

市販直後調査
販売開始後6ヵ月間

日本標準商品分類番号

873999

2025年12月作成(第1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2018(2019年更新版)に準拠して作成

フェニルケトン尿症治療剤

セピアプテリン製剤

セピエンスTM顆粒分包 250mg
セピエンスTM顆粒分包 1000mg

SEPHIENCETM GRANULES

剤形	顆粒剤		
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	セピエンス顆粒分包250mg: 1包中セピアプテリン250mg セピエンス顆粒分包1000mg: 1包中セピアプテリン1000mg		
一般名	和名: セピアプテリン (JAN) 洋名: Sepiapterin (JAN)、sepiapterin (INN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日		セピエンス顆粒分包 250mg	セピエンス顆粒分包 1000mg
	製造販売承認年月日	2025年12月22日	2025年12月22日
	薬価基準収載年月日		
	販売開始年月日		
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: PTCセラピューティクス株式会社		
医薬情報担当者の 連絡先			
問い合わせ窓口	PTCセラピューティクス株式会社 (担当部署 コールセンター) フリーダイヤル 0120-502-382 受付時間 9:00～17:00(土日祝日および弊社休業日を除く) 医療関係者向け情報 https://hcp.sephience.jp		

本IFは2025年12月作成の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織としてインタビューフォーム検討会を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	2
3. 製品の製剤学的特性.....	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	4
6. RMPの概要.....	4

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	5
2. 一般名.....	5
3. 構造式又は示性式.....	5
4. 分子式及び分子量.....	5
5. 化学名(命名法)又は本質.....	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	8
2. 製剤の組成.....	8
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8
4. 力価.....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	9
9. 溶出性.....	9
10. 容器・包装.....	9
11. 別途提供される資材類.....	9
12. その他.....	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果.....	10
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10

3. 用法及び用量.....	10
4. 用法及び用量に関連する注意.....	12
5. 臨床成績.....	13

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.....	32
2. 薬理作用.....	32

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移.....	34
2. 薬物速度論的パラメータ.....	36
3. 母集団(ポピュレーション)解析.....	37
4. 吸収.....	37
5. 分布.....	38
6. 代謝.....	39
7. 排泄.....	40
8. トランスポーターに関する情報.....	40
9. 透析等による除去率.....	40
10. 特定の背景を有する患者.....	40
11. その他.....	40

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.....	41
2. 禁忌内容とその理由.....	41
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	41
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	41
5. 重要な基本的注意とその理由.....	41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	41
7. 相互作用.....	43
8. 副作用.....	44
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	44
10. 過量投与.....	44
11. 適用上の注意.....	45
12. その他の注意.....	45

目 次

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験46
- 2. 毒性試験46

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分49
- 2. 有効期間49
- 3. 包装状態での貯法49
- 4. 取扱い上の注意49
- 5. 患者向け資材49
- 6. 同一成分・同効薬49
- 7. 国際誕生年月日49
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日49
- 9. 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49
- 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容49
- 11. 再審査期間49
- 12. 投薬期間制限に関する情報49
- 13. 各種コード50
- 14. 保険給付上の注意50

XI. 文献

- 1. 引用文献51
- 2. その他の参考文献52

XII. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況53
- 2. 海外における臨床支援情報53

XIII. 備考

- 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報56
- 2. その他の関連資料56

略語表

略語及び用語の定義

略語又は用語	定義/説明	
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-6h}	area under the concentration-time curve from time 0 to 6 hours postdose	0時間から6時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose	0時間から24時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	0時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable measurement	0時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BH ₂	7,8-dihydrobiopterin	7,8-ジヒドロビオプテリン
BH ₄	tetrahydrobiopterin	テトラヒドロビオプテリン
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent systemic clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximum blood concentration	最高血中濃度
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロムP450
ENT	equilibrative nucleoside transporter	拡散型ヌクレオシドトランスポーター
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
K _{el}	elimination rate constant	濃度-時間曲線の片対数プロットから算出した見かけの一次終末相消失速度定数
LS	least square	最小二乗
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH国際医薬用語集
MMRM	mixed model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NC	not calculated	算出せず
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PAH	phenylalanine hydroxylase	フェニルアラニン水酸化酵素
PBD	primary BH ₄ deficiency	原発性BH ₄ 欠損症
Phe	phenylalanine	フェニルアラニン
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PKU	phenylketonuria	フェニルケトン尿症
Q/F	apparent intercompartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正したQT間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia formula	Fridericia法を用いて心拍数で補正したQT間隔
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
T _{max}	time to maximum observed concentration	最高濃度到達時間
T _{1/2}	apparent elimination half-life	見かけの消失半減期
Tyr	tyrosine	チロシン
V _c /F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V _p /F	apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの見かけの分布容積

I．概要に関する項目

1. 開発の経緯

セピエンスTM 顆粒分包 250mg、同 1000mg（一般名：セピアプテリン、以下、本剤）は、2016 年に Censa Pharmaceuticals Inc.が開発を開始し、2020 年 6 月から PTC Therapeutics Inc.が開発を行ったフェニルケトン尿症（PKU）治療薬である。

PKU は、フェニルアラニン（Phe）をチロシン（Tyr）に代謝するフェニルアラニン水酸化酵素（PAH）の活性低下により、Phe が Tyr に代謝されずに蓄積する常染色体潜性の先天代謝異常症である¹⁾。PKU 患者では、無治療や治療が十分ではない場合、発達障害、うつ状態、神経症、認知能力低下、頭痛などの症状を呈することがある²⁾。

PKU患者は、生涯にわたって食事からのPhe摂取量を厳格に制限し血中Phe濃度を管理する必要があるが、Phe制限食によるPKUの管理は継続が困難な場合がある³⁾。また、既存の治療薬は小児への適応が限られていること、根治療法はなく、既存治療で効果不十分な患者が存在することから、より広い患者層が適応となる新たなPKU治療薬が求められていた。

本剤は、体内で産生されるセピアプテリンの化学合成品を有効成分とする経口のPKU治療薬である。セピアプテリンは速やかに細胞内に取り込まれた後、テトラヒドロビオプテリン（BH₄）に変換されてPAH活性を高め、血中Phe濃度を低下させることが報告されている⁴⁾。

PKU患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（PTC923-MD-003-PKU試験）^{5,6)}、国際共同第Ⅲ相試験（PTC923-MD-004-PKU試験、日本人15例を含む）⁷⁾、海外第Ⅱ相試験（PKU-002試験）^{8,9)}において、本剤の有効性及び安全性が検討された。これらの臨床成績に基づき、本剤は2025年6月にEU、7月に米国で承認された。本邦では、2025年12月に「フェニルケトン尿症」を効能又は効果として、製造販売承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、内因性のセピアプテリンと同一の化学構造を有する、フェニルケトン尿症 (PKU) 治療薬である。
 - ・ 本剤は、体内で産生されるセピアプテリンと同一の化学構造を有する。
 - ・ 本剤は、フェニルアラニン (Phe) の代謝に関わるフェニルアラニン水酸化酵素 (PAH) の補酵素であるテトラヒドロピオプテリン (BH₄) の前駆体である。(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)
 2. 本剤は、PAHの活性を高めることにより、PKU患者の血中Phe濃度を低下させる。
 - ・ 本剤は、速やかに細胞内に取り込まれてPAHの補酵素であるBH₄に変換される。それにより、PAH活性を高め、血中Phe濃度を低下させる。(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)
 3. 新生児から成人まで投与可能な、1日1回投与の経口顆粒剤である。
 - ・ 通常、1日1回60mg/kgの混合液として食後又は食事とともに服用する。2歳未満の小児は年齢別1日投与量にしたがって服用する。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)
 4. PKU 患者を対象とした臨床試験において、以下の結果が確認された。
(PKU 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (PTC923-MD-003-PKU 試験)^{5,6)})
 - ・ 本剤に対する反応性を検討したパート1 (導入期: 14日間、非盲検) において、本剤14日間投与後の血中Phe濃度の低下割合が30%以上の患者 (主要解析対象集団) は全体の66%、15%以上の患者 (最大解析対象集団) は全体の73%であった。
 - ・ 本剤の有効性と安全性を検討したパート2 (プラセボ対照期: 6週間、二重盲検) において、血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量は、主要解析対象集団で本剤群 - 410.1 μ mol/L、プラセボ群 - 16.2 μ mol/L、最大解析対象集団で本剤群 - 364.8 μ mol/L、プラセボ群 - 26.3 μ mol/Lであった。
 - ・ 主要解析対象集団又は最大解析対象集団のいずれにおいても、プラセボ群と比べて本剤群で血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量^{*1}は有意に大きく、本剤群の優越性が検証された (いずれの集団も $p < 0.0001$ 、MMRM^{*2}、検証的解析結果)。
(日本人を含むPKU患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PTC923-MD-004-PKU試験)⁷⁾)
 - ・ 本剤は、少なくとも12ヵ月間又は有効性の欠如、有害事象による中止、投与中止、本剤が販売されるまで投与を継続した。
 - ・ 本剤投与により平均血中Phe濃度を日本のガイドライン²⁾で推奨されている360 μ mol/L未満に維持された患者集団において、食事性Phe摂取評価を行った結果、食事性Phe摂取量をベースライン時の28.5mg/kg/日から投与26週目の63.5mg/kg/日まで増加させた (Phe摂取量の調整アルゴリズムに基づく)。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- *1: 血中Phe濃度は投与5及び6週目の平均値とし、ベースライン (パート2のDay - 1とDay1の平均値) からの平均変化量は最小二乗平均法で推定した
- *2: 反復測定混合効果モデル [主要解析対象集団の検定では、治療、ベースライン時の血中Phe濃度、ベースライン時の血中Phe濃度区分 (600 μ mol/L未満又は600 μ mol/L以上)、来院、治療と来院の交互作用を固定効果、患者を変量効果とし、最大解析対象集団の検定では固定効果にパート1における血中Phe濃度低下区分 (15%以上又は30%以上) を追加した]
5. 主な副作用 (5～10%未満に発現) として、下痢、変色便、頭痛が報告されている。
 - ・ 電子化された添付文書 (電子添文) の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

I . 概要に関する項目

(注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

【効能又は効果】フェニルケトン尿症

【用法及び用量】通常、セピアプテリンとして、以下の用量を1日1回食後又は食事とともに経口投与する。なお、忍容性が認められない場合、6ヵ月以上2歳未満では1日7.5mg/kgまで、2歳以上では1日20mg/kgまでの範囲で適宜減量すること。

[0ヵ月以上6ヵ月未満:7.5mg/kg、6ヵ月以上1歳未満:15mg/kg、1歳以上2歳未満:30mg/kg、2歳以上:60mg/kg(1日量)]

3. 製品の製剤学的特性

特になし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル 参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

〈希少疾病用医薬品の指定について〉

本剤は予定される効能又は効果「フェニルケトン尿症」について、希少疾病用医薬品に指定されている[医薬薬審発0619第1号:令和6年6月19日、指定番号:(R6薬)第612号]。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

セピエンス顆粒分包250mg

セピエンス顆粒分包1000mg

(2)洋名

SEPHIENCE™ GRANULES

(3)名称の由来

海外におけるブランド名「Sephience™」は、「Science」と「Phenylalanine」を融合させた造語である。日本語表記では「セピエンス™」とされており、一般名である「セピアプテリン」との関連性を示唆する名称となっている。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

セピアプテリン(JAN)

(2)洋名(命名法)

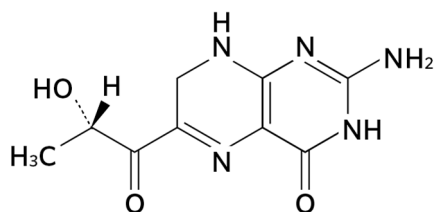
Sepiapterin(JAN)

sepiapterin(INN)

(3)ステム

プテリジン誘導体:-(o)pterin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₉H₁₁N₅O₃

分子量: 237.22g/mol

5. 化学名(命名法)又は本質

化学名: 2-Amino-6-[(2*S*)-2-hydroxypropanoyl]-7,8-dihydropteridin-4(3*H*)-one(JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: CNSA-001、PTC923

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

原薬は黄色～橙色の粉末

(2) 溶解性

各種溶媒系への溶解性を下記に示す。

セピアプテリン原薬の溶解性(室温)

溶媒系	溶解性(mg/mL)
メタノール	1.7-3.4
エタノール	<1.5
イソプロパノール	<1.3
アセトン	<1.8
メチルイソブチルケトン	<2.0
酢酸エチル	<2.5
酢酸イソプロピル	<2.7
tert-ブチルメチルエーテル	<2.0
テトラヒドロフラン	<1.9
2-メチルテトラヒドロフラン	<2.0
1,4-ジオキサン	<1.7
アセトニトリル	<1.7
ジクロロメタン	<1.5
クロロホルム	<1.6
n-ヘプタン	<2.1
トルエン	<2.4
ジメチルアセトアミド	>28.0
ジメチルスルホキシド	>34.0
N-メチルピロリドン	>48.0
水	1.4

(3) 吸湿性

動的水分吸着測定法を用いた25℃における水分吸収は、相対湿度40～70%の保存条件下では、約4～11%であった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 223.3℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 1.27～9.95

(6) 分配係数

LogP = -1.43

(7) その他の主な示性値

該当なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	二重にしたポリエチレン袋、アルミニウム袋、高密度ポリエチレンドラム	36ヵ月	規格内
加速試験	25℃/60%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験(光)	総照度120万lux・h以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上	二重にした低密度ポリエチレン袋、アルミニウム袋、高密度ポリエチレンドラム	3日	規格内

長期保存試験及び加速試験 測定項目:性状、結晶多形、類縁物質、鏡像体過剰率、水分、微生物限度、粒子径、定量

苛酷試験(光) 測定項目:性状、類縁物質、鏡像体過剰率、水分、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〈確認試験法〉

赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー及び粉末X線回折測定法

〈定量法〉

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

顆粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

黄色～橙色の顆粒

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	セピエンス顆粒分包250mg	セピエンス顆粒分包1000mg
有効成分	1包中 セピアプテリン250mg	1包中 セピアプテリン1000mg
添加剤	イソマル水和物、結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、キサンタンガム、スクラロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分の中間体、分解生成物及びその酸化物

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	アルミニウム袋	36ヵ月	規格内
中間的試験	30℃/75%RH		36ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験	総照度120万lux・h以上 及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上		—	規格内

長期保存試験 測定項目:性状、類縁物質、水分、溶出性、微生物限度、定量

加速試験、苛酷試験 測定項目:性状、類縁物質、水分、溶出性、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する。

試験液:pH6.8の0.05mol/Lリン酸塩緩衝液、900mL

回転数:75rpm

分析法:紫外吸光度測定法

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

250mg(1g)×30包

1000mg(4g)×30包

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

多層アルミニウム袋

11. 別途提供される資材類

シリンジ

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 フェニルケトン尿症

〈解説〉

本剤はフェニルケトン尿症 (PKU) 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (PTC923-MD-003-PKU試験)^{5,6)}、国際共同第Ⅲ相試験 (PTC923-MD-004-PKU試験)⁷⁾、海外第Ⅱ相試験 (PKU-002試験)^{8,9)}において、PKUに対する有効性及び安全性が検討された。これらの臨床試験から、本剤の投与対象患者は軽症及び古典的PKU、テトラヒドロbioプテリン反応性高フェニルアラニン血症のすべてに及ぶことが確認され、PKUに対する良好なベネフィット・リスクが裏付けられた。

現在、国内の医療現場でPKUを意味する診断名としては、「(軽症/古典的)フェニルケトン尿症」、フェニルアラニン水酸化酵素 (PAH) 欠損症の亜型である「テトラヒドロbioプテリン反応性高フェニルアラニン血症」がある。これらの診断名はフェニルケトン尿症及び類縁疾患の診療ガイドライン2019に明記されており、国内医療現場で広く浸透していると考えられる。

以上より、本剤の臨床開発プログラム及び現在の国内医療現場で浸透している疾患名、関連学会、診療ガイドライン等への影響を考慮して、本剤の効能又は効果を設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意 BH₄欠損症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈解説〉

原発性BH₄欠損症 (PBD) 患者を対象とした海外第I/II相試験 (PBD-001試験)¹⁰⁾の結果、本剤投与により血中フェニルアラニン (Phe) 濃度の低下が認められ、安全性上の懸念は確認されていない。しかし、本試験に組み入れられた症例数は8例と限られており、投与期間も7日間であったことから、長期的な有効性と安全性は不明であり注意喚起として設定した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、セピアプテリンとして、以下の用量を1日1回食後又は食事とともに経口投与する。なお、忍容性が認められない場合、6か月以上2歳未満では1日7.5mg/kgまで、2歳以上では1日20mg/kgまでの範囲で適宜減量すること。

年齢	1日量
0か月以上 6か月未満	7.5mg/kg
6か月以上 1歳未満	15mg/kg
1歳以上 2歳未満	30mg/kg
2歳以上	60mg/kg

V. 治療に関する項目

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

第Ⅲ相試験の投与レジメンの設定について

第Ⅲ相試験の年齢層別体重に基づく投与レジメンは、薬物動態(PK)曝露量マッチングの原則に基づいて設定している。この原則では、成人で臨床的有効性が認められた投与レジメンから、小児で類似したPK曝露量が得られると予測される用量を外挿法により推定するため、同様の有効性が期待される。PK曝露量の外挿は、母集団PKモデルから得られたPKシミュレーション結果を用いて実施した。

このモデルは、健康成人患者(n=60)を対象とした海外第Ⅰ相試験(PKU-001試験)¹¹⁾のPKデータに基づいて開発され、PBD患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PBD-001試験)¹⁰⁾における小児患者5例(2~11歳)のPKデータを用いて外部検証を行った。セピアプテリンは急速にBH₄に変換されたため、母集団PKモデルを開発する際にはBH₄のみをモデル化した。共変量(用量、空腹時/食後、体重及び年齢)を評価し、セピアプテリンの吸収及びBH₄の生成に関しては飽和方程式及び空腹時状態、並びにBH₄の消失に関しては飽和方程式を完全なモデルに追加した。成人から小児への外挿は、クリアランス及び容積のアロメトリックスケーリングに基づいて行った。これらの指数を最適化し、サプロプテリン塩酸塩の投与を受けたPKU小児患者を対象として開発された文献の母集団PKモデルと比較した。成人から小児に外挿するため、糸球体濾過量並びにトランスポーターOAT1及びOAT3の生理学ベースの成熟関数を腎クリアランスの最終モデルに組み入れた。さらに、仮想患者集団に基づく最終PKモデルを用いて、個々の濃度-時間プロファイルをシミュレーションした。

母集団PKモデル及び60mg/kgでの成人BH₄曝露量と同等と考えられる各小児年齢層の定常状態でのシミュレートされたBH₄曝露量の比較に基づいて、以下の投与方法が第Ⅲ相試験に適切であると考えられ、設定された。

0ヵ月以上6ヵ月未満:7.5mg/kg

6ヵ月以上1歳未満:15mg/kg

1歳以上2歳未満:30mg/kg

2歳以上:60mg/kg

本剤の用法及び用量の設定について

本剤の用法及び用量は、最終的に次に示す3つのPKU患者を対象とした試験の結果に基づいて設定した。

〈海外第Ⅱ相試験(PKU-002試験)^{8,9)}:完了〉

PKU成人患者を対象とした第Ⅱ相、無作為化、多施設共同、ダブルクロスオーバー、非盲検、実薬対照試験

本試験は、PKU患者を対象に実施された本剤の最初の試験であり、血中Phe濃度低下を指標として、本剤7日間投与の有効性を評価するようデザインされた。本試験の副次目的は、PKUの将来の第Ⅲ相試験で使用する用量を確定することであった。また、本試験では本剤の有効性をサプロプテリンと直接比較した。本剤60mg/kg/日の7日間投与により、血中Phe濃度がサプロプテリン20mg/kg/日と比較して低下した(p=0.0098、一対比較解析、名目上のp値)。

〈海外第Ⅲ相試験(PTC923-MD-003-PKU試験)^{5,6)}:完了〉

全年齢のPKU患者を対象としたピボタル、第Ⅲ相、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化試験

本試験では、血中Phe濃度低下を指標として、本剤又はプラセボの6週間投与の有効性を評価した。本試験では、本剤によりプラセボと比較して統計学的に有意な血中Phe濃度の低下が認められた[ベースラインからの血中Phe濃度の平均変化量(主要解析対象集団):本剤群-410.1μmol/L、プラセボ群-16.2μmol/L、p<0.0001、検証的解析のp値]。

〈国際共同第Ⅲ相試験(PTC923-MD-004-PKU試験)⁷⁾:実施中〉

PKU患者を対象に本剤の長期安全性及び食事性Phe耐性への影響を評価する第Ⅲ相、多施設共同、非盲検試験

適格基準は、PTC923-MD-003-PKU試験パート1で本剤に反応した2歳未満の患者、PTC923-MD-003-PKU試験パート2を完了した2歳以上の患者、及びPTC923-MD-003-PKU試験に参加していない全年齢の患者を含む。本試験では、患者の41.8%がWeek 20までに年齢調整推奨1日許容量に到達し、またPhe摂取量の調整アルゴリズムに基づき、Week 26まで平均血中Phe濃度が360μmol/L以下に維持された。

生後2ヵ月から61歳までの幅広い年齢層の患者が登録されたPTC923-MD-003-PKU試験及びPTC923-MD-004-PKU試験の結果より、本剤の安全性及び有効性が確認された。

V. 治療に関する項目

PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験は国際共同試験であり、日本人は PTC923-MD-004-PKU 試験に参加している。PTC923-MD-004-PKU 試験の日本人患者において PTC923-MD-003-PKU 試験での非日本人患者と同等の血中 Phe 濃度低下が認められたこと、PTC923-MD-004-PKU 試験において日本人患者と非日本人患者で同等の食事性 Phe 耐性の向上が認められたこと、上記の 3 試験 (PKU-002 試験、PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験) から一貫性の高い良好な安全性プロファイルが得られていること、並びにエスノブリッジング試験である PTC923-MD-007-HV 試験¹²⁾において日本人と非日本人の間で同等の PK 及び安全性データが得られていることから、日本人においても同様の用法及び用量が設定可能であると考えられる。

また、これらの推奨用量は、PKU-001 試験、PTC923-MD-005-HV 試験¹³⁾、PTC923-MD-007-HV 試験及び PTC923-TQT-102-HV 試験¹⁴⁾における健康成人患者からの PK データ、並びに第Ⅲ相試験である PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験 (データカットオフ 2024 年 6 月 30 日) における小児及び成人 PKU 患者からの PK を用いた母集団 PK 及び有効性の曝露－反応解析によっても裏付けられている。

PTC923-MD-004-PKU 試験で実施された患者の年齢に対する血漿中 BH₄ 濃度の探索的な解析から、2 歳以上の患者と比較して 2 歳未満の患者では BH₄ 曝露量が低いことが示された。データ全体からは小児患者と成人患者の間で安全性及び有効性が同程度であることが示されており、本剤が年齢制限なく年齢別の用量で利用できることを支持している。

PKU-001 試験及び PTC923-MD-007-HV 試験の一環として食事の影響を検討したところ、食後の本剤投与で BH₄ 曝露量が増加することが明らかになった。PKU 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を含む他のすべての臨床試験では、食後又は食事とともに本剤を投与した。

PTC923-MD-004-PKU 試験では、プロトコールにおいて「治験実施中のいずれかの時点で、2 歳未満の患者に有害事象 (AE) が発現した場合、治験中であっても治験責任医師/担当医師及びメディカルモニターの判断で 30mg/kg/日から 7.5mg/kg/日への用量漸減対象となる」、及び「2 歳以上の患者では、本治験への組入れ後に AE が発現した場合、治験中であっても 60mg/kg/日から 20mg/kg/日まで、10mg/kg/日ずつの用量漸減対象となる」と規定した。また、AE が消失した時点での治験責任医師/担当医師及びメディカルモニターの判断により、再度用量漸増が可能となると規定した。

以上より、本邦における本剤の用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

フェニルアラニン水酸化酵素の残存活性の程度等によっては本剤に対する反応性を示さない場合がある。本剤による血中フェニルアラニン濃度の低下作用は、通常、投与開始から 2～4 週間程度で認められるため、投与開始後 2～4 週間を目処に血中フェニルアラニン濃度を確認し、低下しない場合は本剤の投与を中止すること。

〈解説〉

本剤を経口投与したときの有効性と安全性を評価した海外第Ⅲ相試験 (PTC923-MD-003-PKU 試験)^{5,6)} パート 1 において (全患者 156 例)、本剤 14 日間投与後における血中 Phe 濃度の低下割合が 30% 以上であった患者は 66% (103 例)、15% 以上 30% 未満であった患者は 7% (11 例)、15% 未満であった患者は 27% (42 例) であった。

本試験の結果から、PKU 患者の中には、本剤に有効性を示さない患者も一部存在することが明らかとなった。そのため、本剤による治療を漫然と継続することがないように注意喚起として設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase	試験番号	試験デザイン	主な目的	対象患者	患者数 (組入れ例数)	用法及び用量	資料区分
海外 第 I 相	PKU-001 ⁽¹¹⁾	2 パート、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、用量漸増	安全性、忍容性、PK、MTD	健康被験者	【パート A】 59 例 【パート B】 24 例	【パート A】以下を単回経口投与(空腹時又は食後) 2.5、7.5、10、20、40 又は 80mg/kg サブプロブテリン 100mg 錠又はプラセボ 【パート B】以下を 1 日 1 回 7 日間経口投与(食後) 5、20 又は 60mg/kg/日 又はプラセボ	参考
	PTC923-MD-005-HV ⁽¹³⁾	非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー	相対的バイオアベイラビリティ、安全性、忍容性、嗜好性	健康被験者	32 例	【パート A】 第 I / II 相試験用製剤 20mg/kg、60mg/kg、第 III 相試験用製剤 20mg/kg、60mg/kg の単回経口投与(低脂肪食後) 【パート B】 第 III 相試験用製剤 20mg/kg(空腹時)、20mg/kg(高脂肪食後)、60mg/kg(空腹時)、60mg/kg(高脂肪食後)の単回経口投与	参考
	PTC923-MD-007-HV ⁽¹²⁾	非盲検、単回投与	PK(BH ₄)、忍容性、食事の影響、エスノブリッジング(日本人 vs 非日本人)	健康被験者	60 例 (日本人 30 例)	20mg/kg、40mg/kg、60 mg/kg の単回経口投与(空腹時又は食後)	評価
	PTC923-MD-008-HV ⁽¹⁵⁾	単施設、非盲検、非無作為化、吸収、代謝及び排泄	放射能の排泄量及び排泄率、TRA の PK、[¹⁴ C]-セビアプテリン及びその代謝物の PK、分布	健康被験者	8 例	[¹⁴ C]-セビアプテリン約 100 μ Ci を含むセビアプテリン 4000mg の単回経口投与	参考
	PTC923-DDI-101-HV ⁽¹⁶⁾	非盲検、単回投与、固定順序、4 期クロスオーバー	PK(BH ₄)に対するBCRP 阻害剤の影響、PK(ロスバスタチン)に対するセビアプテリンの影響	健康被験者	29 例	以下を単回経口投与 【第 1 期】20mg/kg 【第 2 期】20mg/kg をクルクミン 2 g と併用 【第 3 期】ロスバスタチン 10mg 【第 4 期】60mg/kg をロスバスタチン 10mg と併用	参考
	PTC923-TQT-102-HV ⁽¹⁴⁾	無作為化、プラセボ対照	QTc、PK、安全性、忍容性	健康被験者	32 例	以下を単回経口投与(高脂肪食後) 【第 1 期】60mg/kg 【第 2 期】120mg/kg 【第 3 期】モキシフロキサシン 400mg 【第 4 期】プラセボ	評価
海外 第 I / II 相	PBD-001 ⁽¹⁰⁾	多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間、患者内用量漸増	安全性、忍容性	PBD 患者	8 例	以下を 1 日 2 回計 14 日間経口投与 【コホート 1】2.5、10mg/kg/日 【コホート 2】5、20mg/kg/日	参考

V. 治療に関する項目

海外 第Ⅱ相	PKU-002 ^{8,9)}	無作為化、ダブルクロスオーバー、非盲検、実薬対照、直接比較	有効性、安全性、忍容性	PKU患者 (18歳以上)	24例	60mg/kg/日、20mg/kg/日、サブロブテリン 20mg/kg/日を1日1回経口投与	評価
海外 第Ⅲ相	PTC923-MD-003-PKU ^{5,6)}	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	有効性、安全性、PK	PKU患者	【パート1】 157例 【パート2】 110例	以下を1日1回経口投与 【パート1(14日間)】 生後0ヵ月～6ヵ月未満:7.5 mg/kg 生後6ヵ月～12ヵ月未満:15 mg/kg 生後12ヵ月～2歳未満:30 mg/kg 2歳以上:60mg/kg 【パート2(6週間)】 Day1～14:20mg/kg/日 Day15～28:40mg/kg/日 Day29～42:60mg/kg/日	評価
国際共同 第Ⅲ相	PTC923-MD-004-PKU ⁷⁾	多施設共同、非盲検	有効性、安全性、PK	PKU患者	223例 (日本人15例) ※継続中: データカットオフ 2025年2月4日	以下を1日1回経口投与(少なくとも12ヵ月間又は有効性の欠如、有害事象による中止、投与中止、本剤が販売されるまで継続) 生後0ヵ月～6ヵ月未満:7.5 mg/kg 生後6ヵ月～12ヵ月未満:15 mg/kg 生後12ヵ月～2歳未満:30 mg/kg 2歳以上:60mg/kg	評価

(注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

【効能又は効果】フェニルケトン尿症

【用法及び用量】通常、セピアブテリンとして、以下の用量を1日1回食後又は食事とともに経口投与する。なお、忍容性が認められない場合、6ヵ月以上2歳未満では1日7.5mg/kgまで、2歳以上では1日20mg/kgまでの範囲で適宜減量すること。

[0ヵ月以上6ヵ月未満:7.5mg/kg、6ヵ月以上1歳未満:15mg/kg、1歳以上2歳未満:30mg/kg、2歳以上:60mg/kg(1日量)]

(2)臨床薬理試験

〈濃度-QTc解析:PTC923-TQT-102-HV試験¹⁴⁾〉

本剤の安全性、忍容性、PK及び濃度-QTcに対する影響を評価した無作為化、プラセボ対照、海外第Ⅰ相試験において、本剤投与によるテトラヒドロピオブテリン(BH₄)曝露量と、Fridericia法を用いて心拍数で補正したQT間隔(QTcF)との関係性を評価した。

高脂肪高カロリー食摂取後の健康被験者32例を対象として、本剤60mg/kg群及び120mg/kg群のベースライン値で補正したBH₄の幾何平均C_{max}(それぞれ631.08ng/mL、732.38ng/mL)におけるモデル推定プラセボ調整QTcFのベースラインからの変化量(ΔΔQTcF)は、それぞれ-1.84msec(90%CI:-2.98～-0.70)、-2.13msec(90%CI:-3.47～-0.79)と推定された。また、本剤60mg/kg群及び120mg/kg群のセピアブテリン幾何平均C_{max}(それぞれ1.67ng/mL、1.94ng/mL)におけるΔΔQTcFは、それぞれ-1.60msec(90%CI:-2.70～-0.51)、-1.80msec(90%CI:-3.05～-0.55)と推定された。

本解析に基づき、ΔΔQTcFに対する10msecを超える効果は、観察されたベースライン補正BH₄血漿中濃度1,088ng/mL、セピアブテリン血漿中濃度約5.77ng/mLまでの全範囲において除外された*。

※観測された薬剤/主要代謝物の幾何平均最高濃度における濃度-QTc解析から得られるΔΔQTcFの両側90%CIの上限は10msec未満

(注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

【効能又は効果】フェニルケトン尿症

【用法及び用量】通常、セピアブテリンとして、以下の用量を1日1回食後又は食事とともに経口投与する。なお、忍容性が認められない場合、6ヵ月以上2歳未満では1日7.5mg/kgまで、2歳以上では1日20mg/kgまでの範囲で適宜減量すること。

[0ヵ月以上6ヵ月未満:7.5mg/kg、6ヵ月以上1歳未満:15mg/kg、1歳以上2歳未満:30mg/kg、2歳以上:60mg/kg(1日量)]

V. 治療に関する項目

(3)用量反応探索試験

〈海外第Ⅱ相試験（PKU-002試験）^{8,9)}〉

項 目	内 容
目的	<p>主要目的:成人のフェニルケトン尿症(PKU)患者を対象に、本剤を経口投与したときの有効性と安全性を評価する。</p> <p>副次目的:PKU患者を対象に2用量の本剤の安全性及び忍容性を評価する。</p>
試験デザイン	第Ⅱ相、無作為化、ダブルクロスオーバー、非盲検、実薬対照試験
治験対象	18歳以上60歳以下で、高フェニルアラニン(Phe)血症を伴うPKUと診断され、本試験中にPhe制限食を継続する意思がある患者24例
主要選択基準	過去に少なくとも1回、血中Phe濃度が $360\mu\text{mol/L}$ 以上を記録し、スクリーニング期間のいずれかの時点で血中Phe濃度が $450\mu\text{mol/L}$ 以上又は直近3回の血中Phe濃度測定値(スクリーニング時を含む)の平均が $450\mu\text{mol/L}$ 以上のPKUと診断された患者
方法	<ul style="list-style-type: none"> 投与順序群を6群設けた(各群4例、計24例)。 試験前期間(Day-7、-5、-3及び-1)に血中Phe濃度を測定し、Day-1に患者をいずれかの群に無作為に割り付けた。 各投与順序群には、本剤60mg/kg/日、20mg/kg/日、サプロプロテリン20mg/kg/日を非盲検下で7日間投与する3つの投与期間を設定した。 各投与期間の間に7日間のウォッシュアウト期間を設けた。 スクリーニング時にサプロプロテリンを使用していた患者は、試験前期間の開始24時間前に中止した。 <p>週平均解析:各投与期間のDay3、5、7の血中Phe濃度の平均値を、Day1投与前の血中Phe濃度と比較した</p> <p>ランドマーク解析:各投与期間のDay7の血中Phe濃度を、Day1投与前の血中Phe濃度と比較した</p>
主要評価項目	血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量
主な副次評価項目	<p>① 古典的PKU患者における血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量</p> <p>② 血中Phe濃度が120以上$360\mu\text{mol/L}$未満を達成した患者の割合</p> <p>③ 血中Phe濃度が$120\mu\text{mol/L}$未満を達成した患者の割合</p> <p>④ 血中Phe濃度のベースラインからの経時的な平均変化量</p> <p>⑤ 血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量(ベースライン時の血中Phe濃度別)</p> <p>治験薬投与下で発現した有害事象(TEAE)の重症度及び発現頻度 など</p>

V. 治療に関する項目

結果	<p>有効性 〈主要評価項目〉 血中Phe濃度のベースライン*からの平均変化量 週平均解析では、血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量[最小二乗(LS) 平均値]は、本剤60mg/kg群で$-206.4 \mu\text{mol/L}$、本剤20mg/kg群で$-146.9 \mu\text{mol/L}$、サブプロテリン群で$-91.5 \mu\text{mol/L}$であった。 ランドマーク解析では、血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量(LS平均値)は、本剤60mg/kg群で$-240.9 \mu\text{mol/L}$、本剤20mg/kg群で$-79.7 \mu\text{mol/L}$、サブプロテリン群で$-109.2 \mu\text{mol/L}$であった。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="395 593 917 1064"> <p style="text-align: center;">週平均解析</p> <p style="text-align: center;">(名目上のp値、一対比較解析) LS平均値±標準誤差</p> </div> <div data-bbox="949 593 1473 1086"> <p style="text-align: center;">ランドマーク解析</p> <p style="text-align: center;">(名目上のp値、一対比較解析) LS平均値±標準誤差</p> </div> </div> <p>〈副次評価項目〉 ① 古典的PKU患者における血中Phe濃度のベースライン*からの平均変化量 週平均解析では、血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量(LS平均値)は、本剤60mg/kg群で$-150.8 \mu\text{mol/L}$、本剤20mg/kg群で$-71.5 \mu\text{mol/L}$、サブプロテリン群で$-2.8 \mu\text{mol/L}$であった。 ランドマーク解析では、血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量(LS平均値)は、本剤60mg/kg群で$-114.9 \mu\text{mol/L}$、本剤20mg/kg群で$-7.7 \mu\text{mol/L}$、サブプロテリン群で$26.5 \mu\text{mol/L}$であった。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="395 1467 917 1937"> <p style="text-align: center;">週平均解析</p> <p style="text-align: center;">(名目上のp値、一対比較解析) LS平均値±標準誤差</p> </div> <div data-bbox="949 1467 1473 1960"> <p style="text-align: center;">ランドマーク解析</p> <p style="text-align: center;">(名目上のp値、一対比較解析) LS平均値±標準誤差</p> </div> </div> <p>古典的PKU患者: 血中Phe濃度が$1,200 \mu\text{mol/L}$以上及び/又は過去に$1,200 \mu\text{mol/L}$となったことを確認できるPKU患者</p>
----	--

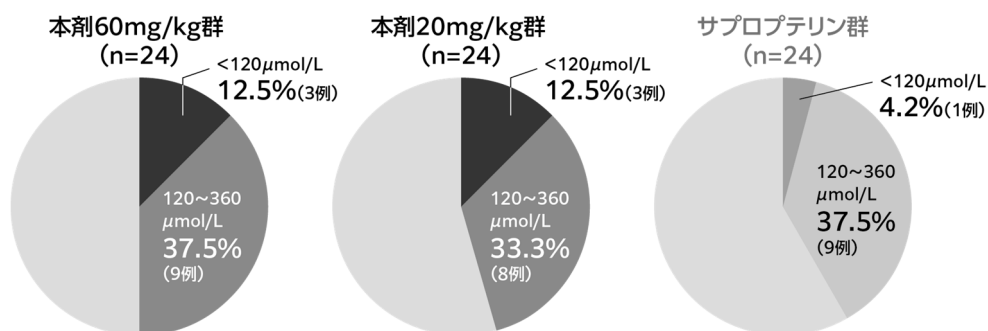
V. 治療に関する項目

② 血中Phe濃度が120以上360 $\mu\text{mol/L}$ 未満を達成した患者の割合

③ 血中Phe濃度が120 $\mu\text{mol/L}$ 未満を達成した患者の割合

週平均解析において、血中Phe濃度が120以上360 $\mu\text{mol/L}$ 未満及び120 $\mu\text{mol/L}$ 未満を達成した患者は、本剤60mg/kg群でそれぞれ37.5%及び12.5%、本剤20mg/kg群でそれぞれ33.3%及び12.5%、サプロプロテリン群でそれぞれ37.5%及び4.2%であった。

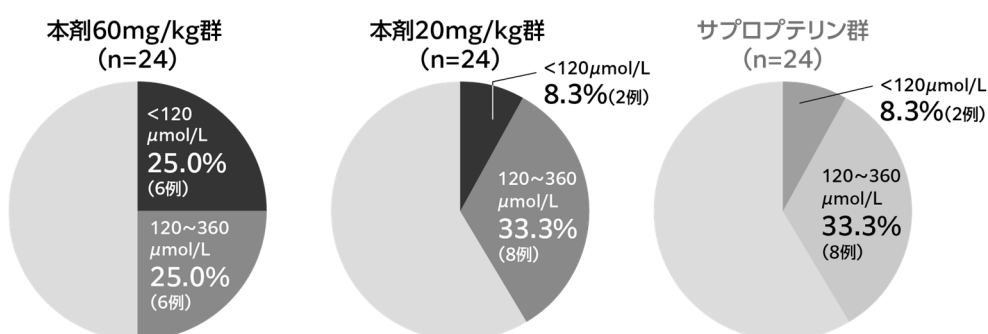
週平均解析



ベースライン時に血中Phe濃度が120以上360 $\mu\text{mol/L}$ 未満及び120 $\mu\text{mol/L}$ 未満であった患者が、本剤60mg/kg群でそれぞれ2例及び1例、本剤20mg/kg群でそれぞれ6例及び1例含まれた。また、ベースライン時に血中Phe濃度が120以上360 $\mu\text{mol/L}$ 未満であった患者が、サプロプロテリン群で3例含まれた。

ランドマーク解析において、血中Phe濃度が120以上360 $\mu\text{mol/L}$ 未満及び120 $\mu\text{mol/L}$ 未満を達成した患者は、本剤60mg/kg群でそれぞれ25.0%、本剤20mg/kg群でそれぞれ33.3%及び8.3%、サプロプロテリン群でそれぞれ33.3%及び8.3%であった。

ランドマーク解析

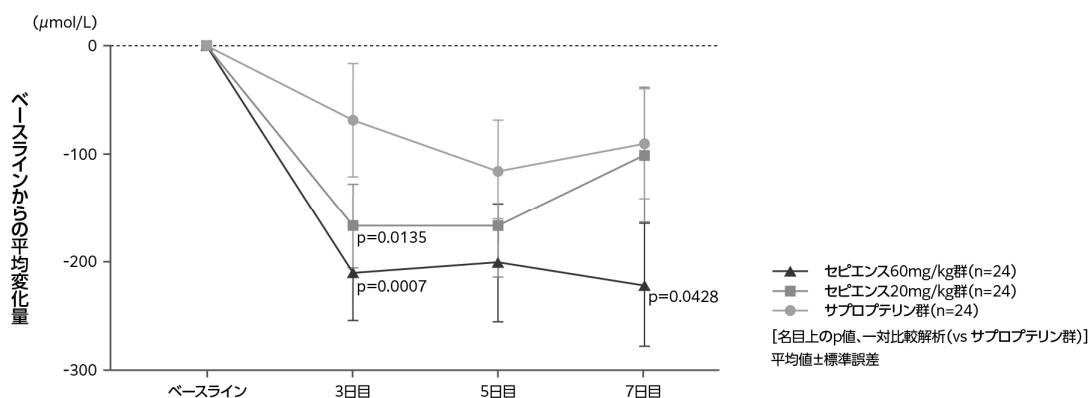


ベースライン時に血中Phe濃度が120以上360 $\mu\text{mol/L}$ 未満及び120 $\mu\text{mol/L}$ 未満であった患者が、本剤60mg/kg群でそれぞれ3例及び1例、本剤20mg/kg群でそれぞれ5例及び1例含まれた。また、ベースライン時に血中Phe濃度が120以上360 $\mu\text{mol/L}$ 未満であった患者が、サプロプロテリン群で3例含まれた。

V. 治療に関する項目

④ 血中Phe濃度のベースライン*からの経時的な平均変化量

血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量は、投与3日目で本剤60mg/kg群－209.6 μ mol/L、本剤20mg/kg群－165.9 μ mol/L、サプロプロテリン群－68.0 μ mol/Lであった。



【ベースライン時の血中Phe濃度(平均値)】

本剤60mg/kg群: 727.8 μ mol/L、本剤20mg/kg群: 694.2 μ mol/L、サプロプロテリン群: 710.4 μ mol/L

⑤ 血中Phe濃度のベースライン*からの平均変化量(ベースライン時の血中Phe濃度別)

ベースライン時の血中Phe濃度が1,200 μ mol/L以上の患者における血中Phe濃度の平均変化量は、本剤60mg/kg群－195.0 μ mol/L、本剤20mg/kg群60.0 μ mol/L、サプロプロテリン群173.3 μ mol/Lであった。

ベースライン時の 血中Phe濃度/評価時期		本剤60mg/kg群			本剤20mg/kg群			サプロプロテリン群		
		血中Phe濃度 (μ mol/L)								
		n	平均値	ベースライン からの平均 変化量	n	平均値	ベースライン からの平均 変化量	n	平均値	ベースライン からの平均 変化量
600 μ mol/L未満	ベースライン	9	388.4	—	12	369.4	—	8	377.8	—
	投与7日目		174.0	－214.3		280.8	－88.6		242.8	－134.9
600～900 μ mol/L未満	ベースライン	6	773.0	—	3	805.7	—	8	694.0	—
	投与7日目		558.8	－214.2		647.3	－158.3		471.9	－222.1
900～1,200 μ mol/L未満	ベースライン	7	990.6	—	6	1,065.7	—	5	1,031.6	—
	投与7日目		735.5	－255.1		897.8	－167.8		986.6	－45.0
1,200 μ mol/L以上	ベースライン	2	1,600.0	—	3	1,323.3	—	3	1,413.3	—
	投与7日目		1,405.0	－195.0		1,383.3	60.0		1,586.7	173.3

*: 各期間の治験薬初回投与前に得られた欠測のない最終測定値をベースラインとした

V. 治療に関する項目

	安全性		
	治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE)		
	本剤60mg/kg群で24例中7例 (29.2%)、本剤20mg/kg群で24例中6例 (25.0%)、サプロブテリン群で24例中5例 (20.8%) にTEAEが1件以上認められた。5%以上に発現した主なTEAEは、本剤60mg/kg群で頭痛4例 (16.7%) であった。		
	重篤、投与・試験中止、死亡に至ったTEAEは、いずれの群においても認められなかった。		
	安全性解析対象集団		
	n (%)	本剤60mg/kg群 (n=24)	本剤20mg/kg群 (n=24)
	すべてのTEAE	7 (29.2)	6 (25.0)
	治験薬と関連のあるTEAE	3 (12.5)	0
	CTCAEグレード3以上のTEAE	0	1 (4.2)
	主なTEAE (いずれかの群で5%以上に発現)		
	頭痛	4 (16.7)	1 (4.2)
			サプロブテリン群 (n=24)
			5 (20.8)
			0
			0
			1 (4.2)
			1 (4.2)
			MedDRA ver.21.0
			CTCAEグレード3以上のTEAE: 胃腸逆流性疾患 (治験薬と関連なし)
			データカットオフ日: 2019年7月24日

(注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

【効能又は効果】フェニルケトン尿症

【用法及び用量】通常、セビアブテリンとして、以下の用量を1日1回食後又は食事とともに経口投与する。なお、忍容性が認められない場合、6ヵ月以上2歳未満では1日7.5mg/kgまで、2歳以上では1日20mg/kgまでの範囲で適宜減量すること。

[0ヵ月以上6ヵ月未満: 7.5mg/kg、6ヵ月以上1歳未満: 15mg/kg、1歳以上2歳未満: 30mg/kg、2歳以上: 60mg/kg (1日量)]

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈海外第Ⅲ相試験(PTC923-MD-003-PKU: APHENITY試験)^{5,6)}〉

項 目	内 容
目的	フェニルケトン尿症(PKU)患者を対象に、本剤を経口投与したときの有効性と安全性を評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、2パート、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
治験対象	高フェニルアラニン(Phe)血症を伴うPKUと診断され、本試験中にPhe制限食を継続する意思がある患者(パート1:157例、パート2:110例)
主要選択基準	過去に少なくとも2回、血中Phe濃度が $600 \mu\text{mol/L}$ 以上を記録し、スクリーニング期間中のいずれかの時点で血中Phe濃度が $360 \mu\text{mol/L}$ 以上、及び直近3回の血中Phe濃度測定値(スクリーニング時を含む)の平均が $360 \mu\text{mol/L}$ 以上のPKUの臨床診断が確定しているすべての年齢の患者
方法	<p>【パート1】導入期(非盲検):14日間 非盲検下で、生後0～6ヵ月未満は7.5mg/kg/日、生後6～12ヵ月未満は15mg/kg/日、生後12ヵ月～2歳未満は30mg/kg/日、又は2歳以上は60mg/kg/日で、本剤を14日間経口投与した。 パート1の投与終了時に、血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量を評価した。血中Phe濃度はDay5、10、14に評価した。パート1投与終了からパート2移行までの間、14日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。 パート2への参加は、以下のとおりとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血中Phe濃度の低下率が15%未満であった患者は、パート2への参加を中止した。 ・ 血中Phe濃度の低下率が15%以上であった2歳以上の患者は、パート2に移行した。また、2歳未満の患者は、APHENITY延長試験(PTC923-MD-004-PKU試験)に直接移行した。 <p>【パート2】プラセボ対照期(二重盲検):6週間 血中Phe濃度の平均低下率(15%以上30%未満、30%以上)及びベースライン時の血中Phe濃度($600 \mu\text{mol/L}$未満、$600 \mu\text{mol/L}$以上)を層別因子として、本剤群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けた。 本剤群の患者は、2週間ごとに用量を漸増した(1～2週目:20mg/kg/日、3～4週目:40mg/kg/日、5～6週目:60mg/kg/日)。 プラセボ群では、本剤群の用量漸増に合わせて本剤と同用量のプラセボを投与した。 血中Phe濃度は各用量群の2週間投与における3時点(本剤20mg/kg/日:Day5、10、14、本剤40mg/kg/日:Day19、24、28、本剤60mg/kg/日:Day33、38、42)に評価した。6週間の投与を終了した患者は、APHENITY延長試験(PTC923-MD-004-PKU試験)に移行した。</p> <p>主要解析対象集団: パート1における血中Phe濃度の平均低下率が30%以上である2歳以上の患者 最大解析対象集団: パート2で無作為化され二重盲検下で治験薬の投与を1回以上受けた2歳以上の患者(パート1における血中Phe濃度の平均低下率が15%以上の患者)</p>
主要評価項目	パート2の血中Phe濃度(5及び6週目の平均値)のベースラインからの平均変化量(検証的解析項目)
主な副次評価項目	① ベースライン時の血中Phe濃度が $600 \mu\text{mol/L}$ 以上で、6週間投与後に $600 \mu\text{mol/L}$ 未満を達成した患者割合 ② ベースライン時の血中Phe濃度が $360 \mu\text{mol/L}$ 以上で、6週間投与後に $360 \mu\text{mol/L}$ 未満を達成した患者割合 ③ 各用量レベルにおける血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量 治験薬投与下で発現した有害事象(TEAE)の重症度及び発現頻度 など

V. 治療に関する項目

結果

有効性
【パート1】

本剤投与により血中Phe濃度が低下した患者割合

全患者156例を対象として、血中Phe濃度の低下割合が30%以上であった患者は66% (103例) で、このうち不適格者5例を除く98例がパート2に移行した (主要解析対象集団)。
また、血中Phe濃度の低下割合が15%以上30%未満であった患者は7% (11例) で、血中Phe濃度の低下割合が15%未満であった1例を含む計12例がパート2に移行した (最大解析対象集団110例)。
サブグループ別では、古典的PKU患者の46% (16/35例)、BH₄ノンレスポnderの43% (24/56例) で血中Phe濃度が30%以上低下した。

患者群	全患者 (n=156)	古典的PKU患者 (n=35)	BH ₄ ノンレスポnder (n=56)
30%以上低下	66% (103例)	46% (16例)	43% (24例)
15%以上30%未満	7% (11例)	11% (4例)	11% (6例)
15%未満	27% (42例)	43% (15例)	46% (26例)

血中Phe濃度の低下 ■ 30%以上 ■ 15%以上30%未満 ■ 15%未満

不適格者5例: 2歳未満でAPHENITY延長試験に直接移行が2例、試験中止が妊娠1例、患者判断2例
古典的PKU患者: 血中Phe濃度が1,200 μ mol/L以上及び/又は過去に1,200 μ mol/Lとなったことを確認できるPKU患者
BH₄反応性: 治験担当医が医療記録から判断

試験登録時にサプロプロテリン投与中であった患者における平均血中Phe濃度の変化

試験登録時にサプロプロテリン投与中であった患者27例の平均血中Phe濃度は、581.8 μ mol/L、7日間のウォッシュアウト後で680.9 μ mol/Lであった。
14日間の本剤投与後の平均血中Phe濃度は304.6 μ mol/Lであり、ガイドラインでの管理目標値である360 μ mol/Lを下回る値にまで低下した。

時期	平均血中Phe濃度 (μ mol/L)
試験登録時	581.8
ウォッシュアウト後	680.9
本剤投与後	304.6

国内ガイドライン目標値 360 μ mol/L^{*}
平均値±標準偏差

※日本先天代謝異常学会編. 新生児マススクリーニング対象疾患等 診療ガイドライン2019; 11-24.

V. 治療に関する項目

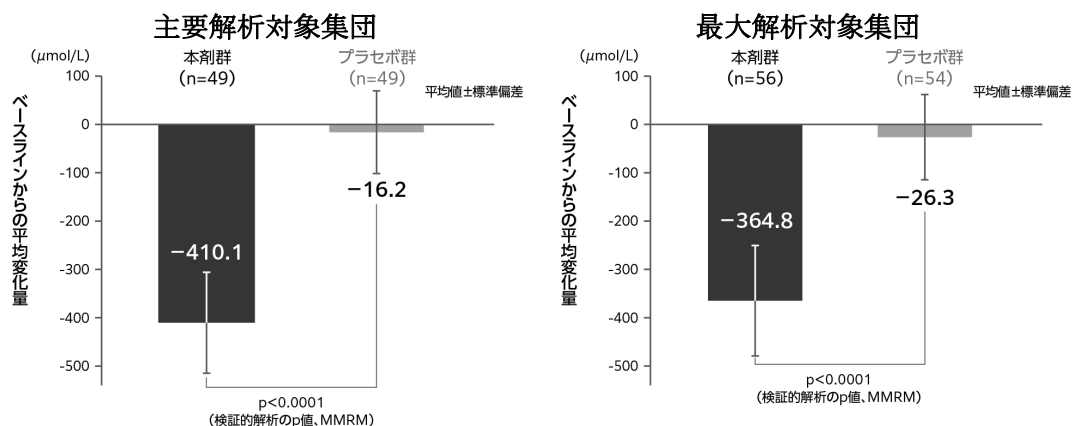
【パート2】

〈主要評価項目: 検証的解析項目〉

血中Phe濃度(5及び6週目の平均値)のベースライン*からの平均変化量

主要解析対象集団において、血中Phe濃度(5及び6週目の平均値)のベースラインからの平均変化量(平均値)は、本剤群 $-410.1 \mu\text{mol/L}$ 、プラセボ群 $-16.2 \mu\text{mol/L}$ であり、本剤群の優越性が検証された($p < 0.0001$, MMRM)。

最大解析対象集団において、血中Phe濃度(5及び6週目の平均値)のベースラインからの平均変化量(平均値)は、本剤群 $-364.8 \mu\text{mol/L}$ 、プラセボ群 $-26.3 \mu\text{mol/L}$ であり、本剤群の優越性が検証された($p < 0.0001$, MMRM)。



【ベースライン時の血中Phe濃度(μmol/L、平均値±標準偏差)】

主要解析対象集団 本剤群: 646.1 ± 253.0 、プラセボ群: 654.0 ± 261.5

最大解析対象集団 本剤群: 645.6 ± 246.1 、プラセボ群: 667.8 ± 264.6

【ベースラインからの平均変化量の最小二乗平均値(μmol/L、平均値±標準偏差)】

主要解析対象集団 本剤群: -415.8 ± 24.1 、プラセボ群: -19.9 ± 24.2 、群間差 -395.9 ± 33.8

最大解析対象集団 本剤群: -289.6 ± 31.5 、プラセボ群: 65.3 ± 33.0 、群間差 -354.9 ± 36.4

〈主要評価項目のサブグループ解析〉

古典的PKU患者における血中Phe濃度(5及び6週目の平均値)のベースライン*からの平均変化量

主要解析対象集団の古典的PKU患者において、血中Phe濃度(5及び6週目の平均値)のベースラインからの平均変化量(平均値)は、本剤群 $-523.5 \mu\text{mol/L}$ 、プラセボ群 $-42.1 \mu\text{mol/L}$ であり、プラセボ群と比べて有意な低下が認められた($p < 0.0001$, MMRM、名目上のp値)。

古典的PKU患者(主要解析対象集団)

ベースラインからの平均変化量(μmol/L)	本剤群 (n=6)	プラセボ群 (n=9)	群間差	MMRM (名目上のp値)
平均値±標準偏差	-523.5 ± 212.0	-42.1 ± 203.7	—	—
最小二乗平均値±標準偏差	-488.2 ± 50.5	4.0 ± 46.5	-492.2 ± 55.6	< 0.0001
[95%CI]	$[-597.3 \sim -379.1]$	$[-95.7 \sim 103.7]$	$[-614.6 \sim -369.9]$	

【ベースライン時の血中Phe濃度(μmol/L、平均値±標準偏差)】

本剤群: 761.3 ± 323.8 、プラセボ群: 771.6 ± 283.7

古典的PKU患者: 血中Phe濃度が $1,200 \mu\text{mol/L}$ 以上及び/又は過去に $1,200 \mu\text{mol/L}$ となったことを確認できるPKU患者

MMRM: 反復測定混合効果モデル[主要解析対象集団の検定では、治療、ベースライン時の血中Phe濃度、ベースライン時の血中Phe濃度区分($600 \mu\text{mol/L}$ 未満又は $600 \mu\text{mol/L}$ 以上)、来院、治療と来院の交互作用を固定効果、患者を変量効果とし、最大解析対象集団の検定では固定効果にパート1における血中Phe濃度低下区分(15%以上又は30%以上)を追加した]

V. 治療に関する項目

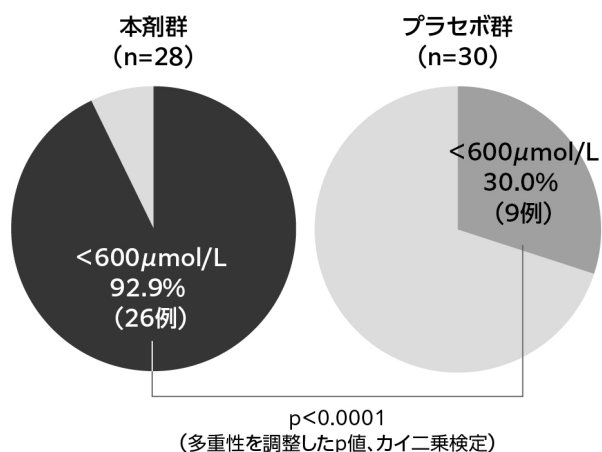
〈副次評価項目〉

- ① ベースライン時*の血中Phe濃度が $600\mu\text{mol/L}$ 以上で、6週間投与後に $600\mu\text{mol/L}$ 未満を達成した患者割合

主要解析対象集団

6週間投与後の血中Phe濃度が $600\mu\text{mol/L}$ 未満を達成した患者割合は、本剤群92.9%、プラセボ群30.0%で、プラセボ群と比べて有意に高い割合であった($p<0.0001$ 、カイ二乗検定)。

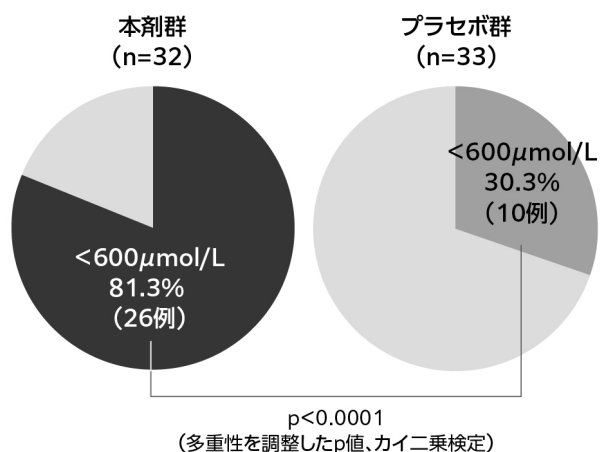
ベースライン時の血中Phe濃度 $\geq 600\mu\text{mol/L}$



最大解析対象集団

6週間投与後の血中Phe濃度が $600\mu\text{mol/L}$ 未満を達成した患者割合は、本剤群81.3%、プラセボ群30.3%で、プラセボ群と比べて有意に高い割合であった($p<0.0001$ 、カイ二乗検定)。

ベースライン時の血中Phe濃度 $\geq 600\mu\text{mol/L}$



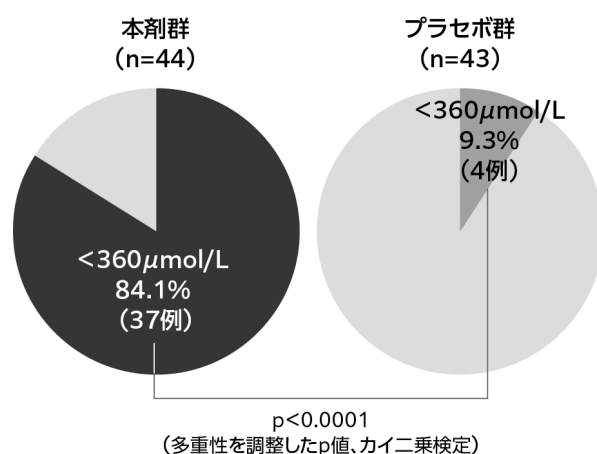
V. 治療に関する項目

- ② ベースライン時*の血中Phe濃度が $360\ \mu\text{mol/L}$ 以上で、6週間投与後に $360\ \mu\text{mol/L}$ 未満を達成した患者割合

主要解析対象集団

6週間投与後の血中Phe濃度が $360\ \mu\text{mol/L}$ 未満を達成した患者割合は、本剤群84.1%、プラセボ群9.3%で、プラセボ群と比べて有意に高い割合であった($p<0.0001$ 、カイ二乗検定)。

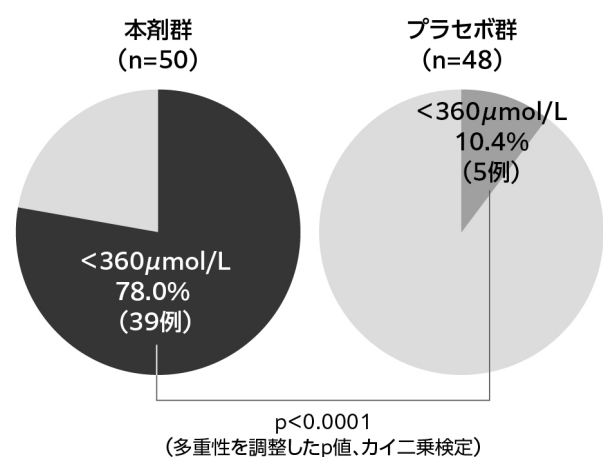
ベースライン時の血中Phe濃度 $\geq 360\ \mu\text{mol/L}$



最大解析対象集団

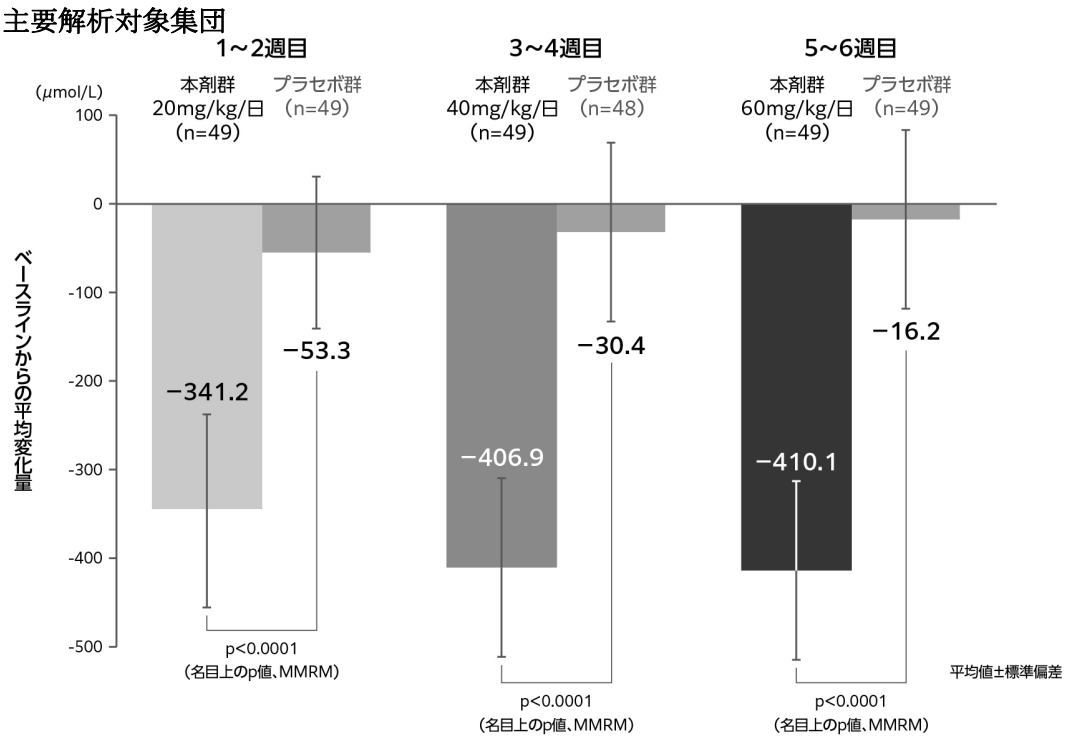
6週間投与後の血中Phe濃度が $360\ \mu\text{mol/L}$ 未満を達成した患者割合は、本剤群78.0%、プラセボ群10.4%で、プラセボ群と比べて有意に高い割合であった($p<0.0001$ 、カイ二乗検定)。

ベースライン時の血中Phe濃度 $\geq 360\ \mu\text{mol/L}$



V. 治療に関する項目

③ 各用量レベルにおける血中Phe濃度のベースライン*からの平均変化量
主要解析対象集団において、血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量(平均値)は、セピエンス群及びプラセボ群で、1～2週目がそれぞれ－341.2 μ mol/L、－53.3 μ mol/L、3～4週目がそれぞれ－406.9 μ mol/L、－30.4 μ mol/L、5～6週目がそれぞれ－410.1 μ mol/L、－16.2 μ mol/Lであった。



【ベースライン時の血中Phe濃度 (μ mol/L、平均値±標準偏差)】
本剤群: 646.1±253.0、プラセボ群: 654.0±261.5

MMRM: 反復測定混合効果モデル[治療、ベースライン時の血中Phe濃度、ベースライン時の血中Phe濃度区分 (600 μ mol/L未満又は600 μ mol/L以上)、来院、治療と来院の交互作用を固定効果、患者を変量効果とした]

* : パート2のDay－1とDay1の平均値をベースラインとした

V. 治療に関する項目

安全性

治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE)

【パート1】

全体で157例中68例 (43.3%) にTEAEが1件以上認められた。5%以上に発現した主なTEAEは、本剤60mg/kg群で下痢8例 (5.2%) であった。

重篤、グレード3以上、死亡に至ったTEAEは、いずれの群においても認められなかった。

安全性解析対象集団

n (%)	本剤群		
	30mg/kg (n=3)	60mg/kg (n=154)	全体 (n=157)
すべてのTEAE	1 (33.3)	67 (43.5)	68 (43.3)
治験薬と関連のあるTEAE	0	28 (18.2)	28 (17.8)
投与中止に至ったTEAE	0	1 (0.6)	1 (0.6)
試験中止に至ったTEAE	0	2 (1.3)	2 (1.3)
主なTEAE (全体で5%以上に発現)			
下痢	0	8 (5.2)	8 (5.1)

MedDRA ver.26.0

投与中止に至ったTEAE: 嘔吐1例 (0.6%)

試験中止に至ったTEAE: 不安、嘔吐各1例 (0.6%)

【パート2】

本剤群全体の56例中33例 (58.9%) 及びプラセボ群の54例中18例 (33.3%) でTEAEが1件以上認められた。5%以上に発現した主なTEAEは、本剤群全体で下痢、頭痛が各4例 (7.1%)、胃腸炎、上気道感染が各3例 (5.4%)、プラセボ群で上咽頭炎4例 (7.4%)、胃腸炎、嘔吐、悪心が各3例 (5.6%) であった。

重篤、グレード3以上、投与・試験中止、死亡に至ったTEAEは、いずれの群においても認められなかった。

安全性解析対象集団

n (%)	本剤群				プラセボ群 (n=54)
	20mg/kg (n=56)	40mg/kg (n=56)	60mg/kg (n=55)	全体 (n=56)	
すべてのTEAE	20 (35.7)	7 (12.5)	15 (27.3)	33 (58.9)	18 (33.3)
治験薬と関連のあるTEAE	5 (8.9)	1 (1.8)	1 (1.8)	6 (10.7)	6 (11.1)
主なTEAE (いずれかの群で5%以上に発現)					
下痢	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	4 (7.1)	1 (1.9)
頭痛	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (7.1)	1 (1.9)
胃腸炎	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.4)	3 (5.6)
上気道感染	1 (1.8)	0	2 (3.6)	3 (5.4)	1 (1.9)
嘔吐	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)	3 (5.6)
上咽頭炎	0	0	0	0	4 (7.4)
悪心	0	0	0	0	3 (5.6)

MedDRA ver.26.0

データカットオフ日: 2023年5月11日

(注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

【効能又は効果】フェニルケトン尿症

【用法及び用量】通常、セビアブテリンとして、以下の用量を1日1回食後又は食事とともに経口投与する。なお、忍容性が認められない場合、6ヵ月以上2歳未満では1日7.5mg/kgまで、2歳以上では1日20mg/kgまでの範囲で適宜減量すること。

[0ヵ月以上6ヵ月未満: 7.5mg/kg、6ヵ月以上1歳未満: 15mg/kg、1歳以上2歳未満: 30mg/kg、2歳以上: 60mg/kg (1日量)]

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

〈国際共同第Ⅲ相試験 (PTC923-MD-004-PKU: APHENITY延長試験)⁷⁾〉

項 目	内 容												
目的	フェニルケトン尿症 (PKU) 患者を対象に、本剤を経口投与したときの有効性と長期安全性を評価する。												
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、非盲検試験												
治験対象	以下のいずれかに該当するPKU患者223例 <ul style="list-style-type: none"> ・ 先行試験 (PTC923-MD-003-PKU: APHENITY試験) を完了した患者: 139例 ・ 先行試験に参加していないコントロール不良な患者 [血中フェニルアラニン (Phe) 濃度が $360 \mu\text{mol/L}$ 以上]: 60例 ・ 先行試験に参加していないコントロール良好な患者 (血中Phe濃度が $360 \mu\text{mol/L}$ 未満): 24例 												
主要選択基準	年齢を問わず、 $600 \mu\text{mol/L}$ 以上の血中Phe濃度が2回以上病歴に記録され、高Phe血症を伴うPKUと臨床診断された患者												
方法	<p>投与期間は少なくとも12ヵ月間又は有効性の欠如、有害事象による中止、投与中止もしくは本剤が販売されるまで本剤を1日1回経口投与した。</p> <p>本剤の投与量は年齢に基づき、生後0～6ヵ月未満は 7.5mg/kg/日、生後6～12ヵ月未満は 15mg/kg/日、生後12ヵ月～2歳未満は 30mg/kg/日、2歳以上は 60mg/kg/日 とした。</p> <p>【先行試験を完了した患者】Day5、10、14の血中Phe濃度の平均値が $360 \mu\text{mol/L}$ 未満であれば、食事性Phe耐性評価に参加できることとした。</p> <p>【先行試験に参加していない患者】以下の基準を満たした場合に食事性Phe耐性評価に参加できることとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ コントロール不良な患者: 試験登録時に血中Phe濃度が $360 \mu\text{mol/L}$ 以上で、本剤に反応性を有する患者において、投与開始1ヵ月時点で判断した血中Phe濃度が $360 \mu\text{mol/L}$ 未満 ・ コントロール良好な患者: 試験登録時に血中Phe濃度が $360 \mu\text{mol/L}$ 未満で、Phe負荷試験を行い本剤に反応性を有する患者において、投与開始1ヵ月時点で判断した血中Phe濃度が $360 \mu\text{mol/L}$ 未満 <p>Phe負荷試験: 7日間のタンパク質負荷 (乳幼児は3日間) の後、本剤を投与し、1、8、24時間後に反応性を評価</p> <p>食事性Phe耐性評価におけるPhe摂取量の調整は、下表のアルゴリズムに従い、26週間にわたって2週間間隔で実施した。</p> <p>食事性Phe耐性評価におけるPhe摂取量の調整アルゴリズム</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>血中Phe濃度</th><th>処置内容</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$0 \sim 180 \mu\text{mol/L}$</td><td>食事によるPhe摂取量を 15mg/kg/日 増加させる</td></tr> <tr> <td>$181 \sim 240 \mu\text{mol/L}$</td><td>食事によるPhe摂取量を 10mg/kg/日 増加させる</td></tr> <tr> <td>$241 \sim 300 \mu\text{mol/L}$</td><td>食事によるPhe摂取量を 5mg/kg/日 増加させる</td></tr> <tr> <td>$301 \sim 359 \mu\text{mol/L}$</td><td>変更なし</td></tr> <tr> <td>$\geq 360 \mu\text{mol/L}^*$</td><td>1回目: 変更なし 2回目: 食事によるPhe摂取量に対する前回の増加措置を取り消す</td></tr> </tbody> </table> <p><small>※血中Phe濃度が3回連続で $360 \mu\text{mol/L}$ 以上の場合、Phe制限指示は変更しない (すなわち、血中Phe濃度 $360 \mu\text{mol/L}$ 以上が2回認められた後に減らした制限指示を維持する)。血中Phe濃度が4回連続で $360 \mu\text{mol/L}$ 以上の場合、食事によるPhe摂取量に対する増加措置をもう一段階取り消す。</small></p> <p>2023年7月、「低Pheアミノ酸サプリメント製剤又はグリコマクロペプチド (本邦未販売) を使用していない状態で1日の推奨量の2倍に達した場合、段階的増量過程を停止すること」が、参加施設に通達された。</p>	血中Phe濃度	処置内容	$0 \sim 180 \mu\text{mol/L}$	食事によるPhe摂取量を 15mg/kg/日 増加させる	$181 \sim 240 \mu\text{mol/L}$	食事によるPhe摂取量を 10mg/kg/日 増加させる	$241 \sim 300 \mu\text{mol/L}$	食事によるPhe摂取量を 5mg/kg/日 増加させる	$301 \sim 359 \mu\text{mol/L}$	変更なし	$\geq 360 \mu\text{mol/L}^*$	1回目: 変更なし 2回目: 食事によるPhe摂取量に対する前回の増加措置を取り消す
血中Phe濃度	処置内容												
$0 \sim 180 \mu\text{mol/L}$	食事によるPhe摂取量を 15mg/kg/日 増加させる												
$181 \sim 240 \mu\text{mol/L}$	食事によるPhe摂取量を 10mg/kg/日 増加させる												
$241 \sim 300 \mu\text{mol/L}$	食事によるPhe摂取量を 5mg/kg/日 増加させる												
$301 \sim 359 \mu\text{mol/L}$	変更なし												
$\geq 360 \mu\text{mol/L}^*$	1回目: 変更なし 2回目: 食事によるPhe摂取量に対する前回の増加措置を取り消す												

V. 治療に関する項目

主要評価項目	<ul style="list-style-type: none">• Phe摂取量のベースラインから投与26週目までの平均変化量(食事性Phe耐性評価)• 先行試験に参加していない患者におけるベースラインから投与2週目までの血中Phe濃度の平均変化量• 治験薬投与下で発現した有害事象(TEAE)の重症度及び発現頻度
--------	---

V. 治療に関する項目

結果

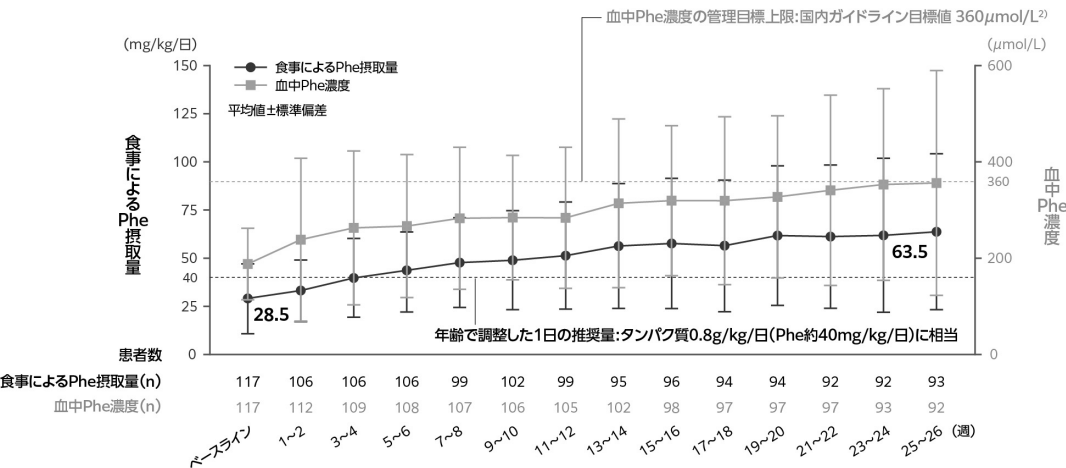
有効性

〈主要評価項目〉

Phe摂取量のベースライン*¹から投与26週目までの平均変化量(食事性Phe耐性評価)

平均血中Phe濃度が360 μmol/L未満に維持された患者集団において、本剤投与により平均食事性Phe摂取量をベースライン時の28.5mg/kg/日から、投与26週目の63.5mg/kg/日まで増加させた(Phe摂取量の調整アルゴリズムに基づく)。

食事性Phe耐性解析対象集団



食事性Phe耐性解析対象集団: Day5、10、14の平均血中Phe濃度が360 μmol/L未満で、食事性Phe耐性評価期間中に本剤を1回以上投与されたすべての患者

	血中Phe濃度 (μmol/L)		Phe摂取量 (mg/kg/日)	
	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差
ベースライン	117	186.9±74.2	117	28.5±18.2
投与26週目	92	355.5±234.8	93	63.5±40.6
ベースラインからの変化量	—	170.6±235.2	—	36.9±36.9
変化量の最小二乗平均値 (95%CI)	—	—	—	36.8 (31.6~42.0)

最小二乗平均値、標準偏差、95%CI: ベースライン時のPhe摂取量及び週を固定効果、試験参加者を変量効果としたMMRMにより算出

〈主要評価項目の日本人サブグループ解析: 承認時評価資料からの参考情報〉

Phe摂取量のベースライン*¹から投与26週目までの平均変化量(食事性Phe耐性評価)

日本人サブグループでは、本剤を投与することにより、平均食事性Phe摂取量をベースライン時の35.7mg/kg/日から投与26週目の63.8mg/kg/日まで増加させた(日本人患者は全例で先行試験には参加しておらず、本試験から参加した)。

	Phe摂取量 (mg/kg/日)	
	n	平均値±標準偏差
ベースライン	6	35.7±24.6
投与26週目	5	63.8±31.2
ベースラインからの変化量	—	28.8±33.3
変化量の最小二乗平均値 (95%CI)	—	28.8 (4.6~53.0)

本試験へ参加した日本人 15 例のうち、食事性 Phe 耐性評価の対象に該当(本剤投与により血中 Phe 濃度が 15%以上低下し、かつ血中 Phe 濃度が 360 μmol/L 以下に維持)したのは 6 例であった。
投与開始後1ヵ月時点で、1例が本試験の中止を選択したため、ベースライン後に評価可能であったのは5例のみであった。
最小二乗平均値、標準偏差、95%CI: ベースライン時のPhe摂取量及び週を固定効果、試験参加者を変量効果としたMMRMにより算出

V. 治療に関する項目

〈承認時評価資料からの参考情報〉

先行試験に参加していない患者におけるベースライン*²から投与14日目まで*³の血中Phe濃度の平均変化量

先行試験に参加していない患者では、本剤投与により、ベースラインから投与14日目の血中Phe濃度が30%以上低下した集団における平均変化量は、全体で $-433.9 \mu\text{mol/L}$ 、日本人で $-355.3 \mu\text{mol/L}$ であった。

血中Phe濃度 ($\mu\text{mol/L}$ 、平均値 ±標準偏差)	全体		ベースラインから投与14日目に 血中Phe濃度が30%以上低下した集団	
	全体集団 (n=74)	日本人 (n=15)	全体集団 (n=47)	日本人 (n=9)*
ベースライン	674.9±361.0	754.4±382.6	684.9±314.2	632.4±351.4
投与14日目	402.3±327.2	514.1±377.5	251.1±175.0	277.0±167.8
ベースラインからの 変化量	-272.5±308.2	-240.3±267.8	-433.9±225.4	-355.3±244.9
360 $\mu\text{mol/L}$ 以下の 達成割合	58.1% (43例)	40.0% (6例)	76.6% (36例)	6例

※本試験に参加した日本人患者15例のうち、同意撤回した4例及び血中Phe濃度の低下割合が15%未満であった2例が除外された。

安全性

治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE)

全体の223例中154例 (69.1%) でTEAEが1件以上認められた。5%以上に発現した主なTEAEは、全体で上気道感染45例 (20.2%)、上咽頭炎34例 (15.2%)、頭痛33例 (14.8%)、下痢30例 (13.5%)、嘔吐26例 (11.7%)、発熱24例 (10.8%)、インフルエンザ、咳嗽が各21例 (9.4%)、変色便16例 (7.2%)、胃腸炎15例 (6.7%)、口腔咽頭痛13例 (5.8%)、COVID-19 12例 (5.4%)であった。

死亡に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

安全性解析対象集団

n (%)	本剤の用量* ⁴				全体 (n=223)	日本人 (n=15)
	7.5mg/kg (n=7)	15mg/kg (n=5)	30mg/kg (n=30)	60mg/kg (n=197)		
すべてのTEAE	3 (42.9)	4 (80.0)	20 (66.7)	136 (69.0)	154 (69.1)	11 (73.3)
治験薬と関連のあるTEAE	0	2 (40.0)	11 (36.7)	49 (24.9)	60 (26.9)	9 (60.0)
重篤なTEAE	0	1 (20.0)	0	3 (1.5)	4 (1.8)	0
CTCAEグレード3以上のTEAE	0	1 (20.0)	0	8 (4.1)	9 (4.0)	0
投与中止に至ったTEAE	0	0	0	3 (1.5)	3 (1.3)	0
試験中止に至ったTEAE	0	0	0	3 (1.5)	3 (1.3)	0
主なTEAE (いずれかの群で5%以上に発現)						
上気道感染	0	1 (20.0)	6 (20.0)	40 (20.3)	45 (20.2)	0
上咽頭炎	0	0	3 (10.0)	31 (15.7)	34 (15.2)	4 (26.7)
頭痛	0	0	1 (3.3)	40 (20.3)	33 (14.8)	1 (6.7)
下痢	0	0	3 (10.0)	27 (13.7)	30 (13.5)	4 (26.7)
嘔吐	0	1 (20.0)	6 (20.0)	20 (10.2)	26 (11.7)	3 (20.0)
発熱	2 (28.6)	0	4 (13.3)	20 (10.2)	24 (10.8)	0
インフルエンザ	0	1 (20.0)	0	20 (10.2)	21 (9.4)	3 (20.0)
咳嗽	0	0	1 (3.3)	20 (10.2)	21 (9.4)	0
変色便	0	1 (20.0)	8 (26.7)	7 (3.6)	16 (7.2)	4 (26.7)
胃腸炎	1 (14.3)	1 (20.0)	1 (3.3)	12 (6.1)	15 (6.7)	1 (6.7)
口腔咽頭痛	0	0	0	13 (6.6)	13 (5.8)	0
COVID-19	0	1 (20.0)	0	11 (5.6)	12 (5.4)	2 (13.3)
悪心	0	0	0	10 (5.1)	10 (4.5)	0

MedDRA ver.26.0

V. 治療に関する項目

	<p>〈重篤なTEAE〉15mg/kg投与: 臍ヘルニア(1例1件) 60mg/kg投与: 腹痛、喘息クリーゼ、急性膵炎および喘息(1例4件)、出血性消化性潰瘍、鎖骨骨折(各1例1件)</p> <p>〈CTCAEグレード3以上のTEAE〉15mg/kg投与: 臍ヘルニア(1例1件) 60mg/kg投与: 子宮内膜症および不安(1例2件)、急性膵炎、喘息および喘息クリーゼ(1例3件)、肝挫傷、胃腸炎、出血性素因、関節損傷、出血性消化性潰瘍、出血性卵巣嚢胞(各1例6件)</p> <p>〈投与中止に至ったTEAE〉60mg/kg投与: 便秘および悪心(1例2件)、出血性素因、頭痛(各1例1件)</p> <p>*1: 1ヵ月目における1日あたりの平均食事性Phe摂取量 *2: Day-1とDay1の血中Phe濃度の平均値 *3: Day5、10、14の平均値とした *4: TEAE発現時又は発現前に投与していた直近の治験薬の用量</p> <p>中間データカットオフ日: 2025年2月4日</p>
--	--

(注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

【効能又は効果】フェニルケトン尿症

【用法及び用量】通常、セピアプテリンとして、以下の用量を1日1回食後又は食事とともに経口投与する。なお、忍容性が認められない場合、6ヵ月以上2歳未満では1日7.5mg/kgまで、2歳以上では1日20mg/kgまでの範囲で適宜減量すること。

[0ヵ月以上6ヵ月未満: 7.5mg/kg、6ヵ月以上1歳未満: 15mg/kg、1歳以上2歳未満: 30mg/kg、2歳以上: 60mg/kg(1日量)]

(5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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

サプロプテリン塩酸塩

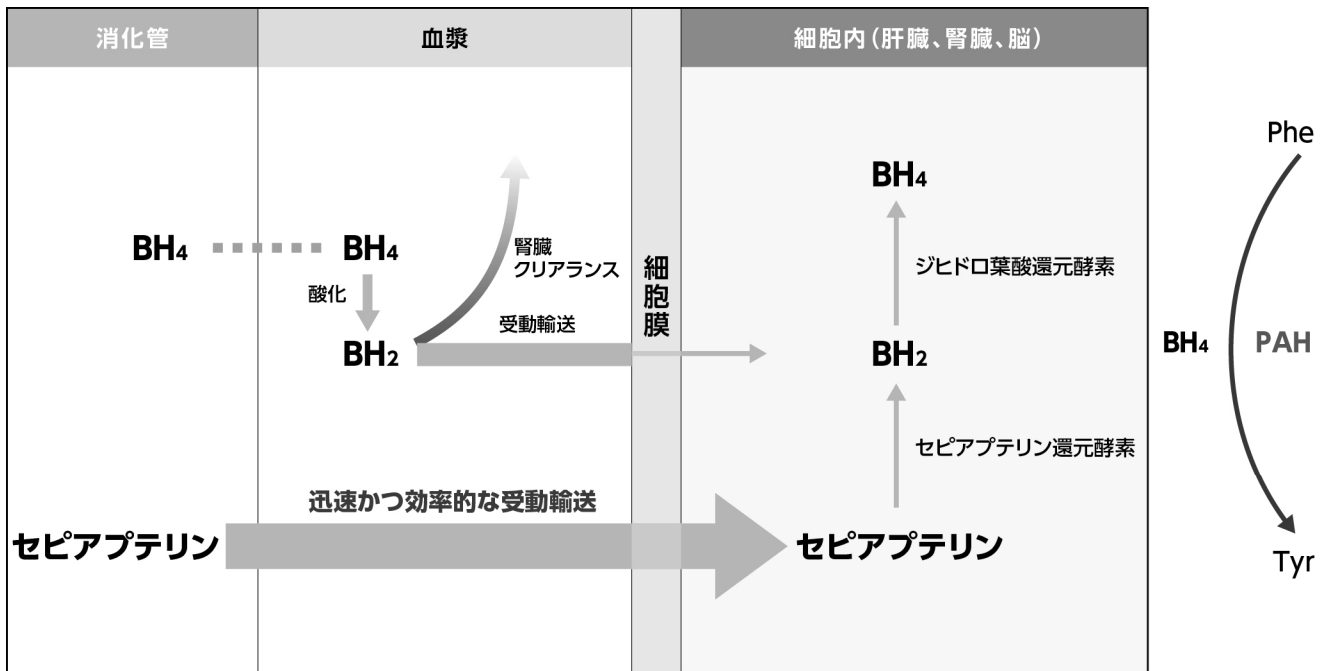
注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁷⁻¹⁹⁾

〈セピアプテリンの作用機序〉

セピアプテリンは、速やかに細胞内に取り込まれてPAHの補酵素であるBH₄に変換される。それにより、PAH活性を高め、血中Phe濃度を低下させる。

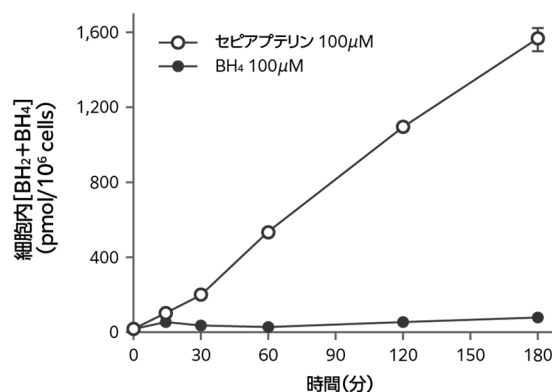


BH₂: 7,8-ジヒドロビオプテリン、Phe: フェニルアラニン、Tyr: チロシン

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) セピアプテリン及びBH₄の細胞内取り込み (*in vitro*)⁴⁾

RBL2H3細胞へのセピアプテリンの曝露によって、ビオプテリン (BH₂+BH₄) の増加がみられた。

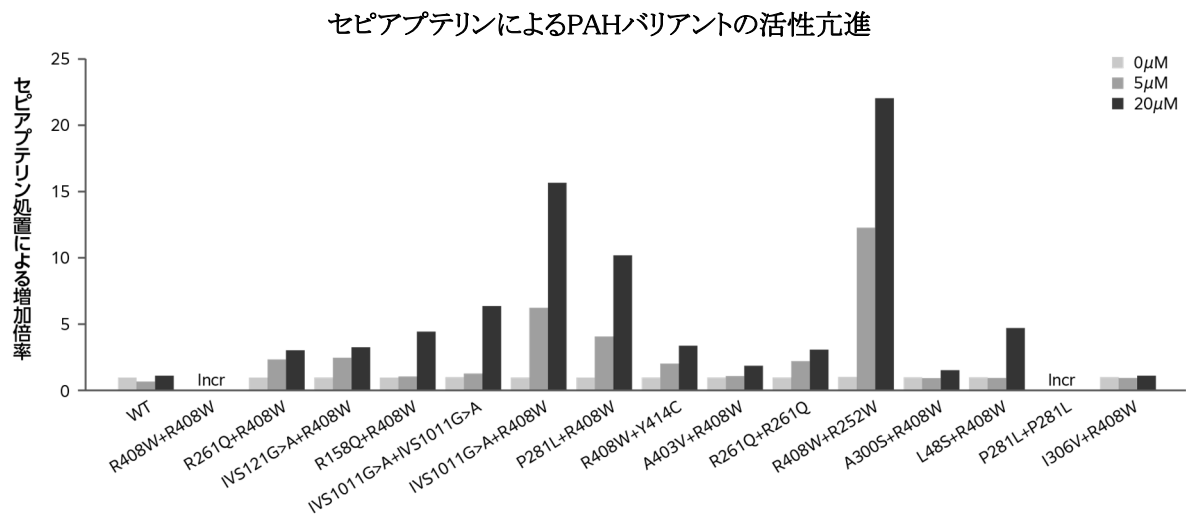


【方法】培養したRBL2H3細胞に100 μMセピアプテリン又はBH₄を添加した。インキュベーション後、回収した細胞内ビオプテリン濃度 (BH₂及びBH₄) をHPLCにて測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) PAHバリエントの活性亢進 (*in vitro*)²⁰⁾

PAHバリエント対立遺伝子を発現させたCOS7細胞をセピアブテリンで処置した。PAHバリエントを発現した15種類のCOS7細胞中10種類*で、セピアブテリン20 μ M処置によりPAH活性が2倍以上増加した。



Incr: セピアブテリン処置により活性が認められたが、無処置で活性が認められなかったため算出不能

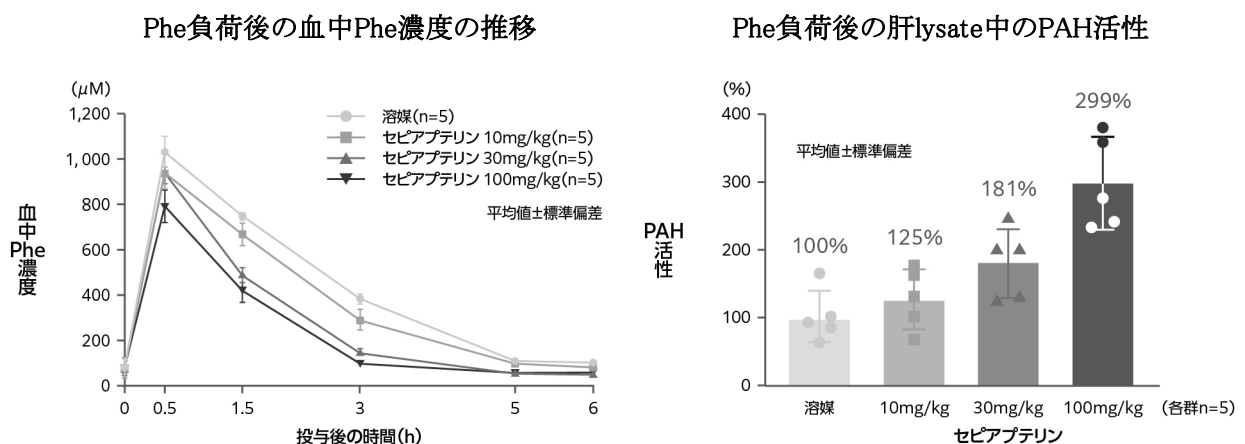
【方法】主なPAHバリエント対立遺伝子を発現させたCOS7細胞15種類と野生型COS7細胞を、0、5、20 μ Mのセピアブテリンで処置し、PAH活性を評価した。各細胞の無処置群を1として、セピアブテリン処置による増加倍率を算出した。

*: R261Q+R408W、IVS121G>A+R408W、R158Q+R408W、IVS1011G>A+IVS1011G>A、IVS1011G>A+R408W、P281L+R408W、R408W+Y414C、R261Q+R261Q、R408W+R252W、L48S+R408W

3) PAH遺伝子変異マウスにおけるPhe低下作用(マウス)^{21,22)}

Pah-R261Q PKUマウスは、PAH遺伝子のうちヒトで最も頻度の高い変異の1つ(c.782G>A、アレル頻度は約6%)のホモ接合体であり、PAH活性が低下している。*Pah-R261Q* PKUマウス(各群n=5)に、溶媒又はセピアブテリン(10、30、100mg/kg)を単回経口投与した後、Phe(200mg/kg)を腹腔内投与してPhe負荷試験を実施した。

血中PheのAUC_{0-6h}は、10、30、100mg/kg群において、溶媒群と比較してそれぞれ14%、35%、45%減少した。セピアブテリン投与後6時間の肝lysate中のPAH活性は、10、30、100mg/kg群において、溶媒群と比較してそれぞれ25%、81%、199%増加した。



【方法】12～16週齢の*Pah-R261Q* PKUマウスに、溶媒又はセピアブテリン(10、30、100mg/kg)を単回経口投与した(各群n=5)。投与1時間後、Phe(200mg/kg)を腹腔内投与してPhe負荷試験を実施した。前日及びPhe負荷後0.5、1.5、3、5、6時間に血液サンプルを採取し、血中Phe濃度を測定した。その後、肝臓を採取し、肝lysate中のPAH活性を測定した。溶媒群のPAH活性を100%とした。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 健康成人におけるセピアブテリン単回投与後の薬物動態パラメータ(日本人・外国人データ):

海外第 I 相試験(PKU-001試験、PTC923-MD-007-HV試験)^{11,12)}

日本人健康成人に本剤20、40、60mg/kgを食後に単回投与したときのセピアブテリン及びBH₄の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

また、外国人健康成人3例にサプロブテリン20mg/kgを単回投与したときのBH₄のC_{max}(幾何平均値)は80.29ng/mL、AUC_{0-last}(幾何平均値)は603.7ng・h/mL、T_{max}(中央値)は2.0時間、T_{1/2}(幾何平均値)は5.3時間であった。

日本人健康成人に本剤を単回投与したときの薬物動態パラメータ

	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
セピアブテリン					
20mg/kg	6	2.33(29.2)	11.1(39.3)	4.50(3.00, 5.00)	NC
40mg/kg	6	3.33(11.4) ^{a)}	15.3(34.3) ^{a)}	3.02(2.02, 5.02) ^{a)}	NC
60mg/kg	6	4.66(33.8)	22.8(53.0)	4.00(2.00, 5.00)	3.46 ^{b)}
BH₄					
20mg/kg	6	476(20.8)	2,920(19.2)	5.00(4.00, 5.00)	6.31(12.2) ^{c)}
40mg/kg	6	552(27.5) ^{a)}	3,420(23.1) ^{a)}	5.00(4.05, 5.02) ^{a)}	6.79(20.8) ^{d)}
60mg/kg	6	511(11.7)	3,280(7.2)	4.00(3.00, 5.00)	6.66(21.8) ^{a)}

幾何平均値(幾何CV%)、T_{max}:中央値(範囲)、2例以下は個別値、a)4例、b)1例、c)5例、d)3例

BH₄:テトラヒドロbioブテリン、C_{max}:最高血中濃度、AUC_{0-last}:0時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積、T_{max}:最高濃度到達時間、T_{1/2}:見かけの消失半減期、NC:算出せず

VII. 薬物動態に関する項目

②フェニルケトン尿症患者に本剤を経口投与したときのセピアプテリン及びBH₄の薬物動態パラメータ(日本人・外国人データ):国際共同第Ⅲ相試験(PTC923-MD-004-PKU:APHENITY延長試験)⁷⁾

フェニルケトン尿症患者に本剤を経口投与したときの国際共同第Ⅲ相試験の投与1日目におけるセピアプテリン及びBH₄の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

フェニルケトン尿症患者に本剤を経口投与したときの薬物動態パラメータ^{a)}(投与1日目)

	年齢	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
セピアプテリン				
7.5mg/kg	6ヵ月未満	1	1.21	NC
30mg/kg	1～2歳未満	5	3.33, 13.6 ^{b)}	NC
60mg/kg	2～6歳未満	7	1.54(17.2) ^{c)}	2.81, 9.25 ^{b)}
	6～12歳未満	4	2.57(103)	10.9(221)
	12～18歳未満	7	2.64(74.4) ^{d)}	12.1(78.1) ^{d)}
	18歳以上	20	2.31(47.2) ^{e)}	12.9(81.2) ^{f)}
BH ₄				
7.5mg/kg	6ヵ月未満	1	207	NC
15mg/kg	6～12ヵ月未満	1	248	2,410
30mg/kg	1～2歳未満	5	194(40.1)	1,710(34.6) ^{g)}
60mg/kg	2～6歳未満	6	270(59.0) ^{h)}	2,580(54.3) ^{h)}
	6～12歳未満	4	392(49.1)	3,430(43.8)
	12～18歳未満	7	298(88.2) ^{d)}	2,260(116) ^{d)}
	18歳以上	20	436(40.4)	3,520(44.2)

幾何平均値(幾何CV%)、2例以下は個別値、NC:算出なし

a) 本剤15mg/kg投与時に血漿中セピアプテリン濃度は定量下限未満であり、薬物動態パラメータの算出は困難であった。

b) 2例、c) 3例、d) 6例、e) 19例、f) 17例、g) 4例、h) 5例

BH₄:テトラヒドロbioプテリン、C_{max}:最高血中濃度、AUC_{0-24h}:0時間から24時間までの濃度-時間曲線下面積

③外国人健康成人に本剤を1日1回高脂肪食と7日間反復経口投与したときのセピアプテリン及びBH₄の薬物動態パラメータ(外国人データ):海外第Ⅰ相試験(PKU-001試験)¹¹⁾

外国人健康成人に本剤60mg/kgを1日1回高脂肪食と7日間反復経口投与したときのセピアプテリン及びBH₄の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

外国人健康成人に本剤60mg/kgを反復投与したときの薬物動態パラメータ

評価時点	N	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
セピアプテリン					
1日目	6	2.50(41)	20.32(32.8)	4.00(2.00～4.00)	17.40 ^{b)}
7日目	6	2.72(27)	15.20(38.0)	3.00(1.98～4.00)	3.90 ^{b)}
BH ₄					
1日目	6	577.90(29.4)	4,538(27.1) ^{c)}	4.00(4.00～8.03)	3.76(16)
7日目	6	646.06(35.8)	4,518(45.8)	4.00(3.98～4.03)	3.38(13)

幾何平均値(幾何CV%)、T_{max}:中央値(範囲)、2例以下は個別値

a) セピアプテリンはAUC_{0-last}、BH₄は1日目がAUC_{0-inf}、7日目がAUC_{0-24h}、b) 1例、c) 5例

BH₄:テトラヒドロbioプテリン、C_{max}:最高血中濃度、AUC:濃度-時間曲線下面積、T_{max}:最高濃度到達時間、T_{1/2}:見かけの消失半減期

(3)中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)¹³⁾

外国人健康成人14例に本剤60mg/kgを空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、セピアプテリンのC_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値の比(高脂肪食摂取時/空腹時)は1.10及び1.97、BH₄のC_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値の比(高脂肪食摂取時/空腹時)は2.21及び2.84であった。

2) 併用薬の影響

①トランスポーターに起因する相互作用(外国人データ)¹⁶⁾

外国人健康成人29例に本剤20mg/kgとクルクミン(BCRP阻害薬)2gを単回併用投与したとき、セピアプテリン及びBH₄のC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)は、セピアプテリンでは1.14及び1.36、BH₄では1.24及び1.20であった。また、本剤60mg/kgとロスバスタチン(BCRP基質)10mgを単回併用投与したとき、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)は1.13及び1.02であった。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

②CYP介在性代謝に起因する相互作用(*in vitro*)^{23,24)}

セピアプテリンは0.00545～50.0 μMの範囲で、CYPアイソザイム1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4に対する阻害率が16%未満であった。セピアプテリンによるCYP2C19及び3A4に対する時間依存的阻害はなかった。0.1～10 μMの範囲で、セピアプテリンを肝細胞とともにインキュベートしたときのCYP1A2、2B6、3A4のmRNA発現量増加は2倍未満であった。検討した肝細胞におけるCYP1A2、2B6、3A4酵素活性のセピアプテリンによる誘導は、溶媒対照の2倍未満であった。

2. 薬物速度論的パラメータ¹²⁾

(1)解析方法

PTC923-MD-007-HV試験において、日本人及び外国人健康成人にセピアプテリン20、40、60mg/kgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータを算出した。(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

本剤単回投与後のBH₄薬物動態パラメータ

	本剤20mg/kg		本剤40mg/kg			本剤60mg/kg	
	外国人 食後 (n=6)	日本人 食後 (n=6)	外国人 食後 (n=6)	日本人 食後 (n=6)	日本人 空腹時 (n=6)	外国人 食後 (n=6)	日本人 食後 (n=6)
K _{el} (1/h)	0.158±0.029	0.144±0.025* ¹	0.132±0.042* ²	0.136±0.035* ³	0.104±0.039* ³	0.096±0.012* ³	0.139±0.042* ²

平均値±標準偏差、*1:n=5 *2:n=4 *3:n=3

K_{el}:濃度-時間曲線の片対数プロットから算出した見かけの一次終末相消失速度定数

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団(ポピュレーション)解析²⁵⁾

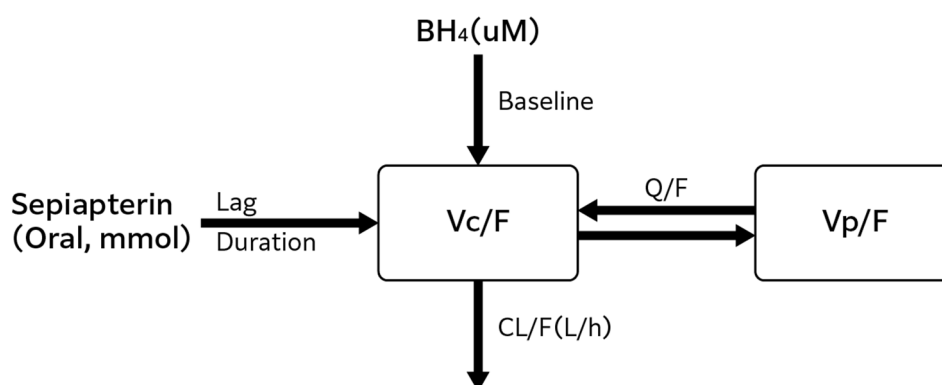
〈内因性及び外因性要因を特定する母集団薬物動態解析〉

健康成人(PTC923-MD-005-HV試験及びPTC923-MD-007-HV試験)及び全年齢群のPKU患者(PTC923-MD-003-PKU試験、PTC923-MD-004-PKU試験:データカットオフ2023年9月1日)で得られたデータを追加して、前向き母集団薬物動態(PK)モデルを構築した。本剤の経口投与を1回以上受け、測定可能なBH₄濃度が1つ以上得られた計226例(健康成人134例、PKU患者92例)をPK解析の対象とした。

(1)解析方法

CL/F及びV_c/Fに対するアロメトリックスケーリング係数(それぞれ0.75及び1に固定)並びに吸収/生体内変換割合に対する用量及び食事の影響を組み込んでBH₄のPK構造モデルを構築した。2コンパートメントモデルが226例からの血中BH₄-時間プールデータに最もよく適合することが明らかとなった。

母集団PKモデルの模式図



BH₄: テトラヒドロbiopterin、CL/F: 見かけの全身クリアランス、Duration: sepiapterinの吸収及びBH₄への生体内変換の持続時間、Q/F: 見かけのコンパートメント間クリアランス、V_c/F: 中央コンパートメントの見かけの分布容積、V_p/F: 末梢コンパートメントの見かけの分布容積

(2)パラメータ変動要因

個々の変量効果間及び共変量間に傾向は認められなかった。CL/F、年齢、並びに肝及び腎機能のマーカの個々の変量効果間に傾向は認められなかったことから、BH₄の消失は肝及び/又は腎機能の変化に影響されず、年齢に依存しないことが示唆された。

4. 吸収

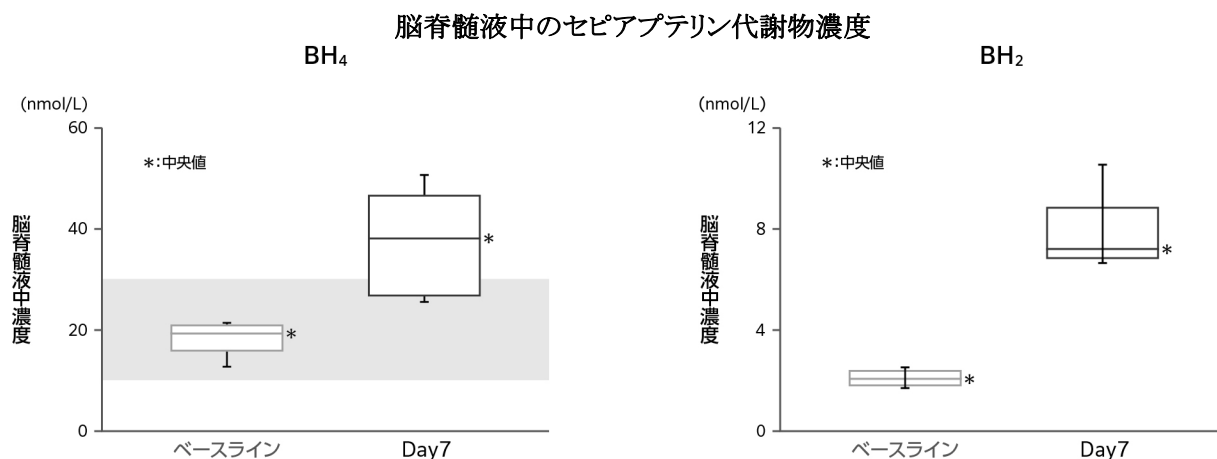
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液-脳関門透過性(外国人データ)²⁶⁾

健康成人6例にセピアプテリン60mg/kg/日を7日間反復経口投与したところ、脳脊髄液中の平均BH₄濃度は18.1nmol/Lから35.1nmol/Lに、平均BH₂濃度は2.1nmol/Lから7.9nmol/Lに、それぞれ増加した。



26) Smith N, et al. Mol Genet Metab Rep. 2019; 21: 100500.

本試験はPTCセラピューティクス社(旧Censa社)の資金提供により実施された。

(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

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 組織への分布(ラット)²⁷⁾

ラットに[¹⁴C]-セピアプテリンを単回経口投与したところ、放射能は全身に広く分布した。放射能の最も高い分布が認められた組織は、内分泌系、代謝/排泄系及び消化管の組織であった。投与後48時間までに、すべての中枢神経系組織で定量限界未満となった。髄膜やぶどう膜など特定のメラニン含有組織への放射能分布は少なく、滞留の延長は認められなかった。

2) 血漿タンパク結合(*in vitro*)^{28,29)}

0.1%ジチオスレイトールの存在下、0.1~10 μMの範囲で迅速平衡透析法により測定した結果、セピアプテリンのヒト血漿タンパク結合率は0.0~31.4%であった。

0.5% β-メルカプトエタノールの存在下、限外濾過法により測定した結果、BH₄のヒト血漿タンパク結合率の平均値は2、5、15 μMでそれぞれ41.3、33.0、24.1%であった。

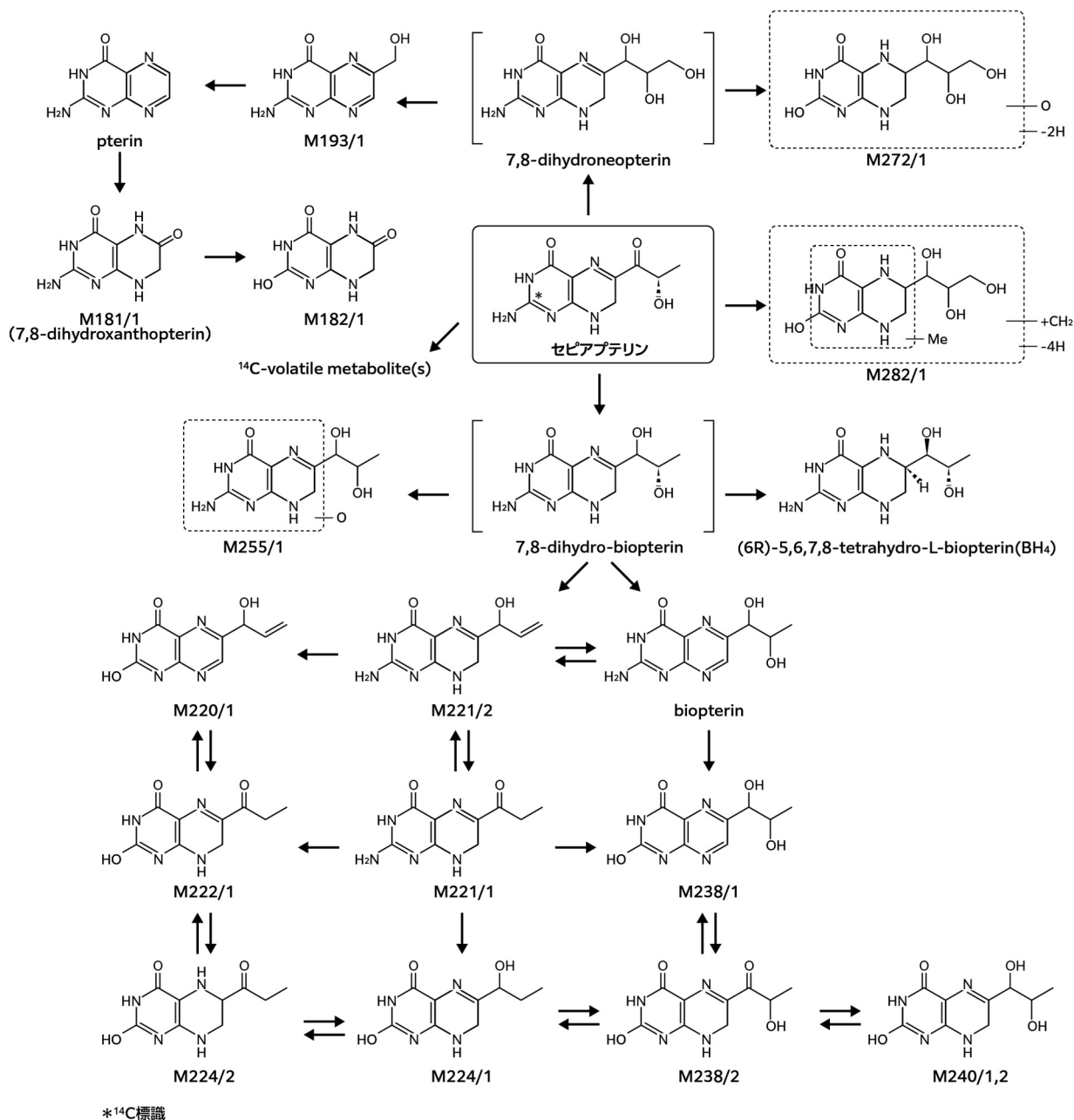
VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝(外国人データ)

(1)代謝部位及び代謝経路³⁰⁾

健康成人への¹⁴C-セピアプテリン4,000mg単回経口投与後の尿中及び便中では、未変化体に加え、対応する放射能ピークを持つ19種類の代謝物が検出された。ヒト尿中及び便中セピアプテリンの推定される主な代謝経路を以下に示す。

ヒト尿中及び便中セピアプテリンの推定される主な代謝経路



(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

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

VII. 薬物動態に関する項目

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率³⁰⁾

健康成人への^[14C]-セピアプテリン4,000mg単回経口投与後の尿中及び便中では、未変化体に加え、対応する放射能ピークを持つ19種類の代謝物が検出された。

投与後0～72時間の尿サンプルで、投与量の平均6.55%が回収された。セピアプテリン未変化体とプテリンが投与量の0.12%を占めた。最も多い代謝物はM282/1で投与量の2.38%を占め、次いでBH₄、M181/1、ビオプテリンが投与量のそれぞれ1.22%、1.07%、0.96%を占めた。

投与後0～168時間の便サンプルで、投与量の平均25.4%が回収された。セピアプテリン未変化体はM238/2及びM224/1と共溶出し、合計で投与量の10.5%を占めた。M221/1及びM222/1(共溶出)は、合計で投与量の4.65%を占めた。

7. 排泄(外国人データ、*in vitro*)^{15,31)}

(1)排泄部位及び経路

代謝物は主に糞便中に排泄された。

(2)排泄率

健康成人への^[14C]-セピアプテリン4,000mg単回経口投与後、投与した放射能の平均6.705%が尿中、26.18%が便中から回収され、投与後240時間までに平均32.88%が回収された。

ヒト腸内細菌叢と^[14C]-セピアプテリンを培養した*in vitro*試験では、100 μ Mのセピアプテリンの平均回収率は54.5%であり、セピアプテリンが代謝され、揮発性代謝物が生成されたことが示唆された。

(3)排泄速度

^[14C]-セピアプテリン由来総放射能の総腎クリアランスは、1.536L/h(25.6mL/min)であった。

8. トランスポーターに関する情報(*in vitro*)^{32,33)}

〈トランスポーターの阻害剤としての評価〉

MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3及びOCT1に対するセピアプテリンの阻害作用を評価した。その結果、セピアプテリンは取り込みトランスポーターMATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B3、OCT1及びOCT2を阻害しなかった。また、OATP1B1の弱い阻害剤であった。

ENT1及びENT2に対するセピアプテリンの阻害作用を評価した。セピアプテリンはENT1を介したウリジン輸送及びENT2を介したアデノシン輸送を阻害したが、臨床的に意味のある濃度でENT1及びENT2を阻害することはないと予想された。

〈トランスポーターの基質としての評価〉

排出トランスポーターであるBCRP、取り込みトランスポーターであるOATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3及びOCT2に対するセピアプテリンの基質としての作用を評価した。その結果、セピアプテリンはBCRPの基質であったが、これら取り込みトランスポーターの基質である可能性は低いことが示された。

取り込みトランスポーターENT1及びENT2に対するセピアプテリンの基質としての作用を評価した。その結果、セピアプテリンがENT1の基質である可能性は低いことが示された。ENT2では、セピアプテリンは最大臨床用量60mg/kg投与時のC_{max}(2.82ng/mL、11.9nMに相当)の8,403倍にあたる100 μ Mまでの濃度でENT2の基質でないことが確認され、臨床で到達しうる濃度の範囲内ではENT2の基質ではないと考えられた。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

医薬品全般の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注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 定期的に血中フェニルアラニン濃度を測定し、血中フェニルアラニン濃度を適切に管理すること。

8.2 本剤投与により低フェニルアラニン血症に至るおそれがあるため、血中フェニルアラニン濃度が管理目標の範囲を下回る場合は、食事からのタンパク摂取量を増加させ、必要に応じて本剤の減量又は投与中断も検討すること。

〈解説〉

8.1 本剤は長期にわたり使用される薬剤であるため、有効性及び安全性を定期的に確認する必要があるため、また、有効性を示さない患者に対しては漫然と投与することがないように設定した。

8.2 臨床試験において、一過性ではあるものの血中フェニルアラニン(Phe)濃度低値が認められたことから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 食事摂取不良等により栄養状態が不良の患者
低フェニルアラニン血症の発現に注意すること。

9.1.2 サプロプロテリン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者
過敏症の発現に注意すること。

〈解説〉

特に投与に際して慎重を要すると考えられるため、設定した。

9.1.1 食事摂取不良においては、十分な栄養がとれておらず、Phe濃度は高くなく、本剤の投与によって低Phe症となる可能性があることから設定した。

9.1.2 海外第Ⅱ相試験(PKU-002試験)^{8,9)}、海外第Ⅲ相試験(PTC923-MD-003-PKU試験)^{5,6)}、国際共同第Ⅲ相試験(PTC923-MD-004-PKU試験)⁷⁾において、除外されたことから設定した。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等に関する項目)

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

設定されていない

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行は不明であるが、サブプロテリンを用いた動物実験において、テトラヒドロビオプテリン(BH₄)は乳汁中へ移行することが報告されている。

〈解説〉

本剤の母乳中への移行を評価するデータが不十分であること、類薬であるサブプロテリン塩酸塩に関する情報を踏まえ設定した。

(7)小児等

設定されていない

(8)高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

〈解説〉

65歳以上の患者を対象としたデータはないため、設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等に関する項目)

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジヒドロ葉酸還元酵素阻害薬 メトトレキサート プラトトレキサート ペメトレキセド 等	本剤の有効性が減弱する可能性があるため、血中フェニルアラニン濃度を確認し、必要に応じて食事からのタンパク摂取量を調節すること。	これらの薬剤がジヒドロ葉酸還元酵素を阻害するため、ジヒドロビオプテリン(BH ₂)のBH ₄ への代謝が阻害される可能性がある。
サラゾスルファピリジン スルファメトキサゾール含有製剤		これらの薬剤がセピアプテリン還元酵素を阻害するため、本剤のBH ₂ への代謝が阻害されることで、BH ₄ の生成が阻害される可能性がある。
レボドパ含有製剤	興奮性、易刺激性が生じることがあるので、このような症状が認められた場合には、本剤の減量を検討するなど慎重に投与すること。	併用により相加的にカテコールアミンの産生が増加する可能性がある。
硝酸剤及びNO供与剤 ニトログリセリン 硝酸イソソルビド 等 PDE5阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩 タダラフィル 等	これらの薬剤の血圧低下作用が増強される可能性があるため、血圧等の患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	BH ₄ は一酸化窒素合成酵素の補酵素として機能するため、併用により一酸化窒素を介した血管弛緩作用を増強させる可能性がある。

〈解説〉

本剤投与中に以下の医薬品を使用する場合には注意することが推奨される。

- ジヒドロ葉酸還元酵素阻害薬(メトトレキサート、ペメトレキセド、プラトトレキサート等)及びセピアプテリン還元酵素を阻害する薬剤(サラゾスルファピリジン、スルファメトキサゾール含有製剤)の併用投与は、セピアプテリン及びテトラヒドロビオプテリン(BH₄)の代謝を阻害する可能性がある。
- レボドパ含有製剤の併用投与は、相加的にカテコールアミンの産生が増加する可能性がある。
- 硝酸剤及びNO供与剤(ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等)及びPDE5阻害剤(シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル等)の併用投与は、BH₄が一酸化窒素合成酵素の補酵素として機能し一酸化窒素を介した血管弛緩作用を増強させる可能性がある。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等に関する項目)

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5～10%未満	1～5%未満
消化器	下痢、変色便	嘔吐、悪心、上腹部痛、便秘、腹痛、鼓腸、腹部不快感、腹部膨満、消化不良、軟便
中枢神経系	頭痛	浮動性めまい
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労
精神障害		不安
皮膚および皮下組織障害		斑状丘疹状皮疹
腎および尿路障害		着色尿
代謝および栄養障害		食欲減退
臨床検査		血中フェニルアラニン濃度低値 ^{注)}

注) 血中フェニルアラニン濃度が35 μ mol/L未満

〈解説〉

海外第Ⅲ相試験(PTC923-MD-003-PKU試験)^{5,6)}、国際共同第Ⅲ相試験(PTC923-MD-004-PKU試験、データカットオフ日:2025年2月4日)⁷⁾で認められた副作用の発現頻度を併合し、設定した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等に関する項目)

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は再分包せず、分包品のまま交付すること。

14.1.2 患者に以下の服用方法を説明すること。

- ・本剤は顆粒のまま服用せず、水若しくはリンゴジュース又は柔らかい食べ物(リンゴソース又はイチゴジャム)に混ぜて服用すること。
- ・体重16kg以下の患者は、本剤250mg分包を使用する場合は1包あたり9mL、1000mg分包を使用する場合は1包あたり36mLの水又はリンゴジュースを本剤に加えて均一に混ぜ、指示された量を経口投与用シリンジで量り取り、服用すること。
- ・体重16kgを超える患者は、本剤250mg分包を使用する場合は1包あたり10mL、1000mg分包を使用する場合は1包あたり20mLの水又はリンゴジュースを本剤に加えて混ぜ、服用すること。水又はリンゴジュースの代わりに、服用する全量を大きじ2杯分の柔らかい食べ物(リンゴソース又はイチゴジャム)に混ぜて、服用することもできる。
- ・本剤を水などと混合した後は、25℃以下で保存した場合は6時間以内、冷蔵(2～8℃)で保存した場合は24時間以内に服用すること。保存後に服用する場合は、再度混合してから服用すること。
- ・混合後の残薬は廃棄すること。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁴⁻⁴⁰⁾

試験項目		動物種又は細胞種 (例数)	投与量又は濃度、 投与経路、投与期間	結果
呼吸系	呼吸機能評価	ラット(雌10匹/群)	0、100、300、1,000mg/kg/日、 経口、14日間	呼吸パラメータに影響は認められなかった。
		ラット(雄10匹/群)	0、30、100、300mg/kg/日、 経口、13週間	
中枢神経系	機能観察総合 評価	ラット(雄10匹/群)	0、100、300、1,000mg/kg/日、 経口、14日間	量的及び質的な変化は認められなかった。
		ラット(雌10匹/群)	0、30、100、300mg/kg/日、 経口、13週間	
心血管系	<i>in vitro</i> hERG結合評価	hERGチャネルを 発現したHEK293細胞	セピアブテリン:0.30 μ M	最大阻害率は30 μ Mで 1.98 \pm 6.0% (平均値 \pm 標準偏差)であった。
			(6R)BH ₄ :866 μ M	評価した到達濃度(866 μ M)では、 阻害は認められなかった。
	心電図評価	マーモセット (雌雄各3匹/群)	0、100、300、1,000mg/kg/日、 経口、14日間	投与に関連した心血管系への 影響は認められなかった。
		マーモセット (雌雄各4匹/群)	0、30、100、300mg/kg/日、 経口、13週間	
		マーモセット (雌雄各6匹/群)	0、30、100、300mg/kg/日、 経口、9ヵ月間	

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。

(2) 反復投与毒性試験^{34,35,38-42)}

動物種	性別、例数	投与量、投与経路、投与期間	無毒性量	主な所見
マウス	雌雄、 各10匹/群	0、300、1,000、4,000mg/kg/日、 28日間経口投与	4,000mg/kg/日	セピアブテリンに関連した毒性は認められなかった。
ラット	雌雄、 各10匹/群	0、100、300、1,000mg/kg/日、 14日間経口投与(回復期間:14日間)	1,000mg/kg/日	セピアブテリンに関連した毒性は認められなかった。
	雌雄、 各10匹/群	0、30、100、300mg/kg/日、 13週間経口投与(回復期間:28日間)	100mg/kg/日	300mg/kg/日の雌雄で、腎集合管に 結晶沈着を伴う腎尿細管の変性・再生 が認められた。 腎臓の変化は部分的に可逆的であった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

	雌雄、 各15匹/群	0、30、100、200mg/kg/日、 26週間経口投与(回復期間:4週間)	30mg/kg/日 (無影響量)	100mg/kg/日以上雌雄で、腎集合管に結晶沈着を伴う腎尿細管の変性・再生が認められた。 腎臓の変化は部分的[100mg/kg/日(雌)]又は完全[200mg/kg/日(雌雄)、100mg/kg/日(雄)]に可逆的であった。
マーモセット	雌雄、 各3匹/群	0、100、300、1,000mg/kg/日、 14日間経口投与(回復期間:14日間)	1,000mg/kg/日	セピアプテリンに関連した毒性は認められなかった。
	雌雄、 各4匹/群	0、30、100、300mg/kg/日、 13週間経口投与(回復期間:28日間)	300mg/kg/日	
	雌雄、 各6匹/群*	0、30、100、300mg/kg/日、 39週間経口投与(回復期間:28日間)	300mg/kg/日	

*:0mg/kg/日投与群のうち雌1匹、100mg/kg/日投与群のうち雄1匹は、38週間投与した

(3)遺伝毒性試験(*in vitro*、ラット)⁴³⁻⁴⁵⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験(*in vitro*)、培養ヒトリンパ球を用いた哺乳類染色体異常試験(*in vitro*)、ラットにセピアプテリン(最高用量2,000mg/kg/日)を3日間投与した小核試験及びコメット試験を含む一連の遺伝毒性試験で、セピアプテリンは陰性であった。ヒトリンパ球を*in vitro*肝ミクロソーム非存在下で連続処理したときに染色体異常が誘発されたが、ラット小核試験及びコメット試験の結果は陰性であった。

(4)がん原性試験(マウス)⁴⁶⁾

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jicヘミ接合体雄マウスにセピアプテリンを30、100、300mg/kg/日、CByB6F1-Tg(HRAS)2Jicヘミ接合体雌マウスにセピアプテリンを100、300、1,000mg/kg/日、26週間反復経口投与した。いずれの用量においても忍容性は良好で、生存に影響はなく、発がん性作用及び非腫瘍性の病理組織学的所見は認められなかった。

(5)生殖発生毒性試験⁴⁷⁻⁵¹⁾

試験の種類	動物種 (例数)	投与量、投与経路	投与期間	無毒性量
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット (雌雄各22匹/群)	0、30、100、 300mg/kg/日、経口	雄:交配28日前～安楽死前日 雌:交配15日前～妊娠7日	一般毒性:300mg/kg/日 生殖能:300mg/kg/日
胚・胎児発生に関する試験	ラット (雌22匹/群)	0、100、300、 1,000mg/kg/日、経口	妊娠7～17日	母動物:1,000mg/kg/日
	ウサギ (雌20匹/群)* ¹	0、100、300、 1,000mg/kg/日、 経口(胃チューブ)	妊娠7～19日	胚・胎児発生: 1,000mg/kg/日
出生前及び出生後の発生に関する試験	ラット (雌22匹/群)	0、30、100、 300mg/kg/日、経口	妊娠6日～分娩後20日 (同腹児あり)又は 妊娠24日(同腹児なし)	母動物:300mg/kg/日 F1世代:300mg/kg/日
幼若動物毒性試験	ラット (雌雄各10匹/群)* ²	生後28日まで 0、5、10、30mg/kg/ 日、経口	生後4～70日 (回復期間:4週間)	30mg/kg/日
		生後29日以降 0、30、100、 300mg/kg/日、経口		300mg/kg/日

*1:1,000mg/kg/日投与群は21匹であった *2:回復性試験は各20匹/群で実施した

(6)局所刺激性試験

セピアプテリンは経口投与されるため、局所刺激性試験は実施していない。

IX. 非臨床試験に関する項目

(7)その他の特殊毒性

1)免疫毒性試験

一般毒性試験において、免疫系に対してセピアプテリンに関連した影響は認められなかったことから、特定の免疫毒性試験は実施しなかった。

2)薬物乱用傾向⁵²⁾

本剤の薬物乱用傾向評価を行った。同じ薬物クラスに属しているサプロプテリンでは、これまで乱用に関連する所見は報告されていない。本剤のヒトにおける治療濃度では、ドーパミン及びセロトニンの放出、代謝回転への影響は認められていない。本剤投与後に報告された最高細胞外濃度でのBH₄の安全係数は、ドーパミン放出を誘導するのに必要なBH₄量の7,142倍超であり、本剤の治療域のC_{max}を挟む用量を用いた本剤の非臨床試験では、中枢神経系に関連した所見は認められなかった。

以上より、セピアプテリン依存性が発現する可能性は極めて低いと結論付けた。また、追加の乱用傾向試験は不要とされた。

3)不純物⁵³⁻⁶¹⁾

出発物質、中間体及びセピアプテリン原薬の既知/潜在的な不純物、本剤の分解生成物についてICH M7に準拠した定量的構造活性相関評価を行った。その結果、入手可能な安全性及び品質データから、市販予定の新規有効成分バッチに関連するヒトに対する変異原性リスクはないことが示された。また、ラットを用いたセピアプテリン原薬及び本剤における不純物、分解生成物の潜在的毒性試験を行った。その結果、セピアプテリン原薬中の製造工程由来不純物及び製剤中の分解生成物で、ICHの安全性確認が必要となる閾値を超えるものについて安全性が確認された。

4)光毒性試験(*in vitro*)⁶²⁾

紫外線照射とともにセピアプテリンを曝露したマウス線維芽細胞の生存率を、紫外線を照射せずにセピアプテリンを曝露したマウス線維芽細胞の生存率と比較した相対低下率を用いて、光毒性を評価した。光刺激係数及び平均光作用のいずれの方法でも、検討した最高濃度である111 µg/mLまで光毒性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:セピエンス顆粒分包250mg、セピエンス顆粒分包1000mg

処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分:セピアプテリン

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材:

セピエンスTMを服用される患者さんご家族の方へ

セピエンスTM服薬ガイド

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし

同効薬:サプロプテリン塩酸塩、ペグバリアーゼ(遺伝子組換え)

7. 国際誕生年月日

2025年6月19日(EU)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日:2025年12月22日

承認番号:セピエンス顆粒分包250mg(30700AMX00267000)、セピエンス顆粒分包1000mg(30700AMX00268000)

薬価基準収載年月日:

販売開始年月日:

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

10年:2025年12月22日～2035年12月21日(希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

薬価基準未収載

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード	GS1コード (販売包装単位)
セピエンス TM 顆粒 分包 250mg					
セピエンス TM 顆粒 分包 1000mg					

14. 保険給付上の注意

薬価基準未収載

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Al Hafid N and Christodoulou J. Transl Pediatr. 2015; 4(4): 304-317.
- 2) 日本先天代謝異常学会編. 新生児マススクリーニング対象疾患等 診療ガイドライン2019; 11-24.
- 3) van Spronsen FJ, et al. Nat Rev Dis Primers. 2021; 7(1): 36.
- 4) Sawabe K, et al. Mol Genet Metab. 2008; 94(4): 410-416.
- 5) 社内資料:海外第Ⅲ相試験(PTC923-MD-003-PKU) (承認時評価資料)
- 6) Muntau AC, et al. Lancet. 2024; 404(10460): 1333-1345.
- 7) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(PTC923-MD-004-PKU) (承認時評価資料)
- 8) 社内資料:海外第Ⅱ相試験(PKU-002) (承認時評価資料)
- 9) Bratkovic D, et al. Metabolism. 2022; 128: 155116.
- 10) 社内資料:海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PBD-001)
- 11) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(PKU-001)
- 12) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(PTC923-MD-007-HV)
- 13) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(PTC923-MD-005-HV)
- 14) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(PTC923-TQT-102-HV)
- 15) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(PTC923-MD-008-HV)
- 16) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(PTC923-DDI-101-HV)
- 17) Smith N, et al. Mol Genet Metab. 2019; 126(4): 406-412.
- 18) Ohashi A, et al. Mol Genet Metab. 2011; 102(1): 18-28.
- 19) Ohashi A, et al. Mol Cell Biochem. 2017; 435(1-2): 97-108.
- 20) 社内資料:培養細胞における62種のPAHバリエーションに対する作用(PTC923-2023-099)
- 21) 社内資料:PAH-R261Qマウスにおける治療試験(PTC923-2024-114)
- 22) Aubi O, et al. Nat Commun. 2021; 12(1): 2073.
- 23) 社内資料:ヒトCYP450阻害能の評価(CNSA-ADME-002-2017)
- 24) 社内資料:ヒトCYP450誘導能の評価(CNSA-ADME-001-2017)
- 25) 社内資料:母集団薬物動態(PTC923-2021-022)
- 26) Smith N, et al. Mol Genet Metab Rep. 2019; 21: 100500.
- 27) 社内資料:定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA) を用いた雄Long-Evansラットにおける単回経口投与後の組織分布(PTC923-2022-032)
- 28) 社内資料:ENT1及びENT2トランスポーター試験(PTC923-2021-013)
- 29) 社内資料:ヒト血漿タンパクへのBH₄結合の*in vitro*定量(PTC923-2022-030)
- 30) 社内資料:単回経口投与後の成人男性における尿中及び便中代謝物の同定とラジオプロファイリング(PTC923-2022-039)
- 31) 社内資料:ヒト腸内細菌叢における代謝安定性(PTC923-2023-082)
- 32) 社内資料:ヒト排出/取り込みトランスポーターの評価(PTC923-2020-002)
- 33) 社内資料:ヒト取り込みトランスポーターの評価(PTC923-2021-013)
- 34) 社内資料:Sprague Dawley ラット 14 日間強制経口投与毒性試験及び 14 日間回復性試験(CNSA-TOX-001-2017)
- 35) 社内資料:Sprague Dawley ラット 13 週間強制経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験(CNSA-TOX-001-2018)
- 36) 社内資料:ヒト胎児腎由来細胞に発現させたクローン化hERGカリウムチャネルに対する作用(CNSA-PHARM-001-2017)

XI. 文献

- 37) 社内資料: 安定的に遺伝子導入したHEK293細胞で記録したhERGテール電流に対する作用 (PTC923-2023-056)
- 38) 社内資料: マーモセット14日間(強制)経口投与毒性試験及びトキシコキネティクス並びに14日間回復性試験 (CNSA-TOX-002-2017)
- 39) 社内資料: マーモセット13週間(強制)経口投与毒性試験及びトキシコキネティクス並びに28日間回復性試験 (CNSA-TOX-002-2018)
- 40) 社内資料: マーモセット9ヵ月間(強制)経口投与毒性試験及び4週間回復性試験 (PTC923-2020-004)
- 41) 社内資料: 野生型CByB6F1-Tg(HRAS)2Jicマウスにおける5日間及び28日間強制経口投与試験 (PTC923-2023-053)
- 42) 社内資料: Sprague Dawleyラット26週間(強制)経口投与毒性試験及び4週間回復性試験 (PTC923-2020-003)
- 43) 社内資料: 細菌を用いた復帰突然変異試験 (CNSA-TOX-003-2017)
- 44) 社内資料: 培養ヒトリンパ球を用いた*in vitro*ほ乳類染色体異常試験 (CNSA-TOX-004-2017)
- 45) 社内資料: 雄Sprague Dawleyラットにおける小核及びDNA損傷誘発性の評価 (CNSA-TOX-005-2017)
- 46) 社内資料: CByB6F1-Tg(HRAS)2Jicマウスにおける26週間経口投与がん原性試験 (PTC923-2023-070)
- 47) 社内資料: ラットにおける(強制)経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (PTC923-2022-028)
- 48) 社内資料: 強制経口投与によるラット胚・胎児発生に関する試験 (PTC923-2021-023)
- 49) 社内資料: ウサギにおける経口投与(胃チューブ)による胚・胎児発生に関する試験 (PTC923-2021-024)
- 50) 社内資料: ラットにおける行動/機能評価を含む出生前及び出生後の発生に関する(強制)経口投与試験 (PTC923-2023-048)
- 51) 社内資料: 幼若ラット10週間(強制)経口投与試験及び4週間回復性試験 (PTC923-2023-045)
- 52) 社内資料: 薬物乱用傾向評価
- 53) 社内資料: 定量的構造活性相関評価 原薬 (Gad Consulting報告書)
- 54) 社内資料: 定量的構造活性相関評価 原薬 (PTC923-2023-057)
- 55) 社内資料: 定量的構造活性相関評価 原薬 (PTC923-2023-074)
- 56) 社内資料: 定量的構造活性相関評価 原薬 (PTC923-2024-126)
- 57) 社内資料: 定量的構造活性相関評価 製剤 (PTC923-2022-037)
- 58) 社内資料: *In vitro*細菌を用いる復帰突然変異試験 CC-02 (PTC923-2021-025)
- 59) 社内資料: *In vitro*細菌を用いる復帰突然変異試験 CC-14 (PTC923-2021-026)
- 60) 社内資料: Sprague Dawleyラット28日間不純物の安全性確認試験 (PTC923-2021-007)
- 61) 社内資料: Sprague Dawleyラット28日間不純物の安全性確認試験 (PTC923-2023-044)
- 62) 社内資料: BALB/c 3T3マウス線維芽細胞におけるニュートラルレッド取り込み光毒性試験 (PTC923-2021-010)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1)外国における承認状況

2025年12月現在、本剤はEU、米国、オーストラリア、スイスで承認されている。

(2)外国における効能又は効果、用法及び用量

本剤がEU及び米国で承認を取得した効能又は効果、用法及び用量を以下に示す。

EU及び米国での承認状況(2025年12月時点)

地域 (承認年月)	効能又は効果	用法及び用量										
EU (2025年6月)	Sephience is indicated for the treatment of hyperphenylalaninaemia (HPA) in adult and paediatric patients with phenylketonuria (PKU).	<p>The recommended dose (mg/kg/day) of Sephience to be administered orally once daily is based on age and body weight (see Table 1).</p> <p>The maximum recommended dose is 60 mg/kg/day. The recommended dose of Sephience in patients ≥ 2 years of age is 60 mg/kg/day.</p> <p>However, the dose may be adjusted to a lower dose if the treating physician considers it necessary or appropriate.</p> <p>Table 1: Recommended dose based on patient's age and body weight</p> <table><tr><th>Age</th><th>Recommended dose (mg/kg) of Sephience per day</th></tr><tr><td>0 to < 6 months</td><td>7.5 mg/kg/day</td></tr><tr><td>6 to < 12 months</td><td>15 mg/kg/day</td></tr><tr><td>12 months to < 2 years</td><td>30 mg/kg/day</td></tr><tr><td>≥ 2 years</td><td>60 mg/kg/day</td></tr></table>	Age	Recommended dose (mg/kg) of Sephience per day	0 to < 6 months	7.5 mg/kg/day	6 to < 12 months	15 mg/kg/day	12 months to < 2 years	30 mg/kg/day	≥ 2 years	60 mg/kg/day
Age	Recommended dose (mg/kg) of Sephience per day											
0 to < 6 months	7.5 mg/kg/day											
6 to < 12 months	15 mg/kg/day											
12 months to < 2 years	30 mg/kg/day											
≥ 2 years	60 mg/kg/day											
米国 (2025年7月)	SEPHIENCE is indicated for the treatment of hyperphenylalaninemia (HPA) in adult and pediatric patients 1 month of age and older with sepiapterin-responsive phenylketonuria (PKU). SEPHIENCE is to be used in conjunction with a phenylalanine (Phe)-restricted diet.	<p>The recommended starting dosage of SEPHIENCE is based on the patient's age and is administered orally once daily (see Table 1).</p> <p>Administer SEPHIENCE with food [<i>see Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p>Table 1: Recommended Starting Dosage of SEPHIENCE* in Pediatric and Adult Patients</p> <table><tr><th>Age</th><th>SEPHIENCE (mg/kg) per day**</th></tr><tr><td>Less than 6 months</td><td>7.5 mg/kg</td></tr><tr><td>6 months to less than 1 year</td><td>15 mg/kg</td></tr><tr><td>1 year to less than 2 years</td><td>30 mg/kg</td></tr><tr><td>2 years and older</td><td>60 mg/kg</td></tr></table> <p><small>*For calculated daily doses less than 1,000 mg, the final concentration of prepared SEPHIENCE liquid mixture is 25 mg/mL [<i>see Dosage and Administration (2.3)</i>].</small></p> <p><small>**60 mg/kg is the maximum daily dose for all patients.</small></p>	Age	SEPHIENCE (mg/kg) per day**	Less than 6 months	7.5 mg/kg	6 months to less than 1 year	15 mg/kg	1 year to less than 2 years	30 mg/kg	2 years and older	60 mg/kg
Age	SEPHIENCE (mg/kg) per day**											
Less than 6 months	7.5 mg/kg											
6 months to less than 1 year	15 mg/kg											
1 year to less than 2 years	30 mg/kg											
2 years and older	60 mg/kg											

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等への投与に関する情報

本邦における電子化された添付文書には「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」に関する記載はなく、「9.6 授乳婦」に関する記載は以下のとおりであり、EU及び米国の添付文書とは異なる。

〈本邦の電子化された添付文書の記載〉

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行は不明であるが、サプロプテリンを用いた動物実験において、テトラヒドロビオプテリン(BH₄)は乳汁中へ移行することが報告されている。

XII. 参考資料

〈米国の添付文書の記載(2025年12月時点)〉

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data on the use of SEPHIENCE during pregnancy are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Uncontrolled blood Phe concentrations before and during pregnancy are associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes and fetal adverse effects (*see Clinical Considerations*).

In animal reproduction studies, oral administration of sepiapterin to pregnant rats and rabbits during organogenesis at dose exposures up to 9- and 6- times the human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 60 mg/kg, respectively, resulted in no adverse developmental effects (*see Data*).

All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage in pregnant women with PKU who maintain blood Phe concentrations greater than 600 micromol/L during pregnancy is greater than the corresponding background risk for pregnant women without PKU.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryofetal Risk

Uncontrolled blood Phe concentrations before and during pregnancy are associated with an increased risk of adverse outcomes and fetal adverse effects (*see Data*). To reduce the risk of hyperphenylalaninemia-induced fetal adverse effects, blood Phe concentrations should be maintained between 120 and 360 micromol/L during pregnancy and during the 3 months before conception [*see Dosage and Administration (2.2)*].

Data

Human Data

Available data from the Maternal Phenylketonuria Collaborative Study on 468 pregnancies and 331 live births in pregnant women with PKU demonstrated that uncontrolled Phe concentrations above 600 micromol/L are associated with an increased risk for major birth defects (including microcephaly, major cardiac malformations), intrauterine fetal growth retardation, and future intellectual disability with low IQ.

Animal Data

In an embryo-fetal development study in rats, SEPHIENCE was administered at dose levels of 100, 300, or 1,000 mg/kg/day via oral gavage to pregnant rats during the period of organogenesis from gestation day (GD) 7 to GD 17. There were no maternal or embryo-fetal developmental toxicities noted at doses up to 1,000 mg/kg/day (9-fold the human AUC₀₋₂₄ at the MRHD).

In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits, SEPHIENCE was administered at dose levels of 100, 300, or 1,000 mg/kg/day via oral gavage to pregnant rabbits during the period of organogenesis from gestation day (GD) 7 to GD 19. There were no maternal or embryo-fetal developmental toxicities at doses up to 1,000 mg/kg/day (6-fold the human AUC₀₋₂₄ at the MRHD).

In the pre- and post-natal development study in rats, SEPHIENCE was administered at dose levels of 30, 100, and 300 mg/kg/day via oral gavage once daily to pregnant rats from GD 6 to lactation day 20. SEPHIENCE did not induce effects on maternal reproductive function or on developmental and reproductive parameters of male and female offspring up to 300 mg/kg (7-fold the human AUC₀₋₂₄ at the MRHD).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of sepiapterin in either human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SEPHIENCE and any potential adverse effects on the breastfed infant from SEPHIENCE or from the underlying maternal condition.

XII. 参考資料

(2)小児等への投与に関する情報

本邦における電子化された添付文書には「9.7 小児等」に関する記載はなく、米国の添付文書とは異なる。

〈米国の添付文書の記載(2025年12月時点)〉

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of SEPHIENCE have been established in pediatric patients 1 month of age and older. Use of SEPHIENCE for this indication is supported by evidence from one adequate and well-controlled trial in 63 pediatric patients with PKU aged 1 to <17 years old (Trial 1) and additional safety and efficacy information obtained from an ongoing open label trial in adult and pediatric patients with PKU (Trial 2) [*see Clinical Studies (14.1)*].

In Trial 1 Part 2, hypophenylalaninemia was seen in 5.4% (2/37) of sepiapterin-treated pediatric patients and in no adult patients. Some pediatric patients in Trial 2 had multiple low blood Phe levels [*see Adverse Reactions (6.1)*].

The safety and effectiveness of SEPHIENCE for treatment of PKU have not been established in pediatric patients younger than 1 month of age.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

(1)粉砕

該当資料なし

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

〈医療従事者向け〉

- ・製品情報WEBサイト <https://hcp.sephience.jp>
- ・セピエンスTM用法用量ガイド

〈患者向け〉

- ・セピエンスTMを服用される患者さんご家族の方へ
- ・セピエンスTM服薬ガイド

PTCセラピューティクス株式会社

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-12-20

JP-SEP-0201
PTCC008
2025年12月 作成