1. 緒言

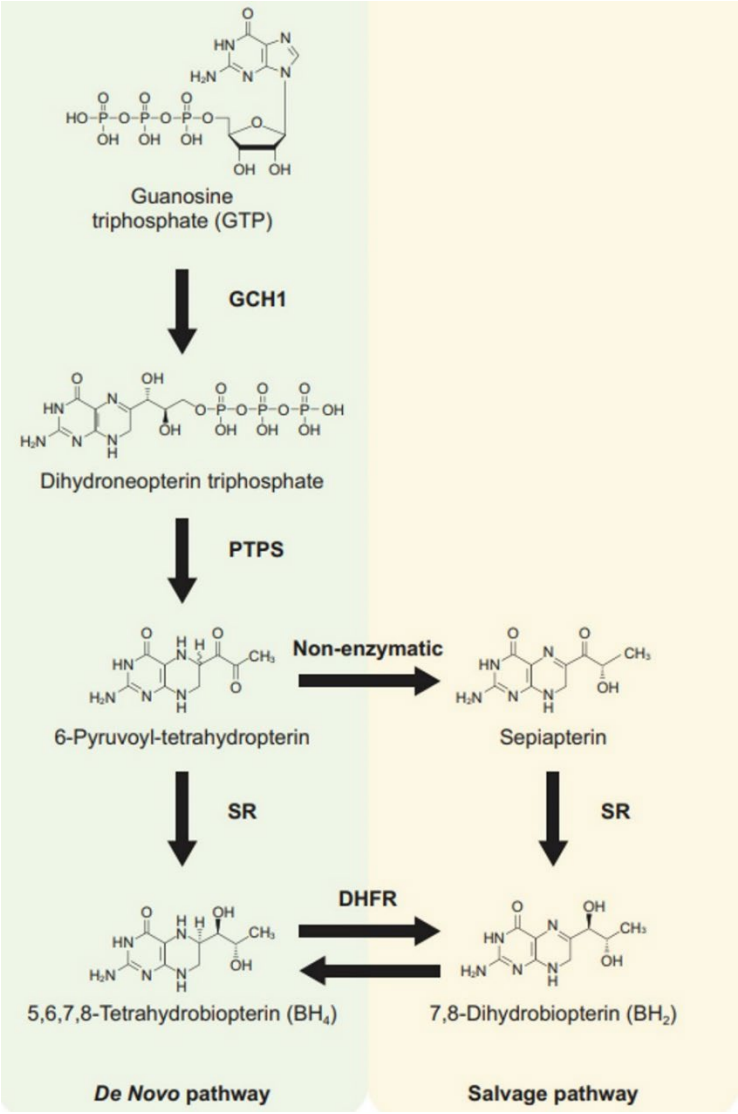
PTC Therapeutics, Inc.（PTC）社は成人及び小児フェニルケトン尿症（PKU）患者向けの sepiapterin（旧名：CNSA-001 及び PTC923）経口投与用顆粒剤を開発中である。

PTC 社はセピエンス顆粒分包 250mg、同 1000mg の商品名での本剤販売を予定している。

2. 医薬品分類

化学合成された経口薬である sepiapterin は、体内で産生される内因性 sepiapterin［プテリンのサルベージ経路を介して生じるテトラヒドロビオプテリン（BH_4）の天然前駆体］と同じ構造を持つ新規化合物である（Figure 1）。

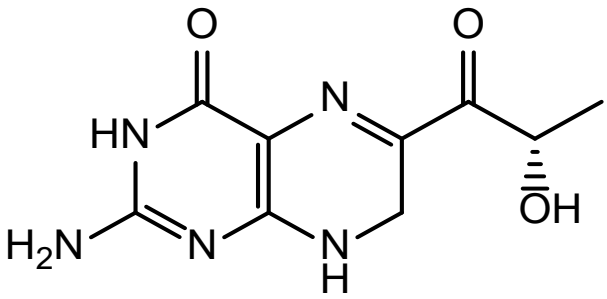
Figure 1. BH_4 の生合成経路



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、DHFR=ジヒドロ葉酸還元酵素、GCH1=GTP シクロヒドロラーゼ 1、PTPS=6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素、SR=sepiapterin 還元酵素
出典：（Feng 2021）より一部改変

Sepiapterin は分子量 237.22 g/mol の低分子である。化学名は(*S*)-2-amino-6-(2-hydroxypropanoyl)-7,8-dihydropteridin-4(3*H*)-one［Chemical Abstract Service Registry（CAS 登録）］で、分子式は $C_9H_{11}N_5O_3$ である。化学構造的には、sepiapterin は還元型プテリジン誘導体である。Sepiapterin の化学構造を Figure 2 に示す。

Figure 2. Sepiapterin の化学構造



3. 作用機序

Sepiapterin は、薬理学的シャペロンとしても働き、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ（PAH）の構造を適切な状態にする特徴的な構造的作用を示す。Sepiapterin の結合により、熱変性に抗する安定性を付与し、PAH 機能の活性増強及び延長をもたらす。

Sepiapterin は、2 つの異なる相加的作用機序を介してその薬理効果を発揮する。外因性 BH_4 との比較では、等価用量の sepiapterin 投与により、肝臓、脳及び末梢ニューロンなどの組織において細胞内 BH_4 濃度がより顕著に上昇し、フェニルアラニン（Phe）代謝の有意な改善又は正常化さえ起こる（Sawabe 2008）。Sepiapterin は BH_4 に速やかに変換されるだけでなく、sepiapterin 自体がミスフォールドした PAH に対する追加的なシャペロン効果を発揮して酵素活性を高め、熱分解を起こさないようにバリアント PAH を安定化する。Sepiapterin 及び BH_4（sepiapterin 代謝由来）の複合シャペロン効果は既存の PKU 治療薬にない sepiapterin の独自特性であるため、sepiapterin は、より広範な PKU 集団（サプロプテリンに反応しない患者を含む）に対し効果的に治療改善の機会を提供する。

4. 予定する臨床的用途

予定する適応は成人及び小児 PKU 患者の治療である。

本剤は、1 日 1 回投与の経口顆粒剤である。

参考文献

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.

Sawabe, K, Yamamoto, K, Harada, Y, Ohashi, A, Sugawara, Y, Matsuoka, H, et al. Cellular uptake of sepiapterin and push-pull accumulation of tetrahydrobiopterin. Mol Genet Metab 2008;94(4):410-416.