

尿素サイクル異常症用薬

ブフェニール錠 500mg
ブフェニール顆粒 94%処方箋医薬品^注

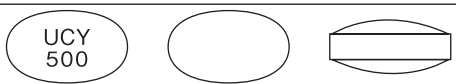
	錠 500mg	顆粒 94%
承認番号	22400AMX01398000	22400AMX01399000
薬価収載	2012年11月	
販売開始	2013年1月	
国際誕生	1996年4月	

フェニル酪酸ナトリウム製剤
Buphenyl Tablets, Granules

貯法：気密容器、室温保存
開栓後は防湿に留意すること
使用期限：容器、外箱に表示
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【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

【組成・性状】

販売名	ブフェニール錠 500mg
成分・含量	1錠中フェニル酪酸ナトリウム 500mg
添加物	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
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%
成分・含量	1g中フェニル酪酸ナトリウム 940mg
添加物	軽質無水ケイ酸、ステアリン酸カルシウム
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。

【効能・効果】

尿素サイクル異常症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 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(「2. 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(「2. 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。]

2. 重要な基本的注意

- (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(疾患を増悪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。

3. 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。

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、肺炎、腹痛	下痢、嘔下障害、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、腿障害、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Ⅲ相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. 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。]

5. 過量投与

症例：5ヶ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。

6. 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。

7. その他の注意

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¹⁾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0.5μmol/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0.25～0.45μmol/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日間投与した後は、17%の体重減少が認められ、成長の遅延がみられた²⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1)尿素サイクル異常症患者(日本人データ)³⁾

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	血漿中濃度(μg/mL)	投与前	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

- : 定量下限未満

(2)健康成人(外国人データ)⁴⁾

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5gとした。

健康成人にフェニル酪酸ナトリウム(5g)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)

2. 代謝・排泄(外国人データ)

(1)外国人男性2例を対象にフェニル酪酸の¹⁴C標識体(1mg/kg)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、組成比はフェニル酪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⁵⁾。

(2)健康成人男性2例又は1例に、フェニル酪酸ナトリウム(2.5g又は5g)を単回経口投与したとき、速やかに体内に吸収された後、直ちに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し、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^{6),7)}。

3. 肝硬変患者(外国人データ)

(1)単回投与⁸⁾

男性肝硬変患者4例にフェニル酪酸ナトリウム(2.5g)を、空腹時に単回経口投与した結果、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、フェニル酪酸の尿中排泄も認められた。肝硬変患者ではフェニル酪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。

(2)反復投与⁹⁾

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(20g/日)を1日3回3日間反復経口投与した結果、6例中3例で血漿中フェニル酪酸が投与1日目から3日目にかけて継続して上昇し、フェニル酪酸の蓄積が示唆された。

(注)本剤の承認された用法・用量は、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9.9～13.0g/m²(体表面積)、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450～600mg/

kgを3~6回に分割して経口投与することとされている。

【臨床成績】

1. 国内成績(第I/II相試験)³⁾

国内の第I/II相試験として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、及びカルバミルリン酸合成酵素欠損症1例を対象にフェニル酪酸ナトリウムを3ヶ月以上投与した結果、高アンモニア血症は治験開始後に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200 μ g/dLを超えたのは6例で11回、300 μ g/dLを超えたのは3例で3回であった。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。これらの高アンモニア血症はいずれも回復した。

2. 国内成績(臨床研究)¹⁰⁾

国内臨床研究において、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)にフェニル酪酸ナトリウムを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。

3. 外国成績(第III相試験)¹¹⁾

有効性の評価対象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)中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29%の被験者で発症しなかった。血漿中のアンモニア濃度の測定値のうち61.2%は検査施設の基準範囲内であった。また、6%は基準範囲値上限の2倍以上高かった。

【薬効薬理】

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^{5),12)}。 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。

【有効成分に関する理化学的知見】

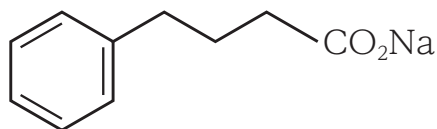
一般名：フェニル酪酸ナトリウム(Sodium Phenylbutyrate)
(JAN)

化学名：4-フェニル酪酸ナトリウム(Sodium
4-phenylbutanoate)

分子式：C₁₀H₁₁O₂Na

分子量：186.18

構造式：



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。

【取り扱い上の注意】

1. 錠剤は自動分包装機に適さない。(通常の錠剤に比べて柔らかい。)
2. 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。)

【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。

【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)

【主要文献】

- 1) Loo YH, Rabe A, Potempska A, Wang P, Fersko R, Wisniewski HM. Experimental maternal phenylketonuria: an examination of two animal models. Dev Neurosci. 1983-1984;6(4-5):227-34.
- 2) Fulton TR, Triano T, Rabe A, Loo YH. Phenylacetate and the enduring behavioral deficit in experimental phenylketonuria. Life Sci. 1980 Oct;27(14):1271-81.
- 3) 社内資料：国内第I/II相試験(CM02-001試験)
- 4) 社内資料：海外健康成人の薬物動態(StudyIV-6)
- 5) James MO, Smith RL, Williams RT, Reidenberg M. The conjugation of phenylacetic acid in man, sub-human primates and some non-primate species. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1972 Jul;182(66):25-35.
- 6) 社内資料：海外健康成人2例単回投与時薬物動態(StudyIV-4)
- 7) 社内資料：海外健康成人1例単回投与時薬物動態(StudyIV-5)
- 8) 社内資料：海外肝硬変患者4例単回投与時薬物動態(StudyIV-15)
- 9) 社内資料：海外肝硬変患者6例反復投与時薬物動態(StudyIV-16)
- 10) 日本小児科学会雑誌 2012; 116(5):842-8
- 11) 社内資料：海外第III相試験(StudyIV-17)
- 12) Moldave K, Meister A. Synthesis of phenylacetylglutamine by human tissue. J Biol Chem. 1957 Nov;229(1):463-76.

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

*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・年末年始を除く)

*製造販売 **株式会社オーファンパシフィック**
東京都港区芝浦 1-1-1