目次

目次 1
Tables 3
Figures 4
略語一覧及び用語の定義 6
要旨 8
1. 製品開発の根拠 14
1.1 フェニルケトン尿症 14
1.1.1 PKU の病態生理 15
1.1.2 PKU の臨床的特徴 15
1.1.3 PKU の現行の管理及び治療法 16
1.1.3.1 食事からの Phe 摂取量制限を通じた PKU の管理 16
1.1.3.2 PKU 治療のための薬物療法 17
1.1.3.3 アンメットメディカルニーズ 18
1.1.4 Sepiapterin 開発の根拠 18
1.1.4.1 Sepiapterin は血中 Phe 濃度低下を引き起こす 2 つの相加的機序を介して作用する新規治療薬である 19
1.1.4.2 Sepiapterin の細胞膜透過能は重要組織における細胞内 BH_4 濃度の上昇を促す 20
1.1.5 ヒトでの効果 21
1.2 Sepiapterin の臨床開発の概要 22
1.2.1 PKU 患者を対象として実施した臨床試験 25
1.3 医薬品の臨床試験の実施に関する基準との一致及び規制状況 25
1.3.1 医薬品の臨床試験の実施に関する基準との一致 25
1.3.2 規制状況 26
2. 生物薬剤学に関する概括評価 27
2.1 異なる製剤の概要 27
2.2 In vitro 溶出 27
2.3 バイオアベイラビリティ 27
2.4 食事の影響 27
3. 臨床薬理に関する概括評価 29
3.1 臨床薬物動態に関する概括評価 29
3.1.1 Sepiapterin の一般的な薬物動態特性 29
3.1.2 特別な被験者群又は患者群における薬物動態 31
3.1.2.1 PKU 患者及び sepiapterin の薬物動態 31
3.1.2.2 年齢が sepiapterin の薬物動態に及ぼす影響 31
3.1.2.3 アジア人又は日本人であることが sepiapterin の薬物動態に及ぼす影響 31
3.1.2.4 性別が sepiapterin の薬物動態に及ぼす潜在的影響 31

3.1.2.5 腎機能障害又は肝機能障害が sepiapterin の薬物動態に及ぼす影響.....32
3.1.2.6 授乳及び sepiapterin 32
3.1.3 薬物相互作用.....32
3.1.4 母集団薬物動態.....33
3.2 臨床薬力学に関する概括評価.....35
3.2.1 PBD 被験者における血中 Phe 濃度.....35
3.2.2 神経学的バイオマーカー.....35
3.2.3 PKU 被験者における血中 Tyr 濃度.....35
4. 有効性の概括評価.....38
4.1 有効性評価項目.....39
4.1.1 血中 Phe 濃度の変化.....39
4.1.2 食事性 Phe 耐性.....39
4.2 試験デザイン.....39
4.2.1 PTC923-MD-003-PKU 試験.....40
4.2.1.1 パート 1（非盲検下 sepiapterin 反応性評価）.....40
4.2.1.2 パート 2（無作為化二重盲検投与期間）.....42
4.2.2 PTC923-MD-004-PKU 試験.....42
4.2.3 PKU-002 試験.....43
4.3 試験対象集団.....43
4.3.1 PTC923-MD-003-PKU 試験.....43
4.3.2 PTC923-MD-004-PKU 試験.....44
4.3.3 PKU-002 試験.....46
4.4 有効性の結果の要約.....46
4.4.1 PTC923-MD-003-PKU 試験.....47
4.4.1.1 従来より「治療困難な」集団とみなされていた患者集団を含む大部分の患者で認められた sepiapterin の効果.....47
4.4.1.2 PKU 患者に sepiapterin を 6 週間投与したときに認められたプラセボを上回る臨床的に意味のある血中 Phe 濃度低下.....48
4.4.1.3 最も重度の cPKU 患者で認められた sepiapterin の有効性.....52
4.4.1.4 被験者の大部分で認められた血中 Phe 濃度の日本ガイドライン推奨の目標値への低下.....53
4.4.1.5 多様な PKU 患者集団を対象としたサブグループ解析で認められた sepiapterin の一貫した有効性.....53
4.4.2 PTC923-MD-004-PKU 試験.....56
4.4.2.1 Sepiapterin 投与後に認められた持続的な血中 Phe 濃度低下及びそれに伴う食事性 Phe 耐性の上昇.....56
4.4.2.2 日本人被験者及び非日本人被験者における sepiapterin による血中 Phe 濃度のベースラインからの低下.....58

4.4.2.3 Sepiapterin による日本人被験者の至適血中 Phe 濃度を維持しながらの食事性 Phe 摂取量増加 58
4.4.3 PKU-002 試験 59
4.4.3.1 PKU 患者の all-comers 集団で認められた sepiapterin による血中 Phe 濃度のベースラインからの統計学的に有意な低下 60
4.4.3.2 cPKU 患者で認められた sepiapterin による血中 Phe 濃度のベースラインからの大幅な低下 60
4.5 BH_4 曝露量と治療効果の関係 60
5. 安全性の概括評価 62
5.1 曝露状況 62
5.2 PKU 患者における安全性 63
5.2.1 有害事象 63
5.3 その他の適応症を対象とした試験における安全性 64
5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 64
5.4.1 年齢 64
5.4.2 性別、人種及び民族 64
5.4.3 腎機能障害及び肝機能障害 65
5.4.4 薬物相互作用 65
5.4.5 妊娠及び授乳 65
5.4.6 薬物依存 66
5.5 安全性の総合解析 66
6. ベネフィットとリスクに関する結論 67
6.1 治療の背景 67
6.2 ベネフィット 68
6.2.1 既承認薬と比較した sepiapterin のベネフィット 70
6.3 リスク 72
6.4 ベネフィット・リスク評価の結論 72
7. 参考文献 73

Tables

Table 1. PKU の食事管理の長期的遵守の障壁 16
Table 2. BH_4 投与無効と報告されている遺伝子型を有する sepiapterin レスポンダーの例 20
Table 3. 全臨床試験一覧表 23
Table 4. PMDA とのやり取り 26
Table 5. 主な人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団） 44
Table 6. 人口統計学的データ及びベースラインデータの要約統計量（安全性解析対象集団） 45
Table 7. 人口統計学的特性及びベースライン特性 － 日本 vs 世界の他の地域 46

Table 8. Sepiapterin 反応性評価期間（パート 1） 47
Table 9. パート 2 の血中 Phe 濃度（μmol/L）のベースラインから Week 5 及び Week 6 までの平均変化量（主要解析対象集団） 49
Table 10. cPKU 患者におけるパート 2 の血中 Phe 濃度（μmol/L）のベースラインから Week 5 及び Week 6 までの平均変化量（主要解析対象集団） 52
Table 11. 日本のガイドラインで推奨されている血中 Phe 濃度の目標値を達成した被験者の割合（主要解析対象集団） 53
Table 12. パート 2 における血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量（年齢群別、主要解析対象集団） 55
Table 13. 食事性 Phe 耐性評価期間における食事性 Phe 摂取量のベースラインから Week 26 までの変化量（食事性 Phe 耐性解析対象集団） 57
Table 14. 血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率 － 日本 vs 世界の他の地域（Month 1 の最初の 2 週間においてベースラインからの低下率が 30%以上であった先行試験に参加していない被験者） 58
Table 15. 乾燥血液サンプルに基づく血中 Phe 濃度の週平均値のベースラインからの変化量の解析（有効性解析対象集団） 60
Table 16. 完了したすべての臨床試験における sepiapterin への曝露状況の要約 62
Table 17. Sepiapterin 及び既承認薬の特徴 71

Figures

Figure 1. サプロプテリン投与と比較した sepiapterin 投与による目標血中 Phe 濃度の達成 10
Figure 2. PKU の疾患重症度分類 14
Figure 3. サプロプテリン及び sepiapterin の作用機序 19
Figure 4. ラット、ミニブタ、サル及びヒトの肝臓 S9 画分及び腎臓 S9 画分において推定される sepiapterin の主要な代謝経路 30
Figure 5. 投与群別の Tyr 濃度（μmol/L）の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団） 36
Figure 6. 投与群別の Phe：Tyr 比の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団） 37
Figure 7. 試験登録時にサプロプテリン投与下であった被験者における血中 Phe 濃度低下 48
Figure 8. （A）主要解析対象集団全体及び（B）cPKU 患者における sepiapterin 投与後に認められた血中 Phe 濃度の有意な低下（ベースラインからの絶対変化量及び変化率の平均値のプラセボとの比較） 50
Figure 9. 検討したすべてのサブグループで認められた sepiapterin 投与後のプラセボを統計学的有意に上回る血中 Phe 濃度低下（主要解析集団） 54
Figure 10. 食事性 Phe 耐性評価期間における食事性 Phe 摂取量及び血中 Phe 濃度の平均値（SD）の推移（食事性 Phe 耐性解析対象集団） 57
Figure 11. 日本及び世界の他の地域での食事性 Phe 耐性評価中の平均（SD）1 日食事性 Phe 摂取量及び平均（SD）血中 Phe 濃度の推移（食事性 Phe 耐性解析対象集団） 59

Figure 12. サプロプテリン投与と比較した sepiapterin 投与による目標血中 Phe 濃度の達成.....68

略語一覧及び用語の定義

略語又は特殊な用語	説明	説明
5-HIAA	5-hydroxyindoleactic acid	5-ヒドロキシインドール酢酸
AGMO	Alkylglycerol monooxygenase	アルキルグリセロールモノオキシゲナーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AME	Absorption, metabolism, and excretion	吸収、代謝及び排泄
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours postdose	0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from 0 to infinity (extrapolated)	0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（外挿）
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BH_2	Dihydrobiopterin	ジヒドロビオプテリン
BH_4	Tetrahydrobiopterin	テトラヒドロビオプテリン
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CL/F	Apparent systemic clearance	見かけの全身クリアランス
C_{min}	Minimum observed concentration	最小観測濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
cPKU	Classical PKU	古典的 PKU
CR	Carbonyl reductase	カルボニル還元酵素
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DHFR	Dihydrofolate reductase	ジヒドロ葉酸還元酵素
DHPR	Dihydropteridine reductase	ジヒドロプテリジン還元酵素
DTT	Dithiothreitol	ジチオスレイトール
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum effect	最大効果
ENT	Equilibrative nucleoside transporter	受動拡散型ヌクレオシドトランスポーター
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Frel	Relative fraction of absorption/biotransformation	相対的吸収/生体内変換割合
HPA	Hyperphenylalaninemia	高フェニルアラニン血症
HVA	Homovanillic acid	ホモバニリン酸
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ID	Identification	識別番号
I_{max}	Maximum inhibition	最大阻害
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
LNAA	Large neutral amino acid	大型中性アミノ酸

略語又は特殊な用語	説明	説明
LS	Least squares	最小二乗
LSM	Least squares mean	最小二乗平均
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
Max	Maximum	最大値
MDR1	Multidrug resistance protein 1	多剤耐性タンパク質 1
Min	Minimum	最小値
MMRM	Mixed model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
N	Number of subjects	被験者数
NA	Not applicable	該当せず
No.	Number	番号
NOS	Nitric oxide synthase	一酸化窒素合成酵素
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P	Part	パート
PAH	Phenylalanine hydroxylase	フェニルアラニンヒドロキシラーゼ
PAL	Phenylalanine ammonia lyase;	フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
PBD	Primary tetrahydrobiopterin deficiency	原発性テトラヒドロビオプテリン欠損症
PCD	Pterin-4α-carbinolamine dehydratase	プテリン-4α-カルビノールアミン脱水酵素
pbo	Placebo	プラセボ
PD	Pharmacodynamic	薬力学
Phe	Phenylalanine	フェニルアラニン
PIP	Paediatric Investigational Plan	小児臨床試験計画
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PKU	Phenylketonuria	フェニルケトン尿症
PTC923	Sepiapterin	Sepiapterin
QOL	Quality of life	生活の質
RDA	Recommended dietary allowance	1 日の推奨許容量
ROW	Rest of World	世界の他の地域
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	平均値の標準誤差
SR	Sepiapterin reductase	Sepiapterin 還元酵素
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TH	Tyrosine hydroxylase	チロシンヒドロキシラーゼ
TPH	Tryptophan hydroxylase	トリプトファンヒドロキシラーゼ
Tyr	Tyrosine	チロシン
UK	United Kingdom	英国
US	United States	米国
USPI	United States Prescribing Information	米国添付文書
Vc/F	Apparent central volume of distribution	中央コンパートメントにおける見かけの分布容積
W	Week	Week
XH_2	7,8-Dihydroxanthopterin	7,8-ジヒドロキサントプテリン
XO	Xanthine oxidase	キサンチンオキシダーゼ

要旨

総合すると、sepiapterin の臨床開発プログラムから得られた有効性データ及び安全性データは、意味のある有効性及び良好な安全性プロファイルを示し、フェニルケトン尿症（PKU）の小児及び成人患者の治療薬としての sepiapterin の承認を支持する。

古典的 PKU（cPKU）を含むすべての重症度の PKU の小児及び成人患者では、sepiapterin 投与によって血中フェニルアラニン（Phe）濃度に統計学的に非常に有意かつ臨床的に意味のある低下が生じた。さらに、被験者における血中 Phe 濃度の低下は、Phe 摂取量が増加し概して 1 日の推奨量を超えても持続的に認められることから、PKU 患者が遵守しなければならない厳格な低 Phe 食の緩和が見込める。

Sepiapterin は成人及び小児の PKU 被験者で一貫して良好な忍容性を示し、最長 33 ヵ月間の継続投与に伴う重大な安全性上の問題は認められなかった。

PKU はまれで重篤な先天性の Phe 代謝異常であり、未治療のまま放置すると、重度の不可逆的な神経学的機能障害及び知的能力障害をもたらす。

- PKU は、テトラヒドロビオプテリン（BH_4）を必須補因子として Phe をチロシンに代謝するフェニルアラニンヒドロキシラーゼ（PAH）の活性欠損を特徴とする（Scriver and Kaufman 2001）。
- PKU 患者では、PAH バリアントの発現による PAH 活性の低下により、血中 Phe 濃度が上昇する（Blau and Longo 2015）。基準値を上回る血中 Phe 濃度の持続的な上昇は神経毒性があり、認知機能障害、記憶障害並びに精神的及び行動的問題を含む一連の症状を伴う（Kaufman 1989）。

PKU の管理方法は、主に食事からの Phe 摂取量の制限である。

- 症状管理の中心ではあるが、長期的な Phe 制限食遵守は困難であり、食事からの Phe 摂取量の最適な抑制にもかかわらず、臨床成績は依然として最適とは言えない（Ashe 2019）。
- Phe 制限食では血中 Phe 濃度を効果的に管理しきれないことが多いため、血中 Phe 濃度コントロールの獲得及び改善が得られ、食事制限緩和が見込める薬剤は、多くの患者のためになると考えられる（van Spronsen 2021）。

現在、PKU 患者に対する既承認薬としてサプロプテリン（日本ではビオプテン顆粒、日本以外では Kuvan）及びペグバリアーゼ（パリンジック皮下注）の 2 種類あるが、PKU 患者には依然として重大なアンメットメディカルニーズが存在する。

- サプロプテリンには、奏効率が低い（血中 Phe 濃度低下率 30%以上が被験者の約 20%～30%）（Burton 2007, Levy 2007b）、cPKU 患者では有効性がほとんど又は全く認められない、Phe 耐性及び患者の食事制限緩和能を裏付けるデータが限られるといった限界がある。

- ペグバリアーゼには、第一選択薬でなく、小児患者は適応外という限界がある。さらに、ペグバリアーゼは注射薬であり、長期の用量漸増期間に加えてその有用性を制限する安全性及び忍容性上の重要な配慮を必要とする。
- Phe 制限食及び 2 種類の既承認薬にもかかわらず、PKU 患者の約 2/3 は、日本における推奨ガイドラインの範囲内への持続的血中 Phe 濃度低下を達成しない（Jurecki 2017）。

PKU に対する安全でより効果的な薬剤への根強いアンメットメディカルニーズがある。

- 現在承認されている薬剤をめぐる諸限界のため、広範な PKU 集団において安全かつ有効で、血中 Phe 濃度を至適範囲内にコントロールしながら意味のある食事制限緩和を可能にする新薬へのニーズが依然として存在する。

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 と同じ構造を持つ新規薬剤で、PKU 治療へのアプローチとして合理的である。

- Sepiapterin は 2 つのシャペロン作用という独特な作用機序によって Phe 濃度を低下させることから、PKU の症状軽減及び食事制限緩和が見込める（Gersting 2023）。
  - Sepiapterin は、速やかに吸収されて主に BH_4 に変換される前駆化合物である。BH_4 はシャペロンとして働く補因子であり、熱変性に対する安定性を付与することにより、バリアント PAH 分子の適切な立体構造を促す（Gersting 2010）。
  - Sepiapterin 自体もミスフォールディングや熱不安定性を防ぐように働く薬理学的シャペロンとして直接作用するため、さらに BH_4 投与無効バリアントを含む PAH 機能の活性増強及び延長が生じる（Gersting 2023）。
- Sepiapterin は BH_4 とは異なる PAH 分子上の部位に結合し、BH_4 に対する感受性がないバリアント分子の PAH 活性を増強する。

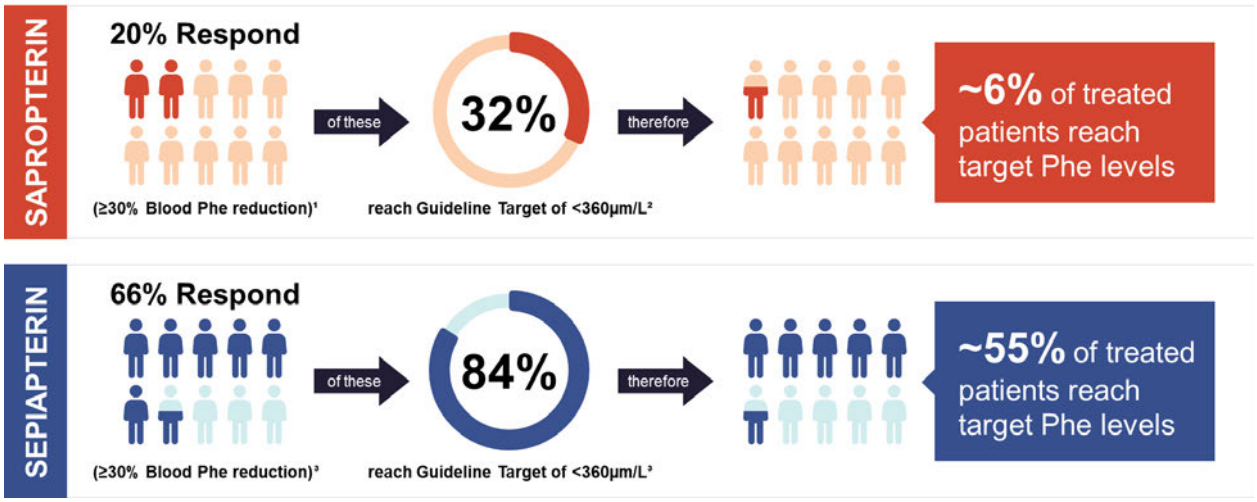
PKU 臨床試験の結果は、sepiapterin が年齢及び疾患重症度を問わず、PKU 患者に持続的かつ臨床的に意味のある血中 Phe 濃度の低下をもたらすことを示した。

- **第 3 相、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化試験である PTC923-MD-003-PKU 試験では、疾患重症度を問わず［すなわち、軽症、中等症及び重症（古典的）PKU］、sepiapterin 投与を受けた小児及び成人被験者で、統計学的に非常に有意で臨床的に意味のある血中 Phe 濃度の低下が認められた。**
  - 本試験の主要評価項目は達成され、2 歳以上の PKU 被験者（N=98）で、6 週間の sepiapterin 投与後にプラセボと比較して統計学的に有意な血中 Phe 低下が認められた（$p<0.0001$）。
  - 主要解析対象集団（パート 1 で sepiapterin により 30%以上の血中 Phe 濃度低下を達成した被験者）では、sepiapterin 投与後 Week 6 までに 63%の平均血中 Phe 濃度低下（ベースラインから 410.1 µmol/L の低下、$p<0.0001$）が認められた。cPKU の被験者サブセットでは、

sepiapterin 投与後、Week 6 までに 69%の平均 Phe 濃度低下（ベースラインから 523 µmol/L の低下、p<0.0001）が認められた。

- Sepiapterin の効果発現は速やかで、平均血中 Phe 濃度のベースライン（投与前）からの統計学的に有意（p<0.0001）な低下が Week 1 から Week 6 まで持続した。
- Sepiapterin 反応例の約 84%が日本で推奨されている血中 Phe 濃度（360 µmol/L 未満）を達成し、22%が血中 Phe 濃度正常化（120 µmol/L 未満）を達成した（Figure 1）。

Figure 1. サプロプテリン投与と比較した sepiapterin 投与による目標血中 Phe 濃度の達成



略語：Phe=フェニルアラニン
[1]（Burton 2007）
[2]（Levy 2007b）
[3]（Muntau 2024）

- **Sepiapterin は、他の薬物療法で治療効果が得られない PKU 患者の血中 Phe 濃度を効果的に低下させ、既存の治療法に優るベネフィットをもたらす。**
  - cPKU 被験者では、sepiapterin 投与に伴ってベースラインから Week 5 及び 6 までの血中 Phe 濃度の平均変化量に統計学的有意差（p<0.0001）が認められた。Sepiapterin 投与後には、Week 6 までに 69%の血中 Phe 濃度低下（ベースラインから 523.46 µmol/L の低下）が認められた。
  - cPKU 被験者で 60 mg/kg の用量におけるベースラインからの血中 Phe 濃度低下（-523.5 µmol/L）が 20 mg/kg 及び 40 mg/kg の用量による低下（それぞれ-380.5 µmol/L 及び -470.0 µmol/L）に比べて大きかったことから、すべての疾患重症度の PKU 治療におけるこの用量の設定が支持された。
  - BH_4 投与無効例と確認された被験者では、sepiapterin 投与に伴い Week 6 時点で血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量に統計学的有意差（p=0.0010）が認められた。

Sepiapterin 投与後には、Week 6 までに 57%の血中 Phe 濃度低下（ベースラインから 353.6 µmol/L の低下）が認められた。

- 試験組入れ時にサプロプテリン投与を受けていた被験者では、最初のウォッシュアウト期間後 14 日間の sepiapterin 投与で血中 Phe 濃度が最初の（サプロプテリン投与下の）スクリーニングベースライン値からさらに 48%低下した。

· **PTC923-MD-003-PKU 試験を完了し、長期継続投与試験である PTC923-MD-004-PKU 試験に移行した被験者において、血中 Phe 濃度の持続的低下及び食事からの Phe 摂取量増加への耐性が認められた。**

- 実施中の長期継続投与試験である PTC923-MD-004-PKU 試験の中間データ（有効性データカットオフ日 2025 年 2 月 4 日）から、sepiapterin 連日投与で Week 26 時点の 1 日平均 Phe 摂取量が増加した一方、血中 Phe 濃度の低下は持続することが引き続き示された。
- Sepiapterin 投与により、日本人被験者（15 例）で血中 Phe 濃度低下が認められた。Month 1 の最初の 2 週間で血中 Phe 濃度がベースラインから 30%以上低下した被験者の集団では、非日本人被験者と日本人被験者とでベースラインからの平均変化量及び平均変化率が同程度であった。日本人被験者 15 例中 8 例（53%）が、ガイドラインの推奨する 360 µmol/L 未満の Phe 濃度低下を達成した。

· 平均 Phe 摂取量がタンパク質の推奨 1 日許容量を超えても、血中 Phe 濃度低下は維持した。

- 被験者の 47.4%は Week 20 までに 1 日あたりの平均 Phe 摂取量がそれぞれの年齢で調整した 1 日の推奨許容量（RDA）に到達し、これを 26 週間の評価期間を通じて維持できた。
- さらに、被験者の 13.5%では Week 20 までに 1 日あたりの平均 Phe 摂取量がそれぞれの年齢調整 RDA の 2 倍に到達し、26 週間の評価期間を通じてこれを維持できた。

PKU 被験者に最長 37 ヵ月間継続投与したときの sepiapterin の忍容性は良好であり、一貫した好ましい安全性プロファイルが認められた。

安全性データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で、PKU 患者 330 例を含む 602 例が sepiapterin 投与を受けた。

· Sepiapterin 投与を受けたすべての被験者で 278.38 人年の sepiapterin 曝露が達成されており、PKU 患者における曝露は 261.43 人年で、117 例の sepiapterin 曝露が 1 年以上である。

· 年齢集団（2 歳未満を含む）、性別、人種（日本人及び非日本人の両方）及び民族を問わず、PKU 患者における 31 ヵ月までの長期継続曝露期間中の sepiapterin の忍容性は良好であった。

· 試験治療下で発現した重篤な有害事象（SAE）が 4 例（1.8%）で報告され（計 7 件; 1 例における急性膵炎、喘息クリーゼ、急性喘息増悪及び腹痛、1 例における臍ヘルニア、1 例における出血性消化性潰瘍及び 1 例における鎖骨骨折）、治験責任医師によって sepiapterin 投与と関連なしと判定され、治療により回復した。

- PKU 被験者計 5 例が、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）により、試験を中止した。すべての事象が治験と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判定された。
- TEAE の大部分は軽度又は中等度であり、自然に回復し、概して投与を中断又は中止することなく回復した。
- TEAE は、cPKU 被験者を含む疾患重症度の異なる多様な試験集団で類似していた。
- 日本人被験者及び非日本人被験者における TEAE の特性及び発現頻度は類似していた。日本人被験者において sepiapterin に関連する重篤な TEAE はなく、Grade 3 以上の TEAE の発現はなかった。
- これまでの累積安全性データの総合的な解析により、「消化管への影響」が唯一の（重要でない）特定されたリスクとされた。
  - 併合した PKU 患者を対象とした臨床試験における主な TEAE は上気道感染であった。Sepiapterin 投与を受けた 276 例中 52 例（18.8%）に上気道感染の TEAE が 104 件発現し、すべて治療と関連なしと判断された。いずれの事象も非重篤であり、大部分は軽度であった。
- Sepiapterin は臨床用量を上回る用量である 120 mg/kg で、健康成人被験者における QT 間隔の短縮及び延長に関してほとんど又は全く影響しなかった。
- 他の適応疾患及び臨床薬理試験における sepiapterin の安全性プロファイルは、PKU 患者を対象とした臨床試験で認められた安全性プロファイルと概ね一致した。

臨床薬理

- Sepiapterin は経口投与後速やかに吸収され、急速かつ広範に BH_4 に変換される。60 mg/kg までの用量の 1 日 1 回反復投与で、sepiapterin 及び BH_4 の蓄積はない。
- 食後に sepiapterin を投与すると、sepiapterin 及び BH_4 の曝露量が増加する。Sepiapterin は食後に服用することが推奨される。
- Sepiapterin 及び BH_4 のヒト血漿タンパク結合率は低い。
- Sepiapterin は in vitro でシトクロム P450（CYP）1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害剤ではなく、CYP1A2、2B6 及び 3A の誘導剤でもない。
- Sepiapterin はトランスポーターP-gp の基質ではないため、細胞に容易に取り込まれて BH_4 に変換される。これに対して BH_4 は P-gp の基質である。
- 臨床において、sepiapterin は最大目標臨床用量 60 mg/kg で乳癌耐性タンパク質（BCRP）基質（ロスバスタチン）の吸収を阻害しない。Sepiapterin を BCRP 阻害剤（クルクミン）と併用しても BH_4 の曝露量がわずかに増加するのみであり、臨床的に重要ではないと考えられる。Sepiapterin と BCRP 基質又は BCRP 阻害剤との併用時に用量調節は不要である。

- 母集団薬物動態（PK）モデリングから、高脂肪食摂取後の経口 sepiapterin の吸収／生体内変換割合が低脂肪食と比較して 1.47 倍に高まり、空腹時には低脂肪食と比較して 0.41 倍低いことが予測された。吸収／生体内変換割合は用量の増加に伴って低下し、アジア人は非アジア人と比べて 1.39 倍高いと推定された。
- 最終的な母集団 PK モデルには、体重が分布容積［中央コンパートメントにおける見かけの分布容積（Vc/F）］及びクリアランス（見かけの全身クリアランス［CL/F］）に及ぼす影響を含めた。
- BH_4 の濃度-時間曲線下面積（AUC）は薬力学／薬物動態（PK/PD）モデリングにおける反応の予測因子であり、PTC923-MD-003-PKU 試験パート 1 における Phe 反応性はパート 2 における Phe 濃度低下（Phe 濃度低下率 30%以上、Phe 濃度低下率 15%以上、最終 Phe 濃度 360 µmol/L 未満及び 600 µmol/L 未満の達成）を予測する有意な共変量であった（PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 1 で血中 Phe 濃度低下率が 30%以上であった被験者では、15%～30%の被験者に比べてレスポンダーとなる確率が上昇した）。
- PK/PD モデリングから、最大阻害（I_{max}）の 50%（50%阻害濃度）に達する BH_4 曝露量（AUC）は、586 h•ng/mL と推定されることが示された。最大 Phe 濃度低下率（I_{max}）の平均値は sepiapterin レスポンダーで-57.8%と予想され、ノンレスポンダーでは実質的に Phe 濃度低下がないと予想される（I_{max} は-1.05%）。Sepiapterin レスポンダーの Phe 濃度低下は、BH_4 AUC が約 1,500 h•ng/mL 以上で横ばいになると予測される。
- 14 日間の sepiapterin 反応性評価は、探索されたすべての臨床的有効性評価項目の有意な共変量であり、PKU 患者の治療における潜在的な臨床的効果を示す信頼性の高い方法である。
- Semi-mechanistic な連結型母集団 PK/PD モデルの結果、sepiapterin/BH_4 が体内に蓄積しないことが明らかになった。薬力学（フェニルアラニンの減少）の定常状態は、初回投与後 10 日目から 14 日目の間に達成される。
- 肝及び腎機能の臨床検査値（アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、アルブミン、ビリルビン、血中尿素窒素、血清クレアチニン及び推算糸球体濾過量）の個々の変量効果間に傾向は認められなかったことから、BH_4 の消失は肝及び／又は腎機能の変化に影響されにくく、年齢依存的でもないことが示唆された。血清アルブミンはクリアランスに対する重要な共変量に含めたが、シミュレーション結果では、血清アルブミンが BH_4 の定常状態の曝露に影響を与えないことが示された。他に重要な影響は見られず、最終的な母集団 PK モデルでは、他の腎または肝のバイオマーカーを共変量に含めなかった。

要約

Sepiapterin の臨床開発プログラムから得られた有効性及び安全性データは、意味のある血中 Phe 濃度低下及び良好な長期安全性プロファイルを示し、小児及び成人の PKU 治療薬としての sepiapterin を支持する。

1. 製品開発の根拠

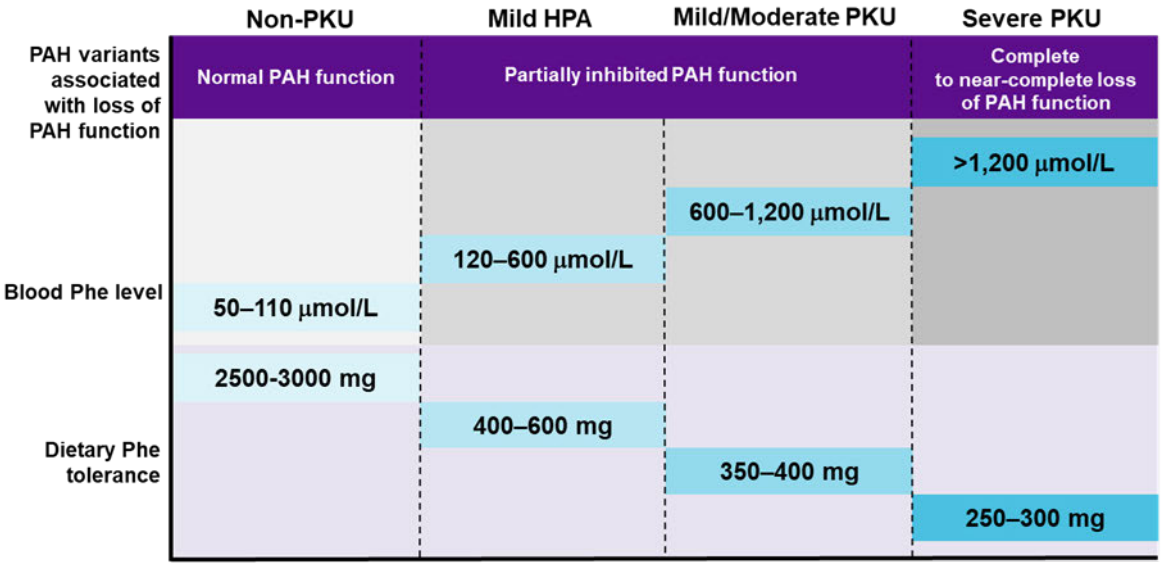
PTC Therapeutics（PTC）は、フェニルケトン尿症（PKU）の小児及び成人患者の治療薬として sepiapterin（年齢に応じて 7.5、15、30 及び 60 mg/kg/日）を開発中である。

1.1 フェニルケトン尿症

PKU は、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ（PAH）の欠損及び／又は機能低下を特徴とする常染色体潜性の先天性代謝異常症である（Scriver and Kaufman 2001, Al Hafid and Christodoulou 2015）。PAH は、二量体の非対称二量体として構成される 3 つのドメインを有するタンパク質である。この複雑な構造により、基質活性化、オリゴマー形成の調節、並びに基質及び補因子に対する親和性の調節といった微調整された制御が可能である。しかし、PAH はこの構造的柔軟性のため、その機能に悪影響を及ぼすタンパク質ミスフォールディングを特に起こしやすいと考えられる。

PAH が欠損すると、食事から摂取される必須アミノ酸であるフェニルアラニン（Phe）に対して不耐性となり、血中 Phe 濃度が上昇して神経認知障害を含む一連の症状が引き起こされうる。「古典的 PKU」（cPKU）として知られる最も重症型の PKU の患者では、血中 Phe 濃度が非常に高く（1,200 µmol/L 以上）、未治療のまま放置すると認知機能障害の重大なリスク因子となる（Scriver and Kaufman 2001, Waisbren 2007）。PKU の重症度は、血中 Phe 濃度、食事性 Phe 耐性、及び PAH 機能によって決まる（Figure 2）。

Figure 2. PKU の疾患重症度分類



略語：HPA=高フェニルアラニン血症、PAH=フェニルアラニンヒドロキシラーゼ、Phe=フェニルアラニン、PKU=フェニルケトン尿症
注：Phe 1 日許容量は成人の値である。
出典：（Blau 2010, Hillert 2020）より一部改変

高フェニルアラニン血症（HPA）は日本を含む世界各地の新生児を対象としたスクリーニングプログラムで発見されるのが一般的である。ほとんどの場合（患者の 98%）、HPA は PAH 遺伝子の変異及び付随する PAH 活性の低下の結果であり（PKU 及びバリアント）、HPA のごく一部が主に

テトラヒドロビオプテリン（BH_4）欠損に起因する。罹患者 16,000 例超の遺伝子型及び代謝表現型を比較したところ、世界 17 地域の 51 ヵ国で疾患重症度に差がみられ、世界全体では cPKU が 62%、軽症～中等症 PKU が 22%、軽症 HPA が 16%であった（Hillert 2020）。

日本では、1977～2011 年の新生児マススクリーニングにより、累積で 500 例を超える HPA 患者が特定された［PKU、テトラヒドロビオプテリン（BH_4）反応型 HPA 及び BH_4 欠損を含む］。PKU の発生率は出生児約 70,000 人あたり 1 人で、国内で 1 年間に発見される患者は約 20 例である（新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019）。

1.1.1 PKU の病態生理

PKU を有する新生児は出生時に正常に見えても、数ヵ月後に症状（例：色白、湿疹、痙攣発作、振戦及び多動）が現れる。PKU の病態生理は、主として Phe 及びフェニルピルビン酸などの代謝物の血中濃度上昇に起因する。

食事性 Phe 及び内因性タンパクは、正常であれば、PAH と補因子である BH_4 によって代謝され、チロシン（Tyr）になる（Kaufman 1958）。しかし、PAH が機能していない PKU では、過剰な血中 Phe がフェニルピルビン酸、フェニル酢酸、フェニル乳酸など神経毒性の高いケトンに変換される（Kaufman 1989）。さらに、脳内の Phe 濃度上昇は、シナプスの可塑性低下／萎縮及び乏突起膠細胞の髄鞘形成障害につながる（Ashe 2019）。

Phe は、血液脳関門通過でキャリア［L-type amino acid transporter 1（LAT1）］が同じである他の大型中性アミノ酸と競合する。血中 Tyr の減少に伴い、ドパミン、ノルアドレナリン及びアドレナリンといった神経伝達物質の合成が減少する（Burlina 2000, Pilotto 2019）。

中枢神経系に対する血中 Phe 濃度上昇の影響及びその結果として生じる認知機能障害は、Phe 濃度及び脳の成長発達段階に比例する。PKU を未治療のまま放置すると、進行性の発育遅延及び重度かつ不可逆的な知的能力障害に至る。また、罹患者では、異常行動、実行機能障害、精神症状、記憶障害といった他の神経学的症状が随時発現する可能性がある（Blau 2010）。

1.1.2 PKU の臨床的特徴

食事制限をしていない PKU 患者では、血中 Phe 濃度の上昇と神経認知障害及び重度かつ不可逆的な知的能力障害の発現との間に直接的な関連性が認められる（Waisbren 2007, Ashe 2019）。出生時の PKU の早期診断及び食事管理はより一般的になってきたが、それでも PKU を有する小児は PKU ではない兄弟姉妹や一般集団の小児に比べて神経認知障害を示す。青年期及び成人期の血中 Phe 濃度上昇は、不十分な認知能力及び情報処理能力並びに実行機能障害と関連する（Channon 2007, Moyle 2007, VanZutphen 2007, Feldmann 2019）。

PKU を有する小児及び青年では、健康な仲間と比較して学業成績が不振なことが多い。PKU を有する小児及び青年では IQ スコアが対照被験者に比べて有意に低く、注意欠陥を有する小児の割合が高く、微細運動及び実行機能が健康被験者に比べて損なわれている（Gassio 2008）。食事からの Phe 摂取量管理の早期導入及び継続にもかかわらず、学業成績、就業、人間関係、及び生活の質（QOL）への障害は残る（Enns 2010, Ashe 2019, Feldmann 2019）。

1.1.3 PKU の現行の管理及び治療法

PKU は出生時に新生児スクリーニングの一環として診断され、重度かつ不可逆的な神経学的損傷及び機能不全を緩和するために出生後 10 日以内に食事からの Phe 摂取量制限を開始し、生涯継続する必要がある（Blau 2010, van Spronsen 2017, van Wegberg 2017）。PKU 患者では、治療開始が 4 週間遅れるごとに IQ が約 4 ポイント低下する。これは、血中 Phe 濃度上昇による神経学的損傷が生後すぐに始まることを明確に示す（Smith 1990）。

血中 Phe 濃度は、PKU 患者における有効性の代替評価項目で、これを定期的にモニタリングする。そして、食事制限のみではほとんどの患者が目標 Phe 濃度を達成しないことを考慮し、食事からの Phe 摂取量制限及び必要に応じた薬物療法の導入によって、血中 Phe 濃度を日本の目標治療範囲（120 µmol/L 以上 360 µmol/L 未満）内に調節することを目指す（Vockley 2014）。

1.1.3.1 食事からの Phe 摂取量制限を通じた PKU の管理

食事制限なしの場合の血中 Phe 濃度と重度の知的能力障害の発現との間に直接的な関連性が認められている（Waisbren 2007）。したがって、PKU 管理の要は、天然タンパク質の制限及び特別に設計された Phe フリーアミノ酸サプリメントの摂取からなり、これを生後 10 日以内に開始すべきである（Waisbren 2007, Blau 2010, van Spronsen 2017, van Wegberg 2017）。

重要な点として、食事療法のみでは PKU 患者の大半で推奨範囲内の持続的な血中 Phe 濃度低下が達成されない（MacDonald 2012）。

Ho ら（Ho and Christodoulou 2014）によると、食事管理には主に以下の難題がある。

- Phe 制限食の遵守
- 栄養不足
- 身体的及び心理社会的影響

食事管理の種類及び長期的な食事療法遵守の障壁を Table 1 に列挙する。

Table 1. PKU の食事管理の長期的遵守の障壁

食事管理の種類	長期的な食事療法遵守の障壁
· 低タンパク食 · Phe フリーの治療用食品及び治療用ミルク · 修飾低タンパク製品 [a] · グリコマクロペプチド [a] · 高濃度 LNAA [a]	· 嗜好性及び PKU 食の多様性欠如 · 治療用食品の高すぎる価格 · 栄養障害のリスク · 腸内細菌叢破綻による胃腸障害の増加 · 社会的スティグマ及び社会経済的要因（例：不安、抑うつ、疲労）

略語：LNAA=大型中性アミノ酸、Phe=フェニルアラニン、PKU=フェニルケトン尿症
[a] 日本では販売されていない。
出典：（Macleod and Ney 2010, McWhorter 2022）

調査では、食事からの Phe 摂取量管理の遵守率が年齢とともに低下することが一貫して示されており、特に青年及び成人における遵守が不良である。これは、患者及びその家族にとって個人的及び社会経済的負担が大きいためである（Awiszus and Unger 1990, Levy and Waisbren 1994, Wappner 1999, MacDonald 2012）。さらに、制限食では疾患を効果的に管理できないことが多く、一般に患者

の Phe 濃度は依然として高いままである（van Spronsen 2021）。例えば、米国の PKU クリニックの調査では、目標血中 Phe 濃度 120～360 µM の患者における遵守率は年齢依存的であり、0～4 歳の 88%から 5～12 歳で 74%、13～17 歳で 50%、18～29 歳で 42%、30 歳以上の成人で 33%に低下していた。目標血中 Phe 濃度上限値を 600 µM にしているクリニックで、一致する結果が認められた（Jurecki 2017）。PKU 患者 330 例を対象とした別の試験でも同様の結果が報告された（Walter 2002）。

PKU の早期治療（注：「早期治療」は「食事療法」と同義である）にもかかわらず、認知機能障害、心理社会的障害、栄養障害、情緒障害及び精神衛生上の問題は残る（Ford 2018, van Spronsen 2021）。さらに、厳格な食事管理が生活の質に及ぼす影響には不自由感、欲求不満及び現在の PKU 状態に関する不安感がある。患者にとって食事制限の緩和は、より効果の高い治療法を求める主な動因である（Maissen-Abgottspon 2023）。

1.1.3.2 PKU 治療のための薬物療法

PKU 患者の大半は、食事からの Phe 摂取量制限のみで推奨範囲内の持続的な血中 Phe 濃度低下を達成できず、薬物療法を導入する必要がある（MacDonald 2012）。

現在までに、血中 Phe 濃度の低下に基づき、PKU 治療薬としてサプロプテリン（日本ではビオプテン顆粒、日本以外では Kuvan）及びペグバリアーゼ（パリンジック皮下注）の 2 剤が承認されているが、PKU 患者には依然として重大なアンメットメディカルニーズが存在する。

1.1.3.2.1 サプロプテリン（合成 BH_4）

サプロプテリンの適応は、その治療に反応することが明らかになっている PKU の成人及び全年齢の小児患者の治療である。

サプロプテリンは、PAH の必須補因子である合成 BH_4 の経口製剤である（Sawabe 2004b, Sawabe 2005, Ohashi 2011）。サプロプテリンを経口投与すると、細胞内 BH_4 濃度が上昇して残存 PAH の活性が上昇し、血中 Phe 濃度が低下する。サプロプテリンは、PAH モノマーの正しいフォールディングを促す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を起こさないようにすることで PAH 機能の回復及び安定化を助ける（van Spronsen 2021）。しかし、疎油性（Bratkovic 2022）および多剤耐性タンパク質 1（MDR1）の基質であるという特性により（CTD 2.7.2、セクション 2.1.4.2.3）、サプロプテリンの吸収は制限される。さらに、サプロプテリンは血漿及び腸で速やかに酸化されてジヒドロビオプテリン（BH_2）になり、腎排泄される（Sawabe 2008）。

臨床試験で収集されたデータによると、患者の約 20%～30%がサプロプテリンに反応する（血中 Phe 濃度低下率 30%以上と定義）（Burnett 2007, Levy 2007b）。加えて、サプロプテリンの cPKU 患者における有効性は限定的である。サプロプテリンに食事性 Phe 耐性を高めて患者の食事制限を緩和する効果があることを裏付けるデータも限られている。

1.1.3.2.2 ペグバリアーゼ

ペグバリアーゼの適応は、利用可能な治療法による管理では血中 Phe 濃度コントロールが不十分（血中 Phe 濃度 600 µmol/L 超）であった成人患者における PKU の二次治療である（BioMarin 2020b）。

ペグバリアーゼの使用は、安全性及び忍容性上の重大な懸念により制限されている。日本の医薬品インタビューフォーム 第 2 版（パリンジック医薬品インタビューフォーム）によると、ペグバリアーゼの臨床試験において患者の 5.4%でアナフィラキシーが報告され、警告が含まれることになった（BioMarin 2020a）。さらに、アナフィラキシーのリスクを理由に、ペグバリアーゼはリスク評価・リスク軽減戦略に基づいた使用に限られている。ペグバリアーゼの投与を受けた大多数の被験者に過敏症反応（76%）、注射部位反応（93%）及び関節痛（86%）が発現した（BioMarin 2020b）。

これらの潜在的に重篤な副作用があるため、患者はアドレナリン注入器を携帯し、投与開始後少なくとも 6 ヵ月間はペグバリアーゼを単独で投与せず、導入及び用量漸増中の投与前には各回、H1 受容体拮抗薬、H2 受容体拮抗薬及び解熱薬の前投薬を受けなければならない。

ペグバリアーゼの投与及び投与レジメンが患者にとって負担となる可能性がある。ペグバリアーゼの投与は連日の皮下注射であり、数ヵ月間にわたる困難な長期の用量漸増レジメンを伴う（Lah 2022）。

1.1.3.3 アンメットメディカルニーズ

管理及び治療法のそれぞれに以下に示す限界があるため、PKU 患者に対する安全かつ有効な新薬への重大なアンメットメディカルニーズが依然として存在する。

- **サプロプテリン**：奏効率が限定的（血中 Phe 濃度低下率 30%以上が被験者の約 20%～30%）、cPKU 患者では有効性がほとんど認められない、食事性 Phe 耐性の有意な改善に関するデータが限られている。
- **ペグバリアーゼ**：重篤な副作用があり、成人患者に限られる。
- **Phe 制限食**：Phe 制限食の遵守不良及び食事管理における最適ではない血中 Phe 濃度管理が認められている。

1.1.4 Sepiapterin 開発の根拠

この安全でより効果的な治療法への根強いアンメットメディカルニーズに対応するため、PTC は新規低分子経口薬である sepiapterin を開発した。本剤は細胞内 BH_4 濃度を高め、早期細胞内分解を起こさないように PAH を安定化し、PAH 活性を上昇させることにより、血中 Phe 濃度を効果的に低下させる。

1.1.4.1 Sepiapterin は血中 Phe 濃度低下を引き起こす 2 つの相加的機序を介して作用する新規治療薬である

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（Figure 3）。

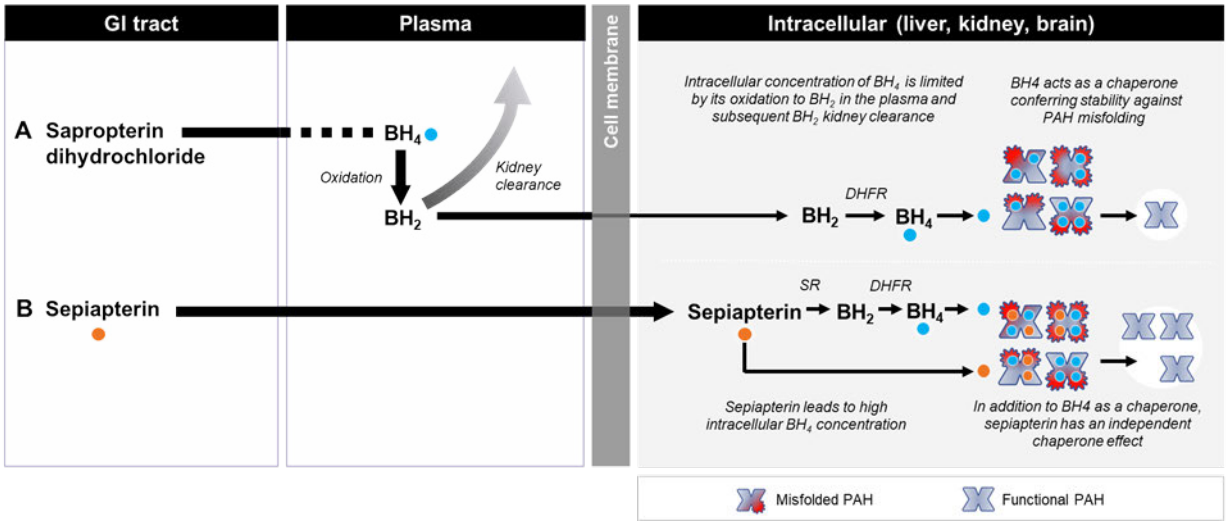
1. Sepiapterin は速やかに細胞内に吸収され、PAH の必須補因子である BH_4 に広範に変換される。BH_4 はシャペロンとして働き、熱変性に対して分子を安定化させることにより、バリアント PAH 分子の適切な立体構造を促す（Gersting 2010）。
2. Sepiapterin 自体も熱不安定性や PAH ミスフォールディングから保護する薬理学的シャペロンとして直接作用するため、さらに PAH 機能を増強する。

その上、sepiapterin は BH_4 投与無効バリアントにおいて PAH 活性を回復させる（Gersting 2023, Barroso 2024）。これは、PAH への sepiapterin の結合部位が BH_4 の結合部位と異なることを反映している可能性が高い（Barroso 2024）。PAH バリアントを有し、BH_4 投与無効歴が確認された sepiapterin 臨床試験の被験者は sepiapterin に反応するという観察所見がこのことを裏付ける（Table 2）。また、これらの被験者が sepiapterin に反応するという事実は、細胞内の sepiapterin が機能的に十分な濃度であることを示す。

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 は反応性を高め、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）を効果的に治療することにより、治療改善の機会を提供する。

重要な点として、疎油性サプロプテリンとは対照的に、sepiapterin は細胞内に能動輸送され、未変化体及びその代謝物 BH_4 の細胞内濃度が上昇する（Sawabe 2008, Smith 2019b）。Sepiapterin の高いバイオアベイラビリティによって、ミスフォールドした PAH の機能回復能が高まり、血中 Phe 濃度を低下させる酵素活性及び機能的能力が増す。

Figure 3. サプロプテリン及び sepiapterin の作用機序



略語：BH_2=ジヒドロビオプテリン、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、PAH=フェニルアラニンヒドロキシラーゼ、SR=sepiapterin 還元酵素

注：PKU は、PAH のミスフォールディング及び酵素活性低下を引き起こす *PAH* 遺伝子の病的バリアントによって生じる。Sepiapterin は細胞内に能動輸送され、細胞内の BH_4 及び sepiapterin が薬理学的濃度になる。Sepiapterin 及び BH_4 は PAH の立体構造を回復させる薬理学的シャペロンとして作用することで酵素活性を高め、Phe から Tyr への変換を促す。
出典：（Sawabe 2008, Gersting 2010, Smith 2019b）

Table 2. BH_4 投与無効と報告されている遺伝子型を有する sepiapterin レスポンダーの例

被験者 ID	遺伝子型	タンパク質バリアント	BH_4 投与無効と報告されている遺伝子型のパーセンテージ [a]	パート 1 で測定された血中 Phe 濃度（µmol/L）[b]		
				ベースライン	投与後	投与に伴う低下率（%）
[redacted]	c.754C>T c.1222C>T	p.Arg252Trp p.Arg408Trp	100	771	621.7	19.4
[redacted]	c.754C>T c.1222C>T	p.Arg252Trp p.Arg408Trp	100	978	675.7	30.9
[redacted]	c.781C>T c.842C>T	p.Arg261Ter p.Pro281Leu	100	1450	1223.3	15.6
[redacted]	c.165T>del c.782G>A	p.Phe55LeufsTer6 p.Arg261Gln	100	837.5	484	42.2
[redacted]	c.117C>G c.1066-11G>A	p.Phe39Leu p.Gln355_Tyr356insGlyLeuGln	100	403	100.5	75.1
[redacted]	c.117C>G c.1066-11G>A	p.Phe39Leu p.Gln355_Tyr356insGlyLeuGln	100	589.5	196	66.8
[redacted]	c.117C>G c.1222C>T	p.Phe39Leu p.Arg408Trp	100	710.5	396	44.3
[redacted]	c.194T>C c.1222C>T	p.Ile65Thr p.Arg408Trp	100	565.5	172.3	69.5
[redacted]	c.194T>C c.1222C>T	p.Ile65Thr p.Arg408Trp	100	502	208.3	58.5
[redacted]	c.194T>C c. IVS4+5G>T	p.Ile65Thr -	100	1125	320.3	71.5
[redacted]	c.194T>C c.1315+1G>A	p.Ile65Thr unknown	100	607	297.7	51.0
[redacted]	c.782G>A c.1315+1G>A	p.Arg261Gln unknown	96.7	904	169	81.3

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、ID=識別番号、Phe=フェニルアラニン
[a] （Leuders 2014, BioPKU.org 2024）における報告。
[b] PTC923-MD-003-PKU 試験、一覧表 16.2.4.4、一覧表 16.2.6.1 からのデータ。

1.1.4.2 Sepiapterin の細胞膜透過能は重要組織における細胞内 BH_4 濃度の上昇を促す

Sepiapterin は血液脳関門などの膜を透過し、BH_4 よりも効率的に細胞内に能動輸送される（Ohashi 2011）。これは、BH_2 への速やかな酸化及び細胞内への透過不良のために取込みが妨げられ、細胞内濃度が非常に低くなるサプロプテリンとは対照的である。合成 sepiapterin の経口による補充は、腸吸収、in vivo での安定性、酸化に対する感受性、細胞膜を介した輸送、及び血液脳関門透過能の点で、合成 BH_4 に比べて大きな利点を有する（Sawabe 2004b, Sawabe 2005）。

マウスを用いた試験では、sepiapterin の経口投与後に脳内 BH_4 値の上昇が認められ、sepiapterin の血液脳関門透過能が実証された（社内資料）。健康成人を対象とした第 1 相試験（PKU-001 試験）において、sepiapterin 60 mg/kg 投与により中枢神経（CNS）における BH_4 値が顕著に上昇する一方、既に正常な神経伝達物質代謝物であるホモバニリン酸（HVA）及び 5-ヒドロキシインドール乳酸（5-HIAA）の CNS 内濃度には総合的にほとんど影響がなかったという結果は、この所見を裏付

ける（Smith 2019a）。さらに、ベースライン時に低値であった 1 例では、sepiapterin 投与に伴って脳脊髄液（CSF）中の BH_4、HVA、及び 5-HIAA 濃度が正常化した。

結果として、sepiapterin を投与すると、同等量のサプロプテリンに比べ、肝臓や脳などの重要な組織における細胞内 BH_4 濃度が高まる。これは、BH_4 は PAH バリアントにシャペロンとして作用し、PAH 機能に欠かせない必須補因子であるため重要である。

PAH 活性の低下は、高 Phe 濃度を伴う低チロシン血症を引き起こし、血液脳関門を通過するチロシン輸送がさらに制限され、チロシン及びトリプトファンヒドロキシラーゼ（TPH）系が障害されて、ドパミン及びセロトニンの濃度が低下する（Ashe 2019）。Sepiapterin は、細胞内 BH_4 濃度上昇の誘導を通じ、Phe 代謝並びに一酸化窒素、ドパミン及びセロトニンといった神経伝達物質の産生を有意に改善し、正常化さえする（Sawabe 2008）。

1.1.5 ヒトでの効果

In vitro 試験で有望な所見が得られたことから、PKU に対する新規治療薬としての sepiapterin の可能性を臨床試験で検討した。

健康被験者を対象としたヒト初回投与試験である PKU-001 試験では、用量依存的血漿中 sepiapterin 及び BH_4 上昇が認められ、sepiapterin 投与に伴う血漿中 BH_4 上昇は、同用量のサプロプテリン投与で得られる上昇より大きかった（第 2.7.2 部、2.2.1.1 項）（Smith 2019b）。

これらのデータは、PKU 患者を対象とした sepiapterin のさらなる試験を裏付けるものであった。PKU 患者を対象とした第 2 相直接比較試験（PKU-002 試験）では、クロスオーバー試験デザインを用いて、sepiapterin の 2 経口用量（20 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日）の有効性をサプロプテリンの最大推奨経口用量（20 mg/kg/日）と比較評価した。

本試験のデータから、sepiapterin はサプロプテリンに比べ PKU 患者における血中 Phe 濃度を有意かつ用量依存的に低下させることが示された（4.4.3 項）。また、サプロプテリンの有効性が限定的／認められない集団である cPKU 患者において、sepiapterin は血中 Phe 濃度低下に有効なことが明らかになった（Bratkovic 2022）。

PKU-002 試験の所見は PKU 管理のための sepiapterin のさらなる臨床開発を支持した。第 3 相、プラセボ対照、二重盲検、国際共同試験（PTC923-MD-003-PKU 試験）の結果は、疾患重症度の異なる小児及び成人の広範な PKU 集団において、臨床的に意味のある効果のエビデンスをもたらした（4.4.1 項）。

実施中の第 3 相、長期非盲検試験（PTC923-MD-004-PKU 試験）の中間データは、sepiapterin が少なくとも 36 ヵ月にわたって血中 Phe 濃度を維持しうることを示し、血中 Phe 濃度低下の持続性及び良好な安全性プロファイルの維持を確認した（4.4.2 項）。また、sepiapterin は目標治療範囲内の血中 Phe 濃度を維持しながらの食事性 Phe 摂取量の増加を可能にし、sepiapterin によって PKU 患者が遵守しなければならない厳格な低 Phe 食の緩和が見込めることを示した。

1.2 Sepiapterin の臨床開発の概要

Sepiapterin 臨床開発プログラムには、健康被験者並びに PKU、原発性 BH_4 欠損症（PBD）、及び糖尿病性胃不全麻痺（GAS）の患者を対象とした試験が含まれる（Table 3）。全体で PKU を有する 336 例が、臨床試験において sepiapterin の投与を受けている。

Table 3. 全臨床試験一覧表

集団	試験番号 国 公表文献	試験のフェーズ／種類	投与レジメン	N
PKU	PKU-002 （評価資料） オーストラリア、ジョージア （Bratkovic 2022）	第 2 相：無作為化、ダブルクロスオーバー、非盲検、実薬対照（18 歳以上）	7 日間の sepiapterin 60 mg/kg、sepiapterin 20 mg/kg、サプロプテリン 20 mg/kg/日	24
	PTC923-MD-003-PKU （評価資料） 国際共同試験	第 3 相：多施設共同、2 パート、二重盲検、pbo 対照、無作為化 パート 1：14 日間の非盲検下 sepiapterin 反応性評価（全年齢） パート 2：6 週間の sepiapterin 又は pbo への無作為割付け（1：1）（2 歳以上）	パート 1：0 ヵ月齢以上 6 ヵ月齢未満の被験者に sepiapterin 7.5 mg/kg/日、6 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満の被験者に 15 mg/kg、12 ヵ月齢以上 2 歳未満の被験者に 30 mg/kg/日、2 歳以上の被験者に 60 mg/kg/日 パート 2：sepiapterin：Week 1～2 に 20 mg/kg/日、Week 3～4 に 40 mg/kg/日、Week 5～6 に 60 mg/kg/日又は pbo	157
	PTC923-MD-004-PKU[a] （評価資料） 国際共同試験	第 3 相：非盲検、長期継続投与、安全性、有効性、QOL（全年齢）	0 ヵ月齢以上 6 ヵ月齢未満の被験者に sepiapterin 7.5 mg/kg/日、6 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満の被験者に 15 mg/kg/日、12 ヵ月齢以上 2 歳未満の被験者に 30 mg/kg/日、2 歳以上の被験者に 60 mg/kg/日	223[a]
	PTC923-MD-301-PKU （実施中）	PKU 患者を対象とし sepiapterin をサプロプテリンと比較する無作為化、クロスオーバー、非盲検、実薬対照試験	パート 1（反応性評価） すべての被験者に sepiapterin 60 mg/kg を 14 日間投与した後、14～21 日間のウォッシュアウト期間をおいた。 パート 2（クロスオーバー期間） 適格被験者を 2 つの投与順序の一方に無作為に割り付けた。 Sepiapterin 60 mg/kg の 4 週間投与後にサプロプテリン 20 mg/kg の 4 週間投与 サプロプテリン 20 mg/kg の 4 週間投与後に sepiapterin 60 mg/kg の 4 週間投与 各投与期間の後に 14 日間（+3 日間の許容期間）のウォッシュアウト期間をおいた。	32[b]
	PTC923-401 （実施中） 国際共同試験	第 3b 相、非盲検、神経認知アウトカム、長期（12 歳未満）	0 ヵ月齢以上 6 ヵ月齢未満の被験者に sepiapterin 7.5 mg/kg/日、6 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満の被験者に 15 mg/kg/日、12 ヵ月齢以上 2 歳未満の被験者に 30 mg/kg/日、2 歳以上の被験者に 60 mg/kg/日	56[b]
健康被験者	PKU-001 （参考資料） オーストラリア （Smith 2019b, Smith 2019a）	第 1 相：単回（パート A）及び反復（パート B）用量漸増、PK、PD、食事の影響	パート A：Sepiapterin 2.5、7.5、20、40 若しくは 80 mg/kg、サプロプテリン 100 mg 錠又は pbo の単回投与 食後及び空腹時の sepiapterin 10 mg/kg 単回経口投与 パート B：sepiapterin 5、20 若しくは 60 mg/kg/日又は pbo の 1 日 1 回 7 日間経口投与	83

集団	試験番号 国 公表文献	試験のフェーズ／種類	投与レジメン	N
	PTC923-MD-005-HV （参考資料） オーストラリア （Gao 2024）	第 1 相：相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、安全性及び忍容性、並びに嗜好性	パート A：第 1/2 相試験用製剤：20 mg/kg 及び 60 mg/kg 第 3 相試験用製剤：20 mg/kg 及び 60 mg/kg パート B：第 3 相試験用製剤：20 mg/kg（空腹時及び高脂肪食摂食後）、60 mg/kg（空腹時及び高脂肪食摂食後）	32
	PTC923-MD-007-HV （評価資料） UK （Gao 2024）	第 1 相：単回投与、PK、忍容性、食事の影響、エスノブリッジング（日本人 vs 非日本人）	コホート 1、4：日本人及び非日本人：sepiapterin 20 mg/kg 単回投与（食後） コホート 2、5：非日本人：sepiapterin 40 mg/kg 単回投与（食後）、日本人：2 回の sepiapterin 40 mg/kg 単回経口投与（食後 1 回、空腹時 1 回） コホート 3：日本人及び非日本人：sepiapterin 60 mg/kg 単回経口投与（食後）	60
	PTC923-MD-008-HV （参考資料） US	第 1 相：単回投与 AME（18 歳以上）	^{14}C-sepiapterin 約 100 µCi を含む sepiapterin 4,000 mg の単回投与	8
	PTC923-DDI-101-HV （参考資料） US	第 1 相：DDI、BCRP に対する sepiapterin の影響	第 1 期：sepiapterin 20 mg/kg 単回投与 第 2 期：クルクミン 2 g+sepiapterin 20 mg/kg 単回投与 第 3 期：ロスバスタチン 10 mg 単回投与 第 4 期：ロスバスタチン 10 mg+sepiapterin 60 mg/kg 単回投与	29
	PTC923-TQT-102-HV （評価資料） US	第 1 相：濃度-QTc	第 1 期：sepiapterin 60 mg/kg 単回投与 第 2 期：sepiapterin 120 mg/kg 単回投与 第 3 期：モキシフロキサシン 400 mg 単回投与 第 4 期：プラセボ単回投与	32[c]
PBD	PBD-001 （参考資料） US	第 1/2 相：安全性、PK、予備的有効性	コホート 1：sepiapterin 2.5 mg/kg/日を 1 日 2 回 7 日間経口投与後、3（±1）日間のウォッシュアウト期間をおき、sepiapterin 10 mg/kg/日を 1 日 2 回 7 日間経口投与 コホート 2：sepiapterin 5 mg/kg/日を 1 日 2 回 7 日間経口投与後、3（±1）日間のウォッシュアウト期間をおき、sepiapterin 20 mg/kg/日を 1 日 2 回 7 日間経口投与	8
GAS	GAS-001 （参考資料） US	第 2 相：有効性、安全性	Sepiapterin 20 mg/kg/日（10 mg/kg 1 日 2 回）又は pbo を 14 日間	21

略語：AME=吸収、代謝及び排泄、BCRP=乳癌耐性タンパク質、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、DDI=薬物相互作用、GAS=糖尿病性胃不全麻痺、N=被験者数、No.=番号、PBD=原発性 BH_4 欠損症、pbo=プラセボ、PD=薬力学、PK=薬物動態、PKU=フェニルケトン尿症、QOL=生活の質、UK=英国、US=米国

[a] PTC923-MD-004-PKU 試験は実施中である。2025 年 2 月 4 日の安全性データカットオフ日時点で、223 例が組み入れられている。

[b] 目標組入れ被験者数。申請時点で試験は実施中である。

[c] 32 例がプラセボ投与を、31 例が sepiapterin 60 mg 及び 120 mg 並びにモキシフロキサシン 400 mg 投与を受けた。

1.2.1 PKU 患者を対象として実施した臨床試験

PKU-002 試験（完了）は、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、実薬対照試験であった。本試験は、PKU 被験者を対象に実施された sepiapterin の最初の試験であり、血中 Phe 濃度低下を指標として、sepiapterin 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 sepiapterin の有効性をサプロプテリンと直接比較した。Sepiapterin 60 mg/kg/日の 7 日間投与により、血中 Phe 濃度がサプロプテリン 20 mg/kg/日に比べて統計学的に大きく低下した（p=0.0098）。試験デザインの追加情報を 4.2.3 項に示す。

PTC923-MD-003-PKU 試験（完了）は、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、無作為化試験であった。本試験では、血中 Phe 濃度低下を指標として、sepiapterin 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、sepiapterin 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 Phe 濃度低下が認められ（全体集団：-62% vs +1.4%、cPKU 集団：-69% vs +3%）、被験者の 22%が血中 Phe 濃度正常化を達成した。試験デザインの追加情報を 4.2.1 項に示す。

PTC923-MD-004-PKU 試験（実施中）は、PKU 被験者を対象に sepiapterin の長期安全性及び食事性 Phe 耐性への影響を評価する第 3 相、多施設共同、非盲検試験であり、現在実施中である。

適格基準は以下のとおりである。

- 先行試験を完了した被験者：PTC Therapeutics が実施した先行第 3 相試験を完了した被験者

特定の治験実施医療機関（日本を含む）でのみ、以下の被験者を組入れ可としている。

- 先行試験に参加していないコントロール良好な被験者：先行試験に参加しておらず、試験登録時に血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 未満の被験者
- 先行試験に参加していないコントロール不良な被験者：先行試験に参加しておらず、試験登録時に血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以上の被験者

本試験は、血中 Phe 濃度低下を示すエビデンスをもたらし、被験者の 47.4%が Week 20 までに年齢調整 RDA に到達でき、それが Week 26 まで維持されることを明らかにした。

1.3 医薬品の臨床試験の実施に関する基準との一致及び規制状況

1.3.1 医薬品の臨床試験の実施に関する基準との一致

Sepiapterin のすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従い、医薬品規制調和国際会議（ICH）の GCP ガイドラインを遵守して実施された。すべての試験を対象に、PTC 担当者又はその被指名人が治験実施計画書及びそこに記載されている手順の遵守についての綿密なモニタリングを実施した。

これまでに sepiapterin の臨床試験で盲検を解除された被験者はいない。

1.3.2 規制状況

現在、いずれの国においても sepiapterin の販売承認は得られていない。

Sepiapterin 開発プログラムは、複数の国及び地域において規制当局への申請条件を満たすようにデザインされた。PTC は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言時に PMDA から sepiapterin 開発プログラムに関する助言を受けた。PKU に対する sepiapterin の開発についての PMDA 対面助言の概要を Table 4 に示す。

Table 4. PMDA とのやり取り

日付	相談区分及び番号	結果
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]相談（オーファン以外）[redacted]	[redacted]
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]相談（オーファン以外）[redacted]	[redacted]
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]相談（オーファン以外）[redacted]	[redacted]
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]相談（オーファン）[redacted]	[redacted]

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 異なる製剤の概要

健康被験者を対象とした第 1 相臨床試験（PKU-001 試験、PBD-001 試験、GAS-001 試験及び PTC923-MD-005-HV 試験）及び PKU を対象とした最初の第 2 相試験（PKU-002 試験）では、sepiapterin の第 1/2 相試験用製剤を使用した（第 2.7.1 部、1.2.1 項）。第 2 相試験の結果及び確認された用量範囲に基づき、加工性、安定性及び嗜好性を確保するため、第 3 相試験用の製剤を開発した。

Sepiapterin の第 3 相試験用製剤である sepiapterin 顆粒は、PKU 患者を対象とした第 3 相試験（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験）で使用された、市販予定製剤である。Sepiapterin は、ヒートシールされたアルミニウム製分包袋に入った黄色～橙色の顆粒として提供される。体重に応じた投与を容易にするため、2 種類の含量（250 mg 及び 1,000 mg）の市販を予定している。Sepiapterin は、投与前に水、リンゴジュース又は少量の柔らかい食品（アップルソース又はジャムなど）と混和する。

Sepiapterin の臨床試験で使用した第 1/2 相試験用製剤及び第 3 相試験用製剤の組成を、第 2.7.1 部のそれぞれ表 2 及び表 3 に示す。

2.2 In vitro 溶出

臨床試験で使用した 2 種類の製剤（第 1/2 相試験用及び第 3 相試験用製剤）は、類似した溶出プロファイルを示した（第 2.7.1 部、2.1 項）。

2.3 バイオアベイラビリティ

20 mg/kg 用量で投与した sepiapterin の第 1/2 相試験用製剤及び第 3 相試験用製剤は、生物学的に同等であった（PTC923-MD-005-HV 試験；第 2.7.1 部、2.2.1.4 項）。血中の主要活性成分 BH_4 の主要薬物動態（PK）パラメータ［C_{max}、0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（外挿）（$AUC_{0\text{-}inf}$）］の 90% CI は、sepiapterin 20 mg/kg 用量で 80%～125%の no effect 範囲内であり、60 mg/kg 用量では 90% CI の下限が 80%をわずかに下回った（範囲：73.49%～75.52%）。

吸収速度及び消失速度に両製剤間で明らかな差は認められなかった。主要 PK パラメータの被験者間変動は 2 製剤間で同程度であった。

母集団 PK モデルから、PKU 患者における吸収／生体内変換割合は健康被験者に比べて 30%低いと推定された（第 2.7.2 部、3.3.2.1 項）。

2.4 食事の影響

Sepiapterin は 1 日 1 回食後に経口投与する。

健康被験者で収集された第 1/2 相試験用製剤（PKU-001 試験）及び第 3 相試験用製剤（PTC923-MD-005-HV 試験）の両方の臨床データにより、食後の sepiapterin 投与で sepiapterin 及び BH_4 の曝露量が増加することが明らかになった。高脂肪食摂食後には曝露量がより大きく増加した。

低脂肪食摂食後の sepiapterin（20～60 mg/kg）投与では、空腹時投与に比べ、BH_4 の C_{max} が 1.69～1.72 倍に上昇し、$AUC_{0\text{-}24h}$ が 1.62～1.73 倍に増加した（PTC923-MD-005-HV 試験；第 2.7.1 部、2.3.2 項）。高脂肪・高カロリー食摂食後の sepiapterin 投与では、空腹時投与に比べ、BH_4 の C_{max} が 2.21～2.26 倍に上昇し、$AUC_{0\text{-}24h}$ が 2.51～2.84 倍に増加した。

日本人健康被験者においても、同様な食事の影響が認められた（PTC923-MD-007-HV 試験）。低脂肪食摂食後の sepiapterin 40 mg/kg 投与では、空腹時投与に比べ、BH_4 曝露量［C_{max} 及び 0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC）］が 1.7 倍に増加した（第 2.7.1 部、2.3.3 項）。

最終的な母集団 PK モデルでは、高脂肪食摂取後の経口 sepiapterin の吸収／生体内変換割合が低脂肪食と比較して 1.47 倍に高まり、空腹時には低脂肪食と比較して 0.41 倍低いことが予測された（第 2.7.2 部、3.5.3 項）。

ピボタルな第 3 相試験である PTC923-MD-003-PKU 試験では、sepiapterin を食後に投与した。実施中の長期非盲検試験である PTC923-MD-004-PKU 試験では、すべての用量を食後に投与している。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 臨床薬物動態に関する概括評価

臨床薬理試験の包括的プログラムを実施し、sepiapterin の PK 並びに吸収、分布、代謝及び排泄を評価した。

Sepiapterin は経口投与後速やかに吸収され（最高血漿中濃度到達は投与後約 1～3 時間）、急速かつ広範に BH_4 に変換される。血漿中 sepiapterin 濃度は通常、BH_4 の 1%又は 2%未満で、投与後 12 時間までに定量下限（LLOQ、0.75 ng/mL）未満に低下する。

Sepiapterin 投与後の BH_4 の主要な PK 特性は以下のとおりである。

- BH_4 の曝露量の増加は、20 mg/kg を超える用量で用量比例性を下回る。
- 60 mg/kg までの反復連日投与後に BH_4 の蓄積はない。
- 低脂肪食及び高脂肪食を問わず、食後の sepiapterin 投与により BH_4 曝露量は増加する。

3.1.1 Sepiapterin の一般的な薬物動態特性

Sepiapterin 及び BH_4 の in vitro でのヒト血漿タンパク結合率は比較的低かった（第 2.7.2 部、2.1.3 項）。0.1%ジチオスレイトール（DTT）で安定化したときの sepiapterin のヒト血漿タンパク結合率（%）幾何平均値は 0.1、1 及び 10 µM で 15.4%であり、0.5% β-メルカプトエタノールで安定化したときの BH_4 の血漿タンパク結合率（%）平均値は 2、5 及び 15 µM でそれぞれ 41.3%、33.0%及び 24.1%であった。

安定化剤 β-メルカプトエタノール又は DTT の存在が血漿タンパク結合に及ぼす影響は不明であるが、これらの結果は sepiapterin 及び BH_4 はいずれもヒト血漿中では非結合型として多く存在することを示す。

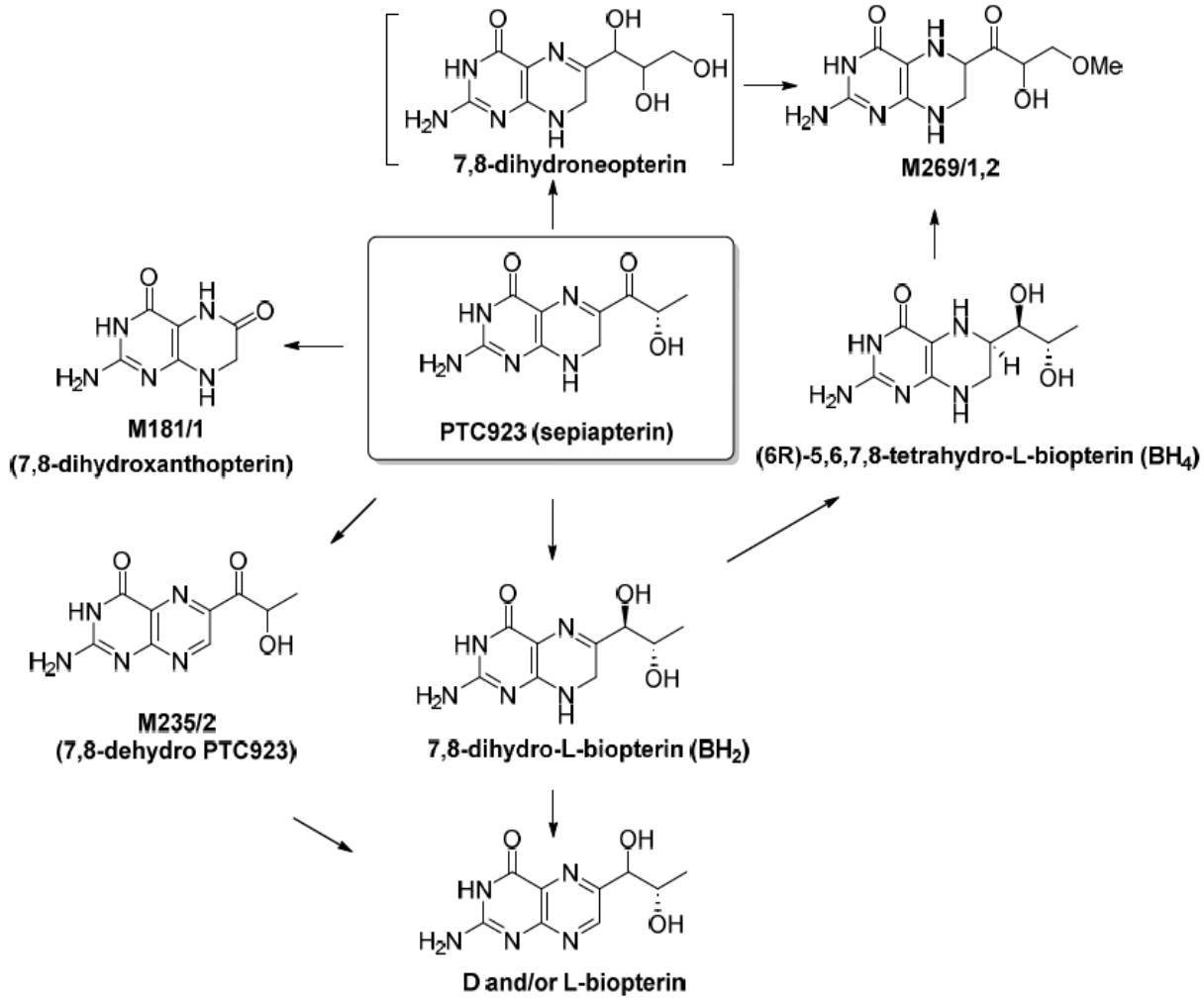
血漿中の sepiapterin は急速に BH_4 に代謝され、BH_4 濃度は sepiapterin 経口投与後（食後及び空腹時を問わない）約 4 時間で最高値に達する。BH_4 の C_{max} 及び AUC（$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）はどちらも 5～20 mg/kg の用量範囲でほぼ用量比例的に上昇／増加し、20 mg/kg を超える用量での上昇／増加は用量比例性を下回る。60 mg/kg までの用量の sepiapterin 反復投与で、BH_4 の蓄積はない。

Sepiapterin は、in vivo で主にプテリンのサルベージ経路において sepiapterin 還元酵素（SR）／カルボニル還元酵素（CR）及びジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）を介した 2 段階の還元により、急速に BH_4 に変換される（Figure 4）（Werner 2011）。経口投与後の血漿中 sepiapterin 濃度は無視できる程度であり（60 mg/kg/日の 7 日間反復投与後のヒトにおける C_{max} は約 3～5 ng/mL）、一般に BH_4 の C_{max} の 2%未満である。外因性 sepiapterin から形成される BH_4 は、内因性 BH_4 と同様に触媒性芳香族アミノ酸水酸化の間に酸化され、その間に PAH、チロシンヒドロキシラーゼ（TH）、TPH、アルキルグリセロールモノオキシゲナーゼ（AGMO）及び一酸化窒素合成酵素（NOS）の補酵素として働く。この過程で形成される BH_4-4α-カルビノールアミン（BH_4-4α-carbinolamine）などの一部の代謝物は、プテリン-4α-カルビノールアミン脱水酵素（PCD）及びジヒドロプテリジン還元酵素（DHPR）による仲介で再利用されて BH_4 が再生される。さらに、BH_2、キサントプテリン、イソキ

サントプテリン、7,8-ジヒドロキサントプテリン（XH_2）、ルマジン及び他のプテリジン誘導体などの代謝物も報告されている（Nichol 1985, Sawabe 2008, Rasmussen 2022）。

Sepiapterin とヒト肝臓 S9 画分及び腎臓 S9 画分とのインキュベート後に同様の代謝経路が認められ（PTC923-2023-081 試験；第 2.7.2 部、2.1.5.2 項）、代謝物 BH_4、BH_2、D/L-ビオプテリン、XH_2、M269/1,2 及び M235/2 が検出された（Figure 4）。

Figure 4. ラット、ミニブタ、サル及びヒトの肝臓 S9 画分及び腎臓 S9 画分において推定される sepiapterin の主要な代謝経路



略語：BH_2=ジヒドロビオプテリン、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、PTC923=sepiapterin
出典：PTC923-2023-081 試験報告書、図 S-1

Sepiapterin の代謝は体内の様々な組織で起こり、中でも肝臓、腎臓、腸、副腎及び脳に酵素が多く存在し、酵素活性も高い（http://www.proteinatlas.org）（Hoshiga 1993）。

健康被験者を対象とした吸収、代謝及び排泄（AME）試験において、経口投与された[^{14}C]-sepiapterin は広範に代謝されて主に便中に排泄され（26.18%）、尿中排泄率は低かった（6.71%）。放射能の大部分は投与後 48 時間以内に排泄された。放射能の総回収率は比較的低かったが、便及び尿の排泄物を合わせたデータは、回収可能な放射能の大部分が 240 時間までに排泄されることを示唆した（第 2.7.2 部、2.2.1.3 項）。ヒト腸内細菌叢において 100 µM の[^{14}C]-sepiapterin を嫌気的に 48

時間インキュベートした後、試験系に残存した放射能は 54.5%であり、揮発性代謝物の生成が示された（第 2.7.2 部、2.1.5.1 項）。ヒト AME 試験で総回収率が低かったのは、ヒト腸内で揮発性代謝物が生成されたためと考えられる。[^{14}C]-sepiapterin 由来の総放射能の腎クリアランスは 1.536 L/h（25.6 mL/min）である。

3.1.2 特別な被験者群又は患者群における薬物動態

3.1.2.1 PKU 患者及び sepiapterin の薬物動態

同じ 60 mg/kg/日用量の sepiapterin 投与では、PKU 患者における BH_4 の C_{max} 及び AUC 値が健康被験者に比べて低かった。

母集団 PK モデルに基づくと、吸収の持続時間は PKU 患者と比較して健康な被験者で約 15%短いことが示された（第 2.7.2 部、3.5.3 項）。モデルでは、健康な被験者のベースライン BH_4 が PKU 患者と比較して 72.8%低いと予測された。

3.1.2.2 年齢が sepiapterin の薬物動態に及ぼす影響

PTC923-MD-004-PKU 試験のデータ及び最終的な母集団 PK モデルでのシュミレーション（PTC923-2024-115）によると、2 歳未満の患者における BH_4 曝露量は 2 歳以上の患者に比べて少ないことが示された（第 2.7.2 部、3.3.2.2 項）。

最終的な BH_4 の母集団 PK モデルでは、年齢の影響は含まれなかったが、体重が見かけの全身クリアランス（CL/F）および見かけの中央分布容積（Vc/F）の共変量として特定された（第 2.7.2 部、3.5.3 項）。

臨床試験において、65 歳以上の患者における sepiapterin の安全性及び有効性は確立されていないため、高齢患者への処方時には注意が必要である。

3.1.2.3 アジア人又は日本人であることが sepiapterin の薬物動態に及ぼす影響

日本人 PKU 患者に対する用量調節は不要である（Gao 2024）。日本人被験者及び非日本人被験者で BH_4 曝露量、被験者間変動及び用量比例性に臨床的に意味のある差はなかった（第 2.7.2 部、3.3.2.3 項）。

アジア人であることが相対的な吸収/生体内変換の割合（Frel）に及ぼす影響は統計的に有意であり、最終的な BH_4 の母集団 PK モデルに含めた（第 2.7.2 部、3.5.3 項）。アジア人の被験者では Frel が 1.39 倍高いことが示された。

3.1.2.4 性別が sepiapterin の薬物動態に及ぼす潜在的影響

母集団 PK モデリングを通じて性別の潜在的影響を探索した（第 2.7.2 部、3.5.3 項）。性別は重要な共変量とされ、女性被験者では男性被験者と比較して吸収の持続時間が 1.15 倍長いことが示された。しかし、この吸収持続時間の差は C_{max} および AUC に影響を与えなかった。シミュレーション結果は、男女間の変動が 0.80 から 1.25 の範囲内であることを示した。そのため、性別は BH_4 の定常状態の曝露に影響を与えないことが確認された。

3.1.2.5 腎機能障害又は肝機能障害が sepiapterin の薬物動態に及ぼす影響

腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を対象とした sepiapterin の試験は実施中である。Sepiapterin 及び BH_4 の PK は、中等度の肝機能障害及び腎機能障害の影響を受けないと予想される。Sepiapterin は速やかに吸収され、主に SR（CR による補助が予想される）及び DHFR によって仲介される 2 段階プロセスを経て BH_4 に変換される。BH_4 の代謝は非酵素的に起こる可能性もあれば、芳香族アミノ酸ヒドロキシラーゼ（PAH、TH 及び NOS）、XO、PCD 及び DHPR などの酵素によって仲介される可能性もある。

これらの酵素は様々な組織に広く分布する。さらに、腎クリアランスを介した排泄率は非常に低い（6.71%）。成人男性に 4,000 mg を単回投与したときの[^{14}C]-sepiapterin 及び代謝物由来の総放射能の腎クリアランスは 1.536 L/h（25.6 mL/min）であり、中等度の腎機能障害を有する患者の GFR 下限を下回った。腎機能障害又は肝機能障害を有する患者への処方時には注意が必要である。

腎機能及び肝機能バイオマーカー［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、アルブミン、ビリルビン、血中尿素窒素（BUN）、血清クレアチニン及び推算糸球体濾過量（eGFR）］は、BH_4 の母集団 PK モデル構築中に評価した（第 2.7.2 部、3.5.3 項）。血清アルブミンはクリアランスに対する重要な共変量に含めたが、シミュレーション結果では、血清アルブミンが BH_4 の定常状態の曝露に影響を与えないことが示された。他に重要な影響は見られず、最終的な母集団 PK モデルでは、他の腎または肝のバイオマーカーを共変量に含めなかった。

3.1.2.6 授乳及び sepiapterin

ヒト母乳中への sepiapterin の移行を評価したデータは不十分であり、母乳分泌への影響に関するデータはない。母親の sepiapterin に対する臨床的ニーズ並びに授乳される乳幼児及び母体の基礎疾患に sepiapterin が与えうるすべての悪影響に加え、授乳がもたらす発育的及び健康的ベネフィットも考慮すること。

3.1.3 薬物相互作用

薬物相互作用試験は、sepiapterin 及び循環中の主要活性成分 BH_4 が in vivo で CYP450 酵素の阻害剤もしくは誘導剤又はトランスポーターの阻害剤として薬物相互作用を仲介する可能性の低いことを示している（第 2.7.2 部、3.3.3.1 項）。

Sepiapterin 経口投与後の変換／BH_4 の生成は、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 trimetrexate などの阻害剤による DHFR 阻害の影響を受ける可能性がある。そうした影響を検討する特別な試験は実施していない。Sepiapterin とこうした薬剤との併用時には注意することが推奨される。これらの薬剤は sepiapterin から BH_4 への酵素変換を阻害する可能性があるため、より頻回な血中 Phe 濃度モニタリングが必要と考えられる。

SR と CR の両方が sepiapterin の BH_2 への変換に関与するため、SR 又は CR の阻害により、本経路にあるその他の酵素からの代償により BH_4 生成が著しい影響を受けることは予想されない。In vitro データに基づくと、sepiapterin は検討した条件下で排出トランスポーターである MDR1 の基質

ではなく、取り込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、多剤排出輸送体（MATE）1、MATE2-K、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、及び受動拡散型ヌクレオシドトランスポーター（ENT）1 の基質でもなかった（第 2.7.2 部、3.2.1 項）。Sepiapterin は検討した最高濃度（3,000 μM）で ENT2 の基質であったが、in vitro 試験によって 100 μM［臨床用量 60 mg/kg における臨床 sepiapterin C_{max} 2.82 ng/mL（11.9 nM に相当）の約 8,400 倍］までの濃度で ENT2 による sepiapterin の取り込みのないことが確認された。したがって、最大臨床用量 60 mg/kg の sepiapterin は ENT2 の基質ではない。

Sepiapterin は、排出トランスポーターである MDR1 及び胆汁酸塩排出ポンプ、並びに取り込みトランスポーターである MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 を阻害しなかった（第 2.7.2 部、3.2.1 項）。Sepiapterin は OATP1B1 の弱い阻害剤であった（第 2.7.2 部、3.2.1 項）。

In vitro データによると、BH_4 は BCRP 及び MDR1 の基質であり、阻害剤であった（第 2.7.2 部、3.2.2 項）。BH_4 は検討した最高濃度においてのみ取り込みトランスポーターMATE2-K の基質であり、取り込みトランスポーターMATE1、OAT1、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 の基質である可能性は低いと考えられた。BH_4 は安定化剤 0.1% DTT の存在下で取り込みトランスポーターENT1、ENT2 及び OAT3 の基質ではなかった。BH_4 は排出トランスポーターBSEP 並びに取り込みトランスポーターENT1、ENT2、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害しなかった。BH_4 は OCT1 及び OCT2 に対して弱い阻害作用を示した。

Sepiapterin 及び BH_4 は、in vitro でいずれも排出トランスポーター乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質であり、阻害剤であった。健康成人被験者を対象とする PTC923-DDI-101-HV 試験において、sepiapterin 及び BH_4 が BCRP を介した薬物相互作用を受ける又は与える可能性を検討した（第 2.7.2 部、2.2.2.1 項）。

- 健康成人に BCRP 阻害剤であるクルクミンを sepiapterin と同時に経口投与したところ、BH_4 の AUC 及び C_{max} の平均値は単独投与後に比べてわずかに（約 20%～24%）上昇した。この上昇は臨床的に意味のない程度であり、sepiapterin の用量調節は不要である。
- Sepiapterin と BCRP 基質であるロスバスタチンの併用経口投与は、ロスバスタチンの曝露量に影響を及ぼさなかった。

3.1.4 母集団薬物動態

健康被験者を対象とした PKU-001 試験の臨床データに基づき、前向き母集団 PK モデル（PTC923-2021-008）を構築した。第 3 相 PTC923-MD-003-PKU 試験に組み入れる PKU 小児患者に対する用量を設定するため、PBD-001 試験の PBD 患者の臨床データを用いてこのモデルの外部検証を行った（第 2.7.2 部、3.5.1 項）。このシミュレーションに基づくと、第 3 相 PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験の 0～6 ヵ月齢未満、6～12 ヵ月齢未満、12 ヵ月齢～2 歳未満及び 2 歳以上の PKU 患者に対する推奨用量は、それぞれ 7.5、15、30 及び 60 mg/kg であった。

健康成人被験者を対象とした第 1 相試験 4 試験（PKU-001 試験、PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験及び PTC923-TQT-102-HV 試験）並びに小児及び成人の PKU 患者を対象とした第 3 相試験 2 試験［PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験（データカットオフ日 2024 年 6 月 30 日）］で得られたデータを追加して母集団 PK モデルを更新し、sepiapterin 及び BH_4 の PK を定量的に記述するとともに、関連する共変量が曝露量に及ぼす潜在的な影響を評価した（第 2.7.2 部、3.5.3 項）。

母集団 PK の所見は以下のとおりであった。

- 高脂肪食摂取後の経口 sepiapterin の吸収／生体内変換割合は低脂肪食と比較して 1.47 倍高く、空腹時は低脂肪食に比べて 0.41 倍低い。吸収／生体内変換割合は用量の増加に伴って低下し、アジア人は非アジア人と比べて 1.39 倍高いと推定された。
- 吸収の持続時間は、高脂肪食では低脂肪食と比較して 1.32 倍長くなり、空腹時では低脂肪食と比較して 24.6%短くなる。女性被験者では男性被験者と比較して吸収の持続時間が 1.15 倍長く、健康な被験者では PKU 患者と比較して 15%速くなる。
- 最終的なモデルには、体重が分布容積（Vc/F）及びクリアランス（CL/F）に及ぼす影響が残った。
- CL/F、年齢、並びに肝及び腎機能のマーカー（ALT、AST、ALP、アルブミン、ビリルビン、BUN 及び eGFR）の個々の変量効果間に傾向は認められなかったことから、BH_4 の消失は肝及び／又は腎機能の変化に影響されず、年齢に依存しないことが示唆された。血清アルブミンはクリアランスに対する重要な共変量に含まれたが、シミュレーション結果では、血清アルブミンが BH_4 の定常状態の曝露に影響を与えないことが示された。他に重要な影響は見られず、最終的な母集団 PK モデルでは、他の腎または肝のバイオマーカーを共変量に含まれなかった。
- 性別と血清アルブミンは最終的なモデルの中でどちらも重要な共変量とされたが、後のシミュレーションのトルネードプロットでは、変動が 0.80 から 1.25 の範囲内であることが示された。したがって、それらは BH_4 の定常状態の曝露に影響を与えない。
- 製剤（sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤か sepiapterin 第 3 相試験用製剤か）は有意な共変量でなく、最終的な母集団 PK モデルには残らなかった。
- 疾患状態（健康被験者対 PKU 患者）を除いて、最終モデルで保持された共変量のいずれも最小観測濃度（C_{min}）に影響を与えない。
- 仮想集団を用いたシミュレーションでは、現在の年齢層別および体重調整された投与量で、2 歳未満の PKU 患者において BH_4 の曝露が低いことが示された。Sepiapterin の固定用量 60 mg/kg で、若年の PKU 患者に対して BH_4 の曝露が低いことが予測された。これは、クリアランスに対する体重のアロメトリック指数が 0.75 であることに起因し、用量は体重に基づいて 1.0 の係数で調整されたためである。

3.2 臨床薬力学に関する概括評価

血中 Phe 濃度は、PKU 治療薬の開発において臨床転帰を予測する薬力学的（PD）バイオマーカーである（Levy 2007a, Waisbren 2007, Harding 2018, Thomas 2018）。血中 Phe 濃度は、PKU 被験者を対象としたピボタル、無作為化、比較対照、第 3 相試験（PTC923-MD-003-PKU 試験）及び第 2 相、非盲検、実薬対照、概念実証試験（PKU-002 試験）において、臨床的有効性の代替主要評価項目であった。Sepiapterin 投与により血中 Phe 濃度が有意に低下したことを示すデータを有効性の概括評価（4.4 項）に示す。

PBD 被験者を対象とした第 1/2 相試験（PBD-001 試験）では、7 日間の sepiapterin 投与に伴って血中 Phe 濃度が有意に低下した（3.2.1 項）。さらに、健康被験者を対象に安全性及び忍容性、PK、並びに PD を検討する第 1 相試験（PKU-001 試験）では、CSF 中の BH_2 及び BH_4 の増加が認められた（3.2.2 項）。

BH_4 濃度の上昇及び PAH 活性を回復させるシャペロン作用を介した sepiapterin の血中 Phe 濃度低下効果を考慮し、PTC923-MD-003-PKU 試験では血中 Tyr 濃度及び Phe：Tyr 比の変化量を sepiapterin の有効性の探索的評価項目とした（3.2.3 項）。

3.2.1 PBD 被験者における血中 Phe 濃度

PBD 被験者（PBD-001 試験）に、sepiapterin 2.5、5、10 又は 20 mg/kg/日を 7 日間投与した［PBD-001 試験総括報告書（CSR）、9.1 項）。血中 Phe 濃度は、sepiapterin 初回投与後、速やかに低下した。血中 Phe 濃度は、初回投与後 8 時間までに基準値（120 µmol/L 未満）に低下し、投与期間（Day 7）を通じて維持された（PBD-001 試験 CSR、表 7）。ベースラインと比較した Day 7 の平均血中 Phe 濃度の低下度は 66.9%（10 mg/kg）～96.0%（5 mg/kg）であり、実際の減少量は 622 µmol/L（10 mg/kg）～1,428 µmol/L（5 mg/kg）であった（PBD-001 試験 CSR、表 7）。血中 Phe 濃度のベースラインからの相対変化量は、すべての sepiapterin 投与群で統計学的に有意であった（PBD-001 試験 CSR、11.6.7 項）。

3.2.2 神経学的バイオマーカー

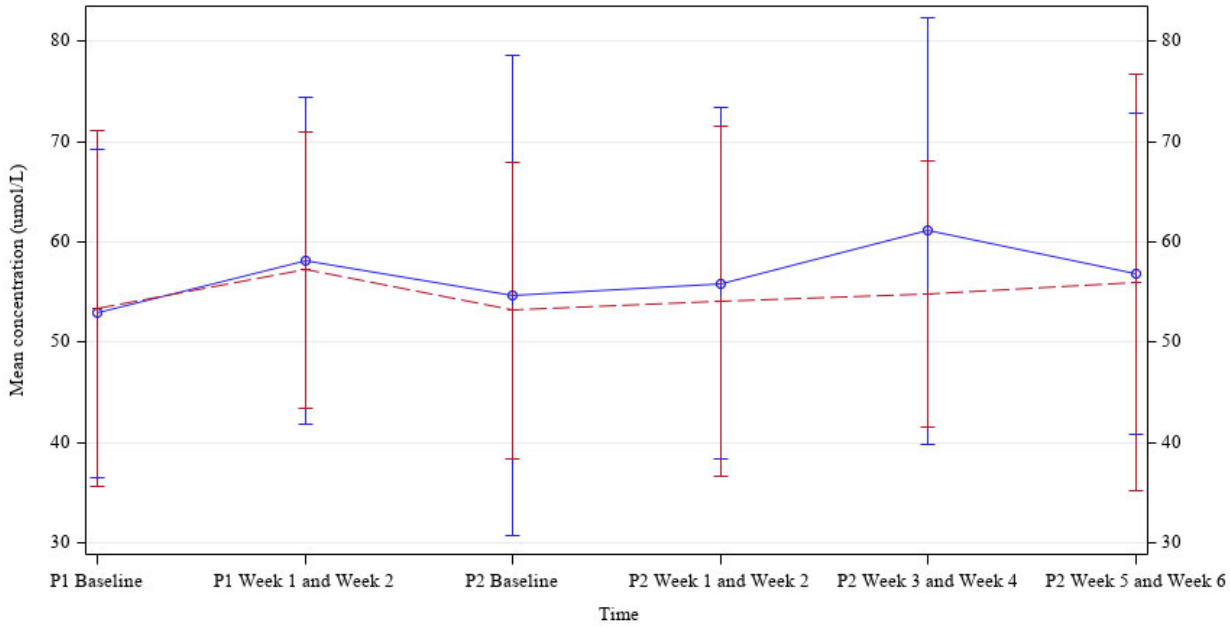
PKU-001 試験において、健康被験者に sepiapterin 60 mg/kg/日を 7 日間反復投与し、CSF 中の神経学的バイオマーカー（sepiapterin、BH_4、BH_2、HVA 及び 5-HIAA）を評価した。Day 1 及び Day 7 の CSF 中に sepiapterin は検出されなかった（PKU-001 試験 CSR、11.5.2 項）。CSF 中の BH_4 及び BH_2 に顕著な変化が認められた。Sepiapterin 60 mg/kg/日 7 日間投与により、BH_4 及び BH_2 がベースラインからそれぞれ 1.94 倍及び 3.68 倍に増加した。バイオマーカーであるセロトニン代謝物 5-HIAA 及びドパミン代謝物 HVA の平均値にはほとんど影響がなかった（投与前 vs 投与後）。

3.2.3 PKU 被験者における血中 Tyr 濃度

チロシン経路において、BH_4 は PAH による Phe から Tyr への変換に必須の補因子である。BH_4 濃度の上昇及び PAH 活性を回復させるシャペロン作用を介した sepiapterin の血中 Phe 濃度低下効果を考慮し、PTC923-MD-003-PKU 試験では血中 Tyr 濃度及び Phe：Tyr 比の変化量を sepiapterin の有効性の探索的評価項目とした（第 2.7.3 部、2.2 項）。

PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 1 及びパート 2 で Tyr 濃度はほとんど変化しなかった（Figure 5）。

Figure 5. 投与群別の Tyr 濃度（μmol/L）の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団）

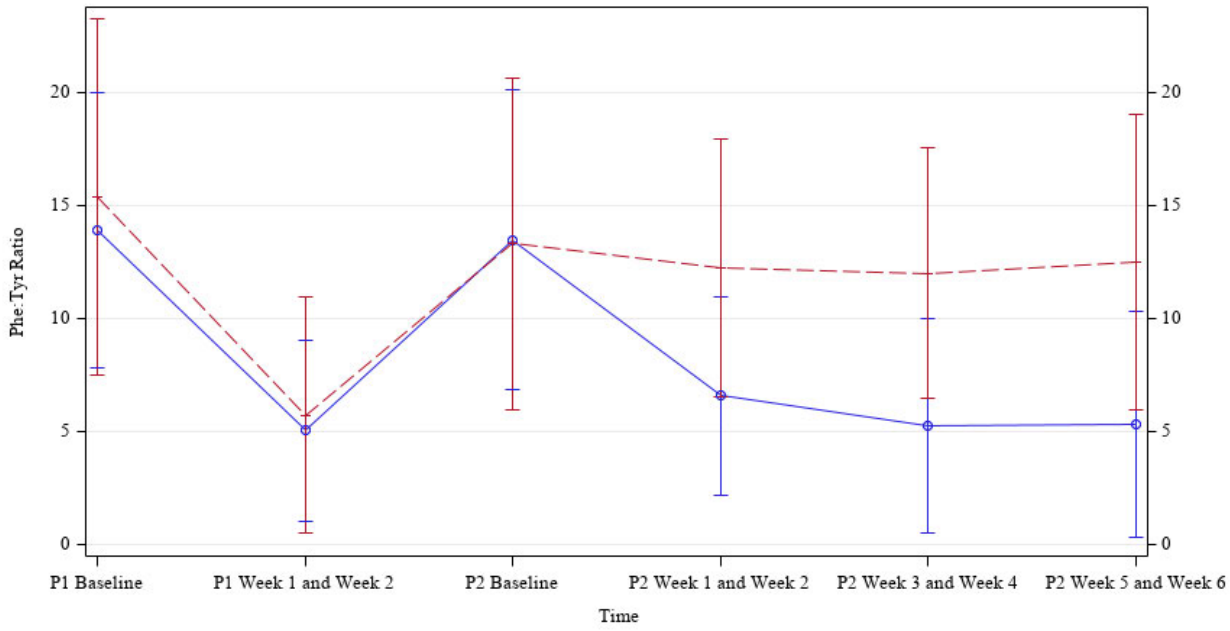


略語：P=パート、SD=標準偏差、Tyr=チロシン
注：青線はパート 2 の sepiapterin 群、赤線はパート 2 のプラセボ群を示す。
最大の解析対象集団には、無作為割付けされ、パート 2 で二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者が含まれる。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、図 13

PTC923-MD-003-PKU 試験期間中、sepiapterin 投与後に Phe：Tyr 比が低下し、本剤による血中 Phe 濃度低下に整合した（Figure 6）。プラセボ投与時には Phe：Tyr 比は比較的一定で推移した。

主要解析対象集団における Week 6 での Phe：Tyr 比のベースラインからの平均変化量は、sepiapterin で-9.09、プラセボで-1.05 であった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、11.4.1.6.2 項）。最大の解析対象集団における Week 6 での Phe：Tyr 比のベースラインからの平均変化量は、sepiapterin で-8.16、プラセボで-0.80 であった。

Figure 6. 投与群別の Phe：Tyr 比の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団）



略語：P=パート、Phe=フェニルアラニン、SD=標準偏差、Tyr=チロシン
注：青線はパート 2 の sepiapterin 群、赤線はパート 2 のプラセボ群を示す。
最大の解析対象集団には、無作為割付けされ、パート 2 で二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者が含まれる。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、図 14

4. 有効性の概括評価

Sepiapterin の臨床試験から得られたデータは、以下を明らかにした。

- Sepiapterin は年齢及び PKU の重症度を問わず、持続的かつ臨床的に意味のある顕著な血中 Phe 濃度低下をもたらす。
- 日本人被験者及び非日本人被験者における sepiapterin の有効性は同程度である。

Phe 耐性評価の結果からは、sepiapterin が血中 Phe 濃度をガイドラインの範囲内に維持しつつ、食事性 Phe 摂取制限を意味のある程度に緩和できる可能性が示されている。食事療法の緩和は、患者及びその介護者の QoL にとって重要である。

ピボタル、第 3 相、無作為化、対照試験（PTC923-MD-003-PKU 試験）で、PKU 治療における sepiapterin の有効性を裏付ける主要なエビデンスが得られている。実施中の第 3 相長期安全性及び有効性試験（PTC923-MD-004-PKU 試験）では、本剤の長期有効性及び安全性を裏付けるデータが得られている（有効性及び安全性データカットオフ日 2024 年 9 月 2 日）。第 2 相、実薬対照試験（PKU-002 試験）のデータからも sepiapterin の有効性及び安全性が裏付けられている。

PTC923-MD-003-PKU 試験（完了）

ピボタル試験である PTC923-MD-003-PKU 試験では、sepiapterin の投与を受けた以下の被験者で、年齢を問わず、日本のガイドラインの範囲内への統計学的に有意かつ臨床的に意味のある血中 Phe 濃度低下が認められた。

- cPKU 患者
- 試験登録時にサプロプテリンで血中 Phe 濃度が十分にコントロールされていない患者
- BH_4 投与無効歴が確認された患者

血中 Phe 濃度の持続的上昇と神経学的症状発現との関連性は十分認識されていることから、これらのデータは、sepiapterin の投与に伴う意味のある臨床的効果を裏付けるものである（Bilder 2016）。

PTC923-MD-003-PKU 試験のデザイン及び実施は、ICH-6 ガイドラインに基づく適切かつ十分にコントロールされた臨床試験の特性を満たし、PKU の治療薬としての sepiapterin の有効性の実質的エビデンスの確定に強固な根拠をもたらしている。

PTC923-MD-004-PKU 試験（実施中）

実施中の長期非盲検試験である PTC923-MD-004-PKU 試験では、sepiapterin を最長で連続 35.7 ヵ月間（2025 年 2 月 4 日の有効性カットオフ日時点）投与したときに持続的な血中 Phe 濃度低下が認められ、この結果から PTC923-MD-003-PKU 試験の有効性の結果が裏付けられている。さらに、sepiapterin は食事性 Phe 耐性を改善したことから、血中 Phe 濃度低下を維持しつつ患者の Phe 制限食を緩和するという PKU 治療の重大目標の達成が見込めることも示唆された。

PKU-002 試験（完了）

第 2 相、all-comers、直接比較対照試験である PKU-002 試験では、sepiapterin の有効性をサプロプテリンと比較評価した。成人の PKU 患者（cPKU 患者を含む）への sepiapterin 7 日間投与で、ベースラインからの有意な血中 Phe 濃度低下が認められた。

Sepiapterin 60 mg/kg/日は、PKU 患者の Phe 濃度低下効果においてサプロプテリンの最高推奨用量（20 mg/kg/日）よりも統計学的に優れていた。

4.1 有効性評価項目

4.1.1 血中 Phe 濃度の変化

PKU 患者を対象に実施した 3 試験すべてにおいて、血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量を、PKU 患者の臨床転帰を効果的に予測するための臨床的に意義があり、規制当局にも受け入れられている代替指標として選択した（Waisbren 2007）。この評価項目は、過去に PKU 患者を対象としたビオプテン顆粒及びパリンジック皮下注の承認の根拠となった試験で用いられた。

PTC923-MD-003-PKU 試験及び PKU-002 試験では、治療による血中 Phe 濃度の変化を有効性の副次的評価項目として用い、日本のガイドラインで推奨されている血中 Phe 濃度の目標閾値（120 µmol/L 以上 360 µmol/L 未満）に到達した PKU 患者の割合を検討した（Vockley 2014, 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）。

血中 Phe 濃度の持続的上昇と神経学的症状発現との関連性は十分認識されていることから、sepiapterin の投与に伴う血中 Phe 濃度低下は意味のある臨床的効果を裏付けるものである（Bilder 2016）。

4.1.2 食事性 Phe 耐性

Phe 制限食の継続的な遵守は、PKU 患者にとって心理社会的、経済的負担、ならびに精神衛生上の問題、栄養障害及び認知機能障害をもたらすことが十分に立証されている。そのため、血中 Phe 濃度をガイドラインの目標濃度に維持しつつ、Phe 耐性を著明に改善して食事からのタンパク質摂取量を増やすことが臨床的に意味のある重要な治療目標となる。

PTC923-MD-004-PKU 試験における有効性の重要な主要評価項目は、ベースラインから Week 26 までの Phe 摂取量の平均変化量であった。食事性 Phe 耐性は、PKU 患者における治療の有効性の指標として世界的に認識されているものであり、4 歳未満の PKU 患者を対象にサプロプテリンの有効性、安全性及び PK を評価する非盲検、多施設共同試験である SPARK 試験で使用されている（Muntau 2017, MacDonald 2020, Muntau 2021）。PTC923-MD-004-PKU 試験では、SPARK 試験で食事性 Phe 耐性を評価するために用いられたアルゴリズムが再現されている。

4.2 試験デザイン

PKU 患者を対象に実施した sepiapterin のすべての二重盲検、無作為化試験で、被験者は安定かつ一貫した食事性タンパク質／Phe 摂取量を維持する必要があった。PTC923-MD-004-PKU 試験では

Phe 耐性評価を通じて主要評価項目である食事性 Phe 耐性を直接評価するため、本試験の Phe 耐性評価パートに限り、食事内容の変更が許容された。

被験者は 3 日間の食事記録に試験前の食事内容の維持を記録し、栄養士が遵守状況をモニタリングした。これは、試験中の食事からの Phe 及びタンパク質摂取量の変動に関連した影響と治療効果を区別するために重要であった。

4.2.1 PTC923-MD-003-PKU 試験

PTC923-MD-003-PKU 試験は、2 パート、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。パート 1 では sepiapterin に対する反応性を評価し、パート 2 では sepiapterin の有効性をプラセボと比較した。

試験の選択基準は、PKU 患者集団が反映されるように緩やかに設定したが、試験参加によりリスクにさらされる可能性のある患者やデータ解釈に交絡を生じる可能性のある患者は除外した。試験期間を通じて、被験者は試験前の食事内容を変更せずに継続し、Phe 摂取量を一定に維持する必要があった。

主な選択基準を以下に示す。

- PKU と臨床診断された HPA 患者（血中 Phe 濃度測定値 600 µmol/L 以上が 2 回以上記録されている）で、年齢は問わない。
- 現治療下で、スクリーニング期間の任意の時点の血中 Phe 濃度がコントロール不良で 360 µmol/L 以上であり、病歴に基づく直近の 3 回の Phe 濃度測定値の平均値がコントロール不良で 360 µmol/L 以上である。

除外基準ではないが、cPKU 患者の組入れは全体の 20%を上限とした。

4.2.1.1 パート 1（非盲検下 sepiapterin 反応性評価）

パート 1 は、sepiapterin の投与に反応する被験者（すなわち、15%以上の血中 Phe 濃度低下を達成する被験者）を本試験のパート 2 の被験者として特定することを目的とする 14 日間の sepiapterin 反応性評価期間であった。14 日間の反応性評価を実施したことにより、十分な時間をかけて sepiapterin に対する反応性を評価できただけでなく、sepiapterin に反応しない又は sepiapterin による臨床的効果を得られない被験者の sepiapterin への不必要な曝露も抑えられた。さらに、2 歳未満の被験者が発達形成期にプラセボに 6 週間曝露されるのを避けるため、パート 1 で sepiapterin に反応した 2 歳未満の被験者は、非盲検試験である PTC923-MD-004-PKU に直接移行し、確実に sepiapterin の投与を受けることもできた。パート 2 を完了した sepiapterin 反応例も、全例とも後続の非盲検試験である PTC923-MD-004-PKU 試験に移行することができた。

PTC923-MD-003-PKU（003 試験）と PTC923-MD-004-PKU（先行試験に参加していない被験者）において、sepiapterin の反応性を判断するために血中 Phe 濃度の 15%以上の低下を基準として使用した。Sepiapterin 治療に最も適した患者を確実に選択するため、反応性の評価基準は個々の血中 Phe 濃度の低下に基づいた。30%の血中 Phe 濃度低下は、過去の研究との一貫性を保つために主要

解析集団の基準として使用したが、sepiapterin の独自の作用機序と PKU-002 試験の臨床的証拠により、より広範囲の PKU 患者が治療の恩恵を受ける可能性があると予測した。

PKU-002 試験は、詳細な患者選択を行わない「all-comers」集団の成人 PKU 患者を対象とした第 2 相試験である。Sepiapterin は、統計的に有意な用量依存的な血中 Phe 濃度低下を示し、サプロプテリンよりも迅速に、より効果的に血中 Phe を低下させた（第 2.5 部 [臨床に関する概括評価]、4.4.3 項）（Bratkovic 2022）。古典的 PKU の被験者では、sepiapterin 60 mg/kg のみが血中 Phe 濃度を低下させた。さらに、10%、20%、30%の血中 Phe 濃度低下を達成する被験者の割合は、ほとんどの疾患重症度グループでサプロプテリンに比べて sepiapterin（用量に関係なく）の方が高かった。基準の 30%未満ではあるものの、10%から 20%の血中 Phe 濃度低下は臨床的に意味があり、サプロプテリンより優れていると見なされ、sepiapterin の実臨床での有効性プロファイルを支持する。

Sepiapterin の PKU 患者における反応性は、sepiapterin の 2 つの作用機序で理解することができる（第 2.5 部 [臨床に関する概括評価]、1.1.4 項および Figure 3）。Sepiapterin は、2 つの異なる相加的機序を介してその薬理効果を発揮する。Sepiapterin は、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ（PAH）の必須補因子である自然界の BH_4 の内因性前駆体である（Gersting 2010）。経口投与後、sepiapterin はすぐに吸収され、細胞膜を通過して活性輸送され、細胞内で迅速に BH_4 に変換される（Smith 2019）。また、sepiapterin 自身が PAH の薬理学的に活性なシャペロンとして直接作用し、熱的不安定性やミスフォールディングを防ぎ、PAH の機能性をさらに促進する（Gersting 2023）。さらに、sepiapterin は、これまで BH_4 治療に応答しなかった PKU バリアントの PAH 活性を回復させることができる（Gersting 2023）。Sepiapterin と BH_4（sepiapterin の代謝による）のシャペロン活性は、既存の PKU 治療法と比較して sepiapterin の独自の特性であり、反応性を高め、サプロプテリンに非応答の患者を含むより広範な PKU 患者集団を効果的に治療する機会を提供する。したがって、15%および 30%の血中 Phe 濃度低下を示す患者を含む、広範囲の応答を示す PKU 患者を 003 試験に含めることにした。

さまざまな PAH バリアントの遺伝子型データは、サプロプテリン治療に対して「反応の遅いレスポンダー」として特徴づけられる PKU 患者がいることを示唆している（Leuders 2014）。PTC は、002 試験で示された証拠が示すように、sepiapterin の血中 Phe 濃度に対する効果がサプロプテリンに比べて有意に大きく、反応が速いことを考慮し、これらの患者を 003 試験に含めることにした（Bratkovic 2022）。したがって、パート 1 において反応性を評価するための最低基準として血中 Phe 濃度の 15%低下を選択することで、反応の遅いレスポンダーが 003 試験に含まれ、延長された治療期間（すなわち、最初の 14 日間の応答性評価期間を超えて）での血中 Phe 濃度低下の可能性を十分に評価できるようにした。

要約すると、002 試験の結果、sepiapterin の独自の作用機序、および PKU 患者のより広範な集団における sepiapterin の効果を評価する機会を得ることを考慮し、血中 Phe 濃度が少なくとも 15%低下することを反応性の評価基準として選択した。実際の臨床現場では、sepiapterin の適応症が、sepiapterin の反応の早いまたは遅いレスポンダーであるにかかわらず、すべての PKU 患者を含めることは臨床的に意味がある。

4.2.1.2 パート 2（無作為化二重盲検投与期間）

ピボタル第 3 相試験である PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 2 は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験とした。この試験デザインにより、治療転帰を（プラセボと比較して）確実に評価できた一方で、被験者特性に関連した潜在的なバイアスを抑えることができた。

PTC923-MD-003-PKU 試験の 6 週間の投与期間は、sepiapterin の有効性をプラセボと比較して評価するとともに、sepiapterin による血中 Phe 濃度低下の持続性も評価する上で十分なものと考えられた。Sepiapterin が in vivo で BH_4 に速やかに変換されることはすでに報告され（Milstein and Kaufman 1983）、PTC Therapeutics が実施した動物試験で確認されている。この速やかな変換は、PKU-002 試験における有効性の主要解析［sepiapterin（60 mg/kg/日）の投与開始後 Day 3 で有意な血中 Phe 濃度低下が認められた］によっても裏付けられている。

本試験で設定したプラセボ対照は、すべての被験者が標準治療である Phe 制限食を維持することから、倫理的に許容可能で、現実的かつ臨床的に適切であると考えられた。

被験者特性の違いによる潜在的なバイアスの発生を抑えつつ、sepiapterin 群とプラセボ群の間で均等な分布を確保するために、ベースライン時の血中 Phe 濃度及びパート 1 で達成した平均血中 Phe 濃度低下率に基づいて被験者を層別化した。

主要解析対象集団は、パート 1 で sepiapterin により 30%以上の血中 Phe 濃度低下を達成し、パート 2 で無作為割付けされた被験者とした。治療後の血中 Phe 濃度の 30%以上の低下は、従来より PKU 患者の治療反応性を定義する妥当な閾値として用いられている（Burton 2007）。

パート 1 で sepiapterin により 15%以上の血中 Phe 濃度低下を達成したすべての被験者をパート 2 への参加に適格とした。これらの被験者のうち、パート 2 で無作為割付けされた被験者を最大の解析対象集団とした。

4.2.2 PTC923-MD-004-PKU 試験

PTC923-MD-004-PKU 試験は、PKU 患者を対象に、sepiapterin の長期投与下での安全性及び食事性 Phe 耐性を評価する実施中の第 3 相、多施設共同、非盲検試験である。

治験実施計画書に基づく適格被験者は、以下のとおりである。

- 先行試験を完了した被験者：PTC Therapeutics が実施した先行第 3 相試験を完了した被験者

特定の治験実施医療機関（日本を含む）でのみ、以下の被験者を組入れ可としている。

- 先行試験に参加していないコントロール良好な被験者：先行試験に参加しておらず、試験登録時に血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 未満の被験者
- 先行試験に参加していないコントロール不良な被験者：先行試験に参加しておらず、試験登録時に血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以上の被験者

4.2.3 PKU-002 試験

PKU-002 試験は、PKU 患者 24 例を対象とした sepiapterin の第 2 相、無作為化、ダブルクロスオーバー、非盲検、実薬対照試験であった。本試験では all-comers デザインを採用し、sepiapterin に反応する患者を特定する患者選択期間は設けなかった。このデザインを選択したのは、実臨床での sepiapterin の有効性プロファイルをより良く把握するためであった。

本試験には、PKU の生化学的診断が確定している患者を組み入れることとし、BH_4 反応性の PKU 表現型に基づく詳細な患者選択は行わなかった。PKU［血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以上の既往歴があり、かつ試験前のスクリーニング期間中の少なくとも 1 回の測定で 450 µmol/L 以上又は病歴に基づく直近 3 回の測定での血中 Phe 濃度（スクリーニング時の 1 つ以上の測定値を含む）の平均値が 450 µmol/L 以上と定義］を有する成人の男女（18～60 歳）を本試験に適格とした。

Sepiapterin 60 mg/kg/日、sepiapterin 20 mg/kg/日及びサプロプテリン塩酸塩 20 mg/kg/日を順序不同で各 7 日間投与する投与順序に被験者を無作為に割り付けた。6 つの投与順序群に被験者を無作為に割り付けることにより、持ち越し効果、投与期間の影響、患者の疲労及び血中 Phe 濃度の自然変動を調整した。各投与間に 7 日間の間隔を設けたが、この 7 日間は sepiapterin とサプロプテリンの両剤のウォッシュアウト期間として十分なものであった。すべての投与期間でベースライン時の血中 Phe 濃度は同程度であり、持ち越し効果は認められなかった。

Sepiapterin による血中 Phe 濃度の変化を測定するための 7 日間の投与期間は、同様の期間を設けて実施されたサプロプテリンの臨床試験に基づいて設定した（Burton 2007）。

4.3 試験対象集団

4.3.1 PTC923-MD-003-PKU 試験

被験者の同意取得時の年齢の中央値は 14.0 歳（範囲：2～54 歳）であった。パート 1 で sepiapterin に反応した 2 歳未満の被験者は、非盲検延長試験である PTC923-MD-004-PKU 試験に直接移行することとし、プラセボに無作為割付けされることがないようにパート 2 への参加に不適格とした。

パート 2 では、人口統計学的特性は sepiapterin 群とプラセボ群との間でよくバランスが取れていた（Table 5）。被験者は主に白人（91.8%）で、非ヒスパニック系又は非ラテン系（80.9%）であった。被験者の大部分（82.7%）は「生化学的に診断された」非古典的 PKU 患者であった。

試験登録時にサプロプテリン又はペグバリアーゼ投与下であった被験者については、sepiapterin の効果と他の PKU 治療薬の効果を区別できるようにするために、パート 1 への参加を開始する前に当該治療薬のウォッシュアウトが必要であった。157 例のうち、28 例（17.8%）はスクリーニング時にサプロプテリン又はペグバリアーゼの投与下にあり、56 例（35.7%）で BH_4 投与無効歴が確認された。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、パート 1 のみに参加した被験者（47 例）とパート 2 を完了した被験者（110 例）で同様であった（Table 5）。

Table 5. 主な人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

	パート 1 の被験者（N=47）	パート 2 で無作為割付けされ投与を受けた被験者（FAS）			全投与例（N=157）
		Sepiapterin（N=56）	プラセボ（N=54）	全体（N=110）	
年齢（歳）					
中央値（最小値、最大値）	15.0（1, 61）	13.0（2, 47）	15.0（4, 54）	14.0（2, 54）	14.0（1, 61）
年齢区分、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 歳未満	29（61.7）	38（67.9）	34（63.0）	72（65.5）	101（64.3）
18 歳以上	18（38.3）	18（32.1）	20（37.0）	38（34.5）	56（35.7）
性別、n（%）					
男性	28（59.6）	30（53.6）	27（50.0）	57（51.8）	85（54.1）
女性	19（40.4）	26（45.4）	27（50.0）	53（48.2）	72（45.9）
古典的 PKU 患者、n（%）					
該当	17（36.2）	8（14.3）	11（20.4）	19（17.3）	36（22.9）
非該当	30（63.8）	48（85.7）	43（79.6）	91（82.7）	121（77.1）
スクリーニング時の Phe 濃度（μmol/L）[a]					
n	21	26	26	52	73
平均値（SD）	629.10 (183.582)	649.38 (219.687)	592.46 (185.039)	620.92 (203.145)	623.27 (196.487)
中央値	559.00	594.65	583.35	584.50	582.30
最小値、最大値	405.5, 1,088.5	409.0, 1,333.6	310.3, 955.1	310.3, 1,333.6	310.3, 1,333.6
試験登録時にペグバリアーゼ又はサプロプテリン投与下であった患者、n（%）					
該当	4（8.5）	16（28.6）	8（14.8）	24（21.8）	28（17.8）
ペグバリアーゼ-pqpz	0	0	1（1.9）	1（0.9）	1（0.6）
サプロプテリン	4（8.5）	16（28.6）	7（13.0）	23（20.9）	27（17.2）
BH_4 負荷試験で反応した患者、n（%）					
非該当	27（57.4）	16（28.6）	13（24.1）	29（26.4）	56（35.7）
該当	1（2.1）	24（42.9）	13（24.1）	37（33.6）	38（24.2）

略語：FAS=最大の解析対象集団、Phe=フェニルアラニン、PKU=フェニルケトン尿症、SD=標準偏差
[a] スクリーニング時の値を含む直近の Phe 濃度の平均値。
出典：第 2.7.3 部、表 6

4.3.2 PTC923-MD-004-PKU 試験

PTC923-MD-004-PKU 試験は実施中である。データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で、223 例が投与を 1 回以上受け、このうち 117 例（52.5%）が食事性 Phe 耐性評価に参加し、92 例（41.3%）がこの評価を完了していた。

計 136 例（61.0%）が 6 ヵ月間の投与を完了し、126 例（56.5%）が 12 ヵ月間の投与を完了していた（第 2.7.3 部、2.3.1.2 項）。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、すべての群で概ね同様であった（Table 6）。被験者集団全体の平均年齢は 15.42 歳（範囲：0.2～55.0 歳）で、多く（70.4%）が 18 歳未満であった。食事性 Phe 耐性評価群では、約 12.82%（15 例）が 2 歳未満であった。被験者集団全体のうち、BH_4 又はペグバリアーゼ-pqpz 投与歴のある被験者の大多数は、BH_4 投与を受けていた（58.3%）（第 2.7.3 部、2.3.1.3 項）。4 例（1.8%）のみがペグバリアーゼ-pqpz 投与を受けていた。

Table 6. 人口統計学的データ及びベースラインデータの要約統計量（安全性解析対象集団）

	食事性 Phe 耐性評価例（N=117）	**食事性 Phe 耐性非評価例（N=83）**	**先行試験に参加していない投与無効例（N=23）**	**合計（N=223）**
組入れ集団、n（%）				
先行試験を完了した被験者	81 (69.2)	58 (69.9)	0	139 (62.3)
先行試験に参加していないコントロール不良な被験者	26 (22.2)	21 (25.3)	13 (56.5)	60 (26.9)
先行試験に参加していないコントロール良好な被験者	10 (8.5)	4 (4.8)	10 (43.5)	24 (10.8)
Month 1 Day 1 時点の年齢（歳）				
n	117	83	23	223
平均値（SD）	14.16 (11.204)	18.72 (13.011)	9.94 (11.438)	15.42 (12.211)
中央値	12.0	15.0	5.0	13.0
Min, Max	0.3, 54.0	0.4, 55.0	0.2, 44.0	0.2, 55.0
Month 1 Day 1 時点の年齢区分、n（%）				
0 ヵ月齢以上 6 ヵ月齢未満	3 (2.6)	1 (1.2)	2 (8.7)	6 (2.7)
6 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満	1 (0.9)	0	2 (8.7)	3 (1.3)
1 歳以上 2 歳未満	11 (9.4)	6 (7.2)	7 (30.4)	24 (10.8)
2 歳以上 6 歳未満	15 (12.8)	4 (4.8)	1 (4.3)	20 (9.0)
6 歳以上 12 歳未満	26 (22.2)	16 (19.3)	2 (8.7)	44 (19.7)
12 歳以上 18 歳未満	29 (24.8)	26 (31.3)	5 (21.7)	60 (26.9)
18 歳以上	32 (27.4)	30 (36.1)	4 (17.4)	66 (29.6)
性別、n（%）				
男性	60 (51.3)	40 (48.2)	8 (34.8)	108 (48.4)
女性	57 (48.7)	43 (51.8)	15 (65.2)	115 (51.6)
ペグバリアーゼ又は BH_4 の投与歴、n（%）				
なし	51 (43.6)	29 (34.9)	11 (47.8)	91 (40.8)
あり	66 (56.4)	54 (65.1)	12 (52.2)	132 (59.2)
ペグバリアーゼ	2 (1.7)	0	2 (8.7)	4 (1.6)
BH_4	65 (55.6)	54 (65.1)	11 (47.8)	130 (58.3)
ペグバリアーゼと BH_4 の両方	1 (0.9)	0	1 (4.3)	2 (0.9)

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、Max=最大値、Min=最小値、Phe=フェニルアラニン、SD=標準偏差
注：データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含む。
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、表 14.1.5.1 及び表 14.1.7

日本人被験者全体の人口統計学的特性及びベースライン特性は、非日本人被験者と類似していた（Table 7）。日本人被験者はすべて先行試験に参加しておらず、ベースラインの Phe 濃度が 360 µmol/L 以上であった（第 2.7.3 部、2.3.1.4 項）。日本人被験者の多くは 18 歳以上（60.0%）で、女性（73.3%）であった。BH_4 又はペグバリアーゼ投与を受けた日本人被験者はいなかった。

Table 7. 人口統計学的特性及びベースライン特性 ― 日本 vs 世界の他の地域

	日本 (N=15)	ROW (N=182)
組入れ集団、n（%）		
先行試験を完了した被験者	0	123（67.6）
先行試験に参加していないコントロール不良な被験者	15（100）	45（24.7）
先行試験に参加していないコントロール良好な被験者	0	14（7.7）
年齢（歳）		
n	15	182
平均値（SD）	21.49（15.217）	15.48（12.064）
中央値	19.0	13.0
Min, Max	0.4, 45.0	0.2, 55.0
年齢区分、n（%）		
0 ヵ月齢以上 6 ヵ月齢未満	1（6.7）	4（2.2）
6 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満	0	2（1.1）
1 歳以上 2 歳未満	1（6.7）	19（10.4）
2 歳以上 6 歳未満	1（6.7）	17（9.3）
6 歳以上 12 歳未満	2（13.3）	36（19.8）
12 歳以上 18 歳未満	1（6.7）	51（28.0）
18 歳以上	9（60.0）	53（29.1）
性別、n（%）		
男性	4（26.7）	92（50.5）
女性	11（73.3）	90（49.5）
ペグバリアーゼ又は BH_4 の投与歴、n（%）		
N	15	154
なし	0	49（31.8）
あり	0	55（35.7）
ペグバリアーゼ	0	1（0.6）
BH_4	0	54（35.1）
ペグバリアーゼと BH_4 の両方	0	0

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、Max=最大値、Min=最小値、SD=標準偏差、ROW=世界の他の地域
注：データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
年齢は、被験者が 004 試験で初回投与を受けたときのもの。
パーセンテージは各部分集団（縦列）の被験者総数（N）に対する値。
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、表 14.1.5.5 及び表 AdHoc_JNDA2024_2

4.3.3 PKU-002 試験

各投与順序の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は同様であった（第 2.7.3 部、2.4.2 項）。試験対象集団の年齢の中央値は 26.5 歳（範囲：18～43 歳）で、被験者の大部分（66.7%）は女性であった。全例とも白人かつ非ヒスパニック系又は非ラテン系で、サプロプテリン投与歴のない患者であった。All-comers 集団は、cPKU 患者 11 例（45.8%）及び非古典的 PKU 患者 13 例（54.2%）で構成された（PKU-002 試験 CSR、11.5.1.2.5 項）。

4.4 有効性の結果の要約

Sepiapterin の臨床試験の結果は、日本人を含む多様な PKU 集団において、sepiapterin がプラセボと比較して臨床的に意味のある血中 Phe 濃度低下をもたらすことを示している。この大幅な血中 Phe 濃度低下により、大部分の患者が日本のガイドラインの PKU における目標血中 Phe 濃度（すなわち、120 µmol/L 以上 360 µmol/L 未満）を達成することができる（新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019）。Sepiapterin による血中 Phe 濃度低下によって結果的に症状が改善し、疾患負荷が軽減されるとともに、Phe 制限食の緩和が期待できるようになる。

4.4.1 PTC923-MD-003-PKU 試験

ピボタル試験である PTC923-MD-003-PKU 試験の結果は、sepiapterin が様々な PKU 患者（BH_4 無効例、cPKU 患者及び試験登録時にサプロプテリン投与下で十分にコントロールされていなかった患者を含む）に対応できることを強く裏付けるものである。

4.4.1.1 従来より「治療困難な」集団とみなされていた患者集団を含む大部分の患者で認められた sepiapterin の効果

本試験の導入期［反応性評価期間（パート 1）］から得られた結果は、sepiapterin の有効性を裏付けるものである。パート 1 のデータは、sepiapterin が疾患管理が困難な cPKU 患者、BH_4 投与無効例であることが確認された患者及び試験登録時にサプロプテリン投与下であった患者でも有効であることも示している（第 2.7.3 部、2.2.1.3 項）（Table 8）。

全体集団では、被験者の 66%（103/156 例）が sepiapterin に反応（Phe 濃度がベースラインから 30%以上低下）し、平均低下量は 462.2 µmol/L（ベースラインから 65%低下）であった。なお、パート 1 では、被験者の 73.1%（114/156 例）が sepiapterin に反応し、15%以上の血中 Phe 濃度低下が認められた。

cPKU 患者（血中 Phe 濃度が 1,200 µmol/L 以上；35 例）では、46%（16/35 例）で血中 Phe 濃度がベースラインから 30%以上低下し、平均低下量は 582.5 µmol/L（ベースラインから 60%低下）であった。なお、パート 1 では、cPKU 患者の 57.1%（20/35 例）が sepiapterin に反応し、15%以上の血中 Phe 濃度低下が認められた（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、表 14.2.5.1）。

BH_4 投与無効例であることが確認された患者（56 例）では、43%（24/56 例）で sepiapterin 投与後に血中 Phe 濃度がベースラインから 30%以上低下し、血中 Phe 濃度の平均低下量は 404.3 µmol/L（ベースラインから 55%低下）であった。なお、パート 1 では、被験者の 53.6%（30/56 例）が sepiapterin に反応し、15%以上の血中 Phe 濃度低下が認められた。

Table 8. Sepiapterin 反応性評価期間（パート 1）

レスポンダー集団（血中 Phe 濃度がベースラインから 30%超低下した被験者）	レスポンダーの割合（n/N）	ベースライン時の平均 Phe 濃度（µmol/L）（最小値、最大値）	Phe 濃度の平均変化量（µmol/L）	平均変化率
全体	66%（103/156）	711.6（268.0, 1,550.0）	-462.2	65%
cPKU 患者	46%（16/35）	974.6（464.5, 1,550）	-582.5	60%
BH_4 投与無効例	43%（24/56）	737.5（268, 1,220）	-404.3	55%

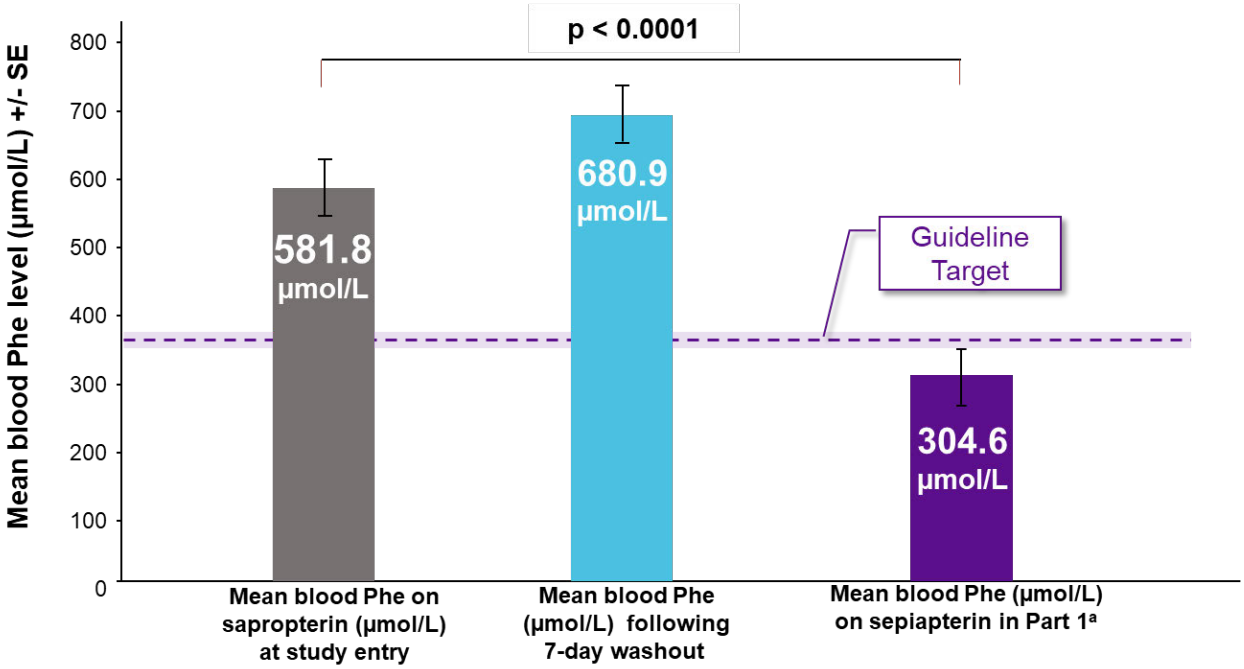
略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、cPKU=古典的フェニルケトン尿症、Phe=フェニルアラニン
出典：第 2.7.3 部、表 6

試験登録時にサプロプテリン投与下であった被験者は、本試験のパート 1 での投与開始前に 7 日間のウォッシュアウト期間を経る必要があった。このウォッシュアウト期間の後、被験者は sepiapterin の投与を 14 日間受けた。27 例中 23 例（85.2%）が sepiapterin に反応した（ベースラインから 30%以上の血中 Phe 濃度低下が認められた）。さらに、sepiapterin は試験登録時のサプロプテ

リン投与下よりも 200 µmol/L 超低い濃度まで大幅に血中 Phe 濃度を低下させ、これはサプロプテリン投与下で達成した Phe 濃度からさらに 48%低下したことに相当する（Figure 7）。

試験登録時、これらの 27 例はサプロプテリンの投与を十分な期間にわたって受けており、最大の有効性が得られていたと考えられる。

Figure 7. 試験登録時にサプロプテリン投与下であった被験者における血中 Phe 濃度低下



略語：Phe=フェニルアラニン
出典：第 2.7.3 部、図 6

4.4.1.2 PKU 患者に sepiapterin を 6 週間投与したときに認められたプラセボを上回る臨床的に意味のある血中 Phe 濃度低下

主要解析対象集団において、Week 5 及び 6 時点で、sepiapterin 60 mg/kg 群とプラセボ群との間で血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量に統計学的有意差（p<0.0001）が認められた（Table 9）。Week 6 時点で、sepiapterin 群では 63%の血中 Phe 濃度低下が認められ、プラセボ群では血中 Phe 濃度が 1.39%上昇した。ベースライン時の平均血中 Phe 濃度は、sepiapterin 群とプラセボ群で同程度であった。

Table 9. パート 2 の血中 Phe 濃度（μmol/L）のベースラインから Week 5 及び Week 6 までの平均変化量（主要解析対象集団）

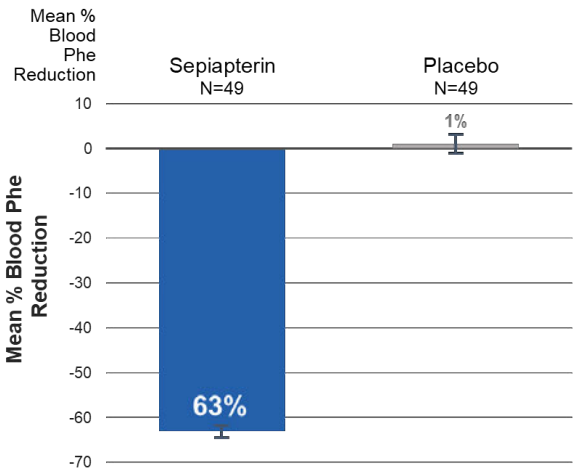
	Sepiapterin（N=49）	**プラセボ（N=49）**	**差（Sepiapterin vs プラセボ）**	**p 値**
ベースライン				
n	49	49		
平均値（SD）	646.11（253.007）	654.04（261.542）		
Week 5 及び 6				
n	49	49		
平均値（SD）	236.04（174.942）	637.85（259.886）		
ベースラインからの平均変化量（SD）	-410.07（204.442）	-16.19（198.642）		
ベースラインからの平均変化率（SD）	-62.82（20.704）	1.39（29.166）		
ベースラインからの平均変化量の LS 平均推定値				
LS 平均（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）	

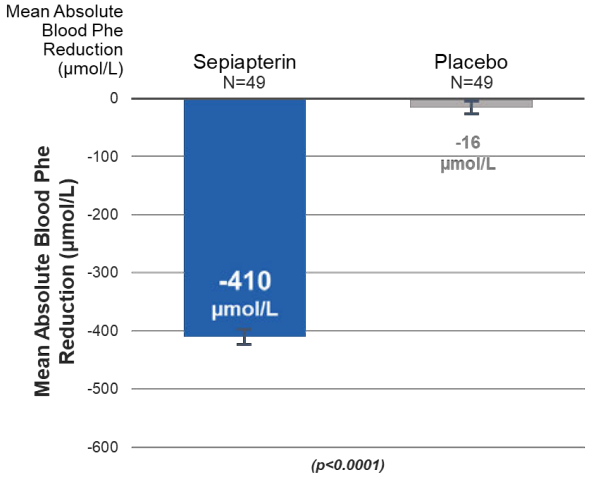
略語：LS=最小二乗、MMRM=反復測定混合効果モデル、Phe=フェニルアラニン、SD=標準偏差、SE=標準誤差
注：ベースラインは、パート 2 の Day -1 と Day 1 の血中 Phe 濃度の平均値とする。血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量の LS 平均、SE、CI 及び p 値は、治療、ベースライン時の Phe の層（600 μmol/L 未満又は 600 μmol/L 以上）、来院、治療と来院の交互作用、ベースライン時の血中 Phe 濃度を固定効果、被験者を変量効果とした無構造共分散行列を持つ MMRM モデルに基づいて算出した。
主要解析対象集団には、パート 1 で血中 Phe 濃度が 30%以上低下し、パート 2 で無作為割付けされ、二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けた最大の解析対象集団の被験者が含まれる。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、表 9、表 14.2.2.4.1.1

FAS（パート 1 における血中 Phe 濃度低下率が 15%～30%未満であった被験者）では、レスポンダー集団（血中 Phe 濃度低下率が 30%以上であった被験者）と同様に、sepiapterin を投与したとき、プラセボを投与したときに比べ、血中 Phe 濃度のベースラインから Week 5 及び 6 までの平均変化量に統計学的有意差（p<0.0001）が認められた。

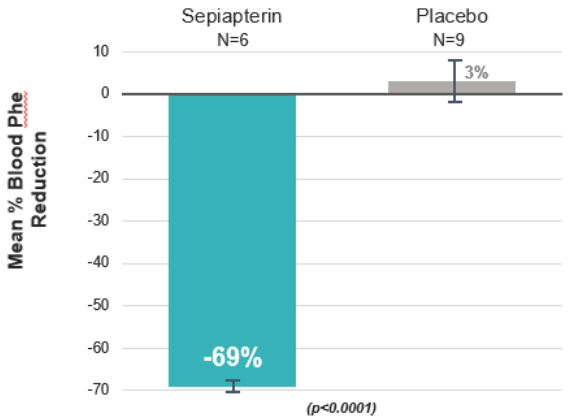
Figure 8. （A）主要解析対象集団全体及び（B）cPKU 患者における sepiapterin 投与後に認められた血中 Phe 濃度の有意な低下（ベースラインからの絶対変化量及び変化率の平均値のプラセボとの比較）

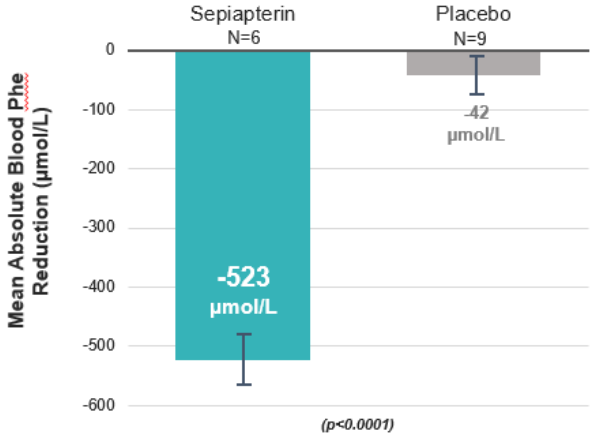
（A）主要解析対象集団全体





（B）古典的 PKU 患者





略語：cPKU=古典的フェニルケトン尿症、Phe=フェニルアラニン、PKU=フェニルケトン尿症
注：主要解析対象集団には、パート 1 で血中 Phe 濃度が 30%以上低下し、パート 2 で無作為割付けされ、二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けた最大の解析対象集団の被験者が含まれる。

出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、表 14.2.2.4.1.1、表 14.2.1.1.1、表 14.2.2.4.6.1 及び表 14.2.1.3.16.1

4.4.1.3 最も重度の cPKU 患者で認められた sepiapterin の有効性

cPKU 患者では、sepiapterin を投与したとき（6 例）、プラセボを投与したとき（9 例）に比べ、Week 5 及び 6 時点で血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量に統計学的有意差（p<0.0001）が認められた（Table 10）。Week 6 時点で、sepiapterin 60 mg/kg 投与例では 69%の血中 Phe 濃度低下が認められ、プラセボ投与例では血中 Phe 濃度が 3%上昇した（Figure 8）。

60 mg/kg 用量によるベースラインからの血中 Phe 濃度低下（-523.5 µmol/L）は 20 mg/kg 用量及び 40 mg/kg 用量による低下（それぞれ-380.5 µmol/L 及び-470.0 µmol/L）に比べて大きかった（表 14.2.2.4.6.1）。

ベースライン時の平均血中 Phe 濃度は、sepiapterin 群とプラセボ群で同程度であった。

Table 10. cPKU 患者におけるパート 2 の血中 Phe 濃度（µmol/L）のベースラインから Week 5 及び Week 6 までの平均変化量（主要解析対象集団）

	Sepiapterin (N=49)	**プラセボ (N=49)**	**差（Sepiapterin vs プラセボ）**	**p 値**
ベースライン				
n	6	9		
平均値（SD）	761.25（323.811）	771.56（283.742）		
Week 5 及び 6				
n	6	9		
平均値（SD）	237.79（139.348）	729.43（157.757）		
ベースラインからの平均変化量（SD）	-523.46（211.960）	-42.13（203.715）		
ベースラインからの平均変化率（SD）	-68.95（7.667）	3.45（30.300）		
ベースラインからの平均変化量の LS 平均推定値				
LS 平均（SE）	-488.19（50.532）	4.03（46.496）	-492.23（55.588）	<0.0001
95% CI	（-597.29, -379.10）	（-95.67, 103.74）	（-614.59, -369.87）	

略語：cPKU=古典的フェニルケトン尿症、LS=最小二乗、MMRM=反復測定混合効果モデル、Phe=フェニルアラニン、SD=標準偏差、SE=標準偏差
注：ベースラインは、パート 2 の Day -1 と Day 1 の血中 Phe 濃度の平均値とする。
血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量の LS 平均、SE、CI 及び p 値は、治療、ベースライン時の Phe 濃度の層（600 µmol/L 未満又は 600 µmol/L 以上）、来院、治療と来院の交互作用、ベースライン時の血中 Phe 濃度を固定効果、被験者を変量効果とした無構造共分散行列を持つ MMRM モデルに基づいて算出した。
主要解析対象集団には、パート 1 で血中 Phe 濃度が 30%以上低下し、パート 2 で無作為割付けされ、二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けた最大の解析対象集団の被験者が含まれる。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、表 11 及び表 14.2.2.4.6.1

4.4.1.4 被験者の大部分で認められた血中 Phe 濃度の日本ガイドライン推奨の目標値への低下

Sepiapterin を 6 週間投与したとき、被験者の約 84%において日本のガイドラインで推奨されている目標値を達成できる十分な血中 Phe 濃度低下が認められた（Table 11）。

Table 11. 日本のガイドラインで推奨されている血中 Phe 濃度の目標値を達成した被験者の割合（主要解析対象集団）

	Sepiapterin	**プラセボ**	**オッズ比 [a] ［95% CI］ Sepiapterin vs プラセボ**	**p 値**
ベースライン時の血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以上であった被験者のうち血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 未満となった被験者				
n	44	43		
達成例、n（%）［95% CI］	37（84.1）［69.93, 93.36］	4（9.3）［2.59, 22.14］	51.54［12.28, 245.34］	<0.0001
非達成例、n（%）［95% CI］	7（15.9）［6.64, 30.07］	39（90.7）［77.86, 97.41］		

略語：Phe=フェニルアラニン
[a] オッズ比はカイ二乗検定を用いて求めた。
注：主要解析対象集団には、パート 1 で血中 Phe 濃度が 30%以上低下し、パート 2 で無作為割付けされ、二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けた最大の解析対象集団の被験者が含まれる。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、表 14.2.2.3.3

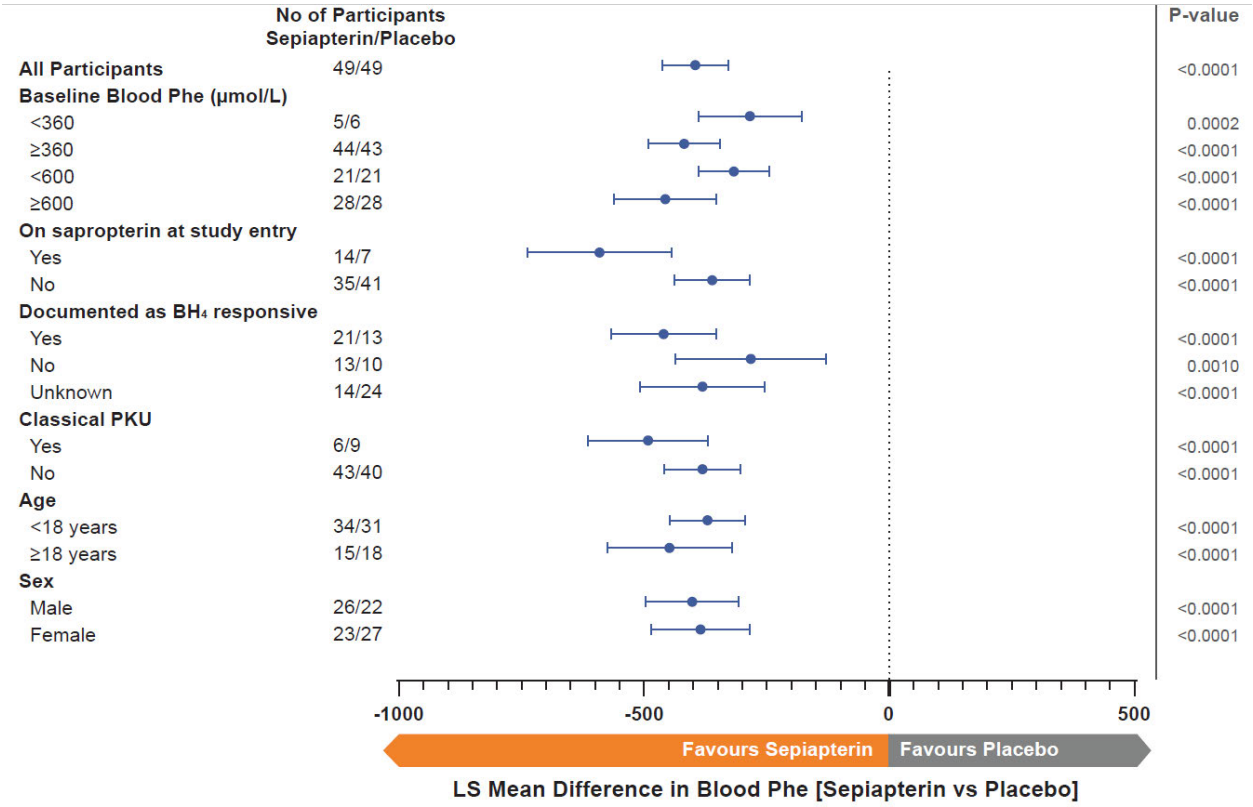
4.4.1.4.1 Sepiapterin 投与例の 22%で認められた血中 Phe 濃度の正常化

Sepiapterin を 6 週間投与したとき、被験者の 22%が「正常」とみなされる血中 Phe 濃度（120 µmol/L 未満）を達成した。一方、プラセボ群投与例でこれを達成した被験者はいなかった（PTC923-MD-003-PKU 試験、11.4.1.5.3 項）。

4.4.1.5 多様な PKU 患者集団を対象としたサブグループ解析で認められた sepiapterin の一貫した有効性

主要解析評価項目のサブグループ解析（例：年齢、BH_4 負荷試験での反応歴、生化学的に診断された cPKU 患者、パート 2 のベースライン時の Phe 濃度）の結果は、主要解析対象集団を対象とした有効性の主要解析及び副次解析の結果と概ね一致していた。様々な PKU 患者サブグループで認められた sepiapterin の有意な血中 Phe 濃度低下効果を Figure 9 に示す。

Figure 9. 検討したすべてのサブグループで認められた sepiapterin 投与後のプラセボを統計学的有意に上回る血中 Phe 濃度低下（主要解析集団）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、LS=最小二乗、MMRM=反復測定混合効果モデル、Phe=フェニルアラニン、PKU=フェニルケトン尿症
注：被験者数が非常に限られていたために MMRM 解析で評価不能であったサブグループについてはプロットに示していない。
主要解析対象集団には、パート 1 で血中 Phe 濃度が 30%以上低下し、パート 2 で無作為割付けされ、二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けた最大の解析対象集団の被験者が含まれる。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、図 5

4.4.1.5.1 小児及び成人の PKU 患者で認められた sepiapterin の一貫した有効性

Sepiapterin は年齢を問わず有効性を示した。ベースライン時の平均血中 Phe 濃度は、sepiapterin 群でもプラセボ群でも全年齢群で同程度であった（Table 12）。Sepiapterin 投与例における Week 5 及び 6 での血中 Phe 濃度の平均変化量は年齢群間で同程度であった（Table 12）。プラセボ投与例では、すべての年齢群で血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量は小さく、同程度であった。

Table 12. パート 2 における血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量（年齢群別、主要解析対象集団）

年齢群	Sepiapterin（N=49）		プラセボ（N=49）	
	ベースライン時の平均血中 Phe 濃度（SD）（μmol/L）	Week 5 及び 6 における血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量（SD）	ベースライン時の平均血中 Phe 濃度（SD）（μmol/L）	Week 5 及び 6 における血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量（SD）
2 歳以上 6 歳未満	568.93（228.954）	-435.64（243.989）（n=7）	830.83（87.955）	-113.17（134.835）（n=3）
6 歳以上 12 歳未満	649.5（284.515）	-386.65（239.548）（n=15）	694.0（376.863）	2.5（133.407）（n=11）
12 歳以上 18 歳未満	684.42（307.828）	-428.07（217.745）（n=12）	641.97（212.249）	-85.12（154.471）（n=17）
18 歳未満	645.24（277.958）	-411.35（226.885）（n=34）	678.71（273.95）	-56.74（148.095）（n=31）
18 歳以上	648.10（193.264）	-407.16（148.16）（n=15）	611.56（240.169）	53.65（254.056）（n=18）

略語：Phe=フェニルアラニン、SD=標準偏差
注：ベースラインは、パート 2 の Day -1 と Day 1 の血中 Phe 濃度の平均値とする。
主要解析対象集団には、パート 1 で血中 Phe 濃度が 30%以上低下し、パート 2 で無作為割付けされ、二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けた最大の解析対象集団の被験者が含まれる。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、表 14.2.1.3.3.1

4.4.1.5.2 BH_4 投与無効例であることが確認された PKU 患者で認められた sepiapterin の有効性

BH_4 投与無効例であることが確認された被験者では、sepiapterin を投与したとき（13 例）、プラセボを投与したとき（10 例）に比べ、Week 5 及び 6 時点で血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量に統計学的有意差（p=0.0010）が認められた。Week 6 時点で、sepiapterin 投与例では 57%の血中 Phe 濃度低下が認められ、プラセボ投与例では血中 Phe 濃度が 11%低下した（第 2.7.3 部、2.2.3.5.2 項）。

4.4.1.5.3 試験登録時にサプロプテリン投与下であった PKU 患者で認められた sepiapterin の有効性

試験登録時にサプロプテリン投与下であった被験者では、sepiapterin を投与したとき（14 例）、プラセボを投与したとき（7 例）に比べ、Week 5 及び 6 時点で血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量に統計学的有意差（p<0.0001）が認められた。Week 6 時点で、sepiapterin 投与例では 63%の血中 Phe 濃度低下が認められ、プラセボ投与例では血中 Phe 濃度が 14%上昇した（第 2.7.3 部、2.2.3.5.3 項）。

4.4.2 PTC923-MD-004-PKU 試験

4.4.2.1 Sepiapterin 投与後に認められた持続的な血中 Phe 濃度低下及びそれに伴う食事性 Phe 耐性の上昇

PTC923-MD-004-PKU 試験の中間データ（データカットオフ日 2025 年 2 月 4 日）から、sepiapterin 投与により被験者は Phe 摂取量を増やすことができ、日本人及び非日本人の両方の被験者で長期間の持続的血中 Phe 濃度低下が得られることが示された。

食事性 Phe 評価群では、sepiapterin 投与により Week 26 時点で平均 1 日 Phe 摂取量がベースラインから増加した（ベースライン時 28.52 mg/kg、Week 26 時 63.49 mg/kg、95% CI：31.640, 40.036）。同時に血中 Phe 濃度低下の持続が認められた（第 2.7.3 部、2.3.2.1 項）。特筆すべきことに、平均血中 Phe 濃度は目標濃度内に維持された一方で、Phe 耐性に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた（Table 13 及び Figure 10）。

すべての年齢群で sepiapterin の有効性維持が認められた。

事後解析の結果を以下に示す。

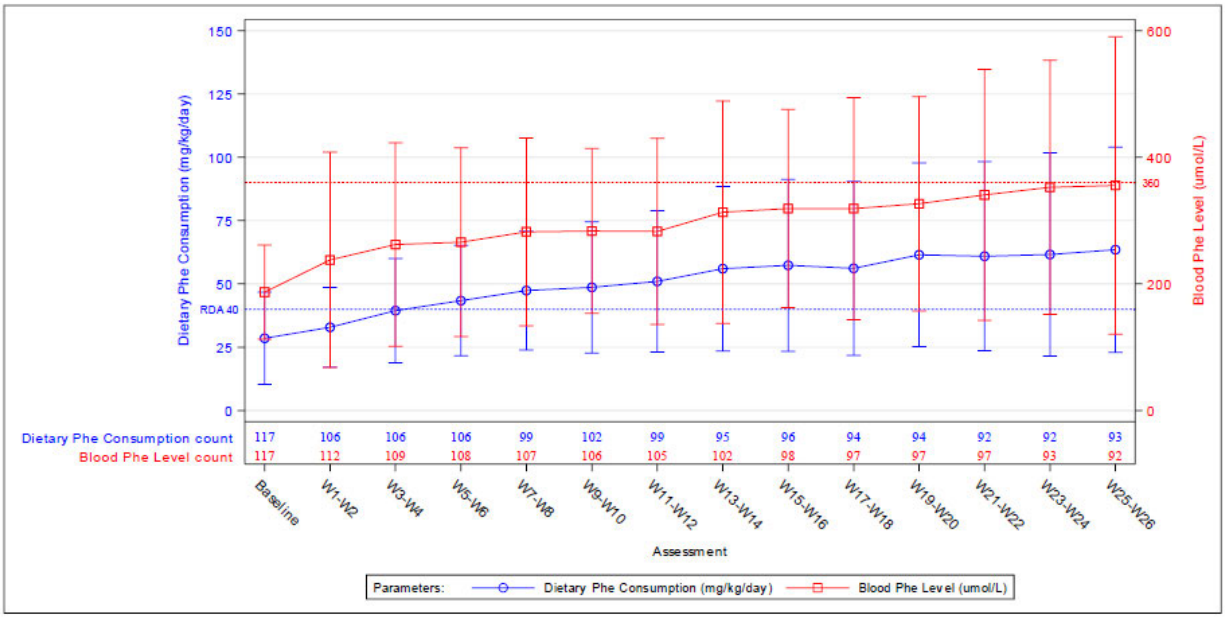
- 被験者の 47.4%（37/78 例）で Week 20 までに平均 Phe 摂取量が年齢調整 RDA に到達し、これを 26 週間の食事性 Phe 耐性評価期間を通じて維持できた。
- 被験者の 26.4%（23/87 例）で Week 20 までに平均 Phe 摂取量が年齢調整 RDA の 1.5 倍に到達し、これを 26 週間の食事性 Phe 耐性評価期間を通じて維持できた。
- 被験者の 13.5%（12/89 例）で Week 20 までに平均 Phe 摂取量が年齢調整 RDA の 2 倍に到達し、これを 26 週間の食事性 Phe 耐性評価期間を通じて維持できた。

Table 13. 食事性 Phe 耐性評価期間における食事性 Phe 摂取量のベースラインから Week 26 までの変化量（食事性 Phe 耐性解析対象集団）

	Phe 摂取量（mg/kg/日）			Phe 摂取量のベースラインからの変化量（mg/kg/日）				
食事性 Phe 耐性評価期間	**N**	**平均値（SD）**	**中央値（最小値、最大値）**	**N**	**平均値（SD）**	**中央値（最小値、最大値）**	**LS 平均（SE）**	**95% CI**
ベースライン	117	28.520（18.1748）	22.898（5.33, 113.76）	-				
Week 26	93	63.490（40.5724）	58.764（7.86, 182.18）	93	36.853（36.9092）	25.269（-27.99, 142.01）	36.838（2.6495）	（31.640, 42.036）

略語：LS=最小二乗、MMRM=反復測定混合効果モデル、Phe=フェニルアラニン、SD=標準偏差、SE=平均値の標準誤差
注：ベースラインは、Month 1 における 1 日あたりの食事性 Phe 摂取量（mg/kg/日）の平均を指す。評価は 2 週間隔で実施している。上表は、食事性 Phe 耐性評価の一環として収集したデータを要約したものである。1 日当たりの食事性 Phe 摂取量のベースラインからの変化量の LS 平均、SE 及び 95% CI は、ベースライン時の Phe 摂取量及び週を固定効果、被験者を変量効果とした無構造共分散行列を持つ MMRM モデルに基づいて算出した。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、表 14.2.1.1

Figure 10. 食事性 Phe 耐性評価期間における食事性 Phe 摂取量及び血中 Phe 濃度の平均値（SD）の推移（食事性 Phe 耐性解析対象集団）



略語：Phe=フェニルアラニン、PKU=フェニルケトン尿症、RDA=1 日の推奨許容量、SD=標準偏差、W=Week
注：ベースラインは、Month 1 における 1 日あたりの食事性 Phe 摂取量（mg/kg/日）の平均と定義する。平均血中 Phe 濃度のベースラインは、評価前期間 Week 1～2 の平均である。上図は、食事性 Phe 耐性評価の一環として収集したデータを要約したものである。 青色の横の点線は成人 PKU 患者の RDA［0.8 g タンパク質/kg（Phe 約 40 mg/kg/日に相当）］を示す。赤色の横の点線は推奨血中 Phe 濃度 360 µmol/L を示す。
食事性 Phe 耐性解析対象集団は、Month 1 Day 5、Month 1 Day 10 及び Month 1 Day 14 の平均血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 未満で、食事性 Phe 耐性評価期間中に sepiapterin 投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含む。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、図 14.2.1.1

これらのデータから、sepiapterin の投与により、PKU 患者が遵守しなければならない高度な食事制限を緩和できる可能性が示唆される。

4.4.2.2 日本人被験者及び非日本人被験者における sepiapterin による血中 Phe 濃度のベースラインからの低下

日本人被験者では、sepiapterin 投与に伴ってベースラインから Week 2 までに非日本人被験者と同程度の意味のある血中 Phe 濃度低下が認められた（Table 14）。本試験登録時の血中 Phe 濃度は、すべての日本人被験者で 360 µmol/L 以上であった（表 14.2.1.12）。

Month 1 の最初の 2 週間における血中 Phe 濃度の低下率が 30%以上であった被験者集団におけるベースラインからの平均変化量及び平均変化率は、非日本人被験者と日本人被験者で同程度であった（Table 14）。日本人被験者及び非日本人被験者の両方におけるこれらの値は、本試験の非盲検パート 1 で認められた値に比べてわずかに高かった。

Table 14. 血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率 ― 日本 vs 世界の他の地域（Month 1 の最初の 2 週間においてベースラインからの低下率が 30%以上であった先行試験に参加していない被験者）

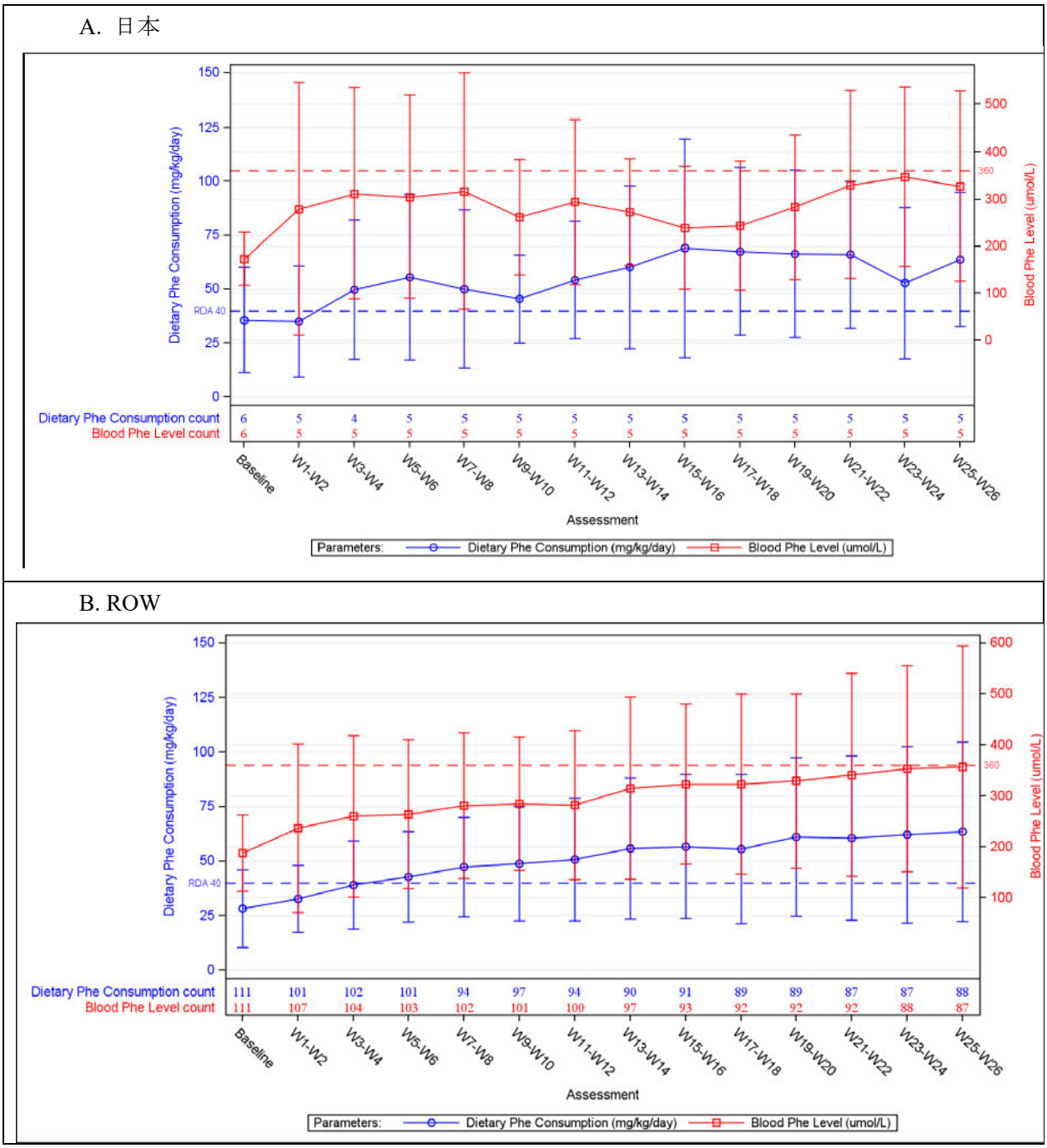
	日本 (N=9)	**ROW (N=38)**	**PTC923-MD-003-PKU 試験（パート 1）**
ベースライン			
n	9	38	157
平均値（SD）	632.39（351.361）	697.37（308.502）	700.20（300.622）
Month 1 Week 1 及び 2			
n	9	38	156
平均値（SD）	277.04（167.825）	244.92（178.272）	389.08（304.812）
ベースラインからの平均変化量（SD）	-355.34（244.883）	-452.44（219.915）	-310.42（279.471）
ベースラインからの平均変化率（SD）	-53.80（17.005）	-64.73（15.281）	-42.00（37.937）

略語：Phe=フェニルアラニン、ROW=世界の他の地域、SD=標準偏差
注：ベースラインは Month1 Day -1 及び Day 1 の平均である。
血中 Phe 濃度のベースラインから Week 2 までの平均変化量は、先行試験に参加していない被験者における Month 1 Day 5、10 及び 14 の平均である。
データカットオフ日：PTC923-MD-004-PKU 試験: 2025 年 2 月 4 日
データカットオフ日：PTC923-MD-003-PKU 試験: 2023 年 5 月 11 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、表 14.2.1.8、PTC923-MD-003-PKU 試験、表 14.2.2.1

4.4.2.3 Sepiapterin による日本人被験者の至適血中 Phe 濃度を維持しながらの食事性 Phe 摂取量増加

データセットは小さい（6 例）が、日本人被験者では 1 日の Phe 摂取量を増やしても、26 週間にわたって血中 Phe 濃度をガイドラインで推奨される 360 µmol/L 未満に維持できる傾向がみられる（Figure 11）。Sepiapterin により、日本人被験者における食事性 Phe 摂取量がベースラインから Week 26 にかけて増加した（それぞれ 35.739 mg/kg/日及び 63.790 mg/kg/日）。この効果は、非日本人被験者で認められた効果と同程度であった。

Figure 11. 日本及び世界の他の地域での食事性 Phe 耐性評価中の平均（SD）1 日食事性 Phe 摂取量及び平均（SD）血中 Phe 濃度の推移（食事性 Phe 耐性解析対象集団）



略語：Phe=フェニルアラニン、ROW=世界の他の地域、SD=標準偏差、W=Week
注：日本の被験者は、1 例（被験者 751-403）が Month 1 に本試験の中止を選択したため、ベースライン後に評価可能であったのは 5 例のみであった。26 週間の Phe 耐性評価の開始は Month 2 Day 1 であるため、上図の W1-W2 は Month 2 のものである。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、図 14.2.1.8

4.4.3 PKU-002 試験

主要有効性解析の結果、sepiapterin の投与による血中 Phe 濃度のベースラインからの統計学的に有意な低下が認められた。

4.4.3.1 PKU 患者の all-comers 集団で認められた sepiapterin による血中 Phe 濃度のベースラインからの統計学的に有意な低下

Sepiapterin（20 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日）を 7 日間投与したとき、統計学的に有意な血中 Phe 濃度低下が認められた（p=0.0010 及び p<0.0001）（Table 15）。血中 Phe 濃度は、投与開始後 Day 3（最初の測定時点）でベースラインから有意に低下した。

Sepiapterin（60 mg/kg/日）投与後に認められた血中 Phe 濃度低下（-206.4 µmol/L）は、サプロプテリン（20 mg/kg/日）投与後に認められた血中 Phe 濃度低下（-91.5 µmol/L）より有意に大きかった（p=0.0098、Table 15）。

Table 15. 乾燥血液サンプルに基づく血中 Phe 濃度の週平均値のベースラインからの変化量の解析（有効性解析対象集団）

モデル	LS 平均／差（SE）	p 値
ベースラインからの変化量の LS 平均（SE）		
Sepiapterin 60 mg/kg/日	-206.37（41.77）	<0.0001
Sepiapterin 20 mg/kg/日	-146.88（41.76）	0.0010
サプロプテリン 20 mg/kg/日	-91.46（41.74）	0.0339
対比較（差）		
Sepiapterin 60 mg/kg/日 vs サプロプテリン 20 mg/kg/日	-114.91（38.98）	0.0098
Sepiapterin 20 mg/kg/日 vs sepiapterin 60 mg/kg/日	59.49（39.04）	0.1349

略語：LS=最小二乗、SE=標準誤差
注：投与期間ごとに個別のベースラインを定義し、各期間の治験薬初回投与前に得られた欠測のない最終測定値と定義する。
モデルには、各投与期間のベースライン値、投与群、投与順序、投与期間を固定効果、各投与順序内の被験者を変量効果として含めた。LS 平均の対比較の p 値は F 検定、LS 平均が 0 に等しいかどうかの検定の p 値は t 検定に基づく。
出典：PKU-002 試験 CSR、表 6

4.4.3.2 cPKU 患者で認められた sepiapterin による血中 Phe 濃度のベースラインからの大幅な低下

cPKU 患者のサブグループを対象とした主要有効性ランドマーク解析の結果から、sepiapterin 60 mg/kg/日投与後に血中 Phe 濃度がベースラインから低下したことが示された［cPKU 患者におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均（LSM）は-114.85（SE：93.54）であった。p=0.2362］（PKU-002 試験 CSR、11.5.1.2.5.1 項）。サプロプテリン 20 mg/kg/日投与後には血中 Phe 濃度の上昇（LSM）が認められた［LSM：26.54（SE：92.73）、p=0.7782］。

4.5 BH_4 曝露量と治療効果の関係

主要な活性代謝物 BH_4 の曝露と血中フェニルアラニン（Phe）減少の相関関係は、複数のモデルで検討した。BH_4 の AUC と血中 Phe 減少率の関係を記述するために最大効果（E_{max}）モデルを開発し（報告書 PTC923-2021-022）、PTC923-MD-003-PKU 試験に組み入れた PKU 患者 154 例のデータを用いて、シミュレーションした BH_4 曝露量（AUC、C_{min} 及び C_{max}）と血中 Phe 濃度との相関を評価するためにロジスティック回帰モデルを開発した。（第 2.7.2 部、3.6.1 項）。

最終モデルでは、パート 1 で sepiapterin レスポンダーとなることが最大阻害（I_{max}）に及ぼす影響を保持し、年齢、体重、性別、民族、人種、BH_4 奏効歴、cPKU 患者、BH_4 負荷試験歴及びベースライン時の血中 Phe 濃度が I_{max} 及び 50%阻害濃度（IC_{50}）に及ぼす影響については共変量として保持しなかった（第 2.7.2 部、3.6 項）。このモデルでは、PKU 患者の治療効果の中央値を適切に予測することができた。

PK/PD モデリングから、I_{max} の 50%（IC_{50}）に達する BH_4 曝露量（AUC）が推定で 586 h•ng/mL であることが示された（第 2.7.2 部、3.6 項）。最大血中 Phe 濃度低下率（I_{max}）の平均値は sepiapterin レスポンダーで-57.8%と予測され、ノンレスポンダーでは実質的に血中 Phe 濃度低下がないと予測される（I_{max} は-1.05%）。Sepiapterin レスポンダーの血中 Phe 濃度低下は、BH_4 の AUC が約 1,500 h•ng/mL 以上で横ばいになると予測される。

最終の母集団 PK モデルおよび試験 PTC923-MD-003-PKU と PTC923-MD-004-PKU（データカットオフ日 2024 年 6 月 30 日）の PKU 患者から得られた血中フェニルアラニン（Phe）データを基に、sepiapterin 投与後の血中 Phe の反応性を評価するための Semi-mechanistic な連結型母集団 PK/PD モデルを開発した（報告書 PTC923-2024-115）。この PK/PD モデルの結果は、sepiapterin/BH_4 が体内に蓄積しないことを示した。初回投与後の薬力学（Phe 減少）の定常状態は、10 日目から 14 日目の間に達成される（第 2.7.2 項、3.6.2 項）。

PTC923-MD-003-PKU 試験で収集したデータの異なるサブセットを用いて曝露-反応解析を実施し、PKU 患者に 20 mg/kg/日を投与したときの Week 1 及び 2、40 mg/kg/日を投与したときの Week 3 及び 4 並びに 60 mg/kg/日を投与したときの Week 5 及び 6 での BH_4 曝露量（AUC、C_{min} 及び C_{max}）と Phe 濃度の関係を評価した（第 2.7.2 部、3.7.1 項）。

BH_4 AUC は、すべての有効性評価項目（血中 Phe 濃度低下率 15%以上、血中 Phe 濃度低下率 30%以上、血中 Phe 濃度 360 µmol/L 未満及び Phe 濃度 600 µmol/L 未満）において、sepiapterin 投与に対する反応の良好な予測因子であった（$p<0.001$）。すべてのロジスティック回帰モデルに統計学的に有意な共変量としてパート 1 での反応性（パート 1 で血中 Phe 濃度低下率が 30%以上であった被験者ではレスポンダーとなる確率が上昇する）を含めた。PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 1 で血中 Phe 濃度低下率が 30%以上であった被験者がパート 2 で 30%以上の血中 Phe 濃度低下を示してレスポンダーとなる確率は、20 mg/kg（BH_4 AUC 平均値 1,445 h•ng/mL）では 85.4%で、40 mg/kg（BH_4 AUC 平均値 1,922 h•ng/mL）では 91.9%に上昇した。

5. 安全性の概括評価

完了済み及び実施中の臨床試験（安全性データカットオフ日 2025 年 2 月 4 日）で最長 33 ヵ月間にわたり sepiapterin を投与したとき、年齢、性別、人種（日本人患者を含む）及び民族を問わず、PKU 患者における sepiapterin の忍容性は良好であった。

5.1 曝露状況

データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で、計 656 例が sepiapterin の投与を 1 回以上受けている。この sepiapterin 曝露は 278.38 患者・年で、これには PKU 患者における 261.43 患者・年の曝露（PTC923-MD-003-PKU 試験と PTC923-MD-004-PKU 試験の併合した安全性データベースでは 252.50 患者・年）が含まれる。完了した PTC923-TQT-102-HV 試験では、さらに健康被験者 31 例が sepiapterin の投与を 1 回以上受けた。

完了したすべての臨床試験における全般的な sepiapterin 曝露状況を最高用量別及び連続投与期間別に Table 16 に示す。PTC923-MD-004-PKU 試験を含む実施中の試験はこの表から除外している。

Table 16. 完了したすべての臨床試験における sepiapterin への曝露状況の要約

投与レジメン	被験者数
単回投与（mg/kg）	
2.5	6
7.5	6
10	12
20	18[a,b]
40	30
60	145[a,b,c]
80	6
120	31[d]
4,000 mg（^{14}C-sepiapterin 約 100 µCi を含む）	8
反復投与（mg/kg/日）	
5（最長 1 週間）	6
10（最長 1 週間）	4[c]
20（最長 1 週間）	10[e,f]
20（最長 2 週間）	10
30（最長 2 週間）	3
60（最長 1 週間）	30[f]
60（最長 2 週間）	154[g]
総投与例数	**419**

[a] PTC923-MD-005-HV 試験で sepiapterin 60 mg/kg の単回投与を受けた 32 例は、sepiapterin 20 mg/kg の単回投与も受けた。これらの被験者については、投与を受けた最高用量である 60 mg/kg の区分にのみ計上した。
[b] PTC923-DDI-101-HV 試験で sepiapterin 60 mg/kg の単回投与を受けた 29 例は、sepiapterin 20 mg/kg の単回投与も受けた。これらの被験者については、投与を受けた最高用量である 60 mg/kg の区分にのみ計上した。
[c] PBD-001 試験で sepiapterin 10 mg/kg/日の 1 週間の投与を受けた 4 例は、sepiapterin 2.5 mg/kg/日の 1 週間の投与も受けた。これらの被験者については、連続で投与を受けた最高用量である 10 mg/kg/日（1 週間）の区分にのみ計上した。
[d] PTC923-TQT-102-HV 試験における被験者（31 例）はクロスオーバー試験であった。被験者は sepiapterin 60 mg/kg、120 mg/kg 又はプラセボのいずれかの単回投与に無作為に割り付けられ、その後他の投与群に組み換えられた。
[e] PBD-001 試験で sepiapterin 20 mg/kg/日の 1 週間の投与を受けた 4 例は、sepiapterin 5 mg/kg/日の 1 週間の投与も受けた。これらの被験者については、連続で投与を受けた最高用量である 20 mg/kg/日（1 週間）の区分にのみ計上した。

[f] PKU-002 試験に組み入れられた 24 例は、sepiapterin 20 mg/kg/日の 1 週間の投与及び sepiapterin 60 mg/kg/日の 1 週間の投与を受けた。これらの被験者については、連続で投与を受けた最高用量である 60 mg/kg/日（1 週間）の区分にのみ計上した。
[g] Sepiapterin 60 mg/kg/日を最長 2 週間投与した 154 例のうち、44 例は PTC923 MD-003-PKU 試験のパート 1 のみに参加し、54 例は PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 1 で sepiapterin の投与を受け、その後パート 2 でプラセボに無作為割付けされ、56 例は PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 1 とパート 2 の両方で sepiapterin 60 mg/kg/日の投与を受けた。PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 1 とパート 2 の両方で sepiapterin の投与を受けた 56 例は、20 mg/kg/日の 2 週間の投与を受けた後、40 mg/kg/日の 2 週間の投与を受け、その後 60 mg/kg/日の 2 週間の投与を受けた（計 6 週間の投与を受けた）。これらの被験者については、連続で投与を受けた最高用量である 60 mg/kg/日（2 週間）の区分にのみ計上した。
注：個々の試験で用量を漸増した症例については、各被験者に投与された最高用量でのみ計上した。
出典：第 2.7.4 部、表 5

5.2 PKU 患者における安全性

包括的な安全性データパッケージから、PKU 患者の治療における sepiapterin の全体的なベネフィット・リスクバランスが一貫して良好であることが示されている。

PKU 患者における sepiapterin の安全性評価は、PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験で sepiapterin 7.5、15、20、30、40 又は 60 mg/kg/日の投与を受けた被験者における試験治療下で発現した有害事象（TEAE）データの評価に重点を置いている。

PKU 患者における併合した安全性データ（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験）及び試験レベルでの安全性データ（PKU-002 試験を含む）の詳細並びにその他の適応症の患者における安全性データを第 2.7.4 部の 2 項に示す。

5.2.1 有害事象

- 併合 PKU 試験で用量を問わず sepiapterin の投与を受けた被験者で報告された主な TEAE は、上気道感染（52 例［18.8%］）、頭痛（40 例［14.5%］）、下痢（40 例［14.5%］）及び上咽頭炎（35 例［12.7%］）であった。
- 日本人被験者及び非日本人被験者における TEAE の特性及び発現頻度は類似していた。日本人被験者において sepiapterin に関連する重篤な TEAE はなく、Grade 3 以上の TEAE の発現はなかった。
- Sepiapterin の臨床試験で死亡は報告されていない。
- Sepiapterin のどの臨床試験においても、治験に関連した重篤な有害事象（SAE）は報告されていない。
- PKU 患者 4 例で 7 件の重篤な TEAE が報告されている（PTC923-MD-004-PKU 試験）（詳細については第 2.7.4 部、2.1.3 項参照）。
- 原発性 BH_4 欠損症（PBD）患者及び健康被験者で重篤な TEAE は認められていない。
  - 糖尿病性胃不全麻痺患者で重篤な TEAE として胃排出不全 2 件（中等度 1 件及び重度 1 件）が認められ、いずれも回復し、治験薬と関連なしと判定された。
- PKU 患者計 5 例が試験を完了する前に TEAE により試験を中止した。

- PTC923-MD-003-PKU 試験で、1 例が不安（軽度）、1 例が嘔吐（軽度）により中止し、これらの事象はいずれも治験と関連あるかもしれないと判定された。
- PTC923-MD-004-PKU 試験で、3 例が治験に関連した 6 件の非重篤な TEAE により中止した。すべての事象が治験と関連あるかもしれない又はおそらく治験と関連ありと判定された（詳細については第 2.7.4 部、2.1.4 項参照）。
- 健康被験者及び他の適応症の試験の被験者で中止に至った TEAE は報告されなかった。

・ 全体的に、PKU 患者における臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体所見及び心電図にみられた変化はいずれも軽度で、臨床的に有意でないと判断された。

5.3 その他の適応症を対象とした試験における安全性

Sepiapterin の安全性プロファイルは、PKU 患者と PBD 患者及び GAS 患者で概ね同様であった（第 2.7.4 部、2.1.1.3 項）。

・ PBD 患者及び健康被験者で重篤な TEAE は認められていない。

・ GAS 患者で重篤な TEAE として胃排出不全 2 件（中等度 1 件及び重度 1 件）が認められ、いずれも回復し、治験薬と関連なしと判定された。

他の適応症の患者を対象とした試験において、sepiapterin の忍容性は概ね良好であり、用量制限毒性、死亡及び sepiapterin と関連のある SAE は報告されなかった。

5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.4.1 年齢

年齢別（1～61 歳）に TEAE を検討したところ、全体として TEAE プロファイルに差は認められなかった。PTC923-MD-004-PKU 試験は実施中であり、あらゆる年齢の PKU 患者を積極的に組み入れている。

成人集団で観察されたように、治験薬と関連のある TEAE の大部分は消化管への影響であった（第 2.7.4 部、5.1.1 項）。治験薬と関連のある TEAE の大部分は 60 mg/kg/日を投与したときに認められた。さらに、小児における 60 mg/kg/日投与時の治験薬と関連のある TEAE の発現頻度は、これに相当する用量で成人に投与したときの発現頻度よりも低く、このことは sepiapterin 投与例における TEAE の発現頻度及び重症度に年齢サブグループ間で差がないことと一致していた。

65 歳を超える患者を対象とした sepiapterin の試験は実施していない。これらの患者がより若い患者と異なる反応を示すかは不明である。

5.4.2 性別、人種及び民族

器官別大分類及び基本語レベルの TEAE プロファイルに基づく sepiapterin の TEAE の発現頻度及び特性は、事前に規定した PKU 患者サブグループ（性別、人種及び民族）間で一致しており、この

ことは sepiapterin 投与例で TEAE の発現頻度及び重症度にサブグループ間で差がないことと一致していた（第 2.7.4 部、それぞれ 5.1.2 項、5.1.3 項及び 5.1.4 項）。

TEAE の発現頻度は日本人被験者と非日本人被験者で同程度であった（第 2.7.4 部、2.1.1.2.2 項）。

5.4.3 腎機能障害及び肝機能障害

完了した臨床試験において、sepiapterin 曝露後に肝機能障害や腎機能障害を示す TEAE 及び臨床的に有意な臨床検査値は認められなかった。ただし、腎機能不全又は肝機能不全を有する患者における sepiapterin の安全性は確立していない（第 2.7.4 部、5.1.5 項）。

Sepiapterin は速やかに吸収され、SR 及び DHFR によって仲介される 2 段階プロセスを経て BH_4 に変換される。BH_4 の代謝は非酵素的に起こる可能性もあれば、芳香族アミノ酸ヒドロキシラーゼ（PAH、TH 及び NOS）、XO、PCD 及び DHPR などの酵素によって仲介される可能性もある。これらの酵素は様々な組織に広く分布する。さらに、腎クリアランスを介した排泄率は非常に低い。

Sepiapterin 及び BH_4 の PK が肝機能不全及び腎機能不全の変化による影響を受けることはないと考えられるが、PTC は腎機能障害を有する患者を対象とした試験及び肝機能障害を有する患者を対象とした試験を開始している。

5.4.4 薬物相互作用

Sepiapterin との薬物相互作用及び患者におけるそれらの臨床的意義については 3.1.3 項に記載する。臨床的に有意な薬物相互作用は認められなかったが、DHFR 阻害薬の存在下で薬物相互作用が生じる可能性については臨床試験で検討していない。こうした薬剤を sepiapterin 服用中に使用する場合は注意が必要である。

5.4.5 妊娠及び授乳

妊婦への sepiapterin 投与に関するデータは限られており、妊婦を対象にした sepiapterin の適切かつ十分にコントロールされた試験はない。動物試験では、妊娠、初期胚発生、胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生の観点から直接的及び間接的な有害作用は認められなかった。

さらに、妊婦と発生中の胎児のいずれに対しても妊娠中に sepiapterin が有害な影響を及ぼすことを示す非臨床試験又は臨床試験内で特定された薬理学的根拠や機序的根拠は認められていない。

ヒト乳汁中への sepiapterin の移行を評価したデータは不十分であり、乳汁産生に対する影響に関するデータはない。母親の sepiapterin に対する臨床的ニーズ並びに授乳される乳幼児及び母体の基礎疾患に sepiapterin が与えうるすべての悪影響に加え、授乳がもたらす発育的及び健康的ベネフィットも考慮すること。

5.4.6 薬物依存

Sepiapterin の過量投与後の急性作用については臨床試験で評価していないが、作用機序に基づき、sepiapterin が重大な依存性を示す可能性や離脱症状又は反跳現象を誘発する可能性は示唆されない。薬物依存に関する非臨床データの詳細な考察については第 2.6.6 部を参照のこと。

5.5 安全性の総合解析

全体として、PKU 患者を対象とした試験で長期投与（最長 37 ヵ月間の曝露）したとき、sepiapterin の忍容性は年齢群、性別、人種及び民族を問わず良好であった。Sepiapterin の試験で死亡は報告されていない。PKU 患者 4 例で重篤な TEAE が 7 件（sepiapterin と関連なし）報告された。PKU 患者を対象とした試験で、試験完了までに TEAE により sepiapterin の投与を中止した被験者はほとんどいなかった。

Sepiapterin に関するすべての試験データの累積評価に基づき、sepiapterin の投与に伴うリスクとして以下を評価した。

- 重要な特定されたリスク：*なし*
- 重要な潜在的リスク：*なし*
- 特定されたリスク（重要なもの以外）：*消化管への影響*
- 潜在的リスク（重要なもの以外）：*DHFR 阻害薬（例：トリメトプリム、メトトレキサート、ペメトレキセド、プラトレキサート、trimetrexate）との薬物相互作用*
- QT 間隔への影響（PTC923-TQT-102-HV 試験 CSR）：*なし*

これらのリスクは、小児を含むすべての PKU サブ集団に当てはまり、sepiapterin 投与を受けた異なる患者集団間に安全性についての差はない。

「消化管への影響」は、sepiapterin の使用時に報告されている当該事象の発現頻度に基づき、特定されたリスク（重要なもの以外）とみなされる。

消化管への影響は、認められた TEAE がすべて非重篤で、大部分が軽度で回復していることから、sepiapterin の重要なリスクではなく、臨床診療において標準治療により管理可能なものである。

詳細については第 2.7.4 部「臨床的安全性の概要」、2.1.5 項を参照のこと。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

総合すると、臨床開発プログラムを通じて一貫する包括的な有効性及び安全性データは、意味のある有効性及び良好な安全性プロファイルを明らかにしており、PKU の治療薬としての sepiapterin の承認を支持する。また、これらの結果は sepiapterin が日本人 PKU 患者において安全かつ有効であることを示す。

- 日本人、小児、cPKU 患者及びサプロプテリンに反応しなかった患者を含む広範な PKU 患者において、sepiapterin は血中 Phe 濃度の統計学的に有意で、持続的な及び臨床的に意味のある低下をもたらす。
- Sepiapterin は血中 Phe 濃度低下を維持しつつ食事性 Phe 耐性を向上させるため、PKU 患者にとって必要な高度食事制限の緩和が見込める。
- Sepiapterin は安全で、忍容性良好であり、小児及び成人における安全性プロファイルは一貫している。日本人被験者の安全性プロファイルは非日本人被験者と類似している。

血中 Phe 濃度の持続的上昇と神経学的症状発現との関連性は十分認識されていることから、これらの結果は、sepiapterin 投与及びそれに伴う血中 Phe 濃度低下がもたらす臨床的に意味のあるベネフィットを裏付ける。

6.1 治療の背景

PKU は、患者の健康と QOL に甚大な影響を及ぼす深刻な慢性疾患である。

PKU 患者、特に小児及び青年患者におけるコントロール不良の HPA は、認知機能及び認知処理の障害、問題行動、注意欠陥多動性障害、運動機能障害、並びにその他の精神症状及び情動症状を含む重度で不可逆的な神経学的機能障害を引き起こす。食事制限なしの PKU 患者において、血中 Phe 濃度と重度の知的能力障害の発現との間に直接的な関連性が認められている（Waisbren 2007）。

安全かつ有効な新規薬剤への重大なアンメットメディカルニーズが広範囲の PKU 患者に存在する。

利用可能な治療法には、要約すると、以下の限界がある。

- **サプロプテリン**：奏効率が限定的（血中 Phe 濃度低下率 30%以上が被験者の約 20%～30%）、cPKU 患者では有効性がほとんど認められない、Phe 耐性及び目標血中 Phe 濃度を維持しながらの患者の食事制限緩和能を裏付けるデータが限られている。
- **ペグバリアーゼ**：重篤な副作用があり、成人患者に限られる。

6.2 ベネフィット

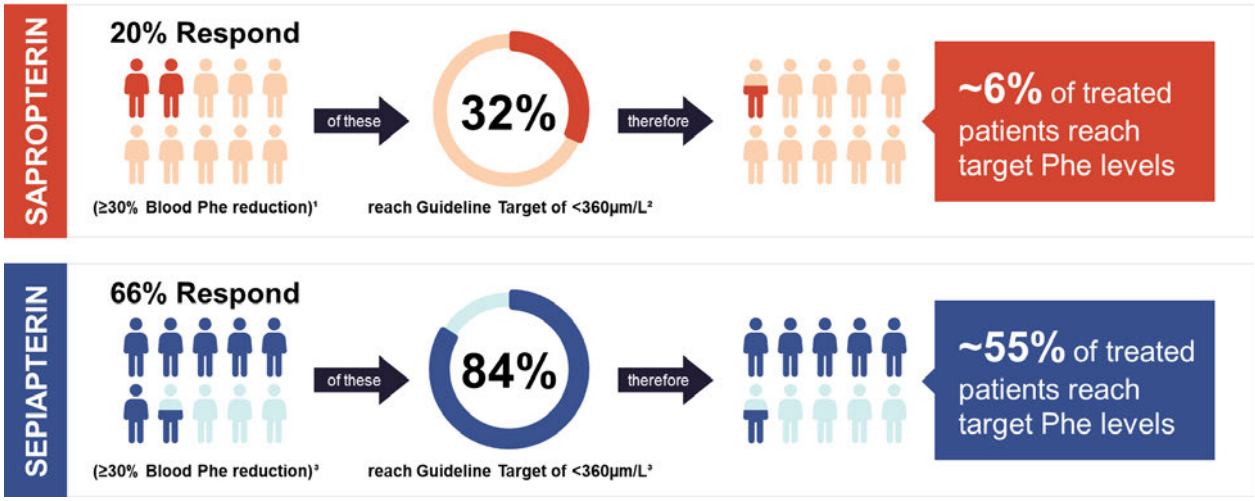
1 日～36 ヵ月の投与期間にわたる有効性を示す包括的かつ頑健なエビデンスにより、PKU の治療薬としての sepiapterin の臨床的に意味のあるベネフィットが裏付けられている。

国際共同第 3 相試験（PTC923-MD-003-PKU 試験）の主要評価項目及び副次評価項目での統計学的に高度に有意な結果から、日本人患者を含む PKU 患者における sepiapterin の臨床的に意味のあるベネフィットを支持するエビデンスが得られており、実施中の非盲検試験（PTC923 MD-004-PKU 試験）及び完了した第 2 相実薬対照試験（PKU-002 試験）の結果はさらにこのエビデンスを裏付ける。

PKU を対象に実施した 3 つの臨床試験を通じ、sepiapterin は PKU 患者の血中 Phe 濃度の速やかで統計学的に有意な、そして臨床的に意味のある低下をもたらした。

1 日～37 ヵ月の sepiapterin 投与により、PKU 被験者の血中 Phe 濃度は統計学的に有意かつ臨床的に意味のある低下を示した。効果の発現は比較的早く、Day 3 時点で血中 Phe 濃度の有意な低下が認められた。直接比較試験の結果は、sepiapterin による血中 Phe 濃度の低下がサプロプテリンに比べて速やかで、大きいことを示唆する（Bratkovic 2022）。Sepiapterin は、被験者の約 84%において、ベースライン時のコントロール不良レベルから日本のガイドライン値の範囲内への血中 Phe 濃度低下をもたらした（Figure 12）。特筆すべきことに、sepiapterin による血中 Phe 濃度低下は、被験者の 22%が基準値内（120 µmol/L 未満）の血中 Phe 濃度を達成する規模であった。

Figure 12. サプロプテリン投与と比較した sepiapterin 投与による目標血中 Phe 濃度の達成



略語：Phe=フェニルアラニン
[1]（Burton 2007）
[2]（Levy 2007b）
[3]（Muntau 2024）

血中 Phe 濃度の持続的な低下は、遅発性認知機能障害を含む PKU 症状の減少と直接関連する（Feillet 2010, Romani 2022）。Sepiapterin 投与による持続的な血中 Phe 濃度低下は、本剤の長期的な臨床的効果を示している。

Sepiapterin は PKU の小児患者において有効性を示す。

サプロプテリンは出生時からの使用が承認されているが、サプロプテリンに反応しない小児に使用できる既承認薬は他にない。Sepiapterin は小児患者に有効で、18 歳未満の患者及び小児患者のサブセット（すなわち、2 歳未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）で平均血中 Phe 濃度の統計学的に有意な低下が認められた。

HPA は小児及び成人のどちらにおいても同様の機序で神経学的機能に悪影響を及ぼすが、初期神経発達臨界期の HPA は、重度かつ不可逆的な神経学的損傷及び機能障害につながる可能性がある。早期の効果的な介入は下流障害の予防に不可欠であり、診断後できるだけ速やかに食事からの Phe 摂取量の制限が促される（Blau 2010）。PKU 患者では、治療開始が 4 週間遅れるごとに IQ が約 4 ポイント低下する（Smith 1990）。

Sepiapterin は、cPKU 患者の血中 Phe 濃度を低下させる。

大部分の cPKU 患者はサプロプテリンから十分なベネフィットを得られない（Burlina and Blau 2009, Ho and Christodoulou 2014）が、sepiapterin は cPKU 患者の血中 Phe 濃度を大幅に低下させた。ペグバリアーゼは cPKU 患者に有効であるが、小児患者では承認されておらず、長期の困難な投与レジメンを必要とし、重篤な副作用のおそれがある。Sepiapterin は、ペグバリアーゼに忍容性がないか小児であるためにペグバリアーゼの適応外となる cPKU 患者の治療に使用できる。

Sepiapterin は、以前 BH_4 投与無効例であった患者及びサプロプテリンによるコントロールが不十分な患者の血中 Phe 濃度を低下させる。

BH_4 に反応しなかった PKU バリアントにおける PAH 活性を sepiapterin が回復させるという in vitro 所見を裏付けるものとして、以前 BH_4 投与無効例であった被験者における血中 Phe 濃度の sepiapterin による低下が臨床試験で認められている。サプロプテリンに反応しない小児に利用可能な既承認薬は他に存在しないため、このことは特に重要である。

直接比較ではないが、試験組入れ時にサプロプテリン投与を受けていた被験者において、14 日間の sepiapterin 投与後に血中 Phe 濃度が 48%低下したことは注目に値する。これは、サプロプテリンによるコントロールが不十分な患者において、sepiapterin が血中 Phe 濃度を効果的に制御しうることを強調する。

Sepiapterin 投与を受けた患者では、持続的な血中 Phe 濃度低下を維持しながらの食事制限緩和が見込める。

Phe 制限食遵守は、患者の QOL に悪影響を及ぼし、栄養障害や精神衛生上の問題を引き起こすことがあり、治療法遵守を損なうことに留意することが重要である（Tonon 2019, McWhorter 2022）。食事性 Phe 耐性評価から得られたデータによると、sepiapterin の連日投与により、患者は年齢別の範囲内に血中 Phe 濃度を維持しながら、食事性 Phe 摂取量を増やすことができ、時にはタンパク質の RDA を上回る摂取も可能であることを示す。これらのデータは、sepiapterin を使用することで、PKU 患者が続けなければならない高度な食事制限の緩和が見込めることを示唆する。

6.2.1 既承認薬と比較した sepiapterin のベネフィット

サプロプテリン及びペグバリアーゼはどちらも多くの患者にとって満足のいく治療法ではない。Sepiapterin はこの高いアンメットメディカルニーズに対応しており、良好な安全性及び忍容性プロファイルを有し、広範囲の PKU 患者集団に有効である。

有効性に関する包括的で頑健なエビデンス（持続期間最長 36 ヵ月）並びに 3 つの臨床試験を通じて示された良好な安全性及び忍容性プロファイルは、起こりうる副作用が最小限で、投与も容易である sepiapterin がアンメットメディカルニーズに対応可能なことを裏付ける（Table 17）。そのベネフィットは以下のとおりである。

- 全体として、既承認薬に比べて治療に対する患者の反応性が高いために PKU 管理が改善する。
- BH_4 に反応せず、小児の患者ではペグバリアーゼが承認されていないため、Phe 制限食以外に利用可能な治療法がない小児の疾患コントロールに安全かつ有効である。
- ペグバリアーゼの使用を望まない又は使用できない PKU 成人患者に有効な治療法である。

Table 17. Sepiapterin 及び既承認薬の特徴

既承認薬	製品の特徴及び限界	既存の治療薬と比較した sepiapterin のベネフィット
サプロプテリン	· 合成 BH_4 · バイオアベイラビリティが限定的かつ不良であり、血液脳関門を通過できない。 · 奏効率が低い（血中 Phe 濃度低下率 30%以上の被験者が約 20%～30%）。 · cPKU 患者では、残存 PAH 活性がほとんど又は全くなく、外因性 BH_4 に反応しないために有効性がほとんど／全く認められない。 · Phe 耐性及び目標 Phe 濃度を維持しながらの患者の食事制限緩和能を裏付けるデータが限られている。	· バイオアベイラビリティが向上しており、2 つの独立したシャペロン作用があるため、奏効率が高い。Sepiapterin は血液脳関門などの膜を透過し、BH_4 よりも効率的に細胞内に能動輸送される。 · Sepiapterin は広範囲の PKU 患者で大きな治療効果を発揮する。 · PKU-002 試験及び PTC923-MD-003-PKU 試験では、試験組入れ時にサプロプテリン投与を受けていた被験者の血中 Phe 濃度が、sepiapterin 投与後にサプロプテリンに比べて大きく低下した。 · Sepiapterin は、cPKU 患者を含むより広範な PKU 集団及び BH_4 投与無効患者に有効である。 · Sepiapterin は食事性 Phe 耐性を改善したことから、血中 Phe 濃度低下を維持したままでの患者の Phe 制限食緩和という PKU 治療の重要な目標の達成が見込めることが示唆された。
ペグバリアーゼ	· PAL を介した Phe のアンモニア及びトランス-ケイ皮酸への変換 · 成人患者のみが適応で、既存治療では血中 Phe 濃度がコントロール不良である患者に限った第二選択薬と考えられる。 · 注射薬であり、長期にわたる用量漸増が必要である。 · 患者の 68.4%、60.7%及び 51.2%が、長期間（24 ヵ月間）にわたりそれぞれ 600 µmol/L 以下、360 µmol/L 以下、及び 120 µmol/L 以下の治療目標に達する。 · 注射部位反応、重度の関節痛、悪心及び脱毛を含む重篤な副作用 · アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応	· 第二選択薬であるペグバリアーゼとは異なり、sepiapterin は第一選択薬を意図している。 · Sepiapterin は小児患者に有効である。PTC923-MD-003-PKU 試験では、18 歳未満の被験者及び各年齢の小児サブグループにおいて、sepiapterin の統計学的に有意な有効性が認められた。 · Sepiapterin は経口薬であり、前投薬及び用量漸増を必要としない。 · Sepiapterin は忍容性が高く、良好で非常に一貫した安全性プロファイルを有する。 · PTC923-MD-003-PKU 試験では、被験者の 93%、84%及び 22%がそれぞれ 600 µmol/L 以下、360 µmol/L 以下及び 120 µmol/L 以下の治療目標に達した。

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、cPKU=古典的フェニルケトン尿症、PAH=フェニルアラニンヒドロキシラーゼ、PAL=フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、Phe=フェニルアラニン、PKU=フェニルケトン尿症
出典：（Sawabe 2004a, Sawabe 2005, Ohashi 2011, Ashe 2019）、（KUVAN USPI 2021）、（Burton 2007, Levy 2007b, BioMarin 2020a）

6.3 リスク

これまでに、PKU 患者を対象とした臨床試験で明らかになった sepiapterin についての重要なリスクはない。

Sepiapterin 使用に伴い、消化器への管理可能な副作用（下痢、変色便及び腹痛）が報告されている。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 trimetrexate）との薬物相互作用が生じる可能性がある。したがって、併用投与時には注意が必要である。

これまでに明らかになっているこの sepiapterin の安全性プロファイルは、日本人被験者を含むすべての PKU サブ集団に当てはまり、臨床試験で sepiapterin 投与を受けた異なる患者サブグループ間に安全性についての差はない。

6.4 ベネフィット・リスク評価の結論

利用可能な一連のエビデンスは、年齢及び疾患重症度を問わず、成人及び小児 PKU 患者の治療薬としての sepiapterin の良好なベネフィット・リスク評価を裏付ける。

PKU は深刻な慢性疾患であり、治療しないと不可逆的な神経学的損傷、知的能力障害、QOL 全般への悪影響を引き起こす。Sepiapterin は、年齢及び疾患重症度（cPKU を含む）を問わず、PKU 患者集団全体で有効かつ良好で安全な治療法を提供する。

結論として、持続的な血中 Phe 濃度低下及び食事性 Phe 耐性の向上が並行して認められたことから、sepiapterin の統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベネフィットが示された。また、sepiapterin の良好な忍容性、成人及び小児の PKU 患者を通じて一貫した安全性プロファイルも示されており、これまでに明らかになったその使用に付随する重要なリスク及びリスク・ベネフィットプロファイルの変化はない。

7. 参考文献

Al Hafid, N and Christodoulou, J. Phenylketonuria: A Review of Current and Future Treatments. Transl Pediatr 2015;4(4):304-317.

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.

Awiszus, D and Unger, I. Coping With PKU: Results of Narrative Interviews With Parents. Eur J Pediatr 1990;149 Suppl 1:S45-51.

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.

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.

BioMarin (2020a). Palynziq Package Insert.

BioMarin (2020b). Palynziq Summary of Medicinal Product Characteristics.

BioPKU.org. (2024). "PAHvdb : Phenylalanine Hydroxylase Gene Locus-Specific Database." from http://www.biopku.org.

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.

Blau, N, van Spronsen, FJ and Levy, HL. Phenylketonuria. Lancet 2010;376(9750):1417-1427.

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)Z.

Burlina, A and Blau, N. Effect of BH(4） Supplementation on Phenylalanine Tolerance. J Inherit Metab Dis 2009;32(1):40-45.

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.

Burnett, JR. Sapropterin Dihydrochloride (Kuvan/Phenoptin）, an Orally Active Synthetic Form of BH_4 for the Treatment of Phenylketonuria. IDrugs 2007;10(11):805-813.

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.

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.

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.

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.

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.

Ford, S, O'Driscoll, M and MacDonald, A. Living With Phenylketonuria: Lessons From the PKU Community. Mol Genetics Metab Rep 2018;17:57-63.

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.

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.

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.

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.

Harding, CO, Amato, RS, Stuy, M, Longo, N, K., BB, 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.

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.

Ho, G and Christodoulou, J. Phenylketonuria: Translating Research Into Novel Therapies. Transl Pediatr 2014;3(2):49-62.

Hoshiga, M, Hatakeyama, K, Watanabe, M, Shimada, M and Kagamiyama, H. Autoradiographic Distribution of [^{14}C]tetrahydrobiopterin and Its Developmental Change in Mice. J Pharmacol Exp Ther 1993;267(2):971-978.

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.

Kaufman, S. A New Cofactor Required for the Enzymatic Conversion of Phenylalanine to Tyrosine. J Biol Chem 1958;230(2):931-939.

Kaufman, S. An Evaluation of the Possible Neurotoxicity of Metabolites of Phenylalanine. J Pediatr 1989;114(5):895-900.

KUVAN USPI. (2021). "KUVAN United States Prescribing Information. 2022.

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.

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.

Levy, H, Burton, B, Cederbaum, S and Scriver, C. Recommendations for Evaluation of Responsiveness to Tetrahydrobiopterin (BH_4） in Phenylketonuria and Its Use in Treatment. Mol Genet Metab 2007a;92(4):287-291.

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.

Levy, HL and Waisbren, SE. PKU in Adolescents: Rationale and Psychosocial Factors in Diet Continuation. Acta Paediatr Suppl 1994;407:92-97.

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.

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.

Macleod, EL and Ney, DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. Ann Nestle Eng 2010;68(2):58-69.

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.

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.

Milstein, S and Kaufman, S. Tetrahydro-sepiapterin is an Intermediate in Tetrahydrobiopterin Biosynthesis. Biochem Biophys Res Commun 1983;115(3):888-893.

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.

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.

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.

Muntau, AC, Longo, N, Ezgu, F, Schwartz, IVD, Lah, M, Bratkovic, D, et al. Effects of oral sepiapterin on blood phenylalanine levels in a broad range of patients with phenylketonuria: results of a phase 3, randomised, double-blind, placebocontrolled trial (APHENITY). Lancet 2024;Accepted.

Nichol, C, Smith, G and Duch, D. Biosynthesis and Metabolism of Tetrahydrobiopterin and Molybdopterin. Ann. Rev. Biochem. 1985;54:729-764.

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.

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.

Rasmussen, L, Foulks, Z, Burton, C and Shi, H. Establishing Pteridine Metabolism in a Progressive Isogenic Breast Cancer Cell Model. Metabolomics 2022;18(2).

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.

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.

Sawabe, K, Wakasugi, KO and Hasegawa, H. Tetrahydrobiopterin Uptake in Supplemental Administration: Elevation of Tissue Tetrahydrobiopterin in Mice Following Update of the Exogenously Oxidized Product 7,8-Dihydrobiopterin and Subsequent Reduction by an Anti-Folate-Sensitive Process. J Pharmacol Sci 2004a;96:124-133.

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 2004b;96(2):124-133.

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.

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.

Smith, I, Beasley, MG and Ades, AE. Intelligence and Quality of Dietary Treatment in Phenylketonuria. Arch Dis Child 1990;65(5):472-478.

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.

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.

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.

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.

van Spronsen, FJ, Blau, N, Harding, C, Burlina, A, Longo, N and Bosch, AM. Phenylketonuria. Nat Rev Dis Primers 2021;7(1):36.

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.

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.

VanZutphen, K, Packman, W, Sporri, L, Needham, M, Morgan, C, Weisiger, K and Packman, S. Executive Functioning in Children and Adolescents With Phenylketonuria. Clin Genet 2007;72(1):13-18.

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.

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.

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.

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.

Werner, ER, Blau, N and Thony, B. Tetrahydrobiopterin: Biochemistry and Pathophysiology. Biochem J 2011;438(3):397-414.

新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019 日本先天代謝異常学会. Available from: https://jsimd.net/pdf/newborn-mass-screening-disease-practice-guideline2019.pdf [Accessed on 01 Oct 2024].

パリンジック皮下注 医薬品インタビューフォーム 第 2 版 (BioMarin 2023）. Available from: https://medical-plus.bmrn.co.jp/assets/pdf/documents/bmrn_palynziq_02.pdf [Accessed on 01 Oct 2024]