ブフェニール錠 500 mg
ブフェニール顆粒 94%

に関する資料

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

株式会社オーファンパシフィック

フェニル酪酸ナトリウム

ブフェニール®錠 500 mg

ブフェニール®顆粒 94%

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

株式会社オーファンパシフィック

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

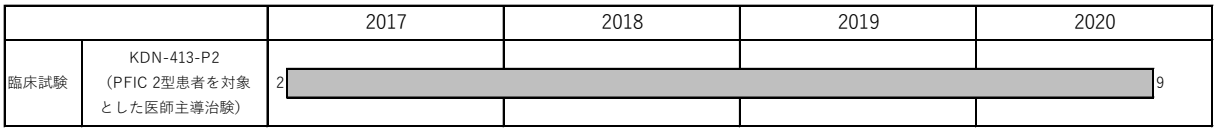
フェニル酪酸ナトリウム（NaPB：本薬）は、株式会社オーファンパシフィックがブフェニール®錠 500 mg、ブフェニール®顆粒 94%として製造販売している尿素サイクル異常症の治療薬である。本薬は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）の治療薬として、令和 7 年 8 月 29 日付で希少疾病用医薬品に指定された。

本申請に係る起原又は発見の経緯を 2.5.1 に示す。

1.5.2　開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1　開発の経緯図



1.5.2.1　非臨床開発の経緯

2.4.1 に示す。

1.5.2.2　臨床開発の経緯

2.5.1 に示す。

フェニル酪酸ナトリウム

ブフェニール®錠 500 mg

ブフェニール®顆粒 94%

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

株式会社オーファンパシフィック

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況

2026 年 5 月現在、フェニル酪酸ナトリウム製剤（錠剤及び顆粒剤）は、尿素サイクル異常症の治療薬として、以下の国又は地域で承認されている。なお、本剤を進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の治療薬として、開発あるいは承認を取得している国又は地域はない。

フェニル酪酸ナトリウム製剤の海外における使用状況

錠剤

国又は地域	承認年月
米国 [2)]	1996 年 5 月
EU [1)]	1999 年 12 月
英国 [1)]	2021 年 1 月

顆粒剤

国又は地域	承認年月
米国 [2)]	1996 年 4 月
EU [1)]	1999 年 12 月
クウェート [1)]	2024 年 3 月

それぞれの国と地域での販売名は、1）Ammonaps、2）Buphenyl である。

1.6.2　外国における添付文書

本剤の米国の添付文書（原文及び和訳）、EU の添付文書（原文及び和訳）を以下に添付する。

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

BUPHENYL® (sodium phenylbutyrate) Tablets
BUPHENYL® (sodium phenylbutyrate) Powder

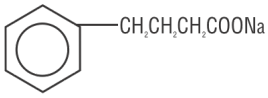
[bu'fen-əl]
(sodium phenylbutyrate)

Rx Only

DESCRIPTION

BUPHENYL (sodium phenylbutyrate) Tablets for oral administration and BUPHENYL (sodium phenylbutyrate) Powder for oral, nasogastric, or gastrostomy tube administration contain sodium phenylbutyrate. Sodium phenylbutyrate is an off-white crystalline substance which is soluble in water and has a strong salty taste. Sodium phenylbutyrate also is freely soluble in methanol and practically insoluble in acetone and diethyl ether. It is known chemically as 4-phenylbutyric acid, sodium salt with a molecular weight of 186 and the molecular formula $C_{10}H_{11}O_2Na$.

Chemical Structure:



Each tablet of BUPHENYL contains 500 mg of sodium phenylbutyrate and the inactive ingredients microcrystalline cellulose NF, magnesium stearate NF, and colloidal silicon dioxide NF.

Each gram of BUPHENYL Powder contains 0.94 grams of sodium phenylbutyrate and the inactive ingredients calcium stearate NF, and colloidal silicon dioxide NF.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Sodium phenylbutyrate is a pro-drug and is rapidly metabolized to phenylacetate. Phenylacetate is a metabolically active compound that conjugates with glutamine via acetylation to form phenylacetylglutamine. Phenylacetylglutamine then is excreted by the kidneys. On a molar basis, it is comparable to urea (each containing two moles of nitrogen). Therefore, phenylacetylglutamine provides an alternate vehicle for waste nitrogen excretion.

PHARMACOKINETICS

General:
Pharmacokinetic studies have not been conducted in the primary patient population (neonates, infants, and children), but pharmacokinetic data were obtained from normal adult subjects.

Absorption:
Peak plasma levels of phenylbutyrate occur within 1 hour after a single dose of 5 grams of sodium phenylbutyrate tablet with a C_{max} of 218 µg/mL under fasting conditions; peak plasma levels of phenylbutyrate occur within 1 hour after a single dose of 5 grams of sodium phenylbutyrate powder with a C_{max} of 195 µg/mL under fasting conditions. The effect of food on phenylbutyrate's absorption is unknown.

Disposition:
The overall disposition of sodium phenylbutyrate and its metabolites has not been characterized fully. However, the drug is known to be metabolized to phenylacetate and subsequently to phenylacetylglutamine. Following oral administration of 5 grams (tablets), measurable plasma levels of phenylbutyrate and phenylacetate were detected 15 and 30 minutes after dosing, respectively, and phenylacetylglutamine was detected shortly thereafter. The pharmacokinetic parameters for phenylbutyrate for C_{max} (µg/mL), T_{max} (hours), and elimination half-life (hours) were 218, 1.35, and 0.77, respectively, and for phenylacetate were 48.5, 3.74, and 1.15, respectively.

Following oral administration of 5 grams of the powder, measurable plasma levels of phenylbutyrate and phenylacetate were detected 15 and 30 minutes after dosing, respectively, and phenylacetylglutamine was detected shortly thereafter. The pharmacokinetic parameters for phenylbutyrate for C_{max} (µg/mL), T_{max} (hours), and elimination half-life (hours) were 195, 1.00, and 0.76, respectively, and for phenylacetate were 45.3, 3.55, and 1.29, respectively.

The major sites for metabolism of sodium phenylbutyrate are the liver and kidney.

Excretion:
A majority of the administered compound (approximately 80–100%) was excreted by the kidneys within 24 hours as the conjugation product, phenylacetylglutamine. For each gram of sodium phenylbutyrate administered, it is estimated that between 0.12–0.15 grams of phenylacetylglutamine nitrogen are produced.

Pharmacodynamics:
In patients with urea cycle disorders, BUPHENYL decreased elevated plasma ammonia glutamine levels. It increases waste nitrogen excretion in the form of phenylacetylglutamine.

Special Populations
Gender:

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

Significant gender differences were found in the pharmacokinetics of phenylbutyrate and phenylacetate, but not for phenylacetylglutamine. The pharmacokinetic parameters (AUC and C_{max}), for both plasma phenylbutyrate and phenylacetate were about 30 to 50 percent greater in females than in males.

Hepatic insufficiency:
In patients who did not have urea cycle disorders but had impaired hepatic function, the metabolism and excretion of sodium phenylbutyrate were not affected. However, this information was obtained from unvalidated, uncontrolled case studies.

INDICATIONS AND USAGE
BUPHENYL is indicated as adjunctive therapy in the chronic management of patients with urea cycle disorders involving deficiencies of carbamylphosphate synthetase (CPS), ornithine transcarbamylase (OTC), or argininosuccinic acid synthetase (AS). It is indicated in all patients with neonatal-onset deficiency (complete enzymatic deficiency, presenting within the first 28 days of life). It is also indicated in patients with late-onset disease (partial enzymatic deficiency, presenting after the first month of life) who have a history of hyperammonemic encephalopathy. It is important that the diagnosis be made early and treatment initiated immediately to improve survival. Any episode of acute hyperammonemia should be treated as a life-threatening emergency.

BUPHENYL must be combined with dietary protein restriction and, in some cases, essential amino acid supplementation. (See Nutritional Supplementation subsection of the DOSAGE AND ADMINISTRATION section.)

Previously, neonatal-onset disease was almost universally fatal within the first year of life, even when treated with peritoneal dialysis and essential amino acids or their nitrogen-free analogs. However, with hemodialysis, use of alternative waste nitrogen excretion pathways (sodium phenylbutyrate, sodium benzoate, and sodium phenylacetate), dietary protein restriction, and, in some cases, essential amino acid supplementation, the survival rate in newborns diagnosed after birth but within the first month of life is almost 80%. Most deaths have occurred during an episode of acute hyperammonemic encephalopathy. Patients with neonatal-onset disease have a high incidence of mental retardation. Those who had IQ tests administered had an incidence of mental retardation as follows: ornithine transcarbamylase deficiency, 100% (14/14 patients tested); argininosuccinic acid synthetase deficiency, 88% (15/17 patients tested); and carbamylphosphate synthetase deficiency, 57% (4/7 patients tested). Retardation was severe in the majority of the retarded patients.

In patients diagnosed during gestation and treated prior to any episode of hyperammonemic encephalopathy, survival is 100%, but even in these patients, most subsequently demonstrate cognitive impairment or other neurologic deficits.

In late-onset deficiency patients, including females heterozygous for ornithine transcarbamylase deficiency, who recover from hyperammonemic encephalopathy and are then treated chronically with sodium phenylbutyrate and dietary protein restriction, the survival rate is 98%. The two deaths in this group of patients occurred during episodes of hyperammonemic encephalopathy. However, compliance with the therapeutic regimen has not been adequately documented to allow evaluation of the potential for BUPHENYL and dietary protein restriction to prevent mental deterioration and recurrence of hyperammonemic encephalopathy if carefully adhered to. The majority of these patients tested (30/46 or 65%) have IQ's in the average to low average/borderline mentally retarded range. Reversal of preexisting neurologic impairment is not likely to occur with treatment and neurologic deterioration may continue in some patients.

Even on therapy, acute hyperammonemic encephalopathy recurred in the majority of patients for whom the drug is indicated.

BUPHENYL may be required lifelong unless orthotopic liver transplantation is elected.

(See CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics subsection for the biochemical effects of BUPHENYL).

CONTRAINDICATIONS
BUPHENYL should not be used to manage acute hyperammonemia, which is a medical emergency.

WARNINGS
Each BUPHENYL Tablet contains 62 mg of sodium (9.2% w/w) (corresponding to 124 mg of sodium per gram of sodium phenylbutyrate [12.4% w/w]) and BUPHENYL Powder contains 11.7 grams of sodium per 100 grams of powder, corresponding to 125 mg of sodium per gram of sodium phenylbutyrate (12.4% w/w). BUPHENYL should be used with great care, if at all, in patients with congestive heart failure or severe renal insufficiency, and in clinical states in which there is sodium retention with edema.

Because BUPHENYL is metabolized in the liver and kidney, and phenylacetylglutamine is primarily excreted by the kidney, use caution when administering the drug to patients with hepatic or renal insufficiency or inborn errors of beta oxidation. Probenecid is known to inhibit the renal transport of many organic compounds, including hippuric acid, and may affect renal excretion of the conjugated product of BUPHENYL as well as its metabolite.

Use of corticosteroids may cause the breakdown of body protein and increase plasma ammonia levels.

PRECAUTIONS
General:
BUPHENYL should not be administered to patients with known hypersensitivity to sodium phenylbutyrate or any component of this preparation.

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

There have been published reports of hyperammonemia being induced by haloperidol and by valproic acid.

Neurotoxicity of phenylacetate in animals:
When given subcutaneously to rat pups, 190–474 mg/kg phenylacetate caused decreased proliferation and increased loss of neurons, and it reduced CNS myelin. Cerebral synapse maturation was retarded, and the number of functioning nerve terminals in the cerebrum was reduced, which resulted in impaired brain growth. Prenatal exposure of rat pups to phenylacetate produced lesions in layer 5 of the cortical pyramidal cells; dendritic spines were longer and thinner than normal and reduced in number.

Information for Patients:
The full text of the separate insert of information for patients is reprinted at the end of the labeling.

Laboratory Tests:
Plasma levels of ammonia, arginine, branched-chain amino acids, and serum proteins should be maintained within normal limits, and plasma glutamine should be maintained at levels less than 1,000 µmol/L. Serum drug levels of phenylbutyrate and its metabolites, phenylacetate and phenylacetylglutamine, should be monitored periodically.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility:
Carcinogenicity, mutagenicity, and fertility studies of sodium phenylbutyrate have not been conducted.

Pregnancy:
Animal reproduction studies have not been conducted with BUPHENYL. It is also not known whether BUPHENYL can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity.

BUPHENYL should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Nursing Mothers:
It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when BUPHENYL is administered to a nursing woman.

Pediatric Use:
The use of tablets for neonates, infants and children to the weight of 20 kg is not recommended. (See Dosage and Administration.)

ADVERSE REACTIONS
The assessment of clinical adverse events came from 206 patients treated with sodium phenylbutyrate. Adverse events (both clinical and laboratory) were not collected systematically in these patients, but were obtained from patient visit reports by the 65 co-investigators. Causality of adverse effects is sometimes difficult to determine in this patient population because they may result from either the underlying disease, the patient's restricted diet, intercurrent illness, or BUPHENYL. Furthermore, the rates may be underestimated because they were reported primarily by parent or guardian and not the patient.

Clinical Adverse Events
In female patients, the most common clinical adverse event reported was amenorrhea/menstrual dysfunction (irregular menstrual cycles), which occurred in 23% of the menstruating patients.

Decreased appetite occurred in 4% of all patients. Body odor (probably caused by the metabolite, phenylacetate) and bad taste or taste aversion were each reported in 3% of patients.

Other adverse events reported in 2% or fewer patients were:

Gastrointestinal: abdominal pain, gastritis, nausea and vomiting; constipation, rectal bleeding, peptic ulcer disease, and pancreatitis each occurred in one patient.
Hematologic: aplastic anemia and ecchymoses each occurred in one patient.
Cardiovascular: arrhythmia and edema each occurred in one patient.
Renal: renal tubular acidosis
Psychiatric: depression
Skin: rash
Miscellaneous: headache, syncope, and weight gain

Neurotoxicity was reported in cancer patients receiving intravenous phenylacetate, 250–300 mg/kg/day for 14 days, repeated at 4-week intervals. Manifestations were predominately somnolence, fatigue, and lightheadedness; with less frequent -headache, dysgeusia, hypoacusis, disorientation, impaired memory, and exacerbation of a pre-existing neuropathy. These adverse events were mainly mild in severity. The acute onset and reversibility when the phenylacetate infusion was discontinued suggest a drug effect.

Laboratory Adverse Events:
In patients with urea cycle disorders, the frequency of laboratory adverse events by body system were:

Metabolic: acidosis (14%), alkalosis and hyperchloremia (each 7%), hypophosphatemia (6%), hyperuricemia and hyperphosphatemia (each 2%), and hypernatremia and hypokalemia (each 1%).

Nutritional: hypoalbuminemia (11%) and decreased total protein (3%).

Hepatic: increased alkaline phosphatase (6%), increased liver transaminases (4%), and hyperbilirubinemia (1%).

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

Hematologic: anemia (9%), leukopenia and leukocytosis (each 4%), thrombocytopenia (3%), and thrombocytosis (1%).

The clinician is advised to routinely perform urinalysis, blood chemistry profiles, and hematologic tests.

OVERDOSAGE

Overdoses of BUPHENYL exceeding ten-fold the maximum recommended dosage may produce emesis, CNS depression, metabolic acidosis with or without respiratory alkalosis, hypernatremia, hypokalemia, and hypophosphatemia. Symptoms of overdose overlap with those of acute hyperammonemia. If overdose occurs, discontinue BUPHENYL, monitor plasma phenylacetate and ammonia levels closely, and institute appropriate emergency management, which may include hemodialysis, continuous veno-venous hemofiltration (CVVH), or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For oral use only.

The use of BUPHENYL Tablets is indicated for children weighing more than 20 kg and for adults.

The usual total daily dose of BUPHENYL Tablets and Powder for patients with urea cycle disorders is 450–600 mg/kg/day in patients weighing less than 20 kg, or 9.9–13.0 g/m^2/day in larger patients. The tablets and powder are to be taken in -equally divided amounts with each meal or feeding (i.e., three to six times per day).

BUPHENYL Powder is indicated for oral use (via mouth, gastrostomy, or nasogastric tube) only. The powder is to be mixed with food (solid or liquid) for immediate use; however, when dissolved in water, BUPHENYL Powder has been shown to be stable for up to one week at room temperature or refrigerated. Sodium phenylbutyrate is very soluble in water (5 grams per 10 mL). When BUPHENYL Powder is added to a liquid, only sodium phenylbutyrate will dissolve, the excipients will not. The effect of food on sodium phenylbutyrate has not been determined.

Each level teaspoon (enclosed) dispenses 3.2 grams of powder and 3.0 grams of sodium phenylbutyrate. Each level tablespoon (enclosed) dispenses 9.1 grams of powder and 8.6 grams of sodium phenylbutyrate.

Shake lightly before use.

The safety or efficacy of doses in excess of 20 grams (40 tablets) per day has not been established.

NUTRITIONAL MANAGEMENT

To promote growth and development, plasma levels of ammonia, arginine, branched-chain amino acids, and serum protein should be maintained within normal limits while plasma glutamine is maintained at levels less than 1,000 µmol/L. Minimum daily protein intake for a patient of a particular age should be taken from, for example, “Recommended Dietary Allowances”, 10th ed., Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, 1989. The allocation of dietary nitrogen into natural protein and essential amino acids is a function of age, residual urea cycle enzyme activity, and the dose of sodium phenylbutyrate.

At the recommended dose of sodium phenylbutyrate, it is suggested that infants with neonatal-onset CPS and OTC deficiencies initially receive a daily dietary protein intake limited to approximately 1.6 g/kg/day for the first 4 months of life. If tolerated, the daily protein intake may be increased to 1.9 g/kg/day during this period. Protein tolerance will decrease as the growth rate decreases, requiring a reduction in dietary nitrogen intake. From 4 months to 1 year of age, it is recommended that the infant receive at least 1.4 g/kg/day, but 1.7 g/kg/day is advisable. From 1 to 3 years of age, the protein intake should not be less than 1.2 g/kg/day; 1.4 g/kg/day is advisable during this period. For neonatal-onset patients with carbamylphosphate synthetase deficiency or ornithine transcarbamylase deficiency who are at least 6 months of age, it is recommended that the daily protein intake be equally divided between natural protein and supplemental essential amino acids.

Patients with argininosuccinic acid synthetase deficiency and those with late-onset disease (partial deficiencies, including females heterozygous for ornithine transcarbamylase), initially may receive a diet containing the age-determined minimal daily natural protein allowance. The protein intake may be increased as tolerated and determined by plasma glutamine and other amino acid levels. However, many patients with partial deficiencies avoid dietary protein.

Citrulline supplementation is required and recommended for patients diagnosed with neonatal-onset deficiency of carbamylphosphate synthetase or ornithine transcarbamylase; citrulline daily intake is recommended at 0.17 g/kg/day or 3.8 g/m^2/day.

The free-base form of arginine may be used instead of citrulline in patients with -milder forms of carbamylphosphate synthetase and ornithine transcarbamylase deficiency (daily intake is recommended at 0.17 g/kg/day or 3.8 g/m^2/day).

Arginine supplementation is needed for patients diagnosed with deficiency of argininosuccinic acid synthetase; arginine (free base) daily intake is recommended at 0.4–0.7 g/kg/day or 8.8–15.4 g/m^2/day.

If caloric supplementation is indicated, a protein-free product is recommended. Caloric intake should be based upon the “Recommended Dietary Allowances”, 10th ed., Food and Nutrition Board, National Research Council, National Academy of Sciences, 1989.

HOW SUPPLIED

BUPHENYL Tablets are available in 250 cc bottles which contain 250 sodium phenylbutyrate tablets (NDC 75987-060-08). The bottles are equipped with child-resistant caps. Each tablet is off-white, oval, and embossed with “UCY 500”. Each tablet contains 500 mg of sodium phenylbutyrate. **STORE AT ROOM TEMPERATURE 15ºC–30ºC (59ºF–86ºF). AFTER OPENING, KEEP BOTTLE TIGHTLY CLOSED.**

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

BUPHENYL Powder is available in 500 cc bottles, which hold 266 grams of powder, containing 250 grams of sodium phenylbutyrate (NDC 75987-070-09). The bottles are equipped with child-resistant caps. Measurers are provided. Each level teaspoon (enclosed) dispenses 3.2 grams of powder and 3.0 grams of sodium phenylbutyrate. Each level tablespoon (enclosed) dispenses 9.1 grams of powder and 8.6 grams of sodium phenylbutyrate. **STORE AT ROOM TEMPERATURE 15ºC–30ºC (59ºF–86ºF). AFTER OPENING, KEEP BOTTLE TIGHTLY CLOSED.**

Distributed by: Horizon Therapeutics USA, Inc. Deerfield, IL 60015.

Product of Germany

NDC 75987-060-08 bottle contains 250 tablets of 500 mg.
NDC 75987-070-09 bottle containing 250 g of sodium phenylbutyrate powder.

Prescribing Information as of July 2022.

BUP-US-PI-003

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

PATIENT PACKAGE INSERT:

BUPHENYL® (sodium phenylbutyrate) Tablets
BUPHENYL® (sodium phenylbutyrate) Powder

What is the most important information I should know about BUPHENYL?
BUPHENYL is prescribed along with changes in diet for long-term treatment of urea cycle disorders. BUPHENYL can only be obtained with a prescription from your doctor.

BUPHENYL must be taken exactly as the doctor prescribes; do not increase or decrease the dose of this medication without the doctor's approval.

What are urea cycle disorders?
Urea cycle disorders include a group of diseases, each having a specific liver enzyme deficiency. Because they are inherited, other family members may be affected. These disorders vary in severity and may be first detected at various ages, from newborn infants to adults. They lead to increased amounts of ammonia in the blood, which may cause disturbed brain function and severe brain damage. Typical signs of the disease are **decreased mental awareness, vomiting, combativeness, slurred speech, unstable gait, and unconsciousness.** The diagnosis of urea cycle disorders requires special laboratory tests. **These typical signs of the disease may recur after the diagnosis is made if the condition is not under control. If they do, the doctor should be notified immediately because this is a medical emergency. An infection can cause the condition to go out of control. Therefore, if a fever develops, the doctor should be seen immediately.**

A patient or carrier of these disorders should wear a Medic Alert tag stating the diagnosis. In the event that the patient has a sudden, rapid accumulation of ammonia in the blood, and, therefore, in the brain, leading to unconsciousness, the doctor will be alerted to treat the disease properly.

Periodically, depending upon the severity of a particular patient's urea cycle disorder, it will be necessary to perform blood tests. These include plasma ammonia, plasma amino acid levels, and other more routine blood tests to evaluate nutritional status.

What is BUPHENYL?
BUPHENYL is a drug that helps to prevent ammonia from accumulating in the blood. BUPHENYL aids the body in eliminating substances that produce ammonia. However, despite drug treatment, blood ammonia levels may become elevated periodically and there may be episodes of altered brain function in association with these ammonia elevations. Patients who have disease onset as newborns have a high incidence of mental retardation. Medical attention should be obtained as soon as signs appear (see above under "What are urea cycle disorders?"). BUPHENYL may be used as lifelong therapy or as a temporary measure until liver transplantation is performed.

What diet should I or my child follow?
In addition to taking BUPHENYL, it is equally important that a prescribed diet be followed. Because there is great variability in the severity of urea cycle disorders, each patient's diet should be custom designed by a physician and a nutritionist. Because the diet is so important, it is recommended that the prescribed diet be discussed with a nutritionist who is familiar with urea cycle disorders.

Who should not take BUPHENYL?
BUPHENYL is prescribed only for patients with urea cycle disorders. It is not to be used for any other reason. Keep the medication in a safe place where children cannot reach it.

What other medical conditions may also be present that could increase the risk of taking BUPHENYL?
Heart failure or decreased kidney function may lead to retention of the sodium content of BUPHENYL with potentially serious consequences such as worsening heart failure, high blood pressure, and swelling. If these medical conditions are present, the doctor will determine if your child should take BUPHENYL.

How should I or my child take BUPHENYL?
The dose of BUPHENYL prescribed for adults and children is based upon the patient's weight or size. It is very important that the full amount prescribed for any 24-hour period be taken. If a dose is missed it should be administered as soon as possible that same day. The total daily dose should be administered in equally divided amounts with meals.

What medications should I or my child avoid or be cautious of taking while on BUPHENYL?
Patients with urea cycle disorders usually should not take Depakene® (valproic acid), a drug sometimes prescribed for seizure disorders, or Haldol® (haloperidol), a drug used to treat certain types of psychiatric or neurologic disorders. Both of these drugs have been reported to increase blood ammonia levels. Steroids may break down body protein, thereby increasing blood ammonia levels. The doctor should be consulted before administering medications containing steroids.

What medications may affect the way the body breaks down the drug?
Probenecid, a medication used to treat gout, may affect the way the kidneys excrete BUPHENYL (consult the doctor for details).

What are the most common side effects of BUPHENYL?

This label may not be the latest approved by FDA.
For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsatfda

The most common side effect reported in premenopausal women taking BUPHENYL was absent or irregular menstrual periods. Decreased appetite was reported in 4% of all people treated. Body odor and bad taste were each reported in 3% of all patients treated.

A breakdown product of BUPHENYL has been associated mainly with sleepiness and light-headedness. Because these symptoms may also be due to the urea cycle going out of control, a doctor should see the patient immediately if these symptoms occur, so the cause can be determined. Blood tests should be performed periodically for adverse effects and for levels of medication and its breakdown products.

How should BUPHENYL be stored?
BUPHENYL should be stored in a tightly closed bottle at room temperature.

This leaflet provides a brief summary of the information available on BUPHENYL. The information here is incomplete and is not designed to take the place of your doctor's instructions. For more complete information, consult your physician, or contact Horizon at 1-866-479-6742.

BUP-US-PPI-003

BUPHENYL®（フェニル酪酸ナトリウム）錠
BUPHENYL®（フェニル酪酸ナトリウム）散

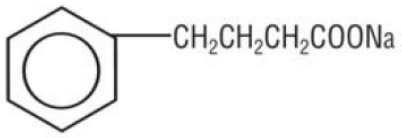
[bu’fen-əl]
(フェニル酪酸ナトリウム)

Rx のみ

説明

BUPHENYL®（フェニル酪酸ナトリウム）錠［経口剤］、及び BUPHENYL®（フェニル酪酸ナトリウム）散［経口用・経鼻胃管又は胃瘻チューブ投与剤］は、フェニル酪酸ナトリウムを含有する。フェニル酪酸ナトリウムは、水に溶けやすく、強い塩味を有するオフホワイト色の結晶性物質である。フェニル酪酸ナトリウムはメタノールに溶けやすく、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。化学的には 4-フェニル酪酸ナトリウムとして知られており、分子量は 186、分子式は $C_{10}H_{11}O_2Na$ である。

化学構造：



ブフェニール錠は、1 錠中にフェニル酪酸ナトリウムを 500 mg、添加物として結晶セルロース NF、ステアリン酸マグネシウム NF 及びコロイド状二酸化ケイ素 NF を含有する。

ブフェニール散は、1 g 中にフェニル酪酸ナトリウムを 0.94 g、添加物としてステアリン酸カルシウム NF 及びコロイド状二酸化ケイ素 NF を含有する。

臨床薬理

フェニル酪酸ナトリウムはプロドラッグであり、速やかにフェニル酢酸に代謝される。フェニル酢酸は代謝活性を有する化合物であり、アセチル化を介してグルタミンと結合し、フェニルアセチルグルタミンを生成する。そして、フェニルアセチルグルタミンは腎臓から排泄される。フェニルアセチルグルタミンは、モルベースでは尿素（それぞれ 2 モルの窒素を含む）に匹敵するため、余剰窒素排泄の代替媒体となる。

薬物動態

全般：

薬物動態試験は主な患者集団（新生児、乳児及び小児）では実施されていないが、薬物動態データは健康成人から得られている。

吸収：
空腹時にフェニル酪酸ナトリウム錠 5 g を単回投与したときの血漿中フェニル酪酸濃度は 1 時間以内に最高値に達し、C_{max} は 218 μg/mL である。空腹時にフェニル酪酸ナトリウム粉末 5 g を単回投与したときの血漿中フェニル酪酸濃度は 1 時間以内に最高値に達し、C_{max} は 195 μg/mL である。フェニル酪酸の吸収に対する食事の影響は不明である。

体内動態：
フェニル酪酸ナトリウム及びその代謝物の全体的な体内動態は、十分に明らかにされていない。しかし、この薬物はフェニル酢酸に代謝され、続いてフェニルアセチルグルタミンに代謝されることが知られている。
錠剤 5 g の経口投与後、測定可能な血漿中フェニル酪酸及びフェニル酢酸濃度がそれぞれ投与 15 分及び 30 分後に検出され、フェニルアセチルグルタミン濃度はその直後に検出された。薬物動態について、フェニル酪酸の C_{max}（μg/mL）、T_{max}（hours）及び消失半減期（hours）はそれぞれ 218、1.35 及び 0.77 であり、フェニル酢酸の C_{max}（μg/mL）、T_{max}（hours）及び消失半減期（hours）はそれぞれ 48.5、3.74 及び 1.15 であった。
散剤 5 g の経口投与後、測定可能な血漿中フェニル酪酸及びフェニル酢酸濃度がそれぞれ投与 15 分及び 30 分後に検出され、フェニルアセチルグルタミン濃度はその直後に検出された。薬物動態について、フェニル酪酸の C_{max}（μg/mL）、T_{max}（hours）及び消失半減期（hours）はそれぞれ 195、1.00 及び 0.76 であり、フェニル酢酸の C_{max}（μg/mL）、T_{max}（hours）及び消失半減期（hours）はそれぞれ 45.3、3.55 及び 1.29 であった。

フェニル酪酸ナトリウムの主な代謝部位は肝臓及び腎臓である。

排泄：
投与された化合物の大部分（約 80-100%）は、抱合体であるフェニルアセチルグルタミンとして 24 時間以内に腎臓から排泄された。フェニル酪酸ナトリウムを 1 g 投与すると、フェニルアセチルグルタミン窒素が 0.12～0.15 g 産生されると推定される。

薬力学：
尿素サイクル異常症の患者において、BUPHENYL®は上昇した血漿中アンモニアグルタミン濃度を低下させた。フェニルアセチルグルタミンの形で余剰窒素の排泄を増加させる。

特別な集団：
性別：
フェニル酪酸及びフェニル酢酸の薬物動態には有意な性差が認められたが、フェニルアセチルグルタミンには認められなかった。血漿中のフェニル酪酸及びフェニル酢酸の薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）は、雌のほうが雄よりも約 30～50%大きかった。

肝不全：
尿素サイクル異常症ではないが肝機能障害を有する患者では、フェニル酪酸ナトリウムの代謝及び排泄に影響は認められなかった。しかし、この情報は検証されていない非対照の症例研究から

得られたものである。

効能・効果及び使用方法

BUPHENYL®は、カルバミルリン酸合成酵素（CPS）、オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）又はアルギニノコハク酸合成酵素（AS）の欠損を伴う尿素サイクル異常症の患者の慢性管理における補助療法として適応される。新生児期発症型欠損症（生後 28 日以内に発症する完全酵素欠損症）の全ての患者に適応となる。また、高アンモニア血症性脳症の既往を有する遅発性疾患（部分的酵素欠損症、生後 1 ヵ月以降に発症）の患者にも適応となる。生存率改善のために、早期に診断を下し直ちに治療を開始することが重要である。急性高アンモニア血症の症状は、生命を脅かす緊急事態として扱うこと。

BUPHENYL は、食事中のタンパク質制限、及び場合によっては必須アミノ酸の補給と併用しなければならない。（「用法・用量」の「栄養補給」の項参照）

以前は、新生児発症疾患は、腹膜透析や必須アミノ酸、あるいはそれらの窒素フリーの類似体で治療した場合でも、生後 1 年以内にほぼ例外なく致死的であった。しかし、血液透析、代替の余剰窒素排泄経路（フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム）の使用、食事タンパク質の制限、場合によっては必須アミノ酸の補給により、生後 1 ヵ月以内に診断された新生児の生存率はほぼ 80%である。死亡例の大半は、急性高アンモニア血症性脳症のエピソード中に発生している。新生児期発症の患者では精神遅滞の発生率が高い。IQ 検査を受けた患者における精神遅滞の発生率は、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症が 100%（検査を受けた 14 例中 14 例）、アルギニノコハク酸シンテターゼ欠損症が 88%（検査を受けた 17 例中 15 例）、カルバミルリン酸シンテターゼ欠損症が 57%（検査を受けた 7 例中 4 例）であった。精神遅滞患者の大多数では、精神遅滞が重度であった。

妊娠中に診断され、高アンモニア血症性脳症の発症前に治療を受けた患者の生存率は 100%であるが、これらの患者であっても、ほとんどの場合、その後に認知障害又はその他の神経脱落症状が認められる。

高アンモニア血症性脳症から回復した後、フェニル酪酸ナトリウムと食事タンパク質制限による長期治療を受けた、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症のヘテロ接合体の女性を含む遅発性欠損症患者では、生存率は 98%である。この患者群の 2 例の死亡は、高アンモニア血症性脳症のエピソード中に発生した。しかし治療レジメンの遵守は十分に立証されていないため、BUPHENYL 及び食事タンパク質制限を慎重に遵守することで、高アンモニア血症性脳障害の精神変調や再発を予防可能か評価することはできない。検査を受けたこれらの患者の大多数（30/46 又は 65%）は、IQ が平均から低平均/境界域の精神遅滞の範囲にある。治療により既存の神経学的障害が回復する可能性は低く、一部の患者では神経学的悪化が持続する可能性がある。

治療中でも、この薬剤が適応とされる患者の大半で急性高アンモニア血症性脳症が再発した。

同所性肝移植が選択されない限り、BUPHENYL は生涯にわたって必要とされることがある。

（BUPHENYL の生化学的作用については、臨床薬理、薬力学の項を参照のこと。)

禁忌

BUPHENYL®を医学的緊急事態である急性高アンモニア血症の管理に使用しないこと。

警告

BUPHENYL®錠は、1 錠あたり、62 mg のナトリウム（9.2% w/w）（フェニル酪酸ナトリウム［12.4% w/w］1 g あたり 124 mg のナトリウムに相当）を含有し、BUPHENYL 散は、粉末 100 g あたり 11.7 g のナトリウム（フェニル酪酸ナトリウム［12.4% w/w］1 g あたり 125 mg のナトリウムに相当）を含有する。

うっ血性心不全又は重度の腎機能障害を有する患者、及び浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる臨床状態においては、使用する場合でも細心の注意を払うこと。

本剤は肝臓及び腎臓で代謝され、フェニルアセチルグルタミンは主に腎臓から排泄されることから、肝不全、腎不全又は先天性β酸化異常症の患者に投与する場合には注意すること。プロベネシドは馬尿酸を含む多くの有機化合物の腎輸送を阻害することが知られており、BUPHENYL の抱合体及びその代謝物の腎排泄に影響を及ぼす可能性がある。

コルチコステロイドの使用は、体タンパク質の分解を引き起こし、血漿中のアンモニア濃度を上昇させることがある。

使用上の注意

全般：

BUPHENYL® をフェニル酪酸ナトリウム又は本製剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

ハロペリドール及びバルプロ酸により高アンモニア血症が誘発されるとの報告が公表されている。

動物におけるフェニル酢酸の神経毒性：

ラット仔に 190～474 mg/kg のフェニル酢酸を皮下投与すると、ニューロンの増殖が抑制され、消失が増加し、中枢神経系のミエリンが減少した。脳シナプスの成熟が遅延し、大脳で機能する神経終末の数が減少した結果、脳の成長が損なわれた。ラット仔を出生前にフェニル酢酸に曝露すると、皮質錐体細胞の第 5 層に病変が生じ、樹状突起棘は正常よりも長く薄く、数が減少した。

患者への情報：

患者への情報を記載した別紙の全文を添付文書の末尾に転載する。

臨床検査：

血漿中のアンモニア、アルギニン、分岐鎖アミノ酸及び血清タンパクの濃度は正常範囲内に維持し、血漿中のグルタミン濃度は 1,000 μmol/L 未満に維持すること。フェニル酪酸及びその代謝物

であるフェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの血清中薬物濃度を定期的にモニタリングすること。

がん原生、変異原性、生殖能障害：
フェニル酪酸ナトリウムのがん原性、変異原性及び受胎能試験は実施されていない。

妊娠：
BUPHENYL®を用いた動物での生殖試験は実施されていない。また、BUPHENYL を妊婦に投与した場合に胎児に害を及ぼす可能性があるのか、あるいは生殖能力に影響を及ぼす可能性があるのかは不明である。

BUPHENYL の妊婦への投与は、明らかに必要な場合にのみに限ること。

授乳中の母親：
本剤がヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。多くの薬物はヒトの乳汁中に排泄されることから、BUPHENYL®を授乳中の女性に投与する場合には注意すること。

小児への使用：
新生児、乳児及び体重 20 kg までの小児への錠剤の使用は推奨されない。（「用法・用量」の項参照）

副作用
臨床有害事象の評価は、フェニル酪酸ナトリウムを投与した患者 206 例を対象に行った。これらの患者では有害事象（臨床及び臨床検査の両方）を体系的に収集しなかったが、65 名の共同研究者による患者来院報告から入手した。副作用の因果関係は、原疾患、被験者の食事制限、併発疾患又は BUPHENYL®のいずれかに起因する可能性があるため、この患者集団では判断が困難な場合がある。さらに、発生率は主に親又は保護者によって報告されたものであり、患者によって報告されたものではないため、過小評価されている可能性がある。

臨床的有害事象
女性患者で最も高頻度に報告された臨床的有害事象は無月経/月経機能不全（月経周期の異常）であり、月経中の患者の 23%に発現した。

食欲減退は全患者の 4%に発現した。体臭（代謝物であるフェニル酢酸が原因と考えられる）と味覚障害又は味覚嫌悪がそれぞれ 3%の患者で報告された。

2%以下の被験者で報告されたその他の有害事象は以下のとおりであった：

消化管： 腹痛、胃炎、悪心及び嘔吐、便秘、直腸出血、消化性潰瘍及び膵炎が各 1 例に発現した。
血液学的検査：再生不良性貧血及び斑状出血が各 1 例に発現した。
心血管系： 不整脈及び浮腫が各 1 例に発現した。

腎臓：尿細管性アシドーシス
精神科：うつ病
皮膚：発疹
その他：頭痛、失神、体重増加

フェニル酢酸 250～300 mg/kg/日を 4 週間隔で 14 日間静脈内投与された癌患者において、神経毒性が報告された。症状は主に傾眠、倦怠感及びふらつきであり、頻度の低い頭痛、味覚異常、聴力低下、見当識障害、記憶障害及び既存の神経障害の増悪を伴った。これらの有害事象は主に軽度であった。フェニル酢酸の投与を中止したときの急性発症及び可逆性から、薬物の影響が示唆される。

臨床検査値異常：
尿素サイクル異常症患者における器官別の臨床検査値異常の頻度は以下のとおりであった：

代謝：アシドーシス（14%）、アルカローシス及び高クロール血症（各 7%）、低リン血症（6%）、高尿酸血症及び高リン血症（各 2%）、高 Na 血症及び低 K 血症（各 1%）
栄養：低アルブミン血症（11%）、総タンパク減少（3%）
肝：アルカリホスファターゼ増加（6%）、肝トランスアミナーゼ増加（4%）、高ビリルビン血症（1%）
血液学的検査：貧血（9%）、白血球減少症及び白血球増加症（各 4%）、血小板減少症（3%）、血小板増加症（1%）

臨床医には、尿検査、血液生化学検査及び血液学的検査をルーティンに実施するよう助言する。

過量投与
BUPHENYL®を最大推奨用量の 10 倍を超えて過量投与すると、嘔吐、中枢神経系（CNS）抑制、呼吸性アルカローシスを伴う又は伴わない代謝性アシドーシス、高ナトリウム血症、低カリウム血症、低リン血症を生じる可能性があります。過量投与の症状は、急性高アンモニア血症の症状と重複します。過量投与が発生した場合は、BUPHENYL®を中止し、血漿中フェニル酢酸及びアンモニア濃度を厳重にモニタリングするとともに、適切な救急対応を行ってください。救急対応には、血液透析、持続静脈静脈血液濾過（CVVH）、又は体外式膜型人工肺（ECMO）が含まれる場合があります。

用法・用量
経口用のみ

BUPHENYL®錠は体重 20 kg を超える小児及び成人に適応される。

BUPHENYL®錠及び散の投与は、通常、体重 20 kg 未満の患者には 450～600 mg/kg/日、体重 20 kg 超の患者には 9.9～13.0 g/m^2/日を 1 日量とする。錠剤及び散剤は、1 日 3～6 回、食事ごとに均等に分割して服用する。

BUPHENYL®散の投与は、経口（経口、胃瘻管又は経鼻胃管）での使用のみを適応とする。粉末は食品（固体又は液体）と混合して直ちに使用するが、水に溶解した場合、室温又は冷蔵で最長1 週間安定であることが確認されている。フェニル酪酸ナトリウムは水に極めて溶けやすい（5 g/10 mL）。BUPHENYL 散を液体に加えると、フェニル酪酸ナトリウムのみが溶け、賦形剤は溶けない。フェニル酪酸ナトリウムに対する食事の影響は明らかにされていない。

小さじスプーン（同封）で 3.2 g の粉末と 3.0 g のフェニル酪酸ナトリウムが得られる。
大さじスプーン（同封）で 9.1 g の粉末と 8.6 g のフェニル酪酸ナトリウムが得られる。

使用前に軽く振ること。

1 日 20 g（40 錠）を超えて投与した場合の安全性及び有効性は確立していない。

栄養管理

成長及び発達を促進するため、血漿中のアンモニア、アルギニン、分岐鎖アミノ酸及び血清タンパク濃度は正常範囲内に維持し、血漿中のグルタミン濃度は 1,000 μmol/L 未満に維持すること。特定の年齢の患者における 1 日の最低タンパク摂取量は、例えば、「Recommended Dietary Allowances」、第 10 版、米国科学アカデミー食品栄養委員会、1989 年から引用する。食事に含まれる窒素の天然タンパク質や必須アミノ酸への配分は、年齢、残存尿素サイクル酵素活性、及びフェニル酪酸ナトリウム用量の関数となる。

新生児期発症の CPS 及び OTC 欠損症の乳児には、フェニル酪酸ナトリウムの推奨用量で、生後4ヵ月間は1日の食事からのタンパク質摂取量を約1.6 g/kg/日に制限することが提案されている。忍容性が認められれば、この期間中に 1 日のタンパク摂取量を 1.9 g/kg/日に増量してもよい。

成長速度が低下するにつれてタンパク質耐性は低下し、食事からの窒素摂取量を減らす必要がある。生後 4 ヵ月～1 歳の乳児は、少なくとも 1.4 g/kg/日を摂取することが推奨されるが、1.7 g/kg/日が望ましい。1～3 歳のタンパク摂取量は 1.2 g/kg/日以上とし、この期間は 1.4 g/kg/日が望ましい。生後 6 ヵ月以上の新生児期発症のカルバミルリン酸シンテターゼ欠損症又はオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の患者には、1 日のタンパク摂取量を天然タンパクと補助必須アミノ酸に均等に分割することが推奨される。

アルギニノコハク酸シンテターゼ欠損症の患者及び遅発性疾患（部分的欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼヘテロ接合体の女性を含む）の患者には、最初に年齢で決定した 1 日の最少天然タンパク許容量を含む食事を与えてもよい。タンパク質摂取量は、忍容性に応じて増加することが可能で、血漿中のグルタミン及びその他のアミノ酸濃度によって決定する。しかし、部分欠乏症の患者の多くは、食事中のタンパク質を避けている。

新生児期発症のカルバミルリン酸シンテターゼ又はオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症と診断された患者には、シトルリン補充が必要であり、推奨される。シトルリンの 1 日摂取量は、

0.17 g/kg/日又は 3.8 g/m^2/日が推奨される。

より軽度のカルバミルリン酸合成酵素及びオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の患者には、シトルリンの代わりに遊離塩基のアルギニンを使用してもよい（1 日摂取量は 0.17 g/kg/日又は 3.8 g/m^2/日が推奨される）。

アルギニノコハク酸シンテターゼ欠損症と診断された患者にはアルギニン補充が必要であり、アルギニン（遊離塩基）の 1 日摂取量は 0.4～0.7 g/kg/日又は 8.8～15.4 g/m^2/日が推奨される。

カロリー補給が必要な場合は、タンパク質を含まない製品が推奨される。カロリー摂取量は、「Recommended Dietary Allowances」、第 10 版、米国食品栄養委員会、米国研究評議会、米国科学アカデミー、1989 年に基づくべきである。

供給方法

BUPHENYL®錠は、250 錠のフェニル酪酸ナトリウム錠（NDC 75987-060-08）を含む 250 cc ボトルで入手できる。ボトルにはチャイルドレジスタンスキャップが付いている。各錠剤はオフホワイトの楕円形で、「UCY500」のエンボス加工が施されている。 1 錠中にフェニル酪酸ナトリウム 500 mg を含有する。**室温 15 °C～30°C（59°F～86°F）で保存すること。開栓後は密栓して保存すること。**

BUPHENYL®散は、250 g のフェニル酪酸ナトリウム（NDC 75987-070-09）を含む 266 g の粉末が入った 500 cc ボトルで入手できる。ボトルにはチャイルドレジスタンスキャップが付いている。粉末量り取り用のスプーンが付いている。小さじスプーン（同封）で 3.2 g の粉末と 3.0 g のフェニル酪酸ナトリウムが得られる。大さじスプーン（同封）で 9.1 g の粉末と 8.6 g のフェニル酪酸ナトリウムが得られる。**室温 15 °C～30°C（59°F～86°F）で保存すること。開栓後は密栓して保存すること。**

販売元：Horizon Therapeutics USA, Inc.（米国イリノイ州ディアフィールド 60015）
ドイツ製
NDC 75987-060-08：500 mg 錠 250 錠入りボトル
NDC 75987-070-09：フェニル酪酸ナトリウム粉末 250 g 入りボトル

添付文書（Prescribing Information）：2022 年 7 月時点

BUP-US-PI-003

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AMMONAPS 500 mg tablets.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 500 mg sodium phenylbutyrate.

Excipient(s) with known effect
Each tablet contains 2.7 mmol (62 mg) of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

The tablets are off-white, oval and embossed with "UCY 500".

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

AMMONAPS is indicated as adjunctive therapy in the chronic management of urea cycle disorders, involving deficiencies of carbamylphosphate synthetase, ornithine transcarbamylase or argininosuccinate synthetase.

It is indicated in all patients with *neonatal-onset* presentation (complete enzyme deficiencies, presenting within the first 28 days of life). It is also indicated in patients with *late-onset* disease (partial enzyme deficiencies, presenting after the first month of life) who have a history of hyperammonaemic encephalopathy.

4.2 Posology and method of administration

AMMONAPS treatment should be supervised by a physician experienced in the treatment of urea cycle disorders.

The use of AMMONAPS tablets is indicated for adults and children who are able to swallow tablets. AMMONAPS is also available as granules for infants, children who are unable to swallow tablets and for patients with dysphagia.

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

The usual total daily dose of sodium phenylbutyrate in clinical experience is:
- 450 - 600 mg/kg/day in children weighing less than 20 kg
- 9.9 - 13.0 g/m^2/day in children weighing more than 20 kg, adolescents and adults.

The safety and efficacy of doses in excess of 20 g/day (40 tablets) have not been established.

Therapeutic monitoring: Plasma levels of ammonia, arginine, essential amino acids (especially branched chain amino acids), carnitine and serum proteins should be maintained within normal limits. Plasma glutamine should be maintained at levels less than 1,000 µmol/l.

Nutritional management: AMMONAPS must be combined with dietary protein restriction and, in some cases, essential amino acid and carnitine supplementation.

Citrulline or arginine supplementation is required for patients diagnosed with *neonatal-onset* form of carbamyl phosphate synthetase or ornithine transcarbamylase deficiency at a dose of 0.17 g/kg/day or 3.8 g/m^2/day.
Arginine supplementation is required for patients diagnosed with deficiency of argininosuccinate synthetase at a dose of 0.4 - 0.7 g/kg/day or 8.8 - 15.4 g/m^2/day.

If caloric supplementation is indicated, a protein-free product is recommended.

The total daily dose of AMMONAPS should be divided into equal amounts and given with each meal (e.g. three times per day). The tablets should be taken with a large volume of water.

4.3 Contraindications

- Pregnancy.
- Breast-feeding.
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

AMMONAPS tablets should not be used in patients with dysphagia due to the potential risk of oesophageal ulceration if tablets are not promptly delivered to the stomach.

This medicinal product contains 62 mg sodium per tablet, equivalent to 3% of the WHO recommended maximum daily intake for sodium.
The maximum recommended daily dose of this product contains 2.5 g sodium which is equivalent to 124% of the WHO recommended maximum daily intake for sodium.
AMMONAPS is considered high in sodium. This should be particularly taken into account for those on a low salt diet.
AMMONAPS should therefore be used with caution in patients with congestive heart failure or severe renal insufficiency, and in clinical conditions where there is sodium retention with oedema.

Since the metabolism and excretion of sodium phenylbutyrate involves the liver and kidneys, AMMONAPS should be used with caution in patients with hepatic or renal insufficiency.

Serum potassium should be monitored during therapy since renal excretion of phenylacetylglutamine may induce a urinary loss of potassium.

Even on therapy, acute hyperammonaemic encephalopathy may occur in a number of patients.

AMMONAPS is not recommended for the management of acute hyperammonaemia, which is a medical emergency.

In children unable to swallow tablets, it is recommended to use AMMONAPS granules instead.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concurrent administration of probenecid may affect renal excretion of the conjugation product of sodium phenylbutyrate.

There have been published reports of hyperammonaemia being induced by haloperidol and by valproate. Corticosteroids may cause the breakdown of body protein and thus increase plasma ammonia levels. More frequent monitoring of plasma ammonia levels is advised when these medications have to be used.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
The safety of this medicinal product for use in human pregnancy has not been established. Evaluation of experimental animal studies has shown reproductive toxicity, i.e. effects on the development of the embryo or the foetus. Prenatal exposure of rat pups to phenylacetate (the active metabolite of phenylbutyrate) produced lesions in cortical pyramidal cells; dendritic spines were longer and thinner than normal and reduced in number. The significance of these data in pregnant women is not known; therefore the use of AMMONAPS is contra-indicated during pregnancy (see section 4.3).
Effective contraceptive measures must be taken by women of child-bearing potential.

Lactation
When high doses of phenylacetate (190 - 474 mg/kg) were given subcutaneously to rat pups, decreased proliferation and increased loss of neurons were observed, as well as a reduction in CNS myelin. Cerebral synapse maturation was retarded and the number of functioning nerve terminals in the cerebrum was reduced, which resulted in impaired brain growth. It has not been determined if phenylacetate is secreted in human milk and therefore the use of AMMONAPS is contra-indicated during lactation (see section 4.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

In clinical trials with AMMONAPS, 56 % of the patients experienced at least one adverse event and 78 % of these adverse events were considered as not related to AMMONAPS.

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

Blood and lymphatic system disorders
Common: Anaemia, thrombocytopenia, leukopenia, leukocytosis, thrombocytosis
Uncommon: Aplastic anaemia, ecchymosis

Metabolism and nutrition disorders
Common: Metabolic acidosis, alkalosis, decreased appetite

Psychiatric disorders
Common: Depression, irritability

Nervous system disorders
Common: Syncope, headache

Cardiac disorders
Common: Oedema
Uncommon: Arrhythmia

Gastrointestinal disorders
Common: Abdominal pain, vomiting, nausea, constipation, dysgeusia
Uncommon: Pancreatitis, peptic ulcer, rectal haemorrhage, gastritis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Rash, abnormal skin odour

Renal and urinary disorders
Common: Renal tubular acidosis

Reproductive system and breast disorders
Very common*:* Amenorrhoea, irregular menstruation

Investigations
Common: Decreased blood potassium, albumin, total protein and phosphate. Increased blood alkaline phosphatase, transaminases, bilirubin, uric acid, chloride, phosphate and sodium. Increased weight.

A probable case of toxic reaction to AMMONAPS (450 mg/kg/d) was reported in an 18-year old anorectic female patient who developed a metabolic encephalopathy associated with lactic acidosis, severe hypokalaemia, pancytopaenia, peripheral neuropathy, and pancreatitis. She recovered following dose reduction except for recurrent pancreatitis episodes that eventually prompted treatment discontinuation.

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

4.9 Overdose

One case of overdose occurred in a 5-month old infant with an accidental single dose of 10 g (1370 mg/kg). The patient developed diarrhoea, irritability and metabolic acidosis with hypokalaemia. The patient recovered within 48 hours after symptomatic treatment.

These symptoms are consistent with the accumulation of phenylacetate, which showed dose-limiting neurotoxicity when administered intravenously at doses up to 400 mg/kg/day. Manifestations of neurotoxicity were predominantly somnolence, fatigue and light-headedness. Less frequent manifestations were confusion, headache, dysgeusia, hypacusis, disorientation, impaired memory and exacerbation of a pre-existing neuropathy.
In the event of an overdose, discontinue the treatment and institute supportive measures. Haemodialysis or peritoneal dialysis may be beneficial.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: various alimentary tract and metabolism products, ATC code: A16A X03.

Sodium phenylbutyrate is a pro-drug and is rapidly metabolised to phenylacetate. Phenylacetate is a metabolically active compound that conjugates with glutamine via acetylation to form phenylacetylglutamine which is then excreted by the kidneys. On a molar basis, phenylacetylglutamine is comparable to urea (each containing 2 moles of nitrogen) and therefore provides an alternate vehicle for waste nitrogen excretion. Based on studies of phenylacetylglutamine excretion in patients with urea cycle disorders it is possible to estimate that, for each gram of sodium phenylbutyrate administered, between 0.12 and 0.15 g of phenylacetylglutamine nitrogen are produced. As a consequence, sodium phenylbutyrate reduces elevated plasma ammonia and glutamine levels in patients with urea cycle disorders. It is important that the diagnosis is made early and treatment is initiated immediately to improve the survival and the clinical outcome.

Previously, *neonatal-onset presentation* of urea cycle disorders was almost universally fatal within the first year of life, even when treated with peritoneal dialysis and essential amino acids or their nitrogen-free analogues. With haemodialysis, use of alternative waste nitrogen excretion pathways (sodium phenylbutyrate, sodium benzoate and sodium phenylacetate), dietary protein restriction, and, in some cases, essential amino acid supplementation, the survival rate in new-borns diagnosed after birth (but within the first month of life) increased to almost 80 % with most deaths occurring during an episode of acute hyperammonaemic encephalopathy. Patients with neonatal-onset disease had a high incidence of mental retardation.

In patients diagnosed during gestation and treated prior to any episode of hyperammonaemic encephalopathy, survival was 100 %, but even in these patients, many subsequently demonstrated cognitive impairment or other neurologic deficits.

In *late-onset deficiency* patients, including females heterozygous for ornithine transcarbamylase deficiency, who recovered from hyperammonaemic encephalopathy and were then treated chronically with dietary protein restriction and sodium phenylbutyrate, the survival rate was 98 %. The majority of the patients who were tested had an IQ in the average to low average/borderline mentally retarded range. Their cognitive performance remained relatively stable during phenylbutyrate therapy.

Reversal of pre-existing neurologic impairment is not likely to occur with treatment, and neurologic deterioration may continue in some patients.

AMMONAPS may be required life-long unless orthotopic liver transplantation is elected.

5.2 Pharmacokinetic properties

Phenylbutyrate is known to be oxidised to phenylacetate which is enzymatically conjugated with glutamine to form phenylacetylglutamine in the liver and kidney. Phenylacetate is also hydrolysed by esterases in liver and blood.

Plasma and urine concentrations of phenylbutyrate and its metabolites have been obtained from fasting normal adults who received a single dose of 5 g of sodium phenylbutyrate and from patients with urea cycle disorders, haemoglobinopathies and cirrhosis receiving single and repeated oral doses up to 20 g/day (uncontrolled studies). The disposition of phenylbutyrate and its metabolites has also been studied in cancer patients following intravenous infusion of sodium phenylbutyrate (up to 2 g/m²) or phenylacetate.

Absorption
Phenylbutyrate is rapidly absorbed under fasting conditions. After a single oral dose of 5 g of sodium phenylbutyrate, in the form of tablets, measurable plasma levels of phenylbutyrate are detected 15 minutes after dosing. The mean time to peak concentration is 1.35 hour and the mean peak concentration 218 µg/ml. The elimination half-life was estimated to be 0.8 hours.
The effect of food on absorption is unknown.

Distribution
The volume of distribution of phenylbutyrate is 0.2 l/kg.

Biotransformation
After a single dose of 5 g of sodium phenylbutyrate, in the form of tablets, measurable plasma levels of phenylacetate and phenylacetylglutamine are detected 30 and 60 minutes respectively after dosing. The mean time to peak concentration is 3.74 and 3.43 hours, respectively, and the mean peak concentration is 48.5 and 68.5 µg/ml, respectively. The elimination half-life was estimated to be 1.2 and 2.4 hours, respectively.

Studies with high intravenous doses of phenylacetate showed non linear pharmacokinetics characterised by saturable metabolism to phenylacetylglutamine. Repeated dosing with phenylacetate showed evidence of an induction of clearance.

In the majority of patients with urea cycle disorders or haemoglobinopathies receiving various doses of phenylbutyrate (300 - 650 mg/kg/day up to 20 g/day) no plasma level of phenylacetate could be detected after overnight fasting. In patients with impaired hepatic function the conversion of phenylacetate to phenylacetylglutamine may be relatively slower. Three cirrhotic patients (out of 6) who received repeated oral administration of sodium phenylbutyrate (20 g/day in three doses) showed sustained plasma levels of phenylacetate on the third day that were five times higher than those achieved after the first dose.

In normal volunteers gender differences were found in the pharmacokinetic parameters of phenylbutyrate and phenylacetate (AUC and C_{max} about 30 - 50 % greater in females), but not phenylacetylglutamine. This may be due to the lipophilicity of sodium phenylbutyrate and consequent differences in volume of distribution.

Elimination
Approximately 80 - 100 % of the medicinal product is excreted by the kidneys within 24 hours as the conjugated product, phenylacetylglutamine.

5.3 Preclinical safety data

Sodium phenylbutyrate was negative in 2 mutagenicity tests, i.e. the Ames test and the micronucleus test. Results indicate that sodium phenylbutyrate did not induce any mutagenic effects in the Ames test with or without metabolic activation.
Micronucleus test results indicate that sodium phenylbutyrate was considered not to have produced any clastogenic effect in rats treated at toxic or non-toxic dose levels (examined 24 and 48 hours after a single oral administration of 878 to 2800 mg/kg). Carcinogenicity and fertility studies have not been conducted with sodium phenylbutyrate.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

HDPE bottles, with child resistant caps, containing 250 or 500 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/99/120/001 (250 tablets)
EU/1/99/120/002 (500 tablets)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 08/12/1999
Date of latest renewal: 08/12/2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AMMONAPS 940 mg/g granules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each gram of granules contains 940 mg of sodium phenylbutyrate.

Excipient(s) with known effect
One small spoon of granules contains 6.5 mmol (149 mg) of sodium.
One medium sized spoon of granules contains 17.7 mmol (408 mg) of sodium.
One large spoon of granules contains 52.2 mmol (1200 mg) of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Granules.

The granules are off-white.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

AMMONAPS is indicated as adjunctive therapy in the chronic management of urea cycle disorders, involving deficiencies of carbamylphosphate synthetase, ornithine transcarbamylase or argininosuccinate synthetase.
It is indicated in all patients with *neonatal-onset* presentation (complete enzyme deficiencies, presenting within the first 28 days of life). It is also indicated in patients with *late-onset* disease (partial enzyme deficiencies, presenting after the first month of life) who have a history of hyperammonaemic encephalopathy.

4.2 Posology and method of administration

AMMONAPS treatment should be supervised by a physician experienced in the treatment of urea cycle disorders.

AMMONAPS granules should be administered orally (to infants and children unable to swallow tablets and to patients with dysphagia) or via gastrostomy or nasogastric tube.

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

The usual total daily dose of sodium phenylbutyrate in clinical experience is:
- 450 - 600 mg/kg/day in neonates, infants and children weighing less than 20 kg
- 9.9 - 13.0 g/m^2/day in children weighing more than 20 kg, adolescents and adults.

The safety and efficacy of doses in excess of 20 g/day have not been established.

Therapeutic monitoring: Plasma levels of ammonia, arginine, essential amino acids (especially branched chain amino acids), carnitine and serum proteins should be maintained within normal limits. Plasma glutamine should be maintained at levels less than 1,000 µmol/l.

Nutritional management: AMMONAPS must be combined with dietary protein restriction and, in some cases, essential amino acid and carnitine supplementation.

Citrulline or arginine supplementation is required for patients diagnosed with *neonatal-onset* form of carbamyl phosphate synthetase or ornithine transcarbamylase deficiency at a dose of 0.17 g/kg/day or 3.8 g/m^2/day.
Arginine supplementation is required for patients diagnosed with deficiency of argininosuccinate synthetase at a dose of 0.4 - 0.7 g/kg/day or 8.8 - 15.4 g/m^2/day.

If caloric supplementation is indicated, a protein-free product is recommended.

The total daily dose should be divided into equal amounts and given with each meal or feeding (e.g. 4-6 times per day in small children). When taken orally, the granules are to be mixed with solid foods (such as mashed potatoes or apple sauce) or liquid foods (such as water, apple juice, orange juice or protein-free infant formulas).

Three dosing spoons are provided which dispense 1.2 g, 3.3 g or 9.7 g of sodium phenylbutyrate. Lightly shake the bottle before dispensing.

4.3 Contraindications

- Pregnancy.
- Breast-feeding.
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

This medicinal products contain 124 mg (5.4 mmol) sodium per gram of sodium phenylbutyrate, equivalent to 6% of the WHO recommended maximum daily intake for sodium.
The maximum recommended daily dose of this product contains 2.5 g sodium which is equivalent to 124% of the WHO recommended maximum daily intake for sodium.
AMMONAPS is considered high in sodium. This should be particularly taken into account for those on a low salt diet.
AMMONAPS should therefore be used with caution in patients with congestive heart failure or severe renal insufficiency, and in clinical conditions where there is sodium retention with oedema.

Since the metabolism and excretion of sodium phenylbutyrate involves the liver and kidneys, AMMONAPS should be used with caution in patients with hepatic or renal insufficiency.

Serum potassium should be monitored during therapy since renal excretion of phenylacetylglutamine may induce a urinary loss of potassium.

Even on therapy, acute hyperammonaemic encephalopathy may occur in a number of patients.

AMMONAPS is not recommended for the management of acute hyperammonaemia, which is a medical emergency.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concurrent administration of probenecid may affect renal excretion of the conjugation product of sodium phenylbutyrate.

There have been published reports of hyperammonaemia being induced by haloperidol and by valproate. Corticosteroids may cause the breakdown of body protein and thus increase plasma ammonia levels. More frequent monitoring of plasma ammonia levels is advised when these medications have to be used.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
The safety of this medicinal product for use in human pregnancy has not been established. Evaluation of experimental animal studies has shown reproductive toxicity, i.e. effects on the development of the embryo or the foetus. Prenatal exposure of rat pups to phenylacetate (the active metabolite of phenylbutyrate) produced lesions in cortical pyramidal cells; dendritic spines were longer and thinner than normal and reduced in number. The significance of these data in pregnant women is not known; therefore the use of AMMONAPS is contra-indicated during pregnancy (see section 4.3).
Effective contraceptive measures must be taken by women of child-bearing potential.

Lactation
When high doses of phenylacetate (190 - 474 mg/kg) were given subcutaneously to rat pups, decreased proliferation and increased loss of neurons were observed, as well as a reduction in CNS myelin. Cerebral synapse maturation was retarded and the number of functioning nerve terminals in the cerebrum was reduced, which resulted in impaired brain growth. It has not been determined if phenylacetate is secreted in human milk and therefore the use of AMMONAPS is contra-indicated during lactation (see section 4.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

In clinical trials with AMMONAPS, 56 % of the patients experienced at least one adverse event and 78 % of these adverse events were considered as not related to AMMONAPS.

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

Blood and lymphatic system disorders
Common: Anaemia, thrombocytopenia, leukopenia, leukocytosis, thrombocytosis
Uncommon: Aplastic anaemia, ecchymosis

Metabolism and nutrition disorders
Common: Metabolic acidosis, alkalosis, decreased appetite

Psychiatric disorders
Common: Depression, irritability

Nervous system disorders
Common: Syncope, headache

Cardiac disorders
Common: Oedema
Uncommon: Arrhythmia

Gastrointestinal disorders
Common: Abdominal pain, vomiting, nausea, constipation, dysgeusia
Uncommon: Pancreatitis, peptic ulcer, rectal haemorrhage, gastritis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Rash, abnormal skin odour

Renal and urinary disorders
Common: Renal tubular acidosis

Reproductive system and breast disorders
Very common*:* Amenorrhoea, irregular menstruation

Investigations
Common: Decreased blood potassium, albumin, total protein and phosphate. Increased blood alkaline phosphatase, transaminases, bilirubin, uric acid, chloride, phosphate and sodium. Increased weight.

A probable case of toxic reaction to AMMONAPS (450 mg/kg/d) was reported in an 18-year old anorectic female patient who developed a metabolic encephalopathy associated with lactic acidosis, severe hypokalaemia, pancytopaenia, peripheral neuropathy, and pancreatitis. She recovered following dose reduction except for recurrent pancreatitis episodes that eventually prompted treatment discontinuation.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

One case of overdose occurred in a 5-month old infant with an accidental single dose of 10 g (1370 mg/kg). The patient developed diarrhoea, irritability and metabolic acidosis with hypokalaemia. The patient recovered within 48 hours after symptomatic treatment.

These symptoms are consistent with the accumulation of phenylacetate, which showed dose-limiting neurotoxicity when administered intravenously at doses up to 400 mg/kg/day. Manifestations of neurotoxicity were predominantly somnolence, fatigue and light-headedness. Less frequent manifestations were confusion, headache, dysgeusia, hypacusis, disorientation, impaired memory and exacerbation of a pre-existing neuropathy.
In the event of an overdose, discontinue the treatment and institute supportive measures. Haemodialysis or peritoneal dialysis may be beneficial.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: various alimentary tract and metabolism products, ATC code: A16A X03.

Sodium phenylbutyrate is a pro-drug and is rapidly metabolised to phenylacetate. Phenylacetate is a metabolically active compound that conjugates with glutamine via acetylation to form phenylacetylglutamine which is then excreted by the kidneys. On a molar basis, phenylacetylglutamine is comparable to urea (each containing 2 moles of nitrogen) and therefore provides an alternate vehicle for waste nitrogen excretion. Based on studies of phenylacetylglutamine excretion in patients with urea cycle disorders it is possible to estimate that, for each gram of sodium phenylbutyrate administered, between 0.12 and 0.15 g of phenylacetylglutamine nitrogen are produced. As a consequence, sodium phenylbutyrate reduces elevated plasma ammonia and glutamine levels in patients with urea cycle disorders. It is important that the diagnosis is made early and treatment is initiated immediately to improve the survival and the clinical outcome.

Previously, *neonatal-onset presentation* of urea cycle disorders was almost universally fatal within the first year of life, even when treated with peritoneal dialysis and essential amino acids or their nitrogen-free analogues. With haemodialysis, use of alternative waste nitrogen excretion pathways (sodium phenylbutyrate, sodium benzoate and sodium phenylacetate), dietary protein restriction, and, in some cases, essential amino acid supplementation, the survival rate in new-borns diagnosed after birth (but within the first month of life) increased to almost 80 % with most deaths occurring during an episode of acute hyperammonaemic encephalopathy. Patients with neonatal-onset disease had a high incidence of mental retardation.

In patients diagnosed during gestation and treated prior to any episode of hyperammonaemic encephalopathy, survival was 100 %, but even in these patients, many subsequently demonstrated cognitive impairment or other neurologic deficits.

In *late-onset deficiency* patients, including females heterozygous for ornithine transcarbamylase deficiency, who recovered from hyperammonaemic encephalopathy and were then treated chronically with dietary protein restriction and sodium phenylbutyrate, the survival rate was 98 %. The majority of the patients who were tested had an IQ in the average to low average/borderline mentally retarded range. Their cognitive performance remained relatively stable during phenylbutyrate therapy.

Reversal of pre-existing neurologic impairment is not likely to occur with treatment, and neurologic deterioration may continue in some patients.

AMMONAPS may be required life-long unless orthotopic liver transplantation is elected.

5.2 Pharmacokinetic properties

Phenylbutyrate is known to be oxidised to phenylacetate which is enzymatically conjugated with glutamine to form phenylacetylglutamine in the liver and kidney. Phenylacetate is also hydrolysed by esterases in liver and blood.

Plasma and urine concentrations of phenylbutyrate and its metabolites have been obtained from fasting normal adults who received a single dose of 5 g of sodium phenylbutyrate and from patients with urea cycle disorders, haemoglobinopathies and cirrhosis receiving single and repeated oral doses up to 20 g/day (uncontrolled studies). The disposition of phenylbutyrate and its metabolites has also been studied in cancer patients following intravenous infusion of sodium phenylbutyrate (up to 2 g/m²) or phenylacetate.

Absorption
Phenylbutyrate is rapidly absorbed under fasting conditions. After a single oral dose of 5 g of sodium phenylbutyrate, in the form of granules, measurable plasma levels of phenylbutyrate are detected 15 minutes after dosing. The mean time to peak concentration is 1 hour and the mean peak concentration 195 µg/ml. The elimination half-life was estimated to be 0.8 hours.
The effect of food on absorption is unknown.

Distribution
The volume of distribution of phenylbutyrate is 0.2 l/kg.

Biotransformation
After a single dose of 5 g of sodium phenylbutyrate, in the form of granules, measurable plasma levels of phenylacetate and phenylacetylglutamine are detected 30 and 60 minutes respectively after dosing. The mean time to peak concentration is 3.55 and 3.23 hours, respectively, and the mean peak concentration is 45.3 and 62.8 µg/ml, respectively. The elimination half-life was estimated to be 1.3 and 2.4 hours, respectively.

Studies with high intravenous doses of phenylacetate showed non linear pharmacokinetics characterised by saturable metabolism to phenylacetylglutamine. Repeated dosing with phenylacetate showed evidence of an induction of clearance.

In the majority of patients with urea cycle disorders or haemoglobinopathies receiving various doses of phenylbutyrate (300 - 650 mg/kg/day up to 20 g/day) no plasma level of phenylacetate could be detected after overnight fasting. In patients with impaired hepatic function the conversion of phenylacetate to phenylacetylglutamine may be relatively slower. Three cirrhotic patients (out of 6) who received repeated oral administration of sodium phenylbutyrate (20 g/day in three doses) showed sustained plasma levels of phenylacetate on the third day that were five times higher than those achieved after the first dose.

In normal volunteers gender differences were found in the pharmacokinetic parameters of phenylbutyrate and phenylacetate (AUC and C_{max} about 30 - 50 % greater in females), but not phenylacetylglutamine. This may be due to the lipophilicity of sodium phenylbutyrate and consequent differences in volume of distribution.

Elimination
Approximately 80 - 100 % of the medicinal product is excreted by the kidneys within 24 hours as the conjugated product, phenylacetylglutamine.

5.3 Preclinical safety data

Sodium phenylbutyrate was negative in 2 mutagenicity tests, i.e. the Ames test and the micronucleus test. Results indicate that sodium phenylbutyrate did not induce any mutagenic effects in the Ames test with or without metabolic activation.
Micronucleus test results indicate that sodium phenylbutyrate was considered not to have produced any clastogenic effect in rats treated at toxic or non-toxic dose levels (examined 24 and 48 hours after a single oral administration of 878 to 2800 mg/kg). Carcinogenicity and fertility studies have not been conducted with sodium phenylbutyrate.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Calcium stearate
Colloidal anhydrous silica

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C

6.5 Nature and contents of container

HDPE bottles, with child resistant caps, containing 266 g or 532 g of granules.

Three measuring spoons of different measures are provided.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

It is recommended that a heaped measuring spoon is removed from the container and a flat surface, e.g. the blade of a knife, is drawn across the top of the measure. This will give the following doses: small measure 1.2 g, medium measure 3.3 g and large measure 9.7 g of sodium phenylbutyrate.

Where a patient requires administration by tube, it is possible to re-constitute AMMONAPS in water prior to use (solubility for sodium phenylbutyrate is up to 5 g in 10 ml water). Please note that the re-constituted granules will normally produce a milky white suspension.

Where AMMONAPS granules need to be added to food, liquid or water, it is important that it is taken immediately after mixing.

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/99/120/003 (266 g granules)
EU/1/99/120/004 (532 g granules)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 08/12/1999
Date of latest renewal: 08/12/2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

PATHEON France – BOURGOIN JALLIEU
40 boulevard de Champaret
BOURGOIN JALLIEU
38300
France

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

Not applicable.

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

Not applicable.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

OUTER CARTON AND BOTTLE LABEL FOR TABLETS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AMMONAPS 500 mg tablets
sodium phenylbutyrate

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 500 mg of sodium phenylbutyrate.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains sodium, see package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

250 tablets
500 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/99/120/001 250 tablets
EU/1/99/120/002 500 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Ammonaps 500 mg
[outer packaging only]

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

<2D barcode carrying the unique identifier included.>

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

OUTER CARTON AND BOTTLE LABEL FOR GRANULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AMMONAPS 940 mg/g granules.
sodium phenylbutyrate

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 g of granules contains 940 mg of sodium phenylbutyrate

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains sodium, see package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

266 g granules
532 g granules
Three measuring spoons of different measures are provided.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/99/120/003 266 g granules
EU/1/99/120/004 532 g granules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

[Justification for not including Braille accepted]

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

<2D barcode carrying the unique identifier included.>

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

AMMONAPS 500 mg tablets
Sodium phenylbutyrate

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

What is in this leaflet

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

1. What AMMONAPS is and what it is used for

AMMONAPS is prescribed to patients with urea cycle disorders. Patients with these rare disorders have a deficiency of certain liver enzymes and are therefore unable to eliminate nitrogen waste. Nitrogen is a building block of proteins, because of this, there is a build up of nitrogen in the body after eating protein. Nitrogen waste, in the form of ammonia, is especially toxic for the brain and leads, in severe cases, to reduced levels of consciousness and to coma.

AMMONAPS helps the body to eliminate nitrogen waste, reducing the amount of ammonia in your body.

2. What you need to know before you take AMMONAPS

Do not take AMMONAPS
- if you are pregnant.
- if you are breast-feeding.
- if you are allergic to sodium phenylbutyrate or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor before taking AMMONAPS
- if you have difficulty swallowing. AMMONAPS tablets can get stuck in the oesophagus and cause ulcers. If you have difficulty swallowing it is recommended to use AMMONAPS granules instead.
- if you suffer from heart failure, a decrease in your kidney function or other diseases, where the retention of the sodium salt contained in this medicine, may make your condition worse.
- if you have decreased kidney or liver function, since AMMONAPS is eliminated from the body through the kidney and liver.
- when given to small children, since they may not be able to swallow the tablets and may choke. It is recommended to use AMMONAPS granules instead.

AMMONAPS must be combined with a diet reduced in proteins designed especially for you by the doctor and the dietician. You must follow this diet carefully.

AMMONAPS does not completely prevent the occurrence of an acute excess of ammonia in the blood and is not appropriate for treating such a condition, which is a medical emergency.

If you require laboratory tests, it is important to remind your doctor that you are taking AMMONAPS, since sodium phenylbutyrate may influence certain laboratory test results.

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

It is especially important to tell your doctor if you are taking medicines containing:
- valproic acid (an antiepileptic drug),
- haloperidol (used in certain psychotic disorders),
- corticosteroids (cortisone-like medicines that are used to provide relief for inflamed areas of the body),
- probenecid (for treatment of hyperuricemia associated with gout).

These medicines may change the effect of AMMONAPS and you will need more frequent blood controls. If you are uncertain if your medicines contain these substances, you should check with your doctor or pharmacist.

Pregnancy and breast-feeding
Do not use AMMONAPS if you are pregnant, because this medicine can harm your unborn baby. If you are a woman who could get pregnant, you must use reliable contraception, during treatment with AMMONAPS.
Do not use AMMONAPS if you are breast-feeding, because this medicine can pass into the breast-milk and harm your baby.

Driving and using machines
No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

AMMONAPS contains sodium
Each AMMONAPS tablet contains 62 mg of sodium.

Talk to your doctor or pharmacist if you need 6 or more tablets daily for a prolonged period, especially if you have been advised to follow a low salt (sodium) diet.

3. How to take AMMONAPS

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

Dosage
The daily dose of AMMONAPS will be calculated from your protein tolerance, diet and body weight or body surface. You will need regular blood tests to determine the correct daily dose. Your doctor will tell you how many tablets you should take.

Method of administration
You should take AMMONAPS by mouth in equally divided doses with each meal (for example three times per day). You should take AMMONAPS with a large volume of water.

AMMONAPS must be taken with a special diet reduced in protein.

AMMONAPS tablets should not be given to children who are not able to swallow tablets. It is recommended that AMMONAPS granules are used instead.

You will need to have treatment and to follow a diet throughout your life, unless you have a successful liver transplantation.

If you take more AMMONAPS than you should
Patients who have taken very high doses of AMMONAPS experienced:
- sleepiness, tiredness, light-headedness and less frequently confusion,
- headache,
- changes in taste (taste disturbances),
- decrease in hearing,
- disorientation,
- impaired memory,
- worsening of existing neurological conditions.

If you experience any of these symptoms, you should immediately contact your doctor or the nearest hospital emergency department for supportive treatment.

If you forget to take AMMONAPS
You should take a dose as soon as possible with your next meal. Make sure that there are at least 3 hours between two doses. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

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

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

The frequency of possible side effects is listed below.

Very common:	Affects more than 1 user in 10
Common:	Affects 1 to 10 users in 100
Uncommon:	Affects 1 to 10 users in 1,000
Rare:	Affects 1 to 10 users in 10,000
Very rare:	Affects less than 1 user in 10,000
Not known:	Frequency cannot be estimated from the available data

Very common side effects: irregular menstrual periods and cessation of menstrual periods.
If you are sexually active and your period stops altogether, do not assume that this is caused by AMMONAPS. If this occurs, please discuss it with your doctor, because the absence of your period may be caused by pregnancy (see Pregnancy and breast-feeding section above).

Common side effects: changes in number of blood cells (red cells, white cells and platelets), reduced appetite, depression, irritability, headache, fainting, fluid retention (swelling), changes in taste (taste disturbances), pain in the abdomen, vomiting, nausea, constipation, skin odour, rash, abnormal kidney function, weight gain, altered laboratory test values.

Uncommon side effects: deficiency in red blood cells due to bone marrow depression, bruising, altered heart rhythm, rectal bleeding, stomach irritation, stomach ulcer, inflammation of the pancreas.

If persistent vomiting occurs, you should contact your doctor immediately.

Reporting of side effects

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

5. How to store AMMONAPS

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

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

Do not store above 30°C.

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

6. Contents of the pack and other information

What AMMONAPS contains

- The active substance is sodium phenylbutyrate.
  Each tablet of AMMONAPS contains 500 mg of sodium phenylbutyrate.
- The other ingredients are microcrystalline cellulose, magnesium stearate and colloidal anhydrous silica.

What AMMONAPS looks like and contents of the pack
AMMONAPS tablets are off-white, oval and embossed with "UCY 500".

The tablets are packaged in plastic bottles with child-resistant caps. Each bottle contains 250 or 500 tablets.

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

Manufacturer
PATHEON France – BOURGOIN JALLIEU
40 boulevard de Champaret
BOURGOIN JALLIEU
38300
France

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/.

Package leaflet: Information for the user

AMMONAPS 940 mg/g granules
Sodium phenylbutyrate

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

What is in this leaflet

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

1. What AMMONAPS is and what it is used for

AMMONAPS is prescribed to patients with urea cycle disorders. Patients with these rare disorders have a deficiency of certain liver enzymes and are therefore unable to eliminate nitrogen waste. Nitrogen is a building block of proteins, because of this there is a build up of nitrogen in the body after eating protein. Nitrogen waste, in the form of ammonia, is especially toxic for the brain and leads, in severe cases, to reduced levels of consciousness and to coma.

AMMONAPS helps the body to eliminate nitrogen waste, reducing the amount of ammonia in your body.

2. What you need to know before you take AMMONAPS

Do not take AMMONAPS
- if you are pregnant.
- if you are breast-feeding.
- if you are allergic to sodium phenylbutyrate or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor before taking AMMONAPS
- if you suffer from heart failure, a decrease in your kidney function or other diseases where the retention of the sodium salt contained in this medicine may make your condition worse.
- if you have decreased kidney or liver function, since AMMONAPS is eliminated from the body through the kidney and liver.

AMMONAPS must be combined with a diet reduced in proteins, designed especially for you by the doctor and the dietician. You must follow this diet carefully.

AMMONAPS does not completely prevent the occurrence of an acute excess of ammonia in the blood and is not appropriate for treating such a condition, which is a medical emergency.

If you require laboratory tests, it is important to remind your doctor that you are taking AMMONAPS, since sodium phenylbutyrate may influence certain laboratory test results.

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

It is especially important to tell your doctor if you are taking medicines containing:
- valproic acid (an antiepileptic drug),
- haloperidol (used in certain psychotic disorders),
- corticosteroids (cortisone-like medicines that are used to provide relief for inflamed areas of the body),
- probenecid (for treatment of hyperuricemia associated with gout).

These medicines may change the effect of AMMONAPS and you will need more frequent blood controls. If you are uncertain if your medicines contain these substances, you should check with your doctor or pharmacist.

Pregnancy and breast-feeding
Do not use AMMONAPS if you are pregnant, because this medicine can harm your unborn baby. If you are a woman who could get pregnant, you must use reliable contraception, during treatment with AMMONAPS.

Do not use AMMONAPS if you are breast-feeding, because this medicine can pass into the breast-milk and harm your baby.

Driving and using machines
No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

AMMONAPS contains sodium
One small white spoon of AMMONAPS granules contains 149 mg of sodium.
One medium sized yellow spoon of AMMONAPS granules contains 408 mg of sodium.
One large blue spoon of AMMONAPS granules contains 1200 mg of sodium.

Talk to your pharmacist or doctor if you need 2 or more small white spoons or 1 or more medium yellow or large blue spoons daily for a prolonged period, especially if you have been advised to follow a low salt (sodium) diet.

3. How to take AMMONAPS

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

Dosage
The daily dose of AMMONAPS will be calculated from your protein tolerance, diet and body weight or body surface. You will need regular blood tests to determine the correct daily dose. Your doctor will tell you the amount of granules you should take.

Method of administration
You should take AMMONAPS in equally divided doses by mouth, through a gastrostomy (tube that goes through the abdomen to the stomach) or through a nasogastric tube (tube that goes through the nose to the stomach).

AMMONAPS must be taken with a special diet reduced in protein.

You should take AMMONAPS with each meal or feeding. In small children this can be 4 to 6 times per day.

To measure the dose:
- Shake the bottle lightly before opening
- Use the correct spoon to dispense the following amount of AMMONAPS: 1.2 g = small white spoon, 3.3 g = medium sized yellow spoon and 9.7 g = large blue spoon
- Take a heaped spoonful of granules out of the bottle
- Pass a flat surface, e.g. the back of a knife blade, over the top of the spoon to remove the excess of granules
- The granules left in the spoon are one spoonful
- Take the correct number of spoonfuls of granules from the bottle.

When taken by mouth
Mix the measured dose with solid foods (such as mashed potatoes or apple sauce) or liquid foods (such as water, apple juice, orange juice or protein-free infant formulas) and take it immediately after mixing.

Patients with a gastrostomy or nasogastric tube
Mix the granules with water until there are no dry granules left (stirring the solution helps to dissolve the granules). When the granules are dissolved in water you get a milky white liquid. Take the solution immediately after mixing.

You will need to have treatment and to follow a diet throughout your life, unless you have a successful liver transplantation.

If you take more AMMONAPS than you should
Patients who have taken very high doses of AMMONAPS experienced:
- sleepiness, tiredness, light-headedness and less frequently confusion,
- headache,
- changes in taste (taste disturbances),
- decrease in hearing,
- disorientation,
- impaired memory,
- worsening of existing neurological conditions.

If you experience any of these symptoms, you should immediately contact your doctor or the nearest hospital emergency department for supportive treatment.

If you forget to take AMMONAPS
You should take a dose as soon as possible with your next meal. Make sure that there are at least 3 hours between two doses. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

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

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

The frequency of possible side effects is listed below.

Very common:	Affects more than 1 user in 10
Common:	Affects 1 to 10 users in 100
Uncommon:	Affects 1 to 10 users in 1,000
Rare:	Affects 1 to 10 users in 10,000
Very rare:	Affects less than 1 user in 10,000

Not known: Frequency cannot be estimated from the available data

Very common side effects: irregular menstrual periods and cessation of menstrual periods.
If you are sexually active and your period stops altogether, do not assume that this is caused by AMMONAPS. If this occurs, please discuss it with your doctor, because the absence of your period may be caused by pregnancy (see Pregnancy and breast-feeding section above).

Common side effects: changes in number of blood cells (red cells, white cells and platelets), reduced appetite, depression, irritability, headache, fainting, fluid retention (swelling), changes in taste (taste disturbances), pain in the abdomen, vomiting, nausea, constipation, skin odour, rash, abnormal kidney function, weight gain, altered laboratory test values.

Uncommon side effects: deficiency in red blood cells due to bone marrow depression, bruising, altered heart rhythm, rectal bleeding, stomach irritation, stomach ulcer, inflammation of the pancreas.

If persistent vomiting occurs, you should contact your doctor immediately.

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

5. How to store AMMONAPS

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

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

Do not store above 25°C.

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

6. Contents of the pack and other information

What AMMONAPS contains

- The active substance is sodium phenylbutyrate.
  One gram of AMMONAPS granules contains 940 mg of sodium phenylbutyrate.
- The other ingredients are calcium stearate and colloidal anhydrous silica.

What AMMONAPS looks like and contents of the pack
AMMONAPS granules are off-white.

The granules are packaged in plastic bottles with child-resistant caps. Each bottle contains 266 g or 532 g of granules. Three spoons (one small white spoon, one medium sized yellow spoon and one large blue spoon) are included to measure your daily dose.

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

Manufacturer
PATHEON France – BOURGOIN JALLIEU
40 boulevard de Champaret
BOURGOIN JALLIEU
38300
France

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/.

附属文書 I

製品特性概要

1. 医薬品名

AMMONAPS 500 mg 錠

2. 有効成分及び含量

1 錠中にフェニル酪酸ナトリウム 500 mg を含有する。

既知の作用を有する添加剤

1 錠中に 2.7 mmol（62 mg）のナトリウムを含有する。

全添加剤については、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

錠剤

錠剤はオフホワイトの楕円形で、「UCY500」の刻印がある。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

AMMONAPS は、カルバミルリン酸合成酵素、オルニチントランスカルバミラーゼ又はアルギニノコハク酸合成酵素の欠損に伴う尿素サイクル異常症の慢性管理における補助療法として使用される。

本剤は、生後 28 日以内に発症する新生児期発症型（酵素活性が完全に欠損）の全ての患者に適応される。また、発症が生後 1 ヵ月以降の遅発型（部分的酵素欠損）患者で、かつ、高アンモニア血症性脳症の既往を有する患者にも適応される。

4.2 用法・用量

AMMONAPS の投与は、尿素サイクル異常症の治療経験を有する医師の監督下で行うこと。

AMMONAPS 錠は、錠剤を嚥下できる成人及び小児に適応される。AMMONAPS は、乳児や錠剤を嚥下できない小児及び嚥下困難な患者向けに顆粒剤も用意されている。

1 日投与量は、患者のタンパク耐性及び成長・発達促進に必要な 1 日の食事性タンパク質摂取量に応じて、個別に調整する。

臨床経験によるフェニル酪酸ナトリウムの通常の 1 日総投与量は以下のとおりである：

- 体重 20 kg 未満の小児：450～600 mg/kg/日
- 体重 20 kg を超える小児、青年及び成人：9.9～13.0 g/m^2/日

20 g/日（40 錠）を超えて投与した場合の安全性及び有効性は確立していない。

治療モニタリング: アンモニア、アルギニン、必須アミノ酸（特に分岐鎖アミノ酸）、カルニチン及び血清総タンパクを正常範囲内に維持すること。血漿中グルタミン濃度は 1,000 µmol/L 未満に維持することが推奨される。

栄養管理：AMMONAPS は、食事中のタンパク質制限と、必要に応じて必須アミノ酸及びカルニチンの補給を併用すること。

新生児期発症型のカルバミルリン酸合成酵素又はオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症と診断された患者には、シトルリン又はアルギニンの補給が必要である（投与量：0.17 g/kg/日又は 3.8 g/m^2/日）。
アルギニノコハク酸合成酵素欠損症と診断された患者には、アルギニン補充が必要である（投与量：0.4～0.7 g/kg/日又は 8.8～15.4 g/m^2/日）。

カロリー補給が必要な場合は、タンパク質を含まない製品が推奨される。

AMMONAPS の 1 日の総投与量は、等量に分割して毎食時に投与する（例: 1 日 3 回）。錠剤は多量の水とともに服用すること。

4.3　　禁忌

- 妊娠。
- 授乳。
- 有効成分又は 6.1 項に記載したいずれかの添加物に対して過敏症の既往がある患者。

4.4　　特別な警告及び使用上の注意

AMMONAPS 錠は、速やかに胃に送達されないと食道潰瘍のリスクがあるため、嚥下障害患者には使用すべきでない。

この医薬品は 1 錠中に 62 mg のナトリウムを含有しており、これは WHO が推奨するナトリウムの最大 1 日摂取量の 3%に相当する。
本品の 1 日最大摂取目安量は、WHO が推奨するナトリウムの 1 日最大摂取量の 124%に相当する 2.5 g である。
AMMONAPS はナトリウム含有量が高いと考えられている。減塩食を摂っている人は特にこの点を考慮に入れるべきである。
したがって、うっ血性心不全又は重度の腎機能障害を有する患者、及び浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる臨床状態では、AMMONAPS を慎重に使用すべきである。

フェニル酪酸ナトリウムの代謝及び排泄は肝臓及び腎臓で行われるため、肝機能不全又は腎不全の患者に対しては慎重に使用すること。

フェニルアセチルグルタミンの腎排泄によりカリウムの尿中排泄が誘発される可能性があるため、治療中は血清カリウム値をモニタリングすべきである。

治療中であっても、多くの患者で急性高アンモニア血症性脳症が生じることがある。

AMMONAPS は、医学的緊急事態である急性高アンモニア血症の管理には推奨されない。

錠剤を飲み込むことができない小児には、代わりに AMMONAPS 顆粒を使用することが推奨される。

4.5　　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

プロベネシドとの併用により、フェニル酪酸ナトリウム抱合体の腎排泄に影響を及ぼす可能性がある。

ハロペリドール及びバルプロ酸により高アンモニア血症が誘発されるとの報告が公表されている。コルチコステロイドは体タンパク質の分解を引き起こし、血漿中のアンモニア濃度を上昇させることがある。これらの薬剤を使用しなければならない場合は、血漿アンモニア濃度をより頻繁にモニタリングすることが推奨される。

4.6　　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。実験動物を用いた試験の評価により、生殖毒性、すなわち胚又は胎児の発生に対する影響が示されている。ラット仔を出生前にフェニル酢酸（フェニル酪酸の活性代謝物）に曝露すると、皮質の錐体細胞に病変が生じた。樹状突起棘は正常よりも長く、薄く、数が減少していた。妊婦におけるこれらのデータの意義は不明であるため、妊娠中の AMMONAPS の使用は禁忌である（4.3 項参照）。

妊娠する可能性のある女性は、有効な避妊法を使用すること。

授乳

高用量のフェニル酢酸（190～474 mg/kg）をラットの仔に皮下投与したとき、中枢神経系のミエリンの減少とともに、ニューロン増殖が減少し、ニューロンの消失が増加した。脳シナプスの成熟が遅延し、大脳で機能する神経終末の数が減少した結果、脳の成長が損なわれた。フェニル酢酸がヒトの乳汁中に分泌されるかどうかは明らかにされていないため、授乳中の AMMONAPS の使用は禁忌である（4.3 項参照）。

4.7　　運転及び機械操作能力に対する影響

自動車運転及び機械操作に対する影響を検討した試験は実施していない。

4.8　　有害事象

AMMONAPS の臨床試験では、患者の 56%が少なくとも 1 件の有害事象を経験しており、これらの有害事象の 78%は AMMONAPS と関連がないと考えられた。

副作用は主に生殖器系及び消化器系に認められた。

副作用を器官別大分類及び頻度別に以下に示す。頻度の定義は、very common（1/10 以上）、common（1/100 以上 1/10 未満）、uncommon（1/1,000 以上 1/100 未満）、rare（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、very rare（1/10,000 未満）、not known（入手可能なデータから推定できない）とする。各頻度グループ内では、望ましくない作用を重篤度の高い順に示す。

血液及びリンパ系障害
Common： 貧血、血小板減少症、白血球減少症、白血球増加症、血小板増加症
Uncommon：再生不良性貧血、斑状出血

代謝及び栄養障害
Common：代謝性アシドーシス、アルカローシス、食欲減退

精神障害
Common：抑うつ、易刺激性

神経系障害
Common：失神、頭痛

心臓障害
Common：浮腫
Uncommon：不整脈

胃腸障害
Common：腹痛、嘔吐、悪心、便秘、味覚異常
Uncommon：膵炎、消化性潰瘍、直腸出血、胃炎

皮膚及び皮下組織障害
Common：発疹、異常な皮膚臭

腎及び尿路障害
Common：尿細管性アシドーシス

生殖器系及び乳房障害
Very common：無月経、月経不順

臨床検査
Common：血中カリウム、アルブミン、総タンパク及びリンの減少。血中アルカリホスファターゼ、トランスアミナーゼ、ビリルビン、尿酸、塩素、リン酸及びナトリウムの増加。体重増加。

AMMONAPS（450 mg/kg/日）に対する毒性反応の可能性例が、乳酸アシドーシス、重度の低カリウム血症、汎血球減少症、末梢性ニューロパチー、及び膵炎を伴う代謝性脳障害を発症した 18 歳の食欲不振症の女性で報告された。彼女は、最終的に治療中止を促した再発性膵炎エピソードを除き、減量後に回復した。

副作用の疑いのある事象の報告

医薬品の承認後に副作用の疑いがある事象を報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療関係者には、副作用の疑いがある事象があれば、添付資料 V に記載されている各国の報告制度を通じて報告するよう要請する。

4.9　　過量投与

誤って 10 g（1370 mg/kg）を単回投与した生後 5 ヵ月の乳児 1 例で、過量投与が 1 件発生した。下痢、易刺激性及び低カリウム血症を伴う代謝性アシドーシスが発現した。対症療法後 48 時間以内に回復した。

これらの症状はフェニル酢酸の蓄積と一致しており、400 mg/kg/日までの静脈内投与で用量制限神経毒性を示した。神経毒性の発現は、主に傾眠、疲労及びふらつきであった。頻度の低い症状は、混乱、頭痛、味覚異常、聴力低下、見当識障害、記憶障害、及び既存のニューロパシーの増悪であった。
過量投与が発生した場合は、投与を中止し、支持療法を開始する。血液透析又は腹膜透析が有効な場合がある。

5.　　薬理学的特性

5.1　　薬力学的特性

薬物療法群: 各種消化管・代謝産物、ATC コード: A16A X03

フェニル酪酸ナトリウムはプロドラッグであり、速やかにフェニル酢酸に代謝される。フェニル酢酸は代謝活性を有する化合物であり、アセチル化を介してグルタミンと結合してフェニルアセチルグルタミンを生成し、腎臓から排泄される。モルベースでは、フェニルアセチルグルタミンは尿素（それぞれ 2 モルの窒素を含む）と同等であり、即ち、余剰窒素排泄のための代替媒体を提供する。尿素サイクル異常症患者におけるフェニルアセチルグルタミン排泄の研究から、フェニル酪酸ナトリウム 1 g を投与すると、フェニルアセチルグルタミン窒素が 0.12～0.15 g 産生されると推定できる。その結果、フェニル酪酸ナトリウムは、尿素サイクル異常症患者において上昇した血漿アンモニア及びグルタミン濃度を低下させる。早期に診断し、直ちに治療を開始することが、生存期間と臨床転帰を改善するために重要である。

これまでは、新生児期に発症した尿素サイクル異常症は、腹膜透析と必須アミノ酸又は窒素を含まない類似体による治療を受けた場合でも、生後 1 年以内にほぼ例外なく致死的であった。血液透析、代替の窒素老廃物の排泄経路（フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム）の使用、食事タンパク質の制限、場合によっては必須アミノ酸の補給により、出生後（ただし生後 1 ヵ月以内）に診断された新生児の生存率はほぼ 80%に上昇し、死亡例のほとんどは急性高アンモニア血症性脳症の発現中に発生した。新生児期発症の患者では、精神遅滞の発生率が高かった。

妊娠中に診断され、高アンモニア血症性脳症の発症前に治療を受けた患者では、生存率は 100%であったが、これらの患者であっても、多くはその後に認知障害やその他の神経障害を示した。

高アンモニア血症性脳症から回復し、その後食事タンパク質制限とフェニル酪酸ナトリウムによる慢性的治療を受けた、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症のヘテロ接合体の女性を含む*遅発性欠損症*患者では、生存率は 98%であった。検査を受けた患者の大多数は、IQ が平均から低平均/境界精神遅滞の範囲にあった。彼らの認知能力は、フェニル酪酸療法中も比較的安定していた。

治療により既存の神経障害が回復する可能性は低く、一部の患者では神経学的悪化が持続する可能性がある。

AMMONAPS は、同所性肝移植が選択されない限り、生涯にわたって必要とされることがある。

5.2　　薬物動態特性

フェニル酪酸は、肝臓及び腎臓において酸化されてフェニル酢酸となり、これがグルタミンと酵素的に抱合されてフェニルアセチルグルタミンとなることが知られている。フェニル酢酸は肝臓及び血液中のエステラーゼによっても加水分解される。

空腹時にフェニル酪酸ナトリウム 5g を単回投与した健康成人、並びに単回及び反復経口投与によりフェニル酪酸ナトリウムを投与した尿素サイクル異常症、異常ヘモグロビン症及び肝硬変の患者から、フェニル酪酸及びその代謝物の血漿及び尿中濃度を測定した。
20 g/日（非対照試験）癌患者にフェニル酪酸ナトリウム（最大 2 g/m^2）又はフェニル酢酸を静脈内投与したときの、フェニル酪酸及びその代謝物の体内動態も検討されている。

<u>吸収</u>

フェニル酪酸は絶食下で速やかに吸収される。フェニル酪酸ナトリウム錠 5g を単回経口投与したとき、投与 15 分後に血漿中フェニル酪酸濃度が測定可能である。
最高血中濃度到達時間の平均値は 1.35 時間、最高血中濃度の平均値は 218 µg/mL である。消失半減期は 0.8 時間と推定された。
吸収に対する食事の影響は不明である。

<u>分布</u>

フェニル酪酸の分布容積は 0.2 L/kg である。

<u>生体内変化</u>

フェニル酪酸ナトリウム錠 5g を単回投与したとき、投与後 30 分にフェニル酢酸、60 分にフェニルアセチルグルタミンの血漿中濃度が測定可能である。最高濃度に達するまでの平均時間はそれぞれ 3.74 及び 3.43 時間であり、平均最高濃度はそれぞれ 48.5 及び 68.5 µg/mL である。消失半減期はそれぞれ 1.2 時間及び 2.4 時間と推定された。

高用量のフェニル酢酸を静脈内投与した試験では、フェニルアセチルグルタミンへの飽和性代謝を特徴とする非線形の薬物動態が認められた。フェニル酢酸の反復投与では、クリアランスの誘

導が認められた。

様々な用量のフェニル酪酸（300～650 mg/kg/日から 20 g/day まで）を投与された尿素サイクル異常症又は異常ヘモグロビン症の患者の大多数では、一晩の絶食後にフェニル酢酸の血漿中濃度が検出されなかった。肝機能障害を有する患者では、フェニル酢酸からフェニルアセチルグルタミンへの変換が比較的遅い可能性がある。フェニル酪酸ナトリウム（20 g/日、3 回）の反復経口投与を受けた肝硬変患者 3 例（6 例中）では、3 日目のフェニル酢酸の血漿中濃度が、初回投与後の 5 倍に維持された。

健常被験者では、フェニル酪酸及びフェニル酢酸の薬物動態パラメータに性差が認められたが（AUC 及び C_{max} は女性の方が約 30～50%高い）、フェニルアセチルグルタミンには認められなかった。これは、フェニル酪酸ナトリウムの親油性と、それに伴う分布容積の差によるものと考えられる。

排泄
本剤の約 80～100%は、抱合体であるフェニルアセチルグルタミンとして 24 時間以内に腎臓から排泄される。

5.3　非臨床安全性データ

フェニル酪酸ナトリウムは 2 つの変異原性試験、すなわち Ames 試験及び小核試験で陰性であった。この結果から、フェニル酪酸ナトリウムは、代謝活性化の有無にかかわらず、Ames 試験において変異原性作用を誘発しなかったことが示される。
小核試験の結果からは、フェニル酪酸ナトリウムは、毒性又は非毒性用量（878～2800 mg/kg の単回経口投与後 24 及び 48 時間）で投与したラットにおいて、染色体異常誘発性を示さないと考えられた。フェニル酪酸ナトリウムのがん原性試験及び受胎能試験は実施されていない。

6.　製剤の詳細

6.1　添加剤の一覧

結晶セルロース
ステアリン酸マグネシウム
コロイド状無水シリカ

6.2　非互換性

該当なし

6.3　有効期間

2 年

6.4　保管上の特別な注意

30℃を超えて保管しないこと。

6.5　　容器の性質及び内容物

チャイルド・レジスタントのキャップ付きの HDPE ボトル
250 錠又は 500 錠入り
全ての包装サイズが市販されているとは限らない

6.6　　廃棄時の特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物は、国の規制要件に従って廃棄すること。

7.　　製造販売業者

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sweden

8.　　販売承認番号

EU/1/99/120/001(250 錠)
EU/1/99/120/002(500 錠)

9.　　初回承認日／承認更新日

初回承認日: 08/12/1999
最終更新日: 08/12/2009

10.　　本文改訂日

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

1. 医薬品の名称

AMMONAPS 940 mg/g 顆粒

2. 有効成分及び含量

顆粒剤 1 g 中にフェニル酪酸ナトリウム 940 mg を含有する。

既知の作用を有する添加剤

小さじ 1 杯の顆粒には、6.5 mmol（149 mg）のナトリウムが含まれている。
中さじ 1 杯の顆粒には、17.7 mmol（408 mg）のナトリウムが含まれている。
大さじ 1 杯の顆粒には、52.2 mmol（1200 mg）のナトリウムが含まれている。

全添加剤については、6.1 項を参照のこと。

3. 剤型

顆粒剤

顆粒はオフホワイトである。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

AMMONAPS は、カルバミルリン酸合成酵素、オルニチントランスカルバミラーゼ又はアルギニノコハク酸合成酵素の欠損に伴う尿素サイクル異常症の慢性管理における補助療法として使用される。

本剤は、生後 28 日以内に発症する新生児期発症型（酵素活性が完全に欠損）の全ての患者に適応される。また、発症が生後 1 ヵ月以降の遅発型（部分的酵素欠損）患者で、かつ、高アンモニア血症性脳症の既往を有する患者にも適応される。

4.2 用法・用量

AMMONAPS の投与は、尿素サイクル異常症の治療経験を有する医師の監督下で行うこと。
AMMONAPS 顆粒は、経口（錠剤を飲み込めない乳幼児及び嚥下障害患者に対して）又は胃瘻又は経鼻胃管を介して投与すること。

1 日投与量は、患者のタンパク耐性及び成長・発達促進に必要な 1 日の食事性タンパク質摂取量に応じて、個別に調整する。

臨床経験によるフェニル酪酸ナトリウムの通常の 1 日総投与量は以下のとおりである:

- 新生児、乳児及び体重 20 kg 未満の小児には 450～600 mg/kg/日
- 体重 20 kg を超える小児、青年及び成人：9.9～13.0 g/m^2/日

20 g/日を超える用量の安全性及び有効性は確立されていない。

治療モニタリング: アンモニア、アルギニン、必須アミノ酸（特に分岐鎖アミノ酸）、カルニチン及び血清総タンパクを正常範囲内に維持すること。血漿中グルタミン濃度は 1,000 µmol/L 未満に維持することが推奨される。

栄養管理: AMMONAPS は、食事中のタンパク質制限と、必要に応じて必須アミノ酸及びカルニチンの補給を併用すること。

新生児期発症型のカルバミルリン酸合成酵素又はオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症と診断された患者には、シトルリン又はアルギニンの補給が必要である（投与量 : 0.17 g/kg/日又は 3.8 g/m^2/日）。
アルギニノコハク酸シンテターゼ欠損症と診断された患者には、0.4～0.7 g/kg/日又は 8.8～15.4 g/m^2/日のアルギニン補充が必要である。

カロリー補給が必要な場合は、タンパク質を含まない製品が推奨される。

1 日の総投与量を等量に分割し、各食事又は授乳とともに投与する（例: 幼児では 1 日 4～6 回）。
経口投与する場合は、固形食（マッシュポテト、アップルソース等）又は流動食（水、りんごジュース、オレンジジュース、タンパク質を含まない調製粉乳等）に顆粒を混合する。

フェニル酪酸ナトリウム 1.2 g、3.3 g 又は 9.7 g を投与するスプーンが 3 本用意されている。ボトルを軽く振ってから取り出すこと。

4.3　　禁忌

- 妊娠。
- 授乳。
- 有効成分又は 6.1 項に記載したいずれかの添加物に対して過敏症の既往がある患者。

4.4　　特別な警告及び使用上の注意

本医薬品は 1 g あたりフェニル酪酸ナトリウム 124 mg（5.4 m mol）を含有しており、これは WHO が推奨するナトリウムの最大 1 日摂取量の 6%に相当する。
本品の 1 日最大摂取目安量は、WHO が推奨するナトリウムの 1 日最大摂取量の 124%に相当する 2.5 g である。
AMMONAPS はナトリウム含有量が高いと考えられている。減塩食を摂っている人は特にこの点を考慮に入れるべきである。

したがって、うっ血性心不全又は重度の腎機能障害を有する患者、及び浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる臨床状態では、AMMONAPS を慎重に使用すべきである。

フェニル酪酸ナトリウムの代謝及び排泄は肝臓及び腎臓で行われるため、肝機能不全又は腎不全

の患者に対しては慎重に使用すること。

フェニルアセチルグルタミンの腎排泄によりカリウムの尿中排泄が誘発される可能性があるため、治療中は血清カリウム値をモニタリングすべきである。

治療中であっても、多くの患者で急性高アンモニア血症性脳症が生じることがある。

AMMONAPS は、医学的緊急事態である急性高アンモニア血症の管理には推奨されない。

4.5　　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

プロベネシドとの併用により、フェニル酪酸ナトリウム抱合体の腎排泄に影響を及ぼす可能性がある。

ハロペリドール及びバルプロ酸により高アンモニア血症が誘発されるとの報告が公表されている。コルチコステロイドは体タンパク質の分解を引き起こし、血漿中のアンモニア濃度を上昇させることがある。これらの薬剤を使用しなければならない場合は、血漿アンモニア濃度をより頻繁にモニタリングすることが推奨される。

4.6　　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。実験動物を用いた試験の評価により、生殖毒性、すなわち胚又は胎児の発生に対する影響が示されている。ラット仔を出生前にフェニル酢酸（フェニル酪酸の活性代謝物）に曝露すると、皮質の錐体細胞に病変が生じた。樹状突起棘は正常よりも長く、薄く、数が減少していた。妊婦におけるこれらのデータの意義は不明であるため、妊娠中の AMMONAPS の使用は禁忌である（4.3 項参照）。

妊娠する可能性のある女性は、有効な避妊法を使用すること。

授乳

高用量のフェニル酢酸（190～474 mg/kg）をラットの仔に皮下投与したとき、中枢神経系のミエリンの減少とともに、ニューロン増殖が減少し、ニューロンの消失が増加した。脳シナプスの成熟が遅延し、大脳で機能する神経終末の数が減少した結果、脳の成長が損なわれた。フェニル酢酸がヒトの乳汁中に分泌されるかどうかは明らかにされていないため、授乳中の AMMONAPS の使用は禁忌である（4.3 項参照）。

4.7　　運転能力及び機械操作能力に対する影響

自動車運転及び機械操作に対する影響を検討した試験は実施していない。

4.8　　有害事象

AMMONAPS の臨床試験では、患者の 56%が少なくとも 1 件の有害事象を経験しており、これらの有害事象の 78%は AMMONAPS と関連がないと考えられた。

副作用は主に生殖器系及び消化器系に認められた。
副作用を器官別大分類及び頻度別に以下に示す。頻度の定義は、very common（1/10 以上）、common（1/100 以上 1/10 未満）、uncommon（1/1,000 以上 1/100 未満）、rare（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、very rare（1/10,000 未満）、not known（入手可能なデータから推定できない）とする。各頻度グループ内では、望ましくない作用を重篤度の高い順に示す。

血液及びリンパ系障害
Common： 貧血、血小板減少症、白血球減少症、白血球増加症、血小板増加症
Uncommon：再生不良性貧血、斑状出血

代謝及び栄養障害
Common：代謝性アシドーシス、アルカローシス、食欲減退

精神障害
Common：抑うつ、易刺激性

神経系障害
Common：失神、頭痛

心臓障害
Common：浮腫
Uncommon：不整脈

胃腸障害
Common：腹痛、嘔吐、悪心、便秘、味覚異常
Uncommon：膵炎、消化性潰瘍、直腸出血、胃炎

皮膚及び皮下組織障害
Common：発疹、異常な皮膚臭

腎及び尿路障害
Common：尿細管性アシドーシス

生殖器系及び乳房障害
Very common：無月経、月経不順

臨床検査
Common：血中カリウム、アルブミン、総タンパク及びリンの減少。血中アルカリホスファターゼ、トランスアミナーゼ、ビリルビン、尿酸、塩素、リン酸及びナトリウムの増加。体重増加。

AMMONAPS（450 mg/kg/日）に対する毒性反応の可能性例が、乳酸アシドーシス、重度の低カリ

ウム血症、汎血球減少症、末梢性ニューロパチー、及び膵炎を伴う代謝性脳障害を発症した 18 歳の食欲不振症の女性で報告された。彼女は、最終的に治療中止を促した再発性膵炎エピソードを除き、減量後に回復した。

副作用の疑いのある事象の報告

医薬品の承認後に副作用の疑いがある事象を報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療関係者には、副作用の疑いがある事象があれば、添付資料 V に記載されている各国の報告制度を通じて報告するよう要請する。

4.9　　過量投与

誤って 10 g（1370 mg/kg）を単回投与した生後 5 ヵ月の乳児 1 例で、過量投与が 1 件発生した。下痢、易刺激性及び低カリウム血症を伴う代謝性アシドーシスが発現した。対症療法後 48 時間以内に回復した。

これらの症状はフェニル酢酸の蓄積と一致しており、400 mg/kg/日までの静脈内投与で用量制限神経毒性を示した。神経毒性の発現は、主に傾眠、疲労及びふらつきであった。頻度の低い症状は、混乱、頭痛、味覚異常、聴力低下、見当識障害、記憶障害、及び既存のニューロパシーの増悪であった。

過量投与が発生した場合は、投与を中止し、支持療法を開始する。血液透析又は腹膜透析が有効な場合がある。

5.　　薬理学的特性

5.1　　薬力学的特性

薬物療法群: 各種消化管・代謝産物、ATC コード: A16A X03

フェニル酪酸ナトリウムはプロドラッグであり、速やかにフェニル酢酸に代謝される。フェニル酢酸は代謝活性を有する化合物であり、アセチル化を介してグルタミンと結合してフェニルアセチルグルタミンを生成し、腎臓から排泄される。モルベースでは、フェニルアセチルグルタミンは尿素（それぞれ 2 モルの窒素を含む）と同等であり、即ち、余剰窒素排泄のための代替媒体を提供する。尿素サイクル異常症患者におけるフェニルアセチルグルタミン排泄の研究から、フェニル酪酸ナトリウム 1 g を投与すると、フェニルアセチルグルタミン窒素が 0.12～0.15 g 産生されると推定できる。その結果、フェニル酪酸ナトリウムは、尿素サイクル異常症患者において上昇した血漿アンモニア及びグルタミン濃度を低下させる。早期に診断し、直ちに治療を開始することが、生存期間と臨床転帰を改善するために重要である。

これまでは、新生児期に発症した尿素サイクル異常症は、腹膜透析と必須アミノ酸又は窒素を含まない類似体による治療を受けた場合でも、生後 1 年以内にほぼ例外なく致死的であった。血液透析、代替の窒素老廃物の排泄経路（フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム）の使用、食事タンパク質の制限、場合によっては必須アミノ酸の補給により、出生後（ただし生後 1 ヵ月以内）に診断された新生児の生存率はほぼ 80%に上昇し、死亡例のほ

とんどは急性高アンモニア血症性脳症の発現中に発生した。新生児期発症の患者では、精神遅滞の発生率が高かった。

妊娠中に診断され、高アンモニア血症性脳症の発症前に治療を受けた患者では、生存率は 100%であったが、これらの患者であっても、多くはその後に認知障害やその他の神経障害を示した。

高アンモニア血症性脳症から回復し、その後食事制タンパク質制限とフェニル酪酸ナトリウムによる慢性的治療を受けた、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症のヘテロ接合体の女性を含む*遅発性欠損症*患者では、生存率は 98%であった。検査を受けた患者の大多数は、IQ が平均から低平均/境界精神遅滞の範囲にあった。彼らの認知能力は、フェニル酪酸療法中も比較的安定していた。

治療により既存の神経障害が回復する可能性は低く、一部の患者では神経学的悪化が持続する可能性がある。

AMMONAPS は、同所性肝移植が選択されない限り、生涯にわたって必要とされることがある。

5.2　　薬物動態特性

フェニル酪酸は、肝臓及び腎臓において酸化されてフェニル酢酸となり、これがグルタミンと酵素的に抱合されてフェニルアセチルグルタミンとなることが知られている。フェニル酢酸は肝臓及び血液中のエステラーゼによっても加水分解される。

空腹時にフェニル酪酸ナトリウム 5g を単回投与した健康成人、並びに単回及び反復経口投与によりフェニル酪酸ナトリウムを投与した尿素サイクル異常症、異常ヘモグロビン症及び肝硬変の患者から、フェニル酪酸及びその代謝物の血漿及び尿中濃度を測定した。
20 g/日（非対照試験）癌患者にフェニル酪酸ナトリウム（最大 2 g/m^2）又はフェニル酢酸を静脈内投与したときの、フェニル酪酸及びその代謝物の体内動態も検討されている。

<u>吸収</u>

フェニル酪酸は絶食下で速やかに吸収される。フェニル酪酸ナトリウム顆粒 5g を単回経口投与したとき、投与 15 分後に血漿中フェニル酪酸濃度が測定可能である。
最高血中濃度到達時間の平均値は 1 時間、最高血中濃度の平均値は 195 μg/mL である。消失半減期は 0.8 時間と推定された。
吸収に対する食事の影響は不明である。

<u>分布</u>

フェニル酪酸の分布容積は 0.2 L/kg である。

生体内変化

フェニル酪酸ナトリウム顆粒 5g を単回投与後、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの測定可能な血漿中濃度が、それぞれ投与後 30 及び 60 分に検出される。最高濃度に達するまで

の平均時間はそれぞれ 3.55 及び 3.23 時間であり、平均最高濃度はそれぞれ 45.3 及び 62.8 μg/mL である。消失半減期はそれぞれ 1.3 時間及び 2.4 時間と推定された。

高用量のフェニル酢酸を静脈内投与した試験では、フェニルアセチルグルタミンへの飽和性代謝を特徴とする非線形の薬物動態が認められた。フェニル酢酸の反復投与では、クリアランスの誘導が認められた。

様々な用量のフェニル酪酸（300～650 mg/kg/日から 20 g/day まで）を投与された尿素サイクル異常症又は異常ヘモグロビン症の患者の大多数では、一晩の絶食後にフェニル酢酸の血漿中濃度が検出されなかった。肝機能障害を有する患者では、フェニル酢酸からフェニルアセチルグルタミンへの変換が比較的遅い可能性がある。フェニル酪酸ナトリウム（20 g/日、3 回）の反復経口投与を受けた肝硬変患者 3 例（6 例中）では、3 日目のフェニル酢酸の血漿中濃度が、初回投与後の 5 倍に維持された。

健常被験者では、フェニル酪酸及びフェニル酢酸の薬物動態パラメータに性差が認められたが（AUC 及び C_{max} は女性の方が約 30～50%高い）、フェニルアセチルグルタミンには認められなかった。これは、フェニル酪酸ナトリウムの親油性と、それに伴う分布容積の差によるものと考えられる。

排泄
本剤の約 80～100%は、抱合体であるフェニルアセチルグルタミンとして 24 時間以内に腎臓から排泄される。

5.3 非臨床安全性データ

フェニル酪酸ナトリウムは 2 つの変異原性試験、すなわち Ames 試験及び小核試験で陰性であった。この結果から、フェニル酪酸ナトリウムは、代謝活性化の有無にかかわらず、Ames 試験において変異原性作用を誘発しなかったことが示される。
小核試験の結果からは、フェニル酪酸ナトリウムは、毒性又は非毒性用量（878～2800 mg/kg の単回経口投与後 24 及び 48 時間）で投与したラットにおいて、染色体異常誘発性を示さないと考えられた。フェニル酪酸ナトリウムのがん原性試験及び受胎能試験は実施されていない。

6. 製剤の詳細

6.1 添加剤の一覧

ステアリン酸カルシウム
コロイド状無水シリカ

6.2 非互換性

該当なし

6.3　　有効期間

2 年

6.4　　保管上の特別な注意

25℃を超えて保管しないこと。

6.5　　容器の性質及び内容物

チャイルド・レジスタントのキャップ付きの HDPE ボトル
266 g 又は 532 g の顆粒入り
メジャーの異なる計量スプーンが 3 本用意されている
全ての包装サイズが市販されているとは限らない

6.6　　廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

容器から山盛りにした計量スプーンを取り出して平らな面に置き、ナイフ刃で摺り切る。これでフェニル酪酸ナトリウム投与量が、小で 1.2 g、中で 3.3 g、大で 9.7 g 準備できる。

被験者がチューブによる投与を必要とする場合、使用前に AMMONAPS を水で再溶解することが可能である（フェニル酪酸ナトリウムの溶解度は水 10 mL 中 5g 以下である）。溶解後の顆粒は、通常、乳白色の懸濁液となることに注意すること。

AMMONAPS 顆粒を食品、液体又は水に加える必要がある場合は、混合後直ちに服用すること。

未使用の医薬品又は廃棄物は、国の規制要件に従って廃棄すること。

7.　　製造販売業者

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Sweden

8.　　販売承認番号

EU/1/99/120/003（266 g 顆粒）
EU/1/99/120/004（532 g 顆粒）

9.　　初回承認日／承認更新日

初回承認日: 08/12/1999
最終更新日: 08/12/2009

10.　　本文改訂日

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

フェニル酪酸ナトリウム

ブフェニール®錠 500 mg

ブフェニール®顆粒 94%

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

株式会社オーファンパシフィック

1.7　同種同効品一覧表

本申請は、本剤の効能又は効果として「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型」を追加するためのものである。同一の効能又は効果で承認された薬剤はないため、「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症における胆汁うっ滞に伴うそう痒」の効能又は効果で承認されている「リブマーリ®内用液 10 mg/mL（一般名：マラリキシバット塩化物）」及び「ビルベイ®顆粒 200 μg 及び同顆粒 600 μg（一般名：オデビキシバット水和物）」を同種同効品とした。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	ブフェニール®錠 500 mg ブフェニール®顆粒 94%	リブマーリ®内用液 10 mg/mL	ビルベイ®顆粒 200 μg ビルベイ®顆粒 600 μg
一般名	フェニル酪酸ナトリウム	マラリキシバット塩化物	オデビキシバット水和物
会社名	株式会社オーファンパシフィック	武田薬品工業株式会社	IPSEN 株式会社
効能又は効果	○尿素サイクル異常症 ○進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型	次の疾患における胆汁うっ滞に伴うそう痒 ○アラジール症候群 ○進行性家族性肝内胆汁うっ滞症	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に伴うそう痒
添付文書改訂日	—	2025 年 6 月改訂（第 2 版） https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400256_3919008S1025_1_01	2026 年 4 月改訂（第 3 版） https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/151077_3919009D1020_1_02

下線：本申請により追加する効能又は効果

フェニル酪酸ナトリウム

ブフェニール®錠 500 mg

ブフェニール®顆粒 94%

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
1.8　添付文書（案）.....3
1.8.1　効能又は効果（案）とその設定根拠.....3
1.8.2　用法及び用量（案）とその設定根拠.....6
1.8.3　使用上の注意（案）とその設定根拠.....9
1.8.4　添付文書（案）.....14

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能又は効果（案）とその設定根拠

1.8.1.1　効能又は効果（案）

○尿素サイクル異常症 ○進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型

下線部：追加

1.8.1.2　効能又は効果に関連する注意（案）

〈尿素サイクル異常症〉 5.1　本剤は新生児期に発症する尿素サイクル異常症患者（出生後 28 日以内に発症する完全な尿素サイクル酵素欠損症患者）及び高アンモニア血症の既往を有する遅発型尿素サイクル異常症の患者に適用される。 5.2　本剤の適用患者には食事制限（食品蛋白の摂取制限）及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に本剤を投与する必要があるので、食事指導を行うこと。

下線部：追加

1.8.1.3　設定根拠

1.8.1.3.1　投与対象について

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC）は、乳児期に発症し、常染色体劣性遺伝形式をとる家族性の肝内胆汁うっ滞症である。従来、異常が生じる遺伝子により PFIC 1 型～5 型の 5 病型が報告されていたが、近年発症原因となる新たな遺伝子異常が確認され、現在 PFIC 1 型～13 型が OMIM（Online Mendelian Inheritance in Man)に登録されている。PFIC 1 型～5 型の特徴は以下のとおりである（2.5.1.2)。

PFIC 病型	原因遺伝子（MIM 番号）	推測される病態発症メカニズム	臨床症状
1 型	*ATP8B1*（602397）	Familial Intrahepatic Cholestasis 1（FIC1）は、肝細胞における毛細胆管側膜の脂質二重層の非対称性を維持することで胆汁酸の界面活性作用から肝細胞を保護している。また、FIC1 の異常により肝細胞、小腸細胞において Farnesoid X Receptor（FXR）の発現を低下させる。肝での FXR の低下は Bile Salt Export Pump（BSEP）の発現低下を引き起こし、胆汁分泌を妨げる。	胆汁うっ滞、肝腫大、下痢、難聴、膵炎、体重増加不良、低身長、特異的指趾、そう痒症
2 型	*ABCB11*（603201）	BSEP の異常により胆管内に胆汁酸を分泌できず、胆汁酸が蓄積し、巨細胞性肝炎、胆汁うっ滞をきたす。	胆汁うっ滞、肝腫大、そう痒症、成長障害
3 型	*ABCB4*（171060）	Multi Drug Resistance 3（MDR3）蛋白の異常により、胆汁中のリン脂質が不足し、胆汁酸とのミセル形成ができなくなり、胆汁酸の界面活性作用により胆管	胆汁うっ滞、肝腫大、そう痒症、GGT 高値

		上皮や胆管細胞の障害をきたす。	
4 型	*TJP2*（607709）	Tight Junction Protein 2（TJP2）欠損により毛細胆管の構造異常から、胆汁が肝実質へ漏出し、周囲の肝細胞や胆管細胞に障害を与え巨細胞性肝炎、胆汁うっ滞をきたす。	胆汁うっ滞、肝腫大、難聴、呼吸器疾患、神経疾患
5 型	*NR1H4*（603826）	FXR は BSEP や MDR3、Fibroblast Growth Factor 19（FGF19）の転写を制御する核内受容体であり、FXR の欠損により巨細胞性肝炎、胆汁うっ滞をきたす。	胆汁うっ滞、肝腫大、ビタミン K 非依存性血液凝固障害

MIM: Mendelian Inheritance in Man、GGT: Gamma-glutamyl transferase

PFIC 1 型の原因遺伝子は ATP8B1 であり、typeⅣ P-type ATPase subfamily の FIC1 蛋白をコードする。FIC1 蛋白の異常により、肝細胞、小腸細胞において胆汁酸代謝にかかわる核内受容体 FXR の発現を低下させる。肝での FXR の低下は、胆汁酸トランスポーターである BSEP の発現低下を引き起こし、胆汁分泌を妨げる。PFIC 2 型の原因遺伝子は ABCB11 であり、BSEP 蛋白をコードする。BSEP は肝細胞の毛細胆管膜に発現し、一次胆汁酸を毛細胆管腔に分泌させる。BSEP の本機能は、肝臓の主要な機能のひとつである「胆汁の流れ（胆汁流）」を生み出す原動力であり、PFIC 2 型患児では胆汁流が著しく低下する（肝内胆汁うっ滞）。その結果、本来は胆汁として排泄されるべき物質が肝臓に蓄積し、肝障害が発症・進展する。PFIC 3 型の原因遺伝子は ABCB4 であり、multi drug resistance 3 P-glycoprotein （MDR3）蛋白をコードする。MDR3 蛋白の異常により、胆汁中のリン脂質が不足し、胆汁酸とのミセル形成ができなくなり、胆汁酸の界面活性作用により胆管上皮や胆管細胞の障害を来す。PFIC 4 型の原因遺伝子は TJP2 遺伝子であり、タイトジャンクション蛋白 TJP2 をコードし、TJP2 欠損により毛細胆管の構造異常から PFIC が発症する。PFIC 5 型の原因遺伝子は NR1H4 遺伝子であり、ABCB11 の転写因子として働く FXR をコードする。そのため FXR 欠損により BSEP の機能低下が生じ、PFIC が発症する。

本剤の有効成分であるフェニル酪酸ナトリウム（NaPB）は、*in vitro* 及び *in vivo* において BSEP の細胞膜発現量を増加させ、胆汁酸の細胞外排泄を促進する作用を有する（2.6.2.2）。このことから、胆汁酸のうっ滞に伴って発現する症状への効果が期待できると考えた。

ただし、PFIC 3 型及び 4 型の患者では、NaPB の投与により BSEP の発現量が増加し、それに伴って胆汁酸の毛細管への排泄が促進されることにより症状を増悪させる可能性がある。また、PFIC 1 型及び 2 型以外の患者への本剤の投与経験はない。

1.8.1.3.2　PFIC 患者を対象とした臨床成績

PFIC 2 型患者 6 例を対象に、本剤 450～600 mg/kg を 1 日 3 回に分割し、投与 1 日目は食前 5～10 分に、投与 2 日目は食前 15～20 分に、投与 3 日以降は食前 15 分を目安に経口で 24 週間投与した時の有効性及び安全性を検討した。

その結果、主要有効性評価項目である投与 24 週後の肝組織像スコアにおける有効率は 50.0%（3/6 例）であり、その 95%信頼区間は 11.81～88.19%であった。被験者ごとの肝組織像スコアの変化の最終評価は、被験者番号 1393 は「改善」、被験者番号 3275 は「改善」、被験者番号 4452 は「悪化」、被験者番号 4556 は「悪化」、被験者番号 6739 は「改善」であった。有害事象の発現率は 83.3%（5/6 例）であり、2 例以上に認められた有害事象は上咽頭炎が 4 例（66.7%）、アミノ酸濃度減少が 3 例（50.0%）、高尿酸血症及び肝酵素上昇が各 2 例（33.3%）であった。死亡例の報

告はなく、重篤な有害事象は 2 例に 3 件（肝硬変、プロカルシトニン増加及び高尿酸血症が各 1 件）認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治験薬の投与量を変更せず、有害事象に対する処置後に回復した。また、副作用の発現率は 83.3%（5/6 例）であり、2 例以上に認められた副作用はアミノ酸濃度減少が 3 例（50.0%）、肝酵素上昇が 2 例（33.3%）であった（2.7.4.2.1）。

以上より、本剤は PFIC 2 型の患者に対して有効であり、臨床上安全性に問題なく、長期投与可能な薬剤であることが示唆された（2.7.6.1）。

また、PFIC 1 型においても本薬の治療効果を検討する臨床研究が実施され、皮膚そう痒感の改善が報告されている（2.7.6.4）。

これらのことから、本剤は PFIC 1 型及び 2 型に対する効果が期待できると考えた。

以上のことから、本剤の効能又は効果を 1.8.1.1 のとおり設定した。

1.8.2　用法及び用量（案）とその設定根拠

1.8.2.1　用法及び用量（案）

〈尿素サイクル異常症〉
通常、成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 9.9～13.0 g/m^2（体表面積）を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。体重 20 kg 未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450～600 mg/kg を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。
投与は少量より開始し、患者の状態、血中アンモニア濃度、血漿中アミノ酸濃度等を参考に適宜増減する。また、食事制限及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型〉
通常、成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 9.75 g/m^2（体表面積）を 3 回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週後、1 日あたり 13.0 g/m^2 に増量する。患者の状態により 1 日あたり 13.0 g/m^2 は 9.75 g/m^2 に、1 日あたり 9.75 g/m^2 は 6.5 g/m^2 に減量する。体重 20 kg 未満の乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450 mg/kg を 3 回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週後、1 日あたり 600 mg/kg に増量する。患者の状態により 1 日あたり 600 mg/kg は 450 mg/kg に、1 日あたり 450 mg/kg は 300 mg/kg に減量する。

下線部：追加

1.8.2.2　用法及び用量に関連する注意（案）

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

下線部：追加

1.8.2.3　設定根拠

1.8.2.3.1　投与のタイミングについて

本邦で承認されている本剤の用法は「食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与」である。

PFIC 2 型を対象とした 2 つの探索的臨床研究の結果、既承認の用法では期待した効果が得られず、食前に投与することにより効果が認められた（1.8.2.3.2）。

そこで、PFIC 患者 7 例（PFIC 2 型患者 3 例、PFIC 1 型患者 3 例及び PFIC 様患者 1 例）を対象として、試験前日の夕食以降絶食の条件下において、単回経口投与により朝食前 30 分、朝食直前及び朝食直後投与時のフェニル酪酸（PBA）の薬物動態を検討した。その結果、朝食直後投与の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4\ hr}$ は朝食直前投与に比し、2.47 倍［95%信頼区間（CI）：1.96～2.97、p=0.003］及び 2.43 倍（95% CI：1.66～3.21、p=0.005）低く、朝食前 30 分投与に比し、2.54 倍（95% CI：1.31～3.77、p=0.029）及び 2.52 倍（95% CI：1.39～3.64、p=0.016）低いことが確認された（2.7.2.2.2.1）。

また、NaPB の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価するため、健康成人 18 例を対象に NaPB 4.3 g/m^2（高用量；HD）又は NaPB 1.4 g/m^2（低用量；LD）の朝食前 30 分あるいは朝食後（<10 分）に NaPB を単回経口投与して検討した。その結果、朝食後投与に比し、朝食前投与時の PB の C_{max} と $AUC_{0\text{-}10}$ hr は、HD でそれぞれ 1.37 倍｛95%信頼区間（CI）、1.25～1.49；P=0.001｝と 1.21 倍（95% CI、1.09～1.32；P=0.13）、LD で 2.33 倍（95% CI、1.91～2.53；P=0.001）と 1.59 倍（95% CI、1.43～1.75；P=0.003）と高かった（2.7.2.2.2.2）。

さらに、PFIC 2 型患者を対象とした臨床試験では、本剤を「食前 15 分を目安として」投与することと規定して実施し、その結果、有効性が認められるとともに、安全性に大きな問題はないと考えられた。また、前述の臨床試験において、投与 1 日目を食前 5～10 分投与、投与 2 日目を食前 15～20 分投与とし、投与 1 日目と投与 2 日目のフェニル酪酸の薬物動態を比較したところ類似していた（2.7.2.2.1）。

以上のことから、PFIC 患者に本剤を投与する際には食前の経口投与が推奨されると考えた。

1.8.2.3.2　用量について

本邦で承認されている本剤の用量は体重 20 kg 未満の新生児、乳幼児及び小児には「NaPB として 1 日あたり 450～600 mg/kg」である。

PFIC 2 型患者を対象に 500 mg/kg/日を最大用量とした 2 つの用量漸増による探索的臨床研究を実施した。1 つ目の研究では 1 例の患者に対し、200 mg/kg/日/1 ヵ月間→350 mg/kg/日/1 ヵ月間→500 mg/kg/日/4 ヵ月間経口投与した。その結果、肝機能検査値及びそう痒感が大きく改善し、胆汁うっ滞所見、巨細胞性変化が著明に改善した。また、治療期間中、終了後に重篤な有害事象は認められなかった（2.7.6.2）。2 つ目の研究では 2 例の患者に対し、200 mg/kg/日/1 ヵ月間→350 mg/kg/日/1 ヵ月間→500 mg/kg/日で経口投与した。1 例目は食事中又は食直後で投与を開始し、500 mg/kg/日へ増量した後、食前投与に切り替えて 12 ヵ月間継続した。2 例目は食前に投与し、500 mg/kg/日を 25 ヵ月間継続した。その結果、肝機能検査値は低下して正常化又はほぼ正常化し、黄疸、難治性そう痒感、睡眠障害は著明に改善した。また、肝組織学的検査では、胆汁うっ滞が軽減し、肝線維化の進行は認められなかった（2.7.6.3）。

さらに、PFIC 2 型患者を対象とした臨床試験では、既承認の最小用量である 450 mg/kg/日から投与を開始し、被験者の状態を約 1 ヵ月観察した後、承認されている最大用量である 600 mg/kg/日に増量することを規定して実施した。その結果、有効性が認められると共に、臨床上問題となる有害事象及び副作用は認められなかった。600 mg/kg/日への増量はおおむね問題なく行われたが、増量する場合には、本剤の安全性が確認できた後に増量する必要があると考えられた。なお、2 例の被験者で減量されたが、600 mg に増量後、有害事象の発現により 450 mg/kg/日に減量した被験者では、肝機能検査値とそう痒感に対して効果が認められ、長期間の投与継続が可能であった。また、450 mg/kg/日投与時に有害事象の発現により一旦休薬し、300mg/kg/日に減量して再開した被験者においても同様に、肝組織像、肝機能検査値及びそう痒に対する効果が認められ、長期間の投与継続が可能であった（2.7.6.1）。

このように、本剤の投与により長期間の治療継続が可能となることにより、体重が 20 kg を超える、あるいは成人することも考えられる。そこで、本剤の成人及び体重 20 kg 以上の小児に対する体表面積あたりの量を体重 20 kg 未満の乳幼児及び小児の用量から算出し、設定することとした。

なお、PFIC 1 型患者 3 例を対象とした用量漸増による探索的臨床研究では、NaPB 500 mg/kg/日

の治療により、PFIC 1 型患者の難治性そう痒が著明に改善した（2.7.6.4.3.1.2）。

以上のことから、本剤を PFIC 患者に投与する際の用法及び用量を 1.8.2.1 のとおり設定した。

1.8.3　使用上の注意（案）とその設定根拠

下線部：追加

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	変更なし
5. 効能又は効果に関連する注意 〈尿素サイクル異常症〉 5.1 本剤は新生児期に発症する尿素サイクル異常症患者（出生後 28 日以内に発症する完全な尿素サイクル酵素欠損症患者）及び高アンモニア血症の既往を有する遅発型尿素サイクル異常症の患者に適用される。 5.2 本剤の適用患者には食事制限（食品蛋白の摂取制限）及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に本剤を投与する必要があるので、食事指導を行うこと。	・ 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型の追加に伴い、記載を整備した。
7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1 1 日あたり 20 g（40 錠）以上の投与に関する安全性及び臨床効果は確認されていない。 〈尿素サイクル異常症〉 7.2 風邪、過激な運動、食事及び便秘等により高アンモニア血症が悪化した場合は適宜増量する。また、高アンモニア血症の急性増悪が認められた場合には他の治療法を検討すること。	・ 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型の追加に伴い、記載を整備した。
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1 本剤はナトリウム含量が高いため、うっ血性心不全、腎不全、浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる患者に投与する場合は注意すること。（500 mg 錠 1 錠あたり 62 mg、顆粒剤 1g あたり 116 mg のナトリウムを含有する）［9.1.1、9.2.1 参照］ 8.2 主代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの腎排泄はカリウムの尿中消失を誘発するおそれがあるため、本剤投与中は血清中カリウム濃度をモニタリングすること。［9.2.2 参照］ 8.3 本剤投与及び栄養管理により血漿中アミノ酸濃度が低下する可能性があるため、アルギニン濃度、分岐鎖アミノ酸濃度及び血清中蛋白濃度を基準範囲内に維持すること。 8.4 本剤の代謝物であるフェニル酢酸の血中濃度の上昇により、神経学的事象（嘔吐、悪心、頭痛、傾眠、錯乱等）が生じるおそれがある。血中アンモニア濃度の高値を伴わずに神経学的事象を認めた場合には、血中フェニル酢酸濃度を高値と疑い、本剤を減量する等、適切な処置を行うこと。［9.3.1 参照］ 〈尿素サイクル異常症〉 8.5 血中アンモニア濃度、血漿中グルタミン濃度等を測定し、治療効果を確認すること。	・ 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型の追加に伴い、記載を整備した。 ・ 本剤の代謝物であるフェニル酢酸の血中濃度が上昇することによって神経学的事象が発現するおそれがあることから設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 うっ血性心不全、浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる患者
疾患を増悪させるおそれがある。［8.1 参照］
9.1.2 先天性のβ酸化異常を有する患者
代謝遅延により、血漿中のフェニル酪酸濃度が上昇するおそれがある。
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 腎不全患者
疾患を増悪させるおそれがある。［8.1 参照］
9.2.2 腎機能障害を有する患者
主代謝物であるフェニルアセチルグルタミンは主に腎臓から排泄されるため、蓄積するおそれがある。［8.2 参照］
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 肝機能障害を有する患者
神経学的事象の発現の有無や血中アンモニア濃度等、患者の状態を慎重に観察し、本剤の投与量を調節すること。肝臓におけるフェニル酢酸からフェニルアセチルグルタミンへの代謝能の低下により、血中フェニル酢酸濃度が上昇するおそれがある。［8.4、16.6.1 参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラットにフェニル酪酸のプロドラッグであるフェニル酪酸グリセロール（フェニル酪酸は本剤の遊離酸）を投与したとき、胎児に尾の異常が認められた。［15.2.2 参照］
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
9.7 小児等
〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型〉
新生児は臨床試験には組み入れられていない。</td><td>・ 肝臓における代謝能の低下により血中フェニル酢酸濃度が上昇するおそれがあり、神経学的事象発現の可能性が否定できないことから設定した。

・ 本剤のプロドラッグであるフェニル酪酸グリセロールを妊娠ラットに投与したとき、胎児に尾の異常が認められたため設定した。

・ 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症を対象とした臨床試験には新生児は組み入れられていないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は CYP3A に対する誘導作用を有する。
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A の基質となる薬剤
シクロスポリン
キニジン
ミダゾラム
等
［16.7.1 参照］</td><td>これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。</td><td>本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。</td></tr>
<tr><td>プロベネシド</td><td>本剤の代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>フェニルアセチルグルタミンの尿中排泄を阻害する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>・ CYP3A の基質となる薬剤：
本剤とこれらの薬剤との併用により血中濃度が低下し、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがあるため設定した。

・ プロベネシド
本剤の代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの尿中排泄を阻害する可能性があり、血中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.2　その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>内分泌系</td><td>高アンモニア血症</td><td>アミノ酸濃度減少、体重増加</td><td>肥満</td><td>食欲増進、高尿酸血症、高アルカリホスファターゼ血症、アミノ酸濃度増加</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>人格変化、運動失調、頭痛</td><td></td><td>灼熱感、協調運動異常、構語障害、脳症、嗜眠、末梢性ニューロパチー、食欲減退、めまい、悪寒</td></tr>
<tr><td>消化器系</td><td></td><td>腹部不快感、悪心、流涎過多、肝機能障害、嘔吐</td><td>膵炎、腹痛</td><td>下痢、嚥下障害、胃炎、食道痛、口腔内不快感、逆流性食道炎</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>脱毛症</td><td>発疹</td><td>毛髪障害</td><td>紅斑、末梢性浮腫</td></tr>
<tr><td>感覚器</td><td></td><td>味覚倒錯</td><td>脊椎固定、腱障害、背部痛</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>斑状出血</td><td>汎血球減少症、アシドーシス、低カリウム血症</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>肺炎</td><td>鼻炎</td><td></td></tr>
<tr><td>泌尿・生殖器</td><td></td><td>月経障害、無月経</td><td>失禁</td><td>急性腎障害</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>体臭</td><td>感染、薬物相互作用</td><td>紅痛症、脱水</td></tr>
</table>
</td><td>・ 医師主導治験における副作用（2.7.4.2.1.1.1、表 2.7.4-5）のうち、従来記載のない副作用を追記した。</td></tr>
<tr><td>
13. 過量投与
13.1 症状
尿素サイクル異常症患者の5ヶ月齢の男児に偶発的に10g（1370 mg/kg）を単回投与。下痢、神経過敏症、代謝性アシドーシスを呈し、対症療法を施した後 48 時間以内に回復した。
13.2 処置
薬の投与を中止する。血液透析あるいは腹膜透析が有用であると考えられる。
</td><td>・ 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型の追加に伴い、記載を整備した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 〈製剤共通〉 14.1.1 グラシン紙等水分透過性の高い包材に分包して投薬する場合には、気密性の高い容器に入れるなどして湿気を避けて保存すること。［20.参照］ 〈ブフェニール錠 500mg〉 14.1.2 通常の錠剤に比べて柔らかいため自動分包機に適さない。 〈ブフェニール顆粒 94%〉 14.1.3 顆粒剤を液体と混合すると、フェニル酪酸ナトリウムのみが溶け（水 10 mL に 5g）、添加剤は溶けない。 14.2 薬剤交付時の注意 〈ブフェニール顆粒 94%〉 〈尿素サイクル異常症〉 14.2.1 顆粒剤服用時は、食物（固形、液状どちらでも良い）と混合して投与するのが望ましい。	・ 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型の追加に伴い、記載を整備した。
15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、フェニル酪酸グリセロール（本剤の遊離酸であるフェニル酪酸のプロドラッグ）を雄に 0.65 g/kg 又は雌に 0.9 g/kg（ヒトにフェニル酪酸グリセロールの臨床用量を投与したとき、フェニル酪酸の曝露量の約 0.3 倍（雄）及び約 0.7 倍（雌）、並びにフェニル酢酸の曝露量の約 8.9 倍（雄）及び約 15.9 倍（雌）に相当する用量）を経口投与したとき、副腎皮質、膵臓、甲状腺及び子宮における腫瘍発生率の上昇が認められた[1)]。 15.2.2 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、生後 2 日から妊娠 20 日目までフェニル酪酸グリセロール 1.2 g/kg（ヒトにフェニル酪酸グリセロールの臨床用量を投与したときのフェニル酪酸及びフェニル酢酸の曝露量の、それぞれ約 0.8 倍及び約 19.0 倍に相当する用量）を経口投与したとき、胎児に尾の異常が認められた。また、ラットを用いた胚・胎児発生試験において、フェニル酪酸グリセロール 0.65 g/kg（ヒトにフェニル酪酸グリセロールの臨床用量を投与したときのフェニル酪酸及びフェニル酢酸の曝露量の、それぞれ約 1.0 倍及び約 10.4 倍に相当する用量）を妊娠 7～17 日目に経口投与したときにも、胎児に尾の異常が認められた[2)]。［9.5 参照］ 15.2.3 ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、フェニル酪酸グリセロール 1.2 g/kg（ヒトにフェニル酪酸グリセロールの臨床用量を投与したときのフェニル酪酸及びフェニル酢酸の曝露量の、それぞれ約 0.4 倍及び約 6.0 倍に相当する用量）を経口投与した雄ラットと交配した、無処置の雌ラット及びフェニル酪酸グリセロール 1.2 g/kg を交配 15 日前から妊娠 7 日目まで経口投与した雌ラットのいずれにおいても、生存胚数低値及び死亡胚数高値が認められた[3)]。	・ 本剤のプロドラッグであるフェニル酪酸グリセロールを用いたがん原性試験において、長期間の高用量の投与により腫瘍発生率の増加が認められたこと、生殖発生毒性試験において高用量の本剤の投与により母動物毒性と胎児への影響が認められ、ヒトへの外挿性は乏しいと判断されるものの、重要な情報であると考え、設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
15.2.4 妊娠ラットにフェニル酪酸の活性代謝物であるフェニル酢酸の胎児及び新生児への影響を検討した[4]結果、フェニル酢酸非抱合体（フェニル酢酸及びフェニルアセチル CoA）の血漿中濃度が 0.5 μmol/mL を上回った群では、妊娠 9～20 日の 12 日間持続皮下投与したとき、自然流産及び新生児の早期死亡がみられた。血漿中濃度を 0.25～0.45 μmol/mL に維持した群では、ほぼ全ての新生児が生存したが、体重及び大脳半球重量は通常より有意に低く（いずれも $p<0.001$）、全ての同腹児に学習障害がみられた。一方、2 日齢のラットにフェニル酢酸を 20 日間投与した後では、17%の体重減少が認められ、成長の遅延がみられた[5]。	・ 変更なし

1.8.4 添付文書（案）

添付文書（案）を次ページに示した。

変更箇所：下線
改訂項目：*

2026年○月改訂（第○版、効能変更）
貯　　法：室温保存
有効期間：2年

日本標準商品分類番号*
873999、873919

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

尿素サイクル異常症用薬・進行性家族性肝内胆汁うっ滞症1型及び2型用薬*
フェニル酪酸ナトリウム製剤

処方箋医薬品注）

ブフェニール®錠 500 mg
ブフェニール®顆粒 94%

Buphenyl® Tablets 500 mg, Buphenyl® Granules 94%

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

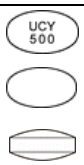
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

***4. 効能又は効果**
○ 尿素サイクル異常症
○ 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症1型及び2型

5. 効能又は効果に関連する注意
〈尿素サイクル異常症〉
5.1 本剤は新生児期に発症する尿素サイクル異常症患者（出生後28日以内に発症する完全な尿素サイクル酵素欠損症患者）及び高アンモニア血症の既往を有する遅発型尿素サイクル異常症の患者に適用される。
5.2 本剤の適用患者には食事制限（食品蛋白の摂取制限）及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に本剤を投与する必要があるので、食事指導を行うこと。

***6. 用法及び用量**
〈尿素サイクル異常症〉
通常、以下のとおり投与する。

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

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

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症1型及び2型〉
通常、以下のとおり投与する。

対象	1日投与量（フェニル酪酸ナトリウムとして）	用法
体重20 kg未満の乳幼児及び小児	450 mg/kgから開始し、投与開始4週後、600 mg/kgに増量する。 患者の状態により600 mg/kgは450 mg/kgに450 mg/kgは300 mg/kgに減量する。	1日3回に分割し、食前に経口投与する。
成人及び体重20 kg以上の小児	9.75 g/m^{2}から開始し、投与開始4週後、13.0 g/m^{2}に増量する。患者の状態により、13.0 g/m^{2}は9.75 g/m^{2}に9.75	

	g/m² は 6.5 g/m² に減量する。	

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 1 日あたり 20 g（40 錠）以上の投与に関する安全性及び臨床効果は確認されていない。

〈尿素サイクル異常症〉

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤はナトリウム含量が高いため、うっ血性心不全、腎不全、浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる患者に投与する場合は注意すること。（500 mg 錠 1 錠あたり 62 mg、顆粒剤 1 g あたり 116 mg のナトリウムを含有する）［9.1.1、9.2.1 参照］

8.2 主代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの腎排泄はカリウムの尿中消失を誘発するおそれがあるため、本剤投与中は血清中カリウム濃度をモニタリングすること。［9.2.2 参照］

8.3 本剤投与及び栄養管理により血漿中アミノ酸濃度が低下する可能性があるため、アルギニン濃度、分岐鎖アミノ酸濃度及び血清中蛋白濃度を基準範囲内に維持すること。

*8.4 本剤の代謝物であるフェニル酢酸の血中濃度の上昇により、神経学的事象（嘔吐、悪心、頭痛、傾眠、錯乱等）が生じるおそれがある。血中アンモニア濃度の高値を伴わずに神経学的事象を認めた場合には、血中フェニル酢酸濃度を高値と疑い、本剤を減量する等、適切な処置を行うこと。［9.3.1 参照］

〈尿素サイクル異常症〉

8.5 血中アンモニア濃度、血漿中グルタミン濃度等を測定し、治療効果を確認すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 うっ血性心不全、浮腫を伴うナトリウム貯留が認められる患者

疾患を増悪させるおそれがある。［8.1 参照］

9.1.2 先天性のβ酸化異常を有する患者

代謝遅延により、血漿中のフェニル酪酸濃度が上昇するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全患者

疾患を増悪させるおそれがある。［8.1 参照］

9.2.2 腎機能障害を有する患者

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

9.3 肝機能障害患者

*9.3.1 肝機能障害を有する患者

神経学的事象の発現の有無や血中アンモニア濃度等、患者の状態を慎重に観察し、本剤の投与量を調節すること。肝臓におけるフェニル酢酸からフェニルアセチルグルタミンへの代謝能の低下により、血中フェニル酢酸濃度が上昇するおそれがある。［8.4、16.6.1 参照］

*9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラットにフェニル酪酸のプロドラッグであるフェニル酪酸グリセロール（フェニル酪酸は本剤の遊離酸）を投与したとき、胎児に尾の異常が認められた。［15.2.2 参照］

9.6 授乳婦

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

*9.7 小児等

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型〉

新生児は臨床試験には組み入れられていない。

*10. 相互作用

本剤は CYP3A に対する誘導作用を有する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A の基質となる薬剤 シクロスポリン キニジン ミダゾラム 等 ［16.7.1 参照］	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。
プロベネシド	本剤の代謝物であるフェニルアセチルグルタミンの血中濃度が上昇するおそれがある。	フェニルアセチルグルタミンの尿中排泄を阻害する可能性がある。

11. 副作用

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

*11.2 その他の副作用

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

その他		体臭	感染、薬物相互作用	紅痛症、脱水

13. 過量投与

*13.1 症状

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

13.2 処置

薬の投与を中止する。血液透析あるいは腹膜透析が有用であると考えられる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈製剤共通〉

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

〈ブフェニール錠 500 mg〉

14.1.2 通常の錠剤に比べて柔らかいため自動分包機に適さない。

〈ブフェニール顆粒 94%〉

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

14.2 薬剤交付時の注意

〈ブフェニール顆粒 94%〉

〈尿素サイクル異常症〉

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

*15.2.1 ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、フェニル酪酸グリセロール（本剤の遊離酸であるフェニル酪酸のプロドラッグ）を雄に 0.65 g/kg 又は雌に 0.9 g/kg（ヒトにフェニル酪酸グリセロールの臨床用量を投与したとき、フェニル酪酸の曝露量の約 0.3 倍（雄）及び約 0.7 倍（雌）、並びにフェニル酢酸の曝露量の約 8.9 倍（雄）及び約 15.9 倍（雌）に相当する用量）を経口投与したとき、副腎皮質、膵臓、甲状腺及び子宮における腫瘍発生率の上昇が認められた[1]。

*15.2.2 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、生後 2 日から妊娠 20 日目までフェニル酪酸グリセロール 1.2 g/kg（ヒトにフェニル酪酸グリセロールの臨床用量を投与したときのフェニル酪酸及びフェニル酢酸の曝露量の、それぞれ約 0.8 倍及び約 19.0 倍に相当する用量）を経口投与したとき、胎児に尾の異常が認められた。また、ラットを用いた胚・胎児発生試験において、フェニル酪酸グリセロール 0.65 g/kg（ヒトにフェニル酪酸グリセロールの臨床用量を投与したときのフェニル酪酸及びフェニル酢酸の曝露量の、それぞれ約 1.0 倍及び約 10.4 倍に相当する用量）を妊娠 7～17 日目に経口投与したときにも、胎児に尾の異常が認められた[2]。［9.5 参照］

*15.2.3 ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、フェニル酪酸グリセロール 1.2 g/kg（ヒトにフェニル酪酸グリセロールの臨床用量を投与したときのフェニル酪酸及びフェニル酢酸の曝露量の、それぞれ約 0.4 倍及び約 6.0 倍に相当する用量）を経口投与した雄ラットと交配した、無処置の雌ラット及びフェニル酪酸グリセロール 1.2 g/kg を交配 15 日前から妊娠 7 日目まで経口投与した雌ラットのいずれにおいても、生存胚数低値及び死亡胚数高値が認められた[3]。

15.2.4 妊娠ラットにフェニル酪酸の活性代謝物であるフェニル酢酸の胎児及び新生児への影響を検討した[4]結果、フェニル酢酸非抱合体（フェニル酢酸及びフェニルアセチル CoA）の血漿中濃度が 0.5 μmol/mL を上回った群では、妊娠 9～20 日の 12 日間持続皮下投与したとき、自然流産及び新生児の早期死亡がみられた。血漿中濃度を 0.25～0.45 μmol/mL に維持した群では、ほぼ全ての新生児が生存したが、体重及び大脳半球重量は通常より有意に低く（いずれも $p<0.001$）、全ての同腹児に学習障害がみられた。一方、2 日齢のラットにフェニル酢酸を 20 日間投与した後では、17%の体重減少が認められ、成長の遅延がみられた[5]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与[6]

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

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

（平均値（変動係数%））

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

錠剤（n=21）、顆粒剤（n=20）

16.1.2 反復投与

尿素サイクル異常症患者 13 例を対象として、フェニル酪酸ナトリウムの顆粒剤又は錠剤を反復経口投与し、治験責任（分担）医師により薬物動態評価用の採血が実施された 8 例を対象としてフェニル酪酸及びその代謝物（フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン）の血漿中濃度を測定した。投与量は 1.33～4.5 g[注)] であった[7]。

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

測定項目	採血時期	平均値 (μg/mL)	標準偏差
フェニル酪酸	投与前	定量限界未満	−
	1 時間後	94.880	76.906
	4 時間後	34.518	42.888
フェニル酢酸	投与前	定量限界未満	−

	1 時間後	12.591	12.815
	4 時間後	19.440	16.524
フェニルアセチルグルタミン	投与前	6.794	6.739
	1 時間後	27.488	15.354
	4 時間後	66.973	50.512

n=8、定量限界：5 μg/mL 未満

16.2 吸収

*16.2.1 食事の影響

健康成人 20 例を対象に、フェニル酪酸ナトリウム（4.3 g/m² 又は 1.4 g/m²）[注)] を朝食 30 分前、又は朝食直後に経口投与した。その結果、朝食 30 分前に投与したときのフェニル酪酸の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}10}$ は、朝食直後に投与したときと比較して、4.3 g/m² 群でそれぞれ 1.37 倍及び 1.21 倍、1.4 g/m² 群でそれぞれ 2.33 倍及び 1.59 倍であった [8]。

また、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症患者 7 例を対象にフェニル酪酸ナトリウム 150 mg/kg を朝食 30 分前、朝食直前又は直後に経口投与した。その結果、朝食 30 分前に投与したときのフェニル酪酸の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4\,h}$ は、朝食直後に投与したときと比較して、それぞれ 2.47 倍及び 2.43 倍であった。なお、朝食 30 分前及び直前に投与したときのフェニル酪酸の薬物動態パラメータに明確な差異は認められなかった [9]。

16.4 代謝

健康成人男性 2 例又は 1 例に、フェニル酪酸ナトリウム（2.5 g 又は 5 g）[注)] を単回経口投与したとき、速やかに体内に吸収された後、β 酸化を受け、活性代謝物であるフェニル酢酸に代謝された。フェニル酢酸は、体内のグルタミンと結合してフェニルアセチルグルタミンを形成する [10)、11)]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人男性 2 例又は 1 例に、フェニル酪酸ナトリウム（2.5 g 又は 5 g）[注)] を単回経口投与したとき、フェニルアセチルグルタミンとして、尿中に排泄された。投与 8 時間以内に投与されたフェニル酪酸ナトリウムの約 71～82%、投与 24 時間以内に約 92%がフェニルアセチルグルタミンとして腎排泄された [10)、11)]（外国人データ）。

健康成人男性 2 例を対象にフェニル酢酸の ^{14}C 標識体（1 mg/kg）[注)] を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに投与量の 98%が尿中に排泄され、組成比はフェニル酢酸のグルタミン抱合体（フェニルアセチルグルタミン）93%、グリシン抱合体＜0.05%、タウリン抱合体 6%であり、未変化体は検出されなかった [12)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝硬変患者

（1）単回投与 [13)]

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

（2）反復投与 [14)]

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

*16.7 薬物相互作用

16.7.1 臨床薬物相互作用試験 [15)]

（1）ミダゾラム

健康成人 24 例にフェニル酪酸グリセロール 4.4 g を 1 日 3 回経口投与し、ミダゾラム（CYP3A 基質）3 mg を単回経口併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.74 及び 0.68 であった。［10.2 参照］

注）本剤の承認された用法・量は、以下のとおりである。

〈尿素サイクル異常症〉

成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 9.9～13.0 g/m²（体表面積）、体重 20 kg 未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 450～600 mg/kg を 3～6 回に分割し食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型〉

成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 9.75 g/m²（体表面積）を 3 回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週後、1 日 13.0 g/m² に増量する。患者の状態により、1 日 13.0 g/m² は 9.75 g/m² に 1 日 9.75 g/m² は 6.5 g/m² に減量する。体重 20 kg 未満の乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 450 mg/kg を 3 回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週後、1 日 600 mg/kg に増量する。患者の状態により 1 日 600 mg/kg は 450 mg/kg に 1 日 450 mg/kg は 300 mg/kg に減量する。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈尿素サイクル異常症〉

17.1.1 国内第 I / II 相試験 [7)]

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

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

17.1.2 海外第 III 相試験 [16)]

海外の尿素サイクル異常症患者 183 例（オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 122 例、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症 39 例及びカルバミルリン酸合成酵素欠損症 22 例）を対象に、新生児、幼児及び体重 20 kg 未満の小児ではフェニル酪酸ナトリウムとして 450～600 mg/kg/日、体重 20 kg 以上の小児、10 代の患者及び成人患者ではフェニル酪酸ナトリウムとして 9.9～13.0 g/m²/日を経口投与（必須アミノ酸や蛋白質の摂取量維持のための食事療法も併用）した。有効性評価対象 183 例のうち 139 例が生存し、全体の生存率は約 76%であった。高アンモニア血症は評価可能

症例 173 例のうち 29%の被験者で発症しなかった。血漿中のアンモニア濃度は 85 例で測定され、281 回の測定値のうち 61.2%は検査施設の基準範囲内であった。また、85 例中 17 例（6%）は基準範囲値上限の 2 倍以上高かった。

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

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型〉

*17.1.3 国内第 II 相試験 [17]（UMIN000024753）

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型患者 6 例を対象に本剤 450 mg/kg/日～600 mg/kg/日を 1 日 3 回（患者の状態に応じて適宜増減）食前に 52 週間投与した時の有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目である 24 週後の肝組織像スコアにおける有効割合 a) は 50%（3/6 例）であった。血液マーカー（AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン及び直接ビリルビン）及び皮膚そう痒感の評価指標（Visual Analogue Scale（VAS)、5-D かゆみスケール及び Pruritus score）は、いずれも投与前に比べ、投与 52 週後まで経時的に改善する傾向が認められた。副作用の発現割合は 83.3%（5/6 例）であった。発現した副作用は、アミノ酸濃度減少 3 例（50.0%)、肝酵素上昇 2 例（33.3%)、高尿酸血症、高アルカリホスファターゼ血症、悪心、嘔吐、アミノ酸濃度増加各 1 例（16.7%）であった。

a)「改善」又は「変化なし」を有効と定義

17.3 その他

〈尿素サイクル異常症〉

17.3.1 国内臨床研究 [18]

日本人尿素サイクル異常症患者であるオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 6 例（新生児発症型 1 例、遅発型 5 例）を対象に本剤（錠剤 1 例、顆粒剤 5 例）を 450～600 mg/kg/日（体重 20 kg 未満）又は 9.9～13.0 g/m²/日（体重 20 kg 以上）を 1 日 3 回食後（患者の食事摂取量に合わせ適宜増減。アルギニンとシトルリンの併用は可）12 ヶ月投与した結果、服薬コンプライアンスを保つことが困難な 1 例を除き、血中アンモニアのコントロールに有用で、ほとんどの症例で摂取蛋白量の増加が示された。

副作用は、6 例中 4 例に分岐鎖アミノ酸の低下が認められた。

〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型〉

*17.3.2 国内臨床研究 [19]

日本人進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型患者 3 例に本剤 200 mg/kg/日を 4 回に分けて投与を開始し、治療効果と安全性を確認しながら 500 mg/kg/日を上限に漸増し、6 ヶ月間治療を行った。その結果、いずれの患者においても本剤 500 mg/kg/日の治療により難治性そう痒の評価指標（Whitington scale：Pruritus score と同一）が 4 から 2 に改善したが、本剤の投与終了後にベースラインと同程度となった。本剤の投与により Bile Salt Export Pump（BSEP）の発現量は増加したが肝組織像には変化を認めず、また、投与期間中、肝機能検査値の改善は認められなかった。6 ヶ月間の治療中及び治療後にいずれの患者も有害事象は認められなかった。

注）本剤の承認された用法・用量は、以下のとおりである。
〈尿素サイクル異常症〉
成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 9.9～13.0 g/m²（体表面積）、体重 20 kg 未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 450～600 mg/kg を 3～6 回に分割し食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。
〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型〉
成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 9.75 g/m²（体表面積）を 3 回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週後、1 日 13.0 g/m² に増量する。患者の状態により、1 日 13.0 g/m² は 9.75 g/m² に 1 日 9.75 g/m² は 6.5 g/m² に減量する。体重 20 kg 未満の乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日 450 mg/kg を 3 回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週後、1 日 600 mg/kg に増量する。患者の状態により 1 日 600 mg/kg は 450 mg/kg に 1 日 450 mg/kg は 300 mg/kg に減量する。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

＜尿素サイクル異常症＞

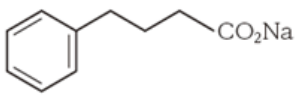
18.1.1 尿素サイクル異常症患者では残余窒素の尿素としての排泄が不十分となることにより高アンモニア血症を呈する。フェニル酪酸ナトリウムは、ヒト生体内でβ酸化により速やかにフェニル酢酸に代謝されてグルタミンと結合し、フェニルアセチルグルタミンとして尿中に排泄される [12)、20)]。αケトグルタル酸からグルタミン酸を経てグルタミンが生合成される過程で、アンモニア 2 分子が取り込まれるため、フェニル酪酸ナトリウム 1 分子により残余窒素 2 原子が排泄される。

＜進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型＞

*18.1.2 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症は、各種遺伝子変異により肝臓から胆汁が排泄できなくなり胆汁がうっ滞し、肝細胞等が障害されることで生じる。進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型では肝細胞から胆汁酸を排出する BSEP の肝細胞毛細胆管側膜上における発現量低下が示されており、病態発症の一因となっている。また、他の多くの病型でも BSEP の二次的な発現低下が示されており、病態発症の一因となることが示唆されている。フェニル酪酸ナトリウムは BSEP の細胞膜発現量を増加させ胆汁酸の細胞外排泄を促進する作用を有している [21、22]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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



20. 取扱い上の注意

無包装開放状態で吸湿することが認められているため、開栓後は防湿に留意すること。［14.1.1 参照］

22. 包装

〈ブフェニール錠 500 mg〉

（バラ：チャイルドレジスタンスキャップ、プラスチック

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

*23. 主要文献

1) 社内資料：ラットを用いた 24 カ月がん原性試験（フェニル酪酸グリセロール、2025 年 12 月 22 日承認、CTD 2.6.6.5.1）
2) 社内資料：新生児ラットを用いた反復投与毒性試験（フェニル酪酸グリセロール、2025 年 12 月 22 日承認、CTD 2.6.6.6.4.2）
3) 社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生試験（フェニル酪酸グリセロール、2025 年 12 月 22 日承認、CTD 2.6.6.6.2.2）
4) Loo YH, et al.: Dev Neurosci. 1983-1984; 6: 227-234.
5) Fulton TR, et al.: Life Sci. 1980; 27: 1271-1281.
6) 社内資料: 海外健康成人の薬物動態（StudyIV-6））（2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.1）
7) 社内資料: 国内第 I / II 相試験（CM02-001 試験 2013 年 9 月 27 日治験総括報告書最終報告）（2012 年 9 月 28 日承認）
8) Osaka S, et al. Mol Gen Metab 2021; 132: 220-226.
9) Nakano S, et al.: Sci Rep. 2019; 9: 17075.
10) 社内資料: 海外健康成人 2 例単回投与時薬物動態（StudyIV-4）（2012 年 9 月 28 日承認 CTD2.7.6.2）
11) 社内資料: 海外健康成人 1 例単回投与時薬物動態（StudyIV-5）（2012 年 9 月 28 日承認 CTD2.7.6.3）
12) James MO, et al.: Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1972; 182: 25-35.
13) 社内資料: 海外肝硬変患者 4 例単回投与時薬物動態（StudyIV-15）（2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.5）
14) 社内資料: 海外肝硬変患者 6 例反復投与時薬物動態（StudyIV-16）（2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.6）
15) 社内資料：HPN-100-019 試験（フェニル酪酸グリセロール、2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.7.6.1）
16) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験（StudyIV-17）（2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.7）
17) 社内資料: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型を対象とした KDN-413 の有効性と安全性の検討を目的とした医師主導治験成績（CTD2.7.6.1）
18) 小松崎匠子ほか．：日本小児科学会雑誌 2012; 116: 842-848.
19) Hasegawa Y, et al.: Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 89.
20) Moldave K, et al.: Biol Chem. 1957; 229: 463-476.
21) Hayashi H, et al.: Hepatology 2007; 45: 1506-1516.
22) Hayashi H, et al.: Hepatology 2012a; 55: 1889-1900.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

フェニル酪酸ナトリウム

ブフェニール®錠 500 mg

ブフェニール®顆粒 94%

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

株式会社オーファンパシフィック

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称（JAN）

一般的名称（JAN）は、以下のとおり決定され、「医薬品の一般的名称について」（平成 23 年 9 月 2 日付薬食審査発 0902 第 4 号）にて通知された。

日本名：フェニル酪酸ナトリウム
英　名：Sodium Phenylbutyrate
化学名：（日本名）4-フェニル酪酸ナトリウム
（英　名）Sodium 4-phenylbutanoate

薬食審査発０９０２第４号
平成２３年９月２日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

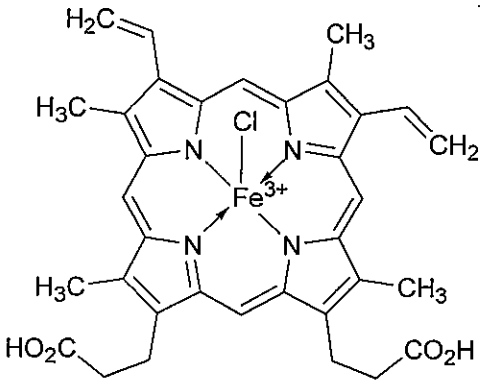
なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

山梨県
衛生薬務課
23.9.-7
衛薬　第　号

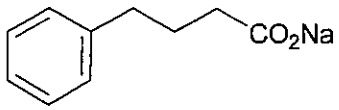
別添

別表１　INNとの整合性が図られる可能性のあるもの
（平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号：　　23-1-A1
JAN（日本名）：ヘミン
JAN（英　名）：Hemin

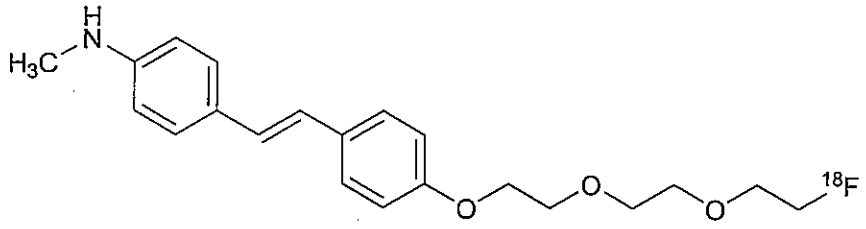


登録番号：　　23-1-A2
JAN（日本名）：フェニル酪酸ナトリウム
JAN（英　名）：Sodium Phenylbutyrate

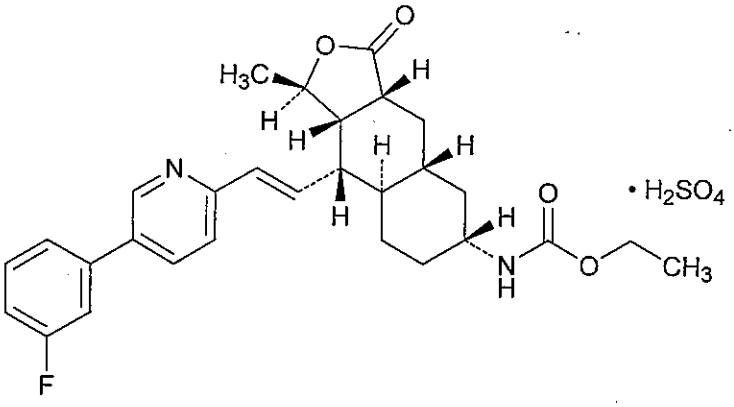


別表２　INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号：　　23-1-B1
JAN（日本名）：フロルベタベン(^{18}F)
JAN（英　名）：Florbetaben(^{18}F)



登録番号：　　23-1-B2
JAN（日本名）：ボラパキサル硫酸塩
JAN（英　名）：Vorapaxar Sulfate



フェニル酪酸ナトリウム

ブフェニール®錠 500 mg

ブフェニール®顆粒 94%

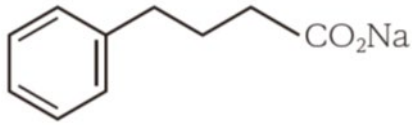
第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

株式会社オーファンパシフィック

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	一般名：フェニル酪酸ナトリウム　Sodium Phenylbutyrate（JAN） 化学名：4-フェニル酪酸ナトリウム　Sodium 4-phenylbutanoate
構造式	
効能・効果	尿素サイクル異常症
用法・用量	通常、成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 9.9～13.0 g/m^2（体表面積）を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。体重 20 kg 未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450～600 mg/kg を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。 投与は少量より開始し、患者の状態、血中アンモニア濃度、血漿中アミノ酸濃度等を参考に適宜増減する。また、食事制限及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。
劇薬等の指定	なし
市販名及び有効成分・分量	ブフェニール錠 500 mg： 1 錠中フェニル酪酸ナトリウムとして 500 mg 含有。 ブフェニール顆粒 94%： 1 g 中フェニル酪酸ナトリウムとして 0.94 g 含有。
毒性	フェニル酪酸ナトリウムを用いた毒性試験は実施されていないが、全ての試験は活性代謝物であるフェニル酢酸を用いて実施された。 単回投与毒性試験

動物	性別	投与経路	LD_{50}（mg/lg）
マウス	雌雄	強制経口	2200
ラット	雌雄	強制経口	2200
モルモット	記載なし	強制経口	2250

	反復投与毒性試験 反復投与毒性試験は実施されていない。
副作用	国内第 I/II 相試験における副作用の発現率は 45.5%（5/11 例）であった。発現した副作用は、高アンモニア血症（4 例［36.4%］）、脱毛症（3 例［27.3%］）、アミノ酸濃度減少、人格変化、運動失調、頭痛、腹部不快感、悪心、流涎過多、肝機能障害、発疹（各 1 例［9.1%］）であった、また、国内臨床研究では 6 例中 4 例に副作用として分岐鎖アミノ酸の低下が認められた。（承認時） 海外第 III 相試験において、総投与症例数 208 例のうち安全性の評価が可能であった 183 例中、副作用は 34 例（18.6%）に 54 件報告された。全体で 2 例以上の副作用は、月経障害（10 例［5.5%］）、体臭（7 例［3.8%］）、無月経（5 例［2.7%］）、体重増加（4 例［2.2%］）、嘔吐（3 例［1.6%］）、味覚倒錯、肺炎（各 2 例［1.1%］）であった。
会社	シミックホールディングス株式会社　製剤：輸入

（追加）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	・尿素サイクル異常症 ・進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型
用法・用量	＜尿素サイクル異常症＞ 通常、成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 9.9～13.0 g/m^2（体表面積）を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。体重 20 kg 未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450～600 mg/kg を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。 投与は少量より開始し、患者の状態、血中アンモニア濃度、血漿中アミノ酸濃度等を参考に適宜増減する。また、食事制限及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。 ＜進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型及び 2 型＞ 通常、成人及び体重 20 kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 9.75 g/m^2（体表面積）を 3 回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週後、1 日あたり 13.0 kg/m^2 に増量する。患者の状態により 1 日あたり 13.0 g/m^2 は 9.75 g/m^2 に、1 日あたり 9.75 g/m^2 は 6.5 g/m^2 に減量する。体重 20 kg 未満の乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450 mg/kg を 3 回に分割し、食前に経口投与する。投与開始 4 週間後、1 日あたり 600 mg/kg に増量する。患者の状態により 1 日あたり 600 mg/kg は 450 mg/kg に､1 日あたり 450 mg/kg は 300 mg/kg に減量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	副作用発現率：5 / 6 例（83.3%） 副作用の種類　発現例数（%）［件数］ アミノ酸濃度減少　3 例（50.0%）4 件 肝酵素上昇　2 例（33.3%）2 件 悪心　1 例（16.7%）1 件 嘔吐　1 例（16.7%）1 件 アミノ酸濃度増加　1 例（16.7%）1 件 高尿酸血症　1 例（16.7%）1 件 高アルカリフォスファターゼ血症　1 例（16.7%）1 件
会社	株式会社オーファンパシフィック　製剤：輸入

第4部　非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1　効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	-	4-Phenylbutyrate Enhances the Cell Surface Expression and the Transport Capacity of Wild-Type and Mutated Bile Salt Export Pumps	-	東京大学	国内	参考
4.2.1.1-2	-	AP2 Adaptor Complex Mediates Bile Salt Export Pump Internalization and Modulates Its Hepatocanalicular Expression and Transport Function	-	東京大学	国内	参考
4.2.1.1-3	-	4-Phenylbutyrate modulates ubiquitination of hepatocanalicular MRP2 and reduces serum total bilirubin concentration	-	東京大学	国内	参考
4.2.1.2　副次的薬理試験						
該当する資料なし						
4.2.1.3　安全性薬理試験						
該当する資料なし						
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験						
該当する資料なし						
4.2.2 薬物動態試験						
該当する資料なし						
4.2.3 毒性試験						
該当する資料なし						

4.3　参考文献

4.3-1	Cai SY, Gautam S, Nguyen T, et al. ATP8B1 deficiency disrupts the bile canalicular membrane bilayer structure in hepatocytes, but FXR expression and activity are maintained. Gastroenterology. 2009; 136: 1060—1069.
4.3-2	Hasegawa Y, Hayashi H, Naoi S. Kondou H, Bessho K, Igarashi K, et al. Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014; 9:89.
4.3-3	Hayashi H, Takada T, Suzuki H, Akita H, Sugiyama Y. Two Common PFIC2 Mutations Are Associated With the Impaired Membrane Trafficking of BSEP/ABCB11. Hepatology 2005; 41(4): 916—924.
4.3-4	Ismail H, Kalicinski P, Markiewicz M, et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliarydiversion. Pediatr Transplant 1999; 3: 219—224.
4.3-5	Jansen PL, Strautnieks SS, Jacquemin E, Hadchouel M, Sokal EM, Hooiveld GJ, et al. Hepatocanalicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Gastroenterology 1999; 117: 1370—1379.
4.3-6	Paulusma CC, Groen A, Kunne C, et al. Atp8b1 deficiency in mice reduces resistance of the canalicular membrane to hydrophobic bile salts and impairs bile salt transport. Hepatology 2006; 44: 195—204.
4.3-7	Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. Nat Genet 1998; 20: 233—238.
4.3-8	Whitington PF, Whitington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. Gastroenterology 1988; 95:130—136.

第5部　臨床試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.2　臨床試験一覧表							
5.2		全臨床試験一覧表	-				
5.3　試験報告書及び関連情報							
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1-1	AL-6626-G	LC/MS/MS法によるヒト血漿中フェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの濃度の測定．測定番号：AL-6626-G	2017年3月24日-2021年3月24日	積水メディカル株式会社	国内	参考	無
5.3.1-2	RA-5162	ヒト血漿中フェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの濃度測定法バリデーション．試験番号：RA-5162	2017年3月24日-2018年5月15日	積水メディカル株式会社	国内	参考	無
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当する資料なし							
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	CR-4	A randomized trial to examine the impact of food on pharmacokinetics of 4-phenylbutyrate and change in amino acid availability after a single oral administration of sodium 4-phenylbutyrarte in healthy volunteers	2017年6月15日-2021年12月2日	順天堂大学、他	国内	参考	無
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	CR-2	Effect of food on the pharmacokinetics and therapeutic efficacy of 4-phenylbutyrate in progressive familial intrahepatic cholestasis	2016年11月14日-2020年3月31日	東京大学、他	国内	参考	無
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
該当する資料なし							
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	KDN-413-P2	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型を対象としたKDN-413の有効性と安全性の検討を目的とした医師主導治験（投与52週後）	2017年2月15日-2020年9月30日	大阪大学、他	国内	評価	有
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	CR-1	Improved liver function and relieved pruritus after 4-phenylbutyrate therapy in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2	-	東京大学	国内	参考	無
5.3.5.4-2	CR-3	Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1	-	大阪大学	国内	参考	無
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	periodic-safety-update-report	Periodic Safety Update Report (PSUR) For Sodium phenylbutyrate From January 1, 2022 to December 31, 2024	2016年1月1日-2018年12月31日	USA, EU, UK, Japan, Kuwait	海外	参考	無
5.3.6-2	buphenyl-postmark-surv	ブフェニール再審査申請資料（再審査期間：2012 年 9 月 28 日～2022 年 9 月 27 日）	2012年9月28日-2022年9月27日	株式会社オーファンパシフィック	国内	参考	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
該当する資料なし							
5.4　参考文献							
5.4-1	Chen F, Ananthanarayanan M, Emre S, Neimark E, Bull LN, Knisely AS, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis, type 1, is associated with decreased farnesoid X receptor activity. Gastroenterology. 2004 Mar; 126(3): 756-64.						
5.4-2	Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis 2009; 4: 1.						

添付資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.4-3	Girard M, Lacaille F, Verkarre V, Mategot R, Feldmann G, Grodet A, et al. MYO5B and bile salt export pump contribute to cholestatic liver disorder in microvillous inclusion disease. Hepatology. 2014 Jul; 60(1): 301-10.						
5.4-4	Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, Manickam K, Kim MS, Kim KH, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. Nat Commun. 2016 Feb 18;7: 10713.						
5.4-5	Hasegawa Y, Hayashi H, Naoi S. Kondou H, Bessho K, Igarashi K, et al. Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 89.						
5.4-6	Hayashi H, Takada T, Suzuki H, Akita H, Sugiyama Y. Two common PFIC2 mutations are associated with the impaired membrane trafficking of BSEP/ABCB11. Hepatology 2005; 41: 916-924.						
5.4-7	Hayashi H, Sugiyama Y. 4-phenylbutyrate enhances the cell surface expression and the transport capacity of wild-type and mutated bile salt export pumps. Hepatology 2007; 45: 1506-1516.						
5.4-8	Hayashi H, Inamura K, Aida K, Naoi S, Horikawa R, Nagasaka H, et al. AP2 adaptor complex mediates bile salt export pump internalization and modulates its hepatocanalicular expression and transport function. Hepatology 2012a; 55: 1889-1900.						
5.4-9	Hayashi H, Mizuno T, Horikawa R, Nagasaka H, Yabuki T, Takikawa H, et al. 4-Phenylbutyrate modulates ubiquitination of hepatocanalicular MRP2 and reduces serum total bilirubin concentration. J Hepatol 2012b ; 56: 1136-1144.						
5.4-10	Hori T, Egawa H, Takada Y, Ueda M, Oike F, Ogura Y, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan. Clin Transplant. 2011; 25: 776-785.						
5.4-11	Jansen PL, Strautnieks SS, Jacquemin E, Hadchouel M, Sokal EM, Hooiveld GJEJ, et al. Hepatocanalicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Gastroenterology 1999; 117: 1370-1379.						
5.4-12	Jara P, Hierro L, Martínez-Fernández P, Alvarez-Doforno R, Yánez F, Diaz MC, et al. Recurrence of bile salt export pump deficiency after liver transplantation. N Engl J Med 2009; 361: 1359-1367.						
5.4-13	Keitel V, Burdelski M, Vojnisek Z, Schmitt L, Häussinger D, Kubitz R. De novo bile salt transporter antibodies as a possible cause of recurrent graft failure after liver transplantation: a novel mechanism of cholestasis. Hepatology 2009; 50: 510-517.						
5.4-14	Kondou H, Nakano S, Mizuno T, Bessho K, Hasegawa Y, Nakazawa A, et al. Clinical symptoms, biochemistry, and liver histology during the native liver period of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. Orphanet J Rare Dis 2024; 19: 57.						
5.4-15	Nakano S, Osaka S, Sabu Y, Minowa K, Hirai S, Kondou H, et al. Effect of food on the pharmacokinetics and therapeutic efficacy of 4-phenylbutyrate in progressive familial intrahepatic cholestasis. Sci Rep 2019; 9: 17075.						
5.4-16	Naoi S, Hayashi H, Inoue T, Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, et al. Improved liver function and relieved pruritus after 4-phenylbutyrate therapy in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. J Pediatr 2014; 164: 1219-1227.						
5.4-17	Okamoto T, Sonoda M, Ogawa E, Ito S, Togawa T, Hayashi H, et al. Long-term outcomes of living-donor liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021; 72: 425-429.						
5.4-18	Osaka S, Nakano S, Mizuno T, Hiraoka Y, Minowa K, Hirai S, et al. A randomized trial to examine the impact of food on pharmacokinetics of 4-phenylbutyrate and change in amino acid availability after a single oral administration of sodium 4-phenylbutyrarte in healthy volunteers. Mol Genet Metab 2021; 132: 220-226.						
5.4-19	Pan Q, Luo G, Qu J, Chen S, Zhang X, Zhao N. A homozygous R148W mutation in Semaphorin 7A causes progressive familial intrahepatic cholestasis. EMBO Mol Med. 2021 Nov 8; 13(11): e14563.						
5.4-20	Paulusma CC, Groen A, Kunne C, Ho-Mok KS, Spijkerboer AL, Rudi de Waart D, et al. Atp8b1 deficiency in mice reduces resistance of the canalicular membrane to hydrophobic bile salts and impairs bile salt transport. Hepatology. 2006 Jul; 44(1): 195-204.						
5.4-21	Paulusma CC, de Waart DR, Kunne C, Mok KS, Elferink RP. Activity of the bile salt export pump (ABCB11) is critically dependent on canalicular membrane cholesterol content. J Biol Chem. 2009 Apr 10; 284(15): 9947-54.						
5.4-22	Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. Nat Genet 1998; 20: 233-238.						
5.4-23	Xu J, Kausalya PJ, Van Hul N, Caldez MJ, Xu S, Ong AGM, et al. Protective Functions of ZO-2/Tjp2 Expressed in Hepatocytes and Cholangiocytes Against Liver Injury and Cholestasis. Gastroenterology. 2021 May; 160(6): 2103-2118.						
5.4-24	厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）分担研究報告書. 小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究　進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究. （H28-難治等(難)-一般-021）. P321-324.						
5.4-25	近藤 宏樹. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症. 新薬と臨牀. 2022; 71(4): 442-447.						
5.4-26	難病情報センター. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（指定難病338）. （https://www.nanbyou.or.jp/entry/22459）2025年4月1日アクセス						