

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 1 月 19 日

医薬品名	フェニル酪酸ナトリウム（米での販売名：Buphenyl）
概要	尿素サイクル異常症用薬（経口剤）
対象疾病	尿素サイクル異常症
外国承認状況	米国及び EU（尿素サイクル異常症患者の長期管理における補助療法）
<p>[対象疾病について]</p> <p>尿素サイクル異常症とはアンモニアを尿素に変換する尿素サイクル内の酵素の遺伝的欠損であり、日本での発症頻度は 46000 例に 1 例とされている (Am J. Med Genet; 1991;39:228-229)。疾患としてはカルバモイ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、アルギニノコハク酸分解酵素欠損症、アルギナーゼ欠損症があり、高アンモニア血症により中枢神経障害を呈し、死亡に至ることも多い。進行で分けた病型には新生児発症型と遅発型がある。新生児発症型は、出生後数日以内に発症し急激に病状が進行する。重症で、腹膜透析、必須アミノ酸投与、蛋白制限等の治療を行ってもその多くが 1 年以内に死亡する。1978 年から 1995 年末までの本邦の 5 年生存率は 22% と報告されており、長期生存例でもその多くに中等度から重度の中枢神経障害が認められる。遅発型は、幼児期から成人期までに脳症様の症状で発症するが、感染症等による発熱、飢餓、疲労が要因で高アンモニア血症を引き起こし、迅速な治療を行わなければ、脳浮腫等が進行し死亡する。1978 年から 1995 年末までの本邦の 5 年生存率は 41% である。</p> <p>必須アミノ酸投与、蛋白制限に加える薬物療法としてはアルギニン製剤、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウムがある。アルギニン製剤は既に本邦でも承認されているが、必ずしも十分な評価はなされておらず、またアルギナーゼ欠損症や、リジン尿性蛋白不耐症でアルギニンの吸収阻害が大きい患者に対しては禁忌である。安息香酸ナトリウムは尿素サイクル以外の窒素排泄系を利用する治療法であるが、医薬品として承認されていない。フェニル酪酸ナトリウムも代替の窒素排泄系を利用する治療薬であるが承認されていない上に、覚せい剤原料でもあり、入手手続きおよび管理が煩雑である。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>フェニル酪酸ナトリウムはプロドラッグであり、β酸化によりフェニル酪酸ナトリウムとなり、グルタミンと結合してフェニルアセチルグルタミンとなって尿中に排泄し、残余窒素を減らす。フェニル酪酸ナトリウムは 1 モルで 2 モルの残余窒素を排泄することが出来る。</p> <p>欧米でのピボタルな試験は、米国で 1985 年 3 月 27 日から 1994 年 6 月 1 日までの投与プログラム及び承認申請以降 1996 年 2 月までの追加投与プログラムに登録された 208 例を対象とした第 II/III 相のオープン試験である。有効性評価対象となった 148 症例のうち 118 例(80%)が生存したが、そのうち遅発型が 69 例、新生児発症型が 49 例であった。米国の添付文書によると、本剤開発前の新生児型の生存率は極めて低かったが、本剤等の代替の窒素排泄系を利用した薬剤、血液透析、</p>	

蛋白摂取制限等の併用により、新生児型の80%が生存可能となったとされている。そのうち妊娠中に診断された症例については、生存率は100%であった。遅発型については、高アンモニア血症から回復し、その後に慢性的に本剤投与と蛋白摂取制限を受けた患者群での生存率は98%であった。GCP 準拠の試験ではなく、本剤摂取や蛋白制限についてのコンプライアンスがどの程度であったか等の詳細も解らないために、精神発達遅滞や脳症再発に対してどの程度の効果があるかは評価できなかったとされている。

183 例中 102 例(55.7%)から 1 件以上の有害事象が報告されている。有害事象としては、1 回以上の高アンモニア血症が評価可能症例 173 例中 119 例、死亡が 18 例であり、その他頻度が高かったのは、神経系(発作、多動症、言語障害、精神発達遅滞、頭痛、失神等：36.3%)、全身(感染、腹痛、体臭等：15.7%)、消化器系(食欲減退、嘔吐、便秘等：12.5%)、泌尿生殖器系(無月経、月経周期異常等：12.1%)、貧血、代謝性アシドーシス、アルカローシス、アルカリフォスファターゼ増加、アルブミン低下などであった。本剤に起因すると考えられる重篤な有害事象は認められていない。

1996 年以降の米国及び 1999 年以降の EU において、市販後約 1000 例の患者に投与されている。死亡症例の報告もあるが本薬との因果関係が明らかな重篤な有害事象の報告はない。また本邦では医師の個人輸入により 4 例での使用経験があるが、医師が本剤に起因すると判断した有害事象は認められていない。

#### [検討結果]

本剤は、1996 年に米国で、1999 年に EU で承認されている。疾患が重篤であること、有効性が高いこと、個人輸入の薬剤費が高額(米国で年間、成人約 5 万ドル、乳幼児約 4～6 千ドル)であることから、我が国での早期開発が必要な医薬品であると判断する。疾患が重篤な上に症例数が著しく少なく、新たな治験の実施にはかなりの期間がかかることから、欧米での臨床試験データや国内での使用症例に関するデータを利用した早期の承認申請がなされるとともに、承認までの間に国内治験データを収集する等の対応を検討すべきである。