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
2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

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）
ANOVA	analysis of variance	分散分析
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
$AUC_{0–48}$	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
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum concentration of the drug after dosing	投与後の最高血中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
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)	–
MELD	model for end-stage liver disease	末期肝疾患モデル
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
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
PK	pharmacokinetic	薬物動態
QT	electrocardiographic interval from the beginning of the QRS complex to end of the T wave	–
t_{max}	time to C_{max}	投与後の最高血中濃度到達時間
UCD	urea cycle disorder	尿素サイクル異常症

目次

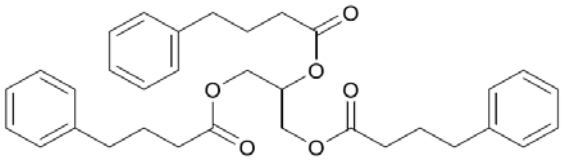
頁
略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤の開発 6
2.7.1.1.2 生体試料中薬物濃度分析法 8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.1.2.1 第 I 相試験—UP 1204-001 試験 11
2.7.1.2.2 第 Ib 相試験—UP 1204-002 試験 14
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.1.3.1 食事がバイオアベイラビリティに及ぼす影響の評価 23
2.7.1.3.2 本剤及び NaPBA のバイオアベイラビリティの比較 23
2.7.1.4 参考文献 25
2.7.1.5 付録 26

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

本剤は、フェニル酪酸グリセロール（GPB）を有効成分とする、無色～微黄色の澄明な経口投与用液剤である。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、水にほとんど溶けず、2-プロパノールにやや溶けにくく、アセトニトリル／水混液（アセトニトリル 65%超）にやや溶けやすく、トルエン、アセトン、ジメチルスルホキシドに溶けやすい。GPB の化学名は Propane-1,2,3-triyl tris(4-phenylbutanoate)、分子量は 530.65、分子式は $C_{33}H_{38}O_6$ である。構造式を図 2.7.1-1 に示す。本剤は添加剤を含まない。本剤 1 mL 中に GPB 1.1 g（PBA として 1.02 g）を含む。

図 2.7.1-1 GPB の構造

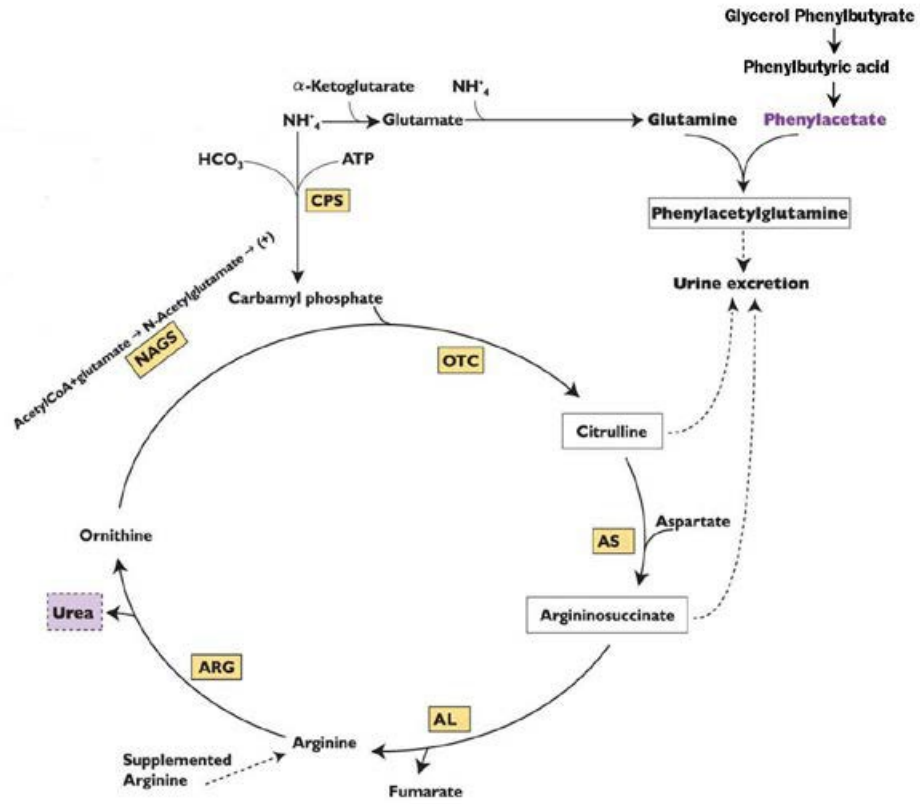


GPB は PBA のプロドラッグであり、活性代謝物であるフェニル酢酸（PAA）のプレプロドラッグである。したがって、本剤の作用機序及び代謝経路は、市販されているフェニル酪酸ナトリウムを有効成分とする製剤［NaPBA 製剤（本邦ではブフェニール®として 2012 年に、米国では BUPHENYL®として 1996 年に、欧州では AMMONAPS®として 1999 年に承認）］と同じである（図 2.7.1-2）。

本剤を経口投与したとき、GPB は消化管内で膵リパーゼによって加水分解され、グリセロール及び PBA になると考えられる（Study Lowe2009［4.2.2.4-2］、Study A3091-11［4.2.2.4-3］）。

吸収された PBA は β 酸化によって PAA に変換され[Kormanik K, 2011][Raper HS, 1928]、肝臓及び腎臓でフェニルアシルコエンザイム A : L-グルタミン-N-アセチルトランスフェラーゼを介したグルタミン抱合を受けてフェニルアセチルグルタミン（PAGN）が生成され[Moldave K, 1957][Webster LT, 1976]、尿中に排泄される[James MO, 1972]。PAGN 1 mol あたりの窒素含量が尿素と同様の 2 mol であることから、尿素サイクル異常症（UCD）患者の余剰窒素を排泄するための尿素の代替として機能する[Batshaw ML, 1987]。

図 2.7.1-2　窒素排泄の代替経路療法



Source: Modified from [Summar M, 2001]
Abbreviations: AL = argininosuccinate lyase (also referred to as ASL); ARG = arginase; AS = argininosuccinate synthetase; ATP = adenosine triphosphate; CPS = carbamyl phosphate synthetase; NAGS = N-acetyl-glutamate synthetase; OTC = ornithine transcarbamylase.

酵素及び輸送体の欠損による UCD を有する成人及び小児の慢性管理の補助療法としての本剤の適応を裏付けるため、安全性及び有効性評価試験では、対照薬として NaPBA 製剤を使用した。欠損する酵素及び輸送体には、カルバミルリン酸合成酵素、オルニチントランスカルバミラーゼ、アルギニノコハク酸合成酵素、アルギニノコハク酸リアーゼ、又はアルギナーゼ、及びミトコンドリア輸送体であるオルニチントランスロカーゼ（高オルニチン血症-高アンモニア血症-ホモシトルリン尿症）が含まれる。本剤の有効性及び安全性は、PBA でモル当量となる用量の NaPBA と比較して評価した。この評価の方法は、以下の理由に基づき選択された。

(1) 本剤は PBA のプロドラッグであり、作用機序及び代謝経路が NaPBA と同じであるため。なお、NaPBA は UCD の治療薬として、体重が 20 kg 未満の患者には 450-600 mg/kg/day、体重が 20 kg 以上の患者には 9.9-13.0 g/m^2/day を投与したときの安全性及び有効性が厚生労働省、米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁によって承認されている。

(2) UCD は生命を脅かす代謝障害であり、NaPBA の投与を受けている患者の生存は、NaPBA によるアンモニアの排泄に依存している。したがって、NaPBA を安全に中止するためには、NaPBA と等量の PBA を本剤として投与する必要があるため。

本邦では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）で相談した結果を踏まえ、HPN-100-J001 試験でも、本剤の用量として海外と同じ用法・用量を適用した。

UCD 患者集団を対象とした全ての臨床試験及び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、NaPBA と PBA でモル当量となる用量の本剤を投与した。UP 1204-001 試験は、本剤の推奨用量を NaPBA 製剤の承認用量と関連づけて検討するための科学的なブリッジングを確立するために実施した。UP 1204-001 試験の結果、本剤と NaPBA 製剤との生物学的同等性は示されず、本剤で代謝物の曝露量が小さかった。したがって、本剤の有効性を検証するため、HPN-100-006 試験を実施した。また、日本人患者での本剤の有効性、安全性及び薬物動態（PK）を評価するため、HPN-100-J001 試験を実施した。HPN-100-006 試験の結果及び HPN-100-J001 試験の結果を［2.7.3］に示す。

本項には、製剤の開発、PK 及び／又は薬力学（PD）を評価した試験で用いた生体試料の分析法の概略を示す。NaPBA 製剤との科学的なブリッジングを確立するために実施した UP 1204-001 試験及び食事が本剤のバイオアベイラビリティに及ぼす影響を検討した試験（UP 1204-002 試験）の概要を 2.7.1.2、並びに表 2.7.1-14 及び表 2.7.1-15 に示す。

2.7.1.1.1　製剤の開発

GPB は、ほぼ無臭の無味の液体として製造される。市販予定製剤は、GPB の液剤を直接ガラス瓶に充填して製造し、添加剤は添加しない（［3.2.P.3］参照）。

開発初期に、添加剤なしの GPB の液剤（本剤）と[redacted]（GT4P-F）の 2 つの製剤を開発し、これらの 2 つの製剤を第 I 相 UP 1204-001 試験で評価した（表 2.7.1-1、表 2.7.1-2）。本剤と GT4P-F を比較したとき、余剰窒素の排泄と化学量論的に関連している尿中 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。この結果に基づいて、GT4P-F のさらなる開発は行わず、市販予定製剤として、添加剤を無添加の本剤を選択した。その後の全ての臨床試験では本剤を用いた（表 2.7.1-3）。

表 2.7.1-1　臨床試験で使用した製剤の組成（本剤）

HPN-100 (To-Be Marketed Formulation)	Quality Standard	Quantity (mg/mL)
Glycerol phenylbutyrate	Internal (DLT4-3275-03)	1.1
[redacted]	USP	q.s.

Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; q.s. = quantity sufficient; USP = United States Pharmacopeia.

表 2.7.1-2　臨床試験で使用した製剤の組成（GT4P-F）

GT4P-F (Investigation Formulation)	Quality Standard	Quantity [redacted] kg (Percent Formula %w/w)
Glycerol phenylbutyrate	Internal	[redacted] kg ([redacted] %)
[redacted]	USP	[redacted] g ([redacted] %)
[redacted]	NF	[redacted] g ([redacted] %)
[redacted]	Ph Eur	[redacted] g ([redacted] %)

Abbreviations: GT4P-F = [redacted]% formulation of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate); NF = National Formulary; Ph Eur = European Pharmacopoeia; USP = United States Pharmacopeia.

表 2.7.1-3 臨床試験で使用した製剤

Clinical Study Number	Study Title	Drug Product Formulation
UP 1204-001 [5.3.3.1.1]	A Randomized, Crossover, Open-Label Phase 1 Study of Glyceryl tri-(4-Phenylbutyrate) (GT4P)	HPN-100[a]
		GT4P-F
UP 1204-002 [5.3.3.3.1]	An Open-Label Phase 1B, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Safety Study of Glyceryl tri-(4-Phenylbutyrate) Administered Orally as a Single Dose, and Twice Daily for Seven Consecutive Days to Subjects with Hepatic Impairment with Cirrhosis and to a Control Group	HPN-100[a]
UP 1204-003 [5.3.3.2.1]	A Phase 2, Open-Label, Switch-Over, Dose-Escalation Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 (Glyceryl Tri [4 Phenylbutyrate]) Compared to Buphenyl® (Sodium Phenylbutyrate) in Patients with Urea Cycle Disorders	HPN-100[a]
HPN-100-005 [5.3.3.2.2] [5.3.3.2.3]	A Phase 2, Fixed-Sequence, Open-Label, Switch-Over Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children 6–17 Years of Age with Urea Cycle Disorders, with a Long- Term Safety Extension	HPN-100[a]
HPN-100-006 [5.3.5.1.1]	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Cross-Over, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of HPN-100, Glyceryl tri-(4-Phenylbutyrate), for the Treatment of Adults with Urea Cycle Disorders	HPN-100[a]
HPN-100-007 [5.3.5.2.1]	A Phase 3, Open-Label Study of the Safety of HPN-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders	HPN-100[a]
HPN-100-008 [5.3.5.4.1] [5.3.5.4.2]	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Study of the Safety and Efficacy of HPN-100 for Maintaining Remission in Subjects with Cirrhosis and Episodic Hepatic Encephalopathy	HPN-100[a]
HPN-100-009 [5.3.5.2.3] [5.3.5.2.4] [5.3.5.2.5]	An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs)	HPN-100[a]
HPN-100-010 [5.3.4.1.1]	A Double-Blind Randomized Crossover Trial to Define the Electrocardiogram Effects of HPN-100 using a Clinical and a Supratherapeutic Dose Compared to Placebo and Moxifloxacin (a Positive Control) in Healthy Men and Women: A Thorough Electrocardiogram Trial	HPN-100[a]
HPN-100-011 [5.3.5.4.3] [5.3.5.4.4]	Long-Term Use of HPN-100 in Urea Cycle Disorders	HPN-100[a]

表 2.7.1-3　臨床試験で使用した製剤（続き）

HPN-100-012 ［5.3.3.2.4］ ［5.3.3.2.5］	A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Pediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs)	HPN-100[a]
HPN-100-019 ［5.3.2.2.1］	An Open Label, Monosequence Crossover Interaction Study to Evaluate the Effect of Steady-State RAVICTI® (Glycerol Phenylbutyrate: HPN-100) Oral Liquid on Cytochrome P450 3A4 Activity Measured by the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Adult Subjects	HPN-100[a]
HPN-100-027 ［5.3.2.2.2］	An Open-Label, Monosequence Crossover Interaction Study to Evaluate the Effect of Steady-State RAVICTI® (Glycerol Phenylbutyrate: HPN-100) Oral Liquid on Cytochrome P450 2C9 Activity Measured by the Pharmacokinetics of Celecoxib in Healthy Adult Subjects	HPN-100[a]
HPN-100-J001 ［5.3.5.2.6］	An open-label, multi-center, switch-over study of the efficacy, safety and PK of HPN-100 compared to sodium phenyl butyrate in Japanese patients with urea cycle disorder, with a long-term safety extension	HPN-100[a]

Abbreviations: GT4P = glyceryl tri-(4-phenylbutyrate).
a) HPN-100 = glycerol phenylbutyrate, proposed to-be-marketed formulation, also referred to as oral GT4P, GPB or RAVICTI.
b) Formerly known as Cardinal Health

2.7.1.1.2　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）を、バリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を用いて、[redacted]、[redacted]及び[redacted]で測定した。

血漿中及び尿中の分析対象物の生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションデータ（直線性範囲、感度、特異性、真度及び精度など）を、それぞれ表 2.7.1-16、表 2.7.1-17 及び表 2.7.1-18、並びに表 2.7.1-19、表 2.7.1-20 及び表 2.7.1-21 に示す。

PK プログラムの一環として評価された臨床試験、生体試料中薬物濃度分析法、マトリクス及び分析対象物の一覧を表 2.7.1-4 に示す。

表 2.7.1-4　PK 試験で評価した生体試料中薬物濃度分析法、マトリクス及び分析対象物

Sample Matrix	Analytes Measured	BA Method Validation Report
UP 1204-001: A Randomized, Crossover, Open-Label Phase 1 Study of Glyceryl tri-(4-Phenylbutyrate) (GT4P) ［5.3.3.1.1］		
Plasma	GPB	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.2］
Plasma	PBA; PAA; PAG; PAGN; PBG; PBGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.1］
Urine	PBA; PAA; PAG; PAGN; PBG; PBGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.6］
UP 1204-002: An Open-Label Phase 1B, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Safety Study of Glyceryl tri-(4- Phenylbutyrate) Administered Orally as a Single Dose, and Twice Daily for Seven Consecutive Days to Subjects with Hepatic Impairment with Cirrhosis and to a Control Group ［5.3.3.3.1］		
Plasma	GPB	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.2］
Plasma	PBA; PAA; PAG; PAGN; PBG; PBGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.1］
Urine	PBA; PAA; PAG; PAGN; PBG; PBGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.6］
UP 1204-003: A Phase 2, Open-Label, Switch-Over, Dose-Escalation Study of the Safety and Tolerability of HPN- 100 (Glyceryl Tri [4-Phenylbutyrate]) Compared to BUPHENYL® (Sodium Phenylbutyrate) in Patients with Urea Cycle Disorders ［5.3.3.2.1］		
Plasma	GPB	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.2］
Plasma	PBA; PAA; PAG; PAGN; PBG; PBGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.1］
Urine	PBA; PAA; PAG; PAGN; PBG; PBGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.6］
HPN-100-005: A Phase 2, Fixed-Sequence, Open-Label, Switch-Over Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children 6–17 Years of Age with Urea Cycle Disorders, with a Long- Term Safety Extension ［5.3.3.2.2］［5.3.3.2.3］		
Plasma	GPB	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.2］
Plasma	PBA; PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.1］
Plasma	PBA; PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.6］
HPN-100-006: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Cross-Over, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of HPN-100, Glyceryl tri-(4-Phenylbutyrate), for the Treatment of Adults with Urea Cycle Disorders ［5.3.5.1.1］		
Plasma	PBA; PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.1］
Urine	PBA; PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.6］
HPN-100-007: A Phase 3, Open-Label Study of the Safety of HPN-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders (Treat UCD) ［5.3.5.2.1］		
Plasma	PBA; PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.1］
Urine	PBA; PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.6］
HPN-100-008: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of HPN-100 for Maintaining Remission in Subjects with Cirrhosis Episodic Hepatic Encephalopathy ［5.3.5.4.1］［5.3.5.4.2］		
Plasma	PBA; PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.1］
Urine	PBA; PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.6］

表 2.7.1-4 PK 試験で評価した生体試料中薬物濃度分析法、マトリクス及び分析対象物（続き）

HPN-100-009: An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age with Urea Cycle Disorders ［5.3.5.2.3］［5.3.5.2.4］［5.3.5.2.5］		
Plasma	GPB	[redacted] Report [redacted] ; [redacted] Report [redacted] ; [redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.3］
	PBA; PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] ; [redacted] Report [redacted] ; [redacted] Report Number: [redacted] ［5.3.1.4.4］
Urine	PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.7］
HPN-100-010: A Double-Blind Randomized Crossover Trial to Define the Electrocardiogram Effects of HPN-100 Using a Clinical and a Supratherapeutic Dose Compared to Placebo and Moxifloxacin (a Positive Control) in Healthy Men And Women: A Thorough Electrocardiogram Trial ［5.3.4.1.1］		
Plasma	PBA; PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.1］
Urine	PBA; PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.6］
HPN-100-011: Long-Term Use of HPN-100 in Urea Cycle Disorders ［5.3.5.4.3］［5.3.5.4.4］		
Plasma	PBA; PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.1］
Urine	PBA; PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.6］
HPN-100-012: A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Pediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) ［5.3.3.2.4］［5.3.3.2.5］		
Plasma	PBA; PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.1］
Urine	PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.6］
HPN-100-019: An Open Label, Monosequence Crossover Interaction Study to Evaluate the Effect of Steady-State RAVICTI® (Glycerol Phenylbutyrate: HPN-100) Oral Liquid on Cytochrome P450 3A4 Activity Measured by the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Adult Subjects ［5.3.2.2.1］		
Plasma	GPB	[redacted] Report [redacted] ; ［5.3.1.4.3］ [redacted] Report [redacted] ; ［5.3.1.4.3］ [redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.3］
HPN-100-J001: An open-label, multi-center, switch-over study of the efficacy, safety and PK of HPN-100 compared to sodium phenyl butyrate in Japanese patients with urea cycle disorder, with a long-term safety extension ［5.3.5.2.6］		
Plasma	PBA; PAA; PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.5］
Urine	PAGN	[redacted] Report [redacted] ［5.3.1.4.8］

Abbreviations: BA = bioavailability; GPB = glycerol phenylbutyrate (formerly glyceryl tri-[4-phenylbutyrate]); HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PAG = N-phenylacetylglycine; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PBG = phenylbutyrylglycine; PBGN = phenylbutyrylglutamine.

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 第 I 相試験—UP 1204-001 試験

試験の標題：

A randomized, crossover, open-label phase 1 study of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P)［UP 1204-001 治験総括報告書（CSR）［5.3.3.1.1］］

方法：

UP-1204-001 試験は、健康男性被験者を対象とした無作為化、非盲検、4 剤、4 期クロスオーバー試験であった。7 日間の間隔で 4 回に分けた投与日に以下の 4 つの治験薬を空腹時にそれぞれ単回投与した。

- 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）
- 静脈内 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

本剤及び GT4P-F の投与量は、PBA の 3 g/m^2 モル当量となるよう計算した。本剤を経口投与後、水 100 mL を飲用した。GT4P-F は水 50 mL に混和して経口投与し、投与が確実となるよう、追加で水 50 mL を飲用した。NaPBA は PBA の 3 g/m^2 モル当量の NaPBA 粉末を水 100 mL に混和して経口投与した。用量は、質量／容量を基準に算出し、ナトリウム含量及び純度で補正した。

本試験の主要目的は、健康男性被験者を対象に本剤及び GT4P-F を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的には、NaPBA と本剤及び GT4P-F の生物学的同等性の評価、並びに各試験製剤の PK プロファイルの評価が含まれた。本試験では NaPAA/NaBZ 2.75 g/m^2 の静脈内投与も実施した。NaPAA/NaBZ の PK 結果は UP 1204-001 CSR［5.3.3.1.1］に示し、本項では言及しない。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

本試験では 24 例が無作為化され、全例が治験薬を 1 回以上投与された。そのうちの 22 例は 4 つ全ての治験薬を投与され、試験を完了した。全ての被験者は男性であり、治験責任医師によって健康状態が良好であると判断された。年齢及び体重の平均値（最小値～最大値）は、それぞれ 26.6 歳（19～45 歳）及び 75.9 kg（58.9～96.1 kg）であった。

薬物動態：

PK 評価用血漿検体を治験薬投与前、投与 15 及び 30 分後、並びに 1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 及び 48 時間後に採取し、GPB、PBA、PAA、PAG、PBG、PBGN 及び PAGN を測定した。

また、尿検体を治験薬投与後 0～4、4～8、8～12 及び 12～24 時間に採取し、PAG 及び PAGN を測定した。

主要な PK パラメータは、PBA（NaPBA 及び GPB の代謝物）及び PAA（PBA の代謝物）の $AUC_{0\text{-}48}$ 及び C_{max} であった。主要な尿中の PK パラメータは、投与後 24 時間までの PAGN の排泄量であった。製剤間の生物学的同等性は、2 つの片側検定と一貫する分散分析（ANOVA）モデルによって算出した PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）の最小二乗平均値の比の 90%信頼区間（CI）を用いて評価した。

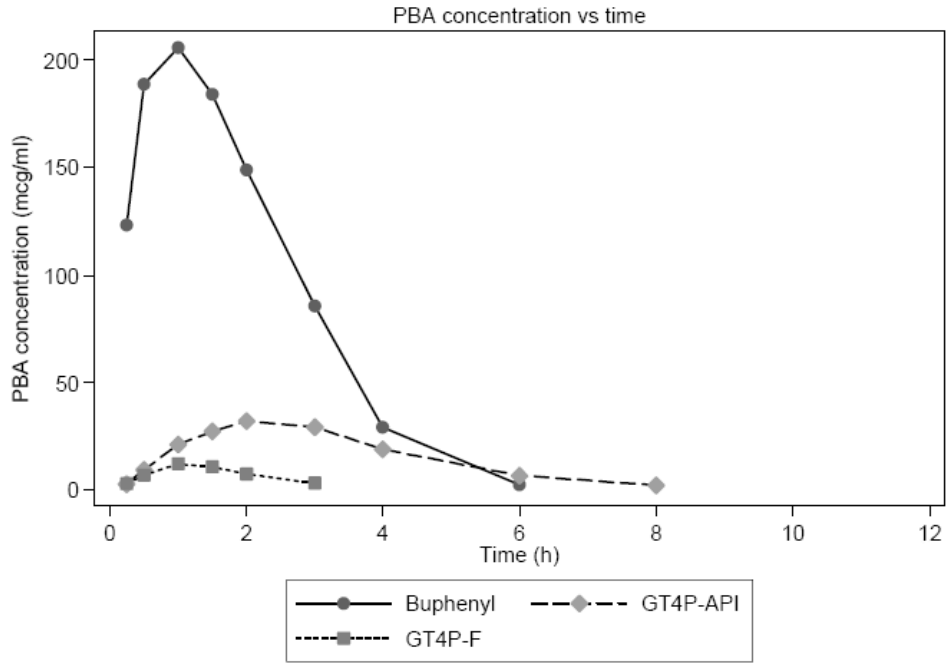
血漿中 PBA、PAA 及び PAGN の全身曝露量は、NaPBA を投与したときが最も大きかった（図

2.7.1-3)。尿中 PAGN 排泄量も NaPBA を投与したときに大きかった。ただし、本剤及び GT4P-F 投与後の血漿中 PAGN 濃度は投与後 24 時間でも定量可能であったのに対し、NaPBA 投与後は投与後 24 時間以降は定量下限未満であり、本剤及び GT4P-F では NaPBA とは異なり、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、本剤及び GT4P-F 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。本剤及び GT4P-F 並びに NaPBA を単回投与後の血漿中 PBA、PAA 及び PAGN の曝露量（AUC_{0-48} 及び C_{max}）及び尿中 PAGN 排泄量の結果から、製剤間の生物学的同等性は示されなかった。

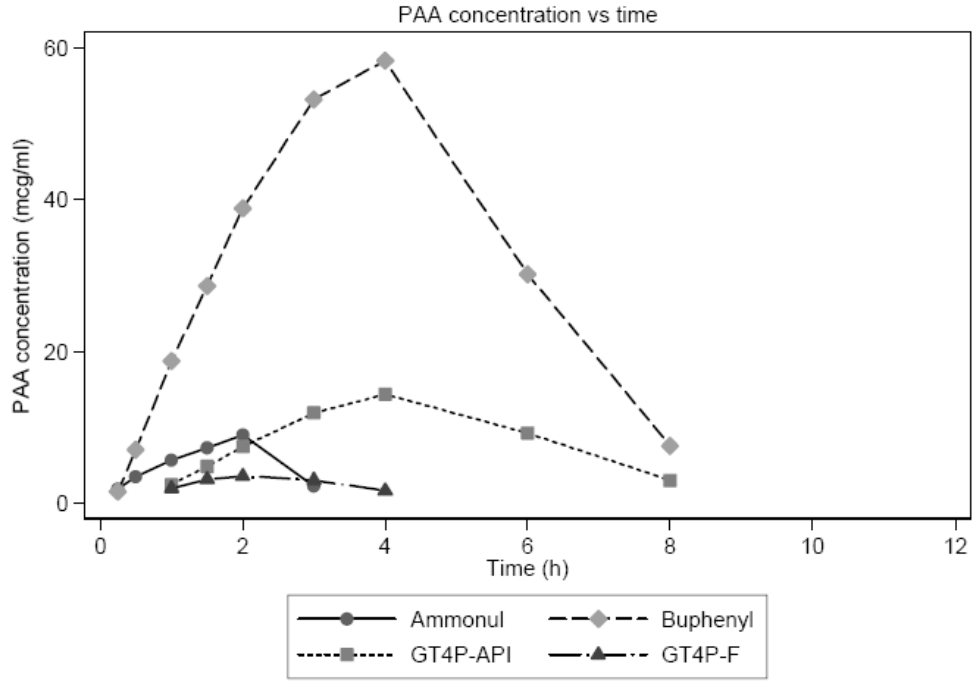
本剤と GT4P-F の比較では、尿中 PAGN 排泄量は、GT4P-F と比較して本剤を投与したときに大きかった。PAGN 排泄量は、余剰窒素の排泄と化学量論的に関連しているため、特定の時点の血漿中 PAA 濃度よりも、より臨床的な有効性を反映するものである。したがって、これらの結果に基づき、本剤を UCD 患者の治療のための市販予定製剤として選択した。

図 2.7.1-3 血漿中濃度−時間推移（健康男性被験者）（UP 1204-001 試験）

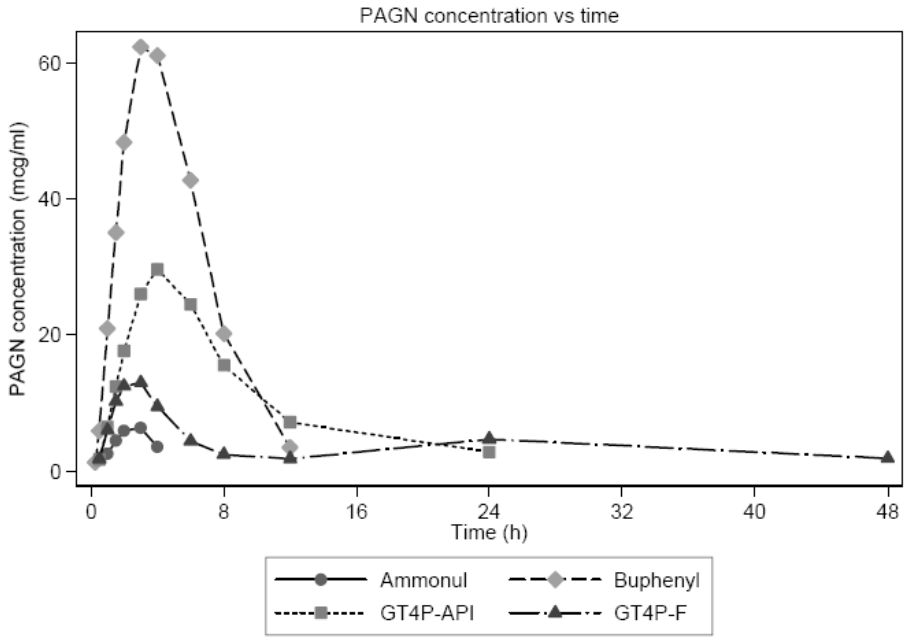
Mean Plasma Concentration–Time Profiles of PBA After a Dose Equivalent to 3 g/m^2 TID PBA



Mean Plasma Concentration–Time Profiles of PAA After a Dose Equivalent to 3 g/m^2 TID PBA



Mean Plasma Concentration–Time Profiles of PAGN After a Dose Equivalent to 3 g/m^2 TID PBA



Abbreviations: GT4P-API = glyceryl tri-(4-phenylbutyrate); GT4P-F = 80% formulation of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate); PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; TID = three times daily.
Note: HPN-100 is referred to as GT4P-API and NaPBA is referred to as BUPHENYL in Report UP 1204-001.

安全性：

本試験では重篤な有害事象は認められず、ほとんどの有害事象の重症度は軽度であった。試験中止に至った有害事象は 1 件認められた（静脈内 NaPAA/NaBZ 投与時に発現したアレルギー性発疹）。GT4P-F（1 例に 2 件）又は本剤（2 例に 6 件）の投与後と比較して、NaPBA（10 例に 21 件）、NaPAA/NaBZ（9 例に 13 件）の投与後に多くの有害事象が認められた。多く認められた有害事象は浮動性めまい、悪心、頭痛（NaPBA 投与時のみ）、味覚不全（NaPBA 及び NaPAA/NaBZ 投与時のみ）及び注射部位冷感（NaPAA/NaBZ 投与時のみ）であった。

2.7.1.2.2 第 Ib 相試験—UP 1204-002 試験

試験の標題：

An open-label phase 1B, pharmacokinetic and pharmacodynamic safety study of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) administered orally as a single dose, and twice daily for seven consecutive days to subjects with hepatic impairment with cirrhosis and to a control group（UP 1204-002 CSR［5.3.3.3.1］）

方法：

UP 1204-002 試験は、Child-Pugh 分類（A、B、又は C）に従って分類した肝硬変を有する肝機能障害の被験者各群 8 例及び健康成人 8 例を対象に、本剤の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する非盲検試験であった。主要目的は、肝硬変を有する被験者及び健康成人に本剤を投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、本剤を単回経口投与及び 7 日間反復経口投与したときの本剤の PK 及び PD プロファイルを評価すること、並びに血漿中アミノ酸及びカルニチン濃度の変動を評価することであった。Post-hoc 解析として健康成人 8 例を対象に、

食事が GPB の吸収及び代謝に及ぼす影響を評価した。

主要評価項目（PAA 及び PBA の投与 15 日目の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} 並びに投与 15 日目の投与後 48 時間までの PAGN 排泄量）の幾何平均値の比（Child-Pugh 各群／対照群）を、Child-Pugh 群の項を含む一元配置分散分析モデルを用いて推定した。治験実施計画書又は統計解析計画書に規定していない一連の post-hoc 解析で、Child-Pugh 各群の血漿中 PAGN の投与 15 日目の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} を対照群と比較した。また、本剤の空腹時投与時と食後投与時及び単回投与時と反復投与時の PK 評価項目を比較するため、複数の副次的解析を実施した。さらに、種々の PK 評価項目と肝機能障害又は腎機能障害マーカーとの関係を解析した。

本剤は投与 1 日目及び投与 15 日目に 100 mg/kg を 1 回投与し、投与 8 日目～投与 14 日目に 1 日 2 回 12 時間ごとに投与した。投与 8 日目は空腹時又は食後に投与した。本剤を 1 日 2 回投与したときの投与量は、Child-Pugh A 群で 11～16.8 g（10～15.3 mL）、Child-Pugh B 群で 13.4～19.2 g（12.2～17.5 mL）、Child-Pugh C 群で 9.2～17 g（8.4～15.5 mL）であり、健康成人群では 12.2～19.8 g（11.1～18 mL）であった。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

本試験には 32 例（各群 8 例）の男性被験者及び女性被験者が組み入れられ、全例が試験を完了し、解析対象集団に含まれた。

各群の人口統計学的特性は類似していた。Child-Pugh A 群（男性 6 例、女性 2 例）及び B 群（男性 5 例、女性 3 例）では女性よりも男性被験者が多く、Child-Pugh C 群と健康成人群では男性と女性被験者が同数であった。被験者の年齢（平均値）は 45 歳であり、体重（平均値）は 73.2 kg であった。

薬物動態：

PK 評価用血漿検体及び／又は尿検体を投与 1 日目、投与 8 日目及び投与 15 日目に投与 12 時間後まで経時的に採取し、GPB、PBA、PAA、PAG、PBG、PBGN 及び PAGN を測定した。主要な PK パラメータは、投与 15 日目に本剤 100 mg/kg を投与したときの血漿中 PBA 及び PAA の曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）及び投与後 48 時間までの尿中 PAGN 排泄量であった。

肝機能障害を有する被験者と健康成人との間で血漿中 PBA、PAA 及び PAGN の曝露量及び尿中 PAGN 排泄量を、Child-Pugh 群の項を含む一元配置分散分析モデルを用いて統計学的に比較した。また、種々の PK 評価項目と肝機能障害［末期肝疾患モデル（MELD）及び Child-Pugh 分類の合計数値］又は腎機能障害［糸球体濾過量（GFR）］との関係を分析した。

いずれの群でも GPB は PBA に代謝され、その後 PAA を経て最後に PAGN へと代謝され、尿中に排泄された。肝機能障害がより重度の被験者で、血漿中の PBA 及び PAA の濃度が高い傾向が認められ（図 2.7.1-4 及び図 2.7.1-5）、PBA 及び PAA の代謝が遅れることが示唆されたが、健康成人と比較した定常状態（投与 15 日目）の PBA 及び PAA の曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）の差は、統計学的に有意ではなかった（表 2.7.1-5 及び表 2.7.1-6）。投与 8 日目（12 時間ごとの反復投与開始日）と比較して、投与 15 日目では PAA の $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} は統計学的に有意に大きかったが（$p < 0.001$）（表 2.7.1-7）、PBA には統計学的有意差は認められなかった（表 2.7.1-8）。また、投与 15 日目の投与後の PAA 曝露量と MELD スコアの間には統計学的に有意な相関が認められたが、PBA では有意な相関は認められなかった。一方、PAA 又は PBA の曝露量と GFR との間に有意な関係は認められなかった（表 2.7.1-9）。

投与 1 日目の血漿中 PAGN の C_{max} の幾何平均値は、肝硬変を有する被験者群と比較して健康成人群でわずかに高く、Child-Pugh A 群で 27.24 µg/mL、Child-Pugh B 群 32.37 µg/mL、Child-Pugh C 群で 25.00 µg/mL であり、健康成人群では 34.00 µg/mL であった。全ての被験者群で、投与 8 日目と比較して、投与 15 日目では PAGN の AUC 及び C_{max} が大きかった。血漿中 PAGN の AUC と GFR との間に統計学的に有意な負の相関が認められた（$R^2 = 0.08$, $p = 0.02$）。

投与 15 日目の投与後 48 時間の PAGN 排泄量（%モル投与量）は、健康成人と肝機能障害を有する被験者で同程度であった（表 2.7.1-10）。本剤は主に PAGN として排泄され、投与 1 日目又は投与 8 日目と比較して本剤の反復投与後である投与 15 日目の排泄量が多かった。少量ではあったが（投与量の 0.05%以下）、Child-Pugh C 群では、尿中に排泄された PBA 及び PAA の量（%モル投与量）が他の群と比較して多く、それぞれ Child-Pugh A 群で 0.002 及び 0.018、Child-Pugh B 群で 0.004 及び 0.011、Child-Pugh C 群で 0.021 及び 0.051 であり、健康成人群では 0.000 及び 0.002 であった。

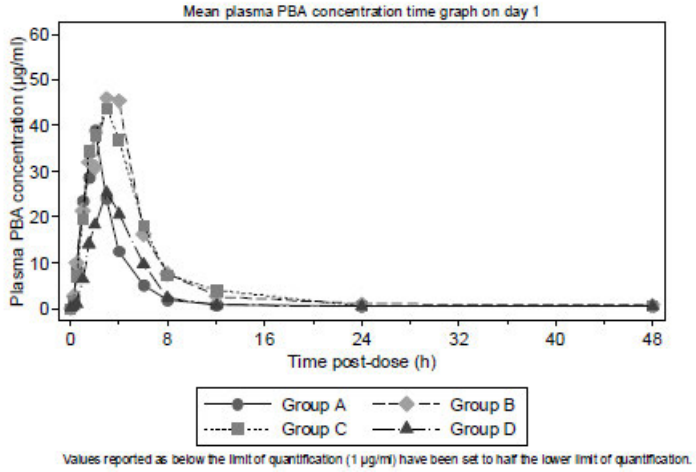
軽度～中等度の肝機能障害を有する肝硬変は GPB から PAGN への代謝に有意な影響を及ぼさなかった。尿中 PAGN 排泄量がアンモニア除去能の指標であることを踏まえると、本剤のアンモニア除去能にほとんど影響を及ぼさないことが示唆された。

本剤を食後（投与 8 日目）と空腹時（投与 1 日目）に投与したときの PK パラメータを比較した。被験者群、群内で nest された被験者及び投与開始からの日数の項を含めた ANOVA モデルを用いて、食後と空腹時の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max}）の最小二乗幾何平均値の比及び 90% CI を用いて、食事が PK に及ぼす影響を評価した。

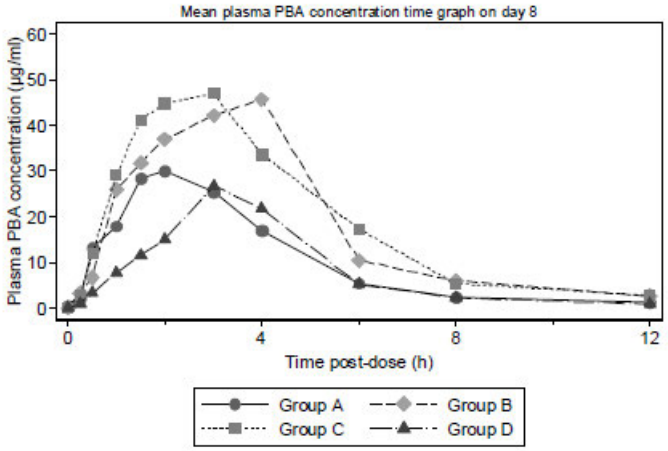
健康成人 8 例のデータを評価した結果、食事は、血漿中の代謝物、特にその生成及び排泄が余剰窒素の除去に関連する PAGN の濃度に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。食後の血漿中 PAGN の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ の空腹時に対する比（90% CI）は、それぞれ 0.96（0.80～1.15）及び 0.91（0.75～1.09）であり、本剤を食後及び空腹時に投与したときの PAGN の曝露量は同程度と考えられ、食後及び空腹時で本剤の窒素除去作用が類似することが示唆された（2.7.1.3.1）。

図 2.7.1-4 血漿中 PBA 濃度−時間推移（UP 1204-002 試験）

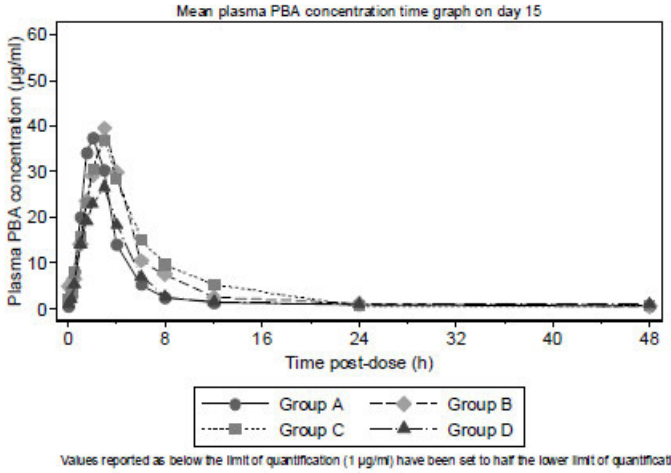
A: Day 1



B: Day 8



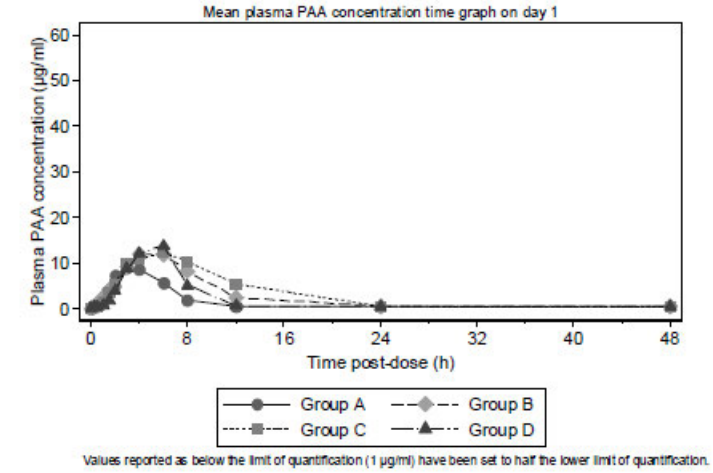
C: Day 15



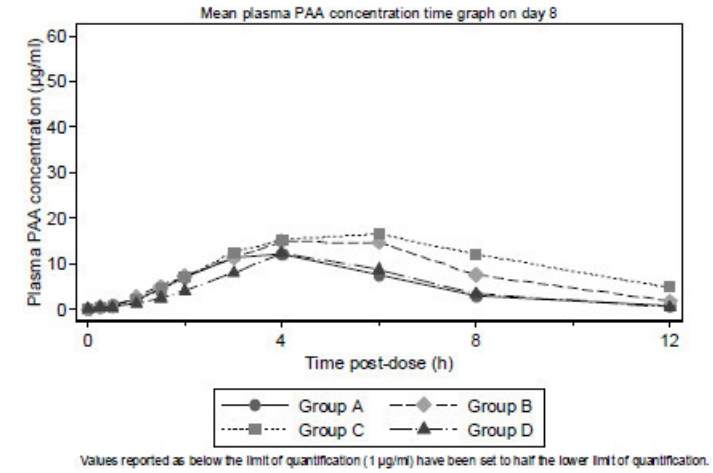
Source: [5.3.3.3.1] UP 1204-002 CSR Figure 4
Abbreviations: PBA = phenylbutyrate.
Note: Group A: Child-Pugh score A; group B: Child-Pugh score B; group C: Child-Pugh score C; group D: healthy volunteers

図 2.7.1-5 血漿中 PAA 濃度−時間推移（UP 1204-002 試験）

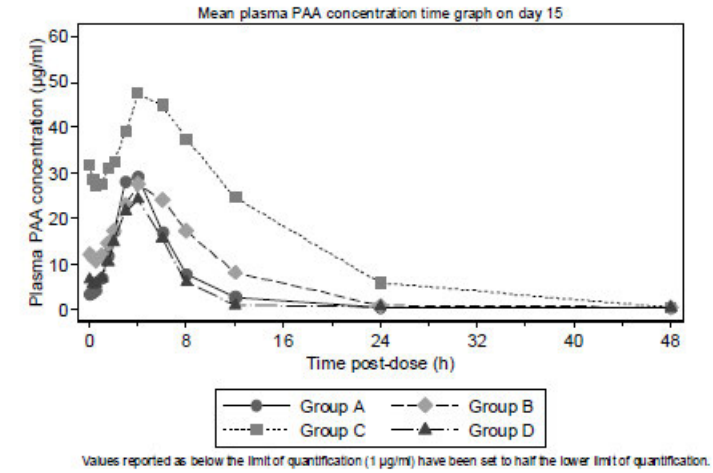
A: Day 1



B: Day 8



C: Day 15



Source: [5.3.3.3.1] UP 1204-002 CSR Figure 5
Abbreviations: PAA = phenylacetate.
Note: Group A: Child-Pugh score A; group B: Child-Pugh score B; group C: Child-Pugh score C; group D: healthy volunteers

表 2.7.1-5 PBA の AUC_{0-t} 及び C_{max} の肝機能障害の被験者と健康成人の比較（投与 15 日目）（UP 1204-002 試験）

Analyte	Subject group	GM ratio	90% CI	P value for group effect
PBA	AUC_{0-t}			0.40
	Child-Pugh A	0.92	0.58–1.43	
	Child-Pugh B	1.26	0.80–1.97	
	Child-Pugh C	1.37	0.87–2.14	
PBA	C_{max}			0.52
	Child-Pugh A	1.42	0.87–2.31	
	Child-Pugh B	1.35	0.83–2.21	
	Child-Pugh C	1.50	0.92–2.45	

Source: [5.3.3.3.1] UP 1204-002 CSR Table 7
Abbreviations: $AUC_{0-t,}$ = area under the concentration vs. time curve from time 0 to last measurable time point; CI = confidence interval; $C_{max,}$ = maximum concentration of the drug after dosing; GM = geometric mean; PBA = phenylbutyrate.

表 2.7.1-6 PAA の AUC_{0-t} 及び C_{max} の肝機能障害の被験者と健康成人の比較（投与 15 日目）（UP 1204-002 試験）

Analyte	Subject group	GM ratio	90% CI	P value for group effect
PAA	AUC_{0-t}			0.64
	Child-Pugh A	1.22	0.48–3.06	
	Child-Pugh B	1.53	0.61–3.85	
	Child-Pugh C	1.94	0.77–4.88	
PAA	C_{max}			0.72
	Child-Pugh A	1.33	0.70–2.52	
	Child-Pugh B	1.16	0.61–2.20	
	Child-Pugh C	1.52	0.80–2.88	

Source: [5.3.3.3.1] UP 1204-002 CSR Table 11
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration vs. time curve from time 0 to last measurable time point; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; GM = geometric mean; PAA = phenylacetate.

表 2.7.1-7 PAA の AUC_{0-12} 及び C_{max} の投与 8 日目と投与 15 日目の比較（UP 1204-002 試験）

Analyte	PK variable*	GM ratio (day 15 relative to day 8)	90% CI	P value
PAA	$AUC_{0–12}$	2.43	1.82–3.25	< 0.001
PAA	C_{max}	2.17	1.71–2.76	< 0.001

Source: [5.3.3.3.1] UP 1204-002 CSR Table 12
Abbreviations: $AUC_{0–12}$ = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 12 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; GM = geometric mean; PAA = phenylacetate.
*All subjects combined

表 2.7.1-8 PBA の AUC_{0-12} 及び C_{max} の投与 8 日目と投与 15 日目の比較（UP 1204-002 試験）

Analyte	PK variable*	GM ratio (day 15 relative to day 8)	90% CI	P value
PBA	$AUC_{0–12}$	1.03	0.83–1.29	0.80
PBA	C_{max}	0.95	0.73–1.23	0.73

Source: [5.3.3.3.1] UP 1204-002 CSR Table 8
Abbreviations: $AUC_{0–12}$ = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 12 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; GM = geometric mean; PBA = phenylbutyrate.
*All subjects combined

表 2.7.1-9 投与 15 日目の PAA 及び PBA の AUC_{0-t} と MELD スコア、Child-Pugh 分類及び GFR との関係（UP 1204-002 試験）

Measure	Regression coefficient	95% CI	R^2	P value
Day 15 AUC_{0-t} for PAA				
MELD score	79.26	9.76–148.77	0.15	0.03
Child-Pugh numeric score	85.92	-10.65–182.49	0.10	0.08
GFR	-4.18	-17.95–9.60	0.01	0.54
Day 15 AUC_{0-t} for PBA				
MELD score	8.65	-2.61–19.91	0.08	0.13
Child-Pugh numeric score	14.29	-0.56–29.14	0.11	0.06
GFR	0.72	-1.42–2.85	0.02	0.50

Source: [5.3.3.3.1] UP 1204-002 CSR Table 14
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration vs. time curve from time 0 to last measurable time point; CI = confidence interval; GFR = glomerular filtration rate; MELD = model for end-stage liver disease; PAA = phenylacetate; PBA = phenylbutyrate.

表 2.7.1-10 尿中 PAGN 排泄量の要約（UP 1204-002 試験）

Variable	Child-Pugh A (n = 8)	Child-Pugh B (n = 8)	Child-Pugh C (n = 8)	Healthy volunteers (n = 8)
PAGN after dosing on day 1 (0–48 hours)				
Amount excreted (µmol)				
Mean (SD)	18386 (4961)	19902 (4505)	20854 (15281)	17869 (4312)
Range	8118–23184	14640–28702	5036–46359	11880–22795
Molar % of dose excreted				
Mean (SD)	47.1 (10.4)	44.9 (9.7)	48.5 (29.4)	42.2 (11.4)
Range	25.4–55.1	30.4–60.6	17.0–100.2	32.6–66.7
Molar % of dose ammonia scavenged				
Mean (SD)	94.1 (20.8)	89.8 (19.4)	96.9 (58.8)	84.4 (22.7)
Range	50.7–110.2	60.9–121.2	33.9–200.5	65.3–133.5
PAGN after day 8 am dose (0–12 hours)*				
Amount excreted (µmol)				
Mean (SD)	16068 (7397)	13179 (5786)	15428 (6519)	10195 (4189)
Range	6354–29876	7720–26225	6858–25146	4586–16411
Molar % of dose excreted				
Mean (SD)	40.6 (16.4)	29.9 (13.0)	44.6 (24.2)	24.5 (11.4)
Range	18.0–72.1	16.0–55.9	20.6–96.4	10.7–38.8
Molar % of dose ammonia scavenged				
Mean (SD)	81.3 (32.7)	59.9 (26.1)	89.2 (48.5)	49.0 (22.9)
Range	36.0–144.2	31.9–111.8	41.2–192.8	21.4–77.7
PAGN after dosing on day 15 (0–48 hours)				
Amount excreted (µmol)				
Mean (SD)	31431 (15291)	25152 (11426)	30752 (20860)	28716 (8223)
Range	16016–65229	13643–41635	6331–60139	17203–41092
Molar % of dose excreted				
Mean (SD)	79.6 (30.5)	58.2 (29.2)	85.0 (65.1)	68.6 (21.9)
Range	48.9–138.2	26.5–99.6	23.1–221.1	30.6–96.7
Molar % of dose ammonia scavenged				
Mean (SD)	159.2 (60.9)	116.3 (58.3)	169.9 (130.1)	137.2 (43.9)
Range	97.9–276.4	53.0–199.2	46.3–442.3	61.3–193.4

Source: [5.3.3.3.1] UP 1204-002 CSR Table 15
Abbreviations: GT4P = glyceryl tri-(4-phenylbutyrate); n = number of subjects; PAGN = phenylacetylglutamine; SD = standard deviation.
*Urine collection was after the first GT4P dose (100 mg/kg) in the morning

薬力学：

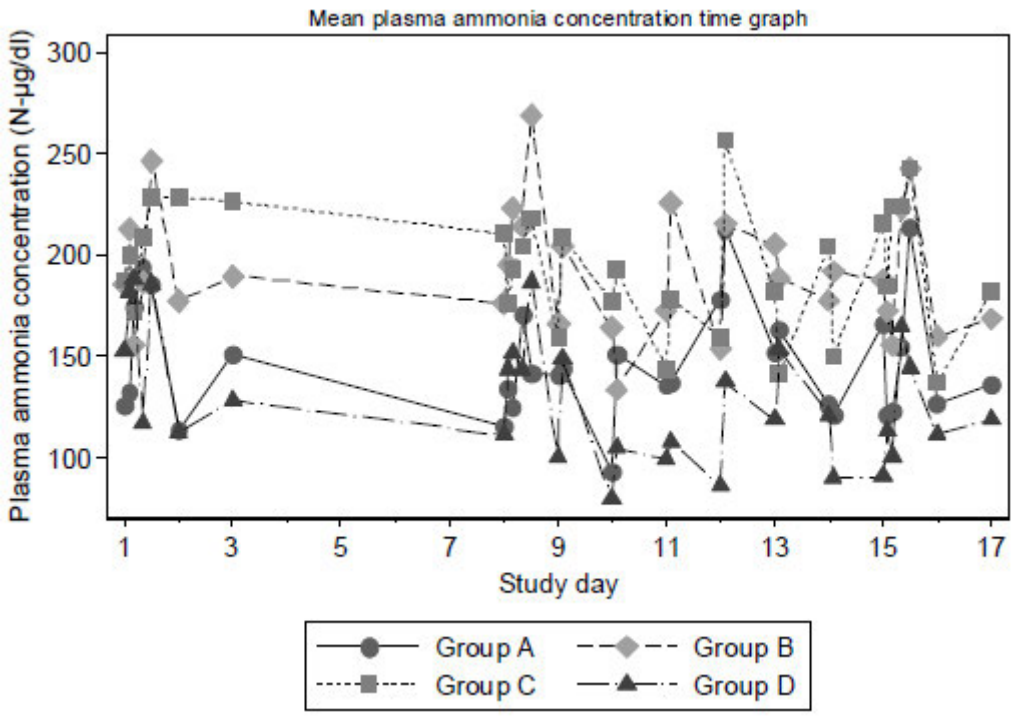
PD の主要評価として血中アンモニア濃度を経時的に測定し、投与 1 日目及び投与 15 日目の投与後 48 時間までの血中アンモニアの AUC を記述統計量で示した。統計学的検定は実施しなかった。各群のアンモニアの AUC に大きな差は認められなかった（表 2.7.1-11）。本剤の単回投与後及び反復投与中に、血中アンモニア濃度（平均値）は経時的に変動した（図 2.7.1-6）。各群の変動に一貫性はみられなかった。また、ベースラインからの変動でも、血中アンモニア濃度は正の方向及び負の方向に変動し、群間で明確なパターンは認められなかった。本試験では、アンモニアに関する結果を携帯型アンモニア分析装置（PocketChem™）で得ており、被験者間のばらつきが大きいため、慎重に解釈すべきである。

表 2.7.1-11 投与 1 日目と投与 15 日目の投与後 48 時間までの血漿中アンモニア濃度の AUC

	Child-Pugh A (n = 8)	**Child-Pugh B (n = 8)**	**Child-Pugh C (n = 8)**	**Healthy volunteers (n = 8)**
AUC (N-µg/dL.h)				
Dosing day 1				
Mean (SD)	7045 (3513)	9273 (2111)	10606 (3255)	6619 (1478)
Range	3231–13500	5378–11570	5677–16198	4544–8310
Dosing day 15				
Mean (SD)	7036 (3146)	8743 (2175)	8764 (2844)	5889 (737)
Range	2919–12524	5706–11635	5916–14414	5117–7158

Source: [5.3.3.3.1] UP 1204-002 CSR Table 16
Abbreviations: AUC = area under the concentration vs. time curve; n = number of subjects; SD = standard deviation.

図 2.7.1-6 血漿中アンモニア濃度の時間推移（UP 1204-002 試験）



Source: [5.3.3.3.1] UP 1204-002 CSR Figure 7
Note: Group A: Child-Pugh score A; group B: Child-Pugh score B; group C: Child-Pugh score C; group D: healthy volunteers

安全性：

被験者は合計 9 日間本剤を投与され、単回投与時及び反復投与時の用量での忍容性は良好であった。全ての被験者が試験を完了した。重篤な有害事象は認められず、有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。最も多く認められた所見は、投与 1 日目（全群）及び投与 15 日目（Child-Pugh A、B 及び C 群）に認められた投与後の体温のわずかな上昇（最大 0.6°C）であった。

試験期間中に重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。全体として、有害事象は 32 例中 26 例に認められた。有害事象は予想どおり、健康成人群と比較して肝硬変を有する被験者で多く認められ、健康成人群では 8 例中 5 例、Child-Pugh 各群では 8 例中 7 例に有害事象が発現した。最も多かった器官別大分類は「臨床検査」（18 例）で、特に体温上昇（最大 0.6°C）が、Child-Pugh A、B 及び C 群の計 10 例に認められ、血小板数減少が Child-Pugh A 群の 4 例及び健康成人群の 1 例に認められた。

臨床検査の異常所見は予想どおり、肝機能障害を有する被験者で多く認められた。全ての群を通して血液学的検査値、血液生化学的検査値及び血液凝固パラメータ（平均値）の変動に一貫した傾向は認められなかった。

群の中で個体間変動が大きかったものの、本剤の単回投与後に全ての群でグルタミン濃度が低下した。また、反復投与後に全ての群で血漿中カルニチン濃度が低下、並びに血漿中プロリン及びアラニン濃度が上昇する傾向が認められた。

本剤投与下で身体所見の有害な変化を示す徴候は認められなかった。各時点で心電図を 1 回収集して評価した結果、いずれの群でも用量依存的な心拍数で補正した QT 間隔延長の明らかな徴候は認められなかった。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　食事がバイオアベイラビリティに及ぼす影響の評価

UP 1204-002 試験の一部として、健康成人 8 例を対象として、食事が本剤の吸収に及ぼす影響を評価した結果を本項で考察する。食事の影響の分析は、UP 1204-002 CSR Addendum（報告日：2011 年 5 月 24 日）［5.3.3.3.1］で報告した。なお、健康成人のデータのみを用いた。肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh A、B 及び C）に本剤を投与したときの PK 及び PD の結果は、UP 1204-002 CSR［5.3.3.3.1］及び 2.7.2 で考察する。

健康被験者に本剤 100 mg/kg を食後及び空腹時に単回投与したときの本剤及びその代謝物の PK パラメータを用いて、食事の影響を評価した。評価には、本剤 100 mg/kg を単回投与したときの PBA、PAA 及び PAGN の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max}）を用いた。

$AUC_{0\text{-}12}$ の最小二乗幾何平均値の比の点推定値（食後／空腹時）は PBA、PAA 及び PAGN でそれぞれ 0.879、0.673 及び 0.907、C_{max} ではそれぞれ 1.075、0.849 及び 0.959 であった。いずれのパラメータも 90% CI は 1 を含んだ（表 2.7.1-12）。

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。

表 2.7.1-12　本剤 100 mg/kg を単回投与したときの空腹時（投与 1 日目）に対する食後（投与 8 日目）の血漿中 PBA、PAA 及び PAGN の PK パラメータの統計解析（ANOVA モデル）（UP 1204-002 試験）

Analyte	Geometric LSM Fasted (Day 1)	Geometric LSM Fed (Day 8)	Ratio of Geometric LSMs Fed/Fasted	90% CI of the Ratio
$AUC_{0\text{-}12}$ (µg·h/mL) (n = 8)				
PBA	84.24	74.05	0.879	0.49–1.56
PAA	50.63	34.07	0.673	0.36–1.24
PAGN	233.85	212.17	0.907	0.75–1.09
C_{max} (µg/mL) (n = 8)				
PBA	21.26	22.87	1.075	0.57–2.04
PAA	11.81	10.03	0.849	0.52–1.39
PAGN	34.00	32.59	0.959	0.80–1.15

Source:［5.3.3.3.1］UP 1204-002 Addendum Table A and Table B
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}12}$ = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 12 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; LSM = least squares mean; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate.

2.7.1.3.2　本剤及び NaPBA のバイオアベイラビリティの比較

UP 1204-001 試験の一部として評価した本剤及び NaPBA のバイオアベイラビリティを本項で考察する。4 つの投与群（本剤、GT4P-F、NaPBA 及び NaPAA/NaBZ）全ての完全な PK 結果は、UP 1204-001 CSR（final）［5.3.3.1.1］で考察する。本概要では、本剤及び NaPBA の PK データのみ示す。

図 2.7.1-3 に示すように、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。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おり、t_{max} はそれぞれ 4 時間及び 3 時間であった。PAGN は PAA よりも 1 時間早く C_{max} に到達したようにみえるが、投与 3 時間後及び投与 4 時間後の血漿中 PAGN 濃度の平均値はそれぞれ 62.421 及び

61.140 µg/mL 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った。

本剤を経口投与したとき、22 例中 15 例で投与後の最初の採血時点（投与後 0.25 時間）で血漿中 PBA 濃度が定量可能であったことから、本剤は速やかに PBA となり、吸収されることが示された。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。

PBA、PAA 及び PAGN の C_{max} 及び AUC_{0-48} の幾何平均値の比の 90% CI が生物学的同等性の基準である 0.80～1.25（令和 2 年 3 月 19 日付 薬生薬審発 0319 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」）に含まれなかったことから（表 2.7.1-13）、本剤と NaPBA との生物学的同等性は示されなかった。

表 2.7.1-13　NaPBA 投与時と本剤投与時の血漿中 PBA、PAA 及び PAGN の PK パラメータの統計解析（UP 1204-001 試験）

Analyte	Geometric LSM glycerol phenylbutyrate	Geometric LSM NaPBA	Ratio of Geometric LSM glycerol phenylbutyrate/ NaPBA	90% CI of the Ratio
AUC_{0-48} (µg·h/mL)				
PBA	118.5	531.7	0.22	0.17-0.29
PAA	61.3	271.9	0.23	0.17-0.30
PAGN	289.4	392.0	0.74	0.64-0.85
C_{max} (µg/mL)				
PBA	31.6	216.0	0.15	0.12-0.18
PAA	13.34	57.76	0.23	0.19-0.29
PAGN	29.1	62.7	0.46	0.41-0.52

Source:［5.3.3.1.1］UP 1204-001 Pharmacokinetic Report Statistical Analysis Report TABLE 1-TABLE 6
Abbreviations: AUC_{0-48} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 48 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; LSM = least squares mean; NaPBA = sodium phenylbutyrate PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate.

2.7.1.4 参考文献

Batshaw ML, Monahan P. Treatment of urea cycle disorders. Enzyme 1987; 38:242-50.

James MO, Smith RL, Williams RT, Reidenberg M. The conjugation of phenylacetic acid in man, sub-human primates and some non-primate species. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1972 Jul 25; 182(66):25-35.

Kormanik K, Kang H, Cuebas D, Vockley J, and Mohsen A. Medium Chain Acyl-Coa Dehydrogenase Plays A Key Role In Metabolism Of Phenylbutyrate. Unpublished Manuscript. 2011.

Moldave K, Meister A. Synthesis of phenylacetylglutamine by human tissue. J Biol Chem. 1957 Nov; 229:463-76.

Raper HS, Wayne EJ. A quantitative study of oxidation of phenyl-fatty acids in the anima organism. Biochem. 1928; 22:188-197.

Summar M and Tuchman M. Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. J Pediatr 2001 Jan; 138(1):S6-10.

Webster LT, Siddiqui UA, Lucas SV, Strong JM, Mieyal JJ. Identification of separate acyl-CoA:glycine and acyl-CoA:L-glutamine N-acyltransferase activities in mitochondrial fractions from liver of rhesus monkey and man. J Biol Chem. 1976 Jun 10; 251:3352-8.

令和 2 年 3 月 19 日付 薬生薬審発 0319 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」

2.7.1.5 付録

表 2.7.1-14 本剤の製剤開発に関連する生物薬剤学試験の要約

Study No.	Study Title	Study Design/Objectives	Number of Patients Enrolled/ Planned	HPN-100[a] Treatment Regimen	Study Status at Time of Filing	Study Reports
UP 1204-001	Randomized, Crossover, Open-Label Phase 1 Study of GT4P[a]	Single-dose, randomized, crossover in healthy volunteers	N = 24 males	GT4P-API[a] GT4P-F[b] Fasted	Completed	UP1204-001 ［5.3.3.1.1］
UP 1204-002 Addendum[c]	An Open-Label Phase 1b, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Safety Study of Glyceryl tri-(4-Phenylbutyrate) Administered Orally as a Single Dose, and Twice Daily for Seven Consecutive Days to Subjects with Hepatic Impairment with Cirrhosis and to a Control Group	Open-label, single and multiple oral doses to assess the effect of food on the absorption and metabolism of GT4P[a] in the group of healthy subjects (control group)	Control group N = 8 (4 males and 4 females)	GT4P[a] 100 mg/kg HPN-100 administered once on Days 1 and 15, and twice daily every 12 h on Days 8 through 14, under fasting or fed (Day 8) conditions	Completed	UP1204-002 ［5.3.3.3.1］

Abbreviations: GT4P = glyceryl tri-(4-phenylbutyrate); GT4P-API = glyceryl tri-(4-phenylbutyrate); GT4P-F = 80% formulation of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate); GPB = glycerol phenylbutyrate; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate.
a) HPN-100 is referred to as GT4P-API in Report UP 1204-001 and is referred to as GT4P in Report UP 1204-002.
b) GT4P-F represents a formulation of glycerol phenylbutyrate (formerly GT4P) that consists of 80% GBP, plus excipients.
c) UP 1204-002: Refer to Module 2.7.2 for evaluation of the effect of hepatic impairment (Child-Pugh scores) on the pharmacokinetics of GPB and metabolites.

表 2.7.1-15　生物薬剤学試験の要約

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID Batch No.]	No. Participants (M/F) Age: mean (range)	Analyte in Plasma	Mean Plasma PK Parameters			Analyte in Urine	Mean Excretion Parameter Ae[a] (mg)	Report Location (hyperlink)
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC[b] (μg·h/mL)			
UP 1204-001	To characterize the PK profile of GT4P and metabolites of the 4 formulations and investigate bioequivalence between formulations	Randomized, 4-way crossover, open-label, single dose equivalent to 3 g/m^2 TID	HPN-100 (GT4PAPI) Equivalent to 3 g/m^2 PBA, TID, liquid, by mouth [04 JM 249]	24 healthy male volunteers 27 y (19–45)	PBA	37.01	2.4	137.2	PAGN	4130.3	UP1204-001 [5.3.3.1.1]
					PAA	14.92	4.0	70.90			
					PAGN	30.18	4.0	262.1			
								30.40			
			GT4P-F Equivalent to 3 g/m^2 PBA, TID, liquid mixed in 50 mL water, liquid, by mouth [04 JM 248]		PBA	13.20	1.1	13.10	PAGN	2240.2	
					PAA	4.026	1.9	102.7			
					PAGN	13.91	2.3				
			BUPHENYL® Powder, equivalent to 3 g/m^2 PBA mixed in 100 mL water, solution, by mouth [2202.062]		PBA	221.0	0.9	542.6			
					PAA	58.84	3.9	279.8			
					PAGN	63.14	3.2	395.1	PAGN	4905.0	
			AMMONUL® 2.75 g/m^2 Single-use vial (10% NaPBA and 10% sodium benzoate) diluted in dextrose 10%, 2 h IV infusion [1705-5]		HA PAA	5.106	1.9	13.28	PAGN	426.1	
					PAGN	8.904	2.0	17.17			
						6.442	2.6	21.92			

表 2.7.1-15 生物薬剤学試験の要約（続き）

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID Batch No.]	No. Participants (M/F) Age: mean (range)	Analyte in Plasma	Mean Plasma PK Parameters			Analyte in Urine	Mean Excretion Parameter Ae[a] (mg)	Report Location (hyperlink)
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC[b] (μg·h/mL)			
UP 1204-002	To assess the effect of food on the absorption and metabolism of GT4P in the group of healthy subjects (control group)	Open-label, single and multiple oral doses in healthy and hepatically impaired participants (Child-Pugh A, B, and C).	HPN-100 (GT4P) 100 mg/kg/day single dose 100 mg/kg BID for 7 days, liquid, by mouth [MPR-UXWM0003.00.04 and XA179]	8 (4/4) healthy volunteer 50 y (43–55)	PBA				PAGN		UP 1204-002 Addendum [5.3.3.3.1]
					Day 1	27.01	3.0	105.1	Day 1		
					Day 8	30.77	3.1	98.45	(0–12 h)	3017	
					Day 15	29.80	3.0	113.1	(0–48 h)	4722	
					Ratio				Day 8		
					LSM Day 8/Day 1 (90% CI)	1.075 (0.57–2.04)		0.879 (0.49–1.56)	(0–12 h)	2694	
									Day 15		
									(0–12 h)	5094	
									(0–48 h)	7589	
					PAA						
					Day 1	14.67	5.25	67.32			
					Day 8	12.72	4.13	51.82			
					Day 15	25.52	3.63	127.3			
					Ratio						
					LSM Day 8/Day 1 (90% CI)	0.849 (0.52–1.39)		0.673 (0.36–1.24)			
					PAGN						
					Day 1	35.59	5.75	246.8			
					Day 8	33.58	4.75	219.7			
					Day 15	46.27	4.25	342.3			
					Ratio						
					LSM Day 8/ Day 1 (90% CI)	0.959 (0.80–1.15)		0.907 (0.75–1.09)			

Abbreviations: Ae = amount excreted; AUC = area under the concentration vs. time curve; BID = twice daily; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; F = female; GPB (GT4P) = glycerol phenylbutyrate; HA = hippuric acid; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; IV = intravenous; LSM = least squares mean; M = male; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; TID = three times daily; t_{max} = time to C_{max}.

a) Ae_{0-24} (UP 1204-001); Ae_{0-48} [Day 1 and Day 15]; Ae_{0-12} [Day 1 and Day 8] (UP 1204-002).
b) AUC_{0-24} (UP 1204-001); AUC_{0-12} (UP 1204-002).

表 2.7.1-16 血漿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）

Attribute	Analyte						
	GPB	PBA	PAA	PAG	PAGN	PBG	PBGN
Standard Concentrations	5, 10, 20, 30, 45, 70, 100 ng/mL	1, 3, 5, 10, 30, 50, 70, 100 µg/mL	1, 3, 5, 10, 30, 50, 70, 100 µg/mL	1, 3, 5, 10, 30, 50, 70, 100 µg/mL	1, 3, 5, 10, 30, 50, 70, 100 µg/mL	1, 3, 5, 10, 30, 50, 70, 100 µg/mL	1, 3, 5, 10, 30, 50, 70, 100 µg/mL
Linear Range	5–100 ng/mL	1–100 µg/mL	1–100 µg/mL	1–100 µg/mL	1–100 µg/mL	1–100 µg/mL	1–100 µg/mL
Correlation Coefficient (r^2)	> 0.990	> 0.992	> 0.993	> 0.991	> 0.992	> 0.990	> 0.989
Accuracy Across Standard Curve Concentrations (% difference from nominal concentration)	−2.6–2.5	−4.2–4	−3.6–2.8	−4.6–3.6	−4.0–3.3	−4.5–4.6	−5.3–6.1
Recovery (%)	10 ng/mL = 58.6 30 ng/mL = 51.6 100 ng/mL = 65.3 Mean = 58.5	3 µg/mL = 73.4 40 µg/mL = 84.2 90 µg/mL = 94.2 Mean = 83.9	3 µg/mL = 66.1 40 µg/mL = 77.7 90 µg/mL = 85.8 Mean = 76.5	3 µg/mL = 70.9 40 µg/mL = 76.3 90 µg/mL = 84.0 Mean = 77.1	3 µg/mL = 64.4 40 µg/mL = 77.1 90 µg/mL = 84.2 Mean = 75.2	3 µg/mL = 69.3 40 µg/mL = 80.2 90 µg/mL = 86.3 Mean = 78.6	3 µg/mL = 64.6 40 µg/mL = 70.4 90 µg/mL = 77.6 Mean = 70.8
LLOQ	5 ng/mL	1 µg/mL	1 µg/mL	1 µg/mL	1 µg/mL	1 µg/mL	1 µg/mL
ULOQ	100 ng/mL	100 µg/mL	100 µg/mL	100 µg/mL	100 µg/mL	100 µg/mL	100 µg/mL
Selectivity, precision (% CV), accuracy (% difference)	5 ng/mL: % CV = 7.0 % difference = 8.0	1 µg/mL: % CV = 11.7 % difference = −4.5	1 µg/mL: % CV = 5.2 % difference = −7.1	1 µg/mL: % CV = 9.7 % difference = 1.8	1 µg/mL: % CV = 3.0 % difference = 3.4	1 µg/mL: % CV = 5.3 % difference = −5.7	1 µg/mL: % CV = 10.3 % difference = −0.7
QC Concentrations	5, 10, 40, 90 ng/mL	1, 3, 40, 90 µg/mL	1, 3, 40, 90 µg/mL	1, 3, 40, 90 µg/mL	1, 3, 40, 90 µg/mL	1, 3, 40, 90 µg/mL	1, 3, 40, 90 µg/mL

表 2.7.1-16 血漿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Attribute	Analyte						
	GPB	PBA	PAA	PAG	PAGN	PBG	PBGN
Intra-Day Precision (% CV) of Quality Control Samples (across three days)	5 ng/mL = 4.2–7.7 10 ng/mL = 5.7–10.0 40 ng/mL = 5.1–8.2 90 ng/mL = 4.3–7.2	1 µg/mL = 6.6–12.2 3 µg/mL = 3.0–7.7 40 µg/mL = 2.9–4.0 90 µg/mL = 3.8–9.8	1 µg/mL = 5.2–6.0 3 µg/mL = 3.1–8.7 40 µg/mL = 2.2–3.5 90 µg/mL = 4.3–10.1	1 µg/mL = 7.7–12.3 3 µg/mL = 6.3–8.5 40 µg/mL = 4.2–7.2 90 µg/mL = 4.6–10.8	1 µg/mL = 3.6–5.8 3 µg/mL = 3.2–9.2 40 µg/mL = 5.1–5.8 90 µg/mL = 3.3–11.7	1 µg/mL = 3.4–6.7 3 µg/mL = 3.5–6.4 40 µg/mL = 4.6–6.3 90 µg/mL = 2.8–12.2	1 µg/mL = 4.3–9.1 3 µg/mL = 1.7–7.1 40 µg/mL = 3.7–6.7 90 µg/mL = 3.4–12.4
Inter-Day Precision (% CV) of Quality Control Samples (across three days)	5 ng/mL = 5.9 10 ng/mL = 9.1 40 ng/mL = 9.0 90 ng/mL = 5.7	1 µg/mL = 9.3 3 µg/mL = 6.5 40 µg/mL = 5.0 90 µg/mL = 6.7	1 µg/mL = 5.6 3 µg/mL = 6.7 40 µg/mL = 3.3 90 µg/mL = 6.8	1 µg/mL = 10.8 3 µg/mL = 7.9 40 µg/mL = 6.4 90 µg/mL = 7.0	1 µg/mL = 5.8 3 µg/mL = 6.8 40 µg/mL = 6.1 90 µg/mL = 7.2	1 µg/mL = 5.7 3 µg/mL = 5.3 40 µg/mL = 7.0 90 µg/mL = 7.6	1 µg/mL = 6.8 3 µg/mL = 5.4 40 µg/mL = 6.6 90 µg/mL = 8.0
Intra-Day Accuracy (% difference) of Quality Control Samples (across three days)	5 ng/mL = −4.7–0.4 10 ng/mL = −6.7–4.8 40 ng/mL = −4.9–8.4 90 ng/mL = 4.4–7.4	1 µg/mL = −3.6–4.8 3 µg/mL = −11.7 – −7.1 40 µg/mL = 1.5–10.9 90 µg/mL = −2.9–2.7	1 µg/mL = 3.0–7.2 3 µg/mL = −3.3–2.2 40 µg/mL = 9.6–14.3 90 µg/mL = 1.1–7.4	1 µg/mL = −2.1–9.9 3 µg/mL = −8.6–−0.3 40 µg/mL = 2.0–10.9 90 µg/mL = 0.0–1.4	1 µg/mL = 1.8–9.2 3 µg/mL = −4.8–−0.5 40 µg/mL = 2.6–10.6 90 µg/mL = −1.2–1.3	1 µg/mL = −4.8–2.3 3 µg/mL = −9.0–−4.4 40 µg/mL = 1.0–11.5 90 µg/mL = −1.3–1.0	1 µg/mL = 8.2–15.7 3 µg/mL = −3.7–4.3 40 µg/mL = 0.9–11.0 90 µg/mL = −1.5–3.6
Inter-Day Accuracy (% difference) of Quality Control Samples (across three days)	5 ng/mL = −2.8 10 ng/mL = −0.1 40 ng/mL = 3.8 90 ng/mL = 5.9	1 µg/mL = −0.7 3 µg/mL = −8.7 40 µg/mL = 5.4 90 µg/mL = −0.7	1 µg/mL = 5.1 3 µg/mL = −0.4 40 µg/mL = 12.0 90 µg/mL = 4.7	1 µg/mL = 2.6 3 µg/mL = −3.7 40 µg/mL = 6.4 90 µg/mL = 0.7	1 µg/mL = 6.7 3 µg/mL = −2.1 40 µg/mL = 6.3 90 µg/mL = −0.2	1 µg/mL = −1.8 3 µg/mL =−6.2 40 µg/mL = 5.1 90 µg/mL = −0.4	1 µg/mL = 10.8 3 µg/mL = 0.0 40 µg/mL = 4.7 90 µg/mL = 0.6

表 2.7.1-16　血漿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Attribute	Analyte						
	GPB	PBA	PAA	PAG	PAGN	PBG	PBGN
Stability							
Master Stock Solution Stability in Solvent	149 d at −20°C in acetonitrile 7 h at room temperature in acetonitrile	345 d at −20 °C in methanol 18 h at room temperature in methanol	194 d at −20 °C in methanol 20.5 h at room temperature in methanol	406 d at −20 °C in methanol 20.5 h at room temperature in methanol	555 d at −20 °C in methanol 20.5 h at room temperature in methanol	556 d at −20 °C in methanol 18 h at room temperature in methanol	556 d at −20 °C in methanol 18 h at room temperature in methanol
Freeze and Thaw Stability	10 cycles at −70°C	10 cycles at −70°C	10 cycles at −70°C	10 cycles at −70°C	10 cycles at −70°C	10 cycles at −70°C	10 cycles at −70°C
Dilution Integrity	2000 ng/mL diluted 100×	200 µg/mL diluted 20×	200 µg/mL diluted 20×	200 µg/mL diluted 20×	200 µg/mL diluted 20×	200 µg/mL diluted 20×	200 µg/mL diluted 20×
Storage Stability	433 d at −70°C (plasma:acetonitrile, [1:2, v/v]) 5 h at room temperature (plasma:acetonitrile, [50:50, v/v])	554 d at −70°C (plasma) 20 h at 4°C (plasma)	554 d at −70°C (plasma) 20 h at 4°C (plasma)	554 d at −70°C (plasma) 20 h at 4°C (plasma)	554 d at −70°C (plasma) 20 h at 4°C (plasma)	554 d at −70°C (plasma) 20 h at 4°C (plasma)	554 d at −70°C (plasma) 20 h at 4°C (plasma)
Autosampler Stability of Processed Samples	140 h at room temperature	325 h at room temperature	325 h at room temperature	325 h at room temperature	325 h at room temperature	325 h at room temperature	325 h at room temperature

Abbreviations: CV = coefficient of variation; GPB = glycerol phenylbutyrate; LLOQ = lower limit of quantitation; PAA = phenylacetate; PAG = N-phenylacetylglycine; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PBG = phenylbutyrylglycine; PBGN = phenylbutyrylglutamine; QC = quality control; ULOQ = upper limit of quantitation.

表 2.7.1-17　血漿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）

Attribute	Analyte			
	GPB	PBA	PAA	PAGN
Standard Concentrations	1.00, 2.00, 10.0, 50.0, 100, 400, 800, 1000 ng/mL	1.00, 2.00, 10.0, 50.0, 75.0, 100, 200, 250 µg/mL	1.00, 2.00, 10.0, 50.0, 75.0, 100, 200, 250 µg/mL	1.00, 2.00, 10.0, 50.0, 75.0, 100, 200, 250 µg/mL
Calibration range	1.00−1000 ng/mL	1.00−250 µg/mL	1.00−250 µg/mL	1.00−250 µg/mL
Correlation Coefficient (r^2)	0.9896−0.9996	0.9998−0.9999	0.9993−0.9997	0.9959−0.9997
Calibration Accuracy (RE) Intra-Assay	-2.6%−3%	-4.7%−7%	-5.5%−3%	-7.4%−4.5%
Calibration Precision (CV) Inter-Assay	2.4%−8%	0.4%−2.1%	1%−3.8%	1%−5.3%
Calibration Accuracy (RE) Inter-Assay	-1.2%−1%	-0.3%−0.5%	-0.9%−0.4%	-2%−1.9%
Accuracy and Precision（Intra-Assay）	LLOQ (1.00 ng/mL) Intrarun %CV: 1.7%−5.6% Intrarun %Bias: -4.4%−-2.8% LOW (3.00 ng/mL) Intrarun %CV: 1.5%−6% Intrarun %Bias: -3.7%−-2% MIDDLE (75.0 ng/mL) Intrarun %CV: 0.8%−4.9% Intrarun %Bias: -3.6%−1.6% HIGH (750 ng/mL) Intrarun %CV: 0.6%−5.3% Intrarun %Bias: -4.1%−-0.4%	LOW QC (3.00 µg/mL) Intrarun %CV: 1.3%−4.1% Intrarun %Bias: -3%−0.3% MIDDLE QC (25.0 µg/mL) Intrarun %CV: 1.6%−2.7% Intrarun %Bias: -5.6%−1.6% HIGH QC (185 µg/mL) Intrarun %CV: 1.1%−1.8% Intrarun %Bias: -2.2%−1.1% OVER-RANGE QC (333 µg/mL) Intrarun %CV: 1.7%−7.1% Intrarun %Bias: 0.3%−1.5%	LOW QC (3.00 µg/mL) Intrarun %CV: 2%−9% Intrarun %Bias: -8.7%−2.3% MIDDLE QC (25.0 µg/mL) Intrarun %CV: 1.6%−3.6% Intrarun %Bias: -4%−2.4% HIGH QC (185 µg/mL) Intrarun %CV: 0.9%−4.4% Intrarun %Bias: -4.9%−1.6% OVER-RANGE QC (333 µg/mL) Intrarun %CV: 1.7%−6.3% Intrarun %Bias: -3.9%−0.9%	LOW QC (3.00 µg/mL) Intrarun %CV: 1.8%−2.3% Intrarun %Bias: -1.7%−4.3% MIDDLE QC (25.0 µg/mL) Intrarun %CV: 1.3%−2.1% Intrarun %Bias: -6.4%−-1.2% HIGH QC (185 µg/mL) Intrarun %CV: 0.4%−1.1% Intrarun %Bias: -6.5%−0.5% OVER-RANGE QC (333 µg/mL) Intrarun %CV: 1.7%−2.7% Intrarun %Bias: 0%−2.4%
Accuracy and Precision（Inter-Assay）	Inter-run %CV: 3.5%−4.4% Inter-run %Bias: -3.8%−-0.5%	Inter-run %CV: 1.1%−3% Inter-run %Bias: -2%−-0.5%	Inter-run %CV: 1.7%−2.4% Inter-run %Bias: -1.3%−-0.1%	Inter-run %CV: 2.3%−5.2% Inter-run %Bias: 0.3%−4%
Dilution	20-Fold Dilution HIGH DILUTION VS 750 ng/mL Intrarun %CV: 1.4% Intrarun %Bias: 2%	100-Fold Dilution OVER-RANGE VS 333 µg/mL Intrarun %CV: 1.1% Intrarun %Bias: -0.9%%	100-Fold Dilution OVER-RANGE VS 333 µg/mL Intrarun %CV: 1.3% Intrarun %Bias: 0.3%	100-Fold Dilution OVER-RANGE VS 333 µg/mL Intrarun %CV: 4.1%% Intrarun %Bias: 2.7%

表 2.7.1-17　血漿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Carryover	0.2, 0.3, and 1.3% of the mean LLOQ response	17.2%, 9.5% and 0.6% of the mean LLOQ response	3.0%, 1.2% and 0.2% of the mean LLOQ response	0.1% of the mean LLOQ response
Selectivity (Area of Blank matrix / Area of Analyte or ISTD)	Mean LLOQ: 13582 GPB: 0.2%−0.8% ISTD: 0.0%	Mean LLOQ: 19011 PBA: 0.5%−3.6% ISTD: 0.0%	Mean LLOQ: 9496 PAA: 3.4%−26.9% ISTD: 0.0%	Mean LLOQ: 78701 PAGN: 17.7%−68.3% ISTD: 0.0%
Extraction Efficiency (Recovery)	Analyte Recovery 1.00 ng/mL (Low VS) = 99.4% 250 ng/mL (High VS) = 97.5% ISTD Recovery 40 ng/mL (Low VS) = 94.1% 40 ng/mL (High VS) = 91.0%	Analyte Recovery 3.00 µg/mL (Low VS) = 88.5% 185 µg/mL (High VS) = 91.7% ISTD Recovery 1.00 µg/mL (Low VS) = 92.5% 1.00 µg/mL (High VS) = 95.5%	Analyte Recovery 3.00 µg/mL (Low VS) = 90.3% 185 µg/mL (High VS) = 92.4% ISTD Recovery 1.00 µg/mL (Low VS) = 93.3% 1.00 µg/mL (High VS) = 95.7%	Analyte Recovery 3.00 µg/mL (Low VS) = 89.7% 185 µg/mL (High VS) = 92.9% ISTD Recovery 1.00 µg/mL (Low VS) = 92.3% 1.00 µg/mL (High VS) = 99.4%
Matrix Factor	ISTD Normalized Matrix Factor (Mean) LOW: 0.891 HIGH: 0.886	ISTD Normalized Matrix Factor (Mean) LOW: 0.995 HIGH: 1.01	ISTD Normalized Matrix Factor (Mean) LOW: 1.04 HIGH: 1.01	ISTD Normalized Matrix Factor (Mean) LOW: 1.11 HIGH: 1.03
Benchtop Stability in Matrix	46 hours at Ambient Temperature LOW 3.00 ng/mL Intrarun %CV: 4.2% Intrarun %Bias: -2% HIGH 750 ng/mL Intrarun %CV: 4.8% Intrarun %Bias: -0.5%	50 hours, at RT LOW3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.8% Intrarun %Bias: -6.3% HIGH 185 µg/mL Intrarun %CV: 3.6% Intrarun %Bias: 0%	50 hours, at RT LOW 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 7.8% Intrarun %Bias: -4.7% HIGH 185 µg/mL Intrarun %CV: 7.2% Intrarun %Bias: 0%	50 hours, at RT LOW 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.4% Intrarun %Bias: -2.7% HIGH 185 µg/mL Intrarun %CV: 5.5% Intrarun %Bias: 4.9%

表 2.7.1-17 血漿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Freeze/Thaw Stability in Matrix	5 Cycles at -20°C LOW VS FRZ/THAW -20°C 3.00 ng/mL Intrarun %CV: 4.9% Intrarun %Bias: -0.3% HIGH VS FRZ/THAW -20°C 750 ng/mL Intrarun %CV: 4% Intrarun %Bias: -0.1% 5 Cycles at -80°C LOW VS FRZ/THAW -80°C 3.00 ng/mL Intrarun %CV: 4.1% Intrarun %Bias: 1.7% HIGH VS FRZ/THAW -80°C 750 ng/mL Intrarun %CV: 4.7% Intrarun %Bias: -0.1%	5 Cycles at -20°C LOW VS FRZ/THAW -20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 0.6% Intrarun %Bias: -1% HIGH VS FRZ/THAW -20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 0.7% Intrarun %Bias: -1.6% 5 Cycles at -80°C LOW VS FRZ/THAW -80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 0.9% Intrarun %Bias: -2.3% HIGH VS FRZ/THAW -80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 0.9% Intrarun %Bias: -0.5%	5 Cycles at -20°C LOW VS FRZ/THAW -20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.1% Intrarun %Bias: -1.7% HIGH VS FRZ/THAW -20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 0.7% Intrarun %Bias: -1.6% 5 Cycles at -80°C LOW VS FRZ/THAW -80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 2.3% Intrarun %Bias: -1.7% HIGH VS FRZ/THAW -80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 0.8% Intrarun %Bias: -0.5%	5 Cycles at -20°C LOW VS FRZ/THAW -20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.6% Intrarun %Bias: 1.3% HIGH VS FRZ/THAW -20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1% Intrarun %Bias: 0.5% 5 Cycles at -80°C LOW VS FRZ/THAW -80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1% Intrarun %Bias: 2.7% HIGH VS FRZ/THAW -80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.7% Intrarun %Bias: 1.6%

表 2.7.1-17　血漿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Long Term Stability in Matrix	8 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 ng/mL Intrarun %CV: 1.1% Intrarun %Bias: -3.3% HIGH VS LONG-TERM-20°C 750 ng/mL Intrarun %CV: 0.4% Intrarun %Bias: -1.2% 90 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 ng/mL Intrarun %CV: 3.8% Intrarun %Bias: 1.3% HIGH VS LONG-TERM-20°C 750 ng/mL Intrarun %CV: 2.3% Intrarun %Bias: 1.5% 793 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 ng/mL Intrarun %CV: 7.8% Intrarun %Bias: 3.3% HIGH VS LONG-TERM-20°C 750 ng/mL Intrarun %CV: 3.2% Intrarun %Bias: 4.1%	6 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.1% Intrarun %Bias: -2% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 0.8% Intrarun %Bias: -1.1% 57 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.4% Intrarun %Bias: 1% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 2% Intrarun %Bias: 1.6% 562 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 2.5% Intrarun %Bias: -0.3% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.8% Intrarun %Bias: 2.7%	6 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.9% Intrarun %Bias: -1% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.4% Intrarun %Bias: 0% 57 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 2.3% Intrarun %Bias: 2.3% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 3% Intrarun %Bias: 3.8% 562 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 7% Intrarun %Bias: -2.3% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 0.9% Intrarun %Bias: -3.2%	6 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1% Intrarun %Bias: 2% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 2.6% Intrarun %Bias: 2.7% 57 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.5% Intrarun %Bias: 2.7% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 2.4% Intrarun %Bias: 2.7% 562 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.9% Intrarun %Bias: 1% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.4% Intrarun %Bias: 3.2%

表 2.7.1-17　血漿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Long Term Stability in Matrix	8 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 ng/mL Intrarun %CV: 1.9% Intrarun %Bias: -2.7% HIGH VS LONG-TERM-80°C 750 ng/mL Intrarun %CV: 0.5% Intrarun %Bias: -0.4% 90 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 ng/mL Intrarun %CV: 4.8% Intrarun %Bias: 2.7% HIGH VS LONG-TERM-80°C 750 ng/mL Intrarun %CV: 2.5% Intrarun %Bias: -1.2% 793 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 ng/mL Intrarun %CV: 4.5% Intrarun %Bias: 6.3% HIGH VS LONG-TERM-80°C 750 ng/mL Intrarun %CV: 3.8% Intrarun %Bias: 5.9%	1150 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 4.1% Intrarun %Bias: -1.7% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.9% Intrarun %Bias: 1.1% 6 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.1% Intrarun %Bias: -1.7% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 0.7% Intrarun %Bias: -1.6% 57 days at −80°C% LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.8% Intrarun %Bias: 0% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.6% Intrarun %Bias: -0.5%	1150 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 5.5% Intrarun %Bias: -8.3% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.3% Intrarun %Bias: -3.8% 6 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.2% Intrarun %Bias: -0% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.6% Intrarun %Bias: -1.1% 57 days at −80°C% LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.7% Intrarun %Bias: 3% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.3% Intrarun %Bias: 0%	1150 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 8.7% Intrarun %Bias: 2.7% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 2.8% Intrarun %Bias: -3.8% 6 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.7% Intrarun %Bias: 3% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 2.3% Intrarun %Bias: 0.5% 57 days at −80°C% LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.2% Intrarun %Bias: 2% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.5% Intrarun %Bias: -0.5%

表 2.7.1-17 血漿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Long Term Stability in Matrix		562 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 2.8% Intrarun %Bias: 0.7% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 2.6% Intrarun %Bias: 3.2% 1150 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 3.6% Intrarun %Bias: -4.7% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 3.6% Intrarun %Bias: -1.1%	562 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 5% Intrarun %Bias: -1.7% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 3% Intrarun %Bias: 2.2% 1150 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 5.5% Intrarun %Bias: -10% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 2.3% Intrarun %Bias: -7%	562 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 4.2% Intrarun %Bias: 2.7% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 0.9% Intrarun %Bias: 4.3% 1150 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 4.1% Intrarun %Bias: 1.3% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 5.7% Intrarun %Bias: -5.9%
Stock Stability	83 days at −30 to −10°C Analyte (1,000,000 ng/mL) Stability (% Change) Aged vs Fresh: 1.0% 83 days at −30°C to −10°C ISTD - (100,000 ng/mL) Stability (% Change) Aged vs Fresh: -0.9%	N/A	N/A	N/A

表 2.7.1-17　血漿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Extract Stability	68 Hours at 2 to 8°C LOW VS EXTRACT 3.00 ng/mL Intrarun %CV: 5.1% Intrarun %Bias: 6.7% HIGH VS EXTRACT 750 ng/mL Intrarun %CV: 3.8% Intrarun %Bias: 2.3%	110 Hours at 2 to 8°C LOW VS EXTRACT 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.4% Intrarun %Bias: 0.3% HIGH VS EXTRACT 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.2% Intrarun %Bias: 2.2%	110 Hours at 2 to 8°C LOW VS EXTRACT 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 2% Intrarun %Bias: -4% HIGH VS EXTRACT 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.5% Intrarun %Bias: -2.2%	110 Hours at 2 to 8°C LOW VS EXTRACT 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.4% Intrarun %Bias: -5.7% HIGH VS EXTRACT 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.9% Intrarun %Bias: -3.2%
Reinjection Reproducibility	17 Hours at 2 to 8°C LOW VS REINJ REPRO 3.00 ng/mL Intrarun %CV: 6.6% Intrarun %Bias: 7.3% HIGH VS REINJ REPRO 750 ng/mL Intrarun %CV: 4.6% Intrarun %Bias: 1.6%	88 Hours at 2 to 8°C LOW VS REINJ REPRO 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.2% Intrarun %Bias: -0.7% HIGH VS REINJ REPRO 185 µg/mL Intrarun %CV: 0.6% Intrarun %Bias: 1.1%	88 Hours at 2 to 8°C LOW VS REINJ REPRO 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 2.7% Intrarun %Bias: -5% HIGH VS REINJ REPRO 185 µg/mL Intrarun %CV: 0.8% Intrarun %Bias: -3.8%	88 Hours at 2 to 8°C LOW VS REINJ REPRO 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.1% Intrarun %Bias: -6.3% HIGH VS REINJ REPRO 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.8% Intrarun %Bias: -3.8%

表 2.7.1-17 血漿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Stability in Whole Blood	1 Hour on Wet Ice LOW VS Change from CONTROL: 0.7% HIGH VS Change from CONTROL: -2.4%	1 Hour on Wet Ice LOW VS Change from CONTROL: 0.4% HIGH VS Change from CONTROL: 0.0%	1 Hour on Wet Ice LOW VS Change from CONTROL: -0.2% HIGH VS Change from CONTROL: 0.5%	1 Hour on Wet Ice LOW VS Change from CONTROL: -1.9% HIGH VS Change from CONTROL: -0.9%
Stability in Stock and Spiking Solutions	Stock Stability 22 Days at -10°C to -30°C Analyte (1,000,000 ng/mL) Stability (%Change) Aged vs Fresh: -0.7 22 Days at -10°C to -30°C ISTD - (100,000 ng/mL) Stability (%Change) Aged vs Fresh: -0.4 Spiking Solution Stability Analyte (0.500 ng/mL) Stability (%Change) Aged vs Fresh: 1.2 ISTD - (40 ng/mL) Stability (%Change) Aged vs Fresh: 0.4	Stock Solution Stability ISTD (100 µg/mL in methanol, -20°C) 70 days Stability (% Change) Aged vs Fresh: -3.8% Spiking Solution Stability ISTD (1.00 µg/mL in methanol, -20°C) 42 days Stability (% Change) Aged vs Fresh: 0.2%	Stock Solution Stability ISTD (100 µg/mL in methanol, -20°C) 70 days Stability (% Change) Aged vs Fresh: -7.4% Spiking Solution Stability ISTD (1.00 µg/mL in methanol, -20°C) 42 days Stability (% Change) Aged vs Fresh: -5.3%	Stock Solution Stability ISTD (100 µg/mL in methanol, -20°C) 70 days Stability (% Change) Aged vs Fresh: 3.6% Spiking Solution Stability ISTD (1.00 µg/mL in methanol, -20°C) 42 days Stability (% Change) Aged vs Fresh: 4.6%
Interference Assessments	LOW VS CO-ADMIN A 3.00 ng/mL Intrarun %CV: 1.7% Intrarun %Bias: -4% HIGH VS CO-ADMIN A 750 ng/mL Intrarun %CV: 1% Intrarun %Bias: -1.5%	LOW VS CO-ADMIN A 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 2.1% Intrarun %Bias: 1.7% HIGH VS CO-ADMIN A 185 µg/mL Intrarun %CV: 0.6% Intrarun %Bias: -0.5%	LOW VS CO-ADMIN A 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 2.3% Intrarun %Bias: 1.3% HIGH VS CO-ADMIN A 185 µg/mL Intrarun %CV: 0.3% Intrarun %Bias: 0%	LOW VS CO-ADMIN A 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.6% Intrarun %Bias: 0.3% HIGH VS CO-ADMIN A 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.7% Intrarun %Bias: 1.6%

Abbreviations: CV = coefficient of variation; GPB = glycerol phenylbutyrate; ISTD = Internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; N/A = not applicable; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; QC = quality control; RE = relative error; RT = room temperature; VS = validation sample.

表 2.7.1-18　血漿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）

Attribute		Analyte		
		PBA	PAA	PAGN
Standard Concentrations		0.5, 1.5, 5, 25, 100, 400, 500 µg/mL	0.5, 1.5, 5, 25, 100, 400, 500 µg/mL	0.5, 1.5, 5, 25, 100, 400, 500 µg/mL
Calibration range		0.5 - 500 µg/mL (weighting: $1/x^2$)	0.5 - 500 µg/mL (weighting: $1/x^2$)	0.5 - 500 µg/mL (weighting: $1/x^2$)
Selectivity	Ratio	PBA: 0.0% to 28.0% I.S.: 0.0%	PAA: 0.0% I.S.: 0.0%	PAGN: 0.0% to 147.2% I.S.: 0.0%
Calibration curve	Correlation coefficient	0.9981 to 0.9997	0.9961 to 0.9968	0.9992 to 0.9994
	Relative error (RE)	LLOQ: 1.4% to 2.4% Others: -6.7% to 9.8%	LLOQ: -2.0% to -0.2% Others: -14.2% to 13.6%	LLOQ: 0.6% to 1.4% Others: -5.0% to 5.8%
Intra-day reproducibility	Precision (CV)	LLOQ: 4.3% to 12.3% Others: 1.0% to 7.7%	LLOQ: 4.3% to 8.8% Others: 1.5% to 11.4%	LLOQ: 3.5% to 4.9% Others: 0.8% to 5.3%
	RE	LLOQ: 2.4% to 14.0% Others: -4.7% to 5.8%	LLOQ: -11.8% to 1.6% Others: -9.5% to 7.6%	LLOQ: -3.0% to 7.8% Others: -8.0% to 3.5%
Inter-day reproducibility	CV	LLOQ: 9.9% Others: 4.0% to 6.1%	LLOQ: 8.8% Others: 3.4% to 7.1%	LLOQ: 5.9% Others: 2.1% to 5.6%
	RE	LLOQ: 6.6% Others: -2.0% to 5.5	LLOQ: -5.0% Others: -5.3% to 6.8%	LLOQ: 2.0% Others: -4.0% to 1.3%
Carry-over	Ratio	PBA: 0.0% I.S.: 0.0%	PAA: 0.0% to 6.7% I.S.: 0.0%	PAGN: 2.8% to 15.7% I.S.: 0.0%
Recovery		PBA: 92.1% to 108.6%	PAA: 93.9% to 103.0% I.S.: 88.4% to 94.4%	PAGN: 89.2% to 103.6% I.S.: 92.0% to 94.9%
Matrix effect	CV	5.3% and 4.2%	6.4% and 12.4%	6.0% and 2.8%
	RE	-6.0% and 7.3%	8.8% and 9.0%	-0.2% and -1.3%
Dilution reproducibility (10-fold dilution)	CV	5.8%	9.5%	1.3%
	RE	-9.6%	-2.8%	-6.0%

表 2.7.1-18 血漿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Post-preparative stability in an autosampler set at 10°C for 48 hours	RE	-10.4% to 7.8%	-10.0% to 14.4%	-3.2% to 5.8%
Long-term stability in a freezer (-30.0 to -10.0°C) for 363 days	RE	-10.4% to 5.8%	-12.5% to 10.2%	-3.2% to 5.8%
Long-term stability in a deep freezer (-90.0 to -70.0°C) for 363 days	RE	-10.4% to 4.5%	-11.8% to 11.2%	-7.4% to 5.8%
Short-term stability at room temperature for 4 hours	RE	-10.4% to 3.3%	-5.3% to 3.2%	-3.2% to 6.0%
Freeze and thaw stability within 5 cycles	RE	-10.4% to 4.0%	-6.0% to 4.2%	-5.0% to 5.8%
Standard solution stability in a refrigerator for 363 days (0.5 to 500 µg/mL)	Remaining ratio (RR)	97.6% to 104.6%	100.0% to 104.8%	93.0% to 103.0%

Abbreviations: PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; CV = coefficient of variation; I.S = Internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; RE = relative error; RR = remaining ratio.

表 2.7.1-19 尿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）

Attribute	Analyte					
	PBA	PAA	PAG	PAGN	PBG	PBGN
Standard Concentrations	1, 3, 5, 10, 30, 50, 70, 100 µg/mL	1, 3, 5, 10, 30, 50, 70, 100 µg/mL	1, 3, 5, 10, 30, 50, 70, 100 µg/mL	100, 300, 500, 1000, 3000, 5000, 7000, 10000 µg/mL	1, 3, 5, 10, 30, 50, 70, 100 µg/mL	1, 3, 5, 10, 30, 50, 70, 100 µg/mL
Linear Range	1–100 µg/mL	1–100 µg/mL	1–100 µg/mL	100–10000 µg/mL	1–100 µg/mL	1–100 µg/mL
Correlation Coefficient (r^2)	> 0.997	> 0.996	> 0.989	> 0.992	> 0.992	> 0.994
Accuracy Across Standard Curve Concentrations (% difference from nominal concentration)	−2.7–1.7	−3.1–3.4	−5.3–3.3	−7.5–4.2	−5.9–3.8	−4.8–2.8
Recovery (%)	3 µg/mL = 89.1 30 µg/mL = 96.1 90 µg/mL = 90.6	3 µg/mL = 90.8 30 µg/mL = 98.9 90 µg/mL = 91.5	3 µg/mL = 92.6 30 µg/mL = 94.9 90 µg/mL = 91.5	300 µg/mL = 95.8 3000 µg/mL = 93.5 9000 µg/mL = 95.7	3 µg/mL = 91.3 30 µg/mL = 97.4 90 µg/mL = 93.3	3 µg/mL = 93.1 30 µg/mL = 96.3 90 µg/mL = 94.5
LLOQ	1 µg/mL	1 µg/mL	1 µg/mL	100 µg/mL	1 µg/mL	1 µg/mL
ULOQ	100 µg/mL	100 µg/mL	100 µg/mL	10000 µg/mL	100 µg/mL	100 µg/mL
Selectivity, precision (% CV), accuracy (% difference) at LLOQ	1 µg/mL: % CV = 4.7 % difference = −5.0	1 µg/mL: % CV = 1.7 % difference = −10.3	1 µg/mL: % CV = 8.2 % difference = 4.8	100 µg/mL: % CV = 6.6 % difference = 0.7	1 µg/mL: % CV = 6.6 % difference = −3.2	1 µg/mL: % CV = 5.0 % difference = 5.8
QC Concentrations	1, 3, 30, 90 µg/mL	1, 3, 30, 90 µg/mL	1, 3, 30, 90 µg/mL	100, 300, 3000, 9000 µg/mL	1, 3, 30, 90 µg/mL	1, 3, 30, 90 µg/mL
Intra-Day Precision (% CV) of Quality Control Samples (across three days)	1 µg/mL = 3.5–6.1 3 µg/mL = 2.6–3.4 30 µg/mL = 1.7–3.1 90 µg/mL = 1.5–4.4	1 µg/mL = 2.5–5.5 3 µg/mL = 2.1–4.5 30 µg/mL = 1.3–2.6 90 µg/mL = 0.9–3.9	1 µg/mL = 4.2–9.6 3 µg/mL = 1.7–10.7 30 µg/mL = 1.1–6.8 90 µg/mL = 2.0–5.5	100 µg/mL = 3.4–14.7 300 µg/mL = 2.9–8.4 3000 µg/mL = 2.3–8.7 9000 µg/mL = 2.7–7.3	1 µg/mL = 8.4–11.0 3 µg/mL = 1.4–14.9 30 µg/mL = 1.8–7.1 90 µg/mL = 2.4–6.0	1 µg/mL = 7.4–8.7 3 µg/mL = 3.3–12.2 30 µg/mL = 3.5–5.8 90 µg/mL = 2.2–5.8

表 2.7.1-19　尿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Attribute	Analyte					
	PBA	PAA	PAG	PAGN	PBG	PBGN
Inter-Day Precision (% CV) of Quality Control Samples	1 µg/mL = 7.0 3 µg/mL = 3.0 30 µg/mL = 2.8 90 µg/mL = 3.6	1 µg/mL = 4.7 3 µg/mL = 3.8 30 µg/mL = 2.1 90 µg/mL = 3.7	1 µg/mL = 8.1 3 µg/mL = 8.1 30 µg/mL = 5.8 90 µg/mL = 8.2	100 µg/mL = 11.8 300 µg/mL = 7.5 3000 µg/mL = 6.0 9000 µg/mL = 5.4	1 µg/mL = 10.2 3 µg/mL = 9.1 30 µg/mL = 7.1 90 µg/mL = 6.7	1 µg/mL = 11.0 3 µg/mL = 8.1 30 µg/mL = 6.3 90 µg/mL = 6.5
Intra-Day Accuracy (% difference) of Quality Control Samples (across three days)	1 µg/mL = −11.0–0.6 3 µg/mL = −5.0–−2.9 30 µg/mL = −3.3–−0.3 90 µg/mL = −4.4–−1.2	1 µg/mL = −8.5–−4.5 3 µg/mL = −7.4–−3.4 30 µg/mL = −5.0–−2.3 90 µg/mL = −10.9–−5.6	1 µg/mL = −6.6–1.1 3 µg/mL = −4.1–−0.3 30 µg/mL = −6.7–1.9 90 µg/mL = −7.4–7.0	100 µg/mL = −7.4–6.3 300 µg/mL = −4.1–4.9 3000 µg/mL = −4.4–2.5 9000 µg/mL = −6.8–−1.3	1 µg/mL = −9.8–0.8 3 µg/mL = −5.3–−1.5 30 µg/mL = −3.5–8.1 90 µg/mL = −8.6–3.1	1 µg/mL = −7.8–9.5 3 µg/mL = −6.8–−2.3 30 µg/mL = −5.7–4.2 90 µg/mL = −8.1–3.2
Inter-Day Accuracy (% difference) of Quality Control Samples	1 µg/mL = −5.6 3 µg/mL = −3.8 30 µg/mL = −1.9 90 µg/mL = −2.4	1 µg/mL = −6.7 3 µg/mL = −5.1 30 µg/mL = −3.4 90 µg/mL = −7.4	1 µg/mL = −2.3 3 µg/mL = −1.7 30 µg/mL = −1.4 90 µg/mL = −2.5	100 µg/mL = −2.8 300 µg/mL = 1.0 3000 µg/mL = 0.1 9000 µg/mL = −4.0	1 µg/mL = −4.7 3 µg/mL = −3.6 30 µg/mL = 1.2 90 µg/mL = −2.2	1 µg/mL = −1.2 3 µg/mL = −5.2 30 µg/mL = −1.4 90 µg/mL = −2.3
Stability						
Master Stock Solution Stability in Solvent	345 d at −20 °C in methanol 18 h at room temperature in methanol	194 d at −20 °C in methanol 20.5 h at room temperature in methanol	406 d at −20 °C in methanol 20.5 h at room temperature in methanol	343 d at −20 °C in methanol 20.5 h at room temperature in methanol	556 d at −20 °C in methanol 18 h at room temperature in methanol	556 d at −20 °C in methanol 18 h at room temperature in methanol
Freeze and Thaw Stability	10 cycles at −70 °C	10 cycles at −70 °C	10 cycles at −70 °C	10 cycles at −70 °C	10 cycles at −70 °C	10 cycles at −70 °C
Dilution Integrity	200 µg/mL diluted 20×	200 µg/mL diluted 20×	200 µg/mL diluted 20×	20000 µg/mL diluted 20×	200 µg/mL diluted 20×	200 µg/mL diluted 20×

表 2.7.1-19 尿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Attribute	Analyte					
	PBA	PAA	PAG	PAGN	PBG	PBGN
Storage Stability in Urine	460 d at −70 °C 21 h at room temperature	460 d at −70 °C 21 h at room temperature	460 d at −70 °C 21 h at room temperature	460 d at −70 °C 21 h at room temperature	460 d at −70 °C 21 h at room temperature	464 d at −70 °C 21 h at room temperature
Autosampler Stability of Processed Samples	261 h at room temperature	261 h at room temperature	261 h at room temperature	225 h at room temperature	261 h at room temperature	261 h at room temperature

Abbreviations: CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantitation; PAA = phenylacetate; PAG = N-phenylacetylglycine; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PBG = phenylbutyrylglycine; PBGN = phenylbutyrylglutamine; QC = quality control; ULOQ = upper limit of quantitation.

表 2.7.1-20 尿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）

Attribute	Analyte	
	PAA	PAGN
Standard Concentrations	1.00, 2.00, 10.0, 50.0, 75.0, 100, 200, 250 µg/mL	100 , 200, 1000, 5000, 7500, 10000, 20000, 25000 µg/mL
Calibration range	1.00−250 µg/mL	100−25000 µg/mL
Calibration Accuracy (RE) Intra-Assay	-6%−4%	-2%−2%
Calibration Precision (CV) Inter-Assay	0.9%−2.7%	N/A
Calibration Accuracy (RE) Inter-Assay	-1%−0.7%	N/A
Accuracy and Precision（Intra-Assay）	LOW QC (3.00 µg/mL) Intrarun %CV: 1.6%−6.6% Intrarun %Bias: -2.3%−3.7% MIDDLE QC (25.0 µg/mL) Intrarun %CV: 1.9%−2.5% Intrarun %Bias: -10%−1.2% HIGH QC (185 µg/mL) Intrarun %CV: 1.1%−6.9% Intrarun %Bias: -7%−0.5% OVER-RANGE QC (333 µg/mL) Intrarun %CV: 1.6%−1.7% Intrarun %Bias: -5.1%−0.6%	LOW QC (310 µg/mL) Intrarun %CV:2.9% Intrarun %Bias: 1.3% LOW QC (314 µg/mL) Intrarun %CV: 1.3% Intrarun %Bias: -2.2% MIDDLE QC (2510 µg/mL) Intrarun %CV: 1.2%−2.9% Intrarun %Bias: -4%−-1.6% HIGH QC (18500 µg/mL) Intrarun %CV: 1.7%−4.2% Intrarun %Bias: -3.2%−1.1% OVER-RANGE QC (33300 µg/mL) Intrarun %CV: 3% Intrarun %Bias: -8.1%

表 2.7.1-20　尿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Accuracy and Precision（Inter-Assay）	Inter-run %CV: 1.8%−2.4% Inter-run %Bias: 1.1%−3.3%	Inter-run %CV: 1.8%−8.9% Inter-run %Bias: -6.1%−-2.2%
Dilution	100-Fold Dilution OVER-RANGE VS 333 ng/mL Intrarun %CV: 1.4% Intrarun %Bias: 3.3% 20-Fold Dilution OVER-RANGE VS 333 ng/mL Intrarun %CV: 1% Intrarun %Bias: 3.3%	100-Fold Dilution OVER-RANGE VS 33400 ng/mL Intrarun %CV: 5.3% Intrarun %Bias: 19.5% 20-Fold Dilution OVER-RANGE VS 33400 ng/mL Intrarun %CV: 1.9% Intrarun %Bias: -0.9%
Carryover	4.2%, 1.0% and 0.6% of the mean LLOQ response	34.6%, 12.8% and 11.7% of the mean LLOQ response
Selectivity (Area of Blank matrix / Area of analyte or ISTD)	Mean LLOQ: 11338 PAA: 0.2%−2.6% ISTD: 0.0%-0.1%	Mean LLOQ: 108200 PAGN: 17.6%−117.2% ISTD: 0.0%
Extraction Efficiency (Recovery)	Analyte Recovery 3.00 µg/mL (Low VS) = 115.9% 185 µg/mL (High VS) = 113.9% ISTD Recovery 1.00 µg/mL (Low VS) = 94.8% 1.00 µg/mL (High VS) = 94.1%	Analyte Recovery 363 µg/mL (Low VS) = 109.9% 18600 µg/mL (High VS) = 102.4% ISTD Recovery 1.00 µg/mL (Low VS) = 87.4% 1.00 µg/mL (High VS) = 97.3%

表 2.7.1-20　尿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Matrix Factor	ISTD Normalized Matrix Factor (Mean) LOW: 1.02 HIGH: 1.01	ISTD Normalized Matrix Factor (Mean) LOW: 1.27 HIGH: 1.01
Benchtop Stability in Matrix	50 hours, at RT LOW 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.4% Intrarun %Bias: 0.7% HIGH 185 µg/mL Intrarun %CV: 2.7% Intrarun %Bias: -1.1%	50 hours, at RT LOW 314 µg/mL Intrarun %CV: 2.3% Intrarun %Bias: -2.9% HIGH 18500 µg/mL Intrarun %CV: 3.8% Intrarun %Bias: -5.9%
Freeze/Thaw Stability in Matrix	4 Cycles at -20°C LOW VS FRZ/THAW -20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 2% Intrarun %Bias: 2% HIGH VS FRZ/THAW -20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.2% Intrarun %Bias: 0% 4 Cycles at -80°C LOW VS FRZ/THAW -80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 0.8% Intrarun %Bias: -0.3% HIGH VS FRZ/THAW -80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 2.8% Intrarun %Bias: 1.1%	4 Cycles at -20°C LOW VS FRZ/THAW -20°C 363 µg/mL Intrarun %CV: 1.7% Intrarun %Bias: -3.3% HIGH VS FRZ/THAW -20°C 18600 µg/mL Intrarun %CV: 0.7% Intrarun %Bias: -1.6% 4 Cycles at -80°C LOW VS FRZ/THAW -80°C 363 µg/mL Intrarun %CV: 2.6% Intrarun %Bias: -4.7% HIGH VS FRZ/THAW -80°C 18600 µg/mL Intrarun %CV: 2.4% Intrarun %Bias: -1.1%

表 2.7.1-20 尿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Long Term Stability in Matrix	6 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1% Intrarun %Bias: 6.7% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.5% Intrarun %Bias: 3.2% 562 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 2% Intrarun %Bias: 0.3% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 0.5% Intrarun %Bias: 1.1%	6 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 363 µg/mL Intrarun %CV: 1.5% Intrarun %Bias: -3.3% HIGH VS LONG-TERM-20°C 18600 µg/mL Intrarun %CV: 2.4% Intrarun %Bias: -1.6% 562 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 363 µg/mL Intrarun %CV: 1.6% Intrarun %Bias: -1.4% HIGH VS LONG-TERM-20°C 18600 µg/mL Intrarun %CV: 1.8% Intrarun %Bias: -1.1%

表 2.7.1-20　尿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Long Term Stability in Matrix	1101 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 4.5% Intrarun %Bias: -0.7% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 2% Intrarun %Bias: 1.1% 1154 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 3.6% Intrarun %Bias: -1.7% HIGH VS LONG-TERM-20°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 3.2% Intrarun %Bias: -7.6% 6 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 3.8% Intrarun %Bias: 5.7% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.4% Intrarun %Bias: 2.7%	1154 days at −20°C LOW VS LONG-TERM-20°C 363 µg/mL Intrarun %CV: 1.8% Intrarun %Bias: -2.2% HIGH VS LONG-TERM-20°C 18600 µg/mL Intrarun %CV: 2.1% Intrarun %Bias: 1.6% 6 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 363 µg/mL Intrarun %CV: 3.2% Intrarun %Bias: -3% HIGH VS LONG-TERM-80°C 18600 µg/mL Intrarun %CV: 2.7% Intrarun %Bias: -1.6% 562 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 363 µg/mL Intrarun %CV: 2.2% Intrarun %Bias: -1.1% HIGH VS LONG-TERM-80°C 18600 µg/mL Intrarun %CV: 2.6% Intrarun %Bias: 0%

表 2.7.1-20 尿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Long Term Stability in Matrix	562 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 2.8% Intrarun %Bias: 1.3% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.7% Intrarun %Bias: 1.6% 1093 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 4.9% Intrarun %Bias: 2% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 1.3% Intrarun %Bias: 0.5% 1146 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 4% Intrarun %Bias: -5% HIGH VS LONG-TERM-80°C 185 µg/mL Intrarun %CV: 2.1% Intrarun %Bias: -6.5%	1146 days at −80°C LOW VS LONG-TERM-80°C 363 µg/mL Intrarun %CV: 2.3% Intrarun %Bias: -14.6% HIGH VS LONG-TERM-80°C 18600 µg/mL Intrarun %CV: 2.2% Intrarun %Bias: 0.5%

表 2.7.1-20 尿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）（続き）

Extract Stability	112 Hours at 2 to 8°C LOW VS EXTRACT 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 0.6% Intrarun %Bias: -2.3% HIGH VS EXTRACT 185 ng/mL Intrarun %CV: 1% Intrarun %Bias: -3.8%	112 Hours at 2 to 8°C LOW VS EXTRACT 363 µg/mL Intrarun %CV: 1.9% Intrarun %Bias: -5% HIGH VS EXTRACT 18600 ng/mL Intrarun %CV: 2.3% Intrarun %Bias: -7%
Reinjection Reproducibility	97 Hours at 2 to 8°C LOW VS EXTRACT 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 1.2% Intrarun %Bias: -2.7% HIGH VS EXTRACT 185 ng/mL Intrarun %CV: 0.7% Intrarun %Bias: -4.3%	97 Hours at 2 to 8°C LOW VS EXTRACT 363 µg/mL Intrarun %CV: 1.4% Intrarun %Bias: -5.8% HIGH VS EXTRACT 18600 ng/mL Intrarun %CV: 1.3% Intrarun %Bias: -5.4%
Interference Assessments	LOW VS CO-ADMIN A 3.00 µg/mL Intrarun %CV: 2.6% Intrarun %Bias: -1% HIGH VS CO-ADMIN A 185 ng/mL Intrarun %CV: 1.4% Intrarun %Bias: 1.1%	LOW VS CO-ADMIN A 308 µg/mL Intrarun %CV: 4.4% Intrarun %Bias: 1.4% LOW VS CO-ADMIN A 363 µg/mL Intrarun %CV: 4% Intrarun %Bias: -17.1% HIGH VS CO-ADMIN A 18600 ng/mL Intrarun %CV: 1.2% Intrarun %Bias: -1.1%

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ISTD = Internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; N/A = not applicable; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; QC = quality control; RE = relative error; RT = room temperature; VS = validation sample.

表 2.7.1-21 尿中分析対象物の測定方法のバリデーション（[redacted]）

Attribute		Analyte
		PAGN
Standard Concentrations		50, 100, 250, 500, 1000, 5000, 10000 µg/mL
Calibration range		50 - 10000 µg/mL (weighting: $1/x^2$)
Selectivity	Ratio	I.S.: 0.0%
Calibration curve	Correlation coefficient	0.9975 to 0.9998
	Accuracy	LLOQ: 96.0% to 98.8% Others: 93.6% to 109.0%
Intra-day reproducibility	CV	LLOQ: 9.8% Others: 2.3% to 4.1%
	Accuracy	LLOQ: 96.0% Others: 98.4% to 102.0%
Inter-day reproducibility	CV	LLOQ: 8.6% Others: 4.6% to 6.0%
	Accuracy	LLOQ: 102.4% Others: 101.3% to 107.3%
Carry-over	Ratio	PAGN: 0.0% I.S.: 0.0%
Matrix effect	CV	3.2%
	Accuracy	108.0%
Recovery		PAGN: 91.6% to 109.6% I.S.:95.5% to 102.3%
Dilution reproducibility (10-fold dilution)	CV	3.1%
	Accuracy	104.0%
Post-preparative stability in an autosampler set at 10°C for 24 hours and 48 hours	Accuracy	24 hours: 100.7% and 101.8%
		48 hours: 105.3% and 103.8%
Stability in a freezer (-30.0°C to -10.0°C) for 7days	Accuracy	109.3% and 107.6%

Abbreviations: CV = coefficient of variation; I.S. = Internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; PAGN = phenylacetylglutamine.

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
2.7 臨床概要
2.7.2 臨床薬理の概要

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）
^{14}C	carbon radiolabel	−
4-PBA	4-phenylbutyrate (equivalent to phenylbutyrate)	−
$Ae_{0–24}$	amount of PBA excreted in the urine as PAGN over 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
ASS	argininosuccinate synthetase	アルギニノコハク酸合成酵素
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-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
$AUC_{0-\infty}$	area under the concentration vs. time curve from time 0 to infinity	0 から無限大時間の血中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BLQ	below the lower limit of quantitation	定量下限未満
BSA	body surface area	体表面積
C_{avg}	average plasma concentration	平均血中濃度
CEL	carboxyl ester lipase	カルボキシルエステルリパーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
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
C_{min}	minimum concentration of the drug after dosing	投与後の最低血中濃度
$C_{min,ss}$	minimum concentration at steady state	定常状態の最低血中濃度
CoA	coenzyme A	コエンザイム A
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	drug–drug interaction	薬物相互作用
DN	dose normalized	用量補正
ECG	electrocardiogram	心電図
$Fe_{0–12}$	fraction of PBA excreted in the urine as PAGN over 12 hours after administration	尿中 12 時間累積フェニルアセチルグルタミン排泄率
Fe_{12-24}	fraction of PBA excreted in the urine as PAGN from hour 12 to 24 hours	12 から 24 時間の累積フェニルアセチルグルタミン排泄率
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GLP	good laboratory practices	−
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
HIM	human intestinal microsomes	−
HLM	human liver microsomes	−
HPN-100	glycerol phenylbutyrate	フェニル酪酸グリセロール
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
K_a	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
K_i	inhibition constant	阻害定数

K_m	amount required to reach 50% metabolism rate	最大反応速度の半分の速度が認められる基質濃度
MELD	model for end-stage liver disease	末期肝疾患モデル
NaPBA	sodium phenylbutyrate	フェニル酪酸ナトリウム
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
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
PAGN	phenylacetylglutamine	フェニルアセチルグルタミン
PBA	phenylbutyrate	フェニル酪酸
PD	pharmacodynamic	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
pH	potential of hydrogen	−
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PLRP2	pancreatic lipase related protein 2	膵リパーゼ関連タンパク質 2
PTL	pancreatic triglyceride lipase	膵トリグリセリドリパーゼ
QTc	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
SIF	simulated intestinal fluid	模擬腸液
t_{max}	time to C_{max}	投与後の最高血中濃度到達時間
TQT	thorough QTc	−
UCD	urea cycle disorder	尿素サイクル異常症
U-$PAGN_{0-24}$	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
V/F	volume of distribution	見かけの分布容積
VPC	visual predictive check	−

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.2 臨床薬理の概要 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 In vitro 試験 8
2.7.2.2.1.1 [redacted]J005[redacted] 試験 8
2.7.2.2.1.2 [redacted] 2009 試験 8
2.7.2.2.1.3 [redacted]5195 試験 8
2.7.2.2.1.4 [redacted]3091[redacted] 試験 8
2.7.2.2.1.5 [redacted]U0003 試験 9
2.7.2.2.1.6 [redacted]U0004 試験 9
2.7.2.2.1.7 [redacted]U0005 試験 9
2.7.2.2.1.8 [redacted]PEP1 試験 9
2.7.2.2.2 臨床試験 10
2.7.2.2.2.1 第 I 相試験—UP 1204-001 試験 10
2.7.2.2.2.2 第 I 相試験—HPN-100-010 試験 10
2.7.2.2.2.3 第 I 相試験—HPN-100-019 試験 10
2.7.2.2.2.4 第 I 相試験—HPN-100-027 試験 11
2.7.2.2.2.5 第 Ib 相試験—UP 1204-002 試験 11
2.7.2.2.2.6 第 II 相試験—HPN-100-008 試験パート A/パート B 11
2.7.2.2.2.7 第 II 相試験—UP 1204-003 試験 11
2.7.2.2.2.8 第 II 相試験—HPN-100-005 試験 12
2.7.2.2.2.9 第 III 相試験—HPN-100-006 試験 12
2.7.2.2.2.10 第 III 相試験—HPN-100-007 試験 12
2.7.2.2.2.11 第 III 相試験—HPN-100-012 試験 13
2.7.2.2.2.12 第 III 相試験—HPN-100-J001 試験 13
2.7.2.2.2.13 第 IV 相試験—HPN-100-009 試験 14
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.2.3.1 タンパク結合 15
2.7.2.3.2 In vitro 薬物代謝試験及び in vitro 薬物相互作用試験 15
2.7.2.3.2.1 本剤の in vitro 代謝 15
2.7.2.3.2.1.1 [redacted]2009 試験 15
2.7.2.3.2.1.2 [redacted]5195 試験 16
2.7.2.3.2.1.3 [redacted]3091[redacted] 試験 16
2.7.2.3.2.2 本剤の代謝物 PBA、PAA 及び PAGN の in vitro 代謝 18
2.7.2.3.2.3 In vitro 薬物相互作用 19
2.7.2.3.3 臨床薬物動態 21
2.7.2.3.3.1 健康成人の薬物動態 21
2.7.2.3.3.1.1 単回投与後の薬物動態 21

2.7.2.3.3.1.2 単回投与後と反復投与後の薬物動態の比較 23
2.7.2.3.3.1.3 健康被験者での本剤の PK パラメータの用量比例性 27
2.7.2.3.3.2 尿素サイクル異常症患者での本剤の薬物動態 30
2.7.2.3.3.2.1 成人尿素サイクル異常症患者での本剤の薬物動態 30
2.7.2.3.3.2.1.1 外国人被験者 30
2.7.2.3.3.2.1.2 日本人被験者 33
2.7.2.3.3.2.2 小児尿素サイクル異常症患者での本剤の薬物動態 34
2.7.2.3.3.2.2.1 外国人被験者 34
2.7.2.3.3.2.2.2 日本人被験者 38
2.7.2.3.3.2.3 成人及び小児尿素サイクル異常症患者の薬物動態の比較 40
2.7.2.3.3.2.3.1 外国人被験者 40
2.7.2.3.3.2.3.2 日本人被験者 40
2.7.2.3.3.2.4 日本人及び外国人尿素サイクル異常症患者の薬物動態の比較 43
2.7.2.3.3.2.5 尿素サイクル異常症患者での長期投与の薬物動態（血漿中濃度） 46
2.7.2.3.3.3 内因性要因 49
2.7.2.3.3.3.1 性別 49
2.7.2.3.3.3.2 肝機能 52
2.7.2.3.3.3.3 腎機能 56
2.7.2.3.4 薬物相互作用 56
2.7.2.3.4.1 CYP2C9 基質との薬物相互作用 56
2.7.2.3.4.2 CYP3A4 基質との薬物相互作用 58
2.7.2.3.5 母集団薬物動態モデリング及びシミュレーション 61
2.7.2.3.5.1 母集団薬物動態解析法 62
2.7.2.3.5.2 母集団薬物動態の解析結果 63
2.7.2.3.5.3 出生時～2 ヵ月齢未満の小児被験者の体格指標と本剤のクリアランスとの相関 70
2.7.2.3.5.4 2 ヵ月齢～2 歳未満の小児被験者の体格指標と本剤のクリアランスとの相関 71
2.7.2.3.5.5 母集団薬物動態解析の考察 72
2.7.2.3.6 尿素サイクル異常症患者での薬物動態パラメータと投与量との相関 73
2.7.2.3.7 血漿中 PAA/PAGN 比 73
2.7.2.3.8 TQT 試験 74
2.7.2.4 特別な試験 76
2.7.2.5 参考文献 77
2.7.2.6 付録 78

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

本剤は、フェニル酪酸グリセロール（GPB）を有効成分とする経口投与用液剤であり、尿素サイクル異常症（UCD）の成人及び小児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、2013 年 2 月に米国（US）で最初に承認され、次いで 2015 年 11 月に欧州連合／欧州経済地域で中央審査方式にて承認された。その後、2016 年 3 月には、カナダで販売承認された。本剤は既承認のフェニル酪酸ナトリウム（NaPBA）と同じ作用機序を有するが、ナトリウムや糖を含有せず、NaPBA のような錠剤服用の負担もないことに加え、NaPBA の悪味及び臭いも大幅に軽減されたという点で優れている。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、消化管内で膵リパーゼにより分解されて PBA となると考えられている（[redacted]2009 試験［4.2.2.4-2］、[redacted]3091[redacted] 試験［4.2.2.4-3］）。PBA は β 酸化によりフェニル酢酸（PAA）に代謝され、PAA は酵素によりグルタミンと抱合してフェニルアセチルグルタミン（PAGN）が生成される。PAGN は、腎から尿中排泄されることにより、尿素サイクルの代替として余剰窒素を排泄する役割を果たしている[Kormanik, 2012][Batshaw, 2001][Moldave, 1957][Raper, 1928][Webster, 1976]。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。

表 2.7.2-1 に in vitro 試験の要約を、表 2.7.2-2 に本項で考察する本剤の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の評価に用いた臨床試験の要約を示す。包括的な一覧表を表 2.7.2-35 及び表 2.7.2-36 に示す。

表 2.7.2-1 In vitro 試験

Type of Study	Test System	Study Number
In vitro metabolism	Mouse, rat, rabbit, dog, monkey, and human hepatocytes	[redacted]J005[redacted] ［4.2.2.4-1］
Pancreatic lipase activity against GPB	Recombinant human PTL, PLRP2, colipase, and CEL purified from yeast	[redacted]2009 ［4.2.2.4-2］
hydrolysis of GPB and 不純物I及びJ*	Simulated intestinal fluid	[redacted]5195 ［4.2.2.7-1］
Drug–drug interaction: in vitro enzymatic hydrolysis of GPB	Human plasma; Human liver microsomes; Human intestinal microsomes; Purified porcine lipase in simulated intestinal fluid	[redacted]3091[redacted] ［4.2.2.4-3］
Plasma protein binding	Mouse, rat, rabbit, cynomolgus monkey, and human plasma	[redacted]U0003 ［4.2.2.3-1］
Induction of drug-metabolizing enzymes	Human hepatocytes	[redacted]U0004 ［4.2.2.6-1］
Inhibition of drug-metabolizing enzymes	Human liver microsomes	[redacted]U0005 ［4.2.2.6-2］
Drug–drug interaction: in vitro transporter assessment of GPB and PAA	HEK cell lines transfected with transporters C2BBe1 cells with a bidirectional (AP-to-BL and BL-to-AP) approach	[redacted]PEP1 ［5.3.2.3.1］

Abbreviations: AP-to-BL = apical to basolateral; BL-to-AP = basolateral to apical; CEL = carboxyl ester lipase; GPB = glycerol phenylbutyrate; HEK cells: human embryonic kidney 293 cells; PAA = phenylacetate; PLRP2 = pancreatic lipase related protein 2; PTL = pancreatic triglyceride lipase.

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-2 臨床試験

Study Number	Phase	Study Design	Study Objective	Subject Status/Patient Diagnosis	Number Exposed to HPN-100/ Control(s)
UCD Patients (Target Population)					
UP 1204-003 [5.3.3.2.1]	2	Non-randomized, open-label, fixed-sequence, switch-over	Safety and efficacy	Adult UCD (≥18 years)	10/14[a)]
HPN-100-005 SO [5.3.3.2.2] SE [5.3.3.2.3]	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 [5.3.5.1.1]	3	Randomized, double-blind, crossover	Safety and efficacy	Adult UCD (≥18 years)	44/45[a)]
HPN-100-007[c)] [5.3.5.2.1]	3	Uncontrolled	Safety	Adult and paediatric UCD (≥6 years)	60/-
HPN-100-012 SO [5.3.3.2.4] SE [5.3.3.2.5]	3	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-100-009 0 to <2 months [5.3.5.2.3] 2 months to < 2 years [5.3.5.2.4]	4	Non-randomized, 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/-
HPN-100-J001 [5.3.5.2.6]	3	Non-randomized, open-label, one-way SO followed by a long-term open-label SE	Safety and efficacy	Japanese adult and paediatric UCD (≥0 years)	SO: 15/17 SE:15/-
Healthy Volunteers and Hepatic Impaired Patients					
UP 1204-001 [5.3.3.1.1]	1	Randomized, open-label, cross-over	PK	Healthy	23/22/23/24[e)]
UP 1204-002 [5.3.3.3.1]	1	Uncontrolled, PK study in hepatic impaired patients	PK	Hepatic impaired or healthy	32/-
HPN-100-008 Part A [5.3.5.4.1] Part B [5.3.5.4.2]	2	Randomized, open-label, run-in (Part A) followed by randomized, double-blind (Part B), PK study in HE patients	Safety, efficacy, and PK	HE or healthy	Part A: 15/- Part B: 90/88
HPN-100-010 [5.3.4.1.1]	1	Randomized, double-blind, crossover, thorough QTc study	ECG	Healthy	86/70/78[f)]
HPN-100-019 [5.3.2.2.1]	1	Open-label, monosequence crossover, DDI study with midazolam	DDI	Healthy	24/-
HPN-100-027 [5.3.2.2.2]	1	Open-label, 2-period, monosequence, single dose, DDI study with celecoxib	DDI	Healthy	28/-

Abbreviations: DDI = drug-drug interaction; ECG = electrocardiogram; HE = hepatic encephalopathy; 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) 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 GT4P-API, 23 Subjects GT4P-F, and 24 Subjects AMMONUL®.
f) 98 subjects enrolled in HPN-100-010; 86 received HPN-100, 70 received moxifloxacin as an active control, and 78 received HPN-100–Placebo.

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 In vitro 試験

2.7.2.2.1.1 [redacted]J005[redacted] 試験

試験の標題：4-Phenylbutyric Acid, Comparative In Vitro Metabolism with Rat, Mouse, Rabbit, Dog, Cynomolgus Monkey, and Human Hepatocytes

[redacted]J005[redacted] 試験では、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒトの凍結保存肝細胞を用いて 4-phenylbutyrate（equivalent to phenylbutyrate）（4-PBA）の代謝を評価し、毒性試験に用いる動物種の妥当性を検討することを目的として計画された。本剤の未変化体は体循環には認められなかったため、本試験では PBA を評価対象とした。

結果の要約を［2.6.4.5.1.1］に示す。[redacted]J005[redacted] 試験報告書は［4.2.2.4-1］に添付した。

2.7.2.2.1.2 [redacted]2009 試験

試験の標題：In vitro Study of Pancreatic Lipase Activity against HPN-100 [Glyceryl Tri-(4-Phenylbutyrate)]

[redacted]2009 試験は、膵トリグリセリドリパーゼ（PTL）、カルボキシルエステルリパーゼ（CEL）及び膵リパーゼ関連タンパク質 2（PLRP2）の本剤に対する活性を、本剤からの PBA 生成量を指標として pH 滴定によって測定した in vitro 試験であった。

結果の要約を［2.6.4.5.1.2］に示す。[redacted]2009 試験報告書は［4.2.2.4-2］に添付した。

2.7.2.2.1.3 [redacted]5195 試験

試験の標題：Comparison of In Vitro Hydrolysis Rates for HPN-100 (Glycerol Phenylbutyrate) and 不純物I及びJ* in Simulated Intestinal Fluid

本試験の主要目的は、本剤と 不純物I* 及び 不純物J* の不純物の標準物質の in vitro での加水分解速度を比較すること、並びに in vitro での加水分解速度を用いて 不純物I及びJ* が消化管内で 4-PBA に変換される可能性を予測することであった。本試験は 2 つの段階から構成された。第 1 段階では本剤の加水分解のためのインキュベーション条件の最適化及び加水分解生成物である 4-PBA を定量するための液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析に基づく分析法の開発に焦点を当てた。第 2 段階では、最適化した分析法を用いて、本剤とプロセス不純物である 不純物I* 及び 不純物J* の in vitro での加水分解速度を比較した。

結果の要約を［2.6.4.8.1］に示す。[redacted]5195 試験報告書は［4.2.2.7-1］に添付した。

2.7.2.2.1.4 [redacted]3091[redacted] 試験

試験の標題：Summary Report−In vitro Enzymatic Hydrolysis of HPN-100 and Impact on Possible Metabolic Drug‑Drug Interactions

[redacted]3091[redacted] 試験要約報告書では、[redacted] 社が実施した 4 つの非 GLP 試験（[redacted]3091:120[redacted]-127[redacted] 試験、[redacted]3091:136[redacted] 試験、[redacted]3091:142[redacted] 試験及び[redacted]3091:155[redacted] 試験）から得られた本剤の in vitro 酵素加水分解の結果及び代謝を介した薬物相互作用（DDI）について検討した結果を要約した。

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

膵リパーゼ、血漿、及びミクロソーム（腸及び肝臓）による in vitro 代謝の速度と程度を比較し、本剤の PBA（4-PBA）への加水分解に関与する重要な酵素系を同定した。さらに、代謝に基づく DDI の相対的リスクについて考察した。

結果の要約を［2.6.4.7.3.1］に示す。[redacted]3091[redacted] 試験報告書は［4.2.2.4-3］に添付した。

2.7.2.2.1.5 [redacted]U0003 試験

試験の標題：PAA, PAGN, and PBA: The In Vitro Binding of (^{14}C)PAA, (^{14}C)PAGN, and (^{14}C)PBA to Plasma Proteins from Mouse, Rat, Rabbit, Cynomolgus Monkey, and Human by Ultrafiltration

[redacted]U0003 試験は、限外ろ過法（Centrifree®）を用いて、1～1000 µg/mL の規定濃度範囲で、マウス、ラット、ウサギ、カニクイザル及びヒトの血漿中のタンパク質に対する[^{14}C]標識した[^{14}C]PBA、[^{14}C]PAA 及び[^{14}C]PAGN の結合の程度を検討した in vitro タンパク結合試験であった。本剤（PAA のプレプロドラッグ）の血漿タンパク結合に関する試験は、プレプロドラッグの全身曝露がない可能性が高いこと[McGuire, 2010]、また、タンパク結合を評価するために望ましい濃度での被験物質の溶解性が低いと考えられたことから、実施しなかった。

結果の要約を［2.6.4.4.4］に示す。[redacted]U0003 試験報告書は［4.2.2.3-1］に添付した。

2.7.2.2.1.6 [redacted]U0004 試験

試験の標題：PBA and PAA: Potential Induction of Cytochromes P450 in Cultured Human Hepatocytes

[redacted]U0004 試験では、凍結保存したヒト肝細胞を用いて PBA 及び PAA がシトクロム P450（CYP）1A2 及び CYP3A4/5 を誘導する可能性を評価した。CYP1A2 及び CYP3A4/5 誘導の指標として、それぞれ 7-エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ（レゾルフィン）及びミダゾラム 1'-水酸化酵素の活性を分析した。プロドラッグである本剤がこれらの酵素を誘導する可能性を検討する試験も計画されたが、本剤は水性溶媒に不溶性であり、添加すると速やかにミセルを形成し、その溶解性を増加させることができなかった。

結果の要約を［2.6.4.7.1］に示す。[redacted]U0004 試験報告書は［4.2.2.6-1］に添付した。

2.7.2.2.1.7 [redacted]U0005 試験

試験の標題：HPN-100, PBA, and PAA: Potential Inhibition of Cytochromes P450 in Human Liver Microsomes

[redacted]U0005 試験では、プロドラッグである本剤及びその代謝物である PBA 及び PAA がヒト肝 CYP 酵素を阻害する可能性を検討した。

結果の要約を［2.6.4.7.2］に示す。[redacted]U0005 試験報告書は［4.2.2.6-2］に添付した。

2.7.2.2.1.8 [redacted]PEP1 試験

試験の標題：In Vitro Drug-Drug Interactions Studies of HPN-100 and Phenylacetic Acid

本試験の目的は、本剤及び PAA が P-糖タンパク質（P-gp）及び乳がん耐性タンパク質（BCRP）の基質及び/又は阻害物質であるか、PAA が有機アニオン輸送ペプチド 1B1 及び 1B3（OATP1B1

及び OATP1B3）又は有機カチオントランスポーター（OCT）1 の基質であるか、並びに PAA が OATP1B1、OATP1B3、OCT1、有機アニオントランスポーター1 及び 3（OAT1 及び OAT3）又は OCT2 の阻害物質であるかを評価することであった。

PAA は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 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、OAT1 及び OAT3 の阻害物質であることが示され、50%阻害濃度（IC_{50}）値はそれぞれ 1321 μM 及び 5327 μM であった。

[redacted]PEP1 試験報告書は［5.3.2.3.1］に添付した。

2.7.2.2.2 臨床試験

2.7.2.2.2.1 第 I 相試験—UP 1204-001 試験

試験の標題：A randomized, crossover, open-label phase 1 study of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P)

本試験は、健康男性被験者 24 例を対象に、ボトルに充てんした添加剤なしの GPB の液剤（本剤）と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）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価することを主要目的として実施した。副次目的は、試験製剤（本剤及び GT4P-F）と BUPHENYL®（NaPBA）顆粒剤との生物学的同等性の評価、PK プロファイル及び各製剤のバイオアベイラビリティを明らかにすることであった。

PK/PD 評価を含む試験結果の要約は［2.7.1.2.1］に示した。UP 1204-001 試験治験総括報告書（CSR）は［5.3.3.1.1］に添付した。

2.7.2.2.2.2 第 I 相試験—HPN-100-010 試験

試験の標題 : A Double-Blind Randomized Crossover Trial to Define the Electrocardiogram Effects of HPN-100 Using a Clinical and a Supratherapeutic Dose Compared to Placebo and Moxifloxacin (a Positive Control) in Healthy Men and Women: A Thorough Electrocardiogram Trial

HPN-100-010 試験は、健康な男性及び女性被験者を対象に、定常状態の本剤が 12 誘導心電図（ECG）パラメータに及ぼす影響を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化、クロスオーバー、thorough QTc（TQT）試験であった。

PK/PD 評価を含む試験結果の要約は［2.7.4.1.1.2.1］に示した。HPN-100-010 試験 CSR は［5.3.4.1.1］に添付した。

2.7.2.2.2.3 第 I 相試験—HPN-100-019 試験

試験の標題：An Open Label, Monosequence Crossover Interaction Study to Evaluate the Effect of Steady-State RAVICTI® (Glycerol Phenylbutyrate) Oral Liquid on Cytochrome P450 3A4 Activity Measured by the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Adult Subjects

本試験は、健康被験者を対象に、定常状態の本剤の代謝物が単回投与時のミダゾラムの PK に及ぼす影響を検討することを主要目的として実施した。副次目的は、健康被験者を対象に本剤とミダゾラムを併用投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。

PK 評価を含む試験結果の要約は［2.7.6.1.2.2］に示した。HPN-100-019 試験 CSR は［5.3.2.2.1］

に添付した。

2.7.2.2.2.4 第 I 相試験—HPN-100-027 試験

試験の標題：An Open Label, Monosequence Crossover Interaction Study to Evaluate the Effect of Steady-State RAVICTI® (Glycerol Phenylbutyrate) Oral Liquid on Cytochrome P450 2C9 Activity Measured by the Pharmacokinetics of Celecoxib in Healthy Adult Subjects

本試験は、健康成人被験者を対象に、定常状態の本剤及びその代謝物が単回投与時のセレコキシブの PK に及ぼす影響を検討することを主要目的として実施した。副次目的は、健康成人被験者を対象に本剤とセレコキシブを併用投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。

PK 評価を含む試験結果の要約は［2.7.6.2.2.2］に示した。HPN-100-027 試験 CSR は［5.3.2.2.2］に添付した。

2.7.2.2.2.5 第 Ib 相試験—UP 1204-002 試験

試験の標題：An open-label phase 1B, pharmacokinetic and pharmacodynamic safety study of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) administered orally as a single dose, and twice daily for seven consecutive days to subjects with hepatic impairment with cirrhosis and to a control group

本試験は、健康被験者及び Child-Pugh スコアが A、B 又は C の肝硬変患者を対象に、本剤の安全性及び忍容性を検討することを主要目的として実施した。副次目的は、本剤の PK 及び PD プロファイルを検討し、血漿中のアミノ酸及びカルニチン濃度の変化を評価することであった。また、食後（投与 8 日目）と空腹時（投与 1 日目）の PK を比較した。

PK/PD 評価を含む試験結果の要約は［2.7.1.2.2］に示した。UP 1204-002 試験 CSR は［5.3.3.3.1］に添付した。

2.7.2.2.2.6 第 II 相試験—HPN-100-008 試験パート A/パート B

試験の標題：A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of HPN-100 for Maintaining Remission in Subjects with Cirrhosis and Episodic Hepatic Encephalopathy (Halt-HE)

本試験は、非盲検、安全性、PK リードイン試験であるパート A 及び無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であるパート B で構成された。

PK/PD 評価を含む試験結果の要約は［2.7.4.1.1.2.2］（パート A）及び［2.7.4.1.1.2.3］（パート B）に示した。HPN-100-008 試験 CSR（パート A 及びパート B）は［5.3.5.4.1］（パート A）及び［5.3.5.4.2］（パート B）に添付した。

2.7.2.2.2.7 第 II 相試験—UP 1204-003 試験

試験の標題：A Phase 2, Open-Label, Switch-Over, Dose-Escalation Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 (Glyceryl Tri-[4-Phenylbutyrate]) Compared to BUPHENYL® (Sodium Phenylbutyrate) in Patients with Urea Cycle Disorders

本試験は、NaPBA で治療中の成人 UCD 患者を対象に、本剤の安全性、忍容性、PK 特性及び予備的有効性を NaPBA と比較し評価することを目的として実施した。

PK/PD 評価を含む試験結果の要約は[2.7.3.2.1.3]に示した。UP 1204-003 試験 CSR は[5.3.3.2.1]に添付した。

2.7.2.2.2.8 第 II 相試験—HPN-100-005 試験

試験の標題：A Phase 2, Fixed-Sequence, Open-Label, Switch-Over Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children 6–17 Years of Age with Urea Cycle Disorders, with a Long-Term Safety Extension

本試験は、NaPBA の治療を受けている 6 歳以上の小児 UCD 患者を対象に、本剤の安全性及び PK を NaPBA と比較し、血中アンモニア濃度コントロールの効果を評価することを目的として実施した。本試験は NaPBA との比較のための切替え期間及び 12 ヵ月間の継続投与期間で構成された。

PK/PD 評価を含む切替え期間及び継続投与期間の結果の要約は、それぞれ［2.7.3.2.1.4］及び［2.7.3.2.2.3］に示した。HPN-100-005 試験 CSR は切替え期間及び継続投与期間のそれぞれで作成し、それぞれ［5.3.3.2.2］及び［5.3.3.2.3］に添付した。

2.7.2.2.2.9 第 III 相試験—HPN-100-006 試験

試験の標題：A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Cross-Over, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of HPN-100, Glyceryl tri-(4-Phenylbutyrate), for the Treatment of Adults with Urea Cycle Disorders

本試験は、NaPBA で治療中の成人 UCD 患者［オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）、カルバミルリン酸合成酵素及びアルギニノコハク酸合成酵素（ASS）欠損症］を対象に、血中アンモニアの $AUC_{0\text{-}24}$ に基づき NaPBA に対する本剤の非劣性を検証することを目的とした、無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験であった。

PK/PD 評価を含む試験結果の要約は[2.7.3.2.1.2]に示した。HPN-100-006 試験 CSR は[5.3.5.1.1]に添付した。

2.7.2.2.2.10 第 III 相試験—HPN-100-007 試験

試験の標題：A Phase 3, Open-Label Study of the Safety of HPN-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders

本試験は、HPN-100-006 試験を完了した成人患者を含む成人及び 6 歳以上の小児 UCD 患者を対象とした、非盲検、長期投与試験であった。

PBA、PAA、及び PAGN の血漿中濃度の平均値及び中央値は、試験期間を通して同程度であった。長期投与期間中の PBA、PAA 及び PAGN の血漿中濃度の中央値は、HPN-100-006 試験の結果に基づいて予測された範囲内又はそれ以下（C_{max} の平均値未満、投与 24 時間後のトラフ濃度の平均値以上）であり、経時的な変化は認められなかった。

HPN-100-007 試験 CSR は［5.3.5.2.1］に添付した。

2.7.2.2.2.11 第 III 相試験—HPN-100-012 試験

試験の標題：A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Paediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs)

本試験は、29 日齢から 6 歳未満の小児 UCD 患者を対象に、本剤の安全性及び PK を NaPBA と比較し、血中アンモニア濃度コントロールの効果を評価することを目的として実施した。

本試験は NaPBA との比較のための切替え期間及び 12 ヵ月間の継続投与期間で構成された。

継続投与期間の PBA、PAA、及び PAGN の血漿中濃度の中央値は、切替え期間の本剤最終投与日（投与 10 日目）に認められた投与 24 時間後のトラフ濃度の平均値をおおむね下回った。12 ヵ月間の継続投与期間全体での血漿中 PBA 濃度の平均値は 8.8 µg/mL であり、平均値の推移では顕著な変動は見られなかった。血漿中 PAA 濃度の平均値も同様の傾向を示し、継続投与期間全体での平均値は 34.4 µg/mL であった。血漿中 PAGN 濃度の平均値は継続投与期間を通して同程度であり、継続投与期間全体での平均値は 31.0 µg/mL であった。PAA/PAGN 比は投与 1 ヵ月時で最も高く、継続投与期間全体で 0.5 であった。

本試験の継続投与期間に本剤を 12 ヵ月間投与した結果、小児（2～5 歳）及び乳児（2 歳未満）の PBA（それぞれ 1.3 µg/mL 及び 1.4 µg/mL）、PAA（それぞれ 1.3 µg/mL 及び 1.1 µg/mL）、PAGN（それぞれ 15.9 µg/mL 及び 14.6 µg/mL）及び PAA/PAGN 比（それぞれ 0.15 及び 0.09）の中央値は同程度であった。

尿中 PAGN 濃度は同程度で推移し、全体の平均値は 14288 µg/mL であった。投与 12 ヵ月時、投与 24 時間後の尿中 PAGN/クレアチニン比の平均値は 287.0 であり、その他の評価時点でも同程度であった。継続投与期間を通して、年齢区分間で血漿 PAGN 濃度に明らかな差は認められなかったことから、本剤はこれらの年齢区分でも同様に窒素除去能を示すことが示唆された。

全体として、本剤の投与量と尿中 PAGN 濃度の平均値との間に顕著な相関は認められなかった。尿中 PAGN/クレアチニン比と体表面積（BSA）で標準化した本剤の投与量との間に、弱い（0.2559）正の統計学的に有意な相関が認められた（p=0.0001）。

PK/PD 評価を含む切替え期間の結果の要約は［2.7.3.2.1.5］に示した。HPN-100-012 試験 CSR は切替え期間及び継続投与期間のそれぞれで作成し、それぞれ［5.3.3.2.4］及び［5.3.3.2.5］に添付した。

2.7.2.2.2.12 第 III 相試験—HPN-100-J001 試験

試験の標題：An open-label, multi-center, switch-over study of the efficacy, safety and PK of HPN-100 compared to sodium phenyl butyrate in Japanese patients with urea cycle disorder, with a long-term safety extension

本試験は、小児及び成人の日本人 UCD 患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び PK を評価する、非盲検、一方向スイッチオーバー試験であった。本試験は NaPBA との比較のための切替え期間及び 12 ヵ月間の継続投与期間で構成された。

PK/PD 評価を含む切替え期間の結果の要約は、［2.7.3.2.1.1］に示した。HPN-100-J001 試験 CSR

(Report with 12-month data of the extension part) は［5.3.5.2.6］に添付した。

2.7.2.2.2.13 第 IV 相試験—HPN-100-009 試験

試験の標題：An Open Label Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects under Two Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs)

本試験は、2 歳未満の小児 UCD 患者を対象に、本剤の安全性、有効性及び PK を評価する非盲検試験であり、本剤への切替え期間と、その後に本剤を 6 ヵ月以上、最長 2 年間投与する継続投与期間で構成された。被験者は治験開始日から治験開始後 4 日までに本剤投与を開始又は切り替えた後、24～72 時間にわたって血中アンモニア濃度をモニタリングした。その後 2 歳に達するまで又は本試験で本剤を 6 ヵ月以上投与し市販薬が使用可能となるまで、継続投与期間で本剤を投与した。

試験結果の要約は［2.7.3.2.2.5］に示した。HPN-100-009 試験 CSR は［5.3.5.2.3］（出生時～2 ヵ月齢未満）及び［5.3.5.2.4］（2 ヵ月齢～2 歳未満）に添付した。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　タンパク結合

[^{14}C]PBA、[^{14}C]PAA 及び[^{14}C]PAGN を用いた in vitro タンパク結合試験（[redacted]U0003 試験）では、血漿タンパク結合は PBA で中等度から高度、PAA で低度から中等度及び PAGN で低度であった（[2.6.4] 表 2.6.4-12）。in vitro での[^{14}C]PBA のヒト血漿タンパク結合率の平均値は、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。検討した範囲で[^{14}C]PBA 濃度が高いほど非結合型分率が高く、[^{14}C]PBA のタンパク結合率の平均値は濃度に依存した。非結合型分率は、100 µg/mL を超える濃度でより高かった（7.7%～19.4%）。

in vitro での[^{14}C]PAA のヒト血漿タンパク結合率の平均値は、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。検討した濃度範囲で[^{14}C]PAA 濃度が高いほど非結合型分率が高く、[^{14}C]PAA のタンパク結合率の平均値は濃度に依存した。

in vitro での[^{14}C]PAGN のヒト血漿タンパク結合率の平均値は、1～250 µg/mL の濃度範囲で 8.7%～12.0%（非結合型分率：88.0%～92.7%）であった。[^{14}C]PAGN 濃度の影響は認められなかった。

本剤が循環血中で検出されないこと及び本剤の溶解性のために試験の実施に限界があることから、本剤の血漿タンパク結合に関する in vitro 試験は実施しなかった。

2.7.2.3.2　In vitro 薬物代謝試験及び in vitro 薬物相互作用試験

本剤の加水分解機序を理解し、DDI の潜在的リスクを明らかにするために、いくつかの in vitro 試験を実施した。

2.7.2.3.2.1　本剤の in vitro 代謝

膵リパーゼの影響及びエステラーゼの影響を[redacted]2009 試験、[redacted]5195 試験及び[redacted]3091[redacted] 試験で検討した。

2.7.2.3.2.1.1　[redacted]2009 試験

本剤に対する PTL、PLRP2 及び CEL の活性を評価した[redacted]2009 試験では、pH-スタット滴定により PBA の放出を測定した（表 2.7.2-3）。この試験では、PTL、PLRP2 及び CEL はいずれも本剤を加水分解すると結論付けられた。PTL（約 600 Units/mg）の比活性（µmol 脂肪酸放出/分/mg タンパク質又は Units/mg）は、PLRP2（22 Units/mg）の約 27 倍、CEL（250 Units/mg）の約 2.4 倍高かった（[redacted]2009 試験、[McGuire, 2010]）。

表 2.7.2-3　GPB*に対するリパーゼ活性（[redacted]2009 試験）

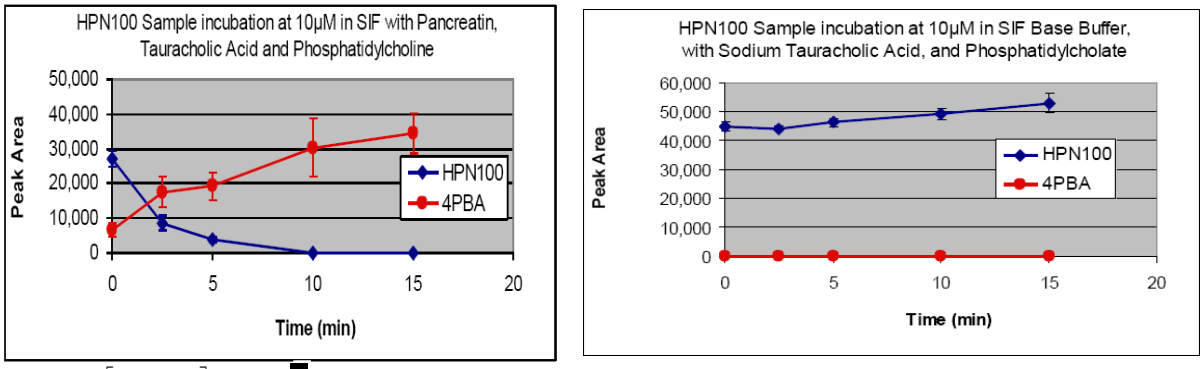
Lipase	Bile Acid/Salt	Mean Units/mg Lipase	
		With Colipase	Without Colipase
PTL (3 µg)	NaTDC (0.5 mM)	618	342
PLRP2 (20 µg)	NaTDC (0.5 mM)	35	32.2
PTL (3 µg)	NaTDC (4 mM)	592	42
PLRP2 (20 µg)	NaTDC (4 mM)	22	10.8
CEL (10 µg)	NaCholate (10 mM)	249	

Source: ［4.2.2.4-2］ Report [redacted]2009
Abbreviations: CEL = carboxyl ester lipase; GPB = glycerol phenylbutyrate; NaCholate = sodium cholate; NaTDC = sodium taurodeoxycholate; PLRP2 = pancreatic lipase related protein 2; PTL = pancreatic triglyceride lipase.
* µmol fatty acid released/min/mg protein or Units/mg

2.7.2.3.2.1.2 [redacted]5195 試験

[redacted]5195 試験では、模擬腸液（SIF）中の本剤及び本剤の 2 つの既知不純物（ 不純物I* 及び 不純物J* ）の加水分解を評価した。その結果、本剤はパンクレアチン又はパンクレリパーゼのいずれかを添加した SIF 中で速やかに 4-PBA に加水分解された（図 2.7.2-1）。パンクレアチン及びパンクレリパーゼは、膵リパーゼ、プロテアーゼ及びアミラーゼを含有する市販製品であり、パンクレリパーゼはより高い比率のリパーゼを含有する点で他の酵素と異なる。

図 2.7.2-1 パンクレアチン添加時（左パネル）及び非添加時（右パネル）の SIF 中での本剤 10 µM の 4-PBA への加水分解（[redacted]5195 試験）



Source: ［4.2.2.7-1］ Report [redacted]5195
Abbreviations: 4-PBA = 4-phenylbutyrate (equivalent to phenylbutyrate); HPN100 = glycerol phenylbutyrate; SIF = simulated intestinal fluid.
Note: Peak areas are reported and are not quantitative between compounds due to different ionization potential for different compounds in the mass spectrometer.

2.7.2.3.2.1.3 [redacted]3091[redacted] 試験

[redacted] 2009 試験及び[redacted]5195 試験により、本剤の加水分解に膵リパーゼが関与することが確認された。

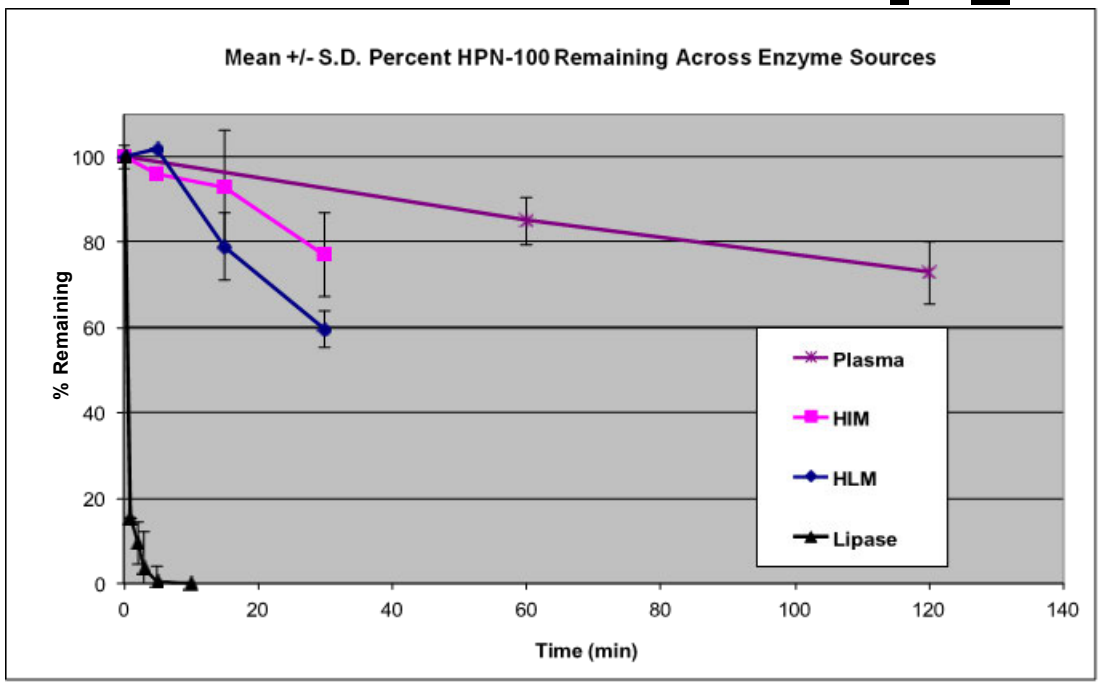
一連の追加の探索的非 GLP in vitro 試験（報告書[redacted]3091[redacted]）を実施し、本剤の加水分解に関与する第 I 相酵素を特定し、代謝に基づく DDI の相対的リスクを評価した。本剤の安定性は、ヒト血漿中（[redacted]3091:142[redacted] 試験）、ヒト肝ミクロソーム（HLM）中、ヒト腸ミクロソーム（HIM）中（[redacted]3091:120[redacted] 及び 127[redacted] 試験）及び精製リパーゼ存在下及び非存在下（[redacted]3091:136[redacted] 試験）で評価した。また、ヒト血漿中の本剤の安定性に対するエステラーゼ阻害剤の影響も評価した（[redacted]3091:155[redacted] 試験）。

これらの試験により [redacted]2009 試験及び[redacted]5195 試験の結果が確認され、膵リパーゼが本剤の迅速かつ広範な加水分解を促進し、ヒトでの代謝物 PBA の産生に関与する重要な酵素であることが示された。

In vitro での膵リパーゼによる本剤の半減期は 1 分未満であった（図 2.7.2-2）。一方、HIM 又は HLM 及びヒト新鮮血漿を用いた in vitro での本剤の半減期は、膵リパーゼと比較して 30 倍（HLM）から 300 倍長かった（ヒト新鮮血漿）。CYP 又は第 II 相酵素が本剤を加水分解する可能性は低いと考えられる。

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

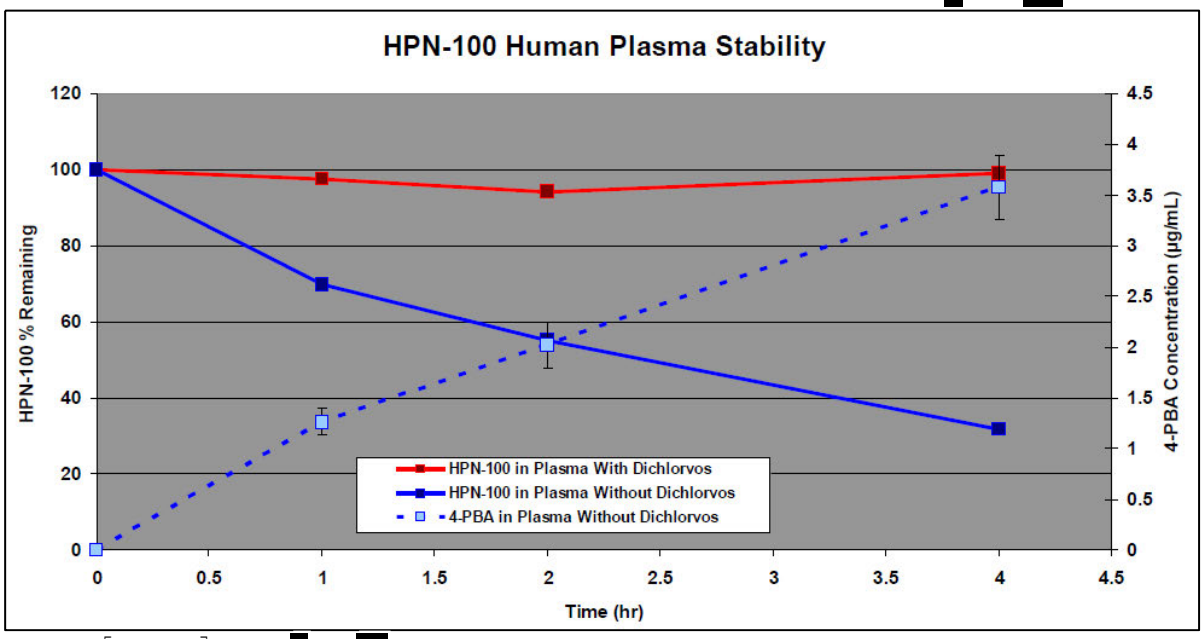
図 2.7.2-2　主要な酵素源とインキュベートした後の本剤の割合（[redacted]3091[redacted] 試験）



Source: ［4.2.2.4-3］ Report [redacted]3091[redacted]
Abbreviations: HIM = human intestinal microsomes; HLM = human liver microsomes; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; S.D. = standard deviation.

エステラーゼ阻害剤ジクロルボス（1 mg/mL）が、プールした新鮮ヒト血漿（男性ドナー3 例、女性ドナー3 例）中での本剤の加水分解を完全に阻害（37℃で 4 時間インキュベートした後に 99.2%が残存）したため、血漿中での本剤の PBA への加水分解はエステラーゼに起因すると考えられた。ジクロルボスを含まない対照インキュベーションでは、本剤は中程度に安定であった（4 時間後に 31.8%が残存）（図 2.7.2-3）。したがって、HIM 及び HLM で観察された本剤の加水分解は、CYP ではなくミクロソームエステラーゼによるものであると考えられる。なお、本剤の未変化体は循環血中で検出されていないため、血漿中の本剤の加水分解の臨床的意義は不明である。

図 2.7.2-3　ヒト血漿中の本剤の安定性に及ぼすジクロルボスの影響（[redacted]3091[redacted] 試験）



Source:　［4.2.2.4-3］Report [redacted]3091[redacted]
Abbreviations: 4-PBA = 4-phenylbutyrate (equivalent to phenylbutyrate); HPN-100 = glycerol phenylbutyrate.

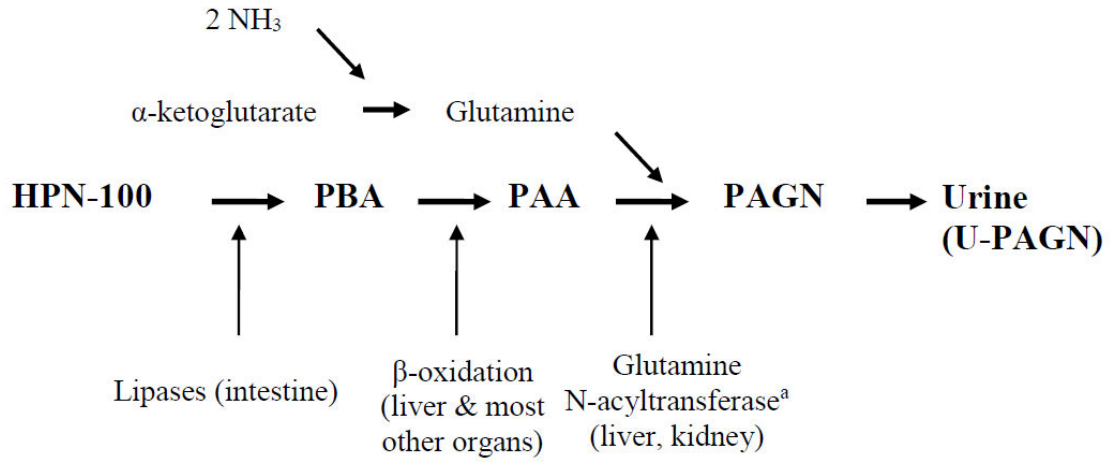
[redacted]2009 試験、[redacted]5195 試験及び[redacted]3091[redacted] 試験の結果、膵リパーゼが本剤の加水分解に関与する主要な酵素であると考えられた。また、本剤は血漿エステラーゼによっても加水分解されるため、膵リパーゼにより加水分解されず未変化体として吸収された本剤は、血漿中で速やかに加水分解されることが示唆された。

2.7.2.3.2.2　本剤の代謝物 PBA、PAA 及び PAGN の in vitro 代謝

ヒトの凍結保存肝細胞を用いて、100 µM 及び 10 mM の[^{14}C]PBA（1 試料あたりの放射能濃度約 5 µCi）の in vitro 代謝を検討した（[redacted]J005[redacted] 試験）。100 µM の[^{14}C]PBA をヒト肝細胞とインキュベートすると、PAGN 及び PAA を含む 4 つの代謝物が生成され、PAGN が主要な代謝物画分であり（総クロマトグラム放射能の 1.8%）、PAA はわずかに少なかった（総クロマトグラム放射能の 1.4%）。[^{14}C]PBA 10 mM のインキュベーションでは、PAGN 又は PAA を含まない 2 種類の代謝物（フェニルブチリルグルタミンを含む）が生成された。

吸収された PBA は β 酸化されて PAA に代謝される[Raper, 1928]。直鎖脂肪酸 β 酸化の主な酵素である中鎖アシルコエンザイム A（CoA）デヒドロゲナーゼは、PBA の代謝で主要な役割を果たすことが示されている[Kormanik, 未公表の結果]。PAA は、肝臓及び腎臓でフェニルアセチル CoA:L-グルタミン-N-アセチルトランスフェラーゼを介してグルタミンと抱合し PAGN を形成する代謝過程の基質である[Moldave, 1957]。PAGN はその後、尿中に排泄される[James, 1972]。本剤の代謝の概要を図 2.7.2-4 に示す。

図 2.7.2-4　本剤の代謝プロファイル



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

2.7.2.3.2.3　In vitro 薬物相互作用

PBA 及び PAA による CYP 酵素の誘導（[redacted]U0004 試験）及び阻害（[redacted]U0005 試験）の可能性を評価するため、ヒト肝細胞又は HLM を用いた in vitro 試験を実施した。

PBA 及び PAA は顕著な CYP1A2 又は CYP3A4/5 の誘導能（40%以上の活性）を示さなかった。また、最小誘導には一貫した濃度依存性は認められず、個体間変動が大きかった。

[redacted]U0005 試験では、本剤は 5 mM（2.65 mg/mL）までの濃度で CYP1A2、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5 アイソフォームとの DDI のリスクが低いことが示された。本剤の最高阻害レベルは、5 mM の CYP2C9 で 35%であった。さらに、30 分間のプレインキュベーションにより本剤による CYP の阻害の増加は認められなかった。前述の所見及びヒトの体循環中で本剤が測定されていないことから、本剤の阻害定数（K_i）を特定するための更なる検討は実施しなかった。

本剤投与後の被験者で観察された濃度を上回る濃度で、PBA は CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化酵素活性）に対して 60%超の阻害を示し、PBA は CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の可逆的阻害剤であることが示唆された（表 2.7.2-4）。PBA による CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化酵素活性）の可逆的阻害はアロステリック動態を示すと考えられ、IC_{50} 値は 1.79～3.26 mM（0.29～0.535 mg/mL）であった。CYP2C9 及び CYP2D6 について算出した K_i はそれぞれ 1.3 mM 及び 1.5 mM（いずれも約 0.2 mg/mL）であった。プレインキュベーションの有無による阻害の程度に明らかな差は認められず、PBA は in vitro でヒト CYP 酵素の時間依存性阻害剤ではなかった。

表 2.7.2-4　HLM を用いた in vitro 試験での PBA 及び PAA の選択的シトクロム P450 酵素阻害能の要約（[redacted]U0005 試験）

CYP	CYP Activity Marker	% Inhibition[a]	
		PBA 5 mM (0.821 mg/mL)	PAA 20.7 mM (2.818 mg/mL)
CYP1A2	7-ethoxyresorufin *O*-deethylase	6	58
CYP2C8	taxol 6α-hydroxylase	27	50
CYP2C9	diclofenac 4′-hydroxylase	69	47
CYP2C19	*S*-mephenytoin 4′-hydroxylase	26	37
CYP2D6	bufuralol 1'-hydroxylase	64	57
CYP3A4/5	testosterone 6β-hydroxylase	85	63
	midazolam 1′-hydroxylase	2	65

Source: ［4.2.2.6-2］Report [redacted]U0005
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; HLM = human liver microsomes; PAA = phenylacetate; PBA = phenylbutyrate.
a Greatest inhibition obtained between tests performed with and without pre-incubation time of 30 min

CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する PAA の阻害作用は 37%～60%以上と非常に類似しており、PAA は CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の可逆的阻害剤であることが示された（表 2.7.2-4）。

[I]/K_i 比（[I]は臨床 C_{max}）の要約を表 2.7.2-5 に示す。PAA の CYP 阻害の程度は類似していたため、CYP2C9 を代表として示した。

表 2.7.2-5　[I]/K_i 又は[I]/IC_{50}（[redacted]U0005 試験）

Patient Population/ Dose	[I]/K_i or [I]/IC_{50}			
	PBA			PAA
	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4/5	CYP2C9
	[I]/K_i	[I]/K_i	[I]/IC_{50} [a)]	[I]/K_i
Cirrhotic-HE[b)] 9 mL BID 19.80 g/day	0.666	0.581	0.480–0.264	(0.0009–0.317) mean = 0.137
Cirrhotic-HE[b)] 6 mL BID 13.20 g/day	0.645	0.563	0.465–0.256	(0.0006–0.174) mean = 0.0605
UCD paediatric[c)] 11.97 g/day	0.451	0.393	0.325–0.179	0.0440
UCD adults[d)] 13.49 g/day	0.331	0.288	0.238–0.131	0.0197
HV, single dose[e)] 6.43 g/day	0.175	0.152	0.126–0.069	0.0124

Source: ［4.2.2.6-2］Report [redacted]U0005
Abbreviations: BID = twice daily; CYP = cytochrome P450; HE = hepatic encephalopathy; HV = healthy volunteers; [I] = clinical maximum plasma concentration; IC_{50} = half maximal inhibitory concentration; K_i = inhibition constant; PAA = phenylacetate; PBA = phenylbutyrate; UCD = urea cycle disorder.
a) The reversible inhibition of CYP3A4/5 by PBA appeared to exhibit allosteric kinetics; therefore, it was not possible to determine K_i values and IC_{50} values were used.
b) Study HPN-100-008
c) Study HPN-100-005
d) Study UP 1204-003
e) Study UP 1204-001

GPB 及びその代謝物である PBA 及び PAA の CYP2C9 阻害剤及び CYP3A モジュレーターとしての可能性を評価するため、臨床 DDI 試験を実施した。CYP2D6 阻害を評価するための臨床 DDI 試験は実施しなかった（2.7.2.3.4）。

なお、UCD 患者が一般的に摂取する栄養補助食品（アルギニン、シトルリン等）などのそれ自体は CYP 基質ではない併用薬と本剤との間には、DDI は生じないと考えられる。

2.7.2.3.3 臨床薬物動態

2.7.2.3.3.1 健康成人の薬物動態

2.7.2.3.3.1.1 単回投与後の薬物動態

健康被験者を対象とした本剤の単回投与後の PK の結果は、2 つの第 I 相試験（UP 1204-001 試験及び UP 1204-002 試験）から要約した。PBA、PAA 及び PAGN の PK の結果をそれぞれ表 2.7.2-6、表 2.7.2-7 及び表 2.7.2-8 に示す。

UP1204-001 試験では、健康男性被験者を対象に本剤及び NaPBA の単回投与時の相対的バイオアベイラビリティを検討した。血漿中の PBA、PAA 及び PAGN の曝露量は、本剤と比較して NaPBA 投与後で高かった。投与後 24 時間までの尿中 PAGN 排泄量は NaPBA 投与後のほうが大きかったが、投与後 24 時間までの値であることに留意する必要がある。本剤投与後の血漿中 PAGN 濃度は 48 時間まで定量可能であったが、NaPBA 投与後の血漿中 PAGN 濃度は、12 時間以後は定量下限未満（BLQ）であったことから、NaPBA とは異なり、本剤では投与後 24 時間以降も尿中に PAGN が排泄されることが予測される。これらの結果は、本剤として投与したときの PBA の吸収が NaPBA より遅いことと一貫している。

UP 1204-002 試験では、肝機能障害患者及び健康被験者を対象に、本剤を単回投与及び反復投与（7 日間）したときの PK を検討した。健康被験者に単回投与後（投与 1 日目）の本剤の血漿中代謝物の曝露量は、UP 1204-001 試験で同程度の平均投与量の本剤を単回投与後に認められた曝露量と同程度であった。

表 2.7.2-6 健康被験者を対象とした臨床試験での本剤単回投与後の PBA の PK パラメータ
（UP 1204-001 試験／UP 1204-002 試験）

Dose and PBA [a] PK Variables	Study UP 1204-001 [b] (N = 24)	Study UP 1204-002 [c] (N = 8)
	HPN-100	HPN-100 Day 1
Dose (g) Mean (SD)	6.43 (0.49)	7.6 (1.2)
AUC_{0-12} (μg•h/mL)	NA	105.08 (78.65)
AUC_{0-48} (μg•h/mL)	138.4 (59.0)	NA
C_{max} (μg/mL)	37.01 (58.7)	27.01 (83.07)
t_{max} (h) [d]	2.0 (1.0, 4.0)	3.00 (2.00, 4.00)
$t_{1/2}$ (h)	1.9 (87.1)	1.65 (25.14)
CL/F or CL/F_m	NA	0.07 (56.52)

Srouce: ［5.3.3.1.1］UP 1204-001 CSR; ［5.3.3.3.1］UP 1204-002 CSR
Abbreviations: AUC_{0-12} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 12 hours; AUC_{0-48} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 48 hours; CL/F = apparent clearance; CL/F_m = apparent clearance for metabolites; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NA = not available; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to C_{max}.
a) Unless otherwise noted, data shown for Study UP 1204-001 and Study UP1204-002 are arithmetic means (coefficient of variation %).
b) UP 1204-001 Phase 1 randomized, 4-way crossover, open-label study in healthy male subjects; HPN-100 is referred to as GT4P-API in Report UP-1204-001. Doses were administered under fasted conditions.
c) UP 1204-002 Sequential dosing study in healthy subjects and patients with increasing severity of hepatic impairment with cirrhosis (n = 8 per group). Participants received a single dose of 100 mg/kg HPN-100 BID on Days 1 (fasting) and 8 (fed), and then for seven consecutive days until Day 15 (fasting).
d) Median (minimum, maximum).

表 2.7.2-7 健康被験者を対象とした臨床試験での本剤単回投与後の PAA の PK パラメータ
（UP 1204-001 試験／UP 1204-002 試験）

Dose and PAA [a] PK Variables	Study UP 1204-001 [b] (N = 24)	Study UP 1204-002 [c] (N = 8)
	HPN-100	HPN-100 Day 1
Dose (g) Mean (SD)	6.43 (0.49)	7.6 (1.2)
AUC_{0-12} (μg•h/mL)	NA	67.32 (79.59)
AUC_{0-48} (μg•h/mL)	70.90 (50.8)	NA
C_{max} (μg/mL)	14.92 (46.0)	14.67 (68.72)
t_{max} (h) [d]	4.0 (3.0, 6.0)	6.00 (4.00, 6.00)

Source: ［5.3.3.1.1］UP 1204-001 CSR; ［5.3.3.3.1］UP 1204-002 CSR
Abbreviations: AUC_{0-12} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 12 hours; AUC_{0-48} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 48 hours; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NA = not available; PAA = phenylacetate; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; t_{max} = time to C_{max}.
a) Unless otherwise noted, data shown for Study UP 1204-001 and Study UP1204-002 are arithmetic means (coefficient of variation %).
b) UP 1204-001 Phase 1 randomized, 4-way crossover, open-label study in healthy male subjects; HPN-100 is referred to as GT4P-API in Report UP-1204-001. Doses were administered under fasted conditions.
c) UP 1204-002 Sequential dosing study in healthy subjects and patients with increasing severity of hepatic impairment with cirrhosis (n = 8 per group). Participants received a single dose of 100 mg/kg HPN-100 BID on Days 1 (fasting) and 8 (fed), and then for seven consecutive days until Day 15 (fasting).
d) Median (minimum, maximum).

表 2.7.2-8　健康被験者を対象とした臨床試験での本剤単回投与後の PAGN 及び尿中 PAGN の PK パラメータ（UP 1204-001 試験／UP 1204-002 試験）

Dose and PAGN PK [a] Variables	Study UP 1204-001 [b] (N = 24)	Study UP 1204-002 [c] (N = 8)
	HPN-100	HPN-100 Day 1
Dose (g) Mean (SD)	6.43 (0.49)	7.6 (1.2)
PAGN		
AUC_{0-12} (µg•h/mL)	NA	246.76 (37.50)
AUC_{0-48} (µg•h/mL)	301.6 (32.0)	NA
C_{max} (µg/mL)	30.18 (29.7)	35.59 (33.47)
t_{max} (h) [d]	4.0 (3.0, 6.0)	6.00 (4.00, 6.00)
$t_{1/2}$ (h)	NC	4.27 (4.18)
CL/F or CL/F_m	NA	0.02 (4.75)
U-PAGN		
Ae (mg) [e]	4130 (925)	4722.4 (1139.7)
Fe Molar % dose	NA	42.2 (11.4)

Source: ［5.3.3.1.1］UP 1204-001 CSR; ［5.3.3.3.1］UP 1204-002 CSR
Abbreviations: Ae = amount excreted; Ae_{0-24} = amount of PBA excreted in the urine as PAGN over 24 hours; Ae_{0-48} = amount of PBA excreted in the urine as PAGN over 48 hours; AUC_{0-12} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 12 hours; AUC_{0-48} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 48 hours; CL/F = apparent clearance; CL/F_m = apparent clearance for metabolites; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; Fe = fraction of PBA excreted in urine; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NA = not available; NC = not calculated; PAGN = phenylacetylglutamine; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to C_{max}; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.
a) Unless otherwise noted, data shown for Study UP 1204-001 and Study UP1204-002 are arithmetic means (coefficient of variation %).
b) UP 1204-001 Phase 1 randomized, 4-way crossover, open-label study in healthy male subjects; HPN-100 is referred to as GT4P-API in Report UP-1204-001. Doses were administered under fasted conditions.
c) UP 1204-002 Sequential dosing study in healthy subjects and patients with increasing severity of hepatic impairment with cirrhosis (n = 8 per group). Participants received a single dose of 100 mg/kg HPN-100 BID on Days 1 (fasting) and 8 (fed), and then for seven consecutive days until Day 15 (fasting).
d) Median (minimum, maximum).
e) Arithmetic mean (SD): Ae_{0-24} UP 1204-001; Ae_{0-48} UP 1204-002

2.7.2.3.3.1.2　単回投与後と反復投与後の薬物動態の比較

UP 1204-002 試験では、計 32 例の健康被験者及び肝機能障害患者を対象に、本剤 100 mg/kg を単回及び 1 日 2 回反復投与し、本剤の PK を検討した。健康被験者及び肝機能障害被験者での PK の結果の概要をそれぞれ表 2.7.2-9 及び表 2.7.2-10 に示す。

全投与群（健康被験者及び肝機能障害被験者）で、本剤 100 mg/kg の単回投与と 1 日 2 回 7 日間反復投与の血漿中 PBA の曝露量（AUC_{0-12} 及び C_{max}）の平均値は同程度であった。健康被験者及び軽度肝機能障害被験者のいずれも、本剤を反復投与したときの PBA のトラフ濃度は低く（1 µg/mL 未満）、単回投与時と同程度であり、血漿中に PBA の蓄積は認められなかった。これは、この代謝物の見かけの半減期が短いことと一貫している。

図 2.7.2-5 に示すように、反復投与中、投与前の PAA 及び PAGN の血漿中濃度の平均値は、最初に増加し、その後、反復投与後の最初の 1～3 日でプラトーに達し、定常状態に達したことが示された。代謝物 PAA の曝露量は、全ての投与群で、投与 1 日目の単回投与後と比較して投与 15 日目で高かった。

尿中 PAGN 排泄量は、本剤の単回投与後と比較して反復投与後で高く、その後は定常状態に達したと考えられ、反復投与後の最初の 1～3 日間に観察された血漿中 PAA 及び血漿中 PAGN の増

加と一貫していた。

表 2.7.2-9 健康被験者に本剤 100 mg/kg を単回投与及び反復投与したときの代謝物の PK パラメータ（UP 1204-002 試験）

PK Variable[a)]	Single Dose 100 mg/kg HPN-100 Day 1 (n = 8)	Multiple Dose 100 mg/kg HPN-100 BID for 7 days Day 15 (n = 8)
Plasma PBA		
AUC_{0-12} (µg•h/mL)	105.08 ± 82.64	113.12 ± 47.61
C_{max} (µg/mL)	27.01 ± 22.43	29.80 ± 14.15
C_{min} (µg/mL)[b)]	0.69 ± 0.37	0.97 ± 1.14
t_{max} (h)	3.00 ± 0.53	3.00 ± 0.76
Accumulation Index (R)[c)]	NA	1.15 (101.17)
Plasma PAA		
AUC_{0-12} (µg•h/mL)	67.32 ± 53.58	127.29 ± 112.77
C_{max} (µg/mL)	14.67 ± 10.08	25.52 ± 16.05
C_{min} (µg/mL)[b)]	0.56 ± 0.18	6.54 ± 12.86
t_{max} (h)	5.25 ± 1.04	3.63 ± 0.52
Accumulation Index (R)	NA	2.19 (81.93)
Plasma PAGN		
AUC_{0-12} (µg•h/mL)	246.76 ± 92.53	342.30 ± 88.27
C_{max} (µg/mL)	35.59 ± 11.91	46.27 ± 15.07
C_{min} (µg/mL)[b)]	8.98 ± 3.69	20.97 ± 11.27
t_{max} (h)	5.75 ± 0.71	4.25 ± 0.71
Accumulation Index (R)	NA	1.36 (45.48)
U-PAGN		
Ae_{0-48} (mg)	4722.4 ± 1139.7	7589.1 ± 2173.1
Fe_{0-48} (%)	42.2 ± 11.4	68.6 ± 21.9

Source: ［5.3.3.3.1］UP 1204-002 CSR

Abbreviations: Ae_{0-48} = amount of PBA excreted in the urine as PAGN over 48 hours; AUC_{0-12} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 12 hours; BID = twice daily; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; C_{min} = minimum concentration of the drug after dosing; Fe_{0-48} = fraction of PBA excreted in the urine as PAGN over 48 hours; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NA = not applicable; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time to C_{max}; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.

a) Unless otherwise noted, data shown are arithmetic mean ± standard deviation.

b) Day 1, 12-h concentration (predose BID dosing); Day 15 at predose.

c) Geometric mean (coefficient of variation %).

Note: Subjects received a single dose of 100 mg/kg HPN-100 on Day 1 (fasting) and Day 8 (fed), and continued to receive 100 mg/kg HPN-100 BID for seven consecutive days until Day 15 (fasting). PK results were similar on Days 1 and 8.

表 2.7.2-10　肝機能障害被験者に本剤 100 mg/kg を単回投与及び反復投与したときの代謝物の PK パラメータ（UP 1204-002 試験）

PK Variable[a]	Subjects with Child-Pugh A (N = 8)		Subjects with Child-Pugh B (N = 8)		Subjects with Child-Pugh C (N = 8)	
	Single Dose 100 mg/kg HPN-100 Day 1 (n = 8)	Multiple Dose 100 mg/kg HPN-100 BID for 7 days Day 15 (n = 8)	Single Dose 100 mg/kg HPN-100 Day 1 (n = 8)	Multiple Dose 100 mg/kg HPN-100 BID for 7 days Day 15 (n = 8)	Single Dose 100 mg/kg HPN-100 Day 1 (n = 8)	Multiple Dose 100 mg/kg HPN-100 BID for 7 days Day 15 (n = 8)
Plasma PBA						
AUC_{0-12} (μg•h/mL)	118.31 ± 76.42	126.57 ± 68.64	227.48 ± 136.37	175.65 ± 128.45	222.34 ± 200.38	192.08 ± 82.90
C_{max} (μg/mL)	42.23 ± 32.01	42.81 ± 25.53	58.87 ± 24.42	41.83 ± 26.22	51.07 ± 37.09	44.33 ± 21.50
C_{min} (μg/mL)[b]	0.88 ± 0.57	0.54 ± 0.75	2.64 ± 1.87	4.82 ± 10.28	3.91 ± 5.34	1.92 ± 3.05
t_{max} (h)	2.63 ± 0.92	2.25 ± 0.65	2.94 ± 0.86	2.88 ± 0.95	3.00 ± 1.04	3.13 ± 1.55
Accumulation Index (R)[c]	NA	1.15 (204.67)	NA	0.73 (45.25)	NA	0.84 (63.02)
Plasma PAA						
AUC_{0-12} (μg•h/mL)	46.49 [d] ± 24.83	154.39 ± 118.60	88.67 ± 57.56	212.83 ± 211.73	94.24 ± 103.26	433.60 ± 739.55
C_{max} (μg/mL)	11.85 ± 7.56	33.15 ± 14.66	15.76 ± 9.09	30.85 ± 19.82	16.03 ± 13.25	53.08 ± 64.49
C_{min} (μg/mL)	0.57 ± 0.19	3.29 ± 8.71	2.42 ± 2.25	12.21 ± 17.99	5.34 ± 8.99	31.66 ± 63.33
t_{max} (h)	4.00 ± 1.77	3.75 ± 1.16	5.00 ± 1.77	4.50 ± 1.69	4.88 ± 1.96	4.75 ± 2.38
Accumulation Index (R)[c]	NA	2.85 (173.71)	NA	1.72 (96.35)	NA	2.08 (50.12)
Plasma PAGN						
AUC_{0-12} (μg•h/mL)	177.58 ± 81.95	255.61 ± 96.75	220.18 ± 52.87	305.34 ± 185.22	219.45 ± 140.58	354.98 ± 180.48
C_{max} (μg/mL)	29.36 ± 11.51	37.67 ± 9.33	33.32 ± 7.47	38.10 ± 15.20	30.10 ± 16.78	43.09 ± 15.27
C_{min} (μg/mL)	5.46 ± 1.79	10.91 ± 8.93	9.67 ± 4.65	20.98 ± 18.06	12.46 ± 12.94	23.10 ± 19.57
t_{max} (h)	4.25 ± 1.67	3.88 ± 0.99	5.00 ± 1.41	4.00 ± 1.69	5.00 ± 1.77	5.25 ± 2.05
Accumulation Index (R)[c]	NA	1.35 (81.49)	NA	1.17 (33.83)	NA	1.25 (30.15)
U-PAGN						
Ae_{0-48} (mg)	4859.1 ± 1311.0	8306.5 ± 4041.0	5259.8 ± 1190.7	6647.2 ± 3019.8	5511.3 ± 4038.4	8127.2 ± 5512.8
Fe_{0-48} (%)	47.1 ± 10.4	79.6 ± 30.5	44.9 ± 9.7	58.2 ± 29.2	48.5 ± 29.4	85.0 ± 65.1

Source: ［5.3.3.3.1］UP 1204-002 CSR

Abbreviations: Ae_{0-48} = amount of PBA excreted in the urine as PAGN over 48 hours; AUC_{0-12} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 12 hours; BID = twice daily; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; C_{min} = minimum concentration of the drug after dosing; Fe_{0-48} = fraction of PBA excreted in the urine as PAGN over 48 hours; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NA = not applicable; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time to C_{max}; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.

a) Unless otherwise noted, data shown are arithmetic mean ± standard deviation.

b) Day 1, 12-h concentration (predose BID dosing); Day 15 at predose.

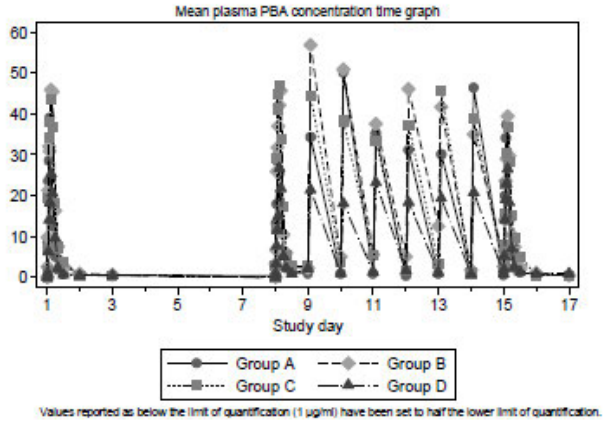
c) Geometric mean (coefficient of variation %).

d) n = 7.

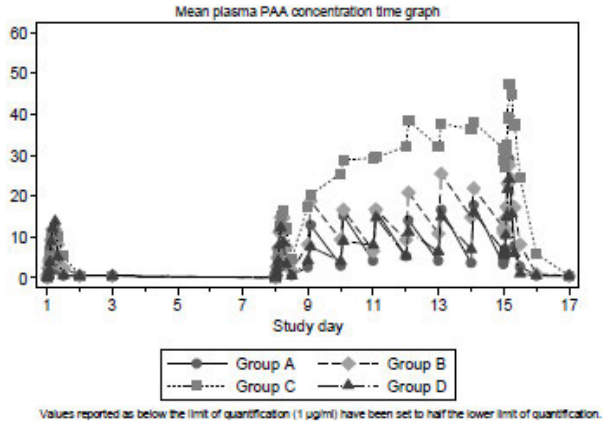
Note: Patients received a single dose of 100 mg/kg HPN-100 on Day 1 (fasting) and Day 8 (fed), and continued to receive 100 mg/kg HPN-100 BID for seven consecutive days until Day 15 (fasting). PK results were similar on Days 1 and 8.

図 2.7.2-5 単回投与後及び反復投与後の被験者群別の平均血漿中濃度推移（UP1204-002 試験）

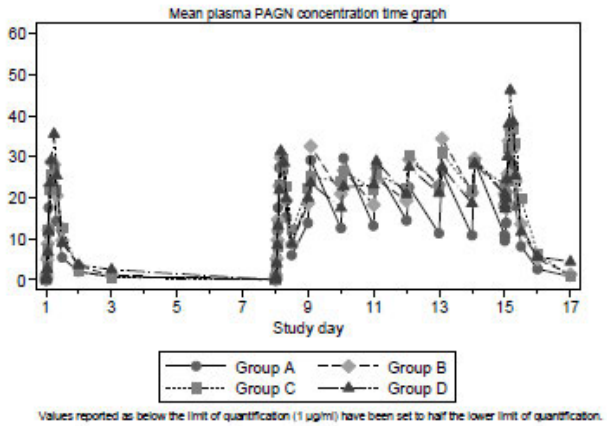
Mean Plasma PBA Concentration–Time Curves by Subject Group



Mean Plasma PAA Concentration–Time Curves by Subject Group



Mean Plasma PAGN Concentration–Time Curves by Subject Group



Source: ［5.3.3.3.1］UP 1204-002 CSR
Abbreviations: PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; TID = three times daily.
Group A: Child-Pugh score A; Group B: Child-Pugh score B; Group C: Child-Pugh score C; Group D: healthy volunteers

2.7.2.3.3.1.3　健康被験者での本剤の PK パラメータの用量比例性

健康な男性及び女性被験者を対象に本剤の治療用量及びそれを上回る用量で実施した HPN-100-010 試験（TQT 試験）の PK の結果を表 2.7.2-11、表 2.7.2-12 及び表 2.7.2-13 に示す。Arm 2 で本剤の用量を 4 mL 1 日 3 回から 6 mL 1 日 3 回に増量（50%増量）した結果、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_{0-23} 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。6 mL 1 日 3 回から 9 mL 1 日 3 回への増量（50%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_{0-23} の平均値はそれぞれ約 25%、78%及び 40%増加した。

Arm 1 では、本剤 9 mL 1 日 3 回投与後に投与量の約 44%が 24 時間で PAGN として尿中に排泄された。この排泄量は、12 mL を投与した 2 例の被験者の排泄量（37.1%及び 41%）と同程度かわずかに多かった。Arm 2 では、本剤 4 mL 1 日 3 回投与後に投与量の約 60%（n = 66）、6 mL 1 日 3 回投与後に投与量の約 49%（n = 69）、9 mL 1 日 3 回投与後に投与量の約 35%（n = 5）が 24 時間で PAGN として尿中に排泄された。PBA は尿中に検出されず、PAA は投与量のごくわずかな割合（0.1%未満）が尿中に排泄された。

HPN-100-010 試験では、PBA 及び PAGN の曝露量はおおむね用量比例的に増加し、PAA の曝露量は用量比を上回る増加が認められた（図 2.7.2-6）。さらに、より高用量の本剤では、PAGN の投与量に対する尿中排泄率がより小さい傾向が認められた。反復及び高用量の HPN-100 投与による PAA 曝露量の増加及び PAGN としての排泄率の低下は、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に関連していると考えられる。健康被験者は、高アンモニア血症患者（本剤の対象集団）と比較してグルタミン及びアンモニアの濃度が低い。これは、余剰窒素排泄のための生理学的経路が正常に機能するためである。本剤の増量に伴う PAA の用量比を上回る増加は、2.7.2.3.5 に要約した母集団 PK 解析の結果とも一貫しており、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。

表 2.7.2-11　健康被験者を対象とした臨床試験での本剤反復投与後の投与 3 日目の PBA の PK パラメータ（HPN-100-010 試験 [a)]）

Dose and PK Variables[b)]	HPN-100 Arm 1		HPN-100 Arm 2		
	Cohort A (n = 4)	Cohort B (n = 2)	Treatment C (n = 66)	Treatment D (n = 69)	Treatment E (n = 5)
Dose	29.7 g/day (9 mL TID)	39.6 g/day (12 mL TID)	13.2 g/day (4 mL TID)	19.8 g/day (6 mL TID)	29.7 g/day (9 mL TID)
AUC_{0-23} (μg•h/mL)	1475 (685)	(1165, 1495)	930 (225)	1399 (458)	1745 (372)
C_{max} (μg/mL)	232 (150)	(207, 222)	66.3 (26.3)	99.9 (35.3)	147 (56.5)
t_{max} (h) [c)]	2.50 (1.50, 4.00)	(1.50, 2.50)	2.58 (1.08, 6.22)	6.08 (1.12, 8.00)	3.08 (3.08, 6.08)
$t_{1/2}$ (h)	0.875 (0.174)	(0.886, 1.28)	3.88 (2.77)	3.85 (2.65)	NC
CL/F or CL/F_m	NA	NA	15.0 (3.63)	16.2 (6.79)	17.7 (3.73)

Source: ［5.3.4.1.1］HPN-100-010 CSR

Abbreviations: AUC_{0-23} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 23 hours; CL/F = apparent clearance; CL/F_m = apparent clearance for metabolites; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NA = not available; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic; QTc = heart rate-corrected QT (interval); SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; TID = three times daily; t_{max} = time to C_{max}.

a) HPN-100-010 Thorough QTc study. Arm 1 lead-in study of HPN-100 in healthy male and female subjects to determine a safe and well-tolerated supratherapeutic dose of HPN-100 TID. Arm 2 placebo- and active-controlled design; the supratherapeutic dose administered in Period 1 of Arm 2 (9 mL) was not well tolerated, and doses were reduced to 4 and 6 mL HPN-100 TID. Day 3 data are shown.

b) Unless otherwise noted, data are arithmetic mean (SD) and values from two subjects in Arm 1 (12 mL).

c) Median (minimum, maximum).

表 2.7.2-12 健康被験者を対象とした臨床試験での本剤反復投与後の投与 3 日目の PAA の PK パラメータ（HPN-100-010 試験 a)）

Dose and PK Variables b)	HPN-100 Arm 1		HPN-100 Arm 2		
	Cohort A (n = 4)	Cohort B (n = 2)	Treatment C (n = 66)	Treatment D (n = 69)	Treatment E (n = 5)
Dose	29.7 g/day (9 mL TID)	39.6 g/day (12 mL TID)	13.2 g/day (4 mL TID)	19.8 g/day (6 mL TID)	29.7 g/day (9 mL TID)
$AUC_{0\text{-}23}$ (µg•h/mL)	5767 (3427)	(8227, 9694)	942 (381)	2064 (1322)	3684 (1722)
C_{max} (µg/mL)	252 (126)	(328, 435)	28.2 (12.5)	65.3 (46.3)	149 (107)
t_{max} (h) c)	6.00 (3.00, 7.83)	(4.00, 7.83)	4.08 (2.08, 6.13)	6.08 (0.583, 8.08)	6.08 (2.13, 6.10)
CL/F or CL/F_m	NA	NC	14.4 (8.84)	11.4 (7.08)	7.77 (3.10)

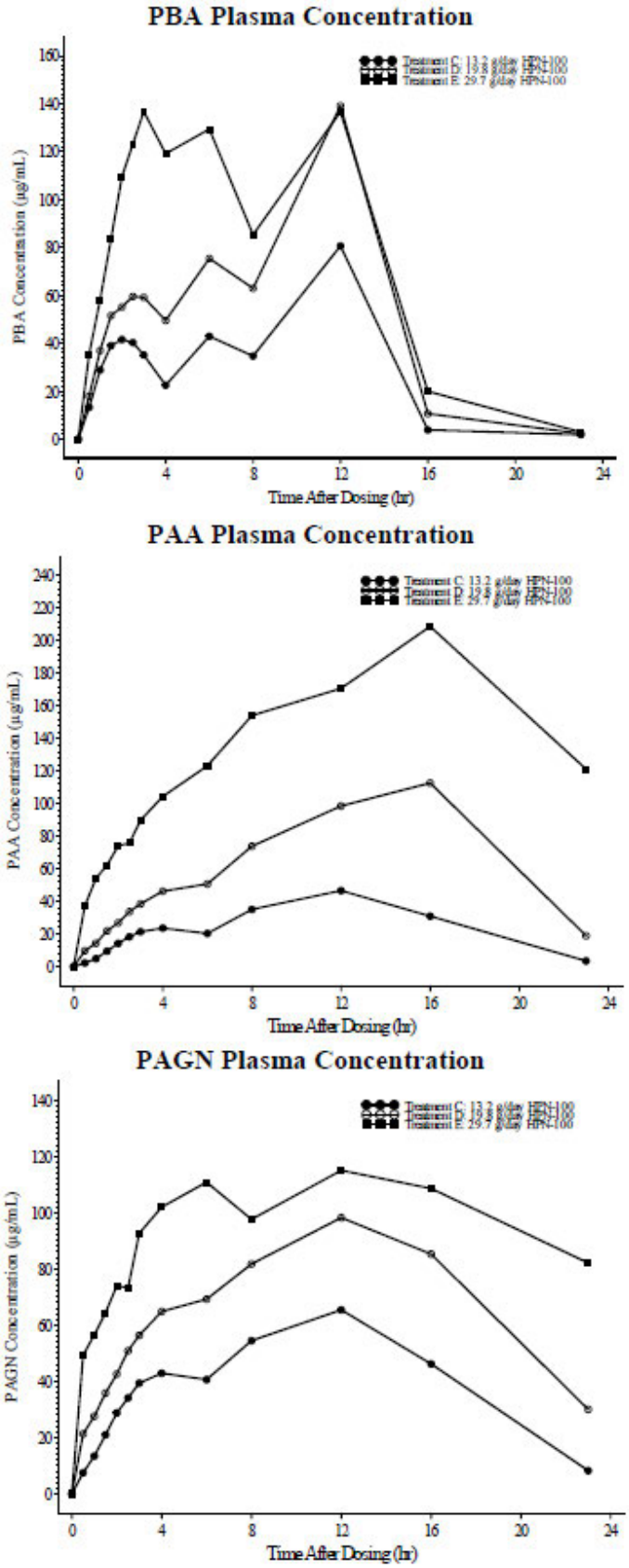
Source: ［5.3.4.1.1］HPN-100-010 CSR
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}23}$ = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 23 hours; CL/F = apparent clearance; CL/F_m = apparent clearance for metabolites; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NA = not available; NC = not calculated; PAA = phenylacetate; PK = pharmacokinetic; QTc = heart rate-corrected QT (interval); SD = standard deviation; TID = three times daily; t_{max} = time to C_{max}.
a) HPN-100-010 Thorough QTc study. Arm 1 lead-in study of HPN-100 in healthy male and female subjects to determine a safe and well-tolerated supratherapeutic dose of HPN-100 TID. Arm 2 placebo- and active-controlled design; the supratherapeutic dose administered in Period 1 of Arm 2 (9 mL) was not well tolerated, and doses were reduced to 4 and 6 mL HPN-100 TID. Day 3 data are shown.
b) Unless otherwise noted, data are arithmetic mean (SD) and values from two subjects in Arm 1 (12 mL).
c) Median (minimum, maximum).

表 2.7.2-13 健康被験者を対象とした臨床試験での本剤反復投与後の投与 3 日目の PAGN 及び尿中 PAGN の PK パラメータ（HPN-100-010 試験 a)）

Dose and PK Variables b)	HPN-100 Arm 1		HPN-100 Arm 2		
	Cohort A (n = 4)	Cohort B (n = 2)	Treatment C (n = 66)	Treatment D (n = 69)	Treatment E (n = 5)
Dose	29.7 g/day (9 mL TID)	39.6 g/day (12 mL TID)	13.2 g/day (4 mL TID)	19.8 g/day (6 mL TID)	29.7 g/day (9 mL TID)
PAGN					
$AUC_{0\text{-}23}$ (µg•h/mL)	2782 (674)	(3516, 3684)	941 (210)	1642 (429)	2298 (331)
C_{max} (µg/mL)	137 (31.0)	(153, 170)	46.8 (10.5)	74.9 (19.5)	115 (26.1)
t_{max} (h) c)	3.50 (2.50, 6.00)	(3.00, 3.00)	4.08 (2.08, 6.13)	6.08 (2.58, 8.12)	6.08 (4.08, 6.08)
CL/F or CL/F_m	NA	NA	23.8 (6.27)	20.8 (5.54)	21.2 (3.16)
U-PAGN					
$Ae_{0\text{-}24}$ (mg)	13133 (1825)	14164 (1126)	12068 (2334)	14264 (3638)	15139 (3207)
Fe Molar % dose	43.8 (8.74)	(37.1, 40.9)	59.8 (8.97)	49.0 (11.5)	34.4 (6.70)

Source: ［5.3.4.1.1］HPN-100-010 CSR
Abbreviations: $Ae_{0\text{-}24}$ = amount of PBA excreted in the urine as PAGN over 24 hours; $AUC_{0\text{-}23}$ = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 23 hours; CL/F = apparent clearance; CL/F_m = apparent clearance for metabolites; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; Fe = fraction of PBA excreted in urine; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NA = not available; PAGN = phenylacetylglutamine; PK = pharmacokinetic; QTc = heart rate-corrected QT (interval); SD = standard deviation; TID = three times daily; t_{max} = time to C_{max}; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.
a) HPN-100-010 Thorough QTc study. Arm 1 lead-in study of HPN-100 in healthy male and female subjects to determine a safe and well-tolerated supratherapeutic dose of HPN-100 TID. Arm 2 placebo- and active-controlled design; the supratherapeutic dose administered in Period 1 of Arm 2 (9 mL) was not well tolerated, and doses were reduced to 4 and 6 mL HPN-100 TID. Day 3 data are shown.
b) Unless otherwise noted, data are arithmetic mean (SD) and values from two subjects in Arm 1 (12 mL).
c) Median (minimum, maximum).

図 2.7.2-6 Day 3 の幾何平均血漿中濃度-時間プロファイル（HPN-100-010 試験 Arm 2）



Source: ［5.3.4.1.1］HPN-100-010 CSR
Abbreviations: PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate.

2.7.2.3.3.2 尿素サイクル異常症患者での本剤の薬物動態

2.7.2.3.3.2.1 成人尿素サイクル異常症患者での本剤の薬物動態

2.7.2.3.3.2.1.1 外国人被験者

外国人成人 UCD 被験者に本剤又は NaPBA を食事とともに投与（1 日 3 回）したときの本剤の代謝物 PBA、PAA 及び PAGN の PK パラメータを表 2.7.2-14 に示す。

UP 1204-003 試験では、本剤を成人 UCD 被験者に投与したときの PBA の全身曝露量（AUC_{0-24}）は、NaPBA 投与時と比較して 27%低かったが（それぞれ 540 µg•h/mL 及び 739 µg•h/mL）、PAA の曝露量（それぞれ 574.6 µg•h/mL 及び 595.6 µg•h/mL）及び PAGN の曝露量（それぞれ 1098 µg•h/mL 及び 1133 µg•h/mL）は同程度であった。本剤投与時の PAA の曝露量を NaPBA と比較したとき、$C_{max,ss}$ の平均値は 23.5%低く（それぞれ 40.5 µg/mL 及び 53.0 µg/mL）、$C_{min,ss}$ の平均値は約 2 倍であった（それぞれ 7.06 µg/mL 及び 3.56 µg/mL）。

UP 1204-003 試験での NaPBA 投与時の血漿中 PBA 濃度の% fluctuation の平均値は本剤投与時と比較して約 61%高かった。血漿中 PAA 濃度の% fluctuation の平均値は、本剤投与時と比較して NaPBA 投与時で約 13%高かった（それぞれ 843%及び 956%）。血漿中 PAGN 濃度の% fluctuation の平均値は、本剤投与時と比較して NaPBA 投与時で約 17%低かった（それぞれ 1145%及び 952%）。PAA の全ての PK パラメータは、被験者間変動が大きかった。このばらつきは、一部には本試験で投与された NaPBA 及び本剤の用量範囲（PBA 7～18g 相当）に起因しており、PAA から PAGN への代謝の個体間差も反映している。本剤投与時の尿中 24 時間累積フェニルアセチルグルタミン排泄量（$U\text{-}PAGN_{0-24}$）は、NaPBA 投与時と比較してわずかに低かった（11%低値）。

HPN-100-006 試験では、血漿中 PBA の全身曝露量（AUC_{0-24}）の平均値は本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して約 15%低かった（それぞれ 433 µg•h/mL 及び 508 µg•h/mL）。PAA の全身曝露量（AUC_{0-24}）の平均値は、本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して約 25%低かった（それぞれ 447 µg•h/mL 及び 599 µg•h/mL）。血漿中 PAGN の全身曝露量（AUC_{0-24}）の平均値は本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して約 10%低かった（それぞれ 1127 µg•h/mL 及び 1252 µg•h/mL）。PBA、PAA、及び PAGN の $C_{max,ss}$（それぞれ PBA：51.9 µg/mL 及び 80.9 µg/mL、PAA：38.5 µg/mL 及び 52.2 µg/mL、及び PAGN：78.6 µg/mL 及び 86.8 µg/mL）、並びに $C_{min,ss}$（それぞれ PBA：1.44 µg/mL 及び 0.0905 µg/mL、PAA：2.11 µg/mL 及び 0.903 µg/mL、及び PAGN：15.1 µg/mL 及び 9.09 µg/mL）の平均値も同様であった。本剤又は NaPBA 投与期間中の各被験者の最高 PAA 濃度はそれぞれ 178 µg/mL 及び 213 µg/mL であり、毒性と関連すると報告されたレベル（499～1285 µg/mL）を大きく下回った[Thibault, 1994][Thibault, 1995]。

血漿中 PBA 濃度の% fluctuation の平均値は、本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して約 38%低かった（それぞれ 2582%及び 3579%）。血漿中 PAA 濃度の% fluctuation の平均値は、本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して約 57%低かった（それぞれ 1368%及び 2150%）。血漿中 PAGN 濃度の% fluctuation の平均値は、本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して約 63%低かった（それぞれ 881%及び 1434%）。

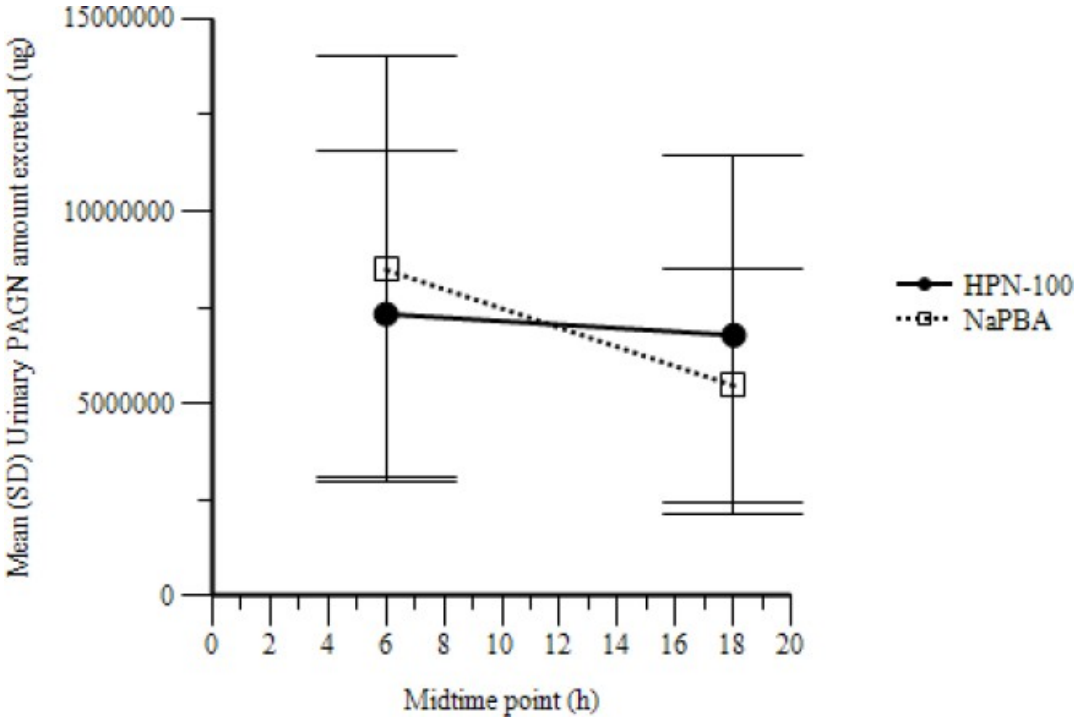
概して、PBA 及びその代謝物の血漿中濃度は、本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して変動が小さかった。

HPN-100-006 試験では、本剤投与時の $U\text{-}PAGN_{0-24}$ は、NaPBA 投与時と同程度であった（平均排泄量はそれぞれ 13.50 g 及び 13.62 g）。本剤投与時の NaPBA 投与時に対する幾何最小二乗平均値の比［90%信頼区間（CI）］は排泄量で 101%（92.7～109）、排泄率で 97.7%（89.9～106）であり、

90%CI はいずれのパラメータも 80%～125%の範囲内であった。NaPBA 投与後の尿中排泄量は 0～12 時間（昼間）と比較して 12～24 時間（夜間）で少なかったが、本剤投与後の尿中排泄量は 24 時間でより均等に分布していた（図 2.7.2-7）。

UP 1204-003 試験の成人被験者では、本剤及び NaPBA 投与時の PBA、PAA、及び PAGN の全身曝露量（AUC_{0-24}）の平均値（それぞれ PBA：540 µg•h/mL 及び 739 µg•h/mL、PAA：574.6 µg•h/mL 及び 595.6 µg•h/mL、PAGN：1098 µg•h/mL 及び 1133 µg•h/mL）は、HPN-100-006 試験で得られた値（それぞれ PBA：433 µg•h/mL 及び 508 µg•h/mL、PAA：447 µg•h/mL 及び 599 µg•h/mL、PAGN：1127 µg•h/mL 及び 1252 µg•h/mL）と同程度であった。本剤及び NaPBA 投与時の尿中 PAGN の排泄量も両試験で同程度であり、その平均値は UP 1204-003 試験でそれぞれ 10784747 µg 及び 12153473 µg、HPN-100-006 試験でそれぞれ 13502745 µg 及び 13627515 µg であった。

図 2.7.2-7　投与 0～12 時間及び 12～24 時間の定常状態での尿中 PAGN 排泄量の平均値 ± SD（本剤及び NaPBA）（HPN-100-006 試験）



Source: ［5.3.5.1.1］Pharsight Pharmacokinetic Report HYPE-RAS-004 HPN-100-006 Figure 9.6.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAGN = phenylacetylglutamine; SD = standard deviation; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.
Note: U-PAGN amount excreted in period 0–12 h presented at the 6-h midpoint. U-PAGN amount excreted in period 12–24 h presented at the 18-h midpoint.

本剤投与時の PAA 及び PAGN の全身曝露量は NaPBA 投与時よりも低かったが、PBA の吸収の程度を表す尿中 PAGN は、本剤と NaPBA で同程度であった。これらの知見は、成人では NaPBA と比較して本剤を投与したときのほうが PBA の消化管からの吸収が遅いことを示す。これはおそらく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。

表 2.7.2-14 外国人成人（18 歳以上）UCD 患者を対象とした臨床試験の本剤及び NaPBA 投与時の PK パラメータ（UP 1204-003 試験／HPN-100-006 試験）

PK Variable[a]	UP 1204-003[b] (N = 10)		HPN-100-006[c] (N = 44)	
	HPN-100	NaPBA	HPN-100	NaPBA
Mean (SD) Dose (g/day)	12.3 (3.91)	12.6 (4.11)	12.50 (5.529)	12.33 (5.582)
Plasma PBA				
AUC_{0-24} (µg•h/mL)	540 (60.2)	739 (49.1)	433 (76.6)	508 (72.7)
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	70.1 (64.7)	141 (44.5)	51.9 (67.2)	80.9 (64.9)
$C_{min,ss}$ (µg/mL)	2.87 (265)	0.588 (255)	1.44 (201.2)	0.0905 (392.3)
$t_{max,ss}$ (h)[d]	6.08 (2.00, 12.0)	2.12 (0.50, 12.0)	8.00 (0.00, 15.17)	3.08 (1.52, 12.30)
CL_{ss}/F[e]	34346 (104)[f]	20199 (50.2)[f]	687 (57.6)	685 (92.8)
% Fluctuation	3016 (107.2)	4864 (69.9)	2582 (85.4)	3579 (114.1)
Plasma PAA				
AUC_{0-24} (µg•h/mL)	574.6 (168.9)	595.6 (123.9)	447 (130.4)	599 (91.6)
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	40.5 (147.6)	53.0 (94.7)	38.5 (102.6)	52.2 (80.2)
$C_{min,ss}$ (µg/mL)	7.06 (310.7)	3.56 (194.4)	2.11 (381.3)	0.903 (377.7)
$t_{max,ss}$ (h)[d]	8.03 (6.00, 12.1)	8.08 (6.00, 12.1)	11.58 (0.00, 19.27)	8.17 (1.98, 16.08)
CL_{ss}/F[e]	54402 (108)[f]	29036 (47.5)[f]	1136 (109.3)	722 (165.1)
% Fluctuation	843 (71.9)	956 (62.0)	1368 (91.5)	2150 (103.2)
Plasma PAGN				
AUC_{0-24} (µg•h/mL)	1098 (44.2)	1133 (31.1)	1127 (61.7)	1252 (57.3)
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	71.9 (56.0)	83.3 (25.8)	78.6 (55.8)	86.8 (51.5)
$C_{min,ss}$ (µg/mL)	12.1 (134.4)	16.8 (86.1)	15.1 (138.1)	9.09 (154.7)
$t_{max,ss}$ (h)[d]	8.03 (4.03, 12.1)	7.16 (5.00, 12.1)	10.04 (0.00, 20.00)	8.05 (2.00, 16.08)
CL_{ss}/F[e]	18176 (34.8)[f]	18673 (26.6)[g]	346 (37.9)	297 (40.2)
% Fluctuation	1145 (85.4)	952 (119.5)	881 (73.7)	1434 (57.6)
U-PAGN				
Ae (µg)	10784747 (25.9)	12153473 (48.2)	13502745 (52.5)	13627515 (52.0)
Ae_{0-12} (µg)	5408682 (34.3)	7311958 (44.3)	NA	NA
Ae_{12-24} (µg)	5433033 (50.5)[g]	4645447 (59.8)[g]	NA	NA
Fe % dose	NA	NA	68.7 (25.0)	71.4 (26.0)
Fe_{0-12} (%)	NA	NA	36.8 (35.5)	43.9 (31.4)
Fe_{12-24} (%)	NA	NA	32.0 (31.4)	27.5 (34.1)

Source: ［5.3.3.2.1］UP 1204-003 CSR; ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR

Abbreviations: Ae = amount excreted after dose; Ae_{0-12} = amount of PBA excreted in the urine as PAGN over 12 hours after administration; Ae_{12-24} = amount of PBA excreted in the urine as PAGN from hour 12 to 24 hours; AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum concentration at steady state; Fe = fraction of PBA excreted in urine; Fe_{0-12} = fraction of PBA excreted in the urine as PAGN over 12 hours after administration; Fe_{12-24} = fraction of PBA excreted in the urine as PAGN from hour 12 to 24 hours; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NA = not available; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PI = principal investigator; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{max,ss}$ = time to C_{max} at steady state; UCD = urea cycle disorder; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.

a) Unless otherwise noted, data shown are arithmetic mean (coefficient of variation %).

b) UP 1204-003 Switch-Over study. Doses were administered three times daily with meals.

c) HPN-100-006 Crossover study. Dose of NaPBA was determined by the PI at screening, and the 100% HPN-100 dose-equivalent was calculated as follows: NaPBA dose (g) × 0.95/1.1 = HPN-100 dose (mL). Doses were administered three times

daily with meals. Mean (SD) dose of HPN-100 (PBA equivalent) is shown.
d) Median (minimum, maximum).
e) Units: mL/h (UP 1204-003); mL/min (HPN-100-006).
f) n = 8.
g) n = 9.

2.7.2.3.3.2.1.2 日本人被験者

日本人成人 UCD 被験者に本剤又は NaPBA を食事とともに 1 日 3 回投与したときの本剤の代謝物 PBA、PAA 及び PAGN の PK パラメータを表 2.7.2-15 に示す。

HPN-100-J001 試験に参加した成人被験者の PBA の全身曝露量（AUC_{0-24}）の平均値 ± 標準偏差（SD）は、本剤で 561 ± 250 µg•h/mL 及び NaPBA で 429 ± 175 µg•h/mL であった。同様に、PAA は 1090 ± 1790 µg•h/mL 及び 709 ± 895 µg•h/mL、PAGN は 694 ± 205 µg•h/mL 及び 604 ± 172 µg•h/mL であった。PBA の C_{max} の平均値 ± SD は、本剤で 68.4 ± 34.7 µg/mL 及び NaPBA で 61.8 ± 21.6 µg/mL であった。同様に、PAA は 66.2 ± 81.7 µg/mL 及び 52.9 ± 47.8 µg/mL、PAGN は 48.7 ± 10.8 µg/mL 及び 45.0 ± 14.4 µg/mL であった。PBA の C_{min} の平均値 ± SD は、本剤で 0.653 ± 0.728 µg/mL 及び NaPBA で 0.322 ± 0.563 µg/mL であった。同様に、PAA は 26.9 ± 61.8 µg/mL 及び 11.8 ± 28.1 µg/mL、PAGN は 9.58 ± 10.5 µg/mL 及び 5.16 ± 6.30 µg/mL であった。PBA の% fluctuation の平均値 ± SD は、本剤で 286.53 ± 44.64 及び NaPBA で 371.87 ± 110.99 であった。同様に、PAA は 207.56 ± 109.83 及び 217.36 ± 80.38、PAGN は 141.57 ± 60.49 及び 158.83 ± 43.34 であった。尿中 PAGN の Ae_{0-24} の平均値 ± SD は、本剤と NaPBA で同程度であったが（それぞれ 10.45 ± 2.39 g 及び 10.29 ± 3.34 g）、Fe_{0-12}（昼間）と Fe_{12-24}（夜間）の平均値 ± SD の差は本剤（それぞれ 41.49% ± 16.87%及び 32.67% ± 12.85%）で NaPBA（それぞれ 48.96% ± 19.33%及び 28.08% ± 10.49%）と比較して小さかった。全体として、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く、Ae_{0-24} は同程度であった。

表 2.7.2-15　日本人成人（18 歳以上）UCD 被験者の本剤及び NaPBA 投与時の PK パラメータ（HPN-100-J001 試験）

PK Variable[a)]	Japanese Adult UCD Patients (≥ 18 years)	
	HPN-100-J001 (N = 6)	
	HPN-100	NaPBA
Mean (SD) Dose (g/day)	10.21 (2.85)	10.50 (3.46)
Mean (SD) Dose (mg/kg/day)	192.02 (62.18)	205.33 (83.57)
Plasma PBA		
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	561 (44.7)	429 (40.8)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	68.4 (50.7)	61.8 (34.9)
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	0.653 (111.4)	0.322 (175.1)
% Fluctuation	286.53 (15.6)	371.87 (29.8)
t_{max} (h)[b)]	8.13 (7.6, 11.9)	11.91 (11.7, 12.1)
Plasma PAA		
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	1090 (165.0)	709 (126.3)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	66.2 (123.4)	52.9 (90.4)
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	26.9 (229.8)	11.8 (238.0)
% Fluctuation	207.56 (52.9)	217.36 (37.0)
t_{max} (h)[b)]	7.77 (7.5, 16.1)	7.83 (7.6, 16.3)
Plasma PAGN		
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	694 (29.6)	604 (28.5)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	48.7 (22.3)	45.0 (32.0)
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	9.58 (109.3)	5.16 (122.1)
% Fluctuation	141.57 (42.7)	158.83 (27.3)
t_{max} (h)[b)]	7.77 (7.5, 8.3)	7.83 (7.6, 8.1)
U-PAGN		
Ae_{0-24} (μg)	10445586.7 (22.9)	10286016.7 (32.5)
Fe_{0-12} (%)	41.49 (40.7)	48.96 (39.5)
Fe_{12-24} (%)	32.67 (39.3)	28.08 (37.4)
Fe_{0-24} (%)	74.16 (35.8)	77.04 (32.2)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part)
Abbreviations: Ae_{0-24} = amount of PBA excreted in the urine as PAGN over 24 hours; AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum concentration at steady state; Fe_{0-12} = fraction of PBA excreted in the urine as PAGN over 12 hours after administration; Fe_{12-24} = fraction of PBA excreted in the urine as PAGN from hour 12 to 24 hours; Fe_{0-24} = fraction of PBA excreted in the urine as PAGN over 24 hours; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; t_{max} = time to C_{max}; UCD = urea cycle disorder; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.
a) Unless otherwise noted, data shown are arithmetic mean (coefficient of variation %).
b) Median (minimum, maximum).

2.7.2.3.3.2.2　小児尿素サイクル異常症患者での本剤の薬物動態

2.7.2.3.3.2.2.1　外国人被験者

外国人小児 UCD 被験者に本剤又は NaPBA を食事とともに 1 日 3 回投与したときの本剤の代謝物 PBA、PAA 及び PAGN の PK パラメータを表 2.7.2-16 に示す。

小児を対象とした HPN-100-005 試験（切替え期間）では、小児被験者（6～17 歳）に本剤を投与したときの代謝物 PBA、PAA 及び PAGN の血漿中の曝露量（AUC_{0-24} 及び $C_{max,ss}$）は、NaPBA 投与時と比較して高かった。これらの結果は成人被験者への投与時に認められた結果と逆であり、成人被験者では本剤投与時と比較して NaPBA 投与時にこれらの代謝物の曝露量が大きかった。

また、小児被験者での PAA の曝露量は、本剤及び NaPBA 投与時に成人被験者で認められた曝露量と比較して大きかった。しかし、NaPBA 及び本剤投与中の PAA の変動は、被験者間変動に比べて小さかった。

小児を対象とした HPN-100-012 試験（切替え期間）では、本剤及び NaPBA 投与時の全身曝露量（AUC_{0-24}）の平均値は、全被験者及び年齢による部分集団（2 歳未満及び 2～6 歳未満）のいずれでも、PBA（それぞれ 255 μg•h/mL 及び 483 μg•h/mL）、PAA（それぞれ 1096 μg•h/mL 及び 1458 μg•h/mL）及び PAGN（それぞれ 1131 μg•h/mL 及び 946 μg•h/mL）でおおむね同程度であった。尿中 PAGN 濃度及び治験薬に関連した尿量の差で補正した濃度である尿中 PAGN/クレアチニン濃度比は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で高く、ばらつきは小さかった。

本剤の投与量は、各被験者の NaPBA の PBA モル当量である 0.7～8 g と広範囲であったことから、全身曝露量（AUC_{0-24}）及び C_{max} に大きなばらつきが認められた。多くの検体（主に空腹時検体）で PBA 又は PAA は定量できなかった。NaPBA 投与後の PBA では最大 75%、PAA では最大 46%が BLQ であり、本剤投与後では NaPBA 投与後と比較して BLQ の検体は少なかった。PAGN はほぼ全ての検体で測定可能であった。PBA 及び PAA 濃度が最高値を示した被験者でも、これらの血漿中濃度が測定不能又は非常に低い検体を有することから、この集団では、これらの代謝物が蓄積されないことが示唆された。代謝物の血漿中濃度に認められたばらつきは、観察された血漿中代謝物濃度の fluctuation index が大きいこと、投与された用量範囲が広いこと、並びに対象集団の年齢及び体格の範囲が広いことによるものと考えられた。

2 歳未満の被験者は、より年長の小児と比較して AUC_{0-24} 及び C_{max} が高かった。6～17 歳の小児被験者と同様に、この集団のデータには大きなばらつきが認められた。2 歳未満の 4 例のうち、2 例は 2～6 歳未満の被験者と類似したパターンを示したが、NaPBA 又は本剤で PAA 値が最も高かった 2 例は、いずれも 2 歳未満であった。PAA 値が最も高かったのは NaPBA として 2.728 g の PBA（8.28 g/m^2）を投与された[redacted]ヵ月齢の ASS 欠損症の女性被験者であった。投与 10 日目に静脈アクセスを得るのが困難であったため、本被験者の本剤投与後の PK パラメータを算出することができなかった。しかし、本剤投与 24 時間後の PAA 値は NaPBA 投与 24 時間後と比較して低かった。本剤として PBA を 7.344 g（13.11 g/m^2）（NaPBA の最高用量の PBA モル当量）投与された[redacted]歳の ASS 欠損症の男性被験者は、本剤投与後の PAA 値が最も高く、本剤投与後の AUC_{0-24} 及び C_{max} が全体的に高かった。

出生時～2 ヵ月齢未満の小児被験者（HPN-100-009 試験）では、PK の個体間変動が大きかった。本剤初回投与日の PBA、PAA 及び PAGN の曝露量（AUC_{0-t}）の平均値 ± SD は、それぞれ 374.53 ± 390.48 μg•h/mL、1321.18 ± 1220.52 μg•h/mL 及び 1384.12 ± 1141.03 μg•h/mL であった。C_{max} の平均値 ± SD は PBA で 46.2 ± 49.8 μg/mL、PAA で 115.3 ± 102.0 μg/mL 及び PAGN で 102.1 ± 48.6 μg/mL であった。C_{avg} の平均値 ± SD は、PBA で 23.15 ± 23.04 μg/mL、PAA で 86.96 ± 100.28 μg/mL 及び PAGN で 79.97 ± 47.33 μg/mL であった。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（21.5 ± 21.6 μg/mL）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（それぞれ 18.3 ± 17.5 μg/mL 及び 44.0 ± 18.9 μg/mL）。PAA と PAGN の C_{max} の比（PAA/PAGN）には大きな個体間変動が認められた（中央値 0.99、範囲 0.14～4.94）。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。2 ヵ月齢～2 歳未満の被験者では、この比は 0.08～1.17 で、平均値は 0.50、中央値は 0.41 であった。本剤投与開始日の尿中 PAGN 濃度は 166～14,500 μg/mL の範囲であった。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。尿中 PAGN の存在は、検討した年齢層で本剤が腸管で加水分解及び吸収され、その後 PAA がグルタミン酸抱合を受けることを示している。

本剤及び NaPBA 投与時の小児被験者での PAA 曝露量の比較を、母集団 PK モデリング及びシミュレーションによってさらに検討した（2.7.2.3.5）。小児患者での PAA 曝露量は NaPBA と本剤で同程度であり、PBA から PAA への代謝速度は BSA と相関することが示された。この結果は、小児患者で概して PAA 値が高いことを示すものである。

表 2.7.2-16　外国人小児（29 日齢～18 歳未満）UCD 患者を対象とした臨床試験の本剤及び NaPBA 投与時の PK パラメータ（HPN-100-005 試験、切替え期間／HPN-100-012 試験、切替え期間）

PK Variable[a)]	Paediatric UCD Patients (29 days – 17 years)			
	HPN-100-005[b)] (N = 11)		HPN-100-012[c)] (N = 15)	
	HPN-100	NaPBA	HPN-100	NaPBA
Mean (SD) Dose (g/day)	11.89 (4.157)	12.41 (4.392)	5.16 (2.316)	5.27 (2.453)
Mean (SD) Dose (mg/kg/day)	309.29 (88.813)	321.80 (90.268)	346.26 (127.000)	353.29 (134.044)
Plasma PBA				
$AUC_{0\text{-}24}$ (µg•h/mL)	631 (44.9)	236 (105.2)	255 (54.5)	483 (146.0)
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	95.6 (42.0)	37.4 (101.6)	36.8 (59.0)	60.4 (128.3)
$C_{min,ss}$ (µg/mL)	1.50 (99.8)	0.37 (171.3)	0.750 (192.7)	0.993 (227.3)
$t_{max,ss}$ (h)[d)]	12.00 (3.82, 15.90)	12.00 (8.00, 13.58)	8.00 (0.00, 12.00)	8.30 (7.33, 12.17)
CL_{ss}/F[e)]	20545 (47.2)	145463 (123.4)	22610 (48.6)	112093 (136.4)
% Fluctuation	5690 (56.8)	1979 (123.7)	1781 (84.6)	5102 (75.9)
Plasma PAA				
$AUC_{0\text{-}24}$ (µg•h/mL)	964 (63.6)	773 (73.3)	1096 (214.0)	1458 (211.3)
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	90.5 (69.1)	75.1 (64.4)	84.7 (148.3)	98.0 (152.1)
$C_{min,ss}$ (µg/mL)	2.99 (122.1)	0.674 (130.5)	26.1 (360.8)	49.2 (287.2)
$t_{max,ss}$ (h)[d)]	11.92 (7.75, 23.83)	12.00 (8.00, 12.02)	8.00 (7.42, 12.00)	8.00 (6.50, 12.17)
CL_{ss}/F[e)]	15082 (101.4)	34391 (162.5)	25538 (116.8)	94249 (243.7)
% Fluctuation	3483 (51.5)	3931 (85.1)	2141 (145.0)	1289 (102.8)
Plasma PAGN				
$AUC_{0\text{-}24}$ (µg•h/mL)	1378 (40.2)	1015 (44.7)	1131 (71.2)	946 (75.5)
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	105 (33.5)	74.8 (37.3)	85.5 (53.7)	74.4 (61.3)
$C_{min,ss}$ (µg/mL)	13.1 (64.9)	4.6 (66.4)	19.9 (173.4)	17.7 (159.6)
$t_{max,ss}$ (h)[d)]	12.00 (7.75, 23.83)	12.00 (7.73, 12.25)	7.92 (0.00, 12.00)	8.00 (0.00, 12.17)
CL_{ss}/F[e)]	14237 (36.8)	19739 (44.3)	10830 (85.6)	14360 (93.0)
% Fluctuation	1001 (84.5)	1917 (54.8)	907 (116.7)	1459 (74.1)
U-PAGN			[f)]	[f)]
Ae (µg)	12501037 (56.9)	12512426 (51.3)	NA	NA
$Ae_{0\text{-}12}$ (µg)	5611719 (74.7)	7098020 (47.5)	NA	NA
$Ae_{12\text{-}24}$ (µg)	6889318 (50.1)	5414406 (71.9)	NA	NA
Fe % dose	66.4 (23.9)	69.0 (23.9)	NA	NA
$Fe_{0\text{-}12}$ (%)	28.9 (42.1)	39.6 (30.0)	NA	NA
$Fe_{12\text{-}24}$ (%)	37.4 (32.3)	29.3 (52.8)	NA	NA

Source: ［5.3.3.2.2］HPN-100-005 (SO) CSR; ［5.3.3.2.4］HPN-100-012 (SO) CSR

Abbreviations: Ae = amount excreted; $Ae_{0\text{-}12}$ = amount of PBA excreted in the urine as PAGN over 12 hours after administration; $Ae_{12\text{-}24}$ = amount of PBA excreted in the urine as PAGN from hour 12 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; CL/F = apparent clearance; CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum concentration at steady state; Fe = fraction of PBA excreted in urine; $Fe_{0\text{-}12}$ = fraction of PBA excreted in the urine as PAGN over 12 hours after administration; $Fe_{12\text{-}24}$ = fraction of PBA excreted in the urine as PAGN from hour 12 to 24 hours; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NA = not available; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; QID = four times daily; SD = standard deviation; TID = three times daily; $t_{max,ss}$ = time to C_{max} at

steady state; UCD = urea cycle disorder; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.
a) Unless otherwise noted, data shown are arithmetic mean (coefficient of variation %).
b) HPN-100-005 Switch-Over study in patients between 6 to 17 years of age. Dose of NaPBA was determined by the investigator at screening and the 100% HPN-100 dose-equivalent was calculated as follows: NaPBA dose (g) x 0.95/1.1 = HPN-100 dose (mL). Mean (SD) dose of HPN-100 (PBA equivalent) is shown. Doses of HPN-100 during a 2- or 3-week treatment period in which patients were to receive NaPBA three times daily, with meals for one week, followed by 100% HPN-100 dose-equivalent three times daily, with meals for one week, or 50% NaPBA and 50% HPN-100 dose- equivalent in the second week and 100% HPN-100 in the third week.
c) HPN-100-012 Switch-Over study in patients between 29 days to 6 years of age. Dose of NaPBA was determined by the investigator at screening and the HPN-100 dose-equivalent was calculated as follows: NaPBA dose (g) x 0.87 = HPN-100 dose in mL. Mean (SD) dose of HPN-100 (PBA equivalent) is shown. Doses of HPN-100 during a 10 day treatment period in which patients were to receive NaPBA TID or QID, for 1 day, after having received a stable dose of NaPBA with meals for 5 days prior to study entry, followed by HPN-100 dose-equivalent TID or QID, with meals for at least 4 days.
d) Median (minimum, maximum).
e) Units: mL/h (UP 1204-003); mL/min (HPN-100-006); mL/h (HPN-100-005).
f) Timed urine collections were not feasible among children under 6 participating in protocol HPN-100-012 and therefore recovery of PBA as urinary PAGN could not be calculated.

2.7.2.3.3.2.2.2 日本人被験者

日本人小児 UCD 被験者に本剤又は NaPBA を食事とともに 1 日 3 回投与したときの HPN-100 代謝物である PBA、PAA 及び PAGN の PK パラメータを表 2.7.2-17 に示す。

HPN-100-J001 試験の 2～6 歳未満の小児被験者の PBA の全身曝露量（AUC_{0-24}）の平均値 ± SD は、本剤で 380 ± 377 µg•h/mL、NaPBA で 489 ± 683 µg•h/mL であった。同様に、PAA は 781 ± 1080 µg•h/mL 及び 273 ± 334 µg•h/mL、PAGN は 700 ± 340 µg•h/mL 及び 739 ± 150 µg•h/mL であった。PBA の C_{max} の平均値 ± SD は、本剤で 40.3 ± 44.0 µg/mL 及び NaPBA で 56.9 ± 79.4 µg/mL であった。同様に、PAA は 56.3 ± 77.3 µg/mL 及び 22.5 ± 26.4 µg/mL、PAGN は 44.2 ± 14.5 µg/mL 及び 58.8 ± 5.94 µg/mL であった。PBA の C_{min} の平均値 ± SD は、本剤で 0.675 ± 0.955 µg/mL 及び NaPBA で 0.278 ± 0.393 µg/mL であった。同様に、PAA は 4.78 ± 6.75 µg/mL 及び 0.348 ± 0.492 µg/mL、PAGN は 13.3 ± 15.0 µg/mL 及び 1.92 ± 2.71 µg/mL であった。PBA の% fluctuation の平均値 ± SD は、本剤で 223.50 ± 45.47 及び NaPBA で 285.72 ± 17.69 であった。同様に、PAA は 191.50 ± 51.46 及び 218.27 ± 43.35、PAGN は 118.50 ± 59.36 及び 185.84 ± 29.05 であった。

HPN-100-J001 の 6～18 歳未満の小児被験者の PBA の全身曝露量（AUC_{0-24}）の平均値 ± SD は、本剤で 419 ± 562 µg•h/mL 及び NaPBA で 405 ± 496 µg•h/mL であった。同様に、PAA は 1890 ± 2550 µg•h/mL 及び 1370 ± 1020 µg•h/mL、PAGN は 997 ± 717 µg•h/mL 及び 843 ± 522 µg•h/mL であった。PBA の C_{max} の平均値 ± SD は、本剤で 57.8 ± 68.6 µg/mL 及び NaPBA で 63.6 ± 78.5 µg/mL であった。同様に、PAA は 113 ± 109 µg/mL 及び 101 ± 67.0 µg/mL、PAGN は 59.8 ± 33.3 µg/mL 及び 55.1 ± 30.1 µg/mL であった。PBA の C_{min} の平均値 ± SD は、本剤で 0.751 ± 0.826 µg/mL 及び NaPBA で 0.687 ± 0.974 µg/mL であった。同様に、PAA は 44.7 ± 96.2 µg/mL 及び 5.15 ± 9.22 µg/mL、PAGN は 22.5 ± 31.2 µg/mL 及び 7.86 ± 8.52 µg/mL であった。PBA の% fluctuation の平均値 ± SD は、本剤で 325.98 ± 96.12 及び NaPBA で 381.58 ± 101.07 であった。同様に、PAA は 178.84 ± 94.67 及び 210.92 ± 78.05、PAGN は 118.97 ± 56.12 及び 143.94 ± 37.33 であった。Ae_{0-24} の平均値 ± SD は、本剤（12.16 ± 3.88 g）と NaPBA（11.64 ± 3.60 g）で同程度であった。

全体として、PBA 及びその代謝物の PK パラメータは、2～5 歳及び 6～17 歳のいずれの年齢区分でも、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。また、$U\text{-}PAGN_{0-24}$ は、6～17 歳の小児被験者で本剤と NaPBA で同程度であった。

表 2.7.2-17 日本人小児（2～18 歳未満）UCD 患者の HPN-100 及び NaPBA 投与時の PK パラメータ（HPN-100-J001 試験、切替え期間）

PK Variable[a)]	Japanese Pediatric (2 to < 6 years) Patients		Japanese Pediatric (6 to < 18 years) Patients	
	HPN-100-J001 (N = 2)		HPN-100-J001 (N = 8)	
	HPN-100	NaPBA	HPN-100	NaPBA
Mean (SD) Dose (g/day)	4.14 (1.17)	3.39 (0.55)	12.00 (3.93)	11.90 (4.11)
Mean (SD) Dose (mg/kg/day)	347.30 (61.71)	286.32 (15.68)	298.68 (117.77)	296.84 (126.16)
Plasma PBA				
n	2	2	7	8
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	380 (99.3)	489 (139.7)	419 (134.4)	405 (122.3)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	40.3 (109.2)	56.9 (139.5)	57.8 (118.7)	63.6 (123.4)
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	0.675 (141.4)	0.278 (141.4)	0.751 (110.0)	0.687 (141.9)
% Fluctuation	223.50 (20.3)	285.72 (6.2)	325.98 (29.5)	381.58 (26.5)
t_{max} (h)[b)]	9.58 (7.5, 11.6)	11.88 (11.8, 12.0)	11.80 (7.7, 12.0)	11.77 (7.5, 12.3)
Plasma PAA				
n	2	2	7	8
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	781 (138.2)	273 (122.3)	1890 (135.1)	1370 (74.8)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	56.3 (137.2)	22.5 (117.2)	113 (96.0)	101 (66.2)
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	4.78 (141.4)	0.348 (141.4)	44.7 (215.2)	5.15 (179.0)
% Fluctuation	191.50 (26.9)	218.27 (19.9)	178.84 (52.9)	210.92 (37.0)
t_{max} (h)[b)]	9.70 (7.6, 11.8)	9.79 (7.6 , 12.0)	7.72 (7.6, 15.8)	11.80 (3.6, 15.9)
Plasma PAGN				
n	2	2	7	8
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	700 (48.6)	739 (20.2)	997 (71.9)	843 (61.9)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	44.2 (32.8)	58.8 (10.1)	59.8 (55.6)	55.1 (54.6)
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	13.3 (112.9)	1.92 (141.4)	22.5 (138.6)	7.86 (108.3)
% Fluctuation	118.50 (50.1)	185.84 (15.6)	118.97 (47.2)	143.94 (25.9)
t_{max} (h)[b)]	7.58 (7.5, 7.6)	9.79 (7.6, 12.0)	7.67 (0.0, 15.7)	9.64 (3.6, 12.3)
U-PAGN				
n			6	7
Ae_{0-24} [μg]	NA	NA	12159083.3 (31.9)	11640214.3 (30.9)
Fe_{0-12} (%)	NA	NA	38.58 (52.9)	40.61 (32.5)
Fe_{12-24} (%)	NA	NA	34.20 (7.8)	32.64 (35.0)
Fe_{0-24} [%]	NA	NA	72.77 (29.8)	73.25 (25.1)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part)
Abbreviations: Ae_{0-24} = amount of PBA excreted in the urine as PAGN over 24 hours; AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum concentration at steady state; Fe_{0-12} = fraction of PBA excreted in the urine as PAGN over 12 hours after administration; Fe_{12-24} = fraction of PBA excreted in the urine as PAGN from hour 12 to 24 hours; Fe_{0-24} = fraction of PBA excreted in the urine as PAGN over 24 hours; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; SD = standard deviation; t_{max} = time to C_{max}; UCD = urea cycle disorder; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.
a) Unless otherwise noted, data shown are arithmetic mean (coefficient of variation %).
b) Median (minimum, maximum).

2.7.2.3.3.2.3　成人及び小児尿素サイクル異常症患者の薬物動態の比較

2.7.2.3.3.2.3.1　外国人被験者

成人及び小児の外国人 UCD 被験者の PK の比較結果を表 2.7.2-18 に示す。

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 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。この結果は、母集団 PK モデリングの結果と一貫していた（2.7.2.3.5）。

表 2.7.2-18　外国人成人及び小児の UCD 被験者の PK パラメータの要約（HPN-100-005 試験、HPN-100-012 試験、HPN-100-006 試験）

PK Variable[a)]	All Paediatric (29 days – 17 years) HPN-100-005 and HPN-100-012 N=26		All Adults (≥ 18 years) HPN-100-006 N=44	
	HPN-100	NaPBA	HPN-100	NaPBA
Dose (g/m^2/day)				
Mean (SD)	8.91 (2.789)	9.14 (2.954)	7.45 (2.974)	7.73 (3.118)
Median	9.20	9.53	7.76	7.69
Plasma PBA				
n	25	25	44	44
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	420 (67.3)	374 (149.0)	433 (76.6)	508 (72.7)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	62.7 (67.9)	50.2 (125.5)	51.9 (67.2)	80.9 (64.9)
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	1.08 (137.7)	0.717 (242.5)	1.44 (201.2)	0.0905 (392.3)
Plasma PAA				
n	25	25	43	43
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	1038 (170.8)	1156 (200.8)	447 (130.4)	599 (91.6)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	87.3 (115.7)	87.9 (130.4)	38.5 (102.6)	52.2 (80.2)
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	16.0 (441.4)	27.8 (383.7)	2.11 (381.3)	0.903 (377.7)
Plasma PAGN				
n	25	26	44	44
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	1239 (56.7)	975 (62.3)	1127 (61.7)	1252 (57.3)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	93.9 (44.5)	74.6 (51.5)	78.6 (55.8)	86.8 (51.5)
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	16.9 (155.0)	12.2 (182.6)	15.1 (138.1)	9.09 (154.7)

Source: ［5.3.5.3.13］Pharsight PK Report Date 08-Jun-2012 Table 2
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum concentration at steady state; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.
a) Unless otherwise noted, data shown are arithmetic mean (coefficient of variation %).

2.7.2.3.3.2.3.2　日本人被験者

成人及び小児の日本人 UCD 被験者の PK の結果を表 2.7.2-19 に示す。

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。

表 2.7.2-19 日本人成人及び小児 UCD 被験者の PK パラメータの要約（HPN-100-J001 試験、切替え期間）

PK Variable[a)]	Japanese Pediatric (2 to < 6 years) Patients		Japanese Pediatric (6 to < 18 years) Patients		Japanese Adult UCD Patients (≥ 18 years)	
	HPN-100-J001 (N = 2)		HPN-100-J001 (N = 8)		HPN-100-J001 (N = 6)	
	HPN-100	NaPBA	HPN-100	NaPBA	HPN-100	NaPBA
Mean (SD) Dose (g/day)	4.14 (1.17)	3.39 (0.55)	12.00 (3.93)	11.90 (4.11)	10.21 (2.85)	10.50 (3.46)
Mean (SD) Dose (mg/kg/day)	347.30 (61.71)	286.32 (15.68)	298.68 (117.77)	296.84 (126.16)	192.02 (62.18)	205.33 (83.57)
Plasma PBA						
n	2	2	7	8	6	6
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	380 (99.3)	489 (139.7)	419 (134.4)	405 (122.3)	561 (44.7)	429 (40.8)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	40.3 (109.2)	56.9 (139.5)	57.8 (118.7)	63.6 (123.4)	68.4 (50.7)	61.8 (34.9)
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	0.675 (141.4)	0.278 (141.4)	0.751 (110.0)	0.687 (141.9)	0.653 (111.4)	0.322 (175.1)
% Fluctuation	223.50 (20.3)	285.72 (6.2)	325.98 (29.5)	381.58 (26.5)	286.53 (15.6)	371.87 (29.8)
Plasma PAA						
N	2	2	7	8	6	6
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	781 (138.2)	273 (122.3)	1890 (135.1)	1370 (74.8)	1090 (165.0)	709 (126.3)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	56.3 (137.2)	22.5 (117.2)	113 (96.0)	101 (66.2)	66.2 (123.4)	52.9 (90.4)
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	4.78 (141.4)	0.348 (141.4)	44.7 (215.2)	5.15 (179.0)	26.9 (229.8)	11.8 (238.0)
% Fluctuation	191.50 (26.9)	218.27 (19.9)	178.84 (52.9)	210.92 (37.0)	207.56 (52.9)	217.36 (37.0)
Plasma PAGN						
n	2	2	7	8	6	6
AUC_{0-24} (μg•h/mL)	700 (48.6)	739 (20.2)	997 (71.9)	843 (61.9)	694 (29.6)	604 (28.5)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	44.2 (32.8)	58.8 (10.1)	59.8 (55.6)	55.1 (54.6)	48.7 (22.3)	45.0 (32.0)
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	13.3 (112.9)	1.92 (141.4)	22.5 (138.6)	7.86 (108.3)	9.58 (109.3)	5.16 (122.1)
% Fluctuation	118.50 (50.1)	185.84 (15.6)	118.97 (47.2)	143.94 (25.9)	141.57 (42.7)	158.83 (27.3)
U-PAGN						
n			6	7	6	6
Ae_{0-24} (μg)	NA	NA	12159083.3 (31.9)	11640214.3 (30.9)	10445586.7 (22.9)	10286016.7 (32.5)
Fe_{0-24} (%)	NA	NA	72.77 (29.8)	73.25 (25.1)	74.16 (35.8)	77.04 (32.2)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part)

Abbreviations: Ae_{0-24} = amount of PBA excreted in the urine as PAGN over 24 hours; AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum concentration at steady state; Fe_{0-24} = fraction of PBA excreted in the urine as PAGN over 24 hours; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NA = not available; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; UCD = urea cycle

disorder; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.
a) Unless otherwise noted, data shown are arithmetic mean (coefficient of variation %).

2.7.2.3.3.2.4 日本人及び外国人尿素サイクル異常症患者の薬物動態の比較

日本人及び外国人 UCD 被験者での本剤の PK の比較を表 2.7.2-20 に示す。

日本人及び外国人の成人及び小児 UCD 被験者の PBA、PAA 及び PAGN の血漿中曝露量は、いずれもばらつきが大きかったが、曝露量の分布は日本人と外国人で大きく重なっていた。また、アンモニア除去能の指標である PAGN の排泄量は、日本人及び外国人で同程度であった。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。

表 2.7.2-20　日本人及び外国人 UCD 被験者の PK の比較（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／HPN-100-J001 試験、切替え期間）

PK Variable[a)]	Paediatric UCD Patients (29 days – 17 years)				Adult UCD Patients (≥ 18 years)		
	Non-Japanese		Japanese		Non-Japanese		Japanese
	HPN-100-012[b)] (29 days<6 years) (N = 14)	HPN-100-005[c)] (6<18 years) (N = 11)	HPN-100-J001[d)] (2<6 years) (N = 2)	HPN-100-J001[d)] (6<18 years) (N = 8)	UP 1204-003[e)] (>=18 years) (N = 10)	HPN-100-006[f)] (>=18 years) (N = 44)	HPN-100-J001[d)] (>=18 years) (N = 6)
Mean (SD) Dose (g/day)	5.16 (2.316)[g)]	11.89 (4.157)	4.14 (1.17)	12.00 (3.93)	NA	13.49 (5.963)	10.21 (2.85)
Mean (SD) Dose (mg/kg/day)	346.26 (127.000)[g)]	309.29 (88.813)	347.30 (61.71)	298.68 (117.77)	NA	196.10 (90.712)	192.02 (62.18)
Plasma PBA							
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg•h/mL)	255 (54.5), [31.9, 456]	631 (44.9), [248, 1244]	380 (99.3), [113, 647]	419 (134.4), [67.9, 1620]	540 (60.2), [105, 1033]	433 (76.6), [16.2, 1497]	561 (44.7), [252, 941]
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	36.8 (59.0), [11.1, 78.1]	95.6 (42.0), [27.4, 161]	40.3 (109.2), [9.17, 71.4]	57.8 (118.7), [6.29, 180]	70.1 (64.7), [13.4, 158]	51.9 (67.2), [2.22, 145]	68.4 (50.7), [29.0, 127]
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	0.750 (192.7), [0.00, 5.30]	1.50 (99.8), [0.00, 4.14]	0.675 (141.4), [0.00, 1.35]	0.751 (110.0), [0.00, 2.13]	2.87 (265), [0.00, 24.4]	1.44 (201.2), [0.00, 12.2]	0.653 (111.4), [0.00, 1.50]
Plasma PAA							
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg•h/mL)	1096 (214.0), [6.96, 8979]	964 (63.6), [129, 2317]	781 (138.2), [17.5, 1540]	1890 (135.1), [230, 7510]	574.6 (168.9), [54, 2946]	447 (130.4), [9.54, 3139]	1090 (165.0), [92.7, 4730]
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	84.7 (148.3), [3.48, 480]	90.5 (69.1), [17.8, 244]	56.3 (137.2), [1.69, 111]	113 (96.0), [25.7, 344]	40.5 (147.6), [5.93, 207]	38.5 (102.6), [1.60, 178]	66.2 (123.4), [12.9, 231]
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	26.1 (360.8), [0.00, 354]	2.99 (122.1), [0.00, 12.0]	4.78 (141.4), [0.00, 9.55]	44.7 (215.2), [0.00, 261]	7.06 (310.7), [0.00, 69.5]	2.11 (381.3), [0.00, 52.3)	26.9 (229.8), [0.00, 153]
Plasma PAGN							
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg•h/mL)	1131 (71.2), [55.9, 3245]	1378 (40.2), [576, 2337]	700 (48.6), [460, 941]	997 (71.9), [339, 2320]	1098 (44.2), [601, 2018]	1127 (61.7), [151, 2979]	694 (29.6), [505, 1050]
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	85.5 (53.7), [11.7, 166]	105 (33.5), [44.5, 153]	44.2 (32.8), [33.9, 54.4]	59.8 (55.6), [23.9, 110]	71.9 (56.0), [23.4, 174]	78.6 (55.8), [11.1, 183]	48.7 (22.3), [33.6, 59.8]
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	19.9 (173.4), [0.00, 136]	13.1 (64.9), [3.19, 27.4]	13.3 (112.9), [2.68, 23.9]	22.5 (138.6), [1.06, 84.9]	12.1 (134.4), [1.86, 57.0]	15.1 (138.1), [0.00, 117]	9.58 (109.3), [2.23, 28.5]

表 2.7.2-20 日本人及び外国人 UCD 被験者の PK の比較（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／HPN-100-J001 試験、切替え期間）（続き）

U-PAGN	h)		h)				
Ae (µg)	NA	12501037 (56.9), [5773788, 27415414]	NA	12159083.3 (3884590.5), [5431500, 16322400]	10784747 (25.9), [6332433, 15099363]	13502745 (52.5), [2412034, 40389902]	10445586.7 (2393713.5), [7213900, 13577000]
Fe % dose	NA	66.4 (23.9), [40.9, 96.0]	NA	72.77 (21.65), [48.8, 110.5]	NA	68.7 (25.0), [33.1, 117]	74.16 (26.55), [32.5, 110.3]

Source: ［5.3.3.2.1］UP 1204-003 CSR; ［5.3.3.2.2］HPN-100-005 (SO) CSR; ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR; ［5.3.3.2.4］HPN-100-012 (SO) CSR; ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part)

Abbreviations: Ae = amount excreted after dose; AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum concentration at steady state; Fe = fraction of PBA excreted in urine; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NA = not available; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PI = principal investigator; PK = pharmacokinetic; QID = four times daily; SD = standard deviation; TID = three times daily; UCD = urea cycle disorder; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.

a) Unless otherwise noted, data shown are arithmetic mean, (coefficient of variation %), [minimum, maximum].

b) HPN-100-012 Switch-Over study in patients between 29 days to 6 years of age. Dose of NaPBA was determined by the investigator at screening and the HPN-100 dose-equivalent was calculated as follows: NaPBA dose (g) X 0.87 = HPN-100 dose in mL. Mean (SD) dose of HPN-100 (PBA equivalent) is shown. Doses of HPN-100 during a 10 day treatment period in which patients were to receive NaPBA TID or QID, for 1 day, after having received a stable dose of NaPBA with meals for 5 days prior to study entry, followed by HPN-100 dose-equivalent TID or QID, with meals for at least 4 days.

c) HPN-100-005 Switch-Over study in patients between 6 to 17 years of age. Dose of NaPBA was determined by the investigator at screening and the 100% HPN-100 dose-equivalent was calculated as follows: NaPBA dose (g) x 0.95/1.1 = HPN-100 dose (mL). Mean (SD) dose of HPN-100 (PBA equivalent) is shown. Doses of HPN-100 during a 2- or 3-week treatment period in which patients were to receive NaPBA three times daily, with meals for one week, followed by 100% HPN-100 dose-equivalent three times daily, with meals for one week, or 50% NaPBA and 50% HPN-100 dose- equivalent in the second week and 100% HPN-100 in the third week.

d) HPN-100-J001 Switch-Over study in Japanese patients at ≥0 years of age. Dose of NaPBA was determined by the PI at screening and the HPN-100 equivalent to NaPBA volume was calculated as follows: NaPBA tablets daily dose (g) × 0.86 = HPN-100 daily dose (mL) or NaPBA granules daily dose (g) × 0.81 = HPN-100 daily dose (mL).

e) UP 1204-003 Switch-Over study. Doses were administered three times daily with meals.

f) HPN-100-006 Crossover study. Dose of NaPBA was determined by the PI at screening, and the 100% HPN-100 dose-equivalent was calculated as follows: NaPBA dose (g) × 0.95/1.1 = HPN-100 dose (mL). Doses were administered three times daily with meals. Mean (SD) dose of HPN-100 (PBA equivalent) is shown.

g) n = 15.

h) Timed urine collections were not feasible among children under 6 participating in protocol HPN-100-012 and HPN-100-J001 and therefore recovery of PBA as urinary PAGN could not be calculated.

2.7.2.3.3.2.5 尿素サイクル異常症患者での長期投与の薬物動態（血漿中濃度）

長期投与試験である 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）に組み入れられた小児及び成人 UCD 被験者の PBA、PAA 及び PAGN の血漿中濃度を評価した。これらの試験は PK 試験としてプロスペクティブにデザインされたものではないため、本剤又は NaPBA の最終投与時の血液検体の採取時期は一定ではなく、厳密に管理されていなかった可能性がある。また、本剤の長期投与中のいくつかの時点での検体数が限られていたため、PBA、PAA 及び PAGN 濃度の記述統計量のみを要約した（表 2.7.2-21）。継続投与試験の血漿中 PBA、PAA 及び PAGN 濃度の中央値及び平均値は、先行する切替え期間で本剤の最終投与日に認められた範囲（C_{max} の平均値と 24 時間のトラフ濃度の平均値の間）とおおむね同程度又はそれ未満であった。

HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験の小児被験者の血漿中 PAA 濃度を図 2.7.2-8 に示す。血漿中 PAA 濃度には、反復投与による経時的な変化は認められなかった。また、全ての年齢区分の小児及び成人被験者で、PBA、PAA 及び PAGN 濃度には、反復投与による経時的な変化は認められなかった（表 2.7.2-21）。

小児被験者及び成人被験者の PBA 濃度はそれぞれ 2.07 µg/mL 及び 0.500 µg/mL、PAA はそれぞれ 2.95 µg/mL 及び 1.12 µg/mL、PAGN はそれぞれ 21.2 µg/mL 及び 14.3 µg/mL であり、小児被験者の血漿中濃度の中央値は成人被験者と比較して高かった。しかし、血漿中 PAA と PAGN 濃度の比（PAA/PAGN）の中央値は、小児被験者と成人被験者で同程度であった。

表 2.7.2-21　12 ヵ月間の血漿中濃度（μg/mL）の要約統計量（中央値、最小値-最大値）

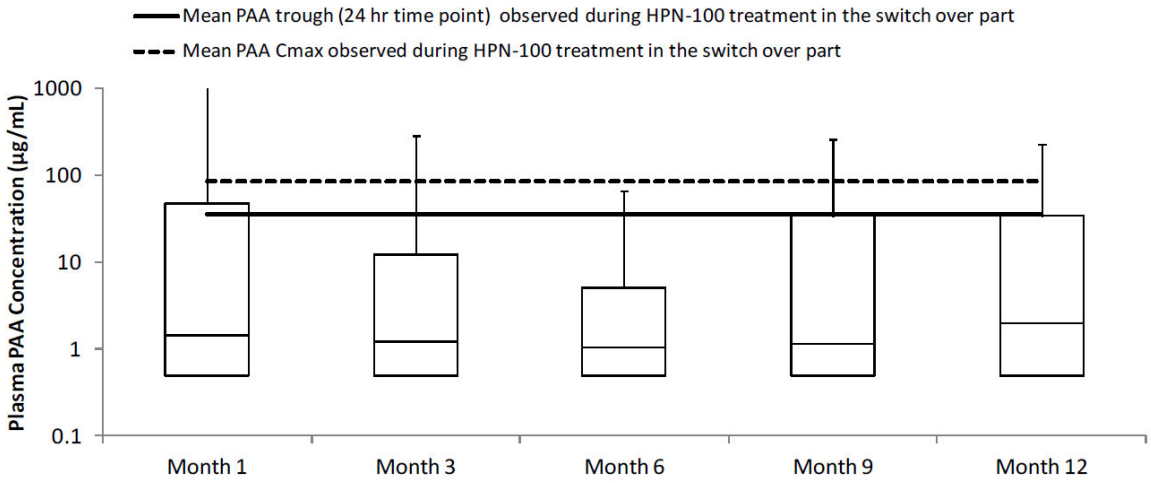
Sample Timepoints		Paediatric Patients						Adult Patients
		< 2 y. old N=7	2 to 5 y. old N=16	6 to 11 y. old N=17	2 to 11 y. old N=33	12 to 17 y. old N=9	< 18 y. old N=49	> 18 y. old N=50
PBA	Month 1	1.21 (0.500 - 34.0)	1.37 (0.500 - 143)	32.9 (1.32 - 85.4)	2.30 (0.500 - 143)	30.6 (0.500 - 74.2)	2.30 (0.500 - 143)	1.45 (1.45 - 1.45)
	Month 3	1.29 (0.500 - 6.13)	0.500 (0.500 - 83.6)	4.07 (1.08 - 158)	2.06 (0.500 - 158)	5.99 (0.500 - 45.5)	2.06 (0.500 - 158)	1.49 (0.500 - 128)
	Month 6	1.37 (0.500 - 2.48)	0.500 (0.500 - 51.1)	3.58 (0.500 - 104)	1.82 (0.500 - 104)	2.88 (0.500 - 12.9)	2.03 (0.500 - 104)	0.500 (0.500 - 62.4)
	Month 9	1.22 (0.500 - 2.08)	3.98 (0.500 - 73.8)	4.36 (0.500 - 116)	4.27 (0.500 - 116)	1.92 (0.500 - 21.2)	3.18 (0.500 - 116)	0.500 (0.500 - 109)
	Month 12	2.55 (0.500 - 6.78)	1.29 (0.500 - 133)	2.36 (0.500 - 161)	1.82 (0.500 - 161)	5.31 (0.500 - 11.5)	2.15 (0.500 - 161)	0.500 (0.500 - 19.7)
	Overall	1.38 (0.500 - 34.0)	1.29 (0.500 - 143)	3.38 (0.500 - 161)	2.22 (0.500 - 161)	2.88 (0.500 - 74.2)	2.07 (0.500 - 161)	0.500 (0.500 - 128)
PAA	Month 1	0.804 (0.500 - 1215)	1.83 (0.500 - 123)	28.4 (1.35 - 50.3)	2.77 (0.500 - 123)	91.8 (0.500 - 145)	2.77 (0.500 - 1215)	0.500 (0.500 - 0.500)
	Month 3	5.25 (0.500 - 291)	1.06 (0.500 - 83.1)	24.4 (0.500 - 410)	4.30 (0.500 - 410)	5.30 (0.500 - 212)	5.03 (0.500 - 410)	2.37 (0.500 - 209)
	Month 6	0.775 (0.500 - 1.27)	1.25 (0.500 - 66.2)	8.06 (0.500 - 41.3)	2.51 (0.500 - 66.2)	1.02 (0.500 - 107)	1.33 (0.500 - 107)	1.12 (0.500 - 394)
	Month 9	0.500 (0.500 - 91.7)	1.57 (0.500 - 261)	6.05 (0.500 - 78.8)	5.87 (0.500 - 261)	6.19 (0.500 - 32.1)	5.87 (0.500 - 261)	1.54 (0.500 - 203)
	Month 12	1.23 (0.500 - 175)	2.08 (0.500 - 229)	4.75 (0.500 - 49.5)	2.41 (0.500 - 229)	4.17 (0.500 - 71.4)	2.31 (0.500 - 229)	0.500 (0.500 - 95.4)
	Overall	1.05 (0.500 - 1215)	1.34 (0.500 - 261)	7.69 (0.500 - 410)	2.95 (0.500 - 410)	6.00 (0.500 - 212)	2.95 (0.500 - 1215)	1.12 (0.500 - 394)

表 2.7.2-21 12 ヵ月間の血漿中濃度（μg/mL）の要約統計量（中央値、最小値-最大値）（続き）

Sample Timepoints		Paediatric Patients						Adult Patients
		< 2 y. old N=7	2 to 5 y. old N=16	6 to 11 y. old N=17	2 to 11 y. old N=33	12 to 17 y. old N=9	< 18 y. old N=49	> 18 y. old N=50
PAGN	Month 1	10.8 (5.52 - 111)	21.8 (3.40 - 84.2)	55.2 (5.71 - 98.8)	24.4 (3.40 - 98.8)	64.5 (2.72 - 75.8)	24.4 (2.72 - 111)	8.28 (8.28 - 8.28)
	Month 3	38.9 (7.12 - 95.4)	11.6 (0.500 - 94.2)	47.5 (6.32 - 259)	31.9 (0.500 - 259)	27.9 (3.71 - 88.8)	31.9 (0.500 - 259)	19.5 (0.500 - 187)
	Month 6	15.1 (6.52 - 15.9)	12.5 (4.19 - 86.0)	29.2 (4.41 - 87.4)	15.9 (4.19 - 87.4)	13.4 (0.500 - 97.9)	15.4 (0.500 - 97.9)	12.7 (0.500 - 231)
	Month 9	11.3 (2.50 - 64.6)	29.9 (0.500 - 130)	29.6 (4.11 - 109)	29.6 (0.500 - 130)	22.2 (0.500 - 48.7)	25.3 (0.500 - 130)	16.2 (0.500 - 139)
	Month 12	14.2 (3.09 - 52.0)	12.8 (0.500 - 96.6)	18.2 (3.68 - 103)	17.3 (0.500 - 103)	35.4 (1.63 - 66.7)	18.2 (0.500 - 103)	10.4 (0.500 - 231)
	Overall	14.6 (2.50 - 111)	15.9 (0.500 - 130)	28.0 (0.500 - 259)	21.8 (0.500 - 259)	28.8 (0.500 - 125)	21.2 (0.005 - 259)	14.3 (0.500 - 231)

Source: ［5.3.5.3.12］HYPE-RAS-008
Abbreviations: PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; y = year.

図 2.7.2-8　12 ヵ月間の長期投与での血漿中 PAA 濃度（μg/mL）の切替え期間との比較（ボックスプロット、セミログスケール）（HPN-100-005 試験、HPN-100-012 試験）



Source: ［5.3.5.3.12］HYPE-RAS-008
Abbreviations: PAA = phenylacetate.

2.7.2.3.3.3　内因性要因

2.7.2.3.3.3.1　性別

HPN-100-010 試験の一環として、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。Arm 2 の 4 mL 投与及び 6 mL 投与の PK の結果について統計解析（分散分析）を実施した。各群の投与量の違いを考慮し、曝露量を用量補正（DN）した。この解析では、体格の性差を考慮しなかった。全ての代謝物で性別の影響が認められ（表 2.7.2-22）、女性は男性と比較して血漿中濃度がおおむね高かった。PBA の DN-C_{max} の平均値は、男性と比較して女性で約 24%高かった（投与群の合計）。4 mL 1 日 3 回投与では PBA の DN-$AUC_{0\text{-}23}$ の平均値に性差は認められなかったが、6 mL 1 日 3 回投与では男性と比較して女性で約 36%高かった（表 2.7.2-23）。PAA の DN-C_{max} の平均値は、男性と比較して女性で 4 mL 1 日 3 回投与では約 51%、6 mL 1 日 3 回投与では約 120%高かった。PAA の DN-$AUC_{0\text{-}23}$ の平均値は、男性と比較して女性で約 108%高かった（投与群の合計）。PAGN では、6 mL 投与で DN-C_{max} の平均値が約 17%、DN-$AUC_{0\text{-}23}$ の平均値が約 21%、男性と比較して女性で高かった。また、尿中 PAGN 排泄量は、男性と比較して女性で約 14%低かった。

一方、UCD 患者を対象とした母集団 PK 解析では、性別を共変量に含めた解析は、2 つの理由から実施しなかった。第一に、OTC 欠損症（常染色体劣性遺伝ではなく X 連鎖遺伝を示す）の患者では女性の割合が不均衡に高かったため、性別ごとの解析には UCD の病型による交絡が生じる。第二に、UCD 患者に対する投与量は、患者ごとの尿素合成能欠損の重症度、発達段階及びタンパク質摂取量に基づいて個別に設定されており、UCD 患者で神経学的有害事象と PAA 濃度との間に関連性は認められなかった［2.7.4.2.6.2.2.1］。したがって、UCD 患者での性差と投与量との関連は不明確である。

表 2.7.2-22 性別による PK パラメータの比較（性別と投与量の交互作用が統計学的に有意でないパラメータ）

Analyte	Parameter [a)]	Units	Least-Squares Means [b)]				Test/ Reference Ratio (%) [c)]	90% Confidence Interval (%) [d)]
			N	Female (Test)	N	Male (Reference)		
PBA	DN-C_{max}	µg/mL/mg	55	17.2	71	13.9	124	(107.34, 142.43)
PAA	DN-AUC_{0-23}	µg•h/mL/mg	39	329	37	159	208	(169.16, 255.07)
PAGN	DN-Ae	1	55	7703	72	8955	86.0	(79.41, 93.20)

Source: ［5.3.4.1.1］HPN-100-010 CSR
Abbreviations: Ae = amount excreted; ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-23} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 23 hours; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; DN = dose normalized; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate.
Note: AUC and C_{max} values were normalized by dose of HPN-100 (mg PBA).
Note: Sex-by-treatment term is not statistically significant at 10% significance level. The following linear mixed model was used: Parameter = sequence + period + treatment + sex + subject + random error.
Study population: full analysis
a) Parameter data were ln transformed prior to the analysis.
b) Least-squares mean from ANOVA. Natural log–transformed parameter means transformed back to the linear scale (i.e., geometric means).
c) Ratio of parameter means (expressed as a percent). Natural log–transformed ratios transformed back to linear scale.
d) 90% confidence interval for ratio of parameter means (expressed as a percent). Natural log–transformed confidence limits transformed back to linear scale.

表 2.7.2-23 性別による PK パラメータの比較（性別と投与量の交互作用が統計学的に有意なパラメータ）（HPN-100-010 試験）

Analyte	Parameter[a)]	Units	Treatment	N	Least Squares Means[b)]			Test/Reference (%)[c)]	90% Confidence Interval (%)[d)]
					Female (Test)	N	Male (Reference)		
PAA	DN-C_{max}	µg/mL/mg	C	29	8.27	37	5.47	151	(123.89, 184.13)
			D	26	13.8	34	6.29	220	(179.42, 269.97)
PAGN	DN-C_{max}	µg/mL/mg	C	29	11.3	37	11.6	97.8	(88.22, 108.48)
			D	26	12.9	34	11.1	117	(104.69, 129.68)
	DN-AUC_{0-23}	µg•h/mL/mg	C	28	236	37	225	105	(95.23, 115.91)
			D	26	293	33	243	121	(109.08, 133.30)
PBA	DN-AUC_{0-23}	µg•h/mL/mg	C	9	211	6	225	93.7	(71.09, 123.40)
			D	17	252	16	186	136	(110.86, 165.75)

Source: ［5.3.4.1.1］HPN-100-010 CSR

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-23} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 23 hours; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; DN = dose normalized; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; TID = three times daily.

Note: AUC and C_{max} values were normalized by dose of HPN-100 (mg PBA).

Treatment C = HPN-100, 4 mL via syringe orally TID, 13.2 g/day total, neat; Treatment D = HPN-100, 6 mL via syringe orally TID, 19.8 g/day total, neat, supratherapeutic dose.

Gender-by-treatment term is statistically significant at 10% significance level. The following linear mixed model was used: Parameter = sequence + period + treatment + gender + gender*treatment + subject + random error.

Results for analyte PBA should be interpreted with caution considering the relatively small sample size.

a) Parameter data were ln transformed prior to the analysis.

b) Least squares mean from ANOVA. Natural log transformed parameter means transformed back to the linear scale (i.e., geometric means).

c) Ratio of parameter means (expressed as a percent). Natural log transformed ratios transformed back to linear scale.

d) 90% CI for ratio of parameter means (expressed as a percent). Natural log transformed confidence limits transformed back to linear scale.

Study Population: Full Analysis

2.7.2.3.3.3.2 肝機能

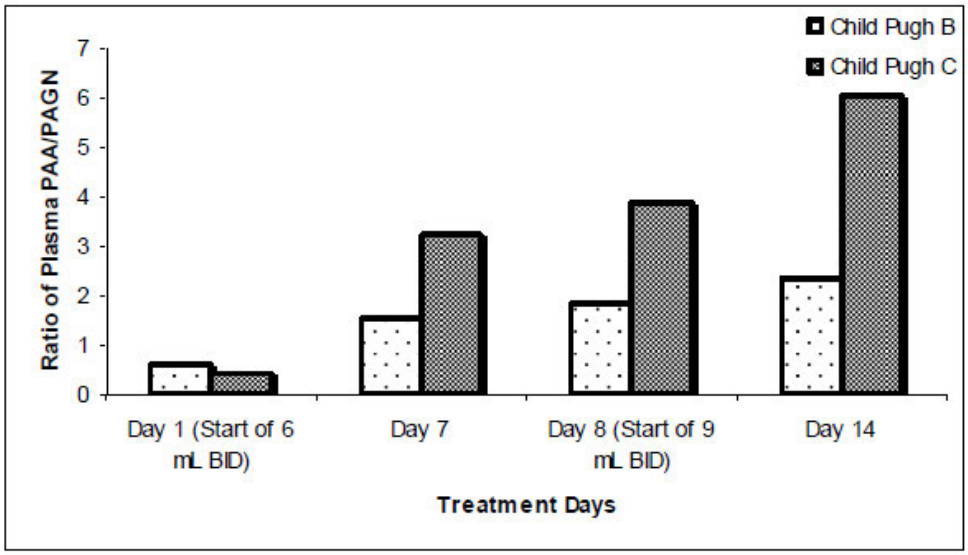
UP 1204-002 試験及び HPN-100-008 試験（パート A）で様々な程度の肝機能障害患者に本剤を投与したときの PK の結果を表 2.7.2-24 に示す。

UP 1204-002 試験では、成人肝硬変被験者（Child-Pugh 分類 A、B 又は C の被験者）及び健康被験者に本剤を単回投与及び反復投与（100 mg/kg 1 日 2 回を連続 7 日間）した。

Child-Pugh 分類 A、B 又は C の肝硬変被験者及び健康被験者の PAA の C_{max} の平均値 ± SD はそれぞれ 33.15 ± 14.66 μg/mL、30.85 ± 19.82 μg/mL、53.08 ± 64.49 μg/mL 及び 25.52 ± 16.05 μg/mL で、健康被験者と比較して肝硬変被験者で高く、健康被験者と Child-Pugh 分類 A、B 及び C の被験者の C_{max} の幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 1.33（0.70～2.52）、1.16（0.61～2.20）及び 1.52（0.80～2.88）であった。PAA の C_{max} の平均値は 30.85～53.08 μg/mL の範囲であり、肝硬変被験者全体での PAA の C_{max} の最大値は、Child-Pugh 分類 C の被験者で認められた 208.80 μg/mL であった。各 PK パラメータと肝機能障害マーカー［末期肝疾患モデル（MELD）］との関係から、PAA の曝露量は肝機能障害と相関し、MELD スコアの悪化に伴い増加することが示された。肝機能障害を有する Child-Pugh 分類 C の被験者は、他の群と比較して尿中に排泄される PBA 及び PAA の量が多かったが、全ての被験者の PBA 及び PAA は投与された PBA の 1%未満であった。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 の量に顕著な差はなかった。したがって、肝機能障害は尿中 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と考えられた。

HPN-100-008 試験のパート A で本剤 6 mL 1 日 2 回投与中の PAA の C_{max} の平均値は 143.51 μg/mL（範囲 13.5～358.0 μg/mL）であり、毒性との関連性が報告された濃度（499～1285 μg/mL）を大きく下回った[Thibault, 1994][Thibault, 1995]。本剤 9 mL を 1 日 2 回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。PAA から PAGN への代謝は疾患の重症度の上昇に伴って減少した。図 2.7.2-9 に示すように、PAGN に対する血漿中 PAA の比は、単回投与後の Child-Pugh 分類 B 及び C の被験者では同程度であったが、定常状態では 6 mL 1 日 2 回投与（投与 7 日目）と比較して 9 mL 1 日 2 回投与（投与 14 日目）で高く、Child-Pugh 分類 C の被験者では 6 mL 及び 9 mL のいずれの用量も Child-Pugh 分類 B の被験者と比較して高かった。全体として、この所見は本剤を高用量で投与された重度の臨床的非代償性肝硬変で肝代謝が低下した Child-Pugh 分類 C の被験者で、投与 14 日目に PAA/PAGN 比が増加し PAA から PAGN への代謝が飽和することと一貫している。HPN-100-008 試験パート A の被験者の PAA 濃度と有害事象との関係についての詳細な考察は、［2.7.4.1.1.2.2］を参照のこと。

図 2.7.2-9 Child-Pugh 分類別の血漿中 PAA/PAGN 比（HPN-100-008 試験パート A）



Source: ［5.3.5.4.1］HPN-100-008 CSR Part A
Abbreviations: BID = twice daily; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine.
Note: The ratio reflects the mean of all available plasma PAA:PAGN ratios at all time points on a given day for all patients who had visits on that day.

表 2.7.2-24 肝機能障害を有する被験者に本剤を反復投与したときの Child-Pugh 分類別の代謝物の PK パラメータ（UP 1204-002 試験、HPN-100-008 試験パート A）

PK Variable[a]	Study UP 1204-002[b]				Study HPN-100-008 Part A[c]	
	Child-Pugh A Day 15 (100 mg/kg) (N = 8)	Child-Pugh B Day 15 (100 mg/kg) (N = 8)	Child-Pugh C Day 15 (100 mg/kg) (N = 8)	Healthy subjects Day 15 (100 mg/kg) (N = 8)	Child-Pugh B/C Day 7 (6 mL BID) (N = 8)	Child-Pugh B/C Day 28 (9 mL BID)[e] (N = 15)
Mean Dose (g) (range)	6.9 (5.5–8.4)	7.9 (6.7–9.6)	6.4 (4.6–8.5)	7.6 (6.1–9.9)	13.2	19.8
Plasma PBA						
$C_{min,ss}$ (μg/mL)[d]	0.54 ± 0.75	4.82 ± 10.28	1.92 ± 3.05	0.97 ± 1.14	11.33 ± 11.957	8.84 ± 23.135
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	42.81 ± 25.53	41.83 ± 26.22	44.33 ± 21.50	29.80 ± 14.15	119.56 ± 40.902	141.15 ± 43.316
AUC_{0-8} (μg•h/mL)	NA	NA	NA	NA	516.78 ± 254.485	503.04 ± 186.810
AUC_{0-12} (μg•h/mL)	126.57 ± 68.64	175.65 ± 128.45	192.08 ± 82.90	113.12 ± 47.61	NA	NA
CL/F[f]	0.07 ± 0.03	0.06 ± 0.03	0.04 ± 0.02	0.08 ± 0.04	18.8 ± 20.86	20.6 ± 7.93
Plasma PAA						
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	3.29 ± 8.71	12.21 ± 17.99	31.66 ± 63.33	6.54 ± 12.86	6.33 ± 4.870	84.40 ± 102.302
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	33.15 ± 14.66	30.85 ± 19.82	53.08 ± 64.49	25.52 ± 16.05	143.51 ± 125.461	291.90 ± 224.056
AUC_{0-8} (μg•h/mL)	NA	NA	NA	NA	977.34 ± 896.331	804.18 ± 838.562
AUC_{0-12} (μg•h/mL)	154.39 ± 118.60	212.83 ± 211.73	433.60 ± 739.55	127.29 ± 112.77	NA	NA
CL/F[f]	0.08 ± 0.07	0.08 ± 0.06	0.07 ± 0.10	0.09 ± 0.05	28.8 ± 47.57	21.1 ± 14.86
Plasma PAGN						
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	10.91 ± 8.93	20.98 ± 18.06	23.10 ± 19.57	20.97 ± 11.27	14.47 ± 6.306	27.88 ± 21.886
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	37.67 ± 9.33	38.10 ± 15.20	43.09 ± 15.27	46.27 ± 15.07	47.63 ± 14.440	80.14 ± 34.685
AUC_{0-8} (μg•h/mL)	NA	NA	NA	NA	329.52 ± 135.410	501.14 ± 223.314
AUC_{0-12} (μg•h/mL)	255.61 ± 96.75	305.34 ± 185.22	354.98 ± 180.48	342.30 ± 88.27	NA	NA
CL/F[f]	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	20.9 ± 7.13	20.9 ± 7.02
U-PAGN						
Ae_{0-12} (mg)	6432.3 ± 3247.4	4021.9 ± 1640.1	5277.1 ± 3854.8	5093.8 ± 2010.2	6746.72 ± 2408.976	11035.26 ± 1175.809
Fe_{0-12} (%)	61.5 ± 25.0	35.2 ± 16.0	55.8 ± 41.6	45.6 ± 16.8	NA	NA

Source: ［5.3.3.3.1］UP 1204-002 CSR; ［5.3.5.4.1］HPN-100-008 CSR Part A

Abbreviations: Ae_{0-12} = amount of PBA excreted in the urine as PAGN over 12 hours after administration; ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-8} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 8 hours; AUC_{0-12} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 12 hours; BID = twice daily; CL/F = apparent clearance; CL/F_m = apparent clearance for metabolites; $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum concentration at steady state; Fe_{0-12} = fraction of PBA excreted in the urine as PAGN over 12 hours after administration; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NA = not available; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.

a) Unless otherwise noted, data shown are arithmetic mean ± standard deviation.

b) UP1204-002: Each group received 100 mg/kg HPN-100 BID for seven days (data shown are Day 15). Differences in these variables on Day 15 were not statistically significant (one-way ANOVA) between any of the Child-Pugh groups and the healthy volunteers.

c) HPN-100-008: Doses of HPN-100 were administered with morning and evening meals. Summary statistics of PK parameters on Day 7 excludes 7 subjects who escalated to the 9 mL dose, and PK data are based on 8 subjects. After dose

escalation, a total of 7 subjects withdrew from the study.
d) n = 7 for AUC_{0-8} and CL/F_m for PBA only.
e) C_{min} was not calculated for Day 15 for UP 1204-002; therefore, predose Day 15 is presented.
f) CL/F (mL/h) Study UP 1204-002; CL/F of metabolites (L/h) Study HPN-100-008.

HPN-100-008 試験パート B の PK の結果を表 2.7.2-25 に示す。本試験の投与 7 日目及び 14 日目では、PAA を静脈内投与したがん患者で一過性の毒性との関連性が報告されている 500 µg/mL [Thibault, 1994][Thibault, 1995]を超える PAA 濃度は認められなかった。しかし、1 例の被験者で、早期中止時（投与 43 日目）に 500 µg/mL を超える PAA 濃度（532.5 µg/mL）が 1 回認められた。それまでの PAA 濃度は、投与 7 日目で 399 及び 398 µg/mL、投与 14 日目で 12 µg/mL であった。本被験者に神経学的有害事象は認められなかったが、中等度の嘔吐、悪心、異常歩行、脱力及び疲労の有害事象が投与後 10 日間に発現し、急性腎不全により投与を中止した（最終投与は投与 42 日目）。

血漿中の PBA、PAA 及び PAGN 濃度、並びに PAA/PAGN 比の平均値は、投与 7 日目から 14 日目までほとんど変化は認められず、投与 7 日目、14 日目及び 112 日目の空腹時投与前では同程度であり、投与 7 日目及び 14 日目の投与 4 時間後でも同程度であった。

表 2.7.2-25 ベースライン時の Child-Pugh スコア別の血漿中 PK パラメータ（HPN-100-008 試験パート B）

	HPN-100	
	Child-Pugh A or B (N=69)	Child-Pugh C (N=21)
Maximum plasma PAA (µg/mL)		
Mean (SD)	82.27 (73.968)	129.88 (123.981)
Median	53.77	77.67
Min, Max	1.7, 338.7	29.5, 532.5
Maximum plasma PAA/PAGN		
Mean (SD)	1.61 (1.569)	2.99 (2.529)
Median	1.08	1.88
Min, Max	0.1, 6.4	0.6, 9.7

Source: ［5.3.5.4.2］HPN-100-008 CSR Part B
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; Max = maximum; Min = minimum; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.

肝機能障害被験者の PK 所見から、循環血中の PAA 濃度は Child-Pugh 分類 C の被験者ではより高いが、がん患者で可逆的有害事象との関連性が報告されている濃度を大きく下回ることが示された[Thibault, 1994][Thibault, 1995]。さらに、投与した PBA から尿中 PAGN への代謝率は、これまでに UCD 患者で報告されている値[Lee, 2010][Lichter, 2011][Diaz, 2013]と同程度であり、肝硬変及び肝性脳症の患者は GPB を効果的に代謝し、余剰窒素排泄能を利用できることが示された。

これらの結果から、臨床的に重要な差は重度の肝機能障害及び臨床的非代償性肝硬変を有する患者のみで認められると考えられるが、本剤の UCD 患者への投与では肝機能を考慮すべきであることが示唆された。

2.7.2.3.3.3.3 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。

2.7.2.3.4 薬物相互作用

2.7.2.3.4.1 CYP2C9 基質との薬物相互作用

本剤及びその代謝物（PBA 及び PAA）の CYP2C9 阻害能を評価した DDI 試験（HPN-100-027 試験）を実施した。HPN-100-027 試験は、健康な男性及び女性被験者 28 例を対象に本剤及びセレコキシブの DDI を検討した非盲検、単一シーケンス、クロスオーバー試験であった。全ての被験者に治験薬を逐次投与した。Period 1 の 1 日目にセレコキシブ（200 mg）を単回経口投与し、PK 検体を投与後 72 時間まで採取した。Period 1 のセレコキシブ投与後から Period 2 の本剤投与開始（投与 4 日目）までの 3 日間をウォッシュアウト期間とした。投与 4 日目（Period 2 の 1 日目）から 6 日間は本剤（4.4 g）を 1 日 3 回反復経口投与した。投与 7 日目（Period 2 の 4 日目）の朝にセレコキシブを本剤との併用で単回経口投与した。PK 検体を Period 2 の 4 日目のセレコキシブ投与後 72 時間まで採取した。

セレコキシブの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} の平均値は、セレコキシブ単独投与時と比べて本剤とセレコキシブの併用投与時でわずかに低かった。t_{max} の中央値（4 時間）、$t_{1/2}$ の平均値（セレコキシブ単独投与時で約 10 時間、本剤とセレコキシブの併用投与時で約 9 時間）及び CL/F の平均値はいずれの投与時でも同程度であった（表 2.7.2-26）。

いずれの PK パラメータも幾何平均値の比の 90% CI は、事前に規定した範囲である 80%～125%に含まれ、定常状態の本剤及びその代謝物はセレコキシブ単回投与時の PK に影響を及ぼさないことが示された（表 2.7.2-27、図 2.7.2-10）。

表 2.7.2-26 セレコキシブの血漿中 PK パラメータ（平均値 ± SD）
［セレコキシブ単独投与（Period 1、1 日目）、セレコキシブと本剤の併用投与（Period 2、4 日目）］（HPN-100-027 試験）

Pharmacokinetic Parameters	Celecoxib Alone (Treatment A) (N = 28)	Celecoxib + RAVICTI (Treatment B) (N = 28)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	5502 ± 2067	5088 ± 1855
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	5757 ± 2063	5308 ± 1867
$AUC_{\%extr}$ (%)	4.93 ± 2.61	4.63 ± 2.22
C_{max} (ng/mL)	653.8 ± 242.5	565.0 ± 160.2
t_{max} (h)[a)]	4.00 (2.00, 6.00)	4.00 (0.99, 6.00)
$t_{1/2}$ (h)	10.0 ± 2.82	9.23 ± 2.21
k_{el} (1/h)	0.0742 ± 0.0194	0.0804 ± 0.0257
CL/F (L/h)	38.7 ± 12.0	42.3 ± 14.4

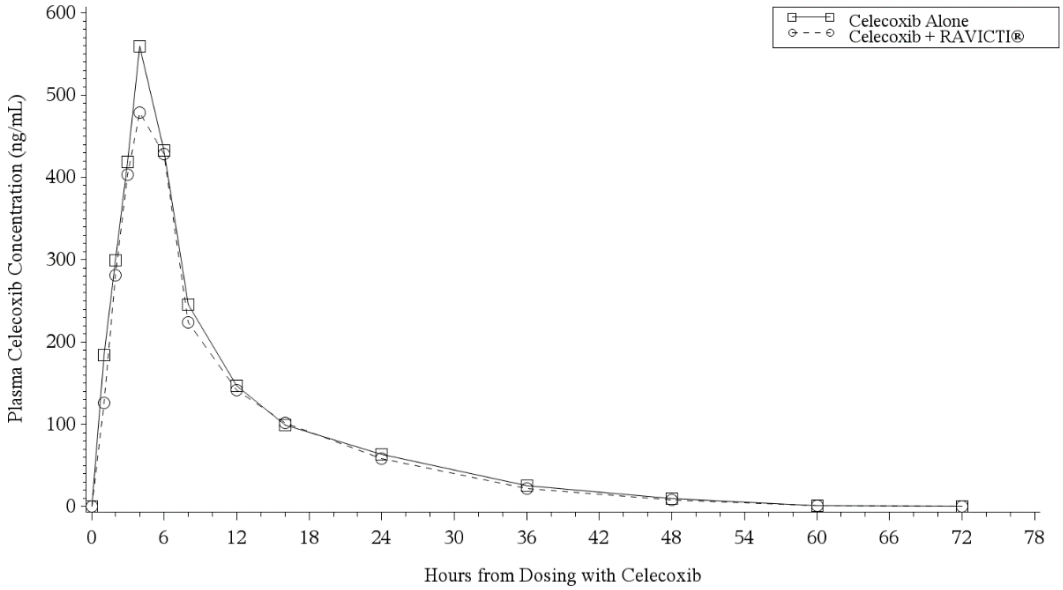
Source: ［5.3.2.2.2］HPN-100-027 CSR
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration vs. time curve from time 0 to last measurable time point; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration vs. time curve from time 0 to infinity; $AUC_{\%extr}$ = percentage of $AUC_{0-\infty}$ that was due to extrapolation from tlast, calculated as $(AUC_{0-\infty} - AUC_{0-t})/AUC_{0-\infty} \times 100$, where tlast was the time of the last measurable drug concentration; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; k_{el} = apparent terminal elimination rate constant; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to C_{max}.
Note: All values rounded up to 3 significant figures (except for minimum and maximum of tmax as this level of precision is not available).
Celecoxib Alone: 200 mg celecoxib single dose (Day 1 of Period 1)
Celecoxib + RAVICTI: 4.4 g RAVICTI TID (Days 1 – 6 of Period 2) + 200 mg celecoxib single dose (Day 4 of Period 2)
a) t_{max} is presented as median (minimum, maximum)

表 2.7.2-27 セレコキシブの血漿中 PK パラメータの比較
［セレコキシブ単独投与（Period 1、1 日目）対セレコキシブと本剤の併用投与（Period 2、4 日目）］（HPN-100-027 試験）

Pharmacokinetic Parameters	Geometric LSM		GMR (%)	90% CI
	Celecoxib + RAVICTI (Treatment B, Test)	Celecoxib Alone (Treatment A, Reference)		
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	4774.92	5174.01	92.29	88.48 - 96.26
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	5007.95	5444.03	91.99	88.42 - 95.70
C_{max} (ng/mL)	545.01	620.04	87.90	81.74 - 94.53

Source: ［5.3.2.2.2］HPN-100-027 CSR
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-t} = area under the concentration vs. time curve from time 0 to last measurable time point; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration vs. time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; GMR = geometric mean ratio; LSM = least squares mean; PK = pharmacokinetic.
Note: Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Note: Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSM from the ANOVA. Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(Test/Reference)

図 2.7.2-10 血漿中セレコキシブ濃度（平均値）の推移（HPN-100-027 試験）
（線形スケール）



Source: ［5.3.2.2.2］HPN-100-027 CSR

2.7.2.3.4.2 CYP3A4 基質との薬物相互作用

本剤及びその代謝物（PBA 及び PAA）の CYP3A4 のモジュレーターとしての可能性を評価した DDI 試験（HPN-100-019 試験）を実施した。HPN-100-019 試験は、24 例の健康な男性及び女性被験者を対象に本剤及びミダゾラムの DDI を検討した非盲検、単一シーケンス、クロスオーバー試験であった。全ての被験者に治験薬を逐次投与した。投与 1 日目の朝食の摂取直前にミダゾラム 3 mg 含有液剤を単回経口投与した。投与前に約 10 時間絶食した。投与 2～5 日目の標準食の摂取直前に本剤 4.4 g 含有液剤を 1 日 3 回経口投与した。各日の初回投与前に約 10 時間絶食した。投与 5 日目の朝食の摂取直前にミダゾラム 3 mg 含有液剤を本剤と併用投与した。ミダゾラム及びその代謝物（1'-OH-ミダゾラム）の血漿中濃度を分析するための血液検体を、投与 1 日目及び 5 日目のミダゾラム投与 24 時間後まで採取した。

HPN-100-019 試験の結果から、本剤の曝露によってミダゾラムの曝露量が減少し（表 2.7.2-29、図 2.7.2-11）、1'-OH-ミダゾラムの曝露量が増加することが示され（表 2.7.2-30、図 2.7.2-12）、CYP3A4 の誘導による結果と一貫していたが、PBA 及び PAA による CYP3A4 の明らかな阻害を示した in vitro での検討に基づく想定とは反対の結果であった。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。CYP3A4 で代謝される薬剤と本剤を併用投与した場合に、CYP3A4 で代謝される薬剤の血漿中濃度が低下してその効果が減弱する可能性がある。

表 2.7.2-28　ミダゾラムの血漿中 PK パラメータ（平均値 ± SD）
［ミダゾラム単独投与（1 日目）、ミダゾラムと本剤の併用投与（5 日目）］
（HPN-100-019 試験）

	Day 1 Midazolam Alone (N = 24)	Day 5 Midazolam + RAVICTI® (N = 24)
Pharmacokinetic Parameters	Mean ± SD	Mean ± SD
C_{max} (ng/mL)	18.47 ± 8.6340	13.19 ± 4.7902
t_{max} (h)[a)]	0.502 (0.50, 4.0)	0.500 (0.50, 1.0)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	67.48 ± 22.971	45.55 ± 12.341
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	70.24 ± 26.128	47.83 ± 13.655
$AUC_{\%extr}$ (%)	3.403 ± 1.9065	4.503 ± 1.7677
k_{el} (1/h)	0.1261 ± 0.018595	0.1199 ± 0.026051
$t_{1/2}$ (h)	5.617 ± 0.8698	6.000 ± 1.0889
CL/F (L/h)	46.54 ± 12.191	66.99 ± 16.577

Source: ［5.3.2.2.1］HPN-100-019 CSR
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration vs. time curve from time 0 to last measurable time point; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration vs. time curve from time 0 to infinity; $AUC_{\%extr}$ = percentage of $AUC_{0-\infty}$ that was due to extrapolation from tlast, calculated as $(AUC_{0-\infty} - AUC_{0-t})/AUC_{0-\infty} \times 100$, where tlast was the time of the last measurable drug concentration; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; k_{el} = apparent terminal elimination rate constant; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to C_{max}.
a) Median (minimum, maximum)
Midazolam Alone: 3 mg midazolam single dose (Day 1)
Midazolam + RAVICTI®: 4.4 g RAVICTI® TID + 3 mg midazolam single dose (Day 5)

表 2.7.2-29　ミダゾラムの血漿中 PK パラメータの比較
［ミダゾラム単独投与（投与 1 日目）対ミダゾラムと本剤の併用投与（投与 5 日目）］
（HPN-100-019 試験）

Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSM			
	Midazolam Alone (Reference)	Midazolam+RAVICTI (Test)	Ratio Test/Reference	90% CI
	Day 1	Day 5	%	%
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	66.958	46.210	69.01	65.29 - 72.95
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	64.668	44.121	68.23	64.64 - 72.01
C_{max} (ng/mL)	16.776	12.459	74.27	66.50 - 82.93

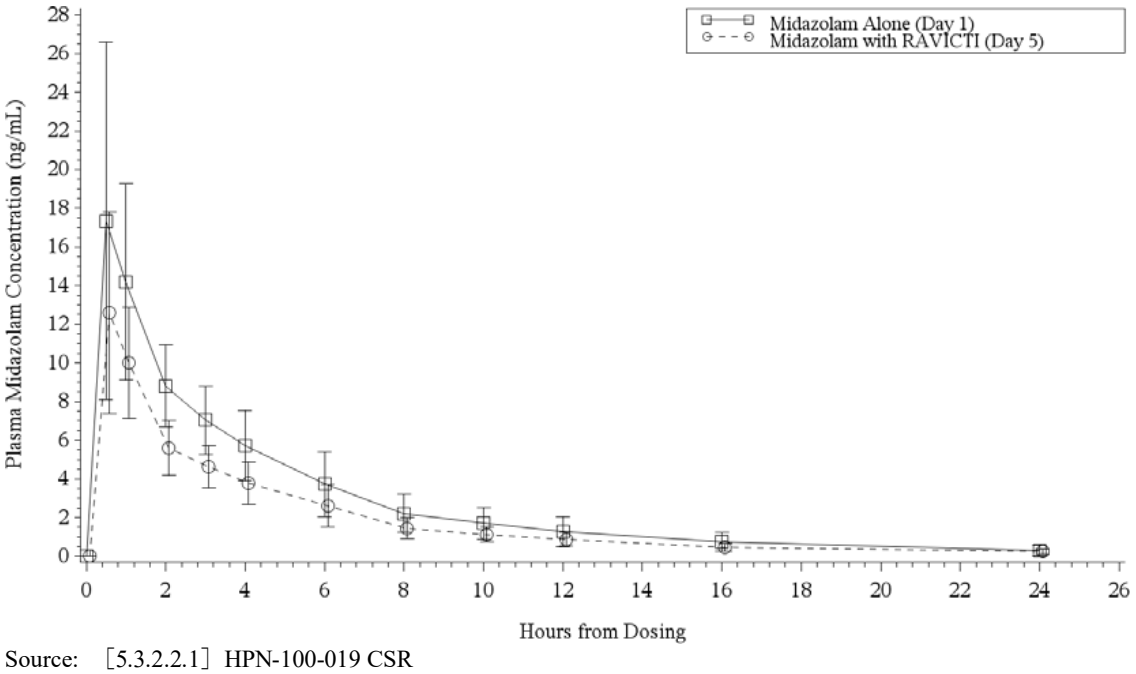
Source: ［5.3.2.2.1］HPN-100-019 CSR
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-t} = area under the concentration vs. time curve from time 0 to last measurable time point; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration vs. time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; LSM = least squares mean; PK = pharmacokinetic; TID = three times daily.
Midazolam Alone: 3 mg midazolam single dose (Day 1).
Midazolam + RAVACTI: 4.4 g RAVICTI TID + 3 mg midazolam single dose (Day 5).
Parameters were ln-transformed prior to analysis. Geometric least-square means (LSMs) are calculated by exponentiating of the LSMs from the ANOVA.
% Mean Ratio = 100*(Test/Reference)

表 2.7.2-30 1'-OH-ミダゾラムの血漿中 PK パラメータの比較
［ミダゾラム単独投与（投与 1 日目）対ミダゾラムと本剤の併用投与（投与 5 日目）］
（HPN-100-019 試験）

Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSM			
	Midazolam Alone (Reference)	Midazolam+RAVICTI (Test)	Ratio Test/Reference	90% CI
	Day 1	Day 5	%	%
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	221.189	353.503	159.82	149.94 - 170.35
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	205.437	325.737	158.56	149.90 - 167.71
C_{max} (ng/mL)	55.366	70.646	127.60	113.80 - 143.07

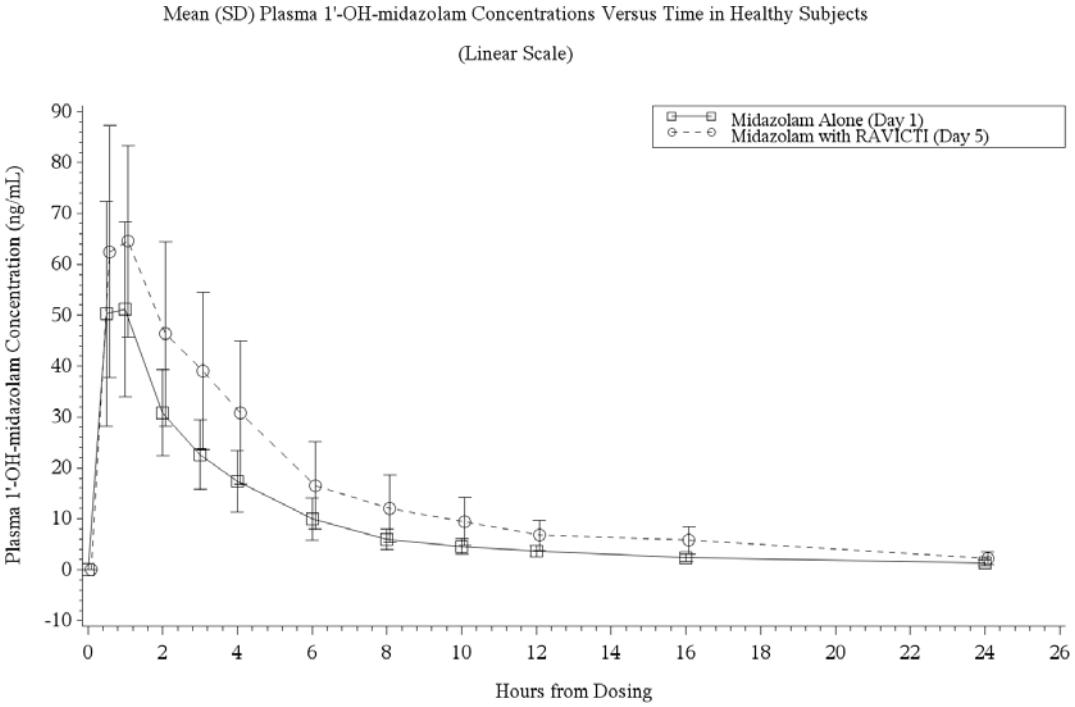
Source: ［5.3.2.2.1］HPN-100-019 CSR
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-t} = area under the concentration vs. time curve from time 0 to last measurable time point; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration vs. time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; LSM = least squares mean; PK = pharmacokinetic; TID = three times daily.
Midazolam Alone: 3 mg midazolam single dose (Day 1).
Midazolam + RAVACTI: 4.4 g RAVICTI TID + 3 mg midazolam single dose (Day 5).
Parameters were ln-transformed prior to analysis. Geometric least-square means (LSMs) are calculated by exponentiating of the LSMs from the ANOVA.
% Mean Ratio = 100*(Test/Reference)

図 2.7.2-11 血漿中ミダゾラム濃度（平均値 ± SD）の推移（HPN-100-019 試験）



Source: ［5.3.2.2.1］HPN-100-019 CSR
Abbreviations: SD = standard deviation
Note: Day 5 concentrations shifted to right for ease of reading.

図 2.7.2-12 血漿中 1'-OH-ミダゾラム濃度（平均値 ± SD）の推移（HPN-100-019 試験）



Source: ［5.3.2.2.1］HPN-100-019 CSR
Abbreviations: SD = standard deviation
Note: Day 5 concentrations shifted to right for ease of reading.

2.7.2.3.5 母集団薬物動態モデリング及びシミュレーション

成人及び小児の UCD 被験者に本剤及び NaPBA を経口投与後の代謝物の PK を特徴づけるために、母集団 PK モデリングを実施した。モデリングは 2 段階で行った。第 1 段階では、UCD 被験者を対象とした UP 1204-003 試験（成人）、HPN-100-005 試験（6～17 歳の小児）及び HPN-100-006 試験（成人）から得られた利用可能なデータに基づき、モデル m18 を構築し、最終化した（HYPE-CS-004 報告書［5.3.3.5.2］）。第 2 段階では、小児を対象とした HPN-100-012 試験（29 日齢～5 歳）の完了時に、モデル m18 を更新及び改良した（HYPE-PCS-100 報告書［HYPE-CS-004 報告書 Addendum］［5.3.3.5.1］、モデル m31）。本項では、最終的なモデルである m31 について考察する。

母集団 PK モデリング及びシミュレーションでは、ノンコンパートメント解析では結果を得ることが困難な以下を含む事項を検討した。

- 健康成人の PK の結果、両製剤を PBA のモル当量で投与しても本剤を単回投与したときの血漿中代謝物濃度は NaPBA と比較して数倍低く、血漿中濃度に基づく両製剤の生物学的同等性は認められなかった[McGuire, 2010]。しかし、窒素の排泄を反映する尿中 PAGN 排泄量は、両製剤で同程度であった。
- UCD 患者を対象とした試験では、投与量との相関は尿中 PAGN より血漿中代謝物濃度で弱く、血漿プロファイルが異なるにもかかわらず、PAGN として尿中に排泄される PBA の割合は本剤と NaPBA で非常に類似していた。これらの結果から、PBA の PAA 及び/又は PAGN への部分的代謝が、全身循環に到達する前に起こる可能性が示唆された。
- 本剤と NaPBA との間で PAA の全身曝露量に年齢に関連した差が認められ、NaPBA 投与後の PAA は成人で有意に低く[Diaz, 2013]、6～17 歳の小児被験者で有意ではないが高かった

[Lichter, 2011]。PAA 濃度と有害事象との間に関連は認められなかったが[Mokhtarani, 2012]、がん患者への PAA の静脈内投与時では、血漿中濃度が 499～1285 μg/mL の範囲で可逆的な有害事象（頭痛、悪心、嘔吐、傾眠など）との関連が報告されていることから、PAA の曝露量は臨床的に重要であると考えられた。

2.7.2.3.5.1 母集団薬物動態解析法

ソフトウェア：

解析のためのデータは、UP 1204-003 試験及び HPN-100-006 試験、並びに HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験の切替え期間を完了した UCD 被験者 79 例（成人 53 例、小児 26 例）から得た（表 2.7.2-31）。非線形混合効果モデリングは、NONMEM（version 7.2, Icon Development Solutions, Ellicott City, MD）を使用し、FOCE-I 又は Laplacian（BLQ モデリング用）推定による微分方程式ソルバーADVAN13 を用いて母集団 PK モデルを構築した。NONMEM 出力の処理は、Wings for NONMEM（WFN）ソフトウェア（version 7, Dr. Nick Holford, University of Auckland, NZ）を用いて行った。シミュレーションは NONMEM を用いてシミュレーションモードで行った。PsN ソフトウェア（version 3.5.3）を用いて、最終的な母集団 PK モデルでブートストラップ解析を実施した。NONMEM データセットの構築、結果の処理及びプロットの作成は、S-PLUS（version 8.1, TIBCO, Palo Alto, CA）を用いて行った。

表 2.7.2-31 母集団 PK 解析に用いたデータセットの人口統計学的特性

Phase, Study No.	Arithmetic mean (SD)		
	Age (years)	Weight (kg)	BSA (m^2)
Phase II, UP 1204-003	39.9 (19.2)	83.1 (33.5)	1.92 (0.42)
Phase II, HPN-100-005	11.3 (4.0)	41.8 (20.1)	1.22 (0.34)
Phase III, HPN-100-006	36.0 (14.7)	75.1 (26.3)	1.83 (0.34)
Phase III, HPN-100-012	2.9 (1.8)	15.3 (4.7)	0.63 (0.14)

Source: ［5.3.3.5.1］HYPE-PCS-100
Abbreviations: BSA = body surface area; SD = standard deviation.
Studies UP 1204-003 and HPN-100-006 enrolled adult patients, study HPN-100-005 enrolled pediatric patients 6-17 years old, and HPN-100-012 enrolled pediatric patients ages 29 days to 5 yrs old.

モデル構築：

モデル構築時に評価したコンパートメント構造には、全身への分布、並びに全身及び全身循環到達前（下流の分析対象物質への代謝は全身循環に入る前に生じる）の分布の両方を考慮し、PBA、PAA 及び PAGN の 1-及び 2-コンパートメントモデルを含めた。また、PAA 及び PAGN の線形及び飽和性の生成・消失過程も検討した。

評価したモデルでは推定するパラメータの数が多くなる可能性があるため（22～36）、モデル構築時には十分なパラメータ同定が可能となるようにした。さらに、BLQ の PK 測定値は NONMEM データセットに含まれており、モデル化又は各分析対象物質の定量下限（1 μg/mL）の 1/2 に設定した。BLQ のデータを含めることにより、特定の時点以降に NaPBA 及び本剤のデータが得られなかった場合に補足した濃度データに基づく構造を考慮したモデルを構築した。

パラメータ値は対数正規分布すると仮定し、個体間変動を指数ランダム効果モデルとしてモデル化し、個々のパラメータ値を正の数に制限した。残差誤差は、加法的及び/又は比例的成分を含む統計モデルを用いた。

BSA、体重、年齢を含む人口統計学的共変量を用いていくつかの共変量解析を行った。検討し

た疾患特異的共変量には、血漿中グルタミン値、食事からのタンパク質摂取量、及び UCD と診断された年齢を含めた。基本モデルでの共変量と個体間変動を伴う PK パラメータのばらつきとの関係の検討で、共変量を含めることにより個体間変動が小さくなる可能性を示唆する明確な傾向が示された場合に、これらの共変量を最終モデルの構築時に検定した。

4 つの試験の被験者の年齢範囲のため、基本モデルの構築の一環として体格の共変量（BSA 及び体重）を評価した。年齢に関連する代謝の変化は BSA の変化（BSA に関連した臓器の代謝能の変化と想定）によるものであることが最初のモデリングで示されたため、代謝系の成熟を考慮したパラメータを含める必要はないと考えられた。体重及び BSA の影響を、CL/F、見かけの分布容積（V/F）、並びに全身循環到達前の PBA、PAA 及び PAGN のパラメータについて評価した。体格の影響は、母集団の共変量の典型値、すなわち体重 70 kg、BSA 1.67 m^2 を用いてセンタリングし、個々の共変量を線形及びパワーモデルを用いてモデルに組み込んだ。体重の指数は、クリアランスのパラメータでは 0.75、V/F のパラメータでは 1.0 に固定した。同様に、BSA の指数は 0.67 に固定した。指数を推定するモデルも検討した。

モデルの評価：

モデル選択は、生理学的考察、モデルパラメータ推定値、適合度プロットの評価、及び統計的推定値に基づいて行った。目的関数の最小値は通常、モデルを比較し、どのモデルがよりよくデータを説明するかを判断するために使用されるが、ネストされたモデルとネストされていないモデルの両方を評価したため、赤池情報量規準も、モデル間の統計的推定に使用した。

Visual predictive check（VPC）を用いて最終モデルを評価し、モデルで予測した血漿中 PAA 濃度を試験で観察された値と比較した。この比較は、PAA 濃度推移のシミュレーションデータの中央値と 90%予測区間をプロットし、観察データを重ね合わせることによって行った。

シミュレーション：

最終モデル及びパラメータ推定値を用いて、NaPBA 及び本剤の用量及び体格の範囲で PAA 曝露量のシミュレーションを実施した。PAA の全身曝露量は、血漿中 $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} で評価した。体格別及び用量別に曝露量を比較した。各シミュレーションシナリオは、投与スケジュール、検体採取時間、NaPBA 及び本剤の用量、並びに検討する年齢区分を反映した BSA で構成された。

BSA 共変量は、4 つの臨床試験から得られた値及び National Institutes of Health が出資する UCD コンソーシアムが支援した縦断的研究から得られた UCD 患者の体格に関するデータ[Tuchman, 2008]を用いてシミュレートした。

シミュレートした BSA を身長と体重の標準成長曲線（身長と体重の成長曲線：http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm）に基づく BSA の範囲と一致させることにより、BSA を年齢区分に割り当てた。曝露量をシミュレートする用量範囲は、NaPBA の添付文書に記載されている最高用量の PBA モル当量（13 g/m^2）及び NaPBA の用量範囲の下限の半分に相当する用量（4.9 g/m^2）とした。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）を投与したときのシミュレーションも実施した。

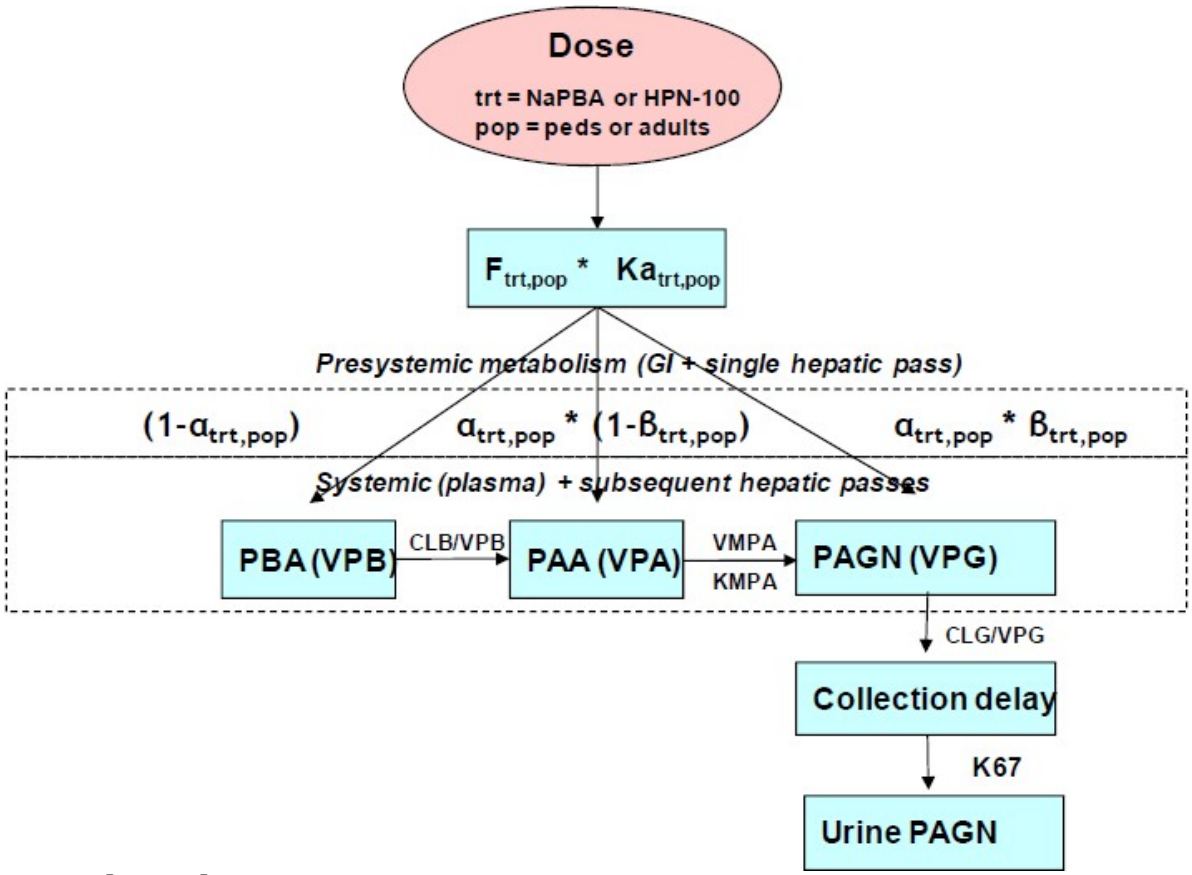
2.7.2.3.5.2 母集団薬物動態の解析結果

母集団 PK モデル：

本剤及び NaPBA の血漿中 PBA、PAA、PAGN 及び尿中 PAGN 濃度の PK を最もよく表すモデルの概略を図 2.7.2-13 に示す。この semi-mechanistic モデルでは、クリアランス及び分布容積を

パラメータ化した 1-コンパートメントモデルとして各分析対象物質を表した。PAA から PAGN への代謝は飽和性の関係を用いて記述し、PBA から PAA への代謝及び PAGN の消失は線形過程を用いて記述した。各製剤には別々の一次吸収パラメータを用いた。尿中 PAGN の排泄量に反映される総吸収量（排泄率）は、製剤間及び成人と小児との比較で認められた差がわずかであったため、各製剤のバイオアベイラビリティは HPN-100-005 試験（小児）及び HPN-100-006 試験（成人）で得られた平均排泄率を用いて固定した。また、消化管吸収には、PBA が血流に到達する前の、PBA から PAA 及び PAGN への腸/肝代謝を可能にする代謝過程に対して、全身循環到達前のサブモデルも用いた。このサブモデルでは、2 つのパラメータ（α 及び β）を用いて全身循環到達前の代謝を推定した。α は PBA の血漿中及び全身循環到達前のコンパートメントへの分布を推定し、β は PBA が全身循環到達前に PAA に代謝された後に PAGN に代謝される割合を推定した。製剤ごとにそれぞれの α 及び β パラメータを推定した。最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-32 に示す。

図 2.7.2-13 最終母集団 PK モデルの概略図



Source: ［5.3.3.5.2］HYPE-CS-004
Abbreviations: CLB = systemic CL of PBA; CLG = systemic CL of PAGN; GI = gastrointestinal; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; K67 = delay compartment rate constant; K_m = amount required to reach 50% metabolism rate; KMPA = K_m for PAA to PAGN conversion; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; trt = treatment; V_{max} = amount of conjugate created per hour; VMPA = V_{max} for PAA to PAGN conversion; VPA = volume of distribution for PAA; VPB = volume of distribution for PBA; VPG = volume of distribution for PAGN.
Final PopPK model (m18)

表 2.7.2-32 最終モデル（m31）のパラメータ推定値

Formulation Dependent Parameters	Units	HPN-100		NaPBA	
		Estimate	BSV	Estimate	BSV
Absorption rate constant (K_ax)	1/h	0.331	55	1.40	71
Extent of bioavailability (ADULT) - FIXED TO PK report findings[a)]	%	69	17	71	18
Extent of bioavailability (PEDIATRIC) - FIXED TO PK report findings[b)]	%	66	16	69	16
Presystemic distribution of PBA (alpha x BSA/1.73)		0.35	--	0.11	--
Distribution of PBA to PAA and PAGN presystemically (beta x BSA/1.73)		4.39	--	7890	--
Clinical meaning of estimated parameters					
Absorption half-life	0.693/K_ax (h)	2.10		0.500	
PBA percent metabolized presystemically	alpha/(1+alpha)x100	26		10	
PAA percent metabolized to PAGN presystemically	beta/(1+beta)x100	81		100	

表 2.7.2-32 最終モデル（m31）のパラメータ推定値（続き）

Parameters	Units	Estimate	BSV%
PBA			
PBA Volume of Distribution (VPB/F)	L	12.4 x (BSA/1.73)	71
PBA Clearance to PAA (CLB/F)	L/h	12.7 x (BSA/1.73)	34
PBA systemic conversion to PAA rate (K34)	1/h	1.02	--
PBA Proportional residual error	%	66	--
PBA Additive residual error	µM	6.1	--
PAA			
PAA Volume of Distribution (VPA/F)	L	30.8 x (BSA/1.73)	62
V_{max} for PAA to PAGN (VMPA)	umole/h	5260 x (BSA/1.73)	--
K_m for PAA to PAGN (KMPA)	µM	193	--
CL as V_{max}/K_m (linear portion)	L/h	27	--
PAA Proportional residual error	%	53	--
PAA Additive residual error	µM	7.3	--
PAGN			
PLASMA			
PAGN Volume of Distribution (VPG/F)	L	23.4 x (BSA/1.73)	31
PAGN Clearance (CLG/F)	L/h	10.6 x (BSA/1.73)	21
PAGN elimination rate constant (K56)	1/h	0.45	--
URINE			
Delay compartment rate constant (K67)	1/h	1.02	--
PAGN Plasma Proportional residual error	%	34	--
PAGN Plasma Additive residual error	µM	3.8	--
PAGN Urine Proportional residual error	%	50	--
PAGN Urine Additive residual error	umoles	3.8	--

Source: ［5.3.3.5.1］HYPE-PCS-100

Abbreviations: BSA = body surface area; BSV = between subject variability; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; K_a = first-order absorption rate constant; K_m = amount required to reach 50% metabolism rate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; V_{max} = amount of conjugate created per hour.

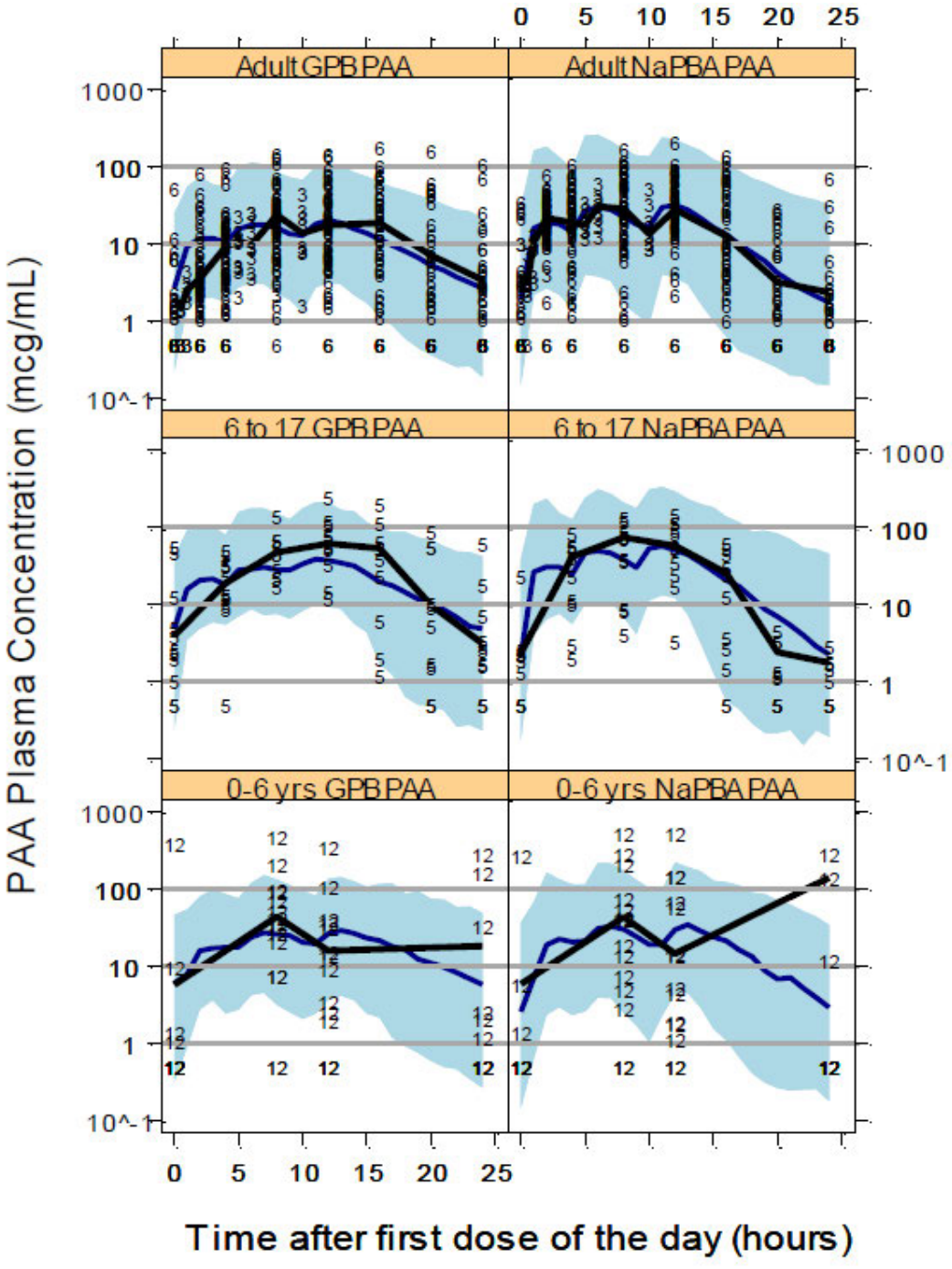
a) Pharsight Corporation. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Cross-Over, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of HPN-100, Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate), for the Treatment of Adults with Urea Cycle Disorders (HELP UCD) Final Pharmacokinetic Report. PK report for HPN-100-006. 2011-April.

b) Pharsight Corporation. A Phase 2, Fixed-Sequence, Open-Label, Switch-Over Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children 6-17 Years of Age with Urea Cycle Disorders, with a Long-Term Safety Extension Final Pharmacokinetic Report (Switch-Over Part). PK report for HPN-100-005. 2011-May.

モデル評価：

VPC では、元のデータセットと同じ被験者数及び投与を含むデータセットを使用したが、血漿検体採取は、実際の試験で使用された採取時間ではなく、24 時間にわたって毎時間シミュレーションした。このデータセットを用いてシミュレーションを 100 回実施し、個体間変動と残差誤差に基づいて 90%予測区間を計算した。製剤及び年齢区分で層別化した 24 時間の PAA 濃度推移の VPC（図 2.7.2-14）により、このモデルが、吸収過程の違い、全身循環到達前の生成量及びこれらの窒素除去化合物の体内動態に対する体格の影響を考慮して、検討した製剤及び 2 ヵ月齢～72 歳の年齢の範囲を通して PAA 値を記述していることが示唆された。

図 2.7.2-14 Visual predictive check



Source ［5.3.3.5.1］HYPE-PCS-100
Abbreviations: GPB = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate.

成人と小児の PK パラメータの比較：

PK パラメータ（各被験者の経験ベイズ推定値から算出）を年齢区分間で層別した結果を表 2.7.2-33 に示す。本剤の一次吸収速度 K_a2 は、NaPBA の一次吸収速度 K_a1 と比較していずれの年齢区分でも遅かった。BSA を共変量として組み込んだパラメータは年齢の増加に伴って増加した。全ての年齢区分を通して、本剤の全身循環到達前の代謝は、NaPBA と比較して大きかった。

代謝物の血漿中濃度が本剤投与後で NaPBA と比較して低いのは、全身循環到達前に代謝されること及び本剤の吸収速度が遅いことによると考えられる。

表 2.7.2-33 年齢区分ごとの PK パラメータの経験ベイズ推定値の比較

Description	Parameter	Units	Age Groupts (N)				
			0-2 (3)	3-5 (10)	6-11 (7)	12-17 (4)	Adult (53)
Formulation-dependent Parameters			Mean (SD)				
Absorption rate constant (NaPBA)	K_a1	1/h	1.34 (0.75)	1.45 (0.58)	1.88 (0.74)	1.8 (0.6)	1.43 (0.73)
Absorption rate constant (HPN-100)	K_a2	1/h	0.31 (0.15)	0.42 (0.1)	0.44 (0.17)	0.3 (0.16)	0.35 (0.19)
PBA % metabolized presystemically (NaPBA)	alpha/(1+alpha)x 10 0	%	2.75 (0.69)	4.15 (0.62)	6.15 (1.03)	8.84 (1.7)	10.29 (1.76)
PBA % metabolized presystemically (HPN-100)	alpha/(1+alpha)x 10 0	%	8.36 (1.98)	12.26 (1.67)	17.43 (2.57)	23.78 (3.75)	26.94 (3.73)
PAA % metabolized to PAGN presystemically (NaPBA)	beta/(1+beta)x10 0	%	100	100	100	100	100
PAA % metabolized to PAGN presystemically (HPN-100)	beta/(1+beta)x10 0	%	52.72 (6.64)	63.27 (3.58)	72.15 (3.71)	79.28 (3.16)	81.85 (2.75)
PBA							
Clearance for PBA	CLB	L/h	3.5 (0.8)	5.9 (1.8)	6.6 (1.8)	11.8 (2.7)	13.6 (5.1)
Volume of distribution for PBA	VPB	L	3.6 (1.4)	6.2 (6.2)	9.2 (9.1)	9.2 (3.7)	14.7 (7.7)
PAA							
Vmax for PAA to PAGN conversion	VMPA	µmoles/ h	1368 (351)	2092 (325)	3166 (561)	4697 (1003)	5559 (1067)
K_m for PAA to PAGN conversion	KMPA	µM	192.6 8	192.6 8	192.6 8	192.68	192.68
Clearance for PAA calculated as V_{max}/K_m (linear portion)		L/h	7.1	10.9	16.4	24.4	28.9
Volume of Distribution for PAA	VPA	L	6.6 (2.9)	12.8 (4.5)	15.7 (6)	57.6 (49)	47.2 (33.6)
PAGN							
Clearance for PAGN	CLG	L/h	3 (0.7)	5 (1.1)	7.7 (0.9)	12.7 (2.3)	11.9 (3)
Volume of Distribution for PAGN	VPG	L	6.1 (1.59)	8.7 (1.74)	18.7 (8.55)	20.9 (3.71)	24.6 (5.82)

Source: ［5.3.3.5.1］HYPE-PCS-100
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; K_m = amount required to reach 50% metabolism rate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; V_{max} = amount of conjugate created per hour.

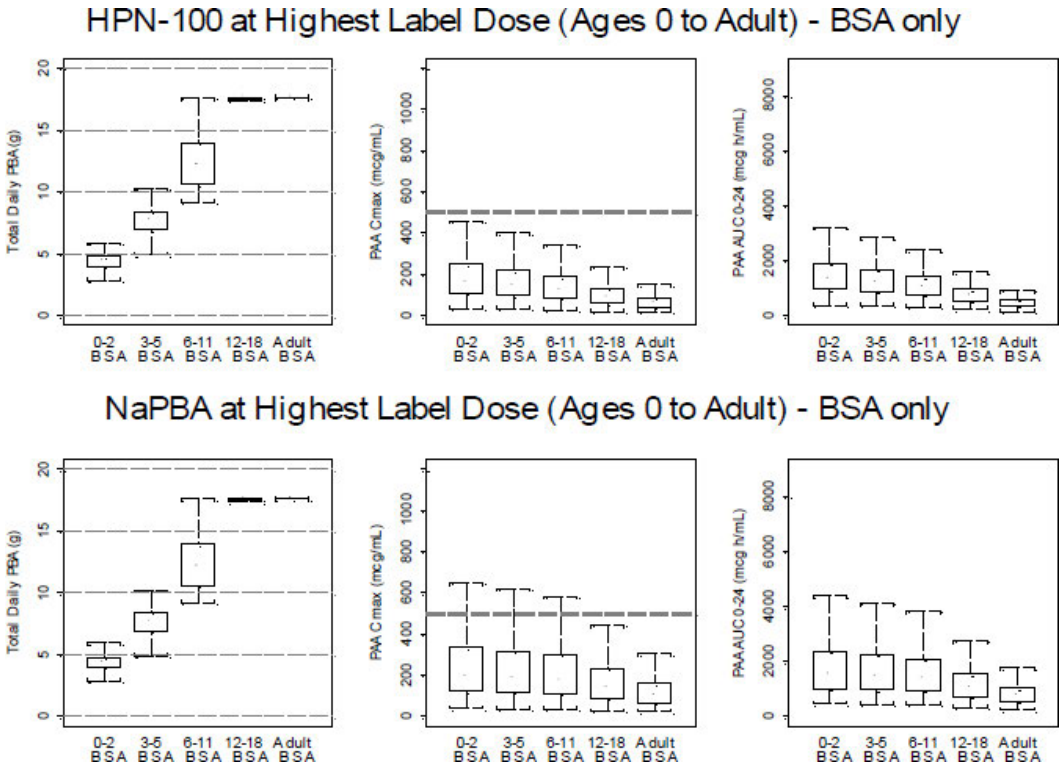
PBA 及び PAGN のクリアランス及び分布容積、並びに PAA から PAGN の飽和性の生成は体格にも影響され、より体格が小さい被験者で PAA 濃度が高いことは、PAA から PAGN への代謝能が低いことである程度説明できる。

シミュレーション：

NaPBA の添付文書に記載されている最高用量の PBA モル当量（13 g/m^2/日）を投与した時の、新生児から成人までの 5 つの年齢区分での PAA 曝露量のシミュレーション結果を図 2.7.2-15 に示す。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）を、6 歳以上の被験者に 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）を投与したときのシミュレーション結果を図 2.7.2-16 に示す。

NaPBA の用量範囲の下限の半分に相当する用量を投与したときの PAA の C_{max} の中央値は、本剤及び NaPBA で同様であり、がん患者で可逆的な有害事象と関連すると報告されている範囲（499～1285 µg/mL）を大きく下回った。両製剤の PAA の C_{max} の 95%点は 200 µg/mL 未満であった。最高用量の PBA 当量の投与でも、本剤と NaPBA の PAA 曝露量の中央値は本剤では低い傾向があるが類似しており、全ての年齢区分で概して 200 µg/mL 未満であった。しかし、C_{max} の 95%点は、本剤投与時ではいずれも 500 µg/mL を下回ったが、NaPBA 投与時では小児被験者、特に年少の被験者で 500 µg/mL 超が多く認められた。

図 2.7.2-15　UCD 被験者の年齢区分別の PAA の C_{max} 及び AUC のシミュレーション予測値

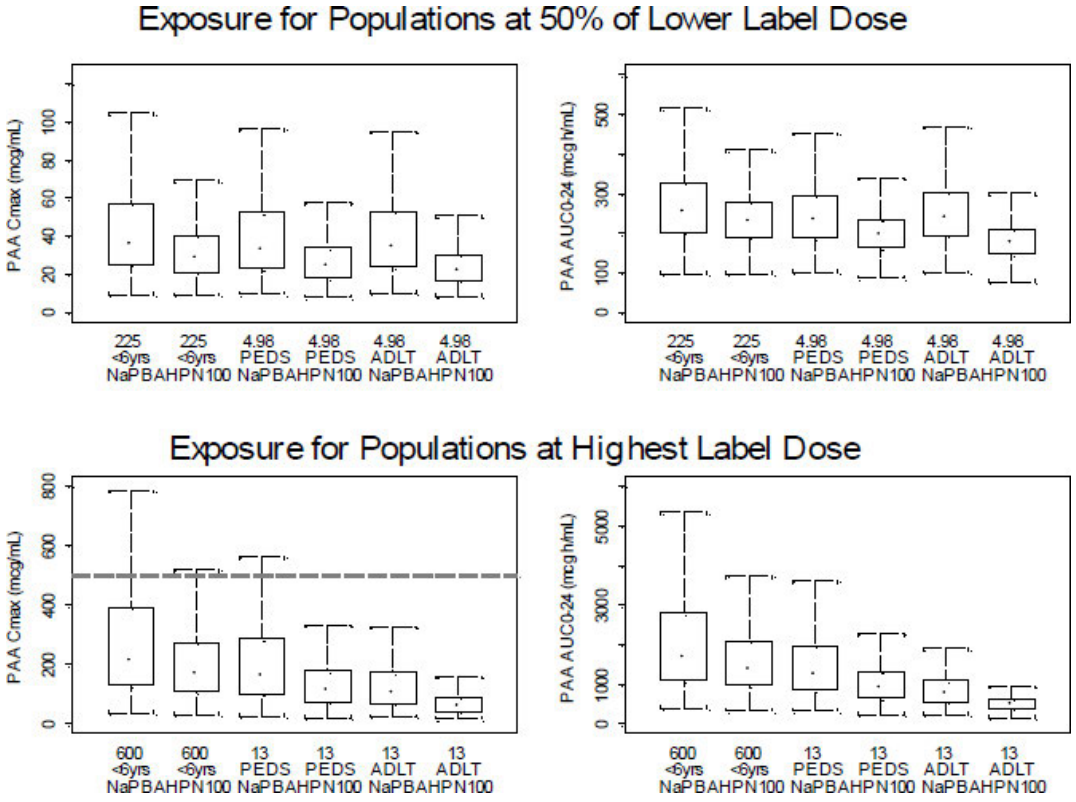


Source: ［5.3.3.5.1］HYPE-PCS-100

Abbreviations: AUC = area under the concentration vs. time curve; AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; BSA = body surface area; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PBA = phenylbutyrate; UCD = urea cycle disorder.

The bottom and top of a box represents the 25th and 75th percentiles for the distribution. The ends of the whiskers roughly approximate the 5th and 95th percentiles. The black dot is the median PAA C_{max} and AUC for the conditions of the simulations. The dashed horizontal line represents a C_{max} of 500 μ/mL.

図 2.7.2-16　小児及び成人 UCD 被験者の PAA の C_{max} 及び AUC のシミュレーション予測値
（小児：6 歳未満、6～17 歳、成人：18 歳以上）



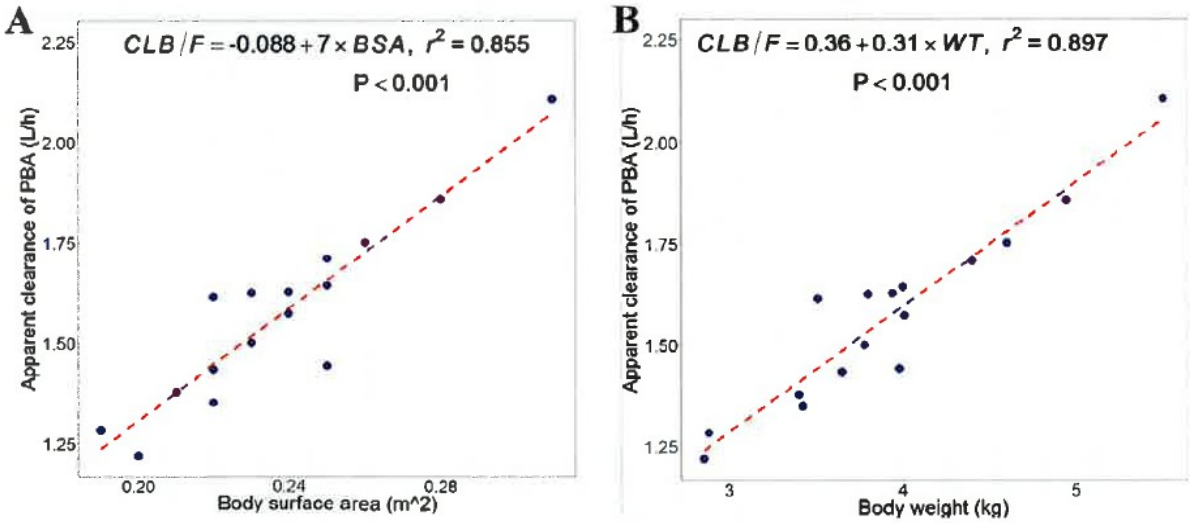
Source: ［5.3.3.5.1］HYPE-PCS-100
Abbreviations: ADLT = adult; AUC = area under the concentration vs. time curve; AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PEDS = pediatrics; UCD = urea cycle disorder.
The bottom and top of a box represents the 25th and 75th percentiles for the distribution. The ends of the whiskers roughly approximate the 5th and 95th percentiles. The black dot is the median PAA C_{max} and AUC for the conditions of the simulations. The dashed horizontal line represents a C_{max} of 500 μ/mL.

2.7.2.3.5.3　出生時～2 ヵ月齢未満の小児被験者の体格指標と本剤のクリアランスとの相関

出生時～2 ヵ月齢未満の UCD 被験者を対象に、代謝物のクリアランスと BSA 又は体重との相関を線形回帰分析で検討した。PAA のクリアランスの個体間変動パラメータは推定されなかったことから、PBA 及び PAGN のみを解析に含め、PAA のクリアランスは含めなかった（HPN-100-009-pop-pk-0-2m 報告書［5.3.3.5.3］）。

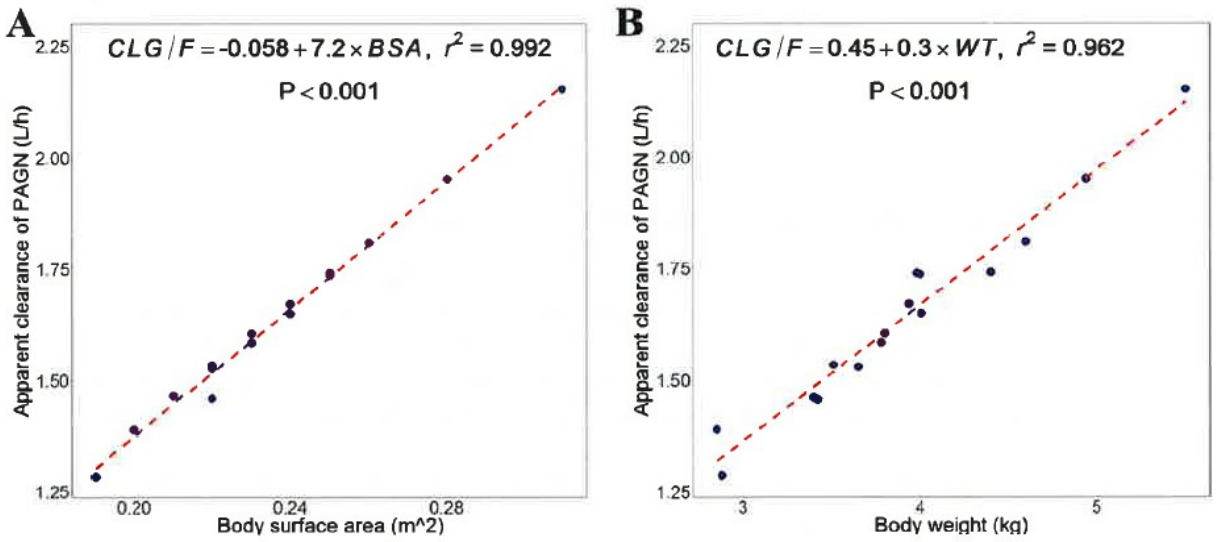
出生時～2 ヵ月齢未満の UCD 被験者の BSA 及び体重は PBA の CL/F と有意に相関した（$p<0.001$）（図 2.7.2-17）。体重は BSA と比較して PBA の CL/F とわずかに高い相関を示した。BSA 及び体重はいずれも PAGN の CL/F と有意に相関し（$p<0.001$）、BSA の相関係数は体重と比較してわずかに高かった（図 2.7.2-18）。

図 2.7.2-17 BSA 及び体重と PBA の見かけのクリアランスとの相関（出生時～2 ヵ月齢未満）



Abbreviations: BSA = body surface area; CLB/F = PBA clearance to PAA; PAA = phenylacetate; PBA = phenylbutyrate; WT = body weight.

図 2.7.2-18 BSA 及び体重と PAGN の見かけのクリアランスとの相関（出生時～2 ヵ月齢未満）

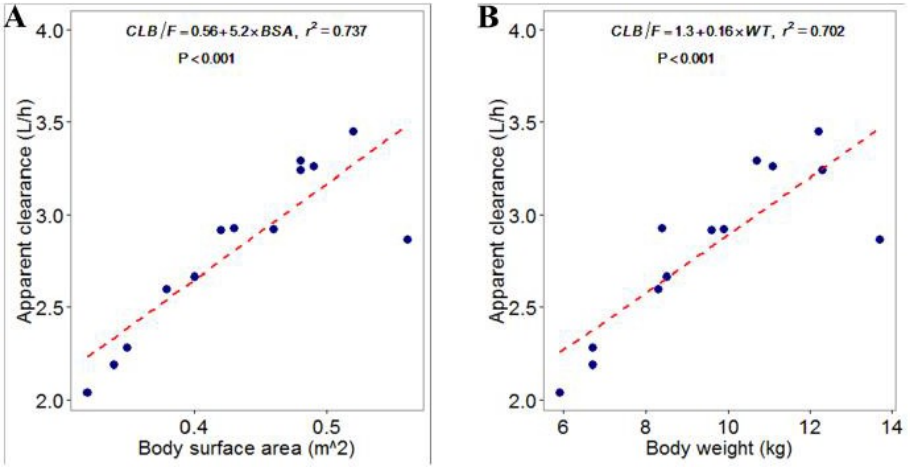


Abbreviations: BSA = body surface area; CLG/F = PAGN Clearance; PAGN = phenylacetylglutamine; WT = body weight.

2.7.2.3.5.4 2 ヵ月齢～2 歳未満の小児被験者の体格指標と本剤のクリアランスとの相関

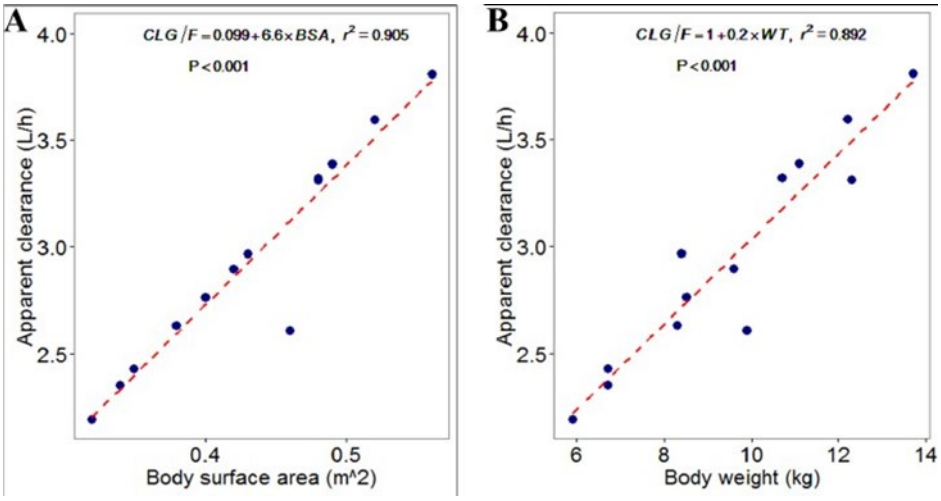
前項と同様に、2 ヵ月齢～2 歳未満の UCD 被験者を対象に、代謝物のクリアランスと BSA 又は体重との相関を線形回帰分析で検討した。BSA と体重の両方が PBA の CL/F と有意に相関した（P＜0.001）（図 2.7.2-19）。BSA は体重より強く PBA の CL/F と相関した。BSA 及び体重はいずれも PAGN の CL/F と有意に相関し（P＜0.001）、BSA の相関係数は体重より高かった（図 2.7.2-20）（HPN-100-009-pop-pk-report-2m-2y 報告書［5.3.3.5.4］）。

図 2.7.2-19 BSA 及び体重と PBA の見かけのクリアランスとの相関（2 ヵ月齢～2 歳未満）



Abbreviations: BSA = body surface area; CLB/F = PBA clearance to PAA; PAA = phenylacetate; PBA = phenylbutyrate; WT = body weight.

図 2.7.2-20 BSA 及び体重と PAGN の見かけのクリアランスとの相関（2 ヵ月齢～2 歳未満）



Abbreviations: BSA = body surface area; CLG/F = PAGN Clearance; PAGN = phenylacetylglutamine; WT = body weight.

2.7.2.3.5.5 母集団薬物動態解析の考察

最終モデルは、全身循環到達前のモデル（初回通過又は全身循環到達前の PBA の PAA 及び/又は PAGN への代謝を組み込んだモデル）を用いて、本剤と NaPBA の挙動を記述した。

全身循環到達前の初回通過代謝は肝臓で起こる可能性が最も高く、酵素により PBA を PAA 及び/又は PAGN に代謝する。本剤と NaPBA 投与後の PK プロファイルは、PAGN の尿中排泄量が同程度であるにもかかわらず、代謝物の全身曝露量が異なり、通常の PK プロファイルとは異なっていた。これは、両製剤の全身循環到達前の代謝によるものであると考えられる。また、このモデルでは、PBA を本剤として投与したとき、NaPBA と比較して吸収（全身循環への移行）が遅いことが示された。この吸収速度の差は、NaPBA が消化を必要としない塩であるのに対し、本剤は消化に膵リパーゼを必要とするトリグリセリドであり、消化は薬物が胃から排出された後に生じるためと考えられる。NaPBA と比較して、本剤で血漿中代謝物濃度の変動が小さく、昼と夜の PAGN の尿中排泄量がより均等で、夜間のアンモニアのコントロールがより良好であることも、この PBA 吸収の違いにより説明される。

2.7.2.3.6 尿素サイクル異常症患者での薬物動態パラメータと投与量との相関

HPN-100-006 試験又は HPN-100-005 試験の切替え期間及び UP 1204-003 試験を完了した 65 例では、本剤の投与量と血漿中代謝物の曝露量及び尿中 PAGN 排泄量との間に正の相関が認められた（表 2.7.2-34）。2 ヵ月齢～5 歳の小児では 24 時間蓄尿を収集できないため、HPN-100-012 試験の結果は、これらの解析には含めなかった。

投与量と代謝物の曝露量との相関の強さ（尿中 PAGN＞血漿中 PAGN>血漿中 PAA>血漿中 PBA）に関するこれらの所見は、母集団 PK 解析の結果と一貫している。母集団 PK 解析では、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ている。さらに、本剤又は NaPBA として経口投与された PBA の尿中 PAGN の排泄率は、小児及び成人の両方で平均 65%～75%であった。

表 2.7.2-34 総投与量と本剤又は NaPBA 代謝物の曝露量との相関

Metabolite	Variable	HPN-100 (N = 65)		NaPBA (N = 65)		Overall (N = 130)	
		Coefficient (r)	p-value	Coefficient (r)	p-value	Coefficient (r)	p-value
U-PAGN Excretion	0-24 h	0.821	<0.001	0.788	<0.001	0.798	<0.001
	0-12 h	0.633	<0.001	0.720	<0.001	0.648	<0.001
	12-24 h	0.770	<0.001	0.765	<0.001	0.752	<0.001
Plasma PAGN	AUC_{0-24}	0.570	<0.001	0.642	<0.001	0.608	<0.001
	24 h (trough)	0.587	<0.001	0.517	<0.001	0.515	<0.001
	12 h (peak)	0.478	<0.001	0.617	<0.001	0.545	<0.001
Plasma PAA	AUC_{0-24}	0.410	<0.001	0.514	<0.001	0.453	<0.001
	24 h (trough)	0.294	0.010	0.117	0.321	0.210	0.010
	12 h (peak)	0.409	<0.001	0.510	<0.001	0.463	<0.001
Plasma PBA	AUC_{0-24}	0.563	<0.001	0.534	<0.001	0.540	<0.001
	24 h (trough)	0.426	<0.001	-0.023	0.846	0.237	0.004
	12 h (peak)	0.373	0.001	0.423	<0.001	0.396	<0.001

Source: ［5.3.5.3.3］ISE
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.

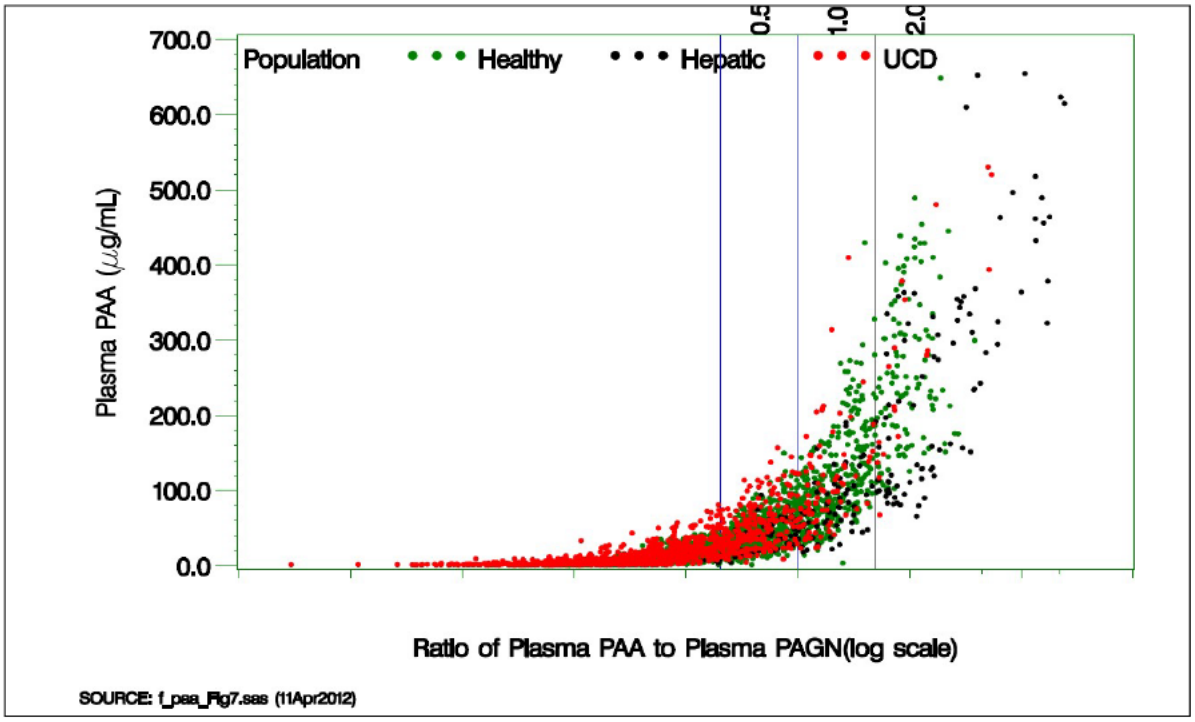
2.7.2.3.7 血漿中 PAA/PAGN 比

PAA を静脈内投与したがん患者での可逆的な毒性が Thibault [Thibault, 1994][Thibault, 1995]によって報告されている。また、TQT 試験（HPN-100-010 試験）では、本剤を投与した健康成人男女被験者で PAA 濃度と概して一過性の神経学的有害事象（主に頭痛）との間に統計学的に有意な関連性が認められた。したがって、本剤又は NaPBA のいずれかを投与された個々の UCD 被験者で認められた有害事象、特に頭痛又は悪心などの一般的な有害事象発現に、PAA 曝露量高値が関与した可能性は否定できない。

母集団 PK 解析の結果、PAA から PAGN への代謝の見かけの最大反応速度の半分の速度が認められる基質濃度（K_m）は 193 µM であった（表 2.7.2-32）。PAA から PAGN への代謝の飽和は K_m に近いかそれを上回るレベルで起こると考えられる。健康成人、肝機能障害患者及び 29 日齢以上

の UCD 患者から採取した 3000 を超える血漿データを用いて PAA/PAGN 比と PAA 濃度の関係を分析した結果、非線形な関係が認められた（図 2.7.2-21）。さらに、母集団 PK で推定された K_m の範囲では、PAA 値は明らかに上向きに屈曲した。

図 2.7.2-21 血漿中 PAA と血漿中 PAA/PAGN 比の関係（全試験併合）



Source: ［5.3.5.3.11］ Statistial expert report. Dose adjustment of phenylacetic acid based on measurement of the ratio of phenylacetic acid (PAA) to phenylacetylglutamine (PAGN) in plasma
Abbreviations: PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; UCD = urea cycle disorder.

PAA 高値のほとんどの検体で PAA/PAGN 比が 2 を超えることが示され、比が 2.5 超のときに、個々の患者で 24 時間以内に PAA 値が 400 µg/mL 以上となる可能性が高いと予測された（図 2.7.2-21）。PAA/PAGN 比が 2.5 超の場合に、患者の PAA 値が 400 µg/mL 以上の高値となる可能性は 25%以上である一方、PAA/PAGN 比が 2.5 未満の場合に PAA 高値となる可能性は 1%未満と予測された。また、24 時間の間で大きく変動する個々の PAA 値と異なり、PAA/PAGN 比は比較的一定であった。したがって、PAA/PAGN 比の測定は、採血の時間がコントロール不可能な臨床現場でより容易に使用することができ、有用であると考えられる。

2.7.2.3.8 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 ECG パラメータに及ぼす影響を評価し、本剤が心再分極に及ぼす影響を検討した。

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 を下回った。また、平均値はそれぞれ−5 msec 及び−6 msec であった。これらのデータから、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 6 msec（予測範囲 5～10 msec）で、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は−7 msec であったことから、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、PAA、PBA 及び PAGN の 19.8 g/日投与時の C_{max} で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 95% CI の上限はそれぞれ−4.7、−1.7 及び−4.4 msec と予測された。これらのデータから、本剤による心再分極の延長は示唆されなかった。

2.7.2.4 特別な試験

本項に該当する本剤を用いた試験は実施していない。

2.7.2.5 参考文献

Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. J Pediatr. 2001 Jan;138(1 Suppl):S46-55.

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

James MO, Smith RL, Williams RT, Reidenberg M. The conjugation of phenylacetic acid in man, sub-human primates and some non-primate species. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1972 Jul 25;182:25-35.

Kormanik K, Kang H, Cuebas D, Vockley J, Mohsen AW. Medium Chain Acyl-Coa Dehydrogenase Plays A Key Role In Metabolism Of Phenylbutyrate. Unpublished Manuscript. 2011.

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;107:684-689.

Lee B, Rhead W, Diaz GA, Scharschmidt BF, Mian A, Shchelochkov O, et al. Phase 2 comparison of a novel ammonia scavenging agent with sodium phenylbutyrate in patients with urrea cycle disorders: Safety, pharmacokinetics and ammonia control. Mol Genet Metab. 2010 Jul;100:221-228.

Lichter-Konecki U, Diaz GA, Merritt JL II, Feigenbaum A, Jomphe C, Marier JF, et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); Phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. Mol Genet Metab. 2011 Aug;103:323-329.

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;51:2077-2085.

Mokhtarani M, Diaz G, Rhead W, Lichter-Konecki U, Bartley J, Feigenbaum A. Urinary phenylacetylglutamine as dosing biomarker for patients with urea cycle disorders. Mol Genet Metab. 2012 Nov;107:308-314.

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

Raper HS, Wayne EJ. A quantitative study of oxidation of phenyl-fatty acids in the anima organism. Biochem. 1928;22:188-197.

Thibault A, Cooper M, Figg W, Venzon D, Sartor A, Tompkins A, et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of Intravenous Phenylacetate in Patients with Cancer. Cancer Research. 1994 Apr 1;54:1690-1694.

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 Res. 1995 Jun 15;75:2932-2938.

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

Webster LT, Siddiqui UA, Lucas SV, Strong JM, Mieyal JJ. Identification of separate acyl-CoA: glycine and acyl-CoA:L-glutamine N-acyltransferase activities in mitochondrial fractions from liver of rhesus monkey and man. J Biol Chem. 1976 Jun 10;251:3352-3358.

2.7.2.6 付録

表 2.7.2-35 in vitro 薬物動態試験の要約

Study No.	Study Title	Study Design/Objectives	Number of Participants	HPN-100 Treatment Regimen	Study Status at Time of Filing	Study Reports (hyperlink)
[redacted]J005[redacted]	4-Phenylbutyric Acid Comparative *In Vitro* Metabolism With Rat, Mouse, Rabbit, Dog, Cynomolgus Monkey, And Human Hepatocytes	To assess the metabolism *in vitro* of 4-phenylbutyric acid (4-PBA, PBA) using cryopreserved hepatocytes from various animal species including human	Not applicable	Not applicable	Completed	Report [redacted]J005[redacted], [4.2.2.4-1]
[redacted]2009	*In Vitro* Study of Pancreatic Lipase Activity Against HPN-100 (Glyceryl Tri-[4-Phenylbutyrate])	To determine the activities of pancreatic triglyceride lipase, carboxyl ester lipase, and pancreatic lipase related protein 2 against HPN-100 (glyceryl tri-[4-PBA]), measured by titration as the release of phenylbutyric acid	Not applicable	Not applicable	Completed	Report [redacted]2009, [4.2.2.4-2]
[redacted]3091[redacted]	*In Vitro* Enzymatic Hydrolysis Of HPN-100 and Impact on Possible Metabolic Drug–Drug Interactions	Summarized the results of *in-vitro* enzymatic hydrolysis of HPN-100 and the impact on possible metabolic drug–drug interaction from four non-GLP studies	Not applicable	Not applicable	Completed	Report [redacted]3091[redacted], [4.2.2.4-3]
[redacted]5195	Comparison of *In Vitro* Hydrolysis Rates for HPN-100 (Glycerol Phenylbutyrate) and 不純物I及びJ* in Simulated Intestinal Fluid	Exploratory, non-GLP studies to compare the *in vitro* rates of hydrolysis of HPN-100 and impurity standards of 不純物I* and 不純物J* ; used to predict whether 不純物I及びJ* are likely to be converted to 4-PBA within the gut	Not applicable	Not applicable	Completed	Report [redacted]5195 [4.2.2.7-1]

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-35 in vitro 薬物動態試験の要約（続き）

Study No.	Study Title	Study Design/Objectives	Number of Participants	HPN-100 Treatment Regimen	Study Status at Time of Filing	Study Reports (hyperlink)
[redacted]U0003	PAA, PAGN, and PBA: The *In Vitro* Binding of [^{14}C]PAA, [^{14}C]PAGN, and [^{14}C]PBA to Plasma Proteins from Mouse, Rat, Rabbit, Cynomolgus Monkey, and Human by Ultrafiltration	To determine by ultrafiltration the *in vitro* binding of [^{14}C]phenylacetic acid (PAA), [^{14}C]phenylacetylglutamine (PAGN), and [^{14}C]PBA to proteins in plasma of various animal species including humans	Not applicable	Not applicable	Completed	Report [redacted]U0003, ［4.2.2.3-1］
[redacted]U0004	PBA and PAA: Potential Induction of Cytochromes P450 in Cultured Human Hepatocytes	To investigate the potential of PBA and PAA to induce human hepatic cytochrome P450 (CYP) enzymes CYP1A2 and CYP3A4/5	Not applicable	Not applicable	Completed	Report [redacted]U0004, ［4.2.2.6-1］
[redacted]U0005	HPN-100, PBA and PAA: Potential Inhibition of Cytochromes P450 in Human Liver Microsomes	To investigate the potential of HPN-100 and its metabolites PAA and PBA to inhibit human hepatic CYPs	Not applicable	Not applicable	Completed	Report [redacted]U0005, ［4.2.2.6-2］

表 2.7.2-35 in vitro 薬物動態試験の要約（続き）

Study No.	Study Title	Study Design/Objectives	Number of Participants	HPN-100 Treatment Regimen	Study Status at Time of Filing	Study Reports (hyperlink)
[redacted]PEP1	*In Vitro* Drug-Drug Interactions Studies of HPN-100 and Phenylacetic Acid	The objectives of the study were to assess 1) HPN-100 and phenylacetic acid (PAA) are substrates and/or inhibitors of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP); 2) if PAA is a substrate of organic anion transporting peptides 1B1 and 1B3 (OATP1B1 and OATP1B3) or organic cation transporter 1 (OAT1); and 3) if PAA is an inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, OCT1, organic anion transporters 1 and 3 (OAT1 and OAT3) or organic cation transporter 2 (OCT2).	Not applicable	Not applicable	Completed	Report [redacted]PEP1, [5.3.2.3.1]

Abbreviations: 4-PBA = 4-phenylbutyrate (equivalent to phenylbutyrate); ^{14}C = carbon radiolabel; BCRP = breast cancer resistance protein; CYP = cytochrome P450; GLP = good laboratory practices; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; P-gp = P-glycoprotein.

表 2.7.2-36 臨床試験の要約

Study No.	Study Title	Study Design/Objectives	Number of Participants	HPN-100 Treatment Regimen	Study Status at Time of Filing	Study Reports (hyperlink)
UP 1204-001	A randomized, crossover, open-label phase 1 study of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P)	Open label, randomized, cross over of single dose safety, PK, and bioavailability and bioequivalence	N=24	HPN-100: 3 g/m^2 PBA GT4P-F: 3 g/m^2 PBA	Completed	Report UP 1204-001, ［5.3.3.1.1］
UP 1204-002	An Open-Label Phase 1b, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Safety Study of Glyceryl tri-(4- phenylbutyrate) Administered Orally as a Single Dose, and Twice Daily for Seven Consecutive Days to Subjects with Hepatic Impairment with Cirrhosis and to a Control Group	Open-label, single and multiple oral doses in cirrhotic patients and healthy volunteers	N = 32 (8 per group)	100 mg/kg HPN-100 administered once on Days 1 and 15, and twice daily every 12 hours on Days 8 through 14, under fasting or fed (Day 8) conditions	Completed	Report UP 1204-002, ［5.3.3.3.1］
UP 1204-003	A Phase 2, Open-Label, Switch-Over, Dose- Escalation Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 (Glyceryl Tri [4 Phenylbutyrate]) Compared to BUPHENYL® (Sodium Phenylbutyrate) in Patients with Urea Cycle Disorders	To evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetic characteristics, and preliminary efficacy of HPN-100 compared with sodium (Na)PBA in adult patients with urea cycle disorders (UCDs) who were being treated with NaPBA for control of their UCD	N = 14 patients	HPN-100 three times a day (TID) at a dose level equivalent to the patients' prescribed daily dose of NaPBA (mole-equivalents of PBA)	Completed	Report, UP 1204-003, ［5.3.3.2.1］

表 2.7.2-36 臨床試験の要約（続き）

Study No.	Study Title	Study Design/Objectives	Number of Participants	HPN-100 Treatment Regimen	Study Status at Time of Filing	Study Reports (hyperlink)
HPN-100-005	A Phase 2, Fixed Sequence, Open Label, Switch-Over Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children 6–17 Years of Age with Urea Cycle Disorders, with a Long-Term Safety Extension	To assess the safety and pharmacokinetics of HPN-100 compared with NaPBA and to prospectively assess its ability to control blood ammonia in paediatric patients with UCDs who were being treated with NaPBA for control of their UCD	N = 11 completed switch-over from NaPBA to HPN-100 N = 17 Long-term safety-extension	NaPBA TID with meals for 7 days followed by the PBA equimolar dose of HPN-100 TID with meals for 7 days	Completed	Report HPN-100-005 SO, [5.3.3.2.2] Report HPN-100-005 SE, [5.3.3.2.3]
HPN-100-006	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Crossover, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of HPN-100, Glyceryl tri- (4-phenylbutyrate), for the Treatment of Adults with Urea Cycle Disorders	To assess the non-inferiority of HPN-100 to NaPBA by evaluating blood ammonia levels in adult patients with UCDs from ornithine transcarbamylase, carbamyl phosphate synthase, and argininosuccinate synthetase deficiencies who were being treated with NaPBA for control of their UCD	N = 46 patients Treatment Arm A: NaPBA followed by HPN-100 placebo (n = 22) Treatment Arm B: HPN-100 followed by NaPBA placebo (n = 24)	Dose of NaPBA was determined individually for each patient by the investigator at screening. HPN-100 TID at a dose level equivalent to the patients' prescribed daily dose of NaPBA (mole-equivalents of PBA)	Completed	Report HPN-100-006, [5.3.5.1.1]

表 2.7.2-36 臨床試験の要約（続き）

Study No.	Study Title	Study Design/Objectives	Number of Participants	HPN-100 Treatment Regimen	Study Status at Time of Filing	Study Reports (hyperlink)
HPN-100-007	A Phase 3, Open-Label Study of the Safety of HPN-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders (Treat UCD)	Phase 3, open-label study of the safety of HPN-100 for the long-term (12 months) treatment of UCDs	N = 60 patients (51 adult and 9 paediatric patients ages ≥ 6 years), of whom 40 participated in HPN-100-006	HPN-100 TID at a dose level equivalent to the patients' prescribed daily dose of NaPBA (mole-equivalents of PBA) or daily dose administered in HPN-100-006	Completed	Report HPN-100-007, [5.3.5.2.1]
HPN-100-012	A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Paediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders	To assess the safety and pharmacokinetics of HPN-100 compared with NaPBA and to prospectively assess its ability to control blood ammonia in paediatric patients with UCDs who were being treated with NaPBA for control of their UCD	N = 11 completed switch-over from NaPBA to HPN-100 N = 17 Long-term safety-extension	NaPBA TID with meals for 7 days followed by the PBA equimolar dose of HPN-100 TID with meals for 7 days	Completed	Report HPN-100-012 SO, [5.3.3.2.4] Report HPN-100-012 SE, [5.3.3.2.5]
HPN-100-008	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of HPN-100 for Maintaining Remission in Subjects with Cirrhosis and Episodic Hepatic Encephalopathy (HALT-HE). HPN-100-008 consists of an open-label safety and PK run-in (Part A; completed) followed by an ongoing, randomized, double-blind, placebo-controlled Part B.	To assess the safety and Efficacy of HPN-100 in patients with hepatic encephalopathy	Part A: N = 15 Part B: N = 178	Part A: HPN-100 6 mL twice daily (BID) (13.2 g/day) for 7 days followed by 9 mL BID (19.8 g/day) with morning and evening meals Part B: 6 mL BID	Completed	Report HPN-100-008 (Part A), [5.3.5.4.1] Report HPN-100-008 (Part B), [5.3.5.4.2]

表 2.7.2-36 臨床試験の要約（続き）

Study No.	Study Title	Study Design/Objectives	Number of Participants	HPN-100 Treatment Regimen	Study Status at Time of Filing	Study Reports (hyperlink)
HPN-100-010	A Double-Blind Randomized Crossover Trial To Define The Electrocardiogram Effects Of Hpn-100 Using A Clinical And A Supratherapeutic Dose Compared To Placebo And Moxifloxacin (A Positive Control) In Healthy Men And Women: A Thorough Electrocardiogram Trial	Phase 1, double-blind, randomized crossover, thorough QTc study to assess the effects of steady-state levels of HPN-100 on 12-lead ECG parameters in healthy male and female subjects	N = 98 subjects	Cohort A: 9 mL HPN-100 neat (undiluted), via syringe orally TID, 29.7 g/day; 12 mL HPN-100 neat, via syringe orally TID, 39.6 g/day; Cohort B: 4 mL HPN-100 neat, via syringe orally TID, 13.2 g/day; 6 mL HPN-100 neat, via syringe orally TID, 19.8 g/day; 9 mL HPN-100 neat, via syringe orally TID, 29.7 g/day	Completed	Report HPN-100-010, ［5.3.4.1.1］

表 2.7.2-36 臨床試験の要約（続き）

Study No.	Study Title	Study Design/Objectives	Number of Participants	HPN-100 Treatment Regimen	Study Status at Time of Filing	Study Reports (hyperlink)
HPN-100-019	An Open Label, Monosequence Crossover Interaction Study to Evaluate the Effect of Steady-State RAVICTI (Glycerol Phenylbutyrate) Oral Liquid on Cytochrome P450 3A4 Activity Measured by the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Adult Subjects	Phase 1, open-label, monosequence crossover, drug-drug interaction study in healthy male and female subjects, to examine the effect of steady-state dosing of HPN-100 & its metabolites on the single-dose pharmacokinetics of midazolam in healthy subjects	N=24	Day 1, single 3 mg oral dose of midazolam (midazolam HCL syrup, 2 mg/mL) following an approximate 10-hour fast just prior to administration of breakfast Days 2 - 5, 3 oral doses (TID) of 4.4 g (4 mL) HPN-100 just prior to administration of a standard meal with the first dose of each day administered following an approximate 10-hour fast Day 5, single oral dose of midazolam coadministered with the morning dose of HPN-100.	Completed	Report HPN-100-019, ［5.3.2.2.1］

表 2.7.2-36 臨床試験の要約（続き）

Study No.	Study Title	Study Design/Objectives	Number of Participants	HPN-100 Treatment Regimen	Study Status at Time of Filing	Study Reports (hyperlink)
HPN-100-027	An Open-Label, Monosequence Crossover Interaction Study to Evaluate the Effect of Steady-State RAVICTI (Glycerol Phenylbutyrate) Oral Liquid on Cytochrome P450 2C9 Activity Measured by the Pharmacokinetics of Celecoxib in Healthy Adult Subjects	Phase 1, open-label, 2-period, monosequence, single dose drug-drug interaction study in healthy male and female subjects, to examine the effect of steady-state dosing of HPN-100 & its metabolites on the single-dose pharmacokinetics of celecoxib	N=28	Treatment A: 200 mg celecoxib (1 x 200 mg capsule) administered orally Treatment B: 4.4 g HPN-100 (4 mL of 1.1 g/mL glycerol PBA oral liquid) administered orally 3 times a day for 6 consecutive days (Days 1-6), with 200 mg celecoxib (1 x 200 mg capsule) co-administered on Day 4 immediately after the HPN-100 dose	Completed	Report HPN-100-027, ［5.3.2.2.2］

表 2.7.2-36 臨床試験の要約（続き）

Study No.	Study Title	Study Design/Objectives	Number of Participants	HPN-100 Treatment Regimen	Study Status at Time of Filing	Study Reports (hyperlink)
HPN-100-009	An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs)	Multicenter, open-label, single-arm, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of RAVICTI in subjects <2 years old with UCD or clinically suspected UCD, with initiation or transition of treatment to RAVICTI over approximately 24 hours, followed by 24 to 72 hours of ammonia monitoring, then a safety extension period during which subjects received RAVICTI until they reached age 2 years or until they received RAVICTI for at least 6 months and were eligible for commercially available drug	N=10 2 months to <2 years of age N = 17 newborns to <2 months of age	Starting Dose: • Newly diagnosed subjects presenting with hyperammonaemic crisis: Transitioning from AMMONUL to RAVICTI, RAVICTI starting dose was 11.2 mL/m^2/day • Newly diagnosed subjects not presenting in crisis: RAVICTI starting dose was 8.5 mL/m^2/day • Stable subjects already on NaPBA: - Total daily dosage of RAVICTI (mL) = grams of NaPBA powder × 0.81 - Total daily dosage of RAVICTI (mL) = grams of NaPBA (tablet) × 0.86 • Stable subjects already on NaBz alone: Total daily dosage of RAVICTI (mL) = grams of NaBz × 0.5 Subsequently, the RAVICTI dose could have been adjusted during the safety extension, based on clinical and/or ammonia results according to an algorithm provided in the protocol.	Completed	Report HPN-100-009, 0 to <2 months [5.3.5.2.3] 2 months to <2 years [5.3.5.2.4]

表 2.7.2-36 臨床試験の要約（続き）

Study No.	Study Title	Study Design/Objectives	Number of Participants	HPN-100 Treatment Regimen	Study Status at Time of Filing	Study Reports (hyperlink)
HPN-100-J001	An open-label, multi-center, switch-over study of the efficacy, safety and PK of HPN-100 compared to sodium phenyl butyrate in Japanese patients with urea cycle disorder, with a long-term safety extension	To evaluate the control effect of blood ammonia levels as well as the PK and safety following administration of HPN-100 compared to that after administration of sodium phenylbutyrate in pediatric and adult patients with UCD.	SO: N=17 (7 adults, 2 pediatrics aged 2 to 5 years, and 8 pediatrics aged 6 to 17) completed switch-over part SE: N = 15 (6 adults, 2 pediatrics aged 2 to 5 years, and 7 pediatrics aged 6 to 17 Long-term safety-extension	SO: NaPBA TID with or immediately after meals for the first 7 days followed by HPN-100 equivalent to NaPBA for the next 7 days. SE: HPN-100 at the same dosage and administration as in switch-over part for patients continuing from the switch-over part, and at a dosage of 4.5 mL/m^2/day for newly enrolled patients.	SO: Completed SE: Ongoing	Report (12-month data of the extension part) HPN-100-J001, ［5.3.5.2.6］

Abbreviations: BID = twice daily; GPB = glycerol phenylbutyrate; GT4P = glyceryl tri-(4-phenylbutyrate); GT4P-F = 80% formulation of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate); ECG = electrocardiogram; HCL = hydrochloride; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaBz = sodium benzoate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; QTc = heart rate-corrected QT (interval); SE = safety extension; SO = switch-over; TID = three times daily; UCD = urea cycle disorder.

表 2.7.2-37 臨床薬理試験の PK パラメータの要約

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	No. Participants Age: mean (range)	Analyte in Plasma	Mean Plasma PK Parameters			Analyte in Urine	Mean Excretion Parameter Ae[b] (mg)	Report Location (hyperlink)
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24}[a] (μg•h/mL)			
HPN-100-010	Thorough QTc study to assess the effects of steady-state levels of HPN-100 on 12-lead ECG parameters in healthy male and female subjects	Double-blind, randomized, crossover of multiple doses in healthy volunteers	Cohort A: 9 mL HPN-100 neat (undiluted), via syringe orally TID, 29.7 g/day; 12 mL HPN-100 neat, via syringe orally TID, 39.6 g/day; Cohort B: 4 mL HPN-100 neat, via syringe orally TID, 13.2 g/day; 6 mL HPN-100 neat, via syringe orally TID, 19.8 g/day; 9 mL HPN-100 neat, via syringe orally TID, 29.7 g/day	98 healthy volunteers Arm 1 27 y (22–44) Arm 2 28 y (18–45)	Arm 1 Day1 Cohort A PBA PAA PAGN Cohort B PBA PAA PAGN Day3 Cohort A PBA PAA PAGN Cohort B PBA PAA PAGN Arm 2 Day3 Treatment C PBA PAA PAGN Treatment D PBA PAA PAGN Treatment E PBA PAA PAGN	 85.0 22.8 48.4 184 68.2 66.7 232 252 137 (207, 222)[d] (328, 435)[d] (153, 170)[d] 66.3 28.2 46.8 99.9 65.3 74.9 147 149 115	 1.25 3.50 4.00 1.50 5.00 4.00 2.50 6.00 3.50 (1.50, 2.50)[d] (4.00, 7.83)[d] (3.00, 3.00)[d] 2.58 4.08 4.08 6.08 6.08 6.08 3.08 6.08 6.08	 273 NC NC 453 NC NC 1475 5767 2782 (1165, 1495)[d] (8227, 9694)[d] (3516, 3684)[d] 930 942 941 1399 2064 1642 1745 3684 2298	Arm 1 Cohort A PAGN Cohort B PAGN Arm 2 Treatment C PAGN Treatment D PAGN Treatment E PAGN	62816 (70882-78148)[c] 38146 46839 49292	HPN-100-010 [5.3.4.1.1]

表 2.7.2-37 臨床薬理試験の PK パラメータの要約（続き）

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	No. Participants Age: mean (range)	Analyte in Plasma	Mean Plasma PK Parameters			Analyte in Urine	Mean Excretion Parameter Ae[b] (mg)	Report Location (hyperlink)
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24}[a] (μg•h/mL)			
HPN-100-008 Part A	To assess the safety and tolerability of HPN-100 in subjects with HE and to determine the appropriate dose level for use in Part B of the study	Open-label	HPN-100 6 mL orally BID (13.2 g/day) for 7 days followed by 9 mL BID (19.8 g/day) with morning and evening meals	15 patients with decompensated cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy 52.2 y (45–62)	PBA Days 1-7 Days 8-28 PAA Days 1-7 Days 8-28 PAGN Days 1-7 Days 8-28	 119.56 141.15 143.51 291.90 47.63 80.14		 516.78 503.04 977.34 804.18 329.52 501.14	PAGN Day 7 Day 28	ND 25836.63	HPN-100-008 (Part A) ［5.3.5.4.1］

表 2.7.2-37 臨床薬理試験の PK パラメータの要約（続き）

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	No. Participants Age: mean (range)	Analyte in Plasma	Mean Plasma PK Parameters			Analyte in Urine	Mean Excretion Parameter Ae[b)] (mg)	Report Location (hyperlink)
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24}[a)] (μg•h/mL)			
HPN-100-008 Part B	To evaluate the safety and efficacy of HPN-100 in the treatment of subjects with cirrhosis and episodic HE	Double-blind	HPN-100 6 mL BID (13.2 g/day) for 16 week	178 patients with decompensated cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy HPN-100: 53.8 y (23–69) Placebo: 55.4 y (26-77)	PAA Child Pugh Score = A or B Child Pugh Score = C	82.27 129.88		39.10 88.38	PAGN Day 14, 0–24 hours	10390.49	HPN-100-008 (Part B) ［5.3.5.4.2］

表 2.7.2-37　臨床薬理試験の PK パラメータの要約（続き）

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	No. Participants Age: mean (range)	Analyte in Plasma	Mean Plasma PK Parameters			Analyte in Urine	Mean Excretion Parameter Ae[b)] (mg)	Report Location (hyperlink)
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24}[a)] (μg•h/mL)			
UP 1204-003	To evaluate the safety, tolerability, PK characteristics, and preliminary efficacy of HPN-100	Open-Label, Switch-Over, Dose-Escalation Study	HPN-100 TID at a dose level equivalent to the patients' prescribed daily dose of NaPBA (mole-equivalents of PBA)	14 UCD patients ITT population 38.2 y (21–73) Safety population 35.7 y (21–73)	PBA NaPBA HPN-100 Ratio LSM HPN-100/NaPBA (90%CI) PAA NaPBA HPN-100 Ratio LSM HPN-100/NaPBA (90%CI) PAGN NaPBA HPN-100 Ratio LSM HPN-100/NaPBA (90%CI)	 141 70.1 44.0 (25.8–74.8) 53.0 40.5 56.2 (34.4–92.0) 83.3 71.9 78.8 (61.9–100)		 739 540 66.1 (47.5–92.1) 596 575 68.1 (40.9–114) 1133 1098 89.6 (75.3–107)	PAGN NaPBA HPN-100 Ratio LSM HPN-100/NaPBA (90%CI)	 12153.473 10784.747 104 (69.9–156)	UP 1204-003 ［5.3.3.2.1］

表 2.7.2-37　臨床薬理試験の PK パラメータの要約（続き）

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	No. Participants Age: mean (range)	Analyte in Plasma	Mean Plasma PK Parameters			Analyte in Urine	Mean Excretion Parameter Ae[b] (mg)	Report Location (hyperlink)
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24}[a] (μg•h/mL)			
HPN-100-005 SO	To evaluate the safety, tolerability, and PK characteristics in pediatric pateints	Open-Label, Fixed Sequence Switch-Over Study	NaPBA TID with meals for 7 days followed by the PBA equimolar dose of HPN-100 TID with meals for 7 days	11 UCD patients 10.2 y (6–17)	PBA NaPBA HPN-100 Ratio LSM HPN-100/NaPBA (90%CI) PAA NaPBA HPN-100 Ratio LSM HPN-100/NaPBA (90%CI) PAGN NaPBA HPN-100 Ratio LSM HPN-100/NaPBA (90%CI)	37.4 95.6 416 (208–834) 75.1 90.5 139 (71.1–272) 74.8 105 142 (105–190)		236 631 446 (221–899) 773 964 154 (73.1–325) 1015 1378 139 (98.7–195)	PAGN NaPBA HPN-100 Ratio LSM HPN-100/NaPBA (90%CI)	12512.426 12501.037 98.3 (66.9–144)	HPN-100-005 SO ［5.3.3.2.2］

表 2.7.2-37　臨床薬理試験の PK パラメータの要約（続き）

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	No. Participants Age: mean (range)	Analyte in Plasma	Mean Plasma PK Parameters			Analyte in Urine	Mean Excretion Parameter Ae[b] (mg)	Report Location (hyperlink)
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24}[a] (μg•h/mL)			
HPN-100-006	To assess the non-inferiority of HPN-100 to NaPBA by evaluating blood ammonia levels in adult subjects with UCDs involving deficiencies of OTC, CPS, or ASS who were being treated with NaPBA for control of their UCD	Randomized, double-blind, active-controlled crossover	Treatment Arm A: NaPBA followed by HPN-100 placebo (N=22) Treatment Arm B: HPN-100 followed by NaPBA placebo (N=24)	46 UCD patients 32.73 y (18.0–75.0)	PBA NaPBA HPN-100 Ratio LSM HPN-100/NaPBA (90%CI) PAA NaPBA HPN-100 Ratio LSM HPN-100/NaPBA (90%CI) PAGN NaPBA HPN-100 Ratio LSM HPN-100/NaPBA (90%CI)	 80.9 51.9 66.9 (55.8–80.2) 52.2 38.5 64.7 (54.9–76.3) 86.8 78.6 89.0 (83.2–95.3)	 3.08 8.00 8.17 11.58 8.05 10.04	 508 433 91.2 (77.3–108) 599 447 62.5 (52.3–74.8) 1252 1127 88.8 (83.0–95.1)	PAGN NaPBA HPN-100 Ratio LSM HPN-100/NaPBA (90%CI)	 13627.515 13502.745 97.7 (89.9–106)	HPN-100-006 ［5.3.5.1.1］

表 2.7.2-37 臨床薬理試験の PK パラメータの要約（続き）

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	No. Participants Age: mean (range)	Analyte in Plasma	Mean Plasma PK Parameters			Analyte in Urine	Mean Excretion Parameter Ae[b] (mg)	Report Location (hyperlink)
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24}[a] (μg•h/mL)			
HPN-100-012 SO	To assess safety, pharmacokinetics, and ammonia control in pediatric patients with UCDs aged 29 days to < 6 years during treatment with HPN-100 for up to 12 months.	Open-label, switch-over	HPN-100 administered orally; dose levels and frequency of administration were individualized for each patient (median dose of 4.95 g/day [4.5 mL/day], range 1.0 to 8.6 g/day [0.9 to 7.8 mL] and represented the PBA equivalent of the dose of NaPBA on Day 1; three or four times daily were recommended)	15 UCD patients 2.87 y (0.0–5.0)	PBA NaPBA HPN-100 Ratio LSM HPN-100/NaPBA (90%CI) PAA NaPBA HPN-100 Ratio LSM HPN-100/NaPBA (90%CI) PAGN NaPBA HPN-100 Ratio LSM HPN-100/NaPBA (90%CI)	60.4 36.8 98.0 84.7 74.4 85.5	8.30 8.00 8.00 8.00 8.00 7.92	483 255 207 (76.81–559.57) 1458 1096 223 (112.92–439.11) 946 1130 142 (100.39–201.23)			HPN-100-012 SO [5.3.3.2.4]

表 2.7.2-37 臨床薬理試験の PK パラメータの要約（続き）

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	No. Participants Age: mean (range)	Analyte in Plasma	Mean Plasma PK Parameters			Analyte in Urine	Mean Excretion Parameter Ae[b] (mg)	Report Location (hyperlink)
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24}[a] (μg•h/mL)			
HPN-100-J001	Switch-Over Part Primary: to evaluate the control of blood ammonia levels by HPN-100 as compared to NaPBA in adults and pediatric patients with UCDs. Secondary: to evaluate the PK and safety of HPN-100 as compared to NaPBA in adults and pediatric patients with UCDs. Extension Part To evaluate the long-term safety of HPN-100 and its control effect of blood ammonia levels in adult and pediatric patients with UCDs.	Switch-Over Part open-label, one way switch-over Extension Part long-term adminis-tration	Switch-Over Part NaPBA TID with or immediately after meals for 7 days followed by the PBA equimolar dose of HPN-100 TID immediately after meals for 7 days. HPN-100 TID at a dose level equivalent to the patients' prescribed daily dose of NaPBA (mole-equivalents of PBA) Extension Part Patients continuing from the switch-over part: HPN-100 was administered at the same dosage and administration as in switch-over part. Newly enrolled patients: HPN-100 at a dosage of 4.5 mL/m^2/day and the dosage was adjusted according to blood ammonia levels, protein intake, and symptoms. The number of doses per day was the same as in the switch-over part.	Switch-Over Part 17 UCD patients 16.1 y (3–35) Extension Part 15 UCD patients 16.1 y (3–35)	PBA NaPBA HPN-100 PAA NaPBA HPN-100 PAGN NaPBA HPN-100	62.1 59.7 73.3 86.9 51.7 53.3	11.36 9.82 10.37 10.13 8.56 8.00	425 470 984 1420 741 836	PAGN NaPBA HPN-100	11015.2000 11302.3350	HPN-100-J001 (12-month data of the extension part) [5.3.5.2.6]

表 2.7.2-37 臨床薬理試験の PK パラメータの要約（続き）

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	No. Participants Age: mean (range)	Analyte in Plasma	Mean Plasma PK Parameters			Analyte in Urine	Mean Excretion Parameter Ae[b] (mg)	Report Location (hyperlink)
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24}[a] (μg•h/mL)			
HPN-100-009	Safety, efficacy and PK study in pediatric patients under 2 years with UCDs	Multicenter, open-label, single-arm	Newly diagnosed subjects presenting with hyperammonaemic crisis: Transitioning from AMMONUL to RAVICTI, RAVICTI starting dose was 11.2 mL/m²/day. Newly diagnosed subjects not presenting in hyperammonaemic crisis: RAVICTI starting dose was 8.5 mL/m²/day. Stable subjects already on NaPBA: Total daily dosage of RAVICTI (mL) = grams of NaPBA powder × 0.81. Total daily dosage of RAVICTI (mL) = grams of NaPBA (tablet) × 0.86. Stable subjects already on NaBz alone: Total daily dosage of RAVICTI (mL) = grams of NaBz × 0.5. Route of Administration oral (by mouth, nasogastric or gastrostomy),3 to 6 times per day depending on feeding schedule	newborns to <2 months of age: 16 pediatric UCD patients 0.83 m (0.1–2.0) 2 months to <2 years of age: 10 pediatric UCD patients 9.9 m (4.3–20.8)	0 to <2 months PBA PAA PAGN 2 months to <2 years PBA PAA PAGN	 46.2 115.3 102.1 42.44 36.52 62.45	 9.39 9.85 11.72 8.383 7.422 6.573	 374.53 1321.18 1384.12 280.936 246.126 583.835			HPN-100-009 0 to <2 months [5.3.5.2.3] 2 months to <2 years [5.3.5.2.4]

Abbreviations: Ae = amount excreted; ASS = argininosuccinate synthetase; AUC_{0-8} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 8 hours; AUC_{0-23} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 23 hours; AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; BID = twice daily; CI = confidence interva l; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; CPS = carbamyl phosphate synthetase; ECG = electrocardiogram; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ID = identification; LSM = least squares mean; max = maximum; min = minimum; NaBz = sodium benzoate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; ND = not detected; OTC = ornithine transcarbamylase; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA

= phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; QTc = heart rate-corrected QT (interval); SD = standard deviation; SO = switch-over; t_{max} = time to C_{max}; TID = three times daily; UCD = urea cycle disorder.
a) AUC_{0-8} (HPN-100-008 Part A); AUC_{0-23} (HPN-100-010); time-normalized AUC (HPN-100-008 Part B); AUC_{last} (HPN-100-009)
b) Ae_{0-24} (UP 1204-003, HPN-100-008 Part B, HPN-100-005, HPN-100-006, HPN-100-J001); Ae_{0-72} (HPN-100-008 Part A, HPN-100-010 Arm 2); Ae_{0-96} (HPN-100-010 Arm 1).
c) In instances where N=2 and mean (SD) were not calculated, the range (min-max) was reported for informational purposes.
d) Range (min, max) was summarized for Cohort B Day 3 due to N = 2 and mean (SD) could not be calculated.

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
2.7 臨床概要
2.7.3 臨床的有効性の概要

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）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノ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リアーゼ
ASS	argininosuccinate synthetase	アルギニノコハク酸合成酵素
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration vs. time curve	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-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
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
C_{avg}	average concentration	平均血中濃度
CBCL®	Child Behavior Checklist	子どもの行動チェックリスト
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
$C_{min,ss}$	minimum concentration at steady state	定常状態の最低血中濃度
CPS	carbamyl phosphate synthetase	カルバミルリン酸合成酵素
CPS1	carbamyl phosphate synthetase type 1	カルバミルリン酸合成酵素 I
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
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECG	electrocardiogram	心電図
Fe_{0-24}	fraction of PBA excreted in the urine as PAGN over 24 hours	尿中 24 時間累積フェニルアセチルグルタミン排泄率
GEC	Global Executive Composite	－
GPB	glycerol phenylbutyrate	フェニル酪酸グリセロール
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
IQ	intelligence quotient	知能指数
ISE	Integrated Summary of Efficacy	－
ITT	intent-to-treat	－
MI	Metacognition Index	－
MITT	modified intent-to-treat	－
NaBZ	sodium benzoate	安息香酸ナトリウム
NAGS	N-acetyl-glutamate synthetase	N-アセチルグルタミン酸合成酵素
NaPAA	sodium phenylacetate	フェニル酢酸ナトリウム
NaPBA	sodium phenylbutyrate	フェニル酪酸ナトリウム
OLFS	open-label fixed-sequence	非盲検固定順序

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
PAGN	phenylacetylglutamine	フェニルアセチルグルタミン
PBA	phenylbutyrate	フェニル酪酸
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PP	per protocol	−
QOL	quality of life	生活の質
QT	electrocardiographic interval from the beginning of the QRS complex to end of the T wave	−
QTc	heart rate-corrected QT (interval)	心拍数で補正した QT
QTcB	heart rate-corrected QT (interval) using Bazett's correction	Bazett 補正式を用いて心拍数で補正した QT
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	standard deviation	標準偏差
SE	safety extension	継続投与期間
SF-15	Pediatric Quality of Life Inventory Short Form 15	−
SF-36	Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey	−
SI	Standard International	国際
SmPC	summary of product characteristics	−
SO	switch-over	切替え
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
UCD	urea cycle disorder	尿素サイクル異常症
ULN	upper limit of normal	基準値上限
U-$PAGN_{0-24}$	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
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
2.7.3 臨床的有効性の概要 10
2.7.3.1 背景及び概観 10
2.7.3.1.1 有効性を評価するために実施した臨床試験の概要 10
2.7.3.1.2 重要な試験デザインの特徴 13
2.7.3.1.2.1 国内臨床試験：HPN-100-J001 試験 13
2.7.3.1.2.1.1 試験デザイン 13
2.7.3.1.2.1.2 主要な統計手法 13
2.7.3.1.2.2 海外臨床試験：HPN-100-006 試験 14
2.7.3.1.2.2.1 試験デザイン 14
2.7.3.1.2.2.2 主要な統計手法 15
2.7.3.1.2.3 海外臨床試験：UP 1204-003 試験 16
2.7.3.1.2.3.1 試験デザイン 16
2.7.3.1.2.3.2 主要な統計手法 16
2.7.3.1.2.4 海外臨床試験：HPN-100-005 試験 17
2.7.3.1.2.4.1 試験デザイン 17
2.7.3.1.2.4.2 主要な統計手法 17
2.7.3.1.2.5 海外臨床試験：HPN-100-012 試験 18
2.7.3.1.2.5.1 試験デザイン 18
2.7.3.1.2.5.2 主要な統計手法 18
2.7.3.1.2.6 海外臨床試験：HPN-100-007 試験 19
2.7.3.1.2.6.1 試験デザイン 19
2.7.3.1.2.6.2 主要な統計手法 19
2.7.3.1.2.7 海外臨床試験：HPN-100-009 試験 20
2.7.3.1.2.7.1 試験デザイン 20
2.7.3.1.2.7.2 主要な統計手法 20
2.7.3.1.2.8 海外臨床試験：HPN-100-011 試験 21
2.7.3.1.2.8.1 試験デザイン 21
2.7.3.1.2.8.2 主要な統計手法 21
2.7.3.1.2.9 海外臨床試験の併合解析 21
2.7.3.1.2.9.1 海外短期投与試験の併合を支持する有効性評価デザインの特徴の比較 21
2.7.3.1.2.9.2 海外長期投与試験の併合を支持する有効性評価デザインの特徴の比較 24
2.7.3.1.2.9.3 併合解析の主要な統計手法 25
2.7.3.1.2.9.3.1 短期投与による血中アンモニア濃度コントロールを比較評価する解析対象集団 25
2.7.3.1.2.9.3.2 長期投与による血中アンモニア濃度コントロールを評価する解析対象集団 26
2.7.3.1.2.9.3.3 有効性評価項目及び統計解析 27
2.7.3.1.2.9.3.4 部分集団解析 29

2.7.3.1.3 有効性評価項目の選択 29
2.7.3.1.3.1 有効性主要評価項目の選択：血中アンモニア濃度 29
2.7.3.1.3.2 有効性評価項目の選択：血中グルタミン濃度 30
2.7.3.1.3.3 余剰窒素排泄の指標：尿中 PAGN 排泄量 30
2.7.3.1.4 対照治療の選択 30
2.7.3.1.5 患者集団の選択 31
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 33
2.7.3.2.1 血中アンモニア濃度のコントロールを比較した短期投与試験 33
2.7.3.2.1.1 HPN-100-J001 試験（切替え期間） 33
2.7.3.2.1.2 HPN-100-006 試験 35
2.7.3.2.1.3 UP 1204-003 試験 37
2.7.3.2.1.4 HPN-100-005 試験（切替え期間） 38
2.7.3.2.1.5 HPN-100-012 試験（切替え期間） 40
2.7.3.2.2 血中アンモニア濃度のコントロールを評価した長期投与試験 41
2.7.3.2.2.1 HPN-100-J001 試験（継続投与期間） 41
2.7.3.2.2.2 HPN-100-007 試験 43
2.7.3.2.2.3 HPN-100-005 試験（継続投与期間） 45
2.7.3.2.2.4 HPN-100-012 試験（継続投与期間） 47
2.7.3.2.2.5 HPN-100-009 試験（2 ヵ月齢～2 歳未満） 49
2.7.3.2.2.6 HPN-100-009 試験（出生時～2 ヵ月齢未満） 52
2.7.3.2.2.7 HPN-100-011 試験 57
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 60
2.7.3.3.1 試験対象集団 60
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 60
2.7.3.3.1.1.1 HPN-100-J001 試験 60
2.7.3.3.1.1.2 海外臨床試験 61
2.7.3.3.1.1.2.1 HPN-100-006 試験 61
2.7.3.3.1.1.2.2 UP 1204-003 試験 61
2.7.3.3.1.1.2.3 HPN-100-005 試験 61
2.7.3.3.1.1.2.4 HPN-100-012 試験 61
2.7.3.3.1.1.2.5 HPN-100-007 試験 62
2.7.3.3.1.1.2.6 HPN-100-009 試験 62
2.7.3.3.1.1.2.7 HPN-100-011 試験 62
2.7.3.3.1.1.2.8 併合解析 62
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性 63
2.7.3.3.1.2.1 HPN-100-J001 試験 63
2.7.3.3.1.2.2 海外臨床試験 65
2.7.3.3.1.2.2.1 HPN-100-006 試験 65
2.7.3.3.1.2.2.2 UP 1204-003 試験 66
2.7.3.3.1.2.2.3 HPN-100-005 試験 66
2.7.3.3.1.2.2.4 HPN-100-012 試験 66

2.7.3.3.1.2.2.5 HPN-100-007 試験 67
2.7.3.3.1.2.2.6 HPN-100-009 試験 67
2.7.3.3.1.2.2.7 HPN-100-011 試験 70
2.7.3.3.1.2.2.8 併合解析 71
2.7.3.3.1.3 ベースライン特性 71
2.7.3.3.1.3.1 HPN-100-J001 試験 71
2.7.3.3.1.3.2 海外臨床試験 75
2.7.3.3.1.3.2.1 HPN-100-006 試験 75
2.7.3.3.1.3.2.2 UP 1204-003 試験 76
2.7.3.3.1.3.2.3 HPN-100-005 試験 77
2.7.3.3.1.3.2.4 HPN-100-012 試験 78
2.7.3.3.1.3.2.5 HPN-100-007 試験 79
2.7.3.3.1.3.2.6 HPN-100-009 試験 80
2.7.3.3.1.3.2.7 HPN-100-011 試験 82
2.7.3.3.1.3.2.8 併合解析 82
2.7.3.3.1.4 曝露状況 83
2.7.3.3.1.4.1 HPN-100-J001 試験 83
2.7.3.3.1.4.2 海外臨床試験 85
2.7.3.3.1.4.2.1 HPN-100-006 試験 85
2.7.3.3.1.4.2.2 UP 1204-003 試験 86
2.7.3.3.1.4.2.3 HPN-100-005 試験 86
2.7.3.3.1.4.2.4 HPN-100-012 試験 87
2.7.3.3.1.4.2.5 HPN-100-007 試験 88
2.7.3.3.1.4.2.6 HPN-100-009 試験 88
2.7.3.3.1.4.2.7 HPN-100-011 試験 89
2.7.3.3.1.4.2.8 併合解析 89
2.7.3.3.1.5 併用薬 89
2.7.3.3.1.5.1 HPN-100-J001 試験 89
2.7.3.3.1.5.2 海外臨床試験 90
2.7.3.3.1.5.2.1 HPN-100-006 試験 90
2.7.3.3.1.5.2.2 UP 1204-003 試験 90
2.7.3.3.1.5.2.3 HPN-100-005 試験 90
2.7.3.3.1.5.2.4 HPN-100-012 試験 90
2.7.3.3.1.5.2.5 HPN-100-007 試験 90
2.7.3.3.1.5.2.6 HPN-100-009 試験 90
2.7.3.3.1.5.2.7 HPN-100-011 試験 91
2.7.3.3.1.5.2.8 併合解析 91
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 92
2.7.3.3.2.1 $AUC_{NH3, 0-24}$（主要評価項目） 92
2.7.3.3.2.1.1 HPN-100-J001 試験 92
2.7.3.3.2.1.2 海外臨床試験 93

2.7.3.3.2.1.2.1 HPN-100-006 試験 93
2.7.3.3.2.1.2.2 UP 1204-003 試験 94
2.7.3.3.2.1.2.3 HPN-100-005 試験（切替え期間） 95
2.7.3.3.2.1.2.4 HPN-100-012 試験（切替え期間） 95
2.7.3.3.2.1.2.5 併合解析 96
2.7.3.3.2.2 最高血中アンモニア濃度 97
2.7.3.3.2.2.1 HPN-100-J001 試験 97
2.7.3.3.2.2.2 海外臨床試験 98
2.7.3.3.2.2.2.1 HPN-100-006 試験 98
2.7.3.3.2.2.2.2 UP 1204-003 試験 98
2.7.3.3.2.2.2.3 HPN-100-005 試験（切替え期間） 99
2.7.3.3.2.2.2.4 HPN-100-012 試験（切替え期間） 99
2.7.3.3.2.2.2.5 併合解析 100
2.7.3.3.2.3 治験薬投与後 24 時間の血中アンモニア濃度推移 101
2.7.3.3.2.3.1 HPN-100-J001 試験 101
2.7.3.3.2.3.2 海外臨床試験 102
2.7.3.3.2.3.2.1 HPN-100-006 試験 102
2.7.3.3.2.3.2.2 UP 1204-003 試験 103
2.7.3.3.2.3.2.3 HPN-100-005 試験（切替え期間） 104
2.7.3.3.2.3.2.4 HPN-100-012 試験（切替え期間） 105
2.7.3.3.2.3.2.5 併合解析 106
2.7.3.3.2.4 血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の割合 107
2.7.3.3.2.4.1 HPN-100-J001 試験 107
2.7.3.3.2.4.2 海外臨床試験 108
2.7.3.3.2.4.2.1 HPN-100-006 試験 108
2.7.3.3.2.4.2.2 UP 1204-003 試験 108
2.7.3.3.2.4.2.3 HPN-100-005 試験（切替え期間） 109
2.7.3.3.2.4.2.4 HPN-100-012 試験（切替え期間） 110
2.7.3.3.2.4.2.5 併合解析 110
2.7.3.3.2.5 血中グルタミン濃度 111
2.7.3.3.2.5.1 HPN-100-J001 試験 111
2.7.3.3.2.5.2 海外臨床試験 111
2.7.3.3.2.5.2.1 HPN-100-006 試験 111
2.7.3.3.2.5.2.2 UP 1204-003 試験 113
2.7.3.3.2.5.2.3 HPN-100-005 試験（切替え期間） 114
2.7.3.3.2.5.2.4 HPN-100-012 試験（切替え期間） 114
2.7.3.3.2.5.2.5 併合解析 114
2.7.3.3.2.6 $U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ 116
2.7.3.3.2.6.1 HPN-100-J001 試験 116
2.7.3.3.2.6.2 海外臨床試験 117
2.7.3.3.2.6.2.1 HPN-100-006 試験 117

2.7.3.3.2.6.2.2 UP 1204-003 試験 117
2.7.3.3.2.6.2.3 HPN-100-005 試験（切替え期間） 117
2.7.3.3.2.6.2.4 HPN-100-012 試験（切替え期間） 117
2.7.3.3.2.6.2.5 併合解析 118
2.7.3.3.2.7 尿素サイクル異常症及び NaPBA 治療に関連する症状 118
2.7.3.3.2.7.1 HPN-100-J001 試験 118
2.7.3.3.2.7.1.1 評価方法 118
2.7.3.3.2.7.1.2 結果 118
2.7.3.3.2.7.2 HPN-100-006 試験 119
2.7.3.3.2.7.2.1 評価方法 119
2.7.3.3.2.7.2.2 結果 119
2.7.3.3.2.7.3 UP 1204-003 試験 120
2.7.3.3.2.7.3.1 評価方法 120
2.7.3.3.2.7.3.2 結果 121
2.7.3.3.2.7.4 HPN-100-005 試験 123
2.7.3.3.2.7.4.1 評価方法 123
2.7.3.3.2.7.4.2 結果 123
2.7.3.3.2.7.5 HPN-100-012 試験 124
2.7.3.3.2.7.5.1 評価方法 124
2.7.3.3.2.7.5.2 結果 125
2.7.3.3.2.7.6 HPN-100-007 試験 130
2.7.3.3.2.7.6.1 評価方法 130
2.7.3.3.2.7.6.2 結果 130
2.7.3.3.2.7.7 HPN-100-009 試験 131
2.7.3.3.2.7.7.1 評価方法 131
2.7.3.3.2.7.7.2 結果 132
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 132
2.7.3.3.3.1 HPN-100-J001 試験 132
2.7.3.3.3.1.1 血中アンモニア濃度 132
2.7.3.3.3.1.2 血中グルタミン濃度 135
2.7.3.3.3.1.3 尿中 PAGN 135
2.7.3.3.3.2 海外臨床試験の併合解析 135
2.7.3.3.3.2.1 血中アンモニア濃度 136
2.7.3.3.3.2.2 血中グルタミン濃度 139
2.7.3.3.3.2.3 U-PAGN$_{0\text{-}24}$ 140
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 142
2.7.3.4.1 海外での用法・用量の検討 142
2.7.3.4.1.1 用法・用量の設定根拠 142
2.7.3.4.2 日本人患者に対する用法・用量の設定根拠 145
2.7.3.4.3 用量－反応関係に対する内因性要因の影響 146
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 148

2.7.3.5.1 血中アンモニア濃度の長期コントロール....148
2.7.3.5.1.1 HPN-100-J001 試験....148
2.7.3.5.1.2 海外臨床試験....148
2.7.3.5.1.2.1 HPN-100-007 試験....148
2.7.3.5.1.2.2 HPN-100-005 試験（継続投与期間）....149
2.7.3.5.1.2.3 HPN-100-012 試験（継続投与期間）....150
2.7.3.5.1.2.4 HPN-100-009 試験....151
2.7.3.5.1.2.5 HPN-100-011 試験....155
2.7.3.5.1.2.6 併合解析....155
2.7.3.5.2 高アンモニア血症発作....157
2.7.3.5.2.1 HPN-100-J001 試験....157
2.7.3.5.2.2 海外臨床試験....157
2.7.3.5.2.2.1 HPN-100-007 試験....157
2.7.3.5.2.2.2 HPN-100-005 試験（継続投与期間）....157
2.7.3.5.2.2.3 HPN-100-012 試験（継続投与期間）....157
2.7.3.5.2.2.4 HPN-100-009 試験....157
2.7.3.5.2.2.5 HPN-100-011 試験....158
2.7.3.5.2.2.6 併合解析....160
2.7.3.5.3 神経心理学的転帰....160
2.7.3.5.3.1 HPN-100-J001 試験....161
2.7.3.5.3.2 海外臨床試験....161
2.7.3.5.3.2.1 HPN-100-007 試験....161
2.7.3.5.3.2.2 HPN-100-005 試験（継続投与期間）....162
2.7.3.5.3.2.3 HPN-100-012 試験（継続投与期間）....162
2.7.3.5.3.2.4 HPN-100-009 試験....162
2.7.3.5.3.2.5 HPN-100-011 試験....162
2.7.3.5.3.2.6 併合解析....163
2.7.3.6 参考文献....166
2.7.3.7 付録....167

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性を評価するために実施した臨床試験の概要

本剤の有効成分であるフェニル酪酸グリセロールは、グリセロール骨格に 3 分子のフェニル酪酸（PBA）が結合したトリグリセリドである。本剤は PBA のプロドラッグ及び活性代謝物のフェニル酢酸（PAA）のプレプロドラッグであり、尿素サイクル異常症（UCD）の治療薬として開発された。UCD は、アンモニアを尿素に変換する尿素回路に関与する酵素又はトランスポーターのいずれかが遺伝的に欠損したまれな疾患であり、余剰窒素の尿素への変換が妨げられるため患者の血液及び脳に毒性濃度のアンモニアが蓄積する[Brusilow, 1996]。

UCD の治療法として、食事性タンパク質制限、アルギニン又はシトルリンの補充療法、並びに窒素除去薬の投与がある。本剤は消化管内で膵リパーゼによって加水分解されてグリセロール及び PBA となることから、UCD 患者に対する窒素除去療法として使用されるフェニル酪酸ナトリウム（NaPBA）の代替薬として開発された。本申請のデータから、本剤は NaPBA と同程度の窒素除去能を有すること、徐放特性によって得られる血中アンモニア濃度コントロールは各試験で NaPBA と少なくとも同程度であることが示された。また、本剤はナトリウムや糖を含有しておらず、NaPBA のような錠剤服用の負担はなく、NaPBA の悪味及び臭いも大幅に軽減されている。本剤は、UCD 管理の著しい進歩を示すものであり、アドヒアランス及び転帰の改善をもたらすと期待される。

成人及び小児 UCD 患者に対する本剤の有効性は、国内試験である HPN-100-J001 試験、並びに海外で実施した HPN-100-006 試験、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）で評価するとともに、長期投与時の有効性を HPN-100-007 試験、HPN-100-005 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（表 2.7.3-1）。さらに、2 歳未満の小児 UCD 患者を対象に実施した HPN-100-009 試験並びに成人及び小児の UCD 患者を対象とした継続アクセス試験である HPN-100-011 試験の海外の 2 試験でも有効性を評価した。

国内試験：HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験は、日本人の成人及び小児 UCD 患者を対象とした非盲検、一方向切替えによる第 III 相試験であった。本試験は、0 から 24 時間の血中アンモニア濃度－時間曲線下面積（$AUC_{NH3, 0-24}$）を指標として本剤と NaPBA の血中アンモニア濃度コントロールを比較する切替え期間と、本剤の長期安全性及び血中アンモニア濃度コントロールを評価する継続投与期間から構成された。切替え期間は 20[redacted] 年[redacted] 月に完了し、継続投与期間は進行中である。本概要では、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。

海外の短期投与試験

HPN-100-006 試験は、成人 UCD 患者を対象に $AUC_{NH3, 0-24}$ を有効性の主要評価項目として、NaPBA に対する本剤の非劣性を検証する、無作為化、二重盲検、実薬対照、クロスオーバー、第 III 相試験であった。

UP 1204-003 試験は、成人 UCD 患者を対象とした第 II 相、非盲検、用量漸増、一方向切替え試験であった。本試験では、本剤を投与したときの安全性及び忍容性を NaPBA と比較するととも

に、血中アンモニア濃度に基づく予備的な有効性評価を行った。

HPN-100-005 試験は、6～17 歳の小児 UCD 患者を対象とした第 II 相、非盲検、一方向切替え試験であり、本剤を投与したときの安全性、薬物動態（PK）及び血中アンモニア濃度コントロールを NaPBA と比較した。

HPN-100-012 試験は、6 歳未満の小児 UCD 患者を対象とした第 III 相、非盲検、一方向切替え試験であり、本剤を投与したときの安全性、PK 及び血中アンモニア濃度コントロールを NaPBA と比較した。

本概要では、個々の試験結果と併せて、これらの短期投与試験の併合解析の結果も示す。

海外の長期投与試験

HPN-100-007 試験は、HPN-100-006 試験を完了した成人 UCD 被験者及び 6 歳以上の新規患者を対象に、本剤を最長 12 ヵ月間投与したときの安全性及び血中アンモニア濃度コントロールを評価する非盲検、長期投与、第 III 相試験であった。

また、HPN-100-005 試験又は HPN-100-012 試験の切替え期間を完了した被験者及び新規の小児 UCD 患者は、各試験の継続投与期間へ組み入れられ、最長 12 ヵ月間にわたり本剤を非盲検下で投与された。これらの試験の継続投与期間では、本剤を長期投与したときの安全性及び血中アンモニア濃度のコントロールを評価した。

本概要では、個々の試験結果と併せて、これらの長期投与試験の併合解析の結果も示す。

海外の小児を対象とした試験：HPN-100-009 試験

HPN-100-009 試験は、2 歳未満の小児 UCD 患者を対象とした海外非盲検試験であり、7 日間の切替え期間と、その後に本剤投与を 6 ヵ月以上、最長 2 年間継続する継続投与期間から構成された。本試験の目的は、小児 UCD 患者を対象に本剤の安全性、有効性及び PK を評価することであった。

海外の継続アクセス試験：HPN-100-011 試験

HPN-100-011 試験は、HPN-100-007 試験、HPN-100-005 試験の継続投与期間又は HPN-100-012 試験の継続投与期間を完了した被験者を対象とした継続アクセス試験であった。本試験の目的は、本剤を長期投与したときの安全性及び血中アンモニア濃度のコントロールを評価することであった。

表 2.7.3-1　UCD 患者を対象に本剤の有効性を評価した試験

Study Number	Phase	Study Design	Study Objective	Subject Status/Patient Diagnosis	Number Exposed to HPN-100/ Control(s)[a)]
JAPANESE STUDY					
HPN-100-J001 ［5.3.5.2.6］	3	Non-randomized, open-label, switch-over study followed by a long-term safety extension	Efficacy, safety, and PK	Paediatric UCD ≥0 years - <18 years and Adult UCD ≥18 years	Switch-over: 16/17 Safety-extension: 15/-
OVERSEAS SHORT-TERM STUDIES					
HPN-100-006 ［5.3.5.1.1］	3	Randomized, double-blind, crossover	Efficacy and Safety	Adult UCD ≥18 years	44/45[b)]
UP 1204-003 ［5.3.3.2.1］	2	Non-randomized, open-label, fixed-sequence, switch-over	Safety and efficacy	Adult UCD ≥18 years	10/14[c)]
HPN-100-005 switch-over ［5.3.3.2.2］	2	Non-randomized, open-label, fixed-sequence, switch-over followed by a long-term open-label phase	Safety and efficacy	Paediatric UCD ≥6 years - <18 years	11/11
HPN-100-012[f)] switch-over ［5.3.3.2.4］	3	Non-randomized, open-label, fixed-sequence, switch-over followed by a long-term open-label phase	Safety and efficacy	Paediatric UCD ≥29 days - <6 years	15/15
OVERSEAS LONG-TERM STUDIES					
HPN-100-007[d)] ［5.3.5.2.1］	3	Uncontrolled	Safety	Adult and paediatric UCD	60/-
HPN-100-005 safety-extension[e)] ［5.3.3.2.3］	2	Non-randomized, open-label, fixed-sequence, switch-over followed by a long-term open-label phase	Safety and efficacy	Paediatric UCD ≥6 years - <18 years	17/-
HPN-100-012 safety-extension[f),g)] ［5.3.3.2.5］	3	Non-randomized, open-label, fixed-sequence, switch-over followed by a long-term open-label phase	Safety and efficacy	Paediatric UCD ≥29 days - <6 years	23/-
OVERSEAS PAEDIATRIC STUDY					
HPN-100-009 ［5.3.5.2.3］ ［5.3.5.2.4］ ［5.3.5.2.5］	4	Non-randomized, open label study with a safety extension until subjects reached the age of 2 years or until they had received HPN-100 in the study for at least 6 months and were eligible for commercially available drug.	Safety and efficacy	Paediatric UCD (2 months to <2 years of age)	10/-
				Paediatric UCD (newborns to <2 months of age)	16/-
OVERSEAS CONTINUED ACCESS STUDY					
HPN-100-011[h)] ［5.3.5.4.3］ ［5.3.5.4.4］	4	Non-randomized, open-label, safety extension	Safety	Adult and paediatric UCD	88/-

Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; UCD = urea cycle disorder.
a) Safety population. Control for all UCD efficacy studies was NaPBA.

b) 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.
c) Study UP 1204-003 enrolled 13 unique patients; however, two patients were enrolled, assigned a subject identification number (ID), discontinued from the study, and then later re-enrolled under a different ID. Therefore, the study accounts for 15 patient IDs, 14 IDs who received at least one dose of study treatment (NaPBA only) and are accounted for in the Safety Population. Ten of the 13 unique patients completed the study (received both NaPBA and HPN-100).
d) Study HPN-100-007 includes 40 patients who participated in HPN-100-006 and 20 new patients. These 60 patients consisted of 51 adult and 9 paediatric patients.
e) HPN-100-005SE is the 12-month extension phase of HPN-100-005 and includes 11 patients who participated in the switch-over phase of HPN-100-005 and 6 new patients who enrolled directly into the extension phase.
f) HPN-100-012 allowed patients ≥29 days to <5 years of age to be enrolled; however, the youngest age of patients at the time of enrollment was 2 months of age.
g) HPN-100-012SE is the 12-month extension phase of HPN-100-012 and includes 15 patients who participated in the switch-over phase of HPN-100-012 and 7 new patients who enrolled directly into the extension phase.
h) HPN-100-011 is the continued-access study and includes 88 patients who participated in HPN-100-005SE, HPN-100-007 or HPN-100-012SE. These 88 patients consisted of 43 adult and 45 paediatric patients.

2.7.3.1.2 重要な試験デザインの特徴

2.7.3.1.2.1 国内臨床試験：HPN-100-J001 試験

2.7.3.1.2.1.1 試験デザイン

HPN-100-J001 試験は、小児及び成人の日本人 UCD 患者を対象に本剤の有効性、安全性及び PK を評価する非盲検、一方向切替えによる第 III 相試験であった。本試験は、NaPBA を 7 日間投与した後に本剤を 7 日間投与する切替え期間と、本剤を 12 ヵ月間投与する継続投与期間で構成された。切替え期間では、本剤及び NaPBA のそれぞれ投与 7 日目の血中アンモニア濃度を主な有効性の指標として評価した。継続投与期間では、本剤の長期投与時の安全性及び血中アンモニア濃度のコントロール効果を評価した。

本試験は、遺伝子検査、酵素検査及び／又は生化学検査により UCD と診断された小児患者（0 歳以上 18 歳未満）及び成人患者（18 歳以上）を組入れ対象とし、切替え期間では 4 つの年齢区分（0～2 歳未満、2～6 歳未満、6～18 歳未満及び 18 歳以上）のうち、少なくとも 2 つの年齢区分に各 3 例以上、残りの区分には 1 例以上の被験者を組み入れ、合計 10 例以上の被験者を組み入れる計画であった。継続投与期間では切替え期間に参加した被験者に加え、NaPBA で未治療の被験者を新たに組み入れる計画とした。

血中アンモニア濃度評価のための検体採取時点は以下のとおりであった。

- 6 歳以上の被験者：1 回目の投与前、並びに 1 回目投与から 4、8、12、16、20 及び 24 時間後
- 6 歳未満の被験者：1 回目の投与前、並びに 1 回目投与から 8、12 及び 24 時間後

2.7.3.1.2.1.2 主要な統計手法

解析対象集団

本剤及び NaPBA の両方の治験薬を 1 回以上投与された被験者を intent-to-treat（ITT）集団と定義し、ITT 集団を有効性評価項目の主要解析に用いた。

ITT 集団のうち治験実施計画書からの重要な逸脱がなかった被験者を per protocol（PP）集団と定義し、PP 集団を対象とした解析も実施した。

有効性評価項目

切替え期間の有効性の主要評価項目は、NaPBA 投与最終日（投与 7 日目）及び本剤投与最終日（投与 14 日目）の $AUC_{NH3, 0\text{-}24}$ であった。

切替え期間の有効性の副次評価項目は以下のとおりであった。

- NaPBA 及び本剤投与最終日の最高血中アンモニア濃度及び平均血中アンモニア濃度
- NaPBA 及び本剤投与期間中に血中アンモニア濃度が基準値上限（ULN）を超えた被験者数及び割合
- NaPBA 及び本剤投与最終日の尿中 24 時間累積フェニルアセチルグルタミン排泄量（U-$PAGN_{0\text{-}24}$）
- U-$PAGN_{0\text{-}24}$ と $AUC_{NH3,\,0\text{-}24}$ との相関
- NaPBA 及び本剤投与最終日の血中グルタミン濃度

継続投与期間では、以下の副次評価項目に基づき有効性の評価を行った。

- 血中アンモニア濃度の推移
- 血中グルタミン濃度の推移
- 血中アンモニア濃度が ULN を超えた被験者数及び割合

統計学的手法

自然対数変換した $AUC_{NH3,\,0\text{-}24}$ の分散分析（ANOVA）モデルを、投与群を固定効果、被験者を変量効果として構築した。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%信頼区間（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。

欠測値の取扱い

$AUC_{NH3,\,0\text{-}24}$ 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、$AUC_{NH3,\,0\text{-}24}$ 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。

部分集団解析

主要評価項目及び副次評価項目に対して、年齢群別（0～2 歳未満、2～6 歳未満、6～18 歳未満及び 18 歳以上）の解析を実施した。

2.7.3.1.2.2 海外臨床試験：HPN-100-006 試験

2.7.3.1.2.2.1 試験デザイン

HPN-100-006 試験は、NaPBA で治療中の成人 UCD 患者を対象に、血中アンモニア濃度の評価により NaPBA に対する本剤の非劣性を検証する、無作為化、二重盲検、実薬対照、クロスオーバー、第 III 相試験であった。被験者は、NaPBA から本剤へ切替え又は本剤から NaPBA へ切替えてそれぞれ 2 週間ずつ投与する 2 つの投与群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けられた。本剤及び NaPBA のそれぞれ投与 14 日目の血中アンモニア濃度を主な有効性の指標として評価し、NaPBA に対する本剤の非劣性を検証した。

本試験は、カルバミルリン酸合成酵素（CPS）、オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）又はアルギニノコハク酸合成酵素（ASS）の欠損による UCD と確定診断され、安定した用量の NaPBA で治療中の 18 歳以上の成人患者を対象とした。

2.7.3.1.2.2.2 主要な統計手法

解析対象集団

本試験では以下の解析対象集団を用いた。

- 安全性解析対象集団：治験薬を投与された被験者。
- ITT 集団：本剤又は NaPBA のいずれかの治験薬を投与された被験者。
- modified intent-to-treat（MITT）集団：ITT 集団のうち、本剤及び NaPBA の両方の治験薬の投与時に主要評価項目である $AUC_{NH3, 0-24}$ の算出に必要な血中アンモニア濃度データが少なくとも 12 時間にわたり得られた被験者。
- PP 集団：ITT 集団のうち、本剤及び NaPBA の両方の治験薬を投与され、それぞれの治験薬投与後に $AUC_{NH3, 0-24}$ が算出可能であり、かつ治験実施計画書からの重要な逸脱がなかった被験者。

有効性の主要解析は ITT 集団を対象とし、MITT 集団及び PP 集団を対象とした解析も実施した。

有効性評価項目

有効性の主要評価項目は、投与 14 日目及び投与 28 日目の $AUC_{NH3, 0-24}$ であった。

有効性の副次評価項目は以下のとおりであった。

- NaPBA 及び本剤投与後の最高血中アンモニア濃度
- 血中アンモニア濃度が ULN を超えた割合の NaPBA 及び本剤の比較
- 高アンモニア血症発作の発現被験者数及び重症度
- U-$PAGN_{0-24}$ と $AUC_{NH3, 0-24}$ の相関

統計学的手法

自然対数変換した $AUC_{NH3, 0-24}$ の ANOVA モデルを、投与群、投与順序、投与順序でネストされた被験者（変量効果として）及び投与時期の要因を用いて構築した。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。全体的な第一種の過誤をコントロールするため、Hochberg の手順を用いた[Hochberg, 1988]。さらに、Spearman の順位相関を用いて、U-$PAGN_{0-24}$ と $AUC_{NH3, 0-24}$ の相関及び U-$PAGN_{0-24}$ と治験薬投与量の相関を解析した。対応のある t 検定及び Wilcoxon の符号順位検定を用いて治験期間中に観察された最高血中アンモニア濃度及び各時点の血中アンモニア濃度を解析した。2 標本 t 検定及び Wilcoxon の順位和検定を用いて、ULN を超えた血中アンモニア濃度の発現件数と割合を解析した。Fisher の正確確率検定を用いて、高アンモニア血症発作を発現した被験者数を投与群別で比較した。

欠測値の取扱い

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。

2.7.3.1.2.3 海外臨床試験：UP 1204-003 試験

2.7.3.1.2.3.1 試験デザイン

UP 1204-003 試験は、NaPBA で治療中の成人 UCD 患者を対象に、本剤の安全性及び忍容性を NaPBA と比較する、非盲検、用量漸増、一方向切替えによる第 II 相試験であった。被験者は組入れ後に NaPBA を 7 日間投与された。その後、最長 9 週間にわたり NaPBA から本剤に段階的に切替えを行った。本剤に完全に切り替えた後に投与を 7 日間継続し、NaPBA への再切替えを行った。本剤投与開始直前、すなわち NaPBA 投与の最終日及び本剤の投与最終日に、それぞれ PK 及び血中アンモニア濃度を 24 時間にわたって測定した。本試験では、血中アンモニア濃度に基づく予備的な有効性評価を行った。

本試験は、酵素検査、生化学検査又は遺伝子検査により UCD と確定診断され、安定した用量の NaPBA で治療中の 18 歳以上の成人患者を対象とした。

2.7.3.1.2.3.2 主要な統計手法

解析対象集団

本剤又は NaPBA のいずれかの治験薬を投与された被験者を安全性解析対象集団とした。本剤及び NaPBA の両方の治験薬を投与された被験者を ITT 集団とし、有効性評価項目の解析に用いた。

有効性評価項目

UP 1204-003 試験の有効性評価項目は、全て探索的評価項目として設定した。

- 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）
- 尿中フェニルアセチルグルタミン（PAGN）排泄量
- NaPBA 投与期間及び本剤投与期間の各最終日の最高血中アンモニア濃度
- 血中アンモニア濃度の個体内変動
- NaPBA 投与期間及び本剤投与期間の各最終日の各時点での血中アンモニア濃度
- NaPBA 投与期間及び本剤投与期間の各最終日の各時点でのグルタミン及びグルタミン酸濃度

統計学的手法

事前に規定された正式な統計学的仮説検定は実施しなかった。血中アンモニア濃度の TNAUC 及び C_{max} 並びに尿中 PAGN 排泄量については、副次的な有効性評価及び PK/薬力学（PD）評価の一環として、ANOVA で解析した。

欠測値の取扱い

NaPBA 投与期間の最終日の TNAUC が欠測した被験者及び本剤投与後の TNAUC が欠測した被験者は、解析から除外した。本剤投与期間の最終日の TNAUC が欠測したが、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することとした。

2.7.3.1.2.4 海外臨床試験：HPN-100-005 試験

2.7.3.1.2.4.1 試験デザイン

HPN-100-005 試験は、NaPBA で治療中の小児 UCD 患者を対象に、本剤の安全性及び有効性を NaPBA と比較する、非盲検、一方向切替えによる第 II 相試験であった。本試験は、NaPBA を 7 日間投与した後に本剤を 7 日間投与する切替え期間と、本剤を最長 12 ヵ月間投与する継続投与期間で構成された。切替え期間では、本剤及び NaPBA のそれぞれ投与後 7 日目の血中アンモニア濃度を主な有効性の指標として評価した。継続投与期間では、本剤の長期投与時の安全性及び血中アンモニア濃度のコントロール効果を評価した。

本試験は、酵素検査、生化学検査又は遺伝子検査により UCD と確定診断され、安定した用量の NaPBA で治療中の 6～17 歳の小児患者を対象とした。継続投与期間には、切替え期間に参加していない患者を追加で組み入れた。

2.7.3.1.2.4.2 主要な統計手法

解析対象集団

本剤及び NaPBA の両方の治験薬を投与された被験者を ITT 集団とし、切替え期間の有効性評価項目の主要解析に用いた。ITT 集団のうち治験実施計画書からの重要な逸脱がなかった被験者を PP 集団とし、PP 集団を対象とした有効性の解析も実施した。

治験薬を投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とし、継続投与期間では安全性解析対象集団を対象に有効性の解析を実施した。

有効性評価項目

HPN-100-005 試験の主要評価項目は有害事象の発現割合であり、有効性評価項目は全て副次評価項目として設定した。

切替え期間では、以下の副次評価項目に基づき有効性の評価を行った。

- NaPBA 投与最終日（投与 7 日目）及び本剤投与最終日（投与 14 日目）の $AUC_{NH3, 0-24}$
- 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の C_{max}
- NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の平均血中アンモニア濃度
- 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が ULN を超えた検体の割合
- NaPBA 投与時及び本剤投与時の尿中 PAGN 排泄量

継続投与期間では、以下の副次評価項目に基づき有効性の評価を行った。

- 血中アンモニア濃度
- 高アンモニア血症発作の発現件数と誘発因子
- Pediatric Quality of Life Inventory Short Form 15（SF-15）（小児用）質問表で評価した生活の質（QOL）
- 神経心理学的検査［実行機能に関する行動評価尺度（Behavior Rating Inventory of Executive Function: BRIEF®）、子どもの行動チェックリスト（Child Behavior Checklist: CBCL®）及びウェクスラー短縮知能検査（Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence: WASI®）］

統計学的手法

探索的な解析として、血中アンモニア濃度コントロールについて本剤の NaPBA に対する非劣

性を評価した。自然対数変換した $AUC_{NH3, 0-24}$ の ANOVA モデルを、投与群を固定効果、被験者を変量効果として構築した。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。さらに、Spearman の順位相関を用いて、$U\text{-}PAGN_{0-24}$ と $AUC_{NH3, 0-24}$ の相関及び $U\text{-}PAGN_{0-24}$ と治験薬投与量の相関を解析した。対応のある t 検定及び Wilcoxon の符号順位検定を用いて、各投与の最終日（投与 7 日目及び投与 14 日目）の血中アンモニア濃度の C_{max}、投与 7 日目から投与 14 日目までの血中アンモニア濃度の変化量を評価した。

欠測値の取扱い

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。

2.7.3.1.2.5 海外臨床試験：HPN-100-012 試験

2.7.3.1.2.5.1 試験デザイン

HPN-100-012 試験は、NaPBA で治療中の小児 UCD 患者を対象に、本剤の安全性、PK 及び血中アンモニア濃度コントロールを NaPBA と比較する、非盲検、一方向切替えによる第 III 相試験であった。本試験は、NaPBA を 1 日間投与した後に本剤に切り替える 10 日間の切替え期間と、本剤を最長 12 ヵ月間投与する継続投与期間で構成された。切替え期間では、投与 1 日目及び投与 10 日目の血中アンモニア濃度を主な有効性の指標として評価した。継続投与期間では、本剤の長期投与時の安全性及び血中アンモニア濃度のコントロール効果を評価した。

本試験は、UCD と確定診断された又は臨床的に UCD の疑いがあり、安定した用量の NaPBA で治療中の 29 日齢以上 6 歳未満の小児患者を対象とした。N-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）欠損症を除く全ての UCD 病型を組入れ対象とした。継続投与期間には、切替え期間に参加していない患者を追加で組み入れた。

2.7.3.1.2.5.2 主要な統計手法

解析対象集団

本剤及び NaPBA の両方の治験薬を投与された被験者を ITT 集団とし、切替え期間の有効性評価項目の主要解析に用いた。ITT 集団のうち治験実施計画書からの重要な逸脱がなかった被験者を PP 集団とし、PP 集団を対象とした有効性の解析も実施した。

治験薬を投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とし、継続投与期間では安全性解析対象集団を対象とした有効性の解析を実施した。

有効性評価項目

有効性の主要評価項目は、投与 1 日目及び投与 10 日目の $AUC_{NH3, 0-24}$ であった。その他の有効性評価項目は、投与 1 日目及び投与 10 日目の平均及び最高血中アンモニア濃度であった。

継続投与期間では、以下の評価項目に基づき有効性の評価を行った。

- NaPBA 投与時（試験組入れ前及び投与 1 日目）と比較した本剤投与時の平均及び最高血中アンモニア濃度
- 試験組入れ前と比較した本剤投与時の高アンモニア血症発作の発現割合
- NaPBA 投与時（試験組入れ前及び投与 1 日目）と比較した本剤投与時の血中アンモニア濃度が ULN の 2 倍を超えた検体の割合

その他に、3 歳以上の被験者を対象として、神経心理学的検査［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）、CBCL®幼児用及び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）］を実施した。

統計学的手法

探索的な解析として、血中アンモニア濃度コントロールについて本剤の NaPBA に対する非劣性を評価した。自然対数変換した $AUC_{NH3, 0\text{-}24}$ の ANOVA モデルを、投与群を固定効果、被験者を変量効果として構築した。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。また、対応のある t 検定及び Wilcoxon の符号順位検定を用いて、本剤投与時と NaPBA 投与時の $AUC_{NH3, 0\text{-}24}$ を比較した。

欠測値の取扱い

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。

2.7.3.1.2.6 海外臨床試験：HPN-100-007 試験

2.7.3.1.2.6.1 試験デザイン

HPN-100-007 試験は、HPN-100-006 試験を完了した成人 UCD 被験者及び 6 歳以上の新規患者を対象に本剤を最長 12 ヵ月間投与したときの安全性及び血中アンモニア濃度コントロールを評価する非盲検、長期投与、第 III 相試験であった。

本試験は、CPS、OTC 又は ASS 欠損症の成人患者だけでなく、HPN-100-006 試験の対象ではない小児 UCD 患者や、その他の病型の UCD 患者も組入れ対象とした。

2.7.3.1.2.6.2 主要な統計手法

解析対象集団

治験薬を投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とし、安全性解析対象集団を対象に全ての解析を実施した。

有効性評価項目

本試験の主要評価項目は有害事象の発現割合であり、有効性の評価は以下の副次評価項目に基

づき行った。

- 血中アンモニア濃度
- 高アンモニア血症発作の発現件数と誘発因子
- 本剤に対する被験者の満足度
- Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）又は SF-15 で評価した QOL
- 神経心理学的検査［WASI、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）、Digit Span Test、CBCL®又は BRIEF®を患者の年齢に応じて使用］

統計学的手法

データは年齢群（6～11 歳、12～17 歳、6～17 歳、18 歳以上及び全被験者合計）による記述統計を用いて要約した。

2.7.3.1.2.7 海外臨床試験：HPN-100-009 試験

2.7.3.1.2.7.1 試験デザイン

HPN-100-009 試験は、小児 UCD 患者を対象に、本剤の安全性、有効性及び PK を評価する、非盲検、第 IV 相試験であった。本試験は、7 日間の切替え期間と、その後に本剤を 6 ヵ月以上、最長 2 年間投与する継続投与期間で構成された。切替え期間では、投与 1 日目から投与 4 日目に本剤投与を開始するか、NaPBA、安息香酸ナトリウム（NaBZ）又はフェニル酢酸ナトリウム（NaPAA）／NaBZ から本剤への切替えを行った。血中アンモニア濃度がコントロールされた状態で切替えに成功したか否かに基づき、有効性を評価した。継続投与期間では、血中アンモニア濃度のコントロールを引き続き評価した。

本試験は、UCD と確定診断された又は臨床的に UCD の疑いがある 2 歳未満の小児患者を対象とした。NAGS 欠損症を除く全ての UCD 病型を組入れ対象とした。

2.7.3.1.2.7.2 主要な統計手法

解析対象集団

治験薬を投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とし、安全性解析対象集団を対象に全ての有効性及び安全性の解析を実施した。

有効性評価項目

血中アンモニア濃度がコントロールされた状態での本剤への切替え成功を有効性評価項目とした。血中アンモニア濃度のコントロールは、高アンモニア血症の臨床症状がなく、血中アンモニア濃度が 100 μmol/L 未満であることと定義した。

統計学的手法

連続変数は記述統計量で示し、カテゴリカル変数は頻度及び割合で示した。出生時～2 ヵ月齢未満及び 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群別で解析を行った。出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群では、出生時～1 ヵ月齢未満及び 1～2 ヵ月齢未満の年齢群別の解析結果も示した。

2.7.3.1.2.8 海外臨床試験：HPN-100-011 試験

2.7.3.1.2.8.1 試験デザイン

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を対象に本剤を長期投与したときの安全性及び血中アンモニア濃度のコントロールを評価する非盲検、長期投与、第 IV 相試験（継続アクセス試験）であった。

本試験では、本剤が市販されるか、Health Canada Special Access Program を通して使用可能となるまで、被験者は本剤の投与を継続できることとした。

2.7.3.1.2.8.2 主要な統計手法

解析対象集団

治験薬を投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とし、安全性解析対象集団を対象に全ての解析を実施した。

有効性評価項目

HPN-100-011 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。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。

また、神経心理学的検査として、成人及び 6 歳以上の小児被験者を対象に WASI®を実施し、成人被験者を対象に Grooved Pegboard Test、California Verbal Learning Test-Second Edition 及び Digit Span Test を実施し、5 歳以上の小児被験者を対象に CBCL®及び BRIEF®を実施した。

統計学的手法

連続変数は記述統計量で示し、カテゴリカル変数は頻度及び割合で示した。成人、小児及び全被験者でそれぞれ解析結果を示した。

2.7.3.1.2.9 海外臨床試験の併合解析

2.7.3.1.2.9.1 海外短期投与試験の併合を支持する有効性評価デザインの特徴の比較

UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験、HPN-100-006 試験及び HPN-100-012 試験では試験対象集団、有効性の指標、解析方法などの試験デザイン及び用量（PBA モル当量の NaPBA 及び本剤）が類似していたため、これらの試験データを併合することが可能であった。各試験の主要な目的は、定常状態での血中アンモニア濃度コントロールを比較評価することであった。

これら 4 つの試験では適格基準が類似しており、各試験の対象は、コントロール良好で試験組入れ前に安定した用量の NaPBA を投与されていた UCD 患者であった。用法・用量は試験間で類似しており、NaPBA から PBA モル当量の本剤に切り替えるという原則も各試験で同様であった。HPN-100-006 試験の UCD 病型は、対照薬である NaPBA で承認されている病型に限定されていた。

試験間の主な違いは、被験者の年齢（HPN-100-006 試験及び UP 1204-003 試験：成人、HPN-100-005 試験：6～17 歳の小児、HPN-100-012 試験：29 日齢～6 歳未満の小児）、盲検性（盲検又は非盲検）、投与割付けの方法（固定順序切替え又はクロスオーバー）及び投与期間であった。

HPN-100-006 試験は、投与順序を無作為に割り付けた二重盲検試験としてデザインされ、UP

1204-003 試験、HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験は、非盲検、固定順序切替え試験としてデザインされた。UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験では、NaPBA から本剤への切替えを複数の段階に分けて実施することが可能であった。UP 1204-003 試験では 1 例が切替えを 2 段階で実施し、HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験では全ての被験者が切替えを 1 段階で実施した。

本剤及び NaPBA の各投与期間は、HPN-100-006 試験では 2 週間、HPN-100-005 試験及び UP 1204-003 試験では 1 週間であった。HPN-100-012 試験では、切替え期間中に NaPBA を 1 日間、本剤を 9 日間投与した。

各試験の血中アンモニア濃度及び PK の測定用検体は、定常状態で 24 時間にわたり採取した。検体採取時点は試験間でわずかに異なっていた（表 2.7.3-2）。HPN-100-006 試験、HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験の定常状態での $AUC_{NH3,0-24}$、並びに UP 1204-003 試験の平均 TNAUC は、異なる時点に得られた血中アンモニア濃度の推移に基づき算出した。

UP 1204-003 試験のデザインは、その後に実施した試験といくつかの点で異なっていたものの、本試験のデータを併合解析に使用することが可能であった。

UP 1204-003 試験は UCD 患者を対象とした最初の試験であったため、NaPBA の処方用量に応じて最長 9 週間の切替え期間に NaPBA を本剤に段階的に切り替えることとした。これは、本剤投与時の PBA から PAGN への変換が NaPBA 投与時と同様であり、血中アンモニア濃度の臨床的コントロールに十分であることが明らかとなるまでの間、被験者の安全性を確保することが目的であった。

UP 1204-003 試験の主な有効性評価項目は血中アンモニア濃度の TNAUC であったが、その後に実施した短期投与試験（HPN-100-006 試験、HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験）の主な有効性評価項目は、$AUC_{NH3,0-24}$ であった。実際には、UP 1204-003 試験でも 24 時間にわたって血中アンモニア濃度を測定し、有効性併合解析では他の試験と同じ統計学的手法を用いて血中アンモニア濃度を算出できるように、UP 1204-003 試験の 1 日血中アンモニア曝露量を再解析した。

表 2.7.3-2 UCD 患者を対象に本剤の有効性を評価した短期投与試験

Parameters	**HPN-100-006**	**HPN-100-012**	**HPN-100-005**	**UP 1204-003**
N	**46[a)]**	**15**	**11**	**15[b)]**
Treatment assignment	Randomized, double blind, crossover	Fixed sequence, open label, switch over	Fixed sequence, open label, switch over	Fixed sequence, open label, staged switch over
UCD diagnosis	Confirmed via enzymatic, biochemical, or genetic testing	Suspected or confirmed	Confirmed via enzymatic, biochemical, or genetic testing	Confirmed via enzymatic, biochemical, or genetic testing
UCD subtypes	CPS, OTC, or ASS	All subtypes except NAGS deficiency	All subtypes	All subtypes
NaPBA before study entry	Stable dose for at least 1 week before Day 1[c)]	Stable dose for at least 5 days before Day 1	Stable dose for at least 1 week before Day 1	Stable dose for at least 2 weeks before Visit 1
Age of patients	≥18 years	29 days to <6 years	≥6 to 17 years	≥18 years
Control of ammonia before study entry	Study excluded patients with screening or baseline ammonia level of ≥100 µmol/L or signs and symptoms indicative of HA during the 2 weeks before screening or enrollment	Study excluded patients with screening ammonia level of ≥100 µmol/L or signs and symptoms indicative of HA at screening	Study excluded patients with a) screening or baseline ammonia level of ≥100 µmol/L or signs and symptoms indicative of HA, or b) history of ≥4 HA events (clinical symptoms associated with ammonia ≥100 µmol/L) within 12 months of study	Not specified
Ammonia collection study days and time points	Day 14 (NaPBA) and Day 28 (HPN-100): pre-first dose and at 2, 4, 8, 12, 16, 20, and 24 h post-first dose	Day 1 (NaPBA) and Day 10 (HPN-100): pre-first dose and at 8, 12, and 24 h post-first dose	Day 7 (NaPBA) and Day 14 (HPN-100): pre-first dose and at 4, 8, 12, 16, 20, and 24 h post-first dose	Day 7 (NaPBA) and Day 14 (HPN-100) in patients who did not dose escalate: pre-first dose and at 30 min, and 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, and 24 h post-first dose
Steady-state assessments	Day 14 (NaPBA) and Day 28 (HPN-100): Blood ammonia Plasma PAA, PBA, PAGN U-PAGN	Day 1 (NaPBA) and Day 10 (HPN-100): Blood ammonia Plasma PAA, PBA, PAGN U-PAGN	Day 7 (NaPBA) and Day 14 (HPN-100): Blood ammonia Plasma PAA, PBA, PAGN U-PAGN	Day 7 (NaPBA) and Day 14 (HPN-100) in patients who did not dose escalate: blood ammonia Plasma PAA, PBA, PAGN U-PAGN[d)]
Dose regimen (NaPBA and HPN-100)	Oral dosing TID with meals	Oral dosing TID or QID just prior to breastfeeding, formula, or meals	Oral dosing TID with meals	Oral dosing TID with meals
Duration of dosing	4 weeks (2 weeks on NaPBA and 2 weeks on HPN-100)	10 days (1 day on NaPBA and 10 days on HPN-100)	2 weeks (1 week of NaPBA followed by 1 week of HPN-100)	2 weeks (1 week of NaPBA followed by 1 week of HPN-100) in patients who did not dose escalate

表 2.7.3-2 UCD 患者を対象に本剤の有効性を評価した短期投与試験（続き）

Primary measure of efficacy	Blood ammonia AUC_{0-24}	Blood ammonia AUC_{0-24}	Blood ammonia AUC_{0-24}	Blood ammonia TNAUC
Endpoints	Blood ammonia C_{max} Blood ammonia levels ULN Blood ammonia levels over time Blood glutamine/ glutamate levels Hyperammonaemia Correlation of U-$PAGN_{0-24}$ and blood ammonia AUC_{0-24}	Blood ammonia C_{max} Blood ammonia levels over time Blood ammonia levels ULN Blood glutamine/ glutamate levels Hyperammonaemia	Blood ammonia C_{max} Blood ammonia levels over time Blood ammonia levels ULN Blood glutamine/ glutamate levels Hyperammonaemia	Blood ammonia levels ULN Blood ammonia levels over time Blood glutamine/ glutamate levels
Key PD endpoint	U-PAGN	U-PAGN	U-PAGN	U-PAGN
Key PK endpoints	Plasma PAA, PBA, PAGN AUC_{0-24}, C_{max}, and C_{min}	Plasma PAA, PBA, PAGN AUC_{0-24}, C_{max}, and C_{min}	Plasma PAA, PBA, PAGN AUC_{0-24}, C_{max}, and C_{min}	Plasma PAA, PBA, PAGN, AUC_{0-24}, C_{max}, and C_{min}

Source: ［5.3.3.2.2］HPN-100-005 (SO) CSR Appendix 16.1.1, ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Appendix 16.1.1, ［5.3.3.2.4］HPN-100-012 (SO) CSR Appendix 16.1.1, ［5.3.3.2.1］UP 1204-003 CSR Appendix 16.1.1

Abbreviations: ASS = argininosuccinate synthetase; AUC = area under the concentration vs. time curve; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; C_{min} = minimum concentration of the drug after dosing; CPS = carbamyl phosphate synthetase; h = hour; HA = hyperammonaemic; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; min = minute; NAGS = N-acetylglutamate synthetase; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; QID = four times daily; TID = three times daily; TNAUC = time-normalized area under the curve; UCD = urea cycle disorder; ULN = upper limit of normal; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.

a) In Study HPN-100-006, 46 patients were randomized, 45 received at least one dose of study treatment, and 44 completed the study.

b) Efficacy endpoints were not pre-specified in Study UP 1204 003. 13 unique patients were enrolled into Study UP 1204-003. However, 2 patients were enrolled, assigned identification (ID) numbers, discontinued from the study, and then were later re-enrolled under a different ID number. Therefore, this study accounts for 15 patient ID numbers, 14 who received at least one dose of study treatment and 10 of whom completed the study.

c) Patients who were not receiving NaPBA at the initial screening visit, but who had the potential to benefit from treatment, could have started receiving NaPBA during the screening period and been enrolled in the study as long as they were on a stable dose.

d) The following minor metabolites were measured but included in the pharmacokinetic analysis: phenylacetylglycine (PAG), phenylbutyrylglutamine (PBGN), and phenylbutyrylglycine (PBG).

2.7.3.1.2.9.2 海外長期投与試験の併合を支持する有効性評価デザインの特徴の比較

HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験は、切替え期間及び本剤を 12 ヵ月間投与する継続投与期間で構成された。HPN-100-007 試験は、HPN-100-006 試験を完了した成人 UCD 被験者及び 6 歳以上の新規患者を対象とした長期投与試験として実施された。これらの試験において、本剤を長期投与したときの血中アンモニア濃度コントロールの持続を評価した。投与スケジュール、組入れ基準、血中アンモニア濃度の測定時期など試験デザインが類似していたため、各試験の長期投与時のデータを併合することが可能であった。

なお、継続アクセス試験である HPN-100-011 試験及び小児を対象とした HPN-100-009 試験は、評価項目が他の試験と異なるため長期投与試験の併合解析に含めなかった。

2.7.3.1.2.9.3 併合解析の主要な統計手法

本項では、海外試験の併合解析のために計画した統計学的手法を簡潔に記述する。有効性併合解析に関する詳細を、Integrated Summary of Efficacy (ISE) Statistical Analysis Plan (SAP)［5.3.5.3.1］に示した。

2.7.3.1.2.9.3.1 短期投与による血中アンモニア濃度コントロールを比較評価する解析対象集団

短期投与による血中アンモニア濃度コントロールを比較評価するために、2 つの併合解析対象集団を定義した。

ITT 集団：

ITT 集団は、有効性評価項目の併合解析に用いた主要な解析対象集団であり、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を対象とした。なお、UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験では、本剤及び NaPBA の両方の治験薬を投与された被験者を ITT 集団と定義したが、HPN-100-006 試験の定義に合わせて、いずれかの治験薬を投与された被験者を ITT 集団と定義して各試験の解析を実施した。

7 例の被験者が、UP 1204-003 試験及び HPN-100-006 試験に重複して組み入れられた。UP 1204-003 試験完了から HPN-100-006 試験開始までの期間は 1 年を超えており、UP 1204-003 試験完了後に全ての被験者が NaPBA 投与を再開したため、これら 7 例のデータは併合解析で片方の試験から除外することなく、各試験に含めた。

非盲検固定順序（OLFS）集団：

ITT 集団のうち、UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験又は HPN-100-012 試験に組み入れられた被験者を OLFS 集団と定義した。OLFS 集団は、有効性副次評価項目の解析に用いた。

血中アンモニア濃度コントロールを比較した 4 つの短期投与試験に、合計 86 例が組み入れられ、そのうち 85 例が併合解析の ITT 集団に含まれた。ITT 集団の 85 例全てに NaPBA が投与され、85 例中 80 例に本剤が投与された。

解析対象集団に含まれた被験者を試験別に表 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-3　解析対象集団（血中アンモニア濃度のコントロールを比較した短期投与試験）

	HPN-100-006 Double blind, randomized, crossover	HPN-100-005 Open label, fixed sequence, switch over	HPN-100-012 Open label, fixed sequence, switch over	UP 1204-003 Open label, fixed sequence, switch over	Total Population
Enrolled Patients	46	11	15	14	86
Patients who withdrew before receiving any study treatment	1 ([redacted])	0	0	1 ([redacted])[a)]	2
Patients who received NaPBA but withdrew before receiving HPN-100 treatment	1 ([redacted])	0	0	4 ([redacted][a)], [redacted][b)], [redacted], [redacted])	5
ITT Population[c)]	45	11	15	14	85
NaPBA	45	11	15	14	85
HPN-100	44	11	15	10	80
OLFS Population[d)]	–	11	15	14	40
NaPBA	–	11	15	14	40
HPN-100	–	11	15	10	36

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Tables 1.1.1 and 1.1.2

Abbreviations: – = no data; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OLFS = open-label fixed-sequence.

Note: numbers within parentheses () present patient identification number.

a) Patient (identification [ID] [redacted]) was consented and completed the screening/baseline visit but did not initiate NaPBA treatment. The patient failed to return to the clinic within the protocol-specified window due to work scheduling issues and was discontinued. This patient was re-enrolled as ID [redacted] and started taking NaPBA; however, the patient was discontinued at the investigator's discretion prior to receiving HPN-100. This patient is counted only once, as ID [redacted], in the ITT population because NaPBA treatment was received.

b) Patient [redacted] was consented and completed the screening/baseline visit (Visit 1) on 10 Jun 2008, and NaPBA was dispensed during the visit in accordance with the protocol. The patient experienced hyperammonaemia at Visit 2 and discontinued from the study prior to receiving HPN-100. Once stable, the patient was re-enrolled at ID [redacted] and completed the study. This patient is counted twice in the ITT population for NaPBA (once as [redacted] and once as [redacted]) and counted once in the ITT population for HPN-100 (as [redacted]).

c) The ITT population included patients who received any amount of either study treatment (HPN-100 or NaPBA) in all 4 short-term comparative ammonia control studies (［5.3.5.3.1］ISE SAP [Section 3.2.1]).

d) The OLFS population included patients who received any amount of either study treatment (HPN-100 or NaPBA) in the 3 open-label, fixed-sequence, switch-over studies, UP 1204-003, HPN-100-005, and HPN-100-012 (［5.3.5.3.1］ISE SAP [Section 3.2.1]).

2.7.3.1.2.9.3.2　長期投与による血中アンモニア濃度コントロールを評価する解析対象集団

長期投与による血中アンモニア濃度コントロールを評価する有効性併合解析対象集団は、HPN-100-005 試験若しくは HPN-100-012 試験の継続投与期間又は HPN-100-007 試験で本剤を非盲検下で投与された被験者を対象とした。長期間の血中アンモニア濃度コントロールに関する有効性併合解析は、組入れ及び投与が行われた被験者を対象に実施した（表 2.7.3-4）。

表 2.7.3-4　解析対象集団（血中アンモニア濃度のコントロールを比較した長期投与試験）

	HPN-100-005		HPN-100-007		HPN-100-012		Total
	Switch-Over	Safety Extension	HPN-100-006	Additional	Switch-Over	Safety Extension	
ITT Population	11	6	40	20	15	8	100
29 days– <6 years	–	–	–	–	15	8	23
6–17 years	11	6	–	9	–	–	26
≥18 years	–	–	40	11	–	–	51

Abbreviations: - = no data; ITT = intent-to-treat.

2.7.3.1.2.9.3.3　有効性評価項目及び統計解析

有効性の主要評価項目及び副次評価項目、並びに各評価項目で用いた統計解析方法を表 2.7.3-5 に示す。

表 2.7.3-5　主要評価項目及び副次評価項目（併合解析）

Endpoint	Description	Analysis
Primary	Blood ammonia AUC_{0-24}	ANOVA, 95% CI Non-inferiority = upper bound of the 95% CI less than or equal to 1.25. Superiority = upper bound of the 95% CI is less than 1.0.
Secondary	Maximum blood ammonia values observed on NaPBA versus HPN-100	Paired *t*-test Wilcoxon signed-rank
	Blood ammonia values over time	Two sample paired *t*-test Wilcoxon signed-rank
	U-$PAGN_{0-24}$	Paired *t*-test Wilcoxon signed-rank
	Correlation between U-$PAGN_{0-24}$ and blood ammonia AUC_{0-24}	Spearman rank-order
	Correlation between U-$PAGN_{0-24}$ and total dose	Spearman rank-order
	Glutamine levels on steady state	Paired *t*-test Wilcoxon signed-rank
	Rate (percentage) of blood ammonia values above ULN on NaPBA versus HPN-100	Two sample *t*-test Wilcoxon rank-sum

Source: ［5.3.5.3.1］ISE SAP Sections 5.4.3, 5.4.5, and 5.4.6.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; ULN = upper limit of normal; U-PAGN = urinary phenylacetylglutamine.

主要評価項目は、ITT 集団を対象とした定常状態での $AUC_{NH3,0-24}$ であった。AUC は、併合解析に含まれた 4 つの試験（表 2.7.3-2）の異なる時点に得られた血中アンモニア濃度の推移に基づき算出した。

血中アンモニア濃度データの標準化及び補正

血中アンモニア濃度を測定した施設では μmol/L 及び μg/dL の 2 種類の単位が使用されていた。したがって、全てのデータを補正及び補完して AUC を算出する前に国際（SI）単位系である μmol/L に変換した。変換式は μg/dL × 0.5872 = μmol/L である。また、各施設で測定した血中アンモニア濃度を全て基準範囲 10～35 μmol/L に基づき補正した（ISE SAP 5.4.1 項［5.3.5.3.1］）。

統計学的手法

自然対数変換した $AUC_{NH3,0-24}$ の ANOVA モデルを、投与群、投与順序、投与順序でネストされた被験者（変量効果として）、投与時期及び試験の要因を用いて構築した。UP 1204-003 試験、HPN-

100-005 試験及び HPN-100-012 試験ではいずれも固定順序で治験薬を投与したため、これらの試験の被験者は 1 つの投与順序のみに含まれた。

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。t 検定の妥当性に対する正規性の仮定を、Shapiro-Wilk 検定、Kolmogorov-Smirnov 検定、Cramér-von Mises 検定及び Anderson-Darling 検定、並びに正規確率プロットを用いて評価した。これらの正規性検定の大部分でデータが正規分布に従っていないことが示された場合（$p<0.05$）、正規性の仮定は成り立たないと判断した。

欠測値の取扱い

血中アンモニア濃度の推移から $AUC_{NH3,0-24}$ を算出したが、いずれかの時点の血中アンモニア濃度が欠測した場合は $AUC_{NH3,0-24}$ の算出に影響が生じた。

AUC を「算出不可能」又は「算出可能」のいずれかに分類した。血中アンモニア濃度データが以下のいずれかの条件に該当した場合、AUC を「算出不可能」とした。

- 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。
- 検体採取の間隔が 12 時間未満であった。例えば、名目上の投与 12 時間後の測定時点の前に、利用可能な最後の検体を採取した。

上記のいずれの条件にも該当しない場合、AUC を「算出可能」とした。

本剤及び NaPBA のいずれの投与時も $AUC_{NH3,0-24}$ が「算出不可能」であった被験者は解析から除外した。例えば、AUC データを補完することなく、本剤及び NaPBA のいずれの投与時も AUC を欠測とした。

AUC が「算出可能」であるが投与開始時又は投与 24 時間後の両方ではなくいずれかの時点で欠測があった場合、投与開始時の欠測に対して投与 24 時間後の測定値、投与 24 時間後の欠測に対して投与開始時の測定値を用いて補完した。名目上の時間を、投与開始時及び投与 24 時間後の補完値に対して適用した。

投与開始時から投与 24 時間後までの間に生じた欠測に対しては補完を行わなかった。AUC は利用可能なデータに基づき算出した。AUC が「算出不可能」であった場合、以下のリサンプリング法を用いて補完した。

(1) AUC が「算出不可能」であった被験者に投与された本剤又は NaPBA の治験薬とその用量を特定した。
(2) (1)で特定した治験薬の用量の±20%以内の用量を投与された被験者を特定した。該当する被験者がいない場合、最も近い 2 用量を投与された全ての被験者を特定した。
(3) (2)で特定した被験者から比較可能なデータを無作為に選択し、欠測値を補完した。補完に用いた測定値に対応する名目上の時間を、AUC の算出に必要な測定時点の補完に用いた。

上記のとおり欠測値を補完した後、利用可能な検体の実際の採取時間を用いて、台形法によって AUC を算出した。その他の方法の詳細を、ISE SAP［5.3.5.3.1］に示す。

感度分析

主要評価項目に関する感度分析を以下のとおり実施した。

- $AUC_{NH3, 0-24}$ 値が「算出可能」であった被験者のみを対象とした解析
- 血中アンモニア濃度の検体が 4 つ以上の時点で得られ、そのうち 1 つの時点は投与 8 又は 12 時間後であった被験者のみを対象とした解析
- 無作為化に誤りのあった被験者を除外した解析（HPN-100-006 試験で誤った投与順序で治験薬を投与された被験者など）

2.7.3.1.2.9.3.4 部分集団解析

ITT 集団を対象に 4 つの切替え試験から全てのデータを併合して部分集団解析を実施した。人口統計学的特性及び UCD 特性に基づく部分集団に対して同様の解析を実施した。

選択した評価項目を部分集団別に表 2.7.3-6 に示す。

表 2.7.3-6 部分集団解析（併合解析）

Baseline Characteristics	Subgroup
Gender	Male, Female
Age	29 days to <2 years, 2–5 years, 6–11 years, 2–11 years, 12–17 years, <18 years, ≥18 years
UCD type	OTC and non-OTC
Age at onset	Neonatal or infant (birth to <2 years), child or adolescent (>2–<18 years), and adult (≥18 years)
Race	White, Black or African-American, Asian, American Indian or Alaska Native, Hispanic or Latino, Other

Source: ［5.3.5.3.1］ISE SAP Section 5
Abbreviations: OTC = ornithine transcarbamylase; UCD = urea cycle disorder.

2.7.3.1.3 有効性評価項目の選択

2.7.3.1.3.1 有効性主要評価項目の選択：血中アンモニア濃度

血中アンモニア濃度の上昇は UCD に共通する生化学的特徴であり、血中アンモニア濃度のコントロールは臨床管理の主要目的であることから、国内試験の HPN-100-J001 試験（切替え期間）及び海外短期投与試験の有効性評価項目として血中アンモニア濃度を選択した。また、アンモニアの直接的な神経毒性作用は十分に立証されており、複数の臨床研究で血中アンモニア濃度と転帰との間に相関が認められている。

アンモニアは多くの組織で天然の代謝物として産生され、主に肝臓での尿素サイクルと、脳及び腎臓でのグルタミン酸からグルタミンの産生で代謝される。尿素サイクルは正常であれば効率的であり、肝機能障害がなければ過剰のアンモニアは蓄積しない。脳はアンモニアを代謝する能力が限られており、その影響を最も受けやすい。アンモニアは血液脳関門を自由に通過し、正常な状態では脳内アンモニア濃度は一般的に血中濃度よりも高い。高アンモニア血症では、脳内濃度が血中濃度の何倍にも達することがある[Butterworth, 1998]。

UCD 患者では血中アンモニア濃度の上昇が見られ、特徴的な症状は、検査のみで検出される無症候性の異常から、頭痛、悪心、嘔吐、意識障害などの臨床症状まで幅広く存在する[Batshaw, 1984][Logan, 1984]。臨床症状は血中アンモニア濃度の上昇に伴い進行し、血中アンモニア濃度の低下に伴い徐々に改善するが、脳内アンモニア濃度の低下に時間を要するため、臨床症状の改善は血中アンモニア濃度低下より遅れて認められる[Batshaw, 1984]。アンモニアの直接的な神経毒性作用は十分に立証されており、急性高アンモニア血症に関連する症状及び長期間の神経学的後

遺症は、この神経毒性作用によって説明される。また、UCD 患者に NaPAA/NaBZ を静脈内投与した大規模な非盲検試験[Enns, 2007]及び他の公表文献のデータから、血中アンモニア濃度上昇と生存、昏睡、神経学的転帰との関連が強力に裏付けられている。

2.7.3.1.3.2 有効性評価項目の選択：血中グルタミン濃度

グルタミンは PAA と抱合して PAGN を形成することから、血中グルタミン濃度を海外試験の事後解析で評価し、さらに HPN-100-J001 試験及び海外試験の併合解析で副次評価項目として評価した。グルタミン 1 分子は、α-ケトグルタル酸 1 分子がアンモニア 2 分子を取り込むことによって生成される。血中グルタミン濃度と血中アンモニア濃度及び UCD の症状との間に相関が認められる。血中グルタミン濃度は 1000 µmol/L 未満に維持する必要があり、これを超える場合は食事療法又は薬物療法に変更が必要である[Maestri, 1992][Tuchman, 2008]。さらに、グルタミン合成酵素を発現している細胞は、アンモニア濃度が高いと細胞内にグルタミンを蓄積する傾向があり、グリア細胞内のグルタミン濃度が上昇すると細胞が膨張して脳浮腫を引き起こし、神経毒性をもたらすと考えられている[Brusilow, 2001]。

2.7.3.1.3.3 余剰窒素排泄の指標：尿中 PAGN 排泄量

HPN-100-J001 試験を含む本剤の臨床試験で、PBA の主要な最終代謝物である PAGN の尿中排泄量を副次評価項目として選択した。NaPBA は、PBA の活性代謝物である PAA とグルタミンの抱合によって PAGN を生成し、尿中に排泄させることによって余剰窒素を排泄させ、UCD 患者に対する治療効果を示す[Batshaw, 1987][James, 1972]。したがって、尿中 PAGN 排泄量は、本剤及び NaPBA による余剰窒素排泄に化学量論的に関連しており、PBA の消化管吸収の程度に関する PD 指標となる。

2.7.3.1.4 対照治療の選択

NaPBA は、UCD の治療薬として日本、欧州連合及び米国で承認されている。NaPBA の投与は UCD の標準治療であり、体重 20 kg 未満の患者では 450～600 mg/kg/日、体重 20 kg 以上の患者では 9.9～13.0 g/m^2/日の用量で UCD 患者に対する有効性及び安全性が示されている。UCD 患者で薬物治療を中断すると高アンモニア血症発作及び不可逆的な神経学的後遺症の発現や死亡に至る可能性があるため、プラセボ対照試験を実施することは不可能であった。したがって、HPN-100-J001 試験、HPN-100-006 試験、UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験では実薬対照として NaPBA を選択した。

NaPBA は、500 mg 錠剤又は顆粒剤を 1 日 3 回食事とともに経口投与した。嚥下不可能な被験者には経鼻胃管又は胃瘻チューブによる投与を可能とした。HPN-100-006 試験及び HPN-100-005 試験では、NaPBA 錠剤の投与を推奨したが、NaPBA 錠剤の服用を遵守できない被験者は、NaPBA 顆粒剤の服用が可能であった。NaPBA の用量は、酵素欠損症の重症度及び食事内容など被験者ごとの様々な要因に基づき設定され、試験組入れ前に投与されていた一定用量と同じ用量で NaPBA を投与することとし、NaPBA の承認最高用量（体重 20 kg 未満の被験者では 600 mg/kg/日、体重 20 kg 以上の被験者では 13 g/m^2/日又は 20 g/日）を超えないこととした。各被験者の組入れ前の用法・用量は変更せず、投与期間中の変更は禁止した。

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）

HPN-100-009 試験では、本剤の開始用量を以下のとおりとし、用法・用量は、授乳・食事のスケジュール及び治験責任医師の判断により 1 日 3～6 回とした。

- 高アンモニア血症発作が認められ、新たに UCD と診断された被験者：NaPAA/NaBZ から本剤へ切替え時 11.2 mL/m^2/日
- 高アンモニア血症発作が認められない新たに UCD と診断された被験者：8.5 mL/m^2/日
- NaPBA を投与中で既に安定している被験者：
  - 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） = NaPBA 錠剤の投与量（g） × 0.86
- NaBZ を単独投与中で既に安定している被験者：本剤の 1 日投与量（mL） = NaBZ の投与量（g） × 0.5

その後の用量調節は、各被験者の成長及び発達の程度、体表面積（BSA）、血中アンモニア濃度コントロール等を考慮し、必要に応じて治験責任医師の判断によって個別に行った。

組入れ時に高アンモニア血症発作が認められた被験者では、血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であり、血液透析を実施していないことが確認されるまで、本剤の投与を開始しなかった。NaPAA/NaBZ から本剤への切替えは、最長 24 時間にわたって以下のとおり段階的に実施した。

- 1 段階目：100%用量の NaPAA/NaBZ 及び 50%用量の本剤を 4～8 時間投与
- 2 段階目：50%用量の NaPAA/NaBZ 及び 100%用量の本剤を 4～8 時間投与
- 3 段階目：NaPAA/NaBZ を中止し、100%用量の本剤を授乳・食事スケジュールに従って 4～8 時間継続投与

2.7.3.1.5 患者集団の選択

HPN-100-J001 試験の組入れ対象は、遺伝子検査、酵素検査及び／又は生化学検査により UCD と診断された 0 歳以上 18 歳未満の小児及び成人の患者であった。切替え期間から参加する場合、NaPBA で UCD を治療中であり、治験薬投与開始日の少なくとも 1 週間前から NaPBA の用法・用量の変更がない患者とした。継続投与期間から参加する場合は、治験薬投与開始日の少なくとも 30 日以上前から NaPBA の投与が行われていない患者とした。スクリーニング時に血中アンモニア値が 100 µmol/L 以上の患者又はスクリーニング来院の少なくとも 2 週間前以内に高アンモニア血症の症状及び／又は徴候が認められる患者は対象から除外したが、血中アンモニア濃度がコントロールされ、少なくとも 14 日以上安定した場合、治験責任医師等の判断で再スクリーニングを受けることができることとした。

HPN-100-006 試験、HPN-100-005 試験及び HPN-100-012 試験の組入れ対象は、それぞれ 18 歳以上、6～17 歳及び 29 日齢以上 6 歳未満の UCD 患者であった。いずれの試験も治験薬投与開始日の 1 週間以上前（HPN-100-012 試験では少なくとも 5 日以上前）から安定した用量の NaPBA が投与され、血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満（HPN-100-012 試験では 100 µmol/L 以下）にコントロールされ、高アンモニア血症の徴候及び症状が認められない患者を組入れ対象とした。

UP 1204-003 試験では、18 歳以上の UCD 患者で治験薬投与開始日の 2 週間以上前から安定した用量の NaPBA が投与されている患者を組み入れ対象とし、HPN-100-009 試験では 2 歳未満の

UCD 患者を組み入れ対象とした。

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 6～17 歳の UCD 患者及び過去 6 ヵ月間 NaPBA が投与されていない成人の UCD 患者でスクリーニング時に血中アンモニア濃度がコントロールされている患者を組入れ対象に加えた。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

UCD 患者に対する本剤の有効性を裏付ける臨床試験の一覧を表 2.7.3-72 に示す。

本項では、本剤の血中アンモニア濃度のコントロールを NaPBA と比較した短期投与試験である HPN-100-J001 試験（切替え期間）、HPN-100-006 試験、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）、並びに長期の血中アンモニア濃度のコントロールを評価した HPN-100-J001 試験（継続投与期間）、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）及び HPN-100-011 試験を簡潔に記述する。また、HPN-100-009 試験の要約も本項に示す。

2.7.3.2.1 血中アンモニア濃度のコントロールを比較した短期投与試験

2.7.3.2.1.1 HPN-100-J001 試験（切替え期間）

試験の標題：

尿素サイクル異常症患者に対する HPN-100（フェニル酪酸グリセロール）の有効性、安全性及び薬物動態をフェニル酪酸ナトリウムと比較するための一方向切替えによるオープン試験、並びに長期継続投与試験［HPN-100-J001 Clinical Study Report（CSR）（Report with 12-month data of the extension part）［5.3.5.2.6］］

試験方法：

HPN-100-J001 試験は、小児及び成人の日本人 UCD 患者における本剤の有効性、安全性及び PK を評価する非盲検、一方向切替えによる第 III 相試験であった。本試験は NaPBA 投与から本剤への切替え期間と本剤を 12 ヵ月間投与する継続投与期間で構成され、切替え期間では、本剤投与後の血中アンモニア濃度のコントロールの効果を NaPBA 投与後と比較し評価した。

切替え期間には 10 例以上の被験者を組み入れる計画であった。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。NaPBA 又は本剤は投与開始後約 4 日で定常状態に達することから、各薬剤の定常状態到達後のそれぞれ投与 7 日目及び投与 14 日目に PK 及び血中アンモニア濃度の測定用の血液検体を経時的に採取した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

17 例が本試験に組み入れられ、15 例が切替え期間を完了し、2 例が試験を中止した。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。ITT 集団の 16 例のうち半数超が女性［9 例（56.3%）］、半数が OTC 欠損症［8 例（50.0%）］であった。投与期間中の 1 日平均投与量は本剤が 10.34 g/日、NaPBA が 10.03 g/日で同程度であった。

有効性：

$AUC_{NH3,0\text{-}24}$ の平均値 ± 標準偏差（SD）は、本剤投与時で 627.4 ± 197.9 µmol•h/L 及び 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小さかった。NaPBA に対する本剤の $AUC_{NH3,0\text{-}24}$ の幾何平均値の比は 0.849、95% CI は 0.723～0.997 であった。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。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た。いずれかの時点で血中アンモニア濃度が ULN を超えた被験者の割合は、本剤投与時で 53.3%（8/15 例）、NaPBA 投与時で 62.5%（10/16 例）であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった。

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。

薬物動態及び薬力学：

代謝物（PBA、PAA 及び PAGN）の平均全身曝露量（AUC_{0-24}）は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で高く、本剤投与時及び NaPBA 投与時の PBA がそれぞれ 470 μg•h/mL 及び 425 μg•h/mL、PAA がそれぞれ 1420 μg•h/mL 及び 984 μg•h/mL、PAGN がそれぞれ 836 μg•h/mL 及び 741 μg•h/mL であった。代謝物の C_{max} は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で同程度又はわずかに高く、本剤投与時及び NaPBA 投与時の PBA がそれぞれ 59.7 μg/mL 及び 62.1 μg/mL、PAA がそれぞれ 86.9 μg/mL 及び 73.3 μg/mL、PAGN がそれぞれ 53.3 μg/mL 及び 51.7 μg/mL であった。代謝物の C_{min} は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で同程度又は高く、本剤投与時及び NaPBA 投与時の PBA がそれぞれ 0.702 μg/mL 及び 0.499 μg/mL、PAA がそれぞれ 32.3 μg/mL 及び 7.05 μg/mL、PAGN がそれぞれ 16.1 μg/mL 及び 6.10 μg/mL であった。$U\text{-}PAGN_{0-24}$ の平均値は、本剤投与時で 11302335.0 μg、NaPBA 投与時で 11015200.0 μg であり、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であり、投与量に対する割合は本剤投与時で 73.47%、NaPBA 投与時で 75.00%であった。本剤及び NaPBA 投与時のいずれも、夜間よりも昼間に尿中 PAGN 排泄量が大きかったが、本剤投与時では昼間と夜間の差は小さかった。尿中 PAGN 排泄量の結果から、本剤投与時及び NaPBA 投与時で PBA の吸収及び余剰窒素の除去の程度は同様であると考えられた。

安全性：

本試験では死亡例は認められなかった。本剤投与時に、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）のうち、重篤な TEAE として異常感及び高アンモニア血症が各 1 例に発現した。いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。NaPBA 投与時に重篤な TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE として、高アンモニア血症が本剤投与時及び NaPBA 投与時の各 1 例に発現した。いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。TEAE は本剤投与の 16 例中 6 例（37.5%）及び NaPBA 投与の 17 例中 4 例（23.5%）に認められた。治験薬との因果関係のある TEAE はいずれの投与でも認められなかった。本剤投与時の 1 例に認められた高アンモニア血症が重度と判断されたが、その他の TEAE は全て軽度と判断された。

分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン及びバリン）濃度は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で高かったものの、臨床的に問題のある変化は認められなかった。臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査及び肝機能検査）、心電図（ECG）、バイタルサイン及び身体検査で、臨床的に問題がある変化は認められなかった。

2.7.3.2.1.2 HPN-100-006 試験

試験の標題：

A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Cross-Over, Active-Controlled Study of the Efficacy and Safety of HPN-100, Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate), for the Treatment of Adults with Urea Cycle Disorders (HPN-100-006 CSR［5.3.5.1.1］) [Diaz, 2013]

試験方法：

HPN-100-006 試験は、NaPBA で治療中の UCD（CPS、OTC 又は ASS 欠損症）成人患者 44 例を対象に、血中アンモニア濃度の評価により NaPBA に対する本剤の非劣性を検討する、無作為化、二重盲検、実薬対照、クロスオーバー、第 III 相試験であった。被験者は、NaPBA から本剤へ切替え又は本剤から NaPBA へ切替えてそれぞれ 2 週間ずつ投与する 2 つの投与群のいずれかに 1:1 の比率で無作為に割り付けられた。各被験者には試験組入れ前に治験責任医師が処方した用量（20 g/日以下）で NaPBA を 1 日 3 回経口投与し、各被験者の NaPBA 投与量と同量の PBA が投与される用量で本剤を 1 日 3 回経口投与した（17.4 mL/日以下）。試験期間中、各被験者は治験責任医師及び管理栄養士の指示による安定した食事療法に従うことが求められた。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

46 例が無作為化され、そのうち 45 例が治験薬を投与され（NaPBA から本剤への切替え群 22 例、本剤から NaPBA への切替え群 23 例）、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）。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。多くの被験者は女性、白人及び OTC 欠損症であった。3 例（全て女性）は ASS 欠損症、2 例（男女各 1 例）はカルバミルリン酸合成酵素 I（CPS1）欠損症であった。投与期間中の 1 日平均投与量は本剤と NaPBA で同程度であり（本剤：13.49 g/日、NaPBA：14.01 g/日）、総タンパク質摂取量も同程度であった（本剤：45.60 g/日、NaPBA：41.11 g/日）。

有効性：

NaPBA と比較した本剤の治療効果は、複数の解析、複数の評価項目及び複数の時点を通して示された。有効性主要評価項目である $AUC_{NH3,0\text{-}24}$ の評価において、本剤は NaPBA に対して 95% CI の上限が 1.034 であり、事前に規定した非劣性マージンの 1.25 を十分に下回ったことから、NaPBA に対する非劣性が検証された。$AUC_{NH3,0\text{-}24}$ の平均値は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低く、ITT 集団で約 11%、MITT 集団及び PP 集団で約 12%低かったものの、統計学的有意差は認められなかった。同様に、血中アンモニア濃度の C_{max} の平均値も、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低く、ITT 集団及び PP 集団で約 14%、MITT 集団で約 15%低かった。さらに、1 日の平均血中アンモニア濃度は、本剤投与時では ULN（35 µmol/L）を下回ったが、NaPBA 投与時では ULN をわずかに上回った（本剤：34.71 µmol/L、NaPBA：38.41 µmol/L）。食後の血中アンモニア濃度の上昇は、本剤投与時では NaPBA 投与時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であった。事後の部分集団解析の結果から、UCD の発症時期が 2 歳以下の被験者と 2 歳超の被験者のいずれも本剤に対して良好な反応が示された。

本剤投与時の血中グルタミン濃度は、NaPBA 投与時と比較して統計学的に有意に低かった［投与間差（平均値 ± SD）：−51.2 ± 152.23 µmol/L、p = 0.031（対応のある t 検定）、p = 0.017（Wilcoxon の符号順位検定）］。なお、HPN-100-006 試験の SAP では投与群の割付けに基づく解析が規定され

ていたのに対し、併合解析（2.7.3.3.2.5.2.5）の SAP では実際に受けた投与に基づく解析が規定されている。HPN-100-006 試験では 1 例が誤った治験薬を投与されたため、本解析結果は併合解析での HPN-100-006 試験の結果［投与間差（平均値 ± SD）：−44.3 ± 154.43 µmol/L、p = 0.064（対応のある t 検定）、p = 0.048（Wilcoxon の符号順位検定）］とは異なる。

薬物動態及び薬力学：

PK 解析の評価対象は 44 例であった。代謝物（PBA、PAA 及び PAGN）の平均全身曝露量（AUC_{0-24}）は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低い傾向があり、本剤投与時及び NaPBA 投与時で PBA がそれぞれ 433 µg•h/mL 及び 508 µg•h/mL、PAA がそれぞれ 447 µg•h/mL 及び 599 µg•h/mL、PAGN がそれぞれ 1127 µg•h/mL 及び 1252 µg•h/mL であった。$C_{max,ss}$ も NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低い傾向があった。対照的に、$C_{min,ss}$ は NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で高い傾向があった。本剤投与時及び NaPBA 投与時で、尿中 PAGN 排泄量の平均値はそれぞれ 13502745 µg 及び 13627515 µg、投与量に対する割合はそれぞれ 69%及び 71%であり、本剤投与時及び NaPBA 投与時で同程度であった。血漿中代謝物の fluctuation index は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で小さかった。本剤投与時の尿中 PAGN 排泄量は、NaPBA 投与時と生物学的に同等であり、吸収及び余剰窒素の除去の程度は同様であると考えられた。しかし、NaPBA 時と比較して本剤投与時では尿中 PAGN 排泄量の昼夜分布がより均等であり、血漿中代謝物濃度の変動が小さく、血漿中濃度がピークに達するのが遅く、$C_{min,ss}$ がおおむね高かった。これらの所見は、本剤を投与した場合、NaPBA と比較して遊離が緩やかであり、全身循環へ PBA が緩やかに移行することと一致していた。

安全性：

本試験では死亡例は認められなかった。本剤投与時に高アンモニア血症発作は認められず、治験薬の投与中止に至った TEAE も認められなかった。本剤投与時に、重篤な TEAE として急性胃腸炎が 1 例に発現し、食中毒に起因すると判断された。NaPBA 投与時に、重篤な TEAE として食事療法の不遵守に起因する高アンモニア血症が 1 例に発現した。NaPBA から本剤への切替え群に無作為化された 1 例はアンモニア増加（123 µmol/L）及び頭痛のため投与 1 日目に NaPBA 投与を中止した。

TEAE は、本剤投与の 44 例中 27 例（61%）及び NaPBA 投与の 45 例中 23 例（51%）に認められた。大部分の TEAE は、治験責任医師により重症度が Grade 1（軽度）と判断された。本剤で NaPBA より多く報告された TEAE は、下部消化管障害（下痢及び鼓腸）及び頭痛であった。NaPBA で多く報告された TEAE は、浮動性めまい及び上部消化管障害（腹部不快感、消化不良、悪心及び口腔内不快感）であった。本剤と NaPBA の投与において、グルタミンでの好ましい変化を除き、分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン及びバリン）を含むアミノ酸の平均値に意義のある変化は認められなかった。本剤又は NaPBA の投与期間中、バイタルサイン、ECG［3 回測定に基づく心拍数で補正した QT（QTc）間隔の変化を含む］及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）に変化は見られなかった。

2.7.3.2.1.3 UP 1204-003 試験

試験の標題：

A Phase 2, Open-Label, Switch-Over, Dose-Escalation Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 (Glyceryl Tri-[4-Phenylbutyrate]) Compared to BUPHENYL® (Sodium Phenylbutyrate) in Patients with Urea Cycle Disorders (UP 1204-003 CSR［5.3.3.2.1］) [Lee, 2010]

試験方法：

UP 1204-003 試験は、NaPBA で治療中の UCD 成人患者 10 例を対象に、本剤の安全性及び忍容性を NaPBA と比較することを目的とした、非盲検、用量漸増、一方向切替え、第 II 相試験であった。各被験者に治験責任医師が処方した用量で NaPBA を 1 日 3 回 1 週間経口投与した（20 g/日以下）。NaPBA から本剤への切替えは、NaPBA の投与量が 200 mg/kg 以下の被験者では 1 段階、200 mg/kg 超の被験者では段階的に行った。本剤を 1 日 3 回 1 週間経口投与し（17.4 mL/日以下）、最終的に NaPBA 投与に再切替えを行った。試験期間中、各被験者は治験責任医師及び管理栄養士の指示による安定した食事療法に従うことが求められた。被験者は 1 週間の投与期間ごとに入院し、24 時間の PK 血液検体、尿及び血中アンモニア検体を採取した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

本試験に組み入れられた 13 例に対し、計 15 例分の被験者番号が割り付けられた。2 例は試験を中止した後、新たな被験者番号で再度組み入れられた。被験者の多くは女性、白人及び OTC 欠損症であった。OTC 欠損症以外は 2 例であり、女性 1 例が ASS 欠損症及び男性 1 例が高オルニチン・高アンモニア・ホモシトルリン尿症（HHH）症候群であった。

治験薬を投与された 14 例中 4 例は本剤投与開始前に試験を中止（2 例は同意撤回、1 例は高アンモニア血症の TEAE、1 例は治験責任医師の判断により中止）したため、10 例が本試験を完了した。各治験薬の 1 日総平均投与量は同程度であった（本剤：6.6～17.4 mL/日、NaPBA 錠剤：15～40 錠/日、NaPBA 顆粒剤：20.1 g/日）。

有効性：

本剤投与時の血中アンモニア濃度は NaPBA 投与時と比較して低かったものの有意ではなかった。本剤投与時の C_{max} は、NaPBA 投与時と比較して 29%低かった（本剤投与時 56.3 µmol/L、NaPBA 投与時 79.1 µmol/L、以下同順）。同様に、血中アンモニア濃度の TNAUC は 32%低かった（26.5 µmol/L、38.4 µmol/L）。血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の割合は、本剤投与時及び NaPBA 投与時でそれぞれ 58%及び 72%であった。食後の平均血中アンモニア濃度の上昇は、本剤投与時では日中の早い時間に認められ（初回投与後 2～5 時間）、NaPBA 投与時では日中の遅い時間に認められた（初回投与後 8～24 時間）。事後解析の結果では、血中アンモニア濃度のコントロール効果において本剤の NaPBA に対する非劣性が示された（95% CI の上限が 1.187 で、非劣性マージンである 1.25 を下回った）。

本剤投与時の平均血中グルタミン濃度も NaPBA 投与時と比較して低かったものの有意ではなかった（652.7 µmol/L、739.3 µmol/L）。

薬物動態及び薬力学：

本剤投与時の PBA の全身曝露量（AUC_{0-24}）は、NaPBA 投与時より 27%低かった（本剤投与時

540 µg•h/mL、NaPBA 投与時 739 µg•h/mL、以下同順）が、PAA の曝露量（575 µg•h/mL、596 µg•h/mL）及び PAGN の曝露量（1098 µg•h/mL、1133 µg•h/mL）は類似していた。本剤投与後の 24 時間にわたり尿中排泄された PAGN 総量は、NaPBA 投与後より 11%少なかった（10784747 µg、12153473 µg）。本剤投与は NaPBA と比較して PAGN の尿中排泄量の昼夜分布がより均等であり、血漿中代謝物濃度の変動が小さく、血中濃度がピークに達するのが遅かった。これらの所見は、本剤を投与した場合、NaPBA と比較して遊離が緩やかであり、全身循環へ PBA が緩やかに移行することと一致している。

安全性：

本試験において本剤投与及び NaPBA 投与における忍容性は共に良好であった。本試験では死亡例は認められなかった。本剤投与時に重篤な TEAE 及び高アンモニア血症発作は認められず、本剤投与への切替え後に TEAE により治験薬の投与中止に至った被験者も認められなかった。NaPBA 投与時に、重篤な TEAE として 2 例に高アンモニア血症が発現し、いずれも NaPBA の服薬不遵守に起因した。TEAE は NaPBA 投与の 14 例中 7 例（47%）及び本剤投与の 10 例中 5 例（50%）に認められた。大部分の TEAE は重症度が Grade 1（軽度）から Grade 2（中等度）と判断された。Grade 3（重度）の TEAE は 2 例に認められ、本剤投与で認められた重度の腹部膨満は、治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。NaPBA 投与で認められた重度の高アンモニア血症（重篤な TEAE）は、NaPBA の服薬不遵守に起因するものであり、治験薬と「関連なし」と判断された。UCD 又は治療に関連した典型的な UCD 症状において、本剤投与では NaPBA 投与と比較して食欲亢進、体臭、味覚嫌悪及び腹痛の発現割合が低いことが示された。ECG 及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査及び肝機能検査）の結果に臨床的に意味がある変化は見られなかった。本剤投与時の血中グルタミン濃度の低下を除き、本剤及び NaPBA のいずれの投与でも分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン及びバリン）を含むアミノ酸の平均値に意義のある変化は認められなかった。

2.7.3.2.1.4 HPN-100-005 試験（切替え期間）

試験の標題：

A Phase 2, Fixed-Sequence, Open-Label, Switch-Over Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children 6–17 Years of Age with Urea Cycle Disorders, with a Long-Term Safety Extension [HPN-100-005 switch over (SO) CSR［5.3.3.2.2］] [Lichter-Konecki, 2011]

試験方法：

HPN-100-005 試験は、NaPBA で治療中の小児 UCD 患者 11 例［小児（6～11 歳）：7 例、青年（12～17 歳）：4 例］を対象に、本剤の安全性及び有効性を NaPBA と比較することを目的とした、非盲検、一方向切替え、第 II 相試験であった。各被験者に治験責任医師が処方した用量で NaPBA を 1 日 3 回 1 週間経口投与した（20 g/日以下）。その後、各被験者の NaPBA 投与量と同量の PBA が投与される用量で本剤を 1 日 3 回経口投与した（17.4 mL/日以下）。試験期間中、各被験者は治験責任医師及び管理栄養士の指示による安定した食事療法に従うことが求められた。本試験の主要目的は、小児 UCD 患者を対象に、本剤を投与したときの安全性及び PK を NaPBA と比較することであった。有効性の副次目的として、血中アンモニア濃度のコントロールを評価し、非劣性解析を事前に規定した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

11 例が本試験に組み入れられ、全例が試験を完了した。多くの被験者は女性、白人及び OTC 欠損症であった。1 例は ASS 欠損症（男性）、1 例はアルギニノコハク酸リアーゼ（ASL）欠損症（女性）であった。全例が切替え期間を完了し、継続投与期間に組み入れられた。投与期間中の 1 日総平均投与量は本剤と NaPBA で同程度であり（本剤：11.89 mL/日、NaPBA：12.41 g/日）、総タンパク質摂取量も同程度であった（本剤：23.98 g/日、NaPBA：24.35 g/日）。

有効性：

本剤は、小児 UCD 患者の血中アンモニア濃度のコントロールに有効であった。血中アンモニア濃度は、統計学的有意差は認められなかったものの、本剤投与時では NaPBA 投与時と比較して、$AUC_{NH3, 0-24}$ は約 26%、C_{max} は約 14%低かった。血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体数も、本剤投与時では 14 検体で NaPBA 投与時の 24 検体と比較して少なかった。また、$AUC_{NH3, 0-24}$ の評価では、本剤の NaPBA に対する 90% CI 及び 95% CI の上限がそれぞれ 1.002 及び 1.061 であり、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。事後解析として行った部分集団解析では、小児（6～11 歳）及び青年（12～17 歳）の $AUC_{NH3, 0-24}$ の平均値は、本剤投与時で NaPBA 投与時と比較してそれぞれ約 22%及び約 33%低かった。

事後解析で評価した血中グルタミン濃度は、本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して 10%低く、$AUC_{NH3, 0-24}$ が本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して約 26%低かったことと一致していた。

薬物動態及び薬力学：

本剤投与時の PBA の平均全身曝露量（AUC_{0-24}）は、NaPBA 投与時の 2.7 倍であった（本剤投与時 631 µg･h/mL、NaPBA 投与時 236 µg•h/mL、以下同順）。PAA 及び PAGN の平均曝露量は、本剤投与時では NaPBA 投与時と比較して大きく（PAA：964 µg•h/mL、773 µg•h/mL、PAGN：1378 µg•h/mL、1015 µg•h/mL）、経口投与された PBA のうち 24 時間で PAGN として尿中排泄された割合の平均値は、本剤投与時で 66%、NaPBA 投与時で 69%と同程度であった。6～11 歳及び 12～17 歳の部分集団での PK は、全体集団と同程度であった。これらの結果から、NaPBA 投与時と本剤投与時では曝露量に若干の差は認められるものの、尿中 PAGN 排泄量に差は認められず、余剰窒素の除去能には差が無いことが示唆された。本剤投与時の fluctuation index、血漿中濃度の t_{max} 及び尿中 PAGN 排泄の時間は、NaPBA と比較して PBA の吸収又は PBA から PAGN への変換がより緩徐であることと一致していた。

安全性：

本試験では、死亡例、重篤な TEAE を発現した被験者及び TEAE により治験薬の投与中止に至った被験者は認められなかった。本剤及び NaPBA のいずれの投与でも、個々の中止基準を満たした被験者は認められず、高アンモニア血症発作も認められなかった。TEAE は本剤投与時に 11 例中 4 例及び NaPBA 投与時に 11 例中 2 例に認められた。本剤投与の 1 例に認められた Grade 2（中等度）の嘔吐を除き、全ての TEAE は治験責任医師により Grade 1（軽度）と判断された。UCD 症状の解析から、本剤投与では NaPBA 投与と比較して体臭の発現割合が低いことが示された。血中グルタミン濃度は本剤投与で低下したものの、分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン及びバリン）を含むその他のアミノ酸の平均値には、本剤投与と NaPBA 投与との間で統計学的に有意な差は認められなかった。ECG 及び安全性に関する臨床検査（血液学的検査、血液生化

学的検査、凝固検査及び肝機能検査）に臨床的に意味がある変化は見られなかった。

2.7.3.2.1.5 HPN-100-012 試験（切替え期間）

試験の標題：

A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Pediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) (HPN-100-012 (SO) CSR［5.3.3.2.4］) [Smith, 2013]

試験方法：

HPN-100-012 試験は、NaPBA で治療中の小児 UCD 患者 15 例［乳幼児（29 日齢～2 歳未満）：4 例、小児（2～6 歳）：11 例］を対象に、本剤の安全性及び有効性を NaPBA と比較することを目的とした、非盲検、一方向切替え、第 III 相試験であった。各被験者に試験組入れ前の投与回数（推奨投与回数は 1 日 3 回又は 1 日 4 回）及び用量（20 g/日以下）で NaPBA を 1 日間経口投与した。その後、各被験者の NaPBA 投与量と同量の PBA が投与される用量で本剤を 1 日 3 回 9 日間経口投与した（17.4 mL/日以下）。試験期間中、各被験者は治験責任医師及び管理栄養士の指示による安定した食事療法に従うことが求められた。本試験の主要目的は、小児 UCD 患者を対象に、本剤を投与したときの安全性、PK 及び血中アンモニア濃度のコントロールを NaPBA と比較することであった。血中アンモニア濃度のコントロールに関連する非劣性解析を事前に規定した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

15 例が本試験に組み入れられ、全例が試験を完了した。男性 8 例及び女性 7 例が試験に組み入れられた。多くの被験者は白人（80%）であり、最も多い UCD 病型は ASL 欠損症（8 例）であった。3 例は OTC 欠損症（全て女性）、3 例は ASS 欠損症（男性 2 例、女性 1 例）、1 例はアルギナーゼ（ARG）欠損症（男性）であった。全例が切替え期間を完了し、継続投与期間に組み入れられた。投与期間中の 1 日総平均投与量は本剤と NaPBA で同程度であり（本剤：4.69 mL/日、NaPBA：5.27 g/日）、総タンパク質摂取量も同程度であった（本剤：23.03 g/日、NaPBA：25.16 g/日）。

有効性：

本剤は、小児 UCD 患者の血中アンモニア濃度のコントロールに有効であった。血中アンモニア濃度は、統計学的有意差は認められなかったものの、本剤投与時では NaPBA 投与時と比較して、$AUC_{NH3,\ 0\text{-}24}$ は約 26%、C_{max} は約 25%低かった。血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体数も、本剤投与時では 8 検体で NaPBA 投与時の 22 検体と比較して少なかった。また、$AUC_{NH3,\ 0\text{-}24}$ の評価では、本剤の NaPBA に対する 90% CI 及び 95% CI の上限がそれぞれ 1.002 及び 1.055 であり、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。事後解析として行った部分集団解析では、乳幼児（29 日齢～2 歳未満）及び小児（2～6 歳）の 1 日平均血中アンモニア濃度は、本剤投与時で NaPBA 投与時と比較してそれぞれ約 52%及び約 17%低かった。

事後解析で評価した血中グルタミン濃度は、本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して 7%低く、$AUC_{NH3,\ 0\text{-}24}$ が本剤投与時で NaPBA 投与時と比較して約 26%低かった傾向と一致していた。

薬物動態及び薬力学：

PBA の全身曝露量（AUC_{0-24}）の平均値は、本剤投与時で 255 µg•h/mL、NaPBA 投与時で 483 µg•h/mL であった。本剤投与時の PBA の AUC_{0-24} の平均値は、年齢別の部分集団（2 歳未満、2 歳～6 歳未満）でおおむね同程度であった。PAA 及び PAGN の全身曝露量（AUC_{0-24}）の平均値は、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった。PBA とは対照的に、PAA 及び PAGN の曝露量は全体集団と比べて 2 歳未満の小児でおおむね高かった。なお、曝露量の年齢別の部分集団間の差は、PAA と比べて PAGN で小さかった。尿中データ解析の結果、本剤投与時では NaPBA 投与時と比較して尿中 PAGN 排泄量は同程度又は高く、24 時間にわたり変動が少ないことが示された。

これらの所見は、より年齢の高い 6～17 歳の小児（HPN-100-005 試験）及び成人（UP 1204-003 試験及び HPN-100-006 試験）の所見、並びに母集団 PK モデリングの所見と一致し、本剤として投与した場合には PBA の吸収がより緩徐であることが示された。29 日齢～6 歳未満の小児患者を対象とした本試験で、NaPBA 投与と比較して本剤投与で血中アンモニア濃度のコントロールが良好であったことは、本剤の尿中 PAGN 排泄量が NaPBA 以上であり、1 日にわたりより均等に分布するためと考えられた。

安全性：

本試験では、死亡例、重篤な TEAE を発現した被験者及び TEAE により治験薬の投与中止に至った被験者は認められなかった。本剤及び NaPBA のいずれの投与でも、個々の中止基準を満たした被験者は認められず、高アンモニア血症発作も認められなかった。全体では、6 例（40%）が試験期間中に TEAE を発現した。Grade 1（軽度）の TEAE のみが認められ、複数の被験者で報告された TEAE は嘔吐（2 例）のみであった。11 例で、試験開始時に NaPBA 投与又は UCD に関連する症状が計 35 件認められた。多くの被験者では、本剤投与時にこれらの症状、特に体臭及び嘔吐（各 5 例）の改善が認められた。

分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン及びバリン）を含むアミノ酸の平均値には、本剤投与と NaPBA 投与との間で統計学的に有意な差は認められなかった。本剤の毒性を示唆する臨床検査、バイタルサイン及び身体検査の所見は認められなかった。肝機能検査では、数例の被験者、特に ASL 欠損症及び ASS 欠損症で投与 1 日目に異常が認められたものの、本剤投与中の投与 10 日目に低下傾向が見られた。ASL 欠損症患者では、特徴的に上昇するアルギニノコハク酸濃度も投与 10 日目には低下傾向が見られ、改善が認められた。

2.7.3.2.2 血中アンモニア濃度のコントロールを評価した長期投与試験

2.7.3.2.2.1 HPN-100-J001 試験（継続投与期間）

試験の標題：

尿素サイクル異常症患者に対する HPN-100（フェニル酪酸グリセロール）の有効性、安全性及び薬物動態をフェニル酪酸ナトリウムと比較するための一方向切替えによるオープン試験、並びに長期継続投与試験［HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）［5.3.5.2.6］］

試験方法：

HPN-100-J001 試験は、NaPBA 投与から本剤への切替え期間と継続投与期間で構成され、切替え期間を完了した被験者は継続投与期間に移行し、非盲検下で本剤の投与を 12 ヵ月間継続した。

被験者が 12 ヵ月を超えて本剤の投与継続を希望する場合、日本で本剤が承認され治験実施医療機関で採用されるまで投与を継続可能とした。この場合、本剤承認以降は本試験を製造販売後臨床試験と読み替えることとした。

継続投与期間には、切替え期間に参加していない新規の被験者を 5 例以上追加で組み入れる計画であった。

切替え期間から治験を継続する被験者は、切替え期間における本剤の用法・用量と同じ用法・用量で本剤の投与を開始した。継続投与期間から新たに参加した被験者のうち、NaPBA 投与経験のある被験者では NaPBA と同じ PBA モル当量の用量で本剤投与を開始し、NaPBA 投与経験のない被験者では本剤の用量を 4.5 mL/m^2/日で投与を開始し、血中アンモニア濃度、タンパク質摂取量及び症状に応じて用量を調節した。継続投与期間では、治験責任医師等が臨床的に適切であると判断した場合には用量を調節できることとした。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

切替え期間を完了した 14 例及び新規被験者 1 例の計 15 例が継続投与期間に組み入れられ、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。ITT 集団の 15 例のうち男性が半数超［8 例（53.3%）］であった。

有効性：

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 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。

継続投与期間中、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）が 15 例中 1 例（6.7%）に 1 件発現した。重症度は中等度であり、誘因は食事摂取量の増加であった。随伴症状は反復性嘔吐及びタンパク質不耐症であった。

血中グルタミン濃度の平均値は、ベースライン時に 610.45 μmol/L、投与 3 ヵ月時に 705.05 μmol/L、投与 6 ヵ月時に 639.52 μmol/L、投与 9 ヵ月時に 713.12 μmol/L、投与 12 ヵ月時に 624.89 μmol/L であった。

安全性：

継続投与期間中に死亡例は認められなかった。重篤な TEAE としてノロウイルス性胃腸炎及び高アンモニア血症が各 1 例に発現した。いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。TEAE は 15 例中 14 例（93.3%）に認められた。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%）に認められた。重篤な TEAE として報告されたノロウイルス性胃腸炎が重度と判断されたが、その他の TEAE は全て軽度又は中等度と判断された。

分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン及びバリン）濃度は、ベースライン時と比較して投与 3 ヵ月時、投与 6 ヵ月時、投与 9 ヵ月時及び投与 12 ヵ月時に低下が認められたものの、臨床的に問題がある変化は認められなかった。臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査及び肝機能検査）、ECG、バイタルサイン又は身体検査で、臨床的に問題がある変化は認められなかった。

2.7.3.2.2.2 HPN-100-007 試験

試験の標題：

A Phase 3, Open-Label Study of the Safety of HPN-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders (HPN-100-007 CSR［5.3.5.2.1］)

試験方法：

HPN-100-007 試験は、UCD 患者 60 例（成人患者：51 例、6 歳以上の小児患者：9 例）を対象とした本剤の長期投与時の安全性を評価する臨床試験であり、HPN-100-006 試験を完了した被験者のうち 40 例が本試験に参加した。HPN-100-006 試験を完了した被験者は HPN-100-006 試験と同じ用量、HPN-100-006 試験に参加していない被験者は組入れ時に投与されていた NaPBA の PBA に相当する用量、本試験の組入れ時に NaPBA を投与されていない被験者は血中アンモニアの除去の必要性に応じて治験責任医師により算出された用量で本剤を 1 日 3 回最長 1 年間経口投与された。本剤の投与量は 17.4 mL/日以下とした。試験期間中、各被験者は治験責任医師の指示による安定した食事療法に従うことが求められた。安全性及び血中アンモニア濃度の長期コントロールを毎月評価し、神経心理学的転帰は、BRIEF®（小児のみ）、及び CBCL®（小児のみ）、並びに WASI®を用いて評価した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

本試験には、HPN-100-006 試験を完了した 40 例及び本剤の投与歴がない新規患者 20 例の計 60 例が組み入れられた。そのうち 53 例（88%）は 12 ヵ月間の投与を完了し、7 例（12%）が試験を中止した。中止理由は、同意撤回が 5 例、TEAE が 1 例（嗜眠、レッチング及び会話障害）、その他が 1 例（肝移植）であった。被験者全体では、68%が女性で、32%が男性であった。多くの被験者（60 例中 51 例）は成人であった。全体の平均年齢（範囲）は 29 歳（6～60 歳）であり、UCD の発症時期は、新生児期が 13%、乳幼児期が 15%、小児期（2 歳超～18 歳未満）が 47%、成人期（18 歳以上）が 25%であった。多くの被験者（82%）は OTC 欠損症であった。全被験者のスクリーニング前の NaPBA の平均投与期間（範囲）は 126.79 ヵ月（0.2～300 ヵ月）であり、1 日平均投与量（範囲）は 14.08 g（1.5～36.0 g）であった。

有効性：

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た。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。投与 1 ヵ月時から投与 12 ヵ月時の血中アンモニア濃度は 20.7～31.3 µmol/L であり、投与 11 ヵ月時の 31.3 µmol/L を除き、血中アンモニア濃度はベースライン時の 27.6 µmol/L を下回っていた。各来院時での血中アンモニア濃度の最大値は投与 2 ヵ月時の 60.0 µmol/L から投与 11 ヵ月時の 209.9 µmol/L の範囲であった。

血中アンモニア濃度が ULN を超えた被験者の割合は、ベースライン時では 31%であった。本

剤の長期投与開始後に血中アンモニア濃度が ULN を超えた被験者の割合は、投与 2 ヵ月時及び投与 10 ヵ月時の 14%から投与 9 ヵ月時及び投与 11 ヵ月時の 25%の範囲であり、ベースライン時と比較して低かった。

試験期間中に高アンモニア血症発作を発現した被験者の割合は 15%（9 例：成人 7 例、小児 2 例）であり、試験開始前 12 ヵ月間に高アンモニア血症発作が報告された被験者の割合（17%）と比較して低かった。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の平均値は被験者当たり 0.20 件であり、本試験開始前の 12 ヵ月間の 0.27 件よりも低かった。最も多く報告された高アンモニア血症発作の誘発因子は併発疾患の 5 件であり、その他は治験薬の服薬不遵守が 4 件、食事の変化が 1 件及び感染が 1 件であった。最も多く報告された高アンモニア血症発作の随伴症状は、発作性嗜眠及び反復性嘔吐の各 5 件であり、その他は慢性的な片頭痛が 2 件、神経学的検査異常が 1 件であった。

血中グルタミン濃度の平均値は、ベースライン時（762 µmol/L）と投与 12 ヵ月時（748 µmol/L）で同程度であり、12 ヵ月間を通して基準範囲内で推移した。血中グルタミン濃度の最大値は、ベースライン時で 1513 µmol/L、本剤投与開始以降は 1638 µmol/L であった。また、血中グルタミン酸濃度はベースライン時及び投与 12 ヵ月時で 44 µmol/L であり、安定していた。

安全性：

全被験者の本剤の平均投与量（範囲）は 13.35 g/日（1.7～34.3 g/日）であり、PBA に換算すると 12.38 g/日（1.5～31.8 g/日）であった。

試験期間中、12 例（20%）で用量変更が行われ、全例が成人であった。そのうち 3 例は増量、9 例は減量、1 例は用法を変更したが 1 日総投与量に変化はなかった（1 例は増量後に減量を行った）。用量変更のあった 12 例のうち 9 例が試験を完了した。用量変更後に試験を中止した 3 例のうち減量した 2 例は TEAE のために試験を中止した（1 例は、複数の TEAE が未消失の状態で同意を撤回し、他の 1 例は TEAE のために試験を中止した）。残る 1 例は計算間違いによって増量され、毒性とは無関係な理由で同意を撤回した。

TEAE は 98%の被験者で認められたが、大部分の TEAE は Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。重篤な TEAE は 12 例（20%）に発現したが、Grade 4（生命を脅かす）又は Grade 5（死亡）の TEAE を発現した被験者はいなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者は 4 例（7%）であり、全例が成人であった。死亡例は認められなかった。

発現割合の高かった TEAE は、上気道感染（32%）、嘔吐（32%）、悪心（22%）、下痢（18%）、鼻咽頭炎（18%）、頭痛（17%）、浮動性めまい（15%）及び高アンモニア血症（15%）であった。TEAE の初回発現時期別の割合は、投与開始後 3 ヵ月未満の 82%が最も高く、3 ヵ月以上～6 ヵ月未満では 76%、6 ヵ月以上～9 ヵ月未満では 57%、9 ヵ月以上～12 ヵ月未満では 70%であった。

2 例以上に発現した Grade 3（重度）の TEAE は、高アンモニア血症が 7 例（12%）であった。高アンモニア血症を経験した被験者数及び高アンモニア血症の総件数はいずれも、組入れ前に同じ被験者から報告されたものと比較して少なかった。TEAE として報告された高アンモニア血症は全て重篤であり、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は 55%の被験者で認められ、発現割合の高かった TEAE は嘔吐（12%）、食欲減退（10%）、悪心（8%）及び皮膚異常臭（7%）であった。

試験期間中、重篤な TEAE は 12 例（20%）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。2 例以上に発現した重篤な TEAE は、高アンモニア血症のみで 9 例に報告された。

その他の重篤な TEAE として、腹痛、大葉性肺炎、胃腸炎、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、精神病性障害、骨盤痛及び肺浸潤が各 1 例に認められた。

血中分岐鎖アミノ酸濃度は本剤投与後に経時的に変化することはなかった。治験薬の毒性を示唆する臨床検査値の変動及びバイタルサインの変化は認められなかった。Bazett 補正式を用いて心拍数で補正した QT（QTcB）間隔が 500 msec を超えた被験者及び臨床的に重要と考えられる ECG 所見を示した被験者はいなかった。2 例でベースライン時から 60 msec を超える QTcB 間隔の延長が認められたが、TEAE としては報告されなかった。

2.7.3.2.2.3 HPN-100-005 試験（継続投与期間）

試験の標題：

A Phase 2, Fixed-Sequence, Open-Label, Switch-Over Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children 6–17 Years of Age with Urea Cycle Disorders, with a Long-Term Safety Extension [HPN-100-005 safety extension (SE) CSR［5.3.3.2.3］]

試験方法：

HPN-100-005 試験の継続投与期間は、小児 UCD 患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び血中アンモニア濃度のコントロールを評価する臨床試験であった。被験者のうち 11 例は HPN-100-005 試験の切替え期間に参加し、試験を完了した。6 例は切替え期間に参加しなかったが、UCD のコントロールのためのスクリーニング時に NaPBA を投与された。HPN-100-005 試験の切替え期間を完了した被験者は切替え期間と同じ用量、切替え期間に参加していない被験者は組入れ時に投与していた NaPBA の PBA に相当する用量で本剤を 1 日 3 回最長 1 年間経口投与された。本剤の用量は 17.4 mL/日以下とした。試験期間中、各被験者は治験責任医師の指示による安定した食事療法に従うことが求められた。安全性及び血中アンモニア濃度の長期コントロールを毎月評価した。神経心理学的転帰は、BRIEF®、CBCL®及び WASI®を用いて評価した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

17 例（6～11 歳の小児 11 例、12～17 歳の青年 6 例）が継続投与期間に組み入れられ、切替え期間に組み入れられた 11 例全例及び新規患者 6 例を含めて安全性解析対象集団とした。多くの被験者は女性（82%）及び白人（82%）であった。平均年齢は 10 歳（中央値は 9 歳）で、年齢の範囲は 6～17 歳であった。

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（94%）が試験を完了した。

有効性：

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、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。安全性解析対象集団の血中アンモニア濃度の平均値は試験期間を通して同程度であり、治験実施施設で標準化された ULN（35 µmol/L）を常に下回った。結果は 2 つの年齢群で同様であった。

12 ヵ月間の継続投与期間中、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、継続投与期間前 12 ヵ月間の発現例数及び件数［5 例（29%）、8 件］と比較して少なかった。高アンモニア血症発作の誘発因子は認められなかった。本剤の投与期間に認められた 3 件の発作のうち 2 件は投与 5 ヵ月時に発現し、他の 1 件は投与 7 ヵ月時に発現した。全ての高アンモニア血症

発作は有害事象として報告され、治験薬と「関連なし」と判断された。

試験期間中、4 例で血中グルタミン濃度が 1000 µmol/L を上回った。4 例中 2 例ではベースライン時及び投与 12 ヵ月時の血中グルタミン濃度が同程度であり、他の 1 例ではわずかな上昇が認められ（ベースライン時：973 µmol/L、投与 12 ヵ月時：1109 µmol/L）、残りの 1 例では大きな上昇が認められた（ベースライン時：510 µmol/L、投与 12 ヵ月時：993 µmol/L）。いずれの被験者でも高アンモニア血症発作は認められなかった。血中グルタミン濃度のベースライン時からの上昇が認められた 2 例では、試験期間中の全ての血中アンモニア濃度は ULN 未満であった。

継続投与期間では、SF-15 スコア（小児スコア及び両親又は介護者スコア）の平均値は改善（増加）した。

全体では、CBCL スコア及び WASI スコアには最終的な変化はほとんどなく、知能指数（IQ）及び CBCL スコアは試験期間を通して安定していた。BRIEF スコアに臨床的に意味がある改善が認められた。

BRIEF スコアでは T スコア 50（SD が 10）が正常と判断され、T スコア 65 以上は臨床的に重要な実行機能の障害と判断される[Krivitzky, 2009]。BRIEF の Behavioral Regulation Index（BRI）、Metacognition Index（MI）及び Global Executive Composite（GEC）スコアはベースライン時から減少（改善）した。GEC の T スコアの平均値 ± SD は、ベースライン時では実行機能の障害を示す 63.7 ± 14.93 であったが、投与 12 ヵ月時に 53.7 ± 9.76 に減少（改善）した（p = 0.005）。BRI の T スコアの平均値 ± SD はベースライン時の 59.8 ± 15.53 から 51.5 ± 8.84 に有意な改善が認められ（p = 0.049）、MI の T スコアの平均値 ± SD はベースライン時の 64.4 ± 13.58 から 54.6 ± 10.28 に有意な改善が認められた（p = 0.001）。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 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。

安全性：

小児 UCD 被験者での本剤投与の忍容性は良好であった。死亡、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び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。TEAE 及び臨床検査データに本剤の未知の毒性を示唆する傾向は認められなかった。

多くの被験者（94%）に TEAE が認められ、その内訳は小児（6～11 歳）で 91%（11 例中 10 例）、青年（12～17 歳）で 100.0%（6 例中 6 例）であった。Grade 3（重度）の発熱が 1 例（6%）に認められ、本事象は治験薬と「関連なし」と判断された。Grade 4（生命を脅かす）及び Grade 5（死亡）の TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合は 47%であった。発熱の 1 件を除き、全ての TEAE は重症度が Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。

2 例以上に発現した 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%）、並びに発熱、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。

試験期間中、重篤な TEAE が 3 例（18%）に 4 件認められた（高アンモニア血症が 2 件、攻撃性及び胃腸炎が各 1 件）。全ての重篤な TEAE は Grade 2（中等度）であり、治験薬と「関連なし」と判断された。3 例はいずれも治験薬投与期間中に回復した。1 例は投与 12 ヵ月時に Grade 2（中等度）の ECG 異常（医師記載名：境界線上の QT 間隔延長）が認められた。本事象は臨床的に重要であり、治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。継続投与期間では定量的な ECG

データは収集していない。

臨床的に重要な ALT 増加及び AST 増加が 1 例で認められ、いずれも併用薬に起因すると判断された。ALT 増加は投与 2 ヵ月時（267 IU/L）及び投与 5 ヵ月時（224 IU/L）に、AST 増加は投与 5 ヵ月時（137 IU/L）に認められた（ALT の ULN：55 IU/L、AST の ULN：62 IU/L）。投与 12 ヵ月時の ALT 値はわずかに高値（59 IU/L）であったが、臨床的に重要ではないと判断された。投与 12 ヵ月時の AST 値は基準範囲内であった。ALT 増加及び AST 増加はいずれも Grade 2（中等度）の TEAE であり、治験薬と「関連なし」と判断され、注意欠如・多動性障害の治療に投与していた併用薬に関連すると判断された。ビリルビン値の平均値は青年で 7 µmol/L から 11 µmol/L へ増加した。この増加は、1 例で投与 12 ヵ月時に認められた臨床的に重要なビリルビン値（17 µmol/L）に起因した（ビリルビンの ULN：14 µmol/L）。本事象は Grade 1（軽度）の TEAE（血中ビリルビン増加）として報告され、治験薬と「関連なし」と判断された。本被験者は、継続投与期間の後に HPN-100-011 試験で本剤を継続して投与され、ビリルビン値は基準範囲内になった。

分岐鎖アミノ酸濃度の平均値は、本剤投与時にベースライン時から投与 12 ヵ月時にかけて増加した。イソロイシン値は 36.9 µmol/L から 48.5 µmol/L、ロイシン値は 64.7 µmol/L から 80.7 µmol/L、バリン値は 113.8 µmol/L から 129.4 µmol/L に増加した。3 つの分岐鎖アミノ酸濃度の平均値は全てベースライン時に基準範囲の下限付近又は基準範囲を下回っており、分岐鎖アミノ酸濃度は NaPBA 投与中の UCD 患者で減少することが知られていることから、これらの変化は臨床的に問題とは判断されず、疾患の改善を反映していると考えられた。

2.7.3.2.2.4 HPN-100-012 試験（継続投与期間）

試験の標題：

A Switch-Over, Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of HPN-100, Followed by Long-Term Treatment with HPN-100, in Pediatric Subjects under 6 Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) (HPN-100-012 (SE) CSR［5.3.3.2.5］)

試験方法：

HPN-100-012 試験の継続投与期間は、小児 UCD 患者（29 日齢～6 歳未満）23 例を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び血中アンモニア濃度のコントロールを評価する臨床試験であった。被験者のうち 15 例は HPN-100-012 試験の切替え期間に参加し、試験を完了した。8 例は切替え期間に参加しなかったが、UCD のコントロールのためのスクリーニング時に NaPBA が投与された。各被験者に本剤を最長 1 年間経口投与した。用量及び投与回数は被験者ごとに個別化し、開始用量は組入れ時に投与していた NaPBA の PBA に相当する用量であった。本剤の用量は 17.4 mL/日以下とした。治験責任医師の指示による食事療法は追跡することとされ、年齢、発育上の必要性及びその他の考慮事項に基づき、継続投与期間を通して経時的に変更する可能性があった。安全性及び血中アンモニア濃度の長期コントロールを少なくとも 3 ヵ月ごとに評価した。3 歳以上の被験者を対象とした神経心理学的転帰は、WPPSI-III、CBCL 及び BRIEF®-P を用いて評価した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

23 例（29 日齢以上 2 歳未満 7 例、2 歳以上 6 歳未満 16 例）が継続投与期間に組み入れられ、切替え期間を完了した 15 例全例及び新規被験者 8 例を含めて安全性解析対象集団とした。組入れ被験者の過半数が女性（52%）で、83%が白人であった。平均年齢は 2.7 歳（中央値は 3 歳）で、

年齢の範囲は 0～5 歳であった。2 例が試験を中止した。29 日齢～2 歳未満の 1 例が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、2 歳～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、残りの 21 例が試験を完了した。

有効性：

試験期間中、血中アンモニア濃度は 29 日齢～5 歳の小児患者で良好にコントロールされた。安全性解析対象集団の血中アンモニア濃度の平均値は試験期間を通して同程度であり、治験実施施設で標準化された ULN（35 μmol/L）を常に下回っており、試験組入れ前 12 ヵ月間と比較して統計学的に有意に低下した（試験中の平均値 : 38.72 μmol/L、試験組入れ前の平均値 : 56.43 μmol/L）。

高アンモニア血症発作を発現した被験者の割合は試験組入れ前 12 ヵ月間［15 例（65%）］と比較して試験期間中［7 例（30%）］で低かった。試験期間中の高アンモニア血症発作の発現件数（12 件）は、試験組入れ前 12 ヵ月間に同じ 23 例で認められた件数（29 件）の半分に満たなかった。これらの高アンモニア血症発作は、治験薬との因果関係なしと判断された重篤な TEAE として報告された。

試験期間中、3 例で血中グルタミン濃度が 1000 μmol/L を上回った。3 例中 2 例は試験期間を通して血中グルタミン濃度が高く、高アンモニア血症発作発現前には 900 μmol/L を上回った。このうち 1 例は、継続投与期間のベースライン時で 1184 μmol/L の血中グルタミン濃度が投与 12 ヵ月時に 428 μmol/L まで大幅に低下した。残りの 1 例は、継続投与期間のベースライン時で 816 μmol/L の血中グルタミン濃度が投与 12 ヵ月時では 1105 μmol/L であり、試験期間中に高アンモニア血症発作は認められなかった。

全体として、神経心理学的検査結果からは臨床的に意味がある経時的変化は示唆されなかった。WPPSI-III に基づくベースライン時から投与 12 ヵ月時までの IQ に統計学的に有意な変化は認められなかった。ベースライン時及び投与 12 ヵ月時に完全な IQ スコアが得られた 9 例のうち、6 例では推定 IQ スコアは安定しており（すなわち、1/2 SD 又は 10 ポイント以内）、2 例では 10 ポイント以上の改善が見られ（1 例では 73 ポイントから 86 ポイントに改善、残りの 1 例では 56 ポイントから 83 ポイントに改善）、1 例では 10 ポイントを超える減少が見られた（98 ポイントから 76 ポイントに減少）。本被験者は、試験期間中に高アンモニア血症発作が 3 件以上発現した唯一の被験者であった（5 件発現）。全体として、本試験結果から、ベースライン時から追跡調査時までの IQ に臨床的に意味がある変化はなかったことが示唆された。

情動機能及び行動機能は、被験者の親が質問票である CBCL で評価した。ベースライン時には、個々のスケール又は要約スコアのいずれも、臨床的に意味がある範囲の増加は認められなかった。CBCL での全ての平均変化量は、結果のばらつきと比較して小さく、CBCL 指標の全ての平均スコアはベースライン時及び投与 12 ヵ月時のいずれでも基準範囲内（全てのサブスケールで 67 未満、主要指標で 60 未満）であった。

実行機能スキルは、被験者の親が質問票である BRIEF®-P で評価した。CBCL 質問票と同様に、スコアが高いほど、報告された問題の　ベルが高いことを反映している。ベースライン時から投与 12 ヵ月時までの BRIEF®-P に統計学的に有意な変化は認められず、全ての平均スコアは臨床的に意味がある範囲を大きく下回った。

安全性：

本剤投与での忍容性は良好であった。有害事象プロファイルは他試験と同様であり、主に新生児期に発症した被験者からなる非常に若年の集団(29 日齢～6 歳未満)に典型的な事象であった。死亡及び治験薬との因果関係ありと判断された重篤な TEAE は認められなかった。1 例が重篤な TEAE として高アンモニア血症を発現したため投与を中止した。TEAE 及び臨床検査データに本剤の未知の毒性を示唆する一定の傾向は認められなかった。

試験期間中、23 例全例（100%）に TEAE が認められた。TEAE の発現割合では、本剤の曝露量の増加に伴う増加は見られなかった。Grade 4（生命を脅かす）及び Grade 5（死亡）の TEAE は認められず、高アンモニア血症（6 例）以外で 2 例以上に認められた Grade 3（重度）の TEAE は嘔吐（2 例）のみであった。

発現割合の高かった 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。3 例以上（10%以上）に認められたその他の 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。

試験期間中、全体で 11 例（48%）に重篤な TEAE が発現し、うち 7 例（30%）に高アンモニア血症が認められた。2 例以上に認められたその他の重篤な TEAE は、嘔吐、過小食及び痙攣が各 2 例（9%）であった。その他、重篤な TEAE として胃腸炎及び皮膚化学熱傷が各 1 例（4%）に認められた。

血中重炭酸塩減少の 1 件を除き、いずれの臨床検査値異常の TEAE も ASS 欠損症又は ASL 欠損症を新生児期に発症した被験者に発現した。これらの臨床検査値異常の TEAE の大部分は、本剤の投与継続中に基準範囲内又はベースライン値に回復した。臨床検査値異常の TEAE による用量変更及び投与中断は報告されなかった。これらの臨床検査値の変動は UCD 又は併発疾患を反映しており、本剤に関連した毒性を示唆するものではなかった。

試験期間中、分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン及びバリン）の平均値は安定しており、ベースライン時からの統計学的に有意な変化は認められなかった。

2.7.3.2.2.5 HPN-100-009 試験（2 ヵ月齢～2 歳未満）

試験の標題：

An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) (HPN-100-009 (2m to 2y) CSR［5.3.5.2.4］, HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum［5.3.5.2.5］)

試験方法：

HPN-100-009 試験は UCD を有する 2 歳未満の小児に対する本剤の安全性、有効性及び PK を評価するための非盲検試験であり、本剤への切替え期間 7 日間とその後本剤を 6 ヵ月以上最長 2 年間投与する継続投与期間で構成された。

NAGS 欠損症を除くいずれかの病型の UCD と診断された又は UCD と臨床的に疑われた新生児から 2 歳未満の小児患者を対象とした。

組入れ後、投与 1 日目～4 日目に本剤投与を開始又は切り替えた。本剤に切替え後、約 24 時間にわたって血中アンモニア濃度をモニタリングした。高アンモニア血症発作を認める被験者は、NaPAA/NaBZ 投与又は血液透析によって血中アンモニア濃度が 100 μmol/L を下回るまで、本剤の

投与を開始しなかった。切替え後、被験者の年齢、状態、経過に応じて血中アンモニア濃度のモニタリングを 24～72 時間継続した。切替え期間の後の継続投与期間は、被験者が 2 歳に達するまで又は本試験で本剤を 6 ヵ月以上投与し市販薬が使用可能となるまでとした。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群には 10 例の被験者が組み入れられ、6 例（60.0%）が試験を完了し 4 例（40.0%）が試験を中止した。中止理由は、重篤な TEAE が 1 例、肝移植が 2 例及び追跡不能が 1 例であった。組み入れられた全ての被験者は安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。

全ての被験者は切替え期間に治験薬が投与され、このうち 9 例は継続投与期間に治験薬が 1 回以上投与された。本剤の総投与期間の中央値（範囲）は 9.33 ヵ月（0.2～20.3 ヵ月）であった。継続投与期間での本剤の 1 日総投与量の中央値（範囲）は 3.95 mL（2.7～5.7 mL）又は BSA 当たり 9.57 mL/m^2（6.3～11.3 mL/m^2）であった。

組入れ時の年齢の中央値（範囲）は 9.0 ヵ月（4.3～20.8 ヵ月）であった。被験者の半数が男性であった。人種は白人が 60.0%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 20.0%、混合人種が 20.0%であった。

薬物動態：

全体として、継続投与期間の本剤の代謝物の曝露量は、切替え期間の曝露量と類似していた。

継続投与期間中、PBA、PAA 及び PAGN の血漿中濃度は安定しており、蓄積は認められなかった。多くの検体の血漿中 PAA/PAGN 比は 1 未満であった。投与 18 ヵ月時の来院時に PAA/PAGN 比が 2.0 を上回った被験者は 1 例のみであった。

本剤に完全に切り替えた日の尿中 PAA 濃度は 1.05～50.3 µg/mL であった。尿中 PAA 濃度は PAGN 濃度と比較して低く、継続投与期間も低いまま推移したことから、PAA の大部分は抱合を受け PAGN を生成したことが示された。試験期間を通しての尿中 PAGN 排泄量は本剤に完全に切り替えた日及び 1 日後の値と比較して安定しているか、経時的にわずかに増加した。尿中 PAGN の存在から、本年齢群で本剤が腸管で加水分解及び吸収され、その後 PAA がグルタミンと抱合したことが示された。

有効性：

2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群では、10 例のうち 7 例は NaPBA 又は NaBZ 投与で安定しており、2 例は新たに UCD と診断され高アンモニア血症発作を認めず、1 例は高アンモニア血症発作を認め治験薬投与前から NaPAA/NaBZ を投与されていた。試験組入れ時の治療状況に関わらず、10 例全てが本剤に完全に切り替えてから 2 日以内に臨床症状がなく、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。

継続投与期間中も多くの被験者で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。血中アンモニア濃度がコントロールされ、高アンモニア血症発作を示唆する臨床症状が認められなかった被験者は投与 1 ヵ月時～9 ヵ月時の来院時で 5/7 例（71.4%）～7/8 例（87.5%）、12 ヵ月時、15 ヵ月時、18 ヵ月時及び 24 ヵ月時の来院時で 1/1 例（100.0%）～4/4 例（100.0%）であった。試験組入れ時に NaPBA 又は NaBZ で安定していた 7 例では、血中アンモニア濃度がコントロールされ、臨床症状が認められなかった被験者は、投与 1 ヵ月時～9 ヵ月時の来院時で 1/2 例（50.0%）～4/5 例（80.0%）、12 ヵ月時、15 ヵ月時及び 24 ヵ月時の来院時で 1/1 例（100.0%）～

2/2 例（100.0%）、18 ヵ月時で 0/0 例であった。高アンモニア血症発作を認めた被験者 1 例及び新たに UCD と診断され、高アンモニア血症発作を認めなかった被験者 2 例は、試験期間中のほぼ全ての来院時で血中アンモニア濃度がコントロールされ、臨床症状が認められなかった。なお、時間の経過とともに試験中止及び欠測により、被験者数が少なくなったことに留意する必要がある。

ベースライン時（1 日目の投与前 7 日間）と比較して、切替え期間のベースライン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。また、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時を下回った。血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者は、切替え期間では 6/10 例（60.0%）～10/10 例（100.0%）、継続投与期間では投与 4 ヵ月時及び投与 5 ヵ月時の 5/7 例（71.4%）から投与 12 ヵ月時の 4/4 例（100.0%）であった。

安全性：

2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群では、全 10 例で TEAE が認められた。2 例以上に発現した 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。治験薬との因果関係のある TEAE は 4 例（40.0%）に 8 件発現した。治験薬との因果関係のある TEAE は便秘、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が各 1 例（10.0%）に認められた。治験薬との因果関係のある発疹は 1 例に 2 件発現した。

大部分の TEAE は Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であり、Grade 1（軽度）が 3 例（30.0%）に 35 件、Grade 2（中等度）が 3 例（30.0%）に 36 件認められた。Grade 3（重度）の TEAE は 2 例（20.0%）に 9 件認められ、高アンモニア血症が 2 例（20.0%）、アンモニア増加、過小食、胃腸炎及び尿路感染が各 1 例（10.0%）であった。Grade 3 の高アンモニア血症は、1 例に 1 件及び他の 1 例に 4 件発現した。アンモニア増加及び過小食は同一被験者で発現した。

Grade 4（生命を脅かす）の TEAE が 1 例（10.0%）に 4 件認められ、チアノーゼ及び無呼吸発作が各 2 件であった。いずれの事象も治験薬と「関連なし」と判断され、チアノーゼ型息止め発作と関連していた。

Grade 5（死亡）の TEAE が 1 例（10.0%）に 2 件認められ、腸壁気腫症及び腹膜炎が各 1 件であった。いずれの事象も治験薬と「関連なし」と判断され、胃瘻－空腸瘻チューブ留置後の腸穿孔に起因するショックが原因と判断された。本被験者には、Grade 3（重度）の重篤な高アンモニア血症も 1 件認められた。腸壁気腫症、腹膜炎及び高アンモニア血症は、治験薬の投与中止に至った TEAE としても報告された。

重篤な TEAE が 6 例（60.0%）に 25 件認められ、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。最も多く発現した重篤な TEAE は高アンモニア血症であり、3 例（40.0%）に 7 件認められた。その他の被験者ごとの重篤な TEAE は以下のとおりであった：腸壁気腫症及び腹膜炎（1 例）；尿路感染（1 例）；ウイルス感染、感染性クループ及びインフルエンザ（1 例）；無呼吸発作 2 件、チアノーゼ 2 件及び胃腸炎（1 例）；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（1 例）。Grade 3（重度）の重篤な TEAE は 2 例（20.0%）に認められ、高アンモニア血症が 5 件、並びに胃腸炎、尿路感染及びアンモニア増加が各 1 件であった。Grade 4（生命を脅かす）の重篤な TEAE が 1 例に 4 件認められ、チアノーゼが

2 件、無呼吸発作が 2 件であった。Grade 5（死亡）の重篤な TEAE は 1 例に 2 件認められ、腸壁気腫症及び腹膜炎が 1 例であった。

組入れ前の期間と比較して被験者が治験薬の投与を開始した後、高アンモニア血症発作の発現割合は低くなった。高アンモニア血症発作の発現割合は、組入れ前が 6 例（60.0%）、切替え期間が 1 例（10.0%）、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発現件数の中央値（範囲）は組入れ前が 2.0 件（0～10 件）であったのに対し、切替え期間では 0.0 件（0～1 件）、継続投与期間では 0.0 件（0～4 件）であった。継続投与期間の最初の 6 ヵ月間で被験者の多く（6/9 例、66.7%）が高アンモニア血症発作を発現せず、1 件、2 件及び 4 件の高アンモニア血症発作を報告した被験者はそれぞれ 1 例（11.1%）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試験前が 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。

頭囲、BSA 及び体格指数（BMI）の Z スコアの中央値は、ベースライン時の年齢及び性別に対応する対照集団の値よりも高く、身長及び体重の Z スコアの中央値はベースライン時の対照集団の値よりも低かった。これらのパラメータについては、いくつかの継続投与期間来院時にスコアの中央値が対照集団の値よりも低かったが、被験者ごとの実際の頭囲、身長、体重、BSA は、試験期間中に増加し、約半数の被験者で BMI も増加した。

本剤に対する服用の満足度について、投与 1 ヵ月時に被験者の親が子供の反応を Hedonic スケールでランク付けして評価した。投与 1 ヵ月時に本剤に対する反応が評価された 9 例で、「非常に好き」が 1 例（11.1%）、「やや好き」が 1 例（11.1%）、「好きでも嫌いでもない」が 4 例（44.4%）、「やや嫌い」が 3 例（33.3%）であった。

12 ヵ月齢以上の被験者に実施した Bayley III 尺度では、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、1 回目及び 2 回目ともに 74 以上であったが、全般適応複合スコアは、1 回目が平均値 67（中央値 69）、2 回目が平均値 56（中央値 52）であった。1 回目から 2 回目の Bayley III スコアの変化は、複数の理由で解析しなかった。最も重要な点として、過去の研究で示されたとおり、UCD を有する小児では同じ年齢の小児と比較して時間の経過とともに発達のギャップが広がり、小児の年齢が高くなるにつれて発達の形式的な測定結果での標準スコアが低くなることが反映されている可能性がある[Krivitzky, 2009]。したがって、2 回目でより低いスコアが予想される。1 回目と 2 回目のスコアを比較しない別の理由は、本試験の対象とした被験者によるものであった。本試験では、1 回目に Bayley III で評価され、2 回目は評価されず、顕著な外れ値が認められた被験者が 1 例存在した。本被験者のスコアは、1 回目の Bayley III のほとんどの項目で上限又はそれに近かったため（例：認知複合スコア 145）、これらのスコアが 1 回目のスコアの平均値及び中央値を人為的に引き上げた可能性があった。

臨床検査値及びバイタルサインの値に臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

2.7.3.2.2.6 HPN-100-009 試験（出生時～2 ヵ月齢未満）

試験の標題：

An Open Label Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate (GPB; RAVICTI®) in Pediatric Subjects Under Two Years of Age with Urea Cycle Disorders (UCDs) (HPN-100-009 (0 to 2m) CSR［5.3.5.2.3］)

試験方法：

HPN-100-009 試験は UCD を有する 2 歳未満の小児に対する本剤の安全性、有効性及び PK を評価するための非盲検試験であり、本剤への切替え期間 7 日間とその後本剤を 6 ヵ月以上最長 2 年間投与する継続投与期間で構成された。

NAGS 欠損症を除くいずれかの病型の UCD と診断された又は UCD と臨床的に疑われた新生児から 2 歳未満の小児の被験者を対象とした。

組入れ後、投与 1 日目～4 日目に本剤投与を開始又は切り替えた。本剤に切替え後、約 24 時間にわたって血中アンモニア濃度をモニタリングした。高アンモニア血症発作を認める被験者では、NaPAA/NaBZ 投与又は血液透析によって血中アンモニア濃度が 100 µmol/L を下回るまで、本剤の投与を開始しなかった。切替え後、被験者の年齢、状態、経過に応じて血中アンモニア濃度のモニタリングを 24～72 時間継続した。切替え期間の後の継続投与期間は、被験者が 2 歳に達するまで又は本試験で本剤を 6 ヵ月以上投与し市販薬が使用可能となるまでとした。組入れ時に 2 ヵ月齢未満の被験者は、2 歳に達するまで本剤を投与され、その後に市販薬に切り替えることが可能であった。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群には 17 例の被験者が組み入れられ、10 例（58.8%）が試験を完了し 7 例（41.2%）が試験を中止した。中止理由は、肝移植が 4 例、親／保護者による中止が 2 例及び TEAE（非重篤な肝酵素上昇）が 1 例であった。親／保護者により中止した 2 例のうちの 1 例は、治験薬投与前に中止した。

17 例中 16 例に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象集団に含まれた。16 例全例は切替え期間及び継続投与期間の両方で治験薬が投与された。治験薬の総投与期間の中央値（範囲）は 9.97 ヵ月（1.9～20.4 ヵ月）であった。継続投与期間での治験薬の 1 日総投与量の中央値（範囲）は、2.52 mL（1.0～4.4 mL）又は BSA 当たり 8.10 mL/m^2（3.1～12.7 mL/m^2）であった。

16 例中 10 例が 1 ヵ月齢未満の年齢群、6 例が 1～2 ヵ月齢未満の年齢群に含まれた。1 ヵ月齢未満の被験者の総投与期間の中央値（範囲）は 9.46 ヵ月（1.9～18.8 ヵ月）、継続投与期間での治験薬の 1 日総投与量の中央値（範囲）は 2.52 mL（1.9～3.7 mL）又は BSA 当たり 8.91 mL/m^2（5.8～10.0 mL/m^2）であった。1～2 ヵ月齢未満の被験者の総投与期間の中央値（範囲）は 11.37 ヵ月（7.2～20.4 ヵ月）、継続投与期間での治験薬の 1 日総投与量の中央値（範囲）は 2.62 mL（1.0～4.4 mL）又は BSA 当たり 7.38 mL/m^2（3.1～12.7 mL/m^2）であった。

治験薬が投与された被験者の組入れ時の年齢の中央値（範囲）は 0.48 ヵ月（0.1～2.0 ヵ月）であった。被験者の過半数が男性（56.3%）であった。1 ヵ月齢未満の被験者の年齢の中央値（範囲）は 0.30 ヵ月（0.1～0.7 ヵ月）で、男性（75.0%）の被験者が多かった。1～2 ヵ月齢未満の被験者の年齢の中央値（範囲）は 1.69 ヵ月（1.3～2.0 ヵ月）で、女性（66.7%）の被験者が多かった。大部分の被験者は白人（75.0%）であった（1 ヵ月齢未満の年齢群で 80.0%、1～2 ヵ月齢未満の年齢群で 66.7%）。

薬物動態：

治験薬が投与された 16 例全例が PK 解析対象集団に含まれた。本年齢群での PK の個体間変動は大きかった。本剤に完全に切り替えた日の $AUC_{0\text{-}t}$（平均値 ± SD、以下同様）は、PBA で 374.5 ± 390.5 µg•h/mL、PAA で 1321.2 ± 1220.5 µg•h/mL、PAGN で 1384.1 ± 1141 µg•h/mL であった。

C_{max} は、PBA で 46.2 ± 49.8 μg/mL、PAA で 115.3 ± 102.0 μg/mL、PAGN で 102.1 ± 48.6 μg/mL であり、C_{avg} は、PBA で 23.15 ± 23.04 μg/mL、PAA で 86.96 ± 100.28 μg/mL、PAGN で 79.97 ± 47.33 μg/mL であった。出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群の PBA の C_{avg} は、2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群で認められた値（21.5 ± 21.6 μg/mL）と同程度であった。出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群の PAA 及び PAGN の C_{avg} は、2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群で認められた値（それぞれ、18.3 ± 17.5 μg/mL 及び 44.0 ± 18.9 μg/mL）よりも高かった。出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群の PAA/PAGN の C_{max} 比は個体間変動が大きく（中央値 0.99、範囲 0.14～4.94）、平均値は 1.37 であり 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群の平均値 0.50 よりも高かった（中央値 0.41、範囲 0.08～1.17）。

1 ヵ月齢未満及び 1～2 ヵ月齢未満の年齢群で PBA の曝露量は同程度であり、C_{avg}（平均値 ± SD）は 1 ヵ月齢未満の年齢群で 22.91 ± 27.65 μg/mL、1～2 ヵ月齢未満の年齢群で 23.55 ± 14.71 μg/mL であった。血漿中 PAA 及び PAGN 濃度は、1～2 ヵ月齢未満の年齢群（C_{avg} の平均値：それぞれ 26.60 ± 20.91 μg/mL 及び 52.98 ± 25.46 μg/mL）と比較して 1 ヵ月齢未満の年齢群（C_{avg} の平均値：それぞれ 123.17 ± 112.38 μg/mL 及び 96.15 ± 50.96 μg/mL）で全体として高かった。PAA/PAGN の C_{max} 比（平均値 ± SD）は、1～2 ヵ月齢未満の年齢群（0.74 ± 0.47）と比較して 1 ヵ月齢未満の年齢群（1.75 ± 1.56）で高かった。

継続投与期間の投与 7 日目、1 ヵ月時～3 ヵ月時、6 ヵ月時及び 3 ヵ月ごとに、被験者が試験を完了するか早期に中止するまで、PK 評価用検体を採取した。継続投与期間中、血漿中 PBA、PAA 及び PAGN 濃度が安定していたことが経時的推移から示された。PAA/PAGN 比は個体間変動が大きかった。PAA/PAGN 比は、2 例の被験者で複数回、高値（5 超）が認められた。

本剤に完全に切り替えた日の尿中 PAGN 濃度は、166～14500 μg/mL であった。経時的推移より、試験期間を通して尿中 PAA の蓄積は認められなかったが、尿中 PAGN 排泄量は経時的に増加したことが示された。尿中 PAGN の存在から、本年齢群で本剤が腸管で加水分解及び吸収され、その後 PAA がグルタミンと抱合したことが示された。

成人及び年齢の高い小児を対象とした先行試験での PK データと比較して、1 ヵ月齢未満及び 1～2 ヵ月齢未満の年齢群の PBA 濃度の多くは 90%予測区間の範囲内又はそれを下回った。また、PAA 濃度は、HPN-100-005 試験、HPN-100-006 試験及び UP 1204-003 試験での成人及び 6～17 歳の年齢群の 90%予測区間の範囲内又はそれを上回り、HPN-100-012 試験での 0～6 歳の年齢群と同程度であった[Monteleone, 2013]。PAGN 濃度は、成人の 90%予測区間の範囲内又はわずかに高かった。

有効性：

治験薬が投与された全 16 例を有効性の解析対象とした。組入れ時点で、NaPBA 投与で安定していた被験者が 10 例、新たに UCD と診断され高アンモニア血症発作が認められなかった被験者が 3 例、高アンモニア血症発作が認められ治験薬投与開始前から NaPAA/NaBZ が投与されていた被験者が 3 例であった。組入れ時の被験者の治療状況及び年齢に関わらず、全例で血中アンモニア濃度がコントロールされ（臨床症状がなく、血中アンモニア濃度が 100 μmol/L 未満）、本剤への切替えに成功した。

ほとんどの被験者が本剤に完全に切り替えた日に、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、全ての被験者が完全に切り替えてから 3 日以内にこの状態を達成した。

継続投与期間中も多くの被験者で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。

血中アンモニア濃度がコントロールされ、高アンモニア血症発作を示唆する臨床症状が認められなかった被験者は投与 1 ヵ月～4 ヵ月時、9 ヵ月時及び 15 ヵ月時の来院時で 8/14 例（57.1%）～3/4 例（75.0%）、残りの来院時で 8/9 例（88.9%）～10/10 例（100.0%）であった。1 ヵ月齢未満の年齢群では 4/9 例（44.4%）～5/5 例（100.0%）、1～2 ヵ月齢未満の年齢群では 1/3 例（33.3%）～6/6 例（100.0%）であった。なお、時間の経過とともに試験中止及び欠測により、被験者数が少なくなったことに留意する必要がある。1 ヵ月齢未満と 1～2 ヵ月齢未満の年齢群間又は組入れ時の状態により、明らかな差は認められなかった。

ベースライン時（1 日目の投与前 7 日間）と比較して、切替え期間のベースライン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時を下回った。1 ヵ月齢未満の年齢群では、ベースライン以降の多くの来院時で血中アンモニア濃度の中央値及び平均値がベースライン時を下回った。1～2 ヵ月齢未満の年齢群では、切替え期間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がベースライン時を上回り、切替え期間の多く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時を上回り、継続投与期間の多く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時を下回った。

切替え期間の投与 1 日目～4 日目及び 7 日目で血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者の割合は、2 ヵ月齢未満の年齢群全体で 11/15 例（73.3%）～9/9 例（100.0%）であり、1 ヵ月齢未満の年齢群では 7/10 例（70.0%）～8/8 例（100.0%）、1～2 ヵ月齢未満の年齢群では、3/5 例（60.0%）～6/6 例（100.0%）であった。継続投与期間の来院時（投与 1 ヵ月時～6 ヵ月時、9 ヵ月時、12 ヵ月時、15 ヵ月時、18 ヵ月時及び 24 ヵ月時／投与終了時）で、血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者は 2 ヵ月齢未満の年齢群全体で 5/9 例（55.6%）～10/10 例（100.0%）、1 ヵ月齢未満の年齢群で 4/9 例（44.4%）～5/5 例（100.0%）、1～2 ヵ月齢未満の年齢群で 1/4 例（25.0%）～6/6 例（100.0%）であった。

安全性：

治験薬が投与された 16 例全例が安全性解析対象集団に含まれた。出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群では、TEAE が 16 例（100.0%）に認められた。2 例以上に発現した 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%）、並びに便秘、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。

1 ヵ月齢未満の 10 例で 2 例以上に発現した 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%）、並びにおむつ皮膚炎、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 6 例で 2 例以上に発現した 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%）、並びに発疹、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）に該当する TEAE は、1 ヵ月齢未満の年齢群で 1～2 ヵ月齢未満の年齢群と比較して多く認められた［1 ヵ月齢未満 5 例（50.0%）、1～2 ヵ月齢未

満 1 例（16.7%）、以下同順］。この差は、貧血［3 例（30.0%）、0 例］、好中球減少症［2 例（20.0%）、0 例］、血小板増加症［2 例（20.0%）、0 例］に起因した。また、高アンモニア血症の発現割合は、1 ヵ月齢未満の年齢群で高かった［5 例（50.0%）、1 例（16.7%）］。

出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群では、治験薬との因果関係のある TEAE が 10 例（62.5%）に認められた。2 例以上に発現し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。1 ヵ月齢未満の年齢群では、5 例（50.0%）に治験薬との因果関係のある TEAE が認められ、このうち 2 例以上に発現した事象は発疹の 2 例（20.0%）のみであった。1～2 ヵ月齢未満の年齢群では、5 例（83.3%）に治験薬との因果関係のある TEAE が認められ、このうち 2 例以上に発現した事象はなかった。

Grade 4（生命を脅かす）又は Grade 5（死亡）の TEAE は認められず、大部分の TEAE は Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。2 ヵ月齢未満の 6 例（37.5%）に Grade 3（重度）の TEAE が発現した。最も多く認められた Grade 3（重度）の TEAE として、高アンモニア血症が 3 例（18.8%）に 5 件報告された。このうち 2 例は高アンモニア血症をそれぞれ 2 件報告した。Grade 3（重度）の高アンモニア血症はいずれも 1 ヵ月齢未満の年齢群で発現した。その他に 2 例以上に発現した Grade 3（重度）の TEAE はなかった。

2 ヵ月齢未満の 11 例（68.8%）に重篤な TEAE が認められ、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。2 例以上に発現した重篤な TEAE は、高アンモニア血症の 5 例（31.3%）及び嘔吐の 2 例（12.5%）であった。重篤な高アンモニア血症はいずれも 1 ヵ月齢未満の年齢群［5/10 例（50.0%）］で発現したのに対し、重篤な嘔吐はいずれも 1～2 ヵ月齢未満の年齢群［2/6 例（33.3%）］で発現した。重篤な TEAE の発現割合は、1 ヵ月齢未満の年齢群で 7/10 例（70.0%）、1～2 ヵ月齢未満の年齢群で 4/6 例（66.7%）であった。

1～2 ヵ月齢未満の年齢群の 1 例に治験薬の投与中止かつ治験中止に至った肝酵素上昇が認められた。本事象は非重篤で Grade 1（軽度）であり、治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。

複数の臨床検査パラメータで、1 ヵ月齢未満と 1～2 ヵ月齢未満の年齢群の間で差が認められた。赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビン、好中球及び好中球/白血球比の中央値がベースライン後のほとんどの評価で、1 ヵ月齢未満の年齢群ではベースライン時から減少したのに対し、1～2 ヵ月齢未満の年齢群では増加した。一方、血小板及びアルカリホスファターゼの中央値は、ベースライン後のほとんどの評価で、1 ヵ月齢未満の年齢群ではベースライン時から増加したのに対し、1～2 ヵ月齢未満の年齢群では減少した。臨床検査の結果でその他に明らかな傾向は認められなかった。

バイタルサインの値に臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

本剤に対する服用の満足度について、投与 1 ヵ月時に被験者の親が子供の反応を Hedonic スケールでランク付けして評価した。評価結果は、「やや好き」、「好きでも嫌いでもない」及び「やや嫌い」がほぼ均等に分布し、「非常に好き」及び「非常に嫌い」はなかった。

2 ヵ月齢未満の年齢群で治験薬を投与されている間の高アンモニア血症発作は、組入れ前の期間と比較して少なかった。高アンモニア血症発作の発現被験者数は、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試験前が 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 1 ヵ月齢未満の年齢群で発現した。

2 ヵ月齢未満の年齢群では、身長、体重、頭囲、BSA 及び BMI の Z スコアの中央値は、ベース

ライン時の年齢及び性別に対応する対照集団の値よりも高かった。身長、体重及び頭囲の Z スコアの中央値は、複数の継続投与期間来院時点で対照集団の値より低かったが、実際の身長、体重、頭囲、BSA 及び BMI は、各被験者で試験期間を通して増加した。1 ヵ月齢未満の年齢群と 1～2 ヵ月齢未満の年齢群との間に顕著な差は認められなかった。

Bayley III 尺度は、12 ヵ月齢の時点で初めて実施するため、出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群では、データをほとんど入手できなかった。

2.7.3.2.2.7 HPN-100-011 試験

試験の標題：

Long-Term Use of HPN-100 in Urea Cycle Disorders (HPN-100-011 CSR［5.3.5.4.3］, HPN-100-011 CSR Addendum［5.3.5.4.4］)

試験方法：

HPN-100-011 試験は、HPN-100-005 試験、HPN-100-006 試験及び HPN-100-012 試験（以下、先行試験）の安全性継続試験である。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）を完了した UCD を有する被験者を対象とした非盲検の長期安全性試験であった。先行の長期投与試験で被験者は米国又はカナダの施設に組み入れられ、試験完了時に本剤は米国又はカナダで市販されていなかった。本試験では投与期間を制限せず、本剤が市販されるか、Health Canada Special Access Program を通して使用可能となるまで、被験者は本剤の投与を継続できることとした。先行の長期投与試験を完了した 90 例中 88 例が本試験へ移行した。

先行の長期投与試験終了時の投与量を本試験の初回投与量とした。被験者のアンモニア除去の必要性（UCD の重症度、食事性タンパク質摂取量及び尿中 PAGN 排泄量）に基づいて、治験責任医師が臨床的に必要と判断した場合には用量調節を行った。

被験者は治験責任医師の指示どおりに来院し、少なくとも 6 ヵ月ごとに診察を受けることとした。各来院時に、前回の来院以降に発現した有害事象又は高アンモニア血症発作（血中アンモニア濃度 100 µmol/L 以上かつ関連する臨床症状と定義）、併用薬の使用状況、来院時点の食事性タンパク質摂取量及びカロリー摂取量を問診した。身体検査（身長、体重、バイタルサインのモニタリングを含む）及び神経学的検査を実施した。血液検体を採取し、血中アンモニア濃度、アミノ酸組成及び安全性評価のため規定の臨床検査値を測定した。被験者は、ベースライン時、その後の 12 ヵ月ごとの来院及び最終来院時に神経心理学的検査（WASI®、Grooved Pegboard Test、CVLT-II、Digit Span Test、CBCL®及び BRIEF®）を実施した。

被験者の多くは米国の施設で組み入れられており、2013 年 4 月に本剤が米国で承認され、市販された時点で、米国の被験者は本試験を完了し、市販品投与に移行した。本試験の最終 CSR には、2015 年 10 月 29 日のデータカットオフ時点で得られたデータを示したが、カナダで組み入れられた 6 例中 5 例がデータカットオフ時点で本試験を継続中であり、2017 年 2 月 16 日までに本試験を完了した。これら 5 例のデータを CSR 補遺に示した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

本試験には 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た。

中止理由は追跡不能が 3 例、同意撤回、国外転出及び肝移植実施が各 1 例であった。残りの 5 例（小児 1 例、成人 4 例）は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。

小児 45 例の年齢の中央値（範囲）は 7.0 歳（1～17 歳）、成人 43 例の年齢の中央値（範囲）は 30.0 歳（19～61 歳）であった。小児と成人のいずれでも被験者の多くが女性（60%以上）、白人（83%以上）及び非ヒスパニック系（82%以上）であった。

有効性：

2015 年 10 月 29 日のデータカットオフ時点で得られたデータから、本剤の長期投与により血中アンモニア濃度がコントロールされ、効果が持続することが示された。血中アンモニア濃度の平均値は安定しており、小児群、成人群ともに 24 ヵ月の投与期間を通して成人の ULN 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が困難であった。なお、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[Chernecky, 2013]未満を維持した。

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、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。小児被験者で発現割合及び発現件数が顕著に減少し、先行試験の組入れ前 12 ヵ月にそれぞれ 42.2%及び 35 件であったのに対し本試験中ではそれぞれ 24.4%及び 22 件であった。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（NaPBA 投与期間中）の 0.78 件/年から、先行の長期投与試験で 0.36 件/年、本試験で 0.42 件/年であり、高アンモニア血症発作の発現における減少の持続が認められた。成人被験者では、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 例に起因し、本被験者の年間発現率は 15.9 件/年であった。

2015 年 10 月 29 日のデータカットオフ時点で試験継続中であった 5 例で試験完了までに得られた探索的な有効性データでは、66 ヵ月間本剤を投与された 4 例の成人被験者で、血中アンモニア濃度の平均値は大部分の時点で ULN（35 µmol/L）を下回った。小児被験者 1 例の血中アンモニア濃度は、全ての時点で小児の ULN（57 µmol/L）を下回った。成人被験者 1 例が高アンモニア血症発作を発現しており、誘発因子は食事療法の不遵守であった。

安全性：

2015 年 10 月 29 日のデータカットオフ時点で得られたデータから、本剤を長期投与したときの忍容性は良好であることが示された。全被験者での本試験の投与期間の中央値は 674.0 日（約 1.85 年）、先行試験を含めた総投与期間の中央値は 1036.0 日（約 2.84 年）であった。

10%以上の成人被験者に発現した TEAE は高アンモニア血症（25.6%）、上気道感染（18.6%）、下痢（16.3%）、アンモニア増加（14.0%）、嘔吐（11.6%）、気管支炎（11.6%）及び痙攣（11.6%）であり、10%以上の小児被験者に発現した TEAE は高アンモニア血症（22.2%）、上気道感染（15.6%）、嘔吐（13.3%）及び頭痛（13.3%）であった。これらは、先行の長期投与試験で認められた TEAE と同様であった。認められた TEAE のうち、下痢（小児 6.7%、成人 16.3%、以下同順）、気管支

炎（2.2%、11.6%）及び痙攣（0%、11.6%）は、小児被験者よりも成人被験者で発現割合が高かった。本剤の投与期間が長くなるにつれて、TEAE 全体の発現割合や、成人被験者又は小児被験者の 10%以上に発現した TEAE の発現割合に一貫した増加は認められなかった。

大部分の TEAE は、Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）、治験薬との因果関係なしと判断された。Grade 4（生命を脅かす）の TEAE である左母趾の限局性感染が成人被験者 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。

死亡は認められなかった。重篤な TEAE の発現割合は、小児被験者（26.7%）と比較して成人被験者（41.9%）で高かった。2 例以上の小児被験者で認められた重篤な TEAE は、高アンモニア血症が 10 例（22.2%）及び脱水が 2 例（4.4%）で、2 例以上の成人被験者で認められた重篤な TEAE は、高アンモニア血症が 11 例（25.6%）及び腹痛が 3 例（7.0%）であった。本試験期間中に認められた重篤な TEAE のうち、治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された被験者は 2 例（4.7%）のみであった（成人被験者で低炭酸症及び低ナトリウム血症が各 1 例）。治験薬の投与中止に至った TEAE は 3 例（3.4%）に認められ、その内訳は成人被験者 1 例の膵炎、成人被験者 1 例の低炭酸症、小児被験者 1 例の汎血球減少症及び高アンモニア血症であった。

2015 年 10 月 29 日のデータカットオフ時点で試験継続中であった 5 例で試験完了までに得られたデータからも、本剤の長期投与の忍容性が良好であることが示された。死亡、Grade 4（生命を脅かす）の TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。大部分の TEAE は治験薬との因果関係なしと判断された。小児被験者 1 例では、治験薬との因果関係ありと判断された TEAE として、脱毛症、睫毛眉毛脱落症及び血中カリウム減少が認められた（いずれの事象も非重篤であり、データカットオフ時点までに報告されていた）。重症度は、脱毛症及び睫毛眉毛脱落症が Grade 1（軽度）、血中カリウム減少が Grade 2（中等度）であった。成人被験者 1 例では、治験薬との因果関係ありと判断された TEAE として、Grade 2（中等度）の関節炎が認められた。5 例中 2 例以上に発現した TEAE は、高アンモニア血症［小児被験者 1 例（データカットオフ時点までに報告されていた）、成人被験者 1 例］であった。いずれの事象も重篤な TEAE と判断されたものの、治験薬との因果関係はなく、食事療法の不遵守に起因すると判断された。その他の重篤な TEAE は、小児被験者 1 例に認められた低カリウム血症（データカットオフ時点までに報告されていた）であった。本事象は治験薬との因果関係はなく、服薬不遵守に起因すると判断された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

以下の項では、国内臨床試験である HPN-100-J001 試験、並びに海外臨床試験である HPN-100-006 試験、UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験、HPN-100-012 試験、HPN-100-007 試験、HPN-100-009 試験及び HPN-100-011 試験について、全試験を通した結果を示す。

HPN-100-J001 試験の切替え期間及び海外短期投与試験（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）で NaPBA に対する本剤の有効性を評価した結果を 2.7.3.3.2 に示す。また、HPN-100-J001 試験の継続投与期間、海外長期投与試験（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）、HPN-100-009 試験及び HPN-100-011 試験で本剤の長期投与による有効性の持続を評価した結果を 2.7.3.5 に示す。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

2.7.3.3.1.1.1 HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験の被験者の内訳を表 2.7.3-7（切替え期間）及び表 2.7.3-8（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、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。PP 集団には 15 例が含まれた。

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。

表 2.7.3-7 被験者の内訳（HPN-100-J001 試験、切替え期間、組み入れた被験者）

Age group	**All (N = 17)**	**0 to <2 (N = 0)**	**2 to <6 (N = 2)**	**6 to <18 (N = 8)**	**≥18 (N = 7)**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects who received at least one dose of NaPBA	17 (100.0)	-	2 (100.0)	8 (100.0)	7 (100.0)
Subjects who received at least one dose of HPN-100	16 (94.1)	-	2 (100.0)	8 (100.0)	6 (85.7)
Subjects who completed Switch-Over Part	15 (88.2)	-	2 (100.0)	7 (87.5)	6 (85.7)
Subjects who withdrew from Switch-Over Part	2 (11.8)	-	0	1 (12.5)	1 (14.3)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.1-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate.

表 2.7.3-8　被験者の内訳（HPN-100-J001 試験、継続投与期間、組み入れた被験者）

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 (%)
Subjects who continued from Switch-Over Part	14 (93.3)	-	2 (100.0)	7 (100.0)	5 (83.3)
Subjects who newly enrolled into Extension Part	1 (6.7)	-	0	0	1 (16.7)
Subjects who received at least one dose of HPN-100	15 (100.0)	-	2 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)
Subjects who completed Extension Part	0	-	0	0	0
Subjects who withdrew from Extension Part	1 (6.7)	-	0	0	1 (16.7)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.1-2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate.

2.7.3.3.1.1.2　海外臨床試験

2.7.3.3.1.1.2.1　HPN-100-006 試験

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 MITT 集団及び PP 集団に含まれた。

2.7.3.3.1.1.2.2　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。

2.7.3.3.1.1.2.3　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。

2.7.3.3.1.1.2.4　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 例の年齢区分は 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。

2.7.3.3.1.1.2.5 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。

2.7.3.3.1.1.2.6 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。

2.7.3.3.1.1.2.7 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た。中止理由は追跡不能が 3 例、同意撤回、国外転出及び肝移植実施が各 1 例であった。残りの 5 例（小児 1 例、成人 4 例）は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。

2.7.3.3.1.1.2.8 併合解析

併合解析での被験者の内訳を表 2.7.3-9 に示す。HPN-100-006 試験、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）の 4 つの海外臨床試験（以下、短期投与試験）で治験薬を投与された 85 例のうち、本剤が投与された 80 例全例が試験を完了した。一方、NaPBA を投与された被験者で試験を完了した割合は 94%（80/85 例）であった。NaPBA 投与時に試験を中止した 5 例は、UP 1204-003 試験の 4 例［同意撤回が 2 例、TEAE（高アンモニア血症）が 1 例、治験責任医師の判断が 1 例］及び HPN-100-006 試験の 1 例［アンモニア増加（123 μmol/L）及び頭痛の TEAE］であった。

HPN-100-007 試験、HPN-100-005 試験（継続投与期間）及び HPN-100-012 試験（継続投与期間）の 3 つの海外臨床試験（以下、長期投与試験）に組み入れられた UCD 被験者 100 例（成人 60 例、

小児 40 例）のうち、90%（90/100 例）の被験者が 12 ヵ月間の試験を完了した。100 例のうち 66 例が短期投与試験を完了した被験者であり、34 例が新たに組み入れられた被験者であった。本剤投与時に試験を中止した 10 例の中止理由は、TEAE が 2 例（1 例が嗜眠、レッチング及び会話障害、1 例が高アンモニア血症）、同意撤回が 6 例、肝移植が 2 例であった（表 2.7.3-9 では stopping rule として記載）。

表 2.7.3-9 被験者の内訳（併合解析）

Characteristic (n [%])	Short-Term Controlled Studies (ITT Population)[a]		Long-Term Open-Label Studies (Safety Population)[b]
	NaPBA (N = 85)	HPN-100 (N = 80)	HPN-100 (N = 100)
Total Patients[c]	85 (100.0)	80 (100.0)	100 (100.0)
UP 1204-003	14[d]	10[e]	–
HPN-100-005	11	11	–
HPN-100-006	45	44[f]	–
HPN-100-012	15	15	–
HPN-100-005 SE	–	–	17
HPN-100-007	–	–	60
HPN-100-012 SE	–	–	23
Patients Who Completed Study	80 (94.1)	80 (100.0)	90 (90%)
Patients Who Withdrew from Study	5 (5.9)	0	10 (10%)
Reasons for Withdrawal from Study[g]			
Adverse event	2 (2.4)	0	2 (2.0)
Protocol violation	0	0	0
Stopping rule met	0	0	1 (1.0)
Lost to follow-up	0	0	0
Withdrew consent	2 (2.4)	0	6 (6.0)
Investigator request	1 (1.2)	0	0
Other	0	0	1 (1.0)

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Tables 1.1.1 and 1.1.2; ［5.3.5.3.6］ISS Table 1.2
Abbreviations: – = not applicable; AE = adverse event; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ID = identification; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SE = safety extension.
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) Patients who received any amount of either study treatment (HPN-100 or NaPBA) are included.
d) Two patients were each enrolled in the study twice under 2 patient IDs. Patient ID [redacted] discontinued the study because of an adverse event (hyperammonaemia) during NaPBA treatment and was re-enrolled as Patient ID [redacted] and completed the study. This patient is counted twice in the ITT population because she received NaPBA treatment under both patient IDs. Patient ID [redacted] was enrolled but discontinued prior to any study treatment; she was re-enrolled as Patient ID [redacted] and discontinued from the study after NaPBA treatment, before the first planned dose of HPN-100 at the investigator's discretion. This patient is counted once in the ITT population because as Patient ID [redacted], she received NaPBA treatment.
e) Four unique patients withdrew from Study UP 1204-003 before transitioning to HPN-100 treatment because of withdrawn consent ([redacted], [redacted]), AE of hyperammonaemia ([redacted]), and investigator discretion ([redacted]).
f) One patient ([redacted]) withdrew from Study HPN-100-006 on Day 1 of NaPBA treatment because of AEs due to noncompliance with diet: high blood ammonia levels (123 µmol/L) and headache.
g) May include multiple reasons per patient; therefore, the total may not add up to the total withdrawn from the study

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性

2.7.3.3.1.2.1 HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験での人口統計学的特性を表 2.7.3-10（切替え期間）及び表 2.7.3-11（継続投与期間）に示す。本試験の切替え期間では、ITT 集団の 16 例のうち半数超が女性［9 例（56.3%）］であった。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%）］であった。

表 2.7.3-10 人口統計学的特性（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)
Weight category [kg]					
<20	2 (12.5)	-	2 (100.0)	0	0
≥20	14 (87.5)	-	0	8 (100.0)	6 (100.0)
Weight [kg]					
n	16	0	2	8	6
Mean (SD)	43.12 (16.75)	- (-)	11.80 (1.27)	42.26 (12.22)	54.70 (8.84)
Median	47.05	-	11.80	43.05	52.80
Min, Max	10.9, 70.3	-, -	10.9, 12.7	23.6, 56.9	45.1, 70.3
Height [cm]					
n	16	0	2	8	6
Mean (SD)	143.52 (25.71)	- (-)	87.30 (7.07)	144.28 (14.25)	161.25 (6.83)
Median	153.40	-	87.30	147.15	160.95
Min, Max	82.3, 171.0	-, -	82.3, 92.3	120.2, 162.7	152.3, 171.0
BMI [kg/m^2]					
n	16	0	2	8	6
Mean (SD)	19.79 (3.60)	- (-)	15.50 (0.84)	19.81 (2.78)	21.19 (4.27)
Median	19.76	-	15.50	20.80	20.08
Min, Max	14.9, 28.4	-, -	14.9, 16.1	15.6, 22.7	16.5, 28.4
BSA [m^2]					
n	16	0	2	8	6
Mean (SD)	1.298 (0.376)	- (-)	0.524 (0.055)	1.293 (0.252)	1.563 (0.102)
Median	1.436	-	0.524	1.342	1.566
Min, Max	0.49, 1.71	-, -	0.49, 0.56	0.89, 1.61	1.44, 1.71

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: BMI = body mass index; BSA = body surface area; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

表 2.7.3-11　人口統計学的特性（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)
Weight category [kg]					
<20	2 (13.3)	-	2 (100.0)	0	0
≥20	13 (86.7)	-	0	7 (100.0)	6 (100.0)
Weight [kg]					
n	15	0	2	7	6
Mean (SD)	45.65 (18.01)	- (-)	11.80 (1.27)	44.53 (11.24)	58.25 (10.26)
Median	50.60	-	11.80	43.10	56.15
Min, Max	10.9, 70.3	-, -	10.9, 12.7	23.6, 56.9	45.1, 70.3
Height [cm]					
n	15	0	2	7	6
Mean (SD)	146.78 (28.60)	- (-)	87.30 (7.07)	146.31 (14.08)	167.15 (11.35)
Median	155.20	-	87.30	149.40	164.85
Min, Max	82.3, 187.7	-, -	82.3, 92.3	120.2, 162.7	157.1, 187.7
BMI [kg/m^2]					
n	15	0	2	7	6
Mean (SD)	19.99 (3.53)	- (-)	15.50 (0.84)	20.41 (2.39)	20.99 (4.30)
Median	19.95	-	15.50	21.11	19.49
Min, Max	14.9, 28.4	-, -	14.9, 16.1	16.3, 22.7	16.5, 28.4
BSA [m^2]					
n	15	0	2	7	6
Mean (SD)	1.353 (0.412)	- (-)	0.524 (0.055)	1.337 (0.237)	1.649 (0.168)
Median	1.470	-	0.524	1.374	1.605
Min, Max	0.49, 1.95	-, -	0.49, 0.56	0.89, 1.61	1.47, 1.95

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: BMI = body mass index; BSA = body surface area; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

2.7.3.3.1.2.2　海外臨床試験

2.7.3.3.1.2.2.1　HPN-100-006 試験

HPN-100-006 試験での人口統計学的特性を表 2.7.3-12 に示す。本試験では、人口統計学的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。

表 2.7.3-12 人口統計学的特性（HPN-100-006 試験、安全性解析対象集団）

Demographics	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

Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Table 9
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.

2.7.3.3.1.2.2.2 UP 1204-003 試験

本試験では、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。

2.7.3.3.1.2.2.3 HPN-100-005 試験

本試験の切替え期間では、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。

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。

2.7.3.3.1.2.2.4 HPN-100-012 試験

本試験の切替え期間では、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。

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。

2.7.3.3.1.2.2.5　HPN-100-007 試験

本試験では、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。

2.7.3.3.1.2.2.6　HPN-100-009 試験

HPN-100-009 試験での人口統計学的特性を表 2.7.3-13 に示す。2 ヵ月齢～2 歳未満及び出生時～2 ヵ月齢未満の各年齢群の体重、BMI、BSA 及び頭囲について、同じ年齢範囲及び性別の正常集団（対照集団）との比較のため算出した Z スコアをそれぞれ図 2.7.3-1 及び図 2.7.3-2 に示す。

本試験の 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。体重、BMI、BSA 及び頭囲のベースライン時の Z スコアは、年齢及び性別による代表的な値と比較して低い被験者及び高い被験者がいずれの項目でも約半数ずつであった。

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。

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、多くの被験者で身長、体重、BMI 及び BSA の Z スコアは年齢及び性別による代表的な値と比較して高かった。頭囲の Z スコアは年齢及び性別による代表的な値と比較して高い被験者と低い被験者が均等に分布した。1～2 ヵ月齢未満の年齢群では、多くの被験者で身長及び BMI の Z スコアは年齢及び性別による代表的な値と比較して低く、頭囲及び BSA の Z スコアは年齢及び性別による代表的な値と比較して高かった。体重の Z スコアは年齢及び性別による代表的な値と比較して高い被験者と低い被験者が均等に分布した。

表 2.7.3-13 人口統計学的特性（HPN-100-009 試験、安全性解析対象集団）

		Age <1 mos (N = 10)	Age 1 mos to <2 mos (N = 6)	Total 0 to <2 mos (N = 16)	Age 2 mos to <2 years (N = 10)
Age (months)[a)]	n	10	6	16	10
	Mean (SD)	0.33 (0.196)	1.66 (0.203)	0.83 (0.697)	9.87 (5.529)
	Median	0.30	1.69	0.48	9.00
	Min, Max	0.1, 0.7	1.3, 2.0	0.1, 2.0	4.3, 20.8
Sex	Male	7 (70.0%)	2 (33.3%)	9 (56.3%)	5 (50.0%)
	Female	3 (30.0%)	4 (66.7%)	7 (43.8%)	5 (50.0%)
Ethnicity	Hispanic or Latin	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)	1 (10.0%)
	Not Hispanic or Latin	9 (90.0%)	6 (100.0%)	15 (93.8%)	9 (90.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
	Asian	1 (10.0%)	1 (16.7%)	2 (12.5%)	0
	Black or African-American	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)	2 (20.0%)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0
	White	8 (80.0%)	4 (66.7%)	12 (75.0%)	6 (60.0%)
	Other[b)]	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)	2 (20.0%)
Average Height (cm)[c)]	n	10	6	16	10
	Mean (SD)	51.05 (3.967)	55.77 (5.537)	52.82 (5.022)	69.88 (5.335)
	Median	50.25	53.15	52.00	68.45
	Min, Max	45.0, 58.0	51.9, 66.0	45.0, 66.0	62.5, 80.0
Average Weight (kg)[c)]	n	10	6	16	10
	Mean (SD)	3.54 (0.419)	4.54 (0.622)	3.92 (0.696)	8.94 (2.242)
	Median	3.58	4.5	3.87	8.45
	Min, Max	2.9, 4.0	3.8, 5.5	2.9, 5.5	5.9, 12.3
Baseline BMI (kg/m^2)[d)]	n	10	6	16	10
	Mean (SD)	13.67 (1.690)	14.65 (1.251)	14.04 (1.573)	18.19 (3.779)
	Median	14.13	14.65	14.38	17.79
	Min, Max	10.2, 15.8	12.6, 16.2	10.2, 16.2	14.2, 27.0
Average Head Circumference (cm)	n	10	6	16	10
	Mean (SD)	35.01 (1.178)	37.64 (1.709)	36.00 (1.881)	43.72 (1.683)
	Median	35.13	37.78	35.93	43.45
	Min, Max	33.0, 36.5	35.9, 40.8	33.0, 40.8	42.0, 47.0
BSA (m^2)	n	10	6	16	10
	Mean (SD)	0.22 (0.020)	0.26 (0.033)	0.24 (0.032)	0.41 (0.063)
	Median	0.22	0.26	0.24	0.41
	Min, Max	0.2, 0.3	0.2, 0.3	0.2, 0.3	0.3, 0.5

Source: ［5.3.5.2.3］ HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.1.3b; ［5.3.5.2.5］ HPN-100-009 (2m to 2y) CSR addendum Table 14.1.3c

Abbreviations: BMI = body mass index; BSA = body surface area; Max = maximum; Min = minimum; mos = month; SD = standard deviation.

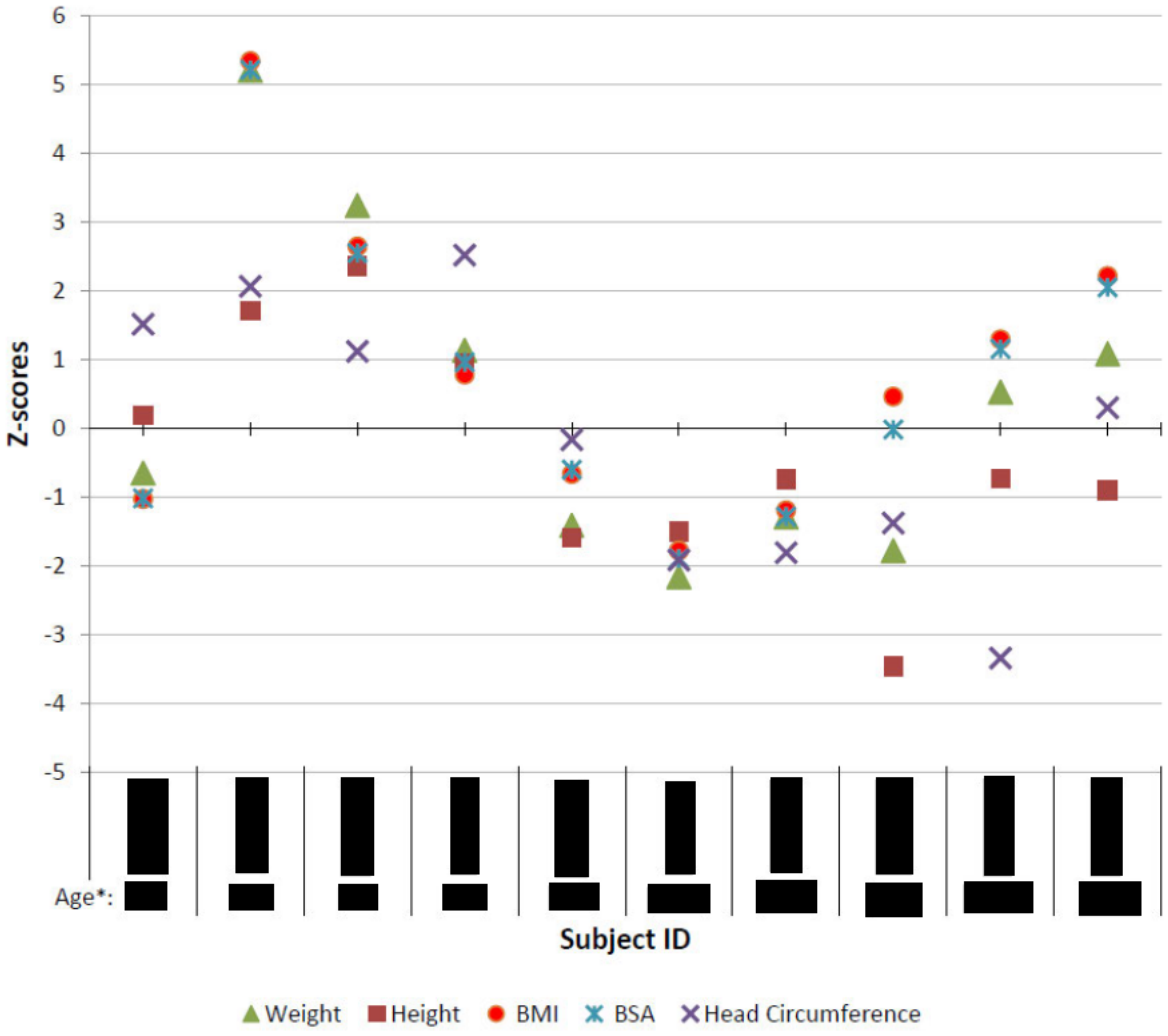
a) Age was calculated as the rounded down integer value in months of [(Date of Screening Visit – Date of Birth)/30.4375].

b) Other = biracial - white and black (Listing 16.2.3b).

c) Height (length), weight, and head circumference were measured twice at each scheduled assessment, and an average was calculated.

d) BMI was based on the average weight and average height.

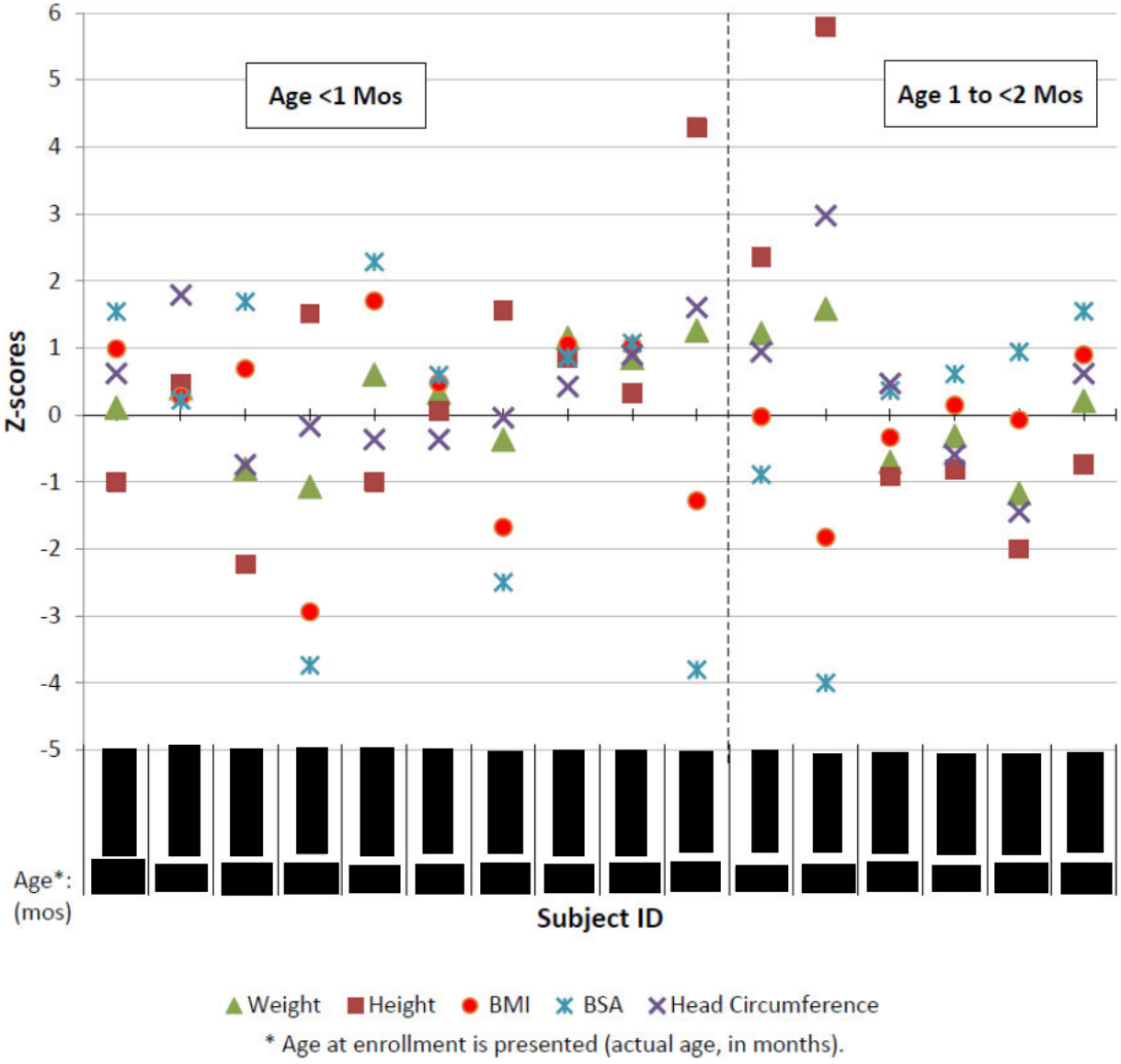
図 2.7.3-1　体重、BMI、BSA 及び頭囲の Z スコア
（HPN-100-009 試験、2 ヵ月齢～2 歳未満、安全性解析対象集団）



* Age at enrollment is presented (actual age, in months).

Source:　[5.3.5.2.5] HPN-100-009 (2m to 2y) CSR addendum Listings 16.2.3c and 16.2.11c
Abbreviations: BMI = body mass index; BSA = body surface area; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; ID = identification.
Reference population was based on the most recent growth charts provided by the CDC (year 2000) http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/growthcharts/resources/sas htm; http://www.who.int/childgrowth/standards/en/).
Negative Z-scores for subjects in the 2 months to <2 years cohort indicate lower than typical for age and gender, while positive scores indicate higher than typical for age and gender, A Z-score of "0" indicates the subject is typical of the population for their age and gender. Data points for each of the 10 subjects in the 2 months to <2 years cohort are shown.

図 2.7.3-2　体重、BMI、BSA 及び頭囲の Z スコア
（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 Listings 16.2.3b and 16.2.11b
Abbreviations: BMI = body mass index; BSA = body surface area; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; ID = identification; mos = month.
Reference population was based on the most recent growth charts provided by the CDC (year 2000) http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/growthcharts/resources/sas htm; http://www.who.int/childgrowth/standards/en/).
Negative Z-scores indicate lower than typical for age and gender, while positive scores indicate higher than typical for age and gender. A Z-score of "0" indicates the subject is typical of the population for their age and gender. Data points for each of the 16 subjects are shown.

2.7.3.3.1.2.2.7　HPN-100-011 試験

本試験では、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（18 歳未満）が 45 例、成人（18 歳以上）が 43 例であった。

2.7.3.3.1.2.2.8 併合解析

併合解析での人口統計学的特性を表 2.7.3-14 に示す。短期投与試験での人口統計学的特性は投与間で類似していた。多くの被験者は女性［57 例（67.1%）］及び白人［65 例（76.5%）］であった。平均年齢（範囲）は 25.05 歳（0.2～75.0 歳）であった。長期投与試験での人口統計学的特性は短期投与試験と同様であった。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 19.62 歳（0.0～60.0 歳）であった。

表 2.7.3-14 人口統計学的特性（併合解析）

Demographics	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

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Table 1.2.1; ［5.3.5.3.6］ISS Table 2.2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; SE = safety extension.
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.

2.7.3.3.1.3 ベースライン特性

2.7.3.3.1.3.1 HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験でのベースライン特性を表 2.7.3-15（切替え期間）及び表 2.7.3-16（継続投与期間）に示す。本試験の切替え期間では、ITT 集団の 16 例のうち、半数の 8 例（50.0%）が OTC

欠損症であり、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。組入れ前の NaPBA の 1 日平均投与量（範囲）は 0.253 g/kg（0.09～0.52 g/kg）であり、平均投与期間（範囲）は 92.1 ヵ月（19～213 ヵ月）であった。組入れ前に錠剤を服用していた被験者は 10 例（62.5%）、顆粒剤を服用していた被験者は 6 例（37.5%）であった。使用された診断法は、アミノ酸解析及びデオキシリボ核酸（DNA）変異解析が各 8 例（50.0%）であった。

継続投与期間では、ITT 集団の 15 例のうち、OTC 欠損症及び ASS 欠損症が各 6 例（40.0%）であり、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。組入れ前の NaPBA の 1 日平均投与量（範囲）は 0.237 g/kg（0.09～0.42 g/kg）であり、平均投与期間（範囲）は 91.2 ヵ月（19～213 ヵ月）であった。組入れ前に錠剤を服用していた被験者は 10 例（66.7%）、顆粒剤を服用していた被験者は 4 例（26.7%）であった。使用された診断法は、DNA 変異解析が 8 例（53.3%）、アミノ酸解析が 7 例（46.7%）であった。

表 2.7.3-15 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 (%)**
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)
UCD method of diagnosis					
Amino acid analysis	8 (50.0)	-	1 (50.0)	2 (25.0)	5 (83.3)
DNA mutational analysis	8 (50.0)	-	1 (50.0)	6 (75.0)	1 (16.7)
Enzyme analysis on fibroblast	0	-	0	0	0
Enzyme analysis on liver	0	-	0	0	0
Enzyme analysis on RBC	0	-	0	0	0
Other	0	-	0	0	0
NaPBA administration					
Yes	16 (100.0)	-	2 (100.0)	8 (100.0)	6 (100.0)
No	0	-	0	0	0
Duration of NaPBA treatment [months]					
n	16	0	2	8	6
Mean (SD)	92.1 (48.7)	- (-)	41.5 (9.2)	107.1 (53.2)	88.8 (41.7)
Median	104.5	-	41.5	105.0	110.5
Min, Max	19, 213	-, -	35, 48	19, 213	32, 125
Form of NaPBA treatment					
Powder	6 (37.5)	-	1 (50.0)	3 (37.5)	2 (33.3)
Tablet	10 (62.5)	-	1 (50.0)	5 (62.5)	4 (66.7)
Daily dose of NaPBA [g]					
n	16	0	2	8	6
Mean (SD)	10.03 (4.35)	- (-)	3.39 (0.55)	11.90 (4.11)	9.75 (3.11)
Median	10.25	-	3.39	12.50	9.75
Min, Max	3.0, 18.0	-, -	3.0, 3.8	4.5, 18.0	6.0, 15.0
Daily dose of NaPBA per body weight [g/kg]					
n	16	0	2	8	6
Mean (SD)	0.253 (0.110)	- (-)	0.286 (0.016)	0.297 (0.126)	0.184 (0.068)
Median	0.236	-	0.286	0.279	0.173
Min, Max	0.09, 0.52	-, -	0.28, 0.30	0.16, 0.52	0.09, 0.29
G-tube					
Yes	2 (12.5)	-	1 (50.0)	1 (12.5)	0
No	14 (87.5)	-	1 (50.0)	7 (87.5)	6 (100.0)

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; DNA = deoxyribonucleic acid; G-tube = gastrostomy tube; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NAGS = N-acetyl-glutamate synthetase; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.

表 2.7.3-16 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 (%)
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)
UCD method of diagnosis					
Amino acid analysis	7 (46.7)	-	1 (50.0)	2 (28.6)	4 (66.7)
DNA mutational analysis	8 (53.3)	-	1 (50.0)	5 (71.4)	2 (33.3)
Enzyme analysis on fibroblast	0	-	0	0	0
Enzyme analysis on liver	0	-	0	0	0
Enzyme analysis on RBC	0	-	0	0	0
Other	0	-	0	0	0
NaPBA administration					
Yes	14 (93.3)	-	2 (100.0)	7 (100.0)	5 (83.3)
No	1 (6.7)	-	0	0	1 (16.7)
Duration of NaPBA treatment [months]					
n	14	0	2	7	5
Mean (SD)	91.2 (52.1)	- (-)	41.5 (9.2)	110.0 (56.8)	84.8 (45.3)
Median	105.0	-	41.5	110.0	112.0
Min, Max	19, 213	-, -	35, 48	19, 213	32, 125
Form of NaPBA treatment					
Powder	4 (26.7)	-	1 (50.0)	2 (28.6)	1 (16.7)
Tablet	10 (66.7)	-	1 (50.0)	5 (71.4)	4 (66.7)
Daily dose of NaPBA [g]					
n	14	0	2	7	5
Mean (SD)	9.73 (4.54)	- (-)	3.39 (0.55)	11.64 (4.37)	9.60 (3.45)
Median	9.50	-	3.39	12.00	9.00
Min, Max	3.0, 18.0	-, -	3.0, 3.8	4.5, 18.0	6.0, 15.0
Daily dose of NaPBA per body weight [g/kg]					
n	14	0	2	7	5
Mean (SD)	0.237 (0.090)	- (-)	0.286 (0.016)	0.265 (0.096)	0.178 (0.074)
Median	0.224	-	0.286	0.257	0.166
Min, Max	0.09, 0.42	-, -	0.28, 0.30	0.16, 0.42	0.09, 0.29
G-tube					
Yes	2 (13.3)	-	1 (50.0)	1 (14.3)	0
No	13 (86.7)	-	1 (50.0)	6 (85.7)	6 (100.0)

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; DNA = deoxyribonucleic acid; G-tube = gastrostomy tube; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NAGS = N-acetyl-glutamate synthetase; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.
a) UCD diagnosis was citrin deficiency.

2.7.3.3.1.3.2 海外臨床試験

2.7.3.3.1.3.2.1 HPN-100-006 試験

HPN-100-006 試験でのベースライン特性を表 2.7.3-17 に示す。本試験では、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 OTC 欠損症［40 例（88.9%）］であり、ASS 欠損症が 3 例（6.7%）、CPS1 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。組入れ前の NaPBA の 1 日平均投与量（範囲）は 14.54 g（1.5～36.0 g）であり、平均投与期間（範囲）は 128.57 ヵ月（0.2～300.0 ヵ月）であった。組入れ前に錠剤を服用していた被験者は 36 例（80.0%）、顆粒剤を服用していた被験者は 8 例（17.8%）であった。最も多く使用された診断法は、DNA 変異解析［24 例（53.3%）］であった。

表 2.7.3-17　ベースライン特性（HPN-100-006 試験、安全性解析対象集団）

Baseline Characteristic	NaPBA→ HPN-100 (N = 22)	HPN-100→ NaPBA (N = 23)	Overall (N = 45)
UCD Diagnosis [n (%)]			
OTC deficiency	20 (90.9)	20 (87.0)	40 (88.9)
ASS deficiency	0	3 (13.0)	3 (6.7)
CPS1 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)
Method of UCD Diagnosis [n (%)]			
Amino acid analysis	4 (18.2)	5 (21.7)	9 (20.0)
DNA mutational analysis	12 (54.5)	12 (52.2)	24 (53.3)
Enzyme analysis on liver	2 (9.1)	0	2 (4.4)
Other	4 (18.2) [a)]	6 (26.1) [b)]	10 (22.2)
Duration of NaPBA Treatment (months)			
n	22	22	44
Mean (SD)	121.62 (94.831)	135.51 (101.670)	128.57 (97.414)
Median	126.00	114.00	120.00
Range	0.2, 300.0	0.2, 300.0	0.2, 300.0
Form of NaPBA Treatment [n (%)]			
Powder	5 (22.7)	3 (13.0)	8 (17.8)
Tablets	17 (77.3)	19 (82.6)	36 (80.0)
Missing	0	1 (4.3)	1 (2.2)
NaPBA Daily Dose (g)			
n	22	23	45
Mean (SD)	14.33 (6.103)	14.74 (7.554)	14.54 (6.808)
Median	15.00	15.00	15.00
Range	1.5, 24.0	3.0, 36.0	1.5, 36.0
Patients with a G-tube [n (%)]	0	0	0

Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Table 10
Abbreviations: ASS = argininosuccinate synthetase; CPS = carbamyl phosphate synthetase; DNA = deoxyribonucleic acid; G-tube = gastrostomy tube; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.
a) Urine orotic acid, amino acid analyses (n = 1), allopurinol challenge (n = 1), amino acid and allopurinol challenge (n = 1), molecular testing (n = 1).
b) Allopurinol challenge (n = 1), urine orotic acid, amino acid analyses, and hyperammonemia (n = 1), orotic acid (n = 1), amino acid and liver enzyme analyses (n = 1), DNA and amino acids (n = 1), urine orotic acid and serum studies (n = 1).

2.7.3.3.1.3.2.2　UP 1204-003 試験

本試験では、ITT 集団の 10 例のうち、多くは 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。組入れ前の NaPBA の 1 日平均投与量（範囲）は 190.79 mg/kg（144.0～298.0 mg/kg）であり、平均投与期間（範囲）は 9.04 年（0.0～25.0 年）であった。組入れ前に錠剤

を服用していた被験者は 7 例（70.0%）、顆粒剤を服用していた被験者は 3 例（30.0%）であった。最も多く使用された診断法は、DNA 変異解析［6 例（60.0%）］であった。

2.7.3.3.1.3.2.3 HPN-100-005 試験

HPN-100-005 試験の切替え期間でのベースライン特性を表 2.7.3-18 に示す。本試験の切替え期間では、安全性解析対象集団の 11 例のうち、多くは 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。組入れ前の NaPBA の 1 日平均投与量（範囲）は 12.41 g（8.0～20.0 g）であり、平均投与期間（範囲）は 74.68 ヵ月（0.5～162 ヵ月）であった。組入れ前に錠剤を服用していた被験者は 4 例（36.4%）、顆粒剤を服用していた被験者は 7 例（63.6%）であった。最も多く使用された診断法は、DNA 変異解析［5 例（45.5%）］であった。

表 2.7.3-18　ベースライン特性（HPN-100-005 試験、切替え期間、安全性解析対象集団）

Baseline Characteristic	**(N = 11)**
UCD diagnosis (n [%])	
OTC deficiency	9 (81.8)
ASS deficiency	1 (9.1)
CPS1 deficiency	0
ARG deficiency	0
NAGS syndrome	0
ASL deficiency	1 (9.1)
UCD onset (n [%])	
Neonatal (0 to ≤ 30 days)	3 (27.3)
Infantile (> 30 days to ≤ 2 years)	3 (27.3)
Childhood onset (> 2 years)	5 (45.5)
Method of UCD diagnosis (n [%])	
Amino acid analysis	4 (36.4)
DNA mutational analysis	5 (45.5)
Enzyme analysis on fibroblast	0
Enzyme analysis on liver	0
Enzyme analysis on RBC	0
Elevated orotic acid after allopurinol challenge test	1 (9.1)
Amniocentesis	1 (9.1)
Duration of NaPBA treatment (months)	
N	11
Mean (SD)	74.68 (48.22)
Median	76.0
Range	0.5, 162
Form of NaPBA treatment (n [%])	
Powder	7 (63.6)
Tablets	4 (36.4)
NaPBA daily dose (g)	
N	11
Mean (SD)	12.41 (4.392)
Median	10.50
Range	8.0, 20.0
Patients with a G-tube (n [%])	2 (18.2)

Source: ［5.3.3.2.2］HPN-100-005 (SO) CSR Table 12
Abbreviations: ARG = arginase; ASL = argininosuccinate lyase; ASS = argininosuccinate synthetase; CPS = carbamyl phosphate synthetase; DNA = deoxyribonucleic acid; G-tube = gastrostomy tube; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NAGS = N-acetyl-glutamate synthetase; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.

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 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。組入れ前の NaPBA の 1 日平均投与量（範囲）は 11.32 g（2.3～20.0 g）であり、平均投与期間（範囲）は 62.50 ヵ月（0.5～162.0 ヵ月）であった。組入れ前に錠剤を服用していた被験者は 6 例（35.3%）、顆粒剤を服用していた被験者は 11 例（64.7%）であった。最も多く使用された診断法は、DNA 変異解析［9 例（52.9%）］であった。

2.7.3.3.1.3.2.4　HPN-100-012 試験

HPN-100-012 試験の切替え期間でのベースライン特性を表 2.7.3-19 に示す。本試験の切替え期間では、安全性解析対象集団の 15 例のうち、半数超は 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。組入れ前の NaPBA の 1 日平均投与量（範囲）は 5.28 g（0.8～9.0 g）であり、平均投与期間（範囲）は 19.29 ヵ月（0.2～62.0 ヵ月）であった。組入れ前に錠剤を服用していた被験者は 1 例（6.7%）、顆粒剤を服用していた被験者は 14 例（93.3%）であった。最も多く使用された診断法は、アミノ酸解析［9 例（60.0%）］であった。

表 2.7.3-19 ベースライン特性（HPN-100-012 試験、切替え期間、安全性解析対象集団）

Characteristic	All Patients (N=15)
UCD diagnosis (n [%])	
ASL deficiency	8 (53.3%)
ASS deficiency	3 (20.0%)
OTC deficiency	3 (20.0%)
ARG deficiency	1 (6.7%)
Onset of UCD (n [%])	
Neonatal (≤ 30 days)	13 (86.7%)
Infantile (> 30 days to ≤ 2 years)	2 (13.3%)
Method of diagnosis (n [%])	
Amino acid analysis	9 (60.0%)
DNA mutational analysis	4 (26.7%)
Enzyme analysis on fibroblast	1 (6.7%)
Other	1 (6.7%)
Duration of NaPBA treatment (months)	
Mean (SD)	19.29 (17.153)
Median	19.00
Min, Max	0.2, 62.0
Form of NaPBA treatment (n [%])	
Powder	14 (93.3%)
Tablets	1 (6.7%)
Daily dose of NaPBA (g)	
Mean (SD)	5.28 (2.452)
Median	5.10
Min, Max	0.8, 9.0
Patients with a G-tube (n [%])	3 (20.0%)

Source: ［5.3.3.2.4］HPN-100-012 (SO) CSR Table 14.1.4
Abbreviations: ARG = arginase; ASL = argininosuccinate lyase; ASS = argininosuccinate synthetase; DNA = deoxyribonucleic acid; G-tube = gastrostomy tube; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.

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。組入れ前の NaPBA の平均投与期間（範囲）は 20.84 ヵ月（0.2～62.0 ヵ月）であった。組入れ前に錠剤を服用していた被験者は 2 例（8.7%）、顆粒剤を服用していた被験者は 21 例（91.3%）であった。最も多く使用された診断法は、アミノ酸解析［11 例（47.8%）］であった。

2.7.3.3.1.3.2.5 HPN-100-007 試験

本試験では、安全性解析対象集団の 60 例のうち、多くは 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%）、CPS1 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。組入れ前の NaPBA の 1 日平均投与量（範囲）は 14.08 g（1.5～36.0 g）であり、平均投与期間（範囲）は 126.79 ヵ月（0.2～300.0 ヵ月）であった。組入れ時に錠剤を服用していた被験者は 39 例（65.0%）、NaPBA 顆粒剤を服用していた被験者は 14 例（23.3%）、NaPBA を服用していなかった被験者は 7 例（11.7%）であった。最も多く使用された診断法は、DNA 解析［29 例（48.3%）］であった。

2.7.3.3.1.3.2.6 HPN-100-009 試験

HPN-100-009 試験でのベースライン特性を表 2.7.3-20 に示す。

本試験の 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、ASL 欠損症が 3 例（30.0%）、CPS1 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。UCD は、多くの被験者［6 例（60.0%）］で新生児スクリーニングにより発見された。最も多く使用された診断法は、遺伝子検査［10 例（100.0%）］であった。多く報告された UCD の前治療は、食事が 10 例（100.0%）、栄養補助食品（アミノ酸）が 7 例（70.0%）、NaPBA 顆粒剤の投与が 6 例（60.0%）、NaPBA 粉砕錠剤の投与が 2 例（20.0%）であった（被験者は 2 種以上の治療を受けることができた）。その他の前治療として、NaPAA/NaBZ 投与、NaBZ 投与及びカルグルミン酸投与が報告された。1 例（10.0%）は UCD の家族歴を有し、3 例（30.0%）は新生物又は腫瘍歴の家族歴を有し、5 例（50.0%）は胃瘻チューブ、経鼻胃管又は経鼻空腸チューブの使用歴を有していた。

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。UCD は、8 例（50.0%）で臨床検査値の異常、7 例（43.8%）で症状及び徴候を伴う臨床所見、7 例（43.8%）で新生児スクリーニングにより発見された。最も多く使用された診断法は、遺伝子検査［13 例（81.3%）］であった。多く報告された UCD の前治療は、食事が 14 例（87.5%）、栄養補助食品が 13 例（81.3%）、アルギニンが 11 例（68.8%）、NaPBA 顆粒剤の投与が 10 例（62.5%）であった（被験者は 2 種以上の治療を受けることができた）。被験者の半数は胃瘻チューブ、経鼻胃管又は経鼻空腸チューブの使用歴を有し、半数は新生物又は腫瘍歴の家族歴を有し、6 例（37.5%）は UCD の家族歴を有していた。

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。また、新生児スクリーニングにより UCD が確認された割合（20.0%、83.3%）及び前治療として NaPBA 顆粒剤が投与されていた割合（50.0%、83.3%）が低く、UCD の家族歴を有していた割合（50.0%、16.7%）が高かった。その他に明らかな違いは年齢群間で認められなかった。

表 2.7.3-20 ベースライン特性（HPN-100-009 試験、安全性解析対象集団）

Baseline Characteristic	Age <1 mos (N = 10)	Age 1 mos to <2 mos (N = 6)	Total 0 to <2 mos (N = 16)	Age 2 mos to <2 years (N = 10)
UCD Diagnosis (n [%])				
OTC deficiency	7 (70.0%)	1 (16.7%)	8 (50.0%)	2 (20.0%)
ASS deficiency	2 (20.0%)	5 (83.3%)	7 (43.8%)	2 (20.0%)
ASL deficiency	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)	3 (30.0%)
CPS I deficiency	0	0	0	2 (20.0%)
ARG deficiency	0	0	0	1 (10.0%)
HHH syndrome	0	0	0	0
CITRIN deficiency	0	0	0	0
Onset of UCD (n [%])				
Neonatal (≤30 days of age)	10 (100.0%)	5 (83.3%)	15 (93.8%)	8 (80.0%)
Infantile (>30 days to ≤2 years)	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)	2 (20.0%)
Presentation[a)] (n [%])				
Abnormal Laboratory Test	5 (50.0%)	3 (50.0%)	8 (50.0%)	2 (20.0%)
Clinical Presentation with Signs and Symptoms	5 (50.0%)	2 (33.3%)	7 (43.8%)	3 (30.0%)
Newborn Screening	2 (20.0%)	5 (83.3%)	7 (43.8%)	6 (60.0%)
Prenatal Testing	3 (30.0%)	0	3 (18.8%)	1 (10.0%)
Other[b)]	3 (30.0%)	0	3 (18.8%)	1 (10.0%)
Method of Diagnosis (n [%])				
Genetic Testing	8 (80.0%)	5 (83.3%)	13 (81.3%)	10 (100.0%)
Amino acid analysis	6 (60.0%)	3 (50.0%)	9 (56.3%)	5 (50.0%)
Enzyme Analysis on RBC	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)	0
Enzyme Analysis on Fibroblast	0	0	0	0
Enzyme Analysis on Liver	0	0	0	0
Other	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)	1 (10.0%)
UCD Treatment				
Diet	8 (80.0%)	6 (100.0%)	14 (87.5%)	10 (100.0%)
Dietary Supplements[c)]	7 (70.0%)	6 (100.0%)	13 (81.3%)	7 (70.0%)
Arginine	6 (60.0%)	5 (83.3%)	11 (68.8%)	6 (60.0%)
Citrulline	6 (60.0%)	1 (16.7%)	7 (43.8%)	4 (40.0%)
NaPBA (Powder)	5 (50.0%)	5 (83.3%)	10 (62.5%)	6 (60.0%)
AMMONUL®	5 (50.0%)	2 (33.3%)	7 (43.8%)	5 (50.0%)
NaPBA (Crushed tablet)	0	0	0	2 (20.0%)
NaBz	0	0	0	1 (10.0%)
Other[d)]	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)	1 (10.0%)
Subjects Who Had the Following:				
G/NG/NJ Tube Use	5 (50.0%)	3 (50.0%)	8 (50.0%)	5 (50.0%)
Family History of Neoplasm or Malignancy	4 (40.0%)	4 (66.7%)	8 (50.0%)	3 (30.0%)
Family History of UCD	5 (50.0%)	1 (16.7%)	6 (37.5%)	1 (10.0%)

Source: ［5.3.5.2.3］HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.1.5b; ［5.3.5.2.5］HPN-100-009 (2m to 2y) CSR addendum Table 14.1.5c

Abbreviations: AMMONUL® = combination of NaPAA/NaBz; ARG = arginase; ASL = argininosuccinate lyase; ASS = argininosuccinate synthetase; CITRIN = aspartate glutamate transporter; CPS = carbamyl phosphate synthetase; CRF = case report form; G = gastric; HHH = hyperornithinemia–hyperammonaemia–homocitrullinuria; NaBz = sodium benzoate; NaPAA = sodium phenylacetate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; NG = nasogastric; NJ = nasojejunal; OTC = ornithine transcarbamylase; RBC = red blood cell; UCD = urea cycle disorder.

a) Percentages may add up to more than 100% because more than 1 option could apply to a subject.

b) "Other" method of diagnosis = elevated ammonia (［5.3.5.2.5］HPN-100-009 (2m to 2y) CSR addendum Listing 16.2.4.1c).

c) One of the subjects with a UCD treatment of arginine recorded on the CRF (12-0912) did not have Dietary Supplements checked on the CRF; this subject is included in the Dietary Supplements count in this table.

d) "Other" UCD treatment = Carbaglu (carglumic acid) (［5.3.5.2.5］HPN-100-009 (2m to 2y) CSR addendum Listing 16.2.4.1c).

2.7.3.3.1.3.2.7 HPN-100-011 試験

本試験では、安全性解析対象集団の 88 例のうち、多くは 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。組入れ前の NaPBA の平均投与期間（範囲）は 87.38 ヵ月（0.2～300.0 ヵ月）であった。組入れ前に錠剤を服用していた被験者は 41 例（46.6%）、顆粒剤を服用していた被験者は 42 例（47.7%）、NaPBA を服用していなかった被験者が 5 例（5.7%）であった。最も多く使用された診断法は、DNA 解析［41 例（46.6%）］であった。

2.7.3.3.1.3.2.8 併合解析

併合解析でのベースライン特性を表 2.7.3-21 に示す。短期投与試験では、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%）、CPS1 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。組入れ前の NaPBA の 1 日平均投与量（範囲）は 12.46 g（0.5～36.0 g）であり、平均投与期間（範囲）は 96.88 ヵ月（0.2～300.0 ヵ月）であった。組入れ前に錠剤を服用していた被験者は 51 例（60.0%）、顆粒剤を服用していた被験者は 33 例（38.8%）であった。最も多く使用された診断法は DNA 変異解析［41 例（48.2%）］であった。

長期投与試験では、ベースライン特性は短期投与試験と同様であった。NAGS 欠損症及びアスパラギン酸グルタミン酸輸送体（CITRIN）欠損症を除く UCD 病型が認められ、OTC 欠損症が最も多く認められた（69.0%）。HPN-100-012 試験の継続投与期間では、29 日齢～2 歳未満の小児被験者が組み入れられており、新生児スクリーニングで特定される ASS 欠損症及び ASL 欠損症の被験者割合が比較的高かった。NaPBA 顆粒剤を服用していた被験者の割合（46.0%）は、短期投与試験と比較してわずかに高かった。

表 2.7.3-21　ベースライン特性（併合解析）

Baseline Characteristic	Short-Term Controlled Studies[a]			Long-Term Open-Label Studies[b]
	NaPBA (N = 85)	HPN-100 (N = 80)	Total (N = 85)	HPN-100 (N = 100)
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)
Method of Diagnosis (n [%])				
Amino acid analysis	23 (27.1)	23 (28.8)	23 (27.1)	28 (28.0)
DNA mutational analysis	41 (48.2)	38 (47.5)	41 (48.2)	46 (46.0)
Enzyme analysis	5 (5.9)	5 (6.3)	5 (5.9)	9 (9.0)
Other	16 (18.8)	14 (17.5)	16 (18.8)	17 (17.0)
Length NaPBA Treatment (months)	n = 84	n = 79	n = 84	n = 92
Mean (SD)	96.88 (90.310)	98.48 (91.853)	96.88 (90.310)	89.57 (88.886)
Median	74.00	76.00	74.00	56.00
Range	0.2, 300.0	0.2, 300.0	0.2, 300.0	0.2, 300.0
Form of NaPBA Treatment (n [%])				
Powder	33 (38.8)	31 (38.8)	33 (38.8)	46 (46.0)
Tablet	51 (60.0)	48 (60.0)	51 (60.0)	47 (47.0)
Missing	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)	7 (7.0)
Patients with a G-tube (n [%])	5 (5.9)	5 (6.3)	5 (5.9)	14 (14.0)

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Table 1.3.1; ［5.3.5.3.6］ISS Table 2.6.3
Abbreviations: ARG = arginase; ASL = argininosuccinate lyase; ASS = argininosuccinate synthetase; ASL = argininosuccinate lyase; CITRIN = aspartate glutamate transporter; CPS1 = carbamyl phosphate synthetase type 1; DNA = deoxyribonucleic acid; G-tube = gastrostomy tube; 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; SE = safety extension; 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

2.7.3.3.1.4　曝露状況

2.7.3.3.1.4.1　HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験での本剤又は NaPBA の曝露状況を表 2.7.3-22（切替え期間）及び表 2.7.3-23（継続投与期間）に示す。本試験の切替え期間では、PBA のグラム換算に基づく治験薬の 1 日平均投与量（範囲）は、本剤投与時で 9.563 g（3.06～16.83 g）、NaPBA 投与時で 8.825 g（2.64～15.84 g）であり、同程度であった。年齢別では、2～6 歳未満が本剤投与時で 3.825 g（3.06～4.59 g）、NaPBA 投与時で 2.982 g（2.64～3.32 g）、6～18 歳未満が本剤投与時で 11.093 g（4.59～16.83 g）、NaPBA 投与時で 10.470 g（3.96～15.84 g）、18 歳以上が本剤投与時で 9.435 g（6.12～13.77 g）、NaPBA 投与時で 8.580 g（5.28～13.20 g）であった。体重及び BSA 当たりの平均曝露量は、本剤投与時でそ

れぞれ 264.76 mg/kg/日及び 8.14 g/m^2/日、NaPBA 投与時でそれぞれ 253.21 mg/kg/日及び 7.83 g/m^2/日であった。年齢別では、2～6 歳未満が本剤投与時でそれぞれ 347.30 mg/kg/日及び 7.82 g/m^2/日、NaPBA 投与時でそれぞれ 286.32 mg/kg/日及び 6.45 g/m^2/日、6～18 歳未満が本剤投与時でそれぞれ 298.68 mg/kg/日及び 9.39 g/m^2/日、NaPBA 投与時でそれぞれ 296.84 mg/kg/日及び 9.32 g/m^2/日、18 歳以上が本剤投与時でそれぞれ 192.02 mg/kg/日及び 6.57 g/m^2/日、NaPBA 投与時でそれぞれ 183.99 mg/kg/日及び 6.29 g/m^2/日であった（表 2.7.3-73）。

継続投与期間では、PBA のグラム換算に基づく本剤の 1 日平均投与量（範囲）は 9.496 g（3.06～16.83 g）であった。年齢別では、2～6 歳未満が 3.825 g（3.06～4.59 g）、6～18 歳未満が 10.967 g（4.59～16.83 g）、18 歳以上が 9.671 g（6.12～13.77 g）であった。体重当たりの平均曝露量は 246.97 mg/kg/日、BSA 当たりの平均曝露量は 7.74 g/m^2/日であった。年齢別では、2～6 歳未満がそれぞれ 347.30 mg/kg/日及び 7.82 g/m^2/日、6～18 歳未満が 270.43 mg/kg/日及び 8.83 g/m^2/日、18 歳以上が 186.17 mg/kg/日及び 6.43 g/m^2/日であった（表 2.7.3-74）。平均曝露期間（範囲）は 339.5 日（9～380 日）であった。

表 2.7.3-22　曝露状況（HPN-100-J001 試験、切替え期間、ITT 集団）

	NaPBA (N = 16)	**HPN-100 (N = 16)**
Duration of administration [days]		
n	16	16
Mean (SD)	8.6 (1.4)	7.9 (0.8)
Median	8.5	8.0
Min, Max	7, 11	5, 9
Actual Total Daily Dose [g/day]		
n	16	16
Mean (SD)	10.03 (4.35)	10.34 (4.08)
Median	10.25	9.93
Min, Max	3.0, 18.0	3.3, 18.2
Actual Total Daily Dose [g/m^2/day]		
n	16	16
Mean (SD)	7.83 (3.03)	8.14 (2.78)
Median	6.68	7.12
Min, Max	3.5, 13.9	3.9, 13.4
Actual Total Daily Dose [mg/kg/day]		
n	16	16
Mean (SD)	253.21 (109.73)	264.76 (107.95)
Median	235.60	236.01
Min, Max	85.3, 518.2	94.2, 501.5
PBA content [g/day]		
n	16	16
Mean (SD)	8.825 (3.824)	9.563 (3.768)
Median	9.020	9.180
Min, Max	2.64, 15.84	3.06, 16.83

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.8.1-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PBA = phenylbutyrate; SD = standard deviation.

表 2.7.3-23 曝露状況（HPN-100-J001 試験、継続投与期間、ITT 集団）

	HPN-100 (N = 15)
Duration of administration [days]	
n	15
Mean (SD)	339.5 (91.6)
Median	363.0
Min, Max	9, 380
Actual Total Daily Dose [g/day]	
n	15
Mean (SD)	10.27 (4.20)
Median	9.93
Min, Max	3.3, 18.2
Actual Total Daily Dose [g/m^2/day]	
n	15
Mean (SD)	7.74 (2.56)
Median	6.82
Min, Max	3.9, 13.2
Actual Total Daily Dose [mg/kg/day]	
n	15
Mean (SD)	246.97 (93.25)
Median	225.38
Min, Max	94.2, 422.4
PBA content [g/day]	
n	15
Mean (SD)	9.496 (3.881)
Median	9.180
Min, Max	3.06, 16.83

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.8.1-2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; PBA = phenylbutyrate; SD = standard deviation.

2.7.3.3.1.4.2 海外臨床試験

2.7.3.3.1.4.2.1 HPN-100-006 試験

HPN-100-006 試験での本剤又は NaPBA の曝露状況を表 2.7.3-24 に示す。本試験では、PBA のグラム換算に基づく治験薬の 1 日平均投与量（範囲）は、本剤投与時で 12.50 g（1.5～31.8 g）、NaPBA 投与時で 12.33 g（1.3～31.7 g）であり、同程度であった。体重及び BSA 当たりの平均曝露量は、本剤投与時でそれぞれ 196.10 mg/kg/日及び 7.55 g/m^2/日、NaPBA 投与時でそれぞれ 203.55 mg/kg/日及び 7.85 g/m^2/日であった。

表 2.7.3-24　曝露状況（HPN-100-006 試験、安全性解析対象集団）

Exposure to Study Treatment	**NaPBA (N = 45)**	**HPN-100 (N = 44)**
Actual Total Daily Dose (g/day)	n = 44	n = 44
Mean (SD)	14.01 (6.343)	13.49 (5.963)
Median	15.00	14.36
Range (Min, Max)	1.5, 36.0	1.7, 34.3
Actual Total Daily Dose (g/m²/day)	n=44	n=44
Mean (SD)	7.85 (3.416)	7.55 (3.211)
Median	8.03	7.86
Range (Min, Max)	0.7, 16.1	0.7, 15.4
Actual Total Daily Dose (mg/kg/day)	n = 44	n = 44
Mean (SD)	203.55 (95.868)	196.10 (90.712)
Median	203.79	195.66
Range (Min, Max)	13.9, 457.5	15.2, 431.4
PBA Content (g/day)	n = 44	n = 44
Mean (SD)	12.33 (5.582)	12.50 (5.529)
Median	13.20	13.31
Range (Min, Max)	1.3, 31.7	1.5, 31.8

Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Table 32
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PBA = phenylbutyrate; SD = standard deviation.

2.7.3.3.1.4.2.2　UP 1204-003 試験

本試験では、NaPBA の錠剤を投与された被験者は 9 例であり、投与量の範囲は 15～40 錠/日であった。NaPBA の顆粒剤を投与された被験者は 1 例であり、投与量は 20.1 g/日であった。本剤の投与量の範囲は 6.6～17.4 mL/日であった。

2.7.3.3.1.4.2.3　HPN-100-005 試験

HPN-100-005 試験の切替え期間の本剤又は NaPBA の曝露状況を表 2.7.3-25 に示す。本試験の切替え期間では、PBA のグラム換算に基づく治験薬の 1 日平均投与量（範囲）は、本剤投与時で 11.04 g（7.0～17.8 g）、NaPBA 投与時で 10.94 g（7.1～17.6 g）であり、同程度であった。体重当たりの平均曝露量は、本剤投与時で 309.29 mg/kg/日、NaPBA 投与時で 321.80 mg/kg/日であった。

表 2.7.3-25　曝露状況（HPN-100-005 試験、切替え期間、安全性解析対象集団）

Exposure to Study Treatment	NaPBA (N = 11)	HPN-100 (N = 11)
Actual Total Daily Dose (g/day)	n = 11	n = 11
Mean (SD)	12.41 (4.392)	11.89 (4.157)
Median	10.50	9.90
Range (Min, Max)	8.0, 20.0	7.6, 19.1
Actual Total Daily Dose (mg/kg/day)	n = 11	n = 11
Mean (SD)	321.80 (90.268)	309.29 (88.813)
Median	348.10	330.70
Range (Min, Max)	198.5, 476.2	187.1, 454.0
PBA Content (g/day)	n = 11	n = 11
Mean (SD)	10.94 (3.873)	11.04 (3.859)
Median	9.26	9.19
Range (Min, Max)	7.1, 17.6	7.0, 17.8

Source: ［5.3.3.2.2］HPN-100-005 (SO) CSR Table 14.1.2.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PBA = phenylbutyrate; SD = standard deviation.

継続投与期間では、PBA のグラム換算に基づく本剤の 1 日平均投与量（範囲）は 9.96 g（1.9～17.7 g）であった。体重当たりの平均曝露量は 297.62 mg/kg/日、平均曝露期間（範囲）は 363.5 日（329～388 日）であった。

2.7.3.3.1.4.2.4　HPN-100-012 試験

HPN-100-012 試験の切替え期間での本剤又は NaPBA の曝露状況を表 2.7.3-26 に示す。本試験の切替え期間では、PBA のグラム換算に基づく治験薬の 1 日平均投与量（範囲）は、本剤投与時で 4.78 g（0.9～8.0 g）、NaPBA 投与時で 4.63 g（0.8～7.9 g）であり、同程度であった。体重及び BSA 当たりの平均曝露量は、本剤投与時でそれぞれ 346.26 mg/kg/日及び 8.20 g/m^2/日、NaPBA 投与時でそれぞれ 353.29 mg/kg/日及び 8.37 g/m^2/日であった。

表 2.7.3-26　曝露状況（HPN-100-012 試験、切替え期間、安全性解析対象集団）

Exposure to Study Treatment	NaPBA (N = 15)	HPN-100 (N = 15)
Actual Total Daily Dose (g/day)	n = 15	n = 15
Mean (SD)	5.27 (2.453)	5.16 (2.316)
Median	5.10	4.95
Range (Min, Max)	0.9, 9.0	1.0, 8.6
Actual Total Daily Dose (g/m²/day)	n = 15	n = 15
Mean (SD)	8.37 (3.142)	8.20 (2.968)
Median	8.10	7.86
Range (Min, Max)	1.4, 14.3	1.5, 14.1
Actual Total Daily Dose (mg/kg/day)	n = 15	n = 15
Mean (SD)	353.29 (134.044)	346.26 (127.000)
Median	359.15	338.46
Range (Min, Max)	55.6, 583.9	61.1, 578.1
PBA Content (g/day)	n = 15	n = 15
Mean (SD)	4.63 (2.159)	4.78 (2.147)
Median	4.49	4.59
Range (Min, Max)	0.8, 7.9	0.9, 8.0

Source: ［5.3.3.2.4］HPN-100-012 (SO) CSR Table 14.1.8
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PBA = phenylbutyrate; SD = standard deviation.

継続投与期間では、PBA のグラム換算に基づく本剤の 1 日平均投与量（範囲）は 4.73 g（0.7～8.0 g）であった。体重当たりの平均曝露量は 342.43 mg/kg/日、BSA 当たりの平均曝露量は 8.10 g/m²/日であった。平均曝露期間（範囲）は 345.0 日（118～396 日）であった。

2.7.3.3.1.4.2.5　HPN-100-007 試験

本試験では、PBA のグラム換算に基づく本剤の 1 日平均投与量（範囲）は 12.38 g/日（1.5～31.8 g/日）であった。体重当たりの平均曝露量は 216.22 mg/kg/日、BSA 当たりの平均曝露量は 7.96 g/m²/日であった。試験期間中、12 例（20%）で用量変更が行われ、全例が成人であった。そのうち 3 例は増量（3 例中 1 例は後に減量）、8 例は減量のみ、1 例はレジメンを変更した。平均曝露期間（範囲）は 333.6 日（22～387 日）であった。

2.7.3.3.1.4.2.6　HPN-100-009 試験

本試験の 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群では、継続投与期間の PBA のグラム換算に基づく本剤の 1 日平均投与量（範囲）は 4.19 g/日（2.7～5.8 g/日）、体重当たりの平均曝露量は 463.37 mg/kg/日、BSA 当たりの平均曝露量は 9.97 g/m²/日であった。平均曝露期間（範囲）は 0.76 年（0～1.7 年）であった。

出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群では、継続投与期間の PBA のグラム換算に基づく本剤の 1 日平均投与量（範囲）は 2.73 g/日（1.0～4.5 g/日）、体重当たりの平均曝露量は 457.99 mg/kg/日、BSA 当たりの平均曝露量は 8.76 g/m²/日であった。平均曝露期間（範囲）は 0.89 年（0.2～1.7 年）であった。

2.7.3.3.1.4.2.7 HPN-100-011 試験

本試験の 2015 年 10 月 29 日のデータカットオフ時点で得られたデータでは、PBA のグラム換算に基づく本剤の 1 日平均投与量（範囲）は 10.32 g/日（1.5～31.8 g/日）であった。体重当たりの平均曝露量は 261.03 mg/kg/日、BSA 当たりの平均曝露量は 8.21 g/m^2/日であった。平均曝露期間（範囲）は 613.6 日（1～1696 日）であった。

2015 年 10 月 29 日のデータカットオフ時点で試験継続中であった 5 例で試験完了までに得られたデータでは、PBA のグラム換算に基づく本剤の 1 日平均投与量（範囲）は 10.28 g/日（7.0～12.2 g/日）であった。体重当たりの平均曝露量は 189.12 mg/kg/日、BSA 当たりの平均曝露量は 6.30 g/m^2/日であった。平均曝露期間（範囲）は 2040.8 日（1948～2139 日）であった。

2.7.3.3.1.4.2.8 併合解析

短期投与試験の併合解析での本剤又は NaPBA の曝露状況を表 2.7.3-27 に示す。PBA のグラム換算に基づく治験薬の 1 日平均投与量（範囲）は、本剤投与時で 10.85 g（0.9～31.8 g）、NaPBA 投与時で 10.71 g（0.8～31.7 g）であり、同程度であった。体重及び BSA 当たりの平均曝露量は、本剤投与時でそれぞれ 237.54 mg/kg/日及び 7.93 g/m^2/日、NaPBA 投与時でそれぞれ 243.38 mg/kg/日及び 8.17 g/m^2/日であった。

小児（18 歳未満）の体重当たりの投与量は成人（18 歳以上）と比較して高く、小児では本剤投与時に 331.71 mg/kg/日、NaPBA 投与時に 339.65 mg/kg/日であったのに対し、成人では本剤投与時に 192.21 mg/kg/日、NaPBA 投与時に 198.69 mg/kg/日であった（表 2.7.3-77）。

表 2.7.3-27 曝露状況（短期投与試験の併合解析、ITT 集団）

Exposure to Study Treatment	NaPBA	HPN-100
Total Daily Dose in g of PBA	n = 82	n = 80
Mean (SD)	10.71 (5.478)	10.85 (5.464)
Median	9.24	9.18
Range (Min, Max)	0.8, 31.7	0.9, 31.8
Total Daily Dose (g/day)	n = 82	n = 80
Mean (SD)	12.18 (6.226)	11.70 (5.892)
Median	10.50	9.90
Range (Min, Max)	0.9, 36.0	1.0, 34.3
Total Daily Dose (g/m^2/day)	n = 82	n = 80
Mean (SD)	8.17 (3.120)	7.93 (2.978)
Median	8.16	7.95
Range (Min, Max)	0.7, 16.1	0.7, 15.4
Total Daily Dose (mg/kg/day)	n = 82	n = 80
Mean (SD)	243.38 (117.558)	237.54 (114.210)
Median	226.17	227.48
Range (Min, Max)	13.9, 583.9	15.2, 578.0

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Table 1.4.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PBA = phenylbutyrate; SD = standard deviation.
Includes pooled data from UP 1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006, and HPN-100-012.

2.7.3.3.1.5 併用薬

2.7.3.3.1.5.1 HPN-100-J001 試験

本試験の切替え期間では、全ての被験者が併用薬を投与された。最も多くの被験者に投与された併用薬はアルギニン塩酸塩であり、NaPBA 投与時で 82.4%、本剤投与時で 81.3%であった。

継続投与期間では、93.3%の被験者が併用薬を投与された。最も多くの被験者に投与された併用薬はアルギニン塩酸塩（73.3%）であった。

2.7.3.3.1.5.2 海外臨床試験

2.7.3.3.1.5.2.1 HPN-100-006 試験

本試験では、本剤投与時に 97.7%、NaPBA 投与時に 93.3%の被験者が併用薬を投与された。最も多くの被験者に投与された併用薬の種類は、その他の精神刺激薬及び Nootropics であり、本剤投与時で 65.9%、NaPBA 投与時で 64.4%であった。最も多くの被験者に投与された併用薬は citrulline であり、本剤投与時で 63.6%、NaPBA 投与時で 62.2%であった。

2.7.3.3.1.5.2.2 UP 1204-003 試験

本試験では、全ての被験者が併用薬を投与された。最も多くの被験者に投与された併用薬の種類は、精神刺激薬［注意欠如・多動性障害］及び Nootropics であり、本剤投与時で 60.0%、NaPBA 投与時で 57.1%であった。最も多くの被験者に投与された併用薬は citrulline であり、本剤投与時で 60.0%、NaPBA 投与時で 57.1%であった。

2.7.3.3.1.5.2.3 HPN-100-005 試験

本試験の切替え期間では、全ての被験者が併用薬を投与された。最も多くの被験者に投与された併用薬の種類は、その他の精神刺激薬及び Nootropics であり、本剤投与時及び NaPBA 投与時でいずれも 81.8%であった。最も多くの被験者に投与された併用薬は citrulline であり、本剤投与時で 81.8%、NaPBA 投与時で 81.8%であった。

継続投与期間では、94.1%の被験者が併用薬を投与された。最も多くの被験者に投与された併用薬の種類は、カルシウム（52.9%）であった。最も多くの被験者に投与された併用薬はアミノ酸（35.3%）であった。

2.7.3.3.1.5.2.4 HPN-100-012 試験

本試験の切替え期間では、全ての被験者が併用薬を投与された。最も多くの被験者に投与された併用薬の種類及び併用薬は、いずれもその他の栄養剤（86.7%）であった。

継続投与期間では、全ての被験者が併用薬を投与された。最も多くの被験者に投与された併用薬の種類は、その他の栄養剤（82.6%）であった。最も多くの被験者に投与された併用薬は、その他の栄養剤（82.6%）であった。

2.7.3.3.1.5.2.5 HPN-100-007 試験

本試験では、全ての被験者が併用薬を投与された。最も多くの被験者に投与された併用薬の種類は、その他の精神刺激薬及び Nootropic（65.0%）であった。最も多くの被験者に投与された併用薬は citrulline（63.3%）であった。

2.7.3.3.1.5.2.6 HPN-100-009 試験

本試験の出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群では、93.8%の被験者が併用薬を投与された。最も多くの被験者に投与された併用薬の種類は、鎮痛薬（62.5%）であった。最も多くの被験者に投与された併用薬は、アセトアミノフェン（62.5%）であった。

併用薬を投与された被験者の割合は、1～2 ヵ月齢未満の年齢群（83.3%）と比較して出生時～1 ヵ月齢未満の年齢群（100.0%）で高かった。年齢群間で大きな差が認められた併用薬は、NaPAA/NaBZ（出生時～1 ヵ月齢未満の年齢群で 50.0%、1～2 ヵ月齢未満の年齢群で 0%、以下同順）、グルコース及び塩化ナトリウム（各 40.0%、0%）、ヘパリンナトリウム、ナイスタチン及びアルギニン（各 30.0%、0%）、セフトリアキソン（40.0%、16.7%）、ナイスタチン（10.0%、66.7%）、アセトアミノフェン（50.0%、83.3%）、ジフェンヒドラミン塩酸塩及びオンダンセトロン塩酸塩水和物（各 0%、33.3%）であった。

2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群では、全ての被験者が併用薬を投与された。最も多くの被験者に投与された併用薬の種類は、鎮痛薬及び静脈溶液（各 60.0%）であった。最も多くの被験者に投与された併用薬は、アセトアミノフェン（60.0%）であった。

2.7.3.3.1.5.2.7 HPN-100-011 試験

2015 年 10 月 29 日のデータカットオフ時点で得られたデータでは、98.9%の被験者が併用薬を投与された。最も多くの被験者に投与された併用薬の種類は、その他の消化管及び代謝用薬（70.5%）であった。最も多くの被験者に投与された併用薬は、その他の消化管及び代謝用薬（70.5%）であった。

2015 年 10 月 29 日のデータカットオフ時点で試験継続中であった 5 例で試験完了までに得られたデータでは、全ての被験者が併用薬を投与された。最も多くの被験者に投与された併用薬の種類は、その他の消化管及び代謝用薬（80.0%）であった。最も多くの被験者に投与された併用薬は、その他の消化管及び代謝用薬（80.0%）であった。

2.7.3.3.1.5.2.8 併合解析

短期投与試験を通じて、本剤又は NaPBA 投与時に多くの被験者（93%以上）が併用薬を投与された。タンパク質又はビタミン補助食品の割合が高く、各試験で 20%以上の被験者に報告された併用薬の種類を以下に示す：

- 精神刺激薬［注意欠如・多動性障害］及び Nootropics：UP 1204-003 試験で 64%
  その他の精神刺激薬及び Nootropics：HPN-100-005 試験で 82%、HPN-100-006 試験の本剤投与時で 66%、NaPBA 投与時で 64%、HPN-100-012 試験で 20%。
- アミノ酸：UP 1204-003 試験では報告されなかった。HPN-100-005 試験で 18%、HPN-100-006 試験の本剤投与時で 14%、NaPBA 投与時で 13%、HPN-100-012 試験で 80%。
- マルチビタミン：UP 1204-003 試験で 14%、HPN-100-005 試験で 46%、HPN-100-006 試験の本剤投与時で 21%、NaPBA 投与時で 20%、HPN-100-012 試験で 7%。
- 全般的な栄養素：UP 1204-003 試験で 29%
  その他栄養素：HPN-100-005 試験で 9%、HPN-100-006 試験で 18%、HPN-100-012 試験で 87%。

最も多く認められた併用薬は citrulline であった（UP 1204-003 試験で 64%；HPN-100-005 試験で 82%；HPN-100-006 試験の本剤投与時で 64%、NaPBA 投与時で 62%；HPN-100-012 試験で 20%）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

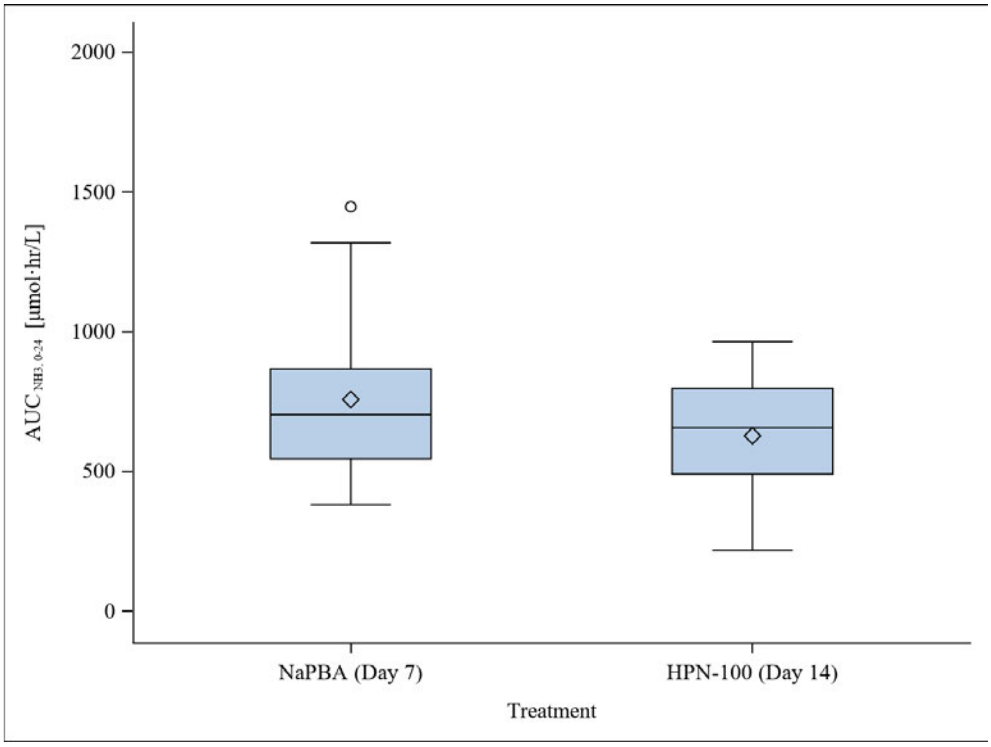
2.7.3.3.2.1 $AUC_{NH3, 0-24}$（主要評価項目）

2.7.3.3.2.1.1 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 2.7.3-3 に、ANOVA による解析結果を表 2.7.3-28 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。

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 2.7.3-3 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 2.7.3-28　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）

$AUC_{NH3, 0-24}$	NaPBA	HPN-100
Summary Statistics		
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.

2.7.3.3.2.1.2　海外臨床試験

2.7.3.3.2.1.2.1　HPN-100-006 試験

HPN-100-006 試験の ITT 集団での NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の $AUC_{NH3, 0-24}$ の解析結果を表 2.7.3-29 に示す。$AUC_{NH3, 0-24}$ 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。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。

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。

表 2.7.3-29　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の $AUC_{NH3, 0-24}$
（HPN-100-006 試験、ITT 集団）

Blood Ammonia AUC_{0-24} Statistic (μmol·h/L) [a)]	NaPBA	HPN-100	Difference Between HPN-100 and NaPBA
n	44	44	44
Mean	976.63	865.85	-111
SD	865.352	660.529	579.0
Median	652.48	672.59	-47
Min, Max	301.9, 4665.9	206.0, 3351.1	-2953, 1007
Ratio of Geometric Means [b)]			0.91
90% CI [b)]			(0.816, 1.012)
95% CI [b)]			(0.799, 1.034)

Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Table 15
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; $AUC_{NH3, 0-24}$ = 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; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.
a) Individual missing ammonia AUC data were imputed if values were missing at 0 or 24 h or the patient had < 12 h of blood ammonia data.
b) Results on original scale were obtained by exponentiating the corresponding log-transformed results.

2.7.3.3.2.1.2.2　UP 1204-003 試験

UP 1204-003 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 NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の TNAUC の解析結果を表 2.7.3-30 に示す。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。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。

表 2.7.3-30　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の TNAUC
（UP 1204-003 試験、ITT 集団）

TNAUC Statistic (μmol/L)	Visit 2-1 (NaPBA steady state)	Visit 11-1 (HPN-100 steady state)	TNAUC Comparison [a)]
n	10	10	
Mean	38.4	26.5	
SD	19.6	10.7	
Median	36.8	22.3	
Min	16.4	8.3	
Max	71.5	41.7	
Least Square Geometric Means [b)]	33.9	24.2	
Percent Ratio (HPN-100 / NaPBA)			71.4
90% CI			(47.3, 107.8)
95% CI			(43.0, 118.7)

Source: ［5.3.3.2.1］UP 1204-003 CSR Table 9, Table 10
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; TNAUC = time-normalized area under the curve.
a) Results are from an ANOVA model for the natural log-transformed TNAUC value with factors for treatment as a fixed effect and subject as a random effect.
b) Least square geometric means, ratios, and CI are obtained from the ANOVA model based on the log-transformed TNAUC. Values are exponentiated to express the results on the original scale.

2.7.3.3.2.1.2.3　HPN-100-005 試験（切替え期間）

HPN-100-005 試験の ITT 集団での NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の $AUC_{NH3, 0-24}$ の解析結果を表 2.7.3-31 に示す。$AUC_{NH3, 0-24}$ 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。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。

PP 集団を対象とした解析結果も、ITT 集団と同様であった。

表 2.7.3-31　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の $AUC_{NH3, 0-24}$
（HPN-100-005 試験、切替え期間、ITT 集団）

Blood Ammonia AUC_{0-24} Statistic (µmol·h/L) [a]	NaPBA	HPN-100	Difference Between HPN-100 and NaPBA
n	11	11	11
Mean	814.6	603.8	-210.8
SD	322.36	187.92	310.89
Median	886.7	538.9	-133.4
Min, Max	280, 1279	446, 1064	-816, 215
Ratio of Geometric Means [b]			0.781
90% CI [b]			(0.609, 1.002)
95% CI [b]			(0.575, 1.061)

Source: ［5.3.3.2.2］HPN-100-005 (SO) CSR Table 17
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; $AUC_{NH3, 0-24}$ = 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; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.
a) Individual missing ammonia AUC_{0-24} data were imputed only if values were missing at 0 or 24 h.
b) Results on original scale were obtained by exponentiating the corresponding log-transformed results.

2.7.3.3.2.1.2.4　HPN-100-012 試験（切替え期間）

HPN-100-012 試験の ITT 集団での NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の $AUC_{NH3, 0-24}$ の解析結果を表 2.7.3-32 に示す。$AUC_{NH3, 0-24}$ 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。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。

PP 集団を対象とした解析結果も、ITT 集団と同様であった。

表 2.7.3-32　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の $AUC_{NH3, 0-24}$
（HPN-100-012 試験、切替え期間、ITT 集団）

Blood Ammonia AUC_{0-24} Statistic (μmol·h/L)	NaPBA	HPN-100	Difference Between HPN-100 and NaPBA
n	15	13	13
Mean	914.43	647.63	-237.46
SD	630.206	379.944	439.445
Median	604.96	543.08	-37.84
Min, Max	189.3, 1974.8	258.6, 1513.5	-1484.8, 99.6
Ratio of Geometric Means [a)]			0.79
90% CI [a)]			0.625, 1.002
95% CI [a)]			0.593, 1.055

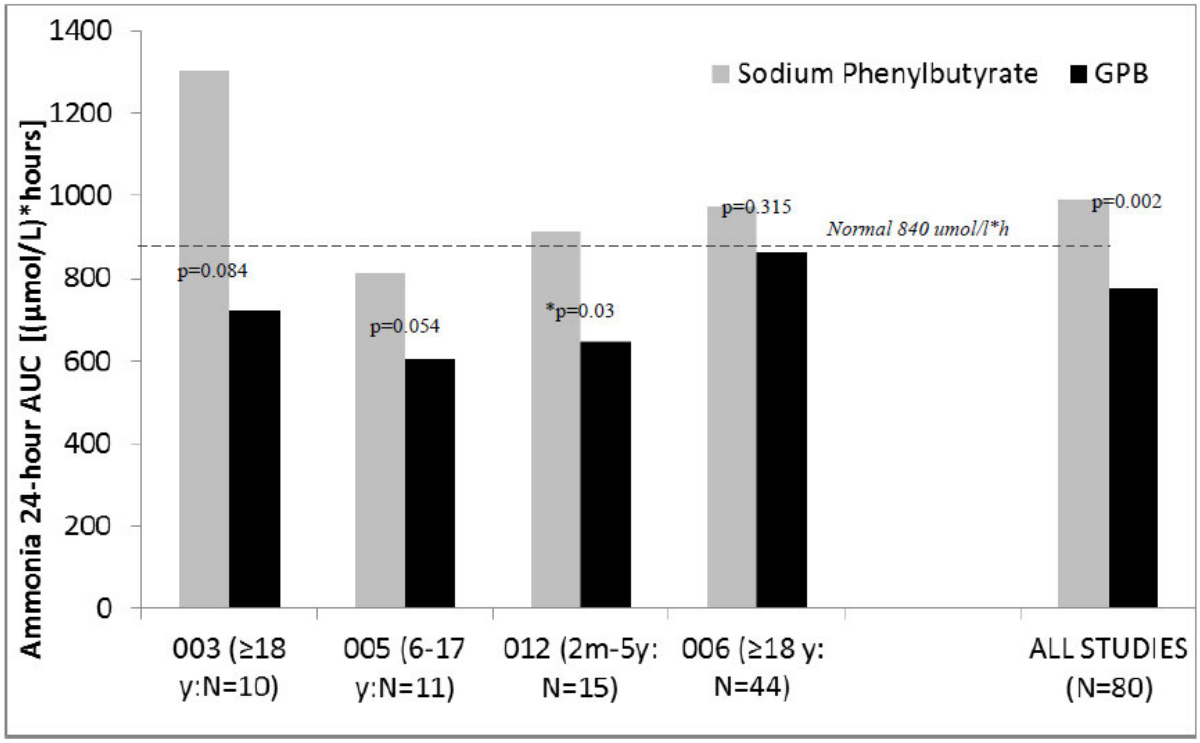
Source:　［5.3.3.2.4］HPN-100-012 (SO) CSR Table 9
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; $AUC_{NH3, 0-24}$ = area under the ammonia concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; CI = confidence interval; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.
a) Results on original scale obtained by exponentiating the corresponding log-transformed results.

2.7.3.3.2.1.2.5　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 $AUC_{NH3, 0-24}$ の解析結果を図 2.7.3-4 に示す。ITT 集団での $AUC_{NH3, 0-24}$ 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 $AUC_{NH3, 0-24}$ 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（表 2.7.3-79）。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。治験薬投与後 24 時間の血中アンモニア濃度推移は、各試験で同様であり、本剤投与時の血中アンモニア濃度は一貫して午後及び夜間で低かった。

各試験の $AUC_{NH3, 0-24}$ 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）。OLFS 集団の結果は ITT 集団の結果と類似していた（表 2.7.3-79）。

図 2.7.3-4　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.

2.7.3.3.2.2　最高血中アンモニア濃度

2.7.3.3.2.2.1　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最高血中アンモニア濃度及び平均血中アンモニア濃度を表 2.7.3-33 に示す。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。

表 2.7.3-33　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の最高血中アンモニア濃度及び平均血中アンモニア濃度（HPN-100-J001 試験、切替え期間、ITT 集団）

	NaPBA (Day 7)	HPN-100 (Day 14)
Maximum blood ammonia concentration [µmol/L]		
n	16	15
Mean (SD)	52.259 (38.252)	37.266 (15.511)
Median	39.508	36.591
Min, Max	22.80, 175.00	10.08, 71.59
Mean blood ammonia concentration [µmol/L]		
n	16	15
Mean (SD)	31.965 (13.091)	26.341 (8.240)
Median	29.718	27.209
Min, Max	16.18, 61.59	9.18, 40.10

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.2.3-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal.
Maximum and mean are based on the normalized ammonia results using the reference ULN of 35 µmol/L.

2.7.3.3.2.2.2　海外臨床試験

2.7.3.3.2.2.2.1　HPN-100-006 試験

HPN-100-006 試験の ITT 集団での NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の最高血中アンモニア濃度を表 2.7.3-34 に示す。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。

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。

表 2.7.3-34　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の最高血中アンモニア濃度（HPN-100-006 試験、ITT 集団）

Blood Ammonia C_{max} (µmol/L)	NaPBA	HPN-100	Difference Between HPN-100 and NaPBA
n	44	44	44
Mean	70.83	60.94	-9.89
SD	66.705	46.213	43.088
Median	45.95	50.70	-3.58
Min	13.5	12.1	-163.3
Max	303.3	245.0	85.0

Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Table 16
Abbreviations: C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.

2.7.3.3.2.2.2.2　UP 1204-003 試験

UP 1204-003 試験の ITT 集団での NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の最高血中アンモニア濃度を表 2.7.3-35 に示す。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　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の最高血中アンモニア濃度
（UP 1204-003 試験、ITT 集団）

Blood Ammonia C_{max} (µmol/L)[j]	Visit 2-1 (NaPBA steady state)	Visit 11-1 (HPN-100 steady state)
n	10	10
Mean	79.1	56.3
SD	40.1	27.9
Median	83.6	60.0
Min	29.0	13.0
Max	150	106

Source: ［5.3.3.2.1］UP 1204-003 CSR Table 9
Abbreviations: C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.

2.7.3.3.2.2.2.3　HPN-100-005 試験（切替え期間）

HPN-100-005 試験の ITT 集団での NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の最高血中アンモニア濃度を表 2.7.3-36 に示す。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。

PP 集団を対象とした解析結果も、ITT 集団と同様であった。

表 2.7.3-36　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の最高血中アンモニア濃度
（HPN-100-005 試験、切替え期間、ITT 集団）

Blood Ammonia C_{max} (µmol/L)	NaPBA (Day 7)	HPN-100 (Day 14)	Change from Day 7 to Day 14
n	11	11	11
Mean	55.66	47.77	-7.89
SD	21.607	12.800	23.125
Median	51.20	45.61	-6.00
Min	25.3	25.3	-53.1
Max	95.9	73.2	29.0

Source: ［5.3.3.2.2］HPN-100-005 (SO) CSR Table 16
Abbreviations: C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.

2.7.3.3.2.2.2.4　HPN-100-012 試験（切替え期間）

HPN-100-012 試験の ITT 集団での NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の最高血中アンモニア濃度を表 2.7.3-37 に示す。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。

PP 集団を対象とした解析結果も、ITT 集団と同様であった。

表 2.7.3-37　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の最高血中アンモニア濃度
（HPN-100-012 試験、切替え期間、ITT 集団）

Blood Ammonia C_{max} (µmol/L)	NaPBA	HPN-100
n	15	15
Mean	52.74	39.39
SD	37.143	29.286
Median	44.84	27.45
Min	9.3	13.4
Max	112.7	103.0

Source: ［5.3.3.2.4］HPN-100-012 (SO) CSR Table 10
Abbreviations: C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.

2.7.3.3.2.2.2.5　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最高血中アンモニア濃度を表 2.7.3-38 に示す。併合解析での最高血中アンモニア濃度のコントロールでは、本剤及び NaPBA による効果が同程度に示された。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。

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）。OLFS 集団の結果は ITT 集団の結果と類似していた（表 2.7.3-79）。

表 2.7.3-38　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の最高血中アンモニア濃度
（併合解析、ITT 集団）

	Blood Ammonia 24-h C_{max} (µmol/L)		
	NaPBA	HPN-100	Difference Between HPN-100 and NaPBA
n	82	80	80
Mean	69.51	55.73	-12.29
SD	58.513	39.675	42.885
Median	49.00	44.05	-3.10
Min	9.3	12.1	-184.4
Max	303.3	245.0	85.0
p-value[a)]			0.012
p-value[b)]			0.030

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Tables 2.2.1.1 and 2.2.7
Abbreviations: C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; 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, HPN-100-006, and HPN-100-012.
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

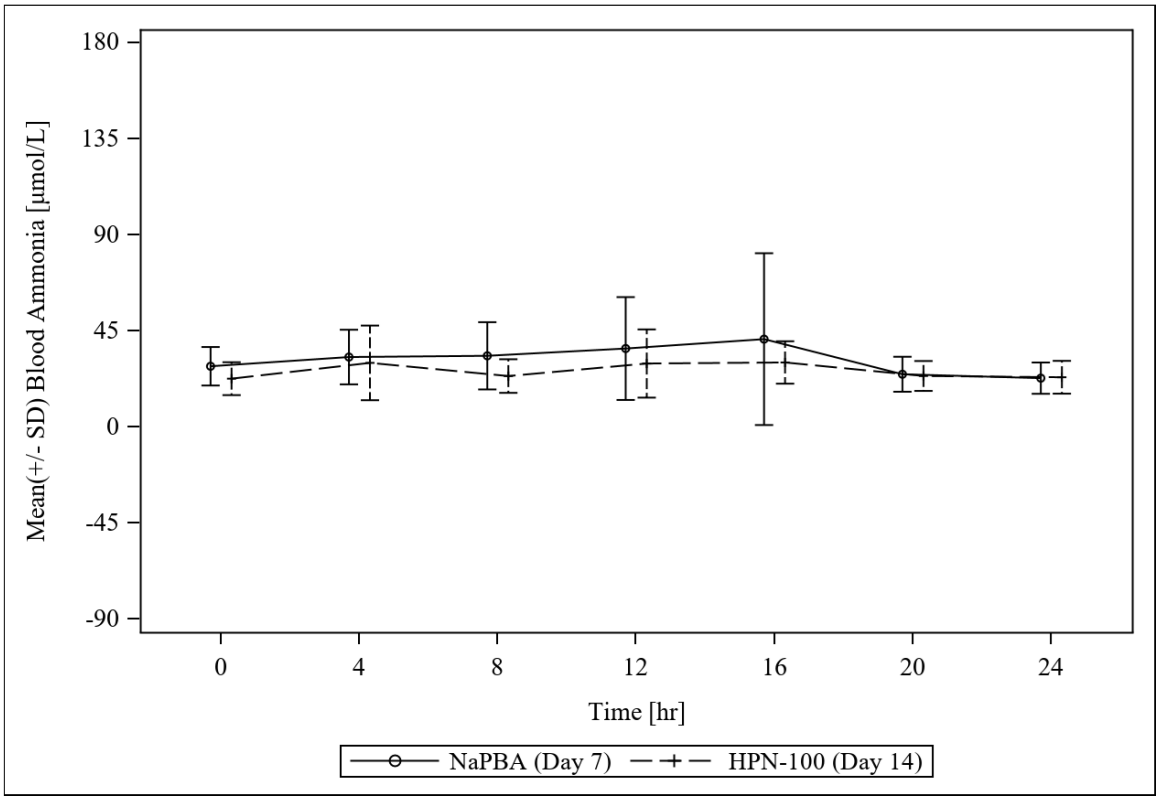
併合解析での 1 日平均血中アンモニア濃度は、本剤投与時で 31.20 ± 21.026 µmol/L、NaPBA 投与時で 38.29 ± 29.143 µmol/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった（ISE Table 2.3.1.1［5.3.5.3.3］）。各試験の 1 日平均血中アンモニア濃度の範囲は、NaPBA 投与時で 31.34～45.84 µmol/L であったのに対し、本剤投与時では 23.91～34.71 µmol/L と基準範囲内（35 µmol/L 未満）であり、やや低かった（ISE Table 2.3.1.2［5.3.5.3.3］）。

2.7.3.3.2.3　治験薬投与後 24 時間の血中アンモニア濃度推移

2.7.3.3.2.3.1　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アンモニア濃度の推移を図 2.7.3-5 に、各時点の血中アンモニア濃度を表 2.7.3-39 に示す。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。本剤投与時では、血中アンモニア濃度が最も低かったのは投与開始時の 22.473 µmol/L であり、最も高かったのは投与 16 時間後の 30.064 µmol/L であった。NaPBA 投与時では、血中アンモニア濃度が最も低かったのは投与 24 時間後の 22.715 µmol/L であり、最も高かったのは投与 16 時間後の 40.992 µmol/L であった。

図 2.7.3-5　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の治験薬投与後 24 時間にわたる血中アンモニア濃度の平均値の推移（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 14.2.7-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal.
Measurement values are normalized ammonia results using the reference ULN of 35 µmol/L.

表 2.7.3-39 血中アンモニア濃度（HPN-100-J001 試験、切替え期間、ITT 集団）

	n	Mean (SD)	Median	Min, Max
NaPBA (Day 7)				
Measurement value [µmol/L]				
0 hr (pre-dose)	15	28.286 (9.015)	25.985	20.15, 48.79
4 hr	14	32.600 (12.793)	28.371	19.09, 62.58
8 hr	16	33.179 (15.751)	31.023	13.26, 66.29
12 hr	16	36.590 (24.088)	25.899	11.67, 98.11
16 hr	14	40.992 (40.240)	26.780	15.38, 175.00
20 hr	14	24.543 (8.189)	24.659	10.08, 44.55
24 hr	16	22.715 (7.329)	20.152	11.14, 37.12
HPN-100 (Day 14)				
Measurement value [µmol/L]				
0 hr (pre-dose)	15	22.473 (7.706)	22.803	9.55, 42.95
4 hr	13	29.867 (17.483)	26.078	9.55, 71.59
8 hr	15	23.698 (7.871)	24.924	10.08, 36.06
12 hr	15	29.567 (15.977)	25.985	10.08, 64.17
16 hr	13	30.064 (9.931)	33.409	9.55, 42.95
20 hr	13	23.739 (7.001)	24.924	7.42, 32.88
24 hr	15	23.132 (7.681)	24.394	6.89, 38.71
HPN-100 (Day 14) - NaPBA (Day 7)				
Measurement value [µmol/L]				
0 hr (pre-dose)	14	-5.774 (10.381)	-2.917	-27.58, 7.42
4 hr	13	-0.957 (17.354)	-1.591	-37.65, 31.82
8 hr	15	-9.218 (15.938)	-5.833	-39.24, 10.08
12 hr	15	-6.527 (14.921)	-6.894	-33.94, 19.09
16 hr	13	-10.899 (40.085)	-4.242	-137.35, 20.15
20 hr	13	-0.449 (6.890)	0.000	-12.73, 10.08
24 hr	15	0.635 (5.296)	1.591	-9.02, 8.48

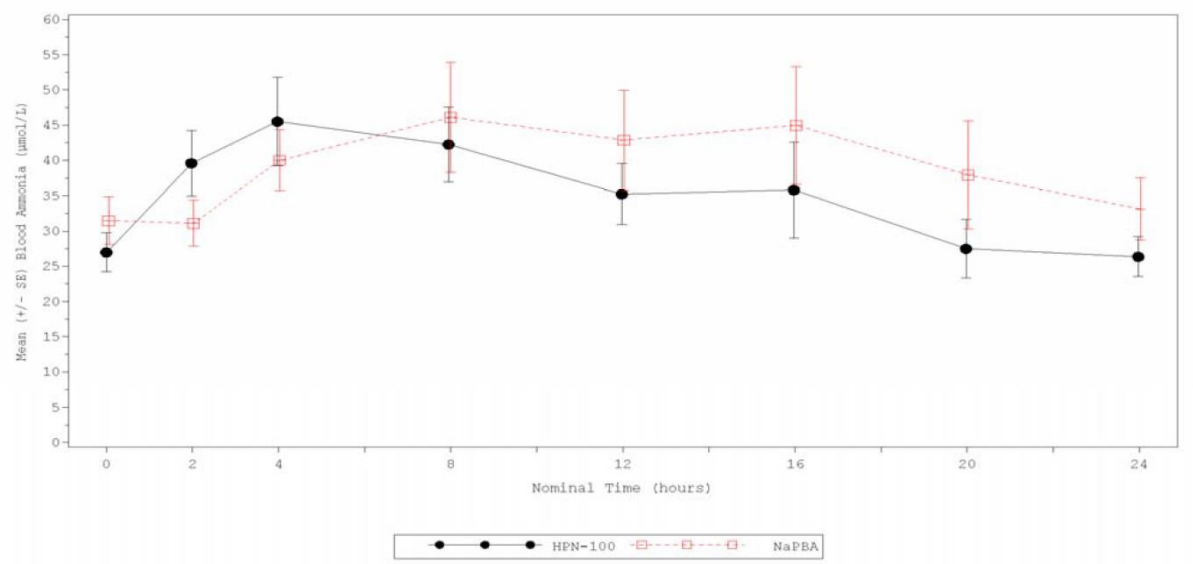
Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.2.5-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal.
Measurement values are normalized ammonia results using the reference ULN of 35 µmol/L.

2.7.3.3.2.3.2 海外臨床試験

2.7.3.3.2.3.2.1 HPN-100-006 試験

HPN-100-006 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アンモニア濃度の推移を図 2.7.3-6 に示す。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。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。

図 2.7.3-6　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（平均値 ± SE）の推移（HPN-100-006 試験、ITT 集団）

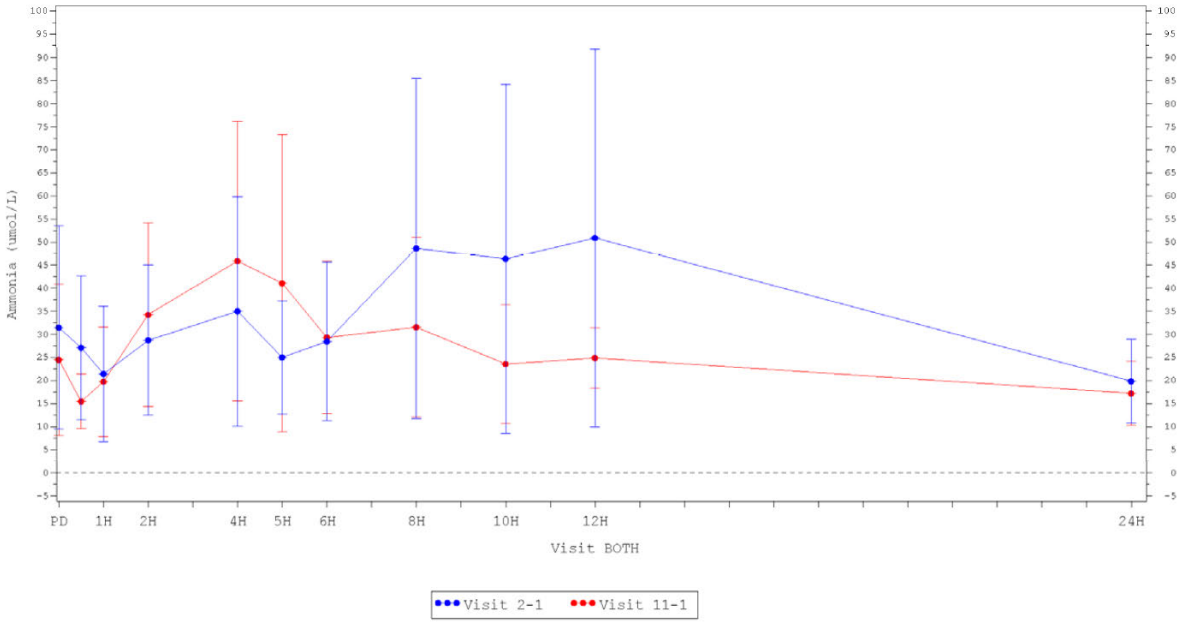


Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Figure 3
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SE = standard error.

2.7.3.3.2.3.2.2　UP 1204-003 試験

UP 1204-003 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アンモニア濃度の推移を図 2.7.3-7 に示す。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。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。

図 2.7.3-7　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（平均値 ± SD）の推移（UP 1204-003 試験、ITT 集団）

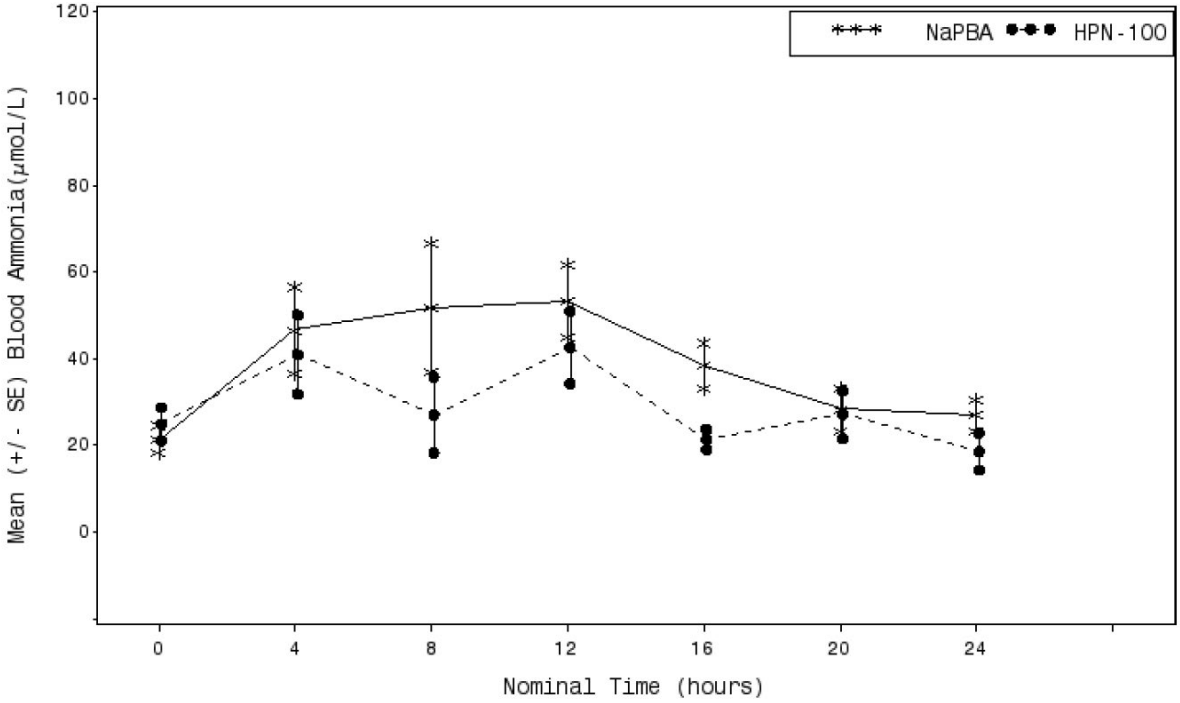


Source: ［5.3.3.2.1］UP 1204-003 CSR Figure 14.2.2.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.

2.7.3.3.2.3.2.3　HPN-100-005 試験（切替え期間）

HPN-100-005 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アンモニア濃度の推移を図 2.7.3-8 に示す。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。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。

図 2.7.3-8 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（平均値 ± SE）の推移（HPN-100-005 試験、切替え期間、ITT 集団）

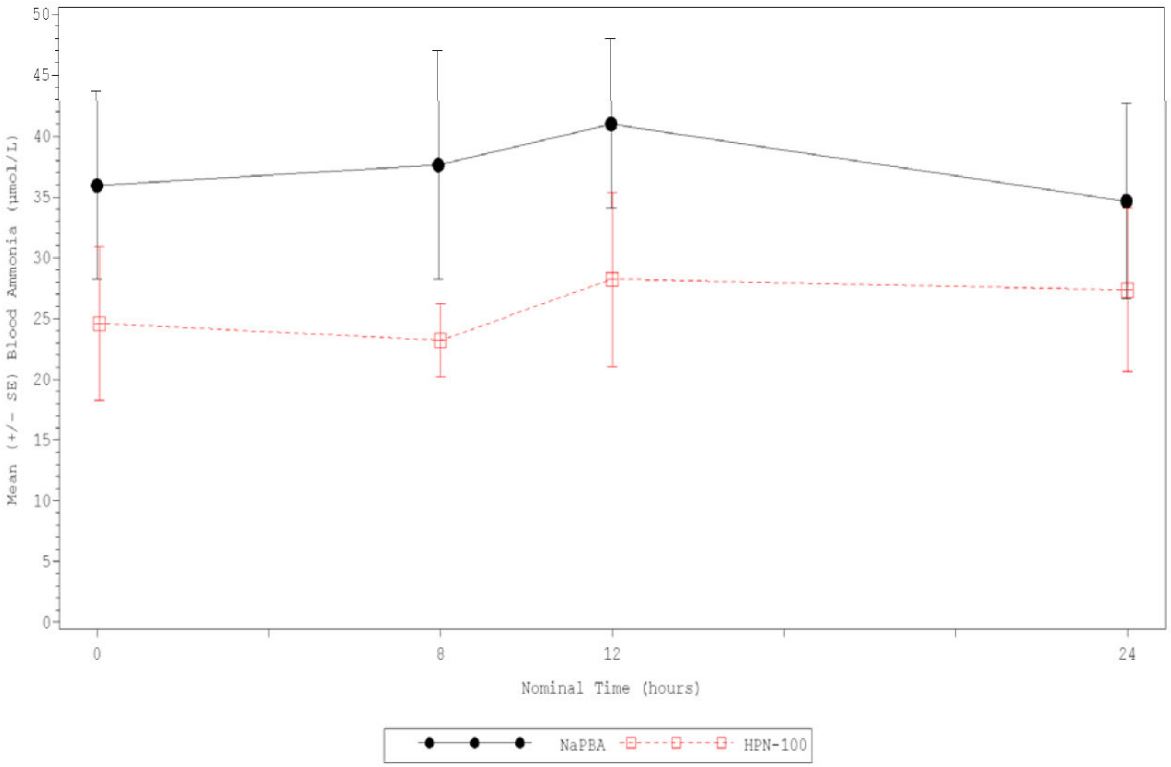


Source: ［5.3.3.2.2］HPN-100-005 (SO) CSR Figure 3
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SE = standard error.

2.7.3.3.2.3.2.4 HPN-100-012 試験（切替え期間）

HPN-100-012 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アンモニア濃度の推移を図 2.7.3-9 に示す。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。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。

図 2.7.3-9　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（平均値 ± SE）の推移（HPN-100-012 試験、切替え期間、ITT 集団）

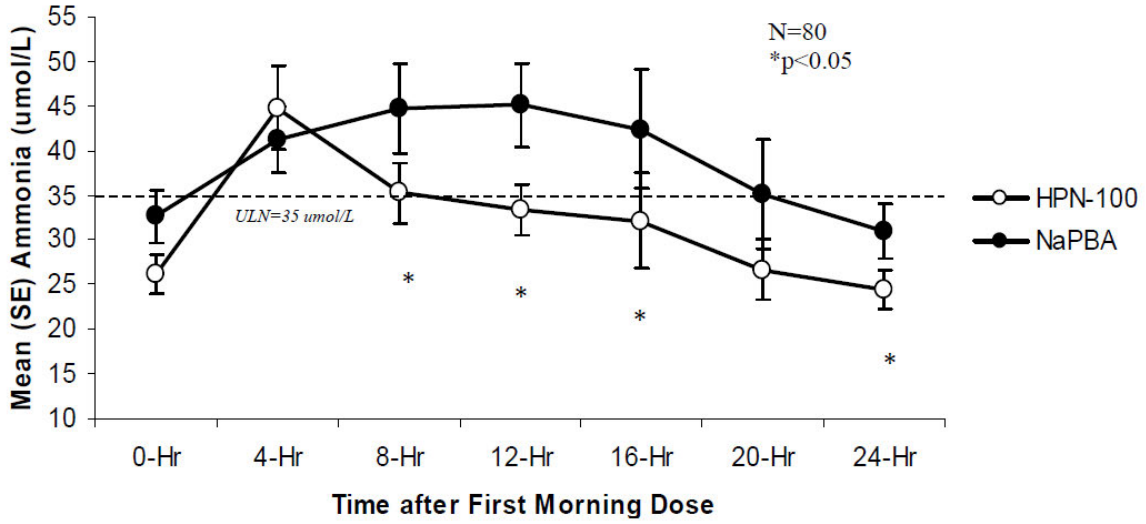


Source:　［5.3.3.2.4］HPN-100-012 (SO) CSR Figure 3
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SE = standard error.

2.7.3.3.2.3.2.5　　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血中アンモニア濃度推移を図 2.7.3-10 に示す。併合解析での本剤の NaPBA に対する投与後 24 時間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。併合解析での治験薬投与後 24 時間の血中アンモニア濃度の推移では、大部分の時点で NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で濃度は低かった。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 2.7.3-10　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

2.7.3.3.2.4　血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の割合

2.7.3.3.2.4.1　HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験の ITT 集団での血中アンモニア濃度が ULN を超えた被験者の割合を表 2.7.3-40 に示す。いずれかの時点で血中アンモニア濃度が ULN を超えた被験者の割合は、本剤投与時で 53.3%（8/15 例）、NaPBA 投与時で 62.5%（10/16 例）であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった。各時点で血中アンモニア濃度が ULN を超えた被験者の割合は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低いか同程度であった。

表 2.7.3-40　血中アンモニア濃度が ULN を超えた被験者の割合
（HPN-100-J001 試験、切替え期間、ITT 集団）

	NaPBA (Day 7)		HPN-100 (Day 14)	
	N	n (%)	N	n (%)
Number and percentage of subjects with blood ammonia levels >ULN				
0 hr (pre-dose)	15	3 (20.0)	15	1 (6.7)
4 hr	14	4 (28.6)	13	2 (15.4)
8 hr	16	6 (37.5)	15	1 (6.7)
12 hr	16	6 (37.5)	15	5 (33.3)
16 hr	14	5 (35.7)	13	5 (38.5)
20 hr	14	1 (7.1)	13	0 (0.0)
24 hr	16	1 (6.3)	15	1 (6.7)
Any time point	16	10 (62.5)	15	8 (53.3)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.2.4-1
Abbreviations: 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.

2.7.3.3.2.4.2 海外臨床試験

2.7.3.3.2.4.2.1 HPN-100-006 試験

HPN-100-006 試験の ITT 集団での血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の割合を表 2.7.3-41 に示す。血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の被験者ごとの割合の平均値は、本剤投与時で 35.47%、NaPBA 投与時で 36.40%であり、同程度であった。いずれかの時点で血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の割合は、本剤投与時で 35.6%（122/343 検体）、NaPBA 投与時で 36.2%（125/345 検体）であり、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった。

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。

表 2.7.3-41 血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の割合（HPN-100-006 試験、ITT 集団）

	NaPBA (N = 45)	HPN-100 (N = 45)	p-value [c)]	p-value [d)]
Number (%) of Samples Above ULN at All Time Points [a)]	125/345 (36.2%)	122/343 (35.6%)		
Percentage of Samples Above ULN [b)]			0.905	0.717
n	44	44		
Mean (SD)	36.40 (36.124)	35.47 (36.804)		
Median	25.00	25.00		
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0		

Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Table 14.2.4.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal.
a) Numerator is the number of samples above the ULN at the specified time point. The denominator is the total number of ammonia values at the corresponding time point.
b) Percentage of samples above ULN is calculated for each subject using data from all time points at steady state on Day 14 and Day 28.
c) p-value obtained from a two-sample t-test.
d) p-value obtained from a Wilcoxon rank-sum test.

2.7.3.3.2.4.2.2 UP 1204-003 試験

UP 1204-003 試験では、各来院日で血中アンモニア濃度が ULN 以下であった検体の割合を被験者ごとに算出した。本試験の ITT 集団での血中アンモニア濃度が ULN 以下であった検体の割合を表 2.7.3-42 に示す。血中アンモニア濃度が ULN 以下であった検体の割合は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で高かった。

表 2.7.3-42　血中アンモニア濃度が ULN 以下であった検体の割合
（UP 1204-003 試験、ITT 集団）

	Visit 2-1 (NaPBA steady state)	**Visit 11-1 (HPN-100 steady state)**
n	10	10
Mean (SD)	57.98 (33.374)	72.22 (27.237)
Median	66.67	83.33
25%, 75%	28.57, 85.71	55.56, 90.00
Min, Max	0.0, 100.0	20.0, 100.0
	Visit 2-2 (first day of HPN-100)	**Visit 11-2 (switch back to NaPBA)**
n	10	6
Mean (SD)	75.00 (35.355)	83.33 (40.825)
Median	87.50	100.00
25%, 75%	75.00, 100.00	100.00, 100.00
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
	Visit 2-3 (HPN-100)	**Visit 11-3 (NaPBA)**
n	10	6
Mean (SD)	70.00 (48.305)	50.00 (54.772)
Median	100.00	50.00
25%, 75%	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0

Source: ［5.3.3.2.1］UP 1204-003 CSR Table 12
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal.
Refers to the respective upper limit of normal for each site, which varied from 26-35 µMol/L.

2.7.3.3.2.4.2.3　HPN-100-005 試験（切替え期間）

HPN-100-005 試験の ITT 集団での血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の割合を表 2.7.3-43 に示す。いずれかの時点で血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の割合は、本剤投与時で 18.4%（14/76 検体）、NaPBA 投与時で 31.6%（24/76 検体）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。

表 2.7.3-43　血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の割合
（HPN-100-005 試験、切替え期間、ITT 集団）

	NaPBA (N = 11)	**HPN-100 (N = 11)**	**p-value[b)]**
Total number of ammonia values at all time points	76	76	
Total number (%) of ammonia values above ULN[a)]	24 (31.6)	14 (18.4)	0.0610

Source: ［5.3.3.2.2］HPN-100-005 (SO) CSR Table 14.2.5
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; ULN = upper limit of normal.
a) The denominator is the total number of ammonia values at all time points.
b) p-value obtained from a Chi-square test for correlated proportions.

2.7.3.3.2.4.2.4 HPN-100-012 試験（切替え期間）

HPN-100-012 試験の ITT 集団での血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の割合を表 2.7.3-44 に示す。血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の被験者ごとの割合の平均値は、本剤投与時で 13.33%、NaPBA 投与時で 37.78%であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かったが統計学的な有意差は認められなかった。いずれかの時点で血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の割合は、本剤投与時で 15.1%（8/53 検体）、NaPBA 投与時で 37.9%（22/58 検体）であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった。

表 2.7.3-44 血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の割合
（HPN-100-012 試験、切替え期間、ITT 集団）

	NaPBA/Day 1 (N = 15)	HPN-100/Day 10 (N = 15)	p-value [c)]	p-value [d)]
Number (%) of Samples Above ULN at All Time Points [a)]	22/58 (37.9%)	8/53 (15.1%)		
Percentage of Samples Above ULN [b)]			0.075	0.095
n	15	15		
Mean (SD)	37.78 (42.709)	13.33 (28.137)		
Median	25.00	0.00		
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0		

Source: ［5.3.3.2.4］HPN-100-012 (SO) CSR Table 14.2.3
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal.
a) Numerator is the number of samples above the ULN at all time points. The denominator is the total number of ammonia values at all time points.
b) Percentage of samples above ULN is calculated for each subject using data from all time points at Day 1 and Day 10.
c) p-value obtained from a two-sample t-test.
d) p-value obtained from a Wilcoxon rank-sum test.

2.7.3.3.2.4.2.5 併合解析

併合解析の ITT 集団での血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の割合を表 2.7.3-45 に示す。併合解析での血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の被験者ごとの割合の平均値は、本剤投与時で 27.97%、NaPBA 投与時で 36.92%であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かったが、統計学的な有意差は認められなかった。同様に、いずれかの時点で血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の割合は、本剤投与時で 30.2%（173/573 検体）、NaPBA 投与時で 37.0%（219/592 検体）であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった。併合解析で血中アンモニア濃度が ULN を超えた被験者の割合は、各試験の結果と同様であった。

表 2.7.3-45　血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体の割合（併合解析、ITT 集団）

	NaPBA (N = 85)	HPN-100 (N = 85)	p-value[c)]	p-value[d)]
Number (%) of Samples Above ULN at All Time Points[a)]	219/592 (37.0%)	173/573 (30.2%)		
Percentage of Samples Above ULN[b)]			0.098	0.110
n	82	80		
Mean (SD)	36.92 (35.863)	27.97 (32.496)		
Median	25.00	14.29		
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0		

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Table 2.4.1.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal.
Includes pooled data from UP 1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006, and HPN-100-012.
a) Numerator is the number of samples above the ULN at the specified timepoint. The denominator is the total number of ammonia values at the corresponding time point.
b) The percentage of samples above ULN is calculated for each patient using data from all time points at steady-state visits. After normalization, the ULN was 35 µmol/L.
c) p-value was obtained from a two-sample t-test.
d) p-value was obtained from a Wilcoxon rank-sum test.

2.7.3.3.2.5　血中グルタミン濃度

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。

2.7.3.3.2.5.1　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 2.7.3-46 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 2.7.3-46　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.

2.7.3.3.2.5.2　海外臨床試験

2.7.3.3.2.5.2.1　HPN-100-006 試験

HPN-100-006 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 2.7.3-47 に示す。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［p = 0.031（対応のある t 検定）、p = 0.017（Wilcoxon の符号順位検定）］。

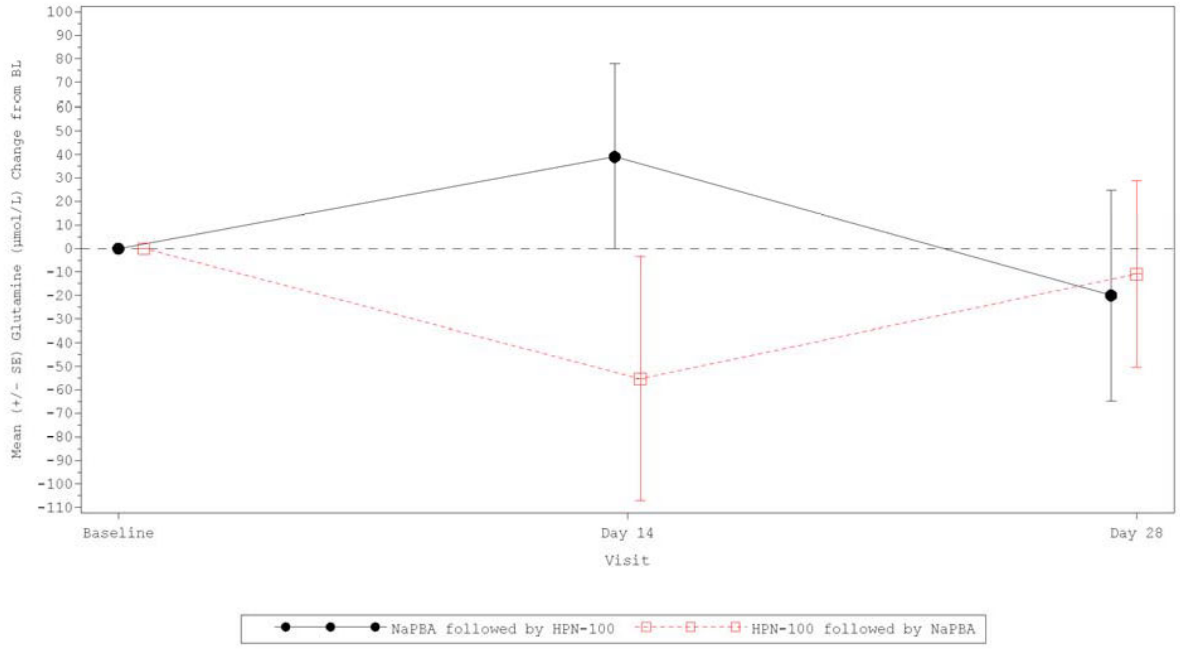
表 2.7.3-47　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の血中グルタミン濃度
（HPN-100-006 試験、ITT 集団）

Glutamine Values (µmol/L)	NaPBA	HPN-100	Difference Between HPN-100 and NaPBA
n	44	44	44
Mean	808.9	757.7	-51.2
SD	251.48	237.44	152.23
Median	733.5	717.5	-70.0
Min	425	381	-384
Max	1513	1439	337
p-value [a)]			0.031
p-value [b)]			0.017

Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Table 20
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.
a) p-value obtained from a paired t-test.
b) p-value obtained from a Wilcoxon signed-rank test.

血中グルタミン濃度のベースライン時からの変化量の推移を、投与順序別に図 2.7.3-11 に示す。投与順序に関わらず、クロスオーバー試験の各投与期間で血中グルタミン濃度は NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった。割り付けられた投与に対する血中グルタミン濃度の双方向の変化は、本剤の血中グルタミン濃度に対する影響が NaPBA と異なることを示す説得力のあるエビデンスである。

図 2.7.3-11 投与期間別の血中グルタミン濃度（HPN-100-006 試験、ITT 集団）



Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Figure 14.2.8.2, Listing 16.2.6.6
Abbreviations: BL = baseline; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SE = standard error.
Note: Data for the 'HPN-100 followed by NaPBA' group are displaced slightly to the right to avoid overlap of the SE bars; baseline, Day 14, and Day 28 visits all occurred at the same time in both treatment arms.

2.7.3.3.2.5.2.2 UP 1204-003 試験

UP 1204-003 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 2.7.3-48 に示す。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（p = 0.078）。

表 2.7.3-48 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
（UP 1204-003 試験、ITT 集団）

Glutamine (µmol/dL)	Visit 2-1 [a] (NaPBA steady state)	Visit 11-1 [a] (HPN-100 steady state)	Change from Visit 2-1
n	8	8	8
Mean (SD)	739.2758 (293.97369)	652.6668 (312.93348)	-86.6090 (121.69596)
Median	715.6755	526.4829	-38.9389
25%, 75%	540.6795, 882.6620	453.9205, 812.8875	-165.6182, -0.7099
Min, Max	342.000, 1294.173	336.545, 1298.207	-316.328, 33.990
p value [b]			0.078

Source: ［5.3.3.2.1］UP 1204-003 CSR Table 15
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.
a) Average value from all time points for each subject is summarized.
b) P-value from the Wilcoxon signed-rank test.

2.7.3.3.2.5.2.3　HPN-100-005 試験（切替え期間）

HPN-100-005 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 2.7.3-49 に示す。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　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-100-005 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	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)]			0.3684

Source: ［5.3.3.2.2］HPN-100-005 (SO) CSR Table 14.2.9
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.
a) p-value obtained from a Wilcoxon signed-rank test.

2.7.3.3.2.5.2.4　HPN-100-012 試験（切替え期間）

HPN-100-012 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 2.7.3-50 に示す。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 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　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-100-012 試験、切替え期間、ITT 集団）

Glutamine Values (µmol/L)	NaPBA (Baseline/Day 1)	HPN-100 (Day 10)	Change from Baseline to Day 10
n	14	14	13
Mean	698.1	669.0	-20.1
SD	118.73	150.69	149.99
Median	731.0	676.5	-48.0
Min	491	297	-279
Max	878	953	239
p-value [a)]			0.638
p-value [b)]			0.635

Source: ［5.3.3.2.4］HPN-100-012 (SO) CSR Table 14.2.5.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.
a) p-value obtained from a paired t-test.
b) p-value obtained from a Wilcoxon signed-rank test.

2.7.3.3.2.5.2.5　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 2.7.3-51 に示す。

併合解析では、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で血中グルタミン濃度が低下することが示された。血中グルタミン濃度の平均値 ± SD は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった。

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 2.7.3-51　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

併合解析での HPN-100-006 試験の結果は、血中グルタミン濃度の投与間差（本剤－NaPBA）は −44.3 ± 154.43 µmol/L であり、統計学的な有意差に近い値を示した［p = 0.064（対応のある t 検定）、

p = 0.048（Wilcoxon の符号順位検定）]。この解析結果は、2.7.3.3.2.5.2.1 に示した結果と異なっている。その原因は、HPN-100-006 試験の SAP では、割り付けられた投与に基づく解析を規定したのに対し、併合解析の SAP では、実際に投与された治験薬に基づく解析を規定した（1 例が誤った治験薬を投与された）ことであった。

2.7.3.3.2.6　U-PAGN$_{0-24}$

2.7.3.3.2.6.1　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 U-PAGN$_{0-24}$ 及び Fe$_{0-24}$ を表 2.7.3-52 に示す。U-PAGN$_{0-24}$ の平均値は、本剤投与時で 11302335.0 µg、NaPBA 投与時で 11015200.0 µg であり、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった。Fe$_{0-24}$ の平均値は、本剤投与時で 73.47%、NaPBA 投与時で 75.00%であり、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった。ANOVA による解析で、本剤の NaPBA に対する Fe$_{0-24}$ の幾何最小二乗平均値の比は 0.96（90% CI：0.79～1.17、95% CI：0.75～1.22）であった。本剤及び NaPBA 投与時のいずれも、夜間よりも昼間に尿中 PAGN 排泄量が大きかったが、本剤投与時では昼間と夜間の差は小さかった（[表 2.7.2-15]、[表 2.7.2-17]）。

表 2.7.3-52　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の U-PAGN$_{0-24}$（HPN-100-J001 試験、切替え期間、ITT 集団）

	NaPBA	HPN-100
U-PAGN$_{0-24}$ [µg]		
n	13	12
Mean (SD)	11015200.0 (3407309.5)	11302335.0 (3203801.0)
CV (%)	30.9	28.3
Median	11056000.0	11364700.0
Min, Max	4628200, 15146000	5431500, 16322400
Geometric Mean	10437034.9	10832341.6
Geometric CV (%)	37.4	32.6
Fe$_{0-24}$ [%]		
n	13	12
Mean (SD)	75.00 (20.75)	73.47 (23.11)
CV (%)	27.7	31.5
Median	77.68	73.44
Min, Max	43.6, 107.3	32.5, 110.5
Geometric Mean	72.21	69.87
Geometric CV (%)	29.9	35.4
ANOVA[a)]		
Geometric LS Mean	72.21	69.31
Ratio of Geometric LS Mean (HPN-100/NaPBA)	-	0.96
90% CI	-	[0.79, 1.17]
95% CI	-	[0.75, 1.22]

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Tables 14.2.19 and 14.2.20
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; Fe$_{0-24}$ = fraction of PBA excreted in the urine as PAGN over 24 hours; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; U-PAGN$_{0-24}$ = urinary phenylacetylglutamine excreted from hour 0 to 24 hours.
a) An ANOVA model for the natural log-transformed parameter 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.

2.7.3.3.2.6.2 海外臨床試験

本剤及び NaPBA の投与最終日（定常状態）の $U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ を UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験、HPN-100-006 試験及び併合解析（HPN-100-012 試験を除く）で有効性評価項目として評価した。外部カテーテル又は内部カテーテルを用いた規定した時間での採尿の実施は若年の小児では倫理的に妥当ではないため、$U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ は HPN-100-012 試験で評価しなかった。

UP 1204-003 試験の成人 UCD 被験者、HPN-100-005 試験の 6 歳以上の小児 UCD 被験者を対象に投与 7 日目及び投与 14 日目の $U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ を評価した。HPN-100-006 試験では、成人 UCD 被験者を対象に投与 14 日目及び投与 28 日目の $U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ を評価した。さらに投与後 24 時間では、日中（0～12 時間）及び夜間（12～24 時間）の尿中 PAGN 排泄量を評価した。通常、$U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ は 0～12 時間の尿中 PAGN 排泄量と 12～24 時間の尿中 PAGN 排泄量の合計として算出した。

2.7.3.3.2.6.2.1 HPN-100-006 試験

本試験では、$U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ の平均値は本剤投与時で 13502745 µg、NaPBA 投与時で 13627515 µg であり、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であったが、本剤投与時の方が NaPBA 投与時と比べ昼間と夜間の尿中 PAGN 排泄量がより均等であった。ANOVA による解析で、本剤の NaPBA に対する $U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ の幾何最小二乗平均値の比は 101%（90% CI：92.7～109）であった。

2.7.3.3.2.6.2.2 UP 1204-003 試験

本試験では、$U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ の平均値は本剤投与時で 10784747 µg、NaPBA 投与時で 12153473 µg であり、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であったが、本剤投与時の方が NaPBA 投与時と比べ昼間と夜間の尿中 PAGN 排泄量がより均等であった。ANOVA による解析で、本剤の NaPBA に対する $U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ の幾何最小二乗平均値の比は 104%（90% CI：69.9～156）であった。

2.7.3.3.2.6.2.3 HPN-100-005 試験（切替え期間）

本試験では、$U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ の平均値は本剤投与時で 12501037 µg、NaPBA 投与時で 12512426 µg であり、同程度であった。本剤投与時では昼間よりも夜間に尿中 PAGN 排泄量が大きかったのに対して、NaPBA 投与時では逆の傾向が見られた。ANOVA による解析で、本剤の NaPBA に対する尿中 $PAGN_{0\text{-}24}$ の幾何最小二乗平均値の比は 98.3%（90% CI：66.9～144%）であった。

2.7.3.3.2.6.2.4 HPN-100-012 試験（切替え期間）

本試験では $U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ を評価しなかったものの、スポット尿を採取し、尿中 PAGN 及びクレアチニン濃度、並びに尿中 PAGN／クレアチニン濃度比を測定した。尿中 PAGN／クレアチニン濃度比の比較は、投与間の尿量の差を補正するために行った。ナトリウムが多く含まれる NaPBA では、尿量の増加と尿中 PAGN 濃度の低下が認められ、尿中 PAGN 濃度は、本剤投与時で 13544 mg/L、NaPBA 投与時で 9665 mg/L であった。尿中 PAGN／クレアチニン濃度比は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で高く、本剤投与時で 27.6 g/g、NaPBA 投与時で 18.2 g/g であった。本試験では、尿中 PAGN 排泄量は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で同等以上であることが示唆され、投与後 24 時間にわたり変動が少なかった。本試験の結果は、年長（6～17 歳）の小児被験者（HPN-100-005 試験）、成人被験者（UP 1204-003 試験及び HPN-100-006 試験）及び母集団 PK モデリングの結果と一貫していた。

2.7.3.3.2.6.2.5 併合解析

U-PAGN$_{0-24}$ を本剤投与時及び NaPBA 投与時で要約し、自然対数変換したデータを ANOVA を用いて解析した。ANOVA モデルには、投与群、投与順序、投与順序でネストされた被験者（変量効果として）、投与時期及び試験を要因として含めた。自然対数値での本剤と NaPBA の平均値の差（本剤－NaPBA）の 95% CI を、ANOVA モデルの最小二乗平均値を用いて構築した。投与間差並びに CI の上限値及び下限値を指数変換し、元のスケールでの幾何平均値、幾何平均値の比及び相当する CI の結果を示した。必要に応じて、検体採取時間の違いの調整、並びに欠測値及び不完全なデータの補完を ISE SAP 5.4.6.3 項［5.3.5.3.1］に従って実施した。

併合解析での定常状態の U-PAGN$_{0-24}$ の平均値及び投与間差を表 2.7.3-53 に示す。U-PAGN$_{0-24}$ は本剤投与時と NaPBA 投与時でほとんど同じであった。

各試験でも、U-PAGN$_{0-24}$ の平均値は投与間で同程度であった。U-PAGN$_{0-24}$ の範囲は、本剤投与時で 10960292.73～14050389.39 µg、NaPBA 投与時で 11793116.71～14182358.15 µg であった。

表 2.7.3-53 尿中 PAGN$_{0-24}$（併合解析、ITT 集団）

U-PAGN$_{0-24}$ (µg)	Study Treatment		Difference Between HPN-100 and NaPBA
	NaPBA (N = 70)	HPN-100 (N = 70)	
n	64	65	64
Mean	13,522,019.64	13,312,791.74	-109,483.00
SD	7,168,017.020	7,313,207.399	4,041,640.967
Median	12,371,724.95	12,066,388.88	-196,901.72
Min	1,898,809.1	2,591,104.3	-8,405,394.4
Max	39,420,791.1	47,649,596.4	10,694,668.7
Ratio of geometric means[a)]			1.01
90% CI[a)]			(0.937, 1.080)
95% CI[a)]			(0.924, 1.095)

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Table 2.5.1.1
Abbreviations: CI = confidence interval; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; U-PAGN$_{0-24}$ = urinary phenylacetylglutamine excreted from hour 0 to 24 hours.
Includes pooled data from UP 1204-003, HPN-100-005, and HPN-100-006. Timed urine data collections were not done in HPN-100-012 and thus U-PAGN$_{0-24}$ was not calculated.
a) Results on original scale were obtained by exponentiating the corresponding log-transformed results.

2.7.3.3.2.7 尿素サイクル異常症及び NaPBA 治療に関連する症状

2.7.3.3.2.7.1 HPN-100-J001 試験

2.7.3.3.2.7.1.1 評価方法

本試験では、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。

2.7.3.3.2.7.1.2 結果

(1) 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［表 2.7.4-43］。

(2) 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 2.7.4-44］。

2.7.3.3.2.7.2 HPN-100-006 試験

2.7.3.3.2.7.2.1 評価方法

本試験のベースライン時に、これまでの NaPBA による治療に関連した以下の症状の有無について被験者に質問し、NaPBA 及び本剤投与後である投与 14 日目及び 28 日目に同じ質問を被験者に行った：食欲減退／食物嫌悪、食欲亢進、フェニル酢酸塩の体臭、口又は喉の灼熱感／粘膜炎、腹痛／腹部苦悶、悪心、嘔吐、胸やけ、頭痛、無月経／月経障害（女性のみ）、めまい及び疲労感。

2.7.3.3.2.7.2.2 結果

ベースライン時に何らかの UCD 症状を報告した被験者は 33 例（73.3%）であり、このうち NaPBA 投与後に 13 例（40.6%）及び本剤投与後に 21 例（65.6%）が UCD 症状を報告した。ベースライン時に多く報告された UCD 症状は、腹痛／腹部苦悶及び悪心がそれぞれ 14 例（31.1%）、食欲減退／食物嫌悪が 13 例（28.9%）、並びに口又は喉の灼熱感／粘膜炎が 12 例（26.7%）であった。これらの症状を含めベースライン時に報告された UCD 症状の発現割合は本剤投与後では NaPBA 投与後と比較して全体的に減少した（表 2.7.3-54）。

表 2.7.3-54　UCD 症状のベースライン時からの変化
（HPN-100-006 試験、安全性解析対象集団）

Visit / Parameter Steady State Visit	Baseline Result	Actual Study Treatment (Post BL-Result) number of patients, n (%)			
		NaPBA (N = 45)		HPN-100 (N = 44)	
		No	Yes	No	Yes
Any Symptom	No	10 (83.3)	2 (16.7)	8 (66.7)	4 (33.3)
	Yes: 33 (73.3)	19 (59.4)	13 (40.6)	11 (34.4)	21 (65.6)
Decreased appetite/food aversion	No	29 (93.5)	2 (6.5)	29 (93.5)	2 (6.5)
	Yes: 13 (28.9)	10 (76.9)	3 (23.1)	12 (92.3)	1 (7.7)
Increased appetite	No	34 (94.4)	2 (5.6)	35 (97.2)	1 (2.8)
	Yes: 8 (17.8)	6 (75.0)	2 (25.0)	7 (87.5)	1 (12.5)
Phenylacetate body odor	No	36 (100.0)	0	36 (100.0)	0
	Yes: 8 (17.8)	5 (62.5)	3 (37.5)	6 (75.0)	2 (25.0)
Burning sensation in mouth or throat/mucositis	No	32 (100.0)	0	32 (100.0)	0
	Yes: 12 (26.7)	10 (83.3)	2 (16.7)	11 (91.7)	1 (8.3)
Abdominal pain/distress	No	31 (100.0)	0	29 (93.5)	2 (6.5)
	Yes: 14 (31.1)	7 (53.8)	6 (46.2)	7 (53.8)	6 (46.2)
Nausea	No	28 (93.3)	2 (6.7)	29 (96.7)	1 (3.3)
	Yes: 14 (31.1)	9 (64.3)	5 (35.7)	10 (71.4)	4 (28.6)
Vomiting	No	36 (100.0)	0	34 (94.4)	2 (5.6)
	Yes: 8 (17.8)	5 (62.5)	3 (37.5)	7 (87.5)	1 (12.5)
Heartburn	No	34 (97.1)	1 (2.9)	34 (97.1)	1 (2.9)
	Yes: 10 (22.2)	7 (77.8)	2 (22.2)	8 (88.9)	1 (11.1)
Headache	No	35 (94.6)	2 (5.4)	31 (83.8)	6 (16.2)
	Yes: 8 (17.8)	5 (71.4)	2 (28.6)	4 (57.1)	3 (42.9)
Amenorrhea/menstrual dysfunction	No	38 (97.4)	1 (2.6)	38 (97.4)	1 (2.6)
	Yes: 4 (8.9)	4 (100.0)	0	4 (100.0)	0
	Missing	1 (100.0)	0	1 (100.0)	0
Dizziness	No	36 (92.3)	3 (7.7)	38 (97.4)	1 (2.6)
	Yes: 5 (11.1)	5 (100.0)	0	4 (80.0)	1 (20.0)
Fatigue	No	34 (87.2)	5 (12.8)	38 (97.4)	1 (2.6)
	Yes: 5 (11.1)	4 (80.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	2 (40.0)

Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Table 36
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; UCD = urea cycle disorder.
Notes: Percentages are row percentages, based on the number with the specified response at baseline. All subjects were on NaPBA prior to baseline visit.

2.7.3.3.2.7.3　UP 1204-003 試験

2.7.3.3.2.7.3.1　評価方法

(1)　UCD 症状の評価

スクリーニング後の本剤切替え前の NaPBA 投与最終日、本剤投与に完全に切り替えてから 1 週間後及び NaPBA 投与に戻してから 1 週間後に、UCD に関連した症状及び NaPBA による治療に関連した症状を調査した。これらの症状には、悪心、食欲の変化、月経不順、体臭、不快な味又は味覚嫌悪が含まれた。

(2)　UCD 治療薬評価アンケートによる評価

スクリーニング時、本剤切替え前の NaPBA 投与最終日及び本剤投与に完全に切り替えてから 1 週間後に、治験薬の使用に伴う利便性、コンプライアンス、社会的快適性及び身体的快適性について被験者及び該当する場合はその介護者に対して調査した。本調査は利便性／コンプライアンスに関する質問 2 題、社会的快適性に関する質問 2 題及び身体的快適性に関する質問 4 題につ

いて、5 段階（強く同意する、同意する、どちらでもない、同意しない、強く同意しない）で評価した。

(3) 本剤又は NaPBA のどちらを好むかに関する評価

被験者及び該当する場合はその介護者に対し、UCD の治療において本剤又は NaPBA のどちらを好むかについて本試験終了時に調査した。

2.7.3.3.2.7.3.2 結果

(1) UCD 症状の評価

UCD に関連した症状の評価において、食欲亢進を報告した被験者は本剤切替え前の NaPBA 投与時で 1 例（9.1%）であったが本剤投与後は 5 例（50.0%）に報告された。また、不快な味又は味覚嫌悪は NaPBA 投与時で 6 例（54.5%）に報告され本剤投与後は 2 例（20.0%）に減少した。さらに、NaPBA 投与時にはフェニル酢酸塩の体臭が 4 例（36.4%）、腹痛が 5 例（45.5%）、悪心及び胸やけがそれぞれ 2 例（18.2%）に報告されたが、本剤投与後にはこれらの報告は認められなかった。

(2) UCD 治療薬評価アンケートによる評価

NaPBA 投与から本剤の投与に切り替えることによって、1 日 3 回の服薬が容易であり薬の味が良くなったこと、学校や職場又は人前で服薬しやすく社会的快適性が向上すること、腹痛の軽減、飲み込みやすさや食事と一緒に飲みやすくなるなどの身体的快適性が向上したことが報告された（表 2.7.3-55）。

表 2.7.3-55　被験者による UCD 治療薬評価（UP 1204-003 試験、安全性解析対象集団）

	Visit 1 (Screening) n (%)	Visit 2-1 (NaPBA steady state) n (%)	Visit 11-1 (HPN-100 steady state) n (%)
Convenience/Compliance			
1. Easy to take 3 times a day			
A. Strongly disagree	4 (33.3)	1 (10.0)	0
B. Slightly disagree	2 (16.7)	1 (10.0)	3 (33.3)
C. Neither agree nor disagree	2 (16.7)	3 (30.0)	0
D. Slightly agree	1 (8.3)	2 (20.0)	2 (22.2)
E. Strongly agree	3 (25.0)	3 (30.0)	4 (44.4)
2. Like the taste			
A. Strongly disagree	9 (75.0)	5 (50.0)	0
B. Slightly disagree	2 (16.7)	3 (30.0)	3 (33.3)
C. Neither agree nor disagree	0	0	2 (22.2)
D. Slightly agree	0	1 (10.0)	3 (33.3)
E. Strongly agree	1 (8.3)	1 (10.0)	1 (11.1)
Social Comfort			
3. Easy to take at school or work			
A. Strongly disagree	3 (25.0)	3 (30.0)	1 (11.1)
B. Slightly disagree	3 (25.0)	1 (10.0)	1 (11.1)
C. Neither agree nor disagree	1 (8.3)	1 (10.0)	0
D. Slightly agree	3 (25.0)	3 (30.0)	5 (55.6)
E. Strongly agree	2 (16.7)	2 (20.0)	2 (22.2)
4. Easy to take in front of other people			
A. Strongly disagree	4 (33.3)	2 (20.0)	1 (11.1)
B. Slightly disagree	3 (25.0)	2 (20.0)	1 (11.1)
C. Neither agree nor disagree	1 (8.3)	0	0
D. Slightly agree	1 (8.3)	2 (20.0)	4 (44.4)
E. Strongly agree	3 (25.0)	4 (40.0)	3 (33.3)
Physical Comfort			
5. Easy to swallow			
A. Strongly disagree	6 (50.0)	1 (10.0)	0
B. Slightly disagree	2 (16.7)	4 (40.0)	2 (22.2)
C. Neither agree nor disagree	1 (8.3)	1 (10.0)	0
D. Slightly agree	2 (16.7)	3 (30.0)	1 (11.1)
E. Strongly agree	1 (8.3)	1 (10.0)	6 (66.7)
6. Makes stomach hurt			
A. Strongly disagree	1 (8.3)	2 (20.0)	9 (100.0)
B. Slightly disagree	1 (8.3)	2 (20.0)	0
C. Neither agree nor disagree	1 (8.3)	3 (30.0)	0
D. Slightly agree	2 (16.7)	1 (10.0)	0
E. Strongly agree	7 (58.3)	2 (20.0)	0
7. Like the way food tastes with medicine			
A. Strongly disagree	3 (25.0)	2 (20.0)	1 (11.1)
B. Slightly disagree	3 (25.0)	2 (20.0)	0
C. Neither agree nor disagree	4 (33.3)	5 (50.0)	6 (66.7)
D. Slightly agree	1 (8.3)	0	1 (11.1)
E. Strongly agree	1 (8.3)	1 (10.0)	1 (11.1)
8. Taste medicine in mouth for a long time after swallowing			
A. Strongly disagree	1 (8.3)	4 (40.0)	5 (55.6)
B. Slightly disagree	3 (25.0)	2 (20.0)	2 (22.2)
C. Neither agree nor disagree	1 (8.3)	2 (20.0)	0
D. Slightly agree	3 (25.0)	1 (10.0)	0
E. Strongly agree	4 (33.3)	1 (10.0)	2 (22.2)

Source: ［5.3.3.2.1］UP 1204-003 CSR Table 14.3.10
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; UCD = urea cycle disorder.

(3) 本剤又は NaPBA のどちらを好むかに関する評価

NaPBA 又は本剤のどちらを好むかについて被験者及びその介護者を対象に調査した結果、9 例（90.0%）の被験者は本剤を選択し、1 例（10.0%）は NaPBA を選択した。また、介護者は 1 名のみが回答し本剤を選択した。

2.7.3.3.2.7.4 HPN-100-005 試験

2.7.3.3.2.7.4.1 評価方法

(1) 切替え期間

UCD に関連した症状及びその治療に関連した症状として、食欲減退／食物嫌悪、食欲亢進、フェニル酢酸塩の体臭、口内の灼熱感／粘膜炎、腹痛／腹部苦悶、悪心、嘔吐、胸やけ、頭痛、無月経／月経機能障害、めまい、疲労感、ふるえ及び眠気／傾眠について、ベースライン時、投与 7 日目及び 14 日目に評価した。

(2) 継続投与期間

NaPBA の治療に関連する一般的な症状である食欲減退／食物嫌悪、食欲亢進、フェニル酢酸塩の体臭、口内の灼熱感／粘膜炎、腹痛／腹部苦悶、悪心、嘔吐、胸やけ、頭痛、無月経／月経機能障害、めまい、疲労感について、ベースライン時及び本剤投与 3 ヵ月時に被験者に質問し評価した。

2.7.3.3.2.7.4.2 結果

(1) 切替え期間

切替え期間中に、食欲減退／食物嫌悪、食欲亢進、フェニル酢酸塩の体臭、口内の灼熱感／粘膜炎、腹痛／腹部苦悶、悪心、嘔吐、胸やけ、頭痛、無月経／月経機能障害、めまい、疲労感、ふるえ及び眠気／傾眠などの UCD 治療に関連した症状を報告した被験者は、全般的に NaPBA 投与時と比べて本剤投与時では少なかった。報告された UCD 症状のうち、本剤投与後に最も改善した症状は体臭であった。NaPBA 投与後に体臭を報告した被験者は 8 例であり、体臭の頻度が「毎回」、「時々」又は「まれに」発現したと報告した被験者はそれぞれ 4 例、3 例及び 1 例であったが、本剤投与に切り替えた後に報告した被験者は 4 例で、その頻度は「時々」及び「まれに」がそれぞれ 2 例のみであった。また、NaPBA 投与後に 2 例の被験者で粘膜炎が発現したが、本剤投与後には報告されなかった。

(2) 継続投与期間

UCD 治療に関連した症状を報告した被験者はベースライン時で 6 例（35%）及び投与 3 ヵ月時で 8 例（47%）であり同程度であった。なお、本試験の評価例数 17 例中 11 例は切替え期間に参加した被験者でベースライン時に本剤を投与していた。本剤投与 3 ヵ月時において、UCD に関連した各症状の発現割合は、ベースライン時と比較して同じか又は減少した（表 2.7.3-56）。

表 2.7.3-56　既往歴、ベースライン時及び投与 3 ヵ月時の UCD 症状
（HPN-100-005 試験、継続投与期間、安全性解析対象集団）

Patients Reporting Symptom, n (%)	All Patients (N = 17)		
	Medical History[a)]	Baseline/Month 0	Month 3
Any symptom		6 (35%)	8 (47%)
Amenorrhea	2 (12%)	1 (6%)	1 (6%)
Decreased appetite/food aversion	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
Increased appetite	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
Skin odour abnormal/phenylacetate body odor	6 (35%)	5 (29%)	6 (35%)
Burning sensation in mouth or throat/mucositis (oral discomfort)	1 (6%)	0	0
Abdominal pain/distress or stomachache	3 (18%)	1 (6%)	1 (6%)
Nausea	2 (12%)	1 (6%)	0
Vomiting	3 (18%)	1 (6%)	0
Heartburn	2 (12%)	1 (6%)	1 (6%)
Headache	3 (18%)	0	1 (6%)
Dizziness	2 (12%)	1 (6%)	0
Fatigue	2 (12%)	1 (6%)	1 (6%)

Source: ［5.3.3.2.3］HPN-100-005 (SE) CSR Table 27, Table 14.3.1.5.1
Abbreviations: UCD = urea cycle disorder.
a) Only medical history items that were comparable to the symptoms in the profile are included.

2.7.3.3.2.7.5　HPN-100-012 試験

2.7.3.3.2.7.5.1　評価方法

(1) UCD 治療薬又は UCD に関連する症状の評価

1) 切替え期間

NaPBA 治療に関連した症状として、体臭、口／喉の灼熱感、胸やけ、反復性腹痛及び NaPBA の味や臭いによる食事拒否及び服薬後の嘔吐があり、一般的な UCD に関連する症状には発育不全、癇癪／興奮／過度の啼泣、反復性悪心、反復性嘔吐、一時的な無気力又は眠気、慢性又は再発性頭痛及び蛋白不耐症が含まれる。これらの症状について、ベースライン時に調査し、本剤切替え後の投与 10 日目にその症状の変化について評価した。

2) 継続投与期間

UCD 及び NaPBA 治療に関連する症状についてベースライン時に調査し、本剤投与 3 ヵ月時、6 ヵ月時、9 ヵ月時及び 12 ヵ月時／試験早期終了時にその症状の変化について評価した。

(2) アンケートによる評価と本剤又は NaPBA のどちらを好むかに関する評価

1) 切替え期間

被験者の保護者を対象に、試験開始前の NaPBA 投与時から本剤投与に切り替えた後の治療効果、副作用及び投与の簡便さなどについて、ベースライン時の NaPBA 投与時及び本剤切り替え後の投与 10 日目にアンケートを用いて調査した。また、本剤切替え後の投与 10 日目に、本剤又は NaPBA のどちらを好むかについて調査した。

2) 継続投与期間

被験者の保護者を対象に、試験開始前の NaPBA 投与時から本剤投与に切り替えた後の治療効

果、副作用及び投与の簡便さなどについて、ベースライン時、投与 1 週時（新規組み入れ被験者のみ）、並びに投与 12 ヵ月時又は試験早期終了時にアンケートを用いて調査した。また、ベースライン時及び投与 1 週時に、本剤又は NaPBA のどちらを好むかについて調査した。

2.7.3.3.2.7.5.2 結果

(1) UCD 治療薬又は UCD に関連する症状の評価

1) 切替え期間

15 例の被験者のうち 11 例が UCD 及び NaPBA 治療に関連した症状を報告し、体臭、反復性嘔吐、蛋白不耐症、一時的な無気力又は眠気、癇癪／興奮／過度の啼泣、反復性腹痛、NaPBA の味や臭いによる食事拒否及び服薬後の嘔吐などの症状が多く報告された。NaPBA から本剤投与に切り替え後の投与 10 日目には、大部分の症状が改善又は消失した。

NaPBA 使用時に報告された UCD 関連症状は、ほとんどの症状が本剤への切替え後に少なくとも 1 例で改善が見られ、特に 6 例が報告した体臭は 5 例で改善し、反復性嘔吐の 5 例、反復性腹痛、反復性悪心及び NaPBA の味や臭いによる食事拒否は全例が改善した。

2) 継続投与期間

UCD 及び NaPBA 治療に関連した症状が認められた被験者の割合は NaPBA 投与のベースライン時は 78.3%であり、本剤投与 12 ヵ月時は 34.8%に減少した。最も大きい変化が認められた症状は体臭であり、発現割合は 43.5%から 9.5%に減少した。胸やけ、反復性悪心、慢性又は反復性頭痛及び口　喉の灼熱感の発現割合はベースライン時に 7%～27%であったが、本剤投与 12 ヵ月時には認められなかった。

UCD に関連する症状について、スクリーニング時から新たな症状の発現又は悪化は認められなかった。これらの全ての症状で改善が認められ、症状が改善した被験者の割合は本剤投与 3 ヵ月時、6 ヵ月時、9 ヵ月時及び 12 ヵ月時の全ての評価時点で同程度であった。本剤投与 12 ヵ月時に最も多く改善が報告された症状は反復性嘔吐であり（33%）、次いで反復性悪心（27%）、蛋白不耐症（27%）、慢性／反復性頭痛（20%）、一時的な無気力又は眠気（19%）及び癇癪／興奮／過度の啼泣（14%）であった。

NaPBA 治療に関連する症状については、スクリーニング時に認められなかった体臭が本剤投与 6 ヵ月時に 2 例、本剤投与 9 ヵ月時及び 12 ヵ月時にそれぞれ 1 例で新たに認められた。しかし、スクリーニング時に 8 例で認められた体臭は本剤投与 12 ヵ月時には認められなかった。全ての症状で改善が認められ、症状が改善した被験者の割合は本剤投与 3 ヵ月時、6 ヵ月時、9 ヵ月及び 12 ヵ月時の全ての評価時点で同程度であった。投与 12 ヵ月時に最も多く改善が報告された症状は反復性腹痛であり（47%）、次いで体臭（43%）、服薬後の嘔吐（24%）、胸やけ（22%）、薬剤の臭い又は味による食事拒否（17%）及び口／喉の灼熱感（8%）であった。

(2) アンケートによる評価と本剤又は NaPBA のどちらを好むかに関する評価

1) 切替え期間

NaPBA 投与による UCD 症状のコントロールについて、被験者の保護者は 2 名が「全く有効ではない」、1 名が「多少有効」、3 名が「有効」、9 名が「非常に有効」と回答し、NaPBA の副作用の懸念については 3 名が「多少心配」、1 名が「心配」、7 名が「非常に心配」と回答した。本剤投与による UCD 症状のコントロールについては、「有効」が 4 名、「非常に有効」が 11 名であり、

本剤の副作用の懸念については「多少心配」が 7 名、「心配」が 3 名であった。NaPBA 投与と比較して本剤投与による治療効果に対する印象は高く、副作用に対する懸念は少なかった（表 2.7.3-57）。

また、NaPBA の投与の容易さについては、「非常に困難」が 6 名、「多少困難」が 2 名であり、被験者の服薬に関しては「非常に困難」が 8 名、「多少困難」が 1 名であった。一方で、本剤に関しては保護者が投与する場合及び被験者が服薬する場合にそれぞれ 2 名が「多少困難」と回答したのみで、本剤の投与及び服薬に関する懸念は少なかった。

表 2.7.3-57　アンケートによる評価（HPN-100-012 試験、切替え期間、安全性解析対象集団）

Questions	Day 1 (NaPBA) (N = 15)	Day 10 (HPN-100) (N = 15)
In your experience, how effective is NaPBA/HPN-100 at controlling the UCD symptoms of the person you care for (i.e. how well does it work)?		
Not at all effective	2 (13%)	0
Somewhat effective	1 (7%)	0
Effective	3 (20%)	4 (27%)
Very effective	9 (60%)	11 (73%)
Has the person you care for experienced side effects from NaPBA/HPN-100?		
No	4 (27%)	12 (80%)
Yes, some	8 (53%)	3 (20%)
Yes, a lot	3 (20%)	0
How concerned are you about the side effects of NaPBA/HPN-100?		
Not at all concerned	4 (27%)	5 (33%)
Somewhat concerned	3 (20%)	7 (47%)
Concerned	1 (7%)	3 (20%)
Very concerned	7 (47%)	0
How easy or difficult is it for you to administer NaPBA/HPN-100 to the person you care for?		
Very difficult	6 (40%)	0
Somewhat difficult	2 (13%)	2 (13%)
Somewhat easy	2 (13%)	4 (27%)
Very easy	5 (33%)	9 (60%)
How easy or difficult is it for the person you care for to take NaPBA/HPN-100?		
Very difficult	8 (53%)	0
Somewhat difficult	1 (7%)	2 (13%)
Somewhat easy	0	4 (27%)
Very easy	6 (40%)	9 (60%)
Does the person you care for use his/her gastrostomy or nasogastric tube for NaPBA/HPN-100 administration?		
Yes, daily	3 (100%)	0
Sometimes (at least once a week)	0	1 (33%)
Rarely (once a month)	0	0
Never	0	2 (67%)
Does the person you care for use his/her gastrostomy or nasogastric tube for food administration?		
Yes, daily	2 (67%)	3 (100%)
Sometimes (at least once a week)	0	0
Rarely (once a month)	0	0
Never	1 (33%)	0
Does the person you care for use his/her gastrostomy or nasogastric tube for administration of dietary supplements (e.g. arginine, citrulline, amino acids)?		
Yes, daily	3 (100%)	3 (100%)
Sometimes (at least once a week)	0	0
Rarely (once a month)	0	0
Never	0	0

Source: ［5.3.3.2.4］HPN-100-012 (SO) CSR Table 24
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; UCD = urea cycle disorder.

1 名を除く全ての被験者の保護者が、NaPBA より本剤を好むと報告した。NaPBA を胃瘻チューブで投与し、本剤を経口で服用していた被験者の保護者が唯一 NaPBA を好むと回答した。量、味及び投与の簡便さが、NaPBA より本剤を好む最も一般的な理由であった（表 2.7.3-58）。

表 2.7.3-58　本剤又は NaPBA のどちらを好むかに関する評価
（HPN-100-012 試験、切替え期間、安全性解析対象集団）

Question	Overall (N=15)
Which drug do you prefer for your child	
BUPHENYL	1 (7%)
HPN-100	14 (93%)
Why do you prefer Buphenyl for your child? (Mark all that apply.)	
Taste	1 (100%)
Volume	0
Side effect profile	0
Ease of administration	1 (100%)
Other	0
Why do you prefer HPN-100 for your child? (Mark all that apply.)	
Taste	12 (86%)
Volume	14 (100%)
Side effect profile	8 (57%)
Ease of administration	11 (79%)
Other	4 (29%)

Source: ［5.3.3.2.4］HPN-100-012 (SO) CSR Table 25
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; UCD = urea cycle disorder.

2)　継続投与期間

ベースライン時において、継続投与期間から参加した被験者 8 名の保護者のうち 5 名（63%）が NaPBA による UCD 症状コントロールが「非常に有効」と回答し、切替え期間から参加した被験者 15 名の保護者のうち 11 名（73%）が本剤による UCD 症状のコントロールが「非常に有効」と報告した。投与 12 ヵ月時には 21 名中 17 名（81%）が本剤による UCD 症状のコントロールが「非常に有効」と回答した（表 2.7.3-59）。

薬の副作用に対する保護者の懸念について、ベースライン時に NaPBA 投与について回答した 8 名の保護者のうち 1 名（13%）及び本剤について回答した 15 名のうち 5 名（33%）が「全く心配なし」と回答し、投与 12 ヵ月時には 21 名中 14 名（67%）が「全く心配なし」と回答した。

表 2.7.3-59　アンケートによる評価
（HPN-100-012 試験、継続投与期間、安全性解析対象集団）

Patients, n (%)[a]	All Patients (N=23)			
	Month 0		Week 1	Month 12/ET
Questions	NaPBA	HPN-100	HPN-100	
How effective is NaPBA/HPN-100 at controlling UCD symptoms?				
Not at all effective	0	0	0	0
Somewhat effective	0	0	0	0
Effective	3 (38%)	4 (27%)	3 (38%)	4 (19%)
Very effective	5 (63%)	11 (73%)	5 (63%)	17 (81%)
Has the patient experienced side effects from NaPBA/HPN-100?				
No	3 (38%)	12 (80%)	8 (100%)	19 (90%)
Yes, some	4 (50%)	3 (20%)	0	2 (10%)
Yes, a lot	1 (13%)	0	0	0
How concerned are you about the side effects of NaPBA/HPN-100?				
Not at all concerned	1 (13%)	5 (33%)	6 (75%)	14 (67%)
Somewhat concerned	4 (50%)	7 (47%)	0	5 (24%)
Concerned	0	3 (20%)	0	1 (5%)
Very concerned	3 (38%)	0	2 (25%)	1 (5%)
How easy or difficult is it for you to administer NaPBA/HPN-100 to the person you care for?				
Very difficult	1 (13%)	0	0	0
Somewhat difficult	3 (38%)	2 (13%)	2 (25%)	0
Somewhat easy	1 (13%)	4 (27%)	0	2 (10%)
Very easy	3 (38%)	9 (60%)	6 (75%)	19 (90%)
How easy or difficult is it for the person you care for to take NaPBA/HPN-100?				
Very difficult	3 (38%)	0	0	0
Somewhat difficult	1 (13%)	2 (13%)	2 (25%)	1 (5%)
Somewhat easy	1 (13%)	4 (27%)	0	2 (9%)
Very easy	3 (38%)	9 (60%)	6 (75%)	18 (86%)
Does the person you care for use his/her gastrostomy or nasogastric tube for NaPBA/HPN-100 administration?				
Yes, daily	3 (100%)	0	0	2 (40%)
Sometimes (at least once a week)	0	1 (33%)	0	0
Rarely (once a month)	0	0	0	0
Never	0	2 (67%)	3 (100%)	3 (60%)
Does the person you care for use his/her gastrostomy or nasogastric tube for food administration?				
Yes, daily	6 (100%)		2 (67%)	4 (80%)
Sometimes (at least once a week)	0		0	0
Rarely (once a month)	0		0	0
Never	0		1 (33%)	1 (20%)
Does the person you care for use his/her gastrostomy or nasogastric tube for administration of dietary supplements?				
Yes, daily	6 (100%)		3 (100%)	5 (100%)
Sometimes (at least once a week)	0		0	0
Rarely (once a month)	0		0	0
Never	0		0	0

Source: ［5.3.3.2.5］HPN-100-012 (SE) CSR Table 20
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; UCD = urea cycle disorder.
a) Percentages are based on the number of patients with data for the item rather than on the safety population.

継続投与期間に新規に組み入れられた被験者の保護者 8 名全員が本剤投与 1 週目に NaPBA よりも本剤を好むと回答した（表 2.7.3-60）。

表 2.7.3-60　本剤又は NaPBA のどちらを好むかに関する評価
（HPN-100-012 試験、継続投与期間、安全性解析対象集団）

Patients, n (%)[a)]	Overall (N=23)	
	Month 0	Week 1
Which drug do you prefer for your child		
BUPHENYL	1 (7%)	0
HPN-100	14 (93%)	8 (100%)
Why do you prefer NaPBA for your child? (Mark all that apply.)		
Taste	1 (100%)	0
Volume	0	0
Side effect profile	0	0
Ease of administration	1 (100%)	0
Other	0	0
Why do you prefer HPN-100 for your child? (Mark all that apply.)		
Taste	12 (86%)	6 (75%)
Volume	14 (100%)	6 (75%)
Side effect profile	8 (57%)	2 (25%)
Ease of administration	11 (79%)	4 (50%)
Other	4 (29%)	2 (25%)

Source: ［5.3.3.2.5］HPN-100-012 (SE) CSR Table 21
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; UCD = urea cycle disorder.
a) Percentages are based on the number of patients with data for the item rather than on the safety population.

2.7.3.3.2.7.6　HPN-100-007 試験

2.7.3.3.2.7.6.1　評価方法

本試験のベースライン時に、現在の UCD 治療に関連した以下の症状の有無について被験者に質問し、本剤投与 1 週時及び 3 ヵ月時に同じ質問を被験者に行った：食欲減退／食物嫌悪、食欲亢進、フェニル酢酸塩の体臭、口又は喉の灼熱感／粘膜炎、腹痛／腹部苦悶、悪心、嘔吐、胸やけ、頭痛、無月経／月経障害（女性のみ）、めまい及び疲労感。なお、HPN-100-006 試験に参加した被験者では、UCD 症状に関する最終評価を本試験のベースラインに用いた。

2.7.3.3.2.7.6.2　結果

ベースライン時及び本剤投与 3 ヵ月時の UCD 治療に関連した症状発現の変化について表 2.7.3-61 及び表 2.7.3-62 に示す。ベースライン時に何らかの UCD 症状を報告した被験者は 30 例（50%）であり、本剤による治療後にこれらの UCD 症状を報告した被験者は 24 例（40%）に減少した。特に、ベースライン時に腹痛　腹部苦悶は 13 例（22%）、フェニル酢酸塩の体臭、食欲減退／食物嫌悪、口又は喉の灼熱感／粘膜炎は 8 例（13%）に報告されたが、本剤投与 3 ヵ月時には腹痛／腹部苦悶は 4 例（7%）、フェニル酢酸塩の体臭は 4 例（7%）、食欲減退／食物嫌悪は 5 例（8%）、口又は喉の灼熱感／粘膜炎は 3 例（5%）であり、本剤投与により UCD 関連症状及び NaPBA 使用に関連した症状の改善が認められた。

表 2.7.3-61 既往歴、ベースライン時及び投与 3 ヵ月時の UCD 症状
（HPN-100-007 試験、安全性解析対象集団）

Patients Reporting Symptom, n (%)	All Patients (N = 60)		
	Medical History	Baseline/Month 0[a)]	Month 3
Any symptom		30 (50%)	24 (40%)
Decreased appetite/food aversion	5 (8%) / 1 (2%)	8 (13%)	5 (8%)
Increased appetite	2 (3%)	4 (7%)	7 (12%)
Phenylacetate body odor/skin odor abnormal	5 (8%)	8 (13%)	4 (7%)
Burning sensation in mouth or throat, mucositis, or oral discomfort	6 (10%)	8 (13%)	3 (5%)
Abdominal pain/distress	11 (18%)[b)]	13 (22%)	4 (7%)
Nausea	13 (22%)	9 (15%)	6 (10%)
Vomiting	5 (8%)	5 (8%)	4 (7%)
Heartburn/gastroesophageal reflux disease	8 (13%)	5 (8%)	4 (7%)
Headache	10 (17%)	6 (10%)	5 (8%)
Amenorrhea/menstrual dysfunction	8 (13%)	2 (3%)	1 (2%)
Dizziness	3 (5%)	2 (3%)	2 (3%)
Fatigue	5 (8%)	5 (8%)	5 (8%)

Source: ［5.3.5.2.1］HPN-100-007 CSR Table 33
Abbreviations: UCD = urea cycle disorder.
a) For patients rolling over from HPN-100-006, the Month 0 value was from the previous study.
b) Abdominal pain: 18%; abdominal discomfort, 5%; abdominal pain upper, 3%.

表 2.7.3-62 UCD 及びその治療に関連する症状のベースライン時から投与 3 ヵ月時の変化
（HPN-100-007 試験、安全性解析対象集団）

Patients Reporting Symptom, n (%)	All Patients (N = 60)		
	Decrease	Increase	No Change
Phenylacetate body odor	8 (14%)	3 (5%)	46 (81%)
Burning sensation in mouth or throat/mucositis	7 (12%)	3 (5%)	47 (83%)
Abdominal pain/distress	8 (14%)	1 (2%)	48 (84%)
Nausea	5 (9%)	6 (11%)	46 (81%)
Vomiting	2 (4%)	3 (5%)	52 (91%)
Heartburn	3 (5%)	2 (4%)	52 (91%)
Headache	3 (5%)	2 (4%)	52 (91%)
Amenorrhea/menstrual dysfunction	1 (2%)	1 (2%)	53 (96%)
Dizziness	2 (4%)	2 (4%)	53 (93%)
Fatigue	5 (9%)	4 (7%)	48 (84%)

Source: ［5.3.5.2.1］HPN-100-007 CSR Table 34
Abbreviations: UCD = urea cycle disorder.

2.7.3.3.2.7.7 HPN-100-009 試験

2.7.3.3.2.7.7.1 評価方法

被験者の保護者が本剤投与 1 ヵ月時に Hedonic スケールを用いて本剤に対する子供の反応を評価した。被験者の保護者は子供の反応に基づき「非常に好き」、「やや好き」、「好きでも嫌いでもない」、「やや嫌い」又は「非常に嫌い」から選択した。

2.7.3.3.2.7.7.2 結果

(1) 出生～2 ヵ月齢未満の年齢群

投与 1 ヵ月時に本剤に対する反応が評価された 13 例で、「非常に好き」が 0 例、「やや好き」が 4 例（30.8%）、「好きでも嫌いでもない」が 4 例（30.8%）、「やや嫌い」が 5 例（38.5%）、「非常に嫌い」が 0 例であった。

出生時～1 ヵ月齢未満と 1～2 か月齢未満の年齢群別の結果では、出生時～1 ヵ月齢未満の多くの被験者の保護者は、子供の本剤に対する反応を「好きでも嫌いでもない」［4/7 例（57.1%）］と評価し、1～2 か月齢未満では、「やや好き」が 3/6 例（50.0%）、「やや嫌い」が 3/6 例（50.0%）であった。いずれの年齢群でも「非常に好き」又は「非常に嫌い」という評価はなかった。

(2) 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群

投与 1 ヵ月時に本剤に対する反応が評価された 9 例で、「非常に好き」が 1 例（11.1%）、「やや好き」が 1 例（11.1%）、「好きでも嫌いでもない」が 4 例（44.4%）、「やや嫌い」が 3 例（33.3%）、「非常に嫌い」が 0 例であった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験では、主要評価項目及び副次評価項目に対して、年齢群別の解析を実施した。本項では、血中アンモニア濃度、血中グルタミン濃度及び U-PAGN$_{0\text{-}24}$ の年齢群別の結果を示す。

2.7.3.3.3.1.1 血中アンモニア濃度

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 $AUC_{NH3,\ 0\text{-}24}$ を年齢群別に表 2.7.3-63 に示す。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。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。

表 2.7.3-63　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、年齢群別）

$AUC_{NH3, 0-24}$	2 to <6 years		6 to <18 years		≥18 years	
	NaPBA	HPN-100	NaPBA	HPN-100	NaPBA	HPN-100
n	2	2	8	7	6	6
Mean (SD)	719.1 (29.4)	555.9 (49.8)	794.0 (367.1)	582.9 (261.0)	721.3 (298.9)	703.2 (125.2)
Min	698	521	382	217	537	487
Median	719.1	555.9	772.7	494.1	605.7	715.4
Max	740	591	1447	964	1318	846
CV (%)	4.1	9.0	46.2	44.8	41.4	17.8
Geometric Mean	718.8	554.8	721.7	528.1	683.0	692.9
Geometric CV (%)	4.1	9.0	49.9	53.7	34.7	19.6

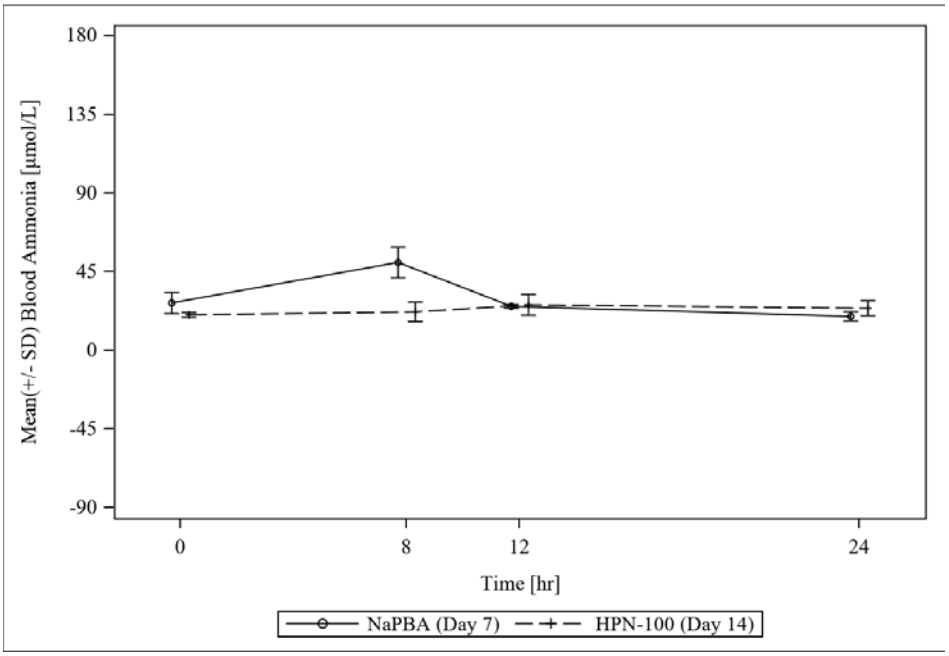
Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.2.1.2.1
Abbreviations: $AUC_{NH3, 0-24}$ = area under the ammonia concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; CV = coefficient of variation; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; 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.

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。

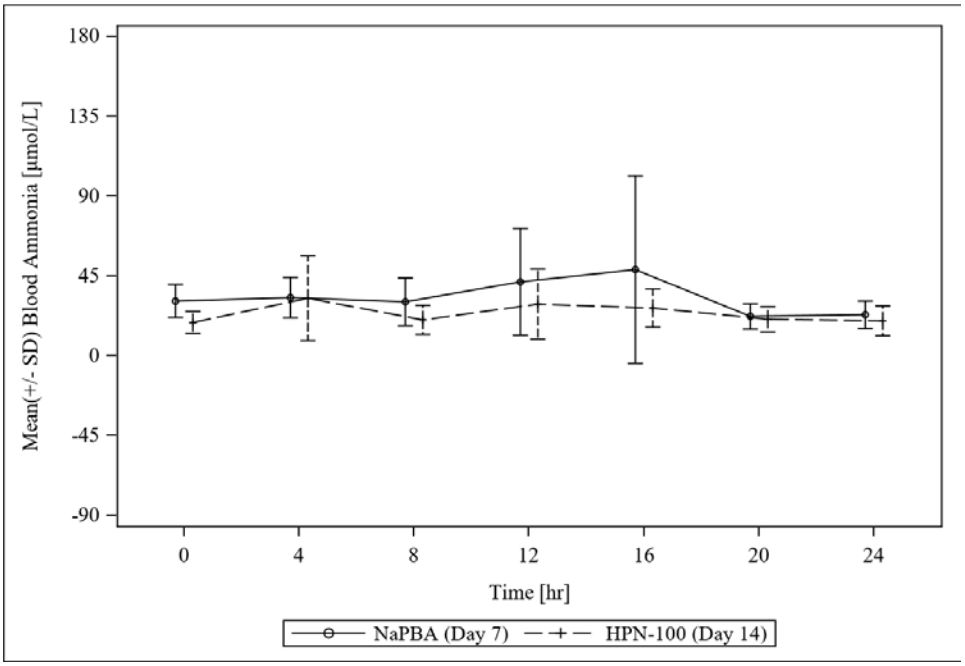
本試験の ITT 集団での NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の血中アンモニア濃度の推移を年齢群別に図 2.7.3-12 に示す。本剤投与時及び NaPBA 投与時の血中アンモニア濃度は、いずれの年齢群でも投与後 24 時間にわたりほぼ一定で推移した。

図 2.7.3-12　治験薬投与後 24 時間にわたる血中アンモニア濃度の平均値の推移
（HPN-100-J001 試験、切替え期間、ITT 集団、年齢群別）

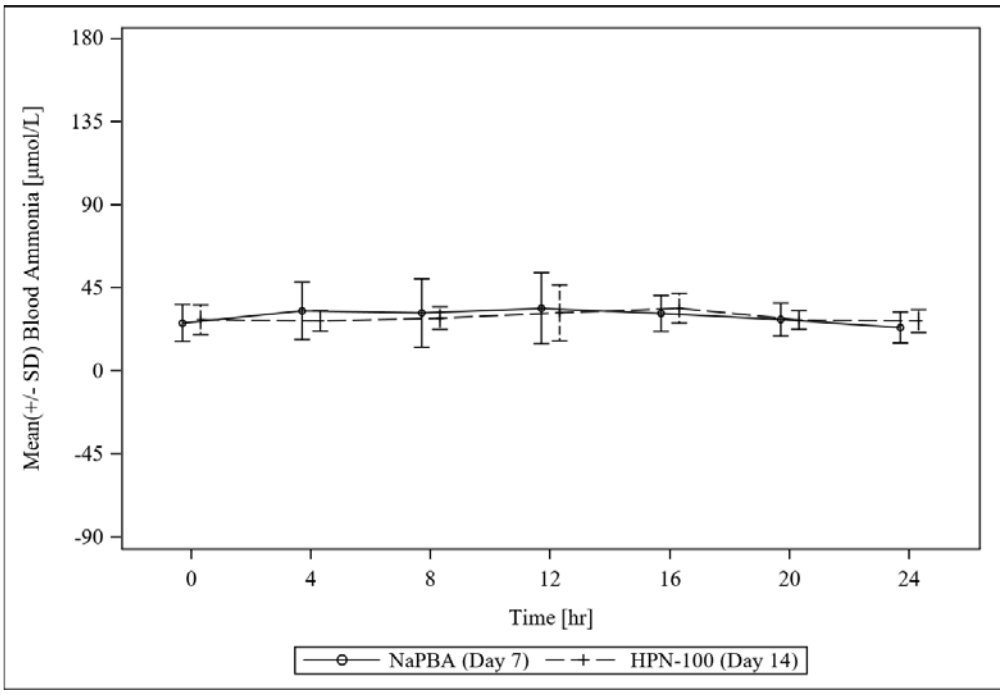
Age group: 2 to <6 years



Age group: 6 to <18 years



Age group: ≥18 years



Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Figure 14.2.7-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal.
Measurement values are normalized ammonia results using the reference ULN of 35 µmol/L.

2.7.3.3.3.1.2 血中グルタミン濃度

本剤投与時及び NaPBA 投与時の血中グルタミン濃度の平均値 ± SD は、2～6 歳未満でそれぞれ 743.20 ± 101.82 µmol/L（2 例）及び 876.10 ± 159.95 µmol/L（2 例）、6～18 歳未満でそれぞれ 620.44 ± 193.23 µmol/L（7 例）及び 722.96 ± 205.37 µmol/L（8 例）、18 歳以上でそれぞれ 538.40 ± 137.04 µmol/L（6 例）及び 619.62 ± 138.44 µmol/L（6 例）であった（表 2.7.3-76）。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。

2.7.3.3.3.1.3 尿中 PAGN

本剤投与時及び NaPBA 投与時の U-PAGN$_{0\text{-}24}$ の平均値は、6～18 歳未満でそれぞれ 12159083.3 µg（6 例）及び 11640214.3 µg（7 例）、18 歳以上でそれぞれ 10445586.7 µg（6 例）及び 10286016.7 µg（6 例）であった（[表 2.7.2-15]、[表 2.7.2-17]）。U-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-PAGN$_{0\text{-}24}$ の解析に含まれなかった。

2.7.3.3.3.2 海外臨床試験の併合解析

本項は、部分集団（重要な人口統計学的特性及びベースライン特性により定義）での本剤の NaPBA に対する有効性の一貫性を示す。有効性評価項目には、血中アンモニア濃度（AUC$_{NH3,\ 0\text{-}24}$、C_{max}、投与後 24 時間の推移）、血中グルタミン濃度及び尿中 PAGN$_{0\text{-}24}$ を含めた。部分集団は、年齢、性別、UCD 病型、UCD の発症年齢及び人種により定義した。ITT 集団を対象に、併合デー

タ［UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験、HPN-100-006 試験及び HPN-100-012 試験（HPN-100-012 試験は尿中 PAGN の解析からは除外）］を用いて部分集団解析を実施した。各部分集団では、投与間差を対応のある t 検定及び Wilcoxon の符号順位検定を用いて比較した。部分集団の詳細及び統計手法を 2.7.3.1.2.9.3.4 に示す。

2.7.3.3.3.2.1 血中アンモニア濃度

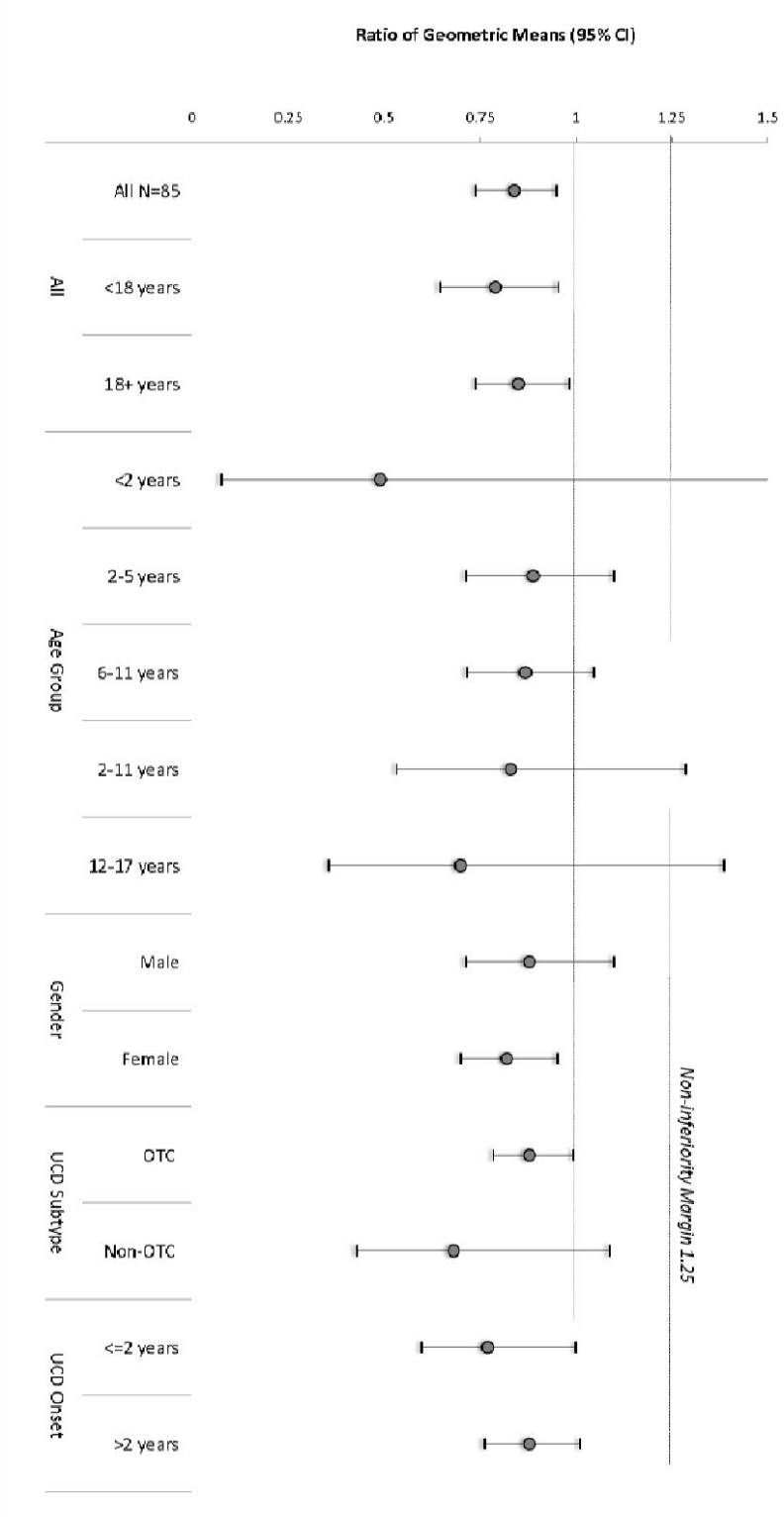
血中アンモニア濃度の解析（$AUC_{NH3,0-24}$、C_{max}、1 日平均濃度及び投与後 24 時間の推移）では、本剤の NaPBA に対する有効性は全ての部分集団で一貫していた。

$AUC_{NH3,0-24}$ の幾何平均値の比（本剤／NaPBA）は、各部分集団で 1 未満であった（図 2.7.3-13）。同様に、C_{max} の平均値（図 2.7.3-14）及び 1 日平均血中アンモニア濃度は、全ての部分集団で NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で一貫して低かった。

各試験の結果と同様に、一晩絶食後の血中アンモニア濃度の平均値は、本剤及び NaPBA の投与開始時及び投与 24 時間後で基準範囲内であった。血中アンモニア濃度は食後に上昇し、おおむね、本剤では投与 4 時間後及び 8 時間後の間でピークに達し、NaPBA では投与 10 時間後及び 12 時間後の間でピークに達した。部分集団別の結果を、ISE Table 2.3.2（年齢）［5.3.5.3.3］、Table 2.3.3（性別）［5.3.5.3.3］、Table 2.3.4（UCD 病型）［5.3.5.3.3］、Table 2.3.5（UCD の発症年齢）［5.3.5.3.3］、Table 2.3.6（人種）［5.3.5.3.3］に示す。これらの経時的な変化の違いは、本剤及び NaPBA の PK の違いと一貫していた。

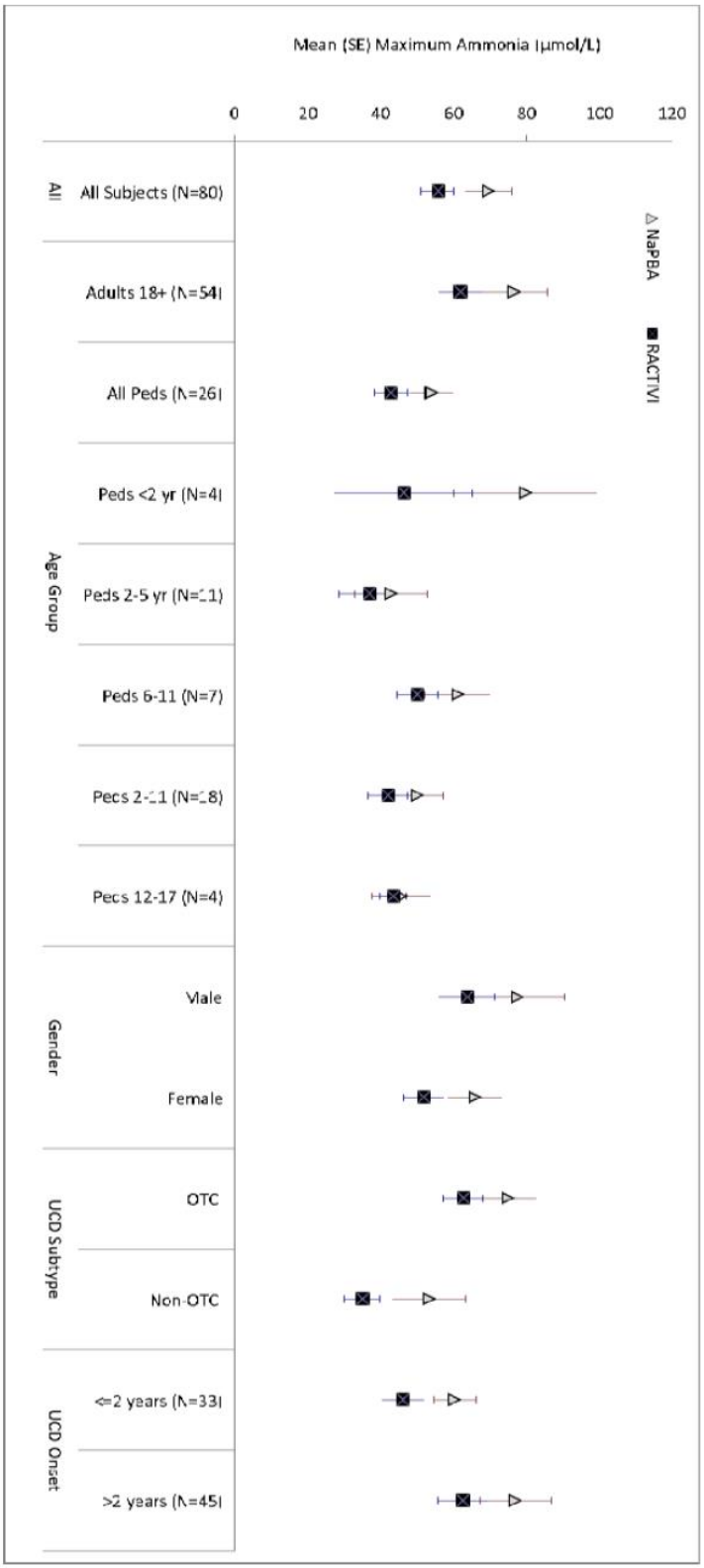
成人被験者（18 歳以上）での両投与の血中アンモニア濃度は、小児被験者（2 ヵ月齢～17 歳）と比較して全ての時点で高く（図 2.7.3-15）、投与後 24 時間の血中アンモニア濃度推移は、その他部分集団と一貫していた。このことから、小児被験者での同程度の有効性が示された。

図 2.7.3-13　部分集団別の $AUC_{NH3,\ 0\text{-}24}$ の幾何平均値の比（本剤／NaPBA）
（併合解析、ITT 集団）



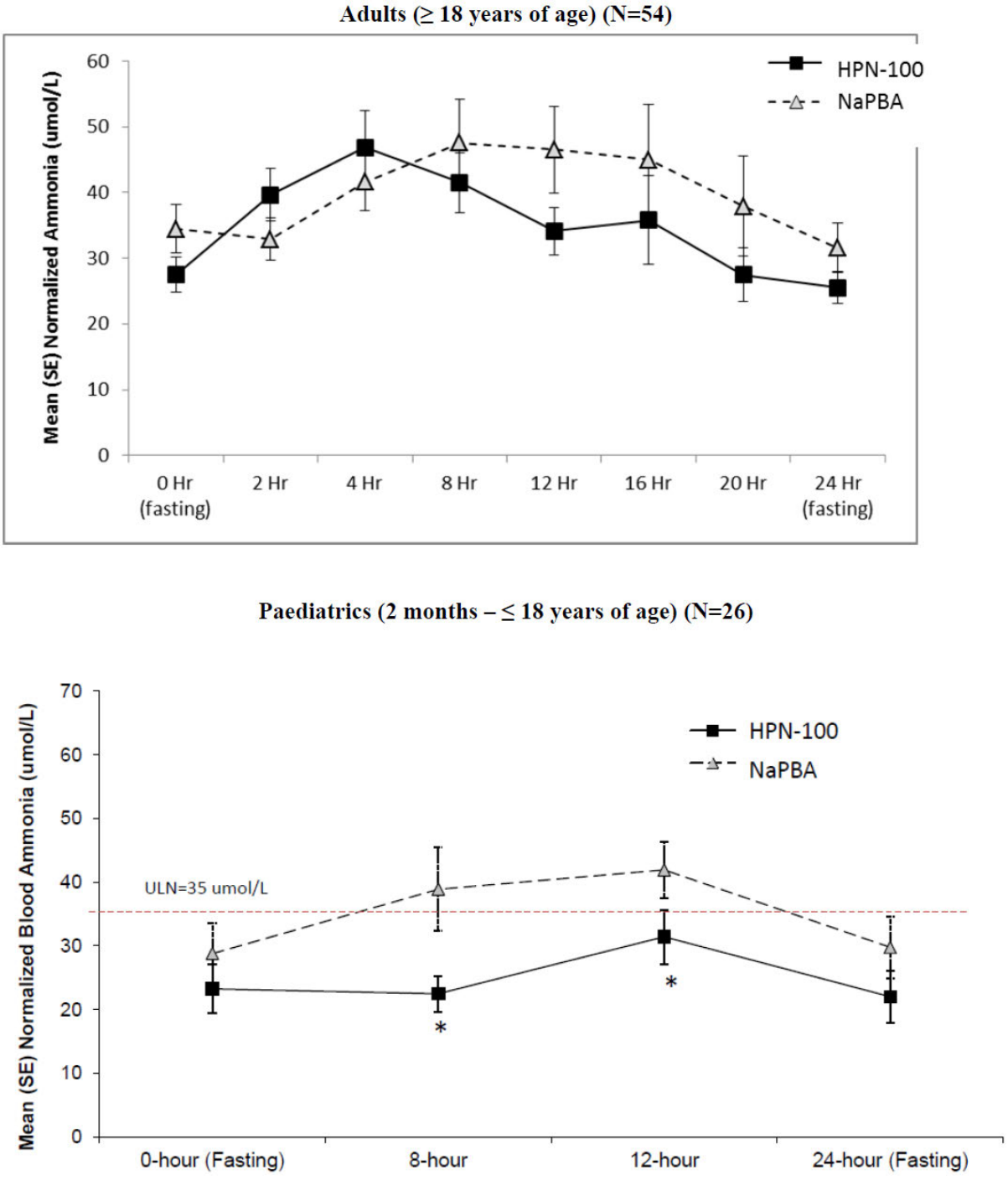
Source: ［5.3.5.3.3］ISE Tables 2.1.1.1, 2.1.1.2, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, and 2.1.5
Abbreviations: $AUC_{NH3,\ 0\text{-}24}$ = area under the ammonia concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; UCD = urea cycle disorder.
'N' refers to the number of patients.

図 2.7.3-14　部分集団別の投与後 24 時間の血中アンモニア濃度の C_{max}
（併合解析、ITT 集団）



Source: ［5.3.5.3.3］ISE Tables 2.2.1.1, 2.2.1.2, 2.2.2, 2.2.3, 2.2.4, and 2.2.5
Abbreviations: C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; SE = standard error; UCD = urea cycle disorder.
'N' refers to the number of patients.

図 2.7.3-15　年齢別の投与後 24 時間の血中アンモニア濃度の推移（併合解析、ITT 集団）

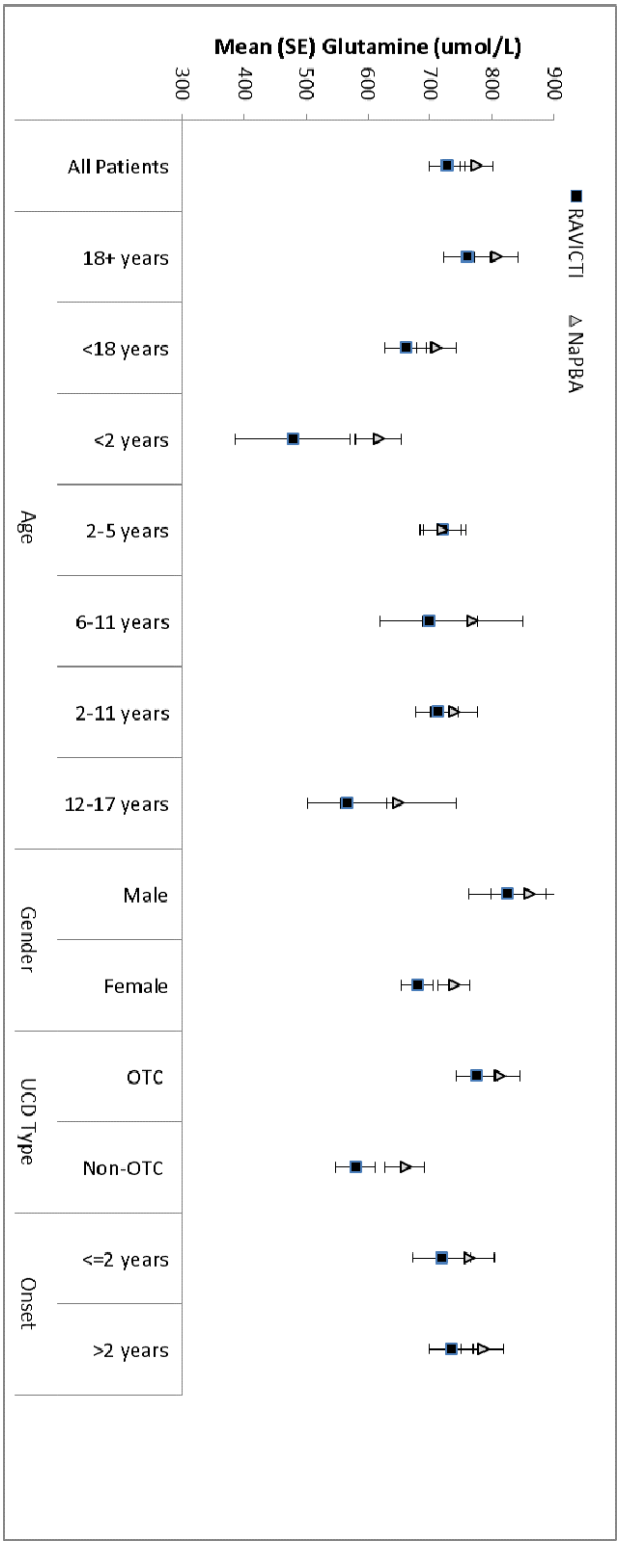


Source: ［5.3.5.3.3］ISE Table 2.3.2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; Hr = hour; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SE = standard error; ULN = upper limit of normal.
*p<0.05 (t-test and Wilcoxon signed-rank test)

2.7.3.3.3.2.2　血中グルタミン濃度

血中アンモニア濃度の部分集団での結果と同様に、各部分集団の血中グルタミン濃度は NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で一貫して低かった（図 2.7.3-16）。

図 2.7.3-16 部分集団別の血中グルタミン濃度（併合解析、ITT 集団）



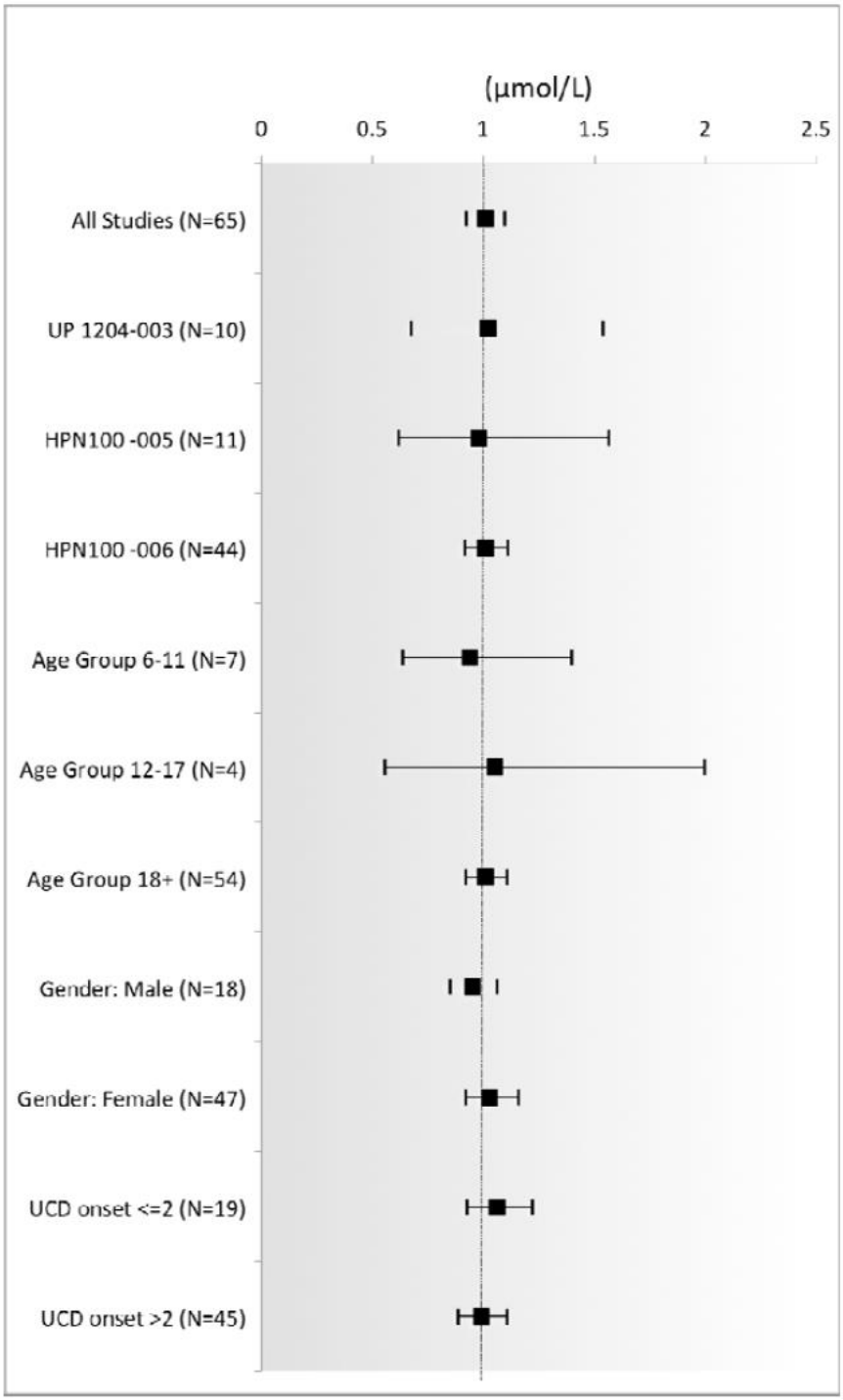
Source: ［5.3.5.3.3］ISE Tables 2.7.1.1, 2.7.1.2, 2.7.2, 2.7.3, 2.7.4, and 2.7.5
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; SE = standard error; UCD = urea cycle disorder.
'N' refers to the number of patients.

2.7.3.3.3.2.3 U-PAGN$_{0\text{-}24}$

各部分集団では、定常状態の尿中 PAGN$_{0\text{-}24}$ 排泄量は、投与間で同程度であり、尿中 PAGN$_{0\text{-}24}$ の

幾何平均値の比（本剤／NaPBA）は 1 に近かった（図 2.7.3-17）。尿中 $PAGN_{0-24}$ 排泄量は、各部分集団で本剤投与時と NaPBA 投与時でほとんど同じであった（表 2.7.3-86）。

図 2.7.3-17　部分集団別の U-$PAGN_{0-24}$ 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 2.5.1.1, 2.5.1.2, 2.5.2, 2.5.3, 2.5.4, and 2.5.5
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; U-$PAGN_{0-24}$ = urinary phenylacetylglutamine excreted from hour 0 to 24 hours; UCD = urea cycle disorder.
'N' refers to the number of patients. *HPN-100-012 24-hour urine was not collected.

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は、NaPBA の国内及び海外で承認された用法・用量、本剤の臨床試験から得られた情報（本概要及び［2.7.4］に示す）、並びに母集団 PK モデリング及びシミュ　ーション（詳細を［2.7.2］に示す）に基づき設定した。

本項では、推奨用法・用量を裏付ける全てのデータについて総合的な要約及び分析を示す。

2.7.3.4.1 海外での用法・用量の検討

2.7.3.4.1.1 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。

臨床試験で使用された用法・用量

臨床開発での本剤の検討用量は、承認されている NaPBA の用量範囲に相当する PBA モル当量に設定した。海外臨床試験で、本剤の用量を以下のとおり決定した。

- NaPBA を服用している患者では、以下の変換式に従って本剤の PBA モル当量を計算した。
  NaPBA 錠剤の投与量（g） × 0.864 = 本剤の 1 日投与量（mL）
  NaPBA 顆粒剤の投与量（g） × 0.81 = 本剤の 1 日投与量（mL）
  注 : NaPBA から本剤の投与量の変換式には、化学的形態が異なることに対する補正［本剤はグリセロール骨格にエステル結合した 3 分子の PBA を含み、ナトリウムを含まないことから、NaPBA（g） × 0.95 = 本剤（g）とした］及び本剤の比重（1.1 g/mL）に対する補正（0.95/1.1 = 0.864）を含めた。
- HPN-100-006 試験に参加せず直接 HPN-100-007 試験に組み入れられ、NaPBA を投与されていなかった被験者は、推奨される NaPBA の用量範囲の下限（9.9 g/m^2/日）に相当する PBA モル当量の本剤（8.6 mL/m^2/日）で投与を開始した。投与量は、タンパク質摂取量や PAGN の 24 時間尿中累積排泄量に基づき変更することが可能であった。尿素合成能がなく、本剤の約 60%が PAGN に変換されると仮定すると、8.6 mL/m^2/日の本剤によって約 12 g の食事性タンパク質から生じる余剰窒素を除去できると推定された。
- 1 日当たりの用量範囲の上限は、NaPBA の用量範囲の上限 13 g/m^2/日に相当する PBA モル当量である 11.2 mL/m^2/日とした。

HPN-100-012 試験（29 日齢～6 歳未満の被験者を対象とした試験）を除き、被験者は NaPBA を試験組入れ前に確立されていた用法・用量（1 日 3 回から 5 回）に従い投与され、本剤を 1 日 3 回食事とともに経口投与された。海外の短期投与試験で本剤を投与されていた成人 UCD 患者 54 例で、1 日の平均投与量は 13.46 g/日、小児 UCD 患者 26 例（29 日齢～17 歳）で、1 日の平均投与量は 8.04 g/日であった（表 2.7.3-77）。

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 UCD 患者には BSA に基づき投与することが推奨されている。標準体重及び身長

の成長曲線（http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm）に基づき、Mosteller 式を用いて算出した BSA の小児の成長に伴う増加の程度は、体重の増加よりも小さい。BSA に基づく投与量は体重に基づく投与量に対して、2 ヵ月齢で約 20%大きく、1 歳でほぼ同程度、6 歳で約 17%小さい。なお、6 歳の標準体重（50 パーセンタイル値）は約 20 kg である。

本剤では 20 kg 未満の患者に対しても 20 kg 以上と同様に BSA に基づき投与する。全ての年齢で BSA に基づく用量を設定することは、以下によって裏付けられる。

- 母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションで、本剤及び NaPBA を 6 歳未満の小児被験者に 600 mg/kg/日（体重 20 kg 未満の小児に対する最高用量）及び 225 mg/kg/日（体重 20 kg 未満の小児に対する用量範囲の下限の半分に相当）、小児及び成人被験者に 13 g/m^2/日（体重 20 kg 以上の小児及び成人に対する最高用量）及び 4.98 g/m^2/日（体重 20 kg 以上の小児及び成人に対する用量範囲の下限の半分に相当）を投与したときの血漿中 PAA 濃度を予測した。小児に用量範囲の下限の半分の用量を BSA 換算の用量で投与した場合の C_{max} は成人と同様であったが、体重換算の場合は成人よりも高かった。一方、最高用量を小児に投与した場合は BSA 換算及び体重換算のいずれも成人より C_{max} が高かったが、BSA 換算の方が成人の値に近かった。
- 患者の体重が 20 kg に達して、体重に基づく投与から BSA に基づく投与へと移行する場合、急激に投与量が 15%～20%減少するが、全ての体重範囲で BSA に基づく投与を設定することでこれを回避できる。

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。例えば、NaPBA から本剤に切り替える場合、通常、臨床試験と同様に NaPBA 投与量に相当する PBA モル当量で本剤を投与する。新たに治療を開始する場合、尿素合成能がかなり残存していると予想されるヘテロ接合型の成人女性患者では本剤を若干低用量とし、新生児期に発症して尿素合成能がほとんどない又は全くない患者では本剤を高用量とする必要がある。

表 2.7.3-64　年齢群別の本剤の曝露状況
（長期投与試験の併合解析、安全性解析対象集団）

Exposure to Study Treatment	29 days–<2 years	2–5 years	6–11 years	12–17 years	<18 years	≥18 years
Total Daily Dose in g of PBA	n = 7	n = 16	n = 17	n = 9	n = 49	n = 51
Mean (SD)	3.34 (1.844)	5.34 (1.979)	8.68 (2.790)	12.80 (4.856)	7.58 (4.243)	12.73 (5.490)
Median	2.86	5.41	9.18	13.16	7.04	13.46
Range	1.5-7.3	0.7-8.0	1.9-12.9	3.1-17.7	0.7-17.7	1.5-31.8
Total Daily Dose (g/day)	n = 7	n = 16	n = 17	n = 9	n = 49	n = 51
Mean (SD)	3.60 (1.988)	5.76 (2.134)	9.36 (3.009)	13.80 (5.237)	8.18 (4.576)	13.73 (5.921)
Median	3.08	5.83	9.90	14.19	7.59	14.52
Range	1.7-7.9	0.8-8.6	2.1-13.9	3.3-19.1	0.8-19.1	1.7-34.3
Total Daily Dose (g/m^2/day)	n = 7	n = 16	n = 17	n = 9	n = 49	n = 51
Mean (SD)	8.03 (3.264)	8.12 (2.693)	9.47 (2.922)	8.72 (3.702)	8.69 (3.018)	7.68 (3.229)
Median	7.17	8.37	9.61	7.89	8.97	7.84
Range	3.8-14.1	1.2-12.1	2.4-15.1	2.2-14.4	1.2-15.1	0.7-15.4
Total Daily Dose (mg/kg/day)	n = 7	n = 16	n = 17	n = 9	n = 49	n = 51
Mean (SD)	377.37 (147.340)	327.14 (108.770)	343.49 (110.380)	230.07 (98.944)	322.16 (119.616)	199.23 (91.909)
Median	330.00	344.99	364.90	210.33	338.46	196.43
Range	171.9-578.1	47.5-493.1	93.3-545.7	64.7-354.5	47.5-578.1	15.2-431.4
Duration of Treatment (days)	n = 7	n = 16	n = 17	n = 9	n = 49	n = 51
Mean (SD)	338.6 (98.48)	347.8 (45.69)	364.8 (9.28)	321.7 (113.53)	347.6 (65.46)	335.2 (77.78)
Median	370.0	359.0	360.0	357.0	360.0	360.0
Range	118-396	182-391	357-387	22-388	22-396	72-387

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 3.2.2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PBA = phenylbutyrate; SD = standard deviation.
Includes pooled data from the long-term open-label studies: HPN-100-005 SE, HPN-100-007, and HPN-100-12 SE.

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（[2.7.2.3.5.2]、[図 2.7.2-15]）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［2.7.2.3.5.2］。

用量範囲の下限の設定根拠

本剤の用量範囲の下限は 4.5 mL/m^2 である。用量範囲の下限は、現在推奨されている NaPBA の用量範囲の下限よりも低い。これは両薬剤間の挙動の差異によるものではない。NaPBA が米国で承認された 1996 年以降に UCD の臨床スペクトルに対する理解が深まったことと、尿素合成能が残存し、治療のベネフィットを受ける可能性のある UCD 患者は、尿素合成能が残存していない患者よりも必要な薬剤投与量が少ないと認識されたことによるものである。また、用量範囲は、臨床現場で実際に投与された NaPBA の用量範囲に基づいており、臨床試験で UCD 患者に実際に投与された本剤の用量範囲を反映している。本剤の用量範囲の下限は、臨床試験で成人 UCD 患者に使用した投与量の 25 パーセンタイル値（5.31 g/m^2）に相当し、小児を含む全ての被験者での 25 パーセンタイル値（5.48 g/m^2）と同程度であった（表 2.7.3-65）。

表 2.7.3-65　海外臨床試験の小児及び成人 UCD 被験者に対する本剤の投与量

	PBA (g/m^2/day)			
	Pediatric BSA<1.3	**Pediatric BSA>=1.3**	**Adult**	**All**
N	18	8	65	91
Mean	9.14	7.43	6.92	7.40
Median	9.27	7.14	7.13	7.32
SD	2.83	3.02	2.78	2.91
CV%	31	41	40	39
25th percentile	7.52	6.09	5.31	5.48
75th percentile	10.63	9.38	8.69	9.04
Min	2.20	2.04	0.67	0.67
Max	13.97	11.20	14.27	14.27

Source: ［5.3.3.5.2］HYPE-CS-004 Report Table 5.4:6
Abbreviations: CV = coefficient of variation; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.
Dosing Information from UP 1204-003, HPN-100-005 SO, HPN-100-006, HPN-100-005 SE, and HPN-100-007.

2.7.3.4.2　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。

本試験で、主要評価項目である $AUC_{NH3,0\text{-}24}$ の本剤の NaPBA に対する幾何平均値の比（95% CI）は 0.849（0.723～0.997）であった。海外臨床試験で得られた $AUC_{NH3,0\text{-}24}$ の本剤の NaPBA に対する幾何平均値の比（95% CI）は、HPN-100-006 試験で 0.91（0.799～1.034）、HPN-100-005 試験で 0.781（0.575～1.061）、HPN-100-012 試験で 0.79（0.593～1.055）、併合解析で 0.84（0.740～0.949）であった。$AUC_{NH3,0\text{-}24}$ の結果について、HPN-100-J001 試験と海外試験との間に重なりが見られ、日本人患者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、6～18 歳未満及び 18 歳以上の被験者の結果は、29 日齢～6 歳未満の小児患者を対象とした HPN-100-012 試験、6～17 歳の小児患者を対象とした HPN-100-005 試験及び 18 歳以上の成人患者

を対象としたHPN-100-006試験の結果とそれぞれ同様であった。なお、年齢別の本剤の曝露量は、18歳以上の被験者ではHPN-100-006試験と比較してやや低かったが、2～6歳未満及び6～18歳未満の被験者ではそれぞれHPN-100-012試験及びHPN-100-005試験とおおむね同程度であった。

以上より、日本人患者に対する用法・用量は海外の用法・用量と同様に、4.5 mL/m^{2}から投与を開始し、患者の状態に応じて適宜増減するが、上限は11.2 mL/m^{2}とすることが適切と考えた。

用法及び用量（案）

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

2.7.3.4.3 用量－反応関係に対する内因性要因の影響

体格及び年齢

母集団PKモデリングから、PBAからPAA／PAGNへの初回通過代謝並びにPBA及びPAAのクリアランスは、BSAの影響を受けて変化することが示された。シミュレーションの結果、BSAが小さい小児UCD患者では、本剤を同用量で投与した場合、体格が大きい成人と比較して血漿中PAA濃度が高いと予測された［2.7.2.3.5.2］。このことは、本剤の臨床試験で成人UCD患者と比較して小児患者の血漿中PAA濃度がおおむね高かったことを説明しており、小児患者のPKは年齢に応じて体格が大きくなると成人患者のPKに近づくことが示されている。

性別

HPN-100-010試験（thorough QTc評価試験）の健康成人男女被験者で、性別による影響が認められ、女性は男性と比較して全ての代謝物の血漿中濃度がおおむね高かった［2.7.2.3.3.3.1］。血漿中PAA濃度の平均C_{max}は、UCD患者に対する投与量の中央値である4 mLを1日3回投与したとき、女性で約51%高く、UCD患者に推奨される最高用量をわずかに上回る6 mLを1日3回投与したとき、女性で約120%高かった。また、尿中PAGN排泄量は、女性では男性と比較して約14%少なかった。なお、健康成人を対象とした性別ごとの解析では、母集団PKモデリングで有意な共変量であったBSAの性差は補正していない。

一方、UCD患者を対象とした母集団PK解析では、性別を共変量に含めた正式な解析は、2つの理由から実施しなかった。第一に、OTC欠損症（常染色体劣性遺伝ではなくX連鎖遺伝を示す）の患者では女性の割合が不均衡に高かったため、性別ごとの解析にはUCD病型による交絡が生じる。第二に、UCD患者に対する投与量は、患者ごとの尿素合成能欠損の重症度、発達段階及びタンパク質摂取量に基づいて個別に設定される。したがって、UCD患者での性差と投与量との関連は不明確である。

肝疾患

UP 1204-002試験に組み入れられた肝硬変患者から得られたPKの結果から、肝硬変患者では本剤として経口投与されたPBAの尿中PAGNへの変換は健康成人と同様であったが、Child-Pugh分類に該当する肝硬変患者ではPAAからPAGNへの変換の遅延が認められた。臨床的非代償性肝硬変を有し肝性脳症が認められる患者（Child Pugh分類B及びC）を対象としたHPN-100-008試験のパートAでは、本剤6 mLを1日2回で7日間投与した後、本剤9 mLを1日2回で最長3週

間投与した。その結果から、UP 1204-002 試験で得られた知見がおおむね確認された。HPN-100-008 試験のパート A に組み入れられた一部の被験者（主に Child Pugh 分類 C）では、血漿中 PAA 濃度が 500 µg/mL を超えており、PAA による神経毒性が一部の被験者で試験中止の要因となった可能性がある［2.7.4.1.1.2.2］。これらの知見から、臨床的非代償性肝硬変を有する UCD 患者には、推奨用量範囲の下限から投与を開始し、アンモニア濃度をコントロールするために必要な最低用量で維持するなどの注意が必要である。しかし、重要なこととして、ASL 欠損症患者では生化学的肝検査値に異常が認められる可能性があり、UCD 患者では急性肝不全が報告されることがあるものの、HPN-100-008 試験の被験者と同じ重症度の慢性非代償性肝硬変を有することはまれである。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

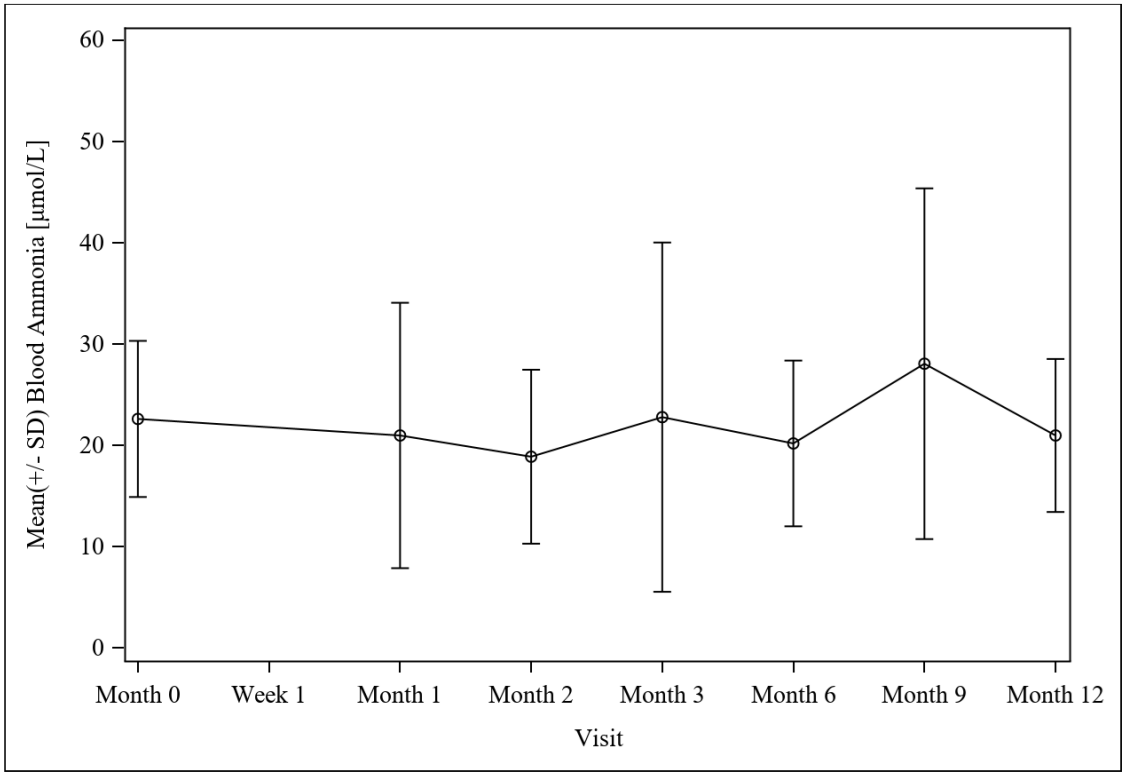
2.7.3.5.1 血中アンモニア濃度の長期コントロール

2.7.3.5.1.1 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 2.7.3-18 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 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 2.7.3-18 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.

2.7.3.5.1.2 海外臨床試験

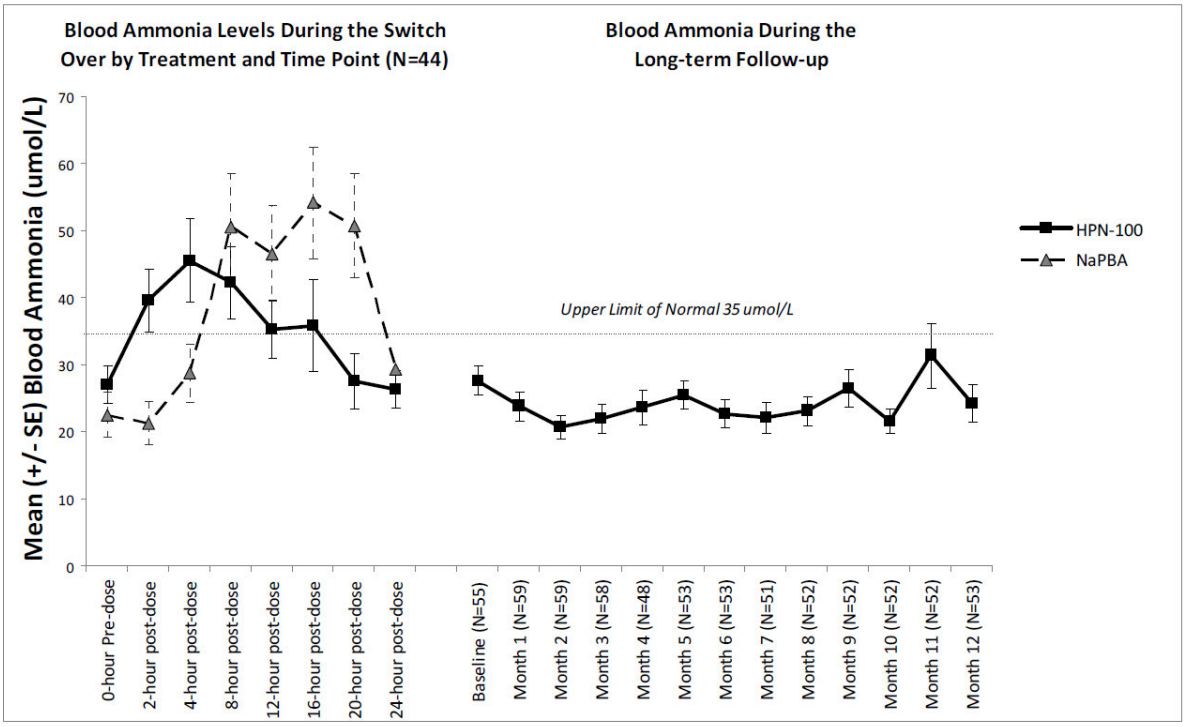
2.7.3.5.1.2.1 HPN-100-007 試験

HPN-100-007 試験の血中アンモニア濃度の長期推移を図 2.7.3-19 に示す。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。

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。

図 2.7.3-19　血中アンモニア濃度の長期推移（HPN-100-007 試験、安全性解析対象集団）



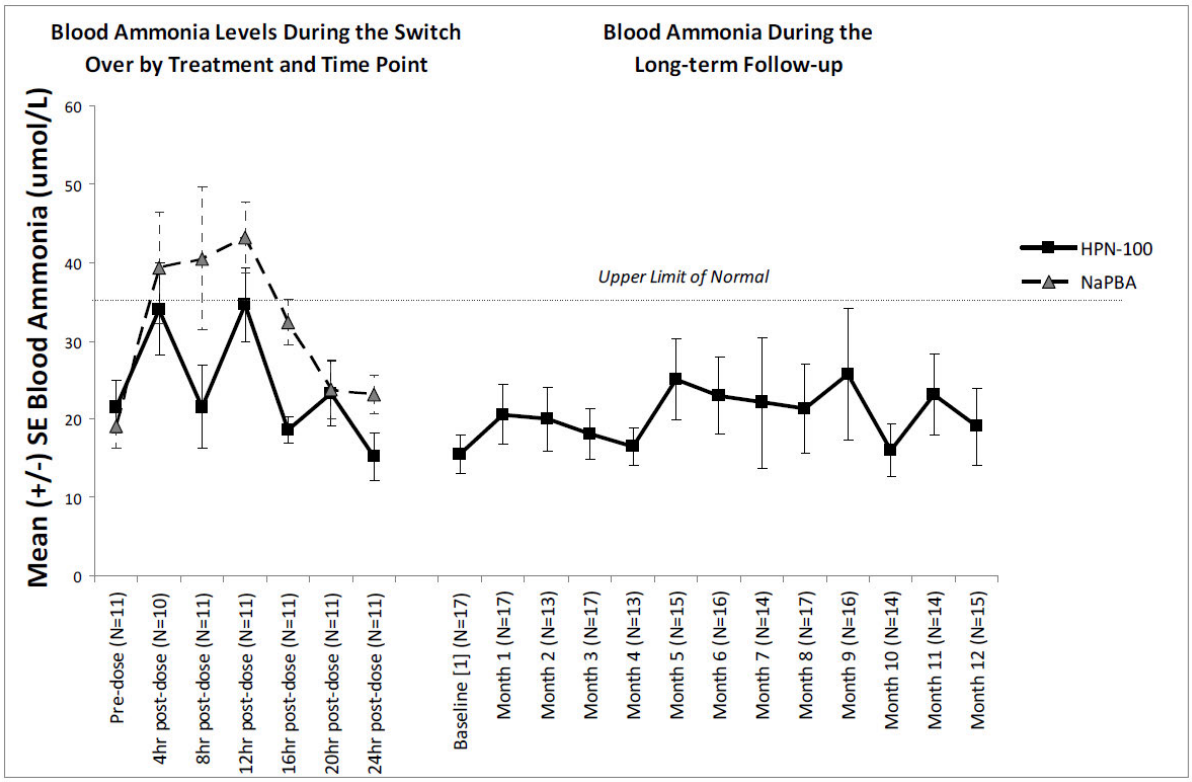
Source: ［5.3.5.2.1］HPN-100-007 CSR Figure 3
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SE = standard error.

2.7.3.5.1.2.2　HPN-100-005 試験（継続投与期間）

HPN-100-005 試験の血中アンモニア濃度の長期推移を図 2.7.3-20 に示す。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。

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。

図 2.7.3-20 血中アンモニア濃度の長期推移
（HPN-100-005 試験、継続投与期間、安全性解析対象集団）



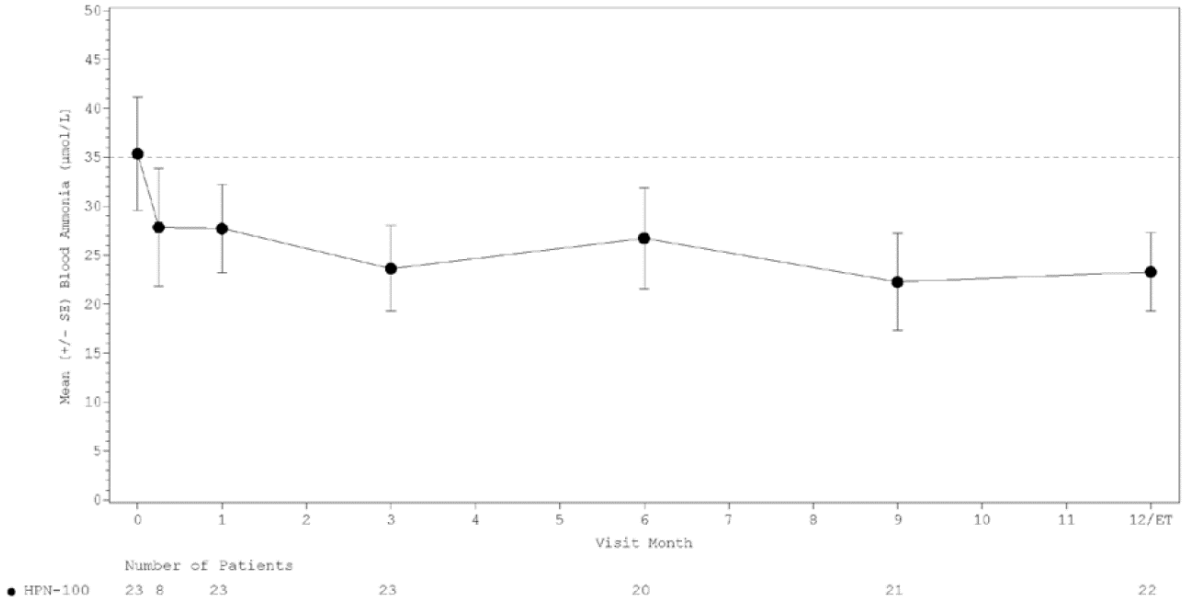
Source: ［5.3.3.2.3］HPN-100-005 (SE) CSR Figure 3
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SE = standard error.

2.7.3.5.1.2.3 HPN-100-012 試験（継続投与期間）

HPN-100-012 試験の血中アンモニア濃度の長期推移を図 2.7.3-21 に示す。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。

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。

図 2.7.3-21 血中アンモニア濃度の長期推移
（HPN-100-012 試験、継続投与期間、安全性解析対象集団）



Source: ［5.3.3.2.5］HPN-100-012 (SE) CSR Figure 2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SE = standard error.

2.7.3.5.1.2.4 HPN-100-009 試験

血中アンモニア濃度のコントロール

HPN-100-009 試験で血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者数を期間別に表 2.7.3-66 に示す。

試験開始前、出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群では、NaPBA 投与で安定していた被験者が 10 例、新たに UCD と診断され高アンモニア血症発作が認められなかった被験者が 3 例、高アンモニア血症発作が認められ治験薬投与開始前から NaPAA/NaBZ が投与されていた被験者が 3 例であった。組入れ時の状態又は年齢（出生時～1 ヵ月齢未満、1～2 ヵ月齢未満）に関わらず、全 16 例（100.0%）で血中アンモニア濃度がコントロールされ（高アンモニア血症発作の臨床症状がなく、血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満と定義）、本剤投与への切替えに成功した。多くの被験者が本剤に完全に切り替えた日に、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、全ての被験者が完全に切り替えてから 3 日以内にこの状態を達成した。

出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群では、血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者は、血中アンモニア濃度のベースライン期間（治験薬投与開始の 7 日前）で 11/16 例（68.8%）、切替え期間で 7/16 例（43.8%）、切替え期間の完了時で 16/16 例（100.0%）、継続投与期間で 4/16 例（25.0%）であった。切替え期間の投与 1 日目から投与 4 日目及び投与 7 日目で血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者は、11/15 例（73.3%）～9/9 例（100.0%）であった。継続投与期間の来院時（投与 1 ヵ月時から投与 6 ヵ月時、投与 9 ヵ月時、投与 12 ヵ月時、投与 15 ヵ月時、投与 18 ヵ月時及び投与 24 ヵ月時／投与終了時）で血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者は、5/9 例（55.6%）～10/10 例（100.0%）であった。

出生時～1 ヵ月齢未満の年齢群では、血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者は、血中アンモニア濃度のベースライン期間で 6/10 例（60.0%）、切替え期間で 6/10 例（60.0%）、切

替え期間の完了時で 10/10 例（100.0%）、継続投与期間で 2/10 例（20.0%）であった。切替え期間で血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者は、7/10 例（70.0%）～8/8 例（100.0%）であった。継続投与期間で血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者は、4/9 例（44.4%）～5/5 例（100.0%）であった。

1～2 ヵ月齢未満の年齢群では、血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者は、血中アンモニア濃度のベースライン期間で 5/6 例（83.3%）、切替え期間で 1/6 例（16.7%）、切替え期間の完了時で 6/6 例（100.0%）、継続投与期間で 2/6 例（33.3%）であった。切替え期間の投与 1 日目から投与 4 日目及び投与 7 日目で血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者は、3/5 例（60.0%）～6/6 例（100.0%）であった。継続投与期間の来院時（投与 1 ヵ月時から投与 6 ヵ月時、投与 9 ヵ月時、投与 12 ヵ月時、投与 15 ヵ月時、投与 18 ヵ月時及び投与 24 ヵ月時／投与終了時）で血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者は、1/4 例（25.0%）～6/6 例（100.0%）であった。

2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群で、血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者は、血中アンモニア濃度のベースライン期間（治験薬投与開始の 7 日前）で 6/10 例（60.0%）、切替え期間で 5/10 例（50.0%）、切替え期間の完了時で 10/10 例（100.0%）、継続投与期間で 5/9 例（55.6%）であった。切替え期間の投与 1 日目から投与 4 日目及び投与 7 日目で血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者は、6/10 例（60.0%）～10/10 例（100.0%）であった。継続投与期間の来院時（投与 1 ヵ月時から投与 6 ヵ月時、投与 9 ヵ月時、投与 12 ヵ月時、投与 15 ヵ月時、投与 18 ヵ月時及び投与 24 ヵ月時）で血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満であった被験者は、5/7 例（71.4%、投与 4 ヵ月時及び投与 5 ヵ月時）～4/4 例（100.0%、投与 12 ヵ月時）であった。

表 2.7.3-66　期間別の血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満の被験者（HPN-100-009 試験）

	Subjects with Each Ammonia Assessment <100 µmol/L (No ammonia ≥100 µmol/L at any point during period)			
	Age <1 mos (N = 10)	**Age 1 mos to <2 mos (N = 6)**	**Total 0 to <2 mos (N = 16)**	**Age 2 mos to <2 years (N = 10)**
Ammonia Baseline Period[a)]	6 (60.0%)	5 (83.3%)	11 (68.8%)	6 (60.0%)
During Transition Period[b)]	6 (60.0%)	1 (16.7%)	7 (43.8%)	5 (50.0%)
End of Transition Period	10 (100.0%)	6 (100.0%)	16 (100.0%)	10 (100.0%)
During Safety Extension	2 (20.0%)	2 (33.3%)	4 (25.0%)	5 (55.6%)

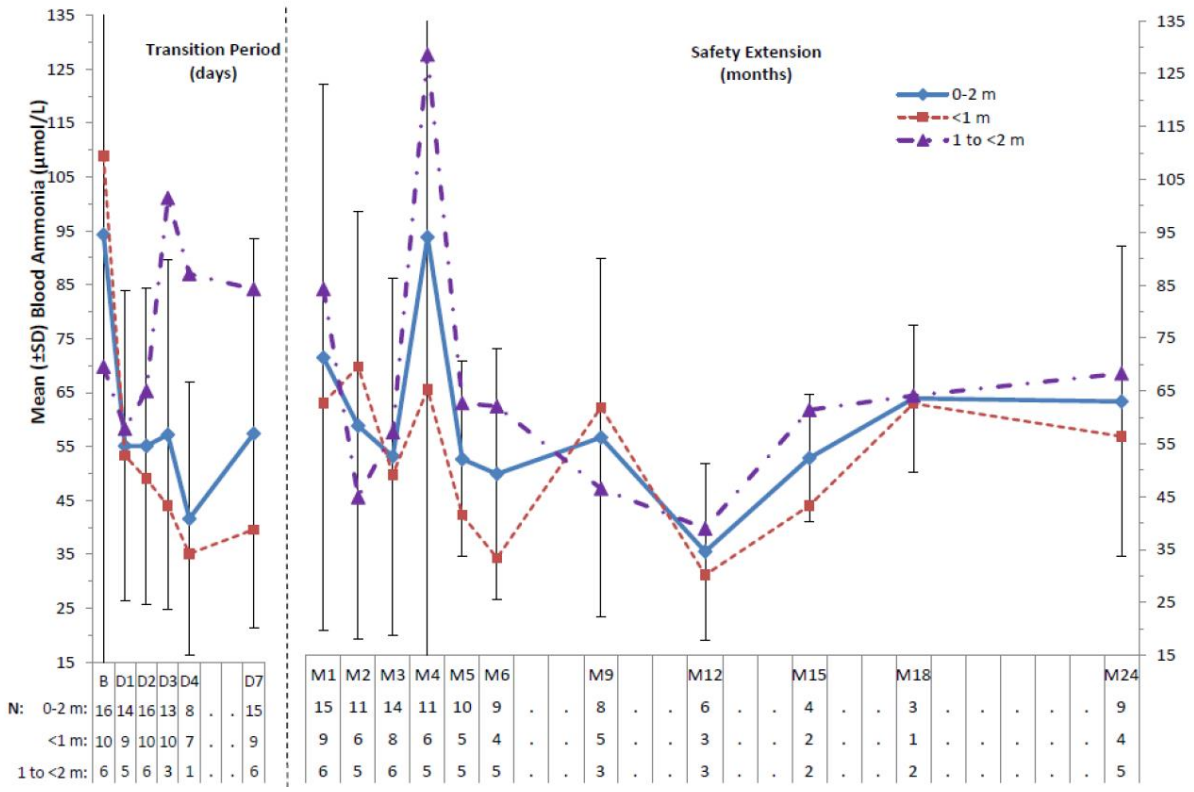
Source: ［5.3.5.2.3］HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.2.3b; ［5.3.5.2.5］HPN-100-009 (2m to 2y) CSR addendum Table 14.2.3c
Abbreviations: mos = month.
Note: One subject in the age group of 2 months to <2 years did not enter the safety extension period; this subject transitioned to HPN-100 by the end of 2 days receiving HPN-100 alone, then had fatal events on Day 6, not related to study drug.
a) Defined as 7 days prior to Day 1 dosing with study drug.
b) Subjects who had ammonia <100 µmol/L during all days of transition period.

血中アンモニア濃度の推移

HPN-100-009 試験での各来院時の血中アンモニア濃度を年齢群別に表 2.7.3-67 に示す。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の推移をそれぞれ図 2.7.3-22 及び図 2.7.3-23 に示す。多くの被験者で継続投与期間でも血中アンモニア濃度の

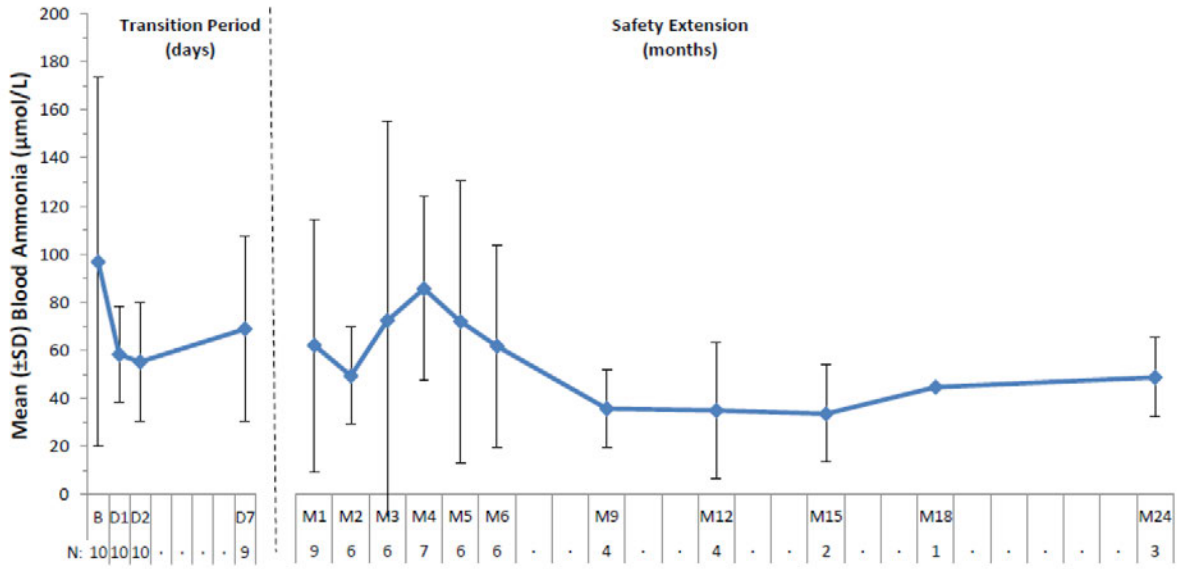
コントロールは維持された。

図 2.7.3-22 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 2.7.3-23 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.

表 2.7.3-67 血中アンモニア濃度（µmol/L）
（HPN-100-009 試験）

Visit	Age <1 mos (N = 10)		Age 1 mos to <2 mos (N = 6)		Total 0 to <2 mos (N = 16)		Age 2 mos to <2 yrs (N = 6)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	10	108.9 (174.66)	6	69.8 (46.22)	16	94.3 (139.28)	10	96.8 (76.86)
End of transition	10	47.6 (30.25)	6	55.1 (16.91)	16	50.4 (25.65)	10	58.2 (19.89)
Month 1	9	62.7 (33.65)	6	84.3 (72.94)	15	71.3 (51.65)	9	66.9 (56.93)
Month 2	6	69.6 (50.67)	5	44.9 (21.57)	11	58.4 (40.45)	6	53.2 (21.89)
Month 3	8	49.2 (35.65)	6	57.2 (33.67)	14	52.6 (33.72)	6	78.2 (90.11)
Month 4	6	65.3 (28.50)	5	128.6 (156.80)[a)]	11	94.1 (106.45)	7	92.6 (41.59)
Month 5	5	41.5 (15.41)	5	62.7 (15.79)	10	52.1 (18.45)	6	77.7 (63.88)
Month 6	4	33.4 (5.90)	5	62.1 (25.39)	9	49.3 (23.76)	6	66.5 (45.59)
Month 9	5	61.9 (42.78)	3	46.5 (11.38)	8	56.2 (33.86)	4	38.4 (17.55)
Month 12	3	30.2 (17.08)	3	39.0 (18.75)	6	34.6 (16.75)	4	37.6 (30.88)
Month 15	2	43.3 (5.93)	2	61.4 (8.32)	4	52.3 (11.98)		36.1 (22.02)
Month 18	1	62.6 (N/A)	2	64.1 (19.69)	3	63.6 (13.95)	1	48.1 (NA)
Month 24/EOT	4	56.4 (26.62)	5	68.3 (33.24)	9	63.0 (29.29)	3	52.5 (17.77)

Source: ［5.3.5.2.3］HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.2.2b; ［5.3.5.2.5］HPN-100-009 (2m to 2y) CSR addendum Table 14.2.2c
Abbreviations: EOT = end of treatment; HAC = hyperammonaemic crisis; mos = month; SD = standard deviation.
a) The mean normalized ammonia value at Month 4 for the 1 to <2 mos cohort was skewed by a single subject, [redacted] (1 to <2 mos age group), who experienced multiple elevated plasma ammonia levels, the highest reaching 407 µmol/L, following discontinuation of RAVICTI 36 days prior (HPN-100-009 birth to <2 mos Subject [redacted] narrative). This subject did not experience a HAC.

2.7.3.5.1.2.5 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。全体の被験者のうち、投与 24 ヵ月時より後の時点の血中アンモニア濃度が得られた被験者はわずかであり、成人被験者が 4 例、小児被験者が 2 例以下であった。これらの成人被験者 4 例で、投与 24 ヵ月時より後の時点の血中アンモニア濃度の平均値は投与 36 ヵ月時（39.9 µmol/L）を除いて ULN を下回った。小児被験者 2 例で、投与 30 ヵ月時に血中アンモニア濃度の平均値が成人の ULN を下回り、このうち投与 30 ヵ月時以降も試験を継続した 1 例では、全ての時点の血中アンモニア濃度が、小児の ULN である 57 µmol/L[Chernecky, 2013]を下回った。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時の 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、ベースライン時の 18.6%と比較してやや高かった（HPN-100-011 CSR Table 11-3［5.3.5.4.3］）。

試験全体で血中アンモニア濃度が ULN を上回った検体数の割合は、小児被験者で 42.9%、成人被験者で 48.1%であった。これは主に、規定外来院時に血中アンモニア濃度が ULN を上回った検体数の割合が高かったことによるものであり（小児被験者 81.5%、成人被験者 81.3%）、規定外来院の多くは入院に関連するものであった。血中アンモニア濃度が ULN の 2 倍を上回った検体数の割合は小児被験者で 25.1%、成人被験者で 25.0%であり、ULN を上回った検体数の割合と比較して低かった。全体として、被験者当たりの血中アンモニア濃度が ULN を上回った検体数の割合の平均値は 26.7%であったが、中央値は 0.0%であった（HPN-100-011 CSR Table 14.2.2［5.3.5.4.3］）。このことから、少数の被験者で血中アンモニア濃度の異常値が認められた検体数が多いことが示された。

HPN-100-011 CSR Addendum［5.3.5.4.4］に示す探索的な有効性データでは、66 ヵ月間本剤を投与された 4 例の成人被験者で、血中アンモニア濃度の平均値は大部分の時点で ULN を下回った。小児被験者 1 例の血中アンモニア濃度は、全ての時点で小児の ULN を下回った。

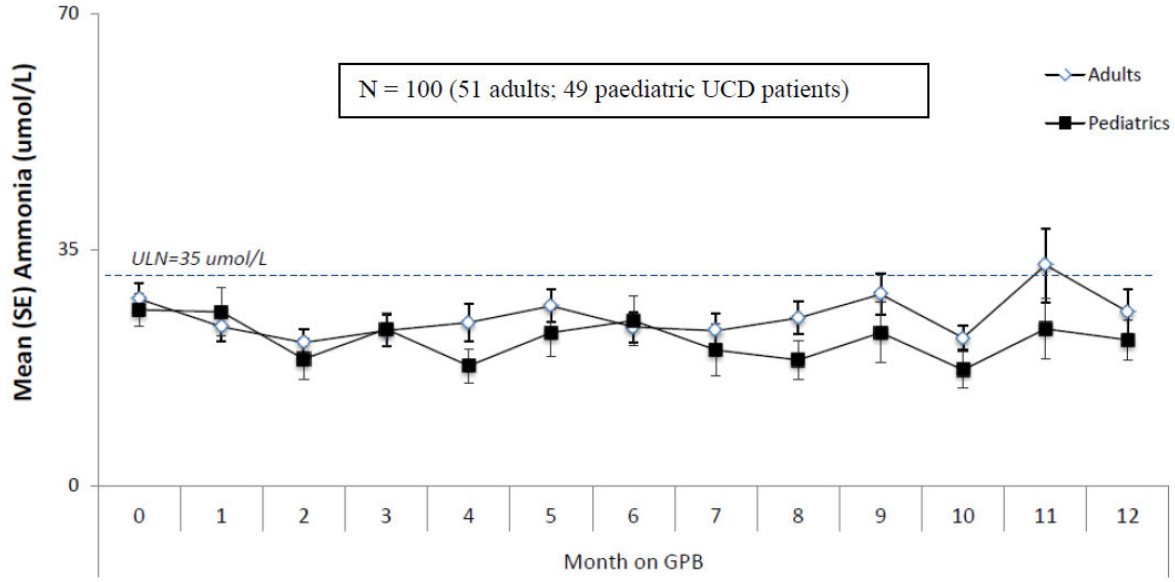
2.7.3.5.1.2.6 併合解析

併合解析では、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 例を対象に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。

併合解析の ITT 集団での血中アンモニア濃度の長期推移を図 2.7.3-24 に、各時点の血中アンモニア濃度を表 2.7.3-68 に示す。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。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点及び投与 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。

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 2.7.3-24　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

表 2.7.3-68　本剤を長期投与された被験者の血中アンモニア濃度（µmol/L）
（併合解析、ITT 集団）

Visit	Age Groups								
	≤17 years			≥18 years			All Patients Combined		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Baseline[a)]	49	29.606	21.3864	50	28.022	23.6063	99	28.806	22.4340
Week 1	20	23.445	18.8548	11	17.794	16.9784	31	21.440	18.1327
Month 1	48	24.801	19.6690	51	23.618	16.1473	99	24.191	17.8584
Month 2	31	18.879	12.8621	51	21.281	13.3796	82	20.373	13.1586
Month 3	48	20.203	17.1071	50	23.062	16.8344	98	21.662	16.9418
Month 4	20	17.802	11.0500	41	24.224	18.2645	61	22.118	16.4408
Month 5	23	22.728	16.6731	45	26.690	16.2934	68	25.350	16.4070
Month 6	44	23.737	20.3609	45	23.564	15.3794	89	23.649	17.9121
Month 7	21	20.168	17.8384	44	23.018	17.3367	65	22.097	17.4122
Month 8	25	18.680	14.5669	44	24.912	16.1306	69	22.654	15.7649
Month 9	45	22.321	22.0587	44	28.442	20.2400	89	25.347	21.2824
Month 10	22	17.231	12.6202	44	21.958	12.1683	66	20.382	12.4278
Month 11	22	23.306	20.8948	44	32.736	36.2254	66	29.593	32.0818
Month 12	45	20.430	16.6498	45	25.807	21.8966	90	23.119	19.5294
ET	1	57.969	–	2	18.000	8.4853	3	31.323	23.8432

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Tables 2.3.8 and 2.3.9
Abbreviations: ET = early termination visit; ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation.
Note: Adult patients are from the Phase 3 long-term (12-month) open-label safety study (HPN-100-007) and include those patients who completed the pivotal efficacy study (HPN-100-006) and additional adult patients who entered directly into HPN-100-007 without prior participation in HPN-100-006.
Paediatric patients are from the Phase 2 safety-extension studies (HPN-100-005 SE and HPN-100-012 SE), and additional paediatric patients who enrolled in HPN-100-007.
Mean upper limit of normal among participating sites ~ 35 µmol/L.
a) Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment.

2.7.3.5.2 高アンモニア血症発作

2.7.3.5.2.1 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 2.7.3-69 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 2.7.3-69 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.

2.7.3.5.2.2 海外臨床試験

2.7.3.5.2.2.1 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。

2.7.3.5.2.2.2 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。

2.7.3.5.2.2.3 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。

2.7.3.5.2.2.4 HPN-100-009 試験

本試験の 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群の 10 例では、組入れ前に発現した高アンモニア血症発作の件数の中央値は 2.0 件（平均値 ± SD：2.9 ± 3.38 件、範囲：0～10 件）であった。4 例で高アンモニア血症発作が発現せず、1 例で 1 件発現し、5 例で 3 件以上発現した。高アンモニア血症発作の 1 日当たりの発現件数は 0.011 件/日であった。切替え期間に発現した高アンモニア血症発作の件数の中央値は 0.0 件（平均値 ± SD：0.1 ± 0.32 件、範囲：0～1 件）であった。9 例で高アンモニア血症発作が発現せず、1 例で 1 件発現した。継続投与期間（投与 1～6 ヵ月時）に発現した高アンモニア血症発作の件数の中央値は 0.0 件（平均値 ± SD：0.8 ± 1.39 件、範囲：0～4 件）であった。多くの被験者（6/9 例）で高アンモニア血症発作は発現せず、1 件、2 件及び 4 件発現した被

験者が各 1 例であった。継続投与期間の高アンモニア血症発作の 1 日当たりの発現件数は 0.005 件/日であった。

出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群の 16 例では、組入れ前に発現した高アンモニア血症発作の件数の中央値は 0.0 件（平均値 ± SD：0.5 ± 0.63 件、範囲：0～2 件）であった。9 例で高アンモニア血症発作が発現せず、6 例で 1 件発現し、1 例で 2 件発現した。高アンモニア血症発作の 1 日当たりの発現件数は 0.017 件/日であった。切替え期間に高アンモニア血症発作が発現した被験者はいなかった。継続投与期間（投与 1～6 ヵ月時）に発現した高アンモニア血症発作の件数の中央値は 0.0 件（平均値 ± SD：0.4 ± 0.73 件、範囲：0～2 件）であった。11 例で高アンモニア血症発作が発現せず、3 例で 1 件、2 例で 2 件発現した。継続投与期間の高アンモニア血症発作の 1 日当たりの発現件数は 0.003 件/日であった。

2.7.3.5.2.2.5 HPN-100-011 試験

HPN-100-011 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。

対照的に、成人被験者では、高アンモニア血症発作を発現した被験者の割合は先行試験の組入れ前 12 ヵ月間（NaPBA 投与期間中）で 18.6%、本試験で 20.9%であり、同程度であった。成人被験者では、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 0.33 件/年であり、先行の長期投与試験で 0.21 件/年に減少したが、本試験で 0.58 件/年であり、明らかな増加が見られた。この増加は、1 例の被験者によるものであった。本被験者は、試験に参加した 46 日間に食事内容の変化のため高アンモニア血症発作を 2 件発現し、その後に国外転出のため本試験を中止した。本被験者の高アンモニア血症発作の年間発現率は 15.9 件/年であった。本被験者は、食事療法及び服薬の不遵守、並びにウイルス感染の併発のため、先行試験の組入れ前 12 ヵ月間にも高アンモニア血症発作を 2 件発現していた。

表 2.7.3-70　組入れ前、先行の長期投与試験及び HPN-100-011 試験での高アンモニア血症発作の発現状況
（HPN-100-011 試験、安全性解析対象集団）

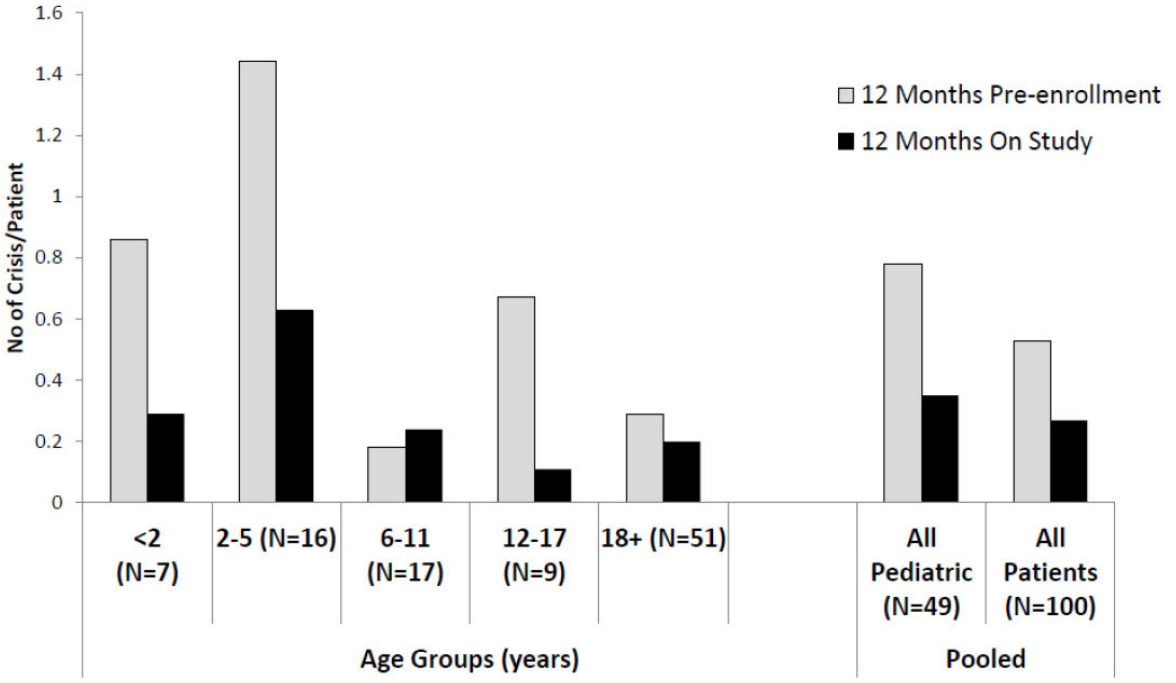
	Pediatric N = 45			Adult N = 43			Overall N = 88		
	12 Months Before Enrollment	12-Month Study	Continued Access	12 Months Before Enrollment	12-Month Study	Continued Access	12 Months Before Enrollment	12-Month Study	Continued Access
Subjects with HAC, n (%)	19 (42.2)	11 (24.4)	11 (24.4)	8 (18.6)	6 (14.0)	9 (20.9)	27 (30.7)	17 (19.3)	20 (22.7)
Number of Crises	35	16	22	14	9	21	49	25	43
Annualized Rate of HAC per Subject									
Mean	0.78	0.36	0.42	0.33	0.21	0.58	0.56	0.29	0.50
SD	1.312	0.890	0.931	0.808	0.564	2.457	1.113	0.748	1.833
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 7.0	0.0, 5.3	0.0, 4.1	0.0, 4.0	0.0, 2.0	0.0, 15.9[a)]	0.0, 7.0	0.0, 5.3	0.0, 15.9[a)]

Source: ［5.3.5.4.3］HPN-100-011 CSR Table 14.2.3.2
Abbreviations: HAC = hyperammonaemic crisis; SD = standard deviation.
Note: 12 Months Before Enrollment = During 12 months prior to enrollment in any RAVICTI study.
12-Month Study = During 12-month safety extension Studies HPN-100-005SE, HPN-100-007, and HPN-100-012SE. Continued Access = During continued-access Study HPN-100-011.
a) Subject [redacted] experienced 2 HACs within 46 days on study prior to discontinuation, which increased the maximum annualized HAC rate to 15.9 during the continued-access study.

2.7.3.5.2.2.6　併合解析

長期投与試験での被験者当たりの高アンモニア血症発作の発現件数を図 2.7.3-25 に示す。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（これらの被験者の叙述は［2.7.4.2.6.1.2.1］を参照）、被験者の 1 年当たりの平均発現件数は 0.27 件であった。長期の安全性データ（本剤により 100 人年の曝露）は、試験の組入れ前 12 ヵ月間のこれら被験者での高アンモニア血症発作の発現件数を収集した過去のデータと比較して改善していた。2～5 歳の被験者では被験者全体と比較して、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が多かった。

図 2.7.3-25　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

2.7.3.5.3　神経心理学的転帰

小児 UCD 患者は、健康な集団と比較して IQ スコア（推定値）が全般的に低い（新生児期発症型：平均 65、遅発型：平均 95）。IQ スコアが基準範囲内であった UCD 患者の割合は、新生児期発症型でわずか 19%、遅発型で 65%であった。さらに、UCD 患者（IQ スコアが基準範囲内の患者を含む）では、実行機能の障害がよく認められる。実行機能の障害は、目標設定、計画、進捗管理及び目的に応じた問題解決の困難さにより特徴づけられる[Krivitzky, 2009]。

2.7.3.5.3.1 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。

2.7.3.5.3.2 海外臨床試験

長期投与試験（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）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。知的能力の推定には WASI®又は WPPSI-III を用いた。さらに、成人被験者及び小児被験者には、年齢ごとに適切な検査を行った。成人被験者を対象に Grooved Pegboard Test、CVLT-II 及び Digit Span Test、小児被験者を対象に BRIEF®及び CBCL®を行った。

成人被験者の検査方法

Grooved Pegboard Test を用いて、成人被験者の手先の器用さを通して運動スキル及び視覚スキルを評価した。25 個の穴がランダムに配置されたボードを使用した。本検査では、複雑な視覚運動協調が必要とされて　る。被験者は、片側にキーが付いたペグを回転させて穴に合わせた後に挿入する。タスクを完了するまでの時間を記録し、Z スコアを算出し、正常集団と比較した。CVLT-II を用いて、即時再生及び遅延再生を通して言語記憶能力を評価した。被験者は、単語リストを読み聴かせられ、できるだけ多くの単語を思い出すように指示された。これらの単語リストには、16 の共通語が含まれており、各単語は 4 つのカテゴリー（果物、ハーブ等）に分類されていた。その後、被験者は他のタスクを与えられ、20 分経過後に最初のリストを思い出すように指示された。正解数を即時再生タスク及び遅延再生タスクとして記録した。Digit Span Test は、注意力及び短期記憶を測定する一般的な検査である。被験者は数字のリストを与えられ、正しい順番で思い出すように指示された。正解数を記録した。

小児被験者の検査方法

CBCL の保護者が記入するフォームを用いて、問題行動を評価した。保護者は一連の質問に基づき、他の子供又はグループと一緒にいるときの子供の行動を評価するように指示された。内向的行動（気分／不安等）、外向的行動（攻撃的行動／反抗的行動等）、情緒の問題、身体の問題、注意と多動性の問題及び行動問題の領域を評価し、全ての平均値も示した。BRIEF の保護者が記入するフォームを用いて、日常生活での実行機能を評価した。実行機能とは、問題に直面したときの目標設定、事前の計画及び進捗のモニタリングなど、問題を解決するために目的をもって取り組まれる機能的行動の集合を一般に指す。BRIEF では、BRI 及び MI の 2 つの主要な指標がある。BRI は 3 つの臨床スケール（抑制、シフト及び情緒のコントロール）から構成され、MI は 5 つの臨床スケール（開始、ワーキングメモリー、計画／組織、道具の整理及びモニター）から構成される。GEC は、BRI 及び MI から算出する全般的スコアであり、全体的な実行機能を示す。

2.7.3.5.3.2.1 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、ベースライン時に 74.6、投与 12 ヵ月時に 64.1 であり、統計学的に有意な改善が認められた（p = 0.040）。MI スコア及び GEC スコアは、ベースライン時にそれぞれ 73.3 及び 70.9、投与 12 ヵ月時に 63.7 及び 62.3 であり、いずれも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 スコアの平均値の全項目で減少が認められたが、各項目の変化量は比較的小さく、−0.0 から−0.4 の範囲であった。短遅延自由再生スコアはベースライン時に−0.2、投与 12 ヵ月時に−0.6 であり、統計学的に有意な変化が認められた（p = 0.045）。その他の神経心理学的検査（WASI®、Grooved Pegboard Test、Digit Span Test 及び CBCL®）では、ベースライン時と投与 12 ヵ月時との間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.3.5.3.2.2 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 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 スコアは BRI、MI 及び GEC の全てのスケールでベースライン時から減少し改善が認められた。GEC の T スコアの平均値 ± SD は、ベースライン時で 63.7 ± 14.93 であり、実行機能の障害が示され、投与 12 ヵ月時に 53.7 ± 9.76 であり、統計学的に有意な改善が認められた（p = 0.005）。BRI の T スコアの平均値 ± SD は、ベースライン時の 59.8 ± 15.53 から投与 12 ヵ月時の 51.5 ± 8.84 に統計学的に有意な改善が認められた（p = 0.049）。同様に、MI の T スコアの平均値 ± SD は、ベースライン時の 64.4 ± 13.58 から投与 12 ヵ月時の 54.6 ± 10.28 に統計学的に有意な改善が認められた（p = 0.001）。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。

2.7.3.5.3.2.3 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。BRIEF-P 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範囲を下回っていた。

2.7.3.5.3.2.4 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。

2.7.3.5.3.2.5 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。

2.7.3.5.3.2.6 併合解析

長期投与試験で本剤を投与された被験者の神経心理学的転帰を表 2.7.3-71 に示す。

WASI/WPPSI-III

UCD 被験者の全体的な神経心理学的機能は、正常集団と比較しておおむね悪かったが、過去に報告された一般的な UCD 患者集団と比較して良好であったことが示された[Krivitzky, 2009]。大部分の神経心理学的領域の平均値は試験期間を通して安定していた。WASI 又は WPPSI-III を用いて、被験者の一般 IQ スコアを評価した。ベースライン時及び追跡期間の両方の結果が得られた被験者では、知的機能の推定値は、いずれの時点でも全般的に平均範囲にあり、正常集団の平均値と比較して約 1/2 SD 下回った。これらの結果は、小児被験者集団と成人被験者集団で一貫していた。

Digit Span Test

成人被験者での基本的な聴覚注意力及び作業記憶は、正常集団の平均値と比較して約 1/2 SD 下回ったものの、平均範囲内であった。

CVLT-II スコア

CVLT-II スコアも、全ての指標でベースライン時から追跡期間まで安定していた（1/2 SD 未満の変化）。

Grooved Pegboard Test

本検査では、複雑な視覚運動協調が必要とされている。Z スコアがベースライン時から変化したように見られるが、複数の外れ値により値が歪んだ可能性が考えられる。

BRIEF

6～17 歳の小児被験者で BRIEF により評価した神経心理学的機能に最も顕著な変化が認められた。T スコア 50（SD が 10）が BRIEF の全ての臨床スケールで標準的な平均値と判断され、一般的に T スコア 65 以上が臨床的に重要な実行機能の障害を有すると判断される[BRIEF Professional Manual PAR Inc, 2000]。ベースライン時では、BRIEF の全ての指標で軽度のスコア高値（異常）が認められ、臨床的な障害の境界と一致していた（図 2.7.3-26）。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（減少）した（$p < 0.001$）。BRI スコア及び MI スコアもベースライン時から統計学的に有意に改善（減少）した（表 2.7.3-71）。ベースライン時で臨床的に重要な障害を有すると判断された唯一の臨床スケールは抑制スコアであり、ベースライン時の 65.7 ± 14.95 から試験終了時 57.0 ± 11.32 に改善（減少）した（$p = 0.007$）。その他の BRIEF のスケールであるシフト及び情緒のコントロールのスコアは、ベースライン時でそれぞれ 55.2 及び 54.7 で基準範囲付近であり、試験終了時に統計学的に有意な改善は認められなかった。MI に含まれる臨床スケールのスコアは、開始スコアを除いてベースライン時から統計学的に有意に改善した（$p < 0.05$、MI に含まれる臨床スケールはベースライン時で障害範囲付近であった）。

全体として、追跡期間終了時で全ての主要な指標で臨床的に意味がある改善が認められた。各指標で約 1 SD の改善（全体 T スコアで約 10 の減少）が認められた。UCD 患者では実行機能の障

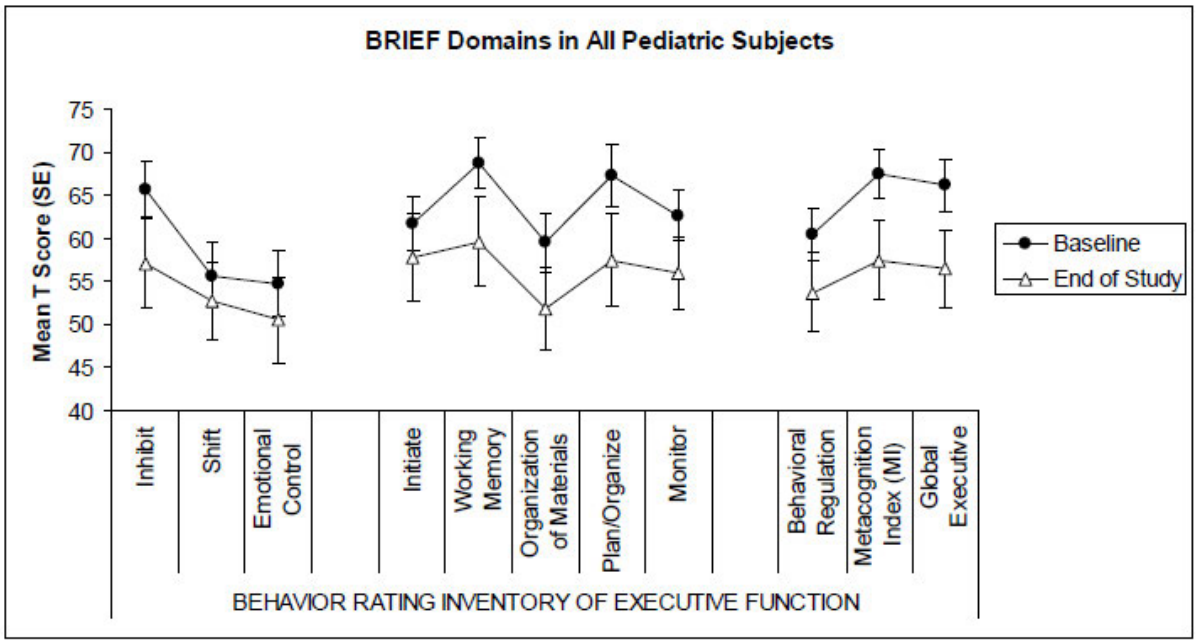
害は問題があることが報告されており[Krivitzky, 2009]、この改善は臨床的に重要な知見である。HPN-100-012 試験の継続投与期間の 3～5 歳の被験者で変化が最小限であった理由は、ベースラインスコアが全体的におおむね正常であったためと考えられる。

表 2.7.3-71 本剤を投与された被験者の神経心理学的転帰
（併合解析及び HPN-100-007 試験、安全性解析対象集団）

Paediatric Tests	**Visit**	**N**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Max**	**p-value[a)]**
BRIEF							
Behavioral Regulation Index	Baseline	23	60.4	14.03	44	98	
	End of Study	22	53.7	9.79	36	76	0.028
Metacognition Index	Baseline	23	67.5	13.72	46	96	
	End of Study	22	57.5	9.84	37	72	<0.001
Global Executive Function	Baseline	23	66.2	14.02	46	92	
	End of Study	22	56.5	9.71	37	72	<0.001
WASI							
Full Scale IQ	Baseline	25	103.0	28.41	55	183	
	End of Study	23	103.7	25.78	55	170	0.303
CBCL							
Total Problems	Baseline	24	58.0	11.74	29	76	
	End of Study	23	59.3	10.85	34	77	0.595
Adult Tests[b)]	**Visit**	**N**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Max**	**p-value[a)]**
WASI							
Full Scale IQ	Baseline	55	95.2	26.10	55	183	
	End of Study	52	96.7	24.13	55	170	0.207
Digit Span							
Total Score	Baseline	46	8.2	3.87	3	17	
	End of Study	44	8.3	3.89	2	21	0.644
Grooved Pegboard							
Dominant Hand	Baseline	47	-3.5	9.53	-59	4	
	End of Study	43	1.0	15.82	-36	69	0.141
Non-Dominant Hand	Baseline	46	-3.0	9.56	-61	3	
	End of Study	42	1.4	15.48	-30	69	0.149

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Table 4, ［5.3.5.2.1］HPN-100-007 CSR Tables 14.3.5.3 and 14.3.5.6
Abbreviations: BRIEF = Behavior Rating Inventory of Executive Function; CBCL = Child Behavior Checklist; IQ = intelligence quotient; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; WASI = Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence.
a) p-values from paired t-tests, testing the change from baseline to end of study.
b) Adult tests are from Study HPN-100-007.

図 2.7.3-26　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

2.7.3.6 参考文献

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

Batshaw ML, Monahan PS. Treatment of urea cycle disorders. Enzyme. 1987; 38(1-4): 242-250.

BRIEF Professional Manual PAR Inc., 2000

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

Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. 2001; 1909-1963.

Butterworth RF. Evidence for a central cholinergic deficit in congenital ornithine transcarbamylase deficiency. Dev Neurosci. 1998; 20(4-5): 478-484.

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 patients 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 31; 356(22): 2282-2292.

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

James MO, Smith RL, Williams RT, Reidenberg M. The conjugation of phenylacetic acid in man, sub-human primates and some non-primate species. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1972 Jul 25; 182(1066): 25-35.

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.

Lee B, Rhead W, Diaz GA, Scharschmidt BF, Mian A, Shchelochkov O, et al. Phase 2 comparison of a novel ammonia scavenging agent with sodium phenylbutyrate in patients with urrea cycle disorders: Safety, pharmacokinetics and ammonia control. Mol Genet Metab. 2010 Jul; 100(3): 221-228.

Lichter-Konecki U, Diaz GA, Merritt JL II, Feigenbaum A, Jomphe C, Marier JF, et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); Phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. Mol Genet Metab. 2011 Aug; 103(4): 323-329.

Logan WJ. Neonatal hyperammonemic encephalopathy. In: Sarnat HB, editor. Topics in neonatal neurology. 1984. p. 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.

Monteleone JPR, Mokhtarani M, Diaz GA, Rhead W, Lichter-Konecki U, Berry SA, et al. Population pharmacokinetic modeling and dosing simulations of nitrogen-scavenging compounds: Disposition of glycerol phenylbutyrate and sodium phenylbutyrate in adult and pediatric patients with urea cycle disorders. J Clin Pharmacol. 2013 Jul; 53(7): 699-710.

Smith W, Diaz GA, Lichter-Konecki U, Berry SA, Harding CO, McCandless SE, et al. Ammonia Control in Children Ages 2 Months through 5 Years with Urea Cycle Disorders: Comparison of Sodium Phenylbutyrate and Glycerol Phenylbutyrate. J Pediatr. 2013 Jun; 162(6): 1228-1234.

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

2.7.3.7 付録

表 2.7.3-72 本剤の有効性及び安全性を評価した試験

Study ID, No./Location of Centers, Cross Reference	Study Dates (Start–End), Status	Study Design	No. of Patients Enrolled/ Treated	Main Criteria for Inclusion	Dose Regimen and Route	Mean Dose (Range)	Sex (M/F), Age (Range), Race, UCD Diagnosis	Primary Efficacy Endpoint
Short-Term Comparative Ammonia Control								
HPN-100-J001 (switch-over) 9 sites Japan	Apr 2023-Oct 2023 Completed	Phase 3, non-randomized, open-label, switch-over	17/17	Children 0–<18 y and adults ≥18 y; confirmed diagnosis of UCD; stable dose of NaPBA	NaPBA oral (by mouth or gastrostomy tube), 3-6 times, with or immediately after meals HPN-100 oral (by mouth or gastrostomy tube), 3-6 times, with or immediately after meals	ITT NaPBA 10.03 (3.0–18.0) g/d 253.21 (85.3–518.2) mg/kg/d 7.83 (3.5–13.9) g/m^2/d HPN-100 10.34 (3.3–18.2) g/d 264.76 (94.2–501.5) mg/kg/d 8.14 (3.9–13.4) g/m^2/d	ITT Male: 7 Female: 9 0–<2 y: 0 2–<6 y: 2 6–<18 y: 8 ≥18 y: 6 OTC: 8 ASS: 6 ARG: 1 ASL: 1	Blood ammonia AUC_{0-24} on Day 7 and Day 14 (steady state)
HPN-100-006 19 sites USA and Canada	Oct 2009–Sept 2010 Completed	Phase 3, randomized, double-blind, crossover, active-controlled	46/45	Adults ≥18 y; confirmed UCD diagnosis; OTC, CPS, ASS deficiency; stable dose of NaPBA	NaPBA oral (by mouth, gastrostomy, or nasogastric tube), TID, with meals: 44 tablet 1 powder HPN-100 oral (by mouth, gastrostomy, or nasogastric tube), TID, with meals	NaPBA 14.01 (1.5–36.0) g/d 203.55 (13.9–457.5) mg/kg/d 7.85 (0.7–16.1) g/m^2/d HPN-100 13.49 (1.7–34.3) g/d 196.10 (15.2–431.4) mg/kg/d 7.55 (0.7–15.4) g/m^2/d	Male: 14 Female: 31 18–75 y White: 35 Non-white: 10 OTC: 40 ASS: 3 CPS 1: 2	Blood ammonia AUC_{0-24} on Day 14 and Day 28 (steady state)

表 2.7.3-72　本剤の有効性及び安全性を評価した試験（続き）

HPN-100-005 (switch-over) 7 sites USA and Canada	Sept 2009– Jan 2010 Completed	Phase 2 fixed- sequence, open-label, switch-over	11/11	Paediatric patients 6–17 y; confirmed diagnosis of UCD; stable dose of NaPBA	NaPBA oral (by mouth, gastrostomy, or nasogastric tube), TID, with meals: 4 tablet 7 powder HPN-100 oral (by mouth, gastrostomy, or nasogastric tube), TID, with meals	NaPBA 12.38 (8–20) g/d 321.06 (198.5– 476.2) mg/kg/d 10.19 (7.1– 15.0) $g/m^2/d$ HPN-100 11.97 (8.3– 19.1) g/d 311.86 (187.1– 454.0) mg/kg/d 9.88 (6.7– 14.4) $g/m^2/d$	Male: 1 Female: 10 6–17 y White: 9 Non-white: 2 OTC: 9 ASS: 1 ASL: 1	N/A Control of blood ammonia and PK/PD of HPN- 100 and NaPBA metabolites were pre- specified in secondary analyses
HPN-100-012 (switch-over) 7 sites USA	Sept–Dec 2011 Completed	Phase 3 fixed-sequence, open-label, switch-over	15/15	Paediatric patients 29 d–<6 y; suspected or confirmed diagnosis of UCD other than NAGS deficiency; stable dose of NaPBA	NaPBA oral (by mouth, gastrostomy, or nasogastric tube), three to five times daily before meals: 1 tablet 14 powder HPN-100 oral (by mouth, gastrostomy, or nasogastric tube), three to five times daily before meals	NaPBA 5.27 (0.9–9) g/d 353.29 (55.6–583.9) mg/kg/d 8.37 (1.4–14.3) $g/m^2/d$ HPN-100 5.16 (1.0–8.6) g/d 346.26 (61.1–578.1) mg/kg/d 7.86 (1.5–14.1) $g/m^2/d$	Male: 8 Female: 7 0–5 y White: 12 Non-white: 3 OTC: 3 ASS: 3 ASL: 8 ARG: 1	Blood ammonia AUC_{0-24} on Day 1 and Day 10 (steady state)

表 2.7.3-72　本剤の有効性及び安全性を評価した試験（続き）

UP 1204-003 4 sites USA	Oct 2007– Sept 2008 Completed	Phase 2 fixed, sequence, open-label, switch-over	15/10	≥18 y; confirmed UCD; stable dose of NaPBA	NaPBA oral (by mouth, gastrostomy, or nasogastric tube), TID, with meals: 7 tablet 3 powder HPN-100 oral (by mouth, gastrostomy, or nasogastric tube), TID, with meals	NaPBA 13.88 (7.5–20.1) g/d 180.87 (98.4–306.1) mg/kg/d 7.29 (5.1–10.4) g/m^2/d HPN-100 13.33 (7.3–19.1) g/d 175.08 (110.0–289.6) mg/kg/d 7.01 (4.9–9.9) g/m^2/d	ITT Male: 4 Female: 6 21–73 y White: 6 Non-white: 4 OTC: 8 ASS: 1 HHH: 1 Safety Male: 5 Female: 10 21–73 y White: 10 Non-white: 5 OTC: 13 ASS: 1 HHH: 1	N/A Control of blood ammonia and PK/PD of HPN-100 and NaPBA metabolites were evaluated in secondary analyses
Long-term Ammonia Control								
HPN-100-J001 (safety-extension) 9 sites Japan	Ongoing	Phase 3, open-label, long-term extension	15/15	Patients who completed the switch-over part or new patients (children 0–<18 y and adults ≥18 y with confirmed diagnosis of UCD) not receiving NaPBA for at least 30 days prior to the start of study drug administration.	NaPBA oral (by mouth or gastrostomy tube), 3-6 times, with or immediately after meals HPN-100 oral (by mouth or gastrostomy tube), 3-6 times, with or immediately after meals	HPN-100 10.27 (3.3–18.2) g/d 246.97 (94.2–422.4) mg/kg/d 7.74 (3.9–13.2) g/m^2/d	ITT Male: 8 Female: 7 0–<2 y: 0 2–<6 y: 2 6–<18 y: 7 ≥18 y: 6 ASS: 6 OTC: 6 ARG: 1 ASL: 1 Other [a]: 1	N/A Long-term control of blood ammonia was evaluated in secondary analyses.

表 2.7.3-72 本剤の有効性及び安全性を評価した試験（続き）

HPN-100-007 18 sites USA	Nov 2009–Sept 2011 Completed	Phase 3, open-label, long-term extension	60/60 (51 adult, 9 paediatric patients) of whom 40 participated in HPN-100-006	Patients who completed HPN-100-006 or new patients ≥6 y or with UCD types other than OTC, CPS, ASS	HPN-100 oral (by mouth or gastrostomy), TID, with meals	HPN-100 13.35 (1.7–34.3) g/d 216.22 (15.3–545.7) mg/kg/d 7.96 (0.7–15.2) g/m^2/d	Male: 19 Female: 41 6–60 y White: 48 Non-white: 12 OTC: 49 ASS: 4 CPS 1: 1 ASL: 2 ARG: 1 HHH: 3	N/A Long-term control of blood ammonia was evaluated in secondary analyses.
HPN-100-005 (safety-extension) 7 sites USA	Nov 2009–Jul 2011 Completed	Phase 2, long-term, open-label safety-extension phase of HPN-100-005	17/17 of whom 11 participated in HPN-100-005 switch-over phase	Paediatric patients who completed HPN-100-005 switch-over phase or new patients 6–17 y with confirmed diagnosis of UCD and on stable dose of NaPBA	HPN-100 oral (by mouth or gastrostomy), TID, with meals	HPN-100 10.75 (2.1–19.1) g/d 297.62 (93.3–465.0) mg/kg/d 9.01 (2.4–14.4) g/m^2/d	Male: 3 Female: 14 6–17 y White: 3 Non-white: 3 OTC: 14 ASS: 2 ASL: 1	N/A Long-term control of blood ammonia was evaluated in secondary analyses.
HPN-100-012 (safety-extension) 7 sites USA	Sep 2011–Apr 2013 Completed	Phase 3, long-term, open-label safety-extension phase of HPN-100-012	23/23 of whom 15 participated in HPN-100-012 switch-over phase	Paediatric patients who completed HPN-100-012 switch-over phase or new patients 29 days–5 y with confirmed diagnosis of UCD and on stable dose of NaPBA	HPN-100 oral (by mouth or gastrostomy), TID or QID (more frequent dosing was allowed), with meals	HPN-100 5.10 (0.8–8.6) g/d 342.43 (47.5–578.1) mg/kg/d 8.10 (1.2–14.1) g/m^2/d	Male: 11 Female: 12 29 d–5 y White: 19 Non-white: 4 OTC: 6 ASS: 6 ASL: 10 ARG: 1	N/A Long-term control of blood ammonia was evaluated in secondary analyses.

表 2.7.3-72　本剤の有効性及び安全性を評価した試験（続き）

HPN-100-009	Dec 2014 – July 2017 Completed	Phase 3/4, 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.	Newborns to <2 months of age: 17/16 2 months to <2 years of age: 10/10	Male and female subjects up to 2 years of age with established or suspected UCD diagnosis of any subtype, except NAGS deficiency, had not undergone liver transplantation, including hepatocellular transplantation and was not already taking RAVICTI for their UCD.	HPN-100 oral (by mouth or gastrostomy),3 to 6 times per day depending on feeding schedule	Newborns to <2 months of age: HPN-100 (Safety extension) 2.95 (1.1–4.9) g/d 457.99 (180.0–698.6) mg/kg/d 8.76 (3.4–14.0) g/m^2/d 2 months to <2 years of age: HPN-100 (Safety extension) 4.52 (2.9–6.3) g/d 463.37 (339.7–565.3) mg/kg/d 9.97 (6.9–12.4) g/m^2/d	Newborns to <2 months of age: Male: 9 Female: 7 0.1–2.0 m White: 12 Non-white: 4 OTC: 8 ASS: 7 ASL: 1 2 months to <2 years of age: Male: 5 Female: 5 4.3–20.8 m White: 6 Non-white: 4 ASL: 3 ASS: 2 CPS 1: 2 OTC: 2 ARG: 1	Successful transition to RAVICTI with controlled ammonia, defined as no clinical symptoms and ammonia <100 µmol/L.

表 2.7.3-72　本剤の有効性及び安全性を評価した試験（続き）

HPN-100-011 18 sites USA and Canada	Oct 2010 – Feb 2017 Completed	Phase 4, open-label, long-term safety extension	88/88	Patients who completed HPN-100-005SE, HPN-100-007, or HPN-100-012SE.	HPN-100 oral (by mouth or gastrostomy), TID, with meals	HPN-100 Data cutoff as of 29 Oct 2015: 11.13 (1.7–34.3) g/d 261.03 (15.3–868.4) mg/kg/d 8.21 (0.7–19.0) g/m^2/d 5 subjects in Canada at study completion: 11.09 (7.6–13.2) g/d 189.12 (123.4–275.0) mg/kg/d 6.30 (4.6–8.3) g/m^2/d	Male: 30 Female: 58 1–61 y White: 74 Non-white: 14 OTC: 61 ASL: 13 ASS: 9 HHH: 3 ARG: 2	N/A Long-term control of blood ammonia and HACs were evaluated in secondary analyses.

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part), ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR, ［5.3.5.2.1］HPN-100-007 CSR, ［5.3.3.2.2］HPN-100-005 (SO) CSR, ［5.3.3.2.3］HPN-100-005 (SE) CSR, ［5.3.3.2.4］HPN-100-012 (SO) CSR, ［5.3.3.2.5］HPN-100-012 (SE) CSR, ［5.3.3.2.1］UP 1204-003 CSR, ［5.3.5.2.3］HPN-100-009 (0 to 2m) CSR; ［5.3.5.2.5］HPN-100-009 addendum (2m to 2y) CSR, ［5.3.5.4.3］HPN-100-011 CSR, ［5.3.5.4.4］HPN-100-011 CSR Addendum, ［5.3.5.3.5］ISS Table 3.1.1, ［5.3.5.3.6］ISS Table 3.2.1

Abbreviations: ARG = arginase; ASL = argininosuccinate lyase; ASS = argininosuccinate synthetase; AUC = area under the concentration vs. time curve; $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; CPS = carbamyl phosphate synthetase; d = day(s); F = female; HAC = hyperammonaemic crisis; HHH = hyperornithinemia–hyperammonaemia–homocitrullinuria; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ID = identification; ITT = intent-to-treat; M = male; N/A = not applicable; NAGS = N-acetyl-glutamate synthetase; NaPBA = sodium phenylbutyrate; No. = Number; OTC = ornithine transcarbamylase; PBA = phenylbutyrate; PK/PD = pharmacokinetic/pharmacodynamic; QID = four times daily; TID = three times daily; UCD = urea cycle disorder; USA = United States of America; y = year(s).

a) UCD diagnosis was citrin deficiency.

表 2.7.3-73　曝露状況（HPN-100-J001 試験、切替え期間、ITT 集団、年齢群別）

	2 to <6 years		6 to <18 years		≥18 years	
	NaPBA	HPN-100	NaPBA	HPN-100	NaPBA	HPN-100
Duration of administration [days]						
n	2	2	8	8	6	6
Mean (SD)	8.0 (1.4)	8.0 (0.0)	9.1 (1.7)	7.6 (1.1)	8.2 (0.8)	8.2 (0.4)
Median	8.0	8.0	9.0	8.0	8.0	8.0
Min, Max	7, 9	8, 8	7, 11	5, 8	7, 9	8, 9
Actual Total Daily Dose [g/day]						
n	2	2	8	8	6	6
Mean (SD)	3.39 (0.55)	4.14 (1.17)	11.90 (4.11)	12.00 (3.93)	9.75 (3.11)	10.21 (2.85)
Median	3.39	4.14	12.50	12.41	9.75	9.93
Min, Max	3.0, 3.8	3.3, 5.0	4.5, 18.0	5.0, 18.2	6.0, 15.0	6.6, 14.9
Actual Total Daily Dose [g/m^2/day]						
n	2	2	8	8	6	6
Mean (SD)	6.45 (0.37)	7.82 (1.42)	9.32 (3.37)	9.39 (3.12)	6.29 (2.12)	6.57 (1.92)
Median	6.45	7.82	9.45	9.36	6.09	6.51
Min, Max	6.2, 6.7	6.8, 8.8	5.1, 13.9	5.6, 13.4	3.5, 9.7	3.9, 9.6
Actual Total Daily Dose [mg/kg/day]						
n	2	2	8	8	6	6
Mean (SD)	286.32 (15.68)	347.30 (61.71)	296.84 (126.16)	298.68 (117.77)	183.99 (67.52)	192.02 (62.18)
Median	286.32	347.30	279.21	276.36	173.39	191.30
Min, Max	275.2, 297.4	303.7, 390.9	158.2, 518.2	174.5, 501.5	85.3, 291.3	94.2, 289.2
PBA content [g/day]						
n	2	2	8	8	6	6
Mean (SD)	2.982 (0.483)	3.825 (1.082)	10.470 (3.613)	11.093 (3.634)	8.580 (2.737)	9.435 (2.635)
Median	2.982	3.825	11.000	11.475	8.580	9.180
Min, Max	2.64, 3.32	3.06, 4.59	3.96, 15.84	4.59, 16.83	5.28, 13.20	6.12, 13.77

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.8.1-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PBA = phenylbutyrate; SD = standard deviation.

表 2.7.3-74 曝露状況（HPN-100-J001 試験、継続投与期間、ITT 集団、年齢群別）

	2 to <6 years	**6 to <18 years**	**≥18 years**
	HPN-100	**HPN-100**	**HPN-100**
Duration of administration [days]			
n	2	7	6
Mean (SD)	364.0 (0.0)	363.4 (7.9)	303.5 (144.3)
Median	364.0	361.0	363.5
Min, Max	364, 364	356, 380	9, 366
Actual Total Daily Dose [g/day]			
n	2	7	6
Mean (SD)	4.14 (1.17)	11.86 (4.19)	10.46 (3.06)
Median	4.14	11.58	9.93
Min, Max	3.3, 5.0	5.0, 18.2	6.6, 14.9
Actual Total Daily Dose [g/m^2/day]			
n	2	7	6
Mean (SD)	7.82 (1.42)	8.83 (2.84)	6.43 (2.13)
Median	7.82	9.22	5.86
Min, Max	6.8, 8.8	5.6, 13.2	3.9, 9.6
Actual Total Daily Dose [mg/kg/day]			
n	2	7	6
Mean (SD)	347.30 (61.71)	270.43 (90.48)	186.17 (67.31)
Median	347.30	261.65	183.51
Min, Max	303.7, 390.9	179.6, 422.4	94.2, 289.2
PBA content [g/day]			
n	2	7	6
Mean (SD)	3.825 (1.082)	10.967 (3.875)	9.671 (2.829)
Median	3.825	10.710	9.180
Min, Max	3.06, 4.59	4.59, 16.83	6.12, 13.77

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.8.1-2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; PBA = phenylbutyrate; SD = standard deviation.

表 2.7.3-75　NaPBA 投与最終日及び本剤投与最終日の最高血中アンモニア濃度及び平均血中アンモニア濃度（HPN-100-J001 試験、切替え期間、ITT 集団、年齢群別）

	2 to <6 years		6 to <18 years		≥18 years	
	NaPBA (Day 7)	**HPN-100 (Day 14)**	**NaPBA (Day 7)**	**HPN-100 (Day 14)**	**NaPBA (Day 7)**	**HPN-100 (Day 14)**
Maximum blood ammonia concentration [μmol/L]						
n	2	2	8	7	6	6
Mean (SD)	50.226 (8.784)	28.616 (2.222)	62.463 (51.612)	36.907 (21.702)	39.331 (16.619)	40.568 (8.020)
Median	50.226	28.616	46.667	30.227	35.000	42.159
Min, Max	44.02, 56.44	27.05, 30.19	22.80, 175.00	10.08, 71.59	24.92, 71.59	27.05, 50.38
Mean blood ammonia concentration [μmol/L]						
n	2	2	8	7	6	6
Mean (SD)	30.250 (0.938)	23.537 (2.086)	33.650 (15.591)	24.548 (10.925)	30.292 (12.829)	29.368 (5.232)
Median	30.250	23.537	32.821	20.716	25.242	29.755
Min, Max	29.59, 30.91	22.06, 25.01	16.18, 61.59	9.18, 40.10	22.15, 55.88	20.65, 35.80

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.2.3-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal.
Maximum and mean are based on the normalized ammonia results using the reference ULN of 35 μmol/L.

表 2.7.3-76　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、年齢群別）

Glutamine Values (µmol/L)	2 to <6 years			6 to <18 years			≥18 years		
	NaPBA (Day 7)	HPN-100 (Day 14)	Change from Day 7 to Day 14	NaPBA (Day 7)	HPN-100 (Day 14)	Change from Day 7 to Day 14	NaPBA (Day 7)	HPN-100 (Day 14)	Change from Day 7 to Day 14
n	2	2	2	8	7	7	6	6	6
Mean	876.10	743.20	-132.90	722.96	620.44	-98.14	619.62	538.40	-81.22
SD	159.95	101.82	58.12	205.37	193.23	143.02	138.44	137.04	42.42
Median	876.10	743.20	-132.90	728.25	548.40	-69.90	646.35	590.90	-83.70
Min	763.0	671.2	-174.0	361.8	452.8	-278.5	416.4	293.1	-123.3
Max	989.2	815.2	-91.8	1030.7	975.0	151.0	792.8	670.5	-34.0

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.

表 2.7.3-77　年齢群別の曝露状況（短期投与試験の併合解析、ITT 集団）

Exposure to Study Treatment	29 days–<2 years		2–5 years		6–11 years		12–17 years		<18 years		≥18 years	
	NaPBA	HPN-100	NaPBA	HPN-100	NaPBA	HPN-100	NaPBA	HPN-100	NaPBA	HPN-100	NaPBA	HPN-100
Total Daily Dose in g of PBA	n = 4	n = 4	n = 11	n = 11	n = 7	n = 7	n = 4	n = 4	n = 26	n = 26	n = 56	n = 54
Mean (SD)	4.03 (2.015)	4.08 (2.178)	4.86 (2.259)	5.04 (2.183)	8.65 (1.188)	8.92 (1.123)	14.83 (3.794)	14.92 (3.898)	7.28 (4.303)	7.45 (4.302)	12.31 (5.257)	12.48 (5.236)
Median	3.12	3.06	4.75	4.90	8.36	9.18	16.24	16.37	7.04	7.50	12.54	13.16
Range	2.8, 7.0	2.9, 7.3	0.8, 7.9	0.9, 8.0	7.0, 10.6	7.7, 10.7	9.2, 17.6	9.2, 17.7	0.8, 17.6	0.9, 17.7	1.3, 31.7	1.5, 31.8
Total Daily Dose (g/day)	n = 4	n = 4	n = 11	n = 11	n = 7	n = 7	n = 4	n = 4	n = 26	n = 26	n = 56	n = 54
Mean (SD)	4.58 (2.290)	4.40 (2.349)	5.52 (2.567)	5.43 (2.354)	9.83 (1.350)	9.62 (1.211)	16.85 (4.312)	16.09 (4.203)	8.28 (4.890)	8.04 (4.640)	13.99 (5.974)	13.46 (5.646)
Median	3.55	3.30	5.40	5.28	9.50	9.90	18.45	17.66	8.00	8.09	14.25	14.19
Range	3.2, 8.0	3.1, 7.9	0.9, 9.0	1.0, 8.6	8.0, 12.0	8.3, 11.6	10.5, 20.0	9.9, 19.1	0.9, 20.0	1.0, 19.1	1.5, 36.0	1.7, 34.3
Total Daily Dose (g/m^2/day)	n = 4	n = 4	n = 11	n = 11	n = 7	n = 7	n = 4	n = 4	n = 26	n = 26	n = 56	n = 54
Mean (SD)	9.74 (3.218)	9.35 (3.393)	7.87 (3.113)	7.78 (2.856)	9.63 (1.723)	9.43 (1.642)	11.17 (3.423)	10.66 (3.328)	9.14 (2.954)	8.91 (2.789)	7.73 (3.118)	7.45 (2.974)
Median	8.76	8.25	8.10	7.86	9.91	9.69	11.29	10.78	9.53	9.20	7.69	7.76
Range	7.1, 14.3	6.7, 14.1	1.4, 11.9	1.5, 11.5	7.2, 11.8	6.9, 11.3	7.1, 15.0	6.7, 14.4	1.4, 15.0	1.5, 14.4	0.7, 16.1	0.7, 15.4
Total Daily Dose (mg/kg/day)	n = 4	n = 4	n = 11	n = 11	n = 7	n = 7	n = 4	n = 4	n = 26	n = 26	n = 56	n = 54
Mean (SD)	443.85 (127.020)	425.54 (134.069)	320.36 (125.865)	317.43 (117.301)	340.56 (90.477)	333.58 (86.970)	286.94 (90.591)	273.85 (87.478)	339.65 (116.481)	331.71 (111.487)	198.69 (88.149)	192.21 (84.476)
Median	438.06	413.39	346.15	338.46	341.77	334.18	287.52	275.75	350.71	336.32	192.77	185.01
Range	315.3, 583.9	297.3, 578.1	55.6, 517.2	61.1, 500.7	211.8, 476.2	201.9, 454.0	198.5, 374.2	187.1, 356.8	55.6, 583.9	61.1, 578.1	13.9, 457.5	15.2, 431.4

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Table 1.4.2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PBA = phenylbutyrate; SD = standard deviation.
Includes pooled data from UP 1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006, and HPN-100-012.

表 2.7.3-78　短期投与試験別の $AUC_{NH3, 0-24}$ 及び
投与後 24 時間の血中アンモニア濃度の C_{max}（ITT 集団）

	Ammonia AUC_{0-24} (µmol·h/L)			Ammonia C_{max} (µmol/L)		
	NaPBA	**HPN-100**	**Difference Between HPN-100 and NaPBA**	**NaPBA**	**HPN-100**	**Difference Between HPN-100 and NaPBA**
UP 1204-003						
n	12	10	10	12	10	10
Mean	1303.48	724.02	-367.55	98.40	66.21	-26.08
SD	1082.250	314.950	576.952	64.367	36.312	68.859
Median	1120.67	676.43	-88.05	92.93	70.93	-15.00
Min	384.7	195.9	-1743.8	26.9	17.5	-184.4
Max	4341.3	1164.1	147.2	231.0	142.7	45.8
HPN-100-005						
n	11	11	11	11	11	11
Mean	813.48	602.17	-211.31	55.57	47.68	-7.89
SD	322.109	188.087	309.643	21.561	12.794	23.058
Median	886.74	538.90	-133.41	51.20	45.61	-6.00
Min	279.7	446.4	-816.1	25.2	25.3	-53.1
Max	1279.2	1063.6	215.4	95.9	73.2	28.7
HPN-100-006						
n	44	44	44	44	44	44
Mean	976.63	865.85	-110.78	70.83	60.94	-9.89
SD	865.352	660.529	578.951	66.705	46.213	43.088
Median	652.48	672.59	-46.70	45.95	50.70	-3.58
Min	301.9	206.0	-2952.9	13.5	12.1	-163.3
Max	4665.9	3351.1	1006.6	303.3	245.0	85.0
HPN-100-012						
n	15	13	13	15	15	15
Mean	914.43	647.63	-237.46	52.74	39.39	-13.35
SD	630.206	379.944	439.445	37.143	29.286	32.820
Median	604.96	543.08	-37.84	44.84	27.45	-1.55
Min	189.3	258.6	-1484.8	9.3	13.4	-88.2
Max	1974.8	1513.5	99.6	112.7	103.0	36.0

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Tables 2.1.1.2 and 2.2.1.2

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; $AUC_{NH3, 0-24}$ = area under the ammonia concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.

Note: Methods for normalization of ammonia data are described in the ISE SAP. HPN-100 Visit and NaPBA Visit are steady-state visits.

表 2.7.3-79　投与別の $AUC_{NH3, 0-24}$ 及び投与後 24 時間の血中アンモニア濃度の C_{max}
（併合解析、ITT 集団及び OLFS 集団）

	Ammonia AUC_{0-24} (µmol·h/L)			Ammonia C_{max} (µmol/L)		
	NaPBA	**HPN-100**	**Difference Between HPN-100 and NaPBA**	**NaPBA**	**HPN-100**	**Difference Between HPN-100 and NaPBA**
ITT						
n	82	78	78	82	80	80
Mean	991.19	774.11	-178.99	69.51	55.73	-12.29
SD	811.164	542.579	525.964	58.513	39.675	42.885
Median	736.53	593.00	-70.88	49.00	44.05	-3.10
Min	189.3	195.9	-2952.9	9.3	12.1	-184.4
Max	4665.9	3351.1	1006.6	303.3	245.0	85.0
Ratio of Geometric Means [a)]	-	-	0.84	-	-	-
90% CI [a)]	-	-	0.755, 0.929	-	-	-
95% CI [a)]	-	-	0.740, 0.949	-	-	-
OLFS						
n	38	34	34	38	36	36
Mean	1008.06	665.39	-267.26	67.98	49.37	-15.22
SD	754.750	304.404	441.024	48.162	29.215	43.059
Median	877.04	550.38	-77.02	52.18	42.37	-2.53
Min	189.3	195.9	-1743.8	9.3	13.4	-184.4
Max	4341.3	1513.5	215.4	231.0	142.7	45.8
Ratio of Geometric Means [a)]	-	-	0.74	-	-	-
90% CI [a)]	-	-	0.631, 0.876	-	-	-
95% CI [a)]	-	-	0.611, 0.905	-	-	-

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Tables 2.1.1.1, 2.1.9, 2.2.1.1, and 2.2.7

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; $AUC_{NH3, 0-24}$ = area under the ammonia concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OLFS = open-label fixed-sequence; SD = standard deviation.

Note: Methods for normalization of ammonia data are described in the ISE SAP. HPN-100 Visit and NaPBA Visit are steady-state visits.

a) Results on original scale were obtained by exponentiating the corresponding log-transformed results.

表 2.7.3-80 部分集団別の $AUC_{NH3, 0-24}$ 及び投与後 24 時間の血中アンモニア濃度の C_{max}
（併合解析、ITT 集団）

	Ammonia AUC_{0-24} (μmol·h/L)			Ammonia C_{max} (μmol/L)		
	NaPBA	**HPN-100**	**Difference Between HPN-100 and NaPBA**	**NaPBA**	**HPN-100**	**Difference Between HPN-100 and NaPBA**
Adult (≥18 years)	n = 56	n = 54	n = 54	n = 56	n = 54	n = 54
Mean	1046.67	839.59	-158.33	76.74	61.91	-12.89
SD	915.434	611.485	581.898	66.617	44.282	48.495
Max	4665.9	3351.1	1006.6	303.3	245.0	85.0
Paediatric (0–17 years)	n = 26	n = 24	n = 24	n = 26	n = 26	n = 26
Mean	871.72	626.79	-225.47	53.94	42.90	-11.04
SD	516.235	302.049	377.647	30.993	23.732	28.695
Max	1974.8	1513.5	215.4	112.7	103.0	36.0
UCD Type: OTC	n = 62	n = 60	n = 60	n = 62	n = 60	n = 60
Mean	1037.79	850.92	-142.70	74.74	62.66	-10.27
SD	875.805	583.399	529.293	61.747	41.938	41.938
Max	4665.9	3351.1	1006.6	303.3	245.0	85.0
UCD Type: Non-OTC	n = 20	n = 18	n = 18	n = 20	n = 20	n = 20
Mean	846.74	518.07	-299.97	53.30	34.96	-18.34
SD	559.887	248.907	510.466	44.603	21.857	49.619
Max	1974.8	1199.9	99.6	201.9	103.0	43.0
UCD Onset: ≤2 years	n = 34	n = 32	n = 32	n = 34	n = 34	n = 34
Mean	905.41	680.14	-212.79	60.35	46.21	-14.14
SD	564.728	429.683	421.372	43.974	29.553	40.253
Max	2371.2	2255.8	215.4	201.9	137.0	43.4
UCD Onset: > 2 years	n = 48	n = 46	n = 46	n = 48	n = 46	n = 46
Mean	1051.96	839.48	-155.47	76.00	62.77	-10.92
SD	949.191	604.898	591.326	66.626	44.763	45.121
Max	4665.9	3351.1	1006.6	303.3	245.0	85.0
Male	n = 26	n = 25	n = 25	n = 26	n = 26	n = 26
Mean	1062.01	923.77	-171.29	77.46	63.64	-13.82
SD	946.771	576.618	719.905	66.106	39.040	51.235
Max	4665.9	2439.1	1006.6	303.3	167.0	85.0
Female	n = 56	n = 53	n = 53	n = 56	n = 54	n = 54
Mean	958.32	703.51	-182.62	65.82	51.93	-11.55
SD	747.076	516.355	412.792	54.883	39.774	38.747
Max	4341.3	3351.1	580.3	292.8	245.0	56.0
White	n = 64	n = 61	n = 61	n = 64	n = 62	n = 62
Mean	997.27	803.82	-161.16	71.39	57.08	-12.45
SD	881.446	590.290	558.927	64.212	41.338	45.390
Max	4665.9	3351.1	1006.6	303.3	245.0	85.0
Non-White	n = 18	n = 17	n = 17	n = 18	n = 18	n = 18
Mean	969.58	667.51	-242.95	62.81	51.10	-11.71
SD	505.182	602.62	392.772	31.178	33.969	33.961
Max	1974.8	1199.9	189.3	114.4	142.7	43.4

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Tables 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.5, 2.1.6, 2.2.2, 2.2.3, 2.2.4, 2.2.5, and 2.2.6
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; $AUC_{NH3, 0-24}$ = area under the ammonia concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.
HPN-100 Visit and NaPBA Visit are steady-state visits.

表 2.7.3-81　年齢群別の $AUC_{NH3, 0-24}$ 及び投与後 24 時間の血中アンモニア濃度の C_{max}（併合解析、ITT 集団）

AUC_{0-24} (µmol·h/L)	**29 days–<2 years**		**2–5 years**		**6–11 years**		**12–17 years**		**≥18 years**	
	NaPBA	**HPN-100**	**NaPBA**	**HPN-100**	**NaPBA**	**HPN-100**	**NaPBA**	**HPN-100**	**NaPBA**	**HPN-100**
n	4	3	11	10	7	7	4	4	56	54
Mean	7.16	6.43	6.34	6.30	817.38	638.24	806.64	539.03	1046.67	839.59
SD	0.624	0.580	0.735	0.568	358.969	227.258	296.703	79.233	915.434	611.485
Median	7.40	6.22	6.35	6.31	902.21	538.90	810.86	543.78	719.02	672.59
Min	6.2	6.0	5.2	5.6	279.7	463.1	447.1	446.4	301.9	195.9
Max	7.6	7.1	7.4	7.3	1279.2	1063.6	1157.7	622.2	4665.9	3351.1
24-h C_{max} (µmol/L)	**NaPBA**	**HPN-100**	**NaPBA**	**HPN-100**	**NaPBA**	**HPN-100**	**NaPBA**	**HPN-100**	**NaPBA**	**HPN-100**
n	4	4	11	11	7	7	4	4	56	54
Mean	79.81	46.28	42.89	36.89	61.16	50.08	45.80	43.47	76.74	61.91
SD	38.976	37.900	32.802	27.275	23.387	15.071	15.984	7.367	66.617	44.282
Median	88.10	28.82	27.45	27.45	62.87	47.00	47.00	41.50	49.73	53.12
Min	30.3	24.5	9.3	13.4	32.9	25.3	25.2	37.0	13.5	12.1
Max	112.7	103.0	112.0	98.0	95.9	73.2	64.0	53.9	303.3	245.0

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Tables 2.1.2 and 2.2.2

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; $AUC_{NH3, 0-24}$ = area under the ammonia concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.

表 2.7.3-82 投与及び時点別の血中アンモニア濃度（UP 1204-003 試験、ITT 集団）

Visit/Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value[a)]	p-value[b)]
NaPBA (μmol/L)[c)]								
Predose	12	45.36	41.285	28.27	15.0	161.0		
30-min postdose	9	36.28	32.454	26.00	8.1	114.0		
1-h postdose	10	30.32	30.225	23.22	2.0	107.0		
2-h postdose	12	39.23	31.513	32.64	7.0	125.0		
4-h postdose	12	47.25	42.803	34.96	5.0	145.0		
5-h postdose	10	38.22	41.603	26.13	8.1	151.0		
6-h postdose	11	50.78	62.070	33.65	9.0	231.0		
8-h postdose	10	53.60	36.383	52.59	9.4	108.0		
10-h postdose	9	53.15	40.258	49.00	8.0	115.0		
12-h postdose	10	62.04	56.022	45.24	16.0	201.9		
24-h postdose	8	22.99	9.166	23.94	8.0	37.0		
Daily average	12	45.84	34.608	42.28	11.9	141.5		
HPN-100 (μmol/L)[c)]								
Predose	9	30.00	23.030	30.96	2.7	84.8		
30-min postdose	10	18.04	7.470	17.54	2.7	30.0		
1-h postdose	10	23.01	14.238	19.10	5.4	49.6		
2-h postdose	10	39.60	24.127	26.99	17.5	92.9		
4-h postdose	10	52.74	36.220	45.26	13.5	121.2		
5-h postdose	10	48.79	41.604	36.52	9.4	142.7		
6-h postdose	8	33.89	18.921	28.00	12.1	65.7		
8-h postdose	9	37.74	24.700	30.96	8.0	77.6		
10-h postdose	9	32.32	19.722	25.58	6.0	66.8		
12-h postdose	9	29.00	9.391	26.00	18.0	44.8		
24-h postdose	7	20.43	7.551	20.19	11.0	34.3		
Daily average	10	32.71	15.450	28.82	9.0	56.4		
Difference between HPN-100 and NaPBA (μmol/L)								
Predose	9	-3.16	35.713	3.00	-62.0	63.3	0.798	0.910
30-min postdose	7	-12.46	19.496	-10.00	-45.0	7.6	0.142	0.219
1-h postdose	8	-0.14	23.238	5.69	-37.0	30.1	0.987	0.945
2-h postdose	10	6.38	24.431	14.52	-39.0	43.1	0.430	0.492
4-h postdose	10	11.34	28.154	10.87	-32.0	58.0	0.235	0.322
5-h postdose	8	10.38	24.852	10.96	-29.0	46.2	0.276	0.297
6-h postdose	8	-1.72	19.910	-2.42	-41.0	32.1	0.814	0.641
8-h postdose	9	-20.16	42.370	-2.00	-93.0	25.6	0.191	0.359
10-h postdose	8	-26.04	22.749	-32.80	-48.5	4.0	0.014	0.039
12-h postdose	9	-17.50	28.525	-10.48	-78.1	6.7	0.103	0.109
24-h postdose	6	-3.48	8.651	-3.37	-14.0	7.7	0.369	0.438
Daily average	10	-6.95	18.700	-1.08	-41.1	9.1	0.270	0.695

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Table 2.3.1.2

Abbreviations: h = hour; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; min = minutes; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.

Note: Methods for normalization of ammonia data are described in the ISE SAP.

a) p-value obtained from a paired t-test comparing the change from NaPBA Visit to NaPBA Visit

b) p-value obtained from a Wilcoxon signed-rank test comparing the difference between HPN-100 and NaPBA

c) HPN-100 Visit and NaPBA Visit are steady-state visits.

表 2.7.3-83 投与及び時点別の血中アンモニア濃度（HPN-100-005 試験、ITT 集団）

Visit/Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value[a)]	p-value[b)]
NaPBA (μmol/L)[c)]								
Predose	11	19.03	8.870	20.74	4.5	31.5		
4-h postdose	11	39.24	23.582	44.07	2.0	75.2		
8-h postdose	11	40.51	30.486	24.00	1.0	95.9		
12-h postdose	10	43.20	14.349	40.50	18.2	63.0		
16-h postdose	11	32.29	9.738	32.88	12.0	45.0		
20-h postdose	11	23.77	12.512	19.44	5.6	49.0		
24-h postdose	11	23.10	8.098	24.63	9.0	35.0		
Daily average	11	31.34	11.683	32.29	11.0	46.7		
HPN-100 (μmol/L)[c)]								
Predose	11	21.55	10.984	19.00	10.6	47.0		
4-h postdose	10	34.04	18.559	26.14	14.3	61.6		
8-h postdose	11	21.55	17.365	17.50	11.0	73.2		
12-h postdose	11	34.60	15.389	34.00	16.2	57.7		
16-h postdose	11	18.62	5.506	16.85	13.0	32.0		
20-h postdose	11	23.26	13.756	20.74	6.0	45.6		
24-h postdose	11	15.27	10.216	13.61	1.0	30.5		
Daily average	11	23.91	7.015	21.80	17.0	41.5		
Difference between HPN-100 and NaPBA (μmol/L)								
Predose	11	2.52	15.895	-0.65	-16.1	41.0	0.610	0.966
4-h postdose	10	-4.23	26.892	-1.44	-49.9	34.3	0.631	0.695
8-h postdose	11	-18.96	24.883	-5.00	-64.2	10.0	0.030	0.042
12-h postdose	10	-7.37	17.584	0.00	-44.7	16.9	0.218	0.383
16-h postdose	11	-13.67	9.437	-14.70	-27.9	3.0	<0.001	0.003
20-h postdose	11	-0.51	13.888	1.30	-35.0	18.0	0.906	0.700
24-h postdose	11	-7.83	12.906	-4.21	-34.0	11.0	0.072	0.067
Daily average	11	-7.44	11.099	-6.30	-27.0	10.0	0.050	0.054

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Table 2.3.1.2

Abbreviations: h = hour; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.

Note: Methods for normalization of ammonia data are described in the ISE SAP.

a) p-value obtained from a paired t-test comparing the change from NaPBA Visit to NaPBA Visit

b) p-value obtained from a Wilcoxon signed-rank test comparing the difference between HPN-100 and NaPBA

c) HPN-100 Visit and NaPBA Visit are steady-state visits.

表 2.7.3-84 投与及び時点別の血中アンモニア濃度（HPN-100-006 試験、ITT 集団）

Visit/Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value[a)]	p-value[b)]
NaPBA (μmol/L)[c)]								
Predose	44	31.49	22.514	24.45	6.3	101.7		
2-h postdose	42	31.11	21.284	24.24	6.0	92.0		
4-h postdose	44	40.00	28.720	33.83	9.8	159.7		
8-h postdose	42	46.13	50.575	32.60	11.7	282.1		
12-h postdose	43	42.88	46.512	26.08	8.4	201.3		
16-h postdose	42	44.97	54.130	29.67	7.0	292.8		
20-h postdose	44	37.93	50.704	19.42	7.0	303.3		
24-h postdose	44	33.13	29.265	25.37	7.0	178.2		
Daily average	44	38.41	31.778	29.15	12.3	169.7		
HPN-100 (μmol/L)[c)]								
Predose	44	26.98	18.376	21.00	4.9	74.9		
2-h postdose	43	39.59	30.440	30.88	6.3	137.0		
4-h postdose	43	45.50	41.214	35.59	9.1	233.3		
8-h postdose	43	42.25	35.089	29.62	6.3	140.0		
12-h postdose	42	35.24	28.151	24.75	5.4	127.0		
16-h postdose	41	35.81	43.586	24.50	7.1	245.0		
20-h postdose	44	27.50	27.516	16.63	4.9	157.5		
24-h postdose	43	26.36	18.562	18.15	4.9	71.7		
Daily average	44	34.71	25.166	27.26	8.1	123.7		
Difference between HPN-100 and NaPBA (μmol/L)								
Predose	44	-4.51	23.321	-5.41	-74.4	55.0	0.206	0.159
2-h postdose	41	9.84	22.825	5.38	-28.4	80.0	0.009	0.008
4-h postdose	43	5.36	35.078	0.00	-108.3	147.0	0.322	0.435
8-h postdose	41	-3.74	33.767	-1.35	-142.1	66.0	0.482	0.646
12-h postdose	41	-7.36	34.674	-1.35	-135.8	67.0	0.182	0.338
16-h postdose	40	-7.25	35.283	-1.95	-153.8	108.0	0.201	0.116
20-h postdose	44	-10.43	42.859	-2.69	-264.1	24.5	0.114	0.042
24-h postdose	43	-7.22	24.691	-2.00	-130.5	24.5	0.062	0.119
Daily average	44	-3.70	21.499	-0.86	-99.7	33.1	0.260	0.483

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Table 2.3.1.2

Abbreviations: h = hour; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.

Note: Methods for normalization of ammonia data are described in the ISE SAP.

a) p-value obtained from a paired t-test comparing the change from NaPBA Visit to NaPBA Visit

b) p-value obtained from a Wilcoxon signed-rank test comparing the difference between HPN-100 and NaPBA

c) HPN-100 Visit and NaPBA Visit are steady-state visits.

表 2.7.3-85 投与及び時点別の血中アンモニア濃度（HPN-100-012 試験、ITT 集団）

Visit/Time Point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	p-value[a)]	p-value[b)]
NaPBA (μmol/L)[c)]								
Predose	15	35.94	29.998	21.27	6.3	92.0		
8-h postdose	14	37.64	35.242	24.73	5.8	112.7		
12-h postdose	14	41.03	25.964	32.67	9.3	85.0		
24-h postdose	15	34.66	31.055	21.96	8.2	112.0		
Daily average	15	37.01	26.174	23.85	7.4	81.2		
HPN-100 (μmol/L)[c)]								
Predose	14	24.60	23.792	19.11	7.8	98.0		
8-h postdose	14	23.20	11.253	23.86	9.3	50.0		
12-h postdose	11	28.24	23.769	20.74	6.6	80.0		
24-h postdose	14	27.34	25.116	19.29	7.7	103.0		
Daily average	15	25.24	15.512	20.31	10.2	65.8		
Difference between HPN-100 and NaPBA (μmol/L)								
Predose	14	-8.16	22.135	1.17	-49.0	13.1	0.191	0.839
8-h postdose	13	-8.94	25.122	-2.00	-78.4	21.0	0.224	0.301
12-h postdose	11	-12.25	20.187	-4.08	-52.5	10.0	0.072	0.070
24-h postdose	14	-9.05	34.022	-1.23	-82.0	58.0	0.338	0.426
Daily average	15	-11.77	21.746	-1.62	-60.0	5.1	0.055	0.121

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Table 2.3.1.2
Abbreviations: h = hour; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.
Note: Methods for normalization of ammonia data are described in the ISE SAP.
a) p-value obtained from a paired t-test comparing the change from NaPBA Visit to NaPBA Visit
b) p-value obtained from a Wilcoxon signed-rank test comparing the difference between HPN-100 and NaPBA
c) HPN-100 Visit and NaPBA Visit are steady-state visits.

表 2.7.3-86 部分集団別の U-PAGN$_{0\text{-}24}$（併合解析、ITT 集団）

U-PAGN$_{0\text{-}24}$ (μg) Statistic	HPN-100 (N = 70)	NaPBA (N = 70)	Difference Between HPN-100 and NaPBA
Adult (≥18 years)	n = 54	n = 53	n = 53
Mean	13,478,149.27	13,731,557.88	-129,841.99
SD	7,406,943.455	7,353,709.333	4,233,704.505
Median	12,222,005.04	12,875,822.31	-359,115.62
Ratio of geometric means (95% CI)[a)]			1.01 (0.921, 1.107)
Paediatric (6–17 years)	n = 11	n = 11	n = 11
Mean	12,501,036.61	12,512,426.30	-11,389.69
SD	7,116,587.790	6,414,236.167	3,112,993.337
Median	9,180,423.00	10,062,238.82	228,192.93
Ratio of geometric means (95% CI)[a)]			0.98 (0.617, 1.566)
UCD Type: OTC	n = 57	n = 57	n = 57
Mean	13,697,380.81	13,791,433.97	-94,053.16
SD	7,595,417.593	7,295,102.067	41,76,160.536
Median	12,066,388.88	12,845,533.62	-359,115.62
Ratio of geometric means (95% CI)[a)]			0.99 (0.908, 1.089)
UCD Type: Non-OTC	n = 8	n = 7	n = 7
Mean	10,572,594.66	11,328,217.24	-235,125.99
SD	4,204,611.208	6,040,226.476	2,952,808.604
Median	11,110,179.55	10,806,530.02	330,382.05
Ratio of geometric means (95% CI)[a)]			1.15 (0.858, 1.541)

表 2.7.3-86 部分集団別の U-PAGN0-24（併合解析、ITT 集団）（続き）

UCD Onset: ≤2 years	n = 19	n = 18	n = 18
Mean	12,826,371.26	13,082,696.72	71,299.70
SD	6,733,797.050	8,058,022.059	3,163,317.321
Median	12,066,388.88	10,434,384.42	279,287.49
Ratio of geometric means (95% CI)[a)]			1.06 (0.927, 1.222)
UCD Onset: >2 years	n = 46	n = 46	n = 46
Mean	13,513,704.55	13,693,928.61	-180,224.05
SD	7,601,706.566	6,877,171.164	4,366,961.840
Median	12,240,165.27	12,691,507.76	-496,009.50
Ratio of geometric means (95% CI) [a)]			0.99 (0.887, 1.101)
Male	n = 18	n = 18	n = 18
Mean	14,057,541.10	14,349,183.64	-291,642.54
SD	10,110,777.619	8,336,104.772	3,501,588.951
Median	11,824,935.92	13,026,071.78	-650,483.01
Ratio of geometric means (95% CI)[a)]			0.95 (0.849, 1.063)
Female	n = 46	n = 46	n = 46
Mean	13,027,568.59	13,198,346.77	-38,203.18
SD	6,027,530.795	6,730,517.235	4,268,296.991
Median	12,326,118.39	11,638,430.31	227,495.43
Ratio of geometric means (95% CI)[a)]			1.03 (0.922, 1.157)
White	n = 50	n = 50	n = 50
Mean	14,201,926.11	14,283,752.20	-81,826.10
SD	7,588,566.259	7,556,520.281	4,468,839.427
Median	12,516,709.98	12,890,376.77	24,638.11
Ratio of geometric means (95% CI)[a)]			1.03 (0.925, 1.140)
Non-white	n = 15	n = 14	n = 14
Mean	10,349,010.54	10,801,546.19	-208,257.65
SD	5,541,361.497	4,854,776.070	1,968,319.995
Median	9,688,422.39	9,398,233.99	-503,889.94
Ratio of geometric means (95% CI)[a)]			0.94 (0.826, 1.065)

Source: ［5.3.5.3.3］ISE Tables 2.5.1.1, 2.5.1.2, 2.5.2, 2.5.3, 2.5.4, and 2.5.5

Abbreviations: CI = confidence interval; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; ITT = intent-to-treat; OTC = ornithine transcarbamylase; UCD = urea cycle disorder; U-PAGN$_{0\text{-}24}$ = urinary phenylacetylglutamine excreted from hour 0 to 24 hours.

a) Results on original scale were obtained by exponentiating the corresponding log-transformed results.