

再審査報告書

令和 6 年 10 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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 名	フェニル酪酸ナトリウム
申 請 者 名	株式会社オーファンパシフィック※
承 認 の 効 能 ・ 効 果	尿素サイクル異常症
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成 24 年 9 月 28 日
再 審 査 期 間	10 年（平成 24 年 9 月 28 日～令和 4 年 9 月 27 日）
承 認 条 件	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備 考	※シミックホールディングス株式会社から承継された（平成 24 年 11 月 9 日）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件の全例調査については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ブフェニール錠 500 mg 及びブフェニール顆粒 94%（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

ブフェニール 使用成績調査	
目的	尿素サイクル異常症の患者を対象とし、ブフェニールの使用実態下での安全性・有効性に関するデータを収集・解析し、問題点、疑問点などを把握する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	尿素サイクル異常症の患者
実施期間	平成 25 年 1 月～令和 2 年 12 月
目標症例数	全投与症例
観察期間	調査期間が終了するまで、もしくは投与中止するまで
実施施設数	137 施設
収集症例数	330 例
安全性解析対象症例数	311 例
有効性解析対象症例数	234 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験の概要

ブフェニール 製造販売後臨床試験	
目的	日本人尿素サイクル異常症患者に対するブフェニール（CMK-304）の有効性、安全性および薬物動態を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検（オープン）試験 （日本人尿素サイクル異常症患者に対しCMK-304を投与し、本治験薬承認まで経過観察する。） なお、承認取得後は製造販売後臨床試験として継続した。
対象患者	日本人尿素サイクル異常症患者（OTC/CPS1/ASS 欠損症等）
実施期間	平成 24 年 9 月～平成 25 年 3 月
用法・用量	ブフェニールを毎日の食事とともに、又はそのすぐ後に1日3～6回に分割して経口投与する。 ● 体重20 kg未満の場合：450～600 mg/kg/日 ● 体重20 kg以上の場合：9.9～13.0 g/m ² /日 なお、1日の最大投与量は20 gまでとし、これを超えての処方、増量は行わない。 投与は上記の最低量から開始し、各被験者の状態（血中アンモニア濃度等）を確認しながら適宜増減する。既に治験薬と同一成分を投与中の被験者では、同一用量から開始する。
観察期間	24 週間
予定症例数	11 例
評価項目	有効性：高アンモニア血症の発現頻度（血中アンモニア濃度が150 µg/dL以上となった場合と定義）、血中アンモニア濃度の推移、食事性の蛋白摂取量の増減、身長・体重の経時変化 薬物動態（測定項目）：血中フェニル酪酸、フェニル酢酸およびフェニルアセチルグルタミン濃度
投与症例数	10 例
安全性解析対象症例数	10 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	・本試験は治験（CM02-001 試験）として実施し、承認日以降は製造販売後臨床試験として継続実施した試験である。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

本調査での副作用発現割合は25.1% (78/311例) であり、承認時までの国内第Ⅰ／Ⅱ相試験での副作用発現割合61.5% (8/13例) を上回らなかった。主な副作用 (5例以上発現) は、低カリウム血症10例 (3.2%)、嘔吐10例 (3.2%)、悪心9例 (2.9%)、アミノ酸濃度減少6例 (1.9%)、肝機能異常及び高アンモニア血症各5例 (1.6%) であった。重篤な副作用の発現割合は10.0% (31/311例) であり、主な重篤な副作用 (3例以上発現) は低カリウム血症7例 (2.3%、転帰は未回復1例、回復/軽快6例)、高アンモニア血症4例 (1.3%、転帰は回復/軽快4例)、肝機能異常3例 (1.0%、転帰は未回復1例、回復/軽快2例) であった。これらの事象は、原疾患、合併症の影響による可能性があり、本剤との明確な因果関係は認められない事象であり、既に添付文書で注意喚起されている既知¹⁾の副作用 (低カリウム血症、嘔吐、悪心、アミノ酸濃度減少、高アンモニア血症等) であったことから、現時点での添付文書改訂等の措置は不要と判断した。

また、副作用発現時期別の副作用発現状況は、投与開始から30日以内28.3% (36/127件)、180日以内の累積52.0% (66/127件)、365日以内の累積62.2% (79/127件) であり、全体の50%以上の副作用が投与開始後180日以内に発現しており、長期間投与を継続した場合に副作用が多く発現する傾向は見られず、副作用の種類についても発現した時期によって特徴的な傾向は認められなかった。

4.2 製造販売後臨床試験

承認時から本剤の販売開始までに実施した、本試験の副作用発現割合は40.0% (4/10例) であった。膿痂疹、高アンモニア血症 (重篤、転帰は未回復)、片頭痛、上気道の炎症及び月経障害が各1例みられたが、これらの事象は発疹、頭痛、感染、肺炎、月経障害として添付文書に記載し注意喚起を行っている。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した副作用は、未知²⁾・重篤14例20件、既知¹⁾・重篤23例31件、未知・非重篤30例36件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は39例56件であり、主な副作用³⁾は表3のとおりであった。いずれの副作用に関しても、情報不足により因果関係の評価が困難な症例の報告、合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用 (基本語別)

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	39	56	14	20	30	36
胃腸障害	5	5	1	1	4	4
壊死性大腸炎	1	1	1	1	0	0

¹⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

²⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

³⁾ 重篤な副作用が発現した事象についてまとめた。

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
感染症および寄生虫症	5	5	2	2	3	3
胃腸炎	2	2	2	2	0	0
肝胆道系障害	2	3	1	1	1	2
黄疸	1	1	1	1	0	0
眼障害	2	3	1	1	2	2
点状角膜炎	1	1	1	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2	2	1	1	1	1
関節過伸展	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	1	1	1	1
肺うっ血	1	1	1	1	0	0
神経系障害	4	6	2	3	3	3
筋緊張亢進	1	1	1	1	0	0
筋痙直	1	1	1	1	0	0
視神経脊髄炎スペクトラム障害	1	1	1	1	0	0
腎および尿路障害	6	6	4	4	2	2
ネフローゼ症候群	1	1	1	1	0	0
腎機能障害	2	2	1	1	1	1
腎尿細管障害	2	2	2	2	0	0
精神障害	2	2	1	1	1	1
感情障害	1	1	1	1	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1	1	1	0	0
ファロー四徴	1	1	1	1	0	0
妊婦、産褥および周産期の状態	1	1	1	1	0	0
稽留流産	1	1	1	1	0	0
臨床検査	7	7	3	3	4	4
アミノ酸濃度異常	1	1	1	1	0	0
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	1	1	1	1	0	0
血中ビリルビン増加	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version 25.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本調査の有効性について、血中アンモニア濃度の推移及び高アンモニア血症の発現割合は表 4 のとおりであった。

血中アンモニア濃度（補正無し）は、投与開始時から経時的な減少を示したが、本剤投与開始時に測定値が得られている 189 例の血中アンモニア濃度（平均値±標準偏差）472.7±991.1 µg/dL には本剤投与開始時点で高アンモニア血症の状態である症例も多く含まれていることから、その影響を受けて高値になったと考えた。そのため、本調査の投与開始時点において高アンモニア血症に分類される血中アンモニア濃度 150 µg/dL 以上⁴⁾の 70 症例を除外し、残りの 119 例を集計対象（補正有り）として血中アンモニア濃度の推移と高アンモニア血症の発現割合を検討した。

表 4 血中アンモニア濃度の測定値及び高アンモニア血症の発現頻度

補正の有無※	補正無し		補正有り		
	症例数	血中アンモニア濃度 (µg/dL) 平均値±SD	症例数	血中アンモニア濃度 (µg/dL) 平均値±SD	高アンモニア血症 の発現割合%
測定時期					
投与開始時	189	472.7±991.1	119	65.5±34.7	0% (0/119 例)
投与 2 週目	143	160.2±417.5	52	78.0±83.0	13.5% (7/52 例)
投与 4 週目	121	90.3±162.5	59	61.0±48.4	5.1% (3/59 例)
投与 8 週目	172	91.7±209.0	85	70.6±72.8	7.1% (6/85 例)
投与 12 週目	152	71.9±76.3	77	65.6±47.6	7.8% (6/77 例)
投与 24 週目	182	110.3±434.6	96	59.9±43.2	4.2% (4/96 例)

⁴⁾ 承認時までには実施した国内第 I / II 相試験において、血中アンモニア濃度が 150 µg/dL 以上となった場合に高アンモニア血症を発現したものと定義していた。

補正の有無※	補正無し		補正有り		
項目 測定時期	症例数	血中アンモニア濃度 ($\mu\text{g/dL}$) 平均値 $\pm$ SD	症例数	血中アンモニア濃度 ($\mu\text{g/dL}$) 平均値 $\pm$ SD	高アンモニア血症 の発現割合%
投与1年目	176	75.2 $\pm$ 72.9	99	63.6 $\pm$ 51.1	4.0% (4/99例)
投与2年目	138	101.1 $\pm$ 384.3	77	123.0 $\pm$ 512.9	10.4% (8/77例)
投与3年目	107	65.4 $\pm$ 54.9	69	67.3 $\pm$ 63.7	4.3% (3/69例)
投与4年目	96	68.0 $\pm$ 44.1	64	69.8 $\pm$ 47.1	6.3% (4/64例)
投与5年目	75	61.0 $\pm$ 34.8	51	61.8 $\pm$ 38.1	3.9% (2/51例)
投与6年目	55	65.7 $\pm$ 37.8	39	66.9 $\pm$ 35.4	5.1% (2/39例)
投与7年目	40	84.6 $\pm$ 67.0	29	84.7 $\pm$ 74.9	10.3% (3/29例)
投与8年目	12	57.0 $\pm$ 21.2	7	57.6 $\pm$ 24.0	0% (0/7例)
中止・終了時	117	254.9 $\pm$ 793.4	62	148.2 $\pm$ 571.4	—

※補正無し：本調査のすべての解析対象症例 189 例の血中アンモニア濃度

補正有り：本調査の投与開始時点において高アンモニア血症に分類できる血中アンモニア濃度 150 $\mu\text{g/dL}$ 以上の 70 症例を除外した 119 例の血中アンモニア濃度及び高アンモニア血症発現割合

—：解析対象外

その結果、血中アンモニア濃度（補正有り）は、投与開始時の65.5 $\mu\text{g/dL}$ から投与12週目までほぼ変わらない値を示し、高アンモニア血症の発現割合は0%～13.5%であった。承認時までに実施した国内第I／II相試験の有効性解析対象症例は11例と少なく、本調査の有効性解析対象症例119例と直接比較することは困難であるものの、承認時までに実施した国内第I／II相試験の血中アンモニア濃度は、投与開始時の77.1 $\mu\text{g/dL}$ から投与開始12週後まで大きく変わらない値を示していたこと、投与後の時期別（1週間毎）の高アンモニア血症の発現割合は投与開始1週後から12週後までの間で、0%～40.0%であったことと比較すると、本調査においても承認時と同様に、本剤投与により血中アンモニア濃度値を上昇させることなく維持できていたものと判断した。

5.2 製造販売後臨床試験

本試験では有効性について検討していない。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中の国内において、緊急安全性情報等の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置の実施はなかった。

再審査期間中において、表5に示す外国の措置1件及び研究報告1件があり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	・英国医薬品・医療製品規制庁は、GMP要件不適合による回収を推奨した措置報告（平成28年7月）
研究報告	・フェニル酪酸のプロドラッグであるグリセロールフェニル酪酸のラット生殖発毒性試験に関する研究報告（令和4年5月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、承認条件の全例調査については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上