

2018年12月改訂(第9版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

尿素サイクル異常症用薬

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ブフェニール[®]錠500mg

ブフェニール[®]顆粒94%

Buphenyl Tablets500mg, Granules94%

フェニル酪酸ナトリウム製剤

剤形	素錠、顆粒
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ブフェニール錠500mg：1錠中フェニル酪酸ナトリウム500mg ブフェニール顆粒94%：1g中フェニル酪酸ナトリウム940mg
一般名	和名：フェニル酪酸ナトリウム（JAN） 洋名：Sodium Phenylbutyrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2012年9月28日 薬価基準収載年月日：2012年11月22日 発売年月日：2013年1月17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社オーファンパシフィック
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社オーファンパシフィックDIセンター TEL：0120-889-009 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・年末年始を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.orphanpacific.com/

本IFは2015年5月第4版の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改定があった場合に、改定の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改定を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IFの様式】

- ①規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ず限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。（2013年4月改定）

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名.....	2
(1) 和名.....	2
(2) 洋名.....	2
(3) 名称の由来.....	2
2. 一般名.....	2
(1) 和名(命名法).....	2
(2) 洋名(命名法).....	2
(3) ステム.....	2
3. 構造式又は示性式.....	2
4. 分子式及び分子量.....	2
5. 化学名(命名法).....	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2
7. CAS登録番号.....	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質.....	3
(1) 外観・性状.....	3
(2) 溶解性.....	3
(3) 吸湿性.....	3
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点.....	3
(5) 酸塩基解離定数.....	3
(6) 分配係数.....	3
(7) その他の主な示性値.....	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3
3. 有効成分の確認試験法.....	3
4. 有効成分の定量法.....	3
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形.....	4
(1) 剤形の区別、外観及び性状.....	4
(2) 製剤の物性.....	4
(3) 識別コード.....	4
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等.....	4
2. 製剤の組成.....	4
(1) 有効成分(活性成分)の含量.....	4
(2) 添加物.....	4
(3) その他.....	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	4
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	5
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	6
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....	6
7. 溶出性.....	6
8. 生物学的試験法.....	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	6
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	6
11. 力価.....	6
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	6
14. その他.....	6
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果.....	7
2. 用法及び用量.....	7
3. 臨床成績.....	8
(1) 臨床データパッケージ.....	8

(2) 臨床効果	8
(3) 臨床薬理	13
(4) 探索的試験	14
(5) 検証的試験	15
(6) 治療的使用	15

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16
(1) 作用部位・作用機序	16
(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(3) 作用発現時間・持続時間	18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	19
(1) 治療上有効な血中濃度	19
(2) 最高血中濃度到達時間	19
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	19
(4) 中毒域	21
(5) 食事・併用薬の影響	21
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	21
2. 薬物速度論的パラメータ	21
(1) 解析方法	21
(2) 吸収速度定数	21
(3) バイオアベイラビリティ	21
(4) 中毒域消失速度定数	21
(5) クリアランス	21
(6) 分布容積	22
(7) 血漿蛋白結合率	22
3. 吸収	22
4. 分布	22
(1) 血液－脳関門通過性	22
(2) 血液－胎盤関門通過性	22
(3) 乳汁への移行性	22
(4) 髄液への移行性	22
(5) その他の組織への移行性	22
5. 代謝	23
(1) 代謝部位及び代謝経路	23
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	23
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	23
6. 排泄	23
(1) 排泄部位及び経路	23
(2) 排泄率	23
(3) 排泄速度	23
7. トランスポーターに関する情報	23
8. 透析等による除去率	23

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	24
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
7. 相互作用	25
(1) 併用禁忌とその理由	25
(2) 併用注意とその理由	25
8. 副作用	25
(1) 副作用の概要	25
(2) 重大な副作用と初期症状	26
(3) その他の副作用（海外データ）	26

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	27
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度.....	27
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	27
9. 高齢者への投与.....	27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	28
11. 小児等への投与.....	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	28
13. 過量投与.....	28
14. 適用上の注意.....	28
15. その他の注意.....	29
16. その他.....	29
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験.....	30
(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」を参照）.....	30
(2) 副次的薬理試験.....	30
(3) 安全性薬理試験.....	31
(4) その他の薬理試験.....	31
2. 毒性試験.....	31
(1) 単回投与毒性試験.....	31
(2) 反復投与毒性試験.....	31
(3) 生殖発生毒性試験.....	31
(4) その他の特殊毒性.....	33
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分.....	34
2. 有効期間又は使用期限.....	34
3. 貯法・保存条件.....	34
4. 薬剤取り扱い上の注意.....	34
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について.....	34
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）.....	34
(3) 調剤時の留意点について.....	34
5. 承認条件等.....	34
6. 包装.....	34
7. 容器の材質.....	34
8. 同一成分・同効薬.....	34
9. 国際誕生年月日.....	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	35
11. 薬価基準収載年月日.....	35
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	35
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	35
14. 再審査期間.....	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	35
16. 各種コード.....	35
17. 保険給付上の注意.....	35
X I. 文献	
1. 引用文献.....	36
2. その他の参考文献.....	36
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況.....	37
2. 海外における臨床支援情報.....	38
X III. 備考	
その他の関連資料.....	38

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

◆ 尿素サイクル異常症について

尿素サイクル異常症は、アンモニアを尿素に変換する尿素サイクル内の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等の酵素の遺伝的欠損に起因する遺伝性疾患で、高アンモニア血症をきたし、食欲不振、嗜眠、錯乱、昏睡、さらには脳障害を発症し、しばしば死に至る。本邦における小児慢性特定疾患登録事業によると、尿素サイクル代謝異常症患者は242人（2008年）であった。本邦における疫学調査（日本：1978年～1995年末）での5年生存率は、新生児発症型尿素サイクル異常症（出生28日以内に発症）で22%、遅発型尿素サイクル異常症（出生29日以降）で41%であった。

◆ フェニル酪酸ナトリウムについて

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長期的治療管理の標準的治療法として欧米では認められている。

フェニル酪酸ナトリウムは米国希少疾病用医薬品開発局の支援により1993年に希少疾病用医薬品の指定を受けUcyclyd Pharma社（現Horizon社）が開発し、米国（1996年）、EU（1999年）、台湾（1998年）、韓国（2005年）等の国と地域で承認され、販売されている。

日本では先天代謝異常学会・薬事委員会が中心となり2007年1月より臨床研究が開始された。

2008年9月には希少疾病用医薬品に指定、2010年2月「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で開発企業が公募された。

シミック（現シミックホールディングス）株式会社はUcyclyd Pharma社（現Horizon社）とライセンス契約を締結し、臨床研究並びに国内第I/II相臨床試験および米国の承認申請資料により2012年9月製造販売承認を取得した。

2012年11月に株式会社オーファンパシフィックが承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 尿素サイクル異常症の適応症が認められた薬剤です。
2. 体内でフェニル酢酸となり、尿素サイクルとは異なる代替経路（Alternative Pathway）によりグルタミンを尿中に排泄させることで、血中のアンモニア濃度を低下させます。
3. 米国で1996年に、EUで1999年に、アジアでは台湾、韓国で承認・販売されています。
4. 国内第I/II相臨床試験における副作用は11例中5例（45.5%）でした。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%）でした。また、国内臨床研究では、6例中4例に副作用として分枝鎖アミノ酸の低下が認められました。（承認時）
海外第III相臨床試験において、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件報告されました。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%）でした。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ブフェニール錠[®] 500mg

ブフェニール顆粒[®] 94%

(2) 洋名

Buphenyl[®] Tablets 500mg

Buphenyl[®] Granules 94%

(3) 名称の由来

一般名 (generic name) 『sodium phenyl butyrate』の下線部分から『Buphenyl』と命名。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フェニル酪酸ナトリウム (JAN)

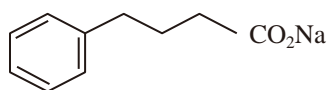
(2) 洋名 (命名法)

Sodium Phenylbutyrate (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₀H₁₁O₂Na

分子量 : 186.18

5. 化学名 (命名法)

Sodium 4-phenylbutanoate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : CMK-304

7. CAS登録番号

1716-12-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約220℃で分解

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品の2%（W/V）水溶液のpHは、6.5～7.5である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	不活性ガスで置換された アルミラミネート袋	24ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法により試験するとき、本品のスペクトルはフェニル酪酸ナトリウム標準品のスペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 炭酸カリウム溶液とピロアンチモン酸カリウムの沈殿反応：凝集した白色の沈殿を生じる。
- (3) 液体クロマトグラフィー：主ピークの保持時間は標準溶液に一致する。




4. 有効成分の定量法

- (1) 電位差滴定法
- (2) 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	ブフェニール錠 500mg		
剤形	片面にUCY500の刻印入りの白色～微帯黄白色の楕円形の素錠		
外形			
大きさ	長径	約16mm	
	短径	約9.5mm	
	厚さ	約6.7mm	
	重さ	約675mg	
識別コード	UCY500		

販売名	ブフェニール顆粒 94%	
剤形	白色～微帯黄白色の結晶性の粉末または塊を含む粉末	

(2) 製剤の物性

ブフェニール錠500mg : 硬度3.0 ～ 8.0kp

ブフェニール顆粒94% : かさ密度 0.55 ～ 0.68g/mL

タップ密度 0.66 ～ 0.79g/mL

(3) 識別コード

「IV. 1. (1) 剤形の区別、規格及び性状」の項を参照。

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ブフェニール錠500mg : 1錠中にフェニル酪酸ナトリウムを500mg含有する。

ブフェニール顆粒94% : 顆粒1g中にフェニル酪酸ナトリウムを940mg含有する。

(2) 添加物

ブフェニール錠500mg : 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

ブフェニール顆粒94% : 軽質無水ケイ酸、ステアリン酸カルシウム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

	試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
錠 500 mg	長期保存試験	25°C/60%RH 暗所	HDPE ^{※1} 瓶(250mL) /CRC ^{※2} 栓	36ヵ月	いずれの試験項目においても明確な変化は認められなかった。
	加速試験	40°C/75%RH 暗所	HDPE瓶(250mL) /CRC栓	6ヵ月	いずれの試験項目においても明確な変化は認められなかった。
	苛酷試験(光)	22-25°C/43-63%RH D65光源(2000lx)	シャーレ開放	総照度120万lx・hr 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²	いずれの項目においても変化は認められなかった。
顆粒 94%	長期保存試験	25°C/60%RH 暗所	HDPE瓶(500mL) /CRC栓	36ヵ月	いずれの試験項目においても明確な変化は認められなかった。
	加速試験	40°C/75%RH 暗所	HDPE瓶(500mL) /CRC栓	6ヵ月	いずれの試験項目においても明確な変化は認められなかった。
	苛酷試験(光)	22-25°C/43-63%RH D65光源(2000lx)	シャーレ開放	総照度120万lx・hr 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²	いずれの項目においても変化は認められなかった。

参考情報：その他の安定性試験

	試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
錠 500 mg	吸湿性試験 ¹⁾	25°C/51%RH	無包装	8日間	吸湿度 ^{※3} 0.6% (増量 ^{※4} 4.1mg)
		25°C/63.5%RH			吸湿度 17.5% (増量 117.4mg)
		25°C/75%RH			吸湿度 38.4% (増量 259.7mg)
		25°C/84%RH			吸湿度 51.9% (増量 355.8mg)
		25°C/93%RH			吸湿度 72.2% (増量 490.5mg)
	その他の試験 ^{2),3)}	25°C/60%RH	分包袋 ^{※5} を チャック付き アルミ袋 ^{※6} に封入	3ヵ月	性状、吸湿増量、硬度、含量の いずれの項目においても著しい 変化は認められなかった。
		40°C/75%RH			
		25°C/60%RH	小分けボトル ^{※7}	6ヵ月	3ヵ月：性状、吸湿増量、硬度、含 量のいずれの項目においても著しい 変化は認められなかった。 6ヵ月：40°C/75%RHにおいて硬度の 若干の低下が認められた。
40°C/75%RH					
顆粒 94%	吸湿性試験 ¹⁾	25°C/51%RH	無包装	8日間	吸湿度 ^{※3} 0.9% (増量 ^{※4} 8.9mg)
		25°C/63.5%RH			吸湿度 24.7% (増量 248.1mg)
		25°C/75%RH			吸湿度 32.0% (増量 320.3mg)
		25°C/84%RH			吸湿度 58.0% (増量 580.7mg)
		25°C/93%RH			吸湿度 74.6% (増量 748.2mg)
	その他の試験 ²⁾	25°C/60%RH	分包袋 ^{※5} を チャック付き アルミ袋 ^{※6} に封入	3ヵ月	性状、吸湿増量、硬度、含量の いずれの項目においても著しい 変化は認められなかった。
		40°C/75%RH			

※1 HDPE : High Density Polyethylene

※2 CRC : Child Resistance Cap

※3 吸湿度 : 吸湿増量 ÷ 保存開始時の質量 × 100

※4 吸湿増量 : 錠剤1錠又は顆粒約1gを保存したときの保存後の質量 - 保存開始時の質量

※5 片面グラシン紙、片面透明ポリエチレンの分包紙

※6 ラミジップ®「AL-18」

※7 バイオマスポリエチレン製 TIB-208ボトル、キャップ (大成化工)

5. 調製法及び溶解後の安定性

顆粒製剤を精製水又は単シロップ（5倍希釈）に懸濁させて、 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ で7日間保管したとき、性状、pH、含量に変化は認められなかった。

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）⁴⁾

(1) 顆粒製剤をアルギU顆粒と1:1の割合で配合し混合後、分包紙袋^{*5)}に入れて 25°C 75%RHで保存したとき、

- 1週間では、両製剤に変化は認められなかった。
- 2週間では、含量に変化は認められなかったが、ブフェニール顆粒は吸湿し、アルギU顆粒は微黄色に変色した。

(2) 顆粒製剤を安息香酸と1:1の割合で配合し混合後、分包紙袋^{*5)}に入れて 25°C 75%RHで保存したとき、

- 4週間保存したが、両製剤に外観及び含量に変化は認められなかった。

7. 溶出性

試験液にpH7.5のリン酸塩緩衝液900mLを用い、パドル法により毎分75回転で試験を行うとき、60分間のQ値は80%である。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィーによる。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーによる。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

4-シクロヘキシル酪酸、 α -テトラロン、3-ベンゾイルプロピオン酸、ベンズアルデヒド、安息香酸

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

尿素サイクル異常症

<効能・効果に関する使用上の注意>

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。

<解説>

本剤は臨床研究調査（レトロスペクティブ調査）及び第Ⅱ相までの臨床試験結果から、米国での第Ⅲ相試験成績をもとに承認されたため、国内での第Ⅲ相臨床試験は実施されていません。承認の根拠となった試験である米国第Ⅲ相臨床試験において、対象として組み入れられた被験者を、その発症時期に応じて、新生児発症型（生後28日以内に高アンモニア血性脳症から救命された新生児）、先行治療（尿素サイクル異常症のリスクがあることが判明しており、出生直後に治療が開始された新生児）、遅発型（生後29日以降に高アンモニア血性脳症を発症した患者）、OTC欠損女性（X染色体のひとつのOTC遺伝子座に変異のある女兒又は女性患者）に分けて有効性を評価しました。この結果からいずれにも適用できると考え設定しました。

2. 用法及び用量

通常、成人及び体重20kg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9.9～13.0g/m²（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20kg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450～600mg/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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 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ため、食事指導を行うこと。
- (2) 1日あたり20g（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。
- (3) 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。

<解説>^{5),6)}

尿素サイクル異常症患者では食事療法は重要な治療法であり、窒素源となる蛋白の摂取制限及び体蛋白異化抑制のための十分なカロリー摂取が基本となります。必須アミノ酸が欠乏すると、体蛋白の合成が十分に行われず、蛋白異化が亢進して高アンモニア血症を助長しますので、必須アミノ酸は必要量の摂取を行い、非必須アミノ酸については制限します。なお、本剤の投与により、必須アミノ酸が低下することが知られています^{*}ので、本剤の有効性及び安全性の確保には必須アミノ酸補給等十分な栄養管理を行った上で投与する事が重要と考えられるため、設定しました。

※ 本剤の投与により、グルタミンがフェニルアセチルグルタミンとして排泄されるため、体内のグルタミンプールが減少します。グルタミンを補充するために、必須アミノ酸である分枝鎖アミノ酸由来のアミノ基を用いてグルタミンを生成する反応が進む事により、分枝鎖アミノ酸が減少すると考えられています。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

試験区分	対象	試験名	被験者数
第 I 相	外国人 健康被験者	2.5gを経口単回投与	2例
		5.0gを経口単回投与	1例
		錠剤及び散剤の単回投与時の生物学的同等性	21例
	外国人 尿素サイクル異常症患者	活性代謝物静脈内投与	5例
		反復経口投与	10例
	外国人 肝硬変患者	2.5g単回経口投与	1例
2.5g単回経口投与		4例	
20g/日反復経口投与		6例	
第 I / II 相	日本人 尿素サイクル異常症患者	多施設共同、非対照、オープンラベル試験	11例
第 III 相	外国人 尿素サイクル異常症患者	多施設共同、非対照、オープンラベル試験	208例
臨床研究	日本人 尿素サイクル異常症患者	OTC欠損症患者12ヵ月反復経口投与	6例
トランスフェリン [®] 調査	日本人 尿素サイクル異常症患者	OTC欠損症患者長期投与	9例

(2) 臨床効果

国内第 I / II 相臨床試験⁷⁾

治験目的	日本人尿素サイクル異常症患者に対するフェニル酪酸ナトリウムの有効性、安全性及び薬物動態を検討。
治験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検（オープン）試験
対象	日本人尿素サイクル異常症患者 11例 [オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 9例 アルギニノコハク酸合成酵素欠損症 1例 カルバミルリン酸合成酵素欠損症 1例 男性3例 女性8例 平均12.9歳 (2~31歳)]
試験方法	次の推奨用量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500mg 錠又は94%顆粒を経口投与した。 ・ 体重20kg 未満の場合：450 ~ 600mg/kg/日 ・ 体重20kg以上の場合：9.9 ~ 13.0g/m ² /日 なお、1日の最大投与量は20gまでとし、これを超えての処方、増量は行わないこととした。
評価基準	<u>有効性</u> ： 高アンモニア血症の発現頻度（血中アンモニア濃度が150µg/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 <u>薬物動態</u> ： 血中フェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン濃度 <薬物動態パラメータの推定> 最高血中濃度 (C _{max})、最高血中濃度到達時間 (t _{max})、濃度-時間曲線下面積 (AUC) <u>安全性</u> ： 有害事象（バイタルサイン、臨床検査値等の異常変動を含む）

結果	<p><u>有効性の結果：</u></p> <p>主要評価項目である血中アンモニア濃度について、FASの全11例での投与前の平均値（±標準偏差）は77.1±43.2μg/dLであり、12週後の平均値（±標準偏差）は128.9±92.7μg/dLと上昇していた。また、採血時期ごとに血中アンモニア濃度の変化がみられ、変化量の平均値は-4.1～65.8μg/dLの範囲であった。被験者ごとの血中アンモニア濃度は4例では比較的安定しており、その他の7例では大きい変化がみられた。また、高アンモニア血症（有効性評価では、血中アンモニア濃度が150μg/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た）は、1週後に2例、2週後に3例、3週後に2例、4週後に1例、及び12週後に3例で認められた。また、1例では投与前の血中アンモニア濃度が152μg/dLであった。高アンモニア血症を発現した時期は被験者ごとに様々であり、時期ごとの発現頻度では一定の傾向は認められなかった。被験者ごとのデータでは、高アンモニア血症は治験薬投与開始後に11例中7例で合計16回発現した。このうち、血中アンモニア濃度が200μg/dLを超えたのは6例で11回、300μg/dLを超えたのは3例で3回であった。なお、11例中4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。</p> <p>副次評価項目である蛋白摂取量及び摂取カロリー量については、治験責任医師等が被験者に指示した摂取目標量について検討した結果、いずれの被験者でも大きな変化はなく、治験期間中はほぼ一定であった。また、身長及び体重の変化については、身長、体重ともそれほど大きな変化はみられなかった。</p> <p><u>薬物動態の結果：</u></p> <p>尿素サイクル異常症患者にフェニル酪酸ナトリウムを投与したときの薬物動態を検討するため、3例で血中フェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの濃度を測定した。</p> <p>その結果、血中フェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミン濃度（平均値）は、投与4時間後に最も高い値を示したが、血中フェニル酪酸は3例中2例で投与1時間後が最も高かった。血中フェニルアセチルグルタミンはいずれの被験者でも投与4時間後まで上昇しており、投与されたフェニル酪酸ナトリウムは速やかにフェニル酢酸に代謝され、その後フェニルアセチルグルタミンを形成したと考えられた。なお、薬物動態パラメータの算出及び解析は実施しなかった。</p> <p><u>安全性の結果：</u></p> <p>安全性解析対象集団の11例中7例に合計35件の有害事象が認められ、このうちの16件（5例）は副作用であった。</p> <p>発現例数の多かった有害事象は、「高アンモニア血症」（5例で6件）、並びに「脱毛」及び「発熱」（各3例3件）であった。SOC（器官別大分類）では「代謝および栄養障害」が5例6件、「胃腸障害」が4例7件報告された。重症度別では、軽度が15件、中等度が18件及び高度が2件であった。高度と判定された事象は、「高アンモニア血症」及び「肝障害」であり両事象とも治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は3件報告され、内訳は「嘔吐」、「運動失調」及び「高アンモニア血症」が各1件であった。いずれの事象も回復したが、「嘔吐」は治験薬との因果関係が否定され、「運動失調」及び「高アンモニア血症」（同一被験者で発現）は治験薬との因果関係が否定されなかった。また治験の中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡の報告はなかった。</p>
----	---

日本人尿素サイクル異常症患者を対象とした臨床研究⁶⁾

試験デザイン	非盲検、単群、多施設共同																																																																					
対象	オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の患者6例																																																																					
試験方法	本剤（錠剤1例、顆粒剤5例）を450～600mg/kg/日（体重20kg未満）又は9.9～13.0g/m ² /日（体重20kg以上）を1日3回食後投与。患者の食事摂取量に合わせ適宜増減とした。投与観察期間は12ヵ月とし、アルギニン及びシトルリンの併用が可とされた。																																																																					
評価項目	高アンモニア血症発現頻度、蛋白摂取量																																																																					
結果	<p><u>高アンモニア血症のコントロール</u> 遅発型4例（症例1、2、4、6）では投与前よりアンモニア値のコントロールは良好であり本剤投与後も高アンモニア血症の発作を生じなかった。 新生児発症型（症例3）については、投与開始6ヵ月以降、本剤を376mg/kg/日まで漸増した後、高アンモニア血症は認められなかった。1歳7ヵ月時に生体肝移植が施行された遅発型（症例5）は前薬投与時から服薬コンプライアンス不良であった。本剤投与でも高アンモニア血症が繰り返し認められ、服薬コンプライアンスを保つことが困難であり、投与開始10ヵ月後に生体肝移植が施行された。</p> <p><u>摂取蛋白許容量</u> 遅発型4例（症例1、2、4、6）では安息香酸ナトリウムから本剤投与後蛋白摂取許容量は1.4倍～2倍と増加した。</p> <p><u>有害事象</u> 高アンモニア血症2例、血中分枝鎖アミノ酸低下4例、肝機能障害1例が挙げられ、高アンモニア血症及び肝機能障害は因果関係はないと考えられた。</p> <p>臨床研究結果の概要</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">年齢</th> <th rowspan="2">性別</th> <th colspan="2">1日投与量</th> <th colspan="2">高アンモニア血症の回数 (150µg/dL以上)</th> <th colspan="2">蛋白摂取量 (g/kg/日)</th> </tr> <tr> <th>投与開始時</th> <th>投与12ヵ月後</th> <th>投与12ヵ月前</th> <th>投与12ヵ月後</th> <th>投与開始前</th> <th>投与12ヵ月後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例1</td> <td>3歳5ヵ月</td> <td>女</td> <td>433mg/kg</td> <td>178mg/kg</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0.95</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>症例2</td> <td>10歳1ヵ月</td> <td>女</td> <td>8.33g/m²</td> <td>8.97g/m²</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1.0</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>症例3</td> <td>日齢14日</td> <td>男</td> <td>250mg/kg</td> <td>376mg/kg</td> <td>—^{a)}</td> <td>5</td> <td>1.1</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>症例4</td> <td>2歳6ヵ月</td> <td>男</td> <td>173mg/kg</td> <td>398mg/kg</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0.8</td> <td>1.6</td> </tr> <tr> <td>症例5</td> <td>2歳7ヵ月</td> <td>女</td> <td>200mg/kg</td> <td>400mg/kg</td> <td>3</td> <td>7</td> <td>1.1</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>症例6</td> <td>3歳2ヵ月</td> <td>女</td> <td>410mg/kg</td> <td>381mg/kg</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1.4</td> <td>1.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 腹膜透析施行中</p>		年齢	性別	1日投与量		高アンモニア血症の回数 (150µg/dL以上)		蛋白摂取量 (g/kg/日)		投与開始時	投与12ヵ月後	投与12ヵ月前	投与12ヵ月後	投与開始前	投与12ヵ月後	症例1	3歳5ヵ月	女	433mg/kg	178mg/kg	0	0	0.95	1.4	症例2	10歳1ヵ月	女	8.33g/m ²	8.97g/m ²	0	0	1.0	1.5	症例3	日齢14日	男	250mg/kg	376mg/kg	— ^{a)}	5	1.1	1.1	症例4	2歳6ヵ月	男	173mg/kg	398mg/kg	0	0	0.8	1.6	症例5	2歳7ヵ月	女	200mg/kg	400mg/kg	3	7	1.1	1.1	症例6	3歳2ヵ月	女	410mg/kg	381mg/kg	0	0	1.4	1.9
	年齢				性別	1日投与量		高アンモニア血症の回数 (150µg/dL以上)		蛋白摂取量 (g/kg/日)																																																												
		投与開始時	投与12ヵ月後	投与12ヵ月前		投与12ヵ月後	投与開始前	投与12ヵ月後																																																														
症例1	3歳5ヵ月	女	433mg/kg	178mg/kg	0	0	0.95	1.4																																																														
症例2	10歳1ヵ月	女	8.33g/m ²	8.97g/m ²	0	0	1.0	1.5																																																														
症例3	日齢14日	男	250mg/kg	376mg/kg	— ^{a)}	5	1.1	1.1																																																														
症例4	2歳6ヵ月	男	173mg/kg	398mg/kg	0	0	0.8	1.6																																																														
症例5	2歳7ヵ月	女	200mg/kg	400mg/kg	3	7	1.1	1.1																																																														
症例6	3歳2ヵ月	女	410mg/kg	381mg/kg	0	0	1.4	1.9																																																														

日本で実施された臨床研究に関するレトロスペクティブ調査^{8),9)}

調査集団	<p>フェニル酪酸ナトリウム製剤の投与歴を有する日本人尿素サイクル異常症患者を対象とした。</p> <p>(1) 日本先天代謝異常学会・薬事委員会実施の臨床研究に登録された尿素サイクル異常症患者</p> <p>(2) フェニル酪酸ナトリウム製剤の投与歴を有する、上記(1)以外の尿素サイクル異常症患者</p>
対象	<p>本調査のために文書による同意を取得した患者はオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症9例であり、平均年齢10.9歳(3~31歳)、男性3例、女性6例、投与期間273~1292日間(約9ヵ月~3年6ヵ月間)</p>
調査項目	<p><u>主要評価項目</u>：血中アンモニア濃度及び高アンモニア血症の発現頻度</p> <p><u>副次評価項目</u>：蛋白摂取量及び摂取カロリー量、並びに身長及び体重の推移</p>
結果	<p><u>主要評価項目</u></p> <p>高アンモニア血症の発現頻度については、高アンモニア血症を発現した時期は患者ごとに様々であり、時期ごとの発現頻度では一定の傾向は認められなかった。患者ごとのデータをみると、9例のうち2例では高アンモニア血症の発現は認められなかった。</p> <p><u>副次評価項目</u></p> <p>蛋白摂取量及び摂取カロリー量、並びに身長及び体重の推移では、少しずつではあるが増加の傾向が認められることから有効性が示されたと考えられた。フェニル酪酸ナトリウムを長期間(投与期間：273~1292日間[約9ヵ月~3年6ヵ月間])にわたり投与された日本人患者では、持続した効果が得られていると考えられた。</p> <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 全9例に合計で69件の有害事象が認められ、報告されたすべての有害事象はフェニル酪酸ナトリウムとの因果関係が否定された。発現件数の多かった有害事象は、SOC(器官別大分類)では「感染症および寄生虫症」が全9例(47件)報告され、「胃腸障害」が9例中6例(9件)報告された。 臨床的に有意な異常変動を示した臨床検査値は3件(血小板数、AST及びALTが各1件)のみであった。バイタルサインの評価でも特筆すべき異常は報告されなかった。

海外第Ⅲ相臨床試験¹⁰⁾

治験目的	尿素サイクル異常症患者を対象としたフェニル酪酸ナトリウムの有効性及び安全性の検討
試験デザイン	非盲検、単群、多施設共同、第Ⅲ相臨床試験
組み入れ対象	(1) 尿素サイクル異常症と診断された患者 (2) 同意書に署名があること
試験方法	新生児、幼児及び体重20kg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20kg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9.9～13.0g/m ² /日を500mg錠又は94%顆粒で経口投与。なお、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する。
検査・観察項目	服薬コンプライアンス、身体計測（身長、体重、頭囲）、摂取蛋白質及び必須アミノ酸、臨床検査（生化学的検査など）、MRI、CT、EEG、高アンモニア血症発現、有害事象など
評価対象	申請時解析 平均投与期間：2.56年 148例 追加解析 平均投与期間：3.15年 183例
結果	<p><u>生存率</u> 全体の生存率は約80%であった。評価対象である183例のうち18例が高アンモニア血症を発現し、死亡した（このうち新生児発症患者は15例であった）。</p> <p><u>発育（身体測定）</u> オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症女性又は遅発型発症に分類された被験者では、新生児発症型患者と比較して発育パターンは良好であった。しかし、これらの被験者の平均身長及び平均体重のパーセンタイル値は、標準データの50パーセンタイル値を下回っていた。</p> <p><u>認知能力</u> 尿素サイクル異常症患者では認知能力に重大な障害が認められた。OTC欠損症の女性患者のIQスコアはすべてのカテゴリに分布しており、認知能力がほぼ正常な被験者もいたが、重度精神遅滞と判定された被験者もいた。本試験での結果では治療を受けたほとんどの被験者で安定していた。</p> <p><u>高アンモニア血症の発現頻度</u> 高アンモニア血症については、29%の被験者で発現しなかった。高アンモニア血症の発現要因としては、薬物治療でのコンプライアンスの低下、食事制限の逸脱、又は感染による本剤投与量の減少などが考えられた。</p> <p><u>血漿中アンモニア濃度</u> 血漿中アンモニア濃度の測定値のうち61.2%は検査施設の基準値範囲内であった。また、6%は基準値上限の2倍以上高かった。</p>

結果(つづき)	副作用					
	評価例数		183			
	発現例数		34 (18.6)			
	味覚倒錯	2 (1.1)	体臭	7 (3.8)	無月経	5 (2.7)
	脊椎固定	1 (0.5)	感染	1 (0.5)	失禁	1 (0.5)
	腱障害	1 (0.5)	背部痛	1 (0.5)	毛髪障害	1 (0.5)
	斑状出血	1 (0.5)	腹痛	1 (0.5)		
	肺炎	2 (1.1)	頭痛	1 (0.5)		
	鼻炎	1 (0.5)	薬物相互作用	1 (0.5)		
	嘔吐	3 (1.6)	体重増加	4 (2.2)		
	悪心	1 (0.5)	肥満	1 (0.5)		
	膝炎	1 (0.5)	月経障害	10 (5.5)		

(3) 臨床薬理

1) 健康成人単回投与試験 (外国人データ)¹¹⁾

男性10例及び女性11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ところ、表のとおりであった。

薬物動態パラメータ (フェニル酪酸ナトリウム5g 単回経口投与)

[mean (CV%)]

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 (n=21)	1.35 (49)	218.0 (25)	577.3 (31)	0.77 (35)
	顆粒剤* (n=20)	1.00 (35)	195.2 (25)	493.8 (28)	0.76 (39)
フェニル酢酸	錠剤 (n=21)	3.74 (22)	48.5 (39)	210.6 (47)	1.15 (23)
	顆粒剤 (n=20)	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 (n=21)	3.43 (14)	68.5 (20)	306.0 (25)	2.41 (32)
	顆粒剤 (n=20)	3.23 (13)	62.8 (17)	267.7 (24)	2.36 (26)

*1例採血できず

2) 健康成人単回2.5g, 5g経口投与試験 (外国人データ) ^{12),13)}

健康男性2例を対象にフェニル酪酸ナトリウム2.5g (錠剤) を単回経口投与したとき (Study IV-4)、及び健康男性1例を対象にフェニル酪酸ナトリウム5.0gを空腹時単回経口投与したとき (Study IV-5) の薬物動態パラメータは表のとおりであった。

薬物動態パラメータ (フェニル酪酸ナトリウムを単回経口投与)

試験番号		Study IV-4 ^{a)} (n=2)		Study IV-5 (n=1)
用量	(g)	2.5		5.0
C _{max} (mmol/L)	PBA	0.63	0.70	0.70
	PAA	0.08	0.19	0.23
	PAG	0.16	0.13	0.33
t _{max} (hr)	PBA	0.5	0.5~1.0	1.5~2.5
	PAA	1.5	1.5	3.5
	PAG	1.5	1.5	3.5
最初の検出時間 (hr)	PBA	0.5	0.5	1.0
	PAA	1.0	1.0	1.5
	PAG	0.5	0.5	0.5
最終検出時間 (hr)	PBA	2.0	3.0	3.5
	PAA	2.5	4.0	8.5
	PAG	5.0	7.0	8.5
尿中排泄率 (%)	PBA	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{c)}
	PAA	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{c)}
	PAG	82.4 ^{b)}	71.2 ^{b)}	91.5 ^{c)}

PBA : フェニル酪酸、PAA : フェニル酢酸、PAG : フェニルアセチルグルタミン、— : 検出限界未満

a) 個別の測定値

b) 採尿時間 : 投与8時間後まで

c) 採尿時間 : 投与24時間後まで

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

「V. 3. (2) 臨床効果」の項を参照。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

全投与症例を対象にした使用成績調査

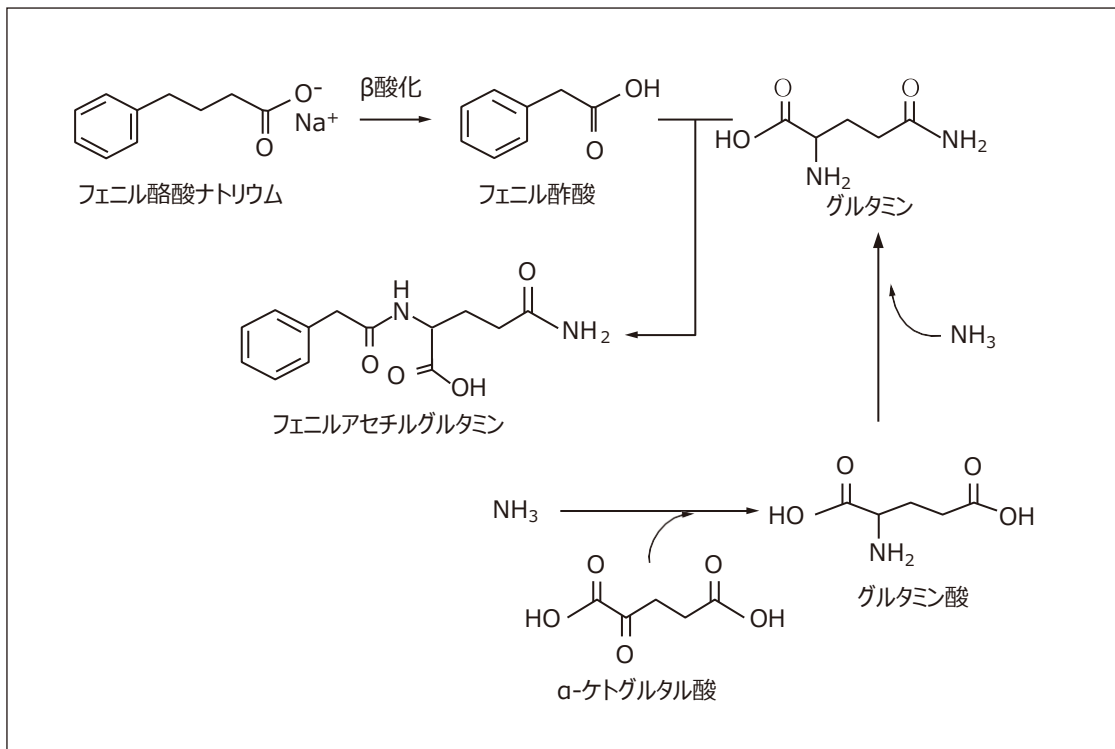
VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群
フェニル酢酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム

2. 薬理作用

- (1) 作用部位・作用機序

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。フェニル酢酸ナトリウムは、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。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、フェニル酢酸ナトリウム1分子により残余窒素2原子が排泄される。



- (2) 薬効を裏付ける試験成績

生体内の不要な窒素をフェニルアセチルグルタミンとして排泄するフェニル酢酸の作用は種特異的であり、マウス、ラット、イヌ等の各種実験動物では検出可能なフェニルアセチルグルタミン量の排泄が認められていないため、効力を裏付ける試験は実施してない。以下、公表論文から関連事項の要約を紹介します。

- 1) *in vitro* 試験：ヒト組織におけるフェニル酢酸のグルタミン抱合¹⁴⁾

ヒト生体内において、フェニル酢酸はフェニルアセチルCoA (フェニルアセチルCoA) に変換され、アシルCoA:L-グルタミンN-アシルトランスフェラーゼによりグルタミン抱合を受けてフェニルアセチルグルタミンが生成される。当該文献では、ヒト肝又は腎のホモジネート由来酵素標品を用いて、フェニルアセチルCoAとアミノ酸との反応が検討された。

① ヒト腎由来酵素のフェニルアセチルCoA からのアシルアミノ酸の生成

ヒト腎由来酵素標品を用いて、フェニルアセチルCoA (750nmol) とグルタミンの¹⁴C 標識体 (420nmol) を37.5°Cで1 時間反応させた結果、¹⁴C 標識されたアシルアミノ酸 (230nmol) 及び還元型SH 基 (250nmol) が生成された (なお、グルタミンの¹⁴C 標識体を添加しなかった場合、標識されたアシルアミノ酸は生成されなかったが、還元型SH 基は42nmol 生成された)。

② ヒト肝及び腎由来酵素のフェニルアセチルCoA に対する特異性

ヒト肝由来酵素標品を用いて、フェニルアセチルCoA (750nmol) とグルタミン (420 nmol) 又はグリシン (320nmol) の¹⁴C標識 (以下同順) を37.5°Cで1時間反応させた結果、¹⁴C標識されたアシルアミノ酸がそれぞれ40.0及び4.8nmol生成された。また、ベンゾイルCoA (720nmol) を同様に反応させると、¹⁴C標識されたアシルアミノ酸がそれぞれ0及び58.0nmol生成したが、その他のアシルCoA 誘導体 (イソブチリルCoA、イソバレリルCoA、インドリルアセチルCoA 及びp-ヒドロキシフェニルアセチルCoA) ではいずれも¹⁴C 標識されたアシルアミノ酸は生成されなかった。ヒト腎由来酵素標品を用いて同様の検討がなされた結果、フェニルアセチルCoAではそれぞれ102.0及び15.4nmol、ベンゾイルCoAではそれぞれ0 及び86.0nmol の¹⁴C 標識されたアシルアミノ酸が生成され、その他のアシルCoA 誘導体ではいずれも¹⁴C 標識されたアシルアミノ酸は生成されなかった。

③ ヒト腎及びラット肝由来酵素のアミノ酸に対する特異性

ヒト腎由来酵素標品を用いて、フェニルアセチルCoA (2250nmol) と各種アミノ酸の¹⁴C標識体を37.5°Cで1 時間反応させた結果、グルタミン又はグリシンの¹⁴C 標識体では¹⁴C 標識されたアシルアミノ酸がそれぞれ236及び34nmol 生成されたが、グルタミン酸、フェニルアラニン及びロイシンの¹⁴C 標識体では¹⁴C標識されたアシルアミノ酸は生成されなかった。一方、ラット肝由来酵素標品を用いて同様に反応させた結果、グリシンの¹⁴C標識体では114nmol の¹⁴C標識されたアシルアミノ酸が生成されたが、グルタミンの¹⁴C標識体では¹⁴C 標識されたアシルアミノ酸は生成されなかった。

④ ヒト及びウシ肝ミトコンドリア酵素によるフェニル酢酸塩からのアシルアミノ酸の生成

ヒト肝ミトコンドリア由来酵素標品を用いて、フェニル酢酸ナトリウム (5000nmol) 、CoA (130nmol) 、アデノシン三リン酸 (ATP) (2500nmol) 及びグルタミンの¹⁴C 標識体 (420nmol) を37.5°Cで2 時間反応させた結果、36.0nmolの¹⁴C標識されたアシルアミノ酸が生成された。一方、ウシ肝ミトコンドリア由来酵素標品を用いて同様に反応させた結果、¹⁴C標識されたアシルアミノ酸は生成されなかった。また、ウシ肝ミトコンドリア由来酵素標品及びヒト腎由来酵素標品を用いて同様に反応させた結果、15.0nmolの¹⁴C標識されたアシルアミノ酸が生成されたが、ヒト腎由来酵素標品のみを用いた場合には、¹⁴C標識されたアシルアミノ酸は生成されなかった。

2) *in vivo* 試験

① イヌにおけるフェニル酪酸及びフェニル酢酸による窒素の排泄¹⁵⁾

雌性イヌ（2例）にフェニル酢酸（1.02及び1.04g）（7.49及び7.64mmol）が単回皮下投与された結果、投与後3日間の尿中において、投与量のそれぞれ78及び90%がフェニル酢酸のグリシン抱合体として回収された。また、フェニル酢酸1.02gが投与された個体にフェニル酪酸1.23g（7.49mmol）が単回皮下投与された結果、投与量の80%がフェニル酢酸のグリシン抱合体として回収された。

② 各種動物におけるフェニル酢酸による窒素の排泄¹⁶⁾

¹⁴Cフェニル酢酸をヒト及び各種動物に経口又は腹腔内投与した後、各々24時間以内に尿中に排泄された代謝物について総排泄率及び組成比が検討された。

ヒトでは総排泄率は98%、組成比はグルタミン抱合体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、グルクロン酸抱合体及びオルニチン抱合体は検出されなかった。

各種動物における代謝排泄

種	フェニル酢酸 投与経路 (mg/kg)	尿中 総排泄率	尿中排泄物組成比（尿中総排泄量を100%としたとき）					
			抱合体					未変化体
			グルタミン	グリシン	タウリン	グルクロン酸	オルニチン	
ヒト (n=2)	経口 (1)	98%	93%	<0.05%	6%	—	—	—
カニクイザル* (n=2)	腹腔内 (80)	36%	56%	1%	2%	—	—	42%
		79%	90%	1%	4%	—	—	5%
イヌ (n=3)	腹腔内 (80)	81%	—	94%	4%	2%	—	—
ラット (n=3)	腹腔内 (80)	95%	—	99%	1%	—	—	—
マウス (n=4)	腹腔内 (80)	54%	—	56%	7%	6%	—	32%

* : 値が大きく異なるため個々の値を示した

— : 検出限界未満

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人にフェニル酪酸ナトリウム5gを単回投与したときの t_{max} は1~1.35時間であった¹¹⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時の薬物動態(外国人 健康成人)¹¹⁾

目的	フェニル酪酸ナトリウムの2つの試験製剤(試験錠剤及び試験散剤)並びに対照製剤(対照錠剤)の生物学的同等性を検討																																																				
試験方法	無作為化非盲検3期クロスオーバー試験																																																				
投与方法	各期に試験錠剤、試験散剤又は対照錠剤(いずれもフェニル酪酸ナトリウムとして5g)を朝、空腹時に単回経口投与、各期の休薬期間は7日間。																																																				
対象	健康成人男女21例																																																				
結果	試験製剤(錠剤及び散剤)及び対照錠剤を単回投与したときのフェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンの薬物動態パラメータ																																																				
	測定物質	製剤	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)																																															
	フェニル酪酸	試験錠剤 (n=21)	577.3 (31)	218.0 (25)	1.35 (49)	0.77 (35)																																															
		試験散剤 (n=20) ^{a)}	493.8 (28)	195.2 (25)	1.00 (35)	0.76 (39)																																															
		対照錠剤 (n=21)	586.0 (25)	240.1 (21)	1.20 (37)	0.85 (42)																																															
	フェニル酢酸	試験錠剤 (n=21)	210.6 (47)	48.5 (39)	3.74 (22)	1.15 (23)																																															
		試験散剤 (n=20) ^{a)}	187.6 (41)	45.3 (36)	3.55 (18)	1.29 (29)																																															
		対照錠剤 (n=21)	231.2 (52)	53.7 (45)	3.74 (19)	1.25 (25)																																															
	フェニルアセチル グルタミン	試験錠剤 (n=21)	306.0 (25)	68.5 (20)	3.43 (14)	2.41 (32)																																															
		試験散剤 (n=20) ^{a)}	267.7 (24)	62.8 (17)	3.23 (13)	2.36 (26)																																															
		対照錠剤 (n=21)	301.4 (20)	69.2 (26)	3.40 (21)	2.56 (34)																																															
<p>平均値(変動係数%) AUC_{0-t}: 定量可能最終時点tまでの血漿中濃度-時間曲線下面積 a) 第1投与期に試験散剤を投与されたが、PKデータが欠落した1例を除く</p> <p>男女別の薬物動態パラメータ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>測定物質</th> <th>性別</th> <th>AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)</th> <th>AUC_{0-t}の 男/女比(%) [90%信頼区間]</th> <th>C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)</th> <th>C_{max}の 男/女比(%) [90%信頼区間]</th> <th>t_{max} (hr)</th> <th>$t_{1/2}$ (hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">フェニル酪酸</td> <td>男性(n=10)</td> <td>480.1(33)</td> <td rowspan="2">75 [53、106]</td> <td>192.5(20)</td> <td rowspan="2">79 [62、100]</td> <td>1.18(24)</td> <td>0.78(45)</td> </tr> <tr> <td>女性(n=11)</td> <td>622.1(18)</td> <td>242.6(16)</td> <td>1.21(32)</td> <td>0.82(24)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">フェニル酢酸</td> <td>男性(n=10)</td> <td>154.4(36)</td> <td rowspan="2">58 [34、98]</td> <td>39.2(30)</td> <td rowspan="2">66 [43、103]</td> <td>3.62(13)</td> <td>1.20(18)</td> </tr> <tr> <td>女性(n=11)</td> <td>245.8(32)</td> <td>55.1(28)</td> <td>3.73(14)</td> <td>1.26(18)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">フェニルアセチル グルタミン</td> <td>男性(n=10)</td> <td>282.7(23)</td> <td rowspan="2">94 [69、115]</td> <td>67.4(19)</td> <td rowspan="2">103 [81、131]</td> <td>3.25(15)</td> <td>2.12(26)</td> </tr> <tr> <td>女性(n=11)</td> <td>297.7(23)</td> <td>66.9(18)</td> <td>3.43(10)</td> <td>2.66(23)</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値(変動係数%) AUC_{0-t}: 定量可能最終時点tまでの血漿中濃度-時間曲線下面積</p>							測定物質	性別	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	AUC _{0-t} の 男/女比(%) [90%信頼区間]	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{max} の 男/女比(%) [90%信頼区間]	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	フェニル酪酸	男性(n=10)	480.1(33)	75 [53、106]	192.5(20)	79 [62、100]	1.18(24)	0.78(45)	女性(n=11)	622.1(18)	242.6(16)	1.21(32)	0.82(24)	フェニル酢酸	男性(n=10)	154.4(36)	58 [34、98]	39.2(30)	66 [43、103]	3.62(13)	1.20(18)	女性(n=11)	245.8(32)	55.1(28)	3.73(14)	1.26(18)	フェニルアセチル グルタミン	男性(n=10)	282.7(23)	94 [69、115]	67.4(19)	103 [81、131]	3.25(15)	2.12(26)	女性(n=11)	297.7(23)	66.9(18)	3.43(10)	2.66(23)
測定物質	性別	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	AUC _{0-t} の 男/女比(%) [90%信頼区間]	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{max} の 男/女比(%) [90%信頼区間]	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)																																														
フェニル酪酸	男性(n=10)	480.1(33)	75 [53、106]	192.5(20)	79 [62、100]	1.18(24)	0.78(45)																																														
	女性(n=11)	622.1(18)		242.6(16)		1.21(32)	0.82(24)																																														
フェニル酢酸	男性(n=10)	154.4(36)	58 [34、98]	39.2(30)	66 [43、103]	3.62(13)	1.20(18)																																														
	女性(n=11)	245.8(32)		55.1(28)		3.73(14)	1.26(18)																																														
フェニルアセチル グルタミン	男性(n=10)	282.7(23)	94 [69、115]	67.4(19)	103 [81、131]	3.25(15)	2.12(26)																																														
	女性(n=11)	297.7(23)		66.9(18)		3.43(10)	2.66(23)																																														

2) 反復投与時の薬物動態 (外国人 尿素サイクル異常症患者)¹⁷⁾

対象	先天性の尿素サイクル異常症患者10例
投与量	フェニル酪酸ナトリウム0.306~0.650g/kg/日を反復投与
血漿中濃度	空腹時のフェニル酪酸、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンを測定
結果	フェニル酪酸ナトリウムは効率的にフェニルアセチルグルタミンに代謝され、血漿中へのフェニル酪酸及びフェニル酢酸の蓄積は認められなかった。

血漿中濃度 (mmol/L)

n = 10

酵素欠損症	年齢 (歳)	性別	蛋白質摂取量 g/kg/日	フェニル酪酸ナトリウムの投与量 (g/kg/日)	トラフ値		
					フェニル酪酸	フェニル酢酸	フェニルアセチルグルタミン
OTC	13	女	1.0	0.306	—	—	0.42
ASS	5	男	1.2	0.420	—	—	0.04
ASS	4	男	1.5	0.440	1.21	—	0.26
CPSI	9	男	0.9*	0.490	—	—	0.09
OTC	8	女	1.0	0.530	—	—	0.06
OTC	8	女	1.0	0.530	—	—	0.19
OTC	2	男	1.0*	0.565	—	—	0.09
OTC	2	男	1.14*	0.590	—	—	0.08
CPSI	1	男	1.0*	0.600	—	0.75	0.29
OTC	7	男	1.3*	0.650	—	—	0.10

ASS : アルギニノコハク酸合成酵素、CPSI : カルバミルリン酸合成酵素、OTC : オルニチントランスカルバミラーゼ、— : 検出限界 (0.02mmol/L) 未満

* : タンパク質摂取量は天然タンパク質及び必須アミノ酸混合物でほぼ同量とみなした。

3) 反復投与時の薬物動態 (日本人 尿素サイクル異常症患者)⁷⁾

尿素サイクル異常症患者11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) 医師により維持用量が投与されていると判断された3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。

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

年齢	性別	製剤	体重 (kg)	1日投与量	1回投与量	測定物質	血漿中濃度 (µg/mL)		
							投与前 (トラフ値)	投与1時間後	投与4時間後
6	女	顆粒剤	15.9	4.5g (288mg/kg)	1.5g	フェニル酪酸	—	28.72	93.03
						フェニル酢酸	—	7.09	27.58
						フェニルアセチルグルタミン	21.89	24.28	74.18
12	女	錠剤	35.8	7.5g (6.3g/m ²)	2.5g	フェニル酪酸	—	18.93	6.99
						フェニル酢酸	—	6.53	6.12
						フェニルアセチルグルタミン	—	24.87	28.78
16	男	錠剤	52.9	13.5g (9.3g/m ²)	4.5g	フェニル酪酸	—	48.30	—
						フェニル酢酸	—	11.58	13.78
						フェニルアセチルグルタミン	6.10	32.50	49.13

— : 定量限界未満

4) 反復投与時の薬物動態（外国人 肝硬変患者）¹⁸⁾

対象	門脈圧亢進症を合併する男性肝硬変患者6例
投与方法	フェニル酪酸ナトリウム20g/日（錠剤）を1日3回3日間経口投与 なお、本試験は8日間の入院下で実施され、フェニル酪酸ナトリウムを投与する前の3日間は摂取蛋白量を1日40gに制限された。
結果	<u>血漿中濃度</u> 投与1日目では血漿中フェニル酪酸及びフェニル酢酸は投与1～2時間後、フェニルアセチルグルタミンは投与1～4時間後に検出可能であった。 投与3日目では、フェニル酢酸及びフェニルアセチルグルタミンは投与0.5時間前から検出可能であった。 <u>尿中濃度</u> フェニルアセチルグルタミンは投与1日目から投与2日後まで全例で検出され、フェニル酪酸ナトリウムの総投与量の50.4～105.72%が尿中に排泄された。なお、尿中のフェニル酪酸は6例中3例で検出限界未満であり、2例で投与3日目のみ、1例で投与1～3日目において検出された。また、尿中のフェニル酢酸は全6例で検出され、フェニル酪酸ナトリウムの総投与量の0.45～2.39%がフェニル酢酸として尿中に排泄された。
結論	肝硬変患者では、経口投与したフェニル酪酸ナトリウムがフェニルアセチルグルタミンに代謝されたが、健康被験者での結果と比較して、フェニル酢酸のフェニルアセチルグルタミンへの変換が緩徐であることが示された。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 中毒域消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

吸収部位：該当資料なし

吸収率：約80～100%

4. 分布

活性代謝物の¹⁴Cフェニル酢酸を、ラット及びネコに皮下又は静脈内投与したときの薬物動態を紹介する。

(1) 血液－脳関門通過性¹⁹⁾

<参考>

雌雄ラット（4群各5～7例/日齢別）にフェニル酢酸の¹⁴C標識体（1.5 μmol/g）を単回皮下投与し、投与1時間後の組織移行性を検討した結果、血液 / 脳の放射能濃度比は6～7日齢以下で約1、14～15日齢では約1.75、20～21日齢以上では約2と上昇し、6～7日齢以下に対して14～15日齢以上で有意に高かった（p=0.001）。また、血液 / 肝臓と血液 / 腎臓の放射能濃度比はいずれも41日齢以上で20～21日齢以下に対して有意に低かった（p=0.01～0.001）。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性²⁰⁾

<参考>

雌雄ネコ（8例）にフェニル酢酸の¹⁴C標識体（5mg/kg）を5分かけて単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度は、投与5分～45分後にかけて速やかに消失し、投与135分後には概ねバックグランド値まで低下した。投与終了後5分の脳脊髄液中放射能濃度は血漿中放射能濃度の約18%であり、投与終了後90分には概ねバックグランド値まで低下した。

(5) その他の組織への移行性

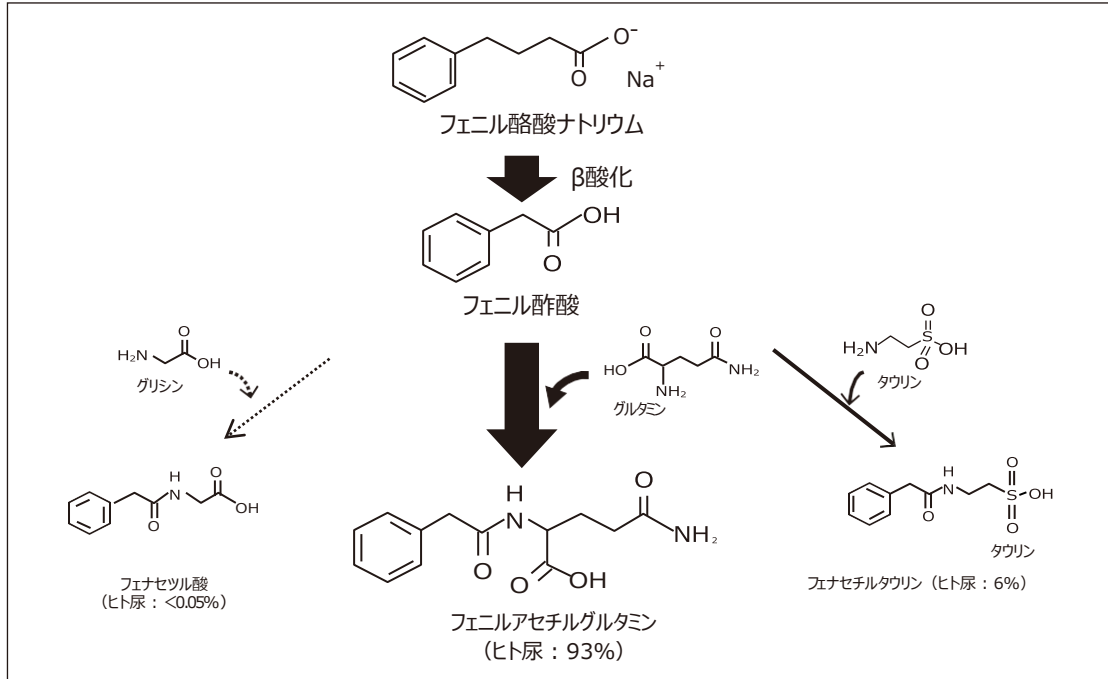
該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓、腎臓及び各組織

推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

フェニル酢酸ナトリウムはフェニル酢酸のプロドラッグである。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎臓

(2) 排泄率

約80~100%

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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

<解説>

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に対する一般的な注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 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（「6. 重要な基本的注意」の項参照）〔本剤はナトリウム含量が高いため、疾患を増悪させるおそれがある。〕
- (2) 肝機能障害を有する患者（【薬物動態】の項参照）
- (3) 腎機能障害を有する患者（「6. 重要な基本的注意」の項参照）〔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。〕
- (4) 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。〕

<解説>

- (1) 「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(1)」を参照。
- (2)(3) 腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象とした本剤の有効性及び安全性について検討した試験は実施されていない。外国で実施した肝硬変患者での本剤の代謝及び排泄の検討では、健康成人での結果と同様であったが、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は健康成人と比較して緩徐であり、肝硬変患者ではフェニル酢酸が蓄積する可能性があると考えられた。
肝臓及び腎臓が本剤の消失過程に関係する臓器であると考えられ、主代謝物であるフェニルアセチルグルタミンは腎臓から排泄されるため、肝機能又は腎機能に障害を有する患者に対して慎重に投与することが必要と考えられることから慎重投与とした。
- (4) 本剤は、フェニル酢酸のプロドラッグであり、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。先天性のβ酸化異常を有する患者においては、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ため、慎重投与とした。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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（疾患を悪化させるおそれがある）。
[500mg錠1錠あたり62mg、顆粒剤1gあたり116mgのナトリウムを含有する]
- (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。
- (3) 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。
- (4) 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。

<解説>

- (1) 本剤は投与量が多いため、含有するナトリウム量には注意が必要である。
例) フェニル酪酸ナトリウムとして1日10g投与の場合
500mg錠： 20錠/日 ナトリウム1,240mg
94%顆粒： 10.6g/日 ナトリウム1,230mg
- (2) フェニルアセチルグルタミンは再吸収されない有機アニオンであり、カリウムの排泄を増加させる可能性があることから、本剤投与中は血清カリウム濃度をモニタリングすることとした。
- (3) (4) 摂取蛋白制限を目的とした食事療法が不十分であるとアンモニア及びグルタミン高値となり、感染等を契機に容易に高アンモニア血症発作を発症する。一方で治療が厳しすぎると発育障害、皮膚炎又は発毛異常等がみられることから設定した。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
該当しない
- (2) 併用注意とその理由
該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用（海外データ）

海外において認められた副作用

	1～10%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
内分泌系	体重増加	肥満	食欲増進
精神神経系		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	嘔吐	悪心、腭炎、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		毛髪障害	紅斑、発疹、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	急性腎不全
その他	体臭	感染、薬物相互作用	紅痛症、脱水

注1) 海外第Ⅲ相臨床試験で認められた副作用

注2) 海外自発報告で認められた副作用

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧
国内第I/II相試験における副作用一覧

調査症例数	11
副作用発現症例数	5
副作用発現症例率 (%)	45.5
副作用発現件数	16

副作用の種類	発現症例(件数)率(%)
代謝および栄養障害	4 (36.4)
高アンモニア血症	4 (36.4)
精神障害	1 (9.1)
人格変化	1 (9.1)
神経系障害	2 (18.2)
運動失調	1 (9.1)
頭痛	1 (9.1)
胃腸障害	2 (18.2)
腹部不快感	1 (9.1)
悪心	1 (9.1)
流涎過多	1 (9.1)

副作用の種類	発現症例(件数)率(%)
肝胆道系障害	1 (9.1)
肝機能障害	1 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (27.3)
脱毛症	3 (27.3)
発疹	1 (9.1)
臨床検査	1 (9.1)
アミノ酸濃度減少	1 (9.1)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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

<解説>

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項を参照。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けること。〔経口投与後の乳汁中への移行については検討されていない。〕

<解説>

- (1) 妊婦、産婦、及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していないため、これらの患者の安全性に関する情報は得られていない。
- (2) 本剤のヒトの乳汁中への移行は調べられていないため、本剤投与中は授乳を避けるよう指導すること。

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

症例：5ヵ月齢の男児に偶発的に10g（1370mg/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。

処置：薬の投与を中止し、必要に応じて処置を施すこと。症状に応じて、適切な治療の開始を検討すること。血液透析あるいは腹膜透析が有用であると考えられる。

<解説>

本剤を過量投与した場合の症例報告は少なく、一定の処置については定まっていないため一般的な注意として設定した。

14. 適用上の注意

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。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10mLに5g）、添加剤は溶けない。なお、フェニル酪酸ナトリウムの吸収に及ぼす食物の影響は調べられていない。

<解説>

顆粒剤は栄養補給及び食事の摂取等に合わせて食物と混合して投与する場合があることから設定した。なお、添加剤は溶けないが、有効性に影響はない。

15. その他の注意²¹⁾

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仔及び新生仔への影響を検討した結果、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 μ mol/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、自然流産及び新生仔の早期死亡がみられた。血漿中濃度を0.25～0.45 μ mol/mLに維持した群では、ほぼ全ての新生仔が生存したが、体重及び大脳半球重量は通常より有意に低く（いずれも $p<0.001$ ）、全ての同腹仔に学習障害がみられた。一方、2日齢のマウスにフェニル酢酸を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。

<解説>

妊婦、産婦、及び授乳婦を対象とした臨床試験が実施されていないため、これらの患者の安全性に関する情報は得られていない。関連する非臨床試験の情報を提供することにより、注意を喚起することとした。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」を参照)

(2) 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施していない。以下、公表論文から関連事項の要約を紹介する。

1) 赤血球系細胞に対する作用 (*in vitro*)²²⁾

ヒト (6例) の血液から単離された赤血球前駆細胞が、本剤 (0~4mmol/L) 又はフェニル酢酸ナトリウム (0~10mmol/L) 存在下で7日間培養された。その結果、本剤及びフェニル酢酸ナトリウムの濃度上昇に伴い、培養液中の単位容積あたりの細胞数は減少し、平均赤血球色素量及び胎児型ヘモグロビンの割合は増加した。一方、フェニルアセチルグルタミンは細胞増殖及び胎児型ヘモグロビンの割合に影響を及ぼさなかった。当該文献では、本剤及びフェニル酢酸による γ -グロビンの遺伝子の転写活性化が、それにより構成される胎児型ヘモグロビンの増加に関与することが示唆されている。

2) ステロール合成酵素に対する作用 (*in vitro*)²³⁾

ラット (10~15日齢) の脳及び肝臓由来の酵素画分を用いて、DL-メバロン酸の¹⁴C標識体 (0.04 μ mol) からの不けん化脂質、ジギトニン沈殿性ステロール及びポリプレノールの合成に対するフェニル酢酸塩 (3mmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、フェニル酢酸塩の添加なしの場合と比べ、脳由来の酵素画分において44、67及び35%、肝臓由来の酵素画分において21、48及び31%の阻害がみられた。

3) 神経関連酵素に対する作用 (*in vitro*)²⁴⁾

神経関連酵素に対するフェニル酢酸塩及びフェニル酢酸塩の作用

試験物質濃度	細胞又は組織	結果
フェニル酢酸塩、フェニル酢酸塩各0.1、1、10 [*] mM	ヒト胎盤	10 [*] mMでコリンアセチルトランスフェラーゼを有意に阻害
フェニル酢酸塩、フェニル酢酸塩各0.1、1、10 mM	酵母	S-アセチル-CoA-合成酵素を阻害せず
フェニル酢酸塩0.6 [*] mM	幼若マウス皮質培養ニューロン	0.6 [*] mMで高親和性 ³ H-GABA取込みを有意に阻害
フェニル酢酸塩0.6 [*] mM	幼若マウス皮質培養ニューロン	0.6 [*] mMでコリンアセチルトランスフェラーゼを有意に阻害
フェニル酢酸塩0.6 [*] mM	幼若マウス皮質培養ニューロン	0.6 [*] mMでグルタミン酸脱炭酸酵素を有意に阻害
フェニル酢酸塩50、100 μ moles/3mL	モルモット腎ホモジネート	5-ヒドロキシトリプトファン脱炭酸酵素を阻害
フェニル酢酸塩5 [*] 、100 [*] μ M、1 [*] mM	ラット脳シナプトソーム	5 [*] 、100 [*] μ M、1 [*] mMでNa ⁺ 、K ⁺ -アデノシン三リン酸分解酵素を有意に阻害
フェニル酢酸塩50、100 [*] μ moles/3mL	牛副腎髄質ホモジネート	100 [*] μ moles/3mLでDOPA脱炭酸酵素を有意に阻害
フェニル酢酸塩、フェニル酢酸塩各2.22mM	ブタ腎皮質酵素製剤	フェニル酢酸：DOPA脱炭酸酵素を阻害せず フェニル酢酸：10% 阻害

*：有意な阻害が認められた。

(3) 安全性薬理試験

「IX. 2. (3) 生殖毒性試験」の項を参照。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

毒性試験は実施していない。以下、活性代謝物の公表論文の要約を紹介する。

(1) 単回投与毒性試験

フェニル酢酸の単回投与毒性（マウス、ラット、モルモット）²⁵⁾

動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	雌雄	強制経口	2,200
ラット	雌雄	強制経口	2,200
モルモット	記載なし	強制経口	2,250

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生及び胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

2) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験²¹⁾

試験方法	結果					
フェニル酢酸ナトリウムをSD系ラットに妊娠9日～妊娠20日まで連日投与	血漿中（母ラット）フェニル酢酸塩非結合体濃度別変化					
	<table border="1"> <tr> <td>0.5μmol/mL以上群</td> <td>自然流産及び新生仔の早期死亡</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">0.25～0.45μmol/mL群</td> <td>対照群に比較し、生後2日目の新生仔体重は低値、生後3日目の大脳半球重量は低値、並びに生後17～25日では学習障害を認めた。</td> </tr> <tr> <td>対照群に比較し、生後2～7日における大脳半球のガングリオン組成の変動は小、シアロ糖蛋白濃度は低値であった。</td> </tr> </table>	0.5 μ mol/mL以上群	自然流産及び新生仔の早期死亡	0.25～0.45 μ mol/mL群	対照群に比較し、生後2日目の新生仔体重は低値、生後3日目の大脳半球重量は低値、並びに生後17～25日では学習障害を認めた。	対照群に比較し、生後2～7日における大脳半球のガングリオン組成の変動は小、シアロ糖蛋白濃度は低値であった。
	0.5 μ mol/mL以上群	自然流産及び新生仔の早期死亡				
0.25～0.45 μ mol/mL群	対照群に比較し、生後2日目の新生仔体重は低値、生後3日目の大脳半球重量は低値、並びに生後17～25日では学習障害を認めた。					
	対照群に比較し、生後2～7日における大脳半球のガングリオン組成の変動は小、シアロ糖蛋白濃度は低値であった。					
妊娠ラット7日～分娩日までフェニル酢酸塩を3.5 μ mol/g連日投与	生後14日目に脳を摘出。対照群と比較し、前交連付近の前頭葉皮質第5層に存在する錐体細胞の先端樹状突起棘数は低値であった。					

3) 幼若動物を用いた試験^{26),27),28),29)}

試験方法	結果			
SD系ラットに生後2日～21日までフェニル酢酸0.75～1.25 μ mol/gを1日2回投与	対照群と比較し、成長遅延、記憶・学習行動の抑制等、5～6ヵ月齢の大脳半球から得られた神経終末標本におけるコリン及びGABAの高親和性取り込み速度は低下した。			
SD系ラットに生後2日～21日までフェニル酢酸塩1.5～3.5 μ mol/gを1日2回投与	対照群と比較し、小脳においてプルキンエ細胞樹状突起の末梢セグメント数及び突起棘全長の低値、並びに分子層で単位面積当たりのシナプス数及び単位体積当たりの神経線維終末ボタン数は低値であった。			
雄性ラットに生後3日～20日までフェニル酢酸1.5～3.5 μ mol/gを1日2回投与	シナプス前終末横断面積、シナプス密度、シナプス前終末における小胞数の増加は遅延した。			
	<table border="1"> <tr> <td>対照群</td> <td>生後10～15日</td> </tr> <tr> <td>フェニル酢酸投与群</td> <td>生後15～21日</td> </tr> </table>	対照群	生後10～15日	フェニル酢酸投与群
対照群	生後10～15日			
フェニル酢酸投与群	生後15～21日			
SD系ラットに生後4日～21日までフェニル酢酸塩1.5～3.5 μ mol/gを1日2回投与	対照群に比較し、小脳虫部（特にIV、V、VIa葉）の縮小及び分子層の厚さの減少、視神経における髄鞘形成の抑制等を認めた。			

(4) その他の特殊毒性³⁰⁾

1) 遺伝毒性

フェニル酢酸の遺伝毒性

試験の種類	試験系	最大濃度 (mg)	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100,TA1535,TA1537, TA1538	1000	陰性
不定期DNA合成試験	ラット肝細胞	500	陰性
マウスリンフォーマTK試験	マウスリンパ腫 L5178YTk ^{+/-} 細胞	1500	陰性

2) 免疫毒性試験

マウス (CD1 系) にフェニル酢酸 250、500 又は 1000mg/kg/日を 5 日間経口投与し、*Listeria monocytogenes* に対する宿主抵抗性試験により細胞性免疫、及びプラーク形成細胞 (PFC) 法により体液性免疫に対する本剤の影響を評価したところ、免疫系に対する本剤の影響は認められませんでした。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤	ブフェニール錠500mg ブフェニール顆粒94%	処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
有効成分	フェニル酪酸ナトリウム	該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年（容器、外箱に表示）

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

開封後は防湿に留意すること

4. 薬剤取り扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者への薬剤交付時には、防湿に十分留意するように伝えること。

(3) 調剤時の留意点について

錠剤は自動分包機に適さない。（通常の錠剤に比べ柔らかい。）

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。（無包装開放状態で吸湿することが認められている。）

5. 承認条件等

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。

6. 包装

ブフェニール錠 500mg：250錠（チャイルドレジスタンスプラスチック容器）

ブフェニール顆粒 94%：266g（チャイルドレジスタンスプラスチック容器）

7. 容器の材質

ボトル：高密度ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

9. 国際誕生年月日

1996年4月30日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ブフェニール錠500mg	2012年9月28日	22400AMX01398000
ブフェニール顆粒94%	2012年9月28日	22400AMX01399000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ブフェニール錠500mg	2012年11月22日
ブフェニール顆粒94%	2012年11月22日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
該当しない13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

14. 再審査期間

2012年9月28日～2022年9月27日 希少疾病用医薬品

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT番号（13桁）	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ブフェニール錠500mg	1221268010101	3999032F1021	622212601
ブフェニール顆粒94%	1221251010101	3999032D1020	622212501

17. 保険給付上の注意

尿素サイクル異常症は、小児慢性特定疾患（先天性代謝異常）に指定されている。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：ブフェニール顆粒94%および錠500mgの吸湿性試験
- 2) 社内資料：ブフェニール顆粒94%および錠500mgのアルミ袋の安定性試験
- 3) 社内資料：ブフェニール錠500mg小分けボトルの安定性試験
- 4) 社内資料：ブフェニール顆粒94%分包品の単剤での安定性および配合変化試験
- 5) 遠藤文夫：JJPEN.17：389. 1995
- 6) 小松崎匠子：日本小児科学会雑誌. 116：842. 2012
- 7) 社内資料：国内第 I / II 相試験
- 8) 社内資料：日本における臨床研究（レトロスペクティブ調査）（有効性）
- 9) 社内資料：日本における臨床研究（レトロスペクティブ調査）（安全性）
- 10) 社内資料：海外第 III 相試験
- 11) 社内資料：健康成人（外国人）薬物動態（生物学的同等性）
- 12) 社内資料：健康成人（外国人）単回投与時薬物動態（2例）
- 13) 社内資料：健康成人（外国人）単回投与時薬物動態（1例）
- 14) Moldave K, et al. : J. Biol. Chem. 229 : 463. 1957
- 15) Raper HS, Wayne EJ : Biochem. J. 22 : 188. 1928
- 16) James MO, et al. : Proc. R. Soc. Lond. B. 182 : 25. 1972
- 17) Brusilow SW, et al. : Pediatr. Res. 29 : 147. 1991
- 18) 社内資料：肝硬変患者（外国人）反復投与時薬物動態（6例）
- 19) Loo YH, et al. : J. Neurochem. 32 : 1697. 1979
- 20) Pedemonte WA, et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 14 : 111. 1976
- 21) Loo YH, et al. : Dev. Neurosci. 6 : 227. 1983/84
- 22) Fibach E, et al. : Blood 82 : 2203. 1993
- 23) Shah SN, et al. : Biochim. Biophys. Acta. 187 : 236. 1969
- 24) Potempska A, et al. : J. Neurochem. 42 : 1499. 1984
- 25) Mattia A, et al. : IPCS INCHEM : WHO FOOD ADDITIVES SERIES : 50
- 26) Loo YH, et al. : Life Sci. 27 : 1283. 1980
- 27) Robain O, et al. : Acta Neuropathol. 53 : 107. 1981
- 28) Oorschot DE, et al. : Dev Neurosci. 6 : 45. 1983
- 29) Wen GY, et al. : Ann. Neurol. 7 : 557. 1980
- 30) Gaworski CL, et al. : Food Chem. Toxic. 32 : 409. 1994

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

1996年に米国で承認され、台湾（1998年）、EU（1999年）、韓国（2005年）等で承認され、販売されている。

国名	米国
会社名	Horizon Pharma plc
販売名（規格）	Buphenyl® tablets（250錠） Buphenyl® powder（250g、500g）
承認年月	powder：1996年4月、tablets：1996年5月
適応症	BUPHENYL®は、カルバミルリン酸合成酵素（CPSI）、オルチントランスカルバミラーゼ（OTC）、アルギニノコハク酸合成酵素（ASS）などの欠損症である尿素サイクル異常症患者に対する長期治療管理における補助的薬剤である。新生児発症型の全ての患者（出生28日以内に発症した完全酵素欠損症）に適応される。また、高アンモニア血症性脳症の既往のある遅発型の患者（出生29日以降に発症した部分的酵素欠損症）にも適応される。
用法・用量	尿素サイクル異常症患者に対するBUPHENYL®錠又は散剤の1日当たりの総投与量は通常、体重20kg以下の患者では450～600mg/kg/日、それ以上の体重の患者には9.9～13.0g/m ² /日である。この錠剤や散剤は食事又は授乳の回数（すなわち1日に3回から6回）に均等に分けて投与する。

国名	欧州医薬品庁（EMA）
製造承認保持者	Swedish Orphan Biovitrum International AB
販売名（規格）	Ammonaps® 500mg tablets（250錠、500錠） Ammonaps® 940mg/g granules（266g、532g）
承認年月	1999年12月
適応症	AMMONAPSは、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症等の尿素サイクル異常症の長期的治療管理における補助的薬剤である。新生児発症型の全ての患者（出生28日以内に発症した完全酵素欠損症）に適応される。また、高アンモニア血症性脳症の既往のある遅発型の患者（出生29日以降に発症した部分的酵素欠損症）にも適応される。
用法・用量	臨床経験におけるフェニル酪酸ナトリウムの通常の1日服用量は： ・体重20kg以下の小児で450～600mg/kg/日 ・体重20kg以上の小児、または成人で9.9～13.0g/m ² /日 20g/日（40錠）を超える用量に対する安全性及び有効性についてはまだ確立されていない。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米FDA 分類とは異なる。

【使用上の注意】（妊婦、産婦、授乳婦等への投与）

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けること。〔経口投与後の乳汁中への移行については検討されていない。〕

	分類
FDA : PregnancyCategory	C (2009年4月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

X III. 備考

その他の関連資料

