セピエンス顆粒分包　250mg

セピエンス顆粒分包　1000mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は PTC セラピューティクス株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

PTC セラピューティクス株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

セピアプテリン（開発コード：CNSA-001、PTC923）はフェニルケトン尿症（PKU）の治療薬として開発中の新規合成物質であり、体内で産生されるセピアプテリンと同じ構造を持つ。

PKU は常染色体潜性の先天性代謝異常であり、フェニルアラニン（Phe）を代謝する酵素であるフェニルアラニン水酸化酵素（PAH）の欠損を特徴とする。PAH 遺伝子変異の結果、触媒活性が低下し、高フェニルアラニン血症（HPA）に至る。PAH 遺伝子には多数の異なる変異（1100 超）があるため、酵素の産生量及び／又は酵素活性の表現型は多彩である。通常、重症型の PKU 患者（別名、「古典的 PKU」）の血中 Phe 値はきわめて高値（1200 μmol/L 超）である。PAH 活性の部分的欠損の場合、血中 Phe 上昇の程度は低い。Phe 高値は脳に対して毒性をもち、認知機能障害や記憶障害と関連し、精神的及び行動的問題を生じることがある。未治療のままでは、重度かつ不可逆的な知的障害が生じる可能性がある。

セピアプテリンは 2 つの異なる相加的な機序により薬理効果を発揮する。1) セピアプテリンは天然に存在する BH_4 の内因性前駆体である。セピアプテリンは投与後速やかに吸収され、細胞内に能動輸送される。その後、急速かつ広範に BH_4 に変換される。BH_4 は薬理学的シャペロンとして作用し、熱的変性に対する安定性を高めることにより、変異型 PAH 分子の適切な立体構造を促進する補因子である。2) セピアプテリン自体が直接活性のある薬理学的シャペロンとして作用し、ミスフォールディングや熱不安定性から保護し、それによってさらに PAH 機能の活性促進及び延長が生じる。

今般、PKU 患者を対象とした第 2 相試験（PKU-002 試験）及び国際共同第 3 相試験（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験）において、セピアプテリンのフェニルケトン尿症に対する有効性及び安全性が確認されたことから、予定する効能又は効果を「フェニルケトン尿症」とし、承認申請することとした。

1.5.1 開発の経緯

セピアプテリンは、2016 年に Censa Pharmaceuticals Inc.（Censa）が開発を開始し、2020 年 6 月に PTC Therapeutics Inc.が Censa を買収し、セピアプテリンの開発権を取得した。

セピアプテリンの開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

1.5.1.1 品質

Module 2.3 に示す。

1.5.1.2 非臨床試験

Module 2.4 に示す。

1.5.1.3 臨床試験

Module 2.5 に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Figure 1.5-1. 開発の経緯図



1.6　外国における使用状況等に関する資料

本剤は 2025 年 6 月に欧州で、2025 年 7 月に米国で承認された。欧州及び米国における効能・効果及び用法・用量を Table 1.6-1 に示す。

Table 1.6-1. 欧州及び米国での承認申請状況

<table>
<tr><th>国名</th><th>効能・効果</th><th>用法・用量</th></tr>
<tr><td>欧州</td><td>Sephience is indicated for the treatment of hyperphenylalaninemia (HPA) in adult and paediatric patients with phenylketonuria (PKU)</td><td>The recommended dose (mg/kg/day) of Sephience to be administered orally once daily is based on age and body weight (see Table 1). The maximum recommended dose is 60 mg/kg/day. The recommended dose of Sephience in patients ≥ 2 years of age is 60 mg/kg/day. However, the dose may be adjusted to a lower dose if the treating physician considers it necessary or appropriate.

Table 1: Recommended dose based on patient's age and body weight
<table><tr><th>Age</th><th>Recommended dose (mg/kg) of Sephience per day</th></tr><tr><td>0 to < 6 months</td><td>7.5 mg/kg/day</td></tr><tr><td>6 to < 12 months</td><td>15 mg/kg/day</td></tr><tr><td>12 months to < 2 years</td><td>30 mg/kg/day</td></tr><tr><td>≥ 2 years</td><td>60 mg/kg/day</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>米国</td><td>SEPHIENCE is indicated for the treatment of hyperphenylalaninemia (HPA) in adult and pediatric patients 1 month of age and older with sepiapterin-responsive phenylketonuria (PKU). SEPHIENCE is to be used in conjunction with a phenylalanine (Phe)-restricted diet.</td><td>The recommended starting dosage of SEPHIENCE is based on the patient's age and is administered orally once daily (see Table 1). Administer SEPHIENCE with food.

Table 1: Recommended Starting Dosage of SEPHIENCE* in Pediatric and Adult Patients
<table><tr><th>Age</th><th>SEPHIENCE (mg/kg) per day**</th></tr><tr><td>Less than 6 months</td><td>7.5 mg/kg</td></tr><tr><td>6 months to less than 1 year</td><td>15 mg/kg</td></tr><tr><td>1 year to less than 2 years</td><td>30 mg/kg</td></tr><tr><td>2 years and older</td><td>60 mg/kg</td></tr></table>*For calculated daily doses less than 1,000 mg, the final concentration of prepared SEPHIENCE liquid mixture is 25 mg/mL [see Dosage and Administration (2.3)].
**60 mg/kg is the maximum daily dose for all patients.</td></tr>
</table>

欧州及び米国の添付文書及び最新の企業中核データシート（CCDS）を添付する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Sephience 250 mg oral powder in sachet
Sephience 1 000 mg oral powder in sachet

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Sephience 250 mg oral powder in sachet

Each sachet contains 250 mg of sepiapterin.

Sephience 1 000 mg oral powder in sachet

Each sachet contains 1 000 mg of sepiapterin.

Excipient(s) with known effect

Sephience 250 mg oral powder in sachet
Each sachet contains 400 mg of isomalt.

Sephience 1 000 mg oral powder in sachet
Each sachet contains 1 600 mg of isomalt.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Oral powder.

Yellow to orange powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Sephience is indicated for the treatment of hyperphenylalaninaemia (HPA) in adult and paediatric patients with phenylketonuria (PKU).

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Sephience must be initiated and supervised by a physician experienced in the treatment of PKU.

Posology

The recommended dose (mg/kg/day) of Sephience to be administered orally once daily is based on age and body weight (see Table 1). The maximum recommended dose is 60 mg/kg/day. The recommended dose of Sephience in patients ≥ 2 years of age is 60 mg/kg/day. However, the dose may be adjusted to a lower dose if the treating physician considers it necessary or appropriate.

Table 1: Recommended dose based on patient's age and body weight

Age	Recommended dose (mg/kg) of Sephience per day
0 to < 6 months	7.5 mg/kg/day
6 to < 12 months	15 mg/kg/day
12 months to < 2 years	30 mg/kg/day
≥ 2 years	60 mg/kg/day

Tables 2 to 5 below provide dosing information by age group for patients weighing 16 kg or less at different doses (7.5, 15, 30, and 60 mg/kg/day).

Table 2: Recommended dose of Sephience oral powder in sachet by body weight in paediatric patients aged less than 6 months

Dose	**7.5 mg/kg/day**		
Age	**0 to < 6 months**		
Weight (kg)	**Total dose (mg)**	**Number of sachets (250 mg)**	**Administered dose volume (mL) (25 mg/mL)**
2	15	1	0.6
3	22.5	1	0.9
4	30	1	1.2
5	37.5	1	1.5
6	45	1	1.8
7	52.5	1	2.1
8	60	1	2.4
9	67.5	1	2.7
10	75	1	3
11	82.5	1	3.3
12	90	1	3.6
13	97.5	1	3.9
14	105	1	4.2
15	112.5	1	4.5
16	120	1	4.8

Table 3: Recommended dose of Sephience oral powder in sachet by body weight in paediatric patients aged 6 months to less than 12 months

Dose	**15 mg/kg/day**		
Age	**6 months to < 12 months**		
Weight (kg)	**Total dose (mg)**	**Number of sachets (250 mg)**	**Administered dose volume (mL) (25 mg/mL)**
2	30	1	1.2
3	45	1	1.8
4	60	1	2.4
5	75	1	3
6	90	1	3.6
7	105	1	4.2
8	120	1	4.8
9	135	1	5.4
10	150	1	6
11	165	1	6.6
12	180	1	7.2

Dose	15 mg/kg/day		
Age	6 months to < 12 months		
Weight (kg)	Total dose (mg)	Number of sachets (250 mg)	Administered dose volume (mL) (25 mg/mL)
13	195	1	7.8
14	210	1	8.4
15	225	1	9
16	240	1	9.6

Table 4: Recommended dose of Sephience oral powder in sachet by body weight in paediatric patients aged 12 months to less than 2 years

Dose	30 mg/kg/day		
Age	12 months to < 2 years		
Weight (kg)	Total dose (mg)	Number of sachets (250 mg)	Administered dose volume (mL) (25 mg/mL)
2	60	1	2.4
3	90	1	3.6
4	120	1	4.8
5	150	1	6
6	180	1	7.2
7	210	1	8.4
8	240	1	9.6
9	270	2	10.8
10	300	2	12
11	330	2	13.2
12	360	2	14.4
13	390	2	15.6
14	420	2	16.8
15	450	2	18
16	480	2	19.2

Table 5: Recommended dose of Sephience oral powder in sachet by body weight in paediatric patients aged 2 years and older

Dose	60 mg/kg/day		
Age	≥ 2 years		
Weight (kg)	Total dose (mg)	Number of sachets (250 mg)	Administered dose volume (mL) (25 mg/mL)
5	300	2	12
6	360	2	14.4
7	420	2	16.8
8	480	2	19.2
9	540	3	21.6
10	600	3	24
11	660	3	26.4
12	720	3	28.8
13	780	4*	31.2
14	840	4*	33.6
15	900	4*	36
16	960	4*	38.4

* Instead of four 250 mg sachets, one full 1 000 mg sachet can be mixed with 36 mL of water or apple juice. This mixture should be administered with a syringe, according to the administered dose volume detailed in Table 5.

Recommended dose of Sephience oral powder in sachet by body weight for patients 2 years and older and weighing 16 kg or more

The recommended dose is 60 mg/kg/day.
For maintenance doses greater than or equal to 1 000 mg, the calculated daily dose should be rounded to the nearest multiple of 250 mg or 1 000 mg, as appropriate. For instance, a calculated dose of 1 251 to 1 374 mg should be rounded down to 1 250 mg corresponding to 1×250 mg sachet and 1×1 000 mg sachet. A calculated dose of 1 375 to 1 499 mg should be rounded up to 1 500 mg corresponding to 2×250 mg sachets and 1×1000 mg.

Missed dose
A missed dose should be taken as soon as possible. The normal dosing schedule should be resumed the following day.

Discontinuation of treatment

In the pivotal Phase 3 clinical study, a threshold of 15% or greater reduction in blood phenylalanine (Phe) levels was utilised for determination of response.
No controlled efficacy and safety data are available in patients who do not experience a reduction of 15% or greater reduction in blood Phe levels after receiving sepiapterin for 14 days.
The determination of responsiveness for a patient with PKU and the discontinuation of the medicinal product is at the discretion of the treating physician.

Special populations

Elderly
The safety and efficacy of Sephience in patients 65 years of age and older have not been established. Caution should be exercised when prescribing in patients 65 years of age and older.

Renal impairment
The safety and efficacy of Sephience in patients with renal impairment have not yet been established. No data are available (see section 5.2).

Hepatic impairment
The safety and efficacy of Sephience in patients with hepatic impairment have not yet been established. No data are available (see section 5.2).

Paediatric population
In the Phase 3 clinical studies of Sephience, some paediatric patients experienced hypophenylalaninaemia including some patients with multiple low blood Phe levels (see section 4.8).

Method of administration

Oral use.
Sephience should be administered once daily with a meal, using mg/kg dosing.

Sephience oral powder comes in individual sachets of 250 mg or 1 000 mg and should be mixed in water, apple juice, or a small amount of soft food such as apple sauce and jams.

Sephience is intended for long-term use.

Patients weighing less than 16 kg
Sephience should be mixed with water or apple juice (9 mL for each 250 mg sachet; 36 mL for each 1 000 mg sachet), and a portion of this mixture corresponding to a required dose should be administered orally via an oral dosing syringe. The preparation should be mixed well for at least 30 seconds until uniform and free of lumps, before drawing into the dosing syringe. Once mixed, the dose should be administered immediately. If not administered immediately, the liquid mixture can be administered within 6 hours or 24 hours, when stored at room temperature (below 25 °C) or in a refrigerator (2 °C - 8 °C), respectively. The preparation should be mixed once again for at least 30 seconds, before administration. The syringe should be rinsed with additional water or juice (at least 15 mL) to remove any residual and swallowed immediately.

Patients weighing 16 kg or more
Sephience should be mixed with water or apple juice (9 mL for each 250 mg sachet; 20 mL for each 1 000 mg sachet) or soft foods (2 tablespoons total). The preparation should be mixed well for at least 30 seconds with water or apple juice and for at least 60 seconds with soft foods until uniform and free of lumps. Once mixed, administer the dose immediately. If not administered immediately, the liquid and soft food mixtures can be administered within 6 hours or 24 hours when stored at room temperature (below 25 °C) or in a refrigerator (2 °C - 8 °C), respectively. The liquid mixture and soft food mixtures should be mixed once again for at least 30 seconds and 60 seconds, respectively, before administration. The container should be rinsed with additional water or juice (at least 15 mL) to remove any residual and swallowed immediately.

Administration via enteral feeding tube
Sephience oral powder may be administered via an enteral feeding tube 6 Fr or 8 Fr after mixing with water. The manufacturer's instructions for the feeding tube should be followed prior to administering the medicinal product. For instructions on preparation of Sephience before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Dietary intake

Patients treated with Sephience should undergo regular clinical assessments to align with their health care provider on appropriate dietary Phe intake (such as monitoring of blood Phe and tyrosine levels and nutritional intake).

Concomitant use with dihydrofolate reductase (DHFR) inhibitors

Co-administration of sepiapterin with DHFR inhibitors (e.g. trimethoprim, methotrexate, pemetrexed, pralatrexate, and trimetrexate) may require more frequent monitoring of blood Phe levels (see section 4.5).

Long-term safety data

Long-term safety data in patients with PKU are limited (see section 4.8 for adverse reactions evaluated to date for sepiapterin).

Excipients with known effect

Sodium content
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per sachet, that is to say essentially 'sodium-free'.

Isomalt content
Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Sepiapterin reductase (SR) inhibitors

Orally administered sepiapterin is quickly absorbed and rapidly and extensively converted by SR and carbonyl reductase to 7,8-dihydrobiopterin (BH2), which is then unidirectionally converted to BH4 by DHFR. Co-administration of a SR inhibitor is expected to have minimal effect on biotransformation of sepiapterin due to the compensatory effect of carbonyl reductase. Normal blood Phe levels were reported in patients with SR deficiency. Neverthless, caution and more frequent monitoring of blood Phe are recommended when Sephience is co-administered with SR inhibitors, such as sulphasalazine or sulphamethoxazole.

DHFR inhibitors

DHFR mediates the conversion of BH2 to BH4, inhibition of DHFR could potentially result in lower BH4 concentration. However, the impact on sepiapterin concentration is expected to be minimal due to the existence of multiple pathways for the elimination. Caution and more frequent monitoring of blood Phe are required in patients when sepiapterin is co-administered with a DHFR inhibitor, such as trimethoprim, methotrexate, pemetrexed, pralatrexate, and trimetrexate (see section 4.4).

Vasodilatory medicinal products

Caution is recommended during concomitant use of Sephience with medicinal products that cause vasodilation by affecting nitric oxide (NO) metabolism or action, including classical NO donors (e.g. glyceryl trinitrate [GTN], isosorbide dinitrate [ISDN], sodium nitroprusside [SNP], and molsidomin), phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors (e.g. sildenafil, vardenafil, or tadalafil), and minoxidil. In animal studies, BH4 administered orally in combination with a PDE-5 inhibitor had no effect on blood pressure.

Levodopa

Caution should be exercised when prescribing Sephience to patients receiving treatment with levodopa to monitor neurological disorders such as exacerbation of convulsion, increased excitability and irritability, seizures, and exacerbation of seizures.

4.6 Fertility, pregnancy, and lactation

Pregnancy

There are is a limited amount of data from the use of sepiapterin in pregnant women.
Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). There are no adequate and well-controlled studies with sepiapterin in pregnant women .
As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Sephience during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether sepiapterin/metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Sephience therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No clinical studies on the effect on human fertility have been conducted for sepiapterin. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Sephience has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

As presented in the table below, the most frequent adverse reactions were: upper respiratory tract infection (19.8%); headache (15.3%); diarrhoea (14.9%); followed by abdominal pain (12.2%); faeces discoloured (4.5%) and hypophenylalaninaemia (2.7%).

Tabulated list of adverse reactions

The selection of adverse reactions to sepiapterin was based on evidence from clinical trials. The frequency of adverse reactions, as presented below in the tabulated list, was calculated based on pooled data from the 2 pivotal clinical studies in patients with PKU (study PTC923-MD-003-PKU and study PTC923-MD-004-PKU). These data included 222 patients who were exposed to sepiapterin up to 60 mg/kg/day of which: 15 (6.8%) were < 2 years old, 25 (11.3%) were 2 to < 6 years old, 46 (20.7%) were 6 to < 12 years old, 55 (24.8%) were 12 to < 18 years old, and 81 (36.5%) were ≥ 18 years old, and the median duration of treatment (in weeks) was 34.286.

Adverse reactions are listed below (Table 6) by MedDRA System Organ Class (SOC). Within each SOC adverse reactions are presented in order of decreasing frequency. Frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000); and not known (cannot be estimated from available data).

Table 6: Adverse reactions

MedDRA system organ class	**Frequency**	**Adverse reactions**
Infections and infestations	Very common	Upper respiratory tract infection
Nervous system disorders	Very common	Headache
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea Abdominal pain*
	Common	Faeces discoloured
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hypophenylalaninaemia

* Grouping of 3 MedDRA Preferred Terms: Abdominal pain, Abdominal pain upper, Abdominal discomfort.

Paediatric population

Overall, in PKU clinical studies, sepiapterin was well tolerated in paediatric patients. Frequency, type, and severity of adverse reactions in all age groups of paediatric patients were consistent with those in adults. Long-term safety data are limited.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system:

Ireland
HPRA Pharmacovigilance
Website: www.hpra.ie

4.9 Overdose

No specific antidote is available for overdose with Sephience. Treatment of overdose with Sephience should consist of supportive medical care including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, Various alimentary tract and metabolism products, ATC code: A16AX28

Mechanism of action

Sepiapterin is a natural precursor of the enzymatic co-factor BH4, a critical co-factor for phenylalanine hydroxylase (PAH). Sepiapterin acts as a dual pharmacological chaperone (sepiapterin and BH4 each with its own binding affinity to variant PAH), including PAH variants commonly found in PKU and known to be insensitive to BH4, to improve the activity of the defective PAH enzyme, achieving a high concentration of BH4 intracellularly. By enhancing the conformational stability of misfolded PAH enzyme and increasing the intracellular concentrations of BH4, sepiapterin is able to effectively reduce blood Phe levels.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of sepiapterin was evaluated in three clinical studies in patients with PKU.

Study 1 (PTC923-MD-003-PKU) was a 2-part, global, double-blind, randomised, placebo-controlled clinical study of 157 patients of all ages with PKU.

Part 1 of the study tested for responsiveness to sepiapterin, with 14 days of open-label treatment with sepiapterin followed by a minimum of 14 days of sepiapterin washout. Further, 73.1% (114/156) of study participants demonstrated a ≥ 15% reduction in blood Phe levels in response to sepiapterin. The dose of sepiapterin in patients ≥ 2 years of age was 60 mg/kg/day.

Subjects were instructed to continue their usual diet without modification.
Patients ≥ 2 years of age who experienced a ≥ 15% reduction in blood Phe levels were classified as responsive and continued into Part 2 (n=110). After the washout period from Part 1, patients were randomised equally to either sepiapterin 20 mg/kg/day for Weeks 1 and 2, 40 mg/kg/day for Weeks 3 and 4, 60 mg/kg/day for Weeks 5 and 6 (n=56), or placebo (n=54) for 6 weeks. The primary efficacy was assessed by the mean change in blood Phe levels from baseline to Weeks 5 and 6 in the sepiapterin-treated group as compared to the mean change in the placebo group in patients who demonstrated a ≥ 30% reduction in blood Phe levels during Part 1. In Part 2, demographics were well balanced between the 2 treatment arms (Table 7). The median age at the time of informed consent was 14 years (range: 2-54), and participants, in terms of race, were predominantly white (91.8%). More than half (65.5%) of the 110 participants had PKU diagnosed at birth, and the majority (82.7%) had 'biochemically defined' non-classical PKU.

Table 7: Demographics and baseline characteristics

	Participants in Part 1 only (n=47)	Randomised and treated participants in Part 2			Overall treated participants (n=157)
		Sepiapterin (n=56)	Placebo (n=54)	Overall (n=110)	
Age (years)					
n	47	56	54	110	157
Mean (SD)	18.4 (15.07)	16.5 (11.12)	18.4 (10.65)	17.4 (10.88)	17.7 (12.24)
Median (min, max)	15.0 (1, 61)	13.0 (2, 47)	15.0 (4, 54)	14.0 (2, 54)	14.0 (1, 61)
Age category, n (%)					
≥ 1 - < 2 years	3 (6.4)	0	0	0	3 (1.9)
≥ 2 - < 6 years	5 (10.6)	7 (12.5)	3 (5.6)	10 (9.1)	15 (9.6)
≥ 6 - < 12 years	11 (23.4)	17 (30.4)	12 (22.2)	29 (26.4)	40 (25.5)
≥ 12 - < 18 years	10 (21.3)	14 (25.0)	19 (35.2)	33 (30.0)	43 (27.4)
≥ 18 years	18 (38.3)	18 (32.1)	20 (37.0)	38 (34.5)	56 (35.7)

SD, standard deviation

The difference between the 2 treatment groups was statistically significant ($p < 0.0001$) (Table 8).

Table 8: Mean change in blood Phe levels from baseline to Week 5 and Week 6 in Part 2 (primary analysis set with Phe reduction from baseline ≥ 30% during Part 1)

	Sepiapterin (n=49)	Placebo (n=49)	Difference sepiapterin vs placebo	p value
Baseline*				
Mean (SD)	646.11 (253.007)	654.04 (261.542)		
Weeks 5 and 6**				
Mean (SD)	236.04 (174.942)	637.85 (259.886)		
Mean change from baseline (µmol/L)	-410.07 (204.442)	-16.19 (198.642)		
Mean percent change from baseline (%)	-62.8%	1.4%		
LS mean estimate for the mean change from baseline				
LS mean (SE)	-415.75 (24.066)	-19.88 (24.223)	-395.87 (33.848)	< 0.0001
95% CI	(-463.52, -367.97)	(-67.97, 28.21)	(-463.07, -328.66)	

CI, confidence interval; LS, least squares; MMRM, mixed model for repeated measures; Phe, phenylalanine; SD, standard deviation; SE, standard error

* Baseline is the average of Day -1 and Day 1 blood Phe levels in Part 2.

** Blood Phe concentrations were based on average values during Weeks 5 and 6.

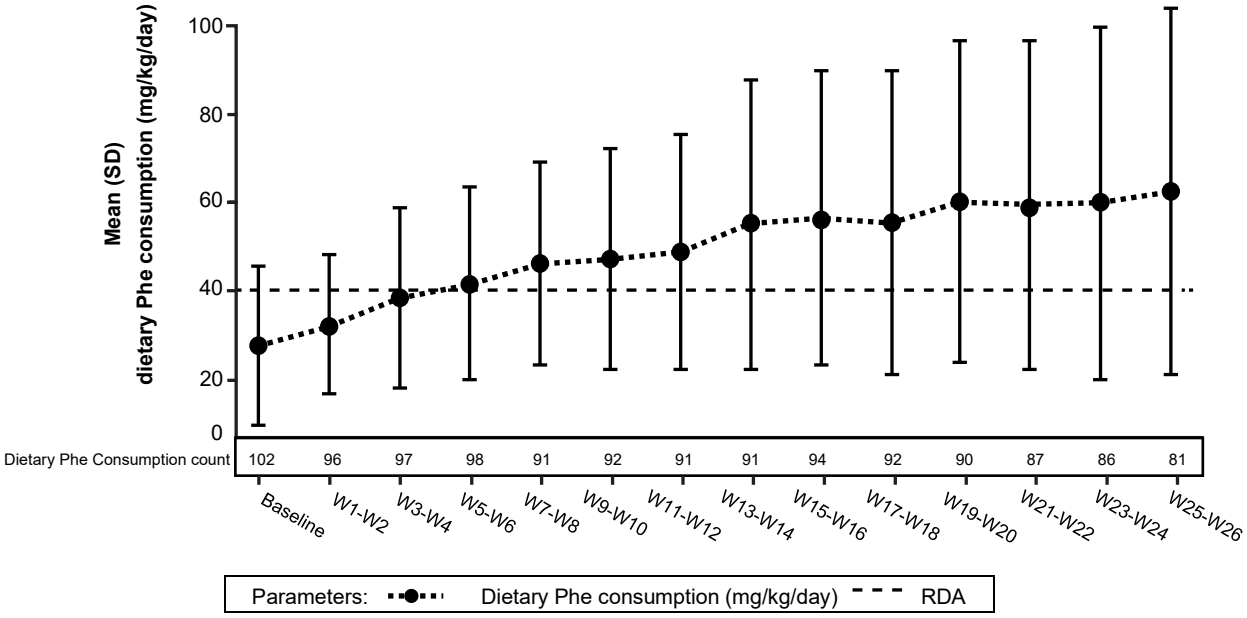
LS means, standard errors, confidence intervals, and p values were from an MMRM with change in blood Phe from baseline to post-baseline assessments as the response variable, and fixed effects for treatment, baseline blood Phe, baseline Phe stratum, visit, and treatment-by-visit interaction.

Similar responses were observed in the population of patients with classical PKU (cPKU), with a 69% reduction in blood Phe at Week 6 in subjects receiving sepiapterin (n=6) versus an increase of 3% after placebo (n=9).

Study 2 (PKU-002) was a Phase 2, randomised, double-crossover, open-label, active-controlled, proof-of-concept clinical study of sepiapterin in patients with PKU.
The study consisted of 6 sequence groups of 4 patients per group for a total of 24 patients. Each sequence group was randomised to receive 7-day treatments of sepiapterin 60 mg/kg/day, sepiapterin 20 mg/kg/day, and sapropterin dihydrochloride 20 mg/kg/day, in random order followed by a 7-day washout after each treatment. Preliminary efficacy was assessed by the reduction in blood Phe concentrations. Results of the primary efficacy weekly mean analysis demonstrated that treatment with sepiapterin resulted in a decrease in blood Phe concentrations relative to baseline that was statistically significant for all treatments (n=24). A greater proportion of patients receiving sepiapterin treatment, regardless of dose, experienced plasma Phe reductions of at least 10%, 20%, and 30% compared with patients receiving sapropterin 20 mg/kg/day. More patients receiving sepiapterin 60 mg/kg/day achieved normalised plasma Phe concentrations (< 120 µmol/L) and blood Phe within the target range (≤ 360 µmol/L) compared with sapropterin 20 mg/kg/day. In subjects with cPKU, treatment with sepiapterin (60 mg/kg/day) resulted in a significant decrease in blood Phe concentration relative to baseline.

Study 3 (PTC923-MD-004-PKU) is an ongoing, Phase 3, multicentre, open-label clinical study to assess the safety and dietary Phe tolerance during long-term treatment with sepiapterin in patients with PKU. One hundred sixty-nine (169) patients received treatment with sepiapterin 7.5 mg/kg/day in participants 0 to < 6 months of age, 15 mg/kg/day in participants 6 to < 12 months of age, 30 mg/kg/day in participants 12 months to < 2 years of age, or 60 mg/kg/day in participants ≥ 2 years of age. Interim data indicate that daily sepiapterin administration is associated with an approximately 2.3-fold increase in mean daily Phe consumption (27.6 mg/kg/day at baseline versus 62.5 mg/kg/day at Week 26) while maintaining Phe levels < 360 µmol/L. The majority of subjects reached at least a 15% (76.7% of participants) or 30% (67.4% of participants) reduction in blood Phe (Figure 1).

Figure 1: Mean (SD) dietary Phe consumption over time during dietary Phe tolerance assessment (dietary Phe tolerance analysis set)



Phe, phenylalanine; PKU, phenylketonuria; RDA, recommended daily allowance; SD, standard deviation; W, week

Note: Baseline is defined as the average of daily dietary Phe consumption (mg/kg/day) at Month 1. The RDA is 0.8 g protein/kg, which is equivalent to approximately 40 mg/kg/day of Phe. Blood Phe levels baseline is the mean of the pre-assessment period Week 1–2. 1 g of protein is equivalent to approximately 50 mg of Phe.

These data indicate that sepiapterin treatment may allow liberalisation of the highly restrictive diet that patients with PKU must adhere to.

Subjects with history of allergies or adverse reactions to synthetic BH4 were excluded from the clinical studies.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Sephience in one or more subsets of the paediatric population in HPA (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following oral administration, sepiapterin is quickly absorbed, and the peak plasma concentrations occur in approximately 1 to 3 hours and decline to below the limit of quantitation (0.75 ng/mL) rapidly (generally by 12 hours). Maximum plasma sepiapterin concentration (C_{max}) was approximately 2.80 ng/mL following the 60 mg/kg/day dose for 7 days with a high-fat high-calorie diet. No accumulation of sepiapterin was observed following repeated dosing.

Plasma sepiapterin is metabolised extensively to form the pharmacologically active metabolite BH4. The apparent terminal half-life for BH4 is approximately 5 hours. Both BH4 C_{max} and area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose (AUC_{0-24h}) increased with the dose, while the increase was less than dose proportional when the sepiapterin dose was above 20 mg/kg. There is no accumulation of BH4 following repeated doses of sepiapterin up to 60 mg/kg for 7 days.

Effect of food
When sepiapterin was administered with a low-fat, low-calorie meal in the dose range of 20 to 60 mg/kg, BH4 exposures were 1.69- to 1.72-fold higher for C_{max} and 1.62- to 1.73-fold higher for AUC_{0-24h} compared to administration under fasted conditions. When sepiapterin was administered with a high-fat, high-calorie meal, BH4 exposures were 2.21- to 2.26-fold higher for C_{max} and 2.51- to 2.84-fold higher for AUC_{0-24h} compared to administration under fasted conditions.

Sepiapterin can be taken with any meal at any time of the day at the same time every day.

Distribution

Binding of sepiapterin or BH4 to plasma protein is low, and the majority of sepiapterin and BH4 in plasma are free to exert pharmacological effects. *In vitro* studies show that sepiapterin is bound (mean 15.4%) to plasma protein in the presence of 0.1% dithiothreitol in the concentration range of 0.1 to 10 μM. BH4 was 41.3% (at 2 μM), 33.0% (at 5 μM), and 24.1% (at 15 μM) bound to protein in human plasma in the presence of 0.5% β-mercaptoethanol.

In healthy subjects, elevated BH4 concentration was observed in the cerebrospinal fluid following repeated sepiapterin oral administration.

Biotransformation

Sepiapterin is metabolised by SR/carbonyl reductase and DHFR in a 2-step unidirectional process to form BH4. The metabolism of BH4 is presumed to follow the same pathway as endogenous BH4, oxidised while acting as coenzymes for aromatic amino acid hydroxylases, such as PAH, tyrosine hydroxylase, tryptophan hydroxylase, and alkylglycerol monooxygenase, and nitric oxide synthase, and some metabolites, like 4α-hydroxy-tetrahydrobiopterin and quinonoid dihydrobiopterin, could be

recycled to regenerate BH4 mediated by pterin-4α-carbinolamine dehydratase and dihydropteridine reductase.

Extensive metabolism of sepiapterin was observed in human following a single oral dose of ^{14}C-sepiapterin. The major metabolic pathway involved oxidation/dehydrogenation, reduction/oxidation, oxidative deamination, dehydration, side chain cleavage, and methylation, etc, alone or in combination.

Elimination

Following oral administration in healthy human participants, sepiapterin was extensively metabolised with the metabolites excreted primarily in faeces. Plasma sepiapterin declined rapidly following C_{max} to below the limit of quantitation, generally by 12 hours post-dose. Plasma BH4 declined mono-exponentially following C_{max}. The terminal half-life was approximately 5 hours.

Following a single oral dose of ^{14}C-sepiapterin to adult healthy subjects, a mean of 6.71% dosed radioactivity was recovered in urine and 26.18% in faeces with the combined total recovery of 32.9% by 240 hours. The majority of those radioactivity was recovered within the first 48 hours post-dose (28.2%). The total renal clearance of radioactivity derived from ^{14}C-sepiapterin was 1.54 L/h (25.6 mL/min). Formation of volatile metabolites from sepiapterin in the gastrointestinal tract was confirmed in an *in vitro* study using human intestinal microbiota.

Special populations

Age
PKU patients of all ages had been included in the Phase 3 clinical studies. Except for allometric effect on clearance and volume of distribution, no further age effect was identified in the population PK study.

Ethnicity and race
Higher exposures to BH4 were observed for Asian subjects. In the Japanese ethno-bridging study, 10% to 24% higher $AUC_{0\text{-last}}$ and 14% to 29% higher C_{max} of BH4 were observed in Japanese compared to non-Japanese subjects at sepiapterin dose range of 20 to 60 mg/kg.

Renal impairment
The PK and safety of sepiapterin have not been studied in patients with renal impairment.

Hepatic impairment
The PK and safety of sepiapterin have not been studied in patients with hepatic impairment.

Drug interactions

In vitro studies
In vitro studies indicate that sepiapterin and BH4 are unlikely to be perpetrators of CYP450-mediated metabolism.
In vitro, sepiapterin did not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4, or induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4.

In vivo studies
In healthy subjects, co-administration of sepiapterin (20 mg/kg) with a single dose of the breast cancer resistance protein (BCRP) inhibitor curcumin (2 g) increased the exposures of BH4 slightly. The overall estimated geometric mean ratios (GMRs) (90% CI) for BH4 Cmax and area under the concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable measurement ($AUC_{0\text{-last}}$) when sepiapterin was co-administered with curcumin compared to sepiapterin alone were 1.24 (1.15-1.33) and 1.20 (1.13 1.28), respectively. This modest increase is deemed not clinically relevant.

Co-administration of a single dose of sepiapterin at the maximum therapeutic dose of 60 mg/kg with

the BCRP substrate rosuvastatin (10 mg) had no effect on the of rosuvastatin. The overall estimated GMRs (90% CI) for rosuvastatin C_{max} and $AUC_{0\text{-last}}$ when rosuvastatin was co-administered with sepiapterin compared to rosuvastatin alone were 1.13 (1.00-1.28) and 1.02 (0.93-1.13), respectively.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity, carcinogenic potential and toxicity to reproduction and development.

In rats, following repeated oral administration, sepiapterin-related renal tubule degeneration/regeneration, interstitial inflammation, and fibrosis were noted as a result of crystal deposition in the papillary collecting tubules. These findings were partially reversible after a 4-week recovery period and no kidney toxicity occurred at BH4 exposure levels 2 times the clinical BH4 exposure levels at the maximum recommended human dose (MRHD).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Microcrystalline cellulose (E460)
Isomalt (E953)
Mannitol (E421)
Croscarmellose sodium (E468)
Xanthan gum (E415)
Silica colloidal anhydrous or colloidal silicon dioxide (E551)
Sucralose (E955)
Magnesium stearate (E470)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

<u>After reconstitution</u>

Each dose should be administered immediately after reconstitution. The reconstituted solution should be discarded if not used within 24 hours when stored in a refrigerator (2 °C - 8 °C) or within 6 hours below 25 °C.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Heat-sealed laminated aluminium foil sachet:
Polyethylene terephthalate, white extruded polyethylene (polyester/foil bond), aluminium foil (moisture barrier), and heat-sealed ionomeric resin (adhesive).

Each carton contains 30 unit-dose sachets.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements for disposal.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed in accordance with local requirements.

Instructions for administration via enteral feeding tube

1) Ensure that the enteral feeding tube (size 6 Fr or 8 Fr) is free from obstruction before administration.
2) Flush the enteral feeding tube with 10 mL of water.
3) Administer the required dose of Sephience oral powder within 30 minutes of mixing (see section 4.2).
4) Flush the enteral feeding tube with at least 5 mL (6 Fr tube) or 15 mL (8 Fr tube) of water and administer the flush.

This medicinal product is compatible for use with silicone and polyurethane enteral feeding tube.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, D02 NA07
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1939/001
EU/1/25/1939/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 19 June 2025

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

06/2025

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, D02 NA07
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON BOX

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Sephience 250 mg oral powder in sachet
sepiapterin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each sachet contains 250 mg of sepiapterin.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains isomalt (E953). See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Oral powder
30 sachets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

Administer each dose immediately after reconstitution. Discard the mixture if not used within 24 hours when refrigerated (2 °C - 8 °C) or within 6 hours if stored below 25 °C.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, D02 NA07
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1939/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Sephience 250 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

ALUMINIUM SACHET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Sephience 250 mg oral powder in sachet
sepiapterin
Oral use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

250 mg

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Carton box

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Sephience 1 000 mg oral powder in sachet
sepiapterin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each sachet contains 1 000 mg of sepiapterin.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains isomalt (E953). See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Oral powder
30 sachets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

Administer each dose immediately after reconstitution. Discard the mixture if not used within 24 hours when refrigerated (2 °C - 8 °C) or within 6 hours if stored below 25 °C.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, D02 NA07
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1939/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Sephience 1 000 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Aluminium sachet

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Sephience 1 000 mg oral powder in sachet
sepiapterin
Oral use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 000 mg

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Sephience 250 mg oral powder in sachet
Sephience 1 000 mg oral powder in sachet
sepiapterin

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Sephience is and what it is used for
2. What you need to know before you take Sephience
3. How to take Sephience
4. Possible side effects
5. How to store Sephience
6. Contents of the pack and other information

1. What Sephience is and what it is used for

Sephience contains the active substance sepiapterin, which is a manmade version of a naturally occurring substance required to produce co-factor BH4. This is needed by certain enzymes (proteins) in the body to break down the amino acid Phe into tyrosine.

Sephience is used to treat hyperphenylalaninaemia (high blood levels of Phe) in patients of all ages with phenylketonuria (PKU). Our bodies break down the protein in foods into amino acids. PKU is an inherited disease where people cannot break down the amino acid Phe, causing it to build up in the blood and brain, which can be harmful.

Sepiapterin helps the body break down Phe, which allows it to reduce the harmful excess of phenylalanine in the blood.

2. What you need to know before you take Sephience

Do not take Sephience
- if you are allergic to sepiapterin or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before taking Sephience.

When you are treated with Sephience, your doctor or nurse will test your blood regularly to check your Phe levels.

Long-term safety data in patients with PKU are limited (see section 4 for side effects evaluated to date for Sephience).

Other medicines and Sephience
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines. **In particular**, you should tell your doctor if you are using some medicines called 'dihydrofolate inhibitors (DHFR) inhibitors' that include antibiotics, immunosuppressants and medicines used to treat cancer (e.g. trimethoprim, methotrexate, pemetrexed, pralatrexate, and trimetrexate), medicines that cause dilation of blood vessels (such as glyceryl trinitrate (GTN), isosorbide dinitrate (ISDN), sodium nitroprusside (SNP), molsidomin, minoxidil), or levodopa (used to treat Parkinson's disease). Using these medicines may require more frequent monitoring of your blood.

Pregnancy, breast-feeding, and fertility
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine. As a precaution it is preferable to avoid use of sepiapterin if you are pregnant or breast-feeding.

Sephience is not expected to affect fertility.

Driving and using machines
Sephience is not expected to affect the ability to drive and use machines.

Sephience contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per sachet, that is to say essentially 'sodium-free'.

Sephience contains isomalt (E953)
If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take Sephience

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

Sephience is available as a powder that is dissolved in liquid, such as water or apple juice, or other soft food, and the mixture is then taken by mouth. The medicine can also be given through an enteral feeding tube.

How much Sephience to take
The dose, which depends on your age and weight in kilograms (kg), will be calculated by your doctor who prescribes it for you (or your child). Based on that calculated dose, your doctor will indicate to you how many sachets you should take daily.

The recommended dose is:

Children younger than 2 years
- Under 6 months of age: 7.5 mg/kg body weight once a day
- Between 6 and 12 months of age: 15 mg/kg body weight once a day
- Between 12 and 24 months of age: 30 mg/kg body weight once a day

Adults and children over 2 years of age
The recommended dose is 60 mg/kg body weight once a day.

How Sephience is taken
Sephience can be mixed in water, apple juice, or soft foods such as apple sauce or jams. The dose is based on age and body weight. Your doctor will tell you:
- Which sachet dose to use (250 mg or 1 000 mg)
- The amount of water, apple juice, or soft foods to be added to Sephience

- The amount you will need to take for your prescribed dose
- If necessary, Sephience may be administered via enteral feeding tube. For details how to do so, please ask your doctor, pharmacist or nurse.

There are 4 dosing groups based on age and weight.

1. For infants aged less than 12 months and weighing 16 kg or less (see Table 1)

- Take this medicine exactly as your doctor has told you according to your prescribed dose.
- **One** sachet will be used for patients in this dosing group.
- Before opening the Sephience oral powder sachet, shake or tap it on a hard surface to make sure the powder is at the bottom.
- Open the sachet of Sephience oral powder by carefully tearing or cutting the top of the sachet.
- Mix **one** 250 mg sachet in **9 mL** of water or apple juice.
- Mix well for 30 seconds or more until the mixture has no lumps.
- Once mixed, the mixture should be given immediately; if not, the mixture may be stored up to 24 hours in a refrigerator (2 °C - 8 °C) or for 6 hours when stored below 25 °C.
- If not given immediately, the mixture should be mixed again, just prior administration, for at least 30 seconds or more until the mixture has no lumps.
- Give the required dose (see Table 1) into the mouth using a syringe or into the enteral feeding tube.
- Rinse the syringe with extra water or apple juice (at least 15 mL) and swallow to make sure a full dose is taken.

Table 1: How to calculate the dose for children under 12 months of age by body weight

Weight (kg)	Dose: 7.5 mg/kg/day		Dose: 15 mg/kg/day	
	Age: 0 to less than 6 months		Age: 6 months to less than 12 months	
	Number of 250 mg sachets to be used	Volume to give (mL)	Number of 250 mg sachets to be used	Volume to give (mL)
2	1	0.6	1	1.2
3	1	0.9	1	1.8
4	1	1.2	1	2.4
5	1	1.5	1	3
6	1	1.8	1	3.6
7	1	2.1	1	4.2
8	1	2.4	1	4.8
9	1	2.7	1	5.4
10	1	3	1	6
11	1	3.3	1	6.6
12	1	3.6	1	7.2
13	1	3.9	1	7.8
14	1	4.2	1	8.4
15	1	4.5	1	9
16	1	4.8	1	9.6

2. For children aged 12 months to less than 2 years and weighing 16 kg or less (see Table 2)

- Take this medicine exactly as your doctor has told you according to your prescribed dose.
- Before opening the Sephience oral powder sachet(s), shake or tap it on a hard surface to make sure the powder is at the bottom.
- Open the sachet(s) of Sephience oral powder by carefully tearing or cutting the top of the sachet.
- Mix each 250 mg sachet (see Table 2) with **9 mL** of water or apple juice. When more than one sachet is recommended, the sachets can be mixed together with the corresponding amount of water or apple juice (e.g. two 250 mg sachets mixed with 18 mL of water or apple juice).
- Mix well for at least 30 seconds or more until the mixture has no lumps.

- Once mixed, the dose should be given immediately; if not, the mixture may be stored for up to 24 hours in a refrigerator (2 °C - 8 °C) or for 6 hours when stored below 25 °C.
- If not taken immediately, the mixture should be mixed again, just prior administration, for at least 30 seconds or more until the mixture has no lumps.
- Give the required dose (see Table 2) into the mouth using a syringe or into the enteral feeding tube.
- Rinse the syringe with extra water or apple juice (at least 15 mL) and swallow to make sure a full dose is taken.

Table 2: How to calculate the dose for children aged 12 months to less than 2 years of age by body weight

Weight (kg)	**Dose: 30 mg/kg/day**	
	Age: 12 months to less than 2 years	
	Number of 250 mg sachets	**Volume to give (mL)**
2	1	2.4
3	1	3.6
4	1	4.8
5	1	6
6	1	7.2
7	1	8.4
8	1	9.6
9	2	10.8
10	2	12
11	2	13.2
12	2	14.4
13	2	15.6
14	2	16.8
15	2	18
16	2	19.2

3. For children aged over 2 years and weighing 16 kg or less (see Table 3)

- Take this medicine exactly as your doctor has told you according to your prescribed dose.
- Before opening the Sephience oral powder sachet(s), shake or tap it on a hard surface to make sure the powder is at the bottom.
- Open the sachet(s) of Sephience oral powder by carefully tearing/or cutting the top of the sachet.
- Mix each 250 mg sachet (see Table 3) with **9 mL** of water or apple juice. The sachets can be mixed together with the corresponding amount of water or apple juice (e.g. two 250 mg sachets mixed with 18 mL of water or apple juice).
- Mix well for at least 30 seconds or more until the mixture has no lumps.
- Once mixed, the dose should be given immediately; if not, the mixture may be stored for up to 24 hours in a refrigerator (2 °C - 8 °C) or within 6 hours when stored below 25 °C.
- If not taken immediately, the mixture should be mixed again, just prior administration, for at least 30 seconds or more until the mixture has no lumps.
- Give the required dose (see Table 3) into the mouth using a syringe, or into the enteral feeding tube.
- Rinse the syringe with extra water or apple juice (at least 15 mL) and swallow to make sure a full dose is taken.

Table 3: How to calculate the dose for patients over 2 years of age weighing 16 kg or less

Weight (kg)	**Dose: 60 mg/kg/day**	
	Age: 2 years and older	
	Number of 250 mg sachets	**Volume to give (mL)**
5	2	12

6	2	14.4
7	2	16.8
8	2	19.2
9	3	21.6
10	3	24
11	3	26.4
12	3	28.8
13	4*	31.2
14	4*	33.6
15	4*	36
16	4*	38.4

* Instead of the four 250 mg sachets, one full 1 000 mg sachet can be mixed with 36 mL of water or apple juice. This mixture should be administered with a syringe, according with the volume detailed on Table 3.

4. For patients 2 years or older and weighing 16 kg or more (see Table 4)

- Take this medicine exactly as your doctor has told you according to your prescribed dose.
- Before opening the Sephience oral powder sachet(s), shake or tap it on a hard surface to make sure the powder is at the bottom.
- Open the sachet(s) of Sephience oral powder by carefully tearing/or cutting the top of the sachet.
- Mix each sachet (see Table 4) with water or apple juice (9 mL for each 250 mg sachet; 20 mL for each 1 000 mg sachet) or 2 tablespoons of apple sauce or jam. When more than one sachet is recommended, the sachets can be mixed together with the corresponding amount of water or apple juice (e.g. one 250 mg sachet mixed with 9 mL of water or apple juice and one 1 000 mg sachet mixed with 20 mL of water or apple juice).
- If using water or apple juice, mix well for at least 30 seconds or more until the mixture has no lumps.
- If using apple sauce or jam, mix well for at least 60 seconds or more until the mixture has no lumps.
- Once mixed, the dose should be given immediately; if not, the mixture may be stored for up to 24 hours in a refrigerator (2 °C - 8 °C) or within 6 hours when stored below 25 °C.
- If not taken immediately, the mixture should be mixed again, just prior administration, for at least 30 seconds or 60 seconds as above.
- Drink or give the required dose (see Table 4) into the mouth using a glass or plastic cup, or give the required dose into the enteral feeding tube.
- Rinse the container with extra water or apple juice (at least 15 mL) and swallow to make sure a full dose is taken.

Table 4: How to calculate the volume needed for the dose for patients 2 years and older and weighing 16 kg or more

Number of 250 mg sachets	Number of 1 000 mg sachets	Volume of water or apple juice to add (mL)
0	1	20
1	1	29
2	1	38
3	1	47
0	2	40
1	2	49
2	2	58
3	2	67
0	3	60

1	3	69
2	3	78
3	3	87
0	4	80
1	4	89
2	4	98
3	4	107
0	5	100
1	5	109
2	5	118
3	5	127
0	6	120

If you forget to take Sephience
If you forget to take the dose at the right time, take it as soon as you remember on the same day, or on the next day as normal.

Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Sephience
Do not stop taking Sephience without prior discussion with your doctor, as phenylalanine levels in your blood may increase.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)
- Upper respiratory (nose and throat) infection
- Headache
- Diarrhoea
- Abdominal (belly) pain

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)
- Unusually coloured stools
- Low levels of phenylalanine (an essential amino acid) in the blood

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system:

Ireland
HPRA Pharmacovigilance
Website: www.hpra.ie

By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Sephience

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date, which is stated on the sachet and the carton. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special temperature storage conditions.

Store in the original package in order to protect from light.

After mixing the medicine, take it immediately. If not, the mixture may be stored up to 24 hours in a refrigerator (2 °C - 8 °C) or within 6 hours below 25 °C.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Sephience contains
- The active substance is sepiapterin. Each sachet contains 250 mg or 1 000 mg of sepiapterin.
- The other ingredients are microcrystalline cellulose (E460), isomalt (E953), mannitol (E421), croscarmellose sodium (E468), xanthan gum (E415), silica colloidal anhydrous or colloidal silicon dioxide (E551), sucralose (E955), and magnesium stearate (E470). See section 2 for further information on isomalt (E953) and sodium.

What Sephience looks like and contents of the pack
The oral powder is yellow to orange in colour.
The powder is filled in single-use sachets containing 250 mg or 1 000 mg of sepiapterin.

Sephience is available in cartons containing 30 sachets of 250 mg or 1 000 mg.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, D02 NA07
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, DE, EE, EL, ES, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE
PTC Therapeutics International Ltd. (Ireland)
Tel: +353 (0)1 447 5165
medinfo@ptcbio.com

FR
PTC Therapeutics France
Tél: +33(0)1 76 70 10 01
medinfo@ptcbio.com

This leaflet was last revised in 06/2025.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website: https://www.ema.europa.eu. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

付録 I

製品概要

▼本医薬品は追加モニタリングの対象である。本文書では新たな安全性情報を簡潔に確認できる。医療従事者は、副作用が疑われる場合は報告する必要がある。副作用の報告方法は4.8 項を参照のこと。

1. 製品名

Sephience 250 mg 経口粉末剤分包入り
Sephience 1000 mg 経口粉末剤分包入り

2. 組成・成分

Sephience 250 mg 経口粉末剤分包入り

1 包中にセピアプテリン 250 mg を含有する。

Sephience 1000 mg 経口粉末剤分包入り

1 包中にセピアプテリン 1000 mg を含有する。

作用が知られている添加剤

Sephience 250 mg 経口粉末剤分包入り
1 包中にイソマルト 400 mg を含有する。

Sephience 1000 mg 経口粉末剤分包入り
1 包中にイソマルト 1600 mg を含有する。

添加剤一覧は、6.1 項を参照のこと。

3. 性状

経口粉末剤。

黄色～橙色の粉末。

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

Sephience は、フェニルケトン尿症（PKU）を有する成人患者及び小児患者における高フェニルアラニン血症（HPA）の治療に適応とされる。

4.2 用法・用量

PKU 治療の経験がある医師の監視下で sephience による治療を開始する。

用量

Sephience の 1 日 1 回経口投与による推奨用量（mg/kg/日）は、年齢及び体重に基づく（表 1 を参照）。最大推奨用量を 60 mg/kg/日とする。2 歳以上の患者では、sephience の推奨用量を 60 mg/kg/日とする。ただし、治療担当医師が必要又は適切と判断した場合は、用量を低用量に調整してもよい。

表 1：患者の年齢及び体重に基づく推奨用量

年齢	**Sephience の 1 日あたりの推奨用量（mg/kg）**
生後 0 ヵ月以上 6 ヵ月未満	7.5 mg/kg/日
生後 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満	15 mg/kg/日
生後 12 ヵ月以上 2 年未満	30 mg/kg/日
2 歳以上	60 mg/kg/日

以下の表 2～5 に、体重 16 kg 以下の患者における年齢群別の投与情報（7.5、15、30、60 mg/kg/日の異なる用量で投与）を示す。

表 2：生後 6 ヵ月未満の小児患者における体重別の Sephience 経口粉末剤分包入りの推奨用量

用量	**7.5 mg/kg/日**		
年齢	**生後 0 歳以上 6 ヵ月未満**		
体重（kg）	**総用量（mg）**	**分包品の数（250 mg）**	**投与容量（mL）（25 mg/mL）**
2	15	1	0.6
3	22.5	1	0.9
4	30	1	1.2
5	37.5	1	1.5
6	45	1	1.8
7	52.5	1	2.1
8	60	1	2.4
9	67.5	1	2.7
10	75	1	3
11	82.5	1	3.3
12	90	1	3.6
13	97.5	1	3.9
14	105	1	4.2
15	112.5	1	4.5
16	120	1	4.8

表 3：生後 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満の小児患者における体重別の Sephience 経口粉末剤分包入りの推奨用量

用量	**15 mg/kg/日**		
年齢	**生後 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満**		
体重（kg）	**総用量（mg）**	**分包品の数（250 mg）**	**投与容量（mL）（25 mg/mL）**
2	30	1	1.2
3	45	1	1.8
4	60	1	2.4
5	75	1	3
6	90	1	3.6
7	105	1	4.2
8	120	1	4.8
9	135	1	5.4
10	150	1	6
11	165	1	6.6
12	180	1	7.2

用量	15 mg/kg/日		
年齢	生後 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満		
体重（kg）	総用量（mg）	分包品の数（250 mg）	投与容量（mL）（25 mg/mL）
13	195	1	7.8
14	210	1	8.4
15	225	1	9
16	240	1	9.6

表 4：生後 12 ヵ月以上 2 歳未満の小児患者における体重別の Sephience 経口粉末剤分包入りの推奨用量

用量	30 mg/kg/日		
年齢	生後 12 ヵ月以上 2 歳未満		
体重（kg）	総用量（mg）	分包品の数（250 mg）	投与容量（mL）（25 mg/mL）
2	60	1	2.4
3	90	1	3.6
4	120	1	4.8
5	150	1	6
6	180	1	7.2
7	210	1	8.4
8	240	1	9.6
9	270	2	10.8
10	300	2	12
11	330	2	13.2
12	360	2	14.4
13	390	2	15.6
14	420	2	16.8
15	450	2	18
16	480	2	19.2

表 5：2 歳以上の小児患者における体重別の Sephience 経口粉末剤分包入りの推奨用量

用量	60 mg/kg/日		
年齢	2 歳以上		
体重（kg）	総用量（mg）	分包品の数（250 mg）	投与容量（mL）（25 mg/mL）
5	300	2	12
6	360	2	14.4
7	420	2	16.8
8	480	2	19.2
9	540	3	21.6
10	600	3	24
11	660	3	26.4
12	720	3	28.8
13	780	4*	31.2
14	840	4*	33.6
15	900	4*	36
16	960	4*	38.4

* 4 包の 250 mg 分包品の代わりに、1 包の 1000 mg 分包品を、36 mL の水又はリンゴジュースと混合してもよい。この混合物は、表 5 に詳述される投与量に従ってシリンジで投与する。

2 歳以上で体重が 16 kg 以上の患者に対する体重別の Sephience 経口粉末剤分包入りの推奨用量

推奨用量を 60 mg/kg/日とする。
1000 mg 以上の維持用量については、必要に応じて最も近い、250 mg 又は 1000 mg の整数の倍数に四捨五入する。例えば、1251～1374 mg の算出された用量は、1 包の 250 mg の分包及び 1 包の 1000 mg 分包品に相当する 1250 mg に切り下げる。1375～1499 mg の算出された用量は、2 包の 250 mg 分包品及び 1 包の 1000 mg 分包品に相当する 1500 mg に切り上げる。

服用を忘れた場合
服用し忘れた分は、可能な限り速やかに服用すること。翌日は通常の投与スケジュールで再開する。

投与中止

ピボタル第 3 相試験では、血中フェニルアラニン（Phe）濃度の 15%以上の減少という閾値を用いて効果を判定した。
14 日間のセピアプテリンの投与後に血中 Phe 濃度が 15%以上低下しなかった患者については、有効性及び安全性の対照データは得られていない。
PKU 患者に対する効果及び本剤の投与中止の判断は、治療担当医師の裁量とする。

特別な集団

高齢者
65 歳以上の患者における sephience の安全性及び有効性は確立されていない。65 歳以上の患者に処方する際は注意が必要である。

腎機能障害
腎機能障害患者における sephience の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない（5.2 項を参照）。

肝機能障害
肝機能障害患者における sephience の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない（5.2 項を参照）。

小児集団
Sephience の第 3 相試験では、一部の小児患者に低フェニルアラニン血症が発現し、血中 Phe 濃度の低下が複数回認められた患者も含まれていた（4.8 項参照）。

投与方法

経口投与。
体重 1kg あたりの用量（mg/kg）を 1 日 1 回食後に経口投与する。

Sephience 経口粉末剤は、250 mg 又は 1000 mg の各分包品に入っており、水、リンゴジュース、又はリンゴソースやジャムなどの少量の柔らかい食べ物と混合する。

Sephience は長期使用を意図している。

体重 16 kg 未満の患者
Sephience を水又はリンゴジュース（250 mg の分包品 1 包につき 9 mL、1000 mg の分包品 1 包につき 36 mL）と混合し、このうち必要量に相当する分を経口投与シリンジで経口投与する。調製液は、均一になるまで 30 秒以上十分に混合し、塊がなくなり次第、投与シリンジで吸引する。混合後、直ちに投与する。この液体混合物を直ちに投与しない場合、室温（25°C 未満）で保管した場合は 6 時間以内、冷蔵庫（2°C～8°C）で保管した場合は 24 時間以内の投与が可能である。投与前に調製液を 30 秒以上再度混合する。追加の水又はジュース（15 mL 以上）でシリンジをすすぎ、残余物を取り除いて直ちに内容物を飲み込む。

体重 16 kg 以上の患者
Sephience を水又はリンゴジュース（250 mg の分包品 1 包につき 9 mL、1000 mg の分包品 1 包につき 20 mL）若しくは柔らかい食べ物（合計大さじ 2 杯）と混合する。調製液は水又はリンゴジュースと 30 秒以上、柔らかい食べ物と塊がなくなり均一になるまで、60 秒以上十分に混合する。混合後、直ちに投与する。この液体混合物及び柔らかい食べ物との混合物を直ちに投与しない場合、室温（25°C 未満）で保管した場合は 6 時間以内、冷蔵庫（2°C～8°C）で保管した場合は 24 時間以内の投与が可能である。投与前に、液体混合物は 30 秒以上、柔らかい食べ物との混合物は 60 秒以上再度混合する必要がある。追加の水又はジュース（15 mL 以上）で容器をすすぎ、残余物を取り除いて直ちに内容物を飲み込む。

経腸栄養補給チューブによる投与
Sephience 経口粉末は、水との混合後、6 Fr 又は 8 Fr の経腸栄養補給チューブを介して投与することができる。本剤の投与前に、栄養補給チューブに関する製造業者の指示に従うこと。投与前の sephience の調製に関する指示は、6.6 項を参照のこと。

4.3　禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載の添加物に対する過敏症がある患者

4.4　特別な警告及び使用上の注意

食事摂取

Sephience の投与を受ける患者は、医療従事者と連携し、適切な食事性 Phe 摂取量について定期的な臨床評価（血中 Phe 濃度及びチロシン濃度並びに栄養摂取量のモニタリングなど）を受けること。

ジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）阻害剤との併用

セピアプテリンと DHFR 阻害剤（例：トリメトプリム、メトトレキサート、ペメトレキセド、プララトレキサート及びトリメトレキサート）の併用投与では、血中 Phe 濃度のモニタリングをより頻回に行う必要がある（4.5 項参照）。

長期安全性データ

PKU 患者における長期安全性データは限られている（これまでに評価されているセピアプテリンの副作用については 4.8 項を参照）。

作用が知られている添加剤

含量されるナトリウム
本剤の 1 包あたりのナトリウムは 1 mmol（23 mg）未満であり、基本的に「ナトリウムを含有しない」と言える。

含有されるイソマルト
まれな遺伝性疾患であるフルクトース不耐症を有する患者には、本剤を投与しないこと。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

セピアプテリン還元酵素（SR）阻害剤

経口投与したセピアプテリンは、SR 及びカルボニル還元酵素により速やかに吸収され、7,8-ジヒドロビオプテリン（BH2）に迅速かつ広範に変換されて、その後 DHFR により一定方向に BH4 に変換される。SR 阻害剤の併用投与は、カルボニル還元酵素の代償作用により、セピアプテリンの生体内変換に及ぼす影響は最小限であると予測される。SR 欠損症患者では血中 Phe 濃度が正常であったと報告されている。しかしながら、sephience をスルファサラジンやスルファメトキサゾールなどの SR 阻害剤と併用する際は、血中 Phe 濃度について注意し、より頻回にモニタリングすることが推奨される。

DHFR 阻害剤

DHFR は BH2 から BH4 への変換を媒介し、DHFR の阻害により BH4 濃度の低下を招く可能性がある。しかし、排泄経路が複数存在するため、セピアプテリン濃度への影響は最小限であると予測される。セピアプテリンをトリメトプリム、メトトレキサート、ペメトレキセド、プララトレキサート及びトリメトレキサートなどの DHFR 阻害剤と併用投与する場合、血中 Phe 濃度について注意し、より頻繁にモニタリングする必要がある（4.4 項参照）。

血管拡張剤

Sephience と、一酸化窒素（NO）の代謝又は作用に影響を及ぼす医薬品との併用時には注意することが推奨される。これには、従来の NO ドナー［例：グリセリルトリニトラート（GTN）、硝酸イソソルビド（ISDN）、ニトロプルシドナトリウム（SNP）及びモルシドミン］、ホスホジエステラーゼホスホジエステラーゼ 5 型（PDE-5）阻害剤（例：シルデナフィル、バルデナフィル又はタダラフィル）及びミノキシジルが含まれる。動物試験では、BH4 を PDE-5 阻害剤と併用して経口投与したところ、血圧に対する影響は認められなかった。

レボドパ

レボドパの投与を受けている患者に sephience を処方する際は、痙攣の増悪、易興奮性及び易刺激性の増加、痙攣発作、及び痙攣発作の増悪などの神経障害をモニタリングするために注意を払うこと。

4.6　生殖能、妊婦及び授乳婦

妊婦

妊婦でのセピアプテリンの使用に関するデータは限られている。
動物試験では、生殖毒性に関して直接的又は間接的な有害な影響は示されていない（5.3 項を参照）。妊婦を対象としたセピアプテリンを検討する、適切かつ十分に管理された試験は実施されていない。
予防措置として、妊娠中の sephience の使用を避けることが望ましい。

授乳婦

セピアプテリン及びその代謝物がヒト乳汁中に移行するかどうかは分かっていない。新生児／乳児に対するリスクは除外できない。小児に対する授乳のベネフィットと女性に対する療法のベネフィットを考慮して、授乳を中止するかどうか、又は sephience 療法を中止又は中断するかどうかの判断が必要である。

生殖能

ヒト生殖能に対するセピアプテリンの影響に関する臨床試験は実施されていない。動物試験では、生殖能に関して直接的又は間接的な有害な影響は示されていない（5.3 項を参照）。

4.7　運転及び機械操作能力への影響

Sephience の運転能力及び機械操作能力への影響はないか、無視できる程度である。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

以下の表に示すとおり、最も高頻度に発現した副作用は、上気道感染（19.8%）、頭痛（15.3%）、下痢（14.9%）、次いで腹痛（12.2%）、変色便（4.5%）及び低フェニルアラニン血症（2.7%）であった。

副作用の一覧表

Sepiapterin の副作用の選択は、臨床試験のエビデンスに基づいて行われた。以下の表に示す副作用の発現頻度は、PKU 患者を対象とした 2 つのピボタル臨床試験（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験）の統合データに基づいて算出した。これらのデータには、セピアプテリンを最大 60 mg/kg/日で投与を受けた患者 222 例が含まれており、このうち 15 例（6.8%）は 2 歳未満、25 例（11.3%）は 2～6 歳未満、46 例（20.7%）は 6～12 歳未満、55 例（24.8%）は 12～18 歳未満、及び 81 例（36.5%）は 18 歳以上で、投与期間（単位：週）の中央値は 34.286 であった。

以下（表6）に、副作用をMedDRA器官別大分類（SOC）別に記載する。各頻度とも、重篤度の高い順にSOC別に副作用を示している。頻度は、極めて高頻度（1/10以上）、高頻度（1/100以上1/10未満）、低頻度（1/1,000以上1/100未満）、まれ（1/10,000以上1/1000未満）、極めてまれ（1/10,000未満）及び不明（得られたデータから推定不能）と定義する。

表6：副作用

MedDRA 器官別大分類	**頻度**	**副作用**
感染症および寄生虫症	極めて高頻度	上気道感染
神経系障害	極めて高頻度	頭痛
胃腸障害	極めて高頻度	下痢 腹痛*
	高頻度	変色便
代謝および栄養障害	高頻度	低フェニルアラニン血症

* 3 つの MedDRA の基本語：腹痛、上腹部痛、上腹部不快感をグループ化。

小児集団

全体として、PKU の臨床試験では、小児患者におけるセピアプテリンの忍容性は良好であった。小児患者の全年齢群で認められた副作用の頻度、種類及び重症度は、成人で認められたものと一致していた。長期安全性データは限られている。

副作用が疑われる場合の報告
医薬品の承認後、副作用が疑われる場合には報告することが重要である。これにより医薬品のベネフィット／リスクバランスを引き続き監視していくことが可能となる。医療従事者には、国ごとの報告システムにより、副作用が疑われる事象を報告することが求められる。
アイルランド

4.9 過量投与

Sephience の過量投与に対する特定の解毒剤はない。Sephience の過量投与の治療は、バイタルサインのモニタリング及び患者の臨床状態の観察を含む支持療法からなる。

5. 薬理学的特性

5.1 薬理学的特性

薬物療法的分類：その他の消化管及び代謝用製剤、種々の消化管及び代謝用製剤、ATC コード：A16AX28

作用機序

セピアプテリンは、フェニルアラニン水酸化酵素（PAH）の極めて重要な補因子である酵素補因子 BH4 の天然前駆体である。セピアプテリンは、BH4 に非感受性であることが知られている、2 つの薬理学的シャペロン（セピアプテリン及び BH4、それぞれ PAH 変異体に対する独自の結合親和性を有する）として作用し、欠損した PAH 酵素の活性を改善させて、細胞内で高濃度の BH4 をもたらす。セピアプテリンは折り畳みに失敗した PAH 酵素の構造安定性を高め、細胞内 BH4 濃度を増加させることにより、血中 Phe 濃度を効果的に低下させることができる。

臨床的有効性及び安全性

セピアプテリンの有効性は、PKU 患者を対象とした 3 つの臨床試験で評価された。

試験 1（PTC923-MD-003-PKU 試験）は、全年齢の PKU 患者 157 例を対象とした 2 パート、国際共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照臨床試験であった。

当該試験のパート 1 では、14 日間非盲検下でセピアプテリンを投与後、14 日間以上セピアプテリンのウォッシュアウト期間を設け、セピアプテリンに対する効果について検証した。また、被験者の 73.1%（156 例中 114 例）で、セピアプテリンに反応して血中 Phe 濃度が 15%以上低下した。2 歳以上の患者では、sephience の推奨用量は 60 mg/kg/日とされた。

被験者には、普段の食事を変更することなく継続するよう指示が与えられた。
血中 Phe 濃度の 15%以上低下が認められた 2 歳以上の患者を効果ありに分類し、パート 2（N=110）に移行した。パート 1 のウォッシュアウト期間後、セピアプテリンを投与 1 及び 2 週目に 20 mg/kg/日、投与 3 及び 4 週目に 40 mg/kg/日、投与 5 及び 6 週目に 60 mg/kg/日を投与する群（N=56）、又は 6 週間プラセボを投与する群（N=54）のいずれかに患者を均等に無作為割り付けした。パート 1 で血中 Phe 濃度の 30%以上低下が認められた患者を対象に、セピアプテリン投与群のベースラインから投与 5 及び 6 週目までの血中 Phe 濃度の平均変化量をプラセボ群の平均変化量と比較して、主要有効性を評価した。パート 2 では、人口統計学的特性は 2 つの投与群間で適切にバランスがとれていた（表 7）。同意取得時点での年齢の中央値は 14 歳（範囲：2～54 歳）で、人種は主に白人（91.8%）であった。110 例中半数超（65.5%）が出生時に PKU と診断されており、大多数（82.7%）が非古典的 PKU と生化学的に定義された。

表 7：人口統計学的特性及びベースライン特性

	パート 1 の被験者のみ（n=47）	パート 2 の無作為化及び投与を受けた被験者			投与を受けた全被験者（n=157）
		セピアプテリン（N=56）	プラセボ（N=54）	合計（N=110）	
年齢（歳）					
N	47	56	54	110	157
平均値（SD）	18.4 (15.07)	16.5 (11.12)	18.4 (10.65)	17.4 (10.88)	17.7 (12.24)
中央値（最小、最大）	15.0 (1, 61)	13.0 (2, 47)	15.0 (4, 54)	14.0 (2, 54)	14.0 (1, 61)
年齢カテゴリー、n（%）					
1 歳以上 2 歳未満	3 (6.4)	0	0	0	3 (1.9)
2 歳以上 6 歳未満	5 (10.6)	7 (12.5)	3 (5.6)	10 (9.1)	15 (9.6)
6 歳以上 12 歳未満	11 (23.4)	17 (30.4)	12 (22.2)	29 (26.4)	40 (25.5)
12 歳以上 18 歳未満	10 (21.3)	14 (25.0)	19 (35.2)	33 (30.0)	43 (27.4)
18 歳以上	18 (38.3)	18 (32.1)	20 (37.0)	38 (34.5)	56 (35.7)

SD：標準偏差

両投与群間の差は統計学的に有意であった（p<0.0001）（表 8）。

表 8：パート 2 におけるベースラインから投与 5 及び 6 週目までの血中 Phe 濃度の平均変化量（パート 1 でベースラインからの Phe 濃度の低下率が 30%以上であった主要解析対象集団）

	セピアプテリン（N=49）	プラセボ（N=49）	セピアプテリンとプラセボの差	p 値
ベースライン*				
平均値（SD）	646.11 (253.007)	654.04 (261.542)		
投与 5 及び 6 週目**				
平均値（SD）	236.04 (174.942)	637.85 (259.886)		
ベースラインからの平均変化量（μmol/L）	-410.07 (204.442)	-16.19 (198.642)		
ベースラインからの変化量の平均率（%）	-62.8%	1.4%		
ベースラインからの平均変化量の LS 平均推定値				
LS 平均値（SE）	-415.75 (24.066)	-19.88 (24.223)	-395.87 (33.848)	<0.0001
95% CI	(-463.52, -367.97)	(-67.97, 28.21)	(-463.07, -328.66)	

CI：信頼区間、LS：最小二乗、MMRM：繰り返し測定混合効果モデル、Phe：フェニルアラニン、SD：標準偏差、SE：標準誤差

*ベースラインは、パート2における投与1日前及び投与1日目の血中Phe濃度の平均値である。

**血中Phe濃度は、投与5及び6週目の平均値に基づく。

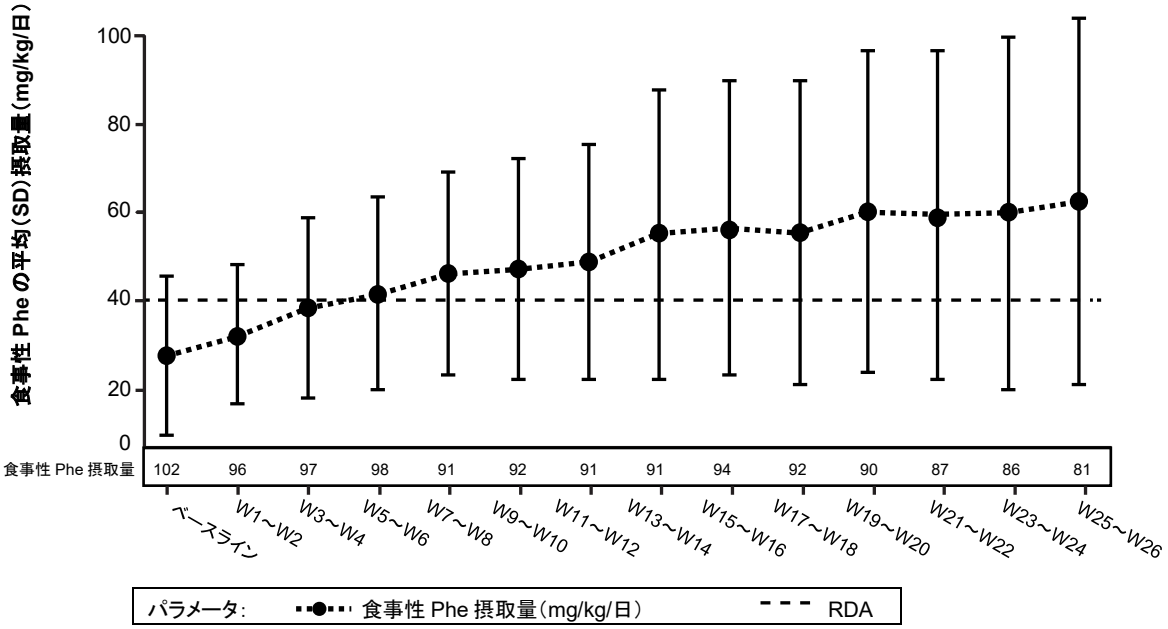
LS平均、標準誤差、信頼区間及びp値は、ベースラインからベースライン後の評価までの血中Phe濃度の変化量を反応変数とし、治療、ベースラインの血中Phe濃度、ベースラインのPhe値層、来院及び治療と来院の交互作用を固定効果としたMMRMから得た。

古典的 PKU（cPKU）患者集団でも同様の反応が認められ、投与 6 週目時点での血中 Phe 濃度は、セピアプテリン投与群（n=6）で 69%低下したのに対し、プラセボ投与群（n=9）では 3%上昇した。

試験 2（PKU-002 試験）は、PKU 患者を対象にセピアプテリン懸濁用粉末を検討する第 2 相、無作為化、二重クロスオーバー、非盲検、実薬対照、概念実証試験であった。
当該試験は、各群 4 例の 6 つの連続群（計 24 例）で構成された。各連続群は、セピアプテリン 60 mg/kg/日、セピアプテリン 20 mg/kg/日及びサプロプテリン塩酸塩 20 mg/kg/日を無作為な順で 7 日間投与する群に無作為割り付けされ、各投与後 7 日間のウォッシュアウト期間が設けられた。予備的有効性は、血中 Phe 濃度の低下により評価した。主要有効性の週平均解析の結果から、セピアプテリンの投与により、血中 Phe 濃度がベースラインと比較して低下し、全投与群（N=24）で統計学的に有意であることが示された。サプロプテリン 20 mg/kg/日の投与を受けた患者と比較して、セピアプテリンの投与を受けた患者では用量に関わらず、血漿中 Phe 濃度の 10%、20%及び 30%以上の低下が認められた割合が高かった。サプロプテリン 20 mg/kg/日と比較して、セピアプテリン 60 mg/kg/日の投与を受けた患者では、血漿中 Phe 濃度が正常化（120 µmol/L 未満）に達し、血中 Phe 濃度が目標範囲内（360 µmol/L 以下）に収まった割合が高かった。cPKU 患者では、セピアプテリン（60 mg/kg/日）の投与により、ベースラインと比較して血中 Phe 濃度が有意に低下した。

試験 3（PTC923-MD-004-PKU 試験）は、PKU 患者を対象にセピアプテリンの長期投与中の安全性及び食事性 Phe 耐性を評価する、進行中の第 3 相、多施設共同、非盲検臨床試験である。169 例がセピアプテリンの投与を受けており、生後 0～6 ヵ月未満には 7.5 mg/kg/日、6～12 ヵ月未満には 15 mg/kg/日、12 ヵ月～2 歳未満には 30 mg/kg/日、又は 2 歳以上には 60 mg/kg/日が投与された。中間データでは、セピアプテリンの 1 日 1 回投与は、360 µmol/L 未満の Phe 濃度を維持しながら、1 日平均 Phe 摂取量（ベースライン時点では 27.6 mg/kg/日、投与 26 週目時点では 62.5 mg/kg/日）の約 2.3 倍の増加と関連することが示されている。被験者の大半は血中 Phe 濃度が 15%（被験者の 76.7%）又は 30%（被験者の 67.4%）以上低下した（図 1）。

図 1：食事性 Phe 耐性評価中の経時的な食事性 Phe の平均（SD）摂取量（食事性 Phe 耐性解析対象集団）



Phe：フェニルアラニン、PKU：フェニルケトン尿症、RDA：1 日当たりの推奨許容量、SD：標準偏差、W：週
注：ベースラインは、投与 1 ヵ月目時点の食事性 Phe の 1 日平均摂取量（mg/kg/日）と定義する。RDA は 0.8 g タンパク質/kg であり、Phe の約 40 mg/kg/日に相当する。血中 Phe 濃度のベースラインは、評価前の期間である投与 1～2 目の平均値である。タンパク質 1 g は、約 50 mg の Phe に相当する。

これらのデータから、セピアプテリンを投与することにより、PKU 患者が遵守しなければならない高度制限食を自由にできる可能性が示唆される。

合成 BH4 に対するアレルギー又は副作用の既往歴がある被験者は、臨床試験から除外された。

欧州医薬品庁は、HPA において、小児患者集団の 1 つ以上のサブセットを対象とした sephience 試験の結果を提出する義務を猶予している（小児への使用に関する情報は 4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態特性

吸収

経口投与後、セピアプテリンは速やかに吸収され、約 1～3 時間後に最高血漿中濃度となり、速やかに（通常は 12 時間後までに）定量限界未満（0.75 ng/mL）に低下する。セピアプテリン 60 mg/kg/日を高脂肪・高カロリー食の摂取とともに 7 日間投与したところ、セピアプテリンの最高血漿中濃度（C_{max}）は、約 2.80 ng/mL であった。反復投与後にセピアプテリンの蓄積は認められなかった。

血漿中セピアプテリンは広範に代謝され、薬理活性のある代謝物 BH4 が生成される。BH4 の見かけの終末相半減期は約 5 時間である。BH4 の C_{max} 及び投与後 0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）はいずれも用量に伴って増加したが、セピアプテリンの用量が 20 mg/kg を超えた場合、用量比例性を下回った。セピアプテリンを 60 mg/kg まで 7 日間反復投与したとき、BH4 の蓄積は認められなかった。

食事の影響
セピアプテリンを 20～60 mg/kg の用量範囲の低脂肪・低カロリー食と投与したところ、BH4 の曝露量は空腹時の投与と比較して、C_{max} が 1.69～1.72 倍、$AUC_{0\text{-}24h}$ が 1.62～1.73 倍高かった。セピアプテリンを高脂肪・高カロリー食と投与したところ、BH4 の曝露量は空腹時の投与と比較して、C_{max} が 2.21～2.26 倍、$AUC_{0\text{-}24h}$ が 2.51～2.84 倍高かった。

セピアプテリンは、毎日同じ時刻であれば食事とともに服用することができる。

分布

セピアプテリン又は BH4 の血漿タンパク質への結合は低く、血漿中のセピアプテリン及び BH4 の大半は薬理効果を発揮しない。*In vitro* 試験では、0.1%ジチオスレイトールの存在下で、0.1～10 μM の濃度範囲で、セピアプテリンは血漿タンパク質に結合することが示されている（平均 15.4%）。BH4 は 0.5% β-メルカプトエタノールの存在下、ヒト血漿中タンパク質に 41.3%（2 μM）、33.0%（5 μM）及び 24.1%（15 μM）結合した。

健康被験者では、セピアプテリンの反復経口投与後、脳脊髄液中に BH4 濃度の上昇が認められた。

生体内変換

セピアプテリンは、SR／カルボニル還元酵素及び DHFR の 2 段階一方向プロセスによって代謝され、BH4 が生成される。BH4 の代謝は、PAH、チロシン水酸化酵素、トリプトファン水酸化酵素、アルキルグリセロールモノオキシゲナーゼ、一酸化窒素合成酵素などの芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素として作用しながら酸化される内因性 BH4 と同じ経路に従うと推定され、4α-ヒドロキシ-テトラヒドロビオプテリン及びキノノイドジヒドロビオプテリンなどの一部の代謝物は、プテリン-4α-カルビノールアミンデヒドラターゼ及びジヒドロプテリジン還元酵素の媒介により BH4 を再生するために再利用される可能性がある。

ヒトに ^{14}C-セピアプテリンを単回経口投与後、セピアプテリンの広範な代謝が認められた。主な代謝経路は、酸化／脱水素化、還元／酸化、酸化的脱アミノ化、脱水、側鎖開裂、メチル化などがあり、単独又は組み合わせて認められた。

排泄

健康なヒト被験者に経口投与後、セピアプテリンは広範に代謝され、代謝物は主に糞便中に排泄された。血漿中セピアプテリンは C_{max} 後に急速に減少し、概して投与後 12 時間までに定量限界未満となった。血漿中 BH4 は、C_{max} 後に単一指数関数的に減少した。終末相半減期は約 5 時間であった。

成人健康被験者に ^{14}C-セピアプテリンを単回経口投与したところ、投与した放射能の平均 6.71%が尿中、26.18%が糞便中に回収され、240 時間までに計 32.9%が回収された。これらの放射能の大半は投与後 48 時間以内に回収された（28.2%）。^{14}C-セピアプテリン由来の放射能の総腎クリアランスは 1.54 L/時（25.6 mL/分）であった。ヒト腸内微生物叢を用いた *in vitro* 試験において、消化管におけるセピアプテリンからの揮発性代謝物の形成が確認された。

特別な集団

年齢
第 3 相臨床試験では、全ての年齢の PKU 患者を組み入れた。クリアランス及び分布容積に対するアロメトリックな作用を除き、母集団 PK 試験ではこれら以外の年齢への影響は特定されなかった。

民族及び人種
アジア人被験者では、BH4 への曝露量が高かった。日本人の民族性ブリッジング試験では、20～60 mg/kg の用量範囲で、外国人被験者と比較して、日本人被験者では BH4 の $AUC_{0\text{-last}}$ が 10%～24%高く、C_{max} が 14%～29%高かった。

腎機能障害
腎機能障害患者におけるセピアプテリンの PK 及び安全性は研究されていない。

肝機能障害
肝機能障害患者におけるセピアプテリンの PK 及び安全性は研究されていない。

薬物相互作用

In vitro 試験
In vitro 試験から、セピアプテリン及び BH4 が CYP450 を介した代謝に関与する可能性は低いことが示されている。
In vitro では、セピアプテリンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4 を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4 を誘導しなかった。

in vivo 試験
健康被験者では、セピアプテリン（20 mg/kg）と乳癌耐性タンパク質（BCRP）阻害剤であるクルクミン（2 g）の単回投与の併用したところ、BH4 の曝露量がわずかに増加した。セピアプテリンをクルクミンと併用投与したときの BH4 の Cmax 及び投与後 0 時間から最後に定量化できる測定までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-last}}$）の全体的な推定幾何平均比（GMR）（90% CI）は、セピアプテリン単独投与時と比較してそれぞれ 1.24（1.15～1.33）及び 1.20（1.13～1.28）であった。このわずかな増加は、臨床的に意義のある増加ではないと考えられる。

セピアプテリンを最大治療用量の 60 mg/kg で、BCRP 基質であるロスバスタチン（10 mg）と併用投与したところ、ロスバスタチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。ロスバスタチンとセピアプテリンを併用投与した際のロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の全体的な推定

GMR（90% CI）は、ロスバスタチン単剤投与と比較してそれぞれ 1.13（1.00～1.28）及び 1.02（0.93～1.13）であった。

5.3　非臨床安全性データ

安全性薬理、遺伝毒性、がん原性の可能性及び生殖能及び発達に対する毒性に関する従来の試験から得られた非臨床データでは、ヒトに特別な危険は認められない。

ラットでは、反復経口投与後、セピアプテリンに関連する腎尿細管の変性／再生、間質性炎症、及び乳頭集合管の結晶沈着の結果として線維化が認められた。4 週間の回復期間後、これらの所見は一部可逆的であり、ヒトにおける最大推奨用量（MRHD）での臨床 BH4 曝露量の 2 倍の BH4 曝露量で、腎毒性は認められなかった。

6.　薬剤特性

6.1　添加剤一覧

結晶セルロース（E460）
イソマルト（E953）
マンニトール（E421）
クロスカルメロースナトリウム（E468）
キサンタンガム（E415）
軽質無水ケイ酸（Silica colloidal anhydrous 又は colloidal silicon dioxide）（E551）
スクラロース（E955）
ステアリン酸マグネシウム（E470）

6.2　配合禁忌

該当なし。

6.3　有効期間

2 年

<u>溶解後</u>

溶解後の薬剤は、速やかに投与すること。溶解後の溶液は、冷蔵（2°C～8°C）で保管する場合は 24 時間以内、25°C 未満では 6 時間以内に投与しない場合、廃棄すること。

6.4　貯法上の留意点

本剤は、温度保管条件について特別な要件を必要としない。

遮光のため元の包装に入れて保管する。

本剤溶解後の保存条件は、6.3 項を参照のこと。

6.5　容器・包装単位

ヒートシール性ラミネートアルミホイル分包品：

ポリエチレンテレフタレート、白色押出ポリエチレン（ポリエステル／ホイル結合）、アルミホイル（湿気バリア）及びヒートシール性アイオノマー樹脂（接着）。

各箱には 30 単位用量分の分包品が入っている。

6.6　廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

廃棄に関する特別な要件はない。

未使用の薬剤や廃棄物は地域の規制に従って処分すること。

経腸栄養補給チューブによる投与手順

1）投与前に経腸栄養補給チューブ（サイズ 6 Fr 又は 8 Fr）に閉塞がないことを確認する。
2）経腸栄養補給チューブを 10 mL の水でフラッシュする。
3）混合後 30 分以内に、必要な用量の sephience 経口粉末剤を投与する（4.2 項を参照）。
4）経腸栄養補給チューブを 5 mL（6 Fr チューブ）又は 15 mL（8 Fr チューブ）以上の水でフラッシュし、これを投与する。

本剤はシリコン及びポリウレタン製経腸栄養補給チューブとの使用に適合する。

7.　販売承認取得者

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson’s Quay
Dublin 2, D02 NA07
Ireland

8.　販売承認番号

9.　初回承認日／承認更新日

初回承認日: 2025 年 6 月 19 日

10.　本文改訂日

2025 年 6 月
本医薬品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイトで閲覧できる：
https://www.ema.europa.eu.

付録 II

A. バッチ出荷を担当する製造業者

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

C. 販売承認のその他の条件及び要件

D. 薬剤の安全かつ効果的な使用に関する条件又は制限

A. バッチ出荷を担当する製造業者

バッチ出荷を担当する製造業者の名称及び所在地

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, D02 NA07
Ireland

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

制限付き処方箋薬の対象となる薬剤（付録 I：製品特性概要、4.2 項を参照）。

C. 販売承認のその他の条件及び要件

定期的安全性最新報告（PSUR）

本剤に関する PSUR の提出要件は、指令 2001/83/EC の第 107c（7）条に従い、欧州参照日一覧（EURD 一覧）に規定されており、以降は欧州医薬品庁のウェブポータルに掲載される最新版に規定される。

販売承認取得者（MAH）は、承認後 6 ヵ月以内に本製品の最初の PSUR を提出する。

D. 薬剤の安全かつ効果的な使用に関する条件又は制限

リスクマネジメントプラン（RMP）

販売承認取得者（MAH）は、販売承認のモジュール 1.8.2 で提示された合意済みの RMP 及び合意済みのその後の RMP の更新に詳述された必要な医薬品安全性監視活動及び介入を実施する。

最新の RMP を提出すること：
欧州医薬品庁の要請時点
特に、ベネフィット／リスクプロファイルの重大な変更につながる可能性のある新たな情報を受領した場合、又は重要な（医薬品安全性監視又はリスク最小化）マイルストーンに到達した場合など、リスクマネジメントシステムが変更された場合に随時

付録 III

包装ラベル及び添付文書

A. 包装ラベル

製品外装に表示する項目

外箱

1. 医薬品の名称

Sephience 250 mg 経口粉末剤分包入り
セピアプテリン

2. 有効成分に関する記載

1 包中にセピアプテリン 250 mg を含有する。

3. 添加剤一覧

イソマルト（E953）を含有する。詳細については、添付文書を参照のこと。

4. 剤形及び包装単位

経口粉末剤
30 包

5. 用法及び投与経路

使用前に添付文書を読むこと。
経口投与。

6. 特別な警告：小児の目及び手の届かない場所に保管

小児の目及び手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告（必要な場合）

8. 使用期限

使用期限:

薬剤は溶解後、直ちに投与すること。冷蔵（2°C～8°C）の場合は 24 時間以内、25°C 未満での保管では 6 時間以内に使用しない場合、混合物を廃棄すること。

9. 特別な貯法

遮光のため元の包装に入れて保管する。

10.　未使用製品及び使用済み製品の廃棄に関する特別な注意事項（該当する場合）

11.　販売承認取得者の名称及び所在地

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson’s Quay
Dublin 2, D02 NA07
Ireland

12.　製造販売承認番号

EU/1/25/1939/001

13.　ロット番号

ロット:

14.　製品区分

15.　使用上の注意

16.　点字情報

Sephience 250 mg

17.　固有識別子 – 二次元バーコード

固有識別子が付加された二次元バーコードが含まれる。

18.　固有識別子 - 目視可能データ

PC
SN
NN

直接の容器に最低限表示する項目

アルミニウム分包

1. 医薬品の名称及び投与経路

Sephience 250 mg 経口粉末剤分包入り
セピアプテリン
経口投与

2. 投与方法

3. 使用期限

使用期限：

4. ロット番号

ロット：

5. 重量、容量又は単位当たりの含有量

250 mg

6. その他

製品外装に表示する項目

外箱

1. 医薬品の名称

Sephience 1000 mg 経口粉末剤分包入り
セピアプテリン

2. 有効成分に関する記載

1 包中にセピアプテリン 1000 mg を含有する。

3. 添加剤一覧

イソマルト（E953）を含有する。詳細については、添付文書を参照のこと。

4. 剤形及び包装単位

経口粉末剤
30 包

5. 用法及び投与経路

使用前に添付文書を読むこと。
経口投与。

6. 特別な警告：小児の目及び手の届かない場所に保管

小児の目及び手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告（必要な場合）

8. 使用期限

使用期限：

薬剤は溶解後、直ちに投与すること。冷蔵（2°C～8°C）の場合は 24 時間以内、25°C 未満での保管では 6 時間以内に使用しない場合、混合物を廃棄すること。

9. 特別な貯法

遮光のため元の包装に入れて保管する。

10.　未使用製品及び使用済み製品の廃棄に関する特別な注意事項（該当する場合）

11.　販売承認取得者の名称及び所在地

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson’s Quay
Dublin 2, D02 NA07
Ireland

12.　販売承認番号

EU/1/25/1939/002

13.　ロット番号

ロット：

14.　製品区分

15.　使用上の注意

16.　点字情報

Sephience 1000 mg

17.　固有識別子 – 二次元バーコード

固有識別子が付加された二次元バーコードが含まれる。

18.　固有識別子 - 目視可能データ

PC
SN
NN

直接の容器に最低限表示する項目

アルミニウム分包

1. 医薬品の名称及び投与経路

Sephience 1000 mg 経口粉末剤分包入り
セピアプテリン
経口投与

2. 投与方法

3. 使用期限

使用期限：

4. ロット番号

ロット：

5. 重量、容量又は単位当たりの含有量

1,000 mg

6. その他

B. 添付文書

添付文書：患者向け情報

Sephience 250 mg 経口粉末剤分包入り
Sephience 1000 mg 経口粉末剤分包入り
セピアプテリン

▼本医薬品は追加モニタリングの対象となっています。本文書では新たな安全性情報を簡潔に確認できます。副作用が発現した場合、報告してもらうことでその情報が役に立ちます。副作用の報告方法については 4 項の末尾を参照してください。

この添付文書にはあなたにとって重要な情報が記載されているので、この薬の使用を開始する前によくお読みください。
いつでも読めるように、この文書を保管してください。
わからないことがある場合は、担当医師又は薬剤師に相談してください。
この薬はあなたにのみ処方されています。他の人に渡さないでください。病気の徴候があなたと同じであっても、他の人に害を及ぼす可能性があります。
副作用が生じた場合は、担当医師又は薬剤師にお伝えください。なお、この文書に記載されていない副作用が生じることもあります。4 項を参照してください。

本文書の内容

1. Sephience の成分と効能
2. 使用前の注意
3. 用法・用量
4. 起こりうる副作用
5. 保管方法
6. 包装及びその他の情報

1. Sephience の成分と効能

Sephience は有効成分であるセピアプテリンを含有しています。これは補因子である BH4 の生成に必要な天然起源物質の人工合成したものです。これは、体内の特定の酵素（タンパク質）がアミノ酸 Phe をチロシンに分解するために必要なものです。

Sephience は、年齢を問わずフェニルケトン尿症（PKU）の患者さんの高フェニルアラニン血症（血中 Phe 濃度が高い）の治療に用いられます。私たちの身体は食物中のタンパク質をアミノ酸に分解します。PKU は、アミノ酸の Phe を分解できない遺伝性疾患で、Phe が血液や脳に蓄積し、有害となる可能性があります。

セピアプテリンは、体内の Phe の分解を助け、血中の有害なフェニルアラニンの過剰量を減らすことができます。

2. 使用前の注意

以下に該当する場合、Sephience を使用しないでください
- セピアプテリン又はその他の本剤の成分に対しアレルギー反応を起こしたことがある場合（成分は 6 項に一覧表示します）。

警告及び使用上の注意
Sephience の服用前に、医師又は薬剤師に相談してください。

Sephience の投与を受ける場合、担当医師又は看護師が定期的に血液検査を行い、Phe 濃度を確認します。

PKU 患者における長期安全性データは限られています（これまでに評価されている sephience の副作用については、4 項を参照してください）。

その他の薬剤と sephience
他の薬剤を現在服用している、最近服用したことがある、又は服用したかもしれない場合は、担当医師又は薬剤師に伝えてください。**特に**、抗生物質、免疫抑制剤及び抗がん薬を含む「ジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）阻害剤」と呼ばれる薬（例：トリメトプリム、メトトレキサート、ペメトレキセド、プララトレキサート、トリメトレキサートなど）、血管拡張を引き起こす薬剤［グリセリルトリニトラート（GTN）、硝酸イソソルビド（ISDN）、ニトロプルシドナトリウム（SNP）、モルシドミン、ミノキシジルなど］、又はレボドパ（パーキンソン病の治療に使用されます）を使用している場合は、担当医師にお知らせください。これらの薬を使用すると、より頻繁に血液のモニタリングが必要となる場合があります。

妊娠、授乳及び生殖能
妊娠中又は授乳中である場合や、妊娠している可能性がある、若しくは妊娠を計画している場合、本剤の投与開始前に担当医師から助言を受けてください。予防措置として、妊娠中又は授乳中の場合は、セピアプテリンの使用を避けることが推奨されます。

Sephience による生殖能への影響はないと考えられています。

自動車の運転及び機械の操作
Sephience による運転及び機械操作能力への影響はないと考えられています。

Sephience に含有されるナトリウム
本剤の 1 包あたりのナトリウムは 1 mmol（23 mg）未満で、基本的に「ナトリウムを含有しない」と言えます。

Sephience には、イソマルト（E953）が含まれています。
担当医師から、あなたは一部の糖に対する不耐症であると知らされている場合、本剤を服用する前に担当医師に連絡してください。

3. 用法・用量

必ず担当医師の指示通りにこの薬を服用してください。わからない場合は、担当医師に確認してください。

Sephience は粉末で用意され、水又はリンゴジュースなどの液体、若しくはその他の柔らかい食物などに溶かして服用できます。溶かした後に、混合物は口から投与されます。本剤は経腸栄養補給チューブを使って投与することも可能です。

Sephience の投与量
投与量はあなたの年齢と体重（kg）によって異なり、あなた（又はお子様）に処方する担当医師が算出します。計算した用量に基づき、担当医師が 1 日何包服用すべきか、お伝えします。

推奨用量は以下のとおりとします。

2 歳未満の小児

生後 6 ヵ月未満：体重 1kg 当たり 7.5 mg を 1 日 1 回
生後 6～12 ヵ月：体重 1kg 当たり 15 mg を 1 日 1 回
生後 12～24 ヵ月：体重 1kg 当たり 30 mg を 1 日 1 回

成人及び 2 歳以上の小児
推奨用量は体重 1kg 当たり 60 mg を 1 日 1 回とします。

Sephience の投与方法
Sephience は、水，リンゴジュース、又はリンゴソースやジャムなどの柔らかい食べ物と混合して服用できます。投与量は年齢及び体重に基づきます。担当医師は以下について伝えます。
使用する分包品の用量（250 mg 又は 1000 mg）
Sephience に添加する水、リンゴジュース又は柔らかい食べ物の量
処方された用量に必要な投与量
必要に応じて、腸内栄養補給チューブを介して sephience を投与してもよい。この投与方法の詳細については、担当医師、薬剤師又は看護師にお尋ねください。

年齢及び体重に基づき、4 つの投与グループがあります。
1. 生後 12 ヵ月未満で体重が 16 kg 以下の乳児（表 1 を参照）
この薬は、処方された用量に従って、担当医師の指示通りに服用してください。
この投与群の患者さんには、**1** 包使用されます。
Sephience 経口粉末剤分包品を開封する前に、分包品を振るか、硬い表面に軽く打ち付けて、粉末を確実に底面に集めるようにします。
Sephience 経口粉末分包品を慎重に破るか、又は分包の上部を切ります。
250 mg の分包品 **1 つ**を **9 mL** の水又はリンゴジュースと混合します。
混合物に塊がなくなるまで、30 秒以上十分に混合します。
混合後、直ちに混合物を投与します。直ちに投与しない場合は、冷蔵庫（2～8°C）で最長 24 時間、25°C 未満で 6 時間保管することができます。
直ちに投与しなかった場合は、投与直前に、混合物を再度 30 秒以上、又は混合物に塊がなくなるまで、混合する必要があります。
シリンジ又は経腸栄養補給チューブを使用して、必要な用量（表 1 を参照）を口に投与します。
余分な水又はリンゴジュース（15 mL 以上）でシリンジをすすいで飲み込み、確実に全量を服用します。

表 1：生後 12 ヵ月未満の乳児の体重別の用量の算出方法

体重（kg）	**用量：7.5 mg/kg/日**		**用量：15 mg/kg/日**	
	年齢：生後 0～6 ヵ月未満		**年齢：生後 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満**	
	使用する 250 mg の分包品の数	**投与容量（mL）**	**使用する 250 mg の分包品の数**	**投与容量（mL）**
2	1	0.6	1	1.2
3	1	0.9	1	1.8
4	1	1.2	1	2.4
5	1	1.5	1	3
6	1	1.8	1	3.6
7	1	2.1	1	4.2
8	1	2.4	1	4.8
9	1	2.7	1	5.4
10	1	3	1	6
11	1	3.3	1	6.6
12	1	3.6	1	7.2

13	1	3.9	1	7.8
14	1	4.2	1	8.4
15	1	4.5	1	9
16	1	4.8	1	9.6

2. 生後 12 ヵ月以上 2 歳未満で体重が 16 kg 以下の小児（表 2 を参照）
この薬は、処方された用量に従って、担当医師の指示通りに服用してください。
Sephience 経口粉末剤分包品を開封する前に、薬を振る又は硬い表面を指ではじいて、粉末が底面にあることを確認します。
Sephience 経口粉末分包品を慎重に破るか、又は分包の上部を切ります。
250 mg の各分包品（表 2 を参照）を **9 mL** の水又はリンゴジュースと混合します。複数の分包の使用が推奨される場合、分包を対応する量の水又はリンゴジュースと混合することができます（例：250 mg の分包品 2 つを、18 mL の水又はリンゴジュースと混合）。
混合物に塊がなくなるまで、少なくとも 30 秒以上十分に混合します。
混合後、直ちに投与します。直ちに投与しない場合は、冷蔵（2～8°C）で最長 24 時間、25°C 未満で 6 時間保管することができます。
直ちに投与しなかった場合は、投与直前に、混合物を再度 30 秒以上、又は混合物に塊がなくなるまで、混合する必要があります。
シリンジ又は経腸栄養補給チューブを使用して、必要な用量（表 2 を参照）を口に投与します。
余分な水又はリンゴジュース（15 mL 以上）でシリンジをすすいで飲み込み、確実に全量を服用します。

表 2：生後 12 ヵ月以上 2 歳未満の乳児の体重別の用量の算出方法

体重（kg）	**用量：30 mg/kg/日**	
	年齢：12 ヵ月以上 2 歳未満	
	250 mg の分包品の数	**投与容量（mL）**
2	1	2.4
3	1	3.6
4	1	4.8
5	1	6
6	1	7.2
7	1	8.4
8	1	9.6
9	2	10.8
10	2	12
11	2	13.2
12	2	14.4
13	2	15.6
14	2	16.8
15	2	18
16	2	19.2

3. 2 歳以上で体重が 16 kg 以下の小児（表 3 を参照）
この薬は、処方された用量に従って、担当医師の指示通りに服用してください。
Sephience 経口粉末剤分包品を開封する前に、薬を振る又は硬い表面を指ではじいて、粉末が底面にあることを確認します。
Sephience 経口粉末分包品を慎重に破る／又は分包の上部を切ります。
250 mg の各分包品（表 3 を参照）を **9 mL** の水又はリンゴジュースと混合します。分包は、対応する量の水又はリンゴジュースと混合することができます（例：250 mg の分包品 2 つを、18 mL の水又はリンゴジュースと混合）。
混合物に塊がなくなるまで、少なくとも 30 秒以上十分に混合します。

混合後、直ちに投与します。直ちに投与しない場合は、冷蔵（2～8°C）で最長 24 時間、25°C 未満で 6 時間以内保管することができます。
直ちに投与しなかった場合は、投与直前に、混合物を再度 30 秒以上、又は混合物に塊がなくなるまで、混合する必要があります。
シリンジ又は経腸栄養補給チューブを使用して、必要な用量（表 3 を参照）を口に投与します。
余分な水又はリンゴジュース（15 mL 以上）でシリンジをすすいで飲み込み、確実に全量を服用します。

表 3：2 歳以上で体重が 16 kg 以下の患者の用量の算出方法

体重（kg）	**用量：60 mg/kg/日**	
	年齢：2 歳以上	
	250 mg の分包品の数	**投与容量（mL）**
5	2	12
6	2	14.4
7	2	16.8
8	2	19.2
9	3	21.6
10	3	24
11	3	26.4
12	3	28.8
13	4*	31.2
14	4*	33.6
15	4*	36
16	4*	38.4

* 250 mg 分包品 4 つの代わりに、1000 mg 分包品 1 つを、36 mL の水又はリンゴジュースと混合してもかまいません。この混合物は、表 3 に詳しく記載される容量に従ってシリンジで投与します。

4. 2 歳以上で体重が 16 kg 以上の患者（表 4 を参照）
この薬は、処方された用量に従って、担当医師の指示通りに服用してください。
Sephience 経口粉末剤分包品を開封する前に、薬を振る又は硬い表面を指ではじいて、粉末が底面にあることを確認します。
Sephience 経口粉末分包品を慎重に破る／又は分包の上部を切ります。
各分包品（表 4 を参照）を水又はリンゴジュース（250 mg の分包 1 つにつき 9 mL、1000 mg の分包 1 つにつき 20 mL）若しくは大さじ 2 杯のリンゴソース又はジャムと混合します。複数の分包の使用が推奨される場合、分包を対応する量の水又はリンゴジュースと混合することができます（例：250 mg の分包品 1 つを、9 mL の水又はリンゴジュースと混合し、1000 mg の分包品 1 つを、20 mL の水又はリンゴジュースと混合）。
水又はリンゴジュースを使用する場合、混合物に塊がなくなるまで、少なくとも 30 秒以上十分に混合します。
リンゴソース又はジャムを使用する場合は、混合物に塊がなくなるまで、少なくとも 60 秒以上十分に混合します。
混合後、直ちに投与します。直ちに投与しない場合は、冷蔵（2～8°C）で最長 24 時間、25°C 未満で 6 時間以内保管することができます。
直ちに投与しなかった場合、混合物を上記のとおり、投与直前に、再度 30 秒以上又は 60 秒以上混合する必要があります。
ガラス又はプラスチック製のカップを用いて必要な用量（表 4 を参照）を飲むか、又は必要な用量を経腸栄養補給チューブで口から投与します。
余分な水又はリンゴジュース（15 mL 以上）で容器をすすいで飲み込み、確実に全量を服用します。

表 4：2 歳以上で体重が 16 kg 以上の患者の用量に必要な投与量の算出方法

250 mg の分包品の数	**1000 mg の分包品の数**	**加える水又はリンゴジュースの容量（mL）**
0	1	20
1	1	29
2	1	38
3	1	47
0	2	40
1	2	49
2	2	58
3	2	67
0	3	60
1	3	69
2	3	78
3	3	87
0	4	80
1	4	89
2	4	98
3	4	107
0	5	100
1	5	109
2	5	118
3	5	127
0	6	120

Sephience の服用を忘れた場合
正しい時間に服用し忘れた場合は、同日思い出した時点又は通常どおり翌日に服用してください。

服用し忘れた分を補うために 2 回分を服用**しないでください**。

Sephience の服用を中止した場合
血中のフェニルアラニン濃度が上昇する可能性があるため、担当医師との事前相談なしに Sephience の服用を中止**しないでください**。

本剤の使用に関して、わからないことがあれば、担当医師又は薬剤師に相談してください。

4. 起こりうる副作用

本剤は他の薬と同様に副作用が出る場合がありますが、誰もが発現するわけではありません。

非常によく見られる副作用（10 人中 1 人以上の割合で発現する可能性があります）：
上気道（鼻及び喉）感染
頭痛
下痢
腹痛（お腹の痛み）

よく見られる副作用（10 人中 1 人以下の割合で発現する可能性があります）：
通常とは異なる色の便
血液中のフェニルアラニン（必須アミノ酸の 1 つ）濃度の低下

副作用の報告
副作用が生じた場合は、担当医師又は薬剤師にお伝えください。なお、この文書に記載されていない副作用が生じることもあります。国ごとの報告システムから副作用を直接報告することも可能です。

Ireland
HPRA Pharmacovigilance
Website: www.hpra.ie

副作用の報告は、本剤の安全性に関する更なる情報の提供に役立ちます。

5. 保管方法

小児の目及び手の届かない場所に保管すること。

分包品及び箱の使用期限に記載の期限を過ぎて使用しないこと。使用期限は、記載されている月の最終日となります。

本剤に必要な特別な温度保管条件はありません。

遮光のため元の包装に入れて保管してください。

本剤は混合後、直ちに服用してください。直ちに服用しない場合、混合物は冷蔵（2～8°C）で最長 24 時間、25°C 未満で 6 時間以内保管することができます。

いかなる医薬品も廃水又は家庭廃水として廃棄しないこと。環境保護のため、使用不要となった薬剤を廃棄する方法は薬剤師に尋ねてください。

6. 包装及びその他の情報

Sephience に含有されている成分
有効成分としてセピアプテリンを含有します。各分包品は、250 mg 又は 1000 mg のセピアプテリンを含みます。
残りの成分は、微結晶セルロース（E460）、イソマルト（E953）、マンニトール（E421）、クロスカルメロースナトリウム（E468）、キサンタンガム（E415）、軽質無水ケイ酸（E551）、スクラロース（E955）及びステアリン酸マグネシウム（E470）です。イソマルト（E953）及びナトリウムの詳細については、2 項を参照してください。

Sephience の外観とパックの内容物
経口用粉末は黄色～橙色です。
粉末は、250 mg 又は 1000 mg のセピアプテリンを含有する分包品に充填されます。

Sephience は、250 mg 又は 1,000 mg の 30 包が入った箱で用意されます。

販売承認取得者及び製造業者
PTC Therapeutics International Limited
Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson’s Quay
Dublin 2, D02 NA07
Ireland

本剤に関する情報は、販売承認取得者の現地営業所にお問い合わせください：

AT、BE、BG、CY、CZ、DK、DE、EE、EL、ES、HR、HU、IE、IS、IT、LT、LU、LV、MT、NL、NO、PL、PT、RO、SI、SK、FI、SE
PTC Therapeutics International Ltd. (Ireland)
Tel: +353 (0)1 447 5165
medinfo@ptcbio.com

FR
PTC Therapeutics France
Tél：+33(0)1 76 70 10 01
medinfo@ptcbio.com

本文書の最終改訂は 06/2025 です。

その他の情報源

本剤に関する詳細情報は，欧州医薬品庁のウェブサイトでも閲覧できます：https://www.ema.europa.eu。まれな疾患や治療に関する他のウェブサイトへのリンクもあります。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use SEPHIENCE safely and effectively. See full prescribing information for SEPHIENCE.

SEPHIENCE (sepiapterin) oral powder
Initial U.S. Approval: 2025

----------INDICATIONS AND USAGE----------
SEPHIENCE is a phenylalanine hydroxylase (PAH) activator indicated for the treatment of hyperphenylalaninemia (HPA) in adult and pediatric patients 1 month of age and older with sepiapterin-responsive phenylketonuria (PKU). SEPHIENCE is to be used in conjunction with a phenylalanine (Phe)-restricted diet. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Patients treated with SEPHIENCE should be on a dietary protein and a Phe-restricted diet. (2.1)
- Administer SEPHIENCE orally once daily with food. (2.2)
- The recommended starting dosage of SEPHIENCE is: (2.2)

Age	SEPHIENCE (mg/kg) per day
Less than 6 months	7.5 mg/kg
6 months to less than 1 year	15 mg/kg
1 year to less than 2 years	30 mg/kg
2 years and older	60 mg/kg

- Important Administration Information: prepare SEPHIENCE calculated daily doses of <1,000 mg as a liquid mixture (25 mg/mL), and administer exact prescribed dose volume (mL). (2.2, 2.3)
- See full prescribing information for complete preparation and administration instructions. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Oral Powder: 250 mg (3)
Oral Powder: 1,000 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Increased Bleeding: SEPHIENCE may increase the risk of bleeding. Consider treatment interruption in patients with active bleeding. (5.1)
- Hypophenylalaninemia: Some pediatric PKU patients experienced hypophenylalaninemia; monitor patients blood Phe levels during treatment. (5.2)
- Interaction with Levodopa: Seizures, over-stimulation or irritability may occur; monitor patients for a change in neurologic status. (5.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions with SEPHIENCE (≥2% and greater than placebo) were diarrhea, headache, abdominal pain, hypophenylalaninemia, feces discoloration, and oropharyngeal pain. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact PTC Therapeutics, Inc. at 1-866-562-4620 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
Dihydrofolate Reductase (DHFR) Inhibitors: Avoid concomitant use (e.g., trimethoprim, methotrexate, trimetrexate, pemetrexed, pralatrexate, raltitrexed, or piritrexim). (7.1)
Sepiapterin Reductase (SR) Inhibitors: Avoid concomitant use (e.g. sulfasalazine or sulfamethoxazole). (7.1)
Interaction with Levodopa: Monitor patients for a change in neurologic status. (7.2)
Drugs Affecting Nitric Oxide-Mediated Vasorelaxation: Potential for vasorelaxation; monitor blood pressure (e.g., PDE-5 inhibitors). (7.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 7/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Recommendations Prior to SEPHIENCE Treatment
2.2 Recommended Dosage and Administration
2.3 Preparation and Administration Instructions
2.4 Storage Instructions for the Liquid and Soft Food Mixtures
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Increased Bleeding
5.2 Hypophenylalaninemia
5.3 Interaction with Levodopa
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effects of Other Drugs on SEPHIENCE
7.2 Effects of SEPHIENCE on Other Drugs
7.3 Drugs Affecting Nitric Oxide-Mediated Vasorelaxation
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Clinical Studies in PKU
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

SEPHIENCE is indicated for the treatment of hyperphenylalaninemia (HPA) in adult and pediatric patients 1 month of age and older with sepiapterin-responsive phenylketonuria (PKU). SEPHIENCE is to be used in conjunction with a phenylalanine (Phe)-restricted diet.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Recommendation Prior to SEPHIENCE Treatment

Treatment with SEPHIENCE should be directed by physicians knowledgeable in the management of PKU.

Biochemical response to SEPHIENCE treatment cannot generally be pre-determined by laboratory testing (e.g., molecular testing), and should be determined through a therapeutic evaluation of SEPHIENCE *[see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Studies (14.1)]*.

Obtain baseline blood Phe concentration before initiating treatment.

All patients with PKU who are treated with SEPHIENCE should be on a dietary protein and Phe-restricted diet that is based on blood Phe levels. Patients should undergo regular dietary assessments, including protein and Phe intake, by their healthcare provider *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

2.2 Recommended Dosage and Administration

The recommended starting dosage of SEPHIENCE is based on the patient's age and is administered orally once daily (see Table 1).

Administer SEPHIENCE with food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 1: Recommended Starting Dosage of SEPHIENCE* in Pediatric and Adult Patients

Age	**SEPHIENCE (mg/kg) per day****
Less than 6 months	7.5 mg/kg
6 months to less than 1 year	15 mg/kg
1 year to less than 2 years	30 mg/kg
2 years and older	60 mg/kg

* For calculated daily doses less than 1,000 mg, the final concentration of prepared SEPHIENCE liquid mixture is 25 mg/mL *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
**60 mg/kg is the maximum daily dose for all patients.

Evaluation Period

Dosage Titration in Patients Less than 2 Years of Age
After initiating treatment at the starting dosage by age (Table 1), check blood Phe levels to determine response to treatment within 2 weeks. If blood Phe does not decrease, SEPHIENCE dosage may be titrated incrementally based on blood Phe levels to a maximum daily dosage of 60 mg/kg. Existing dietary protein and Phe intake should not be modified during the evaluation period.

Discontinuation for Lack of Biochemical Response
Discontinue SEPHIENCE in patients whose blood Phe does not decrease after 2 weeks of treatment at the maximum daily dosage of 60 mg/kg.

Dosage Modification and Monitoring
Monitor blood Phe levels during treatment, and if needed, modify the daily dosage of SEPHIENCE within the range of 7.5 mg/kg to 60 mg/kg and/or dietary protein and Phe intake to ensure adequate blood Phe level control. Frequent blood Phe monitoring is recommended in the pediatric population *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Missed Dose
A missed dose should be taken as soon as possible but 2 doses should not be administered on the same day. Resume the normal dosing schedule the following day.

2.3 Preparation and Administration Instructions

Doses Less Than 1,000 mg (**administration based on 25 mg/mL concentration**)

- Determine the required number of SEPHIENCE packets and the required volume of water or apple juice to achieve a concentration of 25 mg/mL mixture (see Table 2).

Table 2: Number of SEPHIENCE Packets and Volume to Prepare a SEPHIENCE Mixture of 25 mg/mL for Doses Less than 1,000 mg

Daily Dose (mg)	Number of 1,000 mg packets[a]	Number of 250 mg packets[a]	Volume of water or apple juice (mL)
250 mg or less	0	1	9 mL
251 mg to 500 mg	0	2	18 mL
501 mg to 750 mg	0	3	27 mL
751 mg to 999 mg	1	0	36 mL

Abbreviations: mg, milligrams; mL, milliliters
[a] For calculated daily doses less than 1,000 mg, round the dose *up* to the nearest 250 mg to determine the number of SEPHIENCE packets and prepare each 250 mg packet with 9 mL of water or apple juice.

- Calculate the prescribed dose volume to the nearest 0.2 mL.
  - Divide the calculated daily dose (mg) by the final concentration (25 mg/mL) of SEPHIENCE liquid mixture for doses less than 1,000 mg. $Prescribed\ dose\ volume\ (mL) = \frac{SEPHIENCE\ calculated\ dose\ (mg)}{25\ mg/mL}$
- Prepare a liquid mixture.
  - Open and empty the entire content of each SEPHIENCE packet into an appropriate-size container and mix with the required volume of water or apple juice per Table 2.
  - Stir the contents for 30 seconds or more until the mixture is uniformly mixed.
  - Using a graduated oral dosing syringe, draw up the prescribed dose volume to the nearest 0.2 mL.
- Administer the prescribed dose volume (mL).
  - Administer immediately.
  - If particles are remaining in the syringe, draw up additional water or apple juice and administer the contents immediately. Repeat if particles still remain.
  - Discard unused portion of SEPHIENCE mixture remaining in the container.
  - Consume additional food after administration of the prescribed dose volume.

Doses 1,000 mg or Greater (**whole packet administration**)

- Determine the required number of SEPHIENCE packets and the required volume of water, apple juice, strawberry jam, or applesauce (see Table 3).

Table 3: Number of SEPHIENCE Packets and Volume to Prepare a SEPHIENCE Mixture for Doses of 1,000 mg or Greater

Daily Dose (mg)	Number of 1,000 mg packets[a]	Number of 250 mg packets[a]	Volume of water, apple juice, strawberry jam, or applesauce[b]
1,000 mg to 1,124 mg	1	0	2 Tbsp or 30 mL
1,125 mg to 1,374 mg	1	1	4 Tbsp or 60 mL
1,375 mg to 1,624 mg	1	2	
1,625 mg to 1,874 mg	1	3	
1,875 mg to 2,124 mg	2	0	
2,125 mg to 2,374 mg	2	1	6 Tbsp or 90 mL
2,375 mg to 2,624 mg	2	2	
2,625 mg to 2,874 mg	2	3	
2,875 mg to 3,124 mg	3	0	
3,125 mg to 3,374 mg	3	1	8 Tbsp or 120 mL
3,375 mg to 3,624 mg	3	2	
3,625 mg to 3,874 mg	3	3	
3,875 mg to 4,124 mg	4	0	
4,125 mg to 4,374 mg	4	1	10 Tbsp or 150 mL
4,375 mg to 4,624 mg	4	2	
4,625 mg to 4,874 mg	4	3	
4,875 mg to 5,124 mg	5	0	
5,125 mg to 5,374 mg	5	1	12 Tbsp or 180 mL
5,375 mg to 5,624 mg	5	2	
5,625 mg to 5,874 mg	5	3	
5,875 mg to 6,124 mg	6	0	

Abbreviations: mg, milligrams; mL, milliliters; Tbsp, tablespoons

[a] For calculated daily doses 1,000 mg or greater, round the dose to the nearest 250 mg to determine the number of SEPHIENCE packets required.

[b] For each 1,000 mg packet, add 2 Tbsp (30 mL) of water, apple juice, strawberry jam, or applesauce, and then add an additional quantity of 2 Tbsp (30 mL) for up to three 250 mg packet(s) and then mix.

- Prepare a liquid or soft food mixture.
  - Open and empty the entire content of each SEPHIENCE packet into a container.
  - Mix with the required amount of water, apple juice, strawberry jam, or applesauce per Table 3.
  - Stir the contents for 30 seconds or more when mixing SEPHIENCE with water or apple juice or 60 seconds or more when mixing SEPHIENCE with strawberry jam or applesauce until the mixture is uniform.
- Administer the dose.
  - Consume the entire mixture immediately.
  - If particles are remaining in the container, add additional water or juice to the container and administer the contents immediately. Repeat if particles still remain.
  - Consume additional food after administration of the entire mixture.

2.4 Storage Instructions for the Liquid and Soft Food Mixtures

- If the SEPHIENCE liquid or soft food mixture is not administered immediately, cover and store the mixture at controlled room temperature between 20°C to 25°C (68°F to 77°F) for up to 6 hours or refrigerate between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours.

- If the liquid or soft food mixture is stored, stir for at least 30 or 60 seconds, respectively, prior to administration of the prescribed dose.

- Discard unused SEPHIENCE mixture after 6 hours at controlled room temperature or after 24 hours if refrigerated.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Oral powder: 250 mg or 1,000 mg sepiapterin as yellow to orange powder in a unit-dose packet.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Bleeding

SEPHIENCE may increase the risk of bleeding. Bleeding events, including superficial hematomas, prolonged bleeding, and heavy menstrual bleeding have occurred in patients treated with SEPHIENCE *[see Adverse Reactions (6.1)]*. One patient with non-traumatic superficial hematomas and prolonged bleeding was re-challenged at a lower dose of SEPHIENCE with recurrence of symptoms, which led to treatment discontinuation. The patient experienced symptoms 15 days after initial exposure and two days after rechallenge. The patient had normal blood counts and coagulation studies at the time of the bleeding. Inform the patient about the increased risk of bleeding associated with SEPHIENCE and to follow up with his/her healthcare provider if he/she experiences any signs of increased bleeding. Consider treatment interruption with SEPHIENCE in patients with active bleeding.

5.2 Hypophenylalaninemia

In clinical trials of SEPHIENCE, some pediatric PKU patients experienced hypophenylalaninemia (low blood Phe), including some patients with multiple low blood Phe levels, during treatment with SEPHIENCE *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Prolonged levels of blood Phe that are too low have been associated with catabolism and endogenous protein breakdown, which has been associated with adverse developmental outcomes.

Monitor blood Phe levels during treatment and if needed, modify the dosage of SEPHIENCE and/or dietary protein and Phe intake to ensure adequate blood Phe level control. Frequent blood Phe monitoring is recommended in the pediatric population *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

5.3 Interaction with Levodopa

In a 10-year post-marketing safety surveillance program for a non-PKU indication using another drug that is a phenylalanine hydroxylase (PAH) activator, 3 patients with underlying neurological disorders experienced

seizures, exacerbation of seizures, over-stimulation, and irritability during co-administration with levodopa. Monitor patients who are receiving levodopa for changes in neurological status during treatment with SEPHIENCE *[see Drug Interactions (7.2)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Increased Bleeding *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Hypophenylalaninemia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of SEPHIENCE was evaluated in Trial 1 [Part 1 (open label); Part 2, (placebo-controlled)]; and Trial 2 (open-label). The two trials included a total of 215 SEPHIENCE-treated patients with PKU: 10 (5%) were <2 years old, 118 (55%) were ≥2 and <17 years old, and 87 (40%) were ≥17 years old. All patients received SEPHIENCE from 7.5 mg/kg/day up to 60 mg/kg/day and the median duration of treatment (in weeks) was 25.5 *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Trial 1

Trial 1 included a total of 157 patients (85 male and 72 female, aged 1 year to 61 years old) with PKU across both parts of the trial. The patients received dosages from 20 mg/kg up to 60 mg/kg daily and the median duration of treatment was 8 weeks.

Table 4 lists the most common adverse reactions that were reported in ≥2% of patients treated with SEPHIENCE and greater than that of the placebo group in Part 2 of Trial 1.

Table 4: Adverse Reactions for SEPHIENCE in Adult and Pediatric Patients with PKU that Occurred in ≥2% of Sepiapterin-Treated Patients and Greater than Placebo (Trial 1 Part 2)

Adverse Reaction	SEPHIENCE N=56 N (%)	Placebo N=54 N (%)
Diarrhea	4 (7)	1 (2)
Headache	4 (7)	1 (2)
Abdominal pain[a]	3 (5)	1 (2)
Hypophenylalaninemia	2 (4)	0
Feces discoloration	2 (4)	0
Oropharyngeal pain	2 (4)	1 (2)

[a] Includes Abdominal pain; Abdominal pain upper; Abdominal discomfort.

Adverse reactions were similar across both adult and pediatric populations except for hypophenylalaninemia (*see Description of Selected Adverse Reactions*).

Description of Selected Adverse Reactions

Increased Bleeding

In Trial 1 Part 2, a case of heavy menstrual bleeding was reported in a SEPHIENCE-treated patient. Less than

2% of patients in Trial 2 experienced increased bleeding, which included heavy menstrual bleeding, non-traumatic superficial hematomas, and prolonged bleeding.

Hypophenylalaninemia
In Trial 1 Part 2, hypophenylalaninemia was seen in 5% (2/37) of sepiapterin-treated pediatric patients and in no adult patients. Some pediatric patients in Trial 2 had multiple low blood Phe levels.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on SEPHIENCE

Avoid concomitant use of drugs known to inhibit folate synthesis dihydrofolate reductase (DHFR) (e.g., trimethoprim, methotrexate, trimetrexate, pemetrexed, pralatrexate, raltitrexed, and piritrexim) while taking SEPHIENCE. Concomitant administration of such drugs may reduce sepiapterin metabolism to tetrahydrobiopterin (BH_4). If concomitant use is not avoidable, monitor blood Phe levels.

Avoid concomitant use of sepiapterin reductase (SR) inhibitors with SEPHIENCE. Concomitant administration of such drugs may reduce sepiapterin metabolism to BH_4. If concomitant use is not avoidable, monitor blood Phe levels.

7.2 Effects of SEPHIENCE on Other Drugs

SEPHIENCE may increase the availability of tyrosine, a precursor of levodopa. Neurologic events were reported postmarketing in patients receiving another PAH activator and levodopa concomitantly for a non-PKU indication. Monitor patients for a change in neurologic status when levodopa is administered with SEPHIENCE *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

7.3 Drugs Affecting Nitric Oxide-Mediated Vasorelaxation

SEPHIENCE and PDE-5 inhibitors induce vasorelaxation, thus concomitant use of SEPHIENCE with PDE-5 inhibitors may reduce blood pressure even further. Monitor for signs and symptoms of hypotension with concomitant use of SEPHIENCE with drugs that affect nitric oxide-mediated vasorelaxation (e.g., PDE-5 inhibitors such as sildenafil, vardenafil, or tadalafil).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary
Available data on the use of SEPHIENCE during pregnancy are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Uncontrolled blood Phe concentrations before and during pregnancy are associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes and fetal adverse effects (*see Clinical Considerations*).

In animal reproduction studies, oral administration of sepiapterin to pregnant rats and rabbits during organogenesis at dose exposures up to 9- and 6- times the human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 60 mg/kg, respectively, resulted in no adverse developmental effects (*see Data*).

All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized

pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage in pregnant women with PKU who maintain blood Phe concentrations greater than 600 micromol/L during pregnancy is greater than the corresponding background risk for pregnant women without PKU.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryofetal Risk
Uncontrolled blood Phe concentrations before and during pregnancy are associated with an increased risk of adverse outcomes and fetal adverse effects (*see Data*). To reduce the risk of hyperphenylalaninemia-induced fetal adverse effects, blood Phe concentrations should be maintained between 120 and 360 micromol/L during pregnancy and during the 3 months before conception *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Data

Human Data
Available data from the Maternal Phenylketonuria Collaborative Study on 468 pregnancies and 331 live births in pregnant women with PKU demonstrated that uncontrolled Phe concentrations above 600 micromol/L are associated with an increased risk for major birth defects (including microcephaly, major cardiac malformations), intrauterine fetal growth retardation, and future intellectual disability with low IQ.

Animal Data
In an embryo-fetal development study in rats, SEPHIENCE was administered at dose levels of 100, 300, or 1,000 mg/kg/day via oral gavage to pregnant rats during the period of organogenesis from gestation day (GD) 7 to GD 17. There were no maternal or embryo-fetal developmental toxicities noted at doses up to 1,000 mg/kg/day (9-fold the human AUC_{0-24} at the MRHD).

In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits, SEPHIENCE was administered at dose levels of 100, 300, or 1,000 mg/kg/day via oral gavage to pregnant rabbits during the period of organogenesis from gestation day (GD) 7 to GD 19. There were no maternal or embryo-fetal developmental toxicities at doses up to 1,000 mg/kg/day (6-fold the human AUC_{0-24} at the MRHD).

In the pre- and post-natal development study in rats, SEPHIENCE was administered at dose levels of 30, 100, and 300 mg/kg/day via oral gavage once daily to pregnant rats from GD 6 to lactation day 20. SEPHIENCE did not induce effects on maternal reproductive function or on developmental and reproductive parameters of male and female offspring up to 300 mg/kg (7-fold the human AUC_{0-24} at the MRHD).

8.2 Lactation

Risk Summary
There are no data on the presence of sepiapterin in either human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SEPHIENCE and any potential adverse effects on the breastfed infant from SEPHIENCE or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of SEPHIENCE have been established in pediatric patients 1 month of age and older. Use of SEPHIENCE for this indication is supported by evidence from one adequate and well-controlled trial in 63 pediatric patients with PKU aged 1 to <17 years old (Trial 1) and additional safety and efficacy

information obtained from an ongoing open label trial in adult and pediatric patients with PKU (Trial 2) *[see Clinical Studies (14.1)]*.

In Trial 1 Part 2, hypophenylalaninemia was seen in 5.4% (2/37) of sepiapterin-treated pediatric patients and in no adult patients. Some pediatric patients in Trial 2 had multiple low blood Phe levels *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The safety and effectiveness of SEPHIENCE for treatment of PKU have not been established in pediatric patients younger than 1 month of age.

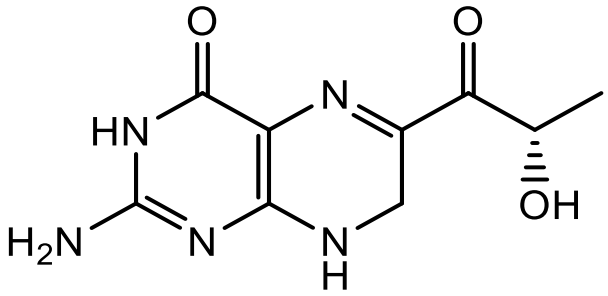
8.5 Geriatric Use

Clinical studies of SEPHIENCE did not include patients 65 years of age and older to determine if they respond differently from younger adult patients.

11 DESCRIPTION

SEPHIENCE (sepiapterin) contains the drug substance sepiapterin, a PAH activator. Sepiapterin is a yellow to orange powder. Sepiapterin is slightly soluble in water with the solubility at 1.4 mg/mL.

The chemical name of sepiapterin is *(S)*-2-amino-6-(2-hydroxypropanoyl)-7,8-dihydropteridin-4*(3H)*-one. The molecular formula is $C_9H_{11}N_5O_3$ and the molecular weight is 237.22 g/mol. The structural formula is:



SEPHIENCE oral powder contains either 250 mg or 1,000 mg of sepiapterin to be administered orally. The inactive ingredients are: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, isomalt, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, sucralose, and xanthan gum.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

SEPHIENCE is a precursor of the enzymatic co-factor tetrahydrobiopterin (BH_4) which activates PAH.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology
At the recommended SEPHIENCE dose of 60 mg/kg orally once daily, clinically significant QTc interval prolongation was not observed.

12.3 Pharmacokinetics

Following oral administration, sepiapterin reached the maximum concentration in plasma at 2 hours post-treatment and converted to pharmacologically active metabolite BH_4 with the exposures of sepiapterin generally less than 2% of those of BH_4 (Table 5).

There was no accumulation for BH_4 following repeated once daily dose up to 60 mg/kg administered in adult healthy volunteers.

When administered with a high-fat, high-calorie meal in adult healthy volunteers, BH_4 exposures increased less than dose proportionally (with slopes 0.87 and 0.84 for C_{max} and $AUC_{0\text{-}last}$, respectively) in the dose range 5 to 20 mg/kg and less than dose proportionally (with slopes 0.1957 and 0.3189 for C_{max} and $AUC_{0\text{-}last}$, respectively) in the dose range 20 to 60 mg/kg.

The pharmacokinetics of sepiapterin and its active metabolite BH_4 following oral administration of sepiapterin at 60 mg/kg with food in adult patients with PKU are summarized in Table 5.

Table 5: Summary of Pharmacokinetic Parameters of Sepiapterin and BH_4 Following Oral Administration of Sepiapterin at 60 mg/kg with Food[a] in Adult Patients (Age ≥17 Years) with PKU

Analyte		T_{max} (hr) Median (Range)	C_{max} (ng/mL) Mean (SD)	AUC_{inf} (ng*hr/mL) Mean (SD)	AUC_{24} (ng*hr/mL) Mean (SD)
Sepiapterin	N	29	29		27
	Results	2 (0.5, 6.1)	2.9 (1.6)	NC	19.9 (18.3)
BH_4	N	30	30	19	30
	Results	4 (2, 8)	432 (177)	3,626 (1267)	3,618 (1,699)

[a] Sepiapterin was administered with dietary Phe restriction. NC: not calculated. Sepiapterin plasma concentration quickly declines to below lower limit of quantitation by 12 hours post dose and AUCinf were not estimable for the majority of patients.

Absorption

The time to maximum plasma concentration (T_{max}) of sepiapterin is approximately 1 to 3 hours after oral administration. Plasma sepiapterin is rapidly metabolized to BH_4 and peak BH_4 concentrations are achieved approximately 4 hours after the oral administration of sepiapterin.

Effect of Food

Administration of SEPHIENCE with food results in increased exposure to sepiapterin and BH_4. When SEPHIENCE was administered at 20 or 60 mg/kg daily with a low-fat meal in healthy adult subjects, BH_4 exposures were 169% to 172% higher for C_{max} and 162% to 173% higher for $AUC_{0\text{-}24h}$ compared to administration under fasted conditions. When sepiapterin at 20 or 60 mg/kg was administered with a high-fat, high-calorie meal, BH_4 exposures were 221% to 226% higher for C_{max} and 251% to 284% higher for $AUC_{0\text{-}24h}$ compared to administration under fasted conditions *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Distribution

Sepiapterin mean human plasma protein binding was 15.4% in the presence of 0.1% dithiothreitol (DTT) in the concentration range of 0.1 to 10 μM. BH_4 mean human plasma protein binding was between 24.1% and 41.3% in the concentration range 2 to 15 μM in the presence of 0.5% β-mercaptoethanol. Sepiapterin apparent volume of distribution could not be estimated reliably as sepiapterin is converted to BH_4 post oral administration and plasma concentration declines to below lower limit of quantitation generally by 12 hours postdose. BH_4 apparent volume of distribution is 11433 (5790) L in adult patients with PKU. Increase of BH_4 in cerebrospinal fluid was detected after oral administration of sepiapterin 60 mg/kg QD for 7 days in healthy adult subjects.

Elimination

Following oral administration, sepiapterin is quickly absorbed and converted to BH_4. Sepiapterin plasma concentration is remarkably lower than BH_4 and declines rapidly to below the limit of quantitation generally by 12 hours post dose. The terminal half-life of BH_4 is approximately 5 hours and the apparent clearance is 1498 (848) L/h in adult patients with PKU.

Metabolism

Sepiapterin is metabolized by SR/carbonyl reductase (CR) and DHFR in a 2-step unidirectional process to form pharmacologically active metabolite BH_4. BH_4 is further metabolized non-enzymatically or enzymatically mediated by aromatic amino acid hydroxylases, such as PAH, tyrosine hydroxylase (TH), tryptophan hydroxylase (TPH), pterin-4α-carbinolamine dehydratase (PCD), dihydropteridine reductase (DHPR), xanthine oxidase (XO), and nitric oxide synthase (NOS) in various tissues.

Extensive metabolism of sepiapterin was observed in humans following a single oral dose of ^{14}C-sepiapterin. Absorbed sepiapterin was converted to the active metabolite BH_4, with C_{max} and $AUC_{0\text{-}24h}$ of sepiapterin generally less than 2% of those of BH_4.

Excretion

Following a single oral dose of radiolabeled sepiapterin 4,000 mg to healthy adult subjects, a mean of 6.7% was recovered in urine and 26.2% recovered in feces with a combined total recovery of 32.9% by 240 hours. The low total mass recovery is likely due to formation of volatile metabolites in human intestine. Sepiapterin was a minor component in urine and was one of the prominent radioactive components in feces.

Specific Populations

No clinically significant difference in pharmacokinetics of sepiapterin were observed based on age (range 0.5 to 61 years), sex (female 52%, male 48%), race/ethnicity (White 74%, Asian 16%, Other or not specified 7%, or American Indian or Alaska Native 3%) or ABCG2 genotype (BCRP p.Gln141Lys). The effect of renal impairment, hepatic impairment, or pregnancy on pharmacokinetics of sepiapterin or BH_4 is unknown.

Pediatric Patients

The pharmacokinetics of sepiapterin and BH_4 following oral administration of sepiapterin at 60 mg/kg with food in PKU patients ≥2 years old are summarized in Table 6.

Table 6: Summary of Pharmacokinetic Parameters of Sepiapterin and BH_4 Following Oral Administration of Sepiapterin at 60 mg/kg with Food[a] in Pediatric Patients ≥2 Years Old with PKU

Analyte		T_{max} (hr) Median (Range)	C_{max} (ng/mL) Mean (SD)	AUC_{inf} (ng*hr/mL) Mean (SD)	AUC_{24} (ng*hr/mL) Mean (SD)
Sepiapterin	N	19	19	NA	18
	Results	1.05 (0.5, 4)	2.5 (2.1)	NA	13.8 (15.1)
BH_4	N	21	21	16	21
	Results	4 (1.9, 8)	350 (191.9)	3,466 (1,792)	3,023 (1,637)

[a] Sepiapterin was administered with dietary Phe restriction.

The pharmacokinetics of sepiapterin have not been evaluated in pediatric patients younger than 2 years of age.

Drug Interaction Studies

Both sepiapterin and BH_4 were a substrate and inhibitor of efflux transporter breast cancer resistance protein (BCRP) in vitro.

Oral coadministration of curcumin, a BCRP inhibitor, and sepiapterin in healthy adult subjects resulted in increases in mean AUCs and C_{max} of BH_4 by approximately 20% to 24%, after a single dose.

In healthy adult subjects, oral coadministration of sepiapterin and rosuvastatin, a BCRP substrate, had no impact on rosuvastatin exposures.

The pharmacokinetics of sepiapterin and BH_4 following sepiapterin oral administration may be affected by inhibitors of SR and/or DHFR *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Sepiapterin may increase the availability of tyrosine, a precursor of levodopa *[see Drug Interactions (7.2)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis
In a 6-month carcinogenicity study in Tg.rasH2 mice, sepiapterin did not increase the incidence of tumors in male or female transgenic mice at approximately 12- and 16-fold, respectively, the human exposure (AUC_{0-24h}) at the MRHD.

Mutagenesis
Based on the weight of evidence, SEPHIENCE is not genotoxic. SEPHIENCE was negative in the Ames assay. SEPHIENCE was positive in an *in vitro* chromosomal aberration assay without metabolic activation but not with metabolic activation. SEPHIENCE was negative in the *in vivo* (micronucleus and comet) assays in rats.

Impairment of Fertility
SEPHIENCE was found to have no effect on fertility and reproductive function of male and female rats when given prior to and throughout mating in male and female rats and continuing to gestation day (GD) 7 in females at oral doses up to 300 mg/kg/day (approximately 7.5-fold the plasma exposure (AUC) at MRHD).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Repeated administration of SEPHIENCE in rats for 26 weeks at doses greater than 100 mg/kg/day (approximately 3-fold the plasma exposure (AUC) at MRHD) caused renal toxicity, including renal tubular degeneration associated with crystal formation. However, renal toxicity was not noted in monkeys following repeated administration of SEPHIENCE for 39 weeks up to 300 mg/kg/day (approximately 7-fold the plasma exposure (AUC) at MRHD).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Clinical Studies in PKU

Trial 1 (NCT05099640) was a two-part trial in adult and pediatric patients who had a diagnosis of PKU with hyperphenylalaninemia with at least 2 blood Phe measurements ≥600 µmol/L. Patients in the trial were 54% male, 90% White, 5% American Indian or Alaska Native, and 4% Other by race; 16% were identified as Hispanic or Latino. The mean age of the trial patients was 17 years (range: 1 to 61 years). At trial baseline, 8% of patients had blood Phe levels at <360 µmol/L, 36% at 360-600 µmol/L, 48% at 600-1200 µmol/L, and 8% at >1200 µmol/L.

In Part 1, 157 patients received open-label treatment with SEPHIENCE: 7.5 mg/kg orally in patients 0 to <6 months of age, 15 mg/kg in patients 6 to <12 months of age, 30 mg/kg in patients 12 months to <2 years of age, or 60 mg/kg in patients ≥2 years of age per day for 14 days. In Part 1, 66% of PKU patients showed a biochemical response to SEPHIENCE with a >30% or greater reduction in Phe level. In Part 2, after the 2-week washout period from Part 1, 98 patients aged 2 years and older who demonstrated a ≥30% reduction in blood Phe levels to SEPHIENCE treatment in Part 1 were randomized in a double-blind fashion to either SEPHIENCE 20 mg/kg daily for Weeks 1 and 2, 40 mg/kg daily for Weeks 3 and 4, 60 mg/kg daily for Weeks 5 and 6 (N=49), or placebo (N=49) for 6 weeks to assess efficacy. Twelve additional patients who had shown a 15% to 30% reduction in blood Phe during Part 1 were enrolled in Part 2 but were not included in the primary efficacy analysis.

In Part 2, the primary efficacy was assessed in patients who demonstrated a ≥30% reduction in blood Phe levels during Part 1 (N=98) by the mean change in blood Phe level from baseline to Weeks 5 and 6 in the SEPHIENCE-treated group as compared to the mean change in the placebo group, as shown in Table 7.

In Part 2 of Trial 1, 55 patients in the SEPHIENCE group and 54 patients in the placebo group completed the treatment period. One patient in the SEPHIENCE group discontinued treatment.

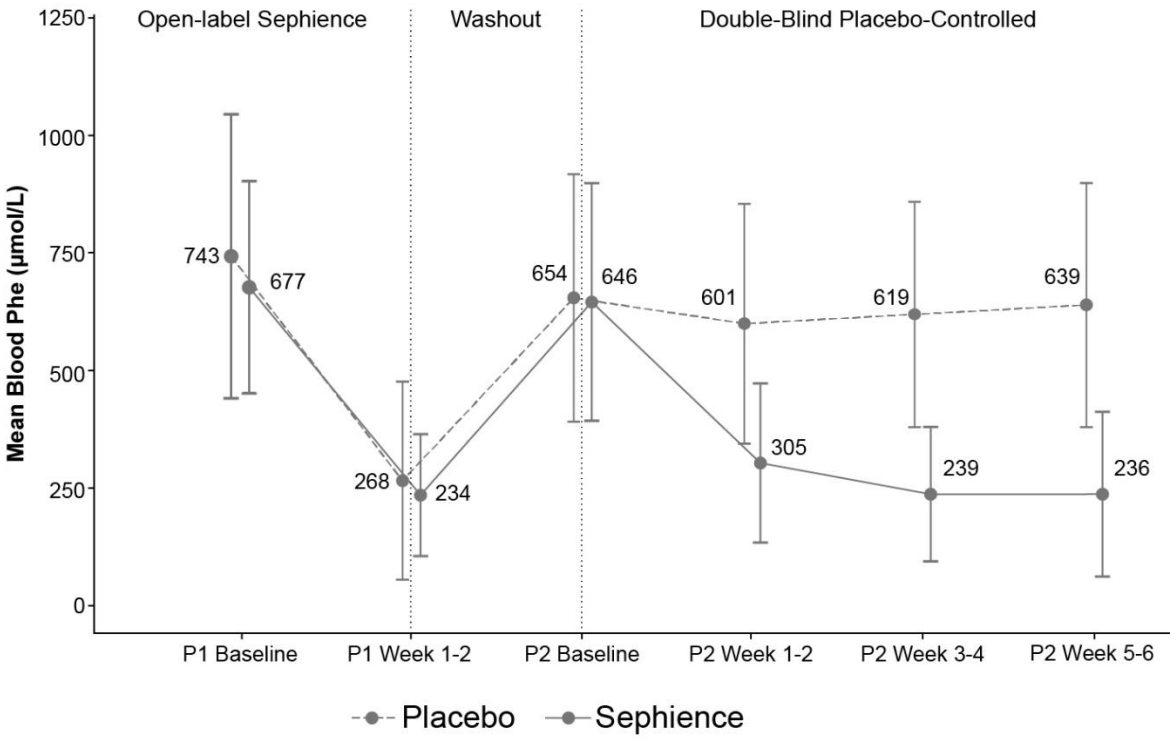
Table 7 displays a reduction in blood Phe level from baseline to Weeks 5 and 6 in Part 2 of Trial 1 for SEPHIENCE-treated patients relative to placebo. Figure 1 displays the mean blood Phe level over time by treatment group.

Table 7: Change in Blood Phe Levels from Baseline at Weeks 5 and 6 For Patients Who Had a ≥30% Reduction in Blood Phe Levels During Part 1 of Trial 1

	SEPHIENCE (N=49)	**Placebo (N=49)**
Baseline Blood Phe Level[a] (µmol/L)		
Mean (±SD)	646.1 (253)	654 (261.5)
Percentiles (25th, 75th)	468.5, 769.5	466, 796
Weeks 5 and 6[b]		
Mean (±SD)	236 (174.9)	637.9 (259.9)
Percentiles (25th, 75th)	127.7, 291	453, 776
Mean Change in Blood Phe From Baseline to Weeks 5 and 6 (µmol/L)		
Adjusted Mean (±SE) †	-415.8 (24.1)	-19.9 (24.2)
Percentiles (25th, 75th)	-544, -296.7	-86.7, 63.7
Treatment difference (95% CI) in adjusted mean †	-395.9 (-463.1, -328.7)	
Mean Percent Change in Blood Phe From Baseline to Weeks 5 and 6 (%)		
Mean (±SD)	-62.8 (20.7)	1.4 (29.2)
Percentiles (25th, 75th)	-76.9, -60.7	-12.4, 15
Treatment difference (95% CI) in adjusted mean	-64.2 (-74.1, -54.4)	

[a] Baseline is the average of Day -1 and Day 1 blood Phe levels in Part 2.
[b] Blood Phe levels were based on average values during Weeks 5 and 6.
† Adjusted mean and standard error, p-value <0.0001 for treatment difference were from a mixed model for repeated measures (MMRM) with change in blood Phe from baseline to post-baseline assessments as the response variable, and fixed effects for treatment, baseline blood Phe, baseline Phe stratum, visit and treatment-by-visit interaction.

Figure 1: Mean (±SD) Blood Phe Levels Over Time For Patients Who Had a ≥30% Reduction in Blood Phe Levels During Part 1 of Trial 1 (N=98)



Supportive efficacy data were provided from Trial 2, which is an ongoing, multicenter, open-label trial in adult and pediatric patients with a clinical diagnosis of PKU with hyperphenylalaninemia. At the data cutoff date, 169 patients, including 65 adult and 104 pediatric patients (median age: 14 years, range 2 months to 55 years) received treatment with SEPHIENCE. Five patients 2 to <6 months of age received SEPHIENCE 7.5 mg/kg, 9 patients 12 months to <2 years of age received SEPHIENCE 30 mg/kg, and 90 patients 2 to <17 years of age and 65 patients ≥17 years of age received SEPHIENCE 60 mg/kg. Of the 9 patients under the age of 2 years, 6 patients (66%) had a ≥30% decrease in blood Phe from baseline) at Weeks 1 and 2. The baseline Phe level in patients 2 years and under was 311.4 µmol/L and the mean absolute change in Phe from baseline to Weeks 1 and 2 in this age group was -125 µmol/L (standard deviation 265.9 µmol/L).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

SEPHIENCE (sepiapterin) oral powder is supplied as a yellow to orange powder in a unit-dose heat-sealed laminated aluminum foil packet. Each packet contains:

250 mg sepiapterin per packet:

NDC 52856-201-03 Carton of 30-unit dose packets
NDC 52856-201-01 Single unit dose packet

1,000 mg sepiapterin per packet:

NDC 52856-301-03 Carton of 30-unit dose packets
NDC 52856-301-01 Single unit dose packet

Storage and Handling

Store SEPHIENCE at room temperature between 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursion permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Store SEPHIENCE liquid or soft food mixture either refrigerated or at controlled room temperature *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Increased Bleeding
Inform the patient about the increased risk of bleeding associated with SEPHIENCE and to follow up with his/her healthcare provider if he/she experiences any symptoms of increased bleeding.

Drug Interactions
Advise the patient to inform his/her healthcare provider if he/she is taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter medications and supplements because of the potential for drug interactions *[see Drug Interactions (7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Feces Discoloration
Advise patients that SEPHIENCE may cause feces to have a yellow or orange discoloration.

Manufactured by
Allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrand str. 12,
37081 Gottingen,
Germany (DEU)

Manufactured for:
PTC Therapeutics, Inc.
Warren, NJ 07059

PATIENT INFORMATION
SEPHIENCE (seh-FIGH-ence)
(sepiapterin)
oral powder

What is SEPHIENCE?

SEPHIENCE is a prescription medicine used to lower blood levels of phenylalanine (Phe) in adults and children 1 month of age and older with a certain type of Phenylketonuria (PKU). SEPHIENCE is used along with a Phe-restricted diet.

It is not known if SEPHIENCE is safe and effective in children younger than 1 month of age.

Before taking or giving SEPHIENCE, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if SEPHIENCE will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if SEPHIENCE passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take SEPHIENCE.

Tell your healthcare provider about all medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. SEPHIENCE and other medicines may affect each other causing side effects. SEPHIENCE may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how SEPHIENCE works. Especially tell your healthcare provider if you take:

- a medicine that contains levodopa
- an antifolate medicine
- another medicine also used to lower Phe
- medicines used to treat erectile dysfunction (phosphodiesterase 5 inhibitors or PDE5)

Know the medicines you take. Keep a list of them with you to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take or give SEPHIENCE?

- Take or give SEPHIENCE exactly as your healthcare provider tells you. Your healthcare provider will tell you how much SEPHIENCE to take or give.
- Your healthcare provider may change your or your child's dose of SEPHIENCE depending on your weight and age.
- Take or give SEPHIENCE 1 time each day with food. You must take or give more food after SEPHIENCE dose.
- SEPHIENCE comes as a packet containing oral powder.
  - For SEPHIENCE doses **less than** 1,000 mg: mix SEPHIENCE oral powder with water or apple juice before taking or giving.
  - For SEPHIENCE doses 1,000 mg or **greater**: SEPHIENCE oral powder can be mixed with water, apple juice, strawberry jam or applesauce before taking or giving.
  - **See the detailed Instructions for Use that comes with SEPHIENCE for information about the correct way to prepare, take, or give a dose of SEPHIENCE oral powder.**
- If you or your child miss a dose of SEPHIENCE, take or give it as soon as possible. Do not take 2 doses in a day. Continue with your normal dosing schedule the following day.
- During treatment with SEPHIENCE, you or your child will have regular check-ups with your healthcare provider.
- Your healthcare provider will do blood tests before and during your treatment with SEPHIENCE to check your blood Phe levels.
- Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with SEPHIENCE if you have certain side effects.
- Your healthcare provider may change your diet during treatment. Follow your healthcare provider's instructions and do not make any changes to your diet without first talking to your healthcare provider.

What are the possible side effects of SEPHIENCE?

SEPHIENCE may cause serious side effects including:

- **increased bleeding problems.** SEPHIENCE may increase your risk of bleeding. Tell your healthcare provider if you develop any symptoms of bleeding including:
  - bruising or red or purple skin marks
  - bleeding longer than usual or that does not stop
  - menstrual bleeding that is heavier than normal
- **low blood Phe (hypophenylalaninemia).** Low blood Phe levels is common during treatment with SEPHIENCE and can be severe.

The most common side effects of SEPHIENCE include: diarrhea, headache, stomach (abdominal) pain, yellow or orange stool (feces), and throat pain.

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all of the possible side effects of SEPHIENCE.

Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to PTC Therapeutics, Inc. at 1-866-562-4620 or email at usmedinfo@ptcbio.com.

How should I store SEPHIENCE?

- Store SEPHIENCE oral powder packets at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- For SEPHIENCE oral powder that is mixed with water, apple juice, strawberry jam, or applesauce:
  - If the SEPHIENCE mixture is not taken or given right away, cover and store the mixture at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C) for up to 6 hours or refrigerate between 36°F to 46°F (2°C to 8°C) for no more than 24 hours.
    - If the stored SEPHIENCE mixture was prepared with **water or apple juice**, stir the mixture for 30 seconds or more before taking or giving the dose.
    - If the stored SEPHIENCE mixture was prepared with **strawberry jam or applesauce**, stir the mixture for 60 seconds or more before taking or giving the dose.
  - Throw away (discard) unused SEPHIENCE mixture after 6 hours at room temperature or after 24 hours if refrigerated.

Keep SEPHIENCE and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of SEPHIENCE.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use SEPHIENCE for a condition for which it was not prescribed. Do not give SEPHIENCE to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about SEPHIENCE that is written for health professionals.

What are the ingredients in SEPHIENCE?

Active ingredients: sepiapterin

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, isomalt, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, sucralose, and xanthan gum.

Manufactured by: Allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrand str. 12,
37081 Gottingen,
Germany (DEU)
Manufactured for:
PTC Therapeutics, Inc.
Warren, NJ 07059

SEPHIENCE is a registered trademark of PTC Therapeutics, Inc.

©2025 PTC Therapeutics, Inc. All rights reserved.

For more information, go to www.sephience.com or call 1-844-478-2227.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 07/2025

INSTRUCTIONS FOR USE
SEPHIENCE (seh-FIGH-ence)
(sepiapterin)
oral powder

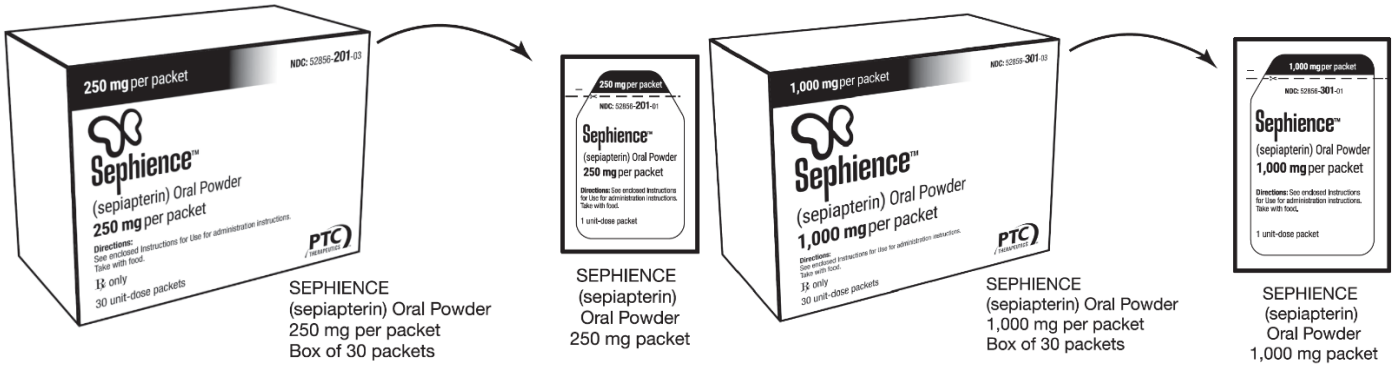
This Instructions for Use contains information on how to prepare, take, or give SEPHIENCE.

Ask your healthcare provider or pharmacist if you have any questions on how to prepare, take, or give SEPHIENCE.

The preparation steps differ based on the prescribed dose. Follow the steps specific to the dose your healthcare provider has prescribed. See the section called:

- **Instructions for SEPHIENCE Doses Less Than 1,000 mg or**
- **Instructions for SEPHIENCE Doses 1,000 mg or Greater**

Each SEPHIENCE carton contains:
- 30 SEPHIENCE 250 mg dose packets **or**
- 30 SEPHIENCE 1,000 mg dose packets



Important Information you need to know before taking or giving SEPHIENCE:
- SEPHIENCE comes as a packet containing powder.
- Take or give SEPHIENCE exactly as your healthcare provider tells you.
- Be sure that you know what dose of SEPHIENCE your healthcare provider has prescribed. Your healthcare provider will prescribe SEPHIENCE 250 mg packet(s), SEPHIENCE 1,000 mg packet(s), or both types of packets to prepare your dose.
- Your healthcare provider may change your dose of SEPHIENCE depending on how you respond to treatment and based on your weight and age.
- Take or give SEPHIENCE 1 time each day with food. You must take or give more food after each SEPHIENCE dose.
- **Do not** use SEPHIENCE oral powder packet(s) after the expiration date on the powder packet(s) and box. The expiration date is the last day of the expiration month.
- **For SEPHIENCE doses less than 1,000 mg:** SEPHIENCE oral powder is to be mixed with water or apple juice before taking or giving. Follow the section called **Instructions for SEPHIENCE doses less than 1,000 mg**.
- **For SEPHIENCE doses 1,000 mg or greater:** SEPHIENCE oral powder can be mixed with water, apple juice, strawberry jam, or applesauce before taking or giving. Follow the section called **Instructions for SEPHIENCE Doses 1,000 mg or Greater**.

Storing SEPHIENCE:
- Store SEPHIENCE oral powder packet(s) at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- For SEPHIENCE oral powder that is mixed with water, apple juice, strawberry jam, or applesauce:
  - If the SEPHIENCE mixture is not taken or given right away, cover and store the mixture at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C) for up to 6 hours or in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C) for up to 24 hours.
    - If the stored SEPHIENCE mixture was prepared with **water or apple juice**, stir the mixture for 30 seconds or more before taking or giving the dose.
    - If the stored SEPHIENCE mixture was prepared with **strawberry jam or applesauce**, stir the mixture for 60 seconds or more before taking or giving the dose.
  - **Throw away (discard) unused** SEPHIENCE mixture after 6 hours at room temperature or after 24 hours if

refrigerated. See **Throwing away (disposing of) SEPHIENCE**.

Keep SEPHIENCE and all medicines out of the reach of children.

Preparing to mix SEPHIENCE oral powder:

Instructions for SEPHIENCE Doses Less Than 1,000 mg:

- Your healthcare provider or pharmacist will tell you the amount of:
  - Water or apple juice needed to mix 1 dose of SEPHIENCE.
  - SEPHIENCE mixture (after mixed with water or apple juice) to give in milliliters (mL).
  - **You may need to measure a smaller amount of mixture than you prepared to take or give the correct prescribed dose of SEPHIENCE.**

Supplies needed to mix and give SEPHIENCE doses less than 1,000 mg (see Figure A):

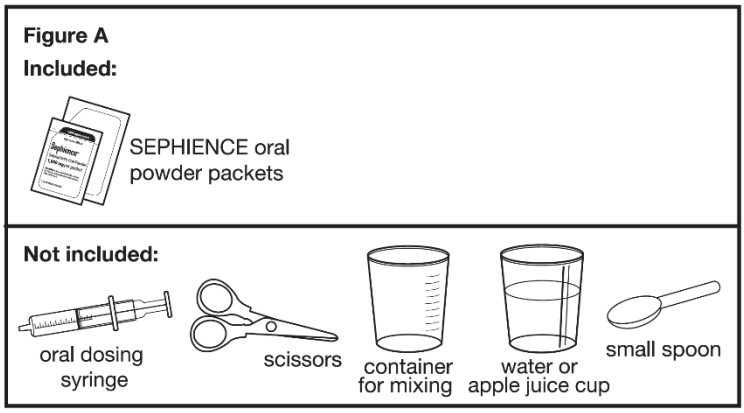
- The number of SEPHIENCE 250 mg oral powder packet(s) needed for 1 dose, or one SEPHIENCE 1,000 mg packet(s)

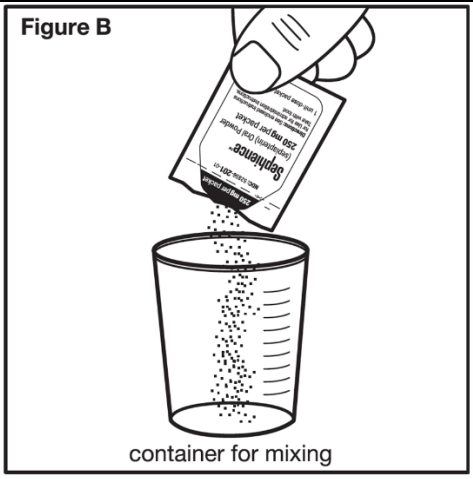
Supplies not included with the SEPHIENCE oral powder packet carton(s):

- 1 small cup of water **or** apple juice
- 1 container for mixing
- 1 small spoon
- a 10 mL oral dosing syringe or recommended oral dosing syringe
- scissors (optional)

Ask your pharmacist for a container for mixing SEPHIENCE and an oral dosing syringe if you do not have these supplies.

Figure A



Step 1: Find a clean, flat work surface. Place the following items on your clean, flat work surface: • prescribed number of SEPHIENCE oral powder packets for your daily dose • a small cup of water **or** apple juice • container for mixing • small spoon • oral dosing syringe	
Step 2: Check the label on the SEPHIENCE oral powder packet(s) to make sure you have the number of packets for the prescribed dose. Open the SEPHIENCE oral powder packet(s) by folding and tearing at the tear notch, or using scissors to cut the packet(s) open at the dotted line. Empty the entire contents of **each** SEPHIENCE oral powder packet(s) into the container for mixing (see **Figure B**).	**Figure B**  container for mixing

Step 3: Place the tip of the oral dosing syringe into the cup containing the water or apple juice. Pull back on the plunger and draw up the amount of water or apple juice needed to prepare the packet(s) for the prescribed dose.

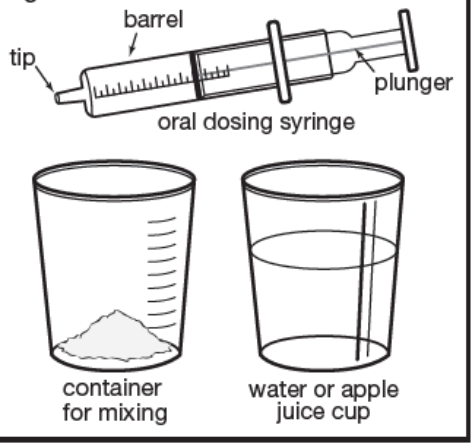
Use 9 mL of water or apple juice for each 250 mg packet. For example:

- If you are preparing 1 packet of SEPHIENCE, you will need to add 9 mL of water or apple juice.
- If you are preparing 2 packets of SEPHIENCE, you will need to add 18 mL of water or apple juice.
- If you are preparing 3 packets of SEPHIENCE, you will need to add 27 mL of water or apple juice.
- If you are preparing 4 packets of SEPHIENCE, you will need to add 36 mL of water or apple juice.

If you are using one 1,000 mg packet to prepare the prescribed dose, you will need to add 36 mL of water or apple juice.

Slowly add the water **or** apple juice to the container for mixing containing the SEPHIENCE oral powder. Repeat until the entire amount of water **or** apple juice that is needed to mix the number of SEPHIENCE oral powder packets has been added to the container for mixing (see **Figure C**).

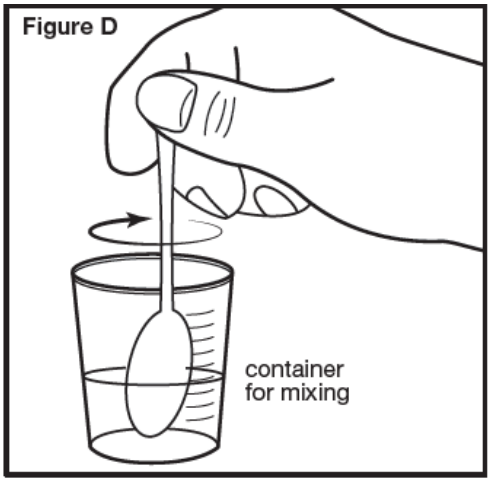
Figure C



Step 4: Stir the SEPHIENCE oral powder mixed with water **or** apple juice well for 30 seconds or more with a small spoon until the SEPHIENCE mixture is free of lumps (see **Figure D**).

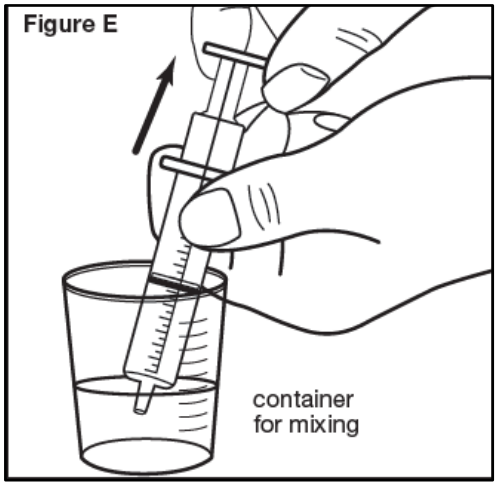
SEPHIENCE oral powder is not expected to dissolve completely. This is normal.

Figure D



Step 5: Place the tip of the oral dosing syringe into the mixture inside the container used for mixing. Pull back on the plunger until the edge of the plunger lines up with the marking for the dose as instructed by your healthcare provider in mL (milliliters) (see **Figure E**).

Figure E

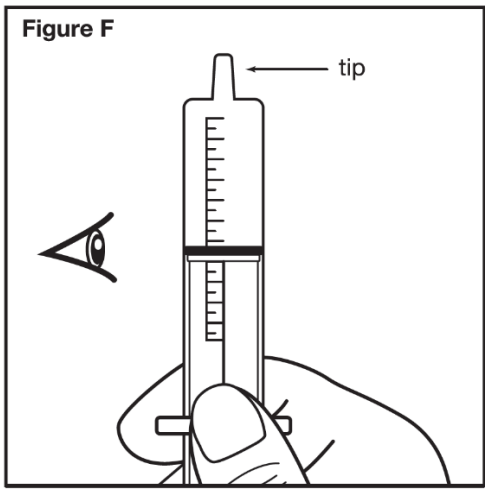


Step 6: Take the oral dosing syringe out of the container used for mixing. Carefully turn the oral dosing syringe so that the tip is pointing up. Check the syringe marking to make sure that the amount of SEPHIENCE mixture in the oral dosing syringe lines up with the prescribed SEPHIENCE dose in mL (milliliters) (see **Figure F**).

Your dose may be different than the dose shown in **Figure F**.

Give SEPHIENCE mixture right away after it is drawn up into the syringe.

Figure F

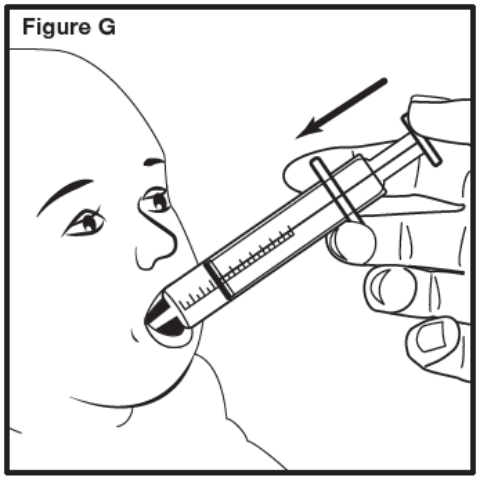


Step 7: Place the tip of the oral dosing syringe into your child's mouth. Point the tip of the oral dosing syringe toward either cheek (see **Figure G**).

Push on the plunger slowly, until all the mixture in the oral dosing syringe is given.

If the prescribed dose is more than 10 mL, **repeat** Step 5 to Step 7 until you give the **total amount of prescribed dose in mL (milliliters)** by your healthcare provider.

Figure G



Step 8: If there is any mixture left in the oral dosing syringe, draw up more water or apple juice into the oral dosing syringe and give until no mixture is left in the oral dosing syringe.

Step 9: Throw away any SEPHIENCE mixture remaining in the container used for mixing in the household trash.

See **Throwing away (disposing of) SEPHIENCE**. Remove the plunger from the barrel of the oral dosing syringe. Wash the oral dosing syringe and container used for mixing with warm water and air dry. When the oral dosing syringe is dry, put the plunger back into the barrel. Store the oral dosing syringe and container used for mixing for the next use.

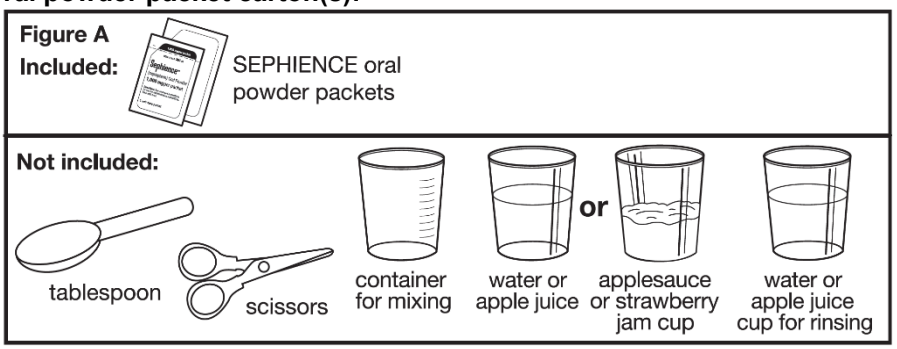
Instructions for SEPHIENCE Doses 1,000 mg or Greater:

Supplies needed to mix and take or give SEPHIENCE doses 1,000 mg or greater (see Figure A):

- The number of SEPHIENCE 250 mg packet(s) or SEPHIENCE 1,000 mg packet(s) needed for 1 dose

Supplies not included with the SEPHIENCE oral powder packet carton(s):

- a small cup of water, apple juice, strawberry jam, **or** applesauce
- 1 tablespoon to measure the water, apple juice, strawberry jam, **or** applesauce
- additional small cup of water **or** apple juice to rinse the cup
- 1 container for mixing
- scissors (optional)



- Your healthcare provider will tell you the number of packets, and the amount of water, apple juice, strawberry jam, or applesauce needed to mix 1 dose of SEPHIENCE per Table 1 below.

Table 1: Number of SEPHIENCE Packets to Prepare a SEPHIENCE Mixture for Doses of 1,000 mg or Greater

Find your prescribed number of packets:		Choose one of the following: • Water • Apple juice • Strawberry jam • Applesauce
 **Number of 1,000 mg packets**	 **Number of 250 mg packets**	Amount of water, apple juice, strawberry jam, **or** applesauce to mix the packet(s)
1	0	2 Tbsp or 30 mL
1	1	4 Tbsp or 60 mL
1	2	4 Tbsp or 60 mL
1	3	4 Tbsp or 60 mL
2	0	4 Tbsp or 60 mL
2	1	6 Tbsp or 90 mL
2	2	6 Tbsp or 90 mL
2	3	6 Tbsp or 90 mL
3	0	6 Tbsp or 90 mL
3	1	8 Tbsp or 120 mL
3	2	8 Tbsp or 120 mL
3	3	8 Tbsp or 120 mL
4	0	8 Tbsp or 120 mL
4	1	10 Tbsp or 150 mL
4	2	10 Tbsp or 150 mL
4	3	10 Tbsp or 150 mL
5	0	10 Tbsp or 150 mL
5	1	12 Tbsp or 180 mL
5	2	12 Tbsp or 180 mL
5	3	12 Tbsp or 180 mL
6	0	12 Tbsp or 180 mL

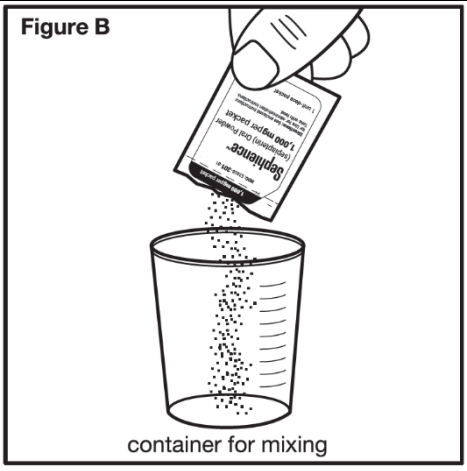
Ask your pharmacist for a container for mixing SEPHIENCE if you do not have these supplies.

Step 1: Find a clean, flat work surface. Place the following items on your clean, flat work surface:

- prescribed number of SEPHIENCE oral powder packets
- a small cup of water, apple juice, strawberry jam, **or** applesauce
- additional small cup of water **or** apple juice to rinse the cup (see **Step 6** below)
- tablespoon
- container for mixing

Step 2: Check the label on the SEPHIENCE oral powder packet(s) to make sure you have the number of packets for the prescribed dose. Open the SEPHIENCE oral powder packet(s) by folding and tearing at the tear notch or using scissors to cut the packet(s) open at the dotted line. Empty the entire contents of **each** SEPHIENCE oral powder packet(s) into the container for mixing (see **Figure B**).

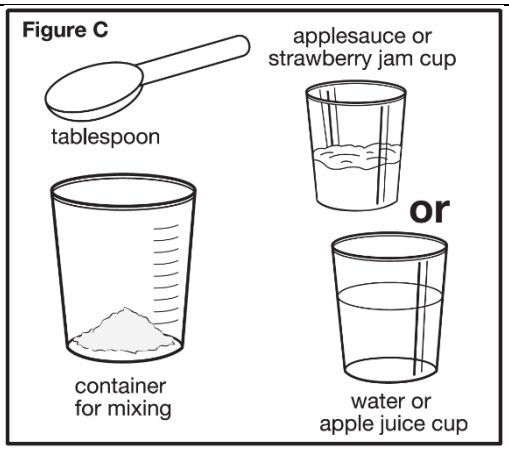
Figure B



Step 3: Mix the SEPHIENCE oral powder packet(s) with water, apple juice, strawberry jam, **or** applesauce. See Table 1 above.

Slowly add the water, apple juice, strawberry jam, **or** applesauce to the container for mixing containing the SEPHIENCE oral powder. Repeat until the entire amount of water, apple juice, strawberry jam, **or** applesauce that is needed to mix the number of SEPHIENCE oral powder packets has been added to the container for mixing (see **Figure C**).

Figure C



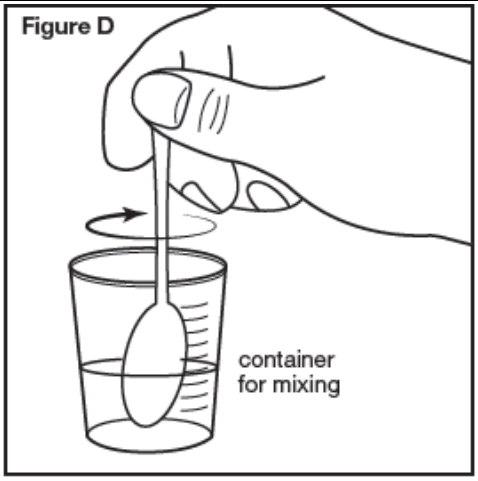
Step 4: If you used water or apple juice to mix the SEPHIENCE oral powder packet(s), stir the mixture well for 30 seconds or more with the tablespoon until the SEPHIENCE mixture is free of lumps (see **Figure D**).

SEPHIENCE oral powder is not expected to dissolve completely.

or

If you used strawberry jam or applesauce to mix the SEPHIENCE oral powder packet(s), stir the mixture well for 60 seconds or more with the tablespoon.

Figure D



Step 5: Give or take all of the SEPHIENCE mixture from the container used for mixing.

Step 6: If any SEPHIENCE mixture remains in the container used for mixing, rinse the container with water or apple juice (at least 15 mL). Swallow the rinse right away. **Repeat this step until no mixture remains in the container used for mixing.**
Step 7: Wash the container used for mixing with warm water and air dry. Store the container used for mixing for the next use.

Throwing away (disposing of) SEPHIENCE:

- Ask your pharmacist how to properly throw away (dispose of) SEPHIENCE oral powder packet(s) that are not needed or that have expired.

Manufactured by:
Allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrand str. 12,
37081 Gottingen,
Germany (DEU)

Manufactured for:
PTC Therapeutics, Inc.
Warren, NJ 07059

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Approved: 07/2025

処方情報のハイライト
これらのハイライトには、SEPHIENCEを安全かつ効果的に使用するために必要な全ての情報は含まれていない。SEPHIENCEの添付文書全文を参照すること。

SEPHIENCE（セピアプテリン）経口粉末
米国初回承認：2025

----------効能・効果----------
SEPHIENCEは、セピアプテリンに反応を示したフェニルケトン尿症（PKU）を有する成人及び1ヵ月以上の小児患者における高フェニルアラニン血症（HPA）の治療に適応とされるフェニルアラニン水酸化酵素（PAH）活性化因子である。SEPHIENCEはフェニルアラニン（Phe）制限食とともに服用する。（1）

----------用法・用量----------
- SEPHIENCEの投与を受ける患者は、食事性タンパク質及びPhe制限食を摂取すること。（2.1）
- SEPHIENCEを食事とともに1日1回経口投与する。（2.2）
- SEPHIENCEの推奨開始用量は以下のとおりである。（2.2）

年齢	**1日当たりのSEPHIENCE（mg/kg）**
6ヵ月未満	7.5 mg/kg
6ヵ月以上1歳未満	15 mg/kg
1歳～2歳未満	30 mg/kg
2歳以上	60 mg/kg

- 重要な投与情報：算出した1,000 mg未満の1日用量のSEPHIENCEを混合液（25 mg/mL）として調製し、処方された正確な容量（mL）を投与する。（2.2、2.3）
- 調製及び投与に関する詳細な指示については、詳細な処方情報を参照のこと。（2.3）

----------剤形及び含有量----------
経口粉末剤：250 mg（3）
経口粉末剤：1,000 mg（3）

----------禁忌----------
なし（4）

----------警告及び使用上の注意----------
- 出血の増加：SEPHIENCEは出血のリスクを高める可能性がある。活動性出血を有する患者では投与中断を検討する。（5.1）
- 低フェニルアラニン血症：一部の小児PKU患者で低フェニルアラニン血症が発現した。投与中は患者の血中Phe値をモニタリングすること。（5.2）
- レボドパとの相互作用：痙攣発作、過剰刺激又は易刺激性が生じることがある。神経学的状態の変化について患者をモニタリングすること。（5.3）

----------副作用----------
最もよく見られたSEPHIENCEの副作用（2%以上かつプラセボより高い）は、下痢、頭痛、腹痛、低フェニルアラニン血症、便変色、口腔咽頭痛であった。（6.1）

副作用の疑いを報告するには、PTC Therapeutics, Inc.（電話1-866-562-4620）又はFDA（電話1-800-FDA-1088若しくは www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

----------薬物相互作用----------
ジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）阻害剤 併用を避けること（例：トリメトプリム、メトトレキサート、トリメトレキサート、ペメトレキセド、プララトレキサート、ラルチトレキセド、又はピリトレキシム）。（7.1）
セピアプテリン還元酵素（SR）阻害剤 併用を避けること（例：スルファサラジン又はスルファメトキサゾール）。（7.1）
レボドパとの相互作用：神経学的状態の変化について患者をモニタリングする。（7.2）
一酸化窒素介在性血管拡張作用に影響を及ぼす薬剤：血管拡張作用の可能性がある。血圧をモニタリングすること（例：PDE-5阻害剤）。（7.2）

患者への説明及びFDAが承認した患者向けラベリングについては17を参照。

改訂：7/2025

添付文書全文：記載項目＊

1 適応症及び使用
2 用法･用量
2.1 SEPHIENCE投与前の重要な推奨事項
2.2 推奨される用法・用量
2.3 調製及び投与手順
2.4 液体及び柔らかい食べ物との混合物の保管手順
3 剤形及び含有量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 出血の増加
5.2 低フェニルアラニン血症
5.3 レボドパとの相互作用
6 副作用
6.1 臨床試験の経験
7 薬物相互作用
7.1 SEPHIENCEに対する他の薬剤の影響
7.2 他の薬剤に対するSEPHIENCEの影響
7.3 一酸化窒素介在性血管拡張作用に影響を及ぼす薬剤
8 特定の集団における使用
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.4 小児への使用
8.5 高齢者への使用
11 説明
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
13.2 動物毒性試験及び／又は薬理試験
14 臨床試験
14.1 PKUの臨床試験
16 供給／貯法及び取扱い上の注意
17 患者への説明

* 添付文書全文から省略した項又はサブセクションは記載していない。

添付文書全文

1 適応症及び使用

SEPHIENCEは、セピアプテリンに反応を示したフェニルケトン尿症（PKU）を有する成人及び1ヵ月以上の小児患者における高フェニルアラニン血症（HPA）の治療に適応とされるフェニルアラニン水酸化酵素（PAH）活性化因子である。SEPHIENCEはフェニルアラニン（Phe）制限食と併用する。

2 用法･用量

2.1 SEPHIENCE投与前の重要な推奨事項

SEPHIENCE投与は、PKUの管理に精通した医師が指示する。

SEPHIENCE投与に対する生化学的反応は、通常、臨床検査（分子検査など）で事前に判定することはできず、SEPHIENCEの治療的評価により判定する必要がある*［用法・用量（2.2）及び臨床試験（14.1）参照］*。

投与開始前にベースラインの血中Phe濃度を測定する。

SEPHIENCEの投与を受けるPKU患者はすべて、血中Phe値に基づく食事性タンパク質及びPhe制限食を摂取すること。患者は、医療従事者によるタンパク質及びPhe摂取を含む定期的な食事評価を受ける必要がある*［用法・用量（2.2）参照］*。

2.2 推奨される用法・用量

SEPHIENCEの推奨開始用量は患者の年齢に基づき、1日1回経口投与する（表1を参照）。

SEPHIENCEを食事とともに投与する*［臨床薬理（12.3）参照］*。

表1：小児及び成人患者におけるSEPHIENCE[*] の推奨開始用量

年齢	1日当たりのSEPHIENCE（mg/kg）[**]
6ヵ月未満	7.5 mg/kg
6ヵ月以上1歳未満	15 mg/kg
1歳～2歳未満	30 mg/kg
2歳以上	60 mg/kg

[*]算出した1,000 mg未満の1日用量については、調製したSEPHIENCE液体混合物の最終濃度は25 mg/mLである*［用法・用量（2.3）参照］*。
[**]60 mg/kgは全患者の1日最大用量である。

評価期間

2歳未満の患者における用量漸増
年齢別の開始用量で治療を開始した後（表1）、2週間以内に血中Phe値を確認し、治療に対する反応を判定する。血中Pheが減少しない場合、SEPHIENCEの用量は、血中Phe濃度に基づいて最大1日用量60 mg/kgまで漸増することができる。評価期間中は、既存の食事性タンパク質及びPheの食事摂取量を変更してはならない。

生化学的反応の欠如による中止
最大1日用量60 mg/kgで2週間投与した後に血中Pheが低下しない患者ではSEPHIENCEを中止する。

用量変更及びモニタリング
投与中は血中Phe濃度をモニタリングし、必要に応じてSEPHIENCEの1日用量を7.5～60 mg/kgの範囲内で調整し、及び／又は食事性タンパク質及びPhe摂取量を調整して血中Phe濃度の適切なコントロールを確保する。小児集団では、頻繁な血液Pheモニタリングが推奨される*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

服用を忘れた場合
服用を忘れた用量はできるだけ早く服用する。ただし、同日に2回分を服用してはならない。翌日は通常の投与スケジュールで再開する。

2.3 調製及び投与手順

1,000 mg未満の用量（**25 mg/mL濃度に基づく投与**）
- 25 mg/mL混合物の濃度を得るために必要なSEPHIENCEの包装数及び必要な量の水又はリンゴジュースを決定する（表2を参照）。

表2：1,000 mg未満の用量に要する25 mg/mLのSEPHIENCE混合物の調製に必要なSEPHIENCEの包装数及び容量

1日用量（mg）	1,000 mg包装数[a]	250 mg包装数[a]	水又はリンゴジュースの容量（mL）
250 mg以下	0	1	9 mL
251 mg～500 mg	0	2	18 mL
501 mg～750 mg	0	3	27 mL
751 mg～999 mg	1	0	36 mL

略語：mg：ミリグラム、mL：ミリリットル
[a] 算出した1日用量が1,000 mg未満の場合、用量を最も近い250 mgの倍数*に切り上げて*SEPHIENCE包装数を決定し、各250 mg包を9 mLの水又はリンゴジュースで調製する。

- 処方用量を最も近い0.2 mL単位で算出する。
  - 算出した1日用量（mg）を、1,000 mg未満の用量のSEPHIENCE液体混合物の最終濃度（25 mg/mL）で割る。*処方用量（mL）* = $\frac{\textit{SEPHIENCE calculated dose (mg)}}{\textit{25/mL}}$
- 液体混合物を調製する。
  - SEPHIENCE各包装の全内容物を適切なサイズの容器に開封し、表2に従って必要な量の水又はリンゴジュースと混合する。
  - 混合液が均一に混合されるまで、内容物を30秒以上撹拌する。
  - 目盛り付き経口投与シリンジを用いて、処方用量を最も近い0.2 mL単位で吸引する。
- 処方用量（mL）を投与する。
  - 直ちに投与する。
  - シリンジに粒子が残っている場合、追加の水又はリンゴジュースを吸引し、直ちに内容物を投与する。粒子が残っている場合は繰り返す。
  - 容器に残ったSEPHIENCE混合物の未使用分を廃棄する。
  - 処方用量を投与した後、追加の食べ物を摂取する。

1,000 mg以上の用量（全包装の投与）

- 必要なSEPHIENCEの包装数、必要な水の量、リンゴジュース、イチゴジャム、又はアップルソース（表3を参照）を決定する。

表3：1,000 mg以上の用量のSEPHIENCE混合物の調製に必要なSEPHIENCEの包装数及び容量

1日用量（mg）	1,000 mg包装数[a]	250 mg包装数[a]	水、リンゴジュース、イチゴジャム、又はアップルソース分量[b]
1,000 mg～1,124 mg	1	0	大さじ2杯又は30 mL
1,125 mg～1,374 mg	1	1	大さじ4杯又は60 mL
1,375 mg～1,624 mg	1	2	
1,625 mg～1,874 mg	1	3	
1,875 mg～2,124 mg	2	0	
2,125 mg～2,374 mg	2	1	大さじ6杯又は90 mL
2,375 mg～2,624 mg	2	2	
2,625 mg～2,874 mg	2	3	
2,875 mg～3,124 mg	3	0	
3,125 mg～3,374 mg	3	1	大さじ8杯又は120 mL
3,375 mg～3,624 mg	3	2	
3,625 mg～3,874 mg	3	3	
3,875 mg～4,124 mg	4	0	
4,125 mg～4,374 mg	4	1	大さじ10杯又は150 mL
4,375 mg～4,624 mg	4	2	
4,625 mg～4,874 mg	4	3	
4,875 mg～5,124 mg	5	0	
5,125 mg～5,374 mg	5	1	大さじ12杯又は180 mL
5,375 mg～5,624 mg	5	2	
5,625 mg～5,874 mg	5	3	
5,875 mg～6,124 mg	6	0	

略語：mg：ミリグラム、mL：ミリリットル、Tbsp：大さじ

[a] 算出した1,000 mg以上の1日用量については、用量を250 mg単位で四捨五入し、必要なSEPHIENCEの包装数を決定する。

[b] 1,000 mg 1包ごとに、水、リンゴジュース、イチゴジャム又はアップルソース大さじ2杯（30 mL）を添加した上で、250 mg 3包まではさらに追加量大さじ2杯（30 mL）を加え、混合する。

- 液体又は柔らかい食べ物との混合物
  - SEPHIENCE各包装の内容物を全て容器に入れる。
  - 表3に従い、必要な量の水、リンゴジュース、イチゴジャム又はアップルソースと混合する。
  - SEPHIENCEを水又はリンゴジュースと混合する場合は30秒以上、SEPHIENCEをイチゴジャム又はアップルソースと混合する場合は60秒以上、混合液が均一になるまで内容物をかき混ぜる。
- 用量を投与する。
  - 直ちに混合物全てを摂取する。
  - 容器に粒子が残っている場合、容器に水又はジュースを追加し、直ちに内容物を投与する。粒子が残っている場合は繰り返す。
  - 混合物を全て投与した後は、追加の食べ物を摂取する。

2.4 液体及び柔らかい食べ物との混合物の保管手順

- SEPHIENCEの液体又は柔らかい食べ物との混合物を直ちに投与しない場合は、混合物に蓋をして20°C～25°C（68°F～77°F）の管理された室温で最長6時間、又は2°C～8°C（36°F～46°F）の冷蔵庫で24時間まで保管してよい。

- 液体又は柔らかい食物との混合物が保管されている場合、処方された用量の投与前にそれぞれ30秒又は60秒以上撹拌する。

- 未使用のSEPHIENCE混合物は、管理された室温で保管した場合は6時間後、冷蔵した場合は24時間後に廃棄する。

3 剤形及び含有量

経口粉末剤：1回分の包装に黄色から橙色の粉末として250 mg又は1,000 mgのセピアプテリンを含有する。

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 出血の増加

SEPHIENCEは出血のリスクを高める可能性がある。SEPHIENCEの投与を受けた患者で、表在性血腫、遷延性出血及び重度の月経出血を含む出血事象が発現した*［副作用（6.1）参照］*。非外傷性表在性血腫及び遷延性出血を発現した1例に、SEPHIENCEを低用量で再投与したところ、症状が再発したため投与中止に至った。初回曝露から15日後及び再投与から2日後に症状が認められた。患者は出血時に血球数及び凝固検査が正常であった。患者に、SEPHIENCEに関連する出血リスクの増加について知らせ、さらに、出血増加の徴候症状が認められた場合は、医療従事者による経過観察が行われることを伝える。活動性出血を有する患者では、SEPHIENCEの投与中断を検討する。

5.2 低フェニルアラニン血症

SEPHIENCEの臨床試験では、一部の小児PKU患者にSEPHIENCEの投与中に低フェニルアラニン血症（低血中Phe値）が発現し、これには複数の低血中Phe値が認められた患者も含まれる*［副作用（6.1）参照］*。低すぎる血中Phe濃度の継続は異化及び内因性タンパク質分解と関連しており、有害な発達転帰と関連している。

投与中は血中Phe濃度をモニタリングし、必要に応じてSEPHIENCEの用量及び／又は食事性タンパク質及びPhe摂取量を変更し、血中Phe濃度の適切なコントロールを確保する。小児集団では、頻繁な血中Pheモニタリングが推奨される*［用法・用量（2.2）参照］*。

5.3 レボドパとの相互作用

フェニルアラニンヒドロキシラーゼ（PAH）活性化因子である別の薬剤を用いたPKU以外の適応症に対する10年間の市販後安全性調査プログラムでは、基礎疾患である神経障害患者3例にレボドパとの併用時に痙攣発作、痙攣発作の増悪、過剰刺激及び易刺激性が認められた。SEPHIENCE投与中にレボドパの投与を受けている患者の神経学的状態の変化をモニタリングする*［薬物相互作用（7.2）*

参照］。

6 副作用

以下の臨床的に重要な副作用は、添付文書の他の箇所に記載している。
- 出血増加*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- 低フェニルアラニン血症*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

6.1 臨床試験の経験

臨床試験は広範囲に異なる条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率を別の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、実際に認められた発現率を反映していない可能性がある。

SEPHIENCEの安全性は、試験1［パート1（非盲検）、パート2（プラセボ対照）］及び試験2（非盲検）で評価した。2件の試験には、合計215例のSEPHIENCE投与PKU患者が含まれ、10例（5%）が2歳未満、118例（55%）が2歳以上17歳未満、87例（40%）が17歳以上であった。全ての患者が7.5 mg/kg/日から60 mg/kg/日までSEPHIENCEの投与を受け、投与期間の中央値（週）は25.5であった*［臨床試験（14.1）参照］*。

試験1
試験1には、本治験の両パートでPKU患者計157例（男性85例、女性72例、1歳～61歳）が含まれた。患者は20 mg/kgから最大60 mg/kg/日の投与を受け、投与期間の中央値は8週間であった。

表4に、試験1のパート2でSEPHIENCE群の患者の2%以上で報告され、かつプラセボ群よりも多く見られた最も一般的な副作用を示す。

表4：セピアプテリン投与患者の2%以上に発現し、プラセボ群よりも多く見られた成人及び小児のPKU患者におけるSEPHIENCEの副作用（試験1、パート2）

副作用	SEPHIENCE N = 56 N（%）	プラセボ N = 54 N（%）
下痢	4 (7)	1 (2)
頭痛	4 (7)	1 (2)
腹痛[a]	3 (5)	1 (2)
低フェニルアラニン血症	2 (4)	0
便変色	2 (4)	0
口腔咽頭痛	2 (4)	1 (2)

[a]腹痛、上腹部痛、腹部不快感を含む。

副作用は、低フェニルアラニン血症を除き、成人集団と小児集団で類似していた（*特定の副作用の説明を参照*）。

副作用の説明

出血の増加
試験1のパート2では、SEPHIENCE投与患者で重度の月経出血が1件報告された。試験2の患者の2%未

満で出血増加が認められ、これには重度の月経出血、非外傷性表在性血腫及び出血延長が含まれた。

低フェニルアラニン血症
試験1のパート2では、低フェニルアラニン血症がセピアプテリンを投与した小児患者の5%（37例中2例）で認められ、成人患者では認められなかった。試験2の小児患者の一部で、複数回の血中Phe値低値が認められた。

7 薬物相互作用

7.1 SEPHIENCEに対する他の薬剤の影響

SEPHIENCEの投与中は、葉酸合成ジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）を阻害することが知られている薬剤（例：トリメトプリム、メトトレキサート、トリメトレキサート、ペメトレキセド、プララトレキサート、ラルチトレキセド及びピリトレキセム）の併用を避けること。このような薬剤を併用すると、テトラヒドロビオプテリン（BH_4）へのセピアプテリン代謝が低下する可能性がある。併用が避けられない場合は、血中Phe濃度のモニタリングを行う。

セピアプテリン還元酵素（SR）阻害剤とSEPHIENCEの併用は避ける。このような薬剤を併用すると、セピアプテリンのBH_4への代謝が低下する可能性がある。併用が避けられない場合は、血中Phe値のモニタリングを行う。

7.2 他の薬剤に対するSEPHIENCEの影響

SEPHIENCEは、レボドパの前駆物質であるチロシンの利用可能性を高める可能性がある。PKU以外の適応症に対して別のPAH活性化因子とレボドパを併用した患者で、市販後に神経学的事象が報告された。レボドパをSEPHIENCEと併用する場合、神経学的状態の変化について患者をモニタリングする*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

7.3 一酸化窒素介在性血管拡張作用に影響を及ぼす薬剤

SEPHIENCE及びPDE-5阻害剤は血管拡張を誘導するため、SEPHIENCEとPDE-5阻害剤の併用により血圧がさらに低下する可能性がある。SEPHIENCEと一酸化窒素介在性血管拡張に影響を及ぼす薬剤（例：シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィルなどのPDE-5阻害剤）の併用による低血圧の徴候及び症状をモニタリングする。

8 特定の集団における使用

8.1 妊婦

リスクの概要
妊娠中のSEPHIENCEの使用に関する利用可能なデータは、重大な先天性欠損、流産、又はその他の母体又は胎児の有害な転帰の薬剤関連リスクを評価するには不十分である。妊娠前及び妊娠中の血中Phe濃度がコントロール不良の場合、有害な妊娠転帰及び胎児の有害作用のリスクが増加する（*臨床的考慮事項を参照*）。

動物生殖試験では、器官形成期に、妊娠ラット及びウサギにヒトの最大推奨用量（MRHD）である60 mg/kgでそれぞれヒト曝露量の最大9倍及び6倍までの用量のセピアプテリンを経口投与したところ、有害な発生作用は認められなかった（*データを参照*）。

全ての妊娠には、先天異常、損失又はその他の有害な転帰の背景リスクがある。米国の一般集団で

は、臨床的に認識されている妊娠における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ2%～4%及び15%～20%である。妊娠中に血中Phe濃度が600 µmol/L超を維持しているPKUを有する妊婦における重大な先天性欠損及び流産の背景リスクは、PKUを有さない妊婦における対応する背景リスクよりも高い。

臨床的考慮事項

疾患関連母体及び／又は胚・胎児へのリスク
妊娠前及び妊娠中の血中Phe濃度がコントロール不良の場合、有害転帰及び胎児の有害作用のリスクが増加する（*データを参照*）。高フェニルアラニン血症による胎児への有害作用のリスクを低減するため、妊娠中及び受胎前3ヵ月間は血中Phe濃度を120～360 µmol/Lに維持すること*［用法・用量（2.2）参照］*。

データ

ヒトデータ
PKUを有する妊婦における468例の妊娠及び331例の出生に関する母体フェニルケトン尿症共同研究から得られたデータから、600 µmol/Lを超えるコントロール不良のPhe濃度は、重大な先天性欠損（小頭症、重大な心奇形を含む）、子宮内胎児発育遅延及びIQ低下を伴う将来の知的障害のリスク増加と関連していることが示された。

動物データ
ラットを用いた胚・胎児発生試験では、SEPHIENCEを妊娠ラットに100、300又は1,000 mg/kg/日の用量で妊娠（GD）7日目からGD17日目までの器官形成期に強制経口投与した。1,000 mg/kg/日（MRHDにおけるヒト$AUC_{0\text{-}24}$の9倍）までの用量では、母体及び胚・胎児発生毒性は認められなかった。

妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生試験では、SEPHIENCEを妊娠ウサギに100、300又は1,000 mg/kg/日の用量で妊娠（GD）7日目からGD19日目までの器官形成期に強制経口投与した。最大1,000 mg/kg/日（MRHDにおけるヒト$AUC_{0\text{-}24}$の6倍）の用量では、母体及び胚・胎児発生毒性は認められなかった。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生試験では、GD 6日目から授乳20日目まで、SEPHIENCEを30、100及び300 mg/kg/日の用量で妊娠ラットに1日1回強制経口投与した。SEPHIENCEは、300 mg/kg（MRHDにおけるヒト$AUC_{0\text{-}24}$の7倍）まで、母動物の生殖機能又は雌雄の出生児の発達及び生殖パラメータに対する影響を誘発しなかった。

8.2 授乳

リスクの概要
ヒト又は動物の乳汁中におけるセピアプテリンの存在、授乳中の乳児に対する影響、又は乳汁産生に対する影響に関するデータはない。母親のSEPHIENCEに対する臨床的必要性及びSEPHIENCE又は母体の基礎疾患からの母乳栄養児への潜在的な有害作用とともに、授乳の発達及び健康上のベネフィットを検討すること。

8.4 小児への使用

生後1ヵ月以上の小児患者におけるSEPHIENCEの安全性及び有効性は確立されている。この適応症に対するSEPHIENCEの使用は、1～17歳未満の小児PKU患者63例を対象とした適切かつ十分に管理された1件の試験（試験1）のエビデンス、並びに成人及び小児PKU患者を対象とする進行中の非盲検試験（試験2）から得られた追加の安全性及び有効性情報*［臨床試験（14.1）参照］*によって裏付けら

れている。

試験1のパート2では、セピアプテリンを投与した小児患者の5.4%（37例中2例）に低フェニルアラニン血症が認められ、成人患者では認められなかった。試験2の小児患者の一部で、低値の血中Phe濃度が複数回認められた*［副作用（6.1）参照］*。

PKUの治療におけるSEPHIENCEの安全性及び有効性は、生後1ヵ月未満の小児患者では確立されていない。

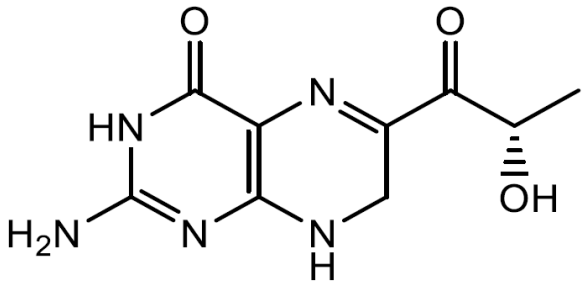
8.5 高齢者への使用

SEPHIENCEの臨床試験には、65歳以上の患者を含めず、若年成人患者と異なる反応を示すかどうかを検討しなかった。

11 説明

SEPHIENCE（セピアプテリン）は、PAH活性化因子である原薬セピアプテリンを含有する。セピアプテリンは黄色から橙色の粉末である。セピアプテリンは水に溶けにくく、1.4 mg/mLの溶解性を示す。

セピアプテリンの化学名は*(S)*-2-amino-6-(2-hydroxypropanoyl)-7,8-dihydropteridin-4*(3H)*-oneである。分子式は$C_9H_{11}N_5O_3$であり、分子量は237.22 g/molである。構造式は以下のとおりである。



SEPHIENCE経口粉末は、経口投与するセピアプテリン 250 mg又は1,000 mgを含有する。不活性成分は、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、イソマルト、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、結晶セルロース、スクラロース、及びキサンタンガムである。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

SEPHIENCEは、PAHを活性化する酵素補因子テトラヒドロビオプテリン（BH_4）の前駆体である。

12.2 薬力学

心臓電気生理学
SEPHIENCEの推奨用量である60 mg/kgの1日1回経口投与では、臨床的に意義のあるQTc間隔延長は認められなかった。

12.3 薬物動態

経口投与後、セピアプテリンは投与2時間後に最高血漿中濃度に達し、薬理学的活性代謝物BH_4に変換され、セピアプテリンの曝露量は概ねBH_4の曝露量の2%未満であった（表5）。

成人健康被験者に最大60 mg/kgを1日1回反復投与したところ、BH_4の蓄積は認められなかった。

成人健康被験者に高脂肪、高カロリー食と共に投与した場合、BH_4曝露量は5～20 mg/kgの用量範囲では用量比例性を下回って増加し（Cmax及び$AUC_{0\text{-}last}$の傾きはそれぞれ0.87及び0.84）、20～60 mg/kgの用量範囲では用量比例性を下回って増加した（Cmax及び$AUC_{0\text{-}last}$の傾きはそれぞれ0.1957及び0.3189）。

PKU成人患者にセピアプテリン60 mg/kgを食事とともに経口投与したときのセピアプテリン及びその活性代謝物BH_4の薬物動態を表5に要約する。

表5：PKUを有する成人患者（17歳以上）に、食事と併用してセピアプテリン60 mg/kgを経口投与[a]したときのセピアプテリン及びBH_4の薬物動態パラメータの概要

分析物		T_{max}（時間）中央値（範囲）	C_{max}（ng/mL）平均値（SD）	AUC_{inf}（ng*hr/mL）平均値（SD）	AUC_{24}（ng*hr/mL）平均値（SD）
セピアプテリン	N	29	29		27
	結果	2（0.5、6.1）	2.9（1.6）	NC	19.9（18.3）
BH_4	N	30	30	19	30
	結果	4（2、8）	432（177）	3,626（1,267）	3,618（1,699）

[a] セピアプテリンは食事性Pheの制限下で投与した。NC：算出せず。セピアプテリンの血漿中濃度は、投与後12時間までに速やかに定量下限未満に低下し、大部分の患者でAUCinfは推定できなかった。

吸収

セピアプテリンの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は、経口投与後約1～3時間である。血漿セピアプテリンは速やかにBH_4に代謝され、セピアプテリンの経口投与から約4時間後に最高BH_4濃度に達する。

食事の影響

SEPHIENCEを食事とともに投与すると、セピアプテリン及びBH_4の曝露量が増加する。健康成人被験者にセピアプテリンを20～60 mg/kgの用量範囲で低脂肪食と投与したところ、BH_4の曝露量は空腹時の投与と比較して、C_{max}が1.69～1.72倍、$AUC_{0\text{-}24h}$が1.62～1.73倍高かった。セピアプテリンを20～60 mg/kgの用量範囲で高脂肪・高カロリー食と投与したところ、BH_4の曝露量は空腹時の投与と比較して、C_{max}が2.21～2.26倍、$AUC_{0\text{-}24h}$が2.51～2.84倍高かった*［用法・用量（2.2）参照］*。

分布

0.1%ジチオスレイトール（DTT）の存在下で、セピアプテリンの平均ヒト血漿タンパク結合率は0.1～10 μMの濃度範囲で15.4%であった。0.5%β-メルカプトエタノール存在下で、BH_4の平均ヒト血漿タンパク結合率は2～15 μMの濃度範囲で24.1%～41.3%であった。セピアプテリンは経口投与後にBH_4に変換され、血漿中濃度は概して投与後12時間までに定量下限未満に低下するため、セピアプテリンの見かけの分布容積は確実に推定できなかった。PKUを有する成人患者におけるBH_4の見かけの分布容積は11433（5790）Lである。健康成人被験者にセピアプテリン60 mg/kg QDを7日間経口投与したところ、脳脊髄液中のBH_4の増加が検出された。

排泄
経口投与後、セピアプテリンは速やかに吸収され、BH_4に変換される。セピアプテリンの血漿中濃度はBH_4よりも著しく低く、概して投与後12時間までに急速に減少して定量限界未満となる。BH_4の終末相半減期は約5時間であり、見かけのクリアランスはPKU成人患者で1498（848）L/hである。

代謝
セピアプテリンは、SR／カルボニル還元酵素（CR）及びDHFRの2段階一方向プロセスによって代謝され、薬理活性代謝物BH_4が生成される。BH_4はさらに、PAH、チロシン水酸化酵素（TH）、トリプトファン水酸化酵素（TPH）、プテリン-4α-カルビノールアミンデヒドラターゼ（PCD）、ジヒドロプテリジン還元酵素（DHPR）、キサンチン酸化酵素（XO）、及び一酸化窒素合成酵素（NOS）などの芳香族アミノ酸水酸化酵素によって、様々な組織で非酵素的又は酵素的に代謝される。

ヒトに^{14}C-セピアプテリンを単回経口投与後、セピアプテリンの広範な代謝が認められた。吸収されたセピアプテリンは活性代謝物BH_4に変換され、セピアプテリンのC_{max}及びAUC_{0-24h}は概してBH_4の2%未満であった。

排泄
成人健康被験者に放射線標識セピアプテリン4,000 mgを単回経口投与したところ、平均6.7%が尿中、26.2%が糞便中に回収され、240時間までに計32.9%が回収された。総質量の回収率が低いのは、ヒト腸管における揮発性代謝物の形成による可能性が高い。セピアプテリンは尿中の微量成分であり、糞便中の顕著な放射性成分の1つであった。

特定の集団
年齢（範囲：0.5～61歳）、性別（女性：52%、男性：48%）、人種／民族（白人：74%、アジア人：16%、その他又は特定されない：7%、アメリカ先住民又はアラスカ先住民：3%）又はABCG2遺伝子型（BCRP p.Gln141Lys）に基づくと、セピアプテリンの薬物動態に臨床的に意義のある差は認められなかった。腎機能障害、肝機能障害又は妊娠がセピアプテリン又はBH_4の薬物動態に及ぼす影響は不明である。

小児患者
2歳以上のPKU患者にセピアプテリン60 mg/kgを食事とともに経口投与したときのセピアプテリン及びBH_4の薬物動態を表6に要約する。

表6：PKUを有する2歳以上の小児患者を対象として、セピアプテリン60 mg/kgを食事とともに経口投与したときのセピアプテリン及びBH_4の薬物動態パラメータの要約

分析物		T_{max}（時間）中央値（範囲）	C_{max}（ng/mL）平均値（SD）	AUC_{inf}（ng*hr/mL）平均値（SD）	AUC_{24}（ng*hr/mL）平均値（SD）
セピアプテリン	N	19	19	NA	18
	結果	1.05（0.5、4）	2.5（2.1）	NA	13.8（15.1）
BH_4	N	21	21	16	21
	結果	4（1.9、8）	350（191.9）	3,466（1,792）	3,023（1,637）

[a] セピアプテリンは食事性Phe制限下で投与した。

2歳未満の小児患者では、セピアプテリンの薬物動態は評価していない。

薬物相互作用試験
セピアプテリン及びBH_4はいずれも、in vitroで排出トランスポーター乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質及び阻害剤であった。

健康成人被験者にBCRP阻害剤であるクルクミンとセピアプテリンを経口併用投与したところ、単回投与後のBH_4の平均AUC及びC_{max}が約20%～24%増加した。

健康成人被験者では、セピアプテリンとBCRP基質であるロスバスタチンの経口併用投与はロスバスタチンの曝露量に影響を及ぼさなかった。

セピアプテリン経口投与後のセピアプテリン及びBH_4の薬物動態は、SR及び／又はDHFRの阻害剤の影響を受ける可能性がある*［薬物相互作用（7.1）参照］*。

セピアプテリンは、レボドパの前駆物質であるチロシンの利用可能性を高める可能性がある*［薬物相互作用（7.2）参照］*。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性
Tg.rasH2マウスを用いた6ヵ月間がん原性試験で、セピアプテリンは、雌又は雄トランスジェニックマウスにおいて、MRHDにおけるヒト曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）のそれぞれ約12倍及び16倍で腫瘍の発現率を増加させなかった。

変異原性
エビデンスの重みに基づくと、SEPHIENCEは遺伝毒性を示さない。Ames試験では、SEPHIENCEは陰性であった。*In vitro*染色体異常試験では、SEPHIENCEは代謝活性化なしでは誘発性を示し、代謝活性化ありでは示さなかった。ラットを用いた*in vivo*（小核及びコメット）試験では、SEPHIENCEは陰性であった。

受胎能障害
SEPHIENCEは、雌雄ラットに交配前及び交配期間中、並びに雌に最高300 mg/kg/日（MRHD）での血漿中曝露量（AUC）の約7.5倍）までの経口投与で妊娠（GD）7日目まで投与したとき、雌雄ラットの受胎能及び生殖機能に影響を及ぼさないことが示された。

13.2 動物毒性試験及び／又は薬理試験

100 mg/kg/日（MRHDでの血漿中曝露量［AUC］の約3倍）を超える用量でラットに26週間反復投与したSEPHIENCEは、結晶形成を伴う腎尿細管変性を含む腎毒性を引き起こした。しかし、サルにSEPHIENCEを300 mg/kg/日まで39週間反復投与したところ、腎毒性は認められなかった（MRHDでの血漿中曝露量［AUC］の約7倍）。

14 臨床試験

14.1 PKUの臨床試験

試験1（NCT05099640は、高フェニルアラニン血症を伴うPKUの診断を受け、血中Phe濃度が600 µmol/L以上であった成人及び小児患者を対象とした2パート試験であった。本試験の患者は男性54%、白人90%、アメリカ先住民又はアラスカ先住民5%、その他4%であり、16%がヒスパニック系又はラテン系と特定された。被験者の平均年齢は17歳（範囲：1～61歳）であった。試験ベースライン時に、患者の8%で血中Phe濃度が360 µmol/L未満、36%で360～600 µmol/L、48%で600～1200 µmol/L、8%で1200 µmol/L超であった。

パート1では、患者157例がSEPHIENCEによる非盲検治療を受け、0～6ヵ月齢未満の患者では7.5 mg/kg、6～12ヵ月齢未満の患者で15 mg/kg、12ヵ月齢～2歳未満の患者で30 mg/kg、2歳以上で60 mg/kgを1日1回14日間経口投与した。パート1では、PKU患者の66%でSEPHIENCEに対する生化学的反応が認められ、Phe濃度が30%超低下した。パート2では、パート1からの2週間のウォッシュアウト期間後に、パート1でSEPHIENCE投与に血中Phe濃度が30%以上減少した2歳以上の患者98例を、二重盲検下でSEPHIENCE 20 mg/kg/日を投与1及び2週目、40 mg/kg/日を投与3及び4週目、60 mg/kg/日を投与5及び6週目（N=49）、又はプラセボ（N=49）を6週間投与のいずれかに無作為に割り付け、有効性を評価した。パート1で血中Pheが15%～30%減少した患者12例をパート2に登録したが、主要有効性解析には含めなかった。

表7に示すように、パート2では、パート1で血中Phe濃度の30%以上低下が認められた患者（N=98）を対象に、SEPHIENCE投与群のベースラインから投与5及び6週目までの血中Phe濃度の平均変化量をプラセボ群の平均変化量と比較して、主要有効性を評価した。

試験1のパート2では、SEPHIENCE群の55例及びプラセボ群の54例が投与期間を完了した。SEPHIENCE群の1例が投与を中止した。

表7に、SEPHIENCEの投与を受けた被験者における、試験1のパート2のベースラインから投与5及び6週目までの血中Phe濃度の低下をプラセボと比較して示す。図1に、投与群別の経時的な平均血中Phe濃度を示す。

表7：試験1のパート1で血中Phe濃度が30%以上減少した患者の投与5及び6週目におけるベースラインからの血中Phe濃度の変化

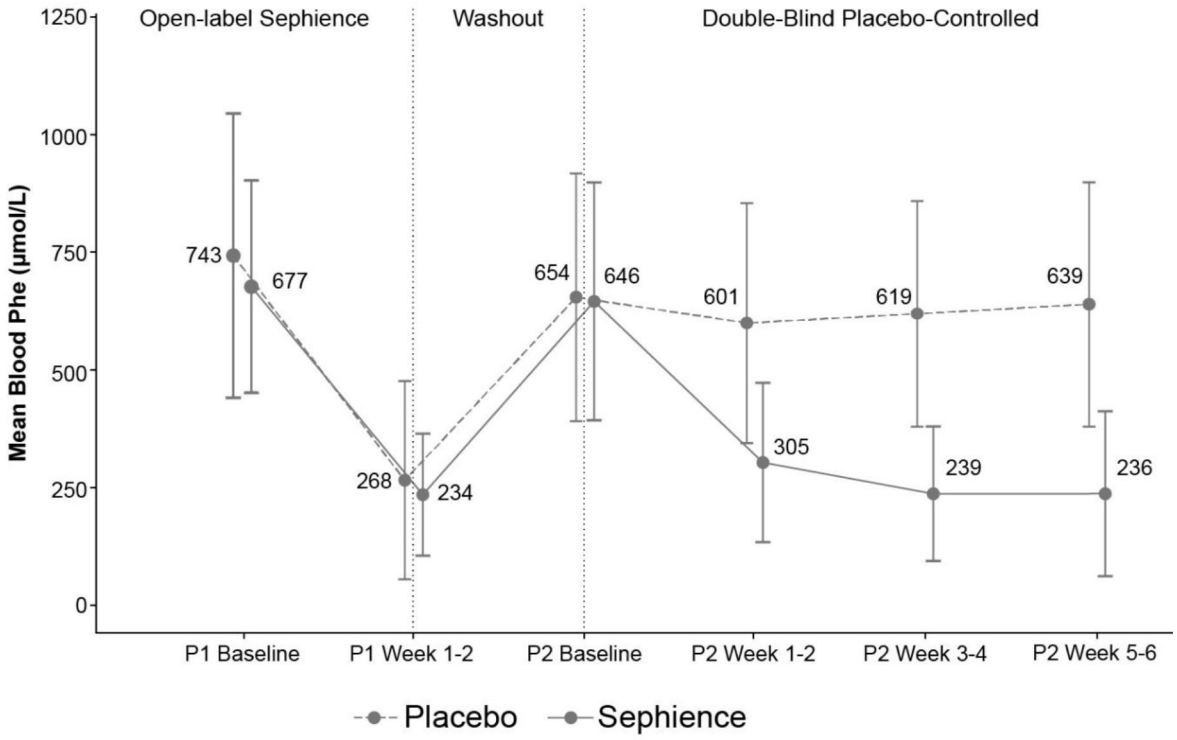
	SEPHIENCE（N=49）	**プラセボ（N=49）**
ベースラインの血中Phe濃度[a]（µmol/L）		
平均（±SD）	646.1（253）	654（261.5）
パーセンタイル（25、75）	468.5、769.5	466、796
Week 5及び6[b]		
平均（±SD）	236（174.9）	637.9（259.9）
パーセンタイル（25、75）	127.7、291	453、776
ベースラインから投与5及び6週目までの血中Phe濃度の平均変化量（µmol/L）		
調整平均（±SE）[†]	-415.8（24.1）	-19.9（24.2）
パーセンタイル（25、75）	-544、-296.7	-86.7、63.7
調整平均における治療差（95% CI）[†]	-395.9（-463.1、-328.7）	
ベースラインから投与5及び6週目までの血中Phe濃度の平均変化率（%）		
平均（±SD）	-62.8（20.7）	1.4（29.2）
パーセンタイル（25、75）	-76.9、-60.7	-12.4、15
調整平均における治療差（95% CI）	-64.2（-74.1、-54.4）	

[a] ベースラインは、パート2における投与1日前及び投与1日目の血中Phe濃度の平均値である。

[b] 血中Phe濃度は、投与5及び6週目の平均値に基づく。

[†] 調整平均及び標準誤差、治療差に対する0.0001未満のp値は、ベースラインからベースライン後の評価までの血中Phe濃度の変化量を反応変数とし、治療、ベースラインの血中Phe濃度、ベースラインのPhe濃度層、来院及び治療と来院の交互作用を固定効果とした繰り返し測定による混合効果モデル（MMRM）から得た。

図1：試験1のパート1（N=98）で血中Phe濃度が30%以上減少した患者の経時的な平均（±SD）血中Phe濃度



高フェニルアラニン血症を伴うPKUの臨床診断を受けた成人及び小児患者を対象とした進行中の多施設共同非盲検試験である試験2から裏付けとなる有効性データを得た。データカットオフ日時点で、成人患者65例及び小児患者104例（年齢中央値：14歳、範囲：2ヵ月～55歳）を含む169例がSEPHIENCEの投与を受けた。生後2ヵ月齢～6ヵ月齢未満の5例がSEPHIENCE 7.5 mg/kg、12ヵ月齢～2歳未満の9例がSEPHIENCE 30 mg/kg、2～17歳未満の90例及び17歳以上の65例がSEPHIENCE 60 mg/kgの投与を受けた。2歳未満の患者9例のうち、6例（66%）で投与1及び2週目に血中Phe濃度がベースラインから30%以上減少した。2歳以下の患者のベースラインPhe濃度は311.4 µmol/Lであり、この年齢群のベースラインから投与1及び2週目までのPheの平均絶対変化量は-125 µmol/L（標準偏差265.9 µmol/L）であった。

16 供給／貯法及び取扱い上の注意

<u>供給方法</u>
SEPHIENCE（セピアプテリン）経口粉末は、単回用量の熱密封ラミネート加工アルミニウムホイル包装された黄色～橙色の粉末として供給される。各包装には以下が含まれる。

1包あたりセピアプテリン250 mgを含有：
NDC 52856-201-03　カートンに30回分用量の包装入り
NDC 52856-201-01　一回分用量の包装入り

1包あたりセピアプテリン1,000 mgを含有：
NDC 52856-301-03　1カートンに30回分用量の包装入り
NDC 52856-301-01　一回分用量の包装入り

<u>貯法及び取扱い</u>

SEPHIENCEは20°C～25°C（68°F～77°F）の室温で保管する。15°C～30°C（59°F～86°F）の温度逸脱は許容される［USP管理下の室温を参照］。

SEPHIENCEの液体又は柔らかい食べ物との混合物は冷蔵又は管理された室温で保管する*［用法・用量（2.4）参照］*。

17　患者への説明

FDAが承認した患者用の添付文書（患者情報及び使用説明書）を読むよう患者及び／又は介護者に助言する。

出血の増加
患者に、SEPHIENCEに関連する出血リスクの増加について知らせ、さらに、出血増加の症状が認められた場合は医療従事者による経過観察が行われることを伝える。

薬物相互作用
薬物相互作用の可能性があるため、処方箋薬又は市販薬及びサプリメントを服用している、又は服用する予定がある場合は、担当の医療従事者に知らせるよう患者に助言する*［薬物相互作用（7）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

糞便変色
SEPHIENCEにより糞便に黄色又は橙色の変色が生じる可能性があることを患者に伝える。

製造者
Allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrand str. 12.
37081 Gottingen,
Germany (DEU)

製造販売元：
PTC Therapeutics, Inc.
Warren, NJ 07059

患者さん向けの情報
SEPHIENCE（seh-FIGH-ence）
セピアプテリン
経口粉末剤

SEPHIENCEとは？

SEPHIENCEは、特定の種類のフェニルケトン尿症（PKU）を有する成人と1ヵ月以上のお子さんのフェニルアラニン（Phe）の血中濃度を低下させるために使用される処方薬です。SEPHIENCEは、Phe制限食とともに服用します。

SEPHIENCEが生後1ヵ月未満の赤ちゃんに安全で有効であるかどうかはわかっていません。

SEPHIENCEを服用したり、服用させたりする前に、以下を含むすべての病状について担当の医療従事者に伝えてください。

- 妊娠中である、又は妊娠を計画している。SEPHIENCEが胎児に害を及ぼすかどうかはわかっていません。
- 授乳中である、または授乳を予定している。SEPHIENCEが母乳に移行するかどうかはわかっていません。SEPHIENCEを服用した場合、赤ちゃんに栄養を摂取させる最善の方法については担当の医療従事者にご相談ください。

処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブサプリメントなど、**あなたが使用しているすべての薬について、担当の医療従事者にお知らせください**。SEPHIENCEと他の薬は互いに影響し合い、副作用を引き起こす可能性があります。SEPHIENCEは他の薬の作用に影響を及ぼす可能性があり、他の薬はSEPHIENCEの作用に影響を及ぼす可能性があります。特に以下の薬剤を服用する場合は、担当の医療従事者にお知らせください。

- レボドパを含有する薬
- 抗葉酸薬
- Pheを低下させるためにも使用される別の薬
- 勃起不全の治療に使用される薬（ホスホジエステラーゼ5阻害剤またはPDE5）

ご自分が服用している薬を把握しておいてください。新しい薬を服用する際には、担当の医療従事者と薬剤師に見せるために、服用している薬のリストを携帯してください。

SEPHIENCEを服用する（させる）方法

- 担当の医療従事者が指示したとおりにSEPHIENCEを服用して（させて）ください。服用する（させる）SEPHIENCEの量は担当の医療従事者がお伝えします。
- 担当の医療従事者は、体重と年齢に応じて、あなたまたはお子さんのSEPHIENCEの用量を変更することがあります。
- SEPHIENCEを1日1回食事とともに服用して（させて）ください。SEPHIENCEを服用した（させた）後に、さらに多くの食べ物を摂取する（させる）必要があります。
- SEPHIENCEは粉薬の入った包装で提供されます。
  - SEPHIENCEの用量が1,000 mg**未満**の場合：SEPHIENCE経口粉末剤を水またはリンゴジュースと混合してから服用して（させて）ください。
  - SEPHIENCEの用量が1,000 mg**以上**の場合：SEPHIENCE経口粉末剤は、服用する（させる）前に水、リンゴジュース、イチゴジャムまたはアップルソースと混合することができます。
  - **SEPHIENCE経口粉末剤の調製や服用する（させる）正しい方法に関する情報については、SEPHIENCEに付属する詳細な使用説明書を参照してください。**
- あなたまたはお子様がSEPHIENCEを服用し忘れた場合は、できるだけ早く服用して（させて）ください。1日に2回分の用量を服用しない（させない）でください。翌日も通常の投与スケジュールを継続してください。
- SEPHIENCEによる治療中、あなたまたはお子様には、担当の医療従事者による定期的な診察を受けていただきます。
- SEPHIENCEによる治療前および治療期間中は、担当の医療従事者が血液検査を行い、血中Phe値を確認します。
- 特定の副作用が生じた場合、担当の医療従事者があなたの用量を変更したり、一時的に中止したり、またはSEPHIENCEによる治療を永続的に中止することがあります。
- 治療期間中は、担当の医療従事者があなたの食事を変更することがあります。担当の医療従事者の指示に従い、担当の医療従事者に相談することなく食事を変更しないでください。

SEPHIENCEで起こり得る副作用

SEPHIENCEは、以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

- **出血障害の増加。**SEPHIENCEは出血のリスクを高める可能性があります。以下を含む出血症状が生じた場合は、担当の医療従事者にお知らせください。
  - あざ、赤または紫色の皮膚の跡
  - 通常よりも出血が長引く、または止まらない
  - 通常よりも重い月経出血
- **血中Phe低値（低フェニルアラニン血症）。**SEPHIENCEの投与中は血中Phe値の低下がよくみられ、重度となる場合があります。

最もよく見られるSEPHIENCEの副作用には、下痢、頭痛、胃（腹）痛、黄色または橙色の便、咽頭痛などがあります。

気になったり治らない副作用が現れたりした場合は、担当の医療従事者にお知らせください。
これらは、SEPHIENCEで起こり得る副作用の全てではありません。
副作用に関する医学的助言については、担当の医療従事者にご連絡ください。副作用は、1-800-FDA-1088でFDAに報告することができます。

また、副作用は、PTC Therapeutics, Inc.に1-866-562-4620またはusmedinfo@ptcbio.com宛に電子メールで報告することもできます。

SEPHIENCEの保管方法

- SEPHIENCE経口粉末剤包装は、68°F～77°F（20°C～25°C）の室温で保管してください。
- SEPHIENCE経口粉末剤を水、リンゴジュース、イチゴジャム、またはアップルソースと混合する場合：
  - SEPHIENCE混合物を直ちに服用しない（させない）場合は、蓋をして、68°F～77°F（20°C～25°C）の室温で最長6時間、または36°F～46°F（2°C～8°C）の冷蔵庫で最長24時間保管してください。
    - 保存したSEPHIENCE混合物を**水またはリンゴジュース**で調製した場合、服用する（させる）前にその混合物を30秒以上撹拌してください。
    - 保存したSEPHIENCE混合物を**イチゴジャムまたはアップルソース**で調製した場合、服用する（させる）前にその混合物を60秒以上撹拌してください。
  - 未使用のSEPHIENCE混合物は、室温で保管した場合は6時間後、冷蔵した場合は24時間後に捨てて（廃棄して）ください。

お子様の手の届かない場所で保管してください。

SEPHIENCEの安全かつ効果的な使用に関する一般情報

医薬品は、患者さん向け説明文書に記載されている目的以外の目的で処方されることがあります。処方された病状以外の病状にSEPHIENCEを使用しないでください。他の人に同じ症状があっても、SEPHIENCEを譲らないでください。害を及ぼす可能性があります。SEPHIENCEに関して医療従事者向けに書かれた情報については、薬剤師または医療従事者にお尋ねください。

SEPHIENCEの成分

有効成分：セピアプテリン

添加剤：軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、イソマルト、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、結晶セルロース、スクラロースおよびキサンタンガム。

製造者：Allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrand str. 12,
37081 Gottingen,
Germany (DEU)
製造販売元：
PTC Therapeutics, Inc.
Warren, NJ 07059

SEPHIENCEはPTC Therapeutics, Inc.の登録商標です。

©2025 PTC Therapeutics, Inc. 無断転載を禁ず。

詳細については、www.sephience.comをご覧ください。または、1-844-478-2227にお電話ください。

この患者さん向け情報は、米国食品医薬品局に承認されています。 発行日：07/2025

使用上の注意
SEPHIENCE（seh-FIGH-ence）
（セピアプテリン）
経口粉末剤

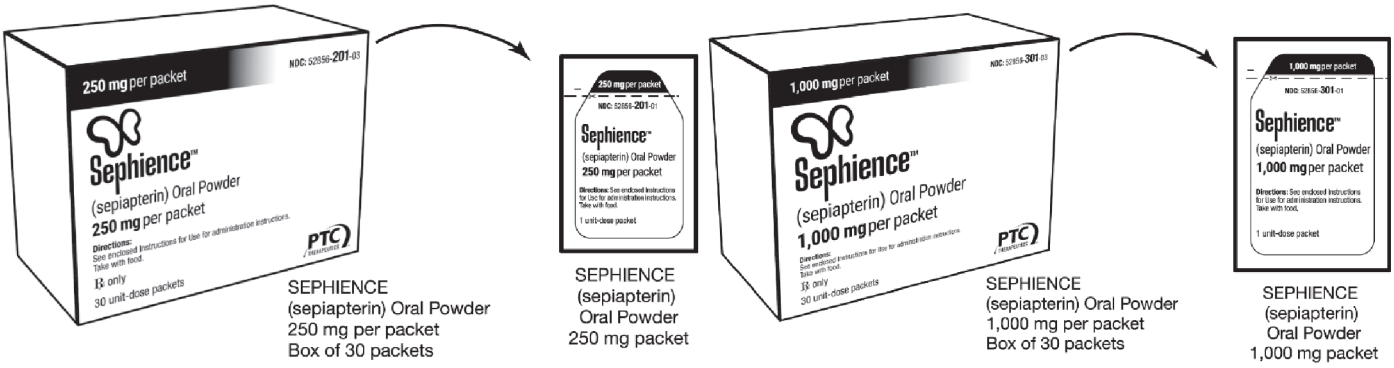
この使用説明書には、SEPHIENCEの調製、服用する（させる）方法に関する情報を記載しています。

SEPHIENCEの調製、服用する（させる）方法について質問がある場合は、主治医または薬剤師におたずねください。

調製の手順は処方される用量によって異なります。担当の医療従事者が処方した用量に固有の手順に従ってください。以下の項を参照してください。

- **1,000 mg未満の用量のSEPHIENCEに関する指示または**
- **1,000 mg以上の用量のSEPHIENCEに関する指示**

SEPHIENCE 1カートンには以下が含まれています。
- 250 mgの用量のSEPHIENCE 30包**または**
- 1,000 mgの用量のSEPHIENCE 30包



SEPHIENCEを服用する（させる）前に知っておいていただきたい重要な情報：
- SEPHIENCEは粉薬の入った包装で提供されます。
- 担当の医療従事者が指示したとおりに、SEPHIENCEを服用して（させて）ください。
- 担当の医療従事者が処方したSEPHIENCEの用量を必ず把握してください。担当の医療従事者は、SEPHIENCE 250 mg包装、SEPHIENCE 1,000 mg包装、または両種類の包装を処方し、用量を調製します。
- 担当の医療従事者は、治療に対するあなたの反応や体重、年齢に応じて、あなたのSEPHIENCEの用量を変更することがあります。
- SEPHIENCEを1日1回食事とともに服用してください。SEPHIENCEの各用量に続いて、さらに多くの食べ物を摂取する（させる）必要があります。
- SEPHIENCE経口粉末剤の包装と箱に記載されている使用期限を過ぎた後は、経口粉末剤の包装を使用**しないでください**。有効期限日は、有効期限月の最終日です。
- **1,000 mg未満の用量のSEPHIENCE：**SEPHIENCE経口粉末剤は、服用する（させる）前に水またはリンゴジュースと混合します。**1,000 mg以上の用量のSEPHIENCEに関する指示**の項に従ってください。
- **1,000 mg以上の用量のSEPHIENCE：**SEPHIENCE経口粉末剤は、服用する（させる）前に水、リンゴジュース、イチゴジャムまたはアップルソースと混合することができます。**1,000 mg以上の用量のSEPHIENCEに関する指示**の項に従ってください。

SEPHIENCEの保管：
- SEPHIENCE経口粉末剤の包装は、68°F～77°F（20°C～25°C）の室温で保管してください。
- SEPHIENCE経口粉末剤を水、リンゴジュース、イチゴジャム、またはアップルソースと混合する場合：
  - SEPHIENCE混合物を直ちに服用しない（させない）場合は、蓋をして、68°F～77°F（20°C～25°C）の室温で最長6時間、または36°F～46°F（2°C～8°C）の冷蔵庫で最長24時間保管してください。
    - 保存したSEPHIENCE混合物を**水またはリンゴジュース**で調製した場合、服用する（させる）前にその混合物を30秒以上撹拌してください。
    - 保存したSEPHIENCE混合物を**イチゴジャムまたはアップルソース**で調製した場合、服用する（させる）前にその混合物を60秒以上撹拌してください。
  - 未使用のSEPHIENCE混合物は、室温で保管した場合は6時間後、冷蔵した場合は24時間後に**捨てて（廃棄して）**

ください。**SEPHIENCEの捨て方（廃棄方法）**を参照してください。

お子様の手の届かない場所で保管してください。

SEPHIENCE経口粉末剤を混ぜる準備：

1,000 mg未満の用量のSEPHIENCE投与に関する指示：

- 担当の医療従事者または薬剤師が、以下の分量についてお伝えします。
  - SEPHIENCEの1回分の用量を混ぜるのに必要な水またはリンゴジュース
  - 服用させるSEPHIENCE混合液（水またはリンゴジュースと混合後）のミリリットル（mL）
  - **正しい処方用量のSEPHIENCEを服用する（させる）ため、調製した分量よりも少量の混合物を測定する必要がある場合があります。**

1,000 mg未満の用量のSEPHIENCEを混合し、服用させるために必要な供給品（図Aを参照してください）：

- 1回分の服用に必要なSEPHIENCE 250 mg経口粉末剤の包装数またはSEPHIENCE 1,000 mg 1包

SEPHIENCE経口粉末剤包装箱に同梱されていない供給品：

- 小さなコップ1杯の水**または**リンゴジュース
- 混合用容器1個
- 小さじ1本
- 10 mLの経口投与シリンジまたは推奨経口投与シリンジ
- ハサミ（なくてもかまいません）

これらの供給品をお持ちでない場合は、薬剤師にSEPHIENCE混合用の容器と経口投与用のシリンジを依頼してください。

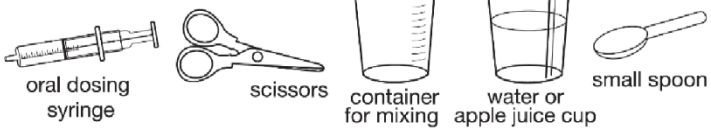
Figure A

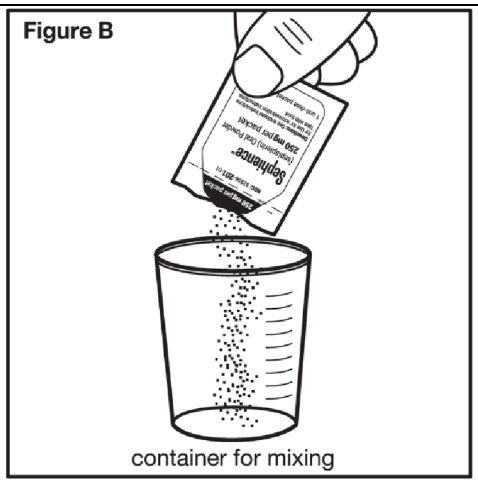
Included:



SEPHIENCE oral powder packets

Not included:



ステップ1：清潔で平らな作業台を見つけます。清潔で平らな作業台に以下の物品を置きます。 • 処方された1日用量のSEPHIENCE経口粉末剤の包装 • 小さなコップ1杯の水**または**リンゴジュース • 混合用容器 • 小さじ • 経口投与用のシリンジ	
ステップ2：SEPHIENCE経口粉末剤の包装のラベルを確認し、処方された用量分の包装があることを確認してください。SEPHIENCE経口粉末剤の包装をミシン線で折って切り離すか、点線をハサミで切って開封してください。SEPHIENCE経口粉末剤の包装**1包**に入っている全量をカップ／容器に入れてください（**図B**を参照してください）。	**Figure B**  container for mixing

ステップ3：経口投与用のシリンジの先端を水またはリンゴジュースの入ったカップに入れます。プランジャーを引き戻し、処方された用量の調製に必要な水またはリンゴジュースを吸い取ります。

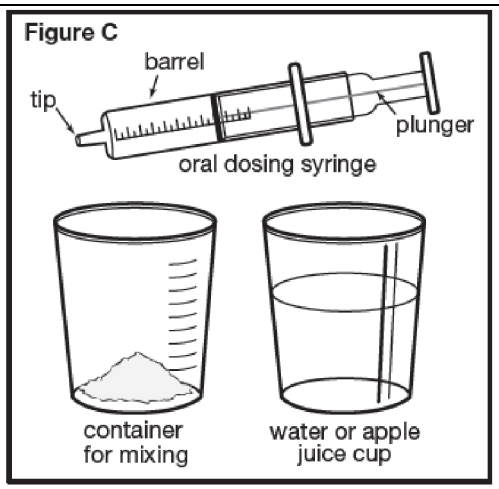
250 mg 1包につき9 mLの水またはリンゴジュースを使用してください。例えば、

- SEPHIENCE1包を調製する場合、水またはリンゴジュース9 mLを加える必要があります。
- SEPHIENCEを2包調製する場合、水またはリンゴジュース18 mLを加える必要があります。
- SEPHIENCEを3包調製する場合、水またはリンゴジュース27 mLを加える必要があります。
- SEPHIENCEを4包調製する場合、水またはリンゴジュース36 mLを加える必要があります。

処方された用量の調製に1,000 mg 1包を使用する場合、水またはリンゴジュース36 mLを加える必要があります。

SEPHIENCE経口粉末剤を入れた混合用の容器に水**または**リンゴジュースをゆっくりと加えてください。SEPHIENCE経口粉末剤の包装を混合するために必要な水、リンゴジュース、イチゴジャム、**または**アップルソースをすべて混合用容器に入れるまで繰り返してください。（**図C**を参照してください）。

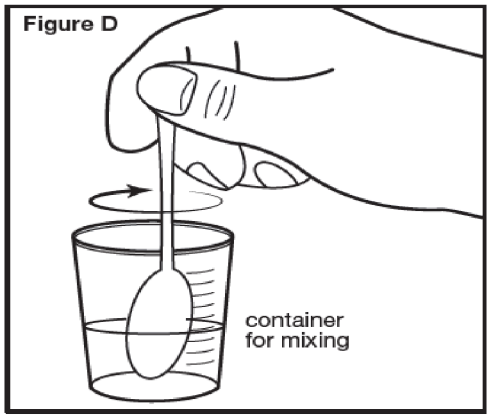
Figure C



ステップ4：水**または**リンゴジュースと混ぜたSEPHIENCE経口粉末剤を、SEPHIENCE混合物に塊がなくなるまで小さじで30秒以上撹拌してください（**図D**を参照してください）。

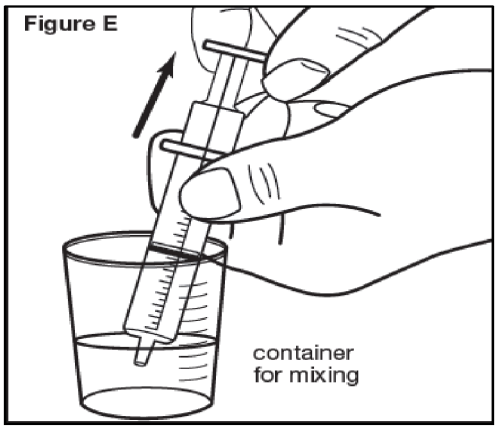
SEPHIENCE経口粉末剤は完全には溶けません。これが普通です。

Figure D



ステップ5：経口投与用のシリンジの先端を混合用の容器に入った混合液に入れます。プランジャーの端が、医療従事者が指示した投与量の印と一直線になるまで、プランジャーをmL（ミリリットル）単位で引き戻します（**図E**を参照してください）。

Figure E

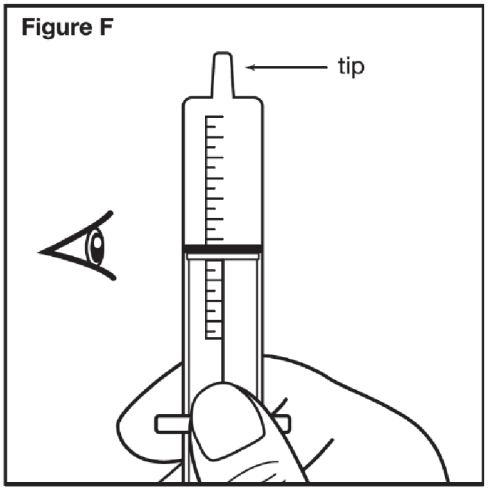


ステップ6：混合に使用した容器から経口投与用シリンジを取り出します。経口投与用のシリンジをゆっくり逆さまにして、先端を上に向けます。シリンジの目盛りを確認し、経口投与シリンジ内のSEPHIENCE混合物の量が処方されたSEPHIENCEの用量とmL（ミリリットル）単位で一直線になっていることを確認します（**図F**を参照してください）。

あなたの用量は、**図F**に示す用量とは異なる可能性があります。

SEPHIENCE混合物は、シリンジに吸引後直ちに服用させてください。

Figure F

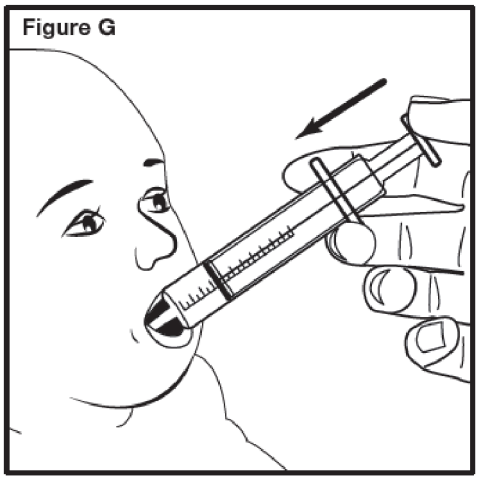


ステップ7：経口投与用のシリンジの先端をお子様の口に入れます。経口投与用のシリンジの先端を左右いずれかの頬の内側につけます（**図G**を参照してください）。

プランジャーをゆっくりと押し、経口投与用シリンジ内の混合物をすべて服用させてください。

処方用量が10 mLを超える場合は、ステップ5～7を**繰り返して、医療従事者が処方した****mL（ミリリットル）単位の用量の全量を**服用させてください。

Figure G



ステップ8：経口投与用シリンジに混合物が残っている場合、経口投与用シリンジに水またはリンゴジュースを更に抜き取り、経口投与用シリンジの混合物がなくなるまで服用させます。

ステップ9：混合用容器に残ったSEPHIENCE混合物は家庭ごみとして廃棄してください。

SEPHIENCEの捨て方（廃棄方法）を参照してください。経口投与用のシリンジのバレルからプランジャーを取り外します。経口投与用のシリンジおよび混合用容器をお湯で洗い、自然乾燥させます。経口投与用のシリンジが乾いたら、プランジャーをバレルに戻します。次に使うときのために経口投与用のシリンジと混合用容器をしまいます。

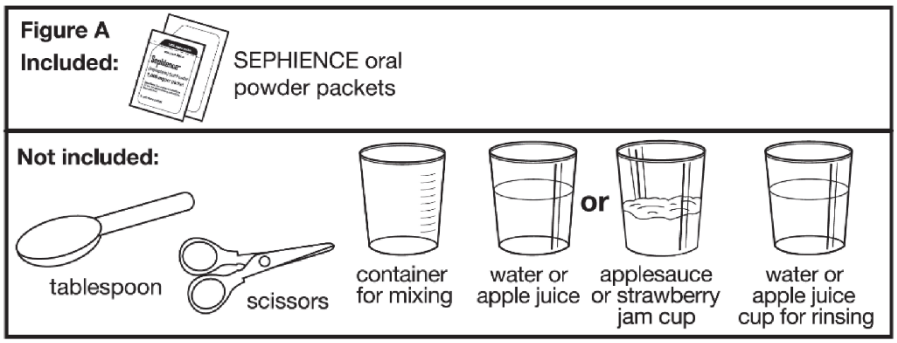
1,000 mg以上の用量のSEPHIENCEに関する指示：

1,000 mg以上の用量のSEPHIENCEを混合して服用する（させる）ために必要な供給品（図Aを参照してください）：

- 1回の服用に必要なSEPHIENCE 250 mgまたはSEPHIENCE 1,000 mgの包装数

SEPHIENCE経口粉末剤包装箱に同梱されていない供給品：

- 少量の水、リンゴジュース、イチゴジャム、**または**アップルソース
- 水、リンゴジュース、イチゴジャム、**または**アップルソースを測定するための大さじ1本
- カップを洗い流すための追加の少量の水**または**リンゴジュース
- 混合用容器1個
- ハサミ（なくてもかまいません）



- 以下の表1に従って、担当の医療従事者は、SEPHIENCE1回分を混合するために必要な包装数、水、リンゴジュース、イチゴジャム、またはアップルソースの分量をお伝えします。

表1：1,000 mg以上の用量のSEPHIENCE混合物を調整するためのSEPHIENCE包装数

処方された包装数を確認します。		以下のいずれかを選択してください。 • 水 • リンゴジュース • イチゴジャム • アップルソース
		処方された包装分を混合するための水、リンゴジュース、イチゴジャム、**または**、アップルソースの分量
1,000 mg包の数	**250 mg包の数**	
1	0	大さじ2杯または30 mL
1	1	大さじ4杯または60 mL
1	2	大さじ4杯または60 mL
1	3	大さじ4杯または60 mL
2	0	大さじ4杯または60 mL
2	1	大さじ6杯または90 mL
2	2	大さじ6杯または90 mL
2	3	大さじ6杯または90 mL
3	0	大さじ6杯または90 mL
3	1	大さじ8杯または120 mL
3	2	大さじ8杯または120 mL
3	3	大さじ8杯または120 mL
4	0	大さじ8杯または120 mL
4	1	大さじ10杯または150 mL
4	2	大さじ10杯または150 mL
4	3	大さじ10杯または150 mL
5	0	大さじ10杯または150 mL
5	1	大さじ12杯または180 mL
5	2	大さじ12杯または180 mL
5	3	大さじ12杯または180 mL
6	0	大さじ12杯または180 mL

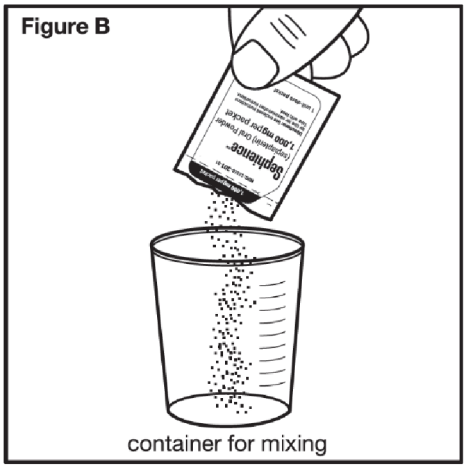
これらの供給品がない場合は、SEPHIENCEを混合するための容器を薬剤師に依頼してください。

ステップ1：清潔で平らな作業台を見つけます。清潔で平らな作業台に以下の物品を置きます。

- 処方された数のSEPHIENCE経口粉末剤の包装
- 少量の水、リンゴジュース、イチゴジャム、**または**アップルソース
- カップをすすぐための追加の少量の水**または**リンゴジュース（以下の**ステップ6**を参照してください）
- 大さじ
- 混合用容器

ステップ2：SEPHIENCE経口粉末剤のラベルを確認し、処方された用量分の包装があることを確認してください。SEPHIENCE経口粉末剤の包装をミシン線で折って切り離すか、点線をハサミで切って開封してください。SEPHIENCE経口粉末剤の包装**1包**に入っている全量をカップ／容器に入れてください（**図B**を参照してください）。

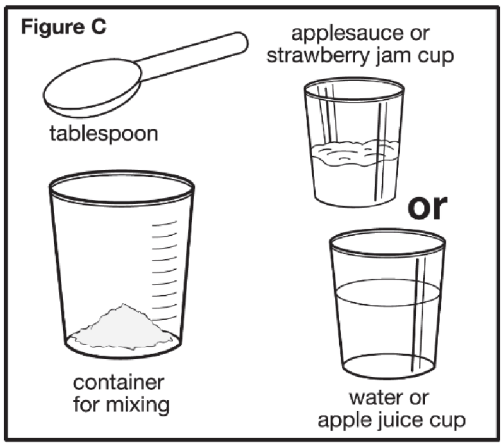
Figure B



ステップ3：SEPHIENCE経口粉末剤の包装を水、リンゴジュース、イチゴジャム、**または**アップルソースと混合します。上記の表1を参照してください。

SEPHIENCE経口粉末剤を入れた混合用容器に、水、リンゴジュース、イチゴジャム**または**アップルソースをゆっくりと加えてください。SEPHIENCE経口粉末剤の包装を混合するために必要な水、リンゴジュース、イチゴジャム、**または**アップルソースをすべて混合用容器に入れるまで繰り返してください。（**図C**を参照してください）。

Figure C



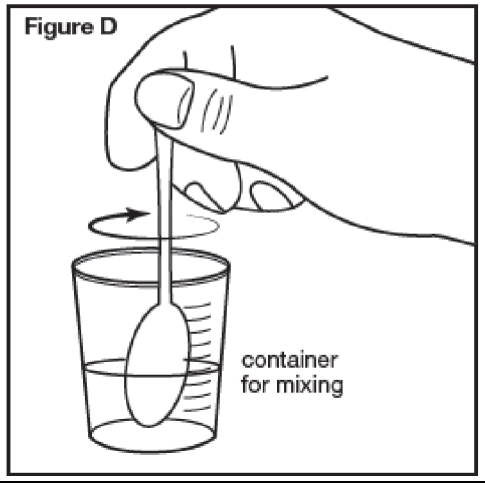
ステップ4：SEPHIENCE経口粉末剤を水またはリンゴジュースで混合した場合、SEPHIENCE混合物に塊がなくなるまで混合物を大さじで30秒以上撹拌してください（**図D**を参照してください）。

SEPHIENCE経口粉末剤は完全には溶けません。

または

SEPHIENCE経口粉末剤の包装を混合するためにイチゴジャムまたはアップルソースを使用した場合、大さじで60秒以上撹拌します。

Figure D



ステップ5：混合に使用した容器からSEPHIENCE混合物をすべて服用させて（して）ください。

ステップ6：混合に使用した容器にSEPHIENCE混合物が残っている場合、容器を水またはリンゴジュース（15 mL以上）ですすぎます。すすいだ液を直ちに飲み込んでください。**混合に使用した容器に混合物がなくなるまでこの手順を繰り返してください。**
ステップ7：混合に使用した容器をお湯で洗浄し、自然乾燥させます。次回使用時のために混合に使用した容器を保管しておきます。

SEPHIENCEの捨て方（廃棄方法）：

- 不要になったまたは使用期限の切れたSEPHIENCE経口粉末剤の包装の適切な捨て方（廃棄方法）については、薬剤師にお尋ねください。

製造者：
Allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrand str. 12,
37081 Gottingen,
Germany (DEU)

製造販売元：
PTC Therapeutics, Inc.
Warren, NJ 07059

この使用説明書は、米国食品医薬品局に承認されています。

承認済：2025年7月

ANNOTATED

COMPANY CORE DATA SHEET

[redacted]

Sepiapterin (PTC923)

Version: [redacted]
Date: [redacted]

[redacted]

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、ビオプテン顆粒 2.5%、同 10%、及びパリンジック皮下注 5mg、同 10mg、同 20mg の情報を本剤と対比して以下に示す。

最新の添付文書を参照すること

Table 1.7-1. 同種同効品一覧表

販売名	セピエンス顆粒分包 250mg、同 1000mg	ビオプテン顆粒 2.5%、同 10%	パリンジック皮下注 5mg、同 10mg、同 20mg
一般名	セピアプテリン	サプロプテリン塩酸塩	ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）
会社名	PTC セラピューティクス株式会社	第一三共株式会社	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
効能又は効果	フェニルケトン尿症	・ ジヒドロビオプテリン合成酵素欠損、ジヒドロプテリジン還元酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（異型高フェニルアラニン血症）における血清フェニルアラニン値の低下 ・ テトラヒドロビオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症）における血清フェニルアラニン値の低下	フェニルケトン尿症
添付文書改訂日	―	2021 年 5 月（第 2 版）	2023 年 5 月（第 1 版）

＊2021年５月改訂(第２版)
2020年12月改訂(第１版)

日本標準商品分類番号
873999

貯法：室温保存
有効期間：3年

	承認番号	販売開始
顆粒2.5%	20400AMZ00758	1992年６月
顆粒10%	22500AMX01774	2013年11月

天然型テトラヒドロビオプテリン製剤
処方箋医薬品注)
サプロプテリン塩酸塩顆粒

ビオプテン®顆粒2.5%
ビオプテン®顆粒10%
BIOPTEN® GRANULES

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ビオプテン顆粒2.5%	1g中 サプロプテリン塩酸塩 25.0mg	D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、アスコルビン酸、L-システイン塩酸塩、黄色5号、香料
ビオプテン顆粒10%	1g中 サプロプテリン塩酸塩 100.0mg	D-マンニトール、リン酸水素カルシウム水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、アスコルビン酸、L-システイン塩酸塩、リボフラビン

3.2 製剤の性状

販売名	性状
ビオプテン顆粒2.5%	淡橙色で芳香を有する顆粒
ビオプテン顆粒10%	淡黄色～帯赤黄色の顆粒

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈異型高フェニルアラニン血症〉
5.1 本剤は、確定診断によりジヒドロビオプテリン合成酵素欠損症、ジヒドロプテリジン還元酵素欠損症に特定されたものに投与すること。
〈テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症〉
5.2 本剤は、テトラヒドロビオプテリン負荷試験等による鑑別診断にて、テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症と特定されたものに投与すること。

6. 用法及び用量

〈異型高フェニルアラニン血症〉
通常、サプロプテリン塩酸塩として1日2～5mg/kgを1～3回に分割経口投与するが、血清フェニルアラニン値が正常域に維持される用量をもって、有効維持量とする。
〈テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症〉
通常、サプロプテリン塩酸塩として1日10mg/kg(1～3回に分割経口投与)から投与を開始し、臨床症状等の観察を行いながら、年齢に相応した血清フェニルアラニン値の目標値に維持される用量をもって、有効維持量とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症〉
7.1 原則として1日20mg/kgを超える投与は行わないこと。1日20mg/kgを超える使用経験は少ない。
7.2 公表されている治療指針の年齢に相応した血清フェニルアラニン値の維持範囲を治療の目標値とすること[1]。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 本剤は長期にわたり投与されるため、血清フェニルアラニン値を定期的に測定し、治療効果を確認するとともに、副作用の観察を行うこと。
〈テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症〉
8.2 本剤投与によっても治療目標とする血清フェニルアラニン値に到達しない場合は、フェニルアラニン制限食による食事療法を併用するか、あるいは食事療法による単独療法に変更すること。食事療法を併用する場合には、フェニルアラニン摂取制限によるフェニルアラニン欠乏症状が発現する可能性が否定できないので、血清フェニルアラニン値が適正に維持されているか注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 重篤な脳器質障害、てんかん、痙攣発作等のある患者
失神発作、痙攣の発現、痙攣発作回数の増加が認められている。
9.1.2 薬物アレルギーのある患者
9.1.3 食事摂取不良等により栄養状態が不良の患者
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者
AST、ALT等の上昇が認められている。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。
9.7 小児等
低出生体重児、新生児、乳児へ投与する場合は低用量より開始するなど、慎重に投与すること。幼若ラットに本剤を投与した場合、血漿中及び脳内総ビオプテリン濃度が成熟ラットに比し高くなることが報告されている。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レボドパ	興奮性、易刺激性が生じることがあるので、このような場合には減量するなど慎重に投与すること。	併用することにより相加的にカテコールアミンの産生が増加するためと推測される。

®登録商標

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上[注)]	1～5%未満[注)]	頻度不明
過敏症			アレルギー反応、発疹
精神神経系		どもり、多幸気分、不機嫌	興奮、運動過多、睡眠障害
中枢神経系	痙攣	ジスキネジー、ミオクローヌス、意識レベル低下、筋緊張亢進、会話障害	頭痛、反射亢進、浮動性めまい、振戦
消化器	下痢(12.8%)	嘔吐、流涎過多	腹痛、悪心、鼓腸、排便回数増加、消化不良、胃炎、食道炎、食道痛、口腔咽頭痛
呼吸器			咽喉頭疼痛、咽頭炎
血液		白血球数増加、血小板数増加、ヘモグロビン減少、白血球分画の異常(リンパ球数増加、好塩基球数増加等)	
眼		斜視、眼運動障害	
肝臓	肝機能異常(AST増加、ALT増加、γ-GTP増加)		
腎臓		尿蛋白陽性	頻尿、多尿、遺尿
その他			疲労、食欲減退

注)希少疾病用医薬品で臨床試験データが限定的であり、製造販売後調査結果を含む発現頻度である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

本剤を健康成人男性に100mg又は200mgを単回経口投与したとき、血漿中の総ビオプテリン濃度及び還元型ビオプテリン濃度は投与後2～3時間で最高値に達したのち、徐々に減少し、投与後12時間でほぼ内因性レベルに戻った。総ビオプテリンに対する還元型ビオプテリンの割合は約60～70%の範囲で推移した[2]。

単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	100mg		200mg	
	総ビオプテリン	還元型ビオプテリン	総ビオプテリン	還元型ビオプテリン
Tmax(hr)	3.1±0.2	2.8±0.2	2.6±0.5	2.5±0.5
Cmax(ng/mL)	6.8±1.0	4.9±0.7	12.5±3.4	9.2±2.7
$t_{1/2}$(hr)	3.6±0.4	2.9±0.3	3.5±0.4	3.3±0.4
AUC(ng・hr/mL)	59.8±8.4	38.9±6.5	92.0±19.0	64.5±15.0

平均値±標準誤差、n=6

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人計72例を対象とした食事の影響試験(錠剤を用いた10mg/kg/日の単回投与クロスオーバー2試験)において、食後投与のCmaxは空腹投与の138～183%、食後投与のAUCinfは空腹投与の125～159%であり、本剤の吸収は食事の影響を受けた[3](外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 ラットにおける組織分布

サプロプテリン塩酸塩をラットに経口投与したとき、副腎、肝臓、腎臓に主に分布し、幼若動物では成熟動物に比し、血漿中及び脳内濃度が高かった。また、サプロプテリン塩酸塩をラットに静脈内投与したとき、胎児、乳汁への移行が認められたが、経口投与では、胎児、乳汁中にはほとんど分布しなかった[4]。

16.3.2 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、総ビオプテリン、還元型ビオプテリンいずれにおいても、血漿中濃度が10ng/mL以下では23～34%、50ng/mLを超えると10%以下であった[5](*in vitro*)。

16.4 代謝

ジヒドロプテリジン還元酵素欠損症患者に本剤及びL-セピアプテリンを投与後、尿中主代謝産物としてジヒドロビオプテリン、ジヒドロキサントプテリンが認められた[6](外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人男性に本剤100mg又は200mgを単回経口投与したとき、いずれの投与量においても24時間以内に総ビオプテリンとして投与量の約1%が尿中に排泄された[2]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈異型高フェニルアラニン血症〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験

国内10施設で異型高フェニルアラニン血症と診断された16例について臨床効果及び血清フェニルアラニン値への影響を検討した結果、次のとおり、有用性が認められた。副作用は6.3%(1/16例)で痙攣発作回数の増加であった[7]。

(1) 臨床効果

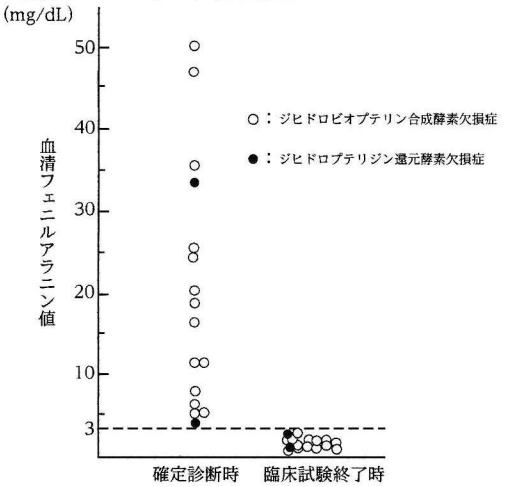
疾患名	例数	最終全般改善度		有用度	
		著明改善	中等度改善以上	極めて有用	有用以上
DHBS欠損症	14	13(92.9)	14(100)	13(92.9)	14(100)
DHPR欠損症	2	1(50.0)	2(100)	1(50.0)	2(100)
計	16	14(87.5)	16(100)	14(87.5)	16(100)

DHBS：ジヒドロビオプテリン合成酵素(PTPS：6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素)
DHPR：ジヒドロプテリジン還元酵素
(　)：累積%

(2) 血清フェニルアラニン値への影響

異型高フェニルアラニン血症の確定診断時に、16例全例において高値を示していた血清フェニルアラニン値は、本剤の投与開始後、3mg/dL以下に維持された。

血清フェニルアラニン値の変化



〈テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症〉

17.1.2 国内臨床研究

12例を対象とした臨床研究であり、長期投与された9例のうち本剤の単独療法が行われたのは6例であった。そのうち、5例は本剤1日7.9～17.0mg/kgの投与で血清フェニルアラニン値は適正に維持されていた[8]。副作用は50.0%(6/12例)に認められ、主なものは下痢25.0%(3/12例)、肝機能異常(1例のAST増加、ALT増加の検査値異常を含む)16.7%(2/12例)であった。

17.1.3 海外臨床試験

プラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ群(47例)の血中フェニルアラニン値の投与前値(平均値±標準偏差)は888.3±323.1μmol/L(14.7±5.3mg/dL)で、6週目の変化量は2.9±239.5μmol/L(0.05±4.0mg/dL)とほとんど変動しなかった。一方、サプロプテリン塩酸塩製剤(BH_4製剤)群(41例)の血中フェニルアラニン値は投与前値の842.7±299.6μmol/L(13.9±4.9mg/dL)から1週後には619.9±354.7μmol/L(10.2±5.9mg/dL)に有意に低下した。治療中、血中フェニルアラニン値はこの値より低値で推移し、6週目の変化量は-235.9±257.0μmol/L(-3.9±4.2mg/dL)とプラセボ群に比較して有意($p<0.0001$)に低下した。有害事象は51%(21/41例)に認められ、主なものは上気道感染17%(7/41例)、頭痛10%(4/41例)であった[9]。

17.2 製造販売後調査等

〈異型高フェニルアラニン血症〉

17.2.1 使用成績調査

承認後に実施した使用成績調査(10年間)において、27例(DHBS欠損症22例、DHPR欠損症5例)の血清フェニルアラニン値、全般改善度を検討した。血清フェニルアラニン値は、DHBS欠損症では服薬状況が良好であれば全ての患者で3mg/dL以下に維持でき、DHPR欠損症では3mg/dL以下に低下しなかったが5例中4例で低下が認められた。全般改善度は、DHBS欠損症では無効率0%、DHPR欠損症では40.0%(2/5例)であった。副作用は37.0%(10/27例)に認められ、主なものは痙攣11.1%(3/27例)、肝機能異常(2例のγ-GTP増加の検査値異常を含む)11.1%(3/27例)であった。

〈テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症〉

17.2.2 使用成績調査

承認後に実施した使用成績調査(9年5ヵ月間)において、85例の血清フェニルアラニン値、有効性を評価した。血清フェニルアラニン値は、多くの年齢において維持範囲の上限内で治療されており、維持範囲外で治療されている症例も認められたが血清フェニルアラニン値高値に伴う臨床症状を認めた症例は確認されなかった。有効性評価は、有効92.9%(79/85例)、判定不能7.1%(6/85例)であった。副作用は1.2%(1/85例)に認められ、ALT増加1例であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人56例を対象としたthorough QT/QTc試験にて、サプロプテリン塩酸塩20、100mg/kg[注]又はプラセボを摂食条件下で単回投与しQTc間隔を測定した。20又は100mg/kg投与で、プラセボと比較しそれぞれ最大3.69ms(90%CI下限5.3ms)、8.32ms(90%CI下限10.6ms)短縮した(外国人データ)。

注)本剤の承認された開始最大用量は1日10mg/kgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

サプロプテリン塩酸塩は天然型テトラヒドロビオプテリンを化学合成したものであり、フェニルアラニン水酸化酵素、チロシン水酸化酵素及びトリプトファン水酸化酵素の補酵素である。テトラヒドロビオプテリン欠乏に基づく高フェニルアラニン血症患者では、本剤の補充によりフェニルアラニン値を低下させる。テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症患者では、本剤はフェニルアラニン水酸化酵素の安定性を増加させ、残存活性を賦活化させることによりフェニルアラニン値を低下させると考えられる。

18.2 異型高フェニルアラニン血症モデルに対する作用

18.2.1 ラットの異型高フェニルアラニン血症モデルにサプロプテリン塩酸塩を経口投与したとき、上昇していた血中フェニルアラニン値が正常化した[10]。

18.2.2 妊娠後期のモルモットの異型高フェニルアラニン血症モデルにサプロプテリン塩酸塩を経口投与したとき、母動物及び胎児の上昇していた血中フェニルアラニン値が低下した[11]。

18.3 脳内ドーパミン、セロトニン生合成に及ぼす影響

ラットの脳室内にテトラヒドロビオプテリンを投与したとき、脳内ドーパミン、セロトニンの含量が用量に比例して増加した[12]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：サプロプテリン塩酸塩(Sapropterin Hydrochloride)

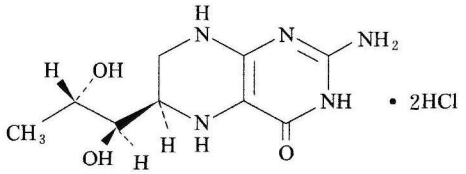
化学名：(*R*)-2-Amino-6-[(1*R*,2*S*)-1,2-dihydroxypropyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4(3*H*)-pteridinone dihydrochloride

分子式：$C_9H_{15}N_5O_3 \cdot 2HCl$

分子量：314.17

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

構造式：



融　点：235～244℃(分解)

20. 取扱い上の注意

アルミ分包開封後は速やかに使用すること。

22. 包装

〈ビオプテン顆粒2.5%〉
(アルミ分包)　0.4g×100包

〈ビオプテン顆粒10%〉
(アルミ分包)　1g×30包

23. 主要文献

*1) 日本先天代謝異常学会-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 2019：11-24
2) 社内資料：健康成人におけるサプロプテリン塩酸塩の体内動態(1992年3月27日承認、CTD2.7.2.2)
3) 社内資料：薬物動態に及ぼす食事の影響(1992年3月27日承認、CTD2.7.2.3)
4) 林　敏郎ほか：基礎と臨床 1992；26(8)：3471-3495
5) 社内資料：ヒトにおける血漿蛋白結合率(1992年3月27日承認、CTD2.7.2.2)
6) Curtius HC, et al.：Clin Chim Acta. 1979；93(2)：251-262
7) 北川照男ほか：小児内科 1990；22(11)：1737-1750
8) 松原洋一ほか：特殊ミルク情報 2002；(38)：44-59
9) Levy HL, et al.：Lancet 2007；370(9586)：504-510
10) 弘津一郎ほか：応用薬理 1992；43(6)：549-553
11) 藤岡雅司：大阪市医学会雑誌 1992；41(2)：553-568
12) Miwa S, et al.：Arch Biochem Biophys. 1985；239(1)：234-241

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo
東京都中央区日本橋本町3-5-1

＊2023年５月作成（第１版）

日本標準商品分類番号
873999

貯　　法：２～８℃保存
有効期間：２年

	承認番号	販売開始
2.5mg	30500AMX00121000	2023年５月
10mg	30500AMX00122000	2023年５月
20mg	30500AMX00123000	2023年５月

フェニルケトン尿症治療剤
ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）製剤
劇薬、処方箋医薬品[注)]

パリンジック®皮下注2.5mg
パリンジック®皮下注10mg
パリンジック®皮下注20mg

Palynziq® Subcutaneous Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 アナフィラキシーが発現することがあるので、緊急時に十分な対応をとれる体制を整えた上で、本剤の投与を開始すること。［7.3、7.4、8.1、11.1.1 参照］

1.2 本剤投与開始前にアナフィラキシーの徴候・症状、それらの症状が発現した場合の対処方法等を患者に指導し、患者が理解したことを確認した上で本剤の投与を開始すること。また、本剤による治療中は自己注射可能なアドレナリン注射剤を常時携帯するよう、患者に指導すること。［8.1、11.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重度の過敏症反応の既往のある患者［8.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		パリンジック皮下注2.5mg	パリンジック皮下注10mg	パリンジック皮下注20mg
組成		1シリンジ（0.5mL）中	1シリンジ（0.5mL）中	1シリンジ（1.0mL）中
有効成分	ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）[注)]	2.5mg	10mg	20mg
添加剤	トロメタモール	0.06mg	0.06mg	0.11mg
	トロメタモール塩酸塩	0.72mg	0.72mg	1.43mg
	ケイ皮酸	0.07mg	0.07mg	0.15mg
	塩化ナトリウム	3.95mg	3.95mg	7.89mg

注）本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	パリンジック皮下注2.5mg（白色プランジャー） パリンジック皮下注10mg（緑色プランジャー） パリンジック皮下注20mg（深青色プランジャー）
性状	無色～微黄色、澄明～僅かに乳白色の液
pH	6.6～7.4
浸透圧	2.5mgプレフィルドシリンジ：260～290mOsm/kg
	10mgプレフィルドシリンジ：285～315mOsm/kg
	20mgプレフィルドシリンジ：285～315mOsm/kg

4. 効能又は効果

フェニルケトン尿症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用は、既存治療を行っても血中フェニルアラニン濃度のコントロールが不十分な場合に限り考慮すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはペグバリアーゼ（遺伝子組換え）として１日１回20mgを維持用量とし、皮下投与する。ただし、週１回2.5mgを開始用量として、以下の漸増法に従い、段階的に増量する。１日１回20mgを一定期間投与しても効果が不十分な場合は、40mg又は60mgに段階的に増量できるが、最大用量は60mgである。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

１日１回20mgまでの漸増法

用量・投与頻度	投与期間
2.5mgを週１回投与	４週間以上
2.5mgを週２回投与	１週間以上
10mgを週１回投与	１週間以上
10mgを週２回投与	１週間以上
10mgを週４回投与	１週間以上
10mgを１日１回投与	１週間以上
20mgを１日１回投与	－

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 維持用量に達するまでの間は、食事からのフェニルアラニン摂取量を一定に保つよう管理し、月１回以上の頻度で血中フェニルアラニン濃度を測定し、過敏症反応の発現等の患者の状態に留意して慎重に漸増すること。その後も患者の状態を観察し、定期的に血中フェニルアラニン濃度を測定して血中フェニルアラニン濃度を適切に管理すること。［8.1、8.2 参照］

7.2 40mgへの増量は、１日１回20mgを原則24週間以上投与しても効果が不十分な場合に考慮することができる。患者の状態に応じて１日１回20mgを12週間以上投与しても効果が不十分な場合にも40mgへの増量を考慮することは可能であるが、その必要性については個々の患者の状態を踏まえて慎重に判断すること。

60mgへの増量は、１日１回40mgを16週間以上投与しても効果が不十分な場合に考慮することができる。

一定期間投与しても十分な効果が得られない場合は、有益性と危険性を考慮して投与継続の必要性を判断すること。

7.3 本剤の投与によりアナフィラキシーを含む過敏症反応が発現することがある。症状を軽減させるため、抗ヒスタミン剤及び必要に応じて解熱鎮痛剤を本剤投与開始２～３時間前を目安に前投与すること。前投与は、少なくとも維持用量に達するまでの間は行い、維持用量での投与においても患者の状態に応じて行うこと。［1.1、8.1 参照］

7.4 投与開始に際しては緊急時に十分な対応をとれる医師の監督のもとで本剤を投与すること。投与後少なくとも１時間は患者を十分に観察すること。［1.1、8.1 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現することがあるため、以下の点に注意すること。[1.1、1.2、2.、7.1、7.3、7.4、11.1.1、15.1 参照]

・緊急時に十分な対応をとれる体制を整えた上で、本剤の投与を開始すること。

・本剤投与開始前にアナフィラキシーの徴候・症状、それらの症状が発現した場合の対処方法等を患者に指導し、患者が理解したことを確認した上で本剤の投与を開始すること。

・本剤による治療中は自己注射可能なアドレナリン注射剤を常時携帯するよう、患者に指導すること。

・投与後少なくとも1時間はアナフィラキシー等の発現に特に注意すること。

・過敏症反応の発現は維持用量に達するまでの間で特に多い傾向がみられるが、その後もアナフィラキシーを含む過敏症反応が発現することがあるので、注意すること。

・過敏症反応が発現した場合は、本剤の減量又は中止を含め、重症度に応じた適切な処置を行うこと。アナフィラキシーが発現した場合は、適切な薬物治療や緊急処置を行うこと。

・重度の過敏症反応（重度のアナフィラキシー等）が発現した場合は、本剤を再投与しないこと。過敏症反応（重度の事象を除く）により本剤の投与を中止した場合の本剤の再投与については、有益性と危険性を考慮し決定すること。

・過敏症反応の回復後、本剤を再投与する場合は、緊急時に十分な対応をとれる医師の監督のもとで抗ヒスタミン剤及び必要に応じて解熱鎮痛剤の前投与を行った上で本剤を投与すること。また、投与後少なくとも1時間は患者を十分に観察すること。

8.2 本剤投与により低フェニルアラニン血症に至るおそれがあるので、血中フェニルアラニン濃度を定期的に測定し、管理目標の範囲を下回る血中フェニルアラニン濃度の場合は、食事からのタンパク摂取量の増加及び必要に応じて本剤を減量又は中止すること。[7.1 参照]

8.3 重度の関節痛、持続性の関節痛があらわれることがあるので、発現した場合は、解熱鎮痛剤（NSAIDs等）、副腎皮質ホルモン製剤等による治療及び必要に応じて本剤を減量又は中止すること。

8.4 本剤に関する十分な知識と、フェニルケトン尿症の治療に関する十分な知識・経験を持ち、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師のもとで処方・使用すること。

8.5 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

・すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

・本剤の注射方法に関する説明書を必ず読むよう指導すること。

・アナフィラキシーの徴候・症状、それらの症状が発現した場合の対処方法等を理解した家族等が、投与後少なくとも1時間は患者の傍らで観察するよう指導すること。少なくとも維持用量に達するまでの間は当該観察を行い、維持用量での投与においても当該観察を行うことが望ましい。再投与後の一定期間等の特に慎重な観察が必要と考えられる期間においては、当該観察を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、原則として本剤投与中及び投与中止後1カ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。妊娠を希望する女性に本剤を投与する場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ただし、食事療法を含む他の治療法では血中フェニルアラニン濃度のコントロールが困難な患者であって、本剤投与により安定した血中フェニルアラニン濃度のコントロールが期待できる場合にのみ考慮し、妊娠期に応じた栄養素摂取量や食事の変動にも留意して血中フェニルアラニン濃度が管理目標の範囲内に厳密にコントロールされるよう、慎重に管理すること。

動物試験（ラット及びウサギ）において、本剤（臨床用量での血漿中トラフ濃度比較においてラットで約13.7～20.7倍、ウサギで27.7～41.0倍）を投与した際、胎児毒性（ラット：骨格変異、ウサギ：外表奇形、内臓奇形、骨格奇形、骨格変異）が認められた。これらの所見は母動物の低フェニルアラニン血症を伴うものであった。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリエチレングリコールを含有する注射剤 [11.1.1、15.1 参照]	併用した注射剤に対する過敏症の発現が増加するおそれがある。	本剤投与による抗PEG抗体の産生による。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（5.4%）、**血清病**（2.4%）

アナフィラキシー、血清病等の全身性の過敏症反応があらわれることがある。発現した場合は重症度に応じた適切な処置を行い、アナフィラキシーが発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な薬物治療や緊急処置を行うこと。臨床試験において、アナフィラキシー発現後に抗ペグバリアーゼIgE抗体が認められた被験者はいなかった。[1.1、1.2、8.1、10.2、15.1 参照]

11.2 その他の副作用

〈維持用量に達するまでの期間[注1)]〉

	15%以上	1%以上～15%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害		リンパ節症	
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応[注2)](90%)、疲労		
免疫系障害	過敏症反応[注3)](65%)	血管浮腫	
神経系障害	頭痛(42%)、浮動性めまい		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	呼吸困難	
胃腸障害	腹痛、悪心、嘔吐	下痢	
皮膚および皮下組織障害	発疹(35%)、蕁麻疹、そう痒症	脱毛、紅斑、斑状丘疹性皮疹	皮膚剥脱
筋骨格系および結合組織障害	関節痛(79%)	筋肉痛、関節腫脹、筋骨格硬直、関節硬直	
臨床検査	補体因子C3低下(75%)、補体因子C4低下(66%)、CRP上昇[注4)]	低フェニルアラニン血症[注5)]	

〈維持用量に達した後の期間[注1)]〉

	15%以上	1%以上～15%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害	リンパ節症		
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応[注2)](65%)、疲労		
免疫系障害	過敏症反応[注3)](61%)	血管浮腫	
神経系障害	頭痛(47%)、浮動性めまい		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	呼吸困難	
胃腸障害	腹痛、悪心、嘔吐、下痢		
皮膚および皮下組織障害	脱毛、蕁麻疹、発疹、そう痒症	紅斑、斑状丘疹性皮疹、皮膚剥脱	
筋骨格系および結合組織障害	関節痛(67%)	筋肉痛、関節腫脹、筋骨格硬直、関節硬直	
臨床検査	低フェニルアラニン血症[注5)](63%)、補体因子C3低下(81%)、補体因子C4低下(41%)	CRP上昇[注4)]	

注：注射部位反応、過敏症反応、関節痛等は、維持用量に達した後の期間と比べて、維持用量に達するまでの期間で発現頻度が高い。
注1）血中フェニルアラニン濃度が600μmol/L以下に低下し、一定期間同用量で維持できた場合に維持用量とみなされた。
注2）注射部位反応：紅斑、発疹、そう痒症、硬結、変色等を含む。
注3）過敏症反応：アナフィラキシー、蕁麻疹、発疹、呼吸困難、血清病、血管浮腫等を含む。
注4）CRPの高値が6カ月超継続。
注5）血中フェニルアラニン濃度が2回以上連続して30μmol/L未満。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

注入器の破損又は異常がないこと、薬液の変色や浮遊物がないことを確認すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は、大腿部、腹部、上腕部又は臀部に行うこと。注射箇所は毎回変更し、挫傷、発赤又は硬結している部位等への注射は避けること。

14.2.2 1回の投与量が20mgを超える場合、1日の中で分割投与はせず、同じ時間に注射箇所を変えて複数回注射すること。各注射箇所は5cm以上離すこと。

14.2.3 本剤は単回使用の製剤である。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験（297例）で抗薬物抗体の結果が得られた被験者のうち、総抗ペグバリアーゼ抗体は99.6%(275/276例)に認められ、ほとんどが投与後1カ月までに発現し、その後も継続して認められた。抗フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（PAL）IgM抗体及び抗PAL IgG抗体はそれぞれ99.3%（294/296例）及び97.6%（289/296例）に認められた。抗PAL IgM抗体はほとんどが投与後2カ月までに発現し、その後は徐々に低下したものの継続して認められ、抗PAL IgG抗体はほとんどが投与後4カ月までに発現し、その後も継続して認められた。抗ポリエチレングリコール（PEG）IgM抗体及び抗PEG IgG抗体はそれぞれ97.6%（289/296例）及び98.0%（290/296例）に認められ、投与後1～3カ月の間で最も発現し、徐々に低下した。中和抗体は89.5%(265/296例）に認められ、ほとんどが投与後6カ月までに発現し、その後も継続して認められた。各抗薬物抗体の抗体価は、長期投与に伴い抗体価が増加する傾向は認められず、一定で推移した。なお、補体成分C3及びC4の低下とともに循環免疫複合体は投与後3～9カ月の間に最大となり、その後は徐々にベースライン付近まで回復した。[8.1、10.2、11.1.1 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの反復投与毒性試験において、本剤（臨床用量（40mg）でのC_{max}比較において9.3倍、AUC比較において1.4倍）を投与した際に、腎尿細管細胞の空胞化、並びに肝臓、脾臓、精巣、副腎皮質、腸間膜リンパ節及び下顎リンパ節における組織球の空胞化が認められた。これらの空胞化形成は、PEGの蓄積に関連した変化と考えられ、腎尿細管細胞の空胞化以外は回復性が認められた。なお、腎尿細管細胞の空胞化による腎機能障害の徴候は認められなかった。

15.2.2 サルの反復投与毒性試験において、本剤（臨床用量(40mg)でのC_{max}比較において2.9倍、AUC比較において3.2倍）を投与した際に、複数の器官で小動脈及び細動脈の炎症が認められた。いずれの所見も本薬の投与による免疫介在性の炎症反応に起因した可能性が考えられ、回復性が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与[1)]

外国人フェニルケトン尿症患者（15例）に本剤0.01、0.03又は0.1mg/kgを単回皮下投与したときの血漿中濃度推移及び本薬の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

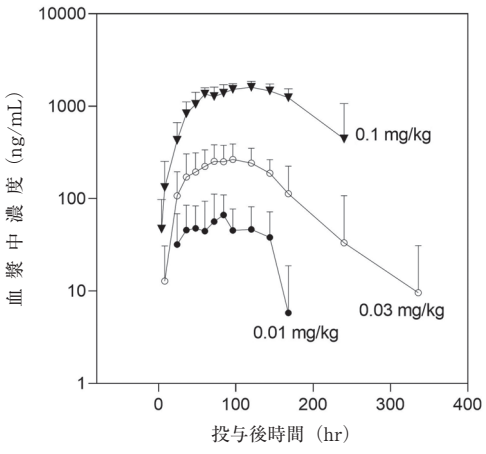


表１　本剤を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg･h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
0.01 (５例)	0.073±0.044	6.04±4.45	84 [60, 144]	59.5±23.6[a)]
0.03 (５例)	0.298±0.101	35.50±12.53	96 [60, 168]	45.8±23.6[a)]
0.1 (５例)	1.828±0.152	229.95±62.78[a)]	96 [60, 144]	113, 126[b)]

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値［範囲］
a）３例、b）２例

16.1.2 反復投与[2)]

外国人フェニルケトン尿症患者（32例）に本剤20mg又は40mgを１日１回反復皮下投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表２　本剤を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg･h/mL)	t_{max} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
20 (17例)	14.04± 16.25	262.18±280.38	8.0 [0, 24]	0.39±0.87	26.4±64.8[b)]
40 (15例)	16.69± 19.46	246.78±338.59[a)]	8.2 [0, 12]	1.25±2.46[a)]	22.2±19.7[c)]

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値［範囲］
a）12例、b）13例、c）５例

16.4 代謝

本剤は、免疫介在性の機序による薬物除去を受けると考えられ、タンパク質部分はペプチド及びアミノ酸に分解されると推定される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験

成人フェニルケトン尿症患者を対象に301及び302試験が実施された。301試験は、血中フェニルアラニン濃度が600μmol/L超のフェニルケトン尿症患者261例を対象に実施されたランダム化非盲検試験であり、維持用量として本剤20mg又は40mgを１日１回投与された[3)]。302試験は、301試験又は第Ⅱ相試験を完了した患者を対象にランダム化治療中止期及び継続投与期を設けて実施された[4)]。

301試験において、本剤は、2.5mg週１回を開始用量とし、４週間投与後、忍容性に応じて１週間以上の間隔で１段階ずつ漸増し（2.5mg週２回、10mg週１回、10mg週２回、10mg週４回、10mg１日１回、20mg１日１回）、維持用量として20mg又は40mgを１日１回皮下投与とされた。また、維持用量に至るまで、本剤投与の約２～３時間前にヒスタミンH1及びH2受容体拮抗薬並びに解熱鎮痛剤の前投与が必須とされ、維持用量投与時も医師が必要と判断した場合は前投与が行われた。

血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量は、表３のとおりであった。

表３　血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量

評価時点	本剤20mg群（131例）		本剤40mg群（130例）	
	血中フェニルアラニン濃度	ベースラインからの変化量	血中フェニルアラニン濃度	ベースラインからの変化量
ベースライン	1241.0±389.7 (131例)	–	1224.4±384.3 (130例)	–
投与12週時	997.0±513.8 (120例)	−264.2±432.3 (120例)	859.1±534.1 (120例)	−359.9±495.5 (120例)
投与24週時	929.2±449.0 (76例)	−334.7±438.3 (76例)	668.0±547.9 (75例)	−509.3±619.2 (75例)

単位：μmol/L、平均値±標準偏差（評価例数）

続く302試験では、先行して実施された臨床試験を完了した215例（301試験から203例、第Ⅱ相試験から12例）を対象に実施された。ランダム化治療中止期の後に、継続投与期が設けられた。パート１（血中フェニルアラニン濃度評価期）では、本剤20又は40mgを１日１回３～13週間皮下投与とされ、パート２（ランダム化治療中止期）では、二重盲検下でプラセボ又は本剤（20又は40mg）を１日１回８週間皮下投与とされた。パート１に組み入れられた164例のうち、パート２への移行基準（13週間以内にランダム化された用量で、血中フェニルアラニン濃度の平均値が先行試験のベースラインから20%以上低下）を満たした86例がパート２へ移行し、パート１で本剤20mgを投与された被験者は本剤20mg群と本剤20mgのプラセボ群に、パート１で本剤40mgを投与された被験者は本剤40mg群と本剤40mgのプラセボ群に、それぞれ２：１で無作為割付けされた。

主要評価項目である、パート２におけるベースラインから８週時までの血中フェニルアラニン濃度の変化量は、表４のとおりであった。全本剤群（本剤20mg群及び本剤40mg群の併合群）のベースラインからの血中フェニルアラニン濃度の変化量について、各プラセボ群と比較され、いずれも統計学的に有意な差が認められた（本剤20mgのプラセボ群との群間差［95%信頼区間］は−923.3［−1135.0, −711.5］μmol/L、本剤40mgのプラセボ群との群間差［95%信頼区間］は−638.3［−859.0, −417.6］μmol/L、いずれもp<0.0001、MMRM、Hochberg手順により多重性を調整）。

表４　パート２におけるベースラインから投与８週時までの血中フェニルアラニン濃度の変化量

評価項目	本剤20mg		本剤40mg		全本剤群 (58例)
	プラセボ群 (14例)	本剤群 (29例)	プラセボ群 (14例)	本剤群 (29例)	
パート２のベースライン	563.9± 504.6 (14例)	596.8± 582.8 (29例)	508.2± 363.7 (14例)	410.9± 440.0 (29例)	503.9± 520.3 (58例)
８週時	1509.0± 372.6 (13例)	553.0± 582.4 (26例)	1164.4± 343.3 (10例)	566.3± 567.5 (23例)	559.2± 569.5 (49例)
８週時までの変化量[a)]	996.4± 555.0 (13例)	−65.9± 192.0 (26例)	599.0± 507.4 (10例)	114.1± 332.4 (23例)	18.6± 279.4 (49例)
	949.75 [760.38, 1139.11]	−23.27 [−156.21, 109.66]	664.77 [465.45, 864.10]	76.27 [−60.24, 212.77]	26.50 [−68.26, 121.26]

単位：μmol/L、平均値±標準偏差（評価例数）、変化量の下段：最小二乗平均［95%信頼区間］
a）最小二乗平均及びその95%信頼区間は、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの血中フェニルアラニン濃度を説明変数としたMMRMにより算出、分散共分散行列には無構造を仮定

継続投与期では、医師の判断に基づき用量が調整された（10、20、40又は60mgを１日１回皮下投与）。なお、本剤の総投与期間が52週間以上で、本剤40mgを８週間以上投与された場合、医師の判断により60mgに増量可能とされた。継続投与期における実際の１日あたりの用量（平均値±標準偏差）は、33.2±13.0mgであった。前投与は、プラセボ投与後又は休薬後からの本剤投与再開時、有害事象等による投与中断後の投与再開時及び本剤40又は60mg増量時の１週間は必須とされ、その他の期間においても必要に応じて行われた。

301試験から移行した被験者集団について、投与24カ月以降も血中フェニルアラニン濃度低下が維持された。血中フェニルアラニン濃度が600μmol/L以下又は360μmol/L以下に低下した被験者の割合は、それぞれ投与18カ月時で71.2%（89/125例）及び59.2%（74/125例）、投与24カ月時でそれぞれ77.5%（69/89例）及び67.4%（60/89例）、投与36カ月時でそれぞれ71.4%（60/84例）及び64.3%（54/84例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

血中フェニルアラニン濃度が600μmol/L超の成人フェニルケトン尿症患者12例を対象に、52週間の非盲検非対照試験が実施された[5)]。

本剤は、2.5mg週１回を開始用量とし、４週間以上投与後、

忍容性に応じて1週間以上の間隔で1段階ずつ漸増し(2.5mg週2回、10mg週1回、10mg週2回、10mg週4回、10mg1日1回、20mg1日1回)、維持用量として20mgを1日1回皮下投与された。本剤20mgの1日1回投与を24週間以上行っても血中フェニルアラニン濃度が360μmol/Lを超えている場合は、40mgに増量可能とされた。また、本剤投与の約2～3時間前にヒスタミンH1及びH2受容体拮抗薬並びに必要に応じて解熱鎮痛剤の前投与が行われた。

52週間の投与を完了した11例において、血中フェニルアラニン濃度（平均値±標準偏差）は、ベースライン1025.8±172.7μmol/L、投与52週時448.3±458.8μmol/Lであり、ベースラインから投与52週時までの変化量は-577.6±431.8μmol/Lであった。投与52週時の血中フェニルアラニン濃度が600μmol/L又は360μmol/L以下に低下した被験者の割合は、それぞれ63.6%（7/11例）及び54.5%（6/11例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、遺伝子組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ類縁体であり、テトラヒドロビオプテリン非依存的にフェニルアラニンをアンモニア及びケイ皮酸に代謝する。

18.2 効力を裏付ける試験

本剤をフェニルケトン尿症モデルマウスに皮下投与したところ、血漿中フェニルアラニン濃度が低下した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）
（Pegvaliase（Genetical Recombination））

本　　質：ペグバリアーゼは、遺伝子組換え*Anabaena variabilis*フェニルアラニンアンモニアリアーゼ(EC 4.3.1.24)類縁体であり、503及び565番目のアミノ酸残基はそれぞれSerに置換され、167～169番目のAla-Ser-Glyからメチリデンイミダゾロンが形成され、サブユニット当たり平均9個のメトキシポリエチレングリコール鎖（分子量：約20,000）がカルボニル基を介して結合している（主なPEG結合部位：Lys残基）。ペグバリアーゼは、567個のアミノ酸残基からなるサブユニット4個から構成されるPEG化タンパク質（分子量：約917,000）である。

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。冷蔵庫（2～8℃）で保管できない場合、室温で保管することもできるが、1カ月以内に使用すること。また、室温で保管した後は冷蔵庫に戻さないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈パリンジック®皮下注2.5mg〉
プレフィルドシリンジ1本 プレフィルドシリンジ2.5mg

〈パリンジック®皮下注10mg〉
プレフィルドシリンジ1本 プレフィルドシリンジ10mg

〈パリンジック®皮下注20mg〉
プレフィルドシリンジ1本 プレフィルドシリンジ20mg

23. 主要文献

1)社内資料：PAL-001試験（承認年月日：2023年3月27日、CTD 2.7.2.2）
2)社内資料：165-302試験（承認年月日：2023年3月27日、CTD 2.7.2.2）
3)社内資料：165-301試験（承認年月日：2023年3月27日、CTD 2.7.6.7）
4)社内資料：165-302試験（承認年月日：2023年3月27日、CTD 2.7.6.8）
5)社内資料：165-305試験（承認年月日：2023年3月27日、CTD 2.7.6.10）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社
メディカルインフォメーション
〒160-0022　東京都新宿区新宿四丁目1番6号
JR新宿ミライナタワー
TEL：03-4578-0638
https://www.bmrn.co.jp/

*25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、2024年5月末日までは、1回14日分を限度として投薬すること。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社
東京都新宿区新宿四丁目1番6号

【PTC923】
1.8　添付文書（案）

添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。*

＊新薬承認情報提供時に記載

目次

1.8　添付文書（案）.....2
1.8.1　添付文書（案）.....2
1.8.2　効能又は効果（案）の設定根拠.....3
1.8.3　用法及び用量（案）の設定根拠.....4
1.8.4　使用上の注意（案）の設定根拠.....7

1.8　添付文書（案）

1.8.1　　添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に記載する。

最新の添付文書を参照すること

202X年XX月作成（第0版）

日本標準商品分類番号
873999

フェニルケトン尿症治療剤
セピアプテリン製剤

貯法：室温保存
有効期間：3年

セピエンス™顆粒分包250mg
セピエンス™顆粒分包1000mg
SEPHIENCE™ GRANULES

規制区分
処方箋医薬品注）

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

	顆粒分包250mg	顆粒分包1000mg
承認番号		
販売開始		

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	セピエンス顆粒分包250mg	セピエンス顆粒分包1000mg
有効成分	1包中 セピアプテリン 250mg	1包中 セピアプテリン 1000mg
添加剤	イソマルト水和物、結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、キサンタンガム、スクラロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸	

3.2 製剤の性状

販売名	セピエンス顆粒分包250mg	セピエンス顆粒分包1000mg
性状・剤形	黄色～橙色の顆粒	

4. 効能又は効果
フェニルケトン尿症

5. 効能又は効果に関連する注意
BH_4欠損症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意
フェニルアラニン水酸化酵素の残存活性の程度等によっては本剤に対する反応性を示さない場合がある。本剤による血中フェニルアラニン濃度の低下作用は、通常、投与開始から2～4週間程度で認められるため、投与開始後2～4週間を目処に血中フェニルアラニン濃度を確認し、低下しない場合は本剤の投与を中止すること。［17.1.1、17.1.2 参照］

8. 重要な基本的注意
8.1 定期的に血中フェニルアラニン濃度を測定し、血中フェニルアラニン濃度を適切に管理すること。
8.2 本剤投与により低フェニルアラニン血症に至るおそれがあるため、血中フェニルアラニン濃度が管理目標の範囲を下回る場合は、食事からのタンパク摂取量を増加させ、必要に応じて本剤の減量又は投与中断も検討すること。［9.1.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 食事摂取不良等により栄養状態が不良の患者
低フェニルアラニン血症の発現に注意すること。［8.2 参照］
9.1.2 サプロプテリン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者
過敏症の発現に注意すること。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行は不明であるが、サプロプテリンを用いた動物実験において、テトラヒドロビオプテリン（BH_4）は乳汁中へ移行することが報告されている。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジヒドロ葉酸還元酵素阻害薬 メトトレキサート プララトレキサート ペメトレキセド等	本剤の有効性が減弱する可能性があるため、血中フェニルアラニン濃度を確認し、必要に応じて食事からのタンパク摂取量を調節すること。	これらの薬剤がジヒドロ葉酸還元酵素を阻害するため、ジヒドロビオプテリン（BH_2）のBH_4への代謝が阻害される可能性がある。
サラゾスルファピリジン スルファメトキサゾール含有製剤		これらの薬剤がセピアプテリン還元酵素を阻害するため、本剤のBH_2への代謝が阻害されることで、BH_4の生成が阻害される可能性がある。
レボドパ含有製剤	興奮性、易刺激性が生じることがあるので、このような症状が認められた場合には、本剤の減量を検討するなど慎重に投与すること。	併用により相加的にカテコールアミンの産生が増加する可能性がある。
硝酸剤及びNO供与剤 ニトログリセリン 硝酸イソソルビド等 PDE5阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩 タダラフィル等	これらの薬剤の血圧低下作用が増強される可能性があるため、血圧等の患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	BH_4は一酸化窒素合成酵素の補酵素として機能するため、併用により一酸化窒素を介した血管弛緩作用を増強させる可能性がある。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.2 その他の副作用

	5～10%未満	1～5%未満
消化器	下痢、変色便	嘔吐、悪心、上腹部痛、便秘、腹痛、鼓腸、腹部不快感、腹部膨満、消化不良、軟便
中枢神経系	頭痛	浮動性めまい
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労
精神障害		不安
皮膚および皮下組織障害		斑状丘疹状皮疹
腎および尿路障害		着色尿
代謝および栄養障害		食欲減退
臨床検査		血中フェニルアラニン濃度低値注）

注）血中フェニルアラニン濃度が35μmol/L未満

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は再分包せず、分包品のまま交付すること。

14.1.2 患者に以下の服用方法を説明すること。

- 本剤は顆粒のまま服用せず、水若しくはリンゴジュース又は柔らかい食べ物(リンゴソース又はイチゴジャム)に混ぜて服用すること。
- 体重16kg以下の患者は、本剤250mg分包を使用する場合は1包あたり9mL、1000mg分包を使用する場合は1包あたり36mLの水又はリンゴジュースを本剤に加えて均一に混ぜ、指示された量を経口投与用シリンジで量り取り、服用すること。
- 体重16kgを超える患者は、本剤250mg分包を使用する場合は1包あたり10mL、1000mg分包を使用する場合は1包あたり20mLの水又はリンゴジュースを本剤に加えて混ぜ、服用すること。水又はリンゴジュースの代わりに、服用する全量を大さじ2杯分の柔らかい食べ物(リンゴソース又はイチゴジャム)に混ぜて、服用することもできる。
- 本剤を水などと混合した後は、25℃以下で保存した場合は6時間以内、冷蔵(2～8℃)で保存した場合は24時間以内に服用すること。保存後に服用する場合は、再度混合してから服用すること。
- 混合後の残薬は廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 健康成人

日本人健康成人に本剤20、40、60mg/kgを食後に単回投与したときのセピアプテリン及びBH_4の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。また、外国人健康成人3例にサプロプテリン20mg/kgを単回投与したときのBH_4のC_{max}(幾何平均値)は80.29ng/mL、AUC_{last}(幾何平均値)は603.7ng・h/mL、t_{max}(中央値)は2.0時間、消失半減期(幾何平均値)は5.3時間であった[2)]。

表1　日本人健康成人に本剤を単回投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
セピアプテリン					
20	6	2.33 (29.2)	11.1 (39.3)	4.50 [3.00, 5.00]	−
40	6	3.33 (11.4)[a)]	15.3 (34.3)[a)]	3.02 [2.02, 5.02][a)]	−
60	6	4.66 (33.8)	22.8 (53.0)	4.00 [2.00, 5.00]	3.46[b)]
BH_4					
20	6	476 (20.8)	2920 (19.2)	5.00 [4.00, 5.00]	6.31 (12.2)[c)]
40	6	552 (27.5)[a)]	3420 (23.1)[a)]	5.00 [4.05, 5.02][a)]	6.79 (20.8)[d)]
60	6	511 (11.7)	3280 (7.2)	4.00 [3.00, 5.00]	6.66 (21.8)[a)]

幾何平均値(幾何CV%)、t_{max}：中央値[範囲]、2例以下は個別値、−：算出なし
a)4例、b)1例、c)5例、d)3例

(2) フェニルケトン尿症患者

フェニルケトン尿症患者に本剤を経口投与したときの国際共同第Ⅲ相試験の投与1日目におけるセピアプテリン及びBH_4の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)]。

表2　フェニルケトン尿症患者に本剤を投与したときの薬物動態パラメータ[a)](投与1日目)

用量 (mg/kg)	年齢	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)
セピアプテリン				
7.5	6カ月未満	1	1.21	−
30	1～2歳未満	5	3.33, 13.6[b)]	−
60	2～6歳未満	7	1.54(17.2)[c)]	2.81, 9.25[b)]
	6～12歳未満	4	2.57(103)	10.9(221)
	12～18歳未満	7	2.64(74.4)[d)]	12.1(78.1)[d)]
	18歳以上	20	2.31(47.2)[e)]	12.9(81.2)[f)]
BH_4				
7.5	6カ月未満	1	207	−
15	6～12カ月未満	1	248	2410
30	1～2歳未満	5	194(40.1)	1710(34.6)[g)]
60	2～6歳未満	6	270(59.0)[h)]	2580(54.3)[h)]
	6～12歳未満	4	392(49.1)	3430(43.8)
	12～18歳未満	7	298(88.2)[d)]	2260(116)[d)]
	18歳以上	20	436(40.4)	3520(44.2)

幾何平均値(幾何CV%)、2例以下は個別値、−：算出なし
a)本剤15mg/kg投与時に血漿中セピアプテリン濃度は定量下限未満であり、薬物動態パラメータの算出は困難であった。
b)2例、c)3例、d)6例、e)19例、f)17例、g)4例、h)5例

16.1.2 反復投与

外国人健康成人に本剤60mg/kgを1日1回高脂肪食と7日間反復経口投与したときのセピアプテリン及びBH_4の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2)]。

表3　外国人健康成人に本剤60mg/kgを反復投与したときの薬物動態パラメータ

評価時点	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC^{a)}$ (ng・h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
セピアプテリン					
1日目	6	2.50 (41)	20.32 (32.8)	4.00 [2.00, 4.00]	17.40[b)]
7日目	6	2.72 (27)	15.20 (38.0)	3.00 [1.98, 4.00]	3.90[b)]
BH_4					
1日目	6	577.90 (29.4)	4538 (27.1)[c)]	4.00 [4.00, 8.03]	3.76 (16)
7日目	6	646.06 (35.8)	4518 (45.8)	4.00 [3.98, 4.03]	3.38 (13)

幾何平均値(幾何CV%)、t_{max}：中央値[範囲]、2例以下は個別値
a)セピアプテリンはAUC_{last}、BH_4は1日目がAUC_{inf}、7日目が$AUC_{0\text{-}24h}$
b)1例、c)5例

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人健康成人14例に本剤60mg/kgを空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、セピアプテリンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$の幾何平均値の比(高脂肪食摂取時/空腹時)は1.10及び1.97、BH_4のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$の幾何平均値の比(高脂肪食摂取時/空腹時)は2.21及び2.84であった[4)]。

16.3 分布

セピアプテリン(0.1～10μmol/L)のヒト血漿タンパク結合率は0.0～31.4%であった(*in vitro*)[5)]。

フェニルケトン尿症患者等326例から得られた血漿中BH_4濃度に基づく母集団薬物動態解析の結果、BH_4の見かけの分布容積は5695Lと推定された[6)]。

16.4 代謝

セピアプテリンは、セピアプテリン還元酵素又はカルボニル還元酵素によりジヒドロビオプテリン(BH_2)に変換され、BH_2はジヒドロ葉酸還元酵素によりBH_4に変換される[7)]。

外国人健康成人8例に本剤の^{14}C標識体4000mg[注)]を経口投与したとき、本剤投与後24時間までに、血漿中代謝物としてBH_4、BH_2に加え、主にジヒドロキサントプテリンが同定された[8)]。

16.5 排泄

外国人健康成人8例に本剤の^{14}C標識体4000mg[注)]を経口投与したとき、投与後240時間までの尿中及び糞中放射能の累積排泄率(平均値)は投与放射能の6.71%及び26.2%であった[9)]。

16.7 薬物相互作用

外国人健康成人29例に本剤20mg/kgとクルクミン(BCRP阻害薬)2gを単回併用投与したとき、セピアプテリン及びBH_4のC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)は、セピアプテリンでは1.14及び1.36、BH_4では1.24及び1.20であった。また、本剤60mg/kgとロスバスタチン(BCRP基質)10mgを単回併用投与したとき、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)は1.13及び1.02であった[10)]。

注)本剤の承認用量は、2歳以上では1日1回60mg/kgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験[11)]

フェニルケトン尿症患者157例(1～61歳)を対象として、パート1では、本剤7.5mg/kg(6カ月未満)、15mg/kg(6カ月以上1歳未満)、30mg/kg(1歳以上2歳未満)又は60mg/kg(2歳以上)を非盲検下で1日1回14日間、食後または食事とともに経口投与した。本剤投与後の血中フェニルアラニン濃度(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%以上の患者の割合は73.1%(114/156例)であった。

本剤投与後の血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの低下率が15%以上であった2歳以上の患者がパート2に移行し、本剤又はプラセボを二重盲検下で1日1回6週間(本剤の用量は投与開始後1、2週は20mg/kg、3、4週は40mg/kg、5、6週は60mg/kg)、食後または食事とともに経口投与した(プラセボ群：54例、本剤群：56例)。パート2に移行した治験参加者のうち、パート1で本剤投与後の血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの低下率が30%以上であった患者(プラセボ群：49例、本剤群：49例)を有効性の主要解析対象集団とした。当該集団における主要評価項目であるパート2の平均血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量は表4のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

表4　ベースラインから投与6週時までの平均血中フェニルアラニン濃度の変化量

	プラセボ群 （49例）	本剤群 （49例）
ベースライン[a)]	654.04±261.54	646.11±253.01
投与5週時及び投与6週時の平均値	637.85±259.89	236.04±174.94
ベースラインからの変化量	−16.19±198.64	−410.07±204.44
プラセボ群との群間差[b)]	−395.87［−463.07，−328.66］	
p値[b)]	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］
中間事象（併用禁止薬の使用または食事の改善、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た。
a）パート2の本剤投与開始前日及び開始日の血中フェニルアラニン濃度の平均値
b）パート2のベースライン時の血中フェニルアラニン濃度（連続量）、パート1のベースライン時の血中フェニルアラニン濃度（600μmol/L未満、600μmol/L以上）、投与群、時点及び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、有意水準両側5%

また、主要解析対象集団における各用量での血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤20mg/kg投与時（投与1週時及び投与2週時の平均値）で−341.18±226.18μmol/L、本剤40mg/kg投与時（投与3週時及び投与4週時の平均値）で−406.88±199.26μmol/Lであった。
パート1における副作用の発現割合は17.8%（28/157例）であり、主な副作用は下痢3.8%（6/157例）、変色便2.5%（4/157例）、嘔吐1.9%（3/157例）、上腹部痛1.9%（3/157例）、悪心1.9%（3/157例）であった。
パート2における副作用の発現割合はプラセボ群で11.1%（6/54例）、本剤群で10.7%（6/56例）であり、本剤群における主な副作用は変色便3.6%（2/56例）であった。［7. 参照］

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験[3)]

海外第Ⅲ相試験から移行したフェニルケトン尿症患者、及び本試験から参加したフェニルケトン尿症患者の合計223例（0.2～55歳）に、本剤7.5mg/kg（6カ月未満）、15mg/kg（6カ月以上1歳未満）、30mg/kg（1歳以上2歳未満）又は60mg/kg（2歳以上）を非盲検下で1日1回、食後または食事とともに経口投与した。本剤に対する反応性を確認する期間において、本剤投与により血中フェニルアラニン濃度が360μmol/L未満となった患者を有効性の主要解析対象集団とし、血中フェニルアラニン濃度に応じ、食事からのフェニルアラニン摂取量を調節（300μmol/L未満の場合は増量）した。主要評価項目であるベースラインから投与26週時までの食事性フェニルアラニン摂取量の変化量及び血中フェニルアラニン濃度の変化量は表5のとおりであった。

表5　ベースラインから投与26週時までの食事性フェニルアラニン摂取量及び血中フェニルアラニン濃度の変化量

	食事性フェニルアラニン摂取量 （mg/kg/日）	血中フェニルアラニン濃度 （μmol/L）
ベースライン[a)]	28.52±18.17 （117例）	186.94±74.21 （117例）
投与26週時	63.49±40.57 （93例）	355.51±234.76 （92例）
ベースラインからの変化量	36.85±36.91	170.63±235.20
変化量の最小二乗平均 ［95%信頼区間］	36.84 ［31.64，42.04］[b)]	−

平均値±標準偏差、−：未算出
a）食事性フェニルアラニン摂取量：1カ月の本剤投与期間における1日あたりの食事性フェニルアラニン摂取量（mg/kg/日）の平均値
血中フェニルアラニン濃度：1カ月の本剤投与期間における本剤投与5、10、及び14日後の平均血中フェニルアラニン濃度
b）ベースライン時のフェニルアラニン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

2025年2月4日のデータカットオフ時点での副作用の発現割合は26.9%（60/223例）であり、主な副作用は下痢7.2%（16/223例）、変色便7.2%（16/223例）、頭痛6.7%（15/223例）、嘔吐2.2%（5/223例）、便秘2.2%（5/223例）、倦怠感2.2%（5/223例）であった。［7. 参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

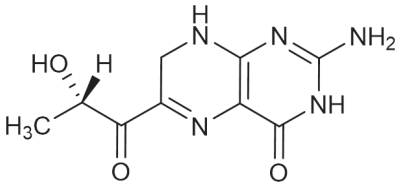
セピアプテリンは、BH_4の内因性前駆体である。
セピアプテリンは、細胞内でBH_4に変換され、フェニルアラニン水酸化酵素の補酵素として作用する。また、セピアプテリン及びBH_4は、フェニルアラニン水酸化酵素の薬理学的シャペロンとしても作用し、フェニルアラニン水酸化酵素の安定性を増加させる可能性がある。

18.2 効力を裏付ける試験

本剤をフェニルケトン尿症モデルマウスに経口投与したところ、フェニルアラニン水酸化酵素の活性が上昇し、血中フェニルアラニン濃度が低下した。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：セピアプテリン（Sepiapterin）
化学名：2-Amino-6-[(2*S*)-2-hydroxypropanoyl]-7,8-dihydropteridin-4(3*H*)-one
分子式：$C_9H_{11}N_5O_3$
性　状：黄色～橙色の粉末である
化学構造式：



融　点：223.3℃

21．承認条件

（承認時に記載）

22．包装

〈セピエンス顆粒分包250mg〉
30包
〈セピエンス顆粒分包1000mg〉
30包

23．主要文献

1）社内資料：第1相PTC923-MD-007-HV試験（承認年月日：yyyy年mm月dd日、CTD2.7.2.2）
2）社内資料：第1相PKU-001試験（承認年月日：yyyy年mm月dd日、CTD2.7.2.2）
3）社内資料：第3相PTC923-MD-004-PKU試験（承認年月日：yyyy年mm月dd日、CTD2.7.2.2，2.7.3.2及び2.7.4.2）
4）社内資料：第1相PTC923-MD-005-HV試験（承認年月日：yyyy年mm月dd日、CTD2.7.2.2）
5）社内資料：In vitro PTC923-2021-013試験（承認年月日：yyyy年mm月dd日、CTD2.7.2.2）
6）社内資料：母集団薬物動態解析PTC923-2024-115試験（承認年月日：yyyy年mm月dd日、CTD2.7.2.3）
7）社内資料：臨床概要（承認年月日：yyyy年mm月dd日、CTD2.5.3.1）
8）社内資料：ヒト血漿中代謝物解析PTC923-2022-041試験（承認年月日：yyyy年mm月dd日、CTD2.7.2.2）
9）社内資料：第1相マスバランスPTC923-MD-008-HV試験（承認年月日：yyyy年mm月dd日、CTD2.7.2.2）
10）社内資料：第1相薬物相互作用PTC923-DDI-101-HV試験（承認年月日：yyyy年mm月dd日、CTD2.7.2.2）
11）社内資料：第3相PTC923-MD-003-PKU試験（承認年月日：yyyy年mm月dd日、CTD2.7.3.2及び2.7.4.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

PTCセラピューティクス株式会社　コールセンター
〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-12-20
TEL：0120-502-383

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

PTCセラピューティクス株式会社
東京都中央区日本橋本町4-12-20

1.8.2　効能又は効果（案）の設定根拠

4. 効能又は効果

フェニルケトン尿症

［設定根拠］

本剤の本適応症における有効性及び安全性は、臨床開発プログラム全体を通して得られた本剤のフェニルケトン尿症の治療薬としての良好なベネフィット・リスク評価に裏付けられている（M2.5.6）。

本剤の同種同効品としてビオプテン顆粒（一般名：サプロプテリン塩酸塩）が本邦で承認を取得している。ビオプテン顆粒の効能又は効果に記載のある「テトラヒドロビオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症）」は、テトラヒドロビオプテリン負荷試験等による鑑別診断にて特定される診断名である。一方、本剤の臨床試験においては、当該鑑別診断にて特定される患者集団と比較して、より広い範囲の患者集団（当該鑑別診断にて特定されない患者集団を含む）で効果が認められた。

現在、国内の医療現場で使用されている診断名としては、「（軽症/古典的）フェニルケトン尿症」、フェニルアラニン水酸化酵素（PAH）欠損症の亜型である「テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症」がある。これらの診断名はフェニルケトン尿症及び類縁疾患の診療ガイドライン 2019 に明記されており、国内医療現場で広く浸透しているものと考える。

本剤の投与対象患者は、軽症及び古典的フェニルケトン尿症、テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症の全てに及ぶことが実施した臨床試験にて確認されている。本剤の臨床試験の結果、現在の国内医療現場に浸透している疾患名、関連学会及び診療ガイドライン等への影響を考慮した結果、本剤の効能・効果としては「フェニルケトン尿症」が妥当であり、医療現場の混乱も避けられるものと考える。なお、これには「テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症」が含まれる。

5. 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。

［設定根拠］

高フェニルアラニン血症を呈する集団の中には、第 3 相試験である PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-003-PKU 試験には組み入れられていないテトラヒドロビオプテリン（BH_4）欠損症も含まれる。原発性 BH_4 欠損症（PBD）患者を対象とした海外第 1/2 相試験（PTC923-PBD-001 試

験）の結果、本剤投与により血中フェニルアラニン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（第 2.7.2 部、2.2.5 項）、BH_4 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剤の各用量（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 BH_4 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、BH_4 欠損症患者に対して十分なデータが得られていない旨の注意喚起を行う。

1.8.3 用法及び用量（案）の設定根拠

6. 用法及び用量

通常、セピアプテリンとして、以下の用量を 1 日 1 回食後又は食事とともに経口投与する。なお、忍容性が認められない場合、6 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

［設定根拠］

第 3 相試験の投与レジメンの設定について

第 3 相試験の年齢層別体重に基づく投与レジメンは、薬物動態（PK）曝露量マッチングの原則に基づいて設定している。この原則では、成人で臨床的有効性が認められた投与レジメンから、小児で類似した PK 曝露量が得られると予測される用量を外挿法により推定するため、有効性は同様となる。PK 曝露量の外挿は、母集団 PK モデルから得られた PK シミュレーション結果を用いて実施した（PTC923-2021-008）。

このモデルは、健康成人被験者（n=60）を対象とした第 1 相試験（PKU-001 試験）の PK データに基づいて開発され、原発性 BH_4 欠損症（PBD）患者を対象とした第 1/2 相試験（PBD-001 試験）における小児患者 5 例（2～11 歳）の PK データを用いて外部検証を行った。セピアプテリンは急速に BH_4 に変換されたため、母集団 PK モデルを開発する際には BH_4 のみをモデル化した。共変量（用量、空腹時／食後、体重及び年齢）を評価し、セピアプテリンの吸収及び BH_4 の生成に関しては飽和方程式及び空腹時状態、並びに BH_4 の消失に関しては飽和方程式を完全なモデルに追加した。成人から小児への外挿は、クリアランス及び容積のアロメトリックスケーリングに基づいて行った。これらの指数を最適化し、サプロプテリン二塩酸塩の投与を受けたフェニルケトン尿症（PKU）小児患者を対象として開発された文献の母集団 PK モデルと比較した。成人から小児に外

挿するため、糸球体濾過量（GFR）並びにトランスポーターOAT1 及び OAT3 の生理学ベースの成熟関数を腎クリアランスの最終モデルに組み入れた。さらに、仮想患者集団に基づく最終 PK モデルを用いて、個々の濃度-時間プロファイルをシミュレーションした。

母集団 PK モデルおよび 60 mg/kg での成人の BH_4 曝露量と同等であると考えられる各小児年齢層の定常状態でのシミュレートされた BH_4 曝露量の比較に基づいて，以下の投与レジメンが第 3 相試験に適切であると考え、設定した。

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

<u>セピアプテリンの用法及び用量の設定について</u>

セピアプテリンの用法及び用量は、最終的に次に示す 3 つのフェニルケトン尿症（PKU）患者を対象とした試験の結果に基づいて設定した。

- **PKU-002 試験（完了）**：PKU 成人被験者を対象とした第 2 相、無作為化、多施設共同、ダブルクロスオーバー、非盲検、実薬対照試験

  本試験は、PKU 患者を対象に実施されたセピアプテリンの最初の試験であり、血中フェニルアラニン濃度低下を指標として、セピアプテリン 7 日間投与の有効性を評価するようデザインされた。本試験の副次目的は、PKU の将来の第 3 相試験で使用する用量を確定することであった。また、本試験ではセピアプテリンの有効性をサプロプテリンと直接比較した。セピアプテリン 60 mg/kg/日の 7 日間投与により、血中フェニルアラニン濃度がサプロプテリン 20 mg/kg/日に比べて大きく低下し、サプロプテリンに比較し有意な差が認められた（p=0.0098）。

- **PTC923-MD-003-PKU 試験（完了）**：PKU 被験者（年齢不問）を対象としたピボタル、第 3 相、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化試験

  本試験では、血中フェニルアラニン濃度低下を指標として、セピアプテリン又はプラセボの 6 週間投与の有効性を評価した。本試験では、セピアプテリンによりプラセボと比較して統計学的に高度に有意かつ臨床的に意味のある血中フェニルアラニン濃度低下が認められ（全体集団：-63% vs +1.4%、cPKU 集団：-69% vs +3%）、被験者の 22%が血中フェニルアラニン濃度正常化を達成した。

- **PTC923-MD-004-PKU 試験（実施中）**：PKU 被験者を対象にセピアプテリンの長期安全性及び食事性フェニルアラニン耐性への影響を評価する第 3 相、多施設共同、非盲検試験

  適格基準は、PTC923-MD-003-PKU 試験パート 1 でセピアプテリンに反応した 2 歳未満の被験者、PTC923-MD-003-PKU 試験パート 2 を完了した 2 歳以上の被験者、及び PTC923-MD-003-PKU 試験に参加していない全年齢の被験者を含む。本試験は、血中フェニルアラニン濃度低下

の耐久性を示すエビデンスをもたらし、被験者の 41.8%が Week 20 までに年齢調整推奨 1 日許容量（RDA）に到達し、Week 26 まで維持されることを明らかにした。

PTC923-MD-003-PKU 試験（以下、003 試験）及び PTC923-MD-004-PKU 試験（以下、004 試験）の結果は、PKU 患者の全年齢区分でセピアプテリンが有意な有効性を示すことを裏付けている。さらに、PKU のどの年齢区分においてもセピアプテリンの安全性又は有効性について重要な懸念がないことが確認された。

003 試験及び 004 試験は国際共同試験であり、日本人被験者は 004 試験に参加している。004 試験の日本人被験者において 003 試験での非日本人被験者と同等の血中フェニルアラニン濃度低下が認められたこと、004 試験において日本人被験者と非日本人被検者で同等の食事性フェニルアラニン耐性の向上が認められたこと、上記の 3 試験（PKU-002 試験、003 試験及び 004 試験）から一貫性の高い良好な安全性プロファイルが得られていること、並びにエスノブリッジング試験である PTC923-MD-007-HV 試験において日本人と非日本人の間で同等の PK 及び安全性データが得られていることから、日本人においても同様の用法及び用量が設定可能であると考える。

また、これらの推奨用量は、PKU-001 試験、PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験及び PTC923-TQT-102-HV 試験における健康成人被験者からの PK データ、並びに第 3 相試験である PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験（データカットオフ 2024 年 6 月 30 日）における小児及び成人 PKU 患者からの PK を用いた母集団 PK 及び有効性の暴露－反応解析（PTC923-2024-115）によっても裏付けられている。

PTC923-MD-004-PKU 試験で実施された被験者の年齢に対する血漿中 BH_4 濃度の探索的な解析から，2 歳以上の患者と比較して 2 歳未満の患者では BH_4 曝露量が低いことが示された（モジュール 2.7.2、3.3.2.2 項）。データ全体からは小児被験者と成人被験者の間で安全性及び有効性が同程度であることが示されており、セピアプテリンが年齢制限なく年齢別の用量で使用できることを支持している。

PKU-001 試験及び PTC923-MD-007-HV 試験の一環として食事の影響を検討したところ、食後のセピアプテリン投与で BH_4 曝露量が増加することが明らかになった。PKU 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験を含む他のすべての臨床試験では、食後又は食事とともにセピアプテリンを投与した。

PTC923-MD-004-PKU 試験では、プロトコールにおいて「治験実施中のいずれかの時点で、2 歳未満の被験者に有害事象（AE）が発現した場合、治験中であっても治験責任医師／担当医師及びメディカルモニターの判断で 30 mg/kg/日から 7.5 mg/kg/日への用量漸減対象となる」、及び「2 歳以上の被験者では、本治験への組入れ後に AE が発現した場合、治験中であっても 60 mg/kg/日から 20 mg/kg/日まで、10 mg/kg/日ずつの用量漸減対象となる」と規定した。また、AE が消失した時点での治験責任医師／担当医師及びメディカルモニターの判断により、再度用量漸増が可能となると規定した。

上記に基づき、本邦におけるセピアプテリンの用法及び用量は、「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。」と設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意

フェニルアラニン水酸化酵素の残存活性の程度等によっては本剤に対する反応性を示さない場合がある。本剤による血中フェニルアラニン濃度の低下作用は、通常、投与開始から 2～4 週間程度で認められるため、投与開始後 2～4 週間を目処に血中フェニルアラニン濃度を確認し、低下しない場合は本剤の投与を中止すること。［17.1.1、17.1.2 参照参照］

［設定根拠］

本剤臨床試験結果より、「フェニルケトン尿症」患者の中には、本剤に有効性を示さない患者も一部存在するため、本剤による治療が漫然と継続されることがないように設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）の設定根拠

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

［設定根拠］

医薬品全般の一般的な注意事項として設定した。

8. 重要な基本的注意

8.1 定期的に血中フェニルアラニン濃度を測定し、血中フェニルアラニン濃度を適切に管理すること。

8.2 本剤投与により低フェニルアラニン血症に至るおそれがあるため、血中フェニルアラニン濃度が管理目標の範囲を下回る場合は、食事からのタンパク摂取量を増加させ、必要に応じて本剤の減量又は投与中断も検討すること。［9.1.1 参照］

［設定根拠］

8.1 本剤は長期にわたり使用される薬剤であるため、有効性及び安全性を定期的に確認する必要があり、また、有効性を示さない患者に対しては漫然と投与することがないように設定した。

8.2　臨床試験において、一過性ではあるものの血中フェニルアラニン濃度低値が認められたため、設定した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 食事摂取不良等により栄養状態が不良の患者

低フェニルアラニン血症の発現に注意すること。［8.2 参照］

9.1.2 サプロプテリン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

過敏症の発現に注意すること。

［設定根拠］

特に投与に際して慎重を要すると考えられるため、設定した。

9.1.2 については、臨床試験において除外基準とされた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行は不明であるが、サプロプテリンを用いた動物実験において、 テトラヒドロビオプテリン（BH_4）は乳汁中へ移行することが報告されている。

［設定根拠］

本剤の母乳中への移行を評価するデータが不十分であること、類薬であるサプロプテリン塩酸塩に関する情報を踏まえ設定した。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

［設定根拠］

65 歳以上の患者を対象としたデータはないため、設定した。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジヒドロ葉酸還元酵素阻害薬 メトトレキサート プラトレキサート ペメトレキセド 等	本剤の有効性が減弱する可能性があるため、血中フェニルアラニン濃度を確認し、必要に応じて食事からのタンパク摂取量を調節すること。	これらの薬剤がジヒドロ葉酸還元酵素を阻害するため、ジヒドロビオプテリン（BH_2）のBH_4への代謝が阻害される可能性がある。
サラゾスルファピリジン スルファメトキサゾール含有製剤		これらの薬剤がセピアプテリン還元酵素を阻害するため、本剤のBH_2への代謝が阻害されることで、BH_4の生成が阻害される可能性がある。
レボドパ含有製剤	興奮性、易刺激性が生じることがあるので、このような症状が認められた場合には、本剤の 減量を検討するなど慎重に投与すること。	併用により相加的にカテコールアミンの産生が増加する可能性がある。
硝酸剤及びNO供与剤 　ニトログリセリン 　硝酸イソソルビド等 PDE5阻害剤 　シルデナフィルクエン酸塩 　タダラフィル等	これらの薬剤の血圧低下作用が増強される可能性があるため、血圧等の患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	BH_4は一酸化窒素合成酵素の補酵素として機能するため、併用により一酸化窒素を介した血管弛緩作用を増強させる可能性がある。

［設定根拠］

ジヒドロ葉酸還元酵素阻害薬（メトトレキサート、ペメトレキセド、プラトレキサート等）、及びセピアプテリン還元酵素を阻害する薬剤（サラゾスルファピリジン、スルファメトキサゾール含有製剤）の併用投与は、セピアプテリン及びテトラヒドロビオプテリン（BH_4）の代謝を阻害する可能性があるため、セピアプテリン投与中にこれらの医薬品を使用する場合には注意することが推奨される。

レボドパ含有製剤の併用投与は、相加的にカテコールアミンの産生が増加する可能性があるため、セピアプテリン投与中にこれらの医薬品を使用する場合には注意することが推奨される。

硝酸剤及びNO供与剤（ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等）及びPDE5阻害剤（シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル等）の併用投与は、BH_4が一酸化窒素合成酵素の補酵素として機能し一酸化窒素を介した血管弛緩作用を増強させる可能性があるため、セピアプテリン投与中にこれらの医薬品を使用する場合には注意することが推奨される。

11. 副作用

11.2 その他の副作用

	5～10%未満	**1～5%未満**
消化器	下痢、変色便	嘔吐、悪心、上腹部痛、便秘、腹痛、鼓腸、腹部不快感、腹部膨満、消化不良、軟便
中枢神経系	頭痛	浮動性めまい
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労
精神障害		不安
皮膚および皮下組織障害		斑状丘疹状皮疹
腎および尿路障害		着色尿
代謝および栄養障害		食欲減退
臨床検査		血中フェニルアラニン濃度低値[注)]

注）血中フェニルアラニン濃度が35 μmol/L未満

［設定根拠］

PTC923-MD-003-PKU試験及びPTC923-MD-004-PKU試験（データカットオフ日：2025年2月4日）で認められた副作用の発現頻度を併合し、設定した。

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　国内の一般的名称（JAN：Japanese Accepted Names）

一般的名称（JAN）は、令和 6 年 9 月 30 日付医薬薬審発 0930 第 4 号により、以下の通り通知された。

JAN：

（日本名）：セピアプテリン

（英名）：Sepiapterin

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

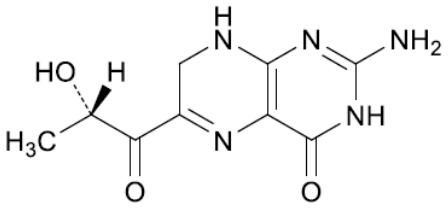
1.9.2　国際一般名（INN：International Nonproprietary Names）

国際一般名（INN）は、r-INN List 88（WHO Drug Information Vol.36, No 3, 2022）に以下の通り収載された。

INN 収載名：sepiapterin

化学名：2-amino-6-[(2*S*)-2-hydroxypropanoyl]-7,8-dihydropteridin-4(1*H*)-one

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>2-アミノ-6-[(2S)-2-ヒドロキシプロパノイル]-7,8-ジヒドロプテリジン-4(3H)-オン（別名セピアプテリン）及びそれらの製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>
$C_9H_{11}N_5O_3$：237.22</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>フェニルケトン尿症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、セピアプテリンとして 1 日 1 回 60 ㎎/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。

小児の年齢別 1 日投与量

<table>
<tr><td>年齢</td><td>1 日量</td></tr>
<tr><td>0 ヵ月～6 ヵ月未満</td><td>7.5mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>6 ヵ月～12 ヵ月未満</td><td>15mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>12 ヵ月～2 歳未満</td><td>30mg/kg/日</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：セピアプテリン
製剤：セピエンス ™ 顆粒 25%（1g 中セピアプテリン 250mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>亜急性毒性

<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量（mg/kg/日）</td><td>無毒性量（mg/kg/日）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>14 日間</td><td>経口</td><td>0、100、300、1,000</td><td>1,000</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>14 日間</td><td>経口</td><td>0、100、300、1,000</td><td>1,000</td><td>なし</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

慢性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見	
ラット	13 週間	経口	0、30、100、300	100	腎臓（300 mg/kg）	
					投与終了時（雌雄）： ・軽微な尿細管変性 ・尿細管結晶 ・腎臓重量の増加 血清尿素及び血清クレアチニンの増加	回復期間終了時（雌雄）： ・軽微な尿細管変性 ・腎臓重量の増加 血清尿素及び血清クレアチニンの増加
ラット	26 週間	経口	0、30、100、200	30（無影響量として）	腎臓（100 および 200 mg/kg/day）	
					投与終了時（雌雄）： ・中等度～高度の尿細管変性・再生 ・尿細管変性・再生領域における軽微～軽度の両染性結晶 ・軽微～軽度の尿細管過形成 ・中等度の間質性炎症 ・軽微～軽度の間質性腎線維症 血清尿素及び血清クレアチニンの増加	回復期間終了時（100 mg/kg/day の雌 1 例のみ） ・中等度の尿細管変性・再生 ・中等度の間質性炎症 ・軽度の間質性線維症
サル	13 週間	経口	0、30、100、300	300	なし	

	サル	9 か月間	経口	0、30、100、300	300	なし	

副作用

Sepiapterin の第 3 相試験における、sepiapterin と関連あり（「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」を含む）と判断された有害事象を副作用は以下のとうりである（04-Sep-2025 データカット）。

臨床試験における成人及び小児の PKU 患者における sepiapterin の副作用（併合解析）

MedDRA 器官別大分類	**ADR（基本語）**	**曝露例数（N=276）**	
		頻度 [a]［粗全発現頻度］（%）	**頻度 [a] 区分 [b]**
胃腸障害	下痢 [c]	8.0	高頻度
神経系障害	頭痛	5.4	高頻度
胃腸障害	腹痛 [c]	5.4	高頻度
胃腸障害	変色便	6.9	高頻度

略語：ADR=副作用、CIOMS=国際医学団体協議会、HPA=高フェニルアラニン血症、N=被験者数、PKU=フェニルケトン尿症
[a] ピボタル試験である PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験（データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日）で認められた副作用の発現頻度を併合した。これらの試験では、276 例の重複のない被験者が 60 mg/kg/日までの用量で sepiapterin の投与を受けた。
[b] 発現頻度の区分は、CIOMS に基づき、極めて高頻度（1/10 例以上）、高頻度（1/100 例以上 1/10 例未満）、低頻度（1/1,000 例以上 1/100 例未満）、まれ（1/10,000 例以上 1/1,000 例未満）、極めてまれ（1/10,000 例未満）又は不明（利用可能なデータから推定不能）と定義される。
[c] 複数の MedDRA 基本語をグループ化したものである。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日

明らかな臨床検査値異常は認められていない

会社　PTC セラピューティクス株式会社　製剤：輸入

【PTC923】
1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
第3部（モジュール3）：品質に関する文書					
3.2.S Drug Substance					
3.2.S.1 General Information					
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2 Manufacture					
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.3 Characterization					
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4 Control of Drug Substance					
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Overview	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Appearance	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Identification, Assay, and Impurities by HPLC	海外	社内資料	評価	—

【PTC923】
1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Chiral Purity by HPLC	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Residual Solvents by GC	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Particle Size Distribution	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - Overview	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - Identification, Assay, and Impurities by HPLC	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - Chiral Purity by HPLC	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - Residual Solvents by GC	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - Particle Size Distribution	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analysis	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of Specification	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.5 Reference Standards or Materials					
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.6 Container Closure System					
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.7 Stability					
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3 Stability Data	海外	社内資料	評価	—

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
3.2.P Drug Product					
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product					
3.2.P.1	3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product - [redacted]	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2 Pharmaceutical Development					
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 Drug Product	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development - [redacted]	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 Container Closure System	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 Compatibility	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3 Manufacture					
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 Manufacturer(s) - [redacted]	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula - [redacted]	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls - [redacted]	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4 Control of Excipients					
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1 Specification(s) - [redacted]	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2 Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	—

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4 Justification of Specifications	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6 Novel Excipients	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5 Control of Drug Product					
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 Specifications	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Overview	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Appearance	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Assay, Identification, and Degradation Products by HPLC	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Dissolution	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Overview	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Assay, Identification, and Degradation Products by HPLC	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Dissolution	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch Analyses	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6 Justification of Specifications	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.6 Reference Standards or Materials					
3.2.P.6	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.7 Container Closure System					

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
3.2.P.7	3.2.P.7 Container Closure System	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8 Stability					
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3 Stability Data	海外	社内資料	評価	—
3.2.A Appendices					
3.2.A.3	3.2.A.3 Excipients	海外	社内資料	評価	—

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書					
4.2　試験報告書					
4.2.1　薬理試験					
4.2.1.1　効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	PTC923-2023-099: Sepiapterin Effect on 62 PAH Variants in Cell Culture	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-2	PTC923-2024-114 : Sepiapterin Treatment Trial in PAH-R261Q Mice	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.2　副次的薬理試験					
4.2.1.2	PTC923-2021-003: In Vitro Pharmacology Study of PTC923	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3　安全性薬理試験					
4.2.1.3-1	CNSA-PHARM-001-2017 (censa) - 1017-0518: Effect of Sepiaterin on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-2	PTC923-2023-056: 6R-5,6,7,8-Tetrahydro-L-biopterin dihydrochloride: Effects on hERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK-293 Cells	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-3	CNSA-TOX-001-2017: A 14-Day Oral Gavage Toxicity Study Followed by a 14-Day Recovery Periods in Sprague-Dawley Rats	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-4	CNSA-TOX-001-2018: A 13 Week Oral Gavage Toxicity Study Followed by a 28-Day Recovery Period in Spraque-Dawley Rats <1018-0781>	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-5	CNSA-TOX-002-2017: 14-Day Oral (Gavage) Toxicity Study of CNSA-001 (Sepiapterin) in Marmoset Monkeys with Toxicokinetics and a 14-Day Recovery Period	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-6	CNSA-TOX-002-2018: 13-Week Oral Gavage Toxicity Study of CNSA-001 (Sepiapterin) in Marmoset Monkeys with Toxicokinetics and a 28-Day Recovery Period	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-7	PTC923-2020-004: A 9-Month Oral (Gavage) Toxicity Study with a 4-Week Recovery Period in Marmoset Monkeys	海外	社内資料	評価	—

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.2.2 薬物動態試験					
4.2.2.1　分析法バリデーション					
4.2.2.1-1	0016-3250: Validation of the Analytical Method for the Determination of CNSA-001 (formulated SEPIAPTERIN) in MEDISCA® Syrup and SEPIAPTERIN in DIMETHYLSULFOXIDE	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-2	0017-1210: Validation of the Analytical Method for the Determination of SEPIAPTERIN in External Solution	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-3	PTC923-2021-020: Analytical Validation and Stability Study of CC-02 in Acetone Formulations	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-4	PTC923-2021-021: Analytical Validation and Stability Study of CC-14 in Dimethylsulfoxide Formulations	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-5	PTC923-2020-009: Validation of a High-Performance Liquid Chromatographic Method with UV Detection for the Determination of PTC923 in ORAL MIX™ (Flavored Suspending Vehicle)	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-6	PTC923-2021-011: Validation of a Liquid Chromatographic Method for the Determination of PTC923 in the Drug Product Dose Formulations	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-7	PTC923-2021-014: Validation of a High-Performance Liquid Chromatographic Method with UV Detection for the Determination of PTC923 in ORAL MIX™ (Flavored Suspending Vehicle)	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-8	PTC923-2021-015: Validation of a High-Performance Liquid Chromatographic Method with UV Detection for the Determination of PTC923 DMSO Formulations	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-9	PTC923-2023-065: Validation of Liquid Chromatographic Method for the Determination of PTC923 in Ora-Plus Dose Formulations	海外	社内資料	評価	—

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.2.2.1-10	PTC923-2023-060: Extended Validation of the Analytical Method for the Determination of Sepiapterin (API) in Oral Mix	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-11	0018-1460: Partial Validation of the Analytical Method for the Determination of Sepiapterin (Blended Formulation) in Oral Mix	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-12	[redacted]-170502: Determination of Sepiapterin and BH4 in Rat Plasma by HPLC-MS/MS	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-13	PTC923-2021-001: Validation of a Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of Sepiapterin and BH4 (11.1 to 5560 ng/mL) in K2EDTA Sprague Dawley Rat Plasma	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-14	[redacted]-170501: Determination of Sepiapterin and BH4 in Marmoset Monkey Plasma by HPLC-MS/MS	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-15	PTC923-2021-002: Validation of a Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of Sepiapterin and BH4 (11.1 to 5560 ng/mL) in K2EDTA Monkey Plasma	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-16	PTC923-2021-016: Validation of a Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of Sepiapterin and BH4 (11.1 to 5560 ng/mL) in K2EDTA New Zealand White Rabbit Plasma	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-17	PTC923-2023-064: Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Determination of Sepiapterin and BH4 in 1% Ascorbic Acid Treated K2-EDTA CD-1-Mouse Plasma	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-18	PTC923-2023-093: Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Determination of 7,8,-Dihydroxanthopterin (XH_2) in 1% Ascorbic Acid Treated K_2-EDTA Sprague Dawley (SD) Rat Plasma	海外	社内資料	評価	—

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.2.2.1-19	PTC923-2023-094: Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Determination of 7,8,-Dihydroxanthopterin (XH_2) in 1% Ascorbic Acid Treated K_2-EDTA New Zealand White Rabbit Plasma	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-20	PTC923-2024-109: Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Determination of 7,8,-Dihydroxanthopterin (XH_2) in 1% Ascorbic Acid Treated K_2-EDTA Cynomolgus Monkey Plasma	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2　吸収					
4.2.2.2-1	CNSA-PK-001-2017: Assessment of Plasma Pharmacokinetics Following Oral Dose Administration of CNSA-001 to Male CD-1 Mice	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-2	PTC923-2020-001: Single-Dose Pharmacokinetic Study of Sepiaterin in Rats	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-3	PTC923-2020-007: Determination of the Pharmacokinetics of Different PTC923 Oral Formulations after a Single Oral Dose to Non-Naïve Male Dogs	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.2-4	PTC923-2020-008: Determination of the Pharmacokinetics of Different PTC923 Oral Formulations after a Single Oral Dose to Non-Naïve Male Monkeys	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.3　分布					
4.2.2.3-1	16H0208S-X01: Single Dose Study of L-Sepiapterin and Tetrahydrobiopterin (BH4) by Oral Administration to C57BL/6 Mice	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.3-2	6016-2880: Sepiaterin and BH4: Pharmacokinetics Evaluation - Revised Final	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.3-3	PTC923-2023-046: Pharmacokinetics of Sepiapterin and BH4 in Male CD-1 Mice following a Single Oral Dose of PTC923 (Non-GLP)	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.3-4	PTC923-2022-032: Tissue Distribution Following a Single Oral Dose of [14C] PTC923 in Male Long Evans Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography (QWBA)	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.4　代謝					

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.2.2.4-1	PTC923-2022-035: Metabolite Identification Following a Single [14C]-PTC923 Dose in Rats	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.4-2	PTC923-2022-036: Metabolism - Metabolite Identification Following a Single [14C]-PTC923 Dose in Monkeys	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.4-3	PTC923-2022-039 Metabolite Radioprofiling and Identification in Urine and Feces following a Single Oral Administration of [14C]-PTC923 in Male Human Subjects	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.4-4	PTC923-2022-041 Metabolite profiling and identification in human plasma collected from clinical study PTC923-MD-008-HV	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.4-5	PTC923-2023-081 : C23204 In-Vitro Metabolism of [14C]-PTC923 in Tissue S9 Fractions	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.5　排泄					
4.2.2.5-1	PTC923-2022-031: Pharmacokinetics, Mass Balance, and Biliary Excretion Following a Single Oral Dose of [14C] PTC923 in Male Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.5-2	PTC923-2022-033: A Pharmacokinetic and Mass Balance Study of [14C]-PTC923 Following a Single Oral Gavage Dose to Cynomolgus Monkeys	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.7　その他の薬物動態試験					
4.2.2.7-1	PTC923-2020-005: A 6-Day Oral Gavage Pilot Tolerability Study In Neonatal Sprague-Dawley Rats (Non-GLP)	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.7-2	PTC923-2023-097: 20482712 A 14 Day Repeat-Dose Pharmacokinetic Study of PTC923 by Oral (Gavage) Administration in Rats	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.7-3	PTC923-2023-096: 20482920 A Pharmacokinetic Study of PTC923 Administered by Oral Gavage to Pregnant Rabbits	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.7-4	PTC923-2024-108 : 332000100101 14-Day Oral (Gavage) Pharmacokinetic Study with PTC923 in Marmosets	海外	社内資料	評価	—

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.2.3　毒性試験					
4.2.3.2　反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	PTC923-2023-053: A 5-Day and 28-Day Study of PTC923 by Oral Gavage in Wild Type CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Mice	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-2	16I0231S-X01: 14 Day Oral Dose MTD Toxicology Study in Female CD Rats (NON GLP)	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-3	CNSA-TOX-001-2017 (1016-3241): A 14-Day Oral Gavage Toxicity Study Followed by a 14-Day Recovery Periods in Sprague-Dawley Rats	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-4	CNSA-TOX-001-2018 (censa) - 1018-0781: A 13 Week Oral Gavage Toxicity Study Followed By a 28-Day Recovery Period In Sprague-Dawley Rats	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-5	PTC923-2020-003: A 26-Week Oral Gavage Toxicity Study with a 4-Week Recovery Period in Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-6	PTC923-2020-003: A 26-Week Oral Gavage Toxicity Study with a 4-Week Recovery Period in Sprague Dawley Rats. FINAL REPORT AMENDMENT #1	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-7	CNSA-TOX-002-2017 (2700-001): 14-Day Oral (Gavage) Toxicity Study of CNSA-001 (Sepiapterin) in Marmoset Monkeys with Toxicokinetics and a 14-Day Recovery Period	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-8	CNSA-TOX-002-2018 (2780-001): 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study of CNSA-001 (SEPIAPTERIN) in Marmoset Monkeys with Toxicokinetic and a 28-Day Recovery Period	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2-9	PTC923-2020-004: PTC923: A 9-Month Oral (Gavage) Toxicity Study with a 4-Week Recovery Period in Marmoset Monkeys	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.3　遺伝毒性試験					

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.2.3.3.1　in vitro					
4.2.3.3.1-1	CNSA-TOX-003-2017: Bacterial Reverse Mutation Test	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.3.1-2	CNSA-TOX-004-2017: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Cultured Human Lymphocytes	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.3.2　in vivo					
4.2.3.3.2	CNSA-TOX-005-2017: Evaluation of Micronuclei and DNA Damage in Male Sprague Dawley Rats Administered CNSA-001	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.4　がん原性試験					
4.2.3.4.1　長期がん原性試験					
4.2.3.4.1	PTC923-2023-070 : 20439195 A 26-week Carcinogenicity Study of PTC923 by Oral Gavage in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Mice	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5　生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
4.2.3.5.1	PTC923-2022-028: A Fertility and Early Embryonic Development Study of PTC923 Administered by Oral (gavage) in Rats	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験					
4.2.3.5.2-1	PTC923-2021-005: A Dose Range-Finding Embryo-fetal Development Study of PTC923 by Oral (Gavage) in Rats	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.2-2	PTC923-2021-023: An Embryo-fetal Development Study of PTC923 by Oral Gavage in Rats	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.2-3	PTC923-2021-006: A Dose Range-Finding Embryo-fetal Development Study of PTC923 by Oral (Stomach Tube) in Rabbits	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.2-4	PTC923-2021-024: An Embryo-fetal Development Study of PTC923 by Oral Gavage in Rabbits	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.3　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					

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.2.3.5.3	PTC923-2023-048 An Oral (Gavage) Administration Study of the Effects of PTC923 on Pre- and Postnatal Development, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation in Rats	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験					
4.2.3.5.4-1	PTC923-2020-006: A 6-Day Oral Gavage Pharmacokinetic Study In Neonatal Sprague-Dawley Rats	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.4-2	PTC923-2020-006: A 6-Day Oral Gavage Pharmacokinetic Study In Neonatal Sprague-Dawley Rats. FINAL REPORT AMENDMENT #1	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.4-3	PTC923-2023-045 A 10 Week Study of PTC923 Administered by Oral (gavage) in Juvenile Rats with a 4 week Recovery Period	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.7　その他の毒性試験					
4.2.3.7.6　不純物					
4.2.3.7.6-1	[redacted] Report:	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.7.6-2	PTC923-2021-025 (00523093): PTC923: Bacterial Reverse Mutation Assay	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.7.6-3	PTC923-2021-026 (00523094): PTC923: Bacterial Reverse Mutation Assay	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.7.6-4	PTC923-2023-057 ICH M7 Compliant In Silico Assessment of Degradant Impurities of Sepiapterin	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.7.6-5	PTC923-2022-037: ICH M7 Compliant In Silico Analysis of Degradant Impurities of Sepiapterin	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.7.6-6	PTC923-2021-007: 28-Day Toxicity Study of PTC923 and Structurally Identified Impurities or Degradants by Oral (Gavage) in Rats	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.7.6-7	PTC923-2023-044 A 28-Day Study Oral Gavage Impurity or Degradant Qualification study of PTC923 in Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	評価	—

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.2.3.7.6-8	PTC923-2023-074: ICH M7 Compliant In Silico Assessment of Impurities of Sepiapterin	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.7.6-9	PTC923-2024-126: ICH M7 Compliant In Silico Assessment of Impurities of Sepiapterin	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.7.7　その他					
4.2.3.7.7	PTC923-2021-010: Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of PTC923 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	海外	社内資料	評価	—
4.3　参考文献					
4.3-1	Abell, TL, Garcia, LM, Wiener, GJ, Wo, JM, Bulat, RS and Smith, N. Effect of Oral CNSA-001 (sepiapterin, PTC923) on Gastric Accommodation in Women with Diabetic Gastroparesis: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. J Diabetes Complications 2021;35(9):107961.				
4.3-2	Al Hafid, N and Christodoulou, J. Phenylketonuria: A Review of Current and Future Treatments. Transl Pediatr 2015;4(4):304-317.				
4.3-3	Alkaitis, MS and Crabtree, MJ. Recoupling the cardiac nitric oxide synthases: tetrahydrobiopterin synthesis and recycling. Curr Heart Fail Rep 2012;9(3):200-210.				
4.3-4	Aridol. (2009). "FDA Pharmacology/Toxicology Review and Evaluation: Aridol (inhaled Mannitol)." Retrieved 5 March 2024, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022368Orig1s000PharmR.pdf.				
4.3-5	Ashe, K, Kelso, W, Farrand, S, Panetta, J, Fazio, T, De Jong, G and Walterfang, M. Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New Treatments. Front Psychiatry 2019;10:561.				
4.3-6	Aubi, O, Prestegard, KS, Jung-Kc, K, Shi, TS, Ying, M, Grindheim, AK, et al. The Pah-R261Q mouse reveals oxidative stress associated with amyloid-like hepatic aggregation of mutant phenylalanine hydroxylase. Nat Commun 2021;12(1):2073.				
4.3-7	Bartus, A, Palasti, F, Juhasz, E, Kiss, E, Simonova, E, Sumanszki, C and Reismann, P. The Influence of Blood Phenylalanine Levels on Neurocognitive Function in Adult PKU Patients. Metab Brain Dis 2018;33(5):1609-1615.				
4.3-8	Biopten PI. (2021). "Biopten ® Granules Japan Package Insert".				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.3-9	Blau, N, Shen, N and Carducci, C. Molecular Genetics and Diagnosis of Phenylketonuria: State of the Art. Expert Rev Mol Diagn 2014;14(6):655-671.				
4.3-10	Blau, N and Longo, N. Alternative Therapies to Address the Unmet Medical Needs of Patients With Phenylketonuria. Expert Opin Pharmacother 2015;16(6):791-800.				
4.3-11	Bonafé, L, Thöny, B, Leimbacher, W, Kierat, L and Blau, N. Diagnosis of Dopa-Responsive Dystonia and Other Tetrahydrobiopterin Disorders by the Study of Biopterin Metabolism in Fibroblasts. Clin Chem 2001;47(3):477-485.				
4.3-12	Bowes, J, Brown, AJ, Hamon, J, Jarolimek, W, Sridhar, A, Waldron, G and Whitebread, S. Reducing Safety-Related Drug Attrition: The Use of In Vitro Pharmacological Profiling. Nat Rev Drug Discov 2012;11(12):909-922.				
4.3-13	Burnett, JR. Sapropterin Dihydrochloride (Kuvan/Phenoptin), an Orally Active Synthetic Form of BH4 for the Treatment of Phenylketonuria. IDrugs 2007;10(11):805-813.				
4.3-14	Butt, MT, Whitney, KM, Davis, W, Akella, S, Parker, S and Foley, GL. Microscopic Background Changes in Brains of Cynomolgus Monkeys. Toxicol Pathol 2015;43(4):513-518.				
4.3-15	Caletti, MT, Bettocchi, I, Baronio, F, Brodosi, L, Cataldi, S, Petroni, ML, et al. Maternal PKU: Defining Phenylalanine Tolerance and Its Variation During Pregnancy, According to Genetic Background. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2020;30(6):977-983.				
4.3-16	Camp, KM, Parisi, MA, Acosta, PB, Berry, GT, Bilder, DA, Blau, N, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: State of the Science and Future Research Needs. Mol Genetics Metab 2014;112(2):87-122.				
4.3-17	Cardnell, R, Rabender, C, Ross, G, Guo, C, Howlett, E, Alam, A, et al. Sepiapterin Ameliorates Chemically Induced Murine Colitis and Azoxymethane-Induced Colon Cancer. J Pharmacol Exp Ther 2013;347:117-125.				
4.3-18	Chefer, V, Thompson, A, Zapata, A and Shippenberg, T. Overview of Brain Microdialysis. Curr Protoc Neurosci 2009;7.				
4.3-19	Cho, M, Cho, W, Choi, M, Kim, S, Han, B, Kim, S, et al. The Impact of Size on Tissue Distribution and Elimination by Single Intravenous Injection of Silica Nanoparticles. Toxicol Lett 2009;189:177-183.				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.3-20	Cohen, SM. Crystalluria and Chronic Kidney Disease. Toxicol Pathol 2018a;46(8):949-955.				
4.3-21	Cohen, SM. Screening for human urinary bladder carcinogens: two-year bioassay is unnecessary. Toxicol Res (Camb) 2018b;7(4):565-575.				
4.3-22	Collins, MG, Rogers, NM, Jesudason, S, Kireta, S, Brealey, J and Coates, PT. Spontaneous Glomerular Mesangial Lesions in Common Marmoset Monkeys (Callithrix jacchus): A Benign Non-Progressive Glomerulopathy. J Med Primatol 2014;43(6):477-487.				
4.3-23	Cronin, SJF, Seehus, C, Weidinger, A, Talbot, S, Reissig, S, Seifert, M, et al. The Metabolite BH4 Controls T-Cell Proliferation in Autoimmunity and Cancer. Nature 2018;572:E18.				
4.3-24	Curtius, HC, Heintel, D, Ghisla, S, Kuster, T, Leimbacher, W and Niederwieser, A. Tetrahydrobiopterin Biosynthesis. Studies With Specifically Labeled (2H)NAD(P)H and 2H2O and of the Enzymes Involved. Eur J Biochem 1985;148(3):413-419.				
4.3-25	Daubner, S, Le, TT and Wang, S. Tyrosine Hydroxylase and Regulation of Dopamine Synthesis. Arch Biochem Biophys 2011;506(1):1-12.				
4.3-26	de Baulny, HO, Abadie, V, Feillet, F and de Parscau, L. Management of Phenylketonuria and Hyperphenylalaninemia. J Nutr 2007;137(6 Suppl 1):1561S-1563S; discussion 1573S-1575S.				
4.3-27	Dominick, MA, White, MR, Sanderson, TP, Van Vleet, T, Cohen, SM, Arnold, LE, et al. Urothelial carcinogenesis in the urinary bladder of male rats treated with muraglitazar, a PPAR alpha/gamma agonist: Evidence for urolithiasis as the inciting event in the mode of action. Toxicol Pathol 2006;34(7):903-920.				
4.3-28	Dupont, C, Moreno, J, Barau, E, Bargaoui, K, Thiane, E and Plique, O. Effect of Diosmectite on Intestinal Permeability Changes in Acute Diarrhea: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;14:413-419.				
4.3-29	During, MJ, Acworth, IN and Wurtman, RJ. Phenylalanine Administration Influences Dopamine Release in the Rat's Corpus Striatum. Neurosci Lett 1988;93(1):91-95.				
4.3-30	Eastwood, M, Brydon, W and Anderson, D. The Dietary Effects of Xanthan Gum in Man. Food Addit Contam 1987;4:17-26.				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.3-31	Edgar, KS, Galvin, OM, Collins, A, Katusic, ZS and McDonald, DM. BH4-Mediated Enhancement of Endothelial Nitric Oxide Synthase Activity Reduces Hyperoxia-Induced Endothelial Damage and Preserves Vascular Integrity in the Neonate. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017;58(1):230-241.				
4.3-32	Edgar, KS, Cunning, C, Gardiner, TA and McDonald, DM. BH4 Supplementation Reduces Retinal Cell Death in Ischaemic Retinopathy. Sci Rep 2023;13(1):21292.				
4.3-33	EFSA, Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food, Younes, M, Aggett, P, Aguilar, F, Crebelli, R, et al. Re-Evaluation of Celluloses E 460(i), E 460(ii), E 461, E 462, E 463, E 464, E 465, E 466, E 468 and E 469 as Food Additives. EFSA J 2018;16(1):e05047.				
4.3-34	Erlandsen, H, Pey, AL, Gamez, A, Perez, B, Desviat, LR, Aguado, C, et al. Correction of Kinetic and Stability Defects by Tetrahydrobiopterin in Phenylketonuria Patients with Certain Phenylalanine Hydroxylase Mutations. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101(48):16903-16908.				
4.3-35	Fanet, H, Ducrocq, F, Tournissac, M, Oummadi, A, Lo, A, Bourrassa, P, et al. Tetrahydrobiopterin Administration Facilitates Amphetamine-Induced Dopamine Release and Motivation in Mice. Behav Brain Res 2020;379:112348.				
4.3-36	FAO/WHO (1985). Food and Agriculture Organization (FAO)/World Health Organization (WHO). Expert Committee on Food Additives: Expert Committee on Food Additives. Summary of Toxicological Data of Certain Food Additives Series 20: Isomalt (64519-82-0).				
4.3-37	Feng, Y, Feng, Y, Gu, L, Liu, P, Cao, J and Zhang, S. The Critical Role of Tetrahydrobiopterin (BH4) Metabolism in Modulating Radiosensitivity: BH4/NOS Axis as an Angel or a Devil. Front Oncol 2021;11:720632.				
4.3-38	Florin, S, Kuczenski, R and Segal, D. Effects of Reserpine on Extracellular Caudate Dopamine and Hippocampus Norepinephrine Responses to Amphetamine and Cocaine: Mechanistic and Behavioral Considerations. J Pharmacol Exp Ther 1995;274:231-241.				
4.3-39	Flydal, MI, Alcorlo-Pages, M, Johannessen, FG, Martinez-Caballero, S, Skjaerven, L, Fernandez-Leiro, R, et al. Structure of Full-Length Human Phenylalanine Hydroxylase in Complex With Tetrahydrobiopterin. Proc Natl Acad Sci U S A 2019;116(23):11229-11234				
4.3-40	Frazier, KS, Seely, JC, Hard, GC, Betton, G, Burnett, R, Nakatsuji, S, et al. Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Urinary System. Toxicol Pathol 2012;40(4 Suppl):14S-86S.				
4.3-41	Frazier, K and Seeley, J (2019). Urinary System. In Toxicologic Pathology: Nonclinical Safety Assessment. P. Sahota, J. Popp, P. Bouchard, J. Hardisty and C. Gopinath, CMC Press/Taylor and Francis.				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.3-42	Freyberg, Z, Sonders, M, Aguilar, J, Hiranita, T, Karam, C, Flores, J, et al. Mechanisms of Amphetamine Action Illuminated Through Optical Monitoring of Dopamine Synaptic Vesicles in Drosophila Brain. Nat Commun 2016;7:10652.				
4.3-43	Friedrich, A and Olejniczak, K. Evaluation of Carcinogenicity Studies of Medicinal Products for Human Use Authorised Via the European Centralised Procedure (1995-2009). Regul Toxicol Pharmacol 2011;60(2):225-248.				
4.3-44	Gangula, PR, Mukhopadhyay, S, Pasricha, PJ and Ravella, K. Sepiapterin Reverses the Changes in Gastric nNOS Dimerization and Function in Diabetic Gastroparesis. Neurogastroenterol Motil 2010;22(12):1325-1331, e1351-1322.				
4.3-45	Gangula, PR, Challagundla, KB, Ravella, K, Mukhopadhyay, S, Chinnathambi, V, Mittal, MK, et al. Sepiapterin Alleviates Impaired Gastric nNOS Function in Spontaneous Diabetic Female Rodents Through NRF2 mRNA Turnover and miRNA Biogenesis Pathway. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2018;315(6):G980-G990.				
4.3-46	Gersting, SW, Kemter, KF, Staudigl, M, Messing, DD, Danecka, MK, Lagler, FB, et al. Loss of function in phenylketonuria is caused by impaired molecular motions and conformational instability. Am J Hum Genet 2008;83(1):5-17.				
4.3-47	Gersting, SW, Staudigl, M, Truger, MS, Messing, DD, Danecka, MK, Sommerhoff, CP, et al. Activation of phenylalanine hydroxylase induces positive cooperativity toward the natural cofactor. J Biol Chem 2010;285(40):30686-30697.				
4.3-48	Gersting, S, Barroso, M, Etzold, S and Smith, N. The Effects of the Pharmacological Chaperone Sepiapterin on Phenylalanine Hydroxylase Activity of Common Variants in Phenylketonuria. Genetics in Medicine Open 2023;1(1):17.				
4.3-49	Goldsmith, L. Acute and Subchronic Toxicity of Sucralose. Food Chem Toxicol 2000;38:S53-69.				
4.3-50	Gonçalves, D, Xisto, R, Gonçalves, J, da Silva, D, Moura Soares, J, Icimoto, M, et al. Imbalance Between Nitric Oxide and Superoxide Anion Induced by Uncoupled Nitric Oxide Synthase Contributes to Human Melanoma Development. Int J Biochem Cell Biol 2019;115:105592.				
4.3-51	Grace, A. The Tonic/Phasic Model of Dopamine System Regulation and Its Implications for Understanding Alcohol and Psychostimulant Craving. Addiction 2000;95(8s2):119-128.				
4.3-52	Greim, H, Hartwig, A, Reuter, U, Richter-Reichhelm, H and Thielmann, H. Chemically Induced Pheochromocytomas in Rats: Mechanisms and Relevance for Human Risk Assessment. Crit Rev Toxicol 2009;39:695-718.				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.3-53	Grotz, V, Henry, R, McGill, J, Prince, M, Shamoon, H, Trout, J and Pi-Sunyer, F. Lack of Effect of Sucralose on Glucose Homeostasis in Subjects with Type 2 Diabetes. J Am Diet Assoc 2003;103:1607-1612.				
4.3-54	Harrison, V, Fawcus, S and Jordann, E. Magnesium Supplementation and Perinatal Hypoxia: Outcome of a Parallel Group Randomised Trial in Pregnancy. BJOG 2007;114(8):994-1002.				
4.3-55	Hasegawa, H, Yamamoto, K, Sawabe, K, Matsuhashi, Y, Oguro, K, Wakasugi, OK and Nakanishi, N (2002). Cells Take up BH4, Oxidize It and the Oxidized Biopterin is Preferentially Released. In Chemistry and Biology of Pteridines and Folates: Proceedings of the 12th International Symposium on Pteridines and Folates, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, June 17–22, 2001. S. Milstien, G. Kapatos, R. A. Levine and B. Shane; Boston, MA, Springer US:205-210.				
4.3-56	Hasegawa, H, Sawabe, K, Nakanishi, N and Wakasugi, OK. Delivery of Exogenous Tetrahydrobiopterin (BH4) to Cells of Target Organs: Role of Salvage Pathway and Uptake of Its Precursor in Effective Elevation of Tissue BH4. Mol Genetics Metab 2005;86 Suppl 1:S2-S10.				
4.3-57	Hillert, A, Anikster, Y, Belanger-Quintana, A, Burlina, A, Burton, BK, Carducci, C, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. Am J Hum Genet 2020;107(2):234-250.				
4.3-58	Hoshiga, M, Hatakeyama, K, Watanabe, M, Shimada, M and Kagamiyama, H. Autoradiographic Distribution of [14C]tetrahydrobiopterin and Its Developmental Change in Mice. J Pharmacol Exp Ther 1993;267(2):971-978.				
4.3-59	Isobe, K, Adachi, K, Hayashi, S, Ito, T, Miyoshi, A, Kato, A and Suzuki, M. Spontaneous Glomerular and Tubulointerstitial Lesions in Common Marmosets (Callithrix jacchus). Vet Pathol 2012;49(5):839-845.				
4.3-60	Joppi, R, Bertele, V and Garattini, S. Orphan Drugs, Orphan Diseases. The First Decade of Orphan Drug Legislation in the EU. Eur J Clin Pharmacol 2013;69(4):1009-1024.				
4.3-61	Katoh, S, Arai, Y, Taketani, T and Yamada, S. Sepiapterin Reductase in Blood of Various Animals and of Leukemic Rats. Biochim Biophys Acta 1974;370(2):378-388.				
4.3-62	Koshimura, K, Miwa, S, Lee, K, Fujiwara, M and Watanabe, Y. Enhancement of Dopamine Release In Vivo From the Rat Striatum by Dialytic Perfusion of 6R-L-Erythro-5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin. J Neurochem 1990;54:1391-1397				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.3-63	Koshimora, K, Ohue, T, Watanabe, Y and Miwa, S (1993). 6R-L-Erythro-5.6.7.8-Tetrahydrobiopterin: A Regulator of Neurotransmiller Release. In Chemistry and Biology of Pteridines and Folates. J. Ayling, M. Nair and C. Baugh; New York, Plenum. 338:313-319.				
4.3-64	Kramer, JA (2019). Diseases of the Gastrointestinal System. In The Common Marmoset in Captivity and Biomedical Research. R. Marini, L. Wachtman, S. Tardif, K. Mansfield and J. Fox, Elsevier:213-230.				
4.3-65	KUVAN USPI (2021). KUVAN United States Prescribing Information. 2022.				
4.3-66	Lee A, WD, Zumbe A, Storey DM. The Comparative Gastrointestinal Responses of Children and Adults Following Consumption of Sweets Formulated With Sucrose, Isomalt and Lycasin HBC. Eur J Clin Nutr 2002;56(8):755-764.				
4.3-67	Levy, HL, Milanowski, A, Chakrapani, A, Cleary, M, Lee, P, Trefz, FK, et al. Efficacy of Sapropterin Dihydrochloride (Tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for Reduction of Phenylalanine Concentration in Patients With Phenylketonuria: A Phase III Randomised Placebo-Controlled Study. Lancet 2007;370(9586):504-510.				
4.3-68	Livesey, G. Tolerance of Low-Digestible Carbohydrates: A General View. Br J Nutr 2001;85:S7-S16.				
4.3-69	Longo, N, Arnold, GL, Pridjian, G, Enns, GM, Ficicioglu, C, Parker, S and Cohen-Pfeffer, JL. Phenylketonuria Demographics, Outcomes and Safety Registry. Long-term safety and efficacy of sapropterin: the PKUDOS registry experience. Mol Genet Metab 2015;(4):557-563.				
4.3-70	Ludlage, E and Mansfield, K. Clinical Care and Diseases of the Common Marmoset (Callithrix jacchus). Comp Med 2003;53:369-382.				
4.3-71	MacDonald, A, van Rijn, M, Feillet, F, Lund, AM, Bernstein, L, Bosch, AM, et al. Adherence Issues in Inherited Metabolic Disorders Treated by Low Natural Protein Diets. Ann Nutr Metab 2012;61(4):289-295.				
4.3-72	Macleod, EL and Ney, DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. Ann Nestle Eng 2010;68(2):58-69.				
4.3-73	McNutt, K and Sentko, A (2003). Isomalt. In Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition. B. Caballero, Academic Press:3401-3408.				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.3-74	Melo, F, Molognoni, F, Morais, A, Toricelli, M, Mouro, M, Higa, E, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling as a Key Mediator of Melanocyte Malignant Transformation Associated with Sustained Stress Conditions. Free Radic Biol Med 2011;50:1263-1273.				
4.3-75	Nair, AB and Jacob, S. A Simple Practice Guide for Dose Conversion Between Animals and Human. J Basic Clin Pharm 2016;7(2):27-31.				
4.3-76	Nakahara, D, Ozaki, N, Kaneda, N, Kiuchi, K, Okada, T, Ohta, T and Nagatsu, T. Intracerebrally Administered (6R)-L-erythro-tetrahydrobiopterin Does Not Affect Extracellular Levels of Dopamine and Serotonin Metabolites in Rat Striatum In Vivo During Measurement by Brain Micro-Dialysis. Neurochemistry International 1988;12:121-124.				
4.3-77	Newberne, P and Wilson, R. Renal Damage Associated With Silicon Compounds in Dogs. Proc Natl Acad Sci USA 1970;65:872-875.				
4.3-78	Nichol, CA, Lee, CL, Edelstein, MP, Chao, JY and Duch, DS. Biosynthesis of Tetrahydrobiopterin by De Novo and Salvage Pathways in Adrenal Medulla Extracts, Mammalian Cell Cultures, and Rat Brain In Vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 1983;80(6):1546-1550.				
4.3-79	Nichol, C, Smith, G and Duch, D. Biosynthesis and Metabolism of Tetrahydrobiopterin and Molybdopterin. Ann. Rev. Biochem. 1985;54:729-764.				
4.3-80	Niesen, FH, Berglund, H and Vedadi, M. The use of differential scanning fluorimetry to detect ligand interactions that promote protein stability. Nat Protoc 2007;2(9):2212-2221.				
4.3-81	Ohashi, A, Sugawara, Y, Mamada, K, Harada, Y, Sumi, T, Anzai, N, et al. Membrane Transport of Sepiapterin and Dihydrobiopterin by Equilibrative Nucleoside Transporters: A Plausible Gateway for the Salvage Pathway of Tetrahydrobiopterin Biosynthesis. Mol Genetics Metab 2011;102(1):18-28.				
4.3-82	Oku, T, Hongo, R and Nakamura, S. Suppressive Effect of Cellulose on Osmotic Diarrhea Caused by Maltitol in Healthy Female Subjects. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2008;54:309-314.				
4.3-83	Otovic, P, Smith, S and Hutchinson, E. The Use of Glucocorticoids in Marmoset Wasting Syndrome. J Med Primatol 2015;44(2):53-59.				
4.3-84	Perazella, MA and Herlitz, LC. The Crystalline Nephropathies. Kidney Int Rep 2021;6(12):2942-2957.				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.3-85	Pey AL, Perez B, Desviat LR, Martinez MA, Aguado C, Erlandsen H, Gamez A, Stevens RC, Thorolfsson M, Ugarte M, Martinez A. Mechanisms underlying responsiveness to tetrahydrobiopterin in mild phenylketonuria mutations. Hum Mutat. 2004;24:388–399.				
4.3-86	Pey, AL, Thorolfsson, M, Teigen, K, Ugarte, M and Martinez, A. Thermodynamic Characterization of the Binding of Tetrahydropterins to Phenylalanine Hydroxylase. J Am Chem Soc 2004;126(42):13670-13678.				
4.3-87	Rabender, C, Alam, A, Sundaresan, G, Cardnell, R, Yakovlev, V, Mukhopadhyay, N, et al. The Role of Nitric Oxide Synthase Uncoupling in Tumor Progression. Mol Cancer Res 2015;13:1034-1043.				
4.3-88	Rabender, C, Bruno, N, Alam, A, Sundaresan, G, Zweit, J and Mikkelsen, R. Sepiapterin Enhances Tumor Radio- and Chemosensitivities by Promoting Vascular Normalization. J Pharmacol Exp Ther 2018;365:536-543.				
4.3-89	Rabender, CS, Mezzaroma, E, Yakovlev, VA, Mauro, AG, Bonaventura, A, Abbate, A and Mikkelsen, RB. Mitigation of Radiation-Induced Lung and Heart Injuries in Mice by Oral Sepiapterin after Irradiation. Radiat Res 2021;195(5):463-473.				
4.3-90	Remick, AK and Brown, DL (2018). Pituitary Gland. In Boorman's Pathology of the Rat, Elsevier:631-648.				
4.3-91	Sawabe, K, Yamamoto, K, Kamata, T, Wakasugi, KO and Hasegawa, H (2002). Sepiapterin Administration Raises Tissue BH4 Levels More Efficiently Than BH4 Supplementation in Normal Mice. In Chemistry and Biology of Pteridines and Folates. S. Milstein, G. Kapatos, R. A. Levine and B. Shane; Boston, Springer:199-204.				
4.3-92	Sawabe, K, Wakasugi, KO and Hasegawa, H. Tetrahydrobiopterin Uptake in Supplemental Administration: Elevation of Tissue Tetrahydrobiopterin in Mice Following Uptake of the Exogenously Oxidized Product 7,8-Dihydrobiopterin and Subsequent Reduction by an Anti-Folate-Sensitive Process. J Pharmacol Sci 2004;96(2):124-133.				
4.3-93	Sawabe, K, Suetake, Y, Nakanishi, N, Wakasugi, KO and Hasegawa, H. Cellular Accumulation of Tetrahydrobiopterin Following Its Administration is Mediated by Two Different Processes; Direct Uptake and Indirect Uptake Mediated by a Methotrexate-Sensitive Process. Mol Genet Metab 2005;86 Suppl 1:S133-138.				
4.3-94	Sawabe, K, Yamamoto, K, Harada, Y, Ohashi, A, Sugawara, Y, Matsuoka, H and Hasegawa, H. Cellular Uptake of Sepiapterin and Push-Pull Accumulation of Tetrahydrobiopterin. Mol Genetics Metab 2008;94(4):410-416.				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.3-95	SCF (1998). European Commission Scientific Committee for Food: Opinion On Use Of Cross-Linked Sodium Carboxymethyl Cellulose In Solid Dietary Supplements.				
4.3-96	Scriver, CR and Kaufman, S (2001). Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. C. Scriver, A. Beaudet, W. Sly and R. Childs; New York, USA, McGraw-Hill Inc:1667-1724.				
4.3-97	Seely, JC and Brix, A. (2014). "Atypical Tubule Hyperplasia. In: National Toxicology Program Nonneoplastic Lesion Atlas." from http//ntp.niehs.nih.gov/urinary/kidney/rtath/ondex.htm.				
4.3-98	Seely, JC. A Brief Review of Kidney Development, Maturation, Developmental Abnormalities, and Drug Toxicity: Juvenile Animal Relevancy. J Toxicol Pathol 2017;30(2):125-133.				
4.3-99	Seely, JC, Hard, GC and Blankenship, B (2018). Kidney. In Boorman's Pathology of the Rat, Elsevier Inc.:125–166.				
4.3-100	Smith, I and Lee, P (2000). The Hyperphenylalaninemias. Berlin; Springer.				
4.3-101	Smith, N, Longo, N, Levert, K, Hyland, K and Blau, N. Phase I Clinical Evaluation of CNSA-001 (Sepiapterin), a Novel Pharmacological Treatment for Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin Deficiencies, in Healthy Volunteers. Mol Genetics Metab 2019a;126(4):406-412.				
4.3-102	Smith, N, Longo, N, Levert, K, Hyland, K and Blau, N. Exploratory Study of the Effect of One Week of Orally Administered CNSA-001 (Sepiapterin) on CNS Levels of Tetrahydrobiopterin, Dihydrobiopterin and Monoamine Neurotransmitter Metabolites in Healthy Volunteers. Mol Genetics Metab Rep 2019b;21:100500.				
4.3-103	Søndergaard, D, Meyer, O and Würtzen, G. Magnesium Stearate Given Perorally to Rats. A Short Term Study. Toxicol 1980;17(1):51-55.				
4.3-104	Soula, M, Weber, R, Zilka, O, Alwaseem, H, La, K, Yen, F, et al. Metabolic Determinants of Cancer Cell Sensitivity to Canonical Ferroptosis Inducers. Nat Chem Biol 2020;16:1351-1360.				
4.3-105	Takahashi, T. Pathophysiological Significance of Neuronal Nitric Oxide Synthase in the Gastrointestinal Tract. J Gastroenterol 2003;38(5):421-430.				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.3-106	Tamura, M, Seki, S, Kakurai, Y, Chikada, S and Wada, K. Sapropterin for Phenylketonuria: A Japanese Post-Marketing Surveillance Study. Pediatr Int 2022;64(1):e14939.				
4.3-107	Tannehill-Gregg, SH, Dominick, MA, Reisinger, AJ, Moehlenkamp, JD, Waites, CR, Stock, DA, et al. Strain-Related Differences in Urine Composition of Male Rats of Potential Relevance to Urolithiasis. Toxicol Pathol 2009;37(3):293-305.				
4.3-108	Thompson, T. Effects of d-Amphetamine on the "Breaking Point" of Progressive-Ratio Performance. Psychonomic Science 1972;29:282-284.				
4.3-109	Thony, B, Ding, Z and Martinez, A. Tetrahydrobiopterin Protects Phenylalanine Hydroxylase Activity In Vivo: Implications For Tetrahydrobiopterin-Responsive Hyperphenylalaninemia. FEBS Lett 2004;577(3):507-511.				
4.3-110	Trunzo, R, Santacroce, R, D'Andrea, G, Longo, V, De Girolamo, G, Dimatteo, C, et al. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency in South Italy: Genotype-Phenotype Correlations, Identification of a Novel Mutant PAH Allele and Prediction of BH4 Responsiveness. Clin Chim Acta 2015;450:51-55.				
4.3-111	Waisbren, SE, Noel, K, Fahrbach, K, Cella, C, Frame, D, Dorenbaum, A and Levy, H. Phenylalanine Blood Levels and Clinical Outcomes in Phenylketonuria: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Mol Genet Metab 2007;92(1-2):63-70.				
4.3-112	Werner, ER, Blau, N and Thony, B. Tetrahydrobiopterin: Biochemistry and Pathophysiology. Biochem J 2011;438(3):397-414.				
4.3-113	Wise, R and Roblle, M. Dopamine and Addiction. Annual Review of Psychology 2020;71:79-106.				
4.3-114	Woodard, G, Woodard, M, McNeely, W, Kovacs, P and Cronin, M. Xanthan Gum: Safety Evaluation by Two-Year Feeding Studies in Rats and Dogs and a Three-Generation Reproduction Study in Rats. Toxicol Appl Pharmacol 1973;24:30-36.				
4.3-115	Wu, Y, Chen, P, Sun, L, Yuan, S, Cheng, Z, L., L, et al. Sepiapterin Reductase: Characteristics and Role in Diseases. J Cell Mol Med 2020;24:9495-9506.				
4.3-116	Yamamoto, K, Nagano, M, Nakanishi, N and Hasegawa, H. A Comparison of Sepiapterin and Tetrahydrobiopterin Uptake by BRL2H3 Cells. Pteridines 1996;7(4):154-156.				

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
4.3-117	Yang, B and Bankir, L. Urea and Urine Concentrating Ability: New Insights From Studies in Mice. Am J Physiol Renal Physiol 2005;288(5):F881-F896.				
4.3-118	Yoshimoto, T, Niimi, K and Takahashi, E. Tranexamic Acid and Supportive Measures to Treat Wasting Marmoset Syndrome. Comp Med 2016;66(6):468-473.				

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書					
5.3　臨床試験報告書					
5.3.1 生物薬剤学試験					
5.3.1.2　比較バイオアベイラビリティ（BA）試験及び生物学的同等性（BE）試験					
5.3.1.2-1	PTC923-MD-005-HV: A Phase 1 Randomized, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Relative Oral Bioavailability of 2 Formulations of PTC923 and the Food Effect on the Phase 3 Formulation When Administered as a Single Dose to Healthy Subjects	海外	社内資料	参考	有
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法					
5.3.1.4-1	PTC923-2021-009: Validation for the Determination of Tyrosine in Human Dried Blood on VAMS by LC-MS/MS: VAL490	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-2	PTC923-2021-017: Accelerated Temperature Stability Assessment for Phenylalanine In Human Dried Blood On VAMS Samplers Under Conditions Of VAL320	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-3	PTC923-2021-018: Detection and Quantitation of PTC923 (Sepiapterin) and BH4 (tetrahydrobiopterin) between 0.5 and 500 ng/mL in K2EDTA human plasma by LC/MS/MS Method	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-4	PTC923-2021-018: Validation Report Amendment; Validation of a Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of PTC923 (Sepiapterin) and BH4 (Tetrahydrobiopterin) (0.5 to 500 ng/mL) in Ascorbic Acid Treated K2EDTA Human Plasma	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-5	Determination of Tetrahydrobiopterin and Sepiapterin in Plasma by LC-MS/MS	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-6	10850: Determination of Serotonin in Whole Blood by HPLC-ECD	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-7	Determination of the Neurotransmitter metabolites homovanillic Acid, 5-hydroxyindoleacetic acid, and 3-O-methyldopa in CSF by HPLC-ECD	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-8	Determination of Phenylalanine and Tyrosine in Plasma using the Hitachi L-8800 Amino Acid Analyzer	海外	社内資料	評価	—

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.3.1.4-9	Determination of Tetrahydrobiopterin, Dihydrobiopterin, and Sepiapterin in Cerebrospinal Fluid by LC-MS/MS	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-10	Determination of Tetrahydrobiopterin, Dihydrobiopterin, Dihydroneopterin, Neopterin, and Sepiapterin in Urine by LC-MS/MS	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-11	PTC923-2021-027: Stability Assessment for Phenylalanine in Human Dried Blood on VAMS Samplers Under Conditions of VAL320	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-12	PTC923-2022-040: Validation of a Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of PTC923 (Sepiapterin) (0.750 to 500 ng/mL) in Acidified K2EDTA Human Plasma	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-13	PTC923-2022-034: Analytical Method Validation for the Determination of Phenylalanine in Human Dried Blood (30.0 to 3000 µM) sampled with Mitra VAMS Devices using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-14	PTC923 VAL320 - 24OCT2019: Validation of an Analytical Method for the Determination of Phenylalanine in Human Dried Blood on VAMS Samplers by LC/MS/MS	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-15	PTC923 VAL320 - 24OCT2019: Validation of an Analytical Method for the Determination of Phenylalanine in Human Dried Blood on VAMS Samplers by LC/MS/MS (ADDENDUM 1)	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-16	PTC923-2022-029: THE DETERMINATION OF PHENYLALANINE IN DRIED HUMAN WHOLE BLOOD IN VAMS DEVICE BY LC-MS/MS	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-17	PTC923-2023-063 Determination of PTC923 (Sepiapterin) and BH4 (Tetrahydrobiopterin) in Human K2EDTA Plasma Samples from Protocol PTC923-MD-005-HV	海外	社内資料	評価	—

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.3.1.4-18	PTC923-2023-100: Bioanalytical Sample Analysis Report for the Determination of Phenylalanine Concentrations in Dried Human Whole Blood in VAMS Devices by LC-MS/MS for Study PTC923-MD-004-PKU - Interim Report 1	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-19	PTC923-2024-101: Determination of PTC923 (Sepiapterin) and BH4 (Tetrahydrobiopterin) in Human K2EDTA Plasma Samples from Protocol PTC923-MD-004-PKU	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-20	PTC923-2024-103: Determination of Phenylalanine and Tyrosine in Human Dried Blood Samples from Patients with PKU from study PTC-923-MD-004-PKU using LC-MS/MS	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-21	PTC923-2024-107: Determination of Phenylalanine in Human Dried Blood sampled with Mitra VAMS Devices From Sponsor Clinical Protocol Number PTC923-MD-004-PKU	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-22	PTC923-2023-047: BIOANALYTICAL REPORT (ROSUVASTATIN)	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-23	PTC923-2023-051: Determination of PTC923 (Sepiapterin) and BH4 (Tetrahydrobiopterin) in Human K2EDTA Plasma Samples from Protocol PTC923-DDI-101-HV - Final	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-24	PTC923-2023-051: Determination of PTC923 (Sepiapterin) and BH4 (Tetrahydrobiopterin) in Human K2EDTA Plasma Samples from Protocol PTC923-DDI-101-HV - Amendment 1	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-25	PKU-002 GAS Analytical Report (GAS Report FINAL)	海外	社内資料	評価	—

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.3.1.4-26	PTC923-2023-054: Determination of PTC923 and BH4 in Human K2EDTA Plasma Samples from Protocol PTC923-MD-007-HV	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-27	PKU-001 Bioanalytical Report Summary (Censa_PKU-001_Bioanalytical Final Report_2018_10_16)	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-28	PBD-001 Bioanalytical Report Summary (Bioanalytical Final Report_PBD001)	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-29	205128AYGC: Validation of a Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of Rosuvastatin (20 to 25000 pg/mL) and N-Desmethyl Rosuvastatin (20 to 2000 pg/mL) in Human EDTA K2 Plasma	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-30	227116BDEP: Interference Evaluation of PTC923 and BH4 on a Validation of a Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of Rosuvastatin (20 To 25000 pg/mL) and N-Desmethyl Rosuvastatin (20 to 2000 pg/mL) in Human EDTA K2 Plasma	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-31	VAL321 - 24OCT2019: VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF PHENYLALANINE IN HUMAN PLASMA BY LC /MS /MS	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-32	VAL321 - Addendum 01: VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF PHENYLALANINE IN HUMAN PLASMA BY LC /MS /MS	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-33	PTC923-2023-061: Bioanalytical Sample Analysis Report for the Determination of Phenylalanine Concentration in Dried Human Whole Blood in VAMS Device by LC-MS/MS for Study PTC923-MD-003-PKU	海外	社内資料	評価	—

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.3.1.4-34	PTC923-2023-067: Determination of Phenylalanine in Human Dried Blood sampled with Mitra VAMS Devices From Sponsor Clinical Protocol Number PTC923-MD-003-PKU	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-35	PTC923-2023-068: Determination of Phenylalanine and Tyrosine in Human Dried Blood samples and Phenylalanine in Human Plasma samples from Patients with PKU from study PTC-923-MD-003-PKU using LC-MS/MS	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-36	PTC923-2023-069: Determination of PTC923(Sepiapterin) and BH4 (Tetrahydrobiopterin) in Human K2EDTA Plasma Samples from Protocol PTC923-MD-003-PKU	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-37	PTC:06093: Pharmacokinetic report A Phase 3 Study of PTC923 in Subjects with Phenylketonuria	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-38	PTC923 22336.141223: Validation of a Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of Moxifloxacin (10.0 to 5000 ng/mL) in Human K2EDTA Plasma	海外	社内資料	評価	—
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験					
5.3.2.1　血漿タンパク結合					
5.3.2.1-1	PTC923-2022-030: In Vitro Determination of BH4 Binding to Human Plasma Protein	海外	社内資料	評価	—
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験					
5.3.2.2-1	CNSA-ADME-001-2017 (XS-0004-DV-DB): Sepiapterin Form A: Determination of Human CYP450 Induction	海外	社内資料	評価	—
5.3.2.2-2	CNSA-ADME-002-2017 (XS-0004-DV-BB): Sepiapterin Form A: Determination of Human CYP450 Inhibition	海外	社内資料	評価	—
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験					

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.3.2.3-1	PTC923-2020-002: In vitro Evaluation of PTC923 as Inhibitor and Substrate of the human BCRP, BSEP and MDR1 Efflux (ABC) Transporters, and human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters	海外	社内資料	評価	—
5.3.2.3-2	PTC923-2021-012: Tetrahydrobiopterin (BH4) transporter studies	海外	社内資料	評価	—
5.3.2.3-3	PTC923-2021-013: PTC923 ENT1 and ENT2 transporter studies	海外	社内資料	評価	—
5.3.2.3-4	PTC923-2023-082 Metabolic stability of 14C-PTC923 in human intestinal microbiota	海外	社内資料	評価	—
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験					
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験					
5.3.3.1-1	PKU-001: A Phase 1 Exploratory Placebo and Active-Controlled, Double-Blind, Single- and Multiple-Dose Escalation, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Food Effect Study of CNSA-001 in Healthy Volunteers	海外	社内資料	参考	—
5.3.3.1-2	PTC923-MD-008-HV: A Phase 1 Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of 14 C-PTC923 Following a Single Oral Dose Administration in Healthy Male Volunteers	海外	社内資料	参考	—
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験					
5.3.3.3-1	PTC923-MD-007-HV: A single-dose study to assess the pharmacokinetics, tolerability, and food effect of PTC923 in healthy Japanese and non-Japanese subjects	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験					
5.3.3.4-1	PTC923-DDI-101-HV: A Phase 1 Study to Evaluate the Potential Effect of PTC923 on BCRP in Healthy Subjects	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験					

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.3.3.5-1	PTC923-2021-022: Population PK Analysis of Tetrahydrobiopetrin in adult and pediatric patients with hyperphenylalaninemia and adult healthy subjects	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5-2	PTC923-2021-008: Population PK Modeling and Simulation to Support Dosing of PTC923 in Pediatric Patients with PKU	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5-3	PTC923-2024-115: Population PK and PK/PD Modeling and Simulations of Tetrahydrobiopterin and Blood Phenylalanine Response in Adult and Pediatric Patients with PKU and Adult Healthy Subjects following Sepiapterin Treatment	海外	社内資料	参考	有
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験					
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書					
5.3.4.1-1	PTC923-2023-043: An Exproratory Data Analysys and C-QTc Analysys of PTC923 Metabolite BH4 in Adult Healthy Volunteers	海外	社内資料	参考	—
5.3.4.1-2	PTC923-TQT-102-HV: A Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Concentration-QTc Effects of Sepiapterin in Healthy Adults	海外	社内資料	評価	有
5.3.5　有効性及び安全性試験					
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験					
5.3.5.1-1	PKU-002: A Phase 2, Randomized, Double Crossover, Open-Label, Active-Controlled Proof-of-Concept Study of CNSA-001 in Phenylketonuria Patients	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-2	PTC923-MD-003-PKU: A Phase 3 Study of PTC923 in Subjects with Phenylketonuria	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2　非対照試験報告書					
5.3.5.2-1	PBD-001: A Phase 1/2, Open-Label, Randomized Parallel Arm, Intra-patient Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of CNSA 001 (Sepiapterin) in Primary Tetrahydrobiopterin Deficient Patients with Hyperphenylalaninemia	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.2-2	GAS-001: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of CNSA-001 in Women With Moderate to Severe Diabetic Gastroparesis	海外	社内資料	参考	—

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書					
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety (ISS) - Statistical analysis plan	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Safety (ISS) - 02-Sep-2024 datacut	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Safety (ISS) - 04-Feb-2025 datacut	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3-4	PTC923-2023-042: A Dose Linearity Study of PTC923 Metabolite Tetrahydrobiopterin (BH4) Following Single or Multiple Doses of PTC923 (Sepiapterin) in Healthy Volunteers Under Fed Conditions	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.3-5	PTC923-2023-062: Concentration-QTc Analysis of PTC923	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3-6	PTC923-2024-129: A Dose Linearity Analysis of PTC923 Metabolite Tetrahydrobiopterin (BH_4) in Healthy Volunteers Following Single or Multiple Dose of Sepiapterin	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書					
5.3.5.4-1	PTC923-MD-004-PKU Interim Report: A Phase 3 Open-Label Study of PTC923 (Sepiapterin) in Phenylketonuria	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.4-2	PTC923-MD-004-PKU Interim Report (04-Feb-2025 datacut): A Phase 3 Open-Label Study of PTC923 (Sepiapterin) in Phenylketonuria	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.4-3	PTC923-MD-003-PKU Corrigendum	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.4-4	PTC923-MD-003-PKU Corrigendum II	海外	社内資料	評価	有

1.12　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.4　参考文献					
5.4-1	Adams, AD, Fiesco-Roa, M, Wong, L, Jenkins, GP, Malinowski, J, Demarest, OM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency treatment and management: A systematic evidence review of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2023:100358.				
5.4-2	Al Hafid, N and Christodoulou, J. Phenylketonuria: A Review of Current and Future Treatments. Transl Pediatr 2015;4(4):304-317.				
5.4-3	Ashe, K, Kelso, W, Farrand, S, Panetta, J, Fazio, T, De Jong, G and Walterfang, M. Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New Treatments. Front Psychiatry 2019;10:561.				
5.4-4	Awiszus, D and Unger, I. Coping With PKU: Results of Narrative Interviews With Parents. Eur J Pediatr 1990;149 Suppl 1:S45-51.				
5.4-5	Azen, C, Koch, R, Friedman, E, Wenz, E and Fishler, K. Summary of Findings From the United States Collaborative Study of Children Treated for Phenylketonuria. Eur J Pediatr 1996;155 Suppl 1:S29-32.				
5.4-6	Barroso, M, Hutwelker, W, Goebel, I, Appl, B, Laubach, NC and Muntau, AC (2024). Investigating the Pharmacological Chaperone Effect of Sepiapterin in Phenylketonuria. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism; 03-06 September 2024, Porto, Portugal.				
5.4-7	Bilder, DA, Noel, JK, Baker, ER, Irish, W, Chen, Y, Merilainen, MJ, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria. Dev Neuropsychol 2016;41(4):245-260.				
5.4-8	Bilder, DA, Kobori, JA, Cohen-Pfeffer, JL, Johnson, EM, Jurecki, ER and Grant, ML. Neuropsychiatric Comorbidities in Adults With Phenylketonuria: A Retrospective Cohort Study. Mol Genetics Metab 2017;121(1):1-8.				
5.4-9	BioMarin (2020a). Palynziq Package Insert.				
5.4-10	BioMarin (2020b). Palynziq Summary of Medicinal Product Characteristics.				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.4-11	Blau, N, van Spronsen, FJ and Levy, HL. Phenylketonuria. Lancet 2010;376(9750):1417-1427.				
5.4-12	Blau, N. Sapropterin Dihydrochloride for the Treatment of Hyperphenylalaninemias. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2013;9(9):1207-1218.				
5.4-13	Blau, N and Longo, N. Alternative Therapies to Address the Unmet Medical Needs of Patients With Phenylketonuria. Expert Opin Pharmacother 2015;16(6):791-800.				
5.4-14	Bratkovic, D, Margvelashvili, L, Tchan, M, Nisbet, J and Smith, N. PTC923 (Sepiapterin) Lowers Elevated Blood Phenylalanine in Subjects With Phenylketonuria: A Phase 2 Randomized, Multi-Center, Three-Period Crossover, Open-Label, Active Controlled, All-Comers Study. Metabolism 2022;128(15516).				
5.4-15	Brown, CS and Lichter-Konecki, U. Phenylketonuria (PKU): A problem solved? Mol Genet Metab Rep 2016;6:8-12.				
5.4-16	Burlina, AB, Bonafe, L, Ferrari, V, Suppiej, A, Zacchello, F and Burlina, AP. Measurement of Neurotransmitter Metabolites in the Cerebrospinal Fluid of Phenylketonuric Patients Under Dietary Treatment. J Inherit Metab Dis 2000;23(4):313-316.				
5.4-17	Burlina, A and Blau, N. Effect of BH(4) Supplementation on Phenylalanine Tolerance. J Inherit Metab Dis 2009;32(1):40-45.				
5.4-18	Burlina, AP, Lachmann, RH, Manara, R, Cazzorla, C, Celato, A, van Spronsen, FJ and Burlina, A. The Neurological and Psychological Phenotype of Adult Patients With Early-Treated Phenylketonuria: A Systematic Review. J Inherit Metab Dis 2019;42(2):209-219.				
5.4-19	Burnett, JR. Sapropterin Dihydrochloride (Kuvan/Phenoptin), an Orally Active Synthetic Form of BH4 for the Treatment of Phenylketonuria. IDrugs 2007;10(11):805-813.				
5.4-20	Burton, BK, Grange, DK, Milanowski, A, Vockley, G, Feillet, F, Crombez, EA, et al. The Response of Patients With Phenylketonuria and Elevated Serum Phenylalanine to Treatment With Oral Sapropterin Dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): A Phase II, Multicentre, Open-Label, Screening Study. J Inherit Metab Dis 2007;30(5):700-707.				
5.4-21	Channon, S, Goodman, G, Zlotowitz, S, Mockler, C and Lee, PJ. Effects of Dietary Management of Phenylketonuria on Long-term Cognitive Outcome. Arch Dis Child 2007;92(3):213-218.				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.4-22	Christ, SE, Clocksin, H, Burton, B, Grant, M, Waisbren, S, Paulin, M, et al. Executive Function in Phenylketonuria (PKU): Insights From the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) and a Large Sample of Individuals With PKU. Neuropsychology 2020;34:456-466.				
5.4-23	Enns, GM, Koch, R, Brumm, V, Blakely, E, Suter, R and Jurecki, E. Suboptimal Outcomes in Patients With PKU Treated Early With Diet Alone: Revisiting the Evidence. Mol Genetics Metab 2010;101(2-3):99-109.				
5.4-24	Fast, DM, Kelley, M, Viswanathan, CT, O'Shaughnessy, J, King, SP, Chaudhary, A, et al. Workshop Report and Follow-up--AAPS Workshop on Current Topics in GLP Bioanalysis: Assay Reproducibility for Incurred Samples-Implications of Crystal City Recommendations. AAPS J 2009;11(2):238-241.				
5.4-25	Feillet, F, van Spronsen, FJ, MacDonald, A, Trefz, FK, Demirkol, M, Giovannini, M, et al. Challenges and Pitfalls in the Management of Phenylketonuria. Pediatrics 2010;126(2):333-341.				
5.4-26	Feldmann, R, Osterloh, J, Onon, S, Fromm, J, Rutsch, F and Weglage, J. Neurocognitive Functioning in Adults With Phenylketonuria: Report of a 10-Year Follow-Up. Mol Genetics Metab 2019;126(3):246-249.				
5.4-27	Ford, S, O'Driscoll, M and MacDonald, A. Living With Phenylketonuria: Lessons From the PKU Community. Mol Genetics Metab Rep 2018;17:57-63.				
5.4-28	Gao, L, Smith, N, Kaushik, D, Milner, S and Kong, R. Validation and Application of Volumetric Absorptive Microsampling (VAMS) Dried Blood Method for Phenylalanine Measurement in Patients with Phenylketonuria. Clin Biochem 2023;116:65-74.				
5.4-29	Gao, L, Kaushik, D, Xia, Y, Ingalls, K, Milner, S, Smith, N and Kong, R. Relative Oral Bioavailability and Food Effects of Two Sepiapterin Formulations in Healthy Participants. Clin Pharmacol Drug Dev 2024;13(0):1-11.				
5.4-30	Gassio, R, Artuch, R, Vilaseca, MA, Fuste, E, Colome, R and Campistol, J. Cognitive Functions and the Antioxidant System in Phenylketonuric Patients. Neuropsychology 2008;22(4):426-431.				
5.4-31	Gersting, SW, Staudigl, M, Truger, MS, Messing, DD, Danecka, MK, Sommerhoff, CP, et al. Activation of Phenylalanine Hydroxylase Induces Positive Cooperativity Toward the Natural Cofactor. J Biol Chem 2010;285(40):30686-30697.				
5.4-32	Gersting, S, Barroso, M, Etzold, S and Smith, N. The Effects of the Pharmacological Chaperone Sepiapterin on Phenylalanine Hydroxylase Activity of Common Variants in Phenylketonuria. Genetics in Medicine Open 2023a;1(1):17				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.4-33	Gersting, S, Barroso, M, Etzold, S and Smith, N (2023b). The Effects of the Pharmacological Chaperone Sepiapterin on Phenylalanine Hydroxylase Activity of Common Variants in Phenylketonuria. American College of Medical Genetics and Genomics Annual Clinical Genetics Meeting, Utah, USA.				
5.4-34	Harding, CO, Amato, RS, Stuy, M, Longo, N, K., BB, Posner, J, et al. Pegvaliase for the Treatment of Phenylketonuria: A Pivotal, Double-Blind Randomized Discontinuation Phase 3 Clinical Trial. Mol Genet Metab 2018;124:20-26.				
5.4-35	Hasegawa, H, Sawabe, K, Nakanishi, N and Wakasugi, OK. Delivery of Exogenous Tetrahydrobiopterin (BH4) to Cells of Target Organs: Role of Salvage Pathway and Uptake of Its Precursor in Effective Elevation of Tissue BH4. Mol Genet Metab 2005;86 Suppl 1:S2-S10.				
5.4-36	Hillert, A, Anikster, Y, Belanger-Quintana, A, Burlina, A, Burton, BK, Carducci, C, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. Am J Hum Genet 2020;107(2):234-250.				
5.4-37	Ho, G and Christodoulou, J. Phenylketonuria: Translating Research Into Novel Therapies. Transl Pediatr 2014;3(2):49-62.				
5.4-38	Hood, A, Antenor-Dorsey, JA, Rutlin, J, Hershey, T, Shimony, JS, McKinstry, RC, et al. Prolonged Exposure to High and Variable Phenylalanine Levels Over the Lifetime Predicts Brain White Matter Integrity in Children With Phenylketonuria. Mol Genetics Metab 2015;114(1):19-24.				
5.4-39	Hoshiga, M, Hatakeyama, K, Watanabe, M, Shimada, M and Kagamiyama, H. Autoradiographic Distribution of [14C]tetrahydrobiopterin and Its Developmental Change in Mice. J Pharmacol Exp Ther 1993;267(2):971-978.				
5.4-40	Humphrey, M, Nation, J, Francis, I and Boneh, A. Effect of Tetrahydrobiopterin on Phe/Tyr Ratios and Variation in Phe Levels in Tetrahydrobiopterin Responsive PKU Patients. Mol Genet Metab 2011;104:89-92.				
5.4-41	Jurecki, ER, Cederbaum, S, Kopesky, J, Perry, K, Rohr, F, Sanchez-Valle, A, et al. Adherence to Clinic Recommendations Among Patients With Phenylketonuria in the United States. Mol Genetics Metab 2017;120(3):190-197.				
5.4-42	Kaufman, S. A New Cofactor Required for the Enzymatic Conversion of Phenylalanine to Tyrosine. J Biol Chem 1958;230(2):931-939.				
5.4-43	Kaufman, S. An Evaluation of the Possible Neurotoxicity of Metabolites of Phenylalanine. J Pediatr 1989;114(5):895-900.				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.4-44	KUVAN USPI (2021). KUVAN United States Prescribing Information. 2022.				
5.4-45	Lah, M, Cook, K, Gomes, DA, Liu, S, Tabatabaeepour, N, Kirson, N, et al. Real-Word Treatment, Dosing, and Discontinuation Patterns Among Patients Treated With Pegvaliase for Phenylketonuria: Evidence From Dispensing Data. Mol Genet Metab Rep 2022;33:100918.				
5.4-46	Leuders, S, Wolfgart, E, Ott, T, du Moulin, M, van Teeffelen-Heithoff, A, Vogelpohl, L, et al. Influence of PAH Genotype on Sapropterin Response in PKU: Results of a Single-Center Cohort Study. JIMD Rep 2014;13:101-109.				
5.4-47	Levy, HL and Waisbren, SE. PKU in Adolescents: Rationale and Psychosocial Factors in Diet Continuation. Acta Paediatr Suppl 1994;407:92-97.				
5.4-48	Levy, H, Burton, B, Cederbaum, S and Scriver, C. Recommendations for Evaluation of Responsiveness to Tetrahydrobiopterin (BH4) in Phenylketonuria and Its Use in Treatment. Mol Genet Metab 2007a;92(4):287-291.				
5.4-49	Levy, HL, Milanowski, A, Chakrapani, A, Cleary, M, Lee, P, Trefz, FK, et al. Efficacy of Sapropterin Dihydrochloride (Tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for Reduction of Phenylalanine Concentration in Patients With Phenylketonuria: A Phase III Randomised Placebo-Controlled Study. Lancet 2007b;370(9586):504-510.				
5.4-50	Li, N, He, C, Li, J, Tao, J, Liu, Z, Zhang, C, et al. Analysis of the Genotype-Phenotype Correlation in Patients With Phenylketonuria in Mainland China. Sci Rep 2018;8(1):11251.				
5.4-51	MacDonald, A, van Rijn, M, Feillet, F, Lund, AM, Bernstein, L, Bosch, AM, et al. Adherence Issues in Inherited Metabolic Disorders Treated by Low Natural Protein Diets. Ann Nutr Metab 2012;61(4):289-295.				
5.4-52	MacDonald, A, van Wegberg, AMJ, Ahring, K, Beblo, S, Bélanger-Quintana, A, Burlina, A, et al. PKU Dietary Handbook to Accompany PKU Guidelines. Orphanet J Rare Dis 2020;15(1):171.				
5.4-53	Macleod, EL and Ney, DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. Ann Nestle Eng 2010;68(2):58-69.				
5.4-54	Maissen-Abgottspon, S, Muri, R, Hochuli, M, Reismann, P, Barta, AG, Alptekin, IM, et al. Health-related quality of life in a european sample of adults with early-treated classical PKU. Orphanet Journal of Rare Diseases 2023;18(1):300.				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.4-55	McWhorter, N, Ndugga-Kabuye, MK, Puurunen, M and Ernst, SL. Complications of the Low Phenylalanine Diet for Patients with Phenylketonuria and the Benefits of Increased Natural Protein. Nutrients 2022;14(23):4960.				
5.4-56	Merkel, M, Berg, D, Brüggemann, N, Classen, J, Mainka, T, Zittel, S and Muntau, A. Characterisation and Differential Diagnosis of Neurological Complications in Adults with Phenylketonuria: Literature Review and Expert Opinion. J Neurol 2023;270:11703-11704.				
5.4-57	Milstein, S and Kaufman, S. Tetrahydro-sepiapterin is an Intermediate in Tetrahydrobiopterin Biosynthesis. Biochem Biophys Res Commun 1983;115(3):888-893.				
5.4-58	Moyle, JJ, Fox, AM, Arthur, M, Bynevelt, M and Burnett, JR. Meta-Analysis of Neuropsychological Symptoms of Adolescents and Adults With PKU. Neuropsychol Rev 2007;17(2):91-101.				
5.4-59	Muntau, AC, Burlina, A, Eyskens, F, Freisinger, P, De Laet, C, Leuzzi, V, et al. Efficacy, Safety and Population Pharmacokinetics of Sapropterin in PKU Patients <4 Years: Results From the SPARK Open-Label, Multicentre, Randomized Phase IIIb Trial. Orphanet J Rare Dis 2017;12(1):47.				
5.4-60	Muntau, AC, Burlina, A, Eyskens, F, Freisinger, P, Leuzzi, V, Sivri, HS, et al. Long-term efficacy and safety of sapropterin in patients who initiated sapropterin at < 4 years of age with phenylketonuria: results of the 3-year extension of the SPARK open-label, multicentre, randomised phase IIIb trial. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1):341.				
5.4-61	Muntau, AC, Longo, N, Ezgu, F, Schwartz, IVD, Lah, M, Bratkovic, D, et al. Effects of oral sepiapterin on blood Phe concetration in a broad range of patients with phenylketonuria (APHENITY): results of an internatinal, phase 3, randomised, double-blind, placebocontrolled trial . Lancet 2024 Oct 5;404(10460):1333-1345.				
5.4-62	Nichol, C, Smith, G and Duch, D. Biosynthesis and Metabolism of Tetrahydrobiopterin and Molybdopterin. Ann. Rev. Biochem. 1985;54:729-764.				
5.4-63	Ohashi, A, Sugawara, Y, Mamada, K, Harada, Y, Sumi, T, Anzai, N, et al. Membrane Transport of Sepiapterin and Dihydrobiopterin by Equilibrative Nucleoside Transporters: A Plausible Gateway for the Salvage Pathway of Tetrahydrobiopterin Biosynthesis. Mol Genet Metab 2011;102(1):18-28.				
5.4-64	Ohashi, A, Mamada, K, Harada, T, Naito, M, Takahashi, T, Aizawa, S and Hasegawa, H. Organic Anion Transporters, OAT1 and OAT3, Are Crucial Biopterin Transporters Involved in Bodily Distribution of Tetrahydrobiopterin and Exclusion of Its Excess. Mol Cell Biochem 2017;435(1-2):97-108.				
5.4-65	Palermo, L, Geberhiwot, T, MacDonald, A, Limback, E, Hall, SK and Romani, C. Cognitive Outcomes in Early-Treated Adults With Phenylketonuria (PKU): A Comprehensive Picture Across Domains. Neuropsychology 2017;31(3):255-267.				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.4-66	Pilotto, A, Blau, N, Leks, E, Schulte, C, Deuschl, C, Zipser, C, et al. Cerebrospinal Fluid Biogenic Amines Depletion and Brain Atrophy in Adult Patients With Phenylketonuria. J Inherit Metab Dis 2019;42(3):398-406.				
5.4-67	Rasmussen, L, Foulks, Z, Burton, C and Shi, H. Establishing Pteridine Metabolism in a Progressive Isogenic Breast Cancer Cell Model. Metabolomics 2022;18(2).				
5.4-68	Rausell, D, Garcia-Blanco, A, Correcher, P, Victoria, I, Vento, I and Chafer-Pericas, C. Newly Validated Biomarkers of Brain Damage May Shed Light into the Role of Oxidative Stress in the Pathophysiology of Neurocognitive Impairment in Dietary Restricted Phenylketonuria Patients. Pediatr Res 2018;85:242-250.				
5.4-69	Ris, M, William, SE., Hunt, M, Berry, H and Leslie, N. Early-treated Phenylketonuria: Adult Neuropsychologic Outcome. J pediar 1994;124:388-392.				
5.4-70	Romani, C, Olson, A, Aitkenhead, L, Baker, L, Patel, D, Spronsen, FV, et al. Meta-Analyses of Cognitive Functions in Early-Treated Adults With Phenylketonuria. Neurosci Biobehav Rev 2022;143:104925.				
5.4-71	Sawabe, K, Wakasugi, KO and Hasegawa, H. Tetrahydrobiopterin Uptake in Supplemental Administration: Elevation of Tissue Tetrahydrobiopterin in Mice Following Uptake of the Exogenously Oxidized Product 7,8-Dihydrobiopterin and Subsequent Reduction by an Anti-Folate-Sensitive Process. J Pharmacol Sci 2004;96:124-133.				
5.4-72	Sawabe, K, Suetake, Y, Nakanishi, N, Wakasugi, KO and Hasegawa, H. Cellular Accumulation of Tetrahydrobiopterin Following its Administration Is Mediated by Two Different Processes; Direct Uptake and Indirect Uptake Mediated by a Methotrexate-Sensitive Process. Mol Genetics Metab 2005;86 Suppl 1:S133-S138.				
5.4-73	Sawabe, K, Yamamoto, K, Harada, Y, Ohashi, A, Sugawara, Y, Matsuoka, H and Hasegawa, H. Cellular Uptake of Sepiapterin and Push-Pull Accumulation of Tetrahydrobiopterin. Mol Genetics Metab 2008;94(4):410-416.				
5.4-74	Scriver, CR and Kaufman, S (2001). Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly and R. Childs; New York, USA, McGraw-Hill Inc:1667-1724.				
5.4-75	Smith, I, Beasley, MG and Ades, AE. Intelligence and Quality of Dietary Treatment in Phenylketonuria. Arch Dis Child 1990;65(5):472-478.				
5.4-76	Smith, N, Longo, N, Levert, K, Hyland, K and Blau, N. Exploratory Study of the Effect of One Week of Orally Administered CNSA-001 (Sepiapterin) on CNS Levels of Tetrahydrobiopterin, Dihydrobiopterin and Monoamine Neurotransmitter Metabolites in Healthy Volunteers. Mol Genetics Metab Rep 2019a;21:100500.				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.4-77	Smith, N, Longo, N, Levert, K, Hyland, K and Blau, N. Phase I Clinical Evaluation of CNSA-001 (Sepiapterin), a Novel Pharmacological Treatment for Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin Deficiencies, in Healthy Volunteers. Mol Genetics Metab 2019b;126(4):406-412.				
5.4-78	Thomas, J, Levy, H, Amato, S, Vockley, J, Zori, R and Doimmock, D. Pegvaliase for the Treatment of Phenylketonuria: Results of a Long-Term Phase 3 Clinical Trial Program (PRISM). Mol Genetics Metab 2018;124:27-38.				
5.4-79	Tonon, T, Martinez, C, Poloni, S, Nalin, T, MacDonald, A and Schwartz, IVD. Food neophobia in patients with phenylketonuria. Journal of Endocrinology and Metabolism 2019;9(4):108-112.				
5.4-80	van Spronsen, FJ, van Wegberg, AM, Ahring, K, Bélanger-Quintana, A, Blau, N, Bosch, AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5(9):743-756.				
5.4-81	van Spronsen, FJ, Blau, N, Harding, C, Burlina, A, Longo, N and Bosch, AM. Phenylketonuria. Nat Rev Dis Primers 2021;7(1):36.				
5.4-82	van Wegberg, AMJ, MacDonald, A, Ahring, K, Bélanger-Quintana, A, Blau, N, Bosch, AM, et al. The Complete European Guidelines on Phenylketonuria: Diagnosis and Treatment. Orphanet J Rare Dis 2017;12(1):162.				
5.4-83	VanZutphen, KH, Packman, W, Sporri, L, Needham, MC, Morgan, C, Weisiger, K and Packman, S. Executive Functioning in Children and Adolescents With Phenylketonuria. Clin Genet 2007;72(1):13-18.				
5.4-84	Viswanathan, CT, Bansal, S, Booth, B, DeStefano, AJ, Rose, MJ, Sailstad, J, et al. Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays. Pharm Res 2007;24(10):1962-1973.				
5.4-85	Vockley, J, Andersson, HC, Antshel, KM, Braverman, NE, Burton, BK, Frazier, DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Genet Med 2014;16(2):188-200.				
5.4-86	Waisbren, SE, Noel, K, Fahrbach, K, Cella, C, Frame, D, Dorenbaum, A and Levy, H. Phenylalanine Blood Levels and Clinical Outcomes in Phenylketonuria: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Mol Genetics Metab 2007;92(1-2):63-70.				
5.4-87	Walter, JH, White, FJ, Hall, SK, MacDonald, A, Rylance, G, Boneh, A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? Lancet 2002;360(9326):55-57.				

添付資料番号	タイトル	国内／海外	社内資料／公表論文	評価／参考	申請電子データの有無
5.4-88	Wappner, R, Cho, S, Kronmal, RA, Schuett, V and Seashore, MR. Management of Phenylketonuria for Optimal Outcome: A Review of Guidelines for Phenylketonuria Management and a Report of Surveys of Parents, Patients, and Clinic Directors. Pediatrics 1999;104(6):e68.				
5.4-89	Werner, ER, Blau, N and Thony, B. Tetrahydrobiopterin: Biochemistry and Pathophysiology. Biochem J 2011;438(3):397-414.				