日本標準商品分類番号
873999

2026年10月作成（第3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™顆粒分包 250mg
セピエンス™顆粒分包 1000mg

SEPHIENCE™ 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	<table><tr><td></td><td>セピエンス顆粒分包 250mg</td><td>セピエンス顆粒分包 1000mg</td></tr><tr><td>製造販売承認年月日</td><td>2025年12月22日</td><td>2025年12月22日</td></tr><tr><td>薬価基準収載年月日</td><td>2026年3月18日</td><td>2026年3月18日</td></tr><tr><td>販売開始年月日</td><td>2026年3月18日</td><td>2026年3月18日</td></tr></table>
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2026年10月改訂（第3版）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「ⅩⅡ. 参考資料」、「ⅩⅢ. 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 38
2. 薬理作用 38

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 40
2. 薬物速度論的パラメータ 42
3. 母集団(ポピュレーション)解析 43
4. 吸収 43
5. 分布 44
6. 代謝 45
7. 排泄 46
8. トランスポーターに関する情報 46
9. 透析等による除去率 46
10. 特定の背景を有する患者 46
11. その他 46

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 47
2. 禁忌内容とその理由 47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 47
5. 重要な基本的注意とその理由 47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 47
7. 相互作用 49
8. 副作用 50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 50
10. 過量投与 50
11. 適用上の注意 51
12. その他の注意 51

目　次

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 52
2. 毒性試験 52

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 55
2. 有効期間 55
3. 包装状態での貯法 55
4. 取扱い上の注意 55
5. 患者向け資材 55
6. 同一成分・同効薬 55
7. 国際誕生年月日 55
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 55
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 55
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
    その内容 55
11. 再審査期間 55
12. 投薬期間制限に関する情報 55
13. 各種コード 56
14. 保険給付上の注意 56

ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献 57
2. その他の参考文献 58

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 59
2. 海外における臨床支援情報 59

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 62
2. その他の関連資料 62

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
Vc/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
Vp/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 ™ 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.（米国）が開発を開始し、2020 年 6 月から PTC Therapeutics Inc.（米国）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（BH_4）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）[7,8)]、海外第Ⅱ相試験（PKU-002試験）[9,10)]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。
- セピアプテリンは、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ビオプテリン（BH_4）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BH_4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 μmol/L、プラセボ群－16.2 μmol/L、最大解析対象集団で本剤群－364.8 μmol/L、プラセボ群－26.3 μmol/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）[7,8]〉

- 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 μmol/L未満に維持された患者集団において、食事性Phe耐性評価を行った結果、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[8]）。

（「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 μmol/L未満又は600 μmol/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「フェニルケトン尿症」を予定効能又は効果として、2024年6月19日に希少疾病用医薬品の指定[指定番号:(R6薬)第612号]を受けている。

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)

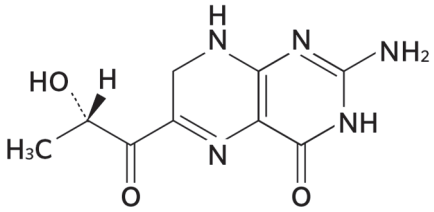
Sepiapterin(JAN)

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: $C_9H_{11}N_5O_3$
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	イソマルト水和物、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（物理化学的変化）

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）[7,8] 、海外第Ⅱ相試験（PKU-002試験）[9,10]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、テトラヒドロビオ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「テトラヒドロビオ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
BH_4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BH_4欠損症（PBD）患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（PBD-001試験）[11]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。

年齢	1日量
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

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)[12]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)[11]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BH_4に変換されたため、母集団PKモデルを開発する際にはBH_4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BH_4の生成に関しては飽和方程式及び空腹時状態、並びにBH_4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BH_4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BH_4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)[9,10]: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 60 mg/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－410.1 μmol/L、プラセボ群－16.2 μmol/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)[7,8]: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360 μmol/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 [14]、PTC923-MD-007-HV 試験及び PTC923-TQT-102-HV 試験 [15]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 BH_4 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 BH_4 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使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 BH_4 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[12]	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 サプロプテリン 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[14]	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[13]	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[16]	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]-セピ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]-セピアプテリン約 100 μCi を含むセピアプテリン 4000mg の単回経口投与	参考
	PTC923-DDI-101-HV[17]	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）に対するセピアプテリンの影響	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[15]	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[11]	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

海外 第Ⅱ相	PKU-002[9,10]	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、サプロプテリン 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[7,8]	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) ※中間解析結果	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)]

(2)臨床薬理試験

〈濃度-QTc解析:PTC923-TQT-102-HV試験[15]〉

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ビオプテリン(BH_4)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BH_4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群のセピアプテリン幾何平均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BH_4血漿中濃度1,088ng/mL、セピアプ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※。

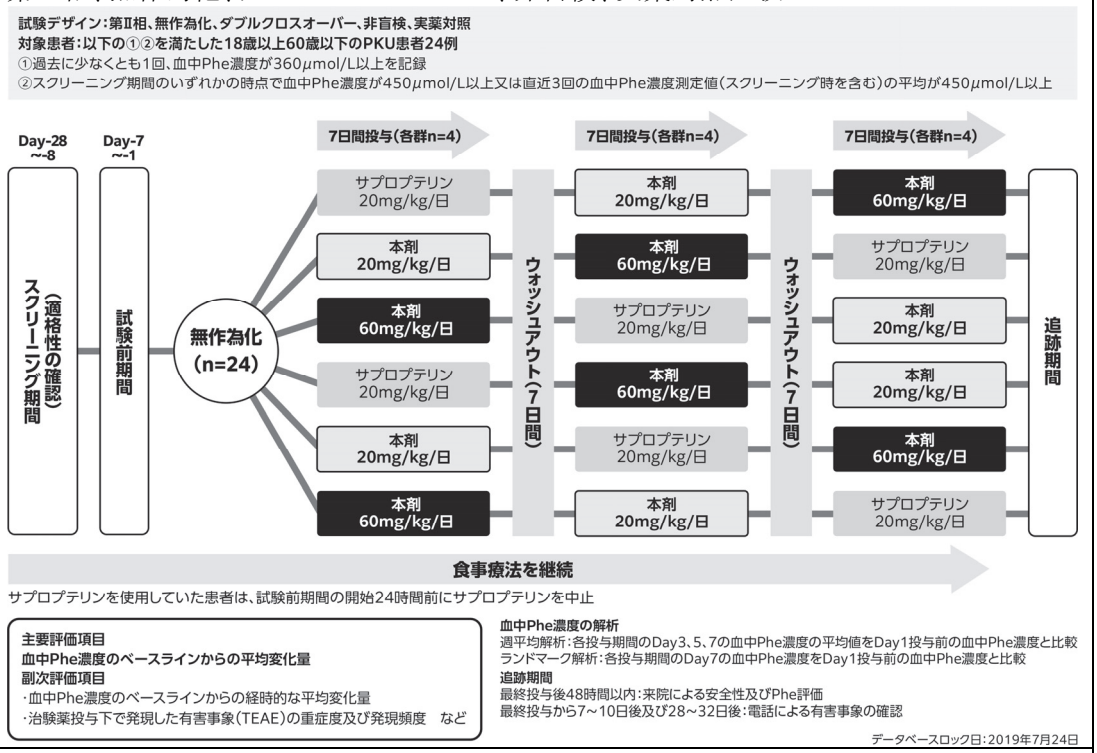
※観測された薬剤/主要代謝物の幾何平均最高濃度における濃度-QTc解析から得られるΔΔQTcFの両側90%CIの上限は10msec未満

(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)]

Ⅴ. 治療に関する項目

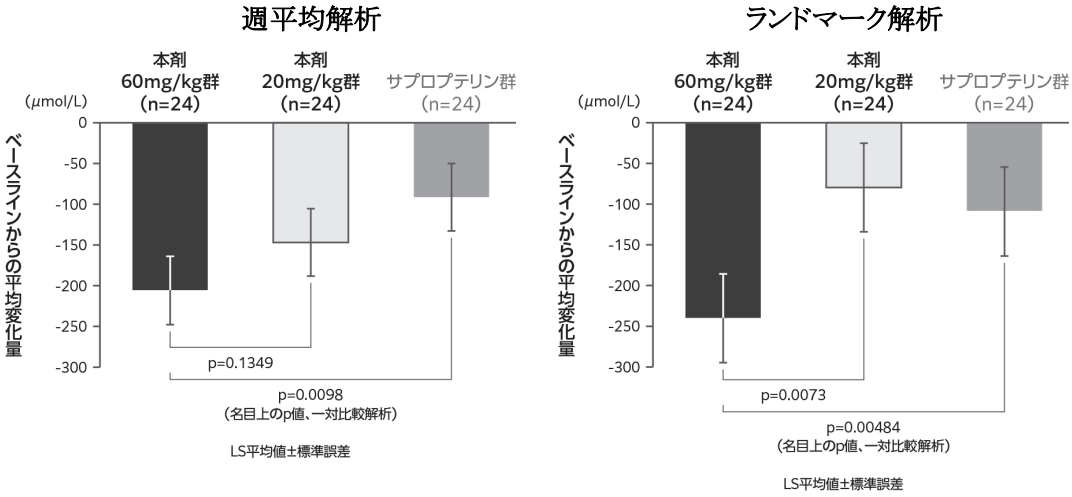
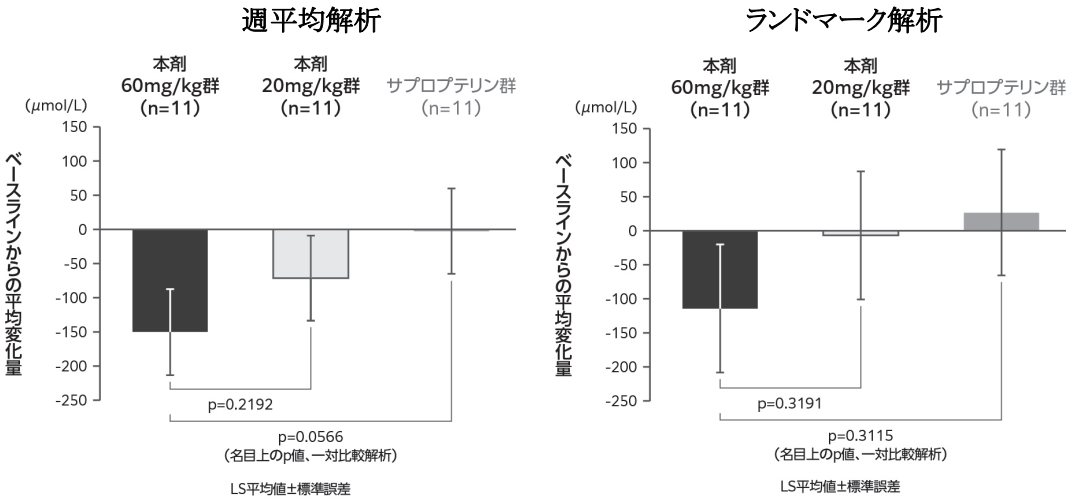
(3)用量反応探索試験

〈海外第Ⅱ相試験（PKU-002試験）[9,10]〉

項　目	内　容
目的	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。 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。
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 μ 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 μ 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 μ mol/L以上のPKUと診断された患者
方法	・ 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。
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	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 ② 血中Phe濃度が120以上360 μ mol/L未満を達成した患者の割合 ③ 血中Phe濃度が120 μ mol/L未満を達成した患者の割合 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 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) 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

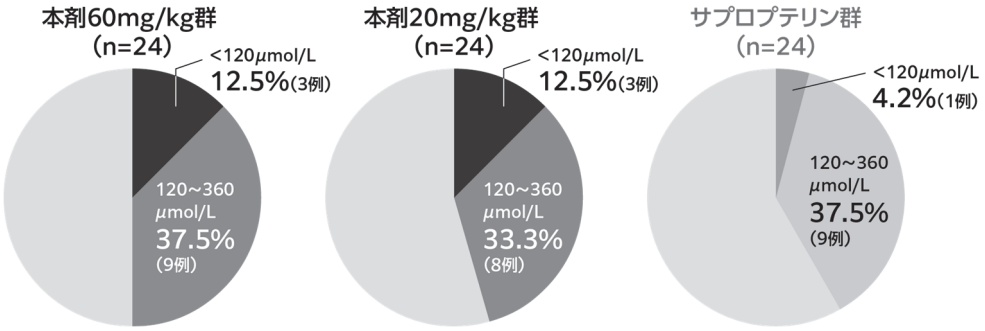
<table>
<tr><td>解析計画</td><td>
・ 有効性解析対象集団：無作為化され、いずれかの用量の治験薬の投与を受け、割り付けられた投与順序群内で少なくとも1つの投与期間を完了し、少なくとも1つの投与期間の投与開始前（Day1）及び投与開始後（Day3、5、7）に血中Phe濃度が得られたすべての患者
・ 安全性解析対象集団：いずれかの用量の治験薬の投与を受けたすべての患者
・ 血中Phe濃度は、以下の解析方法で測定した。
週平均解析：各投与期間のDay3、5、7の血中Phe濃度の平均値を、Day1投与前の血中Phe濃度と比較
ランドマーク解析：各投与期間のDay7の血中Phe濃度を、Day1投与前の血中Phe濃度と比較
・ 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を最小二乗平均値で算出し、一対比較解析を行った。
・ 副次評価項目：古典的PKU患者の血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量をLS平均値で算出した。また、血中Phe濃度が120以上360μmol/L未満又は120μmol/L未満を達成した患者割合を算出した。血中Phe濃度のベースラインからの経時的な平均変化量は、Day3、7における血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量について一対比較解析を行った。ベースライン時の血中Phe濃度別に血中Phe濃度のベースラインからの平均変化量を算出した。
・ TEAEは、MedDRA version 21.0を用いて分類し、発現患者数（%）を要約した。
</td></tr>
<tr><td>患者背景</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>全体（n＝24）</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">ベースライン時の年齢、歳</td><td>26.0±6.7*1</td></tr>
<tr><td>26.5（18、43）*2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">性別、n（%）</td><td>男性</td><td>8（33.3）</td></tr>
<tr><td>女性</td><td>16（66.7）</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">体重、kg</td><td>69.2±15.9*1</td></tr>
<tr><td>66.0（49、118）*2</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">身長、cm</td><td>165.0±9.1*1</td></tr>
<tr><td>166.0（148、181）*2</td></tr>
<tr><td>人種、n（%）</td><td>白人</td><td>24（100）</td></tr>
<tr><td>民族、n（%）</td><td>非ヒスパニック系又は非ラテン系</td><td>24（100）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">サプロプテリン投与歴、n（%）</td><td>あり</td><td>0</td></tr>
<tr><td>なし</td><td>24（100）</td></tr>
</table>
＊1 平均値±標準偏差、＊2 中央値（最小値、最大値）
</td></tr>
</table>

結果	<u>有効性</u> 〈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 μ mol/L、本剤20mg/kg群で−146.9 μ mol/L、サプロプテリン群で−91.5 μ 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 μ mol/L、本剤20mg/kg群で−79.7 μ mol/L、サプロプテリン群で−109.2 μ mol/Lであった。  ベースライン: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 〈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 μ mol/L、本剤20mg/kg群で−71.5 μ mol/L、サプロプテリン群で−2.8 μ 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 μ mol/L、本剤20mg/kg群で−7.7 μ mol/L、サプロプテリン群で26.5 μ mol/Lであった。  ベースライン: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 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以上となったことを確認できるPKU患者

② 血中Phe濃度が120以上360μmol/L未満を達成した患者の割合
③ 血中Phe濃度が120μmol/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360μmol/L未満及び120μmol/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。

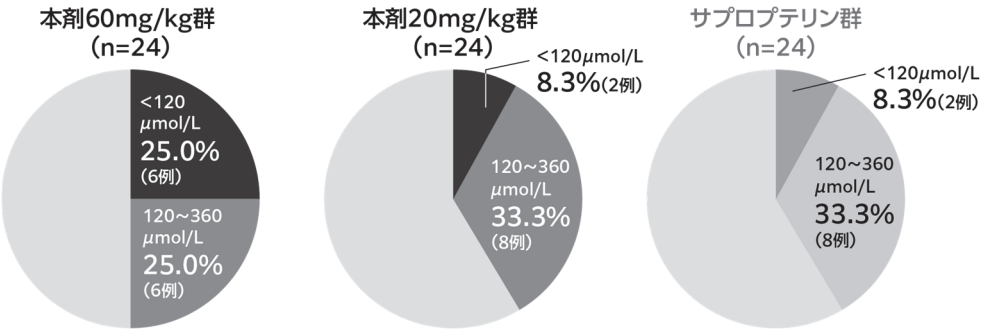
週平均解析



ベースライン時に血中Phe濃度が120以上360μmol/L未満及び120μmol/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360μmol/L未満であった患者が、サプロプテリン群で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360μmol/L未満及び120μmol/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

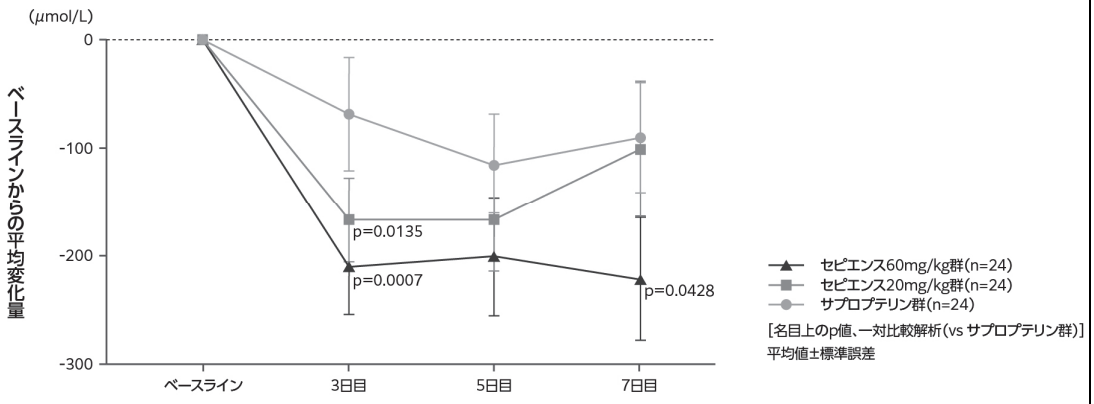


ベースライン時に血中Phe濃度が120以上360μmol/L未満及び120μmol/L未満であった患者が、本剤60mg/kg群でそれぞれ3例及び1例、本剤20mg/kg群でそれぞれ5例及び1例含まれた。また、ベースライン時に血中Phe濃度が120以上360μmol/L未満であった患者が、サプロプテリン群で3例含まれた。

ベースライン：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

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 μmol/L、本剤20mg/kg群－165.9 μmol/L、サプロプテリン群－68.0 μmol/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 μmol/L、本剤20mg/kg群：694.2 μmol/L、サプロプテリン群：710.4 μmol/L

ベースライン：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

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 μmol/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 μmol/L、本剤20mg/kg群60.0 μmol/L、サプロプテリン群173.3 μmol/Lであった。

ベースライン時の血中Phe濃度/評価時期		血中Phe濃度（μmol/L）								
		本剤60mg/kg群			本剤20mg/kg群			サプロプテリン群		
		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 μmol/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 μmol/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 μmol/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 μmol/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

ベースライン：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

<u>安全性</u>

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%)、サプロプテリン群で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群の頭痛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)	サプロプテリン群 (n=24)
すべてのTEAE	7(29.2)	6(25.0)	5(20.8)
治験薬と関連のあるTEAE	3(12.5)	0	0
CTCAEグレード3以上のTEAE	0	1(4.2)	0
主なTEAE(いずれかの群で5%以上に発現)			
頭痛	4(16.7)	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

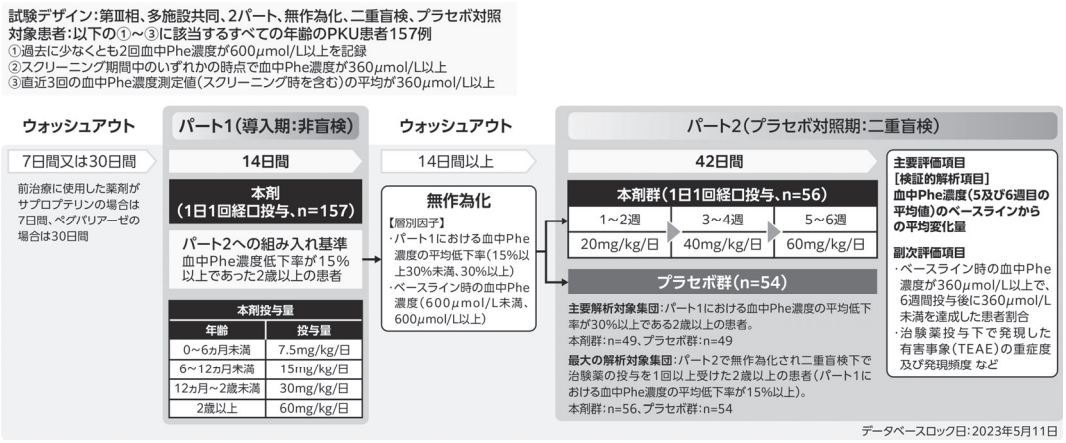
(注)本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。
【効能又は効果】フェニルケトン尿症
【用法及び用量】通常、セピアプテリンとして、以下の用量を1日1回食後又は食事とともに経口投与する。なお、忍容性が認められない場合、6ヵ月以上2歳未満では1日7.5mg/kgまで、2歳以上では1日20mg/kgまでの範囲で適宜減量すること。
[0ヵ月以上6ヵ月未満:7.5mg/kg、6ヵ月以上1歳未満:15mg/kg、1歳以上2歳未満:30mg/kg、2歳以上:60mg/kg(1日量)]

Ⅴ. 治療に関する項目

(4)検証的試験

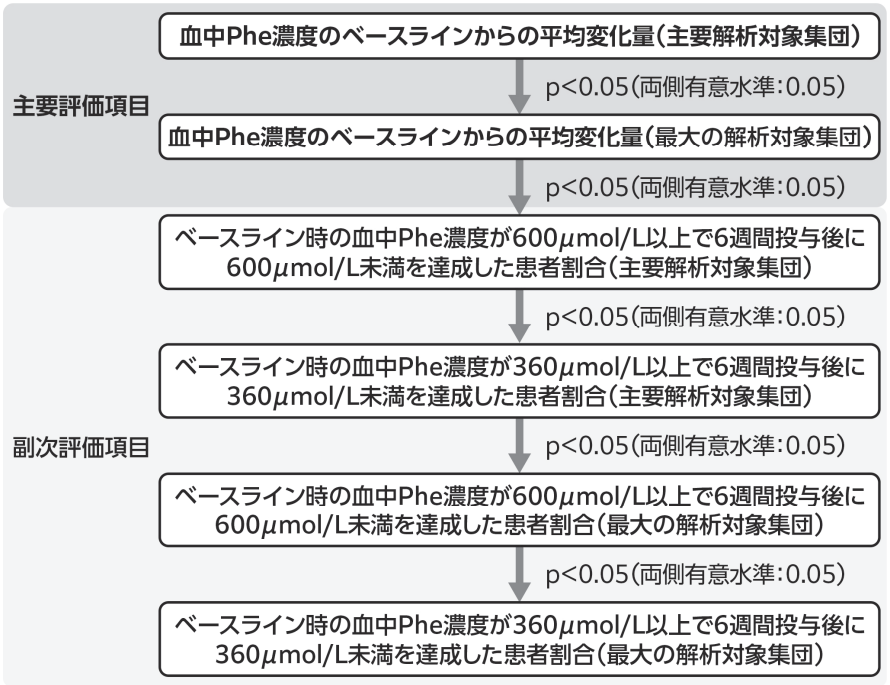
1)有効性検証試験

〈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600μmol/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360μmol/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360μmol/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	**【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。 ・ 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。 **【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(600μmol/L未満、600μmol/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)で評価した。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。

Ⅴ. 治療に関する項目

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 μmol/L以上で、6週間投与後に600 μmol/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 μmol/L以上で、6週間投与後に360 μmol/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
解析計画	・ 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） ・ 安全性解析対象集団：治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者 ・ 主要解析対象集団を80例として、投与群間差を250 μmol/L、投与群内標準偏差を250 μmol/L、両側有意水準αを0.05と仮定した場合、主要評価項目における血中Phe濃度低下の投与群間差を検出する検出力は95%を超える。主要解析対象集団が80例となるのに必要なパート1の登録患者は約178例と算出された。古典的PKU患者は、試験母集団全体の20%を上限として組み入れた。 【パート1】 本剤投与により血中Phe濃度の低下率が30%以上又は15%以上30%未満の患者割合［全患者、古典的PKU患者、テトラヒドロビオプテリン（BH_4）ノンレスポンダー］を算出した。また、試験登録時にサプロプテリン投与中であった患者における血中Phe濃度を算出した。 BH_4反応性は、治験担当医が医療記録から判断した。 【パート2】 ・ 主要評価項目：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について最小二乗（LS）平均値を用いて投与群間を比較し、検定は反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いた。主要解析対象集団では、MMRM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 μmol/L未満又は600 μmol/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。最大解析対象集団では、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）を固定効果に追加した。 ・ 副次評価項目：ベースライン時の血中Phe濃度が600 μmol/L以上で6週間投与後に600 μmol/L未満を達成した患者割合、ベースライン時の血中Phe濃度が360 μmol/L以上で6週間投与後に360 μmol/L未満を達成した患者割合は、カイ二乗検定を用いて解析した。 ・ 多重性の調整にはゲートキーピング法を用いた。また、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はMMRMを用いて解析した。 ・ 主要評価項目では、ベースライン時の血中Phe濃度、試験登録時のサプロプテリン投与状況、BH_4反応性、古典的PKU、年齢、性別によるサブグループ解析を実施した。 ・ TEAEは、MedDRA version 26.0を用いて分類し、発現患者数（%）を要約した。

	ゲートキーピング法 

Ⅴ. 治療に関する項目

患者背景

		パート1のみに参加した患者 (n=47)	パート2で無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた患者（最大解析集団）	
			本剤群 (n=56)	プラセボ群 (n=54)
ベースライン時の年齢、歳：中央値（最小値、最大値）		15.0 (1、61)	13.0 (2、47)	15.0 (4、54)
ベースライン時の年齢区分、n（%）	18歳未満	29（61.7）	38（67.9）	34（63.0）
	18歳以上	18（38.3）	18（32.1）	20（37.0）
性別、n（%）	男性	28（59.6）	30（53.6）	27（50.0）
	女性	19（40.4）	26（46.4）	27（50.0）
人種、n（%）	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	3（6.4）	3（5.4）	2（3.7）
	白人	41（87.2）	52（92.9）	49（90.7）
	その他	3（6.4）	1（1.8）	3（5.6）
BMI、kg/m^2：中央値（最小値、最大値）		22.4（13.2、41.0）	19.8（13.8、56.9）	22.5（14.5、35.5）
スクリーニング時の血中Phe濃度、μmol/L：平均値（標準偏差）、中央値（最小値、最大値）		n=21	n=26	n=26
		629.10（183.58）	649.38（219.69）	592.46（185.04）
		559.0 (405.5、1,088.5)	594.7 (409.0、1,333.6)	583.4 (310.3、955.1)
出生時にPKUと診断された患者、n（%）		36（76.6）	38（67.9）	34（63.0）
古典的PKU患者、n（%）		17（36.2）	8（14.3）	11（20.4）
スクリーニング時にペグバリアーゼ又はBH_4投与を受けていた患者、n（%）	ペグバリアーゼ	0	0	1（1.9）
	BH_4	4（8.5）	16（28.6）	7（13.0）
	両方	0	0	0
	非該当	43（91.5）	40（71.4）	46（85.2）
BH_4ノンレスポンダーであることが確認された患者、n（%）	非該当	1（2.1）	24（42.9）	13（24.1）
	該当	27（57.4）	16（28.6）	13（24.1）
	不明	18（38.3）	15（26.8）	26（48.1）
	欠落	1（2.1）	1（1.8）	2（3.7）

古典的PKU患者：血中Phe濃度が1,200μmol/L以上及び/又は過去に1,200μmol/L以上となったことを確認できるPKU患者
BH_4反応性：治験担当医が医療記録から判断

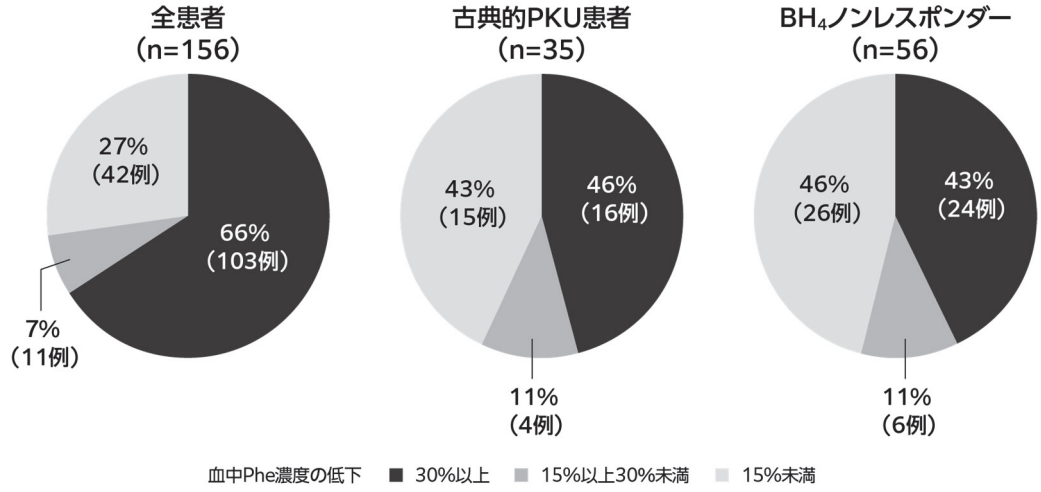
結果

<u>有効性</u>

【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

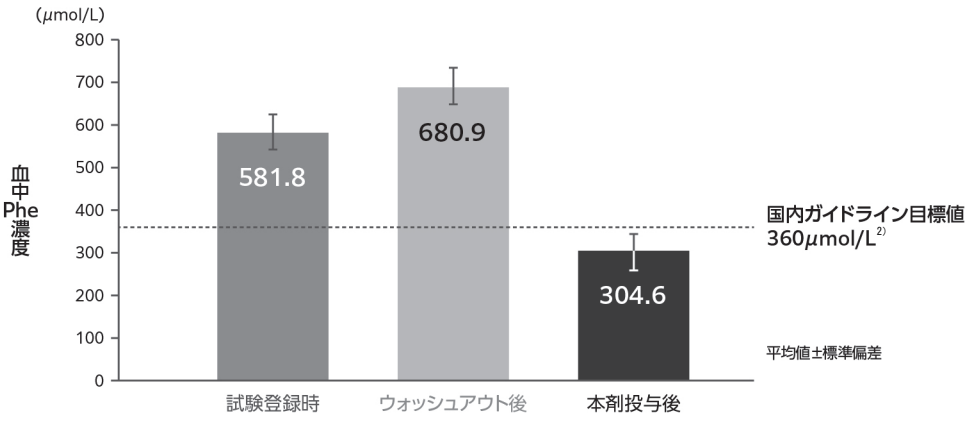
全患者156例を対象として、血中Phe濃度の低下割合が30%以上であった患者は66%(103例)で、このうち不適格者5例を除く98例がパート2に移行した(主要解析対象集団)。
また、血中Phe濃度の低下割合が15%以上30%未満であった患者は7%(11例)で、血中Phe濃度の低下割合が15%未満であった1例を含む計12例がパート2に移行した(最大解析対象集団110例)。
サブグループ別では、古典的PKU患者の46%(16/35例)、BH_4ノンレスポンダーの43%(24/56例)で血中Phe濃度が30%以上低下した。



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1,200μmol/L以上及び/又は過去に1,200μmol/L以上となったことを確認できるPKU患者
BH_4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テリン投与中であった患者27例の平均血中Phe濃度は、581.8μmol/L、7日間のウォッシュアウト後で680.9μmol/Lであった。
14日間の本剤投与後の平均血中Phe濃度は304.6μmol/Lであり、ガイドラインでの管理目標値である360μmol/Lを下回る値にまで低下した。



【パート2】

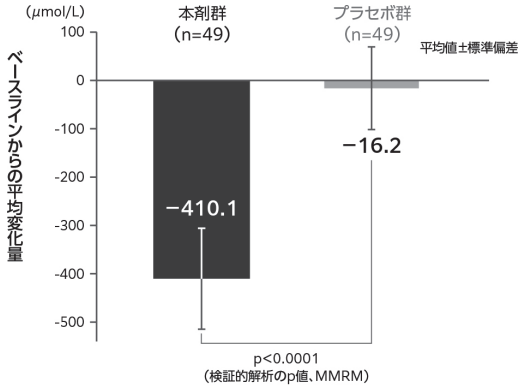
〈主要評価項目:検証的解析項目〉

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

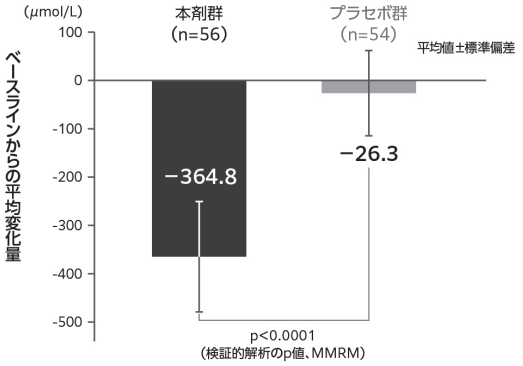
主要解析対象集団において、血中Phe濃度(5及び6週目の平均値)のベースラインからの平均変化量(平均値)は、本剤群－410.1μmol/L、プラセボ群－16.2μmol/Lであり、本剤群の優越性が検証された(p＜0.0001、MMRM)。

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－364.8μmol/L、プラセボ群－26.3μmol/Lであり、本剤群の優越性が検証された(p＜0.0001、MMRM)。

主要解析対象集団



最大解析対象集団



【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(LS)平均値(μmol/L、平均値±標準誤差)】
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

ベースライン:パート2のDay－1とDay1の平均値

〈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－523.5μmol/L、プラセボ群－42.1μmol/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	－	－
LS平均値±標準誤差	－488.2±50.5	4.0±46.5	－492.2±55.6	＜0.0001
[95%CI]	[－597.3～－379.1]	[－95.7～103.7]	[－614.6～－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

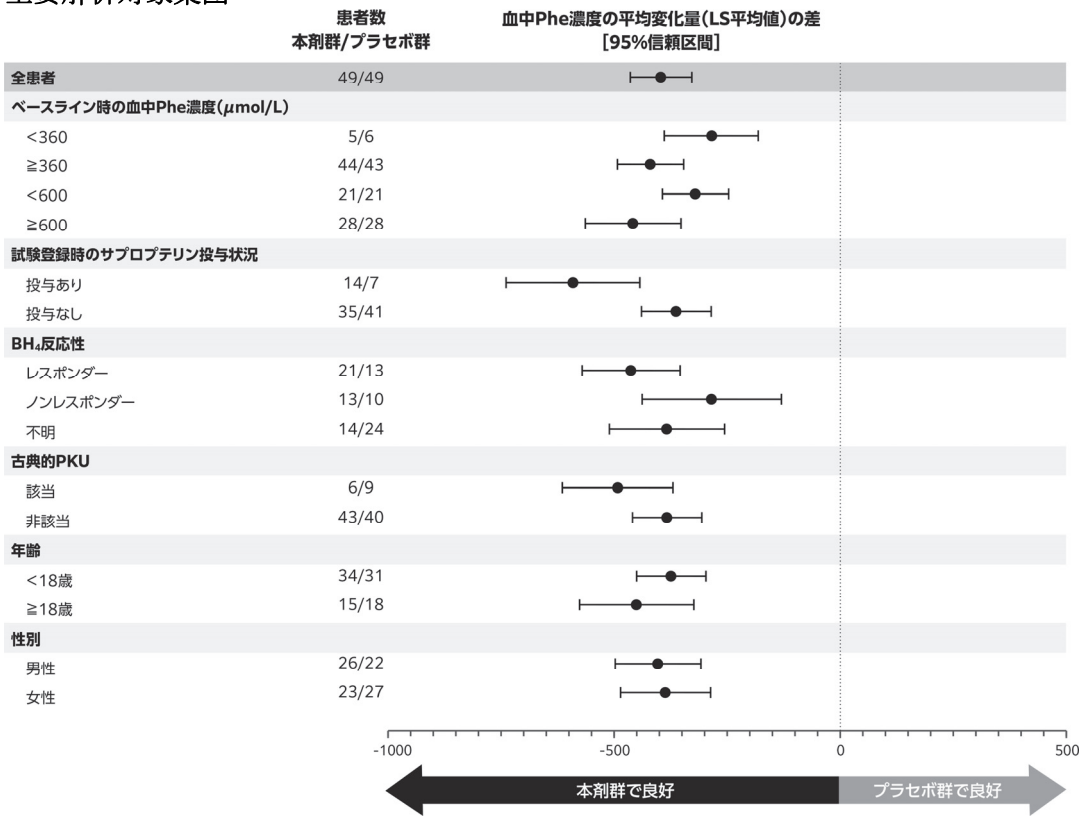
ベースライン:パート2のDay－1とDay1の平均値
古典的PKU患者:血中Phe濃度が1,200μmol/L以上及び/又は過去に1,200μmol/L以上となったことを確認できるPKU患者
MMRM:反復測定混合効果モデル[主要解析対象集団の検定では、治療、ベースライン時の血中Phe濃度、ベースライン時の血中Phe濃度区分(600μmol/L未満又は600μmol/L以上)、来院、治療と来院の交互作用を固定効果、患者を変量効果とし、最大解析対象集団の検定では固定効果にパート1における血中Phe濃度低下区分(15%以上又は30%以上)を追加した]

〈主要評価項目のサブグループ解析〉

サブグループ別の血中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

主要解析対象集団において、本剤群とプラセボ群の血中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(LS平均値)の差は、以下のとおりであった。

主要解析対象集団



ベースライン:パート2のDay－1とDay1の平均値

BH_4反応性:治験担当医が医療記録から判断
古典的PKU患者:血中Phe濃度が1,200μmol/L以上及び/又は過去に1,200μmol/L以上となったことを確認できるPKU患者

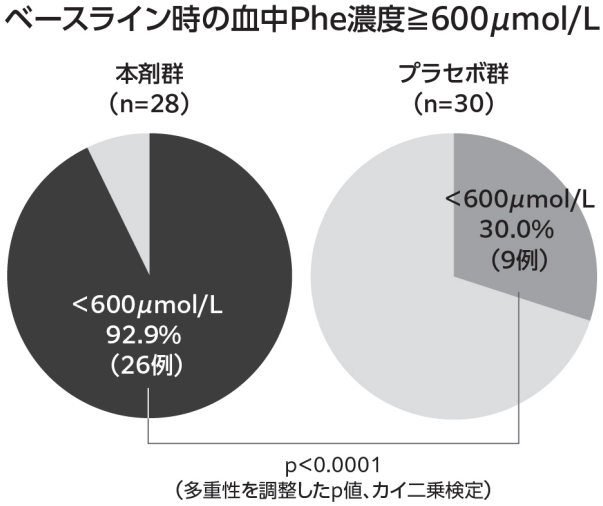
MMRM:反復測定混合効果モデル[治療、ベースライン時の血中Phe濃度、ベースライン時の血中Phe濃度区分(600μmol/L未満又は600μmol/L以上)、来院、治療と来院の交互作用を固定効果、患者を変量効果とした]

〈副次評価項目〉

① ベースライン時の血中Phe濃度が600μmol/L以上で、6週間投与後に600μmol/L未満を達成した患者割合

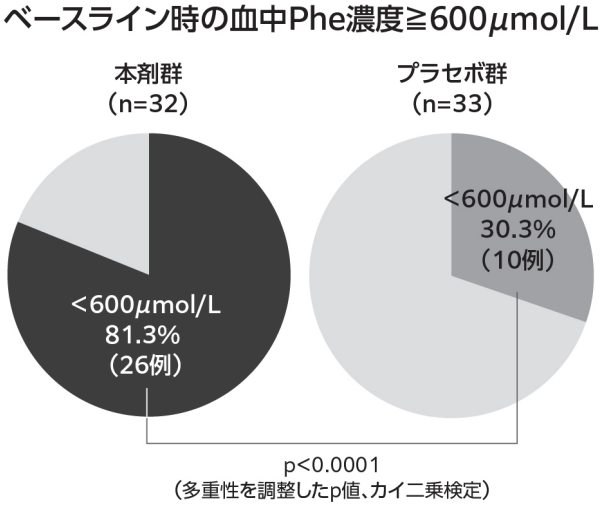
主要解析対象集団

6週間投与後の血中Phe濃度が600μmol/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)。



最大解析対象集団

6週間投与後の血中Phe濃度が600μmol/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)。

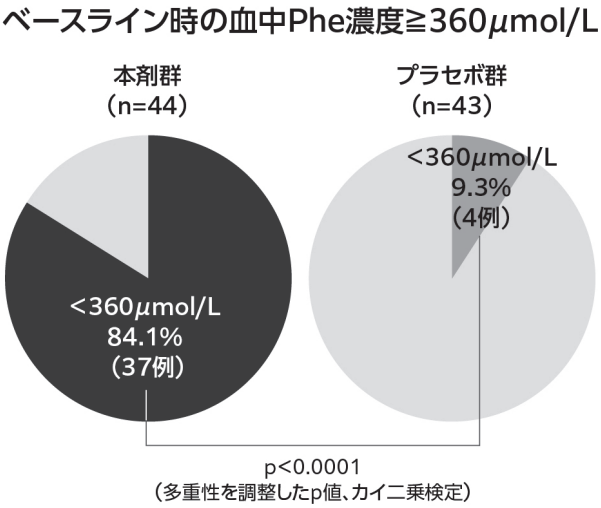


ベースライン:パート2のDay－1とDay1の平均値

② ベースライン時の血中Phe濃度が360μmol/L以上で、6週間投与後に360μmol/L未満を達成した患者割合

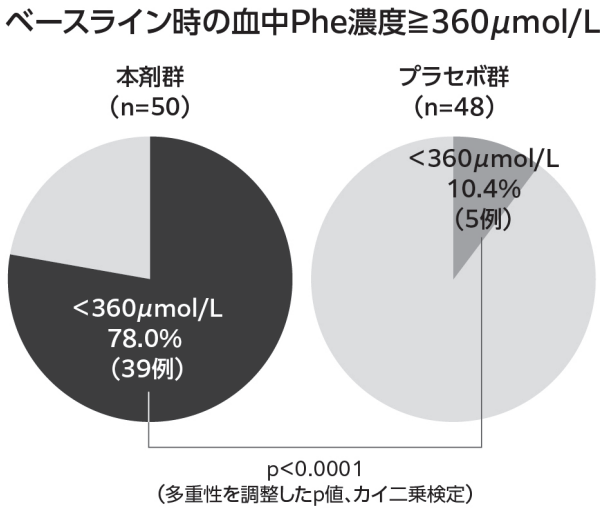
主要解析対象集団

6週間投与後の血中Phe濃度が360μmol/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)。



最大解析対象集団

6週間投与後の血中Phe濃度が360μmol/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)。

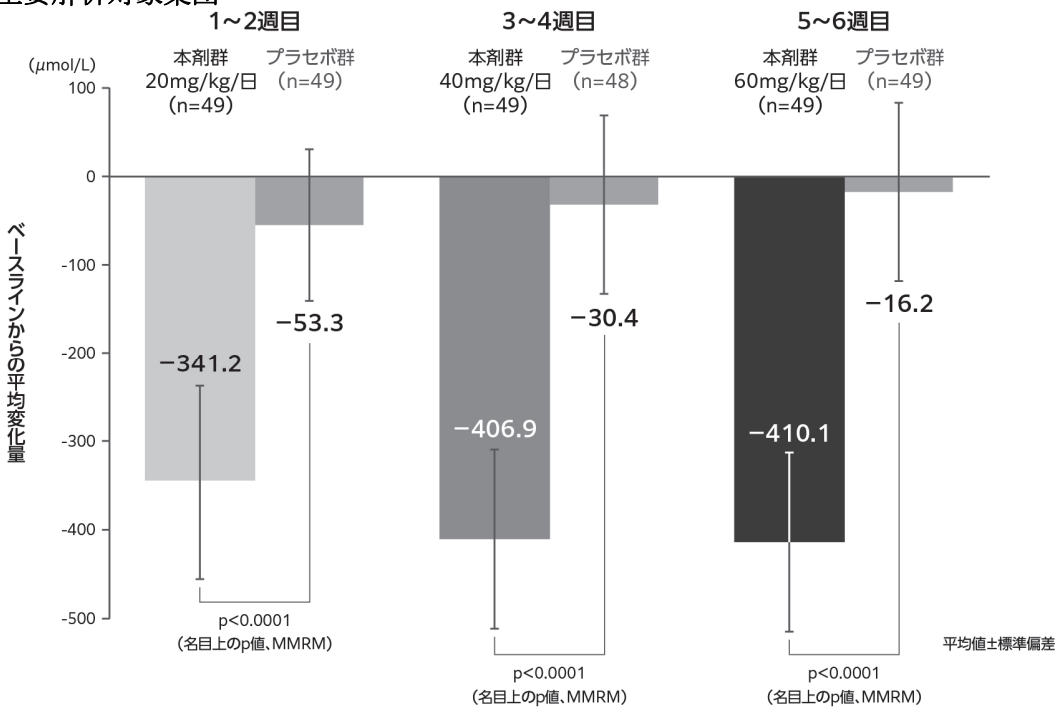


ベースライン:パート2のDay－1とDay1の平均値

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、本剤群及びプラセボ群で、1～2週目がそれぞれ－341.2μmol/L、－53.3μmol/L、3～4週目がそれぞれ－406.9μmol/L、－30.4μmol/L、5～6週目がそれぞれ－410.1μmol/L、－16.2μmol/Lであった。

主要解析対象集団



【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：646.1±253.0、プラセボ群：654.0±261.5

ベースライン：パート2のDay－1とDay1の平均値

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（600μmol/L未満又は600μmol/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］

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%)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

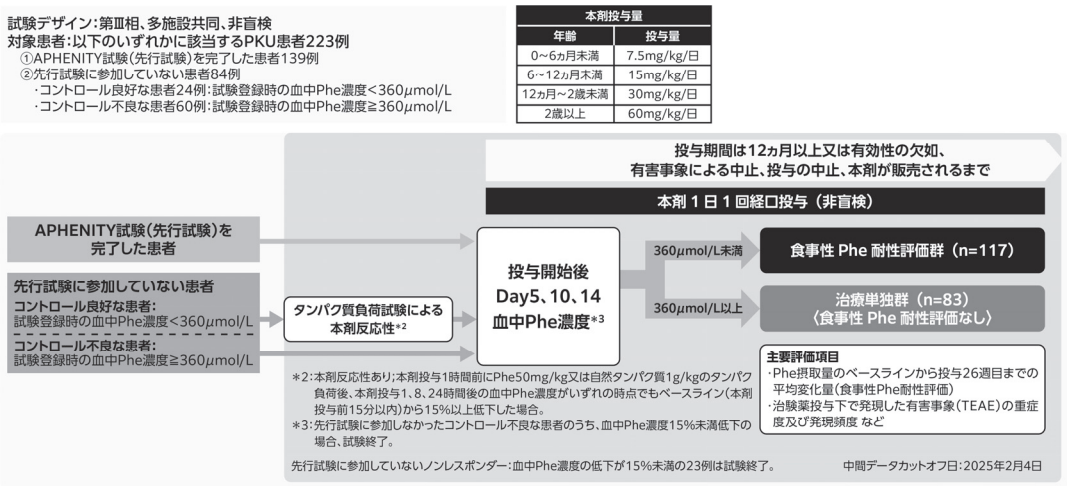
【用法及び用量】通常、セピアプテリンとして、以下の用量を1日1回食後又は食事とともに経口投与する。なお、忍容性が認められない場合、6ヵ月以上2歳未満では1日7.5mg/kgまで、2歳以上では1日20mg/kgまでの範囲で適宜減量すること。

[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)]

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)[7,8]〉

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 ・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360μmol/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360μmol/L未満):24例
主要選択基準	年齢を問わず、600μmol/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	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。 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60 mg/kg/日とした。 【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360μmol/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。 【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。 ・コントロール不良な患者:試験登録時に血中Phe濃度が360μmol/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360μmol/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360μmol/L未満で、タンパク質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360μmol/L未満 タンパク質負荷試験: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

<table>
<tr><td></td><td>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。
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[8)]
<table>
<tr><th>血中Phe濃度</th><th>処置内容</th></tr>
<tr><td>0～180 μ 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>181～240 μ 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>241～300 μ 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>301～359 μ mol/L</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>≧360 μ 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>
</table>
※血中Phe濃度が3回連続で360 μ 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 μ 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 μ 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。

試験開始1年5ヵ月後、「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。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>・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</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>・最大の解析対象集団：治験薬を1回以上投与し、有効性評価を1回以上実施したすべての患者
・食事性Phe耐性解析対象集団：Day5、10、14の血中Phe濃度の平均値が360 μ mol/L未満であり、食事性Phe耐性評価期間中に治験薬の投与を1回以上受けた患者
・安全性解析対象集団：治験薬の投与を1回以上受けたすべての患者
・本試験では、本剤の長期安全性を評価するため、約200例の患者を登録することを計画した。
・主要評価項目：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は、中間解析では1日の食事性Phe摂取量（mg/kg/日）を要約し、ベースライン時のPhe摂取量及び週を固定効果、患者を変量効果とした反復測定混合効果モデル（MMRM）に当てはめ、最小二乗（LS）平均値を算出した。日本人サブグループに関しても、同様に解析した。
・先行試験に参加していない患者について、ベースラインから投与2週目（Day5、10、14の平均値）までの血中Phe濃度の平均変化量を記述的に要約した。
・TEAEは、MedDRA version 26.0を用いて分類し、発現患者数（%）を要約した。</td></tr>
</table>

Ⅴ. 治療に関する項目

患者背景

		食事性 Phe 耐性評価に参加した患者 (n＝117)	食事性 Phe 耐性評価に参加しなかった患者 (n＝83)	先行試験に参加していないノンレスポンダー (n＝23)	日本人 (n＝15)
登録患者数、n(%)	先行試験を完了した患者	81(69.2)	58(69.9)	0	0
	先行試験に参加していないコントロール良好な患者	10(8.5)	4(4.8)	10(43.5)	0
	先行試験に参加していないコントロール不良な患者	26(22.2)	21(25.3)	13(56.5)	15(100)
Day1時点での年齢、歳:中央値(最小値、最大値)		12.0 (0.3、54.0)	15.0 (0.4、55.0)	5.0 (0.2、44.0)	19.0 (0.4、45.0)
Day1時点での年齢区分、n(%)	18歳未満	85(72.6)	53(63.9)	19(82.6)	6(40.0)
	18歳以上	32(27.4)	30(36.1)	4(17.4)	9(60.0)
性別、n(%)	男性	60(51.3)	40(48.2)	8(34.8)	4(26.7)
	女性	57(48.7)	43(51.8)	15(65.2)	11 (73.3)
人種、n(%)	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	4(3.4)	1(1.2)	0	0
	アジア人	6(5.1)	6(7.2)	3(13.0)	15(100)
	白人	102(87.2)	69(83.1)	17(73.9)	0
	複数人種	0	1(1.2)	1(4.3)	0
	その他	5(4.3)	6(7.2)	2(8.7)	0
Day1時点でのBMI、kg/m^2:中央値(最小値、最大値)		n＝107	n＝71	n＝19	n＝6
		19.3 (13.2、37.6)	22.0 (13.4、53.2)	17.4 (13.9、35.5)	15.6 (14.5、17.7)
ペグバリアーゼ又はBH_4投与を受けていた患者、n(%)	ペグバリアーゼ	2(1.7)	0	2(8.7)	0
	BH_4	65(55.6)	54(65.1)	11(47.8)	0
	両方	1(0.9)	0	1(4.3)	0
	非該当	51(43.6)	29(34.9)	11(47.8)	0

BH_4:テトラヒドロビオプテリン

結果

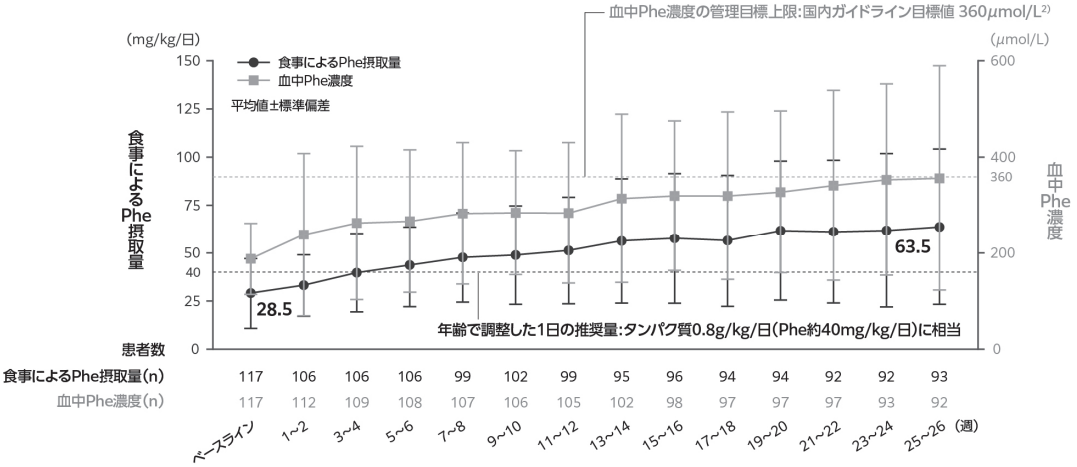
<u>有効性</u>

〈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360μmol/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360μmol/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)		食事性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(LS)平均値(95%CI)	―	―	―	36.8 (31.6～42.0)

LS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)。

	食事性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LS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 360μmol/L 未満に維持)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。
LS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

〈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−433.9μmol/L、日本人で−355.3μmol/L であった。

血中Phe濃度（μmol/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
360μmol/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。

<u>安全性</u>

〈主要評価項目〉

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%）に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（全体で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）

MedDRA ver.26.0

	〈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） 〈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1件） 〈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） ＊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 中間データカットオフ日：2025年2月4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. 薬理学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

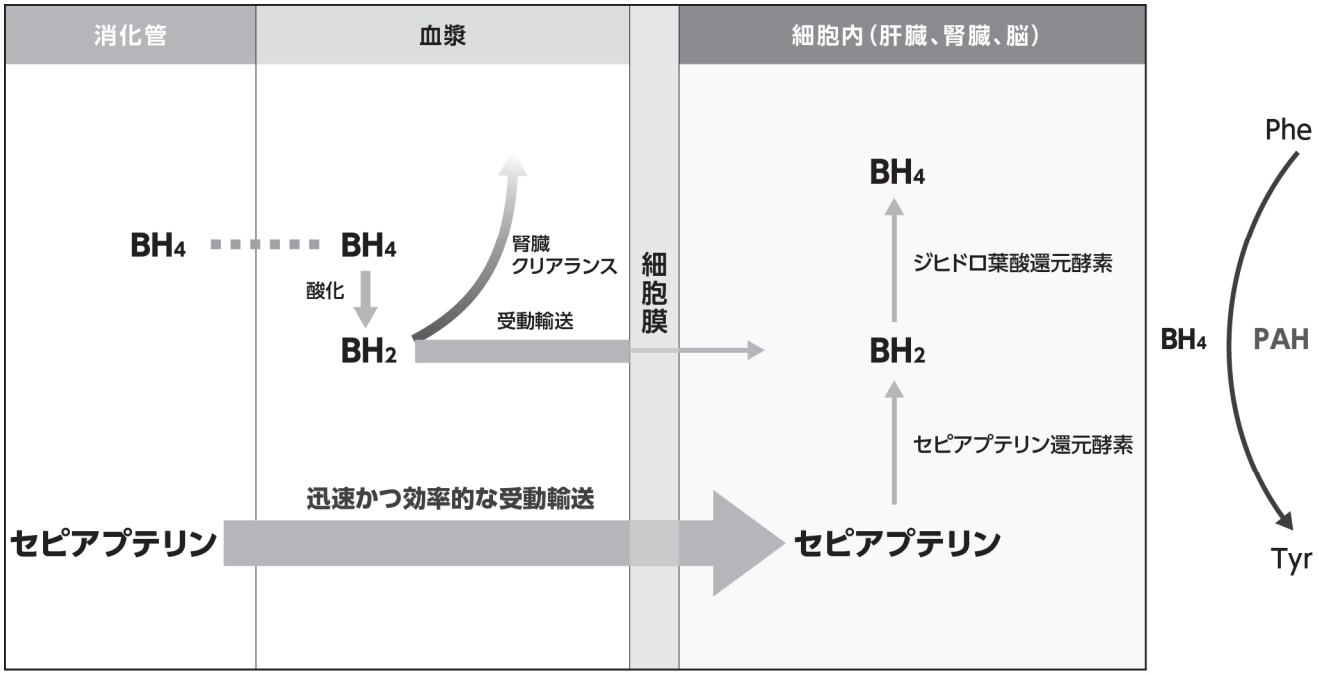
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序[4,18)]

〈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BH_4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。

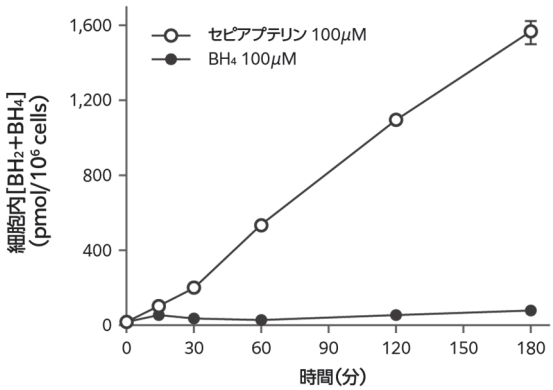


BH_2：7,8-ジヒドロビオプテリン、Phe：フェニルアラニン、Tyr：チロシン

(2)薬効を裏付ける試験成績

1）セピアプテリン及びBH_4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（BH_2＋BH_4）の増加がみられた。



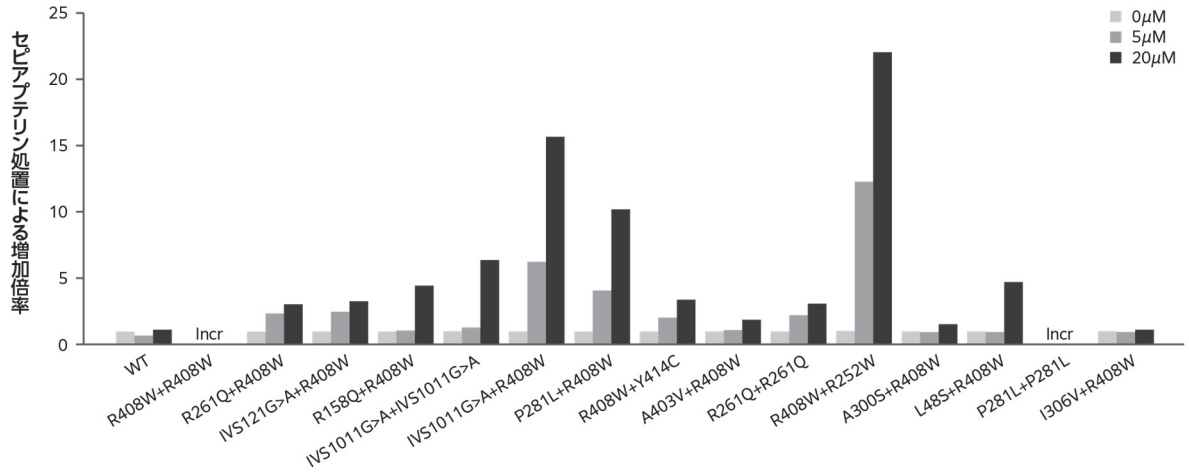
【方法】培養したRBL2H3細胞に100μMセピアプテリン又はBH_4を添加した。インキュベーション後、回収した細胞内ビオプテリン濃度（BH_2及びBH_4）をHPLCにて測定した。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

2）PAHバリアントの活性亢進（*in vitro*）[19)]

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

セピアプテリンによるPAHバリアントの活性亢進



Incr：セピアプ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バリア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、20μMのセピアプテリンで処置し、PAH活性を評価した。各細胞の無処置群を1として、セピアプ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

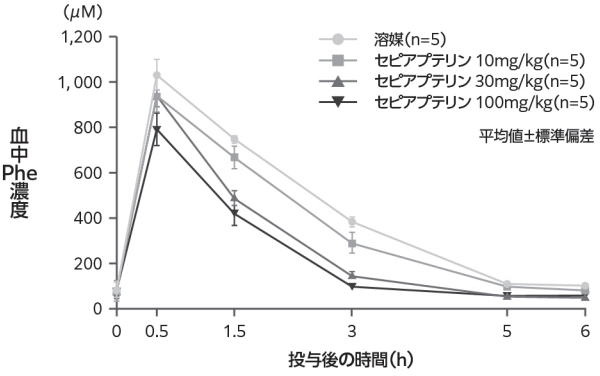
3）*PAH* 遺伝子変異マウスにおけるPhe低下作用（マウス）[20,21)]

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、溶媒又はセピアプテリン（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。

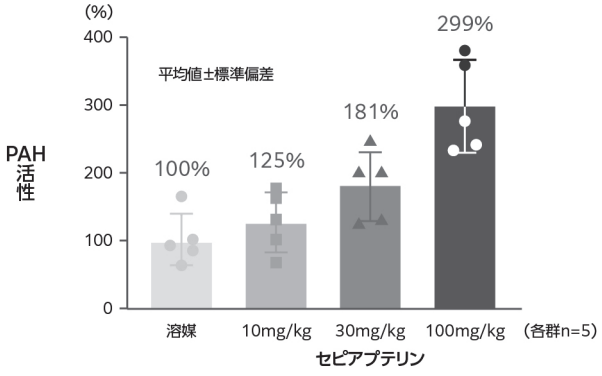
血中Phe の $AUC_{0\text{-}6h}$ は、10、30、100mg/kg群において、溶媒群と比較してそれぞれ14%、35%、45%減少した。

セピアプテリン投与後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。

Phe負荷後の血中Phe濃度の推移



Phe負荷後の肝lysate中のPAH活性



【方法】12～16週齢の*Pah-R261Q* PKUマウスに、溶媒又はセピアプテリン（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プ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)[12,13]

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プテリン及びBH_4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例にサプロプテリン20mg/kgを単回投与したときのBH_4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)
セピアプテリン					
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)
BH_4					
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

BH_4:テトラヒドロビオプテリン、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BH_4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BH_4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：算出せず

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

BH_4：テトラヒドロビオプテリン、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BH_4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）[12)]

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BH_4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を反復経口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}、BH_4は1日目がAUC_{0-inf}、7日目がAUC_{0-24h}、b）1例、c）5例

BH_4：テトラヒドロビオプテリン、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)[14)]

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、BH_4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)[17)]

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BH_4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、BH_4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*)[22,23)]

セピアプテリンは0.00545～50.0μM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。0.1～10μM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[13)]

(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BH_4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[24)]

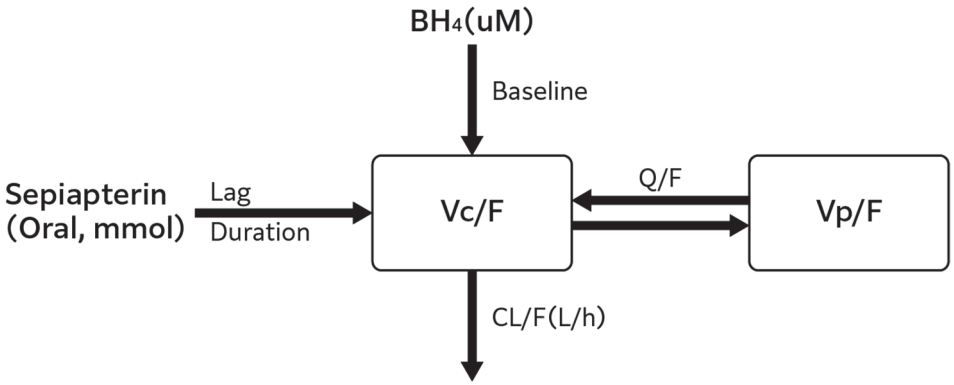
〈内因性及び外因性要因を特定する母集団薬物動態解析〉

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BH_4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Vc/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BH_4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BH_4-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



BH_4：テトラヒドロビオプテリン、CL/F：見かけの全身クリアランス、Duration：sepiapterinの吸収及びBH_4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、Vc/F：中央コンパートメントの見かけの分布容積、Vp/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ー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、BH_4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

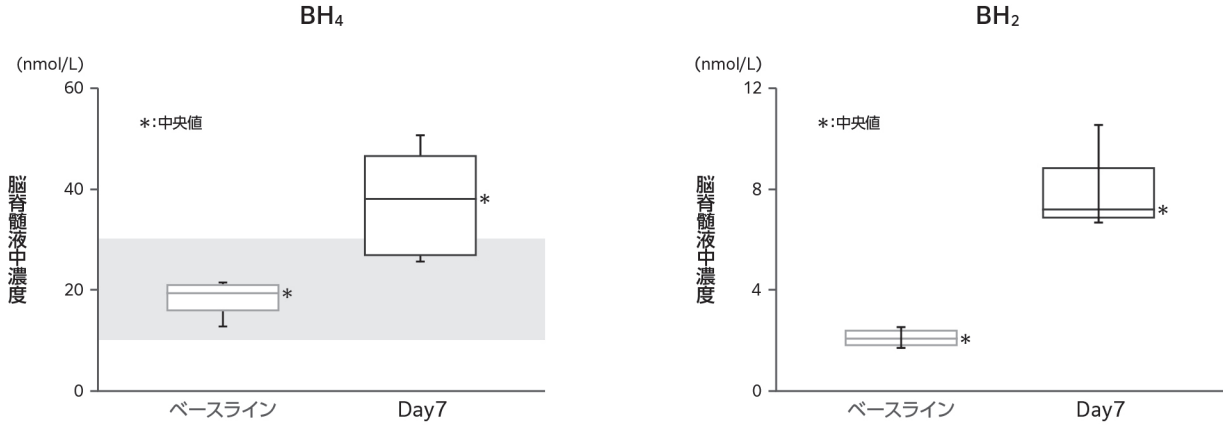
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1)血液-脳関門透過性(外国人データ)[25)]

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BH_4濃度は18.1nmol/Lから35.1nmol/Lに、平均BH_2濃度は2.1nmol/Lから7.9nmol/Lに、それぞれ増加した。

脳脊髄液中のセピアプテリン代謝物濃度



グレーの帯は施設の基準範囲

25) 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)[26)]

ラットに[^{14}C]-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*)[27,28)]

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、BH_4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。

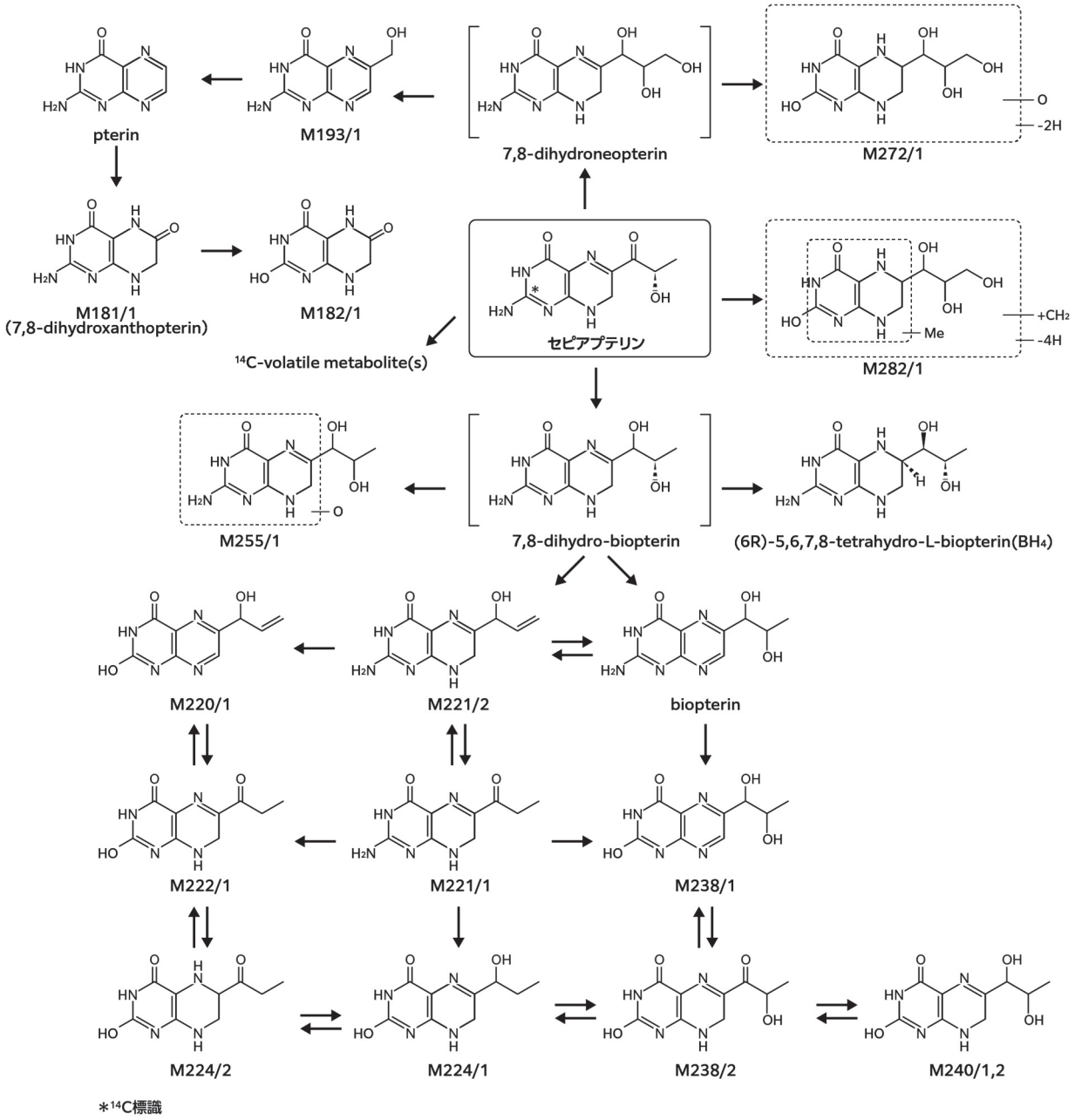
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 代謝(外国人データ)

(1)代謝部位及び代謝経路[29)]

健康成人への[^{14}C]-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

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率[29)]

健康成人への[^{14}C]-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BH_4、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*)[16,30)]

(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[^{14}C]-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[^{14}C]-セピアプテリンを培養した*in vitro*試験では、100 μM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

[^{14}C]-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*)[31,32)]

〈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 μM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り、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)[9,10]、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)[7,8] 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

(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(BH_4)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、類薬であるサプロプ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(BH_4)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、BH_4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35μmol/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)[7,8]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5～20mL、1000mg分包を使用する場合は1包あたり20～80mL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、本剤250mg分包1包あたり大さじ0.5～2杯、本剤1000mg分包1包あたり大さじ2～8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[33-39)]

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	*in vitro* hERG結合評価	hERGチャネルを発現したHEK293細胞	セピアプテリン：30μM	最大阻害率は30μMで1.98±6.0%(平均値±標準偏差)であった。
			(6R)BH_4：866μM	評価した到達濃度(866μM)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[33,34,37-41)]

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	セピアプ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	セピアプ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。

	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[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)[42-44)]

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)[45)]

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[46-50)]

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 胚・胎児発生: 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	
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[51)]

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BH_4の安全係数は、ドーパミン放出を誘導するのに必要なBH_4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[52-60)]

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*)[61)]

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™を服用される患者さんとご家族の方へ

セピエンス™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：2026年3月18日

販売開始年月日：2026年3月18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

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2027年3月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

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（13桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
セピエンス™顆粒分包250mg	3999067D1024	3999067D1024	1301182010101	623011801
セピエンス™顆粒分包1000mg	3999067D2020	3999067D2020	1301199010101	623011901

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

1. 引用文献

1) Al Hafid N and Christodoulou J. Transl Pediatr. 2015; 4(4): 304-317.(PMID:26835392)
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2026, 診断と治療社, 15-31.
3) van Spronsen FJ, et al. Nat Rev Dis Primers. 2021; 7(1): 36.(PMID:34017006)
4) Sawabe K, et al. Mol Genet Metab. 2008; 94(4): 410-416.(PMID:18511317)
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.(PMID:39368841)
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) van Spronsen F, et al. Genet Med. 2026; 28(4): 101683.(PMID:41537382)
9) 社内資料:海外第Ⅱ相試験(PKU-002)(承認時評価資料)
10) Bratkovic D, et al. Metabolism. 2022; 128: 155116.(PMID:34973284)
11) 社内資料:海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(PBD-001)
12) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(PKU-001)
13) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(PTC923-MD-007-HV)
14) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(PTC923-MD-005-HV)
15) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(PTC923-TQT-102-HV)
16) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(PTC923-MD-008-HV)
17) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(PTC923-DDI-101-HV)
18) Smith N, et al. Mol Genet Metab. 2019; 126(4): 406-412.(PMID:30922814)
19) 社内資料:培養細胞における62種のPAHバリアントに対する作用(PTC923-2023-099)
20) 社内資料:*PAH-R261Q*マウスにおける治療試験(PTC923-2024-114)
21) Aubi O, et al. Nat Commun. 2021; 12(1): 2073.(PMID:33824313)
22) 社内資料:ヒトCYP450阻害能の評価(CNSA-ADME-002-2017)
23) 社内資料:ヒトCYP450誘導能の評価(CNSA-ADME-001-2017)
24) 社内資料:母集団薬物動態(PTC923-2021-022)
25) Smith N, et al. Mol Genet Metab Rep. 2019; 21: 100500.(PMID:31453106)
26) 社内資料:定量的全身オートラジオグラフィー (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)
27) 社内資料:ENT1及びENT2トランスポーター試験(PTC923-2021-013)
28) 社内資料:ヒト血漿タンパクへのBH_4結合の*in vitro*定量(PTC923-2022-030)
29) 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)
30) 社内資料:ヒト腸内細菌叢における代謝安定性(PTC923-2023-082)
31) 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)
32) 社内資料:ヒト取り込みトランスポーターの評価(PTC923-2021-013)
33) 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)
34) 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)
35) 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)

36) 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）
37) 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）
38) 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）
39) 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）
40) 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）
41) 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）
42) 社内資料：細菌を用いた復帰突然変異試験（CNSA-TOX-003-2017）
43) 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）
44) 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）
45) 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）
46) 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）
47) 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）
48) 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）
49) 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）
50) 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）
51) 社内資料：薬物乱用傾向評価
52) 社内資料：定量的構造活性相関評価 原薬（Gad Consulting報告書）
53) 社内資料：定量的構造活性相関評価 原薬（PTC923-2023-057）
54) 社内資料：定量的構造活性相関評価 原薬（PTC923-2023-074）
55) 社内資料：定量的構造活性相関評価 原薬（PTC923-2024-126）
56) 社内資料：定量的構造活性相関評価 製剤（PTC923-2022-037）
57) 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）
58) 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）
59) 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）
60) 社内資料：Sprague Dawleyラット28日間不純物の安全性確認試験（PTC923-2023-044）
61) 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

2026年3月6日現在、本剤はEU27ヵ国、EEA3ヵ国、米国、オーストラリア、スイス、カナダ、ブラジル、UAE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)

<table>
<tr><th>地域
(承認年月)</th><th>効能又は効果</th><th>用法及び用量</th></tr>
<tr><td>EU
(2025年6月)</td><td>Sephienceは、成人および小児のフェニルケトン尿症(PKU)患者における高フェニルアラニン血症(HPA)の治療を適応とする。</td><td>年齢および体重に基づくSephienceの推奨用量(mg/kg/日)を1日1回、経口投与する(表1参照)。推奨される最大用量は60mg/kg/日である。
2歳以上の患者におけるSephienceの推奨用量は60mg/kg/日である。ただし、担当医が必要または適切と判断した場合には、より低い用量に調整してもよい。

表1:患者の年齢および体重に基づく推奨用量
<table><tr><th>年齢</th><th>1日あたりのSephience推奨用量(mg/kg)</th></tr><tr><td>0～6ヵ月未満</td><td>7.5mg/kg/日</td></tr><tr><td>6～12ヵ月未満</td><td>15mg/kg/日</td></tr><tr><td>12ヵ月～2歳未満</td><td>30mg/kg/日</td></tr><tr><td>2歳以上</td><td>60mg/kg/日</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>米国
(2025年7月)</td><td>SEPHIENCEは、セピアプテリン反応性のフェニルケトン尿症(PKU)を有する成人および生後1ヵ月以上の小児患者における高フェニルアラニン血症(HPA)の治療を適応とする。SEPHIENCEは、フェニルアラニン(Phe)制限食と併用して使用する。</td><td>SEPHIENCEの推奨開始用量は患者の年齢に基づき、1日1回、経口投与する(表1参照)。SEPHIENCEは食事とともに投与する[「臨床薬理」(12.3)参照]。

表1:小児および成人患者におけるSEPHIENCE*の推奨開始用量
<table><tr><th>年齢</th><th>1日あたりのSEPHIENCE(mg/kg)**</th></tr><tr><td>6ヵ月未満</td><td>7.5mg/kg</td></tr><tr><td>6ヵ月～1歳未満</td><td>15mg/kg</td></tr><tr><td>1歳～2歳未満</td><td>30mg/kg</td></tr><tr><td>2歳以上</td><td>60mg/kg</td></tr></table>＊算出した1日用量が1000mg未満の場合、調製したSEPHIENCE液剤混合液の最終濃度は25mg/mLとする[「用法及び用量」(2.3)参照]。
＊＊60mg/kgは、全患者に対する最大推奨1日用量である。</td></tr>
</table>

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(BH_4)は乳汁中へ移行することが報告されている。

〈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 AUC_{0-24} 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 AUC_{0-24} 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 AUC_{0-24} 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.

(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™用法用量ガイド

〈患者向け〉

・セピエンス™を服用される患者さんとご家族の方へ

・セピエンス™服薬ガイド

・イラストでわかるセピエンス™服用ハンドブック

・患者向けWEBサイト　https://www.sephience.jp/

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-0395
PTCC082-v2
2026年10月作成