

が行われるが、味が劣ることから乳幼児が食事療法を嫌がり普通食を摂ってしまうため、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。そこで、PAH の補酵素である本薬の投与により血中 Phe 値をコントロールすることで、普通食下での治療が可能になることが期待されている。しかしながら、本薬の投与量を 20 mg/kg/day まで増量しても効果が不十分な場合には、食事療法を併用して血中 Phe 値の上昇を防ぐべきであり、また、本薬と食事療法との併用によっても治療目標を達成できない場合は、本薬の投与を中止してより厳格な食事療法に切り替える必要があると考える。これらのことを踏まえ、添付文書の重要な基本的注意の項に、本薬の投与によっても治療目標とする血清 Phe 値に到達しない場合は、食事療法と併用する又は食事療法に切り替える旨を記載して注意喚起を行う。

機構は、食事療法の継続が困難な本疾患患児において、普通食下又は緩和した食事療法との併用下で血中 Phe 値の長期コントロールが期待できる本薬の臨床的意義は大きいと考え、回答を了承した。

(2) 有効性について

1) 主要評価項目の妥当性について

機構は、本疾患において血中 Phe 値を低下させることと、本疾患における真のエンドポイントとの関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。高 Phe 血症において影響を受ける主要組織は脳であり、脳内の Phe 値の上昇によって中枢神経系障害を来し、臨床症状として精神遅滞が発現する。血中 Phe 値と IQ との間には負の相関関係があることが報告されている (Waisbren *et al.*, *Mol Genet Metab* 92: 63-70, 2007)。以上のことから、海外臨床試験等において血中 Phe 値の低下に係る指標を主要評価項目に設定したことは妥当と考える。

機構は、本薬の投与により本疾患患児の知能発達障害が抑制できることを検証した臨床試験成績はないものの、高 Phe 血症患児における中枢神経系障害は脳内の Phe 値の上昇によって発現するとされていること (Nelson *textbook of pediatrics* 18th ed.: 529-532, 2007)、海外の検証的試験 (PKU-003) では血中 Phe 値の平均変化量において、プラセボ群と比較して本薬群では有意な低下が示されたこと等から、海外臨床試験等において血中 Phe 値の低下に係る指標を主要評価項目に設定したことに問題はないと考える。

2) 遺伝子型による有効性の差異について

機構は、本疾患の PAH 遺伝子変異の遺伝子型について、多様な変異が確認されていることを踏まえ、遺伝子型により本薬の有効性に差異が生じる可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本疾患患者は PAH 対立遺伝子の少なくとも片方に軽症型の遺伝子変異を有しており、遺伝子変異部位の違いによって本薬に対する反応性は異なる。しかしながら、BH₄ 負荷試験により血中 Phe 値が一定以上低下することを確認した上で本疾患

と診断されることから、本薬に対する反応性に差異が生じても有効性に影響を及ぼす可能性は低く、また、治療中は血中 Phe 値をもとに本薬に対する反応性が確認され、必要に応じて本薬の用量が調節されることから、遺伝子型により本薬に対する反応性が異なることが臨床的に問題となることはないと考える。

機構は、以下のように考える。遺伝子型の違いにより本薬に対する反応性が異なる可能性がある一方、同一の遺伝子変異を有する患者であっても本薬に対する反応性が異なる可能性があることが報告されていること（岡野善行 他, 特殊ミルク情報 43 : 17-21, 2007）も踏まえると、遺伝子型に基づいて用量調節を行うことは現実的ではないと考える。また、臨床現場では、個々の患者における血中 Phe 値の推移や臨床症状等を勘案して用量が調節され、また、必要に応じて食事療法との併用や食事療法への切り替えも考慮されることから、申請者の説明は妥当と判断し、回答を了承した。

（３）安全性について

１）本薬の高用量投与における安全性について

機構は、異型高 Phe 血症（既承認効能）に対する本薬の通常用量（2～5 mg/kg/day）は、今回効能追加がなされた本疾患に対する通常用量（10 mg/kg/day）よりも低いことから、異型高 Phe 血症に関する国内市販後調査結果から本疾患における本薬の安全性を説明することは困難と考える。このことを踏まえた上で、海外で本薬 10 mg/kg/day 以上が投与された症例の安全性データに基づき、本疾患に対する既承認効能よりも高用量の投与における本薬の安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外臨床試験を二重盲検比較試験（PKU-003 及び PKU-006 Part2）と非盲検試験（PKU-001 及び PKU-006 Part1）に分けて有害事象発現率をまとめたところ、二重盲検比較試験ではプラセボ群 71.2%（42/59 例）、10 mg/kg/day 群 51.2%（21/41 例）、20 mg/kg/day 群 78.8%（26/33 例）であった。一方、非盲検試験では、10 mg/kg/day 群 47.0%（230/489 例）、20 mg/kg/day 群 31.1%（28/90 例）であった。以上のことから、有害事象の発現率は用量に依存しないと考える。また、有害事象の内容を検討したところ、二重盲検比較試験において本薬群（10 及び 20 mg/kg/day 群）で発現率が 5%以上であった有害事象は 16 種類あり、10 mg/kg/day 群ではそのうちの 3 種類（上気道感染 17.1%、頭痛 9.8%、咽喉頭疼痛 7.3%）、20 mg/kg/day 群では 16 種類全て（頭痛及び鼻漏各 21.2%、咳嗽 15.2%、下痢、嘔吐及び咽喉頭疼痛各 12.1%等）が発現していた。一方、プラセボ群でも 7 種類（上気道感染 23.7%、頭痛 13.6%、腹痛 8.5%、嘔吐及び発熱各 6.8%等）が発現していた。非盲検試験において発現率が 5%以上であった有害事象は、10 mg/kg/day 群での頭痛（10.2%）、20 mg/kg/day 群での腹痛（5.6%）のみであった。これら 16 種類の有害事象のうち、重篤と判定されたのは二重盲検比較試験の 20 mg/kg/day 群で発現したレンサ球菌感染（1 例：因果関係なし）のみであり、重症と判定されたのは二重盲検比較試験の 20 mg/kg/day 群で発現した下痢・腹痛（1 例：因果関係あり）と非盲検試験の 10 mg/kg/day 群で発現した頭痛（2 例：因果関係あり）であり、いずれも投与中止

することなく投与が継続された。副作用の発現率は、二重盲検比較試験ではプラセボ群 23.7%、10 mg/kg/day 群 19.5%及び 20 mg/kg/day 群 27.3%、非盲検試験では 10 mg/kg/day 群 31.9%及び 20 mg/kg/day 群 16.7%であった。全有害事象に対する副作用の比率は、二重盲検比較試験の 10 mg/kg/day 群及び 20 mg/kg/day 群ではそれぞれ 38.1%及び 34.6%であり、プラセボ群の 33.3%と同程度であった。一方、非盲検試験では 10 mg/kg/day 群で 67.8%、20 mg/kg/day 群では 53.7%であり、二重盲検比較試験と比べて高値であった。このように、副作用の発現率も有害事象の発現率と同様、用量に依存しないと考えられた。さらに、海外臨床試験における 10 mg/kg/day 以上の投与量で発現率が 5%以上であった 16 種類の有害事象のうち、国内で認められていない事象は、リンパ節症、腹痛、歯痛、発熱、レンサ球菌感染、上気道感染、挫傷、食欲減退等であったが、重篤な副作用は認められなかったこと、重症の副作用は頭痛（2 例）、片頭痛・嘔吐（1 例）、下痢・腹痛（1 例）であったこと、有害事象により投与が中止された症例はなかったこと等から、国内の本疾患患者に 10~20 mg/kg/day の用量範囲で本薬が投与される限り、安全上の問題が生じる可能性は低いと考える。なお、添付文書の副作用の項に海外の副作用発現状況についても記載することで注意喚起を行う。

機構は、今回提出された臨床試験成績からは、有害事象の発現に関して明らかな用量依存性は見出されていないと考える。しかしながら、国内において本疾患について治験が実施されていないこと、低年齢層、特に新生児・乳児についての情報は極めて乏しいことを踏まえると、本疾患に対する本薬投与時の安全性については、製造販売後に全症例を対象に調査を実施し、安全性情報等を収集する必要があると考える。

2) 血中 Phe 値の過度の低下について

機構は、治療により血中 Phe 値が過度に低下した場合の対処法について説明した上で、添付文書等で注意喚起する必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。食事療法により Phe の摂取制限が過剰となった場合には、Phe 欠乏症を引き起こすとされており、その症状として嗜眠、発育不全、食欲不振、貧血、発疹、下痢等があり、死に至ることもあるとされている。一方、Phe の代謝が促進した後に血中 Phe 値が低くなると、PAH のフリー体が増加する。このとき BH_4 が存在すると PAH は BH_4 と結合した状態で存在し、PAH が活性化されず Phe の代謝が進まない調節機構が知られている。つまり、本薬の投与により PAH の酵素活性を回復させて Phe 代謝を促進させる場合は、Phe 摂取が制限されない普通食下であれば、食事療法と比べて血中 Phe 値が過度に低下する可能性は低いと考えられる。なお、血中 Phe 値が低下した場合の対処法として、食事制限を一時的に解除して Phe 摂取量を増やすことが考えられるが、その際、結果として容易に血中 Phe 値が高値を示す可能性があるため、血中 Phe 値を適切に管理することが重要である。「血中 Phe 値の過度の低下」と判断するためのコンセンサスが得られているガイドラインは存在しないが、食事療法ガイドブック（特殊ミルク共同安全開発委員会編集）に、血中 Phe 値が 2 mg/dL 以下に低下した場合には Phe 欠乏症状が出現することがあると記載されていること等から、食事療法

が行われている高 Phe 血症患者の場合、2 mg/dL が「血中 Phe 値の過度の低下」と判断する目安になると考える。また、血中 Phe 値が長期間にわたって 120 μ mol/L (=2 mg/dL) を下回った食事療法実施中の PKU 患者において、IQ が次第に低下したとの報告もある。以上のことから、添付文書に「血中 Phe 値の過度の低下」と判断するための基準を記載できるような状況にはないが、食事療法と併用する場合には Phe 摂取制限による Phe 欠乏症状が発現する可能性は否定できないので、血中 Phe 値を定期的に測定し適正に維持する旨を記載して注意喚起する。

機構は、変異型によっては PAH の活性が向上する可能性もあることから、Phe の血中濃度を適切に管理する必要があると考えるが、血中 Phe 値を適正に維持する場合の下限值について明確な基準はないと思われることから、申請者の対応に特段の問題はないと判断し、回答を了承した。

(4) 用法・用量について

1) 開始用量について

機構は、開始用量を 10 mg/kg とした設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。治療基準設定専門委員会が実施した国内臨床研究では、本疾患が希少疾病の中でも特に患者数の少ない疾患であり、通常の用量設定試験により至適用量を検討することは不可能であったこと、遺伝子変異によって活性が低下している PAH を活性化させるには既承認効能（異型高 Phe 血症）の用量（2～5 mg/kg/day）よりも高用量が必要と考えられたこと、国内で実施されている新生児マス・スクリーニング検査に続く BH₄ 負荷試験が 10 mg/kg 投与で長年行われ、この一連の検査が本疾患発見の契機になったこと、国内臨床研究開始までの国内外の少数例での研究結果、及び海外での使用経験から 10～20 mg/kg/day が臨床用量となる可能性が高いと考えられたこと、本疾患では幼小児を治療対象とすることが多く安全性に配慮する必要があること等を考慮して、開始用量を 10 mg/kg/day とし長期投与試験が開始された。長期投与試験の結果、被験者の発育は良好で、精神遅滞もみられなかったこと等からも、開始用量を 10 mg/kg とすることは妥当と考える。

機構は、開始用量を 10 mg/kg/day とし国内臨床研究が実施され、例数は少ないものの本薬の有効性及び安全性が示唆されたこと、当該臨床研究結果をもとに開始用量を 10 mg/kg/day とした海外の検証的試験（PKU-003）が実施され、当該試験において本薬のプラセボに対する優越性が検証されたこと等から、開始用量を 10 mg/kg/day とすることに特段の問題はないと判断し、回答を了承した。

2) 用量調節について

①増量又は減量する際の判断基準について

機構は、増量又は減量する際の判断基準と方法（変更する量と期間）について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。治療開始後に用量を変更（増量又は減量開始）する場合

は、治療目標となる血中 Phe 値の維持範囲に維持されるように用量調節を行う必要があるため、血中 Phe 値が投与量変更（増量又は減量開始）の判断基準となる。この考え方は異型高 Phe 血症（既承認効能）においても同様であり、全症例の 10 年間にわたる調査結果では、症例ごとに 0.9 ～ 16.7 mg/kg/day の範囲で患児の成長に合わせて用量調節が行われている。国内臨床研究、既承認効能における開発段階からの遡及的な調査を含めた市販後調査結果を加えても、科学的な根拠に基づき推奨される用量調節方法に関する知見は得られておらず、増量又は減量開始の際の判断基準と方法（変更する量と期間）について添付文書では規定していない。なお、本薬については、新生児においても用量調節が容易な低含量の顆粒剤を上市しており、基本的には血中 Phe 値の目標値からの乖離の程度に応じて、探索的な用量調節の際は 5 mg/kg/day 程度の増減、軽微な乖離の場合の用量調節の際は 1 mg/kg/day 程度の増減が臨床現場では行われていくものと考え。また、用量調節する際の観察期間は、効果判定という観点のみでなく、個々の患者の通院状況に合わせて 1 ヶ月に 1 回程度の外来診療間隔で行われていくものと考え。一方、投与中止に関しては、有効性の観点では用量調節と同じく治療目標を達成できない（治療効果が現れない）ことが一義的に投与中止の判断基準になると考える。安全性の観点では、忍容し難い有害事象の発現時に中止されると考えるが、既承認効能での 15 年余の調査、国内臨床研究、海外臨床試験では、有害事象による投与中止例の報告はない。

機構は、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することが必要な薬剤であり、投与中は一定程度の間隔をもって、診察及び血中 Phe 値を含む血液検査等による評価を実施した上で、用量の増減を必要に応じて検討すべきであると考え、本疾患は患者数が少ない疾患であり最適な用量調節法を検討することが困難である現状に鑑みて、回答を了承した。

②最高用量について

機構は、用法・用量の項に最高用量の記載がなされていないことについて、国内暫定治療基準には、1 日投与量は 20 mg/kg を超えないものとし、副作用がみられた場合は減量するか中止する旨の記載があること、国内臨床研究での最終観察日における被験者の用量は 1.7～17.0 mg/kg/day であり 20 mg/kg/day 未満であったこと、海外臨床試験（PKU-003、PKU-004 及び PKU-006）においても 20 mg/kg/day までの用量設定となっており、20 mg/kg/day を超える用量については臨床試験で評価されていないこと、本申請後に米国で承認された塩酸サプロブテリン錠（KuvanTM）の処方情報には、1 日 20 mg/kg に増量して 1 ヶ月間投与しても血中 Phe 値が低下しない場合には中止する、1 日 20 mg/kg を超える用量については臨床試験で検討されていないと記載されていること等から、最高用量を 20 mg/kg/day とすることを検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。既承認効能においては、15 年余にわたる治療実績から本疾患と同様の用法・用量で治療目標の血中 Phe 値を維持できる患者ごとの最適な用量が設定されていること、既承認効能では 20 mg/kg/day を超える用量を必要とした患児が存在したこと、最高用量を設定することにより臨床現場では治療に窮することが懸念されたこと等から、申請

時には最高用量を設定していなかった。しかしながら、本照会事項を受けて、国内暫定治療基準を設定した委員会の専門医と協議を重ねた結果、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に、1日20 mg/kgを超える使用経験は少ない、原則として1日20 mg/kgを超える投与は行わない旨を記載することとした。

機構は、海外臨床試験成績や国内臨床研究結果等から判断すると、本疾患においては最高用量を20 mg/kg/day とすることが適当と考えるが、専門協議の議論を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

3) 投与回数について

機構は、海外臨床試験が1日1回投与で行われ、また、米国で承認された KuvanTMも1日1回投与とされていることを踏まえた上で、国内の投与回数を1~3回とすることの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本疾患では遺伝子変異のためにPAHの活性が低下しているが、本薬はPAHを活性化させてPheの代謝を亢進させる。PAHの多くは肝臓に存在しているため、本薬の作用臓器は肝臓と考えられる。10 mg/kgをヒトに投与したときのC_{max}は約50 ng/mLであり、ラットのデータ(ラットの肝臓中濃度は血漿中濃度の約15倍)に基づいて算出すると、ヒトの肝臓中濃度は約750 ng/gと推測される。この濃度は本薬のラット肝PAH活性に対するK_m値(5.17 μM、1623 ng/mL)よりも低かったことから、治療濃度範囲では濃度の上昇に伴ってPAH活性が亢進すると推察される。体内のPhe低下量(≡血中Phe値の低下)は“Phe分解速度(=PAH活性)×時間”で示されるが、AUCも血漿中濃度×時間の関数であり、Pheの分解速度(=PAH活性)と血漿中濃度の間には比例関係が成立することから、Phe低下量はAUCに依存することになる。本薬の1日投与量を3分割投与した場合と単回投与した場合では、理論的にC_{max}は異なるものの、AUCは同じ値になる。したがって、AUCが同じであるならば1日の投与回数によらずに体内Phe低下量に違いは生じないと推察され、このような治療濃度範囲では、1日3回投与と1日1回投与による血漿中濃度推移の相違は、血中Phe値の低下に影響を及ぼさないと考えられる。

機構は、以下のように考える。投与回数の比較検討はなされておらず、投与回数が異なっても同様の有効性及び安全性が得られることを支持する臨床データはないと考える。しかしながら、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することが必要な薬剤であること、本疾患は患者数が少ない疾患であり、新たに投与回数の比較検討を行うことは困難と考えられること、国内臨床研究での長期投与試験は1日3回投与で実施され、安全上の大きな問題はみられず一定の有効性がみられたこと等から、1日1回投与としなくても臨床的に大きな問題が生じる可能性は低いと判断し、回答を了承した。

(5) 製造販売後調査について

申請者は、BH₄反応性高Phe血症を対象に使用実態下での本薬の有効性、安全性等に関する

問題点・疑問点を把握することを目的とし、効能追加承認時から再審査期間終了半年前までの全例調査を計画している。

機構は、計画内容は概ね妥当と考えるが、当該調査の詳細について更なる検討を求めているところである。

(6) その他

審査の過程において、申請資料の記載内容について、申請者に多くの不手際があったため、その事実確認等に多くの時間を費やさざるを得なかった。申請者には、今後、このようなことを繰り返すことがないよう、改善を望む。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

適合性書面調査結果及び GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査の結果、特に問題は認められなかったこと、また、海外で実施された臨床試験についても書面による調査が実施され、問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の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。しかしながら、日本人での検討症例は限られており、本薬の有効性及び安全性の評価には限界があること、本薬は長期にわたって使用される薬剤であること等から、本薬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。

以上を踏まえ、専門協議での検討において特に問題ないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 20 年 5 月 7 日

1. 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

2. 審査内容

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は以下の点について検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1.及び2.(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

(1) 最高用量について

機構は、国内暫定治療基準における 1 日投与量の上限値、国内臨床研究における投与経験、海外臨床試験における 1 日投与量の上限値、米国における承認用量等を考慮して、1 日最高用量を 20 mg/kg とすることが適当であると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。一方、一部の専門委員からは、患者の症状により 1 日 20 mg/kg を超える用量が必要となるケースもあり得ることから、十分な観察下で行う等の一定の条件下で 1 日 20 mg/kg を超える用量の投与を可能にしておくことも必要であるとの意見が述べられた。

機構は、国内に本疾患の治療薬はなく、フェニルアラニン（以下、Phe）摂取を制限する食事療法のみが唯一の治療法であることを考慮すると、十分な観察下で行う等の一定の条件下で 1 日 20 mg/kg を超える用量の投与を可能にしておくことも必要であるとの専門委員の意見は重要であると受け止め、必要な場合に 1 日 20 mg/kg を超える用量の投与が可能となるよう、「用法・用量」の項で最高用量を規定せず、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、1 日 20mg/kg を超える使用経験が少ないことから、原則として 1 日 20 mg/kg を超える用量の投与は行わない旨を注意喚起するとして申請者の見解に大きな問題はないと判断した。

(2) 製造販売後調査について

機構は、日本人での検討症例が極めて限られていること、ビオプテン顆粒 2.5%（以下、本剤）は長期に亘って投与される薬剤であることから、本剤の長期投与時の安全性及び有効性について、製造販売後に全症例を対象とした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、集積された情報を速やかに臨床現場へ提供することで、本剤の適正使用に必要な措置を講じる必要があると考える。以上を踏まえ、機構は、本剤の安全性及び有効性を評価する上で必要と考える観察項目や観察頻度、実施可能性等を考慮して、製造販売後調査実施計画書（案）を提示するよう求めた。

申請者は、製造販売後調査等基本計画書（案）及び実施計画書（案）を提示した上で、以下のように説明した。製造販売後調査については、本剤の長期投与による安全性及び有効性を検討するために、全症例を対象とした使用成績調査を実施する。調査項目は、鑑別診断に関する情報や治療経過（1日投与量と投与回数、体重あたりの投与量、投与期間、投与量変更理由、併用薬や食事療法に係る情報等）に加え、安全性については、有害事象の種類（臨床検査値異常を含む）、程度、処置、本剤との因果関係の有無等について検討する。また、本剤の長期使用による有効性については、血清Phe値の推移、身体症状・発達状況等から検討する。

機構は、回答を了承した。

（3）審査報告（1）の訂正

申請者は、審査報告（1）確定後、単回投与試験（「4.臨床に関する資料」（ii）の（2）1）参照）及び海外第Ⅲ相試験（PKU-006）（「4.臨床に関する資料」（iii）の（1）4）参照）の記載内容に誤りがあった旨報告し、訂正を申し出た。

機構は、本記載内容の変更は誤字等に基づくものであり、本剤の評価に影響しないことから、以上の訂正を了承するとともに、審査報告（1）を以下のとおり訂正する。なお、今後、製造販売承認申請書、添付資料及び追加資料等については、記載内容を予め十分精査した上で提出するよう申請者を指導した。

10 頁下から 6 行目 健康成人男子 12 例 → 健康成人男子 6 例

17 頁下から 12 行目 45 例が組み入れられ、 → 、45 例が解析対象とされた。

3. 総合評価

以上のとおり、提出された資料に基づき審査を行った結果、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。

本剤は希少疾病用医薬品に該当することから、再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。

【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. テトラヒドロピ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)

【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。