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

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

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）
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸輸送タンパク質（トランスポーター）
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

目次

頁
略号一覧表 2
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1 緒言 4
2.6.1.1 名称及び化学構造式 4
2.6.1.2 フェニル酪酸ナトリウムの薬理作用 4
2.6.1.3 予定する効能・効果 4
2.6.1.4 予定する用法・用量 5
2.6.1.5 参考文献 5

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1　緒言

2.6.1.1　名称及び化学構造式

ブフェニールの名称及び化学構造式は以下のとおりである。

一般名：フェニル酪酸ナトリウム（Sodium Phenylbutyrate）（JAN）

化学名：Sodium 4-phenylbutanoate

構造式：

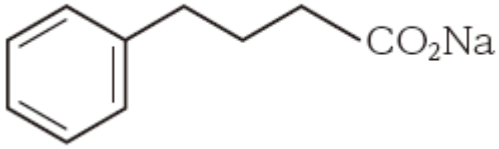


図 2.6.1-1　図 2.6.1-1 フェニル酪酸ナトリウムの構造

分子式：$C_{10}H_{11}O_2Na$

分子量：186.18

CAS 登録番号：1716-12-7

2.6.1.2　フェニル酪酸ナトリウムの薬理作用

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の治療薬の有効成分である。フェニル酪酸ナトリウムは、フェニル酢酸のプロドラッグであり、生体内でβ酸化によりフェニル酢酸に変換され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し、腎臓より尿中に排泄される。フェニル酢酸の排泄経路は尿素サイクルによるアンモニア排泄経路の代替経路といわれており、この経路を用いるフェニル酪酸ナトリウムは尿素サイクル異常症の標準的治療法として認められている。

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、胆汁酸の胆汁排泄を促進する作用を有することが見出された[Hayashi H, 2007]。本知見を基に、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型（PFIC 2）患者を対象としてフェニル酪酸ナトリウムの有効性及び安全性を検討する目的で医師主導治験が実施され、その結果フェニル酪酸ナトリウムは PFIC 2 患者に対して有効性を示すことが明らかとなり、また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された。このことから、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者への効能追加を申請することとした。

2.6.1.3　予定する効能・効果

（下線部：追加）

○ 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

2.6.1.4 予定する用法・用量

（下線部：追加）

〈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。

2.6.1.5 参考文献

- 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.

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

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

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）
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸輸送タンパク質（トランスポーター）
CL	Clearance	クリアランス
DPPIV	Dipeptidyl Peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
GFP	Green Fluorescent Protein	緑色蛍光タンパク
NaPB	4-Phenylbutyric Acid, Sodium Salt	フェニル酪酸ナトリウム
OTCD	Ornithine Transcarbamylase Deficiency	オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症
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
SD	Sprague Dawley (rat strain)	Sprague Dawley （ラットの系統名）
UCD	Urea Cycle Disorders	尿素サイクル異常症
WT	Wild Type	野生型

目次

頁
略号一覧表 2
2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.2.1 *in vitro* 薬理試験 4
2.6.2.2.1.1 *in vitro* におけるフェニル酪酸ナトリウムの BSEP 発現に及ぼす影響 4
2.6.2.2.2 *in vivo* 薬理試験 6
2.6.2.2.2.1 SD ラットを用いたフェニル酪酸ナトリウムの BSEP 発現量及び胆汁酸排泄能に及ぼす影響 6
2.6.2.2.2.2 日本人 UCD 患者の生検及び摘出肝の BSEP 発現に及ぼすフェニル酪酸ナトリウム投与の影響 7
2.6.2.2.2.3 日本人 UCD 患者の血清ビリルビン値に及ぼすフェニル酪酸の影響 8
2.6.2.3 副次的薬理試験 8
2.6.2.4 安全性薬理試験 8
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 9
2.6.2.6 考察及び結論 9
2.6.2.7 図表 10
2.6.2.8 参考文献 10

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

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、胆汁酸の胆汁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 の遺伝子異常により発症する。肝細胞毛細胆管側膜上における BSEP の発現量低下が本疾患の病態発症の一因となることが示唆されており[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製造販売承認申請（初回申請）では、PFIC に関連する作用について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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 *in vitro* 薬理試験

2.6.2.2.1.1 *in vitro* におけるフェニル酪酸ナトリウムの BSEP 発現に及ぼす影響

資料番号：［4.2.1.1-1］, [Hayashi H, 2007]

野生型あるいは変異型（E297G 変異型、D482G 変異型）のヒト BSEP 又は Green Fluorescent Protein（GFP）を発現させた MDCKII 細胞の細胞表面のビオチニレーションにより、細胞表面の BSEP 発現に及ぼすフェニル酪酸ナトリウムの BSEP 発現に及ぼす影響を観察した。また同様にヒト BSEP（野生型あるいは変異型細胞）発現 MDCKII 細胞を用いて、フェニル酪酸ナトリウムの[^{3}H]タウロコール酸の経細胞輸送に及ぼす影響を観察した。

1 mmol/L のフェニル酪酸ナトリウム添加 24 時間後の BSEP 発現量を検討した結果、細胞膜上の野生型、E297G 変異型、D482G 変異型の BSEP 発現量は、それぞれ非処理群の約 1.8、3.1、2.6 倍となった（図 2.6.2-1）。基底膜側（basal）の培養液に添加した[^{3}H]タウロコール酸の毛細胆管膜側（apical）の培養液中への輸送量は、GFP 発現細胞では、フェニル酪酸ナトリウムでの処理により、変化がなかったのに対し、野生型、E297G 変異型、D482G 変異型発現細胞では、それぞれ約 1.5、2.5、3.0 倍増加した（図 2.6.2-2）。細胞内の[^{3}H]タウロコール酸濃度を測定し、BSEP が発現する管腔側膜を介した[^{3}H]タウロコール酸輸送に対するフェニル酪酸ナトリウム（1 mmol/L）の効果を透過速度係数（PS_{apical}）を用いて定量的に評価した結果、野生型、E297G 変異型、D482G 変異型発現細胞において、フェニル酪酸ナトリウム処置群の PS apical はそれぞれ非処理群の約 1.7、3.0、2.8 倍であった（図 2.6.2-3）。

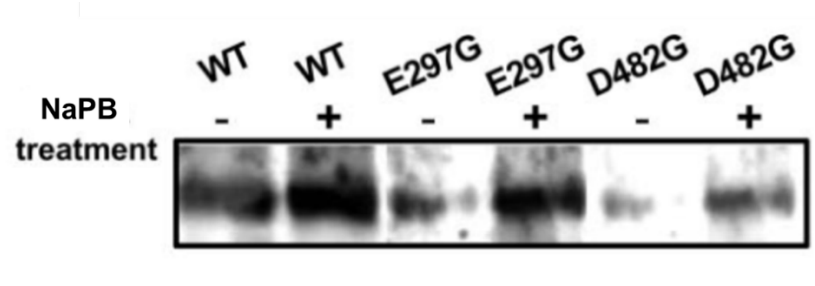


図 2.6.2-1 MDCKII 細胞における BSEP 発現に対するフェニル酪酸ナトリウムの影響

WT = 野生型; NaPB = フェニル酪酸ナトリウム; BSEP = Bile Salt Export Pump。フェニル酪酸ナトリウムの添加量は 1 mmol/L。

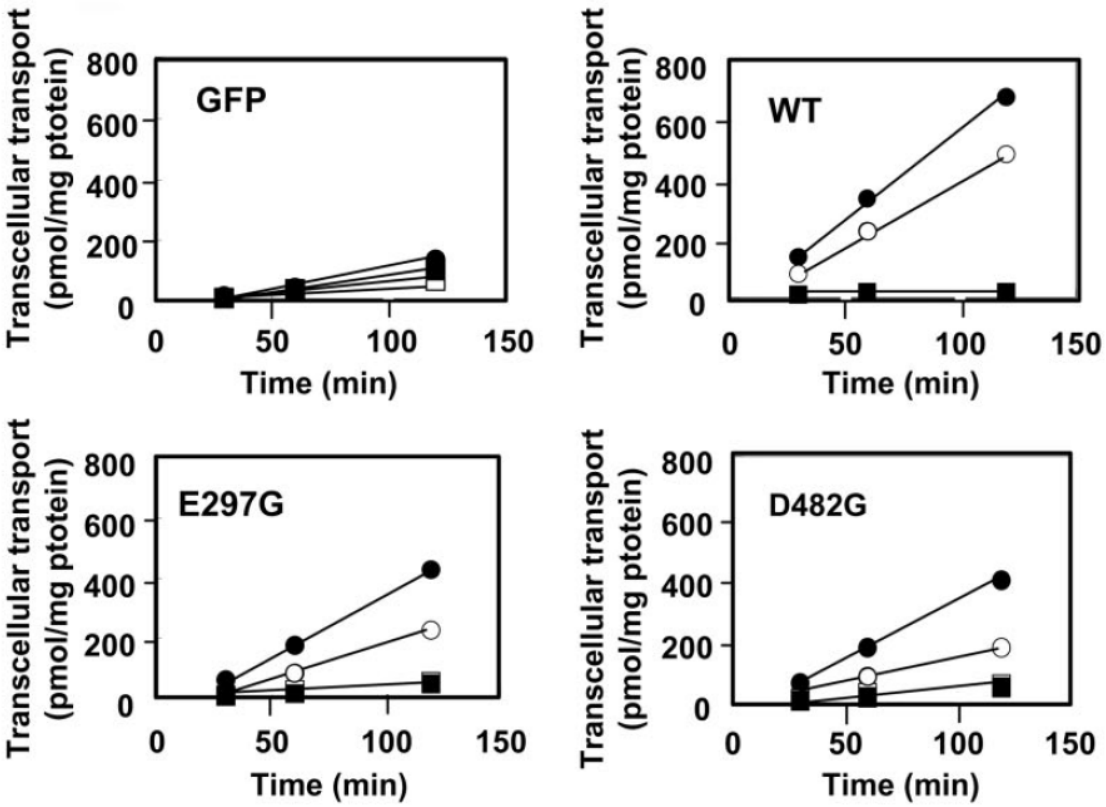


図 2.6.2-2 MDCKII 細胞における[^{3}H]タウロコール酸の経細胞輸送の経時的変化

GFP = Green Fluorescent Protein; WT = 野生型。○: 基底膜側から毛細胆管側への輸送（NaPB(-)）、●: 基底膜側から毛細胆管側への輸送（NaPB(+)）、□: 毛細胆管側から基底膜側への輸送（NaPB(-)）、■: 毛細胆管側から基底膜側への輸送（NaPB(+)）。フェニル酪酸ナトリウム（NaPB）の添加量は 1 mmol/L。データは平均値±標準誤差で示した。

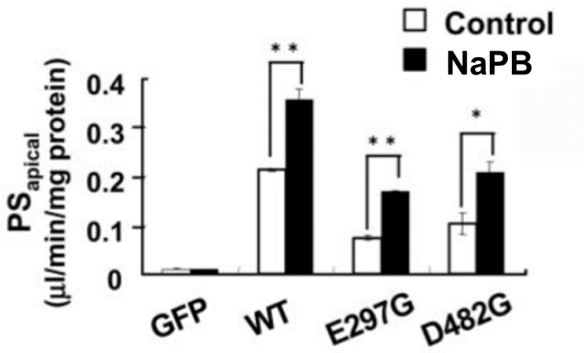


図 2.6.2-3　MDCKII 細胞の管腔側膜を介した[^{3}H]タウロコール酸の輸送に対するフェニル酪酸ナトリウムの影響

NaPB = フェニル酪酸ナトリウム; GFP = Green Fluorescent Protein; WT = 野生型。フェニル酪酸ナトリウム（NaPB）の添加量は 1 mmol/L。データは平均値+標準誤差で示した。* = p<0.05, ** = p<0.01。

2.6.2.2.2　*in vivo* 薬理試験

2.6.2.2.2.1　SD ラットを用いたフェニル酪酸ナトリウムの BSEP 発現量及び胆汁酸排泄能に及ぼす影響

資料番号：［4.2.1.1-1］, [Hayashi H, 2007]

SD ラットに対しフェニル酪酸ナトリウムを 0, 0.2, 0.6, 2.4 g/kg/日の用量で 10 日間反復経口投与した後、BSEP 基質である[^{3}H]タウロコール酸を静脈内に定速投与し、定常状態を作成した。血液中からの[^{3}H]タウロコール酸の消失を表すパラメータである CL_{total}、血液中から胆汁中への[^{3}H]タウロコール酸の排泄を表すパラメータである $CL_{bile,\ plasma}$ は、対照群とフェニル酪酸ナトリウム投与群との間で有意な差は認められなかった。フェニル酪酸ナトリウムは、0.6 g/kg/日までの範囲で用量依存的に肝臓中の[^{3}H]タウロコール酸濃度 $C_{ss\ liver}$ を低下させ、肝臓から胆汁中への[^{3}H]タウロコール酸の排泄を表すパラメータである $CL_{bile,\ liver}$ を用量依存的に増加させた。フェニル酪酸ナトリウム 0.6 g/kg/日群の $C_{ss\ liver}$ 及び $CL_{bile,\ liver}$ は非処理群に対してそれぞれ約 1/2 倍、約 2.0 倍であった（表 2.6.2-1）。0.6 g/kg/日のフェニル酪酸ナトリウムを 10 日間連続投与したラット肝臓から調製した肝毛細胆管側膜分画における BSEP 発現量を測定した結果、フェニル酪酸ナトリウム投与では対照の 3.2 倍であった（図 2.6.2-4）。比較対照として測定した P 糖タンパク及び DPPIV の発現量はフェニル酪酸ナトリウム投与の有無によって変化しなかった。以上のことから、フェニル酪酸ナトリウムは肝細胞毛細胆管側膜上の BSEP 発現量を増加させることにより胆汁酸排泄を増加させることが示唆された。

表 2.6.2-1　SD ラットにおける[^{3}H]タウロコール酸の薬物動態パラメータに対するフェニル酪酸ナトリウムの影響

	Vehicle (N=9)	NaPB (0.2g/kg/day) (N=3)	NaPB (0.6g/kg/day) (N=9)	NaPB (2.4g/kg/day) (N=3)
$C_{ss,\ plasma}$ *(ng/ml)*	2.0±0.2	2.6±0.2	2.0±0.2	3.3±0.7
$C_{ss,\ liver}$ *(ng/ml)*	5.1±0.6	3.8±0.7	2.6±0.5***	5.9±1.8
$V_{ss,\ bile}$ *(ng/min/kg)*	64.4±2.1	66.5±1.6	67.9±6.8	73.3±6.4
CL_{total} *(ml/min/kg)*	29.4±3.8	26.6±3.8	30.7±3.7	29.6±3.5
$CL_{bile,\ plasma}$ *(ml/min/kg)*	31.4±4.2	26.3±2.0	32.3±2.9	23.9±4.7
$CL_{bile,\ liver}$ *(ml/min/kg)*	14.2±3.0	19.0±3.9	29.3±6.1***	19.2±3.2

Data represent the mean ±SEM. ***, P < 0.001

NaPB = フェニル酪酸ナトリウム。SD ラットに NaPB を 10 日間投与した後に[^{3}H]タウロコール酸を定速静脈内投与し、[^{3}H]タウロコール酸の薬物動態パラメータを算出した。

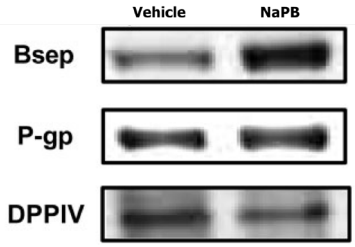


図 2.6.2-4　フェニル酪酸ナトリウム 0.6 g/kg/日 10 日間反復投与時の SD ラット肝実質細胞毛細胆管側膜における BSEP 発現量

NaPB = フェニル酪酸ナトリウム; BSEP = Bile Salt Export Pump; P-gp = P 糖タンパク; DPPIV = Dipeptidyl Peptidase 4。

2.6.2.2.2.2　日本人 UCD 患者の生検及び摘出肝の BSEP 発現に及ぼすフェニル酪酸ナトリウム投与の影響

資料番号：［4.2.1.1-2］[Hayashi H, 2012a]

UCD の一種であるオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症（OTCD）日本人患者の確定診断の目的で採取された肝生検サンプル及び肝移植で生じる摘出肝を用いて BSEP の発現量を比較した（レトロスペクティブ研究）。フェニル酪酸ナトリウムの投与期間及び投与量は患者により異なっている。診断時の肝生検サンプル（フェニル酪酸ナトリウム未投与時）と移植時の摘出肝（フェニル酪酸ナトリウム投与後）から粗膜分画を調製し、BSEP 発現量をウエスタンブロット法にて評価した。移植時の摘出肝では、診断時の肝生検サンプルと比較して約 2.16 倍、OTCD 患者ではないドナーサンプルと比較して約 2.70 倍の BSEP の高値が認められた（図 2.6.2-5）。

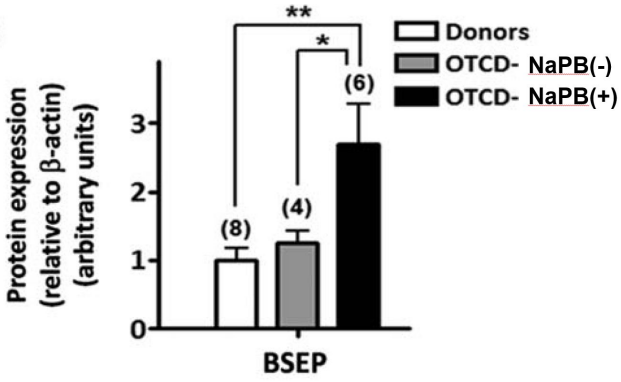


図 2.6.2-5 UCD 患者の肝生検及び摘出肝の BSEP 発現

NaPB = フェニル酪酸ナトリウム; BSEP = Bile Salt Export Pump。（）内は例数。* = p<0.05; ** = p<0.01。データは平均値+標準誤差で示した。

2.6.2.2.2.3 日本人 UCD 患者の血清ビリルビン値に及ぼすフェニル酪酸の影響

資料番号：［4.2.1.1-3］, [Hayashi H, 2012b]

UCD の一種である OTCD 患者にフェニル酪酸ナトリウムを投与したときの血清中の総ビリルビン濃度について検討した。フェニル酪酸ナトリウムの投与期間及び投与量は患者により異なっている。フェニル酪酸ナトリウム投与後には投与開始前と比較して血清中ビリルビン値が有意に低下していた（図 2.6.2-6 A）。また、フェニル酪酸ナトリウム投与前後双方の血清中ビリルビン値を取得できた 6 例では、いずれの患者においても血清中ビリルビン濃度が投与後に低下した（図 2.6.2-6 B）

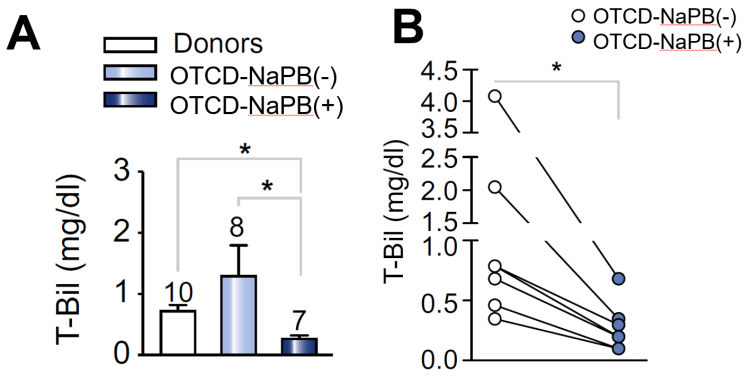


図 2.6.2-6 UCD（OTCD）患者の血清ビリルビン値に及ぼすフェニル酪酸の影響

OTCD = オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症; NaPB = フェニル酪酸ナトリウム; T-Bil = 血清中総ビリルビン値。OTCD 患者の血清ビリルビン値は A、B とも投与前（NaPB (-)）、投与後（NaPB (+)）の値。A ではデータは平均値+標準誤差で示した。グラフ上の数値は検査例数。* = p<0.05。B では患者個人別のデータを円で示した。

2.6.2.3 副次的薬理試験

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

2.6.2.4 安全性薬理試験

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

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

今回の申請にあたり新たなフェニル酪酸ナトリウムの薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.2.6 考察及び結論

PFIC 2 型は、染色体 2q24 に存在し胆汁酸トランスポーターである BSEP（bile salt export pump）蛋白をコードする ABCB11 遺伝子の変異によって発症する[Jansen PL, 1999][Strautnieks SS, 1998]。BSEP の機能破綻により，肝実質細胞中に胆汁酸が過剰蓄積し、その界面活性作用やアポトーシス促進作用を介した肝毒性により、病態が惹起されるものと考えられている。

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が 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ることが明らかとなった。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、肝臓から胆汁中への[^{3}H]タウロコール酸の排泄が約 2 倍に増加した。また、SD ラットに 0.6 g/kg/日の用量で 10 日間反復経口投与した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。さらに、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ビリルビン値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 発現を増加させ、また胆汁酸排泄能を増強させることにより病態を改善することが示唆された。

PFIC 1 型においては、責任遺伝子である ATP8B1 によってコードされる FIC1 蛋白は、細胞膜に存在する P 型 ATPase であり、その機能はいまだ完全には明らかになっていないが、フォスファチジルセリンなどのアミノリン脂質を形質膜外から細胞内へと輸送する flippase としての分子機能を持つことが知られている。PFIC 1 型では ATP8B1 遺伝子変異のため FIC1 蛋白の機能が損なわれると、形質膜内外のリン脂質輸送に支障をきたす結果、膜内外のリン脂質勾配が消失し、膜構造・膜安定性が低下して、BSEP の機能が減弱するために胆汁うっ滞が生じると考えられている[Paulusma CC, 2006][Cai SY, 2009]。PFIC 1 型の難治性そう痒は、部分的胆汁瘻を造設して胆汁の体内からの消失を促すことで改善することから、胆汁うっ滞に起因すると考えられ、胆汁分泌の促進（利胆）により治療効果が期待される[Whitington PF, 1988][Ismail H, 1999]。胆汁分泌には、BSEP を介した肝細胞の毛細胆管側への胆汁酸の排泄により形成される浸透圧勾配を駆動力とする分泌（胆汁酸依存性胆汁分泌）と multidrug resistance associated protein 2（MRP2）などの有機アニオントランスポーターを介したグルタチオンなどの能動輸送により形成される浸透圧勾配を駆動力として生成される胆汁酸非依存性胆汁分泌がある。本薬の服用により、PFIC 1 型患者において、BSEP の発現量増強が報告されており[Hasegawa Y, 2014]、また、OTCD 患者において MRP2 の発現量増強が報告されている[Hayashi H, 2012b]。これらから本薬の服用により、PFIC 1 型患者の胆汁酸依存性／胆汁酸非依存性の利胆作用を促進することが考えられ、このことがそう痒スコアの改善につながったものと考えられる。以上のように、本薬は PFIC 1 型患者において利胆作用（胆汁分泌促進作用）を発揮し、難治性のそう痒症状を改善することが期待される。

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改善することで、PFIC 患者の肝内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。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Whitington PF, Whitington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. Gastroenterology. 1988; 95:130—136.

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

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
2.6.3 薬理試験概要表 3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.2.1 *In vitro* 薬理試験 4
2.6.3.2.2 *In vivo* 薬理試験 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 5
2.6.3.4 安全性薬理試験 5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 5

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：フェニル酪酸ナトリウム

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
効力を裏付ける試験						
in vitro におけるフェニル酪酸ナトリウムの BSEP 発現に及ぼす影響	野生型または変異型 BSEP を発現させた MDCKII 細胞	*in vitro*	東京大学	非適（参考資料）	なし	［4.2.1.1-1］
SD ラットを用いたフェニル酪酸ナトリウムの BSEP 発現量及び胆汁酸排泄能に及ぼす影響	Sprague Dawley ラット	経口/10 日間	東京大学	非適（参考資料）	なし	［4.2.1.1-1］
日本人 UCD 患者の生検及び摘出肝の BSEP 発現に及ぼすフェニル酪酸ナトリウム投与の影響	日本人 UCD 患者	経口	東京大学	非適（参考資料）	なし	［4.2.1.1-2］
日本人 UCD 患者の血清ビリルビン値に及ぼすフェニル酪酸の影響	日本人 UCD 患者	経口	東京大学	非適（参考資料）	なし	［4.2.1.1-3］

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.2.1 *In vitro* 薬理試験

被験物質：フェニル酪酸ナトリウム

試験の種類	試験系	適用濃度	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
in vitro におけるフェニル酪酸ナトリウムの BSEP 発現に及ぼす影響	野生型または変異型 BSEP を発現させた MDCKII 細胞	1 mmol/L	野生型、変異型のいずれにおいてもフェニル酪酸ナトリウム添加後の BSEP 発現量が有意に増加した。また、タウロコール酸の毛細胆管膜側への輸送量が有意に増加した。	なし	［4.2.1.1-1］

2.6.3.2.2 *In vivo* 薬理試験

被験物質：フェニル酪酸ナトリウム

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与量（g/kg/日）	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
SD ラットを用いたフェニル酪酸ナトリウムの BSEP 発現量及び胆汁酸排泄能に及ぼす影響	ラット／Sprague Dawley	経口／10 日間	0, 0.2, 0.6, 2.4	フェニル酪酸ナトリウム 0.6 g/kg/日群において肝毛細胆管側膜分画における BSEP 発現量が 3.2 倍に増加した。また、0.6 g/kg/日群までの範囲で、肝中のタウロコール酸濃度が用量依存的に低下し、肝実質細胞から胆汁酸へのタウロコール酸の排泄を表すパラメータである $CL_{bile,\ liver}$ が用量依存的に増加した。	なし	［4.2.1.1-1］
日本人 UCD 患者の生検及び摘出肝の BSEP 発現に及ぼすフェニル酪酸ナトリウム投与の影響	日本人 UCD 患者	経口	患者により異なる	フェニル酪酸ナトリウム投与患者の肝では、BSEP 発現量が高かった。	なし	［4.2.1.1-2］
日本人 UCD 患者の血清ビリルビン値に及ぼすフェニル酪酸の影響	日本人 UCD 患者	経口	患者により異なる	フェニル酪酸ナトリウム投与患者の血清ビリルビン値は未投与患者との比較、又は投与前値と比較して低かった。	なし	［4.2.1.1-3］

2.6.3.3 副次的薬理試験

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

2.6.3.4 安全性薬理試験

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

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

今回の申請にあたり新たなフェニル酪酸ナトリウムの薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。