, open-label, fixed-sequence, switch-over (SO) followed by a long-term open-label safety extension (SE)	Safety, efficacy and PK	Adult (≥18 years) and Paediatric (0 to <18 years) UCD	SO: 16/17 SE: 15/-
UP 1204-003 (Evaluation)	2	Non-randomized, open-label, fixed-sequence, switch-over	Safety and efficacy	Adult UCD (≥18 years)	10/14[a]
HPN-100-005 (Evaluation)	2	Non-randomized, open-label, fixed-sequence, SO followed by a long-term open-label SE	Safety and efficacy	Paediatric UCD (6 – 17 years)	SO: 11/11[a] SE: 17/-[b]
HPN-100-006 (Evaluation)	3	Randomized, double-blind, crossover	Safety and efficacy	Adult UCD (≥18 years)	44/45[a]
HPN-100-007[c] (Evaluation)	3	Uncontrolled	Safety	Adult and paediatric UCD (≥6 years)	60/-
HPN-100-012 (Evaluation)	2	Non-randomized, open-label, fixed-sequence, SO followed by a long-term open-label SE	Safety and efficacy	Paediatric UCD (29 days to 5 years)	SO: 15/15[a] SE: 23/-[d]
HPN-100-011[e] (Reference)	4	Uncontrolled continued access	Safety	Adult and Paediatric UCD (≥2 months)	88/-
HPN-100-009 (Evaluation)	3	Open label study with a safety extension until subjects reached the age of 2 years or until they had received RAVICTI in the study for at least 6 months and were eligible for commercially available drug.	Safety, efficacy and PK	Paediatric UCD (newborns to <2 years of age)	newborns to <2 months of age: 16/- 2 months to < 2 years of age: 10/-
Healthy Volunteers and Hepatic Impaired Patients					
UP 1204-001 (Evaluation)	1	Randomized, open-label, cross-over	PK	Healthy	23/22/23/24[f]
UP 1204-002 (Evaluation)	1	Uncontrolled	PK	Hepatic impaired or healthy	32/-
HPN-100-008 (Evaluation)	2	Randomized, open-label, run-in (Part A) followed by randomized, double-blind (Part B)	Safety, efficacy and PK	Hepatic impaired	Part A: 15/- Part B: 90/88
HPN-100-010 (Evaluation)	1	Randomized, double-blind, crossover	Thorough QTc	Healthy	86/70/78[g]
HPN-100-019 (Evaluation)	1	Open-label, monosequence crossover	PK	Healthy	24/-
HPN-100-027 (Evaluation)	1	Open-label, 2-period, monosequence, single dose	PK	Healthy	28/-

HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NDA = new drug application; PK = pharmacokinetic; QTc = heart rate-corrected QT (interval); SE = safety extension; SO = switch-over; UCD = urea cycle disorder.

a Control for UCD studies was NaPBA. In the phase 3 study, HPN-100-006, active HPN-100 and control NaPBA were blinded with a matching placebo in a double-dummy design.
b Includes 11 patients who participated in HPN-100-005 (switch-over phase) and 6 new patients.
c Includes 40 patients who participated in HPN-100-006 and 20 new patients (51 adult and 9 paediatric patients).
d Includes 15 patients who participated in HPN-100-012 (switch-over phase) and 8 new patients.
e A long-term open-label safety study to provide UCD patients who completed one of the 12-month safety studies with continued access to HPN-100 until commercialization. All US and Canadian patients (n = 88) have completed study.
f Subjects received a single dose of each of the following four treatments on four separate dosing days, 7 days apart: 23 subjects NaPBA, 22 Subjects HPN-100, 23 Subjects GT4P-F, and 24 Subjects AMMONUL®.
g 98 subjects enrolled in HPN-100-010; 86 received HPN-100, 70 received moxifloxacin as an active control, and 78 received HPN-100-Placebo.

2.5.1.5　規制当局との協議

2.5.1.5.1　医薬品医療機器総合機構との相談

国内で本剤の開発を開始するにあたり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA との対面助言［医薬品[redacted]相談（オーファン以外）］を実施した。対面助言における相談事項、機構からの助言を以下に示す（M1.13 参照）。

相談事項は下記の通りであった。

1. [redacted]について
2. [redacted]及び[redacted]するための[redacted]における[redacted]について
   2-1：[redacted]について
   2-2：[redacted]について
   2-3：[redacted]及び[redacted]のための[redacted]について
3. [redacted]の[redacted]について
   3-1：[redacted]の[redacted]について
   3-2：[redacted]及び[redacted]の[redacted]について
   3-3：[redacted]の[redacted]について
   3-4：[redacted]及び[redacted]について
4. [redacted]について
5. [redacted]について

機構より以下の助言を得た。

1. [redacted]及び[redacted]できるのであれば、[redacted]ことを否定しない。[redacted]及び[redacted]検討すること。
2. [redacted]及び[redacted]及び[redacted]であるため、[redacted]検討すること。[redacted]及び[redacted]することも重要であるため、[redacted]及び[redacted]ことを検討し、[redacted]すること。

3. [redacted]、[redacted]及び[redacted]であるため、[redacted]とともに[redacted]すること。また、[redacted]について検討できるよう、[redacted]努めること。[redacted]については[redacted]した上で、[redacted]することはやむを得ないと考える。[redacted]として[redacted]することは受け入れ可能である。[redacted]上では、[redacted]があることのみでなく[redacted]評価すること。
4. [redacted]に[redacted]及び[redacted]を含めること[redacted]において、[redacted]及び[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]できるのであれば、[redacted]はある。
5. [redacted]、[redacted]及び[redacted]の[redacted]すること。また、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の[redacted]も必要である。

対面助言での PMDA からの助言を踏まえ、国内第 III 相試験の HPN-100-J001 試験を計画し実施した。また、HPN-100-J001 試験の目標症例数を可能な限り増やし、切替え期間に組み入れる全ての被験者において PK を評価する計画とした。[redacted]や[redacted]における[redacted]及び[redacted]の[redacted]、[redacted]及び[redacted]、並びに[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]にて[redacted]と考えたことから、[redacted]国内の申請データパッケージを構築することとした。

2.5.1.5.2　規制要件に関連する海外の状況

本剤は、US 及び EU でそれぞれ 2009 年及び 2010 年に希少疾病用医薬品の指定を受けている。また、FDA 及び EMA と表 2.5-3 に示す相談を実施している。

表 2.5-3　FDA 及び EMA との主な面談

日付	相談区分	協議内容
FDA		
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted] Meeting	[redacted]としての[redacted]について合意することを目的として実施。 [redacted]について協議。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted] Meeting	[redacted]及び[redacted]について協議。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]Meeting	[redacted]について議論することを目的として実施。 [redacted]について協議。
EMA		
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted] meeting	[redacted]及び[redacted]について協議。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤の開発

市販予定製剤である本剤は、GPB の液剤を直接ガラス瓶に充填した製剤で、添加剤は添加されていない。最初の第 I 相バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験（UP 1204-001 試験）では本剤及び添加剤を含む水溶性のグリセリルトリ-（4-フェニル酪酸）製剤（GT4P-F）を用いたが、それ以外の臨床試験では本剤を用いた。

2.5.2.2 生体試料中薬物濃度分析法

ヒト血漿中及び尿中の GPB、PBA、PAA、フェニルアセチルグリシン（PAG）、PAGN、フェニルブチリルグリシン（PBG）及びフェニルブチリルグルタミン（PBGN）の測定に用いた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法のバリデーションの概略を［2.7.1.1.2］に示す。本剤の臨床開発を通して、バリデートされた LC-MS/MS 法を用いた。

2.5.2.3 バイオアベイラビリティ試験

UP 1204-001 試験では、NaPBA に対する本剤のバイオアベイラビリティを評価した。本試験は、24 例の健康男性被験者を対象とした無作為化、非盲検、4 剤、4 期クロスオーバー、第 I 相試験であった。被験者は、空腹時に以下の 4 剤の単回投与を受けた。すなわち、4 期の各投与日にいずれかの製剤を 1 回投与された。

- 本剤（PBA モル当量 3 g/m^2）
- GT4P-F（PBA モル当量 3 g/m^2）
- NaPBA（PBA モル当量 3 g/m^2）
- 10%フェニル酢酸ナトリウム／10%安息香酸ナトリウム（NaPAA/NaBZ）2.75 g/m^2

血漿中代謝物濃度及び投与後 24 時間の尿中 PAGN 排泄量の分析の結果、本剤のバイオアベイラビリティは GT4P-F と比較して著しく高かった。特に、余剰窒素の排泄と化学量論的に関連する尿中 PAGN 排泄量は、GT4P-F と比較して本剤を投与したときに大きかった。これらの結果に基づき、本剤を開発対象の製剤として選択し、その後の全ての臨床試験で用いた。

NaPBA に対する本剤のバイオアベイラビリティを評価した。NaPBA を経口投与したときの PBA の t_{max} は 0.25～3 時間（中央値 : 1 時間）であった。測定した全ての代謝物の平均濃度は投与後 12 時間超に定量下限未満であり、PAA 及び PAGN の平均血漿中濃度 - 時間プロファイルは非常に類似していた。本剤を経口投与したとき、PBA は投与 2 時間後（平均値）に C_{max} に達し、その後、急速に低下して投与後 8 時間超で定量下限未満となった。PAA の平均血漿中濃度は投与後 1 時間まで定量下限未満であり、4 時間後に最高濃度に到達し、投与後 8 時間超では定量下限未満となった。血漿中 PAGN 濃度の平均値は PAA より高く、投与後 0.5 時間で定量可能となり、4 時間後に最高値に達した。その後、平均濃度は見かけ上の二相性の低下を示し、24 時間超で定量下限未満となった。本剤を単回投与したときの PBA、PAA 及び PAGN の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48}$ は、NaPBA と比較して低かった。これらの PK パラメータの最小二乗幾何平均値の比の 90% CI が生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 に含まれなかったことから、血中代謝物濃度に基づく本剤と NaPBA との生物学的同等性は示されなかった。

投与後 24 時間の尿中 PAGN 排泄量は、本剤と比較して NaPBA を投与したときに大きかった。投与後 24 時間の尿中 PAGN 排泄量の統計学的解析の結果、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は

0.73～1.06 であり、血漿中濃度の結果と同様に生物学的同等性の基準は満たさなかった。ただし、血漿中 PAGN 濃度は、NaPBA 投与後 24 時間以降は定量下限未満であったが、本剤投与では投与後 24 時間でも定量可能であったことから、投与後 24 時間以降も尿中に PAGN が排泄されることが予測され、本剤を投与したときの尿中 PAGN 排泄量は過小評価されていると考えられる。その後に実施した臨床試験では、本剤及び NaPBA を投与した時の定常状態の尿中 PAGN 排泄量は非常に類似していた。

2.5.2.4 食事が曝露量に及ぼす影響の評価

食事が本剤の PK に及ぼす影響を UP 1204-002 試験で評価した。UP 1204-002 試験は、肝硬変を有する肝機能障害の被験者 24 例及び健康成人 8 例を対象として本剤を単回経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する非盲検試験であった。本試験では、健康成人から得たデータを用いて食事が本剤の吸収及び代謝に及ぼす影響も評価した。

食事は、血漿中の代謝物、特にその生成及び排泄が余剰窒素の除去に関連する PAGN の濃度に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。$AUC_{0\text{-}12}$ の最小二乗幾何平均値の比（食後／空腹時）の点推定値（90% CI）は PBA、PAA 及び PAGN 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）、C_{max} ではそれぞれ 1.075（0.57～2.04）、0.849（0.52～1.39）及び 0.959（0.80～1.15）であり、いずれのパラメータも 90% CI は 1 を含んだ。

検討した健康被験者（8 例）の例数が少数であることを考慮する必要があるが、余剰窒素除去作用に関連する PAGN の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max}）は食後又は空腹時に本剤を投与したときで同程度であり、食事は臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

UCD 患者の食後の窒素産生の増加を防ぐため、臨床試験と同様に本剤は食事とともに投与する。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の PK は、in vitro 試験（PAJ005/052394 試験、Lowe 2009 試験、A5195 試験、A3091-11 試験、CFU0003 試験、CFU0004 試験、CFU0005 試験及び 15HYPEP1 試験）、健康成人を対象とした HPN-100-010 試験（TQT 試験）、UP 1204-001 試験、HPN-100-019 試験及び HPN-100-027 試験、肝機能障害患者を対象とした UP 1204-002 試験、発作性肝性脳症（HE）を合併した非代償性肝硬変患者を対象とした HPN-100-008 試験（パート A 及びパート B）、UCD 患者を対象とした 6 つの短期投与試験［UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）、HPN-100-006 試験、HPN-100-009 試験（切替え期間）、HPN-100-012 試験（切替え期間）及び HPN-100-J001 試験（切替え期間）］、並びに UCD 患者を対象とした 4 つの長期投与試験［HPN-100-007 試験、HPN-100-005 試験（継続投与期間）、HPN-100-009 試験（継続投与期間）及び HPN-100-012 試験（継続投与期間）］で評価した。本剤と NaPBA の PK の比較は、非盲検、NaPBA から本剤への一方向切替え試験である UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）、HPN-100-012 試験（切替え期間）及び HPN-100-J001 試験（切替え期間）、並びに主要な無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験である HPN-100-006 試験の 5 つの短期投与試験で、目標集団である UCD 患者を対象に定常状態条件下で行った。

海外の短期投与試験（成人患者 59 例、小児患者 26 例を組み入れ、そのうち 80 例が試験を完了）のデータを用いて、母集団 PK モデリングを実施した（HYPE-CS-004 報告書［5.3.3.5.2］、HYPE-PCS-100 報告書［5.3.3.5.1］）。

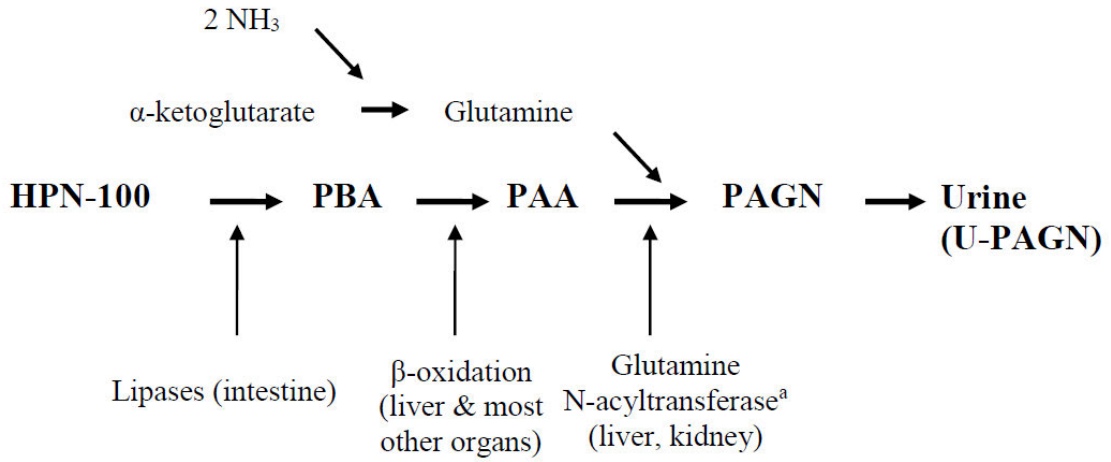
2.5.3.1 タンパク結合

PBA、PAA 及び PAGN の in vitro タンパク結合試験（CFU0003 試験）の結果、PBA の血漿タンパク結合は中等度から高度で、1～250 µg/mL の濃度範囲で 80.6%～98.0%（非結合型分率 2.0%～19.4%）であった。PAA の血漿タンパク結合は低度から中等度で、5～500 µg/mL の濃度範囲で 37.1%～65.6%（非結合型分率 34.4%～62.9%）であった。PAGN の血漿タンパク結合は低度で、1～250 µg/mL の濃度範囲で 7.3%～12.0%（非結合型分率 88.0%～92.7%）であった［2.7.2.3.1］。検討した範囲で PBA 及び PAA の濃度が高いほど非結合型分率が高く、タンパク結合は濃度に依存することが示されたが、PAGN では濃度の影響は認められなかった。

2.5.3.2 本剤の代謝プロファイル

PBA のプロドラッグであり、活性代謝物 PAA のプレプロドラッグである本剤の経口投与後の代謝プロファイルを図 2.5-1 に示す。

図 2.5-1　本剤の代謝プロファイル



NH3 = ammonia; PAA = phenylacetic acid; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyric acid; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.
a This conversion likely involves more than one enzyme present in liver and kidney (Moldave 1957)

本剤は短鎖トリグリセリドであるため消化に膵リパーゼを必要とするという点を除き、本剤と NaPBA の代謝プロファイルは同一である（[McGuire, 2010]; Lowe 2009 試験報告書［4.2.2.4-2］及び A3091 試験報告書［4.2.2.4-3］）。非臨床試験及び臨床試験のいずれでも本剤の未変化体は血漿中にほとんど定量されないこと、本剤又は NaPBA として経口投与したときの PBA から尿中 PAGN への代謝の割合は同程度であること（2.5.3.4）から、本剤は腸管で完全に消化され、PBA の吸収は本剤又は NaPBA のいずれを投与した場合でも同程度であることが示唆される。両製剤の主な血漿中代謝物は PBA、PAA 及び PAGN であり、主な最終代謝物は PAGN である。PAGN は尿中に排泄され、余剰窒素を排泄する役割を果たす。しかし、本剤を経口投与したときの PBA の全身循環への到達は、NaPBA を経口投与したときと比較して約 75%遅い。これは、本剤の PBA への代謝が近位小腸へ移行して膵リパーゼに曝露されて起こるためと考えられる［2.7.2.3.3.2.1.1］。

2.5.3.3　PBA、PAA 及び PAGN の全身曝露

健康な男性及び女性被験者を対象に本剤の臨床用量及び臨床用量を超える用量を検討した TQT 試験である HPN-100-010 試験では、1 日 3 回 4 mL から 6 mL 投与に増量したとき、C_{max} の平均値は PBA、PAA 及び PAGN でそれぞれ約 51%、132%及び 60%増加した。同様に、$AUC_{0\text{-}23}$ の平均値は PBA、PAA 及び PAGN でそれぞれ約 50%、119%及び 74%増加した。1 日 3 回 6 mL から 9 mL 投与への増量により、C_{max} の平均値は PBA、PAA、PAGN でそれぞれ約 47%、128%及び 54%増加し、$AUC_{0\text{-}23}$ の平均値はそれぞれ約 25%、78%及び 40%増加した。HPN-100-010 試験で認められた健康被験者での用量比を上回る PAA 曝露量の増加は UP 1204-002 試験の結果と一貫しており、PAA から PAGN への代謝の飽和及び/又は PAA と結合して PAGN を形成するグルタミンの可用性を反映していると考えられる（つまり、健康被験者は、UCD 患者と比較してグルタミン及びアンモニアの濃度が低い）。本剤の増量に伴う PAA 曝露量の用量比を上回る増加は、母集団 PK 解析の結果とも一貫しており［2.7.2.3.5］、PBA の代謝では PAA から PAGN への代謝が律速段階となることを示唆している［2.7.2.3.3.1.3］。

8 例の健康被験者を対象に、本剤 100 mg/kg を単回（投与 1 日目）及び 1 日 2 回で 7 日間反復投与（投与 15 日目）したときの PBA、PAA 及び PAGN の血漿中曝露量（AUC 及び C_{max}）を評価

した結果、PBA、PAA 及び PAGN いずれも血漿中濃度は投与約 3 日目に定常状態に達した。PBA の蓄積は認められず、反復投与時の PAA 及び PAGN の曝露量は単回投与時と比較してそれぞれ 2 倍及び 1.5 倍であった。尿中の PAGN の 48 時間までの排泄量は本剤の反復投与後で多く、PAA 及び PAGN が血漿中に蓄積することと一貫していた［2.7.2.3.3.1.2］。投与開始から定常状態に達するまでの血中への蓄積が PAA で最も多いのは、PAA から PAGN への代謝の飽和によるものと考えられた。

第 II 相試験（UP 1204-003 試験）及び第 III 相試験（HPN-100-006 試験）で成人 UCD 被験者に本剤を投与したときの PBA の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）は、NaPBA 投与時と比較してそれぞれ 27%及び 15%低かった。PAA の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）は、UP 1204-003 試験では同程度であり、HPN-100-006 試験では NaPBA 投与時と比較して約 25%低かった。$C_{max\text{-}ss}$ はいずれの試験でも本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して低かった。一方、PAGN の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）は、いずれの試験でも本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった［2.7.2.3.3.2.1.1］。

成人被験者での PBA 及びその代謝物の血漿中濃度のピーク値とトラフ値の変動（% fluctuation）は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で小さく、成人で本剤投与時の PBA の消化管からの吸収が NaPBA と比較して遅　ことと一貫していた。これは膵リパーゼによる本剤から PBA への変換に要する時間を反映していると考えられる。循環血中への PBA の吸収が遅いほど、下流の活性代謝物である PAA 及び PAGN の濃度が維持される［2.7.2.3.3.2.1.1］。

6～17 歳の小児を対象とした HPN-100-005 試験（切替え期間）及び 29 日齢～5 歳の小児を対象とした HPN-100-012 試験（切替え期間）では、本剤投与時及び NaPBA 投与時の PBA、PAA 及び PAGN の血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $C_{max\text{-}ss}$）は同程度であったが、いずれの製剤でも成人と比較しておおむね高かった。成人と同様に、定常状態の血漿中濃度の変動は NaPBA と比較して本剤で小さかった。

母集団 PK モデリングの結果、PAA から PAGN への代謝は体表面積（BSA）と相関し、体が小さい小児では PAA から PAGN への代謝が遅いことが示唆された［2.7.2.3.5］。予測された血漿中 PAA 濃度は、BSA が大きくなるほど成人の値に近くなった。したがって、小児患者では遺伝的障害の重症度の高さ及び発達上の必要性から一般的に体重当たりの投与量が高いことに加え、BSA が小さいことから、成人 UCD 患者と比較して血漿中 PAA 濃度が概して高いと考えられ、これは本剤と NaPBA で同様であった。母集団 PK 最終モデルにより、消化管から吸収された PBA は全身循環に到達する前に部分的に代謝を受けて PAA 及び/又は PAGN に代謝されることが示された。製剤間及び小児と成人との代謝物の血漿中濃度の差は、PBA が全身循環に到達する前に PAA 及び PAGN に代謝される割合の、成人と小児の差により説明される。例えば、成人に本剤を投与したときに PBA が全身循環に到達する前に PAA 及び PAGN に代謝される割合は NaPBA 投与時と比較して高いため、尿中 PAGN 値は製剤間で同程度であるにもかかわらず、成人の PAA の全身曝露量は本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して低く、そのため血中アンモニア濃度も低い。また、全身循環への到達速度に反映される PBA の吸収速度は小児及び成人 UCD 患者のいずれも NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で約 75%遅いが、尿中 PAGN で評価した吸収量は同程度であることが示された。

本剤の予定最高用量の 13 g/m^2 投与時の、UCD 患者の血漿中濃度をシミュ　ーションした結果、本剤及び NaPBA 投与時の PAA 曝露量予測値の中央値は、成人では本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して低く、小児では同程度であった［図 2.7.2-16］。また、重要な点として、本剤を NaPBA の PBA モル当量の 13 g/m^2 で小児患者に投与時として予測された PAA 曝露量（C_{max}）の 95 パー

センタイル値は 441 μg/mL で、癌患者で可逆的な毒性との関連性が報告された 499～1285 μg/mL を下回った[Thibault, 1994][Thibault, 1995]。

HPN-100-009 試験では小児患者を 2 つの年齢群で評価した。出生時～2 ヵ月齢未満の小児被験者の PBA の C_{avg} は、2 ヵ月齢～2 歳未満の被験者と同程度であった。PAA 及び PAGN の C_{avg} は、2 ヵ月齢～2 歳未満の被験者と比較しておおむね高かった。PAA と PAGN の C_{max} の比（PAA/PAGN 比）の平均値は 1.37 であり、2 ヵ月齢～2 歳未満の被験者で報告された値より高かった。全試験期間中に尿中 PAA 濃度の蓄積は認められなかったが、尿中の PAGN 排泄量は経時的に増加した［2.7.2.3.3.2.2.1］。出生時～2 ヵ月齢未満の被験者の PBA 及び PAGN のクリアランスと BSA 及び体重はいずれも相関したが、PBA のクリアランスは体重との、PAGN のクリアランスは BSA との相関がわずかに高かった［2.7.2.3.5.3］。同様に、2 ヵ月齢から 2 歳未満の被験者の PBA 及び PAGN のクリアランスと BSA 及び体重はいずれも相関したが、BSA との相関が高かった［2.7.2.3.5.4］。

HPN-100-J001 試験（切替え期間）に参加した成人被験者では、PBA 及びその代謝物の血漿中曝露量は NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で高かったが、2～5 歳及び 6～17 歳の小児被験者では、本剤と NaPBA との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。成人被験者及び小児被験者のいずれも、PBA、PAA 及び PAGN の曝露量のばらつきは大きかったが、曝露量の分布は両被験者間で大きく重なっていた。外国人被験者と日本人被験者の比較でも同様に、曝露量の分布は大きく重なっていた。これらのことから、日本人及び外国人被験者に本剤を投与したときの PBA 及びその代謝物の曝露量に臨床的に意味のある差はないと考えられた。

2.5.3.4　尿中 PAGN 排泄

本剤及び NaPBA の尿中への PAGN の排泄は、遺伝的に余剰窒素を尿中に排泄できない UCD 患者の余剰窒素を尿中に排泄する効果を反映する。尿中 PAGN は化学量論的に余剰窒素の排泄と関連しており、本剤及び NaPBA の PD 評価の重要な指標である。

本剤の臨床試験に組み入れられた全ての被験者集団で、本剤単回投与後の主な尿中代謝物は PAGN であり、尿中への PBA 及び PAA の排泄は投与された PBA の 1%未満であった。

UP 1204-002 試験で健康被験者に本剤 100 mg/kg を投与したとき、48 時間の尿中 PAGN の平均値は、単回投与時では投与量の 42%であり、7 日間の 1 日 2 回投与時では投与量の 69%であった［表 2.7.2-9］。

本剤及び NaPBA 投与後の PBA の尿中 PAGN 排泄率の平均値は、HPN-100-006 試験の成人被験者で 69%～71%［表 2.7.2-14］、HPN-100-005 試験（切替え期間）の小児被験者で 66%～69%［表 2.7.2-16］であった。

主要な試験である HPN-100-006 試験では、尿中 24 時間累積フェニルアセチルグルタミン排泄量（$U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$）の排泄量の平均値は本剤と NaPBA で同程度であり、排泄量及び排泄率の本剤投与時と NaPBA 投与時の最小二乗平均値の比（90% CI）は、それぞれ 101%（92.7%～109%）及び 97.7%（89.9%～106%）であり、いずれのパラメータも 80%～125%の範囲内であった［2.7.2.3.3.2.1.1］。短期投与試験［UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）及び HPN-100-006 試験］で 24 時間蓄尿を実施した被験者では、$U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ は NaPBA と本剤で同程度であり［表 2.7.2-14、表 2.7.2-16］、投与した PBA の投与量との間に直線関係が認められた。NaPBA 投与後の尿中 PAGN は 0～12 時間（昼間）と比較して 12～24 時間（夜間）で低かった（それぞれ 43.9%及び 27.5%）［表 2.7.2-14］。一方、本剤投与後の尿中 PAGN は 24 時間でより均等に排泄された［図 2.7.2-7］。本剤と NaPBA を投与したときの尿中 PAGN の総排泄量は同程度であるこ

と、24 時間の血漿中代謝物プロファイルが異なること及び NaPBA 投与時の尿中 PAGN の排泄量は投与後時間が経過した夜間で昼間より少ないことから、本剤及び NaPBA 投与時の PBA の吸収量は同程度であるが、吸収速度は本剤投与時のほうが遅いことが示された。日本人被験者を対象とした HPN-100-J001 試験（切替え期間）では、成人被験者及び 6～17 歳の小児被験者の U-PAGN$_{0\text{-}24}$ は本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった［2.7.2.3.3.2.1.2、2.7.2.3.3.2.2.2］。また、日本人被験者と外国人被験者の比較でも、尿中 PAGN の排泄量は同程度であった［2.7.2.3.3.2.4］。

2.5.3.5　内因性要因の影響

年齢：

NaPBA 又は本剤投与後の代謝物の曝露量は、いずれの年齢区分でも変動が大きく、fluctuation index が高かった。PBA 及び最終代謝物である PAGN の曝露量の平均値は年齢区分間で系統的な変動を示さなかったが、PAA の曝露量は低年齢層ほど高い傾向が認められた［2.7.2.3.3.2.3.1］。

性別：

HPN-100-010 試験の一環として、健康被験者を対象に血漿中の PBA、PAA 及び PAGN の曝露量に対する性別の影響を検討した。その結果、全ての代謝物で性別の影響が認められ、女性は男性と比較して血漿中濃度がおおむね高かった。性別の影響は PBA 及び PAGN と比較して PAA で大きく、女性の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}23}$ は男性と比較してそれぞれ約 50%及び 120%高かった［2.7.2.3.3.3.1］。

体格：

母集団 PK モデリングにより、BSA が PAA から PAGN への代謝の有意な共変量と特定された。本剤及び NaPBA 投与時に小児被験者で認められた成人より高い血漿中 PAA 濃度は、小児被験者は体格が小さく、それに対応して PAA クリアランスが低いことを反映していた。本剤及び NaPBA の PAA の AUC 及び C_{max} を投与量の範囲（NaPBA のモル当量 4.98～13 g/m^2/日）で年齢区分別に予測した。シミュレーションの結果、PAA の AUC 及び C_{max} は BSA が小さい小児ほど高く、成人に近い小児患者（12～18 歳）の PAA プロファイルは成人と類似していることが示された［2.7.2.3.5.2］。

肝障害：

UP 1204-002 試験で肝機能障害患者（Child-Pugh 分類が A、B 又は C の被験者）及び健康被験者を対象に、本剤 100 mg/kg を単回投与及び 1 日 2 回で反復投与（7 日間）し、肝機能障害が本剤に及ぼす影響を評価した。成人肝硬変症被験者（Child-Pugh 分類 A、B 及び C）では、PAA の C_{max} の平均値は肝機能の悪化に伴って増加した。Child-Pugh 分類 C の肝硬変被験者全体で認められた PAA の C_{max} の最大値は 208.8 µg/mL であった。Child-Pugh 分類に該当する被験者と健康被験者との間で尿中 PAGN 排泄量に顕著な差はなかった。したがって、肝障害は尿中 PAGN を指標とした本剤の窒素除去能に有意な影響を及ぼさないが、末期肝疾患モデル（MELD）スコアが悪化し肝疾患の重症度が高くなるほど、代謝が遅くなることが示された。HPN-100-008 試験のパート A で本剤 6 mL を 1 日 2 回（13.2 g/日）投与中の PAA の C_{max} の平均値は 143.51 µg/mL（範囲 13.5～358.0 µg/mL）であり、Thibault により癌患者で毒性との関連性が報告された濃度（499～1285 µg/mL）[Thibault, 1994][Thibault, 1995]を大きく下回った。本剤 9 mL を 1 日 2 回（19.8 g/日）で投与した被験者では、PAA の C_{max} の平均値は 291.90 µg/mL（範囲 56.9～654.6 µg/mL）であった。投与量の

増加又は疾患の重症度が上昇すると血漿中 PAA/PAGN 比は増加し、PAA から PAGN への代謝が低下することが示唆された。HPN-100-008 試験のプラセボ対照のパート B に組み入れられた 178 例のうち、実薬群に割り付けられて本剤 6 mL を 1 日 2 回で最長 16 週間投与した被験者の血漿中代謝物濃度に経時的な変化は認められなかった。投与 7 日目及び試験終了時の空腹時血漿中濃度の平均値 ± SD は、それぞれ PBA で 10.6 ± 24.7 μg/mL 及び 18.2 ± 31 μg/mL、PAA で 43 ±76.3 μg/mL 及び 40.9 ± 87 μg/mL、PAGN で 30 ± 39.1 μg/mL 及び 26.8 ± 29.9 μg/mL であった。約 580 件の血漿中 PAA 濃度の測定値のうち、Thibault により癌患者を対象とした試験で PAA が可逆的な有害事象と関連すると報告されている範囲（約 499～1285 μg/mL）[Thibault, 1994][Thibault, 1995]を超える PAA 濃度が認められたのは 1 件（532 μg/mL）のみであった。本剤を投与したときの尿中 PAGN の平均値 ± SD は 52 ± 28%であった［2.7.2.3.3.3.2］。

腎機能：

UP 1204-002 試験で各代謝物の曝露量と腎機能との相関を検討した。その結果、血漿中 PBA 及び PAA の AUC_{0-t} と糸球体濾過量（GFR）との間に相関は認められなかったが、PAGN の AUC_{0-t} と GFR の間に相関が認められ（R^2=0.08、p=0.02）、GFR の低下に伴い AUC_{0-t} の増加が認められた［2.7.2.3.3.3.3］。

2.5.3.6　薬物相互作用

2.5.3.6.1　CYP 酵素を介した薬物相互作用

In vitro 試験の結果、本剤、PBA 及び PAA はシトクロム P450（CYP）酵素の誘導剤ではなかった。一方、PBA 及び PAA はヒト CYP 酵素を可逆的に阻害したが、本剤は阻害しなかった。PBA は CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5 を、PAA は CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 を可逆的に阻害した［2.7.2.3.2.3］。PBA 及び PAA について算出した[I]/Ki を［表 2.7.2-5］に示した。

In vitro 試験の結果に基づき、本剤が CYP2C9 及び CYP3A4 による代謝に及ぼす影響を臨床薬物相互作用試験で評価した。CYP2D6 阻害を評価するための臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

薬物相互作用試験（HPN-100-019 試験）では、本剤が CYP3A4 によるミダゾラムの代謝に及ぼす影響を評価した結果、定常状態の本剤が CYP3A4 の弱い誘導剤であることが示された［2.7.2.3.4.2］。

また、薬物相互作用試験（HPN-100-027 試験）では、定常状態の本剤が CYP2C9 によるセレコキシブの代謝に及ぼす影響を評価した結果、影響は認められなかった［2.7.2.3.4.1］。

2.5.3.6.2　トランスポータを介した薬物相互作用

In vitro 薬物相互作用試験（15HYPEP1 試験）の結果、PAA は P-糖タンパク質（P-gp）、乳がん耐性タンパク質（BCRP）、有機アニオン輸送ペプチド（OATP）1B1、OATP1B3 又は有機カチオントランスポーター（OCT）1 の基質ではなかった。また、PAA は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 の阻害物質ではなかったが、有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3 の阻害物質であることが示され、IC_{50} 値はそれぞれ 1321 μM 及び 5327 μM であった［2.7.2.2.1.8］。

2.5.3.7　TQT 試験

HPN-100-010 試験で、健康な男性及び女性被験者を対象として、定常状態の本剤の代謝物が 12 誘導心電図（ECG）パラメータに及ぼす影響を評価した結果、本剤 13.2 g/日及び 19.8 g/日投与時のプラセボで補正した、被験者ごとの補正式を用いて心拍数で補正した QT（QTcI）のベースラインからの変化量の 95% CI の上限は、いずれの時点でも ECG への影響なしとする閾値である 10 msec を下回り、本剤による心拍数で補正した QT（QTc）延長は示唆されなかった。モキシフロキサシン投与時のプラセボで補正した QTcI のベースラインからの変化量の平均値はアッセイ感度の基準に達した。プラセボ投与時のベースラインからの変化量から、本試験が適切に実施され、QTc 変化の自然発生要因が良好にコントロールされたことが示された。

PK-PD モデルの結果から、血漿中 PAA、PBA 及び PAGN 濃度に対する QTcI の傾きは水平又は負であり、本剤による心再分極の延長は示唆されなかった。

2.5.3.8　用法・用量の設定根拠

本申請での用法・用量（案）を以下に示す。

> 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・用量の設定根拠について、海外も含め以下に示す。

2.5.3.8.1　海外での用法・用量の設定根拠

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［2.7.3.4.1.1］。

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、以下のとおり決定した。

- NaPBA を服用している患者では、変換式に従って本剤の PBA モル当量を計算した。
- 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［2.7.3.4.1.1］。

体表面積に基づく用量の設定根拠：

現行の NaPBA 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 以上の患者には BSA に基づき投与することが推奨されている。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［2.7.3.4.1.1］。

- 母集団 PK 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。

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［表 2.7.3-64］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。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［2.7.3.4.1.1］。

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。

母集団 PK モデルによるシミュレーションに示すとおり、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_{0-24}）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［2.7.3.4.1.1］。

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 US 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［2.7.3.4.1.1］。

2.5.3.8.2　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。

$AUC_{NH3,0\text{-}24}$ の結果について、HPN-100-J001 試験の日本人患者では NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった。HPN-100-J001 試験と海外試験との間に重なりが見られ、日本人患者での有効性が示された。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 歳未満及び 6～18 歳未満の被験者で、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低い傾向が見られた。一方、18 歳以上の被験者では、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった。海外試験との比較では、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［2.7.3.4.2］。

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の有効性は、国内第 III 相試験である HPN-100-J001 試験の切替え期間に参加した被験者（成人 7 例、小児 10 例）と、以下に示す 4 つの海外臨床試験を完了した被験者（成人 54 例、小児 26 例）を対象として NaPBA と比較評価した。

- HPN-100-006 試験：成人を対象とした海外の主要な第 III 相試験
- HPN-100-005 試験：小児を対象とした第 II 相試験
- HPN-100-012 試験：小児を対象とした第 III 相試験
- UP 1204-003 試験：成人を対象とした第 II 相試験

これらの臨床試験における被験者適格基準、用量、有効性の指標及び解析方法は類似していたが、試験の対象とした被験者は、HPN-100-J001 試験は成人及び小児 UCD 患者、HPN-100-006 試験及び UP 1204-003 試験は成人 UCD 患者、並びに HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験は小児 UCD 患者であった。また、有効性を評価するための主要な臨床試験である HPN-100-006 試験は二重盲検、無作為化クロスオーバー試験として実施し、その他の HPN-100-J001、HPN-100-005、HPN-100-012 及び UP 1204-003 試験は NaPBA から本剤への一方向切替え非盲検試験として実施した。各臨床試験における治験薬の投与期間は、HPN-100-006 試験では 2 週間、並びに HPN-100-J001、HPN-100-005、HPN-100-012 及び UP 1204-003 試験では 1 週間であった。さらに、HPN-100-006 試験では UCD の病型を CPS、OTC 又は ASS に限定したが、HPN-100-J001 試験、HPN-100-005 試験、HPN-100-012 試験及び UP 1204-003 試験では全ての UCD の病型を組入れ対象とした。これらの臨床試験の一覧を表 2.5-2 に示す。

いずれの試験も安定した用量の NaPBA が投与され血中アンモニア濃度コントロールが良好な UCD 患者を対象とした。治験薬（本剤及び NaPBA）は 1 日 3 回食事とともに経口投与し、NaPBA から本剤へ切り替える際は、NaPBA の PBA モル当量の用量の本剤を投与した。NaPBA の投与量は被験者ごとに異なるため、各被験者が試験組入れ前に処方されていた NaPBA の投与量から本剤の投与量を算出した。

血中アンモニア濃度コントロールに対する本剤の持続的有効性は、HPN-100-J001 試験の継続投与期間に参加した被験者（成人 6 例、小児 9 例）と、海外で実施した HPN-100-007 試験、HPN-100-005 試験の継続投与期間及び HPN-100-012 試験の継続投与期間に参加した被験者（成人 51 例、小児 49 例）を対象に、最長 1 年間にわたり評価した。HPN-100-007 試験は HPN-100-006 試験を完了した患者を対象とした長期投与試験であったが、HPN-100-006 試験の対象ではない小児 UCD 患者や、CPS、OTC 及び ASS 以外の UCD 患者も組入れ対象とした。HPN-100-J001 試験の継続投与期間は進行中である。本申請では、2024 年 11 月 29 日のデータカットオフ時点で得られた有効性データを示す。

本剤と NaPBA を比較検討した試験成績と本剤の長期投与時の有効性の成績は、試験デザインが類似していたため併合することが可能であったことから、海外で実施された短期投与試験の本剤と NaPBA の成績を統合すること及び本剤のみが投与された 3 つの海外長期投与試験の成績を統合することが可能であった。

HPN-100-011 試験は、HPN-100-005 試験の継続投与期間、HPN-100-007 試験又は HPN-100-012 試験の継続投与期間を完了した被験者において本剤の継続使用を可能とした継続アクセス試験であった。本試験は長期安全性試験としてデザインしたため、正式な有効性評価を実施しなかった。少なくとも 6 ヵ月ごと、全ての規定外来院時及び試験参加終了時に、血中アンモニア濃度の測定

のため血液検体を採取した。血中アンモニア濃度及び高アンモニア血症発作を、有効性の探索的評価項目として解析した。

HPN-100-009 試験は、海外で 2 歳未満の小児 UCD 患者を対象に実施した非盲検試験であり、本剤への切替え期間と、その後に本剤投与を 6 ヵ月以上、最長 2 年間継続する安全性継続期間で構成された。

HPN-100-011 試験及び HPN-100-009 試験は併合解析には含めず、本概要には単独の試験結果のみを示した。

2.5.4.1 主要評価項目の選択

血中アンモニア濃度上昇は UCD に共通する生化学的特徴である。UCD 患者の臨床管理において血中アンモニア濃度のコントロールが基本であり、血中アンモニア濃度は臨床転帰と相関することが示されている[Batshaw, 1984][Enns, 2007][Logan, 1984]［2.7.3.1.3.1］。海外で有効性を評価した主要な臨床試験である HPN-100-006 試験において、Special Protocol Assessment（SPA）で FDA と協議し、本試験の主要評価項目は本剤及び NaPBA の投与期間終了時である投与 14 日目及び 28 日目、すなわち本剤投与及び NaPBA 投与の定常状態における $AUC_{NH3, 0-24}$ が選択された。

EMA の医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use: CHMP）及びオーファン医薬品委員会（Committee for Orphan Medicinal Products: COMP）による試験計画作成の補助（protocol assistance）の結果では $AUC_{NH3, 0-24}$ は代替エンドポイントとみなされたが、血中アンモニア濃度の長期的なコントロールは、本剤の短期投与試験及び長期投与試験において明確に示されている。

血中アンモニア AUC を評価するための血中アンモニア濃度の測定時期は、FDA との End of Phase 2 meeting で合意され、血中アンモニア濃度に基づく全般的な分析手法は、SPA で合意された。

成人 UCD 患者を対象とした UP 1204-003 試験では、7 日間の NaPBA 投与期間及び本剤投与期間の各最終日の血中アンモニア濃度の時間標準化血漿中濃度－時間曲線下面積（TNAUC）が事後の有効性解析で評価され、小児 UCD 患者を対象とした HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験では、有効性評価項目として $AUC_{NH3, 0-24}$ が事前に設定された。

国内で実施した HPN-100-J001 試験では、上述の海外臨床試験で得られた知見に基づき、投与 7 日目及び 14 日目の $AUC_{NH3, 0-24}$ を主要評価項目として設定し、PMDA との[redacted]相談において主要評価項目の選択及び評価方法について合意が得られた。

いずれの試験でも、血中アンモニア濃度測定のための採血を、定常状態で 24 時間にわたり実施した。採血時点は試験間でわずかに異なっていた。HPN-100-J001 試験の採血時点を［2.7.3.1.2.1.1］に、海外臨床試験の採血時点を［表 2.7.3-2］（海外試験）に示す。HPN-100-J001、HPN-100-006、HPN-100-005 及び HPN-100-012 試験の $AUC_{NH3, 0-24}$、並びに UP 1204-003 試験の TNAUC は、異なる時点の血中アンモニア濃度に基づき算出した。

成人及び小児 UCD 患者を対象とした短期投与試験において改善した血中アンモニア濃度のコントロールは、その後の長期投与試験においても良好に持続したことから、短期投与試験で設定した血中アンモニア濃度による評価が適切な有効性評価項目であることが確認された。さらに、12 ヵ月間の長期投与試験では持続的な血中アンモニア濃度のコントロールにより、組入れ前 12 ヵ月の NaPBA 投与時と比較して高アンモニア血症発作の発現頻度が約 50%減少することや、6 歳から 17 歳の小児において神経認知機能の改善に関連していることが示された。

2.5.4.2 統計学的考察

2.5.4.2.1 HPN-100-J001 試験

Intent-to-treat（ITT）集団を有効性評価項目の主要解析に用いた。自然対数変換した $AUC_{NH3,0-24}$ の分散分析（ANOVA）モデルを用いて、自然対数変換値の最小二乗平均値の投与間差（本剤－NaPBA）並びにその 90% CI 及び 95% CI を算出した。投与間差並びに CI の上限及び下限を指数変換し、元のスケールで結果を示した。

$AUC_{NH3,0-24}$ の算出に際して、投与開始時の測定値が欠測した場合、投与 24 時間後の測定値を用いて補完した。投与 24 時間後の測定値が欠測した場合、投与開始時の測定値を用いて補完した。投与開始時及び投与 24 時間後の測定値がいずれも欠測した場合、$AUC_{NH3,0-24}$ を欠測とした。

投与 7 日目又は投与 14 日目に投与 12 時間後より前の時点の血液検体データのみ得られ、その後の時点のデータが得られなかった場合、パラメータを欠測とした。

2.5.4.2.2 海外臨床試験

HPN-100-006 試験、HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験のいずれも、ITT 集団を有効性評価項目の主要解析に用いた。HPN-100-006 試験では、自然対数変換した $AUC_{NH3,0-24}$ の ANOVA モデルを用いて、自然対数変換値の最小二乗平均値の投与間差（本剤 － NaPBA）及びその 95% CI を算出した。投与間差並びに CI の上限及び下限を指数変換し、元のスケールで結果を示した。95% CI の上限が 1.25 を下回った場合、非劣性が検証されたと判断した。また、95% CI の上限が 1.0 を下回った場合、優越性が検証されたと判断した。HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験では、自然対数変換した $AUC_{NH3,0-24}$ の ANOVA モデルを用いて、自然対数変換値の最小二乗平均値の投与間差（本剤 －NaPBA）並びにその 90% CI 及び 95% CI を算出した。投与間差並びに CI の上限及び下限を指数変換し、元のスケールで結果を示した。90% CI の上限が 1.25 を下回る場合、非劣性が示されたと判断した。

UP 1204-003 試験でも有効性の評価に ITT 集団を用いたが、有効性評価項目として $AUC_{NH3,0-24}$ ではなく血中アンモニア濃度の TNAUC を評価した。事後解析として、ANOVA を用いて本剤の NaPBA に対する非劣性を評価した。

HPN-100-006 試験及び HPN-100-005 試験では、血中アンモニア濃度の最終測定時点が投与 12 時間後より前であった場合、又は投与開始時と投与 24 時間後の両方の血中アンモニア濃度が欠測した場合は、$AUC_{NH3,0-24}$ は算出不可能として、欠測値の補完を行った。投与開始時又は投与 24 時間後のいずれかの血中アンモニア濃度が欠測した場合も欠測値の補完を行った。実際には、いずれの試験でも血中アンモニア濃度の検体の欠測が少なく、欠測値の補完はほぼ不要であった。HPN-100-012 試験では、AUC を「算出不可能」又は「算出可能」のいずれかに分類した。AUC は、投与開始時及び投与 24 時間後の両方の測定時点、並びに他の 1 つ以上の測定時点（投与 8 又は 12 時間後）が得られた場合に「算出可能」とし、その他の場合には「算出不可能」とみなした。HPN-100-012 試験では、欠測値の補完を計画しなかった。UP 1204-003 試験では、本剤投与後の TNAUC が 1 つ以上得られた被験者に対して、last-observation carried-forward 法を用いて欠測値を補完した。

HPN-100-006 試験の有効性副次評価項目の解析では、全体的な第 1 種の過誤の確率を制御するために Hochberg 法を用いた[Hochberg, 1988]。UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験では、多重比較の調整は実施しなかった。

海外臨床試験の併合解析では、ITT 集団を対象に本剤の $AUC_{NH3, 0-24}$ に対する有効性を NaPBA と比較評価した。自然対数変換した $AUC_{NH3, 0-24}$ の ANOVA モデルを用いて、自然対数変換値の最小二乗平均値の投与間差（本剤 －NaPBA）及びその 95% CI を算出した。投与間差並びに CI の上限及び下限を指数変換し、元のスケールで結果を示した。

2.5.4.3　患者集団

2.5.4.3.1　HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験での人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.5-4（切替え期間）及び表 2.5-5（継続投与期間）に示す。本試験では 17 例が組み入れられ、15 例が切替え期間を完了し、2 例が試験を中止した。中止理由の内訳は、高アンモニア血症発作が 1 例、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）による医師の判断が 1 例であった。組み入れられた被験者の年齢別の内訳は、2～6 歳未満が 2 例、6～18 歳未満が 8 例、18 歳以上が 7 例であり、0～2 歳未満の被験者はいなかった。治験薬を投与された 17 例が安全性解析対象集団に含まれ、本剤及び NaPBA の両方を投与された 16 例が ITT 集団に含まれた。per protocol（PP）集団には 15 例が含まれた。

切替え期間では、ITT 集団の 16 例のうち半数超が女性［9 例（56.3%）］であり、半数が OTC 欠損症［8 例（50.0%）］で、ASS 欠損症が 6 例（37.5%）、ARG 欠損症及び ASL 欠損症が各 1 例（6.3%）であった。UCD の発症時期は、小児期又は成人期（2 歳超）が 7 例（43.8%）、新生児期（出生時～30 日齢）が 7 例（43.8%）、乳幼児期（30 日齢超～2 歳）が 2 例（12.5%）であった。

継続投与期間には、切替え期間を完了した 14 例及び新規被験者 1 例の計 15 例が組み入れられ、そのうち 1 例が投与 9 日目に追跡不能のため試験を中止し、データカットオフ時点で 14 例が本試験を継続中であった。組み入れられた被験者の年齢別の内訳は、2～6 歳未満が 2 例、6～18 歳未満が 7 例、18 歳以上が 6 例であり、0～2 歳未満の被験者はいなかった。治験薬を投与された 15 例が安全性解析対象集団及び ITT 集団に含まれた。継続投与期間では、ITT 集団の 15 例のうち半数超が男性［8 例（53.3%）］であり、OTC 欠損症及び ASS 欠損症が各 6 例（40.0%）、ARG 欠損症、ASL 欠損症及びその他（シトリン欠損症）が各 1 例（6.7%）であった。UCD の発症時期は、小児期又は成人期（2 歳超）が 7 例（46.7%）、新生児期（出生時～30 日齢）が 7 例（46.7%）、乳幼児期（30 日齢超～2 歳）が 1 例（6.7%）であった。

表 2.5-4　人口統計学的特性及びベースライン特性
（HPN-100-J001 試験、切替え期間、ITT 集団）

Age group	**All (N = 16)**	**0 to <2 (N = 0)**	**2 to <6 (N = 2)**	**6 to <18 (N = 8)**	**≥18 (N = 6)**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Sex					
Male	7 (43.8)	-	1 (50.0)	2 (25.0)	4 (66.7)
Female	9 (56.3)	-	1 (50.0)	6 (75.0)	2 (33.3)
UCD diagnosis					
CPS I Deficiency	0	-	0	0	0
ARG Deficiency	1 (6.3)	-	0	0	1 (16.7)
OTC Deficiency	8 (50.0)	-	1 (50.0)	3 (37.5)	4 (66.7)
NAGS Deficiency	0	-	0	0	0
ASS Deficiency	6 (37.5)	-	0	5 (62.5)	1 (16.7)
ASL Deficiency	1 (6.3)	-	1 (50.0)	0	0
Other	0	-	0	0	0
UCD onset					
Neonatal (≤30 days)	7 (43.8)	-	1 (50.0)	5 (62.5)	1 (16.7)
Infantile (30 days< ≤2 years)	2 (12.5)	-	1 (50.0)	1 (12.5)	0
Childhood or Adult Onset (>2 years)	7 (43.8)	-	0	2 (25.0)	5 (83.3)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.5.1-1
Abbreviations: ARG = arginase; ASL = argininosuccinate lyase; ASS = argininosuccinate synthetase; CPS = carbamyl phosphate synthetase; ITT = intent-to-treat; NAGS = N-acetyl-glutamate synthetase; OTC = ornithine transcarbamylase; UCD = urea cycle disorder.

表 2.5-5　人口統計学的特性及びベースライン特性
（HPN-100-J001 試験、継続投与期間、ITT 集団）

Age group	**All (N = 15)**	**0 to <2 (N = 0)**	**2 to <6 (N = 2)**	**6 to <18 (N = 7)**	**≥18 (N = 6)**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Sex					
Male	8 (53.3)	-	1 (50.0)	2 (28.6)	5 (83.3)
Female	7 (46.7)	-	1 (50.0)	5 (71.4)	1 (16.7)
UCD diagnosis					
CPS I Deficiency	0	-	0	0	0
ARG Deficiency	1 (6.7)	-	0	0	1 (16.7)
OTC Deficiency	6 (40.0)	-	1 (50.0)	2 (28.6)	3 (50.0)
NAGS Deficiency	0	-	0	0	0
ASS Deficiency	6 (40.0)	-	0	5 (71.4)	1 (16.7)
ASL Deficiency	1 (6.7)	-	1 (50.0)	0	0
Other	1 (6.7) [a)]	-	0	0	1 (16.7) [a)]
UCD onset					
Neonatal (≤30 days)	7 (46.7)	-	1 (50.0)	5 (71.4)	1 (16.7)
Infantile (30 days< ≤2 years)	1 (6.7)	-	1 (50.0)	0	0
Childhood or Adult Onset (>2 years)	7 (46.7)	-	0	2 (28.6)	5 (83.3)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.5.1-2
Abbreviations: ARG = arginase; ASL = argininosuccinate lyase; ASS = argininosuccinate synthetase; CPS = carbamyl phosphate synthetase; ITT = intent-to-treat; NAGS = N-acetyl-glutamate synthetase; OTC = ornithine transcarbamylase; UCD = urea cycle disorder.
a) UCD diagnosis was citrin deficiency.

2.5.4.3.2 海外臨床試験

2.5.4.3.2.1 HPN-100-006 試験

HPN-100-006 試験での人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.5-6 に示す。本試験では 46 例が無作為化され、そのうち 44 例が試験を完了した（NaPBA から本剤への切替え群 22 例、本剤から NaPBA への切替え群 22 例）。本剤から NaPBA への切替え群に割り付けられた 1 例は治験薬の投与を 1 回も受けることなく試験を中止し、NaPBA から本剤への切替え群に割り付けられた 1 例は TEAE のため投与 1 日目に試験を中止した。安全性解析対象集団には NaPBA 投与で 45 例、本剤投与で 44 例が含まれた。本剤又は NaPBA のいずれかの治験薬を投与された 45 例が ITT 集団に含まれ、43 例が modified intent-to-treat（MITT）集団及び PP 集団に含まれた。

人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で同様であった。安全性解析対象集団の 45 例のうち、多くは女性［31 例（68.9%）］、白人［35 例（77.8%）］、非ヒスパニック系又は非ラテン系［37 例（82.2%）］であった。NaPBA から本剤への切替え群に割り付けられた被験者の平均年齢（範囲）は 37.14 歳（18～75 歳）であり、本剤から NaPBA への切替え群に割り付けられた被験者の平均年齢（範囲）28.52 歳（18～55 歳）よりもやや高かった。多くの被験者は OTC 欠損症［40 例（88.9%）］であり、ASS 欠損症が 3 例（6.7%）、CPS-1 欠損症が 2 例（4.4%）であった。UCD の発症時期は、小児期（2 歳超）が 20 例（44.4%）、成人期（18 歳以上）が 15 例（33.3%）、新生児期（出生時～30 日齢）及び乳幼児期（30 日齢超～2 歳）が各 5 例（11.1%）であった。

表 2.5-6　人口統計学的特性及びベースライン特性
（HPN-100-006 試験、安全性解析対象集団）

Demographics and Baseline Characteristic	NaPBA→HPN-100 (N = 22)	HPN-100→NaPBA (N = 23)	Overall (N = 45)
Gender [n (%)]			
Male	7 (31.8)	7 (30.4)	14 (31.1)
Female	15 (68.2)	16 (69.6)	31 (68.9)
Race [n (%)]			
White	17 (77.3)	18 (78.3)	35 (77.8)
Black/African-American	0	3 (13.0)	3 (6.7)
Asian	0	1 (4.3)	1 (2.2)
American Indian/Alaskan Native	1 (4.5)	1 (4.3)	2 (4.4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Hispanic or Latino	3 (13.6)	0	3 (6.7)
Other	1 (4.5)	0	1 (2.2)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino	5 (22.7)	3 (13.0)	8 (17.8)
Not Hispanic or Latino	17 (77.3)	20 (87.0)	37 (82.2)
Age (years) at Screening			
Mean (SD)	37.14 (15.091)	28.52 (10.526)	32.73 (13.530)
Median	33.50	24.00	28.00
Range	18.0, 75.0	18.0, 55.0	18.0, 75.0
UCD Diagnosis [n (%)]			
OTC deficiency	20 (90.9)	20 (87.0)	40 (88.9)
ASS deficiency	0	3 (13.0)	3 (6.7)
CPS 1 deficiency	2 (9.1)	0	2 (4.4)
UCD Onset [n (%)]			
Neonatal (0 to ≤ 30 days)	1 (4.5)	4 (17.4)	5 (11.1)
Infantile (> 30 days to ≤ 2 years)	3 (13.6)	2 (8.7)	5 (11.1)
Childhood (> 2 years)	9 (40.9)	11 (47.8)	20 (44.4)
Adult (≥ 18 years)	9 (40.9)	6 (26.1)	15 (33.3)

Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Table 9, Table 10
Abbreviations: ASS = argininosuccinate synthetase; CPS = carbamyl phosphate synthetase; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.

2.5.4.3.2.2　UP 1204-003 試験

本試験では 13 例の被験者が組み入れられ、このうち 2 例が本剤を投与される前に試験を中止した。これらの 2 例は再度組み入れられて新たな被験者番号を付与されたため、合計 15 例分の被験者番号が存在した。2 例のうち 1 例は試験を完了し、1 例は NaPBA の投与後に本剤を投与される前に試験を中止した。したがって、NaPBA を投与された被験者は 14 例、本剤を投与された被験者は 10 例であった。治験薬を投与された 14 例が安全性解析対象集団に含まれ、本剤及び NaPBA の両方の治験薬を投与された 10 例が ITT 集団に含まれた。

ITT 集団の 10 例のうち、半数超が女性［6 例（60.0%）］、白人［6 例（60.0%）］であった。平均年齢（範囲）は 38.2 歳（21～73 歳）であった。多くの被験者は OTC 欠損症［8 例（80.0%）］で

あり、ASS 欠損症及び HHH 症候群が各 1 例（10.0%）であった。UCD の発症時期は、小児期又は成人期（2 歳超）が 7 例（70.0%）、乳幼児期（30 日齢超～2 歳）が 2 例（20.0%）、新生児期（出生時～30 日齢）が 1 例（10.0%）であった。

2.5.4.3.2.3　HPN-100-005 試験

本試験では 11 例の被験者が組み入れられ、全例が NaPBA 投与から本剤投与に 1 段階で移行し試験を完了した。11 例が安全性解析対象集団及び ITT 集団に含まれ、9 例が PP 集団に含まれた。継続投与期間には、切替え期間を完了した 11 例のほか、新たに 6 例が組み入れられた。継続投与期間の投与 11 ヵ月時に 1 例が同意を撤回し、残りの 16 例が試験を完了した。17 例の全例が安全性解析対象集団に含まれた。

切替え期間では、安全性解析対象集団の 11 例のうち、多くは女性［10 例（90.9%）］、白人［9 例（81.8%）］、非ヒスパニック系又は非ラテン系［10 例（90.9%）］であった。平均年齢（範囲）は 10.2 歳（6～17 歳）であり、年齢区分の内訳は小児（6～11 歳）が 7 例、青年（12～17 歳）が 4 例であった。多くの被験者は OTC 欠損症［9 例（81.8%）］であり、ASS 欠損症及び ASL 欠損症が各 1 例（9.1%）であった。UCD の発症時期は、小児期（2 歳超）が 5 例（45.5%）、乳幼児期（30 日齢超～2 歳）及び新生児期（出生時～30 日齢）が各 3 例（27.3%）であった。

継続投与期間では、安全性解析対象集団の 17 例のうち、多くは女性［14 例（82.4%）］、白人［14 例（82.4%）］、非ヒスパニック系又は非ラテン系［14 例（82.4%）］であった。平均年齢（範囲）は 10.00 歳（6～17 歳）であり、年齢区分の内訳は小児（6～11 歳）が 11 例、青年（12～17 歳）が 6 例であった。多くの被験者は OTC 欠損症［14 例（82.4%）］であり、ASS 欠損症が 2 例（11.8%）、ASL 欠損症が 1 例（5.9%）であった。UCD の発症時期は、小児期又は成人期（2 歳超）が 8 例（47.1%）、乳幼児期（30 日齢超～2 歳）が 5 例（29.4%）、新生児期（出生時～30 日齢）が 4 例（23.5%）であった。

2.5.4.3.2.4　HPN-100-012 試験

本試験では 15 例の被験者が組み入れられ、15 例全例が試験を完了した。組み入れた被験者の年齢区分は 29 日齢以上 2 歳未満が 4 例、2 歳以上 6 歳未満が 11 例であった。15 例が安全性解析対象集団及び ITT 集団に含まれ、13 例が PP 集団に含まれた。継続投与期間には、切替え期間を完了した 15 例のほか、新たに 8 例が組み入れられた。これら 23 例の年齢層は 29 日齢～2 歳未満が 7 例、2～6 歳未満が 16 例であった。21 例が試験を完了し、2 例が試験を中止した。29 日齢～2 歳未満の 1 例が、TEAE（高アンモニア血症）のため試験開始後 4 ヵ月以内に試験を中止した。高アンモニア血症は本剤との因果関係なしと判断された。また、2～6 歳未満の 1 例が中止基準（肝移植又は肝細胞移植）に該当したため、治験薬投与開始 3～6 ヵ月後に試験を中止した。23 例の全例が安全性解析対象集団に含まれた。

切替え期間では、安全性解析対象集団の 15 例のうち、半数超は男性［8 例（53.3%）］であった。多くの被験者は白人［12 例（80.0%）］、非ヒスパニック系又は非ラテン系［14 例（93.3%）］であった。平均年齢（範囲）は 2.87 歳（0.0～5.0 歳）であった。半数超は ASL 欠損症［8 例（53.3%）］であり、ASS 欠損症及び OTC 欠損症が各 3 例（20.0%）、ARG 欠損症が 1 例（6.7%）であった。UCD の発症時期は、新生児期（出生時～30 日齢）が 13 例（86.7%）、乳幼児期（30 日齢超～2 歳）が 2 例（13.3%）であった。

継続投与期間では、安全性解析対象集団の 23 例のうち、半数超は女性［12 例（52.2%）］であ

った。多くの被験者は白人［19 例（82.6%）］、非ヒスパニック系又は非ラテン系［20 例（87.0%）］であった。平均年齢（範囲）は 2.70 歳（0.0～5.0 歳）であった。半数近くは ASL 欠損症［10 例（43.5%）］であり、ASS 欠損症及び OTC 欠損症が各 6 例（26.1%）、ARG 欠損症が各 1 例（4.3%）であった。UCD の発症時期は、新生児期（出生時～30 日齢）が 18 例（78.3%）、乳幼児期（30 日齢超～2 歳）が 5 例（21.7%）であった。

2.5.4.3.2.5　HPN-100-007 試験

本試験では HPN-100-006 試験を完了した 40 例の被験者及び本剤未治療の新規患者 20 例の計 60 例が組み入れられた。そのうち 53 例（88.3%）は 12 ヵ月間の投与を完了し、7 例（11.7%）が試験を中止した。試験を中止した 7 例のうち 5 例は同意撤回、1 例は TEAE（嗜眠、レッチング及び会話障害）及び 1 例は肝移植待機のためにそれぞれ試験を中止した。60 例の全例が安全性解析対象集団に含まれた。

安全性解析対象集団の 60 例のうち、多くは女性［41 例（68.3%）］、白人［48 例（80.0%）］、非ヒスパニック系又は非ラテン系［52 例（86.7%）］であった。平均年齢（範囲）は 28.83 歳（6～60 歳）であった。年齢別の内訳は、小児が 9 例（6～11 歳が 6 例、12～17 歳が 3 例）、成人（18 歳以上）が 51 例であった。多くの被験者は OTC 欠損症［49 例（81.7%）］であり、HHH 症候群が 3 例（5.0%）、ASL 欠損症が 2 例（3.3%）、CPS-1 欠損症、ARG 欠損症が各 1 例（1.7%）であった。UCD の発症時期は、小児期（2 歳超～18 歳未満）が 28 例（46.7%）、成人期（18 歳以上）が 15 例（25.0%）、乳幼児期（30 日齢超～2 歳）が 9 例（15.0%）、新生児期（出生時～30 日齢）が 8 例（13.3%）であった。

2.5.4.3.2.6　HPN-100-009 試験

本試験では、2 ヵ月齢以上 2 歳未満の年齢群に 10 例が組み入れられ、6 例（60.0%）が試験を完了し 4 例（40.0%）が試験を中止した。治験薬を投与された全 10 例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群には 17 例が組み入れられ、10 例（58.8%）が試験を完了し、治験薬投与前に試験を中止した 1 例を含む 7 例（41.2%）が試験を中止した。治験薬を投与された 16 例（94.1%）が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。治験薬投与前に試験を中止した 1 例を除き、16 例全ての被験者は投与 1 ヵ月時来院を完了し、15 例（88.2%）が投与 3 ヵ月時来院、10 例（58.8%）が投与 6 ヵ月時来院及び 10 例（58.8%）が投与 18 ヵ月時から投与 24 ヵ月時来院を完了した。

2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群では、安全性解析対象集団の 10 例のうち、男性と女性がそれぞれ半数［各 5 例（50.0%）］であった。多くの被験者は白人（60.0%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（90.0%）であった。平均年齢（範囲）は 9.87 ヵ月（4.3～20.8 ヵ月）であった。ASL 欠損症が 3 例（30.0%）、CPS-1 欠損症、OTC 欠損症及び ASS 欠損症が各 2 例（20.0%）及び ARG 欠損症が 1 例（10.0%）であった。UCD の発症時期は、新生児期（出生時～30 日齢）が 8 例（80.0%）、乳幼児期（30 日齢超～2 歳）が 2 例（20.0%）であった。

出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群では、安全性解析対象集団の 16 例のうち、半数超が男性［9 例（56.3%）］であった。多くの被験者は白人（75.0%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（93.8%）であった。平均年齢（範囲）は 0.83 ヵ月（0.1～2.0 ヵ月）であった。半数は OTC 欠損症［8 例（50.0%）］であり、ASS 欠損症が 7 例（43.8%）、ASL 欠損症が 1 例（6.3%）であった。UCD の発症時期は、新生児期（出生時～30 日齢）が 15 例（93.8%）、乳幼児期（30 日齢超～2 歳）が 1 例

（6.3%）であった。

出生時～1 ヵ月齢未満の年齢群では、安全性解析対象集団の 10 例のうち、多くは男性［7 例（70.0%）］であった。平均年齢（範囲）は 0.33 ヵ月（0.1～0.7 ヵ月）であった。

1～2 ヵ月齢未満の年齢群では、安全性解析対象集団の 6 例のうち、多くは女性［4 例（66.7%）］であった。平均年齢（範囲）は 1.66 ヵ月（1.3～2.0 ヵ月）であった。

出生時～1 ヵ月齢未満及び 1～2 ヵ月齢未満のいずれの年齢群でも、多くの被験者は白人［それぞれ 8 例（80.0%）及び 4 例（66.7%）］であった。

出生時～1 ヵ月齢未満の年齢群では、1～2 ヵ月齢未満の年齢群と比較して、OTC 欠損症の割合（それぞれ 70.0%、16.7%、以下同順）が高く、ASS 欠損症の割合（20.0%、83.3%）が低かった。

2.5.4.3.2.7 HPN-100-011 試験

本試験では 88 例（小児 45 例、成人 43 例）が組み入れられた。2015 年 10 月 29 日のデータカットオフ時点で、77 例（小児 42 例、成人 35 例）が本試験を完了し、6 例が本試験を中止し（追跡不能：3 例、同意撤回：1 例、国外転出：1 例、肝移植実施：1 例）、5 例（小児 1 例、成人 4 例）がカナダの施設で本試験を継続中であった。試験継続中であった 5 例は、2017 年 2 月 16 日までに本試験を完了した。88 例の全例が安全性解析対象集団に含まれた。

安全性解析対象集団の 88 例のうち、多くが女性［58 例（65.9%）］、白人［74 例（84.1%）］、非ヒスパニック系又は非ラテン系［75 例（85.2%）］であった。平均年齢（範囲）は 20.0 歳（1～61 歳）であった。年齢区分の内訳は小児（6～17 歳）が 45 例、成人（18 歳以上）が 43 例であった。多くの被験者は OTC 欠損症［61 例（69.3%）］であり、ASL 欠損症が 13 例（14.8%）、ASS 欠損症が 9 例（10.2%）、HHH 症候群が 3 例（3.4%）、ARG 欠損症が 2 例（2.3%）であった。UCD の発症時期は、小児期又は成人期（2 歳超）が 46 例（52.3%）、新生児期（出生時～30 日齢）が 24 例（27.3%）、乳幼児期（30 日齢超～2 歳）が 18 例（20.5%）であった。

2.5.4.3.2.8 併合解析

有効性併合解析の ITT 集団は、第 III 相試験である HPN-100-006 試験の ITT 集団の定義に合わせて、本剤又は NaPBA のいずれかの治験薬を投与された被験者とした。HPN-100-006 試験、UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験の切替え期間及び HPN-100-012 試験の切替え期間（以下、短期投与試験）の併合解析の ITT 集団は、本剤又は NaPBA を 1 回以上投与された 85 例を対象とし、そのうち 80 例が本剤を 1 回以上投与され、85 例全例が NaPBA を 1 回以上投与された［表 2.7.3-9］。85 例中 59 例（HPN-100-006 試験 45 例、UP 1204-003 試験 14 例）は成人、26 例（HPN-100-005 試験 11 例、HPN-100-012 試験 15 例）は小児であった。HPN-100-005 試験の継続投与期間、HPN-100-007 試験及び HPN-100-012 試験の継続投与期間（以下、長期投与試験）の併合解析は、UCD 患者 100 例（成人 51 例、小児 49 例）を対象とした。

短期投与試験の期間中、本剤投与を早期に中止した被験者はいなかった。NaPBA 投与を早期に中止した 5 例のうち、2 例が同意撤回、2 例が TEAE（高アンモニア血症 1 例、アンモニア増加及び頭痛 1 例）、1 例が治験責任医師の判断により中止した。長期投与試験では、本剤投与を中止した 10 例のうち、6 例が同意撤回、2 例が TEAE、1 例が中止基準に該当、1 例がその他の理由により中止した［表 2.7.3-9］。

短期投与試験

短期投与試験での性別、人種、UCD の病型に対する人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与間で類似していた（表 2.5-7）。併合解析の ITT 集団では、多くの被験者は女性［57 例（67.1%）］及び白人［65 例（76.5%）］であり、平均年齢（範囲）は 25.05 歳（0.2～75.0 歳）であった。多くの被験者は OTC 欠損症［64 例（75.3%）］であり、ASL 欠損症が 9 例（10.6%）、ASS 欠損症が 8 例（9.4%）、CPS-1 欠損症が 2 例（2.4%）、ARG 欠損症及び HHH 症候群が各 1 例（1.2%）であった。UCD の発症時期は、小児期又は成人期（2 歳超）が 50 例（58.8%）、新生児期又は乳幼児期（出生時～2 歳）が 35 例（41.2%）であった。

長期投与試験

長期投与試験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性は、短期投与試験と同様であった（表 2.5-7）。多くの被験者は女性［67 例（67.0%）］及び白人［81 例（81.0%）］であった。平均年齢（範囲）は 19.64 歳（0.2～60.0 歳）であり、アスパラギン酸グルタミン酸輸送体（CITRIN）欠損症及び NAGS 欠損症を除く全ての UCD の病型が認められた。各病型の被験者数は、相対的な有病率に一致していた。

表 2.5-7　人口統計学的特性及びベースライン特性（併合解析）

Demographics and Baseline Characteristic	Short-Term Controlled Studies[a)]			Long-Term Open-Label Studies[b)]
	NaPBA (N = 85)	HPN-100 (N = 80)	Total (N = 85)	Total (N = 100)
Gender (n [%])				
Male	28 (32.9)	26 (32.5)	28 (32.9)	33 (33.0)
Female	57 (67.1)	54 (67.5)	57 (67.1)	67 (67.0)
Age at screening (years)				
Mean (SD)	25.05 (17.499)	24.99 (17.618)	25.05 (17.499)	19.64 (15.860)
Median	23.00	22.50	23.00	18.00
Range	0.2–75.0	0.2–75.0	0.2–75.0	0.2–60.0
Age group at screening (n [%])				
29 days– ≤2 years	4	4	4	7 (7.0)
2– ≤6 years	11	11	11	16 (16.0)
6–11 years	7	7	7	17 (17.0)
12–17 years	4	4	4	9 (9.0)
≥18 years	59	54	59	51 (51.0)
Race (n [%])				
White	65 (76.5)	62 (77.5)	65 (76.5)	81 (81.0)
Black/African-American	6 (7.1)	6 (7.5)	6 (7.1)	7 (7.0)
Asian	3 (3.5)	2 (2.5)	3 (3.5)	6 (6.0)
American Indian/Alaskan Native	2 (2.4)	2 (2.5)	2 (2.4)	2 (2.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0
Hispanic or Latino	5 (5.9)	5 (6.3)	5 (5.9)	3 (3.0)
Other[c)]	4 (4.7)	3 (3.8)	4 (4.7)	1 (1.0)
Ethnicity (n [%])				
Hispanic or Latino	14 (16.5)	14 (17.5)	14 (16.5)	11 (14.3)
Not Hispanic or Latino	61 (71.8)	60 (75.0)	61 (71.8)	66 (85.7)
Missing[d)]	10 (11.8)	6 (7.5)	10 (11.8)	0
UCD Diagnosis (n [%])				
OTC deficiency	64 (75.3)	60 (75.0)	64 (75.3)	69 (69.0)
CPS1 deficiency	2 (2.4)	1 (1.3)	2 (2.4)	1 (1.0)
ASS deficiency	8 (9.4)	8 (10.0)	8 (9.4)	12 (12.0)
NAGS deficiency	0	0	0	0
ARG deficiency	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (2.0)
ASL deficiency	9 (10.6)	9 (11.3)	9 (10.6)	13 (13.0)
HHH syndrome	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)	3 (3.0)
CITRIN deficiency	0	0	0	0
Onset of UCD (n [%])				
Neonatal (≤30 days) or infantile (>30 days to ≤2 years)	35 (41.2)	34 (42.5)	35 (41.2)	49 (49.0)
Childhood (>2 years to <18 years) or adult (≥18 years)	50 (58.8)	46 (57.5)	50 (58.8)	51 (51.0)

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Tables 1.2.1 and 1.3.1; ［5.3.5.3.6］ISS Tables 2.2 and 2.6.3
Abbreviations: ARG = arginase; ASL = argininosuccinate lyase; ASS = argininosuccinate synthetase; CITRIN = aspartate glutamate transporter deficiency; CPS = carbamyl phosphate synthetase; HHH = hyperornithinemia–hyperammonaemia–homocitrullinuria; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NAGS = N-acetyl-glutamate synthetase; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.
a) ITT population from pooled data from UP 1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006, and HPN-100-012
b) Safety population from pooled data from HPN-100-005 SE, HPN-100-007 and HPN-100-012 SE
c) Other includes Caucasian/White and Hispanic or Latino (n = 1), Native American Indian/Alaskan Native and Hispanic or Latino (n = 1), Pakistani/Lebanese (n = 1), and Iranian (n = 1, included in both short-term and long-term populations).
d) Ethnicity was not collected in Study UP 1204-003.

2.5.4.4　有効性結果の試験間の類似性及び差異

2.5.4.4.1　血中アンモニア濃度への影響

2.5.4.4.1.1　HPN-100-J001 試験

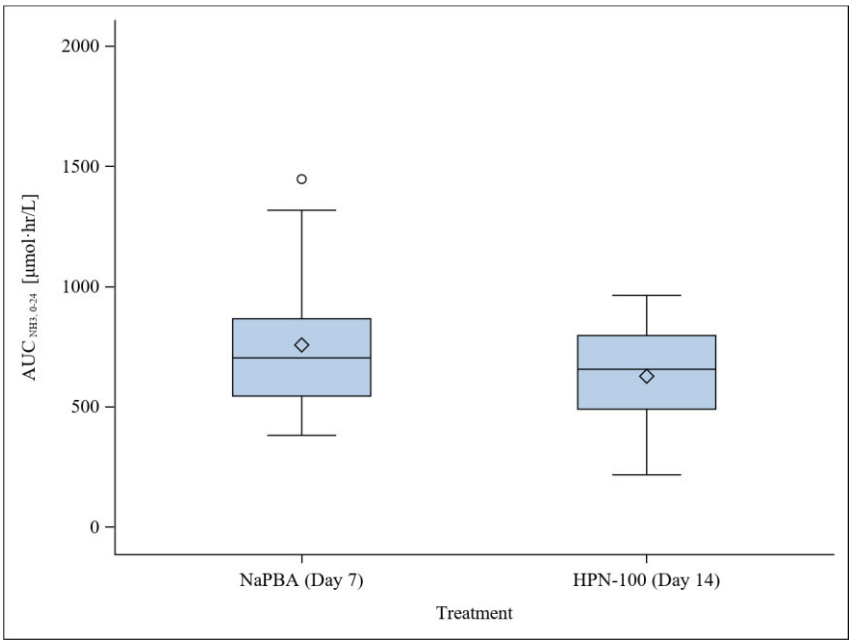
HPN-100-J001 試験の ITT 集団での NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の $AUC_{NH3, 0-24}$ のボックスプロットを図 2.5-2 に、ANOVA による解析結果を表 2.5-8 に示す。$AUC_{NH3, 0-24}$ の平均値 ± SD は、本剤投与時で 627.4 ± 197.9 µmol•h/L、NaPBA 投与時で 757.4 ± 306.8 µmol•h/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった。本剤の NaPBA に対する $AUC_{NH3, 0-24}$ の幾何平均値の比は 0.849、95% CI は 0.723～0.997 であった。

本剤及び NaPBA 投与のいずれでも、血中アンモニア濃度は投与後 24 時間にわたりほぼ一定で推移し、投与開始時から投与 20 時間後まで NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった［図 2.7.3-5］。

最高血中アンモニア濃度及び平均血中アンモニア濃度の平均値 ± SD は、本剤投与時でそれぞれ 37.266 ± 15.511 µmol/L 及び 26.341 ± 8.240 µmol/L 、NaPBA 投与時でそれぞれ 52.259 ± 38.252 µmol/L 及び 31.965 ± 13.091 µmol/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった。

PP 集団を対象とした解析結果も、ITT 集団と同様であった。

図 2.5-2　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の $AUC_{NH3, 0-24}$ のボックスプロット
（HPN-100-J001 試験、切替え期間、ITT 集団）



Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Figure 14.2.2.1
Abbreviations: $AUC_{NH3, 0-24}$ = area under the ammonia concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; ULN = upper limit of normal.
Measurement values are normalized ammonia results using the reference ULN of 35 µmol/L.

表 2.5-8　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の $AUC_{NH3, 0-24}$
（HPN-100-J001 試験、切替え期間、ITT 集団）

Summary Statistics	NaPBA	HPN-100
N	16	15
Mean (SD)	757.4 (306.8)	627.4 (197.9)
Min	382	217
Median	703.6	656.4
Max	1447	964
CV (%)	40.5	31.5
Geometric Mean	706.6	592.6
Geometric CV (%)	39.2	38.8
ANOVA[a)]		
Geometric LS Mean	706.590	599.783
Ratio of Geometric LS Mean (HPN-100/NaPBA)	-	0.849
90% CI	-	[0.744, 0.968]
95% CI	-	[0.723, 0.997]

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.2.1.1.1
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{NH3, 0-24}$ = area under the ammonia concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal.
$AUC_{NH3, 0-24}$ is based on the normalized ammonia results using the reference ULN of 35 µmol/L.
a) An ANOVA model for the natural log-transformed $AUC_{NH3, 0-24}$ was constructed with factors for treatment as a fixed effect and subject as a random effect. Lower and upper CI were exponentiated to express the results as original scale.

2.5.4.4.1.2　海外臨床試験

2.5.4.4.1.2.1　HPN-100-006 試験

本試験の ITT 集団での $AUC_{NH3, 0-24}$ の平均値 ± SD は、本剤投与時で 865.85 ± 660.529 µmol•h/L、NaPBA 投与時で 976.63 ± 865.352 µmol•h/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で約 11%低かったものの、統計学的有意差は認められなかった［表 2.7.3-29］。本剤の NaPBA に対する $AUC_{NH3, 0-24}$ の幾何平均値の比（95% CI）は 0.91（0.799～1.034）であり、95% CI の上限は事前に規定した非劣性マージンである 1.25 を下回ったことから、本剤の NaPBA に対する非劣性が検証された。

本剤及び NaPBA 投与のいずれでも、平均血中アンモニア濃度は一晩絶食後の朝に最も低く、食後に上昇し、約 8 時間の時点で最高値に達した［図 2.7.3-6］。本剤投与での血中アンモニア濃度の食後の上昇は、NaPBA 投与と比較して日中の早い時間に高く、午後と夜間には低くなる傾向があった。

最高血中アンモニア濃度の平均値 ± SD は、本剤投与時で 60.94 ± 46.213 µmol/L、NaPBA 投与時で 70.83 ± 66.705 µmol/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で約 14%低かったものの、統計学的有意差は認められなかった［表 2.7.3-34］。

MITT 集団及び PP 集団を対象とした解析結果も、ITT 集団と同様であった。

2.5.4.4.1.2.2　UP 1204-003 試験

本試験では、有効性主要評価項目として $AUC_{NH3, 0-24}$ ではなく血中アンモニア濃度の TNAUC を評価した。本試験の ITT 集団での血中アンモニア濃度の TNAUC の平均値は、本剤投与時で 26.5 µmol/L、NaPBA 投与時で 38.4 µmol/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で約 32%

低かった［表 2.7.3-30］。血中アンモニア濃度の TNAUC の事後解析では、本剤の NaPBA に対する最小二乗幾何平均値の比（95% CI）は 0.714（0.430～1.187）であり、95% CI の上限は非劣性マージンである 1.25 を下回ったことから、本剤の NaPBA に対する非劣性が示された。

血中アンモニア濃度の平均値の経時変化は、本剤投与時と NaPBA 投与時で全体的にほぼ同様であり、食後 4～12 時間に血中濃度が最も高くなる傾向が認められた［図 2.7.3-7］。各治験薬投与後の約 8～24 時間の血中アンモニア濃度は、本剤投与時と比較して NaPBA 投与時で高く推移した。本剤投与時と NaPBA 投与時で、血中アンモニア濃度に統計学的有意差は認められなかった。

本剤投与時の最高血中アンモニア濃度の平均値 ± SD は、本剤投与時で 56.3 ± 27.9 µmol/L、NaPBA 投与時で 79.1 ± 40.1 µmol/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で約 29%低かった［表 2.7.3-35］。

2.5.4.4.1.2.3　HPN-100-005 試験（切替え期間）

本試験の ITT 集団での $AUC_{NH3, 0-24}$ の平均値 ± SD は、本剤投与時で 603.8 ± 187.92 µmol•h/L、NaPBA 投与時で 814.6 ± 322.36 µmol•h/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かったものの、統計学的有意差は認められなかった［表 2.7.3-31］。本剤の NaPBA に対する $AUC_{NH3, 0-24}$ の幾何平均値の比（90% CI）は 0.781（0.609～1.002）であり、90% CI の上限は事前に規定した非劣性マージンである 1.25 を下回ったことから、本剤の NaPBA に対する非劣性が示された。

本剤及び NaPBA 投与のいずれでも、血中アンモニア濃度は食後に上昇し、投与後約 12 時間におおむね最高値に達し、投与後 24 時間に最低値を示した［図 2.7.3-8］。血中アンモニア濃度の食後の上昇の程度は NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で小さかったものの、統計学的有意差は認められなかった。

最高血中アンモニア濃度の平均値 ± SD は、本剤投与時で 47.77 ± 12.800 µmol/L、NaPBA 投与時で 55.66 ± 21.607 µmol/L であり、NaPBA 投与時よりも本剤投与時で低かったものの、統計学的有意差は認められなかった［表 2.7.3-36］。

PP 集団を対象とした解析結果も、ITT 集団と同様であった。

2.5.4.4.1.2.4　HPN-100-012 試験（切替え期間）

本試験の ITT 集団での $AUC_{NH3, 0-24}$ の平均値 ± SD は、本剤投与時で 647.63 ± 379.944 µmol•h/L、NaPBA 投与時で 914.43 ± 630.206 µmol•h/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かったものの、統計学的有意差は認められなかった［表 2.7.3-32］。本剤の NaPBA に対する $AUC_{NH3, 0-24}$ の幾何平均値の比（90% CI）は 0.79（0.625～1.002）であり、90% CI の上限は事前に規定した非劣性マージンである 1.25 を下回ったことから、本剤の NaPBA に対する非劣性が示された。

一晩絶食後の血中アンモニア濃度の平均値は、NaPBA 及び本剤の投与開始時及び投与 24 時間後に基準範囲内であった［図 2.7.3-9］。食後のいずれの時点でも、血中アンモニア濃度は NaPBA 投与時と比較して本剤投与時に低かった。血中アンモニア濃度は、いずれの投与でも投与 12 時間後に最も高く、本剤投与時では投与 8 時間後に最も低く、NaPBA 投与時では投与 24 時間後に最も低かった。

最高血中アンモニア濃度の平均値 ± SD は、本剤投与時で 39.39 ± 29.286 µmol/L、NaPBA 投与時で 52.74 ± 37.143 µmol/L であり、NaPBA 投与時よりも本剤投与時で低かったものの、統計学的有意差は認められなかった［表 2.7.3-37］。

PP 集団を対象とした解析結果も、ITT 集団と同様であった。

2.5.4.4.1.2.5 HPN-100-009 試験

本試験では、出生時～2 ヵ月齢未満及び 2 ヵ月齢～2 歳未満のいずれの年齢群でも、全例が本剤に完全に切り替えた後に臨床症状がなく、血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満の状態を達成し、本剤への切替えに成功した。

出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群では、ベースライン時（投与 1 日目以前の 7 日間）の血中アンモニア濃度の中央値は 52.4 µmol/L（平均値 ± SD：94.3 ± 139.28 µmol/L、範囲：15～600 µmol/L）であった。切替え期間のベースライン時以降の各来院時及び継続投与期間の多くの来院時で血中アンモニア濃度の中央値の低下が認められた。いずれの試験期間でも、全ての来院時で血中アンモニア濃度の平均値がベースラインを下回った。切替え期間では、ベースライン時からの血中アンモニア濃度の変化量の中央値は−7.4～−1.0 µmol/L の範囲であった。切替え期間終了時、ベースライン時からの血中アンモニア濃度の変化量の中央値は−2.9 µmol/L であった。多くの被験者で、継続投与期間中も血中アンモニア濃度がコントロールされた状態が持続した。

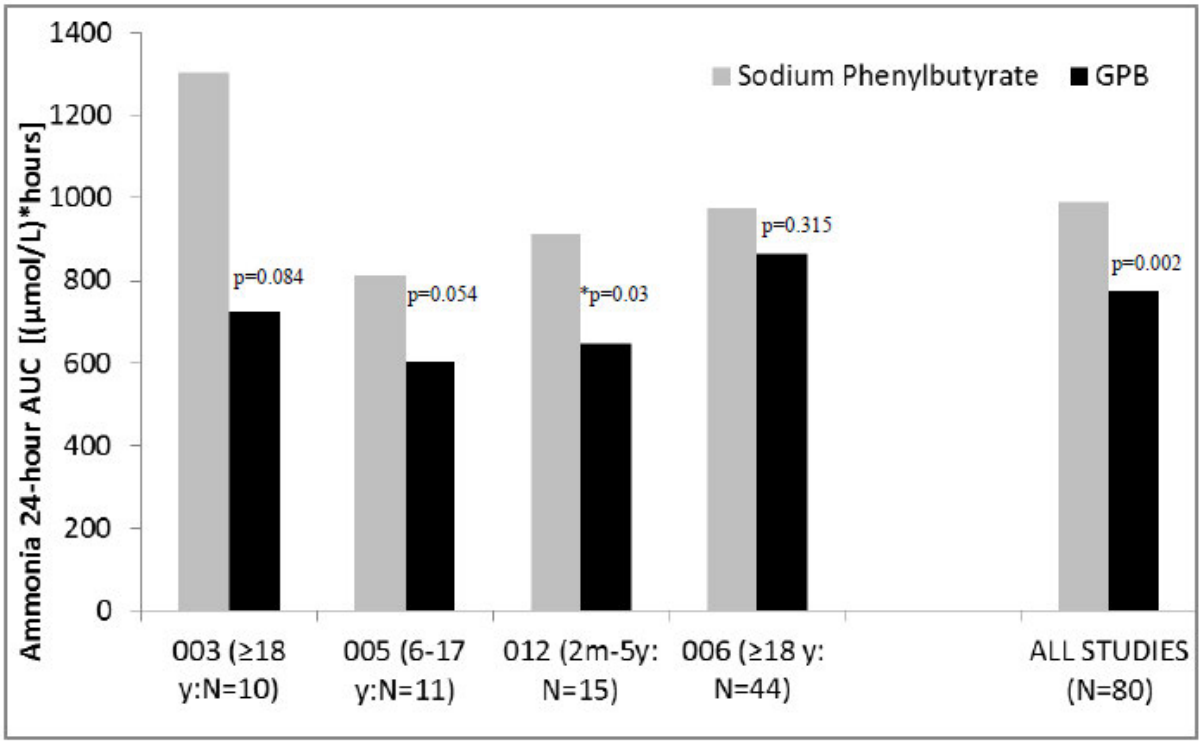
2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群では、ベースライン時（投与 1 日目以前の 7 日間）の血中アンモニア濃度の中央値は 67.2 µmol/L（平均値 ± SD：96.8 ± 76.86 µmol/L、範囲：27～287 µmol/L）であった。切替え期間のベースライン時以降の各来院時及び継続投与期間の多くの来院時で血中アンモニア濃度の中央値の低下が認められた。各来院時で血中アンモニア濃度の平均値がベースラインを下回った。切替え期間では、ベースライン時からの血中アンモニア濃度の変化量の中央値は−16.9～−6.0 µmol/L の範囲であった。切替え期間終了時、ベースライン時からの血中アンモニア濃度の変化量の中央値は−9.2 µmol/L であった。継続投与期間の投与 1 ヵ月時から投与 6 ヵ月時（6～9 例）では、ベースライン時からの血中アンモニア濃度の変化量の中央値は−39.3～8.1 µmol/L の範囲であった。投与 9 ヵ月時から投与 24 ヵ月時（1～4 例）では、ベースライン時からの血中アンモニア濃度の変化量の中央値は−238.7～−8.1 µmol/L の範囲であった。多くの被験者で、継続投与期間中も血中アンモニア濃度がコントロールされた状態が持続した。

2.5.4.4.1.2.6 併合解析

併合解析の ITT 集団での NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の $AUC_{NH3,\ 0\text{-}24}$ の解析結果を図 2.5-3 に示す。ITT 集団での $AUC_{NH3,\ 0\text{-}24}$ は、本剤投与時で 774.11 µmol•h/L（78 例）、NaPBA 投与時で 991.19 µmol•h/L（82 例）であり、本剤及び NaPBA の両方の投与時に $AUC_{NH3,\ 0\text{-}24}$ が得られた被験者 78 例では、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった［2.7.3.3.2.1.2.5］。本剤と NaPBA の投与間差の平均値は、−178.99 µmol•h/L であり、95% CI の上限は 0.949 であった。併合解析での主要有効性評価項目の感度分析の結果は、ほぼ同様であった。血中アンモニア濃度を 4 時点以上（投与後 8 時間又は 12 時間の検体を含む）測定できた被験者のみを含めた場合（76 例）及び無作為化でエラーが認められた 1 例を除いた場合（77 例）のいずれでも、95% CI の上限は 0.945 であった。

各試験の $AUC_{NH3,\ 0\text{-}24}$ は、本剤投与時で 602.17～865.85 µmol•h/L、NaPBA 投与時で 813.48～1303.48 µmol•h/L であった［表 2.7.3-78］。

図 2.5-3　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の $AUC_{NH3, 0-24}$（併合解析、ITT 集団）

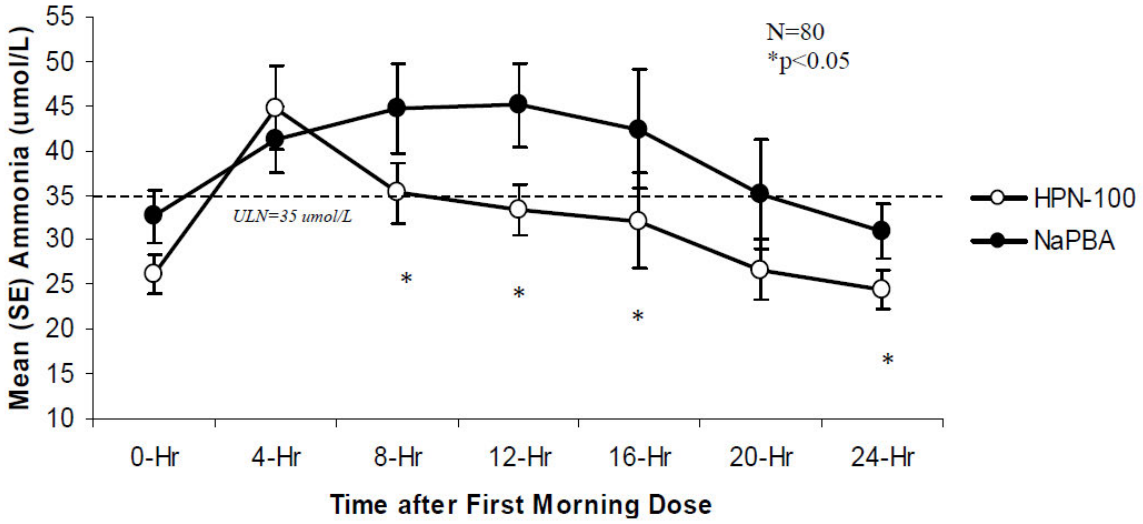


Source:　［5.3.5.3.3］ISE Tables 2.1.1.2 and 2.1.1.1
Abbreviations: AUC = area under the concentration vs. time curve; $AUC_{NH3, 0-24}$ = area under the ammonia concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; GPB = glycerol phenylbutyrate; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; m = month; NaPBA = sodium phenylbutyrate; y = year.
*Wilcoxon sign ranked test, p = 0.03; T test, p = 0.075
003 = Study UP 1204-003; 005 = Study HPN-100-005; 012 = Study HPN-100-012; 006 = Pivotal efficacy study HPN-100-006
N = number of subjects who received both study drugs (NaPBA and HPN-100) in the ITT population.

併合解析の ITT 集団での NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の血中アンモニア濃度推移を図 2.5-4 に示す。併合解析での血中アンモニア濃度推移は、各試験の結果と一貫していた。

血中アンモニア濃度の平均値は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で投与後早期（治験薬投与後 4～5 時間）では高かったのに対し、午後から夜間（治験薬投与後 6～12 時間）では低かった。治験薬投与後 24 時間の血中アンモニア濃度推移の投与間の違いは、本剤と NaPBA の PK の違いにより説明できる。

図 2.5-4　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の治験薬投与後 24 時間の血中アンモニア濃度推移（併合解析、ITT 集団）



Source: ［5.3.5.3.3］ISE Table 2.3.1.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; Hr = hour; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SE = standard error.
*p<0.05 by Wilcoxon signed-rank test comparing the difference between HPN-100 and NaPBA

有効性副次評価項目である最高血中アンモニア濃度及び 1 日平均血中アンモニア濃度の結果から、NaPBA と比較して本剤が良好な治療効果を有することが示された。最高血中アンモニア濃度及び 1 日平均血中アンモニア濃度のいずれも、併合解析の ITT 集団で NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で一貫して低かった。

併合解析での最高血中アンモニア濃度の平均値 ± SD は、本剤投与時で 55.73 ± 39.675 µmol/L、NaPBA 投与時で 69.51 ± 58.513 µmol/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった［表 2.7.3-38］。各試験の最高血中アンモニア濃度の範囲は、本剤投与時で 39.39～66.21 µmol/L、NaPBA 投与時で 52.74～98.40 µmol/L であった［表 2.7.3-78］。

併合解析での 1 日平均血中アンモニア濃度は、本剤投与時で 31.20 ± 21.026 µmol/L、NaPBA 投与時で 38.29 ± 29.143 µmol/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった［2.7.3.3.2.2.2.5］。各試験の 1 日平均血中アンモニア濃度の範囲は、NaPBA 投与時で 31.34～45.84 µmol/L であったのに対し、本剤投与時では 23.91～34.71 µmol/L と基準範囲内（35 µmol/L 未満）であり、やや低かった。

2.5.4.4.2　血中グルタミン濃度への影響

血中グルタミン濃度は UCD 患者の血漿中アンモニア濃度及び症状と相関することが示されており、グルタミンは PAA と結合して PAGN を生成することにより、余剰窒素排泄の代替経路に能動的に関与する[Maestri, 1992][Tuchman, 2008]。

そのため、本剤及び NaPBA の血中グルタミン濃度への影響を各試験で比較した。

2.5.4.4.2.1　HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験の ITT 集団での NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の血中グルタミン濃

度を表 2.5-9 に示す。血中グルタミン濃度の平均値 ± SD は、本剤投与時で 603.99 ± 167.92 µmol/L、NaPBA 投与時で 703.35 ± 186.45 µmol/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった。

表 2.5-9　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の血中グルタミン濃度
（HPN-100-J001 試験、切替え期間、ITT 集団）

Glutamine Values (µmol/L)	NaPBA (Day 7)	HPN-100 (Day 14)	Change from Day 7 to Day 14
N	16	15	15
Mean	703.35	603.99	-96.01
SD	186.45	167.92	99.71
Median	707.45	599.80	-91.80
Min	361.8	293.1	-278.5
Max	1030.7	975.0	151.0

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.2.8-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.

2.5.4.4.2.2　海外臨床試験

2.5.4.4.2.2.1　HPN-100-006 試験

本試験の ITT 集団での血中グルタミン濃度の平均値 ± SD は、本剤投与時で 757.7 ± 237.44 µmol/L、NaPBA 投与時で 808.9 ± 251.48 µmol/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で統計学的に有意に低かった［表 2.7.3-47］。

2.5.4.4.2.2.2　UP 1204-003 試験

本試験の ITT 集団での血中グルタミン濃度の平均値 ± SD は、本剤投与時で 652.6668 ± 312.93348 µmol/dL、NaPBA 投与時で 739.2758 ± 293.97369 µmol/dL であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かったものの、統計学的有意差は認められなかった［表 2.7.3-48］。

2.5.4.4.2.2.3　HPN-100-005 試験（切替え期間）

本試験の ITT 集団での血中グルタミン濃度の平均値 ± SD は、本剤投与時で 650.3 ± 187.33 µmol/L、NaPBA 投与時では 725.1 ± 204.17 µmol/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かったものの、統計学的有意差は認められなかった［表 2.7.3-49］。

2.5.4.4.2.2.4　HPN-100-012 試験（切替え期間）

本試験の ITT 集団での血中グルタミン濃度の平均値 ± SD は、本剤投与時で 669.0 ± 150.69 µmol/L、NaPBA 投与時では 698.1 ± 118.73 µmol/L であり、統計学的有意差は認められなかった［表 2.7.3-50］。

2.5.4.4.2.2.5　併合解析

併合解析での本剤投与と NaPBA 投与との血中グルタミン濃度を表 2.5-10 に示す。血中グルタミン濃度の平均値 ± SD は、本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して低かった。血中グルタミン濃度の減少は、$AUC_{NH3,\ 0\text{-}24}$ の減少と一貫していた。血中グルタミン濃度が 1000 µmol/L を超えた被験者は、本剤投与時で 9 例（12%）、NaPBA 投与時で 11 例（14%）であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時でわずかに少なかった。

表 2.5-10　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の血中グルタミン濃度
（併合解析、ITT 集団）

	Glutamine Values (µmol/L)		
	NaPBA	**HPN-100**	**Difference Between HPN-100 and NaPBA**
UP 1204-003			
n	8	9	7
Mean	815.2	751.0	-106.4
SD	315.64	410.52	205.34
Median	774.6	607.8	-76.1
Min	364	293	-306
Max	1261	1528	267
p-value[a)]			0.219
p-value[b)]			0.156
HPN-100-005			
n	11	11	11
Mean	725.1	650.3	-74.8
SD	204.17	187.33	134.95
Median	786.0	658.0	-117.0
Min	433	322	-205
Max	973	983	174
p-value[a)]			0.096
p-value[b)]			0.083
HPN-100-006			
n	44	44	44
Mean	805.5	761.2	-44.3
SD	246.60	243.20	154.43
Median	733.5	717.5	-65.5
Min	425	381	-384
Max	1513	1439	337
p-value[a)]			0.064
p-value[b)]			0.048
All Studies			
n	63	64	62
Mean	792.7	740.7	-56.7
SD	247.26	262.82	156.20
Median	738.2	684.0	-76.5
Min	364	293	-384
Max	1513	1528	337
p-value[a)]			0.006
p-value[b)]			0.004

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Tables 2.7.1.1 and 2.7.1.2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.
Includes pooled data from UP 1204-003, HPN-100-005, and HPN-100-006.
a) p-value obtained from a paired t-test comparing the difference between HPN-100 and NaPBA
b) p-value obtained from a Wilcoxon signed-rank test comparing the difference between HPN-100 and NaPBA

2.5.4.5　部分集団での有効性の類似性及び差異

2.5.4.5.1　HPN-100-J001 試験

本剤投与時及び NaPBA 投与時の $AUC_{NH3,\ 0\text{-}24}$ の平均値 ± SD は、2～6 歳未満でそれぞれ 555.9 ± 49.8 µmol•h/L（2 例）及び 719.1 ± 29.4 µmol•h/L（2 例）、6～18 歳未満でそれぞれ 582.9 ± 261.0 µmol•h/L（7 例）及び 794.0 ± 367.1 µmol•h/L（8 例）、18 歳以上でそれぞれ

703.2 ± 125.2 µmol•h/L（6 例）及び 721.3 ± 298.9 µmol•h/L（6 例）であった［表 2.7.3-63］。2～6 歳未満及び 6～18 歳未満の被験者では、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低い傾向が見られた。一方、18 歳以上の被験者では、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった。

本剤投与時及び NaPBA 投与時の最高血中アンモニア濃度の平均値 ± SD は、2～6 歳未満でそれぞれ 28.616 ± 2.222 µmol/L 及び 50.226 ± 8.784 µmol/L 、6 ～ 18 歳未満でそれぞれ 36.907 ± 21.702 µmol/L 及び 62.463 ± 51.612 µmol/L、18 歳以上でそれぞれ 40.568 ± 8.020 µmol/L 及び 39.331 ± 16.619 µmol/L であった［表 2.7.3-75］。2～6 歳未満及び 6～18 歳未満の被験者では、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かったのに対し、18 歳以上の被験者では同程度であった。本剤投与時及び NaPBA 投与時の平均血中アンモニア濃度も同様の傾向が見られた。

本剤投与時及び NaPBA 投与時の血中アンモニア濃度は、いずれの年齢群でも投与後 24 時間にわたりほぼ一定で推移した［図 2.7.3-12］。

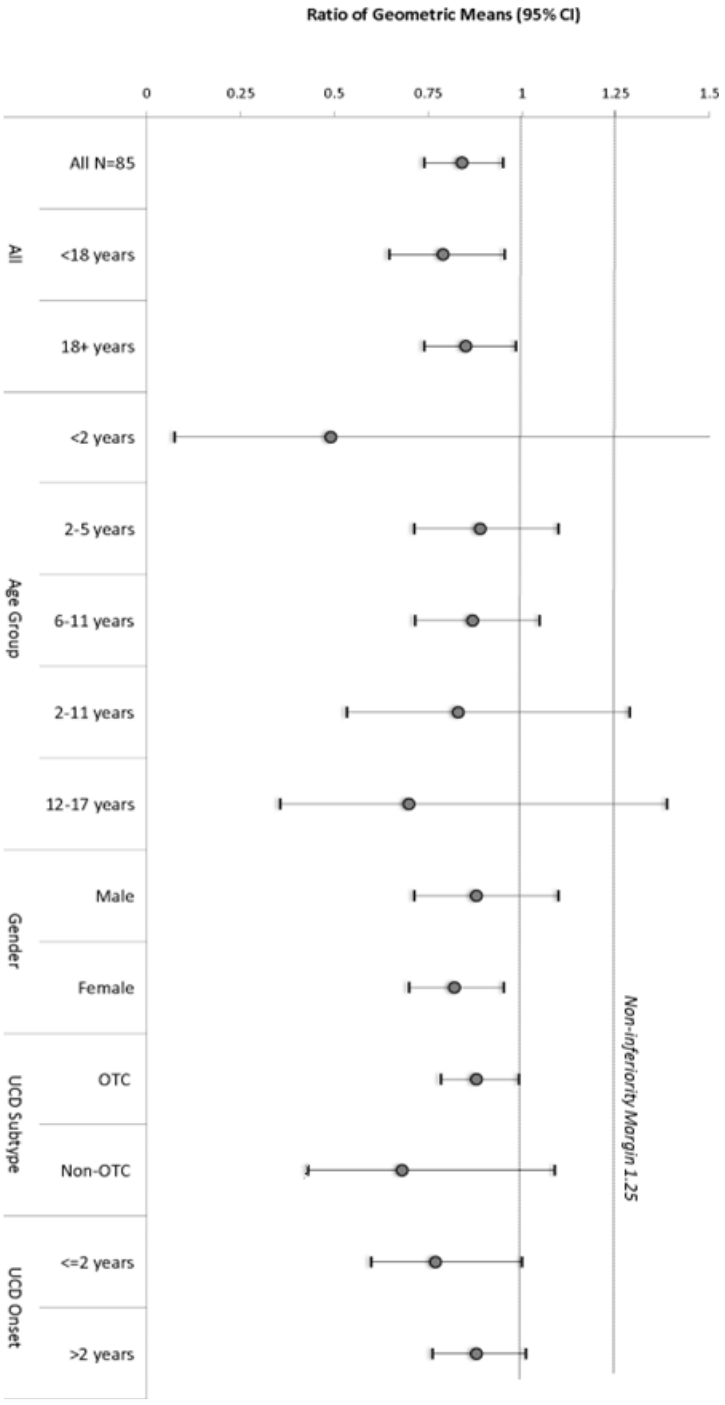
血中グルタミン濃度は、いずれの年齢群でも NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で一貫して低い傾向が見られた。

$U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ は、6～18 歳未満及び 18 歳以上の被験者のいずれも、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった。なお、2～6 歳未満の被験者 2 例はいずれも 24 時間蓄尿の採取が不可能であったため、$U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ の解析に含まれなかった。

2.5.4.5.2　海外臨床試験の併合解析

年齢、性別、UCD 病型及び UCD の発症年齢による部分集団別の有効性の結果は、$AUC_{NH3,\,0\text{-}24}$、最高血中アンモニア濃度、1 日平均血中アンモニア濃度、投与後 24 時間の血中アンモニア濃度推移、血中グルタミン濃度及び $U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ のいずれも、部分集団間で同様であった［2.7.3.3.3.2］。$AUC_{NH3,\,0\text{-}24}$ の結果から、本剤の NaPBA に対する有効性は全ての部分集団で一貫していることが示された（図 2.5-5）。本剤及び NaPBA 投与時の血中アンモニア濃度は、小児被験者（2 ヵ月齢～17 歳）と比較して成人被験者（18 歳以上）で全ての時点で高く、投与後 24 時間の血中アンモニア濃度推移は、その他の部分集団と一貫していた。このことから、小児被験者での有効性は成人と同程度であることが示された。

図 2.5-5　部分集団別の $AUC_{NH3, 0-24}$（μmol•h/L）の幾何平均値の比（本剤／NaPBA）
（併合解析、ITT 集団）



Source: ［5.3.5.3.3］ISE Tables 2.1.1.1, 2.1.1.2, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, and 2.1.5
Abbreviations: $AUC_{NH3, 0-24}$ = area under the ammonia concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; CI = confidence interval; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; UCD = urea cycle disorder.
Note: 'N' refers to the number of patients.
Note: Pooled Analysis of Blood Ammonia Across Subpopulations. The ratio of geometric means for blood ammonia, assessed as 24 hour area under the curve, during treatment with HPN-100 relative to treatment with NaPBA is depicted along with respective upper and lower 95% confidence intervals. An upper 95% CI of less than 1.25 was pre-specified as demonstrating non-inferiority. An upper 95% CI of less than 1.0 was pre-specified as indicating superiority.

2.5.4.6　有効性の長期間の持続

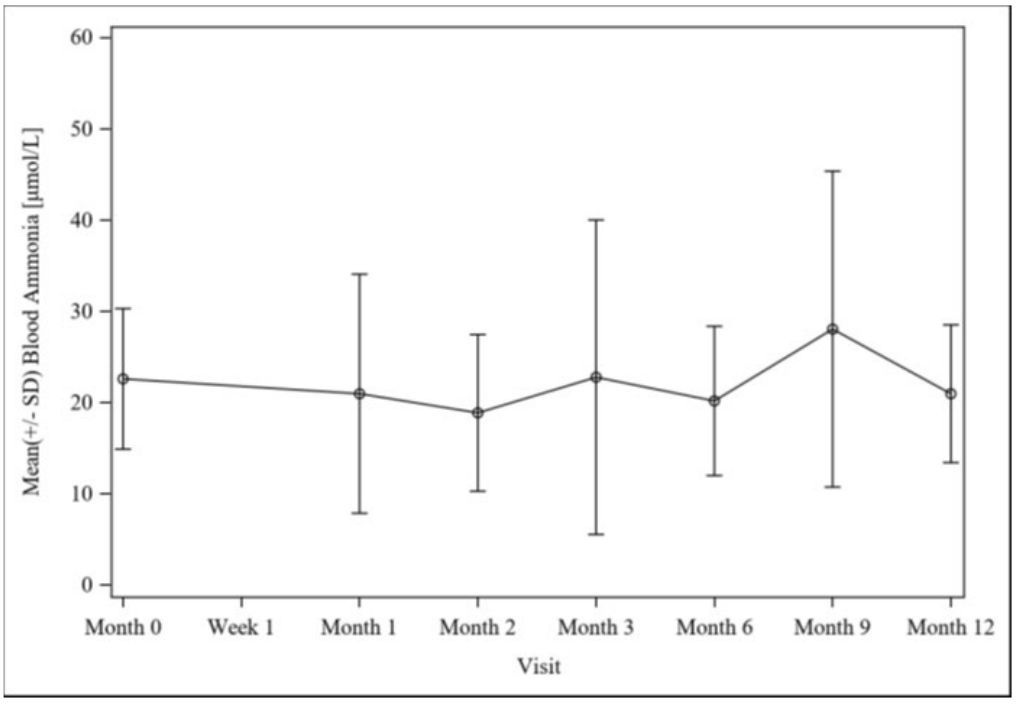
2.5.4.6.1　血中アンモニア濃度に対する長期的な有効性

2.5.4.6.1.1　HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験の血中アンモニア濃度の長期推移を図 2.5-6 に示す。継続投与期間中（データカットオフ時点）、血中アンモニア濃度は良好にコントロールされ、血中アンモニア濃度の月ごとの平均値はいずれも基準範囲内であった。

ベースライン時に血中アンモニア濃度が基準値上限（ULN）を超えた被験者の割合は 6.7%（1/15 例）であった。血中アンモニア濃度が ULN を超えた被験者の割合は、投与 1 ヵ月時及び投与 3 ヵ月時に 14.3%（2/14 例）、投与 6 ヵ月時に 7.7%（1/13 例）、投与 9 ヵ月時に 21.4%（3/14 例）及び投与 12 ヵ月時に 7.1%（1/14 例）であった。その他の時点で血中アンモニア濃度が ULN を超えた被験者はいなかった。

図 2.5-6　血中アンモニア濃度の長期推移
（HPN-100-J001 試験、継続投与期間、ITT 集団）



Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Figure 14.2.7-2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal.
Measurement values are normalized ammonia results using the reference ULN of 35 µmol/L.

2.5.4.6.1.2　海外臨床試験

2.5.4.6.1.2.1　HPN-100-007 試験

本試験の試験期間中、血中アンモニア濃度は良好にコントロールされ、血中アンモニア濃度の月ごとの平均値はいずれも基準範囲内であった［図 2.7.3-19］。

ベースライン時に血中アンモニア濃度が ULN を超えた被験者の割合は 31%（17/55 例）であった。血中アンモニア濃度が ULN を超えた被験者の割合はベースライン後のいずれの時点でも低く、投与 2 ヵ月時の 14%（8/59 例）から投与 9 ヵ月時及び投与 11 ヵ月時の 25%（13/52 例）の範

囲であった。

2.5.4.6.1.2.2　HPN-100-005 試験（継続投与期間）

本試験の継続投与期間中、小児（6～11 歳）及び青年（12～17 歳）のいずれも血中アンモニア濃度は良好にコントロールされ、小児（6～11 歳）及び青年（12～17 歳）の年齢群の間で同様の結果が得られた［2.7.3.5.1.2.2］。

血中アンモニア濃度の平均値は、ULN である 35 µmol/L を下回り、安定して推移した。小児（6～11 歳）及び青年（12～17 歳）の年齢群の間でも同様の結果であった。

2.5.4.6.1.2.3　HPN-100-012 試験（継続投与期間）

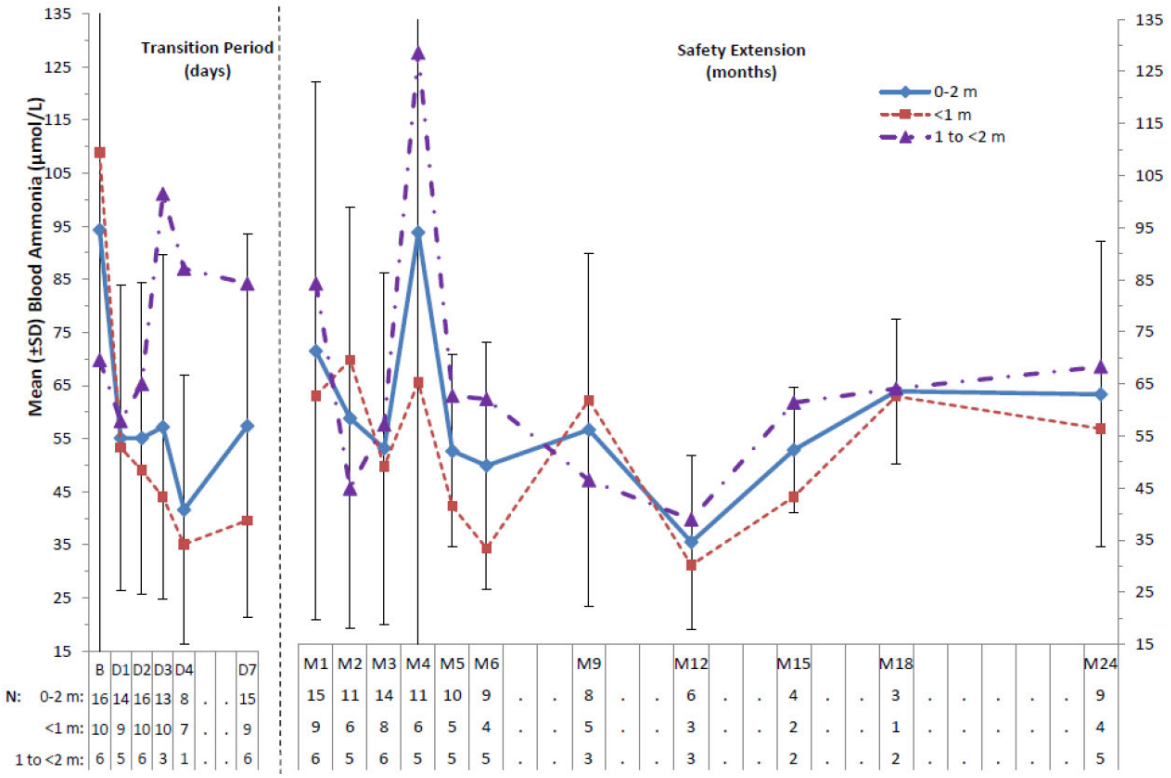
本試験の継続投与期間中、血中アンモニア濃度は良好にコントロールされ、血中アンモニア濃度の平均値はベースライン後の全ての時点で ULN である 35 µmol/L を下回った［図 2.7.3-21］。

高アンモニア血症発作発現時を含む全ての利用可能な血中アンモニア濃度を解析した結果、継続投与期間の血中アンモニア濃度の平均値は 38.7 µmol/L であり、組入れ前 12 ヵ月間の血中アンモニア濃度の平均値 56.4 µmol/L に対して統計学的に有意な低下が認められた。

2.5.4.6.1.2.4　HPN-100-009 試験

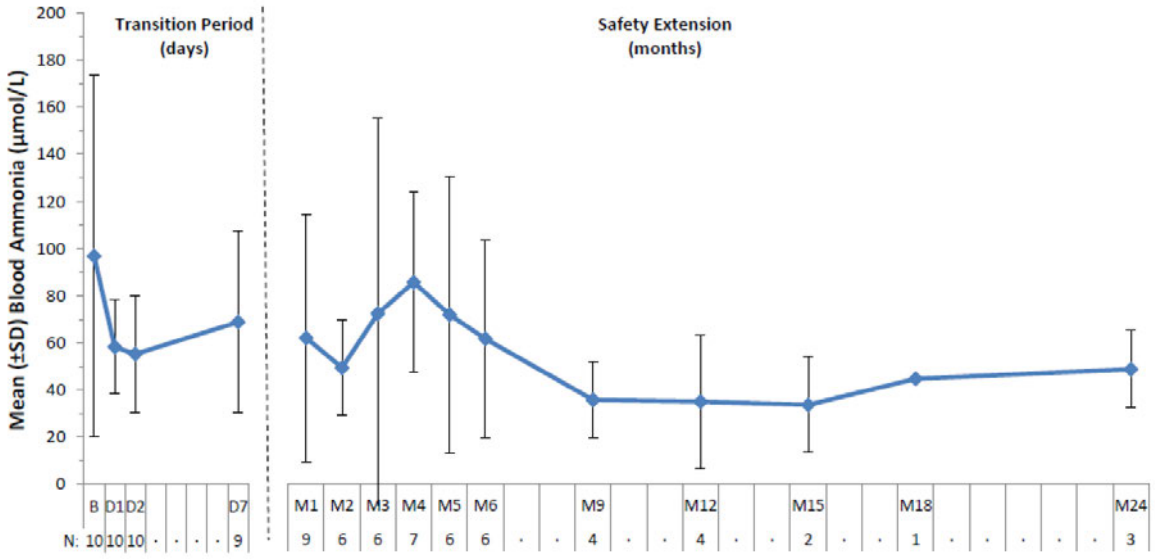
HPN-100-009 試験の出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群及び 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群での血中アンモニア濃度（平均値）の推移をそれぞれ図 2.5-7 及び図 2.5-8 に示す。

図 2.5-7　血中アンモニア濃度の長期推移
（HPN-100-009 試験、出生時～2 ヵ月齢未満、安全性解析対象集団）



Source:　［5.3.5.2.3］HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.2.2b
Abbreviations: B = baseline; D = day; M (or m) = month; N =number of subjects; SD = standard deviation.
Error bars = SD for 0-2 months population. SDs not fully shown: 139.28 (B) and 106.45 (M4).
M24 = Month 24 or End of Treatment if prior to Month 24.

図 2.5-8　血中アンモニア濃度の長期推移
（HPN-100-009 試験、2 ヵ月齢～2 歳未満、安全性解析対象集団）



Source:　［5.3.5.2.5］HPN-100-009 (2m to 2y) CSR addendum Table 14.2.2c
Abbreviations: B = baseline; D = day; M = month; N = number of subjects; SD = standard deviation.

2.5.4.6.1.2.5　HPN-100-011 試験

本試験では、本剤の長期投与によって血中アンモニア濃度のコントロールが持続した。血中アンモニア濃度の平均値は安定しており、小児被験者及び成人被験者で 24 ヵ月の投与期間を通して成人の ULN である 35 µmol/L [Chernecky, 2013]を下回った。24 ヵ月を超えて投与された被験者が少ないため、意味のある結論を導くことは困難であるものの、注目すべき点として 1 例の小児被験者が 30 ヵ月を超えて投与を継続し、小児の ULN 57 µmol/L 未満を維持した。血中アンモニア濃度が小児の ULN を上回った小児被験者の割合は、24 ヵ月の各規定来院時点で 8.7%～17.4%、試験終了時に 17.9%であり、いずれもベースラインの 13.6%と同程度であった。血中アンモニア濃度が ULN を上回った成人被験者の割合は、24 ヵ月の各規定来院時点で 23.1%～28.2%であり、おおむね同程度であったが、投与 18 ヵ月時に 28.2%、試験終了時に 30.3%であり、ベースラインの 18.6%と比較してやや高かった［2.7.3.5.1.2.5］。

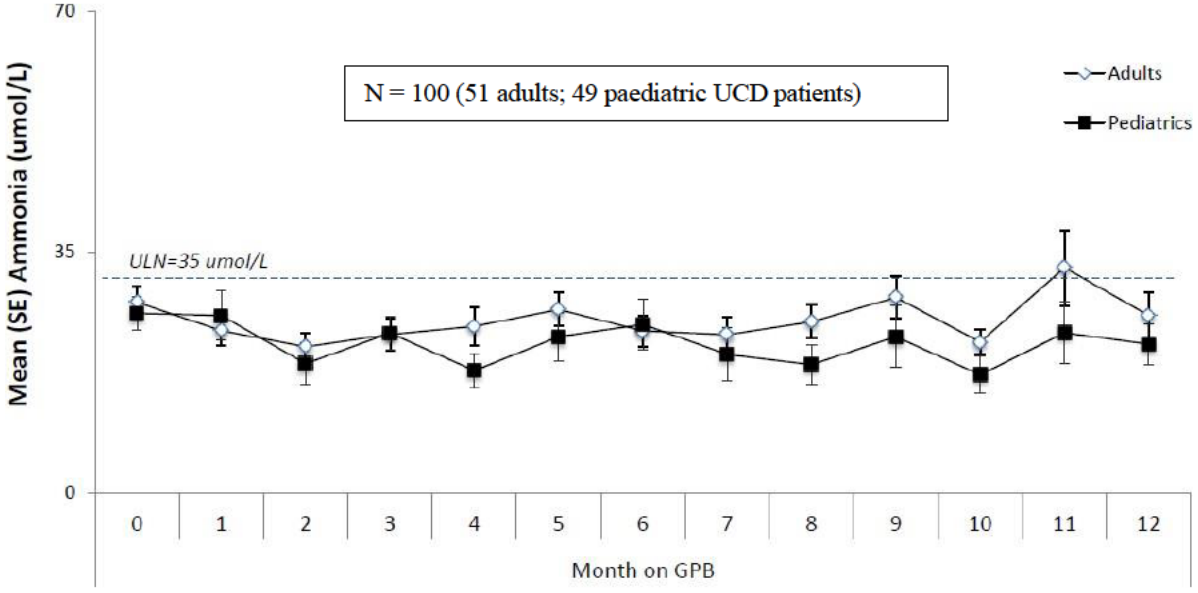
2.5.4.6.1.2.6　併合解析

長期投与試験で本剤を長期投与された成人 UCD 被験者 51 例と小児 UCD 被験者 49 例での本剤の血中アンモニア濃度に対する長期的な有効性を評価した。

12 ヵ月間の本剤投与の間、成人 UCD 被験者及び小児 UCD 被験者のいずれでも、1 ヵ月ごとの血中アンモニア濃度は、基準範囲内であった（図 2.5-9）。12 ヵ月間の本剤投与の結果は、短期投与試験の投与開始時及び投与 24 時間後の空腹時血中アンモニア濃度の平均値と同程度であった。12 ヵ月間の本剤投与では、血中アンモニア濃度の平均値は、投与 2 ヵ月時の 20.373 µmol/L から投与 11 ヵ月時の 29.593 µmol/L の範囲であった［表 2.7.3-68］。

以上より、本剤投与は、血中アンモニア濃度コントロールに少なくとも 12 ヵ月間有効であることが裏付けられた。

図 2.5-9　血中アンモニア濃度の長期推移（併合解析、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.3.3］ISE Figure 3.2, Table 2.3.9
Abbreviations: GPB = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; SE = standard error; UCD = urea cycle disorder; ULN = upper limit of normal.
Note: Mean upper limit of normal among participating sites ~ 35 µmol/L.
Ammonia values normalized to a reference range of 9-35 umol/L

2.5.4.6.2　高アンモニア血症発作

2.5.4.6.2.1　HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験の継続投与期間に認められた高アンモニア血症発作（100 μmol/L 以上の血中アンモニア濃度を伴う臨床症状）を重症度別に表 2.5-11 に示す。継続投与期間中、高アンモニア血症発作が 15 例中 1 例（6.7%）に 1 件発現した。重症度は中等度であった。

表 2.5-11　重症度別の高アンモニア血症発作
（HPN-100-J001 試験、継続投与期間、ITT 集団）

	HPN-100 (N = 15)	
	Number of events	Number of subjects (%)
Hyperammonemic episodes	1	1 (6.7)
Mild	0	0
Moderate	1	1 (6.7)
Severe	0	0

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.2.23-2, Listing 16.2.4.4-2 and Listing 16.2.13-2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat.

2.5.4.6.2.2　海外臨床試験

2.5.4.6.2.2.1　HPN-100-007 試験

本試験では、高アンモニア血症発作が 60 例中 9 例（15%）に発現し、その内訳は成人が 7 例、6～11 歳の小児が 2 例であった。組入れ前 12 ヵ月間に高アンモニア血症発作が発現した被験者の割合（17%）よりもわずかに低かった。このうち 6 例では 1 件、3 例では 2 件の高アンモニア血症発作が認められた。全被験者では高アンモニア血症発作の発現件数は平均で 0.20 件/例であり、本試験開始前の 12 ヵ月間に認められた 0.27 件/例よりもやや低かった。

2.5.4.6.2.2.2　HPN-100-005 試験（継続投与期間）

本試験の継続投与期間では、高アンモニア血症発作が 17 例中 3 例（18%）に 3 件発現したが、組入れ前 12 ヵ月間に認められた 5 例（29%）に 8 件と比較して少なかった。

2.5.4.6.2.2.3　HPN-100-012 試験（継続投与期間）

本試験の継続投与期間では、高アンモニア血症発作が 23 例中 7 例（30%）に 12 件発現したが、組入れ前 12 ヵ月間に認められた 15 例（65%）に 29 件と比較して少なかった。

2.5.4.6.2.2.4　HPN-100-009 試験

本試験の出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群の 16 例では、試験期間中の高アンモニア血症発作の発現割合は、組入れ前の期間と比較して低かった。高アンモニア血症発作を発現した被験者は、組入れ前が 7 例（43.8%）、切替え期間が 0 例、継続投与期間が 5 例（31.3%）であった。高アンモニア血症発作の 1 日当たりの発現件数は組入れ前が 0.017 件/日であったのに対し、継続投与期間では 0.003 件/日であった。継続投与期間での高アンモニア血症発作は、いずれも出生時～1 ヵ月齢未満の被験者で発現した。

2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群の 10 例では、試験期間中の高アンモニア血症発作の発現割合は、組入れ前の期間と比較して低かった。高アンモニア血症発作を発現した被験者は、組入れ前が 6

例（60.0%）、切替え期間が 1 例（0.0%）、継続投与期間の最初の 6 ヵ月間が 3 例（33.3%）であった。高アンモニア血症発作の 1 日当たりの発現件数は組入れ前が 0.011 件/日であったのに対し、継続投与期間では 0.005 件/日であった。

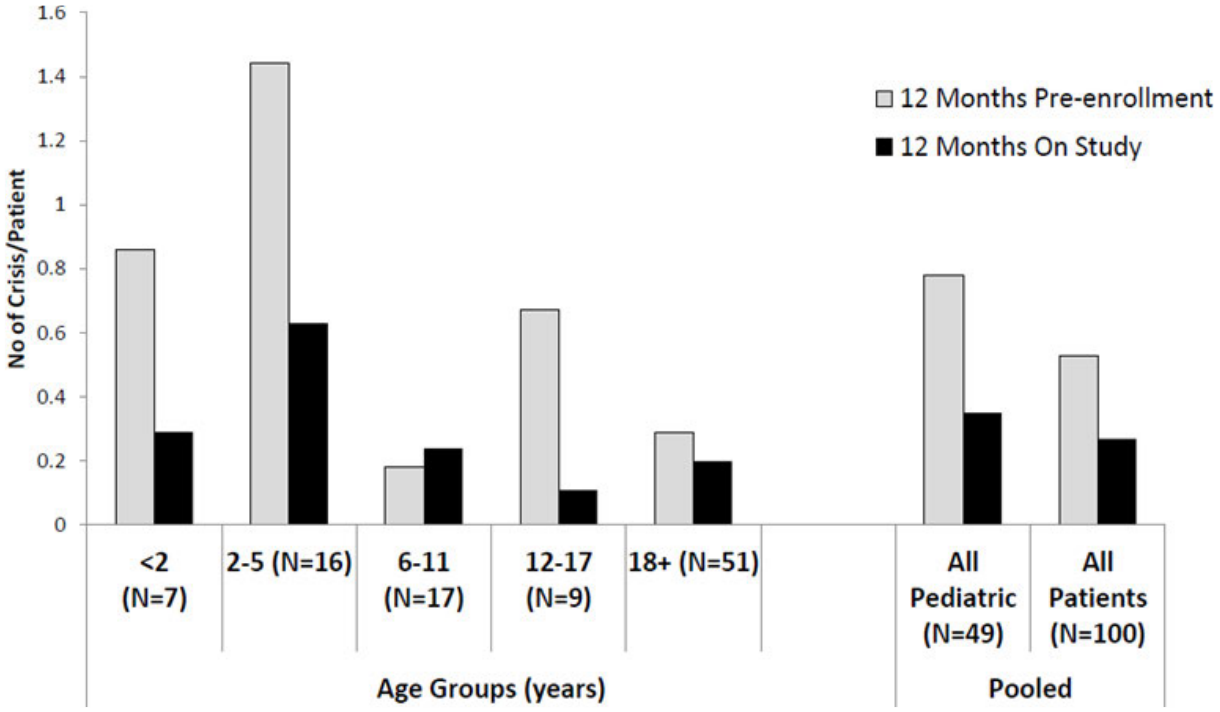
2.5.4.6.2.2.5 HPN-100-011 試験

本試験では、本剤の長期投与による血中アンモニア濃度のコントロールの持続は、高アンモニア血症発作の減少と関連していた。全体として、本試験中に高アンモニア血症発作を発現した被験者の割合（22.7%）及び件数（43 件）は、本試験より先に実施された HPN-100-005、HPN-100-006 及び HPN-100-012 試験（以下、先行試験）の組入れ前 12 ヵ月間（NaPBA 投与期間中）に発現した被験者の割合（30.7%）及び件数（49 件）と比較して少なかった［表 2.7.3-70］。小児被験者では、高アンモニア血症発作の年間発現率は先行試験の組入れ前 12 ヵ月間に被験者当たり 0.78 件/年であったが、その後の HPN-100-005 試験の継続投与期間、HPN-100-007 試験及び HPN-100-012 試験の継続投与期間（以下、先行の長期投与試験）で 0.36 件/年、本試験で 0.42 件/年に減少した。成人被験者では、被験者当たりの高アンモニア血症発作の年間発現率は、先行の長期投与試験（0.21 件/年）と比較して本試験（0.58 件/年）で増加した。しかし、この増加は、本試験に参加した 46 日間に高アンモニア血症発作を 2 件発現した被験者 1 例によるものであり、当該被験者の年間発現率は 15.9 件/年であった。

2.5.4.6.2.2.6 併合解析

長期投与試験の併合解析における被験者当たりの高アンモニア血症発作の発現件数を図 2.5-10 に示す。血中アンモニア濃度高値の毒性の影響を受けやすい 2～5 歳の被験者では、試験開始前 12 ヵ月間（2～5 歳：1.44 件/例、全体：0.53 件/例）及び本剤の長期投与（2～5 歳：0.63 件/例、全体：0.27 件/例）のいずれも高アンモニア血症発作の発現割合が高かった。全体として、試験の組入れ前 12 ヵ月間で 30 例に 53 件の高アンモニア血症発作が認められ、被験者の 1 年当たりの平均発現件数は 0.53 件であった。本剤の長期投与では、19 例に 27 件の高アンモニア血症発作が認められ、被験者の 1 年当たりの平均発現件数は 0.27 件であった。

図 2.5-10　被験者当たりの高アンモニア血症発作の発現件数
（併合解析、安全性解析対象集団）



Source:　［5.3.5.3.6］ISS Tables 2.8.3 and 18.1
Abbreviations: GPB = glycerol phenylbutyrate; HAC = hyperammonaemic crisis; NaPBA = sodium phenylbutyrate.
HAC were recorded retrospectively for 12 months prior to enrollment. 30 patients had 53 HAC over the previous year on NaPBA and 19 patients had 27 HAC over the year on GPB

2.5.4.6.3　神経心理学的転帰への影響

2.5.4.6.3.1　HPN-100-J001 試験

本試験では、神経心理学的検査を実施しなかった。

2.5.4.6.3.2　海外臨床試験

長期投与試験に組み入れた 3 歳以上の小児 UCD 被験者及び成人 UCD 被験者を対象に、組入れ時と、12 ヵ月間の本剤投与完了時又は試験終了時に神経心理学的検査を実施した。また、HPN-100-011 試験では、ベースライン時、12 ヵ月ごと及び試験終了時に神経心理学的検査を実施した。小児被験者を対象に、実行機能に関する行動評価尺度（Behavior Rating Inventory of Executive Function: BRIEF®）を用いて日常の実行機能を評価し、子どもの行動チェックリスト（Child Behavior Checklist: CBCL®）を用いて内向的行動（気分／不安等）及び外向的行動（攻撃的行動／反抗的行動等）を評価した。知的能力の推定にはウェクスラー短縮知能検査（Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence:WASI®）又は幼児用ウェクスラー式知能検査第 3 版（Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence-Third Edition: WPPSI-III）を用いた。成人被験者では、WASI®に加え、Grooved Pegboard Test、カリフォルニア言語学習テスト第 2 版（California Verbal Learning Test-Second Edition: CVLT-II）及び Digit Span Test を行った。

2.5.4.6.3.2.1　HPN-100-007 試験

本試験では、神経心理学的検査の結果から、被験者の神経心理学的機能は正常集団よりも成績

が悪かったが、一般的な UCD 患者集団と比較して良好であることが示された。ベースライン時と試験終了時の平均値を比較すると、神経心理学的領域の大部分は安定していた。BRIEF の計画組織スコアは、ベースライン時から投与 12 ヵ月時に統計学的に有意な改善が認められた。Metacognition Index（MI）スコア及び Global Executive Composite（GEC）スコアは、ベースライン時から投与 12 ヵ月時に改善が認められたが、統計学的に有意ではなかった。ベースライン時から投与 12 ヵ月時に CVLT-II スコアの全項目で減少が認められたが、その変化量は比較的小さかった。短遅延自由再生スコアは統計学的に有意な変化が認められた。その他の神経心理学的検査（WASI®、Grooved Pegboard Test、Digit Span Test 及び CBCL®）では、ベースライン時から投与 12 ヵ月時に統計学的有意差は認められなかった。

2.5.4.6.3.2.2　HPN-100-005 試験（継続投与期間）

本試験では、ベースライン時と試験終了時で比較すると、CBCL スコア及び WASI スコアに最終的な変化はほとんどなく、CBCL スコア及び知能指数（IQ）スコアは安定していた。BRIEF スコアには、臨床的に意味のある改善が認められた。BRIEF の Behavioral Regulation Index（BRI）、MI 及び GEC のスコアはベースライン時から減少し改善が認められた。CBCL 及び WASI により認知機能及び行動の全体的な改善は認められなかったが、正常な IQ スコアを有する各被験者の実行機能の改善は、臨床的に意味があり、重要な所見と判断された。

2.5.4.6.3.2.3　HPN-100-012 試験（継続投与期間）

本試験では、WPPSI-III に基づき評価した IQ スコアで、ベースライン時から投与 12 ヵ月時に統計学的に有意な変化は認められず、臨床的に問題のある変化は示唆されなかった。CBCL スコアの平均値はベースライン時及び投与 12 ヵ月時のいずれも基準範囲内に収まっていた。実行機能に関する行動評価尺度（幼児版）（Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool Edition: BRIEF®-P）］スコアで、ベースラインから投与 12 ヵ月時に統計学的に有意な変化は認められず、臨床的に問題のある範囲を下回っていた。

統計学的に有意な変化は認められなかったが、スコア変化量の範囲は極めて大きかった。フルスケール IQ では、ベースラインから追跡調査期間までのスコア変化量の範囲は、−22～+27 であった。投与 12 ヵ月時では、CBCL スコア及び BRIEF スコアがわずかに増加した被験者が認められた。

スコアの増加が認められた理由を特定することは困難であるが、UCD や他の神経疾患を有する小児では成長に伴い実行機能の問題が大きくなることが報告されている。この現象は、「成長に伴い欠点が明らかになる（growing into their deficits）」と呼ばれ、小児の年齢が上がって学校生活に移行し、より大きな要求を課された際に見られる。

2.5.4.6.3.2.4　HPN-100-009 試験

本試験では、評価時に 12 ヵ月齢以上の被験者を対象に Bayley III 尺度による発達評価を実施した。2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群では、認知、言語、運動及び社会ー情動尺度の複合スコアの中央値及び平均値は、2 回の評価でともに 74 以上であったが、全般適応複合スコアの中央値及び平均値は、1 回目がそれぞれ 69 及び 67、2 回目がそれぞれ 52 及び 56 であった。出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群では被験者の年齢が低かったため、Bayley III 尺度に関するデータをほとんど入手できなかった。

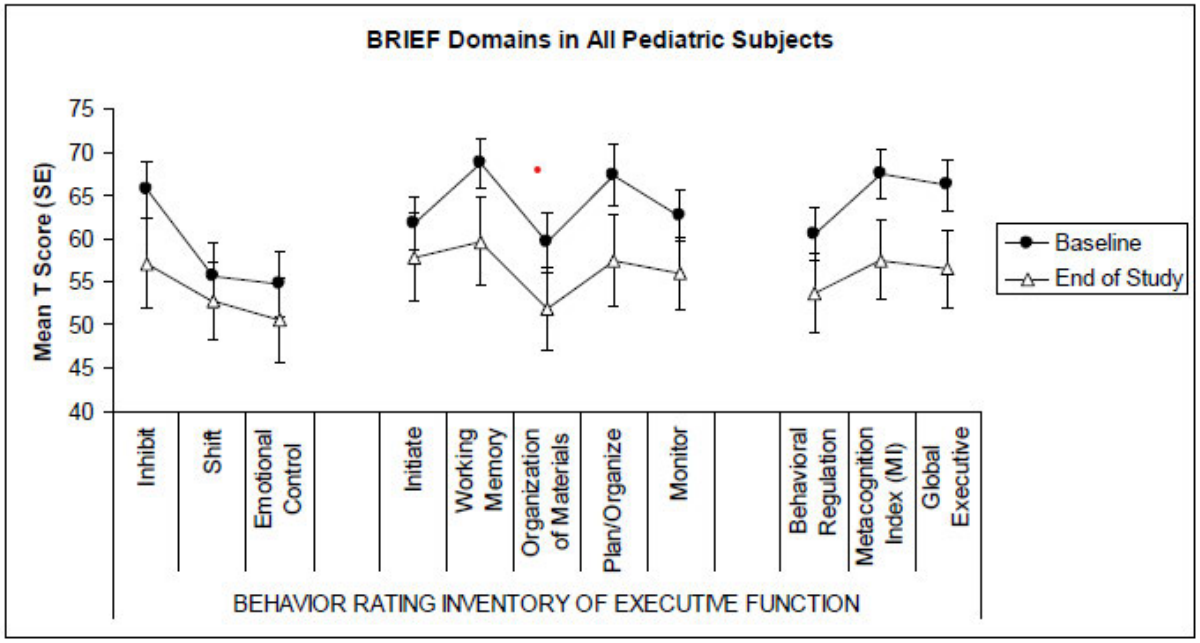
2.5.4.6.3.2.5 HPN-100-011 試験

本試験では、ベースライン時と比較して投与 12 ヵ月時、投与 24 ヵ月時及び試験終了時で統計学的に有意な神経心理学的変化は認められなかった。

2.5.4.6.3.2.6 併合解析

成人被験者では全ての神経心理学的検査の結果は安定しており、小児被験者の WASI 及び CBCL でも同様であった。T スコア（標準集団の平均値を 50、SD を 10 として標準化したスコア）が 65 以上の場合は臨床的に重要な実行機能の障害を有すると判断されるが、小児被験者で大部分の BRIEF 臨床スケールの T スコアはベースライン時に 65 に近かった（図 2.5-11）。本剤の 12 ヵ月の投与を完了し神経心理学的検査を完了した小児被験者は 22 例であり、BRIEF の BRI、MI 及び GEC の T スコアは試験完了時に有意に改善（減少）した。BRI の T スコアの平均値 ± SD は、ベースライン時の 60.4 ± 14.03 から試験終了時 53.7 ± 9.79 に改善した（$p = 0.028$）。MI の T スコアの平均値 ± SD は、ベースライン時の 67.5 ± 13.72 から試験終了時 57.5 ± 9.84 に改善した（$p < 0.001$）。GEC の T スコアの平均値 ± SD は、ベースライン時の 66.2 ± 14.02 から試験終了時 56.5 ± 9.71 に改善した（$p < 0.001$）。計画立案、進捗管理、目的に応じた問題解決などの実行機能の異常は、IQ が正常であっても UCD 患者では日常機能を損なうことが知られているため[Krivitzky, 2009]、実行機能の改善を示すこれらの所見は潜在的に重要で臨床的に意義のあるものと考えられた。

図 2.5-11　BRIEF スコア（併合解析、HPN-100-005 試験及び HPN-100-007 試験に組み入れた全ての小児被験者）



Source: [Diaz, 2013]
Abbreviations: BRIEF = Behavior Rating Inventory of Executive Function; SE = standard error.
Note: Dashed line (score of 50) represents mean T score for normal population. Shaded area (score of 65 and above) represents potentially clinically significant dysfunction range.

2.5.4.7　観察された効果の臨床的意義

本剤を経口投与したときの PBA の消化管吸収が NaPBA と比較して約 75%遅いことは、本剤投与時では NaPBA 投与時と比較して尿中 PAGN 排泄の昼夜分布が均一であること及び血中アンモニア濃度が低下することと関連している。海外の短期投与試験で本剤及び NaPBA を投与された 2 ヵ月齢から 70 歳以上の 80 例の患者では、本剤投与及び NaPBA 投与の定常状態における 24 時間の血中アンモニア濃度の成績が示すように、本剤投与時の血中アンモニア濃度は NaPBA 投与時に比較して有意に低下した。さらに、これらの血中アンモニア濃度の低下は、性別、年齢、UCD の病型（OTC 欠損症、非 OTC 欠損症）、発症年齢などの部分集団に関わらず認められた。また、血中アンモニア濃度の良好なコントロールは、成人及び小児を対象としたどちらの海外長期投与試験においても 12 ヵ月の投与期間中維持された。

海外長期投与試験で転帰の改善が見られたことから、血中アンモニア濃度の良好なコントロールの臨床的意義が示された。組入れ前 12 ヵ月間の NaPBA 投与と比較して、12 ヵ月間の本剤投与で高アンモニア血症発作の発現件数が約 50%減少し、6～17 歳の小児被験者で実行機能が改善した。また、空腹時血中アンモニア濃度と短期間のアンモニア曝露及び高アンモニア血症発作との関連を解析した結果、本剤投与による高アンモニア血症発作の件数の減少と血中アンモニア濃度の良好なコントロールとの間に相関が認められ、血中アンモニア濃度のコントロールによって高アンモニア血症発作が減少すると考えられた。

国内で実施した HPN-100-J001 試験では、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は海外臨床試験の結果と重なっていたことから、日本人患者での本剤の有効性が示された。その他の有効性の結果も海外臨床試験と同様であった。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、海外臨床試験の結果と同様であった。また、血中アンモニア濃度の良好なコントロールは、データカットオフ時点の継続投与期間において 12 ヵ月間維持され、海外臨床試験の結果と同様であった。

NaPBA と比較して本剤は服用の満足度が高く、服用の負担が軽減されているため、服用の遵守が強制された臨床試験で認められた本剤の臨床的意義は、実際の臨床現場でさらに大きくなると考えられる。

2.5.4.8 特別な患者集団での有効性

海外の長期投与試験に組み入れた 100 例の患者のうち 49 例が小児患者であった。UCD は出生時から認められる、発症年齢が早い遺伝性疾患であり、小児期に診断された UCD 患者はより重篤な疾患を有するため、乳児、幼児、小児及び青年は特に重要な部分集団である。

6～17 歳の小児で実行機能が改善し、小児全体で高アンモニア血症発作が顕著に減少したことは極めて重要である。

2.5.5　安全性の概括評価

本剤の安全性評価は、日本で実施した HPN-100-J001 試験及び海外で実施された臨床試験の併合解析に基づき実施した。海外臨床試験の併合解析において、短期投与試験の併合解析には UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）、HPN-100-006 試験及び HPN-100-012 試験（切替え期間）を含め、長期投与試験の併合解析には HPN-100-005 試験（継続投与期間）、HPN-100-012 試験（継続投与期間）及び HPN-100-007 試験を含めた。また、併合解析には含めていないが、2 歳未満の小児 UCD 患者を対象とした HPN-100-009 試験も安全性評価に用いた。これらの臨床試験の概要を表 2.5-2 に示す。

2.5.5.1　ヒトへの曝露

2.5.5.1.1　HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験の切替え期間では 17 例（成人 7 例、小児 10 例）に本剤又は NaPBA が 1 回以上投与された。継続投与期間では 15 例（成人 6 例、小児 9 例）に本剤が 1 回以上投与され、このうち 14 例は切替え期間を完了した被験者であり、1 例は継続投与期間に新たに組み入れられた被験者であった。

切替え期間及び継続投与期間での本剤の 1 日当たりの投与量（平均値）は 11 g 未満であった（表 2.5-12、表 2.5-13）。切替え期間で、体重当たりの 1 日投与量（平均値）は、本剤及び NaPBA 投与時にそれぞれ 264.76 mg/kg/日及び 257.92 mg/kg/日であった。

本剤への曝露期間（中央値）は 363 日間であった［2.7.4.1.2.1.2］。

表 2.5-12　本剤の曝露状況（HPN-100-J001 試験）
（切替え期間、安全性解析対象集団）

	NaPBA (N = 17)	**HPN-100 (N = 16)**
	n (%)	**n (%)**
Actual Total Daily Dose (g/d)		
N	17	16
Mean (SD)	10.32 (4.38)	10.34 (4.08)
Median	10.50	9.93
[Min, Max]	[3.0, 18.0]	[3.3, 18.2]
Actual Total Daily Dose (mg/kg/d)		
N	17	16
Mean (SD)	257.92 (108.01)	264.76 (107.95)
Median	256.92	236.01
[Min, Max]	[85.3, 518.2]	[94.2, 501.5]
Actual Total Daily Dose (g/m^2/d)		
n	17	16
Mean (SD)	8.02 (3.04)	8.14 (2.78)
Median	6.71	7.12
[Min, Max]	[3.5, 13.9]	[3.9, 13.4]

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.8.3-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; max = maximum; min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.

表 2.5-13　本剤の曝露状況（HPN-100-J001 試験）
（継続投与期間、安全性解析対象集団）

	HPN-100 (N = 15)
	n (%)
Actual Total Daily Dose (g/d)	
N	15
Mean (SD)	10.27 (4.20)
Median	9.93
[Min, Max]	[3.3, 18.2]
Actual Total Daily Dose (mg/kg/d)	
N	15
Mean (SD)	246.97 (93.25)
Median	225.38
[Min, Max]	[94.2, 422.4]
Actual Total Daily Dose (g/m^2/d)	
n	15
Mean (SD)	7.74 (2.56)
Median	6.82
[Min, Max]	[3.9, 13.2]

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.8.3-2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.

2.5.5.1.2　海外試験の併合解析

海外で実施された臨床試験で本剤が 1 回以上投与された被験者は 359 例であり、そのうち 114 例が UCD 患者であった。

UCD 患者を対象とした海外臨床試験の併合解析のうち、短期投与試験では 85 例（成人 59 例、小児 26 例）に本剤又は NaPBA が 1 回以上投与された。長期投与試験では 100 例（成人 51 例、小児 49 例）に本剤が 1 回以上投与され、このうち 66 例は短期投与試験を完了した被験者であり、34 例は長期投与試験に新たに組み入れられた被験者であった。

短期投与試験及び長期投与試験での本剤の 1 日当たりの投与量（平均値）は 12 g 未満であった（表 2.5-14）。短期投与試験で、BSA 当たりの 1 日投与量（平均値）は成人被験者で本剤及び NaPBA 投与時にそれぞれ 7.45 g/m^2/日及び 7.73 g/m^2/日、小児被験者で本剤及び NaPBA 投与時にそれぞれ 8.91 g/m^2/日及び 9.14 g/m^2/日であり、成人被験者と比較して小児被験者で多かった。

本剤への曝露期間（中央値）は 51 週間であり［2.7.4.1.2.2.1］、90 例が長期投与試験（12 ヵ月）を完了した。このうち 88 例が HPN-100-011 試験に組み入れられ、上市されるまで継続して本剤を投与された。HPN-100-011 試験の最終治験総括報告書（CSR）作成時点（2016 年 4 月 22 日）で、投与期間の中央値は 674.0 日（範囲：1～1696 日）であり、本剤の全ての海外臨床試験［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）を含む］の総投与期間の中央値は、1036.0 日（範囲：349～2083 日）であった。

表 2.5-14　UCD 患者での本剤の曝露状況（安全性解析対象集団）

Variable	Short-Term Controlled Studies[a)]		Long-Term Open-Label Studies[b)]
	NaPBA	HPN-100	HPN-100
Actual Total Daily Dose (g/d)			
n	82	80	100
Mean (SD)	12.18 (6.226)	11.70 (5.892)	11.01 (5.970)
Median	10.50	9.90	9.90
Range	0.9–36.0	1.0–34.3	0.8–34.3
Actual Total Daily Dose (mg/kg/d)			
n	82	80	100
Mean (SD)	243.38 (117.558)	237.54 (114.210)	259.46 (122.549)
Median	226.17	227.48	252.66
Range	13.9–583.9	15.2–578.1	15.2–578.1
Actual Total Daily Dose ($g/m^2/d$)			
n	82	80	100
Mean (SD)	8.17 (3.120)	7.93 (2.978)	8.17 (3.152)
Median	8.16	7.95	8.43
Range	0.7–16.1	0.7–15.4	0.7–15.4

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 3.1.1; ［5.3.5.3.6］ISS Table 3.2.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.
a) Short-term studies: UP 1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006, and HPN-100-012.
b) Long-term studies: HPN-100-005 SE, HPN-100-007, and HPN-100-012 SE. Included 66 patients from the short-term studies (40 adult and 26 paediatric) and an additional 34 patients (11 adult and 15 paediatric) who participated in the Long-term studies only.

2.5.5.2　比較的よく見られる有害事象及び非重篤な有害事象

2.5.5.2.1　HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験では、本剤又は NaPBA 投与時に 10%以上の被験者に発現した TEAE を比較的よく見られる TEAE とした。比較的よく見られる TEAE を切替え期間及び継続投与期間についてそれぞれ表 2.5-15 及び表 2.5-16 に示す。

切替え期間：

TEAE の発現割合は、本剤投与時及び NaPBA 投与時にそれぞれ 37.5%（6/16 例）及び 23.5%（4/17 例）であった。死亡例は報告されなかった。重篤な TEAE は本剤を投与した 2 例に発現し、1 例に異常感、別の 1 例に高アンモニア血症が発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE は 2 例に認められ、1 例が高アンモニア血症により本剤の投与を中止し、別の 1 例が高アンモニア血症により NaPBA の投与を中止した。ほとんどの TEAE は軽度であり、重度の TEAE は本剤を投与した 1 例のみに認められた。治験薬との因果関係のある TEAE は認められなかった。

本剤投与時に認められた 10%以上の被験者に発現した TEAE は上咽頭炎が 18.8%であり、NaPBA 投与時に認められた 10%以上の被験者に発現した TEAE は高アンモニア血症が 17.6%であった。

TEAE の発現割合は小児で本剤及び NaPBA 投与時にそれぞれ 40.0%及び 30.0%、成人で 33.3%及び 14.3%であり、小児と比較して成人で低かった［表 2.7.4-88］。

HPN-100-J001 試験では、本剤投与又は NaPBA 投与のいずれかで発現割合が 10%未満であった TEAE を比較的発現割合が低い TEAE とした。本剤投与時に発現した、比較的発現割合が低い TEAE は、口内炎、異常感、手足口病及び高アンモニア血症が各 1 例（6.3%）であった。NaPBA 投与時に発現した、比較的発現割合が低い TEAE は手足口病が 1 例（5.9%）であった。

継続投与期間：

TEAE の発現割合は 93.3%（14/15 例）であった。死亡例は報告されなかった。重篤な TEAE は 2 例に発現し、1 例にノロウイルス性胃腸炎、別の 1 例に高アンモニア血症が発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、重度の TEAE は 1 例のみに認められた。

10%以上の被験者に発現した TEAE は、上咽頭炎及び上気道感染が各 26.7%、インフルエンザ及び COVID-19 が各 20.0%、便秘、嘔吐、結膜炎及び高アンモニア血症が各 13.3%であった。

TEAE の発現割合は成人で 83.3%、小児で 100%であり、成人と比較して小児で高かった。成人と比較して小児で顕著に発現割合が高かった TEAE は、便秘（小児：22.2%、成人：0%、以下同順）、嘔吐（22.2%、0%）、インフルエンザ（33.3%、0%）、上気道感染（44.4%、0%）及び高アンモニア血症（22.2%、0%）であった。小児と比較して成人で顕著に発現割合が高かった TEAE は、上咽頭炎（成人：50.0%、小児：11.1%、以下同順）及び COVID-19（33.3%、11.1%）であった［表 2.7.4-91］。

表 2.5-15　10%以上の被験者に発現した TEAE（HPN-100-J001 試験）
（切替え期間、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients	
	NaPBA (N = 17)	HPN-100 (N = 16)
Any TEAEs	4 (23.5)	6 (37.5)
感染症および寄生虫症	1 (5.9)	4 (25.0)
上咽頭炎	0	3 (18.8)
代謝および栄養障害	3 (17.6)	1 (6.3)
高アンモニア血症	3 (17.6)	1 (6.3)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.2.1-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: If multiple of the same SOC or PT occurred to the same subject, the number of occurrences is counted as one.
MedDRA Ver. 26.1

表 2.5-16　10%以上の被験者に発現した TEAE（HPN-100-J001 試験）
（継続投与期間、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	HPN-100 (N = 15) n (%)
Any TEAEs	14 (93.3)
胃腸障害	5 (33.3)
便秘	2 (13.3)
嘔吐	2 (13.3)
感染症および寄生虫症	12 (80.0)
結膜炎	2 (13.3)
インフルエンザ	3 (20.0)
上咽頭炎	4 (26.7)
上気道感染	4 (26.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (20.0)
代謝および栄養障害	2 (13.3)
高アンモニア血症	2 (13.3)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.2.1-2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: If multiple of the same SOC or PT occurred to the same subject, the number of occurrences is counted as one.
MedDRA Ver. 27.0

2.5.5.2.2　海外臨床試験

2.5.5.2.2.1　海外臨床試験の併合解析

10%以上の被験者に発現した TEAE を比較的よく見られる TEAE とした。第 III 相、無作為化二重盲検試験である HPN-100-006 試験、短期投与試験及び長期投与試験での比較的よく見られる TEAE を表 2.5-17 に示す。

短期投与試験：

短期投与試験での TEAE の発現割合は、本剤投与時及び NaPBA 投与時にそれぞれ 53.8%（43/80 例）及び 38.8%（33/85 例）であった。死亡例は報告されなかった。TEAE により本剤の投与を中止した被験者は認められなかったが、2 例がアンモニア濃度の上昇により NaPBA の投与を中止した。ほとんどの TEAE は軽度であり、重度の TEAE は本剤を投与した 1 例及び NaPBA を投与した 2 例のみに認められた。治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合は、本剤投与時及び NaPBA 投与時にそれぞれ 33.8%（27 例）及び 25.9%（22 例）であった。安全性プロファイルは短期投与試験と HPN-100-006 試験で類似していた。

短期投与試験の本剤投与時に認められた 10%以上の被験者に発現した TEAE は鼓腸（10.0%）のみであった。NaPBA 投与時に最も多く認められた TEAE は悪心（8.2%）であった。本剤投与時に比較的よく見られた治験薬との因果関係のある TEAE は、下痢、鼓腸及び頭痛が各 8.8%であった。

短期投与試験での TEAE の発現割合は小児で本剤及び NaPBA 投与時にそれぞれ 38.5%及び 7.7%、成人でそれぞれ 61.1%及び 52.5%であり、小児と比較して成人で高かった［表 2.7.4-92］。ただし、投与期間は試験によってそれぞれ異なっていた（HPN-100-012 試験：NaPBA を 1 日間、その後本剤を 9 日間、UP 1204-003 試験及び HPN-100-005 試験：NaPBA を 1 週間、その後本剤を 1 週間、HPN-100-006 試験：本剤を 2 週間、その後 NaPBA を 2 週間）。

海外臨床試験では、2 例以上の被験者に発現したが発現割合が 10%未満であった TEAE を比較

的発現割合が低い TEAE とした。本剤投与時に発現した、比較的発現割合が低い治験薬との因果関係のある TEAE は、下痢、鼓腸及び頭痛が各 7 例（8.8%）、腹痛、疲労及び食欲亢進が各 3 例（3.8%）、腹部膨満、上腹部痛及び消化不良が各 2 例（2.5%）であった［表 2.7.4-42］。NaPBA 投与時に発現した、比較的発現割合が低い治験薬との因果関係のある TEAE は、消化不良が 5 例（5.9%）、悪心が 4 例（4.7%）、食欲減退、食欲亢進及び食物嫌悪が各 3 例（3.5%）、腹部不快感、下痢、胃食道逆流性疾患、口腔内不快感、浮動性めまい、頭痛及び皮膚異常臭が各 2 例（2.4%）であった。

長期投与試験：

長期投与試験で本剤が投与された被験者での TEAE の発現割合は 98.0%（98/100 例）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 5 例（5.0%）に認められ、死亡又は生命を脅かす TEAE は認められなかった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、重度の TEAE の発現割合は 20.0%（20/100 例）であった。

10%以上の被験者に発現した TEAE は、上気道感染が 37%、嘔吐が 35%、高アンモニア血症が 19%、下痢が 18%、咳嗽が 16%、悪心及び発熱が各 15%、鼻咽頭炎及び食欲減退が各 13%並びに頭痛が 12%であった。

TEAE の発現割合は小児で 95.9%、成人で 100%であり、小児と比較して成人でわずかに高かった［表 2.7.4-94］。成人と比較して小児で顕著に発現割合が高かった TEAE は、発熱（小児：22.4%、成人：7.8%、以下同順）、高アンモニア血症（24.5%、13.7%）及びレンサ球菌性咽頭炎（10.2%、0%）であった。小児と比較して成人で顕著に発現割合が高かった TEAE は、悪心（成人：21.6%、小児：8.2%、以下同順）、疲労（11.8%、4.1%）、浮動性めまい（15.7%、2.0%）及び口腔咽頭痛（13.7%、2.0%）であった。

表 2.5-17　10%以上の被験者に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[c]	Short-Term Controlled Studies				Long-Term Open-Label Studies[b]
	HPN-100-006 Placebo Controlled		Pooled Safety Analysis[a]		
	NaPBA (N = 45)	HPN-100 (N = 44)	NaPBA (N = 85)	HPN-100 (N = 80)	HPN-100 (N = 100)
Any TEAE	23 (51.1)	27 (61.4)	33 (38.8)	43 (53.8)	98 (98.0)
胃腸障害	13 (28.9)	16 (36.4)	18 (21.2)	24 (30.0)	57 (57.0)
下痢	3 (6.7)	7 (15.9)	4 (4.7)	7 (8.8)	18 (18.0)
鼓腸	1 (2.2)	6 (13.6)	1 (1.2)	8 (10.0)	3 (3.0)
悪心	3 (6.7)	1 (2.3)	7 (8.2)	1 (1.3)	15 (15.0)
嘔吐	2 (4.4)	3 (6.8)	3 (3.5)	6 (7.5)	35 (35.0)
神経系障害	7 (15.6)	7 (15.9)	11 (12.9)	8 (10.0)	37 (37.0)
頭痛	4 (8.9)	6 (13.6)	4 (4.7)	7 (8.8)	12 (12.0)
代謝および栄養障害	4 (8.9)	3 (6.8)	7 (8.2)	6 (7.5)	38 (38.0)
高アンモニア血症	1 (2.2)	0	2 (2.4)	0	19 (19.0)
食欲減退	2 (4.4)	3 (6.8)	3 (3.5)	3 (3.8)	13 (13.0)
全身障害および投与局所様態	2 (4.4)	5 (11.4)	3 (3.5)	6 (7.5)	29 (29.0)
発熱	0	1 (2.3)	0	1 (1.3)	15 (15.0)
感染症および寄生虫症	2 (4.4)	3 (6.8)	3 (3.5)	5 (6.3)	69 (69.0)
上気道感染	0	1 (2.3)	0	2 (2.5)	37 (37.0)
鼻咽頭炎	0	1 (2.3)	0	1 (1.3)	13 (13.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.3)	0	3 (3.8)	33 (33.0)
咳嗽	0	1 (2.3)	0	2 (2.5)	16 (16.0)

Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Table 14.3.1.2; ［5.3.5.3.5］ISS Table 5.1.1; ［5.3.5.3.6］ISS Table 5.2.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) Short-term controlled studies: UP 1204-003, HPN-100-005 (switch-over part), HPN-100-006 and HPN-100-012 (switch-over part).
b) Long-term open-label studies: HPN-100-005 safety-extension and HPN-100-007 and HPN-100-012 safety-extension.
MedDRA Ver. 12.1

2.5.5.2.2.2　HPN-100-009 試験

(1)　出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群（安全性解析対象集団）

出生時～2 ヵ月齢未満の被験者 16 例が安全性解析対象集団に含まれ、16 例全例に TEAE が発現した。比較的よく見られた TEAE は、おむつ皮膚炎、胃食道逆流性疾患、高アンモニア血症及び嘔吐が各 6 例（37.5%）、下痢、発疹及び上気道感染が各 5 例（31.3%）、咳嗽及び鼻咽頭炎が各 4 例（25.0%）、貧血、脱水、耳感染、放屁、生歯及び尿路感染が各 3 例（18.8%）、便秘、肝酵素上昇、嗜眠、代謝性アシドーシス、鼻閉、好中球減少症、口腔カンジダ症、口腔咽頭痛、斜頭症、発熱、RS ウイルス感染、血小板減少症及び血小板増加症が各 2 例（12.5%）であった。

年齢別では、出生時～1 ヵ月齢未満の被験者 10 例で比較的よく見られた TEAE は、胃食道逆流性疾患及び高アンモニア血症が各 5 例（50.0%）、上気道感染が 4 例（40.0%）、貧血及び発疹が各 3 例（30.0%）、おむつ皮膚炎、嘔吐、咳嗽、下痢、脱水、耳感染、放屁、生歯、鼻閉、好中球減少症、口腔カンジダ症及び血小板増加症が各 2 例（20.0%）であった。

1～2 ヵ月齢未満の被験者 6 例で比較的よく見られた TEAE は、おむつ皮膚炎及び嘔吐が各 4 例（66.7%）、下痢及び鼻咽頭炎が各 3 例（50.0%）、発疹、咳嗽、尿路感染及び嗜眠が各 2 例（33.3%）であった。

「血液およびリンパ系障害」［器官別大分類（SOC）］に該当する TEAE は出生時～1 ヵ月齢未満の被験者で 5 例（50.0%）、1～2 ヵ月齢未満の被験者で 1 例（16.7%）に認められ、1～2 ヵ月齢

未満の被験者と比較して出生時～1 ヵ月齢未満の被験者で多く認められた。出生時～1 ヵ月齢未満の被験者では貧血が 3 例（30.0%）、好中球減少症が 2 例（20.0%）及び血小板増加症が 2 例（20.0%）に報告されたが、1～2 ヵ月齢未満の被験者では報告されなかった。また、高アンモニア血症も出生時～1 ヵ月齢未満の被験者で 5 例（50.0%）、1～2 ヵ月齢未満の被験者で 1 例（16.7%）に認められ、1～2 ヵ月齢未満の被験者と比較して出生時～1 ヵ月齢未満の被験者で多く認められた。

出生時～2 ヵ月齢未満の被験者で生命を脅かす TEAE 又は死亡に至った TEAE は報告されず、ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。重度の TEAE は 6 例（37.5%）に発現した。最も多く見られた重度の TEAE は高アンモニア血症であり、3 例（18.8%）に認められた。このうち 2 例にそれぞれ 2 件の高アンモニア血症が発現したため、重度の高アンモニア血症は合計 5 件報告された。重度の高アンモニア血症はいずれも出生時～1 ヵ月齢未満の被験者 3 例（30.0%）に発現した。

(2) 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群

2 ヵ月齢～2 歳未満の被験者 10 例全例に TEAE が発現した。比較的よく見られた TEAE は、上気道感染及び嘔吐が各 4 例（40.0%）、高アンモニア血症、発熱及びウイルス感染が各 3 例（30.0%］、便秘、咳嗽、感染性クループ、胃腸炎、過小食、代謝性アシドーシス、鼻咽頭炎、中耳炎、尿路感染及び発疹が各 2 例（20.0%）であった。

治験責任医師により治験薬と「関連あり」と判断された TEAE は 4 例（40.0%）に 8 件報告された。

ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。軽度の TEAE が 3 例（30.0%）に 35 件、中等度の TEAE が 3 例（30.0%）に 36 件報告された。重度の TEAE は 9 件報告された。重度の TEAE は、高アンモニア血症が 2 例（20.0%）（各被験者で 1 件及び 4 件）、アンモニア増加及び過小食が 1 例（10.0%）［各 1 件（同一被験者）］、胃腸炎及び尿路感染が各 1 例（10.0%）であった。生命を脅かす TEAE は 1 例（10.0%）に 4 件発現し、内訳はチアノーゼ 2 件及び無呼吸発作 2 件であった。いずれの事象もチアノーゼ型息止め発作と関連していた。死亡に至った TEAE は腸壁気腫症及び腹膜炎の 2 件が報告され、これらは同一被験者（1 例）に発現し、胃瘻－空腸瘻造設チューブ設置後の腸穿孔に続いて発現した腹膜炎、気腫及び敗血症性ショックであった。本被験者には重度の重篤な TEAE として高アンモニア血症も発現した。本被験者は腸壁気腫症、腹膜炎及び高アンモニア血症により治験薬の投与を中止し、死亡した。

2.5.5.2.2.3 HPN-100-011 試験

いずれかの長期投与試験を完了した UCD 患者 88 例が HPN-100-011 試験に組み入れられた。TEAE の発現割合は 84.1%（74/88 例）であった。死亡例は報告されなかった。重篤な TEAE の発現割合は 34.1%（30/88 例）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 3.4%（3/88 例）であり、内訳は膵炎及び低炭酸症が各 1 例、並びに 1 例は汎血球減少症及び高アンモニア血症であった。多くの TEAE は軽度又は中等度と判断された。生命を脅かす TEAE として左母趾の限局性感染が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係はなく、おそらく虫さされに起因すると判断された。ほとんどの TEAE は治験薬と「関連なし」と判断された。

10%以上の被験者に発現した TEAE は、高アンモニア血症が 23.9%、上気道感染が 17.0%、嘔吐が 12.5%、下痢及びアンモニア増加が 11.4%、頭痛が 10.2%であった。

TEAE の発現割合は成人で 93.0%、小児で 75.6%であり、成人と比較して小児で低かった。10%以上の成人又は小児被験者に発現した TEAE は、先行の長期投与試験で認められた TEAE と同様であった。

2.5.5.3 治験薬との因果関係のある TEAE

2.5.5.3.1 HPN-100-J001 試験

切替え期間：

治験薬との因果関係のある TEAE は認められなかった。

継続投与期間：

治験薬との因果関係のある TEAE として悪心及び心電図 QT 延長が各 1 例（6.7%）に発現した［2.7.4.2.2.1.1.1］。

2.5.5.3.2 海外臨床試験

2.5.5.3.2.1 海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

本剤投与時に比較的よく見られた治験薬との因果関係のある TEAE は、下痢、鼓腸及び頭痛であり、いずれも 7 例（8.8%）に認められた。

長期投与試験：

比較的よく見られた治験薬との因果関係のある TEAE は、嘔吐が 7 例（7.0%）、食欲減退が 7 例（7.0%）、皮膚異常臭が 6 例（6.0%）及び悪心が 5 例（5.0%）であった。本剤との因果関係のある下痢及び頭痛の発現割合は、短期投与試験と比較して長期投与試験で低かったが、嘔吐の発現割合は長期投与試験で高かった。

成人被験者と比較して小児被験者で多く報告された TEAE のうち、治験薬との因果関係のある TEAE は、上腹部痛［小児：3 例（6.1%）、成人：1 例（2.0%）、以下同順］、アニオンギャップ増加［2 例（4.1%）、0 例］、心電図異常、白血球数増加、低カリウム血症、精神運動亢進及びそう痒性皮疹［各 1 例（2.0%）、0 例］であった［2.7.4.2.2.4.2］。

2.5.5.3.2.2 HPN-100-009 試験

(1) 出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群（安全性解析対象集団）

治験薬との因果関係のある TEAE は 10 例（62.5%）に 22 件発現した。比較的よく見られた治験薬との因果関係のある TEAE は、発疹が 3 例（18.8%）及び下痢が 2 例（12.5%）であった。その他の治験薬との因果関係のある TEAE は、貧血、好中球減少症、血小板増加症、便秘、放屁、胃食道逆流性疾患、肝石灰化、アミノ酸濃度減少、血中重炭酸塩減少、GGT 増加、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、過小食、嗜眠、振戦及び腎結石症であり、それぞれ 1 例（6.3%）に認められた。治験薬との因果関係のある重篤な TEAE は認められなかった。

(2) 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群

治験薬との因果関係のある TEAE は 4 例（40.0%）に 8 件発現し、便秘、下痢、アンモニア増加、二酸化炭素減少、湿疹、爪線状隆起及び発疹（1 例に 2 件）がそれぞれ 1 例（10.0%）に報告

された。

アンモニア増加、二酸化炭素減少、爪線状隆起及び発疹（1 例に 2 件）は軽度、便秘、下痢及び湿疹は中等度であり、重度の TEAE、生命を脅かす TEAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係のある重篤な TEAE は認められなかった。

2.5.5.4 重篤な有害事象

2.5.5.4.1 HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験で死亡例は報告されなかった。

切替え期間：

本剤投与時の重篤な TEAE の発現割合は 12.5%（2/16 例）であった。報告された重篤な TEAE は異常感及び高アンモニア血症が各 6.3%（1/16 例）であった。NaPBA 投与時に重篤な TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係のある重篤な TEAE は認められなかった。

継続投与期間：

重篤な TEAE の発現割合は 13.3%（2/15 例）であった。報告された重篤な TEAE はノロウイルス性胃腸炎及び高アンモニア血症が各 6.7%（1/15 例）であった。治験薬との因果関係のある重篤な TEAE は認められなかった。

2.5.5.4.2 海外臨床試験

2.5.5.4.2.1 海外臨床試験の併合解析

本剤の短期投与試験又は長期投与試験で死亡例は報告されなかった。

短期投与試験：

重篤な TEAE の発現割合は 3.5%（3/85 例）であった。報告された重篤な TEAE は本剤投与中に胃腸炎が 1.3%（1/80 例）、NaPBA 投与中に高アンモニア血症が 2.4%（2/85 例）であった。

長期投与試験：

重篤な TEAE の発現割合は 26.0%（26/100 例）であった。最も多く見られた重篤な TEAE は高アンモニア血症が 18.0%（18/100 例）であった。その他の重篤な TEAE の発現割合は、胃腸炎が 3.0%（3/100 例）、嘔吐、過小食及び痙攣が各 2.0%（2/100 例）、腹痛、攻撃性、皮膚化学熱傷、浮動性めまい、大葉性肺炎、肺浸潤、末梢性ニューロパチー、精神病性障害及び骨盤痛が各 1.0%（1/100 例）であった。治験薬との因果関係のある重篤な TEAE は認められなかった。

2.5.5.4.2.2 HPN-100-011 試験

試験中の死亡は報告されなかった。最終 CSR の作成時点で、30 例（34.1%）に重篤な TEAE が発現した[表 2.7.4-48]。2 例以上に発現した重篤な TEAE は、高アンモニア血症が 21 例（23.9%）、腹痛が 3 例（3.4%）及び脱水が 2 例（2.3%）であった。

2.5.5.4.2.3 HPN-100-009 試験

(1) 出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群（安全性解析対象集団）

出生時～2 ヵ月齢未満の被験者では、死亡に至った TEAE は認められなかった。重篤な TEAE が 11 例（68.8%）に 25 件発現した。治験薬との因果関係のある重篤な TEAE は認められなかった。2 例以上に発現した重篤な TEAE は、高アンモニア血症が 5 例（31.3%）及び嘔吐が 2 例（12.5%）であった。5 件の高アンモニア血症は全てが出生時～1 ヵ月齢未満の被験者［50.0%（5/10 例）］で発現し、2 件の嘔吐はいずれも 1～2 ヵ月齢未満の被験者［33.3%（2/6 例）］で発現した。重篤な TEAE の発現割合は出生時～1 ヵ月齢未満の被験者で 70.0%（7 例）、1～2 ヵ月齢未満の被験者で 66.7%（4 例）であった。

(2) 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群

2 ヵ月齢～2 歳未満の被験者では、重篤な TEAE が 6 例（60.0%）に 25 件発現した。治験薬との因果関係のある重篤な TEAE は認められなかった。高アンモニア血症の重篤な TEAE は 3 例（30.0%）に 7 件発現し、各被験者で 4 件、2 件及び 1 件が発現した。その他の重篤な TEAE として、1 例に腸壁気腫症及び腹膜炎、1 例に尿路感染、1 例にウイルス感染、感染性クループ及びインフルエンザ、1 例に無呼吸発作 2 件、チアノーゼ 2 件及び胃腸炎、1 例にアンモニア増加、ウイルス感染、ライノウイルス感染、ウイルス性上気道感染、喘息、喘息発作重積及び発熱が認められた。重度の重篤な TEAE は 2 例（20.0%）に発現し、高アンモニア血症が 5 件、胃腸炎、尿路感染及びアンモニア増加が各 1 件であった。生命を脅かす重篤な TEAE は 1 例に 4 件（チアノーゼ 2 件及び無呼吸発作 2 件）が認められた。死亡に至った重篤な TEAE は、同一被験者に発現した腸壁気腫症及び腹膜炎であった。

2.5.5.5 UCD 症状プロファイル

本剤の安全性評価の 1 つとして、申請予定の適応症である UCD に関連する症状について検討した。

2.5.5.5.1 HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験では、UCD に関連する症状を、食欲減退／食物嫌悪、食欲亢進、体のフェニルアセテート臭、喉／粘膜の灼熱感、腹痛、悪心、嘔吐、胸やけ、頭痛、無月経／月経障害、めまい及び倦怠感とした。UCD に関連する症状を、「常に（Always）」、「しばしば（Often）」、「時々（Sometimes）」、「まれに（Rarely）」及び「なし（None）」の 5 段階の頻度スコアを用いて評価した。来院別の UCD に関連する症状を切替え期間及び継続投与期間それぞれについて表 2.5-18 及び表 2.5-19 に示す。

切替え期間：

ベースライン時、投与 7 日目及び 14 日目のいずれの来院時にも、UCD に関連する症状は「まれに（Rarely）」及び「なし（None）」の被験者が多かった。一部の被験者で「しばしば（Often）」又は「時々（Sometimes）」症状が認められ、2 例以上に「しばしば（Often）」見られた症状はベースライン時の無月経／月経障害、「時々（Sometimes）」見られた症状はベースライン時及び投与 7 日目の食欲減退／食物嫌悪並びに投与 14 日目の悪心であった。症状を「常に（Always）」有した被験者は認められなかった。

継続投与期間：

継続投与期間に新たに組み入れられた被験者を対象として評価した投与 1 週目に UCD に関連する症状は認められなかった。ベースライン時及び投与 3 ヵ月時ではほとんどの被験者で UCD に関連する症状が認められず、2 例以上の被験者に見られた UCD に関連する症状はなかった。

表 2.5-18　来院別の UCD に関連する症状（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）

		Always	Often	Sometimes	Rarely	None	N/A
	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Day 1 (Baseline)							
Decreased appetite/food aversion	17	0	0	2 (11.8)	2 (11.8)	13 (76.5)	0
Increased appetite	17	0	0	1 (5.9)	0	16 (94.1)	0
Phenylacetic acid odor of the body (assessed by the study doctor)	17	0	0	0	0	17 (100.0)	0
Iritation in the throat/mucosa	17	0	0	0	0	16 (94.1)	1 (5.9)
Abdominal pain	17	0	0	1 (5.9)	2 (11.8)	14 (82.4)	0
Nausea	17	0	0	1 (5.9)	2 (11.8)	14 (82.4)	0
Vomiting	17	0	0	0	3 (17.6)	14 (82.4)	0
Heartburn	17	0	0	0	1 (5.9)	15 (88.2)	1 (5.9)
Headache	17	0	1 (5.9)	0	2 (11.8)	13 (76.5)	1 (5.9)
Amenorrhea/menstrual disturbance	17	0	2 (11.8)	0	1 (5.9)	6 (35.3)	8 (47.1)
Dizziness	17	0	0	0	2 (11.8)	14 (82.4)	1 (5.9)
Malaise	17	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	14 (82.4)	1 (5.9)
Day 7 (NaPBA)							
Decreased appetite/food aversion	17	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)	14 (82.4)	0
Increased appetite	17	0	0	1 (5.9)	0	16 (94.1)	0
Phenylacetic acid odor of the body (assessed by the study doctor)	17	0	0	0	1 (5.9)	16 (94.1)	0
Iritation in the throat/mucosa	17	0	0	0	0	16 (94.1)	1 (5.9)
Abdominal pain	17	0	0	1 (5.9)	2 (11.8)	14 (82.4)	0
Nausea	17	0	0	1 (5.9)	2 (11.8)	14 (82.4)	0
Vomiting	17	0	0	0	2 (11.8)	15 (88.2)	0
Heartburn	17	0	0	0	1 (5.9)	15 (88.2)	1 (5.9)
Headache	17	0	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (11.8)	12 (70.6)	1 (5.9)
Amenorrhea/menstrual disturbance	17	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	7 (41.2)	8 (47.1)
Dizziness	17	0	0	0	2 (11.8)	14 (82.4)	1 (5.9)
Malaise	17	0	0	0	2 (11.8)	14 (82.4)	1 (5.9)

表 2.5-18　来院別の UCD に関連する症状（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）（続き）

Day 14 (HPN-100)							
Decreased appetite/food aversion	15	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	13 (86.7)	0
Increased appetite	15	0	0	0	0	15 (100.0)	0
Phenylacetic acid odor of the body (assessed by the study doctor)	15	0	0	0	0	15 (100.0)	0
Iritation in the throat/mucosa	15	0	0	0	0	14 (93.3)	1 (6.7)
Abdominal pain	15	0	0	0	1 (6.7)	14 (93.3)	0
Nausea	15	0	0	2 (13.3)	0	13 (86.7)	0
Vomiting	15	0	0	1 (6.7)	0	14 (93.3)	0
Heartburn	15	0	0	1 (6.7)	0	13 (86.7)	1 (6.7)
Headache	15	0	0	1 (6.7)	0	13 (86.7)	1 (6.7)
Amenorrhea/menstrual disturbance	15	0	1 (6.7)	0	0	7 (46.7)	7 (46.7)
Dizziness	15	0	0	0	1 (6.7)	13 (86.7)	1 (6.7)
Malaise	15	0	0	0	1 (6.7)	13 (86.7)	1 (6.7)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.3-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; N/A = not applicable; NaPBA = sodium phenylbutyrate; UCD = urea cycle disorder.

表 2.5-19　来院別の UCD に関連する症状（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）

		Always	**Often**	**Sometimes**	**Rarely**	**None**	**N/A**
	N	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Month 0 (Baseline)							
Decreased appetite/food aversion	15	0	0	1 (6.7)	0	14 (93.3)	0
Increased appetite	15	0	0	0	0	15 (100.0)	0
Phenylacetic acid odor of the body (assessed by the study doctor)	15	0	0	0	0	15 (100.0)	0
Iritation in the throat/mucosa	15	0	0	0	0	14 (93.3)	1 (6.7)
Abdominal pain	15	0	0	0	0	15 (100.0)	0
Nausea	15	0	0	1 (6.7)	0	14 (93.3)	0
Vomiting	15	0	0	0	0	15 (100.0)	0
Heartburn	15	0	0	0	0	14 (93.3)	1 (6.7)
Headache	15	0	0	0	0	14 (93.3)	1 (6.7)
Amenorrhea/menstrual disturbance	15	0	0	0	0	7 (46.7)	8 (53.3)
Dizziness	15	0	0	0	0	14 (93.3)	1 (6.7)
Malaise	15	0	0	0	0	14 (93.3)	1 (6.7)

表 2.5-19　来院別の UCD に関連する症状（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）（続き）

Week 1							
Decreased appetite/food aversion	1	0	0	0	0	1 (100.0)	0
Increased appetite	1	0	0	0	0	1 (100.0)	0
Phenylacetic acid odor of the body (assessed by the study doctor)	1	0	0	0	0	1 (100.0)	0
Iritation in the throat/mucosa	1	0	0	0	0	1 (100.0)	0
Abdominal pain	1	0	0	0	0	1 (100.0)	0
Nausea	1	0	0	0	0	1 (100.0)	0
Vomiting	1	0	0	0	0	1 (100.0)	0
Heartburn	1	0	0	0	0	1 (100.0)	0
Headache	1	0	0	0	0	1 (100.0)	0
Amenorrhea/menstrual disturbance	1	0	0	0	0	0	1 (100.0)
Dizziness	1	0	0	0	0	1 (100.0)	0
Malaise	1	0	0	0	0	1 (100.0)	0
Month 3							
Decreased appetite/food aversion	14	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	12 (85.7)	0
Increased appetite	14	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	12 (85.7)	0
Phenylacetic acid odor of the body (assessed by the study doctor)	14	0	0	0	0	14 (100.0)	0
Iritation in the throat/mucosa	14	0	0	0	0	13 (92.9)	1 (7.1)
Abdominal pain	14	0	0	0	1 (7.1)	13 (92.9)	0
Nausea	14	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	12 (85.7)	0
Vomiting	14	0	0	0	1 (7.1)	13 (92.9)	0
Heartburn	14	0	0	0	0	13 (92.9)	1 (7.1)
Headache	14	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	11 (78.6)	1 (7.1)
Amenorrhea/menstrual disturbance	14	0	0	1 (7.1)	0	5 (35.7)	8 (57.1)
Dizziness	14	0	0	0	1 (7.1)	12 (85.7)	1 (7.1)
Malaise	14	0	0	1 (7.1)	0	12 (85.7)	1 (7.1)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.3-2
Abbreviations: N/A = not applicable; UCD = urea cycle disorder.

2.5.5.5.2　海外臨床試験の併合解析

本剤を最長で 12 ヵ月間投与する長期投与試験に参加した全ての UCD 患者について、ベースライン時及びその後の長期投与試験中に UCD 又はその治療に関連する共通の症状を記録した。2008 年 10～11 月に National Urea Cycle Disorder Foundation（NUCDF）が Hyperion Therapeutics 社（Hyperion 社）を通じて Harris Interactive 社に委託し、医師、患者及び介護者を対象に実施した UCD 治療に関する調査研究（以下、Harris survey）[Shchelochkov, 2016]［2.7.4.2.2.5.2］に基づき、NaPBA の使用に関連する比較的よく見られる症状を特定した。

Harris survey により特定された症状のプロファイルの解析：

Harris survey により特定された症状のプロファイルの解析結果を UCD Growth-Symptom Report［2.7.4.2.2.5.2］に示す。本解析では、3 つの長期投与試験［HPN-100-005 試験（継続投与期間）、HPN-100-012 試験（継続投与期間）及び HPN-100-007 試験］に組み入れられた被験者 100 例（成人 51 例、小児 49 例）を対象とした。被験者又は介護者はベースライン時及び追跡調査来院時に以下の質問に回答した。

- ベースライン時：NaPBA の投与開始以降、NaPBA 投与に関連すると考えられる Harris survey により特定された症状を経験したか。
- 追跡調査来院時（HPN-100-005 試験及び HPN-100-007 試験では投与 3 ヵ月時、HPN-100-012 試験では投与 3 ヵ月時、6 ヵ月時、9 ヵ月時及び 12 ヵ月時）：本剤を投与した直近の 3 ヵ月間で、本剤投与に関連すると考えられる Harris survey により特定された症状を経験したか。

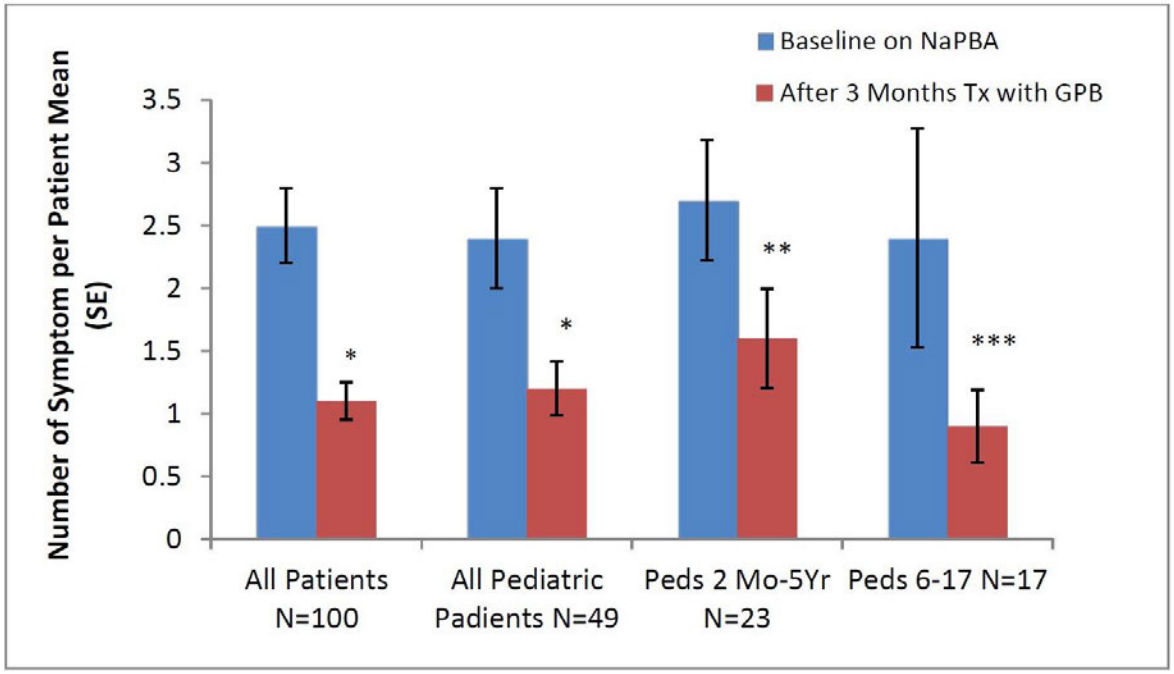
質問に含まれた Harris survey により特定された症状は試験間でわずかに異なったが、いずれの試験でも腹痛／腹部苦悶、悪心、喉／粘膜の灼熱感、体臭、嘔吐、胸やけ及び頭痛を評価した。

全体として、69.0%の被験者が NaPBA 投与中のベースライン時に 1 つ以上の症状を有していた。被験者 1 例当たりの症状数の平均値（SD）は、全被験者で 2.5（3.0）、症状を有する被験者で 3.6（3.0）であった。本剤を 3 ヵ月間投与した後、UCD に関連する症状を有しなかった被験者の割合は、全患者で 31.0%（ベースライン時）から 53.6%（投与 3 ヵ月時）に、小児で 30.6%（ベースライン時）から 47.9%（投与 3 ヵ月時）に増加した。症状を有しなかった被験者の割合は、2 ヵ月齢～5 歳、6～17 歳及び成人の各年齢群でも増加した（図 2.5-12）。

同時に、1、2 又は 3 つ以上の UCD に関連する症状を有する被験者数は、全ての年齢群でベースライン時と比較して減少した。また、被験者 1 例当たりの症状数の平均値は、全ての年齢群でベースライン時と比較して投与 3 ヵ月時に有意に減少した。HPN-100-012 試験では、12 ヵ月間の試験期間にわたり症状の改善が持続した。被験者 1 例当たりの症状数の平均値も、全被験者（$p < 0.0001$）、成人（$p < 0.0001$）、小児（$p < 0.0001$）、2 ヵ月齢～5 歳（$p = 0.0005$）及び 6～17 歳（$p = 0.0255$）でベースライン時と比較して投与 3 ヵ月時に減少した。

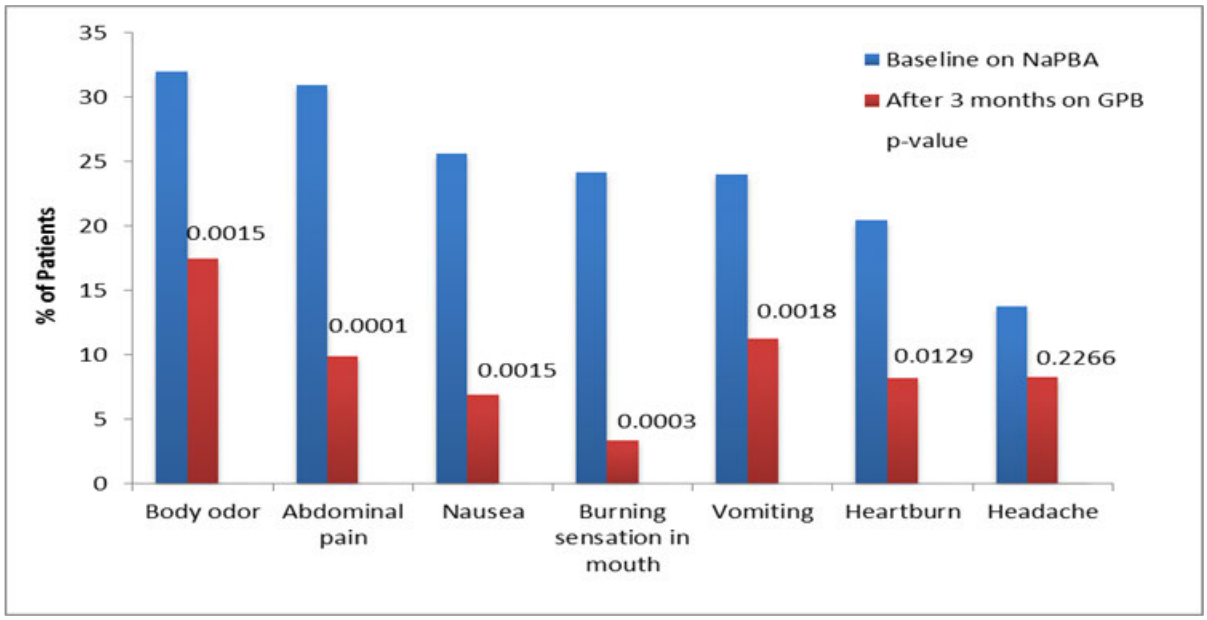
ベースライン時に比較的よく見られた UCD に関連する症状は、全被験者では体臭、腹痛及び悪心であり、小児も同様に体臭、腹痛／腹部苦悶及び悪心であった。本剤を 3 ヵ月間投与した後、各症状を有する被験者の割合が減少し、全被験者では頭痛を除く全ての症状（図 2.5-13）、小児では体臭、腹痛／腹部苦悶、悪心及び喉／粘膜の灼熱感で統計学的に有意な減少が見られた（図 2.5-14）。

図 2.5-12 患者ごとの症状数（平均値）



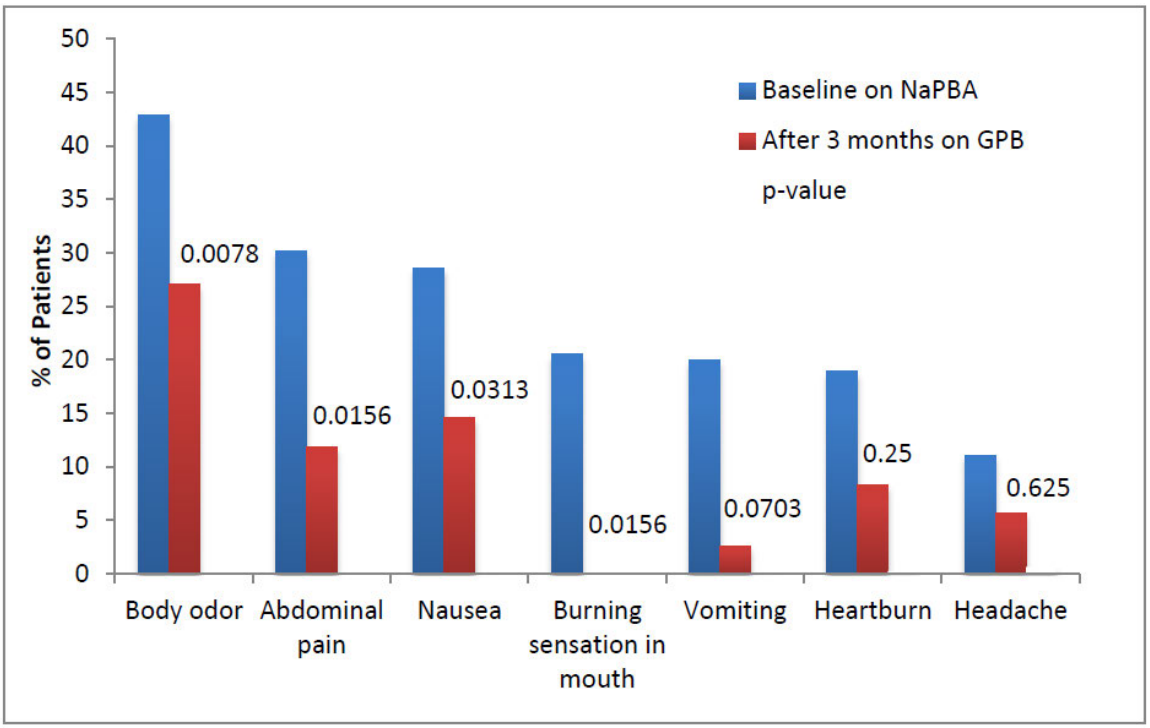
Source: ［5.3.5.3.15］UCD Growth-Symptom Report Figure 14
Abbreviations: GPB = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SE = standard error.
*p < 0.0001; **p < 0.001; ***p < 0.05.

図 2.5-13 UCD 患者でよく見られた症状（ベースライン時及び本剤投与 3 ヵ月後）



Source: ［5.3.5.3.15］UCD Growth-Symptom Report Figure 15
Abbreviations: GPB = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate.

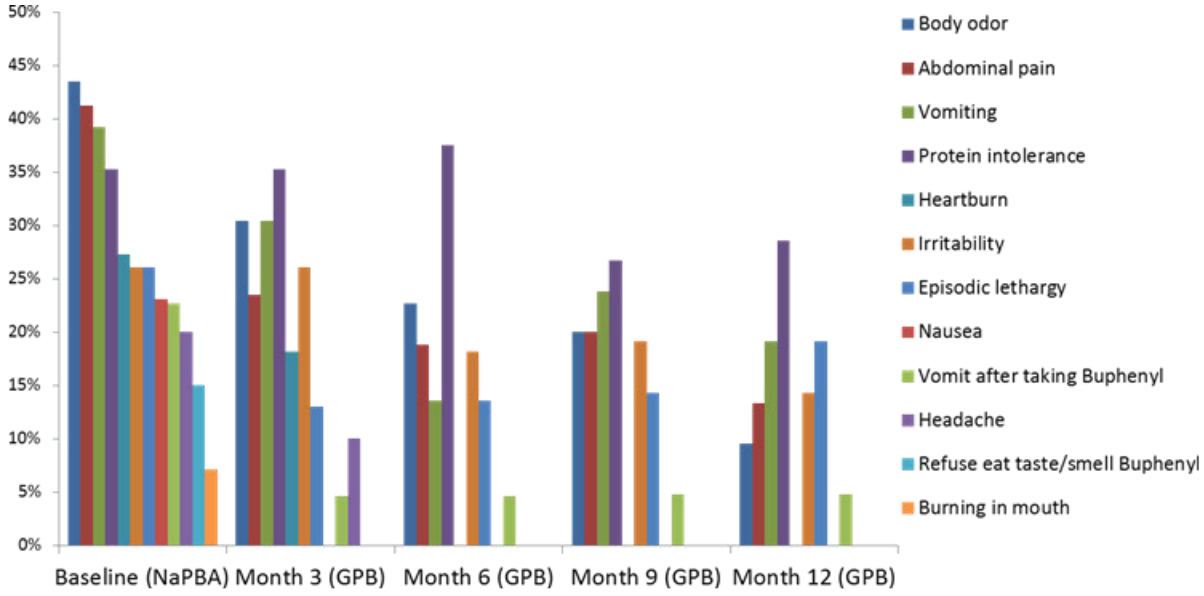
図 2.5-14　小児 UCD 患者でよく見られた症状（ベースライン時及び本剤投与 3 ヵ月後）



Source:　［5.3.5.3.15］UCD Growth-Symptom Report Figure 16
Abbreviations: GPB = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; UCD = urea cycle disorder.

HPN-100-012 試験で、6 歳未満の小児に本剤を 12 ヵ月間投与し、3 ヵ月ごとに親又は介護者が UCD に関連する症状を記録した結果、本剤の継続的な使用により症状を有する被験者の割合が一貫して減少した（図 2.5-15）。

図 2.5-15　2 ヵ月齢～5 歳以下の小児患者（23 例）で 12 ヵ月間に見られた症状



Source:　［5.3.5.3.15］UCD Growth –Symptom Report Section 10.2, Table 1.3
Abbreviations: GPB = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate.

2.5.5.6 安全性の結果の試験間での比較

HPN-100-J001 試験での本剤投与時の TEAE の発現割合は、切替え期間及び継続投与期間でそれぞれ 37.5%（6/16 例）及び 93.3%（14/15 例）であった。

海外臨床試験で、短期投与試験での本剤投与時の TEAE の発現割合は、HPN-100-006 試験で 61%（27/44 例）、UP 1204-003 試験で 50%（5/10 例）、HPN-100-005 試験（切替え期間）で 36%（4/11 例）、HPN-100-012 試験（切替え期間）で 40%（6/15 例）であった。長期投与試験での TEAE の発現割合は、HPN-100-005 試験（継続投与期間）で 94%（16/17 例）、HPN-100-007 試験で 98%（59/60 例）、HPN-100-012 試験（継続投与期間）で 100%（23/23 例）であった。本剤投与時の TEAE の発現割合は短期投与試験と比較して長期投与試験で高かったが、試験期間が短期投与試験で 1～2 週間、長期投与試験で 12 ヵ月間であり、短期投与試験と比較して長期投与試験で長いためであると考えられた。

比較的よく見られた TEAE：

HPN-100-J001 試験

切替え期間で 10%以上の被験者に発現した TEAE は上咽頭炎及び高アンモニア血症のみであった。継続投与期間で 10%以上の被験者に発現した TEAE は、便秘、嘔吐、結膜炎、インフルエンザ、上咽頭炎、上気道感染、COVID-19 及び高アンモニア血症であった。

海外臨床試験

短期投与試験で比較的よく見られた TEAE には、腹部不快感、下痢、鼓腸、頭痛、咽喉頭疼痛、食欲亢進、上腹部痛及び嘔吐が含まれた。各事象の発現割合が最も高かった試験は、腹部不快感、下痢、鼓腸及び頭痛が HPN-100-006 試験、咽喉頭疼痛及び食欲亢進が UP 1204-003 試験、上腹部痛が HPN-100-005 試験（切替え期間）、嘔吐が HPN-100-012 試験（切替え期間）であった。

6～17 歳の小児被験者を対象とした HPN-100-005 試験（継続投与期間）で 2 例以上に見られた TEAE は、嘔吐及び上気道感染が各 4 例（24%）、上腹部痛及び高アンモニア血症が各 3 例（18%）、発熱、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アニオンギャップ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、食欲減退、頭痛、咳嗽及び皮膚異常臭が各 2 例（12%）であった。

6 歳以上の小児及び成人被験者を対象とした HPN-100-007 試験で比較的よく見られた TEAE は、上気道感染及び嘔吐が各 19 例（32%）、悪心が 13 例（22%）、下痢及び鼻咽頭炎が各 11 例（18%）、頭痛が 10 例（17%）、浮動性めまい及び高アンモニア血症が各 9 例（15%）、食欲減退及び咳嗽が各 8 例（13%）、疲労及び口腔咽頭痛が各 7 例（12%）、腹痛、ウイルス性胃腸炎及び発疹が各 6 例（10%）であった。

2 ヵ月齢～6 歳未満の小児被験者を対象とした HPN-100-012（継続投与期間）で比較的よく見られた TEAE は、上気道感染が 14 例（61%）、嘔吐が 12 例（52%）、発熱が 9 例（39%）、高アンモニア血症が 7 例（30%）、下痢及び咳嗽が各 6 例（26%）であった。その他に 3 例以上（10%以上）に見られた TEAE は、胃腸炎及び鼻漏が各 4 例（17%）、中耳炎、食欲減退、鼻閉及び丘疹が各 3 例（13%）であった。

長期投与試験の結果は一貫しており、TEAE の発現割合の差は安全性解析対象集団に含まれた被験者数の試験間の差によるものと考えられた。

HPN-100-J001 試験及び海外臨床試験の結果から、本剤の有害事象プロファイルに意味のある差

は認められなかった。

2.5.5.7 比較的よく見られる TEAE の部分集団解析

2.5.5.7.1 HPN-100-J001 試験

比較的よく見られる TEAE の部分集団解析は、以下の人口統計学的特性に基づき、切替え期間及び継続投与期間のデータについてそれぞれ実施した。

- 年齢：全体、出生時～2 歳未満、2～6 歳未満、6～18 歳未満、18 歳以上

年齢による TEAE の解析

切替え期間では、本剤投与時の TEAE の発現割合は成人で 33.3%、小児で 40.0%であり、成人と比較して小児で高かった。NaPBA 投与時の TEAE の発現割合も成人で 14.3%、小児で 30.0%であり、成人と比較して小児で高かった。本剤投与時に成人では報告されず小児で報告された TEAE は、口内炎、手足口病及び高アンモニア血症であり、それぞれ 1 例に認められた。

継続投与期間では、本剤投与時の TEAE の発現割合は成人で 83.3%、小児で 100%であり、成人と比較して小児で高かった。成人では報告されず 2 例以上の小児で報告された TEAE として、上気道感染が 4 例、インフルエンザが 3 例、便秘、嘔吐及び高アンモニア血症が各 2 例に認められた。

2.5.5.7.2 海外臨床試験の併合解析

比較的よく見られる TEAE の部分集団解析は、以下に示す人口統計学的特性及びベースライン特性に基づき、短期投与試験［UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）、HPN-100-006 試験、HPN-100-012 試験（切替え期間）］及び長期投与試験［HPN-100-005 試験（継続投与期間）、HPN-100-007 試験、HPN-100-012 試験（継続投与期間）］の併合データについてそれぞれ実施した。

- 年齢：29 日齢～2 歳未満、2～5 歳、6～11 歳、2～11 歳、12～17 歳、18 歳未満、18 歳以上
- 性別：男性、女性
- 人種：白人、白人以外
- UCD の病型：OTC 欠損、非 OTC 欠損
- UCD 発症年齢：新生児期又は乳児期（出生時～2 歳以下）、小児期又は成人期（2 歳超）

年齢による TEAE の解析

短期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は成人で 61.1%、小児で 38.5%であり、成人と比較して小児で低かった。NaPBA 投与時の TEAE の発現割合も成人で 52.5%、小児で 7.7%であり、成人と比較して小児で低かった。本剤投与時に成人では報告されず小児で報告された TEAE は、リンパ節症、耳感染、心雑音及び丘疹であり、それぞれ 1 例に認められた。

長期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は成人で 100%、小児で 95.9%であり、成人と小児で同程度であった。成人では報告されず 2 例以上の小児で報告された TEAE は、レンサ球菌性咽頭炎が 5 例（10.2%）、耳感染が 3 例（6.1%）、攻撃性、アニオンギャップ増加、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加、皮膚炎、リンパ節症、胃食道逆流性疾患、低カリウム血症、過小食、反射減弱、好中球減少症及びウイルス感染が各 2 例（4.1%）であった。

性別による TEAE の解析

短期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は男性で 42.3%、女性で 59.3%であり、男性と女性で同程度であった。NaPBA 投与時の TEAE の発現割合も男性で 32.1%、女性で 42.1%であり、男性と女性で同程度であった。長期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は男性で 97.0%、女性で 98.5%であり、男性と女性で同程度であった。

人種による TEAE の解析

短期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は白人以外で 50.0%、白人で 54.8%であり、白人と白人以外で同程度であった。NaPBA 投与時の TEAE の発現割合は白人以外で 50.0%、白人で 35.4%であり、白人以外と比較して白人で低かった。長期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は白人以外で 100%、白人で 97.5%であり、白人以外と白人で同程度であった。

UCD の病型による TEAE の解析

短期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は非 OTC 欠損被験者で 50.0%、OTC 欠損被験者で 55.0%であり、非 OTC 欠損被験者と OTC 欠損被験者で同程度であった。NaPBA 投与時の TEAE の発現割合は非 OTC 欠損被験者で 28.6%、OTC 欠損被験者で 42.2%であり、非 OTC 欠損被験者と比較して OTC 欠損被験者で高かった。長期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は非 OTC 欠損被験者で 96.8%、OTC 欠損被験者で 98.6%であり、非 OTC 欠損被験者と OTC 欠損被験者で同程度であった。

UCD 発症年齢による TEAE の解析

短期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は UCD の診断年齢が 2 歳超の被験者で 60.9%、2 歳以下の被験者で 44.1%であり、2 歳超の被験者と比較して 2 歳以下の被験者で低かった。NaPBA 投与時の TEAE の発現割合も UCD の診断年齢が 2 歳超の被験者で 50.0%、2 歳以下の被験者で 22.9%であり、2 歳超の被験者と比較して 2 歳以下の被験者で低かった。長期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は UCD の診断年齢が 2 歳超の被験者で 100%、2 歳以下の被験者で 95.9%であり、2 歳超の被験者と 2 歳以下の被験者で同程度であった。

2.5.5.8 曝露期間別の比較的よく見られる TEAE

2.5.5.8.1 HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験では、比較的よく見られる TEAE の曝露期間別の解析を実施しなかった。

2.5.5.8.2 海外臨床試験の併合解析

TEAE の発現割合は、本剤への曝露期間が 0～3 ヵ月未満、3～6 ヵ月未満、6～9 ヵ月未満、9～12 ヵ月未満及び 12 ヵ月以上でそれぞれ 77.0%、68.4%、57.0%、71.4%及び 38.5%であり、本剤の投与期間が長くなるにつれて減少した［表 2.7.4-41］。治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合も同様に減少し、本剤への曝露期間が 0～3 ヵ月未満、3～6 ヵ月未満及び 12 ヵ月以上でそれぞれ 33%、9.2%及び 7.7%であった。比較的よく見られた TEAE の発現割合は、本剤への曝露期間が 3 ヵ月以上の被験者と比べて 0～3 ヵ月未満の被験者で高く、曝露期間が長くなるにつれて減少する傾向があったが、高アンモニア血症、頭痛、下痢及び上気道感染の発現割合は 12 ヵ月間を通してほぼ一定であった。本剤への曝露期間に依存した TEAE、治験薬との因果関係のある TEAE 又

は最大重症度別の TEAE の発現割合の増加は認められなかった。

重篤な TEAE の発現例数は 12 ヵ月間を通していずれの曝露期間でも同程度であり、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数は曝露期間が長くなるにつれて減少した。重篤な TEAE は 26 例に認められ、治験薬の投与中止に至った TEAE は 5 例のみに認められた。

2.5.5.9 薬理学的分類に特徴的な有害作用

2.5.5.9.1 HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験では薬理学的分類に特徴的な有害作用の解析を実施しなかった。

2.5.5.9.2 海外臨床試験の併合解析

本剤及び NaPBA の活性代謝物である PAA は、がん患者に静脈内投与すると、神経系障害又は胃腸障害の有害事象を呈する可逆的な毒性と関連があることが報告されており[Thibault, 1994][Thibault, 1995]、US 及び EU の NaPBA の添付文書で注意喚起されている。そのため、Hyperion 社が実施した安全性解析に Thibault が報告した可逆的な毒性所見の評価を含めた。Thibault が報告した可逆的な毒性所見には、悪心、頭痛、嘔吐、疲労、脱力、嗜眠、傾眠、浮動性めまい、不明瞭発語、記憶喪失、錯乱及び失見当識が含まれ、フェニル酢酸ナトリウム（NaPAA）を静脈内投与されたがん患者の血漿中 PAA 濃度（499～1285 µg/mL）と関連する可能性があると考えられた。

Hyperion 社の解析の結果、臨床試験で本剤を投与した UCD 患者で Thibault らが報告した毒性と PAA 濃度との関連は統計学的に認められなかった。本結論を裏付ける解析結果を以下に要約する。

- 報告された全ての神経系障害の有害事象（治験薬との因果関係の有無を問わない）と PAA の C_{max} の関連（有害事象の発現時期と PAA の C_{max} の測定時期との関連性）を解析した。2 ヵ月齢以上の UCD 患者で PAA の C_{max} は神経系障害の有害事象発現と相関しておらず、小児被験者での PAA の C_{max}（1215 µg/mL）［2.7.4.2.6.2.2.2］［表 2.7.4-61］は有害事象発現と関連していなかった[Mokhtarani, 2013]。一方、健康成人被験者では血漿中 PAA 濃度の上昇と神経系障害の有害事象の発現割合の増加との間に関連が認められた。最もよく見られた事象は頭痛であり、試験期間の本剤継続投与中におおむね消失した。同様に、HPN-100-008 試験のパート A で本剤（9 mL、1 日 2 回）を投与した Child-Pugh 分類 C の突発性 HE を有する被験者で 500 µg/mL を超える血漿中 PAA 濃度が認められた。健康成人被験者と UCD 患者の忍容性の差異は、経時的な代謝適応又は血中グルタミン濃度（UCD 患者で上昇傾向が見られる）の差を反映していると考えられる。本剤（9 mL、1 日 2 回）を投与した非代償性肝硬変を有する被験者で認められた血漿中 PAA 濃度の上昇は、肝臓及び腎臓に存在する酵素による PAA とグルタミンの抱合の障害を反映していると考えられる[Moldave, 1957]。
- 血漿中 PAA 濃度及び投与量は成人 UCD 患者と比べて小児 UCD 患者で高かったものの、Thibault が報告した毒性に該当する TEAE の発現割合に小児 UCD 患者と成人 UCD 患者との間で差は認められなかった。
- 母集団 PK モデリング及びシミュレーションから、現在目安としている NaPBA 用量の上限（13 g/m^2）投与時の予測 PAA の C_{max} の範囲は、成人で 28～180 µg/mL、2 ヵ月齢～17 歳の小児で 45～441 µg/mL（いずれも 5～95 パーセンタイル）であり、Thibault が可逆的毒性に関連すると報告した範囲（499～1285 µg/mL）を下回っていた。

2.5.5.10 臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の評価

2.5.5.10.1 HPN-100-J001 試験

切替え期間：

本剤又は NaPBA を投与したとき、血液学的検査パラメータ、血液生化学的検査パラメータ、凝固検査パラメータ又は肝機能検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。

バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。治験薬の影響を示唆する ECG のベースライン時からの変化は認められなかった。

血中アミノ酸濃度は本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった。NaPBA 投与時及び本剤投与時の定常状態来院での分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン及びバリン）の血中濃度に明らかな差は認められなかった。

継続投与期間：

血液学的検査パラメータ、血液生化学的検査パラメータ、凝固検査パラメータ及び肝機能検査パラメータのベースライン時から投与 12 ヵ月時までの平均変化量はわずかであった。

バイタルサインのベースライン時からの平均変化量はわずかであった。本剤長期投与時に測定した ECG データで、治験薬の影響を示唆する ECG のベースライン時からの変化は認められなかった。

本剤の長期投与時に認められた血中アミノ酸濃度の平均変化量は小さかった。血中分岐鎖アミノ酸濃度のベースライン時からの明らかな変化は認められなかった。

2.5.5.10.2 海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

本剤又は NaPBA を投与したとき、血液学的検査パラメータ、血液生化学的検査パラメータ、凝固検査パラメータ又は肝機能検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。

バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。治験薬の影響を示唆する ECG のベースライン時からの変化は認められなかった。

グルタミンを除き、血中アミノ酸濃度は本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった。NaPBA 投与時及び本剤投与時の定常状態来院での血中分岐鎖アミノ酸濃度に明らかな差は認められなかった。

長期投与試験：

血液学的検査パラメータ及び血液生化学的検査パラメータのベースライン時から投与 12 ヵ月時までの平均変化量はわずかであり、短期投与試験で本剤を投与した被験者での平均変化量と同程度であった。国際標準化比（INR）及びプロトロンビン時間のベースラインから投与 12 ヵ月時までの平均変化量はわずかであった。肝機能検査パラメータのベースライン時から投与 12 ヵ月時までの平均変化量は、ALP のベースライン時からの平均減少量を除いてわずかであった。ALP は UCD 患者（特に ASL 欠損患者）で一般的に増加するため、ALP の減少は有害ではないと考えられた。

バイタルサインのベースライン時からの平均変化量はわずかであった。本剤長期投与時に毎月の来院で測定した ECG データで、治験薬の影響を示唆する ECG のベースライン時からの変化は認められなかった。

本剤の長期投与時に認められた血中アミノ酸濃度の平均変化量は、血中グルタミン濃度の低下を除いて小さかった。血中分岐鎖アミノ酸濃度のベースライン時からの明らかな変化は認められなかった。長期投与試験に組み入れられた被験者の身長、体重及び体格指数（BMI）は対照集団と同程度であった。本剤の長期投与期間（12 ヵ月間）を通して Z スコアは比較的安定しており、予想された成長曲線に本剤が及ぼす影響は認められなかった。

小児被験者を対象とした HPN-100-009 試験の結果については、［2.7.4.4.1.3.2.2］（アミノ酸）及び［2.7.4.4.1.4.2.2］（身長及び体重）を参照のこと。

2.5.5.11 その他の安全性に関する情報

2.5.5.11.1 過量投与及び薬物乱用

本剤の臨床試験で過量投与の経験はない。過量投与に対して推奨される対症療法は NaPBA の日本及び US の添付文書並びに SmPC に記載されている対症療法と同じであり、薬の投与を中止して対症療法を開始することである。対症療法として血液透析又は腹膜透析が有用であると考えられる。

本剤の薬物クラス及び作用機序から、乱用は想定されていない。本剤の臨床試験で薬物乱用は報告されていない。

2.5.5.11.2 妊娠、出産及び授乳

妊娠又は授乳中の UCD 患者は一般的に妊娠中及び出産後も治療を継続する必要がある。妊娠中の治療を禁忌とするべきではないが、母体のリスク・ベネフィット評価に基づき判断するべきである。同様に、本剤の代謝物が母乳を介して移行する可能性があるため、授乳中の UCD 患者に対して乳児へのリスクの可能性を注意喚起し、授乳について助言するべきである。

2.5.5.11.3 薬物間相互作用

本剤は CYP3A4 誘導能を有するため、CYP3A 基質との併用に注意が必要である。また、血中アンモニア濃度を上昇させる可能性のある薬剤との併用に注意が必要である。

2.5.5.11.4 膵機能不全

膵機能不全の原因となりうる脂肪吸収不全を有する患者では、本剤の消化並びに PBA の放出及び吸収が十分に行われない可能性があるため注意が必要である。この理論上のリスクは、消化を要しない NaPBA を本剤の代わりに用いることで回避することが可能である。

2.5.5.11.5 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

HPN-100-J001 試験では、自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性のある TEAE は認められなかった。

海外臨床試験では、自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす TEAE の発現割合は低かった。短期投与試験で見られた自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす TEAE は、疲労［本剤投与時に 3 例（3.8%）、NaPBA 投与時に 1 例（1.2%）］並びに傾眠及び失神［本剤投与時に 1 例（1.3%）、

NaPBA 投与時に発現なし］のみであった。長期投与試験で見られた自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす TEAE は、浮動性めまいが 9 例（9.0%）、疲労が 8 例（8.0%）、痙攣が 5 例（5.0%）及び傾眠が 2 例（2.0%）であり、失神は報告されなかった。自動車運転及び機械操作に対する明らかな影響は認められなかった。

2.5.5.11.6 世界における市販後使用経験

本剤は 2013 年 2 月に US で初めて承認され、次いで 2015 年 11 月に EU／欧州経済地域（EEA）で承認された。本申請時点では、US 及び EU／EEA に加え、カナダ、イギリス、香港、クウェート、中国、アルゼンチン及び台湾で承認を取得している。

本剤は 1.1 g/mL 含有液剤として市販され、最大推奨 1 日投与量は 4.5～11.2 mL/m^2/日（5.3～12.4 g/m^2/日）である。

最新の定期的安全性最新報告（PSUR）（データベースロック：2024 年 1 月 31 日）の時点で、2013 年 2 月 1 日（国際誕生日）以降に合計 31597450 mL が販売され、この合計販売数に基づく累積曝露期間は 8571 人年であった。

最新の PSUR の時点で、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす重要な安全性情報は新たに認められず、既知の安全性プロファイルと一貫している。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

尿素サイクルは、主に肝臓で、生体内で発生する有毒なアンモニアを無毒な尿素に変換する経路であり、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 つのアミノ酸から構成されている。UCD は、この尿素サイクルの尿素を生成する過程の遺伝的障害によって、高アンモニア血症を呈する[日本先天代謝異常学会, 2019]。

尿素サイクルに関わる酵素として、CPS-1、OTC、ASS、ASL、ARG、NAGS、ORNT-1 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 欠損症や HHH 症候群を来たす[日本先天代謝異常学会, 2019]。UCD の疫学は 2.5.1.2 に示した。

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[日本先天代謝異常学会, 2019]。

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]。

2.5.6.1.2 現行の治療

UCD の治療は、急性期と慢性期に分けられる。急性増悪の発症を可能な限り抑制し、発症しても速やかに改善させ、長期にわたり血中アンモニア濃度を正常に保つことが目標となる。

急性期には先ず絶食とし、薬物療法によるアンモニアの低下を図る。タンパク異化を抑制するため、ブドウ糖電解質液の十分な輸液、10%ブドウ糖又は末梢静脈カテーテル、中心静脈カテーテルを用いた高濃度輸液を行う。高アンモニア血症に対する薬物療法として、アルギニン製剤（販売名：アルギ U®）やシトルリン（未承認薬）が使用される。また、余剰窒素の排泄を目的として、NaPBA（販売名：ブフェニール®）及び安息香酸ナトリウム（未承認薬）が使用される[日本先天代謝異常学会, 2019]。NaPBA は、US（1996 年）や EU（1999 年）等で 1990 年代に承認され、本邦でも 2012 年 9 月に承認を取得し、現在、直接的に余剰窒素を排泄する作用を持つ唯一の承認薬である。高アンモニア血症発作を発症した際には、薬物療法を実施し、血中アンモニア濃度が低下しない場合は、血液透析等を行う必要がある[日本先天代謝異常学会, 2019]。

慢性期には食事療法と薬物・アミノ酸療法が基本となる。食事療法が不十分であるとアンモニ

アとグルタミンの血中濃度が高値となり、急性増悪を起こしやすくなるため、血中アンモニア及びグルタミンの濃度をコントロールしながら、薬物療法と併用してタンパク質摂取を軽減できるようにすることが重要である[日本先天代謝異常学会, 2019]。

UCD のうち、OTC 欠損症に対する根治療法として肝移植があり、年々増加傾向にある。

NaPBA は、本邦で錠剤（500 mg 錠）及び顆粒剤（94%顆粒）が市販されているが、製剤上、服薬量が多い、錠剤が大きい、顆粒の嵩が高　、独特の臭い（ブタノール臭）と苦味があるという問題点が指摘されており、患者のノンアドヒアランスの原因となっている。ノンアドヒアランスは、血中アンモニア濃度のコントロール不良から高アンモニア血症発症のリスクにつながる可能性があり、治療上の問題でもある。また、錠剤がもろく割れやすいという調剤上の課題もあり、さらに、ナトリウム含有量が多いため、うっ血性心不全、腎不全、浮腫を伴うナトリウム貯留のある患者には使いにくいという課題も指摘されている。

2.5.6.2　ベネフィット

本剤は、国内外の個々の臨床試験及び海外臨床試験の併合解析、並びに成人及び小児のそれぞれの解析の成績に基づき、血中アンモニア濃度のコントロールに対して NaPBA と同様の良好な作用を示すことが期待される。また、NaPBA で患者のノンアドヒアランスの原因となっている製剤上の特性が改善され、服用の満足度が高く、ナトリウムが含まれないことに加えて、血中アンモニア濃度のコントロールが改善されることによって患者の転帰の改善をもたらすことが期待される。

本剤のベネフィットを以下に示す。

(1)　血中アンモニア濃度のコントロール

本剤は、国内及び海外の臨床試験成績から、成人及び小児の UCD 患者における血中アンモニア濃度のコントロールに対して良好な有効性を示した。

本剤と NaPBA を PBA のモル当量で同量投与し、本剤と NaPBA の $AUC_{NH3, 0-24}$ を比較したとき、海外の各臨床試験で本剤の NaPBA に対する非劣性が示された［2.5.4.4.1.2］。また、国内臨床試験における $AUC_{NH3, 0-24}$ の本剤の NaPBA に対する比の 95% CI は、海外の各臨床試験の 95% CI と重なっており、日本人での有効性は海外と同様であった［2.7.3.4.2］。

血中アンモニア濃度の経時的変化では、NaPBA 投与時と比べて本剤投与時でおおむね低い傾向で推移した。また、血中アンモニア濃度の平均値は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低い値を示した［2.5.4.4.1.2］。

部分集団として、国内臨床試験では年齢別の解析を実施し、血中アンモニア濃度のコントロールにおいて、小児では NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で良好な成績が示され、成人では本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった［2.7.3.3.3.1］。海外臨床試験の併合解析では年齢、性別、UCD 病型及び UCD の発症年齢の部分集団別の解析を実施し、血中アンモニア濃度のコントロールにおいて、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で血中アンモニア濃度のコントロールに対する良好な成績が認められた［2.7.3.3.3.2］。また、小児での本剤の短期及び長期の血中アンモニア濃度のコントロールは、成人と非常に類似しており、成人とほぼ同様の有効性を示した［2.7.3.3.3.2］。

本剤の血中アンモニア濃度のコントロールに対する有効性は、長期投与でも持続した。国内臨床試験の 12 ヵ月カットオフのデータ及び海外臨床試験の 12 ヵ月間投与のデータにおいて、血中アンモニア濃度の平均値は、成人及び小児ともに基準範囲内であった［2.5.4.6.1］。また、海外の

臨床試験では、本剤を 12 ヵ月間投与した成人及び小児の UCD 患者における治療期間中の高アンモニア血症発作の発現割合は、NaPBA を投与していた当該試験組入れ前の 12 ヵ月間の発現割合よりも低かった［2.5.4.6.2］。

血中アンモニア濃度と相関し、投与バイオマーカーとして使用されるグルタミンの血中濃度の平均値は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった［2.5.4.4.2］。

(2) 薬物動態

本剤を経口投与したとき、NaPBA と比較して PBA が消化管から循環血中に移行する速度は約 75%遅い。この結果、尿中への PAGN の昼夜排泄がより均一になり、本剤投与時の血中アンモニア及びグルタミン濃度のコントロールが、NaPBA 投与と比較して良好であると考えられる。

(3) 神経心理学的転帰及び UCD 症状プロファイル

海外臨床試験で実施した神経心理学的検査では、6～17 歳の小児 UCD 患者におけるベースライン時及び本剤投与 12 ヵ月後の BRIEF®による評価で実行機能の改善が認められた［2.7.3.5.3.2］。

UCD に関連する症状（体臭、腹痛、悪心、口腔内灼熱感など）について、本剤投与によりこれらの症状を有する患者の割合が低下した［2.5.5.5］。

(4) 製剤上プロファイル

本剤は、臭いや味がほとんどない液剤であり、ナトリウム非含有であることから、NaPBA による治療の負担が大幅に軽減され患者の服薬コンプライアンスを高める可能性が期待される。また、UCD のために神経機能が低下した患者に対して、経鼻胃管又は胃瘻チューブを介して容易に投与可能であり、柔軟な投与方法を提供可能な製剤である。

(5) 安全性

本剤は、国内及び海外の臨床試験成績から、出生時～2 歳未満の患者を含む小児及び成人の UCD 患者に対して安全であることが示された。また、2013 年 2 月以降の海外の市販後データでも、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす重要な安全性情報は新たに認められず、既知の安全性プロファイルと一貫している［2.5.5.11.6］。

2.5.6.3 リスク

国内外の臨床試験の安全性の成績から、本剤の忍容性は良好であることが示された。本剤投与で認められた TEAE の発現頻度及び内容は、NaPBA 投与で認められた TEAE とおおむね同様であった。海外の長期投与試験では、ほぼ全ての被験者に少なくとも 1 件の TEAE が認められたものの、これらの事象は短期投与試験で認められた TEAE と同様であり、経時的に減少する傾向であった。

本剤のリスクを以下に示す。

(1) 有害事象

国内臨床試験の切替え期間及び海外の短期投与試験で認められた TEAE の発現頻度及び内容は同様であり、ほとんどの TEAE は軽度であった。重篤な TEAE の発現状況も同様であり、死亡に至った TEAE は認められなかった［2.5.5.2］。海外の長期投与試験の成績から、長期投与では TEAE の発現割合は高かったものの、内容は短期投与試験で認められた TEAE と同様で、投与継続に伴

って減少する傾向であった［2.5.5.8.2］。

臨床検査値及びバイタルサインでは、国内外の臨床試験で臨床的に重要な変化は認められなかった［2.5.5.10］。

海外臨床試験において実施した血漿中 PAA 濃度に関連する安全性の解析から、一過性の毒性所見（悪心、嘔吐、頭痛など）と血漿中 PAA 濃度の関連が成人の健康被験者及び肝機能障害被験者で報告されたが、UCD の被験者では、神経系有害事象と血漿中 PAA 濃度との間に関連性は認められなかった。また、小児では血漿中 PAA 濃度が高かったにも関わらず、特定の有害事象（[Thibault, 1994]及び[Thibault, 1995]で報告された事象）の発現割合には小児と成人で差は認められなかった［2.5.5.9.2］。

海外臨床試験において、TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、成人と出生時～17 歳までの小児の間や小児の各年齢群間で意味のある差は認められなかった［2.7.4.5.1.1.2］。また、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合も、短期投与試験及び長期投与試験のいずれでも年齢群間で差は認められなかった［2.7.4.5.1.1.2］。国内臨床試験でも、年齢別で TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現に差は認められなかった［2.7.4.5.1.1.1］。

(2)　高アンモニア血症発作

国内臨床試験の継続投与期間で発現した高アンモニア血症発作は 1 例で、海外の長期投与試験で認められた高アンモニア血症発作の発現頻度は、NaPBA が投与されていた期間と比較して少なく、成人と小児で同様であった［2.5.4.6.2］。

(3)　UCD に関連する症状

NaPBA の使用時によく見られる、UCD に関連する症状の解析では、本剤投与中、NaPBA と比較して、体臭、腹痛、悪心、喉／粘膜の灼熱感、嘔吐等の症状を示す被験者は少なく、成人と小児とで差は見られなかった［2.5.5.5］。この結果は、患者に対する忍容性の点で利点であり、服薬コンプライアンスの改善につながることが期待される。

(4)　薬物相互作用

海外の臨床薬理試験から、本剤は CYP3A4 の弱い誘導剤であることが示された。本剤と CYP3A4 で代謝される薬剤を併用投与する際は、CYP3A4 で代謝される薬剤の代謝の活性化及び治療効果の低下の可能性に注意する必要がある［2.7.4.5.3.1］。また、高アンモニア血症発作を引き起こすことが知られている薬剤、蛋白異化作用を増強させることが知られている薬剤及び腎クリアランスに明らかな影響を及ぼす薬剤と併用する際にも注意が必要である［2.7.4.5.3.2］。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

本剤による血中アンモニア濃度のコントロールは、国内及び海外の臨床試験の成績から、成人及び小児の UCD 患者に対して良好な効果が認められた。血中アンモニア濃度のコントロールに関する良好な成績は、血中グルタミン濃度が意味のある低値を示したことによって裏付けられている。また、本剤の長期投与中、血中アンモニア濃度の平均値はおおむね基準値範囲内であり、高アンモニア血症発作の発症は、海外臨床試験の成績において、NaPBA が投与されていた試験組入れ前の 1 年間に発現した頻度の約半分であった。

本剤特有の PK プロファイルの「吸収速度が遅いこと」は、母集団薬物動態モデルによって示

されており、本剤を経口投与したとき、NaPBA と比較して PBA が消化管から循環血中に移行する速度は約 75%遅い。この PK プロファイルは、国内外の短期投与試験で一貫して意味のある血中アンモニア濃度の低下が観察されたこと、並びに国内外の長期投与試験で 12 ヵ月間にわたって血中アンモニア濃度のコントロールが持続したこと及び海外の長期投与試験期間中に 6～17 歳の小児患者で転帰（実行機能の改善及び高アンモニア血症発作発症の約 50%の減少）が改善したことの説明となる。UCD を呈し、高アンモニア血症に関連する症状又は高アンモニア血症発作を発症する傾向のある患者への治療を考慮すると、本剤特有の PK プロファイルは、臨床的に重要で意味のある利点であると考えられる。

本剤の有害事象プロファイルは国内外で同様であり、NaPBA で認められたものとほぼ同様であった。また、有害事象の発現において小児と成人で差は認められなかった。海外の長期投与試験の成績では、投与継続に伴って有害事象が減少する傾向であった。高アンモニア血症発作の発現頻度も、本剤投与でより低い傾向であり、成人と小児で同様であった。さらに、UCD に関連する症状（体臭、腹痛、悪心など）を示す患者は、本剤投与時でより少なく、服薬コンプライアンスの改善につながることが期待される。

以上の国内外の臨床試験成績から、本剤のベネフィットはそのリスクを上回ると考えられ、本剤は NaPBA を上回る臨床的に意味のある利点をもたらすことを示唆している。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. Paediatrics. 2000 Jan; 105(1): e10.

Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: from micromolecules to macromolecules. J Inherit Metab Dis. 2007 Aug; 30(4): 515-521.

Batshaw ML. Hyperammonemia. Curr Probl Pediatr. 1984 Nov; 14(11): 1-69.

Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. Adv Pediatr. 1996; 43: 127-170.

Butterworth RF, Norenberg MD, Felipo V, Ferenci P, Albrecht J, Blei AT. Experimental models of hepatic encephalopathy: ISHEN guidelines. Liver Int. 2009 Jul; 29(6): 783-788.

Chernecky CC, Berger BJ. Laboratory Tests and Diagnostic Procedures. 6th ed. St. Louis: Saunders. 2013.

Diaz GA, Krivitzky LS, Mokhtarani M, Rhead W, Bartley J, Feigenbaum A, et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder aptients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology. 2013 Jun; 57(6): 2171-2179.

Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. N Engl J Med. 2007 May; 356(22): 2282-2292.

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.

Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika. 1988 Dec; 75(4): 800-802.

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.

Kormanik K, Kang H, Cuebas D, Vockley J, Mohsen AW. Evidence for involvement of medium chain acyl-CoA dehydrogenase in the metabolism of phenylbutyrate. Mol Genet Metab. 2012 Dec; 107(4): 684-689.

Krivitzky L, Babikian T, Lee HS, Thomas NH, Burk-Paull KL, Batshaw ML. Intellectual, adaptive, and behavioral functioning in children with urea cycle disorders. Pediatr Res. 2009 Jul; 66(1): 96-101.

Logan WJ.: Neonatal hyperammonemic encephalopathy. In: Sarnat HB, editor. Topics in neonatal neurology. 1984; pp.137-157.

Maestri NE, McGowan KD, Brusilow SW. Plasma glutamine concentration; A guide in the management of urea cycle disorders. J Pediatr. 1992 Aug; 121(2): 259-261.

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 Jun; 51(6): 2077-2085.

Mokhtarani M, Diaz GA, Rhead W, Berry SA, Lichter-Konecki U, Feigenbaum A, 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. Mol Genet Metab. 2013 Dec; 110(4): 446-453.

Moldave K, Meister A. Synthesis of phenylacetylglutamine by human tissue. J Biol Chem. 1957 Nov; 229(1): 463–476.

Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K. Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. Am J Med

Genet. 1991 May; 39(2): 228-229.

Nassogne MC, Héron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. J Inherit Metab Dis. 2005; 28(3): 407-414.

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.

Rüegger CM, Lindner M, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Das A, et al. Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis. 2014 Jan; 37(1): 21‑30.

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

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.

Thibault A, Cooper MR, Figg WD, Venzon DJ, Sartor AO, Tompkins AC, et al. A Phase I and pharmacokinetic study of intravenous phenylacetate in patients with cancer. Cancer Res. 1994 Apr; 54(7): 1690-1694.

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. 1995 Jun; 75(12): 2932-2938.

Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, Yudkoff M, Cederbaum SD, et al. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. Mol Genet Metab. 2008 Aug; 94(4): 397-402.

Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. Mol Genet Metab. 2004 Apr; 81 (Suppl 1): S86-S91.

日本先天代謝異常学会. : 8 尿素サイクル異常症. 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. 東京：診断と治療社. 2019；pp.67-92.