

であったことから、20 mg/kg 単回投与後の C_{max} は約 80 ng/mL になると推察される。これら血漿中濃度は還元型比率が一定になる濃度（約 20 ng/mL）より高いため、高用量投与時に増量幅を考慮する必要性は低いと考える。

機構は、本薬の投与方法（水と共に服用、母乳に溶解して服用等）と投与時期（空腹時、食後等）が薬物動態に及ぼす影響について、有効性及び安全性の観点から考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は水への溶解度が 1 g/mL 以上と極めて高く、また、本薬の国内製剤（顆粒剤）の崩壊は速やかであることから、顆粒剤投与後は胃内で速やかに溶解すると推察される。したがって、顆粒剤を水と共に服用した場合、あるいは水に溶解してから服用した場合のいずれにおいても、薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。実際、海外の臨床試験において錠剤（国内製剤とは異なる）を水と共に服用した場合と、水に溶解してから服用した場合とで薬物動態を比較したところ、違いはみられなかった。なお、本薬は中性及びアルカリ性溶液中で分解して吸収が低下する可能性があることから、弱アルカリ性を示すミルクに本薬を溶解して服用することは推奨できない。投与時期の影響に関しては、単回投与試験（空腹時投与）と反復投与試験（食後投与）の結果から、食後投与では血漿中濃度が上昇する可能性が考えられた。一方、錠剤が水と共に服用もしくは水又はオレンジジュースに溶解して服用された米国での PKU-aaa^{*} 試験（健康成人 28 例対象、週 1 回 10 mg/kg/day、クロスオーバー試験）、錠剤が水と共に服用された PKU-bbb^{*} 試験（健康成人 44 例対象、週 1 回 10 mg/kg/day、クロスオーバー試験）では、いずれも空腹時投与に比べて食後投与の方が C_{max} 及び AUC_{inf} は高かった（ C_{max} : 138~183%、 AUC_{inf} : 125~159%）。これらの変化は以下に述べるように投与時期が本薬の有効性に影響する可能性はあるものの、安全性には影響しないと考えられる。即ち、ヒト肝臓中の BH_4 推定濃度（約 750 ng/g）及び PAH に対する K_m 値（5.17 μ M、1623 ng/mL）より、有効性（Phe 値の低下作用）は BH_4 の AUC に依存すると考えられ、空腹時投与に比べて AUC が高くなる食後投与の方が有効性も高くなる可能性がある。実際、本薬 5、10 又は 20 mg/kg/day が投与された海外 PKU-004 試験では、本薬の投与量と血中 Phe 値の変化量には相関関係がみられたのに対し、有害事象の発現率及び重症度と本薬の投与量との間に相関関係は認められなかったことから、5~20 mg/kg/day の用量範囲においては、食事の影響により C_{max} や AUC が増大したとしても、安全性に悪影響を及ぼす可能性は低いと考える。なお、投与時期が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性があるものの、本薬の投与対象には新生児や乳児が含まれることに鑑みると、用法として投与時期を規定した場合、服薬コンプライアンスを低下させる可能性が懸念される。したがって、安定した服薬コンプライアンスを維持するためには、用法として投与時期を規定せず、個々の患児の状況に応じて投与することが適切と考える。

機構は、200 mg/回を超える用量を投与したときの薬物動態パラメータの線形性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、米国で錠剤を用いて実施された 10 mg/kg（約 700 mg/ヒト）投与による薬物動態試験、及び国内で顆粒剤を用いて実施された 100 及び 200 mg 投与による単回投与試験につい

て、投与量を 10 mg/kg に換算した $\Delta C_{\max}$ 及び ΔAUC を示した上で、100 mg から約 700 mg までの範囲においては薬物動態パラメータは線形性を示すと推察されると回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、国内製剤（顆粒剤）と海外臨床試験（PKU-003、PKU-004 等）で使用された製剤（錠剤）が異なることについては、健康成人男子を対象に実施された国内第 I 相試験（100 及び 200mg 投与）と海外第 I 相試験（PKU-aaa^{*} 及び PKU-bbb^{*}：10mg/kg 投与）の結果が比較検討され（両試験の投与量が異なるため国内試験の $\Delta C_{\max}$ 及び ΔAUC を被験者の体重を用いて 10mg/kg の値を計算）、顆粒剤を水と共に服用した場合（日本人）と、錠剤を水に溶解して服用した場合（外国人）とでは、薬物動態パラメータはほぼ同様であることが示されており、また、本薬は個々の患者の血中 Phe 値の推移や臨床症状等を勘案して用量調節される薬剤であること等から、本薬の剤型の違いが臨床的有効性及び安全性に大きな影響を与える可能性は低いと考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

本申請に際し、評価資料として海外第Ⅲ相試験（PKU-003）の成績が提出された。その他、海外第Ⅱ相試験（PKU-001）及び海外第Ⅲ相試験（PKU-004 及び PKU-006）の成績、国内の臨床研究報告（松原洋一 他、特殊ミルク情報 38 :44-59,2002）等が提出された。なお、本申請時には、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」の通知に基づき申請された。しかしながら、その時点で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。

（1）海外臨床試験成績

1）海外第Ⅱ相試験（PKU-001<20 年 月～20 年 月>）

本試験で本薬に対する反応性が確認された患者を検証試験（PKU-003）の登録候補とするため、血中 Phe 値が高い（スクリーニング時 600 $\mu\text{mol/L}$ 以上、又は 450 $\mu\text{mol/L}$ 以上；後者はプロトコル改訂により追記）8 歳以上の PKU 患者を対象に、非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 10 mg/kg を 1 日 1 回（朝）投与とされ、投与期間は 8 日間と設定された。

総投与症例数 489 例全例が安全性解析対象であり、投与開始時と投与開始後 8 日目の血中 Phe 値が得られた 485 例が有効性解析対象であった。

有効性の評価項目である投与開始時に対する投与後 8 日目の本薬に対する反応性（定義：投与開始時と比較して投与後 8 日目の血中 Phe 値が 30 %以上低下）を示した症例は 20 % (96/485 例) であった。また、反応性を示した 96 例における血中 Phe 値の平均変化量（平均値 $\pm$ SD）は、 $-391.8\pm185.3 \mu\text{mol/L}$ であった。

有害事象は 47.6% (233/489 例) で認められた。主な有害事象は、頭痛 10.2% (50/489 例)、

下痢 4.9% (24/489 例)、腹痛 4.7% (23/489 例)、上気道感染 3.5% (17/489 例)、悪心 3.3% (16/489 例)であった。重篤な有害事象として、本薬投与終了 2 週間後に 1 例で虫垂炎が認められたが、本薬との因果関係は否定された。因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」という。) は、32.1% (157/489 例) であった。なお、死亡例は認められず、中止例は妊娠した 1 例のみであり、本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : PKU-003<20 年 月~20 年 月>) <評価資料>

PKU-001 試験における 8 日間の投与期間のうち、少なくとも 7 日間の服薬が確認され、かつ投与前値と比べて投与開始後 8 日目の血中 Phe 値が 30%以上低下した患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は、本薬 10 mg/kg 又はプラセボを 1 日 1 回 (朝) 投与とされ、投与期間は 6 週間と設定された。

総登録症例数 89 例 (PKU-001 試験で血中 Phe 値が 30%以上低下した 80 例、スクリーニング時の血中 Phe 値が 600 $\mu\text{mol/L}$ 未満であったものの病歴から血中 Phe 値の高値が確認されていた 3 例、及び血中 Phe 値が 28~30%低下した 6 例) のうち、治験薬未服薬の本薬群 1 例を除く 88 例 (プラセボ群 47 例、本薬群 41 例) が有効性及び安全性解析対象とされた。

主要評価項目である投与前に対する投与後 6 週目の血中 Phe 値の平均変化量 (平均値 $\pm$ SE、投与後 6 週目のデータが欠測の場合は LOCF (Last Observation Carried Forward) 法で補完) はプラセボ群で 6 ± 35.8 $\mu\text{mol/L}$ 、本薬群で -239 ± 38.3 $\mu\text{mol/L}$ であり、プラセボ群に比して本薬群の方が有意に低下した。 ($p<0.001$ 、投与前血中 Phe 値及び治療を共変量とした共分散分析)。本薬群とプラセボ群の平均変化量の差とその 95%信頼区間は -245 $\mu\text{mol/L}$ [$-350, -141$] であった。なお、これらの結果は投与開始後 6 週目のデータが観測された症例のみで行う解析 (Completer 解析) においても同様であった。

副次評価項目である投与前に対する各週の血中 Phe 値の平均変化量 (平均値 $\pm$ SD、 $\mu\text{mol/L}$) は、投与後 1 週目でプラセボ群 -25.7 ± 232.3 及び本薬群 -222.9 ± 192.4 、2 週目で -25.2 ± 260.9 及び -207.0 ± 273.2 、4 週目で 18.5 ± 239.5 及び -255.3 ± 248.4 、6 週目で 2.9 ± 239.5 及び -235.9 ± 257.0 であった。プラセボ群ではほとんど改善がみられなかったのに対し、本薬群では投与後 1 週目から 6 週目にわたって効果が持続した。投与後 6 週目に血中 Phe 値が 600 $\mu\text{mol/L}$ 未満であった患者の割合は、プラセボ群で 23% (11/47 例)、本薬群で 54% (22/41 例) であり、群間に有意差が認められた ($p=0.004$ 、Fisher の直接確率検定)。

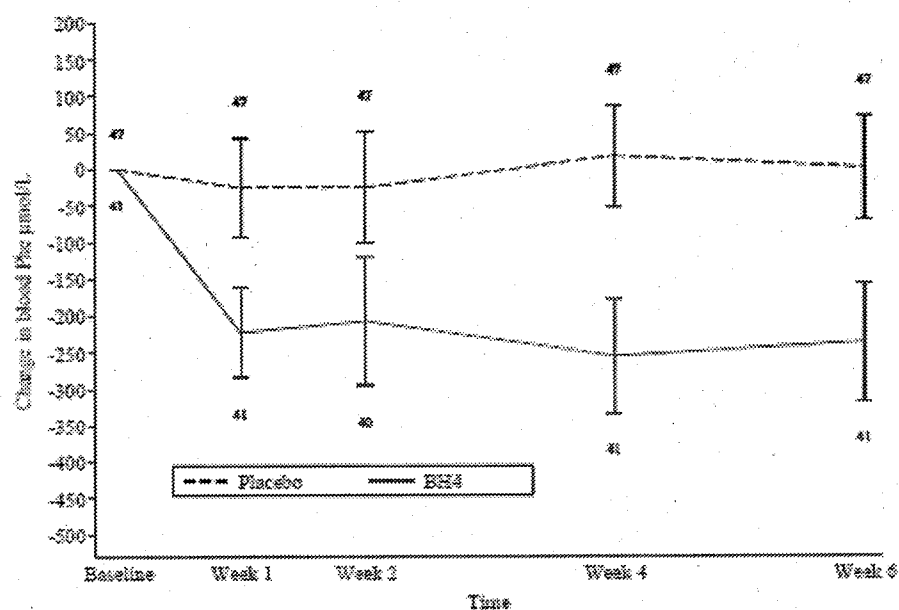


図 BH₄ (本薬) 群及びプラセボ群の血中 Phe 値の平均変化量の推移 (PKU-003)

血中 Phe 値の平均変化量及び 95% 信頼区間を示す。また、グラフ中の数値はその時点でデータの得られた被験者数を示す。

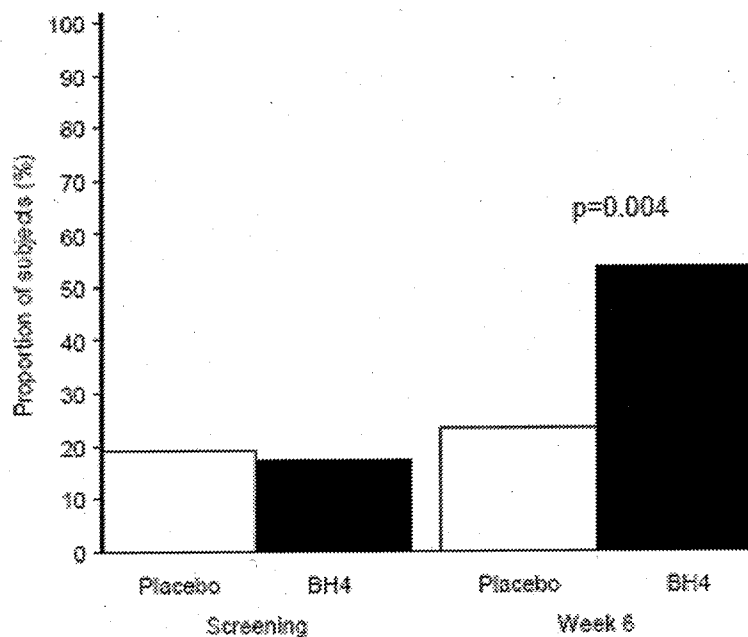


図 投与後 6 週目に血中 Phe 値が 600 μ mol/L 未満となった症例の割合 (PKU-003)

p 値 : Fisher の直接確率検定

有害事象は、本薬群で 51.2% (21/41 例、53 件)、プラセボ群で 72.3% (34/47 例、95 件) に認められた。本薬群とプラセボ群でみられた主な有害事象は、上気道感染がそれぞれ 17.1% (7/41 例) 及び 27.7% (13/47 例)、頭痛が 9.8% (4/41 例) 及び 14.9% (7/47 例)、咽喉頭疼痛

が 7.3% (3/41 例) 及び 0.0%、嘔吐が 4.9% (2/41 例) 及び 8.5% (4/47 例)、下痢が 4.9% (2/41 例) 及び 6.4% (3/47 例)、腹痛が 2.4% (1/41 例) 及び 8.5% (4/47 例)、背部痛が 2.4% (1/41 例) 及び 6.4% (3/47 例)、咳嗽が 0.0% 及び 6.4% (3/47 例) であった。有害事象による中止例及び重篤な有害事象は認められなかった。

副作用は、本薬群 19.5% (8/41 例) 及びプラセボ群 23.4% (11/47 例) で認められた。死亡例は認められなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-3 : PKU-004 < 2011 年 1 月 ~ 2012 年 12 月 >)

PKU-003 試験に登録され、少なくとも 1 回は本薬が投与された 88 例のうち、80 例 (PKU-003 試験におけるプラセボ群 41 例、本薬群 39 例) を対象に、非盲検試験が実施された。用法・用量及び投与期間は、5、20、10 mg/kg/day の順にそれぞれ 2 週間 (強制的用量増減期)、その後 10 mg/kg/day を 4 週間 (用量維持期)、さらに強制的用量増減期の成績をもとに 5、10 又は 20 mg/kg/day のいずれかの用量を固定用量として 12 週間投与 (用量固定期) とされた (合計 22 週間投与)。

主要評価項目は血中 Phe 値の長期管理による効果の持続とされ、10、12、16、20 及び 22 週時の血中 Phe 値の平均変化量で評価された。投与前に対する血中 Phe 値の平均変化量 (平均値 $\pm$ SD、 μ mol/L) は、10 週時-198.8 $\pm$ 314.1、12 週時-224.2 $\pm$ 326.1、16 週時-206.2 $\pm$ 380.4、20 週時-219.9 $\pm$ 352.0、22 週時-190.5 $\pm$ 355.7 であった。

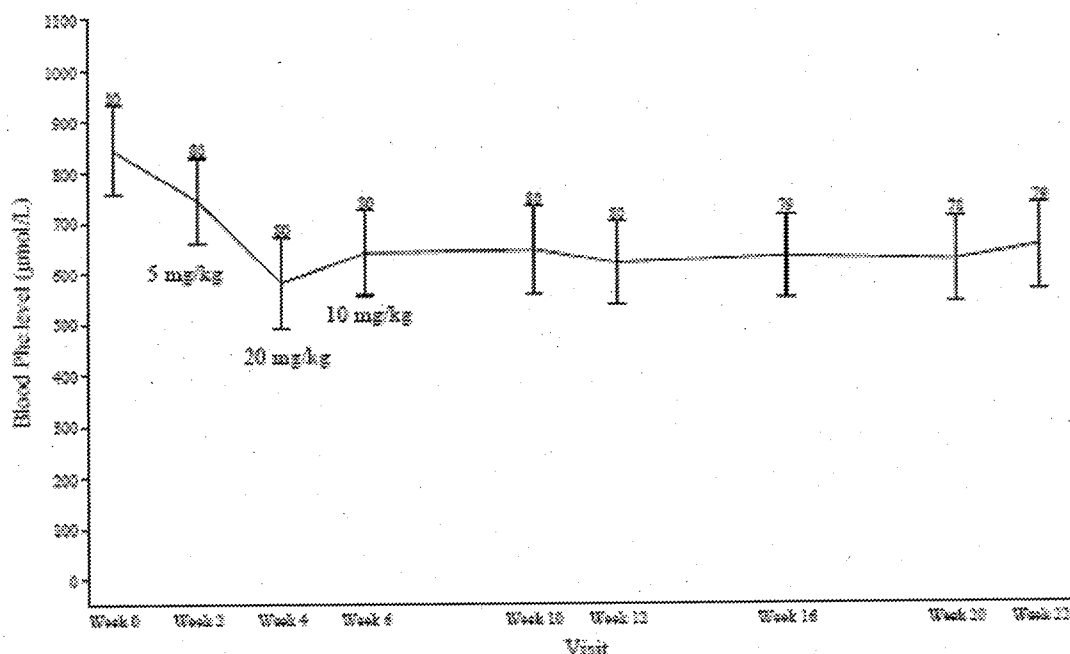


図 血中 Phe 値 (平均値) の推移 (PKU-004)

血中 Phe 値及びその 95%信頼区間を示す。また、グラフ中に記載されている数値は平均値算出に用いた被験者数を示す。

有害事象は、85.0% (68/80 例、260 件) に認められた。主な有害事象の発現率は、頭痛 20.0% (16/80 例)、咽喉頭疼痛 15.0% (12/80 例)、鼻咽頭炎 13.8% (11/80 例)、嘔吐 12.5% (10/80 例)、下痢及び上気道感染各 10.0% (各 8/80 例)、月経困難症 9.1% (3/33 例)、咳嗽 8.8% (7/80 例)、片頭痛 7.5% (6/80 例)、胃腸炎、インフルエンザ及び背部痛各 5.0% (各 4/80 例) であった。重篤な有害事象として、3 例に尿路感染、脊髄損傷及び脛骨骨折が認められたが、本薬との因果関係は否定された。有害事象による中止例はなかった。

副作用の発現率は、38.8% (31/80 例) であった。なお、死亡例は認められなかった。

4) 海外第Ⅲ相試験 (PKU-006<20 年 月~20 年 月>)

スクリーニング時の年齢が4~12歳、血中Phe値が480 $\mu\text{mol/L}$ 以下、血中Phe値が少なくとも1 回360 $\mu\text{mol/L}$ 以上を示した既往歴にて裏付けられた高Phe血症により、臨床的にPKUと診断された患者を対象に、2つのパートによる試験が実施された。

①Part1 (非盲検試験)

90例が組み入れられ、本薬20 mg/kg/dayが8日間投与された。主要評価項目は投与前に対する投与開始後8日目の血中Phe値変化率とされ、30%以上低下した患者をBH₄反応性高Phe血症と診断するとされた。

有効性については、投与前及び投与開始後8日目に血中Phe値が測定された89例中の50例が血中Phe値に係るPart2の選択基準 (投与開始後8日目の血中Phe値変化率が30%以上低下、投与開始8日目の血中Phe値300 $\mu\text{mol/L}$ 以下) を満たした。

安全性については、有害事象は31.3% (28/90例) で認められ、主な有害事象は、腹痛5.6% (5/90例)、頭痛4.4% (4/90例) であった。なお、重篤な有害事象や中止に至る有害事象は認められなかった。

副作用の発現率は、16.7% (15/90例) であった。

②Part2 (二重盲検比較試験)

Part1によって血中Phe値に係る本試験の選択基準を満たした50例のうち45例が組み入れられ、本薬20 mg/kg/day又はプラセボ (本薬群33例、プラセボ群12例) が10週間投与された。

主要評価項目である十分な血中Phe値のコントロールがされている時の投与開始後10週目の一日あたりPhe摂取量 (平均値 $\pm$ SD) は、本薬群で20.9 $\pm$ 15.4 mg/kg/dayであり、投与前のPhe添加量 (0 mg/kg/day) と比べて有意に増加した ($p<0.001$ 、1標本t検定)。また、本薬群では、Phe摂取量の増加 (20.9 $\pm$ 7.6 mg/kg/day) により、本薬投与前のPhe摂取量 (16.8 $\pm$ 7.6 mg/kg/day) の2倍以上のPheが摂取可能となった。

副次評価項目である投与前から投与開始後3週目までの血中Phe値の平均変化量 (平均値 $\pm$ SD) は、本薬群で-148.5 $\pm$ 134.2 $\mu\text{mol/L}$ であり、有意に低下した ($p<0.001$ 、対応のあるt検定)。投与開始後10週目には、Phe摂取量は本薬群で21.0 $\pm$ 2.3 mg/kg/dayであり、プラセボ群の3.3 $\pm$ 3.9 mg/kg/dayに比べて有意に増加した ($p<0.001$ 、血中Phe値 (300 $\mu\text{mol/L}$ 未満、300 $\mu\text{mol/L}$ 以上) 及び投与群を因子とした2元配置分散分析)。

安全性については、有害事象は本薬群で78.8% (26/33例)、プラセボ群で66.7% (8/12例)であった。主な有害事象は、鼻漏が本薬群21.2% (7/33例)、プラセボ群0%、頭痛21.2% (7/33例)、8.3% (1/12例)、咳嗽15.2% (5/33例)、0%、咽喉頭疼痛12.1% (4/33例)、8.3% (1/12例)、下痢12.1% (4/33例)、0%、嘔吐12.1% (4/33例)、0%であった。重篤な有害事象としてレンサ球菌感染と虫垂炎が各群1例ずつ認められたが、いずれも因果関係は否定され、試験期間中に回復した。

副作用の発現率は、本薬群27.3% (9/33例) 及びプラセボ群25.0% (3/12例) であった。臨床検査値、バイタルサイン、一般理学的検査において、本薬群に異常は認められなかった。なお、死亡例は認められなかった。

(2) 国内臨床研究 (5.3.5.2-1 : 特殊ミルク情報.38 :44-59,2002)

BH₄反応性高 Phe 血症に関する治療基準設定専門委員会により、診断を目的とした試験と治療を目的とした試験の二段階に分けた臨床研究が実施された。

1) 診断を目的とした試験

既承認効能である異型高 Phe 血症では、新生児マス・スクリーニングで血中 Phe 値の上昇が認められた症例に BH₄・1回負荷試験 (10 mg/kg) が実施され、投与後 24 時間までの血中 Phe 値の推移、血中及び尿中のプテリジン分析、赤血球ジヒドロプテリジン還元酵素 (以下、「DHPR」という。) 活性をもとに、異常が認められた場合に異型高 Phe 血症と診断される。一方、BH₄・1回負荷試験で血中 Phe 値が低下するにもかかわらず、血中及び尿中のプテリジン分析、赤血球 DHPR 活性に異常が認められないのが BH₄反応性高 Phe 血症と呼ばれるようになった背景から、BH₄反応性高 Phe 血症 (以下、「本疾患」という。) の診断方法が検討された。

①BH₄・1回負荷試験

血中及び尿中のプテリジン分析、赤血球 DHPR 活性に異常がなく、血中 Phe 値が負荷前値に比べて 20%以上低下した場合、及び専門委員との協議により再現性の確認が必要と判断された場合、次の BH₄・4回負荷試験を実施することとされた。

本研究に参加した 12 例のうち、BH₄・1回負荷試験が実施されたのは 11 例 (日齢 14~50) であった (残る 1 例を含めて 6 例では、本研究参加前に既に BH₄・1回負荷試験が実施されていた)。10 例の負荷量は 6.6~11 mg/kg (不明の 1 例を除く)、負荷前の血中 Phe 値は 4.49~19.49 mg/dL であった。負荷後 4~24 時間での血中 Phe 値の最大低下率は 0.4~61.7%であった。BH₄・1回負荷試験が実施された 11 例中 10 例では負荷前値に比べて血中 Phe 値が 20%以上低下したことから、BH₄反応性高 Phe 血症である可能性があるかと判定された。なお、負荷後 4~24 時間での血中 Phe 値の最大低下率が 0.4%であった残る 1 例については、遺伝子解析で PAH 遺伝子に遺伝子変異型 (R241C) が認められたことから、専門委員の判断で BH₄・4回負荷試験に進むことが決定された。なお、本試験において、有害事象は認められなかった。

②BH₄・4回負荷試験

Phe 制限食を中止し、可能な限り普通食下で血中 Phe 値を 6 mg/dL 以上にした上で、本薬を早朝空腹時とその 24 時間後にそれぞれ 10 mg/kg、36 時間後と 48 時間後にそれぞれ 5 mg/kg 経口投与された。血中 Phe 値が負荷前値 10 mg/dL 以上の場合は投与開始 52 時間後の血中 Phe 値の低下率が 20%以上、血中 Phe 値が負荷前値 10 mg/dL 未満の場合は投与開始 52 時間後の血中 Phe 値の低下率が 30%以上、のいずれかを満たした場合、次の BH₄・1 週間投与試験に進むと判定された。ただし判定が困難な場合には、専門委員と協議して BH₄・1 週間投与試験に進むか否かを判定するとされた。

BH₄・4 回負荷試験が実施されたのは 8 例であった。実際の負荷量は、開始時と 24 時間後では 10 又は 11 mg/kg、36 時間後と 48 時間後では 5 又は 5.5 mg/kg であった。負荷前の血中 Phe 値は 4.35~14.00 mg/dL であった。負荷 52 時間後の血中 Phe 値は、3.27~5.94 mg/dL であった。血中 Phe 値の低下率は 9.0~59.4%であり、8 例中の 6 例における血中 Phe 値低下率は 30%以上であった。8 例中の 7 例では、事前に規定した血中 Phe 値低下率の基準を満たした。一方、基準を満たさなかった残る 1 例については、BH₄ 要求量が他の症例より多いため、BH₄ に対する反応性が低い可能性があると判断され、BH₄・1 週間投与試験に進むことが決定された。

有害事象は、2 例に下痢が 2 件認められたが、いずれも重篤なものではなく無処置にて回復した。

③BH₄・1 週間投与試験

Phe 制限食を中止し、可能な限り普通食下で血中 Phe 値を 6 mg/dL 以上にした上で、本薬 20 mg/kg/day (分 3) が 1 週間投与された。1 週間後の血中 Phe 値が投与開始前値に比べて 50%以上低下した場合、及び判定が困難な場合には専門委員と協議して BH₄ 反応性高 Phe 血症と診断するとされた。

BH₄・1 週間投与試験が実施されたのは、BH₄・4 回負荷試験で反応性が認められた 7 例のうちの 5 例、BH₄・4 回負荷試験で反応性が低かったものの専門委員の判断により BH₄・1 週間投与試験に進むことが決定された 1 例 (合計 6 例) であった。

有害事象は、2 例 3 件 (下痢 : 2 例 2 件、肝機能障害 : 1 例 1 件) 認められたが、いずれも軽度なものであった。

2) 治療を目的とした試験

BH₄・1 週間投与試験で血中 Phe 値が投与前値に比べて 50%以上低下し BH₄ 反応性高 Phe 血症と診断された場合、及び専門委員との協議により本薬の長期投与が有用である可能性が高いと判断された場合、治療を目的とした試験 (以下、「長期投与試験」という。) に進むこととされた。

普通食下で 10 mg/kg/day (1 日 3 回に分割) にて投与が開始され、治療目標とする血中 Phe 値は原則として新生児の場合は 2~4 mg/dL とし、新生児以外では PKU 治療指針改訂委員会が示した年齢に相応した目標値 (乳幼児~幼児期前半 : 2~4 mg/dL、乳幼児期後半~小学生前半 : 3~6 mg/dL、小学生後半 : 3~8 mg/dL、中学生 : 3~10 mg/dL、それ以後 : 3~15 mg/dL) に準

拠するとされた。血中 Phe 値が目標値に到達し維持される場合は投与を継続するが、血中 Phe 値、Phe 耐容能、臨床症状等の推移を勘案し必要に応じて減量することとされた。一方、血中 Phe 値が目標値に到達しない又は目標値に維持されない場合には、血中 Phe 値、Phe 耐容能、臨床症状等の推移を勘案し必要に応じて増量することが可能（ただし 20 mg/kg/day を超えない）とされ、副作用がみられた場合は減量又は中止することとされた。20 mg/kg/day の投与によっても血中 Phe 値が目標値に到達しない場合や副作用がみられた場合は、食事療法の併用又は食事療法への切り替えが可能とされた。

長期投与試験が実施されたのは、本研究に参加した 12 例中 9 例（1 例は中止理由不明、2 例の中止理由：本薬の長期安全性について保護者が不安を感じたため、食事療法で十分コントロールできていたため食事療法に切り替えられた）であった。そのうち 8 例（1 例が保護者の希望により中止）では、治療目標の Phe 値に維持された。残る 1 例ではやや血中 Phe 値が高値（9.59 mg/dL）を示したが、投与量が 6.6 mg/kg/day と少なかったことがその原因と考えられた。上記 9 例中 6 例では本薬が単独投与され、残りの 3 例（中止例を含む）では食事療法が併用されていた。9 例の投与期間は 3 ヶ月～4 年 8 ヶ月（平均 15.6 ヶ月）、最終観察日の投与量は 1.7～17.0 mg/kg/day（平均 10.1 mg/kg/day）であった。

表 長期投与試験における症例ごとの治療状況

症例番号	治療状況				
	投与期間 ¹⁾	治療開始年齢	投与量 ²⁾	血中 Phe 値 ³⁾	治療方法
01	9 ヶ月	4 ヶ月	12.2	3.69	食事療法併用
02	11 ヶ月	1 歳 11 ヶ月	16.4	3.4	本薬単独
03	7 ヶ月	6 ヶ月	7.9	3.4	本薬単独
04	7 ヶ月	2 歳 5 ヶ月	13.2	5.3	本薬単独
05	3 ヶ月	2 歳 3 ヶ月	17.0	3.44	本薬単独
06	6 ヶ月	5 歳 3 ヶ月	6.6	9.59	本薬単独
07	1 年 7 ヶ月	2 ヶ月	1.7	3.61	食事療法併用
09	4 年 8 ヶ月	3 ヶ月	8.6	5.0	本薬単独
10	2 年 4 ヶ月	2 ヶ月	7.3	3.1	食事療法併用

¹⁾ 投与開始から最終観察日までの期間、²⁾ 最終観察日の投与量 (mg/kg)、

³⁾ 最終観察日の血中 Phe 値 (mg/dL)

有害事象は、8 例 31 件認められた。主な有害事象は、尿たん白陽性（2 例 3 件）、下痢（1 例 3 件）、突発性発疹、AST 上昇、ヘモグロビン減少、リンパ球増加及び血小板数増多（各 2 例 2 件）、嘔吐及び鼻汁（各 1 例 2 件）であった。なお、嘔吐のため、1 例で本薬が減量され食事療法と併用された。有害事象により本薬の投与が中止された症例はなかった。

<審査の概略>

（１）臨床的位置付けについて

機構は、本疾患における本薬の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在、本疾患に対しては、Phe 摂取を制限する食事療法