

審議結果報告書

令和 7 年 12 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①セピエンス顆粒分包250mg、②同顆粒分包1000mg
[一 般 名] セピアプテリン
[申 請 者 名] PTCセラピューティクス株式会社
[申請年月日] ①令和6年12月26日、②令和7年2月27日

[審 議 結 果]

令和7年12月3日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

令和7年11月13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] ①セピエンス顆粒分包 250 mg、②同顆粒分包 1000 mg

[一般名] セピアプテリン

[申請者] PTC セラピューティクス株式会社

[申請年月日] ①令和6年12月26日

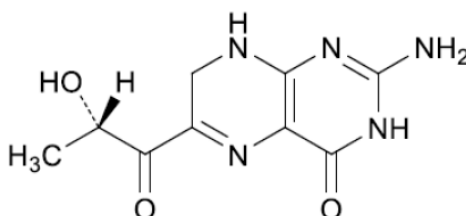
②令和7年2月27日

[剤形・含量] ①1包中にセピアプテリン 250 mg を含有する顆粒剤

②1包中にセピアプテリン 1000 mg を含有する顆粒剤

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式： C₉H₁₁N₅O₃

分子量： 237.22

化学名：

(日本名) 2-アミノ-6-[(2*S*)-2-ヒドロキシプロパノイル]-7,8-ジヒドロプテリジン-4(3*H*)-オン

(英名) 2-Amino-6-[(2*S*)-2-hydroxypropanoyl]-7,8-dihydropteridin-4(3*H*)-one

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (R6薬) 第612号、令和6年6月19日付け医薬薬審発0619第1号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のフェニルケトン尿症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[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カ月以上2歳未満では1日7.5 mg/kgまで、2歳以上では1日20 mg/kgまでの範囲で適宜減量すること。

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

[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。

審査報告 (1)

令和7年10月10日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] セピエンス顆粒 25% (「①セピエンス顆粒分包 250 mg、②同顆粒分包 1000 mg」に変更予定)
- [一般名] セピアプテリン
- [申請者] PTC セラピューティクス株式会社
- [申請年月日] ①令和6年12月26日
②令和7年2月27日
- [剤形・含量] ①1包中にセピアプテリン 250 mg を含有する顆粒剤
②1包中にセピアプテリン 1000 mg を含有する顆粒剤

[申請時の効能・効果]
フェニルケトン尿症

[申請時の用法・用量]
通常、セピアプテリンとして1日1回 60 mg/kg を食後服用する。なお、2歳未満の小児には以下の小児の年齢別1日投与量にしたがって食後服用する。

年齢	1日量
0カ月～6カ月未満	7.5 mg/kg/日
6カ月～12カ月未満	15 mg/kg/日
12カ月～2歳未満	30 mg/kg/日

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	36
8. 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機構の判断.....	62
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	62

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、Censa Pharmaceuticals Inc により開発された、セピアプテリンを有効成分とする顆粒剤であり、BH₄の内因性前駆体であるセピアプテリンと同一の化合物である。

PKUは、PAHの遺伝子変異によるPAHの機能低下により高Phe血症を呈する常染色体潜性の先天性アミノ酸代謝異常症である(Transl Pediatr 2015; 4: 304-17)。Pheは必須アミノ酸の一つであり、食事から摂取されたPheは内因性タンパクの合成に用いられる。Pheは、PAHとその補酵素であるBH₄による酵素反応を介してTyrに変換され、Tyr代謝経路で分解されるが、PKU患者においては、PAHの遺伝子変異による酵素活性の低下に伴い血中Phe濃度が上昇し、小児においては、無治療の場合に脳の発達障害をきたすことで、重度の精神発達遅滞等を引き起こし、成人においても、てんかん、けいれん、振戦、うつ状態、認知機能の低下等の様々な神経障害や精神障害をきたす(新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019)。

本邦におけるPKUの発症率は約7万人に1人で、新規患者は年間約20例と報告されており、1977～2023年の累計で844例のPKU患者が確認されている(こども家庭庁成育局母子保健課報告「先天性代謝異常等検査実施状況」(令和5年度))。

PKUに対する治療では、食事療法(Pheの摂取量制限)が重要となるが、Pheの摂取量制限では栄養不足にならないよう注意する必要があることに加え、厳格なPheの摂取量制限は患者の負担が大きく、遵守は容易ではないことから、食事療法のみではPKU患者における血中Phe濃度を治療管理目標の範囲に維持することは困難であり、加齢に伴いその傾向は顕著になるとの報告もある(Transl Pediatr 2014; 3: 49-62、Ann Nutr Metab 2012; 61: 289-95)。PKUに対する薬物治療として、本邦ではサプロプテリン塩酸塩製剤及びペグバリアーゼ(遺伝子組換え)製剤が承認されている。サプロプテリン塩酸塩については、その有効成分であるBH₄のバイオアベイラビリティや細胞内への移行性が低いこと等から、反応するPKU患者は限られている(IDrugs 2007; 10: 805-13、Lancet 2007; 370: 504-10)。また、ペグバリアーゼ(遺伝子組換え)は、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応のリスクがあり、さらに小児PKU患者に対する適切な用法・用量が設定されていない。以上より、PKUの薬物治療に対するアンメットメディカルニーズが存在する。

本薬は、細胞内に移行してPAHの補酵素であるBH₄に変換される。また、BH₄は薬理的シャペロンとしてPAHに作用しPAH分子を安定化させることで(J Biol Chem 2010; 285: 30686-97)、低下したPAHの機能を是正することが期待され、本薬自体もシャペロン機能を有する可能性がある。さらに、本薬はBH₄と比較して細胞膜を介した輸送能が高いと考えられ、BH₄として投与したときと比較して細胞内でのBH₄濃度を高めることが可能と考えられる。このような作用機序及び薬物動態学的特性に基づき、本薬はPKU患者において上昇した血中Phe濃度を低下させることが期待され、一部のサプロプテリン塩酸塩に反応性を示さない患者においても本剤による有効性が期待できる可能性がある。

申請者は、PKU患者を対象とした海外第III相試験(PTC923-MD-003-PKU試験)及び国際共同第III相試験(PTC923-MD-004-PKU試験)等により、PKUに対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、製造販売承認申請を行った。

海外では、本剤はPKUに係る効能・効果で2025年6月に欧州連合(EU)で、2025年7月に米国で承認されており、2025年10月現在、欧州及び米国を含む5の国又は地域で承認されている。

なお、本剤は、フェニルケトン尿症を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定(指定番号(R6薬)第612号、令和6年6月19日付け医薬品審発0619第1号)されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は黄色～橙色の粉末であり、性状、融点、旋光度、解離定数、分配係数、透過性、吸湿性、結晶多形、光学異性体、溶解性について検討されている。原薬には、少なくとも7種類の結晶形（結晶形A～G）が認められているが、実生産における製造方法では結晶形■のみが生成され、安定性試験において結晶形の変化は認められないことが確認されている。

原薬の化学構造は、NMR (¹H-及び¹³C-NMR)、MS、FT-IR、UV-VIS、粉末X線回折、単結晶X線構造解析、動的水分吸着測定法、キラルHPLC及び旋光度により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は■を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
純度試験（類縁物質、鏡像体過剰率）	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
結晶形	製造方法、規格及び試験方法
粒子径	規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法

重要工程として、■工程及び■¹⁾■²⁾■³⁾工程が設定されている。また、重要中間体として、■¹⁾、■²⁾■³⁾及び■⁴⁾が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC、粉末X線回折）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、鏡像体過剰率（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、微生物限度、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

1) ■
2) ■
3) ■
4) ■

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 5ロット	5±3℃	—	二重の低密度ポリエチレン袋 () 入り) +アルミニウム袋 (ヒートシール) +高密度ポリエチレンドラム	36 カ月 ^{a)}
加速試験	パイロット 5ロット	25±2℃	60±5%RH		6 カ月

a) カ月まで安定性試験継続中

以上より、原薬のリテスト期間は、) 入りの二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これをアルミニウム袋に入れてヒートシールし、高密度ポリエチレンドラムに入れて2~8℃で保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1包中に原薬 250 mg 又は 1000 mg を含有する顆粒剤である。製剤には、イソマル水和物、結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、キサントガム、スクラロース、ステアリン酸マグネシウム及び軽質無水ケイ酸が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は混合及び篩過、) 造粒及び粉碎、混合、充てん、包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。) 造粒及び粉碎工程が重要工程とされ、混合及び充てん工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表3)。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	規格及び試験方法
純度試験 (類縁物質)	製造方法、規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
微生物限度	製造方法
残留溶媒	製造方法
元素不純物	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (HPLC (保持時間)、HPLC (フォトダイオードアレイ検出器))、純度試験 [類縁物質 (HPLC)]、水分、製剤均一性 [含量均一性試験 (HPLC)]、溶出性 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。なお、審査の過程において、製剤均一性の試験方法が質量偏差試験から含量均一性試験 (HPLC) に変更された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	製剤規格	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	250 mg	パイロット 各 6 ロット	25℃	60%RH	[REDACTED]	36 カ月 ^{a), b)}
	1000 mg					
中間的試験	250 mg	パイロット 各 6 ロット	30℃	75%RH	/[REDACTED] /アルミニウム	36 カ月 ^{a), b)}
	1000 mg					
加速試験	250 mg	パイロット 各 6 ロット	40℃	75%RH	/[REDACTED] [REDACTED]袋	6 カ月
	1000 mg					

a) 基準ロット 6 ロットのうち、3 ロットは [REDACTED] カ月、3 ロットは [REDACTED] カ月までの結果が得られている。

b) [REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

以上より、製剤の有効期間は、[REDACTED] / [REDACTED] / アルミニウム / [REDACTED] 袋で遮光し室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤であるイソマル水和物が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、イソマル水和物は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、イソマル水和物について、提出された資料に基づき本剤における使用に特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において特定の PAH 遺伝子変異に対する本薬の PAH 活性に対する影響等が、*in vivo* において PKU モデル動物を用いた本薬の血中 Phe 濃度、肝臓中の PAH 活性への影響等が検討された。副次的薬理試験として、各種受容体等に対する本薬の結合性が検討された。安全性薬理試験として、心血管系、呼吸系及び中枢神経系に対する影響が検討された。以下に、主な試験の成績を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 PAH 遺伝子変異における PAH 活性に対する影響 (CTD4.2.1.1-1)

62 種類の変異型の PAH 対立遺伝子を COS-7 細胞にそれぞれ一過性に導入し、本薬 (5 又は 20 $\mu\text{mol/L}$) とともに 48 時間インキュベーションした。COS-7 細胞の細胞溶解物に対して、L-Phe (1 mmol/L) 及び BH₄ (75 $\mu\text{mol/L}$) を添加して 1 時間インキュベーションした後、L-Phe の代謝物である L-Tyr の量を測定

することで、PAH 活性を検討した。また、PKU 患者において高い頻度で認められる 15 種類の変異型の PAH 遺伝子型⁵⁾に対しても同様の検討を行い、PAH 活性を検討した。

その結果、無処置時と比較して本薬処置時に 2 倍以上の PAH 活性を示した対立遺伝子又は遺伝子型は、62 種類の変異型の PAH 対立遺伝子のうち、本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ 処置時で 4 種類⁶⁾、本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ 処置時で 17 種類⁷⁾、15 種類の変異型の PAH 遺伝子型のうち、本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ 処置時で 7 種類⁸⁾、本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ 処置時で 10 種類⁹⁾であった。

3.1.1.2 PAH タンパク質の熱変性に対する影響 (CTD4.2.1.1-1)

野生型又は変異型 (R68S 変異型、R261Q 変異型及び Y417H 変異型) の PAH タンパク質に BH_4 又は本薬 (いずれも 43 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、25°C から 60°C まで 1.2°C/分 で温度を上昇させ、8-アニリノ-1-ナフトレンスルホン酸と結合した際の蛍光の変化を測定した。この結果から PAH タンパク質の低温転移温度の midpoint ($T_{m1/2}$) 及び高温転移温度の midpoint ($T_{m2/3}$)¹⁰⁾ を算出することで、 BH_4 又は本薬による各 PAH タンパク質の安定化作用を評価した。無処置時又は BH_4 若しくは本薬を 30 分間処置した際の、各 PAH タンパク質における $T_{m1/2}$ 及び $T_{m2/3}$ は表 5 のとおりであり、 BH_4 処置時と同様に、本薬処置により、無処置時に比較して $T_{m1/2}$ 及び $T_{m2/3}$ が上昇する傾向が示された。

表 5 各 PAH タンパク質における $T_{m1/2}$ 及び $T_{m2/3}$

	野生型			R68S 変異型 ^{a)}			R261Q 変異型 ^{b)}			Y417H 変異型 ^{c)}		
	無処置	本薬	BH_4	無処置	本薬	BH_4	無処置	本薬	BH_4	無処置	本薬	BH_4
$T_{m1/2}$ (°C)	41.7	43.3	46.4	40.9	40.9	43.1	38.3	41.0	45.1	35.6	38.3	44.7
$T_{m2/3}$ (°C)	48.2	49.4	52.2	46.2	50.4	51.5	45.1	47.0	51.9	45.5	45.8	51.5

a) ヒト PAH タンパクのサブユニットのうち、N 末端制御ドメイン (Ser2~Ser110) における遺伝子変異

b) ヒト PAH タンパクのサブユニットのうち、触媒ドメイン (Asp112~Arg410) における遺伝子変異

c) ヒト PAH タンパクのサブユニットのうち、オリゴマー化ドメイン (Ser411~Lys452) における遺伝子変異

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 PKU モデルマウスにおける PAH 酵素活性等への影響 (CTD4.2.1.1-2)

PAH 遺伝子変異 (R261Q 変異型¹¹⁾) を有する PKU モデルマウス (12~16 週齢、雌雄 5 例/群) に対し、本薬 (10、30 若しくは 100 mg/kg) 又は溶媒¹²⁾を単回経口投与し、その 1 時間後に L-Phe (200 mg/kg) を腹腔内投与した。L-Phe の投与前日及び L-Phe の投与 0.5~6 時間後における血中 Phe 濃度を測定した。また、試験終了後に肝臓を摘出し、ウェスタンブロッティングにより肝臓内の PAH タンパク質濃度を測定するとともに、肝ホモジネートと鉄イオン、L-Phe 及び BH_4 を混合した際に生成した L-Tyr を測定することで肝臓内の PAH 活性を検討した。

その結果、溶媒群に対する本薬 10、30 及び 100 mg/kg 群の $\text{AUC}_{0-6\text{h, blood}}$ (血中 Phe 濃度-時間曲線) の比 (平均値 \pm 標準誤差) は、それぞれ $86.30 \pm 7.48\%$ 、 64.81 ± 3.54 及び $54.98 \pm 5.62\%$ であった。また、溶

5) PKU 患者の遺伝子型のデータベースにおいて、欧州で最も頻度が高いとされる 15 種類の変異を対象とした。

6) F39L、I65T、H170Q 及び P407S

7) F39L、G46S、L48S、F55L、I65S、I65T、A202T、S310Y、S359A、E390G、V399A、F402L、P407S、R408Q、R408W、Y471H 及び IVS10-11G>A

8) R261Q+R408W、IVS121G>A+R408W、IVS1011G>A+R408W、P281L+R408W、R408W+Y414C、R261Q+R261Q 及び R408W+R252W

9) 脚注 8) の 7 種類に加え、R158Q+R408W、IVS1011G>A+IVS1011G>A 及び L48S+R408W

10) $T_{m1/2}$ では PAH の触媒ドメイン及び制御ドメインのアンフォールディングが、 $T_{m2/3}$ では PAH の不可逆的な変性及び凝集が発生する。

11) PAH 遺伝子変異のうちヒトで最も発生頻度の高い変異の 1 つ (Nat Commun 2021; 12: 2073)

12) セルロース、グリセリン及びシロ糖を含む懸濁用溶媒

媒群に対する本薬群の肝臓中の PAH タンパク質量及び PAH 活性の溶媒群に対する比は、表 6 のとおりであった。

表 6 肝臓における PAH タンパク質濃度及び PAH 活性の溶媒群に対する比

投与群	例数	PAH タンパク質濃度 ^{a)}	PAH 活性 ^{a)}
溶媒	5	100.00±35.99	100.00±37.66
本薬 10 mg/kg	5	99.59±27.15	125.40±43.86
本薬 30 mg/kg	5	96.95±120.1	180.90±51.63
本薬 100 mg/kg	5	133.2±73.72	299.40±68.23

平均値±標準偏差

a) 溶媒群の平均値で本薬群の個々の値を除いた後、各群の平均値を算出した。

3.1.2.2 本薬投与後の組織中 BH₄ 濃度 (CTD4.2.2.3-1、2)

雄性 C57BL/6 マウス (8~10 週齢、3 例/時点) に、本薬又は BH₄ (いずれも 20、60 又は 180 mg/kg) を単回経口投与し、投与 0.5、1、2、4 及び 8 時間後における肝臓及び腎臓中の BH₄ 濃度を測定した結果、本薬投与時の肝臓及び腎臓中の BH₄ 濃度の C_{max} は、BH₄ 投与時の BH₄ 濃度の C_{max} に比較して腎臓で 1.14~2.13 倍、肝臓で 2.26~4.01 倍であった。

3.2 副次的薬理試験 (CTD4.2.1.2-1)

94 種類の各種受容体等に対する本薬 (10 µmol/L) の影響を検討した結果、いずれにおいても 50%を超える阻害又は活性作用は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬の心血管系、呼吸系及び中枢神経系に及ぼす影響は、一部は反復投与毒性試験 (「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照) において評価され、結果は表 7 のとおりであった。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
心血管系	HEK293 細胞 (4 標本/群)	hERG 電流	0 ^{a)} 、30 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-1
	サル (雌雄各 3 例/群)	心電図 (麻酔下)	0 ^{b)} 、100、300、1000 mg/kg 1 日 1 回 14 日間	経口	影響なし	4.2.1.3-5
	サル (雌雄各 4 例/群)		0 ^{b)} 、30、100、300 mg/kg 1 日 1 回 13 週間		影響なし	4.2.1.3-6
	サル (雌雄各 6 例/群)		0 ^{b)} 、30、100、300 mg/kg 1 日 1 回 9 カ月間		影響なし	4.2.1.3-7
呼吸系	SD ラット (雌 10 例/群)	一回換気量、分時換気量、 呼吸数 (プレチスモグラフィ)	0 ^{c)} 、100、300、1000 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-3
	SD ラット (雄 10 例/群)		0 ^{c)} 、30、100、300 mg/kg			4.2.1.3-4
中枢神経系	SD ラット (雄 10 例/群)	FOB 法	0 ^{c)} 、100、300、1000 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-3
	SD ラット (雌 10 例/群)		0 ^{c)} 、30、100、300 mg/kg			4.2.1.3-4

a) 137 mmol/L 塩化ナトリウム、4 mmol/L 塩化カリウム、2 mmol/L 塩化カルシウム、1 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L グルコース、10 mmol/L HEPES (pH7.4)

b) セルロース、グリセリン及びシヨ糖を含む懸濁用溶媒

c) 2.5%グリセリン及び27%スクロースを含む溶液

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。PKU は、PAH の遺伝子変異により酵素活性が低下し、血中 Phe 濃度が上昇することで様々な神経障害や精神障害をきたす疾患である。

本薬は、PAH の補酵素である BH₄ の内因性前駆体であるセピアプテリンと同一の化合物であり、細胞内に取り込まれた後、BH₄ に変換される。また、本薬は、薬理的シャペロンとして PAH の構造を安定化させる (Nat Rev Dis Primeers 2021; 7: 36) ことで、PAH の活性を増大させる機能も有すると考えられる。効力を裏付ける *in vitro* 試験の結果から、複数の変異型 PAH 遺伝子を導入した細胞において無処置時と比較して本薬処置時に PAH 活性が増加すること、及び PKU モデルマウスを用いた *in vivo* 試験の結果から、溶媒投与時と比較して、本薬投与により肝臓の PAH 活性が高値となり、血中 Phe 濃度が低値となることが示されていることから、本薬は血中 Phe 濃度を低下させ、PKU に対する効果が期待されると考える。

次に、PKU に対する治療薬の 1 つとして、合成 BH₄ 製剤であるサブプロプテリン塩酸塩が本邦で承認されていることから、本薬とサブプロプテリンとの作用機序の異同について検討した。BH₄ は疎油性であるため、細胞内に取り込まれるには、血中にて酸化的反応を介して BH₂ に変換される必要がある。BH₂ として細胞内に取り込まれると、DHFR により BH₄ に還元される (Mol Genetics Metab 2005; 86: S2-10、Metabolism 2022; 128: 155116 等)。一方で、本薬は BH₄ と比較して細胞膜を介した輸送能が高く、本薬として細胞内への移行が可能であり、細胞内に取り込まれた本薬は BH₄ に変換される。したがって、BH₄ として投与した場合の血中での BH₂ への代謝の必要性や血中からの排泄経路の存在も考慮すると、BH₄ として投与した場合と比較して本薬として投与した方が効率的に BH₄ を細胞内に供給することができると思定される(「6.R.1 本薬又はサブプロプテリン投与時における体内動態の比較について」の項を参照)。ラット好塩基球白血病細胞株を用いた検討において、BH₄ 処置時と比較して本薬処置時に細胞内のピオプテリン (BH₄ の酸化体) の濃度が上昇することが報告されており (Pteridines 1996; 7: 154-6、Mol Genetics Metab 2008; 94: 410-6 等)、また、正常マウスを用いた検討において、BH₄ 投与時と比較して本薬投与時に肝臓中及び腎臓中の BH₄ 濃度 (C_{max}) が高値であったことも示されている(「3.1.2.2 本薬投与後の組織中 BH₄ 濃度」の項を参照)。

また、以下の点を踏まえると、本薬自体にも PAH の構造を安定化させる薬理的シャペロンとしての作用があると考えられる。

- ・ ヒト PAH タンパク質は、N 末端制御ドメイン、触媒ドメイン及びオリゴマー化ドメイン等のサブユニットから主に構成され (Int J Mol Sci 2021;22: 6539)、BH₄ は PAH の触媒ドメインに結合することで PAH の構造を安定化させると考えられるが、本薬も BH₄ と同様にプテリン骨格を有することから、PAH の触媒ドメインに結合すると考えられる。
- ・ 効力を裏付ける *in vitro* 試験の結果から、BH₄ 処置と同様に、本薬処置により一部の変異型 (R261Q 変異型及び Y417H 変異型) の PAH タンパク質では熱変性に対する安定化作用を示した。

以上の検討のとおり、本薬の投与はサブプロプテリン塩酸塩の投与よりも細胞内の BH₄ 濃度を高めることが可能であり、また、本薬自体もシャペロン作用を有することから、サブプロプテリン塩酸塩と比較して、PKU に対し高い有効性を示す可能性があるものと考えられる。

なお、PKU には 3000 種類以上の PAH 遺伝子変異が存在しており、効力を裏付ける試験においてすべての PAH 遺伝子変異を対象とした検討はなされていないこと、及び同一の PAH 遺伝子変異を有する患

者であっても治療反応性が異なること (Mol Genet Metab 2019; 127: 1-11) から、各 PAH 遺伝子変異に対する本薬の反応性を事前に予測することは困難であり、臨床における本剤の投与の適否は、本薬の治療反応性を患者毎に確認し、個別に検討する必要があると考える。

副次的薬理試験では、本薬がオフターゲット相互作用を生じる可能性は示されず、安全性薬理試験からは心血管系、呼吸系及び中枢神経系に対する影響を示唆する結果は認められなかったことから、臨床使用における懸念は示唆されていないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序について、実施された効力を裏付ける試験の結果や申請者の説明を踏まえると、本薬投与後に細胞内において PAH の補酵素である BH₄ に変換されることにより、PKU に対する本薬の有効性は期待できるものと考えられる。また、サプロプテリンとの作用機序の異同に関して、申請者は BH₄ に加えて本薬自体が PAH に対する薬理的シャペロンとしての機能を有する可能性がある旨を説明しているが、実施された効力を裏付ける試験からは、必ずしも明確な根拠は得られておらず、PKU に対する作用において、本薬又は BH₄ の薬理的シャペロンとしての機能がどの程度寄与するかも不明である。したがって、現時点では薬理作用の観点から BH₄ と明確な差異があるとまでは判断し難い。なお、薬物動態学的な観点からの検討については、「6.R.1 本薬又はサプロプテリン投与時における体内動態の比較について」の項で議論する。

また、BH₄ は PAH の補酵素として機能することから、PAH の機能が完全に欠損した患者等では本剤投与による効果は限定的と想定される。さらに、効力を裏付ける試験ではすべての PAH 遺伝子変異を対象に検討はされておらず、また、同一の PAH 遺伝子変異を有する患者であっても治療反応性が異なることが報告されているとの説明を踏まえ、ヒトにおける本剤投与時の有効性や本剤の投与対象については「7.R.1 有効性について」及び「7.R.3 臨床的位置付け及び効能又は効果について」の項で引き続き検討する。安全性薬理試験の結果については、心血管系、呼吸系及び中枢神経系に対する安全性上の懸念は示されていないものと判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬又は本薬の ¹⁴C 標識体をマウス、ラット、イヌ及びサルに単回経口投与したときの薬物動態が検討された。また、マウス、ラット、ウサギ及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された。本薬濃度及び活性代謝物の BH₄ 濃度の測定には HPLC-MS/MS 法が用いられ、血漿中本薬濃度の定量下限はマウスで 10.0 ng/mL、ラット、ウサギ、イヌ及びサルで 11.1 ng/mL、血漿中 BH₄ 濃度の定量下限はマウスで 10.0 ng/mL、ラット及びサルで 11.1~22.2 ng/mL、ウサギ及びイヌで 11.1 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法及び定量的全身オートラジオグラフィ法が用いられた。以下に主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-2~4, 4.2.2.3-3)

雄性マウス、雄性ラット、雄性イヌ及び雄性サルに本薬を単回経口投与したときの本薬及び BH₄ の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。なお、マウス、ラット及びサルにおいて、血漿中本薬濃度はほとんどの時点で定量下限未満であり、薬物動態パラメータは算出されなかった。

表 8 本薬を単回経口投与したときの本薬及びBH₄の薬物動態パラメータ

測定対象	動物種	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本薬	イヌ	30	4 例	808±72.5	2420±315	2.00 [1.00, 2.00]	1.50±0.358
BH ₄	マウス	100	3 例/時点	3290	16500	2	—
		300	3 例/時点	5520	38200	2	2.24
	ラット	100	6 例	1049±158	7408±432	2 [2, 4]	3.9±0.37
	イヌ	30	4 例	1010±53.2	6830±765	2.00 [2.00, 4.00]	6.34±1.52
	サル	50	4 例	715±117	4240±911	2.00 [2.00, 4.00]	4.10±0.818

マウス：平均値（各測定時点の平均値から算出）、ラット、イヌ及びサル：平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

—：未算出

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

a) マウスでは AUC_{0-24h}：投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

ラット、イヌ及びサルでは AUC_{0-t}：投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2-5、4.2.3.2-7、4.2.3.5.2-4、4.2.3.5.4-1)

雌雄ラット、雌雄サル、妊娠ウサギ及び雌雄幼若ラットに本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの本薬及びBH₄の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。なお、雌雄ラットにおいて、血漿中本薬濃度はほとんどの時点で定量下限未満であり、薬物動態パラメータは算出されなかった。

表9 本薬を反復経口投与したときの本薬及びBH₄の薬物動態パラメータ

測定対象	動物種	用量 (mg/kg)	例数	測定時点	C _{max} (ng/mL)		AUC ^{a)} (ng·h/mL)	
					雄	雌	雄	雌
本薬	サル	30	4例	1日目	40.6±23.9	25.9±8.30	184±154	26.2±18.3
			4例	91日目	34.5±15.7	11.3, 18.1 ^{d)}	50.9±10.7	4.53, 5.65 ^{d)}
		100	4例	1日目	49.3±11.7	51.3±23.9	187±85.9	174±133
			4例	91日目	77.4±11.6 ^{e)}	29.5±13.3	156±49.2 ^{e)}	58.6±41.9
		300	4例	1日目	77.7±23.3	111±91.1	325±171	370±447
			4例	91日目	60.1±36.0	26.2±5.00	113±35.9	75.2±52.0
	妊娠ウサギ ^{b)}	100	2~3例/時点	1日目	—	345	—	1100
			2~3例/時点	13日目	—	266	—	642
		300	2~3例/時点	1日目	—	669	—	2800
			2~3例/時点	13日目	—	576	—	1650
		1000	2~4例/時点	1日目	—	1240	—	7800
			2~3例/時点	13日目	—	707	—	3340
	幼若ラット ^{c)}	10	5例/時点	1日目	73.3	45.3	164	103
			4~5例/時点	6日目	181	148	—	—
		30	4~5例/時点	1日目	274	359	727	480
			4~5例/時点	6日目	176	328	—	—
		100	3~5例/時点	1日目	687	734	3330	2610
			4~5例/時点	6日目	3380	1120	2750	3450
BH ₄	ラット	30	3例/時点	1日目	689	615	5010	4120
			3例/時点	91日目	623	796	4540	3910
			3例/時点	182日目	710	915	4830	4410
		100	3例/時点	1日目	1780	2060	11700	11900
			3例/時点	91日目	1490	1920	11300	10400
			3例/時点	182日目	1680	1770	14000	9590
	200	2~3例/時点	1日目	3320	3140	21400	21200	
		3例/時点	91日目	2440	2580	20200	12900	
		3例/時点	182日目	2380	3200	24100	18100	
	サル	30	4例	1日目	623±159	192±65.3	5374±3250	1340±164
			4例	91日目	443±68.2	313±147	3088±471	2077±1109
		100	4例	1日目	844±268	728±512	5540±693	4753±2644
			4例	91日目	2457±627 ^{e)}	861±352	7611±1441 ^{e)}	5850±4064
		300	4例	1日目	1029±104	867±124	6763±998	5829±1537
			4例	91日目	1435±477	1345±448	5652±2439	8970±3307
	妊娠ウサギ ^{b)}	100	2~3例/時点	1日目	—	1410	—	8180
			2~3例/時点	13日目	—	1020	—	5080
		300	2~3例/時点	1日目	—	2550	—	17700
2~3例/時点			13日目	—	1680	—	9400	
1000		2~4例/時点	1日目	—	4580	—	35700	
		2~3例/時点	13日目	—	2310	—	16300	
幼若ラット ^{c)}	10	4~5例/時点	1日目	883	827	8870	8130	
		4~5例/時点	6日目	856	830	10600	10800	
	30	4~5例/時点	1日目	2290	2220	23400	22200	
		4~5例/時点	6日目	2620	3460	26900	32100	
	100	3~5例/時点	1日目	7350	6140	77500	64100	
		4~5例/時点	6日目	9480	8410	92000	86400	

ラット及びウサギ：平均値（各測定時点の平均値から算出）、サル：平均値±標準偏差、—：未算出、2例以下は個別値

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積

a) ラット及びウサギではAUC_{0-24h}：投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

サルではAUC₀₋₄：投与後0時間から定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

b) 妊娠7日目から19日目まで投与された

c) 生後4日目から9日目まで投与された

d) 2例、e) 3例

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD4.2.2.3-2~4)

雄 Long-Evans ラット (11例) に本薬の¹⁴C 標識体 (30 mg/kg) を単回経口投与したときの投与後1、2、4、8、24、48、72、168 及び 504 時間における各組織中の放射能濃度が測定された。評価したいずれ

の組織においても放射能濃度は投与後 1～24 時間に最高値を示し、AUC_{0-t} の組織中/血漿中放射能濃度比が高値 (3.5 以上) であった組織 (放射能濃度比) は、膀胱壁 (266.63)、盲腸粘膜 (29.73)、大腸壁 (21.77)、小腸壁 (14.61)、肝臓 (9.60)、食道壁 (5.25)、腎皮質 (4.96)、腎臓 (4.07) 及び腎髄質 (3.89) であった。また、脳、髄膜及び脊髄の AUC_{0-t} の組織中/血漿中放射能濃度比は、それぞれ 0.11、0.48、0.02 であり、非有色皮膚 (0.93) 及び有色皮膚 (0.74) では皮膚中放射能濃度推移は同程度であった。投与後 168 時間に放射能が検出された組織は、副腎皮質、副腎、副腎髄質、甲状腺、肝臓、腎皮質及び血液であり、投与後 504 時間では血液を除き、検出限界未満に減少した。

雄性 CD-1 マウス (3 例/時点) に本薬 (300 mg/kg) を単回経口投与したときの血漿、肝臓、腎臓及び脳中の本薬及び BH₄ の濃度が測定された。本薬について、血漿中及び組織中濃度はほとんどの時点で定量下限未満であり、PK パラメータは算出されなかった。BH₄ について、血漿に対する各組織における C_{max} 及び AUC_{0-24 h} の比 (組織/血漿) は、肝臓では 8.70 及び 7.64、腎臓では 4.24 及び 4.58、脳中では 0.040 及び 0.103 であった。

雄性 C57BL/6 マウス (8～10 週齢、3 例/時点) に対し、本薬又は BH₄ (いずれも 20、60 又は 180 mg/kg) を単回経口投与した結果、投与 0.5、1、2、4 及び 8 時間後での肝臓及び腎臓中における本薬又は BH₄ の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10 本薬又は BH₄ を単回経口投与したときの本薬及び BH₄ の薬物動態パラメータ

測定対象	投与群		例数	C _{max} (nmol/g)		AUC _{0-t} (nmol·h/g)		t _{max} (h)	
	投与	用量 (mg/kg)		肝臓	腎臓	肝臓	腎臓	肝臓	腎臓
本薬	本薬	20	3 例/時点	—	0.098	—	0.0245	—	0.50
		60	3 例/時点	0.271	0.281	0.0678	0.0702	0.50	0.50
		180	3 例/時点	19.3	4.44	4.83	1.11	0.50	0.50
BH ₄	本薬	20	3 例/時点	9.46	4.62	32.9	20.5	0.50	2.00
		60	3 例/時点	13.8	9.72	63.1	35.6	2.00	0.50
		180	3 例/時点	26.6	31.5	112	75.1	2.00	1.00
	BH ₄	20	3 例/時点	2.36	3.42	14.9	8.83	1.00	1.00
		60	3 例/時点	4.89	8.55	23.3	23.6	1.00	1.00
		180	3 例/時点	11.8	14.8	38.6	47.2	2.00	2.00

平均値、—：未算出

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度—時間曲線下面積

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝 (CTD4.2.2.4-5)

ラット、ミニブタ、サル の肝臓及び腎臓の S9 画分に本薬の ¹⁴C 標識体 (50 μmol/L) を添加し、37°C で 1 時間インキュベーションしたとき、未変化体の残存率 (肝臓及び腎臓) はそれぞれ、ミニブタで 82.1 及び 62.14%、サルで 0.67 及び 1.04% であり、ラットではいずれにおいても検出されなかった。各動物種の添加放射能に対する BH₄ 又は BH₂ 由来の放射能の割合について、肝臓 S9 画分ではそれぞれラットで 24.31 及び 19.48%、ミニブタで 4.53 及び 2.74%、サルで 2.06 及び 74.98% であり、腎臓 S9 画分ではそれぞれラットで 20.36% 及び 28.28%、ミニブタで 5.38% 及び 4.56%、サルで 0.80 及び 66.58% であった。それ以外の本薬の代謝物として 2～4 種類が認められた。

4.3.2 *in vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD4.2.2.4-1~2)

雄性ラット (24 例、3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 (100 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までに血漿中には 6 種類の代謝物が認められた。血漿中放射能濃度の AUC_{0-t} に対する本薬又は各代謝物由来の放射能濃度の AUC_{0-t} の割合 (平均値) は、本薬で 0.91%、 BH_4 で 0.85% であり、 BH_2 は検出されなかった。その他の主な代謝物として、M269/1,2¹³⁾ で 39.4% であった。

雄性サル (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 (50 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに血漿中には 8 種類の代謝物が認められた。血漿中放射能濃度の AUC_{0-t} に対する本薬又は各代謝物由来の放射能濃度の AUC_{0-t} の割合 (平均値) は、本薬で 0.27%、 BH_4 で 0.28% であり、 BH_2 は検出されなかった。その他の主な代謝物として、M381/1¹⁴⁾ で 16.1% であった。

4.3.2.2 尿中、糞中及び胆汁中代謝物 (CTD4.2.2.4-1~2)

雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 (100 mg/kg) を単回投与したとき、投与後 24 時間までに尿中には 9 種類の代謝物が認められた。投与放射能に対する本薬又は各代謝物の放射能の割合 (平均値、以下同様) は、本薬で 0.27% 以下¹⁵⁾、 BH_4 で 2.93%、 BH_2 で 1.05% であり、その他の代謝物で 0.11~1.93% であった。糞中には 10 種類の代謝物が認められ、投与放射能に対する本薬又は各代謝物の放射能の割合は、本薬で 20.7%、 BH_4 は認められず、 BH_2 で 3.89% であり、その他の代謝物で 0.93~25.1% であった。胆管カニューレを挿入した雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 (100 mg/kg) を単回投与したとき、投与後 24 時間までに胆汁中には 9 種類の代謝物が認められ、投与放射能に対する本薬又は各代謝物の放射能の割合は、本薬で 0.06% 以下、 BH_4 は認められず、 BH_2 では 0.02% であり、その他の代謝物で 0.02~0.13% であった。

雄性サル (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 (50 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後 72 時間までに尿中には 12 種類の代謝物が認められ、投与放射能に対する本薬又は各代謝物の放射能の割合 (平均値、以下同様) は、本薬で 0.19% 以下¹⁵⁾、 BH_4 で 0.52%、 BH_2 では 0.95% であり、その他の代謝物で 0.07~1.50% であった。投与後 48 時間までに糞中には 16 種類の代謝物が認められた。投与放射能に対する本薬又は各代謝物の放射能の割合は、本薬で 7.42% 以下、 BH_4 は認められず、 BH_2 では 0.67% 以下¹⁶⁾ であり、その他の代謝物で 0.18~9.33% であった。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD4.2.2.5-1~2)

雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 (100 mg/kg) を単回投与したとき、投与放射能に対する投与後 168 時間までの尿中累積排泄率 (平均値、以下同様) は 9.21%、糞中累積排泄率は 84.70% であった。胆管カニューレを挿入した雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 (100 mg/kg) を単回投与したとき、投与後 72 時間までの胆汁中排泄率は 0.57% であった。

雄性サル (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 (50 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与放射能に対する投与後 168 時間までの尿中累積排泄率 (平均値、以下同様) は 7.12%、糞中累積排泄率は 31.12% であった。

13) 本薬が酸化、水素化、メチル化等を受けた代謝物

14) 本薬が酸化/脱水素化、酸化的脱アミノ化、グルタミン酸抱合等を受けた代謝物

15) 本薬とプテリンとの共溶出のため、本薬とプテリンを合計した量で算出した。

16) M240/2 (本薬が酸化的脱アミノ化、水素化等を受けた代謝物) との共溶出のため、 BH_2 と M240/2 を合計した量で算出した。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績と、4.R.1 の検討結果も踏まえると、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると考える。

4.R.1 本薬の組織分布に基づく安全性について

申請者は、以下のように説明している。雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬由来の放射能は全身に広く認められ、特に消化管、肝臓及び腎臓の組織に最も多く分布し、副腎、甲状腺、腎臓及び肝臓の組織で長時間の分布が認められた（「4.2.1 組織分布」の項を参照）。ラットを用いた 13 週間及び 26 週間反復投与毒性試験（本薬 30～200 mg/kg/日）では、消化管、肝臓、副腎及び甲状腺に重要な所見は認められていないものの、腎臓においては、100 mg/kg/日投与時に、過形成を伴う尿細管変性・再生、集合管における結晶沈着等が認められた（「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照）。これらの腎臓の所見は可逆的であり、26 週間反復投与毒性試験における無毒性量である 30 mg/kg/日投与時の BH_4 の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は、臨床最大用量（60 mg/kg/日）での臨床曝露量¹⁷⁾と比較してそれぞれ約 2.4 倍及び 1.5 倍であった。

臨床試験における消化管、肝臓及び腎臓に関連した安全性データについて、消化管に関連した副作用（下痢、腹痛、変色便等）の発現が認められたが、すべて非重篤で大部分が軽度で回復しており、本薬の消化管への影響は臨床的に大きく懸念すべきリスクではないと考えられた。また、肝臓、腎臓、副腎及び甲状腺に関連する有害事象について、安全性上問題となる発現傾向は認められなかった。

以上より、本薬又はその代謝物が多く分布する組織である消化管、肝臓、腎臓、副腎及び甲状腺について、臨床試験では消化管に関連した副作用が認められたものの、標準的な治療の範囲で管理可能であり、これらの組織において本薬の臨床使用時に問題となる安全性の懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の組織分布の観点から、本薬の臨床使用時に問題となる安全性の懸念は認められていないとした申請者の説明は妥当と判断する。本薬投与時の安全性については、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.4 用法・用量について」の項において、引き続き議論する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物試験及びその他の試験（光毒性試験、不純物の毒性試験）が実施された。以下に、主な試験成績を記述する。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。ラット及びマーモセットを用いた反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2-3 及び 4.2.3.2-6）において、初回投与後の本薬に関連した毒性変化は 1000 mg/kg の投与まで認められなかった。

17) PKU 患者を対象とした PTC923-MD-003-PKU 試験において、2 歳以上の PKU 患者に本剤 60 mg/kg を経口投与したときの本剤投与初日における血漿中 BH_4 の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (2990 ng·h/mL)

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた最大 26 週間の反復投与毒性試験、マーモセットを用いた最大 9 カ月の反復投与毒性試験等が実施された (表 11)。その結果、ラットに腎臓所見が認められた。

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験では、その大部分の血液サンプルにおける本薬の血漿中濃度は LLOQ 未満であった。一方、本薬の無毒性量 (30 mg/kg/日) における本薬の活性代謝物 BH₄ の曝露量 (AUC_{0-24h}: 4620 ng・h/mL) は、臨床最大用量 (60 mg/kg/日) で投与したときの臨床曝露量¹⁾と比較すると約 1.5 倍であった。

表 11 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	2 週 (1 回/日) + 休薬 2 週	0 ^{a)} 、100、300、1000	なし	1000	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	経口	13 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{a)} 、30、100、300	300: 腎臓蒼白、斑状腎、腎臓重量の高値、血清尿素・血清クレアチニン濃度の高値、尿細管結晶沈着、尿細管変性 回復性: あり	100	4.2.3.2-4
雌雄ラット (SD)	経口	26 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{a)} 、30、100、200	200: 腎臓の表面不整、血清尿素・血清クレアチニン濃度の高値、膀胱の肥大・結石、膀胱粘膜上皮の過形成・扁平上皮化生、尿管・尿細管の拡張 ≥100: 腎臓の色調変化、結晶沈着 (尿細管又は腎盂)、尿細管の変性・再生・過形成、腎臓の炎症・間質性線維化 回復性: あり	30	4.2.3.2-5
雌雄サル (マーモセット)	経口	2 週 (1 回/日) + 休薬 2 週	0 ^{a)} 、100、300、1000	なし	1000	4.2.3.2-6
雌雄サル (マーモセット)	経口	13 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{a)} 、30、100、300	なし	300	4.2.3.2-7
雌雄サル (マーモセット)	経口	9 カ月 (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{a)} 、30、100、300	なし	300	4.2.3.2-8

a) セルロース、グリセリン及びビショ糖を含む懸濁用溶媒が投与された。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、並びにラットを用いた小核試験及びコメット試験が実施された (表 12)。その結果、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では染色体異常が誘発されたが、2 種類の *in vivo* 遺伝毒性試験では陰性の結果が示されたことから、申請者は、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと説明している。

表 12 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	-/+	0 ^{a)} 、312.5、625、1250、2500、5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	染色体異常試験	培養ヒトリンパ球	+ (3 時間)	0 ^{a)} 、0.25、0.5、1 mM	陽性	4.2.3.3.1-2
			- (3 時間)	0 ^{a)} 、0.25、0.5、1 mM		
- (20 時間)	0 ^{a)} 、0.25、0.5、1 mM					
in vivo	小核試験及びコメット試験	雄ラット (SD) 血液及び肝臓		0 ^{b)} 、100、300、1000、2000 mg/kg/日、3 日間経口投与	陰性	4.2.3.3.2

a) DMSO が用いられた。

b) セルロース、グリセリン及びショ糖を含む懸濁用溶媒が投与された。

5.4 がん原性試験

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (rasH2 Tg) マウスを用いた 26 週間反復経口投与がん原性試験が実施された (表 13)。その結果、rasH2 Tg マウスを用いたがん原性試験においてがん原性は認められなかった。なお、申請者は、ICH S1B(R1)ガイドラインを踏まえ、製造販売承認後にラットを用いた 2 年間がん原性試験を実施する予定であると説明している。

表 13 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	結果						非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD	
			主な所見	用量 (mg/kg/日)							
雌雄マウス (Tg-rasH2)	経口	26 週 (1 回/日)		腫瘍性病変及び非腫瘍性病変	0 ^{a)}	0 ^{b)}	30	100	300	1000	雄 300 雌 1000
			匹		雄 25 雌 25	雄 25 雌 25	雄 25 雌 25	雄 25 雌 25	雄 25 雌 25		
			腫瘍性病変及び非腫瘍性病変	特記事項なし							

a) セルロース、グリセリン及びショ糖を含む懸濁用溶媒が投与された。

b) 逆浸透脱イオン水が投与された。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット又はウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 14)。その結果、生殖発生毒性は認められなかった。

表 14 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	雄：同居 28 日前から安楽死前日まで 雌：同居 15 日前から妊娠 7 日まで (1 回/日)	0 ^{a)} 、30、100、300	毒性変化なし	一般毒性：300 生殖機能：300 初期胚発生：300	4.2.3.5.1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7~17 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、100、300、1000	毒性変化なし	母動物の一般毒性：1000 胚・胎児発生：1000	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7~19 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、100、300、1000	毒性変化なし	母動物の一般毒性：1000 胚・胎児発生：1000	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、30、100、300	毒性変化なし	母動物の一般毒性：300 F1 出生児の発生及び発育：300	4.2.3.5.3

a) セルロース、グリセリン及びショ糖を含む懸濁用溶媒が投与された。

5.6 幼若動物試験

幼若ラットを用いた毒性試験が実施された（表 15）。その結果、幼若ラットに毒性変化は認められなかった。

表 15 幼若動物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	10 週 (生後 4~70 日) (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{a)} 、5/30 ^{b)} 、10/100 ^{b)} 、30/300 ^{b)}	なし	30/300	4.2.3.5.4-2

a) セルロース、グリセリン及びシヨ糖を含む懸濁用溶媒又はセルロース及びリン酸三ナトリウムを含む懸濁用溶媒が投与された。

b) 成熟ラットと比較して新生児ラットでは本薬投与時の BH₄ 曝露量が高いことを踏まえて、生後 4~28 日の本薬の投与量を 5、10 又は 30 mg/kg/日、生後 29~70 日の本薬の投与量を 30、100 又は 300 mg/kg/日とした。

5.7 その他の試験

5.7.1 光毒性試験

Balb/c マウス 3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施された（表 16）。その結果、陰性であった。

表 16 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i> 光毒性試験	Balb/c マウス 3T3 線維芽細胞	3T3 細胞を 1.78~111 µg/mL の本薬で約 1 時間処理後、UVA 5 J/cm ² 及び UVB 23 mJ/cm ² を約 35 分間照射した。ニュートラルレッド処理後、540 nm で吸光度を測定し、光刺激係数 (PIF) 及び平均光効果 (MPE) を算出して本薬の光毒性を評価した。	陰性	4.2.3.7.7

5.7.2 不純物の毒性試験

不純物に関する毒性試験が実施された（表 17）。ICH-M7(R2)ガイドラインに基づき、原薬中に存在する不純物 CC-02 及び CC-14 の細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、いずれの不純物も変異原性陽性を示した。申請者は、これらの不純物の量を毒性学的懸念の閾値 (TTC) 以下で管理していると説明している。

また、ラットを用いた原薬及び製剤に含まれる不純物 (CC-49、CC-75、CC-77、CC-06、CC-80、CC-10、CC-11 及び CC-18) の 28 日間反復経口投与毒性試験において毒性変化は認められず（表 17）、さらに、*in vivo* 遺伝毒性試験 (CTD4.2.3.3.2) 及びがん原性試験 (CTD4.2.3.4.1) では、これらの不純物を含む被験物質が使用されており、これらの試験の結果等より、申請者は原薬及び製剤の不純物の安全性は確認されたと説明した。

表 17 不純物の毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD	
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験 ^{a)}	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	—/+	0 ^{b)} 、1.0、2.5、5.0、10、25、50、100、 250、500、1000 µg/plate	陽性	4.2.3.7.6-2
	細菌を用いた復帰突然変異試験 ^{a)}	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	—/+	0 ^{c)} 、5.0、10、25、50、100、250、500、 1000 µg/plate	陽性	4.2.3.7.6-3
in vivo	ラット 28 日間反復経口投与毒性試験	雌雄ラット (SD)	/	0 ^{d)} 、100 ^{e)} 、300 ^{e)} 、0 ^{f)} 、100 ^{g)} mg/kg/日	毒性 変化 なし	4.2.3.7.6-6
	ラット 28 日間反復経口投与毒性試験	雌雄ラット (SD)	/	0 ^{h)} 、100 ^{b)} 、100 ⁱ⁾ 、100 ^{j)} 、5.6 ^{k)} mg/kg/日	毒性 変化 なし	4.2.3.7.6-7

a) CTD4.2.3.7.6-2 では被験物質として CC-02、CTD4.2.3.7.6-3 では被験物質として CC-14 が用いられた。

b) アセトンが用いられた。

c) DMSO が用いられた。

d) 脱イオン水が投与された。

e) 製剤不純物 CC-49 () を area% 並びに原薬不純物 CC-49 ()、CC-77 ()、CC-06 () 及び CC-10 () を、それぞれ area%、area%、area%、area% 含む製剤が投与された。

f) セルロース、グリセリン及びシロ糖を含む懸濁用溶媒が投与された。

g) 原薬不純物 CC-11 () を area% 含む原薬が投与された。

h) 原薬不純物 CC-80 () 及び製剤不純物 CC-06 () をそれぞれ area% 及び area% 含む試料が投与された。

i) 製剤不純物 CC-75 () を area% 含む試料が投与された。

j) 製剤不純物 CC-77 () を area% 含む試料が投与された。

k) () % で CC-18 () を含む試料が投与された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、非臨床毒性試験の成績を踏まえると、本薬の非臨床毒性は適切に評価されており、非臨床毒性試験からは臨床使用における特段の懸念は示されていないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発において、処方異なる顆粒剤（バイアル製剤及び顆粒分包製剤）が使用され、主な臨床試験で用いられた製剤の内訳は、表 18 のとおりであった。臨床試験で使用された顆粒分包製剤と市販予定製剤の処方同一であるが、製法の変更が行われており、製法の変更前後で同等性/同質性が確認された。

なお、以降においては、PKU-002 試験は 002 試験、PTC923-MD-003-PKU 試験は 003 試験、PTC923-MD-004-PKU 試験は 004 試験と記載する。

表 18 各製剤が用いられた主な臨床試験

製剤の種類 (本薬含量)	開発の相 (試験名)	
	国際共同試験	海外試験
バイアル製剤 ^{a)} (175 mg)	—	第 I 相試験 (PKU-001 試験 PBD-001 試験 PTC923-MD-005-HV 試験) 第 II 相試験 (PKU-002 試験)
顆粒分包製剤 ^{b)} (250 mg、1000 mg)	第 III 相試験 (PTC923-MD-004-PKU 試験)	第 I 相試験 (PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験、PTC923-DDI-101-HV 試験、PTC923-TQT-102-HV 試験) 第 III 相試験 (PTC923-MD-003-PKU 試験)

—：該当なし

a) 結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム及びアスコルビン酸を添加剤とし、本薬 175 mg を含む製剤

b) 申請製剤

ヒト生体試料中の本薬の定量には LC-MS/MS 法が用いられ、ヒト血漿中本薬濃度の定量下限は PKU-001 試験及び PBD-001 試験では 0.474 ng/mL、それ以外の試験では 0.750 ng/mL、ヒト CSF 中本薬濃度の定量下限は 0.237 ng/mL であった。ヒト生体試料中の BH₄ の定量には LC-MS/MS 法が用いられ、ヒト血漿中 BH₄ 濃度の定量下限は PKU-001 試験及び PBD-001 試験では 0.483 ng/mL、それ以外の試験では 0.500 ng/mL、ヒト CSF 中 BH₄ 濃度の定量下限は 0.483 ng/mL であった。生体試料中及びヒトマスバランス試験における放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法又は加速器質量分析が用いられた。生物薬剤学に関する参考資料として、相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した試験 (PTC923-MD-005-HV 試験) の成績が提出された。以下に主な試験の成績を示す。

6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験 (CTD5.3.1.2-1 : PTC923-MD-005-HV 試験 (パート A) <2021 年 11 月～2022 年 7 月>参考資料)

外国人健康成人 (目標治験参加者数 18 例) を対象に、バイアル製剤 (175 mg) 及び顆粒分包製剤 (250 mg) を単回経口投与したときの薬物動態を検討するため、無作為化非盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期にバイアル製剤又は顆粒分包製剤 20 mg/kg を低脂肪食摂取後 30 分以内に単回経口投与、第 3 期及び第 4 期にバイアル製剤又は顆粒分包製剤 60 mg/kg を低脂肪食摂取後 30 分以内に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 3 日間以上とされた。

総投与例数 18 例¹⁸⁾が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、バイアル製剤投与に対する顆粒分包製剤投与の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24 h} の幾何平均値の比 (顆粒分包製剤/バイアル製剤) とその 90%信頼区間は、20 mg/kg 投与時では 0.739 [0.553, 0.988] 及び 0.670 [0.470, 0.954]、60 mg/kg 投与時では 0.848 [0.667, 1.077] 及び 0.938 [0.672, 1.309] であり、BH₄ の C_{max} 及び AUC_{0-24 h} の幾何平均値の比 (顆粒分包製剤/バイアル製剤) とその 90%信頼区間は、20 mg/kg 投与時では 0.892 [0.811, 0.980] 及び 0.903 [0.834, 0.978]、60 mg/kg 投与時では 0.815 [0.735, 0.904] 及び 0.810 [0.755, 0.869] であった。

6.1.2 食事の影響試験 (CTD5.3.1.2-1 : PTC923-MD-005-HV 試験 (パート B) <2021 年 11 月～2022 年 7 月>参考資料)

外国人健康成人 (目標治験参加者数 14 例) を対象に、顆粒分包製剤 (250 mg) を単回投与したときの本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に顆粒分包製剤 20 mg/kg を空腹時又は高脂肪食摂取後 30 分以内に単回経口投与、第 3 期及び第 4 期に顆粒分包製剤 60 mg/kg を空腹時又は高脂肪食摂取後 30 分以内に経口投与とされ、各期の休薬期間は 3 日間以上とされた。

総投与例数 14 例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、空腹時投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 (食後/空腹時) とその 90%信頼区間は、20 mg/kg 投与時では 0.941 [0.758, 1.168] 及び 1.632 [1.095, 2.433]、

18) 第 3 期 (バイアル製剤 60 mg/kg) の投与が低脂肪食摂取後 30 分以内に実施されなかった 3 例、第 3 期 (バイアル製剤 60 mg/kg) の投与後に血液検体が採取できず血漿中濃度データが得られなかった 1 例、及び第 3 期 (顆粒分包製剤 60 mg/kg) の投与が有害事象 (ウイルス性気道感染症) のために実施されなかった 1 例における当該投与期の PK データは、バイアル製剤に対する顆粒分包製剤の曝露量比の算出に用いられなかった。

60 mg/kg 投与時では 1.099 [0.874, 1.382] 及び 1.966 [1.242, 3.113] であり、BH₄ の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（食後/空腹時）とその 90%信頼区間は、20 mg/kg 投与時では 2.260 [1.928, 2.650] 及び 2.509 [2.214, 2.844]、60 mg/kg 投与時では 2.213 [1.909, 2.567] 及び 2.838 [2.513, 3.206] であった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、海外試験 4 試験（002 試験、003 試験、PTC923-MD-007-HV 試験及び PTC923-TQT-102-HV 試験）、国際共同試験 1 試験（004 試験）の成績が提出された。参考資料として、海外試験 6 試験（PBD-001 試験、GAS-001 試験¹⁹⁾、PKU-001 試験、PTC923-DDI-101-HV 試験、PTC923-MD-005-HV 試験及び PTC923-MD-008-HV 試験）の成績及び母集団薬物動態解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績が提出された。以下に、主な試験の成績を示す。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合（CTD5.3.2.1-1、5.3.2.3-3）

ヒトにおける本薬（0.1～10 µmol/L）の血漿タンパク質結合率（平均値、平衡透析法）は 0.0～31.4%、BH₄（2～15 µmol/L）の血漿タンパク質結合率（平均値、超遠心法）は 24.1～41.3%であった。

6.2.1.2 *in vitro* 代謝（CTD4.2.2.4-5、5.3.2.3-4）

ヒト肝臓及び腎臓の S9 画分に本薬の ¹⁴C 標識体（50 µmol/L）を添加し、37°C で 1 時間インキュベーションしたとき、本薬の未変化体の残存率（肝臓及び腎臓）はそれぞれ 1.26 及び 0.56% であり、添加放射能に対する BH₄ 又は BH₂ 由来の放射能の割合は、肝臓では検出なし及び 67.25%、腎臓では 1.65 及び 88.73% であった。その他の本薬の代謝物は、肝臓及び腎臓のいずれでも 3 種類が認められた。

ヒト腸内細菌叢²⁰⁾に本薬の ¹⁴C 標識体（100 及び 3000 µmol/L）を添加し、嫌気条件下、37°C で 8 及び 48 時間インキュベーションした後、蒸発乾固したときの放射能回収率を検討した。生存腸内細菌叢を用いた場合の放射能回収率（平均値、以下同様）は、100 µmol/L 添加時ではインキュベーション時間が 8 及び 48 時間のそれぞれで 106.0 及び 54.5%、並びに 3000 µmol/L 添加時でそれぞれ 104.4 及び 107.8%、死滅腸内細菌叢を用いた場合の放射能回収率は、100 µmol/L 添加時でそれぞれ 108.8 及び 98.4%、並びに 3000 µmol/L 添加時でそれぞれ 95.4 及び 89.5% であった。

6.2.1.3 薬物代謝酵素に関する検討（CTD5.3.2.2-1～2）

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬（0.00545～50 µmol/L）の各 CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）に対する阻害作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても IC₅₀ は 50 µmol/L 超であった。

凍結保存ヒト肝細胞を用いて、本薬（0.1～10 µmol/L）の各 CYP 分子種（CYP1A2、2B6 及び 3A4）に対する誘導作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても誘導作用は認められなかった。

19) 中等度～重症の糖尿病性胃不全麻痺の女性患者を対象として、栄養素満腹度試験に基づき胃調節に対する本薬の影響を評価した海外第 II 相試験

20) 白人の健康成人ボランティア 7 名から採取した腸内細菌叢をホモジネートし、約 40 時間培養してヒト腸内細菌叢プールを作成し、生存腸内細菌叢とした。死滅腸内細菌叢は、生存腸内細菌叢を 121°C で 20 分間高圧蒸気滅菌することで作成した。

6.2.1.4 トランスポーターに関する検討 (CTD5.3.2.3-1~3)

6.2.1.4.1 トランスポーターの基質特異性

BCRP 発現 MDCKII 細胞単層膜を用いて、本薬 (300 $\mu\text{mol/L}$) の膜透過性を検討した結果、見かけの透過係数比 ($B \rightarrow A/A \rightarrow B$ 、平均値、以下同様) は 3.97 であり、BCRP 阻害作用を有する化合物である Ko143 (1 $\mu\text{mol/L}$) 存在下では 1.64 であった。P-gp 発現 Abcb1 ノックアウト MDCKII 細胞単層膜を用いて、本薬 (100 $\mu\text{mol/L}$) の膜透過性を検討した結果、見かけの透過係数比は 0.85 であり、P-gp 阻害作用を有する valsopodar (10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下では 1.53 であった。

ENT1、ENT2、MATE1 又は MATE2-K 発現 MDCKII 細胞、及び OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 又は OCT2 発現 HEK293 細胞を用いて本薬²¹⁾の取込みを検討した結果、非発現細胞と比較した取込み比は、ENT1 で 0.64~0.92、ENT2 で 0.44~4.55、MATE1 で 0.93~1.49、MATE2-K で 0.89~1.31、OAT1 で 0.75~1.19、OAT3 で 0.84~1.21、OATP1B1 で 0.93~1.39、OATP1B3 で 1.22~1.48、OCT2 で 0.67~0.81 であった。ENT2 発現細胞を用いて ENT2 阻害作用を有するジピリダモール (10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下での本薬 (3000 $\mu\text{mol/L}$) の取込みを評価した結果、非発現細胞と比較した取込み比は、ジピリダモール非存在下で 4.55、ジピリダモール存在下で 1.04 であった。

BCRP 発現 MDCKII 細胞単層膜及び P-gp 発現 Abcb1 ノックアウト MDCKII 細胞単層膜を用いて、BH₄ (2、20、200 及び 2000 $\mu\text{mol/L}$) の膜透過性を検討した結果、見かけの透過係数比 ($B \rightarrow A/A \rightarrow B$ 、平均値、以下同様) は、MDCKII 発現細胞でそれぞれ算出なし²²⁾、8.82、1.17 及び 1.63、P-gp 発現細胞でそれぞれ算出なし²²⁾、24.84、2.53 及び 0.64 であった。

ENT1 又は ENT2 発現 MDCKII 細胞、OATP1B1、OATP1B3、又は OCT1 発現 HEK293 細胞を用いて BH₄²³⁾の取込みを検討した結果、非発現細胞と比較した取込み比は、ENT1 で 1.14~1.65、ENT2 で 0.68~1.93、OATP1B1 で 0.56~1.27、OATP1B3 で 0.58~1.62、OCT1 で 0.45~0.83 であった。

6.2.1.4.2 トランスポーターの阻害作用

BCRP、BSEP 又は P-gp を発現させた膜小胞を用いて、本薬²⁴⁾の阻害作用を検討した結果、BCRP に対する IC₅₀ は 647.7 $\mu\text{mol/L}$ であり、BSEP 及び P-gp に対する IC₅₀ は 200 $\mu\text{mol/L}$ 超及び 3000 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

ENT1、ENT2、MATE1 又は MATE2-K 発現 MDCKII 細胞、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は OCT2 発現 HEK293 細胞を用いて本薬²⁵⁾の各トランスポーターに対する阻害作用を検討した結果、ENT1 及び ENT2 に対する IC₅₀ は 2377 $\mu\text{mol/L}$ 及び 1180 $\mu\text{mol/L}$ 、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する IC₅₀ はいずれも 10 $\mu\text{mol/L}$ 超、OATP1B、OATP1B3 及び OCT1 に対する IC₅₀ はいずれも 3000 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

BCRP、BSEP 又は P-gp を発現させた膜小胞を用いて、BH₄²⁶⁾の阻害作用を検討した結果、BCRP 及び P-gp に対する IC₅₀ は 778.4 $\mu\text{mol/L}$ 及び 992.9 $\mu\text{mol/L}$ であり、BSEP に対する IC₅₀ は 250 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

21) ENT1、ENT2 : 1~3000 $\mu\text{mol/L}$ 、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT2 : 1~10 $\mu\text{mol/L}$ 、OATP1B1、OATP1B3 : 10~3000 $\mu\text{mol/L}$
22) 2 $\mu\text{mol/L}$ 添加時の頂端膜側から基底膜側 (A→B) の見かけの膜透過係数の平均値が 0 であったため、算出されなかった。

23) ENT1、ENT2 : 7.1~7100 $\mu\text{mol/L}$ 、OATP1B1、OATP1B3 : 1~1000 $\mu\text{mol/L}$ 、OCT1 : 1.5~1500 $\mu\text{mol/L}$

24) BCRP : 4.12~3000 $\mu\text{mol/L}$ 、BSEP : 20~200 $\mu\text{mol/L}$ 、P-gp : 300~3000 $\mu\text{mol/L}$

25) ENT1、ENT2 : 300~3000 $\mu\text{mol/L}$ 、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 : 300~3000 $\mu\text{mol/L}$ 、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT2 : 1~10 $\mu\text{mol/L}$

26) BCRP、P-gp : 3.43~2500 $\mu\text{mol/L}$ 、BSEP : 25~250 $\mu\text{mol/L}$

ENT1、ENT2、MATE1 又は MATE2-K 発現 MDCKII 細胞、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は OCT2 発現 HEK293 細胞を用いて BH₄²⁷⁾の各トランスポーターに対する阻害作用を検討した結果、ENT1 及び ENT2 に対する IC₅₀ はいずれも 7100 µmol/L 超、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する IC₅₀ はいずれも 150 µmol/L 超、OATP1B 及び OATP1B3 に対する IC₅₀ はいずれも 1000 µmol/L 超、OCT1 に対する IC₅₀ は 1500 µmol/L 超であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-1 : PKU-001 試験<2017 年 11 月~2018 年 6 月>参考資料)

外国人健康成人 (目標治験参加者数 83 例 (パート A : 59 例、パート B : 24 例)) を対象に、本薬を単回及び反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、パート A では、本薬 (2.5、7.5、20、40 又は 80 mg/kg)、サプロプテリン塩酸塩 (2.5、7.5、20 mg/kg) 又はプラセボを空腹時に単回投与とされた。また、パート B では、本薬 (5、20、60 mg/kg) 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復投与とされた。

パート A の総投与例数 59 例及びパート B の総投与例数 24 例について、いずれも安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬又はサプロプテリン塩酸塩を単回経口投与したときの本薬及び BH₄ の薬物動態パラメータは表 19、本薬を反復経口投与したときの本薬及び BH₄ の薬物動態パラメータは表 20、本薬 60 mg/kg を反復経口投与したときの血漿中 BH₄ 濃度が t_{max} 付近と想定される投与後 4 時間 (±30 分) における CSF 中の BH₄、BH₂、HVA 及び 5-HIAA の濃度は表 21 のとおりであった。なお、本薬投与後の血漿中本薬濃度は低値であり定量下限未満である時点が多かったことから、本薬の AUC_{0-inf}、t_{1/2} 等の薬物動態パラメータが算出可能であった治験参加者は少なく、また、CSF 中本薬濃度は、評価したいずれの治験参加者でもすべての時点で定量下限未満であった。

表 19 本薬又はサプロプテリン塩酸塩を空腹時に単回経口投与したときの本薬及び BH₄ の薬物動態パラメータ

測定対象	投与群	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本薬	本薬	2.5	6	0.57 (21) ^{a)}	0.29 (128) ^{a)}	1.00 [1.00, 2.02] ^{a)}	—
		7.5	6	1.12 (52)	1.24 (188)	1.00 [1.00, 1.00]	—
		20	6	1.24 (21)	2.63 (26.1)	1.00 [0.50, 4.00]	—
		40	6	2.61 (54)	11.43 (74.3)	2.00 [1.00, 2.03]	—
		80	6	2.15 (57)	6.70 (72.5)	2.00 [1.00, 2.00]	—
BH ₄	本薬	2.5	6	54.83 (27.9)	388.63 (22.4)	4.00 [2.02, 4.27]	5.35 (18) ^{a)}
		7.5	6	88.15 (60.7)	660.74 (61.6)	4.00 [2.00, 4.23]	4.56 (22)
		20	6	134.29 (26.4)	904.20 (32.3)	4.00 [2.00, 4.00]	4.41 (27) ^{b)}
		40	6	152.95 (64.8)	1043.24 (73.9)	4.00 [4.00, 4.00]	4.75 (40) ^{a)}
		80	6	287.13 (48.4)	1856.61 (42.1)	4.00 [2.00, 4.00]	5.71 (11)
	サプロプテリン塩酸塩	2.5	3	15.30 (36.9)	158.65 (26.5)	4.00 [4.00, 4.00]	8.30 ^{c)}
		7.5	3	44.42 (28.8)	342.81 (32.5)	4.00 [4.00, 4.28]	6.20 ^{c)}
		20	3	80.29 (34.5)	603.70 (20.0)	2.00 [1.00, 4.00]	5.33 (5.9)

幾何平均値 (幾何 CV%)、t_{max} は中央値 [範囲]、— : 算出なし、2 例以下は個別値

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-t} : 定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、

t_{1/2} : 消失半減期

a) 5 例、b) 4 例、c) 1 例

27) ENT1、ENT2 : 710~7100 µmol/L、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT2 : 15~150 µmol/L、OATP1B1、OATP1B3 : 100~1000 µmol/L、OCT1 : 150~1500 µmol/L

表 20 本薬を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの本薬及び BH₄ の薬物動態パラメータ

測定対象	用量 (mg/kg)	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本薬	5	1 日目	6	0.5, 0.6 ^{a)}	0.5, 1.5 ^{a)}	2.07, 4.00 ^{a)}	—
		7 日目	6	0.5, 0.6 ^{a)}	0.3, 0.6 ^{a)}	2.00, 4.00 ^{a)}	—
	20	1 日目	6	0.98 (71) ^{b)}	1.76 (266) ^{b)}	2.00 [1.00, 4.00] ^{b)}	6.10 ^{c)}
		7 日目	6	1.06 (74)	2.69 (203)	2.00 [2.00, 4.00]	—
	60	1 日目	6	2.50 (41)	20.32 (32.8)	4.00 [2.00, 4.00]	17.40 ^{c)}
		7 日目	6	2.72 (27)	15.20 (38.0)	3.00 [1.98, 4.00]	3.90 ^{c)}
BH ₄	5	1 日目	6	144.07 (22.1)	987.29 (12.7)	4.00 [4.00, 4.00]	3.84 (6.5)
		7 日目	6	150.24 (17.0)	1060.13 (15.1)	4.00 [4.00, 4.12]	3.59 (6.9)
	20	1 日目	6	476.69 (32.2)	2954.58 (24.4)	4.00 [4.00, 4.00]	3.85 (15)
		7 日目	6	509.50 (18.2)	3690.90 (12.7)	4.00 [4.00, 4.02]	3.08 (7.3)
	60	1 日目	6	577.90 (29.4)	4862.38 (34.2)	4.00 [4.00, 8.03]	3.76 (16)
		7 日目	6	646.06 (35.8)	4519.04 (45.8)	4.00 [3.98, 4.03]	3.38 (13)

幾何平均値 (幾何 CV%)、t_{max} は中央値 [範囲]、—: 算出なし、2 例以下は個別値

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-t}: 定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期

a) 2 例、b) 5 例、c) 1 例

表 21 本薬を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中 BH₄ 濃度 t_{max} 付近における BH₄、BH₂、HVA、5-HIAA の CSF 中濃度

用量	評価時点	例数	測定対象			
			BH ₄ (ng/mL)	BH ₂ (ng/mL)	HVA (ng/mL)	5-HIAA (ng/mL)
60 mg/kg	1 日目 (投与前)	6	4.37±0.73	0.51±0.08	32.28±12.11	14.55±5.70
	7 日目	6	8.47±2.41	1.88±0.35	33.66±6.43	13.41±4.42

平均値±標準偏差

6.2.2.2 日本人及び外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.3-1: PTC923-MD-007-HV 試験<20 年 月~ 月>評価資料)

日本人及び外国人健康成人 (目標治験参加者数: 日本人 18 例 (各コホート 6 例)、外国人 18 例 (各コホート 6 例)) を対象に、本薬を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された (コホート 1~5)。また、日本人において本薬を単回投与したときの本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された (コホート 2 及び 5)。

各コホートにおける用法・用量は表 22 のとおりであった。

表 22 各コホートにおける用法・用量

	コホート 1 コホート 4 ^{a)}		コホート 2 コホート 5 ^{a)}		コホート 3	
	日本人 (6 例)	外国人 (6 例)	日本人 (6 例)	外国人 (6 例)	日本人 (6 例)	外国人 (6 例)
用量	本薬 20 mg/kg		本薬 40 mg/kg		本薬 60 mg/kg	
用法	低脂肪食摂取後 30 分以内に 単回経口投与		第 1 期及び第 2 期 空腹時又は低脂肪食摂取 後 30 分以内にそれぞれ 単回経口投与 (各期の休薬期間は 3 日 間)	低脂肪食摂取後 30 分以 内に単回経口投与	低脂肪食摂取後 30 分以内に 単回経口投与	

a) コホート 1 及び 2 においてサンプル採取後の処理に不備があり薬物動態データが利用できなかったため、コホート 1 及び 2 と同様の検討を行うコホート 4 及び 5 が追加された。

総投与例数 60 例が安全性解析対象集団とされ、コホート 3、4 及び 5 に組み入れられ、本薬が投与された 36 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を食後に単回経口投与したときの本薬及び BH₄ の薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。また、日本人健康成人に対して本薬 40 mg/kg を単回投与したとき、空腹時投与に対

する食後投与の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（食後/空腹時）とその 90%信頼区間は、1.064 [0.833, 1.358] 及び 1.317 [0.743, 2.336] であり、 BH_4 の C_{max} 及び AUC_{0-t} の最小二乗幾何平均値の比（食後/空腹時）とその 90%信頼区間は、1.665 [1.093, 2.536] 及び 1.677 [1.224, 2.298] であった。

表 23 本薬を食後に単回経口投与したときの本薬及び BH_4 の薬物動態パラメータ

測定対象	用量 (mg/kg)	対象	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
本薬	20	日本人	6	2.33 (29.2)	11.1 (39.3)	4.50 [3.00, 5.00]	—
		外国人	6	1.93 (37.7)	7.25 (59.3)	3.01 [1.00, 4.00]	1.86 ^{a)}
	40	日本人	6	3.33 (11.4) ^{d)}	15.3 (34.3) ^{d)}	3.02 [2.02, 5.02] ^{d)}	—
		外国人	6	2.45 (42.3)	10.5 (95.0)	3.50 [2.00, 12.0]	—
	60	日本人	6	4.66 (33.8)	22.8 (53.0)	4.00 [2.00, 5.00]	3.46 ^{a)}
		外国人	6	2.24 (41.4)	11.7 (52.2)	2.00 [1.00, 4.00]	—
BH_4	20	日本人	6	476 (20.8)	2920 (19.2)	5.00 [4.00, 5.00]	6.31 (12.2) ^{b)}
		外国人	6	419 (9.6)	2660 (5.6)	4.00 [4.00, 5.00]	6.01 (16.6)
	40	日本人	6	552 (27.5) ^{d)}	3420 (23.1) ^{d)}	5.00 [4.05, 5.02] ^{d)}	6.79 (20.8) ^{c)}
		外国人	6	429 (22.6)	2760 (25.2)	4.50 [3.00, 5.00]	6.29 (11.0) ^{c)}
	60	日本人	6	511 (11.7)	3280 (7.2)	4.00 [3.00, 5.00]	6.66 (21.8) ^{d)}
		外国人	6	395 (21.8)	2680 (18.2)	4.00 [3.00, 5.00]	7.46 (22.1) ^{c)}

幾何平均値（幾何 CV%）、 t_{max} は中央値 [範囲]、—：算出なし、2 例以下は個別値

C_{max} ：最高血漿中濃度、 AUC_{0-t} ：定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期

a) 1 例、b) 5 例、c) 3 例、d) 4 例

6.2.2.3 マスバランス試験 (CTD5.3.3.1-2：PTC923-MD-008-HV 試験<20██年██月～██月>参考資料、CTD4.2.2.4-3～4)

外国人健康成人（目標治験参加者数 8 例）を対象に、本薬の ^{14}C 標識体を経口投与したときの体内動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ^{14}C 標識体 4000 mg を高脂肪食摂取開始後 30 分以内に単回経口投与とされた。総投与例数 8 例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中総放射能濃度の C_{max} （幾何平均値（幾何 CV%）、以下同様）は、4246 (64.5) ng Eq/mL、 AUC_{0-240h} は 376000 (86.4) ng Eq·h/mL、 $t_{1/2}$ は 133.7 (14.9) 時間、 t_{max} （中央値 [範囲]）は 32.0 [5.0, 48.1] 時間であった。投与後 24 及び 240 時間までのプール血漿中において、本薬は定量下限未満であり、7 種類の代謝物が同定され、血漿中総放射能に対する BH_4 の割合（投与後 24 及び 240 時間まで、以下同様）は 9.2 及び 0.4%、 BH_2 の割合は 6.1 及び 0.3%、その他の代謝物の割合は 0.8～16.4%及び 0.3～4.2%であった。投与後 240 時間までの総投与放射能に対する累積尿中放射能排泄率（平均値 [範囲]、以下同様）は 6.71 [5.23～8.78] %、累積糞中放射能排泄率は 26.2 [3.35～68.7] %、総投与放射能の総回収率は 32.9 [10.0～73.9] %であった。投与後 72 時間までの尿中排泄について、総投与放射能に対する本薬の割合は 0.12%以下¹⁵⁾、 BH_4 の割合は 1.22%であり、投与後 168 時間までの糞中排泄について、総投与放射能に対する本薬の割合は 10.5%以下²⁸⁾であり、 BH_4 は検出されなかった。

28) 本薬と M238/2（本薬の酸化的脱アミノ化体）及び M224/1（本薬の酸化的脱アミノ化、脱水及び水素化体）との共溶出のため、本薬、M238/2 及び M224/1 を合計した量で算出した。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 原発性 BH₄ 欠損症患者を対象とした海外第 I/II 相試験 (CTD5.3.5.2-1 : PBD-001 試験<2019 年 1 月~2020 年 10 月>参考資料)

生後 12 カ月以上の外国人原発性 BH₄ 欠損症²⁹⁾患者 (目標治験参加者数 6~10 例) を対象に、本薬を反復投与したときの安全性、薬物動態及び有効性を検討するため、無作為化非盲検試験が実施された。

用法・用量は、コホート 1 では第 1 期に本薬 2.5 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて 7 日間経口投与、第 2 期に本薬 10 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて 7 日間経口投与、コホート 2 では第 1 期に本薬 5 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて 7 日間経口投与、第 2 期に本薬 20 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて 7 日間経口投与とされ、各期の休薬期間は 2~4 日間とされた。

総投与例数 8 例 (コホート 1 : 4 例、コホート 2 : 4 例) が安全性、薬物動態及び有効性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の初回投与後の本薬及び BH₄ の薬物動態パラメータは表 24 のとおりであった。なお、本薬 2.5 mg/kg/日投与時の血漿中本薬濃度がすべての時点で定量限界未満であったため、本薬の薬物動態パラメータは算出されなかった。

表 24 各投与期における本薬の初回投与後の本薬及び BH₄ の薬物動態パラメータ

測定対象	用量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-8h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)
本薬	5 mg/kg/日	3 ^{a)}	0.60, 1.00 ^{b)}	1.51 ^{c)}	1.00, 1.017 ^{b)}
	10 mg/kg/日	4	1.06 (37.6)	1.77 (143.3)	1.00 [0.50, 2.03]
	20 mg/kg/日	3 ^{a)}	2.08 (24.3)	5.54 (18.2)	1.00 [0.98, 2.00]
BH ₄	2.5 mg/kg/日	4	12.4 (160.5)	52.3 (124.5)	4.02 [3.87, 5.88]
	5 mg/kg/日	3 ^{a)}	44.8 (53.0)	209.3 (44.9)	4.00 [2.00, 6.03]
	10 mg/kg/日	4	98.3 (57.2)	426.3 (44.7)	3.05 [2.00, 4.05]
	20 mg/kg/日	3 ^{a)}	272.9 (15.2)	1142.2 (21.2)	4.02 [2.00, 4.05]

幾何平均値 (幾何 CV%)、t_{max} は中央値 [範囲]、2 例以下は個別値

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-8h} : 投与後 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

a) 血漿サンプルが輸送中に損なわれたため PK パラメータの算出はされなかった 1 例を除く。

b) 2 例、c) 1 例

本薬を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの血中 Phe 濃度の推移は表 25、血中チロシン濃度の推移は表 26 のとおりであった。

表 25 本薬を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの血中 Phe 濃度の推移

用量 (mg/kg/日)	例数	ベースライン	ベースラインからの変化量			
			8 時間後	24 時間後	72 時間後	144 時間後
2.5	4	884.2±975.5	-720.1±845.8	-825.6±975.8	-821.3±975.2	-812.3±967.4
5	4	1517.0±442.7	-1294.2±473.5 ^{a)}	-1463.1±445.9	-1453.9±451.0	-1428.2±531.3 ^{a)}
10	4	675.7±842.6	-578.1±844.1	-615.1±833.0	-585.4±1003.3 ^{a)}	-622.0±840.9
20	4	971.5±455.6	-885.4±566.6 ^{a)}	-916.2±447.2	-892.6±445.3	-913.6±448.3

単位 : μmol/L、平均値±標準偏差

a) 3 例

29) BH₄ の生合成系又は再生系の酵素遺伝子の変異に起因して高 Phe 血症を呈する病態であり、BH₄ 生合成酵素としては、GTP cyclohydrolase 1 (GTPCH)、6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase (PTPS)、再生系酵素としては、dihydropteridine reductase (DHPR)、pterin-4α-carbinolamine dehydrogenase (PCD) が報告されている (新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019)。PBD-001 試験においては、GTPCH 又は PTPS を欠損した BH₄ 欠損症患者を対象とした。

表 26 本薬を1日2回7日間反復投与したときの血中チロシン濃度の推移

用量 (mg/kg/日)	例数	ベースライン	0.5 時間後	1 時間後	2 時間後	4 時間後
2.5	4	66.10±21.39	81.83±17.32	87.83±21.60	113.55±21.72	151.13±9.71 ^{a)}
5	4	60.73±23.64 ^{a)}	75.20±38.33 ^{a)}	112.47±62.68 ^{a)}	152.17±61.37 ^{a)}	172.10±44.22 ^{a)}
10	4	68.78±23.87	78.80±32.07	90.25±13.79	111.58±46.83	134.48±43.31
20	4	60.07±18.57 ^{a)}	109.27±48.50 ^{a)}	137.83±57.61 ^{a)}	163.53±70.10 ^{a)}	153.63±53.45 ^{a)}
用量 (mg/kg/日)	例数	6 時間後	8 時間後	24 時間後	72 時間後	186 時間後
2.5	4	140.95±37.44	129.40±30.69	86.15±16.20	84.38±15.35	121.68±59.35
5	4	159.07±46.01 ^{a)}	153.53±33.91 ^{a)}	94.18±27.31	94.28±22.64	77.07±15.01 ^{a)}
10	4	115.73±20.52	118.63±25.52	96.40±21.63	147.60±85.98 ^{a)}	84.98±2.93
20	4	134.27±57.85 ^{a)}	141.67±47.43 ^{a)}	99.00±44.95	122.85±57.18	85.30±21.91

単位：μmol/L、平均値±標準偏差

a) 3 例

6.2.3.2 PKU 患者を対象とした海外第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-2 : PTC923-MD-003-PKU 試験<2021 年 9 月~2023 年 4 月>評価資料)

外国人 PKU 患者 (目標治験参加者数 178 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、パート 1 は非盲検非対照として、パート 2 はプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較として試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性、安全性の試験成績については「7.2.1 海外第 III 相試験」の項を参照)。

用法・用量は、パート 1 では本剤 7.5 mg/kg (6 カ月未満)、15 mg/kg (6 カ月以上 1 歳未満)、30 mg/kg (1 歳以上 2 歳未満) 又は 60 mg/kg (2 歳以上) を 1 日 1 回 14 日間食後又は食事とともに経口投与とされ、14 日間の休薬期間後、パート 2 では本剤又はプラセボを 1 日 1 回 6 週間 (本剤の用量は 1、2 週は 20 mg/kg、3、4 週は 40 mg/kg、5、6 週は 60 mg/kg)、食後又は食事とともに経口投与とされた。

総投与例数 157 例が安全性解析対象集団とされ、薬物動態評価用の検体が採取された 18 例のうち、本剤投与後の検体が採取されなかった 1 例を除く 17 例が薬物動態解析対象集団³⁰⁾とされた。

薬物動態について、パート 1 における初回投与後の本薬及び BH₄ の薬物動態パラメータは表 27、パート 2 における血漿中本薬及び BH₄ 濃度は表 28 のとおりであった。

表 27 本剤 60 mg/kg を初回投与後の本薬及び BH₄ の薬物動態パラメータ (パート 1)

測定対象	年齢	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本薬	2 歳以上 6 歳未満	2	0.934, 2.94	3.51, 25.4	1.00, 2.00	3.94 ^{a)}
	6 歳以上 12 歳未満	4	2.05 (29.9)	7.84 (59.4)	1.78 [1.00, 4.00]	2.73 ^{a)}
	12 歳以上	10	2.82 (59.7)	16.0 (153)	1.50 [1.00, 6.12]	5.21 ^{a)}
BH ₄	2 歳以上 6 歳未満	2	205, 279	1780, 2510	4.00, 4.00	4.69 ^{a)}
	6 歳以上 12 歳未満	4	477 (22.7)	3890 (34.0)	3.28 [2.00, 4.00]	4.66 (14.5)
	12 歳以上	10	274 (53.1)	2410 (56.2)	4.00 [2.00, 8.00]	5.09 (22.3) ^{b)}

幾何平均値 (幾何 CV%)、t_{max} は中央値 [範囲]、2 例以下は個別値C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-24h} : 投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期

a) 1 例、b) 5 例

30) パート 1 では 1 歳以上 2 歳未満 1 例、2 歳以上 6 歳未満 2 例、6 歳以上 12 歳未満 4 例、12 歳以上 10 例が薬物動態解析対象集団とされた。このうち 2 歳以上の治験参加者については本剤初回投与後の薬物動態パラメータの評価が実施され、2 歳未満の治験参加者に関しては 1 日目及び 14 日目にスパースサンプルのみ採取された。パート 1 で薬物動態評価を受けた 17 例のうち 10 例がパート 2 に移行し、6 例が本剤群、4 例がプラセボ群に割り付けられ、本剤が投与された 4 例 (2 歳以上 6 歳未満 1 例、12 歳以上 3 例) から薬物動態パラメータが評価された。

表 28 本剤を 1 日 1 回経口投与したときの本薬及び BH₄ の血漿中濃度 (パート 2)

測定対象	用量 (mg/kg)	評価時点	濃度 (ng/mL)	
			投与前	投与 4 時間後
本薬	20	1 日目	— ^{a)}	0.620±1.07 (3 例)
		14 日目	— ^{a)}	1.23±1.26 (3 例)
	40	28 日目	— ^{a)}	1.17±1.09 (3 例)
		42 日目	— ^{a)}	1.03±1.14 (3 例)
BH ₄	20	1 日目	6.63±3.60 (4 例)	351±184 (3 例)
		14 日目	7.04±3.13 (4 例)	271, 531 (2 例)
	40	28 日目	11.8±6.29 (3 例)	406±57.5 (3 例)
		42 日目	10.0±6.43 (4 例)	302, 581 (2 例)

平均値±標準偏差、2 例以下は個別値

a) 4 例で測定されたが、いずれも定量下限未満であった

6.2.3.3 PKU 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.4-1 : PTC923-MD-004-PKU 試験<2022 年 2 月~2025 年 2 月データカットオフ>評価資料)

日本人を含む PKU 患者 (目標治験参加者数 200 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性、安全性の試験成績については「7.2 国際共同継続投与試験」の項を参照)。

用法・用量は、本剤 7.5 mg/kg (6 カ月未満)、15 mg/kg (6 カ月以上 1 歳未満)、30 mg/kg (1 歳以上 2 歳未満) 又は 60 mg/kg (2 歳以上) を 1 日 1 回食後または食事とともに経口投与とされた。

総投与例数 223 例が安全性解析集団とされ、本薬又は BH₄ 濃度が測定された 193 例が薬物動態解析対象集団³¹⁾とされた。

薬物動態について、004 試験の本剤投与 1 日目における年齢区分別の本薬及び BH₄ の薬物動態パラメータは表 29 のとおりであった。

表 29 004 試験の本剤投与 1 日目における本薬及び BH₄ の薬物動態パラメータ

測定対象	年齢	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本薬	6 カ月未満	7.5	1	1.21	—	3.92	—
	6 カ月以上 1 歳未満	15	1	—	—	—	—
	1 歳以上 2 歳未満	30	5	3.33, 13.6 ^{a)}	—	2.00, 2.00 ^{a)}	—
	2 歳以上 6 歳未満	60	7	1.54 (17.2) ^{b)}	2.81, 9.25 ^{a)}	1.08 [0.50, 2.00] ^{b)}	—
	6 歳以上 12 歳未満		4	2.57 (103)	10.9 (221)	1.53 [1.00, 4.00]	—
	12 歳以上 18 歳未満		7	2.64 (74.4) ^{c)}	12.1 (78.1) ^{c)}	1.50 [0.50, 3.82] ^{c)}	—
	18 歳以上		20	2.31 (47.2) ^{d)}	12.9 (81.2) ^{c)}	1.98 [0.50, 6.00] ^{d)}	5.23 (9.43) ^{f)}
BH ₄	6 カ月未満	7.5	1	207	—	3.92	—
	6 カ月以上 1 歳未満	15	1	248	2410	6.17	—
	1 歳以上 2 歳未満	30	5	194 (40.1)	1710 (34.6) ^{f)}	4.02 [2.00, 6.00]	3.36 ^{g)}
	2 歳以上 6 歳未満	60	6	270 (59.0) ^{h)}	2580 (54.3) ^{h)}	3.97 [2.00, 4.00] ^{h)}	4.30 (20.2) ^{b)}
	6 歳以上 12 歳未満		4	392 (49.1)	3430 (43.8)	4.00 [3.88, 4.00]	3.95 (18.3) ^{b)}
	12 歳以上 18 歳未満		7	298 (88.2) ^{c)}	2260 (116) ^{c)}	3.00 [1.87, 4.02] ^{c)}	5.10 (3.71) ^{f)}
	18 歳以上		20	436 (40.4)	3520 (44.2)	4.00 [2.00, 6.00]	5.40 (19.3) ⁱ⁾

幾何平均値 (幾何 CV%)、t_{max} は中央値 [範囲]、— : 算出なし、2 例以下は個別値C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-24h} : 投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期

a) 2 例、b) 3 例、c) 6 例、d) 19 例、e) 17 例、f) 4 例、g) 1 例、h) 5 例、i) 13 例

31) 組み入れられた全ての治験参加者から Month 2、5、8 及び 11 の Day 1 に薬物動態評価用のスパース血液サンプルを採取する計画とされ、1 回以上本薬又は BH₄ の測定可能な濃度データがある治験参加者が薬物動態解析対象集団とされた。また、日本人治験参加者 10 例 (2 歳以上 6 歳未満 1 例、6 歳以上 12 歳未満 1 例、12 歳以上 18 歳未満 1 例、18 歳以上 7 例) 及び外国人治験参加者 33 例 (6 カ月未満 1 例、6 カ月以上 1 歳未満 1 例、1 歳以上 2 歳未満 5 例、2 歳以上 6 歳未満 6 例、6 歳以上 12 歳未満 3 例、12 歳以上 18 歳未満 6 例、18 歳以上 13 例) について、追加の薬物動態評価用の血液サンプルが採取され、本剤投与 1 日目の薬物動態パラメータが評価された。

6.2.4 薬物相互作用の検討

6.2.4.1 BCRP に対する薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4-1 : PTC923-DDI-101-HV 試験<20 年 月～ 月>参考資料)

外国人健康成人 (目標治験参加者数 27 例) を対象に、本薬と BCRP 阻害剤 (クルクミン) 及び BCRP 基質 (ロスバスタチン) との薬物相互作用を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期 (1～4 日目) では、1 日目に高脂肪食摂取開始後 30 分以内に本薬 20 mg/kg を単回経口投与、第 2 期 (5～8 日目) では、5 日目に高脂肪食摂取開始後 30 分以内に本薬 20 mg/kg 及びクルクミン 2 g を同時に単回経口投与、第 3 期 (9～14 日目) では、9 日目に高脂肪食摂取開始後 30 分以内にロスバスタチン 10 mg を単回経口投与、及び第 4 期 (15～19 日目) では、15 日目に高脂肪食摂取開始後 30 分以内に本薬 60 mg/kg 及びロスバスタチン 10 mg を同時に単回経口投与とされた。

総投与例数 29 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、BCRP の遺伝子多型³²⁾別の薬物相互作用の結果は表 30 のとおりであった。

表 30 薬物相互作用試験の結果

本薬の用量	相互作用を検討した薬物とその用量	測定対象	BCRP 遺伝子多型	例数	幾何平均値の比 (併用投与時/単独投与時)	
					C _{max}	AUC ₀₋₄
20 mg/kg	クルクミン 2 g	本薬	C421.CC	18	1.101 [0.992, 1.223]	1.329 [1.124, 1.572]
			C421.CA	4	1.335 [0.913, 1.950]	1.510 [0.749, 3.041]
		BH ₄	C421.CC	22	1.215 [1.120, 1.318]	1.183 [1.103, 1.268]
			C421.CA	4	1.386 [1.140, 1.685]	1.334 [1.087, 1.636]
60 mg/kg	ロスバスタチン 10 mg	ロスバスタチン	C421.CC	22	1.147 [0.990, 1.329]	1.007 [0.902, 1.124]
			C421.CA	4	1.039 [0.810, 1.333]	1.127 [0.995, 1.276]

単独投与時に対する併用投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 [90%信頼区間]

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC₀₋₄: 投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 QT/QTc 評価試験 (CTD5.3.4.1-2 : PTC923-TQT-102-HV 試験<20 年 月～ 月>評価資料)

外国人健康成人 (目標治験参加者数 32 例) を対象に、本薬単回経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討するため、プラセボ及びモキシフロキサシンを陽性対照とした無作為化部分盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に高脂肪食摂取開始後 30 分以内に本薬 60 mg/kg 若しくは 120 mg/kg、プラセボ又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 4 日間以上とされた。

総投与例数 32 例が安全性及び心電図解析対象集団、本薬が投与された 31 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回経口投与したときの本薬及び BH₄ の薬物動態パラメータは、表 31 のとおりであった。

32) BCRP 遺伝子の C421A 変異は、421 番目のシトシンがアデニンに置換される一塩基多型であり、アミノ酸配列では 141 番目のグルタミンがリシンに置換される。経口投与した BCRP 基質の曝露量は、BCRP C421A 多型を有さない場合と比較して、有する場合は高くなることが報告されている (Pharmacogenomics 2013;14:1283-94)。

表 31 本薬を単回経口投与したときの本薬及び BH₄ の薬物動態パラメータ

測定対象	用量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本薬	60 mg/kg	31	1.74 (43.2)	7.78 (84.9) ^{a)}	4.0 [0.0, 10.0]	2.93 ^{b)}
	120 mg/kg	31	1.98 (51.8)	11.9 (77.3)	5.0 [1.0, 10.13]	8.72 ^{b)}
BH ₄	60 mg/kg	31	640 (25.8)	5008 (26.7)	5.0 [4.0, 8.0]	4.31 (23.2)
	120 mg/kg	31	738 (22.1)	6388 (28.4)	5.0 [4.0, 10.13]	4.17 (22.3) ^{a)}

幾何平均値 (幾何 CV%)、t_{max} は中央値 [範囲]、2 例以下は個別値

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-t}: 投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期

a) 30 例、b) 1 例

心電図について、本薬 60 mg/kg 及び 120 mg/kg 投与時とプラセボ投与時との QTcF 間隔のベースラインからの変化量の差の最小二乗平均値 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) とその 90%信頼区間は、本薬 60 mg/kg 投与時では投与 24 時間後に、本薬 120 mg/kg 投与時では投与 0.5 時間後に最大値となり、それぞれ $-0.3 [-3.05, 2.37]$ 及び $3.0 [0.31, 5.72]$ ms であり、いずれも 90%信頼区間の上限は 10 ms を下回った。なお、モキシフロキサシン投与時では、プラセボ投与時との QTcF 間隔のベースラインからの変化量の差の最小二乗平均値とその 90%信頼区間は、投与 4 時間後に最大値 ($10.5 [8.63, 12.42]$ ms) となり、90%信頼区間の下限が 5 ms を上回り、十分な分析感度を有すると判断された。

6.2.6 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-3)

健康成人を対象とした第 I 相試験 (PKU-001 試験、PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験及び PTC923-TQT-102-HV 試験) 及び PKU 患者を対象とした第 III 相試験 (003 試験及び 004 試験) の 326 例 (性別: 男性 165 例、女性 161 例、年齢: 1 歳未満 3 例、1 歳以上 2 歳未満 6 例、2 歳以上 6 歳未満 20 例、6 歳以上 12 歳未満 34 例、12 歳以上 16 歳未満 27 例、16 歳以上 236 例、人種: 白人 248 例、黒人 12 例、アジア人 44 例、その他 22 例) から得られた 5316 点の血漿中 BH₄ 濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された (使用したソフトウェア: NONMEM (ver.7.5.1))。

母集団薬物動態解析対象とされた治験参加者の各背景項目 (中央値 [範囲]) は、年齢が 25.2 [0.370, 65.3] 歳、体重が 66.6 [6.36, 136] kg であった。

基本モデルとして、ラグタイム及び内因性 BH₄ 濃度を考慮し、本薬の 0 次吸収過程及び本薬から BH₄ への生体内変換を伴う 1-コンパートメントモデルが構築され、見かけのクリアランス (CL/F) 及び見かけの分布容積 (V/F) に対して体重に基づくアロメトリックスケールリングが組み込まれた。共変量として、用量、製剤 (懸濁液、粉末)、食事 (空腹時、低脂肪食摂取、高脂肪食摂取)、疾患状態 (健康な治験参加者、PKU 患者)、年齢、性別、BMI、民族、人種 (アジア人、非アジア人)、並びに腎機能及び肝機能に関する臨床検査値がステップワイズ法により検討され、Frel (本薬投与量に対する、吸収され BH₄ に変換される本薬の量の割合) に対する用量、食事及び人種、吸収持続時間 (D) に対する食事、疾患状態及び性別、CL/F に対する体重 (アロメトリック係数 0.75)、疾患状態及びアルブミン濃度、並びに V/F に対する体重 (アロメトリック係数 1) が最終モデルに組み込まれた。

最終モデルから、各共変量が薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、食事、疾患状況、人種及び体重が薬物動態に影響を及ぼす要因であると考えられた。本剤 60 mg/kg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における BH₄ の AUC_{τ,ss} について、低脂肪食摂取時に対して空腹時及び高脂肪食摂取時ではそれぞれ 0.63 倍及び 1.43 倍、非アジア人に対してアジア人では 1.33 倍、PKU 患者に対して健康な治験参加者では 1.35 倍、体重 70 kg の治験参加者に対して 14.2 kg 及び 94.1 kg の治験参加者では 0.70 倍及び 1.07 倍となることが推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬又はサプロプテリン投与時における体内動態の比較について

本薬又は既承認の合成 BH₄ 製剤であるサプロプテリン塩酸塩をそれぞれ同量で経口投与したとき、本薬投与時の血漿中 BH₄ 曝露量は、サプロプテリン塩酸塩投与時と比較して高い結果が得られており（「6.2.2.1 健康成人を対象とした海外第 I 相試験」の項を参照）、この要因について、申請者は、以下のように説明している。

本薬は、PAH の補酵素として機能する BH₄ の内因性前駆体であるセピアプテリンと同一の構造を持つ化合物であり、細胞系を用いた *in vitro* 試験から本薬の細胞内への取込み速度及び細胞内 BH₄ 濃度は BH₄ 処置時よりも高いことが示唆されている（Mol Genet Metab 2005; 86 Suppl: S2-10、Mol Genet Metab 2008; 94: 410-6）。マウスに本薬又は BH₄ を投与したとき、肝臓及び腎臓における BH₄ の C_{max} は BH₄ 投与時よりも本薬投与時で高い結果が得られていること（「3.1.2.2 本薬投与後の組織中 BH₄ 濃度」の項を参照）も踏まえると、経口投与された本薬は消化管から吸収された後、BH₄ と比較して速やかに細胞内に取り込まれ、各組織に分布すると考えられる。本薬投与後に吸収されて細胞内に速やかに移行した本薬は、内因性前駆体と同様に SR 又は CR により BH₂ に変換され、BH₂ は DHFR により BH₄ へ一方向的に変換される（Biochem J 2011; 438: 397-414 等）。SR、CR 及び DHFR は全身に発現³³⁾していることから、本薬投与により、全身の組織に BH₄ が供給されるものと考えられる。また、詳細な機序は不明であるものの、細胞内に蓄積した BH₄ が細胞外へ漏出することで、血中の BH₄ 曝露量の増加が認められた可能性がある（Mol Genet Metab 2005; 86 Suppl 1:S2-S10 等）。

一方、サプロプテリン塩酸塩を投与した際、BH₄ は本薬と異なり P-gp の基質であることから、BH₄ として経口投与した際の吸収過程において消化管管腔への排出機構が関与すると考えられる。また、BH₄ が細胞内へ移行するためには、BH₄ が BH₂ に変換される過程が関与すると考えられており（Mol Genet Metab 2005; 86 Suppl 1:S2-S10）、BH₄ が血中において酸化的反応を介して BH₂ に変換され、BH₂ として細胞内に移行した後に DHFR によって BH₄ に変換されることで薬効を発揮すると考えられる（Mol Genet Metab 2005; 86 Suppl 1:S2-S10）。血中において生じた BH₂ の一部が、細胞内へ移行する前に腎臓から排泄される可能性もあり（Metabolism 2022; 128: 155116）、結果的に BH₄ の曝露量が本薬投与時よりも低くなる一因となる可能性も考えられる。

以上より、本薬及び BH₄ の吸収過程、並びに本薬及び BH₄ 投与時の細胞内への BH₄ の供給の機序には異なる点があると考えられ、BH₄ として投与するよりも本薬として投与することで、BH₄ の曝露量が高くなると考えられる。

機構は、以下のように考える。本薬又はサプロプテリン塩酸塩を経口投与したときの体内動態の異同に関し、既存の試験成績及び公表文献等に基づく申請者の説明は、薬物動態学的観点からは理解できるものと判断する。本薬の有効性及び BH₄ 投与時との有効性の比較については、「7.R.1 有効性について」の項において、引き続き議論する。

33) <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000116096-SPR/tissue>、<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000159228-CBR1/tissue>、<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000228716-DHFR/tissue>（最終確認日：令和 7 年 10 月 10 日）

6.R.2 国内外の薬物動態の比較について

申請者は、以下のように説明している。本薬の国内外の薬物動態について、日本人及び外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (PTC923-MD-007-HV 試験) では、本剤 20、40 又は 60 mg/kg を単回投与したとき、BH₄ と比較して本薬の血漿中濃度が著しく低い傾向は、いずれの用量でも国内外で同様であった (表 23) が、本薬濃度については、治験参加者間でのばらつきも大きいこと、及び各測定時点における本薬濃度が定量下限未満を示す治験参加者も認められることから、PKU 患者における国内外の薬物動態の比較は、BH₄ 濃度に基づいて評価することとした。

本剤投与時の BH₄ の国内外の薬物動態については、以下のように考える。海外第 I 相試験 (PTC923-MD-007-HV 試験) において、本剤を健康成人に単回投与したときの日本人及び外国人の BH₄ の薬物動態パラメータは表 23 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 (日本人/外国人) は 1.14~1.29 及び 1.10~1.24 で、日本人では外国人と比較して曝露量はやや高い値を示した。また、PKU 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (004 試験) において、本剤 60 mg/kg を投与したときの BH₄ の薬物動態パラメータは表 32 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 (日本人/外国人) はそれぞれ 1.25 及び 1.32 で、成人 PKU 患者では健康成人と同様に、日本人では外国人と比較して BH₄ の C_{max} 及び AUC_{0-24 h} は高い傾向を示した。また、母集団薬物動態解析において、本剤 60 mg/kg を 1 日 1 回投与したときの BH₄ 曝露量 (AUC_{t,ss}) について、非アジア人と比較してアジア人では 1.33 倍となることが推定されている (「6.2.6 母集団薬物動態解析」の項を参照)。

表 32 18 歳以上の PKU 患者に本剤を投与したときの、本剤投与 1 日目における日本人及び外国人の BH₄ の薬物動態パラメータ

対象	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24 h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
日本人	60	7	503 (55.5)	4220 (59.0)	4.00 [3.75, 5.97]	5.40 (27.4) ^{a)}
外国人		13	403 (30.1)	3200 (33.2)	4.00 [2.00, 6.00]	5.40 (16.8) ^{b)}

幾何平均値 (幾何 CV%)、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-24 h}: 投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、

t_{1/2}: 消失半減期

a) 4 例、b) 9 例

日本人で外国人と比較して BH₄ の曝露量が高値を示した要因について、以下のとおり考察した。本薬及び BH₄ は BCRP の基質であることが示されている (「6.2.1.4.1 トランスポーターの基質特異性」の項を参照) が、BCRP の C421A 多型では BCRP の機能低下が生じる。実際に、PTC923-DDI-101-HV 試験において、本剤 20 mg/kg を単回経口投与したときの BH₄ の薬物動態パラメータは表 33 のとおりであり、BCRP C421.CC を有する集団と比較して C421.CA を有する集団では、BH₄ の C_{max} は 1.36 倍、AUC_{0-t} は 1.39 倍であった (「6.2.4.1 BCRP に対する薬物相互作用試験」の項を参照)。C421A 多型の頻度は白人と比較してアジア人が高いこと (Clin Pharmacokinet 2018;57:491-503) が日本人で外国人と比較して BH₄ の曝露量が高値を示した理由として考えられた。

表 33 本剤 20 mg/kg を単回投与したときの BCRP 遺伝子多型毎の BH₄ の薬物動態パラメータ

BCRP 遺伝子多型 ³²⁾	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
C421.CC	25	387.4 (27.9)	2471 (27.1)
C421.CA	4	520 (28.8)	3467 (17.6)

幾何平均値 (幾何 CV%)

C_{max}: 最高血漿中濃度、

AUC_{0-t}: 投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

以上のように、成人では、日本人は外国人と比較して BH₄ の曝露量がわずかに増加するものの、認められた曝露量の差を考慮すると、臨床的に意義のある差ではないと考えた。

小児の PKU 患者における国内外の薬物動態の比較にあたり、PKU 患者を対象とした 004 試験において申請用法・用量で本剤を投与したときの BH₄ の薬物動態パラメータを評価した (表 34)。しかしながら、日本人 PKU 患者のデータが限られており、特に 6 歳未満における日本人 PKU 患者の BH₄ の薬物動態パラメータの算出は困難であったことから、血漿中 BH₄ 濃度の t_{max} 付近 (本剤投与 4 時間時点) における血漿中 BH₄ 濃度も国内外で比較することとした (表 35)。

症例数が少なく、結果の解釈に限界はあるが、各年齢区分における本剤の薬物動態パラメータ及び本剤投与 4 時間後の血漿中 BH₄ 濃度に日本人と外国人の間で一定の傾向は認められず、全体として 18 歳未満の PKU 患者の各年齢層における BH₄ の薬物動態に国内外で大きな違いは認められないと考えた。

表 34 本薬投与 1 日目における日本人及び外国人の BH₄ の薬物動態パラメータ

年齢	用量 (mg/kg)	対象	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
6 歳以上 12 歳未満	60	日本人	1	406	2900	3.88	3.60
		外国人	3	387 (61.8)	3630 (52.5)	4.00 [4.00, 4.00]	3.52, 4.87 ^{a)}
日本人		1	155	1210	1.87	5.12	
外国人		6	339 (89.8) ^{c)}	2570 (126) ^{c)}	4.00 [2.00, 4.02] ^{c)}	5.09 (4.54) ^{b)}	
12 歳以上 18 歳未満							

幾何平均値 (幾何 CV%)、t_{max} は中央値 [範囲]、2 例以下は個別値

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-24h} : 投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、

t_{1/2} : 消失半減期

a) 2 例、b) 3 例、c) 5 例

表 35 本剤を 1 日 1 回経口投与したときの投与 4 時間後の血漿中 BH₄ 濃度^{a)}

年齢 ^{b)}	用量 (mg/kg/日)	対象	例数	BH ₄ 濃度 (ng/mL)
6 カ月未満	7.5	日本人	1	133
		外国人	3	193 ± 49.1
6 カ月以上 1 歳未満	15	日本人	2	127, 385
		外国人	7	195 ± 135
1 歳以上 2 歳未満	30	日本人	1	311
		外国人	31	183 ± 104
2 歳以上 6 歳未満	60	日本人	2	361, 582
		外国人	44	271 ± 140
日本人		7	572 ± 140	
外国人		68	296 ± 138	
12 歳以上 18 歳未満		日本人	1	107
外国人		120	315 ± 160	
18 歳以上	日本人	28	605 ± 190	
	外国人	122	334 ± 162	

平均値 ± 標準偏差、2 例以下は個別値

a) 本剤投与開始後の Month 1、2、5、8 及び 11 の Day 1 における投与 4 時間値をブールした濃度

b) 本剤を投与したときの年齢

機構は、以下のように考える。国内外の薬物動態の比較において、健康成人及び成人の PKU 患者では、004 試験の結果からは外国人と比較して日本人で BH₄ の曝露量が高い傾向が認められており、その要因として BCRP 多型の発現割合の人種差が考えられる旨が説明されている。004 試験において BCRP の遺伝子検査は実施されていないものの、PTC923-DDI-101-HV 試験の結果も考慮すると、BCRP 多型の国内外差が BH₄ の曝露量に影響を及ぼした可能性があり、日本人 PKU 患者においては本剤投与時に外国人と比較して高い BH₄ 曝露量が得られる可能性がある。また、18 歳未満の PKU 患者については、t_{max} 付近である投与 4 時間後の BH₄ の血漿中濃度に日本人と外国人で大きく異なる傾向は認められない旨が説明されているが、評価された患者数及び測定時点が限られており、一部の年齢層では日本人 PKU 患者では外国人 PKU 患者と比較して BH₄ 濃度が高い傾向も認められている。BCRP 多型が本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性があることも考慮すると、18 歳未満の PKU 患者においても 18 歳以上の成人 PKU 患者と同様に、外国人と比較して日本人で高い BH₄ 曝露量が得られる可能性がある。日本人と外国人で

の曝露量の差が本剤投与時の有効性及び安全性に及ぼす影響については、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項において引き続き検討する。

6.R.3 18歳未満のPKU患者における申請用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。第III相試験(003試験及び004試験)における18歳未満のPKU患者に対しては、成人(18歳以上)相当のBH₄曝露が得られると考えられる用法・用量で本剤を投与する計画とした。健康成人を対象としたPKU-001試験のデータに基づいて血漿中BH₄濃度の母集団薬物動態モデル³⁴⁾を構築した。当該母集団薬物動態モデルを用いて18歳未満のPKU患者におけるBH₄曝露量を推定³⁵⁾したところ、6カ月未満では7.5 mg/kg、6カ月以上12カ月未満では15 mg/kg、12カ月以上2歳未満では30 mg/kg、2歳以上では60 mg/kgの投与により、成人に60 mg/kgを投与した際に相当するBH₄曝露が得られると予測された(CTD5.3.3.5-2)。2歳未満において本薬を投与したときの血漿中BH₄濃度データは003試験計画時に得られていなかったが、2歳未満の集団を対象とした臨床試験の実施可能性も考慮し、上記の用量を第III相試験(003試験及び004試験)における本剤の用量として設定することとした。

第III相試験(003試験及び004試験)で得られたデータを用いて、18歳未満と18歳以上のPKU患者における血漿中BH₄曝露量を比較するため、母集団薬物動態解析による18歳以上のPKU患者に本薬60 mg/kgを投与したときの推定血漿中BH₄濃度推移(5パーセンタイル値、中央値、95パーセンタイル値の95%信頼区間)(「6.2.6 母集団薬物動態解析」の項を参照)と、第III相試験(003試験及び004試験)での18歳未満のPKU患者における血漿中BH₄濃度の実測値との関係を検討したところ、図1のとおりであった。60 mg/kgで投与された2歳以上18歳未満のPKU患者における血漿中BH₄濃度の中央値の推移及び全体的な血漿中BH₄濃度の分布は、概ね18歳以上のPKU患者における中央値の95%信頼区間内及び5パーセンタイル値及び95パーセンタイル値の95%信頼区間内であった。一方で、60 mg/kgよりも少ない用量で投与された2歳未満(6カ月未満:7.5 mg/kg、6カ月以上12カ月未満:15 mg/kg、12カ月以上2歳未満:30 mg/kg)における血漿中BH₄濃度の分布は、18歳以上のPKU患者における中央値の予測推移と比較すると低く、2歳未満のPKU患者では18歳以上のPKU患者に相当するBH₄曝露は得られない可能性はあるが、18歳以上のPKU患者において予想される推移に概ね含まれているため、薬物動態の観点からは、18歳未満のPKU患者における用量は003試験及び004試験で規定されたとおり設定することが適切と考える。

34) PKU-001試験の健康成人60例から得られた719点の血漿中BH₄濃度データを用いて母集団薬物動態解析が実施された。構造モデルは、ラグタイム及び内因性BH₄濃度を考慮し、本薬の0次吸収過程及び本薬からBH₄への生体内変換を伴う1-コンパートメントモデルであり、共変量として本薬の吸収の飽和、BH₄生成の飽和、BH₄消失の飽和、食事の影響が組み込まれ、CL/F及びVc/Fのスケール係数が含まれた。NONMEM ver7.4が使用された。

35) 0~18歳の成長曲線に基づく男女の年齢-体重データを基に年齢層別(6カ月未満、6カ月以上2歳未満、2歳以上12歳未満、12歳以上18歳未満)で各4000例の仮想患者を発生させ、当該仮想集団に本剤を投与した場合のシミュレーション

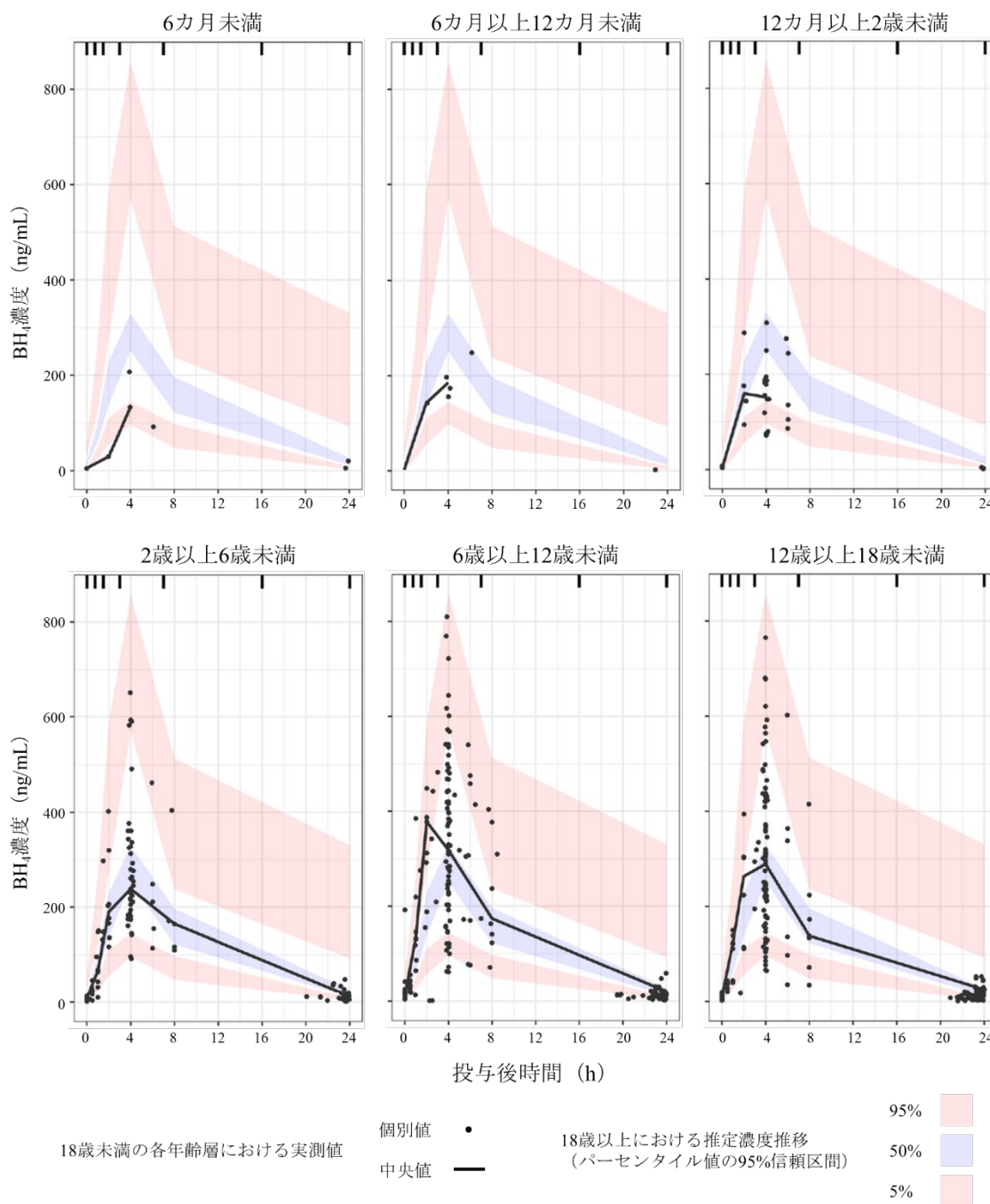


図1 18歳以上における推定血漿中BH₄濃度推移(5パーセンタイル値、中央値、95パーセンタイル値の95%信頼区間)と18歳未満の各年齢層における血漿中BH₄濃度実測値(点:個別値、線:中央値)との関係

機構は、以下のように考える。18歳未満のPKU患者に対する本剤の用法・用量について、2歳以上のPKU患者では、18歳以上のPKU患者に60 mg/kgの用量で投与した際と概ね同程度のBH₄の曝露量が得られるとする申請者の説明に大きな問題はないと考えられる。一方で、2歳未満のPKU患者において、18歳以上のPKU患者に60 mg/kgを投与した際と同程度のBH₄曝露が得られると母集団薬物動態モデルから想定された用法・用量で本剤を投与した場合、003試験計画時の想定とは異なり、BH₄曝露量は18歳以上のPKU患者と比較して低値を示す可能性がある結果が得られている。18歳未満のPKU患者における本剤の用法・用量の適切性については、特に2歳未満の小児PKU患者で設定された用法・用量では

18歳以上のPKU患者と同程度のBH₄の曝露量は得られない可能性があることも考慮して、「7.R.4 用法・用量について」の項において引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表36に示す海外第II相試験、海外第III相試験及び国際共同第III相試験の成績が提出された。

表36 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	投与例数	用法・用量	主な評価項目
評価	海外	002	II	PKU患者	24例	本剤 20 mg/kg/日、60 mg/kg/日又はサプロプテリン塩酸塩 20 mg/kg/日を1日1回、7日間ずつ経口投与（各期の休薬期間は7日間）	有効性 安全性 PK
評価	海外	003	III		パート1 （非盲検）： 157例 パート2 （二重盲検）： プラセボ群 54例 本剤群 56例	パート1 本剤 1日1回 14日間経口投与 6カ月未満：7.5 mg/kg 6カ月以上1歳未満：15 mg/kg 1歳以上2歳未満：30 mg/kg 2歳以上：60 mg/kg パート2 プラセボ又は本剤を1日1回6週間経口投与 1～2週目：20 mg/kg/日 3～4週目：40 mg/kg/日 5～6週目：60 mg/kg/日	有効性 安全性 PK
評価	国際共同	004	III		223例	本剤 1日1回経口投与 6カ月未満：7.5 mg/kg 6カ月以上1歳未満：15 mg/kg 1歳以上2歳未満：30 mg/kg 2歳以上：60 mg/kg	有効性 安全性 PK

以下に、試験の成績を記述する。

7.1 第II相試験

7.1.1 海外第II相試験（CTD5.3.5.1-1：PKU-002試験<2018年10月～2019年7月>）

PKU患者（目標症例数24～30例³⁶⁾を対象に、本剤又はサプロプテリン塩酸塩の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検3期クロスオーバー試験が海外4施設で実施された。

主な選択基準は、18歳以上60歳以下で血中Phe濃度450 μmol/L以上³⁷⁾のPKU患者とされた。

本試験は、スクリーニング期間（21日間）、試験前期間（7日間）³⁸⁾、試験期間（3回の7日間の投与期間と各投与期間の間に7日間の休薬期間）及びフォローアップ期間（30日間）から構成された。

用法・用量は、本剤20 mg/kg/日若しくは60 mg/kg/日、又はサプロプテリン塩酸塩20 mg/kg/日のいずれかを1日1回食事とともに7日間経口投与することとされた。

登録された24例全例がITT集団とされ、ITT集団が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。治験中止例はなかった。

有効性について、主要評価項目である血中Phe濃度（週平均値³⁹⁾）のベースラインからの変化量は表37のとおりであった。

36) 統計学的な検討に基づいた設定はされなかった。

37) 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 μmol/L以上又は患者の病歴に基づく直近3回の血中Phe濃度測定値（スクリーニング時の値を含む）の平均値が450 μmol/L以上

38) スクリーニング期間において適格と判定されたPKU患者のうち、BH₄製剤を投与していた患者は、試験前期間開始の24時間前までにBH₄製剤の投与を中止することとされた。

39) 各投与期間の3、5及び7日目における血中Phe濃度の平均値

表 37 血中 Phe 濃度の週平均値のベースラインからの変化量 (002 試験 : ITT 集団)

	本剤		サブプロピテリン塩酸塩
	20 mg/kg 投与時 (24 例)	60 mg/kg 投与時 (24 例)	20 mg/kg 投与時 (24 例)
ベースライン ^{a)}	694.2±396.0	727.8±388.2	710.4±370.0
週平均値	550.4±433.7	517.7±411.7	619.5±475.3
ベースラインからの変化量	-143.7±224.8	-210.1±235.8	-90.8±226.9
サブプロピテリン塩酸塩との差 ^{b)}	-55.4 (39.0)	-114.9 (39.0)	-

単位 : $\mu\text{mol/L}$ 、平均値 \pm 標準偏差、サブプロピテリン塩酸塩との差は最小二乗平均 (標準誤差)、- : 算出なし

a) 各投与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

b) 各投与期間のベースライン値、投与群、投与順序及び投与期間を固定効果、治験参加者を変量効果とした MMRM により算出された (共分散構造は 1 次自己回帰を仮定)。

安全性について、有害事象は 50.0% (12/24 例) に認められ、各投与時の有害事象及び副作用の発現割合は、本剤 20 mg/kg で 25.0% (6/24 例) 及び 0% (0/24 例)、本剤 60 mg/kg で 29.2% (7/24 例) 及び 12.5% (3/24 例)、サブプロピテリン塩酸塩 20 mg/kg で 20.8% (5/24 例) 及び 0% (0/24 例) であった。全体で 2 例以上認められた有害事象は頭痛のみであり、発現割合は本剤 20 mg/kg で 4.2% (1/24 例)、本剤 60 mg/kg で 16.7% (4/24 例) 及びサブプロピテリン塩酸塩 20 mg/kg で 4.2% (1/24 例) であった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 海外第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-2 : PTC923-MD-003-PKU 試験 <2021 年 9 月~2023 年 4 月>)

外国人 PKU 患者 (目標症例数 178 例⁴⁰⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化並行群間比較試験⁴¹⁾が海外 34 施設で実施された。

主な選択基準は、血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 以上⁴²⁾の PKU 患者とされ、年齢に関する基準は設定されなかった。

本試験は、スクリーニング期間 (最大 45 日間、既存治療の休薬期間 (BH₄ 製剤で 7 日間、ペグバリアーゼで 30 日間) を含む)、本剤に対する反応性⁴³⁾を確認する非盲検期間 (パート 1、28~35 日間、パート 2 開始前の休薬期間 (2 週間以上) を含む) 及び二重盲検期間 (パート 2、6 週間) で構成された。パート 2 においては、パート 1 において本剤投与後の血中 Phe 濃度 (投与 5、10 及び 14 日目の平均値) のベースライン (パート 1 の本剤投与開始前日及び開始日の平均値) からの低下率が 15%以上減少した 2 歳以上の治験参加者を組み入れることとした。

用法・用量は、パート 1 では、非盲検下で本剤を、6 カ月未満で 7.5 mg/kg、6 カ月以上 1 歳未満で 15 mg/kg、1 歳以上 2 歳未満で 30 mg/kg、2 歳以上で 60 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間食後又は食事とともに経口投与することとされた。パート 2 では、二重盲検下でプラセボ又は本剤のいずれかを 1 日 1 回 6 週間食後又は食事とともに経口投与することとされた。本剤群では、投与 1~2 週で 20 mg/kg/日、投与 3

40) パート 2 の全体集団のうちパート 1 で血中 Phe 濃度のベースラインからの低下率が 30%以上を達成した集団において、主要評価項目の群間差を 250 $\mu\text{mol/L}$ 、各群の標準偏差を 250 $\mu\text{mol/L}$ 、有意水準を両側 5%と仮定した場合、症例数 80 例のもとで検出力 95%超となると算出されたため、症例数が 80 例に達するまで組入れを続けるとされた。また、パート 2 の全体集団について、主要評価項目の群間差を 200 $\mu\text{mol/L}$ 、各群の標準偏差を 250 $\mu\text{mol/L}$ 、有意水準を両側 5%と仮定した場合、症例数 106 例のもとで検出力 95%超となると算出された。パート 1 で血中 Phe 濃度のベースラインからの低下率が 15%以上を達成する 2 歳以上の患者の割合を約 60%と仮定し、パート 1 には約 178 例が組み入れられることを想定するとされた。なお、出生時の血中 Phe 濃度が 1200 $\mu\text{mol/L}$ 以上、及び/又は血中 Phe 濃度が 1200 $\mu\text{mol/L}$ 以上の既往歴を有する PKU 患者の組入れは全症例数の 20%までとされた。

41) パート 1 は非盲検、パート 2 はプラセボ対照二重盲検にて実施された。

42) スクリーニング期間のいずれかの時点で血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 以上かつ患者の病歴に基づく直近 3 回の血中 Phe 濃度測定値 (スクリーニング時の値を含む) の平均値が 360 $\mu\text{mol/L}$ 以上

43) 本剤投与後の血中 Phe 濃度 (投与 5、10 及び 14 日目の平均値) のベースライン (パート 1 の本剤投与開始前日及び開始日の平均値) からの低下率が 15%以上減少した場合に、本剤に対する反応性があると判断した。

～4週で40 mg/kg/日、投与5～6週で60 mg/kg/日に漸増することとされた。なお、試験期間を通じて、治験参加者の1日あたりのPhe摂取量は変更しないこととされた。

登録された157例について、パート1では全例に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、同意撤回した1例を除く156例において本剤に対する反応性が確認され、114例で本剤投与後に反応性が認められた。このうち2歳未満の2例、及び試験を中止した3例（治験参加者の判断2例及び妊娠1例）の合計5例を除いた109例に、血中Phe濃度低下率が15%未満であった1例⁴⁴⁾を加えた合計110例がパート2に移行した。なお、2歳未満の2例は非盲検継続投与試験（「7.2.2 国際共同継続投与試験」の項を参照）に移行した。

パート2では、無作為割付された110例（プラセボ群54例、本剤群56例）⁴⁵⁾全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASのうち、パート1において血中Phe濃度のベースラインからの低下率が30%以上であった98例（プラセボ群及び本剤群各49例）がパート2の主たる有効性解析対象集団とされた。パート2の6週間の投与を終了した場合は、非盲検継続投与試験（004試験）に移行可能とされ、102例（プラセボ群50例、本剤群52例）が移行した。

有効性について、主要評価項目である、パート2の平均血中Phe濃度（投与5週時及び投与6週時の平均値）のベースライン（パート2の本剤投与開始前日及び開始日の平均値）からの変化量は表38のとおりであり、主たる有効性解析対象集団において本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

表38 ベースラインからの平均血中Phe濃度の変化量（003試験パート2：主たる有効性解析対象集団及びFAS）

	主たる有効性解析対象集団		FAS	
	プラセボ群 (49例)	本剤群 (49例)	プラセボ群 (54例)	本剤群 (56例)
ベースライン ^{a)}	654.04±261.54	646.11±253.01	667.81±264.57	645.59±246.09
投与5週時及び投与6週時の 平均値	637.85±259.89	236.04±174.94	641.54±270.16	280.74±236.96
ベースラインからの変化量	-16.19±198.64	-410.07±204.44	-26.27±199.38	-364.84±245.00
プラセボ群との群間差 ^{b)}	-395.87 [-463.07, -328.66]		-354.90 [-427.14, -282.66]	
p値 ^{b),c)}	p<0.0001		-	

単位：μmol/L、平均値±標準偏差、群間差は最小二乗平均[95%信頼区間]、-：算出なし

中間事象（併用禁止薬の使用又は食事の改善、及び治験薬の投与中止）後に測定されたデータも解析に含めるとされた。

a) パート2の本剤投与開始前日及び開始日の血中Phe濃度の平均値

b) 各時点における平均血中Phe濃度（投与1週時及び投与2週時の平均値、投与3週時及び投与4週時の平均値、投与5週時及び投与6週時の平均値）の変化量を目的変数とし、パート2のベースライン時の血中Phe濃度（連続量）、パート1のベースライン時の血中Phe濃度（600 μmol/L未満、600 μmol/L以上）、投与群、時点及び解析時点と投与群の交互作用を固定効果、治験参加者を変量効果としたMMRMにより算出された（共分散構造は無構造を仮定）。

c) 有意水準両側5%

その他の評価項目である、規定の血中Phe濃度以下の治験参加者の割合は表39のとおりであった。

44) 3回の血中Phe濃度測定値のうち2回の結果に基づいて判断され、3回目の測定値が得られた段階で低下率が15%未満となった。治験責任医師と治験依頼者が協議し、試験継続と判断された。

45) パート1における血中Phe濃度のベースラインからの低下率（15%以上30%未満、30%以上）及びパート1のベースライン時の血中Phe濃度（600 μmol/L未満、600 μmol/L以上）を割付因子として1：1で層別割付された。

表 39 規定の血中 Phe 濃度以下の治験参加者の割合 (003 試験パート 2 : 主たる有効性解析対象集団)

評価項目	プラセボ群	本剤群
血中 Phe 濃度が 600 $\mu\text{mol/L}$ 以下 ^{a)}	30.0 (9/30 例)	92.9 (26/28 例)
血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下 ^{b)}	9.3 (4/43 例)	84.1 (37/44 例)
血中 Phe 濃度が 120 $\mu\text{mol/L}$ 以下 ^{c)}	0 (0/49 例)	22.4 (11/49 例)

割合% (該当例数/評価例数)

- a) ベースライン時に血中 Phe 値が 600 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった治験参加者数を評価例数とした。
 b) ベースライン時に血中 Phe 値が 360 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった治験参加者数を評価例数とした。
 c) ベースライン時に血中 Phe 値が 120 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった治験参加者数を評価例数とした。

安全性について、パート 1 における有害事象及び副作用の発現状況、並びに全体で 2%以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は、表 40 のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤 60 mg/kg 群で 2 例 (不安、嘔吐、各 1 例) 認められ、副作用とされた。

表 40 全体で 2%以上に認められた有害事象 (003 試験パート 1 : 安全性解析対象集団)

事象名	全体 (157 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	43.3 (68)	17.8 (28)
下痢	5.1 (8)	3.8 (6)
上気道感染	4.5 (7)	0 (0)
頭痛	4.5 (7)	0 (0)
口腔咽頭痛	3.8 (6)	0 (0)
嘔吐	3.2 (5)	1.9 (3)
咳嗽	3.2 (5)	0 (0)
鼻漏	3.2 (5)	0 (0)
発熱	3.2 (5)	0 (0)
変色便	2.5 (4)	2.5 (4)
上腹部痛	2.5 (4)	1.9 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.26.0

パート 2 における有害事象及び副作用の発現状況、並びにいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 41 のとおりであった。死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 41 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (003 試験パート 2 : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (54 例)		本剤群 (56 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	33.3 (18)	11.1 (6)	58.9 (33)	10.7 (6)
下痢	1.9 (1)	0 (0)	7.1 (4)	1.8 (1)
頭痛	1.9 (1)	0 (0)	7.1 (4)	0 (0)
胃腸炎	5.6 (3)	0 (0)	5.4 (3)	0 (0)
上気道感染	1.9 (1)	0 (0)	5.4 (3)	0 (0)
インフルエンザ	1.9 (1)	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)
腹痛	1.9 (1)	0 (0)	3.6 (2)	1.8 (1)
口腔咽頭痛	1.9 (1)	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)
変色便	0 (0)	0 (0)	3.6 (2)	3.6 (2)
嘔吐	5.6 (3)	1.9 (1)	1.8 (1)	0 (0)
上咽頭炎	7.4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	5.6 (3)	3.7 (2)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.26.0

7.2.2 国際共同継続投与試験 (CTD5.3.5.4-1 : PTC923-MD-004-PKU 試験<2022年2月～継続中 (2025年2月4日データカットオフ)>)

日本人を含む PKU 患者⁴⁶⁾ (想定症例数約 200 例) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が国内外 44 施設で実施された。

主な選択基準は、病歴に基づく血中 Phe 濃度が少なくとも 2 回 600 $\mu\text{mol/L}$ 以上を示した PKU 患者とされ、年齢に関する基準は設定されなかった。本試験は、海外第 III 相試験 (003 試験) を完了した PKU 患者に加え、003 試験には参加しなかった PKU 患者も組入れ可能とされた。

本試験は、スクリーニング期間 (004 試験から参加した患者のみ、最大 45 日間、既存治療の休薬期間 (BH₄ 製剤で 7 日間、ペグバリアーゼで 30 日間) 含む)、本剤に対する反応性を確認する期間 (9 日間のタンパク負荷試験、及び/又は 1 カ月の本剤投与期間 (M1) (継続投与期間に含まれる))、継続投与期間 (食事性 Phe 耐性評価期間 (26 週間) 含む) で構成された。

本試験から参加した PKU 患者のうち、本試験のスクリーニング期間で血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 未満の PKU 患者に対してはタンパク負荷試験により本剤への反応性⁴⁷⁾が、血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 以上の PKU 患者に対しては M1 において本剤投与により本剤への反応性⁴⁸⁾が評価され、本剤の反応性が認められなかった PKU 患者は試験を中止した。試験を継続する PKU 患者のうち、M1 における血中 Phe 濃度⁴⁹⁾が 360 $\mu\text{mol/L}$ 未満の患者は、食事性 Phe 耐性評価 (26 週間) に移行し、360 $\mu\text{mol/L}$ 以上の患者は食事性 Phe 耐性評価を行わない継続投与期間に移行した。

用法・用量は、本剤を 6 カ月未満は 7.5 mg/kg、6 カ月以上 1 歳未満は 15 mg/kg、1 歳以上 2 歳未満は 30 mg/kg、2 歳以上は 60 mg/kg を 1 日 1 回食後又は食事とともに経口投与することとされた。2 歳以上の患者に対しては、有害事象の発現に基づき、60 mg/kg から 10 mg/kg ずつ減量することが可能とされ、最低用量は 20 mg/kg とされた。2 歳未満の患者に対して、有害事象の発現に基づき、7.5 mg/kg までの減量が可能とされた。

26 週間の食事性 Phe 耐性評価期間に移行した集団 (食事性 Phe 耐性解析対象集団) では、血中 Phe 濃度に応じて食事から摂取する Phe を、表 42 のとおり調節することとされた。

表 42 食事性 Phe 耐性解析対象集団における血中 Phe 濃度に応じた Phe 摂取量の調節アルゴリズム

血中 Phe 濃度	食事からの Phe 摂取量
180 $\mu\text{mol/L}$ 以下	15 mg/kg/日増量
181 $\mu\text{mol/L}$ 以上 240 $\mu\text{mol/L}$ 以下	10 mg/kg/日増量
241 $\mu\text{mol/L}$ 以上 300 $\mu\text{mol/L}$ 以下	5 mg/kg/日増量
301 $\mu\text{mol/L}$ 以上 359 $\mu\text{mol/L}$ 以下	変更しない
360 $\mu\text{mol/L}$ 以上	1 回目：変更しない 2 回連続：食事からの Phe 摂取量を直近の増量前の摂取量まで戻す 3 回連続：2 回連続時からの食事療法を維持 4 回連続：食事からの Phe 摂取制限を強化

本剤が投与された 223 例 (日本人 15 例) が、安全性解析対象集団とされ、M1 における血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 未満であった 117 例が、有効性の主たる解析対象集団 (食事性 Phe 耐性解析対象集団⁵⁰⁾)

46) 日本、オーストラリア、ブラジル、カナダ、デンマーク、ジョージア、ドイツ、イタリア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、スペイン、トルコ、米国及び英国

47) タンパク負荷 (本剤の投与 1 時間前に体重 1 kg あたり Phe 50 mg 又は天然タンパク質 1 g) 後、本剤投与 1、8 及び 24 時間後の血中 Phe 濃度がいずれの時点でもベースライン (本剤投与前 15 分以内) から 15%以上低下した場合に反応性ありとした。

48) 血中 Phe 濃度の M1 における本剤投与 5、10 及び 14 日後の平均値が、ベースライン (M1 の投与開始前日及び開始日の平均値) から 15%以上低下した場合に反応性ありとした。

49) M1 における本剤投与 5、10 及び 14 日後の平均血中 Phe 濃度

50) M1 における本剤投与 5、10 及び 14 日後の平均血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 未満、かつ食事性 Phe 耐性評価期間中に本剤を 1 回以上投与された者

とされた。治験中止例は 42 例（日本人 6 例）であり、その内訳は、「治験参加者による申し出」12 例、「同意撤回」4 例（日本人 4 例）、「有害事象」3 例、「追跡不能」及び「不遵守」各 1 例、「その他（ノンレスポンス：血中 Phe 濃度の変化量が 15%未満のため）」21 例（日本人 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの食事性 Phe 摂取量の変化量及び血中 Phe 濃度（食事性 Phe 耐性解析対象集団）は表 43 のとおりであった。

表 43 ベースラインから投与 26 週時までの食事性 Phe 摂取量及び血中 Phe 濃度の変化量（004 試験：食事性 Phe 耐性解析対象集団）

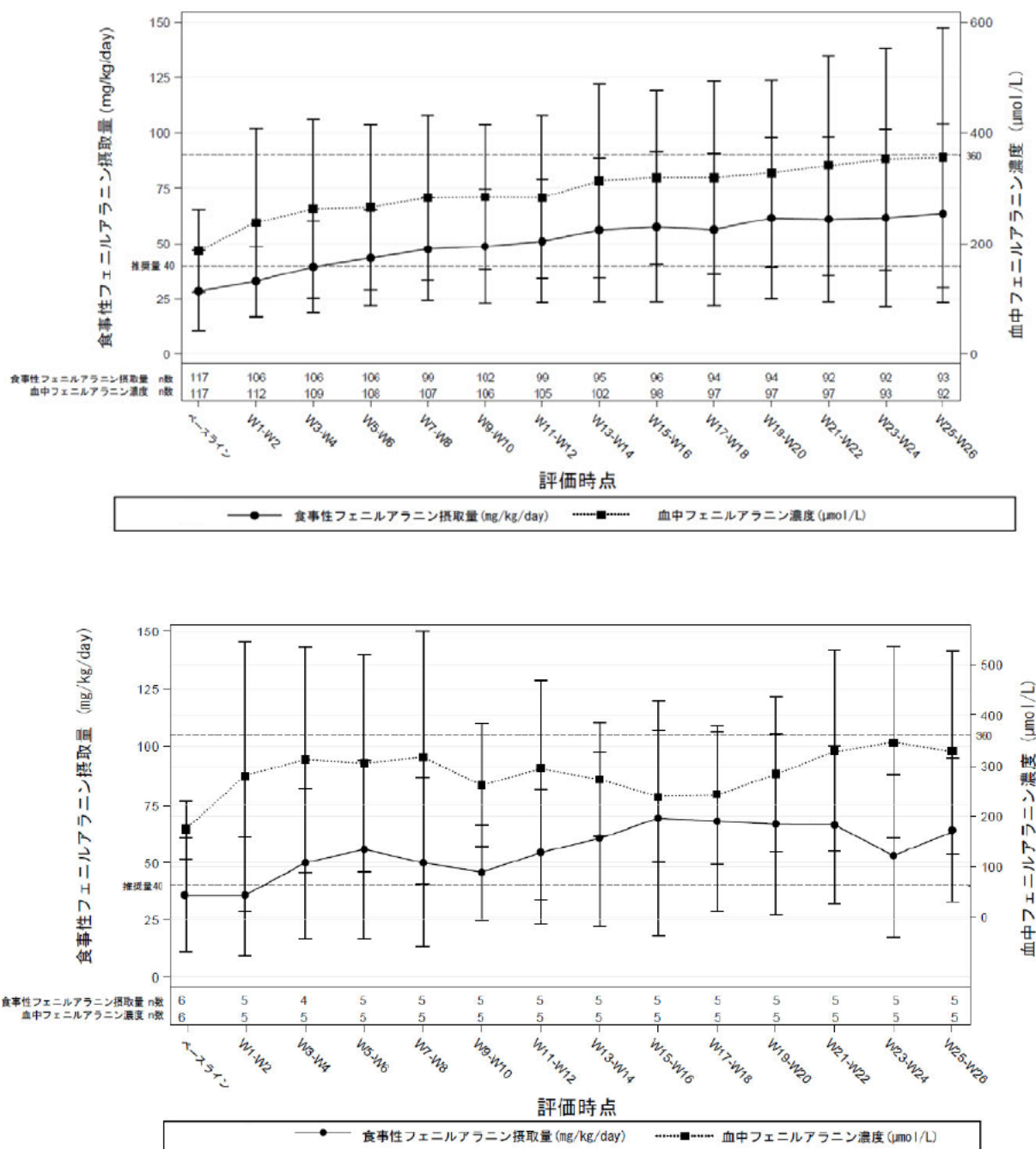
	食事性 Phe 摂取量 (mg/kg/日)		血中 Phe 濃度 (μmol/L)	
	全体集団	日本人部分集団	全体集団	日本人部分集団
ベースライン ^{a)}	28.52±18.17 (117 例)	35.74±24.60 (6 例)	186.94±74.21 (117 例)	173.57±56.37 (6 例)
投与 26 週時	63.49±40.57 (93 例)	63.79±31.19 (5 例)	355.51±234.76 (92 例)	327.14±201.33 (5 例)
ベースラインからの 変化量	36.85±36.91	28.83±33.28	170.63±235.20	146.08±187.90
変化量の最小二乗平均 [95%信頼区間]	36.84 [31.64, 42.04] ^{b)}	28.78 [4.60, 52.95] ^{b)}	—	—

平均値±標準偏差、—：算出なし

a) M1 における 1 日あたりの食事性 Phe 摂取量 (mg/kg/日) の平均値、又は M1 における本剤投与 5、10 及び 14 日後の平均血中 Phe 濃度

b) ベースライン時の Phe 摂取量及び週を固定効果、治験参加者を変量効果とした MMRM により算出された（共分散構造は無構造を仮定）。

投与 26 週時までの食事性 Phe 摂取量及び血中 Phe 濃度の平均値の推移（食事性 Phe 耐性解析対象集団）は図 2 のとおりであった。血中 Phe 濃度が 360 μmol/L 以下であった参加者の割合は、投与 12 週時で 81.0%（85/105 例）、投与 26 週時で 60.9%（56/92 例）であった。



上図：全体集団、下図：日本人部分集団
図2 食事性 Phe 摂取量及び血中 Phe 濃度の推移 (平均値±標準偏差、食事性 Phe 耐性解析対象集団)

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況、並びにいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及びその内の副作用の発現状況は、表 44 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 4 例 (喘息クリーゼ/急性膵炎/喘息/腹痛、臍ヘルニア、出血性消化性潰瘍、鎖骨骨折、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は 3 例 (便秘/悪心、頭痛、出血性素因、各 1 例) に認められ、いずれも副作用とされた。日本人部分集団では、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 44 5%以上に認められた有害事象 (004 試験：安全性解析対象集団)

事象名	全体 (223 例)		日本人部分集団 (15 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	69.1 (154)	26.9 (60)	73.3 (11)	60.0 (9)
上気道感染	20.2 (45)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	15.2 (34)	0 (0)	26.7 (4)	0 (0)
頭痛	14.8 (33)	6.7 (15)	6.7 (1)	6.7 (1)
下痢	13.5 (30)	7.2 (16)	26.7 (4)	20.0 (3)
嘔吐	11.7 (26)	2.2 (5)	20.0 (3)	6.7 (1)
発熱	10.8 (24)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ	9.4 (21)	0 (0)	20.0 (3)	0 (0)
咳嗽	9.4 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
変色便	7.2 (16)	7.2 (16)	26.7 (4)	26.7 (4)
胃腸炎	6.7 (15)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)
口腔咽頭痛	5.8 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
COVID-19	5.4 (12)	0 (0)	13.3 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.26.0

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、提出された資料及び 7.R.1.1～7.R.1.2 の検討を踏まえると、本剤の PKU に対する臨床的に意義のある有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 試験デザインの適切性及び日本人での有効性の評価方針について

申請者は、海外第 III 相試験 (003 試験) 及びその継続投与試験である国際共同第 III 相試験 (004 試験) のデザインの設定根拠、並びにこれらの試験に基づく日本人における本剤の有効性の評価方針について、以下のように説明している。

PKU では血中 Phe 濃度を適正に維持することが重要であり、生涯にわたり食事からの Phe 摂取量を管理する必要があるが、Phe 制限食は味の問題に加え、小児では他の栄養成分の不足による成長・発達への影響等の懸念もあり、Phe 制限食の遵守は容易ではない。したがって、PKU における薬物療法の目的は血中 Phe 濃度を十分低下させ、長期的には適正な血中 Phe 濃度を維持しながら、食事からの Phe 摂取許容量の増加 (食事制限の緩和) を可能とし、QOL を高めることである。

上述の背景も踏まえ、PKU 患者を対象とした検証試験である 003 試験の主要評価項目は、PKU に対する薬物療法の有効性評価指標として確立しており、既承認薬の臨床試験でも主要評価項目とされていた「血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量」とした。

003 試験は、本剤に対する反応性⁴³⁾を確認するパート 1 と本剤の有効性を検証するパート 2 から構成された。本剤は、残存 PAH 活性がほとんど又は全くない場合等においては有効性が期待できない場合もあることから、パート 1 (非盲検下) において本剤を 14 日間投与し、本剤投与に対する反応性が確認された患者をパート 2 (無作為化二重盲検プラセボ対照比較期間) の対象とした。パート 2 への組入れの反応性と年齢の基準は、以下の理由も踏まえ、パート 1 で平均血中 Phe 濃度のベースラインからの低下率が 15%以上であった 2 歳以上の患者とした。

- ・ 既承認薬であるサプロプテリン塩酸塩の投与では、血中 Phe 濃度の十分な低下 (ベースラインから 30%以上の減少等) が短期間で認められる場合もあるが、2～4 週間遅れてその反応が認められる場合もあること (Genet Med 2014; 16: 188-200)。
- ・ PKU 患者における血中 Phe 濃度は、摂取した食事内容による日内変動が健康成人よりも大きいことが報告されており (Mol Genet Metab 2013; 110: 418-23)、15%程度の血中 Phe 濃度の変動は薬物治療

を受けずとも想定されることから、血中 Phe 濃度のベースラインからの変化率が少なくとも 15%を超える場合に薬剤による反応性があると判断することが適切と考えられること。

- ・ 003 試験開始時点において 2 歳未満の PKU 患者に対する本剤の投与経験はなく、また、2 歳未満の多くの PKU 患者における血中 Phe 濃度は食事制限等により厳密にコントロールされているため、試験開始前の血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 以上の患者を対象とした 003 試験に登録される 2 歳未満の PKU 患者は多くないと想定されたこと。

また、パート 2 の主たる有効性解析対象集団は、上記の理由に加え、PKU の治療として、血中 Phe 濃度のベースラインからの低下率が 30%以上である場合に有効と判断する報告が多いこと、及び既承認薬の検証試験のデザイン等も参考に、パート 1 の血中 Phe 濃度のベースラインからの低下率が 30%以上の集団とし、主要評価項目である「血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量」についてプラセボに対する本剤の優越性を検証することを主要な解析とした。主要評価の時期は、本剤の漸増期間を考慮し 6 週後（投与 5 週時及び投与 6 週時の血中 Phe 濃度の平均値）とした。また、副次評価項目として、本邦のガイドライン（新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019）で推奨されている血中 Phe 濃度の目標治療範囲（120～360 $\mu\text{mol/L}$ ）に基づき、「血中 Phe 濃度 360 $\mu\text{mol/L}$ 未満を達成した治験参加者の割合」等を設定した。

004 試験は長期投与時の安全性及び有効性の確認を目的とした継続投与試験であり、主な有効性として、本剤投与により血中 Phe 濃度を目標治療範囲内に維持しつつ、Phe 制限食を緩和できることを確認するため、PKU 患者（003 試験を終了した患者含む）に本剤を一定期間以上継続投与したときの食事からの Phe 摂取量の変化量を評価することとした。有効性の主たる解析対象集団（食事性 Phe 耐性解析対象集団）は、004 試験開始後の本剤に対する反応性を確認する期間（M1 での本剤投与開始後 14 日間、「7.2.2 国際共同継続投与試験」の項を参照）において血中 Phe 濃度がコントロールされている PKU 患者（血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 未満）とし、主要評価項目は「食事性 Phe 摂取量のベースラインからの変化量」とした。評価時期は食事性の Phe 摂取量の調整には一定程度の期間を要するデザインとしたこと（「7.2.2 国際共同継続投与試験」の項の表 42 を参照）から本剤投与 26 週時とした。また、長期間プラセボを投与することは臨床的に許容し難いことから、非盲検非対照試験として計画した。なお、本剤の長期投与時の血中 Phe 濃度の推移等については、M1 において血中 Phe 濃度がコントロールされている PKU 患者（血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 未満）に加え、血中 Phe 濃度がコントロールされていない PKU 患者（血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 超）でも評価することとした。

日本人 PKU 患者を国際共同試験である 004 試験に組み入れたことについて、PKU は PAH の遺伝子異常による酵素活性の低下に起因する疾患であること、並びに PKU の診断基準及び食事制限や薬物による治療法に国内外で大きな違いはなく、PTC923-MD-007-HV 試験において BH_4 の曝露量は外国人と日本人で大きな違いは認められなかったこと等も踏まえ（「6.2.2.2 日本人及び外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験」の項を参照）、本邦から国際共同試験に参加することは可能と考えた。なお、日本人 PKU 患者の組入れが可能となった時点では、既に 003 試験の組入れが終了していたことから、本邦からは 004 試験から参加することとし、日本人 PKU 患者の有効性は、004 試験での食事性 Phe 耐性解析対象集団における、全体集団の食事性 Phe 摂取量のベースラインからの変化量や血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量等との比較に加え、003 試験の成績も参考に説明することとした。

機構は、以下のように考える。003 試験の試験デザインに関する申請者の説明を踏まえると、パート 1 における対象患者、及びパート 2 における対象集団、主要評価項目、評価期間等の計画は妥当である。パート 2 での有効性の評価計画として、主たる解析対象集団を FAS ではなく、2 歳以上、かつパート 1 において血中 Phe 濃度のベースラインからの変化率が 30%以上の集団としたことについても、本剤の作用機序を踏まえると本剤に十分な反応性を示さない患者が存在すると想定できることを考慮すると、妥当と考える。

004 試験のデザインについて、本剤長期投与時の臨床的な有用性を確認するために、主たる解析対象を血中 Phe 濃度が治療目標とされる $360 \mu\text{mol/L}$ 以下を示す食事性 Phe 耐性解析対象集団とし、主要評価項目を「食事性 Phe 摂取量のベースラインからの変化量」として、Phe 制限食の緩和を評価したことは妥当である。

本剤の有効性については、003 試験及び 004 試験の結果から、「7.R.1.2 003 試験及び 004 試験の試験結果の解釈について」の項で評価する。また、日本人患者の有効性について、内因性及び外因性民族的要因の国内外での異同に関する申請者の説明を踏まえ、004 試験における全体集団と日本人部分集団における有効性の結果の比較や、003 試験の結果も参考に検討することは可能と判断した。

7.R.1.2 003 試験及び 004 試験の試験結果の解釈について

申請者は、以下のように説明している。003 試験のパート 2（主たる有効性解析対象集団）において、主要評価項目である血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はプラセボ群 $-16.19 \pm 198.64 \mu\text{mol/L}$ 及び本剤群 $-410.07 \pm 204.44 \mu\text{mol/L}$ であり、本剤のプラセボに対する優越性が示された（表 38）。また、副次評価項目である血中 Phe 濃度が治療目標値 $360 \mu\text{mol/L}$ 以下を達成した治験参加者の割合は、プラセボ群で 9.3%（4/43 例）、本剤群で 84.1%（37/44 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった（表 39）。

患者背景別の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量は表 45 のとおりであり、血中 Phe 濃度のベースライン値が $360 \mu\text{mol/L}$ 未満の集団では、 $360 \mu\text{mol/L}$ 以上の集団と比較してベースラインからの変化量は小さい傾向が認められたものの、いずれの集団でもプラセボ群と本剤群の間で明確な群間差が認められた。また、病型別の有効性について、既存の BH_4 製剤では効果が限定的とされる cPKU 及び BH_4 に反応性がない集団でも、プラセボ群と比較して本剤群で血中 Phe 濃度は低下する傾向が認められており、上述の集団でも本剤の有効性が期待できる患者が存在するものと考えられる。

表 45 患者背景別の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量 ($\mu\text{mol/L}$)
(003 試験パート 2: 主たる有効性解析対象集団)

患者背景	投与群	例数	ベースライン ^{c)}	ベースラインからの変化量 ^{d)}	
cPKU ^{a)}	該当	プラセボ群	9	771.56 \pm 283.74	-42.13 \pm 203.72
		本剤群	6	761.25 \pm 323.81	-523.46 \pm 211.96
	非該当	プラセボ群	40	627.60 \pm 252.53	-10.35 \pm 199.65
		本剤群	43	630.05 \pm 241.90	-394.25 \pm 200.81
BH ₄ 反応性 ^{b)}	あり	プラセボ群	13	601.38 \pm 172.16	56.21 \pm 150.76
		本剤群	21	676.69 \pm 252.85	-437.39 \pm 196.43
	なし	プラセボ群	10	662.15 \pm 200.31	-77.73 \pm 104.56
		本剤群	13	649.54 \pm 294.89	-353.64 \pm 230.28
試験登録時の BH ₄ 投与	あり	プラセボ群	7	749.29 \pm 54.96	108.39 \pm 200.60
		本剤群	14	670.79 \pm 264.88	-438.28 \pm 197.39
	なし	プラセボ群	41	645.63 \pm 278.17	-40.54 \pm 193.89
		本剤群	35	636.24 \pm 251.38	-398.78 \pm 208.93
ベースラインの 血中 Phe 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	<360	プラセボ群	6	320.00 \pm 16.48	86.28 \pm 65.20
		本剤群	5	253.90 \pm 52.19	-103.11 \pm 81.89
	\geq 360	プラセボ群	43	700.65 \pm 244.91	-30.49 \pm 207.08
		本剤群	44	690.68 \pm 226.46	-444.95 \pm 183.93
	<600	プラセボ群	21	429.29 \pm 92.81	39.38 \pm 142.42
		本剤群	21	426.71 \pm 117.55	-278.89 \pm 116.22
	\geq 600	プラセボ群	28	822.61 \pm 215.57	-57.87 \pm 225.66
		本剤群	28	810.66 \pm 195.06	-508.45 \pm 202.19
体重 (kg) (中央値で区分)	\leq 53.65	プラセボ群	21	719.38 \pm 312.72	-42.77 \pm 193.05
		本剤群	28	643.23 \pm 269.57	-400.51 \pm 226.43
	>53.65	プラセボ群	28	605.04 \pm 208.23	3.74 \pm 203.91
		本剤群	21	649.95 \pm 235.59	-422.82 \pm 175.49

単位: $\mu\text{mol/L}$ 、平均値 \pm 標準偏差

- a) 出生時の血中 Phe 濃度が 1200 $\mu\text{mol/L}$ 以上であること、血中 Phe 濃度が 1200 $\mu\text{mol/L}$ 以上の既往歴を有することの少なくともいずれかがある PKU 患者
b) 治験担当医が医療記録から BH₄ 反応性を判断
c) パート 2 の本剤投与開始前日及び本剤投与開始日の血中 Phe 濃度の平均値
d) 投与 5 週時及び投与 6 週時の血中 Phe 濃度の平均値との差

なお、003 試験のパート 1 に組み入れられた 157 例から本剤投与による反応性を評価しなかった 1 例を除いた 156 例において、平均血中 Phe 濃度の低下（投与 5、10 及び 14 日目の平均値）がベースラインから 15%未満であった割合は 26.9% (42/156 例) であったことから、本剤投与に反応しない PKU 患者が存在することが確認されている。

004 試験（食事性 Phe 耐性解析対象集団）において、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの食事性 Phe 摂取量の変化量（最小二乗平均値）は 36.84 mg/kg/日であり、食事性 Phe 摂取量はベースライン時と比較して増加した（表 43）。投与 26 週時までの食事性 Phe 摂取量と平均血中 Phe 濃度の推移は図 2 のとおりであり、食事性 Phe 摂取量は経時的に増加し、平均血中 Phe 濃度も増加する傾向が認められたものの、概ね目標範囲（360 $\mu\text{mol/L}$ まで）で推移した。投与 26 週時点で血中 Phe 値が 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下であった PKU 患者の割合は 60.9% (56/92 例)、食事制限が解除⁵¹⁾された PKU 患者の割合は 30.1% (28/93 例) であった。

食事性 Phe 耐性解析対象集団における患者背景別のベースラインから投与 26 週時点までの食事性 Phe 摂取量の変化量は表 46 のとおりであり、いずれの集団もベースライン時から増加する傾向が認められた。

51) 補助食品は中止し、患者ごとの摂取許容量に応じた通常の食事がなされた状態

表 46 患者背景別の食事性 Phe 摂取量のベースラインから投与 26 週時までの変化量 (004 試験：食事性 Phe 耐性解析対象集団)

		ベースライン ^{a)}	投与 26 週時	ベースラインからの 変化量
cPKU ^{b)}	該当	22.73±16.76 (10 例)	41.68±32.39 (9 例)	19.62±25.12 (9 例)
	非該当	29.06±18.28 (107 例)	65.83±40.82 (84 例)	38.70±37.60 (84 例)
BH ₄ 反応性 ^{c)}	あり	31.03±19.08 (44 例)	54.13±26.42 (31 例)	25.32±25.26 (31 例)
	なし	28.23±21.88 (24 例)	57.06±30.81 (24 例)	28.83±24.56 (24 例)
試験登録時の BH ₄ 投与	あり	34.95±23.56 (42 例)	55.06±30.26 (28 例)	22.14±25.08 (28 例)
	なし	25.11±13.17 (74 例)	67.12±43.99 (65 例)	43.19±39.46 (65 例)
ベースライン ^{d)} の 血中 Phe 濃度 (μmol/L)	<360	27.56±17.87 (50 例)	72.64±48.09 (44 例)	45.80±43.71 (44 例)
	≥360	29.24±18.50 (67 例)	55.28±30.62 (49 例)	28.82±27.58 (49 例)
体重 (kg) (中央値で区分)	≤48.1	34.88±19.05 (59 例)	79.57±35.51 (45 例)	47.42±36.01 (45 例)
	>48.1	22.06±14.79 (58 例)	48.41±39.52 (48 例)	26.94±35.29 (48 例)

単位：mg/kg/日、平均値±標準偏差

a) M1 における 1 日あたりの食事性 Phe 摂取量 (mg/kg/日) の平均値

b) 出生時の血中 Phe 濃度が 1200 μmol/L 以上であること、血中 Phe 濃度が 1200 μmol/L 以上の既往歴を有することの少なくともいずれかがある PKU 患者

c) 治験担当医が医療記録から BH₄ 反応性を判断

d) 003 試験から継続して組み入れられた PKU 患者では、003 試験で最後に測定された血中 Phe 濃度、004 試験から組み入れられた PKU 患者では、004 試験組入れ時に測定した血中 Phe 濃度をベースライン値とした。

日本人 PKU 患者 (食事性 Phe 耐性解析対象集団) における有効性について、投与 26 週時までの食事性 Phe 摂取量のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) は 28.78 mg/kg/日 (表 43) であった。投与 26 週時までの食事性 Phe 摂取量と、血中 Phe 濃度の推移は図 2 のとおりであり、全体集団 (食事性 Phe 耐性解析対象集団) と同様であった。投与 26 週時点で血中 Phe 値が 360 μmol/L 以下を維持した日本人 PKU 患者の割合は 60.0% (3/5 例)、食事制限が解除⁵⁾された日本人 PKU 患者の割合は 100% (5/5 例) であった。

また、日本人 PKU 患者は 003 試験には組み入れられなかったことから、004 試験の治験参加者のうち、003 試験に参加していない集団を対象に、M1 における投与 14 日目までの血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量について、全体集団と日本人部分集団との比較を行った (表 47)。ベースライン時の血中 Phe 濃度は、全体集団と比較して日本人部分集団で高い傾向が認められたが、ベースラインからの変化量及び 360 μmol/L 以下を達成した PKU 患者の割合に両集団間で大きな違いは認められなかった。血中 Phe 濃度が投与 14 日目にベースラインから 30%以上低下した集団においても、日本人部分集団と全体集団で血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量や 360 μmol/L 以下を達成した PKU 患者の割合に顕著な違いは認められず、003 試験パート 2 における主たる有効性解析対象集団 (003 試験パート 1 において血中 Phe 濃度が投与 14 日目にベースラインから 30%以上低下した集団) の結果とも類似していた (表 38 及び表 39)。

表 47 投与 14 日目までの血中 Phe 濃度 (004 試験：003 試験に参加していない集団)

	全体		ベースライン ^{a)} から投与 14 日目 ^{b)} に 30%以上低下した集団	
	全体集団 (74 例)	日本人部分集団 (15 例)	全体集団 (47 例)	日本人部分集団 (9 例)
ベースライン ^{a)}	674.85±361.00	754.37±382.62	684.93±314.15	632.39±351.36
投与 14 日目 ^{b)}	402.31±327.23	514.07±377.49	251.07±175.00	277.04±167.83
ベースラインからの変化量	-272.54±308.21	-240.30±267.78	-433.85±225.44	-355.34±244.88
360 μmol/L 以下達成割合	58.1 (43)	40.0 (6)	76.6 (36)	66.7 (6)

単位：μmol/L、平均値±標準偏差、達成割合% (該当例数)

a) M1 における本剤投与開始前日及び当日投与直前の平均血中 Phe 濃度

b) M1 における本剤投与 5、10 及び 14 日目の平均血中 Phe 濃度

長期投与時の血中 Phe 濃度について、004 試験の平均血中 Phe 濃度 (平均値) の推移は表 48 及び図 3 のとおりであった。投与 27 カ月以降は評価された症例数が少なく結果の解釈に注意が必要であるもの

の、食事性 Phe 耐性解析対象集団における平均血中 Phe 濃度は投与 26 週以降も 360 $\mu\text{mol/L}$ を下回り、血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下を達成した割合は 60%を超えていたことから、本剤の長期投与時の有効性は維持されていると考えられる。また、非食事性 Phe 耐性解析対象集団では、血中 Phe 濃度の平均値は試験期間を通して 360 $\mu\text{mol/L}$ を上回ってはいるが、治療目標値である 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下を達成した PKU 患者も認められた (表 48)。非食事性 Phe 耐性解析対象集団は、004 試験の組入れ時には本剤投与により血中 Phe 濃度が 15%以上低下することが確認されていることも考慮すると、当該集団においても本剤の投与により、血中 Phe 濃度の低下作用が一定期間に亘り維持できる患者が存在するものと考えられる。日本人における長期投与時の有効性について、血中 Phe 濃度の推移は図 3 のとおりであり、評価例数は少ないものの、食事性 Phe 耐性解析対象集団及び非食事性 Phe 耐性解析対象集団のいずれにおいても、全体集団と概ね同様の傾向が試験期間を通じて認められた。

表 48 血中 Phe 濃度及び血中 Phe 濃度 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下の割合
(004 試験 : FAS (003 試験に参加していないノンレスポナー^{a)}を除く)

評価時点	食事性 Phe 耐性解析対象集団		非食事性 Phe 耐性解析対象集団	
	血中 Phe 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下 (%)	血中 Phe 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下 (%)
全体集団				
ベースライン ^{b)}	186.94 \pm 74.21 (117 例)	100 (117/117)	593.71 \pm 271.71 (67 例)	10.4 (7/67)
投与 3 カ月時	266.31 \pm 143.70 (46 例)	78.3 (36/46)	635.77 \pm 373.55 (52 例)	25.0 (13/52)
投与 6 カ月時	346.69 \pm 192.15 (56 例)	60.7 (34/56)	627.14 \pm 316.55 (36 例)	19.4 (7/36)
投与 12 カ月時	327.15 \pm 207.18 (93 例)	66.7 (62/93)	626.37 \pm 338.93 (35 例)	20.0 (7/35)
投与 18 カ月時	325.66 \pm 163.44 (69 例)	62.3 (43/69)	638.75 \pm 421.95 (22 例)	13.6 (3/22)
投与 24 カ月時	336.30 \pm 221.31 (63 例)	68.3 (43/63)	619.11 \pm 375.77 (19 例)	26.3 (5/19)
投与 30 カ月時	243.21 \pm 177.56 (9 例)	77.8 (7/9)	978.50 \pm 830.00 (4 例)	25.0 (1/4)
投与 36 カ月時	324.60 \pm 230.62 (5 例)	60.0 (3/5)	—	—

平均値 \pm 標準偏差、達成割合 (該当例数/評価例数)、— : 該当なし

a) 血中 Phe 濃度がベースラインから 15%以上低下に該当しない患者

b) M1 における本剤投与 5、10 及び 14 日目後の平均血中 Phe 濃度

以上の検討から、本剤について臨床的に意義のある有効性は示されたものとする。

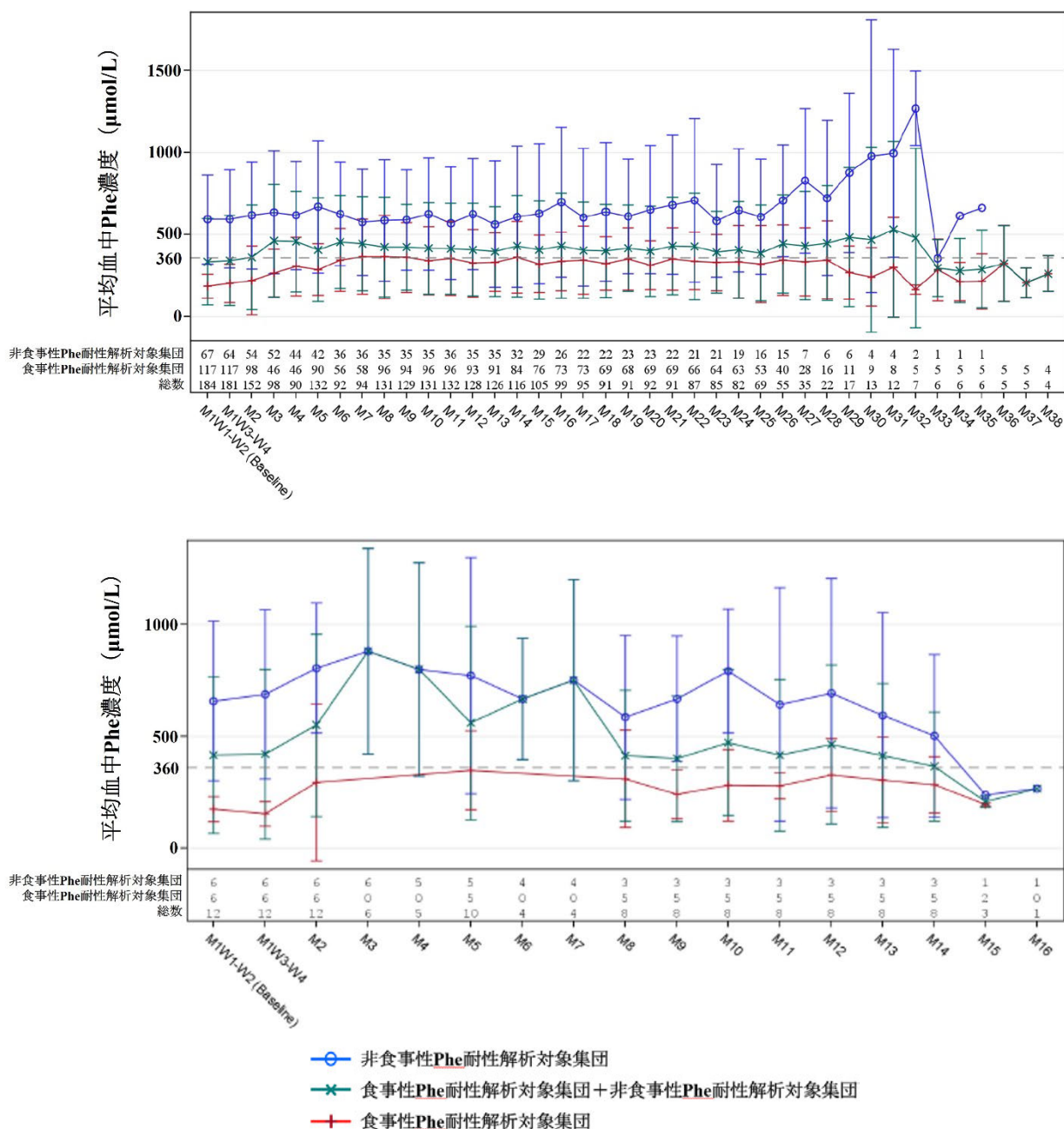


図3 血中 Phe 濃度の平均値 (±標準偏差) の推移 (上図: 全体集団、下図: 日本人部分集団)
(004 試験: FAS (003 試験に参加していないノンレスポンドーを除く))

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。003 試験のパート 2 において、主要評価項目である血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に低下し、プラセボに対する本剤の優越性が検証された (表 38)。血中 Phe 濃度の治療管理目標とされる「血中 Phe 濃度 360 μmol/L 以下」の達成割合は、プラセボ群 9.3% (4/43 例) に対して本剤群では 84.1% (37/44 例) であり (表 39)、本剤投与により臨床的に意義のある血中 Phe 濃度の低下作用が示されたものとする。また、主たる有効性解析対象集団での患者背景別の検討では、サブプロテリン塩酸塩では血中 Phe 濃度の十分なコントロールが困難とされる重度の PAH 機能低下を示す cPKU や、既存の BH₄ 製剤の投与では効果不十分な集団においても、本剤群では血中 Phe 濃度はベースラインと比較して低下が認められた (表 45)。

004 試験では、ベースラインの血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 未満にコントロールされた食事性 Phe 耐性解析対象集団において、投与 26 週時における食事性 Phe 摂取量はベースラインから増加し、平均血中 Phe 濃度は治療目標の 360 $\mu\text{mol/L}$ 程度に維持された上で、食事制限が緩和されたことが示唆された (表 43)。患者背景別 (食事性 Phe 耐性解析対象集団) の検討においても、投与 26 週時における食事性 Phe 摂取量はいずれの集団においてもベースラインから増加する傾向が認められた (表 46)。また、投与 26 週以降の長期投与時においても、食事性 Phe 耐性解析対象集団では平均血中 Phe 濃度は概ね 360 $\mu\text{mol/L}$ 付近で維持されており、非食事性 Phe 耐性解析対象集団でも治療管理目標値を達成する PKU 患者が認められた (表 48) こと等を踏まえると、PKU 患者に対する本剤の長期投与時において、臨床的に意義のある有効性が維持されたものと判断する。

日本人部分集団の結果は、症例数が限られていることに留意する必要があるが、004 試験の食事性 Phe 耐性解析対象集団における食事性 Phe 摂取量の変化量及び平均血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量は、全体集団と大きく異なる傾向は認められなかった (表 43 及び図 2)。また、004 試験の参加者のうち 003 試験に参加していない集団を対象とした血中 Phe 濃度の結果 (表 47) や、非食事性 Phe 耐性解析対象集団の平均血中 Phe 濃度 (図 3) についても全体集団と大きく異なる傾向はなかった。

以上より、本剤の有効性は示され、日本人 PKU 患者においても本剤の有効性は期待できると判断する。なお、PAH の補酵素として作用する BH_4 補充等を目的とした本剤の投与では、著しい PAH の機能低下を示す集団等、一部の PKU 患者に対して本剤の有効性が認められない集団が存在すると想定されることに留意する必要がある。実際に 003 試験のパート 1 に組み入れられた治験参加者全体における平均血中 Phe 濃度の低下がベースラインから 15%未満であった患者の割合は 26.9% (42/156 例) であり、本剤投与に反応しない PKU 患者が存在することが確認されている。本剤の投与対象及び関連する注意喚起の適切性については「7.R.3 臨床的位置付け及び効能又は効果について」で引き続き議論する。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 003 試験及び 004 試験の安全性の概要

申請者は、以下のように説明している。プラセボと比較した本剤の安全性について、PKU 患者を対象とした 003 試験のパート 2 における有害事象の発現状況は表 41 及び表 49 のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して有害事象の発現割合が高く、個別の事象では下痢、頭痛、上気道感染等の発現割合が本剤群でプラセボ群に比較して高い傾向が認められた。発現した有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、軽度の事象ではプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、中等度の有害事象の発現割合に群間で大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、プラセボと比較して本剤の安全性に大きな問題は認められなかった。

表 49 有害事象の発現状況 (003 試験パート 2 : 安全性解析対象集団)

事象名		プラセボ群 (54 例)	本剤群 (56 例)
すべての有害事象		33.3 (18)	58.9 (33)
すべての副作用		11.1 (6)	10.7 (6)
重篤な有害事象		0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象		0 (0)	0 (0)
重症度	軽度	20.4 (11)	48.2 (27)
	中等度	13.0 (7)	10.7 (6)
	重度	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

003 試験及び 004 試験（データカットオフ 2025 年 2 月 4 日）において本剤が投与された全患者での併合解析（併合安全性解析対象集団 276 例）では、1 年以上の投与が 42.4%（117/276 例）、2 年以上の投与が 23.2%（64/276 例）であった。併合解析における用量別の曝露期間は表 50、有害事象の発現状況は表 51 及び表 52 のとおりであり、15、30 及び 60 mg/kg 投与時に有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められたが、60 mg/kg 投与時では他の用量に比べて曝露期間が長いことが影響した可能性がある。発現した有害事象の重症度は大部分が軽度又は中程度で、重度の有害事象は、15 mg/kg 投与時に 1 例（臍ヘルニア）、60 mg/kg 投与時に 8 例（急性膵炎/喘息クリーゼ/喘息、不安/子宮内膜症、胃腸炎、出血性素因、肝挫傷、出血性消化性潰瘍、関節損傷、出血性卵巣嚢胞、各 1 例）で認められ、60 mg/kg 投与時の 1 例（出血性素因）は副作用とされた。すべての重度な有害事象の転帰は回復であった。重篤な有害事象は 15 mg/kg 投与時に 1 例（臍ヘルニア）、60 mg/kg 投与時に 3 例（急性膵炎/喘息クリーゼ/喘息/腹痛、出血性消化性潰瘍、鎖骨骨折、各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定され、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は 60 mg/kg 投与時に 5 例（不安、嘔吐、便秘/悪心、出血性素因、頭痛、各 1 例）認められ、いずれも副作用とされたが、1 例（頭痛）を除き転帰は回復であった。死亡例は認められなかった。

表 50 本剤が投与された全患者における各用量投与時における本剤の曝露
（併合安全性解析対象集団（データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日））

	7.5 mg/kg 投与時 (7 例)	15 mg/kg 投与時 (5 例)	20 mg/kg 投与時 (56 例)	30 mg/kg 投与時 (31 例)
曝露期間 (週)	7.4±12.7	15.2±11.3	2.0±0.1	13.4±16.2
	40 mg/kg 投与時 (56 例)	60 mg/kg 投与時 (249 例)	全患者 (276 例)	
曝露期間 (週)	2.0±0.0	49.8±48.3	47.7±48.5	

平均値±標準偏差

表 51 本剤が投与された全患者における有害事象の発現状況
（併合安全性解析対象集団（データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日））

事象名	7.5 mg/kg 投与時 (7 例)	15 mg/kg 投与時 (5 例)	20 mg/kg 投与時 (56 例)	30 mg/kg 投与時 (31 例)
すべての有害事象	42.9 (3)	80.0 (4)	35.7 (20)	67.7 (21)
すべての副作用	0 (0)	40.0 (2)	8.9 (5)	35.5 (11)
重篤な有害事象	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重症度	軽度	42.9 (3)	20.0 (1)	30.4 (17)
	中等度	0 (0)	40.0 (2)	5.4 (3)
	重度	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)
事象名	40 mg/kg 投与時 (56 例)	60 mg/kg 投与時 (249 例)	全患者 (276 例)	
すべての有害事象	12.5 (7)	67.1 (167)	67.8 (187)	
すべての副作用	1.8 (1)	28.9 (72)	30.8 (85)	
重篤な有害事象	0 (0)	1.2 (3)	1.4 (4)	
投与中止に至った有害事象	0 (0)	2.0 (5)	1.8 (5)	
重症度	軽度	8.9 (5)	39.8 (99)	40.6 (112)
	中等度	3.6 (2)	24.1 (60)	23.9 (66)
	重度	0 (0)	3.2 (8)	3.3 (9)

発現割合%（発現例数）

表 52 本剤が投与された全患者で 5%以上に認められた有害事象とその副作用の発現状況
(併合安全性解析対象集団 (データカットオフ日: 2025 年 2 月 4 日))

事象名	7.5 mg/kg 投与時 (7 例)		15 mg/kg 投与時 (5 例)		20 mg/kg 投与時 (56 例)		30 mg/kg 投与時 (31 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての有害事象	42.9 (3)	0 (0)	80.0 (4)	40.0 (2)	35.7 (20)	8.9 (5)	67.7 (21)	35.5 (11)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	22.6 (7)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.8 (1)	1.8 (1)	9.7 (3)	3.2 (1)
頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)	3.2 (1)	3.2 (1)
上咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.7 (3)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	19.4 (6)	3.2 (1)
発熱	28.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	12.9 (4)	0 (0)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.2 (1)	0 (0)
インフルエンザ	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸炎	14.3 (1)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	3.2 (1)	0 (0)
変色便	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)	20.0 (1)	3.6 (2)	3.6 (2)	25.8 (8)	25.8 (8)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
COVID-19	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

事象名	40 mg/kg 投与時 (56 例)		60 mg/kg 投与時 (249 例)		全患者 (276 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての有害事象	12.5 (7)	1.8 (1)	67.1 (167)	28.9 (72)	67.8 (187)	30.8 (85)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	18.1 (45)	0 (0)	18.8 (52)	0 (0)
下痢	1.8 (1)	0 (0)	14.1 (35)	8.0 (20)	14.5 (40)	8.0 (22)
頭痛	1.8 (1)	0 (0)	15.3 (38)	5.6 (14)	14.5 (40)	5.4 (15)
上咽頭炎	0 (0)	0 (0)	12.9 (32)	0 (0)	12.7 (35)	0 (0)
嘔吐	1.8 (1)	0 (0)	10.0 (25)	2.8 (7)	11.6 (32)	2.9 (8)
発熱	0 (0)	0 (0)	9.2 (23)	0.4 (1)	9.8 (27)	0.4 (1)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	9.6 (24)	0 (0)	9.1 (25)	0 (0)
インフルエンザ	0 (0)	0 (0)	8.4 (21)	0 (0)	8.3 (23)	0 (0)
口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)	8.0 (20)	0 (0)	7.2 (20)	0 (0)
胃腸炎	1.8 (1)	0 (0)	6.4 (16)	0 (0)	7.2 (20)	0 (0)
変色便	0 (0)	0 (0)	4.0 (10)	4.0 (10)	6.9 (19)	6.9 (19)
悪心	0 (0)	0 (0)	5.7 (12)	2.8 (6)	5.4 (12)	2.7 (6)
COVID-19	0 (0)	0 (0)	5.2 (13)	0 (0)	5.1 (14)	0 (0)
上腹部痛	1.8 (1)	0 (0)	4.7 (10)	2.8 (6)	5.0 (11)	2.7 (6)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.26.0

併合解析における時期別の有害事象の発現状況は表 53 のとおりであり、有害事象と副作用の発現割合は、長期投与に伴い高くなる傾向は認められなかった。

表 53 本剤が投与された治験参加者の時期別の有害事象の発現状況
(併合安全性解析対象集団 (データカットオフ日: 2025 年 2 月 4 日))

事象名	0~1 週 (276 例)	1~2 週 (276 例)	2~12 週 (276 例)	12~26 週 (170 例)	26~52 週 (136 例)	52 週以上 (128 例)
すべての有害事象	29.0 (80)	14.1 (39)	45.3 (125)	47.1 (80)	57.4 (78)	58.6 (75)
すべての副作用	15.9 (44)	4.7 (13)	13.4 (37)	8.8 (15)	8.1 (11)	1.6 (2)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (2)	0 (0)	1.6 (2)
投与中止に至った有害事象	0.7 (2)	0 (0)	0.7 (2)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

日本人 PKU 患者の安全性について、004 試験の日本人部分集団 (15 例) の有害事象の発現状況は全体集団と比べ副作用の発現割合が高かったものの (表 44)、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、認められた事象の種類も全体集団と大きく変わらず、日本人 PKU 患者における本剤の忍容性に、特段問題となる傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。本剤の安全性について、003 試験のパート 2 では、プラセボと比較して下痢や頭痛の発現がやや高い傾向が認められたものの、重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、本剤の忍容性に大きな問題は認められなかったものとする。また、003 試験及び 004 試験の併合解析の結果から、本剤の長期投与時の安全性についても臨床的に問題となる傾向は認められなかった。日本人部分集団の安全性について、症例数は限られているが、日本人に特有の懸念は認められなかった。

以上の検討に加え、臨床試験で発現が多く認められた胃腸障害、及び本剤の作用機序から発現が想定される低 Phe 血症に関して以下に個別に検討した結果、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、認められた有効性も踏まえると、本剤の安全性は臨床的に許容可能と考える。

7.R.2.2 胃腸障害について

申請者は、003 試験のパート 2 の本剤群において発現割合が高い事象である下痢や変色便を含む胃腸障害 (SOC) について、以下のように説明している。003 試験のパート 2 において、胃腸障害 (SOC) の発現割合は、プラセボ群 18.5% (10/54 例) 及び本剤群 19.6% (11/56 例) であり、そのうちプラセボ群 7.4% (4/54 例) 及び本剤群 7.1% (4/56 例) は副作用と判断された (表 54) が、群間で大きな違いは認められなかった。発現した事象はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象及び投与中止に至った事象は、本剤群において認められなかった。

003 試験及び 004 試験 (2025 年 2 月 4 日データカットオフ) の併合解析において、胃腸障害 (SOC) は 42.8% (118/276 例) に認められ、23.6% (65/276 例) は副作用と判断された (表 54)。重篤な胃腸障害 (SOC) は、15 mg/kg 投与時の 1 例 (臍ヘルニア) 及び 60 mg/kg 投与時の 2 例 (急性膵炎/腹痛、出血性消化性潰瘍、各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定され、転帰は回復であった。投与中止に至った胃腸障害 (SOC) は、本剤 60 mg/kg 投与時の 2 例 (嘔吐、便秘/悪心、各 1 例) であり、いずれも副作用と判断されたが、いずれも転帰は回復であった。併合解析で 3%以上に認められた胃腸障害 (SOC) は表 55 のとおりであり、最も発現割合が高かった事象である下痢は 14.5% (40/276 例) に認められたが、いずれも非重篤で大部分は軽度であった。嘔吐は 11.6% (32/276 例) に認められ、いずれも非重篤で大部分は軽度であった。本剤 60 mg/kg 投与時の 1 例で投与中止されたものの、転帰は回復であった。変色便は 6.9% (19/276 例) に認められたが、いずれも非重篤で軽度であった。なお、本薬はプテリン構造を有するため黄色～橙色を呈することから、吸収されなかった本薬が排泄されることに伴い、変色便が認められた可能性がある。

以上のとおり、認められた胃腸障害は、大部分が軽度で回復していることから、胃腸障害に関する本剤の安全性は許容可能と考える。

表 54 胃腸障害 (SOC) の発現状況
(003 試験パート 2 : 安全性解析対象集団、併合安全性解析対象集団 (データカットオフ日 : 2025 年 2 月 4 日))

事象名	003 試験		併合解析 (276 例)
	プラセボ群 (54 例)	本剤群 (56 例)	
すべての胃腸障害	18.5 (10)	19.6 (11)	42.8 (118)
副作用とされた胃腸障害	7.4 (4)	7.1 (4)	23.6 (65)
重篤な胃腸障害	0 (0)	0 (0)	1.1 (3)
投与中止に至った胃腸障害	0 (0)	0 (0)	0.7 (2)
重症度	軽度	11.1 (6)	17.9 (10)
	中等度	7.4 (4)	1.8 (1)
	重度	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

表 55 併合解析で 3%以上に認められた胃腸障害 (SOC) の発現状況
(003 試験パート 2 : 安全性解析対象集団、併合安全性解析対象集団 (データカットオフ日 : 2025 年 2 月 4 日))

事象名	003 試験				併合解析 (276 例)	
	プラセボ群 (54 例)		本剤群 (56 例)		有害事象	副作用
	有害事象	副作用	有害事象	副作用		
すべての胃腸障害	18.5 (10)	7.4 (4)	19.6 (11)	7.1 (4)	42.8 (118)	23.6 (65)
下痢	1.9 (1)	0 (0)	7.1 (4)	1.8 (1)	14.5 (40)	8.0 (22)
嘔吐	5.6 (3)	1.9 (1)	1.8 (1)	0 (0)	11.6 (32)	2.9 (8)
変色便	0 (0)	0 (0)	3.6 (2)	3.6 (2)	6.9 (19)	6.9 (19)
悪心	5.6 (3)	3.7 (2)	0 (0)	0 (0)	4.7 (13)	2.2 (6)
上腹部痛	1.9 (1)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	4.7 (13)	2.2 (6)
腹痛	1.9 (1)	0 (0)	3.6 (2)	1.8 (1)	4.7 (13)	1.8 (5)
便秘	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.3 (9)	2.2 (6)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.26.0

機構は、以下のように考える。003 試験のパート 2 において、胃腸障害 (SOC) の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で大きく異なるものではなく、重篤な胃腸障害及び投与中止に至った事象も認められなかった。また、併合解析 (003 試験及び 004 試験) においては重篤な胃腸障害も認められているが、いずれも因果関係は否定され、投与中止に至った事象は 2 例に認められ、副作用とされたがいずれも転帰は回復であった。以上を考慮すると、本剤投与に伴う胃腸障害のリスクは、臨床的に大きな問題にはならないと判断した。

7.R.2.3 低 Phe 血症について

申請者は、本剤の投与に伴う低 Phe 血症のリスクについて、以下のように説明している。低 Phe 血症が長期間持続した場合には、皮膚炎、脱毛症、角膜障害、下痢、成長障害等が生じるリスクがある (Mol Genet Metab 2013; 110: S66–70、Mol Genet Metab 2025; 145: 109125)。本剤の臨床試験では、血中 Phe 濃度の顕著な低下に伴って関連する徴候及び症状が認められた場合に低 Phe 血症を有害事象として収集する規定としていたが、本剤を用いたいずれの試験においても該当する事象は認められなかった。003 試験及び 004 試験 (2025 年 2 月 4 日データカットオフ) において、血中 Phe 濃度 35 $\mu\text{mol/L}$ 未満 (定量下限以下も含む) の発現状況を確認した結果、003 試験では 3 例 (1 時点)、004 試験では 7 例 (1 例は 003 試験の発現例と同一、2 例は複数時点、4 例は 1 時点、1 例は治験薬投与中止後 42 日目に発現) に認められた。いずれの症例でも血中 Phe 濃度の低下は一過性であり、2 名の患者で Phe 摂取量の増量がなされたが、それ以外の患者においては低 Phe 血症に対する特段の救急処置を実施することなく回復した。以上を踏まえると、本剤投与により低 Phe 血症を呈するリスクは低いと考えられ、また、本剤は添付文書において定期的に血中 Phe 濃度を確認するよう注意喚起することも考慮すると、低 Phe 血症のリスクに関して別途注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。低 Phe 血症の長時間の持続は成長障害等の障害が生じるリスクがあり、本剤の作用機序を踏まえると血中 Phe 濃度の過度な低下及びその持続が生じるリスクについて注意を払うことは重要である。本剤投与により症候性の低 Phe 血症は認められていないが、一過性であっても複数時点で低 Phe 血症が認められた患者も臨床試験において報告されたことを踏まえると、添付文書等において、本剤投与中は血中 Phe 濃度を定期的にモニタリングすることに加え、血中 Phe 濃度が治療管理目標値を下回る場合には、必要に応じて食事からの Phe 摂取量の増加や、本剤の減量又は中止も考慮することを注意喚起することが適切である。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能又は効果について

申請者は、以下のように説明している。PKU では、PAH の機能低下に起因する血中 Phe 濃度の上昇により (Transl Pediatr 2015; 4: 304-17)、神経障害や精神障害が生じる可能性があることから、出生後 10 日以内に食事からの Phe 摂取量の制限を開始し、生涯継続する必要がある (Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 743-56、Orphanet J Rare Dis 2017; 12: 162)。PKU に対する薬物療法として、合成 BH₄ 製剤であるサブプロプテリン塩酸塩が承認されているが、BH₄ は PAH の必須の補酵素であることから、残存 PAH 活性がほとんど又は全くない cPKU⁵²⁾では外因性 BH₄ に反応しないと考えられるため十分な有効性が得られる患者は限定的である (IDrugs 2007; 10: 805-13、Lancet 2007; 370: 504-10)。その他の PKU 治療薬として、本邦では 2023 年 3 月に BH₄ 非依存的に血中の Phe をアンモニアとケイ皮酸に分解するペグバリアーゼ (遺伝子組換え) が承認されたが、当該薬剤はサブプロプテリン塩酸塩や Phe 制限食による治療でコントロールが不十分な場合の二次治療と位置付けられている。加えて、当該薬剤では小児に対する用法・用量は設定されておらず、また、アナフィラキシーのリスクがあり、アドレナリン製剤を常時携帯する必要がある。以上のように、PKU の薬物治療に対するアンメットメディカルニーズが存在する。

本剤は、細胞内に移行した後、BH₄ に変換され、血中 Phe 濃度を低下させる。本薬は細胞膜を介した輸送能がサブプロプテリン塩酸塩よりも高く、実際にサブプロプテリン塩酸塩投与時と比較して、BH₄ のバイオアベイラビリティが高い結果が得られており (「6.2.2.1 健康成人を対象とした海外第 I 相試験」の項を参照)、サブプロプテリン塩酸塩に十分に反応しない PKU 患者においても有効性が期待できると考えられる。サブプロプテリン塩酸塩に十分に反応しない患者も対象に含む 003 試験及び 004 試験の結果、PKU に対する本剤の有効性が示され (「7.R.1 有効性について」の項を参照)、安全性に大きな問題は認められなかったこと (「7.R.2 安全性について」の項を参照)、日本人 PKU 患者の有効性と安全性に全体集団と比較して問題となるような違いは認められなかったことから、本剤は PKU に対する第一選択薬となると考えられる。

本剤の効能・効果について、PKU 患者を対象とした 003 試験及び 004 試験において、本剤の有効性が示され、認められた有効性を考慮すると安全性は許容可能であることから、本剤の投与対象は基本的には PKU 患者とすることが適切と考える。ただし、本剤は PAH に対する補酵素として機能する作用機序を有するため、PAH の機能が著しく低下している場合には有効性が期待できない可能性があり、実際に臨床試験の結果、本剤の効果が認められない PKU 患者も認められたことから (「7.R.1 有効性について」の項を参照)、本剤の効能・効果は「フェニルケトン尿症」とした上で、本剤投与開始後は定期的

52) cPKU : 血中 Phe 濃度が 360 μ mol/L (2 mg/dL) 以上で、BH₄ 負荷試験で Phe が低下せず、DHPR (ジドロプロテリジン還元酵素) 活性正常 (新生児マススクリーニング対象疾患等 診療ガイドライン 2019 日本先天代謝異常学会)

に血中 Phe 濃度を測定することで本剤に対する反応性を確認し、本剤投与により十分な効果が認められない場合には漫然と投与しないよう、添付文書において注意喚起を行うこととする。

なお、PKU の診断は、一般的には診療ガイドライン（新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019）のフローチャートに従ってなされるが、医療現場では高 Phe 血症を認める場合には、当該フローチャートに従った病型の確定診断の前に、血中 Phe 濃度の早急な低下を目的として本剤の投与が検討される可能性がある。高 Phe 血症を呈する集団の中には、第 III 相試験である 003 試験及び 004 試験には組み入れられていない BH₄ 欠損症²⁹⁾も含まれる。原発性 BH₄ 欠損症患者を対象とした海外第 I/II 相試験（PTC923-PBD-001 試験）の結果、本剤投与により血中 Phe 濃度の低下が認められ、安全性上の懸念は認められていないことから（「6.2.3.1 原発性 BH₄ 欠損症患者を対象とした海外第 I/II 相試験」の項を参照）、BH₄ 欠損症に対する本剤の投与を禁忌とする必要まではないと考える。ただし、当該試験で評価された本薬の各用量（2.5、5、10 又は 20 mg/kg）での投与期間はそれぞれ 7 日間であり、本剤の BH₄ 欠損症患者に対する長期的な有効性及び安全性は不明であることから、BH₄ 欠損症患者に対して十分なデータが得られていない旨を添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。PKU 患者を対象とした臨床試験において、本剤の有効性が示され、日本人 PKU 患者においても有効性は期待できること（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、及び認められた有効性を踏まえると本剤の安全性は許容可能であること（「7.R.2 安全性について」の項を参照）から、本剤の効能又は効果は申請どおり「フェニルケトン尿症」とすることは妥当である。また、本剤の作用機序を考慮すると、PAH の機能が著しく低下した患者等、有効性を示さない患者も存在すると想定されることから、効能・効果に関連する注意の項において、本剤に反応しない患者に漫然と投与しないことを注意喚起するとの申請者の方針は適切である。

本剤の臨床的位置付けについて、①本剤は投与後に既承認薬であるサプロプロテリン塩酸塩の有効成分である BH₄ に変換されること、及び②サプロプロテリン塩酸塩の投与によっても血中 Phe 濃度の管理が可能な PKU 患者（BH₄ 反応性高 Phe 血症患者）も存在することから、本剤はサプロプロテリン塩酸塩と同様に治療選択肢の一つと考えられる。しかしながら、本剤は cPKU や BH₄ に反応性がない集団等、サプロプロテリン塩酸塩では十分な効果を示さない PKU 患者においても有効性を示す可能性があり、当該患者集団において本剤投与による有用性は高いと考えられることから、本剤を医療現場に提供する意義はあると考える。なお、BH₄ 欠損症に対して、本邦における医療現場では、確定診断前に本剤の投与が検討される可能性が否定できないものの、003 試験及び 004 試験では組入れの対象とはされておらず、本剤の BH₄ 欠損症患者に対する長期的な有効性及び安全性は不明であること、及び原発性 BH₄ 欠損症患者を対象とした海外第 I/II 相試験（PTC923-PBD-001 試験）における本剤の投与量は、003 試験及び 004 試験の設定とも異なり、提示された試験成績から BH₄ 欠損症患者に対して本剤の適切な用法・用量を設定することは困難であること等から、添付文書において、BH₄ 欠損症患者に対しては本剤の有効性及び安全性について十分な情報が得られていない旨を注意喚起することが適切と考える。

本剤の効能又は効果及び関連する注意喚起の適切性等については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断する。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 年齢別の用量の適切性について

申請者は、以下のように説明している。

① 成人及び2歳以上の小児について

本剤の用量設定試験として、18歳以上のPKU患者を対象に海外第II相試験（002試験）が実施された。その結果、本剤60mg/kg/日投与時の血中Phe濃度のベースラインからの変化量は、サプロプテリン塩酸塩20mg/kg/日及び本剤20mg/kg/日投与時のいずれよりも大きく、また本剤60mg/kg/日投与時の安全性に大きな問題は認められなかったことから（「7.1.1 海外第II相試験」の項を参照）、成人に対する本剤の至適用量は60mg/kg/日と考えた。18歳未満のPKU患者に対する用量は、成人に本剤60mg/kg/日を投与したときと同程度のBH₄の曝露量が得られると予測される用量を、母集団薬物動態モデルに基づくPKシミュレーションを用いて検討した。その結果、2歳以上18歳未満の患者に対しては60mg/kgの投与により、目標とするBH₄曝露量が得られると推定された。

003試験のパート1では、2歳以上のPKU患者153例に本剤60mg/kg/日を14日間投与した結果、73.2%（112/153例）で血中Phe濃度が15%以上低下し、また、忍容性は良好であることが確認された（「7.2.1 海外第III相試験」の項を参照）。パート2において、パート1で血中Phe濃度のベースラインからの低下率が30%以上であった2歳以上のPKU患者98例（プラセボ群及び本剤群各49例）を対象に主たる解析が実施され、主要評価項目である平均血中Phe濃度（パート2の投与5～6週目の平均値）のベースラインからの変化量の年齢区分別の結果からは、2歳以上のいずれの年齢層においても、本剤群はプラセボ群と比較して血中Phe濃度が低下する傾向が認められた（表56）。また、003試験及び004試験に組み入れられた2歳以上18歳未満のPKU患者における血漿中BH₄濃度データを用いた母集団薬物動態解析に基づき、小児PKU患者における薬物動態を18歳以上のPKU患者と比較したところ、2歳以上18歳未満のPKU患者において規定した本剤の用法・用量（60mg/kg）で投与することにより、18歳以上のPKU患者と同程度のBH₄の曝露量が得られるものと考えられた。（「6.R.3 18歳未満のPKU患者における申請用法・用量について」の項を参照）。

表56 年齢別の血中Phe濃度（003試験パート2：主たる有効性解析対象集団）

年齢区分	投与群	例数	ベースライン ^{a)}	ベースラインからの変化量
2歳以上6歳未満	プラセボ群	3	830.83±87.96	-113.17±134.84
	本剤群	7	568.93±228.95	-435.64±243.99
6歳以上12歳未満	プラセボ群	11	694.00±376.86	2.50±133.41
	本剤群	15	649.50±284.52	-386.65±239.55
12歳以上18歳未満	プラセボ群	17	641.97±212.25	-85.12±154.47
	本剤群	12	684.42±307.83	-428.07±217.75
18歳以上	プラセボ群	18	611.56±240.17	53.65±254.06
	本剤群	15	648.10±193.26	-407.16±148.16

単位：μmol/L、平均値±標準偏差

a) パート2の本剤投与開始前日及び本剤投与開始日の血中Phe濃度の平均値

安全性に関して、003試験及び004試験において本剤が投与された患者での併合解析（276例）における2歳以上の年齢区分別の有害事象の発現状況は、表57のとおりであり、いずれの年齢区分においても有害事象の発現状況は同様の傾向を示した。重篤な有害事象は3例（6歳以上12歳未満：鎖骨骨折、12歳以上18歳未満：出血性消化性潰瘍、18歳以上：急性膵炎/喘息クリーゼ/喘息/腹痛）で認められたが、いずれも因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は5例（2歳以上6歳未満：嘔吐、18歳以

上：不安、便秘/悪心、出血性素因、頭痛、各 1 例) に認められ、いずれも副作用とされたが、1 例 (頭痛) を除き転帰は回復であった。死亡例は認められなかった。

表 57 2 歳以上での年齢別の有害事象の発現状況 (併合安全性解析対象集団 (データカットオフ: 2025 年 2 月 4 日))

事象名	2 歳以上 6 歳未満 (26 例)	6 歳以上 12 歳未満 (57 例)	12 歳以上 18 歳未満 (72 例)	18 歳以上 (87 例)
すべての有害事象	73.1 (19)	63.2 (36)	63.9 (46)	71.3 (62)
すべての副作用	30.8 (8)	24.6 (14)	20.8 (15)	41.4 (36)
重篤な有害事象	0 (0)	1.8 (1)	1.4 (1)	1.1 (1)
投与中止に至った有害事象	3.8 (1)	0 (0)	0 (0)	4.6 (4)
重症度	軽度	46.2 (12)	38.6 (22)	41.7 (30)
	中等度	26.9 (7)	22.8 (13)	19.4 (14)
	重度	0 (0)	1.8 (1)	2.8 (2)

発現割合% (発現例数)

以上の検討から、2 歳以上の PKU 患者に対する用法・用量は 60 mg/kg を 1 日 1 回経口投与と設定することが適切と考えた。なお、003 試験のパート 2 の本剤群では、20 mg/kg/日から投与を開始し、2 週間毎に 20 mg/kg/日ずつ 60 mg/kg/日まで漸増としたが、002 試験、003 試験のパート 1 又は 004 試験に組み入れられた 2 歳以上の一部の PKU 患者において本剤 60 mg/kg/日から投与を開始した経験があり、安全性上の懸念は認められなかったことから、漸増投与する必要はないものとする。

② 2 歳未満の小児について

2 歳未満の用量について、以下のように検討した。003 試験及び 004 試験の 2 歳未満の用量は、母集団薬物動態モデルに基づく PK シミュレーションから、成人に本剤 60 mg/kg/日を投与したときと同程度の BH₄ の曝露量が得られると予測される用量として、6 カ月未満では 7.5 mg/kg、6 カ月以上 1 歳未満では 15 mg/kg、1 歳以上 2 歳未満では 30 mg/kg と設定した。しかしながら、003 試験及び 004 試験に組み入れられた 18 歳未満の PKU 患者も含む血漿中 BH₄ 濃度データを用いた母集団薬物動態解析等に基づき、小児 PKU 患者における薬物動態を評価したところ、2 歳未満の PKU 患者では、規定した本剤の用法・用量の投与では、18 歳以上の PKU 患者よりも低い BH₄ 曝露量が得られる可能性が示された (「6.R.3 18 歳未満の PKU 患者における申請用法・用量について」の項を参照) ことから、2 歳未満の小児に対する用量の適切性について、有効性及び安全性の観点から以下のとおり検討した。

2 歳未満の患者も組み入れた 004 試験におけるベースラインから投与 26 週時までの食事性 Phe 摂取量の変化量及び血中 Phe 濃度の変化量について、年齢区別の結果は表 58 のとおりであり、1 歳未満の年齢区分は症例数が少なく評価に限界があるものの、その他の年齢層ではいずれの区分においても食事性 Phe 摂取量はベースライン時と比較して増加傾向が認められた。血中 Phe 濃度は、004 試験のベースライン時から増加したが、食事性 Phe 摂取量の増加に伴う変動と考えられ、投与 26 週時点でいずれの年齢区分でも血中 Phe 濃度 360 µmol/L 以下の割合は 50%以上で、一定の割合で認められている。

表 58 年齢別の投与 26 週時における食事性 Phe 摂取量及び血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量
(004 試験：食事性 Phe 耐性解析対象集団 (データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日))

年齢区分	1 日あたりの Phe 摂取量 (mg/kg/日)		血中 Phe 濃度 (μmol/L)		
	ベースライン ^{a)}	投与 26 週時 の変化量	ベースライン ^{b)}	投与 26 週時 の変化量	血中 Phe 濃度が 360 μmol/L 以下
6 カ月未満	38.76±12.34 (3 例)	61.39±42.61 (3 例)	144.17±63.23 (3 例)	22.0, 491.2 (2 例)	50.0 (1/2 例)
6 カ月以上 1 歳未満	48.19 (1 例)	—	171.70 (1 例)	—	—
1 歳以上 2 歳未満	36.33±10.69 (11 例)	73.98±33.07 (5 例)	143.76±62.98 (11 例)	86.56±159.02 (5 例)	80.0 (4/5 例)
2 歳以上 6 歳未満	40.21±26.89 (15 例)	54.33±45.21 (14 例)	149.70±66.89 (15 例)	86.30±64.23 (12 例)	83.3 (10/12 例)
6 歳以上 12 歳未満	29.94±18.06 (26 例)	34.77±27.29 (21 例)	200.20±73.43 (26 例)	167.00±157.10 (22 例)	59.1 (13/22 例)
12 歳以上 18 歳未満	22.59±11.95 (29 例)	30.79±31.19 (24 例)	186.39±74.03 (29 例)	212.13±287.23 (24 例)	50.0 (12/24 例)
18 歳以上	23.00±17.70 (32 例)	24.75±37.80 (26 例)	213.47±73.22 (32 例)	186.36±289.56 (27 例)	59.3 (16/27 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)、達成割合% (該当例数/評価例数)、—：該当なし、2 例以下は個別値

a) M1 における 1 日あたりの食事性 Phe 摂取量 (mg/kg/日) の平均値

b) M1 における 5、10 及び 14 日後の平均血中 Phe 濃度

また、004 試験の参加者のうち、003 試験に参加していない集団について、M1 の投与 14 日目までの血中 Phe 濃度に関する年齢区分別の結果は表 59 のとおりであり、1 歳未満の症例数が少なく評価に限界はあるものの、いずれの年齢区分においても血中 Phe 濃度はベースラインに比べて低下する傾向が認められた。

表 59 年齢別の投与 14 日目までの血中 Phe 濃度 (004 試験：003 試験に参加していない集団)

年齢区分	対象	例数	ベースライン ^{a)}	投与 14 日目 ^{b)} の変化量	変化率が 30%以上の割合	360 μmol/L 以下 達成割合
6 カ月未満	全体	4	229.13±177.27	-88.50±139.49	75 (3)	100.0 (4)
	日本人	0	—	—	—	—
6 カ月以上 1 歳未満	全体	3	472.17±266.23	-167.70±263.54	66.7 (2)	66.7 (2)
	日本人	1	744.50	-349.80	100.0 (1)	0
1 歳以上 2 歳未満	全体	17	480.16±322.13	-202.28±316.46	58.8 (10)	76.5 (13)
	日本人	0	—	—	—	—
2 歳以上 6 歳未満	全体	10	613.95±300.58	-357.15±287.92	80.0 (8)	80.0 (8)
	日本人	2	430.5, 568	-265.5, 200.3	50 (1)	50 (1)
6 歳以上 12 歳未満	全体	5	443.40±207.11	-142.30±207.07	60.0 (3)	80.0 (4)
	日本人	2	215.5, 499.5	-80, -266.8	100.0 (2)	100.0 (2)
12 歳以上 18 歳未満	全体	10	805.70±369.85	-207.77±297.53	50.0 (5)	30.0 (3)
	日本人	1	449.0	-312.90	100.0 (1)	100.0 (1)
18 歳以上	全体	25	921.18±277.32	-380.46±334.08	64.0 (16)	36.0 (9)
	日本人	9	934.28±382.42	-281.09±306.29	44.4 (4)	22.2 (2)

μmol/L、平均値±標準偏差、達成割合% (該当例数)、—：該当なし、2 例以下は個別値

a) 本剤投与開始前日及び当日投与直前の平均値

b) M1 における 5、10 及び 14 日後の平均血中 Phe 濃度

併合解析における 2 歳未満の年齢区分別の有害事象の発現状況を検討した結果、表 60 のとおりであり、いずれの年齢区分においても有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象が 15 mg/kg 投与時 (6 カ月以上 1 歳未満) の 1 例 (臍ヘルニア) で認められたが、因果関係は否定された。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 60 2歳未満での有害事象の発現状況（併合解析対象集団（データカットオフ：2025年2月4日））

事象名	6カ月未満 ^{a)}	6カ月以上1歳未満 ^{a)}	1歳以上2歳未満 ^{a)}		2歳未満全体 (34例)	
	7.5 mg/kg 投与時 (7例)	15 mg/kg 投与時 (5例)	30 mg/kg 投与時 (29例)	60 mg/kg 投与時 (7例)		
すべての有害事象	42.9 (3)	80.0 (4)	69.0 (20)	71.4 (5)	70.6 (24)	
すべての副作用	0 (0)	40.0 (2)	34.5 (10)	14.3 (1)	35.3 (12)	
重篤な有害事象	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)	
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
重症度	軽度	42.9 (3)	20.0 (1)	58.6 (17)	57.1 (4)	50.0 (17)
	中等度	0 (0)	40.0 (2)	10.3 (3)	14.3 (1)	17.6 (6)
	重度	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)

発現割合%（発現例数）

a) 試験期間中に年齢のカテゴリーが移行した患者はそれぞれの年齢のカテゴリーで集計した

以上を踏まえると、2歳未満の患者においても003試験及び004試験で規定した用量の投与により有効性及び安全性に特段の問題は認められておらず、本剤の2歳未満のPKU患者に対する用法・用量は、003試験のパート1及び004試験のとおり、6カ月未満では7.5 mg/kg、6カ月以上1歳未満では15 mg/kg、1歳以上2歳未満では30 mg/kgと設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。003試験及び004試験において、本剤の有効性が確認され（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、認められた有効性を考慮すると本剤の安全性は許容可能であること（「7.R.2 安全性について」の項を参照）に加え、いずれの年齢区分においても有効性及び安全性に特段の問題は認められないことを踏まえると、本剤の用法及び用量は、臨床試験での設定のとおり、2歳以上は60 mg/kg/日を1日1回経口投与、2歳未満については、6カ月未満は7.5 mg/kg、6カ月以上1歳未満は15 mg/kg、1歳以上2歳未満は30 mg/kgを1日1回経口投与とすることは妥当と考える。

7.R.4.2 食事の規定について

申請者は、食事と服薬のタイミングについて、以下のように説明している。003試験及び004試験のいずれにおいても、治験薬の投与は食事中、又は食後30分以内としていたこと、及び健康成人を対象に本剤の食事の影響を評価した試験において、食後投与により本薬及びBH₄の曝露量は増加する結果が得られたことから（「6.1.2 食事の影響試験」及び「6.2.2.2 日本人及び外国人健康成人を対象とした海外第I相試験」の項を参照）、本剤の用法として食後投与と規定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。食事と服薬のタイミングについて、食事の影響を評価した試験の結果（「6.1.2 食事の影響試験」及び「6.2.2.2 日本人及び外国人健康成人を対象とした海外第I相試験」の項を参照）から食後投与により本薬及びBH₄の曝露量は空腹時と比較して高い傾向を示したが、003試験及び004試験では食事中、又は食後30分以内に服用するよう規定されており、その規定のもと有効性及び安全性の結果が得られていることも踏まえると、本剤の用法としては食後に限定する必要はなく、本剤の投与は食後又は食事とともに服用することを規定することが妥当である。

7.R.4.3 減量規定について

申請者は、本剤の用法・用量における減量規定について、以下のとおり説明している。004試験では、有害事象の発現に基づき、担当医の判断で2歳以上の患者では20 mg/kgまで、2歳未満の患者では7.5 mg/kgまでの減量を可能としていた（「7.2.2 国際共同継続投与試験」の項を参照）。2025年2月4日のデータカットオフ時点で、004試験の223例中2例が有害事象（インフルエンザ感染及び腹痛、各

1例)のために本剤の用量を一時的に減量(いずれも60 mg/kgから30 mg/kgに減量)し、有害事象の回復後、60 mg/kgへ増量した。臨床試験において本剤を減量した症例は限られているが、2歳以上のPKU患者が対象とされた003試験のパート2において、本剤群では、投与1~2週で20 mg/kg/日、投与3~4週で40 mg/kg/日、投与5~6週で60 mg/kg/日に漸増することとされており、本剤を投与したときの血中Phe濃度のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はそれぞれ、20 mg/kg投与時(投与1及び2週目の平均値)で $-341.18 \pm 226.18 \mu\text{mol/L}$ (49例)、40 mg/kg投与時(投与3及び4週目の平均値)で $-406.88 \pm 199.26 \mu\text{mol/L}$ (49例)であったこと、002試験においても本剤20 mg/kg投与時の血中Phe濃度の低下作用が認められている(表37)ことから、2歳以上のPKU患者に対して20 mg/kgまで減量しても本剤投与時の有効性は期待できる。また、2歳未満のPKU患者において、本剤20 mg/kgより低用量である7.5及び15 mg/kg投与時にも本剤による有効性が期待できる患者も認められた(表58及び表59)。臨床現場においては、医師が必要と判断した場合に減量することは、患者の安全性を確保しつつ、長期的に血中Phe濃度の低下を維持し、患者のQOLを向上させるために重要かつ必要な規定と考えられる。

以上のとおり、004試験において本剤投与中に減量された症例は少なかったものの、臨床試験で規定された範囲で、医師が必要または適切と判断した場合は減量すること、場合によっては、再び推奨用量まで増量することができることを添付文書において注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の減量規定について、002試験及び003試験のパート2等において本剤は推奨用量より低用量でも血中Phe濃度の低下が認められており、004試験においても安全性の観点から本剤の減量が可能な規定とされていたこと等を踏まえると、申請者の説明するとおり、忍容性が認められない場合には、臨床試験で規定された範囲で減量を可能とすることを添付文書において注意喚起することは適切である。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。PKU患者に対して本剤の長期投与の経験は限定的であるため、使用実態下での長期使用における本剤の安全性及び有効性を確認することを目的として、特定使用成績調査を実施する計画である。本調査では、予定症例数100例、登録期間5年、調査実施期間7年、及び観察期間は登録時から調査期間終了時までの最長6年間とし、安全性については、副作用の発現状況等を、有効性については血中Phe濃度等を情報収集する。

機構は、以下のように考える。003試験及び004試験の安全性併合解析の結果、本剤を1年以上に亘って長期に投与した結果が得られており(「7.R.2 安全性について」の項を参照)、安全性に特段の懸念は認められていない。また、臨床試験においても特段懸念すべき安全性及び有効性の懸念は示されていないことに加え、BH₄製剤であるサプロプテリン塩酸塩については国内外で長年に亘る投与経験があり、大きな安全性上の懸念は報告されていないことを踏まえると、追加の医薬品安全性監視活動として長期使用時の安全性及び有効性の情報の収集を目的とした製造販売後調査を実施する必要性は低いと考えるが、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

8. 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機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.4-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のフェニルケトン尿症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目はフェニルケトン尿症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和7年11月13日

申請品目

[販売名] ①セピエンス顆粒分包 250 mg、②同顆粒分包 1000 mg
[一般名] セピアプテリン
[申請者] PTC セラピューティクス株式会社
[申請年月日] ①令和6年12月26日、②令和7年2月27日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した有効性及び安全性に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 臨床的位置付け及び効能又は効果について

臨床的位置付け及び効能又は効果について、審査報告(1)に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能又は効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。以上を踏まえ、効能又は効果、効能又は効果に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[効能又は効果]
フェニルケトン尿症

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

1.2 用法・用量について

用法・用量について、審査報告(1)に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、以上の「7.R.1 有効性について」、「7.R.4 用法・用量について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[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カ月以上2歳未満では1日7.5 mg/kgまで、2歳以上では1日20 mg/kgまでの範囲で適宜減量すること。

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

[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。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。以上を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、安全性検討事項及び有効性検討事項は表61に示すとおり設定しないこととし、表62に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表61 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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		

表62 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
6	表 4	アルミニウム袋	██████████ / アルミニウム / ██████████ 袋
6	5	以上より、製剤の有効期間は、アルミニウム袋で遮光し室温保存するとき 36 カ月と設定された。	以上より、製剤の有効期間は、██████████ / ██████████ / アルミニウム / ██████████ 袋で遮光し室温保存するとき 36 カ月と設定された。
12	表 9	本薬を単回経口投与したときの本薬及び BH ₄ の薬物動態パラメータ	本薬を反復経口投与したときの本薬及び BH ₄ の薬物動態パラメータ
21	13	6.2.1.1 <i>in vitro</i> 代謝 (CTD4.2.2.4-5、5.3.2.3-4)	6.2.1.1 血漿タンパク結合 (CTD5.3.2.1-1、5.3.2.3-3)
25	20	血漿中総放射能に対する BH ₄ 及び BH ₂ の割合 (投与後 24 及び 240 時間まで、以下同様) は 9.2 及び 0.4%、6.1 及び 0.3%、	血漿中総放射能に対する BH ₄ の割合 (投与後 24 及び 240 時間まで、以下同様) は 9.2 及び 0.4%、BH ₂ の割合は 6.1 及び 0.3%、
33	21	国内外の薬物動態の比較において、 <u>成人</u> の健康成人及び PKU 患者では、	国内外の薬物動態の比較において、健康成人及び <u>成人</u> の PKU 患者では、
40	脚注 46	日本、オーストラリア、ブラジル、カナダ、 <u>チェコ</u> 、デンマーク、ジョージア、ドイツ、イタリア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、スペイン、トルコ、米国及び英国	日本、オーストラリア、ブラジル、カナダ、 <u>デンマーク</u> 、ジョージア、ドイツ、イタリア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、スペイン、トルコ、米国及び英国

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と判断する。

[効能・効果]

フェニルケトン尿症

[用法・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 カ月以上 2 歳未満では 1 日 7.5 mg/kg まで、2 歳以上では 1 日 20 mg/kg までの範囲で適宜減量すること。

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

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
Arg	Arginine	アルギニン
Asp	Aspartic acid	アスパラギン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－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
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CR	Carbonyl reductase	カルボニル還元酵素
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DHFR	Dihydrofolate reductase	ジヒドロ葉酸還元酵素
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ENT	Equilibrative nucleoside transporter	拡散型ヌクレオシドトランスポーター
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価法
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy	フーリエ変換赤外分光法
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HEK293	Human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎由来 293
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタン スルホン酸
5-HIAA	5-Hydroxyindoleacetic acid	5-ヒドロキシインドール酢酸
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS/MS	High performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量 分析
HVA	Homovanillic acid	ホモバニリン酸
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH M7 (R2) ガイドライン	－ (該当なし)	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について (令和 6 年 2 月 14 日付医薬審発 0214 第 1 号)

ICH S1B (R1) ガイドライン	－ (該当なし)	医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について (令和 5 年 3 月 10 日付け薬生薬審発 0310 第 1 号)
ITT	Intention-to-treat	－ (該当なし)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
L-Phe	L-phenylalanine	L-フェニルアラニン
L-Tyr	L-tyrosine	L-チロシン
Lys	Lysine	リシン
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MDCK	Madin-darby Canine Kidney	－ (該当なし)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MS	Mass spectrometry	質量分析
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
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
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PKU	Phenylketonuria	フェニルケトン尿症
Phe	Phenylalanine	フェニルアラニン
QOL	Quality of life	生活の質
QT	QT Interval	QT 間隔
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 according to Fridericia's formula	Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔
SD	Sprague-Dawley	－ (該当なし)
Ser	Serine	セリン
SR	sepiapterin reductase	セピアプテリン還元酵素
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Tyr	Tyrosine	チロシン
UVA	Ultraviolet A	紫外線 A 波
UVB	Ultraviolet B	紫外線 B 波
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構	－ (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－ (該当なし)	セピエンス顆粒分包
本薬	－ (該当なし)	セピアプテリン