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 2 部 CTD の概要

2.4 非臨床試験の概括評価

株式会社オーファンパシフィック

略号一覧表

略語・略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
AUC	Area Under The Blood Concentration-Time Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BSEP	Bile Salt Export Pump	胆汁酸輸送タンパク質（トランスポーター）
C_{max}	Maximum Drug Concentration	最高血中濃度
CTD	Common Technical Document	コモンテクニカルドキュメント
PFIC	Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
PFIC 2	Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 2	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型
QOL	Quality of Life	生活の質
UCD	Urea Cycle Disorders	尿素サイクル異常症

目次

頁
略号一覧表 2
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 4
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.4 毒性試験 4
2.4.5 総括及び結論 5
2.4.6 参考文献 5

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

フェニル酪酸ナトリウムは、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、同顆粒 94%として製造販売している尿素サイクル異常症（UCD）の治療薬の有効成分である。

フェニル酪酸ナトリウムは *in vitro* 並びに *in vivo* にて Bile Salt Export Pump（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ことが見出された[Hayashi H, 2007]。PFIC の一病型である PFIC 2 は、BSEP 遺伝子の変異により発症する。遺伝子変異に伴う病態発症の一因として、肝細胞毛細胆管側膜上における BSEP の発現量低下が示唆されており[Hayashi H, 2005]、フェニル酪酸ナトリウムが PFIC の治療薬となることが期待される。

尿素サイクル異常症を効能・効果としたブフェニールの初回承認時には、PFIC に関連する作用に係る薬理試験結果は提出されておらず、今回 PFIC を適応とした場合の非臨床試験に関する情報を改めて提出することとした。フェニル酪酸ナトリウムの PFIC 患者に対する効力を裏付ける試験として、既報論文[Hayashi H, 2007][Hayashi H, 2012a][Hayashi H, 2012b]を基に *in vitro* 及び *in vivo* 試験成績、並びにヒトにフェニル酪酸ナトリウムを投与したときの BSEP 発現、血清中ビリルビン値に及ぼす影響から考察した。なお、PFIC に対する適切な動物モデルは無いことから、動物モデルを用いた *in vivo* 試験は実施しなかった。

また、今回の申請にあたり、新たなフェニル酪酸ナトリウムの非臨床薬物動態試験及び非臨床毒性試験は実施しなかった。

2.4.2 薬理試験

今回の申請にあたり新たなフェニル酪酸ナトリウムの非臨床薬理試験は実施しなかった。

文献的考察から、フェニル酪酸ナトリウムがヒト BSEP 発現細胞において BSEP 発現量、並びにタウロコール酸の経細胞輸送を増加させることが明らかとなった。また、SD ラットにおいても、フェニル酪酸ナトリウムが肝実質細胞毛細胆管側膜分画での BSEP 発現量を増加させ、胆汁中へのタウロコール酸の排泄を増加させることも示された。更に、フェニル酪酸ナトリウムを投与した UCD 患者においても BSEP 発現量の増加及び血清中ビリルビン値の低下が認められた。

2.4.3 薬物動態試験

今回の申請にあたり新たなフェニル酪酸ナトリウムの非臨床薬物動態試験は実施しなかった。PFIC 患者への効能追加にあたり、PFIC 患者においては食前投与の用法を予定しているが、フェニル酪酸ナトリウムを食前に投与した場合には、食事直後に投与した場合と比較してフェニル酪酸の C_{max}、AUC が 2～3 倍程度高くなることが明らかとなっている［CTD M2.5］。

2.4.4 毒性試験

今回の申請にあたり新たなフェニル酪酸ナトリウムの非臨床毒性試験は実施しなかった。

2.4.5 総括及び結論

野生型あるいは変異型（E297G 変異型、D482 変異型）BSEP 発現 MDCKII 細胞においてフェニル酪酸ナトリウムは 1 mmol/L の濃度で[^{3}H]タウロコール酸の経細胞輸送を増加させた。また、SD ラットにおいて本薬を 0.6 g/kg/日の用量で 10 日間反復経口投与したところ、肝実質細胞から胆汁中への[^{3}H]タウロコール酸の排泄が約 2 倍に増加し、投与後の肝臓から調製した肝実質細胞毛細胆管側膜分画での BSEP 発現量が対照群の約 3.2 倍に増加した。更に、フェニル酪酸ナトリウムを投与した UCD 患者においても BSEP 発現量の増加及び血清中の胆汁酸濃度の低下が認められた。これらのことから、フェニル酪酸ナトリウムは、肝実質細胞毛細胆管側膜上の BSEP 発現の低下した PFIC 2 患者において、BSEP 発現を高め、胆汁酸の胆汁排泄能を増強することにより病態を改善すると期待される。

結論として、フェニル酪酸ナトリウムは BSEP の発現増加を介して胆汁酸の胆汁排泄能を増強し、PFIC 患者の肝内胆汁酸排泄能の低下に基づく胆汁うっ滞に関連する症状を改善することが期待される。また、初回申請時に提出された文献情報を含む非臨床試験の結果及び既存情報から、ヒトにおける安全性について評価されているものと考えられる。

2.4.6 参考文献

- 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.
- 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(6): 1506-1516.
- 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(6): 1889-1990.
- 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 Hepatology. 2012b; 56 (5): 1136-1144.