

審議結果報告書

平成 20 年 6 月 2 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ビオプテン顆粒 2.5%
〔一 般 名〕 塩酸サプロテリン
〔申 請 者〕 第一アスビオファーマ株式会社
 (現、アスビオファーマ株式会社)
〔申請年月日〕 平成 19 年 3 月 28 日

〔審 議 結 果〕

平成 20 年 5 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 10 年とされた。

日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じるため、全例調査を行うことを承認条件とした。

審査報告書

平成 20 年 5 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	ビオプテン顆粒 2.5%
〔一 般 名〕	塩酸サプロプテリン
〔申 請 者〕	第一アスビオファーマ株式会社（現：アスビオファーマ株式会社）
〔申請年月日〕	平成 19 年 3 月 28 日
〔剤型・含量〕	1 g 中に塩酸サプロプテリン 25.0 mg を含有する顆粒剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
〔特 記 事 項〕	希少疾病用医薬品（平成 19 年 9 月 13 日指定）
〔審査担当部〕	新薬審査第四部

審查結果

平成20年5月7日

〔販 売 名〕	ビオプテン顆粒 2.5%
〔一 般 名〕	塩酸サプロプテリン
〔申 請 者〕	第一アスビオファーマ株式会社（現：アスビオファーマ株式会社）
〔申請年月日〕	平成 19 年 3 月 28 日
〔特 記 事 項〕	希少疾病用医薬品（平成 19 年 9 月 13 日指定）
〔審 査 結 果〕	

提出された資料から、テトラヒドロビオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（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）に対する有効性及び安全性は基本的には示されていると判断する。

有効性については、海外第Ⅲ相試験成績等から示されたと判断する。また、安全性については、海外第Ⅲ相試験成績等からは大きな問題は認められていないと判断する。しかしながら、日本人での検討症例は限られており、本剤の有効性及び安全性の評価には限界があること、本剤は長期に亘って使用される薬剤であること等から、本剤が投与される全例を対象に製造販売後調査を実施し、長期投与時の安全性及び有効性に係る情報を収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

【効能・効果】

1. ジヒドロビオプテリン合成酵素欠損、ジヒドロプテリジン還元酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（異型高フェニルアラニン血症）における血清フェニルアラニン値の低下
2. テトラヒドロビオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（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）における血清フェニルアラニン値の低下

（下線部追加）

【用法・用量】

1. 異型高フェニルアラニン血症

通常、塩酸サプロプロテリンとして1日2~5 mg/kgを1~3回に分割経口投与するが、血清フェニルアラニン値が正常域に維持される用量をもって、有効維持量とする。

2. 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

通常、塩酸サプロプロテリンとして1日10 mg/kg（1~3回に分割経口投与）とする。

与) から投与を開始し、臨床症状等の観察を行いながら、年齢に相応した血清フェニルアラニン値の目標値に維持される用量をもって、有効維持量とする。

(下線部追加)

【承認条件】

日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 20 年 4 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ビオプテン顆粒 2.5%
[一 般 名]	塩酸サプロプテリン
[申 請 者 名]	第一アスビオファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 28 日
[剤型・含量]	1 g 中に塩酸サプロプテリン 25.0 mg を含有する顆粒剤
[申請時効能・効果]	<u>1. ジヒドロビオプテリン合成酵素欠損、ジヒドロプテリジン還元酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（異型高フェニルアラニン血症）における血清フェニルアラニン値の低下</u> <u>2. テトラヒドロビオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（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）における血清フェニルアラニン値の低下</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	<u>1. 異型高フェニルアラニン血症</u> 通常、塩酸サプロプテリンとして 1 日 2~5 mg/kg を 1~3 回に分割経口投与するが、血清フェニルアラニン値が正常域に維持される用量をもって、有効維持量とする。 <u>2. 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</u> 通常、塩酸サプロプテリンとして 1 日 10 mg/kg (1~3 回に分割経口投与) から投与を開始し、臨床症状等の観察を行いながら、年齢に相応した血清フェニルアラニン値の目標値に維持される用量をもって、有効維持量とする。
--------------	--

(下線部追加)

[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（平成 19 年 9 月 13 日指定）
-------------	------------------------------

II. 提出された資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）における審査の概略

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1980 年、厚生省新薬開発研究「酵素障害に基づく代謝異常治療薬の開発研究班」の研究課題として、先天性代謝異常であるテトラヒドロビオプテリン（以下、「BH₄」という。）欠乏に基づく異型高フェニルアラニン血症（異型高 Phe 血症）に対する BH₄ による治療研究が取り上げられ、サントリー株式会社（現：アスビオファーマ株式会社）がこの合成研究を担当し、

BH₄の二塩酸塩である塩酸サプロプテリンの化学合成法を確立し、顆粒剤として製剤化した。

ビオプテン[®]顆粒 2.5%は、塩酸サプロプテリン（以下、「本薬」という。）を有効成分として 2.5%含有する顆粒剤であり、1992 年 3 月に「ジヒドロビオプテリン合成酵素欠損、ジヒドロプテリジン還元酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（異型高フェニルアラニン血症）における血清フェニルアラニン値の低下」の効能・効果で承認されている。その後の研究により、体液中プテリジン分析、赤血球中ジヒドロプテリジン還元酵素活性の測定により、BH₄欠乏症（異型高 Phe 血症）とは考え難いが BH₄の投与により血中 Phe 値が正常化する症例の存在が報告された（Kure *et al.*, *J Pediatrics* 135: 375-78, 1999）。当該症例においては、フェニルアラニン水酸化酵素（以下、「PAH」という。）遺伝子の変異による酵素活性の低下が認められることが示され、BH₄反応性高 Phe 血症又は BH₄反応性 PAH 欠損症と呼ばれる病態（以下、「本疾患」という。）の存在が明らかにされた。本疾患は、必須アミノ酸である Phe の代謝ができない先天代謝異常疾患である高 Phe 血症に含まれる疾患であり、患児の体内に Phe が蓄積し、生後早期より治療を開始しなければ不可逆的な中枢神経障害をきたす疾患である。現時点で国内に治療薬はなく、Phe 摂取を制限する食事療法のみが唯一の治療法である。しかしながら、食事療法は味が劣るため、乳幼児においては食事療法を嫌がり普通食を摂ることで、血中 Phe 値のコントロールが不十分となり、精神発達障害をきたす可能性がある。本薬は、その継続投与によって不可逆的な精神発達障害の進行を抑制するのみでなく、食事療法の緩和又は普通食下での治療が可能になることが期待されている。患者数については、新生児マス・スクリーニングにより発見される高 Phe 血症患者（20～30 例/年）のうち、本疾患では 5 例/年程度と推定されている。

以上のような背景から、本疾患を的確に診断し、安全に治療する指針を策定することを目的に、特殊ミルク共同安全開発事業（昭和 55 年 12 月 25 日付母子衛生課長第 34 号通知）の安全開発委員会によって、20 年 月に「BH₄反応性高 Phe 血症に関する治療基準設定専門委員会」（以下、「専門委員会」という。）が設置された。その後、専門委員会により国内の患児 12 名を対象に臨床研究が実施され、本疾患の診断基準が策定されるとともに、本薬の有効性が明らかにされた。併せて患児の PAH 遺伝子解析も行われ、本疾患の遺伝学的な背景が明らかにされた。

遺伝学的に高 Phe 血症の発症頻度が高い欧米諸国においては、Kure らの報告（1999）及び専門委員会の臨床研究報告を契機に研究が一気に進行し、PAH 遺伝子変異に関する国際的なデータベースが構築された。20 年 月には、BioMarin Pharmaceutical, Inc.（以下、「BM 社」という。）により欧米で臨床試験が開始された。2006 年 1 月には米国 FDA から優先審査品目に指定され、2007 年 5 月には BM 社により FDA に承認申請がなされ、2007 年 12 月に承認されている。また、欧州では 2005 年 8 月に EMEA から希少疾病用医薬品に指定されており、Merck Serono S.A.により、米国と同じ臨床試験成績を用いて 20 年 月に EMEA に承認申請がなされている。

国内開発の経緯については、20 年 月に日本先天代謝異常学会から第一サントリーファーマ株式会社（現：アスビオファーマ株式会社）宛に本疾患の効能追加に係る本薬の製造販売

承認事項一部変更承認申請の検討依頼がなされたこと、2004 年 7 月に日本小児科学会から厚生労働省医政局長宛に本薬の本疾患に係る効能追加の要望書が提出されたこと、第 1 回小児薬物療法検討会議（2006 年 3 月開催）において、本薬が日本先天代謝異常学会の優先度 2 位の要望医薬品として選定されたこと等から、第一アスピオファーマ株式会社（現：アスピオファーマ株式会社）は適用外使用に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であるとして、国内の臨床研究報告のみ提示して「適用外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」の通知に基づき 2007 年 3 月に製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。しかしながら、その時点では本薬は海外未承認であり当該通知には該当しないこと、本薬の有効性及び安全性を評価するための臨床試験成績が提示されていないことから、海外臨床試験成績が追加提出された。なお、2007 年 9 月に、本薬は希少疾病用医薬品に指定された。

2. 品質に関する資料

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概略

<提出された資料の概略>

本申請にあたり新たに実施された試験はなく、既承認申請時に用いた資料の一部、及び公表論文が参考資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) フェニルアラニン水酸化酵素の補酵素としての作用について (4.2.1.1-1)

ラット肝由来の PAH (200 µg/assay)、L-フェニルアラニン (200 µM) 及び本薬を 0~50 µM 添加し PAH の酵素活性の変化を NADH 存在下で検討したところ、ミカエリス・メンテン型の反応を示し、 K_m 値は 5.17 µM であり、天然の補酵素である (6R)-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin で報告されている数値と類似していた。また V_{max} は 5.29 nmol/min/mg であった。以上より申請者は、本薬が PAH の補酵素として作用していることが示されたと説明した。

2) 変異型 PAH のジェノタイプと酵素活性について (4.2.1.1-2)

フェニルケトン尿症（以下、「PKU」という。）患者から得られた遺伝子突然変異に関するデータベース (BIOPKU database: <http://www.bh4.org/biopku.html>, PAHdb: <http://www.pahdb.mcgill.ca>) によれば、121 例の BH_4 反応性高 Phe 血症患者において 75 の PAH 遺伝子の変異が報告されており、変異の大部分はヘテロ接合体であった。また、変異のうち約 50% は複数の患者において検出された。PAH 遺伝子の変異の例数、及び COS 細胞で発現させた変異型 PAH の酵素活性の野生型 PAH に対する割合は、Y414C が 23 例 (28%)、A403V が 14 例 (32%)、R241C が 14

例 (25%) 等であり、変異型 PAH 活性が示されている 19 種類の変異については、いずれも 15% 以上の活性が認められた。

3) 変異型 PAH のジェノタイプと反応速度論的解析について (4.2.1.1-5)

BH₄ 反応性高 Phe 血症患者でみられた 15 種類の変異型 PAH と野生型 PAH を大腸菌で発現させ、PAH 活性に対する補酵素である BH₄ 又は基質である Phe の作用について、反応速度、K_m、K_d 値及び BH₄ 存在下でのヒルプロット解析で検討された。その結果、各変異型 PAH の反応速度は Phe による活性化後で野生型の約 23~121% であり、変異によって活性が低下しない (80% 以上残存) 変異型は 6 種類であった。また、PAH の触媒ドメインの変異型 11 種については Phe によって PAH の酵素活性が低下したものはなく、そのうちの 5 種類 (H170D、V190A、A313T、A373T、P407S) は著しい増加を示した。BH₄ 存在下の K_m 及び K_d 値については、野生型と比較して K_m 値が上昇する変異型は 3 種類、K_d 値が上昇する変異型は 2 種類であった。ヒルプロット解析の結果、5 種類の変異体で野生型と同等以上の h 値が認められたが、それ以外は低下した。

4) BH₄ 添加による PAH の酵素活性の変化について (4.2.1.1-6)

BH₄ 反応性の変異型 PAH の安定性について、*in vitro* 合成系を用いて発現させた 7 種類の変異型 PAH の分解と活性に対する BH₄ の影響が、35 分間 PAH を生合成させた直後に検討された。その結果、1 種類 (4.2.1.1-3 の試験においても野生型より酵素活性が高かった I65T) の変異型を除き、他の変異型では野生型よりも反応速度が低下した。

また、上記の変異型及び野生型 PAH について生合成反応終了後、37°C で 1 時間インキュベートした後の PAH 酵素活性を測定したところ、BH₄ 非存在下では変異型及び野生型ともに活性が低下 (2~13% : BH₄ 非存在下、生合成直後の野生型 PAH 酵素活性を 100%) したが、BH₄ 存在下では野生型及びいずれの変異体も BH₄ 非存在下より高い活性 (7~114%) を示した。なお、いずれの変異型も野生型の活性を超えることはなかった。また、PAH 活性の半減期は、野生型及び変異型ともに BH₄ 存在下の方が非存在下より長かった。

これらの結果から、PAH 活性が残存している変異型 PAH 遺伝子を有する患者では、BH₄ 投与により低下した変異型 PAH が活性を回復し、血中 Phe 値を低下させるものと申請者は考察している。

5) 高 Phe 血症患者の BH₄ の投与に対する反応性の相違 (4.2.1.1-8、4.2.1.1-9)

海外における報告では、古典的フェニルケトン尿症 (古典的 PKU) 患者 (治療前の血漿中 Phe 濃度が 1200 µmol/L 以上。正常値は 30~120 µmol/L。) 7 例、軽度 PKU 患者 (600 µmol/L 以上 1200 µmol/L 未満) 21 例、軽度高 Phe 血症患者 (600 µmol/L 未満) 10 例に 100 mg/kg の Phe を経口投与した後、20 mg/kg の本薬を経口投与した。その結果、軽度高 Phe 血症患者 10 例及び軽度 PKU 患者の 17 例において、BH₄ 投与前の血中 Phe 値がそれぞれ 350 µmol/L 及び

550 $\mu\text{mol/L}$ 程度であったが、15 時間後には 100 $\mu\text{mol/L}$ 程度に低下した。一方、古典的 PKU 患者及び軽度 PKU 患者 4 例では、 BH_4 投与前の血中 Phe 値がそれぞれ 700 $\mu\text{mol/L}$ 及び 550 $\mu\text{mol/L}$ 程度に上昇した後、15 時間経ってもそのまま変化しなかった。また、 ^{13}C 標識 Phe を 6 mg/kg 経口投与した後に、本薬 10 mg/kg を経口投与した場合としなかった場合の呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ を比較したところ、軽度高 Phe 血症患者 10 例及び軽度 PKU 患者 17 例において、呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ が増加した。

国内における報告では、古典的 PKU 患者 2 例、軽度 PKU 患者 4 例、軽度高 Phe 血症患者 1 例に本薬 10 mg/kg (最大 200 mg) を 3 日間経口投与し、3 日目に ^{13}C 標識 Phe を 10 mg/kg 投与したところ、軽度 PKU 患者及び軽度高 Phe 血症患者において、呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ が増加した。

<審査の概略>

機構は、PAH の活性発現及び調節の分子的機序について、科学的根拠に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PAH は分子内に鉄を含む一原子酸素添加酵素であり、生体内物質である BH_4 を補酵素とし、Phe を L-チロシン (Tyr) に酸化する。構造は、調節領域、触媒領域、4 量体化領域に区分され (Kobe B *et al.*, *Nature Struct. Biol.* 6:442-8,1999)、pH 依存的に 2 量体及び 4 量体を形成している (Kappock TJ *et al.*, *J. Biol. Chem.* 270: 30532-30544,1995)。反応機構として、PAH フリー体 (以下、「Ei」という。) は高濃度の Phe 存在下で活性体 (以下、「Ea」という。) になり、 BH_4 及び基質である Phe と酸素分子を取り込んだ Ea ($\text{BH}_4/\text{Phe}/\text{O}_2$) を経て Tyr を生成した後、Ea に戻るスキームが提唱されている。その際に BH_4 はジヒドロピオプテリン (BH_2) に転化される。Phe 濃度が低い場合は、Ei は Ea に活性化されずに BH_4 を取り込み、PAH 活性の低い Ei (BH_4) として存在すると考えられており (4.2.1.1-2)、PAH の Phe による活性化や BH_4 の活性阻害は *in vitro* 実験系でも報告されている (Shiman R *et al.*, *J. Biol. Chem.* 255: 4793-4800,1980、Xia T *et al.*, *J. Biol. Chem.* 269: 24657-24665,1994)。また、Phe と BH_4 は PAH のアロステリック因子としての作用が見出されている (Mitnaul LJ & Shiman R, *PNAS* 92: 885-9,1995)。

機構は、変異型 PAH の特性については、根拠とする論文により必ずしも一貫していないことから、各論文の実験系の相違を明確にした上で、各変異型の特性を整理するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。 BH_4 反応性 PKU 患者で認められる変異は、調節領域、触媒領域及び 4 量体化領域に各々みられており、それぞれの変異体に認められた特性を整理した。調節領域で認められた変異は、Phe による活性化制御に関与していると考えられており、Phe 非存在下において野生型よりも強い活性が認められている一方で Phe による活性化度は、野生型の 2.6 倍に対して、いずれも低い値を示した。また BH_4 に対する親和性が低下しており、変異により、調節領域の主要機能である Phe による活性化機構及び BH_4 による活性化抑制機能が不全をきたしているものと考えられる。触媒領域は、 BH_4 との結合や、鉄原子に配位する

領域、4量体化領域と相互作用している領域など、様々な機能が存在するため、この領域に生じた変異型酵素群の性質は一様ではない。触媒領域外の2量体化モチーフあるいは4量体化領域に近接すると推定されている部位の変異では、Phe非存在下で野生型よりも活性が高く、Phe存在下で活性が低下した。その一方、触媒領域内で4量体化領域に近い残基については、Phe存在下、非存在下ともに酵素活性が低下している。なお、触媒領域の局所構造に関与する部位の変異や活性中心に近い部位の変異については、概ねPAH活性が野生型より低下している。4量体化領域で認められた変異では、PAH活性の低下は小さく、BH₄親和性も大きな変化は認められなかった。このような多様な活性の変化は、PAHが単一サブユニットの酵素ではなく、2量体から4量体で存在し立体的に重なる領域が存在すること等から、特定の機能領域の変異が、他の機能領域の機能にも影響していること等が原因であると推定される。

機構は、以下のように考える。PAHがBH₄とPheにより活性を調節される分子的機序については文献等で報告されているものの、BH₄反応性高Phe血症の患者の変異型PAHにおいて、大過剰のBH₄が投与された場合など、変異型PAHでこれらの調節機序がどのように変化するかについて一律な判断は困難である。また、変異型PAHの酵素活性については、大腸菌によって発現させたPAHと*in vitro*発現系で発現させたPAHの間で異なるだけでなく、変異型PAHの*in vitro*残存活性と本薬を患者に投与した際の血中Pheの代謝亢進がパラレルではなく、同じ遺伝子変異を有しているにもかかわらず、反応性の程度が異なる場合があることや、対立遺伝子が異なることによって反応性の程度に違いが生じる(Pérez-Dueñas B *et al.*, *Clin. Biochem.* 37: 1083-1090, 2004) など、一貫した結果が得られておらず、遺伝子の変異から患者に残存する酵素活性を予測することは現時点では困難である。また、日本人で一番多い変異とされているR241Cについては、*in vivo*でのBH₄応答性については文献による報告がなされているが、反応速度論的解析や本薬を投与した際の*in vitro*での反応性の解析については実施されていない。

これらの結果に鑑みると、変異型PAHに対する本薬の作用については、十分に明らかとなっていない部分があるものと考ええる。しかしながら、臨床試験では、本薬を高Phe血症患者に投与することにより、血中Phe値が低下する患者(BH₄反応性高Phe血症)の存在が認められており、本薬の補酵素としての作用については、更なる検討をせずとも本薬の臨床使用の上で特段大きな問題はないものと考ええる。

(2) 副次的薬理試験

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概略

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性に関する資料

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概略

<提出された資料の概略>

血漿たん白結合率に係る資料、健康成人男子及び小児[]症児における経口投与試験の成績が提出された。ビオプテリン類はテトラヒドロビオプテリン (BH₄)、キノノイド型ジヒドロビオプテリン (q-BH₂)、ジヒドロビオプテリン (BH₂) 及びビオプテリン (BP) として自然界に存在しているが、生体試料中のこれら 4 種類のビオプテリン類濃度は高速液体クロマトグラフィーー蛍光法で測定された。この方法において、試料を酸性酸化することにより総ビオプテリン濃度が測定され、アルカリ性酸化することにより酸化型ビオプテリン濃度が測定され、それらの差より還元型ビオプテリン濃度が算出された。血漿中及び尿中ビオプテリン濃度の定量下限値は、それぞれ 0.1 ng/mL 及び 0.1 µg/mL である。

(1) 血漿たん白結合率 (5.3.2.1-1)

ヒトにおける血漿たん白結合率は、10 ng/mL 以下の濃度で 23~34%、50 ng/mL 以上の濃度で 10%以下であった。

(2) 健康成人男子における経口投与試験

1) 単回投与試験 (5.3.3.1-1)

健康成人男子 12 例に本薬 100 又は 200 mg を単回経口投与したところ、血漿中総ビオプテリン濃度は投与後 2.6~3.1 時間で最高値 $\Delta C_{\max}$ (内因性量を引いた濃度) に達し、その濃度は投与量に比例していた。消失半減期は 3.5 時間で、還元型比率 (還元型ビオプテリン濃度/総ビオプテリン濃度) は約 60~70%で推移した。投与後 24 時間までの投与量に対する尿中総ビオプテリン排泄量の割合は、100 mg 投与で 1.12%、200 mg 投与で 1.18%であり、尿中の総ビオプテリンに占める還元型ビオプテリンの割合は、内因性レベルで 47.7%、100 mg 投与で 55.4%、

200 mg 投与で 68.0%であった。

2) 反復投与試験 (5.3.3.1-1、5.3.3.1-2)

健康成人男子 6 例に本薬 100 mg/回を 1 日 3 回 (食後)、7 日間反復経口投与したところ、投与第 1 日目と第 7 日目の血漿中総ビオプテリン濃度は同程度であった。投与期間中の尿中への 24 時間総ビオプテリン排泄量は、ほぼ一定の値を示した。また、本薬 200 mg/回を 1 日 3 回 (食後)、7 日間反復経口投与した場合も、投与第 1 日目と第 7 日目の血漿中総ビオプテリン濃度及び還元型比率は同程度であり、蓄積性は認められなかった。投与第 1 日目と第 7 日目の総ビオプテリンの $\Delta C_{\max}$ (平均値 $\pm$ SE) は、それぞれ 36.6 ± 3.4 及び 39.4 ± 2.5 ng/mL、 ΔAUC_{0-12hr} (平均値 $\pm$ SE) は、それぞれ 320.5 ± 22.3 及び 366.0 ± 25.5 ng $\cdot$ hr/mL であり、いずれも投与第 1 日目と第 7 日目では同程度であった。なお、尿中への 24 時間総ビオプテリン排泄量は、投与期間を通してほぼ一定の値を示した。

(3) 小児 症児における経口投与試験 (5.3.3.2-1)

小児 症男児 5 例 (歳 1 例、1 ~1 歳 4 例) に本薬 37.5 又は 75 mg を単回経口投与したところ、血漿中の総ビオプテリン濃度及び還元型ビオプテリン濃度は、いずれの用量群でも投与 4 時間後付近で $C_{\max}$ に達し、24 時間後には投与前値に復した。総ビオプテリンの $\Delta C_{\max}$ は 6.8 ng/mL (平均投与量 : 1.72 mg/kg) であり、健康成人男子に本薬 100 mg を経口投与した際の $\Delta C_{\max}$ (6.8 ng/mL、平均投与量 : 1.55 mg/kg) と同程度であった。 $T_{\max}$ と $T_{1/2}$ も同様に同程度の値であった。

<審査の概略>

機構は、本薬 200 mg 経口投与後の血漿中総ビオプテリン濃度に関し、既承認効能の承認申請時に提出された単回投与試験 (5.3.3.1-1、以下「旧試験」という。) の成績に比べ、新たに実施された試験 (5.3.3.1-2、以下「新試験」という。) において高値で推移した理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、新試験における用法が食後投与であったのに対し、旧試験では空腹時投与であったこと、本薬の吸収は食後投与で増加することから、両試験において血漿中総ビオプテリン濃度に差がみられた原因は、食事の影響と考えられると説明した。

機構は、両試験において還元型比率が異なった理由、及び仮に高用量投与時に還元型濃度が高くなると考えられる場合には増量幅を考慮する必要はないか、有効性及び安全性を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。還元型比率は血漿中総ビオプテリン濃度の上昇に伴って増加し、総ビオプテリン濃度が約 20 ng/mL を超えるとほぼ一定の値となった。両試験の間で還元型比率が異なった理由は、血漿中総ビオプテリン濃度に差があったためと考えられる。本薬の用法・用量 (10 mg/kg/day、1 日 3 回投与) での血漿中総ビオプテリンの $C_{\max}$ は約 40 ng/mL