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
2.7.4 臨床的安全性の概要

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）
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder	注意欠如・多動症
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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_{0-8}	area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 8 hours	0 から 8 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
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CBC	complete blood count	全血算
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病対策センター
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
C_{min}	minimum concentration of the drug after dosing	投与後の最低血中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
ECG	electrocardiogram	心電図
EEA	European Economic Area	欧州経済地域
EU	European Union	欧州連合
HE	hepatic encephalopathy	肝性脳症
HPN-100	glycerol phenylbutyrate	フェニル酪酸グリセロール
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
INR	international normalized ratio	国際標準化比
ISS	Integrated Summary of Safety	－
ITT	intent-to-treat	－
IV	intravenous	静脈内
K_i	inhibition constant	阻害定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NaBZ	sodium benzoate	安息香酸ナトリウム
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
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
PR	interval from end of the P wave to the onset of the QRS complex	－
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QRS	electrocardiographic wave (complex or interval)	－
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
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
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	standard deviation	標準偏差
SmPC	summary of product characteristics	－
SOC	system organ class	器官別大分類
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
TQT	thorough QTc	－
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	（最終消失相の）消失半減期
UCD	urea cycle disorder	尿素サイクル異常症
ULN	upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.4 臨床的安全性の概要 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画 9
2.7.4.1.1.2 個々の試験結果の概略（他のモジュールに概略を記載した試験を除く） 12
2.7.4.1.1.2.1 HPN-100-010 試験 12
2.7.4.1.1.2.2 HPN-100-008 試験（パート A） 15
2.7.4.1.1.2.3 HPN-100-008 試験（パート B） 17
2.7.4.1.1.3 安全性評価方法 19
2.7.4.1.1.3.1 HPN-100-J001 試験の統計手法 20
2.7.4.1.1.3.2 海外臨床試験の併合解析の統計手法 21
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 22
2.7.4.1.2.1 HPN-100-J001 試験 22
2.7.4.1.2.1.1 被験者の内訳 23
2.7.4.1.2.1.2 本剤の投与期間及び 1 日当たりの投与量 24
2.7.4.1.2.2 海外臨床試験 26
2.7.4.1.2.2.1 海外臨床試験の併合解析 26
2.7.4.1.2.2.1.1 被験者の内訳 29
2.7.4.1.2.2.1.2 本剤の投与期間及び 1 日当たりの投与量 30
2.7.4.1.2.2.2 HPN-100-009 試験及び HPN-100-011 試験 34
2.7.4.1.2.2.2.1 被験者の内訳 35
2.7.4.1.2.2.2.2 本剤の投与期間及び 1 日当たりの投与量 36
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 38
2.7.4.1.3.1 HPN-100-J001 試験 38
2.7.4.1.3.1.1 人口統計学的特性 38
2.7.4.1.3.1.2 ベースライン時の被験者背景 40
2.7.4.1.3.2 海外臨床試験 45
2.7.4.1.3.2.1 海外臨床試験の併合解析 45
2.7.4.1.3.2.1.1 人口統計学的特性 45
2.7.4.1.3.2.1.2 ベースライン時の被験者背景 48
2.7.4.1.3.2.2 HPN-100-009 試験 51
2.7.4.1.3.2.2.1 人口統計学的特性 51
2.7.4.1.3.2.2.2 ベースライン時の被験者背景 53
2.7.4.2 有害事象 54
2.7.4.2.1 有害事象の解析 54
2.7.4.2.1.1 HPN-100-J001 試験 54
2.7.4.2.1.2 海外臨床試験 54
2.7.4.2.2 比較的よく見られる有害事象 54

2.7.4.2.2.1 比較的よく見られる TEAE....54
2.7.4.2.2.1.1 HPN-100-J001 試験....54
2.7.4.2.2.1.1.1 治験薬との因果関係のある TEAE....57
2.7.4.2.2.1.1.2 TEAE の重症度....57
2.7.4.2.2.1.2 海外臨床試験....58
2.7.4.2.2.1.2.1 海外臨床試験の併合解析....58
2.7.4.2.2.1.2.2 HPN-100-009 試験....63
2.7.4.2.2.2 比較的よく見られる TEAE の部分集団解析....66
2.7.4.2.2.2.1 HPN-100-J001 試験....66
2.7.4.2.2.2.2 海外臨床試験の併合解析....66
2.7.4.2.2.3 曝露期間別の比較的よく見られる TEAE....68
2.7.4.2.2.3.1 HPN-100-J001 試験....68
2.7.4.2.2.3.2 海外臨床試験の併合解析....68
2.7.4.2.2.4 比較的よく見られる TEAE 以外の TEAE....69
2.7.4.2.2.4.1 HPN-100-J001 試験....69
2.7.4.2.2.4.2 海外臨床試験の併合解析....70
2.7.4.2.2.5 UCD 症状の特徴....72
2.7.4.2.2.5.1 HPN-100-J001 試験....72
2.7.4.2.2.5.2 海外臨床試験....76
2.7.4.2.3 死亡....79
2.7.4.2.3.1 HPN-100-J001 試験....79
2.7.4.2.3.2 海外臨床試験....79
2.7.4.2.4 その他の重篤な有害事象....79
2.7.4.2.4.1 HPN-100-J001 試験....79
2.7.4.2.4.1.1 治験薬との因果関係のある重篤な有害事象....80
2.7.4.2.4.1.2 UCD 部分集団別の重篤な有害事象....80
2.7.4.2.4.1.3 曝露期間別の重篤な有害事象....81
2.7.4.2.4.2 海外臨床試験....81
2.7.4.2.4.2.1 海外臨床試験の併合解析....81
2.7.4.2.4.2.1.1 治験薬との因果関係のある重篤な有害事象....82
2.7.4.2.4.2.1.2 UCD 部分集団別の重篤な有害事象....83
2.7.4.2.4.2.1.3 曝露期間別の重篤な有害事象....83
2.7.4.2.4.2.2 HPN-100-011 試験....84
2.7.4.2.4.2.2.1 治験薬との因果関係のある重篤な有害事象....85
2.7.4.2.4.2.3 HPN-100-009 試験....86
2.7.4.2.4.2.3.1 治験薬との因果関係のある重篤な有害事象....90
2.7.4.2.5 その他の重要な有害事象....91
2.7.4.2.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象....91
2.7.4.2.5.1.1 HPN-100-J001 試験....91
2.7.4.2.5.1.2 海外臨床試験....91
2.7.4.2.5.1.2.1 海外臨床試験の併合解析....91

2.7.4.2.5.1.2.2 HPN-100-011 試験 93
2.7.4.2.5.2 注意すべき血液学的異常及びその他の臨床検査値異常 93
2.7.4.2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 93
2.7.4.2.6.1 高アンモニア血症発作 93
2.7.4.2.6.1.1 HPN-100-J001 試験 94
2.7.4.2.6.1.2 海外臨床試験 94
2.7.4.2.6.1.2.1 海外臨床試験の併合解析 94
2.7.4.2.6.1.2.2 HPN-100-009 試験 98
2.7.4.2.6.1.2.3 HPN-100-011 試験 101
2.7.4.2.6.2 血漿中 PAA 濃度と関連する有害事象 103
2.7.4.2.6.2.1 PAA の毒性に関する公表文献 103
2.7.4.2.6.2.2 UCD 患者の血漿中 PAA 濃度に関連する有害事象 104
2.7.4.2.6.2.2.1 短期投与試験 104
2.7.4.2.6.2.2.2 短期及び長期投与試験 106
2.7.4.2.6.2.3 健康被験者での血漿中 PAA 濃度と有害事象との関連 110
2.7.4.2.6.2.4 肝障害被験者での血漿中 PAA 濃度と有害事象との関連 110
2.7.4.2.6.2.5 考察及び結論 110
2.7.4.2.7 個別有害事象の文章による説明 111
2.7.4.3 臨床検査値の評価 114
2.7.4.3.1 臨床検査値の評価 114
2.7.4.3.1.1 臨床検査値のベースライン時からの平均変化量 114
2.7.4.3.1.1.1 血液学的検査 114
2.7.4.3.1.1.1.1 HPN-100-J001 試験 114
2.7.4.3.1.1.1.2 海外臨床試験の併合解析 117
2.7.4.3.1.1.2 血液生化学的検査 121
2.7.4.3.1.1.2.1 HPN-100-J001 試験 121
2.7.4.3.1.1.2.2 海外臨床試験の併合解析 123
2.7.4.3.1.1.3 凝固検査 124
2.7.4.3.1.1.3.1 HPN-100-J001 試験 124
2.7.4.3.1.1.3.2 海外臨床試験の併合解析 125
2.7.4.3.1.1.4 肝機能検査 126
2.7.4.3.1.1.4.1 HPN-100-J001 試験 126
2.7.4.3.1.1.4.2 海外臨床試験の併合解析 128
2.7.4.3.1.2 臨床検査値のベースライン時からの平均変化量（部分集団解析） 130
2.7.4.3.1.2.1 HPN-100-J001 試験 130
2.7.4.3.1.2.2 海外臨床試験の併合解析 131
2.7.4.3.1.3 基準範囲と比較した臨床検査値の変化 131
2.7.4.3.1.3.1 血液学的検査 131
2.7.4.3.1.3.1.1 HPN-100-J001 試験 131
2.7.4.3.1.3.1.2 海外臨床試験の併合解析 131
2.7.4.3.1.3.2 血液生化学的検査 132

2.7.4.3.1.3.2.1 HPN-100-J001 試験 132
2.7.4.3.1.3.2.2 海外臨床試験の併合解析 132
2.7.4.3.1.3.3 凝固検査 132
2.7.4.3.1.3.3.1 HPN-100-J001 試験 132
2.7.4.3.1.3.3.2 海外臨床試験の併合解析 133
2.7.4.3.1.3.4 肝機能検査 133
2.7.4.3.1.3.4.1 HPN-100-J001 試験 133
2.7.4.3.1.3.4.2 海外臨床試験の併合解析 133
2.7.4.3.1.3.5 臨床検査値の変化（部分集団解析） 134
2.7.4.3.1.3.5.1 HPN-100-J001 試験 134
2.7.4.3.1.3.5.2 海外臨床試験の併合解析 134
2.7.4.3.1.4 個々の臨床的に重要な異常 134
2.7.4.3.1.4.1 HPN-100-J001 試験 134
2.7.4.3.1.4.2 海外臨床試験の併合解析 134
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 135
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体的所見 135
2.7.4.4.1.1 バイタルサイン 135
2.7.4.4.1.1.1 HPN-100-J001 試験 135
2.7.4.4.1.1.1.1 部分集団解析 135
2.7.4.4.1.1.2 海外臨床試験の併合解析 135
2.7.4.4.1.1.2.1 部分集団解析 135
2.7.4.4.1.2 心電図検査 136
2.7.4.4.1.2.1 HPN-100-J001 試験 136
2.7.4.4.1.2.1.1 部分集団解析 136
2.7.4.4.1.2.2 海外臨床試験 136
2.7.4.4.1.2.2.1 海外臨床試験の併合解析 136
2.7.4.4.1.2.2.2 HPN-100-010 試験（健康被験者を対象とした QTc 評価） 137
2.7.4.4.1.3 アミノ酸 137
2.7.4.4.1.3.1 HPN-100-J001 試験 137
2.7.4.4.1.3.1.1 部分集団解析 139
2.7.4.4.1.3.2 海外臨床試験 139
2.7.4.4.1.3.2.1 海外臨床試験の併合解析 139
2.7.4.4.1.3.2.2 HPN-100-009 試験 141
2.7.4.4.1.4 身長及び体重 142
2.7.4.4.1.4.1 HPN-100-J001 試験 142
2.7.4.4.1.4.2 海外臨床試験 142
2.7.4.4.1.4.2.1 海外臨床試験の併合解析 142
2.7.4.4.1.4.2.2 HPN-100-009 試験 143
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 144
2.7.4.5.1 内因性要因 144
2.7.4.5.1.1 年齢、性別、人種、UCD の病型及び UCD の発症年齢 144

2.7.4.5.1.1.1 HPN-100-J001 試験 144
2.7.4.5.1.1.2 海外臨床試験の併合解析 146
2.7.4.5.1.2 小児集団 148
2.7.4.5.1.2.1 HPN-100-J001 試験 148
2.7.4.5.1.2.2 海外臨床試験の併合解析 150
2.7.4.5.1.3 肝機能及び腎機能障害 155
2.7.4.5.2 外因性要因 156
2.7.4.5.2.1 食事 156
2.7.4.5.3 薬物相互作用 156
2.7.4.5.3.1 シトクロム P450 156
2.7.4.5.3.2 その他の潜在的な薬物相互作用 156
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 157
2.7.4.5.5 過量投与 157
2.7.4.5.6 薬物乱用 157
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 157
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 158
2.7.4.6 市販後データ 158
2.7.4.6.1 曝露患者数 158
2.7.4.6.2 有害事象 158
2.7.4.7 参考文献 160
2.7.4.8 付録 163

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画

本剤の安全性評価は、日本で実施した尿素サイクル異常症（UCD）患者に対する臨床試験解析及び海外で実施された臨床試験の併合解析に基づき実施した。海外の臨床試験は、UCD 患者、健康被験者及び肝機能障害患者の 3 つの集団を対象とした。これらの臨床試験の要約を表 2.7.4-1、表 2.7.4-2 及び表 2.7.4-6 に示した。

表 2.7.4-1 本剤の安全性評価に用いた臨床試験
（HPN-100-J001 試験及び併合解析に含めた海外臨床試験）

Study Number and Description	All Enrolled	Randomized	Dosed with HPN-100	Safety Population
Japanese Study— UCD Patients				
HPN-100-J001 SO	17	–	16	17[a)]
HPN-100-J001 SE	15	–	15	15
Short-Term Controlled Studies—UCD Patients	87	46	80	85[a),b)]
HPN-100-006	46	46	44	45
HPN-100-005 SO	11	–	11	11
HPN-100-012 SO	15	–	15	15
UP 1204-003[c)]	15	–	10	14
Long-Term Open-label Studies—UCD Patients	100	–	100	100[d),e)]
HPN-100-005 SE	17	–	17	17
HPN-100-007	60	–	60	60
HPN-100-012 SE	23	–	23	23
Healthy Volunteer Studies	141	98	116	130
HPN-100-010	98	98	86	98
UP 1204-002	8	–	8	8
UP 1204-001	35	–	22[e)]	24
Hepatically Impaired Studies	217	178	129	217
UP 1204-002	24	–	24	24
HPN-100-008 Part A	15	–	15	15
HPN-100-008 Part B	178	178	90	78

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.1-1, Table 14.1.1-2, Table 14.1.4-1, and Table 14.1.4-2; ［5.3.5.3.5］ISS Table 1.1; ［5.3.5.3.6］ISS Table 1.2; ［5.3.5.3.7］Summary of Safety in Healthy Volunteers Table 1.3; ［5.3.5.3.8］Summary of Safety in Hepatic Impairment Table 1.4
Abbreviations: GT4P-API = glyceryl tri-(4-phenylbutyrate); HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SE = safety extension; SO = switch-over; UCD = urea cycle disorder.
a) The Safety Population includes patients or subjects who received any amount of study treatment. For study HPN-100-J001, the Safety Analysis Population includes all subjects who received at least one dose of the study drug (NaPBA or HPN-100).
b) Includes 59 adult and 26 paediatric patients (ISS Table 2.6.1).
c) A total of 13 unique patients were enrolled in Study UP 1204-003. However, two patients were enrolled, assigned identification numbers, discontinued from the study, and were later reenrolled under a different identification number. Therefore, the study includes 15 patient identification numbers, of which 14 patients received at least one dose of study treatment, and 10 unique patients completed the study.
d) Includes 51 adult and 49 paediatric patients (ISS Table 1.5).
e) 22 subjects GT4P-API are included.

本概要では、主に日本人 UCD 患者を対象とした解析及び海外の UCD 患者集団を対象とした併合解析に焦点を当て、該当する場合には海外の健康被験者及び肝機能障害患者を対象に実施された解析についても検討した。なお、健康被験者と肝機能障害患者については、安全性解析のため

に併合されたデータを記載し、詳細は Summary of Safety in Healthy Volunteers［5.3.5.3.7］及び Summary of Safety in Hepatic Impairment［5.3.5.3.8］に示す。

UCD 患者に対する本剤の安全性評価には、日本の臨床試験（HPN-100-J001 試験）での解析、海外の短期投与対照試験の 4 試験［UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）、HPN-100-006 試験及び HPN-100-012 試験（切替え期間）（以下、短期投与試験）］での併合解析及び海外の 12 ヵ月間非盲検安全性試験の 3 試験［HPN-100-005 試験（継続投与期間）、HPN-100-012 試験（継続投与期間）及び HPN-100-007 試験（以下、長期投与試験）］での併合解析を用いた。日本の臨床試験では組み入れられた UCD 患者 17 例全例に、海外臨床試験では組み入れられた UCD 患者 121 例のうち 114 例に、少なくとも 1 回本剤を投与した。

日本の UCD 患者を対象とした臨床試験

HPN-100-J001 試験は、日本人の成人（18 歳以上）及び小児（0～18 歳未満）の UCD 患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態（PK）をフェニル酪酸ナトリウム（NaPBA）と比較するための一方向切替えによる多施設共同非盲検試験であり、合わせて本剤長期投与時の安全性も評価した。本試験は切替え期間及び継続投与期間から構成された。切替え期間では、最初に NaPBA を 7 日間投与し、その後本剤に切り替えて 7 日間投与した。切替え期間の安全性解析対象集団は 17 例の UCD 被験者から成り、17 例全例（成人 7 例、小児 10 例）に本剤又は NaPBA が投与された。継続投与期間では、切替え期間を完了した被験者及び新たに組み入れられた被験者に 12 ヵ月間本剤を投与した。被験者が 12 ヵ月間を超えて本剤の投与継続を希望した場合、日本で本剤が上市され、治験実施医療機関で採用されるまで投与を継続できることとした。継続投与期間の安全性解析対象集団は 15 例の UCD 被験者から成り、15 例全例（成人 6 例、小児 9 例）に本剤が投与された。

海外の UCD 患者を対象とした短期投与試験

対照薬として NaPBA を用いた短期投与試験の併合解析では、本剤の有効性及び安全性を、フェニル酪酸（PBA）モル当量で同量の NaPBA と比較した。本手法は、本剤が PBA のプロドラッグであり、既承認の NaPBA と同じ作用メカニズム及び代謝経路を有していること及び UCD は生命を脅かす代謝障害であり、NaPBA が投与されている患者はアンモニア除去が生命維持に必要であることを理由に選定された。したがって、本剤投与に切り替えることによって NaPBA と同じモル当量の PBA が投与される場合のみ、NaPBA 投与を中止可能とした。

HPN-100-006 試験は、成人の UCD 患者を対象として本剤及び NaPBA を投与した無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験であった。UP 1204-003 試験（成人患者を対象）、HPN-100-005 試験（切替え期間）（6～17 歳の小児患者を対象）及び HPN-100-012 試験（切替え期間）（29 日齢～6 歳未満の小児患者を対象）は、NaPBA から本剤への順序で切り替える、非無作為化非盲検試験であった。各薬剤（本剤又は NaPBA）の投与期間は、HPN-100-006 試験では 2 週間、HPN-100-012 試験では 10 日間、HPN-100-005 試験及び UP 1204-003 試験では 1 週間であった。海外の短期投与試験の安全性解析対象集団は 85 例の UCD 被験者から成り、そのうち 80 例（成人 54 例、小児 26 例）に本剤が投与された。

海外の UCD 患者を対象とした長期投与試験

12 ヵ月間の非盲検安全性試験の併合解析により、本剤による長期的な血中アンモニア濃度の管理と長期投与の安全性を評価した。HPN-100-007 試験（12 ヵ月間の非盲検試験）には、HPN-100-006 試験を完了した成人被験者が参加可能であり、また HPN-100-006 試験には参加しなかった成人 UCD 被験者も新たに組み入れられた。HPN-100-005 試験又は HPN-100-012 試験の継続投与期間では、各試験の切替え期間を完了した小児被験者及び各試験の切替え期間には参加しなかった新たに組み入れられた小児 UCD 被験者に、本剤を最長 12 ヵ月間投与した。本剤の用量は、各被験者に処方された NaPBA の用量と PBA モル当量で同量とした。各試験の安全性評価は 1 ヵ月間隔で実施された。長期投与試験の安全性解析対象集団は、本剤が投与された 100 例（成人 51 例、小児 49 例）の UCD 被験者から構成された。

安全性の併合解析では、本剤又は NaPBA の投与中に発現した有害事象の発現割合を評価した。該当する場合、臨床検査値（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）、アミノ酸組成、心電図（ECG）及びバイタルサインの変動を評価した。UCD 被験者に対する安全性評価では、治験実施計画書で規定した高アンモニア血症発作の発現例数も評価した。また、小児被験者では長期投与にわたる体重と身長の変化も評価した。特に、29 日齢～17 歳までの小児被験者と成人被験者の所見の比較、並びに乳幼児と児童（29 日齢～2 歳未満、2～5 歳及び 6～11 歳）及び青年（12～17 歳）の部分集団での所見に注目した。

フェニル酢酸（PAA）の静脈内（IV）投与は可逆的な毒性に関連しているという[Simell, 1986][Thibault, 1994][Thibault, 1995]、米国（US）及び欧州連合（EU）の NaPBA（それぞれの販売名は BUPHENYL®及び AMMONAPS®）の添付文書での注意喚起を踏まえ、血漿中 PAA 濃度に関係する有害事象の発現割合を評価した。本解析は、各被験者集団（UCD 患者、健康被験者及び肝機能障害患者）の併合解析とは別に実施した。

海外の長期継続試験：HPN-100-011 試験

HPN-100-011 試験では、長期投与試験のいずれかを完了した UCD 被験者に対し、本剤が上市されるまで本剤を継続して投与した。被験者の大部分は US の医療機関で組み入れられた被験者であり、本剤が US で承認され、2013 年 4 月に上市されたとき、US の被験者は HPN-100-011 試験への参加を終了し、市販製剤の使用に移行した。カナダでは 6 例の被験者が組み入れられ、そのうち 5 例が最終治験総括報告書（CSR）作成時点で HPN-100-011 試験の治験実施計画書の下でモニタリングを継続しており、試験を中止するか、カナダ保健省の特別アクセスプログラム（Special Access Program）を通じて本剤にアクセスできるまで、又は本剤がカナダで上市されるまで継続予定であった。これら 5 例の被験者から集積されたデータは、HPN-100-011 試験の CSR 補遺として要約した。

本概要では、表 2.7.4-1 に示した先述の安全性に関する海外臨床試験の併合解析に加えて、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象に関連して報告された安全性情報、並びに高アンモニア血症発作の発現割合（該当する場合）を併合解析とは別に提示する。長期投与試験に参加した 100 例の UCD 被験者のうち、88 例が HPN-100-011 試験の治験実施計画書に基づき本剤の投与を継続した。全被験者における、HPN-100-011 試験の投与期間の中央値は 674.0 日（約 1.85 年）であり、先行試験である 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）を含む全臨床試験での投与期間の中央値は 1036.0 日（約 2.84 年）であった。

HPN-100-011 試験 CSR 補遺：

HPN-100-011 試験の最終 CSR 作成時点で継続中であった 5 例の被験者（小児 1 例、成人 4 例）は、全例が試験を完了した。これら 5 例の被験者では、HPN-100-011 試験の投与期間の中央値は 5.45 年であり、先行試験を含む本剤の全ての臨床試験での投与期間の中央値は 6.51 年であった。

本剤が US（販売名：RAVICTI®）で 2013 年 2 月に承認されて以降、US 及びカナダの全ての被験者は市販製剤に移行した。

小児を対象とした HPN-100-009 試験のデータは、海外試験の併合解析には含めず、本概要の関連するセクションで別に提示する。

2.7.4.1.1.2 個々の試験結果の概略（他のモジュールに概略を記載した試験を除く）

海外試験の併合解析に用いた試験［UCD 患者での試験：UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）、HPN-100-006 試験、HPN-100-012 試験（切替え期間）、HPN-100-005 試験（継続投与期間）、HPN-100-012 試験（継続投与期間）及び HPN-100-007 試験、健康被験者での試験：UP 1204-001 試験、UP 1204-002 試験及び HPN-100-010 試験、肝機能障害患者での試験：UP 1204-002 試験、HPN-100-008 試験（パート A）及び HPN-100-008 試験（パート B）］の概略を本項に示す。また、併合解析には含めていないが、本概要に記載している HPN-100-011 試験及び小児を対象とした HPN-100-009 試験の概略も本項に示す。

なお、これらの試験のうち以下の試験の概略はモジュール 2.7.1 又は 2.7.3 に示し、本項では HPN-100-010 試験及び HPN-100-008 試験の概略を記載した。

- モジュール 2.7.1：UP 1204-001 試験、UP 1204-002 試験
- モジュール 2.7.3：UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）、HPN-100-006 試験、HPN-100-005 試験（継続投与期間）、HPN-100-007 試験、HPN-100-012 試験（切替え期間）、HPN-100-012 試験（継続投与期間）、HPN-100-009 試験、HPN-100-011 試験

2.7.4.1.1.2.1 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 CSR［5.3.4.1.1］）

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 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。

試験方法：

Arm 1：

Arm 1 は、Arm 2 で用いる本剤の臨床用量を超える安全で忍容性が良好な用量を決定することを目的とした、健康な男性及び女性被験者を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復漸増投与、安全性及び忍容性リードイン試験であった。

2 つの連続したコホート（各 6 例）に本剤（各 4 例）又はプラセボ（各 2 例）を投与した。本剤 9 mL 又は 12 mL を 1 日 3 回、3 日間投与することとした。治験責任医師、治験依頼者及び治験依頼者のメディカルモニターが安全性及び忍容性に関するデータをレビューして許容可能と判断した後、Arm 2 で用いる臨床用量を超える用量を決定し、Arm 2（TQT 試験）を開始可能とした。

Arm 2：

Arm 2 は、健康な男性及び女性被験者を対象とした二重盲検、無作為化、単施設、4 群クロスオーバー、プラセボ及び陽性対照試験であった。モキシフロキサシン（陽性対照）は盲検化されなかった。中央 ECG 検査室（eResearch Technology Inc.、フィラデルフィア、ペンシルベニア州）に対しては、全ての治験薬が盲検化された。86 例の健康被験者が無作為に割り付けられ、4 つの投与群で治験薬がそれぞれ 3 日間投与された。各投与期間の間に最低 4 日間のウォッシュアウト期間を設けた。各投与期間の投与 1 日目（ベースライン時、投与前）及び投与 3 日目（本剤の血漿中濃度が定常状態に達した後）の時間を一致させた ECG データを収集した。ECG は標準的な連続デジタル 12 誘導 ECG 記録計（モルタラ H12+）を用いて事前に規定した測定時点に記録した。ECG の測定について、本剤代謝物の濃度が最も高いと予測される時点及び本剤代謝物が存在する時点の ECG データを収集するデザインとした。各測定時点に約 1 分間隔で 4 回の ECG データを収集した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性

健康な男性及び女性被験者 98 例が組み入れられた。12 例が Arm 1 に組み入れられ、10 例が試験を完了した。86 例が Arm 2 に組み入れられた。60 例が Arm 2 に組み入れられる予定であったが、試験を中止した被験者がいたため 26 例が補完された。Arm 2 に組み入れられた被験者のうち 57 例が試験を完了した。Arm 1 では、本剤が投与された 8 例全例が intent-to-treat（ITT）集団及び最大の解析対象集団に含まれ、プラセボが投与された被験者は ITT 集団に含まれたが最大の解析対象集団からは除外された。Arm 2 では、本剤を投与されなかった 8 例及び本剤が 3 日目までは投与されなかった 7 例が ITT 集団に含まれ、最大の解析対象集団からは除外された。Arm 2 の残りの被験者は ITT 集団及び最大の解析対象集団に含まれた。

当初予定されていた本剤の臨床用量は 6 mL（19.8 g/日）であり、臨床用量を超える用量は 9 mL（29.7 g/日）であった。Arm 2 は、Period 1 で忍容性に問題があったため中断された。頭痛、悪心（軽度～重度）、浮動性めまい及び嘔吐を含む有害事象が認められ、治験責任医師の判断により 33 例のうち 7 例で試験を中止した。入手可能なデータを評価した後、本剤の臨床用量及び臨床用量を超える用量をそれぞれ 4 mL 及び 6 mL に減量した。試験が中断及び再開されたため、本剤 6 mL が 2 period 投与された 7 例を含めた 10 例で本剤が 3 period 投与された。

薬力学及び薬物動態

臨床用量を超える用量の本剤として Arm 1 のコホート A で 9 mL、コホート B で 12 mL を経口投与したとき、PBA 及び PBA 活性代謝物［PAA 及びフェニルアセチルグルタミン（PAGN）］が血漿中に直ちに認められた。PBA 及び PAGN は概して用量比例的に増加し、PAA は用量比例性を上回って増加した。サンプルサイズは小さく、投与量はコホート A と比較してコホート B で 33% 多かったが、投与 1 日目にコホート B の PBA、PAA 及び PAGN の C_{max}（平均値）はコホート A

からそれぞれ約 116%、199%及び 38%上昇し、AUC_{0-8} はそれぞれ約 119%、242%及び 52%増加した。投与 3 日目の C_{max}（平均値）は、PBA ではコホート A とほぼ同程度であり、PAA では約 30%～73%、PAGN では約 12%～24%増加した。AUC_{0-8} は PBA で約−19%～−2%変化し、PAA で約 27%～89%、PAGN で約 28%～33%増加した。投与 1 日目から 3 日目で PBA 及び PAGN の蓄積量は約 1～4 倍、PAA の蓄積量は約 5～15 倍であった。

Arm 2 の投与 3 日目に、PBA は投与約 2.5～6 時間後に C_{max} に達し、最終終末相の $t_{1/2}$ は約 3～4 時間であった。PAA 及び PAGN は投与約 4～6 時間後に C_{max} に達し、$t_{1/2}$ はほとんど算出できなかった。本剤を 4 mL から 6 mL へ 50%増量したとき、C_{max}（平均値）は PBA、PAA 及び PAGN でそれぞれ約 51%、132%及び 60%上昇した。また、AUC_{0-23}（平均値）は PBA、PAA 及び PAGN でそれぞれ約 50%、119%及び 74%増加した。投与 3 日目に本剤を 6 mL から 9 mL へ増量したときも、C_{max} 及び AUC_{0-23} はおおむね同様に増加した。

尿中で PBA は定量されなかった。PAA の尿中排出率は 0.1%未満であり、無視できる程度であった。PAGN の尿中排出率は、Arm 1（9 mL 又は 12 mL 投与）で投与量の約 40%であり、Arm 2 の 4 mL 投与（66 例）、6 mL 投与（69 例）及び 9 mL 投与（5 例）でそれぞれ投与量の約 60%、49%及び 35%であった。

全ての代謝物で性別の影響がわずかに認められ、試験で用いた投与量でいずれの代謝物の血漿中濃度も概して男性と比較して女性で高かった。PAA に対する性別の影響は PBA 及び PAGN に対する影響と比較して顕著であり、PAA の C_{max} は男性と比較して女性で約 50%（Arm 2 の 4 mL 投与）及び約 120%（Arm 2 の 6 mL 投与）高く、PAA の AUC は男性と比較して女性で約 108%（Arm 2 の 4 mL 投与と 6 mL 投与の併合）大きかった。

心電図

本試験の妥当性は、モキシフロキサシン（陽性対照）群が心拍数で補正した QT（QTc）間隔及びプロファイルに想定されたとおりの小さな変化を示したこと及びプラセボ群のベースライン時からの変化量が被験者ごとの補正式を用いて心拍数で補正した QT（QTcI）間隔で−7 msec 以内であり、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により示された。

本試験の結果として、心拍数の増加が認められ、PR 及び QRS 間隔で測定した房室伝導又は心脱分極に及ぼす影響は認められなかった。プラセボ群と比較して本剤低用量群及び高用量群で T 波反転が認められた被験者が多かったが、本所見の臨床的意義は不明である。プラセボ群と比較して本剤高用量群で、臨床的に重要な新たな形態的変化は認められなかった。本剤の 4 mL 又は 6 mL 投与後、QTcI 間隔のベースライン時からの変化量のプラセボ群との差の片側 95%信頼区間（CI）の上限は、いずれの時点においても 10 msec を下回った。PK-薬力学（PD）関係を用いて本剤が心再分極に及ぼす影響を検討した結果、心再分極を増加させるシグナルは示されなかった。したがって、TQT 試験の結果として、本剤が PR 若しくは QRS 間隔又は ECG の形態に及ぼす影響は認められなかった。心拍数のわずかな増加に未知の臨床的に問題となる転帰は示唆されなかった。綿密な PK-PD 解析を含む多数のデータに基づく心再分極への影響を検討した結果でも、本剤が心再分極を増加させないことが示された。

安全性

本剤 4 mL を投与したときの忍容性は良好であった。本剤 4 mL 投与時の有害事象プロファイルはプラセボ投与時と同様であった。プラセボ投与時と比較して発現割合が顕著に高かった事象は

頭痛のみであり、発現割合は本剤 4 mL 投与時に 27%、全試験期間のプラセボ投与時に 7%であった。全体で比較的よく見られた有害事象は、悪心、頭痛、浮動性めまい、嘔吐及び適用部位紅斑であった。治験薬と「関連なし」と判断された適用部位紅斑を除き、いずれの事象の発現割合も本剤 4 mL 投与時と比較して本剤 6 mL 投与時で高かったが、本剤 6 mL を投与した被験者の 5%以上に見られた事象は頭痛が 46%、悪心が 26%及び浮動性めまいが 11%であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は気胸のみであったが、被験者の既往歴と明らかに関連して発現し、治験薬との因果関係を示唆するものではなかった。治験中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ投与時（5%）と本剤 4 mL 投与時（4%）で同程度であり、本剤 6 mL 投与時（9%）でわずかに高く、本剤 9 mL 投与時（33%）及び本剤 12 mL 投与時（25%）で顕著に高かった。気胸を発現した被験者を除き、治験中止に至った有害事象として「胃腸障害」又は「神経系障害」［器官別大分類（SOC）］の有害事象が認められ、本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

有害事象発現までの時間が PAA の t_{max} 付近に集中したと考えられなかったため、有害事象発現までの時間と PAA の t_{max} との間に明らかな関連は認められなかった。しかし、想定したとおり、血漿中 PAA 濃度は本剤の用量増加に伴って上昇し、本剤 12 mL 投与時に最も高かった。血漿中 PAA 濃度は広範囲に分布し、「神経系障害」（SOC）の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の有無に関わらず、最高血漿中 PAA 濃度の分布は投与群内及び投与群間で重なりが認められた。PK 評価用検体採取時点、TEAE 発現時期又は治験責任医師が評価した TEAE と治験薬との因果関係に関わらず、本剤 6 mL 投与群での PAA の C_{max} の平均値［標準偏差（SD）］は、「神経系障害」（SOC）の TEAE を発現した被験者で 86.3（53.9）μg/dL であり、「神経系障害」（SOC）の TEAE を発現しなかった被験者で 48.1（30.2）μg/dL であった（$p < 0.001$）。「神経系障害」（SOC）の TEAE の発現割合は、本剤を 6 mL より高用量で投与したときに血漿中 PAA 濃度の上昇に伴い増加した。

バイタルサイン、身体検査又は 12 誘導 ECG の結果に、臨床的に問題となる変化及び所見は認められなかった。本剤 6 mL を投与した 2 例で血小板数が約 50000/μL に減少し、臨床的に重要であると考えられたため、試験を早期に中止した。その他の被験者では試験期間中に臨床的に重要と考えられる臨床検査値は認められなかったが、本剤 9 mL を投与した 1 例がクレアチニン値上昇［ベースライン時からピーク値（1.5 mg/dL）まで 0.2 mg/dL 上昇］のため試験を中止した。

本剤を投与した被験者で尿酸及び鉄の血中濃度（平均値）の上昇が認められた。血中尿酸濃度の上昇は本剤の用量と関連していると考えられた。血中尿酸濃度の基準値上限（ULN）を超えた上昇は本剤投与時では多くの被験者で認められたが、プラセボ又はモキシフロキサシン投与時では認められなかった。血中鉄濃度の上昇は一過性であり、プラセボ又はモキシフロキサシン投与時でも認められ、一貫した用量関連性は認められず、ULN を超えた上昇はほとんど認められなかったため、臨床的重要性は疑わしかった。

試験期間中に 500 msec を超える QTc 間隔又は 60 msec を超える QTc 間隔の延長は認められなかった。

2.7.4.1.1.2.2 HPN-100-008 試験（パート A）

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)（HPN-100-008 (Part A) CSR［5.3.5.4.1］）

試験方法：

HPN-100-008 試験は、2 つのパート（パート A 及びパート B）で実施された。パート A は、本剤の非盲検、用量漸増、安全性、PK リードイン試験であった。パート A の主要目的は、Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変及び発作性肝性脳症（HE）を有する患者での本剤の安全性及び忍容性を評価し、パート B で用いる適切な用量を決定することであった。最初に本剤 6 mL を 1 日 2 回、7 日間投与し、その後投与 8 日目～28 日目まで 9 mL に増量した。この投与量は、UP 1204-002 試験で Child-Pugh 分類 A、B 及び C の肝硬変被験者を対象に、本剤 200 mg/kg/日（本剤 7 mL を 1 日 2 回）を 7 日間反復投与したときに忍容性が認められたことを基に設定した。パート A では、アンモニア産生が食後に最も多いことから、朝食及び夕食とともに本剤を投与した。パート B は、肝硬変及び発作性 HE を有する患者での寛解の維持を目的に、本剤の安全性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

パート A では 15 例の男性及び女性被験者が組み入れられた。年齢の範囲は 45～62 歳であり、Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変及び HE を有していた。15 例のうち 7 例が、9 mL に増量した後に試験を中止した。内訳は、試験中止基準に該当したことによる中止が 4 例、TEAE による中止が 3 例であった。

安全性：

試験を中止した 7 例全てに重篤な TEAE が認められたが、試験を完了した被験者には重篤な TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は、非代償性肝硬変患者に臨床的に予想される事象（HE 事象、新たに肝細胞癌と診断された患者の肝不全、出血性食道静脈瘤など）又はインスリン依存性糖尿病などの関連する合併症を有する患者で見られる事象（低血糖や高血糖など）とおおむね一致していた。重篤な TEAE の発現と試験の中止はベースライン時の Child-Pugh 分類と関連していると考えられ、ベースライン時の Child-Pugh 分類が B の被験者では、10 例中 3 例で重篤な TEAE が発現し試験を中止したのに対し、ベースライン時の Child-Pugh 分類が C の被験者では、5 例中 4 例で重篤な TEAE が発現し試験を中止した[Bass, 2010]。パート A で観察された安全性プロファイルは、試験対象集団に対して予想される安全性プロファイルとおおむね一致していた。ただし、本剤の 9 mL 投与では、6 mL 投与と比較して忍容性が低く、試験の早期中止の原因となる TEAE が多く認められた。本剤 6 mL 投与時には試験の早期中止例は認められなかった。本剤 9 mL を投与した被験者では、本剤 6 mL を投与した被験者と比較して血漿中 PAA 濃度が高かったものの、用量依存的なアンモニアの低下はほとんど見られなかった。血漿中 PAA 濃度の上昇は、TEAE と関連していることが報告されている。

薬力学及び薬物動態：

血漿中の PBA、PAA 及び PAGN 濃度、並びに尿中の PAA 及び PAGN 濃度を測定した。PBA の C_{min}、C_{max} 及び AUC_{0-8} の平均値は、本剤 6 mL 投与時と 9 mL 投与時で同程度であり、投与 1 日目～7 日目（6 mL 投与時）及び投与 8 日目～28 日目（9 mL 投与時）の C_{min} はそれぞれ 11.33 µg/mL 及び 8.84 µg/mL、C_{max} はそれぞれ 119.56 µg/mL 及び 141.15 µg/mL、投与 7 日目及び 28 日目の AUC_{0-8} はそれぞれ 516.78 µg•h/mL 及び 503.04 µg•h/mL であった。血漿中 PAA 濃度は、6 mL 投与時と比較して 9 mL 投与時で高い傾向があり、また、Child-Pugh 分類 C の被験者及び試験を早期

に中止した重篤な TEAE を発現した被験者で概して高かった。血漿中 PAA 濃度は、投与 1 日目の投与 4 時間後（21.42 µg/mL）から本剤の 6 mL 反復投与によって上昇し、9 mL 反復投与では更に上昇した。PAGN の C_{min}、C_{max} 及び AUC_{0-8} の平均値は、6 mL 投与時と比較して 9 mL 投与時に高く、ほぼ用量比例的に増加した。

尿は、投与 7 日目の前日の朝から投与 7 日目の朝までの 24 時間は 12 時間ごとに、投与 28 日目から投与 31 日目までの 72 時間は 12 時間ごと又は 24 時間ごとに、代謝物濃度の分析のために採取した。主な尿中代謝物は PAGN であり、投与 28 日目の投与後 0～24 時間の排泄量は最大で 20.8 g であった。PAGN の尿中排泄は、投与 28 日目の 1 回目投与後 72 時間以上継続したが、約 80%が最初の 24 時間に排泄された。PAA の 24 時間総排泄量の平均値は投与 7 日目で 18.44 mg、投与 28 日目で 14.542 mg であり、いずれの用量でも同程度で本剤として投与された PBA の 1%未満であった。試験を完了した被験者と比較して、重篤な TEAE により早期に試験を中止した被験者では血漿中 PAA 濃度が高く、尿中 PAGN 排泄量は低かった。

有効性：

パート A は有効性の評価を目的にデザインされていなかったものの、本剤投与時の血中アンモニア濃度はベースライン時と比較して低く、本剤 6 mL 投与時と 9 mL 投与時でほとんど差はないことが示された。さらに、本剤 6 mL 投与時の忍容性は 9 mL 投与時と比較して良好であり、本剤 6 mL 投与時に治験薬の投与中止及び試験中止に至った TEAE の発現は認められず、血漿中 PAA 濃度は低かった。したがって、良好な安全性プロファイル及び血中アンモニア濃度に対する PD 的効果を考慮し、パート B の本剤の用量を 6 mL とした。

2.7.4.1.1.2.3 HPN-100-008 試験（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)（HPN-100-008 (Part B) CSR［5.3.5.4.2］）

試験方法：

本試験は、18 歳以上の肝硬変及び発作性 HE を有する患者を対象に、本剤の安全性と有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。適格とされた患者は、本剤 1 日当たり 13.2 g（6 mL、1 日 2 回）又はプラセボに 1:1 の比で無作為に割り付けられ、朝食及び夕食とともに経口投与された。投与期間は最長 112 日間（16 週間）であった。非盲検、用量漸増、リードイン試験であるパート A を完了した被験者又はパート B の適格性基準を満たして新たに組み入れられた被験者が、パート B に参加した。被験者は、HE に対する標準治療を継続した。評価は、スクリーニング時、投与 1 日目、投与 1 週目～4 週目に 1 週ごと、投与 6 週目～16 週目に 2 週ごと（投与 10 週目と 14 週目の電話での評価を含む）に実施した。安全性の評価項目は、TEAE、バイタルサイン、血中アンモニア濃度及び臨床検査値とした。有効性の主要評価項目は、ITT 集団を解析対象に、治験実施計画書で規定した HE 事象が投与期間のいずれかの時点で認められた被験者の割合とした。

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

パート B では、本剤群に男性 45 例及び女性 45 例、プラセボ群に男性 59 例及び女性 29 例が組み入れられ、それぞれの平均年齢は 53.8 歳及び 55.4 歳であった。Child-Pugh 分類 C の被験者の割合は、プラセボ群で 9%、本剤群で 23%であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。試験を中止した被験者の割合も、プラセボ群で 24%、本剤群で 39%であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。本剤群で中止した被験者の 34%（12/35 例）及びプラセボ群で中止した被験者の 67%（14/21 例）は、HE 事象の発現後、すなわち主要評価項目を達成した後に中止した。最も多い試験中止理由は、事前に規定した試験中止基準への該当であり、本剤群で 19 例、プラセボ群で 16 例であった。

安全性：

全体的な TEAE のプロファイルは投与群間で同様であり、臨床的非代償性の肝硬変に発作性 HE を合併した患者で予想されるプロファイルと一致していた。死亡は 3 例認められ、内訳は本剤群 2 例、プラセボ群 1 例であった。死亡例は胃腸出血、急性腎不全及び肝不全が各 1 例であり、いずれも治験薬と「関連なし」と判断され、肝疾患の進行との一貫性が認められた。

試験期間中に認められた重篤な TEAE は、試験対象集団で予想されるものと一致していた。最も多く発現した重篤な TEAE は HE であり、本剤群の 10 例及びプラセボ群の 14 例に発現した。本剤群に認められた 1 件の重篤な TEAE は、アルコール及び薬物乱用の既往歴があり、幻覚を伴う双極性感情障害を有する被験者での急性精神病であり、本事象のみが治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。HE 以外の重篤な TEAE の発現割合は、プラセボ群で 14%、本剤群で 22%であり、プラセボ群と比較して本剤群でやや高かった。これは、Child-Pugh 分類 C の被験者が本剤群で 21 例、プラセボ群で 8 例であり、本剤群で多かったことが一因であり、重篤な TEAE の発現割合は、両投与群で Child-Pugh スコアの上昇に伴って上昇し、Child-Pugh 分類 A 及び B の被験者で 12%であったのに対し、Child-Pugh 分類 C の被験者では 48%であった。治験薬の投与中止に至った TEAE（HE を除く）の発現割合もプラセボ群で 11%、本剤群で 20%であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は HE であり、5 例（本剤群 2 例、プラセボ群 3 例）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、貧血が 4 例（本剤群 1 例、プラセボ群 3 例）、疲労が 2 例（各群 1 例）、並びにアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、国際標準化比（INR）増加及び胃腸出血がそれぞれ 2 例（いずれも本剤群）であった。

試験中止基準に該当した被験者の割合は、本剤群で 24%、プラセボ群で 23%であり、投与群間で同程度であった。該当した試験中止基準の多くは臨床検査値異常（各投与群 16 例）であった。比較的多くの被験者が該当した試験中止基準は、末期肝疾患モデルスコアのベースライン時からの 5 ポイントを上回る増加及びヘモグロビン値 8 g/dL 未満又は輸血を要するヘモグロビン値低下（各投与群 10 例）であった。

薬力学及び薬物動態：

PBA、PAA 及び PAGN の血漿中濃度、並びに血漿中 PAA/PAGN 比の平均値は、投与 7 日目から 14 日目でほとんど変化しなかった。空腹時の投与前の値は投与 7 日目、14 日目及び 112 日目で同程度であり、投与 4 時間後の値は投与 7 日目及び 14 日目で同程度であった。投与 7 日目又

は 14 日目に、500 μg/mL（PAA を IV 投与した癌患者で一過性の毒性との関連が報告されている濃度）を上回る血漿中 PAA 濃度は報告されなかった。しかし、1 例で試験中止時に血漿中 PAA 濃度が 532.5 μg/mL となった。

血漿中 PAA 濃度及び血漿中 PAA/PAGN 比の最大値は、ベースライン時の Child-Pugh 分類 A 又は B の被験者と比較して Child-Pugh 分類 C の被験者で有意に高かった。

主な尿中代謝物は PAGN であった。スポット尿検体中の PAGN 濃度の平均値は、7817.50～9303.81 μg/mL の範囲であり、投与 14 日目で PAGN の 24 時間総排泄量の平均値は 10390.49 mg であった。投与 14 日目の 24 時間で投与量のうち PAGN として回収された割合の平均値は 52.61%であった。尿中 PAA 濃度は低く、スポット尿検体中の PAA 濃度の平均値は 5.95～9.43 μg/mL であり、投与 14 日目で PAA の 24 時間総排泄量の平均値は 11.81 mg であった。

有効性：

本試験で主要評価項目は達成された。試験期間中に HE 事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群で 36%、本剤群で 21%であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に低かった（p = 0.0214）。全体で、試験期間中に発現した HE 事象は、本剤群で 35 件、プラセボ群で 57 件であった。HE 事象の発現率は本剤群で 0.0180 件／週、プラセボ群で 0.0281 件／週であり、本剤群で有意に低かった（p = 0.0354）。

ベースライン時を含む試験期間中の全ての評価時点で、プラセボ群と比較して本剤群で血中アンモニア濃度の平均値は低かった。本剤群の血中アンモニア濃度の平均値は、投与 14 日目の投与前に本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 41 μmol/L 及び 51 μmol/L（p = 0.0292）、投与 14 日目の投与 4 時間後に本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 44 μmol/L 及び 55 μmol/L（p = 0.0384）であり、プラセボ群と比較して有意に低かった。また、ベースライン後の血中アンモニア濃度の最大値は本剤群で 62 μmol/L、プラセボ群で 76 μmol/L であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に低かった（p = 0.0429）。血中アンモニア濃度の AUC は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 541 μmol/L 及び 721 μmol/L（p = 0.0139）、時間標準化 AUC は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 46 μmol/L 及び 58 μmol/L（p = 0.0357）、全体の最小二乗平均値は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 38 μmol/L 及び 47 μmol/L（p = 0.0024）であり、いずれもプラセボ群と比較して本剤群で有意に低かった。

事後解析では、試験期間中の HE 事象発現のオッズと、ベースライン時の血中アンモニア濃度、投与 7 日目の投与前血中アンモニア濃度又は血中アンモニア濃度の時間標準化 AUC との間に有意な相関が認められた。ベースライン時の血中アンモニア濃度が 1 μmol/L 上昇すると、HE 事象発現のオッズが 1.2%増加し（p = 0.0075）、投与 7 日目の投与前血中アンモニア濃度が 1 μmol/L 上昇すると、HE 事象発現のオッズが 2.8%増加し（p = 0.0003）、試験期間中に血中アンモニア濃度の時間標準化 AUC が 1 μmol/L 上昇すると、HE 事象発現のオッズが 1.1%増加した（p = 0.0091）。

2.7.4.1.1.3 安全性評価方法

日本の HPN-100-J001 試験及び海外の臨床試験のいずれにおいても、高アンモニア血症及び高アンモニア血症発作を含む有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及びアミノ酸組成を評価した。HPN-100-J001 試験では、有害事象を、治験薬との因果関係の有無を問わず、治験薬が投与された際に起こる、臨床検査値異常を含むあらゆる好ましくない及び意図しない徴候、症状又は疾患（新たに発現した事象及び既存の事象の増悪を含む）と定義した。海外臨床試験では、有害事象を、治験薬との因果関係の有無を問わず、治験薬の投与開始以降、治験薬の最終投与 7 日

後までに発現した、臨床検査値異常を含むあらゆる好ましくない意図しない徴候、治験参加前から存在していた可能性のある事象の悪化を含む症状又は疾患と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。

2.7.4.1.1.3.1 HPN-100-J001 試験の統計手法

HPN-100-J001 試験のデータは、海外試験のデータと併合しなかった。統計手法の詳細は統計解析計画書（SAP）［5.3.5.2.6］に示す。

(1) 解析対象集団

治験薬（本剤又は NaPBA）が 1 回以上投与された被験者の集団を安全性解析対象集団とし、安全性を評価した。

(2) 有害事象

切替え期間の NaPBA 投与期間中（投与 1 日目～7 日目：NaPBA 投与開始後から本剤投与開始前まで）に発現した有害事象は、NaPBA 投与時の有害事象として集計した。切替え期間の本剤投与期間中（投与 8 日目以降：本剤投与開始後から継続投与期間の本剤投与開始前まで）に発現した有害事象及び継続投与期間の本剤投与開始後に発現した有害事象は、本剤投与時の有害事象として集計した。

切替え期間の本剤投与期間中に有害事象が発現し、被験者が継続投与期間に移行しなかった場合、本有害事象は切替え期間の本剤投与時の有害事象として集計した。切替え期間の NaPBA 投与期間中に有害事象が発現した被験者が本剤投与（投与 8 日目以降）に移行した場合、本有害事象は NaPBA と本剤のいずれにも関連していると考え、2 例の発現（NaPBA 投与時の有害事象及び本剤投与時の有害事象がそれぞれ 1 例）として集計した。

以下の各 TEAE 及び UCD に関連する症状を収集し、要約した。

- TEAE
- 治験薬との因果関係のある TEAE
- 重篤な TEAE
- 死亡に至った TEAE
- 治験薬の投与中止に至った TEAE
- 重症度別の TEAE
- UCD に関連する症状（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、倦怠感）

<u>高アンモニア血症発作</u>

HPN-100-J001 試験では、100 µmol/L 以上の血中アンモニア濃度を伴う臨床症状を高アンモニア血症発作と定義した。

(3) 臨床検査値、バイタルサイン、ECG、アミノ酸

臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及びアミノ酸を以下の時点ごとに分析した。

- 切替え期間：ベースライン時、7 日目、14 日目
- 継続投与期間：継続投与期間のベースライン時、1 週目、1 ヵ月時、2 ヵ月時、3 ヵ月時、6 ヵ

月時、9 ヵ月時、12 ヵ月時、その後 3 ヵ月ごと、試験終了又は早期中止まで（1 週目、1 ヵ月時及び 2 ヵ月時はアミノ酸を除く）

臨床検査値は、以下を評価した。

- 血液学的検査：全血算（CBC）、白血球分画、血小板数
- 凝固検査：プロトロンビン時間 INR
- 血液生化学的検査：ナトリウム、カリウム、クロール、血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン、血糖
- 肝機能検査：ALT、AST、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ（ALP）

バイタルサインとして、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温を評価した。ECG は、定量的評価（心拍数、QT、RR、PR 及び QRS 間隔）及び治験責任医師による評価（正常、異常、臨床的に重要）を行った。

また、アミノ酸組成（オルニチン、アスパラギン酸、セリン、スレオニン、グルタミン酸、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アラニン、グリシン、バリン、シトルリン、メチオニン、シスチン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、リジン、トリプトファン、アルギニン、タウリン）を分析した。

2.7.4.1.1.3.2 海外臨床試験の併合解析の統計手法

以下の海外臨床試験のデータを用いて併合解析を行った。統計手法の詳細は Integrated Summary of Safety（ISS）の SAP［5.3.5.3.4］に示す。

- UCD 患者を対象とした短期投与試験：UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）、HPN-100-006 試験、HPN-100-012 試験（切替え期間）
- UCD 患者を対象とした長期投与試験：HPN-100-005 試験（継続投与期間）、HPN-100-007 試験、HPN-100-012 試験（継続投与期間）
- 健康被験者を対象とした試験：HPN-100-010 試験、UP 1204-001 試験、UP 1204-002 試験
- 肝機能障害患者を対象とした試験：UP 1204-002 試験、HPN-100-008 試験（パート A）、HPN-100-008 試験（パート B）

(1) 解析対象集団

治験薬が投与された被験者の集団を安全性解析対象集団とし、安全性を評価した。

(2) 有害事象

有害事象は MedDRA を用いてコード化した。被験者が単一の基本語（PT）に該当する複数の事象を発現した場合、最も重症度が高く、治験責任医師が治験との関連性が最も強いと評価した事象を要約に用いた。

治験薬の投与開始以降、治験薬の最終投与 7 日後までに発現した有害事象を TEAE と定義した。

記録された有害事象の発現日及び投与情報に基づき、有害事象発現前の直近の治験薬投与による有害事象として集計した。日付が欠落しており、投与が特定できない場合は、保守的に評価するため本剤投与による有害事象とみなした。

TEAE 及び重篤な TEAE は、SOC、PT 及び投与ごとに集約した。また、TEAE は試験ごとに最大の重症度別に要約した。

UCD 患者での高アンモニア血症発作

高アンモニア血症発作を、血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 以上、かつ高アンモニア血症を疑う臨床的な徴候・症状を呈した場合と定義した。全ての高アンモニア血症発作は有害事象として記録し、適切な有害事象の要約に含めた。

(3) 臨床検査値、バイタルサイン、ECG、アミノ酸

臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及びアミノ酸を以下の時点ごとに分析した。

- 短期投与試験：ベースライン時（本剤又は NaPBA 投与開始前の最終測定時点）又は定常状態来院（本剤又は NaPBA 投与時）
- 長期投与試験：ベースライン時（本剤投与開始前の最終測定時点）、本剤投与来院又は早期中止来院

臨床検査値は、以下を評価した。

- 血液学的検査：CBC、白血球分画、血小板数
- 凝固検査：プロトロンビン時間 INR
- 血液生化学的検査：ナトリウム、カルシウム、クロール、重炭酸塩、BUN、クレアチニン、血糖
- 肝機能検査：ALT、AST、アルブミン、総ビリルビン、ALP

バイタルサインとして、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温を評価した。ECG は、定量的評価（心拍数、QT、RR、PR 及び QRS 間隔）及び治験責任医師による評価（正常、異常、臨床的に重要）を行った。

また、アミノ酸組成（オルニチン、アスパラギン酸、セリン、スレオニン、グルタミン酸、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アラニン、グリシン、バリン、シトルリン、メチオニン、シスチン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、リジン、アルギニン、タウリン、α-アミノ酪酸、アルギニノコハク酸、ヒスチジン、1-メチルヒスチジン、3-メチルヒスチジン、エタノールアミンリン酸、ホスホセリン）を分析した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験では、18 例（切替え期間の 17 例及び継続投与期間の新規の 1 例）の UCD 被験者に治験薬が 1 回以上投与され、全例が安全性解析対象集団に含まれた。HPN-100-J001 試験の本剤の全般的な曝露状況（安全性評価の解析対象被験者数、用法・用量、投与期間など）を表 2.7.4-2 に示す。

切替え期間では、17 例の UCD 被験者（成人 7 例、小児 10 例）に本剤又は NaPBA が 1 回以上投与され、継続投与期間では、15 例（切替え期間からの継続 14 例及び新規の 1 例）の UCD 被験者（成人 6 例、小児 9 例）に本剤が 1 回以上投与された。

本剤の 1 日当たりの投与量（平均値）は切替え期間に 10.34 g/日（範囲：3.3～18.2 g/日）、継続投与期間に 10.27 g/日（範囲：3.3～18.2 g/日）であった。投与期間（平均値）は切替え期間に 7.9 日（範囲：5～9 日）、継続投与期間に 339.5 日（範囲：9～380 日）であった［HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.1.8.3-1 及び Table 14.1.8.3-2［5.3.5.2.6］］。

表 2.7.4-2　本剤の全般的曝露状況（HPN-100-J001 試験）

Study ID	Study Design and Objective	Patient Population/No. Treated	Planned Dose and Regimen and Duration	Mean Dose (Range)
HPN-100-J001	Phase 3, non-randomized, open-label, fixed-sequence, switch-over study followed by a long-term safety extension study	Adult and paediatric UCD patients During switch-over Total: 17 (7 adults, 10 paediatric patients) NaPBA: 17 HPN-100: 16 During safety extension Total: 15 (6 adults, 9 paediatric patients) HPN-100: 15	NaPBA: During switch-over TID, up to 20 g/d for 7 days HPN-100: During switch-over TID, PBA-equivalent to NaPBA up to 17.4 mL/d (19.1 g/d) for 7 days During safety extension TID, PBA-equivalent to NaPBA up to 17.4 mL/d (19.1 g/d) for up to 12 months	HPN-100: During switch-over 10.34 g/d (3.3–18.2 g/d) During safety extension 10.27 g/d (3.3–18.2 g/d)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.1-1, Table 14.1.1-2, Table 14.1.8.3-1, and Table 14.1.8.3-2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PBA = phenylbutyrate; TID = three times daily; UCD = urea cycle disorder.

2.7.4.1.2.1.1　被験者の内訳

切替え期間及び継続投与期間に組み入れられた全被験者の内訳を表 2.7.4-3 及び表 2.7.4-4 にそれぞれ示す。

切替え期間：

組み入れられた 17 例の被験者のうち、15 例（88.2%）が切替え期間を完了した。17 例全例に本剤又は NaPBA が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた。2 例（11.8%）が早期に試験を中止し、その内訳は、切替え期間に発現した高アンモニア血症発作による中止が 1 例及び TEAE 発現のため治験責任医師の判断による中止が 1 例であった。

継続投与期間：

継続投与期間では、切替え期間から投与を継続した被験者が 14 例、新たに組み入れられた被験者が 1 例であった。15 例に本剤が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた。1 例（6.7%）が追跡不能のため早期に試験を中止した。

表 2.7.4-3 被験者の内訳（HPN-100-J001 試験）（切替え期間）

Age group	All (N = 17) n (%)	0<=<2 (N = 0) n (%)	2<=<6 (N = 2) n (%)	6<=<18 (N = 8) n (%)	>=18 (N = 7) n (%)
Received at least one dose of NaPBA	17 (100.0)	-	2 (100.0)	8 (100.0)	7 (100.0)
Received at least one dose of HPN-100	16 (94.1)	-	2 (100.0)	8 (100.0)	6 (85.7)
Completed Switch-Over Part	15 (88.2)	-	2 (100.0)	7 (87.5)	6 (85.7)
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 2.7.4-4 被験者の内訳（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間）

Age group	All (N = 15) n (%)	0<=<2 (N = 0) n (%)	2<=<6 (N = 2) n (%)	6<=<18 (N = 7) n (%)	>=18 (N = 6) n (%)
Continued from Switch-Over Part	14 (93.3)	-	2 (100.0)	7 (100.0)	5 (83.3)
Newly enrolled into Extension Part	1 (6.7)	-	0	0	1 (16.7)
Received at least one dose of HPN-100	15 (100.0)	-	2 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)
Completed Extension Part	0	-	0	0	0
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.

2.7.4.1.2.1.2 本剤の投与期間及び 1 日当たりの投与量

切替え期間及び継続投与期間での本剤又は NaPBA の曝露状況を表 2.7.4-5 に示す。

切替え期間：

切替え期間では、投与期間は 2 週間であり、最初の 1 週間は NaPBA を投与し、その後の 1 週間は本剤を投与する、一方向の切替えであった。各被験者に対し、本剤の用量は、ベースライン時の NaPBA の投与量と PBA モル当量で同量とした。服薬遵守率は 80%以上と高かった。

16 例の UCD 被験者において、本剤の 1 日当たりの投与量の中央値は 9.93 g/日（範囲：3.3～18.2 g/日）であった。1 日当たりの PBA としての曝露量の平均値は、本剤投与時に 9.563 g/日（範囲：3.06～16.83 g/日）、NaPBA 投与時に 9.082g/日（範囲：2.64～15.84 g/日）であり、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった。

体重当たりの 1 日投与量（平均値）は、本剤及び NaPBA 投与時にそれぞれ 264.76 mg/kg/日及び 257.92 mg/kg/日であった。

継続投与期間：

継続投与期間の 15 例の UCD 患者において、本剤の 1 日当たりの投与量の中央値は 9.93 g（範囲：3.3～18.2 g）であり、投与期間の中央値は 363 日であった。体重当たりの 1 日投与量（平均値）は 246.97 mg/kg/日であった。

年齢別の曝露量：

年齢群別に治験薬の曝露状況を解析した。

切替え期間では、本剤の 1 日当たりの投与量（中央値）は 2～6 歳未満で 4.14 g/日、6～18 歳未満で 12.41 g/日、18 歳以上で 9.93 g/日であった。体重当たりの 1 日投与量（中央値）は、2～6 歳未満で 347.30 mg/kg/日、6～18 歳未満で 276.36 mg/kg/日、18 歳以上で 191.30 mg/kg/日であった。

体表面積（BSA）当たりの 1 日投与量（中央値）は、2～6 歳未満で 7.82 g/m^2/日、6～18 歳未満で 9.36 g/m^2/日、18 歳以上で 6.51 g/m^2/日であった。

継続投与期間では、本剤の 1 日当たりの投与量（中央値）は 2～6 歳未満で 4.14 g/日、6～18 歳未満で 11.58 g/日、18 歳以上で 9.93 g/日であった。体重当たりの 1 日投与量（中央値）は、2～6 歳未満で 347.30 mg/kg/日、6～18 歳未満で 261.65 mg/kg/日、18 歳以上で 183.51 mg/kg/日であった。BSA 当たりの 1 日投与量（中央値）は、2～6 歳未満で 7.82 g/m^2/日、6～18 歳未満で 9.22 g/m^2/日、18 歳以上で 5.86 g/m^2/日であった。

表 2.7.4-5 曝露状況（HPN-100-J001 試験）（安全性解析対象集団）

	Number of Patients (%)		
	SO Part		SE Part
	NaPBA (N = 17)	HPN-100 (N = 16)	HPN-100 (N = 15)
Duration of Administration (days)			
n	17	16	15
Mean (SD)	8.6 (1.4)	7.9 (0.8)	339.5 (91.6)
Median	8.0	8.0	363.0
[Min, Max]	[7, 11]	[5, 9]	[9, 380]
Actual Total Daily Dose (g/day)			
n	17	16	15
Mean (SD)	10.32 (4.38)	10.34 (4.08)	10.27 (4.20)
Median	10.50	9.93	9.93
[Min, Max]	[3.0, 18.0]	[3.3, 18.2]	[3.3, 18.2]
Actual Total Daily Dose (mg/kg/day)			
n	17	16	15
Mean (SD)	257.92 (108.01)	264.76 (107.95)	246.97 (93.25)
Median	256.92	236.01	225.38
[Min, Max]	[85.3, 518.2]	[94.2, 501.5]	[94.2, 422.4]
Actual Total Daily Dose (g/m^2/day)			
n	17	16	15
Mean (SD)	8.02 (3.04)	8.14 (2.78)	7.74 (2.56)
Median	6.71	7.12	6.82
[Min, Max]	[3.5, 13.9]	[3.9, 13.4]	[3.9, 13.2]
PBA content (g/day)			
n	17	16	15
Mean (SD)	9.082 (3.852)	9.563 (3.768)	9.496 (3.881)
Median	9.240	9.180	9.180
[Min, Max]	[2.64, 15.84]	[3.06, 16.83]	[3.06, 16.83]
Compliance Rate (%)			
n	17	16	15
Mean (SD)	97.27 (5.14)	100.00 (0.00)	99.39 (1.89)
Median	100.00	100.00	100.00
[Min, Max]	[81.8, 100.0]	[100.0, 100.0]	[92.6, 100.0]
Compliance Rate (%)			
<80%	0	0	0
80% to <90%	2 (11.8)	0	0
90% to <100%	4 (23.5)	0	6 (40.0)
100%	11 (64.7)	16 (100.0)	9 (60.0)
Unknown	0	0	0

Source: ［5.3.5.2.6］ HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.8.3-1 and Table14.1.8.3-2

Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; max = maximum; min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation; SE = safety extension; SO = switch-over.

2.7.4.1.2.2 海外臨床試験

2.7.4.1.2.2.1 海外臨床試験の併合解析

海外で実施された本剤の臨床試験において、359 例の被験者で本剤が 1 回以上投与され、そのうち 114 例が UCD 患者であった（表 2.7.4-6）。

安全性の併合解析に含めた海外臨床試験の曝露状況の要約を表 2.7.4-6 に示す。

UCD 患者を対象とした臨床試験の併合解析には、短期投与試験で本剤又は NaPBA が 1 回以上投与された 85 例（成人 59 例、小児 26 例）及び長期投与試験で本剤が 1 回以上投与された 100 例（成人 51 例、小児 49 例）が含まれた（表 2.7.4-6）。

全ての被験者の 1 日当たりの投与量（平均値）は、投与量を 5 g/日未満、5～10 g/日未満、10～15 g/日未満、15～20 g/日未満、20 g/日超の 5 つに分類したとき、いずれの分類にも含まれ、15～20 g/日未満に分類された被験者が最も多かった。投与期間は、期間を 1 週間以下、1 週間超 2 週間以下、2 週間超 4 週間以下、4 週間超 12 週間以下、12 週間超 24 週間以下、24 週間超 48 週間以下、48 週間超の 7 つに分類したとき、いずれの分類にも含まれ、1 週間以下又は 48 週間超に分類された被験者が最も多く、ほぼ同数であった（ISS Table 3.5［5.3.5.3.6］）。安全性の併合解析に用いた臨床試験における UCD 被験者の本剤の 1 日当たりの投与量（平均値）は、短期投与試験及び長期投与試験のいずれでも 1～34 g/日の範囲であった（ISS Table 3.1.1［5.3.5.3.5］、ISS Table 3.2.1［5.3.5.3.6］）。

表 2.7.4-6 本剤の曝露状況（併合解析に含めた海外臨床試験）

Study ID	Study Design and Objective	Patient Population/No. Treated	Planned Dose and Regimen and Duration	Mean Dose (Range)
Studies in UCD Patients: Enrolled (N = 121); Subjects Receiving Any Dose of HPN-100 (N = 114)				
—Short-Term Controlled Studies (N = 85)				
HPN-100-006	Phase 3, randomized, double-blind, crossover, active-controlled, multiple-dose study	Adult UCD patients Enrolled: 46 Randomized: 45 NaPBA: 45 HPN-100: 44	HPN-100: TID, PBA-equivalent to NaPBA up to 17.4 mL/d (19.1 g/d) for 14 days NaPBA: TID, up to 20 g/d for 14 days	NaPBA: 14.01 g/d (1.5–36.0 g/d) HPN-100: 13.49 g/d (1.7–34.3 g/d)
HPN-100-005 (switch-over)	Phase 2, open-label, fixed-sequence, switch-over, multiple-dose study with 12-month safety extension	Paediatric UCD patients Total: 11 HPN-100: 11 NaPBA: 11	NaPBA: TID, up to 20 g/d for 7 days HPN-100: TID, PBA-equivalent to NaPBA up to 17.4 mL/d (19.1 g/d) for 7 days	NaPBA: 12.38 g/d (8.0–20.0 g/d) HPN-100: 11.97 g/d (8.3–19.1 g/d)
HPN-100-012 (switch-over)	Phase 3, open-label, switch-over, multiple-dose study with 12-month safety extension	Paediatric UCD patients Total: 15 NaPBA: 15 HPN-100:15	NaPBA: TID or four times daily, up to 20 g/d for 1 day HPN-100: HPN-100: TID or four times daily, PBA-equivalent to NaPBA up to 17.4 mL/d (19.1 g/d) for 9 days	NaPBA: 5.27 g/d (0.9–9.0 g/d) HPN-100: 5.16 g/d (1.0–8.6 g/d)
UP 1204-003	Phase 2, open-label, fixed-sequence, switch-over study	Adult UCD patients Total: 14 NaPBA: 14 HPN-100: 10	NaPBA: TID, up to 20 g/d for 7 days HPN-100: TID, PBA-equivalent to NaPBA up to 17.4 mL/d (19.1 g/d) for 7 days	NaPBA: 13.88 g/d (7.5–20.1 g/d) HPN-100: 13.33 g/d (7.3–19.1 g/d)
—Long-Term Open-Label Studies (N = 100)				
HPN-100-005 safety-extension	Phase 2, open-label, multiple-dose, 12-month safety-extension study	Paediatric UCD patients Total: 17	HPN-100: TID, up to 17.4 mL/d (19.1 g/d; PBA-equivalent of 20 g NaPBA) for up to 12 months	HPN-100: 10.75 g/d (2.1–19.1 g/d)
HPN-100-007	Phase 3, open-label, multiple-dose, 12-month safety-extension study	Adult and paediatric UCD patients Total: 60 (51 adults, 9 paediatric patients)	HPN-100: TID, up to 17.4 mL/d (19.1 g/d; PBA-equivalent of 20 g NaPBA) for up to 12 months	HPN-100: 13.35 g/d (1.7–34.3 g/d)
HPN-100-012 safety-extension	Phase 3, open-label, multiple-dose, 12-month safety-extension study	Paediatric UCD patients Total: 23	HPN-100: TID or four times daily, up to 17.4 mL/d (19.1 g/d; PBA-equivalent of 20 g NaPBA) for up to 12 months	HPN-100: 5.10 g/d (0.8–8.6 g/d)

表 2.7.4-6 本剤の曝露状況（併合解析に含めた海外臨床試験）（続き）

Healthy Volunteer Studies Enrolled (N = 141); Subjects Receiving Any Dose of HPN-100 (N = 116)				
UP 1204-001	Phase 1, single-dose, randomized, crossover	24 healthy volunteers HPN-100 PO: 22 80% HPN-100 PO: 23 NaPBA PO: 23 NaPAA/NaBZ IV: 24	3 g/m^2 PBA-equivalent as a single dose HPN-100 PO 80% HPN-100 PO NaPBA PO NaPAA/NaBZ IV	HPN-100: 6.43 g/d (5.6–7.2 g/d) 80% HPN-100: 7.91 g/d NaPBA: 7.04 g/d NaPAA/NaBZ: 7.2 g/d
UP 1204-002	Phase 1, open-label, single and multiple-dose study	8 healthy volunteers	HPN-100: 100 mg/kg as a single dose and BID for 7 days	Single dose: 7.58 g/d (6.0–9.9 g/d) BID dose: 15.23 g/d (12.2–19.9 g/d)
HPN-100-010	Thorough QT/QTc study Arm 1: safety run-in Arm 2: double-blind, randomized, crossover	98 healthy volunteers Arm 1: 12 Arm 2: 86 4 mL TID: 68 6 mL TID: 68 9 mL TID: 12 12 mL TID: 4	Arm 1 HPN-100: 9 mL TID for 3 days 12 mL TID for 3 days Arm 2 HPN-100: 4 mL TID for 3 days 6 mL TID for 3 days 9 mL TID for 3 days	4 mL TID: 13.20 g/d (13.2–13.2 g/d) 6 mL TID: 19.51 g/d (6.6–19.8 g/d) 9 mL TID: 28.88 g/d (19.8–29.7 g/d) 12 mL: 39.60 g/d (39.6–39.6 g/d)
Hepatically Impaired Studies Enrolled (N = 217); Subjects Receiving Any Dose of HPN-100 (N = 129)				
UP 1204-002	Phase 1, open-label, single and multiple-dose study	Hepatically impaired patients classified by Child-Pugh (CP) score Total: 24 (8 CP A, 8 CP B, 8 CP C)	HPN-100: 100 mg/kg as a single dose 100 mg/kg BID for 7 days	Single dose: 7.25 g/d (4.7–9.5 g/d) BID dose: 14.13 g/d (9.2–19.3 g/d)
HPN-100-008, Part A	Phase 2 study: Part A: open-label run-in	Cirrhotic patients Part A: 15 6 mL: 15 9 mL: 15	HPN-100: 6 mL BID for 1 week 9 mL BID for 3 weeks	6 mL BID: 13.20 g/d (13.2–13.2 g/d) 9 mL BID: 19.80 g/d (19.8–19.8 g/d)
HPN-100-008, Part B	Phase 2 study: Part B: randomized, double-blind, placebo controlled	Cirrhotic patients HPN-100: 90 Placebo: 88	HPN-100: 6 mL BID for 16 weeks	6 mL BID: 11.9 g/d (2–13 g/d)

Source: ［5.3.5.3.7］Summary of Safety in Healthy Volunteers Table 1.3 and Table 3.3; ［5.3.5.3.5］ISS Table 3.1.1; ［5.3.5.3.6］ISS Table 3.2.1; ［5.3.5.3.8］Summary of Safety in Hepatic Impairment Table 3.4; ［5.3.3.1.1］UP 1204-001 CSR Table 4; ［5.3.5.4.2］HPN-100-008 (Part B) CSR Section 14, Table 27

Abbreviations: BID = twice daily; CP = Child-Pugh; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; IV = intravenous; NaBZ = sodium benzoate; NaPAA = sodium phenylacetate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PBA = phenylbutyrate; PO = taken orally; QT = electrocardiographic (interval) from the beginning of the QRS complex to end of the T wave; QRS = electrocardiographic wave (complex or interval); QTc = heart rate-corrected QT (interval); TID = three times daily; UCD = urea cycle disorder.

2.7.4.1.2.2.1.1　被験者の内訳

海外で実施された臨床試験に組み入れられた全ての被験者の内訳を表 2.7.4-7 に示す。

短期投与試験：

短期投与試験には 87 例の UCD 患者が組み入れられ、本剤が投与された 80 例（92.0%）全例が試験を完了した。87 例のうち、UP 1204-003 試験の 1 例は、試験に 2 回組み入れられたため、安全性解析対象集団では 1 例として集計された。また、HPN-100-006 試験の 1 例は、治験薬が投与される前に試験を中止したため、安全性解析対象集団に含まれなかった。したがって、合計 85 例が短期投与試験の安全性解析対象集団に含まれた。短期投与試験に組み入れられた 87 例のうち、早期に試験を中止した被験者は 7 例（8.0%）であり、その内訳は TEAE による中止が 2 例、同意の撤回が 2 例、その他の理由が 2 例及び治験責任医師の判断による中止が 1 例であった。その他の理由で中止した被験者 2 例のうち、UP 1204-003 試験の 1 例はスケジュール上の理由で中止し、その後改めて試験に組み入れられた。HPN-100-006 試験の 1 例は血中アンモニア濃度をコントロールできなかったため中止した。これら 2 例はいずれも治験薬を投与せずに中止した。

長期投与試験：

長期投与試験には短期投与試験を完了した被験者 66 例及び新たに組み入れられた被験者 34 例の計 100 例（成人 51 例、小児 49 例）の UCD 患者が組み入れられた（図 2.7.4-1）。100 例全例が本剤を 1 回以上投与され安全性解析対象集団に含まれた。10 例（10.0%）が早期に試験を中止し、その内訳は、TEAE による中止が 2 例、同意の撤回が 6 例、試験中止基準の該当による中止が 1 例及びその他の理由が肝移植待機のため中止の 1 例であった。

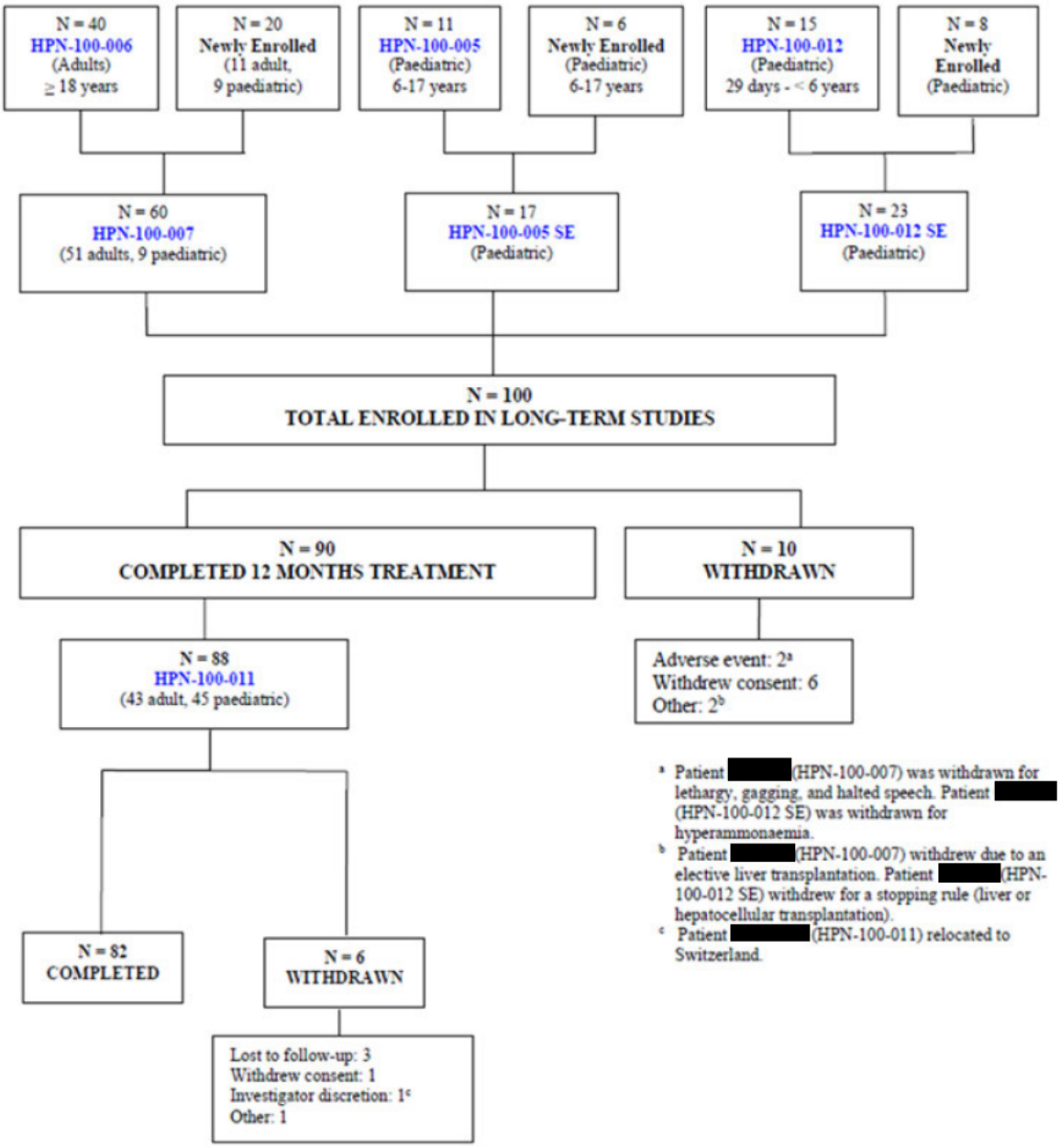
表 2.7.4-7　被験者の内訳（海外臨床試験）（全被験者）

Variable	Number of Patients (%)			
	UCD Studies		Healthy Volunteer Studies[d] (N = 141)	Hepatically Impaired Studies[d] (N = 129)
	Short-Term Controlled Studies (N = 87)	Long-Term Open-Label Studies (N = 100)		
Completed	80 (92.0)	90 (90.0)	97 (68.8)	87 (67.4)
Withdrawn from Study	7 (8.0)[a]	10 (10.0)	44 (31.2)	42 (32.6)
Reasons for Withdrawal from Study[b]				
Adverse event	2 (2.3)	2 (2.0)	21 (14.9)	9 (7.0)
Protocol violation	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Withdrew consent	2 (2.3)	6 (6.0)	10 (7.1)	7 (5.4)
Investigator request	1 (1.1)[c]	0	0	1 (0.8)
Stopping rule met	–	1 (1.0)	–	–
Noncompliance with study drug	–	–	–	1 (0.8)
Inclusion/exclusion violation	–	–	4 (2.8)	0
Other	2 (2.3)[c]	1 (1.0)	9 (6.4)	24 (18.6)

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 1.1; ［5.3.5.3.6］ISS Table 1.2; ［5.3.5.3.7］Summary of Safety in Healthy Volunteers Table 1.3; ［5.3.5.3.8］Summary of Safety in Hepatic Impairment Table 5.3.5.3.1-3
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; UCD = urea cycle disorder.
a) No patient withdrew from the short-term controlled studies after receiving HPN-100.
b) May have multiple reasons per patient; therefore, the total may not add up to the total withdrawn from the study.
c) Patient [redacted] (UP 1204-003) withdrew from study for “other” reasons (failed to return to the site to initiate HPN-100 treatment); she was later reenrolled as Patient [redacted] and withdrew at the investigator’s request before receiving HPN-100 treatment.

d) Detailed analysis of safety is presented in Module 5.3.5.3.

図 2.7.4-1 長期投与試験の UCD 被験者の内訳



Source: ［5.3.5.4.3］HPN-100-011 CSR Table 14.1.1.1
Abbreviations: SE = safety extension; UCD = urea cycle disorder.

2.7.4.1.2.2.1.2 本剤の投与期間及び 1 日当たりの投与量

短期投与試験での本剤及び NaPBA の全般的曝露状況、並びに長期投与試験の本剤の全般的曝露状況を表 2.7.4-8 に示す。

短期投与試験：

UP 1204-003 試験及び HPN-100-005 試験の投与期間は 2 週間であり、最初の 1 週間は NaPBA を投与し、その後の 1 週間は本剤を投与した。HPN-100-006 試験の投与期間は 4 週間であり、本剤及び NaPBA をいずれも 2 週間投与した無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験であった。HPN-

100-012 試験の投与期間は 10 日間であり、最初に NaPBA を 1 日投与し、その後の 9 日間は本剤を投与した。いずれの臨床試験においても本剤の用量はベースライン時の NaPBA の投与量と PBA モル当量で同量とした。UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験及び HPN-100-006 試験の治験薬の服薬遵守率は 90%以上と高く、HPN-100-012 試験では服薬遵守率を正確に評価できなかった。

短期投与試験の 4 試験の 80 例の UCD 患者において、本剤の 1 日当たりの投与量の中央値は 9.90 g/日（範囲：1.0～34.3 g/日）であった。1 日当たりの PBA としての曝露量の平均値は、本剤投与時に 10.85 g/日（範囲：0.9～31.8 g/日）、NaPBA 投与時に 10.71 g/日（範囲：0.8～31.7 g/日）であり、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった（表 2.7.4-8）。

BSA 当たりの 1 日投与量（平均値）は、成人被験者で本剤及び NaPBA 投与時にそれぞれ 7.45 g/m^2/日及び 7.73 g/m^2/日、小児被験者で本剤及び NaPBA 投与時にそれぞれ 8.91 g/m^2/日及び 9.14 g/m^2/日であり、成人被験者と比較して小児被験者で多かった（表 2.7.4-10、ISS Table 3.1.2［5.3.5.3.5］）。

長期投与試験：

長期投与試験の 100 例の UCD 患者において、本剤の 1 日当たりの投与量の中央値は 9.90 g（範囲：0.8～34.3 g）であり、投与期間の中央値は 360 日であった（表 2.7.4-8、ISS Table 3.2.1［5.3.5.3.6］）。短期投与試験と同様に、BSA 当たりの 1 日投与量（平均値）は成人被験者で 7.68 g/m^2/日、小児被験者で 8.69 g/m^2/日であり、成人被験者と比較して小児被験者で多かった。また、12～17 歳の小児では 8.72 g/m^2/日、6～11 歳の小児では 9.47 g/m^2/日であり、12～17 歳の小児と比較して 6～11 歳の小児で多かった（表 2.7.4-11）。12 ヵ月間の本剤の曝露量は各投与期間で同程度であった（表 2.7.4-12）。

UCD 患者の部分集団での曝露量：

短期投与試験で、以下の人口統計学的特性及びベースライン時の被験者背景の項目別に治験薬の曝露状況を解析した。

- 年齢：29 日齢～2 歳未満、2～5 歳、6～11 歳、12～17 歳、全小児（18 歳未満）、18 歳以上
- 性別：男性、女性
- 人種：白人、白人以外
- UCD の病型：オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損、OTC 欠損以外（非 OTC 欠損）
- UCD 発症時の年齢：新生児又は乳児（2 歳以下）、児童又は成人（2 歳超）

短期投与試験で、本剤の BSA 当たりの 1 日投与量（平均値）は、ベースライン時の BSA が 1.3 m^2 未満であった被験者及び 1.3 m^2 以上であった被験者でそれぞれ 8.51 g/m^2/日及び 7.66 g/m^2/日であった（表 2.7.4-9）。年齢別での本剤の BSA 当たりの 1 日投与量（平均値）は、29 日齢～2 歳未満で 9.35 g/m^2/日、2～5 歳で 7.78 g/m^2/日、6～11 歳で 9.43 g/m^2/日、12～17 歳で 10.66 g/m^2/日及び 18 歳以上で 7.45 g/m^2/日であり、成人被験者と比較して小児被験者で多い傾向が見られた（表 2.7.4-10）。1 日当たりの投与量（平均値）は男性で 8.21 g/m^2/日、女性で 7.79 g/m^2/日であり、男性と女性で同程度であった（ISS Table 3.1.3［5.3.5.3.5］）。また、白人で 8.17 g/m^2/日、白人以外で 7.08 g/m^2/日であり、白人以外と比較して白人でやや多い傾向が見られた（ISS Table 3.1.6［5.3.5.3.5］）。

本剤の 1 日当たりの投与量（平均値）は OTC 欠損症の UCD 患者で 7.95 g/m^2/日、OTC 欠損症以外（非 OTC 欠損症）の UCD 患者で 7.85 g/m^2/日であり、被験者全体の 1 日投与量と同程度で

あった（ISS Table 3.1.4［5.3.5.3.5］）。UCD を 2 歳以下で発症した被験者の 1 日投与量の平均値及び中央値はそれぞれ 8.31 g/m^2/日及び 8.00 g/m^2/日、2 歳超で発症した被験者の 1 日投与量の平均値及び中央値はそれぞれ 7.64 g/m^2/日及び 7.93 g/m^2/日であり、2 歳超で発症した被験者と比較して 2 歳以下で発症した被験者で多かった（ISS Table 3.1.5［5.3.5.3.5］）。

表 2.7.4-8　UCD 患者での本剤の曝露状況（安全性解析対象集団）

Variable	Short-Term Controlled Studies		Long-Term Open-Label Studies
	NaPBA	HPN-100	HPN-100
Actual Total Daily Dose (g/d)			
n	82	80	100
Mean (SD)	12.18 (6.226)	11.70 (5.892)	11.01 (5.970)
Median	10.50	9.90	9.90
Range	0.9–36.0	1.0–34.3	0.8–34.3
Actual Total Daily Dose (mg/kg/d)			
n	82	80	100
Mean (SD)	243.38 (117.558)	237.54 (114.210)	259.46 (122.549)
Median	226.17	227.48	252.66
Range	13.9–583.9	15.2–578.1	15.2–578.1
Actual Total Daily Dose (g/m^2/d)			
n	82	80	100
Mean (SD)	8.17 (3.120)	7.93 (2.978)	8.17 (3.152)
Median	8.16	7.95	8.43
Range	0.7–16.1	0.7–15.4	0.7–15.4
PBA Content (g/d)			
n	82	80	100
Mean (SD)	10.71 (5.478)	10.85 (5.464)	10.21 (5.536)
Median	9.24	9.18	9.18
Range	0.8–31.7	0.9–31.8	0.7–31.8

Source:　［5.3.5.3.5］ISS Table 3.1.1;　［5.3.5.3.6］ISS Table 3.2.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PBA = phenylbutyrate; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.
Includes pooled data from the short-term open-label studies: HPN-100-005, HPN-100-006, UP 1204-003, and HPN-100-012.

表 2.7.4-9　UCD 患者でのベースラインの BSA 別の本剤の曝露状況
（短期投与試験）（ITT 集団）

Baseline BSA	Total Daily Dose						
	N	g/d		mg/kg/d		g/m^2/d	
HPN-100		Mean (SD)	Median	Mean (SD)	Median	Mean (SD)	Median
BSA < 1.3 m^2	25	6.99 (3.671)	7.26	326.10 (121.432)	334.18	8.51 (3.031)	8.12
BSA ≥ 1.3 m^2	55	13.84 (5.466)	14.19	197.29 (85.137)	187.15	7.66 (2.943)	7.88

Source:　［5.3.5.3.3］ISE Table 1.4.4
Abbreviations: BSA = body surface area; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.
Includes pooled data from the short-term open-label studies: HPN-100-005, HPN-100-006, UP 1204-003, and HPN-100-012.

表 2.7.4-10　UCD 患者での年齢別の本剤の曝露状況
（短期投与試験）（安全性解析対象集団）

Patient Age	Total Daily Dose						
	N	g/d		mg/kg/d		g/m²/d	
HPN-100		Mean (SD)	Median	Mean (SD)	Median	Mean (SD)	Median
Ages 29 days–< 2 years	4	4.40 (2.349)	3.30	425.54 (134.069)	413.39	9.35 (3.393)	8.25
Ages 2–5 years	11	5.43 (2.354)	5.28	317.43 (117.301)	338.46	7.78 (2.856)	7.86
Ages 6–11 years	7	9.62 (1.211)	9.90	333.58 (86.970)	334.18	9.43 (1.642)	9.69
Ages 12–17 years	4	16.09 (4.203)	17.66	273.85 (87.478)	275.75	10.66 (3.328)	10.78
All paediatric (Ages < 18 years)	26	8.04 (4.640)	8.09	331.71 (111.487)	336.32	8.91 (2.789)	9.20
Ages ≥ 18 years	54	13.46 (5.646)	14.19	192.21 (84.476)	185.01	7.45 (2.974)	7.76

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 3.1.2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.
Includes pooled data from the short-term open-label studies: HPN-100-005, HPN-100-006, HPN-100-007, and HPN-100-012.

表 2.7.4-11　UCD 患者での年齢別の本剤の曝露状況
（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

Patient Age	HPN-100 Total Daily Dose						
	N	g/d		mg/kg/d		g/m²/d	
		Mean (SD)	Median	Mean (SD)	Median	Mean (SD)	Median
Ages 29 days–< 2 years	7	3.60 (1.988)	3.08	377.37 (147.340)	330.00	8.03 (3.264)	7.17
Ages 2–5 years	16	5.76 (2.134)	5.83	327.14 (108.770)	344.99	8.12 (2.693)	8.37
Ages 6–11 years	17	9.36 (3.009)	9.90	343.49 (110.380)	364.90	9.47 (2.922)	9.61
Ages 12–17 years	9	13.80 (5.237)	14.19	230.07 (98.944)	210.33	8.72 (3.702)	7.89
All paediatric	49	8.18 (4.576)	7.59	322.16 (119.616)	338.46	8.69 (3.018)	8.97
Ages ≥ 18 years	51	13.73 (5.921)	14.52	199.23 (91.909)	196.43	7.68 (3.229)	7.84

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 3.2.2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; SD = standard deviation; SE = safety extension; UCD = urea cycle disorder.
Includes pooled data from the long-term open-label studies: HPN-100-005 SE, HPN-100-007, and HPN-100-12 SE.

表 2.7.4-12 UCD 患者での本剤の曝露及び投与期間
（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

Exposure Mean (SD)	Duration of Treatment (months)					
	0–< 3	3–< 6	6–< 9	9–< 12	≥ 12	Overall
N	100	98	93	91	26	100
g/d	11.01 (5.970)	10.84 (5.916)	10.82 (5.898)	10.84 (5.894)	8.82 (5.376)	11.01 (5.970)
mg/kg/d	259.46 (122.549)	257.55 (123.041)	255.78 (121.418)	254.53 (122.459)	273.00 (143.136)	259.46 (122.549)
$g/m^2/d$	8.17 (3.152)	8.09 (3.131)	8.06 (3.114)	8.04 (3.131)	7.91 (3.586)	8.17 (3.152)

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 3.2.3
Abbreviations: SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.
Includes pooled data from the long-term open-label studies: HPN-100-005 SE, HPN-100-007, and HPN-100-12 SE.

2.7.4.1.2.2.2 HPN-100-009 試験及び HPN-100-011 試験

安全性の併合解析に含めなかった HPN-100-009 試験及び HPN-100-011 試験の曝露状況の要約を表 2.7.4-13 に示す。

HPN-100-009 試験では、2 ヵ月齢未満の被験者 16 例及び 2 ヵ月齢～2 歳未満の被験者 10 例に本剤が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた。本剤の BSA 当たりの投与量（平均値）は、2 ヵ月齢未満の被験者で切替え期間に 8.39 mL/m^2、継続投与期間に 7.97 mL/m^2 であり、2 ヵ月齢～2 歳未満の被験者で切替え期間に 8.32 mL/m^2、継続投与期間に 9.06 mL/m^2 であった。

HPN-100-011 試験では、最終 CSR 作成時点で 88 例が組み入れられた。本剤の体重当たりの 1 日投与量（平均値）は 261.03 mg/kg/日であった。

表 2.7.4-13　本剤の曝露状況（併合解析に含めなかった海外臨床試験）

Study ID	Study Design and Objective	Patient Population /No. Treated	Planned Dose and Regimen and Duration	Mean Dose (Range)
HPN-100-009	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.	Paediatric UCD (2 months to < 2 years of age) Total: 10	6 months to 2 years	HPN-100: During transition (by BSA) 8.32 mL/m^2 (4.3 to 11.7 mL/m^2) During safety extension (by BSA) 9.06 mL/m^2 (6.3 to 11.3 mL/m^2)
		Paediatric UCD (newborns to <2 months of age) Total: 16		HPN-100: During transition (by BSA) 8.39 mL/m^2 (4.0 to 15.6 mL/m^2) During safety extension (by BSA) 7.97 mL/m^2 (3.1 to 12.7 mL/m^2)
HPN-100-011	Uncontrolled continued access program	Adult and Paediatric UCD (≥2 months)		261.03 mg/kg/d (SD 133.145)

Source: ［5.3.5.2.3］HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.1.1b and Table 14.3.1.1b; ［5.3.5.2.5］HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Table 14.1.1c and Table 14.3.1.1c; ［5.3.5.4.3］HPN-100-011 CSR Table 14.1.1.1 and Table 14.1.8
Abbreviations: BSA = body surface area; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ID = identification; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.

2.7.4.1.2.2.2.1　被験者の内訳

低年齢小児を対象とした HPN-100-009 試験に組み入れられた被験者の内訳を表 2.7.4-14 に示す。

出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群：

組み入れられた 17 例の被験者のうち、10 例（58.8%）が試験を完了した。7 例（41.2%）が早期に試験を中止し、その内訳は、TEAE による中止が 1 例、親／保護者による中止が 2 例、試験中止基準（肝移植）の該当による中止が 4 例であった。

2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群：

組み入れられた 10 例の被験者のうち、6 例（60.0%）が試験を完了した。4 例（40.0%）が早期に試験を中止し、その内訳は、TEAE による中止が 1 例、追跡不能による中止が 1 例、試験中止基準（肝移植）の該当による中止が 2 例であった。

表 2.7.4-14　被験者の内訳（HPN-100-009 試験）

	Age <1 mos (N = 11)	Age 1 mos to <2 mos (N = 6)	Total 0 to <2 mos (N = 17)	Age 2 mos to <2 years (N = 10)
No. of Subjects Completed Study	5 (45.5%)	5 (83.3%)	10 (58.8%)	6 (60.0%)
No. of Subjects Discontinued Study Early	6 (54.5%)	1 (16.7%)	7 (41.2%)	4 (40.0%)
Reasons for Withdrawal from Study				
Adverse event	0	1/1 (100.0%)	1/7 (14.3%)	1/4 (25.0%)
Withdrawal by parent/guardian	2/6 (33.3%)	0	2/7 (28.6%)	0
Subject noncompliance	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	1/4 (25.0%)
Unsuccessful transition to RAVICTI	0	0	0	0
Stopping rule: CS allergy/hypersensitivity reactions	0	0	0	0
Stopping rule: liver transplant	4/6 (66.7%)	0	4/7 (57.1%)	2/4 (50.0%)
Stopping rule: lack of ammonia control	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

Source: ［5.3.5.2.3］HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.1.1b; ［5.3.5.2.5］HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Table 14.1.1c
Abbreviations: CS = clinically significant.
Note: Percentages are based on the total number of subjects enrolled.
Note: Percentages for discontinuation reasons are based on the number of subjects who discontinued early from the study.
Note: Subject [redacted] discontinued the study prior to dosing.

2.7.4.1.2.2.2.2　本剤の投与期間及び 1 日当たりの投与量

HPN-100-009 試験での本剤の全般的曝露状況を表 2.7.4-15（出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群）及び表 2.7.4-16（2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群）に示す。

HPN-100-009 試験は本剤への切替え期間及び本剤を 6 ヵ月以上最長 2 年間投与した継続投与期間で構成された。

出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群：

安全性解析対象集団に含まれた 16 例において、本剤の 1 日当たりの投与量の中央値は切替え期間に 1.90 mL（範囲：1.0～3.9 mL）、継続投与期間に 2.52 mL（範囲：1.0～4.4 mL）であり、投与期間の中央値は 9.97 ヵ月であった。PBA としての曝露量の平均値は 2.73 g（範囲：1.0～4.5 g）であった。

2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群：

安全性解析対象集団に含まれた 10 例において、本剤の 1 日当たりの投与量の中央値は切替え期間に 3.31 mL（範囲：1.5～5.6 mL）、継続期間に 3.95 mL（範囲：2.7～5.7 mL）であり、投与期間の中央値は 9.33 ヵ月であった。PBA としての曝露量の平均値は 4.19 g（範囲：2.7～5.8 g）であった。

表 2.7.4-15　本剤の曝露状況（出生時～2 ヵ月齢未満）（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)
Duration on Treatment (months)				
	N	10	6	16
	Mean (SD)	9.14 (6.215)	13.21 (5.592)	10.67 (6.142)
	Median	9.46	11.37	9.97
	Min, Max	1.9, 18.8	7.2, 20.4	1.9, 20.4
Total Daily Dose RAVICTI - Transition				
mL	N	10	6	16
	Mean (SD)	1.88 (0.389)	2.20 (1.042)	2.00 (0.691)
	Median	1.80	2.05	1.90
	Min, Max	1.3, 2.4	1.0, 3.9	1.0, 3.9
mL/m^2	N	10	6	16
	Mean (SD)	8.38 (1.549)	8.42 (4.150)	8.39 (2.680)
	Median	8.36	8.56	8.36
	Min, Max	5.8, 10.9	4.0, 15.6	4.0, 15.6
g	N	10	6	16
	Mean (SD)	2.07 (0.428)	2.42 (1.147)	2.20 (0.761)
	Median	1.98	2.26	2.09
	Min, Max	1.4, 2.6	1.1, 4.3	1.1, 4.3
g/m^2	N	10	6	16
	Mean (SD)	9.22 (1.704)	9.26 (4.565)	9.23 (2.948)
	Median	9.20	9.42	9.20
	Min, Max	6.4, 12.0	4.4, 17.2	4.4, 17.2
mg/kg	N	10	6	16
	Mean (SD)	583.57 (108.488)	534.97 (261.507)	565.34 (174.493)
	Median	589.09	544.58	571.91
	Min, Max	400.6, 774.3	247.8, 975.0	247.8, 975.0
Total Daily Dose RAVICTI - Safety Extension				
mL	N	10	6	16
	Mean (SD)	2.70 (0.630)	2.65 (1.154)	2.68 (0.826)
	Median	2.52	2.62	2.52
	Min, Max	1.9, 3.7	1.0, 4.4	1.0, 4.4
mL/m^2	N	10	6	16
	Mean (SD)	8.31 (1.467)	7.39 (3.246)	7.97 (2.240)
	Median	8.91	7.38	8.10
	Min, Max	5.8, 10.0	3.1, 12.7	3.1, 12.7
g	N	10	6	16
	Mean (SD)	2.97 (0.693)	2.91 (1.270)	2.95 (0.909)
	Median	2.78	2.88	2.78
	Min, Max	2.1, 4.1	1.1, 4.9	1.1, 4.9
g/m^2	N	10	6	16
	Mean (SD)	9.15 (1.614)	8.13 (3.571)	8.76 (2.464)
	Median	9.80	8.12	8.91
	Min, Max	6.4, 11.0	3.4, 14.0	3.4, 14.0
mg/kg	N	10	6	16
	Mean (SD)	487.05 (91.543)	409.56 (174.749)	457.99 (129.259)
	Median	471.16	409.91	453.33
	Min, Max	332.7, 628.5	180.0, 698.6	180.0, 698.6
PBA Content[a](g)				
	N	10	6	16
	Mean (SD)	2.75 (0.643)	2.70 (1.177)	2.73 (0.843)
	Median	2.57	2.67	2.57
	Min, Max	1.9, 3.8	1.0, 4.5	1.0, 4.5

表 2.7.4-15　本剤の曝露状況（出生時～2 ヵ月齢未満）（HPN-100-009 試験）
（安全性解析対象集団）（続き）

Subjects Received All Doses During Safety Extension Period	5 (50.0%)	3 (50.0%)	8 (50.0%)
Number of Dose Changes during Safety Extension Period (n = 9)[b)]			
0	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
1	0	0	0
2	0	2 (33.3%)	2 (12.5%)
3	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)
4 or more	9 (90.0%)	3 (50.0%)	12 (75.0%)

Source: ［5.3.5.2.3］HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.3.1.1b
Abbreviations: GPB = glycerol phenylbutyrate; max = maximum; min = minimum; mos = month; PBA = phenylbutyrate; SD = standard deviation.
a) Each milliliter of RAVICTI equals 1.1 g GPB and delivers 1.02 g PBA.
b) Reasons for dose changes are provided in Listing 16.2.6.1b.

表 2.7.4-16　本剤の曝露状況（2 ヵ月齢～2 歳未満）（HPN-100-009 試験）
（安全性解析対象集団）

	Total (N = 10)				
	N	**Mean (SD)**	**Median**	**Min, Max**	**Missing**
Duration on Treatment (months)	10	9.13 (6.838)	9.33	0.2, 20.3	-
Total Daily Dose RAVICTI - Transition					
mL	10	3.52 (1.349)	3.31	1.5, 5.6	-
Total Daily Dose RAVICTI - Safety Extension					
mL	9	4.11 (0.958)	3.95	2.7, 5.7	1
mL/m^2	9	9.06 (1.621)	9.57	6.3, 11.3	1
g	9	4.52 (1.053)	4.34	2.9, 6.3	1
g/m^2	9	9.97 (1.783)	10.53	6.9, 12.4	1
mg/kg	9	463.37 (83.535)	458.11	339.7, 565.3	1
PBA Content[a)] (g)	9	4.19 (0.977)	4.03	2.7, 5.8	1
Number of Dose Changes during Safety Extension Period (n=9)[b)]					
0	0				
1	1 (11.1%)				
2	1 (11.1%)				
3	1 (11.1%)				
4 or more	6 (66.7%)				

Source: ［5.3.5.2.5］HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Table 14.3.1.1c
Abbreviations: GPB = glycerol phenylbutyrate; max = maximum; min = minimum; PBA = phenylbutyrate; SD = standard deviation.
a) Each milliliter of RAVICTI equals 1.1 g GPB and delivers 1.02 g of PBA.
b) Reasons for dose changes are provided in Listing 16.2.6.1c.

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　HPN-100-J001 試験

2.7.4.1.3.1.1　人口統計学的特性

HPN-100-J001 試験の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4-17（切替え期間）及び表 2.7.4-18（継続投与期間）に示す。小児の被験者の人口統計学的特性は 2.7.4.5.1.2.1 に示す。

切替え期間：

切替え期間では、男性が 7 例（41.2%）及び女性が 10 例（58.8%）であった。年齢別では、2～6 歳未満、6～18 歳未満、18 歳以上がそれぞれ 2 例、8 例及び 7 例であった。0～2 歳未満の被験者は組み入れられなかった。

継続投与期間：

継続投与期間では、男性が 8 例（53.3%）及び女性が 7 例（46.7%）であった。年齢別では、2～6 歳未満、6～18 歳未満、18 歳以上がそれぞれ 2 例、7 例及び 6 例であった。0～2 歳未満の被験者は組み入れられなかった。

表 2.7.4-17　人口統計学的特性（HPN-100-J001 試験）
（切替え期間、安全性解析対象集団）

Demographic Characteristic	Number of Patients (%)				
	All (N = 17)	0<=<2 (N = 0)	2<=<6 (N = 2)	6<=<18 (N = 8)	>=18 (N = 7)
Sex					
Male	7 (41.2)	-	1 (50.0)	2 (25.0)	4 (57.1)
Female	10 (58.8)	-	1 (50.0)	6 (75.0)	3 (42.9)
Weight [kg]					
n	17	0	2	8	7
Mean (SD)	43.23 (16.23)	- (-)	11.80 (1.27)	42.26 (12.22)	53.31 (8.86)
Median	45.10	-	11.80	43.05	51.50
[Min, Max]	[10.9, 70.3]	[-, -]	[10.9, 12.7]	[23.6, 56.9]	[45.0, 70.3]
BSA [m^2]					
n	17	0	2	8	7
Mean (SD)	1.302 (0.364)	- (-)	0.524 (0.055)	1.293 (0.252)	1.534 (0.121)
Median	1.436	-	0.524	1.342	1.551
[Min, Max]	[0.49, 1.71]	[-, -]	[0.49, 0.56]	[0.89, 1.61]	[1.36, 1.71]

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.5.3-1
Abbreviations: BSA = body surface area; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.

表 2.7.4-18　人口統計学的特性（HPN-100-J001 試験）
（継続投与期間、安全性解析対象集団）

Demographic Characteristic	Number of Patients (%)				
	All (N = 15)	0<=<2 (N = 0)	2<=<6 (N = 2)	6<=<18 (N = 7)	>=18 (N = 6)
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 [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]
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 14.1.5.3-2
Abbreviations: BSA = body surface area; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.

2.7.4.1.3.1.2 ベースライン時の被験者背景

切替え期間：

切替え期間で最も多く見られた UCD の病型は OTC 欠損症［9 例（52.9%）］であった（表 2.7.4-19）。ベースライン時の NaPBA の投与期間（平均値）は 93.8 ヵ月であった。ベースライン時に高アンモニア血症発作は認められず、1 日当たりのタンパク質摂取量（平均値）は 45.74 g/日であった。

ベースライン時に報告された既往歴及び合併症を表 2.7.4-20 に示す。10%以上の被験者で報告された既往歴及び合併症の疾患名は、喘息、月経困難症及び湿疹がいずれも 11.8%であった。

継続投与期間：

継続投与期間で比較的よく見られた UCD の病型は OTC 欠損症及びアルギニノコハク酸合成酵素（ASS）欠損症［各 6 例（40.0%）］であった（表 2.7.4-21）。ベースライン時の NaPBA の投与期間（平均値）は 91.2 ヵ月であった。ベースライン時に高アンモニア血症発作は認められず、1 日当たりのタンパク質摂取量（平均値）は 46.53 g/日であった。

ベースライン時に報告された既往歴及び合併症を表 2.7.4-22 に示す。10%以上の被験者で報告された既往歴及び合併症の疾患名は、喘息及び湿疹がいずれも 13.3%であった。

表 2.7.4-19 ベースライン特性（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）

Baseline Characteristic	Number of Patients (%)				
	All (N = 17)	0<=<2 (N = 0)	2<=<6 (N = 2)	6<=<18 (N = 8)	>=18 (N = 7)
UCD diagnosis					
CPS I Deficiency	0	-	0	0	0
ARG Deficiency	1 (5.9)	-	0	0	1 (14.3)
OTC Deficiency	9 (52.9)	-	1 (50.0)	3 (37.5)	5 (71.4)
NAGS Deficiency	0	-	0	0	0
ASS Deficiency	6 (35.3)	-	0	5 (62.5)	1 (14.3)
ASL Deficiency	1 (5.9)	-	1 (50.0)	0	0
Other	0	-	0	0	0
UCD onset					
Neonatal (<=30 days)	7 (41.2)	-	1 (50.0)	5 (62.5)	1 (14.3)
Infantile (30 days< <=2 years)	2 (11.8)	-	1 (50.0)	1 (12.5)	0
Childhood or Adult Onset (>2 years)	8 (47.1)	-	0	2 (25.0)	6 (85.7)
Duration of NaPBA treatment [months]					
n	17	0	2	8	7
Mean (SD)	93.8 (47.7)	- (-)	41.5 (9.2)	107.1 (53.2)	93.4 (40.0)
Median	109.0	-	41.5	105.0	112.0
[Min, Max]	[19, 213]	[- , -]	[35, 48]	[19, 213]	[32, 125]
Daily dose of NaPBA [g]					
n	17	0	2	8	7
Mean (SD)	10.32 (4.38)	- (-)	3.39 (0.55)	11.90 (4.11)	10.50 (3.46)
Median	10.50	-	3.39	12.50	10.50
[Min, Max]	[3.0, 18.0]	[- , -]	[3.0, 3.8]	[4.5, 18.0]	[6.0, 15.0]
Acute hyperammonemia crisis at baseline					
Yes	0	-	0	0	0
No	17 (100.0)	-	2 (100.0)	8 (100.0)	7 (100.0)
Protein intake [g/day]					
n	14	0	1	7	6
Mean (SD)	45.74 (23.43)	- (-)	13.60 (-)	53.54 (29.45)	42.00 (8.83)
Median	45.00	-	13.60	48.00	45.00
[Min, Max]	[13.6, 113.8]	[- , -]	[13.6, 13.6]	[25.0, 113.8]	[30.0, 50.0]

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.5.3-1
Abbreviations: ARG = arginase; ASL = argininosuccinate lyase; ASS = argininosuccinate synthetase; CPS = carbamyl phosphate synthetase; max = maximum; min = minimum; NAGS = N-acetyl-glutamate synthetase; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.

表 2.7.4-20 ベースライン時の既往歴及び合併症
（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Number (%) of Patients Switch-Over (N = 17)
Patients with at least one medical history	9 (52.9)
Asthma	2 (11.8)
Autism spectrum disorder	1 (5.9)
Biotin deficiency	1 (5.9)
Carnitine decreased	1 (5.9)
Cerebellar atrophy	1 (5.9)
Constipation	1 (5.9)
Dry skin	1 (5.9)
Dysmenorrhoea	2 (11.8)
Eczema	2 (11.8)
Epilepsy	1 (5.9)
Failure to thrive	1 (5.9)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (5.9)
Headache	1 (5.9)
Hereditary spastic paraplegia	1 (5.9)
Hypertriglyceridaemia	1 (5.9)
Hypothyroidism	1 (5.9)
IgA nephropathy	1 (5.9)
Inguinal hernia	1 (5.9)
Insomnia	1 (5.9)
Intellectual disability	1 (5.9)
Left ventricular enlargement	1 (5.9)
Osteoporosis	1 (5.9)
Petit mal epilepsy	1 (5.9)
Psychomotor retardation	1 (5.9)
Rhinitis allergic	1 (5.9)
Silver-Russell syndrome	1 (5.9)
Uterine leiomyoma	1 (5.9)
Vomiting	1 (5.9)
Zinc deficiency	1 (5.9)
Patients with at least one comorbidity	9 (52.9)
Asthma	2 (11.8)
Autism spectrum disorder	1 (5.9)
Biotin deficiency	1 (5.9)
Carnitine decreased	1 (5.9)
Cerebellar atrophy	1 (5.9)
Constipation	1 (5.9)
Dry skin	1 (5.9)
Dysmenorrhoea	2 (11.8)
Eczema	2 (11.8)
Epilepsy	1 (5.9)
Failure to thrive	1 (5.9)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (5.9)
Headache	1 (5.9)
Hereditary spastic paraplegia	1 (5.9)
Hypertriglyceridaemia	1 (5.9)
IgA nephropathy	1 (5.9)
Insomnia	1 (5.9)
Intellectual disability	1 (5.9)
Left ventricular enlargement	1 (5.9)
Osteoporosis	1 (5.9)
Petit mal epilepsy	1 (5.9)
Psychomotor retardation	1 (5.9)

表 2.7.4-20 ベースライン時の既往歴及び合併症
（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）（続き）

Rhinitis allergic	1 (5.9)
Silver-Russell syndrome	1 (5.9)
Uterine leiomyoma	1 (5.9)
Vomiting	1 (5.9)
Zinc deficiency	1 (5.9)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.7-1
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Ver. 26.1

表 2.7.4-21 ベースライン特性（HPN-100-J001 試験）
（継続投与期間、安全性解析対象集団）

	Number of Patients (%)				
Baseline Characteristic	**All (N = 15)**	**0<=<2 (N = 0)**	**2<=<6 (N = 2)**	**6<=<18 (N = 7)**	**>=18 (N = 6)**
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)
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]
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]
Acute hyperammonemia crisis at baseline					
Yes	0	-	0	0	0
No	15 (100.0)	-	2 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)

表 2.7.4-21　ベースライン特性（HPN-100-J001 試験）
（継続投与期間、安全性解析対象集団）（続き）

Protein intake [g/day]					
n	12	0	1	7	4
Mean (SD)	46.53 (25.09)	- (-)	13.60 (-)	53.54 (29.45)	42.50 (8.66)
Median	45.00	-	13.60	48.00	45.00
[Min, Max]	[13.6, 113.8]	[-, -]	[13.6, 13.6]	[25.0, 113.8]	[30.0, 50.0]

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.5.3-2
Abbreviations: ARG = arginase; ASL = argininosuccinate lyase; ASS = argininosuccinate synthetase; CPS = carbamyl phosphate synthetase; max = maximum; min = minimum; NAGS = N-acetyl-glutamate synthetase; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.
a) UCD diagnosis was citrin deficiency.

表 2.7.4-22　ベースライン時の既往歴及び合併症
（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Patients
Preferred Term	**Total (N = 15)**
Patients with at least one medical history	8 (53.3)
Asthma	2 (13.3)
Autism spectrum disorder	1 (6.7)
Biotin deficiency	1 (6.7)
Cerebellar atrophy	1 (6.7)
Dry skin	1 (6.7)
Dysmenorrhoea	1 (6.7)
Eczema	2 (13.3)
Failure to thrive	1 (6.7)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (6.7)
Hereditary spastic paraplegia	1 (6.7)
Hypertriglyceridaemia	1 (6.7)
Hypothyroidism	1 (6.7)
IgA nephropathy	1 (6.7)
Inguinal hernia	1 (6.7)
Insomnia	1 (6.7)
Left ventricular enlargement	1 (6.7)
Osteoporosis	1 (6.7)
Petit mal epilepsy	1 (6.7)
Psychomotor retardation	1 (6.7)
Rhinitis allergic	1 (6.7)
Silver-Russell syndrome	1 (6.7)
Uterine leiomyoma	1 (6.7)
Vomiting	1 (6.7)
Zinc deficiency	1 (6.7)
Patients with at least one comorbidity	8 (53.3)
Asthma	2 (13.3)
Autism spectrum disorder	1 (6.7)
Biotin deficiency	1 (6.7)
Cerebellar atrophy	1 (6.7)
Dry skin	1 (6.7)
Dysmenorrhoea	1 (6.7)
Eczema	2 (13.3)
Failure to thrive	1 (6.7)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (6.7)

表 2.7.4-22　ベースライン時の既往歴及び合併症
（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）（続き）

Hereditary spastic paraplegia	1 (6.7)
Hypertriglyceridaemia	1 (6.7)
IgA nephropathy	1 (6.7)
Insomnia	1 (6.7)
Left ventricular enlargement	1 (6.7)
Osteoporosis	1 (6.7)
Petit mal epilepsy	1 (6.7)
Psychomotor retardation	1 (6.7)
Rhinitis allergic	1 (6.7)
Silver-Russell syndrome	1 (6.7)
Uterine leiomyoma	1 (6.7)
Vomiting	1 (6.7)
Zinc deficiency	1 (6.7)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.1.7-2
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Ver. 27.0

2.7.4.1.3.2　海外臨床試験

2.7.4.1.3.2.1　海外臨床試験の併合解析

2.7.4.1.3.2.1.1　人口統計学的特性

併合解析に用いた海外臨床試験の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4-23（短期投与試験）及び表 2.7.4-24（長期投与試験）に示す。小児の被験者の人口統計学的特性は 2.7.4.5.1.2.2 に示す。

短期投与試験：

短期投与試験に組み入れられた被験者は女性（67.1%）がやや多く、85 例中 26 例が 18 歳未満であった。成人を対象とした UP 1204-003 試験及び HPN-100-006 試験の平均年齢はそれぞれ 35.7 歳及び 32.7 歳であり、同程度であった。

長期投与試験：

長期投与試験に組み入れられた被験者は女性（67.0%）がやや多く、18 歳以上の被験者は 51.0%であった。

表 2.7.4-23 人口統計学的特性（短期投与試験）（安全性解析対象集団）

Demographic Characteristic		UP 1204-003 (N = 14)	HPN-100-005 (N = 11)	HPN-100-006 (N = 45)	HPN-100-012 (N = 15)	Total (N = 85)
Sex, n (%)	Male	5 (35.7)	1 (9.1)	14 (31.1)	8 (53.3)	28 (32.9)
	Female	9 (64.3)	10 (90.9)	31 (68.9)	7 (46.7)	57 (67.1)
Age (years) at screening visit	Mean (SD)	35.71 (16.297)	10.18 (3.945)	32.73 (13.530)	2.94 (1.779)	25.05 (17.499)
	Median	30.00	10.00	28.00	3.00	23.00
	Range	21.0–73.0	6.0–17.0	18.0–75.0	0.2–5.0	0.2–75.0
Race, n (%)	White	9 (64.3)	9 (81.8)	35 (77.8)	12 (80.0)	65 (76.5)
	Non-White	3 (21.4)	2 (18.2)	9 (20.0)	2 (13.3)	16 (18.9)
	Other[a)]	2 (14.3)	0	1 (2.2)	1 (6.7)	4 (4.7)
Ethnicity, n (%)	Hispanic/Latino	4 (28.6)	1 (9.1)	8 (17.8)	1 (6.7)	14 (16.5)
	Not Hispanic/ Latino	0	10 (90.9)	37 (82.2)	14 (93.3)	61(71.8)
	Missing	10 (71.4)[b)]	0	0	0	10 (11.8)
Weight (kg)	Mean (SD)	83.29 (33.314)	41.79 (20.135)	74.90 (25.640)	15.23 (4.685)	61.47 (34.301)
	Median	78.55	41.90	67.20	14.50	57.60
	Range	47.0–130.0	18.9–91.0	41.5–138.0	6.2–23.1	6.2–138.0
Body surface area (m^2)	Mean (SD)	1.92 (0.418)	1.22 (0.343)	1.83 (0.339)	0.63(0.142)	1.55 (0.578)
	Median	1.88	1.25	1.75	0.63	161
	Range	1.4–2.5	0.8–2.0	1.3–2.6	0.3–0.9	0.3–2.6

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 2.1
Abbreviations: SD = standard deviation.
a) Includes 2 patients with mixed race (1 non-white patient and 1 white/non-white patient) in UP 1204-003, and 1 non-white patient (Lebanese/Pakistani) in HPN-100-006.
b) Ethnicity was not collected as part of Study UP 1204-003.

表 2.7.4-24　人口統計学的特性（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

Demographic Characteristic		HPN-100-005 SE (N = 17)	HPN-100-007 (N = 60)	HPN-100-012 SE (N = 23)	Total (N = 100)
Sex, n (%)	Male	3 (17.6)	19 (31.7)	11 (47.8)	33 (33.0)
	Female	14 (82.4)	41 (68.3)	12 (52.2)	67 (67.0)
Age (years) at screening visit	< 2 years	0	0	7 (30.4)	7 (7.0)
	2–5 years	0	0	16 (69.6)	16 (16.0)
	≥ 6–11	11 (64.7)	6 (10.0)	0	17 (17.0)
	≥ 12–17	6 (35.3)	3 (5.0)	0	9 (9.0)
	≥ 18	0	51 (85.0)	0	51 (51.0)
	Mean (SD)	10.00 (3.482)	28.83 (13.933)	2.70 (1.845)	19.64 (15.860)
	Median	9.00	25.00	3.00	18.00
	Range	6.0–17.0	6.0–60.0	0.0-5.0	0.0 – 60.0
Race, n (%)	White	14 (82.4)	48 (80.0)	19 (82.6)	81 (81.0)
	Non-White	3 (17.6)	12 (20.0)	4 (17.3)	19 (19.0)
Ethnicity, n (%)	Hispanic/Latino	3 (17.6)	8 (13.3)	3 (13.0)	14 (14.0)
	Not Hispanic/Latino	14 (82.4)	52 (86.7)	20 (87.0)	86 (86.0)
Weight (kg)	n	17	60	23	100
	Mean (SD)	39.65 (20.787)	69.20 (27.410)	15.19 (4.974)	51.75 (32.299)
	Median	31.60	62.45	15.60	50.75
	Range	18.9–91	21.2–138.0	5.8-24.0	5.8-138.0
Body surface area (m^2)	n	17	60	23	100
	Mean (SD)	1.19 (0.368)	1.73 (0.397)	0.62 (0.154)	1.38 (0.578)
	Median	1.09	1.69	0.65	1.48
	Range	0.8–2.0	0.9–2.6	0.3-0.9	0.3–2.6

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 2.2.
Abbreviations: SD = standard deviation; SE = safety extension.

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）において本剤が投与された 49 例の小児被験者を対象に、月ごとに身長、体重及び体格指数（BMI）に対する Z スコアを計算し、成長に対する本剤の長期投与の効果を評価した。

Z スコアは、対象となる試験集団のデータを正常な集団（対照集団）で報告されたデータと比較する統計手法である。Z スコアは、対象となる試験集団のデータの測定値が平均値を上回るか下回るかだけでなく、対照集団で報告されたデータからどの程度乖離しているかを示す。身長や体重は、UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）、HPN-100-006 試験及び HPN-100-012 試験（切替え期間）での 2～4 週間の試験期間に意味のある変化を示す可能性はほとんどないため、この統計解析は、短期投与試験の切替え期間に対しては実施しなかった。

Z スコアの計算式を以下に示す。

Z スコア＝（測定値−対照集団の平均値）／対照集団の SD

Z スコアが対照集団の平均値から−2.00 又は+2.00 を上回って乖離しているとき、すなわち、対照集団の SD の 2 倍の範囲内ではないとき、対照集団から有意に差があると考えられる。逆に、試験集団の平均値が対照集団の平均値に近いほど、Z スコアは 0 に近づく。

ベースライン時の身長、体重及び BMI の Z スコア（平均値）はそれぞれ−0.24、0.33 及び 0.72 であり、これらの小児被験者の身長、体重及び BMI は、長期投与の開始時には対照集団に非常に近似していたことが示された（表 2.7.4-25）。身長の Z スコアのベースライン時からの変化は 12 ヵ月のフォローアップ来院時に 0.03 であり、ベースライン時からほとんど変化しなかった。一方、

体重及び BMI の Z スコアはベースライン時からそれぞれ−0.20 及び−0.15 の減少が見られ、平均 Z スコアは 0 に近似したままであった。体重の Z スコア（平均値）は、29 日齢～2 歳未満の被験者で−0.48 減少し、最も大きい減少を示した。全体として、小児被験者は本剤の継続投与期間中に正常に成長し続けたという結果が示された。

表 2.7.4-25　身長、体重及び BMI の Z スコア及びベースラインからの変化量（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

Parameter	Visit	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Height Z-Score	Baseline[a)]	46	-0.24	1.309	-0.14	-6.0	2.4
	Month 12	45	-0.19	0.982	-0.19	-3.0	2.4
	Change from BL to Month 12	44	0.03	0.978	-0.02	-1.3	5.8
Weight Z-Score	Baseline[a)]	49	0.33	1.177	0.61	-4.1	2.0
	Month 12	46	0.21	1.061	0.45	-3.0	2.0
	Change from BL to Month 12	46	-0.20	0.427	-0.14	-1.5	0.4
BMI Z-Score	Baseline[a)]	41	0.72	1.188	0.96	-2.5	2.9
	Month 12	41	0.49	1.039	0.52	-2.2	2.4
	Change from BL to Month 12	39	-0.15	0.597	-0.12	-1.9	2.2

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 15.2.7
Abbreviations: BL = baseline; BMI = body mass index; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; max = maximum; min = minimum; SAS = Statistical Analysis Systems; SD = standard deviation.
Note: Scores are based on the 2000 CDC growth charts and are calculated using a SAS program provided by the CDC and found at http://www.cdc.gov. Scores are presented for patients under 18 years of age.
a) Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment.

2.7.4.1.3.2.1.2　ベースライン時の被験者背景

短期投与試験：

短期投与試験に組み入れられた UCD 患者の病型は、HPN-100-012 試験を除き OTC 欠損症が最も多く、いずれの臨床試験でも 81%超であった。HPN-100-012 試験では、出生時のスクリーニングで検出された ASS 及びアルギニノコハク酸リアーゼ（ASL）欠損症の被験者が多く組み入れられた（表 2.7.4-26）。

短期投与試験のベースライン時に報告された既往歴を表 2.7.4-27 に示す。被験者の 40%以上に見られた既往歴の SOC は、「先天性、家族性および遺伝性障害」が 100%、「代謝および栄養障害」が 58.8%、「胃腸障害」が 55.3%、「神経系障害」が 54.1%及び「精神障害」が 42.4%であった。その他の既往歴は、「感染症および寄生虫症」が 38.8%及び「免疫系障害」が 34.1%であった。ベースライン時に 20%以上の被験者で報告された既往歴の疾患名は、OTC 欠損症が 76.5%、高アンモニア血症が 31.8%、腹痛が 25.9%、季節性アレルギーが 24.7%及び悪心が 20.0%であった。

長期投与試験：

長期投与試験に組み入れられた被験者の多くは OTC 欠損症（69.0%）であった（表 2.7.4-28）。OTC 欠損症の被験者は小児で 57.1%、成人で 80.4%であり、小児と比較して成人で多かったが、HPN-100-012 試験（年齢 : 29 日齢～5 歳）に新生児スクリーニングで検出される ASS 及び ASL 欠損症の被験者がより多く組み入れられたことに起因すると考えられた。

表 2.7.4-26 ベースライン特性（短期投与試験）（安全性解析対象集団）

Baseline Characteristic		UP 1204-003 (N = 14)	HPN-100-005 (N = 11)	HPN-100-006 (N = 45)	HPN-100-012 (N = 15)	Total (N = 85)
UCD diagnosis, n (%)	OTC	12 (85.7)	9 (81.8)	40 (88.9)	3 (20.0)	64 (75.3)
	CPS 1	0	0	2 (4.4)	0	2 (2.4)
	ARG	0	0	–	1 (6.7)	1 (1.2)
	NAGS	0	0	–	0	–
	ASS	1 (7.1)	1 (9.1)	3 (6.7)	3 (20.0)	8 (9.4)
	ASL	0	1 (9.1)	–	8 (53.3)	9 (10.6)
	HHH	1 (7.1)	0	–	–	1 (1.2)
	CITRIN	–	–	–	–	–
Onset, n (%)	Neonatal or infantile[a)]	4 (28.6)	6 (54.5)	10 (22.2)	15 (100.0)	35 (41.2)
	Childhood or adult[b)]	10 (71.4)	5 (45.5)	35 (77.7)	0	50 (58.8)
Daily dose of NaPBA treatment[c)]	n	14	11	45	15	85
	Mean (SD)	13.49 (6.075)	12.41 (4.392)	14.54 (6.808)	5.28 (2.452)	12.46 (6.706)
	Median	12.78	10.50	15.00	5.10	11.0
	Range	0.5-24.0	8.0–20.0	1.5–36.0	0.8–9.0	0.5–36.0
Duration of NaPBA treatment[d)]	n	14	11	44	15	84
	Mean (SD)	97.89 (88.406)	74.68 (48.226)	128.57 (97.414)	19.29 (17.153)	96.88 (90.310)
	Median	84.00	76.0	120.00	19.00	74.00
	Range	0.5–300.0	0.5–162	0.2–300.0	0.2–62.0	0.2–300.0
Total prescribed dietary protein intake[c)]	n	11	11	44	15	82
	Mean (SD)	46.02 (18.127)	27.7 (9.48)	46.77 (13.429)	21.16 (7.309)	39.43 (16.589)
	Median	47.00	28.0	45.0	19.00	38.45
	Range	17.7–79.5	18.4–50.0	17.5–75.7	14.5–45.0	14.5–79.5
History of HA crises within 12 months before study enrollment, n (%)	Number of crises	8	7	18	21	54
	Number of patients with ≥ 1 crisis	6 (42.9%)	4 (36.4)	9 (20.0)	10 (66.7)	29 (34.1)

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 2.6.1, Table 2.6.2, and Table 2.8.2

Abbreviations: ARG = arginase; ASL = argininosuccinate lyase; ASS = argininosuccinate synthetase; CITRIN = aspartate glutamate transporter; CPS1 = carbamyl phosphate synthetase type 1; HA = hyperammonaemic; HHH = hyperornithinemia–hyperammonaemia–homocitrullinuria; NAGS = N-acetyl-glutamate synthetase; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; SD = standard deviation; UCD = urea cycle disorder.

a) Neonatal defined as 0 to ≤ 30 days; infantile defined as > 30 days to ≤ 2 years.

b) Childhood defined as > 2 to < 18 years; adult defined as ≥ 18 years.

c) Daily dose of NaPBA and total prescribed dietary protein were reported in mg/kg/d in Study UP 1204-003 and in g/d in Studies HPN-100-005, HPN-100-006, HPN-100-012, and the ISS pooled analysis.

d) Duration of NaPBA treatment was reported in years in Study UP 1204-003 and in months in Studies HPN-100-005, HPN-100-006, HPN-100-012, and the ISS pooled analysis.

表 2.7.4-27 ベースライン時の既往歴（短期投与試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[a)]	Number (%) of Patients
	Total (N = 85)
Any medical history	85 (100.0)
Congenital, familial, and genetic disorders	85 (100.0)
Ornithine transcarbamylase deficiency	65 (76.5)
Metabolism and nutrition disorders	50 (58.8)
Hyperammonaemia	27 (31.8)
Decreased appetite	9 (10.6)
Hypercholesterolemia	7 (8.2)
Obesity	7 (8.2)
Gastrointestinal disorders	47 (55.3)
Abdominal pain	22 (25.9)
Nausea	17 (20.0)
Gastroesophageal reflux disease	12 (14.1)
Vomiting	12 (14.1)
General disorders and administrative site conditions	17 (20.0)
Fatigue	7 (8.2)
Immune system disorders	29 (34.1)
Drug hypersensitivity	13 (15.3)
Seasonal allergy	21 (24.7)
Nervous system disorders	46 (54.1)
Headache	13 (15.3)
Psychiatric disorders	36 (42.4)
Anxiety	8 (9.4)
Attention deficit–hyperactivity disorder	8 (9.4)
Depression	14 (16.5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	20 (23.5)
Asthma	8 (9.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	25 (29.4)
Skin odor abnormal	16 (18.8)
Infections and infestations	33 (38.8)
Urinary tract infection	13 (15.3)
Surgical and medical procedures	23 (27.1)
Cholecystectomy	7 (8.2)
Vascular disorders	12 (14.1)
Hypertension	10 (11.8)

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 2.7; includes patients in UP 1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006, and HPN-100-012.
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: Common medical histories are those reported in ≥ 10% of patients in either treatment group.
a) A patient who reports the same system organ class (SOC) and preferred term on more than one occasion is counted only one time for that SOC and preferred term.
MedDRA Ver. 12.1

表 2.7.4-28 ベースライン特性（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

Baseline Characteristic		HPN-100-005 SE (N = 17)	HPN-100-007 (N = 60)	HPN-100-012 SE (N = 23)	Total (N = 100)
UCD diagnosis, n (%)	OTC	14 (82.4)	49 (81.7)	6 (26.1)	69 (69.0)
	CPS 1	0	1 (1.7)	0	1 (1.0)
	ARG	0	1 (1.7)	1 (4.3)	2 (2.0)
	ASS	2 (11.8)	4 (6.7)	6 (26.1)	12 (12.0)
	ASL	1 (5.9)	2 (3.3)	10 (43.5)	13 (13.0)
	HHH	0	3 (5.0)	0	3 (3.0)
Onset, n (%)	Neonatal or infantile[a)]	9 (52.9)	17 (28.3)	18 (78.3)	49 (49.0)
	Childhood or adult[b)]	8 (47.1)	43 (71.7)	5 (21.7)	51 (51.0)
History of HA crises within 12 months before study enrollment, n (%)	Number of crises	8	16	29	53
	Number of patients with ≥ 1 crisis	5 (29.4)	10 (16.7)	15 (65.2)	30 (30.0)

Source: ［5.3.3.2.3］HPN-100-005 (SE) CSR Table 14.1.4 and Table 14.1.5; ［5.3.5.2.1］HPN-100-007 CSR Table 14.1.4 and Table 14.1.5; ［5.3.3.2.5］HPN-100-012 (SE) CSR Table 14.1.4 and Table 14.1.6; ［5.3.5.3.6］ISS Table 2.6.3 and Table 2.8.3
Abbreviations: ARG = arginase; ASL = argininosuccinate lyase; ASS = argininosuccinate synthetase; CPS1 = carbamyl phosphate synthetase type 1; HA = hyperammonaemic; HHH = hyperornithinemia–hyperammonaemia–homocitrullinuria; OTC = ornithine transcarbamylase; SE = safety extension; UCD = urea cycle disorder.
a) Neonatal defined as 0 to ≤ 30 days; infantile defined as > 30 days to ≤ 2 years.
b) Childhood defined as > 2 to < 18 years; adult defined as ≥ 18 years.

2.7.4.1.3.2.2 HPN-100-009 試験

2.7.4.1.3.2.2.1 人口統計学的特性

HPN-100-009 試験の小児被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4-29 に示す。

表 2.7.4-29 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 Latino	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)	1 (10.0%)
	Not Hispanic or Latino	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.

2.7.4.1.3.2.2.2 ベースライン時の被験者背景

HPN-100-009 試験の小児被験者のベースライン時の患者背景を表 2.7.4-30 に示す。

表 2.7.4-30 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%)	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	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[c)]	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; mos = month; 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 (Listing 16.2.4.1c).

c) "Other" UCD treatment = Carbaglu (carglumic acid) (Listing 16.2.4.1c).

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験の有害事象の解析結果を、切替え期間及び継続投与期間の期間別に示す。

治験薬の初回投与日以降に発現した有害事象を TEAE と定義し、有害事象の解析は TEAE を対象とした。

全ての死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）［5.3.5.2.6］に示す。重篤な有害事象の叙述一覧は 2.7.4.2.7 を参照のこと。

2.7.4.2.1.2 海外臨床試験

海外臨床試験の有害事象の解析結果を、併合解析の解析対象集団別に示す。

また、併合解析には含めていないが、UCD 患者を対象とした長期継続試験（HPN-100-011 試験）及び小児を対象とした試験（HPN-100-009 試験）から得られた重要な安全性情報（死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象）は、該当する併合解析結果が記載されているセクションに合わせて示す。

HPN-100-005 試験を除き、有害事象の解析は TEAE を対象とした。TEAE を、治験薬の投与開始以降、治験薬最終投与 7 日後までに発現した、又は、既存の症状の重症度若しくは発現割合が悪化した有害事象と定義した。HPN-100-005 試験では、事象を重複して集計することを避けるため、切替え期間の治験薬最終投与後 7 日以内に発現した有害事象は継続投与期間に集計した。いずれの試験でも、発現日の一部又は全てが不明であり、治験薬投与下で発現したか否かが不明であった有害事象は TEAE とみなした。UCD 被験者集団では、TEAE に関するデータは成人集団及び小児集団として併合し、それぞれ要約した。小児集団のデータは 2.7.4.5.1.2.2 に示す。

全ての死亡又はその他の重篤な有害事象の叙述を各試験の CSR に示す。HPN-100-011 試験については、全ての死亡又はその他の重篤な有害事象の叙述を HPN-100-011 CSR［5.3.5.4.3］に示す。重篤な有害事象の叙述一覧は 2.7.4.2.7 を参照のこと。健康被験者及び肝機能障害被験者集団での重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述を Summary of Safety in Healthy Volunteers［5.3.5.3.7］及び Summary of Safety in Hepatic Impairment［5.3.5.3.8］に示す。

2.7.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.2.1 比較的よく見られる TEAE

2.7.4.2.2.1.1 HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験の TEAE の概要を切替え期間及び継続投与期間についてそれぞれ表 2.7.4-31 及び表 2.7.4-33 に示す。10%以上の被験者に発現した TEAE を切替え期間及び継続投与期間についてそれぞれ表 2.7.4-32 及び表 2.7.4-34 に示す。HPN-100-J001 試験では、本剤又は NaPBA 投与時に 10%以上の被験者に発現した TEAE を比較的よく見られる TEAE とした。

切替え期間：

TEAE の発現割合は、本剤投与時及び NaPBA 投与時にそれぞれ 37.5%（6/16 例）及び 23.5%（4/17 例）であった。死亡例は報告されなかった。重篤な TEAE は本剤を投与した 2 例に発現し、1 例に異常感、別の 1 例に高アンモニア血症が発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE は 2 例に認められ、1 例が高アンモニア血症により本剤の投与を中止し、別の 1 例が高アンモニア血

症により NaPBA の投与を中止した。ほとんどの TEAE は軽度であり、重度の TEAE は本剤を投与した 1 例のみに認められた。治験薬との因果関係のある TEAE は認められなかった。

本剤及び NaPBA 投与時に比較的よく見られた TEAE（SOC）は「感染症および寄生虫症」（本剤：25.0%、NaPBA：5.9%、以下同順）であり、続いて「代謝および栄養障害」（6.3%、17.6%）、「胃腸障害」（6.3%、0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（6.3%、0%）であった。10%以上の被験者に発現した TEAE は上咽頭炎（18.8%、0%）及び高アンモニア血症（6.3%、17.6%）のみであった。

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

継続投与期間：

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

10%以上の被験者に発現した TEAE は、便秘、嘔吐、結膜炎、インフルエンザ、上咽頭炎、上気道感染、COVID-19 及び高アンモニア血症であった。高アンモニア血症の発現割合は、切替え期間で NaPBA が投与された被験者で 17.6%（3/17 例）、本剤が投与された被験者で 6.3%（1/16 例）であったが、継続投与期間で本剤が投与された被験者では 13.3%（2/15 例）であった。

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

表 2.7.4-31　TEAE の概要（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Patients	
	NaPBA (N = 17)	**HPN-100 (N = 16)**
TEAEs	4 (23.5)	6 (37.5)
Serious TEAEs	0	2 (12.5)
TEAEs related to study drug	0	0
TEAEs leading to death	0	0
TEAEs leading to discontinuation of study drug	1 (5.9)	1 (6.3)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.1-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.

表 2.7.4-32　10%以上の被験者に発現した TEAE（HPN-100-J001 試験）
（切替え期間、安全性解析対象集団）

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

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

表 2.7.4-33　TEAE の概要（HPN-100-J001 試験）
（継続投与期間、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Patients
	HPN-100 (N = 15)
TEAEs	14 (93.3)
Serious TEAEs	2 (13.3)
TEAEs related to study drug	2 (13.3)
TEAEs leading to death	0
TEAEs leading to discontinuation of study drug	0

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.1-2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.

表 2.7.4-34　10%以上の被験者に発現した TEAE（HPN-100-J001 試験）
（継続投与期間、安全性解析対象集団）

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

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

2.7.4.2.2.1.1.1 治験薬との因果関係のある TEAE

治験薬と TEAE との因果関係は、治験薬と「関連あり（related）」又は「関連なし（not related）」に分類した。

切替え期間：

治験薬との因果関係のある TEAE は認められなかった。

継続投与期間：

治験薬との因果関係のある TEAE として悪心及び心電図 QT 延長が各 1 例（6.7%）に発現した［HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.3.2.6-2［5.3.5.2.6］］。

2.7.4.2.2.1.1.2 TEAE の重症度

TEAE の重症度を治験責任医師の判断により「軽度」、「中等度」又は「重度」に分類し、最大重症度別に要約した結果を切替え期間及び継続投与期間についてそれぞれ表 2.7.4-35 及び表 2.7.4-36 に示す。

切替え期間：

切替え期間に報告されたほとんどの TEAE は軽度と判断されたが、本剤を投与した 1 例に重度の TEAE として高アンモニア血症が認められた。

継続投与期間：

継続投与期間に報告されたほとんどの TEAE は軽度又は中等度と判断されたが、1 例に重度の TEAE としてノロウイルス性胃腸炎が認められた。

表 2.7.4-35 最大重症度別の TEAE（HPN-100-J001 試験）
（切替え期間、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Number (%) of Patients	
	NaPBA (N = 17)	HPN-100 (N = 16)
Any TEAEs		
Mild	4 (23.5)	5 (31.3)
Moderate	0	0
Severe	0	1 (6.3)
TEAEs with maximum severity of severe		
高アンモニア血症	0	1 (6.3)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.2.5-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: If multiple of the same SOC or PT occurred to the same subject, the most severe occurrence is counted.
MedDRA Ver. 26.1

表 2.7.4-36　最大重症度別の TEAE（HPN-100-J001 試験）
（継続投与期間、安全性解析対象集団）

Preferred Term	HPN-100 (N = 15) n (%)
Any TEAE	
Mild	10 (66.7)
Moderate	3 (20.0)
Severe	1 (6.7)
TEAEs with maximum severity of severe	
ノロウイルス性胃腸炎	1 (6.7)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.2.5-2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: If multiple of the same SOC or PT occurred to the same subject, the most severe occurrence is counted.
MedDRA Ver. 27.0

2.7.4.2.2.1.2　海外臨床試験

2.7.4.2.2.1.2.1　海外臨床試験の併合解析

比較的よく見られる TEAE の発現割合は、本剤及び NaPBA を 1～2 週間投与した短期投与試験（HPN-100-012 試験の切替え期間では本剤を 9 日間及び NaPBA を 1 日間投与）と比較して本剤を最長 12 ヵ月間投与した長期投与試験で高かった。

UCD 患者を対象とした短期投与試験及び長期投与試験の TEAE の概要を表 2.7.4-37 に示す。10%以上の UCD 患者で報告された比較的よく見られる TEAE を表 2.7.4-38 に示す。

短期投与試験：

TEAE の発現割合は、本剤投与時及び NaPBA 投与時にそれぞれ 53.8%（43/80 例）及び 38.8%（33/85 例）であった。死亡例は報告されなかった。重篤な TEAE は 3 例に発現し、本剤を投与した 1 例（HPN-100-006 試験）に胃腸炎、NaPBA を投与した 2 例（UP 1204-003 試験 1 例及び HPN-100-006 試験 1 例）に重度の高アンモニア血症が発現した。TEAE により本剤の投与を中止した被験者は認められなかったが、2 例が血中アンモニア濃度の上昇により NaPBA の投与を中止した。ほとんどの TEAE は軽度であり、重度の TEAE は本剤を投与した 1 例及び NaPBA を投与した 2 例のみに認められた。治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合は、本剤投与時及び NaPBA 投与時にそれぞれ 33.8%（27/80 例）及び 25.9%（22/85 例）であった。

本剤及び NaPBA 投与時に比較的よく見られた TEAE（SOC）は「胃腸障害」（本剤：30.0%、NaPBA：21.2%、以下同順）であり、続いて「神経系障害」（10.0%、12.9%）、「代謝および栄養障害」（7.5%、8.2%）であった。10%以上の被験者に発現した TEAE は本剤投与で認められた鼓腸（10.0%）のみであり、NaPBA 投与では認められなかった（表 2.7.4-38）。

HPN-100-012 試験、HPN-100-005 試験、UP 1204-003 試験及び HPN-100-006 試験における本剤及び NaPBA の投与期間はそれぞれ異なるものの、TEAE の発現割合は小児で本剤及び NaPBA 投与時にそれぞれ 38.5%及び 7.7%、成人でそれぞれ 61.1%及び 52.5%であり、小児と比較して成人で高かった（表 2.7.4-92）。

長期投与試験：

長期投与試験で本剤が投与された被験者での TEAE の発現割合は 98.0%（98/100 例）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 5 例（5.0%）に認められ、死亡又は生命を脅かす TEAE は認

められなかった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、重度の TEAE の発現割合は 20.0%（20/100 例）であった。

10%以上の被験者に発現した TEAE は、嘔吐、下痢、悪心、発熱、鼻咽頭炎、上気道感染、食欲減退、高アンモニア血症、頭痛及び咳嗽であった。その中で高アンモニア血症は、短期投与試験では NaPBA が投与された被験者で 2.4%（2/85 例）に発現し、本剤が投与された被験者では認められなかったが、長期投与試験では本剤が投与された被験者で 19%（19/100 例）に発現した（表 2.7.4-38）。

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

表 2.7.4-37　TEAE の概要（海外臨床試験）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Patients		
	Short-Term Controlled Studies[a)]		Long-Term Open-Label Studies[b)]
	NaPBA (N = 85)	HPN-100 (N = 80)	HPN-100 (N = 100)
Any TEAE	33 (38.8)	43 (53.8)	98 (98.0)
Treatment-related[c)] TEAE	22 (25.9)	27 (33.8)	41 (41.0)
TEAE by maximum severity			
Grade 1 (mild)	25 (29.4)	36 (45.0)	42 (42.0)
Grade 2 (moderate)	6 (7.1)	6 (7.5)	36 (36.0)
Grade 3 (severe)	2 (2.4)	1 (1.3)	20 (20.0)
Grade 4 (life-threatening)	0	0	0
Grade 5 (fatal)	0	0	0
TESAE	2 (2.4)	1 (1.3)	26 (26.0)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	2 (2.4)	0	5 (5.0)

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 4.1.1; ［5.3.5.3.6］ISS Table 4.2.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse events; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
a) Short-term controlled studies include UP 1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006, and HPN-100-012.
b) Long-term open-label studies include HPN-100-005 SE, HPN-100-007, and HPN-100-012 SE.
c) Adverse events judged by the investigator to have a probable or possible relationship to study treatment or with a missing relationship were included as related.

表 2.7.4-38　10%以上の被験者に発現した TEAE（海外臨床試験）（安全性解析対象集団）

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

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 5.1.1; ［5.3.5.3.6］ISS Table 5.2.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) Short-term controlled studies include UP 1204-003, HPN-100-005 (switch-over), HPN-100-006, and HPN-100-012 (switch-over).
b) Long-term open-label studies include HPN-100-005 safety-extension, HPN-100-012 safety-extension, and HPN-100-007.
c) Each patient is counted only once for each Preferred Term.
MedDRA Ver. 12.1

(1)　治験薬との因果関係のある TEAE

治験薬との因果関係のある TEAE の概要を、短期投与試験及び長期投与試験それぞれについて表 2.7.4-39 に示す。治験薬との因果関係が、治験薬と「おそらく関連あり（probable）」、「関連があるかもしれない（possible）」又は「不明（missing）」と判断された TEAE を、治験薬と「関連あり」とみなした。

短期投与試験：

治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合は、本剤投与時及び NaPBA 投与時にそれぞれ 33.8%（27/80 例）及び 25.9%（22/85 例）であった。本剤が投与された被験者のうち、HPN-100-012 試験の 6 例（7.5%）では治験薬との因果関係に関する情報が収集されなかった。本剤投与時及び NaPBA 投与時に比較的よく見られた治験薬との因果関係のある TEAE（SOC）は、「胃腸障害」［本剤：18 例（22.5%）、NaPBA：14 例（16.5%）、以下同順］及び「神経系障害」［7 例（8.8%）、5 例（5.9%）］であった。本剤投与時に最も多く見られた治験薬との因果関係のある TEAE は、下痢、鼓腸及び頭痛であり、いずれも 7 例（8.8%）に認められた。

長期投与試験：

治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合は、短期投与試験の本剤投与時に 33.8%（27/80 例）、長期投与試験に 41.0%（41/100 例）であり、短期投与試験の本剤投与時と比較して長期投与試験でわずかに高かった。比較的よく見られた治験薬との因果関係のある TEAE は、嘔吐が 7 例（7.0%）、食欲減退が 7 例（7.0%）、皮膚異常臭が 6 例（6.0%）及び悪心が 5 例（5.0%）であった。本剤との因果関係のある下痢及び頭痛の発現割合は、短期投与試験と比較して長期投与試験で低かったが、嘔吐の発現割合は長期投与試験で高かった。治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合は、本剤の投与期間の延長に伴い低下した（ISS Table 7.2.6.1、Table 7.2.6.2 及び Table 7.2.6.3［5.3.5.3.6］）。

表 2.7.4-39　5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある TEAE
（海外臨床試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[c]	Number (%) of Patients		
	Short-Term Controlled Studies[a]		Long-Term Open-Label Studies[b]
	NaPBA (N = 85)	HPN-100 (N = 80)	HPN-100 (N = 100)
Any related TEAE[d]	22 (25.9)	27 (33.8)	41 (41.0)
胃腸障害	14 (16.5)	18 (22.5)	23 (23.0)
下痢	2 (2.4)	7 (8.8)	4 (4.0)
悪心	4 (4.7)	1 (1.3)	5 (5.0)
嘔吐	1 (1.2)	1 (1.3)	7 (7.0)
消化不良	5 (5.9)	2 (2,5)	3 (3.0)
鼓腸	1 (1.2)	7 (8.8)	3 (3.0)
代謝および栄養障害	5 (5.9)	4 (5.0)	10 (10.0)
食欲減退	3 (3.5)	1 (1.3)	7 (7.0)
神経系障害	5 (5.9)	7 (8.8)	7 (7.0)
頭痛	2 (2.4)	7 (8.8)	3 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.4)	0	11 (11.0)
皮膚異常臭	2 (2.4)	0	6 (6.0)

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 7.1.1; ［5.3.5.3.6］ISS Table 7.2.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SE = safety extension; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) Short-term controlled studies include UP 1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006, and HPN-100-012.
b) Long-term open-label studies include HPN-100-005 SE, HPN-100-007, and HPN-100-012 SE.
c) Each patient is counted only once for each system organ class and preferred term using the strongest relationship to treatment.
d) Any TEAE with a probable, possible, or missing relationship to study treatment was considered to be treatment related, except in HPN-100-012, where relationship was not collected.
MedDRA Ver. 12.1

(2) TEAE の重症度

有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 尺度に従い、TEAE の重症度を治験責任医師の判断により「軽度」、「中等度」、「重度」、「生命を脅かす」又は「死亡」に分類し、最大重症度別に要約した結果を短期投与試験及び長期投与試験それぞれについて表 2.7.4-40 に示す。

短期投与試験：

短期投与試験では、「生命を脅かす」又は「死亡」と判断された TEAE は報告されなかった（表 2.7.4-40）。TEAE の発現割合は、本剤投与時及び NaPBA 投与時にそれぞれ 53.8%（43/80 例）及び 38.8%

（33/85 例）であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度と判断されたが、3 例に重度の TEAE が認められた。UP 1204-003 試験の 1 例で本剤投与時に重度の腹部膨満が発現し、UP 1204-003 試験及び HPN-100-006 試験の各 1 例で NaPBA 投与時に重度の高アンモニア血症が発現した。いずれの TEAE も、治験責任医師により高アンモニア血症発作と判断された。

長期投与試験：

長期投与試験では、「生命を脅かす」又は「死亡」と判断された TEAE は報告されなかった（表 2.7.4-40）。長期投与試験で認められたほとんどの TEAE は軽度又は中等度と判断された。短期投与試験の本剤投与時には報告されず長期投与試験で報告された重度の TEAE は、高アンモニア血症が 13 例、嘔吐及び胃腸炎が各 2 例、腹痛、皮膚化学熱傷、痙攣、食欲減退、浮動性めまい、胆嚢痛、過小食、肺浸潤、悪心、骨盤痛、末梢性ニューロパチー、精神病性障害、発熱及び突然視力消失が各 1 例であった。

表 2.7.4-40　最大重症度別の TEAE（海外臨床試験）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Patients		
	Short-Term Controlled Studies[a)]		Long-Term Open-Label Studies[b)]
Preferred Term[c)]	NaPBA (N = 85)	HPN-100 (N = 80)	HPN-100 (N = 100)
Any TEAEs	33 (38.8)	43 (53.8)	98 (98.0)
Mild	25 (29.4)	36 (45.0)	42 (42.0)
Moderate	6 (7.1)	6 (7.5)	36 (36.0)
Severe	2 (2.4)	1 (1.3)	20 (20.0)
Life threatening	0	0	0
Fatal	0	0	0
TEAEs with maximum severity of severe			
腹部膨満	0	1 (1.3)	0
腹痛	0	0	1 (1.0)
皮膚化学熱傷	0	0	1 (1.0)
痙攣	0	0	1 (1.0)
食欲減退	0	0	1 (1.0)
浮動性めまい	0	0	1 (1.0)
胆嚢痛	0	0	1 (1.0)
胃腸炎	0	0	2 (2.0)
高アンモニア血症	2 (2.4)	0	13 (13.0)
過小食	0	0	1 (1.0)
肺浸潤	0	0	1 (1.0)
悪心	0	0	1 (1.0)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (1.0)
骨盤痛	0	0	1 (1.0)
精神病性障害	0	0	1 (1.0)
発熱	0	0	1 (1.0)
突然視力消失	0	0	1 (1.0)
嘔吐	0	0	2 (2.0)

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 4.1.1 and Table 6.1.1.1; ［5.3.5.3.6］ISS Table 6.2.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) Short-term controlled studies include UP 1204-003, HPN-100-005 (switch-over), HPN-100-006, and HPN-100-012 (switch-over).

b) Long-term open-label studies include HPN-100-005 safety-extension, HPN-100-012 safety-extension, and HPN-100-007.
c) Each patient is counted only once for each preferred term using the maximum severity. Adverse event severity was graded using the Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 scale (Grade 1 to 5) or using criteria defined in the protocol (mild, moderate, severe, life-threatening, or fatal).
MedDRA Ver. 12.1

2.7.4.2.2.1.2.2　HPN-100-009 試験

(1)　出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群（安全性解析対象集団）

2 ヵ月齢未満の被験者 16 例全例に TEAE が発現し、191 件の TEAE が報告された。比較的よく見られた SOC は、「胃腸障害」が 14 例（87.5%）、「感染症および寄生虫症」が 13 例（81.3%）、「代謝および栄養障害」が 10 例（62.5%）、「皮膚および皮下組織障害」が 9 例（56.3%）、「臨床検査」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が各 7 例（43.8%）及び「血液およびリンパ系障害」が 6 例（37.5%）であった（HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.3.2.1b［5.3.5.2.3］）。比較的よく見られた TEAE（PT）は、おむつ皮膚炎、胃食道逆流性疾患、高アンモニア血症及び嘔吐が各 6 例（37.5%）、下痢、発疹及び上気道感染が各 5 例（31.3%）、咳嗽及び鼻咽頭炎が各 4 例（25.0%）、貧血、脱水、耳感染、放屁、生歯及び尿路感染が各 3 例（18.8%）、便秘、肝酵素上昇、嗜眠、代謝性アシドーシス、鼻閉、好中球減少症、口腔カンジダ症、口腔咽頭痛、斜頭症、発熱、RS ウイルス感染、血小板減少症及び血小板増加症が各 2 例（12.5%）であった（HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.3.2.4b［5.3.5.2.3］）。

治験薬との因果関係のある TEAE は 10 例（62.5%）に 22 件発現した。比較的よく見られた治験薬との因果関係のある TEAE は、発疹が 3 例（18.8%）及び下痢が 2 例（12.5%）であった。その他の治験薬との因果関係のある TEAE は、貧血、好中球減少症、血小板増加症、便秘、放屁、胃食道逆流性疾患、肝石灰化、アミノ酸濃度減少、血中重炭酸塩減少、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、過小食、嗜眠、振戦及び腎結石症であり、それぞれ 1 例（6.3%）に認められた［表 2.7.6.12-2］。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（HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.3.2.7b［5.3.5.2.3］）。

TEAE の重症度はほとんどが軽度（123 件）又は中等度（54 件）であった。TEAE の最大重症度が軽度であった被験者は 2 例（12.5%）、中等度であった被験者は 8 例（50.0%）であった。重度の TEAE は 6 例（37.5%）に 14 件報告された。最も多く見られた重度の TEAE は高アンモニア血症であり、3 例（18.8%）に認められた。このうち 2 例にそれぞれ 2 件の高アンモニア血症が発現したため、重度の高アンモニア血症は合計 5 件報告された。その他の重度の TEAE として、1 例に貧血、ウイルス感染、体重減少及び嗜眠、1 例に医療機器関連感染及び医療機器使用部位感染、1 例に細菌性髄膜炎、菌血症及び気管炎が認められた。重度の TEAE のうち、貧血、体重減少及び嗜眠は治験薬と「関連あり」と判断された。これら 3 件の TEAE は非重篤であったが、その他の重度の TEAE はいずれも重篤な TEAE であった。

生命を脅かす TEAE 又は死亡に至った TEAE は報告されなかった。

1 ヵ月齢未満の年齢群（安全性解析対象集団）

1 ヵ月齢未満の被験者 10 例全例に TEAE が発現し、118 件の TEAE が報告された。比較的よく見られた TEAE は、胃食道逆流性疾患及び高アンモニア血症が各 5 例（50.0%）、上気道感染が 4 例（40.0%）、貧血及び発疹が各 3 例（30.0%）、おむつ皮膚炎、嘔吐、咳嗽、下痢、脱水、耳感染、放屁、生歯、鼻閉、好中球減少症、口腔カンジダ症及び血小板増加症が各 2 例（20.0%）であった［表 2.7.6.12-1］。

治験薬との因果関係のある TEAE は 5 例（50.0%）に 11 件発現した。比較的よく見られた治験薬との因果関係のある TEAE は、発疹が 2 例（20.0%）、貧血、好中球減少症、血小板増加症、下痢、肝石灰化、アミノ酸濃度減少、血中重炭酸塩減少、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び腎結石症が各 1 例（10.0%）であった［表 2.7.6.12-2］。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 の重症度はほとんどが軽度（71 件）又は中等度（36 件）であった。TEAE の最大重症度が軽度であった被験者は 1 例（10.0%）、中等度であった被験者は 5 例（50.0%）であった。重度の TEAE は 4 例（40.0%）に 11 件報告された。最も多く見られた重度の TEAE は高アンモニア血症であり、3 例（30.0%）に認められた。このうち 2 例にそれぞれ 2 件の高アンモニア血症が発現したため、重度の高アンモニア血症は合計 5 件報告された。その他の重度の TEAE として、1 例に貧血、医療機器関連感染及び医療機器使用部位感染、1 例に細菌性髄膜炎、菌血症及び気管炎が認められた。重度の TEAE のうち、貧血は治験薬と「関連あり」と判断された。貧血は非重篤であったが、その他の重度の TEAE はいずれも重篤な TEAE であった。

生命を脅かす TEAE 又は死亡に至った TEAE は報告されなかった。

1～2 ヵ月齢未満の年齢群（安全性解析対象集団）

1～2 ヵ月齢未満の被験者 6 例全例に TEAE が発現し、73 件の TEAE が報告された。比較的よく見られた TEAE は、おむつ皮膚炎及び嘔吐が各 4 例（66.7%）、下痢及び鼻咽頭炎が各 3 例（50.0%）、発疹、咳嗽、尿路感染及び嗜眠が各 2 例（33.3%）であった（HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.3.2.4b［5.3.5.2.3］）。

治験薬との因果関係のある TEAE は 5 例（83.3%）に 11 件発現した。比較的よく見られた治験薬との因果関係のある TEAE は、下痢、便秘、放屁、胃食道逆流性疾患、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、過小食、嗜眠、振戦及び発疹が各 1 例（16.7%）であった［表 2.7.6.12-2］。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 の重症度はほとんどが軽度（52 件）又は中等度（18 件）であった。TEAE の最大重症度が軽度であった被験者は 1 例（16.7%）、中等度であった被験者は 3 例（50.0%）であった。重度の TEAE は 2 例（33.3%）に 3 件報告され、1 例に重度の体重減少及び嗜眠、もう 1 例に重度のウイルス感染が報告された。体重減少及び嗜眠は治験薬と「関連あり」と判断された。体重減少及び嗜眠は非重篤であったが、ウイルス感染は重篤な TEAE であった。

生命を脅かす TEAE 又は死亡に至った TEAE は報告されなかった。

年齢別の TEAE の比較

「血液およびリンパ系障害」（SOC）に該当する TEAE は 1 ヵ月齢未満の被験者で 5 例（50.0%）、1～2 ヵ月齢未満の被験者で 1 例（16.7%）に認められ、1～2 ヵ月齢未満の被験者と比較して 1 ヵ月齢未満の被験者で多く認められた。1 ヵ月齢未満の被験者では貧血が 3 例（30.0%）、好中球減少症が 2 例（20.0%）及び血小板増加症が 2 例（20.0%）に報告されたが、1～2 ヵ月齢未満の被験者では報告されなかった。なお、試験開始前に貧血の既往歴を有した被験者は 1～2 ヵ月齢未満の被験者と比較して 1 ヵ月齢未満の被験者で多かった。また、高アンモニア血症も 1 ヵ月齢未満の被験者で 5 例（50.0%）、1～2 ヵ月齢未満の被験者で 1 例（16.7%）に認められ、1～2 ヵ月齢未満の被験者と比較して 1 ヵ月齢未満の被験者で多く認められた。上記の TEAE（貧血、好中球減少症、血小板増加症及び高アンモニア血症）は、1 ヵ月齢未満の被験者に認められた重度の貧血［1

例（10.0%）］及び高アンモニア血症［3 例（30.0%）］を除き、いずれも軽度又は中等度であった［表 2.7.6.12-1］。

非重篤の TEAE の発現割合について、2 つの年齢群間でその他に臨床的に重要な違いは見られなかった。

(2) 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群

2 ヵ月齢～2 歳未満の被験者 10 例全例に TEAE が発現し、86 件の TEAE が報告された。比較的よく見られた SOC は、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」が各 7 例（70.0%）、「代謝および栄養障害」が 5 例（50.0%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 4 例（40.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」が各 3 例（30.0%）であった（HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Table 14.3.2.1c［5.3.5.2.5］）。比較的よく見られた TEAE（PT）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（HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Table 14.3.2.4c［5.3.5.2.5］）。

TEAE の約半数は最終 CSR で報告された。最終 CSR 以降に新たに報告された TEAE は、発熱が 3 例、便秘及び中耳炎が各 2 例、アミノ酸濃度減少、無呼吸発作、喘息、二酸化炭素減少、結膜炎、先天性涙道狭窄、おむつ皮膚炎、湿疹、耳垢分泌過多、インフルエンザ、鼻閉、咽頭炎、肺炎、呼吸障害、ライノウイルス感染、季節性アレルギー、副鼻腔炎、喘息発作重積及びウイルス性上気道感染が各 1 例であった。最終 CSR で報告された TEAE のうち、嘔吐（2 例増加）、代謝性アシドーシス、過小食、感染性クループ、ウイルス感染、上気道感染、咳嗽、鼻咽頭炎（各 1 例増加）の発現割合が増加した。また、無呼吸発作が 1 例に 2 件報告されていたが、この無呼吸発作はチアノーゼ型息止め発作と関連していたため、無呼吸発作に該当するチアノーゼ 2 件が TEAE として追加された。その他の TEAE では、高アンモニア血症 1 件がアンモニア増加に、深部静脈血栓症 1 件が四肢静脈血栓症に、気腫 1 件が腸壁気腫症に変更された。また、気腫に含まれていた腹膜炎は別の TEAE として記録された。1 件以上の TEAE が発現した被験者数［10 例（100.0%）］に変更はなかった。

TEAE の重症度

TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。軽度の TEAE が 3 例（30.0%）に 35 件、中等度の TEAE が 3 例（30.0%）に 36 件報告された。重度の TEAE は 9 件報告された［表 2.7.6.12-3］。重度の TEAE は、高アンモニア血症が 2 例（20.0%）（各被験者で 1 件及び 4 件、HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Listing 16.2.8.1c［5.3.5.2.5］）、アンモニア増加及び過小食が 1 例（10.0%）［各 1 件（同一被験者）］、胃腸炎及び尿路感染が各 1 例（10.0%）であった。生命を脅かす TEAE は 1 例（10.0%）に 4 件発現し、内訳はチアノーゼ 2 件及び無呼吸発作 2 件であった［HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Listing 16.2.8.1c［5.3.5.2.5］］。死亡に至った TEAE は 1 例（10.0%）に 2 件発現し、内訳は腸壁気腫症及び腹膜炎であった。重度の TEAE（過小食）1 件が最終 CSR の後に新たに報告された。生命を脅かす TEAE 又は死亡に至った TEAE については、報告方法が変更されたが、最終 CSR 以降は発現しなかった。チアノーゼ、腸壁気腫症及び腹膜炎については前述を参照のこと。

TEAE と治験薬との因果関係

治験薬との因果関係のある TEAE は 4 例（40.0%）に 8 件報告され［表 2.7.6.12-4］、便秘、下痢、アンモニア増加、二酸化炭素減少、湿疹、爪線状隆起及び発疹（1 例に 2 件）がそれぞれ 1 例（10.0%）に報告された（HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Listing 16.2.8.1c［5.3.5.2.5］）。アンモニア増加、二酸化炭素減少、爪線状隆起及び発疹（1 例に 2 件）は軽度、便秘、下痢及び湿疹は中等度であり、重度の TEAE、生命を脅かす TEAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった。

治験薬との因果関係のある重篤な TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係のある TEAE の半数は最終 CSR で既に報告されていた。CSR 補遺で新たに報告された、治験薬との因果関係のある TEAE は、便秘、二酸化炭素増加及び湿疹が各 1 件であった。また、最終 CSR で 1 件の発疹（前頭部及び頭皮）として報告された TEAE は、CSR 補遺で部位ごとの 2 件の発疹に変更された。

2.7.4.2.2.2 比較的よく見られる TEAE の部分集団解析

2.7.4.2.2.2.1 HPN-100-J001 試験

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

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

年齢による TEAE の解析

切替え期間では、本剤投与時の TEAE の発現割合は成人で 33.3%、小児で 40.0%であり、成人と比較して小児で高かった。NaPBA 投与時の TEAE の発現割合も成人で 14.3%、小児で 30.0%であり、成人と比較して小児で高かった［HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.3.2.1-1［5.3.5.2.6］］。

本剤投与時に成人では報告されず小児で報告された TEAE は、口内炎、手足口病及び高アンモニア血症であり、それぞれ 1 例に認められた。

継続投与期間では、本剤投与時の TEAE の発現割合は成人で 83.3%、小児で 100%であり、成人と比較して小児で高かった［HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.3.2.1-2［5.3.5.2.6］］。

成人では報告されず 2 例以上の小児で報告された TEAE として、上気道感染が 4 例、インフルエンザが 3 例、便秘、嘔吐及び高アンモニア血症が各 2 例に認められた。

2.7.4.2.2.2.2 海外臨床試験の併合解析

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

- 年齢：29 日齢～2 歳未満、2～5 歳、6～11 歳、2～11 歳、12～17 歳、18 歳未満、18 歳以上
- 性別：男性、女性
- 人種：白人、白人以外

- UCD の病型：OTC 欠損、非 OTC 欠損
- UCD 発症年齢：新生児期又は乳児期（出生時～2 歳以下）、小児期又は成人期（2 歳超）

年齢による TEAE の解析

短期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は成人で 61.1%、小児で 38.5%であり、成人と比較して小児で低かった。NaPBA 投与時の TEAE の発現割合も成人で 52.5%、小児で 7.7%であり、成人と比較して小児で低かった（ISS Table 4.1.2、Table 5.1.2、Table 6.1.2.1 及び Table 7.1.2［5.3.5.3.5］）。

本剤投与時に成人では報告されず小児で報告された TEAE は、リンパ節症、耳感染、心雑音及び丘疹であり、それぞれ 1 例に認められた（ISS Table 5.1.2［5.3.5.3.5］）。

長期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は成人で 100%、小児で 95.9%であり、成人と小児で同程度であった（ISS Table 4.2.2、Table 5.2.2、Table 6.2.2.1 及び Table 7.2.2［5.3.5.3.6］）。

成人では報告されず 2 例以上の小児で報告された TEAE は、レンサ球菌性咽頭炎が 5 例（10.2%）、耳感染が 3 例（6.1%）、攻撃性、アニオンギャップ増加、血中 ALP 増加、皮膚炎、リンパ節症、胃食道逆流性疾患、低カリウム血症、過小食、反射減弱、好中球減少症及びウイルス感染が各 2 例（4.1%）であった（ISS Table 5.2.2［5.3.5.3.6］）。

性別による TEAE の解析

短期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は男性で 42.3%、女性で 59.3%であり、男性と女性で同程度であった。NaPBA 投与時の TEAE の発現割合も男性で 32.1%、女性で 42.1%であり、男性と女性で同程度であった（ISS Table 4.1.3、Table 5.1.3、Table 6.1.3 及び Table 7.1.3［5.3.5.3.5］）。

長期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は男性で 97.0%、女性で 98.5%であり、男性と女性で同程度であった（ISS Table 4.2.3、Table 5.2.3、Table 6.2.3 及び Table 7.2.3［5.3.5.3.6］）。

人種による TEAE の解析

短期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は白人以外で 50.0%、白人で 54.8%であり、白人と白人以外で同程度であった。NaPBA 投与時の TEAE の発現割合は白人以外で 50.0%、白人で 35.4%であり、白人以外と比較して白人で低かった（ISS Table 4.1.6、Table 5.1.6、Table 6.1.6 及び Table 7.1.6［5.3.5.3.5］）。

長期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は白人以外で 100%、白人で 97.5%であり、白人以外と白人で同程度であった（ISS Table 4.2.7、Table 5.2.7、Table 6.2.7 及び Table 7.2.7［5.3.5.3.6］）。

UCD の病型による TEAE の解析

短期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は非 OTC 欠損被験者で 50.0%、OTC 欠損被験者で 55.0%であり、非 OTC 欠損被験者と OTC 欠損被験者で同程度であった。NaPBA 投与時の TEAE の発現割合は非 OTC 欠損被験者で 28.6%、OTC 欠損被験者で 42.2%であり、非 OTC 欠損被験者と比較して OTC 欠損被験者で高かった（ISS Table 4.1.4、Table 5.1.4、Table 6.1.4 及び Table 7.1.4［5.3.5.3.5］）。

長期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は非 OTC 欠損被験者で 96.8%、OTC 欠損被験者で 98.6%であり、非 OTC 欠損被験者と OTC 欠損被験者で同程度であった（ISS Table 4.2.4、Table 5.2.4、Table 6.2.4 及び Table 7.2.4［5.3.5.3.6］）。

UCD 発症年齢による TEAE の解析

短期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は UCD の診断年齢が 2 歳超の被験者で 60.9%、2 歳以下の被験者で 44.1%であり、2 歳超の被験者と比較して 2 歳以下の被験者で低かった。NaPBA 投与時の TEAE の発現割合も UCD の診断年齢が 2 歳超の被験者で 50.0%、2 歳以下の被験者で 22.9%であり、2 歳超の被験者と比較して 2 歳以下の被験者で低かった（ISS Table 4.1.5、Table 5.1.5、Table 6.1.5 及び Table 7.1.5［5.3.5.3.5］）。

長期投与試験では、本剤投与時の TEAE の発現割合は UCD の診断年齢が 2 歳超の被験者で 100%、2 歳以下の被験者で 95.9%であり、2 歳超の被験者と 2 歳以下の被験者で同程度であった（ISS Table 4.2.5、Table 5.2.5、Table 6.2.5 及び Table 7.2.5［5.3.5.3.6］）。

2.7.4.2.2.3 曝露期間別の比較的よく見られる TEAE

2.7.4.2.2.3.1 HPN-100-J001 試験

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

2.7.4.2.2.3.2 海外臨床試験の併合解析

比較的よく見られる TEAE を、0～3 ヵ月未満、3～6 ヵ月未満、6～9 ヵ月未満、9～12 ヵ月未満及び 12 ヵ月以上の曝露期間別に表 2.7.4-41 に示す。12 ヵ月の長期投与試験［HPN-100-005 試験（継続投与期間）、HPN-100-012 試験（継続投与期間）及び HPN-100-007 試験］を完了した被験者は合計 100 例であった。なお、表 2.7.4-41 は曝露日数に基づき解析した結果であり、これらの長期投与試験では、治験実施計画書で規定された 2 週間の許容範囲内に試験を完了した被験者は、曝露日数が 365 日未満であったことから 9～12 ヵ月未満の曝露期間に含まれたため、12 ヵ月以上投与を継続した被験者数は 26 例となっている。

TEAE の発現割合は、本剤への曝露期間が 0～3 ヵ月未満、3～6 ヵ月未満、6～9 ヵ月未満、9～12 ヵ月未満及び 12 ヵ月以上の被験者でそれぞれ 77.0%、68.4%、57.0%、71.4%及び 38.5%であり（表 2.7.4-41）、本剤の投与期間が長くなるにつれて減少した。比較的よく見られた TEAE の発現割合は曝露期間が 0～3 ヵ月未満の被験者で高く、曝露期間が長くなるにつれて減少する傾向があったが、高アンモニア血症、頭痛、下痢及び上気道感染の発現割合は 12 ヵ月間を通してほぼ一定であった。本剤への曝露期間に依存した TEAE、治験薬との因果関係のある TEAE 又は最大重症度別の TEAE の発現割合の増加は認められなかった（ISS Table 6.2.6［5.3.5.3.6］）。重篤な TEAE の発現例数は 12 ヵ月間を通していずれの曝露期間でも同程度であり、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数は曝露期間が長くなるにつれて減少した（ISS Table 4.2.6［5.3.5.3.6］）。重篤な TEAE は 26 例に認められ、治験薬の投与中止に至った TEAE は 5 例のみに認められた。

表 2.7.4-41　よく見られた TEAE（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[a)]	Duration of Treatment (Months)					
	0–< 3 (N = 100)	3–< 6 (N = 98)	6–< 9 (N = 93)	9–< 12 (N = 91)	≥ 12 (N = 26)	Overall (N = 100)
Any TEAE, n (%)	77 (77.0)	67 (68.4)	53 (57.0)	65 (71.4)	10 (38.5)	98 (98.0)
胃腸障害	36 (36.0)	16 (16.3)	18 (19.4)	17 (18.7)	1 (3.8)	57 (57.0)
下痢	6 (6.0)	4 (4.1)	6 (6.5)	6 (6.6)	0	18 (18.0)
悪心	12 (12.0)	2 (2.0)	3 (3.2)	2 (2.2)	0	15 (15.0)
嘔吐	18 (18.0)	7 (7.1)	11 (11.8)	10 (11.0)	1 (3.8)	35 (35.0)
全身障害および投与局所様態	21 (21.0)	5 (5.1)	5 (5.4)	7 (7.7)	0	29 (29.0)
疲労	6 (6.0)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	8 (8.0)
発熱	7 (7.0)	4 (4.1)	4 (4.3)	3 (3.3)	0	15 (15.0)
感染症および寄生虫症	33 (33.0)	40 (40.8)	26 (28.0)	27 (29.7)	4 (15.4)	69 (69.0)
胃腸炎	2 (2.0)	4 (4.1)	1 (1.1)	3 (3.3)	0	9 (9.0)
鼻咽頭炎	2 (2.0)	6 (6.1)	3 (3.2)	2 (2.2)	0	13 (13.0)
上気道感染	15 (15.0)	13 (13.3)	13 (14.0)	14 (15.4)	2 (7.7)	37 (37.0)
代謝および栄養障害	17 (17.0)	10 (10.2)	11 (11.8)	11 (12.1)	2 (7.7)	38 (38.0)
食欲減退	10 (10.0)	2 (2.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0	13 (13.0)
高アンモニア血症	4 (4.0)	8 (8.2)	6 (6.5)	7 (7.7)	1 (3.8)	19 (19.0)
神経系障害	16 (16.0)	11 (11.2)	12 (12.9)	10 (11.0)	0	37 (37.0)
浮動性めまい	6 (6.0)	0	2 (2.2)	2 (2.2)	0	9 (9.0)
頭痛	4 (4.0)	4 (4.1)	2 (2.2)	3 (3.3)	0	12 (12.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (21.0)	9 (9.2)	7 (7.5)	9 (9.9)	1 (3.8)	33 (33.0)
咳嗽	10 (10.0)	4 (4.1)	3 (3.2)	3 (3.3)	1 (3.8)	16 (16.0)
口腔咽頭痛	4 (4.0)	2 (2.0)	3 (3.2)	0	0	8 (8.0)
鼻漏	4 (4.0)	2 (2.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	8 (8.0)
皮膚および皮下組織障害	19 (19.0)	5 (5.1)	6 (6.5)	10 (11.0)	0	32 (32.0)
発疹	4 (4.0)	0	2 (2.2)	2 (2.2)	0	8 (8.0)
皮膚異常臭	7 (7.0)	1 (1.0)	0	0	0	8 (8.0)

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 5.2.6
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAP = statistical analysis plan; SE = safety extension; TEAE = treatment-emergent adverse events.
Note: Includes pooled data from long-term open-label studies HPN-100-005 SE, HPN-100-007, and HPN-100-012 SE.
a) A patient who reports the same system organ class (SOC) and/or preferred term (PT) on more than one occasion on the same treatment is counted only one time for that SOC and/or PT. Events with missing or incomplete onset dates are handled according to the rules outlined in the SAP.
MedDRA Ver. 12.1

2.7.4.2.2.4　比較的よく見られる TEAE 以外の TEAE

2.7.4.2.2.4.1　HPN-100-J001 試験

本剤投与又は NaPBA 投与のいずれかで発現割合が 10%未満であった TEAE を比較的発現割合が低い TEAE として取り扱い、本項に示す。

切替え期間：

本剤投与時に発現した、比較的発現割合が低い TEAE は、口内炎、異常感、手足口病及び高アンモニア血症が各 1 例（6.3%）であった。いずれの事象も治験薬と「関連なし」と判断された。

NaPBA 投与時に発現した、比較的発現割合が低い TEAE は手足口病が 1 例（5.9%）であり、治

験薬と「関連なし」と判断された［HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.3.2.1-1［5.3.5.2.6］］。

継続投与期間：

本剤投与時に発現した、比較的発現割合が低い TEAE は、下痢、悪心、発熱、気管支炎、胃腸炎、尿路感染、感染性小腸結腸炎、RS ウイルス感染、ノロウイルス性胃腸炎、ノロウイルス感染、靭帯捻挫、挫傷、脊椎分離、心電図 QT 延長、口腔咽頭痛、気道の炎症、皮膚嚢腫、アトピー性皮膚炎及び表皮融解が各 1 例（6.7%）であった［HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.3.2.1-2［5.3.5.2.6］］。悪心及び心電図 QT 延長を除き、いずれの事象も治験薬と「関連なし」と判断された。

2.7.4.2.2.4.2　海外臨床試験の併合解析

本剤投与又は NaPBA 投与のいずれかで 2 例以上の被験者に発現したが発現割合が 10%未満であった TEAE を比較的発現割合が低い TEAE として取り扱い、短期投与試験及び長期投与試験において、治験責任医師により治験薬と「関連あり」と判断されたこれらの TEAE を表 2.7.4-42 に示す。

短期投与試験：

本剤投与時に発現した、比較的発現割合が低い治験薬との因果関係のある TEAE は、下痢、鼓腸及び頭痛が各 7 例（8.8%）、腹痛、疲労及び食欲亢進が各 3 例（3.8%）、腹部膨満、上腹部痛及び消化不良が各 2 例（2.5%）であった（表 2.7.4-42）。

NaPBA 投与時に発現した、比較的発現割合が低い治験薬との因果関係のある TEAE は、消化不良が 5 例（5.9%）、悪心が 4 例（4.7%）、食欲減退、食欲亢進及び食物嫌悪が各 3 例（3.5%）、腹部不快感、下痢、胃食道逆流性疾患、口腔内不快感、浮動性めまい、頭痛及び皮膚異常臭が各 2 例（2.4%）であった。

長期投与試験：

本剤投与時に発現した、比較的発現割合が低い治験薬との因果関係のある TEAE は、短期投与試験と長期投与試験で同様であった（表 2.7.4-42）。短期投与試験の本剤投与時には報告されず長期投与試験の本剤投与時に報告された、比較的発現割合が低い治験薬との因果関係のある TEAE は、口腔内不快感、レッチング、ALT 増加、アニオンギャップ増加、AST 増加、リンパ球数減少、ビタミン D 減少、浮動性めまい、振戦、食物嫌悪、ざ瘡、皮膚異常臭及び不正子宮出血であった。

長期投与試験の本剤投与時に発現した、成人と比較して小児で多く報告された比較的発現割合が低い治験薬との因果関係のある TEAE は、上腹部痛［成人：1 例（2.0%）、小児：3 例（6.1%）、以下同順］及びアニオンギャップ増加［0 例、2 例（4.1%）］であった（ISS Table 7.2.2［5.3.5.3.6］）。

表 2.7.4-42　2 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある TEAE
（海外臨床試験）（安全性解析対象集団）

Number (%) of Patients	Short-Term Controlled Studies[a)]		Long-Term Open-Label Studies[b)]
System Organ Class Preferred Term[c)]	NaPBA (N = 85)	HPN-100 (N = 80)	HPN-100 (N = 100)
Any Related TEAE[d)]	22 (25.9)	27 (33.8)	41 (41.0)
胃腸障害	14 (16.5)	18 (22.5)	23 (23.0)
腹部不快感	2 (2.4)	0	1 (1.0)
腹部膨満	0	2 (2.5)	2 (2.0)
腹痛	1 (1.2)	3 (3.8)	2 (2.0)
上腹部痛	0	2 (2.5)	4 (4.0)
便秘	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (2.0)
下痢	2 (2.4)	7 (8.8)	4 (4.0)
消化不良	5 (5.9)	2 (2.5)	3 (3.0)
鼓腸	1 (1.2)	7 (8.8)	3 (3.0)
胃食道逆流性疾患	2 (2.4)	0	0
悪心	4 (4.7)	1 (1.3)	5 (5.0)
口腔内不快感	2 (2.4)	0	2 (2.0)
レッチング	0	0	2 (2.0)
嘔吐	1 (1.2)	1 (1.3)	7 (7.0)
全身障害および投与局所様態	3 (3.5)	6 (7.5)	5 (5.0)
疲労	1 (1.2)	3 (3.8)	4 (4.0)
臨床検査	0	1 (1.3)	10 (10.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2.0)
アニオンギャップ増加	0	0	2 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (3.0)
リンパ球数減少	0	0	2 (2.0)
ビタミンD減少	0	0	2 (2.0)
代謝および栄養障害	5 (5.9)	4 (5.0)	10 (10.0)
食欲減退	3 (3.5)	1 (1.3)	7 (7.0)
食欲亢進	3 (3.5)	3 (3.8)	2 (2.0)
神経系障害	5 (5.9)	7 (8.8)	7 (7.0)
浮動性めまい	2 (2.4)	0	3 (3.0)
頭痛	2 (2.4)	7 (8.8)	3 (3.0)
振戦	0	0	2 (2.0)
精神障害	3 (3.5)	0	4 (4.0)
食物嫌悪	3 (3.5)	0	2 (2.0)
生殖系および乳房障害	0	0	4 (4.0)
不正子宮出血	0	0	2 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.4)	0	11 (11.0)
ざ瘡	0	0	2 (2.0)
皮膚異常臭	2 (2.4)	0	6 (6.0)

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 7.1.1; ［5.3.5.3.6］ISS Table 7.2.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SE = safety extension; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Less common TEAEs are those reported in < 10% of patients in any treatment group that occurred in more than 1 adult or paediatric patient.
a) Short-term controlled studies include UP 1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006, and HPN-100-012.
b) Long-term open-label studies include HPN-100-005 SE, HPN-100-007, and HPN-100-012 SE.
c) Each patient is counted only once for each system organ class and preferred term.
d) Any TEAE with a probable, possible, or missing relationship to study treatment was considered to be treatment related.

MedDRA Ver. 12.1

2.7.4.2.2.5 UCD 症状の特徴

2.7.4.2.2.5.1 HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験では、UCD に関連する症状を、食欲減退／食物嫌悪、食欲亢進、体のフェニルアセテート臭、喉／粘膜の灼熱感、腹痛、悪心、嘔吐、胸やけ、頭痛、無月経／月経障害、めまい及び倦怠感とした。UCD に関連する症状を、「常に（Always）」、「しばしば（Often）」、「時々（Sometimes）」、「まれに（Rarely）」及び「なし（None）」の 5 段階の頻度スコアを用いて評価した。来院別の UCD に関連する症状を切替え期間及び継続投与期間それぞれについて表 2.7.4-43 及び表 2.7.4-44 に示す。

切替え期間：

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

継続投与期間：

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

表 2.7.4-43 来院別の UCD に関連する症状（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）

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

表 2.7.4-43 来院別の UCD に関連する症状（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）（続き）

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

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

表 2.7.4-44 来院別の UCD に関連する症状（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）

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

表 2.7.4-44 来院別の UCD に関連する症状（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）（続き）

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

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

2.7.4.2.2.5.2 海外臨床試験

National Urea Cycle Disorder Foundation は Hyperion Therapeutics 社（Hyperion 社）を通じて Harris Interactive 社に委託し、医師、患者及び介護者を対象とした UCD 治療に関する調査研究（以下、Harris survey）を 2008 年 10～11 月に実施した（HYP-2011-001-harris-survey［5.3.5.4.5］）。研究目的は、医師による UCD 患者の管理方法を理解してアンメットメディカルニーズを特定すること、並びに医師及び患者の NaPBA 使用経験（副作用、コンプライアンス等）や現在 NaPBA を服用している患者の全体的な経験を確認することであった。医師 25 名、18 歳以上の UCD 患者 44 名及び介護者 121 名が調査に回答した。本研究により、NaPBA の使用に関連する比較的よく見られる症状として、腹痛、悪心、体臭、喉／粘膜の灼熱感、嘔吐、胸やけ及び頭痛等が特定された。本調査の知見に基づいてアンケートを作成し、本剤を用いた全ての研究で NaPBA 投与中のベースライン時から前向きに使用し、本剤投与期間中の 3 ヵ月間以上にわたって使用した。

Harris survey により特定された症状のプロファイルの解析：

Harris survey により特定された症状のプロファイルの解析結果を UCD Growth-Symptom Report［5.3.5.3.15］に示す。本解析では、3 つの長期投与試験［HPN-100-005 試験（継続投与期間）、HPN-100-012 試験（継続投与期間）及び HPN-100-007 試験］に組み入れられた被験者 100 例（成人 51 例、小児 49 例）を対象とした。被験者又は介護者はベースライン時及び追跡調査来院時に以下の質問に回答した。

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

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

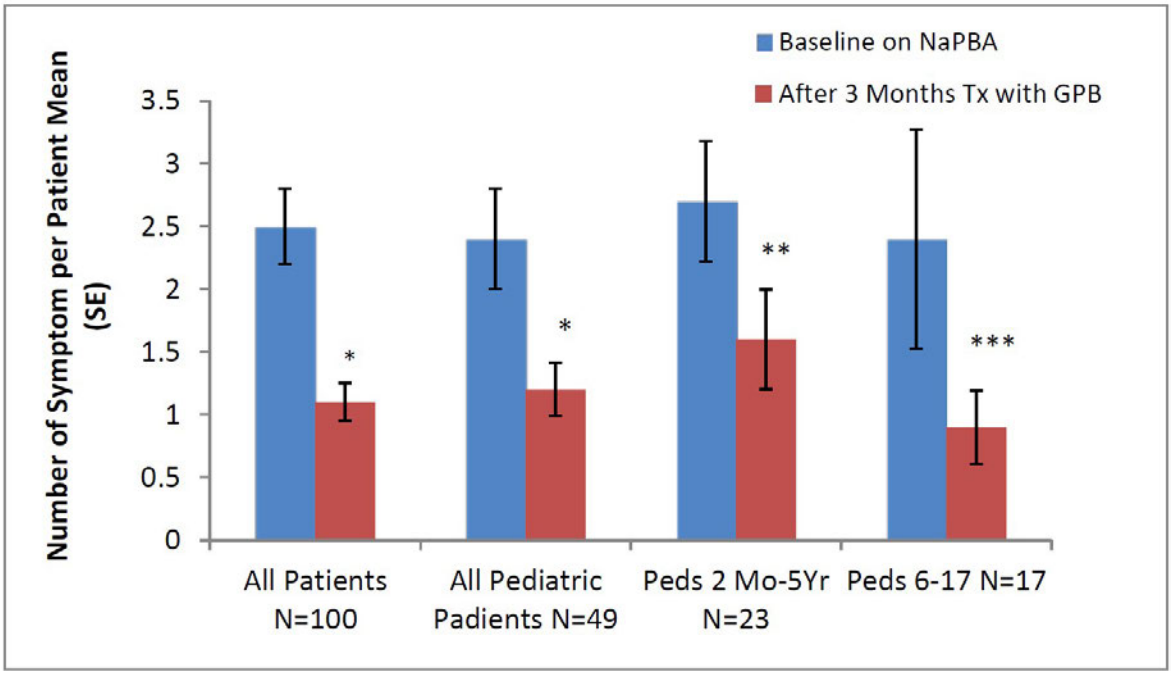
全体として、69.0%の被験者が NaPBA 投与中のベースライン時に 1 つ以上の症状を有していた。被験者 1 例当たりの症状数の平均値（SD）は、全被験者では 2.5（3.0）、症状を有する被験者のみでは 3.6（3.0）であった。

本剤を 3 ヵ月間投与した後、UCD に関連する症状を有しなかった被験者の割合は、全患者で 31.0%（ベースライン時）から 53.6%（投与 3 ヵ月時）に、小児で 30.6%（ベースライン時）から 47.9%（投与 3 ヵ月時）に増加した。症状を有しなかった被験者の割合は、2 ヵ月齢～5 歳、6～17 歳及び成人の各年齢群でも増加した。同時に、1、2 又は 3 つ以上の UCD に関連する症状を有する被験者数は、全ての年齢群でベースライン時と比較して減少した。また、被験者 1 例当たりの症状数の平均値は、全ての年齢群でベースライン時と比較して投与 3 ヵ月時に有意に減少した。HPN-100-012 試験では、12 ヵ月間の試験期間にわたり症状の改善が持続した。被験者 1 例当たりの症状数の平均値も、全被験者（$p < 0.0001$）、成人（$p < 0.0001$）、小児（$p < 0.0001$）、2 ヵ月齢～5 歳（$p = 0.0005$）及び 6～17 歳（$p = 0.0255$）でベースライン時と比較して投与 3 ヵ月時に減少した（図 2.7.4-2）。

ベースライン時に比較的よく見られた UCD に関連する症状は、全被験者では体臭、腹痛及び悪心であり、小児も同様に体臭、腹痛／腹部苦悶及び悪心であった。本剤を 3 ヵ月間投与した後、

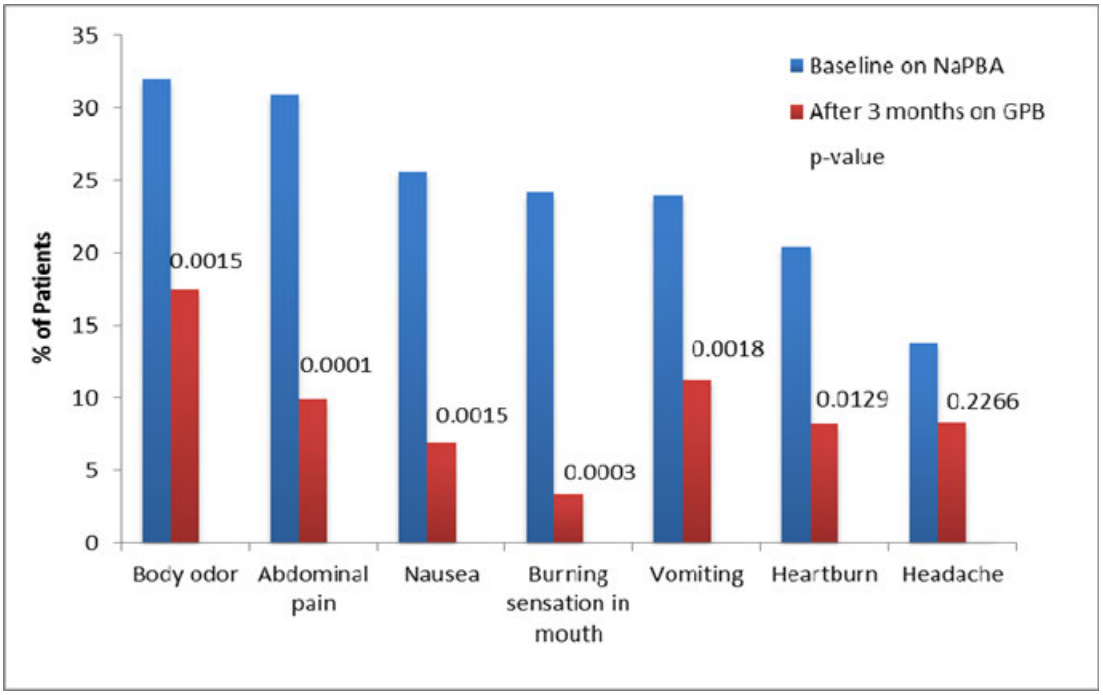
各症状を有する被験者の割合が減少し、全被験者では頭痛を除く全ての症状（図 2.7.4-3）、小児では体臭、腹痛／腹部苦悶、悪心及び喉／粘膜の灼熱感で統計学的に有意な減少が見られた（図 2.7.4-4）。

図 2.7.4-2 患者ごとの症状数（平均値）



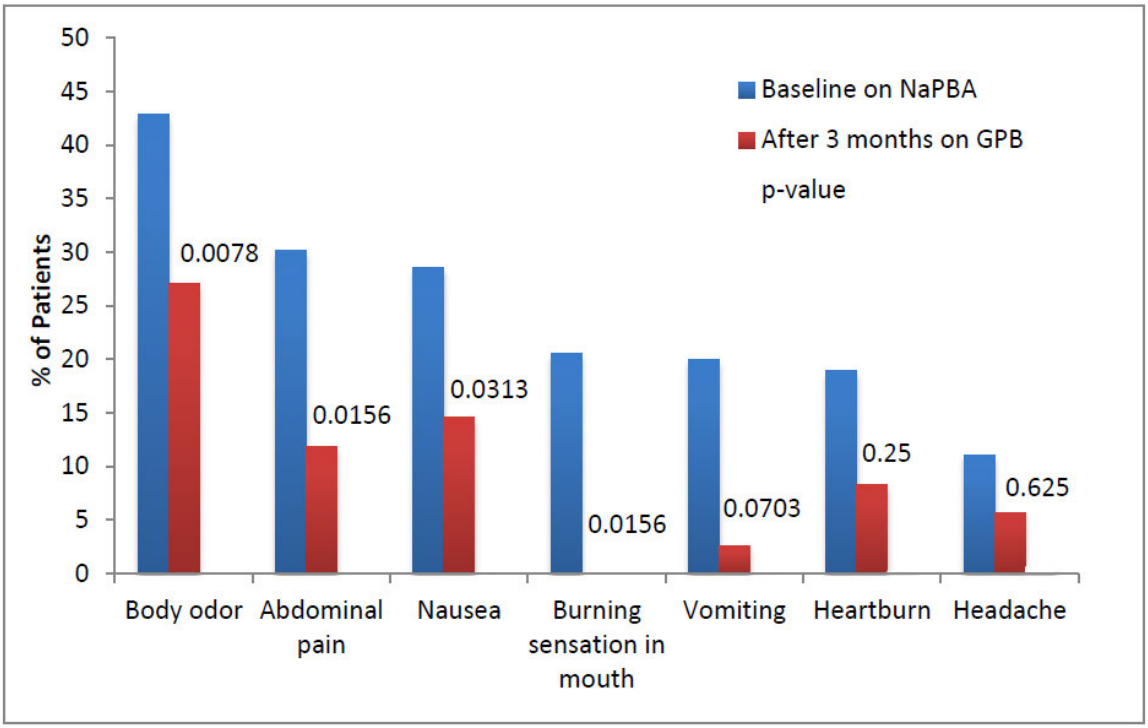
Source: ［5.3.5.3.15］UCD Growth-Symptom Report: Figure 14
Abbreviations: GPB = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; Peds = pediatric patients; SE = standard error.
*p < 0.0001; **p < 0.001; ***p < 0.05.

図 2.7.4-3 UCD 患者でよく見られた症状（ベースライン時及び本剤投与 3 ヵ月後）



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

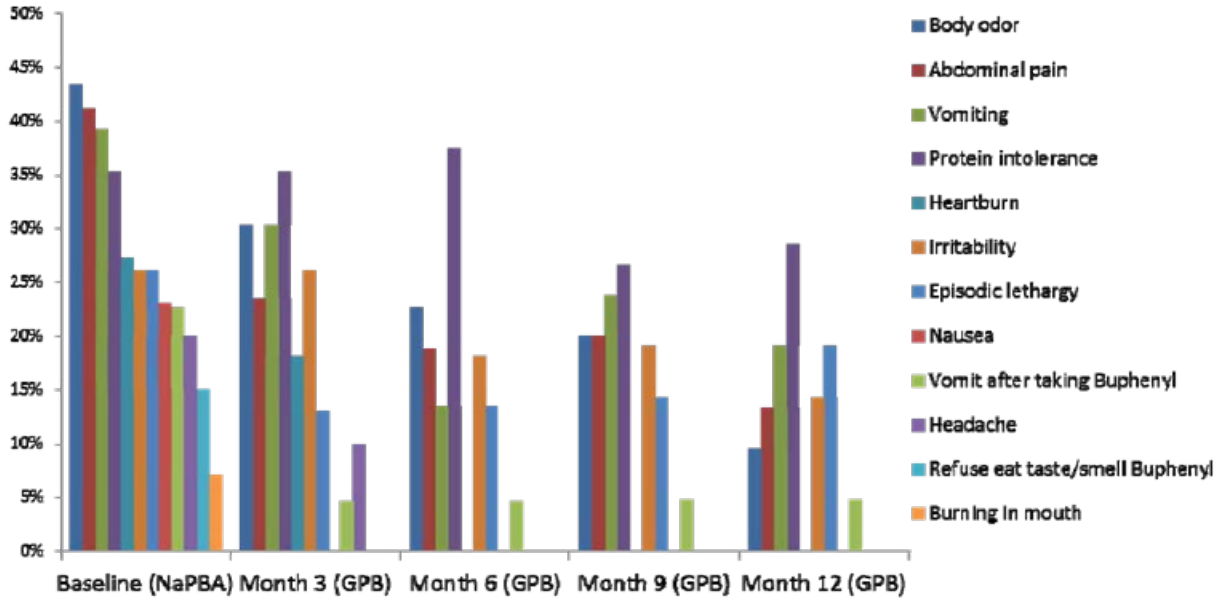
図 2.7.4-4 小児 UCD 患者でよく見られた症状（ベースライン時及び本剤投与 3 ヵ月後）



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

HPN-100-012 試験で、6 歳未満の小児に本剤を 12 ヵ月間投与し、3 ヵ月ごとに親又は介護者が UCD に関連する症状を記録した結果、本剤の継続的な使用により症状を有する被験者の割合が一貫して減少した（図 2.7.4-5）。

図 2.7.4-5　2 ヵ月齢～5 歳以下の小児患者（23 例）で 12 ヵ月間に見られた症状



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

2.7.4.2.3　死亡

2.7.4.2.3.1　HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験で死亡例は報告されなかった。

2.7.4.2.3.2　海外臨床試験

本剤の短期投与試験又は長期投与試験で死亡例は報告されなかった。

また、本剤の臨床試験で健康被験者の死亡も報告されなかった。

HPN-100-008 試験パート A では肝障害を有する被験者 2 例が死亡し、内訳は腎不全及び食道静脈瘤出血が各 1 例であった。HPN-100-008 試験パート B では肝障害を有する被験者 3 例が死亡し、内訳は肝不全、胃腸出血及び急性腎不全が各 1 例であった。全ての叙述を Summary of Safety in Hepatic Impairment［5.3.5.3.8］に示す。

2.7.4.2.4　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.4.1　HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験でのその他の重篤な TEAE を表 2.7.4-45（切替え期間）及び表 2.7.4-46（継続投与期間）に示す。重篤な TEAE の叙述一覧及び叙述の参照先を表 2.7.4-62 に示す。

切替え期間：

本剤投与時の重篤な TEAE の発現割合は 12.5%（2/16 例）であった。報告された重篤な TEAE

は異常感及び高アンモニア血症が各 6.3%（1/16 例）であった。NaPBA 投与時に重篤な TEAE は認められなかった。

継続投与期間：

重篤な TEAE の発現割合は 13.3%（2/15 例）であった。報告された重篤な TEAE はノロウイルス性胃腸炎及び高アンモニア血症が各 6.7%（1/15 例）であった。

表 2.7.4-45 重篤な TEAE（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients	
	NaPBA (N = 17)	HPN-100 (N = 16)
Serious TEAEs	0	2 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.3)
異常感	0	1 (6.3)
代謝および栄養障害	0	1 (6.3)
高アンモニア血症	0	1 (6.3)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.2.2-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: If multiple of the same SOC or PT occurred to the same subject, the number of occurrences is counted as one.
MedDRA Ver. 26.1

表 2.7.4-46 重篤な TEAE（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	HPN-100 (N = 15) n (%)
Serious TEAEs	2 (13.3)
感染症および寄生虫症	1 (6.7)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (6.7)
代謝および栄養障害	1 (6.7)
高アンモニア血症	1 (6.7)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.2.2-2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: If multiple of the same SOC or PT occurred to the same subject, the number of occurrences is counted as one.
MedDRA Ver. 27.0

2.7.4.2.4.1.1 治験薬との因果関係のある重篤な有害事象

切替え期間及び継続投与期間で、治験責任医師により治験薬との因果関係のある重篤な TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.4.1.2 UCD 部分集団別の重篤な有害事象

HPN-100-J001 試験で、年齢による重篤な TEAE の違いを解析した。

切替え期間：

年齢別の重篤な TEAE を HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.3.2.2-1［5.3.5.2.6］に示す。

切替え期間に重篤な TEAE が発現した 2 例のうち、1 例は 6～18 歳未満、もう 1 例は 18 歳以上であった。切替え期間に発現した重篤な TEAE は 2 件のみであったため、年齢が重篤な TEAE の発現割合及び種類に及ぼす影響を適切に評価することはできなかった。

継続投与期間：

年齢別の重篤な TEAE を HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.3.2.2-2［5.3.5.2.6］に示す。

継続投与期間に重篤な TEAE が発現した 2 例のうち、1 例は 2～6 歳未満、もう 1 例は 6～18 歳未満であった。継続投与期間に発現した重篤な TEAE は 2 件のみであったため、年齢が重篤な TEAE の発現割合及び種類に及ぼす影響を適切に評価することはできなかった。

2.7.4.2.4.1.3 曝露期間別の重篤な有害事象

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

2.7.4.2.4.2 海外臨床試験

2.7.4.2.4.2.1 海外臨床試験の併合解析

UCD 患者を対象とした短期投与試験及び長期投与試験でのその他の重篤な TEAE を表 2.7.4-47 に示す。重篤な TEAE の叙述一覧及び叙述の参照先を表 2.7.4-62 に示す。

短期投与試験：

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

長期投与試験：

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

表 2.7.4-47　重篤な TEAE（海外臨床試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[c)]	Number (%) of Patients		
	Short-Term Controlled Studies[a)]		Long-Term Open-Label Studies[b)]
	NaPBA (N = 85)	HPN-100 (N = 80)	HPN-100 (N = 100)
Any TESAE	2 (2.4)	1 (1.3)	26 (26.0)
胃腸障害	0	0	3 (3.0)
腹痛	0	0	1 (1.0)
嘔吐	0	0	2 (2.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.3)	4 (4.0)
胃腸炎	0	1 (1.3)	3 (3.0)
大葉性肺炎	0	0	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.0)
皮膚化学熱傷	0	0	1 (1.0)
代謝および栄養障害	2 (2.4)	0	20 (20.0)
高アンモニア血症	2 (2.4)	0	18 (18.0)
過小食	0	0	2 (2.0)
神経系障害	0	0	3 (3.0)
痙攣	0	0	2 (2.0)
浮動性めまい	0	0	1 (1.0)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (1.0)
精神障害	0	0	2 (2.0)
攻撃性	0	0	1 (1.0)
精神病性障害	0	0	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.0)
骨盤痛	0	0	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.0)
肺浸潤	0	0	1 (1.0)

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Tables 9.1.1; ［5.3.5.3.6］ISS Table 9.2.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) Short-term controlled studies include UP 1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006, and HPN-100-012.
b) Long-term open-label studies include HPN-100-005 SE, HPN-100-007, and HPN-100-012 SE.
c) Each patient is counted only once for each system organ class and preferred term.
MedDRA Ver. 12.1

2.7.4.2.4.2.1.1　治験薬との因果関係のある重篤な有害事象

短期投与試験：

UCD 患者を対象とした短期投与試験では、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。

長期投与試験：

UCD 患者を対象とした長期投与試験では、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。ただし、重篤な TEAE の自然流産が認められた 1 例について、治験依頼者は治験薬投与との因果関係が否定できないと判断し、治験薬の Safety Alert として報告した。

2.7.4.2.4.2.1.2 UCD 部分集団別の重篤な有害事象

UCD 患者を対象とした短期投与試験及び長期投与試験の併合データを用いて、人口統計学的特性及びベースライン特性による重篤な TEAE の違いを解析した。

短期投与試験：

年齢、性別、UCD の病型、UCD 発症年齢及び人種別の重篤な TEAE の概要を、ISS Table 9.1.2、Table 9.1.3、Table 9.1.4、Table 9.1.5 及び Table 9.1.6［5.3.5.3.5］にそれぞれ示す。

短期投与試験で重篤な TEAE が発現した 3 例のうち、2 例は男性、1 例は女性であった。3 例ともに 18 歳以上、白人、OTC 欠損、発症年齢 2 歳超であった。短期投与試験で発現した重篤な TEAE の数は非常に少なかったため、人口統計学的特性又はベースライン特性が重篤な TEAE の発現割合及び種類に及ぼす影響を適切に評価することはできなかった。

長期投与試験：

年齢、性別、UCD の病型、UCD 発症年齢及び人種別の重篤な TEAE の概要を、ISS Table 9.2.2、Table 9.2.3、Table 9.2.4、Table 9.2.5 及び Table 9.2.7［5.3.5.3.6］にそれぞれ示す。

長期投与試験では、26 例に重篤な TEAE が発現した。重篤な TEAE の発現割合は成人で 19.6%、小児で 32.7%であり、成人と比較して小児で高かった。また、重篤な TEAE の発現割合は 29 日齢～2 歳未満で 71.4%及び 2～5 歳で 37.5%であり、低い年齢群で発現割合が高かったが、成人と小児（6～11 歳及び 12～17 歳）では同程度であった。全ての年齢群で最も多く認められた重篤な TEAE は高アンモニア血症であり、その他の重篤な TEAE は発現割合が低く、年齢群間の違いは見られなかった。高アンモニア血症の重篤な TEAE の発現割合は OTC 欠損被験者で 17.4%、非 OTC 欠損被験者で 19.4%であり、OTC 欠損被験者と非 OTC 欠損被験者で同程度であったが、重篤な TEAE の全体的な発現割合は OTC 欠損被験者で 21.7%、非 OTC 欠損被験者で 35.5%であり、OTC 欠損被験者と比較して非 OTC 欠損被験者で高かった。重篤な TEAE 及び高アンモニア血症の発現割合は、発症年齢 2 歳超でそれぞれ 15.7%及び 11.8%、2 歳以下でそれぞれ 36.7%及び 24.5%であり、発症年齢 2 歳超と比較して 2 歳以下で顕著に高く、UCD の全体的な重症度がより高い若年被験者で重篤な TEAE の発現割合が高い傾向と一貫していた。

重篤な TEAE の発現割合は男性で 30.3%及び女性で 23.9%であり、男性と女性で同程度であったが、高アンモニア血症の発現割合は女性で 14.9%及び男性で 24.2%であり、女性と比較して男性で高かった。重篤な TEAE の発現割合は白人で 24.7%及び白人以外で 31.6%であり、白人と白人以外で同程度であった。

短期投与試験と同様に、長期投与試験で発現した重篤な TEAE の数は非常に少なかったため、人口統計学的特性又はベースライン特性が重篤な TEAE の発現割合及び種類に及ぼす影響を適切に評価することはできなかった。

2.7.4.2.4.2.1.3 曝露期間別の重篤な有害事象

長期投与試験の重篤な TEAE を本剤の曝露期間別に解析した。本剤への曝露期間に依存した重篤な TEAE の発現割合の増加は認められなかった（ISS Table 9.2.6［5.3.5.3.6］）。

2.7.4.2.4.2.2 HPN-100-011 試験

いずれかの長期投与試験を完了した UCD 患者 88 例が HPN-100-011 試験に組み入れられた。試験中の死亡は報告されなかった。重篤な TEAE の発現割合は全体で 34.1%（30 例）（表 2.7.4-48）、小児で 26.7%（12 例）及び成人で 41.9%（18 例）であり、小児と比較して成人で高かった。小児で 2 例以上に発現した重篤な TEAE は、高アンモニア血症が 10 例（22.2%）及び脱水が 2 例（4.4%）であった。

成人で 2 例以上に発現した重篤な TEAE は、高アンモニア血症が 11 例（25.6%）及び腹部痛が 3 例（7.0%）であった。

表 2.7.4-48　重篤な TEAE（HPN-100-011 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients (N = 88)
Any TESAE	30 (34.1)
胃腸障害	5 (5.7)
腹痛	3 (3.4)
下腹部痛	1 (1.1)
膵炎	1 (1.1)
嘔吐	1 (1.1)
肝胆道系障害	1 (1.1)
胆道ジスキネジー	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	5 (5.7)
胃腸炎	1 (1.1)
インフルエンザ	1 (1.1)
限局性感染	1 (1.1)
乳様突起炎	1 (1.1)
直腸周囲膿瘍	1 (1.1)
咽頭炎	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.4)
大腿骨骨折	1 (1.1)
処置による疼痛	1 (1.1)
脊椎圧迫骨折	1 (1.1)
臨床検査	1 (1.1)
アンモニア増加	1 (1.1)
代謝および栄養障害	22 (25.0)
脱水	2 (2.3)
高アンモニア血症	21 (23.9)
低カリウム血症	1 (1.1)
低ナトリウム血症	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)
背部痛	1 (1.1)
神経系障害	1 (1.1)
痙攣	1 (1.1)
精神障害	1 (1.1)
身体疾患に影響を与える精神的要因	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.5)
慢性気管支炎	1 (1.1)
気管支痙攣	1 (1.1)
低炭酸症	1 (1.1)
気胸	1 (1.1)

Source: ［5.3.5.4.3］HPN-100-011 CSR Table 14.3.2
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
MedDRA Ver. 12.1

2.7.4.2.4.2.2.1　治験薬との因果関係のある重篤な有害事象

2 件の重篤な TEAE（低炭酸症及び低ナトリウム血症）は、治験責任医師により治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。小児に発現した重篤な TEAE は、いずれも治験薬と「関連なし」と判断された。

2.7.4.2.4.2.3　HPN-100-009 試験

(1)　出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群

小児を対象とした HPN-100-009 試験で、2 ヵ月齢未満の安全解析対象集団で認められた重篤な TEAE の概要を SOC、PT 及び重症度別に表 2.7.4-49 に示す。

2 ヵ月齢未満の被験者では、重篤な TEAE が 11 例（68.8%）に 25 件発現した。比較的よく見られた SOC は、「感染症および寄生虫症」が 8 例（50.0%）及び「代謝および栄養障害」が 6 例（37.5%）であった。比較的よく見られた PT は、高アンモニア血症が 5 例（31.3%）及び嘔吐が 2 例（12.5%）であった。無気肺、菌血症、蜂巣炎、感染クループ、脱水、医療機器関連感染、栄養補給障害、嗜眠、医療機器使用部位感染、細菌性髄膜炎、好中球減少症、RS ウイルス感染、気管炎、上気道感染、尿路感染及びウイルス感染が各 1 例（6.3%）に発現した。

治験薬との因果関係のある重篤な TEAE は認められなかった（HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.3.2.7b［5.3.5.2.3］）。生命を脅かす又は死亡に至った重篤な TEAE は認められなかった。

重症度別の重篤な TEAE の発現件数は、軽度が 3 件、中等度が 11 件、重度が 11 件であった。重度の重篤な TEAE は、高アンモニア血症が 3 例（18.8%）に 5 件、菌血症、細菌性髄膜炎、気管炎、医療機器関連感染、医療機器使用部位感染及びウイルス感染が各 1 例（6.3%）であった。

重篤な TEAE の発現割合は、1 ヵ月齢未満の被験者で 70.0%（7 例）及び 1～2 ヵ月齢未満で 66.7%（4 例）であり、2 つの年齢群で同程度であった。比較的よく見られる重篤な TEAE は、年齢群間で違いがあった。5 件の高アンモニア血症は全てが 1 ヵ月齢未満の被験者［50.0%（5/10 例）］で発現し、2 件の嘔吐はいずれも 1～2 ヵ月齢未満の被験者［33.3%（2/6 例）］で発現した。重篤な TEAE に関してその他に年齢群間で重要な違いは認められなかった。

高アンモニア血症の発現割合は出生時～1 ヵ月齢未満と 1～2 ヵ月齢未満で異なったが、乳児が最初に UCD と診断されて治療を開始する際に、高アンモニア血症を含む基礎疾患の症状が見られると考えられる。高アンモニア血症が発現した 5 例はいずれも回復し、本剤投与を継続した。全体として、HPN-100-009 試験の結果から、出生時～2 ヵ月未満の被験者での本剤の安全性及び有効性が示された。

表 2.7.4-49　SOC、PT 及び最大重症度別の重篤な TEAE
（HPN-100-009 試験）（2 ヵ月齢未満）（安全性解析対象集団）

SOC[a)] Preferred Term Severity[b)]	Age <1 mos (N = 10)	Age 1 mos to <2 mos (N = 6)	Total 0 to <2 mos (N = 16)
Total Number of SAEs	18	7	25
Grade 1	2	1	3
Grade 2	6	5	11
Grade 3	10	1	11
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Number of Subjects with at Least 1 SAE	7 (70.0)	4 (66.7)	11 (68.8)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	3 (30.0)	3 (50.0)	6 (37.5)
Grade 3	4 (40.0)	1 (16.7)	5 (31.3)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0

表 2.7.4-49　SOC、PT 及び最大重症度別の重篤な TEAE
（HPN-100-009 試験）（2 ヵ月齢未満）（安全性解析対象集団）（続き）

血液およびリンパ系障害	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
好中球減少症	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
胃腸障害	0	2 (33.3)	2 (12.5)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	2 (33.3)	2 (12.5)
Grade 3	0	0	0
嘔吐	0	2 (33.3)	2 (12.5)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	2 (33.3)	2 (12.5)
Grade 3	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (40.0)	4 (66.7)	8 (50.0)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	1 (10.0)	2 (33.3)	3 (18.8)
Grade 3	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
菌血症	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	0	0
Grade 3	1 (10.0)	0	1 (6.3)
蜂巣炎	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
感染性クループ	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
医療機器関連感染	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	0	0
Grade 3	1 (10.0)	0	1 (6.3)
医療機器使用部位感染	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	0	0
Grade 3	1 (10.0)	0	1 (6.3)
細菌性髄膜炎	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	0	0
Grade 3	1 (10.0)	0	1 (6.3)
ＲＳウイルス感染	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
気管炎	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	0	0
Grade 3	1 (10.0)	0	1 (6.3)

表 2.7.4-49　SOC、PT 及び最大重症度別の重篤な TEAE
（HPN-100-009 試験）（2 ヵ月齢未満）（安全性解析対象集団）（続き）

上気道感染	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
尿路感染	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
ウイルス感染	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	1 (16.7)	1 (6.3)
代謝および栄養障害	6 (60.0)	0	6 (37.5)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	3 (30.0)	0	3 (18.8)
Grade 3	3 (30.0)	0	3 (18.8)
高アンモニア血症	5 (50.0)	0	5 (31.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 3	3 (30.0)	0	3 (18.8)
脱水	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
栄養補給障害	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
神経系障害	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
嗜眠	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
無気肺	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0

Source: ［5.3.5.2.3］HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.3.2.6b
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mos = month; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.
a) SAEs are coded based on MedDRA version 18.0. A subject is counted at most once within a preffered term and within an SOC. Table is sorted by SOC in alphabetical order followed by preffered term by decreasing incidence.
b) Grade 1 = Mild, Grade 2 = Moderate, Grade 3 = Severe, Grade 4 = Life-threatening or disabling, Grade 5 = Death related to adverse event.

(2) 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群

2 ヵ月齢～2 歳未満の被験者では、重篤な TEAE が 6 例（60.0%）に 25 件発現した。最も多く見られた重篤な TEAE は高アンモニア血症であった。高アンモニア血症の重篤な TEAE は 3 例（30.0%）に 7 件発現し、各被験者で 4 件、2 件及び 1 件が発現した。その他の重篤な TEAE として、1 例に腸壁気腫症及び腹膜炎、1 例に尿路感染、1 例にウイルス感染、感染性クループ及びインフルエンザ、1 例に無呼吸発作 2 件、チアノーゼ 2 件及び胃腸炎、1 例にアンモニア増加、ウイルス感染、ライノウイルス感染、ウイルス性上気道感染、喘息、喘息発作重積及び発熱が認められた。

25 件の重篤な TEAE のほとんどが中等度（11 件）又は重度（8 件）であった（表 2.7.4-50）。重度の重篤な TEAE は 2 例（20.0%）に発現し、高アンモニア血症が 5 件、胃腸炎、尿路感染及びアンモニア増加が各 1 件であった。生命を脅かす重篤な TEAE は 1 例に 4 件（チアノーゼ 2 件及び無呼吸発作 2 件）が認められた。死亡に至った重篤な TEAE は、同一被験者に発現した腸壁気腫症及び腹膜炎であった。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は同一被験者に 3 件認められ、その内訳は死亡に至った 2 件の重篤な TEAE 及び重度の高アンモニア血症のうちの 1 件であった。

25 件の重篤な TEAE のうち 15 件は最終 CSR で報告された。最終 CSR 以降に新たに報告された重篤な TEAE は、チアノーゼが 1 例に 2 件、インフルエンザが 1 例に 1 件、並びにライノウイルス感染、ウイルス性上気道感染、喘息、喘息発作重積、発熱及びウイルス感染が各 1 件（全て同一被験者）であった。また、1 件の高アンモニア血症がアンモニア増加に変更された。最終 CSR で 2 件として報告されていた死亡に至った重篤な TEAE（腸壁気腫症及び腹膜炎）が、腸穿孔に続いて発現した腹膜炎及びショックを病因とする 1 件の腸壁気腫症に変更された。

全ての叙述を HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Section 14.3.4［5.3.5.2.4］及び HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Section 14.3.3［5.3.5.2.5］に示す。

表 2.7.4-50　SOC、PT 及び最大重症度別の重篤な TEAE
（HPN-100-009 試験）（2 ヵ月齢～2 歳未満）（安全性解析対象集団）

SOC[a)] Preferred Term	Total (N = 10)					
	Total SAEs (Treatment-emergent)	Treatment-emergent SAE Severity[b)]				
	Total (N = 10)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Total Number of SAEs	25	0	11	8	4	2
Number of Subjects with At Least 1 SAE	6 (60.0)	0	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
心臓障害	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	0
チアノーゼ	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)[c)]	0
胃腸障害	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
腸壁気腫症	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
発熱	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
感染症および寄生虫症	5 (50.0)	0	2 (20.0)	2 (20.0)	0	1 (10.0)
ウイルス感染	2 (20.0)	0	2 (20.0)	0	0	0
感染性クループ	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
胃腸炎	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0	0
インフルエンザ	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
腹膜炎	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
ライノウイルス感染	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
尿路感染	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
臨床検査	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0	0
アンモニア増加	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0	0
代謝および栄養障害	3 (30.0)	0	1 (10.0)	2 (20.0)	0	0
高アンモニア血症	3 (30.0)	0	1 (10.0)[c)]	2 (20.0)[d)]	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0
無呼吸発作	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)[c)]	0
喘息	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
喘息発作重積	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0

Source: ［5.3.5.2.5］HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Table 14.3.2.6c and Listing 16.2.8.2c
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.
a) SAEs are coded based on MedDRA version 18.0. A subject is counted at most once within a preffered term and within an SOC. Table is sorted by SOC in alphabetical order followed by preffered term by decreasing incidence.
b) Grade 1 = Mild, Grade 2 = Moderate, Grade 3 = Severe, Grade 4 = Life-threatening or disabling, Grade 5 = Death related to AE.
c) Total of 2 SAEs, in the same subject.
d) Total of 5 SAEs: 1 subject had 4 events, and 1 subject had 1 event.

2.7.4.2.4.2.3.1　治験薬との因果関係のある重篤な有害事象

(1)　出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群

治験薬との因果関係のある重篤な TEAE は認められなかった。

(2)　2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群

治験薬との因果関係のある重篤な TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.5　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに注意すべき血液学的異常及びその他の臨床検査値異常を以下に詳述する。

2.7.4.2.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.5.1.1　HPN-100-J001 試験

切替え期間：

切替え期間に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.4-51 に示す。本剤及び NaPBA の投与中にそれぞれ 1 例が高アンモニア血症により投与を中止した。

継続投与期間：

継続投与期間で、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

表 2.7.4-51　治験薬の投与中止に至った TEAE
（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients	
	NaPBA (N = 17)	HPN-100 (N = 16)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	1 (5.9)	1 (6.3)
代謝および栄養障害	1 (5.9)	1 (6.3)
高アンモニア血症	1 (5.9)	1 (6.3)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.2.3-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: If multiple of the same SOC or PT occurred to the same subject, the number of occurrences is counted as one.
MedDRA Ver. 26.1

2.7.4.2.5.1.2　海外臨床試験

2.7.4.2.5.1.2.1　海外臨床試験の併合解析

治験薬の投与中止に至った TEAE について、短期投与試験及び長期投与試験の併合解析結果を表 2.7.4-52 に示す。

短期投与試験：

短期投与試験で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の概要を ISS Table 8.1［5.3.5.3.5］に示す。短期投与試験では、TEAE により本剤の投与を中止した被験者は認められなかった。2 例が TEAE により NaPBA の投与を中止した。HPN-100-006 試験の 1 例はアンモニア増加（123 μmol/L）及び頭痛、UP 1204-003 試験の 1 例は重度の高アンモニア血症により、NaPBA の投与を中止した。

長期投与試験：

長期投与試験で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の概要を ISS Table 8.2［5.3.5.3.6］に示す。長期投与試験では 5 例（5.0%）が TEAE により休薬又は治験薬の投与を中止した。

5 例のうち 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は治験薬と「関連あり」と判断され、本剤の既知の毒性プロファイルと一貫していた。3 例はいずれも治験薬を減量した。このうち 2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）は長期投与試験に新たに組み入れられた被験者であり、組入れ時には NaPBA による治療を受けておらず、

本剤投与開始後 1 ヵ月間に治験薬を 50%減量したところ症状の改善が認められた。被験者番号[redacted] は試験を完了したが、被験者番号[redacted] は更に 3 ヵ月間減量を継続した後に同意を撤回した。被験者番号[redacted] は投与 2 ヵ月時に 18 mL/日から 16 mL/日へわずかに減量し、減量した投与量で2ヵ月間投与を継続した後に投与を中止した。残りの2例のうち1例(被験者番号[redacted])は、治験薬とは関連のない併発疾患である特定不能な精神病の重篤な TEAE により治験薬の投与を中止した後、毒性に関連のない理由（治験参加に必要な長距離移動が困難であったため）により同意を撤回した。もう 1 例（被験者番号[redacted]）は組入れ時に[redacted] ヵ月齢であり、治験薬投与開始後 3 ヵ月目に高アンモニア血症のため治験薬の投与を中止した。

表 2.7.4-52　治験薬の投与中止に至った TEAE（海外臨床試験）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Patients		
	Short-Term Controlled Studies[a)]		Long-Term Open-Label Studies[b)]
System Organ Class Preferred Term[c)]	NaPBA (N = 85)	HPN-100 (N = 80)	HPN-100 (N = 100)
Any discontinuations due to TEAE	2 (2.4)	0	5 (5.0)
胃腸障害	0	0	2 (2.0)
腹部膨満	0	0	1 (1.0)
鼓腸	0	0	1 (1.0)
悪心	0	0	1 (1.0)
レッチング	0	0	1 (1.0)
嘔吐	0	0	1 (1.0)
全身障害および投与局所様態	0	0	2 (2.0)
顔面浮腫	0	0	1 (1.0)
末梢性浮腫	0	0	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.0)
尿路感染	0	0	1 (1.0)
臨床検査	1 (1.2)	0	0
アンモニア増加	1 (1.2)	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0	2 (2.0)
食欲減退	0	0	1 (1.0)
高アンモニア血症	1 (1.2)	0	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.0)
背部痛	0	0	1 (1.0)
神経系障害	1 (1.2)	0	3 (3.0)
味覚異常	0	0	1 (1.0)
頭痛	1 (1.2)	0	0
嗜眠	0	0	1 (1.0)
錯感覚	0	0	1 (1.0)
会話障害	0	0	1 (1.0)
振戦	0	0	1 (1.0)
精神障害	0	0	1 (1.0)
精神病性障害	0	0	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.0)
発声障害	0	0	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.0)
発疹	0	0	1 (1.0)
皮膚異常臭	0	0	1 (1.0)

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Tables 8.1; ［5.3.5.3.6］ISS Table 8.2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;

NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) Short-term controlled studies include UP 1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006, and HPN-100-012.
b) Long-term open-label studies include HPN-100-005 SE, HPN-100-007, and HPN-100-012 SE.
c) A patient who reported the same system organ class (SOC) and/or preferred term (PT) on more than one occasion was counted only one time for that SOC and/or PT.
MedDRA Ver. 12.1

2.7.4.2.5.1.2.2 HPN-100-011 試験

HPN-100-011 試験に組み入れられた 88 例のうち 3 例に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。内訳は、膵炎及び低炭酸症が各 1 例、並びに 1 例は汎血球減少症及び高アンモニア血症であった。汎血球減少症以外はいずれも重篤な TEAE であった。膵炎及び高アンモニア血症は治験薬と「関連なし」、低炭酸症及び汎血球減少症は治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。

2.7.4.2.5.2 注意すべき血液学的異常及びその他の臨床検査値異常

HPN-100-J001 試験及び海外臨床試験で、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）又はアミノ酸値の本剤投与による変化に一定の傾向は認められなかった。ベースライン時からの変化及び平均変化量、治験責任医師が臨床的に重要であると判断した測定値、並びに TEAE として報告された測定値等の臨床検査データの概要については 2.7.4.3 で考察する。

2.7.4.2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

UCD の病態及び NaPBA で既に報告されている知見に基づき、高アンモニア血症発作及び PAA 高値に関連することが報告されている有害事象[Thibault, 1994][Thibault, 1995]を臨床的に重要な注目すべき有害事象として特定した。

2.7.4.2.6.1 高アンモニア血症発作

UCD の管理では、高アンモニア血症及び高アンモニア血症発作の管理が主な目的となる。UCD 患者を対象とした試験において、高アンモニア血症発作を、臨床診療に従い、血中アンモニア濃度が 100 µmol/L を超え、かつ高アンモニア血症の徴候及び症状（頭痛、悪心、嗜眠から昏睡に及ぶ意識レベルの低下）が認められる[Batshaw, 1984][Logan, 1984]場合と定義した。高アンモニア血症発作は、適切な摂食及び服薬の不遵守、並びに併発疾患等の様々な原因によって生じるが、原因が特定できないことが多い。高アンモニア血症発作が発現した患者は、通常緊急の医学的介入を必要とし、入院及び集中モニタリングを必要とすることが多く、不可逆的な病的状態又は死亡に至る可能性がある。National Institutes of Health の助成による UCD Consortium Longitudinal Study に組み入れられた被験者のうち、組入れ時に NaPBA が投与されていた被験者の 80%超が過去に高アンモニア血症発作を経験しており、被験者 1 例当たり平均約 5 回の高アンモニア血症発作を経験していた（RDCRN5101 Study Report［5.3.5.4.6］）。

UCD Consortium Longitudinal Study への組入れ時に NaPBA が投与されていなかった被験者でも 40%超が過去に高アンモニア血症発作を経験しており、被験者 1 例当たり平均約 4.5 回の高アンモニア血症発作を経験していた。

2.7.4.2.6.1.1 HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験では、100 µmol/L 以上の血中アンモニア濃度を伴う臨床症状を高アンモニア血症発作と定義した。

切替え期間：

切替え期間で 1 例に 1 件の高アンモニア血症発作が発現した。

継続投与期間：

継続投与期間で 1 例に 1 件の高アンモニア血症発作が発現した。

2.7.4.2.6.1.2 海外臨床試験

2.7.4.2.6.1.2.1 海外臨床試験の併合解析

本剤の臨床試験に組み入れられた UCD 患者の組入れ前 1 年間の高アンモニア血症発作に関する情報を収集した。

短期投与試験［UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）、HPN-100-006 試験］、長期投与試験［HPN-100-005 試験（継続投与期間）、HPN-100-012 試験（継続投与期間）、HPN-100-007 試験］及び HPN-100-009 試験でも、高アンモニア血症発作に関する情報を収集した。

短期投与試験：

短期投与試験の本剤投与では、高アンモニア血症発作は報告されなかった（ISS Table 5.1.1［5.3.5.3.5］）。NaPBA 投与では、HPN-100-006 試験及び UP 1204-003 試験の各 1 例に高アンモニア血症が発現し、高アンモニア血症発作と判断された。

また、UP 1204-003 試験では、治験実施計画書で規定された治験薬の投与（NaPBA を 1 週間及び本剤を 1 週間）を完了した被験者 1 例に高アンモニア血症が発現したが、試験参加前の治療［NaPBA 顆粒剤及び安息香酸ナトリウム（NaBZ）］に戻した後の発現であり、治験薬投与中の発現ではなかった。

長期投与試験：

長期投与試験［HPN-100-005 試験（継続投与期間）、HPN-100-012 試験（継続投与期間）及び HPN-100-007 試験］において、本剤投与時に 19 例（19.0%）に 27 件の高アンモニア血症発作が発現し、成人で 7 例（13.7%）に 10 件、小児で 12 例（24.5%）に 17 件報告された（表 2.7.4-53）。

本剤投与時の高アンモニア血症発作の平均発現率は、成人で 1 例当たり 0.20 件／年、小児で 1 例当たり 0.35 件／年であり、成人と比較して小児で高かった。高アンモニア血症発作を発現したときの最高血中アンモニア濃度は、成人で 170.50 µmol/L、小児で 271.34 µmol/L であり、成人と比較して小児で高かった（ISS Table 18.1［5.3.5.3.6］）。高アンモニア血症発作に関連して比較的よく見られた臨床症状は、反復性嘔吐、突発性嗜眠、錯乱、悪心、疲労、浮動性めまい、人格変化、焦点調節不能、運動失調、腹痛、戦闘反応、代謝性アルカローシス、脳症及び嘔吐であった。高アンモニア血症発作の誘発要因は、成人では併発疾患が 5 件、治験薬の服薬不遵守が 4 件及びその他が 3 件、小児では併発疾患が 6 件、感染が 2 件及びその他が 3 件であった。10 例（成人 3 例、小児 7 例）では、誘発要因は報告されなかった。各被験者の高アンモニア血症発作発現に関する情報を表 2.7.4-54 に示す。

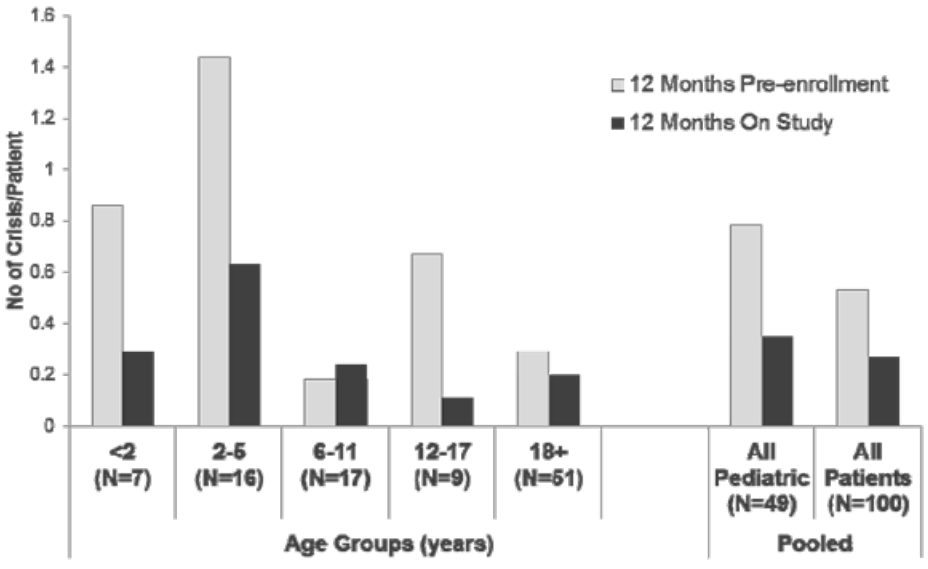
高アンモニア血症発作の発現被験者数は長期投与試験参加前 12 ヵ月間で 30 例、長期投与試験での本剤投与中で 19 例であり、長期投与試験参加前 12 ヵ月間と比較して長期投与試験での本剤投与中で少なかった。高アンモニア血症発作の発現件数も長期投与試験参加前12ヵ月間で53件、長期投与試験での本剤投与中で 27 件であり、長期投与試験参加前 12 ヵ月間と比較して長期投与試験での本剤投与中で少なかった。本結果は成人及び小児で一貫していた（図 2.7.4-6 及び表 2.7.4-53）。臨床試験の環境と制限のない生活環境との非対照後ろ向きの比較ではあるが、本結果から、本剤の長期間投与時も血中アンモニア濃度が臨床的に十分に管理できることが示される。

表 2.7.4-53　高アンモニア血症発作（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

	Paediatrics 29 days–17 years (N = 49)	Adults ≥ 18 years (N = 51)	Total (N = 100)
History of hyperammonaemic crisis[a),b)]			
Number of patients (n, %)	21 (42.9)	9 (17.6)	30 (30.0)
Number of events	38	15	53
Hyperammonaemic crisis[b)] on study treatment			
Number of patients (n, %)	12 (24.5)	7 (13.7)	19 (19.0)
Number of events	17	10	27

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 2.8.3 and Table 18.1
Note: Includes pooled data from HPN-100-005 SE, HPN-100-007, and HPN-100-012 SE.
a) Hyperammonaemic crises occurring in the 12 months before study enrollment.
b) A hyperammonaemic crisis is defined as blood ammonia ≥ 100 µmol/L plus clinical signs and symptoms of hyperammonaemia.

図 2.7.4-6　年齢別の高アンモニア血症発作の発現割合
（組入れ前及び本剤投与 12 ヵ月後）



Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 2.8.1; ［5.3.5.3.6］ISS Table 18.1

表 2.7.4-54 被験者別の高アンモニア血症発作の要約（長期投与試験）

Patient No.	Diagnosis (Sex, Age at Screening)	Timing and Duration of Crisis	Symptoms	Ammonia Results
[redacted] (rollover)	ASS deficiency (M, [redacted] years)	Month 5 (2 days)	None	Admission and peak: 174 µmol/L Discharge: 35 µmol/L
[redacted] (new)	OTC deficiency (M, 1[redacted] years)	Month 7 (5 days)	Recurrent vomiting	Admission: 98 µmol/L Peak: 143 µmol/L Discharge: 37 µmol/L
[redacted] (new)	OTC deficiency (F, [redacted] years)	Month 5 (16 days) (not a TESAE, not hospitalized)	Episodic lethargy, headaches, abdominal pain, tiredness	Admission: 129.2 µmol/L Peak: 147 µmol/L Discharge: 34 µmol/L
[redacted] (rollover)	OTC deficiency (F, 2[redacted] years)	Month 12 (1 day)	confusion	Admission, peak: 104 µmol/L Discharge: 77 µmol/L
[redacted] (rollover)	OTC deficiency (F, 2[redacted] years)	Month 5 (2 days)	personality changes, inability to focus, and recurrent vomiting	Admission, peak: 239 µmol/L Discharge: 63 µmol/L
		Month 8 (4 days)	ataxia and recurrent vomiting	Admission, peak: 157 µmol/L Discharge: 9 µmol/L
[redacted] (rollover)	OTC deficiency (F, 2[redacted] years)	Month 5 (4 days)	chronic migraine headaches, episodic lethargy, abdominal pain, and recurrent vomiting	Admission: 50 µmol/L Peak: 147 µmol/L Discharge: 36 µmol/L
[redacted] (new)	ARG deficiency (M, 4[redacted] years)	Week 1 (4 days)	episodic lethargy	Admission: 119 µmol/L Peak: 163 µmol/L Discharge: 26 µmol/L
		Month 11 (7 days)	abnormal neurological examination (hypotonia, spasticity, hyperreflexia, and/or clonus), mental status slower than baseline but not obtunded or confused	Admission: 155 µmol/L Peak: 197 µmol/L Discharge: 29 µmol/L
[redacted] (new)	OTC deficiency (F, [redacted] years)	Month 5 (2 days)	combative behavior and confusion with fever	Admission, peak: 156 µmol/L Discharge: 20 µmol/L
[redacted] (rollover)	OTC deficiency (F, 3[redacted] years)	Month 11 (< 1 day)	chest discomfort	Admission: 178 µmol/L Peak: 194 µmol/L Discharge: 46 µmol/L
		Month 12 (1 day)	chronic migraine headaches, episodic lethargy, and lower abdominal pain	Admission, peak: 118 µmol/L Discharge: 25 µmol/L
[redacted]	OTC deficiency (M, 1[redacted] years)	(1 day)	none	Admission: 118 µmol/L Peak: 163 µmol/L Discharge: 71 µmol/L
[redacted] (rollover)	OTC deficiency (M, 1[redacted] years)	Month 4 (1 day)	recurrent vomiting	Admission: 199 µmol/L Peak: 223 µmol/L Discharge: unknown

表 2.7.4-54 被験者別の高アンモニア血症発作の要約（長期投与試験）（続き）

[redacted] (new)	OTC deficiency (F, [redacted] years)	Month 3 (3 days)	episodic lethargy and recurrent vomiting	Admission: 149 µmol/L Peak: 168 µmol/L Discharge: 25 µmol/L
[redacted] (rollover)	ASL deficiency (M, [redacted] years)	Month 4 (2 days)	recurrent vomiting	Admission and peak: 287 µmol/L Discharge: 5.87 µmol/L
[redacted] (rollover)	OTC deficiency (F, [redacted] years)	Month 0 (1 day)	recurrent vomiting	Admission and peak: 166 µmol/L Discharge: 60 µmol/L
		Month 1 (1 day)	none	Admission and peak: 182 µmol/L Discharge: 64 µmol/L
		Month 6 (2 days)	recurrent vomiting	Admission and peak: 274 µmol/L Discharge: 21 µmol/L
		Month 7 (2 days)	recurrent vomiting	Admission: 227 µmol/L Peak: 246 µmol/L Discharge: 36 µmol/L
		Month 10 (2 days)	recurrent vomiting	Admission and peak: 492 µmol/L Discharge: 9 µmol/L
[redacted] (new)	OTC deficiency (M, [redacted] years)	Month 0 (2 days)	episodic lethargy, recurrent vomiting, protein intolerance	Admission and peak: 156 µmol/L Discharge: 9 µmol/L
		Month 7 (2 days)	recurrent vomiting	Admission: 158 µmol/L Peak: 193 µmol/L Discharge: 12 µmol/L
[redacted] (new)	ASS deficiency (F, [redacted] months)	Month 4 (1 day)	recurrent vomiting	Admission: 177 µmol/L Peak: 329 µmol/L Discharge: 33 µmol/L
[redacted] (rollover)	ASS deficiency (M, [redacted] year)	Month 11 (20 days)	abnormal neurology, episodic lethargy, recurrent vomiting, protein intolerance, brain edema, seizure	Admission: 204.34 µmol/L Peak: 997 µmol/L Discharge: 9.98 µmol/L
[redacted] (new)	OTC deficiency (F, [redacted] years)	Month 8 (2 days)	episodic lethargy, recurrent vomiting, protein intolerance, ataxia	Admission/peak: 139.3 µmol/L Discharge: 42.4 µmol/L
[redacted] (rollover)	ASL deficiency (F, [redacted] years)	Month 11 (3 days)	abnormal neurology, episodic lethargy, recurrent vomiting, protein intolerance	Admission: 161.47 µmol/L Peak: 199.05 µmol/L Discharge: 31.71 µmol/L

Source: ［5.3.3.2.3］HPN-100-005 (SE) CSR Listing 16.2.6.1, Listing 16.2.6.3.1, Listing 16.2.6.3.2, and Listing 16.2.7.1; ［5.3.5.2.1］HPN-100-007 CSR Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.3, Listing 16.2.6.3.1, and Listing 16.2.6.3.2; ［5.3.3.2.5］HPN-100-012 (SE) CSR Listing 16.2.6.1.1, Listing 16.2.6.3.1, Listing 16.2.6.3.2, and Listing 16.2.7.1
Abbreviations: ARG = arginase; ASS = argininosuccinate synthetase; ASL = argininosuccinate lyase; OTC = ornithine transcarbamylase; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

2.7.4.2.6.1.2.2 HPN-100-009 試験

(1) 出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群

2 ヵ月齢未満の被験者で発現した高アンモニア血症発作の概要を表 2.7.4-55 に、高アンモニア血症発作を示唆する臨床症状が認められた被験者数を HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.3.3.2b［5.3.5.2.3］に示す。各来院時の血中アンモニア濃度及びベースライン時からの変化については、HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Section 11.4.1.2［5.3.5.2.3］に示す。高アンモニア血症発作を、アンモニア増加と関連があり、医療処置を必要とする高アンモニア血症と一致する徴候及び症状（高頻度の嘔吐、悪心、頭痛、嗜眠、易刺激性、闘争性又は傾眠を含むが、これらに限定されない）を有する場合と定義した。

2 ヵ月齢未満の被験者で、組入れ前の期間（組入れ時に 1 歳未満であったため組入れ時の日齢と定義）の高アンモニア血症発作の発現件数の中央値は 0.0 回（平均値±SD：0.5±0.63 回、範囲：0～2 回）であった。16 例のうち 6 例（37.5%）に高アンモニア血症発作が発現し、このうち 1 例（6.3%）では 2 回発現したものの、3 回以上発現した被験者は認められなかった。組入れ前の高アンモニア血症発作の発現率は 0.017 件／日であった。

試験期間中、2 ヵ月齢未満のほとんどの被験者では高アンモニア血症発作は発現しなかった。切替え期間（投与 1 日目～7 日目）に高アンモニア血症発作が発現した被験者は認められなかった。継続投与期間（投与 1 ヵ月時～6 ヵ月時）では、高アンモニア血症発作が 1 件発現した被験者が 3 例（18.8%）、2 件発現した被験者が 2 例（12.5%）認められた。継続投与期間の高アンモニア血症発作の発現件数の中央値は 0.0 回（平均値±SD：0.4±0.73 回、範囲：0～2 回）であり、発現率は 0.003 件／日であった。継続投与期間に認められた高アンモニア血症発作は、いずれも重篤な TEAE として報告された（HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Section 12.3.3.2［5.3.5.2.3］）。また、別の 5 例で計画来院時に 100 µmol/L を超える血中アンモニア濃度が 1 回以上認められたが、高アンモニア血症発作には関連しなかった（HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Listing 16.2.9.1b、Listing 16.2.9.2b 及び Listing 16.2.10.4b［5.3.5.2.3］）。

組入れ前の高アンモニア血症発作の発現割合は 1 ヵ月齢未満で 40.0%（4/10 例）、1～2 ヵ月齢未満で 50.0%（3/6 例）であり、2 つの年齢群間で重要な違いは見られなかった。切替え期間では、いずれの年齢群でも高アンモニア血症発作は発現しなかった。継続投与期間には、1 ヵ月齢未満の被験者のみ［50.0%（5/10 例）］に高アンモニア血症発作が認められた。

いずれの来院でも、高アンモニア血症発作を示唆する臨床症状が認められた被験者数は 3 例以下であった（HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.3.3.2b［5.3.5.2.3］）。切替え期間では、高アンモニア血症発作を示唆する臨床症状は認められなかった。継続投与期間では、症状が認められた被験者の割合は、投与 1 ヵ月時で 6.3%（1/16 例）、投与 2 ヵ月時で 18.8%（3/16 例）、投与 4 ヵ月時で 7.7%（1/13 例）であった。以降の継続投与期間の来院時には、高アンモニア血症発作を示唆する臨床症状は認められなかった。症状が認められた被験者はいずれも 1 ヵ月齢未満であった。

表 2.7.4-55　高アンモニア血症発作の要約（HPN-100-009 試験）
（2 ヵ月齢未満）（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)
Number HAC Prior to Enrollment			
0	6 (60.0)	3 (50.0)	9 (56.3)
1	3 (30.0)	3 (50.0)	6 (37.5)
2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
3	0	0	0
4 or More	0	0	0
N	10	6	16
Mean (SD)	0.5 (0.71)	0.5 (0.55)	0.5 (0.63)
Median	0.0	0.5	0.0
Min, Max	0, 2	0, 1	0, 2
Number HAC During Transition Period (Days 1-7)			
0	10 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4 or More	0	0	0
N	10	6	16
Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 0	0, 0	0, 0
Number HAC During Safety Extension Period			
0	5 (50.0)	6 (100.0)	11 (68.8)
1	3 (30.0)	0	3 (18.8)
2	2 (20.0)	0	2 (12.5)
3	0	0	0
4 or More	0	0	0
N	10	6	16
Mean (SD)	0.7 (0.82)	0.0 (0.00)	0.4 (0.73)
Median	0.5	0.0	0.0
Min, Max	0, 2	0, 0	0, 2
Rate of HAC Prior to Enrollment[a)]	0.032	0.009	0.017
Rate of HAC During Safety Extension[b)]	0.005	0	0.003

Source: ［5.3.5.2.3］HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.3.3.1b
Abbreviations: HAC = hyperammonaemic crisis; max = maximum; min = minimum; mos = month; SD = standard deviation.
Note: Listing 16.2.9.2b provides ammonia and glutamine levels by subject.
a) Rate of HAC prior to enrollment was calculated as sum of (number of HAC) / sum of (subject age in days at the time of enrollment or 365 days, whichever was less) across all subjects in the corresponding group. All subjects in this cohort were younger than 365 days at enrollment.
b) Rate of HAC per 6 months during the safety extension was calculated as sum of (number of HAC) / sum of (days during first 6 months starting on Day 8 or number days on RAVICTI, whichever was less) across all subjects in the corresponding group.

(2)　2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群

2 ヵ月齢～2 歳未満の被験者で発現した高アンモニア血症発作の概要を表 2.7.4-56 に、高アンモニア血症発作を示唆する臨床症状が認められた被験者数を HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Table 14.3.3.2c［5.3.5.2.5］に示す。各来院時の血中アンモニア濃度及びベースライン時からの変化については、HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Section 11.4.1.2［5.3.5.2.5］に示す。高アンモニア血症発作を、アンモニア増加と関連があり、医療処置を必要とする高アンモニア血症と一致する徴候及び症状（高頻度の嘔吐、悪心、頭痛、嗜眠、易刺激性、闘争性又は傾眠を含

むが、これらに限定されない）を有する場合と定義した。

組入れ前の期間（日齢又は 365 日のいずれか少ない日数と定義）の高アンモニア血症発作の発現件数の中央値は 2.0 回（平均値±SD：2.9±3.38 回、範囲：0～10 回）であった。10 例のうち 4 例（40.0%）では高アンモニア血症発作は認められず、1 例（10.0%）に 1 件及び 5 例（50.0%）に各 3 件以上認められた。組入れ前の高アンモニア血症発作の発現率は 0.011 件／日であった。

切替え期間の高アンモニア血症発作の発現件数の中央値は 0.0 回（平均値±SD：0.1±0.32 回、範囲：0～1 回）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 1 例（10.0%）のみであった。継続投与期間の高アンモニア血症発作の発現件数の中央値は 0.0 回（平均値±SD：0.8±1.39 回、範囲：0～4 回）であった。

大多数の被験者［6/9 例（66.7%）］で高アンモニア血症発作は認められず、1 例（11.1%）に 1 件、1 例（11.1%）に 2 件、1 例（11.1%）に 4 件認められた。4 件の高アンモニア血症発作が発現した被験者は、乳児期に OTC 欠損症と診断され、ベースライン時に 2 種類のアンモニアスカベンジャー（NaPBA 及び NaBZ）を服用しており（HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Listing 16.2.4.1c［5.3.5.2.5］）、10 例の中で最も TEAE 及び重篤な TEAE の発現が多かった（HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Listing 16.2.8.2c［5.3.5.2.5］）。また、1 例が血中アンモニア濃度 100 μmol/L を超えたが、高アンモニア血症発作との関連は認められなかった（HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Listings 16.2.9.1c、16.2.9.2c 及び 16.2.10.4c［5.3.5.2.5］）。継続投与期間では、全被験者での高アンモニア血症発作の発現率は 0.005 件／日であった。

各来院で高アンモニア血症発作を示唆する臨床症状が認められた被験者は 1 例以下であった（HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Table 14.3.3.2c［5.3.5.2.5］）。切替え期間に臨床症状が認められた被験者数及び発現割合は、投与 1 日目～4 日目で 0 例、投与 7 日目で 10 例中 1 例（10.0%）であった。継続投与期間では、投与 1 ヵ月時で 9 例中 1 例（11.1%）、投与 2 ヵ月時で 8 例中 1 例（12.5%）、投与 3 ヵ月時及び 5 ヵ月時でそれぞれ 7 例中 1 例（14.3%）であり、以降の来院では 0 例であった。

表 2.7.4-56　高アンモニア血症発作の要約（HPN-100-009 試験）
（2 ヵ月齢～2 歳未満）（安全性解析対象集団）

	Total (N = 10)		
	Number of HAC Prior to Enrollment n = 10	Number of HAC During Transition (Days1-7) n = 10	Number of HAC During Safety Extension (Months 1-6) n = 9
0	4 (40.0)	9 (90.0)	6 (66.7)
1	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (11.1)
2	0	0	1 (11.1)
3	1 (10.0)	0	0
4 or More	4 (40.0)	0	1 (11.1)
n	10	10	9
Mean (SD)	2.9 (3.38)	0.1 (0.32)	0.8 (1.39)
Median	2.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 10	0, 1	0, 4
Rate of HAC	0.011[a)]	-	0.005[b)]

Source: ［5.3.5.2.5］HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Table 14.3.3.1c
Abbreviations: HAC = hyperammonaemic crisis; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
Note: Listing 16.2.9.2c provides ammonia and glutamine levels by subject.
a) Rate of HAC prior to enrollment was calculated as sum of (number of HAC) / sum of (subject age in days at the time of enrollment or 365 days, whichever was less) across all subjects in the corresponding group.

b) Rate of HAC per 6 months during the safety extension was calculated as sum of (number of HAC) / sum of (days during first 6 months starting on Day 8 or number days on RAVICTI, whichever was less) across all subjects in the corresponding group.

2.7.4.2.6.1.2.3 HPN-100-011 試験

高アンモニア血症発作の発現割合及び発現件数は、NaPBA を服用していた本剤の臨床試験への最初の組入れ前 12 ヵ月間で 30.7%及び 49 件、HPN-100-011 試験で 22.7%及び 43 件であり、組入れ前 12 ヵ月間と比較して、HPN-100-011 試験で低かった（HPN-100-011 CSR Table 11-4［5.3.5.4.3］）。小児では、1 例当たりの高アンモニア血症発作の年間発現件数は、本剤の臨床試験への最初の組入れ前 12 ヵ月間の 0.78 件から、12 ヵ月の長期投与試験及び HPN-100-011 試験でそれぞれ 0.36 件及び 0.42 件に減少した。

これに対して、成人での高アンモニア血症発作の発現割合は、NaPBA を服用していた本剤の臨床試験への最初の組入れ前 12 ヵ月間で 18.6%、HPN-100-011 試験で 20.9%であり、組入れ前 12 ヵ月間と HPN-100-011 試験で同程度であった。成人での高アンモニア血症発作の年間発現件数は、本剤の臨床試験への最初の組入れ前 12 ヵ月間で 0.33 件、12 ヵ月の長期投与試験で 0.21 件、HPN-100-011 試験で 0.58 件であり、組入れ前 12 ヵ月間と比較して 12 ヵ月の長期投与試験で低かったが、HPN-100-011 試験では明らかに高かった（表 2.7.4-57）。この増加は、1 例で、46 日間の試験参加中に食事の変更により高アンモニア血症発作が 2 回発現し、その後転出により試験が中止されたことに起因している。本被験者の高アンモニア血症発作の年間発現件数は 15.9 件であった。また、本被験者は適切な摂食及び服薬の不遵守、並びにウイルス感染により、臨床試験への組入れ前 12 ヵ月間に高アンモニア血症発作が 2 回発現していた。

HPN-100-011 試験で認められた高アンモニア血症発作の誘発要因は、併発疾患が 23.3%（小児：6 例、成人：4 例）、感染が 14%（小児：6 例）及び治験薬の服薬不遵守が 14%（小児：2 例、成人：4 例）であった（HPN-100-011 CSR Table 14.2.3.1［5.3.5.4.3］）。高アンモニア血症発作に関連して比較的よく見られた徴候及び症状は、悪心が 41.9%（18 例）、発作性嗜眠が 37.2%（16 例）及び反復性嘔吐が 34.9%（15 例）であった。悪心の発現割合は小児被験者で 27.3%（6/22 例）、成人被験者で 57.1%（12/21 例）であり、小児被験者と比較して成人被験者で高かった。一方、発作性嗜眠及び反復性嘔吐の発現割合は小児被験者で 50.0%（11/22 例）及び 50.0%（11/22 例）、成人被験者で 23.8%（5/21 例）及び 19.0%（4/21 例）であり、小児被験者と比較して成人被験者で低かった。

表 2.7.4-57　高アンモニア血症発作の比較（組入れ前、長期投与試験、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.
Note: 12-Month Study = During 12-month safety extension Studies HPN- 100-005SE, HPN-100-007, and HPN-100-012SE.
Note: 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.

2.7.4.2.6.2 血漿中 PAA 濃度と関連する有害事象

公表文献に基づいて PAA の毒性について検討し、海外臨床試験の結果（UCD 患者、健康被験者及び肝障害被験者）に基づいて血漿中 PAA 濃度と有害事象との関連を検討した。HPN-100-J001 試験では、血漿中 PAA 濃度と関連する有害事象の解析は実施しなかった。

2.7.4.2.6.2.1 PAA の毒性に関する公表文献

PAA はフェニルアラニンの異化に関与する内因性の成分である[Oberdoerster, 2000]。臨床及び非臨床の公表文献でフェニル酢酸ナトリウム（NaPAA）又は NaPBA（体内で PAA に変換される）の投与が有害事象に関連することが報告されている。

ヒトに NaPAA 又は NaPBA を投与したときの有害作用又は血漿中 PAA 濃度に関するデータが 31 報の公表文献で報告されている（2.7.4.8）。ほとんどの公表文献（26 報）で何らかの有害作用が報告されており、内訳は健康被験者を対象とした試験で 4 報全て、UCD 患者を対象とした試験で 4 報中 3 報、その他の代謝障害患者を対象とした試験で 7 報中 6 報、がん患者を対象とした試験で 16 報中 13 報であった。PAA 毒性は、高い PAA 濃度が維持されるため連続的又は断続的に IV 投与を実施する試験でより多く（26 報中 16 報）報告されており、曝露期間及び PAA の C_{max} が重要であることが示唆されている。

共通して報告された臨床症状は、悪心、頭痛、嘔吐、疲労、脱力、嗜眠、傾眠、浮動性めまい、不明瞭発語、記憶喪失、錯乱及び失見当識であった。1 例以上で報告された有害作用は、神経障害の増悪、足部浮腫、難聴（聴力低下）、異常味覚、不整脈、発疹、クスマウル大呼吸、代謝性アシドーシス、アニオンギャップ、頻呼吸、腹部不快感、脳浮腫及び鈍麻（昏睡）であった。NaPAA/NaBZ の過量投与により死亡に至った被験者に認められたクスマウル大呼吸、代謝性アシドーシス、脳浮腫及び昏睡の症状[Praphanphoj, 2000]を除き、減量又は休薬により症状は速やかに回復した。

血漿中 PAA 濃度には大きなばらつきがあり、ほとんどの文献で血漿中 PAA 濃度と時間的に関連のある有害事象の詳細な情報は報告されなかった。有害事象も報告された公表文献で示されている血漿中 PAA 濃度の範囲は、7 日間の IV 持続投与後の約 125 µg/mL から NaPAA/NaBZ 過量投与後の 1362 µg/mL 超までであった。血漿中 PAA 濃度は低い順に 125.3 µg/mL[Gore, 2002]、190 µg/mL[Lin, 2009]、449 µg/mL[Gore, 2001]、465 µg/mL[MacArthur, 2004]、667.1 µg/mL[Simell, 1986]、800 µg/mL[Chang, 1999]、499～1285 µg/mL[Thibault, 1994][Thibault, 1995]、並びに 1235 µg/mL 及び 1362 µg/mL[Praphanphoj, 2000]であった。時間的に毒性と関連のある血漿中 PAA 濃度について結論を導くには、Simell（1986）及び Thibault（1994 及び 1995）の報告のみで十分であると判断した。

一過性の症状（浮動性めまい、悪心、嘔吐等）と血漿中 PAA 濃度の相関に基づき、Simell は安全な血漿中 PAA 濃度の上限を 3.5 mM（476 µg/mL に相当）と算出し、Thibault は PAA を IV ボーラス投与又は IV 投与したがん患者 25 例を対象とした試験に基づいて、499～1285 µg/mL の血漿中 PAA 濃度が有害事象に関連すると報告している。Simell 及び Thibault が可逆的毒性に関連すると報告した血漿中 PAA 濃度は、サルに本剤 1.5 g/kg を投与した 12 ヵ月間反復投与毒性試験で、一過性の平衡障害及び活動性低下の症状を認めた血漿中 PAA 濃度（406～606 µg/mL）と同程度であった。無毒性量である 1.1 g/kg ではこれらの症状は発現しなかった（WIL-671002 試験[2.6.6.3.3.3]［表 2.6.5-25］）。

Thibault（1994 及び 1995）が報告した有害事象は一般的に神経系に由来すると考えられること

から、本剤の臨床試験で認められた神経系障害の有害事象と C_{max} との関連を検討するため、事後解析を実施した。保守的アプローチとして、治験責任医師が評価した治験薬投与との因果関係又は有害事象の発現時期と血漿中 PAA 濃度との時間的関連性（有害事象の発現が血漿中 PAA 濃度の C_{max} 時点よりも前か後か等）に関わらず、報告された神経系障害の有害事象は全て解析に含めた。UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験及び HPN-100-006 試験の UCD 被験者集団及び HPN-100-010 試験の健康被験者集団で解析を実施し、関連性を評価した。肝機能障害被験者集団では、血漿中 PAA 濃度と重篤な TEAE との関連についても記述的に解析した。

2.7.4.2.6.2.2 UCD 患者の血漿中 PAA 濃度に関連する有害事象

2.7.4.2.6.2.2.1 短期投与試験

本剤及び NaPBA の短期投与試験［UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）及び HPN-100-006 試験］に組み入れられた全ての UCD 患者に認められた、神経系障害（SOC）に該当した全ての TEAE を対象に解析した。被験者に、処方されていた NaPBA の投与量と PBA モル当量で同量の本剤が投与された。65 例に対する本剤の 1 日当たりの投与量の平均値は、11.88 mL（範囲：1.29～31.1 mL）であった。治験薬の初回投与から切替え後の治験薬の初回投与までの期間（UP 1204-003 試験及び HPN-100-005 試験では 7 日間、HPN-100-006 試験では 14 日間）に報告された PAA の C_{max} を解析に含めることとし、治験実施計画書で規定された投与（NaPBA 又は本剤）のデータとした。投与量が中央値［本剤 4 mL（4.4 g）1 日 3 回投与と等量］を上回った被験者集団及び下回った被験者集団、並びに全ての被験者を対象に、血漿中 PAA 濃度と神経系障害の TEAE の発現との関連を要約した。各集団で、神経系障害の TEAE の有無による PAA の C_{max} をノンパラメトリックのマン・ホイットニー検定を用いて比較した（Milikien Statistical Expert Report, 04 August 2011［5.3.5.3.10］）。神経系障害の TEAE の発現確率に対する血漿中 PAA 濃度の寄与を、ロジットリンク関数を用いて投与量及び血漿中 PAA 濃度を効果とした一般化推定方程式を用いて検討した[Liang, 1986]。

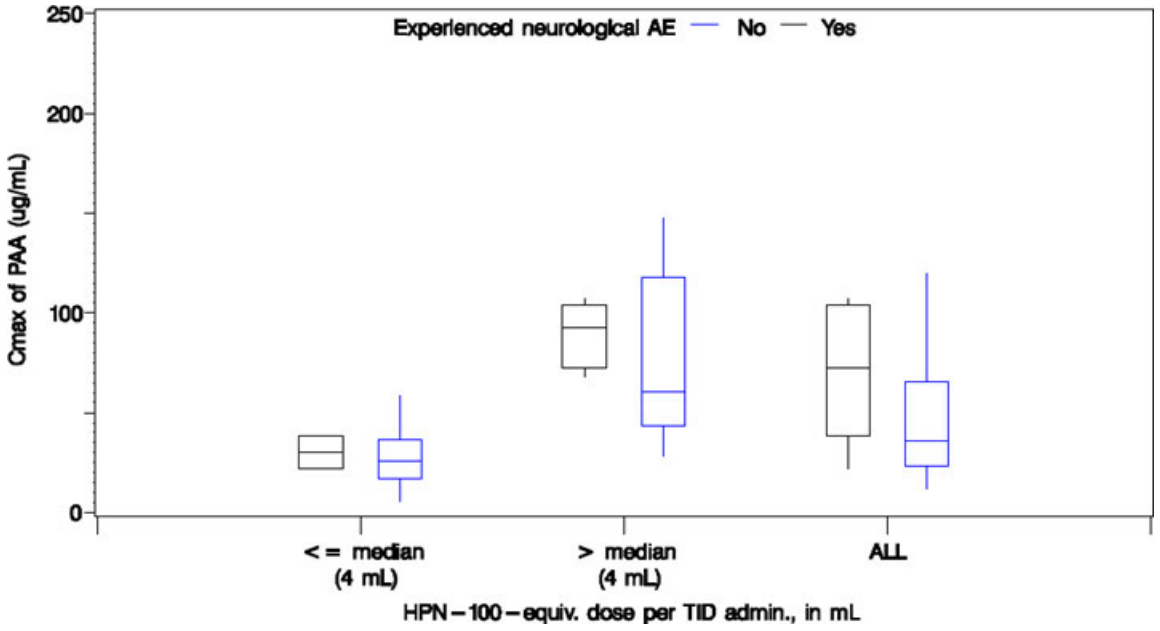
UCD 患者では、治験薬の投与量に関わらず、神経系障害の TEAE の発現と血漿中 PAA 濃度との間に統計学的に有意な関連は認められなかった（図 2.7.4-7、図 2.7.4-8 及び表 2.7.4-58）。本剤及び NaPBA 投与時の併合結果では、血漿中 PAA 濃度が 20 µg/mL 上昇したとき（臨床的に意義があるとみなされる）の神経系障害の TEAE 発現のオッズ比は 0.95 であり、1 に非常に近かった。短期投与試験での投与量の範囲では、本剤又は NaPBA が投与された UCD 患者で血漿中 PAA 濃度は 244 µg/mL まで上昇したが、神経系障害の TEAE の増加との関連は認められなかった。

表 2.7.4-58 UCD 患者での PAA C_{max} と神経系障害の有害事象との関連（短期投与試験）

	Summary Statistics of C_{max} of PAA (µg/mL)					
	Study Treatment Dose (HPN-equiv. per TID admin.)					
	≤ 4 mL (4.4 g)		> 4 mL (4.4 g)		ALL	
	Experienced neurological AE		Experienced neurological AE		Experienced neurological AE	
NaPBA and HPN-100	**Yes**	**No**	**Yes**	**No**	**Yes**	**No**
N	6	61	8	52	14	113
Mean	25.5	32.9	69.7	73.3	50.8	51.5
SD	11.15	32.38	34.10	56.58	34.50	49.28
Median	24.6	23.5	73.0	58.7	37.2	34.7
Min, max	7.4, 38.6	1.2, 144.7	11.4, 106.8	6.7, 244.4	7.4, 106.8	1.2, 244.4
Interquartile range	21.9–35.8	12.1–36.5	48.5–98.2	29.9–92.5	23.8–73.8	18.2–68.2
p-value	0.822		0.616		0.581	
Odds ratio (p-value) of incidence of neurological AE associated with a 20-µg/mL increase in PAA C_{max}					0.95 (p = 0.679)	

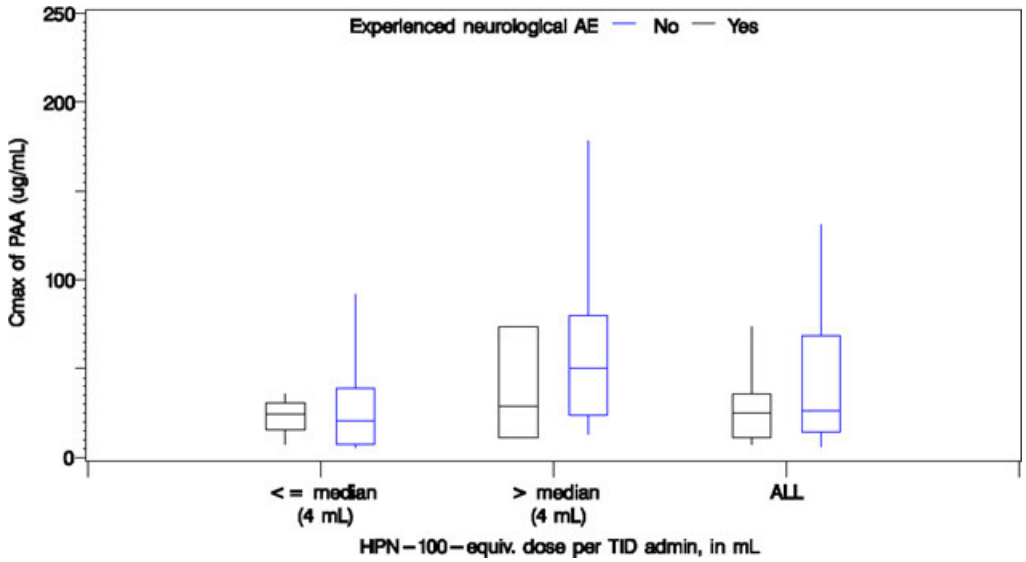
Source: ［5.3.5.3.10］Milikien Statistical Expert Report (04 August 2011) Table 4
Abbreviations: AE = adverse event; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; max = maximum; min = minimum; PAA = phenylacetate; SD = standard deviation; TID = three times daily; UCD = urea cycle disorder.

図 2.7.4-7 神経系障害の TEAE が発現した UCD 患者での PAA C_{max}（NaPBA 投与）



Source: ［5.3.5.3.10］Milikien Statistical Expert Report (04 August 2011) Figure 2a (NaPBA)
Abbreviations: AE = adverse event; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; TEAE = treatment-emergent adverse event; TID = three times daily; UCD = urea cycle disorder.

図 2.7.4-8 神経系障害の TEAE が発現した UCD 患者での PAA C_{max}（本剤投与）



Source: ［5.3.5.3.10］Milikien Statistical Expert Report (04 August 2011) Figure 2B (HPN-100)
Abbreviations: AE = adverse event; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; TEAE = treatment-emergent adverse event; TID = three times daily; UCD = urea cycle disorder.

2.7.4.2.6.2.2.2 短期及び長期投与試験

血漿中 PAA 濃度と神経系障害の TEAE との関連について、Hyperion 社の UCD 患者を対象とした臨床試験データベースを用いた分析を実施した。本分析では、器官分類に関わらず、PAA 投与に関連して報告された神経系、循環器系、消化器系及び皮膚科系の毒性所見（有害事象）の発現割合を評価した[Thibault, 1995]。

UCD 患者を対象とした臨床試験データベースで、Thibault が報告した毒性所見を MedDRA PT にコード化し、その発現頻度を成人及び小児別に分析した。Thibault の用語に一致しなかったいくつかのケースでは、ほぼ一致する用語が特定された場合は、その用語を代替として使用した。具体的には、Thibault の用語の lightheadedness、disorientation、exacerbation of neuropathy 及び angina の代替として dizziness（浮動性めまい）、confusional state（錯乱状態）、neuropathy peripheral（末梢性ニューロパチー）及び chest pain（胸痛）を使用した。分析の結果、小児の被験者では NaPBA 及び本剤の BSA 及び体重当たりの投与量が成人の被験者よりも多く、また血漿中 PAA 濃度も高かったにも関わらず、NaPBA 又は本剤を投与した短期投与試験［UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）、HPN-100-006 試験及び HPN-100-012 試験（切替え期間）］及び本剤を長期投与した長期投与試験［HPN-100-005 試験（継続投与期間）、HPN-100-007 試験及び HPN-100-012 試験（継続投与期間）］で成人及び小児の UCD 患者に報告された TEAE に、Thibault が報告した毒性所見の発現頻度に明らかな差は見られなかった（表 2.7.4-59 及び表 2.7.4-60）。Thibault が報告した毒性所見に類似した重度以上の TEAE は、短期投与試験で NaPBA 又は本剤のいずれの投与でも認められなかった。本剤の長期投与試験では、小児被験者で重度以上の嘔吐が 2 例に、成人被験者で重度の悪心、末梢性ニューロパチー及び浮動性めまいが各 1 例に認められた。

表 2.7.4-59 PAA との関連が文献で報告されている毒性（短期投与試験）（安全性解析対象集団）

	NaPBA				HPN-100			
	Grade 1 (Mild)		Grade 2 (Moderate)		Grade 1 (Mild)		Grade 2 (Moderate)	
Term Based on Thibault 1994/1995 Publication	Adult	Paediatric	Adult	Paediatric	Adult	Paediatric	Adult	Paediatric
Neurologic								
Somnolence	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
Fatigue	1 (1.7)	0	0	0	2 (3.7)	0	1 (1.9)	0
Headache	3 (5.1)	0	1 (1.7)	0	6 (11.1)	0	1 (1.9)	0
Lightheadedness[a)]	5 (8.5)	0	0	0	0	0	0	0
Dysgeusia	2 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoacusis	0	0	0	0	0	0	0	0
Disorientation[b)]	0	0	0	0	0	0	0	0
Exacerbation of neuropathy[c)]	0	0	0	0	0	0	0	0
Impaired memory	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiovascular								
Pedal edema	0	0	0	0	0	0	0	0
Angina[d)]	0	0	0	0	0	0	0	0
Arrhythmias	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal								
Nausea	6 (10.2)	0	1 (1.7)	0	1 (1.9)	0	0	0
Vomiting	2 (3.4)	0	1 (1.7)	0	2 (3.7)	2 (7.7)	1 (1.9)	1 (3.8)
Dermatologic								0
Rash	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 6.1.2.2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate.
Note: not events Grade 3 or higher were reported and thus are not shown.
a) Lightheadedness preferred term is not in the HPN-100 urea cycle disorder (UCD) database. Numbers represent the preferred term of dizziness.
b) Disorientation preferred term is not in the HPN-100 UCD database. Numbers represent the preferred term of confusional state.
c) Exacerbation of neuropathy preferred term is not in the HPN-100 UCD database. Numbers represent the preferred term of neuropathy peripheral.
d) Angina preferred term is not in the HPN-100 UCD database. Numbers represent the preferred term of chest pain.

表 2.7.4-60 PAA との関連が文献で報告されている毒性（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

Term Based on Thibault 1994/1995 Publication	Grade 1 (Mild)		Grade 2 (Moderate)		Grade 3 (Severe)		ALL
	Adult	Paediatric	Adult	Paediatric	Adult	Paediatric	
Neurologic							
Somnolence	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	2 (2.0)
Fatigue	4 (7.8)	2 (4.1)	2 (3.9)	0	0	0	8 (8.0)
Headache	7 (13.7)	2 (4.1)	1 (2.0)	2 (4.1)	0	0	12 (12.0)
Lightheadedness[a)]	6 (11.8)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	9 (9.0)
Dysgeusia	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)
Hypoacusis	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)
Disorientation[b)]	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)
Exacerbation of neuropathy[c)]	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	2 (2.0)
Impaired memory	0	0	0	0	0	0	0
Cardiovascular							
Pedal edema	0	0	0	0	0	0	0
Angina[d)]	0	0	2 (3.9)	0	0	0	2 (2.0)
Arrhythmias	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal							
Nausea	6 (11.8)	3 (6.1)	4 (7.8)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	15 (15.0)
Vomiting	12 (23.5)	13 (26.5)	5 (9.8)	3 (6.1)	0	2 (4.1)	35 (35.0)
Dermatologic							
Rash	3 (5.9)	3 (6.1)	2 (3.9)	0	0	0	8 (8.0)

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 6.2.2.2

Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; UCD = urea cycle disorder.

a) Lightheadedness preferred term is not in the HPN-100 UCD database. Numbers represent the preferred term of dizziness.

b) Disorientation preferred term is not in the HPN-100 UCD database. Numbers represent the preferred term of confusional state.

c) Exacerbation of neuropathy preferred term is not in the HPN-100 UCD database. Numbers represent the preferred term of neuropathy peripheral.

d) Angina preferred term is not in the HPN-100 UCD database. Numbers represent the preferred term of chest pain.

短期投与試験［UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）、HPN-100-006 試験及び HPN-100-012 試験（切替え期間）］及び長期投与試験［HPN-100-005 試験（継続投与期間）、HPN-100-007 試験及び HPN-100-012 試験（継続投与期間）］の成人及び小児の UCD 患者で測定された、血漿中 PAA 濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24} の最高値を表 2.7.4-61 に示す。短期投与試験で本剤投与時に成人及び小児の UCD 患者で測定された血漿中 PAA 濃度の C_{max} の平均値はそれぞれ 38.5 µg/mL 及び 87.3 µg/mL であり、AUC_{0-24} はそれぞれ 447 µg•h/mL 及び 1038 µg•h/mL であった。

短期投与試験（HPN-100-006 試験）及び長期投与試験（HPN-100-007 試験）で、成人 UCD 被験者の PAA の C_{max} の最大値は、それぞれ 178 µg/mL 及び 394 µg/mL であった。小児 UCD 被験者では、短期投与試験［HPN-100-012 試験（切替え期間）］及び長期投与試験［HPN-100-012 試験（継続投与期間）］で測定された PAA の C_{max} の最大値は、それぞれ 480 µg/mL 及び 1215 µg/mL であった。

血漿中 PAA 濃度が 400 µg/mL を超えた被験者は 2 例のみであり、そのうちの 1 例は PAA を IV 投与されたがん患者で可逆的な神経毒性と関連があると報告[Thibault, 1994][Thibault, 1995]されている濃度の範囲（499～1285 µg/mL）内であった。本被験者は ASS 欠損症の［redacted］ヵ月齢の女児で組入れ時の本剤の投与量は 9.3 g/m^2 であり、投与 1 ヵ月時の血漿中 PAA 濃度は 1214.6 µg/mL であった。血漿中 PAA 濃度が高値であったにも関わらず、本被験者の投与 1 ヵ月時の PBA 及び PAGN の血漿中濃度は予想された範囲内であり、投与量は調整されなかった。本被験者では投与 15 日目に有害事象として上気道感染が認められ（消失日は不明）、投与 28 日目～43 日目に嘔吐が増加し、投与 35 日目～38 日目に食欲不振が発現した。また、投与 1 ヵ月時に血中アンモニア濃度の高値（68.1 µmol/L、基準範囲：8.81～29.4 µmol/L）が認められた。投与量を減量しなかったが、その後の血漿中 PAA 濃度は投与 9 ヵ月時で 44.5 µg/mL、投与 12 ヵ月時で 175.2 µg/mL と低下した。

その他の本剤又は NaPBA 投与時の血漿中 PAA 濃度は、成人及び小児のいずれでも Thibault が報告した神経毒性に関連した範囲（499～1285 µg/mL）の下限を下回った。また、Simell の報告による安全性の上限値である 476 µg/mL[Simell, 1986]よりも低く、サルを用いた反復投与毒性試験で本剤の投与に関係する有害作用（振戦、平衡障害及び協調性障害など）に関連していることが報告された PAA の C_{max} の平均値（雌雄のサルに 1.5 g/kg の最大耐量を投与したとき 406～606 µg/mL［2.6.6.3.3.3］）を下回った。

表 2.7.4-61　PAA の C_{max} 及び AUC_{0-24} の最高値（海外臨床試験）（安全性解析対象集団）

	Adult		Paediatric	
Plasma PAA	**Short-Term**	**Long-Term**	**Short-Term**	**Long-Term**
Mean C_{max-ss} (µg/mL)	38.5	12.98[a)]	87.3	28.66[a)]
Individual C_{max-ss} µg/mL	207[b)]	394[c)]	480[d)]	1215[e)]
Mean AUC_{0-24} (µg·h/mL)	447	NA	1038	NA
Individual AUC_{0-24} (µg·h/mL)	3139[f)]	NA	8979[d)]	NA

Source: Short-Term Mean/AUC PAA Concentrations: ［5.3.5.3.13］ Pharsight Report PK of HPN-100 in Children and Adults Table 2, listing (Individual Plasma PAA PK Parameters in Children); Long- term Mean/AUC PAA Concentrations: ［5.3.5.3.12］ HYPE-RAS-008 Table 8.41 (adult) and Table 8.37 (peadiatric)
Abbreviations: 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; PAA = phenylacetate; SS = steady state.
a) Value represents mean PAA concentration (0-12 months) from studies HPN-100-005SE, HPN-100-007 and HPN-100-012SE.
b) Patient［redacted］(UP 1204-003)
c) Patient［redacted］(HPN-100-007)
d) Patient［redacted］(HPN-100-012)
e) Patient［redacted］(HPN-100-012 SE)
f) Patient［redacted］(HPN-100-006). Note this patient had the second highest PAA value at 178 µg/mL.

2.7.4.2.6.2.3 健康被験者での血漿中 PAA 濃度と有害事象との関連

健康被験者で有害事象と血漿中 PAA 濃度との関連を解析した結果を Summary of Safety in Healthy Volunteers［5.3.5.3.7］に示す。

UCD 患者とは異なり、本剤投与と神経系障害の有害事象発現に関連が認められた。特に、本剤 6 mL（1 日 3 回）以上の投与量で神経系障害の有害事象の発現割合が有意に高かった（$p < 0.001$）。神経系障害の TEAE が発現した健康被験者で、発現しなかった健康被験者と比較して PAA の C_{max} が統計学的に有意に高かった。これらの健康成人被験者では、血漿中 PAA 濃度が 20 μg/mL 上昇したときの神経系障害の TEAE 発現のオッズ比は 1.75（$p = 0.006$）であった。

2.7.4.2.6.2.4 肝障害被験者での血漿中 PAA 濃度と有害事象との関連

肝機能障害被験者での全体的な安全性プロファイルと血漿中 PAA 濃度の関連性を Summary of Safety in Hepatic Impairment［5.3.5.3.8］に示す。

肝機能障害被験者での本剤の安全性プロファイルは、HE に伴う末期の臨床的非代償性肝硬変で予測される安全性プロファイルとおおむね一致していた。肝機能障害被験者では予測値を上回る血漿中 PAA 濃度が認められ、Thibault（1994 及び 1995）が可逆的毒性に関連すると報告した血漿中 PAA 濃度 500 μg/mL を超える測定値が 5 回認められた。

500 μg/mL を上回る血漿中 PAA 濃度は、投与量が 19.8 g/日（9 mL、1 日 2 回）の場合にのみ認められた。ベースライン時に重度の肝疾患（Child-Pugh 分類 C）を有していた被験者では、Child-Pugh 分類 B の被験者と比較して血漿中 PAA 濃度が高い傾向が認められた。血漿中 PAA 濃度が 500 μg/mL を超えても神経系障害の有害事象に一定の傾向は認められなかった。

2.7.4.2.6.2.5 考察及び結論

健康成人被験者と UCD 患者で、血漿中 PAA 濃度と神経系障害の有害事象との関連に違いが認められた。健康成人被験者では、PAA 高値と神経系障害の有害事象のリスク増加に関連が認められた。一方、UCD 患者では、同様の投与量及び血漿中 PAA 濃度の範囲で PAA の C_{max} と神経系障害の有害事象に関連は認められず、小児では概して血漿中 PAA 濃度及び投与量が高かったにも関わらず、Thibault が報告している TEAE の発現割合に小児と成人とで差は認められなかった。この違いは、被験者集団間の代謝の違い（健康被験者と比較して UCD 患者は病的な窒素貯留及び高い血中グルタミン濃度を示す等）又は連続投与で生じる代謝適応に起因すると考えられる。後者の可能性と一貫して、本剤を投与した非臨床毒性試験で、振戦、平衡障害及び協調性障害等の中枢神経系に起因する症状が認められた。これらの症状は概して一過性、すなわち、連続投与又は休薬後の投与再開で消失し、ヒトでの投与量よりも高い投与量で認められた。例えば、サルでは 1 g/kg を超える投与量で認められた［2.6.6.3.3.3］。

UCD 患者及び肝機能障害被験者で認められた血漿中 PAA 濃度及び神経系障害の有害事象の違いは、肝機能の違いを反映していると考えられる。PBA は体内の多く又は大部分の細胞種で β 酸化を介して PAA に変換されるが、グルタミンと PAA の抱合は肝臓及び腎臓に局在する酵素が媒介する[Moldave, 1957]。Child-Pugh 分類 B の被験者と比較して Child-Pugh 分類 C の被験者で血漿中 PAA 濃度が高かったことは、本解釈と一貫している。肝機能異常と診断されている ASL 病型の患者を含めても、HE などの合併症を伴う臨床的非代償性慢性肝疾患を有する UCD 患者はまれである（http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/ucdc/）。肝機能障害患者に対する本剤の投与については、添付文書で注意喚起する予定である。

特に UCD 患者から得られた上述の知見は、母集団 PK モデルの構築及びシミュレーションから得られた知見を補完する［2.7.2.3.5.2］［2.7.3.4.3］。代謝物のクリアランスは BSA が小さいほど小さいことから、小児ではおおむね成人と比較して本剤又は NaPBA の投与時の血漿中 PAA 濃度が高い。また、現在目安としている NaPBA 量の上限（13 g/m^2）に相当する本剤の投与量でシミュレーションしたときの予測された PAA の C_{max} の範囲は、成人で 28～180 µg/mL、2 ヵ月齢～17 歳の小児で 45～441 µg/mL（いずれも 5～95 パーセンタイル）であり、Thibault（1994 及び 1995）が可逆的毒性に関連すると報告した範囲を下回っていた。これらの考察は、現在承認されている NaPBA の最大投与量（13 g/m^2）に相当する PBA 濃度での本剤の安全性と一貫している。

2.7.4.2.7　個別有害事象の文章による説明

UCD 患者を対象とした試験で重篤な TEAE 又は治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された全被験者の一覧及びその叙述の参照先を表 2.7.4-62 に示す。HPN-100-009 試験で重篤な TEAE 又は治験薬の投与中止に至った有害事象を報告した被験者の叙述は、最終 CSR の Section 14.3.4 及び CSR 補遺の Section 14.3.3 に示す。

健康被験者を対象とした試験及び肝機能障害患者を対象とした試験での叙述は、それぞれ Summary of Safety in Hepatic Impairment［5.3.5.3.8］及び Summary of Safety in Healthy Volunteers［5.3.5.3.7］に示す。

表 2.7.4-62　叙述の参照先
（HPN-100-J001 試験、併合解析に含めた海外臨床試験及び HPN-100-011 試験）

Patient/ Subject ID	Study Treatment	Type of Event	Adverse Event Preferred Term	Location of Narrative
Japanese Study—UCD Patients in HPN-100-J001				
[redacted]	HPN-100	SAE	異常感	HPN-100-J001, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE, discontinuation	高アンモニア血症	HPN-100-J001, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	ノロウイルス性胃腸炎	HPN-100-J001, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-J001, Section 14.3.3
Short-Term Controlled Studies—UCD Patients in UP 1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006, HPN-100-012				
[redacted] /	NaPBA	SAE, discontinuation	高アンモニア血症	UP 1204-003, Section 14.3.3
[redacted]	NaPBA	SAE	高アンモニア血症	UP 1204-003, Section 14.3.3
[redacted]	NaPBA	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-006, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	胃腸炎	HPN-100-006, Section 14.3.3
[redacted]	NaPBA	Discontinuation	アンモニア増加、頭痛	HPN-100-006, Section 12.3.1.3

表 2.7.4-62　叙述の参照先

（HPN-100-J001 試験、併合解析に含めた海外臨床試験及び HPN-100-011 試験）（続き）

Long-Term Open-Label Studies—UCD Patients HPN-100-005 SE, HPN-100-007, HPN-100-012 SE				
[redacted]	HPN-100	SAE	自然流産	HPN-100-007, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-012 SE Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症（5 件）	HPN-100-012 SE Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症（2 件）	HPN-100-012 SE Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	痙攣	HPN-100-012 SE Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	大葉性肺炎	HPN-100-007, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE, discontinuation	高アンモニア血症	HPN-100-012 SE Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	攻撃性、高アンモニア血症	HPN-100-005 SE Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-007, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	胃腸炎、過小食	HPN-100-012 SE Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	嘔吐、皮膚化学熱傷、高アンモニア血症、痙攣	HPN-100-012 SE Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-012 SE Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症（2 件）	HPN-100-007, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症、胃腸炎	HPN-100-007, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	精神病性障害、高アンモニア血症	HPN-100-007, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	腹痛、末梢性ニューロパチー、嘔吐	HPN-100-007, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症、肺浸潤	HPN-100-007, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	胃腸炎	HPN-100-005 SE Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-007, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-005 SE Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	嘔吐	HPN-100-012 SE Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症（2 件）、骨盤痛	HPN-100-007, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-012 SE Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	過小食	HPN-100-012 SE Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	心室細動	HPN-100-007, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-007, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-007, Section 14.3.3

表 2.7.4-62　叙述の参照先

（HPN-100-J001 試験、併合解析に含めた海外臨床試験及び HPN-100-011 試験）（続き）

[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-007, Section 14.3.3
Treatment Protocol HPN-100-011				
[redacted]	HPN-100	SAE	背部痛、乳様突起炎	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	咽頭炎、直腸周囲膿瘍	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	腹痛	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症（2 件）、脱水	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	胃腸炎	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症（6 件）、膵炎、下腹部痛、処置による疼痛、気胸、身体疾患に影響を与える精神的要因	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症（2 件）	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症（2 件）	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症（2 件）、限局性感染、嘔吐	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	インフルエンザ	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症、低炭酸症、痙攣	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	腹痛	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症、慢性気管支炎、大腿骨骨折	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	胆道ジスキネジー、腹痛	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症、低カリウム血症	HPN-100-011, addendum Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-011, addendum Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE, Important Medical Event	高アンモニア血症（6 件）	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	脱水、高アンモニア血症	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	気管支痙攣	HPN-100-011, Section 14.3.3

表 2.7.4-62 叙述の参照先

（HPN-100-J001 試験、併合解析に含めた海外臨床試験及び HPN-100-011 試験）（続き）

[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	脊椎圧迫骨折、低ナトリウム血症	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症（2 件）	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症（3 件）	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症	HPN-100-011, Section 14.3.3
[redacted]	HPN-100	SAE	高アンモニア血症（2 件）	HPN-100-011, Section 14.3.3

Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ID = identification; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SAE = serious adverse event; SE = safety extension; UCD = urea cycle disorder.

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では、血液学的検査、血液生化学的検査、肝機能検査及び凝固検査の結果及び推移、並びに臨床的に重要な異常を示す。

高アンモニア血症を含む血中アンモニア濃度の結果は、2.7.4.2.6.1、［2.7.3］及び［2.7.2］に示す。

2.7.4.3.1 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1.1 臨床検査値のベースライン時からの平均変化量

2.7.4.3.1.1.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1.1.1 HPN-100-J001 試験

切替え期間：

本剤又は NaPBA を投与したとき、血液学的検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった（表 2.7.4-63）。血液学的検査パラメータのベースライン時からの平均変化量は、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった［HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.3.4.1-1［5.3.5.2.6］］。

継続投与期間：

血液学的検査パラメータのベースライン時から投与 12 ヵ月時までの平均変化量はわずかであった（表 2.7.4-64）。

表 2.7.4-63　血液学的検査パラメータのベースライン時からの変化
（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）

Parameter / Visit	Measurement value		Shifts from Normal at Baseline	
	n	Mean	Normal→Low	Normal→High
			n (%)	n (%)
RBC count (10^4/μL)				
Day 1 (Baseline)	17	449.2		
Day 7 (NaPBA)	17	461.4	0	2 (11.8)
Day 14 (HPN-100)	15	451.0	0	2 (13.3)
WBC count (/μL)				
Day 1 (Baseline)	17	5562.9		
Day 7 (NaPBA)	17	5488.8	0	0
Day 14 (HPN-100)	15	5313.3	0	0
Hemoglobin content (g/dL)				
Day 1 (Baseline)	17	13.27		
Day 7 (NaPBA)	17	13.62	0	1 (5.9)
Day 14 (HPN-100)	15	13.46	0	1 (6.7)
Hematocrit value (%)				
Day 1 (Baseline)	17	39.78		
Day 7 (NaPBA)	17	40.74	0	2 (11.8)
Day 14 (HPN-100)	15	39.50	3 (20.0)	1 (6.7)
Platelet count (10^3/μL)				
Day 1 (Baseline)	17	266.41		
Day 7 (NaPBA)	17	265.47	0	0
Day 14 (HPN-100)	15	262.20	0	1 (6.7)
Neutrophils (%)				
Day 1 (Baseline)	17	41.96		
Day 7 (NaPBA)	17	41.52	1 (5.9)	0
Day 14 (HPN-100)	15	44.17	1 (6.7)	0
Lymphocytes (%)				
Day 1 (Baseline)	17	47.98		
Day 7 (NaPBA)	17	48.61	0	0
Day 14 (HPN-100)	15	45.16	0	0
Monocytes (%)				
Day 1 (Baseline)	17	6.37		
Day 7 (NaPBA)	17	6.04	0	1 (5.9)
Day 14 (HPN-100)	15	6.45	1 (6.7)	2 (13.3)
Eosinophils (%)				
Day 1 (Baseline)	17	2.93		
Day 7 (NaPBA)	17	3.04	0	0
Day 14 (HPN-100)	15	3.47	0	0
Basophils (%)				
Day 1 (Baseline)	17	0.76		
Day 7 (NaPBA)	17	0.79	0	0
Day 14 (HPN-100)	15	0.75	0	0

Source: ［5.3.5.2.6］ HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.4.1-1 and Table 14.3.4.5-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; RBC = red blood cell; WBC = white blood cell.

表 2.7.4-64　血液学的検査パラメータのベースライン時からの変化
（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）

Parameter Visit	Change from Baseline		Shifts from Normal at Baseline	
	n	Mean	Normal→Low n (%)	Normal→High n (%)
RBC count (10^4/μL)				
Week 1	1	-7.0	0	0
Month 1	14	1.8	0	0
Month 2	14	4.4	0	1 (7.1)
Month 3	14	7.4	0	0
Month 6	13	2.8	1 (7.7)	0
Month 9	14	8.5	0	0
Month 12	14	4.6	0	0
WBC count (/μL)				
Week 1	1	1500.0	0	0
Month 1	14	-204.3	1 (7.1)	0
Month 2	14	442.9	0	0
Month 3	14	73.6	0	0
Month 6	13	446.9	0	0
Month 9	14	-73.6	0	0
Month 12	14	267.1	0	0
Hemoglobin content (g/dL)				
Week 1	1	-0.20	0	0
Month 1	14	0.01	0	0
Month 2	14	0.06	0	0
Month 3	14	0.11	0	0
Month 6	13	-0.02	2 (15.4)	0
Month 9	14	0.19	0	1 (7.1)
Month 12	14	0.15	1 (7.1)	0
Hematocrit value (%)				
Week 1	1	-0.60	0	0
Month 1	14	0.96	0	0
Month 2	14	0.94	0	0
Month 3	14	1.24	0	0
Month 6	13	1.06	1 (7.7)	0
Month 9	14	1.33	1 (7.1)	2 (14.3)
Month 12	14	1.16	0	0
Platelet count (10^3/μL)				
Week 1	1	-6.00	0	0
Month 1	14	-3.79	0	0
Month 2	14	6.50	0	0
Month 3	14	5.71	1 (7.1)	0
Month 6	13	14.23	0	0
Month 9	14	12.21	0	0
Month 12	14	-1.79	1 (7.1)	0
Neutrophils (%)				
Week 1	1	7.60	0	0
Month 1	14	2.11	2 (14.3)	0
Month 2	14	6.39	0	1 (7.1)
Month 3	14	2.65	2 (14.3)	0
Month 6	13	5.14	2 (15.4)	1 (7.7)
Month 9	14	3.00	0	0
Month 12	14	1.88	1 (7.1)	0

表 2.7.4-64　血液学的検査パラメータのベースライン時からの変化
（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）（続き）

Lymphocytes (%)				
Week 1	1	-7.30	0	0
Month 1	14	-2.01	0	1 (7.1)
Month 2	14	-5.49	1 (7.1)	0
Month 3	14	-2.86	0	1 (7.1)
Month 6	13	-5.48	0	0
Month 9	14	-2.51	0	0
Month 12	14	-2.66	0	0
Monocytes (%)				
Week 1	1	0.50	0	0
Month 1	14	-0.18	0	0
Month 2	14	0.45	0	0
Month 3	14	0.36	0	0
Month 6	13	0.20	0	1 (7.7)
Month 9	14	-0.19	1 (7.1)	0
Month 12	14	0.58	1 (7.1)	0
Eosinophils (%)				
Week 1	1	-0.70	0	0
Month 1	14	0.01	0	1 (7.1)
Month 2	14	-1.29	0	0
Month 3	14	-0.12	0	0
Month 6	13	0.16	0	1 (7.7)
Month 9	14	-0.44	0	1 (7.1)
Month 12	14	0.16	1 (7.1)	1 (7.1)
Basophils (%)				
Week 1	1	-0.10	0	0
Month 1	14	0.06	1 (7.7)	1 (7.7)
Month 2	14	-0.06	0	1 (7.7)
Month 3	14	-0.03	0	1 (7.7)
Month 6	13	-0.02	0	2 (16.7)
Month 9	14	0.14	1 (7.7)	2 (15.4)
Month 12	14	0.04	0	1 (7.7)

Source: ［5.3.5.2.6］ HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.4.1-2 and Table 14.3.4.5-2
Abbreviations: RBC = red blood cell; WBC = white blood cell.

2.7.4.3.1.1.1.2　海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

本剤又は NaPBA を投与したとき、血液学的検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった（表 2.7.4-65）。血液学的検査パラメータのベースライン時から投与終了時までの平均変化量は、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった（ISS Table 10.1.1［5.3.5.3.5］）。

長期投与試験：

血液学的検査パラメータのベースライン時から投与 12 ヵ月時までの平均変化量はわずかであり（表 2.7.4-66）、短期投与試験で本剤を投与した被験者での平均変化量と同程度であった。本剤の長期投与時に有害事象として報告された血液学的検査値（白血球、リンパ球及び血小板）のベースライン時から投与 12 ヵ月時までの変化量は、本剤の短期投与時と比較して大きい傾向が認められた。

本剤の長期投与時に有害事象として報告された血液学的検査値の異常が 9 例に認められた。内訳は、リンパ球数減少及び好中球減少症が各 2 例、並びにリンパ球数増加、貧血、白血球数増加、血小板減少症、白血球減少症及び血小板数減少が各 1 例であった。本剤の長期投与時（12 ヵ月間）に、ベースライン時からの平均変化量及び推移に基づき、血液学的検査パラメータの変化は示唆されなかった（表 2.7.4-66）。

表 2.7.4-65 血液学的検査パラメータのベースライン時からの変化
（短期投与試験）（安全性解析対象集団）

	Change from Baseline		Steady-State Abnormal Values		Reported as an AE
			Low	High	
Parameter	**n**	**Mean**	**n/N[a] (%)**	**n/N[a] (%)**	**n/N (%)**
Basophils (10^9/L)					
HPN-100	58	0.004	0	1/50 (2.0)	0/80
NaPBA	46	-0.006	0	1/50 (2.0)	0/85
Eosinophils (10^9/L)					
HPN-100	53	-0.018	1/47 (2.1)	5/47 (10.6)	0/80
NaPBA	42	0.007	0	4/47 (8.5)	0/85
Hematocrit (proportion of 1)					
HPN-100	74	-0.016	24/73 (32.9)	0	0/80
NaPBA	67	-0.002	15/73 (20.5)	1/73 (1.4)	0/85
Hemoglobin (g/L)					
HPN-100	75	-4.7	25/74 (33.8)	2/74 (2.7)	0/80
NaPBA	67	-1.6	22/74 (29.7)	3/74 (4.1)	1/85 (1.2)
Lymphocytes (10^9/L)					
HPN-100	58	-0.179	3/53 (5.7)	2/53 (3.8)	0/80
NaPBA	48	-0.072	1/53 (1.9)	4/53 (7.5)	0/85
Monocytes (10^9/L)					
HPN-100	58	-0.051	3/53 (5.7)	2/53 (3.8)	0/80
NaPBA	48	0.065	1/53 (1.9)	4/53 (7.5)	0/85
Neutrophils (10^9/L)					
HPN-100	67	-0.070	7/61 (11.5)	2/61 (3.3)	0/80
NaPBA	59	-0.210	4/61 (6.6)	3/61 (4.9)	0/85
Platelets (10^9/L)					
HPN-100	74	6.6	7/73 (9.6)	1/73 (1.4)	0/80
NaPBA	66	1.8	6/73 (8.2)	1/73 (1.4)	0/85
Leukocytes (10^9/L)					
HPN-100	75	-0.237	8/74 (10.8)	2/74 (2.7)	0/80
NaPBA	67	-0.234	7/74 (9.5)	4/74 (5.4)	0/85
Erythrocytes (10^{12}/L)					
HPN-100	75	-0.165	22/74 (29.8)	0	0/80
NaPBA	67	-0.050	21/74 (28.3)	1/74 (1.4)	0/85

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 5.1.1, Table 10.1.1 and Table 14.1.1
Abbreviations: AE = adverse event; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate.
a) Total N is the number of patients that had both a HPN-100 value and NaPBA value at steady state.

表 2.7.4-66 血液学的検査パラメータのベースライン時からの変化
（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

Parameter	Change from Baseline		Shifts from Normal at Baseline		Reported as an AE
	n	Mean	Normal→Low n/N (%)	Normal→High n/N (%)	n/N (%)
Basophils (10^9/L)					0/100
Month 3	74	0.001	0/70 (0.0)	2/70 (2.9)	
Month 6	71	0.004	0/68 (0.0)	0/68 (0.0)	
Month 9	64	0.004	0/60 (0.0)	1/60 (1.7)	
Month 12	70	0.013	0/66 (0.0)	0/66 (0.0)	
Eosinophils (10^9/L)					0/100
Month 3	74	0.042	0/66 (0.0)	4/66 (6.1)	
Month 6	72	0.011	0/65 (0.0)	6/65 (9.2)	
Month 9	66	-0.004	0/60 (0.0)	5/60 (8.3)	
Month 12	70	-0.017	0/62 (0.0)	2/62 (3.2)	
Hematocrit (proportion of 1)					0/100
Month 3	95	-0.002	4/79 (5.1)	2/79 (2.5)	
Month 6	88	-0.002	8/73 (11.0)	3/73 (4.1)	
Month 9	84	0.001	7/71 (9.9)	1/71 (1.4)	
Month 12	88	-0.007	5/73 (6.8)	2/73 (2.7)	
Hemoglobin (g/L)					1/100 (1.0)
Month 3	95	-0.5	5/75 (6.7)	2/75 (2.7)	
Month 6	88	-0.4	3/69 (4.3)	3/69 (4.3)	
Month 9	84	-0.4	4/67 (6.0)	1/67 (1.5)	
Month 12	88	1.4	5/70 (7.1)	3/70 (4.3)	
Leukocytes (10^9/L)					2/100 (2.0)
Month 3	95	-0.433	5/80 (6.3)	2/80 (2.5)	
Month 6	88	-0.312	7/76 (9.2)	1/76 (1.3)	
Month 9	84	-0.474	6/71 (8.5)	4/71 (5.6))	
Month 12	88	-0.465	6/75 (8.0)	4/75 (5.3)	
Lymphocytes (10^9/L)					2/100 (2.0)
Month 3	77	-0.337	1/68 (1.5)	6/68 (8.8)	
Month 6	76	-0.318	2/68 (2.9)	2/68 (2.9)	
Month 9	70	-0.454	1/62 (1.6)	5/62 (8.1)	
Month 12	74	-0.462	0/65 (0.0)	2/65 (3.1)	
Monocytes (10^9/L)					0/100
Month 3	77	-0.077	8/68 (11.8)	0/68 (0.0)	
Month 6	76	-0.030	5/68 (7.4)	1/68 (1.5)	
Month 9	70	-0.066	6/64 (9.4)	1/64 (1.6)	
Month 12	74	-0.074	11/67 (16.4)	0/67 (0.0)	
Neutrophils (10^9/L)					2/100 (2.0)
Month 3	86	-0.079	6/73 (8.2)	1/73 (1.4)	
Month 6	82	0.064	5/72 (6.9)	0/72 (0.0)	
Month 9	77	-0.024	3/65 (4.6)	0/65 (0.0)	
Month 12	81	-0.002	4/69 (5.8)	1/69 (1.4)	
Platelets (10^9/L)					2/100 (2.0)
Month 3	94	7.2	2/85 (2.4)	4/85 (4.7)	
Month 6	85	12.3	4/77 (5.2)	3/77 (3.9)	
Month 9	83	10.9	1/74 (1.4)	3/74 (4.1)	
Month 12	85	10.0	3/76 (3.9)	3/76 (3.9)	
Erythrocytes (10^{12}/L)					0/100
Month 3	95	-0.006	7/77 (9.1)	1/77 (1.3)	
Month 6	88	-0.051	7/72 (9.7)	0/72 (0.0)	
Month 9	84	-0.024	9/69 (13.0)	0/69	
Month 12	88	0.030	4/73 (5.5)	1/73 (1.4)	

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 5.2.1, Table 10.2.1, and Table 14.2.1

Abbreviations: AE = adverse event; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate.

2.7.4.3.1.1.2 血液生化学的検査

2.7.4.3.1.1.2.1 HPN-100-J001 試験

切替え期間：

本剤又は NaPBA を投与したとき、血液生化学的検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった（表 2.7.4-67）。血液生化学的検査パラメータのベースライン時からの平均変化量は、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった［HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.3.4.3-1［5.3.5.2.6］］。

継続投与期間：

血液生化学的検査パラメータのベースライン時から投与 12 ヵ月時までの平均変化量はわずかであった（表 2.7.4-68）。

表 2.7.4-67 血液生化学的検査パラメータのベースライン時からの変化
（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）

Parameter Visit	Measurement value		Shifts from Normal at Baseline	
	n	Mean	Normal→Low n (%)	Normal→High n (%)
Sodium (mEq/L)				
Day 1 (Baseline)	17	140.6		
Day 7 (NaPBA)	17	140.2	1 (5.9)	0
Day 14 (HPN-100)	15	139.5	2 (13.3)	0
Potassium (mEq/L)				
Day 1 (Baseline)	17	4.13		
Day 7 (NaPBA)	17	4.46	1 (5.9)	1 (5.9)
Day 14 (HPN-100)	15	4.15	1 (6.7)	2 (13.3)
Chloride (mEq/L)				
Day 1 (Baseline)	17	107.4		
Day 7 (NaPBA)	17	108.4	0	3 (17.6)
Day 14 (HPN-100)	15	108.1	0	3 (20.0)
BUN (mg/dL)				
Day 1 (Baseline)	17	7.1		
Day 7 (NaPBA)	17	6.8	2 (11.8)	0
Day 14 (HPN-100)	15	5.7	0	0
Creatinine (mg/dL)				
Day 1 (Baseline)	17	0.566		
Day 7 (NaPBA)	17	0.558	0	0
Day 14 (HPN-100)	15	0.541	1 (6.7)	1 (6.7)
Glucose (mg/dL)				
Day 1 (Baseline)	17	91.5		
Day 7 (NaPBA)	17	91.3	0	0
Day 14 (HPN-100)	15	90.2	0	0

Source: ［5.3.5.2.6］ HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.4.3-1 and Table 14.3.4.7-1
Abbreviations: BUN = blood urea nitrogen; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate.

表 2.7.4-68　血液生化学的検査パラメータのベースライン時からの変化
（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）

Parameter Visit	Change from Baseline		Shifts from Normal at Baseline	
	n	Mean	Normal→Low n (%)	Normal→High n (%)
Sodium (mEq/L)				
Week 1	1	-1.0	0	0
Month 1	14	0.8	1 (7.1)	0
Month 2	14	0.9	1 (7.1)	1 (7.1)
Month 3	14	0.9	1 (7.1)	1 (7.1)
Month 6	13	0.8	1 (7.7)	0
Month 9	14	0.4	1 (7.1)	1 (7.1)
Month 12	14	1.1	0	0
Potassium (mEq/L)				
Week 1	1	-0.30	0	0
Month 1	14	0.11	0	1 (7.1)
Month 2	14	-0.04	0	0
Month 3	14	0.04	0	0
Month 6	13	-0.02	1 (7.7)	0
Month 9	14	0.11	0	0
Month 12	14	-0.02	0	0
Chloride (mEq/L)				
Week 1	1	-1.0	0	0
Month 1	14	0.1	0	2 (14.3)
Month 2	14	-0.4	0	2 (14.3)
Month 3	14	-0.8	0	2 (14.3)
Month 6	13	-1.1	0	1 (7.7)
Month 9	14	-1.5	0	1 (7.1)
Month 12	14	-1.1	0	1 (7.1)
BUN (mg/dL)				
Week 1	1	-11.0	0	0
Month 1	14	0.7	2 (14.3)	0
Month 2	14	1.3	2 (14.3)	0
Month 3	14	1.1	2 (14.3)	0
Month 6	13	0.8	1 (7.7)	0
Month 9	14	0.6	1 (7.1)	0
Month 12	14	0.2	1 (7.1)	0
Creatinine (mg/dL)				
Week 1	1	-0.080	0	0
Month 1	14	0.031	1 (7.1)	0
Month 2	14	0.037	2 (14.3)	0
Month 3	14	0.040	1 (7.1)	0
Month 6	13	0.014	1 (7.7)	0
Month 9	14	-0.003	3 (21.4)	0
Month 12	14	0.024	1 (7.1)	0
Glucose (mg/dL)				
Week 1	1	-3.0	0	0
Month 1	14	2.4	0	1 (7.1)
Month 2	14	3.9	0	1 (7.1)
Month 3	14	3.6	0	2 (14.3)
Month 6	13	4.2	0	2 (15.4)
Month 9	14	1.0	1 (7.1)	1 (7.1)
Month 12	14	2.3	0	2 (14.3)

Source: ［5.3.5.2.6］ HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.4.3-2 and Table 14.3.4.7-2
Abbreviations: BUN = blood urea nitrogen.

2.7.4.3.1.1.2.2　海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

本剤又は NaPBA を投与したとき、血液生化学的検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった（表 2.7.4-69）。血液生化学的検査パラメータのベースライン時から投与終了時までの平均変化量は、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった（ISS Table 11.1.1［5.3.5.3.5］）。

長期投与試験：

血液生化学的検査パラメータのベースライン時から投与 12 ヵ月時までの平均変化量はわずかであり（表 2.7.4-70）、短期投与試験で本剤を投与した被験者での平均変化量と同程度であった。本剤の長期投与時に有害事象として報告された血液生化学的検査値（カリウム、重炭酸塩及びグルコース）のベースライン時から投与 12 ヵ月時までの変化量は、本剤の短期投与時と比較して大きい傾向が認められた。

本剤の長期投与時に有害事象として報告された血液生化学的検査値の異常が 9 例に認められた。内訳は、血中重炭酸塩減少が 3 例、低カリウム血症が 2 例、並びに血中カルシウム増加、高血糖、血中カリウム減少、血中カリウム増加及び血中尿素増加が各 1 例であった。

表 2.7.4-69　血液生化学的検査パラメータのベースライン時からの変化
（短期投与試験）（安全性解析対象集団）

	Change from Baseline		Steady-State Abnormal Values		Reported as AE
			Low	High	
Parameter	n	Mean	n/N[a)] (%)	n/N[a)] (%)	n/N (%)
BUN (mmol/L)					
HPN-100	73	-0.301	30/74 (40.5)	0	0/80
NaPBA	68	0.003	29/74 (39.2)	1/74 (1.35)	0/85
Sodium (mmol/L)					
HPN-100	73	-0.0	0	0	0/80
NaPBA	67	-0.1	2/74 (2.7)	1/74 (1.4)	0/85
Potassium (mmol/L)					
HPN-100	72	-0.03	1/73 (1.4)	3/73 (4.1)	0/80
NaPBA	67	0.03	1/73 (1.4)	1/73 (1.4)	0/85
Chloride (mmol/L)					
HPN-100	73	0.3	0	12/74 (16.2)	0/80
NaPBA	67	0.5	0	17/74 (22.9)	0/85
Bicarbonate (mmol/L)					
HPN-100	52	-1.07	9/51 (17.6)	0	0/80
NaPBA	46	-0.47	6/51 (11.7)	2/51 (3.9)	0/85
Creatinine (µmol/L)					
HPN-100	74	-0.898	5/72 (6.9)	4/72 (5.6)	0/80
NaPBA	68	0.719	12/72 (16.7)	4/72 (5.6)	0/85
Glucose (mmol/L)					
HPN-100	61	0.030	0	3/62 (4.8)	0/80
NaPBA	66	0.007	0	6/62 (9.7)	0/85

Source:　［5.3.5.3.5］ISS Table 5.1.1, Table 11.1.1, and Table 14.1.1
Abbreviations: AE = adverse event; BUN = blood urea nitrogen; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate.
a) Total N is the number of patients that had both an HPN-100 value and NaPBA value at steady state.

表 2.7.4-70　血液生化学的検査パラメータのベースライン時からの変化
（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

Parameter	Change from Baseline		Shifts from Normal at Baseline		Reported as AE
	n	Mean	Normal→Low n/N (%)	Normal→High n/N (%)	n/N (%)
BUN (mmol/L)					1/100 (1.0)
Month 3	94	-0.207	15/62 (24.2)	0/62 (0.0)	
Month 6	87	-0.188	13/59 (22.0)	0/59 (0.0)	
Month 9	85	-0.234	11/56 (19.6)	0/56 (0.0)	
Month 12	86	-0.212	14/57 (24.6)	0/57 (0.0)	
Sodium (mmol/L)					0/100
Month 3	95	-0.0	1/93 (1.1)	0/93 (0.0)	
Month 6	88	0.2	1/87 (1.1)	1/87 (1.1)	
Month 9	86	0.3	0/84 (0.0)	1/84 (1.2)	
Month 12	87	0.1	0/85 (0.0)	1/85 (1.2)	
Potassium (mmol/L)					3/100 (3.0)
Month 3	94	0.01	1/90 (1.1)	2/90 (2.2)	
Month 6	85	0.06	0/83 (0.0)	2/83 (2.4)	
Month 9	86	-0.03	1/83 (1.2)	0/83 (0.0)	
Month 12	87	0.09	1/83 (1.2)	6/83 (7.2)	
Chloride (mmol/L)					0/100
Month 3	95	-0.0	0/86 (0.0)	6/86 (7.0)	
Month 6	88	0.3	0/81 (0.0)	7/81 (8.6)	
Month 9	86	0.4	0/79 (0.0)	8/79 (10.1)	
Month 12	87	0.2	0/81 (0.0)	9/81 (11.1)	
Bicarbonate (mmol/L)					3/100 (3.0)
Month 3	80	-3.02	9/65 (13.8)	1/65 (1.5)	
Month 6	74	-2.55	11/60 (18.3)	1/60 (1.7)	
Month 9	72	-1.93	7/58 (12.1)	1/58 (1.7)	
Month 12	73	-2.55	10/60 (16.7)	1/60 (1.7)	
Creatinine (μmol/L)					0/100
Month 3	95	1.573	6/67 (9.0)	2/67 (3.0)	
Month 6	88	0.985	4/65 (6.2)	1/65 (1.5)	
Month 9	86	0.225	9/60 (15.0)	1/60 (1.7)	
Month 12	87	0.738	7/62 (11.3)	2/62 (3.2)	
Glucose (mmol/L)					1/100 (1.0)
Month 3	72	-0.111	1/63 (1.6)	1/63 (1.6)	
Month 6	69	0.054	1/61 (1.6)	2/61 (3.3)	
Month 9	65	0.088	1/57 (1.8)	1/57 (1.8)	
Month 12	67	-0.042	0/58 (0.0)	1/58 (1.7)	

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 5.2.1, Table 11.2.1, and Table 14.2.1
Abbreviations: AE = adverse event; BUN = blood urea nitrogen.

2.7.4.3.1.1.3　凝固検査

2.7.4.3.1.1.3.1　HPN-100-J001 試験

切替え期間：

本剤又は NaPBA を投与したとき、凝固検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった（表 2.7.4-71）。凝固検査パラメータのベースライン時からの平均変化量は、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった［HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.3.4.2-1［5.3.5.2.6］］。

継続投与期間：

凝固検査パラメータのベースライン時から投与 12 ヵ月時までの平均変化量はわずかであった（表 2.7.4-72）。

表 2.7.4-71　凝固検査パラメータのベースライン時からの変化
（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）

Parameter Visit	Measurement value		Shifts from Normal at Baseline	
	n	Mean	Normal→Low n (%)	Normal→High n (%)
Prothrombin INR				
Day 1 (Baseline)	17	1.053		
Day 7 (NaPBA)	17	1.036	0	0
Day 14 (HPN-100)	15	1.003	0	0

Source: ［5.3.5.2.6］ HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.4.2-1 and Table 14.3.4.6-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; INR = international normalized ratio; NaPBA = sodium phenylbutyrate.

表 2.7.4-72　凝固検査パラメータのベースライン時からの変化
（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）

Parameter Visit	Change from Baseline		Shifts from Normal at Baseline	
	n	Mean	Normal→Low n (%)	Normal→High n (%)
Prothrombin INR				
Week 1	1	-0.010	0	0
Month 1	14	0.001	0	1 (12.5)
Month 2	14	0.004	0	1 (12.5)
Month 3	14	0.019	0	2 (25.0)
Month 6	13	0.028	0	0
Month 9	14	0.016	0	1 (12.5)
Month 12	14	-0.001	0	2 (25.0)

Source: ［5.3.5.2.6］ HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.4.2-2 and Table 14.3.4.6-2
Abbreviations: INR = international normalized ratio.

2.7.4.3.1.1.3.2　海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

本剤又は NaPBA を投与したとき、凝固検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった（表 2.7.4-73）。凝固検査パラメータのベースライン時から投与終了時までの平均変化量は、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった（ISS Table 12.1.1［5.3.5.3.5］）。

長期投与試験：

INR 及びプロトロンビン時間のベースライン時から投与 12 ヵ月時までの平均変化量はわずかであった（表 2.7.4-74）。本剤の長期投与時に、1 例でプロトロンビン時間の異常が有害事象（プロトロンビン時間延長）として報告された。INR に関連する有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4-73　凝固検査パラメータのベースライン時からの変化
（短期投与試験）（安全性解析対象集団）

Parameter	Change from Baseline		Steady-State Abnormal Values		Reported as an AE
			Low	High	
	n	Mean	n/N[a)] (%)	n/N[a)] (%)	n/N (%)
Prothrombin time (s)					
HPN-100	57	0.042	1/53 (1.9)	8/53 (15.1)	0/80
NaPBA	57	-0.021	1/53 (1.9)	10/53 (18.9)	0/85
Prothrombin INR					
HPN-100	61	0.002	3/34 (8.8)	5/34 (14.7)	0/80
NaPBA	58	-0.011	3/34 (8.8)	5/34 (14.7)	0/85

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 5.1.1, Table 12.1.1, and Table 14.1.1
Abbreviations: AE = adverse event; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; INR = international normalized ratio; NaPBA = sodium phenylbutyrate.
a) Total N is the number of patients that had both an HPN-100 value and NaPBA value at steady state.

表 2.7.4-74　凝固検査パラメータのベースライン時からの変化
（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

Parameter	Change from Baseline		Shifts from Baseline		Reported as an AE
	n	Mean	High→Normal	Normal→High	n/N (%)
			n/N (%)	n/N (%)	
Prothrombin time (s)					1/100 (1.0)
Month 3	55	-0.038	5/9 (55.6)	3/39 (7.7)	
Month 6	54	-0.015	4/9 (44.4)	2/39 (5.1)	
Month 9	50	-0.114	2/7 (28.6)	1/37 (2.7)	
Month 12	52	-0.144	5/9 (55.6)	4/37 (10.8)	
Prothrombin INR					0/100
Month 3	65	-0.013	1/2 (50.0)	2/32 (6.3)	
Month 6	64	-0.015	2/2 (100.0)	2/30 (6.7)	
Month 9	60	-0.019	1/1 (100.0)	1/28 (3.6)	
Month 12	62	-0.015	1/2 (50.0)	1/30 (3.3)	

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 5.2.1, Table 12.2.1, and Table 14.2.1
Abbreviations: AE = adverse event; INR = international normalized ratio.

2.7.4.3.1.1.4　肝機能検査

2.7.4.3.1.1.4.1　HPN-100-J001 試験

切替え期間：

本剤又は NaPBA を投与したとき、肝機能検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった（表 2.7.4-75）。肝機能検査パラメータのベースライン時からの平均変化量は、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった［HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.3.4.4-1［5.3.5.2.6］］。

継続投与期間：

肝機能検査パラメータのベースライン時から投与 12 ヵ月時までの平均変化量はわずかであった（表 2.7.4-76）。

表 2.7.4-75 肝機能検査パラメータのベースライン時からの変化
（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）

Parameter / Visit	Measurement value		Shifts from Normal at Baseline	
	n	Mean	Normal→Low	Normal→High
			n (%)	n (%)
ALT (IU/L)				
Day 1 (Baseline)	17	17.0		
Day 7 (NaPBA)	17	16.8	3 (17.6)	1 (5.9)
Day 14 (HPN-100)	15	21.9	0	1 (6.7)
AST (IU/L)				
Day 1 (Baseline)	17	20.2		
Day 7 (NaPBA)	17	24.2	0	2 (11.8)
Day 14 (HPN-100)	15	22.7	0	1 (6.7)
Albumin (g/dL)				
Day 1 (Baseline)	17	4.14		
Day 7 (NaPBA)	17	4.15	2 (11.8)	0
Day 14 (HPN-100)	15	4.04	2 (13.3)	0
Total bilirubin (mg/dL)				
Day 1 (Baseline)	17	0.65		
Day 7 (NaPBA)	17	0.73	1 (5.9)	0
Day 14 (HPN-100)	15	0.61	1 (6.7)	0
Alkaline phosphatase (IU/L)				
Day 1 (Baseline)	17	160.2		
Day 7 (NaPBA)	17	162.9	0	1 (5.9)
Day 14 (HPN-100)	15	164.4	0	1 (6.7)

Source: ［5.3.5.2.6］ HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.4.4-1 and Table 14.3.4.8-1
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate.

表 2.7.4-76 肝機能検査パラメータのベースライン時からの変化
（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）

Parameter	Change from Baseline		Shifts from Normal at Baseline	
	n	Mean	Normal→Low	Normal→High
			n (%)	n (%)
ALT (IU/L)				
Week 1	1	2.0	0	0
Month 1	14	-2.2	1 (7.1)	0
Month 2	14	8.9	1 (7.1)	1 (7.1)
Month 3	14	-3.7	0	1 (7.1)
Month 6	13	3.4	0	1 (7.7)
Month 9	14	1.5	0	0
Month 12	14	-5.1	2 (14.3)	1 (7.1)
AST (IU/L)				
Week 1	1	6.0	0	0
Month 1	14	3.7	1 (7.1)	1 (7.1)
Month 2	14	4.9	1 (7.1)	1 (7.1)
Month 3	14	0.4	1 (7.1)	3 (21.4)
Month 6	13	6.5	1 (7.7)	2 (15.4)
Month 9	14	0.1	1 (7.1)	1 (7.1)
Month 12	14	-1.1	1 (7.1)	0

表 2.7.4-76　肝機能検査パラメータのベースライン時からの変化
（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）（続き）

Albumin (g/dL)				
Week 1	1	-0.10	0	0
Month 1	14	0.19	1 (7.1)	0
Month 2	14	0.20	1 (7.1)	0
Month 3	14	0.19	2 (14.3)	0
Month 6	13	0.14	1 (7.7)	0
Month 9	14	0.17	2 (14.3)	0
Month 12	14	0.23	1 (7.1)	0
Total bilirubin (mg/dL)				
Week 1	1	0.00	0	0
Month 1	14	-0.06	2 (14.3)	0
Month 2	14	-0.02	2 (14.3)	0
Month 3	14	0.05	2 (14.3)	0
Month 6	13	-0.03	2 (15.4)	0
Month 9	14	0.05	1 (7.1)	0
Month 12	14	-0.07	2 (14.3)	0
Alkaline phosphatase (IU/L)				
Week 1	1	3.0	0	0
Month 1	14	-3.9	0	0
Month 2	14	-7.7	0	0
Month 3	14	-16.6	1 (7.1)	0
Month 6	13	-10.8	1 (7.7)	0
Month 9	14	-28.9	1 (7.1)	0
Month 12	14	-31.9	1 (7.1)	0

Source: ［5.3.5.2.6］ HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.4.4-2 and Table 14.3.4.8-2
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase.

2.7.4.3.1.1.4.2　海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

本剤又は NaPBA を投与したとき、肝機能検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった（表 2.7.4-77）。肝機能検査パラメータのベースライン時から投与終了時までの平均変化量は、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった（ISS Table 13.1.1［5.3.5.3.5］）。

長期投与試験：

肝機能検査パラメータのベースライン時から投与 12 ヵ月時までの平均変化量は、ALP のベースライン時からの平均減少量を除いてわずかであった（表 2.7.4-78）。ALP は UCD 患者（特に ASL 欠損患者）で一般的に増加するため、ALP の減少は有害ではないと考えられた。

ALT 及び AST のベースライン値はそれぞれ 19 例及び 15 例で高値であり、試験期間中はそれぞれ 27.8%～47.1%及び 57.1%～73.3%の被験者で基準範囲内であった。一方、ALT 及び AST のベースライン値が基準範囲内であった被験者のうちそれぞれ 8 例及び 10 例で、試験期間中に ULN を超える値が報告された（表 2.7.4-78）。本剤の長期投与時に、12 例で肝機能検査値の異常が有害事象として報告された。内訳は、AST 増加が 7 例、ALT 増加が 6 例、血中 ALP 増加が 2 例、並びに血中アルブミン減少、血中ビリルビン増加及び低アルブミン血症が各 1 例であった。小児被験者での肝機能検査値の増加は、抗注意欠如・多動症（ADHD）薬（リスペリドン及びメチルフェニデート塩酸塩）の併用によるものであり、本剤との因果関係は否定された。本被験者は試験

を完了し、ALT 及び AST は本剤の投与継続中に基準範囲付近まで減少した。トランスアミナーゼの異常値の発現割合は、ASL 欠損患者[Nagamani, 2012]及び OTC 欠損患者[Gallagher, 2014]を含む UCD 患者で報告された発現割合と同程度であった。

表 2.7.4-77　肝機能検査パラメータのベースライン時からの変化
（短期投与試験）（安全性解析対象集団）

Parameter	Change from Baseline		Steady-State Abnormal Values		Reported as an AE
			Low	High	
	n	Mean	n/N[a)] (%)	n/N[a)] (%)	n/N (%)
ALT (IU/L)					
HPN-100	73	-3.4	5/71 (7.0)	14/71 (19.7)	0/65
NaPBA	67	-0.8	5/71 (7.0)	12/71 (16.9)	0/70
AST (IU/L)					
HPN-100	71	-0.3	2/70 (2.9)	11/70 (15.7)	0/65
NaPBA	67	-0.6	2/70 (2.9)	14/70 (20.0)	0/70
Albumin (g/L)					
HPN-100	73	-1.2	6/73 (8.2)	0	0/65
NaPBA	66	-1.3	5/73 (6.8)	0	0/70
Alkaline phosphatase (IU/L)					
HPN-100	74	-22.6	5/74 (6.8)	3/74 (4.0)	0/65
NaPBA	68	-2.9	5/74 (6.8)	2/74 (2.7)	0/70
Bilirubin (µmol/L)					
HPN-100	73	0.001	1/68 (1.5)	7/68 (10.3)	0/65
NaPBA	65	-0.216	1/68 (1.5)	4/68 (5.9)	0/70

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Tables 5.1.1, Table 13.1.1, and Table 14.1.1
Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate.
a) Total N is the number of patients that had both an HPN-100 value and NaPBA value at steady state.

表 2.7.4-78　肝機能検査パラメータのベースライン時からの変化
（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

Parameter	Change from Baseline		Shifts from Baseline		Reported as an AE
	n	Mean	High→Normal n/N (%)	Normal→High n/N (%)	n/N (%)
ALT (IU/L)					6/100 (6.0)
Month 3	95	-2.9	6/18 (33.3)	4/71 (5.6)	
Month 6	86	0.4	8/17 (47.1)	5/67 (7.5)	
Month 9	86	-3.6	9/19 (47.4)	5/65 (7.7)	
Month 12	87	-0.6	5/18 (27.8)	8/67 (11.9)	
AST (IU/L)					7/100 (7.0)
Month 3	95	0.5	11/15 (73.3)	10/77 (13.0)	
Month 6	84	0.1	10/15 (66.7)	10/67 (14.9)	
Month 9	83	0.8	9/14 (64.3)	9/66 (13.6)	
Month 12	85	3.2	8/14 (57.1)	7/68 (10.3)	
Alkaline Phosphatase (IU/L)					2/100 (2.0)
Month 3	95	-29.0	3/9 (33.3)	3/81 (3.7)	
Month 6	86	-29.1	2/7 (28.6)	3/74 (4.1)	
Month 9	86	-26.4	1/9 (11.1)	2/72 (2.8)	
Month 12	87	-29.0	3/9 (33.3)	5/74 (6.8)	
Bilirubin (μmol/L)					1/100 (1.0)
Month 3	94	-0.535	1/ 2 (50.0)	1/85 (1.2)	
Month 6	86	-0.399	0/ 1 (0.0)	2/79 (2.5)	
Month 9	85	-0.709	2/ 3 (66.7)	0/77	
Month 12	86	0.071	2/ 3 (66.7)	2/78 (2.6)	
Albumin (g/L)					2/100 (2.0)
Month 3	95	0.6	1/93 (1.1)	1/1 (100.0)	
Month 6	87	0.5	1/85 (1.2)	0/1 (0.0)	
Month 9	86	0.1	0/84	1/1 (100.0)	
Month 12	85	0.6	2/83 (2.4)	0/1 (0.0)	

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 5.2.1, Table 13.2.1, and Table 14.2.1
Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase.

2.7.4.3.1.2　臨床検査値のベースライン時からの平均変化量（部分集団解析）

2.7.4.3.1.2.1　HPN-100-J001 試験

切替え期間：

年齢による部分集団で、本剤及び NaPBA 投与時の臨床検査値の変化量に明らかに意味のある差は認められなかった。

継続投与期間：

年齢による部分集団で、臨床検査値のベースライン時から投与 12 ヵ月時までの変化量に明らかに意味のある差は認められなかった。

2.7.4.3.1.2.2 海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

年齢、性別、人種、UCD の病型及び UCD の発症年齢によるいずれの部分集団でも、本剤及び NaPBA 投与時の臨床検査値に明らかに意味のある差は認められなかった。

長期投与試験：

年齢、性別、人種、UCD の病型及び UCD の発症年齢によるいずれの部分集団でも、臨床検査値のベースライン時から投与 12 ヵ月時までの変化量に明らかに意味のある差は認められなかった。

2.7.4.3.1.3 基準範囲と比較した臨床検査値の変化

2.7.4.3.1.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.3.1.1 HPN-100-J001 試験

切替え期間：

本剤及び NaPBA 投与時の血液学的検査パラメータのベースライン時からの変化を表 2.7.4-63 に示す。ヘマトクリットを除き、血液学的検査パラメータが基準範囲内（ベースライン時）から低値又は高値（定常状態来院）にそれぞれ変化した被験者の割合は、本剤及び NaPBA 投与時で同程度であった。ヘマトクリットの基準範囲内（ベースライン時）から低値（定常状態来院）への変化は NaPBA 投与時には認められず、本剤投与時には 20.0%（3/15 例）の被験者で認められた。

継続投与期間：

本剤を長期投与した被験者で、血液学的検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった（表 2.7.4-64）。

2.7.4.3.1.3.1.2 海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

本剤及び NaPBA 投与時の血液学的検査パラメータのベースライン時からの変化を表 2.7.4-65 に示す。ヘマトクリットを除き、血液学的検査パラメータが基準範囲内（ベースライン時）から低値又は高値（定常状態来院）に変化した被験者の割合は、本剤及び NaPBA 投与時で同程度であった。ヘマトクリットの基準範囲内（ベースライン時）から低値（定常状態来院）に変化した被験者の割合には本剤及び NaPBA 投与時で差が認められ、本剤投与時に 32.9%（24/73 例）、NaPBA 投与時に 20.5%（15/73 例）であった。

長期投与試験：

本剤を長期投与した被験者で、血液学的検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった（表 2.7.4-66）。

2.7.4.3.1.3.2 血液生化学的検査

2.7.4.3.1.3.2.1 HPN-100-J001 試験

切替え期間：

本剤及び NaPBA 投与時の血液生化学的検査パラメータのベースライン時からの変化を表 2.7.4-67 に示す。BUN を除き、血液生化学的検査パラメータが基準範囲内（ベースライン時）から低値又は高値（定常状態来院）に変化した被験者の割合は、本剤及び NaPBA 投与時で同程度であった。BUN の基準範囲内（ベースライン時）から低値（定常状態来院）への変化は本剤投与時には認められず、NaPBA 投与時には 11.8%（2/17 例）の被験者で認められた。

継続投与期間：

本剤を長期投与した被験者で、血液生化学的検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった（表 2.7.4-68）。

2.7.4.3.1.3.2.2 海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

本剤及び NaPBA 投与時の血液生化学的検査パラメータのベースライン時からの変化を表 2.7.4-69 に示す。血液生化学的検査パラメータが基準範囲内（ベースライン時）から低値又は高値（定常状態来院）に変化した被験者の割合は、本剤及び NaPBA 投与時で同程度であった。臨床的に重要な変化は認められなかった。

長期投与試験：

本剤を長期投与した被験者で、血液生化学的検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった（表 2.7.4-70）。1 例で投与 10 ヵ月時に BUN の臨床的に重要な異常［7.5 mmol/L（基準範囲：1.79～6.43 mmol/L）］が報告された。規定外来院で再度測定した結果は基準範囲内［3.93 mmol/L（基準範囲：2.86～7.14 mmol/L）］であった。本被験者の BUN の結果は、投与 10 ヵ月時の異常値を除いて本剤の継続投与期間（12 ヵ月間）を通して基準範囲内であった。

2.7.4.3.1.3.3 凝固検査

2.7.4.3.1.3.3.1 HPN-100-J001 試験

切替え期間：

本剤及び NaPBA 投与時の凝固検査パラメータのベースライン時からの変化を表 2.7.4-71 に示す。凝固検査パラメータが基準範囲内（ベースライン時）から低値又は高値（定常状態来院）に変化した被験者は認められなかった。

継続投与期間：

本剤を長期投与した被験者で、凝固検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった（表 2.7.4-72）。

2.7.4.3.1.3.3.2 海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

凝固検査パラメータに、本剤及び NaPBA 投与時で明らかな差は認められなかった（表 2.7.4-73）。

長期投与試験：

本剤を長期投与した被験者で、凝固検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった（表 2.7.4-74）。

2.7.4.3.1.3.4 肝機能検査

2.7.4.3.1.3.4.1 HPN-100-J001 試験

切替え期間：

本剤及び NaPBA 投与時の肝機能検査パラメータのベースライン時からの変化を表 2.7.4-75 に示す。ALT を除き、肝機能検査パラメータが基準範囲内（ベースライン時）から低値又は高値（定常状態来院）に変化した被験者の割合は、本剤及び NaPBA 投与時で同程度であった。ALT の基準範囲内（ベースライン時）から低値（定常状態来院）への変化は本剤投与時には認められず、NaPBA 投与時には 17.6%（3/17 例）の被験者で認められた。

継続投与期間：

本剤を長期投与した被験者で、肝機能検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった（表 2.7.4-76）。

2.7.4.3.1.3.4.2 海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

肝機能検査パラメータに、本剤及び NaPBA 投与時で明らかな差は認められなかった（表 2.7.4-77）。

長期投与試験：

本剤投与時に ALT が基準範囲内（ベースライン時）から高値に変化した被験者の割合は、投与 3 ヵ月時、6 ヵ月時、9 ヵ月時及び 12 ヵ月時でそれぞれ 5.6%、7.5%、7.7%及び 11.9%であった。本剤投与時に AST が基準範囲内（ベースライン時）から高値に変化した被験者の割合は、投与 3 ヵ月時、6 ヵ月時、9 ヵ月時及び 12 ヵ月時でそれぞれ 13.0%、14.9%、13.6%及び 10.3%であった。一方、ALT 又は AST がベースライン時に高値であった被験者の大部分で、フォローアップ期間の結果は基準範囲内であった。全体として、トランスアミナーゼ又は他の肝機能検査値に明らかな傾向は認められなかった（表 2.7.4-78）。

2.7.4.3.1.3.5 臨床検査値の変化（部分集団解析）

2.7.4.3.1.3.5.1 HPN-100-J001 試験

切替え期間：

年齢による部分集団で、臨床検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。

継続投与期間：

年齢による部分集団で、臨床検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.4.3.1.3.5.2 海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

本剤投与時にヘマトクリットが低下した被験者は全て成人女性であり、UCD の病型は OTC 欠損症、UCD の発症年齢は 2 歳超であった。基準範囲を超えるヘマトクリットの変化は認められなかった。年齢、性別、UCD の病型及び UCD の発症年齢によるいずれの部分集団でも、本剤及び NaPBA 投与時の臨床検査値にその他の差は認められなかった。

長期投与試験：

臨床検査パラメータのベースライン時からの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.4.3.1.4 個々の臨床的に重要な異常

2.7.4.3.1.4.1 HPN-100-J001 試験

切替え期間及び継続投与期間に有害事象として報告された臨床検査値の異常は認められなかった。

2.7.4.3.1.4.2 海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

有害事象として報告された臨床検査値の異常を表 2.7.4-65、表 2.7.4-69、表 2.7.4-73 及び表 2.7.4-77 に示す。

長期投与試験：

有害事象として報告された臨床検査値の異常を表 2.7.4-66、表 2.7.4-70、表 2.7.4-74 及び表 2.7.4-78 に示す。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体的所見

2.7.4.4.1.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1.1 HPN-100-J001 試験

切替え期間：

本剤又は NaPBA を投与したとき、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温に臨床的に重要な変化は認められなかった［HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.3.5-1［5.3.5.2.6］］。

継続投与期間：

本剤を投与したとき、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温に臨床的に重要な変化は認められなかった［HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.3.5-2［5.3.5.2.6］］。

2.7.4.4.1.1.1.1 部分集団解析

切替え期間：

年齢による部分集団間で、本剤及び NaPBA 投与時にバイタルサインの変化に意味のある差は認められなかった。

継続投与期間：

年齢による部分集団間で、本剤投与時にバイタルサインの変化に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.4.1.1.2 海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

本剤又は NaPBA を投与したとき、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数及び体温に臨床的に重要な変化は認められなかった（ISS Table 15.1.1［5.3.5.3.5］）。

長期投与試験：

収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数及び体温のベースライン時からの平均変化量はわずかであった（ISS Table 15.2.1［5.3.5.3.6］）。収縮期血圧及び拡張期血圧の試験期間全体の平均変化量は、それぞれ−2.2～2.4 mmHg 及び−0.5～3.0 mmHg であった。収縮期血圧及び拡張期血圧は試験期間全体でそれぞれ 70～176 mmHg 及び 33～99 mmHg の範囲であった。

2.7.4.4.1.1.2.1 部分集団解析

短期投与試験：

年齢、性別、人種、UCD の病型及び UCD の発症年齢によるいずれの部分集団でも、本剤及び NaPBA 投与時にバイタルサインの変化に意味のある差は認められなかった。

長期投与試験：

年齢、性別、人種、UCD の病型及び UCD の発症年齢によるいずれの部分集団でも、本剤の長

期投与時にバイタルサインに意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.2 心電図検査

2.7.4.4.1.2.1 HPN-100-J001 試験

切替え期間：

ベースライン時及び定常状態来院（本剤及び NaPBA 投与時）に測定した ECG データを HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.3.6-1［5.3.5.2.6］に示す。定常状態来院は投与 7 日目（NaPBA 投与時）及び投与 14 日目（本剤投与時）に実施した。治験薬の影響を示唆する ECG のベースライン時からの変化は認められなかった。本剤及び NaPBA 投与時の QTc 間隔の最大値は 480 msec 未満であった。投与 7 日目（NaPBA 投与時）での QTc 間隔のベースライン時からの平均変化量は 6.2 msec、投与 14 日目（本剤投与時）での QTc 間隔の投与 7 日目（NaPBA 投与時）からの平均変化量は-2.8 msec であった。

継続投与期間：

本剤長期投与時に測定した ECG データで、治験薬の影響を示唆する ECG のベースライン時からの変化は認められなかった［HPN-100-J001 CSR（Report with 12-month data of the extension part）Table 14.3.6-2［5.3.5.2.6］］。本剤投与時の QTc 間隔の最大値は 480 msec 未満であった。QTc 間隔のベースライン時からの平均変化量は−0.8～38.0 msec であった。

2.7.4.4.1.2.1.1 部分集団解析

切替え期間：

年齢による部分集団間で、本剤及び NaPBA 投与時に ECG の変化に臨床的に意味のある差は認められなかった。

継続投与期間：

年齢による部分集団間で、本剤の長期投与時に ECG に明らかに意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.2.2 海外臨床試験

2.7.4.4.1.2.2.1 海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

ベースライン時及び定常状態来院（本剤及び NaPBA 投与時）に測定した ECG データを ISS Table 16.1.1［5.3.5.3.5］に示す。定常状態来院は UP 1204-003 試験及び HPN-100-005 試験で投与 7 日目（NaPBA 投与時）及び投与 14 日目（本剤投与時）、HPN-100-006 試験で投与 14 日目（本剤又は NaPBA 投与時）又は投与 28 日目（本剤又は NaPBA 投与時）に実施した。HPN-100-012 試験では ECG データを測定しなかった。治験薬の影響を示唆する ECG のベースライン時からの変化は認められなかった（ISS Table 16.1.1［5.3.5.3.5］）。本剤及び NaPBA 投与時の Bazett 補正式を用いて心拍数で補正した QT（QTcB）間隔の最大値は 470 msec 未満であった。QTcB 間隔のベースライン時からの平均変化量は NaPBA 投与時に 2.0～3.3 msec、本剤投与時に−2.8～0.4 msec であった。

長期投与試験：

本剤長期投与時に毎月の来院で測定した ECG データで、治験薬の影響を示唆する ECG のベースライン時からの変化は認められなかった（ISS Table 16.2.1［5.3.5.3.6］）。本剤投与時の QTcB 間隔の最大値は 490 msec 未満であった。QTcB 間隔のベースライン時からの平均変化量は−2.3～8.9 msec であった。

部分集団解析

短期投与試験：

年齢、性別、UCD の病型及び UCD の発症年齢によるいずれの部分集団でも、本剤及び NaPBA 投与時に ECG の変化に臨床的に意味のある差は認められなかった。

長期投与試験：

年齢、性別、UCD の病型及び UCD の発症年齢によるいずれの部分集団でも、本剤の長期投与時に ECG に明らかに意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.2.2.2 HPN-100-010 試験（健康被験者を対象とした QTc 評価）

HPN-100-010 試験（QT/QTc 評価試験）で本剤（13.2 g/日及び 19.8 g/日）を投与したとき、心拍数がそれぞれ 1 bpm 及び 5 bpm 増加した。PR 及び QRS 間隔で測定した房室伝導又は心再分極に対する影響は認められなかった。プラセボ投与時と比較して本剤（13.2 g/日及び 19.8 g/日）投与時で T 波反転が認められた被験者が多かったが、本所見の臨床的意義は不明である。その他にプラセボ投与時と比較して本剤（19.8 g/日）投与時で臨床的に重要な新たな形態的変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.3 アミノ酸

2.7.4.4.1.3.1 HPN-100-J001 試験

切替え期間：

NaPBA 投与時及び本剤投与時の定常状態来院での分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン及びバリン）の血中濃度を表 2.7.4-79 に示す。

血中アミノ酸濃度は本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった。

継続投与期間：

ベースライン時、投与 3 ヵ月、投与 6 ヵ月、投与 9 ヵ月及び投与 12 ヵ月での血中分岐鎖アミノ酸濃度を表 2.7.4-80 に示す。

血中分岐鎖アミノ酸濃度のベースライン時からの明らかな変化は認められなかった。

表 2.7.4-79 血中アミノ酸濃度の要約
（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、ITT 集団）

Parameter	HPN-100 Visit	NaPBA Visit	Difference Between HPN-100 and NaPBA
Valine (µmol/L)	n = 15	n = 16	n = 15
Mean	149.82	139.43	6.96
SD	52.02	53.61	18.98
Median	129.20	126.05	6.50
Min	89.7	67.3	-23.3
Max	258.7	232.0	41.5
Leucine (µmol/L)	n = 15	n = 16	n = 15
Mean	94.63	89.01	2.25
SD	38.26	40.88	10.22
Median	89.90	75.80	1.90
Min	38.6	22.6	-19.5
Max	156.3	164.2	18.0
Isoleucine (µmol/L)	n = 15	n = 16	n = 15
Mean	46.57	41.18	4.00
SD	20.62	18.57	7.67
Median	42.90	36.00	4.70
Min	21.2	19.2	-5.4
Max	88.8	79.4	18.7

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.2.12-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.

表 2.7.4-80 血中アミノ酸濃度の要約
（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、ITT 集団）

Parameter	Baseline	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12
Valine (µmol/L)	n = 15	n = 14	n = 13	n = 14	n = 14
Mean	177.22	142.37	139.51	152.40	146.84
SD	111.09	49.34	58.25	45.83	47.57
Median	137.40	128.65	125.00	152.65	147.95
Min	89.7	58.9	72.1	72.4	76.4
Max	533.1	216.5	274.2	241.6	241.1
Leucine (µmol/L)	n = 15	n = 14	n = 13	n = 14	n = 14
Mean	112.09	78.88	81.45	84.69	79.17
SD	73.96	33.65	36.97	27.51	22.45
Median	97.00	74.70	77.00	79.65	77.55
Min	38.6	26.6	33.1	31.4	41.4
Max	341.4	137.1	159.4	140.4	125.5
Isoleucine (µmol/L)	n = 15	n = 14	n = 13	n = 14	n = 14
Mean	55.35	38.50	38.13	41.65	43.28
SD	40.38	16.46	18.83	16.77	15.33
Median	42.90	37.75	39.10	41.35	44.05
Min	21.2	12.8	14.2	16.0	15.0
Max	180.9	63.6	75.9	84.1	69.7

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.2.12-2
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.

2.7.4.4.1.3.1.1 部分集団解析

切替え期間：

年齢による部分集団間で、本剤及び NaPBA 投与時に血中アミノ酸濃度の変化に意味のある不均衡は認められなかった。

継続投与期間：

年齢による部分集団間で、本剤の長期投与時に血中アミノ酸濃度に明らかに意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.3.2 海外臨床試験

2.7.4.4.1.3.2.1 海外臨床試験の併合解析

短期投与試験：

NaPBA 投与時及び本剤投与時の定常状態来院での血中アミノ酸濃度を ISS Table 17.1.1［5.3.5.3.5］に示す。シトルリン、グルタミン、グルタミン酸及び分岐鎖アミノ酸の血中濃度の変化を表 2.7.4-81 に示す。

グルタミンを除き、血中アミノ酸濃度は本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった。血中グルタミン濃度（平均値）は NaPBA 投与時に 775.5 µmol/L、本剤投与時に 727.8 µmol/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった。血液検体が採取された後にグルタミンが脱アミノ化した結果、血中グルタミン酸濃度が上昇することがあるが、血中グルタミン酸濃度（平均値）は本剤投与時に 52.2 µmol/L、NaPBA 投与時に 54.9 µmol/L であり、本剤投与時と NaPBA 投与時で同程度であった。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]。NaPBA 投与時及び本剤投与時の定常状態来院での血中分岐鎖アミノ酸濃度に明らかな差は認められなかった。

血中シトルリン濃度（平均値）は NaPBA 投与時に 330.9 µmol/L、本剤投与時に 234.6 µmol/L であり、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かったが、この差は ASS 欠損患者の血中シトルリン濃度が非常に高値であったことに起因した。血中シトルリン濃度（中央値）は本剤投与時に 22.5 µmol/L、NaPBA 投与時に 23.0 µmol/L であり、本剤投与時及び NaPBA 投与時で同程度であり、いずれも基準範囲内であった。

長期投与試験：

本剤の長期投与時に認められた血中アミノ酸濃度の平均変化量は、血中グルタミン濃度の低下を除いて小さかった。試験期間全体の血中グルタミン濃度及び血中グルタミン酸濃度のベースライン時からの平均変化量は、それぞれ−9.0～−126.0 µmol/L 及び−11.3～4.8 µmol/L であった（ISS Table 17.2.1［5.3.5.3.6］）。血中分岐鎖アミノ酸濃度のベースライン時からの明らかな変化は認められなかった。

短期投与試験と同様に血中シトルリン濃度（平均値）はベースライン値が高値であり、また明らかな経時変化が認められたが、これは「シトルリン血症」とも呼ばれる ASS 欠損患者 12 例で血中シトルリン濃度が非常に高かった（最大値>4000 µmol/L）ことに起因した（ISS Table 2.6.3［5.3.5.3.6］）。

表 2.7.4-81 血中アミノ酸濃度の要約（短期投与試験）（安全性解析対象集団）

Parameter	HPN-100 Visit	NaPBA Visit	Difference Between HPN-100 and NaPBA
Citrulline (µmol/L) (normal range: 6–38)	n = 78	n = 77	n = 75
Mean	234.6	330.9	-50.0
SD	695.11	950.27	273.29
Median	22.5	23.0	-2.0
Min	1	2	-1528
Max[a)]	3532	4126	494
Glutamine (µmol/L) (normal range: 266–746)	n = 78	n = 77	n = 75
Mean	727.8	775.5	-50.4
SD	247.22	231.59	154.78
Median	684.0	738.2	-74.0
Min	293	364	-384
Max	1528	1513	337
Glutamic Acid (µmol/L) (normal range: 3–89)	n = 78	n = 77	n = 75
Mean	52.2	54.9	-1.0
SD	33.00	34.78	28.03
Median	46.2	49.0	1.0
Min	10	9	-99
Max	151	211	67
Isoleucine (µmol/L) (normal range: 16–89)	n = 78	n = 77	n = 75
Mean	42.5	40.5	1.8
SD	19.48	20.88	14.27
Median	39.2	40.0	3.0
Min	12	3	-48
Max	99	100	26
Leucine (µmol/L) (normal range: 35–164)	n = 78	n = 77	n = 75
Mean	71.6	69.3	1.7
SD	28.33	32.73	23.62
Median	63.0	65.0	4.0
Min	27	15	-116
Max	150	170	68
Valine (µmol/L) (normal range: 82–293)	n = 78	n = 77	n = 75
Mean	129.0	127.0	1.3
SD	45.26	49.13	37.84
Median	119.0	111.0	5.0
Min	65	52	-222
Max	288	305	116

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 17.1.1

Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; NaPBA = sodium phenylbutyrate; SD = standard deviation.

a) The high maximum citrulline values (> 3000 µmol/L) are due to 2 patients in HPN-100-006 ([redacted], [redacted]) and 2 patients in HPN-100-012 ([redacted] and [redacted]) in HPN-100-012 with ASS deficiency. Maximum citrulline values > 1900 µmol/L were reported in a third patient in HPN-100-006 with ASS deficiency ([redacted]).

表 2.7.4-82　血中アミノ酸濃度の要約（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

Parameter	n	BL	Mean Change from Baseline							
			n	M3	n	M6	n	M9	n	M12
Glutamine (µmol/L) (normal range: 266–746)	86	743.4	75	-60.8	72	-27.4	77	-52.9	77	-48.5
Glutamic Acid (µmol/L) (normal range: 3–89)	86	49.8	75	4.8	72	1.7	77	2.2	77	-2.9
Isoleucine (µmol/L) (normal range: 16–89)	86	40.4	75	6.6	72	-0.7	77	-2.7	77	-2.2
Leucine (µmol/L) (normal range: 35–164)	86	69.5	75	12.8	72	2.9	77	2.5	77	1.8
Valine (µmol/L) (normal range: 82–293)	86	133.9	75	8.0	72	6.2	77	10.2	77	8.8

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 17.2.1
Abbreviations: BL = baseline; M = month.

部分集団解析

短期投与試験：

年齢、性別、UCD の病型及び UCD の発症年齢によるいずれの部分集団でも、本剤及び NaPBA 投与時に血中アミノ酸濃度の変化に意味のある不均衡は認められなかった。

長期投与試験：

年齢、性別、人種、UCD の病型及び UCD の発症年齢によるいずれの部分集団でも、本剤の長期投与時に血中アミノ酸濃度に明らかに意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.3.2.2　HPN-100-009 試験

(1)　出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群

2 ヵ月齢未満の被験者で、投与 1 日目、7 日目及び安全性継続投与来院（投与 1 ヵ月時を除く）にアミノ酸測定用検体を採取した。アミノ酸組成の結果（実測値及びベースライン時からの変化量）を来院別に HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.2.4.1b 及び Table 14.2.4.2b［5.3.5.2.3］に示す。被験者別の結果を HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Listing 16.2.10.3b［5.3.5.2.3］に示す。

グルタミン酸、グルタミン、イソロイシン、ロイシン、バリン、ヒスチジン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン及びスレオニンについて、2 ヵ月齢未満の被験者 15 例がベースライン時にデータを有し、7 例以上がベースライン後（投与 9 ヵ月時まで及び投与 24 ヵ月時／投与終了時）にデータを有した。ベースライン時と比較して、血中グルタミン酸濃度（中央値）はベースライン後の各来院で上昇し、血中バリン濃度（中央値）はベースライン後の大部分の来院で上昇した。ヒスチジン及びメチオニンの血中濃度（中央値）はベースライン後の各来院で低下した。グルタミン、グルタミン酸及びグルタミンの合計、イソロイシン、ロイシン、リジン、フェニルアラニン、並びにスレオニンの血中濃度（中央値）はベースライン後の大部分の来院で低下した。投与 12 ヵ月時、15 ヵ月時及び 18 ヵ月時にデータを有した被験者数は 1～4 例であり少なかったため、解析結果から意味のある情報はほとんど得られなかった。その他のアミノ酸のデータを有した被験者数はベースライン時を含む各来院時で 1～2 例であり少なかったため、解析結果から意味のある情報はほとんど得られなかった。

1 ヵ月齢未満の被験者と 1～2 ヵ月齢未満の被験者の間で、大部分のアミノ酸の血中濃度（中央値）のベースライン時からの変化（上昇又は低下）に差が散見されたが、明らかな傾向は認めら

れなかった。

(2) 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群

2 ヵ月齢～2 歳未満の被験者で、投与 1 日目、7 日目及び安全性継続投与来院（投与 1 ヵ月時を除く）にアミノ酸測定用検体を採取した。アミノ酸組成の結果（実測値及びベースライン時からの変化量）を来院別に HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Table 14.2.4.1c 及び Table 14.2.4.2c［5.3.5.2.5］に示す。被験者別の結果を HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Listing 16.2.10.3c［5.3.5.2.5］に示す。

グルタミン酸、グルタミン、イソロイシン、ロイシン、バリン、ヒスチジン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン及びスレオニンの投与 7 日目及び投与 2 ヵ月時～12 ヵ月時の結果を本段落に示す。投与 15 ヵ月時及び 24 ヵ月時にデータを有した被験者は 2 例以下であった。グルタミン、グルタミン酸及びグルタミンの合計、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、並びにバリンの血中濃度（中央値）はベースライン後から投与 12 ヵ月時までの大部分の来院で低下した。グルタミン酸及びスレオニンの血中濃度（中央値）にベースライン時からの明らかな変化は認められなかった。その他のアミノ酸のデータを有した被験者数はベースライン時を含む各来院で 1～2 例であり少なかったため、解析結果から意味のある情報はほとんど得られなかった。

2.7.4.4.1.4 身長及び体重

2.7.4.4.1.4.1 HPN-100-J001 試験

HPN-100-J001 試験では Z スコアの解析を実施しなかった。

2.7.4.4.1.4.2 海外臨床試験

2.7.4.4.1.4.2.1 海外臨床試験の併合解析

米国疾病対策センター（CDC）（http://www.cdc.gov）の成長チャート（2000 年）に基づき、身長及び体重の Z スコアを算出した（ISS Table 15.2.8［5.3.5.3.6］）。長期投与試験に組み入れられた被験者の身長、体重及び BMI は対照集団と同程度であった（表 2.7.4-83）。本剤の継続投与期間（12 ヵ月間）を通して Z スコアは比較的安定しており、予想された成長曲線に本剤が及ぼす影響は認められなかった。

表 2.7.4-83　身長、体重及び BMI の Z スコア（小児被験者）
（ベースライン時及び投与 12 ヵ月時）（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

	All Paediatric Patients (≤ 17 years)		
	Height (N = 46)	**Weight (N = 49)**	**BMI (N = 41)**
Baseline	n = 46	n = 49	n = 41
Mean (SD)	-0.24 (1.309)	0.33 (1.177)	0.72 (1.188)
Min, Max	-6.0, 2.4	-4.1, 2.0	-2.5, 2.9
Change from baseline to Month 12	n = 44	n = 46	N = 39
Mean (SD)	0.03 (0.978)	-0.20 (0.427)	-0.15 (0.597)
Min, Max	-1.3, 5.8	-1.5, 0.4	-1.9, 2.2

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 15.2.8

Abbreviations: BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
Note: Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment.

2.7.4.4.1.4.2.2 HPN-100-009 試験

(1) 出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群

HPN-100-009 試験に組み入れられた 2 ヵ月齢未満の全ての被験者で、身長及び体重の Z スコア（中央値）は、年齢及び性別による代表的な値と比較してベースライン時及び投与 7 日目では高く、安全性継続投与来院では低かった。頭囲の Z スコア（中央値）は、年齢及び性別による代表的な値と比較してベースライン時、投与 7 日目及び 3 ヵ月時では高く、その他の安全性継続投与来院では低かった。身長、体重及び頭囲の Z スコア（中央値）は大部分の安全性継続投与来院でベースライン時から減少した。各被験者の身長（cm）、体重（kg）及び頭囲（cm）の実測値は試験期間を通して増加した（HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Listing 16.2.11b［5.3.5.2.3］）。

BSA 及び BMI の Z スコア（中央値）は、年齢及び性別による代表的な値と比較してベースライン時及び大部分の安全性継続投与来院で高く、投与 1 ヵ月時以降の大部分の安全性継続投与来院でベースライン時から増加した。各被験者の BSA（m^2）及び BMI（kg/m^2）の実測値は試験期間を通して増加した（HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Listing 16.2.11b［5.3.5.2.3］）。1 ヵ月齢未満の被験者と 1～2 ヵ月齢未満の被験者の間で、身長、体重、頭囲、BSA 及び BMI の Z スコア（中央値）の年齢及び性別による代表的な値と比べた値（高値又は低値）、並びにベースライン時からの変化（上昇又は低下）に差が散見されたが、明らかな傾向は認められなかった。

(2) 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群

2 ヵ月齢～2 歳未満の被験者について、ベースライン時及び 3 例以上のデータが得られたベースライン後の安全性継続投与来院（投与 7 日目、15 ヵ月時及び 18 ヵ月時を除く全ての来院）の結果を示す。身長、体重、頭囲、BSA 及び BMI の実測値及び Z スコアを被験者別に HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Listing 16.2.11c［5.3.5.2.5］に示す。

試験中止及び欠測が見られたため、本解析に含まれた被験者が経時的に減少したことが記述統計量に影響した。データを有した被験者が 2 例以下であった来院（投与 7 日目、15 ヵ月時及び 18 ヵ月時）を除く来院の結果を示す。

頭囲の Z スコア（中央値）は、年齢及び性別による代表的な値と比較してベースライン時では高く、安全性継続投与来院では低かった。頭囲の Z スコア（中央値）は安全性継続投与来院でベースライン時に比べて減少した。頭囲（cm）の実測値は大部分の被験者で試験期間を通して増加した（HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Listing 16.2.11c［5.3.5.2.5］）。

身長及び体重の Z スコア（中央値）は、年齢及び性別による代表的な値と比較してベースライン時及び安全性継続投与来院で低かった。ほとんどの安全性継続投与来院で身長及び体重の Z スコア（中央値）はベースライン時から増加した。身長（cm）及び体重（kg）の実測値は、ベースライン時のみにデータを有した 1 例を除く被験者で試験期間を通して増加した（HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Listing 16.2.11c［5.3.5.2.5］）。

BSA 及び BMI の Z スコア（中央値）は、年齢及び性別による代表的な値と比較してベースライン時で高かった。安全性継続投与来院では、それぞれ年齢及び性別による代表的な値と比較して全ての来院及び過半数の来院で低かった。BSA 及び BMI の Z スコア（中央値）は過半数の安全性継続投与来院でベースライン時から増加した。BSA（m^2）の実測値は、ベースライン時のみ

にデータを有した 1 例を除く被験者で試験期間を通して増加した。BMI（kg/m^2）の実測値は、約半数の被験者で試験期間を通してわずかに減少し、残りの被験者で試験期間を通して増加した。1 例はベースライン時のみにデータを有した（HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Listing 16.2.11c［5.3.5.2.5］）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢、性別、人種、UCD の病型及び UCD の発症年齢

2.7.4.5.1.1.1 HPN-100-J001 試験

内因性要因のうち、年齢（0～2 歳未満、2～6 歳未満、6～18 歳未満、18 歳以上）が本剤の有害事象プロファイルに及ぼす影響を、HPN-100-J001 試験の切替え期間及び継続投与期間で検討した。性別、人種、UCD の病型及び UCD の発症年齢が本剤の有害事象プロファイルに及ぼす影響は HPN-100-J001 試験では検討しなかった。HPN-100-J001 試験に組み入れられた被験者は全て日本人であった。

切替え期間：

年齢別で、TEAE、重篤な TEAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合に投与群間で意味のある差は認められなかった（表 2.7.4-84）。

継続投与期間：

年齢別で、TEAE 又は重篤な TEAE の発現割合に意味のある差は認められなかった（表 2.7.4-85）。継続投与期間では治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

HPN-100-J001 試験及び海外臨床試験の結果から、本剤の有害事象プロファイルに人種による意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4-84　年齢別の TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE
（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）

	Total TEAEs by Number (%) of Patients											
	NaPBA						HPN-100					
	N	TEAEs	N	TESAEs	N	TEAEs Led to D/C	N	TEAEs	N	TESAEs	N	TEAEs Led to D/C
Age (years)												
0– < 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2– < 6	2	0	2	0	2	0	2	1 (50.0)	2	0	2	0
6– < 18	8	3 (37.5)	8	0	8	0	8	3 (37.5)	8	1 (12.5)	8	1 (12.5)
≥ 18	7	1 (14.3)	7	0	7	1 (14.3)	6	2 (33.3)	6	1 (16.7)	6	0

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.2.1-1, Table 14.3.2.2-1, and Table 14.3.2.3-1
Abbreviations: D/C = discontinuation from study treatment due to a TEAE; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

表 2.7.4-85　年齢別の TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE
（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）

Total TEAEs/ Number (%)	N	TEAEs	N	TESAEs	N	TEAEs Led to D/C
Age (years)						
0– < 2	0	0	0	0	0	0
2– < 6	2	2 (100.0)	2	1 (50.0)	2	0
6– < 18	7	7 (100.0)	7	1 (14.3)	7	0
≥ 18	6	5 (83.3)	6	0	6	0

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.2.1-2, Table 14.3.2.2-2, and Table 14.3.2.3-2
Abbreviations: D/C = discontinuation from study treatment due to a TEAE; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

2.7.4.5.1.1.2 海外臨床試験の併合解析

内因性要因［年齢（29 日齢～2 歳未満、2～5 歳以下、6～11 歳以下、2～11 歳以下、12～17 歳以下、18 歳未満、18 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、白人以外）、UCD の病型（OTC 欠損症、非 OTC 欠損症）、UCD の発症年齢（2 歳以下、2 歳超）］が本剤の有害事象プロファイルに及ぼす影響を、短期投与試験及び長期投与試験で検討した。

短期投与試験：

年齢、性別、人種、UCD の病型及び UCD の発症年齢の内因性要因別で、TEAE、重篤な TEAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合に投与群間で意味のある差は認められなかった（表 2.7.4-86）。

長期投与試験：

年齢、性別、人種、UCD の病型及び UCD の発症年齢の内因性要因別で、TEAE、重篤な TEAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合に認められた明らかな差は、29 日齢～2 歳未満の被験者及び 2 歳以下で UCD を発症した被験者で認められた重篤な TEAE の発現割合の増加のみであった（表 2.7.4-87）。

表 2.7.4-86　年齢、性別、人種、UCD の病型及び UCD の発症年齢別の
TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE（短期投与試験）（安全性解析対象集団）

	Total TEAEs by Number (%) of Patients											
	NaPBA						HPN-100					
	N	TEAEs	N	TESAEs	N	TEAEs Led to D/C	N	TEAEs	N	TESAEs	N	TEAEs Led to D/C
Age (years)												
29 days– < 2	4	0	4	0	4	0	4	3 (75.0)	4	0	4	0
2–5	11	0	11	0	11	0	11	3 (27.3)	11	0	11	0
≥ 6–11	7	1 (14.3)	7	0	7	0	7	4 (57.1)	7	0	7	0
≥ 12–17	4	1 (25.0)	4	0	4	0	4	0	4	0	4	0
≥ 18	59	31 (52.5)	59	2 (3.4)	59	2 (3.4)	54	33 (61.1)	54	1 (1.9)	54	0
Sex												
Male	28	9 (32.1)	28	1 (3.6)	28	1 (3.6)	26	11 (42.3)	26	1 (3.8)	26	0
Female	57	24 (42.1)	57	1 (1.8)	57	1 (1.8)	54	32 (59.3)	54	0	54	0
Race												
White	65	23 (35.4)	65	2 (3.1)	65	1 (1.5)	62	34 (54.8)	62	1 (1.6)	62	0
Non-white	20	10 (50.0)	20	0	20	1 (5.0)	18	9 (50.0)	18	0	18	0
UCD type												
OTC	64	27 (42.2)	64	2 (3.1)	64	1 (1.6)	60	33 (55.0)	60	1 (1.7)	60	0
Non-OTC	21	6 (28.6)	21	0	21	1 (4.8)	20	10 (50.0)	20	0	20	0
Age at Onset of UCD												
≤ 2 years	35	8 (22.9)	35	0	35	0	34	15 (44.1)	34	0	34	0
> 2 years	50	25 (50.0)	50	2 (4.0)	50	2 (4.0)	46	28 (60.9)	46	1 (2.2)	46	0

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 4.1.2, Table 4.1.3, Table 4.1.4, Table 4.1.5, and Table 4.1.6
Abbreviations: D/C = discontinuation from study treatment due to a TEAE; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event; UCD = urea cycle disorder.

表 2.7.4-87　年齢、性別、人種、UCD の病型及び UCD の発症年齢別の TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

Total TEAEs/ Number (%)	N	TEAEs	N	TESAEs	N	TEAEs Led to D/C
Age (years)						
29 days– < 2	7	7 (100.0)	7	5 (71.4)	7	1 (14.3)
2–5	16	16 (100.0)	16	6 (37.5)	16	0
≥ 6–11	17	16 (94.1)	17	3 (17.6)	17	0
≥ 12–17	9	8 (88.9)	9	2 (22.2)	9	0
≥ 18	51	51 (100.0)	51	10 (19.6)	51	4 (7.8)
Sex						
Male	33	32 (97.0)	33	10 (30.3)	33	0
Female	67	66 (98.5)	67	16 (23.9)	67	5 (7.5)
Race						
White	81	79 (97.5)	81	20 (24.7)	81	3 (3.7)
Non-white	19	19 (100.0)	19	6 (31.6)	19	2 (10.5)
UCD type						
OTC	69	68 (98.6)	69	15 (21.7)	69	3 (4.3)
Non-OTC	31	30 (96.8)	31	11 (35.5)	31	2 (6.5)
Age at Onset of UCD						
≤ 2 years	49	47 (95.9)	49	18 (36.7)	49	2 (4.1)
> 2 years	51	51 (100.0)	51	8 (15.7)	51	3 (5.9)

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 4.2.2, Table 4.2.3, Table 4.2.4, Table 4.2.5, and Table 4.2.7
Abbreviations: D/C = discontinuation from study treatment due to a TEAE.

2.7.4.5.1.2　小児集団

2.7.4.5.1.2.1　HPN-100-J001 試験

切替え期間では組み入れられた 10 例の小児被験者（出生時～18 歳未満）を対象として評価した。大部分の小児被験者が OTC 欠損症（40.0%）又は ASS 欠損症（50.0%）であった（表 2.7.4-19）。継続投与期間では組み入れられた 9 例の小児被験者を対象として評価した。小児被験者の人口統計学的特性は切替え期間及び継続投与期間で同様であった（表 2.7.4-21）。

切替え期間：

TEAE プロファイルは本剤を投与した小児被験者及び成人被験者で同様であった。

小児被験者で 1 例に重篤な TEAE（高アンモニア血症）が発現し、重度と判断された。その他の TEAE はいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE をそれぞれ 2.7.4.2.4.1 及び 2.7.4.2.5.1.1 に示す。TEAE を最大重症度別に 2.7.4.2.2.1.1.2 に示す。

本剤又は NaPBA 投与時に 2 例以上の小児被験者で報告された TEAE は、手足口病が本剤及び NaPBA 投与時に各 1 例、上咽頭炎が本剤投与時に 2 例及び高アンモニア血症が本剤投与時に 1 例、NaPBA 投与時に 2 例であった（表 2.7.4-90）。本剤及び NaPBA 投与時の TEAE の発現割合は、小児被験者で本剤及び NaPBA 投与時にそれぞれ 40.0%及び 30.0%、成人被験者で本剤及び NaPBA 投与時にそれぞれ 33.3%及び 14.3%であり、小児被験者と比較して成人被験者で低かった。

継続投与期間：

TEAE の発現割合は本剤を長期投与した成人被験者で 83.3%、小児被験者で 100%であり、成人被験者と比較して小児被験者で高かった（表 2.7.4-89）。重篤な TEAE は成人被験者では発現せず、小児被験者では 2 例に発現した。重度の TEAE は成人被験者では発現せず、小児被験者では 1 例に発現した。

成人被験者と比較して小児被験者で明らかに発現割合が高かった TEAE は、便秘（成人被験者：0%、小児被験者：22.2%、以降同順）、嘔吐（0%、22.2%）、インフルエンザ（0%、33.3%）、上気道感染（0%、44.4%）及び高アンモニア血症（0%、22.2%）であった（表 2.7.4-91）。

表 2.7.4-88　小児又は成人被験者の TEAE の概要
（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Adult Patients		Number (%) of Paediatric Patients	
			Age 0–<18 years	
	NaPBA (N = 7)	HPN-100 (N = 6)	NaPBA (N = 10)	HPN-100 (N = 10)
Any TEAE	1 (14.3)	2 (33.3)	3 (30.0)	4 (40.0)
Treatment-related TEAE	0	0	0	0
TEAE by maximum severity				
mild	1 (14.3)	2 (33.3)	3 (30.0)	3 (30.0)
moderate	0	0	0	0
severe	0	0	0	1 (10.0)
Serious TEAE	0	1 (16.7)	0	1 (10.0)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	1 (14.3)	0	0	1 (10.0)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.1-1 and Table 14.3.2.5-1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Note: If multiple of the same SOC or PT occurred to the same subject, the most severe occurrence is counted.

表 2.7.4-89　小児又は成人被験者の TEAE の概要
（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Adult Patients	Number (%) of Paediatric Patients
		Age 0–<18 years
	HPN-100 (N = 6)	HPN-100 (N = 9)
Any TEAE	5 (83.3)	9 (100.0)
Treatment-related TEAE	1 (16.7)	1 (11.1)
TEAE by maximum severity		
mild	5 (83.3)	5 (55.6)
moderate	0	3 (33.3)
severe	0	1 (11.1)
Serious TEAE	0	2 (22.2)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	0	0

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 14.3.1-2 and Table 14.3.2.5-2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate.
Note: If multiple of the same SOC or PT occurred to the same subject, the most severe occurrence is counted.

表 2.7.4-90　2 例以上の小児又は成人被験者に発現した TEAE
（HPN-100-J001 試験）（切替え期間、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Adult Patients		Number (%) of Paediatric Patients	
			Age 0–<18 years	
	NaPBA (N = 7)	HPN-100 (N = 6)	NaPBA (N = 10)	HPN-100 (N = 10)
Any TEAE	1 (14.3)	2 (33.3)	3 (30.0)	4 (40.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7)	1 (10.0)	3 (30.0)
手足口病	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
上咽頭炎	0	1 (16.7)	0	2 (20.0)
代謝および栄養障害	1 (14.3)	0	2 (20.0)	1 (10.0)
高アンモニア血症	1 (14.3)	0	2 (20.0)	1 (10.0)

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

表 2.7.4-91　2 例以上の小児又は成人被験者に発現した TEAE
（HPN-100-J001 試験）（継続投与期間、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients		
	All Paediatric (Age ≤ 17 years) (N = 9)	Adults (Age ≥ 18 years) (N = 6)	All patients (N = 15)
Number (%) of patients with at least one TEAE	9 (100.0)	5 (83.3)	14 (93.3)
胃腸障害	5 (55.6)	0	5 (33.3)
便秘	2 (22.2)	0	2 (13.3)
嘔吐	2 (22.2)	0	2 (13.3)
感染症および寄生虫症	7 (77.8)	5 (83.3)	12 (80.0)
インフルエンザ	3 (33.3)	0	3 (20.0)
上咽頭炎	1 (11.1)	3 (50.0)	4 (26.7)
上気道感染	4 (44.4)	0	4 (26.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (11.1)	2 (33.3)	3 (20.0)
代謝および栄養障害	2 (22.2)	0	2 (13.3)
高アンモニア血症	2 (22.2)	0	2 (13.3)

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

2.7.4.5.1.2.2　海外臨床試験の併合解析

短期投与試験では組み入れられた 26 例の小児被験者（29 日齢～18 歳未満）を対象として評価した。大部分の小児被験者が OTC 欠損症（46.2%）又は ASL 欠損症（34.6%）であった（ISS Table 2.6.1［5.3.5.3.5］）。長期投与試験では組み入れられた 49 例の小児被験者を対象として評価した。小児被験者の人口統計学的特性は短期投与試験及び長期投与試験で同様であった（ISS Table 2.6.1［5.3.5.3.5］、ISS Table 2.6.3［5.3.5.3.6］）。

短期投与試験：

TEAE プロファイルは本剤を投与した小児被験者及び成人被験者で同様であった。

小児被験者で重篤な TEAE は報告されず、大部分の TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE をそれぞれ 2.7.4.2.4.2 及び 2.7.4.2.5.1.2 に示す。TEAE を最大重症度別に 2.7.4.2.2.1.2.1(2)に示す。

本剤又は NaPBA 投与時に 2 例以上の小児被験者で報告された TEAE は、嘔吐が本剤投与時に 3 例、リンパ節症が本剤及び NaPBA 投与時に各 1 例、心雑音が本剤及び NaPBA 投与時に各 1 例、上腹部痛が本剤投与時に 2 例であった（表 2.7.4-93）。本剤及び NaPBA 投与時の TEAE の発現割合は、小児被験者で本剤及び NaPBA 投与時にそれぞれ 38.5%及び 7.7%、成人被験者で本剤及び NaPBA 投与時にそれぞれ 61.1%及び 52.5%であり、小児被験者と比較して成人被験者で高かった。

長期投与試験：

TEAE の発現割合は本剤を長期投与した小児被験者で 95.9%、成人被験者で 100%であり、小児被験者と成人被験者で同程度であった（ISS Table 4.2.2［5.3.5.3.6］）。重篤な TEAE の発現割合は成人被験者で 19.6%（10/51 例）、小児被験者で 32.7%（16/49 例）であり、成人被験者と比較して小児被験者で高かったが、これは 29 日齢～2 歳未満の被験者の発現割合が 71.4%（5/7 例）と最も高かったことに主に起因した。

重度の TEAE の発現割合は小児被験者で 20.4%、成人被験者で 19.6%であり、小児被験者と成人被験者で同程度であった。

成人被験者と比較して小児被験者で明らかに発現割合が高かった TEAE は、発熱（成人被験者：7.8%、小児被験者：22.4%、以降同順）、胃腸炎（5.9%、12.2%）、中耳炎（2.0%、8.2%）、レンサ球菌性咽頭炎（0%、10.2%）及び高アンモニア血症（13.7%、24.5%）であった（表 2.7.4-94）。

[Thibault, 1994]及び[Thibault, 1995]で報告された毒性に関連する TEAE のうち、成人被験者と比較して小児被験者で比較的よく見られた TEAE は報告されなかった（ISS Table 6.2.2.2［5.3.5.3.6］）。高アンモニア血症発作と有害事象の関連及び臨床試験データベースでの血漿中 PAA 濃度と有害事象の関連の分析については、2.7.4.2.6.1.2 及び 2.7.4.2.6.2.2.2 をそれぞれ参照のこと。全体として、小児被験者及び成人被験者で比較的よく見られた TEAE に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4-92　小児又は成人被験者の TEAE の概要（短期投与試験）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of Adult Patients[a)]		Number (%) of Paediatric Patients[b)]	
			Age 29 days–<18 years	
	NaPBA (N = 59)	HPN-100 (N = 54)	NaPBA (N = 26)	HPN-100 (N = 26)
Any TEAE	31 (52.5)	33 (61.1)	2 (7.7)	10 (38.5)
Treatment-related[c)] TEAE	21 (35.6)	26 (48.1)	1 (3.8)	1 (3.8)
TEAE by maximum severity				
Grade 1 (mild)	23 (39.0)	27 (50.0)	2 (7.7)	9 (34.6)
Grade 2 (moderate)	6 (10.2)	5 (9.3)	0	1 (3.8)
Grade 3 (severe)	2 (3.4)	1 (1.9)	0	0
Grade 4 (life-threatening)	0	0	0	0
Grade 5 (fatal)	0	0	0	0
TESAE	2 (3.4)	1 (1.9)	0	0
TEAE leading to discontinuation of study treatment	2 (3.4)	0	0	0

Source:　［5.3.5.3.5］ISS Table 4.1.2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
a) Patients ages ≥ 18 years who completed Studies UP 1204-003 and HPN-100-006.

b) Patients ages 29 days to <18 years who completed Study HPN-100-005 and HPN-100-012.
c) Related include events with a probable, possible, or missing relationship to treatment.
MedDRA Ver. 12.1

表 2.7.4-93　2 例以上の小児又は成人被験者に発現した TEAE
（短期投与試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term[c)]	Number (%) of Adult Patients[a)]		Number (%) of Paediatric Patients[b)]	
	NaPBA (N = 59)	HPN-100 (N = 54)	NaPBA (N = 26)	HPN-100 (N = 26)
Any TEAE	31 (52.5)	33 (61.1)	2 (7.7)	10 (38.5)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)
リンパ節症	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)
胃腸障害	18 (30.5)	18 (33.3)	0	6 (23.1)
腹部不快感	3 (5.1)	0	0	0
腹部膨満	0	2 (3.7)	0	0
腹痛	4 (6.8)	3 (5.6)	0	0
上腹部痛	0	1 (1.9)	0	2 (7.7)
便秘	1 (1.7)	1 (1.9)	0	0
下痢	4 (6.8)	7 (13.0)	0	0
消化不良	6 (10.2)	2 (3.7)	0	0
鼓腸	1 (1.7)	7 (13.0)	0	1 (3.8)
胃食道逆流性疾患	2 (3.4)	0	0	0
悪心	7 (11.9)	1 (1.9)	0	0
口腔内不快感	2 (3.4)	0	0	0
嘔吐	3 (5.1)	3 (5.6)	0	3 (11.5)
全身障害および投与局所様態	3 (5.1)	6 (11.1)	0	0
疲労	1 (1.7)	3 (5.6)	0	0
臨床検査	2 (3.4)	4 (7.4)	1 (3.8)	1 (3.8)
アンモニア増加	1 (1.7)	2 (3.7)	0	0
心雑音	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)
代謝および栄養障害	6 (10.2)	6 (11.1)	1 (3.8)	0
食欲減退	2 (3.4)	3 (5.6)	1 (3.8)	0
高アンモニア血症	2 (3.4)	0	0	0
食欲亢進	3 (5.1)	3 (5.6)	0	0
神経系障害	11 (18.6)	8 (14.8)	0	0
浮動性めまい	5 (8.5)	0	0	0
味覚異常	2 (3.4)	0	0	0
頭痛	4 (6.8)	7 (13.0)	0	0
精神障害	3 (5.1)	1 (1.9)	1 (3.8)	0
食物嫌悪	2 (3.4)	1 (1.9)	1 (3.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (5.6)	0	0
咳嗽	0	2 (3.7)	0	0
口腔咽頭痛	0	2 (3.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (6.8)	2 (3.7)	0	2 (7.7)
接触性皮膚炎	0	2 (3.7)	0	1 (3.8)
皮膚異常臭	3 (5.1)	0	0	0

Source: ［5.3.5.3.5］ISS Table 5.1.2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate.
a) Patients ages ≥ 18 years who completed Study UP 1204-003 or HPN-100-006.
b) Patients ages < 18 years who completed Study HPN-100-005 or HPN-100-012.
c) Each patient is counted only once for each preferred term.

MedDRA Ver. 12.1

表 2.7.4-94　2 例以上の小児又は成人被験者に発現した TEAE
（長期投与試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients[a)]		
	All Paediatric (Age ≤ 17 years)[b)] (N = 49)	Adults (Age ≥ 18 years)[c)] (N = 51)	All Patients (N = 100)
Number (%) of patients with at least one TEAE	47 (95.9)	51 (100.0)	98 (98.0)
血液およびリンパ系障害	6 (12.2)	1 (2.0)	7 (7.0)
リンパ節症	2 (4.1)	0	2 (2.0)
好中球減少症	2 (4.1)	0	2 (2.0)
眼障害	2 (4.1)	2 (3.9)	4 (4.0)
結膜炎	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
胃腸障害	27 (55.1)	30 (58.8)	57 (57.0)
腹部不快感	1 (2.0)	3 (5.9)	4 (4.0)
腹部膨満	0	3 (5.9)	3 (3.0)
腹痛	3 (6.1)	4 (7.8)	7 (7.0)
上腹部痛	3 (6.1)	1 (2.0)	4 (4.0)
便秘	1 (2.0)	3 (5.9)	4 (4.0)
下痢	9 (18.4)	9 (17.6)	18 (18.0)
消化不良	0	4 (7.8)	4 (4.0)
鼓腸	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (3.0)
食中毒	0	2 (3.9)	2 (2.0)
胃食道逆流性疾患	2 (4.1)	0	2 (2.0)
口唇乾燥	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
悪心	4 (8.2)	11 (21.6)	15 (15.0)
口腔内不快感	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (3.0)
レッチング	0	2 (3.9)	2 (2.0)
嘔吐	18 (36.7)	17 (33.3)	35 (35.0)
全身障害および投与局所様態	14 (28.6)	15 (29.4)	29 (29.0)
胸痛	0	2 (3.9)	2 (2.0)
疲労	2 (4.1)	6 (11.8)	8 (8.0)
末梢性浮腫	0	2 (3.9)	2 (2.0)
疼痛	0	2 (3.9)	2 (2.0)
発熱	11 (22.4)	4 (7.8)	15 (15.0)
免疫系障害	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
季節性アレルギー	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
感染症および寄生虫症	34 (69.4)	35 (68.6)	69 (69.0)
気管支炎	2 (4.1)	3 (5.9)	5 (5.0)
感染性結膜炎	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
耳感染	3 (6.1)	0	3 (3.0)
胃腸炎	6 (12.2)	3 (5.9)	9 (9.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (2.0)	5 (9.8)	6 (6.0)
インフルエンザ	2 (4.1)	4 (7.8)	6 (6.0)
限局性感染	0	2 (3.9)	2 (2.0)
鼻咽頭炎	6 (12.2)	7 (13.7)	13 (13.0)
口腔ヘルペス	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
中耳炎	4 (8.2)	1 (2.0)	5 (5.0)
咽頭炎	0	2 (3.9)	2 (2.0)
レンサ球菌性咽頭炎	5 (10.2)	0	5 (5.0)

表 2.7.4-94　2 例以上の小児又は成人被験者に発現した TEAE
（長期投与試験）（安全性解析対象集団）（続き）

副鼻腔炎	3 (6.1)	3 (5.9)	6 (6.0)
歯感染	0	2 (3.9)	2 (2.0)
上気道感染	19 (38.8)	18 (35.3)	37 (37.0)
尿路感染	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (3.0)
ウイルス感染	2 (4.1)	0	2 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	7 (14.3)	9 (17.6)	16 (16.0)
挫傷	0	2 (3.9)	2 (2.0)
擦過傷	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
足骨折	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
臨床検査	14 (28.6)	16 (31.4)	30 (30.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.2)	2 (3.9)	6 (6.0)
アニオンギャップ増加	2 (4.1)	0	2 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.2)	3 (5.9)	7 (7.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.1)	0	2 (2.0)
血中重炭酸塩減少	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (3.0)
血中トリグリセリド増加	0	2 (3.9)	2 (2.0)
リンパ球数減少	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
ビタミンD減少	1 (2.0)	4 (7.8)	5 (5.0)
代謝および栄養障害	22 (44.9)	16 (31.4)	38 (38.0)
食欲減退	6 (12.2)	7 (13.7)	13 (13.0)
脱水	0	2 (3.9)	2 (2.0)
高アンモニア血症	12 (24.5)	7 (13.7)	19 (19.0)
低カリウム血症	2 (4.1)	0	2 (2.0)
過小食	2 (4.1)	0	2 (2.0)
食欲亢進	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	14 (27.5)	15 (15.0)
背部痛	0	4 (7.8)	4 (4.0)
関節腫脹	0	2 (3.9)	2 (2.0)
筋痙縮	0	2 (3.9)	2 (2.0)
筋骨格痛	0	2 (3.9)	2 (2.0)
四肢痛	1 (2.0)	3 (5.9)	4 (4.0)
神経系障害	15 (30.6)	22 (43.1)	37 (37.0)
痙攣	2 (4.1)	3 (5.9)	5 (5.0)
浮動性めまい	1 (2.0)	8 (15.7)	9 (9.0)
頭痛	4 (8.2)	8 (15.7)	12 (12.0)
反射減弱	2 (4.1)	0	2 (2.0)
嗜眠	3 (6.1)	1 (2.0)	4 (4.0)
片頭痛	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
末梢性ニューロパチー	0	2 (3.9)	2 (2.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	2 (3.9)	2 (2.0)
傾眠	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
振戦	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (3.0)
精神障害	6 (12.2)	6 (11.8)	12 (12.0)
攻撃性	2 (4.1)	0	2 (2.0)
食物嫌悪	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
不眠症	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (3.0)

表 2.7.4-94　2 例以上の小児又は成人被験者に発現した TEAE
（長期投与試験）（安全性解析対象集団）（続き）

生殖系および乳房障害	1 (2.0)	6 (11.8)	7 (7.0)
月経困難症	0	2 (3.9)	2 (2.0)
不正子宮出血	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (32.7)	17 (33.3)	33 (33.0)
喘息	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
咳嗽	9 (18.4)	7 (13.7)	16 (16.0)
呼吸困難	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
鼻出血	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
鼻閉	4 (8.2)	3 (5.9)	7 (7.0)
口腔咽頭痛	1 (2.0)	7 (13.7)	8 (8.0)
鼻漏	4 (8.2)	4 (7.8)	8 (8.0)
皮膚および皮下組織障害	14 (28.6)	18 (35.3)	32 (32.0)
ざ瘡	0	3 (5.9)	3 (3.0)
脱毛症	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
皮膚炎	2 (4.1)	0	2 (2.0)
おむつ皮膚炎	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
多汗症	0	2 (3.9)	2 (2.0)
発疹	3 (6.1)	5 (9.8)	8 (8.0)
丘疹	3 (6.1)	1 (2.0)	4 (4.0)
皮膚異常臭	4 (8.2)	4 (7.8)	8 (8.0)
血管障害	1 (2.0)	3 (5.9)	4 (4.0)
高血圧	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)

Source: ［5.3.5.3.6］ISS Table 5.2.2
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) Each patient is counted only once for each Preferred Term.
b) Patients ages ≥ 18 years who completed Study HPN-100-007.
c) Patients ages < 18 years who completed Study HPN-100-005 SE, HPN-100-007, or HPN-100-012 SE.
MedDRA Ver. 12.1

2.7.4.5.1.3　肝機能及び腎機能障害

PAA は肝臓及び腎臓に存在する酵素によりグルタミンと抱合するため、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者に本剤を投与する際は注意が必要である。

HPN-100-008 試験のパート A で本剤（9 mL）を 1 日 2 回投与した Child-Pugh 分類 C の非代償性肝硬変を有する被験者で、血漿中 PAA 濃度の上昇、血漿中 PAA/PAGN 比の上昇及び尿中 PAGN 排泄量の減少が認められ、PAA から PAGN への代謝が低下していると考えられた。PAA の蓄積は可逆的な毒性と関連することが報告されているため[Thibault, 1994][Thibault, 1995]、重度の非代償性肝機能障害を有する患者には、推奨用量範囲の下限から投与を開始し、血中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（2.7.4.2.6.2）。PAA の PAGN への代謝の低下は、HPN-100-008 試験のパート A で本剤（6 mL）を 1 日 2 回投与した非代償性肝硬変を有する被験者では認められなかった。

PAGN は腎排泄されるため、重度の腎機能障害を有する患者に本剤を投与する際は注意が必要である。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 食事

8 例の健康被験者を対象に、食事が本剤の吸収に及ぼす影響を評価した結果（UP 1204-002 CSR［5.3.3.3.1］）を［2.7.1］に示す。PBA の C_{max} は、本剤を空腹時に投与したときと比較して食事とともに投与したときにわずかに上昇し、AUC は低下したが、臨床的に重要な変化ではないと考えられた。また、本剤投与時に臨床的に意味のある有害事象は報告されなかった。

HPN-100-J001 試験及び海外短期投与試験［UP 1204-003 試験、HPN-100-005 試験（切替え期間）、HPN-100-006 試験及び HPN-100-012 試験（切替え期間）］では、食後のアンモニア生成を軽減させるため、本剤を食事とともに投与した。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

2.7.4.5.3.1 シトクロム P450

本剤及びその代謝物のシトクロム P450（CYP）酵素誘導作用を *in vitro* で検討した結果、PBA 及び PAA による明らかな誘導は認められなかった［2.7.2］。

本剤及びその代謝物の CYP 酵素阻害作用を *in vitro* で検討した結果、PBA による CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の可逆的な阻害が示され、CYP2C9 及び CYP2D6 の阻害定数（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。PBA による CYP3A4/5 の（テストステロン 6β ヒドロキシラーゼ水酸化酵素活性）の IC_{50} 値は 1.79～3.26 mM（0.29～0.535 mg/mL）であった。また、PAA による CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の可逆的な阻害が示され、いずれの分子種に対しても同様の阻害を示した。CYP2C9 の K_i は 15.1 mM（約 2.056 mg/mL）であった。本剤による阻害は示されなかった。

本剤及びその代謝物（PBA 及び PAA）が CYP3A4/5 の感受性基質となる薬剤（ミダゾラム）の PK に及ぼす影響を検討した薬物相互作用試験（HPN-100-019 試験）、並びに CYP2C9 の感受性基質となる薬物（セレコキシブ）の PK に及ぼす影響を検討した薬物相互作用試験（HPN-100-027 試験）を実施した。

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て 1'-OH-ミダゾラムの曝露量が増加することが示され、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。狭い治療域を有する CYP3A 基質（シクロスポリン、キニジンなど）と本剤を併用投与する際は、併用薬剤の代謝の活性化及び治療効果の低下の可能性に注意する必要がある。

HPN-100-027 試験の結果、セレコキシブ単回投与時の PK プロファイルはセレコキシブ単独投与時及び本剤とセレコキシブの併用投与時で同様であった。本剤の反復投与は *in vivo* で CYP2C9 を阻害しないと考えられた。

2.7.4.5.3.2 その他の潜在的な薬物相互作用

高アンモニア血症発作を引き起こすことが知られている薬剤（バルプロ酸など）、蛋白異化作用を増強させることが知られている薬剤（副腎皮質ステロイドなど）及び腎クリアランスに明らかな影響を及ぼす薬剤（プロベネシドなど）との併用は、UCD 患者を対象として国内及び海外で実施された臨床試験で禁止された。副腎皮質ステロイド、プロベネシド、ハロペリドール又はバルプロ酸を本剤と併用する際は注意が必要である。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

国内及び海外で実施された臨床試験で妊娠又は授乳中の女性患者は除外された。しかし、海外で実施された本剤の長期投与試験で 4 例の妊娠が報告された。3 例は健康な乳児を出産し、1 例は妊娠初期に自然流産した。妊娠症例の詳細を以下に示す。

- 男性被験者のパートナーが本被験者の治験薬投与中に妊娠し、正期産で健康な女児を出産した。パートナーに関する情報は得られなかった。本被験者は 2[redacted] 歳、ヒスパニック系又はラテン系の男性であり、OTC 欠損症を有していた。
- 2[redacted] 歳の白人女性被験者が試験期間中に自然流産した。本被験者は ASS 欠損症を有しており、病的肥満であった。規定来院時に治験実施医療機関の検査機関で実施した治験実施計画書規定の尿妊娠検査の結果は陰性であった。3 週間後の規定来院時の結果は陽性であった。本被験者の最終月経から約 3 週間後の時点であった。治験実施医療機関で一般用医薬品の妊娠検査薬を用いて検査した結果も陽性であった。本被験者は出産予定であると報告した。本被験者は試験を中止し、治験薬は全て回収され、NaPBA の投与が開始された。1 週間後に本被験者から治験実施医療機関に月経開始が報告された。本被験者の自宅付近の診療所で再度実施した尿妊娠検査の結果は陰性であった。
- 2[redacted] 歳の白人女性被験者が試験期間中に健康な乳児を出産した。本被験者は OTC 欠損症を有していた。本被験者には試験期間中に避妊薬としてメドロキシプロゲステロン酢酸エステル注射薬を投与していたが、経口避妊薬に切り替えた。治験実施計画書で許容されているため、治験責任医師は本被験者の治験の継続を可能とした。本被験者は正期産の経膣分娩で健康な乳児を出産した。
- 1[redacted] 歳、アフリカ系アメリカ人、OTC 欠損症の女性被験者が試験期間中に妊娠した。本被験者の姉妹からの報告によると、本被験者は健康な乳児を出産し、妊娠中は本剤の投与を中止していた。本被験者は複数回にわたる追加情報の提供依頼に応じなかったため、本被験者から直接情報を得ることはできなかった。本被験者は追跡不能として試験を中止した。

利用可能なデータが得られなかったため、本剤の *in utero* 曝露への影響は不明である。

2.7.4.5.5 過量投与

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

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

反跳現象は臨床試験では評価されていない。UCD 患者の治療は薬物療法に依存するため、薬物療法は中止されない。試験を中止して NaPBA 投与を再開した被験者に重篤な後遺症は報告されなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

海外臨床試験では、自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす TEAE の発現割合は低かった。短期投与試験で見られた自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす TEAE は、疲労［本剤投与時に 3 例（3.8%）、NaPBA 投与時に 1 例（1.2%）］、並びに傾眠及び失神［本剤投与時に 1 例（1.3%）、NaPBA 投与時は発現なし］のみであった。長期投与試験で見られた自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす TEAE は、浮動性めまいが 9 例（9.0%）、疲労が 8 例（8.0%）、痙攣が 5 例（5.0%）及び傾眠が 2 例（2.0%）であり、失神は報告されなかった。自動車運転及び機械操作に対する明らかな影響は認められなかった。

2.7.4.6 市販後データ

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

本剤は 1.1 g/mL 含有液剤として市販され、推奨 1 日総投与量の範囲は 4.5～11.2 mL/m^2/日（5.3～12.4 g/m^2/日）である。

2.7.4.6.1 曝露患者数

最新の定期的安全性最新報告（PSUR）（データベースロック：2024 年 1 月 31 日）［5.3.6.1］の時点で、2013 年 2 月 1 日（国際誕生日）以降に合計 31597450 mL が販売され、この合計販売数に基づく累積曝露量は 8571 人年［販売数（31597450 mL）÷推定 1 日平均投与量（10.1 mL/日）÷365 日＝8571 人年］であった（表 2.7.4-95）。

表 2.7.4-95 国及び地域別の曝露患者数

Region	Amount of RAVICTI, ml	Patient-years
US	18911725	5129
Canada	945125	256
EU	8507850	2298
UK	1529900	425*
Hong Kong	10400	3
Kuwait	275250	75
China	82575	22
Argentina	2425	<1
Rest of the world	1332200	361
Total	31597450	8571

Source: ［5.3.6.1］PSUR (01 Feb 2021 to 31 Jan 2024) Table 8
Abbreviations: EU = European Union; MA = Market Authorization; UK = United Kingdom; US = United States.
*The exposure in UK is counted from 1 Jan 2021 when the separate UK MA was granted after Brexit. Previous exposure in UK is included as EU exposure.

2.7.4.6.2 有害事象

国際誕生日以降の市販後に収集された安全性データには、規制当局からの報告や文献情報等の自発報告及び非介入型市販後調査やその他のレポートからのデータを含んでいる。収集された重篤な副作用（adverse drug reaction）の累積件数は、自発報告から 1091 件、非介入型市販後調査等

から 313 件、計 1404 件であった。10 件以上報告された重篤な副作用は、高アンモニア血症（124 件）、アンモニア増加（113 件）、入院（106 件）、高アンモニア血症クリーゼ（83 件）、嘔吐（69 件）、肝移植（37 件）、痙攣発作（29 件）、死亡（17 件）、ウイルス性胃腸炎及び下痢（各 15 件）、肺炎、食欲減退及び脱水（各 14 件）、ウイルス感染（13 件）、嗜眠（12 件）、頭痛（11 件）、並びに傾眠（10 件）であった。また、国際誕生日から本 PSUR の報告対象までの期間に、PBA による治療を受けていない UCD 患者を対象として、本剤と NaPBA を比較する製造販売後臨床試験（HPN-100-021 試験）が実施された。被験者は本試験開始時に本剤又は NaPBA に無作為に割り付けられ、本剤又は NaPBA の最初の投与期間の終了後に、安全性評価のために本剤が継続投与された。本剤の安全性を評価した 16 例中、重篤な TEAE は 3 例（18.8%）に認められ、1 例に発熱 2 件及び高アンモニア血症 1 件、1 例に高アンモニア血症クリーゼ 2 件、1 例に高アンモニア血症クリーゼ 3 件、好中球減少症及び骨髄機能不全各 2 件、並びに高アンモニア血症及び嗜眠各 1 件が認められた。

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

2.7.4.7 参考文献

Ambrose AM, Power FW, Sherwin CP. further studies on the detoxication of phenylacetic acid. J Biol Chem. 1933 May 4;669-675.

Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. N Engl J Med. 2010 Mar 25;362(12):1071-1081.

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

Batshaw ML, Thomas GH, Brusilow SW. New approaches to the diagnosis and treatment of inborn errors of urea synthesis. Pediatrics. 1981 Aug;68(2):290-297.

Brahe C, Vitali T, Tiziano FD, Angelozzi C, Pinto AM, Borgo F, et al. Phenylbutyrate increases SMN gene expression in spinal muscular atrophy patients. Eur J Hum Genet. 2005 Feb;13(2):256-259.

Brusilow SW. Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis. J Clin Invest. 1984 Dec;74(6):2144-2148.

Burstein AH, Reed E, Tompkins AC, Venzon D, Figg WD. Phenylacetate pharmacokinetics based on iterative two-stage population analysis. Pharmacotherapy. 2001 Mar;21(3):281-286.

Camacho LH, Olson J, Tong WP, Young CW, Spriggs DR, Malkin MG. Phase I dose escalation clinical trial of phenylbutyrate sodium administered twice daily to patients with advanced solid tumors. Invest New Drugs. 2007 Apr;25(2):131-138.

Carducci MA, Gilbert J, Bowling MK, Noe D, Eisenberger MA, Sinibaldi V, et al. A Phase I clinical and pharmacological evaluation of sodium phenylbutyrate on an 120-h infusion schedule. Clin Cancer Res. 2001 Oct;7(10):3047-3055.

Chang SM, Kuhn JG, Robins HI, Schold SC, Spence AM, Berger MS, et al. Phase II study of phenylacetate in patients with recurrent malignant glioma: A North American Brain Tumor Consortium report. J Clin Oncol. 1999 Mar;17(3):984-990.

Collins AF, Pearson HA, Giardina P, McDonagh KT, Brusilow SW, Dover GJ. Oral sodium phenylbutyrate therapy in homozygous thalassemia: A clinical trial. Blood. 1995 Jan 1;85(1):43-49.

Dover GJ, Brusilow S, Charache S. Induction of fetal hemoglobin production in subjects with sickle cell anemia by oral sodium phenylbutyrate. Blood. 1994 Jul 1;84(1):339-343.

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.

Gallagher RC, Lam C, Wong D, Cederbaum S, Sokol RJ. Significant hepatic involvement in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. J Pediatr. 2014 Apr;164(4):720-725.

Gilbert J, Baker SD, Bowling MK, Grochow L, Figg WD, Zabelina Y, et al. A phase I dose escalation and bioavailability study of oral sodium phenylbutyrate in patients with refractory solid tumor malignancies. Clin Cancer Res. 2001 Aug;7(8):2292-2300.

Gore SD, Weng LJ, Figg WD, Zhai S, Donehower RC, Dover G, et al. Impact of prolonged infusions of the putative differentiating agent sodium phenylbutyrate on myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Clin Cancer Res. 2002 Apr;8(4):963-970.

Gore SD, Weng LJ, Zhai S, Figg WD, Donehower RC, Dover GJ, et al. Impact of the putative differentiating agent sodium phenylbutyrate on myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Clin Cancer Res. 2001 Aug;7(8):2330-2339.

Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. Biometrika. 1986;73(1):13-

22.
Lin J, Gilbert J, Rudek MA, Zwiebel JA, Gore S, Jiemjit A, et al. A phase I dose-finding study of 5-azacytidine in combination with sodium phenylbutyrate in patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res. 2009 Oct 1;15(19):6241-6249.
Logan WJ. Neonatal hyperammonemic encephalopathy. In: Sarnat HB, editor. Topics in neonatal neurology 1984. p. 137-157.
MacArthur RB, Altincatal A, Tuchman M. Pharmacokinetics of sodium phenylacetate and sodium benzoate following intravenous administration as both a bolus and continuous infusion to healthy adult volunteers. Mol Genet Metab. 2004 Apr;81:S67-S73.
Maestri NE, McGowan K, Brusilow S. Plasma glutamine concentration; a guide in the management of urea cycle disorders. J Pediatr. 1992 Aug;121(2):259-261.
Maslak P, Chanel S, Camacho LH, Soignet S, Pandolfi PP, Guernah I, et al. Pilot study of combination transcriptional modulation therapy with sodium phenylbutyrate and 5-azacytidine in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. Leukemia. 2006 Feb;20(2):212-217.
Mercuri E, Bertini E, Messina S, Pelliccioni M, D'Amico A, Colitto F, et al. Pilot trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 2004 Feb;14(2):130-135.
Moldave K, Meister A. Synthesis of phenylacetylglutamine by human tissue. J Biol Chem. 1957 Nov;229(1):463-476.
Nagamani SCS, Shchelochkov OA, Mullins MA, Carter S, Lanpher BC, Sun Q, et al. A randomized controlled trial to evaluate the effects of high-dose versus low-dose of arginine therapy on hepatic function tests in argininosuccinic aciduria. Mol Genet Metab. 2012 Nov;107(3):315-321.
Oberdoerster J, Guizzetti M, Costa LG. Effect of phenylalanine and its metabolites on the proliferation and viability of neuronal and astroglial cells: possible relevance in maternal phenylketonuria. J Pharmacol Exp Ther. 2000 Oct;295(1):295-301.
Piscitelli SC, Thibault A, Figg WD, Tompkins A, Headlee D, Lieberman R, et al. Disposition of phenylbutyrae and its metabolites, phenylacetate and phenylacetylglutamine. J Clin Pharmacol. 1995 Apr;35(4):368-373.
Praphanphoj V, Boyadjiev SA, Waber LJ, Brusilow SW, Geraghty MT. Three cases of intravenous sodium benzoate and sodium phenylacetate toxicity occurring in the treatment of acute hyperammonaemia. J Inherit Metab Dis. 2000 Mar;23(2):129-136.
Rubenstein RC, Zeitlin PL. A pilot clinical trial of oral sodium 4-phenylbutyrate (Buphenyl) in ΔF508-homozygous cystic fibrosis patients: partial restoration of nasal epithelial CFTR function. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Feb;157(2):484-490.
Sherwin CP, Wolf M, Wolf W. The maximum production of glutamine by the human body as measured by the output of phenylacetylglutamine. J Biol Chem. 1919;XXXVII No.1:113-119.
Sherwin CP, Kennard KS. Toxicity of phenyacetyl acid. 1919;259-264.
Simell O, Sipilä I, Rajantie J, Valle DL, Brusilow SW. Waste nitrogen excretion via amino acid acylation: Benzoate and phenlyacetate lysinuric acid protein intolerance. Pediatr Res.1986 Nov;20(11):1117-1121.
Sung MW, Waxman S. Combination of cytotoxic-differentiation therapy with 5- fluorouracil and phenylbutyrate in patients with advanced colorectal cancer. Anticancer Res. 2007 Mar-Apr;27(2):995-1001.
Thibault A, Samid D, Cooper MR, Figg WD, Tompkins AC, Patronas N, et al. Phase I study of phenylacetate

administered twice daily to patients with cancer. Cancer. 1995 Jun 15;75(12):2932-2938.

Thibault A, Cooper MR, Figg WD, Venzon DJ, Sartor AO, Tompkins AC, et al. A phase I and pharmacokinetic study of intravenous phenylacetate in patients with cancer. Cancer Res. 1994 Apr 1;54(7):1690-1694.

Thompson P, Balis F, Serabe BM, Berg S, Adamson P, Klenke R, et al. Pharmacokinetics of phenylacetate administered as a 30-min infusion in children with refractory cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2003 Nov;52(5):417-423.

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.

Zeitlin PL, Diener-West M, Rubenstein RC, Boyle MP, Lee CKK, Brass-Ernst L. Evidence of CFTR function in cystic fibrosis after systemic administration of 4-phenylbutyrate. Mol Ther. 2002 Jul;6(1):119-126.

2.7.4.8 付録

表 2.7.4-96 PAA 又は PBA の投与成績が記載されている文献

Citation	Study Population (N)	Dose Regimen	Route	PK Findings	Clinical Toxicity
Studies in Healthy Volunteers					
[MacArthur, 2004]	Healthy volunteers (20)	5.5 g/m^2 of NaPAA/NaBZ over 90 minutes followed by 24-h infusion (n = 3) 3.75 g/m^2 of NaPAA/NaBZ over 90 min followed by 24-h infusion (n = 17)	IV	PAA C_{max}: 3422 µmol/L (465.9 µg/mL) at 5.5 g/m^2, 2261 µmol/L (307.8 µg/mL) at 3.75 g/m^2	At 5.5 g/m^2: nausea, vomiting, somnolence led to dose reduction for remaining subjects. No toxicity reported at lower dose.
[Ambrose, 1933]	Healthy volunteers (34)	Single 3 g oral dose of PAA (n = 34) 1–10 g/day over 28 days (n = 1) 5 g every 8 h for 72 h (total 45 g) (n = 1) 10 g as two 5-g doses 12 h apart (n = 2)	Oral	No blood levels reported	No toxicity described except nausea in subject receiving 5 g every 8 h.
[Sherwin, 1919]	Healthy volunteer (1)	Dose escalation over 24 days: 2.5, 5, 7.5, 10, and 15 g/day	Oral	No blood levels reported	5–10 g: thirst, dizziness, nausea, 15 g similar effect to alcohol poisoning
[Sherwin, 1919]	Healthy volunteers (13)	5 g oral PAA (n = 12) 16 g oral PAA (n = 1)	Oral	No blood levels reported	Reversible toxicity: thirst, hunger, nausea, dizziness, drowsiness, increased nervousness At 16 g only: headache, eye pain, tinnitus, poor coordination
Studies in UCD Patients					
[Enns, 2007]	UCD patients (93 neonates, 239 older patients)	250 mg/kg or 5.5 g/m^2 NaPAA/NaBZ loading dose followed by 24-h maintenance infusion	IV	No blood levels reported	~50% of patients had AEs of varying types but most likely due to disease rather than therapy. Vomiting, injection-site reaction, hypokalemia, seizures, hypotension most common AEs (≥ 10% of patients in either age group)

表 2.7.4-96 PAA 又は PBA の投与成績が記載されている文献（続き）

[Praphanphoj, 2000]	UCD patients (3)	Case 1: Overdose of NaPAA/NaBZ (915 mg/kg over 12 h) Case 2: Overdose of NaPAA/NaBZ (1750 mg/kg over 12 h) Case 3: Overdose of NaPAA/NaBZ (750 mg/kg over 10 h)	IV	Case 1: Highest observed PAA blood level: 10.0 mmol/L (1362 µg/mL) Case 2: No PK data available Case 3: Highest observed PAA blood level: 9.07 mmol/L (1235 µg/mL)	Irritability, somnolence, tachypnea, Kussmaul respiration, obtundation (coma), cerebral edema, disseminated intravascular coagulation, agitation, confusion, metabolic acidosis, increased anion gap Cases 2 and 3 died.
[Brusilow, 1984]	UCD patients (7)	Priming infusion of 250 mg/kg NaPAA and NaBZ over 1–2 h, sustaining infusion of 250–500 mg/kg NaPAA and NaBZ over 24 h	IV	No blood levels reported	Nausea, vomiting, increased anion gap
[Batshaw, 1981]	UCD patients (2) Reye's syndrome (2) Hepatic failure (2)	250 mg/kg PAA orally daily for 4–26 weeks (UCD); 250 mg/kg PAA IV daily for 1–3 days (Reye's, hepatic failure)	Oral	No blood levels reported	No side effects
Studies in Patients with Other Metabolic/Inherited Disorders					
[Brahe, 2005]	Spinal muscular atrophy patients (6)	500 mg/kg/day oral PBA (max 19 g/day) in 6 divided doses for 7 days	Oral	No blood levels reported	Dizziness and tinnitus in 1 patient resolved after dose reduction from 18 to 12 g/day.
[Mercuri, 2004]	Spinal muscular atrophy patients (10)	500 mg/kg/day (up to 19 g/day) oral NaPBA in 5 divided doses	Oral	No blood levels reported	Rash, stomach ache
[Zeitlin, 2002]	Cystic fibrosis patients (19)	20 (n = 6), 30 (n = 6), or 40 g/day (n = 3) oral NaPBA or placebo (n = 4) in 3– 6 divided doses for 1 week	Oral	Accumulation of PAA in the plasma observed in one individual in the 30 g cohort; specific PAA blood levels not reported	1 patient at 40 g discontinued due to intolerable symptoms; 2 patients at 30 g and 1 at 40 g required dose reduction due to symptoms. At 20 g, transient nausea, headache, sleepiness; visual disturbances, cramps in the hands and fingers at 30 and 40 g

表 2.7.4-96 PAA 又は PBA の投与成績が記載されている文献（続き）

[Rubenstein, 1998]	Cystic fibrosis patients (9)	19 g/day oral NaPBA in three divided doses for 1 week	Oral	7/9 had detectable PAA in their plasma (concentration range 0.46–1.56 mM) (62.6–212.4 µg/mL); PAA was undetectable in patient with diarrhea.	Only side effects were bad taste in mouth and diarrhea (1 each), and were comparable to placebo
[Collins, 1995]	Thalassemia patients (12)	20 g/day oral NaPBA (10.6 to 13.8 g/m^2/day) in 3 divided doses	Oral	No blood levels reported	Weight gain and/or edema, transient epigastric discomfort, abnormal body odor
[Dover, 1994]	Sickle-cell anemia patients (5)	9–13 g/m^2/day oral NaPBA	Oral	Peak PAA daytime levels 0.57 to 1.72 mmol/L (77.6–476.5 µg/mL)	Rash, edema, weight gain; patient with rash had high fasting PAA (1 mmol/L [136.2 µg/mL])
[Simell, 1986]	Lysinuric protein intolerance (5)	2.0 mmol/kg PAA infusion with L-alanine	IV	Mean PAA at end of infusion was 4.9 mM (667.1 µg/mL) (range 3.71–6.11 mM [505.1–831.9 µg/mL]); based on observed toxicity, recommended a plasma upper limit of 3.5 mM (476.5 µg/mL) for PAA, expected to be associated with doses of 1.5–1.8 mmol/kg, based on extrapolation from observed data	Transient toxicity (dizziness, nausea, vomiting) in 4/5 patients
Studies in Cancer Patients					
[Lin, 2009]	Cancer patients (27)	200 or 400 mg/m^2/day NaPBA by continuous infusion with 5-azacytidine (24-h or 7-day infusion)	IV	For 24-h infusion at 400 mg, mean PAA C_{max} was 1395 µmol/L (189.9 µg/mL) 7-day infusion: mean steady-state PAA was 184 and 1464 µmol/L (25.1 and 199.3 µg/mL) at 200 and 400 mg/kg/day; no specific blood levels associated with toxicity were reported	Transient somnolence, confusion, nausea, vomiting, fatigue, edema, lightheadedness, anorexia, and diarrhea observed at 400 mg/m^2 dose (3/27 patients), both 7- and 21-day infusions

表 2.7.4-96 PAA 又は PBA の投与成績が記載されている文献（続き）

[Camacho, 2007]	Cancer patients (21)	Twice-daily IV PBA infusions for two consecutive weeks every month at five dose levels (60–360 mg/kg/day)	IV	No blood levels reported	Nausea/vomiting, fatigue, lightheadedness, short-term memory loss, sedation, confusion Dose limiting toxicities were short-term memory loss, sedation, confusion, nausea, and vomiting. Maximum tolerated dose was 300 mg/kg/day.
[Sung, 2007]	Cancer patients (9)	120-h continuous infusion of PBA at fixed dose 410 mg/kg/day × 5, repeated weekly, in combination with 5- fluorouracil	IV	No blood levels reported	Somnolence, fatigue, confusion, hearing loss Toxicities were dose dependent and reversible.
[Maslak, 2006]	Cancer patients (10)	7 consecutive daily subcutaneous injections of 5-azacytidine at 75 mg/m^2 followed by 5 days of NaPBA given intravenously at a dose of 200 mg/kg	IV	No blood levels reported	Somnolence/fatigue associated with sodium PBA infusion
[Thompson, 2003]	Cancer patients (27)	PAA administered as 30-min IV infusion at 1.8 (n = 13) or 2.5 g/m^2 (n = 14)	IV	PAA C_{max}: 253 ± 51 µmol/L (34.4 ± 6.9 µg/mL) at 1.8 g/m^2 359 ± 121 µmol/L (48.9 ± 16.5 µg/mL) at 2.5 g/m^2	No toxicity observed
[Gore, 2002]	Cancer patients (23)	NaPBA 375 mg/kg/day IV infusion for 7 (n = 13) or 21 days (n = 10)	IV	End-of-infusion median PAA 0.92 mM (125.3 µg/mL) (7 days) or 0.23 mM (31.3 µg/mL) (21 days) (range 0.08–0.89 mM) (range 10.9–121.17 µg/mL); specific blood levels associated with toxicity not reported	Reversible fatigue, nausea, vomiting, hypersensitivity; neurocortical toxicity in 1 patient on 7-day schedule; mild fatigue in 10 others
[Burstein, 2001]	Cancer patients (67)	150 or 60 mg/kg loading dose NaPAA, 150 or 250 mg/kg/day twice daily (BID) or 24-h continuous infusion changed to concentration guided (200 and 400 µg/mL)	IV	PK modeling only; no C_{max} or average blood levels given	Not reported

表 2.7.4-96 PAA 又は PBA の投与成績が記載されている文献（続き）

[Carducci, 2001]	Cancer patients (24)	120-h infusion of PBA every 21 days, dose escalated from 150 to 515 mg/kg/day	IV	No blood levels reported	DLT was neocortical, excessive somnolence and confusion (reversible); mild fatigue and nausea Maximum tolerated dose was 410 mg/kg.
[Gore, 2001]	Cancer patients (27)	PBA as 7-day continuous infusion (monthly courses) at escalating doses: 125, 250, 375, 500, 750, and 1000 mg/kg/day	IV	Median PAA steady-state concentration was 3.3 mM (449.3 µg/mL) in patients who experienced central nervous system (CNS) toxicity compared with 0.21 mM (28.6 µg/mL) in those who did not.	500 mg/kg/day: reversible lethargy, confusion, and slurred speech, blunted affect, anorexia, and subjective confusion
[Gilbert, 2001]	Cancer patients (28)	9 g/day (n = 4), 18 g/day (n = 4), 27 g/day (n = 4), 36 g/day (n = 12), or 45 g/day (n = 4) oral NaPBA	Oral	PAA C_{max} (Day 3): 104.2 µmol/L (14.2 µg/mL), 224.0 µmol/L (30.5 µg/mL), 589.1 µmol/L (80.2 µg/mL), 447.6 µmol/L (60.9 µg/mL), and 739.9 µmol/L (100.7 µg/mL)	27 g/day recommended dose DLT at 36 and 45 g/day of nausea/vomiting, fatigue, edema, slurred speech, decreased concentration, decreased coordination, confusion, and hypocalcemia At lower doses: mild dyspepsia, nausea/vomiting, drowsiness, confusion, and fatigue
[Chang, 1999]	Cancer patients (43)	2-week continuous IV infusion 400 or 450 mg/kg/day PAA	IV	Average PAA levels: 156–168 µg/mL at 400 mg/kg 195 µg/mL at 450 mg/kg; no definitive correlation between blood levels and toxicity; somnolence and trouble walking in 1 patient associated with a PAA level of 800 µg/mL	Reversible malaise/fatigue/lethargy, disorientation, weakness, nausea, peripheral edema, and somnolence; 3 patients discontinued for toxicity
[Piscitelli, 1995]	Cancer patients (14)	30-min infusion of NaPBA at 600 (n = 3), 1200 (n = 8), or 2000 mg/m^2 (n = 3)	IV	Mean peak PAA of 20.7 µg/mL; 57 µg/mL highest observed	None reported

表 2.7.4-96 PAA 又は PBA の投与成績が記載されている文献（続き）

[Thibault, 1995]	Cancer patients (18)	125 or 150 mg/kg/dose PAA BID for 14 days (each cycle; 27 cycles administered overall)	IV	Peak serum PAA of 490 ± 78 µg/mL at 125 mg/kg IV over 1 h BID (equivalent to 250 mg/kg/day continuous infusion), 623 ± 110 µg/mL at 150 mg/kg; PAA blood levels 499–1016 µg/mL associated with dose-limiting toxicity (all at 150 mg/kg dose level)	CNS: somnolence, fatigue, headache, lightheadedness, hypoacusis, dysgeusia, confusion, disorientation, neuropathy, impaired memory Cardiovascular: pedal edema, angina, arrhythmia GI: nausea Dermatologic: rash CNS toxicity was reversible
[Thibault, 1994]	Cancer patients (17)	IV bolus (150 [n = 3] decreased to 60 mg/kg PAA [n = 17]) followed by IV infusion at 4 dose levels (150, 250, 266, and 374 mg/kg/day), in 2-week cycles	IV	Toxicity associated with PAA levels of 904, 1044, and 1285 µg/mL Average PAA levels 49, 104, 178, and 397 µg/mL at 4 dose levels	Reversible emesis, confusion, lethargy clearly related to PAA blood levels

Abbreviations: AE = adverse event; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; DLT = dose-limiting toxicity; GI = gastrointestinal; IV = intravenous; NaBZ = sodium benzoate; NaPAA = sodium phenylacetate; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; UCD = urea cycle disorder.

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
2.7.5 参考文献

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
2.7.5 参考文献 3
2.7.5.1 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要で引用した参考文献 3
2.7.5.2 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献 3
2.7.5.3 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献 3
2.7.5.4 2.7.4 臨床的安全性で引用した文献 3

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要で引用した参考文献

［2.7.1.4］参照

2.7.5.2 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献

［2.7.2.5］参照

2.7.5.3 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献

［2.7.3.6］参照

2.7.5.4 2.7.4 臨床的安全性で引用した文献

［2.7.4.7］参照

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
2.7.6 個々の試験のまとめ

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）
Ae	amount excreted	尿中排泄量
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミ　トランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
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
$AUC_{\%extr}$	Percentage of $AUC_{0-\infty}$ that was due to extrapolation from t_{last}, calculated as $(AUC_{0-\infty} - AUC_{0-t})/AUC_{0-\infty} \times 100$, where t_{last} was the time of the last measurable drug concentration.	$AUC_{0-\infty}$に対する外挿部分の割合
AUC_{0-8}	area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 8 hours	0 から 8 時間の血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-12}	area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 12 hours	0 から 12 時間の血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-23}	area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 23 hours	0 から 23 時間の血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 24 hours	0 から 24 時間の血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-48}	area under the concentration vs. time curve from hour 0 to 48 hours	0 から 48 時間の血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the concentration vs. time curve from time 0 to last measurable time point	0 時間から最終測定可能時点までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-tau}	area under the concentration vs. time curve over the dosing interval	投与間隔の血中濃度－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
$AUC_{NH3, 0-24}$	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
CGI	Clinical Global Impression	−
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire	−
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
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
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	−
CPS	carbamyl phosphate synthetase	カルバミルリン酸合成酵素
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CVLT-II	California Verbal Learning Test-Second Edition	カリフォルニア言語学習テスト第 2 版
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DPI	data point of interest	注目すべきデータポイ　ト
DSMB	data and safety monitoring board	データ安全性モニタ　ング委員会
ECG	electrocardiogram	心電図
fe	percent of dose excreted in the urine	尿中排泄率
GEC	Global Executive Composite	−
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GPB	glycerol phenylbutyrate	フェニル酪酸グリセロール
GT4P	glyceryl tri-(4-phenylbutyrate)	グリセリルトリ-（4-フェニル酪酸）
GT4P-F	80% formulation of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate)	グリセリルトリ-（4-フェニル酪酸）製剤
HE	hepatic encephalopathy	肝性脳症
HESA	Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm	−
HPN-100	glycerol phenylbutyrate	フェニル酪酸グリセロール
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
INR	international normalized ratio	国際標準化比
IQ	intelligence quotient	知能指数
ITT	intent-to-treat	−
k_{el}	apparent terminal elimination rate constant	見かけの消失速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MELD	model for end-stage liver disease	末期肝疾患モデル
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
NCI	National Cancer Institute	米国国立癌研究所
OTC	ornithine transcarbamylase	オルニチントランスカルバミラーゼ
PAA	phenylacetate	フェニル酢酸
PAG	N-phenylacetylglycine	フェニルアセチルグリシン
PAGN	phenylacetylglutamine	フェニルアセチルグルタミン
PBA	phenylbutyrate	フェニル酪酸
PBG	phenylbutyrylglycine	フェニルブチリルグリシン
PBGN	phenylbutyrylglutamine	フェニルブチリルグルタミン
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PP	per protocol	−
PT	preferred term	基本語
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
QTcF	heart rate-corrected QT (interval) using Fridericia's correction	Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した 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
RBANS	Repeated Battery for Assessment of Neuropsychological Status	−
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SF-15	Pediatric Quality of Life Inventory Short Form 15	−
SF-36	Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey	−
SOC	system organ class	器官別大分類
SI	Standard International	国際
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	（最終消失相の）消失半減期
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
$U\text{-}PAA_{0\text{-}24}$	urinary phenylacetate excreted from hour 0 to 24 hours	尿中 24 時間累積フェニル酢酸排泄量
$U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$	urinary phenylacetylglutamine excreted from hour 0 to 24 hours	尿中 24 時間累積フェニルアセチルグルタミン排泄量
$U\text{-}PBA_{0\text{-}24}$	urinary phenylbutyrate excreted from hour 0 to 24 hours	尿中 24 時間累積フェニル酪酸排泄量
WASI®	Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence	ウェクスラー短縮知能検査
WH	West Haven	−
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
2.7.6 個々の試験のまとめ 9
2.7.6.1 HPN-100-019 試験：健康成人被験者を対象とした HPN-100 のシトクロム P450 3A4 に対する影響を評価する非盲検、単一シーケンスクロスオーバー薬物相互作用試験（添付資料番号：[5.3.2.2.1]、評価資料） 19
2.7.6.1.1 試験デザイン及び計画の概要 19
2.7.6.1.2 結果の要約 21
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 21
2.7.6.1.2.2 薬物動態 21
2.7.6.1.2.3 安全性 22
2.7.6.1.3 結論 25
2.7.6.2 HPN-100-027 試験：健康成人被験者を対象とした HPN-100 のシトクロム P450 2C9 に対する影響を評価する非盲検、単一シーケンスクロスオーバー薬物相互作用試験（添付資料番号：[5.3.2.2.2]、評価資料） 26
2.7.6.2.1 試験デザイン及び計画の概要 26
2.7.6.2.2 結果の要約 28
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 28
2.7.6.2.2.2 薬物動態 28
2.7.6.2.2.3 安全性 28
2.7.6.2.3 結論 31
2.7.6.3 UP 1204-001 試験：健康男性被験者を対象とした HPN-100 の無作為化、クロスオーバー、非盲検、第 I 相臨床試験（添付資料番号：[5.3.3.1.1]、評価資料） 32
2.7.6.3.1 試験デザイン及び計画の概要 32
2.7.6.3.2 結果の要約 34
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 34
2.7.6.3.2.2 薬物動態 34
2.7.6.3.2.3 安全性 35
2.7.6.3.3 結論 37
2.7.6.4 UP 1204-003 試験：尿素サイクル異常症患者を対象とした HPN-100 の安全性及び忍容性を検討する非盲検、一方向切替えによる用量漸増第 II 相臨床試験（添付資料番号：[5.3.3.2.1]、評価資料） 39
2.7.6.4.1 試験デザイン及び計画の概要 39
2.7.6.4.2 結果の要約 42
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 42
2.7.6.4.2.2 有効性 42
2.7.6.4.2.3 薬物動態及び薬力学 43
2.7.6.4.2.4 安全性 43
2.7.6.4.2.5 その他 46
2.7.6.4.3 結論 46

2.7.6.5 HPN-100-005 試験：尿素サイクル異常症の小児患者を対象とした HPN-100 の安全性及び忍容性を検討する非盲検、一方向切替えによる第 II 相臨床試験並びに非盲検長期投与安全性継続試験（添付資料番号：[5.3.3.2.2]、[5.3.3.2.3]、評価資料） 47
2.7.6.5.1 試験デザイン及び計画の概要 47
2.7.6.5.2 結果の要約 52
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 52
2.7.6.5.2.2 有効性 52
2.7.6.5.2.3 薬物動態及び薬力学 54
2.7.6.5.2.4 安全性 55
2.7.6.5.3 結論 59
2.7.6.6 HPN-100-012 試験：尿素サイクル異常症の 6 歳未満の小児患者を対象とした HPN-100 の安全性、薬物動態及び有効性を検討する非盲検、一方向切替え第 III 相試験並びに非盲検長期投与安全性継続試験（添付資料番号：[5.3.3.2.4]、[5.3.3.2.5]、評価資料） 60
2.7.6.6.1 試験デザイン及び計画の概要 60
2.7.6.6.2 結果の要約 64
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 64
2.7.6.6.2.2 有効性 65
2.7.6.6.2.3 薬物動態 67
2.7.6.6.2.4 安全性 68
2.7.6.6.3 結論 73
2.7.6.7 UP 1204-002 試験：肝硬変を伴う肝機能障害患者及び健康成人を対象とした HPN-100 の薬物動態、薬力学及び安全性を検討する非盲検、第 Ib 相臨床試験（添付資料番号：[5.3.3.3.1]、評価資料） 74
2.7.6.7.1 試験デザイン及び計画の概要 74
2.7.6.7.2 結果の要約 77
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 77
2.7.6.7.2.2 薬物動態 77
2.7.6.7.2.3 薬力学 78
2.7.6.7.2.4 安全性 79
2.7.6.7.3 結論 81
2.7.6.8 HPN-100-010 試験：健康成人被験者を対象とした HPN-100 の心電図に及ぼす作用を評価する二重盲検、無作為化、クロスオーバー試験（thorough QTc 試験）（添付資料番号：[5.3.4.1.1]、評価資料） 82
2.7.6.8.1 試験デザイン及び計画の概要 82
2.7.6.8.2 結果の要約 86
2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 86
2.7.6.8.2.2 薬物動態 86
2.7.6.8.2.3 薬力学 87
2.7.6.8.2.4 安全性 88
2.7.6.8.3 結論 96

2.7.6.9 HPN-100-006 試験：尿素サイクル異常症患者を対象とした HPN-100 の有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、クロスオーバー、実薬対照第 III 相臨床試験（添付資料番号：[5.3.5.1.1]、評価資料） 98
2.7.6.9.1 試験デザイン及び計画の概要 98
2.7.6.9.2 結果の要約 101
2.7.6.9.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 101
2.7.6.9.2.2 有効性 102
2.7.6.9.2.3 薬物動態及び薬力学 103
2.7.6.9.2.4 安全性 104
2.7.6.9.3 結論 106
2.7.6.10 HPN-100-007 試験：尿素サイクル異常症の成人及び小児患者を対象とした HPN-100 の長期投与時の安全性を検討する非盲検第 III 相試験（添付資料番号：[5.3.5.2.1]、評価資料） 108
2.7.6.10.1 試験デザイン及び計画の概要 108
2.7.6.10.2 結果の要約 110
2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 110
2.7.6.10.2.2 有効性 111
2.7.6.10.2.3 安全性 112
2.7.6.10.3 結論 115
2.7.6.11 HPN-100-J001 試験：尿素サイクル異常症の日本人の成人及び小児の患者を対象とした HPN-100 の有効性、安全性及び薬物動態を検討する非盲検、一方向切替えによる第 III 相試験並びに非盲検長期投与安全性継続試験（添付資料番号:[5.3.5.2.6]、評価資料） 116
2.7.6.11.1 試験デザイン及び計画の概要 116
2.7.6.11.2 結果の要約 121
2.7.6.11.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 121
2.7.6.11.2.2 有効性 121
2.7.6.11.2.3 薬物動態（切替え期間のみ） 122
2.7.6.11.2.4 安全性 122
2.7.6.11.3 結論 125
2.7.6.12 HPN-100-009 試験：尿素サイクル異常症の 2 歳未満の小児患者を対象とした HPN-100 の安全性、有効性及び薬物動態を検討する非盲検第 IV 相試験（添付資料番号：[5.3.5.2.3]、[5.3.5.2.4]、[5.3.5.2.5]、評価資料） 126
2.7.6.12.1 試験デザイン及び計画の概要 126
2.7.6.12.2 結果の要約 131
2.7.6.12.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 131
2.7.6.12.2.2 有効性 132
2.7.6.12.2.3 薬物動態 135
2.7.6.12.2.4 安全性 138
2.7.6.12.3 結論 149
2.7.6.13 HPN-100-008 試験：肝硬変及び肝性脳症を伴う肝機能障害患者を対象とした HPN-

100 の安全性及び有効性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 II 相臨床試験（添付資料番号：[5.3.5.4.1]、[5.3.5.4.2]、評価資料） 151
2.7.6.13.1 試験デザイン及び計画の概要 151
2.7.6.13.2 結果の要約 159
2.7.6.13.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 159
2.7.6.13.2.2 有効性 159
2.7.6.13.2.3 薬物動態／薬力学 162
2.7.6.13.2.4 安全性 164
2.7.6.13.3 結論 171
2.7.6.14 HPN-100-011 試験：尿素サイクル異常症患者を対象とした HPN-100 の長期投与時の安全性を検討する非無作為化、非盲検第 IV 相試験（添付資料番号：[5.3.5.4.3]、[5.3.5.4.4]、参考資料） 172
2.7.6.14.1 試験デザイン及び計画の概要 172
2.7.6.14.2 結果の要約 174
2.7.6.14.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 174
2.7.6.14.2.2 有効性 175
2.7.6.14.2.3 安全性 178
2.7.6.14.3 結論 178
2.7.6.14.4 補遺 178
2.7.6.15 付録（全ての TEAE 及び全ての治験薬との因果関係のある TEAE） 182
2.7.6.15.1 HPN-100-019 試験 182
2.7.6.15.2 HPN-100-027 試験 182
2.7.6.15.3 UP 1204-001 試験 183
2.7.6.15.4 UP 1204-003 試験 184
2.7.6.15.5 HPN-100-005 試験 186
2.7.6.15.6 HPN-100-012 試験 189
2.7.6.15.7 UP 1204-002 試験 192
2.7.6.15.8 HPN-100-010 試験 193
2.7.6.15.9 HPN-100-006 試験 201
2.7.6.15.10 HPN-100-007 試験 207
2.7.6.15.11 HPN-100-J001 試験 225
2.7.6.15.12 HPN-100-009 試験 226
2.7.6.15.13 HPN-100-008 試験 235

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

Type of Study; Study Identifier (Evaluation/ Reference) (Region)	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Phase I HPN-100-019 (Evaluation) (US)	[5.3.2.2.1]	To examine the effect of steady-state dosing of HPN-100 & its metabolites on the single-dose pharmacokinetics of midazolam in healthy subjects	Open-label, monosequence crossover, drug-drug interaction study in healthy male and female subjects	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	N = 24	Healthy subjects	Day 1, single dose midazolam Days 2-4, 3 doses (TID) of HPN-100 Day 5, co-administration of midazolam with morning dose of HPN-100, 2 further doses of HPN-100 prior to standard meal	Completed Full

Type of Study; Study Identifier (Evaluation/ Reference) (Region)	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Phase I HPN-100-027 (Evaluation) (US)	[5.3.2.2.2]	To examine the effect of steady-state dosing of HPN-100 & its metabolites on the single-dose pharmacokinetics of celecoxib	Open-label, 2-period, monosequence, single dose in healthy male and female subjects	Treatment A: 200 mg celecoxib (1 × 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 × 200 mg capsule) co-administered on Day 4 immediately after the HPN-100 dose	N = 28	Healthy subjects	1 day (single dose) celecoxib separated by 3 day washout period followed by 6 days of co-administration of HPN-100 and celecoxib	Completed Full
Phase I UP 1204-001 (Evaluation) (Ukraine)	[5.3.3.1.1]	Safety, PK, and bioavailability and bioequivalence	Open label, randomized, cross over of single dose	NaPBA: 3 g/m^2 PBA HPN-100: 3 g/m^2 PBA GT4P-F: 3 g/m^2 PBA NaPAA/NaBZ: 2.75 g/m^2 (intravenous)	N = 24	Healthy subjects	1 day (single dose) separated by 7 day washout period	Completed Full
Phase II UP 1204-003 (Evaluation) (US)	[5.3.3.2.1]	To evaluate the safety, tolerability, PK characteristics, and preliminary efficacy	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)	N = 14	UCD patients	1 week	Completed Full

Type of Study; Study Identifier (Evaluation/ Reference) (Region)	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Phase II HPN-100-005 (Evaluation) (US, Canada)	[5.3.3.2.2]	[Switch-over] To evaluate the safety, tolerability, PK characteristics, and preliminary efficacy in pediatric patients	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 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	N = 11 completed switch-over from NaPBA to HPN-100	UCD patients	2 weeks (1 week each treatment)	Completed Full
	[5.3.3.2.3]	[Safety extension] Long term ammonia control and safety in pediatric patients	Open label	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-100-005 switch-over phase	N = 17	UCD patients	12 months	Completed Full
Phase III HPN-100-012 (Evaluation) (US)	[5.3.3.2.4]	[Switch-over] To assess the safety and efficacy in pediatric UCD 2 months – 5 years	Non-randomized, open label, fixed sequence, switch-over	HPN-100 was administered orally; dose levels and frequency of administration were individualized for each patient and represented the PBA equivalent of the dose of NaPBA at enrollment. Administration three or four times daily was recommended.	N = 15	UCD patients	10 days	Completed Full

Type of Study; Study Identifier (Evaluation/ Reference) (Region)	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
	［5.3.3.2.5］	[Safety extension] Long term ammonia control and safety in pediatric patients	Open label	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-100-012 switch-over phase	N = 23	UCD patients	12 months	Completed Full
Phase Ib UP 1204-002 (Evaluation) (Ukraine)	［5.3.3.3.1］	Safety and PK in Hepatic Impairment with Cirrhosis	Open label, single and multiple oral doses in cirrhotic subjects and healthy volunteers	100 mg/kg HPN-100 administered once on Days 1 and 15, and twice daily q12 hours on Days 8 through 14, under fasting or fed (Day 8) conditions	N = 32 (8 per group)	Healthy subjects and patients with hepatic impairment with cirrhosis	Up to 15 days	Completed Full

Type of Study; Study Identifier (Evaluation/ Reference) (Region)	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Phase I HPN-100-010 (Evaluation) (US)	[5.3.4.1.1]	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	N = 98	Healthy subjects	3 days each treatment periods with a 4-day washout period between treatments	Completed Full
Phase III HPN-100-006 (Evaluation) (US, Canada)	[5.3.5.1.1]	To assess the non-inferiority of HPN-100 to NaPBA by evaluating blood ammonia levels in adult subjects with UCDs from OTC, CPS, and ASS who were being treated with NaPBA for control of their UCD	Randomized, double-blind, double-dummy placebo controlled	Treatment Arm A: NaPBA followed by HPN-100 placebo (N = 22) Treatment Arm B: HPN-100 followed by NaPBA placebo (N = 24)	N = 46 (enrolled)	UCD patients	4 weeks (2 weeks each treatment)	Completed Full

Type of Study; Study Identifier (Evaluation/ Reference) (Region)	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Phase III HPN-100-007 (Evaluation) (US)	[5.3.5.2.1]	Long term ammonia control and safety in adult and pediatric patients	Open label	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	N = 60 Patients (51 adult and 9 pediatric patients aged ≥6 years), of whom 40 participated in HPN-100-006	UCD patients	12 months	Completed Full
Phase III HPN-100-J001 (Evaluation) (Japan)	[5.3.5.2.2]	[Switch-over] To evaluate the efficacy, safety, and PK characteristics in adult and pediatric patients	Non-randomized, open label, switch-over	NaPBA TID with or immediately after meals for 7 days followed by the PBA equimolar dose of HPN-100 TID with or 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): • Total daily dosage of HPN-100 (mL) = grams of NaPBA tablet × 0.86 • Total daily dosage of HPN-100 (mL) = grams of NaPBA granules × 0.81	N = 17 (7 adult, 8 pediatric [6 to < 18 years of age], and 2 pediatric [2 to < 6 years of age] patients)	UCD patients	2 weeks (1 week each treatment)	Ongoing Interim

Type of Study; Study Identifier (Evaluation/ Reference) (Region)	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
		[Safety extension] Long term ammonia control and safety in adult and pediatric patients	Open label	HPN-100 at the same dosage and administration in HPN-100-J001 switch-over part Newly enrolled subjects: HPN-100 starting dose was 4.5 mL/m^2/day (adjusted according to blood ammonia levels, protein intake, and symptoms)	N = 15	UCD patients	12 months (the treatment was allowed to continue until HPN-100 was commercially available)	
Phase IV HPN-100-009 (Evaluation) (US, Canada)	[5.3.5.2.3] [5.3.5.2.4] [5.3.5.2.5]	Safety, efficacy and PK study in pediatric patients under 2 years	Multicenter, open-label, single-arm	Newly diagnosed subjects presenting with hyperammonaemic crisis: Transitioning from NaPAA/NaBZ to HPN-100, HPN-100 starting dose was 11.2 mL/m^2/day Newly diagnosed subjects not presenting in hyperammonaemic crisis: HPN-100 starting dose was 8.5 mL/m^2/day Stable subjects already on NaPBA: • Total daily dosage of HPN-100 (mL) = grams of NaPBA powder × 0.81 • Total daily dosage of HPN-100 (mL) =	N = 16 (newborns to <2 months of age) N = 10 (2 months to < 2 years of age)	Pediatric UCD patients	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	Completed Full

Type of Study; Study Identifier (Evaluation/ Reference) (Region)	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
				grams of NaPBA (tablet) × 0.86 Stable subjects already on NaBZ: • Total daily dosage of HPN-100 (mL) = grams of NaBZ × 0.5 oral (by mouth or gastrostomy), 3 to 6 times per day depending on feeding schedule				

Type of Study; Study Identifier (Evaluation/ Reference) (Region)	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Phase II HPN-100-008 (Evaluation) (US, Russia, Ukraine)	［5.3.5.4.1］	[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 BID (13.2 g/day) for 7 days followed by 9 mL BID (19.8 g/day) with morning and evening meals	N = 15	Patients with decompensated cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy	4 weeks	Completed Full
	［5.3.5.4.2］	[Part B] To assess the safety and tolerability of HPN-100 in subjects with HE	Randomized, double blind, placebo controlled	HPN-100 6 mL BID (13.2 g/day) for 16 weeks	N = 90 (active drug) N = 88 (placebo)	Patients with decompensated cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy	4 weeks	Completed Full

Type of Study; Study Identifier (Evaluation/ Reference) (Region)	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Phase IV HPN-100-011 (Reference) (US, Canada)	[5.3.5.4.3] [5.3.5.4.4]	Treatment protocol for continued access to HPN-100	Open label	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-100-005SE or HPN-100-007	N = 88	UCD patients	The duration was open-ended, allowing subjects to remain in the study until HPN-100 was commercially available or available through the Health Canada Special Access Program	Completed Full

Abbreviations: ASS = argininosuccinate synthetase; BID = twice daily; CPS = carbamyl phosphate synthetase; ECG = electrocardiogram; GT4P-F = 80% formulation of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate); HCL = hydrochloride; HE = hepatic encephalopathy; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaBZ = sodium benzoate; NaPAA/NaBZ = sodium phenylacetate, sodium benzoate 10%/10% (AMMONUL®); NaPBA = sodium phenylbutyrate; OTC = ornithine transcarbamylase; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic; QTc = heart rate-corrected QT (interval); TID = three times daily; UCD = urea cycle disorder; US = United States.

2.7.6.1 HPN-100-019 試験：健康成人被験者を対象とした HPN-100 のシトクロム P450 3A4 に対する影響を評価する非盲検、単一シーケンスクロスオーバー薬物相互作用試験（添付資料番号：[5.3.2.2.1]、評価資料）

2.7.6.1.1 試験デザイン及び計画の概要

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

治験実施医療機関：

1 施設（米国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2014 年 1 月 7 日

最後の被験者の最終来院日：2014 年 1 月 22 日

開発のフェーズ：

第 I 相

目的：

主要目的

健康成人被験者を対象に、HPN-100［フェニル酪酸グリセロール（GPB)］(以下、本剤）代謝物の定常状態でミダゾラム［シトクロム P450（CYP）3A4 の基質］を単回投与したときのミダゾラムの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

副次目的

健康成人被験者を対象に、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評価する。

試験方法：

本試験は、健康成人被験者に本剤とミダゾラムを併用投与する、第 I 相、非盲検、単一シーケンス、クロスオーバー、薬物相互作用試験であった。

被験者数：

本試験には 24 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。24 例全例が PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び主な組入れ基準：

既往歴、心電図（ECG）及びバイタルサイン検査に基づき、健康状態が良好であると判断され、体格指数が 18.0～32.0 kg/m^2 かつ年齢が 18～55 歳の男性又は女性

治験薬、投与量及び投与方法：

本剤 4.4 g を、投与 2 日目～5 日目の標準食の摂食直前に 1 日 3 回経口投与した。本剤 1.1 g/mL はフェニル酪酸（PBA）1.02 g/mL に相当する。

ミダゾラム塩酸シロップ 2 mg/mL を、投与 1 日目及び 5 日目の朝食の摂食前 5 分間以内に単回経口投与した。投与 5 日目では本剤と併用した。また、投与前に約 10 時間絶食した。

投与期間：

治験実施医療機関での入院期間：ミダゾラム初回投与の約 24 時間前（投与 1 日前）から最終投与の約 24 時間後（投与 6 日目）まで 7 日間とした。治験薬の最終投与から 6～8 日後（投与 11 日目～13 日目）に追跡調査を実施した。

評価基準：

薬物動態

血漿中ミダゾラム及びその代謝物（1'-OH-midazolam：遊離体 + 抱合体）濃度測定用血液検体を、採取した。投与 1 日目及び 5 日目のミダゾラム投与前、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間後に採血した。さらに、GPB の濃度を分析するために、投与 4 日目の本剤初回投与 1 分後、30 分後及び 1 時間後、並びに投与 5 日目の本剤投与 30 分後及び 1 時間後に血漿検体を合計 5 回採取した。

投与 1 日目及び 5 日目の血漿中のミダゾラム及び 1'-OH-midazolam 濃度より、PK パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{\%extr}$、C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F）を算出した。

血漿中 GPB 濃度の分析は、GPB が完全に加水分解されているかどうかを調べるために行った。

安全性

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 身体検査
- ECG

統計手法：

薬物動態

本剤とミダゾラムの併用投与時又はミダゾラム単独投与時の PK パラメータを比較して、本剤がミダゾラムの PK に及ぼす薬物相互作用を評価した。投与群（ミダゾラム単独投与、併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析を行った。C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$のデータは解析前に自然対数変換した。対数変換した PK パラメータの平均値の差を逆変換して、最小二乗幾何平均値の比（併用投与／単独投与）及び 90%信頼区間（CI）を求めた。ミダゾラム及び 1'-OH midazolam の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$（分析対象物質について終末相が明確である場合）の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI が完全に 80%から 125%の範囲内に含まれる場合は、本剤［PBA 及びフェニル酢酸（PAA）］とミダゾラムの間に薬物相互作用はないと結論付けることとした。

安全性

安全性データは、投与（ミダゾラム単独投与、本剤単独投与、本剤とミダゾラムの併用投与）及び時点ごとに要約した。定量的な安全性データは記述統計量を算出し、定性的な安全性データ

は頻度数で分類し集計した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 16.1 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に示した。併用薬は世界保健機関医薬品辞書拡張版（2013 年 3 月 1 日版）でコード化した。

有害事象関連の表には治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）のみを集計した。

2.7.6.1.2 結果の要約

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には 24 例が組み入れられ、治験薬が投与された。24 例全例が試験を完了した。

2.7.6.1.2.2 薬物動態

ミダゾラム単独投与時（投与 1 日目）又は本剤との併用投与時（投与 5 日目）の血漿中ミダゾラムの PK パラメータの比較を表 2.7.6.1-1 に、ミダゾラムの代謝物（1'-OH-midazolam）の PK パラメータの比較を表 2.7.6.1-2 に示す。

C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$について統計解析を行った結果、血漿中ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、本剤反復投与との併用によりそれぞれ約 26%及び 32%減少した。最小二乗幾何平均値の比（併用投与／単独投与）の 90% CI は、80%～125%の範囲内に含まれなかった。

また、本剤反復投与との併用により、1'-OH-midazoram の AUC は約 60%増加し、C_{max} は 28%増加した。最小二乗幾何平均値の比（併用投与／単独投与）の 90% CI は、80%～125%の範囲内に含まれなかった。

血漿中 GPB 濃度は、投与 4 日目のいずれの検体でも定量下限未満であり（定量下限は 1.00 ng/mL）、このことはヒトでは GPB は完全に加水分解されることを示している。

表 2.7.6.1-1 血漿中ミダゾラムの PK パラメータの幾何平均値の比
［HPN-100 との併用投与時（投与 5 日目）／ミダゾラム単独投与時（投与 1 日目）］

Pharmacokinetic Parameters	Geometric LS Means		% Mean Ratio	90% Confidence Intervals
	Midazolam Alone (Reference) Day 1	Midazolam + HPN-100 (Test) Day 5		
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	66.958	46.210	69.01	65.29 - 72.95
AUC_{0-t} (ng•hr/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 Table In-Text Table 6
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; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; LS = least squares; PK = pharmacokinetic; TID = three times daily.
Note: Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-square means (LS Means) are calculated by exponentiating the LS Means from the ANOVA.
% Mean Ratio = 100*(Test/Reference)
Midazolam Alone: 3 mg midazolam single dose (Day 1)
Midazolam + HPN-100: 4.4 g HPN-100 TID + 3 mg midazolam single dose (Day 5)

表 2.7.6.1-2 血漿中 1'-OH-midazolam の PK パラメータの幾何平均値の比
［HPN-100 との併用投与時（投与 5 日目）／ミダゾラム単独投与時（投与 1 日目）］

Pharmacokinetic Parameters	Geometric LS Means		% Mean Ratio	90% Confidence Intervals
	Midazolam Alone (Reference) Day 1	Midazolam + HPN-100 (Test) Day 5		
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	221.189	353.503	159.82	149.94 - 170.35
AUC_{0-t} (ng•hr/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 Table In-Text Table 8
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; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; LS = least squares; PK = pharmacokinetic; TID = three times daily.
Note: Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric LS Means are calculated by exponentiating the LS Means from the ANOVA.
% Mean Ratio = 100*(Test/Reference)
Midazolam Alone: 3 mg midazolam single dose (Day 1)
Midazolam + HPN-100: 4.4 g HPN-100 TID + 3 mg midazolam single dose (Day 5)

2.7.6.1.2.3 安全性

本試験では、死亡、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。本試験で認められた全ての TEAE を表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 に示す。全体で 6 例の被験者に合計 10 件の TEAE が発現した。1 例に 2 件の「臨床検査」に含まれる TEAE（尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中白血球陽性）が発現し、いずれも本剤と「関連があるかもしれない」と判断された。また、頭痛、悪心及び鼓腸が各 1 例に発現し、本剤と「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された。さらに、下腹部痛が 2 例に発現し、いずれもミダゾラムと「関連があるかもしれない」と判断された。TEAE、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び身体検査の評価で、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 2.7.6.1-3　全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects			
	Midazolam Alone N = 24	HPN-100 Alone N = 24	Midazolam + HPN-100 N = 24	Overall
Number of Subjects Dosed	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)
Number of Subjects With TEAEs	3 (13)	4 (17)	1 (4)	6 (25)
Number of Subjects Without TEAEs	21 (88)	20 (83)	23 (96)	18 (75)
胃腸障害	2 (8)	2 (8)	1 (4)	3 (13)
下腹部痛	1 (4)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
下痢	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
鼓腸	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)
悪心	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)
四肢損傷	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)
臨床検査	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)
尿中白血球陽性	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)
神経系障害	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)
頭痛	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
鼻閉	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)

Source: ［5.3.2.2.1］HPN-100-019 CSR Table In-Text Table 10
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 16.1.
TEAE assignment of midazolam alone (Day 1), HPN-100 alone (Days 2 to 4), and midazolam + HPN-100 (Day 5 and beyond) is based on the TEAE starting date/time relative to first dose on Day 1, Day 2, and Day 5.

表 2.7.6.1-4 治験薬との因果関係別の TEAE の発現被験者数

Preferred Term	Treatment	Number of Subjects with TEAEs	Relationship to Midazolam					Relationship to HPN-100				
			Lik	Prob	Poss	Unl	Unr	Lik	Prob	Poss	Unl	Unr
下腹部痛	M	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	M + R	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
下痢	M	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
鼓腸	R	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
頭痛	R	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
四肢損傷	R	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
鼻閉	M	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
悪心	R	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	R	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
尿中白血球陽性	R	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Total	M	3	0	0	1	1	1	0	0	0	0	3
	R	4	0	0	0	0	4	0	1	2	0	1
	M + R	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	Overall	6	0	0	1	1	4	0	1	2	1	2

Source: ［5.3.2.2.1］HPN-100-019 CSR Table 14.3.1.3
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 16.1.
For drug relationship: Lik = likely, Prob = probable, Poss = possible, Unl = unlikely, Unr = unrelated.
When a subject experienced the same TEAE at more than one level of drug relationship, only the most related was counted.
TEAE assignment of midazolam alone (Day 1), HPN-100 alone (Days 2 to 4), and midazolam + HPN-100 (Day 5 and beyond) is based on the TEAE starting date/time relative to first dose on Day 1, Day 2, and Day 5.
M = midazolam alone (Day 1); R = HPN-100 alone (Days 2 to 4); M + R = midazolam + HPN-100 (Day 5 and beyond).

2.7.6.1.3 結論

健康成人被験者では、ミダゾラムと本剤の併用投与は安全であり、全般的に忍容性が良好であることが示された。本試験では血漿中には GPB は定量下限未満であり、ヒトでは GPB は腸管で完全に加水分解されることが示された。

定常状態での本剤の代謝物は、ミダゾラム単回投与時のミダゾラムとその代謝物（1'-OH-midazolam）の PK に影響し、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 26%及び 32%減少し、1'-OH-midazolam（遊離型 + 抱合体）はそれぞれ約 28%及び 60%増加した。したがって、本剤は CYP3A4 の弱い誘導薬であり、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又はその効果が低下する可能性がある。

2.7.6.2 HPN-100-027 試験：健康成人被験者を対象とした HPN-100 のシトクロム P450 2C9 に対する影響を評価する非盲検、単一シーケンスクロスオーバー薬物相互作用試験（添付資料番号：[5.3.2.2.2]、評価資料）

2.7.6.2.1 試験デザイン及び計画の概要

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

治験実施医療機関：

1 施設（米国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2015 年 4 月 24 日

最後の被験者の最終来院日：2015 年 5 月 18 日

開発のフェーズ：

第 I 相

目的：

主要目的

健康成人被験者を対象に、HPN-100（以下、本剤）及びその代謝物の定常状態でセレコキシブ［シトクロム P450（CYP）2C9 の基質］を単回投与したときのセレコキシブの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

副次目的

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評価する。

試験方法：

本試験は、健康成人被験者に本剤とセレコキシブを併用投与する、第 I 相、非盲検、単一シーケンス、2 期クロスオーバー、薬物相互作用試験であった。

被験者数：

本試験には 28 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。28 例全例が PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び主な組入れ基準：

既往歴、身体検査、臨床検査、バイタルサイン検査及び心電図（ECG）に基づき、健康状態が良好であると判断され、BMI が 18.0～32.0 kg/m^2 かつ年齢が 18～55 歳の男性又は女性

治験薬、投与量及び投与方法：

Period 1 では、投与 1 日目の朝食（標準食）の摂食開始の約 5 分前に、セレコキシブ 200 mg（1 × 200 mg カプセル）を約 240 mL の水とともに経口投与した。また、投与前に一晩絶食した。

Period 2 の投与 1 日目から 6 日目までの 6 日間は、標準食摂食（1 日 3 回）開始の約 5 分前に、本剤 4.4 g（本剤 1.1 g/mL 液剤を 4 mL）を約 236 mL の水とともに経口投与した。また、セレコキシブ 200 mg（1 × 200 mg カプセル）を投与 4 日目の朝食（標準食）の摂食開始の約 5 分前（本剤投与直後）に投与した。また、投与前に一晩絶食した。

投与期間：

本試験には 2 つの期間（Period 1、Period 2）があり、Period 1 は約 4 日間、Period 2 は約 7 日間とした。Period 1 のセレコキシブ投与の翌日から Period 2 の本剤投与開始日前日までの 3 日間をウォッシュアウト期間とした。治験実施医療機関での入院期間は、Period 1 の投与 1 日前から Period 2 の投与 7 日目（セレコキシブ投与 72 時間後）の採血までとした。被験者は Period 2 の治験薬の最終投与日から約 7 日後に追跡調査を実施した。

評価基準：

薬物動態

Period 1 の 1 日目及び Period 2 の 4 日目における投与前、投与 1、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48、60 及び 72 時間後に血漿中セレコキシブ濃度測定用の血液検体（4 mL）を採取した。

スクリーニング時に、CYP2C9 遺伝子型の判定のための血液検体（6 mL）を採取し、代謝速度が遅い遺伝子型（CYP2C9*2/*2、CYP2C9*2/*3、CYP2C9*1/*3、CYP2C9*3/*3）を有する被験者は除外した。

Period 1 の 1 日目及び Period 2 の 4 日目の血漿中セレコキシブ濃度より、PK パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{\%extr}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、k_{el}、CL/F）を算出した。

安全性

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 身体検査
- ECG

統計手法：

薬物動態

本剤とセレコキシブの併用投与時とセレコキシブ単独投与の PK パラメータを比較して、本剤がセレコキシブの PK に及ぼす薬物相互作用を評価した。投与群（セレコキシブ単独投与、併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析を行った。AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} のデータは、解析前に自然対数変換し、最小二乗幾何平均値の比（併用投与／単独投与）及び 90%信頼区間（CI）を求めた。血漿中セレコキシブの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（併用投与／単独投与）の 90% CI が 80%から 125%の範囲内に含まれる場合は、本剤及びその代謝物とセレコキシブの間に薬物相互作用はないと結論付けることとした。

安全性

安全性データは、投与（セレコキシブ単独投与、本剤単独投与、本剤とセレコキシブ併用投与）及び時点ごとに要約した。定量的な安全性データは、記述統計量を算出し、定性的な安全性データは頻度数で分類し集計した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 18.0 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に示した。併用薬は世界保健機関医薬品辞書拡張版（2015 年 3 月 1 日版）でコード化した。

有害事象関連の表には治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）のみを集計した。

2.7.6.2.2 結果の要約

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には 28 例が組み入れられ、治験薬が投与された。28 例全例が試験を完了した。

2.7.6.2.2.2 薬物動態

セレコキシブ単独投与時及び本剤との併用投与時の血漿中セレコキシブの PK パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.2-1 に示す。

自然対数変換した PK パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）の解析で得られた最小二乗幾何平均値の比及び 90% CI は、80%～125%の範囲内に含まれ、本剤反復投与後の定常状態での本剤とその代謝物がセレコキシブ単回投与時の PK に及ぼす影響は認められなかった。

表 2.7.6.2-1 血漿中セレコキシブの PK パラメータの幾何平均値の比
［HPN-100 との併用投与時（Period 2 の 4 日目）／セレコキシブ単独投与時（Period 1 の 1 日目）］

Pharmacokinetic Parameters	Geometric LS Means		GMR (%)	90% Confidence Intervals
	Celecoxib + HPN-100 (Treatment B, Test)	Celecoxib Alone (Treatment A, Reference)		
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	4774.92	5174.01	92.29	88.48 - 96.26
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/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 Table 11-3
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; C_{max} = maximum concentration of the drug after dosing; GMR = geometric mean ratio; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; LS = least squares; PK = pharmacokinetic; TID = three times daily.
Note: Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric LS Means are calculated by exponentiating the LS Means from the ANOVA.
GMR = 100*(Test/Reference)
Celecoxib Alone: 200 mg celecoxib single dose (Day 1 of Period 1)
Celecoxib + HPN-100: 4.4 g HPN-100 TID (Days 1-6 of Period 2) + 200 mg celecoxib single dose (Day 4 of Period 2)

2.7.6.2.2.3 安全性

本試験では、死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。本試験で認められた全ての TEAE を表 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-3 に示す。全体で 8 例に合計 23 件の TEAE が発現した。大部分の TEAE は軽度であり、治験薬との因果関係なしと判断された。本試験では、TEAE、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び身体検査の評価で臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 2.7.6.2-2 全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects			
	Celecoxib Alone (Period 1) N = 28	HPN-100 Alone (Period 2, prior to Day 4 celecoxib dose) N = 28	Celecoxib + HPN-100 (Period 2, after Day 4 celecoxib dose) N = 28	Overall
Number of Subjects Dosed	28 (100)	28 (100)	28 (100)	28 (100)
Number of Subjects With TEAEs	3 (11)	1 (4)	8 (29)	8 (29)
Number of Subjects Without TEAEs	25 (89)	27 (96)	20 (71)	20 (71)
眼障害	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
眼乾燥	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
眼痛	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
眼充血	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
胃腸障害	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
下痢	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
顔面痛	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
感染症および寄生虫症	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
膿疱性皮疹	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4)	0 (0)	1 (4)	2 (7)
擦過傷	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
皮膚擦過傷	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (7)	1 (4)	2 (7)	2 (7)
背部痛	1 (4)	0 (0)	1 (4)	2 (7)
四肢痛	1 (4)	1 (4)	1 (4)	2 (7)
神経系障害	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
傾眠	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	0 (0)	3 (11)	3 (11)
ざ瘡	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
紅斑	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
皮膚疼痛	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	2 (7)	2 (7)

Source: ［5.3.2.2.2］HPN-100-027 CSR Table 12-2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 18.0.
TEAE assignment of Celecoxib Alone (Period 1), HPN-100 Alone (after first dose of HPN-100 and prior to Day 4 celecoxib dose at Period 2), and Celecoxib + HPN-100 (after Day 4 celecoxib dose at Period 2) is based on the TEAE starting date/time relative to celecoxib or HPN-100 dose.
The study continued sequentially, i.e., Period 1 consisted of Days -1 through Day 4; Period 2 started on Day 5 (Day 1 of Period 2) and continued through Day 11 (Day 7 of Period 2).

表 2.7.6.2-3 治験薬との因果関係別の TEAE の発現被験者数

Preferred Term	Treatment	Number of Subjects with TEAEs	Relationship to Celecoxib				Relationship to HPN-100			
			NR	Poss	Prob	Rel	NR	Poss	Prob	Rel
下腹部痛	C + R	1	1	0	0	0	0	0	1	0
ざ瘡	C + R	1	1	0	0	0	1	0	0	0
背部痛	C	1	1	0	0	0	1	0	0	0
	C + R	1	1	0	0	0	0	1	0	0
下痢	C + R	1	1	0	0	0	0	0	1	0
眼乾燥	C + R	1	1	0	0	0	1	0	0	0
紅斑	C + R	1	1	0	0	0	1	0	0	0
擦過傷	C + R	1	1	0	0	0	1	0	0	0
眼痛	C + R	1	1	0	0	0	1	0	0	0
顔面痛	C + R	1	1	0	0	0	1	0	0	0
眼充血	C + R	1	1	0	0	0	1	0	0	0
四肢痛	C	1	1	0	0	0	1	0	0	0
	C + R	1	0	0	1	0	1	0	0	0
	R	1	1	0	0	0	1	0	0	0
皮膚疼痛	C + R	1	0	1	0	0	1	0	0	0
そう痒症	C + R	1	0	1	0	0	1	0	0	0
膿疱性皮疹	C + R	1	1	0	0	0	1	0	0	0
皮膚擦過傷	C	1	1	0	0	0	1	0	0	0

Source: ［5.3.2.2.2］HPN-100-027 CSR Table 14.3.1.3
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 18.0.
For drug relationship: NR = not related, Poss = possibly related, Prob = probably related, Rel = related.
When a subject experienced the same TEAE at more than one level of drug relationship, only the most related was counted.
TEAE assignment of Celecoxib Alone (Period 1), HPN-100 Alone (after first dose of HPN-100 and prior to Day 4 celecoxib dose at Period 2), and Celecoxib + HPN-100 (after Day 4 celecoxib dose at Period 2) is based on the TEAE starting date/time relative to celecoxib or HPN-100 dose.
The study continued sequentially, i.e., Period 1 consisted of Days -1 through Day 4; Period 2 started on Day 5 (Day 1 of Period 2) and continued through Day 11 (Day 7 of Period 2).
C = Celecoxib alone (Period 1); R = HPN-100 alone (Period 2); C + R = Celecoxib + HPN-100 (Period 2).

2.7.6.2.3 結論

健康成人被験者にセレコキシブ 200 mg を単独投与したときの PK プロファイルと、本剤 4.4 g を 1 日 3 回 6 日間反復投与した後にセレコキシブ 200 mg を単回投与したときの PK プロファイルは同様であった。

セレコキシブ単独投与時に対するセレコキシブと本剤併用投与時のセレコキシブの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）の幾何平均値の比の 90% CI は、80%～125%の範囲内であり、定常状態の本剤及びその代謝物のセレコキシブ単回投与時の PK に及ぼす影響は認められなかった。

本剤の反復投与は、*in vivo* で CYP2C9 活性を阻害しないことが示された。

セレコキシブと本剤の併用投与は、健康成人被験者で安全であり、忍容性も全般的に良好であると考えられた。

2.7.6.3 UP 1204-001 試験：健康男性被験者を対象とした HPN-100 の無作為化、クロスオーバー、非盲検、第 I 相臨床試験（添付資料番号：[5.3.3.1.1]、評価資料）

2.7.6.3.1 試験デザイン及び計画の概要

試験の標題：

A randomized, crossover, open-label phase 1 study of Glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) (GT4P)

治験実施医療機関：

1 施設（ウクライナ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2005 年 3 月 30 日

最後の被験者の最終来院日：2005 年 7 月 5 日

開発のフェーズ：

第 I 相

目的：

主要目的

健康男性被験者を対象にグリセリルトリ-（4-フェニル酪酸）製剤（以下、GT4P-F）及び HPN-100（以下、本剤）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。

副次目的

- 健康男性被験者を対象に単回経口投与したフェニル酪酸ナトリウム（NaPBA）及び単回静脈内投与したフェニル酢酸ナトリウム（NaPAA）／安息香酸ナトリウム（NaBZ）に対する GT4P-F 及び本剤の生物学的同等性を評価する。
- 健康男性被験者を対象に GT4P-F 及び本剤を単回経口投与したときの薬物動態（PK）プロファイルを評価する。
- 健康男性被験者を対象に NaPAA/NaBZ を単回静脈内投与したときの PK プロファイルを評価する。
- 健康男性被験者を対象に NaPBA を単回経口投与したときの PK プロファイルを評価する。

試験方法：

本試験は、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。投与期間は Period 1～Period 4 で構成した。以下の 4 つの治験薬を 7 日間間隔で無作為化された投与順序でそれぞれ単回投与した。

- NaPBA［フェニル酪酸（PBA）モル当量 3 g/m^2］、経口投与
- GT4P-F（PBA モル当量 3 g/m^2）、経口投与
- 本剤（PBA モル当量 3 g/m^2）、経口投与
- NaPAA/NaBZ 2.75 g/m^2、静脈内投与

被験者数：

<u>計画時</u>

24 例及びスクリーニング脱落時に補充するための予備被験者 4 例

<u>解析時</u>

24 例が安全性解析対象集団に含まれた。PK 解析対象集団には、NaPAA/NaBZ で 24 例、NaPBA 及び GT4P-F で各 23 例、本剤で 22 例が含まれた。

診断及び主な組入れ基準：

既往歴、身体検査、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、心電図（ECG）及びバイタルサイン検査に基づき、健康状態が良好であると判断され、体重が 60～120 kg かつ年齢が 18～45 歳の男性

治験薬、投与量及び投与方法：

GT4P-F 及び本剤を単回経口投与した。GT4P-F 及び本剤のいずれの投与量も PBA モル当量 3 g/m^2 に相当した。

NaPAA/NaBZ 2.75 g/m^2 を単回静脈内投与し、NaPBA を単回経口投与した。NaPBA の投与量は PBA モル当量 3 g/m^2 に相当した。

投与期間：

試験期間を約 33 日間とした。各被験者は各投与を 4 日に分けて単回投与された。各投与のウォッシュアウト期間を 7 日間とした。

評価基準：

<u>有効性</u>

該当なし

<u>薬物動態</u>

PK 評価用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 時間後に採取した。各投与について、以下の測定対象の PK パラメータを算出した。

- NaPAA/NaBZ：フェニル酢酸（PAA）、フェニルアセチルグリシン（PAG）、フェニルアセチルグルタミン（PAGN）、安息香酸及び馬尿酸
- NaPBA：PBA、PAA、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）
- 本剤及び GT4P-F：本剤、PBA、PAA、PAG、PAGN、PBG 及び PBGN

主要な血漿中 PK パラメータを PBA（NaPBA、本剤及び GT4P-F）及び PAA（全ての治験薬）の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} とした。

治験薬投与後 0～4、4～8、8～12 及び 12～24 時間に尿を採取した。主要な尿中 PK パラメータを投与後 24 時間までの尿中 PAGN 排泄量とした。

<u>薬力学</u>

アンモニア濃度測定用の血漿検体を治験薬投与前、投与 12 及び 24 時間後に採取した。

安全性

- 有害事象
- 身体所見
- バイタルサイン
- ECG
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）

統計手法：

本試験の被験者数は実施可能性の判断に基づいている。生物学的同等性の評価に十分な検出力を有し、代謝物の被験者間及び被験者内の変動を推定するために第 I 相、クロスオーバー、生物学的同等性試験で一般的な被験者数を設定した。正式な被験者数の設定は行わなかった。

生物学的同等性は、幾何平均値の比（治験薬／対照薬）の 90%信頼区間（CI）を用いて評価した。対数変換した PK パラメータを用いて分散分析モデルにより比及び CI を算出した。モデルには、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果に含めた。

安全性データ及び人口統計学的特性を記述的に示す。同意取得後から試験終了 30 日後までに発現した事象を有害事象と定義し、要約した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 26.1 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語別に示した。

2.7.6.3.2 結果の要約

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には 35 例が組み入れられ、そのうち 24 例に治験薬が 1 回以上投与され安全性解析対象集団に含まれた。24 例のうち 22 例は 4 つ全ての治験薬が投与され試験を完了した。1 例はアレルギー性発疹のため試験を中止し、他の 1 例はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加のため休薬し、Period 3 に移行しなかった。年齢の平均値[標準偏差(SD)]は 26.6 歳(6.37 歳)、身長の平均値(SD)は 179.0 cm(5.86 cm)、体重（SD）は 75.9 kg（10.70 kg）であった。

2.7.6.3.2.2 薬物動態

血漿中薬物動態

NaPBA 投与時の PBA、PAA 及び PAGN の各血漿中曝露量が、他の治験薬と比較して最も高かった。PBA、PAA 及び PAGN の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48}$ における幾何平均値の比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲に含まれなかったため、GT4P-F 及び本剤はいずれも NaPAA/NaBZ 及び NaPBA への生物学的同等性が示されなかった。

尿中薬物動態

尿中 PAGN 排泄量は NaPBA 投与時で最も大きかった。しかし、GT4P-F 及び本剤投与では、投与後 24 時間でも血漿中 PAGN が定量されたことから、投与後 24 時間以降でも尿中 PAGN 排泄は続いていると考えられた。一方 NaPBA 投与では、投与後 24 時間に大多数の被験者で血漿中 PAGN 濃度は定量下限未満であったことから、投与後 24 時間以降で尿中 PAGN 排泄はないと考えられた。したがって、健康男性被験者では、NaPBA、GT4P-F 及び本剤投与時の総尿中 PAGN 排泄量は同程度であり、尿中 PAGN 排泄量の違いは尿採取を投与後 24 時間までしか行わなかったこと

によると考えられた。尿中 PAGN 排泄量は、GT4P-F 投与時と比較して本剤投与時で大きかった。

2.7.6.3.2.3 安全性

有害事象

安全性解析対象集団 24 例のうち 14 例（58.3%）に 41 件の有害事象が発現した。これらの有害事象のうち、1 件の浮動性めまいは治験薬投与前に発現したため、投与期間に発現した件数には含めず全体の集計に含めた。また、1 例に発現した 2 件（血中ク　アチンホスホキナーゼ増加及び挫傷）は NaPAA/NaBZ 及び本剤のいずれでも集計された。そのため、各投与期間に発現した件数の合計は 41 件と一致しない。有害事象及び治験薬との因果関係のある有害事象（治験薬と「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された事象）は、GT4P-F 及び本剤と比較して NaPBA 及び NaPAA/NaBZ で多く認められた。最も多く認められた SOC は「神経系障害」であり、次いで「胃腸障害」であった。全ての有害事象を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1　全ての有害事象の発現被験者数及び発現件数（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	NaPBA (N = 23) N sub. (N AEs)	GT4P-F (N = 23) N sub. (N AEs)	HPN-100 (N = 22) N sub. (N AEs)	NaPAA/ NaBZ (N = 24) N sub. (N AEs)	All (N = 24) N sub. (N AEs)
神経系障害	8 (11)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	10 (14)
浮動性めまい	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (6)[a]
味覚不全	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	4 (4)
頭痛	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
胃腸障害	5 (6)	0 (0)	1 (4)	2 (2)	7 (12)
悪心	3 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	4 (5)
嘔吐	1 (1)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	2 (3)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
心窩部不快感	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
鼓腸	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	5 (5)
注射部位冷感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)
浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
臨床検査	0 (0)	1 (2)	1 (1)	2 (2)	3 (4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
眼障害	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
視力低下	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
精神障害	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
多幸気分	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
挫傷	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
発疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

Source: ［5.3.3.1.1］UP 1204-001 CSR Table 6
Abbreviations: AE = adverse event; GT4P-F = 80% formulation of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate); HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number; NaPAA/NaBZ = sodium phenylacetate, sodium benzoate 10%/10% (AMMONUL®); NaPBA = sodium phenylbutyrate; sub. = subjects.
Note: AEs were coded using MedDRA version 26.1.
Note: AEs can be assigned to more than one treatment period, so the number of events for all treatments may not be the sum of AEs for each treatment separately.
a) One event of dizziness occurred in a subject before dosing with any of the study drugs and was therefore not assigned to any treatment period.

NaPAA/NaBZ 投与期間に、9 例（37.5%）に 13 件の有害事象が認められ、そのうち 9 件が治験薬との因果関係ありと判断された。多く認められた有害事象は注射部位冷感及び味覚不全であった。治験薬との因果関係のある中等度の悪心の 1 例を除く全ての有害事象は軽度であった。

NaPBA 投与期間に、10 例（43.5%）に 21 件の有害事象が認められ、そのうち 20 件が治験薬との因果関係ありと判断された。全ての有害事象は軽度であった。多く認められた有害事象は浮動

性めまい、頭痛及び悪心であった。

NaPBA 又は NaPAA/NaBZ の投与後 48 時間以内に発現した全ての治験薬との因果関係のある有害事象は、投与直後又は投与後 12 時間以内に発現した事象であった。NaPAA/NaBZ 及び NaPBA の投与により認められた有害事象は添付文書の記載と一貫していた。

本剤投与期間に、2 例（9.1%）に 6 件の有害事象が認められた。本剤の投与 77 時間後に、1 例に上腹部痛、悪心及び嘔吐が発現し、1 日後に 2 件目の嘔吐が発現した。他の 1 例に発現した血中ク　アチンホスホキナーゼ増加及び手の挫傷は Period 1（NaPAA/NaBZ 投与期間）及び Period 2（本剤投与期間）の両方で集計された。血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び手の挫傷はいずれも本剤投与前から発現しており、投与後も継続していたが、Period 1 に発現していたため、Period 1 の有害事象としても集計された。6 件の事象は全て軽度であり、治験薬との因果関係ありと判断された事象はなかった。

GT4P-F 投与期間に、1 例（4.3%）に 2 件の有害事象（軽度の AST 増加、中等度の ALT 増加）が認められた。いずれの有害事象も GT4P-F 投与後 48 時間以内の発現ではなかったが、治験薬と「おそらく関連あり」と判断された。

重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象として、NaPAA/NaBZ 投与期間に軽度のアレルギー性発疹が 1 件認められ、本事象は試験中止に至った。

<u>臨床検査</u>

血液学的検査パラメータの平均値に変化は認められず、大部分は基準範囲内であった。一部の被験者で好中球、リンパ球及び好酸球の基準範囲外の値が全ての治験薬投与を通して認められたが、臨床的に重要と判断されなかった。

各投与後にクレアチニン及びアルブミンの平均値においてベースライン時に対する減少が認められたが（クレアチニン：12.1%～14.6%の減少、アルブミン：5.3%～10.0%の減少）、臨床的に重要とは判断されなかった。大部分の血液生化学的検査パラメータは基準範囲内であった。アルブミン、カリウム、尿酸、塩化物、ナトリウム、重炭酸塩、カルシウム、無機リン酸塩及びγ-グルタミルトランスフェラーゼについては、複数の被験者で基準範囲外の値が認められたが、臨床的に重要と判断されなかった。これらの基準範囲外の値は投与の種類と関連していなかった。投与の種類に関わらず、検査項目の値は Period により変化したことから時期効果が示唆された。

試験期間を通して、バイタルサイン、ECG 及び身体検査に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.3.3 結論

NaPBA 投与時の PBA、PAA 及び PAGN の各血漿中曝露量が、他の治験薬と比較して最も高かった。尿中 PAGN 排泄量も NaPBA 投与時で最も大きかったが、投与後 24 時間の血漿中 PAGN 濃度に基づき、GT4P-F 及び本剤投与では、投与後 24 時間以降でも尿中 PAGN 排泄は続いている一方、NaPBA 投与では投与後 24 時間以降で尿中 PAGN 排泄はないと考えられた。したがって、NaPBA、GT4P-F 及び本剤投与時の総尿中 PAGN 排泄量は同程度であることが示唆された。尿中 PAGN 排泄量は、GT4P-F 投与時と比較して本剤投与時で大きかった。尿中 PAGN 排泄は治験薬のアンモニア除去能と関連するため、PAGN の尿中排泄量は特定時点の PAA の血漿中濃度と比較して臨床的有効性を予測する因子となる。

NaPAA/NaBZ と NaPBA の間で PAGN の C_{max} に関する生物学的同等性が示されたことを除き、

PBA、PAA 及び PAGN の C_{max} 及び AUC_{0-48} について生物学的同等性は示されなかった。尿中 PAGN 排泄量については、本剤と NaPAA/NaBZ の間で生物学的同等性が示されたが、その他の比較では示されなかった。

GT4P-F 及び本剤の忍容性は NaPBA 及び NaPAA/NaBZ と比較して良好であった。有害事象及び治験薬との因果関係のある有害事象は、NaPBA 及び NaPAA/NaBZ 投与時と比較して GT4P-F 及び本剤投与時で少なかった。GT4P-F 投与時に 1 例に認められた AST 増加及び ALT 増加を除き、血液学的検査及び血液生化学的検査で治験薬との因果関係ありと判断された臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.4 UP 1204-003 試験：尿素サイクル異常症患者を対象とした HPN-100 の安全性及び忍容性を検討する非盲検、一方向切替えによる用量漸増第 II 相臨床試験（添付資料番号：[5.3.3.2.1]、評価資料）

2.7.6.4.1 試験デザイン及び計画の概要

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

治験実施医療機関：

4 施設（米国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2007 年 10 月 18 日
最後の被験者の完了日：2008 年 9 月 4 日

開発のフェーズ：

第 II 相

目的：

主要目的

尿素サイクル異常症（UCD）患者に対する HPN-100（以下、本剤）の安全性及び忍容性をフェニル酪酸ナトリウム（NaPBA）と比較し評価する。

副次目的

- 本剤及び NaPBA の代謝物の血漿中及び尿中薬物動態（PK）の特性を評価する。
- 血中アンモニア濃度及び尿中フェニルアセチルグルタミン（PAGN）排泄量により有効性を予備的に評価する。
- 血漿中アミノ酸組成を評価する。
- 被験者又は介護者が評価した治療に伴う利便性及び快適性を評価する。
- 患者日誌による治験薬の服薬遵守を評価する。

試験方法：

本剤の投与は 200 mg/kg/日から開始し、用量漸増期間では本試験前に投与されていた NaPBA と同じフェニル酢酸（PBA）モル当量になるまで本剤を漸増投与した。本剤代謝物の血漿中濃度が定常状態に到達後、安全性、予備的な有効性、PK 及び薬力学（PD）データを収集した。最初に 3 例を組み入れ、用量漸増及び PK/PD の評価を完了した後、安全性及びドラフト段階の PK/PD パラメータについて中間解析を実施した。データ安全性モニタリング委員会（DSMB）が中間解析結果を確認した後、合計 10 例の被験者が試験を完了するまで追加で被験者を組み入れた。

被験者は、組入れ前に少なくとも 2 週間は一定用量の NaPBA を 1 日 3 回投与の用法で服用しており、本剤の用量漸増期間を開始する前に NaPBA 及びその代謝物の血漿中濃度は定常状態で

あると考えられた。組入れ後は被験者に NaPBA を 1 週間 1 日 3 回投与した後、本剤の 1 日 3 回投与に切り替え、用量漸増期間を開始した。本剤は 1 週間ごとに 50 mg/kg/日ずつ増量し、NaPBA は 1 週間ごとに PBA モル当量で本剤の 50 mg/kg/日に相当する量を減量した。1 日当たりの処方量の全てが本剤に切り替わるまで同様に調節し、被験者ごとに本剤と NaPBA を合計した PBA モル当量が試験期間を通して一定となるように投与した。

用量漸増期間の終了後は被験者に本剤のみを 1 週間投与し、その後に NaPBA による元の治療に切り替えた。スクリーニング後の NaPBA 投与期間及び本剤のみを 1 週間投与する期間のそれぞれ最終日に、PK 及び血中アンモニア濃度を 24 時間にわたり測定した。

被験者数：

本試験には 13 例の被験者が組み入れられた。そのうち 2 例は試験を中止した後、再び本試験に組み入れられ新たな被験者番号が付与されたため、15 例分の被験者番号が割り当てられた。10 例の被験者が本試験を完了した。1 例は治験薬投与開始前に本試験を中止し、再度本試験に組み入れられたが本剤投与開始前に本試験を中止した。他の 1 例は本剤投与開始前の NaPBA 投与中に高アンモニア血症のため試験を中止し、症状が安定した後に再度組み入れられ本試験を完了した。さらに別の 1 例は本剤投与開始前に本試験を中止した。

10 例が intent-to-treat（ITT）集団に、14 例が安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び主な組入れ基準：

- 酵素検査、生化学検査又は遺伝子検査により UCD と診断された 18 歳以上の患者。
- NaPBA を服用している患者。
- 試験手順を完遂できる患者。

被験薬、投与量及び投与方法：

本剤は、被験者ごとに本試験前に処方されていた NaPBA の 1 日用量と同じ PBA モル当量の用量を 1 日当たり 3 回に分割して食事とともに経口投与した。

対照薬、投与量及び投与方法：

NaPBA は、処方された 1 日用量を 3 回に分割して食事とともに経口投与した。各被験者の 1 日用量は mg/kg/日で算出し、1 日当たり 20 g を超えないこととした。NaPBA は顆粒剤又は錠剤として投与した。

投与期間：

NaPBA を 10～28 日間投与した後、最大 9 週間の用量漸増期間に NaPBA 及び本剤を投与した。用量漸増期間の終了後は本剤を 1 週間投与した。その後、元の治療の NaPBA 投与に切り替えてから 1 週間後に安全性に関する追跡調査を実施した。

評価基準：

<u>安全性</u>

- 有害事象
- 重篤な有害事象

- UCD 症状の評価
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図（ECG）
- 血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、肝酵素、アミノ酸組成、カルニチン、尿検査、尿中オロト酸などの臨床検査値

有効性（探索的評価項目）

- 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 TNAUC
- 尿中 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

その他

- 試験終了時における本剤又は NaPBA のどちらを好むかに関する評価
- UCD 治療薬評価アンケートによる利便性及び快適性の評価
- 患者日誌／問診による治験薬の服薬遵守及び食事内容の評価

統計手法：

有効性及び安全性の統計解析について、事前に規定し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 AUC 及び C_{max}、並びに尿中 PAGN 排泄量は、副次的な有効性評価及び PK/PD 評価の一環として分散分析（ANOVA）で解析した。

副次的な有効性の解析は、記述統計量を用いて NaPBA 投与期間及び本剤投与期間の各最終日ごとの血中アンモニア濃度の TNAUC 及びピーク値、並びに NaPBA 投与期間及び本剤投与期間の各最終日ごとに、NaPBA 投与期間の最終日からの変化を要約した。また、各時点の血中アンモニア濃度、グルタミン濃度及びグルタミン酸濃度は記述統計量を用いて要約した。

被験者ごと及び血中アンモニア濃度測定用検体採取日ごとの血中アンモニア濃度の TNAUC は、実際の検体採取時間で AUC を除して算出した。台形法により利用可能な全てのデータを用いて AUC を算出した。NaPBA 投与から本剤投与に変更したときの血中アンモニア濃度の TNAUC の変化について記述統計量を用いて要約した。変化量は、本剤投与期間の最終日の値から NaPBA 投与期間の最終日の値を差し引いて算出した。また、変化量の 95%信頼区間（CI）を算出した。NaPBA 投与期間の最終日の評価で血中アンモニア濃度の TNAUC が欠測であった被験者は、本評価項目の評価から除外した。本剤の初回投与後に血中アンモニア濃度の TNAUC が認められなかった被験者も除外した。本剤投与期間の最終日の評価で血中アンモニア濃度の TNAUC が欠測となった場合、本剤の初回投与後に 1 回以上 TNAUC が得られた被験者については、last-observation carried-forward 法を用いて補完することとした。

血中アンモニア濃度の TNAUC の最小二乗幾何平均値の比（本剤／NaPBA）について、標準的な非劣性の解析と基準を用いた事後解析を行った。対数変換した血中アンモニア濃度の TNAUC を用いて、被験者背景因子と投与群に基づく ANOVA モデルを構築した。得られた値を逆変換し、

最小二乗幾何平均値の比、並びに 90%及び 95% CI を算出し、元のスケールでデータを表示した。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 9.1 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）、基本語及び投与期間別に要約した。肝機能、その他の特定の臨床検査結果及びベースライン時からの変化を来院日ごとに要約した。

併用薬の使用状況、バイタルサイン、ECG の結果、UCD 症状の評価結果及びその他利用可能なデータを表又は一覧表に示した。

2.7.6.4.2 結果の要約

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には 13 例が組み入れられ、本剤が投与された 10 例全ての被験者が本試験を完了した。

大多数の被験者の病型は、オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症であった（ITT 集団の 80%、安全性解析対象集団の 86%）。その他、アルギニノコハク酸合成酵素（ASS）欠損症及び高オルニチン・高アンモニア・ホモシトルリン尿症が各 1 例であった。

ITT 集団のスクリーニング前 12 ヵ月間の高アンモニア血症の発現件数の平均値は 0.7 件であり、その範囲は 0～2 件であった。

2.7.6.4.2.2 有効性

<u>血中アンモニア濃度への影響</u>

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 及び 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。同様に、最高血中アンモニア濃度の平均値は、本剤投与時で 56.3 µmol/L 及び NaPBA 投与時で 79.1 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。血中アンモニア濃度の TNAUC の最小二乗幾何平均値は、NaPBA 及び本剤でそれぞれ 33.9 µmol/L 及び 24.2 µmol/L、最小二乗幾何平均値の比（本剤／NaPBA）は 71.4%であり、95% CI は 43.0%～118.7%であった。95% CI の上限が 125%を下回ったことから、TNAUC で評価した血中アンモニア濃度のコントロールでは、本剤の NaPBA に対する非劣性が示された。

血中アンモニア濃度の経時変化は、両薬剤とも全体的にほぼ同じであり、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。各治験薬投与後約 8～24 時間後の血中アンモニア濃度は、本剤投与時と比較して NaPBA 投与時の方が高く推移した。本剤投与時と NaPBA 投与時の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。

試験期間中、血中アンモニア濃度が正常であった被験者の割合は、全般的に NaPBA 投与時と比較して本剤投与時が高かった。また、NaPBA 及び本剤投与の定常状態でも同様に、血中アンモニア濃度が正常値であった被験者の割合は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で高かった。これらの結果は、NaPBA と比較して本剤による血中アンモニア除去能がより高いことと一致していた。

<u>血中グルタミン濃度への影響</u>

本剤投与時の血中グルタミン濃度の平均値は 652.7 µmol/L であり、NaPBA 投与時では 739.3 µmol/L であった。NaPBA 投与時と比較して、本剤投与時では平均値（標準偏差）で 86.6 µmol/L（121.7 µmol/L）低かったが、統計学的有意差は認められなかった（$p = 0.078$）。

血中アンモニア濃度の TNAUC の相関

NaPBA 及び本剤投与時のデータを分析した結果、いずれの投与時でも血中アンモニア濃度の TNAUC は、24 時間の尿中 PAGN 排出量と有意に逆相関していた（r = −0.655; p = 0.003）。また、12～24 時間後の尿中 PAGN 排出量とも有意に逆相関していた（r = −0.628; p = 0.005）。

2.7.6.4.2.3 薬物動態及び薬力学

本剤投与時の PBA の $AUC_{0\text{-}24}$ は 540 µg•h/mL であり、NaPBA 投与時の 739 µg•h/mL よりも 27%低かったが、フェニル酢酸（PAA）の $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 575 µg•h/mL 及び 596 µg•h/mL、PAGN の $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 1098 µg•h/mL 及び 1133 µg•h/mL であり、両薬剤とも同様であった。本剤投与後 24 時間の尿中 PAGN 排泄量も NaPBA 投与後と同程度であったが、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。本剤投与後 12～24 時間の血中アンモニア濃度が NaPBA 投与後より低下する傾向は、本剤及び NaPBA として投与した場合の PBA の消化管吸収量は同程度であるが、本剤として投与した場合の方が PBA の吸収速度が緩徐であることから説明できる可能性がある。本剤投与時の緩徐な吸収・排泄は、血漿中 PBA 濃度及び尿中 PAGN 排泄量の変動が少なくなるだけでなく、昼間と夜間の尿中 PAGN 排泄量がより均等になることにも反映されている。

2.7.6.4.2.4 安全性

有害事象

本剤又は NaPBA のいずれかの治験薬が投与された 14 例が安全性解析対象集団に含まれた。本試験において 2 例以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.4-1 に示す。高アンモニア血症発作（血中アンモニア濃度 100 µmol/L 超かつ関連する臨床症状）は本剤投与時には認められなかった。

NaPBA 及び本剤ともに忍容性は良好であった。TEAE は全体で 64.3%（9/14 例）に認められ、各期間別の発現割合は、スクリーニング後の最初の NaPBA 投与期間、本剤投与期間及び本剤投与後の NaPBA 投与期間で同程度であった。

重篤な TEAE として高アンモニア血症が 2 例に報告された。高アンモニア血症は、最初の NaPBA 投与期間及び本剤投与後の NaPBA 投与期間にそれぞれ 1 例報告され、本剤投与期間に認められなかった。両被験者ともにスクリーニング前の 12 ヵ月間に高アンモニア血症発作が認められていた。最初の NaPBA 投与期間に高アンモニア血症を発現した 1 例は治験薬投与を中止した。

本試験で最も多く報告された TEAE（SOC）として「胃腸障害」が 5 例（35.7%）に認められ、最初の NaPBA 投与期間では 3 例（21.4%）、本剤投与期間では 2 例（20.0%）及び本剤投与後の NaPBA 投与期間では 3 例（30.0%）の被験者に報告された（以下同順）。また、「代謝および栄養障害」は 4 例（28.6%）に認められ、各投与期間でそれぞれ 2 例（14.3%）、3 例（30.0%）及び 1 例（10.0%）の被験者に報告された。「胃腸障害」に該当する TEAE のうち、本試験において 2 例以上に発現した事象は、悪心が 4 例（28.6%）、消化不良が 3 例（21.4%）、並びに腹痛及び胃食道逆流性疾患が各 2 例（14.3%）であり、NaPBA 投与期間のいずれかで報告された。

食欲亢進は被験者の 3 例（21.4%）に報告され、本剤投与期間に 3 例（30.0%）及び最初の NaPBA 投与期間に 1 例（7.1%）報告された。1 例では最初の NaPBA 投与期間及び本剤投与期間の両方で食欲亢進が報告された。高アンモニア血症は 2 例（14.3%）に認められ、両方の NaPBA 投与期間で各 1 例に報告された。咽喉頭疼痛は被験者の 2 例（14.3%）に報告され、いずれも本剤投与期間で報告された。皮膚異常臭は 2 例（14.3%）に報告され、NaPBA 投与期間のいずれかで各 1 例に

報告された。

表 2.7.6.4-1　全被験者で 2 例以上に発現した TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term n (%)[a)]	Number (%) of Patients 100% NaPBA (N = 14)	100% HPN-100 (N = 10)	NaPBA after HPN-100 (N = 10)	Total[b] (N = 14)
Any TEAE	7 (50.0)	5 (50.0)	6 (60.0)	9 (64.3)
胃腸障害	3 (21.4)	2 (20.0)	3 (30.0)	5 (35.7)
悪心	2 (14.3)	0	2 (20.0)	4 (28.6)
消化不良	1 (7.1)	0	2 (20.0)	3 (21.4)
腹痛	2 (14.3)	0	0	2 (14.3)
胃食道逆流性疾患	1 (7.1)	0	1 (10.0)	2 (14.3)
代謝および栄養障害	2 (14.3)	3 (30.0)	1 (10.0)	4 (28.6)
食欲亢進	1 (7.1)	3 (30.0)	0	3 (21.4)
高アンモニア血症	1 (7.1)	0	1 (10.0)	2 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (20.0)	0	2 (14.3)
咽喉頭疼痛	0	2 (20.0)	0	2 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1)	0	1 (10.0)	2 (14.3)
皮膚異常臭	1 (7.1)	0	1 (10.0)	2 (14.3)

Source: ［5.3.3.2.1］UP 1204-003 CSR Table 25
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) TEAEs are coded using MedDRA version 9.1. TEAEs are included in the dose/drug based on the date of onset. If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the respective subject count.
b) TEAEs occurring in one subject during the dose-escalation period (i.e., occurring during the weeks where both NaPBA and HPN-100 were administered) are included in the total column only.

治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.4-2 に示す。治験薬との因果関係のある TEAE は 7 例（50.0%）の被験者に認められた。最初の NaPBA 投与期間では 35.7%、本剤投与期間では 50.0%、本剤投与後の NaPBA 投与期間では 30.0%の被験者で報告された。本試験において 2 例以上に発現した治験薬との因果関係のある TEAE は、消化不良が 3 例（21.4%）［最初の NaPBA 投与期間 1 例（7.1%）、本剤投与期間 0 例、本剤投与後の NaPBA 投与期間 2 例（20.0%）（以下同順）］、食欲亢進が 3 例（21.4%）［1 例（7.1%）、3 例（30.0%）、0 例］及び胃食道逆流性疾患が 2 例（14.3%）［1 例（7.1%）、0 例、1 例（10.0%）］であった。

UCD 症状の評価

UCD 症状の評価では、本剤は食欲を高め、体臭、味覚嫌悪及び腹痛を改善することが示唆された。食欲亢進を報告した被験者は 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。

表 2.7.6.4-2　治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term n (%)[a]	Number (%) of Patients 100% NaPBA (N = 14)	100% HPN-100 (N = 10)	NaPBA after HPN-100 (N = 10)	Total[b] (N = 14)
Any related AE	5 (35.7)	5 (50.0)	3 (30.0)	7 (50.0)
胃腸障害	2 (14.3)	2 (20.0)	3 (30.0)	4 (28.6)
消化不良	1 (7.1)	0	2 (20.0)	3 (21.4)
胃食道逆流性疾患	1 (7.1)	0	1 (10.0)	2 (14.3)
腹部膨満	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
異常便	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
便秘	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
口内乾燥	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
鼓腸	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
悪心	0	0	1 (10.0)	1 (7.1)
代謝および栄養障害	1 (7.1)	3 (30.0)	0	3 (21.4)
食欲亢進	1 (7.1)	3 (30.0)	0	3 (21.4)
神経系障害	2 (14.3)	0	0	3 (21.4)
浮動性めまい	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
味覚異常	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
頭痛	0	0	0	1 (7.1)
全身障害および投与局所様態	1 (7.1)	1 (10.0)	0	2 (14.3)
悪寒	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
空腹	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
臨床検査	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
体重増加	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
咽喉頭疼痛	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (10.0)	1 (7.1)
皮膚異常臭	0	0	1 (10.0)	1 (7.1)

Source: ［5.3.3.2.1］UP 1204-003 CSR Table 26
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) TEAEs are coded using MedDRA version 9.1. TEAEs are included in the dose/drug based on the date of onset. If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the respective subject count.
b) TEAEs occurring in one subject during the dose-escalation period (i.e., occurring during the weeks where both NaPBA and HPN-100 were administered) are included in the total column only.

<u>臨床検査</u>

血中総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び血中尿素窒素のベースライン時からの減少は、ほとんど全ての時点で認められた。その他、安全性に関する臨床検査データに注目すべき傾向は認められなかった。

NaPBA 投与期間のいずれとも比較して、本剤投与期間では血漿中アラニン、グリシン及びプロリン濃度は上昇し、シトルリン濃度は低下した。

<u>バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の所見</u>

安全性に関するその他の評価では、臨床的に問題となる治験薬との因果関係を示唆する傾向は認められなかった。試験期間中、QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者は認められなかった。

2.7.6.4.2.5 その他

本剤又は NaPBA のどちらを好むかに関する評価

本試験の終了時に、NaPBA 及び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。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。

UCD 治療薬評価アンケートによる利便性及び快適性の評価

質問票を用いた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の調査の結果、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。

2.7.6.4.3 結論

本試験の結果、本剤は血中アンモニア濃度のコントロールにお　て忍容性が良好であり、NaPBA と同様であることが示された。また、本剤は UCD 患者における血中の余剰窒素を NaPBA と比較してより強力に除去する可能性が示された。標準的な非劣性の解析と基準を用いた事後解析を行った結果、血中アンモニア濃度の TNAUC の最小二乗幾何平均値の比（本剤／NaPBA）は 71.4%であり、その 95% CI は 43.0%～118.7%であった。95% CI の上限が非劣性マージンの 125%を下回ったことより、TNAUC で評価した血中アンモニア濃度のコントロール効果に本剤の NaPBA に対する非劣性が示された。24 時間の血中アンモニア濃度推移の比較では、夜間の血中アンモニア濃度は本剤投与時の方がより低いことが示された。このことは、本剤及び NaPBA を経口投与した場合に PBA の消化管吸収は同程度ではあるが、本剤投与での PBA の方が吸収速度は緩徐であることに一致することから説明可能である。さらに、UCD 治療薬評価アンケートにより本剤は投与方法及び味や臭いなどの点で NaPBA と比較して服薬しやすいことが示され、ほとんどの被験者によって NaPBA よりも本剤の投与が支持された。

2.7.6.5 HPN-100-005 試験：尿素サイクル異常症の小児患者を対象とした HPN-100 の安全性及び忍容性を検討する非盲検、一方向切替えによる第 II 相臨床試験並びに非盲検長期投与安全性継続試験（添付資料番号：[5.3.3.2.2]、[5.3.3.2.3]、評価資料）

2.7.6.5.1 試験デザイン及び計画の概要

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

治験実施医療機関：

7 施設（米国及びカナダ）

試験期間：

(1) 切替え期間

最初の被験者の組入れ日：2009 年 9 月 11 日

最後の被験者の最終来院日 ：2010 年 1 月 21 日

(2) 継続投与期間

最初の被験者のスクリーニング日：2009 年 9 月 11 日

最後の被験者の最終観察日：2011 年 7 月 27 日

開発のフェーズ：

第 II 相

目的：

(1) 切替え期間

<u>主要目的</u>

小児尿素サイクル異常症（UCD）患者を対象に HPN-100（以下、本剤）を投与したときの安全性及び薬物動態（PK）をフェニル酪酸ナトリウム（NaPBA）投与時と比較する。

<u>副次目的</u>

小児 UCD 患者を対象に本剤を投与したときの血中アンモニア濃度のコントロールを NaPBA 投与時と比較する。

(2) 継続投与期間

小児 UCD 患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。

試験方法：

本試験は、NaPBA で UCD を治療中の 6～17 歳の小児 UCD 患者を対象とした、一方向切替えによる非盲検試験及び 12 ヵ月長期投与試験であった。本試験の切替え期間は 2 週間であり、被験者は最初の 1 週間は NaPBA を食事とともに 1 日 3 回投与し、次の 1 週間は本剤を食事とともに 1 日 3 回投与した。NaPBA の用量は、酵素欠損症の重症度、被験者の食事内容、アミノ酸又はその他のサプリメントの摂取内容などの要因に基づき、スクリーニング来院時に治験責任医師が被験者ごとに決定した。本剤の投与量は NaPBA の投与量と同じフェニル酪酸（PBA）モル当量とし、いずれの投与期間でも被験者が同じ PBA モル当量を投与されることとした。被験者の安全を確保するため、NaPBA から本剤への切替えは、治験責任医師の裁量に基づき、1 段階（投与 2 週時に NaPBA から本剤に完全に切り替える）又は 2 段階（投与 2 週時に NaPBA の投与量の 50%を本剤に切り替え、投与 3 週時に本剤に完全に切り替える）で行われた。切替え期間中は、被験者は治験責任医師の指示による安定した食事を摂取することとした。

切替え期間を完了した被験者は、継続投与期間へ移行し、非盲検下で本剤を最大 12 ヵ月間投与継続できることとした。

切替え期間を完了した最初の 10 例について独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）の確認及び承認を行い、継続投与期間に最大 20 例を追加で組み入れることとした。

切替え期間及び継続投与期間の結果を各治験総括報告書に示した。

被験者数：

(1) 切替え期間

本試験は、約 10 例の被験者を切替え期間に組み入れ、継続投与期間に移行する計画とした。10 例には 6～11 歳の小児を 4 例以上及び 12～17 歳の青年を 4 例以上含めることとした。

11 例の被験者が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団及び intent-to-treat（ITT）集団に含まれた。9 例が per protocol（PP）集団に含まれた。

(2) 継続投与期間

DSMB の承認後に継続投与期間に最大 20 例を追加で組み入れる計画とした。継続投与期間の被験者数は、切替え期間から継続投与期間に移行した 11 例及び継続投与期間から組み入れられた 6 例の計 17 例であり、全例が安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び主な組入れ基準：

- 酵素検査、生化学検査又は遺伝子検査により UCD と診断された 6～17 歳の小児患者。
- 治験薬投与開始日（投与 1 日目）の 1 週間以上前から NaPBA の投与量が安定している患者。
- 試験期間中、規定の投与計画及び評価を遵守する意思と能力を有する患者。

被験薬、投与量及び投与方法：

(1) 切替え期間

本剤は経口又は胃瘻で食事とともに 1 日 3 回投与した。本剤の投与量は、組入れ前に処方されていた NaPBA の PBA モル当量とした。NaPBA 及び本剤の用量調節及び用法の変更は禁止した。本剤の 1 日総投与量は NaPBA 20 g/日に相当する 17.4 mL/日を超えないこととした。

(2) 継続投与期間

切替え期間を完了した被験者では、切替え期間と同じ本剤の用量で投与を開始した。新規患者の場合、本剤の開始用量は、NaPBA の PBA モル当量とし、以下のとおり算出した。

- NaPBA の投与量（g）× 0.95/1.1＝本剤の 1 日総投与量（mL）

継続投与期間では用量調節を可能とした。ただし、本剤の 1 日総投与量は NaPBA 20 g/日に相当する 17.4 mL/日を超えないこととした。

対照薬、投与量及び投与方法：

切替え期間において、NaPBA は錠剤又は顆粒剤として、食事とともに 1 日 3 回経口投与した。必要な場合は、胃瘻チューブ又は経鼻胃管から投与した。NaPBA の用量は、酵素欠損症の重症度、被験者の食事内容などに基づき、被験者ごとに調節した。NaPBA の 1 日総投与量は体重 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/日を超えないこととし、1 日総投与量は 20 g を超えないこととした。

投与期間：

切替え期間では、最初の 1 週間は NaPBA を投与し、次の 1 週間で本剤を投与した。継続投与期間では本剤を 12 ヵ月間投与した。

評価基準：

(1) 切替え期間

<u>安全性</u>

- 有害事象の発現割合（安全性主要評価項目）
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図（ECG）

<u>有効性</u>

- 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）の血中アンモニア濃度の $AUC_{0\text{-}24}$
- 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）の血中アンモニア濃度の C_{max}
- 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）の平均血中アンモニア濃度
- 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）の血中アンモニア濃度が基準値上限（ULN）を超えた検体の割合（%）

<u>薬力学</u>

- NaPBA 及び本剤投与時の尿中フェニルアセチルグルタミン（PAGN）排泄量

薬物動態

- NaPBA 及び本剤投与時の血漿中 PBA 濃度、フェニル酢酸（PAA）濃度及び PAGN 濃度

(2) 継続投与期間

安全性

- 有害事象の発現割合（安全性主要評価項目）
- UCD 症状の評価
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査、肝機能検査、アミノ酸組成及び脂溶性ビタミン）
- バイタルサイン（血圧、呼吸数、体温及び脈拍数）
- 身体検査及び神経学的検査
- 併用薬の使用状況
- 12 誘導 ECG（定性評価）

その他の評価

- 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）質問票で評価した生活の質（QOL）
- 血漿中代謝物及び神経心理学的検査［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®）］

統計手法：

(1) 切替え期間

データは記述統計量を用いて要約した。連続量データは、被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、並びに最小値及び最大値を用いて要約した。カテゴリカルデータは、頻度及び被験者の割合を用いて要約した。

安全性

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 12.1 を用いてコード化し、器官別大分類、基本語別に投与ごとに要約した。肝機能、その他の臨床検査及びバイタルサインデータを一覧表に示し、投与及び来院ごとに要約した。ECG データを来院ごとに要約し、一覧表に示した。併用薬の使用状況を要約し、一覧表に示した。

有効性

ITT 集団及び PP 集団の血中アンモニア濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ を解析し、本剤の NaPBA に対する非劣性を検証した。自然対数変換した血中アンモニアの $AUC_{0\text{-}24}$ を用いて、投与群及び被験者を因子とした分散分析（ANOVA）モデルを構築した。自然対数変換値の最小二乗平均値の投与間差（本剤 －NaPBA）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。指数変換して算出した 90% CI の上限が 1.25 以下の場合、非劣性と定義した。血中アンモニア濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ が算出できない被験者には、アンモニ

アデータの欠測値を補完した（アンモニアデータが 12 時間未満の場合、並びに治験薬投与前又は／及び投与後 24 時間のデータが欠測している場合）。Spearman の順位相関を用いて、U-PAGN$_{0-24}$ 及び投与量の相関、U-PAGN$_{0-24}$ 及び血中アンモニアの AUC$_{0-24}$ 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（7 日目、14 日目）の血中アンモニア濃度の C_{max} 及び投与 7 日目から 14 日目までの血中アンモニア濃度の変化量を検定した。高アンモニア血症発作の件数及び重症度を投与ごとに示した。高アンモニア血症発作は、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した。

薬力学

NaPBA 投与最終日（7 日目）及び本剤投与最終日（14 日目）の定常状態での U-PAGN$_{0-24}$ を投与ごとに示した。投与群及び被験者を因子とした ANOVA モデルを用いて、対数変換した U-PAGN$_{0-24}$ を解析した。投与間の平均値の差と 90% CI を算出して評価した。U-PAGN$_{0-24}$ が算出できる被験者を解析に含めた。

薬物動態

血漿中 PAA、PBA 及び PAGN の定常状態での AUC$_{0-24}$ を要約した。投与群及び被験者を因子とした ANOVA モデルを用いて、対数変換した AUC$_{0-24}$（PAA、PBA 及び PAGN）、並びに U-PAGN$_{0-24}$（該当する場合、U-PBA$_{0-24}$ 及び U-PAA$_{0-24}$）を解析した。得られた値を元のスケールに逆変換し、最小二乗幾何平均値の比（本剤／NaPBA）の 90% CI を算出した。

(2) 継続投与期間

記述統計量を用いて、データを年齢別（6～11 歳、12～17 歳及び全ての被験者）に要約した。

安全性

TEAE を器官別大分類、基本語別に要約し、一覧表に示した。UCD 症状の評価、臨床検査データ、バイタルサイン、併用薬の使用状況及び ECG データを要約し、一覧表に示した。

その他の評価

血中アンモニア濃度の推移、ベースライン時からの変化量、ULN を超えた検体数及びその割合、並びに高アンモニア血症発作の発現件数と誘発因子を要約し、一覧表に示した。血漿中代謝物濃度を要約した。神経心理学的検査データを要約し、一覧表に示した。SF-15 データを各項目及びスケールで要約した。

2.7.6.5.2 結果の要約

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

(1) 切替え期間

本試験に組み入れられた 11 例全例が、NaPBA 投与から本剤投与に 1 段階で移行し、本試験の切替え期間を完了した。切替え期間に脱落した被験者及び治験薬投与中に高アンモニア血症発作が発現した被験者は認められなかった。被験者の大多数は女性（10 例）、白人（9 例）又は非ヒスパニック系又は非ラテン系（10 例）であった。年齢の平均値は 10.2 歳、範囲は 6～17 歳であった。年齢区分の内訳は 6～11 歳の小児が 7 例、12～17 歳の青年が 4 例であった。

UCD の病型は、オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症が 9 例（81.8%）、アルギニノコハク酸合成酵素（ASS）欠損症及びアルギニノコハク酸リアーゼ（ASL）が各 1 例（9.1%）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、投与期間（平均値 ± SD）は 74.68 ± 48.22 ヵ月であった。組入れ前に投与されていた NaPBA の剤形は、顆粒剤が 7 例（63.6%）及び錠剤が 4 例（36.4%）であった。顆粒剤が投与されていた 7 例のうち、1 例は顆粒剤から錠剤に変更されたが、残りの 6 例は錠剤を忍容できないと判断され顆粒剤の投与が継続された。

(2) 継続投与期間

継続投与期間には 17 例（小児 11 例、青年 6 例）が組み入れられ、17 例全例が安全性解析対象集団に含まれた。切替え期間に組み入れられた 11 例全例は継続投与期間に移行し、新たに 6 例が継続投与期間に組み入れられた。女性が 14 例（82%）及び白人が 14 例（82%）であった。年齢の平均値は 10 歳、中央値は 9 歳であり、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。

2.7.6.5.2.2 有効性

(1) 切替え期間

<u>血中アンモニア濃度への影響</u>

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。

ITT 集団での血中アンモニア濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ は NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かったが、統計学的有意差は認められなかった。血中アンモニア濃度の $AUC_{0\text{-}24}$（平均値 ± SD）は本剤投与時で 603.8 ± 187.92 μmol•h/L 及び NaPBA 投与時で 814.6 ± 322.36 μmol•h/L であった。

血中アンモニア濃度の C_{max}（平均値 ± SD）は本剤投与時で 47.77 ± 12.800 μmol/L 及び NaPBA 投与時で 55.66 ± 21.607 μmol/L であった。

血中アンモニア濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ は、ITT 集団で投与間に統計学的有意差が認められなかったが［p = 0.1028（対応のある t 検定）、p = 0.1022（Wilcoxon の符号順位検定）］、PP 集団で統計学的有意差が認められた［p = 0.0304（対応のある t 検定）、p = 0.0486（Wilcoxon の符号順位検定）］。PP 集団では、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時でタンパク質摂取量が著しく異なる 2 例を除外した。1 例は NaPBA 投与時（10.8 g）と比較して本剤投与時（22.4 g）で 100%より高いタンパク質摂取量であり、他の 1 例は NaPBA 投与時（44.5 g）と比較して本剤投与時（27.5 g）で約 60%の摂取量であった。

血中アンモニア濃度の AUC_{0-24} の非劣性の解析

血中アンモニア濃度の AUC_{0-24} の最小二乗幾何平均値の比（本剤／NaPBA）の 90% CI は、0.609～1.002 であり、事前に規定した非劣性マージン 1.25 を下回った。

血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体

血中アンモニア濃度が ULN を超えた検体数は本剤投与時で 14 検体及び NaPBA 投与時で 24 検体であった。

部分集団解析

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）の血中アンモニアの AUC_{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 22%及び 33%低かったが、統計学的有意差は認められなかった。

(2) 継続投与期間

血中アンモニア濃度の推移

本剤のアンモニアコントロールは継続投与期間を通して良好であり、小児及び青年共に同様であった。安全性解析対象集団の血中アンモニア濃度の平均値は、小児及び青年共に治験実施施設で標準化された ULN（35 μmol/L）未満を安定して推移した。

高アンモニア血症発作

12 ヵ月間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、継続投与期間前 12 ヵ月間に認められた高アンモニア血症発作［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確認されなかった。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。

血中グルタミン濃度

継続投与期間では、4 例で血中グルタミン濃度が 1000 μmol/L を超えた。4 例中 2 例は、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った。他の 1 例では上昇が認められ（ベースライン時：973 μmol/L、投与 12 ヵ月時：1109 μmol/L）、残りの 1 例でも上昇が認められた（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。

生活の質（SF-15 質問票）

継続投与期間において､小児及びその両親や介護者による SF-15 スコアの平均値は改善(増加)した。小児の全体スコアは、ベースライン時の 76.6 から投与 12 ヵ月時の 82.1 に増加し、両親又は介護者の全体スコアは、ベースライン時の 67.0 から投与 12 ヵ月時の 72.4 に増加した。

神経心理学的検査

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 スコアに臨床的に意味のある改善が認められた。

BRIEF 臨床スコアでは 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。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、ベースライン時と比較して減少（改善）した。GEC の T スコアの平均値（SD）は、ベースライン時で 63.7（14.93）であり、実行機能の障害が示され、投与 12 ヵ月時で 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。

2.7.6.5.2.3 薬物動態及び薬力学

(1) 切替え期間

血漿中代謝物濃度は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時でおおむね高かった。PBA の AUC_{0-24} は、本剤投与時で 631 μg•h/mL 及び NaPBA 投与時で 236 μg•h/mL であり、$C_{max,ss}$ は本剤投与時で 95.6 μg/mL 及び NaPBA 投与時で 37.4 μg/mL であった。PAA の $C_{min,ss}$ は本剤投与時で 2.99 μg/mL 及び NaPBA 投与時で 0.674 μg/mL であった。PAGN の $C_{min,ss}$ は本剤投与時で 13.1 μg/mL 及び NaPBA 投与時で 4.6 μg/mL、$C_{max,ss}$ は本剤投与時で 105 μg/mL 及び NaPBA 投与時で 74.8 μg/mL であった。

本剤投与時の PAA 及び PAGN の AUC_{0-24} の平均値 ± SD（それぞれ 964 ± 63.6 μg•h/mL 及び 1378 ± 40.2 μg•h/mL）は、NaPBA 投与時（それぞれ 773 ± 73.3 μg•h/mL 及び 1015 ± 44.7 μg•h/mL）と比較して約 25%～35%高かった。

PAA 及び PAGN の AUC_{0-24} の最小二乗幾何平均値の比（%、本剤／NaPBA）の 90% CI はいずれも 100 を含んでいたが、PBA、PAA 及び PAGN のいずれにおいても生物学的同等性の基準は満たさなかった。

PAGN 及び PAA の%fluctuation は本剤で小さかった。血漿中 PK に違いは認められたが、尿中 PAGN 排泄率は本剤投与で 66.4%及び NaPBA 投与で 69.0%であり、尿中 PAGN 排泄量は投与間で同程度であった。しかし、PAGN 排泄の時間は両投与で異なる傾向が認められた。各投与の定常状態での 24 時間蓄尿の大部分の排泄は、NaPBA 投与では投与後 12 時間までに、本剤投与では投与後 12 時間以降に認められた。血漿中 PK プロファイル及び尿中 PAGN 排泄の時間に違いが認められたこと及び尿中 PAGN 排泄量が同程度であったことにより、本剤及び NaPBA として投与した場合の PBA の吸収量は同程度だが、本剤投与時の PBA の吸収及び PBA から PAGN への変換がより緩徐であったことが示唆された。PK/PD モデル解析において［2.7.2.3.5］、消化管から吸収される PBA のかなりの量が体循環に達する前に PAA 及び PAGN に変換されることが示された。この知見により、本試験の本剤投与及び NaPBA 投与の間で、尿中 PAGN 排泄量が同程度であったが血漿中代謝物濃度に違いが認められたことが説明できる。

2.7.6.5.2.4　安全性

(1)　切替え期間

本剤又は NaPBA のいずれかの治験薬が投与された 11 例が安全性解析対象集団に含まれた。被験者の 11 例中 10 例は予定した 21 回全ての NaPBA を投与し、その 10 例は予定した全ての本剤を投与した。1 例は、各投与の 6 日間の外来期間に NaPBA を 3 回及び本剤を 1 回しか投与しなかった。NaPBA 投与期間の 7 日目及び本剤投与期間の 14 日目のタンパク質摂取量（平均値 ± SD）はそれぞれ 24.35 ± 12.445 g/日及び 23.98 ± 9.891 g/日で同程度であり、スクリーニング時のタンパク質摂取量（27.7 ± 9.48 g/日）と同程度であった。

有害事象

本剤及び NaPBA 投与による安全性が確認され忍容性が良好であった。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（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）は認められなかった。重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。全ての TEAE を表 2.7.6.5-1 に示す。NaPBA 投与時に 11 例中 2 例に TEAE が認められ［リンパ節症、心雑音及び医薬品副作用（医師記載名：食欲減退）が各 1 例］、本剤投与時に 11 例中 4 例に TEAE が認められた（上腹部痛が 2 例、嘔吐、上気道感染、耳感染及び接触性皮膚炎が各 1 例）。本剤投与の 1 例に認められた中等度の嘔吐を除き、全ての TEAE は軽度であった。本剤投与時に 2 例以上に発現した TEAE は上腹部痛のみであった。

表 2.7.6.5-1　全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団、切替え期間）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients	
	NaPBA (N = 11)	HPN-100 (N = 11)
Any TEAE	2 (18.2)	4 (36.4)
血液およびリンパ系障害	1 (9.1)	0
リンパ節症	1 (9.1)	0
胃腸障害	0	3 (27.3)
上腹部痛	0	2 (18.2)
嘔吐	0	1 (9.1)
全身障害および投与局所様態	1 (9.1)	0
医薬品副作用	1 (9.1)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (9.1)
耳感染	0	1 (9.1)
上気道感染	0	1 (9.1)
臨床検査	1 (9.1)	0
心雑音	1 (9.1)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (9.1)
接触性皮膚炎	0	1 (9.1)

Source:　［5.3.3.2.2］HPN-100-005 (SO) CSR Table 34
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.
Note: Each patient is counted only once for each Preferred Term.

UCD 症状の評価

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体臭を報告した被験者は 4 例で、その頻度は「時々」及び「まれに」発現した被験者がそれぞれ 2 例のみであった。

臨床検査

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が、統計学的有意差は認められなかった。同様に、分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン及びバリン）を含む血漿中アミノ酸組成の平均値についても投与間に統計学的有意差は認められなかった。

Grade 3 の好中球減少症が NaPBA 及び本剤投与を完了した 1 例に認められた。本被験者では組入れ前から好中球数減少が認められたが、好中球数は基準範囲内であった。その他に臨床的に重要な Grade 3 以上の臨床検査値異常は認められず、各投与に関連する臨床検査データに注目すべき傾向は認められなかった。

心電図

切替え期間に QTcB が 450 msec 超の被験者は認められなかった。

(2) 継続投与期間

有害事象

組み入れられた 17 例全例（小児 11 例、青年 6 例）が安全性解析対象集団に含まれた。継続投与期間における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。

継続投与期間中に 2 例以上に発現した TEAE を表 2.7.6.5-2 に、治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.5-3 に示す。大多数の被験者（94%）に TEAE が認められ、TEAE の発現割合は小児で 91%（10/11 例）、青年で 100%（6/6 例）であった。Grade 3 の発熱が 1 例［6%（全体）］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 及び Grade 5 の TEAE は認められなかった。治験薬と因果関係がある TEAE の発現割合は 47%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。

1 件を除き、全ての TEAE は軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.5-2　全被験者で 2 例以上に発現した TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団、継続投与期間）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients		
	6–11 years (N = 11)	12–17 years (N = 6)	All Patients (N = 17)
Any TEAE	10 (91)	6 (100)	16 (94)
胃腸障害	5 (46)	2 (33)	7 (41)
上腹部痛	2 (18)	1 (17)	3 (18)
嘔吐	3 (27)	1 (17)	4 (24)
全身障害および投与局所様態	2 (18)	2 (33)	4 (24)
発熱	1 (9)	1 (17)	2 (12)
感染症および寄生虫症	5 (46)	4 (67)	9 (53)
鼻咽頭炎	0	2 (33)	2 (12)
副鼻腔炎	2 (18)	0	2 (12)
上気道感染	1 (9)	3 (50)	4 (24)
臨床検査	5 (46)	3 (50)	8 (47)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (18)	0	2 (12)
アニオンギャップ増加	2 (18)	0	2 (12)
アスパラギン酸アミ　トラ　スフェラーゼ増加	2 (18)	0	2 (12)
代謝および栄養障害	2 (18)	3 (50)	5 (29)
食欲減退	1 (9)	1 (17)	2 (12)
高アンモニア血症	2 (18)	1 (17)	3 (18)
神経系障害	1 (9)	2 (33)	3 (18)
頭痛	1 (9)	1 (17)	2 (12)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (18)	1 (17)	3 (18)
咳嗽	2 (18)	0	2 (12)
皮膚および皮下組織障害	2 (18)	2 (33)	4 (24)
皮膚異常臭	2 (18)	0	2 (12)

Source: ［5.3.3.2.3］HPN-100-005 (SE) CSR Table 24
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.

表 2.7.6.5-3　治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団、継続投与期間）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients		
	6–11 years (N = 11)	12–17 years (N = 6)	All Patients (N = 17)
Any related TEAE[a)]	5 (46)	3 (50)	8 (47)
胃腸障害	2 (18)	1 (17)	3 (18)
上腹部痛	2 (18)	1 (17)	3 (18)
下痢	1 (9)	0	1 (6)
鼓腸	1 (9)	0	1 (6)
全身障害および投与局所様態	1 (9)	0	1 (6)
疲労	1 (9)	0	1 (6)
臨床検査	2 (18)	1 (17)	3 (18)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (9)	0	1 (6)
アニオンギャップ増加	2 (18)	0	2 (12)
アスパラギン酸アミノトラ　スフェラーゼ増加	1 (9)	0	1 (6)
心電図異常	1 (9)	0	1 (6)
リンパ球数減少	0	1 (17)	1 (6)
白血球数増加	1 (9)	0	1 (6)
精神障害	0	2 (33)	2 (12)
食欲減退	0	1 (17)	1 (6)
低カリウム血症	0	1 (17)	1 (6)
精神障害	0	1 (17)	1 (6)
食物嫌悪	0	1 (17)	1 (6)
皮膚および皮下組織障害	2 (18)	0	2 (12)
皮膚異常臭	2 (18)	0	2 (12)

Source: ［5.3.3.2.3］HPN-100-005 (SE) CSR Table 26
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.
a) Includes AEs with a probable, possible, or missing relationship to study drug.

継続投与期間では、3 例（18%）に重篤な TEAE が 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 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 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。ECG 異常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 ECG データを収集していない。

UCD 症状の評価

継続投与期間において、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（35.3%）及び投与 3 ヵ月時で 8 例（47.1%）であり同程度であった。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べて同じか又は減少した。

臨床検査

臨床的に重要な ALT 増加及び AST 増加が 1 例に認められ、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）に認められ、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 に増加した。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。その後本被験者は、継続投与期間の後に HPN-100-011 試験で本剤が継続して投与され、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。これらの変化は、臨床的に重要とは判断されず、疾患の改善を反映していると考えられた。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おり、3 つの全ての分岐鎖アミノ酸濃度の平均値はベースライン時に基準範囲の下限付近又は未満であった。

2.7.6.5.3 結論

(1) 切替え期間

NaPBA と同じ PBA モル当量の本剤を投与したときの安全性は良好であり、血中アンモニアコントロールは NaPBA 投与時と同程度に有効であった。

血中アンモニアの $AUC_{0\text{-}24}$ は NaPBA 投与時（814.6 ± 322.36 µmol•h/L）と比較して本剤投与時（603.8 ± 187.92 µmol•h/L）で低かったが、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} は、NaPBA 投与時（55.66 ± 21.607 µmol/L）と比較して本剤投与時（47.77 ± 12.800 µmol/L）で低かったが、統計学的有意差は認められなかった。血中アンモニアの $AUC_{0\text{-}24}$ では、最小二乗幾何平均値の比（本剤／NaPBA）の 90% CI（0.609, 1.002）の上限が事前に規定した非劣性マージン 1.25 を下回り、非劣性が示された。

本剤投与と NaPBA 投与の間で PBA の吸収量（尿中 PAGN 排泄量）は同程度であった。しかし、本剤投与時には消化管からの吸収が緩徐であった。NaPBA 投与時と比較して本剤投与時では、尿中 PAGN 排泄が遅い傾向が認められ、血漿中%fluctuation index が低く、PAA 及び PAGN の $C_{min,ss}$ が高かった。

全ての被験者が切替え期間に NaPBA 投与から本剤投与に 1 段階で移行した。切替え期間を終了した被験者の全例が継続投与期間に移行し、本剤は最大 12 ヵ月投与された。

これらの知見により、NaPBA 投与及び本剤投与により、被験者を臨床的にコントロールできたことが示された。PP 集団では、血中アンモニアの $AUC_{0\text{-}24}$ は 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（$p < 0.05$）。

(2) 継続投与期間

本剤投与の忍容性は良好であり、血中アンモニアコントロールは 12 ヵ月の投与期間を通して安定していた。

2.7.6.6 HPN-100-012 試験：尿素サイクル異常症の 6 歳未満の小児患者を対象とした HPN-100 の安全性、薬物動態及び有効性を検討する非盲検、一方向切替え第 III 相試験並びに非盲検長期投与安全性継続試験（添付資料番号：[5.3.3.2.4]、[5.3.3.2.5]、評価資料）

2.7.6.6.1 試験デザイン及び計画の概要

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)

治験実施医療機関：

7 施設（米国）

試験期間：

(1) 切替え期間

最初の被験者の組入れ日：2011 年 9 月 9 日

最後の被験者の最終観察日（切替え期間）：2011 年 12 月 2 日

(2) 継続投与期間

最初の被験者の同意取得／スクリーニング来院日：2011 年 9 月 9 日

最後の被験者の最終観察日：2013 年 4 月 4 日

開発のフェーズ：

第 III 相

目的：

29 日齢～6 歳未満の小児尿素サイクル異常症（UCD）患者に HPN-100（以下、本剤）を最長 12 ヵ月間投与したときの安全性、薬物動態及び血中アンモニア濃度のコントロールを評価する。

試験方法：

本試験は非盲検試験であり、フェニル酪酸ナトリウム（NaPBA）から本剤に切り替える 10 日間の切替え期間及び本剤を最長 12 ヵ月間投与する継続投与期間で構成された。

治験責任医師により観察中の患者又は UCD の管理若しくは血中アンモニア濃度高値の評価のために治験責任医師に紹介された患者を本試験に組み入れることを可能とした。組入れ時に臨床的に安定しており、安定用量の NaPBA 顆粒剤を少なくとも 5 日間投与されている患者を適格とした。NaPBA から本剤に切り替える際の本剤の用量は、フェニル酪酸（PBA）の投与量が同量となるように投与した。

注目すべきデータポイント（DPI）は、下記について過去 12 ヵ月間のデータを後ろ向きに、切替え期間及び継続投与期間のデータを前向きに入手した。

- 血中アンモニア濃度
- 誘発因子、徴候及び症状の発現、並びに血中アンモニア濃度を含む既知の高アンモニア血症発作
- 血中アンモニア濃度高値時に発現する典型的な徴候及び症状（悪心、嘔吐、過度の啼泣、眠気及び発育不全など）
- 窒素除去剤の使用に起因する副作用としての徴候及び症状
- PBA、フェニル酢酸（PAA）及びフェニルアセチルグルタミン（PAGN）の血中又は尿中の薬物動態（PK）パラメータ
- 主治医又は栄養士が処方した 1 日の総タンパク質量及びカロリー摂取量
- UCD の管理に使用した薬剤

DPI は医療記録、入院記録及び介護者のインタビューを用いて入手後、症例報告書に記録し、試験中に得られたデータの対照データとして用いた。

被験者は投与 1 日目に NaPBA が投与され、本剤投与に切替え開始前に入院下で 24 時間観察され連続して採血を受けた。

投与 2 日目に NaPBA 投与から本剤投与に切り替えた。本剤の投与は治験責任医師の判断により段階的に切り替えることを可能とし、その場合は本剤投与への完全な切替えは投与 3 日目に完了した。本剤の投与で臨床的にコントロールされていると判断された被験者は退院した。本剤の投与開始前後の血中アンモニア濃度測定のために追加採血を可能とした。

被験者は投与 10 日目に入院し、24 時間の採血及び採尿、並びに試験の評価を実施した。その後、被験者は継続投与期間への参加が可能とされ、継続投与期間では少なくとも 3 ヵ月に 1 回来院した。

被験者の安全性を監視するため、独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）を設置し、約 6 例の被験者が切替え期間を完了した後、DSMB は全ての安全性データをレビューした。DSMB が特別に要請しない限り、被験者の組入れは中止しなかった。

切替え期間及び DSMB による安全性データの　ビューが完了した後、治験依頼者の判断に基づき、追加の被験者を継続投与期間に直接組み入れることとした。

切替え期間及び継続投与期間の結果を各治験総括報告書に示した。

被験者数：

切替え期間は約 12 例（2 歳未満が 4 例）の組入れを計画し、15 例（29 日齢～2 歳未満が 4 例、2～6 歳未満が 11 例）が組み入れられた。15 例全例が intent-to-treat（ITT）集団及び安全性解析対象集団に含まれ、13 例が per protocol 集団に含まれた。

継続投与期間では約 20 例（切替え期間を完了した被験者約 12 例、2 歳未満が 4 例）の組入れを計画し、23 例（切替え期間を完了した被験者 15 例、29 日齢～2 歳未満が 7 例、2～6 歳未満が 16 例）が組み入れられ、23 例全例が安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び主な組入れ基準：

- 29 日齢～6 歳未満の患者。
- UCD と診断された又は臨床的に UCD の疑いがある患者。
- 組入れ時に臨床的に安定しており、NaPBA 顆粒剤を少なくとも 5 日間安定した用量で投与されている患者。

被験薬、投与量及び投与方法：

(1) 切替え期間

本剤は、投与 1 日目の NaPBA 投与量の PBA モル当量を 1 日 3 回又は 4 回経口投与した。被験者の授乳習慣を考慮し治験開始以前に確立された NaPBA 投与方法に従ってもよいこととした。NaPBA から本剤への切替えは 1 段階又は 2 段階で行い投与 3 日目には本剤への切替えを完了した。

NaPBA 及び本剤の用量調節及び用法の変更は禁止した。本剤の 1 日総投与量は NaPBA 20 g/日に相当する 17.4 mL/日を超えないこととした。

(2) 継続投与期間

切替え期間を完了した被験者では、切替え期間と同じ本剤の用量で投与を開始した。継続期間で新規に組み入れた患者の場合、本剤の開始用量は、NaPBA の PBA モル当量とし、以下のとおり算出した。

- NaPBA の投与量（g） × 0.95/1.1＝本剤の 1 日総投与量（mL）

継続投与期間では用量調節を可能とした。ただし、本剤の 1 日総投与量は NaPBA 20 g/日に相当する 17.4 mL/日を超えないこととした。

対照薬、投与量及び投与方法：

NaPBA の用法及び用量を被験者ごとに調整し、1 日 3 回又は 4 回経口投与した。

投与期間：

切替え期間では投与 1 日目に NaPBA を投与し、その後本剤に切替えて 10 日目まで投与した。継続投与期間は 12 ヵ月間とした。

評価基準：

(1) 切替え期間

<u>有効性</u>

血中アンモニア濃度及び PK 評価用の血液検体を、投与 1 日目～2 日目及び投与 10 日目～継続投与期間のベースラインの入院期間中に 24 時間かけて採取した。最終代謝産物である PAGN の尿中濃度も、本剤のアンモニア除去能の指標として解析した。尿中クレアチニン濃度も測定した。

安全性

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 身体検査
- 神経学的検査

(2) 継続投与期間

安全性

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 身体検査
- 神経学的検査

その他の評価基準

継続投与期間に被験者の医療管理の一環として収集したデータ（臨床検査値、血中アンモニア濃度など）を試験データベースに含めることを可能とした。PK 評価用の血液及び尿検体を、継続投与期間のベースライン時、投与 1 週時（切替え期間に参加しなかった被験者のみ）、投与 1 ヵ月時、2 ヵ月時、3 ヵ月時、6 ヵ月時、9 ヵ月時及び 12 ヵ月時に採取した。十分な設備を有する治験実施医療機関では、血漿中フェニル酪酸グリセロールを検出するために追加 PK 評価用検体を投与 3 ヵ月時に採取した。3 歳以上の被験者を対象として、ベースライン時及び投与 12 ヵ月時／試験終了時に神経心理学的検査［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）、子どもの行動チェックリスト（Child Behavior Checklist: 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。保護者又は介護者による薬剤（NaPBA 又は本剤）の好みも評価した。

統計手法：

連続変数については記述統計量を、カテゴリカル変数については頻度及び割合を用いてデータを要約した。p 値及び信頼区間（CI）を適切な統計手法を用いて算出した。しかし、本試験は被験者数が少なく十分な検出力を有していなかったことから、いずれの仮説検定も探索的であった。両側有意水準 0.10 又は両側 90% CI を用いて、仮説検定を探索的目的として実施した。

有効性（切替え期間）

有効性の主要評価項目は、投与 10 日目と比較した 1 日目の血中アンモニア濃度の AUC_{0-24} とした。さらに、血中アンモニア濃度の C_{max} 及び平均値を要約した。血中アンモニア濃度のベースライン時（投与 1 日目、投与前）からの変化量も要約した。血中アンモニア濃度は、投与 1 日目及び 10 日目の各時点の記述統計量を用いて要約した。解析前に血中アンモニア濃度を国際単位系（μmol/L）に変換し、標準的な基準値上限（ULN）である 35 μmol/L を用いて補正した。

血中アンモニア濃度のコントロールでは、本剤の NaPBA に対する非劣性を探索的に評価した。

血中アンモニア濃度の AUC_{0-24} の自然対数変換値を用いて、投与群を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）モデルを構築した。自然対数スケールでの本剤と NaPBA の平均値の差（本剤から NaPBA を減じた値）に対する 90% CI 及び 95% CI を算出した。

血中アンモニア濃度の AUC_{0-24} の差、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その CI を示した。90% CI の上限値が 1.25 以下であった場合に非劣性とした。また、対応のある t 検定及びノンパラメトリックな Wilcoxon の符号順位検定を用いて 2 つの投与間で比較した。

安全性

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を器官別大分類（SOC）及び基本語別、並びに本剤の曝露別に要約し、一覧表に示した。臨床検査値、バイタルサイン、併用薬の使用状況を要約し、一覧表に示した。また、被験者の年齢や性別に応じた成長速度を評価するために Z スコアを算出して要約した。

その他の評価基準

血中アンモニア濃度、血中アンモニア濃度上昇割合、高アンモニア血症発作の発現頻度及び DPI の変化を、組入れ前の 12 ヵ月間と継続投与期間の 12 ヵ月間で比較して要約し、一覧表に示した。血漿中代謝物濃度を要約した。神経心理学的検査及び治験薬の好みに関する評価の結果を要約し、被験者別に一覧表に示した。

2.7.6.6.2 結果の要約

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

(1) 切替え期間

切替え期間には 15 例が組み入れられ、29 日齢～2 歳未満が 4 例、2～6 歳未満が 11 例であった。15 例全例が試験を完了した。年齢の中央値は 3 歳であり、男性が 8 例、女性が 7 例であった。大多数の被験者（80%）は白人であり、2 例は黒人／アフリカ系アメリカ人、1 例はイラン人であった。

UCD の病型はアルギニノコハク酸リアーゼ（ASL）欠損症が 8 例（53%）、アルギニノコハク酸合成酵素（ASS）欠損症及びオルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症は各 3 例（20%）、アルギナーゼ（ARG）欠損症は 1 例（7%）であった。3 例が NaPBA の投薬及び食事に胃瘻チューブを使用したが、投与 10 日目の本剤の投薬に胃瘻チューブを使用した被験者は　なかった。また、経鼻胃管を使用した被験者はいなかった。

被験者 15 例のうち 10 例で、組入れ前 12 ヵ月間に少なくとも 1 件の高アンモニア血症発作が発現した。被験者当たりの高アンモニア血症発作の発現件数の中央値（範囲）は 1 件（0～7 件）であった。

(2) 継続投与期間

継続投与期間には 23 例が組み入れられ、切替え期間を完了した 15 例の全例及び継続投与期間に直接組み入れた 8 例が含まれた。被験者の年齢区分は 29 日齢～2 歳未満が 7 例及び 2～6 歳未満が 16 例であった。21 例（91%）が試験を完了し、2 例（9%）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が、高

アンモニア血症は本剤と「関連なし」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。

年齢の中央値は 3 歳であり、男性が 11 例及び女性が 12 例であった。大多数の被験者（83%）は白人であり、2 例は黒人／アフリカ系アメリカ人、1 例はアジア人、1 例はイラン人であった。

UCD の病型は ASL 欠損症が 10 例（44%）、ASS 欠損症及び OTC 欠損症が各 6 例（26%）、ARG 欠損症が 1 例（4%）であった。6 例が投薬及び食事に胃瘻チューブを使用したが、経鼻胃管を使用した被験者はいなかった。

2.7.6.6.2.2 有効性

(1) 切替え期間

組み入れられた 15 例全例が本剤及び NaPBA の両方の治験薬を投与され、ITT 集団に含まれた。

<u>血中アンモニア濃度の非劣性の解析</u>

本試験の対象とした 29 日齢～6 歳未満の小児 UCD 患者において、本剤の有効性が認められた。血中アンモニア濃度のコントロールでは、本剤の NaPBA に対する非劣性が認められた。対数変換スケールに基づく 90% CI の上限値が 1.002 及び 95% CI の上限値が 1.055 であり、事前に規定した非劣性マージンの上限値である 1.25 を下回った。血中アンモニア濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は、投与 1 日目の NaPBA 投与時と比較して 10 日目の本剤投与時で低かった［投与間の中央値の差：−37.84 μmol/L•h、p = 0.075（対応のある t 検定）、p = 0.033（Wilcoxon の符号順位検定）］。

<u>血中アンモニア濃度への影響</u>

血中アンモニア濃度の平均値は、全ての時点において NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった。1 日平均血中アンモニア濃度の平均値は NaPBA 投与時で 37 μmol/L 及び本剤投与時で 25 μmol/L、血中アンモニア濃度の C_{max} の平均値は NaPBA 投与時で 53 μmol/L 及び本剤投与時で 39 μmol/L であり、いずれも本剤投与時で低かった。これらの差は統計学的に有意ではなかったが、本剤が NaPBA と少なくとも同程度に血中アンモニア濃度をコントロールすることが示された。

<u>血中アンモニア濃度の推移</u>

絶食後の血中アンモニア濃度の平均値は、NaPBA 投与時及び本剤投与時における投与前及び投与 24 時間後のいずれも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 投与後と比較して本剤投与後で低かった。血中アンモニア濃度の平均値は、NaPBA 投与時及び本剤投与時のいずれも投与 12 時間後に最も高かった（本剤投与時：28.24 μmol/L、NaPBA 投与時:41.03 μmol/L）。本剤投与時では投与 8 時間後の濃度は 23.20 μmol/L であり最も低かった。NaPBA 投与時では投与 24 時間後の濃度は 34.66 μmol/L であり最も低かった。

本剤投与時の血中アンモニア濃度の 1 日平均値は、29 日齢～2 歳未満で 27.80 μmol/L 及び 2～6 歳未満で 24.32 μmol/L であり、2 つの年齢集団で同程度であると考えられた。NaPBA 投与中の血中アンモニア濃度の平均値は 29 日齢～2 歳未満の年齢集団で高かったが、これは 1 例の血中アンモニア濃度上昇を反映しており、本被験者では本剤投与中に血液検体が 1 回しか得られなかった。

ULN を超えた血中アンモニア濃度の検体

ULN を超えた血中アンモニア濃度の測定値の割合は、NaPBA 投与時の 38%（22/58 検体）と比較して本剤投与時の 15%（8/53 検体）で低かったが、統計学的有意差は認められなかった。ULN を超えた血中アンモニア濃度の測定値の数は、投与前、投与 8 時間後、投与 12 時間後及び投与 24 時間後の全ての時点で本剤投与時に少なかった。

アミノ酸濃度

血中グルタミン濃度は NaPBA 投与時（731 µmol/L）と比較して本剤投与時（677 µmol/L）で低かった。NaPBA 投与時からの変化量の中央値は−48 µmol/L であったが、統計学的有意差は認められなかった。

ASL 欠損症被験者の血中アルギニノコハク酸濃度の平均値（標準偏差）は、NaPBA 投与時の 417 µmol/L（196 µmol/L）と比較して本剤投与時の 332 µmol/L（146 µmol/L）で低かったが、統計学的有意差は認められなかった（p = 0.081）。ASL 欠損症被験者 8 例中 7 例では NaPBA 投与時の血中アルギニノコハク酸濃度の範囲は 237～777 µmol/L であり、高値を示した（血中アルギニノコハク酸濃度の基準範囲：0～1 µmol/L）。この 7 例中 6 例で、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時の血中アルギニノコハク酸濃度が低く、このうちほとんどの被験者で本剤投与時の血中アンモニア濃度が低かった。1 例に認められた本剤投与時の NaPBA 投与時からの変化量は、血中アルギニノコハク酸濃度で−192 µmol/L 及び血中アンモニア濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ で−423 µmol•h/L であり、いずれも ASL 欠損症被験者の中で最も大きく低下した。

(2) 継続投与期間

有効性の解析では、安全性解析対象集団の 23 例を用いた。

血中アンモニア濃度の推移

血中アンモニア濃度は 12 ヵ月間の継続投与期間を通して良好にコントロールされた。血中アンモニア濃度は、ベースライン後の全ての時点で標準化した ULN である 35 µmol/L を下回った。継続投与期間の血中アンモニア濃度は 19～28 µmol/L であり、経時的に明らかな傾向は認められなかった。

最大アンモニア濃度及び平均アンモニア濃度

被験者ごとの最大アンモニア濃度の平均値及び被験者ごとの平均アンモニア濃度の平均値は、組入れ前 12 ヵ月間と比較して継続投与期間で低かった。高アンモニア血症発作発現時を含む全ての利用可能な平均血中アンモニア濃度を解析した結果、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）と比較して継続投与期間の血中アンモニア濃度の平均値（38.7 µmol/L）で統計学的に有意な低下が認められた。

ULN を超えた血中アンモニア濃度の検体

ULN を超えた血中アンモニア濃度の割合は、組入れ前 12 ヵ月間（40%）と比較して継続投与期間（19%）で低かった。ULN の 2 倍超であった血中アンモニア濃度の割合は、組入れ前 12 ヵ月間（23%）と比較して継続投与期間（5%）で低かった。

高アンモニア血症発作

高アンモニア血症発作の発現割合は組入れ前 12 ヵ月間の 65%（15/23 例）と比較して継続投与期間の 30%（7/23 例）で低く、発現件数も組入れ前 12 ヵ月間（29 件）と比較して継続投与期間（12 件）で少なかった。

神経心理学的検査

神経心理学的検査の結果、臨床的に問題となる経時的変化は示唆されなかった。

2.7.6.6.2.3 薬物動態

(1) 切替え期間

PK パラメータの解析では、ITT 集団の 15 例を主要な解析に用いた。全体集団における PBA の $AUC_{0\text{-}24}$ は、本剤投与時で 255 μg•h/mL 及び NaPBA 投与時で 483 μg•h/mL であり、本剤投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ は年齢部分集団でも全体集団とおおむね同程度であった（29 日齢～2 歳未満の本剤投与時で 242 μg•h/mL、NaPBA 投与時 265 μg•h/mL ; 2～6 歳未満の本剤投与時 258 μg•h/mL、NaPBA 投与時 571 μg•h/mL）。全体集団における PAA 及び PAGN の $AUC_{0\text{-}24}$ も投与間で同程度であった。PBA と異なり、PAA 及び PAGN の $AUC_{0\text{-}24}$ は全体集団と比較して 29 日齢～2 歳未満の小児被験者でおおむね大きかったが、2 つの投与間では同程度であった。

尿中 PAGN 濃度及び尿中 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、ばらつきは少なかった。

以上より、29 日齢～6 歳未満の小児患者で、NaPBA 及び本剤投与時の代謝物の曝露量はおおむね同程度であった。また、PAA 及び PAGN の曝露量は、2～6 歳未満の小児と比較して 29 日齢～2 歳未満の小児の部分集団で大きかった。この結果は、患者間変動が大きく、2～6 歳未満の小児患者が少ないため慎重に解釈する必要があるが、PBA から PAA／PAGN への初回通過代謝、並びに PAA 及び PAGN のクリアランスが体表面積（BSA）と関連することを示す母集団 PK モデルの結果と一致していた。また、PAGN の排泄量（尿中 PAGN 濃度及び尿中 PAGN／クレアチニン濃度比として評価）は、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で同程度以上であることが示唆され、NaPBA 投与時と比較して本剤投与時でより一日にわたって均等に分布することを示す、6 歳以上の UCD 患者を対象とした過去の試験の結果と一貫していた。

(2) 継続投与期間

継続投与期間のベースライン時、投与 1 週時、投与 1 ヵ月時、投与 2 ヵ月時、投与 3 ヵ月時、投与 6 ヵ月時、投与 9 ヵ月時及び投与 12 ヵ月時に採取した血液及び尿検体から、PBA、PAA 及び PAGN の PK 結果を得た。投与 3 ヵ月時にのみ本剤の未変化体評価用に血液検体を採取した。

継続投与期間の血漿中 PBA 濃度の平均値は 8.7 μg/mL であり、投与 1 ヵ月時に最も高く、その後 12 ヵ月間に変化はみられなかった。血漿中 PAA 濃度は 34.4 μg/mL、血漿中 PAGN 濃度は 31.0 μg/mL であり、血漿中 PBA 濃度と同様の経過を示した。PAA／PAGN 比は投与 1 ヵ月時に最も高く、継続投与期間の平均値は 0.5 であった。

継続投与期間では、尿中 PAGN 濃度は経時的に大きく変化しなかった。尿中 PAGN 濃度の平均値は 14288 μg/mL であった。尿中 PAGN／クレアチニン比の平均値は 287.0 であった。尿中 PAGN／クレアチニン比と BSA で標準化した本剤投与量との間に、弱い正の相関（0.4 未満）が認められた（$p = 0.0001$）。

継続投与期間で本剤を 12 ヵ月間投与した結果、2～6 歳未満の小児及び 29 日齢～2 歳未満の小児で血漿中 PBA 濃度（2～6 歳未満：1.3 μg/mL、29 日齢～2 歳未満：1.4 μg/mL、以下同順）、血漿中 PAA 濃度（1.3 μg/mL、1.1 μg/mL）、血漿中 PAGN 濃度（15.9 μg/mL、14.6 μg/mL）及び PAA／PAGN 比（0.15、0.09）の中央値は同程度であった。

PAA が静脈内投与された成人癌患者で可逆的な神経毒性との関連が報告されている血漿中 PAA 濃度の範囲に含まれる検体が、111 検体のうち 1 検体に認められた。本被験者（[redacted] ヵ月齢の女児）の血漿中 PAA 濃度は投与 1 ヵ月時に 1214.6 μg/mL であった。本被験者の本剤投与量は調整されなかった。その後の血漿中 PAA 濃度はさらに低下した（175 μg/mL 以下）。

2.7.6.6.2.4 安全性

(1) 切替え期間

有害事象

治験薬が投与された 15 例が安全性解析対象集団に含まれた。TEAE は本剤投与時に 6 例（40%）に認められ、いずれも重症度は軽度であった。2 例以上に発現した TEAE は、嘔吐の 2 例（13.3%）のみであり、その他にリンパ節症、鼓腸、心雑音及び丘疹が各 1 例（6.7%）に認められた。重篤な TEAE 及び治験中止に至った TEAE は認められなかった。

嘔吐を発現した 2 例のうち 1 例では、スクリーニング時には認められなかった反復性嘔吐が投与 10 日目に認められ、新たな DPI 症状として記録された。本被験者では軽度の TEAE として 5 件の嘔吐も報告されていた。本被験者はスクリーニング時に NaPBA 投与に胃瘻チューブを使用したが本剤は経口投与しており、投与経路の変更が本剤投与時に認められた嘔吐の一因となった可能性が考えられた。

他の 1 例は胃瘻チューブを使用したスクリーニングでの NaPBA 投与時の大部分の時間で反復性嘔吐が認められた。本被験者は本剤の経口投与後（投与 5 日目）に嘔吐が悪化し TEAE として報告され、翌日消失した。この被験者も投与経路の変更が本剤投与時に認められた嘔吐の一因となった可能性が考えられた。DPI の記録では、投与 10 日目に反復性嘔吐は依然として認められたが、スクリーニング時からは改善していた。

他の被験者では本剤投与時に新たな症状の発現又は悪化は認められなかった。

UCD 及び NaPBA 治療に関連した症状

NaPBA は投与 1 日目にのみ投与され、NaPBA 投与時の悪心及び嘔吐などの既存症状は DPI として記録されたため、悪化しない限り TEAE として記録されなかったことから、投与 1 日目の NaPBA 投与時に TEAE は記録されなかった。

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。

UCD 治療薬評価アンケート及び本剤又は NaPBA のどちらを好むかに関する評価

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。

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。

NaPBA 又は本剤に対する好みに関する調査において、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。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。NaPBA を選択した保護者 1 名は、通常胃瘻チューブを用いて NaPBA を投薬しており本剤を経口投与するよりも NaPBA を投与する方が容易であったことが選択理由であった。

臨床検査

切替え期間において、血液学的検査値及び血液生化学的検査値に注目すべき変化は認められなかった。血中アルカリホスファターゼ（ALP）濃度の平均値は、NaPBA 投与時の 401.8 IU/L から本剤投与時の 282.2 IU/L に低下した（NaPBA 投与時からの変化量：−135.2 IU/L）。血中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）濃度の平均値も NaPBA 時の 101.1 IU/L から本剤投与時の 64.5 IU/L に低下した（NaPBA 投与時からの変化量 : −21.6 IU/L）。血中アルギニノコハク酸濃度の上昇は ASL 欠損症被験者で最も多く認められ、ベースライン時及び投与 10 日目の両時点で利用可能なデータを有した 7 例のうち 6 例で、血中アルギニノコハク酸濃度が NaPBA 投与時と比較して本剤投与時で低かった。同様に、ALP、ALT 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の血中濃度の上昇は、大部分が ASL 欠損症被験者及び ASS 欠損症被験者に認められており、これらの肝機能検査結果は被験者間にばらつきは大きいものの、NaPBA 投与時と比較して投与 10 日目で同程度又は低い傾向が認められた。OTC 欠損症被験者では肝機能検査結果は NaPBA 投与時におおむね基準範囲内であり、投与 10 日目に変化は認められなかった。

(2) 継続投与期間

有害事象

治験薬が投与された 23 例が安全性解析対象集団に含まれた。継続投与期間における本剤投与の忍容性は良好であった。死亡は認められなかった。重篤な TEAE が 11 例（48%）に発現したが、治験薬との因果関係ありと判断された事象はなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は重篤な高アンモニア血症の 1 例（4%）のみであり、本被験者は試験を中止した。重篤な高アンモニア血症は 7 例（30%）に発現し、いずれも高アンモニア血症発作に該当した。その他の重篤な TEAE として、嘔吐、過小食及び痙攣が各 2 例（9%）、胃腸炎及び皮膚化学熱傷が各 1 例（4%）に認められた。本剤の未知の毒性を示唆する TEAE 又は臨床検査結果の傾向は認められなかった。

継続投与期間中に 5%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.6-1 に示す。TEAE は 23 例（100%）に認められた。

最も多く認められた TEAE（SOC）は「感染症および寄生虫症」の 18 例（78%）であり、次いで「胃腸障害」が 15 例（65%）、「代謝および栄養障害」が 13 例（57%）であった。3 例以上（10%以上）に発現した 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%）、胃腸炎及び鼻漏が各 4 例（17%）、並びに中耳炎、食欲減退、鼻閉及び丘疹が各 3 例（13%）であった。

表 2.7.6.6-1　5%以上の被験者に発現した TEAE の発現被験者数及び発現割合（継続投与期間）

System Organ Class Preferred Term	Number (%)[a] of Patients All Patients (N = 23)
Any TEAE	23 (100)
血液およびリンパ系障害	4 (17)
リンパ節症	2 (9)
好中球減少症	2 (9)
胃腸障害	15 (65)
下痢	6 (26)
胃食道逆流性疾患	2 (9)
嘔吐	12 (52)
全身障害および投与局所様態	9 (39)
発熱	9 (39)
感染症および寄生虫症	18 (78)
耳感染	2 (9)
胃腸炎	4 (17)
中耳炎	3 (13)
上気道感染	14 (61)
傷害、中毒および処置合併症	4 (17)
臨床検査	6 (26)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (9)
アスパラギン酸アミノトラ　スフェラーゼ増加	2 (9)
血中アルカ　ホスファターゼ増加	2 (9)
血中重炭酸塩減少	2 (9)
代謝および栄養障害	13 (57)
食欲減退	3 (13)
高アンモニア血症	7 (30)
過小食	2 (9)
神経系障害	7 (30)
痙攣	2 (9)
反射減弱	2 (9)
嗜眠	2 (9)
精神障害	2 (9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (48)
咳嗽	6 (26)
鼻閉	3 (13)
鼻漏	4 (17)
皮膚および皮下組織障害	8 (35)
丘疹	3 (13)
皮膚異常臭	2 (9)

Source: ［5.3.3.2.5］HPN-100-012 (SE) CSR Table 17
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) Patients who reported the same SOC and/or PT on more than one occasion were counted only one time for that SOC and/or PT. Adverse events were coded using MedDRA version 12.1.

UCD 及び NaPBA 治療に関連した症状

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又は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。

DPI として評価された UCD に関連する徴候及び症状には、発育不全、易刺激性／激越／過度の啼泣、反復性悪心、反復性嘔吐、発作性嗜眠／眠気、慢性／反復性頭痛及び蛋白不耐症が含まれた。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。最も多く改善が報告された徴候及び症状は反復性嘔吐であり（投与 12 ヵ月時に 33%）、次いで反復性悪心及び蛋白不耐症（各 27%）、慢性／反復性頭痛（20%）、発作性嗜眠／眠気（19%）、並びに易刺激性／激越／過度の啼泣（14%）であった。

DPI として評価された UCD 治療に関連する徴候及び症状には、体臭、口／喉の灼熱感、胸やけ、投薬時又は投薬後の嘔吐、反復性腹痛及び薬剤の匂い又は味による食事拒否が含まれた。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、8 例でスクリーニング時に認められた体臭は投与 12 ヵ月時に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。投与 12 ヵ月時に最も多く改善が報告された徴候及び症状は反復性腹痛（47%）であり、次いで体臭（43%）、投薬時又は投薬後の嘔吐（24%）、胸やけ（22%）、薬剤の匂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。

UCD 治療薬評価アンケート及び本剤又は NaPBA のどちらを好むかに関する評価

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。

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。

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。

臨床検査

継続投与期間中に本剤の毒性を示唆する血液学的検査値及び血液生化学的検査値の平均値の変動は認められなかった。いずれの肝機能検査結果も試験期間中に安定又は改善した。血中 ALT 濃度はベースライン時の 80.5 IU/L から投与 12 ヵ月時の 58.9 IU/L に低下し、血中 ALP 濃度はベースライン時の 351.7 IU/L から投与 12 ヵ月時の 253.2 IU/L に低下した。特に ASL 欠損症などの UCD の病型の患者では、血中 ALT 濃度と血中 ALP 濃度の上昇が多く認められたため、全体集団

における濃度低下は全般的な改善を示唆している。

高アンモニア血症を除く臨床検査値異常は 8 例で非重篤な TEAE として報告され、好中球減少症、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加及び血中重炭酸塩減少の各 2 例（9%）、並びに血中カルシウム増加、アミノ酸濃度減少、リンパ球数増加及び低カリウム血症の各 1 例（4%）が含まれた。1 例で発現した中等度の好中球減少症及び 1 例で発現した中等度の ALT 増加（TEAE の悪化）を除き、いずれの TEAE も重症度は軽度であった。

臨床検査値異常の TEAE のうち 5 件は、ASL 欠損症の 1 例に発現した。本被験者はベースライン時に血中 ALT 濃度高値が認められたが、血中 ALT 濃度は一過性に上昇した後にベースライン時の値を下回る濃度に低下した。また、ベースライン時に血中アルギニン濃度低値が認められたが、血中アルギニン濃度は一過性に低下した後にベースライン値超の濃度に上昇した。血中カルシウム濃度及び血中 AST 濃度はベースライン時に基準範囲内であり、一過性に上昇した後に試験期間中に低下した。リンパ球数はベースライン時に基準範囲内であり、その後増加して未回復であった。

血中 ALP 増加が発現した 2 例（ASL 欠損症及び ASS 欠損症が各 1 例）で、ベースライン時に血中 ALP 濃度高値が認められ、1 例では血中 ALP 濃度の上昇は一過性であった。他の 1 例では血中 ALT 濃度の上昇（ベースライン時には基準範囲内）も認められたが、未回復であった。

血中重炭酸塩減少が発現した 2 例（ASS 欠損症及び OTC 欠損症が各 1 例）で、血中重炭酸塩濃度はベースライン時に基準範囲内であり、そのうちの 1 例では血中重炭酸塩濃度の低下は一過性であった。好中球減少症が発現した 2 例（ASS 欠損症及び ASL 欠損症が各 1 例）で、好中球数はベースライン時に低値を示し、試験期間中に増加した。そのうちの 1 例ではベースライン時に血中カリウム濃度が基準範囲内であったが、一過性に低下し試験期間中に上昇した。他の 1 例（ASS 欠損症）では、血中 AST 濃度はベースライン時には基準範囲内であったが、その後一過性の上昇が認められ、試験期間中にベースライン時の値を下回る濃度に低下した。

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時の値に回復した。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。

2.7.6.6.3 結論

(1) 切替え期間

29 日齢～6 歳未満の小児 UCD 患者で本剤の良好な安全性が示された。また、本剤投与による血中アンモニア濃度のコントロールは、NaPBA 投与と比較して同等以上であることが示された。

(2) 継続投与期間

本剤を 12 ヵ月間投与したとき、本剤の良好な忍容性が認められた。また、本剤の長期投与において、血中アンモニア濃度の平均値は基準範囲内であり、組入れ前 12 ヵ月間と比較して高アンモニア血症発作の発現件数は少なく、血中アンモニア濃度のコントロールに対する効果が示された。さらに、UCD 及び UCD 治療に関連する症状に全般的な改善が認められた。

2.7.6.7 UP 1204-002 試験：肝硬変を伴う肝機能障害患者及び健康成人を対象とした HPN-100 の薬物動態、薬力学及び安全性を検討する非盲検、第 Ib 相臨床試験（添付資料番号：[5.3.3.3.1]、評価資料）

2.7.6.7.1 試験デザイン及び計画の概要

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

治験実施医療機関：

2 施設（ウクライナ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2006 年 9 月 27 日

最後の被験者の最終観察日：2007 年 6 月 11 日

開発のフェーズ：

第 Ib 相

目的：

主要目的

肝硬変を有する肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A、B 又は C）並びに年齢及び性別を一致させた健康成人に HPN-100［フェニル酪酸グリセロール（GPB)］（以下、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安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- 肝硬変を有する肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A、B 又は C）並びに年齢及び性別を一致させた健康成人に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薬物動態（PK）及び薬力学（PD）プロファイルを評価する。
- 肝硬変を有する肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A、B 又は C）並びに年齢及び性別を一致させた健康成人に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血漿中アミノ酸及びカルニチン濃度の変動を評価する。

試験方法：

本試験は、Child-Pugh 分類［A、B 又は C（各群 8 例)］に従ってグループ化した肝硬変を有する肝機能障害患者（24 例)、並びに年齢及び性別を一致させた健康成人（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。健康成人から本試験を開始し、次いで肝硬変を有する Child-Pugh 分類 A の被験者、Child-Pugh 分類 B の被験者、最後に Child-Pugh 分類 C の被験者の順に治験薬が投与され、本試験を完了した。本剤を投与 1 日目に単回、投与 8 日目～14 日目に 1 日 2 回及び投与 15 日目に単回経口投与した。安全性、PK 及び PD 評価のために本剤の投与期間を通して血液検体及び尿検体を採取し、投与 1 日目、8 日目及び 15 日目では血

液検体を連続して採取した。

被験者数：

計画時

32 例（各群 8 例）

解析時

合計 32 例が intent-to-treat（ITT）集団及び安全性解析対象集団に含まれ、PK 解析にも使用された。

診断及び主な組入れ基準：

18 歳以上の男性及び女性で、組入れ時点で肝硬変を有する慢性肝機能障害と診断され、Child-Pugh 分類 A、B 又は C の被験者を適格とした。対照群では肝機能が正常な健康成人を適格とした。肝機能障害のためにラクツロースを投与中の被験者は、治験薬投与前に少なくとも 30 日間治療用量が投与されており、試験期間中も投与を継続することとした。女性被験者は、妊娠検査の結果が陰性であり、医学的に承認された避妊法を使用しているか、避妊手術を受けた記録を有することとした。

被験薬、投与量及び投与方法：

本剤 100 mg/kg を投与 1 日目と 15 日目に単回経口投与、投与 8 日目～14 日目に 1 日 2 回経口投与した。

対照薬、投与量及び投与方法：

該当なし

投与期間：

試験期間はスクリーニングを含み最長 38 日間とし、本剤の投与期間は 9 日間とした。

評価基準：

有効性

本試験では有効性を評価していない。

薬物動態

投与 1 日目、8 日目及び 15 日目の投与前、投与 15 及び 30 分後、投与 1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間後、並びに投与 1 日目及び 15 日目の投与 48 時間後に PK 評価用血液検体を採取した。投与 9 日目～14 日目の朝の投与前及び朝の投与 2 時間後に血液検体を採取した。投与 1 日目、8 日目及び 15 日目の投与後 0～4、4～8、8～12 及び 12～24 時間、並びに投与 1 日目及び 15 日目の投与後 24～48 時間に尿検体を採取した。

血漿中 GPB、並びに以下の血漿中及び尿中本剤代謝物の PK パラメータを算出した。

- フェニル酪酸（PBA）、フェニル酢酸（PAA）、フェニルアセチルグリシン（PAG）、フェニルアセチルグルタミン（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）

主要な血漿中 PK パラメータを投与 15 日目の PBA 及び PAA の AUC_{0-t} 及び C_{max} とし、主要な尿中 PK パラメータを投与 15 日目の投与後 48 時間までの尿中 PAGN 排泄量とした。

薬力学

投与前、投与 1 日目及び 15 日目の投与 2、4、8、12、24 及び 48 時間後、投与 8 日目の投与前、投与 2、4、8 及び 12 時間後、並びに投与 9 日目～14 日目の朝の投与前及び朝の投与 2 時間後にアンモニア濃度測定用血漿検体を採取した。

安全性

- 有害事象
- 身体検査
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図（ECG）
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、プロトロンビン時間、国際標準化比、アミノ酸組成）

統計手法：

薬物動態

主要 PK パラメータ（投与 15 日目の PAA 及び PBA の AUC_{0-t} 及び C_{max} 並びに投与 15 日目の投与後 48 時間までの尿中 PAGN 排泄量）の対数変換したデータに基づき、Child-Pugh 群の項を含む一元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて、幾何平均値の比（Child-Pugh 各群／対照群）を推定した。事後解析として、Child-Pugh 各群の投与 15 日目の PAGN の AUC_{0-t} 及び C_{max} を対照群と比較した。また、本剤の空腹時及び食事とともに投与したとき、並びに単回投与時及び反復投与時の PK パラメータを比較するため、副次的解析を実施した。また、PK パラメータ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。

薬力学

血中アンモニア濃度データについては、統計学的検定を実施せず記述的に示した。

心電図

ECG データとして、各測定時点の QT 間隔、Bazett 補正式を用いて心拍数で補正した QT（QTcB）間隔及び Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT（QTcF）間隔のベースライン時からの変化量を示した。ECG データを Computer Assisted Measurement of Intervals システムを用いて臨床的に分析した。各測定時点の主な ECG データ（心拍数、PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔、QTcB 及び QTcF 間隔）の平均値と投与前値を対応のあるスチューデントの t 検定を用いて比較した。

その他

その他の安全性及び人口統計学的データを記述的に示した。

有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 8.0 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語別に示した。治験薬投与後に発現した有害事象及び試験期間中に悪化した既存の有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。

2.7.6.7.2 結果の要約

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には 32 例が組み入れられ、Child-Pugh A 群、B 群及び C 群、並びに健康成人群の各群に 8 例が含まれた。32 例全例が試験を完了し、ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。人口統計学的特性は被験者群間で同様であった。Child-Pugh A 群と B 群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。

2.7.6.7.2.2 薬物動態

<u>血漿中薬物動態</u>

全ての群で、PAG、PBG 及び PBGN の血漿中濃度はいずれの測定時点でも定量下限未満であった。PBA の C_{max} の平均値は健康成人で低く、肝機能の低下に伴ってわずかに高くなる傾向が認められたが、各群の C_{max} の範囲は群間で広く重なりが認められた。これらの結果は、肝硬変を有するより重度の肝機能障害の被験者で、PBA から PAA への代謝が低下したことを示唆している。投与後の血漿中 PAGN 濃度は、全ての群で同程度であった。

PBA 及び PAA の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} はいずれも Child-Pugh A 群及び健康成人群と比較して Child-Pugh B 群及び C 群で高い傾向が認められたが、投与 15 日目のこれらの PK パラメータで Child-Pugh 各群と健康成人群との間に統計学的有意差は認められなかった（表 2.7.6.7-1）。

表 2.7.6.7-1 PBA 及び PAA の投与 15 日目の PK パラメータの幾何平均値の比
（Child-Pugh 各群／健康成人）

Analyte	Subject group	Geometric mean 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	
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 Tables 14.2.1.24-14.2.1.27
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}t}$ = 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; PAA = phenylacetate; PBA = phenylbutyrate; PK = pharmacokinetic.

投与 1 日目及び 15 日目の血漿中 PK パラメータは、肝硬変を有する被験者と健康成人との間で一貫した差は認められなかった。

本剤の PK は、空腹時投与（投与 1 日目）と食事とともに投与したとき（投与 8 日目）との間で統計学的有意差は認められなかった。

反復投与期間（投与 8 日目～14 日目）の PBA 及び PAA の血漿中濃度は、Child-Pugh A 群及び健康成人群と比較して Child-Pugh B 群及び C 群で高い傾向が認められた。血漿中 PBA 濃度は、Child-Pugh A 群と健康成人群では反復投与期間の各投与日の間に投与前値付近まで戻ったが、Child-Pugh B 群及び C 群では PBA の蓄積が認められた。一方、血漿中 PAA 濃度は、Child-Pugh B 群及び C 群を含む全ての群で反復投与開始後 2～3 日間は投与前値がわずかに上昇したが、以降は継続して上昇しなかったことから、定常状態に達したことが示唆された。PAGN の投与前濃度も反復投与開始日に上昇し、反復投与期間を通して濃度が維持したことから、定常状態に達したことが示唆された。

反復投与期間（投与 8 日目～14 日目）の PAA 及び PAGN の血漿中濃度はいずれも上昇し、全ての群で投与 8 日目～15 日目の間に AUC_{0-12} がかなり増加し、Child-Pugh B 群と C 群では PBA の蓄積が認められた。投与 8 日目と投与 15 日目（定常状態）の差は、全被験者での PAA の AUC_{0-12} と C_{max} で有意であったが（$p < 0.001$）、PBA では有意ではなかった。

投与 15 日目の投与後、PAA の曝露量と肝機能障害との間に有意な正の相関が認められ、末期肝疾患モデル（MELD）スコアの悪化とともに曝露量は増加したが、PBA では有意な相関は認められなかった。また、PAA 及び PBA の曝露量と糸球体濾過量（GFR）との間に有意な関係は認められなかった。事後解析の結果では、PAGN の曝露量と GFR の間に有意な負の相関が認められ、GFR が小さいほど PAGN の血漿中曝露量が増加することが認められた。

尿中薬物動態

毎日の投与後、PAGN が主要代謝物として排泄され、投与 1 日目に投与された本剤の 42%～49%、投与 8 日目に 25%～45%、投与 15 日目に 58%～85%が PAGN として排泄された。極めて少量（本剤総投与量の 0.05%以下）の PBA 及び PAA が尿中に排泄された。Child-Pugh C 群では各時点で、PBA 及び PAA が他の群よりも多く尿中に排泄された。このことから、肝代謝が著しく障害されていると本剤の代謝に影響を及ぼす可能性が示唆されたが、被験者数が少ないため、結論づけることはできなかった。

尿中 PAGN 排泄量は、いずれの Child-Pugh 群も健康成人群と比較して有意な差は認められなかった。2 モルのアンモニアが 1 モルの PAA と結合して PAGN を生成することから、尿中 PAGN 排泄量は本剤のアンモニア除去能の指標となる。本試験の結果、肝機能障害は本剤のアンモニア除去能に有意な影響を及ぼさなかった。

尿中 PAGN 排泄量は本剤の空腹時投与（投与 1 日目）と食事とともに投与したとき（投与 8 日目）で差は認められなかった。

反復投与時の尿中 PAGN 排泄量は、全ての群で単回投与時と比較して有意に増加した。この結果は、反復投与開始後 1～3 日間に認められた血漿中 PAA 及び PAGN 濃度の上昇と一致しており、その後、定常状態に達したと推測される。

2.7.6.7.2.3 薬力学

スポット検体を用いて評価した血中アンモニア濃度は、各群で経時的に大きく変動し、群間でばらつきが大きかった。著しく高い血中アンモニア濃度が一部で認められたこと及び各群の血中アンモニア濃度が経時的に大きく変動したことから、アンモニア測定装置に問題があったことが示された。このことから、血中アンモニアデータは慎重に解釈すべきである。

2.7.6.7.2.4 安全性

試験期間中に重篤な TEAE 及び治験中止に至った TEAE は認められなかった。

TEAE は 32 例中 26 例（81.3%）に認められた。TEAE は、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（62.5%）、Child-Pugh 各群では 8 例中 7 例（87.5%）に TEAE が発現した。全ての TEAE を表 2.7.6.7-2 に示す。

最も多く認められた TEAE（SOC）は「臨床検査」の 18 例（56.3%）であった。体温上昇が 10 例（31.3% ; Child-Pugh 群のみ）に認められ、次いで、血小板数減少が 5 例（15.6% ; Child-Pugh A 群 4 例及び健康成人群 1 例）に認められた。

次いで多く認められた TEAE（SOC）は「胃腸障害」の 11 例（34.4%）であり、そのうち上腹部痛が 4 例（12.5%）に認められた。「神経系障害」が 8 例（25.0%）に認められ、そのうち頭痛が 7 例（21.9%）に認められた。

大部分の TEAE は治験薬と「関連なし」（9 例、28.1%）又は「関連があるかもしれない」（20 例、62.5%）と判断され、「明らかに関連あり」と判断された TEAE はなかった。

表 2.7.6.7-2 全ての TEAE の発現被験者数及び発現件数（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	N sub. (N AEs)				
	Child-Pugh A (n = 8)	Child-Pugh B (n = 8)	Child-Pugh C (n = 8)	Healthy Volunteers (n = 8)	All (n = 32)
臨床検査	5 (9)	5 (10)	4 (6)	4 (7)	18 (32)
体温上昇	2 (4)	5 (8)	3 (5)	0 (0)	10 (17)
血小板数減少	4 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	5 (5)
血中ブドウ糖増加	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	2 (3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
好酸球数増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
白血球数減少	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
白血球数増加	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
胃腸障害	4 (8)	3 (8)	2 (6)	2 (3)	11 (25)
上腹部痛	2 (2)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	4 (6)
悪心	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
消化不良	2 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)
下痢	0 (0)	1 (3)	1 (1)	0 (0)	2 (4)
腹部不快感	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
下腹部痛	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
心窩部不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
おくび	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
神経系障害	3 (3)	1 (1)	2 (4)	2 (2)	8 (10)
頭痛	2 (2)	1 (1)	2 (4)	2 (2)	7 (9)
傾眠	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1)	2 (2)	2 (3)	0 (0)	5 (6)
咽喉頭疼痛	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
咽喉刺激感	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
労作性呼吸困難	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
鼻出血	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
心臓障害	0 (0)	2 (2)	1 (3)	0 (0)	3 (5)
頻脈	0 (0)	2 (2)	1 (3)	0 (0)	3 (5)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
関節痛	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
背部痛	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
全身障害および投与局所様態	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
無力症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
胸痛	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
血管障害	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
末梢冷感	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

Source: ［5.3.3.3.1］UP 1204-002 CSR Table 19

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number; n = number of subjects in the group; sub = subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: TEAEs were coded using MedDRA version 8.0.

臨床検査の異常所見は、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の変動に一貫した傾向は認められなかった。

各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し、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。

投与 1 日目の全ての群、並びに投与 15 日目の Child-Pugh A、B 及び C 群で本剤投与後 12 時間の口腔体温の平均値が最大 0.6°C 上昇した。このことは、これらの群で TEAE として報告された口腔体温の上昇と一致していた。

本剤投与後に心拍数の系統的な増加は認められなかった。

投与前と比較して投与 1 日目に心拍数が減少し、投与 7 日目及び 15 日目も心拍数の減少が持続したが、減少の程度は投与 1 日目と比較して小さかった。Child-Pugh C 群及び健康成人群で心拍数の変化量が最も大きかった。

QRS 時間に変動が認められたが、変動の程度は小さかった。Child-Pugh B 群では、統計学的に有意な QRS 時間の短縮が認められたが、臨床的に重要ではないと判断された。本剤が心室再分極に及ぼす影響を評価した結果、主に QTcB 及び QTcF の短縮が認められた。Child-Pugh A 群の追跡調査時の QTcB は投与前から最も大きく延長し、変化量は 13.15 ms であった。健康成人群の投与 15 日目の QTcB は投与前から最も大きく短縮し、変化量は−15.75 ms であった。

本試験では、単回での心電図を各時点で収集したため、解析の信頼性が十分でない可能性がある。心電図所見を確定するには心電図を 3 回ずつ収集する必要がある。心電図データのばらつきは、単回の心電図収集で予想されるばらつきと一致していた。このことを考慮すると、用量依存的な QT 間隔延長の明らかな徴候は認められなかった。心拍数、PR 間隔、QRS 時間及び心室再分極のデータから、本剤投与による心電図の異常所見は認められなかった。

2.7.6.7.3 結論

本剤を単回及び反復投与したときの忍容性は良好であった。全ての TEAE は軽度又は中等度であった。投与後に最も多く認められた所見は、体温のわずかな上昇であった。いずれの群でも、用量依存的な QTc 間隔延長の明らかな徴候は認められなかった。

本剤は全ての群で予想される主要な代謝経路（PBA から PAA、PAA から PAGN）を介して代謝された。

反復投与中、PAA 及び PAGN の血漿中濃度は、全ての群で反復投与開始後 1～3 日で定常状態に達したと推測された。PAA の曝露量と MELD スコアとの間に有意な正の相関が認められ、MELD スコアの悪化とともに曝露量が増加したが、PAA の曝露量と GFR との間に有意な関係は認められなかった。しかし、GFR と PAGN の血漿中曝露量との間に関連性が認められた。

本剤の主要代謝物である PAGN 排泄量は、全ての群で同程度であった。PAGN 排泄量はアンモニア除去能の指標であり、本試験の結果から肝機能障害及び肝硬変は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。

2.7.6.8　HPN-100-010 試験：健康成人被験者を対象とした HPN-100 の心電図に及ぼす作用を評価する二重盲検、無作為化、クロスオーバー試験（thorough QTc 試験）（添付資料番号：[5.3.4.1.1]、評価資料）

2.7.6.8.1　試験デザイン及び計画の概要

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

治験実施医療機関：

1 施設（米国）

試験期間：

2010 年 5 月 11 日～2010 年 9 月 16 日

開発のフェーズ：

第 I 相

目的：

(1)　Arm 1

主要目的

- HPN-100（以下、本剤）を臨床用量を超える用量まで反復漸増投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

(2)　Arm 2

主要目的

- 健康被験者を対象として定常状態の本剤代謝物［フェニル酪酸（PBA）、フェニル酢酸（PAA）及びフェニルアセチルグルタミン（PAGN）］が 12 誘導心電図（ECG）パラメータに及ぼす影響を評価する。

副次目的

- Bazett 補正式を用いて心拍数で補正した QT（QTcB）間隔、Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT（QTcF）間隔、心拍数、QT 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び ECG 形態的パターンを用いて、定常状態の本剤代謝物がベースライン時からの変化量に及ぼす影響を評価する。
- 被験者ごとの補正式を用いて心拍数で補正した QT（QTcI）間隔のベースライン時からの変化量、並びに PBA、PAA 及び PAGN の薬物動態（PK）の相関を評価する。
- 本剤の代謝に及ぼす性別の影響を検討する。
- 本剤の全般的な安全性及び忍容性を評価する。

試験方法：

(1) Arm 1

Arm 1 は、Arm 2 で用いる本剤の臨床用量を超える安全で忍容性が良好な用量を決定することを目的とし、健康被験者を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復漸増投与、安全性及び忍容性リードイン試験であった。2 つの連続したコホート（各 6 例）に本剤（4 例）又はプラセボ（2 例）を投与した。本剤（9 mL 又は 12 mL）を 1 日 3 回、3 日間投与することとした。

治験責任医師、治験依頼者及び治験依頼者のメディカルモニターが安全性及び忍容性に関するデータを　ビューして許容可能と判断した後、Arm 2 で用いる臨床用量を超える用量を決定し、Arm 2（thorough QTc 試験）を開始可能とした。

(2) Arm 2

Arm 2 は、健康被験者を対象とした二重盲検、無作為化、単施設、4 群クロスオーバー、プラセボ及び陽性対照試験であった。陽性対照としたモキシフロキサシンは盲検化されなかったが、中央 ECG 検査室に対しては、全ての治験薬が盲検化された。

86 例の健康被験者が、本剤 2 用量（臨床用量及び臨床用量を超える用量）、プラセボ及びモキシフロキサシンで構成された 4 つの治験薬を無作為化された投与順序でそれぞれ 3 日間投与された。各投与間に最低 4 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

各投与期間の 1 日目（ベースライン時、投与前）及び 3 日目（定常状態の血漿中フェニル酪酸グリセロール濃度に達した後）の時間を一致させた ECG データを収集した。ECG は標準的な連続デジタル 12 誘導 ECG 記録計（モルタラ H12+）を用いて事前に規定した測定時点に記録した。ECG の測定について、本剤代謝物の濃度が最も高いと予測される時点及び本剤代謝物が存在する時点の ECG データを収集するデザインとした。各測定時点に約 1 分間隔で 4 回の ECG データを収集した。

被験者数：

本試験には 98 例が組み入れられた。12 例が Arm 1 に組み入れられ、10 例が試験を完了した。86 例が Arm 2 に組み入れられた。60 例が Arm 2 に組み入れられる予定であったが、試験を中止した被験者がいたため 26 例が補完された。Arm 2 に組み入れられた被験者のうち 57 例が試験を完了した。

Arm 1 では、本剤が投与された 8 例全例は intent-to-treat（ITT）集団及び最大の解析対象集団の両方に含まれた。プラセボが投与された 4 例は ITT 集団に含まれたが最大の解析対象集団からは除外された。

Arm 2 では、本剤が投与されなかった 8 例及び本剤投与期間で本剤が 3 日目までは投与されなかった 7 例は ITT 集団に含まれたが、最大の解析対象集団からは除外された。Arm 2 の残りの被験者は ITT 集団及び最大の解析対象集団の両方に含まれた。

診断及び主な組入れ基準：

- 年齢 18～45 歳の男性又は女性。
- 体格指数（BMI）が 19.0～29.9 kg/m^2 である者。
- 非喫煙者。
- 既往歴、身体検査、12 誘導 ECG 及び臨床検査の結果に基づき、良好な健康状態である者。

- 収縮期血圧が 90～140 mmHg 又は拡張期血圧が 95 mmHg 未満であり、スクリーニング時に ECG の結果が正常（QRS 間隔が 110 msec 以下、QTcB が 450 msec 以下、PR 間隔が 240 msec 以下）である者。

治験薬、投与量及び投与方法：

(1) Arm 1

被験者を本剤又はプラセボに 2:1 の比で無作為に割り付け、以下のいずれかのコホートで 3 日間投与した。投与にはシリンジを用いた。

- コホート A：本剤 9 mL（29.7 g/日）又はプラセボ 9 mL を 1 日 3 回で経口投与
- コホート B：本剤 12 mL（39.6 g/日）又はプラセボ 12 mL を 1 日 3 回で経口投与

(2) Arm 2

本剤 2 用量（臨床用量及び臨床用量を超える用量）、プラセボ及びモキシフロキサシンで構成された 4 つの治験薬を無作為化された投与順序でそれぞれ 3 日間投与した。各投与間に最低 4 日間のウォッシュアウト期間を設けた。投与群 A、C、D 及び E では、投与にシリンジを用いた。

- 投与群 A：プラセボを 1 日 3 回で経口投与
- 投与群 B：モキシフロキサシン 400 mg 錠を単回経口投与
- 投与群 C：本剤 4 mL を 1 日 3 回で経口投与（13.2 g/日）（Arm 2 再開後の臨床用量）
- 投与群 D：本剤 6 mL を 1 日 3 回で経口投与（19.8 g/日）（Arm 1 完了後の臨床用量、Arm 2 再開後の臨床用量を超える用量）
- 投与群 E：本剤 9 mL を 1 日 3 回で経口投与（29.7 g/日）（Arm 1 完了後の臨床用量を超える用量）

当初予定されていた本剤の臨床用量は 6 mL 1 日 3 回投与（19.8 g/日）であり、臨床用量を超える用量は 9 mL 1 日 3 回投与（29.7 g/日）であった。Arm 2 は Period 1 の 33 例で忍容性に問題があったため中断された。頭痛、悪心（軽度～重度）、浮動性めまい及び嘔吐を含む有害事象のため、33 例のうち 7 例が試験を中止した。入手可能なデータを評価した後、本剤の臨床用量及び臨床用量を超える用量をそれぞれ 4 mL 1 日 3 回投与及び 6 mL 1 日 3 回投与に減量した。試験が中断及び再開されたため、本剤 6 mL が 2 period 投与された 7 例を含めた 10 例で本剤が 3 period 投与された。

評価基準：

<u>薬物動態</u>

モデルに依存しない方法を用いて、PBA、PAA 及び PAGN の血漿中濃度に基づき、PK パラメータ［C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-8}、AUC_{0-23}、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F（CL/F_m）、V_z/F（V_z/F_m）］を被験者ごとに算出した（算出可能な場合）。

PAA 及び PAGN の尿中濃度に基づき、PK パラメータ（Ae、fe、CL_R）を被験者ごとに算出した（算出可能な場合）。

WinNonlin（Pharsight Corporation、Ver.5.2）を用いて PK パラメータを算出した。

<u>心電図</u>

Arm 2 でのみ、モルタラ H12+を用いて各投与期間の 1 日目（投与前）及び 3 日目（投与後）に

ECG データを収集した。ECG データはフラッシュカードに連続的に記録され、中央 ECG 検査室がフラッシュカードを受領して解析するまで、レビューのために使用できなかった。以下に詳述する事前に規定した測定時点の ECG データを、注釈付きの高解像度マニュアルオンスクリーンキャリパー半自動法を用いて一元的に解析した。ベースライン時の ECG データを収集するために各投与期間の 1 日目の投与約 1 時間前にモルタラ H12+を用いて記録を開始した。また、各投与期間の 3 日目の投与直前に記録を開始し、24 時間後に終了した。

各投与期間では、ベースライン時及び投与日の 12 誘導 ECG データを収集し、1 時点あたりフラッシュカードから約 1 分間隔で 4 回データを抽出した。ECG データの収集時点を各投与期間の 1 日目（ベースライン時）の初回投与 45、30 及び 15 分前、並びに各投与期間の 3 日目の初回投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16 及び 23 時間後とした。ベースライン時は 4 つの各投与期間で 3 時点、計 48 回の ECG データを解析した。各投与期間の 3 日目は、それぞれ 12 時点、計 48 回の ECG データを解析した。

安全性

- 有害事象
- 12 誘導 ECG
- バイタルサイン
- 身体検査
- 臨床検査

統計手法：

薬物動態

PBA、PAA 及び PAGN の血漿中濃度、並びに PAA 及び PAGN の尿中濃度について、該当する場合は記述統計量を投与別及び測定時点別に集計した。

Arm 2 の治験実施計画書改訂でのみ統計解析を追加したため、Arm 2 の治験実施計画書改訂前（Arm 1 及び再開前の Arm 2）のデータは統計解析に含まれなかった。そのため、Arm 2 の被験者に対する反復測定は実施していない。

統計解析

Arm 2 でデータが得られた場合、PK パラメータの最大の解析対象集団に対し、PBA、PAA 及び PAGN の用量補正した血漿 PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}23}$ 及び C_{max}）及び尿中 PAGN の用量補正した総累積 Ae に対する性別の影響を、分散分析モデルを用いて男女間で比較した。用量補正した $AUC_{0\text{-}23}$、C_{max} 及び総累積 Ae のデータを解析前に自然対数変換した。

心電図

心拍数、並びに PR、QRS、QT 及び心拍数で補正した QT（QTc）（QTcI、QTcF 及び QTcB の 3 種類）間隔時間については、中心傾向及び外れ値の影響を記述することとした。被験者ごとに補正した QT 間隔時間は、QT 間隔時間に対する心拍数の影響を最も適切に補正したため、主要評価項目の評価には QTcI を用いた。QTcI のベースライン時からの変化量の各時点のプラセボ群との差を主要評価項目とし、片側 95% CI の上限が全ての時点で 10 msec を超えない場合に本剤は ECG に影響しないと結論付けることとした。その他の QTc 補正法は従来の指標として提供された。「新しい」ECG の形態的変化を、ベースライン時では認められなかったものの治療開始後に認められた ECG の形態的変化と定義した。

PK-薬力学（PD）解析で、QTcI、QTcF 及び QTcB 間隔のプラセボで補正したベースライン時か

らの変化と PAA、PBA 及び PAGN の血漿中濃度との関係を検討した。本剤代謝物別及び投与群別に線形混合効果モデルを用いて解析し、血漿中濃度、切片及び被験者を変量効果に含めた。

安全性

安全性パラメータについて記述統計量を算出した。正式な統計解析は計画されなかった。治験薬初回投与から試験終了までに報告された事象を有害事象として集計した。有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 12.1 を用　てコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語別に示した。

2.7.6.8.2 結果の要約

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

(1) Arm 1

Arm 1 では、組み入れられた 12 例のうち 10 例（83.3%）が試験を完了した。1 例が投与 2 日目に同意を撤回し、他の 1 例が投与 4 日目に有害事象（嘔吐）のため試験を中止した。

(2) Arm 2

Arm 2 では、60 例が組み入れられる予定であったが、試験を中止した被験者がいたため、26 例が補完されて計 86 例が組み入れられた。Arm 2 に組み入れられた被験者のうち 57 例（66.3%）が試験を完了し、29 例（33.7%）が試験を中止した。中止理由は、有害事象が 18 例（20.9%）、選択／除外基準の遵守状況の変化が 4 例（4.7%）、同意撤回が 5 例（5.8%）及びその他が 2 例（2.3%）であった。

2.7.6.8.2.2 薬物動態

血漿中薬物動態

(1) Arm 1

臨床用量を超える用量の本剤として Arm 1 のコホート A で 9 mL、コホート B で 12 mL を 1 日 3 回経口投与したとき、PBA、PAA 及び PAGN が血漿中に直ちに認められた。PBA 及び PAGN はおおむね用量比例的に増加し、PAA は用量比例性を上回って増加した。

コホート A と比較してコホート B では、投与 1 日目における PBA、PAA 及び PAGN の C_{max} はそれぞれ約 116%、199%及び 38%高く、AUC_{0-8} はそれぞれ約 119%、242%及び 52%大きかった。

投与 3 日目における PBA の C_{max} は、コホート A とコホート B で同程度であった。コホート A と比較してコホート B では、PAA 及び PAGN の C_{max} はそれぞれ約 30%～73%、約 12%～24%高く、PBA、PAA 及び PAGN の AUC_{0-8} はそれぞれ約−19%～−2%、約 27%～89%及び約 28%～33%の違いがみられた。

投与 1 日目と比較した 3 日目における C_{max} 及び AUC_{0-8} の蓄積については、PBA 及び PAGN は約 1～4 倍、PAA は約 5～15 倍認められた。

(2) Arm 2

Arm 2 の Period 1 で臨床用量を超える用量の本剤 9 mL を 1 日 3 回投与したときの忍容性が良好でなかったため、本剤の臨床用量及び臨床用量を超える用量はそれぞれ 4 mL 及び 6 mL の 1 日 3 回投与に減量された。

Arm 2 の投与 3 日目に、PBA は投与約 2.5～6 時間後に C_{max} に達し、$t_{1/2}$ は約 3～4 時間であっ

た。PAA 及び PAGN は投与約 4～6 時間後に C_{max} に達し、$t_{1/2}$ はほとんど算出できなかった。本剤を 4 mL から 6 mL へ 50%増量したとき、C_{max} は PBA、PAA 及び PAGN でそれぞれ約 51%、132%及び 60%増加した。AUC_{0-23} は PBA、PAA 及び PAGN でそれぞれ約 50%、119%及び 74%増加した。投与 3 日目に本剤を 6 mL から 9 mL へ増量したときも、C_{max} 及び AUC_{0-23} はおおむね同様に増加した。

尿中薬物動態

PBA の尿中排泄は定量されず、PAA の尿中排泄率は 0.1%未満であった。PAGN の尿中排泄率は、Arm 1（9 mL 又は 12 mL 投与）で投与量の約 40%であり、Arm 2 の 4 mL 投与（66 例）、6 mL 投与（69 例）及び 9 mL 投与（5 例）でそれぞれ投与量の約 60%、49%及び 35%であった。

性別の影響

全ての代謝物で性別の影響がわずかに認められ、試験で用いた投与量でいずれの代謝物の血漿中濃度も男性と比較して女性でおおむね高かった。PAA に対する性別の影響は PBA 及び PAGN に対する影響と比較して顕著であった。PAA の C_{max} は男性と比較して女性で約 51%（Arm 2 の 4 mL 投与）及び約 120%（Arm 2 の 6 mL 投与）高く、PAA の AUC_{0-23} は男性と比較して女性で約 108%（Arm 2 の 4 mL 投与と 6 mL 投与の併合）高かった。

2.7.6.8.2.3 薬力学

心電図

本試験の妥当性は、陽性対照としたモキシフロキサシン群で、QTc 間隔及びプロファイルに想定したとおりの小さな変化が示されたこと及びプラセボ群のベースライン時からの変化量が QTcI で−7 msec 以内であり、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により示された。

本試験の結果として、心拍数の増加が認められたが、PR 及び QRS 間隔時間で測定した房室伝導又は心脱分極に及ぼす影響は認められなかった。プラセボ群と比較して本剤低用量群及び高用量群で T 波反転が認められた被験者が多かったが、この所見の臨床的意義は不明であった。その他にプラセボ群と比較して本剤高用量群で、臨床的に重要な新たな形態的変化は認められなかった。

本剤の 4 mL 又は 6 mL の 1 日 3 回投与後、QTcI 間隔のベースライン時からの変化量のプラセボ群との差の片側 95% CI の上限は、いずれの時点においても 10 msec を下回った。

PK-PD 解析により、心再分極を増加させるシグナルは示されなかった。

2.7.6.8.2.4 安全性

Arm 1、Arm 2 再開前の Period 1 の 33 例及び Arm 2 再開後（Period 1 の 33 例を除く）に SOC ごとで 2 例以上に発現した有害事象を、それぞれ表 2.7.6.8-1、表 2.7.6.8-2 及び表 2.7.6.8-3 に示す。

本剤 4 mL を投与したときの忍容性は良好であった。本剤 4 mL 投与時の有害事象プロファイルはプラセボ投与時と同様であり、プラセボ投与時と比較して発現割合が顕著に高かった有害事象は頭痛であった（Arm 2 再開後の本剤 4 mL 投与時：27%、Arm 1、Arm 2 再開前及び Arm 2 再開後のプラセボ投与時の合計：7%）。

Arm 2 再開前の Period 1 の 33 例全体で多く認められた有害事象は、悪心、頭痛、浮動性めまい、嘔吐及び適用部位紅斑であった。

Period 1 の 33 例を除く Arm 2 再開後では、適用部位紅斑の発現割合（本剤 4 mL 投与時 : 27%、本剤 6 mL 投与時：21%、以下同順）は本剤 4 mL 投与時と比較して本剤 6 mL 投与時で低かったが、悪心（6%、26%）、頭痛（27%、46%）、浮動性めまい（2%、11%）及び嘔吐（2%、3%）の発現割合は本剤 6 mL 投与時で高かった。適用部位紅斑は、試験手順に関連していると考えられた。

表 2.7.6.8-1　SOC ごとで 2 例以上に発現した有害事象の発現被験者数及び発現割合（Arm 1）（ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects			
	Placebo N = 4	9 mL HPN-100 N = 4	12 mL HPN-100 N = 4	Overall N = 12
胃腸障害	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	8 (66.7)
悪心	0	3 (75.0)	4 (100.0)	7 (58.3)
嘔吐	0	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (25.0)
上腹部痛	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)
下痢	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)
神経系障害	1 (25.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	8 (66.7)
頭痛	1 (25.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	7 (58.3)
浮動性めまい	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	4 (33.3)
嗜眠	1 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (16.7)
失神寸前の状態	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)
全身障害および投与局所様態	1 (25.0)	4 (100.0)	2 (50.0)	7 (58.3)
適用部位紅斑	0	2 (50.0)	0	2 (16.7)
疲労	0	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (16.7)
血管穿刺部位血腫	1 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (16.7)
熱感	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)
精神障害	0	2 (50.0)	0	2 (16.7)
多幸気分	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)
幻覚	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)
血管障害	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (16.7)
潮紅	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)
ほてり	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)

Source: ［5.3.4.1.1］HPN-100-010 CSR Table 12-6
Abbreviations: AE = adverse event; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class.
Note: AEs were coded using MedDRA version 12.1.

表 2.7.6.8-2 SOC ごとで 2 例以上に発現した有害事象の発現被験者数及び発現割合（Arm 2 再開前の Period 1 の 33 例）（ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	Placebo N = 8	Moxifloxacin N = 8	Total HPN-100 N = 17	6 mL HPN-100 N = 9	9 mL HPN-100 N = 8	Overall N = 33
全身障害および投与局所様態	4 (50.0)	4 (50.0)	13 (76.5)	7 (77.8)	6 (75.0)	21 (63.6)
適用部位紅斑	4 (50.0)	4 (50.0)	10 (58.8)	6 (66.7)	4 (50.0)	18 (54.5)
無力症	0	1 (12.5)	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
熱感	0	0	2 (11.8)	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (6.1)
適用部位そう痒感	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (3.0)
胸部不快感	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
悪寒	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
疲労	0	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	1 (3.0)
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	1 (3.0)
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	1 (3.0)
神経系障害	2 (25.0)	2 (25.0)	11 (64.7)	4 (44.4)	7 (87.5)	15 (45.5)
頭痛	2 (25.0)	1 (12.5)	10 (58.8)	4 (44.4)	6 (75.0)	13 (39.4)
浮動性めまい	0	2 (25.0)	4 (23.5)	0	4 (50.0)	6 (18.2)
味覚異常	0	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	1 (3.0)
失神寸前の状態	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.0)
傾眠	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
胃腸障害	2 (25.0)	1 (12.5)	9 (52.9)	3 (33.3)	6 (75.0)	12 (36.4)
悪心	1 (12.5)	1 (12.5)	9 (52.9)	3 (33.3)	6 (75.0)	11 (33.3)
嘔吐	1 (12.5)	0	3 (17.6)	0	3 (37.5)	4 (12.1)
上腹部痛	1 (12.5)	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	2 (6.1)
腹部圧痛	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
下腹部痛	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
下痢	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	3 (9.1)
咳嗽	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (6.1)
口腔咽頭痛	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
咽喉乾燥	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (3.0)
副鼻腔分泌過多	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (3.0)

表 2.7.6.8-2　SOC ごとで 2 例以上に発現した有害事象の発現被験者数及び発現割合（Arm 2 再開前の Period 1 の 33 例）（ITT 集団）（続き）

眼障害	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
羞明	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
偽須毛包炎	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
上気道感染	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (3.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (12.5)	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
引っかき傷	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.0)
サンバーン	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
斑状出血	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (3.0)
多汗症	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)

Source: ［5.3.4.1.1］HPN-100-010 CSR Table 12-7a
Abbreviations: AE = adverse event; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class.
Note: AEs were coded using MedDRA version 12.1.

表 2.7.6.8-3　SOC ごとで 2 例以上に発現した有害事象の発現被験者数及び発現割合（Arm 2 再開後、Period 1 の 33 例を除く）（ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects					
	Placebo N = 72	Moxifloxacin N = 69	Total HPN-100 N = 72	4 mL HPN-100 N = 68	6 mL HPN-100 N = 66	Overall N = 77
全身障害および投与局所様態	23 (31.9)	19 (27.5)	39 (54.2)	24 (35.3)	19 (28.8)	52 (67.5)
適用部位紅斑	22 (30.6)	16 (23.2)	28 (38.9)	18 (26.5)	14 (21.2)	41 (53.2)
適用部位変色	0	2 (2.9)	4 (5.6)	3 (4.4)	1 (1.5)	6 (7.8)
血管穿刺部位血腫	3 (4.2)	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.9)	0	5 (6.5)
無力症	0	0	4 (5.6)	0	4 (6.1)	4 (5.2)
疲労	1 (1.4)	0	3 (4.2)	3 (4.4)	0	4 (5.2)
熱感	0	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (3.9)
適用部位そう痒感	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	2 (2.6)
適用部位乾燥	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
適用部位びらん	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
異常感	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
易刺激性	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
神経系障害	5 (6.9)	4 (5.8)	40 (55.6)	18 (26.5)	31 (47.0)	43 (55.8)
頭痛	3 (4.2)	0	39 (54.2)	18 (26.5)	30 (45.5)	40 (51.9)
浮動性めまい	0	3 (4.3)	8 (11.1)	1 (1.5)	7 (10.6)	11 (14.3)
嗅覚錯誤	0	0	2 (2.8)	0	2 (3.0)	2 (2.6)
振戦	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	2 (2.6)
失声症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
味覚異常	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
感覚鈍麻	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
傾眠	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
胃腸障害	6 (8.3)	7 (10.1)	26 (36.1)	8 (11.8)	21 (31.8)	31 (40.3)
悪心	3 (4.2)	4 (5.8)	20 (27.8)	4 (5.9)	17 (25.8)	23 (29.9)
腹部不快感	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (6.9)	1 (1.5)	4 (6.1)	7 (9.1)
嘔吐	1 (1.4)	0	3 (4.2)	1 (1.5)	2 (3.0)	4 (5.2)
便秘	0	0	3 (4.2)	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (3.9)
口内乾燥	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (3.9)

表 2.7.6.8-3　SOC ごとで 2 例以上に発現した有害事象の発現被験者数及び発現割合（Arm 2 再開後、Period 1 の 33 例を除く）（ITT 集団）（続き）

腹痛	0	0	2 (2.8)	0	2 (3.0)	2 (2.6)
下腹部痛	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	2 (2.6)
上腹部痛	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	2 (2.6)
下痢	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.5)	2 (2.6)
消化不良	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.5)	0	2 (2.6)
腹部膨満	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
異常便	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
レッチング	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (4.2)	2 (2.9)	7 (9.7)	4 (5.9)	3 (4.5)	12 (15.6)
斑状出血	0	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.9)	0	3 (3.9)
ざ瘡	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.6)
紅斑	0	0	2 (2.8)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.6)
脱毛症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
冷汗	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
接触性皮膚炎	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
丘疹	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
そう痒性皮疹	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	5 (7.2)	6 (8.3)	1 (1.5)	5 (7.6)	11 (14.3)
節足動物咬傷	0	2 (2.9)	4 (5.6)	1 (1.5)	3 (4.5)	6 (7.8)
皮膚裂傷	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (2.6)
サンバーン	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.5)	2 (2.6)
擦過傷	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
裂傷	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
熱傷	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.8)	3 (4.3)	3 (4.2)	1 (1.5)	2 (3.0)	7 (9.1)
鼻閉	0	3 (4.3)	1 (1.4)	1 (1.5)	0	4 (5.2)
咳嗽	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
呼吸困難	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
口腔咽頭痛	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
気胸	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)

表 2.7.6.8-3 SOC ごとで 2 例以上に発現した有害事象の発現被験者数及び発現割合（Arm 2 再開後、Period 1 の 33 例を除く）（ITT 集団）（続き）

感染症および寄生虫症	1 (1.4)	0	4 (5.6)	3 (4.4)	1 (1.5)	5 (6.5)
毛包炎	0	0	2 (2.8)	2 (2.9)	0	2 (2.6)
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
中耳炎	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
偽須毛包炎	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (2.9)	3 (4.2)	1 (1.5)	2 (3.0)	5 (6.5)
筋肉痛	0	0	3 (4.2)	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (3.9)
筋痙縮	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
四肢痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
精神障害	3 (4.2)	0	3 (4.2)	2 (2.9)	1 (1.5)	5 (6.5)
異常な夢	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
抑うつ気分	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
うつ病	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
多幸気分	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
悪夢	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
睡眠障害	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
臨床検査	0	2 (2.9)	2 (2.8)	0	2 (3.0)	4 (5.2)
心雑音	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
心拍数増加	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
血小板数減少	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
尿量減少	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
腎および尿路障害	2 (2.8)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	3 (3.9)
頻尿	2 (2.8)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	3 (3.9)
眼障害	0	0	2 (2.8)	0	2 (3.0)	2 (2.6)
流涙増加	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
羞明	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血管障害	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.5)	2 (2.6)
潮紅	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
ほてり	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)

Source: ［5.3.4.1.1］HPN-100-010 CSR Table 12-7b
Abbreviations: AE = adverse event; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class.
Note: AEs were coded using MedDRA version 12.1.

本試験では、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、Arm 2 再開後の本剤 6 mL 投与の被験者に気胸が 1 件認められた。気胸は、既往歴と関連していると考えられ、治験薬と「関連なし」と判断された。本被験者は気胸のため試験を中止した。Arm 1、Arm 2 再開前及び Arm 2 再開後の治験中止に至った有害事象の発現割合の合計はプラセボ投与時（5%）と本剤 4 mL 投与時（4%）で同程度であり、本剤 6 mL 投与時（9%）でわずかに高く、本剤 9 mL 投与時（33%）及び本剤 12 mL 投与時（25%）で顕著に高かった。気胸を発現した被験者を除く、有害事象のため試験を中止した被験者では「胃腸障害」又は「神経系障害」の有害事象がおおむね認められ、本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

有害事象発現までの時間は PAA の t_{max} 付近に集中しておらず、有害事象発現までの時間と PAA の t_{max} との間に明らかな関連は認められなかった。血漿中 PAA 濃度は本剤の用量増加に伴って上昇し、本剤 12 mL 投与時に最も高かった。本剤 4 mL、6 mL、9 mL、12 mL の血漿中 PAA 濃度は広範囲に分布し、「神経系障害」の有害事象を発現した被験者と発現しなかった被験者では、PAA の C_{max} の分布は投与群内（本剤 4 mL 及び 6 mL）及び投与群間で重なりが認められた。本剤 6 mL 投与時の PAA の C_{max} の平均値（SD）は、「神経系障害」の有害事象を発現した被験者で 86.3 µg/dL（53.9 µg/dL）、発現しなかった被験者で 48.1 µg/dL（30.2 µg/dL）であり、統計学的有意差が認められた（$p < 0.001$）。「神経系障害」の有害事象の発現割合は、本剤を 6 mL より高用量で投与したときに血漿中 PAA 濃度の上昇に伴い増加した。

バイタルサイン、身体検査又は 12 誘導 ECG の結果に、臨床的に問題となる変化及び所見は認められなかった。本剤 6 mL を投与した 2 例で血小板数が約 50000/µL に減少し、臨床的に重要と判断され、試験を早期に中止した。その他の被験者では試験期間中に臨床的に重要と判断された臨床検査値は認められなかったが、本剤 9 mL を投与した 1 例がクレアチニン値上昇［ベースライン時からピーク値（1.5 mg/dL）まで 0.2 mg/dL 上昇］のため試験を中止した。

本剤を投与した被験者で尿酸及び鉄の血中濃度の上昇が認められた。血中尿酸濃度の上昇は本剤の用量と関連していると考えられた。血中尿酸濃度の基準値上限（ULN）を超えた上昇は本剤投与時では多くの被験者で認められたが、プラセボ又はモキシフロキサシン投与時では認められなかった。血中鉄濃度の上昇は一過性であり、プラセボ又はモキシフロキサシン投与時でも認められ、一貫した用量関連性は認められず、ULN を超えた上昇はほとんど認められなかったため、臨床的に重要とは判断されなかった。

試験期間中に 500 msec を超える QTc 間隔又は 60 msec を超える QTc 間隔の延長は認められなかった。

2.7.6.8.3 結論

<u>薬力学</u>

- 本剤［4 mL 1 日 3 回（13.2 g/日）及び 6 mL 1 日 3 回（19.8 g/日）］を投与したとき、QTcI のベースライン時からの変化量のプラセボ群との差の片側 95% CI の上限はいずれの時点でも 10 msec（規制当局が定める閾値）を下回った。PK-PD 解析により、心再分極を増加させるシグナルは示されなかった。
- 心拍数の増加が認められたが、PR 及び QRS 間隔時間で測定した房室伝導又は心脱分極に及ぼすシグナルは認められなかった。
- プラセボ群と比較して本剤低用量群及び高用量群で T 波反転が認められた被験者が多かったが、この所見の臨床的意義は不明であった。その他にプラセボ群と比較して臨床的に重要な新たな形態的変化は認められなかった。

<u>安全性</u>

- 本剤 4 mL を投与したときの忍容性は良好であった。本剤 4 mL 投与時の有害事象プロファイルはプラセボ投与時と同様であり、プラセボ投与時と比較して発現割合が顕著に高かった事象は頭痛のみであった。
- 本剤及びプラセボを投与した被験者の大多数に有害事象が発現した。有害事象の発現割合は本剤の用量増加に伴い上昇し、本剤 4 mL 投与時に 65%、本剤 6 mL 投与時に 73%であった。本剤（9 mL 及び 12 mL）投与時には全ての被験者に有害事象が発現した。
- 有害事象の発現件数も本剤の用量増加に伴い増加する傾向がみられた。被験者当たりの発現件数は、本剤 4 mL 又はプラセボ投与時で約 1 件、本剤 6 mL 投与時で約 2 件、本剤（9 mL 又は 12 mL）投与時で約 6 件であった。
- 本剤のいずれの用量でも、大部分の有害事象は治験薬との因果関係ありと判断された。本剤投与における治験薬との因果関係のある有害事象の発現割合は用量の増加に伴い上昇した。
- 全体で多く認められた有害事象は、悪心、頭痛、浮動性めまい、嘔吐及び適用部位紅斑であった。適用部位紅斑は、試験手順に関連していると考えられ、投与間で発現割合が同程度であり、大部分の事象が治験薬との因果関係なしと判断された。悪心、頭痛、浮動性めまい及び嘔吐の発現割合はいずれも本剤の用量に関連していると考えられ、本剤（9 mL 及び 12 mL）を投与した被験者で 33%以上であった。悪心、頭痛、浮動性めまい及び嘔吐の発現割合は、本剤 4 mL 投与時と比較して本剤 6 mL 投与時で高かったが、このうち本剤 6 mL を投与した被験者の 5%以上に発現した有害事象は頭痛（46%）、悪心（26%）及び浮動性めまい（11%）であった。
- 治験中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ投与時（5%）及び本剤 4 mL 投与時（4%）で同程度であり、本剤 6 mL 投与時（9%）でわずかに高く、本剤 9 mL 投与時（33%）及び本剤 12 mL 投与時（25%）で顕著に高かった。本剤 6 mL 投与時に試験を中止した 7 例のうち 1 例は、重篤な気胸のため試験を中止した。気胸は、既往歴と関連していると考えられ、治験薬と「関連なし」と判断された。本試験で報告された重篤な有害事象はこの気胸 1 件のみであった。有害事象のため試験を中止した残りの 18 例のうち、17 例で「胃腸障害」又は「神経系障害」の有害事象が認められ、本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。報告された「神経系障害」の有害事象は、頭痛、浮動性めまい、振戦及び味覚異常であり、「胃腸障害」の有害事象は、悪心、腹痛、腹部不快感、腹部圧痛、嘔吐、便秘、口内乾燥及びレッチングであった。

- 有害事象発現までの時間が PAA の t_{max} 付近に集中しておらず、有害事象発現までの時間と PAA の t_{max} との間に明らかな関連は認められなかった。しかしながら、「神経系障害」の有害事象の発現割合は、高用量（9 mL 及び 12 mL）の本剤を投与した被験者で最も高く、これらの被験者では同用量の本剤を投与して「神経系障害」の有害事象が認められなかった被験者と比較して血漿中 PAA 濃度も高かった。
- PAA の C_{max} を「神経系障害」の有害事象の発現有無別に比較した結果より、「神経系障害」の有害事象を発現した被験者で有意に高い血漿中 PAA 濃度が認められた。また、本剤（6～12 mL）を投与した被験者で血漿中 PAA 濃度の上昇に伴って「神経系障害」の有害事象の発現割合が上昇した。癌患者で PAA の静脈内投与に関連して報告された有害事象（悪心、頭痛、浮動性めまい、傾眠、疲労及び嘔吐）の発現、重症度及び持続期間と本剤の用量との間に明らかな関連は認められなかった。これらの事象の大部分は一過性であり、試験中止には至らず、本試験で本剤を投与しなかった被験者でも報告された。以上より、血漿中 PAA 濃度の上昇は「神経系障害」の有害事象（主に頭痛及び悪心）の増加と関連していることが示唆された。これらの有害事象は重症度がおおむね軽度又は中等度であり、試験及び治験薬投与の継続中に消失した。
- バイタルサイン、身体検査及び 12 誘導 ECG の結果に、臨床的に問題となる変化及び所見は認められなかった。
- 試験期間中に 500 msec を超える QTc 間隔又は 60 msec を超える QTc 間隔の延長は認められなかった。
- 本剤を投与した被験者で尿酸及び鉄の血中濃度の上昇が認められた。血中尿酸濃度の上昇は本剤の用量と関連していると考えられた。血中尿酸濃度の ULN を超えた上昇は本剤投与時では認められたが、プラセボ又はモキシフロキサシン投与時では認められなかった。血中尿酸濃度は、本剤（9 mL 又は 12 mL）投与時にほぼ倍増し、Arm 1 で本剤（9 mL 又は 12 mL）を投与した全ての被験者で 2 mg/dL 以上上昇した。
- Arm 2 で、試験期間に関わらず、本剤 6 mL 投与時に血中尿酸濃度が約 2 mg/dL 上昇した。本剤 4 mL 投与時の血中尿酸濃度の変化は本剤 6 mL 投与時と比較して小さく（各試験期間で約 1 mg/dL 上昇）、プラセボ又はモキシフロキサシン投与時では明らかな変化はみられなかった。いずれの血中尿酸濃度も臨床的に重要と判断されなかったが、全体の結果から本剤が血中尿酸濃度に及ぼす影響が示された。

<u>薬物動態</u>

- 本剤を経口投与したとき、PBA、PAA 及び PAGN が血漿中に直ちに発現した。
- PBA 及び PAGN はおおむね用量比例的に増加し、PAA は用量比例性を上回って増加した。
- 投与 1 日目と比較した 3 日目における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ の蓄積については、PBA 及び PAGN は約 1～4 倍、PAA は約 5～15 倍認められた。
- PAGN の尿中排泄率は本剤の用量増加に伴いおおむね低下する傾向が認められた。PAGN の CL_R も一貫して本剤の用量増加に伴い減少した。PBA の尿中排泄は定量されず、PAA の尿中排泄率は 0.1%未満であった。
- 全ての代謝物で性別の影響がわずかに認められ、試験で用いた投与量で男性と比較して女性でいずれの代謝物の血漿中濃度も高く、PAGN の尿中排泄量はわずかに少なかった。PAA に対する性別の影響は PBA 及び PAGN に対する影響と比較して顕著であった。

2.7.6.9 HPN-100-006 試験：尿素サイクル異常症患者を対象とした HPN-100 の有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、クロスオーバー、実薬対照第 III 相臨床試験（添付資料番号：[5.3.5.1.1]、評価資料）

2.7.6.9.1 試験デザイン及び計画の概要

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

治験実施医療機関：

19 施設（米国及びカナダ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2009 年 10 月 12 日

最後の被験者の完了日：2010 年 9 月 9 日

開発のフェーズ：

第 III 相

目的：

主要目的

血中アンモニア濃度の評価によりフェニル酪酸ナトリウム（NaPBA）に対する HPN-100（以下、本剤）の非劣性を検証する。

試験方法：

本試験は、NaPBA の治療を受けている成人尿素サイクル異常症（UCD）患者を対象に、血中アンモニア濃度の評価により本剤の NaPBA に対する非劣性を検証する目的で、無作為化、二重盲検、実薬対照、クロスオーバー試験として実施した。被験者を、表 2.7.6.9-1 に示す投与群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。

表 2.7.6.9-1 投与群の無作為割付け

Arm	Period 1（2 weeks）	Period 2（2 weeks）
A	NaPBA + HPN-100 placebo	HPN-100 + NaPBA placebo
B	HPN-100 + NaPBA placebo	NaPBA + HPN-100 placebo

Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; NaPBA = sodium phenylbutyrate.

各被験者の NaPBA の投与量は、被験者の酵素欠損症の重症度や食事内容などの様々な要因に基づき、スクリーニング来院時に治験責任医師が決定した。本剤の投与量は、NaPBA と同量のフェニル酪酸（PBA）が投与されるように、各被験者の NaPBA の投与量から計算した。試験期間中各被験者は、治験責任医師及び管理栄養士によって処方された安定した食事療法に従うことが求められた。2 週間の各治療期の終了時に、各被験者は 24 時間にわたる薬物動態（PK）用採血及び採尿、並びに血中アンモニア濃度の検体採取のため、治験実施医療機関に入院した。独立データ

安全性モニタリング委員会（DSMB）が被験者の安全性を監視するために設置された。本試験を完了し、試験の組入れ基準を満たした被験者は、本剤の安全性を検討する非盲検試験（HPN-100-007 試験）に移行することができた。

被験者数：

計画時

44 例

組入れ時

46 例が無作為化され、そのうち 45 例が少なくともいずれかの治験薬を 1 回投与された。NaPBA 投与から本剤投与への切替え群は 22 例、本剤投与から NaPBA 投与への切替え群は 23 例であった。

解析時

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が投与された 45 例が intent-to-treat（ITT）集団に含まれ、43 例が modified intent-to-treat（MITT）集団及び per-protocol（PP）集団に含まれた。

MITT 集団では、血中アンモニア濃度の定常状態のデータが欠測した 1 例及び投与 1 日目で試験を中止したため定常状態のデータが欠測した 1 例を解析から除外した。PP 集団では定常状態での血中アンモニア濃度が欠測していた 1 例（MITT 集団でも除外された、投与 1 日目に試験を中止した 1 例）及び誤った治験薬を投与した 1 例を解析から除外した。

診断及び主な組入れ基準：

- 酵素検査、生化学検査又は遺伝子検査により UCD［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）の欠損を有する］と診断された 18 歳以上の患者。
- UCD に対する NaPBA の投与量が安定している患者。NaPBA の投与量が安定していない患者では、投与 1 日目の 1 週間以上前から NaPBA の投与量の変更がない場合組入れを可とした。

被験薬、投与量及び投与方法：

本剤を経口、胃瘻、経鼻胃管で食事とともに 1 日 3 回投与した。投与量は、NaPBA と同じ PBA モル当量になる用量で投与した。治験期間中、本剤の投与量又は投与スケジュールの調整は許容しなかった。本剤の 1 日総投与量は NaPBA 20 g/日に相当する 17.4 mL/日を超えないこととした。

対照薬、投与量及び投与方法：

NaPBA

NaPBA は、錠剤（経口）又は顆粒剤（胃瘻チューブ又は経鼻胃管を経由）を食事とともに 1 日 3 回投与した。試験の組入れ前と同じ用量を投与し、試験期間中の変更は禁止した。投与量は、個々の被験者の酵素欠損症の重症度や食事内容などの要因に基づいて設定し、体重 20 kg 未満の患者では 600 mg/kg/日、体重 20 kg 以上の患者では 13 g/m^2/日を超えないこととした。

本剤のプラセボ

本剤のプラセボを経口、胃瘻、経鼻胃管で食事とともに 1 日 3 回投与した。

NaPBA のプラセボ

NaPBA のプラセボは、錠剤（経口）又は顆粒剤（胃瘻チューブ又は経鼻胃管を経由）を食事とともに 1 日 3 回投与した。

投与期間：

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 週間ずつ投与した。

評価基準：

有効性

主要評価項目

- NaPBA 及び本剤の投与最終日（投与 14 日目又は 28 日目）の血中アンモニア濃度の $AUC_{0\text{-}24}$

副次評価項目

- 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基準値上限（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被験者数及び重症度
- U-$PAGN_{0\text{-}24}$ と血中アンモニア濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ の相関

薬物動態

NaPBA 及び本剤の主な代謝物［フェニル酢酸（PAA）、PBA 及びフェニルアセチルグルタミン（PAGN）］の PK パラメータ（C_{max} など）、並びに U-$PAGN_{0\text{-}24}$

安全性

- 有害事象の発現割合
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査又は尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）及びアミノ酸組成

統計手法：

有効性

自然対数変換した血中アンモニア濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ の分散分析（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%信頼区間（CI）を用いて評価した。95% CI の上限が 1.25 以下の場合、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 法を用いた。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、$AUC_{0\text{-}24}$ 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。さらに、Spearman の順位相関を用いて、U-$PAGN_{0\text{-}24}$ と血中アンモニア濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ の相関及び U-$PAGN_{0\text{-}24}$ 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間で比較した。

薬物動態

本剤又は NaPBA を 14 日間投与（定常状態）したときの $U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ を投与別に要約した。対数変換した $U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ データを、投与群、投与順序及び投与順序でネストされた被験者（変量効果として）の要因を用いて構築した ANOVA モデルを用いて解析した。平均値の投与間差（本剤－NaPBA）及びその 95% CI を評価した。$U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ データが計算可能な全ての患者を解析対象とした。

定常状態の血漿中 PAA、PBA 及び PAGN 濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ を要約した。対数変換した $AUC_{0\text{-}24}$（PAA、PBA 及び PAGN）を、投与群、投与順序及び投与順序でネストされた被験者（変量効果として）の要因を用いて構築した ANOVA モデルを用いて解析した。最小二乗幾何平均値の比（本剤／NaPBA）の 95% CI を算出された値の元のスケールへの逆変換により算出した。

安全性

以下の安全性データを要約し、一覧表に示した。

- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）
- 肝機能及びその他の臨床検査
- バイタルサイン
- アミノ酸組成
- ECG
- 併用薬の使用状況

TEAE は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 12.1 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に示した。

DSMB は、約 50%の被験者に治験薬が投与された時点で安全性データを　ビューすることとした。また、試験中止規定のいずれかに合致した場合には、DSMB を招集し、関連データのレビューを要請することができた。

2.7.6.9.2 結果の要約

2.7.6.9.2.1 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 44 例が試験を完了した。本剤投与から NaPBA 投与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 投与から本剤投与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。

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（68.9%）、白人（77.8%）及び非ヒスパニック系又は非ラテン系（82.2%）であった。本剤投与への切替え群の被験者の平均年齢は 37.14 歳（範囲：18～75 歳）であり、NaPBA 投与への切替え群の被験者の平均年齢 28.52 歳（範囲：18～55 歳）よりも高かった。

UCD の病型は、OTC 欠損症が 40 例（88.9%）、3 例（6.7%）が ASS 欠損症、2 例（4.4%）が CPS1 欠損症であった。本剤投与への切替え群 4 例及び NaPBA 投与への切替え群 5 例の計 9 例（20.0%）は、組入れ前 12 ヵ月以内に高アンモニア血症発作を発現していた。被験者の 1 日当たりの平均 NaPBA 量は 14.54 g（範囲：1.5～36.0 g）であり、組入れ前の NaPBA の投与期間［平均±標準偏差（SD）］は 128.57±97.414 ヵ月であった。36 例（80%）は組入れ時に錠剤を服用しており、8 例

（17.8%）は顆粒剤を服用していた。NaPBA 投与への切替え群の 1 例（2.2%）は、組入れ時の剤形の情報が欠測していた。

2.7.6.9.2.2 有効性

試験期間中、被験者に投与された治験薬の 1 日平均投与量（SD）は、NaPBA では 14.01 g（6.34 g）及び本剤では 13.49 g（5.96 g）であった。

血中アンモニア濃度の AUC_{0-24}

本剤は UCD の成人患者での血中アンモニア濃度の AUC_{0-24} コントロールに有効であり、NaPBA に対して非劣性であることが検証された。95% CI の上限は 1.034 であり、事前に規定した非劣性マージンの 1.25 を下回った。ITT 集団では、血中アンモニア濃度の AUC_{0-24} の平均値 ± SD は、本剤で 865.85 ± 660.529 µmol•h/L 及び NaPBA で 976.63 ± 865.352 µmol•h/L であり、本剤は NaPBA と比較して約 11%小さかったが、統計学的有意差は認められなかった。同様に、MITT 集団及び PP 集団共に、血中アンモニア濃度の AUC_{0-24} は、本剤の方が NaPBA と比較して約 12%小さかった。

血中アンモニア濃度の C_{max}

ITT 集団では、血中アンモニア濃度の C_{max} の平均値 ± SD は、本剤で 60.94 ± 46.213 µmol/L、NaPBA で 70.83 ± 66.705 µmol/L であり、本剤の方が NaPBA と比較して 14%低かった。同様に、MITT 集団及び PP 集団では、本剤の方が NaPBA と比較してそれぞれ 15%及び 14%低かった。

本剤及び NaPBA のいずれでも、血中アンモニア濃度は絶食後の朝に最も低く、食後に上昇し、投与後約 8 時間でピーク値に達した。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。

尿中薬物動態

NaPBA 又は本剤として投与された PBA の投与量の約 70%が、$U\text{-}PAGN_{0-24}$ として排泄された。

本剤又は NaPBA の総投与量と血漿中代謝物濃度との相関

本剤又は NaPBA の総投与量と血漿中代謝物濃度との間には正の相関が認められ、これら治験薬の総投与量は $U\text{-}PAGN_{0-24}$ と最も強くかつ一貫した相関を示した（本剤では $r = 0.795$、$p < 0.001$；NaPBA では $r = 0.800$、$p < 0.001$；Spearman の順位相関）。

血漿中代謝物濃度と血中アンモニア濃度の AUC_{0-24} との相関

本剤及び NaPBA のいずれも、血中アンモニア濃度の AUC_{0-24} は、投与後 24 時間の空腹時血中アンモニア濃度と有意に相関した（本剤では $r = 0.837$、$p < 0.001$；NaPBA では $r = 0.776$、$p < 0.001$；Spearman の順位相関）。また、血中アンモニア濃度の AUC_{0-24} は血漿中 PAA の AUC_{0-24} と有意に相関したが、投与後 24 時間の PAA 濃度との間に相関は認められなかった。血中アンモニアの AUC_{0-24} と PBA 及び PAGN の曝露量（AUC_{0-24} 及び投与後 24 時間の濃度）との間に相関は認められなかった。血中アンモニア濃度の AUC_{0-24} と $U\text{-}PAGN_{0-24}$ の間には NaPBA では有意な相関が認められたが、本剤では相関は認められなかった。

血中グルタミン濃度

本剤投与による血中グルタミン濃度は、NaPBA 投与よりも統計学的に有意に低かった［投与間差：−51.2 μmol/L、p = 0.031（対応のある t 検定）、p = 0.017（Wilcoxon の符号順位検定）］。この結果は、本剤投与後に血中アンモニア濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ が NaPBA 投与と比較して 11%低かったことと一致していた。

部分集団解析

事後解析として、発症年齢別（2 歳以下、2 歳超）の血中アンモニア濃度のコントロールを比較する部分集団解析を行った。血中アンモニア濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ は、本剤の方が NaPBA と比較してそれぞれ 17%、10%小さかった。

以上より、UCD 患者での血中アンモニア濃度のコントロールに関して、本剤が NaPBA に対して非劣性であることの頑健なエビデンスが得られ、このことは評価項目、解析対象集団及び部分集団間で一貫していた。本剤投与時の血中アンモニア濃度の 24 時間の推移において、夕方及び夜間の時間帯に低値を示す傾向は第 II 相試験（UP 1204-003 試験）の結果と同様であり、NaPBA と比較して本剤を投与した場合には PBA の消化管吸収が遅いことと一致していた。

2.7.6.9.2.3 薬物動態及び薬力学

血漿中 PAA と PAGN の AUC 及び $C_{max,ss}$ は、NaPBA 投与よりも本剤投与で有意に低かった。本剤投与では血漿中 PBA の $C_{max,ss}$ も有意に低く、AUC も同様に低い傾向が認められた。一方、PAGN の総尿中排泄量は本剤投与で 13.5 g 及び NaPBA 投与で 13.6 g であり、本剤投与時と NaPBA 投与時でほぼ同じであった。NaPBA に対する本剤の尿中 PAGN 排泄量の最小二乗平均値の比は 101%（90% CI：92.7%～109%）であり、80%未満又は 125%より大きくなる確率は、いずれの場合も 0.0000 であった。以上より、PAGN の尿中排泄量によって測定され、同様の血中アンモニア濃度に反映される本剤による余剰窒素の排泄は、NaPBA による余剰窒素の排泄と差がないが、代謝物の全身曝露は低いことが示された。

これらの結果は、本剤を投与したときの腸管からの PBA の吸収が NaPBA 投与時と比較して緩徐であり、それに対応して体循環に到達する前の PAGN への変換が大きく、PAGN の尿中排泄量は同じであるが、血漿中の代謝物曝露量は少ないことと一致している［2.7.2.3.5］。本剤の消化管吸収が遅いことは、本剤が膵リパーゼによる消化を必要とするためと考えられ、PBA、PAA 及び PAGN の血漿中濃度の $C_{min,ss}$ が一貫して高い傾向を説明できる（最小二乗平均値の比及びその 90%CI は、それぞれ 341%及び 112%～1038%、126%及び 57.9%～276%、並びに 144%及び 115%～181%）。また、本剤投与時には血漿中代謝物濃度の変動が NaPBA と比較して小さく、血漿中濃度がピークに達するのが遅く、投与後の 0～12 時間及び 12～24 時間に採取された PAGN の尿中排泄量（本剤及び NaPBA 投与時の 0～12 時間と 12～24 時間の PAGN の 1 日総排泄量の割合はそれぞれ 36.8%、32.0%及び 43.9%、27.5%）が同程度であることも説明できる。一方、活性体である PAA の血漿中濃度のトラフ値が高いことは、本試験及び第 II 相試験（UP 1204-003 試験）で観察された血中アンモニア濃度が低くなる傾向を説明できる可能性がある。

2.7.6.9.2.4 安全性

有害事象

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。NaPBA 及び本剤はいずれも安全性に問題は認められず、忍容性も良好であった。死亡は認められなかった。重篤な TEAE は、本剤投与時及び NaPBA 投与時でそれぞれ 1 例に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は、NaPBA 投与時で 1 例に認められた。

本剤投与時に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）は認められなかった。本剤投与時に重篤な急性胃腸炎が 1 例に発現し、食中毒に起因すると判断された。本剤投与時に治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

NaPBA 投与時に、食事療法の不遵守に起因する重篤な高アンモニア血症が 1 例に発現した。他の 1 例に、治験薬の投与中止に至ったアンモニア増加（123 μmol/L）及び頭痛が発現し、本被験者は投与 1 日目に NaPBA 投与を中止した。

NaPBA 又は本剤のいずれかの投与で 2 例以上に発現した TEAE を表 2.7.6.9-2 に示す。NaPBA 投与時では 45 例中 23 例（51.1%）に、本剤投与時では 44 例中 27 例（61.4%）に TEAE が認められた。ほとんどの TEAE の重症度は軽度であった。下痢や鼓腸などの下部消化管障害を示唆する症状は、NaPBA 投与時よりも本剤投与時に多く認められたが、腹部不快感、消化不良、悪心及び口腔内不快感などの上部消化管障害を示唆する症状は、NaPBA 投与時に多く認められた。これらの事象はおおむね軽度で重篤ではなく、試験中止には至らなかった。浮動性めまいは、NaPBA 投与時で 4 例（8.9%）に発現したが本剤投与時には認められなかった。また、いずれかの投与で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.9-3 に示す。

表 2.7.6.9-2　いずれかの投与で 2 例以上に発現した TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients NaPBA (N = 45)	 HPN-100 (N = 44)
Any TEAE	23 (51.1)	27 (61.4)
胃腸障害	13 (28.9)	16 (36.4)
腹部不快感	3 (6.7)	0
腹痛	2 (4.4)	3 (6.8)
下痢	3 (6.7)	7 (15.9)
消化不良	3 (6.7)	2 (4.5)
鼓腸	1 (2.2)	6 (13.6)
悪心	3 (6.7)	1 (2.3)
口腔内不快感	2 (4.4)	0
嘔吐	2 (4.4)	3 (6.8)
神経系障害	7 (15.6)	7 (15.9)
浮動性めまい	4 (8.9)	0
頭痛	4 (8.9)	6 (13.6)
全身障害および投与局所様態	2 (4.4)	5 (11.4)
疲労	1 (2.2)	3 (6.8)
代謝および栄養障害	4 (8.9)	3 (6.8)
食欲減退	2 (4.4)	3 (6.8)
食欲亢進	2 (4.4)	0
臨床検査	2 (4.4)	3 (6.8)
アンモニア増加	1 (2.2)	2 (4.5)
精神障害	2 (4.4)	1 (2.3)
食物嫌悪	2 (4.4)	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.4)	2 (4.5)
接触性皮膚炎	0	2 (4.5)

Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Table 34
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.
Note: Each patient is counted only once for each Preferred Term.

表 2.7.6.9-3　いずれかの投与で 2 例以上に発現した治験薬と因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients NaPBA (N = 45)	 HPN-100 (N = 44)
Any related TEAE	15 (33.3)	20 (45.5)
胃腸障害	10 (22.2)	15 (34.1)
腹部不快感	2 (4.4)	0
腹痛	1 (2.2)	3 (6.8)
下痢	2 (4.4)	7 (15.9)
消化不良	2 (4.4)	2 (4.5)
鼓腸	1 (2.2)	6 (13.6)
悪心	3 (6.7)	1 (2.3)
口腔内不快感	2 (4.4)	0
神経系障害	3 (6.7)	6 (13.6)
頭痛	2 (4.4)	6 (13.6)
全身障害および投与局所様態	2 (4.4)	4 (9.1)
疲労	1 (2.2)	3 (6.8)
代謝および栄養障害	3 (6.7)	1 (2.3)
食欲減退	2 (4.4)	1 (2.3)
食欲亢進	2 (4.4)	0
精神障害	2 (4.4)	0
食物嫌悪	2 (4.4)	0

Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Table 35
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.
Note: Each patient is counted only once for each Preferred Term. TEAEs that were considered by the investigator to be unknown, possibly, or probably related to study treatment were categorized as “related.”

UCD 症状の評価

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、本剤投与後では 21 例（65.6%）が報告した。多く報告された UCD 症状は、腹痛／腹部苦悶、悪心、食欲減退／食物嫌悪などであり、これらを含む全ての UCD 症状は本剤投与後では全体的に減少した。

臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の所見

NaPBA と本剤の投与間では、グルタミンを除き、分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン及びバリン）を含むアミノ酸濃度の平均値に意義のある差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 QTc 間隔の変化を含む）及び安全性に関する臨床検査の変化に一定の傾向は見られなかった。安全性の新たな所見又は予期せぬ所見は認められなかった。

2.7.6.9.3　結論

本剤及び NaPBA の安全性はいずれも良好であった。ほとんどの TEAE は軽度であり、管理可能であった。本剤投与時に高アンモニア血症発作は認められず、重篤な急性胃腸炎が 1 例に発現した。NaPBA 投与時に高アンモニア血症発作が 1 例に認められ、本被験者では重篤な高アンモニア血症が報告された。NaPBA 投与時の他の 1 例に治験薬の投与中止に至ったアンモニア増加及び頭痛が発現した。

本剤は、NaPBA と同じ PBA のモル当量を投与した場合、UCD 患者 44 例を対象に AUC_{0-24} にて評価した血中アンモニア濃度のコントロールにおいて NaPBA に対して非劣性であることが示された。血中アンモニア濃度の AUC_{0-24} の平均値 ± SD は、本剤で 865.85 ± 660.529 µmol•h/L 及び NaPBA で 976.63 ± 865.352 µmol•h/L であり、本剤は NaPBA と比較して約 11%小さかったが、統計学的有意差は認められなかった。

本剤は、NaPBA と比較して良好な薬物動態及び薬力学特性を示した。尿中 PAGN で測定した全体的な余剰窒素の除去は、本剤と NaPBA の間で同程度であった。しかし、PBA は、NaPBA よりも本剤として投与された場合により緩徐に吸収されるため、本剤投与中の血漿中代謝物濃度の変動は小さくかつそのピークは遅く、PAGN の尿中排泄量は 24 時間にわたってより均等に分布した。この結果により、本剤投与時に午後遅くから夕方の時間帯に血中アンモニア濃度が良好にコントロールできたことを説明できると考えられる。血漿中 PAA 濃度の相違（全身曝露量及び $C_{max,ss}$ が有意に低く、$C_{min,ss}$ が高いこと）及び血中アンモニア濃度の良好なコントロールの傾向は、本剤投与時に PBA から PAA と PAGN への体循環前の代謝がより大きいことに一致している。

本剤又は NaPBA のいずれの投与量とも最も一貫して強く相関している尿中 PAGN は、代謝物の血漿中濃度よりも臨床的に有用なバイオマーカーであることが示された。

2.7.6.10 HPN-100-007 試験：尿素サイクル異常症の成人及び小児患者を対象とした HPN-100 の長期投与時の安全性を検討する非盲検第 III 相試験（添付資料番号：[5.3.5.2.1]、評価資料）

2.7.6.10.1 試験デザイン及び計画の概要

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

治験実施医療機関：

18 施設（米国）

試験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：2009 年 11 月 17 日

最後の被験者の最終観察日：2011 年 9 月 9 日

開発のフェーズ：

第 III 相

目的：

尿素サイクル異常症（UCD）患者に対する HPN-100（以下、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する。

試験方法：

本試験は本剤の非盲検長期投与試験である。HPN-100-006 試験を完了した 18 歳以上の患者及び 6 歳以上の新規患者を含む UCD 患者を対象に、本剤を非盲検下で最長 1 年間投与する計画とした。HPN-100-006 試験を完了した患者では、HPN-100-006 試験参加時における本剤と同じ用量が投与された。新規患者における本剤の用量は、組入れ前に投与されていたフェニル酪酸ナトリウム（NaPBA）と同じフェニル酪酸（PBA）モル当量の用量又はスクリーニング時に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とした。

被験者は、スクリーニング来院、投与 1 週時（新規の被験者では必須）、投与 12 ヵ月時の最終来院日まで月 1 回来院した。投与 4 ヵ月時、5 ヵ月時、7 ヵ月時、8 ヵ月時及び 10 ヵ月時の来院は、治験責任医師の判断により、在宅医療看護師が被験者の自宅で実施できることとした。各被験者は、治験責任医師の指示に従い、試験期間中は安定した食事を摂取することとした。

被験者の安全性を監視するため、独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）を設置した。DSMB は事前に計画された会議又は緊急会議で、安全性と血中アンモニア濃度のデータの　ビューに基づいて、本試験の中止又は組入れの中断を勧告できることとした。

被験者数：

HPN-100-006 試験を完了した 18 歳以上の UCD 患者（最大 45 例）及び 6 歳以上の新規 UCD 患者（最大 20 例）を含む 65 例の組入れを計画した。

本試験にはHPN-100-006試験を完了した40例及び新規患者20例の計60例のUCD患者が組み入れられ、18歳以上の成人患者は51例及び6～17歳の小児患者は9例であった。60例全例が安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び主な組入れ基準：

- 酵素検査、生化学検査、遺伝子検査によりUCDと診断された患者。
- HPN-100-006試験を完了した患者。
- 6歳以上でHPN-100-006試験に参加しなかった患者。これらの患者には、HPN-100-006試験に適格でなかった患者［6～17歳の患者、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）及びアルギニノコハク酸合成酵素（ASS）欠損症以外の病型を有するUCD患者、組入れ前6ヵ月にNaPBAを服用していなかった成人患者］も含まれた。組入れ前6ヵ月にNaPBAを服用していなかった成人患者は、現状のUCD治療に窒素除去剤を追加投与することにより、ベネフィットが予想される患者とした。窒素除去剤の追加投与により、ベネフィットが予想される患者として、以下の患者が含まれた。
- スクリーニングの1年前以内に臨床的に明らかな高アンモニア血症（血中アンモニア濃度が100 μmol/L以上）の既往歴を有する患者。
- スクリーニングの1年前以内に蛋白不耐症の既往歴を有する患者。
- 頭痛などの症状を伴った異常な血中アンモニア濃度高値の既往歴を有する患者。

被験薬、投与量及び投与方法：

本剤を経口又は胃瘻で食事とともに1日3回投与した。

HPN-100-006試験を完了した被験者では、開始用量はHPN-100-006試験時と同じ用量とした。

新規患者における本剤の開始用量は、スクリーニング時にNaPBAが投与されていた場合は組入れ前に処方されていたNaPBAのPBAモル当量とし、スクリーニング前の6ヵ月以内にNaPBAが投与されていなかった場合は血中アンモニア除去の必要性に関する臨床評価に基づいて治験責任医師が算出した用量とした。開始用量は治験責任医師が決定したが、NaPBAの承認用量範囲の最小1日投与量（450 mg/kg又は9.9 g/m^2：これらは本剤の0.4 mL又は8.6 mLに相当する）と同等であることが推奨された。

本剤の1日総投与量はNaPBA 20 g/日に相当する17.4 mL/日を超えない範囲で、用量調節を可能とした。

投与期間：

12ヵ月

評価基準：

<u>安全性</u>

- 有害事象の発現割合（主要評価項目）
- UCD症状の評価
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、肝機能検査、アミノ酸組成）
- バイタルサイン（血圧、呼吸数、体温、脈拍数）
- 身体及び神経学的検査

- 併用薬の使用状況
- 12 誘導心電図（ECG）（心拍数、QT 間隔、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔）

その他

- 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 Pediatric Quality of Life Inventory Short Form 15（SF-15）で評価した生活の質（QOL）
- 神経心理学的検査［ウェクスラー短縮知能検査（Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence: 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、子どもの行動チェックリスト（Child Behavior Checklist: CBCL®）又は実行機能に関する行動評価尺度（Behavior Rating Inventory of Executive Function: BRIEF®）を患者の年齢に応じて使用］

統計手法：

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。

安全性

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約し、一覧表に示した。UCD の症状に関するデータ、臨床検査データ、バイタルサイン、併用薬の使用状況、ECG データを要約し、一覧表に示した。

有効性及びその他の評価項目

血中アンモニア濃度の推移、ベースライン時からの変化、基準値上限（ULN）を超える血中アンモニア濃度の発現割合及び高アンモニア血症の発現件数と誘発因子を要約して一覧表に示した。神経心理学的検査の結果を要約し、被験者別に一覧表に示した。SF-36 と SF-15 の結果を各項目及び尺度別にまとめた。被験者の満足度　好みに関するデータ（投与 3 ヵ月時の NaPBA 又は本剤に対する好み）を被験者別に一覧表に示した。

2.7.6.10.2 結果の要約

2.7.6.10.2.1 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。

成人が 51 例、小児が 9 例であり、小児 9 例には、6～11 歳の女児が 6 例、12～17 歳の女児が 2 例及び 12～17 歳の男児が 1 例含まれた。女性が 41 例（68%）及び男性が 19 例（32%）であり、全被験者の年齢の平均値（範囲）は 29 歳（6～60 歳）であった。人種は、非ヒスパニック系白人が 48 例（80%）、黒人／アフリカ系アメリカ人及びアジア人が各 4 例（7%）、アメリカンインディアン及びアラスカ先住民が 1 例（2%）、ヒスパニック系又はラテン系が 3 例（5%）であった。

UCD の発症時期は、新生児期（出生時～30 日齢）が 8 例（13%）、乳幼児期（30 日齢超～2 歳）

が 9 例（15%）、小児期（2 歳超～18 歳未満）が 28 例（47%）及び成人期（18 歳以上）が 15 例（25%）であった。

UCD の病型は OTC 欠損症が 49 例（82%）、ASS 欠損症が 4 例（7%）、高オルニチン・高アンモニア・ホモシトルリン尿症が 3 例（5%）、アルギニノコハク酸リアーゼ欠損症が 2 例（3%）、並びに CPS1 欠損症及びアルギナーゼ欠損症がそれぞれ 1 例（2%）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。

試験開始前の 12 ヵ月間に高アンモニア血症発作を 1 件以上発現した被験者は 10 例（17%）であり、発作件数の合計は 16 件であった。それら 10 例の被験者当たりの発作件数の範囲は 1～4 件であった。また、被験者全体では被験者当たりの発作件数は平均 0.27 件であった。多く認められた発作誘発因子は適切な食事の不遵守が 8 件（発作件数の合計 16 件の 50%）、UCD 治療薬の服薬不遵守及び感染症が各 5 件（31%）、並びに併発疾患が 4 件（25%）であった。

2.7.6.10.2.2 有効性

血中アンモニア濃度の推移

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。

高アンモニア血症発作

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 件などであった。最も発現頻度の高かっ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（各 5 件）であり、その他に慢性的な片頭痛（2 件）及び神経学的検査異常（1 件）などが認められた。

血中グルタミン濃度

血中グルタミン濃度の平均値はベースライン時で 762 μmol/L であり、投与 12 ヵ月時の 748 μmol/L と同程度であった。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。血中グルタミン酸濃度についてもベースライン時及び投与 12 ヵ月時でいずれも 44 μmol/L であり安定していた。

本剤に対する被験者の満足度

本剤投与 3 ヵ月後に、被験者に本剤と NaPBA のどちらを好むか又は好まないか聴取した。データが利用可能な 50 例のうち 45 例（90.0%）が本剤の方を好むと回答した。2 例は NaPBA の方を好むと回答し、3 例はいずれかに対する好みも示さなかった。

SF-36 / SF-15 で評価した QOL

試験期間中では、SF-36 の身体的側面の QOL サマリースコアはベースライン時で 48.8 及び投与 12 ヵ月時で 49.3 であり安定していたが、精神的側面のサマリースコアはベースライン時の 50.4 から投与 12 ヵ月時では 47.5 に減少した。SF-15 の心理社会的側面の QOL サマリースコアの平均値は、自己申告での子供による評価ではベースライン時の 45.8 から投与 12 ヵ月時の 54.8 にわずかに改善したが、親による評価ではベースライン時の 59.6 から投与 12 ヵ月時の 53.1 にわずかに減少した。身体的健康側面の QOL サマリースコアの平均値は、子どもによる評価ではベースライン時の 79.2 から投与 12 ヵ月時の 76.3 に、親の評価ではベースライン時の 88.6 から投与 12 ヵ月時の 82.2 に、いずれもわずかに減少した。

神経心理学的検査

神経心理学的検査の結果から、本試験の対象となった UCD 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。ベースライン時から試験終了時まで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　組織のスコアは、ベースライン時の 74.6 から投与 12 ヵ月時の 64.1 に統計学的に有意な改善が認められた（$p = 0.040$）。Metacognition Index スコアは、ベースライン時の 73.3 から投与 12 ヵ月時の 63.7 に、Global Executive Composite スコアはベースライン時の 70.9 から投与 12 ヵ月時の 62.3 にいずれも改善したが、その変化は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（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、ベースライン時の−0.2 から投与 12 ヵ月時の−0.6 に低下し、サブスコアの中で唯一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、CBCL®）では、ベースライン時から投与 12 ヵ月時までに統計学的有意な変化は認められなかった。

2.7.6.10.2.3　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 PBA/日（1.5～31.8 g PBA/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。

有害事象

TEAE は 98%の被験者で認められたが、大部分の TEAE は重症度が軽度又は中等度であった。重篤な TEAE は 12 例（20%）に発現したが、重症度が Grade 4 又は 5 に該当する 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。

全被験者の 10%以上に発現した TEAE は、上気道感染及び嘔吐が各 19 例（32%）、悪心が 13 例（22%）、下痢及び鼻咽頭炎が各 11 例（18%）、頭痛が 10 例（17%）、浮動性めまい及び高アンモニア血症が各 9 例（15%）、食欲減退及び咳嗽が各 8 例（13%）、疲労及び口腔咽頭痛が各 7 例（12%）、腹痛、ウイルス性胃腸炎及び発疹が各 6 例（10%）であった（表 2.7.6.10-1）。

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 例以上に発現した重症度が重度の TEAE は、高アンモニア血症が 7 例（12%）であった。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。

表 2.7.6.10-1　全被験者の 10%以上に発現した TEAE の
発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients		
	6–11 years (N = 6)	12–17 years (N = 3)	All Patients (N = 60)
Any TEAE	6 (100)	2 (67)	59 (98)
胃腸障害	3 (50)	2 (67)	35 (58)
腹痛	2 (33)	2 (22)	6 (10)
下痢	1 (17)	1 (33)	11 (18)
悪心	1 (17)	1 (33)	13 (22)
嘔吐	1 (17)	1 (33)	19 (32)
全身障害および投与局所様態	1 (17)	0	16 (27)
疲労	1 (17)	0	7 (12)
感染症および寄生虫症	5 (83)	2 (67)	42 (70)
ウイルス性胃腸炎	1 (17)	0	6 (10)
鼻咽頭炎	2 (33)	2 (67)	11 (18)
上気道感染	1 (17)	0	19 (32)
代謝および栄養障害	3 (50)	1 (33)	20 (33)
食欲減退	0	1 (33)	8 (13)
高アンモニア血症	2 (33)	0	9 (15)
神経系障害	3 (50)	2 (67)	27 (45)
浮動性めまい	0	1 (33)	9 (15)
頭痛	1 (17)	1 (33)	10 (17)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33)	0	19 (32)
咳嗽	1 (17)	0	8 (13)
口腔咽頭痛	0	0	7 (12)
皮膚および皮下組織障害	1 (17)	1 (33)	20 (33)
発疹	1 (17)	0	6 (10)

Source: ［5.3.5.2.1］HPN-100-007 CSR Table 29
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: AEs were coded using MedDRA version 12.1.

治験薬との因果関係があると判断された TEAE は 33 例（55%）に認められた。全被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係のある TEAE は、嘔吐が 7 例（12%）及び食欲減退が 6 例（10%）であった（表 2.7.6.10-2）。

表 2.7.6.10-2　全被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients		
	6–11 years (N = 6)	12–17 years (N = 3)	All Patients (N = 60)
Any related TEAE[a)]	3 (50)	1 (33)	33 (55)
胃腸障害	1 (17)	1 (33)	20 (33)
嘔吐	0	0	7 (12)
代謝および栄養障害	1 (17)	0	8 (13)
食欲減退	0	0	6 (10)

Source: ［5.3.5.2.1］HPN-100-007 CSR Table 32
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: AEs were coded using MedDRA version 12.1.
a) Includes AEs with a probable, possible, or missing relationship to study drug

UCD 症状の評価

UCD 症状の評価によると、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／食物嫌悪及び口又は喉の灼熱感／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%）及び口又は喉の灼熱感／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。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象

死亡は認められなかった。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。精神病性障害は投与中止に至ったが、治験薬との因果関係なしと判断された。この 1 例は本事象とは関係のない理由により同意を撤回し、試験を中止した。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 4 例に認められた。2 例以上に発現した事象はなく、味覚異常、錯感覚、嗜眠、会話障害、振戦、腹部膨満、鼓腸、悪心、レッチング、嘔吐、発疹、皮膚異常臭、顔面浮腫、末梢性浮腫、尿路感染、食欲減退、背部痛、精神病性障害、発声障害が各 1 例に認められた。

臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の所見

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心電図を示した被験者はいなかった。1 例ではベースライン時から 60 msec を超える QTcB 間隔の一過性の延長が認められたが、TEAE としては報告されなかった。

2.7.6.10.3 結論

本剤の投与による忍容性は良好であった。1 例のみが TEAE のため試験を中止し、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あった。大部分の TEAE は重症度が軽度又は中等度であった。全体として血中アンモニア濃度は良好にコントロールされ、全被験者の血中アンモニア濃度の平均値は基準範囲内であった。本試験期間中に血中アンモニア濃度及び血中アンモニア濃度が上昇した被験者の割合は、いずれもベースライン時よりも低かった。さらに、高アンモニア血症発作を発現した被験者の割合及び被験者当たりの平均発作件数は、試験前の 12 ヵ月間と比較して、本試験期間中の 12 ヵ月間の方が低い傾向があった。

NaPBA 又は本剤に対する被験者の満足度／好みに関するデータについては、大部分（90.0%）の被験者が NaPBA よりも本剤の方を好むと回答した。

2.7.6.11 HPN-100-J001 試験：尿素サイクル異常症の日本人の成人及び小児の患者を対象とした HPN-100 の有効性、安全性及び薬物動態を検討する非盲検、一方向切替えによる第 III 相試験並びに非盲検長期投与安全性継続試験（添付資料番号：[5.3.5.2.6]、評価資料）

2.7.6.11.1 試験デザイン及び計画の概要

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

治験実施医療機関：

9 施設（日本）

試験期間：

(1) 切替え期間

最初の被験者の組入れ日：2023 年 4 月 10 日

最後の被験者の完了日：2023 年 10 月 19 日

(2) 継続投与期間

最初の被験者の組入れ日：2023 年 5 月 24 日

最後の被験者の完了日：継続中

12 ヵ月データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日

開発のフェーズ：

第 III 相

目的：

(1) 切替え期間

主要目的

小児及び成人の尿素サイクル異常症（UCD）患者における HPN-100（以下、本剤）投与後の血中アンモニア濃度のコントロール効果をフェニル酪酸ナトリウム（NaPBA）投与後と比較し評価する。

副次目的

小児及び成人の UCD 患者における本剤投与後の薬物動態（PK）及び安全性を NaPBA 投与後と比較し評価する。

(2) 継続投与期間：

本剤の長期安全性、並びに成人及び小児 UCD 患者における血中アンモニア濃度のコントロール効果を評価する。

試験方法：

本試験は、現在投与されている NaPBA から本剤に切り替える 14 日間の切替え期間及び本剤を最長 12 ヵ月間投与する長期継続投与期間で構成されている非盲検試験である。

(1) 切替え期間（非盲検、一方向切替え試験）

スクリーニング時に、治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験責任医師等）は、NaPBA の用法・用量を被験者ごとに決定した。

最初の 7 日間はその用法・用量で NaPBA を投与し、次の 7 日間は NaPBA と同じ PBA モル当量の用量に相当する本剤を同じ用法・用量で投与した。

本剤及び NaPBA は、治験責任医師等の裁量により頻回に分ける必要があると判断されない限り、1 日 3 回食事とともに又は食直後に経口投与した。被験者が乳児など低年齢の小児の場合、食事及び薬剤投与の回数は 1 日 3～4 回とすることが推奨された。ただし、被験者の食事習慣がより頻回の場合は、NaPBA による治療時に確立された投与回数でよいが、1 日 3～6 回の範囲内とした。切替え期間中は、NaPBA 及び本剤ともに用法・用量の調整は行わなかった。

(2) 継続投与期間（長期投与試験）

切替え期間から試験を継続している被験者には、切替え期間での本剤の用法・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。米国及び欧州で承認された推奨用量範囲は 4.5～11.2 mL/m^2/日（5.3～12.4 g/m^2/日）であった。継続投与期間では、治験責任医師等が臨床的に適切と判断した場合には、用量調節を可能とした。

本項で示した結果には、切替え期間のすべてのデータ及び 2024 年 11 月 29 日のデータカットオフ時点での継続投与期間の 12 ヵ月データが含まれる。

被験者数：

<u>計画時</u>

切替え期間では評価可能例として約 10 例、継続投与期間では 5 例以上の新たな被験者を含めて 15 例以上とした。

<u>解析時</u>

切替え期間で 17 例（2～6 歳未満の 2 例、6～18 歳未満の 8 例及び 18 歳以上の 7 例を含む）が組み入れられ、このうち 16 例が intent-to-treat（ITT）集団、15 例が per protocol（PP）集団、17 例が安全性解析対象集団に含まれた。

継続投与期間で 15 例（2～6 歳未満の 2 例、6～18 歳未満の 7 例及び 18 歳以上の 6 例を含む）が組み入れられ、このうち全 15 例が ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び主な組入れ基準：

(1) 選択基準

- 遺伝子検査、酵素検査又は生化学検査により UCD と診断された患者
- 小児（0～18 歳未満）及び成人（18 歳以上）
- 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（投与

1 日目）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
- 継続投与期間から参加する場合、治験薬投与開始日（投与 0 ヵ月）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
- 本試験で行う検査及び観察等を受けることが十分可能であると判断された患者
- 妊娠の可能性のある女性の場合、妊娠検査が陰性であること
- 妊娠の可能性のある女性及び性的活動が可能な男性は試験期間中及び試験終了後 1 ヵ月間、信頼できる避妊法を行うことに同意すること。信頼できる避妊法には、ホルモン系経口避妊薬（ピル）、卵管結紮、子宮内避妊具、子宮摘出、精管切除、二重バリアー法などがある
- 患者又は代諾者から文書による同意が得られること

(2) 除外基準
- スクリーニング時に血中アンモニア値が 100 μmol/L（170 μg/dL）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又は徴候が認められる患者。アンモニア値がコントロールされ、少なくとも 14 日以上安定した場合、治験責任医師の判断で再スクリーニングを受けることができる。
- 本治験薬投与開始日の前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者
- 活動性の感染症（ウイルス性及び細菌性）又は血中アンモニア値に影響を及ぼす可能性のある他の疾患を有する患者
- 治験責任医師の判断により、本試験に参加することで被験者のリスクが増大する可能性のある臨床症状又は臨床検査値異常を有する患者
- 腎クリアランスに影響を及ぼす薬剤（例：プロベネシド）、タンパク異化作用のある薬剤（例：副腎皮質ステロイド）、その他血中アンモニア値を上昇させることが知られている薬剤（例：バルプロ酸）を治験薬投与開始 24 時間前から治験期間中に使用する予定のある患者
- 切替え期間から参加する場合、投与開始前の 1 週間以内に安息香酸ナトリウムの投与を受けた患者（継続投与期間から参加する場合は不問）
- QTc 間隔延長の既往歴のある患者、ある はスクリーニング時又は投与開始時の QTc 間隔が 450 msec を超える患者
- フェニル酪酸又はフェニル酢酸に対し過敏症の既往を有する患者
- 肝移植（肝細胞移植を含む）を受けた患者
- 妊娠している女性又は授乳中の女性患者

被験薬、投与量及び投与方法：

本剤の投与量は NaPBA と同じ PBA モル当量とした。

本剤を 1 日 3 回、食事とともに又は食直後に経口投与した。切替え期間中、本剤の用法・用量の調整は不可とした。切替え期間から継続投与期間に移行した被験者は、切替え期間での本剤と同一の用法・用量で本剤投与を開始した。継続投与期間に新たに参加した被験者では、本剤の投与量は、NaPBA 投与経験者ではこれまでの NaPBA と同じ用量とし、NaPBA 投与経験のない被験者では 4.5 mL/m^2/日の用量で投与を開始した。継続投与期間中、各被験者の本剤の用量は、治験責任医師等の臨床的判断で調節可能とした。

対照薬、投与量及び投与方法：

NaPBA の 1 日投与量は、スクリーニング時に治験責任医師等が被験者ごとに決定した。

NaPBA は 1 日 3 回、食事とともに又は食直後に経口投与した。切替え期間中、NaPBA の用法・用量の調節は不可とした。

投与期間：

切替え期間は 2 週間、継続投与期間は 12 ヵ月間とした。

評価基準：

(1) 有効性

切替え期間

主要評価項目：

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 0 から 24 時間の血中アンモニア濃度－時間曲線下面積（$AUC_{NH3, 0-24}$）

副次評価項目：

- NaPBA 及び本剤投与最終日の最高血中アンモニア濃度
- NaPBA 及び本剤投与最終日の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 及び本剤の主な代謝物［フェニル酢酸（PAA）、フェニル酪酸（PBA）、フェニルアセチルグルタミン（PAGN）］の薬物動態パラメータ
- NaPBA 及び本剤の投与最終日の尿中 24 時間累積フェニルアセチルグルタミン排泄量（$U\text{-}PAGN_{0-24}$）
- $U\text{-}PAGN_{0-24}$ 排泄量及び $AUC_{NH3, 0-24}$ 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

副次評価項目：

- 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基準値上限（ULN）を超えた被験者数及び割合

(2) 安全性

切替え期間及び継続投与期間

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、肝機能検査）
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図

(3) 薬物動態

切替え期間

- 血漿中 PBA、PAA、PAGN 濃度及び尿中 PAGN 排泄量

統計手法：

連続変数は記述統計量［被験者数（n）、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値］、カテゴリー変数は頻度（%）を用いて要約した。有意水準（p 値）及び信頼区間（CI）は適切な統計学的手法を用いて算出した。

しかし、本試験の被験者数は少数であり、投与群間の統計学的有意差を検出するには検出力が十分ではなかったことから、すべての仮説検定の結果は探索的なものとした。

有効性

切替え期間では、ITT 集団を用いて主要な有効性解析を実施し、PP 集団を使用した解析も実施した。主要評価項目である $AUC_{NH3,\ 0\text{-}24}$ を投与群別に要約した。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。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%及び 95% CI を ANOVA モデルを用いて算出した。副次評価項目では、血中アンモニア濃度の最高値及び平均値を投与期間ごとに要約した。血中アンモニア濃度が ULN を上回った被験者数と割合を投与群別に要約した。$U\text{-}PAGN_{0\text{-}24}$ と $AUC_{NH3,\ 0\text{-}24}$ の相関を Spearman の順位相関を用いて検定した。血中アンモニア濃度及びベースラインからの変化量は、検体採取時点ごとの記述統計量を用いて要約した。NaPBA 及び本剤の投与最終日の血中グルタミン濃度を要約し比較した。

継続投与期間では、ITT 集団を用いて有効性解析を実施した。平均血中アンモニア濃度を検体採取時点ごとに要約した。血中アンモニア濃度が ULN を上回った被験者数と割合を要約した。血中グルタミン濃度を検体採取時点ごとに要約した。

安全性

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、事象発現前の直近に投与した治験薬に従って投与群別に要約した。TEAE を発現した被験者数及び割合は、切替え期間では ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 26.1、継続投与期間では MedDRA version 27.0 を使用して器官別大分類及び基本語ごとに要約した。臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図は、投与群及び来院ごとに要約した。

薬物動態

血漿中 PBA、PAA 及び PAGN 濃度は、切替え期間の投与群別に要約した。血漿中 PBA、PAA 及び PAGN の定常状態での PK パラメータを算出し要約した。尿中 PAGN 及び経口投与された PBA のうち PAGN の尿中排泄率（Fe）を投与群別に要約した。自然対数変換した PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$、C_{max}、C_{min}、$Fe_{0\text{-}24}$）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。

2.7.6.11.2 結果の要約

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

(1) 切替え期間

切替え期間には合計 17 例が組み入れられ、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 歳未満の被験者は組み入れられなかった。15 例が切替え期間を完了し、2 例が切替え期間で試験を中止した。

ITT 集団は、NaPBA の投与期間中に試験を中止したため本剤を投与されなかった 1 例が除外され、16 例が含まれた。安全性解析対象集団には全 17 例が含まれた。安全性解析対象集団では男性が 7 例（41.2%）、女性が 10 例（58.8%）であり、成人（18 歳以上）が 7 例（41.2%）、小児（18 歳未満）が 10 例（58.8%）であった。UCD の病型は、オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症が 9 例（52.9%）、アルギニノコハク酸合成酵素（ASS）欠損症が 6 例（35.3%）、アルギナーゼ（ARG）欠損症及びアルギニノコハク酸リアーゼ（ASL）欠損症が各 1 例（5.9%）であった。試験前の NaPBA の 1 日投与量の平均値（± SD）は 10.32 ± 4.38 g（範囲は 3.0～18.0 g）であり、NaPBA の投与期間の平均値（± SD）は 93.8 ± 47.7 ヵ月であった。組入れ時に NaPBA 錠剤を投与されていたのは 11 例（64.7%）、NaPBA 顆粒剤を投与されていたのは 6 例（35.3%）であった。ベースライン時に高アンモニア血症及び高アンモニア血症発作が認められた被験者はいなかった。

(2) 継続投与期間

継続投与期間には、切替え期間を完了した 14 例及び継続投与期間で新たに組み入れられた被験者 1 例の計 15 例が組み入れられ、ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。年齢別の内訳は、2～6 歳未満が 2 例、6～18 歳未満が 7 例及び 18 歳以上が 6 例であった。0～2 歳未満の患者は組み入れられなかった。1 例が継続投与期間中に試験を中止し、残りの 14 例は継続投与期間を継続中である。

試験対象集団は、男性が 8 例（53.3%）、女性が 7 例（46.7%）であり、成人（18 歳以上）が 6 例（40.0%）、小児（18 歳未満）が 9 例（60.0%）であった。UCD の病型は、OTC 欠損症及び ASS 欠損症が各 6 例（40.0%）、ARG 欠損症、ASL 欠損症及びその他（シトリン欠損症）が各 1 例（6.7%）であった。試験前の NaPBA の 1 日投与量の平均値（± SD）は 9.73 ± 4.54 g（範囲は 3.0～18.0 g）であり、NaPBA の投与期間の平均値（± SD）は 91.2 ± 52.1 ヵ月であった。組入れ時に NaPBA 錠剤を投与されていたのは 10 例（66.7%）、NaPBA 顆粒剤を投与されていたのは 4 例（26.7%）であった。ベースライン時に高アンモニア血症及び高アンモニア血症発作が認められた被験者はいなかった。

2.7.6.11.2.2 有効性

(1) 切替え期間

有効性解析は ITT 集団の 16 例を対象とした。本剤は、小児及び成人の日本人 UCD 患者において、NaPBA と同様に血中アンモニア濃度をコントロールすることを示した。有効性の主要評価項目である $AUC_{NH3,0\text{-}24}$（平均値 ± SD）は、本剤及び NaPBA 投与でそれぞれ 627.4 ± 197.9 μmol·hr/L 及び 757.4 ± 306.8 μmol·hr/L であり、本剤は NaPBA より低値を示した。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%信頼区間は 0.723～0.997 であった。本剤投与後の $AUC_{NH3,0\text{-}24}$ が NaPBA 投与後よりも低い傾向は、2～6 歳未満及び 6～18 歳未満の年齢群の患者でも示されたが、成人被験者（18 歳以上）では $AUC_{NH3,0\text{-}24}$ は本剤及び NaPBA 間で同程度であった。

血中アンモニア濃度の C_{max} 及び平均濃度（平均値 ± SD）は、本剤投与後でそれぞれ 37.266 ± 15.511 µmol/L 及び 26.341 ± 8.240 µmol/L であり、NaPBA 投与後の 52.259 ± 38.252 µmol/L 及び 31.965 ± 13.091 µmol/L に比べて低かった。本剤投与後の血中アンモニア濃度の C_{max} 及び平均濃度が NaPBA 投与後に比べて低い傾向も、2〜6 歳未満及び 6〜18 歳未満で示された一方で、成人患者では C_{max} と平均濃度は本剤と NaPBA 投与間で同様であった。血中アンモニア濃度が ULN（35 µmol/L）を上回った被験者の割合は、NaPBA 投与と比較して本剤投与で低かった。

(2) 継続投与期間：

有効性の解析は、12 ヵ月のデータカットオフ時点（2024 年 11 月 29 日）における ITT 集団の全 15 例を対象とした。平均血中アンモニア濃度はベースライン時とおおむね同程度であり、血中アンモニア濃度のコントロールは 12 ヵ月間持続した。各年齢群でも同様の傾向が認められ、血中アンモニア濃度は ULN（35 µmol/L）を下回って推移した。血中アンモニア濃度が ULN（35 µmol/L）を上回った検体数は全体的に少なく、12 ヵ月間のいくつかの評価時点で 1〜3 検体のみであった。

2.7.6.11.2.3 薬物動態（切替え期間のみ）

血漿中の代謝物（PBA、PAA 及び PAGN）の AUC_{0-24} は、本剤投与では NaPBA 投与と比較して全般的に高く、本剤投与後の PBA、PAA 及び PAGN の AUC_{0-24} は、それぞれ 470、1420 及び 836 µg•hr/mL、NaPBA 投与後ではそれぞれ 425、984 及び 714 µg•hr/mL であった。PBA 及び PAGN の C_{max} は、本剤及び NaPBA 投与間で同様であったが、PAA の C_{max} は本剤投与でわずかに高かった。U-$PAGN_{0-24}$ 及び Fe_{0-24} は、本剤投与でそれぞれ 11302335.0 µg 及び 73.47%であり、NaPBA 投与での 11015200.0 µg 及び 75.00%と同様であった。小児被験者と成人被験者の比較では、PBA 曝露量（AUC_{0-24} 及び C_{max}）は成人において高かった一方で、PAA 及び PAGN の曝露量は小児において高かった。

2.7.6.11.2.4 安全性

(1) 切替え期間：

全 17 例が安全性解析対象集団に含まれた。1 例は本剤投与前に切替え期間を中止したため、安全性は NaPBA 投与 17 例、本剤投与 16 例で評価した。本剤及び NaPBA の 1 日総投与量の中央値はそれぞれ 9.93g/日及び 10.50 g/日であり、その範囲はそれぞれ 3.3〜18.2 g/日及び 3.0〜18.0 g/日であった。PBA 量の中央値は NaPBA で 9.240 g/日、本剤で 9.180 g/日であり、非常に類似していた。

TEAE は本剤投与では 16 例中 6 例（37.5%）及び NaPBA 投与では 17 例中 4 例（23.5%）に認められた（表 2.7.6.11-1）。認められた TEAE は、NaPBA で以前に報告された事象と同様であった。有害事象プロファイルは、本剤の他の臨床試験及びこれまでの NaPBA 投与において報告された有害事象プロファイルと同様であった。治験薬と因果関係ありと判断された TEAE は認められなかった。本剤投与で認められた重度の高アンモニア血症の 1 件を除き、全ての TEAE は軽度であった。死亡は認められなかった。本剤投与の 2 例で重篤な TEAE が認められ、1 例は異常感、1 例は高アンモニア血症であった。いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断された。高アンモニア血症の重篤な TEAE は、高アンモニア血症発作の定義に合致し本剤の投与中止に至った。NaPBA の投与中止に至った別の TEAE として高アンモニア血症が報告されたが、この有害事象は軽度であり、治験薬との因果関係はなしと判断された。臨床検査、バイタルサイン、心電図所

見及び分岐鎖アミノ酸に臨床的に重要な変化は認められなかった。

切替え期間において、NaPBA 及び本剤はいずれも安全性に問題は認められず、忍容性は良好であった。

表 2.7.6.11-1　全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合

（安全性解析対象集団、切替え期間）

System Organ Class Preferred Term	Age group: 2<= <6		Age group: 6<= <18		Age group: >=18		Age group: All	
	NaPBA (N=2)	HPN-100 (N=2)	NaPBA (N=8)	HPN-100 (N=8)	NaPBA (N=7)	HPN-100 (N=6)	NaPBA (N=17)	HPN-100 (N=16)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAEs	0	1 (50.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	1 (14.3)	2 (33.3)	4 (23.5)	6 (37.5)
胃腸障害	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)
口内炎	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)
異常感	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	0	1 (50.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	0	1 (16.7)	1 (5.9)	4 (25.0)
手足口病	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	1 (5.9)	1 (6.3)
上咽頭炎	0	1 (50.0)	0	1 (12.5)	0	1 (16.7)	0	3 (18.8)
代謝および栄養障害	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (14.3)	0	3 (17.6)	1 (6.3)
高アンモニア血症	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (14.3)	0	3 (17.6)	1 (6.3)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 12-3
Abbreviations: AE = adverse event; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: AEs were coded using MedDRA Ver. 26.1

(2)　継続投与期間：

全 15 例が 12 ヵ月のデータカットオフ時点における安全性解析対象集団に含まれた。12 ヵ月間の継続投与期間中に、15 例中 14 例（93.3%）に TEAE が認められた（表 2.7.6.11-2）。2 件の TEAE（悪心及び心電図 QT 延長）は治験薬との因果関係ありと判断された（表 2.7.6.11-3）。重度の TEAE（ノロウイルス性胃腸炎）1 件を除き、他の TEAE は軽度又は中等度であった。死亡は認められず、2 例に重篤な TEAE が認められた。1 例はノロウイルス性胃腸炎、他の 1 例は高アンモニア血症であった。いずれも治験薬との因果関係なしと判断され、いずれの事象も回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン、心電図所見及び分岐鎖アミノ酸に臨床的に重要な変化は認められなかった。

12 ヵ月の継続投与期間において、本剤は安全性に問題は認められず、忍容性は良好であった。

表 2.7.6.11-2　全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団、継続投与期間）

System Organ Class Preferred Term	Age group: 2<= <6 (N=2) n (%)	Age group: 6<= <18 (N=7) n (%)	Age group: >=18 (N=6) n (%)	Age group: All (N=15) n (%)
Any TEAEs	2 (100.0)	7 (100.0)	5 (83.3)	14 (93.3)
胃腸障害	2 (100.0)	3 (42.9)	0	5 (33.3)
便秘	1 (50.0)	1 (14.3)	0	2 (13.3)
下痢	1 (50.0)	0	0	1 (6.7)
悪心	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
嘔吐	1 (50.0)	1 (14.3)	0	2 (13.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
発熱	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	2 (100.0)	5 (71.4)	5 (83.3)	12 (80.0)
気管支炎	1 (50.0)	0	0	1 (6.7)
結膜炎	1 (50.0)	0	1 (16.7)	2 (13.3)
胃腸炎	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
インフルエンザ	0	3 (42.9)	0	3 (20.0)
上咽頭炎	1 (50.0)	0	3 (50.0)	4 (26.7)
上気道感染	1 (50.0)	3 (42.9)	0	4 (26.7)
尿路感染	1 (50.0)	0	0	1 (6.7)
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
ＲＳウイルス感染	1 (50.0)	0	0	1 (6.7)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (50.0)	0	0	1 (6.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (14.3)	2 (33.3)	3 (20.0)
ノロウイルス感染	1 (50.0)	0	0	1 (6.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (28.6)	0	2 (13.3)
靭帯捻挫	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
挫傷	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
脊椎分離	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
臨床検査	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
代謝および栄養障害	0	2 (28.6)	0	2 (13.3)
高アンモニア血症	0	2 (28.6)	0	2 (13.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (50.0)	0	1 (16.7)	2 (13.3)
口腔咽頭痛	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
気道の炎症	1 (50.0)	0	0	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (50.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	3 (20.0)
皮膚嚢腫	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
アトピー性皮膚炎	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
表皮融解	1 (50.0)	0	0	1 (6.7)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 12-9
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: AEs were coded using MedDRA Ver. 27.0

表 2.7.6.11-3　治験薬との因果関係別の全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団、継続投与期間）

	HPN-100 (N=15)	
System Organ Class Preferred Term	**Related n (%)**	**Not related n (%)**
Any TEAEs	2 (13.3)	12 (80.0)
胃腸障害	1 (6.7)	4 (26.7)
便秘	0	2 (13.3)
下痢	0	1 (6.7)
悪心	1 (6.7)	0
嘔吐	0	2 (13.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.7)
発熱	0	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	0	12 (80.0)
気管支炎	0	1 (6.7)
結膜炎	0	2 (13.3)
胃腸炎	0	1 (6.7)
インフルエンザ	0	3 (20.0)
上咽頭炎	0	4 (26.7)
上気道感染	0	4 (26.7)
尿路感染	0	1 (6.7)
感染性小腸結腸炎	0	1 (6.7)
ＲＳウイルス感染	0	1 (6.7)
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (6.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	3 (20.0)
ノロウイルス感染	0	1 (6.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (13.3)
靭帯捻挫	0	1 (6.7)
挫傷	0	1 (6.7)
脊椎分離	0	1 (6.7)
臨床検査	1 (6.7)	0
心電図ＱＴ延長	1 (6.7)	0
代謝および栄養障害	0	2 (13.3)
高アンモニア血症	0	2 (13.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (13.3)
口腔咽頭痛	0	1 (6.7)
気道の炎症	0	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (20.0)
皮膚嚢腫	0	1 (6.7)
アトピー性皮膚炎	0	1 (6.7)
表皮融解	0	1 (6.7)

Source: ［5.3.5.2.6］HPN-100-J001 CSR (Report with 12-month data of the extension part) Table 12-11
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: AEs were coded using MedDRA Ver. 27.0

2.7.6.11.3　結論

NaPBA と同量の PBA モル当量における本剤投与は、良好な安全性プロファイルを示し、小児及び成人の日本人 UCD 患者における血中アンモニア濃度を、NaPBA と同様にコントロールすることを示した。また、日本人 UCD 患者での 12 ヵ月間にわたる投与で、本剤は良好な安全性プロファイルを示すとともに、血中アンモニア濃度の安定したコントロールを示した。

2.7.6.12 HPN-100-009 試験：尿素サイクル異常症の 2 歳未満の小児患者を対象とした HPN-100 の安全性、有効性及び薬物動態を検討する非盲検第 IV 相試験（添付資料番号：[5.3.5.2.3]、[5.3.5.2.4]、[5.3.5.2.5]、評価資料）

2.7.6.12.1 試験デザイン及び計画の概要

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)

治験実施医療機関：

出生時～2 ヵ月齢未満：9 施設（米国及びカナダ）
2 ヵ月齢～2 歳未満：9 施設（米国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2014 年 12 月 31 日
最後の被験者の最終観察日（出生時～2 ヵ月齢未満）：2017 年 7 月 17 日
最後の被験者の最終観察日（2 ヵ月齢～2 歳未満）：2017 年 4 月 14 日

開発のフェーズ：

第 IV 相

目的：

尿素サイクル異常症（UCD）を有する 2 歳未満の小児被験者を対象に、HPN-100（以下、本剤）を投与したときの安全性、血中アンモニア濃度のコントロール状況及び薬物動態（PK）を評価する。

試験方法：

本試験は 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。

N-アセチルグルタミン酸合成酵素（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は、フェニル酢酸ナトリウム（NaPAA）／安息香酸ナトリウム（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、以下のとおり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。

- 本剤に切り替えた 2 ヵ月齢未満の被験者では、血中アンモニア濃度を計 72 時間（本剤に完全に切り替えた後 48 時間を含む）モニタリングした。血中アンモニア濃度のモニタリングは本剤投与に完全に切り替えてから少なくとも 48 時間は入院下で実施した。被験者が医師の判断で 48 時間以降 72 時間までに退院した場合は、評価及び血中アンモニア濃度測定のために約 60 時間後及び 72 時間後に再来院した。
- 高アンモニア血症発作の後に本剤に切り替えた 2 ヵ月齢以上の被験者では、血中アンモニア濃度を計 48 時間（本剤に完全に切り替えた後 24 時間を含む）モニタリングした。
- 新たに UCD と診断され安定している、又はフェニル酪酸ナトリウム（NaPBA）若しくは NaBZ 投与により既に安定しており、本剤投与を開始又は本剤投与に切り替えた 2 ヵ月齢以上の被験者では、血中アンモニア濃度を 24 時間モニタリングした。

血中アンモニア濃度は少なくとも 12 時間ごとに測定した。被験者は血中アンモニア濃度のモニタリング期間終了後に治験責任医師の判断で退院した。被験者は本剤投与に完全に切り替えてから少なくとも 3 日後の投与 7 日目に血中アンモニア濃度及び PK の測定、並びに該当する場合は用量調節のために来院した。

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が投与された。十分なデータが得られた後に治験依頼者が本試験を終了した。したがって、組入れ時の被験者の年齢に応じて試験期間を最長 2 年とした。試験を完了した全ての被験者は 6 ヵ月以上本剤が投与された。

本剤は授乳、粉ミルク又は食事摂取の直前に経口投与し、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 回投与した。本剤の開始用量は UCD の治療状況及び高アンモニア血症発作の有無に基づき決定した。なお、臨床症状又は血中アンモニア濃度に基づき、本剤の用量を調節できることとした。

被験者は、スクリーニングでは投与 1 日目の 30 日前以内、切替え期間では 1 日目、2 日目、3 日目、4 日目及び 7 日目、継続投与期間では 1 ヵ月時、2 ヵ月時、3 ヵ月時、4 ヵ月時、5 ヵ月時及び 6 ヵ月時、並びに 9 ヵ月時、12 ヵ月時、15 ヵ月時、18 ヵ月時、21 ヵ月時及び 24 ヵ月時に来院した。

被験者の安全性を監視するため、独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）を設置した。DSMB は、試験期間中に指定された時点で安全性データを検討し、治験依頼者が重篤な有害事象を認識した場合又は被験者がいずれかの中止基準に該当した場合は DSMB に通知された。個々の被験者で以下のいずれかの中止基準に該当する場合は本剤の投与を中止し、試験を中止することとした。

- 切替え期間中の血中アンモニア濃度コントロール不良
- 本剤に対するアレルギー又は過敏症が認められた場合
- 肝移植（肝細胞移植を含む）の実施

出生時～2 ヵ月齢未満及び 2 ヵ月齢～2 歳未満のいずれかの年齢群において、4 例以上に切替え期間中の血中アンモニア濃度のコントロール不良又は本剤に対する過敏症が認められた場合、試験の中止基準を適用した。試験の中止基準が適用された場合は、DSMB は詳細な解析が実施されるまで該当の年齢群での組入れの中断を推奨することができた。中止基準に該当しなかった年齢

群は本試験を継続可能とした。

出生時～2 ヵ月齢未満及び 2 ヵ月齢～2 歳未満（補遺を含む）の被験者の結果を各治験総括報告書に示した。

被験者数：

被験者約 26 例［2 ヵ月齢未満の被験者 16 例（出生時～1 ヵ月齢未満 8 例以上、1～2 ヵ月齢未満 3 例以上）、2 ヵ月齢～2 歳未満 10 例］の組入れを計画した。

2 ヵ月齢未満の年齢群では 17 例が組み入れられ、治験薬が投与された 16 例全例（出生時～1 ヵ月齢未満が 10 例、1～2 ヵ月齢未満が 6 例）が、安全性及び PK の解析対象集団に含まれた。

2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群では 10 例が組み入れられ、治験薬が投与された 10 例全例が安全性及び PK の解析対象集団に含まれた。

有効性の解析にはいずれの年齢群でも安全性解析対象集団を使用した。

診断及び主な組入れ基準：

- 2 歳未満の男性及び女性患者。
- NAGS 欠損症を除くいずれかの病型の UCD と確定診断された又は UCD と臨床的に疑われた患者。
- UCD であることを事前に確認していない場合は保護者又は法的保護者から同意を取得後、遺伝子検査により診断した。遺伝子検査を組入れ後に実施する場合、ベースライン時から 60 日以内に実施した。
- 肝細胞移植を含む肝移植を受けていない患者。

被験薬、投与量及び投与方法：

本剤は経口用シリンジで経口投与した。必要に応じて本剤に少量の粉ミルクを加え、小さいシリンジ、哺乳びん又はその他の年齢に合った適切な投与器具を用いて経口投与した。経口投与が困難な被験者に対しては、胃瘻チューブ及び経鼻胃管を用いることとした。

本剤は授乳、粉ミルク又は食事摂取の直前に投与した。推奨用法・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。

本剤の開始用量は、新規に UCD と診断された被験者で高アンモニア血症を有し NaPAA/NaBZ から本剤に切り替える場合は 11.2 mL/m^2/日とし、高アンモニア血症を有していない被験者は 8.5 mL/m^2/日とした。NaPBA を投与中で安定している被験者は以下の計算式に従った用量で本剤の投与を開始した。

- 本剤の 1 日総投与量（mL）= NaPBA 顆粒剤のグラム × 0.81
- 本剤の 1 日総投与量（mL）= NaPBA 錠剤のグラム × 0.86

また、NaBZ を投与中で安定している被験者では以下の計算式に従った用量で本剤を開始した。

- 本剤の 1 日総投与量（mL）= NaBZ のグラム × 0.5

継続投与期間中は、臨床症状又は血中アンモニア濃度に基づき本剤の用量を調節可能とした。

投与期間：

投与期間は 6 ヵ月～2 年間とした。本試験を完了した全ての被験者に 6 ヵ月以上本剤が投与された。2 ヵ月齢未満の被験者は 2 歳に達するまで本剤が投与された。

評価基準：

有効性

血中アンモニア濃度がコントロールされている状態で本剤への切替えが成功した被験者の割合を評価した。血中アンモニア濃度がコントロールされている状態は、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 未満と定義した。本剤への切替え期間中は少なくとも 12 時間ごとに血中アンモニア濃度を測定し、各投与日の初回の濃度測定では治験薬投与開始前に検体を採取した。血中アンモニア濃度のモニタリング期間は、被験者の年齢及び治療状況に基づき決定した。出生時～2 ヵ月齢未満の被験者では本剤に完全に切り替えてから 48～72 時間血中アンモニア濃度をモニタリングした後、2 ヵ月齢以上の被験者では本剤に完全に切り替えてから少なくとも 24 時間血中アンモニア濃度をモニタリングした後、以下の条件を満たした場合に効果的に切り替えができていると定義した。

- 高アンモニア血症の徴候及び症状がない
- 血中アンモニア濃度が 100 µmol/L 未満
- 治験責任医師が退院可能と判断

切替え期間終了時に治験責任医師により本剤への切替えが成功したか判断された。さらに、継続投与期間中の各来院時の血中アンモニア濃度がコントロールされている被験者の割合を要約した。

安全性

- 本剤投与後 6 ヵ月間の高アンモニア血症発作の発現率（1 日当たりの発現件数）
- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合
- 身長又は体長、頭囲、体重、体格指数（BMI）及び体表面積（BSA）の Z スコアにより評価した成長及び発達とその経時変化
- 血液学的検査及び血液生化学的検査
- アミノ酸組成
- 併用薬の使用状況及びバイタルサイン
- 身体検査

治験責任医師が有害事象の重症度［有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03 を使用］及び治験薬との因果関係を判断した。

薬物動態

血漿中フェニル酪酸（PBA）、フェニル酢酸（PAA）及びフェニルアセチルグルタミン（PAGN）、並びに尿中 PAA、PAGN 及びクレアチニンの PK 評価用血液検体及び尿検体を連続して又は 1 回採取した。

(1) 切替え期間

安定した被験者では、以下の時点で検体を採取した。

- 投与 1 日目の最初の投与前、投与後 4～6 時間、8 時間及び 12～24 時間の間に経時的に血液検体を採取した。
- 投与 1 日目の最初の投与前、投与後 1 及び 2 時間、4～6 時間、8 時間、並びに 12～24 時間に経時的に尿検体を採取した。
- 投与 7 日目の最初の投与後 6～8 時間に血液検体を 1 回採取した。

高アンモニア血症発作を認める被験者では、以下の時点で検体を採取した。

- 投与 1 日目の最初の投与前、投与後 1、2、4 及び 6 時間、並びに 8～16 時間の間に経時的に尿検体を採取した。
- 投与 2 日目の最初の投与前、投与後 1 及び 2 時間、4～6 時間、8 時間、並びに 12～24 時間の間に尿検体を採取した。
- 投与 2 日目の最初の投与前、投与後 4～6 時間、8 時間及び 12～24 時間の間に経時的に血液検体を採取した。
- 投与 3 日目の最初の投与後 12～24 時間に血液及び尿検体を 1 回採取した。

(2) 継続投与期間

- 投与 1 ヵ月時、2 ヵ月時、3 ヵ月時、4 ヵ月時、5 ヵ月時及び 6 ヵ月時、並びに 9 ヵ月時、12 ヵ月時、15 ヵ月時、18 ヵ月時、21 ヵ月時及び 24 ヵ月時：全被験者で当日最初の投与後 2～12 時間の間に血液及び尿検体を 1 回採取した。
- 投与 1 ヵ月時：組入れ時に 1 ヵ月齢未満の被験者では、最初の投与前、投与後 4～6 時間、8 時間及び 12～24 時間の間に各 1 回血液検体を採取した。
- 投与 1 ヵ月時：組入れ時に 1 ヵ月齢未満の被験者では、最初の投与前（朝の最初の排尿時及び最初の投与前）、投与後 0.5～1.5 時間、1.5～2.5 時間、4～6 時間、7.5～8.5 時間及び 12～24 時間の間に各 1 回尿検体を採取した。

<u>試験終了時又は早期中止時</u>

- 全ての被験者で当日最初の投与後 2～12 時間の間に血液及び尿検体を 1 回採取した。

<u>その他</u>

継続投与期間中、Bayley III スケールを用いた発達評価を組入れ時の被験者の年齢により決められた時点で実施した。

投与 1 ヵ月時に本剤に対する服用の満足度を、親／介護者が Hedonic スケールで評価した。

統計手法：

SAS® Version.9.2 以上を用いて全ての解析及び集計を行った。データ集計は、連続変数では記述統計量、カテゴリカル変数では頻度及び割合を用いた。統計学的検定を実施しなかった。

出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群では、1 ヵ月齢未満、1～2 ヵ月齢未満及び出生時～2 ヵ月齢未満の全被験者の 3 群で解析した。

被験者の内訳、治験実施計画書からの逸脱、人口統計学的データ、その他のベースライン特性

及び UCD の既往歴を要約した。治験薬の曝露については、曝露期間、総投与量、1 日総投与量、本剤を介した PBA としての投与量、投与量の変更回数及び投与経路を要約した。

切替え期間中に本剤への切替えに成功した被験者数及び割合を年齢群及び開始用量群別に示した。血中アンモニア濃度の平均値及びベースライン時からの変化量、並びに高アンモニア血症を示唆する臨床症状が発現した被験者数及び割合を、来院時点ごとに集計した。血中アンモニア濃度が基準値上限（ULN）を上回り、100 µmol/L 未満であった被験者数及び割合を、来院ごと、1 日目の投与前 7 日間及び切替え期間に集計した。血中アンモニア濃度の解析は、共通の単位（µmol/L）に補正したアンモニア濃度の結果を用い、共通の ULN に補正した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 18.0 を用いてコード化し、基本語及び器官別大分類別に示した。併用薬は世界保健機関医薬品辞書拡張版 B2（2015 年 3 月 1 日版）でコード化した。

組入れ前、切替え期間中及び継続投与期間中の高アンモニア血症発作の発現件数及び発現率、誘発因子、並びに徴候及び症状を含む高アンモニア血症発作のデータを要約した。継続投与期間では、最初の 6 ヵ月間の高アンモニア血症発作の発現率を算出した。米国疾病対策センターによって提供された成長チャートに基づく対照集団からの逸脱を解析し、継続投与期間中の成長及び発達を Z スコアで評価した。必須アミノ酸濃度及びベースライン時からの変化量を来院時点ごとに要約した。血圧、呼吸数、体温、脈拍数を含むバイタルサインを来院時点ごとに集計し、頭囲、体重、身長、BMI 及び BSA も来院時点ごとに集計した。安全性に関する臨床検査結果及びベースライン時からの変化量を来院時点ごとに要約し、基準範囲に対して「正常」、「低」及び「高」に分類されたベースライン時からの変動、並びに重症度で「正常」、「臨床的に重要ではない異常」及び「臨床的に重要な異常」に分類されたベースライン時からの変化を来院時点ごとに要約した。

記述統計量を用いて PK パラメータを要約し、濃度対時間データをプロットした。

本剤に対する服用の満足度を評価するため、投与 1 ヵ月時に「非常に好き」から「非常に嫌い」までの範囲で、各カテゴリーの被験者数及び割合を示した。発達評価については、記述統計量を用いて来院時点ごとに Bayley III 尺度の各構成項目を要約した。

2.7.6.12.2 結果の要約

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

(1) 出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群

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%）。

(2) 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群

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、有効性解析対象集団及び PK 解析対象集団にも含まれた。

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%、黒人若しく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。

2.7.6.12.2.2 有効性

(1) 出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群

有効性の解析では、安全性解析対象集団の 16 例を用いた。

<u>血中アンモニア濃度がコントロールされている状態での本剤への切替え</u>

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、全ての被験者は完全に切り替えてから 3 日以内にこの状態を達成した。

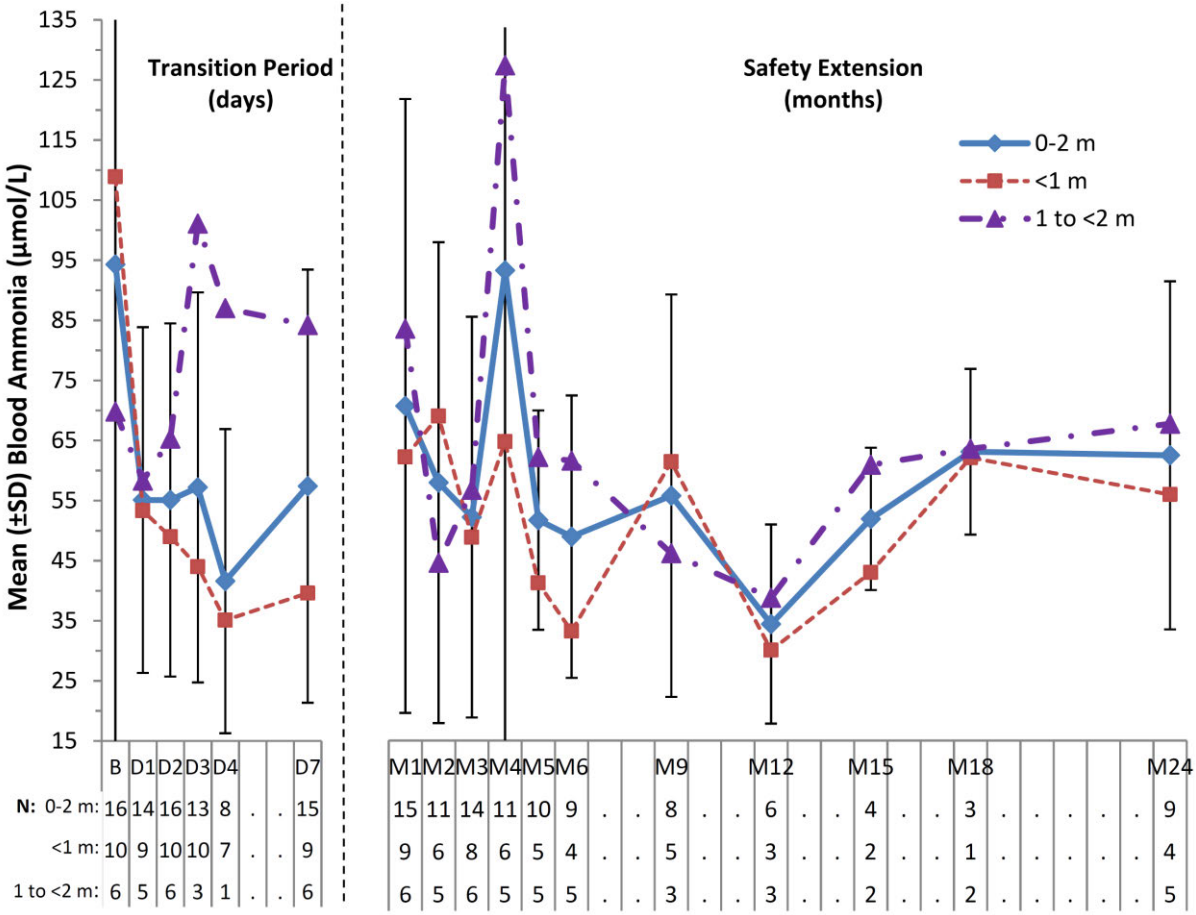
継続投与期間でも多くの被験者で血中アンモニア濃度がコントロールされた状態が持続した。血中アンモニア濃度がコントロールされ、高アンモニア血症発作を示唆する臨床症状が認められなかった被験者は投与 1 ヵ月時～4 ヵ月時、9 ヵ月時及び 15 ヵ月時の来院時で 8/14 例（57.1%）～3/4 例（75.0%）、残りの来院時で 8/9 例（88.9%）～10/10 例（100.0%）であった。1 ヵ月齢未満の被験者では 4/9 例（44.4%）～5/5 例（100.0%）、1～2 ヵ月齢未満の被験者では 1/3 例（33.3%）～6/6 例（100.0%）であった。なお、時間の経過とともに試験中止及び欠測により、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。

血中アンモニア濃度の推移

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（図 2.7.6.12-1）。1 ヵ月齢未満の被験者では、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 ヵ月齢未満の被験者では、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は、2 ヵ月齢未満の被験者全体で 11/15 例（73.3%）～9/9 例（100.0%）であり、1 ヵ月齢未満の被験者では 7/10 例（70.0%）～8/8 例（100.0%）、1～2 ヵ月齢未満の被験者では、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 ヵ月齢未満の被験者全体で 5/9 例（55.6%）～10/10 例（100.0%）、1 ヵ月齢未満の被験者で 4/9 例（44.4%）～5/5 例（100.0%）、1～2 ヵ月齢未満の被験者で 1/4 例（25.0%）～6/6 例（100.0%）であった。

図 2.7.6.12-1　血中アンモニア濃度の推移（安全性解析対象集団：出生時～2 ヵ月齢未満）



Source:　［5.3.5.2.3］HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Figure 11-2
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.

(2)　2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群

有効性の解析では、安全性解析対象集団の 10 例を用いた。

<u>血中アンモニア濃度がコントロールされている状態での本剤への切替え</u>

組み入れられた 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。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。

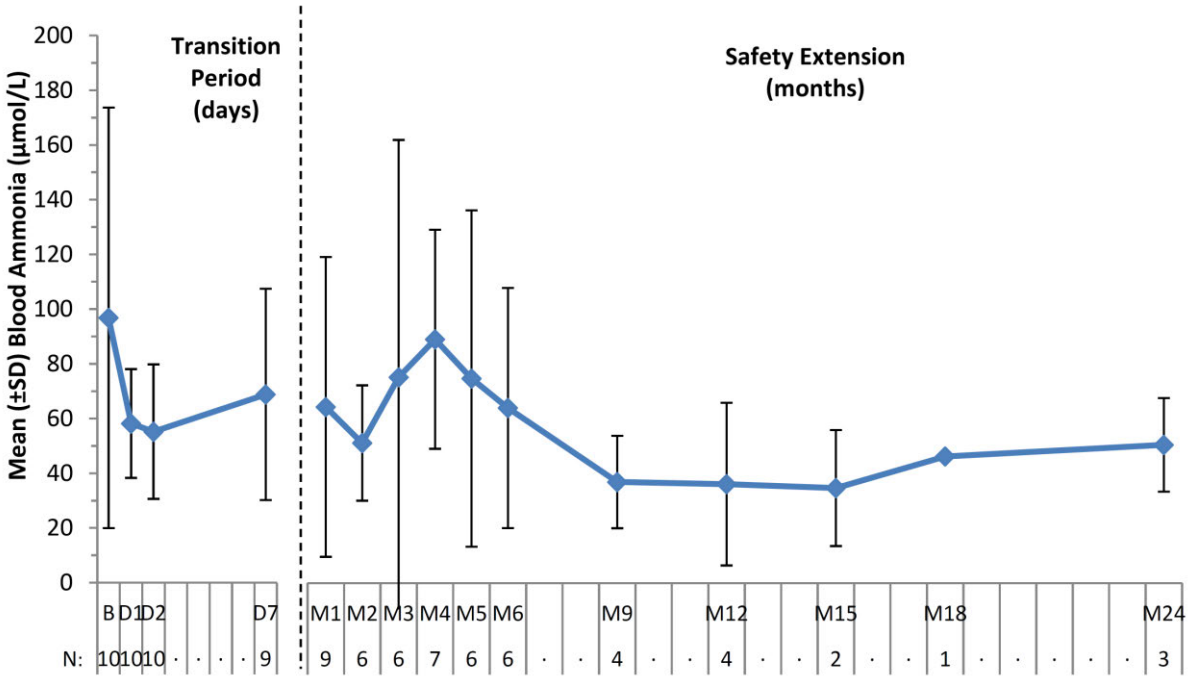
継続投与期間中も多くの被験者で血中アンモニア濃度がコントロールされた状態が持続した。血中アンモニア濃度がコントロールされ、高アンモニア血症発作を示唆する臨床症状が認められなかった被験者は投与 1 ヵ月時～9 ヵ月時の来院時で 5/7 例（71.4%）～7/8 例（87.5%）、12 ヵ月時、15 ヵ月時、18 ヵ月時及び 24 ヵ月時の来院時で 1/1 例（100.0%）～4/4 例（100.0%）であった。試験組入れ時に NaPBA 又は NaBZ 投与で安定していた 7 例では、血中アンモニア濃度がコントロールされ、臨床症状が認められなかった被験者は、投与 1 ヵ月時～9 ヵ月時の来院時で 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。

血中アンモニア濃度の推移

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（図 2.7.6.12-2）。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 4 ヵ月時又は 5 ヵ月時の 5/7 例（71.4%）～12 ヵ月時の 4/4 例（100.0%）であった。

図 2.7.6.12-2　血中アンモニア濃度の推移（安全性解析対象集団：2 ヵ月齢～2 歳未満）



Source: ［5.3.5.2.5］HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Figure 11-2
Abbreviations: B = baseline; D = day; M = month; N = number of subjects; SD = standard deviation.
M24 = Month 24 or End of Treatment if prior to Month 24.

2.7.6.12.2.3　薬物動態

(1)　出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群

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 ± 標準偏差（SD）］は、PBA で 374.5 ± 390.5 µg•h/mL、PAA で 1321.2 ± 1220.5 µg•h/mL 及び 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 及び 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 及び 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（中央値：0.41、範囲：0.08～1.17）よりも高かった。

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 比は個体者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。

血漿中 PAA の AUC_{0-t} と年齢との間に中程度の相関が認められた（$R^2 = 0.34$）。PAGN の C_{avg} と体重及び BSA との間に弱い負の相関が認められた（$R^2 > 0.2$）。体重及び BSA と PAA 及び PAGN の曝露量との間に有意な相関は認められなかった。PAA の血漿中曝露量（AUC_{0-t}、C_{avg} 及び C_{max}）と血清中クレアチニン濃度との間に中程度の相関が認められた（$R^2 > 0.35$）。PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t} 及び C_{avg}）と体重及び BSA、PK パラメータと年齢との間にそれぞれ関連は認められなかった。

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。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。

(2) 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群

治験薬が投与された 10 例全例が PK 解析対象集団に含まれた。半数の被験者（5/10 例）が投与 1 日目の治験薬投与前に測定可能な血漿中 PBA 及び PAA 濃度を有していた。投与前の検体採取時に代謝物が検出されたことから、被験者が投与前に PAA のプロドラッグ（NaPBA 又は NaPAA/NaBZ）を投与されていたことが示された。本剤投与開始日の C_{max} の平均値は、PBA で 41.6 μg/mL、PAA で 36.4 μg/mL 及び PAGN で 62.5 μg/mL であった。本試験での PAA 濃度の最大

値は 101 μg/mL であり、PAA が静脈内投与された癌患者で認められた神経毒性の PAA 濃度（500 μg/mL 超）を大きく下回った。

本剤に完全に切り替えた日のクリアランスの近似値を得るために CL/F の推定値は、投与量／$AUC_{0\text{-}tau}$ として算出した。PAA 及び PAGN の CL/F は、成人及び年齢の高い小児を対象とした先行試験での CL/F とおおむね一致していた。PBA の CL/F の平均値は、先行試験での成人及び年齢の高い小児被験者よりも高かったが、これは 2 歳未満の小児では検体採取回数に制限があるため、本剤に完全に切り替えた日の $AUC_{0\text{-}tau}$ が過小評価された可能性が考えられた。

年齢、本剤の投与量、BSA を含む共変量が、本剤の PK に影響を及ぼす可能性を評価した。年齢は C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ に影響は認められなかったが、14 ヵ月齢超（20 ヵ月齢）の被験者 1 例の値が本年齢群の残りの被験者と比較して一貫して高く、当該被験者の BSA が相対的に高いことが影響を及ぼしている可能性が考えられた。BSA と本剤の投与開始日の PAA の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の平均値、並びに PAGN の $AUC_{0\text{-}t}$ の平均値との間に正の相関が示され、C_{max} では相関がより弱かった。また、BSA が大きいほど PAA 及び PAGN の CL/F が低くなる傾向が示された。本剤の投与量（実際の投与量又は BSA 当たりの投与量）といずれかの分析対象物の主な PK パラメータとの間に相関は示されなかった。BSA と PBA の PK パラメータとの間に明らかな相関は認められなかった。これらの所見は、BSA が最も有意な共変量であることが示された本剤の母集団 PK 解析の結果と一貫していた。

PAA/PAGN 比を用いて PAA とグルタミンの抱合による PAGN 生成の飽和の可能性を評価し、比の平均値（範囲）が 1 未満であったことから、飽和は認められなかったことが示された。

胃瘻チューブによる本剤の投与で PBA、PAA 及び PAGN の C_{max} は低下しなかったが、本データは極めて限られており、これらの傾向を完全に評価することは困難であった。

本剤投与後に血漿中 PBA 濃度が得られ、プロドラッグが酵素で切断されて PBA を生成し、その後吸収されることが示された。PBA が更に代謝され血漿中に PAA 及び PAGN が認められた。

全体として、継続投与期間の本剤代謝物の曝露量は、切替え期間の曝露量と同程度であった。

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。多くの血漿中 PAA/PAGN 比は 1 未満であり、PAA とグルタミンの抱合による PAGN 生成に飽和は認められなかったことが示された。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 濃度と比較して著しく低く、継続投与期間も低いまま推移したことから、PAA の多くは抱合を受け 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。

2.7.6.12.2.4 安全性

(1) 出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群

有害事象

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。全被験者の 10%以上に発現した重症度別の TEAE 及び全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.12-1 及び表 2.7.6.12-2 にそれぞれ示す。

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」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［5 例（50.0%）、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 ヵ月齢未満の被験者で高かった［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 ヵ月齢未満の被験者では、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 ヵ月齢未満の被験者では、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。

表 2.7.6.12-1　全被験者の 10%以上に発現した重症度別の TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団：出生時～2 ヵ月齢未満）

System Organ Class[a)] Preferred Term Severity[b)]	Number (%) of Patients		
	Age <1 mos (N = 10)	Age 1 mos to <2 mos (N = 6)	Total 0 to <2 mos (N = 16)
Total Number of TEAEs	118	73	191
Grade 1	71	52	123
Grade 2	36	18	54
Grade 3	11	3	14
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Number of Subjects with at Least 1 TEAE	10 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	5 (50.0)	3 (50.0)	8 (50.0)
Grade 3	4 (40.0)	2 (33.3)	6 (37.5)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (50.0)	1 (16.7)	6 (37.5)
Grade 1	3 (30.0)	1 (16.7)	4 (25.0)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	1 (10.0)	0	1 (6.3)
貧血	3 (30.0)	0	3 (18.8)
Grade 1	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	1 (10.0)	0	1 (6.3)
好中球減少症	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
血小板減少症	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
血小板増加症	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
斜頭症	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
胃腸障害	8 (80.0)	6 (100.0)	14 (87.5)
Grade 1	4 (40.0)	3 (50.0)	7 (43.8)
Grade 2	4 (40.0)	3 (50.0)	7 (43.8)
Grade 3	0	0	0
胃食道逆流性疾患	5 (50.0)	1 (16.7)	6 (37.5)
Grade 1	3 (30.0)	1 (16.7)	4 (25.0)
Grade 2	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 3	0	0	0

表 2.7.6.12-1　全被験者の 10%以上に発現した重症度別の TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団：出生時～2 ヵ月齢未満）（続き）

嘔吐	2 (20.0)	4 (66.7)	6 (37.5)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	1 (10.0)	3 (50.0)	4 (25.0)
Grade 3	0	0	0
下痢	2 (20.0)	3 (50.0)	5 (31.3)
Grade 1	2 (20.0)	3 (50.0)	5 (31.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
放屁	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
生歯	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
便秘	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (20.0)	2 (33.3)	4 (25.0)
Grade 1	1 (10.0)	2 (33.3)	3 (18.8)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
発熱	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
感染症および寄生虫症	8 (80.0)	5 (83.3)	13 (81.3)
Grade 1	3 (30.0)	2 (33.3)	5 (31.3)
Grade 2	3 (30.0)	2 (33.3)	5 (31.3)
Grade 3	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
上気道感染	4 (40.0)	1 (16.7)	5 (31.3)
Grade 1	4 (40.0)	0	4 (25.0)
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (10.0)	3 (50.0)	4 (25.0)
Grade 1	0	3 (50.0)	3 (18.8)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
耳感染	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
尿路感染	1 (10.0)	2 (33.3)	3 (18.8)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0

表 2.7.6.12-1　全被験者の 10%以上に発現した重症度別の TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団：出生時～2 ヵ月齢未満）（続き）

ＲＳウイルス感染	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
臨床検査	5 (50.0)	2 (33.3)	7 (43.8)
Grade 1	3 (30.0)	1 (16.7)	4 (25.0)
Grade 2	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 3	0	1 (16.7)	1 (6.3)
肝酵素上昇	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (70.0)	3 (50.0)	10 (62.5)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	4 (40.0)	2 (33.3)	6 (37.5)
Grade 3	3 (30.0)	0	3 (18.8)
高アンモニア血症	5 (50.0)	1 (16.7)	6 (37.5)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 3	3 (30.0)	0	3 (18.8)
脱水	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
Grade 3	0	0	0
代謝性アシドーシス	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
神経系障害	0	2 (33.3)	2 (12.5)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	1 (16.7)	1 (6.3)
嗜眠	0	2 (33.3)	2 (12.5)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	1 (16.7)	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (40.0)	3 (50.0)	7 (43.8)
Grade 1	2 (20.0)	3 (50.0)	5 (31.3)
Grade 2	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 3	0	0	0
咳嗽	2 (20.0)	2 (33.3)	4 (25.0)
Grade 1	1 (10.0)	2 (33.3)	3 (18.8)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
鼻閉	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 1	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0

表 2.7.6.12-1 全被験者の 10%以上に発現した重症度別の TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団：出生時～2 ヵ月齢未満）（続き）

皮膚および皮下組織障害	5 (50.0)	4 (66.7)	9 (56.3)
Grade 1	3 (30.0)	3 (50.0)	6 (37.5)
Grade 2	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
Grade 3	0	0	0
おむつ皮膚炎	2 (20.0)	4 (66.7)	6 (37.5)
Grade 1	1 (10.0)	3 (50.0)	4 (25.0)
Grade 2	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 3	0	0	0
発疹	3 (30.0)	2 (33.3)	5 (31.3)
Grade 1	2 (20.0)	2 (33.3)	4 (25.0)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0

Source: ［5.3.5.2.3］HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 12-3
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mos = month; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) TEAEs are coded based on MedDRA version 18.0. A subject is counted at most once within a preferred term and within an SOC. By severity, subjects are counted once, at the maximum reported severity, for each preferred term. Table is sorted by SOC in alphabetical order followed by preferred term by decreasing incidence.
b) Grade 1 = Mild, Grade 2 = Moderate, Grade 3 = Severe, Grade 4 = Life-threatening or disabling, Grade 5 = Death related to AE.

表 2.7.6.12-2　全ての治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団：出生時～2 ヵ月齢未満）

System Organ Class[a)] Preferred Term	Number (%) of Patients		
	Age <1 mos (N = 10)	Age 1 mos to <2 mos (N = 6)	Total 0 to <2 mos (N = 16)
Total Number of Related TEAEs[b)]	11	11	22
Number of Subjects with At Least 1 Related TEAE[b)]	5 (50.0)	5 (83.3)	10 (62.5)
血液およびリンパ系障害	2 (20.0)	0	2 (12.5)
貧血	1 (10.0)	0	1 (6.3)
好中球減少症	1 (10.0)	0	1 (6.3)
血小板増加症	1 (10.0)	0	1 (6.3)
胃腸障害	1 (10.0)	2 (33.3)	3 (18.8)
下痢	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
便秘	0	1 (16.7)	1 (6.3)
放屁	0	1 (16.7)	1 (6.3)
胃食道逆流性疾患	0	1 (16.7)	1 (6.3)
肝胆道系障害	1 (10.0)	0	1 (6.3)
肝石灰化	1 (10.0)	0	1 (6.3)
臨床検査	2 (20.0)	2 (33.3)	4 (25.0)
アミノ酸濃度減少	1 (10.0)	0	1 (6.3)
血中重炭酸塩減少	1 (10.0)	0	1 (6.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	1 (6.3)
肝酵素上昇	0	1 (16.7)	1 (6.3)
トラ　スアミナーゼ上昇	0	1 (16.7)	1 (6.3)
体重減少	0	1 (16.7)	1 (6.3)
代謝および栄養障害	0	1 (16.7)	1 (6.3)
過小食	0	1 (16.7)	1 (6.3)
神経系障害	0	1 (16.7)	1 (6.3)
嗜眠	0	1 (16.7)	1 (6.3)
振戦	0	1 (16.7)	1 (6.3)
腎および尿路障害	1 (10.0)	0	1 (6.3)
腎結石症	1 (10.0)	0	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
発疹	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)

Source: ［5.3.5.2.3］HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 12-4
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mos = month; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) TEAEs are coded based on MedDRA version 18.0. A subject is counted at most once within a preferred term and within an SOC. Table is sorted by SOC in alphabetical order followed by preferred term by decreasing incidence.
b) Related = possibly or probably related to the study drug, in the judgment of the Investigator.

Grade 4 又は Grade 5 の TEAE は認められず、大部分の TEAE は Grade 1 又は Grade 2 であった。2 ヵ月齢未満の 6 例（37.5%）に Grade 3 の TEAE が発現した。最も多く認められた Grade 3 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 の高アンモニア血症はいずれも 1 ヵ月齢未満の被験者で発現した。その他に 2 例以上に発現した Grade 3 の事象はなかった。

出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群では、重篤な TEAE が 11 例（68.8%）に認められ、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

未満の被験者［5/10 例（50.0%）］で発現した一方、重篤な嘔吐はいずれも 1～2 ヵ月齢未満の被験者［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。

臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の所見

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 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 ヵ月齢未満の被験者ではベースライン時から減少したのに対し、1～2 ヵ月齢未満の被験者では増加した。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 ヵ月齢未満の被験者ではベースライン時から増加したのに対し、1～2 ヵ月齢未満の被験者では減少した。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。

Hedonic スケール

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 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。

1 ヵ月齢未満と 1～2 ヵ月齢未満の年齢群別の結果では、1 ヵ月齢未満の大多数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 ヵ月齢未満では、「やや好き」が 3/6 例（50.0%）、「やや嫌い」が 3/6 例（50.0%）であった。どちらの年齢層でも「非常に好き」又は「非常に嫌い」という評価はなかった。

高アンモニア血症発作

2 ヵ月齢未満の年齢群では、本剤投与を開始後の高アンモニア血症発作の発現は、組入れ前の期間と比較して減少した。高アンモニア血症発作の発現被験者は、組入れ前が 7 例（43.8%）、切替え期間が 0 例、継続投与期間が 5 例（31.3%）であった。高アンモニア血症発作の 1 日当たりの発現件数は試験前が 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 ヵ月齢未満の被験者で発現した。

成長及び発達

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、継続投与期間の複数の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 ヵ月齢未満の被験者と 1～2 ヵ月齢未満の被験者との間に顕著な差は認められなかった。

Bayley III 尺度

Bayley III 尺度は、12 ヵ月齢以降に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)　2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群

有害事象

治験薬が投与された 10 例全例が安全性解析対象集団に含まれた。重症度別の全ての TEAE 及び治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.12-3 及び表 2.7.6.12-4 にそれぞれ示す。2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群では TEAE が 10 例（100.0%）に認められた。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%)、並びに便秘、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。

表 2.7.6.12-3　重症度別の全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団：2 ヵ月齢～2 歳未満）

System Organ Class[a)] Preferred Term	Number (%) of Patients Total (N = 10)					
	Total TEAEs	TEAE Severity[b)]				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Total Number of TEAEs	86	35	36	9	4	2
Number of Subjects with at Least 1 TEAE	10 (100.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
血液およびリンパ系障害	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
貧血	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
心臓障害	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	0
チアノーゼ	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
先天性涙道狭窄	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
耳垢分泌過多	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
胃腸障害	7 (70.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	0	0	1 (10.0)
嘔吐	4 (40.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0
便秘	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0
下痢	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
腸壁気腫症	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
生歯	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (30.0)	0	3 (30.0)	0	0	0
発熱	3 (30.0)	0	3 (30.0)	0	0	0
免疫系障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0

表 2.7.6.12-3　重症度別の全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団：2 ヵ月齢～2 歳未満）（続き）

感染症および寄生虫症	7 (70.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	0	1 (10.0)
上気道感染	4 (40.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	0	0	0
ウイルス感染	3 (30.0)	0	3 (30.0)	0	0	0
感染性クループ	2 (20.0)	0	2 (20.0)	0	0	0
胃腸炎	2 (20.0)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
鼻咽頭炎	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0	0
中耳炎	2 (20.0)	0	2 (20.0)	0	0	0
尿路感染	2 (20.0)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0
結膜炎	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
インフルエンザ	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
腹膜炎	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
咽頭炎	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
肺炎	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
ライノウイルス感染	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
ストーマ部反応	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
脛骨骨折	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
臨床検査	3 (30.0)	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0	0
アミノ酸濃度減少	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
アンモニア増加	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0	0
二酸化炭素減少	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (50.0)	0	2 (20.0)	3 (30.0)	0	0
高アンモニア血症	3 (30.0)	0	1 (10.0)	2 (20.0)	0	0
過小食	2 (20.0)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0
代謝性アシドーシス	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0
神経系障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
粗大運動遅延	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
膀胱尿管逆流	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (40.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0
咳嗽	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0
無呼吸	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
無呼吸発作	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	0
喘息	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
鼻閉	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
呼吸障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
鼻漏	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
喘息発作重積	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (40.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	0	0	0
発疹	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0	0
おむつ皮膚炎	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
湿疹	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
爪線状隆起	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0

表 2.7.6.12-3　重症度別の全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団：2 ヵ月齢～2 歳未満）（続き）

血管障害	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0
四肢静脈血栓症	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0

Source: ［5.3.5.2.5］HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Table 12-3
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) TEAEs are coded based on MedDRA version 18.0. A subject is counted at most once within a preferred term and within an SOC. By severity, subjects are counted once, at the maximum reported severity, for each preferred term. Table is sorted by SOC in alphabetical order followed by preferred term by decreasing incidence.
b) Grade 1 = Mild, Grade 2 = Moderate, Grade 3 = Severe, Grade 4 = Life-threatening or disabling, Grade 5 = Death related to AE.

表 2.7.6.12-4　治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団：2 ヵ月齢～2 歳未満）

System Organ Class[a)] **Preferred Term**	**Number (%) of Patients** **Total (N = 10)**
Total Number of Related TEAEs	8
Number of Subjects with At Least 1 Related TEAE	4 (40.0)
胃腸障害	2 (20.0)
便秘	1 (10.0)
下痢	1 (10.0)
臨床検査	2 (20.0)
アンモニア増加	1 (10.0)
二酸化炭素減少	1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (20.0)
湿疹	1 (10.0)
爪線状隆起	1 (10.0)
発疹 [b)]	1 (10.0)

Source: ［5.3.5.2.5］HPN-100-009 (2m to 2y) CSR Addendum Table 12-4
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) TEAEs are coded based on MedDRA version 18.0. A subject is counted at most once within a preferred term and within an SOC. Table is sorted by SOC in alphabetical order followed by preferred term by decreasing incidence. Related = possibly or probably related to the study drug, in the judgment of the Investigator.
b) Total of 2 TEAEs, in the same subject.

大部分の TEAE は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 1 が 3 例（30.0%）に 35 件、Grade 2 が 3 例（30.0%）に 36 件認められた。Grade 3 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 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。

死亡に至った Grade 5 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 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（30.0%）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 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 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 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各 1 件であった。

高アンモニア血症発作

2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群では、被験者が本剤投与を開始した後の高アンモニア血症発作の発現は組入れ前の期間と比較して減少した。高アンモニア血症発作の発現被験者は、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。

成長及び発達

2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群では、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で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。

Hedonic スケール

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%）及び「やや嫌い」が 3 例（33.3%）であった。

Bayley III 尺度

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。なお、1 回目の Bayley III の大部分の項目で上限付近であった 1 例により、1 回目のスコアが増加した可能性がある。

臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するその他の所見

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。

2.7.6.12.3 結論

(1) 出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群

本剤は 2 ヵ月齢未満の UCD を有する被験者に対して安全であり、血中アンモニア濃度のコントロールと維持に有効であることが示された。16 例全て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。継続投与期間で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。高アンモニア血症及び高アンモニア血症発作のいずれも、1 ヵ月齢未満の被験者で 1 ヵ月齢以上の被験者と比較してより多く認められたが、両方の年齢群で継続投与期間の高アンモニア血症発作の発現率が低くなった。2 ヵ月齢未満の被験者での本剤の有害事象プロファイルは、既知の安全性プロファイルと一貫していた。複数の血液学的検査所見が 1 ヵ月齢未満の被験者で 1 ヵ月齢以上の被験者と比較してより多く認められた。Hedonic スケールでは、投与 1 ヵ月時に評価した本剤に対する服用の満足度は、「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。

PBA、PAA 及び PAGN の血漿中濃度は、個体間変動が大きかった。PBA、PAA 及び PAGN は一貫して測定可能で、投与前の測定で多くが定量下限未満であったことから、2 ヵ月齢未満の年齢群で本剤が加水分解されたことが示された。血漿中 PBA 濃度は、2 ヵ月齢未満の UCD を有する被験者と HPN-100-005、HPN-100-006、HPN-100-012 及び UP 1204-003 試験の成人及び年齢の高い小児で同程度であったが、血漿中 PAA 及び PAGN 濃度は、成人及び年齢の高い小児と同程度又はやや高かった。1 ヵ月齢未満と 1～2 ヵ月齢未満の被験者で血漿中 PBA の曝露量は同程度であったが、血漿中 PAA 及び PAGN 濃度は、1～2 ヵ月齢未満の被験者と比較して 1 ヵ月齢未満の被験者で全体的に高かった。PAA の曝露量と血清中クレアチニン濃度との間に相関が認められた。体重及び BSA と PAA 及び PAGN の曝露量との間に同様の関連が認められた。

PAA/PAGN の C_{max} 比の個体間変動は大きく、0.14～4.94（平均値 1.37）であった。PAA/PAGN の C_{max} 比（平均値 ± SD）は、1～2 ヵ月齢未満の被験者（0.74 ± 0.47）と比較して 1 ヵ月齢未満の被験者（1.75 ± 1.56）で高かった。

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、尿中 PAA の蓄積は認められず、尿中 PAGN 排泄量は増加したことが示された。このことから、本剤が腸管で加水分解され、その後 PBA が吸収され、PAA に代謝されてグルタミンと抱合したことが示された。

(2) 2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群

本剤は 2 ヵ月齢～2 歳未満の UCD を有する被験者に対して安全であり、血中アンモニア濃度のコントロールと維持に有効であることが示された。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。継続投与期間で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。本剤の投与開始後に高アンモニア血症発作の発現率が低くなり、有害事象プロファイルは本剤の既知の安全性プロファイルと一貫していた。Hedonic スケールでは、投与 1 ヵ月時に評価した本剤に対する服用の満足度は、「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。

本剤投与後に血漿中 PBA 濃度が得られたことから、本剤が酵素で切断されて PBA を生成し、その後吸収されることが示された。さらに、尿中 PAGN 濃度から本剤が腸管で適切に加水分解され、その後 PBA が吸収され、PAA に代謝されてグルタミンと抱合したことが示された。PAA/PAGN 比より、PAA とグルタミンの抱合による PAGN 生成に飽和は認められなかったことが示され、PAA 濃度の最大値は、PAA が静脈内投与された癌患者で認められた神経毒性の PAA 濃度（500 μg/mL 超）を大きく下回った。

2.7.6.13 HPN-100-008 試験：肝硬変及び肝性脳症を伴う肝機能障害患者を対象とした HPN-100 の安全性及び有効性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 II 相臨床試験（添付資料番号：[5.3.5.4.1]、[5.3.5.4.2]、評価資料）

2.7.6.13.1 試験デザイン及び計画の概要

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)

治験実施医療機関：

(1) パート A

7 施設（米国及びウクライナ）

(2) パート B

51 施設（米国、ロシア及びウクライナ）

試験期間：

(1) パート A

最初の被験者の組入れ日：2009 年 12 月 1 日

最後の被験者のパート A 完了日：2010 年 2 月 24 日

(2) パート B

最初の被験者の組入れ日：2010 年 6 月 1 日

最後の被験者の最終観察日：2012 年 3 月 17 日

開発のフェーズ：

第 II 相

目的：

(1) パート A

<u>主要目的</u>

- 肝硬変及び発作性肝性脳症（HE）を有する患者の治療として、HPN-100（以下、本剤）の 6 mL 及び 9 mL を 1 日 2 回投与したときの安全性及び忍容性を評価し、パート B で検討する用量を設定する。

<u>副次目的</u>

- 薬物動態（PK）を評価する。

(2) パート B

主要目的

- 肝硬変及び発作性 HE を有する患者の治療で本剤の安全性及び有効性を評価する。

副次目的

- Repeated Battery for Assessment of Neuropsychological Status（RBANS）を用いて神経認知機能に対する影響を評価する。
- PK を評価する。

探索的目的

- Chronic Liver Disease Questionnaire（CLDQ）を用いて健康関連の生活の質（QOL）に対する影響を評価する。
- 本剤の代謝の薬理ゲノム解析結果を評価する。
- Grade の低い HE の日常的な発現に対する影響を評価する。

試験方法：

本試験は、HE を有する被験者を対象とした第 II 相試験であり、非盲検の安全性導入期（パート A）とその後の無作為化、二重盲検、プラセボ対照投与期（パート B）で構成された。

(1) パート A

Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変及び HE を有する患者約 10 例を対象に、1 段階の用量漸増を 4 週間で実施する計画とした。最初に本剤 6 mL を 1 日 2 回で 1 週間投与し、十分な安全性評価を実施した後に 9 mL 1 日 2 回投与に増量し、3 週間投与した。

投与 7 日目及び 28 日目に 12 時間の PK 評価を実施した。採血時点は、本剤の 1 日 1 回目の投与から 0（投与前）、2、4、8（1 日 2 回目の投与の約 2 時間前）及び 12 時間後（1 日 2 回目の投与の約 2 時間後）とした。投与 1 日目、8 日目、14 日目、15 日目及び 21 日目（1 日 1 回目の投与前及び投与 4 時間後）に追加の PK 評価用検体を採取した。投与 7 日目（24 時間）及び投与 28 日目（72 時間）に PK 評価のため尿を採取した。

用量漸増後 14 日以内（投与 8 日目～21 日目）に 9 mL 投与に忍容性が認められず、かつ試験中止基準のいずれにも該当しなかった被験者は、残りの投与期間に 6 mL 投与へ減量することを可能とした。当該被験者は、6 mL 投与へ減量する前に規定外来院を実施し、身体検査、神経学的検査、安全性検査及び PK 評価用血液検体採取を実施することとした。

本剤に忍容性が認められず、投与 28 日目より前に試験を中止した被験者は、パート A の中止前に投与 28 日目の手順を実施することとした。

パート A では、被験者は HE の標準治療を変更せず継続することとしたが、HE 事象が確認された被験者は、治験責任医師の判断で HE の標準治療を含む医学的管理を変更することが許容された。HE 事象を以下のいずれかを満たした事象と定義した。

- West Haven（WH）Grade 2 以上
- ベースライン時が WH = 0 の場合は WH Grade 1 かつ固定姿勢保持困難の Grade の 1 段階上昇

パート A では、HE 治療薬として組入れ時にラクツロースを服用していた被験者は投与を継続することができた。リファキシミンや neomycin などの非吸収性抗生物質、L-ornithine-L-aspartate

などの血中アンモニア濃度を低下させる可能性がある薬剤の投与は禁止された。

データ安全性モニタリング委員会（DSMB）は、臨床検査値を含む全ての安全性情報を検討し、パート B の開始を承認した。パート A を完了し、適格性基準を満たす被験者はパート B に適格とした。

(2) パート B

パート B の適格性基準を満たした被験者を、本剤又はプラセボの 16 週間投与に 1:1 の比で無作為に割り付けた。試験組入れ時のリファキシミン投与の有無別及び国別に層別化を行った。被験者の HE 症状は介護者によって毎日評価され、治験責任医師によって来院時に定期的に評価された。

パート B では、被験者は HE の標準治療を変更せず継続することとしたが、HE 事象が確認された被験者は、試験を継続し盲検下で治験薬の投与を継続すること及び治験責任医師の判断で HE の標準治療を含む医学的管理を変更することが許容された。投与が許容された HE 治療薬には、リファキシミンや neomycin などの非吸収性抗生物質、ラクツロースなどの難吸収性又は非吸収性二糖類が含まれたが、L-ornithine-L-aspartate などの血中アンモニア濃度を低下させる可能性がある薬剤は含まれなかった。

HE 事象に対する医学的管理は治験責任医師の判断で実施され、治験実施計画書に規定されなかった。しかし、治験責任医師が被験者の評価及び管理のために必要と判断した全ての HE 事象誘発因子及び関連データをデータベースに記録することとした。これには、誘発因子を特定することが可能な臨床検査値などの臨床情報を含むこととした。

パート B への組入れ前に、独立した DSMB がパート A の安全性データを評価し、パート B を 6 mL 1 日 2 回投与で実施するとした治験依頼者の提案を支持した。また、DSMB 規約に従い、パート B で計画された安全性評価を、約 20 例が組み入れられ投与 2 週時を完了した時点、約 40 例が組み入れられ投与 4 週時を完了した時点、約 70 例が組み入れられ投与 8 週時を完了した時点及び約 120 例が組み入れられ投与 8 週時を完了した時点に実施した。

パート A 及びパート B の結果を各治験総括報告書に示した。

被験者数：

(1) パート A

肝硬変及び発作性 HE を有する患者 10 例の組入れを計画し、15 例が組み入れられた。15 例全例が安全性解析対象集団に含まれた。

(2) パート B

計画した被験者数は最大 200 例であった。178 例が無作為化され、全例が intent-to-treat（ITT）集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び主な組入れ基準：

(1) パート A

- 無作為化前 6 ヵ月間に WH Grade 2 以上の HE 事象が 2 回以上認められ、そのうち 1 回以上は無作為化前 3 ヵ月以内に認められた、Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変を有する成人患者。

- 病状が安定し、組入れ時点で臨床的寛解状態であると治験責任医師によって判断された患者。

(2) パート B

- 無作為化前 6 ヵ月間に WH Grade 2 以上の HE 事象が 2 回以上認められ、そのうち 1 回以上は無作為化前 3 ヵ月以内に認められた、肝硬変と診断された成人患者。
- 病状が安定し、組入れ時点で臨床的寛解状態であると治験責任医師によって判断された患者。

被験薬、投与量及び投与方法：

本剤を経口、胃瘻又は経鼻胃管で投与した。本剤 1 mL は 1.1 g であり、PBA 1.02 g に相当した。

(1) パート A

本剤を朝食及び夕食とともに 1 日 2 回投与した。最初の 7 日間に 1 回当たり本剤 6 mL（1 日当たり約 13.2 g）を投与し、その後の 21 日間に 1 回当たり本剤 9 mL（1 日当たり約 19.8 g）を投与した。

(2) パート B

本剤を朝食及び夕食とともに 1 日 2 回投与した。1 回当たりの投与量は 6 mL（1 日当たり約 13.2 g）であった。

対照薬、投与量及び投与方法：

パート A 及びパート B のいずれでも、試験開始前に HE 事象に対して実施されていた標準治療は、大きな変更を行わず、試験期間中も継続した。

パート B では、プラセボを朝食及び夕食とともに 1 日 2 回投与した。1 回当たりの投与量は 6 mL であった。

投与期間：

パート A は 28 日間、パート B は 16 週間とした。

評価基準：

(1) パート A

<u>安全性</u>

- 有害事象
- 臨床検査値（アンモニア及び尿中クレアチニンを含む）
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図（ECG）
- 身体検査及び神経学的検査

<u>薬物動態</u>

- 本剤の代謝物［フェニル酪酸（PBA）、フェニル酢酸（PAA）及びフェニルアセチルグルタミン（PAGN）］の血漿中パラメータ：C_{max}、C_{min}、AUC_{0-8}
- 本剤代謝物の尿中濃度及び尿中排泄量

(2) パート B

有効性

- 投与期間のいずれかの時点で HE 事象が認められた被験者の割合（主要評価項目）
- RBANS スコアのベースライン時からの変化量（副次評価項目）
- プラセボ群及び本剤群の HE 事象の総発現件数（副次評価項目）
- 主要評価項目に該当するまでの時間（副次評価項目）
- 本剤代謝物濃度（PAGN、PBA 及び PAA）（副次評価項目）

安全性

- 有害事象
- 臨床検査値
- バイタルサイン
- 身体検査及び神経学的検査
- 12 誘導 ECG

探索的評価項目

- 介護者による毎日の評価のスコアが 0 点、1 点以上、2 点以上、3 点以上であった日数及び被験者の割合
- 介護者に対する質問「患者は自分の通常の性格と行動を示していると考えるか」に対する回答が「はい」であった日数及び被験者の割合
- CLDQ の総合スコア、ドメインスコア及び個別スコアのベースライン時からの変化量
- Clinical Global Impression（CGI）の変化に基づき医師が改善又は改善なしと評価した被験者の割合
- HE による入院までの時間
- 臨床的評価及び神経心理学的評価を含む Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm（HESA）で評価した固定姿勢保持困難及び HE の Grade の頻度
- HESA で評価した HE Grade がベースラインから上昇するまでの時間
- アミノ酸（グルタミン及びグルタミン酸）濃度
- 本剤代謝の薬理ゲノム解析

統計手法：

(1) パート A

連続変数は、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値で要約した。カテゴリカル変数は、該当するカテゴリーの被験者数及び割合で要約した。

(2) パート B

有効性

主要評価項目（投与期間のいずれかの時点で HE 事象が認められた被験者の割合）：

投与期間に HE 事象が認められた被験者数と割合について、全体、試験組入れ時のリファキシミン投与の有無別、試験期間中のいずれかの時点でのリファキシミン投与の有無別、ラクツロース投与の有無別（事後解析）に集計した。Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定（全体集団及びラ

クツロース投与の有無別の解析では国別に層別化した）を用いて投与群間の比較を行い、試験組入れ時又は試験期間中のいずれの時点でもリファキシミンを投与されていない被験者では、国別に層別化した Fisher の正確確率検定を用いて投与群間の比較を行った。

HE 事象に関連する副次的解析：

投与期間中の HE 事象の総発現件数について記述統計量を用いて投与群別に要約し、国別に調整したポアソン回帰モデルを用いて 1 週間当たりの HE 事象発現率を投与群間で比較した。試験組入れ時のリファキシミン投与の有無別、試験期間中のいずれかの時点でのリファキシミン投与の有無別及びラクツロース投与の有無別による解析も実施した。

最初の HE 事象発現までの時間を要約し、Kaplan-Meier 法を用いて投与群別にプロットした。国別に層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて投与群間の比較を行った。試験組入れ時のリファキシミン投与の有無別及びラクツロース投与の有無別による解析も実施した。

HE 事象に関連する探索的解析：

規定来院時に実施された HESA に基づき、HE Grade のベースラインからの上昇が最初に認められるまでの時間を、Kaplan-Meier 法を用いて投与群別に要約した。国別に層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて投与群間の比較を行った。

上記と同様の方法を用いて、HE による最初の入院までの時間を解析した。

HE 事象に関連する事後解析：

HE による入院の有無別の被験者数及び割合について、主要評価項目と同様に解析した。CMH 検定（全体集団では国別に層別化した）を用いて投与群間の比較を行い、試験組入れ時に又は試験期間中のいずれの時点でもリファキシミンを投与されていない被験者では、国別に層別化した Fisher の正確確率検定を用いて投与群間の比較を行った。

投与期間中の HE による入院の総発生件数について記述統計量を用いて投与群別に要約し、ポアソン回帰モデルを用いて 1 年当たりの HE による入院の発生率を投与群間で比較した。HE による入院期間（日数）について記述統計量を用いて投与群別に要約した。また、HE による入院期間別（1、2、3、4、5、6、10、15、20 及び 30 日以上）の被験者数と割合を示した。

その他の有効性評価項目（副次評価項目）：

RBANS

RBANS の総合スコア及びドメインスコア、並びにベースライン時からの変化量について、記述統計量を用いて投与群別に要約した。ベースライン時からの変化量について、投与群、国と投与群の交互作用及びベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて投与群間で比較した。

介護者による評価

介護者による評価が 0 点（正常）、1 点以上、2 点以上及び 3 点以上であった日数、被験者及び割合について、記述統計量を用いて投与群別に要約した。日数の解析では、投与群、国及び国と投与群の交互作用の項を含めた分散分析（ANOVA）モデルを用いて投与群間の比較を行った。被験者の解析では、国別に層別化した CMH 検定を用いて、カテゴリー別（0 点と 1 点以上、0 点と

2 点以上、0 点と 3 点以上）に投与群間の比較を行った。被験者が通常の性格と行動を示したかどうかの質問に対する回答が「はい」であった日数及び割合を、投与群、国、国と投与群の交互作用の項を含めた ANOVA モデルを用いて比較し、被験者数及び割合を国別に層別化した CMH 検定を用いて比較した。

CLDQ

CLDQ の総合スコア、ドメインスコア及び個別スコア並びにベースライン時からの変化量を来院別及び投与群別に要約した。また、総合スコア及びドメインスコアの時間で重み付けした平均値を投与群別に要約した。ベースライン時からの変化量を、投与群、国、国と投与群の交互作用及びベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて投与群間で比較した。時間で重み付けした平均値について、投与群、国及び国と投与群の交互作用の項を含めた ANOVA モデルを用いて投与群間で比較した。

CGI

CGI のスコア［1 点（非常に大きな改善）から 7 点（非常に大きな悪化）まで］別の被験者数及び割合を、評価時点別及び投与群別に集計した。国別に層別化した CMH 検定を用いて、投与群間の比較を行った。さらに、以下のカテゴリーで比較を行った。

- 改善（非常に大きな改善、大きな改善、わずかな改善）
  改善なし（変化なし、悪化）
- 悪化（わずかな悪化、大きな悪化、非常に大きな悪化）
  悪化なし（変化なし、改善）

HESA 及び固定姿勢保持困難の Grade

HESA で評価した HE の Grade 別の被験者数、固定姿勢保持困難の Grade 別の被験者数、1 回以上の臨床的評価で異常が認められた被験者数及び 1 回以上の神経心理学的評価で異常が認められた被験者数を評価時点別及び投与群別に集計した。

アミノ酸濃度

アミノ酸濃度は米国の被験者でのみ評価した。血中グルタミン及びグルタミン酸濃度、並びにそのベースライン時からの変化量を来院時点別及び投与群別に要約した。

薬物動態及び薬力学

本剤主要代謝物の血漿中濃度の平均値［±標準誤差（SE)］を規定の検体採取時点を用いて経時的にプロットし、記述統計量を用いて規定の時点別に要約した。事後解析では、選択した PK パラメータ（血漿中 PAA 濃度の最大値、血漿中 PAA/PAGN 比の最大値）について、ベースライン時の Child-Pugh 分類別（Child-Pugh 分類 A 又は B、Child-Pugh 分類 C）にグラフで示した。対数変換値に対する t 検定を用いて、Child-Pugh 分類 A 又は B の被験者と Child-Pugh 分類 C の被験者を比較した。尿中 PAGN 濃度の平均値（± SE）を規定の検体採取時点を用いて経時的にプロットした。投与 14 日目の PAA 及び PAGN の尿中濃度、尿中排泄量及び回収率について記述統計量を用いて要約した。

血中アンモニア濃度及び尿中 PAGN 濃度をともに経時的にプロットした。また、血中アンモニ

ア濃度及び尿中 PAGN／クレアチニン比をともに経時的にプロットした。

安全性

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 12.1 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に示した。治験薬投与後に発現した有害事象及び試験期間中に悪化した既存の有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。有害事象として報告された HE 事象を一覧表に含めたが、有害事象の集計から除外した。

TEAE の概要、SOC 及び PT 別の発現割合及び重篤な TEAE の集計では、試験組入れ時のリファキシミン投与の有無別の集計も行った。また、重篤な TEAE の集計では、ベースライン時の Child-Pugh 分類別の集計も行った。

血液学的検査値及び生化学的検査値は、解析前に国際（SI）単位に変換し、試験検体の最大数を解析したロシアの中央検査施設（InVitro 社）の基準範囲に対して標準化した。

血中アンモニア濃度は国際単位系（μmol/L）に変換した後、基準範囲（10～35 μmol/L）に対して標準化した。投与 7 日目及び 14 日目の投与前及び投与 4 時間後の血中アンモニア濃度、並びにベースライン時からの変化量について、記述統計量を用いて投与群別に要約した。投与群、国、来院時点及び来院時点と投与群の交互作用の項を含めた反復測定混合モデルを用いて、血中アンモニア濃度の全体的な最小二乗平均値及びその 95%信頼区間（CI）、並びに差の最小二乗平均値及びその 95% CI を算出し、投与群間で比較した。また、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を、投与群別及び来院時点別に集計した。ベースライン時から最終測定時点までの血中アンモニア濃度の AUC について、標準的な台形法と実際の検体採取時点を用いて算出した。投与群、国及び国と投与群の交互作用の項を含めた ANOVA モデルを用いて AUC を比較した。

事後解析では、血中アンモニア濃度（ベースライン時、投与 7 日目の空腹時血中アンモニア濃度）の 1 μmol/L の上昇が HE 事象発現のオッズに及ぼす影響を、ロジスティック回帰モデルを用いて評価した。

経時的な臨床検査値（連続値）及びベースライン時からの変化量、並びに投与後の最小値及び最大値について、記述統計量を用いて要約した。米国国立癌研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 3.0 で Grade 3 又は Grade 4 に該当する臨床検査値異常が認められた被験者数及び割合を投与群別に集計した。臨床検査パラメータ別に、CTCAE Grade に基づくシフトテーブルを示した。

バイタルサイン（血圧、呼吸数、体温及び脈拍数）及びベースライン時からの変化量、並びに投与後の最小値及び最大値について、記述統計量を用いて投与群別及び来院時点別に要約した。

脳神経異常、脳神経異常の種類、筋力及び神経学的検査異常について、被験者数及び割合を投与群別に集計した。身体検査の結果は一覧表のみに含めた。

ECG データ及びベースライン時からの変化量並びに投与後の最大値につ　て、記述統計量を用いて投与群別に要約した。QTc が 450 msec 超、480 msec 超又は 500 msec 超であった被験者数及び割合、並びに QTc のベースライン時からの増加が 30 msec 超又は 60 msec 超であった被験者数及び割合について、報告された補正因子に関わらず集計した。

2.7.6.13.2 結果の要約

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

(1) パート A

15 例の被験者が組み入れられ、安全性解析対象集団に含まれた。15 例全例が 6 mL 投与を完了し 9 mL 投与に増量され、8 例が試験を完了した。

9 mL 投与に増量後、4 週間の投与期間終了前に 7 例が試験を中止した。中止理由は、試験中止基準に該当したことによる中止が 4 例、試験中止基準に該当しない有害事象による中止が 3 例であった。ベースライン時に Child-Pugh 分類 B の肝硬変を有していた 10 例のうち 7 例が試験を完了し、Child-Pugh 分類 C の肝硬変を有していた 5 例のうち 1 例が試験を完了した。

15 例のうち、10 例（67%）が男性であり、14 例（93%）が白人であった。年齢の平均値（範囲）は 52 歳（45 歳～62 歳）であった。

(2) パート B

合計 178 例が無作為化され、90 例が本剤投与及び 88 例がプラセボ投与に割り付けられた。Child-Pugh 分類 C の肝硬変を有する被験者の割合は、プラセボ群（9%）と比較して本剤群（23%）で高かった。Child-Pugh 分類 A 又は B の被験者と比較して Child-Pugh 分類 C の被験者で試験中止の割合が高く、Child-Pugh 分類 C の被験者の割合が本剤群で高かったために試験中止の割合もプラセボ群（24%）と比較して本剤群（39%）で高かったと考えられた。最も多い試験中止理由は、事前に規定した試験中止基準への該当であり、本剤群で 19 例、プラセボ群で 16 例であった。試験中止基準に該当しない有害事象による試験中止は、本剤群で 6 例、プラセボ群で 1 例であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、男性の割合がプラセボ群で高かった（本剤群 50%、プラセボ群 67%）ことを除き、本剤群とプラセボ群でおおむね同様であった。年齢の平均値は本剤群で 54 歳、プラセボ群で 55 歳であり、投与群間で同程度であったものの、65 歳以上の被験者の割合はプラセボ群でわずかに高かった（本剤群 6%、プラセボ群 11%）。いずれの投与群でも、90%超の被験者が非ヒスパニック系及び白人であった。

2.7.6.13.2.2 有効性

(1) パート A

パート A では、事前に有効性解析を規定しなかった。

(2) パート B

HE 事象：

主要評価項目（投与期間のいずれかの時点で HE 事象が認められた被験者の割合）

試験期間中に HE 事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群（36%）と比較して本剤群（21%）で有意に低かった（$p = 0.0214$）。試験組入れ時にリファキシミンを投与されていない被験者でも、HE 事象が認められた被験者の割合の投与群間差は統計学的に有意であり、本剤群で高い治療効果が認められた（本剤群 10%、プラセボ群 32%、$p = 0.0031$）。試験組入れ時にリファキシミンを投与された被験者では、HE 事象が認められた被験者の割合に差は認められなかった（本剤群 43%、プラセボ群 45%）。

試験組入れ時にリファキシミンを投与されていない被験者のうち、プラセボ群の 9 例が HE 事象発現後にリファキシミンの投与を開始した。本剤群では、HE 事象発現後に試験期間中にリフ

ァキシミンの投与を開始した被験者はいなかったが、本剤群の 1 例が本剤の最終投与日にリファキシミンの投与を開始したため、試験期間中のいずれかの時点でリファキシミンを投与された被験者数は 69 例に増加した。リファキシミンを投与された 69 例において、試験期間中のいずれかの時点で HE 事象が認められた被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で低かったが、統計学的有意差は認められなかった（本剤群 42%、プラセボ群 58%、p = 0.1904）。

HE 事象に関連するその他の評価項目：

副次評価項目（HE 事象の総発現件数）

試験期間中に発現した HE 事象は、本剤群で 35 件及びプラセボ群で 57 件であり、HE 事象の発現率は本剤群で有意に低かった（本剤群 0.0180 件／週、プラセボ群 0.0281 件／週、p = 0.0354）。試験組入れ時にリファキシミンを投与されていない被験者でも、HE 事象の発現率は本剤群で有意に低かったが（本剤群 0.0077 件／週、プラセボ群 0.0315 件／週、p = 0.0002）、試験組入れ時にリファキシミンを投与された被験者では、HE 事象の発現率に統計学的な有意差は認められなかった（本剤群 0.0850 件／週、プラセボ群 0.0801 件／週、p = 0.8265）。

試験組入れ時又は最初の HE 事象発現後のいずれかの時点にリファキシミンを投与された 69 例において、HE 事象の総発現件数はプラセボ群（42 件）と比較して本剤群（28 件）で少なく、HE 事象の発現率も本剤群で低かったが、統計学的有意差は認められなかった（本剤群 0.0811 件／週、プラセボ群 0.0922 件／週、p = 0.5955）。

副次評価項目（最初の HE 事象発現までの時間）

主要評価項目に該当するまでの時間は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に長かった（p = 0.0470、ハザード比 0.56、95% CI 0.32～0.99）。

探索的評価項目［HE Grade（HESA）が上昇するまでの時間］

試験期間中の規定来院時に実施された HESA に基づき HE Grade の上昇が認められた被験者は、本剤群で 9 例（10%）、プラセボ群で 15 例（17%）であった。HE Grade が上昇するまでの時間に、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

探索的評価項目（HE による治験薬の投与中断）

HE 事象によって治験薬の投与を中断した被験者数は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に少なかった（本剤群 3 例、プラセボ群 15 例、p = 0.0026）。

探索的評価項目（HE による入院）

プラセボ群と比較して本剤群では、HE によって入院した被験者数（本剤群 9 例、プラセボ群 14 例、p = 0.2324）及び HE による入院の総発生件数が少なかった（本剤群 13 件、プラセボ群 25 件）。また、1 年当たりの HE による入院の発生率が低く（本剤群 0.1914 件／年、プラセボ群 0.3532 件／年、p = 0.0662）、HE による入院期間が短かったが（本剤群 66 日、プラセボ群 134 日）、いずれも統計学的な有意差は認められなかった。

試験組入れ時のリファキシミン投与の有無別の解析では、いずれの部分集団でも、プラセボ群と比較して本剤群で、HE によって入院した被験者数及び HE による入院の総発生件数は少なく、1 年当たりの HE による入院の発生率は低かったが、いずれも統計学的な有意差は認められなか

った。

試験組入れ時にリファキシミンを投与された被験者（59 例）では、プラセボ群と比較して本剤群で、HE によって入院した被験者数（本剤群 7 例、プラセボ群 10 例、p = 0.3486）及び HE による入院の総発生件数が少なかった（本剤群 11 件、プラセボ群 20 件）。また、1 年当たりの HE による入院の発生率が低く（本剤群 1.7419 件／年、プラセボ群 3.2130 件／年、p = 0.0953）、HE による入院期間が短かったが（本剤群 57 日、プラセボ群 90 日）、いずれも統計学的な有意差は認められなかった。試験組入れ時にリファキシミンを投与された被験者と比較して、投与されていない被験者では 1 年当たりの HE による入院の発生率が非常に低く（本剤群 0.1088 件／年、プラセボ群 0.2401 件／年、p = 0.3218）、HE による入院期間は本剤群で 9 日及びプラセボ群で 44 日であった。

その他の有効性評価項目：

副次評価項目（RBANS）

RBANS の総合スコア及びドメインスコアのベースライン時からの変化量は全体的に小さく、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。試験中止例では総合スコアのベースライン時からの平均変化量は本剤群で−11 点及びプラセボ群で−9.3 点とスコアの減少が認められ、認知機能の低下が示されたが、試験完了例ではベースライン時からの平均変化量は本剤群で−1.3 点及びプラセボ群で 0.1 点といずれの投与群でもスコアの変化はほとんど認められなかった。

探索的評価項目（介護者による評価）

投与期間のいずれかの時点でスコアが 0 点（正常）であった被験者の割合は、プラセボ群（34%）と比較して本剤群（46%）で高く、3 点以上（一般的に WH スコア 2 点と相関する）であった被験者の割合は、プラセボ群（31%）と比較して本剤群（14%）で有意に低かった（p = 0.0148）。

探索的評価項目（CLDQ）

ベースライン時の総合スコアは、統計学的有意差は評価されていないものの、プラセボ群（4.5 点）と比較して本剤群（4.1 点）で小さく（健康関連の QOL の不良を示す）、いずれの投与群でも、最終来院時に総合スコアのベースライン時からの平均増加量はわずかであり（本剤群で 4.1 点から 4.4 点、プラセボ群で 4.5 点から 4.9 点）、投与群間で統計学的有意差は認められなかった（p = 0.1891）。時間で重み付けした総合スコアの平均値は、プラセボ群（4.8 点）と比較して本剤群（4.3 点）で有意に小さかったが（p = 0.0044）、投与群間差（0.5 点）はベースライン時の投与群間差（0.4 点）と同程度であった。6 つのドメインスコアのうち 5 つが、本剤群と比較してプラセボ群で有意に大きかったが、投与群間差は 0.7 点以下であり、ベースライン時の投与群間差と同程度であった。

探索的評価項目（CGI）

いずれの評価時点でも、改善（「非常に大きな改善」、「大きな改善」又は「わずかな改善」）が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。投与 84 日目では、改善が認められた被験者の割合は本剤群で 73%、プラセボ群で 51%であり、統計学的に有意な差が認められた（p = 0.0131）。いずれの評価時点でも、悪化（「わずかな悪化」、「大きな悪化」又は「非常に大きな悪化」）が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で低かった。投与 84

日目では、悪化が認められた被験者の割合は本剤群で 3%、プラセボ群で 16%であり、統計学的に有意な差が認められた（p = 0.0102）。

探索的評価項目（HESA 及び固定姿勢保持困難の Grade）

全ての評価時点で、大多数の被験者に HESA による臨床的評価及び神経心理学的評価で異常が認められた。

臨床的評価で異常が認められた被験者の割合は、本剤群で 65%～80%及びプラセボ群で 55%～77%であった。神経心理学的評価で異常が認められた被験者の割合は、本剤群で 65%～79%及びプラセボ群で 63%～84%であった。固定姿勢保持困難（Grade 1 から Grade 4）が認められた被験者の割合は比較的低く、本剤群で 11%～18%及びプラセボ群で 11%～24%であった。

探索的評価項目（アミノ酸濃度）

米国の被験者でのみ評価された、血中グルタミン酸濃度及びグルタミン濃度の平均値は基準範囲内であり、試験期間中安定しており、投与群間で同程度であった。ベースライン時及び最終来院時の血中グルタミン酸濃度の平均値は、本剤群でそれぞれ 35 µmol/L 及び 39 µmol/L であり、プラセボ群でそれぞれ 32 µmol/L 及び 30 µmol/L であった。ベースライン時及び最終来院時の血中グルタミン濃度の平均値は、本剤群でそれぞれ 599 µmol/L 及び 563 µmol/L、プラセボ群でそれぞれ 610 µmol/L 及び 585 µmol/L であった。

2.7.6.13.2.3 薬物動態／薬力学

(1) パート A

本剤代謝物の血漿中 PK

PBA の C_{min}、C_{max} 及び AUC_{0-8} の平均値は、6 mL 投与時と 9 mL 投与時で同程度であり、投与 1 日目～7 日目（6 mL 投与時）及び投与 8 日目～28 日目（9 mL 投与時）の C_{min} はそれぞれ 11.33 µg/mL 及び 8.84 µg/mL、C_{max} はそれぞれ 119.56 µg/mL 及び 141.15 µg/mL、投与 7 日目及び 28 日目の AUC_{0-8} はそれぞれ 516.78 h•µg/mL 及び 503.04 h•µg/mL であった。

血漿中 PAA 濃度は 9 mL 投与時に高い傾向があり、一部の評価時点で血漿中 PAA 濃度は 500 µg/mL を上回った。9 mL 投与時の投与 14 日目、21 日目及び 28 日目で血漿中 PAA 濃度は同程度であり、投与 14 日目までに定常状態に達していることが確認された。血漿中 PAA 濃度は、投与 1 日目の投与 4 時間後に 21.42 µg/mL であり、その後本剤の反復投与及び増量によって上昇した。9 mL 投与時の C_{min} の平均値（84.40 µg/mL）は 6 mL 投与時（6.33 µg/mL）より高く、9 mL 投与時の C_{max} の平均値（291.90 µg/mL）は 6 mL 投与時（143.51 µg/mL）の 2 倍以上であった。一方、AUC_{0-8} の平均値は投与 7 日目に 977.34 h•µg/mL、投与 28 日目に 804.18 h•µg/mL と同程度であった。このことは、試験を完了した 8 例中 7 例の血漿中 PAA 濃度が一貫して 300 µg/mL 未満であったのに対し、血漿中 PAA 濃度が 1 つ以上の評価時点で 350 µg/mL を上回った被験者は試験を完了した残りの 1 例と試験を中止した 7 例中 6 例であったためであった。血漿中 PAA 濃度が 350 µg/mL を上回った 1 例を除く、試験を完了した 7 例では、血漿中 PAA 濃度は試験期間を通して同程度であった。

パート A で PK 解析対象とした血液の 250 検体のうち、3 例から得られた 6 検体の血漿中 PAA 濃度は、神経学的有害事象が報告されている範囲の下限である 500 µg/mL を上回り、これらは全て 9 mL 投与時に得られた検体であった。6 mL 投与時では、2 例から得られた 5 検体の血漿中 PAA

濃度が 300 μg/mL を上回ったが、血漿中 PAA 濃度が 400 μg/mL を超えた検体はなかった。治験薬との因果関係なしと判断された重篤な有害事象によって試験を中止した一部の被験者で最も高い水準の血漿中 PAA 濃度が認められた。また、ベースライン時に Child-Pugh 分類 C の肝硬変を有していた被験者で血漿中 PAA 濃度が高い傾向が認められた。血漿中 PAA 濃度が 300 μg/mL を上回った被験者は Child-Pugh 分類 B の被験者で 10 例中 4 例であったのに対し、Child-Pugh 分類 C の肝硬変を有していた被験者では 5 例中 3 例であった。

PAGN の C_{min}、C_{max} 及び AUC_{0-8} の平均値は、6 mL 投与時と比較して 9 mL 投与時で高く、これらのパラメータの増加は用量の増加にほぼ比例した。C_{min} の平均値は 6 mL 投与時で 14.47 μg/mL、9 mL 投与時で 27.88 μg/mL、C_{max} の平均値はそれぞれ 47.63 μg/mL、80.14 μg/mL であり、AUC_{0-8} は投与 7 日目（6 mL 投与時）で 329.52 h•μg/mL、投与 28 日目（9 mL 投与時）で 501.14 h•μg/mL であった。

本剤代謝物の尿中 PK

主な尿中代謝物は PAGN であった。投与 28 日目の尿中 PAA 排泄量の平均値は 0（投与 28 日目の 1 回目投与後 48～72 時間）から 20.01 mg（投与 28 日目の 1 回目投与後 0～24 時間）の範囲であった。本剤の用量は PAA の尿中排泄に顕著な影響を及ぼさなかった。PAA の 24 時間総排泄量の平均値は、投与 6 日目～7 日目と投与 28 日目～29 日目で同程度であった。0～24 時間の尿中 PAGN 量の平均値は投与 6 日目～7 日目から投与 28 日目～29 日目で 1.78 倍に上昇し、用量の増加にほぼ比例した。PAGN の尿中排泄は、投与 28 日目の 1 回目投与後 72 時間以上継続したが、PAGN 排泄の約 80%は最初の 24 時間に認められた。

血中アンモニア濃度

ベースライン時の空腹時血中アンモニア濃度の平均値［標準偏差（SD）］は 74.41 μmol/L（37.469 μmol/L）であり、試験実施医療機関全体の ULN の平均値である約 48 μmol/L を上回った。空腹時血中アンモニア濃度の平均値は、本剤投与後の全ての評価時点でベースライン時と比較して低下した。ベースライン時からの変化量は、ベースライン時と比較して、投与 7 日目の投与 4 時間後（$p = 0.0473$）、投与 8 日目の投与前空腹時（$p = 0.0066$）及び投与 4 時間後（$p = 0.0016$）、投与 28 日目の投与 8 時間後（$p = 0.0081$）及び投与 12 時間後（$p = 0.0150$）で統計学的に有意であった。ベースライン時からの変化量の平均値（SD）は、投与 8 日目の投与 4 時間後に最大となった［−29.67 μmol/L（36.864 μmol/L）］。ベースライン時に、9 例（69%）で血中アンモニア濃度が ULN を上回った。その後の全ての投与前の評価時点で、ULN を超えた血中アンモニア濃度が認められた被験者の割合は 56%以下であった。

(2) パート B

本剤代謝物の血漿中 PK

PBA、PAA 及び PAGN の血漿中濃度、並びに血漿中 PAA/PAGN 比の平均値は、投与 7 日目から 14 日目でほとんど変化しなかった。空腹時投与前の値は投与 7 日目、14 日目及び 112 日目で同程度であり、投与 4 時間後の値は投与 7 日目及び 14 日目で同程度であった。投与 7 日目又は 14 日目に、500 μg/mL を上回る血漿中 PAA 濃度は報告されなかった。しかし、1 例で試験中止時（投与 43 日目）に血漿中 PAA 濃度が 532.5 μg/mL となった。本被験者の試験中止までの血漿中 PAA 濃度は、投与 7 日目に 399 μg/mL 及び 398 μg/mL、投与 14 日目に 12 μg/mL であった。本被

験者で神経学的有害事象は認められなかったが、投与開始から 10 日間に中等度の嘔吐、悪心、異常歩行、脱力及び疲労が発現し、投与 42 日目の最終投与時に急性腎不全のため試験を中止した。

血漿中 PAA 最大濃度及び血漿中最大 PAA/PAGN 比は、ベースライン時の Child-Pugh 分類 A 又は B の被験者と比較して Child-Pugh 分類 C の被験者で有意に高かった。血漿中 PAA 濃度の上昇は神経学的有害事象と関連しており、血漿中 PAA/PAGN 比の上昇は Child-Pugh 分類 C の被験者で PAA から PAGN への代謝が飽和に近づいていることを示唆していることから、Child-Pugh 分類間での代謝能の差異によって、被験者間で有効性及び安全性の差異が生じる可能性がある。

本剤代謝物の尿中 PK

主な尿中代謝物は PAGN であった。スポット尿検体中の PAGN 濃度の平均値は、7817.50～9303.81 µg/mL の範囲であり、投与 14 日目で PAGN の 24 時間総排泄量の平均値は 10390.49 mg であった。投与 14 日目の 24 時間で投与量のうち PAGN として回収された割合の平均値は 52.61%であった。尿中 PAA 濃度は低く、スポット尿検体中の PAA 濃度の平均値は 5.95～9.43 µg/mL であり、投与 14 日目で PAA の 24 時間総排泄量の平均値は 11.81 mg であった。

血中アンモニア濃度

ベースライン時を含む試験期間中の全ての評価時点で、プラセボ群と比較して本剤群で血中アンモニア濃度は低かった。血中アンモニア濃度の平均値がプラセボ群と比較して本剤群で有意に低かった評価時点は、投与 14 日目の投与前（本剤群 41 µmol/L、プラセボ群 51 µmol/L、p = 0.0292）及び投与 4 時間後（本剤群 44 µmol/L、プラセボ群 55 µmol/L、p = 0.0384）であった。また、ベースライン後の最大血中アンモニア濃度は本剤群で 62 µmol/L、プラセボ群で 76 µmol/L であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に低かった（p = 0.0429）。血中アンモニア濃度の AUC（本剤群 541 µmol/L•week、プラセボ群 721 µmol/L•week、p = 0.0139）及び全体の最小二乗平均値（本剤群 38 µmol/L、プラセボ群 47 µmol/L、p = 0.0024）は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に低かった。

事後解析では、試験期間中の HE 事象発現のオッズと、ベースライン時の血中アンモニア濃度、投与 7 日目の投与前血中アンモニア濃度との間に有意な相関が認められた。ベースライン時の血中アンモニア濃度が 1 µmol/L 上昇すると HE 事象発現のオッズが 1.2%増加し（p = 0.0075）、投与 7 日目の投与前血中アンモニア濃度が 1 µmol/L 上昇すると HE 事象発現のオッズが 2.8%増加した（p = 0.0003）。また、ベースライン時の血中アンモニア濃度は、Child-Pugh 分類 A 又は B の被験者と比較して Child-Pugh 分類 C の被験者で高い傾向があった。また、試験組入れ時にリファキシミンを投与されていない被験者と比較して投与された被験者で高い傾向があり、リファキシミンの投与が重度の肝疾患のマーカーであることが示唆された。

2.7.6.13.2.4 安全性

(1) パート A

有害事象

治験薬が投与された 15 例が安全性解析対象集団に含まれた。2 例以上に発現した、HE 事象を除く TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.13-1 に示す。

TEAE が 11 例（73%）に 66 件発現した。2 例以上に発現した TEAE（PT）は、下痢及び低カリウム血症（各 3 例）、上腹部痛、悪心、低血糖症、低ナトリウム血症、尿路感染、頭痛及び血小板

減少症（各 2 例）であった。

重篤な TEAE が 5 例（33%）に 7 件発現し、このうち 2 件は死亡に至った TEAE であった。試験中止基準に該当する TEAE が 5 例（33%）に発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE が 6 例（40%）に発現し、治験中止に至った TEAE が 2 例（13%）に発現した。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE が 5 例（33%）に発現し、治験中止に至った重篤な TEAE が 2 例（13%）に発現した。

Grade 3 以上の TEAE が 6 例に発現し、Grade 3 が 4 例（27%）、Grade 5 が 2 例（13%）であった。

Grade 3 以上の重篤な TEAE が 4 例に発現し、Grade 3 が 2 例（13%）、Grade 5 が 2 例（13%）であった。さらに、Grade 3 の重篤な TEAE として HE が 3 例に発現した全ての HE 事象は有害事象の集計から除外された。

治験薬と「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された TEAE が 7 例（47%）に発現し、そのうち治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された 1 例は重篤な TEAE であった。2 例以上に発現した治験薬との因果関係のある TEAE は、下痢、悪心及び頭痛が各 2 例（13%）であった。

<u>死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE</u>

死亡は 2 例に報告された。1 例は、肝不全に続いて発現した腎不全によって死亡した。肝不全及び腎不全はいずれも治験薬との因果関係なしと判断された。本被験者はベースライン時に Child-Pugh 分類 B の肝硬変を有しており、組入れ後に、それまで未発見であった肝細胞癌が確認された。別の 1 例は、治験薬との因果関係なしと判断された食道静脈瘤出血によって死亡した。

HE 事象を除く重篤な TEAE は 7 件発現した。Grade 別の内訳は、Grade 2 が 1 件（コントロール不良の糖尿病）、Grade 3 が 4 件（精神病、肝不全、低血糖症、起立性頻脈症候群）、Grade 5 が 2 件（腎不全、食道静脈瘤出血）であった。2 例以上に発現した重篤な TEAE はなかった。肝細胞癌を有していた被験者に発現した 1 件の重篤な肝不全は、治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。

HE 事象が 4 例（27%）に発現し、3 例（20%）が HE 事象によって入院した。HE 事象に対する治療が 3 例で実施され、その内訳はリファキシミン投与が 3 例、食事療法、その他の　スキュー治療及び処置が各 1 例であった。

HE 事象を除く治験薬の投与中止に至った TEAE が 6 例（40%）に 12 件発現した。さらに、1 例が HE 事象によって治験薬の投与を中止した。HE 事象（3 例）を除いて、2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った事象はなかった。治験薬の投与中止に至った 7 例のうち、5 例で発現した TEAE（精神病；血小板減少症、貧血、HE、コントロール不良の糖尿病；HE；低血糖症；食道静脈瘤出血）は治験薬との因果関係が否定された。残りの 2 例ではそれぞれ複数の治験薬の投与中止に至った TEAE（HE、糖尿病の悪化、低カリウム血症、末梢性浮腫、腹痛；悪心、肝不全）が認められ、いずれの被験者でも「関連があるかもしれない」と判断された事象が認められた。

試験中止基準に該当し、試験を中止した被験者は 4 例であった。4 例全例が、TEAE によって治験薬の投与を中止した。各被験者は異なる試験中止基準に該当した。1 例は血小板数減少の確認、Grade 3 の神経学的 TEAE（精神病、治験薬との因果関係なし）及び QTc のベースライン時からの増加が 60 msec 超の試験中止基準に該当した。1 例は Grade 3 の臨床検査値異常（血糖値上昇）の確認の試験中止基準に該当した。1 例は末期肝疾患モデル（MELD）スコア増加及びビリルビン増

加の試験中止基準に該当した。1 例は肝移植の試験中止基準に該当した。

表 2.7.6.13-1　パート A：2 例以上に発現した TEAE の発現被験者数及び発現割合

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients[a)] Total (N = 15)
Any TEAE	11 (73)
胃腸障害	9 (60)
下痢	3 (20)
上腹部痛	2 (13)
悪心	2 (13)
代謝および栄養障害	7 (47)
低カリウム血症	3 (20)
低血糖症	2 (13)
低ナトリウム血症	2 (13)
感染症および寄生虫症	4 (27)
尿路感染	2 (13)
神経系障害	4 (27)
頭痛	2 (13)
血液およびリンパ系障害	2 (13)
血小板減少症	2 (13)
傷害、中毒および処置合併症	2 (13)
臨床検査	2 (13)
筋骨格系および結合組織障害	2 (13)
精神障害	2 (13)
腎および尿路障害	2 (13)
皮膚および皮下組織障害	2 (13)

Source: ［5.3.5.4.1］HPN-100-008 Part A CSR Table 24
Abbreviations: HE = hepatic encephalopathy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) At each level of summation (overall, system organ class, preferred term), subjects reporting more than one adverse event are counted only once. HE events are excluded. Adverse events were coded using MedDRA version 12.1.

<u>臨床検査</u>

血液学的検査値及び血液凝固パラメータで、臨床的に問題となるベースライン時からの変化は認められなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の平均値は、ベースライン時の 36.3 U/L から投与 28 日目／試験中止時の 46.6 U/L に上昇した。また、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の平均値は、ベースライン時の 56.5 U/L から投与 28 日目／試験中止時の 75.5 U/L に上昇した。これらの上昇は主に C 型慢性肝炎感染による肝細胞癌を伴う肝不全を発現し、腎不全によって死亡した 1 例に起因した。

白血球数、好中球数、ヘモグロビン、プロトロンビン時間又は国際標準化比（INR）で、CTCAE version 3.0 の Grade 3 又は Grade 4 に該当する毒性は、試験期間中のいずれの評価時点でも認められなかった。リンパ球及び血小板で Grade 3 又は Grade 4 の毒性が、ベースライン時を含む各評価時点で 1～3 例に認められたが、ベースライン時からの顕著な変化は認められなかった。

ALT、アルカリホスファターゼ、アルブミン、カリウム、重炭酸塩及びク　アチニンで Grade 3 又は Grade 4 の毒性が認められた被験者はいなかった。1 例で投与 14 日目、21 日目及び 28 日目に AST で Grade 3 の毒性が認められた。総ビリルビンで Grade 3 又は Grade 4 の毒性が認められた被験者はベースライン時に 3 例であり、その他の全ての評価時点で 1 例又は 2 例であった。

Grade 3 又は Grade 4 のナトリウムの異常高値が認められた被験者はいなかった。ベースライン時に Grade 3 又は Grade 4 のナトリウムの異常低値が認められた被験者はいなかったが、その他の全ての評価時点では 1 例又は 2 例であった。Grade 3 又は Grade 4 の高血糖値が認められた被験者はベースライン時に 5 例であったが、投与 28 日目／試験中止時では 2 例に減少した。

心電図

ベースライン時の QTc の平均値（SD）は 423.7 msec（23.37 msec）であり、範囲は 377～471 msec であった。平均値は試験期間を通して安定しており、大部分の評価時点でベースライン時からの平均減少量はわずかであった。ベースライン後に最大となった QTc は 439.0 msec（21.33 msec）であり、範囲は 404～472 msec であった。評価した他の ECG パラメータ（心室拍動数、QT、RR、QRS、PRS、PR 間隔）も試験期間中に認められた変化はわずかであり、ベースライン値とベースライン後の最大値は同程度であった。

QTc が 500 msec を超えた被験者又は QTc のベースライン時からの増加が 60 msec を超えた被験者は試験を中止することと規定されていたが、QTc が 500 msec を超えた被験者はいなかった。1 例で 60 msec を超えるベースライン時からの増加が認められ、Grade 1 の TEAE として報告され、治験薬と「関連があるかもしない」と判断された。本事象によって治験薬の投与は中止されたが、報告された試験中止理由は血小板数減少の確認及び Grade 3 の神経学的 TEAE（精神病、治験薬と「関連なし」）であった。本被験者でベースライン時の QTc が 377 msec であったが、投与 14 日目の投与前に最大値である 469 msec に増加した。QTc は投与 14 日目の投与 4 時間後に 450 msec を超えており、最終評価時点で 420 msec であった。

試験期間中に QTc が 480 msec を超えた被験者はいなかった。ベースライン時の QTc が 450 msec を超えた被験者は 1 例、ベースライン後の最大値が 450 msec を超えた被験者は 4 例であった。

(2) パート B

有害事象

無作為化された 178 例全例（本剤群 90 例、プラセボ群 88 例）が安全性解析対象集団に含まれた。いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.13-2 に、いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.13-3 に示す。

試験期間中に TEAE を発現した被験者の割合は、本剤群で 79%及びプラセボ群で 76%であり、投与群間で同程度であった。治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された TEAE を発現した被験者の割合（本剤群 34%、プラセボ群 34%、以下同順）及び治験薬と「おそらく関連あり」と判断された TEAE を発現した被験者の割合（4%、1%）も、投与群間で同程度であった。Grade 3 の TEAE を発現した被験者の割合は本剤群で高く（27%、13%）、治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者の割合（20%、11%）及び治験中止に至った TEAE を発現した被験者の割合（6%、0%）も本剤群で高かった。本剤群で Grade 3 の TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合が高かったことは、本剤群で Child-Pugh 分類 C の被験者が多く（21 例、8 例）、Child-Pugh 分類 C の被験者の 62%が Grade 3 の TEAE を発現し、69%が試験を中止したことを反映していると考えられた。

全体的な TEAE のプロファイルは投与群間で同様であり、臨床的非代償性の肝硬変に発作性 HE を合併した患者で予想されるプロファイルと一致していた。臨床的に重要と判断され、「臨床検査」に該当する TEAE として報告された臨床検査値異常は、本剤群で多かった（本剤群 28%、プラセ

ボ群 17%)。これらの TEAE には、AST 増加（本剤群 11%、プラセボ群 6%)、ALT 増加（本剤群 9%、プラセボ群 5%)、INR 増加（本剤群 4%、プラセボ群 0%）が含まれ、いずれも本剤群で発現割合がわずかに高く、その結果として「臨床検査」に該当する TEAE 全体の発現割合も高かった。しかし、ALT 及び AST の経時的変化とベースライン時からの変化量には、試験完了例と試験中止例のいずれでも投与群間に意味のある差は認められなかった。

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現し、発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高かった TEAE は、末梢性浮腫（本剤群 14%、プラセボ群 8%、以下同順)、AST 増加（11%、6%)、頭痛（9%、6%)、ALT 増加（9%、5%)、発熱、背部痛及び呼吸困難（各 6%、3%)、白血球数減少（6%、2%）及び腹水（6%、0%）であった。これらの TEAE のうち、全ての腹水及び 2 件（各投与群で 1 件）を除く末梢性浮腫は治験薬との因果関係ありと判断されたが、その他の TEAE は治験薬との因果関係なしと判断された。

<u>死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE</u>

死亡は 3 例に報告され、内訳は本剤群 2 例、プラセボ群 1 例であった。死亡に至った TEAE は胃腸出血、急性腎不全及び肝不全が各 1 例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判断され、肝疾患の進行と一致していた。

重篤な TEAE は、試験対象集団で予想されるものと一致していた。最も多く発現した重篤な TEAE は HE であった（本剤群 10 例、プラセボ群 14 例、以下同順)。本剤群に認められた 1 件の重篤な急性精神病が治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。本被験者はアルコール及び薬物乱用の既往歴があり、幻覚を伴う双極性感情障害を有していた。HE 以外の重篤な TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かった（22%、14%)。これは、Child-Pugh 分類 C の被験者が本剤群で多かった（21 例、8 例）ことが一因であり、重篤な TEAE の発現割合は、両投与群で Child-Pugh スコアの上昇に伴って上昇し、Child-Pugh 分類 A 及び B の被験者で 12%、Child-Pugh 分類 C の被験者で 48%であった。消化器系の重篤な TEAE の発現割合も本剤群で高かった（8%、1%)。Child-Pugh 分類 C の被験者は、定義上、生化学的異常及び腹水、HE などの臨床的異常がより重度であり、本剤群で腹水などの特定の重篤な TEAE の発現割合が高かったことは予想できることであった。

HE を除く治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合もプラセボ群（11%）と比較して本剤群（20%）で高かった。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち最も多く認められたのは HE（5 例、内訳は本剤群 2 例、プラセボ群 3 例）であった。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、貧血（4 例、内訳は本剤群 1 例、プラセボ群 3 例)、疲労（2 例、各投与群 1 例)、ALT 増加、AST 増加、INR 増加及び胃腸出血（いずれも 2 例、内訳は本剤群 2 例）であった。

治験薬と「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された治験薬の投与中止に至った TEAE は本剤群の 8 例に発現した。このうち 4 例に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、臨床検査値に関連する事象（低ナトリウム血症が 1 例、ビリルビン増加が 1 例、AST 増加が 1 例、ALT 増加及び AST 増加が 1 例）であった。その他に、治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された治験薬の投与中止に至った TEAE は消化管系の事象（悪心が 1 例、胸やけが 1 例、下痢及び便秘が 1 例、腹痛が 1 例）又は神経系の事象（頭痛が 1 例、平衡感覚減退が 1 例、錯乱が 1 例、ふらつきが 1 例、疲労が 1 例）であった。

試験中止基準に該当した被験者は、本剤群で 22 例（24%）及びプラセボ群で 20 例（23%）であり、投与群間で同程度であった。該当した試験中止基準の多くは臨床検査値異常に起因した（各

投与群 16 例)。多くの被験者が該当した試験中止基準は、MELD スコアのベースライン時からの 5 ポイントを上回る増加（本剤群 7 例、プラセボ群 3 例、以下同順)、ヘモグロビン値 8 g/dL 未満又は輸血を要するヘモグロビン値低下（4 例、6 例）であった。Grade 4 の TEAE の試験中止基準に該当した被験者はプラセボ群と比較して本剤群で多く（5 例、2 例)、血小板数に関する試験中止基準に該当した被験者は本剤群と比較してプラセボ群で多かった（1 例、4 例)。

表 2.7.6.13-2 パート B：いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE の発現被験者数及び発現割合（HE を除く）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients	
	HPN-100 (N = 90)	Placebo (N = 88)
Any TEAE	71 (79)	67 (76)
胃腸障害	36 (40)	33 (38)
悪心	11 (12)	13 (15)
下痢	8 (9)	9 (10)
腹痛	5 (6)	5 (6)
嘔吐	2 (2)	8 (9)
便秘	4 (4)	5 (6)
腹水	5 (6)	0
全身障害および投与局所様態	26 (29)	21 (24)
末梢性浮腫	13 (14)	7 (8)
疲労	6 (7)	7 (8)
発熱	5 (6)	3 (3)
臨床検査	25 (28)	15 (17)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (11)	5 (6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (9)	4 (5)
白血球数減少	5 (6)	2 (2)
神経系障害	21 (23)	17 (19)
頭痛	8 (9)	5 (6)
感染症および寄生虫症	18 (20)	13 (15)
代謝および栄養障害	14 (16)	8 (9)
筋骨格系および結合組織障害	13 (14)	7 (8)
背部痛	5 (6)	3 (3)
精神障害	10 (11)	7 (8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (10)	8 (9)
呼吸困難	5 (6)	3 (3)
血液およびリンパ系障害	10 (11)	6 (7)
皮膚および皮下組織障害	9 (10)	7 (8)
肝胆道系障害	3 (3)	10 (11)
傷害、中毒および処置合併症	6 (7)	5 (6)
血管障害	4 (4)	6 (7)
心臓障害	2 (2)	6 (7)

Source: ［5.3.5.4.2］HPN-100-008 Part B CSR Table 40
Abbreviations: HE = hepatic encephalopathy; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events were coded using MedDRA version 12.1.

表 2.7.6.13-3　パート B：いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現割合（HE を除く）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients	
	HPN-100 (N = 90)	Placebo (N = 88)
Any TEAE	35 (39)	31 (35)
胃腸障害	22 (24)	16 (18)
悪心	8 (9)	6 (7)
下痢	6 (7)	4 (5)
全身障害および投与局所様態	6 (7)	6 (7)
疲労	4 (4)	5 (6)
臨床検査	11 (12)	8 (9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (7)	3 (3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (6)	3 (3)
神経系障害	9 (10)	8 (9)
頭痛	5 (6)	4 (5)
精神障害	5 (6)	2 (2)

Source: ［5.3.5.4.2］HPN-100-008 Part B CSR Table 41
Abbreviations: HE = hepatic encephalopathy; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events were coded using MedDRA version 12.1.

臨床検査

血液学的検査値及び血液凝固パラメータの平均値は、試験期間を通しておおむね安定しており、投与群間で同程度であった。

ALT のベースライン時からの平均変化量は、試験期間中のいずれの評価時点でも投与群間で同程度であった。ベースライン時からベースライン後の最大値までの平均変化量は、いずれの投与群でも 26 U/L であり、ベースライン後の最大値が ULN を上回った被験者の割合は本剤群で 56%及びプラセボ群で 59%であった。最終来院時におけるベースライン時からの平均変化量は、本剤群及びプラセボ群の試験完了例でそれぞれ 0.7 U/L 及び 2.9 U/L、試験中止例でそれぞれ−0.8 U/L 及び 13.6 U/L であった。

AST のベースライン時からの平均変化量も投与群間で同程度であった。ベースライン時からベースライン後の最大値までの平均変化量は、本剤群で 47 U/L 及びプラセボ群で 32 U/L であり、ベースライン後の最大値が ULN を上回った被験者の割合は本剤群で 85%及びプラセボ群で 81%であった。最終来院時でのベースライン時からの平均変化量は、本剤群及びプラセボ群の試験完了例でそれぞれ 6.4 U/L 及び 4.0 U/L、試験中止例でそれぞれ 0.1 U/L 及び−8.6 U/L であった。

カリウムの Grade 0 から Grade 2（低下）への変化は、本剤群で多く認められた（本剤群 18%、プラセボ群 6%）。グルコースの Grade 0 から Grade 1（低下）への変化も本剤群で多く認められた（本剤群 24%、プラセボ群 16%）。全てのパラメータにおいて、大部分の変化は Grade 0 から Grade 1/Grade 2 又は Grade 1 から Grade 2 であり、臨床的に重要な変化ではなかった。

好中球数及び血小板数で Grade 3 又は Grade 4 の毒性が認められた被験者の割合は、ベースライン時からベースライン後に最小値が認められた来院時点で上昇し、上昇の程度はプラセボ群（好中球：1%から 7%、血小板：13%から 20%）と比較して本剤群（好中球：2%から 13%、血小板：11%から 25%）でわずかに大きかった。リンパ球数で Grade 3 又は Grade 4 の毒性が認められた被

験者の割合も、ベースライン後の最小値が認められた来院時点で上昇し、上昇の程度は投与群間で同程度であった（本剤群では 1%～12%、プラセボ群では 4%～13%）。

心電図

いずれの ECG のパラメータでも、ベースライン時及びベースライン後に最大となった評価時点での平均値は投与群間で同程度であった。

本剤群で QTc 延長の徴候は認められなかった。ベースライン後の最大の QTc が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者の割合は本剤群で 24%及びプラセボ群で 23%、480 msec 超 500 msec 以下であった被験者の割合は本剤群で 10%及びプラセボ群で 13%、500 msec 超であった被験者の割合は本剤群で 6%及びプラセボ群で 3%であった。また、QTc のベースライン時からの増加が 30 msec 超 60 msec 以下であった被験者の割合は本剤群で 14%及びプラセボ群で 25%であり、60 msec 超であった被験者の割合は本剤群で 5%及びプラセボ群で 2%であった。

2.7.6.13.3 結論

(1) パート A

パート A は有効性の評価を目的にデザインされていなかったものの、本剤投与時の血中アンモニア濃度はベースライン時と比較して低く、6 mL と 9 mL の 1 日 2 回投与との間にほとんど差はないことが示された。

9 mL 投与は 6 mL 投与と比較して忍容性が低かった。9 mL 投与では、治験薬の投与中止及び治験中止に至った TEAE が多く認められ、血漿中 PAA 濃度が高かった。

したがって、良好な安全性プロファイル及び血中アンモニア濃度に対する薬力学的効果を考慮し、パート B では本剤を 6 mL 1 日 2 回投与とした。

(2) パート B

試験期間中に HE 事象が認められた被験者の割合はプラセボ群（36%）と比較して本剤群（21%）で有意に低く（$p = 0.0214$）、本試験の有効性の主要評価項目が達成された。また、本剤群では HE 事象の発現率が有意に低かった。これは、プラセボ群と比較して本剤群で血中アンモニア濃度が試験期間を通して低かったことによると考えられた。

本剤群での全体的な有害事象プロファイルはプラセボ群と同様であり、試験対象集団で予想されたものと一致していたことから本剤の良好な忍容性が示された。重篤な TEAE 及び治験中止に至った TEAE の発現割合は本剤群で高い傾向が認められた。これは、主に本剤群で Child-Pugh 分類 C の被験者の割合が高かったことによると考えられた。全体の結果から、本剤は HE を合併した非代償性肝硬変の患者で良好な安全性プロファイルを有すること、肝硬変及び発作性 HE を有する患者で HE 事象の発現被験者数及び発現件数の減少といった臨床的ベネフィットをもたらす可能性があることが示唆された。血中アンモニア濃度が本剤群で有意に低く、血中アンモニア濃度上昇と HE 事象発現のオッズとの間に強い相関が認められたことから、本剤群で HE 事象の発現率が低かったことは、本剤による血中アンモニア濃度低下に関連していると考えられた。

2.7.6.14 HPN-100-011 試験：尿素サイクル異常症患者を対象とした HPN-100 の長期投与時の安全性を検討する非無作為化、非盲検第 IV 相試験（添付資料番号：[5.3.5.4.3]、[5.3.5.4.4]、参考資料）

2.7.6.14.1 試験デザイン及び計画の概要

試験の標題：

Long-Term Use of HPN-100 in Urea Cycle Disorders

治験実施医療機関：

18 施設（米国及びカナダ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2010 年 10 月 4 日

最後の被験者の最終調査日：2015 年 10 月 29 日

2015 年 10 月 29 日をデータカットオフ日とした最終治験総括報告書（CSR）ではカナダで 5 例が試験を継続中であった。これら 5 例の結果は CSR 補遺で報告された（2.7.6.14.4）。

開発のフェーズ：

第 IV 相

目的：

- 尿素サイクル異常症（UCD）の管理のため HPN-100（以下、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状況を評価する。
- 高アンモニア血症発作の誘発因子（併存疾患、食事、服薬不遵守など）の特徴を明らかにする。

試験方法：

本試験は、HPN-100-005、HPN-100-006 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、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、被験者が本剤を継続して投与できることとした。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。

投与期間は制限しなかった。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フェニルアセチルグルタミン（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、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。該当する場合は、妊娠検査用の尿検体を採取した。

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を実施した。

被験者数：

先行の長期投与試験を完了した UCD 患者を対象に最大 90 例の組入れを計画した。

本試験には先行の長期投与試験を完了した UCD 患者 88 例が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団に含まれた。

診断及び主な組入れ基準：

- 先行の長期投与試験を完了した男性及び妊娠又は授乳をしていない女性。
- 肝細胞移植を含む肝移植を受けていない患者。

被験薬、投与量及び投与方法：

本剤を食事とともに 1 日 3 回経口投与した。本剤 1.1 g/mL はフェニル酪酸（PBA）1.02 g に相当した。本剤の 1 日総投与量はフェニル酪酸ナトリウム（NaPBA）20 g/日に相当する 17.4 mL/日を超えないこととした。

投与期間：

投与期間は制限せず、被験者は本剤が市販されるまで又は Health Canada Special Access Program を介して本剤が使用可能となるまで本試験を継続できることとした。

評価基準：

有効性（探索的評価項目）

- 血中アンモニア濃度
- 高アンモニア血症発作の件数（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）

安全性

- 有害事象（高アンモニア血症発作を含む）
- 併用薬の使用状況
- 血中アミノ酸組成
- 神経心理学的検査
- 身体所見
- バイタルサイン（身長、体重及びバイタルサインを含む）
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）
- 妊娠検査（該当する場合）

神経心理学的検査では、成人及び 6 歳以上の小児被験者を対象にウェクスラー短縮知能検査（Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence: WASI®）を実施した。また、成人被験者を対象に Grooved

Pegboard Test、カリフォルニア言語学習テスト第 2 版（California Verbal Learning Test-Second Edition: CVLT-II）及び Digit Span Test を実施し、5 歳以上の小児被験者を対象に子どもの行動チェックリスト（Child Behavior Checklist: CBCL®）及び実行機能に関する行動評価尺度（Behavior Rating Inventory of Executive Function: BRIEF®）を実施した。

統計手法：

評価項目

有害事象の発現割合を主要評価項目とした。血中アンモニア濃度、高アンモニア血症発作の件数及び原因、神経心理学的検査結果などを副次評価項目とした。

解析

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（18 歳以上）、小児（18 歳未満）及び全被験者でそれぞれ解析結果を示した。

全試験期間及び試験期間（3、6、9、12 及び 12 ヵ月超）別に試験完了状況及び中止理由を要約した。また、人口統計学的データ、併用薬の使用状況及び曝露期間を要約した。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）のデータを要約した［全体の TEAE 発現割合、曝露期間別（0～3 ヵ月、3 ヵ月超～6 ヵ月、6 ヵ月超～9 ヵ月、9 ヵ月超～12 ヵ月及び 12 ヵ月超）、最大重症度別、治験薬との因果関係別の TEAE 発現割合、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び重篤な TEAE］。TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 12.1 を用いてコード化した。

高アンモニア血症発作の件数及び高アンモニア血症発作が 1 回以上認められた被験者数を先行試験別及び年齢群別（小児及び成人）に集計した。高アンモニア血症発作発現中に認められた血中アンモニア濃度のピーク値、誘発因子、高アンモニア血症を示唆する症状を要約した。入院時の血中アンモニア濃度が高アンモニア血症発作の発現期間の決定因子であるか否かを確認するために相関分析（Spearman の順位相関）を実施した。

WASI 及び標準化スコア（T スコア、Z スコア、尺度スコア、標準スコア）の記述統計量を含む神経心理学的検査結果を要約し、標準化スコアのベースライン時からの変化量の評価に t 検定を用いた。成人被験者及び小児被験者の要約をそれぞれ示した。

各来院時点の臨床検査値及びバイタルサインデータ並びにベースライン時からの変化量を要約し、臨床検査値のシフトテーブルを作成した。

各来院時点の血中アンモニア濃度及びベースライン時からの変化量を要約した。各試験期間で得られた血中アンモニア濃度の平均値（高アンモニア血症発作を除く）とベースライン時の血中アンモニア濃度の平均値を比較した。血中アンモニアの異常値［基準値上限（ULN）超、ULN の 2 倍超］が認められた検体の割合を来院時点ごとに集計した。

それ以外の安全性データを全て一覧表に示した。

2.7.6.14.2 結果の要約

2.7.6.14.2.1 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）は試験をカナダで継続中であった（2.7.6.14.4）。

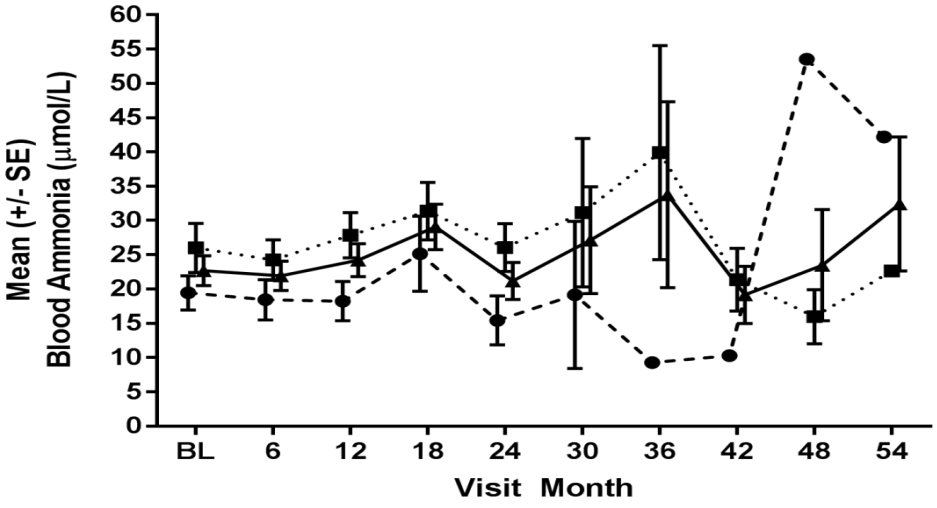
小児 45 例の年齢の中央値（範囲）は 7.0 歳（1～17 歳）、成人 43 例の年齢の中央値（範囲）は 30.0 歳（19～61 歳）であった。小児と成人のいずれでも被験者の多くが女性（60%以上）、白人（83%以上）及び非ヒスパニック系（82%以上）であった。

2.7.6.14.2.2 有効性

血中アンモニア濃度

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 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、2 年以上の長期投与時の有効性について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 未満を維持した。

図 2.7.6.14-1 血中アンモニア濃度（平均値 ± 標準誤差）の推移（安全性解析対象集団）



Number of Subjects

	BL	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pediatric	44	25	23	23	11	2	1	1	1	1
Adult	43	38	38	39	13	4	4	4	4	1
Overall	87	63	61	62	24	6	5	5	5	2

Source: ［5.3.5.4.3］HPN-100-011 CSR Figure 11-1
Abbreviations: SE = standard error

高アンモニア血症発作

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。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、組入れ前 12 ヵ月の 42.2%及び 35 件から本試験の 24.4%及び 22 件に減少した。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 ヵ月間に被験者当たり 0.78 件/年であったが、その後の先行の長期投与試験で 0.36 件/年、本試験で 0.42 件/年に減少した。

成人被験者では、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、増加が見られた。この増加は高アンモニア血症発作を 46 日間に 2 件発現した被験者 1 例に起因した。本被験者の年間発現率は 15.9 件/年であった。

表 2.7.6.14-1 組入れ前 12 ヵ月、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発現状況（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 11-4
Abbreviations: HAC = hyperammonemic crisis; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; SD = standard deviation.
Note: 12 Months Before Enrollment = During 12 months prior to enrollment in any HPN-100 study.
12-Month Study = During 12-month safety extension Studies HPN-100-005SE, HPN-100-007, and HPN-100-012SE.
Continued Access = During Study HPN-100-011.
a) One subject experienced 2 HACs in 46 days on study prior to discontinuation, which increased the maximum annualized HAC rate to 15.9 during the continued-access study.

2.7.6.14.2.3 安全性

組み入れた 88 例全例（小児 45 例、成人 43 例）が安全性解析対象集団に含まれた。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った。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［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、気管支炎及び痙攣（各 11.6%）］及び 10%以上の小児被験者に発現した TEAE［高アンモニア血症（22.2%）、上気道感染（15.6%）、嘔吐及び頭痛（各 13.3%）］は、先行の 12 ヵ月間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、軽度又は中等度、治験薬との因果関係なしと判断された。生命を脅かす 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、小児被験者の 26.7%（12/45 例）と比較して成人被験者の 41.9%（18/43 例）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。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成人被験者の 2 例のみであった（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。

2.7.6.14.3 結論

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、UCD を有する成人及び小児被験者の血中アンモニア濃度のコントロールが最長 24 ヵ月間持続することが示された。本剤を長期投与したときの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは先行の長期投与試験で認められた結果と一貫していた。

2.7.6.14.4 補遺

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 例の結果を CSR 補遺に示した。

5 例の被験者（小児 1 例、成人 4 例）は、全例が試験を完了し、HPN-100-011 試験の投与期間の中央値は 5.45 年であった。なお、先行試験を含めた総投与期間の中央値は 6.51 年であった。

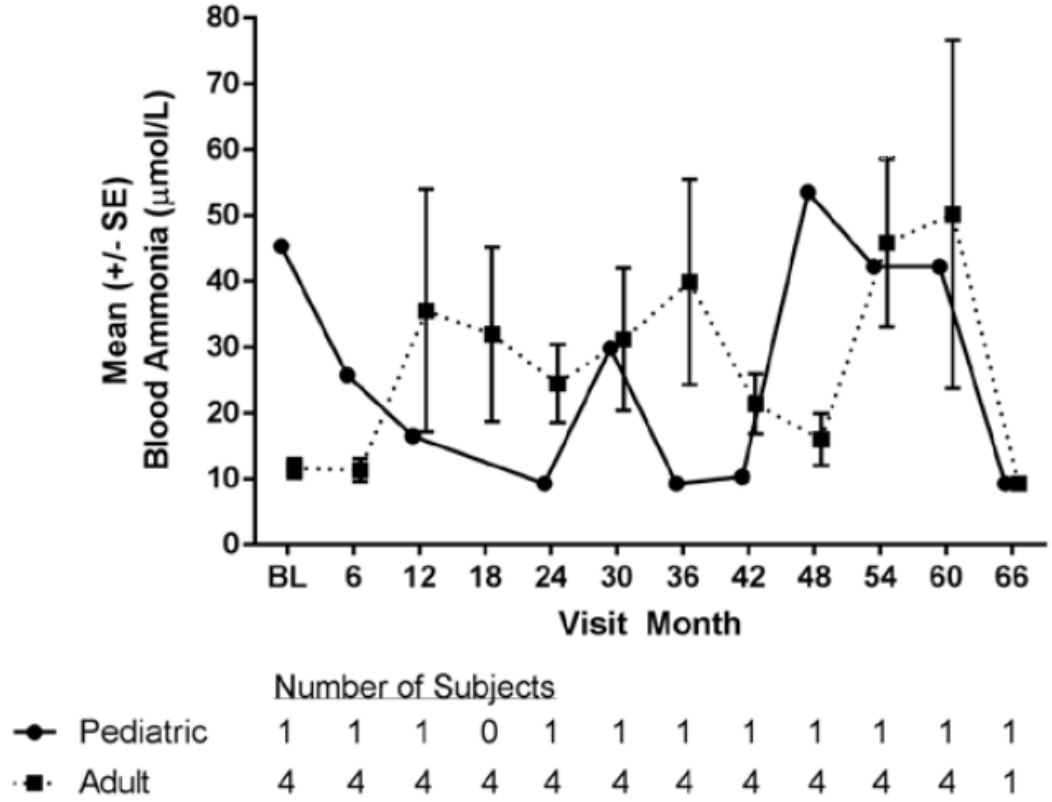
小児 1 例は 1[redacted] 歳女性であり、成人 4 例（男性 2 例、女性 2 例）の年齢の中央値（範囲）は 23.5 歳（21～33 歳）であった。人種は、アジア人が 2 例（小児 1 例、成人 1 例）、白人が 3 例（いずれも成人）であった。

探索的な有効性データでは、66 ヵ月間本剤が投与された 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（図 2.7.6.14-2）。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。

5 例の高アンモニア血症発作発現状況を、先行試験の組入れ前 12 ヵ月、先行の長期投与試験及び HPN-100-011 試験のそれぞれの期間別に表 2.7.6.14-2 に示す。

図 2.7.6.14-2　血中アンモニア濃度の推移（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、安全性解析対象集団）



Source: ［5.3.5.4.4］HPN-100-011 CSR Addendum Figure 11-1
Abbreviations: SE = standard error.

表 2.7.6.14-2　組入れ前 12 ヵ月、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発現状況
（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、安全性解析対象集団）

	Pediatric N = 1			Adult N = 4			Overall N = 5		
	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 (%)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
Number of Crises	1	0	0	0	0	1	1	0	1
Annualized Rate of HAC per Subject									
Mean	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	0.20	0.00	0.04
SD	-	-	-	0.000	0.000	0.094	0.447	0.000	0.084
Median	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	1.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.2	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.2

Source: ［5.3.5.4.4］HPN-100-011 CSR Addendum Table 11-4
Abbreviations: HAC = hyperammonemic crisis; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; SD = standard deviation.
Note: 12 Months Before Enrollment = During 12 months prior to enrollment in any HPN-100 study.
12-Month Study = During 12-month safety extension Studies HPN-100-005SE, HPN-100-007, and HPN-100-012SE.
Continued Access = During Study HPN-100-011.

試験継続中であった 5 例における本剤の長期投与の忍容性は良好であった。死亡、生命を脅かす 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のある 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、最終 CSR で報告済）。重症度は、脱毛症及び睫毛眉毛脱落症が軽度、血中カリウム減少が中等度であった。成人被験者 1 例では、治験薬との因果関係のある TEAE として、中等度の関節炎が認められた。

2 例以上に発現した TEAE は、高アンモニア血症のみ［小児被験者 1 例（最終 CSR で報告済）、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（最終 CSR で報告済）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。

最終 CSR のデータカットオフ日（2015 年 10 月 29 日）時点で試験継続中であった 5 例での有効性及び安全性の結果は、最終 CSR で報告された血中アンモニア濃度のコントロールの結果と一貫していた。

2.7.6.15 付録（全ての TEAE 及び全ての治験薬との因果関係のある TEAE）

評価資料とした臨床試験の、全ての TEAE 及び全ての治験薬との因果関係のある TEAE を本項に示す。

2.7.6.15.1 HPN-100-019 試験

全ての TEAE を表 2.7.6.1-3、全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.1-4 に示す。

2.7.6.15.2 HPN-100-027 試験

全ての TEAE を表 2.7.6.2-2、全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.2-3 に示す。

2.7.6.15.3 UP 1204-001 試験

全ての TEAE を表 2.7.6.3-1、全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.15-1 に示す。

表 2.7.6.15-1 全ての治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現件数

System Organ Class Preferred Term	NaPBA (N = 23) N sub. (N AEs)	GT4P-F (N = 23) N sub. (N AEs)	HPN-100 (N = 22) N sub. (N AEs)	NaPAA/ NaBZ (N = 24) N sub. (N AEs)	All (N = 24) N sub. (N AEs)
神経系障害	8 (11)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	9 (13)
浮動性めまい	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (5)
味覚不全	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	4 (4)
頭痛	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
胃腸障害	4 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	5 (6)
悪心	3 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (4)
嘔吐	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
心窩部不快感	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)
注射部位冷感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)
臨床検査	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (1)	2 (3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
眼障害	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
視力低下	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
精神障害	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
多幸気分	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
発疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

Source: ［5.3.3.1.1］UP 1204-001 CSR Listing 16.2.3.2a, 16.2.3.2b, 16.2.3.2c
Abbreviations: AE = adverse event; GT4P-F = 80% formulation of glyceryl tri-(4-phenylbutyrate); HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number; NaPAA/NaBZ = sodium phenylacetate, sodium benzoate 10%/10% (AMMONUL®); NaPBA = sodium phenylbutyrate; sub. = subjects.
Note: AEs were coded using MedDRA version 26.1.
Note: AEs can be assigned to more than one treatment period, so the number of events for all treatments may not be the sum of AEs for each treatment separately.

2.7.6.15.4 UP 1204-003 試験

全ての TEAE を表 2.7.6.15-2、全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.4-2 に示す。

表 2.7.6.15-2 全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term n (%)[a]	Number (%) of Patients			
	100% NaPBA (N = 14)	100% HPN-100 (N = 10)	NaPBA after HPN-100 (N = 10)	Total[b] (N = 14)
Any TEAE	7 (50.0)	5 (50.0)	6 (60.0)	9 (64.3)
胃腸障害	3 (21.4)	2 (20.0)	3 (30.0)	5 (35.7)
悪心	2 (14.3)	0	2 (20.0)	4 (28.6)
消化不良	1 (7.1)	0	2 (20.0)	3 (21.4)
腹痛	2 (14.3)	0	0	2 (14.3)
胃食道逆流性疾患	1 (7.1)	0	1 (10.0)	2 (14.3)
腹部膨満	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
異常便	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
便秘	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
下痢	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
口内乾燥	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
鼓腸	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
嘔吐	0	0	1 (10.0)	1 (7.1)
代謝および栄養障害	2 (14.3)	3 (30.0)	1 (10.0)	4 (28.6)
食欲亢進	1 (7.1)	3 (30.0)	0	3 (21.4)
高アンモニア血症	1 (7.1)	0	1 (10.0)	2 (14.3)
脱水	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
神経系障害	3 (21.4)	0	0	4 (28.6)
間代	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
浮動性めまい	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
味覚異常	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
脳症	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
頭痛	0	0	0	1 (7.1)
眼振	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
失神	0	0	0	1 (7.1)
振戦	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
全身障害および投与局所様態	1 (7.1)	1 (10.0)	0	2 (14.3)
悪寒	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
空腹	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	0	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (14.3)
単純ヘルペス	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
麦粒腫	0	0	1 (10.0)	1 (7.1)
副鼻腔炎	0	0	1 (10.0)	1 (7.1)
精神障害	2 (14.3)	0	0	2 (14.3)
食物嫌悪	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
精神状態変化	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (20.0)	0	2 (14.3)
咽喉頭疼痛	0	2 (20.0)	0	2 (14.3)
咳嗽	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
鼻漏	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1)	0	1 (10.0)	2 (14.3)
皮膚異常臭	1 (7.1)	0	1 (10.0)	2 (14.3)

System Organ Class Preferred Term n (%)[a)]	Number (%) of Patients 100% NaPBA (N = 14)	100% HPN-100 (N = 10)	NaPBA after HPN-100 (N = 10)	Total[b)] (N = 14)
臨床検査	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
体重増加	0	1 (10.0)	0	1 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
背部痛	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)

Source: ［5.3.3.2.1］UP 1204-003 CSR Table 14.3.1
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) TEAEs are coded using MedDRA version 9.1. Treatment emergent TEAEs are included in the dose/drug based on the date of onset. If a subject has multiple occurrences of an TEAE, the subject is presented only once in the respective subject count.
b) TEAEs occurring in Subject [redacted] during the dose-escalation period (i.e., occurring during the weeks where both NaPBA and HPN-100 were administered) are included in the total column only.

2.7.6.15.5 HPN-100-005 試験

切替え期間の全ての TEAE を表 2.7.6.5-1、全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.15-3 に示す。また、継続投与期間の全ての TEAE を表 2.7.6.15-4、全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.5-3 に示す。

表 2.7.6.15-3 全ての治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団、切替え期間）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients	
	NaPBA (N = 11)	HPN-100 (N = 11)
Any TEAE	2 (18.2)	4 (36.4)
血液およびリンパ系障害	1 (9.1)	0
リンパ節症		
Not related	1 (9.1)	0
Related	0	0
Probably Related	0	0
Possibly Related	0	0
胃腸障害	0	3 (27.3)
上腹部痛		
Not related	0	1 (9.1)
Related	0	1 (9.1)
Probably Related	0	0
Possibly Related	0	1 (9.1)
嘔吐		
Not related	0	1 (9.1)
Related	0	0
Probably Related	0	0
Possibly Related	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (9.1)	0
医薬品副作用		
Not related	0	0
Related	1 (9.1)	0
Probably Related	1 (9.1)	0
Possibly Related	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (9.1)
耳感染		
Not related	0	1 (9.1)
Related	0	0
Probably Related	0	0
Possibly Related	0	0
上気道感染		
Not related	0	1 (9.1)
Related	0	0
Probably Related	0	0
Possibly Related	0	0
臨床検査	1 (9.1)	0
心雑音		
Not related	1 (9.1)	0
Related	0	0
Probably Related	0	0
Possibly Related	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (9.1)
接触性皮膚炎		

Not related	0	1 (9.1)
Related	0	0
Probably Related	0	0
Possibly Related	0	0

Source: ［5.3.3.2.2］HPN-100-005 (SO) CSR Table 14.3.1.4
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.
Note: Each patient is counted only once for each Preferred Term.

表 2.7.6.15-4　全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団、継続投与期間）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients 6–11 years (N = 11)	 12–17 years (N = 6)	 All Patients (N = 17)
Any TEAE	10 (90.9)	6 (100.0)	16 (94.1)
血液およびリンパ系障害	1 (9.1)	1 (16.7)	2 (11.8)
貧血	0	1 (16.7)	1 (5.9)
血小板減少症	1 (9.1)	0	1 (5.9)
眼障害	1 (9.1)	0	1 (5.9)
眼瞼痙攣	1 (9.1)	0	1 (5.9)
胃腸障害	5 (45.5)	2 (33.3)	7 (41.2)
上腹部痛	2 (18.2)	1 (16.7)	3 (17.6)
口唇のひび割れ	1 (9.1)	0	1 (5.9)
下痢	1 (9.1)	0	1 (5.9)
鼓腸	1 (9.1)	0	1 (5.9)
悪心	1 (9.1)	0	1 (5.9)
嘔吐	3 (27.3)	1 (16.7)	4 (23.5)
全身障害および投与局所様態	2 (18.2)	2 (33.3)	4 (23.5)
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (16.7)	1 (5.9)
疲労	1 (9.1)	0	1 (5.9)
発熱	1 (9.1)	1 (16.7)	2 (11.8)
肝胆道系障害	0	1 (16.7)	1 (5.9)
肝腫大	0	1 (16.7)	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	5 (45.5)	4 (66.7)	9 (52.9)
体部白癬	0	1 (16.7)	1 (5.9)
気管支炎	1 (9.1)	0	1 (5.9)
感染性結膜炎	0	1 (16.7)	1 (5.9)
耳感染	1 (9.1)	0	1 (5.9)
胃腸炎	0	1 (16.7)	1 (5.9)
鼻咽頭炎	0	2 (33.3)	2 (11.8)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (9.1)	0	1 (5.9)
気道感染	1 (9.1)	0	1 (5.9)
副鼻腔炎	2 (18.2)	0	2 (11.8)
上気道感染	1 (9.1)	3 (50.0)	4 (23.5)
ウイルス感染	0	1 (16.7)	1 (5.9)
傷害、中毒および処置合併症	2 (18.2)	1 (16.7)	3 (17.6)
擦過傷	0	1 (16.7)	1 (5.9)
手骨折	1 (9.1)	0	1 (5.9)
関節捻挫	1 (9.1)	0	1 (5.9)
臨床検査	5 (45.5)	3 (50.0)	8 (47.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (18.2)	0	2 (11.8)
アニオンギャップ増加	2 (18.2)	0	2 (11.8)

アスパラギン酸アミノトラ　スフェラーゼ増加	2 (18.2)	0	2 (11.8)
血中ビリルビン増加	1 (9.1)	0	1 (5.9)
血中カリウム減少	0	1 (16.7)	1 (5.9)
体温上昇	1 (9.1)	0	1 (5.9)
心電図異常	1 (9.1)	0	1 (5.9)
リンパ球数減少	0	1 (16.7)	1 (5.9)
ビタミンD減少	0	1 (16.7)	1 (5.9)
白血球数増加	1 (9.1)	0	1 (5.9)
代謝および栄養障害	2 (18.2)	3 (50.0)	5 (29.4)
食欲減退	1 (9.1)	1 (16.7)	2 (11.8)
高アンモニア血症	2 (18.2)	1 (16.7)	3 (17.6)
低カリウム血症	0	1 (16.7)	1 (5.9)
神経系障害	1 (9.1)	2 (33.3)	3 (17.6)
頭痛	1 (9.1)	1 (16.7)	2 (11.8)
片頭痛	0	1 (16.7)	1 (5.9)
精神障害	1 (9.1)	1 (16.7)	2 (11.8)
攻撃性	1 (9.1)	0	1 (5.9)
食物嫌悪	0	1 (16.7)	1 (5.9)
不眠症	1 (9.1)	0	1 (5.9)
故意の自傷行為	1 (9.1)	0	1 (5.9)
腎および尿路障害	0	1 (16.7)	1 (5.9)
腎腫瘤	0	1 (16.7)	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (18.2)	1 (16.7)	3 (17.6)
喘息	0	1 (16.7)	1 (5.9)
咳嗽	2 (18.2)	0	2 (11.8)
鼻出血	1 (9.1)	0	1 (5.9)
口腔咽頭痛	1 (9.1)	0	1 (5.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (18.2)	2 (33.3)	4 (23.5)
皮膚炎	0	1 (16.7)	1 (5.9)
乾癬	0	1 (16.7)	1 (5.9)
発疹	0	1 (16.7)	1 (5.9)
皮膚異常臭	2 (18.2)	0	2 (11.8)
血管障害	0	1 (16.7)	1 (5.9)
高血圧	0	1 (16.7)	1 (5.9)

Source: ［5.3.3.2.3］HPN-100-005 (SE) CSR Table 14.3.1.2.1
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.

2.7.6.15.6 HPN-100-012 試験

切替え期間の全ての TEAE を表 2.7.6.15-5、継続投与期間の全ての TEAE を表 2.7.6.15-6 に示す。本試験では、治験薬との因果関係は重篤な TEAE のみについて評価した。切替え期間では重篤な TEAE は認められず、継続投与期間では重篤な TEAE は 11 例に認められたが、全て HPN-100 との因果関係はないと判断された。

表 2.7.6.15-5 全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団、切替え期間）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients		
	NaPBA (N = 15)	HPN-100 (N = 15)	Overall (N = 15)
Any related TEAE	0	6 (40.0)	6 (40.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (6.7)	1 (6.7)
リンパ節症	0	1 (6.7)	1 (6.7)
胃腸障害	0	3 (20.0)	3 (20.0)
鼓腸	0	1 (6.7)	1 (6.7)
嘔吐	0	2 (13.3)	2 (13.3)
臨床検査	0	1 (6.7)	1 (6.7)
心雑音	0	1 (6.7)	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (6.7)	1 (6.7)
丘疹	0	1 (6.7)	1 (6.7)

Source: ［5.3.3.2.4］HPN-100-012 (SO) CSR Table 14.3.1.2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate, TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.

表 2.7.6.15-6 全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団、継続投与期間）

System Organ Class Preferred Term	Number (%)[a] of Patients
	All Patients (N = 23)
Any TEAE	23 (100.0)
血液およびリンパ系障害	4 (17.4)
リンパ節症	2 (8.7)
好中球減少症	2 (8.7)
眼障害	1 (4.3)
結膜炎	1 (4.3)
胃腸障害	15 (65.2)
腹痛	1 (4.3)
下痢	6 (26.1)
嚥下障害	1 (4.3)
胃食道逆流性疾患	2 (8.7)
口唇乾燥	1 (4.3)
悪心	1 (4.3)
口腔内不快感	1 (4.3)
嘔吐	12 (52.2)
全身障害および投与局所様態	9 (39.1)
歩行障害	1 (4.3)
発熱	9 (39.1)
感染症および寄生虫症	18 (78.3)

感染性クループ	1 (4.3)
耳感染	2 (8.7)
胃腸炎	4 (17.4)
手足口病	1 (4.3)
インフルエンザ	1 (4.3)
下気道感染	1 (4.3)
口腔カンジダ症	1 (4.3)
中耳炎	3 (13.0)
急性中耳炎	1 (4.3)
眼窩周囲蜂巣炎	1 (4.3)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (4.3)
肺炎	1 (4.3)
ライノウイルス感染	1 (4.3)
ばら疹	1 (4.3)
副鼻腔炎	1 (4.3)
上気道感染	14 (60.9)
尿路感染	1 (4.3)
ウイルス感染	1 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	4 (17.4)
皮膚化学熱傷	1 (4.3)
足骨折	1 (4.3)
四肢圧挫損傷	1 (4.3)
皮膚裂傷	1 (4.3)
熱傷	1 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症（二次的）	1 (4.3)
注入部位血管外漏出	1 (4.3)
臨床検査	6 (26.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.7)
アミノ酸濃度減少	1 (4.3)
アスパラギン酸アミノトラ　スフェラーゼ増加	2 (8.7)
血中アルカ　ホスファターゼ増加	2 (8.7)
血中重炭酸塩減少	2 (8.7)
血中カルシウム増加	1 (4.3)
呼吸音異常	1 (4.3)
リンパ球数増加	1 (4.3)
代謝および栄養障害	13 (56.5)
食欲減退	3 (13.0)
高アンモニア血症	7 (30.4)
低カリウム血症	1 (4.3)
過小食	2 (8.7)
体重増加不良	1 (4.3)
神経系障害	7 (30.4)
運動失調	1 (4.3)
自閉症	1 (4.3)
脳浮腫	1 (4.3)
痙攣	2 (8.7)
反射減弱	2 (8.7)
筋緊張低下	1 (4.3)
嗜眠	2 (8.7)
傾眠	1 (4.3)
精神障害	2 (8.7)

攻撃性	1 (4.3)
活動性低下	1 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (47.8)
咳嗽	6 (26.1)
呼吸困難	1 (4.3)
鼻閉	3 (13.0)
咽頭紅斑	1 (4.3)
肺うっ血	1 (4.3)
鼻漏	4 (17.4)
扁桃肥大	1 (4.3)
上気道うっ血	1 (4.3)
喘鳴	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	8 (34.8)
脱毛症	1 (4.3)
皮膚炎	1 (4.3)
おむつ皮膚炎	1 (4.3)
発疹	1 (4.3)
斑状皮疹	1 (4.3)
丘疹	3 (13.0)
皮膚異常臭	2 (8.7)

Source: ［5.3.3.2.5］HPN-100-012 (SE) CSR Table 14.3.1.2
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) Patients who reported the same SOC and/or PT on more than one occasion were counted only one time for that SOC and/or PT. TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.

2.7.6.15.7 UP 1204-002 試験

全ての TEAE を表 2.7.6.7-2、全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.15-7 に示す。

表 2.7.6.15-7 全ての治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現件数
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	N sub. (N TEAEs)				
	Child-Pugh A (n = 8)	Child-Pugh B (n = 8)	Child-Pugh C (n = 8)	Healthy Volunteers (n = 8)	All (n = 32)
臨床検査	5 (9)	4 (5)	4 (6)	4 (7)	17 (27)
体温上昇	2 (4)	2 (3)	3 (5)	0 (0)	7 (12)
血小板数減少	4 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	5 (5)
血中ブドウ糖増加	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	2 (3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
好酸球数増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
白血球数減少	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
白血球数増加	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
胃腸障害	4 (8)	3 (6)	1 (2)	2 (3)	10 (19)
上腹部痛	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	3 (3)
悪心	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
消化不良	2 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)
下痢	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
腹部不快感	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
下腹部痛	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
心窩部不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
おくび	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
神経系障害	3 (3)	1 (1)	1 (3)	1 (1)	6 (8)
頭痛	2 (2)	1 (1)	1 (3)	1 (1)	5 (7)
傾眠	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
咽喉頭疼痛	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
心臓障害	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
頻脈	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
関節痛	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
背部痛	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
血管障害	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
末梢冷感	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

Source: ［5.3.3.3.1］UP 1204-002 CSR Listing 16.2.3.2a, 16.2.3.2d, 16.2.1.2
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number; n = number of subjects in the group; sub = subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 8.

2.7.6.15.8 HPN-100-010 試験

全ての TEAE を表 2.7.6.15-8（Arm 1）、表 2.7.6.15-9（Arm 2 再開前の Period 1 の 33 例）及び表 2.7.6.15-10（Arm 2 再開後、Period 1 の 33 例を除く）に示す。また、全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.15-11（Arm 1）、表 2.7.6.15-12（Arm 2 再開前の Period 1 の 33 例）及び表 2.7.6.15-13（Arm 2 再開後、Period 1 の 33 例を除く）に示す。

表 2.7.6.15-8 全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合（Arm 1）（ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients			
	Placebo N = 4	9 mL HPN-100 N = 4	12 mL HPN-100 N = 4	Overall N = 12
胃腸障害	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	8 (66.7)
悪心	0	3 (75.0)	4 (100.0)	7 (58.3)
嘔吐	0	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (25.0)
上腹部痛	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)
下痢	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)
神経系障害	1 (25.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	8 (66.7)
頭痛	1 (25.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	7 (58.3)
浮動性めまい	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	4 (33.3)
嗜眠	1 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (16.7)
失神寸前の状態	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)
全身障害および投与局所様態	1 (25.0)	4 (100.0)	2 (50.0)	7 (58.3)
適用部位紅斑	0	2 (50.0)	0	2 (16.7)
疲労	0	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (16.7)
血管穿刺部位血腫	1 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (16.7)
熱感	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)
精神障害	0	2 (50.0)	0	2 (16.7)
多幸気分	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)
幻覚	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)
血管障害	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (16.7)
潮紅	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)
ほてり	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)
心臓障害	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)
動悸	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)
耳および迷路障害	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)
耳鳴	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)
眼障害	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)
視力障害	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)
光線過敏性反応	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)

Source: ［5.3.4.1.1］HPN-100-010 CSR Table 14.3.1-2a
Abbreviations: AE = adverse event; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: AEs were coded using MedDRA Version 12.1.

表 2.7.6.15-9　全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合
（Arm 2 再開前の Period 1 の 33 例）（ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patient					
	Placebo N = 8	Moxiflo-xacin N = 8	Total HPN-100 N = 17	6 mL HPN-100 N = 9	9 mL HPN-100 N = 8	Overall N = 33
全身障害および投与局所様態	4 (50.0)	4 (50.0)	13 (76.5)	7 (77.8)	6 (75.0)	21 (63.6)
適用部位紅斑	4 (50.0)	4 (50.0)	10 (58.8)	6 (66.7)	4 (50.0)	18 (54.5)
無力症	0	1 (12.5)	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
熱感	0	0	2 (11.8)	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (6.1)
適用部位そう痒感	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (3.0)
胸部不快感	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
悪寒	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
疲労	0	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	1 (3.0)
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	1 (3.0)
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	1 (3.0)
神経系障害	2 (25.0)	2 (25.0)	11 (64.7)	4 (44.4)	7 (87.5)	15 (45.5)
頭痛	2 (25.0)	1 (12.5)	10 (58.8)	4 (44.4)	6 (75.0)	13 (39.4)
浮動性めまい	0	2 (25.0)	4 (23.5)	0	4 (50.0)	6 (18.2)
味覚異常	0	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	1 (3.0)
失神寸前の状態	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.0)
傾眠	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
胃腸障害	2 (25.0)	1 (12.5)	9 (52.9)	3 (33.3)	6 (75.0)	12 (36.4)
悪心	1 (12.5)	1 (12.5)	9 (52.9)	3 (33.3)	6 (75.0)	11 (33.3)
嘔吐	1 (12.5)	0	3 (17.6)	0	3 (37.5)	4 (12.1)
上腹部痛	1 (12.5)	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	2 (6.1)
腹部圧痛	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
下腹部痛	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
下痢	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	3 (9.1)
咳嗽	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (6.1)
口腔咽頭痛	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
咽喉乾燥	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (3.0)
副鼻腔分泌過多	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (3.0)
眼障害	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
羞明	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
偽須毛包炎	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
上気道感染	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (3.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (12.5)	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
引っかき傷	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.0)
サンバーン	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
斑状出血	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (3.0)
多汗症	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
心臓障害	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
頻脈	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
精神障害	0	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	1 (3.0)
異常な夢	0	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	1 (3.0)
血管障害	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.0)
ほてり	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.0)

Source: ［5.3.4.1.1］HPN-100-010 CSR Table 14.3.1-2b
Abbreviations: AE = adverse event; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: AEs were coded using MedDRA Version 12.1.

表 2.7.6.15-10 全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合
（Arm 2 再開後、Period 1 の 33 例を除く）（ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients Placebo N = 72	Moxiflo-xacin N = 69	Total HPN-100 N = 72	4 mL HPN-100 N = 68	6 mL HPN-100 N = 66	Overall N = 77
全身障害および投与局所様態	23 (31.9)	19 (27.5)	39 (54.2)	24 (35.3)	19 (28.8)	52 (67.5)
適用部位紅斑	22 (30.6)	16 (23.2)	28 (38.9)	18 (26.5)	14 (21.2)	41 (53.2)
適用部位変色	0	2 (2.9)	4 (5.6)	3 (4.4)	1 (1.5)	6 (7.8)
血管穿刺部位血腫	3 (4.2)	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.9)	0	5 (6.5)
無力症	0	0	4 (5.6)	0	4 (6.1)	4 (5.2)
疲労	1 (1.4)	0	3 (4.2)	3 (4.4)	0	4 (5.2)
熱感	0	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (3.9)
適用部位そう痒感	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	2 (2.6)
適用部位乾燥	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
適用部位びらん	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
異常感	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
易刺激性	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
神経系障害	5 (6.9)	4 (5.8)	40 (55.6)	18 (26.5)	31 (47.0)	43 (55.8)
頭痛	3 (4.2)	0	39 (54.2)	18 (26.5)	30 (45.5)	40 (51.9)
浮動性めまい	0	3 (4.3)	8 (11.1)	1 (1.5)	7 (10.6)	11 (14.3)
嗅覚錯誤	0	0	2 (2.8)	0	2 (3.0)	2 (2.6)
振戦	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	2 (2.6)
失声症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
味覚異常	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
感覚鈍麻	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
傾眠	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
胃腸障害	6 (8.3)	7 (10.1)	26 (36.1)	8 (11.8)	21 (31.8)	31 (40.3)
悪心	3 (4.2)	4 (5.8)	20 (27.8)	4 (5.9)	17 (25.8)	23 (29.9)
腹部不快感	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (6.9)	1 (1.5)	4 (6.1)	7 (9.1)
嘔吐	1 (1.4)	0	3 (4.2)	1 (1.5)	2 (3.0)	4 (5.2)
便秘	0	0	3 (4.2)	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (3.9)
口内乾燥	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (3.9)
腹痛	0	0	2 (2.8)	0	2 (3.0)	2 (2.6)
下腹部痛	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	2 (2.6)
上腹部痛	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	2 (2.6)
下痢	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.5)	2 (2.6)
消化不良	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.5)	0	2 (2.6)
腹部膨満	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
異常便	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
レッチング	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (4.2)	2 (2.9)	7 (9.7)	4 (5.9)	3 (4.5)	12 (15.6)
斑状出血	0	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.9)	0	3 (3.9)
ざ瘡	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.6)
紅斑	0	0	2 (2.8)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.6)
脱毛症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients Placebo N = 72	Moxiflo-xacin N = 69	Total HPN-100 N = 72	4 mL HPN-100 N = 68	6 mL HPN-100 N = 66	Overall N = 77
冷汗	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
接触性皮膚炎	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
丘疹	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
そう痒性皮疹	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	5 (7.2)	6 (8.3)	1 (1.5)	5 (7.6)	11 (14.3)
節足動物咬傷	0	2 (2.9)	4 (5.6)	1 (1.5)	3 (4.5)	6 (7.8)
皮膚裂傷	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (2.6)
サンバーン	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.5)	2 (2.6)
擦過傷	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
裂傷	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
熱傷	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.8)	3 (4.3)	3 (4.2)	1 (1.5)	2 (3.0)	7 (9.1)
鼻閉	0	3 (4.3)	1 (1.4)	1 (1.5)	0	4 (5.2)
咳嗽	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
呼吸困難	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
口腔咽頭痛	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
気胸	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	0	4 (5.6)	3 (4.4)	1 (1.5)	5 (6.5)
毛包炎	0	0	2 (2.8)	2 (2.9)	0	2 (2.6)
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
中耳炎	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
偽須毛包炎	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (2.9)	3 (4.2)	1 (1.5)	2 (3.0)	5 (6.5)
筋肉痛	0	0	3 (4.2)	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (3.9)
筋痙縮	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
四肢痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
精神障害	3 (4.2)	0	3 (4.2)	2 (2.9)	1 (1.5)	5 (6.5)
異常な夢	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
抑うつ気分	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
うつ病	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
多幸気分	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
悪夢	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
睡眠障害	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
臨床検査	0	2 (2.9)	2 (2.8)	0	2 (3.0)	4 (5.2)
心雑音	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
心拍数増加	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
血小板数減少	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
尿量減少	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
腎および尿路障害	2 (2.8)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	3 (3.9)
頻尿	2 (2.8)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	3 (3.9)
眼障害	0	0	2 (2.8)	0	2 (3.0)	2 (2.6)
流涙増加	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
羞明	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血管障害	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.5)	2 (2.6)
潮紅	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
ほてり	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
心臓障害	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
動悸	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients Placebo N = 72	Moxiflo-xacin N = 69	Total HPN-100 N = 72	4 mL HPN-100 N = 68	6 mL HPN-100 N = 66	Overall N = 77
耳および迷路障害	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
耳鳴	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
代謝および栄養障害	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
食欲減退	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)

Source: ［5.3.4.1.1］HPN-100-010 CSR Table 14.3.1-2c
Abbreviations: AE = adverse event; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: AEs were coded using MedDRA version 12.1.

表 2.7.6.15-11 全ての治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現割合（Arm 1）（ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients Placebo N = 4	9 mL HPN-100 N = 4	12 mL HPN-100 N = 4	Overall N = 12
胃腸障害	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	8 (66.7)
悪心	0	3 (75.0)	4 (100.0)	7 (58.3)
嘔吐	0	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (25.0)
上腹部痛	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)
下痢	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)
神経系障害	1 (25.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	8 (66.7)
頭痛	1 (25.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	7 (58.3)
浮動性めまい	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	4 (33.3)
嗜眠	1 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (16.7)
全身障害および投与局所様態	0	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (25.0)
疲労	0	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (16.7)
熱感	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)
精神障害	0	2 (50.0)	0	2 (16.7)
多幸気分	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)
幻覚	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)
血管障害	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (16.7)
潮紅	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)
ほてり	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)
心臓障害	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)
動悸	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)
耳および迷路障害	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)
耳鳴	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)
眼障害	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)
視力障害	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)
光線過敏性反応	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)

Source: ［5.3.4.1.1］HPN-100-010 CSR Table 14.3.1-3a
Abbreviations: AE = adverse event; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class.
Note: AEs were coded using MedDRA Version 12.1.

表 2.7.6.15-12　全ての治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現割合
（Arm 2 再開前の Period 1 の 33 例）（ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients Placebo N = 8	Moxiflo-xacin N = 8	Total HPN-100 N = 17	6 mL HPN-100 N = 9	9 mL HPN-100 N = 8	Overall N = 33
神経系障害	2 (25.0)	2 (25.0)	11 (64.7)	4 (44.4)	7 (87.5)	15 (45.5)
頭痛	2 (25.0)	1 (12.5)	10 (58.8)	4 (44.4)	6 (75.0)	13 (39.4)
浮動性めまい	0	2 (25.0)	4 (23.5)	0	4 (50.0)	6 (18.2)
味覚異常	0	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	1 (3.0)
傾眠	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
胃腸障害	2 (25.0)	1 (12.5)	9 (52.9)	3 (33.3)	6 (75.0)	12 (36.4)
悪心	1 (12.5)	1 (12.5)	9 (52.9)	3 (33.3)	6 (75.0)	11 (33.3)
嘔吐	1 (12.5)	0	3 (17.6)	0	3 (37.5)	4 (12.1)
上腹部痛	1 (12.5)	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	2 (6.1)
腹部圧痛	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
下腹部痛	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
下痢	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
全身障害および投与局所様態	0	1 (12.5)	5 (29.4)	2 (22.2)	3 (37.5)	6 (18.2)
無力症	0	1 (12.5)	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
熱感	0	0	2 (11.8)	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (6.1)
胸部不快感	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
悪寒	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
疲労	0	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	1 (3.0)
眼障害	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
羞明	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
口腔咽頭痛	1 (12.5)	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	2 (6.1)
咳嗽	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (3.0)
副鼻腔分泌過多	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (3.0)
心臓障害	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
頻脈	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
精神障害	0	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	1 (3.0)
異常な夢	0	0	1 (5.9)	1 (11.1)	0	1 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
多汗症	0	0	1 (5.9)	0	1 (12.5)	1 (3.0)
血管障害	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.0)
ほてり	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.0)

Source: ［5.3.4.1.1］HPN-100-010 CSR Table 14.3.1-3b
Abbreviations: AE = adverse event; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: AEs were coded using MedDRA Version 12.1.

表 2.7.6.15-13　全ての治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現割合
（Arm 2 再開後、Period 1 の 33 例を除く）（ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients					
	Placebo N = 72	Moxiflo-xacin N = 69	Total HPN-100 N = 72	4 mL HPN-100 N = 68	6 mL HPN-100 N = 66	Overall N = 77
神経系障害	4 (5.6)	2 (2.9)	40 (55.6)	18 (26.5)	31 (47.0)	42 (54.5)
頭痛	3 (4.2)	0	39 (54.2)	18 (26.5)	30 (45.5)	40 (51.9)
浮動性めまい	0	2 (2.9)	8 (11.1)	1 (1.5)	7 (10.6)	10 (13.0)
嗅覚錯誤	0	0	2 (2.8)	0	2 (3.0)	2 (2.6)
振戦	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	2 (2.6)
傾眠	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
胃腸障害	5 (6.9)	7 (10.1)	26 (36.1)	8 (11.8)	21 (31.8)	31 (40.3)
悪心	3 (4.2)	4 (5.8)	20 (27.8)	4 (5.9)	17 (25.8)	23 (29.9)
腹部不快感	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (6.9)	1 (1.5)	4 (6.1)	7 (9.1)
嘔吐	1 (1.4)	0	3 (4.2)	1 (1.5)	2 (3.0)	4 (5.2)
便秘	0	0	3 (4.2)	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (3.9)
口内乾燥	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	3 (3.9)
腹痛	0	0	2 (2.8)	0	2 (3.0)	2 (2.6)
下腹部痛	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	2 (2.6)
上腹部痛	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	2 (2.6)
下痢	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.5)	2 (2.6)
消化不良	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.5)	0	2 (2.6)
腹部膨満	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
異常便	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
レッチング	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
全身障害および投与局所様態	1 (1.4)	1 (1.4)	9 (12.5)	5 (7.4)	4 (6.1)	10 (13.0)
疲労	1 (1.4)	0	3 (4.2)	3 (4.4)	0	4 (5.2)
無力症	0	0	3 (4.2)	0	3 (4.5)	3 (3.9)
熱感	0	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (3.9)
適用部位紅斑	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
異常感	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
易刺激性	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
精神障害	3 (4.2)	0	3 (4.2)	2 (2.9)	1 (1.5)	5 (6.5)
異常な夢	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
抑うつ気分	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
うつ病	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
多幸気分	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
悪夢	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
睡眠障害	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.8)	2 (2.9)	1 (1.4)	0	1 (1.5)	4 (5.2)
鼻閉	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (2.6)
咳嗽	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
呼吸困難	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
口腔咽頭痛	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
臨床検査	0	2 (2.9)	1 (1.4)	0	1 (1.5)	3 (3.9)
心拍数増加	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
血小板数減少	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
尿量減少	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4)	0	2 (2.8)	0	2 (3.0)	3 (3.9)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients					
	Placebo N = 72	Moxiflo-xacin N = 69	Total HPN-100 N = 72	4 mL HPN-100 N = 68	6 mL HPN-100 N = 66	Overall N = 77
脱毛症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
冷汗	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
そう痒性皮疹	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼障害	0	0	2 (2.8)	0	2 (3.0)	2 (2.6)
流涙増加	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
羞明	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
腎および尿路障害	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	2 (2.6)
頻尿	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	2 (2.6)
心臓障害	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
動悸	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
耳および迷路障害	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
耳鳴	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
中耳炎	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
代謝および栄養障害	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
食欲減退	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
筋痙縮	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.3)
血管障害	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)
潮紅	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.3)

Source: ［5.3.4.1.1］HPN-100-010 CSR Table 14.3.1-3c
Abbreviations: AE = adverse event; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; ITT = intent-to-treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: AEs were coded using MedDRA version 12.1.

2.7.6.15.9 HPN-100-006 試験

全ての TEAE を表 2.7.6.15-14、全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.15-15 に示す。

表 2.7.6.15-14 全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients	
	NaPBA (N = 45)	HPN-100 (N = 44)
Any TEAE	23 (51.1)	27 (61.4)
眼障害	1 (2.2)	0
眼乾燥	1 (2.2)	0
胃腸障害	13 (28.9)	16 (36.4)
腹部不快感	3 (6.7)	0
腹部膨満	0	1 (2.3)
腹痛	2 (4.4)	3 (6.8)
上腹部痛	0	1 (2.3)
便秘	1 (2.2)	0
下痢	3 (6.7)	7 (15.9)
消化不良	3 (6.7)	2 (4.5)
おくび	0	1 (2.3)
鼓腸	1 (2.2)	6 (13.6)
悪心	3 (6.7)	1 (2.3)
嚥下痛	1 (2.2)	0
口腔内不快感	2 (4.4)	0
嘔吐	2 (4.4)	3 (6.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.4)	5 (11.4)
疲労	1 (2.2)	3 (6.8)
熱感	1 (2.2)	0
浮腫	1 (2.2)	0
末梢性浮腫	0	1 (2.3)
発熱	0	1 (2.3)
感染症および寄生虫症	2 (4.4)	3 (6.8)
疲労	1 (2.2)	0
真菌感染	1 (2.2)	0
胃腸炎	0	1 (2.3)
鼻咽頭炎	0	1 (2.3)
上気道感染	0	1 (2.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.2)	2 (4.5)
節足動物刺傷	0	1 (2.3)
関節捻挫	1 (2.2)	0
歯科矯正装置合併症	0	1 (2.3)
臨床検査	2 (4.4)	3 (6.8)
アンモニア増加	1 (2.2)	2 (4.5)
体温上昇	0	1 (2.3)
ヘモグロビン減少	1 (2.2)	0
代謝および栄養障害	4 (8.9)	3 (6.8)
食欲減退	2 (4.4)	3 (6.8)
高アンモニア血症	1 (2.2)	0
食欲亢進	2 (4.4)	0

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients NaPBA (N = 45)	 HPN-100 (N = 44)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.4)	1 (2.3)
関節痛	1 (2.2)	0
頚部痛	1 (2.2)	0
四肢痛	0	1 (2.3)
神経系障害	7 (15.6)	7 (15.9)
浮動性めまい	4 (8.9)	0
頭痛	4 (8.9)	6 (13.6)
傾眠	0	1 (2.3)
緊張性頭痛	1 (2.2)	0
精神障害	2 (4.4)	1 (2.3)
食物嫌悪	2 (4.4)	1 (2.3)
腎および尿路障害	1 (2.2)	0
排尿困難	1 (2.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.3)
咳嗽	0	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.4)	2 (4.5)
接触性皮膚炎	0	2 (4.5)
湿疹	1 (2.2)	0
皮膚異常臭	1 (2.2)	0

Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Table 14.3.1.2
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.
Note: Each patient is counted only once for each Preferred Term.

表 2.7.6.15-15　全ての治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients NaPBA (N = 45)	 HPN-100 (N = 44)
Any TEAE	15 (33.3)	20 (45.5)
眼障害	1 (2.2)	0
Not Related	0	0
Related	1 (2.2)	0
眼乾燥	1 (2.2)	0
Not Related	0	0
Related	1 (2.2)	0
胃腸障害	13 (28.9)	16 (36.4)
Not Related	3 (6.7)	1 (2.3)
Related	10 (22.2)	15 (34.1)
腹部不快感	3 (6.7)	0
Not Related	1 (2.2)	0
Related	2 (4.4)	0
腹部膨満	0	1 (2.3)
Not Related	0	0
Related	0	1 (2.3)
腹痛	2 (4.4)	3 (6.8)
Not Related	1 (2.2)	0
Related	1 (2.2)	3 (6.8)
上腹部痛	0	1 (2.3)
Not Related	0	0

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients NaPBA (N = 45)	 HPN-100 (N = 44)
Related	0	1 (2.3)
便秘	1 (2.2)	0
Not Related	0	0
Related	1 (2.2)	0
下痢	3 (6.7)	7 (15.9)
Not Related	1 (2.2)	0
Related	2 (4.4)	7 (15.9)
消化不良	3 (6.7)	2 (4.5)
Not Related	1 (2.2)	0
Related	2 (4.4)	2 (4.5)
おくび	0	1 (2.3)
Not Related	0	0
Related	0	1 (2.3)
鼓腸	1 (2.2)	6 (13.6)
Not Related	0	0
Related	1 (2.2)	6 (13.6)
悪心	3 (6.7)	1 (2.3)
Not Related	0	0
Related	3 (6.7)	1 (2.3)
嚥下痛	1 (2.2)	0
Not Related	0	0
Related	1 (2.2)	0
口腔内不快感	2 (4.4)	0
Not Related	0	0
Related	2 (4.4)	0
嘔吐	2 (4.4)	3 (6.8)
Not Related	1 (2.2)	2 (4.5)
Related	1 (2.2)	1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.4)	5 (11.4)
Not Related	0	1 (2.3)
Related	2 (4.4)	4 (9.1)
疲労	1 (2.2)	3 (6.8)
Not Related	0	0
Related	1 (2.2)	3 (6.8)
熱感	1 (2.2)	0
Not Related	0	0
Related	1 (2.2)	0
浮腫	1 (2.2)	0
Not Related	0	0
Related	1 (2.2)	0
末梢性浮腫	0	1 (2.3)
Not Related	0	0
Related	0	1 (2.3)
発熱	0	1 (2.3)
Not Related	0	1 (2.3)
Related	0	0
感染症および寄生虫症	2 (4.4)	3 (6.8)
Not Related	2 (4.4)	3 (6.8)
Related	0	0
疲労	1 (2.2)	0
Not Related	1 (2.2)	0
Related	0	0
真菌感染	1 (2.2)	0

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients NaPBA (N = 45)	 HPN-100 (N = 44)
Not Related	1 (2.2)	0
Related	0	0
胃腸炎	0	1 (2.3)
Not Related	0	1 (2.3)
Related	0	0
鼻咽頭炎	0	1 (2.3)
Not Related	0	1 (2.3)
Related	0	0
上気道感染	0	1 (2.3)
Not Related	0	1 (2.3)
Related	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.2)	2 (4.5)
Not Related	1 (2.2)	2 (4.5)
Related	0	0
節足動物刺傷	0	1 (2.3)
Not Related	0	1 (2.3)
Related	0	0
関節捻挫	1 (2.2)	0
Not Related	1 (2.2)	0
Related	0	0
歯科矯正装置合併症	0	1 (2.3)
Not Related	0	1 (2.3)
Related	0	0
臨床検査	2 (4.4)	3 (6.8)
Not Related	2 (4.4)	3 (6.8)
Related	0	0
アンモニア増加	1 (2.2)	2 (4.5)
Not Related	1 (2.2)	2 (4.5)
Related	0	0
体温上昇	0	1 (2.3)
Not Related	0	1 (2.3)
Related	0	0
ヘモグロビン減少	1 (2.2)	0
Not Related	1 (2.2)	0
Related	0	0
代謝および栄養障害	4 (8.9)	3 (6.8)
Not Related	1 (2.2)	2 (4.5)
Related	3 (6.7)	1 (2.3)
食欲減退	2 (4.4)	3 (6.8)
Not Related	0	2 (4.5)
Related	2 (4.4)	1 (2.3)
高アンモニア血症	1 (2.2)	0
Not Related	1 (2.2)	0
Related	0	0
食欲亢進	2 (4.4)	0
Not Related	0	0
Related	2 (4.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.4)	1 (2.3)
Not Related	2 (4.4)	1 (2.3)
Related	0	0
関節痛	1 (2.2)	0
Not Related	1 (2.2)	0
Related	0	0

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients NaPBA (N = 45)	 HPN-100 (N = 44)
頚部痛	1 (2.2)	0
Not Related	1 (2.2)	0
Related	0	0
四肢痛	0	1 (2.3)
Not Related	0	1 (2.3)
Related	0	0
神経系障害	7 (15.6)	7 (15.9)
Not Related	4 (8.9)	1 (2.3)
Related	3 (6.7)	6 (13.6)
浮動性めまい	4 (8.9)	0
Not Related	3 (6.7)	0
Related	1 (2.2)	0
頭痛	4 (8.9)	6 (13.6)
Not Related	2 (4.4)	0
Related	2 (4.4)	6 (13.6)
傾眠	0	1 (2.3)
Not Related	0	1 (2.3)
Related	0	0
緊張性頭痛	1 (2.2)	0
Not Related	1 (2.2)	0
Related	0	0
精神障害	2 (4.4)	1 (2.3)
Not Related	0	1 (2.3)
Related	2 (4.4)	0
食物嫌悪	2 (4.4)	1 (2.3)
Not Related	0	1 (2.3)
Related	2 (4.4)	0
腎および尿路障害	1 (2.2)	0
Not Related	0	0
Related	1 (2.2)	0
排尿困難	1 (2.2)	0
Not Related	0	0
Related	1 (2.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.3)
Not Related	0	1 (2.3)
Related	0	0
咳嗽	0	1 (2.3)
Not Related	0	1 (2.3)
Related	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (4.4)	2 (4.5)
Not Related	1 (2.2)	2 (4.5)
Related	1 (2.2)	0
接触性皮膚炎	0	2 (4.5)
Not Related	0	2 (4.5)
Related	0	0
湿疹	1 (2.2)	0
Not Related	1 (2.2)	0
Related	0	0
皮膚異常臭	1 (2.2)	0
Not Related	0	0
Related	1 (2.2)	0

Source: ［5.3.5.1.1］HPN-100-006 CSR Table 14.3.1.4
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;

NaPBA = sodium phenylbutyrate; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.
Note: Each patient is counted only once for each Preferred Term. TEAEs that were considered by the investigator to be unknown, possibly, or probably related to study treatment were categorized as “related.”

2.7.6.15.10 HPN-100-007 試験

全ての TEAE を表 2.7.6.15-16、全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.15-17 に示す。

表 2.7.6.15-16 全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients				
	6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
Any TEAE	6 (100.0)	2 (66.7)	8 (88.9)	51 (100.0)	59 (98.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
白血球減少症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
心臓障害	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
洞性不整脈	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
心室性不整脈	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
聴力低下	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
内分泌障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
眼障害	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
結膜炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
突然視力消失	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
胃腸障害	3 (50.0)	2 (66.7)	5 (55.6)	30 (58.8)	35 (58.3)
腹部不快感	1 (16.7)	0	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
腹部膨満	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
腹部ヘルニア	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
腹痛	2 (33.3)	0	2 (22.2)	4 (7.8)	6 (10.0)
上腹部痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
便秘	1 (16.7)	0	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
便意切迫	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
下痢	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	9 (17.6)	11 (18.3)
消化不良	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
鼓腸	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
食中毒	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
胃炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
胃腸出血	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
消化器痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
口唇乾燥	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
悪心	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	11 (21.6)	13 (21.7)
口腔内不快感	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
排便痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
レッチング	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
脂肪便	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
口内炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
嘔吐	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	17 (33.3)	19 (31.7)
全身障害および投与局所様態	1 (16.7)	0	1 (11.1)	15 (29.4)	16 (26.7)
胸痛	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
悪寒	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients				
	6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
顔面浮腫	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
顔面痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
疲労	1 (16.7)	0	1 (11.1)	6 (11.8)	7 (11.7)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
注入部位血管外漏出	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
易刺激性	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
末梢性浮腫	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
疼痛	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
発熱	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
恥骨上痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
胆嚢痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
免疫系障害	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
季節性ア　ルギー	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	2 (66.7)	7 (77.8)	35 (68.6)	42 (70.0)
ダニ皮膚炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
気管支炎	1 (16.7)	0	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
カンジダ症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
蜂巣炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
感染性結膜炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
膀胱炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
耳垂感染	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
真菌感染	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
せつ	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
胃腸炎	1 (16.7)	0	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
ウイルス性胃腸炎	1 (16.7)	0	1 (11.1)	5 (9.8)	6 (10.0)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
インフルエンザ	0	1 (33.3)	1 (11.1)	4 (7.8)	5 (8.3)
大葉性肺炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
限局性感染	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
伝染性軟属腫	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
鼻咽頭炎	2 (33.3)	2 (66.7)	4 (44.4)	7 (13.7)	11 (18.3)
口腔ヘルペス	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
中耳炎	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
骨盤内炎症性疾患	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
咽頭炎	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (50.0)	0	3 (33.3)	0	3 (5.0)
副鼻腔炎	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
歯感染	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
上気道感染	1 (16.7)	0	1 (11.1)	18 (35.3)	19 (31.7)
尿路感染	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
外陰部炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	9 (17.6)	9 (15.0)
足関節部骨折	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
節足動物咬傷	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
節足動物刺傷	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients				
	6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
挫傷	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
擦過傷	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
足骨折	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
靭帯断裂	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
筋損傷	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
筋断裂	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
筋挫傷	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
歯科矯正装置合併症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
サンバーン	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
歯牙破折	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
臨床検査	0	0	0	16 (31.4)	16 (26.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
アンモニア増加	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
血中アルブミン減少	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
血中重炭酸塩減少	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
血中ホモシステイン増加	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
血中カリウム増加	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
血中尿素増加	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
心拍数減少	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
リンパ球数減少	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
血小板数減少	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
プロトロンビン時間延長	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
ビタミンD減少	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
体重減少	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
代謝および栄養障害	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (44.4)	16 (31.4)	20 (33.3)
食欲減退	0	1 (33.3)	1 (11.1)	7 (13.7)	8 (13.3)
脱水	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
電解質失調	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
高アンモニア血症	2 (33.3)	0	2 (22.2)	7 (13.7)	9 (15.0)
高血糖	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
低アルブミン血症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
食欲亢進	1 (16.7)	0	1 (11.1)	2 (3.9)	3 (5.0)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
ビタミンD欠乏	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0	1 (11.1)	14 (27.5)	15 (25.0)
関節痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
背部痛	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
側腹部痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
椎間板突出	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
関節腫脹	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
筋痙縮	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
筋攣縮	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients				
	6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
筋骨格痛	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
四肢痛	1 (16.7)	0	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
膝蓋大腿部痛症候群	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
足底筋膜炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
神経系障害	3 (50.0)	2 (66.7)	5 (55.6)	22 (43.1)	27 (45.0)
平衡障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
手根管症候群	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
痙攣	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
注意力障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
浮動性めまい	0	1 (33.3)	1 (11.1)	8 (15.7)	9 (15.0)
味覚異常	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
頭痛	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	8 (15.7)	10 (16.7)
嗜眠	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
片頭痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
神経圧迫	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
錯感覚	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
精神運動亢進	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
坐骨神経痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
傾眠	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
会話障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
振戦	1 (16.7)	0	1 (11.1)	2 (3.9)	3 (5.0)
精神障害	2 (33.3)	0	2 (22.2)	6 (11.8)	8 (13.3)
不安	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
錯乱状態	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
抑うつ気分	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
うつ病	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
食物嫌悪	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
不眠症	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
精神病性障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
腎および尿路障害	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
膀胱痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
血尿	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
腎結石症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	0	1 (33.3)	1 (11.1)	6 (11.8)	7 (11.7)
無月経	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
月経困難症	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
不規則月経	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
不正子宮出血	0	1 (33.3)	1 (11.1)	2 (3.9)	3 (5.0)
骨盤痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	0	2 (22.2)	17 (33.3)	19 (31.7)
喘息	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
咳嗽	1 (16.7)	0	1 (11.1)	7 (13.7)	8 (13.3)
発声障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
呼吸困難	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients 6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
鼻出血	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
肺浸潤	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
鼻閉	1 (16.7)	0	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
口腔咽頭痛	0	0	0	7 (13.7)	7 (11.7)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
鼻漏	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
副鼻腔うっ血	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
くしゃみ	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
咽喉刺激感	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	18 (35.3)	20 (33.3)
ざ瘡	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
脱毛症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
おむつ皮膚炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
斑状出血	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
湿疹	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
紅斑	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
多汗症	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
色素沈着障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
そう痒症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
発疹	1 (16.7)	0	1 (11.1)	5 (9.8)	6 (10.0)
丘疹	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
そう痒性皮疹	0	1 (33.3)	1 (11.1)	0	1 (1.7)
皮膚病変	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
皮膚異常臭	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
血管障害	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
ほてり	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
高血圧	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
蒼白	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)

Source: ［5.3.5.2.1］HPN-100-007 CSR Table 14.3.1.2.1
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.

表 2.7.6.15-17　全ての治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients 6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
Any TEAE[a)]	6 (100.0)	2 (66.7)	8 (88.9)	51 (100.0)	59 (98.3)
Not Related	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (44.4)	22 (43.1)	26 (43.3)
Related	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (44.4)	29 (56.9)	33 (55.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients				
	6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
心臓障害	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
洞性不整脈	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
心室性不整脈	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
眼障害	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
突然視力消失	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (50.0)	2 (66.7)	5 (55.6)	30 (58.8)	35 (58.3)
Not Related	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (33.3)	12 (23.5)	15 (25.0)
Related	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	18 (35.3)	20 (33.3)
腹部不快感	1 (16.7)	0	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	2 (3.9)	3 (5.0)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
腹部膨満	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
腹部ヘルニア	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
腹痛	2 (33.3)	0	2 (22.2)	4 (7.8)	6 (10.0)
Not Related	2 (33.3)	0	2 (22.2)	2 (3.9)	4 (6.7)
Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
上腹部痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
便秘	1 (16.7)	0	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients 6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
便意切迫	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
下痢	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	9 (17.6)	11 (18.3)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	7 (13.7)	8 (13.3)
Related	0	1 (33.3)	1 (11.1)	2 (3.9)	3 (5.0)
消化不良	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
鼓腸	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
食中毒	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
消化器痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
口唇乾燥	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
悪心	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	11 (21.6)	13 (21.7)
Not Related	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	6 (11.8)	8 (13.3)
Related	0	0	0	5 (9.8)	5 (8.3)
口腔内不快感	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
排便痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
レッチング	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
脂肪便	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
口内炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
嘔吐	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	17 (33.3)	19 (31.7)
Not Related	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	10 (19.6)	12 (20.0)
Related	0	0	0	7 (13.7)	7 (11.7)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients				
	6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
全身障害および投与局所様態	1 (16.7)	0	1 (11.1)	15 (29.4)	16 (26.7)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	11 (21.6)	12 (20.0)
Related	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
胸痛	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
顔面痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
疲労	1 (16.7)	0	1 (11.1)	6 (11.8)	7 (11.7)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
Related	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
易刺激性	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
疼痛	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
Not Related	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
恥骨上痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
胆嚢痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
免疫系障害	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients 6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	2 (66.7)	7 (77.8)	35 (68.6)	42 (70.0)
Not Related	5 (83.3)	2 (66.7)	7 (77.8)	34 (66.7)	41 (68.3)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
ダニ皮膚炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (16.7)	0	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
Related	0	0	0	0	0
カンジダ症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
感染性結膜炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
耳垂感染	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
せつ	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (16.7)	0	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
Related	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (16.7)	0	1 (11.1)	5 (9.8)	6 (10.0)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	5 (9.8)	6 (10.0)
Related	0	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
インフルエンザ	0	1 (33.3)	1 (11.1)	4 (7.8)	5 (8.3)
Not Related	0	1 (33.3)	1 (11.1)	4 (7.8)	5 (8.3)
Related	0	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
伝染性軟属腫	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients 6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
鼻咽頭炎	2 (33.3)	2 (66.7)	4 (44.4)	7 (13.7)	11 (18.3)
Not Related	2 (33.3)	2 (66.7)	4 (44.4)	7 (13.7)	11 (18.3)
Related	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
中耳炎	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
骨盤内炎症性疾患	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	3 (50.0)	0	3 (33.3)	0	3 (5.0)
Not Related	3 (50.0)	0	3 (33.3)	0	3 (5.0)
Related	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
Not Related	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
Related	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
歯感染	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (16.7)	0	1 (11.1)	18 (35.3)	19 (31.7)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	18 (35.3)	19 (31.7)
Related	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
外陰部炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	9 (17.6)	9 (15.0)
Not Related	0	0	0	9 (17.6)	9 (15.0)
Related	0	0	0	0	0
足関節部骨折	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients				
	6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
擦過傷	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
靭帯断裂	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
筋損傷	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
筋断裂	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
筋挫傷	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
歯科矯正装置合併症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
サンバー	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	16 (31.4)	16 (26.7)
Not Related	0	0	0	9 (17.6)	9 (15.0)
Related	0	0	0	7 (13.7)	7 (11.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
アンモニア増加	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
血中アルブミン減少	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
血中重炭酸塩減少	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
血中ホモシステイン増加	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients 6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
血中尿素増加	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
心拍数減少	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
リンパ球数減少	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
血小板数減少	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
プロトロンビン時間延長	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
ビタミンD減少	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
体重減少	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
代謝および栄養障害	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (44.4)	16 (31.4)	20 (33.3)
Not Related	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (33.3)	9 (17.6)	12 (20.0)
Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	7 (13.7)	8 (13.3)
食欲減退	0	1 (33.3)	1 (11.1)	7 (13.7)	8 (13.3)
Not Related	0	1 (33.3)	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0	6 (11.8)	6 (10.0)
脱水	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
電解質失調	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
高アンモニア血症	2 (33.3)	0	2 (22.2)	7 (13.7)	9 (15.0)
Not Related	2 (33.3)	0	2 (22.2)	7 (13.7)	9 (15.0)
Related	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
食欲亢進	1 (16.7)	0	1 (11.1)	2 (3.9)	3 (5.0)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients 6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0	1 (11.1)	14 (27.5)	15 (25.0)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	10 (19.6)	11 (18.3)
Related	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
関節痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
Not Related	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
側腹部痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
筋痙縮	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
筋攣縮	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (16.7)	0	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	2 (3.9)	3 (5.0)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
膝蓋大腿部痛症候群	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
神経系障害	3 (50.0)	2 (66.7)	5 (55.6)	22 (43.1)	27 (45.0)
Not Related	2 (33.3)	2 (66.7)	4 (44.4)	16 (31.4)	20 (33.3)
Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	6 (11.8)	7 (11.7)
平衡障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients 6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
手根管症候群	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
痙攣	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
Not Related	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
Related	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	1 (33.3)	1 (11.1)	8 (15.7)	9 (15.0)
Not Related	0	1 (33.3)	1 (11.1)	5 (9.8)	6 (10.0)
Related	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
味覚異常	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
頭痛	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	8 (15.7)	10 (16.7)
Not Related	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	5 (9.8)	7 (11.7)
Related	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
嗜眠	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
片頭痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
神経圧迫	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
精神運動亢進	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
坐骨神経痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
会話障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
振戦	1 (16.7)	0	1 (11.1)	2 (3.9)	3 (5.0)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients 6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
精神障害	2 (33.3)	0	2 (22.2)	6 (11.8)	8 (13.3)
Not Related	2 (33.3)	0	2 (22.2)	3 (5.9)	5 (8.3)
Related	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
不安	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
抑うつ気分	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
うつ病	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
食物嫌悪	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
不眠症	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
精神病性障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
膀胱痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
血尿	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (33.3)	1 (11.1)	6 (11.8)	7 (11.7)
Not Related	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
Related	0	1 (33.3)	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
無月経	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
月経困難症	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	0	0
不規則月経	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
不正子宮出血	0	1 (33.3)	1 (11.1)	2 (3.9)	3 (5.0)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients 6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	1 (33.3)	1 (11.1)	1 (2.0)	2 (3.3)
骨盤痛	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	0	2 (22.2)	17 (33.3)	19 (31.7)
Not Related	2 (33.3)	0	2 (22.2)	14 (27.5)	16 (26.7)
Related	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
喘息	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (16.7)	0	1 (11.1)	7 (13.7)	8 (13.3)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	7 (13.7)	8 (13.3)
Related	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
呼吸困難	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
肺浸潤	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (16.7)	0	1 (11.1)	3 (5.9)	4 (6.7)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	2 (3.9)	3 (5.0)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
口腔咽頭痛	0	0	0	7 (13.7)	7 (11.7)
Not Related	0	0	0	7 (13.7)	7 (11.7)
Related	0	0	0	0	0
ア　ルギー性鼻炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
Not Related	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
Related	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	18 (35.3)	20 (33.3)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	10 (19.6)	11 (18.3)
Related	0	1 (33.3)	1 (11.1)	8 (15.7)	9 (15.0)
ざ瘡	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients 6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
脱毛症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
おむつ皮膚炎	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
斑状出血	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
湿疹	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
色素沈着障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
発疹	1 (16.7)	0	1 (11.1)	5 (9.8)	6 (10.0)
Not Related	1 (16.7)	0	1 (11.1)	5 (9.8)	6 (10.0)
Related	0	0	0	0	0
丘疹	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0		0
そう痒性皮疹	0	1 (33.3)	1 (11.1)	0	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	1 (33.3)	1 (11.1)	0	1 (1.7)
皮膚病変	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
皮膚異常臭	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	4 (7.8)	4 (6.7)
血管障害	0	0	0	3 (5.9)	3 (5.0)
Not Related	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.3)
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
ほてり	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
高血圧	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0
蒼白	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients				
	6-11 years (N = 6)	12-17 years (N = 3)	All Pediatric (Age 6-17) (N = 9)	Age 18+ Years (N = 51)	All Patients (N = 60)
Not Related	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.7)
Related	0	0	0	0	0

Source: ［5.3.5.2.1］HPN-100-007 CSR Table 14.3.1.4
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) Includes TEAEs with a probable, possible, or missing relationship to study drug. TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.

2.7.6.15.11 HPN-100-J001 試験

切替え期間の全ての TEAE を表 2.7.6.11-1 に示す。切替え期間では、治験薬との因果関係のある TEAE は認められなかった。また、継続投与期間の全ての TEAE を表 2.7.6.11-2、全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.11-3 に示す。

2.7.6.15.12 HPN-100-009 試験

出生時～2 ヵ月齢未満の年齢群全ての TEAE を表 2.7.6.15-18、全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.12-2 に示す。また、2 ヵ月齢～2 歳未満の年齢群全ての TEAE を表 2.7.6.12-3、全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.12-4 に示す。

表 2.7.6.15-18 全ての重症度別の TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団：出生時～2 ヵ月齢未満）

System Organ Class[a)] Preferred Term Severity[b)]	Number (%) of Patients		
	Age <1 month (N = 10)	Age 1 month to <2 months (N = 6)	Total 0 to <2 months (N = 16)
Total Number of TEAEs	118	73	191
Grade 1	71	52	123
Grade 2	36	18	54
Grade 3	11	3	14
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Number of Subjects with at Least 1 TEAE	10 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	5 (50.0)	3 (50.0)	8 (50.0)
Grade 3	4 (40.0)	2 (33.3)	6 (37.5)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (50.0)	1 (16.7)	6 (37.5)
Grade 1	3 (30.0)	1 (16.7)	4 (25.0)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	1 (10.0)	0	1 (6.3)
貧血	3 (30.0)	0	3 (18.8)
Grade 1	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	1 (10.0)	0	1 (6.3)
好中球減少症	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
血小板減少症	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
血小板増加症	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
白血球増加症	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
リンパ球増加症	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
小球性貧血	1 (10.0)	0	1 (6.3)

Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
心臓障害	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
頻脈	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
斜頭症	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
眼障害	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
眼脂	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
眼充血	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
胃腸障害	8 (80.0)	6 (100.0)	14 (87.5)
Grade 1	4 (40.0)	3 (50.0)	7 (43.8)
Grade 2	4 (40.0)	3 (50.0)	7 (43.8)
Grade 3	0	0	0
胃食道逆流性疾患	5 (50.0)	1 (16.7)	6 (37.5)
Grade 1	3 (30.0)	1 (16.7)	4 (25.0)
Grade 2	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 3	0	0	0
嘔吐	2 (20.0)	4 (66.7)	6 (37.5)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	1 (10.0)	3 (50.0)	4 (25.0)
Grade 3	0	0	0
下痢	2 (20.0)	3 (50.0)	5 (31.3)
Grade 1	2 (20.0)	3 (50.0)	5 (31.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
放屁	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
生歯	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0

便秘	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
嚥下障害	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
咳嗽後嘔吐	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (20.0)	2 (33.3)	4 (25.0)
Grade 1	1 (10.0)	2 (33.3)	3 (18.8)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
発熱	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
カテーテル留置部位発疹	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
医療機器閉塞	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
薬剤離脱症候群	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
医療機器使用部位出血	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
肝胆道系障害	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
肝石灰化	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
感染症および寄生虫症	8 (80.0)	5 (83.3)	13 (81.3)
Grade 1	3 (30.0)	2 (33.3)	5 (31.3)
Grade 2	3 (30.0)	2 (33.3)	5 (31.3)
Grade 3	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
上気道感染	4 (40.0)	1 (16.7)	5 (31.3)
Grade 1	4 (40.0)	0	4 (25.0)
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0

鼻咽頭炎	1 (10.0)	3 (50.0)	4 (25.0)
Grade 1	0	3 (50.0)	3 (18.8)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
耳感染	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
尿路感染	1 (10.0)	2 (33.3)	3 (18.8)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
ＲＳウイルス感染	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
口唇炎	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
菌血症	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	0	0
Grade 3	1 (10.0)	0	1 (6.3)
カンジダ感染	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
感染性クループ	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
医療機器関連感染	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	0	0
Grade 3	1 (10.0)	0	1 (6.3)
胃腸炎	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
ウイルス性消化管感染	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
下気道感染	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0

Grade 3	0	0	0
医療機器使用部位感染	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	0	0
Grade 3	1 (10.0)	0	1 (6.3)
細菌性髄膜炎	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	0	0
Grade 3	1 (10.0)	0	1 (6.3)
中耳炎	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
急性中耳炎	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
ライノウイルス感染	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
気管炎	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	0	0
Grade 3	1 (10.0)	0	1 (6.3)
ウイルス感染	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	1 (16.7)	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
節足動物咬傷	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
ストーマ部反応	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
臨床検査	5 (50.0)	2 (33.3)	7 (43.8)
Grade 1	3 (30.0)	1 (16.7)	4 (25.0)
Grade 2	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 3	0	1 (16.7)	1 (6.3)
肝酵素上昇	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
アミノ酸濃度減少	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
アミノ酸濃度増加	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
アンモニア増加	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
アニオンギャップ増加	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
血中重炭酸塩減少	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
血中尿素減少	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
正常値を下回る身長	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
二酸化炭素減少	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
血小板数増加	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0

トランスアミナーゼ上昇	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
体重減少	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	1 (16.7)	1 (6.3)
代謝および栄養障害	7 (70.0)	3 (50.0)	10 (62.5)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	4 (40.0)	2 (33.3)	6 (37.5)
Grade 3	3 (30.0)	0	3 (18.8)
高アンモニア血症	5 (50.0)	1 (16.7)	6 (37.5)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 3	3 (30.0)	0	3 (18.8)
脱水	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
Grade 3	0	0	0
代謝性アシドーシス	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
食欲減退	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
栄養補給障害	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
乳児および小児期早期の哺育障害	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
過小食	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
蛋白欠乏症	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
斜頚	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0

神経系障害	0	2 (33.3)	2 (12.5)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	1 (16.7)	1 (6.3)
嗜眠	0	2 (33.3)	2 (12.5)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 3	0	1 (16.7)	1 (6.3)
振戦	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 1	0	1 (16.7)	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
精神障害	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
激越	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
易刺激性	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
腎および尿路障害	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
腎結石症	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (40.0)	3 (50.0)	7 (43.8)
Grade 1	2 (20.0)	3 (50.0)	5 (31.3)
Grade 2	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 3	0	0	0
咳嗽	2 (20.0)	2 (33.3)	4 (25.0)
Grade 1	1 (10.0)	2 (33.3)	3 (18.8)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
鼻閉	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 1	2 (20.0)	0	2 (12.5)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 1	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
無気肺	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
気胸	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0

Grade 3	0	0	0
頻呼吸	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
呼吸補助筋の動員	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (50.0)	4 (66.7)	9 (56.3)
Grade 1	3 (30.0)	3 (50.0)	6 (37.5)
Grade 2	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
Grade 3	0	0	0
おむつ皮膚炎	2 (20.0)	4 (66.7)	6 (37.5)
Grade 1	1 (10.0)	3 (50.0)	4 (25.0)
Grade 2	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (12.5)
Grade 3	0	0	0
発疹	3 (30.0)	2 (33.3)	5 (31.3)
Grade 1	2 (20.0)	2 (33.3)	4 (25.0)
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
湿疹	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
レッドマン症候群	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	1 (10.0)	0	1 (6.3)
Grade 3	0	0	0

Source: ［5.3.5.2.3］HPN-100-009 (0 to 2m) CSR Table 14.3.2.2b

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a) TEAEs are coded based on MedDRA version 18.0. A subject is counted at most once within a preferred term and within an SOC. By severity, subjects are counted once, at the maximum reported severity, for each preferred term. Table is sorted by SOC in alphabetical order followed by preferred term by decreasing incidence.

b) Grade 1 = Mild, Grade 2 = Moderate, Grade = Severe, Grade 4 = Life-threatening or disabling, Grade 5 = Death related to AE.

2.7.6.15.13 HPN-100-008 試験

パート A の全ての TEAE を表 2.7.6.15-19、全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.15-20 に示す。また、パート B の全ての TEAE を表 2.7.6.15-21、全ての治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.15-22 に示す。

表 2.7.6.15-19 全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団、パート A）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients[a)] Total (N = 15)
Any TEAE	11 (73)
胃腸障害	9 (60)
下痢	3 (20)
上腹部痛	2 (13)
悪心	2 (13)
下腹部痛	1 (7)
腹水	1 (7)
呼気臭	1 (7)
口内乾燥	1 (7)
消化不良	1 (7)
痔核	1 (7)
食道静脈瘤出血	1 (7)
嘔吐	1 (7)
代謝および栄養障害	7 (47)
低カリウム血症	3 (20)
低血糖症	2 (13)
低ナトリウム血症	2 (13)
食欲減退	1 (7)
脱水	1 (7)
糖尿病	1 (7)
コントロール不良の糖尿病	1 (7)
体液平衡失調	1 (7)
高血糖	1 (7)
高カリウム血症	1 (7)
感染症および寄生虫症	4 (27)
尿路感染	2 (13)
真菌感染	1 (7)
鼻咽頭炎	1 (7)
神経系障害	4 (27)
頭痛	2 (13)
浮動性めまい	1 (7)
味覚異常	1 (7)
振戦	1 (7)
血液およびリンパ系障害	2 (13)
血小板減少症	2 (13)
貧血	1 (7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (13)
挫傷	1 (7)
薬物毒性	1 (7)
臨床検査	2 (13)
血中リン減少	1 (7)

血中カリウム異常	1 (7)
心電図ＱＴ延長	1 (7)
ヘモグロビン減少	1 (7)
肝機能検査異常	1 (7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (13)
筋力低下	1 (7)
筋肉痛	1 (7)
精神障害	2 (13)
異常な夢	1 (7)
精神病性障害	1 (7)
自殺念慮	1 (7)
腎および尿路障害	2 (13)
頻尿	1 (7)
腎不全	1 (7)
皮膚および皮下組織障害	2 (13)
そう痒症	1 (7)
そう痒性皮疹	1 (7)
心臓障害	1 (7)
起立性頻脈症候群	1 (7)
全身障害および投与局所様態	1 (7)
疲労	1 (7)
末梢性浮腫	1 (7)
肝胆道系障害	1 (7)
肝不全	1 (7)
高ビリルビン血症	1 (7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7)
口腔咽頭痛	1 (7)
胸水	1 (7)

Source: ［5.3.5.4.1］HPN-100-008 Part A CSR Table 33.1
Abbreviations: HE = hepatic encephalopathy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) At each level of summation (overall, system organ class, preferred term), subjects reporting more than one TEAE are counted only once. HE events are excluded. TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.

表 2.7.6.15-20　全ての治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団、パート A）

System Organ Class Preferred Term	**Number (%) of Patients[a)] Total (N = 15)**
Any TEAE	7 (47)
胃腸障害	6 (40)
下痢	2 (13)
悪心	2 (13)
下腹部痛	1 (7)
腹水	1 (7)
呼気臭	1 (7)
口内乾燥	1 (7)
消化不良	1 (7)
嘔吐	1 (7)
代謝および栄養障害	2 (13)
脱水	1 (7)
糖尿病	1 (7)

神経系障害	3 (20)
頭痛	2 (13)
味覚異常	1 (7)
臨床検査	2 (13)
心電図ＱＴ延長	1 (7)
肝機能検査異常	1 (7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7)
筋肉痛	1 (7)
精神障害	1 (7)
異常な夢	1 (7)
腎および尿路障害	1 (7)
頻尿	1 (7)
皮膚および皮下組織障害	1 (7)
そう痒症	1 (7)
全身障害および投与局所様態	1 (7)
疲労	1 (7)
末梢性浮腫	1 (7)
肝胆道系障害	1 (7)
肝不全	1 (7)
高ビリルビン血症	1 (7)

Source: ［5.3.5.4.1］HPN-100-008 Part A CSR Table 35.1
Abbreviations: HE = hepatic encephalopathy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QT = electrocardiographic interval from the beginning of the electrocardiographic wave complex to end of the T wave; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) At each level of summation (overall, system organ class, preferred term), subjects reporting more than one TEAE are counted only once. HE events are excluded. TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.

表 2.7.6.15-21　全ての TEAE の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団、パート B）

	Number (%) of Patients	
System Organ Class Preferred Term	**HPN-100 (N = 90)**	**Placebo (N = 88)**
Any TEAE	71 (78.9)	67 (76.1)
胃腸障害	36 (40.0)	33 (37.5)
悪心	11 (12.2)	13 (14.8)
下痢	8 (8.9)	9 (10.2)
腹痛	5 (5.6)	5 (5.7)
嘔吐	2 (2.2)	8 (9.1)
便秘	4 (4.4)	5 (5.7)
上腹部痛	4 (4.4)	4 (4.5)
腹部膨満	4 (4.4)	2 (2.3)
腹水	5 (5.6)	0
胃腸出血	4 (4.4)	1 (1.1)
腹部不快感	2 (2.2)	2 (2.3)
口内乾燥	2 (2.2)	2 (2.3)
消化不良	2 (2.2)	1 (1.1)
鼓腸	2 (2.2)	1 (1.1)
下腹部痛	1 (1.1)	1 (1.1)
おくび	0	2 (2.3)
メレナ	0	2 (2.3)
肛門直腸不快感	0	1 (1.1)
嚥下障害	1 (1.1)	0
便失禁	0	1 (1.1)
便量減少	1 (1.1)	0

排便回数増加	0	1 (1.1)
消化管運動障害	1 (1.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0
歯肉肥厚	0	1 (1.1)
舌痛	1 (1.1)	0
血便排泄	0	1 (1.1)
痔出血	0	1 (1.1)
口腔内潰瘍形成	0	1 (1.1)
食道静脈瘤出血	0	1 (1.1)
慢性膵炎	0	1 (1.1)
消化性潰瘍	1 (1.1)	0
口内炎	0	1 (1.1)
臍ヘルニア	1 (1.1)	0
食道静脈瘤	0	1 (1.1)
全身障害および投与局所様態	26 (28.9)	21 (23.9)
末梢性浮腫	13 (14.4)	7 (8.0)
疲労	6 (6.7)	7 (8.0)
発熱	5 (5.6)	3 (3.4)
歩行障害	4 (4.4)	0
無力症	3 (3.3)	0
胸痛	1 (1.1)	2 (2.3)
悪寒	1 (1.1)	2 (2.3)
易刺激性	1 (1.1)	1 (1.1)
浮腫	0	2 (2.3)
顔面浮腫	1 (1.1)	0
冷感	1 (1.1)	0
限局性浮腫	1 (1.1)	0
倦怠感	0	1 (1.1)
非心臓性胸痛	0	1 (1.1)
疼痛	0	1 (1.1)
臨床検査	25 (27.8)	15 (17.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (11.1)	5 (5.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (8.9)	4 (4.5)
白血球数減少	5 (5.6)	2 (2.3)
血中ビリルビン増加	3 (3.3)	2 (2.3)
ＩＮＲ増加	4 (4.4)	0
ヘモグロビン減少	1 (1.1)	2 (2.3)
血小板数減少	3 (3.3)	0
体重増加	2 (2.2)	1 (1.1)
血中クレアチニン増加	2 (2.2)	0
アンモニア増加	0	1 (1.1)
血中アルブミン減少	1 (1.1)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (1.1)
血圧上昇	0	1 (1.1)
血中尿素増加	0	1 (1.1)
尿中血陽性	1 (1.1)	0
体温上昇	1 (1.1)	0
呼吸音異常	1 (1.1)	0
心電図ＱＴ延長	0	1 (1.1)
肝機能検査異常	1 (1.1)	0

トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	0
尿量減少	1 (1.1)	0
神経系障害	21 (23.3)	17 (19.3)
頭痛	8 (8.9)	5 (5.7)
浮動性めまい	3 (3.3)	4 (4.5)
傾眠	4 (4.4)	2 (2.3)
反射亢進	2 (2.2)	2 (2.3)
振戦	1 (1.1)	3 (3.4)
平衡障害	2 (2.2)	0
感覚鈍麻	0	2 (2.3)
反射減弱	2 (2.2)	0
固定姿勢保持困難	1 (1.1)	0
協調運動異常	1 (1.1)	0
構語障害	1 (1.1)	0
味覚異常	1 (1.1)	0
てんかん	0	1 (1.1)
固有感覚の欠如	1 (1.1)	0
片頭痛	0	1 (1.1)
多発ニューロパチー	0	1 (1.1)
反射異常	1 (1.1)	0
下肢静止不能症候群	1 (1.1)	0
坐骨神経痛	0	1 (1.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (1.1)
睡眠期リズム障害	1 (1.1)	0
失神	1 (1.1)	0
感染症および寄生虫症	18 (20.0)	13 (14.8)
尿路感染	4 (4.4)	2 (2.3)
鼻咽頭炎	3 (3.3)	1 (1.1)
細菌性腹膜炎	1 (1.1)	2 (2.3)
気道感染	1 (1.1)	2 (2.3)
ウイルス性気道感染	1 (1.1)	2 (2.3)
上気道感染	2 (2.2)	1 (1.1)
気管支炎	1 (1.1)	1 (1.1)
蜂巣炎	2 (2.2)	0
口腔膿瘍	0	1 (1.1)
急性副鼻腔炎	1 (1.1)	0
インフルエンザ	1 (1.1)	0
鼻炎	0	1 (1.1)
敗血症	0	1 (1.1)
副鼻腔炎	1 (1.1)	0
白癬感染	0	1 (1.1)
尿路性敗血症	1 (1.1)	0
ウイルス感染	0	1 (1.1)
ウイルス性鼻炎	1 (1.1)	0
代謝および栄養障害	14 (15.6)	8 (9.1)
低血糖症	4 (4.4)	2 (2.3)
低カリウム血症	2 (2.2)	3 (3.4)
低ナトリウム血症	3 (3.3)	0
体液貯留	2 (2.2)	0
高血糖	0	2 (2.3)
高カリウム血症	2 (2.2)	0

低マグネシウム血症	1 (1.1)	1 (1.1)
アシドーシス	0	1 (1.1)
悪液質	1 (1.1)	0
食欲減退	1 (1.1)	0
脱水	1 (1.1)	0
水分過負荷	1 (1.1)	0
耐糖能障害	0	1 (1.1)
低リン酸血症	0	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	13 (14.4)	7 (8.0)
背部痛	5 (5.6)	3 (3.4)
四肢痛	4 (4.4)	2 (2.3)
筋痙縮	0	3 (3.4)
筋骨格痛	3 (3.3)	0
関節痛	1 (1.1)	1 (1.1)
側腹部痛	1 (1.1)	0
関節腫脹	1 (1.1)	0
筋肉疲労	1 (1.1)	0
筋緊張	0	1 (1.1)
筋力低下	0	1 (1.1)
筋骨格系胸痛	1 (1.1)	0
筋肉痛	1 (1.1)	0
頚部痛	1 (1.1)	0
骨粗鬆症	1 (1.1)	0
精神障害	10 (11.1)	7 (8.0)
不眠症	2 (2.2)	2 (2.3)
睡眠障害	3 (3.3)	1 (1.1)
不安	2 (2.2)	0
錯乱状態	2 (2.2)	0
うつ病	1 (1.1)	1 (1.1)
失見当識	1 (1.1)	1 (1.1)
異常な夢	1 (1.1)	0
急性精神病	1 (1.1)	0
精神緩慢	1 (1.1)	0
多幸気分	1 (1.1)	0
感情の平板化	0	1 (1.1)
幻覚	1 (1.1)	0
精神状態変化	0	1 (1.1)
落ち着きのなさ	0	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (10.0)	8 (9.1)
呼吸困難	5 (5.6)	3 (3.4)
咳嗽	2 (2.2)	3 (3.4)
口腔咽頭痛	1 (1.1)	1 (1.1)
鼻漏	1 (1.1)	1 (1.1)
労作性呼吸困難	1 (1.1)	0
起坐呼吸	1 (1.1)	0
呼吸不全	0	1 (1.1)
喘鳴	1 (1.1)	0
血液およびリンパ系障害	10 (11.1)	6 (6.8)
貧血	4 (4.4)	4 (4.5)
血小板減少症	2 (2.2)	2 (2.3)
凝血異常	0	1 (1.1)

脾機能亢進	1 (1.1)	0
低プロトロンビン血症	1 (1.1)	0
白血球減少症	1 (1.1)	0
リンパ節症	1 (1.1)	0
汎血球減少症	0	1 (1.1)
脾腫	0	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	9 (10.0)	7 (8.0)
そう痒症	4 (4.4)	2 (2.3)
発疹	3 (3.3)	2 (2.3)
ざ瘡	2 (2.2)	0
皮膚炎	2 (2.2)	0
全身性そう痒症	1 (1.1)	1 (1.1)
皮膚乾燥	0	1 (1.1)
湿疹	0	1 (1.1)
嵌入爪	0	1 (1.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.1)	0
脂漏	1 (1.1)	0
肝胆道系障害	3 (3.3)	10 (11.4)
黄疸	2 (2.2)	2 (2.3)
胆石症	0	2 (2.3)
肝硬変	0	2 (2.3)
肝不全	0	2 (2.3)
慢性胆嚢炎	0	1 (1.1)
肝腫大	0	1 (1.1)
肝腎症候群	0	1 (1.1)
肝障害	1 (1.1)	0
門脈圧亢進症	0	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	6 (6.7)	5 (5.7)
処置による疼痛	2 (2.2)	1 (1.1)
挫傷	1 (1.1)	1 (1.1)
足関節部骨折	0	1 (1.1)
擦過傷	0	1 (1.1)
上腕骨骨折	1 (1.1)	0
筋挫傷	1 (1.1)	0
骨盤骨折	1 (1.1)	0
引っかき傷	0	1 (1.1)
皮膚裂傷	1 (1.1)	0
血管障害	4 (4.4)	6 (6.8)
低血圧	2 (2.2)	1 (1.1)
ほてり	1 (1.1)	1 (1.1)
潮紅	0	1 (1.1)
充血	0	1 (1.1)
高血圧	0	1 (1.1)
静脈炎	1 (1.1)	0
くも状静脈	0	1 (1.1)
静脈瘤	0	1 (1.1)
心臓障害	2 (2.2)	6 (6.8)
徐脈	0	3 (3.4)
洞性頻脈	0	2 (2.3)
右脚ブロック	1 (1.1)	0
チアノーゼ	1 (1.1)	0

頻脈性不整脈	0	1 (1.1)
頻脈	0	1 (1.1)
腎および尿路障害	3 (3.3)	4 (4.5)
排尿困難	1 (1.1)	2 (2.3)
急性腎不全	2 (2.2)	0
遺尿	0	1 (1.1)
血尿	0	1 (1.1)
腎機能障害	0	1 (1.1)
腎臓痛	1 (1.1)	0
耳および迷路障害	3 (3.3)	0
耳垢栓塞	1 (1.1)	0
耳出血	1 (1.1)	0
耳鳴	1 (1.1)	0
眼障害	0	3 (3.4)
眼瞼炎	0	1 (1.1)
眼充血	0	1 (1.1)
黄疸眼	0	1 (1.1)
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	2 (2.3)
乳房圧痛	1 (1.1)	0
乳頭痛	0	1 (1.1)
精巣痛	0	1 (1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.2)	0
肝の悪性新生物	1 (1.1)	0
メラノサイト性母斑	1 (1.1)	0

Source: ［5.3.5.4.2］HPN-100-008 Part B CSR Table 33
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.

表 2.7.6.15-22　全ての治験薬との因果関係のある TEAE の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団、パート B）

	Number (%) of Patients	
System Organ Class Preferred Term	**HPN-100 (N = 90)**	**Placebo (N = 88)**
Any TEAE	35 (38.9)	31 (35.2)
胃腸障害	22 (24.4)	16 (18.2)
悪心	8 (8.9)	6 (6.8)
下痢	6 (6.7)	4 (4.5)
腹痛	1 (1.1)	2 (2.3)
嘔吐	1 (1.1)	2 (2.3)
便秘	1 (1.1)	1 (1.1)
上腹部痛	3 (3.3)	0
腹部膨満	1 (1.1)	0
腹部不快感	1 (1.1)	0
口内乾燥	1 (1.1)	1 (1.1)
消化不良	1 (1.1)	1 (1.1)
鼓腸	2 (2.2)	0
下腹部痛	1 (1.1)	0
肛門直腸不快感	0	1 (1.1)
嚥下障害	1 (1.1)	0
排便回数増加	0	1 (1.1)

消化管運動障害	1 (1.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0
舌痛	1 (1.1)	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (1.1)
慢性膵炎	0	1 (1.1)
口内炎	0	1 (1.1)
全身障害および投与局所様態	6 (6.7)	6 (6.8)
末梢性浮腫	1 (1.1)	1 (1.1)
疲労	4 (4.4)	5 (5.7)
発熱	1 (1.1)	1 (1.1)
無力症	2 (2.2)	0
臨床検査	11 (12.2)	8 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (6.7)	3 (3.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (5.6)	3 (3.4)
白血球数減少	4 (4.4)	2 (2.3)
血中ビリルビン増加	2 (2.2)	2 (2.3)
ＩＮＲ増加	0	0
ヘモグロビン減少	1 (1.1)	1 (1.1)
血小板数減少	2 (2.2)	0
体重増加	1 (1.1)	0
血圧上昇	0	1 (1.1)
心電図ＱＴ延長	0	1 (1.1)
神経系障害	9 (10.0)	8 (9.1)
頭痛	5 (5.6)	4 (4.5)
浮動性めまい	2 (2.2)	1 (1.1)
傾眠	1 (1.1)	1 (1.1)
反射亢進	0	1 (1.1)
振戦	0	1 (1.1)
平衡障害	1 (1.1)	0
構語障害	1 (1.1)	0
味覚異常	1 (1.1)	0
片頭痛	0	1 (1.1)
代謝および栄養障害	1 (1.1)	2 (2.3)
低血糖症	0	0
低カリウム血症	0	1 (1.1)
低ナトリウム血症	1 (1.1)	0
体液貯留	0	0
高血糖	0	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.3)	1 (1.1)
背部痛	1 (1.1)	0
四肢痛	1 (1.1)	0
筋痙縮	0	1 (1.1)
筋骨格痛	1 (1.1)	0
関節痛	1 (1.1)	0
筋肉疲労	1 (1.1)	0
筋肉痛	1 (1.1)	0
頚部痛	1 (1.1)	0
精神障害	5 (5.6)	2 (2.3)
不眠症	1 (1.1)	1 (1.1)
錯乱状態	2 (2.2)	0

失見当識	0	1 (1.1)
異常な夢	1 (1.1)	0
急性精神病	1 (1.1)	0
多幸気分	1 (1.1)	0
幻覚	1 (1.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (2.3)
呼吸困難	0	1 (1.1)
口腔咽頭痛	0	1 (1.1)
血液およびリンパ系障害	0	2 (2.3)
血小板減少症	0	1 (1.1)
脾腫	0	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.3)	1 (1.1)
そう痒症	2 (2.2)	0
ざ瘡	1 (1.1)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.1)	0
脂漏	1 (1.1)	0
肝胆道系障害	1 (1.1)	3 (3.4)
黄疸	1 (1.1)	0
肝硬変	0	1 (1.1)
慢性胆嚢炎	0	1 (1.1)
肝腫大	0	1 (1.1)
血管障害	2 (2.2)	3 (3.4)
低血圧	0	1 (1.1)
ほてり	1 (1.1)	1 (1.1)
潮紅	0	1 (1.1)
静脈炎	1 (1.1)	0
心臓障害	0	3 (3.4)
徐脈	0	2 (2.3)
洞性頻脈	0	1 (1.1)
頻脈性不整脈	0	1 (1.1)
腎および尿路障害	1 (1.1)	1 (1.1)
遺尿	0	1 (1.1)
腎臓痛	1 (1.1)	0

Source: ［5.3.5.4.2］HPN-100-008 Part B CSR Table 35
Abbreviations: HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs were coded using MedDRA version 12.1.