目次

目次 1
Tables 2
Figures 4
略語一覧及び用語の定義 6
1. 背景及び概観 9
1.1 Sepiapterin 9
1.1.1 化学名 9
1.1.2 Sepiapterin の化学構造 9
1.1.3 物理化学特性 9
1.1.4 薬理学的分類 10
1.1.5 作用機序及び予定する適応疾患 10
1.1.6 予定する用量及び投与経路 11
1.1.7 剤形及び含量 12
1.2 製剤開発 12
1.2.1 臨床試験で使用した製剤 12
1.2.2 Sepiapterin 製剤の詳細な組成 12
1.3 In vitro での製剤性能 13
1.4 In vivo での製剤性能 13
1.5 生物薬剤学的要素を伴う臨床試験 13
1.6 生体試料中濃度分析法 14
2. 個々の試験結果の要約 15
2.1 In vitro 溶出試験 15
2.1.1 第 1/2 相試験用製剤の in vitro 溶出 15
2.1.2 第 3 相試験用製剤の in vitro 溶出 16
2.2 相対的バイオアベイラビリティ試験 19
2.2.1 PTC923-MD-005-HV 試験：健康被験者への単回投与で 2 種類の PTC923 製剤の相対的経口バイオアベイラビリティ及び第 3 相試験用製剤に対する食事の影響を評価する第 1 相、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験 19
2.2.1.1 試験デザイン及び被験者 19
2.2.1.2 相対的バイオアベイラビリティ 22
2.2.1.3 食事の影響 25
2.2.1.4 結論 25
2.3 食事の影響試験 26
2.3.1 Sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤に対する食事の影響 26
2.3.2 Sepiapterin 第 3 相試験用製剤に対する食事の影響 28
2.3.2.1 空腹時と食後（高脂肪食）の比較 28

2.3.2.2 空腹時と食後（低脂肪食）の比較 32
2.3.2.3 結論 33
2.3.3 日本人被験者における sepiapterin 第 3 相試験用製剤に対する食事の影響 33
2.4 生体試料中濃度分析法 35
2.4.1 Sepiapterin 及び関連代謝物の生体試料中濃度分析法 37
2.4.1.1 ヒト血漿中の sepiapterin 及び BH_4 37
2.4.1.2 脳脊髄液中の sepiapterin、BH_4 及び BH_2 42
2.4.1.3 ヒト尿中の sepiapterin、BH_4、BH_2、ネオプテリン及びジヒドロネオプテリン 43
2.4.2 Sepiapterin 関連バイオマーカーの生体試料中濃度分析法 45
2.4.2.1 ヒト血漿中の Phe 45
2.4.2.2 ヒト血液中の Phe 47
2.4.2.3 ヒト血液中のチロシン 49
2.4.2.4 ヒト血漿中の Phe 及び Tyr 51
2.4.2.5 ヒト血液中のセロトニン 51
2.4.2.6 ヒト脳脊髄液中の神経伝達物質代謝物 53
2.4.3 その他の分析対象物質の生体試料中濃度分析法 54
2.4.3.1 ヒト血漿中のロスバスタチン 54
2.4.3.2 ヒト血漿中のモキシフロキサシン 55
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 58
4. 参考文献 60
5. 付録 61

Tables

Table 1. Sepiapterin 原薬の溶解性（室温） 9
Table 2. Sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤（sepiapterin 顆粒）の組成 12
Table 3. Sepiapterin 第 3 相試験用及び市販予定製剤（sepiapterin 顆粒）250 mg 及び 1,000 mg の組成 12
Table 4. 第 1/2 相試験用製剤の溶出条件 15
Table 5. Sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤 175 mg/バイアル（ロット [redacted]）の pH 制御試験液中の溶出プロファイル（n=12） 15
Table 6. 第 3 相試験用製剤の溶出条件 17
Table 7. Sepiapterin 顆粒 250 mg（第 3 相試験用製剤、ロット [redacted]）の pH 制御試験液中の溶出プロファイル（n=3） 17
Table 8. Sepiapterin 顆粒 1,000 mg（第 3 相試験用製剤、ロット [redacted]）の pH 制御試験液中の溶出プロファイル（n=3） 18

Table 9. Sepiapterin 第 1/2 相試験用及び第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg 投与後の sepiapterin 及び BH_4 の平均（SD）薬物動態パラメータ - パート A（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）.....24
Table 10. Sepiapterin 第 1/2 相試験用及び第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg 投与後の sepiapterin 及び BH_4 の薬物動態パラメータの統計学的評価 - パート A（PP PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）.....25
Table 11. Sepiapterin 10 mg/kg 経口投与後の血漿中 sepiapterin 及び BH_4 の平均（SD）薬物動態パラメータ（コホート 6）（PKU-001 試験）.....27
Table 12. 空腹時及び食後における BH_4 薬物動態パラメータの比較（PKU-001 試験）.....28
Table 13. Sepiapterin 第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg 食後（高脂肪食）及び空腹時投与後の sepiapterin 及び BH_4 の平均（SD）薬物動態パラメータ - パート B（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）.....31
Table 14. Sepiapterin 第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg 食後（高脂肪食）及び空腹時投与後の sepiapterin 及び BH_4 の薬物動態パラメータの統計学的評価 - パート B（PP PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）.....32
Table 15. Sepiapterin 第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg 食後（低脂肪食）及び空腹時投与後の sepiapterin 及び BH_4 の薬物動態パラメータの統計学的評価 - パート A 及び B（PP PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）.....33
Table 16. ベースライン値で補正した BH_4 の薬物動態パラメータの統計学的解析（食事の影響評価）（薬物動態解析対象集団）（PTC923-MD-007-HV 試験）.....34
Table 17. Sepiapterin の臨床試験で用いた生体試料中濃度分析法の要約.....36
Table 18. 臨床試験から得たヒト血漿中の sepiapterin 及び BH_4 の分析の校正及び品質管理の要約.....38
Table 19. 臨床試験から得た酸性化ヒト血漿中の sepiapterin の分析の校正及び品質管理の要約.....40
Table 20. 臨床試験から得たヒト血漿中の BH_4 の分析の校正及び品質管理の要約.....42
Table 21. PKU-001 試験から得たヒト脳脊髄液中の sepiapterin、BH_4 及び BH_2 の分析の校正及び品質管理の要約.....43
Table 22. 臨床試験から得たヒト尿中の sepiapterin 及び BH_4 の分析の校正及び品質管理の要約.....45
Table 23. 臨床試験から得たヒト血漿中の Phe の代替分析対象物質の分析の校正及び品質管理の要約.....46
Table 24. 臨床試験から得た VAMS 内ヒト乾燥血液中の Phe の代替分析対象物質の分析の校正及び品質管理の要約.....48
Table 25. 臨床試験から得た VAMS 内ヒト乾燥血液中のチロシンの代替分析対象物質の分析の校正及び品質管理の要約.....50
Table 26. PBD-001 試験から得たヒト血液中のセロトニンの分析の校正及び品質管理の要約.....52
Table 27. PKU-001 試験から得たヒト脳脊髄液中の神経伝達物質代謝物の分析の校正及び品質管理の要約.....53

Table 28. ヒト血漿中のその他の分析対象物質の分析の校正及び品質管理の要約.....56
Table 29. 健康被験者を対象としたバイオアベイラビリティ／食事の影響試験で得られた血漿中 sepiapterin の薬物動態パラメータ.....62
Table 30. 健康被験者を対象としたバイオアベイラビリティ／食事の影響試験で得られた血漿中 BH_4 の薬物動態パラメータ.....65
Table 31. 臨床試験で使用した sepiapterin のロット番号の要約.....69
Table 32. Sepiapterin の臨床試験で採取したサンプルの sepiapterin 及びその代謝物についての分析に使用した [redacted] 実施の生体試料中濃度分析法に関する分析法バリデーションパラメータ.....70
Table 33. Sepiapterin の臨床試験で採取した血漿サンプルの sepiapterin 及びその代謝物についての分析に使用した [redacted] 実施の生体試料中濃度分析法に関する分析法バリデーションパラメータ.....72
Table 34. Sepiapterin の臨床試験で採取したサンプルのバイオマーカーについての分析に使用した生体試料中濃度分析法に関する分析法バリデーションパラメータ.....74
Table 35. Sepiapterin の臨床試験で採取した血漿サンプル中のその他の分析対象物質の濃度測定に使用した生体試料中濃度分析法に関する分析法バリデーションパラメータ.....77

Figures

Figure 1. 肝臓でのフェニルアラニン水酸化系.....11
Figure 2. Sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤 175 mg/バイアル（ロット [redacted]）の pH 制御試験液中の溶出プロファイル（50 rpm）.....16
Figure 3. Sepiapterin 顆粒 250 mg（第 3 相試験用製剤、ロット [redacted]）の pH 制御試験液中の溶出プロファイル（75 rpm）.....18
Figure 4. Sepiapterin 顆粒 1,000 mg（第 3 相試験用製剤、ロット [redacted]）の pH 制御試験液中の溶出プロファイル（75 rpm）.....19
Figure 5. 試験の概略図、パート A：2 種類の sepiapterin 製剤の相対的バイオアベイラビリティ（PTC923-MD-005-HV 試験）.....20
Figure 6. 試験デザインの概略図、パート B：Sepiapterin/BH_4 の薬物動態に及ぼす食事の影響（第 3 相試験用製剤のみ）（PTC923-MD-005-HV 試験）.....21
Figure 7. Sepiapterin 第 1/2 相試験用及び第 3 相試験用製剤（A）20 mg/kg 及び（B）60 mg/kg 投与後の sepiapterin 平均濃度-時間プロファイル（線形目盛） - パート A（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）.....22
Figure 8. Sepiapterin 第 1/2 相試験用及び第 3 相試験用製剤（A）20 mg/kg 及び（B）60 mg/kg 投与後の BH_4 平均濃度-時間プロファイル（線形目盛） - パート A（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）.....23
Figure 9. Sepiapterin 10 mg/kg 投与後の（A）sepiapterin 及び（B）BH_4 の血漿中濃度に対する食事の影響（PKU-001 試験）.....27

Figure 10. Sepiapterin 第 3 相試験用製剤（A）20 mg/kg 及び（B）60 mg/kg 食後（高脂肪食）及び空腹時投与後の sepiapterin 平均濃度-時間プロファイル（線形目盛）- パート B（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）.....29
Figure 11. Sepiapterin 第 3 相試験用製剤（A）20 mg/kg 及び（B）60 mg/kg 食後（高脂肪食）及び空腹時投与後の BH_4 平均濃度-時間プロファイル（線形目盛）- パート B（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）.....30
Figure 12. ベースライン値で補正した BH_4 の算術平均（+SD）薬物動態濃度-時間プロファイル（食事の影響）（薬物動態解析対象集団）（PTC923-MD-007-HV 試験）.....34

略語一覧及び用語の定義

略語又は特殊な用語	説明	説明
%CV	percent coefficient of variation	変動係数（%）
%RE	percent relative error	相対誤差（%）
%RSD	percent relative standard deviation	相対標準偏差（%）
3-OMD	3-O methyldopa	3-O-メチルドパ
5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid	5-ヒドロキシインドール酢酸
5-OH-Trp	5-hydroxytryptophan	5-ヒドロキシトリプトファン
AADC	aromatic amino acid decarboxylase	芳香族アミノ酸脱炭酸酵素
AAPS	American Association of Pharmaceutical Scientists	米国薬科学者会議
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{\%extrap}$	area under the concentration-time curve extrapolated as a percentage of the total	外挿された濃度-時間曲線下面積の全体に対する割合
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the concentration-time curve from time zero 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 time zero extrapolated to infinity	0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable measurement	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
BH_2	7,8-dihydrobiopterin	7,8-ジヒドロビオプテリン
BH_4	tetrahydrobiopterin	テトラヒドロビオプテリン
BLQ	below the limit of quantitation	定量下限未満
Cal	calibration	校正
CAP	College of American Pathologist	米国病理医協会
CI	confidence interval	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendment	米国臨床検査室改善修正法
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CV	coefficient of variation	変動係数
DETAPAC	diethylenetriaminepentaacetic acid	ジエチレントリアミン五酢酸
DHPR	dihydropteridine reductase	ジヒドロプテリジン還元酵素
DP	drug product	製剤
DQC	dilution quality control	希釈品質管理
DS	drug substance	原薬
DTE	dithioerythritol	ジチオエリトリトール
ECD	electrochemical detector	電気化学検出器
EOS	end of study	試験終了
Form	formulation	製剤
GF/D	glass microfiber filter	ガラスマイクロファイバーフィルター
GLSM	geometric least squares mean	幾何最小二乗平均
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
GTP	guanosine triphosphate	グアノシン三リン酸
GTPCH	guanosine triphosphate cyclohydrolase	グアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼ
HILIC	hydrophobic interaction liquid chromatography	疎水性相互作用液体クロマトグラフィー

略語又は特殊な用語	説明	説明
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HVA	homovanillic acid	ホモバニリン酸
IMP	investigational medicinal product	治験薬
IS	internal standard	内標準物質
ISR	incurred sample reanalysis	incurred sample reanalysis
k_{el}	elimination rate constant	消失速度定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
L-DOPA	levodopa	レボドパ
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LSM	least square mean	最小二乗平均
Max	maximum	最大値
Min	minimum	最小値
MRM	Multiple Reaction Monitoring	多重反応モニタリング
MS/MS	tandem mass spectrometry	タンデム質量分析
NA	not applicable	該当せず
NAD	nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADH	nicotinamide adenine dinucleotide plus hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
ND	not determined	未確定
ODS	octadecylsilyl	オクタデシルシリル
PAH	phenylalanine hydroxylase	フェニルアラニン水酸化酵素
PBD	primary tetrahydrobiopterin deficiency	原発性テトラヒドロビオプテリン欠損症
PCD	pterin-4a-carbinolamine dehydratase	プテリン-4a-カルビノールアミン脱水酵素
Phe	phenylalanine	フェニルアラニン
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America	米国研究製薬工業協会
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PKU	phenylketonuria	フェニルケトン尿症
PP	per protocol	治験実施計画書に準拠した
PTPS	6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase	6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素
QC	quality control	品質管理
SD	standard deviation	標準偏差
SR	sepiapterin reductase	Sepiapterin 還元酵素
Std	standard sample	標準試料
$T_{1/2}$	apparent elimination half-life	見かけの消失半減期
TFA	trifluoracetic acid	トリフルオロ酢酸
TH	tyrosine hydroxylase	チロシンヒドロキシラーゼ
T_{max}	time to maximum observed concentration	最高濃度到達時間
TPH	tryptophan hydroxylase	トリプトファンヒドロキシラーゼ
Trp	tryptophan	トリプトファン
Tyr	tyrosine	チロシン

略語又は特殊な用語	説明	説明
ULOQ	upper limit of quantitation	定量上限
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
UV-VIS	ultraviolet-visible	紫外可視
VAMS	volumetric absorptive microsampling	容積吸収マイクロサンプリング
YBS	[redacted]	[redacted]

1. 背景及び概観

1.1 Sepiapterin

Sepiapterin（旧 PTC923 又は CNSA-001）は、小児及び成人フェニルケトン尿症（PKU）患者の治療薬として開発中の新規合成化学物質であり、体内で産生される内因性 sepiapterin と同じ構造を持つ。

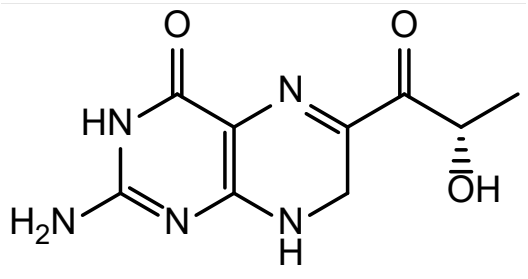
Sepiapterin は、フェニルアラニン水酸化酵素（PAH）の補因子テトラヒドロビオプテリン（BH_4）の内因性天然前駆体である。Sepiapterin は、細胞内で高濃度の BH_4 をもたらす。Sepiapterin 及び BH_4 は薬理学的シャペロンとして作用し、ミスフォールディングした PAH 酵素の構造を安定化し、その酵素活性を高め、血中 Phe 濃度を低下させる。PAH は、BH_4 を補因子として必須アミノ酸であるフェニルアラニン（Phe）のチロシン（Tyr）への変換を触媒する。

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

1.1.1 化学名

化学名：(*S*)-2-amino-6-(2-hydroxypropanoyl)-7,8-dihydropteridin-4(3*H*)-one

1.1.2 Sepiapterin の化学構造



1.1.3 物理化学特性

Sepiapterin 原薬は黄色～橙色の粉末である。各種溶媒系への溶解性を Table 1 に示す。

Table 1. Sepiapterin 原薬の溶解性（室温）

溶媒系	溶解性（mg/mL）
メタノール	1.7-3.4
エタノール	<1.5
イソプロパノール	<1.3
アセトン	<1.8
メチルイソブチルケトン	<2.0
酢酸エチル	<2.5
酢酸イソプロピル	<2.7
tert-ブチルメチルエーテル	<2.0
テトラヒドロフラン	<1.9
2-メチルテトラヒドロフラン	<2.0

溶媒系	溶解性（mg/mL）
1,4-ジオキサン	<1.7
アセトニトリル	<1.7
ジクロロメタン	<1.5
クロロホルム	<1.6
n-ヘプタン	<2.1
トルエン	<2.4
ジメチルアセトアミド	>28.0
ジメチルスルホキシド	>34.0
N-メチルピロリドン	>48.0
水	1.4

出典：第 3 部、3.2.S.1.3 項

1.1.4 薬理学的分類

薬物療法分類：消化管及び代謝

1.1.5 作用機序及び予定する適応疾患

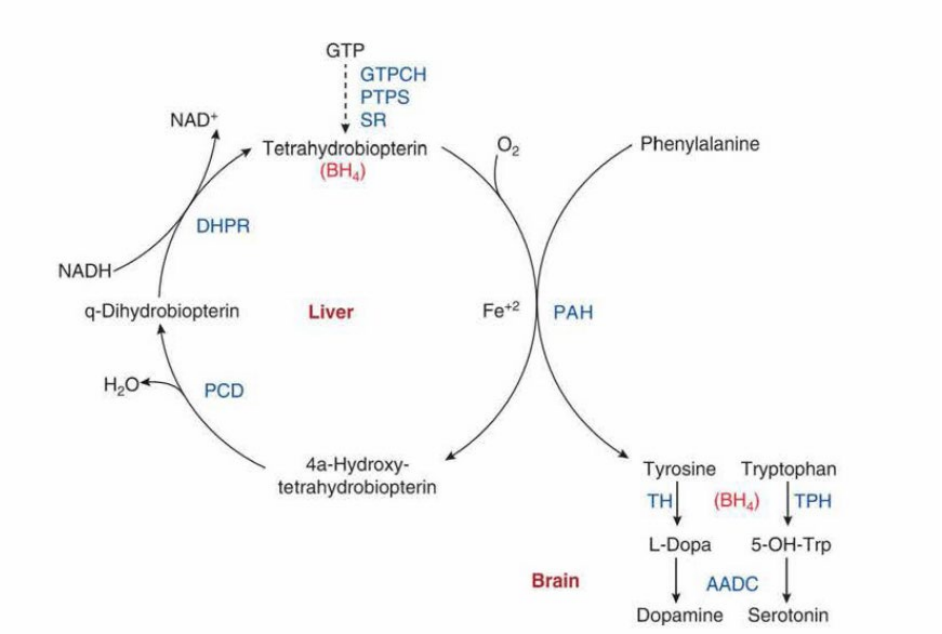
Sepiapterin は、以下の 2 つの役割を果たす。

- 活性代謝物 BH_4 の天然に存在する内因性前駆体。BH_4 は Phe から Tyr への水酸化を触媒する酵素 PAH の必須補因子である（Figure 1）。Sepiapterin は速やかに吸収され、細胞内に促進輸送される。その後、急速かつ広範に BH_4 に変換される。BH_4 はシャペロンとして働く補因子であり、熱変性に抗する安定性を付与して変異型 PAH 分子の適切な立体構造を促す（Gersting 2010）。
- さらに、sepiapterin は PAH の構造を適切な状態にする薬理学的シャペロンとして直接作用してミスフォールディングや熱不安定性を防ぎ、PAH 機能の活性を増強し延長する。

経口合成 sepiapterin の補充は、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、経口合成 BH_4 の補充に比べて大きな利点を有する（Sawabe 2004）。経口投与された sepiapterin は速やかに吸収されて効率的に細胞内に輸送され（Ohashi 2011, Ohashi 2017）、細胞内で BH_4 に代謝されて（Smith 2019）、全身循環中の BH_4 が急増する。

Sepiapterin は、PKU、原発性 BH_4 欠損症（PBD）及び糖尿病性胃不全麻痺（GAS）患者の経口治療薬として評価されている。

Figure 1. 肝臓でのフェニルアラニン水酸化系



略語：5-OH-Trp=5-ヒドロキシトリプトファン、AADC=芳香族アミノ酸脱炭酸酵素、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、DHPR=ジヒドロプテリジン還元酵素、GTP=グアノシン三リン酸、GTPCH=グアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼ、L-DOPA=レボドパ、NAD=ニコチンアミドアデノシンジヌクレオチド、NADH=還元型ニコチンアミドアデノシンジヌクレオチド、PAH=フェニルアラニンヒドロキシラーゼ、PCD=プテリン-4a-カルビノールアミン脱水酵素、Phe=フェニルアラニン、PTPS=6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素、SR=sepiapterin 還元酵素、TH=チロシンヒドロキシラーゼ、TPH=トリプトファンヒドロキシラーゼ、Trp=トリプトファン、Tyr=チロシン
注：BH_4 は酵素 GTPCH、PTPS 及び SR によって GTP から合成される。PAH による Phe から Tyr へ、TH による Tyr から L-DOPA へ及び TPH による Trp から 5-OH-Trp への水酸化によって BH_4 からカルビノールアミン中間体への酸化が起こり、中間体は PCD 及び DHPR によって BH_4 に還元される。ドパミン及びセロトニンは AADC によるそれぞれの前駆体の脱炭酸反応によって生成される。
出典：（Blau and Longo 2015）

1.1.6 予定する用量及び投与経路

PKU の治療薬として、sepiapterin を食後に 1 日 1 回経口投与する。

Sepiapterin 顆粒は、ヒートシールされたアルミニウム製分包袋に入っており、水、アップルジュース、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。

2 歳以上の患者の推奨 sepiapterin 用量は 60 mg/kg/日である。最大推奨用量は 60 mg/kg/日である。

年齢群別の推奨用量は以下のとおりである。

- 生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満：7.5 mg/kg/日
- 生後 6 ヵ月～12 ヵ月未満：15 mg/kg/日
- 生後 12 ヵ月～2 歳未満：30 mg/kg/日
- 2 歳以上：60 mg/kg/日

1.1.7 剤形及び含量

Sepiapterin 顆粒は、即放性固形製剤である。ヒートシールされたアルミニウム製分包袋に入れて提供され、含量は 250 mg 及び 1,000 mg の 2 種類である。

1.2 製剤開発

1.2.1 臨床試験で使用した製剤

PKU-001 試験、PKU-002 試験、PBD-001 試験、GAS-001 試験及び PTC923-MD-005-HV 試験では、第 1/2 相試験用製剤（DP）を使用した。これは、経口投与用の Medisca Oral Mix に懸濁した sepiapterin 顆粒 175 mg 入りのバイアルのみであった。第 1/2 相試験用製剤の組成を Table 2 に示す。

第 3 相試験での使用を予定する製剤の大規模製造に備えて加工効率を高めるため、第 1/2 相試験用製剤をさらに最適化した。第 3 相試験用に、流動特性及び安定性を改善した新規製剤を開発した。第 3 相試験用製剤（sepiapterin 顆粒）の組成を Table 3 に示す。

第 3 相試験用製剤は、PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験、PTC923-TQT-102-HV 試験、PTC923-DDI-101-HV 試験、PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験で使用した。

第 3 相試験用製剤（sepiapterin 顆粒）は市販予定製剤である。

臨床試験で使用した製剤（及びロット番号）の要約を付録（Table 31）に示す。

1.2.2 Sepiapterin 製剤の詳細な組成

第 1/2 相試験用製剤の組成を Table 2 に示す。第 3 相試験用製剤の組成を Table 3 に示す。

Table 2. Sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤（sepiapterin 顆粒）の組成

成分	分量（% w/w）	分量（mg/単位用量）
Sepiapterin 原薬	25.0	175.0
結晶セルロース	[redacted]	[redacted]
軽質無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]
クロスカルメロースナトリウム	[redacted]	[redacted]
アスコルビン酸	[redacted]	[redacted]
合計	**100.0**	**700.0**

出典：第 3 部、3.2.P.2.2 項

Table 3. Sepiapterin 第 3 相試験用及び市販予定製剤（sepiapterin 顆粒）250 mg 及び 1,000 mg の組成

成分	分量（% w/w）	分量（mg/単位用量）	
		含量 250 mg	含量 1,000 mg
Sepiapterin 原薬	25.0	250.0	1,000.0
結晶セルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]
イソマルト水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D-マンニトール	[redacted]	[redacted]	[redacted]
クロスカルメロースナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
キサンタンガム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
軽質無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]	[redacted]
スクラロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]

成分	分量（% w/w）	分量（mg/単位用量）	
		含量 250 mg	含量 1,000 mg
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計	**100.0**	**1,000.0**	**4,000.0**

出典：第 3 部、3.2.P.1 項

1.3 In vitro での製剤性能

薬物放出速度の同等性を確認するため、第 1/2 相試験用製剤と第 3 相試験用製剤の in vitro 放出プロファイルを比較する in vitro 溶出試験を実施した。2.1 項で述べるように、両製剤の溶出プロファイルは類似していた。両製剤の溶出データを第 3 部、3.2.P.2.2 項に詳細に示す。

1.4 In vivo での製剤性能

第 2.6.4 部に要約するように、成体ビーグル犬（PTC923-2020-007 試験）、カニクイザル（PTC923-2020-008 試験）及び Sprague-Dawley ラット（PTC923-2020-001 試験）を用いて、いくつかの sepiapterin 製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

健康被験者を対象とした第 1 相試験［PTC923-MD-005-HV 試験（2.2.1 項）］において、sepiapterin の 2 種類の臨床用製剤［それぞれ Table 2 及び Table 3 に示す第 1/2 相試験用製剤（sepiapterin 顆粒）及び第 3 相試験用製剤（sepiapterin 顆粒）］の相対的バイオアベイラビリティを評価した。本試験は非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー試験としてデザインされ、2 種類の sepiapterin 製剤 2 用量の相対的バイオアベイラビリティ試験（パート A）及び第 3 相試験用製剤の食事の影響試験（パート B）を実施した。

健康被験者並びに PKU、PBD 及び糖尿病性胃不全麻痺の患者を対象とした初期の第 1/2 相試験（PKU-001 試験、PKU-002 試験、PBD-001 試験、GAS-001 試験、及び PTC923-MD-005-HV 試験）では、第 1/2 相試験用製剤（sepiapterin 顆粒）を使用した。PKU 患者を対象とした第 3 相試験及び健康被験者を対象とした後期の第 1 相試験（PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験、PTC923-TQT-102-HV 試験、PTC923-DDI-101-HV 試験、PTC923-MD-003-PKU 試験、及び PTC923-MD-004-PKU 試験）では、第 3 相試験用製剤（sepiapterin 顆粒）を使用した（Table 31）。

1.5 生物薬剤学的要素を伴う臨床試験

PTC923-MD-005-HV 試験（2.2.1 項）で評価した 2 種類の sepiapterin 臨床用製剤の相対的バイオアベイラビリティに加え、sepiapterin 及び BH_4 の薬物動態（PK）に対する食事の影響を評価した試験部分のデータも示す。

- PKU-001 試験で得られた sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤に対する食事の影響（2.3.1 項）
- PTC923-MD-005-HV 試験で得られた sepiapterin 第 3 相試験用製剤に対する食事の影響（2.3.2 項）
- PTC923-MD-007-HV 試験で得られた日本人被験者における sepiapterin 第 3 相試験用製剤に対する食事の影響（2.3.3 項）

すべての試験は、ICH 及び GCP ガイドライン並びに現地の法律及び規制に従って実施された。

1.6 生体試料中濃度分析法

Sepiapterin は急速かつ広範に BH_4 に変換されるため、臨床試験では、sepiapterin 経口投与後の PK サンプルで sepiapterin 及び BH_4 の両方が定量された。

バリデートされた高感度高選択性液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法でヒト血漿中の sepiapterin 及びその代謝物 BH_4 の定量を実施した。脳脊髄液（CSF）中の sepiapterin、BH_4、7,8-ジヒドロビオプテリン（BH_2）及び神経伝達物質代謝物を定量するための分析法を開発し、バリデートした。

バリデートされた GLP 容積吸収マイクロサンプリング（VAMS）法を用いた乾燥血液サンプル中の代替分析対象物質（それぞれ 2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン及び $^{13}C_9{}^{15}N$ L-チロシン）の定量で PKU 患者の Phe 及び Tyr 値を評価し、バリデートされた高速 LC-MS/MS を用いて血漿サンプル中の Phe を評価した。

PBD-001 試験のサンプル分析のため、血漿中の Phe 及び Tyr 並びに全血中のセロトニンの定量という目的にかなった方法をバリデートした。バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて、尿中の sepiapterin、BH_4、BH_2、ネオプテリン、及びジヒドロネオプテリンを定量した。

最後に、薬物相互作用試験（PTC923-DDI-101-HV 試験）で得られた血漿中のロスバスタチンを定量するための分析法及び thorough QT 試験（PTC923-TQT-102-HV 試験）で得られた血漿中のモキシフロキサシンを定量するための分析法を開発し、バリデートした。

生体試料中濃度分析法の詳細を 2.4 項に示す。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 In vitro 溶出試験

第 1/2 相試験用及び第 3 相試験用の sepiapterin 両製剤について、様々な試験液への溶出を比較する試験を実施した。米国薬局方（USP）及び欧州薬局方（Ph.Eur.）に従い、以下の試験液を用いた。

- 0.1N 塩酸（pH 1.2）
- 酢酸緩衝液（pH 4.5）
- リン酸緩衝液（pH 6.8）［QC 試験液］

両製剤は、0.1N 塩酸（pH 1.2）、酢酸緩衝液（pH 4.5）、及びリン酸緩衝液（pH 6.8）中で同様の溶出プロファイルを示した。

溶出条件及び様々な試験液への溶出試験の結果の要約を 2.1.1 項（第 1/2 相試験用製剤）及び 2.1.2 項（第 3 相試験用製剤）に示す。

両製剤の溶出試験及び溶出データの詳細を第 3 部、3.2.P.2.2 項に示す。

2.1.1 第 1/2 相試験用製剤の in vitro 溶出

Sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤（175 mg/バイアル）の in vitro 放出特性を評価するため、Table 4 に示す溶出条件を用いて溶出試験を実施した。

Table 4. 第 1/2 相試験用製剤の溶出条件

装置	USP 装置 II（パドル）
回転数	50 rpm
試験液	0.1N 塩酸（pH 1.2） 酢酸緩衝液（pH 4.5） リン酸緩衝液（pH 6.8）
液量	500 mL
温度	37°C
サンプリング	自動（フロースルーセル、0.5 mm）
サンプリング時点	5/10/15/20/30/45/60 分
フィルタ	GF/D 0.7 µm
定量	UV-VIS、λ=420 nm

略語：GF/D=ガラスマイクロファイバーフィルター／直径、USP=米国薬局方、UV-VIS=紫外可視
出典：第 3 部、3.2.P.2.2 項

第 1/2 相試験用製剤の 0.1N 塩酸（pH 1.2）、酢酸緩衝液（pH 4.5）、及びリン酸緩衝液（pH 6.8）中の溶出プロファイルを Table 5 及び Figure 2 に示す。

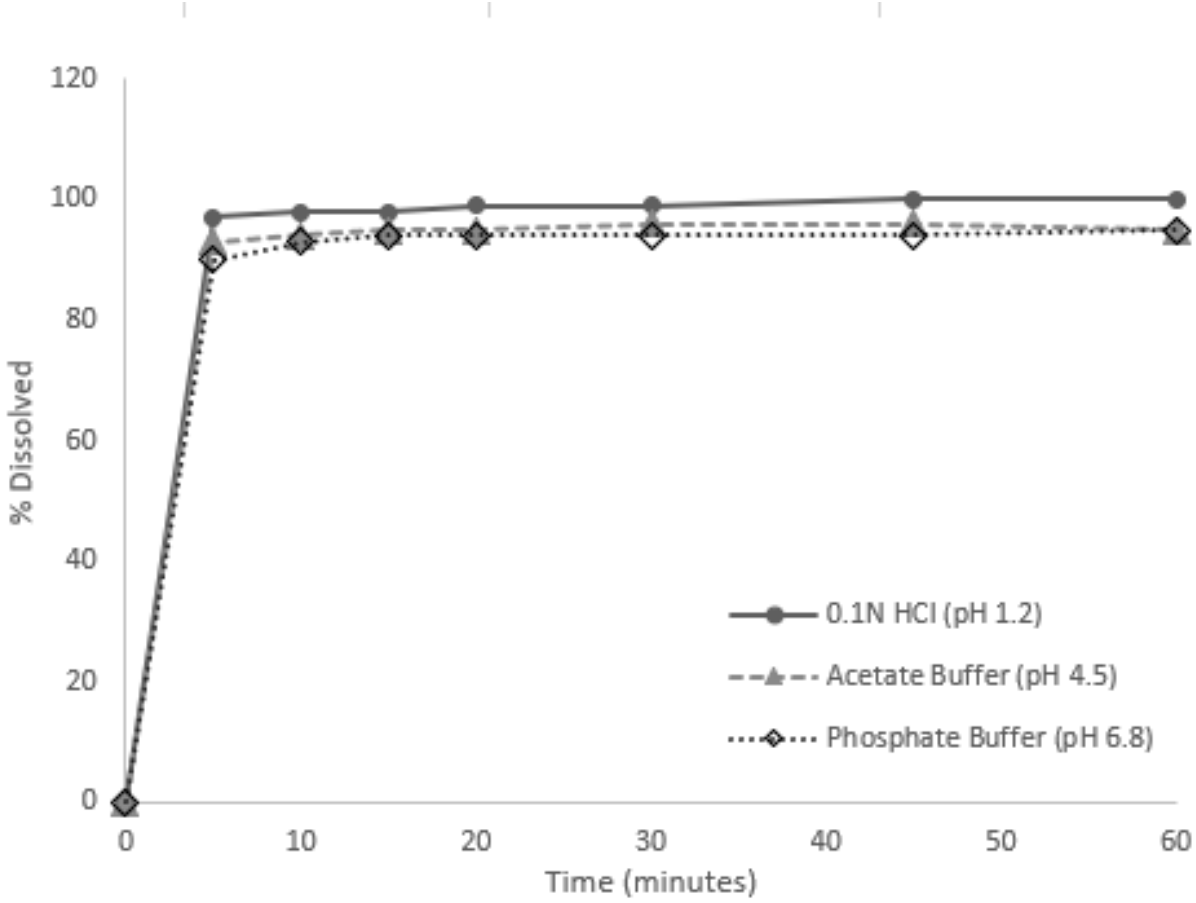
Table 5. Sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤 175 mg/バイアル（ロット [redacted]）の pH 制御試験液中の溶出プロファイル（n=12）

試験液（pH）	**0.1N 塩酸 (pH 1.2)**	**酢酸緩衝液 (pH 4.5)**	**リン酸緩衝液 (pH 6.8)**
時間（分）	**溶出率（%）：平均（Min、Max）**		
5	97（87, 110）	93（85, 102）	90（83, 101）

試験液（pH）	0.1N 塩酸 (pH 1.2)	酢酸緩衝液 (pH 4.5)	リン酸緩衝液 (pH 6.8)
時間（分）	溶出率（%）：平均（Min、Max）		
10	98（89, 109）	94（88, 101）	93（86, 102）
15	98（90, 109）	95（89, 101）	94（88, 102）
20	99（90, 109）	95（89, 102）	94（89, 102）
30	99（91, 109）	96（89, 103）	94（89, 102）
45	100（92, 109）	96（89, 103）	94（89, 102）
60	100（92, 109）	95（89, 102）	95（89, 103）

略語：Max=最大値、Min=最小値
出典：第 3 部、3.2.P.2.2 項

Figure 2. Sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤 175 mg/バイアル（ロット [redacted]）の pH 制御試験液中の溶出プロファイル（50 rpm）



出典：第 3 部、3.2.P.2.2 項

2.1.2 第 3 相試験用製剤の in vitro 溶出

第 3 相試験用製剤の in vitro 放出特性を評価するため、Table 6 に示す溶出条件を用いて溶出試験を実施した。

Table 6. 第 3 相試験用製剤の溶出条件

装置	USP 装置 II（パドル）
回転数	75 rpm
試験液	0.1N 塩酸（pH 1.2） 0.01N 塩酸（pH 2.0） 酢酸緩衝液（pH 4.5） リン酸緩衝液（pH 6.8）
液量	900 mL
温度	37°C
サンプリング	250 mg：オンライン 1,000 mg：マニュアル、1：4 に希釈
サンプリング時点	10/20/30/45/60 分
フィルタ	GF/D 0.7 µm
定量	UV-VIS、λ=420 nm、0.5 mm セル

略語：GF/D=ガラスマイクロファイバーフィルター／直径、USP=米国薬局方、UV-VIS=紫外可視
出典：第 3 部、3.2.P.2.2 項

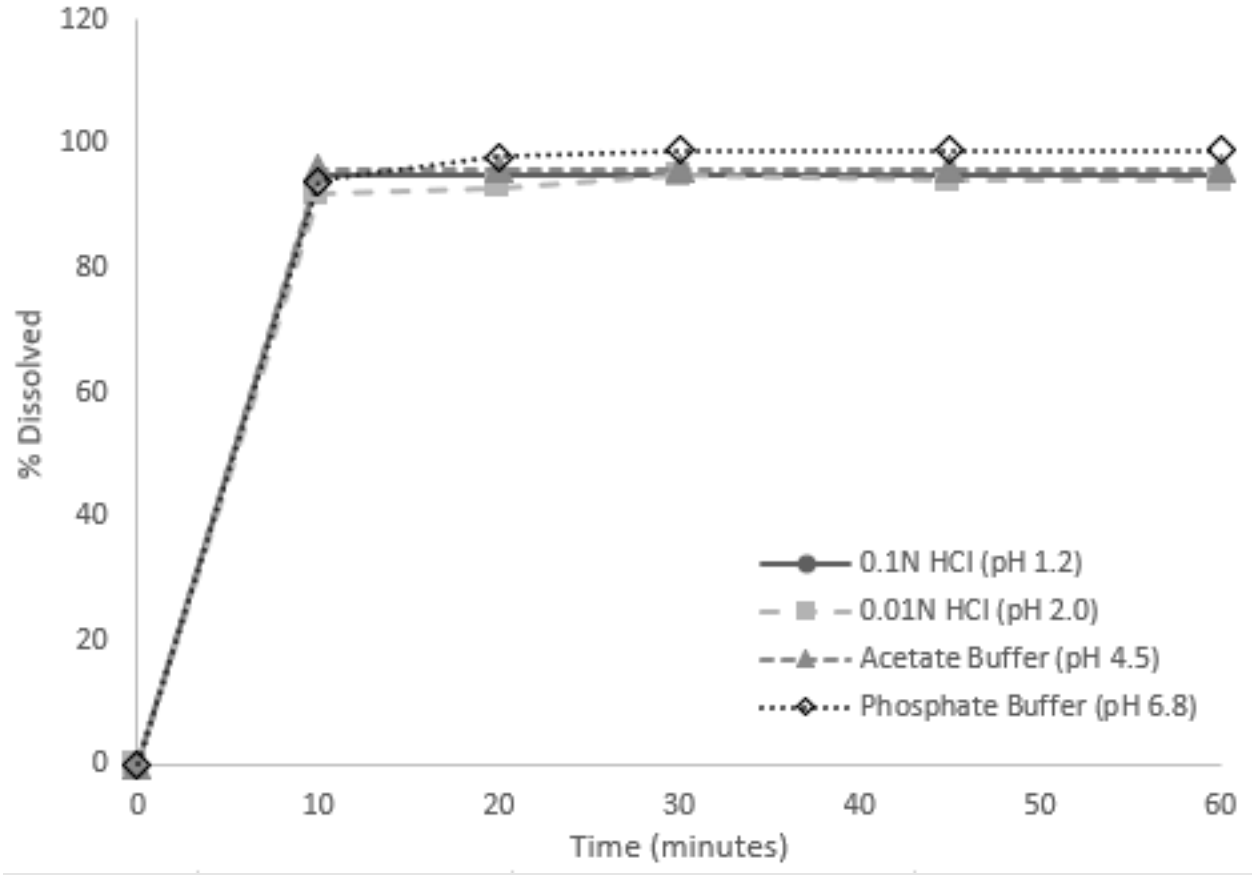
第 3 相試験用製剤の 0.1N 塩酸（pH 1.2）、0.01N 塩酸（pH 2.0）、酢酸緩衝液（pH 4.5）、及びリン酸緩衝液（pH 6.8）中の溶出プロファイルを Table 7 及び Figure 3（250 mg）並びに Table 8 及び Figure 4（1,000 mg）に示す。

Table 7. Sepiapterin 顆粒 250 mg（第 3 相試験用製剤、ロット [redacted]）の pH 制御試験液中の溶出プロファイル（n=3）

試験液（pH）	**0.1N 塩酸（pH 1.2）**	**0.01N 塩酸（pH 2.0）**	**酢酸緩衝液（pH 4.5）**	**リン酸緩衝液（pH 6.8）**
時間（分）	**溶出率（%）：平均（Min、Max）**			
10	95（93, 97）	92（91, 94）	96（94, 96）	94（93, 94）
20	95（94, 97）	93（91, 95）	96（94, 96）	98（97, 98）
30	95（93, 97）	95（94, 95）	96（94, 96）	99（98, 99）
45	95（93, 97）	94（92, 96）	96（94, 96）	99（98, 99）
60	95（93, 97）	94（93, 95）	96（94, 96）	99（98, 99）

略語：Max=最大値、Min=最小値
出典：第 3 部、3.2.P.2.2 項

Figure 3. Sepiapterin 顆粒 250 mg（第 3 相試験用製剤、ロット [redacted]）の pH 制御試験液中の溶出プロファイル（75 rpm）



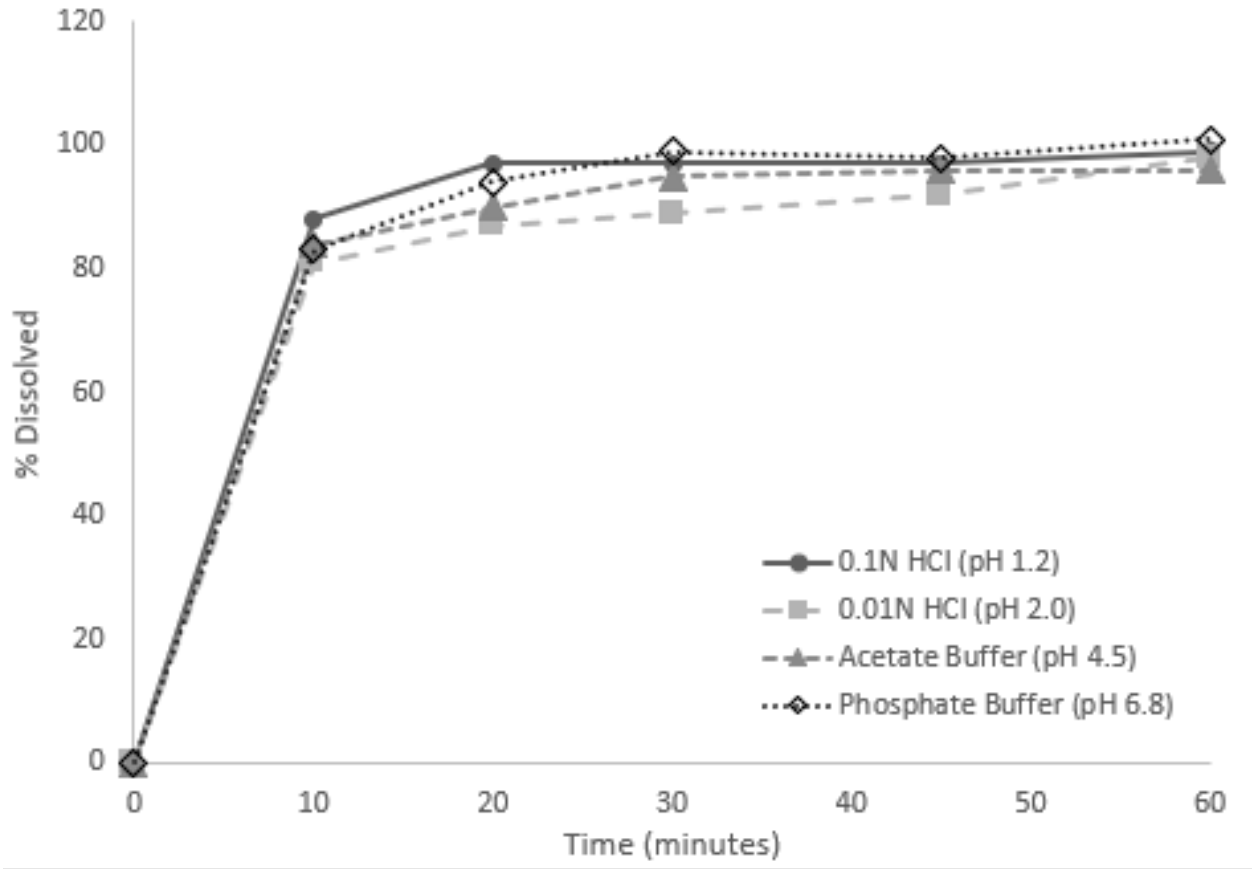
出典：第 3 部、3.2.P.2.2 項

Table 8. Sepiapterin 顆粒 1,000 mg（第 3 相試験用製剤、ロット [redacted]）の pH 制御試験液中の溶出プロファイル（n=3）

試験液（pH）	**0.1N 塩酸（pH 1.2）**	**0.01N 塩酸（pH 2.0）**	**酢酸緩衝液（pH 4.5）**	**リン酸緩衝液（pH 6.8）**
時間（分）	**溶出率（%）：平均（Min、Max）**			
10	88（86, 91）	81（78, 87）	84（79, 89）	83（79, 87）
20	97（96, 97）	87（83, 92）	90（86, 95）	94（93, 96）
30	97（97, 97）	89（85, 93）	95（90, 99）	99（96, 103）
45	97（97, 98）	92（87, 94）	96（95, 96）	98（96, 101）
60	99（96, 102）	98（91, 98）	96（94, 97）	101（96, 104）

略語：Max=最大値、Min=最小値
出典：第 3 部、3.2.P.2.2 項

Figure 4. Sepiapterin 顆粒 1,000 mg（第 3 相試験用製剤、ロット [redacted]）の pH 制御試験液中の溶出プロファイル（75 rpm）



出典：第 3 部、3.2.P.2.2 項

2.2 相対的バイオアベイラビリティ試験

健康被験者を対象とした第 1 相試験（PTC923-MD-005-HV 試験）において、sepiapterin の 2 種類の臨床用製剤（第 1/2 相試験用製剤及び第 3 相試験用製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

2.2.1 PTC923-MD-005-HV 試験：健康被験者への単回投与で 2 種類の PTC923 製剤の相対的経口バイオアベイラビリティ及び第 3 相試験用製剤に対する食事の影響を評価する第 1 相、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験

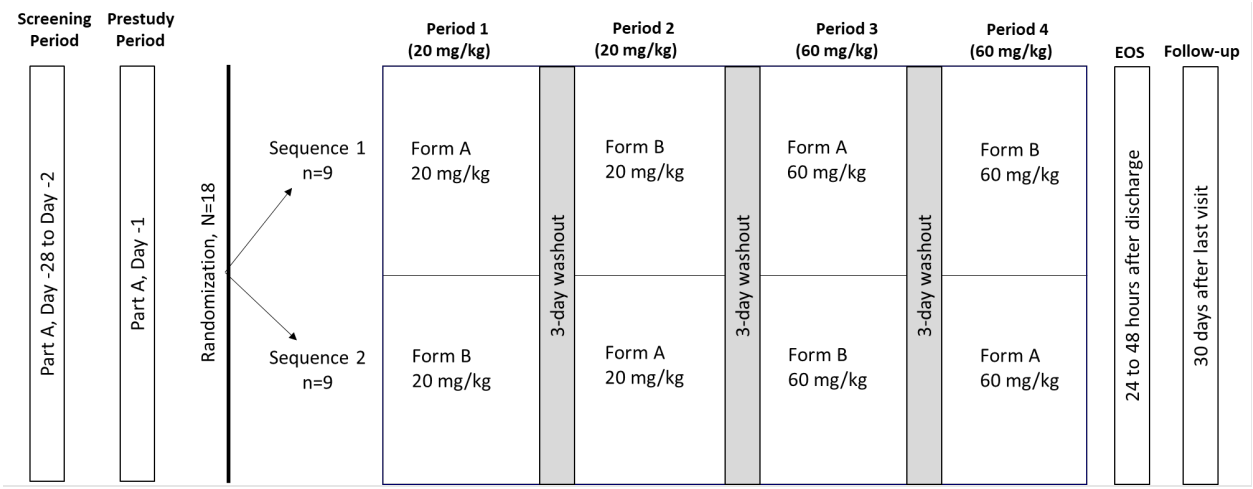
2.2.1.1 試験デザイン及び被験者

PTC923-MD-005-HV 試験は、健康成人被験者を対象とする第 1 相、非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー試験であり、第 1/2 相試験用製剤及び第 3 相試験用製剤の sepiapterin 2 用量の相対的バイオアベイラビリティ試験（パート A）及び第 3 相試験用製剤の食事の影響試験（パート B）の独立した 2 パートで構成された。被験者は 1 つの試験パート（パート A 又はパート B）のみに参加することができた。

パート A（相対的バイオアベイラビリティ）

- パート A の被験者を 2 通りの投与順序の一方（順序 1 又は順序 2）に無作為に割り付けた。各順序で、一晩（10 時間以上）絶食後、標準的な低脂肪朝食（FDA 2022）摂食後 30 分以内に最大 240 mL の水とともに、各 sepiapterin 製剤（製剤 A 及び製剤 B）20 mg/kg 及び 60 mg/kg を投与する（Figure 5）。
  - 製剤 A（第 1/2 相試験用製剤）Sepiapterin 20 mg/kg
  - 製剤 A（第 1/2 相試験用製剤）Sepiapterin 60 mg/kg
  - 製剤 B（第 3 相試験用製剤）Sepiapterin 20 mg/kg
  - 製剤 B（第 3 相試験用製剤）Sepiapterin 60 mg/kg
- パート A の Day 1、4、7 及び 10 に、割り付けられた治験薬を低脂肪食摂食後の被験者に単回経口投与した。分析対象物質 BH_4 及び sepiapterin の PK 評価のため、治験薬の投与ごとに、投与前及び投与後 24 時間までの血液サンプルを採取した。各治験薬の投与後に嗜好性評価を実施した。

Figure 5. 試験の概略図、パート A：2 種類の sepiapterin 製剤の相対的バイオアベイラビリティ（PTC923-MD-005-HV 試験）



略語：EOS=試験終了、Form=製剤
注：Form A=第 1/2 相試験用製剤、Form B=第 3 相試験用製剤
投与はすべて低脂肪食摂食後に行った。投与間に 3 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。
出典：PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、図 1

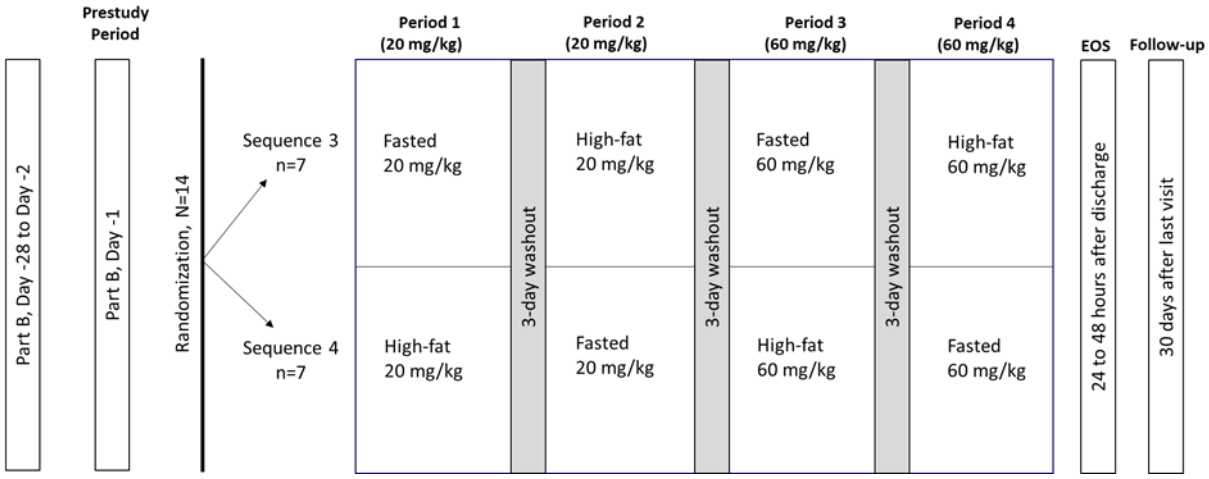
パート B（食事の影響）

- パート B の被験者を 2 通りの投与順序の一方（順序 3 又は順序 4）に無作為に割り付けた。各順序で、空腹時（一晩 10 時間の絶食後）及び高脂肪食摂食後（一晩 10 時間の絶食後、標準的な高脂肪朝食摂食後 30 分以内）（FDA 2022）に最大 240 mL の水とともに、sepiapterin 製剤 B（第 3 相試験用製剤）20 mg/kg 及び 60 mg/kg を投与する（Figure 6）。
  - 空腹時に sepiapterin 20 mg/kg

- 高脂肪食摂食後に sepiapterin 20 mg/kg
- 空腹時に sepiapterin 60 mg/kg
- 高脂肪食摂食後に sepiapterin 60 mg/kg

・ パート B の Day 1、4、7 及び 10 に、割り付けられた治験薬を被験者に単回経口投与した。分析対象物質 BH_4 及び sepiapterin の PK 評価のため、治験薬の投与ごとに、投与前及び投与後 24 時間までの血液サンプルを採取した。

Figure 6. 試験デザインの概略図、パート B：Sepiapterin/BH_4 の薬物動態に及ぼす食事の影響（第 3 相試験用製剤のみ）（PTC923-MD-005-HV 試験）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、EOS=試験終了
注：投与間に 3 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。
出典：PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、図 2

バリデートされた LC-MS/MS 検出法を用いて sepiapterin 及び BH_4 の血漿中濃度を測定した。

パート A の被験者

18 例がパート A に組み入れられ、試験を完了した。順序 2 に無作為割付けされた 1 例は、第 3 期（sepiapterin の第 3 相試験用製剤 60 mg/kg）で有害事象のため治験薬の投与を完了せず、第 3 期の PK 解析から除外された。

第 1/2 相試験用製剤 60 mg/kg 投与期の相対的バイオアベイラビリティの評価から、治験薬投与／治験手順が試験の許容期間外であった 3 例及び PK 用血漿サンプル採取／治験手順が実施されなかった 1 例の計 4 例が除外された。

パート A の被験者は 18～47 歳で、男性が 8 例、女性が 10 例であった。14 例が白人、2 例がアジア人、1 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例が「その他」の人種であった（PTC923-MD-005-HV 試験 CSR、11.2.1.1 項）。

パート B の被験者

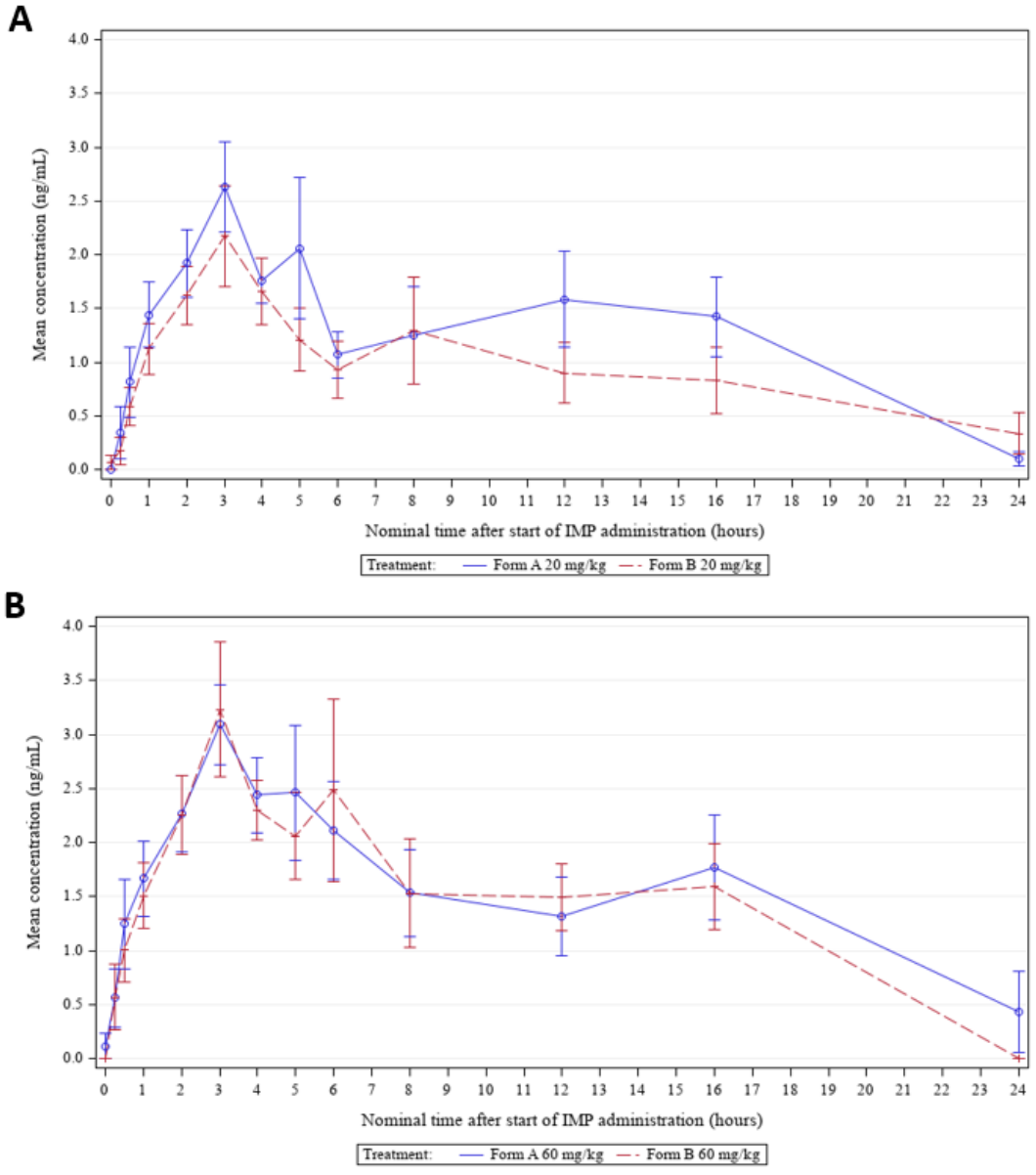
14 例がパート B に組み入れられ、治験薬投与を完了した。

パート B の被験者は 19～35 歳で、男性が 6 例、女性が 8 例であった。11 例が白人、2 例がアジア人、1 例が「その他」の人種であった（PTC923-MD-005-HV 試験 CSR、11.2.1.2 項）。

2.2.1.2 相対的バイオアベイラビリティ

両製剤の経口投与後、sepiapterin は速やかに吸収され、最高血漿中濃度に約 3～5 時間［最高濃度到達時間（T_{max}）］で達した（Figure 7 及び Table 9）。吸収された sepiapterin は急速かつ広範に活性代謝物 BH_4 に変換された。Sepiapterin 濃度は、大半の被験者で 12 時間後までに定量下限未満（BLQ）に低下した。

Figure 7. Sepiapterin 第 1/2 相試験用及び第 3 相試験用製剤（A）20 mg/kg 及び（B）60 mg/kg 投与後の sepiapterin 平均濃度-時間プロファイル（線形目盛） - パート A（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）

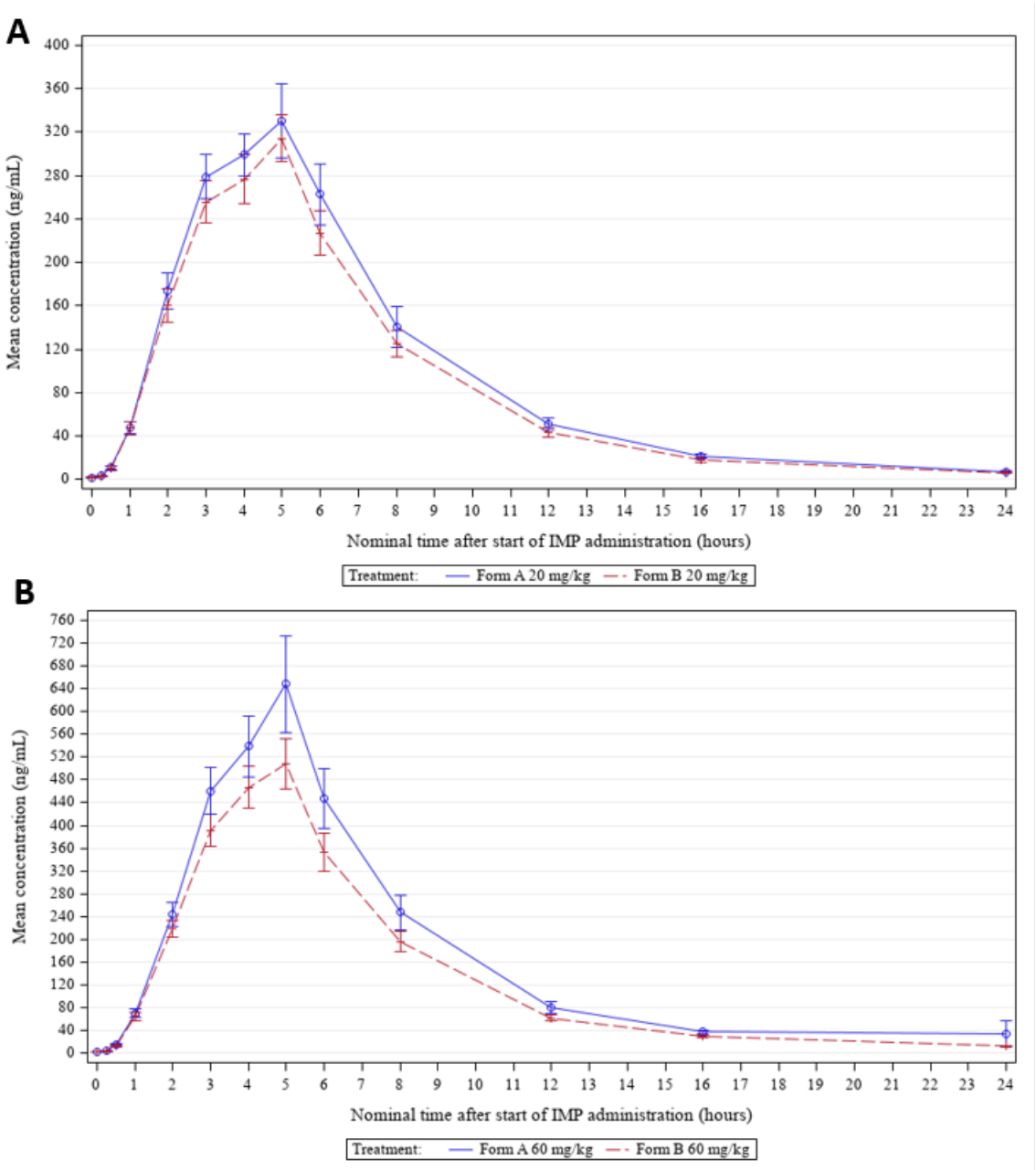


略語：Form=製剤、IMP=治験薬、LLOQ=定量下限、PK=薬物動態

注：Form A=第 1/2 相試験用製剤、Form B=第 3 相試験用製剤。LLOQ 未満の sepiapterin 濃度はすべて 0 とした。ただし、2 つの測定可能な濃度間の LLOQ 未満の濃度は欠測とした。
出典：PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、図 14.2.1.4.1

Sepiapterin 投与の 5 時間後に最高 BH_4 濃度が観察され（Figure 8 及び Table 9）、T_{max} 後の BH_4 濃度は一般的な一相性の低下を示した。20 mg/kg 及び 60 mg/kg のどちらの用量でも、第 3 相試験用製剤投与後の BH_4 濃度は第 1/2 相試験用製剤投与後に比べてわずかに低かった。

Figure 8. Sepiapterin 第 1/2 相試験用及び第 3 相試験用製剤（A）20 mg/kg 及び（B）60 mg/kg 投与後の BH_4 平均濃度-時間プロファイル（線形目盛） - パート A（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、Form=製剤、IMP=治験薬、LLOQ=定量下限、PK=薬物動態
注：Form A=第 1/2 相試験用製剤、Form B=第 3 相試験用製剤。LLOQ 未満の BH_4 濃度はすべて 1/2 とした。ただし、2 つの測定可能な濃度間の LLOQ 未満の濃度は欠測とした。

出典：PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、図 14.2.1.5.1

Table 9. Sepiapterin 第 1/2 相試験用及び第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg 投与後の sepiapterin 及び BH_4 の平均（SD）薬物動態パラメータ - パート A（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）

薬物動態パラメータ	製剤			
	第 1/2 相試験用 20 mg/kg（N=18）	第 3 相試験用 20 mg/kg（N=18）	第 1/2 相試験用 60 mg/kg（N=18）	第 3 相試験用 60 mg/kg（N=17）
Sepiapterin				
C_{max}（ng/mL）	3.91（2.33）	2.91（1.89）[b]	4.59（2.34）[b]	3.94（2.61）
T_{max}（時間）[a]	4.500 (0.50, 16.03)	3.017 (1.98, 24.02)[b]	5.000 (0.37, 24.10)[b]	3.017 (2.00, 16.05)
$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	22.7（14.0）	16.9（14.8）[b]	29.0（16.4）[b]	27.0（16.1）
BH_4（ベースライン値で補正なし）				
C_{max}（ng/mL）	358（117）	317（91.0）	631（347）	519（179）
T_{max}（時間）[a]	5.000 (3.00, 5.00)	5.000 (3.02, 5.03)	5.000 (0.80, 5.00)	5.000 (4.00, 5.12)
$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	2,230（788）	2,010（637）	3,740（1,750）	3,140（977）
$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	2,340（748）[b]	2,120（560）[b]	4,020（1,670）[c]	3,340（895）[c]
$AUC_{\%extrap}$（%）	1.78（0.724）	1.79（0.876）	2.39（1.01）[c]	2.99（1.62）
$T_{1/2}$（時間）	3.90（0.627）[b]	3.95（0.901）[b]	4.63（0.902）[c]	4.98（1.51）[c]
k_{el}（/h）	0.1825（0.03149）[b]	0.1835（0.03831）[b]	0.1550（0.02983）[c]	0.1508（0.04130）[c]

略語：$AUC_{\%extrap}$=外挿された濃度-時間曲線下面積の全体に対する割合、$AUC_{0\text{-}24h}$=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、k_{el}=消失速度定数、PK=薬物動態、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] T_{max} は中央値（最小値、最大値）として報告している。

[b] N=17

[c] N=16

出典：PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、表 14.2.1.2.1

第 3 相試験用製剤の第 1/2 相試験用製剤に対する BH_4（ベースライン値で補正なし）の最高濃度（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外挿した濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）の幾何平均比（GMR）（%で表示）は、両用量を通じて 80.45%～91.00%であった（Table 10）。

ベースライン値で補正した BH_4 を使用した解析でも同様の結果が認められた（PTC923-MD-005-HV 試験 CSR、表 14.2.1.3.1）。

2 用量の 2 製剤間で T_{max} に有意な差はなかった（PTC923-MD-005-HV 試験 CSR、表 14.2.1.3.2）。BH_4 の見かけの消失半減期（$T_{1/2}$）は、両製剤及び両用量で同程度であった。BH_4 曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）の被験者間変動［変動係数（%CV）］は、2 製剤で同程度であった。

Table 10. Sepiapterin 第 1/2 相試験用及び第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg 投与後の sepiapterin 及び BH_4 の薬物動態パラメータの統計学的評価 - パート A（PP PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）

分析対象物質	変数	幾何平均			平均値の比の 90% CI	%CV
		第 1/2 相試験用製剤	第 3 相試験用製剤	比（%）		
20 mg/kg 用量の比較						
Sepiapterin	C_{max}（ng/mL）	3.32	2.46	73.92	（55.34, 98.75）	51.59
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	17.40	11.65	66.98	（47.04, 95.38）	64.72
BH_4（ベースライン値で補正なし）	C_{max}（ng/mL）	341.39	304.43	89.17	（81.14, 98.01）	16.34
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	2,101.51	1,897.55	90.29	（83.37, 97.80）	13.78
	$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	2,250.10	2,047.69	91.00	（83.70, 98.94）	13.95
60 mg/kg 用量の比較						
Sepiapterin	C_{max}（ng/mL）	3.97	3.36	84.78	（66.72, 107.74）	35.25
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	23.98	22.48	93.75	（67.16, 130.87）	50.87
BH_4（ベースライン値で補正なし）	C_{max}（ng/mL）	615.99	501.92	81.48	（73.49, 90.35）	14.46
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	3,722.65	3,015.03	80.99	（75.52, 86.85）	9.73
	$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	3,818.56	3,071.97	80.45	（75.25, 86.00）	8.95

略語：%CV=変動係数（%）、ANOVA=分散分析、AUC=濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}24h}$=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、PK=薬物動態、PP=治験実施計画書に準拠した
注：$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} について ANOVA を行った。解析前に AUC 及び C_{max} を自然対数変換した。ANOVA モデルでは、順序、投与及び期間を固定効果とし、順序内でネスト化された参加者を変量効果とした。%CV=(sqrt (exp (MSE)-1))*100。ここで MSE は、対数変換データを用いた ANOVA モデルから得られた被験者内変動の平均二乗誤差である。
出典：PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、表 14.2.1.3.1

2.2.1.3 食事の影響

第 3 相試験用製剤に対する食事の影響（パート B）の結果を 2.3.2 項に示す。

2.2.1.4 結論

第 3 相試験用製剤の第 1/2 相試験用製剤に対する BH_4（ベースライン値で補正なし）の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の GMR（%で表示）は、20 mg/kg 及び 60 mg/kg 用量を通じて 80.45%～91.00%であった。

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。血中の主要活性成分 BH_4 の主要 PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）の 90%信頼区間（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（k_{el}）に両製剤間で明らかな差は認められなかった。2 製剤の主要 PK パラメータの被験者間変動は同程度であった。

2.3 食事の影響試験

Sepiapterin 及び BH_4 の PK に対する食事の影響を評価した試験部分のデータを示す。

- PKU-001 試験で得られた sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤に対する食事の影響（2.3.1 項）
- PTC923-MD-005-HV 試験で得られた sepiapterin 第 3 相試験用製剤に対する食事の影響（2.3.2 項）
- PTC923-MD-007-HV 試験で得られた日本人被験者における sepiapterin 第 3 相試験用製剤に対する食事の影響（2.3.3 項）

食後の sepiapterin 投与により、sepiapterin 及びその代謝物 BH_4 の曝露量が増加した。PKU 治療のための sepiapterin は食後に服用することが推奨される。

2.3.1 Sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤に対する食事の影響

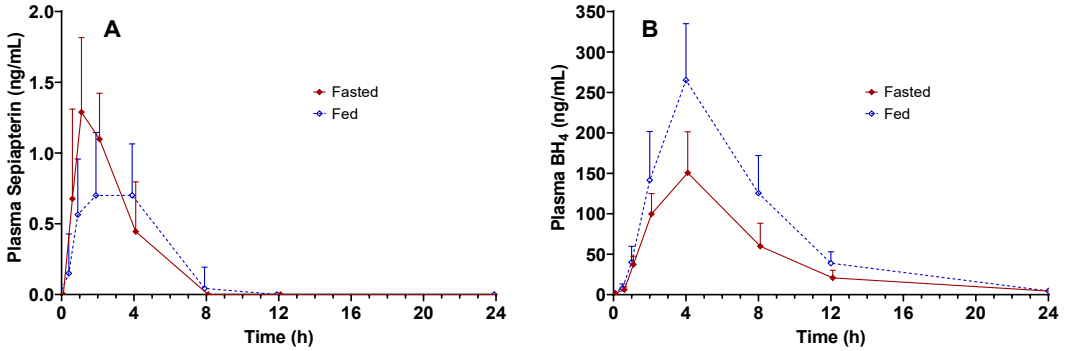
男女の健康被験者を対象とした PKU-001 試験において、sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤の吸収に対する食事の影響を検討した。本試験は、単回漸増投与（パート A）及び 7 日間反復漸増投与（パート B）の 2 パートからなる無作為化、二重盲検試験であり、パート A のコホート 6 で食事の影響を評価した。食事の影響を検討する試験（パート A、コホート 6）に 12 例を組み入れた。クロスオーバーデザインの一部として、被験者に空腹時の 10 mg/kg 単回投与及び 7 日間以上のウォッシュアウト期間をおいた食後（高脂肪高カロリー食摂食後）の 10 mg/kg 投与を実施した。

各投与期の Day 1 の投与直前及び投与後の様々な時点で血液サンプルを採取した。バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて血漿中の sepiapterin 及び BH_4 濃度を測定した（PKU-001 試験 CSR、9.5.5 項）。Sepiapterin 及び BH_4 の定量下限（LLOQ）はそれぞれ 0.47 ng/mL 及び 0.48 ng/mL であった（PKU-001 試験 PK 報告書、3.6 項）。

血漿中の sepiapterin 及び BH_4 の PK を評価した。平均パラメータを Table 11 に示す。食後投与では、BH_4 の C_{max} が上昇し、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（$AUC_{0\text{-}last}$）及び $AUC_{0\text{-}inf}$ が増加した。

高脂肪高カロリー食（FDA 2002, EMA 2010）摂食後の sepiapterin（10 mg/kg）投与では、空腹時に比べ、sepiapterin の T_{max} の中央値が 1.00 時間から 2.13 時間にわずかに延びた。食後の sepiapterin 投与での sepiapterin の C_{max} の幾何平均は、空腹時に比べて低下した（それぞれ 0.83 ng/mL 及び 1.3 ng/mL）。C_{max} の GMR（空腹時／食後）は 1.566（90% CI：1.214～2.017）であった。Sepiapterin C_{max} のばらつきは、空腹時と食後で同程度であった（幾何%CV はそれぞれ 39%及び 36%）（PKU-001 試験 PK 報告書、4.1.2.3 項）。血漿中 sepiapterin 濃度は、投与後約 12 時間で速やかに LLOQ 未満に低下した（Figure 9）。

Figure 9. Sepiapterin 10 mg/kg 投与後の（A）sepiapterin 及び（B）BH_4 の血漿中濃度に対する食事の影響（PKU-001 試験）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン
注：12 例が空腹時及び食後に sepiapterin 投与を受けた（7 日間空けて単回投与）。
出典：PKU-001 試験総括報告書、図 14.3.1.2 及び図 14.3.2.2

食後の sepiapterin（10 mg/kg）投与により BH_4 の C_{max} の幾何平均は空腹時と比較して約 1.8 倍に上昇し、$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び $AUC_{0\text{-last}}$ はそれぞれ 1.7 倍及び 1.8 倍に増加した（PKU-001 試験 PK 報告書、4.1.1.2 項）。C_{max} の GMR（空腹時／食後）は 0.552（90% CI：0.451～0.676）であった。$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の GMR（空腹時／食後）は、それぞれ 0.578（90% CI：0.471～0.709）及び 0.557（90% CI：0.461～0.674）であった（Table 12）。

BH_4 の C_{max} のばらつきは、空腹時に比べ、食後でわずかに減少した（幾何%CV は、食後で 24.6%、空腹時で 33.4%であった）。C_{max} と一致して、濃度-時間曲線下面積（AUC）パラメータ推定値のばらつきも、空腹時（%CV：32.9%～34.0%）に比べ、食後（%CV：20.6%～20.8%）でやや減少した（PKU-001 試験 PK 報告書、4.1.1.2 項及び表 4-3）。

食後又は空腹時の sepiapterin 投与で、BH_4 の T_{max} 中央値に変化はなかった（T_{max}=4 時間）。平均 $T_{1/2}$ は食後と空腹時で同程度であった（それぞれ 3.47 時間及び 4.58 時間）（PKU-001 試験 PK 報告書、表 4-3）。

Table 11. Sepiapterin 10 mg/kg 経口投与後の血漿中 sepiapterin 及び BH_4 の平均（SD）薬物動態パラメータ（コホート 6）（PKU-001 試験）

既承認薬	Sepiapterin			BH_4				
	T_{max}[a]（時間）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-last}}$[b]（h•ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-last}}$[b]（h•ng/mL）	$AUC_{0\text{-inf}}$[c]（h•ng/mL）	$T_{½}$[c]（時間）
Sepiapterin 10 mg/kg 空腹時（N=12）	1.00（0.67, 2.00）	1.38（0.524）	3.04（1.38）	4.0（4.00, 4.08）	151（50.7）	995（318）	1,034（334）	4.58（0.961）
Sepiapterin 10 mg/kg 食後（N=12）	2.13（1.00, 4.00）	0.880（0.299）	2.44（1.21）	4.0（4.00, 8.00）	267（67.7）	1,737（371）	1,739（382）	3.47（0.382）

略語：$AUC_{0\text{-inf}}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-last}}$=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間
[a] T_{max} は中央値（最小値、最大値）として報告した。

[b] $AUC_{0\text{-last}}$ は最終定量可能測定時点又は最終血漿サンプル採取時点を用いて算出した。
[c] N=11。1 例からの $T_{1/2}$ 及び $T_{1/2}$ に依存するパラメータが報告できなかった。
出典：PKU-001 試験 PK 報告書、表 4-3 及び表 4-10

Table 12. 空腹時及び食後における BH_4 薬物動態パラメータの比較（PKU-001 試験）

分析対象物質	パラメータ	空腹時		食後		幾何平均比（空腹時／食後）	幾何平均比の 90% CI
		n	幾何平均	n	幾何平均		
BH_4	$AUC_{0\text{-inf}}$（h•ng/mL）	11	985.30	11	1,704.86	0.578	0.471, 0.709
	$AUC_{0\text{-last}}$（h•ng/mL）	12	949.02	12	1,703.56	0.557	0.461, 0.674
	C_{max}（ng/mL）	12	143.39	12	259.68	0.552	0.451, 0.676

略語：$AUC_{0\text{-inf}}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-last}}$=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度
出典：PKU-001 試験総括報告書、表 14.3.7.6.1

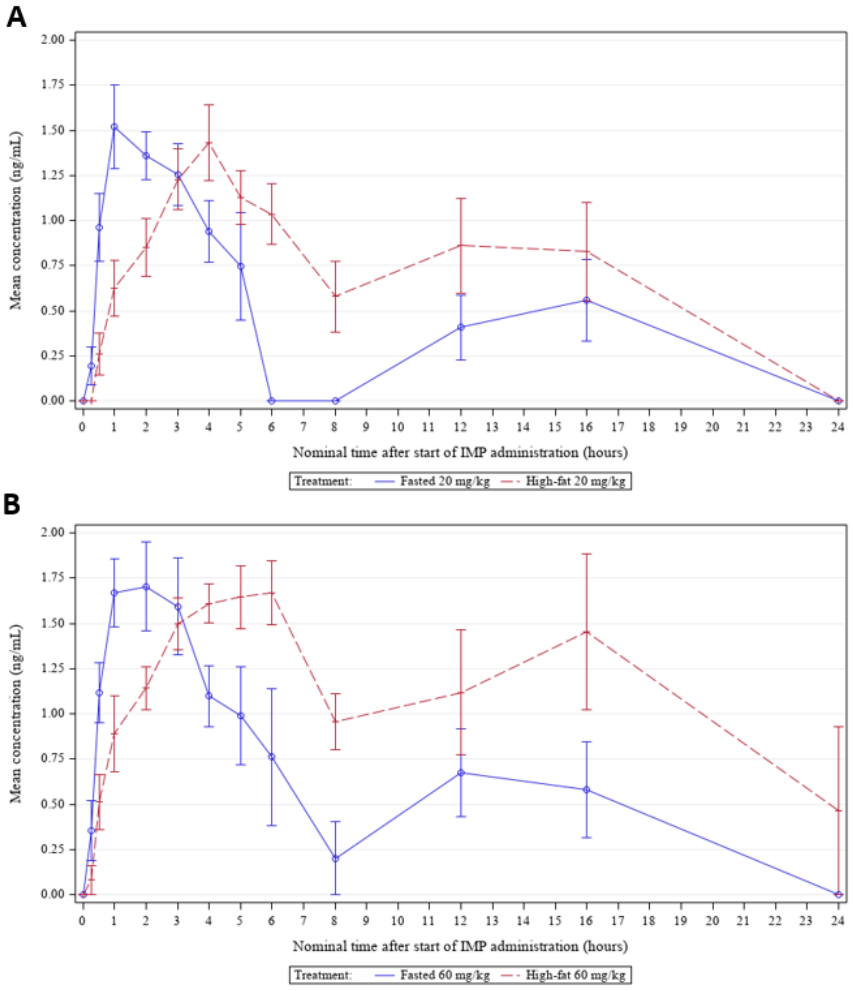
2.3.2 Sepiapterin 第 3 相試験用製剤に対する食事の影響

PTC923-MD-005-HV 試験の一環として、男女の健康被験者を対象に、sepiapterin 第 3 相試験用製剤の吸収に対する食事の影響を検討した（2.2.1 項）。

2.3.2.1 空腹時と食後（高脂肪食）の比較

第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg の空腹時又は食後（高脂肪食）経口投与後、sepiapterin は速やかに吸収され、空腹時では約 2 時間（T_{max}）、食後では約 4 時間で最高血漿中濃度に達した（Figure 10 及び Table 13）。吸収された sepiapterin は急速かつ広範に活性代謝物 BH_4 に変換された。Sepiapterin 濃度は、大半の被験者で 12 時間後までに BLQ に低下した。

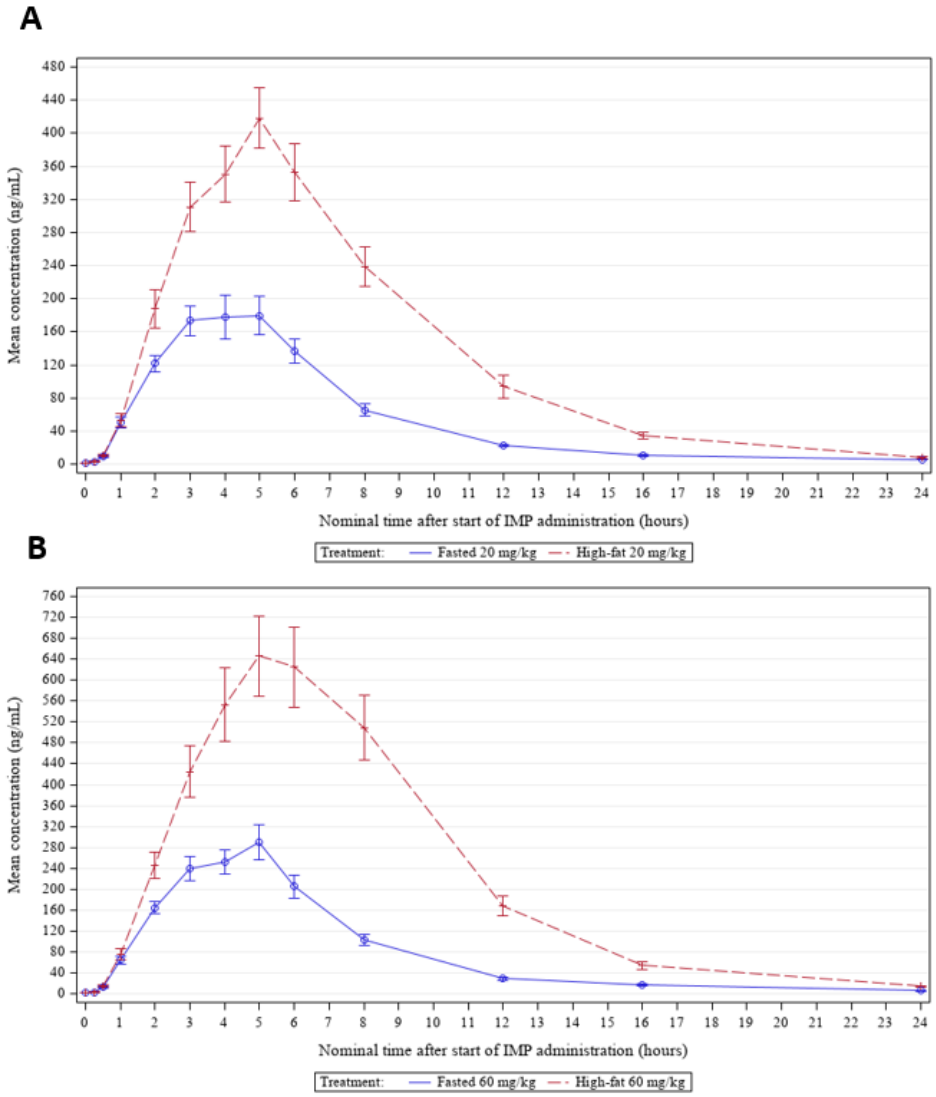
Figure 10. Sepiapterin 第 3 相試験用製剤（A）20 mg/kg 及び（B）60 mg/kg 食後（高脂肪食）及び空腹時投与後の sepiapterin 平均濃度-時間プロファイル（線形目盛）- パート B（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）



略語：IMP=治験薬、LLOQ=定量下限、PK=薬物動態
注：LLOQ 未満の sepiapterin 濃度はすべて 0 とした。ただし、2 つの測定可能な濃度間の LLOQ 未満の濃度は欠測とした。
出典：PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、図 14.2.2.4.1

Sepiapterin 第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg の空腹時又は食後（高脂肪食）経口投与後、3.5～5.0 時間で最高 BH_4 濃度が認められ（Figure 11 及び Table 13）、T_{max} 後の BH_4 濃度は一般的な一相性の低下を示した。食後の 20 mg/kg 投与では、空腹時に比べ、BH_4 の T_{max} 中央値が 1.5 時間遅れ、3.5 時間から 5.0 時間に延びた。しかし、60 mg/kg 用量では空腹時と食後で BH_4 の T_{max} 中央値（5.0 時間）に差は認められなかった。食後の sepiapterin 投与では、BH_4 が高い濃度で認められた。全般的に、高脂肪食摂食後の sepiapterin 投与では、わずかに高い k_{el} で示されるように、$T_{1/2}$ がわずかに短かった。

Figure 11. Sepiapterin 第 3 相試験用製剤（A）20 mg/kg 及び（B）60 mg/kg 食後（高脂肪食）及び空腹時投与後の BH_4 平均濃度-時間プロファイル（線形目盛）- パート B（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、IMP=治験薬、LLOQ=定量下限、PK=薬物動態
注：LLOQ 未満の BH_4 濃度はすべて 1/2 とした。ただし、2 つの測定可能な濃度間の LLOQ 未満の濃度は欠測とした。
出典：PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、図 14.2.2.5.1

Table 13. Sepiapterin 第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg 食後（高脂肪食）及び空腹時投与後の sepiapterin 及び BH_4 の平均（SD）薬物動態パラメータ - パート B（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）

PK パラメータ	第 3 相試験用製剤の用量及び食事の状況			
	空腹時 20 mg/kg（N=14）	高脂肪食摂食後 20 mg/kg（N=14）	空腹時 60 mg/kg（N=14）	高脂肪食摂食後 60 mg/kg（N=14）
Sepiapterin				
C_{max}（ng/mL）	2.03（0.578）	1.95（0.745）	2.24（0.939）	2.50（1.36）
T_{max}（時間）[a]	2.000（1.00, 16.00）	4.008（1.00, 16.07）	2.000（0.25, 12.00）	4.500（1.00, 24.05）
$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	8.39（5.28）	13.4（8.13）	13.2（10.7）	21.7（17.7）
BH_4（ベースライン値で補正なし）				
C_{max}（ng/mL）	199（100）	425（136）	303（116）	677（275）
T_{max}（時間）[a]	3.525（3.00, 5.03）	5.000（3.00, 6.00）	5.000（3.00, 5.07）	5.000（4.02, 8.00）
$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	1,250（462）	3,070（1,000）	1,800（535）	5,230（2,040）
$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	1,310（474）[b]	3,190（994）[b]	1,860（551）	5,310（2,030）
$AUC_{\%extrap}$（%）	3.63（1.90）	1.29（0.345）	2.97（2.31）	1.56（1.25）
$T_{1/2}$（時間）	4.97（1.53）[b]	3.29（0.266）[b]	5.22（1.92）	3.27（0.564）
k_{el}（/h）	0.1520（0.04560）[b]	0.2122（0.01776）[b]	0.1503（0.05437）	0.2169（0.03180）

略語：$AUC_{\%extrap}$=外挿された濃度-時間曲線下面積の全体に対する割合、$AUC_{0\text{-}24h}$=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、k_{el}=消失速度定数、PK=薬物動態、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] T_{max} は中央値（最小値、最大値）として報告している。

[b] N=13

出典：PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、表 14.2.2.2.1

Sepiapterin 第 3 相試験用製剤の食後（高脂肪高カロリー食）投与では、両用量で sepiapterin C_{max} に変化は認められなかった［C_{max} の GMR（%で表示）は、20 mg/kg 及び 60 mg/kg でそれぞれ 94.10%（75.84%～116.76%）及び 109.92%（87.43%～138.21%）であった］（Table 14）。食後では空腹時に比べて sepiapterin $AUC_{0\text{-}24h}$ が増加し、GMR（%）は 20 mg/kg 及び 60 mg/kg でそれぞれ 163.23%（109.51%～243.32%）及び 196.62%（124.18%～311.33%）であった。

高脂肪食摂食後の sepiapterin 投与では、空腹時と比較して BH_4 曝露量が増加した。BH_4（ベースライン値で補正なし）の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の GMR（%）は、20 mg/kg 用量でそれぞれ 226.04%（192.83%～264.97%）、250.94%（221.42%～284.40%）及び 249.36%（218.87%～284.09%）、60 mg/kg 用量でそれぞれ 221.34%（190.85%～256.70%）、283.84%（251.29%～320.62%）及び 279.73%（246.69%～317.18%）であった。

ベースライン値で補正した BH_4 を使用した解析でも同様の結果が認められた（PTC923-MD-005-HV 試験 CSR、表 14.2.2.3.1）。

高脂肪食は sepiapterin の吸収を遅らせ、sepiapterin の T_{max} は 20 mg/kg 及び 60 mg/kg 用量でそれぞれ 1.51 時間及び 5.0 時間、BH_4 の T_{max} はそれぞれ 1.0 時間及び 0.50 時間遅れた。高脂肪食摂食後では、わずかに高い k_{el} で示されるように、$T_{1/2}$ がわずかに短かった。食事は、BH_4 の主要 PK パラメータの被験者間変動に影響しなかった。

Table 14. Sepiapterin 第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg 食後（高脂肪食）及び空腹時投与後の sepiapterin 及び BH_4 の薬物動態パラメータの統計学的評価 - パート B（PP PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）

分析対象物質	変数	幾何平均			平均値の比の 90% CI	%CV
		空腹時	高脂肪食摂食後	比（%）		
20 mg/kg 用量の比較						
Sepiapterin	C_{max}（ng/mL）	1.95	1.83	94.10	（75.84, 116.76）	32.86
	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	7.01	11.45	163.23	（109.51, 243.32）	64.86
BH_4（ベースライン値で補正なし）	C_{max}（ng/mL）	180.59	408.20	226.04	（192.83, 264.97）	23.92
	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	1,173.11	2,943.83	250.94	（221.42, 284.40）	18.74
	AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	1,240.56	3,093.44	249.36	（218.87, 284.09）	18.62
60 mg/kg 用量の比較						
Sepiapterin	C_{max}（ng/mL）	2.05	2.25	109.92	（87.43, 138.21）	34.99
	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	8.59	16.89	196.62	（124.18, 311.33）	76.99
BH_4（ベースライン値で補正なし）	C_{max}（ng/mL）	284.45	629.59	221.34	（190.85, 256.70）	22.27
	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	1,728.50	4,906.24	283.84	（251.29, 320.62）	18.23
	AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	1,781.85	4,984.32	279.73	（246.69, 317.18）	18.82

略語：%CV=変動係数（%）、ANOVA=分散分析、AUC_{0-24h}=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-inf}=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、PK=薬物動態、PP=治験実施計画書に準拠した
注：%CV=(sqrt (exp (MSE)-1))*100。ここで MSE は、対数変換データを用いた ANOVA モデルから得られた被験者内変動の平均二乗誤差である。
出典：PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、表 14.2.2.3.1

2.3.2.2 空腹時と食後（低脂肪食）の比較

PTC923-MD-005-HV 試験パート B で空腹時 sepiapterin 投与を受けた被験者と同試験パート A で食後（低脂肪食）sepiapterin 投与を受けた被験者の PK を比較し、sepiapterin 第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg を低脂肪低カロリー食摂食後に投与したときの食事の影響を検討した。

低脂肪食摂食後の sepiapterin 投与により、sepiapterin の曝露量が増加した。空腹時と比べた sepiapterin の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の GMR（%）は、20 mg/kg 用量でそれぞれ 127.46%（96.30%～168.70%）及び 169.93%（104.24%～277.01%）、60 mg/kg 用量でそれぞれ 163.12%（119.28%～223.07%）及び 257.06%（147.09%～449.23%）であった（Table 15）。増加度は高脂肪食摂食後投与と同程度であった。

低脂肪食摂食後の sepiapterin 投与では、代謝物 BH_4 の曝露量が増加した。BH_4（ベースライン値で補正なし）の C_{max}、AUC_{0-24h} 及び AUC_{0-inf} の GMR（%）は、20 mg/kg 用量でそれぞれ 168.58%（135.03%～210.45%）、161.75%（130.12%～201.08%）及び 165.56%（136.60%～200.65%）、60 mg/kg 用量でそれぞれ 171.86% (137.43%～214.93%）、172.54%（141.71%～210.08%）及び 181.21%（151.77%～216.37%）であった。BH_4 曝露量の増加度は、高脂肪食摂食後投与に比べて小さかった。

ベースライン値で補正した BH_4 を使用した解析でも同様の結果が認められた（PTC923-MD-005-HV 試験 CSR、表 14.2.3.1.1）。

低脂肪食は、20 mg/kg 投与後の sepiapterin 吸収及び／又は代謝物 BH_4 への変換を遅らせた（T_{max} のそれぞれ 2.0 時間及び 1.0 時間の遅延）。Sepiapterin 60 mg/kg 投与では、sepiapterin 吸収のみが遅

れ（T_{max} の 1.0 時間遅延）、BH_4 の T_{max} への影響は認められなかった。低脂肪食摂食後の sepiapterin 投与では、BH_4 曝露量及び k_{el} の被験者間変動が空腹時又は高脂肪食摂食後と同程度であった。

Table 15. Sepiapterin 第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg 食後（低脂肪食）及び空腹時投与後の sepiapterin 及び BH_4 の薬物動態パラメータの統計学的評価 - パート A 及び B（PP PK 解析対象集団）（PTC923-MD-005-HV 試験）

分析対象物質	変数	幾何平均			平均値の比の 90% CI	%CV
		空腹時	低脂肪食	比（%）		
20 mg/kg 用量の比較						
Sepiapterin	C_{max}（ng/mL）	1.95	2.49	127.46	（96.30, 168.70）	48.21
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	7.01	11.92	169.93	（104.24, 277.01）	94.18
BH_4（ベースライン値で補正なし）	C_{max}（ng/mL）	180.59	304.43	168.58	（135.03, 210.45）	37.95
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	1,173.11	1,897.55	161.75	（130.12, 201.08）	37.18
	$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	1,238.23	2,049.98	165.56	（136.60, 200.65）	31.41
60 mg/kg 用量の比較						
Sepiapterin	C_{max}（ng/mL）	2.05	3.34	163.12	（119.28, 223.07）	54.55
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	8.59	22.08	257.06	（147.09, 449.23）	113.59
BH_4（ベースライン値で補正なし）	C_{max}（ng/mL）	284.45	488.86	171.86	（137.43, 214.93）	37.71
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	1,728.50	2,982.38	172.54	（141.71, 210.08）	32.95
	$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	1,781.85	3,228.94	181.21	（151.77, 216.37）	29.07

略語：%CV=変動係数（%）、ANOVA=分散分析、AUC=濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}24h}$=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、PK=薬物動態、PP=治験実施計画書に準拠した
注：$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} について ANOVA を行った。解析前に AUC 及び C_{max} を自然対数変換した。ANOVA モデルでは、順序、投与及び期間を固定効果とし、順序内でネスト化された被験者を変量効果とした。
%CV=(sqrt (exp (MSE)-1))*100。ここで MSE は、対数変換データを用いた ANOVA モデルから得られた被験者内変動の平均二乗誤差である。
出典：PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、表 14.2.3.1.1

2.3.2.3 結論

食後の sepiapterin 投与により、sepiapterin 及びその代謝物 BH_4 の曝露量が増加した。Sepiapterin 及び BH_4 の曝露量はどちらも、脂肪含量が多いほど大きく増加した。食事は特に低用量の 20 mg/kg で sepiapterin 吸収を遅らせ、結果として BH_4 の吸収／変換が遅れた。60 mg/kg では、吸収速度への影響が小さかった。

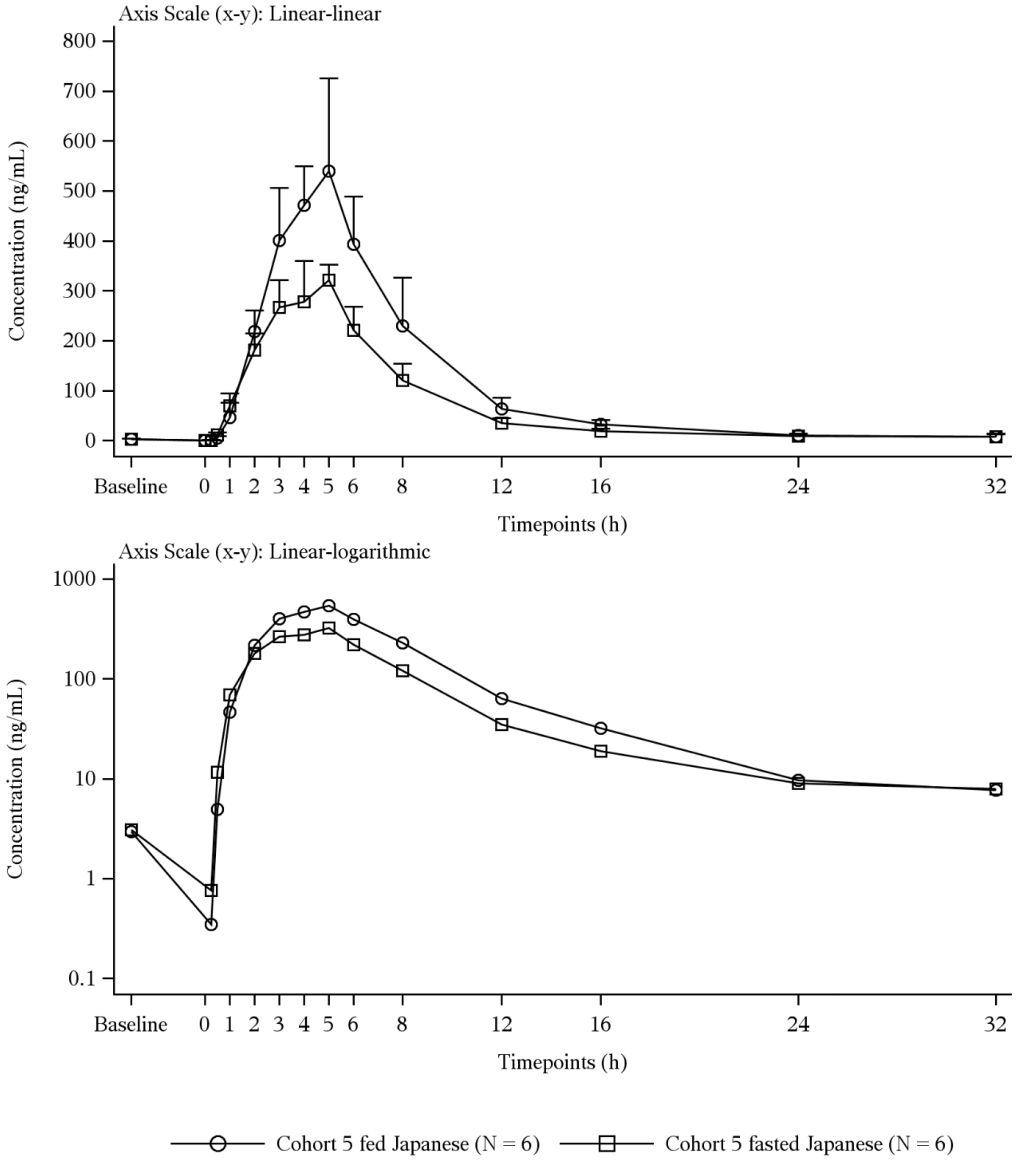
低脂肪食摂食後に用量範囲 20～60 mg/kg で sepiapterin を投与したとき、BH_4 の曝露量は空腹時と比較して C_{max} で 1.69～1.72 倍、$AUC_{0\text{-}24h}$ で 1.62～1.73 倍になった。高脂肪食摂食後に sepiapterin を投与したとき、BH_4 の曝露量は空腹時と比較して C_{max} で 2.21～2.26 倍、$AUC_{0\text{-}24h}$ で 2.51～2.84 倍になった。

2.3.3 日本人被験者における sepiapterin 第 3 相試験用製剤に対する食事の影響

PTC923-MD-007-HV 試験の一環として、男女の日本人健康被験者を対象に、sepiapterin 第 3 相試験用製剤の吸収に対する食事の影響を検討した（第 2.7.2 部、2.2.3.1 項）。

日本人被験者における低脂肪食摂食後の sepiapterin 40 mg/kg 投与では、BH_4 の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$）が空腹時に比べて約 1.7 倍に増加した（Figure 12 及び Table 16）。

Figure 12. ベースライン値で補正した BH_4 の算術平均（+SD）薬物動態濃度-時間プロファイル（食事の影響）（薬物動態解析対象集団）（PTC923-MD-007-HV 試験）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、SD=標準偏差
注：コホート 5 の日本人被験者については、Day 3、Day 4 及び Day 5 の時点を、それぞれ第 2 期 Day -1、Day 1 及び Day 2 に対応させた。
出典：PTC923-MD-007-HV 試験総括報告書、図 14.2.1.1.2

Table 16. ベースライン値で補正した BH_4 の薬物動態パラメータの統計学的解析（食事の影響評価）（薬物動態解析対象集団）（PTC923-MD-007-HV 試験）

パラメータ	既承認薬	n	GLSM	食後と空腹時の比較		
				GLSM の比（90% CI）（%）	被験者内 CV（%）	被験者間 CV（%）
$AUC_{0\text{-last}}$（h•ng/mL）	Sepiapterin 40 mg/kg（空腹時）	4	1,857.32	---	---	---
	Sepiapterin 40 mg/kg（食後）	4	3,184.79	171.47（123.65, 237.80）	13.8	15.3

C_{max}（ng/mL）	Sepiapterin 40 mg/kg（空腹時）	4	316.54	---	---	---
	Sepiapterin 40 mg/kg（食後）	4	528.93	167.10（109.29, 255.47）	24.8	0

略語：$AUC_{0\text{-}last}$=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、CV=変動係数、GLSM=幾何最小二乗平均、LSM=最小二乗平均
注：$AUC_{0\text{-}inf}$ は評価可能例がなかったために除外した。
モデル：ln（パラメータ）=投与順序+期間+投与+被験者（投与順序）+ランダム誤差で、被験者（投与順序）を変量効果とした。
GLSM、GLSM の比及び対応する CI は、自然対数目盛上で LSM の指数関数、LSM の差及び対応する CI を得ることにより求めた。
出典：PTC923-MD-007-HV 試験総括報告書、表 14.2.1.5

2.4 生体試料中濃度分析法

本申請資料に示した臨床 PK 試験では、ピボタル第 3 相試験の PKU を有する被験者における Phe の定量に加え、sepiapterin 及びその代謝物 BH_4 の定量を実施しており、それには感度、選択性、真度、精度を備えた再現性のあるバリデートされた方法を使用した。

アスコルビン酸で処理したヒト血漿中の sepiapterin 及び BH_4 の定量には、バリデートされた高感度高選択性 LC-MS/MS アッセイ法を使用した。

PKU-001 試験及び PBD-001 試験中のヒト CSF 中の sepiapterin 及び BH_4 定量のために分析法を開発し、バリデートした。同様に、ヒト CSF 中の神経伝達物質代謝物、主に 5-ヒドロキシインドール酢酸（5-HIAA）及びホモバニリン酸（HVA）の定量（PKU-001 試験）のための分析法もバリデートした。

VAMS サンプリング及び血漿サンプルを用い、バリデートされた GLP LC-MS/MS 法で PKU を有する被験者の Phe 値を評価した。PBD-001 試験のサンプル分析のため、血漿中の Phe 及び Tyr 並びに血中のセロトニンの定量という目的にかなった方法をバリデートした。

PTC923-DDI-101-HV 試験では、sepiapterin とロスバスタチンの薬物相互作用の可能性を検討した。ヒト血漿中ロスバスタチンの定量法を開発し、バリデートした。

PTC923-TQT-102-HV 試験では、陽性対照としてモキシフロキサシンを使用し、sepiapterin 及び BH_4 の曝露量と Frideicia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）との関係を検討した。ヒト血漿中モキシフロキサシンの定量法を開発し、バリデートした。

ヒトにおける放射性標識 sepiapterin の吸収、代謝及び排泄試験（PTC923-MD-008-HV 試験）では、血漿及び便サンプル並びに尿上清中の抽出可能な放射能のラジオアッセイ及び高速液体クロマトグラフィー（HPLC）ラジオクロマトグラフィーによる代謝物プロファイリングを利用した。代謝物の同定には、液体クロマトグラフィー質量分析法を利用した。

Sepiapterin 臨床開発プログラムで使用された生体試料中濃度分析法の要約を Table 17 に示す。各分析法はバリデート済みで、性能は以下に規定されている範囲内であった。

- 現行及び最新の規制ガイドライン（CHMP 2009, FDA 2018, ICH 2022）
- 米国病理医協会（CAP）及び米国臨床検査室改善修正法（CLIA）によるガイドライン

- 米国薬科学者会議（AAPS）／FDA Bioanalytical Workshop の報告書 Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation:Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays（Viswanathan 2007）及び AAPS Workshop on Current Topics in GLP Bioanalysis:Assay Reproducibility for Incurred Samples-Implications of Crystal City Recommendations（Fast 2009）を含むその他の公表文献
- 米国研究製薬工業協会（PhRMA）加盟企業及び開発業務受託機関の生体試料中濃度分析研究室の一般的コンセンサス

Table 17. Sepiapterin の臨床試験で用いた生体試料中濃度分析法の要約

試験番号	方法 GLP 分析法のバリデーション報告書名	生体液	分析対象物質	定量範囲
PKU-001 PBD-001	LC-MS/MS [redacted] Validation Report August 2017	血漿	Sepiapterin	2～500 nM
			BH_4	2～500 nM
PTC923-MD-005-HV PTC923-MD-007-HV PTC923-DDI-101-HV PTC923-MD-003-PKU PTC923-TQT-102-HV PTC923-MD-004-PKU	LC-MS/MS [redacted] PTC923-2022-040	血漿	Sepiapterin	0.750- 500 ng/mL
PTC923-MD-005-HV PTC923-MD-007-HV PTC923-DDI-101-HV PTC923-TQT-102-HV PTC923-MD-003-PKU PTC923-MD-004-PKU	LC-MS/MS [redacted] PTC923-2021-018; PTC923-2021-018 Amendment 1	血漿	BH_4	0.500- 500 ng/mL
PKU-002 PTC923-MD-003-PKU	LC-MS/MS [redacted] VAL321 October 2019; VAL321 Addendum 01	血漿	2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン（Phe の代替分析対象物質）	30- 3,000 µmol/L
PKU-002 PTC923-MD-003-PKU PTC923-MD-004-PKU	LC-MS/MS [redacted] VAL320 October 2019; VAL320 Addendum 01; PTC923-2021-017 [redacted] PTC923-2022-029 [redacted] PTC923-2022-034	VAMS 上の乾燥血液サンプル	2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン（Phe の代替分析対象物質）	30- 3,000 µmol/L
PTC923-MD-003-PKU PTC923-MD-004-PKU	LC-MS/MS [redacted] VAL490	VAMS 上の乾燥血液サンプル	$^{13}C_9{}^{15}N$ L-チロシン（Tyr の代替分析対象物質）	5-500 µmol/L
PKU-001	LC-MS/MS [redacted] Validation Report June 2018	CSF	Sepiapterin	1～100 nM
			BH_4	2～200 nM
			BH_2	1～100 nM
PKU-001	HPLC-ECD [redacted] Validation Report September 2017	CSF	5-HIAA	2～1,000 nM
			HVA	2～2,000 nM
PBD-001	LC-MS/MS [redacted] Validation Report 18 January 2019	尿	Sepiapterin	20～2,500 nM
			BH_4	80～ 10,000 nM
			BH_2[a]	20～2,500 nM
			ネオプテリン	20～2,500 nM
			ジヒドロネオプテリン[a]	80～ 10,000 nM
PBD-001		血漿	Phe	1.25～ 1,250 µM

試験番号	方法 GLP 分析法のバリデーション 報告書名	生体液	分析対象物質	定量範囲
	アミノ酸アナライザー [redacted] Validation Report 16 January 2019		Tyr	1.25～ 1,250 µM
PBD-001	HPLC-ECD [redacted] Validation Report (10850) 23 January 2019	全血	セロトニン	31.25～ 2,000 nM
PTC923-DDI-101-HV	LC-MS/MS [redacted] 205128AYGC; 227116BDEP	血漿	ロスバスタチン	20～ 25,000 pg/mL
PTC923-TQT-102-HV	LC-MS/MS [redacted]22336.141223	血漿	モキシフロキサシン	10～ 5,000 ng/mL
PTC923-MD-008-HV	HPLC／ラジオクロマトグラフィー／液体シンチレーション計測法／加速器質量分析	血漿、尿、便	Sepiapterin、BH_4	NA

略語：5-HIAA=5-ヒドロキシインドール酢酸、BH_2=7,8-ジヒドロビオプテリン、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CSF=脳脊髄液、ECD=電気化学検出器、HPLC=高速液体クロマトグラフィー、HVA=ホモバニリン酸、LC=液体クロマトグラフィー、MS/MS=タンデム質量分析、NA=該当せず、Phe=フェニルアラニン、Tyr=チロシン、VAMS=容積吸収マイクロサンプリング
[a] PBD-001 試験では BH_2 及びジヒドロネオプテリンを分析しなかった。

臨床試験で採取したサンプルの sepiapterin 及び BH_4 についての分析に使用したすべての方法に関する分析法バリデーションパラメータを Table 32 及び Table 33 に要約する。

臨床試験で採取したサンプルのバイオマーカーについての分析に使用したすべての方法に関する分析法バリデーションパラメータを Table 34 に要約する。

2.4.1 Sepiapterin 及び関連代謝物の生体試料中濃度分析法

2.4.1.1 ヒト血漿中の sepiapterin 及び BH_4

2.4.1.1.1 ヒト血漿における sepiapterin 及び BH_4 の分析法

[redacted] Validation Report August 2017：LC-MS/MS による血漿中 BH_4 及び sepiapterin の定量

LC-MS/MS を用い、安定化ヒト血漿［1%アスコルビン酸、0.1%ジチオエリトリトール（DTE）、及び 0.01%ジエチレントリアミン五酢酸（DETAPAC）加］中の 2～500 nM の sepiapterin 及び BH_4 の定量法をバリデートした。この方法では、両分析対象物質の安定標識同位体を使用した。また、白色光を避けてすべての実験を実施した。逆相クロマトグラフィー及びエレクトロスプレーイオン源を備えたトリプル四重極質量分析計を用いる定量分析により、前処理した血漿中の sepiapterin 及び BH_4 濃度を測定した。まず、妨害物質のトリクロロ酢酸沈殿で血漿から sepiapterin 及び BH_4 を抽出した。Micromass Quattro Ultima トリプル四重極質量分析計に連結した Waters Spherisorb オクタデシルシリル（ODS）-2 逆相 HPLC カラム（4.6×100 mm、3.0 µm）を使用して、sepiapterin 及び BH_4 の分離及び検出を行った。移動相の組成は、0.1%ギ酸含有 5%メタノール（移動相 A）及び 0.1%ギ酸含有 95%メタノール（移動相 B）であった。流速は 0.4 mL/min で、グラジエント溶離を行った。多重反応モニタリング（MRM）モードのポジティブイオンモードで質量分析計を作動させ、これらのプテリン及び内標準物質のクロマトグラムを記録した。この方法では、どちらのプテリンの濃度も 500 nM まで直線性を維持し、LLOQ は 2 nM であった。ピーク面積比に基づく定量には直線回帰

を用いた。分析までサンプルを急速冷凍（-80°C）保存した。バリデーション試験により、安定化ヒト血漿中の sepiapterin 及び BH_4 同時定量手順は、精度、真度、感度、及び選択性を備えていることが示された。

ヒト血漿における sepiapterin 及び BH_4 の分析法の性能

PKU-001 試験及び PBD-001 試験から得られた血漿中の sepiapterin 及び BH_4 の分析法の性能（検量線用標準試料及び QC 試料についての値）を Table 18 に要約する。

真度及び精度

各バッチの検量線用標準試料の結果を検討することにより、試験期間中の各分析対象物質の分析の真度を確認した。各定量範囲について、ゼロ以外の検量線用標準試料を分析単位ごとに新たに調製した。Sepiapterin 及び BH_4 の逆算濃度がそれらの理論値の±15%以内（LLOQ では±20%以内）であれば、回帰に使用できた。分析単位ごとの QC 結果の検討及び各濃度の相対標準偏差（%）（%RSD）の算出により、試験期間中の各分析対象物質の分析精度を確認した。検量線の低、中及び高領域にある 3 濃度以上の QC 試料を調製した。各分析単位で QC 試料を 2 回繰り返し分析した。すべての QC 試料の%RSD が±15%以内であることとした。

安定性

バリデーションの実施中、安定化血漿中の非抽出 sepiapterin 及び BH_4 QC 試料の凍結／融解安定性は、どちらの分析対象物質についても低及び高 QC 濃度レベルで少なくとも 5 サイクルまで確認された。Sepiapterin 及び BH_4 を含む安定化血漿サンプルは、-80°C で少なくとも 4 週間安定であった。安定化血漿サンプル中の非抽出 sepiapterin 及び BH_4 試料は、室温で少なくとも 24 時間安定であった。抽出 sepiapterin 及び BH_4 サンプルは、約 4°C で少なくとも 24 時間安定であった。

Table 18. 臨床試験から得たヒト血漿中の sepiapterin 及び BH_4 の分析の校正及び品質管理の要約

試験番号／分析対象物質	バリデートされた定量範囲（nM）	試料分析中の値の範囲			
		Cal Std の真度（%RE）	Cal Std の精度（%RSD）	QC Std の真度（%RE）	QC Std の精度（%RSD）
PKU-001/ Sepiapterin	2～500	0.3～3.1	ND	ND	5.56～7.88
PKU-001/ BH_4	2～500	0.3～3.5	ND	ND	2.68～5.32
PBD-001/ Sepiapterin	2～500	0.4～6.5	ND	ND	2.98～8.93
PBD-001/ BH_4	2～500	0.4～3.8	ND	ND	ND

略語：%RE=相対誤差（%）、%RSD=相対標準偏差（%）、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、Cal=校正、ND=未確定、QC=品質管理、Std=標準試料
出典：PKU-001 試験及び PBD-001 試験生体試料中濃度分析報告書

2.4.1.1.2 酸性化ヒト血漿における sepiapterin の分析法

PTC923-2022-040：酸性化 K_2EDTA 添加ヒト血漿中の PTC923（sepiapterin）（0.750～500 ng/mL）定量のためのタンデム質量分析法による検出を用いた液体クロマトグラフィー法のバリデーション（[redacted]）

LC-MS/MS を用い、酸性化ヒト血漿中の 0.750～500 ng/mL の sepiapterin の定量法をバリデートした。採血時、sepiapterin 安定化のため、最終濃度が 1%になるように 10%アスコルビン酸を血液サンプルに加えた。その後にサンプルを処理して酸性化血漿を得た。Sepiapterin は光感受性であるため、分析はすべて黄色光中で実施した。この方法では、タンパク質沈殿溶液［0.1% DTE、0.01% DETAPAC、0.02%水酸化アンモニウム、10 mM ギ酸アンモニウム含有 75/25（v/v）アセトニトリル／水］0.5 mL を用いて、酸性化ヒト血漿 0.1 mL から sepiapterin 及びその内標準物質である $^{15}N_3$-sepiapterin を抽出した。上清 0.1 mL を再構成液（0.04%ギ酸含有 10 mM ギ酸アンモニウム）0.2 mL で希釈し、HPLC システムに注入した。10 mM ギ酸アンモニウム水溶液を移動相 A、アセトニトリルを移動相 B とする YMC-Triart C18 カラム（3.0×50 mm、3 µm）で分析対象物質をグラジエント溶離で分離した。API6500 タンデム質量分析（MS/MS）検出器を用い、ポジティブ MRM モードで溶離液をモニタした。Sepiapterin 及び内標準物質について、遷移イオンそれぞれ m/z 238.2→165.2 及び m/z 241.2→168.2 をモニタした。ピーク面積比に基づく定量には重み付き（$1/x^2$）最小二乗直線回帰を用いた。分析までサンプルを-80°C で保存した。バリデーション試験により、ヒト血漿中の sepiapterin 定量手順は、精度、真度、感度、及び選択性を備えていることが示された。

酸性化ヒト血漿における sepiapterin の分析法の性能

様々な臨床試験から得た酸性化ヒト血漿中の sepiapterin の分析法の性能（検量線用標準試料及び QC 試料についての値）を Table 19 に要約する。

真度及び精度

酸性化ヒト血漿中の sepiapterin の検量線用標準試料及び QC 試料を調製し、分析まで約-80°C に設定した冷凍庫内で保存した。各定量範囲について、ゼロ以外の 8 検量線用標準試料を分析単位ごとに使用した。Sepiapterin の逆算濃度がそれらの理論値の±15%以内（LLOQ では±20%以内）であれば、回帰に使用できた。回帰分析から除外する検量線用標準試料は、各セット 25%以内とした。検量線の低、中及び高領域にある 3 濃度以上の QC 試料を調製した。各分析単位で QC 試料を 2 回繰り返し分析した。すべての QC 試料の測定濃度は、それらの理論値の±15%以内とした。各分析単位の各 QC レベルで、無希釈 QC 試料の 50%以上が規定真度要件を満たす必要があった。当該分析単位を有効とみなすには、無希釈 QC 試料の 67%以上が分析法の最低真度要件を満たす必要があった。

安定性

バリデーションの実施中、低濃度（2.50 ng/mL）及び高濃度（375 ng/mL）の非抽出 sepiapterin QC 血漿サンプルの凍結／融解安定性は、-80°C での凍結及び氷浴上での融解で少なくとも 7 サイクルまで確認された。分析対象物質を含むヒト酸性化血漿サンプルは、-80°C で少なくとも 366 日間安

定であった。非抽出分析対象物質酸性化血漿サンプルは、氷浴上で少なくとも 27 時間安定であった。抽出分析対象物質 QC 血漿サンプルは、5°C で少なくとも 126 時間安定であった。

特異性

異なる 6 ロットのブランクヒト血漿（乳び及び溶血血漿を含む）を用いて酸性化ヒト血漿中の sepiapterin に対する特異性を確認した。マトリックスの重大な影響は認められなかった。

Table 19. 臨床試験から得た酸性化ヒト血漿中の sepiapterin の分析の校正及び品質管理の要約

試験番号／分析対象物質	定量範囲（ng/mL）	値の範囲			
		Cal Std の真度（%バイアス）	Cal Std の精度（%CV）	QC Std の真度（%バイアス）	QC Std の精度（%CV）
PTC923-MD-005-HV/ Sepiapterin	0.750-500	-2.00～2.00	3.18～8.92	-2.00～2.40	4.69～6.12
PTC923-MD-007-HV/ Sepiapterin	0.750-500	-3.80～2.00	4.04～7.22	0.00～3.47	5.25～8.04
PTC923-DDI-101-HV/ Sepiapterin	0.750-500	-5.40～3.00	3.48～7.30	-2.40～2.40	4.47～7.58
PTC923-TQT-102-HV/ Sepiapterin	0.750-500	-1.60～1.00	2.69～6.68	3.60～5.87	3.24～5.60
PTC923-MD-003-PKU/ Sepiapterin	0.750-500	-2.80～1.40	2.64～6.41	-2.13～0.800	2.47～7.82
PTC923-MD-004-PKU/ Sepiapterin	0.750-500	-4.67～2.40	3.15～6.69	-3.73～2.13	4.52～6.61

略語：%CV=変動係数（%）、Cal=校正、QC=品質管理、Std=標準試料
出典：PTC923-MD-005-HV 試験生体試料中濃度分析報告書（PTC923-2023-063）、PTC923-MD-007-HV 試験生体試料中濃度分析報告書（PTC923-2023-054）、PTC923-DDI-101-HV 試験生体試料中濃度分析報告書（PTC923-2023-051）、PTC923-TQT-102-HV 試験生体試料中濃度分析報告書（PTC923-2024-124）、PTC923-MD-003-PKU 試験生体試料中濃度分析報告書（PTC923-2023-069）、PTC923-MD-004-PKU 試験生体試料中濃度分析中間報告書（PTC923-2024-101）

2.4.1.1.3 酸性化ヒト血漿における BH_4 の分析法

PTC923-2021-018：アスコルビン酸処理 K_2EDTA 添加ヒト血漿中の PTC923（sepiapterin）及び BH_4（テトラヒドロビオプテリン）（0.5～500 ng/mL）定量のためのタンデム質量分析法による検出を用いた液体クロマトグラフィー法のバリデーション（[redacted]）

LC-MS/MS により、酸性化ヒト血漿中の 0.5～500 ng/mL の sepiapterin 及び BH_4 の同時定量法をバリデートした。採血時、sepiapterin 及び BH_4 安定化のため、最終濃度が 1%になるように 10%アスコルビン酸を血液サンプルに加えた。その後に血液サンプルを処理して酸性化血漿を得た。Sepiapterin 及び BH_4 は光感受性であるため、分析はすべて黄色光中で実施した。この方法では、タンパク質沈殿溶液［1%アスコルビン酸、0.1%ギ酸、10 mM ギ酸アンモニウム含有 80/20（v/v）アセトニトリル／水］0.5 mL を用いて、酸性化ヒト血漿 0.1 mL から、sepiapterin 及び BH_4 並びにそれらの内標準物質である $^{15}N_3$-sepiapterin 及び BH_4-d_3 を抽出した。上清 0.5 mL を窒素気流下 40°C で蒸発乾固し、乾燥抽出物を再構成液［0.1%ギ酸含有アセトニトリル及び水、85：15（v/v）］0.4 mL で再溶解して HPLC システムに注入した。0.1%ギ酸含有 10 mM ギ酸アンモニウム水溶液を移動相 A、

0.1%ギ酸含有アセトニトリルを移動相 B とする Waters Acquity BEH カラム（2.1×50 mm, 1.7 µm）で分析対象物質をグラジエント溶離で分離した。API6500+MS/MS 検出器を用い、ポジティブ MRM モードで溶離液をモニタした。Sepiapterin、BH_4、$^{15}N_3$-sepiapterin 及び BH_4-d_3 について、遷移イオンそれぞれ m/z 238.2→165.2、242.2→166.2、241.2→168.2 及び 245.2→166.1 をモニタした。ピーク面積比に基づく定量には重み付き（$1/x^2$）最小二乗直線回帰を用いた。分析までサンプルを-80°C で保存した。バリデーション試験により、酸性化ヒト血漿中の sepiapterin 及び BH_4 定量手順は、精度、真度、感度、及び選択性を備えていることが示された。

酸性化ヒト血漿における BH_4 の分析法の性能

PTC923-MD-005-HV 試験の臨床試験サンプル分析実施時の本法の適用では、incurred sample reanalysis（ISR）実施時に、sepiapterin 定量で本法の再現性を確認できなかった。そのため、2.4.1.1.2 項に記載したように、sepiapterin の新たな定量法のみをバリデートしてサンプル分析に適用したところ、sepiapterin の ISR 実施時に再現性が示された。この方法（PTC923-2021-018）は、ISR 実施時に BH_4 定量で再現性を示したことから、Table 20 に示す臨床試験で引き続き BH_4 定量に使用された。

様々な臨床試験から得た酸性化ヒト血漿中の BH_4 の分析法の性能（検量線用標準試料及び QC 試料についての値）を Table 20 に要約する。

真度及び精度

酸性化ヒト血漿中で BH_4 の検量線用標準試料及び QC 試料を調製し、分析まで約-80°C に設定した冷凍庫内で保存した。各定量範囲について、ゼロ以外の 8 検量線用標準試料を分析単位ごとに使用した。BH_4 の逆算濃度がそれらの理論値の±15%以内（LLOQ では±20%以内）であれば、回帰に使用できた。回帰分析から除外する検量線用標準試料は、各セット 25%以内とした。検量線の低、中及び高領域にある 3 濃度以上の QC 試料を調製した。各分析単位で QC 試料を 2 回繰り返し分析した。すべての QC 試料の測定濃度は、それらの理論値の±15%以内とした。各分析単位の各 QC レベルで、無希釈 QC 試料の 50%以上が規定真度要件を満たす必要があった。当該分析単位を有効とみなすには、無希釈 QC 試料の 67%以上が分析法の最低真度要件を満たす必要があった。

安定性

バリデーションの実施中、低濃度（1.50 ng/mL）及び高濃度（375 ng/mL）の非抽出 BH_4 QC 血漿サンプルの凍結／融解安定性は、-80°C での凍結及び氷浴上での融解で少なくとも 5 サイクルまで確認された。分析対象物質を含むヒト酸性化血漿サンプルは、-80°C で少なくとも 366 日間安定であった。非抽出分析対象物質酸性化血漿サンプルは、氷浴上で少なくとも 16 時間安定であった。抽出分析対象物質 QC 血漿サンプルは、5°C で少なくとも 131 時間安定であった。

特異性

異なる 6 ロットのブランクヒト血漿（乳び及び溶血血漿を含む）を用いて酸性化ヒト血漿中の BH_4 に対する特異性を確認した。マトリックスの重大な影響は認められなかった。

Table 20. 臨床試験から得たヒト血漿中の BH_4 の分析の校正及び品質管理の要約

試験番号／分析対象物質	定量範囲（ng/mL）	値の範囲			
		Cal Std の真度（%バイアス）	Cal Std の精度（%CV）	QC Std の真度（%バイアス）	QC Std の精度（%CV）
PTC923-MD-005-HV/ BH_4	0.5-500	-1.40～1.00	3.46～7.27	-1.33～2.40	1.94～6.48
PTC923-MD-007-HV/ BH_4	0.5-500	-3.80～2.00	4.04～7.22	-0.533～0.667	3.84～6.62
PTC923-DDI-101-HV/ BH_4	0.5-500	-1.20～1.00	2.54～9.15	-0.667～2.13	3.89～7.11
PTC923-TQT-102-HV/ BH_4	0.5-500	-1.40～2.00	4.99～7.19	-1.07～1.33	5.50～6.75
PTC923-MD-003-PKU/ BH_4	0.5-500	-1.75～2.40	2.75～6.88	4.27～6.00	4.52～6.82
PTC923-MD-004-PKU/ BH_4	0.5-500	-1.75～3.00	3.56～8.14	-2.13～11.5	4.84～5.86

略語：%CV=変動係数（%）、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、Cal=校正、QC=品質管理、Std=標準試料
出典：PTC923-MD-005-HV 試験生体試料中濃度分析報告書（PTC923-2023-063）、PTC923-MD-007-HV 試験生体試料中濃度分析報告書（PTC923-2023-054）、PTC923-DDI-101-HV 試験生体試料中濃度分析報告書（PTC923-2023-051）、PTC923-TQT-102-HV 試験生体試料中濃度分析報告書（PTC923-2024-124）、PTC923-MD-003-PKU 試験生体試料中濃度分析報告書（PTC923-2023-069）、PTC923-MD-004-PKU 試験生体試料中濃度分析中間報告書（PTC923-2024-101）

2.4.1.2 脳脊髄液中の sepiapterin、BH_4 及び BH_2

2.4.1.2.1 ヒト脳脊髄液における sepiapterin、BH_4 及び BH_2 の分析法

[redacted] **Validation Report June 2018：LC-MS/MS による脳脊髄液中 BH_4、BH_2 及び sepiapterin の定量**

LC-MS/MS を用い、安定化ヒト CSF（1%アスコルビン酸、0.1% DTE 及び 0.01% DETAPAC 加）中の sepiapterin、BH_4 及び BH_2 の定量法をバリデートした。本分析は白色光を避けて実施した。逆相クロマトグラフィー及びエレクトロスプレーイオン源を備えたトリプル四重極質量分析計を用いる定量分析により、前処理した CSF 中の sepiapterin、BH_4 及び BH_2 濃度を測定した。Micromass Quattro Ultima トリプル四重極質量分析計に連結した Waters Spherisorb ODS-2 逆相 HPLC カラム（4.6×100 mm、3.0 µm）を使用して、sepiapterin、BH_4 及び BH_2 の分離及び検出を行った。移動相の組成は、0.1%ギ酸含有 5%メタノール（移動相 A）及び 0.1%ギ酸含有 95%メタノール（移動相 B）であった。流速は 0.4 mL/min で、グラジエント溶離を使用した。MRM モードのポジティブイオンモードで質量分析計を作動させ、これらのプテリン及び内標準物質のクロマトグラムを記録した。この方法では、sepiapterin 及び BH_2 の濃度は 100 nM まで、BH_4 の濃度は 200 nM まで、直線性を維持した。Sepiapterin、BH_4 及び BH_2 の LLOQ は、それぞれ 1 nM、2 nM 及び 1 nM であった。定量には直線回帰を用いた。分析までサンプルを急速冷凍（-80°C）保存した。バリデーション試験により、前処理したヒト CSF 中の sepiapterin、BH_4 及び BH_2 同時定量手順は、精度、真度、感度、及び選択性を備えていることが示された。

ヒト脳脊髄液における sepiapterin 及び BH_4 の分析法の性能

PKU-001 試験から得た CSF 中の sepiapterin、BH_4 及び BH_2 の分析法の性能（検量線用標準試料及び QC 試料についての値）を Table 21 に要約する。

真度及び精度

各バッチの検量線用標準試料の結果を検討することにより、試験期間中の各分析対象物質の分析の真度を確認した。各定量範囲について、ゼロ以外の検量線用標準試料を分析単位ごとに新たに調製した。Sepiapterin、BH_4 及び BH_2 の逆算濃度がそれらの理論値の±15%以内（LLOQ では±20%以内）であれば、回帰に使用できた。分析単位ごとの QC 結果の検討及び各濃度の%RSD の算出により、試験期間中の各分析対象物質の分析精度を確認した。検量線の低、中及び高領域にある 3 濃度以上の QC 試料を調製した。各分析単位で QC 試料を分析した。すべての QC 試料の%RSD が±20%以内であることとした。

安定性

バリデーションの実施中、安定化 CSF QC 試料中の非抽出 sepiapterin、BH_4 及び BH_2 の凍結／融解安定性は、どの分析対象物質についても低及び高 QC 濃度レベルで少なくとも 5 サイクルまで確認された。Sepiapterin、BH_4 及び BH_2 を含む安定化 CSF サンプルは、-80°C で少なくとも 10 週間安定であった。安定化 CSF サンプル中の非抽出 sepiapterin 及び BH_4 は、室温で少なくとも 24 時間安定であった。抽出 sepiapterin 及び BH_4 サンプルは、約 4°C で少なくとも 24 時間安定であった。

Table 21. PKU-001 試験から得たヒト脳脊髄液中の sepiapterin、BH_4 及び BH_2 の分析の校正及び品質管理の要約

試験番号／分析対象物質	定量範囲（nM）	試料分析中の値の範囲			
		Cal Std の真度（%RE）	Cal Std の精度（%RSD）	QC Std の真度（%RE）	QC Std の精度（%RSD）
PKU-001/ Sepiapterin	1～100	2.0～2.6	ND	ND	2.94～18.96
PKU-001/ BH_4	2～200	0.3～2.9	ND	ND	0.23～1.57
PKU-001/ BH_2	1～100	0.9～3.2	ND	ND	0.52～1.77

略語：%RE=相対誤差（%）、%RSD=相対標準偏差（%）、BH_2=7,8-ジヒドロビオプテリン、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、Cal=校正、QC=品質管理、Std=標準試料、ND=未確定
出典：PKU-001 試験生体試料中濃度分析報告書

2.4.1.3 ヒト尿中の sepiapterin、BH_4、BH_2、ネオプテリン及びジヒドロネオプテリン

2.4.1.3.1 ヒト尿における sepiapterin、BH_4、BH_2、ネオプテリン及びジヒドロネオプテリンの分析法

[redacted] **Validation Report 18 January 2019：LC-MS/MS による尿中 BH_4、BH_2、ジヒドロネオプテリン、ネオプテリン及び sepiapterin の定量**

LC-MS/MS を用い、安定化ヒト尿（1%アスコルビン酸、0.1% DTE 及び 0.01% DETAPAC 加）中の sepiapterin、BH_4、BH_2、ネオプテリン及びジヒドロネオプテリンの定量法をバリデートした。

LLOQ は、BH_4 及びジヒドロネオプテリンで 80 nM、BH_2、ネオプテリン及び sepiapterin で 20 nM であった。検量線の最高値から定量上限（ULOQ）を求め、BH_4 及びジヒドロネオプテリンでは 10,000 nM、BH_2、ネオプテリン及び sepiapterin では 2,500 nM とした。本分析は白色光を避けて行った。疎水性相互作用クロマトグラフィー及びエレクトロスプレーイオン源を備えたトリプル四重極質量分析計を用いる定量分析により、前処理した尿中の sepiapterin、BH_4 及び BH_2 濃度を測定した。Sciex API4000 トリプル四重極質量分析計に連結した SeQuant Zic 疎水性相互作用液体クロマトグラフィー（HILIC）カラム（2.1×100 mm、3.5 µm）を使用して、sepiapterin、BH_4、BH_2、ネオプテリン及びジヒドロネオプテリンの分離及び検出を行った。移動相の組成は、0.1%酢酸含有 10 mM 酢酸アンモニウム（移動相 A）及び 0.1%酢酸含有 97%アセトニトリル（移動相 B）であった。流速は 0.4 mL/min で、グラジエント溶離を使用した。MRM モードのポジティブイオンモードで質量分析計を作動させ、これらのプテリン及び内標準物質のクロマトグラムを記録した。定量には直線回帰を用いた。分析までサンプルを急速冷凍（-80°C）保存した。バリデーション試験により、前処理したヒト尿中の sepiapterin、BH_4、BH_2、ネオプテリン及びジヒドロネオプテリン同時定量手順は、精度、真度、感度、及び選択性を備えていることが示された。

ヒト尿における sepiapterin、BH_4 及びネオプテリン分析法の性能

PBD-001 試験から得た尿中の sepiapterin、BH_4 及びネオプテリンの分析法の性能（検量線用標準試料及び QC 試料についての値）を Table 22 に要約する。PBD-001 試験ではジヒドロネオプテリン濃度を測定しなかったため、以下で考察しない。

真度及び精度

各バッチの検量線用標準試料の結果を検討することにより、試験期間中の各分析対象物質の分析の真度を確認した。各定量範囲について、ゼロ以外の検量線用標準試料を分析単位ごとに新たに調製した。Sepiapterin、BH_4 及びネオプテリンの逆算濃度がそれらの理論値の±15%以内（LLOQ では逆算濃度が理論値の±20%以内でなければならなかった）であれば、回帰に使用できた。尿中の分析対象物質の内因性濃度を考慮し、人工尿中でも分析の直線性を評価して、このマトリックスを分析の検量線用標準試料に使用できるか調べた。尿と人工尿の直線性は同等であったことから、人工尿を分析の校正用のサンプルマトリックスとして使用できると判断した。分析単位ごとの QC 結果の検討により、試験期間中の各分析対象物質の分析精度を確認した［QC 結果がすでに確定している QC 平均±3 標準偏差（SD）の許容基準を満たす必要があった］。検量線の低、中及び高領域にある 3 濃度以上の QC 試料を調製した。各分析単位で QC 試料を分析した。本試験のために実施したすべての分析単位が、治験実施計画書に規定されている先に確定した QC 平均±3 SD の許容基準に適合した。

安定性

バリデーションの実施中、非抽出 sepiapterin、BH_4、BH_2、ネオプテリン及びジヒドロネオプテリン尿 QC 試料の凍結／融解安定性は、どの分析対象物質についても低及び高 QC 濃度レベルで少なくとも 3 サイクルまで確認された。Sepiapterin、BH_4、BH_2、ネオプテリン及びジヒドロネオプテリンを含有する尿サンプルは、-80°C で少なくとも 60 日間安定であった。非抽出 sepiapterin、BH_4、

BH_2、ネオプテリン及びジヒドロネオプテリン尿サンプルは、室温で少なくとも 24 時間安定でなかったため、氷上でサンプル処理を行った。抽出分析対象物質は、約 4°C で少なくとも 24 時間安定であった。

Table 22. 臨床試験から得たヒト尿中の sepiapterin 及び BH_4 の分析の校正及び品質管理の要約

試験番号／分析対象物質	バリデートされた定量範囲（nM）	試料分析中の値の範囲		
		Cal Std の真度（%RE）	Cal Std の精度（%RSD）	QC Std の真度（%RE）
PBD-001/ Sepiapterin	20～2,500	0.1～9.0	ND	ND
PBD-001/ BH_4	80～10,000	0.9～12.1	ND	ND
PBD-001/ ネオプテリン	20～2,500	0.6～9.5	ND	ND

略語：%RE=相対誤差（%）、%RSD=相対標準偏差（%）、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、Cal=校正、ND=未確定、QC=品質管理、Std=標準試料
出典：PBD-001 試験生体試料中濃度分析報告書

2.4.2 Sepiapterin 関連バイオマーカーの生体試料中濃度分析法

2.4.2.1 ヒト血漿中の Phe

VAL321 October 2019：LC-MS/MS によるヒト血漿中 Phe 定量のための分析法のバリデーション（[redacted]）

血漿サンプル 0.050 mL を使う LC-MS/MS を用い、エチレンジアミン四酢酸二カリウム加ヒト血漿中の 30～3,000 µmol/L の Phe の定量法をバリデートした。血漿中には内因性 Phe が存在するため、Phe の代替分析対象物質（すなわち、2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン）を検量線作成に用いた。代替分析対象物質（2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン）及び実際の分析対象物質（Phe）の両方について、十分に特性評価されている標準品を用い、検量線用標準試料及び QC 試料を調製した。使用した標準品の同一性、起源、純度、保存条件及び再試験日を示す適切な文書が分析証明書として利用可能であり、バリデーション及び生体試料中濃度分析報告書に含まれている。

本法では、タンパク質沈殿抽出法により、ヒト血漿から 2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン、Phe 及び内標準物質 $^{13}C_9{}^{15}N$-フェニルアラニンを抽出した。抽出物を検量線に照らして分析してから、0.1%トリフルオロ酢酸（TFA）水溶液で希釈し、HPLC システムに注入した。Waters Atlantis T3 を用いて HPLC で分析対象物質を分離し、ポジティブ MRM モードで API4000 MS/MS 検出器により、溶出液をモニタした。Phe、2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン及び内標準物質について、遷移イオンそれぞれ m/z 166.1→120、169→123 及び 176.1→129.1 をモニタした。ピーク面積比に基づく定量には重み付き（$1/x^2$）最小二乗直線回帰を用いた。分析までサンプルを-80°C で保存した。バリデーション試験により、ヒト血漿中の Phe 定量手順は、精度、真度、感度、及び選択性を備えていることが示された。

ヒト血漿における Phe の分析法の性能

臨床試験から得たヒト血漿中の Phe の分析法の性能（検量線用標準試料及び QC 試料についての値）を Table 23 に要約する。

真度及び精度

ヒト血漿中で Phe の代替分析対象物質の検量線用標準試料及び QC 試料を調製し、分析まで約-80°C に設定した冷凍庫内で保存した。各定量範囲について、ゼロ以外の 8 検量線用標準試料を分析単位ごとに使用した。Phe の逆算濃度がそれらの理論値の±15%以内（LLOQ では±20%以内）であれば、回帰に使用できた。回帰分析から除外する検量線用標準試料は、各セット 25%以内とした。検量線の低、中及び高領域にある 3 濃度以上の QC 試料を調製した。各分析単位で QC 試料を 2 回繰り返し分析した。すべての QC 試料の測定濃度は、それらの理論値の±15%以内とした。各分析単位の各 QC レベルで、無希釈 QC 試料の 50%以上が規定真度要件を満たす必要があった。当該分析単位を有効とみなすには、無希釈 QC 試料の 67%以上が分析法の最低真度要件を満たす必要があった。PKU-002 試験の生体試料中濃度分析実施中に、代替分析対象物質 QC 試料及び Phe QC 試料の両方を QC 試料として用いた。

安定性

代替分析対象物質の安定性は Phe にも適用可能という前提で、Phe の代替分析対象物質（すなわち、2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン）を添加したサンプルを用いてすべての安定性分析を行った。バリデーションの実施中、低濃度（75 µmol/L）及び高濃度（2,250 µmol/L）の代替分析対象物質の非抽出 QC 血漿サンプルの凍結／融解安定性は、-80°C 及び-20°C で少なくとも 4 サイクルまで確認された。代替分析対象物質を含有するヒト血漿サンプルは、-80°C 及び-20°C で少なくとも 726 日間安定であった。非抽出代替分析対象物質血漿サンプルは、室温で少なくとも 24 時間安定であった。抽出代替分析対象物質 QC 血漿サンプルは、室温で少なくとも 174 時間安定であった（VAL321 Addendum 01）。

特異性

異なる 6 ロットのブランクヒト血漿（乳び及び溶血血漿を含む）を用いてヒト血漿中の Phe に対する特異性を確認した。マトリックスの重大な影響は認められなかった。

Table 23. 臨床試験から得たヒト血漿中の Phe の代替分析対象物質の分析の校正及び品質管理の要約

試験番号／分析対象物質	定量範囲（µmol/L）	値の範囲			
		Cal Std の真度（%RE 又は%バイアス）	Cal Std の精度（%CV）	QC Std の真度（%RE 又は%バイアス）	QC Std の精度（%CV）
PKU-002/ 2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン	30～3,000	-1.7～2.2	1.7～7.5	-0.9～1.8（-0.2～3.2）	1.4～3.3（3.6～6.2）
PTC923-MD-003-PKU/ 2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン	30～3,000	-2.3～3.3	1.2～3.8	-2.7～1.3（-2.2～2.2）	0.7～6.3（1.8～2.0）

略語：%CV=変動係数（%）、%RE=相対誤差（%）、Cal=校正、Phe=フェニルアラニン、QC=品質管理、Std=標準試料
注：括弧内は Phe QC 試料の値である。
出典：PKU-002 試験及び PTC923-MD-003-PKU 試験生体試料中濃度分析報告書（PTC923-2023-068）

2.4.2.2 ヒト血液中の Phe

VAL320 October 2019：LC-MS/MS による VAMS サンプラー上のヒト乾燥血液中 Phe 定量のための分析法のバリデーション（[redacted]）

LC-MS/MS を用い、VAMS から得られたヒト血液中の 30～3,000 µmol/L の Phe の定量法をバリデートした。乾燥血液サンプル中には内因性 Phe が存在するため、Phe の代替分析対象物質（すなわち、2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン）を検量線作成に用いた。代替分析対象物質（2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン）及び実際の分析対象物質（Phe）の両方について、十分に特性評価されている標準品を用い、検量線用標準試料及び QC 試料を調製した。使用した標準品の同一性、起源、純度、保存条件及び再試験日を示す適切な文書が分析証明書として利用可能であり、バリデーション及び生体試料中濃度分析報告書に含まれている。

本法では、タンパク質沈殿抽出法により、ヒト乾燥血液 0.020 mL から 2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン、Phe 及び内標準物質 $^{13}C_9{}^{15}N$-フェニルアラニンを抽出した。抽出物を検量線に照らして分析してから、0.1% TFA 水溶液で希釈し、HPLC システムに注入した。Waters Atlantis T3 を用いて HPLC で分析対象物質を分離し、ポジティブ MRM モードで API4000 MS/MS 検出器により、溶出液をモニタした。Phe、2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン及び内標準物質について、遷移イオンそれぞれ m/z 166.1→120、169→123 及び 176.1→129.1 をモニタした。ピーク面積比に基づく定量には重み付き（$1/x^2$）最小二乗直線回帰を用いた。分析まで VAMS 内でサンプルを室温保存した。バリデーション試験により、VAMS サンプラー上のヒト乾燥血液中の Phe 定量手順は、精度、真度、感度、及び選択性を備えていることが示された。

VAMS 法を用いた血中 Phe 測定を血漿サンプリング法（2.4.2.1 項）と比較する PKU-002 試験で得られたサンプルの相関分析（Pearson の相関、Passing-Bablok 法、Bland Altman 法、投与後サンプル再現性）から、血中 Phe 濃度評価のための VAMS 法は、PKU を対象とする臨床試験用の信頼性及び再現性のある採血法であることが示された（Gao 2023）。分析により、健康人及び PKU 患者の両方で予想される値を含む広い Phe 濃度範囲で、患者から採取した VAMS サンプルと従来の血漿サンプルとの非常に高い相関性が明らかになった［Pearson の相関係数 0.9813（95% CI：0.9766～0.9851）、$p<2.2\times10^{-16}$］。測定結果は両法で一致し、差は 5%未満であった。

VAMS 内ヒト血液における Phe の分析法の性能

臨床試験から得たヒト血液サンプル中の Phe の分析法の性能（検量線用標準試料及び QC 試料についての値）を Table 24 に要約する。

真度及び精度

VAMS 上のヒト血液中で Phe の検量線用標準試料及び QC 試料を調製し、分析まで室温で保存した。検量線用標準試料は Phe の代替分析対象物質のみを用いて調製し、QC 試料は代替分析対象物質及び Phe を用いて調製した。各定量範囲について、ゼロ以外の 8 検量線用標準試料を分析単位ごとに使用した。Phe の逆算濃度がそれらの理論値の±15%以内（LLOQ では±20%以内）であれば、回帰に使用できた。回帰分析から除外する検量線用標準試料は、各セット 25%以内とした。検量線の

低、中及び高領域にある 3 濃度以上の QC 試料を調製した。各分析単位で QC 試料を 2 回繰り返し分析した。すべての QC 試料の測定濃度は、それらの理論値の±15%以内とした。各分析単位の各 QC レベルで、無希釈 QC 試料の 50%以上が規定真度要件を満たす必要があった。当該分析単位を有効とみなすには、無希釈 QC 試料の 67%以上が、分析法の最低真度要件を満たす必要があった。PKU-002 試験の生体試料中濃度分析実施中に、代替分析対象物質 QC 試料及び Phe QC 試料の両方を QC 試料として用いた。

[redacted] 及び [redacted]（PTC923-2022-034）並びに [redacted]（PTC923-2022-029）の間で検査機関間クロスバリデーションを実施した。[redacted] 及び [redacted] において、乾燥ヒト全血中 Phe 濃度測定のための LC-MS/MS 法が濃度範囲 30.0～3,000 µmol/L で無事バリデートされた。この方法は、試験サンプルの分析に関して精度及び真度を備えていることが実証された。

安定性

Phe の安定性は代替分析対象物質（すなわち、2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン）にも適用可能という前提で、Phe を添加したサンプルを用いてすべての安定性分析を行った。バリデーションの実施中、クラムシェル内 VAMS 上の Phe を含むヒト乾燥血液サンプルは、室温及び 4°C で少なくとも 232 日間安定であった。室温及び 4°C での 96 オートラック内 VAMS 上の乾燥血液サンプル中の Phe の長期安定性は、少なくとも 82 日間であった。乾燥血液サンプル中の非抽出 Phe は、室温、公称 37°C 及び公称-20°C において少なくとも 72 時間安定であった。抽出 Phe QC 乾燥血液サンプルは、室温で少なくとも 200 時間安定であった（VAL320 Addendum 01）。VAMS サンプラー内の Phe を含む並びに Phe を含み sepiapterin 及び BH_4 を共添加した乾燥血液 QC サンプルは、公称 45°C のクラムシェル内での保存でそれぞれ 15 日間及び 21 日間安定であった（PTC923-2021-017）。

特異性

異なる 6 ロットのブランクヒト乾燥血液（乳び及びヘマトクリット値が様々に異なる血液を含む）を用いてヒト乾燥血液中の Phe に対する特異性を確認した。マトリックスの重大な影響は認められなかった。

Table 24. 臨床試験から得た VAMS 内ヒト乾燥血液中の Phe の代替分析対象物質の分析の校正及び品質管理の要約

試験番号／分析対象物質	定量範囲（µmol/L）	値の範囲			
		Cal Std の真度（%RE 又は%バイアス）	Cal Std の精度（%CV）	QC Std の真度（%RE 又は%バイアス）	QC Std の精度（%CV）
PKU-002/ 2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン	30～3,000	-4.1～3.8	4.6～6.8	0.0～2.8（-16.1～16.6）	5.3～5.6（2.2～10.3）
PTC923-MD-003-PKU/ 2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン（[redacted]）	30～3,000	-1.7～1.3	5.6～7.1	0.9～2.7（-11.3～11.6）	7.0～8.0（0.3～12.6）

試験番号／分析対象物質	定量範囲（μmol/L）	値の範囲			
		Cal Std の真度（%RE 又は%バイアス）	Cal Std の精度（%CV）	QC Std の真度（%RE 又は%バイアス）	QC Std の精度（%CV）
PTC923-MD-003-PKU/ 2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン（[redacted]）	30～3,000	-3.3～3.7	4.5～5.3	（-7.8～2.7）	（4.3～26.8）
PTC923-MD-003-PKU/ 2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン（YBS）	30～3,000	-2.7～2.5	3.5～5.5	0.0～2.2（-0.8～2.0）	4.6～5.8（4.1～4.8）
PTC923-MD-004-PKU/ 2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン（[redacted]）	30～3,000	-2.0～1.3	5.6～6.5	-1.3～2.0（-11.9～15.4）	7.5～8.0（0.0～14.9）
PTC923-MD-004-PKU/ 2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン（[redacted]）	30～3,000	-2.5～2.0	4.4～5.4	（-7.3～13.2）	（4.2～6.5）
PTC923-MD-004-PKU/ 2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン（YBS）	30～3,000	-2.0～2.1	4.0～4.8	0.4～2.9（-0.8～2.0）	5.3～5.8（5.1～6.3）

略語：%CV=変動係数（%）、%RE=相対誤差（%）、Cal=校正、Phe=フェニルアラニン、QC=品質管理、Std=標準試料、VAMS=容積吸収マイクロサンプリング、YBS=[redacted]
注：括弧内は Phe QC 試料の値である。
出典：PKU-002 試験生体試料中濃度分析報告書、PTC923-MD-003-PKU 試験生体試料中濃度分析報告書（PTC923-2023-068、PTC923-2023-061 及び PTC923-2023-067）、PTC923-MD-004-PKU 試験生体試料中濃度分析中間報告書（PTC923-2024-103、PTC923-2023-100 及び PTC923-2024-107）

2.4.2.3 ヒト血液中のチロシン

VAL490：LC-MS/MS による VAMS 上のヒト乾燥血液中のチロシン定量のバリデーション（[redacted]）

LC-MS/MS を用い、VAMS から得られたヒト血液中の 5.00～500 μmol/L の Tyr の定量法をバリデートした。乾燥血液サンプル中には内因性 Tyr が存在するため、Tyr の代替分析対象物質（すなわち、$^{13}C_9{}^{15}N$ L-チロシン）を検量線作成に用いた。本法では、タンパク質沈殿抽出液（50%メタノール／50%アセトニトリル／0.1% TFA）を用いて、ヒト乾燥血液 0.020 mL から $^{13}C_9{}^{15}N$ L-チロシン、L-Tyr 及び内標準物質 d_4 L-チロシンを抽出した。抽出物 50 μL を 0.1% TFA 水溶液 450 μL で希釈し、検量線に照らして分析して HPLC システムに注入した。Waters Atlantis T3（2.1×100 mm, 3 μm）カラムを用いて HPLC で分析対象物質を分離し、ポジティブ MRM モードで API4000 MS/MS 検出器により、溶出液をモニタした。L-Tyr、d_4 L-チロシン（内標準物質）及び $^{13}C_9{}^{15}N$ L-チロシン（代替分析対象物質）について、遷移イオンそれぞれ m/z 182.2→136.1、186.2→140.0 及び 192.2→145.1 をモニタした。ピーク面積比に基づく定量には重み付き（$1/x^2$）最小二乗直線回帰を用いた。分析まで VAMS 内でサンプルを室温保存した。バリデーション試験により、VAMS サンプラー上のヒト乾燥血液中の Tyr 定量手順は、精度、真度、感度、及び選択性を備えていることが示された。

VAMS 内ヒト血液におけるチロシンの分析法の性能

臨床試験から得たヒト血液サンプル中の Tyr の分析法の性能（検量線用標準試料及び QC 試料についての値）を Table 25 に要約する。

真度及び精度

VAMS 上のヒト血液中で Tyr の検量線用標準試料及び QC 試料を調製し、分析まで室温で保存した。検量線用標準試料は Tyr の代替分析対象物質のみを用いて調製し、QC 試料は代替分析対象物質及び Tyr を用いて調製した。各定量範囲について、ゼロ以外の 8 検量線用標準試料を分析単位ごとに使用した。Tyr の逆算濃度がそれらの理論値の±15%以内（LLOQ では±20%以内）であれば、回帰に使用できた。回帰分析から除外する検量線用標準試料は、各セット 25%以内とした。検量線の低、中及び高領域にある 3 濃度以上の QC 試料を調製した。各分析単位で QC 試料を 2 回繰り返し分析した。すべての QC 試料の測定濃度は、それらの理論値の±15%以内とした。各分析単位の各 QC レベルで、無希釈 QC 試料の 50%以上が規定真度要件を満たす必要があった。当該分析単位を有効とみなすには、無希釈 QC 試料の 67%以上が、分析法の最低真度要件を満たす必要があった。臨床試験の生体試料中濃度分析実施中に、代替分析対象物質 QC 試料及び Tyr QC 試料を QC 試料として用いた。

安定性

Tyr の安定性は代替分析対象物質（すなわち、$^{13}C_9{}^{15}N$ L-チロシン）にも適用可能という前提で、Tyr を添加したサンプルを用いてすべての安定性分析を行った。バリデーションの実施中、クラムシェル内 VAMS 上の Tyr を含むヒト乾燥血液サンプルは室温で少なくとも 238 日間安定であった。前処理後抽出物中の Tyr の 2°C～8°C での長期安定性は、少なくとも 81.25 時間であった。

特異性

異なる 6 ロットのブランクヒト乾燥血液（乳び及びヘマトクリット値が様々に異なる血液を含む）を用いてヒト乾燥血液中の Tyr に対する特異性を確認した。マトリックスの重大な影響は認められなかった。

Table 25. 臨床試験から得た VAMS 内ヒト乾燥血液中のチロシンの代替分析対象物質の分析の校正及び品質管理の要約

試験番号／分析対象物質	定量範囲（μmol/L）	値の範囲			
		Cal Std の真度（%バイアス）	Cal Std の精度（%CV）	QC Std の真度（%バイアス）	QC Std の精度（%CV）
PTC923-MD-003-PKU/ $^{13}C_9{}^{15}N$ L-チロシン	5～500	-1.5～1.0	6.4～7.0	-1.9～1.8（-5.3～12.9）	7.8～9.1（1.2～17.9）
PTC923-MD-004-PKU/ $^{13}C_9{}^{15}N$ L-チロシン	5～500	-2.3～1.5	4.7～6.0	-0.6～2.0（-5.6～6.1）	5.7～7.1（1.4～12.5）

略語：%CV=変動係数（%）、Cal=校正、QC=品質管理、Std=標準試料、VAMS=容積吸収マイクロサンプリング
注：括弧内はチロシン QC 試料の値である。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験生体試料中濃度分析報告書（PTC923-2023-068）及び PTC923-MD-004-PKU 試験生体試料中濃度分析中間報告書（PTC923-2024-103）

2.4.2.4 ヒト血漿中の Phe 及び Tyr

2.4.2.4.1 ヒト血漿における Phe 及び Tyr の分析

[redacted] **Validation Report 16 January 2019：Hitachi L-8800 Amino Acid Analyzer を用いた血漿中の Phe 及び Tyr の定量**

バリデートされたイオン交換クロマトグラフィー法を用い、Hitachi L-8800 Amino Acid Analyzer にて血漿中のフェニルアラニン及び Tyr 濃度を測定した。両分析対象物質の LLOQ は 1.25 µM、ULOQ は 1,250 µM であった。4 種類のリチウム緩衝液、水酸化リチウム再生液及びニンヒドリン試薬緩衝液を使用する 3 カラム法を用いた。サンプルを流路に導入する前に、リチウム緩衝液をアンモニウム交換カラムに流した。次に 4 種類のリチウム緩衝液の流速及び比を変えることで、陽イオン交換カラムで分析対象物質を分離した。分離カラム溶離液をリアクターカラム内のニンヒドリン試薬で誘導体化してから、570 nm の吸光度を検出した。クロマトグラフィー分析における化合物の同定及び定量には Hitachi ソフトウェアを用いた。各サンプル分析の間に、水酸化リチウム再生緩衝液及びエタノール溶液を用いてシステムを洗浄及び再生した。

ピーク面積に基づく定量には重み付き（$1/x^2$）最小二乗直線回帰を用いた。分析までサンプルを急速冷凍（-80°C）保存した。バリデーション試験により、ヒト血漿中の Phe 及び Tyr 同時定量手順は、精度及び真度を備えていることが示された。

真度及び精度

各バッチの検量線用標準試料の結果を検討することにより、試験期間中の各分析対象物質の分析の真度を確認した。各定量範囲について、ゼロ以外の検量線用標準試料を分析単位ごとに新たに調製した。Phe 及び Tyr の逆算濃度がそれらの理論値の±15%以内であれば、回帰に使用できた。分析単位ごとの QC 結果の検討及び各濃度の%RSD の算出により、試験期間中の各分析対象物質の分析精度を確認した。検量線の低、中及び高領域にある 3 濃度以上の QC 試料を調製した。各分析単位で QC 試料を分析した。本試験のために実施したすべての分析単位が、治験実施計画書に規定されている先に確定した QC 平均±3 SD の許容基準に適合した。

安定性

バリデーションの実施中、QC 試料中の非抽出 Phe の凍結／融解安定性は、両分析対象物質で少なくとも 4 サイクルまで確認された。Phe 及び Tyr を含む QC 血漿サンプルは、-80°C で少なくとも 21 週間安定であった。ヒト血漿サンプル中の非抽出 Phe 及び Tyr は、-20°C では 1 週間まで、4°C では 24 時間まで安定であった。抽出 Phe 及び Tyr 血漿サンプルは、約 4°C で少なくとも 24 時間、冷凍した場合は 1 週間安定であった。

2.4.2.5 ヒト血液中のセロトニン

2.4.2.5.1 ヒト全血におけるセロトニンの分析

[redacted] **Validation Report (10850) 23 January 2019：HPLC-電気化学検出器（ECD）による血中セロトニンの定量**

クーロメトリック電気化学的酸化を組み合わせた逆相クロマトグラフィーの後、安定化全血（1%アスコルビン酸で安定化）中のセロトニンを測定した。血液サンプルを硫酸亜鉛タンパク質沈殿により清澄化し、ESA Coulochem III 電気化学検出器（ECD）に連結した Spherisorb ODS2 逆相カラム（4.6×200 mm、5 µm）に自動注入した。EZchrom クロマトグラフィーデータシステムを用い、モデル 5010 クーロメトリックアナリティカルセルの電極上での酸化後にセロトニンを定量した。セロトニン濃度は 2,000 nM まで直線性を維持し、LLOQ は 31.25 nM であった。定量には直線回帰を用いた。分析までサンプルを急速冷凍（-80°C）保存した。バリデーション試験により、ヒト全血中セロトニンの同時定量手順は、精度、真度、感度及び選択性を有することが示された。

ヒト血液におけるセロトニンの分析法の性能

PBD-001 試験から得たヒト血中セロトニン分析法の性能（検量線用標準試料及び QC 試料についての値）を Table 26 に要約する。

真度及び精度

各バッチの検量線用標準試料の結果を検討することにより、試験期間中の各分析対象物質の分析の真度を確認した。各定量範囲について、ゼロ以外の検量線用標準試料を分析単位ごとに新たに調製した。セロトニンの逆算濃度はそれらの理論値の±15%以内とした。分析単位ごとの QC 結果の検討及び各濃度の%RSD の算出により、試験期間中の各分析対象物質の分析精度を確認した。検量線の低、中及び高領域にある 3 濃度以上の QC 試料を調製した。各分析単位で QC 試料を分析した。本試験のために実施したすべての分析単位が、治験実施計画書に規定されている先に確定した QC 平均±3 SD の許容基準に適合した。

安定性

安定性評価中、1%アスコルビン酸を含む QC 血液サンプルは、4°C 又は氷上で 24 時間安定であった。セロトニン QC 試料の凍結／融解安定性は、10%硫酸亜鉛で全血中のタンパク質を沈殿させた後に確認できた。1%アスコルビン酸で安定化した血中セロトニン QC 試料の長期安定性は、-80°C で少なくとも 3 週間確認された。抽出セロトニン血液サンプルは、約 4°C 及び約-80°C で少なくとも一晩（約 24 時間）安定であった。

Table 26. PBD-001 試験から得たヒト血液中のセロトニンの分析の校正及び品質管理の要約

試験番号／分析対象物質	バリデートされた定量範囲（nM）	試料分析中の値の範囲			
		Cal Std の真度（%RE）	Cal Std の精度（%RSD）	QC Std の真度（%）	QC Std の精度（%RSD）
PBD-001/ セロトニン	31.25～2,000	0.1～6.5	ND	ND	4.4～10.0

略語：%RE=相対誤差（%）、%RSD=相対標準偏差（%）、Cal=校正、ND=未確定、QC=品質管理、Std=標準試料
出典：PBD-001 試験生体試料中濃度分析報告書

2.4.2.6 ヒト脳脊髄液中の神経伝達物質代謝物

2.4.2.6.1 ヒト脳脊髄液における 5-HIAA 及び HVA の分析

[redacted] **Validation Report September 2017：HPLC-ECD による脳脊髄液中の神経伝達物質代謝物 HVA、5-HIAA 及び 3-O-メチルドパ（3-OMD）の定量**

クーロメトリック電気化学的酸化を組み合わせた逆相クロマトグラフィーの後、CSF 中の神経伝達物質代謝物を測定した。ESA Coulochem III ECD に連結した Sphericlone ODS2 逆相カラム（4.6×250 mm、5 µm）に無処理 CSF サンプルを自動注入した。EZchrom クロマトグラフィーデータシステムを用い、モデル 5011 クーロメトリックアナリティカルセルの第二電極上での酸化後に代謝物 5-HIAA、3-O-メチルドパ（3-OMD）及び HVA を定量した。ピーク面積に基づく定量には重み付き（$1/x^2$）最小二乗直線回帰を用いた。分析までサンプルを急速冷凍（-80°C）保存した。バリデーション試験により、ヒト CSF 中の 5-HIAA、3-OMD 及び HVA 同時定量手順は、精度及び真度を備えていることが示された。5-HIAA、3-OMD 及び HVA の定量範囲は、それぞれ 2～1,000 nM、2～3,000 nM 及び 2～2,000 nM であった。

ヒト脳脊髄液における神経伝達物質代謝物分析法の性能

PKU-001 試験から得られた 5-HIAA 及び HVA ヒト CSF 分析法の性能（検量線用標準試料及び QC 試料についての値）を Table 27 に要約する。このバリデーション方法では、3-OMD も含む 3-in-1 法を用いた。しかし、PKU-001 試験では 3-OMD 濃度を測定しなかったため、以下では考察しない。

真度及び精度

各バッチの検量線用標準試料の結果を検討することにより、試験期間中の各分析対象物質の分析の真度を確認した。各定量範囲について、ゼロ以外の検量線用標準試料を分析単位ごとに新たに調製した。5-HIAA 及び HVA の逆算濃度がそれらの理論値の±15%以内であれば、回帰に使用できた。分析単位ごとの QC 結果の検討及び各濃度の%CV の算出により、試験期間中の各分析対象物質の分析精度を確認した。検量線の低及び高領域にある 2 濃度以上の QC 試料を調製した。各分析単位で QC 試料を分析した。すべての QC 試料の%RSD が±15%以内であることとした。

安定性

バリデーションの実施中、5-HIAA 及び HVA を含むヒト CSF サンプルは-80°C で少なくとも 1 年間安定であった。非抽出分析対象物質 CSF サンプルは、室温及び 4°C で少なくとも 24 時間安定であった。

Table 27. PKU-001 試験から得たヒト脳脊髄液中の神経伝達物質代謝物の分析の校正及び品質管理の要約

試験番号／分析対象物質	バリデートされた定量範囲（nM）	試料分析中の値の範囲			
		Cal Std の真度（%RE）	Cal Std の精度（%RSD）	QC Std の真度（%RE）	QC Std の精度（%RSD）
PKU-001/ 5-HIAA	2～1,000	0.1～11.7	ND	ND	5.97～11.62

試験番号／分析対象物質	バリデートされた定量範囲（nM）	試料分析中の値の範囲			
		Cal Std の真度（%RE）	Cal Std の精度（%RSD）	QC Std の真度（%RE）	QC Std の精度（%RSD）
PKU-001/ HVA	2～2,000	1.0～10.6	ND	ND	5.65～9.96

略語：%RE=相対誤差（%）、%RSD=相対標準偏差（%）、5-HIAA=5-ヒドロキシインドール酢酸、Cal=校正、HVA=ホモバニリン酸、ND=未確定、QC=品質管理、Std=標準試料
出典：PKU-001 試験生体試料中濃度分析報告書

2.4.3 その他の分析対象物質の生体試料中濃度分析法

2.4.3.1 ヒト血漿中のロスバスタチン

205128AYGC：EDTA K_2 添加ヒト血漿中のロスバスタチン（20～25,000 pg/mL）及び N-デスメチルロスバスタチン（20～2,000 pg/mL）定量のためのタンデム質量分析法による検出及び自動抽出を用いた液体クロマトグラフィー法のバリデーション（[redacted]）

LC-MS/MS を用い、ヒト血漿中の 20～25,000 pg/mL のロスバスタチン及び 20～2,000 pg/mL の N-デスメチルロスバスタチンの定量法をバリデートした。自動液液抽出により、K_2EDTA 添加ヒト血漿（300 µL）中のロスバスタチン及び N-デスメチルロスバスタチン並びにそれらの内標準物質（ロスバスタチン-d_3 及び N-デスメチルロスバスタチン-d_6）を抽出した。ACE Excel 2 C18（100×2.1 mm、2 µm）カラムを接続した HPLC システムに抽出物を注入し、ポジティブイオンモードで MS/MS（API5000）により定量した。ピーク面積比に基づく定量には重み付き（$1/x^2$）最小二乗直線回帰を用いた。サンプルは遮光して保存、調製した。バリデーション試験により、K_2EDTA 添加ヒト血漿中のロスバスタチン定量手順は、精度、真度、感度、及び選択性を備えていることが示された。

227116BDEP：EDTA K_2 添加ヒト血漿中のロスバスタチン（20～25,000 pg/mL）及び N-デスメチルロスバスタチン（20～2,000 pg/mL）定量のためのタンデム質量分析法による検出及び自動抽出を用いた液体クロマトグラフィー法のバリデーション時 PTC923 及び BH_4 の干渉評価（[redacted]）

K_2EDTA 添加ヒト血漿におけるロスバスタチンの分析に sepiapterin 及び BH_4 が干渉する可能性を評価したところ、K_2EDTA 添加ヒト血漿中のロスバスタチンの定量は、sepiapterin 及び BH_4 の存在の影響を受けないことが明らかになった。

ヒト血漿におけるロスバスタチンの分析法の性能

PTC923-DDI-101-HV 試験から得た血漿中のロスバスタチンの分析法の性能（検量線用標準試料及び QC 試料についての値）を Table 28 に要約する。分析法バリデーションを遵守するため、ロスバスタチン及び N-デスメチルロスバスタチンを秤量し、添加標準溶液を調製した。しかし、治験実施計画書に従い、ロスバスタチンのみを定量した。

真度及び精度

各ロスバスタチン定量範囲について、ゼロ以外の 8 検量線用標準試料を分析単位ごとに調製した。ロスバスタチンの逆算濃度がそれらの理論値の±15%以内（LLOQ では±20%以内）であれば、

回帰に使用できた。回帰分析から除外する検量線用標準試料は、各セット 25%以内とした。検量線の LLOQ、低、中及び高領域にある 4 濃度の QC 試料を調製した。すべての QC 試料の測定濃度は、それらの理論値の±15%以内とした（LLOQ では±20%以内）。各分析単位の各 QC レベルで、QC 試料の 50%以上が規定真度要件を満たす必要があった。当該分析を有効とみなすには、QC 試料の 67%以上が分析法の最低真度要件を満たす必要があった。分析単位に希釈精度管理（DQC）試料が存在した場合、当該分析単位における希釈試料の結果を有効とみなすには、DQC 試料の 67%以上が分析法の最低真度要件を満たす必要があった。生体試料中濃度分析報告書では、LLOQ 未満の分析結果が<20 pg/mL と報告された。

安定性

バリデーションの実施中、非抽出ロスバスタチン低濃度（60 pg/mL）及び高濃度（18,750 pg/mL）QC 試料の凍結／融解安定性は、-20°C 及び-80°C で少なくとも 4 サイクルまで確認された。また、非抽出ロスバスタチン低濃度（58.82 pg/mL）及び高濃度（18,382.35 pg/mL）QC 試料の sepiapterin 及び BH_4 存在下での冷凍／解凍安定性は、-20°C 及び-80°C で少なくとも 4 サイクルまで確認された。

ロスバスタチンを含む血漿サンプルは、-20°C で少なくとも 384 日間、-80°C で少なくとも 382 日間安定であり、sepiapterin 及び BH_4 を添加しても-20°C 及び-80°C で 87 日間安定であった。非抽出ロスバスタチン試料は室温で少なくとも 24 時間 40 分安定であった。

特異性

異なる 6 ロットのブランクヒト血漿を用いてロスバスタチンに対する特異性を確認した。マトリックスの重大な影響は認められなかった。溶血率 5%及び乳びも、K_2EDTA 添加ヒト血漿中のロスバスタチンの定量に影響を及ぼさなかった。

2.4.3.2 ヒト血漿中のモキシフロキサシン

22336.141223：K_2EDTA 添加ヒト血漿中のモキシフロキサシン（10.0～5,000 ng/mL）定量のためのタンデム質量分析法による検出を用いた液体クロマトグラフィー法のバリデーション（[redacted]）

LC-MS/MS を用い、ヒト血漿中の 10～5,000 ng/mL のモキシフロキサシンの定量法をバリデートした。タンパク質沈殿抽出法により、ヒト血漿 50.0 µL からモキシフロキサシン（m/z 402.2→26.02）及び内標準物質モキシフロキサシン-d4（m/z 406.2→264.2）を抽出した。マトリックスブランクを除くすべてのウェルに内部標準溶液（50.0 µL）を加えた。すべてのマトリックスブランクに水 50.0 µL を加えた。各ウェルにアセトニトリル約 500 µL を加えてボルテックスミキサーで混和した後、プレートを遠心分離機にかけた。リキッドハンドラーを使って上清約 500 µL を最終容量 2.00 mL の 96 ウェルプレートに移し、50°C で窒素乾固した。各ウェルに 80/20（v/v）水／アセトニトリル 200 µL を加えた後、プレートをカバーして密封し、混和した。

HPLC システムに抽出物を注入し、Waters XBridge C18 3.5 µm（2.1×50 mm）カラムを用いて分析対象物を分離した。0.1%ギ酸含有水及び 0.1%ギ酸含有アセトニトリルを移動相とする逆相条件を使

用して液体クロマトグラフィーを実施した。Turbo Ionspray インターフェースを装備した MDS Sciex API 4000 を使い、ポジティブイオンモードでこれらの化合物を検出、定量した。

ヒト血漿におけるモキシフロキサシンの分析法の性能

PTC923-TQT-102-HV 試験から得られた血漿中のモキシフロキサシンの分析法の性能（検量線用標準試料及び QC 試料についての値）を Table 28 に要約する。

真度及び精度

各モキシフロキサシン定量範囲について、ゼロ以外の 8 検量線用標準試料を分析単位ごとに新たに調製した。モキシフロキサシンの逆算濃度がそれらの理論値の±15%以内（LLOQ では±20%以内）であれば、回帰に使用した。回帰分析から除外する検量線用標準試料は、各セット 25%以内とした。検量線の LLOQ、低、中及び高領域にある 4 濃度の QC 試料を調製した。すべての QC 試料の測定濃度は、それらの理論値の±15%以内とした（LLOQ では±20%以内）。各分析単位の各 QC レベルで、QC 試料の 50%以上が規定真度要件を満たす必要があるとした。当該分析を有効とみなすには、QC 試料の 67%以上が分析法の最低真度要件を満たす必要があるとした。分析単位に DQC 試料が存在した場合、当該分析単位における希釈試料の結果を有効とみなすには、DQC 試料の 67%以上が分析法の最低真度要件を満たす必要があるとした。生体試料中濃度分析報告書では、LLOQ 未満の分析結果が<10 ng/mL と報告した。

安定性

バリデーションの実施中、非抽出モキシフロキサシン低濃度（30 ng/mL）及び高濃度（3,750 ng/mL）QC 試料の凍結／融解安定性は、-20°C 及び-80°C で少なくとも 5 サイクルまで確認された。

モキシフロキサシンを含む血漿サンプルは、-20°C 及び-80°C で少なくとも 95 日間安定であった。非抽出モキシフロキサシン試料は、室温及び 4°C で少なくとも 25 時間安定であった。

特異性

異なる 6 ロットのブランクヒト血漿を用いてモキシフロキサシンに対する特異性を確認した。マトリックスの重大な影響は認められなかった。溶血率 5%及び乳びも、K_2EDTA 添加ヒト血漿中のモキシフロキサシンの定量に影響を及ぼさなかった。

Table 28. ヒト血漿中のその他の分析対象物質の分析の校正及び品質管理の要約

試験番号／分析対象物質	定量範囲	値の範囲			
		Cal Std の真度（%バイアス）	Cal Std の精度（%CV）	QC の真度（%バイアス）	QC の精度（%CV）
PTC923-DDI-101-HV/ ロスバスタチン	20～ 25,000 pg/mL	-9.20～6.67	2.56～5.19	-6.34～3.69	2.60～5.35
PTC923-TQT-102-HV/ モキシフロキサシン	10～ 5,000 ng/mL	-3.00～2.00	2.31～7.11	-2.67～-0.800	2.40～4.57

略語：%CV=変動係数（%）、Cal=校正、QC=品質管理、Std=標準試料

出典：PTC923-DDI-101-HV 試験生体試料中濃度分析報告書（PTC923-2023-047）及び PTC923-TQT-102-HV 試験生体試料中濃度分析報告書（PTC923-2024-123）

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

バリデートされた高感度高選択性 LC-MS/MS 法でヒト血漿中の sepiapterin 及びその代謝物 BH_4 の定量を実施した。バリデートされた VAMS 法を用いた乾燥血液サンプル中の代替分析対象物質（それぞれ 2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン及び $^{13}C_9{}^{15}N$ L-チロシン）の定量で PKU 患者の Phe 及び Tyr 濃度を評価し、バリデートされた高速 LC-MS/MS を用いて血漿サンプル中の Phe 濃度を測定した。

VAMS 法を用いた血中 Phe 測定を血漿サンプリング法と比較する相関分析から、血中 Phe 濃度評価のための VAMS 法は、PKU を対象とする臨床試験用の信頼性及び再現性のある採血法であることが示された（Gao 2023）。分析により、健康人及び PKU 患者の両方で予想される値を含む広い Phe 濃度範囲で、患者から採取した VAMS サンプルと従来の血漿サンプルとの非常に高い相関性が明らかになった（2.4.2.2 項）。測定結果は両法で一致し、差は 5%未満であった。

Sepiapterin 製剤の溶出データ（第 1/2 相試験用製剤については 2.1.1 項、第 3 相試験用製剤については 2.1.2 項）に基づくと、第 1/2 相試験用製剤と第 3 相試験用製剤が類似した溶出プロファイルを示すことは明らかである。

相対的バイオアベイラビリティ試験で評価したところ、sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤と第 3 相試験用製剤は 20 mg/kg で生物学的に同等であった（2.2.1 項）。血中の主要活性成分 BH_4 の主要 PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）の GMR（%）は 89.17%～91.00%で、90% CI は 80%～125%の no effect 範囲内であった。

60 mg/kg では、BH_4 の主要 PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）の GMR（%）は 80.45%～81.48%であり、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 k_{el} に 2 製剤間で明らかな差は認められず、2 製剤の主要な PK パラメータの被験者間変動は同程度であった。

製剤（第 1/2 相試験用製剤か第 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（第 2.7.2 部、3.5.2 項）。

Sepiapterin 及び BH_4 の PK に対する食事の影響の最初の評価は、sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤の投与後に実施した（2.3.1 項）。食後（高脂肪食）の sepiapterin（10 mg/kg）投与により BH_4 の C_{max} の幾何平均は空腹時と比較して約 1.8 倍に上昇し、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 1.7 倍及び 1.8 倍に増加した。

食後の sepiapterin 第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg 投与により、sepiapterin 及びその代謝物 BH_4 の曝露量が増加した（2.3.2 項）。Sepiapterin 及び BH_4 の曝露量はどちらも、脂肪含量が多いほど大きく増加した。

- 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。
- 高脂肪食摂食後の sepiapterin（20～60 mg/kg）投与では、空腹時に比べ、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。

食事は特に検討した低用量の 20 mg/kg で sepiapterin 吸収を遅らせ、結果として BH_4 の吸収／変換が遅れた。60 mg/kg では、吸収速度への影響が小さかった。低脂肪食摂食後の sepiapterin 60 mg/kg 投与では、sepiapterin 吸収が遅れ（T_{max} の 1.0 時間遅延）、BH_4 の T_{max} に対する影響は認められなかった。低脂肪食摂食後の sepiapterin 投与では、BH_4 曝露量及び k_{el} の被験者間変動が空腹時投与又は食後（高脂肪食）投与と同程度であった。

低脂肪食後に sepiapterin 第 3 相試験用製剤 40 mg/kg を投与した日本人被験者で、同様の結果が認められた（2.3.3 項）。BH_4 曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）は、空腹時に比べて約 1.7 倍に増加した。

最終的な母集団 PK モデルには、摂食状態（高脂肪食及び低脂肪食摂食後か空腹時か）を共変量として残した（第 2.7.2 部、3.5.2 項）。高脂肪食摂食後に経口投与した sepiapterin の吸収／生体内変換割合は、空腹時投与の場合の 2.16 倍であった。

PKU 治療のための sepiapterin は食後に服用することが推奨される。

4. 参考文献

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.

CHMP, E (2009). Draft Guideline: Validation of Bioanalytical Methods (EMEA/CHMP/EWP/192217/09).

EMA (2010). Guideline on The Investigation of Bioequivalence. CHMP.

Fast, DM, Kelley, M, Viswanathan, CT, O'Shaughnessy, J, King, SP, Chaudhary, A, et al. Workshop Report and Follow-up--AAPS Workshop on Current Topics in GLP Bioanalysis: Assay Reproducibility for Incurred Samples-Implications of Crystal City Recommendations. AAPS J 2009;11(2):238-241.

FDA (2002). Guidance for Industry: Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. CDER.

FDA (2018). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation.

FDA (2022). Guidance for Industry: Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs — Clinical Pharmacology Considerations.

Gao, L, Smith, N, Kaushik, D, Milner, S and Kong, R. Validation and Application of Volumetric Absorptive Microsampling (VAMS) Dried Blood Method for Phenylalanine Measurement in Patients with Phenylketonuria. Clin Biochem 2023;116:65-74.

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.

ICH. (2022). "M10: Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis." from https://database.ich.org/sites/default/files/M10_Guideline_Step4_2022_0524.pdf.

Ohashi, A, Mamada, K, Harada, T, Naito, M, Takahashi, T, Aizawa, S and Hasegawa, H. Organic Anion Transporters, OAT1 and OAT3, Are Crucial Biopterin Transporters Involved in Bodily Distribution of Tetrahydrobiopterin and Exclusion of its Excess. Mol Cell Biochem 2017;435(1-2):97-108.

Ohashi, A, Sugawara, Y, Mamada, K, Harada, Y, Sumi, T, Anzai, N, et al. Membrane Transport of Sepiapterin and Dihydrobiopterin by Equilibrative Nucleoside Transporters: A Plausible Gateway for the Salvage Pathway of Tetrahydrobiopterin Biosynthesis. Mol Genetics Metab 2011;102(1):18-28.

Sawabe, K, Wakasugi, KO and Hasegawa, H. Tetrahydrobiopterin Uptake in Supplemental Administration: Elevation of Tissue Tetrahydrobiopterin in Mice Following Uptake of the Exogenously Oxidized Product 7,8-Dihydrobiopterin and Subsequent Reduction by an Anti-Folate-Sensitive Process. J Pharmacol Sci 2004;96(2):124-133.

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 2019;21:100500.

Viswanathan, CT, Bansal, S, Booth, B, DeStefano, AJ, Rose, MJ, Sailstad, J, et al. Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays. Pharm Res 2007;24(10):1962-1973.

5. 付録

Table 29. 健康被験者を対象としたバイオアベイラビリティ／食事の影響試験で得られた血漿中 sepiapterin の薬物動態パラメータ

試験 ID	試験内容	剤形（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	既承認薬（用量、投与経路）	平均値（SD）					
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
PKU-001	Sepiapterin 単回漸増投与（パート A）又は反復漸増投与（パート B）の安全性、忍容性及び PK を評価する第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	Medisca® oral mix に懸濁した sepiapterin（第 1/2 相試験用製剤）（ロット [redacted] 及び ）プラセボ対照サプロプテリン二塩酸塩 100 mg 錠	6（M4/F2）、HV 30.0（20～49）歳	2.5 mg/kg 経口、空腹時	0.58（0.13）[b]	1.00（1.00, 2.02）[b]	NC	0.40（0.28）[b]	NC	NC
			6（M1/F5）、HV 29.4（18～44）歳	7.5 mg/kg 経口、空腹時	1.25（0.68）	1.00（1.00, 1.00）	NC	2.17（2.41）	NC	NC
			12（M10/F2）、HV 30.9（18～65）歳	10 mg/kg 経口、空腹時	1.38（0.52）	1.00（0.67, 2.00）	NC	3.04（1.38）	NC	NC
				10 mg/kg 経口、食後	0.88（0.30）	2.13（1.00, 4.00）	NC	2.44（1.21）	NC	NC
			6（M2/F4）、HV 24.3（19～28）歳	20 mg/kg 経口、空腹時	1.27（0.26）	1.00（0.50, 4.00）	NC	2.70（0.70）	NC	NC
			6（M1/F5）、HV 31.7（22～59）歳	40 mg/kg 経口、空腹時	2.92（1.58）	2.00（1.00, 2.03）	NC	13.77（9.72）	31.70[c]	5.40[c]
			6（M3/F3）、HV 28.9（21～38）歳	80 mg/kg 経口、空腹時	2.38（1.06）	2.00（1.00, 2.00）	NC	7.95（4.99）	NC	NC
			6（M1/F5）、HV 29.6（18～40）歳	5 mg/kg 経口、Day 1	0.55（0.07）[d]	3.04（2.07, 4.00）[d]	NC	1.00（0.71）[d]	NC	NC
				5 mg/kg 経口、1 日 1 回 7 日間	0.55（0.07）[d]	3.00（2.00, 4.00）[d]	NC	0.45（0.21）[d]	NC	NC
			6（M4/F2）、HV 33.6（21～57）歳	20 mg/kg 経口、Day 1	1.16（0.78）[b]	2.00（1.00, 4.00）[b]	NC	3.88（5.47）[b]	NC	6.1[c]
				20 mg/kg 経口、1 日 1 回 7 日間	1.28（0.96）	2.00（2.00, 4.00）	NC	4.33（3.49）	NC	NC
			6（M3/F3）、HV 26.7（20～35）歳	60 mg/kg 経口、Day 1	2.68（1.19）	4.00（2.00, 4.00）	NC	21.15（6.14）	23.00[c]	17.4[c]
				60 mg/kg 経口、1 日 1 回 7 日間	2.80（0.75）	3.00（1.98, 4.00）	NC	16.00（5.14）	25.10[c]	3.9[c]

試験 ID	試験内容	剤形（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	既承認薬（用量、投与経路）	平均値（SD）					
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	AUC_{0-last}（h•ng/mL）	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
PTC923-MD-005-HV	Sepiapterin の 2 製剤（第 1/2 相試験用製剤及び第 3 相試験用製剤）及び 2 用量の相対的バイオアベイラビリティ試験（パート A）並びに第 3 相試験用製剤の食事の影響試験（パート B）からなる健康成人被験者を対象とした第 1 相、非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー試験	Medisca® oral mix に懸濁した sepiapterin（第 1/2 相試験用製剤）（ロット [redacted]） 水に懸濁した sepiapterin（第 3 相試験用製剤）（ロット [redacted]）	**パート A** 18（M8/F10）、HV 27.4（18～47）歳	20 mg/kg 経口 第 1/2 相試験用製剤	3.91（2.33）	4.500（0.50, 16.03）	NC	NC	22.7（14.0）	NC
				20 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤	2.91（1.89）[e]	3.017（1.98, 24.02）[e]	NC	NC	16.9（14.8）[e]	NC
				60 mg/kg 経口 第 1/2 相試験用製剤	4.59（2.34）[e]	5.000（0.37, 24.10）[e]	NC	NC	29.0（16.4）[e]	NC
				60 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤	3.94（2.61）[e]	3.017（2.00, 16.05）[e]	NC	NC	27.0（16.1）[e]	NC
			パート B 14（M6/F8）、HV 26.0（19～35）歳	20 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、空腹時	2.03（0.578）	2.000（1.00, 16.00）	NC	NC	8.39（5.28）	NC
				20 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、食後	1.95（0.745）	4.008（1.00, 16.07）	NC	NC	13.4（8.13）	NC
				60 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、空腹時	2.24（0.939）	2.000（0.25, 12.00）	NC	NC	13.2（10.7）	NC
				60 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、食後	2.50（1.36）	4.500（1.00, 24.05）	NC	NC	21.7（17.7）	NC

試験 ID	試験内容	剤形（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	既承認薬（用量、投与経路）	平均値（SD）					
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	AUC_{0-last}（h•ng/mL）	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
PTC923-MD-007-HV	日本人及び非日本人の健康被験者を対象として sepiapterin の PK、安全性及び忍容性を評価し、日本人の健康被験者を対象として sepiapterin/BH_4 PK に対する食事の影響を評価する第 1 相、非盲検、単回投与試験	Sepiapterin（第 3 相試験用製剤）：水に懸濁（ロット [redacted]）	60（M34/F26）、HV（日本人 30 及び非日本人 30）35.2（20～55）歳	20 mg/kg 経口 食後、n=6 非日本人	2.05（0.767）	3.01（1.00, 4.00）	NC	8.07（3.53）	9.29（3.90）	NC
				20 mg/kg 経口 食後、n=6 日本人	2.42（0.767）	4.50（3.00, 5.00）	NC	11.8（4.33）	13.6（5.03）	NC
				40 mg/kg 経口 食後、n=6 非日本人	2.65（1.24）	3.50（2.00, 12.0）	NC	13.3（9.02）	14.5（9.62）	NC
				40 mg/kg 経口 食後、n=6 日本人	3.35（0.401）[f]	3.02（2.02, 5.02）[f]	NC	15.9（4.79）[f]	17.4（4.93）[f]	NC
				40 mg/kg 経口 空腹時、n=6 日本人	2.70（0.854）	1.01（0.500, 3.00）	NC	10.3（4.19）	11.2（4.44）	NC
				60 mg/kg 経口 食後、n=6 非日本人	2.40（0.999）	2.00（1.00, 4.00）	NC	13.1（6.88）	14.8（7.47）	NC
				60 mg/kg 経口 食後、n=6 日本人	4.86（1.47）	4.00（2.00, 5.00）	38.2（18.8）[f]	25.3（12.8）	27.6（14.0）	NC

略語： AUC_{0-24h}=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-inf}=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-last}=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、F=女性、HV=健康被験者、M=男性、NC=算出せず、PK=薬物動態、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] T_{max} については中央値（最小値、最大値）

[b] N=5

[c] N=1

[d] N=2

[e] N=17

[f] N=4

出典：PKU-001 試験総括報告書、表 14.3.7.3.1 及び表 14.3.7.3.2、PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、表 14.2.1.2.1 及び表 14.2.2.2.1、PTC923-MD-007-HV 試験総括報告書、表 14.2.1.2

Table 30. 健康被験者を対象としたバイオアベイラビリティ／食事の影響試験で得られた血漿中 BH_4 の薬物動態パラメータ

試験 ID	試験内容	剤形（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	既承認薬（用量、投与経路）	平均値（SD）					
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	AUC_{0-last}（h•ng/mL）	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
PKU-001	Sepiapterin 単回漸増投与（パート A）又は反復漸増投与（パート B）の安全性、忍容性及び PK を評価する第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	Medisca® oral mix に懸濁した sepiapterin（第 1/2 相試験用製剤）（ロット [redacted] 及び ）プラセボ対照サプロプテリン二塩酸塩 100 mg 錠	6（M4/F2）、HV 30.0（20～49）歳	2.5 mg/kg 経口、空腹時	56.52（14.81）	4.00（2.02, 4.27）	429.98（90.22）[b]	396.73（89.61）	396.63（89.68）	5.42（0.96）[b]
			6（M1/F5）、HV 29.4（18～44）歳	7.5 mg/kg 経口、空腹時	100.92（60.91）	4.00（2.00, 4.23）	783.60（484.05）	762.07（484.55）	762.00（484.67）	4.65（0.91）
			12（M10/F2）、HV 30.9（18～65）歳	10 mg/kg 経口、空腹時	150.61（50.73）	4.00（4.00, 4.08）	1,034.49（334.14）[c]	994.56（318.05）	994.56（318.05）	4.58（0.96）[c]
				10 mg/kg 経口、食後	266.98（67.70）	4.00（4.00, 8.00）	1,739.41（381.81）[c]	1,737.11（370.90）	1,737.03（370.87）	3.47（0.38）[c]
			6（M2/F4）、HV 24.3（19～28）歳	20 mg/kg 経口、空腹時	137.87（32.51）	4.00（2.00, 4.00）	1,063.88（355.93）[d]	943.47（312.52）	943.42（312.52）	4.53（1.15）[d]
			6（M1/F5）、HV 31.7（22～59）歳	40 mg/kg 経口、空腹時	172.68（80.44）	4.00（4.00, 4.00）	1,169.70（632.00）[b]	1,204.18（583.56）	1,204.35（583.20）	5.00（1.58）[b]
			6（M3/F3）、HV 28.9（21～38）歳	80 mg/kg 経口、空腹時	312.22（134.15）	4.00（2.00, 4.00）	2,079.93（772.26）	1,979.73（733.16）	1,979.70（733.20）	5.73（0.61）
			6（M1/F5）、HV 29.6（18～40）歳	5 mg/kg 経口、Day 1	147.08（34.18）	4.00（4.00, 4.00）	1,014.13（126.52）	993.73（121.82）	994.02（121.89）	3.85（0.25）
				5 mg/kg 経口、1 日 1 回 7 日間	152.10（26.96）	4.00（4.00, 4.12）	NC	1,070.05（159.01）	1,070.00（158.98）	3.60（0.25）
			6（M4/F2）、HV 33.6（21～57）歳	20 mg/kg 経口、Day 1	496.35（152.42）	4.00（4.00, 4.00）	3,084.72（774.30）	3,029.98（777.85）	3,030.65（777.94）	3.88（0.58）
				20 mg/kg 経口、1 日 1 回 7 日間	516.48（93.28）	4.00（4.00, 4.02）	NC	3,716.85（506.90）	3,717.70（506.26）	3.08（0.23）
			6（M3/F3）、HV 26.7（20～35）歳	60 mg/kg 経口、Day 1	597.48（163.23）	4.00（4.00, 8.03）	4,667.72（1,236.24）[b]	5,092.10（1,704.96）	4,560.48（1,225.88）[b]	3.80（0.61）[b]
				60 mg/kg 経口、1 日 1 回 7 日間	678.23（222.76）	4.00（3.98, 4.03）	NC	4,864.65（1,903.22）	4,864.10（1,903.35）	3.40（0.43）

試験 ID	試験内容	剤形（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	既承認薬（用量、投与経路）	平均値（SD）					
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	AUC_{0-last}（h•ng/mL）	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
PTC923-MD-005-HV	Sepiapterin の 2 製剤（第 1/2 相試験用製剤及び第 3 相試験用製剤）及び 2 用量の相対的バイオアベイラビリティ試験（パート A）並びに第 3 相試験用製剤の食事の影響試験（パート B）からなる健康成人被験者を対象とした第 1 相、非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー試験	Medisca® oral mix に懸濁した sepiapterin（第 1/2 相試験用製剤）（ロット [redacted]） 水に懸濁した sepiapterin（第 3 相試験用製剤）（ロット [redacted]）	**パート A** 18（M8/F10）、HV 27.4（18～47）歳	20 mg/kg 経口 第 1/2 相試験用製剤	358（117）	5.000（3.00, 5.00）	2,340（748）[e]	NC	2,230（788）	3.90（0.627）[e]
				20 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤	317（91.0）	5.000（3.02, 5.03）	2,120（560）[e]	NC	2,010（637）	3.95（0.901）[e]
				60 mg/kg 経口 第 1/2 相試験用製剤	631（347）	5.000（0.80, 5.00）	4,020（1,670）[f]	NC	3,740（1,750）	4.63（0.902）[f]
				60 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤	519（179）[e]	5.000（4.00, 5.12）[e]	3,340（895）[f]	NC	3,140（977）[e]	4.98（1.51）[f]
			パート B 14（M6/F8）、HV 26.0（19～35）歳	20 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、空腹時	199（100）	3.525（3.00, 5.03）	1,310（474）[g]	NC	1,250（462）	4.97（1.53）[g]
				20 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、食後	425（136）	5.000（3.00, 6.00）	3,190（994）[g]	NC	3,070（1,000）	3.29（0.266）[g]
				60 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、空腹時	303（116）	5.000（3.00, 5.07）	1,860（551）	NC	1,800（535）	5.22（1.92）
				60 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、食後	677（275）	5.000（4.02, 8.00）	5,310（2,030）	NC	5,230（2,040）	3.27（0.564）

試験 ID	試験内容	剤形（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	既承認薬（用量、投与経路）	平均値（SD）					
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	AUC_{0-last}（h•ng/mL）	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
PTC923-MD-007-HV[h]	日本人及び非日本人の健康被験者を対象として sepiapterin の PK、安全性及び忍容性を評価し、日本人の健康被験者を対象として sepiapterin/BH_4 PK に対する食事の影響を評価する第 1 相、非盲検、単回投与試験	Sepiapterin（第 3 相試験用製剤）：水に懸濁（ロット [redacted]）	60（M34/F26）、HV（日本人 30 及び非日本人 30） 35.2（20～55）歳	20 mg/kg 経口 食後、n=6 非日本人	418（37.3）	4.00（4.00, 5.00）	2,610（130）	2,590（141）	2,560（148）	4.52（0.939）
				20 mg/kg 経口 食後、n=6 日本人	482（108）	5.00（4.00, 5.00）	2,910（589）	2,870（590）	2,810（579）	4.94（0.834）[b]
				40 mg/kg 経口 食後、n=6 非日本人	436（98.7）	4.50（3.00, 5.00）	2,690（691）[b]	2,760（667）	2,690（652）	5.66（1.77）[d]
				40 mg/kg 経口 食後、n=6 日本人	563（148）[d]	5.00（4.05, 5.02）[d]	3,230（866）[i]	3,380（774）[d]	3,310（736）[d]	5.33（1.38）[i]
				40 mg/kg 経口 空腹時、n=6 日本人	337（46.5）	5.00（4.00, 5.02）	2,190（478）[d]	2,090（317）	2,030（296）	7.25（2.41）[i]
				60 mg/kg 経口 食後、n=6 非日本人	401（80.9）	4.00（3.00, 5.00）	2,490（505）[i]	2,650（490）	2,550（472）	7.26（0.831）[i]
				60 mg/kg 経口 食後、n=6 日本人	511（59.7）	4.00（3.00, 5.00）	3,140（198）[d]	3,200（235）	3,130（211）	5.36（1.63）[d]

略語：AUC_{0-24h}=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-inf}=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-last}=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、F=女性、HV=健康被験者、M=男性、NC=算出せず、PK=薬物動態、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] T_{max} については中央値（最小値、最大値）
[b] N=5
[c] N=11
[d] N=4
[e] N=17
[f] N=16
[g] N=13
[h] ベースライン値で補正 BH_4 パラメータを報告した。
[i] N=3

【PTC923】
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

出典：PKU-001 試験総括報告書、表 14.3.7.4.1 及び表 14.3.7.4.2、PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、表 14.2.1.2.1 及び表 14.2.2.2.1、PTC923-MD-007-HV 試験総括報告書、表 14.2.1.2

Table 31. 臨床試験で使用した sepiapterin のロット番号の要約

臨床試験	ロット番号	製剤
PKU-001	[redacted]	Sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤
PKU-002	[redacted]	Sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤
PBD-001	[redacted]	Sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤
GAS-001	[redacted]	Sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤
PTC923-MD-005-HV	[redacted]	Sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤
	[redacted]	Sepiapterin 第 3 相試験用製剤
PTC923-MD-007-HV	[redacted]	Sepiapterin 第 3 相試験用製剤
PTC923-DDI-101-HV	[redacted]	Sepiapterin 第 3 相試験用製剤
PTC923-TQT-102-HV	[redacted]	Sepiapterin 第 3 相試験用製剤
PTC923-MD-008-HV	[redacted]	^{14}C-sepiapterin 約 100 µCi を含む sepiapterin 4,000 mg
PTC923-MD-003-PKU	[redacted]	Sepiapterin 第 3 相試験用製剤
PTC923-MD-004-PKU	[redacted]	Sepiapterin 第 3 相試験用製剤

略語：NA=該当せず

Table 32. Sepiapterin の臨床試験で採取したサンプルの sepiapterin 及びその代謝物についての分析に使用した [redacted] 実施の生体試料中濃度分析法に関する分析法バリデーションパラメータ

パラメータ	[redacted]									
	血漿		CSF			尿				
	Sepiapterin	**BH_4**	**Sepiapterin**	**BH_4**	**BH_2**	**Sepiapterin**	**BH_4**	**BH_2**	**ネオプテリン**	**ジヒドロネオプテリン**
バリデーション報告書	[redacted] Validation Report August 2017		[redacted] Validation Report June 2018			[redacted] Validation Report January 18 2019				
方法	LC-MS/MS		LC-MS/MS			LC-MS/MS				
回帰／重み付け	直線		直線			直線				
IS	Sepiapterin-d_3	サプロプテリン ^{13}C $^{15}N_3$ ビストリフルオロ酢酸	Sepiapterin-d_3	サプロプテリン ^{13}C $^{15}N_3$ ビストリフルオロ酢酸	(5-^{15}N)-7,8-ジヒドロ-L-ビオプテリン	Sepiapterin-d_3	サプロプテリン ^{13}C $^{15}N_3$ ビストリフルオロ酢酸	(5-^{15}N)-7,8-ジヒドロ-L-ビオプテリン	d-ネオプテリン-$^{13}C_5$	NR
感度範囲（nM）	2～500	2～500	1～100	2～200	1～100	20～2,500	80～10,000	20～2,500	20～2,500	80～10,000
LLOQ（nM）	2	2	1	2	1	20	80	20	20	80
分析対象物質回収率（平均値）	97.5%	105.8%	NA			103.5%	99.1%	100.7%	105.3%	93.3%
IS 回収率（平均値）	ND	ND	NA			ND	ND	ND	ND	ND
Cal Std の真度（%RE）	ND		-4.07～3.91	-16.40～6.73	-8.06～10.33	ND	ND	ND	ND	ND
QC 試料（nM）	15, 70, 350	15, 70, 350	NR			20, 50, 500, 1,500	80, 200, 2,000, 6,000	20, 50, 500, 1,500	20, 50, 500, 1,500	80, 200, 2,000, 6,000
QC 測定内精度（%CV）	0.92～4.25	2.01～6.61	2.26～4.52	0.84～7.21	1.70～2.14	2.52～5.79	0.81～5.50	2.50～7.93	1.88～12.66	2.00～6.29
QC 真度（%RE）	ND		ND			3.29～8.91	-0.84～2.00	-11.46～4.73	-5.99～13.08	-3.89～13.49
QC 測定間精度（%CV）	3.24～4.10	3.81～5.67	4.34～8.06	2.14～5.07	8.53～10.29	4.79～5.88	4.51～4.87	4.12～7.25	5.65～7.61	4.09～5.27
希釈直線性	ND		ND			ND				
凍結／融解安定性 [a]	-80°C で 5 サイクル		-80°C で 5 サイクル			-80°C で 5 サイクル				
短期安定性 [a]	室温で 24 時間		4°C で 24 時間			低濃度及び中濃度の sepiapterin 及び BH_4 について室温で 24 時間。				

パラメータ	[redacted]									
	血漿		CSF			尿				
	Sepiapterin	**BH_4**	**Sepiapterin**	**BH_4**	**BH_2**	**Sepiapterin**	**BH_4**	**BH_2**	**ネオプテリン**	**ジヒドロネオプテリン**
						BH_2、ネオプテリン及びジヒドロネオプテリンについて許容基準を満たさなかった				
前処理後安定性 [a]	4°C で 24 時間		4°C で 24 時間			4°C で 24 時間				
長期安定性 [a]	少なくとも 4 週間		少なくとも 10 週間			-80°C で少なくとも 60 日間				
臨床試験	PKU-001 試験、PBD-001 試験		PKU-001 試験			PBD-001 試験				

略語：%CV=変動係数（%）、%RE=相対誤差（%）、BH_2=7,8-ジヒドロビオプテリン、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、Cal=校正、CSF=脳脊髄液、IS=内標準物質、LC=液体クロマトグラフィー、MS/MS=タンデム質量分析、LLOQ=定量下限、NA=該当せず、ND=未確定、NR=報告なし、QC=品質管理、std=標準試料

[a] アスコルビン酸、ジチオエリトリトール及びジエチレントリアミン五酢酸を遮光

Table 33. Sepiapterin の臨床試験で採取した血漿サンプルの sepiapterin 及びその代謝物についての分析に使用した [redacted] 実施の生体試料中濃度分析法に関する分析法バリデーションパラメータ

パラメータ	[redacted] 血漿	
	Sepiapterin	**BH_4**
バリデーション報告書	PTC923-2022-040 PTC923-2021-018 Amendment 1[a]	PTC923-2021-018 PTC923-2021-018 Amendment 1
方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS
回帰／ 重み付け	直線 $1/x^2$ 重み付け	直線 $1/x^2$ 重み付け
IS	$^{15}N_3$-sepiapterin	BH_4-d_3
感度範囲（ng/mL）	0.750～500	0.5～500
LLOQ（ng/mL）	0.750	0.5
分析対象物質回収率（平均値）	110%	33.2%
IS 回収率（平均値）	110%	32.5%
Cal Std 測定間精度（%CV）	2.03～7.16	3.67～9.25
Cal Std 測定間真度（%バイアス）	-9.20～3.20	-2.40～2.50
QC 試料	0.750、2.50、75.0、375 ng/mL	0.500、1.50、15.0、375 ng/mL
QC 測定内精度（%CV）	LQC：≤5.45、MQC：≤3.22、HQC：≤3.35	LQC：≤7.65、MQC：≤3.15、HQC：≤3.92
QC 測定内真度（%バイアス）	LQC：-10.0～-6.40、MQC：0.40～3.60、HQC：0.267～3.47	LQC：-0.667～2.00、MQC：-4.00～4.67、HQC：3.73～4.80
QC 測定間精度（%CV）	LQC：4.52、MQC：2.81、HQC：2.92	LQC：6.08、MQC：4.50、HQC：2.42
QC 測定間真度（%バイアス）	LQC：-8.00、MQC：2.53、HQC：2.13	LQC：1.33、MQC：-0.667、HQC：4.53
希釈の妥当性	100 倍希釈	100 倍希釈
凍結／融解安定性	-80°C で 7 サイクル	-80°C で 5 サイクル
短期安定性	氷浴上で 27 時間	4°C で 16 時間
前処理後安定性	5°C で 126 時間	5°C で 131 時間
長期安定性	-80°C で 667 日間	-80°C で 667 日間
臨床試験	PTC923-MD-005-HV PTC923-MD-007-HV PTC923-DDI-101-HV PTC923-TQT-102-HV PTC923-MD-003-PKU PTC923-MD-004-PKU	PTC923-MD-005-HV PTC923-MD-007-HV PTC923-DDI-101-HV PTC923-TQT-102-HV PTC923-MD-003-PKU PTC923-MD-004-PKU

略語：%CV=変動係数（%）、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、Cal=校正、HQC=高濃度品質管理、IS=内標準物質、ISR=incurred sample reanalysis、LC=液体クロマトグラフィー、LQC=低濃度品質管理、MS/MS=タンデム質量分析、LLOQ=定量下限、MQC=中濃度品質管理、QC=品質管理、std=標準試料

[a] アスコルビン酸で処理したヒト血漿中の sepiapterin 及び BH_4 の定量用に TM.3079 法を開発した。Sepiapterin の長期安定性データは PTC923-2021-018 Amendment 1 に含まれている。ISR 実施時に sepiapterin 定量で本法の再現性が確認できなかった。そのため、sepiapterin の新たな定量法（TM.3703）のみをバリデートし（PTC923-2022-040）、サンプル分析に適用した。

Table 34. Sepiapterin の臨床試験で採取したサンプルのバイオマーカーについての分析に使用した生体試料中濃度分析法に関する分析法バリデーションパラメータ

パラメータ	[redacted]			[redacted]				
	血漿	VAMS 上の乾燥血液サンプル	VAMS 上の乾燥血液サンプル	血漿		全血	CSF	
	2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン[a]（Phe の代替分析対象物質）	2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン[a]（Phe の代替分析対象物質）	$^{13}C_9{}^{15}N$ L-チロシン（Tyr の代替分析対象物質）	Phe	Tyr	セロトニン	HVA	5-HIAA
バリデーション報告書	VAL321 October 2019 VAL321 Addendum 01	VAL320 October 2019 VAL320 Addendum 01	VAL490	[redacted] Validation Report 16 January 2019		[redacted] Validation Report (10850) 23 January 2019	[redacted] Validation Report September 2017	
方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	アミノ酸アナライザー		HPLC-ECD	HPLC-ECD	
回帰／重み付け	直線 1/x^2 重み付け	直線 1/x^2 重み付け	直線 1/x^2 重み付け	直線		直線	直線	
IS	$^{13}C_9{}^{15}N$-フェニルアラニン	$^{13}C_9{}^{15}N$-フェニルアラニン	d_4 L-Tyr	NR	NR	NR	NR	
感度範囲	30～3,000 µmol/L	30～3,000 µmol/L	5～500 µmol/L	1.25～1,250 µM	1.25～1,250 µM	31.25～2,000 nM	2～2,000 nM	2～1,000 nM
LLOQ	30 µmol/L	30 µmol/L	5 µmol/L	1.25 µM	1.25 µM	31.25 nM	2 nM	2 nM
分析対象物質回収率（平均値）	100.5%	97.3%	107.1%	101.1%	103%	79.9%	ND	ND
IS 回収率（平均値）	94.8%	88.0%	96.6%	NR		ND	ND	ND
Cal Std 測定間精度（%CV）	3.0～4.9	3.8～8.2	5.0～6.5	ND		-2.34～3.16	NR	
Cal Std 測定間真度（%RE 又は%バイアス）	-2.5～2.4	-4.0～3.7	-2.4～1.3	ND		ND	-1.8～10.8	-7.4～4.5
QC 試料	30, 75, 450, 2,250 µmol/L	30, 75, 450, 2,250 µmol/L	5.00, 15.0, 62.5, 375 µmol/L	NR		300、1,000、1,500 nM	NR	
QC 測定内精度（%CV）	0.8～3.7[b]（1.0～8.5）[c]	3.1～7.7[b]（3.5～9.3）[c]	4.7～8.6[d]（1.1～12.8）[e]	4.11～9.54	6.45～9.56	2.32～8.37	1.72～3.11	6.66～11.30
QC 測定内真度（%RE 又は%バイア	-4.5～6.3[b]（-3.8～4.0）[c]	-3.9～13.0[b]（-5.3～10.9）[c]	-4.1～9.8[d]（-6.7～11.2）[e]	ND	ND	ND	ND	

パラメータ	[redacted]			[redacted]				
	血漿	**VAMS 上の乾燥血液サンプル**	**VAMS 上の乾燥血液サンプル**	**血漿**		**全血**	**CSF**	
	2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン [a]（Phe の代替分析対象物質）	**2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニン [a]（Phe の代替分析対象物質）**	**$^{13}C_9{}^{15}N$ L-チロシン（Tyr の代替分析対象物質）**	**Phe**	**Tyr**	セロトニン	**HVA**	**5-HIAA**
ス）								
QC 測定間精度（%CV）	1.8～3.4[b]（2.8～6.0）[c]	4.9 及び 6.2[b]（6.0 及び 8.8）[c]	6.1～9.7[e]	4.34～6.09	6.05～8.36	4.85～9.50	2.99～4.79	6.15～17.89
QC 測定間真度（%RE 又は%バイアス）	-2.8～4.5[b]（-1.1～0.0）[c]	0.9 及び 11.4[b]（-1.3～9.9）[c]	-2.4～2.4[e]	-8.57～8.45	8～10	ND	ND	
希釈の妥当性	ND	ND	ND	ND		ND	ND	
凍結／融解安定性	4 サイクル	NA	NA	4 サイクル		凍結融解後のサンプルを 10%硫酸亜鉛で処理した場合 5 サイクル	ND	
短期安定性	RT で 24 時間	37°C、4°C 及び-20°C で 72 時間	RT で 238 日間（クラムシェル内 VAMS 上のマトリックス）	4°C で 24 時間、-20°C で 1 週間		RT、4°C、-20°C 及び-80°C で 120 時間（1%アスコルビン酸中）	RT 及び 4°C で 24 時間	
前処理後安定性	RT で 174.25 時間	RT で 200 時間	2°C～8°C で 81.25 時間	4°C で 24 時間、-20°C で 1 週間		RT、4°C 及び-80°C で 24 時間	RT 及び 4°C で 24 時間	
長期安定性	-20°C 及び-80°C で 726 日間	RT 及び 4°C で 232 日間（クラムシェル内 VAMS 上のマトリックス） RT 及び 4°C で 82 日間（96 オートラック内 VAMS 上のマトリックス）	RT で 238 日間（クラムシェル内 VAMS 上のマトリックス）	-80°C で少なくとも 21 週間		-80°C で少なくとも 3 週間（1%アスコルビン酸中）	-80°C で少なくとも 1 年間	
臨床試験	PKU-002 PTC923-MD-003-PKU	PKU-002 PTC923-MD-003-PKU PTC923-MD-004-PKU	PTC923-MD-003-PKU PTC923-MD-004-PKU	PBD-001		PBD-001	PKU-001	

略語：%CV=変動係数（%）、%RE=相対誤差（%）、5-HIAA=5-ヒドロキシインドール酢酸、Cal=校正、CSF=脳脊髄液、ECD=電気化学検出器、HPLC=高速液体クロマトグラフィー、HVA=ホモバニリン酸、IS=内標準物質、LC=液体クロマトグラフィー、MS/MS=タンデム質量分析、LLOQ=定量下限、NA=該当せず、ND=未確定、NR=報告なし、Phe=フェニルアラニン、QC=品質管理、RT=室温、std=標準試料、Tyr=チロシン、VAMS=容積吸収マイクロサンプリング

[a] Phe は内因性であり、代替分析対象物質 2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニンをバリデーションに使用した。

[b] Phe の値である。

[c] 2,3 $^{13}C_2{}^{15}N$-フェニルアラニンの値である。
[d] L-Tyr の値である。
[e] $^{13}C_9{}^{15}N$ L-チロシンの値である。

Table 35. Sepiapterin の臨床試験で採取した血漿サンプル中のその他の分析対象物質の濃度測定に使用した生体試料中濃度分析法に関する分析法バリデーションパラメータ

パラメータ	[redacted]	[redacted]
	血漿	血漿
	ロスバスタチン	モキシフロキサシン
バリデーション報告書	205128AYGC 227116BDEP	22336.141223
方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS
回帰／ 重み付け	直線 $1/x^2$ 重み付け	直線 $1/x^2$ 重み付け
IS	ロスバスタチン-d_3	モキシフロキサシン-d_4
感度範囲	20～25,000 pg/mL	10～5,000 ng/mL
LLOQ	20 pg/mL	10 ng/mL
分析対象物質回収率（平均値）	95.97%、88.04%及び 86.12%（%CV：1.61～8.59）	71.5%
IS 回収率（平均値）	86.35%（%CV：8.19 及び 3.25）	72.2%
Cal Std 測定間精度（%CV）	1.95～3.22	1.36～6.73
Cal Std 測定間真度（%バイアス）	-4.52～6.15	-1.50～2.20
QC 試料	20.00、60.00、12,500 及び 18,750.00 pg/mL	10、30、1,500 及び 3,750 ng/mL
QC 測定内精度（%CV）	0.48～4.60	LLOQ：≤6.63% LQC：≤6.30% MQC：≤2.56% HQC：≤2.06%
QC 測定内真度（%バイアス）	-7.17～12.90	LLOQ：0.00%～4.00% LQC：-2.67%～0.00% MQC：0.00%～3.33% HQC：-1.60%～1.07%
QC 測定間精度（%CV）	1.72～4.94	LLOQ：5.26% LQC：4.68% MQC：2.39% HQC：1.96%

パラメータ	[redacted]	[redacted]
	血漿	血漿
	ロスバスタチン	モキシフロキサシン
QC 測定間真度（%バイアス）	-3.95～10.45	LLOQ：2.00% LQC：-1.00% MQC：1.33% HQC：-0.267%
希釈の妥当性	20 倍 %バイアス：0.98、%CV：0.99	100 倍 %バイアス：3.60、%CV：1.37
凍結／融解安定性	-20°C 及び-80°C で 4 サイクル	-20°C 及び-80°C で 5 サイクル
短期安定性	室温で 24 時間 40 分及び 4°C で 25 時間 07 分	室温及び 4°C で 25 時間
前処理後安定性	4°C で 95 時間 51 分	5°C で 168 時間
長期安定性	-20°C で 384 日間及び-80°C で 382 日間	-80°C で 95 日間
臨床試験	PTC923-DDI-101-HV	PTC923-TQT-102-HV

略語：%CV=変動係数（%）、Cal=校正、HQC=高濃度品質管理、IS=内標準物質、LC=液体クロマトグラフィー、MQC=中濃度品質管理、MS/MS=タンデム質量分析、LLOQ=定量下限、LQC＝低濃度品質管理、QC=品質管理、std=標準試料

目次

目次 1
Tables 3
Figures 6
略語一覧及び用語の定義 9
1. 背景及び概観 13
1.1 全般的概要 13
1.2 ヒト生体材料を用いた in vitro 試験の概要 13
1.2.1 Sepiapterin 14
1.2.2 BH_4 14
1.3 臨床薬理学的要素を伴う試験の概要 14
2. 個々の試験結果の要約 21
2.1 ヒト生体材料を用いた in vitro 試験 21
2.1.1 CYP450 阻害 21
2.1.1.1 ヒト CYP アイソザイムの阻害 21
2.1.1.2 時間依存的阻害 21
2.1.2 CYP450 誘導 22
2.1.3 血漿タンパク結合 22
2.1.4 透過性及びトランスポーター試験 23
2.1.4.1 Sepiapterin 23
2.1.4.2 BH_4 25
2.1.5 In vitro 代謝 26
2.1.5.1 組織 S9 画分における[^{14}C]-sepiapterin の代謝安定性 26
2.1.5.2 ヒト腸内細菌叢における[^{14}C]-sepiapterin の代謝安定性 27
2.2 臨床薬理学的要素を伴う臨床試験 28
2.2.1 健康被験者を対象とした試験 28
2.2.1.1 PKU-001 試験：健康被験者を対象とした CNSA-001 の第 1 相、探索的、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、単回及び反復投与用量漸増、薬物動態、薬力学及び食事の影響試験 28
2.2.1.2 PTC923-MD-005-HV 試験：健康被験者への単回投与で 2 種類の PTC923 製剤の相対的経口バイオアベイラビリティ及び第 3 相試験用製剤に対する食事の影響を評価する第 1 相、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験 38
2.2.1.3 PTC923-MD-008-HV 試験：健康男性被験者に単回経口投与したときの ^{14}C-PTC923 の吸収、代謝及び排泄を検討する第 1 相試験 41
2.2.1.4 PTC923-TQT-102-HV 試験：健康成人を対象に sepiapterin の安全性、忍容性、薬物動態及び濃度-QTc 短縮／延長作用を評価する無作為化、プラセボ対照試験 47
2.2.2 薬物相互作用試験 53

2.2.2.1 PTC923-DDI-101-HV 試験：健康被験者を対象に BCRP に対する PTC923 の潜在的影響を評価する第 1 相試験 53
2.2.3 特別な集団における薬物動態 61
2.2.3.1 PTC923-MD-007-HV 試験：日本人及び非日本人の健康被験者を対象として PTC923 の薬物動態、忍容性及び食事の影響を評価する単回投与試験 61
2.2.4 PKU 患者を対象とした試験 68
2.2.4.1 PTC923-MD-003-PKU 試験：フェニルケトン尿症を有する被験者を対象とした PTC923 の第 3 相試験 68
2.2.4.2 PTC923-MD-004-PKU 試験：フェニルケトン尿症を対象とした PTC923（sepiapterin）の第 3 相非盲検試験 74
2.2.5 PBD 患者を対象とした試験 84
2.2.5.1 PBD-001 試験：高フェニルアラニン血症を有する原発性テトラヒドロビオプテリン欠損症の患者を対象に CNSA-001（sepiapterin）の安全性、薬物動態及び予備的有効性を評価する第 1/2 相、非盲検、無作為化、並行群間比較、患者内用量漸増試験 84
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 92
3.1 血漿タンパク結合 92
3.2 In vitro 代謝及び薬物相互作用試験の要約 92
3.2.1 Sepiapterin 92
3.2.2 BH_4 92
3.3 臨床薬物動態の概要 93
3.3.1 主な特徴 93
3.3.1.1 用量線形性 93
3.3.1.2 反復投与時の薬物動態 95
3.3.1.3 代謝 96
3.3.1.4 排泄 97
3.3.2 内因性要因の影響 98
3.3.2.1 疾患状態の影響 98
3.3.2.2 年齢の影響 98
3.3.2.3 人種の影響 99
3.3.2.4 性別の影響 99
3.3.2.5 腎機能障害及び肝機能障害の影響 99
3.3.2.6 体重の影響 100
3.3.2.7 妊娠又は授乳の影響 100
3.3.3 外因性要因の影響 100

3.3.3.1 薬物相互作用の可能性 100
3.3.3.2 食事の影響 102

3.4 臨床薬力学の概要 103
3.5 母集団薬物動態 103
3.5.1 第 3 相試験の PKU 小児患者に対する推奨用量を決定するための前向き母集団薬物動態解析 103
3.5.2 内因性及び外因性要因を特定する母集団薬物動態解析（PTC923-2021-022） 104
3.5.3 母集団薬物動態解析の更新（PTC923-2024-115） 112
3.6 PKU 患者における sepiapterin 経口投与後の Phe 濃度の薬物動態／薬力学モデリング 121
3.6.1 E_{max} PK/PD モデル 121
3.6.2 連結型母集団 PK/PD モデル 124
3.7 曝露-反応 129
3.7.1 PKU 患者治療のための Phe 濃度低下の曝露-反応解析 129
3.7.2 濃度-QT 間隔 131
4. 特別な試験 134
5. 参考文献 135
6. Appendix 136

Tables

Table 1. ヒト生体材料を用いた in vitro 試験 13
Table 2. 臨床薬理データが得られた臨床試験の概要 17
Table 3. PKU-001 試験デザインの詳細 28
Table 4. 被験者に sepiapterin を単回空腹時に投与したときの sepiapterin 及び BH_4 の薬物動態パラメータの要約（PKU-001 試験） 31
Table 5. Sepiapterin 7 日間反復投与後の sepiapterin 及び BH_4 の平均（SD）薬物動態パラメータ（PKU-001 試験） 32
Table 6. 食後条件下で健康被験者に sepiapterin を単回又は反復投与したときの BH_4 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の用量線形性解析の要約（PKU-001 試験） 34
Table 7. サプロプテリン二塩酸塩の空腹時単回投与後の BH_4 の平均（SD）薬物動態パラメータ（PKU-001 試験） 35
Table 8. 同じ用量レベルでのサプロプテリン二塩酸塩又は sepiapterin 経口投与後の BH_4 曝露量の比較（PKU-001 試験） 35
Table 9. 探索的な脳脊髄液中の分析対象物質濃度及びベースラインからの変化量の平均値（SD）（PKU-001 試験） 37

Table 10. 高脂肪高カロリー食摂食後に sepiapterin 第 3 相試験用製剤を単回投与したときの健康被験者における BH_4 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の用量線形性解析の要約（PTC923-MD-005-HV 試験）.....41
Table 11. 加速器質量分析で測定した[^{14}C]-sepiapterin 約 100 μCi を含む sepiapterin 4,000 mg 単回経口投与後の全血中及び血漿中総放射能の薬物動態の要約（PTC923-MD-008-HV 試験）.....43
Table 12. [^{14}C]-sepiapterin 約 100 μCi を含む sepiapterin 4,000 mg 単回経口投与後のマスバランスの要約（PTC923-MD-008-HV 試験）.....43
Table 13. ..血漿中 sepiapterin 薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）の要約（PTC923-TQT-102-HV 試験）.....48
Table 14. 投与前の血漿中 BH_4 濃度の平均値（SD）の要約（PTC923-TQT-102-HV 試験）.....48
Table 15. BH_4（ベースライン値で補正なし）の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）の要約（PTC923-TQT-102-HV 試験）.....49
Table 16. ベースライン値で補正した BH_4 の幾何平均最高濃度における Δ ΔQTcF の推定値（濃度-QT 解析対象集団）.....50
Table 17. Sepiapterin の幾何平均最高濃度における Δ ΔQTcF の推定値（濃度-QTc 解析対象集団）.....52
Table 18. Sepiapterin の薬物動態パラメータの要約（投与期間別、全体及び BCRP 遺伝子型別）（PTC923-DDI-101-HV 試験）.....56
Table 19. 第 1 期及び第 2 期における BH_4（ベースライン値で補正なし）の薬物動態パラメータの要約（投与期間別及び BCRP 遺伝子型別）（PTC923-DDI-101-HV 試験）.....57
Table 20. BH_4（ベースライン値で補正なし）の薬物動態に対するクルクミンの薬物相互作用の影響（全体及び BCRP 遺伝子型別）（PTC923-DDI-101-HV 試験）.....58
Table 21. 第 3 期及び第 4 期におけるロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（投与期間別、全体及び BCRP 遺伝子型別）（PTC923-DDI-101-HV 試験）.....60
Table 22. ロスバスタチンの薬物動態に対する sepiapterin の薬物相互作用の影響（全体及び BCRP 遺伝子型別）（PTC923-DDI-101-HV 試験）.....61
Table 23. 非日本人及び日本人被験者におけるベースライン値で補正した BH_4 の薬物動態パラメータの平均値（SD）（薬物動態解析対象集団）（PTC923-MD-007-HV 試験）.....66
Table 24. ベースライン値で補正した BH_4 の薬物動態パラメータの統計学的解析（薬物動態解析対象集団）（PTC923-MD-007-HV 試験）.....67
Table 25. パート 1 の非盲検導入期における sepiapterin 60 mg/kg 初回投与後の sepiapterin 及び BH_4 の PK パラメータの平均値（SD）（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-003-PKU 試験）.....72
Table 26. パート 2 二重盲検期の血漿中 BH_4 濃度の平均値（SD）（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-003-PKU 試験）.....73
Table 27. 年齢群別の血漿中 sepiapterin 濃度の平均値（SD）（PTC923-MD-004-PKU 試験）.....75
Table 28. 年齢群別の血漿中 BH_4 濃度の平均値（SD）（PTC923-MD-004-PKU 試験）.....76

Table 29. 年齢群別の sepiapterin 及び BH_4 の PK パラメータの記述統計量（PTC923-MD-004-PKU 試験）.....80
Table 30. 年齢群の統計学的解析（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験併合）.....81
Table 31. M1D1 に得られた PK に基づく非日本人 PKU 患者と比較した日本人 PKU 患者の PK パラメータの統計学的解析（集中 PK サンプル採取）- 感度分析（PK 解析対象集団）PTC923-MD-004-PKU 試験.....82
Table 32. 各投与期間の sepiapterin（1 日 2 回投与）初回投与後の血漿中 sepiapterin 及び BH_4 濃度の平均薬物動態解析（PBD-001 試験）.....85
Table 33. PBD 患者における平均血漿中フェニルアラニン濃度のベースラインから Day 7 までの変化量で比較した 4 用量レベルの sepiapterin の有効性（PBD-001 試験）.....87
Table 34. 血清中プロラクチン値（安全性解析対象集団）（PBD-001 試験）.....88
Table 35. 尿中 sepiapterin、ネオプテリン及び BH_4 の要約（有効性解析対象集団）（PBD-001 試験）.....90
Table 36. 食後の sepiapterin 単回又は反復投与後の健康被験者における BH_4 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の用量線形性解析の要約（PKU-001 試験、PTC923-MD-005-HV 試験及び PTC923-TQT-102-HV 試験）.....95
Table 37. E_{max} モデルを用いた高脂肪食摂食後の sepiapterin 投与に伴う健康被験者における BH_4 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の要約.....95
Table 38. 薬物動態解析対象集団におけるベースライン特性の記述統計量 – カテゴリカル共変量（PTC923-2021-022）.....104
Table 39. 薬物動態解析対象集団におけるベースライン特性の記述統計量 – 連続共変数（PTC923-2021-022）.....106
Table 40. Sepiapterin 経口投与後の BH_4 の母集団 PK モデルのパラメータ推定値（PTC923-2021-022）.....108
Table 41. BH_4 の母集団 PK 最終モデルを用いて予測した PKU 小児患者（仮想集団）における sepiapterin 連日経口投与時の定常状態 BH_4 曝露レベルの記述統計量（PTC923-2021-022）.....111
Table 42. 母集団 PK 解析対象集団におけるベースライン特性の記述統計量 – 連続共変量（PTC923-2024-115）.....113
Table 43. Sepiapterin 経口投与後の BH_4 の母集団 PK 最終モデルのパラメータ推定値(PTC923-2024-115).....116
Table 44. BH_4 の母集団 PK 最終モデルを用いて予測した PKU 小児患者（仮想集団）における sepiapterin 連日経口投与時の定常状態 BH_4 曝露レベルの記述統計量(PTC923-2024-115).....120
Table 45. PK/PD 解析対象集団における特性の記述統計量 – PTC923-MD-003-PKU 試験パート 1 及び 2 – カテゴリカル共変量.....121

Table 46. PK/PD 解析対象集団における特性の記述統計量 – PTC923-MD-003-PKU 試験パート 1 及び 2 – 連続共変量 122
Table 47. Sepiapterin 経口投与後の BH_4 の母集団曝露-反応最終モデルのパラメータ推定値（PTC923-2021-022） 123
Table 48. PK/PD 解析対象母集団における特性の記述統計量 — カテゴリカル共変量(PTC923-2024-115) 125
Table 49. Sepiapterin 経口投与後の BH_4 の母集団曝露-反応最終モデルのパラメータ推定値(PTC923-2024-115) 127
Table 50. 2 歳以上の PKU 患者に対して 20、40、60 mg/kg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における目標達成の概要(PTC923-2024-115) 129
Table 51. 健康被験者を対象とした第 1 相試験で得られた血漿中 sepiapterin の薬物動態パラメータ 137
Table 52. 健康被験者を対象とした第 1 相試験で得られた血漿中 BH_4 の薬物動態パラメータ 141
Table 53. 健康成人被験者を対象とした薬物動態学的相互作用試験で得られた血漿中 sepiapterin 薬物動態パラメータ 144
Table 54. 健康成人被験者を対象とした薬物動態学的相互作用試験で得られた血漿中 BH_4（ベースライン値で補正なし）薬物動態パラメータ 145
Table 55. PKU 患者を対象とした薬物動態学的相互作用試験で得られた血漿中 sepiapterin 薬物動態パラメータ 146
Table 56. PKU 患者を対象とした薬物動態学的相互作用試験で得られた血漿中 BH_4 薬物動態パラメータ 147
Table 57. PBD 患者を対象とした薬物動態学的相互作用試験で得られた血漿中 sepiapterin 薬物動態パラメータ 148
Table 58. PBD 患者を対象とした薬物動態学的相互作用試験で得られた血漿中 BH_4 薬物動態パラメータ 149

Figures

Figure 1. 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 27
Figure 2. 健康被験者に sepiapterin 又はサプロプテリン二塩酸塩を単回空腹時に投与したときの sepiapterin（A）及び BH_4（B）の平均血漿中濃度（PKU-001 試験） 30
Figure 3. 1 日及び 7 日間の sepiapterin 投与後の血漿中 sepiapterin（A）及び BH_4（B）濃度（PKU-001 試験） 32
Figure 4. 健康被験者における食後条件下での BH_4 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の sepiapterin 用量との相関（PKU-001 試験） 34
Figure 5. 試験の概略図、パート A：2 種類の sepiapterin 製剤の相対的バイオアベイラビリティ（PTC923-MD-005-HV 試験） 38

Figure 6. 試験デザインの概略図、パート B：Sepiapterin に対する食事の影響（製剤 B のみ）（PTC923-MD-005-HV 試験）.....39
Figure 7. 加速器質量分析で測定した[^{14}C]-sepiapterin 約 100 µCi を含む sepiapterin 4,000 mg 単回経口投与後の全血中及び血漿中総放射能 sepiapterin 濃度の算術平均値の推移（片対数目盛）（PTC923-MD-008-HV 試験）.....42
Figure 8. [^{14}C]-sepiapterin 4,000 mg 単回経口投与後のヒト尿及び便中 sepiapterin の推定される主な代謝経路.....45
Figure 9. Sepiapterin 60 mg/kg 及び 120 mg/kg 単回経口投与後の平均（+SD）血漿中 sepiapterin 濃度の推移（片対数目盛）（PTC923-TQT-102-HV 試験）.....48
Figure 10. Sepiapterin 60 mg/kg 及び 120 mg/kg 単回経口投与後の BH_4（ベースライン値で補正なし）の平均（+SD）血漿中濃度-時間の推移（片対数目盛）（PTC923-TQT-102-HV 試験）.....49
Figure 11. ベースライン値で補正した BH_4 の幾何平均最高濃度における Δ ΔQTcF のモデル推定値（濃度-QT 解析対象集団）.....51
Figure 12. Sepiapterin の幾何平均最高濃度における Δ ΔQTcF のモデル推定値（濃度-QTc 解析対象集団）.....52
Figure 13. 試験の概略図（PTC923-DDI-101-HV 試験）.....53
Figure 14. 平均（±SD）血漿中 sepiapterin 濃度の推移（線形目盛）（薬物動態解析対象集団）（PTC923-DDI-101-HV 試験）.....55
Figure 15. 平均（±SD）血漿中 BH_4（ベースライン値で補正なし）濃度の推移（線形目盛）（薬物動態解析対象集団）（PTC923-DDI-101-HV 試験）.....55
Figure 16. 平均（±SD）血漿中ロスバスタチン濃度の推移（線形目盛）（薬物動態解析対象集団）（PTC923-DDI-101-HV 試験）.....59
Figure 17. 試験の概略図（PTC923-MD-007-HV 試験）.....63
Figure 18. ベースライン値で補正した血漿中 BH_4 の平均（±SD）薬物動態濃度-時間プロファイル（食事の影響）（薬物動態解析対象集団）（PTC923-MD-007-HV 試験）.....65
Figure 19. パート 1 の非盲検導入期における sepiapterin 60 mg/kg 初回投与後の血漿中 sepiapterin、ベースライン値で補正した BH_4 及びベースライン値で補正しない BH_4 の平均（±SEM）濃度-時間プロファイル（線形目盛）（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-003-PKU 試験）.....71
Figure 20. 年齢別の血漿中 BH_4 濃度の箱ひげ図 – 感度分析（片対数目盛）（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-004-PKU 試験）.....77
Figure 21. 日本人及び非日本人 PKU 患者における M1D1/M1D14 の平均（±SEM）BH_4 濃度の推移（集中 PK サンプル採取） – 感度分析（片対数目盛）（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-004-PKU 試験）.....78
Figure 22. 用量別の平均（+SD）血漿中 BH_4 濃度の推移（PBD-001 試験）.....86
Figure 23. 平均（+SD）血漿中 sepiapterin 濃度の推移（PBD-001 試験）.....86

Figure 24. Sepiapterin 2.5、5、10 及び 20 mg/kg/日を 1 日 2 回分割投与したときの平均血漿中フェニルアラニン濃度（PBD-001 試験） 87
Figure 25. Sepiapterin 2.5、5、10 及び 20 mg/kg/日を 1 日 2 回分割投与したときの平均血漿中チロシン濃度（PBD-001 試験） 88
Figure 26. BH_4 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の sepiapterin 用量との相関（両対数目盛） 94
Figure 27. Sepiapterin 及び BH_4 の代謝 96
Figure 28. 母集団 PK モデルの模式図（PTC923-2021-022） 107
Figure 29. BH_4 適合度プロット - 観測値 vs 個々の予測値（PTC923-2021-022） 109
Figure 30. 予測値により補正した視覚的事後予測性能評価 – BH_4（片対数目盛）（PTC923-2021-022） 110
Figure 31. 母集団 PK モデルの模式図（PTC923-2024-115） 114
Figure 32. 定常状態における 60 mg/kg 1 日 1 回投与後の BH_4 曝露レベルに対する共変量効果 (PTC923-2024-115) 118
Figure 33. BH_4 適合度プロット - 観測値 vs 個々の予測値(PTC923-2024-115) 119
Figure 34. 予測値により補正した視覚的事後予測性能評価 - 曝露-反応最終モデル - 全体（PTC923-2021-022） 124
Figure 35. 視覚的年齢層別予測性能評価 - 曝露-反応最終モデル(PTC923-2024-115) 128
Figure 36. PTC923-MD-003-PKU 試験パート 2 の Week 5 及び 6 における BH_4 AUC に応じた Phe 濃度低下率 30%以上の達成確率 130
Figure 37. 食事の影響なしのベースライン値で補正した BH_4 濃度に基づく sepiapterin 60 mg/kg 投与後の sepiapterin C_{max} における平均 ΔQTcF 推定値の 90%信頼区間の予測 133

略語一覧及び用語の定義

略語又は特殊な用語	説明	説明
ΔQTcF	change from baseline in QT interval corrected using Fridericia formula	Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
ΔΔQTcF	placebo-adjusted change from baseline in QT interval corrected using Fridericia formula	Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔のプラセボ値で補正したベースラインからの変化量
5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid	5-ヒドロキシインドール酢酸
ABC	adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette	アデノシン三リン酸（ATP）結合カセット
AIC	Akaike information criterion	赤池情報量規準
ALB	albumin	アルブミン
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
AMS	accelerator mass spectrometry	加速器質量分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{\%extrap}$	area under the concentration-time curve extrapolated as a percentage of the total	外挿された濃度-時間曲線下面積の全体に対する割合
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose	0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}8h}$	area under the concentration-time curve from time zero to 8 hours postdose	0 時間から 8 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 time zero extrapolated to infinity	0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable measurement	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_{ss}	area under the concentration-time curve at steady state	定常状態における濃度-時間曲線下面積
B:P ratio	blood:plasma ratio	血液：血漿比
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BH_2	7,8-dihydrobiopterin	7,8-ジヒドロビオプテリン
BH_4	tetrahydrobiopterin	テトラヒドロビオプテリン
BLQ	below the limit of quantitation	定量下限未満
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C0h	predose concentration	投与前濃度
C4h	concentration at 4 hours postdose	投与後 4 時間濃度
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病管理予防センター
CI	confidence interval	信頼区間

略語又は特殊な用語	説明	説明
CL/F	apparent systemic clearance	見かけの全身クリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
$C_{max,ss}$	maximum observed concentration at steady state	定常状態における最高濃度
C_{min}	minimum concentration	最低濃度
CR/CAR	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
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CumAe	cumulative amount excreted	累積排泄量
Cumfe	cumulative amount expressed as a percentage of the dose administered	投与量に対する累積排泄量の割合
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
D	Day	Day
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
Duration	duration of absorption of sepiapterin and biotransformation into BH4	sepiapterin の吸収及び BH_4 への生体内変換の持続時間
E3S	estrone-3-sulfate	エストロン-3-硫酸
EC_{50}	half-maximal effective BH_4 concentration in effect compartment	効果コンパートメント内の 50%最大効果 BH_4 濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
E_{max}	maximum effect	最大効果
ENT	equilibrative nucleoside transporter	拡散型ヌクレオシドトランスポーター
EOS	end of study	試験終了
eq	equivalent	equivalent
form	formulation	製剤
Frel	relative fraction of absorption/biotransformation	吸収／生体内変換割合
GAMLSS	generalized additive modeling for location, scale, and shape	位置、スケール、形状についての一般化加法モデリング
GLSM	geometric least squares mean	幾何最小二乗平均
GM	geometric mean	幾何平均
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
GOF	goodness-of-fit	適合度
GTPCH	guanosine triphosphate cyclohydrolase	グアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼ
H	hour	時
HBSS	Hank's Balanced Salt Solution	ハンクス平衡塩溶液
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS/MS	high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
HV	healthy volunteer	健康被験者
HVA	homovanillic acid	ホモバニリン酸
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IIV	interindividual variability	個体間変動

略語又は特殊な用語	説明	説明
I_{max}	maximum inhibition	最大阻害
IMP	investigational medicinal product	治験薬
Ke0	central to effect compartment transfer rate constant	中枢から効果コンパートメントへの移動速度定数
K_{el}	apparent first-order terminal elimination rate constant	見かけの一次終末相消失速度定数
K_{in}	zero order rate constant of Phe synthesis	フェニルアラニン合成のゼロ次速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LOESS	locally estimated scatter plot smoothing	局所的推定散布図スムージング
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーション計測法
LSM	least squares mean	最小二乗平均
M	Month	Month
MAD	multiple ascending dose	反復漸増投与
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
max	maximum	最大値
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎臓
MDR1	multidrug resistance protein 1	多剤耐性タンパク質 1
min	minimum	最小値
NA	not applicable	該当せず
NADP(H)	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NC	not calculated	算出せず
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
PAH	phenylalanine hydroxylase	フェニルアラニンヒドロキシラーゼ
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PBD	Primary BH_4 Deficiency	原発性 BH_4 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
PCHG	percent change from baseline	ベースラインからの変化率
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check	予測値により補正した視覚的事後予測性能評価
PD	pharmacodynamic	薬力学
Phe	phenylalanine	フェニルアラニン
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK/PD	pharmacokinetic/pharmacodynamic	薬物動態/薬力学
PKU	phenylketonuria	フェニルケトン尿症
PTC923	sepiapterin	sepiapterin
PTPS	6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase	6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素
Q/F	apparent intercompartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia formula	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔

略語又は特殊な用語	説明	説明
R^2	coefficient of determination	決定係数
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SAD	single ascending dose	単回漸増投与
SD	standard deviation	標準偏差
SEM	standard error of the mean	平均値の標準誤差
SR/SPR	sepiapterin reductase	Sepiapterin 還元酵素
$T_{1/2}$	apparent elimination half-life	見かけの消失半減期
TAD	time after dose	投与後時間
TH	tyrosine hydroxylase	チロシンヒドロキシラーゼ
T_{max}	time to maximum observed concentration	最高濃度到達時間
TPH	tryptophan hydroxylase	トリプトファンヒドロキシラーゼ
Tyr	Tyrosine	チロシン
V	volume of distribution	分布容積
VAMS	volumetric absorptive microsampling	容積吸収マイクロサンプリング
Vc/F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
Vp/F	apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性能評価
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
XOR	xanthine oxidoreductase	キサンチン酸化還元酵素

1. 背景及び概観

1.1 全般的概要

Sepiapterin（旧 PTC923 又は CNSA-001）は、小児及び成人フェニルケトン尿症（PKU）患者の治療薬として開発中の新規合成化学物質であり、体内で産生される内因性 sepiapterin と同じ構造を持つ。

Sepiapterin は、（1）天然に存在するテトラヒドロビオプテリン（BH_4）の内因性前駆体及び（2）フェニルアラニンヒドロキシラーゼ（PAH）の構造を適切な状態にして熱変性に抗する安定性を付与し、PAH 機能の活性増強及び延長をもたらす薬理学的シャペロンの 2 つの役割を果たす。PAH は、BH_4 を補因子として必須アミノ酸であるフェニルアラニン（Phe）のチロシン（Tyr）への変換を触媒する。

Sepiapterin は経口投与可能な低分子薬である。

1.2 ヒト生体材料を用いた in vitro 試験の概要

ヒト肝ミクロソームを用いて sepiapterin のシトクロム P450（CYP）阻害能を評価する試験、及び凍結保存ヒト肝細胞を用いて sepiapterin の CYP 誘導能を評価する試験を実施した（Table 1）。また、Madin-Darby イヌ腎臓（MDCK）II 細胞及びヒト胎児腎（HEK）293 細胞を用い、in vitro で sepiapterin のヒト腸管透過性及び輸送、並びに sepiapterin 及び BH_4 とヒトトランスポーターとの潜在的相互作用を検討する試験を実施した。Sepiapterin 及び BH_4 の in vitro ヒト血漿タンパク結合を、それぞれ迅速平衡透析及び限外濾過により評価した。組織 S9 画分及び嫌気条件下のヒト腸内細菌叢における[^{14}C]-sepiapterin の代謝安定性を評価した。

Table 1. ヒト生体材料を用いた in vitro 試験

試験番号	試験の概要
血漿タンパク結合	
PTC923-2021-013	迅速平衡透析法を用いたヒト血漿タンパクへの sepiapterin の結合
PTC923-2022-030	限外濾過法を用いたヒト血漿タンパクへの BH_4 の結合
トランスポーター	
PTC923-2020-002	ヒト排出トランスポーター（すなわち、ABC トランスポーター）BCRP、BSEP 及び MDR1 並びにヒト取り込みトランスポーター MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 の阻害剤及び基質としての sepiapterin の評価
PTC923-2021-013	ヒト取り込みトランスポーターENT1 及び ENT2 の阻害剤及び基質としての sepiapterin の評価
PTC923-2021-012	ヒト排出トランスポーター（すなわち、ABC トランスポーター）BCRP、BSEP 及び MDR1 並びにヒト取り込みトランスポーター ENT1、ENT2、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 の阻害剤及び基質としての BH_4 の評価
潜在的薬物-薬物相互作用を特定するための in vitro 試験	
CNSA-ADME-002-2017	Sepiapterin のヒト CYP アイソザイム 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 阻害能の評価
CNSA-ADME-001-2017	凍結保存ヒト肝細胞を用いた sepiapterin の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 誘導能の評価

試験番号	試験の概要
In vitro 代謝	
PTC923-2023-081	組織 S9 画分における[^{14}C]-sepiapterin の代謝安定性
PTC923-2023-082	ヒト腸内細菌叢における[^{14}C]-sepiapterin の代謝安定性

略語：ABC=アデノシン三リン酸（ATP）結合カセット、BCRP=乳癌耐性タンパク質、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、BSEP=胆汁酸塩排出ポンプ、CYP=シトクロム P450、ENT=拡散型ヌクレオシドトランスポーター、MATE=多剤排出輸送体、MDR1=多剤耐性タンパク質 1、OAT=有機アニオントランスポーター、OATP=有機アニオン輸送ポリペプチド、OCT=有機カチオントランスポーター

1.2.1 Sepiapterin

ヒト肝ミクロソームを用い、濃度 0.00545～50 µM で sepiapterin の CYP 阻害能を評価した（CNSA-ADME-002-2017 試験）（2.1.1 項）。

3 ロットの凍結保存ヒト肝細胞を用い、濃度 0.1、1.0 及び 10 µM で sepiapterin の CYP 誘導能を評価した（CNSA-ADME-001-2017 試験）（2.1.2 項）。

ヒト排出トランスポーター［すなわち、アデノシン三リン酸（ATP）結合カセット（ABC）トランスポーター］である乳癌耐性タンパク質（BCRP）、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）及び多剤耐性タンパク質 1（MDR1）に加え、ヒト取り込みトランスポーターである多剤排出輸送体（MATE）1、MATE2-K、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、有機カチオントランスポーター（OCT）1 及び OCT2、並びに拡散型ヌクレオシドトランスポーター（ENT）1 及び ENT2 の阻害薬及び基質としての sepiapterin を評価する試験を実施した（PTC923-2020-002 試験及び PTC923-2021-013 試験）（2.1.4.1 項）。

Sepiapterin 安定化のための 0.1%ジチオスレイトール（DTT）存在下に 37°C で 4 時間のインキュベーションを実施し、迅速平衡透析法により、濃度 0.1、1.0 及び 10 µM で sepiapterin のヒト血漿タンパクへの結合を評価した（PTC923-2021-013 試験）（2.1.3 項）。

1.2.2 BH_4

ヒト排出トランスポーター（すなわち、ABC トランスポーター）BCRP、BSEP 及び MDR1 並びにヒト取り込みトランスポーターENT1、ENT2、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 の阻害剤及び基質としての BH_4 を評価する試験を実施した（PTC923-2021-012 試験）（2.1.4.2 項）。

さらに、安定化剤 0.5% β-メルカプトエタノールの存在下に、限外濾過法により、pH 7.2、濃度 2、5 及び 15 µM で BH_4 のヒト血漿タンパクへの結合を評価した（PTC923-2022-030 試験）（2.1.3 項）。

1.3 臨床薬理学的要素を伴う試験の概要

9 臨床試験から、sepiapterin の臨床薬理データが得られている（Table 2）。以下の第 1 相試験 6 試験が完了した。

- 最初の薬物動態（PK）情報は、食事の影響の初期評価を含む健康成人被験者を対象とした第 1 相単回及び反復投与試験から得た（PKU-001 試験）（2.2.1.1 項）。

- 健康男性被験者を対象に、放射性標識 sepiapterin を投与する単回投与吸収、代謝及び排泄試験を実施した（PTC923-MD-008-HV 試験）（2.2.1.3 項）。
- 健康被験者を対象に、sepiapterin 単回投与後の PK 及び Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の変化を評価する試験を実施した（PTC923-TQT-102-HV 試験）（2.2.1.4 項）。
- 健康被験者を対象に、sepiapterin が BCRP を介した薬物相互作用を受ける可能性及び与える可能性の両方を評価する単回投与試験を実施した（PTC923-DDI-101-HV 試験）（2.2.2.1 項）。
- 日本人及び非日本人の健康成人を対象に sepiapterin 及び BH_4 の PK を比較し、日本人被験者を対象に食事の影響を評価する単回投与試験を実施した（PTC923-MD-007-HV 試験）（2.2.3.1 項）。
- 第 3 相試験用／市販予定製剤投与後の PK を第 1/2 相試験用製剤投与後の PK と比較する相対的バイオアベイラビリティ試験を実施した（PTC923-MD-005-HV 試験）（2.2.1.2 項及び第 2.7.1 部、2.2.1 項）。本試験の目的として、第 3 相試験用／市販予定製剤の PK に対する食事の影響も評価した。

PKU を対象にした sepiapterin 臨床開発プログラムでは、sepiapterin をプラセボと比較する第 3 相、二重盲検、無作為化、多施設共同、有効性試験 1 試験（PTC923-MD-003-PKU 試験）（2.2.4.1 項）が完了しており、sepiapterin の第 3 相、非盲検試験 1 試験が実施中である。後者については、データカットオフ日 2024 年 6 月 30 日時点の中間 PK データを提示する（PTC923-MD-004-PKU 試験）（2.2.4.2 項）。

原発性 BH_4 欠損症（PBD）患者における薬物動態データは、生後 12 ヵ月以上の男女の PBD 患者を対象に、sepiapterin の安全性、PK 及び有効性の予備的エビデンスを評価するようにデザインされた第 1/2 相、多施設共同、無作為化、非盲検、被験者内用量漸増試験から入手した（PBD-001 試験）（2.2.5.1 項）。

Sepiapterin は急速かつ広範に BH_4 に変換されるため、臨床試験では、sepiapterin 経口投与後の PK サンプルで sepiapterin 及び BH_4 の両方が定量された。これらの試験の大部分では、多数回サンプル採取及びノンコンパートメント法による PK パラメータの推定が行われた。投与後の固定時点におけるスパース PK サンプルしか採取されなかった試験では、sepiapterin 及び BH_4 濃度データを時点別に要約した。バリデートされた定量的液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いて、血漿サンプル中の sepiapterin 及び BH_4 を分析した（第 2.7.1 部、2.4 項）。

臨床試験で得られた sepiapterin 及び BH_4 の PK パラメータの概要表を Appendix（6 章）に示す。

また、いくつかのファーマコメトリクス試験を実施した。第 1 相試験（PKU-001 試験）のデータに基づいて構築し、小児被験者及び PBD-001 試験の PBD 患者から得たデータを用いる外部検証を経た前向き母集団 PK モデルを使用して、第 3 相試験（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験）の PKU 小児患者の用量を設定した（報告書 PTC923-2021-008）（3.5.1 項）。

健康成人被験者を対象とした第 1 相試験 3 試験（PKU-001 試験、PTC923-MD-005-HV 試験及び PTC923-MD-007-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 試験及びデータカットオフが 2023 年 9 月 1 日の PTC923-MD-004-PKU 試験）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共に、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（報告書 PTC923-2021-022）（3.5.2 項）。さらに、母集団 PK モデルを、進行中の PTC923-MD-004-PKU 試験（データカットオフ 2024 年 6 月 30 日）における PKU 患者の追加データと、完了した健康被験者における PTC923-TQT-102-HV 試験における健康な被験者のデータを用いて開発した（報告書 PTC923-2024-115）（3.5.3 項）。

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）減少の相関を、複数の薬物動態/薬力学（PK/PD）モデルで検討した。BH_4 の濃度-時間曲線下面積（AUC）と血中 Phe 減少率の関係を説明する最大効果（E_{max}）モデルを開発した（報告書 PTC923-2021-022）（3.6.1 項）。また、BH_4 曝露と血中 Phe 減少の目標達成可能性（≥15%および≥30%の Phe 減少、ならびに定常状態の血中 Phe が<360 および<600 µmol/L）との関係を評価するロジスティック回帰モデルを開発した（報告書 PTC923-2021-022）（3.7.1 項）。さらに、最新の更新された母集団 PK モデルおよび PTC923-MD-003-PKU 試験および PTC923-MD-004-PKU 試験（データカットオフ 2024 年 6 月 30 日）における PKU 患者からの血中 Phe データを組み合わせた Semi-mechanistic な結合型母集団 PK/PD モデルを開発し、sepiapterin 治療後の血中 Phe 反応を評価した（報告書 PTC923-2024-115 Amendment 1）（3.6.2 項）。

第 3 相 PTC923-MD-003-PKU 試験のデータに基づき、PKU 患者における sepiapterin 経口投与後の Phe 濃度の薬物動態／薬力学（PK/PD）モデル化を行った（報告書 PTC923-2021-022）（3.6 項）。第 3 相 PTC923-MD-003-PKU 試験から得られたデータ、母集団 PK に基づくベイジアンシミュレーションから得られた BH_4 曝露量並びに PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験で観察された血漿中濃度を使用するロジスティック回帰により、sepiapterin 投与後の PKU 患者における Phe 濃度低下についての曝露-有効性解析を実施した（報告書 PTC923-2021-022）（3.7.1 項）。

PTC923-TQT-102-HV 試験及び PTC923-MD-005-HV 試験の健康成人被験者のデータ（報告書 PTC923-2023-043）並びに PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験、PTC923-DDI-101-HV 試験及び PTC923-MD-003-PKU 試験の小児及び成人 PKU 患者と健康成人被験者の併合データ（報告書 PTC923-2023-062）に基づいて、QT 延長に関する PK/PD 関係の評価を実施した。この評価を 3.7.2 項に要約し、第 2.7.4 部に詳しく示す。

Table 2. 臨床薬理データが得られた臨床試験の概要

試験識別番号 フェーズ	試験デザイン	試験製剤	投与経路、投与レジメン	試験対象集団	試験の進捗状況
健康被験者を対象とした第 1 相薬物動態試験					
PKU-001 第 1 相 （参考資料）	Sepiapterin 単回（パート A）及び反復（パート B）漸増投与を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照試験	Sepiapterin （第 1/2 相試験用製剤） Medisca® Oral Mix に懸濁 サプロプテリン二塩酸塩 100 mg 錠	**パート A** Sepiapterin 2.5、7.5、20、40 もしくは 80 mg/kg、サプロプテリン二塩酸塩 100 mg 錠又はプラセボの単回経口投与 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 もしくは 60 mg/kg/日又はプラセボの 1 日 1 回 7 日間経口投与	非日本人 健康被験者（N=83） **パート A（n=59）** Sepiapterin 投与（n=42） サプロプテリン投与（n=9） プラセボ（n=8） **パート B（n=24）** Sepiapterin 投与（n=18） プラセボ（n=6）	完了
PTC923-MD-005-HV 第 1 相 （参考資料）	Sepiapterin の 2 製剤（第 1/2 相試験用製剤及び第 3 相試験用製剤）及び 2 用量の相対的バイオアベイラビリティ試験（パート A）並びに第 3 相試験用製剤の食事の影響試験（パート B）の独立した 2 パートからなる健康成人被験者を対象とした非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー試験	Sepiapterin （第 1/2 相試験用製剤） Medisca® Oral Mix に懸濁 Sepiapterin （第 3 相試験用製剤）水に懸濁	**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）	非日本人 健康被験者 32 例 パート A（n=18） パート B（n=14）	完了
PTC923-MD-008-HV 第 1 相 （参考資料）	単施設、非盲検、非無作為化、吸収、代謝及び排泄試験	Medisca® Oral Mix に懸濁した[^{14}C]-sepiapterin を含む sepiapterin	[^{14}C]-sepiapterin 約 100 µCi を含む sepiapterin 4,000 mg の単回経口投与	非日本人 健康被験者（N=8）	完了

試験識別番号 フェーズ	試験デザイン	試験製剤	投与経路、投与レジメン	試験対象集団	試験の進捗状況
PTC923-TQT-102-HV 第 1 相 （評価資料）	濃度-QT 解析を主要解析とする健康被験者を対象とした単施設、プラセボ及び陽性対照、部分盲検、thorough QTc 試験	Sepiapterin （第 3 相試験用製剤）： Medisca® Oral Mix に懸濁 モキシフロキサシン 400 mg 経口錠	高脂肪高カロリー食摂食後の 4 回の単回経口投与（sepiapterin 60 mg/kg 及び 120 mg/kg、モキシフロキサシン 400 mg/kg 並びにプラセボ）からなる 12 通りの投与順序のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。	非日本人 健康被験者（N=32）	完了
薬物相互作用試験					
PTC923-DDI-101-HV 第 1 相 （参考資料）	Sepiapterin 代謝物 BH_4 の PK に BCRP 阻害剤クルクミンが及ぼす影響及び BCRP 基質ロスバスタチンの PK に sepiapterin が及ぼす影響を検討する非盲検、単回投与、固定順序、4 期クロスオーバー試験	Sepiapterin （第 3 相試験用製剤）： Medisca® Oral Mix に懸濁 クルクミン 2 g 経口錠又はカプセル ロスバスタチン 10 mg 経口錠	**第 1 期**：sepiapterin 20 mg/kg 単回経口投与 **第 2 期**：クルクミン 2 g を sepiapterin 20 mg/kg と共に単回経口投与 Sepiapterin 及びクルクミンを同時に投与した。 **第 3 期**：ロスバスタチン 10 mg 単回経口投与 **第 4 期**：ロスバスタチン 10 mg を sepiapterin 60 mg/kg と共に単回経口投与 Sepiapterin 及びロスバスタチンを同時に投与した。	非日本人 健康被験者（N=29）	完了

試験識別番号 フェーズ	試験デザイン	試験製剤	投与経路、投与レジメン	試験対象集団	試験の進捗状況
特別な集団における薬物動態					
PTC923-MD-007-HV 第 1 相 （評価資料）	日本人被験者 6 例及び非日本人被験者 6 例からなる 5 コホートに均等に分けた健康成人 60 例（日本人 30 例及び非日本人 30 例）を対象とする sepiapterin 経口投与の非盲検、単回投与試験	Sepiapterin （第 3 相試験用製剤）： 水に懸濁	**コホート 1、4**：日本人及び非日本人：sepiapterin 20 mg/kg 単回経口投与（食後） **コホート 2、5**：非日本人：sepiapterin 40 mg/kg 単回経口投与（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）	健康被験者（N=60、日本人 30 例、非日本人 30 例） ［注：PK 解析にはコホート 3、4 及び 5 の 36 例（日本人 18 例、非日本人 18 例）のデータを含めた］	完了
PKU 患者の薬物動態試験					
PTC923-MD-003-PKU 第 3 相 （評価資料）	PKU 患者を対象として sepiapterin をプラセボと比較する第 3 相、国際共同、二重盲検、無作為化、多施設共同、有効性試験	Sepiapterin （第 3 相試験用製剤）水又はリンゴジュースに懸濁	**パート 1** Sepiapterin 14 日間経口投与： 0～6 ヵ月齢未満の被験者で 7.5 mg/kg 6～12 ヵ月齢未満の被験者で 15 mg/kg 12 ヵ月齢～2 歳未満の被験者で 30 mg/kg 2 歳以上の被験者で 60 mg/kg **パート 2** Sepiapterin 又はプラセボを 42 日間（6 週間）経口投与。Sepiapterin：Day 1～14（Week 1 及び 2）は 20 mg/kg/日、Day 15～28（Week 3 及び 4）は 40 mg/kg/日、Day 29～42（Week 5 及び 6）は 60 mg/kg/日	非日本人 PKU 患者 **パート 1（n=157）** **パート 2（n=110）** Sepiapterin 投与（n=56） プラセボ（n=54）	完了

試験識別番号 フェーズ	試験デザイン	試験製剤	投与経路、投与レジメン	試験対象集団	試験の進捗状況
PTC923-MD-004-PKU 第 3 相 （評価資料）	PKU 患者を対象とした sepiapterin の第 3 相非盲検試験	Sepiapterin （第 3 相試験用製剤）水又はリンゴジュースに懸濁	Sepiapterin 経口投与： 0～6 ヵ月齢未満の被験者で 7.5 mg/kg 6～12 ヵ月齢未満の被験者で 15 mg/kg 12 ヵ月齢～2 歳未満の被験者で 30 mg/kg 2 歳以上の被験者で 60 mg/kg	日本人および非日本人 PKU 患者 2025 年 2 月 4 日の中間データカットオフ時点で n=223	継続中
PBD 患者の薬物動態試験					
PBD-001 第 1/2 相 （参考資料）	Sepiapterin の安全性、PK 及び有効性の予備的エビデンスを評価する多施設共同、無作為化、非盲検、被験者内用量漸増試験	Sepiapterin （第 1/2 相試験用製剤）：Medisca® Oral Mix に懸濁	**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	非日本人 PBD 患者（N=8）	完了

略語：BCRP=乳癌耐性タンパク質、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、PBD=原発性 BH_4 欠損症、PK=薬物動態、PKU=フェニルケトン尿症、QTc=心拍数で補正した QT 間隔
出典：PKU-001 試験総括報告書、PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、PTC923-MD-008-HV 試験総括報告書、PTC923-TQT-102-HV 試験総括報告書、PTC923-DDI-101-HV 試験総括報告書、PTC923-MD-007-HV 試験総括報告書、PTC923-MD-003-PKU 試験総括報告書、PTC923-MD-004-PKU 試験中間報告書、PBD-001 試験総括報告書

2. 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体材料を用いた in vitro 試験

プールしたヒト肝ミクロソームを用いて、sepiapterin の CYP 酵素阻害能を検討した（2.1.1 項）。ドナー3 名から採取した凍結保存肝細胞を用いて、sepiapterin の CYP1A2、2B6 及び 3A4 誘導能を検討した（2.1.2 項）。排出トランスポーターMDR1、BCRP 及び BSEP、並びに取り込みトランスポーターMATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、ENT1、及び ENT2 の基質又は阻害剤としての sepiapterin 又は BH_4 の潜在的薬物相互作用を検討した（2.1.4 項）。Sepiapterin 及び BH_4 のヒト血漿タンパクへの結合を評価した（2.1.3 項）。

2.1.1 CYP450 阻害

2.1.1.1 ヒト CYP アイソザイムの阻害

CNSA-ADME-002-2017 試験を実施し、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）の存在下に 37°C で単一ロットのプールヒト肝ミクロソーム（男女混合）（Sekisui XenoTech LLC, Kansas City, KS、米国カタログ番号：H2610）中のヒト CYP アイソザイム 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する sepiapterin 及び対照阻害剤（フルボキサミン、チクロピジン、ケルセチン、スルファフェナゾール、オメプラゾール、キニジン及びケトコナゾール）の阻害能を評価した。インキュベーション混合液中の濃度 0、0.00545、0.0218、0.0870、0.348、1.39、5.55、22.2、33.3 及び 50.0 µM で sepiapterin を試験した。50 mM リン酸カリウムを含む最終インキュベーション混合液（pH 7.4）中のプールヒト肝ミクロソーム濃度は 0.1 mg/mL であった。最終溶液におけるジメチルスルホキシド又はアセトニトリルの含有量は 1%未満であった。30 分間のインキュベーション後、アセトニトリルで反応を停止させた。

結果

Sepiapterin は、CYP アイソザイム 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する明らかな阻害作用を示さなかった又はほとんど示さなかった。検討したすべての濃度で、阻害率は 16%未満であった［sepiapterin の阻害能は非常に限られており、最高試験濃度の 50 µM で CYP2B6 及び 2C19 がわずかに阻害された（阻害率はそれぞれ 11.4%及び 14.4%）］。また、sepiapterin に濃度依存的な阻害作用はなかった。

2.1.1.2 時間依存的阻害

CNSA-ADME-002-2017 試験では、50%阻害濃度（IC_{50}）シフト法を用いて、sepiapterin による CYP2C19 及び 3A4 に対する時間依存的阻害も検討した。男女混合のプールヒト肝ミクロソーム単一ロットにおいて、対照阻害剤（オメプラゾール及びベラパミル）による CYP2C19 及び 3A4 の阻害を試験した。基質を添加して反応を開始させる前に、NADPH の存在下でプール肝ミクロソームと共に sepiapterin を 37°C でプレインキュベートした。

結果

0.00545～50 μM の濃度範囲で、sepiapterin による CYP2C19（基質 mephenytoin）及び 3A4（基質ミダゾラム）のどちらの阻害もほとんど又は全く認められなかった。Sepiapterin による CYP2C19 及び CYP3A4 の時間依存的阻害はなかった。予想どおり、陽性対照阻害剤ベラパミルでは CYP3A4 の、オメプラゾールでは CYP2C19 の時間依存的阻害が認められた（IC_{50} シフトはそれぞれ 4.1 及び 3.5）。

さらに、2.1.1.1 項で報告するように、sepiapterin は最高試験濃度 50 μM まで 30 分間のインキュベーション後に CYP アイソザイム 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する阻害作用を示さなかった又はほとんど示さなかった。

総合すると、これらの結果は sepiapterin が CYP アイソザイム 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 の時間依存的阻害剤である可能性は低いことを示唆する。

2.1.2 CYP450 誘導

CNSA-ADME-001-2017 試験を実施し、3 ロットのヒト凍結保存肝細胞を用い、酵素活性及び mRNA 発現量を測定することにより、sepiapterin 0.1、1.0 及び 10 μM 並びに陽性対照（オメプラゾール 50 μM、フェノバルビタール 1,000 μM 及びリファンピシン 25 μM）のヒト CYP アイソザイム 1A2、2B6 及び 3A4 誘導能を検討した。3 ロットの誘導性凍結保存ヒト肝細胞（In Vitro ADMET Laboratories, LLC, Columbia, MD, US）と共に sepiapterin、陽性対照及び溶媒対照を 37°C で 48 時間インキュベートした（CO_2 濃度 5%、加湿）。逆転写ポリメラーゼ連鎖反応を用いて各 CYP 酵素の mRNA を分析した。さらに、37°C のリン酸緩衝生理食塩水（pH 7.4）中で 2 時間、標準基質（名目最終濃度は、CYP1A2 についてはフェナセチン 100 μM、CYP2B6 についてはブプロピオン 150 μM、CYP3A4 についてはテストステロン 125 μM）と共に細胞をインキュベートすることにより、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性を検討した。インキュベーション用培地から代謝物を取出し、抽出して、LC-MS/MS 法により分析した。

結果

濃度 0.1、1 及び 10 μM の sepiapterin をドナー3 名から採取した肝細胞と共にインキュベートしたときの CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量増加は 2.0 倍未満であった。陽性対照誘導剤では、mRNA 発現量が 7.24～301 倍に増加した。

検討した肝細胞のドナー3 名におけるヒト CYP アイソザイム 1A2、2B6 及び 3A4 の酵素活性の sepiapterin による誘導は、溶媒対照の 2 倍未満であった。陽性対照誘導剤は、酵素活性が 2.2～26.4 倍となる許容可能な誘導作用を示した。

mRNA 発現量の増加及び酵素活性の増強のどちらについても、sepiapterin は 0.1、1 及び 10 μM の濃度でヒト CYP アイソザイム 1A2、2B6 及び 3A4 を誘導しなかった。

2.1.3 血漿タンパク結合

Sepiapterin 安定化のための 0.1% DTT 存在下に 37°C で 4 時間のインキュベーションを実施し、迅速平衡透析法により pH 範囲 7.31～7.71（インキュベーション後）で評価したところ、濃度 0.1、1.0

及び 10 μM の sepiapterin のヒト血漿タンパク結合率は低かった。（PTC923-2021-013 試験）。Sepiapterin のヒト血漿タンパク結合率の幾何平均は 15.4%であった。

安定化剤 0.5% β-メルカプトエタノールの存在下に限外濾過法により pH 7.2 で評価したところ、濃度 2、5 及び 15 μM の BH_4 のヒト血漿タンパク結合率は低かった（PTC923-2022-030 試験）。2、5 及び 15 μM での平均血漿タンパク結合率はそれぞれ 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 と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。

2.1.4 透過性及びトランスポーター試験

2.1.4.1 Sepiapterin

PTC923-2020-002 試験を実施し、ヒト排出トランスポーター（すなわち、ABC トランスポーター）BCRP、BSEP 及び MDR1 並びにヒト取り込みトランスポーターMATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 の阻害剤及び基質としての sepiapterin を評価した。

この試験の培養系に対する sepiapterin の非特異的結合率は低かった。緩衝液ハンクス平衡塩溶液（HBSS）（pH 7.4、37°C）中での非特異的結合による sepiapterin の損失率は 1 μM 及び 10 μM でそれぞれ 4.48%及び 6.67%であった。レザズリンを利用した細胞毒性試験において、MDCKII-BCRP-LV、MDCKII-Mock-LV、Abcb1KO-MDCKII-MDR1-LV 及び Abcb1KO-MDCKII-Mock-LV 細胞単層に対する sepiapterin の細胞毒性作用を測定した。1 mM 又は 3 mM の sepiapterin と 2 時間インキュベートした後の相対細胞生存率は 89.9%を超えた。レザズリンを利用した試験において、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 及び OCT2 を発現させた細胞に対する sepiapterin 10 μM の細胞毒性作用、並びに OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 を発現させた細胞に対する sepiapterin 1 mM 及び 3 mM の細胞毒性作用を評価した。相対細胞生存率はすべての試験条件で 89.0%以上であった。

PTC923-2021-013 試験を実施し、ヒト取り込みトランスポーターENT1 及び ENT2 の基質及び阻害剤としての sepiapterin を評価した。

この試験の培養系に対する sepiapterin の非特異的結合率は低かった。Krebs-Henseleit 緩衝液（ENT1 用）及び 0.1 μM S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine 添加 Krebs-Henseleit 緩衝液（ENT2 用）（pH 7.4、37°C）中での非特異的結合による sepiapterin の損失率は、2 濃度及び 7 濃度のトランスポーターアッセイのどちらにおいても 20%未満であった。

2.1.4.1.1 Sepiapterin 透過性

Sepiapterin の双方向透過性を、3、300 及び 3,000 μM の濃度で、MDCKII-BCRP 及び Abcb1KO-MDCKII-MDR1 細胞単層を用いて検討した(PTC923-2020-002 試験 [第 2.6.5 部、2.6.5.8A 項])。MDCKII-BCRP 及び Abcb1KO-MDCKII-MDR1 細胞では、sepiapterin の透過性は低かった（1×10^{-6} cm/s 未満）。

2.1.4.1.2 トランスポーターの阻害剤としての sepiapterin

Sepiapterin は MDR1 を介した N-メチルキニジン輸送を濃度 300 μM 及び 3,000 μM で阻害せず、BSEP を介したタウロコール酸輸送を濃度 20 μM 及び 200 μM で阻害しなかった（PTC923-2020-002 試験 [第 2.6.5 部、2.6.5.15A 項]）。Sepiapterin は、300 μM で BCRP を介したエストロン-3-硫酸（E3S）輸送を約 42%阻害した。BCRP の阻害が確認され、追跡実験で BCRP を介した E3S 輸送の IC_{50} 値は 647.7 μM であった。

トランスポーターMATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する sepiapterin の阻害作用を濃度 1 μM 及び 10 μM で、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 に対する阻害作用を濃度 300 μM 及び 3,000 μM で検討した（PTC923-2020-002 試験 [第 2.6.5 部、2.6.5.15A 項]）。Sepiapterin は取り込みトランスポーターMATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 を阻害しなかった。Sepiapterin は OATP1B1 の弱い阻害剤であった（3,000 μM で 25%阻害）。

トランスポーターENT1 及び ENT2 に対する sepiapterin の阻害作用を濃度 300 μM 及び 3,000 μM で検討した（PTC923-2021-013 試験 [第 2.6.5 部、2.6.5.15B 項]）。Sepiapterin は、ENT1 を介したウリジン輸送を IC_{50} 2,377 μM で阻害し、ENT2 を介したアデノシン輸送を IC_{50} 1,180 μM で阻害した。

Sepiapterin が臨床的に意味のある濃度で ENT1 及び ENT2 を阻害することはないと予想される［健康被験者において高脂肪食摂食後に予定する最高臨床用量 60 mg/kg を投与したときの sepiapterin の最高血漿中濃度（C_{max}）は約 2.8 ng/mL（11.8 nM）であった（PKU-001 試験）（2.2.1.1 項）］。

2.1.4.1.3 トランスポーターの基質としての sepiapterin

Abcb1KO-MDCKII-Mock-LV 細胞及び Abcb1KO-mDCKII-MDR1 細胞を用いて、sepiapterin の efflux ratio を評価した(PTC923-2020-002 試験 [第 2.6.5 部、2.6.5.8A 項])。陰性対照及び陽性対照としてルシファーイエロー及びジゴキシンを用いた。MDR1 阻害剤 valspodar とのインキュベーションによってジゴキシンの net efflux ratio は 35.4 から 0.98 に低下し、ジゴキシンの正味排出が確認された。Sepiapterin は MDR1 の基質ではなく、検討したすべての濃度で、net efflux ratio は 2 未満であった。

Sepiapterin は排出トランスポーターBCRP の基質であった（300 μM での net efflux ratio 4.31）(PTC923-2020-002 試験 [第 2.6.5 部、2.6.5.15A 項])。追跡実験では、300 μM での net efflux ratio が 2.86 であった(PTC923-2020-002 試験 [第 2.6.5 部、2.6.5.15A 項])。このことは、BCRP 阻害剤 Ko143 1 μM の存在下でインキュベートしたところ、net efflux ratio が 0.03 に低下したことで確認された。

取り込みトランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3 の基質としての sepiapterin を濃度 10 μM 及び 3,000 μM で、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質としての sepiapterin を濃度 1 μM 及び 10 μM で検討した(PTC923-2020-002 試験 [第 2.6.5 部、2.6.5.15A 項])。すべての試験条件で sepiapterin の蓄積比は 2 未満であり、sepiapterin がこれらの取り込みトランスポーターの基質である可能性は低いことが示された。

取り込みトランスポーターENT1 及び ENT2 の基質としての sepiapterin を濃度 1、10、100 及び 3,000 μM で試験した(PTC923-2021-013 試験 [第 2.6.5 部、第 2.6.5.15B 項])。ENT1 については sepiapterin の蓄積比が 2 未満であり、sepiapterin が ENT1 の基質である可能性は低いことが示された。ENT2 については sepiapterin の蓄積比が濃度 1、10 及び 100 μM で 2 未満であり、試験した最高濃度（3,000 μM）でのみ 2 を超えた。

ENT2 は細胞膜を介した基質の輸送を促進する溶質キャリアで、濃度差によって輸送方向がどちらにもなる拡散型トランスポーターである。Sepiapterin は、最大臨床用量 60 mg/kg 投与時の sepiapterin C_{max}（2.82 ng/mL、11.9 nM に相当）の 8,403 倍にあたる 100 μM までの濃度で ENT2 の基質でないことが確認されたことから、臨床で到達しうる濃度の範囲内では ENT2 の基質ではないと考えられた。

2.1.4.2 BH_4

ヒト排出トランスポーター（すなわち、ABC トランスポーター）BCRP、BSEP 及び MDR1 並びにヒト取り込みトランスポーターENT1、ENT2、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 の阻害剤及び基質としての BH_4 を評価した(PTC923-2021-012 試験)。

2.1.4.2.1 BH_4 透過性

信頼性の高い BH_4 透過性評価はできなかった(PTC923-2021-012 試験 [第 2.6.5 部、2.6.5.8B 項])。ルシファーイエローの P_{app} 値はカットオフ値 2×10^{-6} cm/sec より高かったことから、名目濃度 2,500 μM の BH_4 は MDCKII-Mock-LV 及び MDCKII-BCRP-LV 単層並びに Abcb1KO-MDCKII-Mock-LV 及び Abcb1KO-MDCKIIMDR1-LV 単層の細胞にとって有害であった。

2.1.4.2.2 トランスポーターの阻害剤としての BH_4

BH_4 は排出トランスポーターBCRP 及び MDR1 の阻害剤であった(PTC923-2021-012 試験 [第 2.6.5 部、2.6.5.15C 項])。BCRP を介した E3S 輸送及び MDR1 を介した N-メチルキニジン輸送についての IC_{50} 値は、それぞれ 778.4 μM 及び 992.9 μM であった。BH_4 は 250 μM までの濃度では、BSEP を介したタウロコール酸輸送を阻害しなかった。

トランスポーターMATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する BH_4 の阻害作用を濃度 15 μM 及び 150 μM で、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用を濃度 100 μM 及び 1,000 μM で、OCT1 に対する阻害作用を濃度 150 μM 及び 1,500 μM で、ENT1 及び ENT2 に対する阻害作用を 710 μM 及び 7,100 μM で検討した(PTC923-2021-012 試験 [第 2.6.5 部、2.6.5.15C 項])。BH_4 は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、安定化剤 0.1% DTT の存在下で、OCT1（1,500 μM で 32%）及び OCT2（150 μM で 23%）に対して弱い阻害作用を示した。

2.1.4.2.3 トランスポーターの基質としての BH_4

BH_4 は排出トランスポーターBCRP 及び MDR1 の基質であった(PTC923-2021-012 試験[第 2.6.5 部、2.6.5.15C 項])。BH_4 が分析期間を通じて十分に安定でないことが判明した。試験系に安定化剤

DTT を添加した（インキュベーション混合液中で 0.1%）。DTT はトランスポーターの機能に悪影響を及ぼし、陽性対照についての透過性評価が事前に規定した合格判定基準を満たさなかった。

取り込みトランスポーターMATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質としての BH_4 を濃度 0.15、1.5、15 及び 150 µM で、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としての BH_4 を濃度 1、10、100 及び 1,000 µM で、OCT1 の基質としての BH_4 を濃度 1.5、15、150 及び 1,500 µM で、ENT1 及び ENT2 の基質としての BH_4 を 7.1、71、710 及び 7,100 µM で検討した(PTC923-2021-012 試験 [第 2.6.5 部、2.6.5.15C 項])。BH_4 の蓄積は、検討した最高濃度（150 µM）でのみ MATE2-K 発現細胞で 2 倍を超え、高濃度では MATE2-K の基質となる可能性があったが、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かった。ENT1、ENT2 又は OAT3 発現細胞における BH_4 の蓄積は、安定化剤 0.1% DTT 存在下では 2 倍未満で、BH_4 が ENT1、ENT2 及び OAT3 の基質でないことが示された。対照基質であるエストラジオール-17-β-グルクロニドの OATP1B1 を介した取り込みに BH_4 による軽度刺激が認められた（1,000 µM で 31%）。

2.1.5 In vitro 代謝

2.1.5.1 組織 S9 画分における[^{14}C]-sepiapterin の代謝安定性

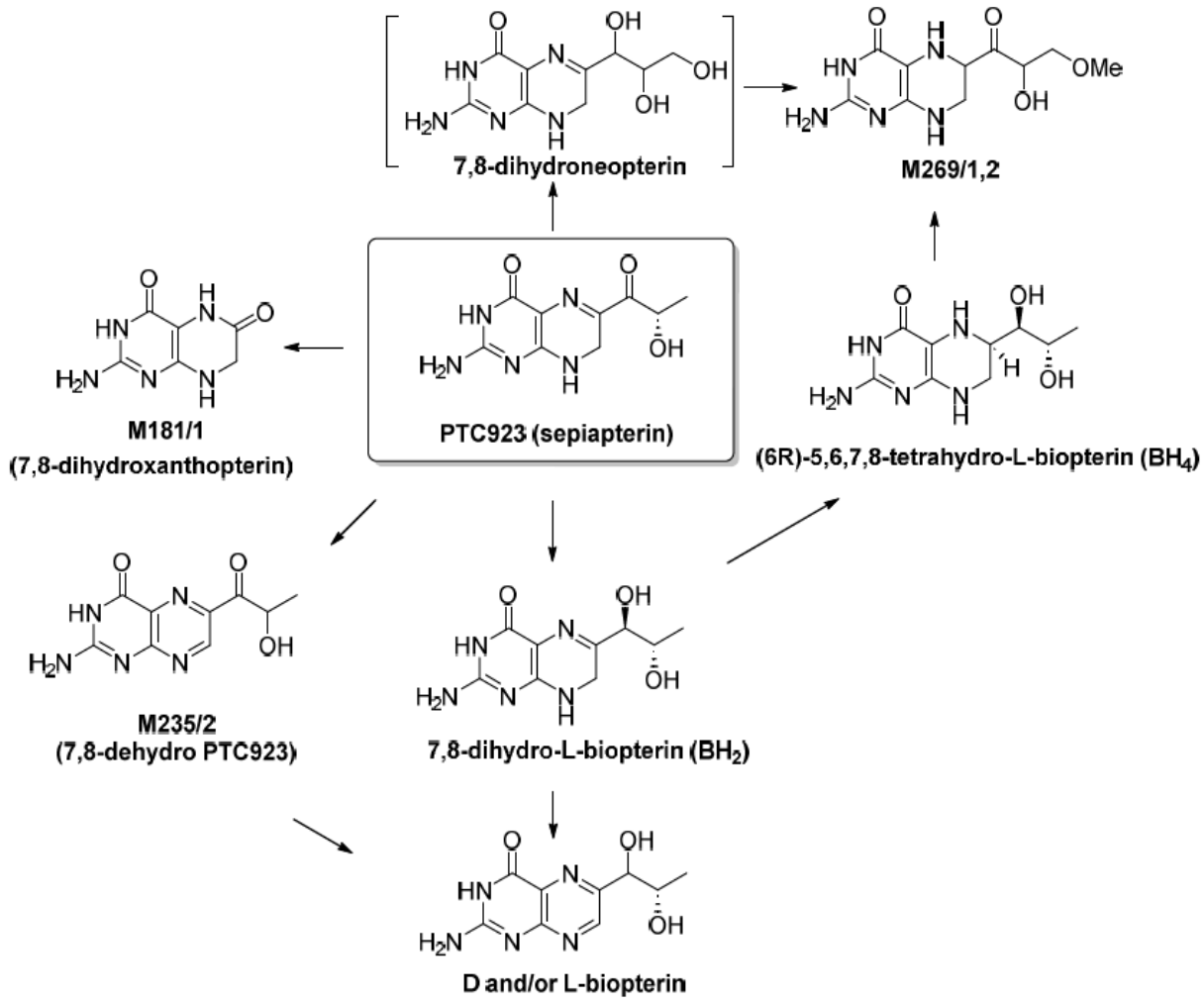
PTC923-2023-081 試験を実施し、50 µM の[^{14}C]-sepiapterin を雄のラット、ミニブタ、サル及び男女混合のヒトの肝臓 S9 画分及び腎臓 S9 画分並びに男女混合のヒトの腸 S9 画分及び肺 S9 画分とインキュベートすることにより、揮発性代謝物の形成を評価した。さらに、雄のラット、ミニブタ、サル及び男女混合のヒトの肝臓 S9 画分及び腎臓 S9 画分との培養物の一部を採取し、[^{14}C]-sepiapterin の代謝物プロファイルを調べ、[^{14}C]-sepiapterin の最も目立つ代謝物の特性評価及び／又は同定を行った。

ラット、ミニブタ、サル及びヒトの肝臓 S9 画分及び腎臓 S9 画分並びにヒトの腸 S9 画分及び肺 S9 画分と共に[^{14}C]-sepiapterin を 30 分間及び 60 分間インキュベートしたときの蒸発乾固後の放射能減少はごくわずかで、これらの試験系における揮発性代謝物の形成は無視できることが示唆された。

Sepiapterin はラット、サル及びヒトの肝臓 S9 画分及び腎臓 S9 画分において広範に代謝されたが、ミニブタの肝臓 S9 画分及び腎臓 S9 画分ではあまり代謝されなかった。ヒト特有の代謝物は認められず、代謝物プロファイルは評価した動物種間で概ね類似していた。

主要な代謝経路には、水素化／還元、脱水素、酸化、メチル化及び側鎖切断が単独又は複合的に関与しており、BH_4、7,8-ジヒドロビオプテリン（BH_2）、D/L-ビオプテリン、7,8-ジヒドロキサントプテリン（XH_2）、M269/1,2 及び M235/2 が形成された（Figure 1）。

Figure 1. 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



出典：PTC923-2023-081 試験報告書、図 S-1

2.1.5.2 ヒト腸内細菌叢における[^{14}C]-sepiapterin の代謝安定性

PTC923-2023-082 試験を実施し、100 µM 及び 3,000 µM の[^{14}C]-sepiapterin（約 0.01 kBq/mL）を生きた及び死んだヒト腸内細菌叢と厳密な嫌気条件下で 48 時間までインキュベートすることにより、in vitro で sepiapterin の代謝安定性を評価した。

生きたヒト腸内細菌叢と共に[^{14}C]-sepiapterin をインキュベートしたところ、100 µM の sepiapterin で放射能が有意に減少した。この条件での平均回収率は 54.5%±6.6%であり、この結果は別々に行った全 3 回のインキュベーションにおける回収率それぞれ 46.9%、58.0%及び 58.6%に基づく。これに対し、死んだ腸内細菌叢と共に 100 µM の sepiapterin を 48 時間インキュベートした陰性対照では蒸発乾固後の放射能減少がごくわずかで、回収率は 98.4%±9.3%であった。3,000 µM の[^{14}C]-sepiapterin とのインキュベーションでは、蒸発損失は認められなかった。これらの結果から、腸内細菌叢は 24～48 時間のインキュベーション中に 100 µM の sepiapterin を代謝し、揮発性代謝物が形成されることが示唆される。

2.2 臨床薬理学的要素を伴う臨床試験

臨床試験で得られた sepiapterin 及び BH_4 の PK パラメータの概要表を Appendix（6 章）に示す。

2.2.1 健康被験者を対象とした試験

2.2.1.1 PKU-001 試験：健康被験者を対象とした CNSA-001 の第 1 相、探索的、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、単回及び反復投与用量漸増、薬物動態、薬力学及び食事の影響試験

2.2.1.1.1 試験デザイン及び被験者

PKU-001 試験は、健康成人被験者を対象に sepiapterin の安全性、忍容性、PK、PD 及び食事の影響を評価するようデザインされた第 1 相、2 パート、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照試験であった。18 歳以上、体重 55～100 kg の健康な男女を本試験組入れに適格とした。

- **パート A** は 6 つのコホートで実施し、sepiapterin、サプロプテリン二塩酸塩 100 mg 錠又はプラセボに無作為に割り付けた。コホート 1～5 の被験者には、Day 1 に治験薬を空腹時に単回投与した。コホート 6（食事の影響検討コホート）の被験者には、sepiapterin 10 mg/kg を 2 回投与した。1 回目の投与は空腹時に行い、1 週間後の 2 回目の投与は標準化食（高脂肪高カロリー食）（FDA 2002）摂食後に行った。
- **パート B** は、各 8 例の食後被験者からなる 3 コホートで実施した。被験者を 6：2 の比で sepiapterin 又はプラセボの 1 日 1 回 Day 1～7 の食後投与に無作為に割り付けた。

Table 3 に試験デザインを要約する。

Table 3. PKU-001 試験デザインの詳細

試験パート A		試験パート B	
コホート	治験薬の投与	コホート	治験薬の投与
1	単回投与： Sepiapterin 2.5 mg/kg（n=6） サプロプテリン二塩酸塩 2.5 mg/kg（n=3） プラセボ（n=2）	1	1 日 1 回 7 日間投与： Sepiapterin 5 mg/kg（n=6） プラセボ（n=2）
2	単回投与： Sepiapterin 7.5 mg/kg（n=6） サプロプテリン二塩酸塩 7.5 mg/kg（n=3） プラセボ（n=1）	2	1 日 1 回 7 日間投与： Sepiapterin 20 mg/kg（n=6） プラセボ（n=2）
3	単回投与： Sepiapterin 20 mg/kg（n=6） サプロプテリン二塩酸塩 20 mg/kg（n=3） プラセボ（n=1）	3	1 日 1 回 7 日間投与： Sepiapterin 60 mg/kg（n=6） プラセボ（n=2）
4	単回投与： Sepiapterin 40 mg/kg（n=6） プラセボ（n=2）		
5	単回投与： Sepiapterin 80 mg/kg（n=6） プラセボ（n=2）		

試験パート A		試験パート B	
コホート	治験薬の投与	コホート	治験薬の投与
6	Sepiapterin 10 mg/kg（それぞれ空腹時及び食後に単回投与を 2 回）（n=12）		

Day 1（パート A 及びパート B）及び Day 7（パート B）の投与直前、並びに sepiapterin 投与後 0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間に血液サンプルを採取した。パート B では、投与後 24 時間のサンプルを次の投与の前に採取した（PKU-001 試験総括報告書［CSR］、9.5.1.1.1 項）。バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて血漿中の sepiapterin 及び BH_4 濃度を測定した（PKU-001 試験 CSR、9.5.5 項）。Sepiapterin 及び BH_4 の定量下限（LLOQ）はそれぞれ 0.47 ng/mL 及び 0.48 ng/mL であった（PKU-001 試験 PK 報告書、3.6 項）。

パート B の最高用量コホート（60 mg/kg）の被験者から、Day 1 の投与前及び Day 7 の BH_4 最高濃度到達が予想される時点（T_{max}、投与後 4 時間）に、腰椎穿刺により脳脊髄液（CSF）サンプルを採取した。CSF 中の BH_4 及び BH_2（sepiapterin の中間代謝物）、並びにセロトニン及びドパミンの代謝物［それぞれ 5-ヒドロキシインドール酢酸（5-HIAA）及びホモバニリン酸（HVA）］の濃度を測定した。CSF 中の BH_4 及び BH_2 濃度は、LC-MS/MS 法を用いて測定した。HVA 及び 5-HIAA の濃度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による分離後、電気化学的検出により測定した。

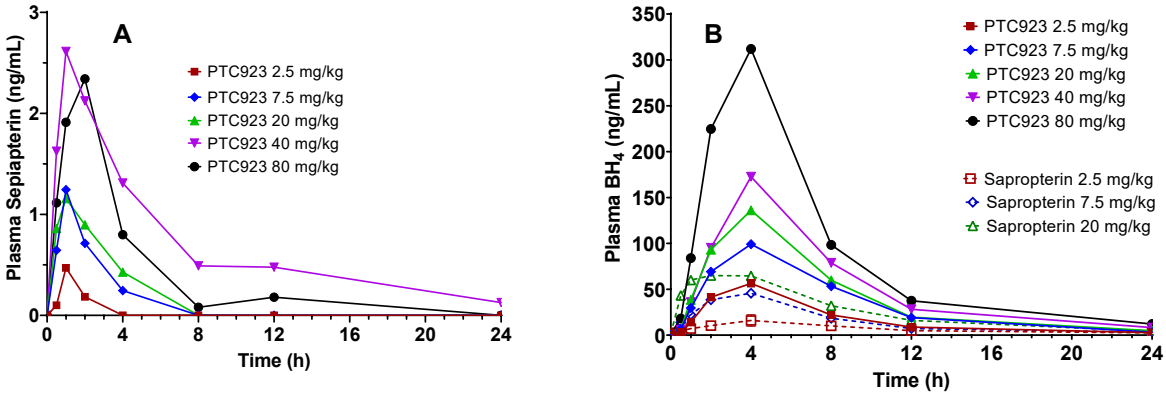
パート A で無作為化された 59 例及びパート B で無作為化された 24 例について、安全性を評価した。パート A の試験対象集団は男女に偏りがなかったが（47.5% vs 52.5%）、パート B では男性が女性よりもわずかに少なかった（37.5% vs 62.5%）。パート A 及び B のほとんどの被験者は白人であった（それぞれ 71.2%及び 87.5%）。本試験の両パートを通じた各コホートにおける平均年齢は 24～34 歳、体格指数は平均 17.9～24.6 kg/m^2 であった（PKU-001 試験 CSR、11.2 項）。

2.2.1.1.2 Sepiapterin 単回及び反復投与後の sepiapterin 及び BH_4 の薬物動態

血漿中 sepiapterin 濃度は、一般に sepiapterin 単回投与量の増加と共に上昇し、約 1～2 時間で C_{max} に到達した（Table 4、Figure 2）。20 mg/kg 未満の sepiapterin 用量では、血漿中 sepiapterin の個々の測定値のほとんどが LLOQ 未満であったため、低用量 sepiapterin の PK パラメータの解釈には注意が必要である。定量可能な sepiapterin 濃度が少なく、見かけの消失半減期（$T_{1/2}$）、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外挿した濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）の信頼性の高い推定は不可能であった。血漿中の sepiapterin の C_{max} は、sepiapterin 2.5 mg/kg に無作為割付けされた 1 例を除く全例で測定可能（LLOQ 超）であった（PKU-001 試験 PK 報告書、4.1.2.2 項）。Sepiapterin の BH_4 への変換は急速かつ広範であった。Sepiapterin C_{max} は、総じて BH_4 C_{max} の 2%未満であった。

血漿中 BH_4 は sepiapterin 単回投与量の増加と共に上昇し、約 4 時間でピークに達し（Table 4）、BH_4 の C_{max} はすべての被験者で測定可能であった。BH_4 は、sepiapterin 経口投与後急速に消失した。$T_{1/2}$ は 4.53～5.73 時間と推定された。

Figure 2. 健康被験者に sepiapterin 又はサプロプテリン二塩酸塩を単回空腹時に投与したときの sepiapterin（A）及び BH_4（B）の平均血漿中濃度（PKU-001 試験）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、LLOQ=定量下限、PTC923=sepiapterin
注：プラセボ又はサプロプテリン二塩酸塩の投与を受けた被験者の血漿中 sepiapterin 濃度は LLOQ 未満であり、明確化のためにこれらのデータを省略した。各群 6 例に sepiapterin を、各群 3 例にサプロプテリン二塩酸塩を投与した。

Table 4. 被験者に sepiapterin を単回空腹時に投与したときの sepiapterin 及び BH_4 の薬物動態パラメータの要約（PKU-001 試験）

薬物動態パラメータ	**Sepiapterin の用量（mg/kg）**									
	2.5（N=6）		**7.5（N=6）**		**20（N=6）**		**40（N=6）**		**80（N=6）**	
	Sepiapterin	**BH_4**	**Sepiapterin**	**BH_4**	**Sepiapterin**	**BH_4**	**Sepiapterin**	**BH_4**	**Sepiapterin**	**BH_4**
C_{max}（ng/mL）	0.58（0.13）[a]	57（15）	1.25（0.68）	101（61）	1.27（0.26）	138（33）	2.92（1.58）	173（80）	2.38（1.06）	312（134）
T_{max}（時間）	1.40（0.55）[a]	3.7（0.8）	1.00（0）	3.7（0.8）	1.33（1.33）	3.7（0.8）	1.67（0.52）	4.0（0）	1.67（0.52）	3.7（0.8）
$T_{1/2}$（時間）	NC	5.42（0.96）[a]	NC	4.65（0.91）	NC	4.53（1.15）[b]	NC	5.00（1.58）[a]	NC	5.73（0.61）
$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	NC	397（90）	NC	762（485）	NC	943（313）	NC	1,204（583）	NC	1,980（733）
$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	NC	430（90）[a]	NC	784（484）	NC	1,064（356）[b]	NC	1,170（632）[a]	NC	2,080（772）
$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）	0.40（0.28）[a]	397（90）	2.17（2.41）	762（485）	2.70（0.70）	943（313）	13.77（9.72）	1,204（584）	7.95（4.99）	1,980（733）

略語：$AUC_{0\text{-}24h}$=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、NC=算出せず、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] n=5

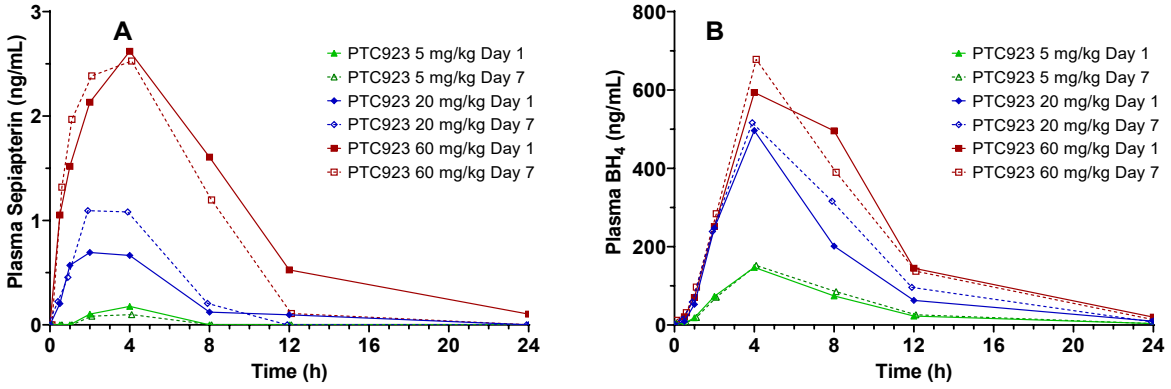
[b] n=4

注：提示した値は、提示した用量の sepiapterin 投与後の血漿中 sepiapterin 又は BH_4 濃度の平均値（SD）である。

出典：PKU-001 試験 PK 報告書、表 4-2 及び表 4-7

食後の sepiapterin 反復投与後の Day 1 及び Day 7 における血漿中 sepiapterin 及び BH_4 濃度の推移は類似していた（Table 5、Figure 3）。Sepiapterin 反復投与後の血漿中 sepiapterin 濃度は非常に低く［C_{max} は最高用量（60 mg/kg）で 3 ng/mL 未満］、sepiapterin 単回投与で得られた所見と一致する（PKU-001 試験 PK 報告書、表 4-7）。定量可能な sepiapterin 濃度が少なく、すべての用量で sepiapterin $T_{1/2}$ を推定することができなかった（PKU-001 試験 PK 報告書、4.2.2.2 項）。BH_4 の曝露量は、sepiapterin の用量増加と共に増加した。BH_4 の $T_{1/2}$ は 3.1～3.9 時間であった。$T_{1/2}$ と用量及び連続投与日数との間に明らかな関連性はなかった。BH_4 の PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）の幾何平均比（Day 7/Day 1）及びその 90%信頼区間（CI）を算出することにより、BH_4 の蓄積を評価した。比はおおむね 1 あたりであり、蓄積はわずかであることが示された（PKU-001 試験 PK 報告書、4.2.1.2 項）。

Figure 3. 1 日及び 7 日間の sepiapterin 投与後の血漿中 sepiapterin（A）及び BH_4（B）濃度（PKU-001 試験）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、PTC923=sepiapterin
注：各群 6 例に sepiapterin を投与した。プラセボ投与を受けた 6 例の血漿中 BH_4 値に経時変化はなかったことから、明確化のためにこれらの被験者のデータを省略した。
出典：PKU-001 試験総括報告書、表 14.3.7.1.2 及び表 14.3.7.2.2 のデータに基づき作図

Table 5. Sepiapterin 7 日間反復投与後の sepiapterin 及び BH_4 の平均（SD）薬物動態パラメータ（PKU-001 試験）

薬物動態パラメータ		Sepiapterin の用量（mg/kg）					
		5（N=6）		20（N=6）		60（N=6）	
		Sepiapterin	BH_4	Sepiapterin	BH_4	Sepiapterin	BH_4
C_{max}（ng/mL）	Day 1	0.6（0.1）[a]	147（34）	1.2（0.8）[b]	496（152）	2.7（1.2）	597（163）
	Day 7	0.6（0.1）[a]	152（27）	1.3（1.0）	516（93）	2.8（0.7）	678（223）
T_{max}（時間）	Day 1	3.0（1.4）[a]	4.0（0）	2.6（1.3）[b]	4.0（0）	3.3（1.0）	4.7（1.6）
	Day 7	3.0（1.4）[a]	4.0（0）	2.7（1.0）	4.0（0）	3.0（1.1）	4.0（0）
$T_{1/2}$（時間）	Day 1	NC	3.9（0.3）	6.1[c]	3.9（0.6）	17.4[c]	3.8（0.6）[b]
	Day 7	NC	3.6（0.2）	NC	3.1（0.2）	3.9[c]	3.4（0.4）
$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）	Day 1	1.0（0.7）a	994（122）	3.9（5.5）[b]	3,030（778）	21.2（6.1）	5,092（1,705）
	Day 7	0.5（0.2）[a]	1,070（159）	4.3（3.5）	3,717（507）	16.0（5.1）	4,865（1,903）

薬物動態パラメータ		Sepiapterin の用量（mg/kg）					
		5（N=6）		20（N=6）		60（N=6）	
		Sepiapterin	BH_4	Sepiapterin	BH_4	Sepiapterin	BH_4
$AUC_{0\text{-inf}}$（h•ng/mL）	Day 1	NC	1,014（127）	NC	3,085（774）	NC	4,668（1,236）[b]
	Day 7	NC	NC	NC	NC	NC	NC

略語：$AUC_{0\text{-inf}}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-last}}$=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、NC=算出せず、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間
[a] n=2
[b] n=5
[c] n=1
出典：PKU-001 試験総括報告書、表 14.3.7.3.2 及び表 14.3.7.4.2

2.2.1.1.3 食事の影響

PKU-001 試験から得た食事の影響に関する結果の詳細を第 2.7.1 部、2.3.1 項に示す。

高脂肪高カロリー食（FDA 2002, EMA 2010）摂食後の sepiapterin（10 mg/kg）投与では、空腹時に比べ、sepiapterin の T_{max} の中央値が 1.00 時間から 2.13 時間にわずかに延びた。食後の sepiapterin 投与での sepiapterin の C_{max} の幾何平均は、空腹時に比べて低下した（それぞれ 0.83 ng/mL 及び 1.3 ng/mL）。C_{max} の幾何平均比（空腹時／食後）は 1.566（90% CI：1.214～2.017）であった。Sepiapterin C_{max} のばらつきは、空腹時と食後で同程度であった［幾何変動係数（CV%）はそれぞれ 39%及び 36%］（PKU-001 試験 PK 報告書、4.1.2.3 項）。

食後の sepiapterin（10 mg/kg）投与により BH_4 の C_{max} の幾何平均は空腹時と比較して約 1.8 倍に上昇し、$AUC_{0\text{-inf}}$ 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（$AUC_{0\text{-last}}$）はそれぞれ 1.7 倍及び 1.8 倍に増加した（PKU-001 試験 PK 報告書、4.1.1.2 項）。C_{max} の幾何平均比（空腹時／食後）は 0.552（90% CI：0.451～0.676）であった。$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均比（空腹時／食後）は、それぞれ 0.578（90% CI：0.471～0.709）及び 0.557（90% CI：0.461～0.674）であった。

BH_4 の C_{max} のばらつきは、空腹時に比べ、食後でわずかに減少した（幾何 CV%は、食後で 24.6%、空腹時で 33.4%であった）。C_{max} と一致して、AUC パラメータ推定値のばらつきも、空腹時（CV%：32.9%～34.0%）に比べ、食後（CV%：20.6%～20.8%）でやや減少した（PKU-001 試験 PK 報告書、4.1.1.2 項及び表 4-3）。

食後又は空腹時の sepiapterin 投与で、BH_4 の T_{max} 中央値に変化はなかった（T_{max}=4 時間）。平均 T1/2 は食後と空腹時で同程度であった（それぞれ 3.47 時間及び 4.58 時間）（PKU-001 試験 PK 報告書、表 4-3）。

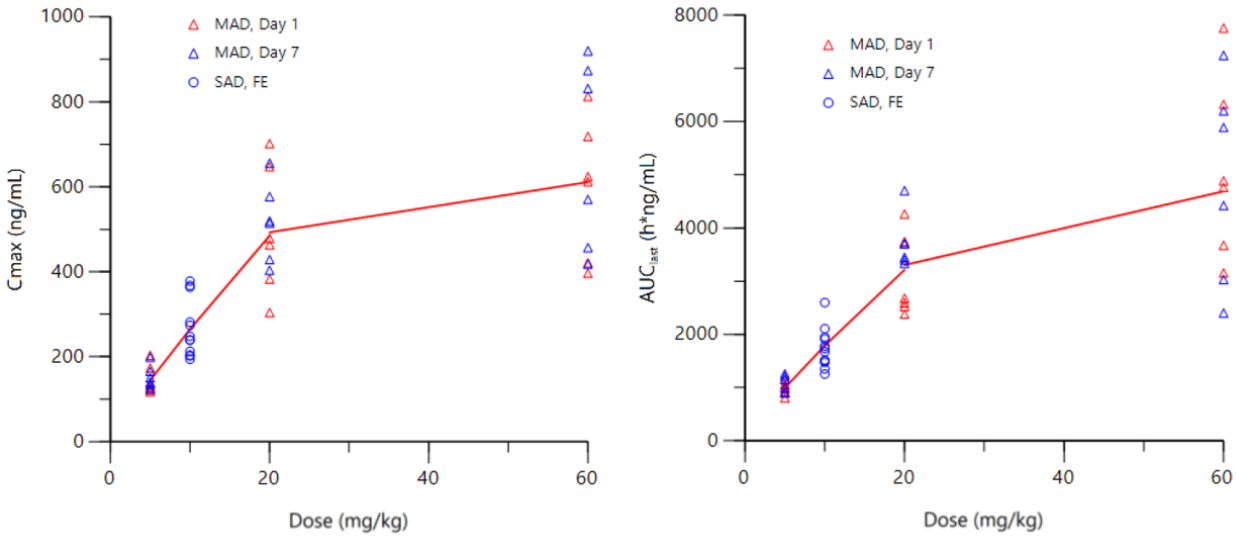
2.2.1.1.4 用量比例性

空腹時 sepiapterin 単回投与では、ほとんどの被験者で定量可能な血漿中 sepiapterin サンプルが 4 つ以下で、全用量範囲で AUC パラメータを求めることができなかった。空腹時 sepiapterin 単回投与（2.5～80 mg/kg）後の血漿中 sepiapterin の C_{max} 上昇は用量比例性を下回り、自然対数変換データ（傾き=1 が用量比例性を示す）では傾きが 0.39（90% CI：0.28～0.50）であった（PKU-001 試験 PK 報告書、4.1.2.3 項）。

対数変換した PK パラメータを用いて、空腹時単回投与後の sepiapterin に伴う BH_4 増加を評価した。5～80 mg/kg の用量範囲で、BH_4 の C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ 値の上昇はいずれも用量比例性を大きく下回った。傾きは 0.39～0.41 であった（2.5～80 mg/kg）（PKU-001 試験 PK 報告書、4.1.1.3 項）。

反復投与後に BH_4 の蓄積はなかった。食後（高脂肪食）の単回及び反復 sepiapterin 投与で得たプールデータに基づき、用量線形性を探索的に検討した。対数変換した PK パラメータを用いたパワーモデルに従って、5～20 mg/kg 及び 20～60 mg/kg の用量について解析した（Figure 4）。回帰パラメータを Table 6 に要約する。

Figure 4. 健康被験者における食後条件下での BH_4 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の sepiapterin 用量との相関（PKU-001 試験）



略語：$AUC_{0\text{-last}}$=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、FE=食事の影響、MAD=反復漸増投与、SAD=単回漸増投与
注：赤い実線は平均予測値を示す。
解析には食後条件下のデータを使用した。これには食事の影響コホートで 10 mg/kg の単回投与を受けた 12 例、並びに 5、20 及び 60 mg/kg/日の 7 日間反復投与を受けた各コホート 6 例のデータが含まれる。
出典：報告書 PTC923-2023-042、図 1

Table 6. 食後条件下で健康被験者に sepiapterin を単回又は反復投与したときの BH_4 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の用量線形性解析の要約（PKU-001 試験）

用量範囲	パラメータ	切片（α）	傾き（β）	β の 90% CI
Sepiapterin 5～20 mg/kg	C_{max}	3.5711	0.8720	0.7218, 1.022
	$AUC_{0\text{-last}}$	5.5424	0.8453	0.7308, 0.9598
Sepiapterin 20～60 mg/kg	C_{max}	5.6139	0.1957	-0.0638, 0.4552
	$AUC_{0\text{-last}}$	7.1472	0.3189	0.04396, 0.5938

略語：$AUC_{0\text{-last}}$=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度
注：解析には食後条件下のデータを使用した。これには食事の影響コホートで 10 mg/kg の単回投与を受けた 12 例、並びに 5、20 及び 60 mg/kg/日の 7 日間反復投与を受けた各コホート 6 例のデータが含まれる。
出典：報告書 PTC923-2023-042、表 1

5～20 mg/kg の用量範囲では、BH_4 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はどちらも用量にほぼ比例して上昇／増加した。対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の傾き（β）はそれぞれ 0.8720 及び 0.8453 であった。β の 90% CI は C_{max} で 1 を含み、$AUC_{0\text{-}last}$ では上限が 1 に非常に近かった（0.9598）。

目標臨床用量である 60 mg/kg を含む 20～60 mg/kg の用量範囲では、BH_4 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の上昇／増加がどちらも用量比例性をはるかに下回った。対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の傾き（β）はそれぞれ 0.1957 及び 0.3189 であった。

2.2.1.1.5 サプロプテリン二塩酸塩単回投与後の sepiapterin 及び BH_4 の薬物動態

サプロプテリン二塩酸塩投与では、いずれの用量でも血漿中に測定可能な濃度の sepiapterin は認められなかった（データ提示せず）（PKU-001 試験 PK 報告書、4.1.2.1 項）。

血漿中 BH_4 はサプロプテリン二塩酸塩（2.5～20 mg/kg）単回投与後 2～4 時間で最高濃度に達した（Table 7、Figure 2）。BH_4 の消失は比較的速やかで、$T_{1/2}$ は 5.33～8.30 時間であった。

Sepiapterin 経口投与後の BH_4 曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は、同じ用量レベル（2.5、7.5 及び 20 mg/kg）のサプロプテリン二塩酸塩投与時の 1.5～3.6 倍であった（Table 8）。

Table 7. サプロプテリン二塩酸塩の空腹時単回投与後の BH_4 の平均（SD）薬物動態パラメータ（PKU-001 試験）

サプロプテリン二塩酸塩の用量	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
2.5 mg/kg, n=3	162.4（44.3）	4.00（4.00, 4.00）	16.0（6.15）	248（NC）[b]	8.30（NC）[b]
7.5 mg/kg, n=3	355（113）	4.00（4.00, 4.28）	45.7（13.7）	363（NC）[b]	6.20（NC）[b]
20 mg/kg, n=3	612（123）	2.00（1.00, 4.00）	83.5（30.1）	644（126）	5.33（0.321）

略語：$AUC_{0\text{-}24h}$=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、平均=算術平均値、NC=算出せず、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間
[a] T_{max} は中央値（最小値、最大値）として報告している。
[b] n=1
出典：PKU-001 試験総括報告書、表 14.3.7.4.1

Table 8. 同じ用量レベルでのサプロプテリン二塩酸塩又は sepiapterin 経口投与後の BH_4 曝露量の比較（PKU-001 試験）

BH_4 の PK パラメータ	用量（mg/kg）	Sepiapterin		サプロプテリン二塩酸塩		Sepiapterin／サプロプテリン二塩酸塩	
		n	幾何平均	N	幾何平均	幾何平均比	90% CI
$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	2.5	5	422.45	1	247.50	1.707	NA, NA
	7.5	6	683.81	1	362.80	1.885	NA, NA
	20	4	1,017.46	3	635.65	1.601	1.048, 2.445
$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）	2.5	6	388.63	3	158.65	2.45	1.660, 3.615
	7.5	6	660.74	3	342.81	1.927	1.098, 3.385
	20	6	904.20	3	603.70	1.498	1.075, 2.087
C_{max}（ng/mL）	2.5	6	54.83	3	15.30	3.584	2.098, 6.122
	7.5	6	88.15	3	44.42	1.984	1.165, 3.380
	20	6	134.29	3	80.29	1.673	1.011, 2.767

略語：$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、NA=該当せず、PK=薬物動態
出典：PKU-001PK 報告書、表 4-6

2.2.1.1.6 ベースライン時及びプラセボ投与後の血漿中 sepiapterin 及び BH_4 濃度

本試験の単回投与（パート A）及び反復投与（パート B）のどちらのパートにおいても、すべての群の投与前及びプラセボ投与を受けたすべての健康被験者で血漿中 sepiapterin 濃度は LLOQ（0.47 ng/mL）を下回った。

プラセボ投与を受けたどの被験者でも BH_4 濃度はすべての時点で定量可能であり、BH_4 濃度に明らかな時間依存的傾向や顕著なコホート間差は認められなかった。パート A 及び B で Day 1 に sepiapterin 又はサプロプテリン二塩酸塩投与を受けた健康被験者の投与前の血漿中 BH_4 濃度は同程度であった（PKU-001 試験 PK 報告書、4.1.1.1 項）。健康被験者（プラセボ投与）におけるベースライン（投与前）の平均［標準偏差（SD）］血漿中 BH_4 濃度は 1.87（0.43） ng/mL であり、明らかな性差はなかった（PKU-001 試験 CSR、一覧表 16.2.10.1 及び一覧表 16.2.10.1.1）。

2.2.1.1.7 薬力学の結果

パート B で最高用量 60 mg/kg の sepiapterin 投与を受けた被験者の CSF を用いて探索的な解析を実施した。Day 1 の投与前及び Day 7 の予想される血漿中 BH_4 Tmax 近辺（4 時間±30 分）で sepiapterin、BH_4、BH_2、HVA 及び 5-HIAA を測定した。平均値及び Day 7 のベースライン（Day 1 の投与前）からの平均変化量を Table 9 に示す。

プラセボ投与被験者では、どの代謝物にも顕著な変化がなかった。Day 1 及び Day 7 BH_4 T_{max} における CSF 中に sepiapterin は検出されなかった。Sepiapterin 投与被験者では、CSF 中 BH_4 濃度が 4.37（0.728） ng/mL から 8.47（2.41） ng/mL へと 4.10（2.95） ng/mL 上昇し、BH_2 濃度が 0.51（0.0839） ng/mL から 1.88（0.352） ng/mL へと 1.37（0.372） ng/mL 上昇するという顕著な変化が認められた。

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（SD）にはほとんど影響がなかった［投与前 vs 投与後はそれぞれ 14.6（5.70）vs 13.4（4.42） ng/mL 及び 32.3（12.1）vs 33.7（6.43） ng/mL］。

ベースライン時に 5-HIAA 及び HVA が低値であった 1 例で、sepiapterin 投与後にこれらの代謝物の CSF 中濃度が約 3 倍に上昇したが、投与後の濃度は他の被験者に認められた範囲内であった。本例における Day 1 の投与前の CSF 中 HVA 濃度（10.02 ng/mL）及び 5-HIAA 濃度（3.69 ng/mL）は、他の被験者における濃度（HVA：22.45～44.72 ng/mL、5-HIAA：9.49～19.70 ng/mL）の約 1/3 であった。しかし、Day 7 の本例における HVA 濃度（29.93 ng/mL）及び 5-HIAA 濃度（9.53 ng/mL）は、sepiapterin 投与を受けた他の被験者における濃度範囲（HVA：30.64～43.19 ng/mL、5-HIAA：10.10～21.59 ng/mL）に近く、どちらも Day 7 のプラセボ投与被験者における平均濃度より高かった（PKU-001 試験 CSR、11.5.2 項）。

Table 9. 探索的な脳脊髄液中の分析対象物質濃度及びベースラインからの変化量の平均値（SD）（PKU-001 試験）

分析対象物質（ng/mL）	**Sepiapterin**		**BH_2**		**BH_4**		**HVA**		**5-HIAA**	
投与	**Sepiapterin 60 mg/kg/日**	プラセボ	**Sepiapterin 60 mg/kg/日**	プラセボ	**Sepiapterin 60 mg/kg/日**	プラセボ	**Sepiapterin 60 mg/kg/日**	プラセボ	**Sepiapterin 60 mg/kg/日**	プラセボ
n	**6**	**2**	**6**	**2**	**6**	**2**	**6**	**2**	**6**	**2**
Day 1	BLQ	BLQ	0.51（0.0839）	0.49（0.170）	4.37（0.728）	3.22（0.177）	32.3（12.1）	25.1（3.77）	14.6（5.70）	11.9（3.43）
Day 7	BLQ	BLQ	1.88（0.352）	0.47（0.156）	8.47（2.41）	3.21（0.0778）	33.7（6.43）	24.5（1.48）	13.4（4.42）	9.48（1.58）
変化量	NA	NA	1.37（0.372）	-0.02（0.0141）	4.10（2.95）	-0.01（0.255）	1.38（12.0）	-0.63（2.29）	-1.14（4.58）	-2.44（1.85）

略語：5-HIAA=5-ヒドロキシインドール酢酸、BH_2=7,8-ジヒドロビオプテリン、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、BLQ=定量下限未満、HVA=ホモバニリン酸、NA=該当せず、SD=標準偏差

出典：PKU-001 試験総括報告書、表 15

2.2.1.2 PTC923-MD-005-HV 試験：健康被験者への単回投与で 2 種類の PTC923 製剤の相対的経口バイオアベイラビリティ及び第 3 相試験用製剤に対する食事の影響を評価する第 1 相、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験

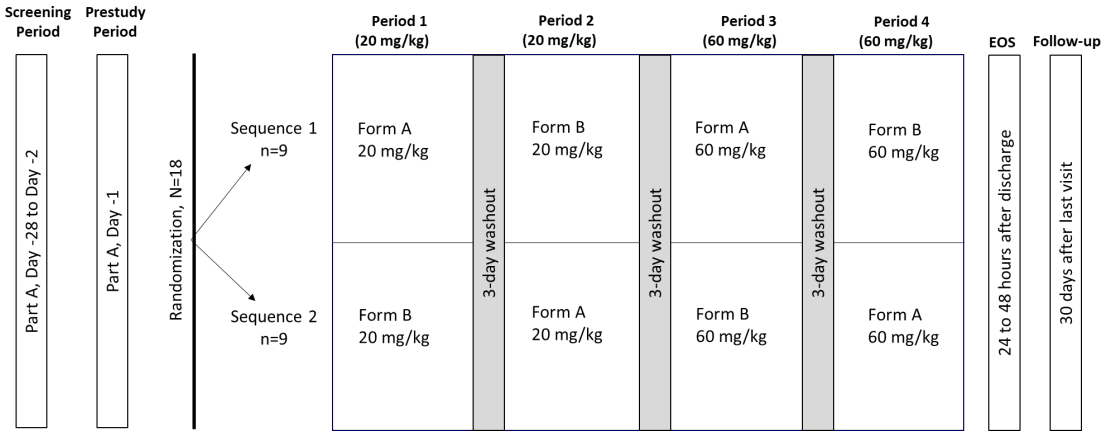
2.2.1.2.1 試験デザイン及び被験者

PTC923-MD-005-HV 試験は、健康成人被験者を対象とする第 1 相、非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー試験であり、第 1/2 相試験用製剤及び第 3 相試験用／市販予定製剤の sepiapterin 2 用量の相対的バイオアベイラビリティ試験（パート A）及び第 3 相試験用製剤の食事の影響試験（パート B）の独立した 2 パートで構成された。被験者は 1 つの試験パート（パート A 又はパート B）のみに参加することができた。

パート A（相対的バイオアベイラビリティ）

- パート A の被験者を 2 通りの投与順序の一方（順序 1 又は順序 2）に無作為に割り付けた。各順序で、一晩（10 時間以上）絶食後、標準的な低脂肪朝食（FDA 2022）摂食後 30 分以内に各 sepiapterin 製剤（製剤 A 及び製剤 B）20 mg/kg 及び 60 mg/kg を投与する（Figure 5）。
  - 製剤 A（第 1/2 相試験用製剤）sepiapterin 20 mg/kg
  - 製剤 A（第 1/2 相試験用製剤）sepiapterin 60 mg/kg
  - 製剤 B（第 3 相試験用製剤）sepiapterin 20 mg/kg
  - 製剤 B（第 3 相試験用製剤）sepiapterin 60 mg/kg
- パート A の Day 1、4、7 及び 10 に、割り付けられた治験薬を低脂肪食摂食後の被験者に単回経口投与した。分析対象物質 BH_4 及び sepiapterin の PK 評価のため、治験薬の投与ごとに、投与前及び投与後 24 時間までの血液サンプルを採取した。各治験薬の投与後に嗜好性評価を実施した。

Figure 5. 試験の概略図、パート A：2 種類の sepiapterin 製剤の相対的バイオアベイラビリティ（PTC923-MD-005-HV 試験）



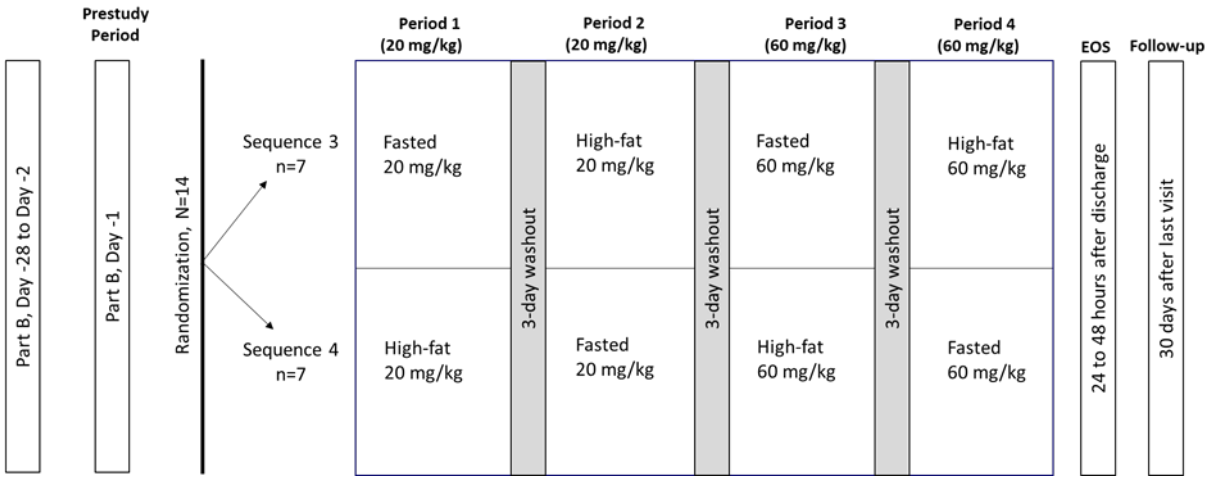
略語：EOS=試験終了、Form=製剤
注：Form A=第 1/2 相試験用製剤、Form B=第 3 相試験用製剤
投与はすべて低脂肪食摂食後に行った。投与間に 3 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

出典：PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、図 1

パート B（食事の影響）

- パート B の被験者を 2 通りの投与順序の一方（順序 3 又は順序 4）に無作為に割り付けた。各順序で、空腹時（一晩 10 時間の絶食後）及び高脂肪食（FDA 2022）摂食後（一晩 10 時間の絶食後、標準的な高脂肪朝食摂食後 30 分以内）に sepiapterin 第 3 相試験用製剤（製剤 B）20 mg/kg 及び 60 mg/kg を投与する（Figure 6）。
  - 空腹時に sepiapterin 20 mg/kg
  - 高脂肪食摂食後に sepiapterin 20 mg/kg
  - 空腹時に sepiapterin 60 mg/kg
  - 高脂肪食摂食後に sepiapterin 60 mg/kg
- パート B の Day 1、4、7 及び 10 に、割り付けられた治験薬を被験者に単回経口投与した。分析対象物質 BH_4 及び sepiapterin の PK 評価のため、治験薬の投与ごとに、投与前及び投与後 24 時間までの血液サンプルを採取した。

Figure 6. 試験デザインの概略図、パート B：Sepiapterin に対する食事の影響（製剤 B のみ）（PTC923-MD-005-HV 試験）



略語：EOS=試験終了
注：投与間に 3 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。
出典：PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、図 2

バリデートされた LC-MS/MS 検出法を用いて sepiapterin 及び BH_4 の血漿中濃度を測定した。

パート A の被験者

18 例がパート A に組み入れられ、試験を完了した。順序 2 に無作為割付けされた 1 例は、第 3 期（sepiapterin の第 3 相試験用製剤 60 mg/kg）で有害事象のため治験薬の投与を完了せず、第 3 期の PK 解析から除外された。

第 1/2 相試験用製剤 60 mg/kg 投与期の相対的バイオアベイラビリティの評価から、治験薬投与／治験手順が試験の許容期間外であった 3 例及び PK 用血漿サンプル採取／治験手順が実施されなかった 1 例の計 4 例が除外された。

パート A の被験者は 18～47 歳で、男性が 8 例、女性が 10 例であった。14 例が白人、2 例がアジア人、1 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例が「その他」の人種であった（PTC923-MD-005-HV 試験 CSR、11.2.1.1 項）。

パート B の被験者

14 例がパート B に組み入れられ、治験薬投与を完了した。14 例全例を PK 解析対象とした。

パート B の被験者は 19～35 歳で、男性が 6 例、女性が 8 例であった。11 例が白人、2 例がアジア人、1 例が「その他」の人種であった（PTC923-MD-005-HV 試験 CSR、11.2.1.2 項）。

2.2.1.2.2 相対的バイオアベイラビリティ

本試験パート A の結果の詳細を第 2.7.1 部、2.2.1.2 項に示す。

第 3 相試験用製剤の第 1/2 相試験用製剤に対する BH_4（ベースライン値で補正なし）の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比（GMR）（%で表示）は、両用量を通じて 80.45%～91.00%であった。血中の主要活性成分 BH_4 の主要 PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）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。2 製剤の主要 PK パラメータの被験者間変動は同程度であった。

2.2.1.2.3 食事の影響

食事の影響に関する結果の詳細を第 2.7.1 部、2.3.2 項に示す。

食後の sepiapterin 投与により、sepiapterin 及びその代謝物 BH_4 の曝露量が増加した。Sepiapterin 及び BH_4 の曝露量はどちらも、脂肪含量が多いほど大きく増加した。食事は特に低用量の 20 mg/kg で sepiapterin 吸収を遅らせ、結果として BH_4 の吸収／変換が遅れた。60 mg/kg では、吸収速度への影響が小さかった。

低脂肪食摂食後に用量範囲 20～60 mg/kg で sepiapterin を投与したとき、BH_4 の曝露量は空腹時と比較して C_{max} で 1.69～1.72 倍、$AUC_{0\text{-}24h}$ で 1.62～1.73 倍になった。高脂肪高カロリー食摂食後に sepiapterin を投与したとき、BH_4 の曝露量は空腹時と比較して C_{max} で 2.21～2.26 倍、$AUC_{0\text{-}24h}$ で 2.51～2.84 倍になった。

2.2.1.2.4 用量線形性

対数変換した PK パラメータを用いる線形混合効果モデルにより、高脂肪高カロリー食摂食後に第 3 相試験用製剤を単回投与したときの健康被験者における BH_4 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の線形性を解析した。回帰式の切片及び傾きを Table 10 に要約する。その結果、BH_4 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は 20～60 mg/kg の用量範囲でどちらも用量比例性をはるかに下回る上昇／増加を示し、傾きはそれぞれ

0.3944 及び 0.4649 であった。これらの結果は、PKU-001 試験において健康被験者に sepiapterin 第 1/2 相試験用製剤を投与したときと同様であった（2.2.1.1.4 項）。

Table 10. 高脂肪高カロリー食摂食後に sepiapterin 第 3 相試験用製剤を単回投与したときの健康被験者における BH_4 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の用量線形性解析の要約（PTC923-MD-005-HV 試験）

用量範囲	パラメータ	切片（α）	傾き（β）	β の 90% CI
Sepiapterin 20～60 mg/kg	C_{max}	4.8302	0.3944	0.2882, 0.5006
	$AUC_{0\text{-last}}$	6.5946	0.4649	0.3856, 0.5443

略語：$AUC_{0\text{-last}}$=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度
注：解析には食後（高脂肪高カロリー食）に投与したパート B（第 3 相試験用製剤の食事の影響試験）のデータを使用した。パート B では 14 例を組み入れ、2 順序のどちらかで 3 日間以上のウォッシュアウト期間をおいた空腹時又は食後の 20 mg/kg 又は 60 mg/kg 4 期クロスオーバー投与を実施した。
出典：報告書 PTC923-2023-042、表 2

2.2.1.3 PTC923-MD-008-HV 試験：健康男性被験者に単回経口投与したときの ^{14}C-PTC923 の吸収、代謝及び排泄を検討する第 1 相試験

2.2.1.3.1 試験デザイン及び被験者

PTC923-MD-008-HV 試験は、健康男性被験者 8 例を対象に、[^{14}C]-sepiapterin 及びその代謝物の吸収、代謝、排泄速度及び排泄経路、マスバランス、並びに PK を評価する第 1 相、単施設、非盲検試験であった。標準化高脂肪食（FDA 2022）摂食後の各被験者に[^{14}C]-sepiapterin 約 100 µCi を含む sepiapterin 4,000 mg を単回経口投与した。

総放射能、並びに sepiapterin 及びその代謝物の PK 評価のため、血液、血漿、尿及び便サンプルを採取した。

- 投与前（投与前 90 分以内）、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、16、24、32、48 時間、及びその後退院まで 24 時間ごとに、全血及び血漿中の総放射能の PK 評価並びに血漿中の [^{14}C]-sepiapterin 代謝物プロファイリングのための血液サンプルを採取した。
- 投与前（-12～0 時間）、Day 1 の 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、及びその後退院まで 24 時間の間隔で尿サンプルを採取した。
- 投与前（-48～0 時間）及びその後退院までのすべての排便で便サンプルを収集した。

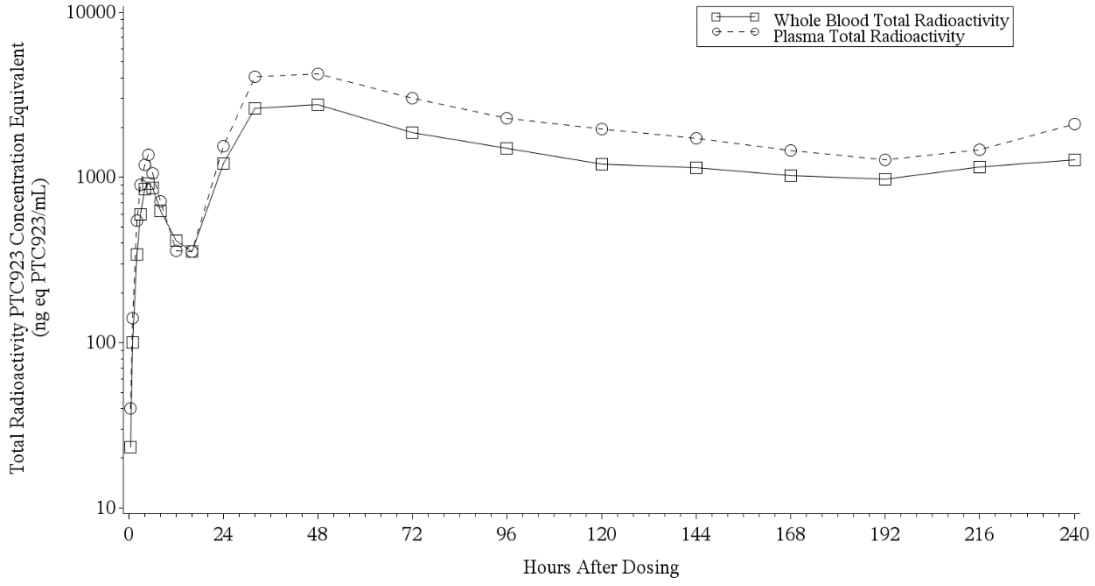
マスバランス試験での回収率が 90%以上になるまで又は連続する 24 時間 2 期間中の排泄物（尿及び便の両方）から回収される放射能が総投与量の 1%以下になるまで、被験者を治験実施施設に留めた。

本試験の 8 例はすべて男性で、ほとんど（75%）が白人であり、平均年齢は 40.9 歳であった（PTC923-MD-008-HV 試験 CSR、11.2 項）。

2.2.1.3.2 総放射能の薬物動態

血液及び血漿中の総放射能は、ほとんどの時点で液体シンチレーション計測法（LSC）の検出限界未満であったが、加速器質量分析（AMS）ではすべての時点で検出可能であった。血液及び血漿中の総放射能濃度は投与後速やかに上昇し、投与後約 6 時間でわずかに低下した後、T_{max} 32 時間で全血中では 2,712 ng equivalent （eq)/mL（範囲：934～5,230 ng eq/mL）、血漿中では 4,246 ng eq/mL（範囲：1,370～8,590 ng eq/mL）の C_{max} まで上昇した（Figure 7、Table 11）。最初の総放射能のピークプロファイルは、sepiapterin 投与後の BH_4 定量のためのバリデートされた高感度高選択性高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法による BH_4 のピークプロファイルと一致した。投与後 24 時間あたりで認められたそれよりはるかに大きい 2 つ目の総放射能のピークは、おそらく sepiapterin や BH_4 とは機能的に無関係と思われる他の生体分子の生合成のために再利用された sepiapterin のピリミジン構造の断片に起因する可能性があった。[^{14}C]-sepiapterin 及び代謝物に由来する総放射能の血液/血漿中濃度比は 0.8271 であった。Sepiapterin 未変化体及び BH_4 は循環中の総放射能の微量成分であった（2.2.1.3.4 項）ため、この血液/血漿中濃度比は主に代謝物全体の分布を反映していた。マスバランス試験での回収率が高かった 2 例では、他の被験者に比べて血液及び血漿中総放射能濃度が低かった。

Figure 7. 加速器質量分析で測定した[^{14}C]-sepiapterin 約 100 μCi を含む sepiapterin 4,000 mg 単回経口投与後の全血中及び血漿中総放射能 sepiapterin 濃度の算術平均値の推移（片対数目盛）（PTC923-MD-008-HV 試験）



略語：eq=equivalent、PTC923=sepiapterin
出典：PTC923-MD-008-HV 試験総括報告書、図 2

Table 11. 加速器質量分析で測定した[^{14}C]-sepiapterin 約 100 μCi を含む sepiapterin 4,000 mg 単回経口投与後の全血中及び血漿中総放射能の薬物動態の要約（PTC923-MD-008-HV 試験）

薬物動態パラメータ	全血中総放射能 （N=8）	血漿中総放射能 （N=8）
$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng eq sepiapterin/mL）	13,730（37.7）	16,250（40.8）
$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng eq sepiapterin/mL）	254,400（82.9）	376,000（86.4）
$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng eq sepiapterin/mL）	454,200（91.3）	569,700（90.7）
C_{max}（ng eq sepiapterin/mL）	2,712（66.3）	4,246（64.5）
T_{max}（時間）	32.005（5.00, 48.06）	32.021（5.01, 48.07）
$AUC_{\%extrap}$（%）	43.02（10.787）	33.90（3.8022）
$AUC_{0\text{-}inf}$ B：P 比	0.8271（0.24637）	NA
$T_{1/2}$（時間）	190.561（86.0906）	135.092（21.4547）

略語：$AUC_{\%extrap}$=外挿された濃度-時間曲線下面積の全体に対する割合、$AUC_{0\text{-}24h}$=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$=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、B：P 比=血液：血漿比、C_{max}=最高濃度、eq=equivalent、NA=該当せず、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間
注：加速器質量分析を用いて総放射能濃度を測定した。
$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} 値は幾何平均［幾何変動係数（%）］で示す。
T_{max} 値は中央値（最小値、最大値）で示す。
$AUC_{\%extrap}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ B：P 比及び $T_{1/2}$ 値は算術平均（標準偏差）で示す。
出典：PTC923-MD-008-HV 試験総括報告書、表 14.2.1.7 及び表 14.2.1.8

2.2.1.3.3 マスバランス

退院前の尿中及び便中の総放射能は、どちらも大半の被験者で LSC の検出限界未満であった。全体として、投与放射能の平均 32.88%（範囲：10.0%～73.9%）が投与後 240 時間までに尿及び便から回収され、尿中回収率は平均 6.705%（範囲：5.23%～8.78%）、便中回収率は平均 26.18%（範囲：3.35%～68.7%）であった。放射能の大部分は投与後 48 時間以内に回収された（Table 12）。血液及び血漿中総放射能濃度が低かった 2 例では、他の被験者に比べてマスバランス試験での回収率が高かった（それぞれ 67.6%及び 73.9%）。

Table 12. [^{14}C]-sepiapterin 約 100 μCi を含む sepiapterin 4,000 mg 単回経口投与後のマスバランスの要約（PTC923-MD-008-HV 試験）

薬物動態パラメータ	尿 （N=8）	便 （N=8）	合計 （N=8）
CumAe（mg eq）	264.7（52.361）	1,033（1,005.1）	1,298（966.73）
Cumfe（%）	6.705（1.3093）	26.18（25.481）	32.88（24.512）
CL_R（L/h）	1.536（1.1669）	NA	NA
0～48 時間の CumAe（mg eq sepiapterin）	238.3（32.500）	873.3（1059.3）	1,112（1,034.0）
0～48 時間の Cumfe（%）	6.036（0.81466）	22.13（26.851）	28.17（26.213）

略語：CL_R=腎クリアランス、CumAe=累積排泄量、Cumfe=累積排泄率、eq=equivalent、NA=該当せず
注：液体シンチレーション計測法を用いて総放射能濃度を測定した。
値は算術平均（標準偏差）で示す。
出典：PTC923-MD-008-HV 試験総括報告書、表 14.2.1.9、表 14.2.1.10 及び表 14.2.1.11

2.2.1.3.4 代謝

投与後 24 時間及び 240 時間までのプール血漿サンプルを使用して代謝物のラジオプロファイリングを実施した（報告書 PTC923-2022-041）。

健康被験者への sepiapterin 4,000 mg 単回経口投与では、投与後 0～240 時間のプール血漿中の放射能収率が 11.3%であったことから、吸収された sepiapterin 及びその代謝物の大部分はサルベージ経路に組み込まれることが示された。0～240 時間プール血漿中の sepiapterin は微量成分であった。7 種類の代謝物が同定されたが、いずれも血漿中総放射能（抽出可能及び抽出不能放射能）の 5%未満であった。

血漿抽出物中の ^{14}C（抽出可能放射能）及びペレット中の ^{14}C（抽出不能放射能）を合わせると、放射能の回収は完全であった（0～240 時間プール血漿で 107.2%であり、カラム回収率が 88.0%と高かった）。このことから、代謝物プロファイル分析で sepiapterin 及びその代謝物、並びにサルベージ経路に組み込まれた代謝物を含む血漿中放射能のほぼすべてが説明されることが示された。

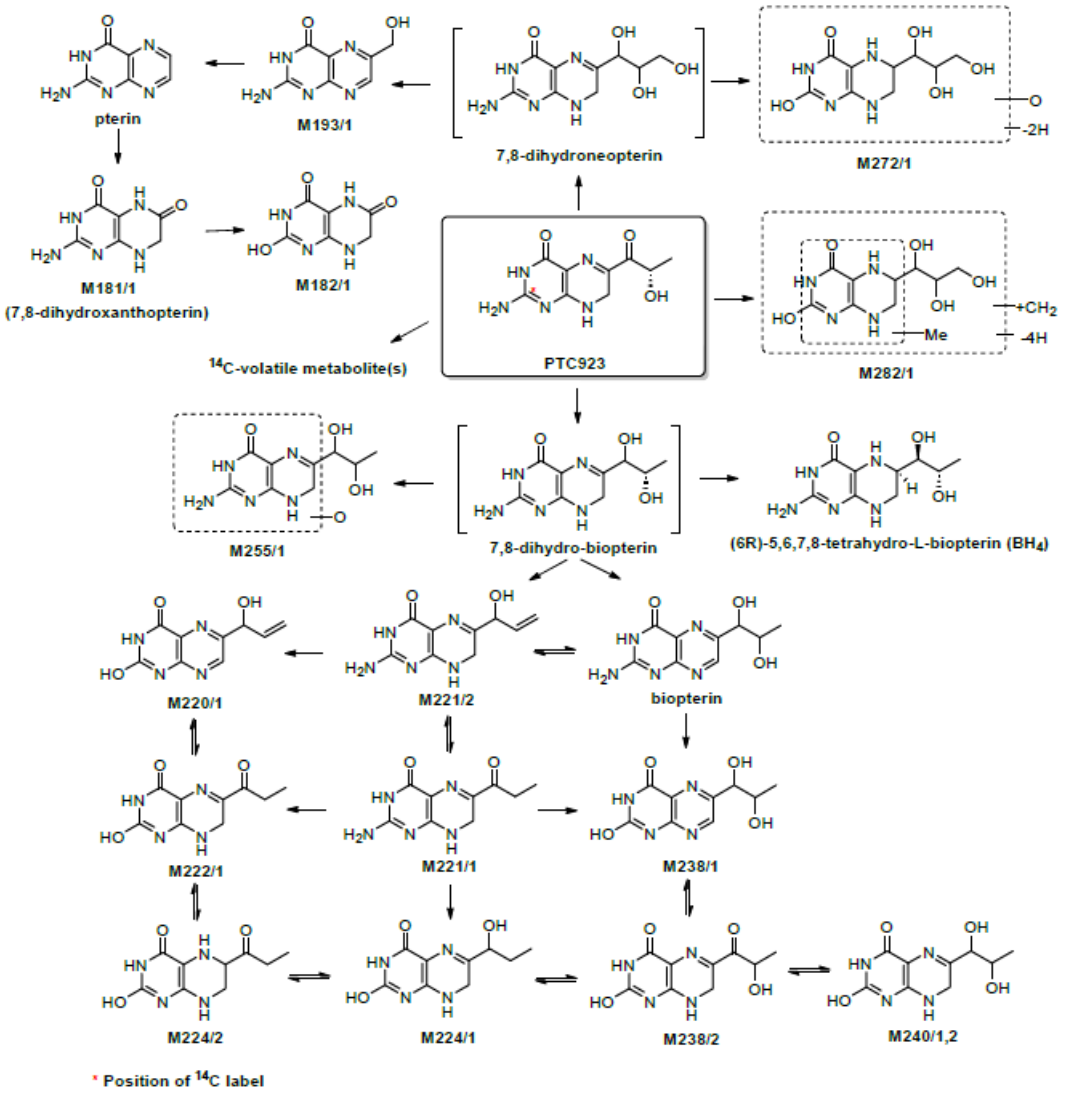
代謝物同定のため、代謝物濃度が高くなるように 0～24 時間プール血漿を調製、処理した。抽出効率は 75.7%であった。0～24 時間プール血漿の分析で 11 種類の代謝物が同定された。0～24 時間プールと 0～240 時間プールの代謝物プロファイルは、互いに質的に類似していた。

0～24 時間プール血漿中の sepiapterin は微量成分であった。最も多く認められた代謝物は M181/1（XH_2）及び BH_4 であり、総放射能（抽出可能+非抽出放射能）のそれぞれ 16.4%及び 9.2%を占めた。その他の代謝物はすべて血漿中総放射能の 7%以下であった。BH_4 のような還元代謝物は本質的に不安定であるため、広範なサンプル処理及びサンプル調製における濃縮中に BH_4 が他のより安定なビオプテリンに変換される可能性が高い。0～24 時間プール血漿中の総放射能は 0～240 時間血漿中 AUC における総放射能の 5%未満であることから、0～24 時間プール血漿中で同定された代謝物はすべて微量であって、単回経口投与後の総血漿中曝露量 AUC（0～240 時間）の 5%未満であることに留意する必要がある。血漿抽出物中の ^{14}C（抽出可能放射能）及びペレット中の ^{14}C（抽出不能放射能）を合わせると、放射能の回収は完全に近かった（0～24 時間プール血漿で 93.8%であり、カラム回収率は 85.1%であった）。

投与後 72 時間までのプール尿サンプル及び投与後 168 時間までのプール便サンプルを使用して代謝物のラジオプロファイリングを実施した（報告書 PTC923-2022-039）。

健康被験者への[^{14}C]-sepiapterin 4,000 mg 単回経口投与後の尿及び便では、未変化体に加え、対応する放射能ピークを持つ 19 種類の代謝物が検出された（Figure 8）。

Figure 8. [^{14}C]-sepiapterin 4,000 mg 単回経口投与後のヒト尿及び便中 sepiapterin の推定される主な代謝経路



略語：PTC923=sepiapterin
出典：報告書 PTC923-2022-039、図 S-1

[^{14}C]-sepiapterin 4,000 mg 単回経口投与後の 0～72 時間の尿サンプルで、投与量の平均 6.55%が回収された。Sepiapterin 未変化体とプテリンが投与量の 0.12%を占めた。最も多い代謝物は M282/1 で投与量の 2.38%を占め、次いで BH_4、XH_2 及びビオプテリンが投与量のそれぞれ 1.22%、1.07%及び 0.96%を占めた。少量の 5 種類の代謝物が暫定的に同定され、投与後 0～72 時間プール尿においてそれらの各代謝物が占める割合は投与量の 0.3%未満であった。

投与後 0～168 時間の便サンプルにおける回収率は平均で投与量の 25.4%であった。Sepiapterin 未変化体は M238/2 及び M224/1 と共溶出し、これらを合わせると投与量の 10.5%を占めた。M221/1 及び M222/1（共溶出）は少量の代謝物で、投与量の 4.65%を占めた。暫定的に同定されたその他の代謝物は微量であり、いずれも投与量の 1.54%未満であった。ヒト腸内細菌叢における嫌気的条件下での[^{14}C]-sepiapterin の in vitro インキュベーションで揮発性代謝物の生成が示された（2.1.5.2

項）。ヒトにおけるマスバランス試験での全体的に低い回収率はこれによって説明できるかもしれない。

2.2.1.3.5 結論

[^{14}C]-sepiapterin 約 100 µCi を含む sepiapterin 4,000 mg 単回経口投与後、血液中及び血漿中総放射能は約 5 時間で最初のピークに達し、その後速やかに低下して約 16 時間で最低濃度に至った後、T_{max} 中央値 32 時間で真の C_{max} に達し、最初のピーク濃度到達後に比べてかなり緩徐に消失した。C_{max} の幾何平均値は全血中で 2,712 ng eq/mL、血漿中で 4,246 ng eq/mL であり、$AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均値は血液中で 254,400 h•ng eq/mL、血漿中で 376,000 h•ng eq/mL であった。血液及び血漿中の総放射能の平均終末相半減期は、それぞれ 190.56 時間及び 135.09 時間であった。

$AUC_{0\text{-inf}}$ の血液：血漿比の平均値は 0.8271 であり、血液中総放射能は血球よりも血漿タンパクに多く結合することが示された。

全体として、投与放射能の平均 32.88%（範囲：10.0%～73.9%）が投与後 240 時間までに尿及び便から回収され、尿中回収率は平均 6.705%（範囲：5.23%～8.78%）、便中回収率は平均 26.18%（範囲：3.35%～68.7%）であった。放射能の大部分は投与後 48 時間以内に回収された。腎クリアランス（CL_R）の平均値は 1.536 L/h であった。

血液／血漿中曝露量及び総放射能排泄量には大きなばらつきが認められた。マスバランス試験での回収率が高かった被験者では、他の被験者に比べて血液及び血漿中総放射能濃度が低かった。

ヒトでは、sepiapterin は広範に代謝された。主要な代謝経路には、水素化／還元、脱水素、酸化的脱アミノ化、脱水、酸化、メチル化、C-C 結合側鎖切断が単独又は複合的に関与していた。単回経口投与後に 0～24 時間プール血漿中で同定された代謝物はすべて微量であり、総血漿中曝露量 AUC（抽出可能+抽出不能放射能）の 5%未満であった。

Sepiapterin 未変化体は尿中の微量成分であり、便中で目立つ放射性成分の 1 つであった。尿中で最も多い代謝物は M282/1 であり、投与量の 2.38%を占めた。便中で最も目立つ代謝物は M224/1 及び M238/2 であり、共溶出する sepiapterin と共に投与量の 10.5%を占めた。

ヒト被験者を対象にしたマスバランス試験における[^{14}C]-sepiapterin 由来放射能の低い回収率は、サルに sepiapterin を経口投与したときの所見［PTC923-2022-033 試験（第 2.6.4 部、6.2 項）］と一致しており、in vitro のヒト腸内細菌叢で認められたように、揮発性代謝物の生成を示す可能性がある（2.1.5.2、2.1.5.1 項）。これはピリミジン環の開環とそれに続くグアニジン部分の喪失による可能性がある。内因性物質と同様に、sepiapterin 及びその代謝物は他の生体分子の生合成にも関与する可能性がある。

2.2.1.4 PTC923-TQT-102-HV 試験：健康成人を対象に sepiapterin の安全性、忍容性、薬物動態及び濃度-QTc 短縮／延長作用を評価する無作為化、プラセボ対照試験

2.2.1.4.1 試験デザイン及び被験者

PTC923-TQT-102-HV 試験は、高脂肪高カロリー食摂食後の健康被験者に sepiapterin（60 mg/kg 及び 120 mg/kg）を投与し、BH_4 曝露量と Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT（QTcF）との関係を評価する単施設、プラセボ及び陽性対照、部分盲検、濃度-QTc 試験であった。

各 4 回の単回投与（高脂肪高カロリー食摂食後に sepiapterin 60 mg/kg 及び 120 mg/kg、モキシフロキサシン 400 mg 並びにプラセボを投与）からなる 12 通りの投与順序のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。投与間に 4 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。各被験者はそれぞれの投与順序に従って各投与を受けた。アッセイ感度評価のための陽性対照としてモキシフロキサシンを使用した。被験者に対し、割り付けた投与順序及びモキシフロキサシン以外の投与を盲検化した。治験責任医師に対し、各被験者に割り付けた試験介入を盲検化した。盲検下で中央判定の心電図（ECG）データを取得した。

各期間で Day 1 の初回投与前 75 分から約 33 時間の連続 ECG 記録（ホルター心電図）を取得した。各期間の Day 1 に投与前 3 時点（-75、-60 及び-45 分）並びに投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24 及び 32 時間の計 15 時点で 12 誘導 ECG を 3 回ずつ記録した。各期間において、投与前（-75、-60 及び-45 分）並びに投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24 及び 32 時間に PK 解析用の血液を採取した。

バリデートされた LC-MS/MS 生体試料中濃度分析法を使用して、sepiapterin、BH_4 及びモキシフロキサシンの濃度を測定した。

32 例をいずれかの投与順序に無作為に割り付け、それぞれの投与順序に従って投与を実施した。1 例はプラセボ投与のみを受けた（他の 3 投与を受けなかった）。本例は「同意撤回」により本試験を中止した。計 31 例（96.9%）が本試験を完了した。平均年齢は 38.4 歳（範囲：24～54 歳）、性別に偏りはなく、多くは白人（71.9%）及び非ヒスパニック／ラテン系（71.9%）であった。

事前に規定した許容時間外の試料処理という試料処理上の逸脱のため、sepiapterin 及び BH_4 の濃度データの一部を事前に予定した PK 解析対象集団を用いる解析から除外した（sepiapterin N=28、BH_4 N=26）。最大の PK 解析対象集団を用いる sepiapterin 及び BH_4（ベースライン値で補正なし）の PK についての事後感度分析にはこれらのデータを含めた（sepiapterin N=31、BH_4 N=31）。得られた PK パラメータは同程度であり、事後感度分析の結果を提示する。

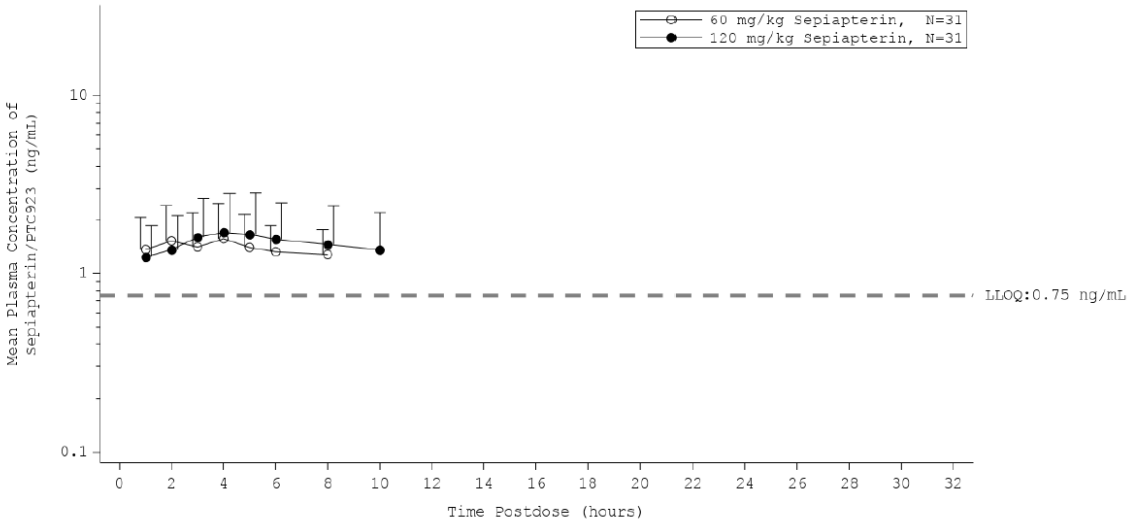
2.2.1.4.2 Sepiapterin、BH_4 及びモキシフロキサシンの薬物動態

Sepiapterin

Sepiapterin 投与前の血漿中 sepiapterin 濃度は、定量下限未満（BLQ）であった。血漿中 sepiapterin 濃度は一般に sepiapterin 経口投与後 1 時間で測定可能になり、投与後約 4 時間（T_{max}）で最高濃度

に達した（Figure 9 及び Table 13）。Sepiapterin は C_{max} 到達後、速やかに消失し、濃度は投与後 12 時間までに概ね BLQ まで低下した。

Figure 9. Sepiapterin 60 mg/kg 及び 120 mg/kg 単回経口投与後の平均（+SD）血漿中 sepiapterin 濃度の推移（片対数目盛）（PTC923-TQT-102-HV 試験）



略語：LLOQ=定量下限未満、SD=標準偏差
出典：PTC923-TQT-102-HV 試験総括報告書、図 14.2.1.4

Table 13. 血漿中 sepiapterin 薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）の要約（PTC923-TQT-102-HV 試験）

薬物動態パラメータ	**Sepiapterin 60 mg/kg (N=31)**	**Sepiapterin 120 mg/kg (N=31)**
C_{max}（ng/mL）	1.74 (43.2)	1.98 (51.8)
T_{max}（時間）	4.0 (0.0, 10.0)	5.0 (1.0, 10.13)
$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）	7.78 (84.9)[a]	11.9 (77.3)
$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	8.83 (73.1)	14.3 (80.1)
$T_{1/2}$（時間）	2.93 (-)[b]	8.72 (-)[b]

略語：$AUC_{0\text{-}24h}$=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$=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、C_{max}=最高濃度、CV=変動係数、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間
[a] n=30
[b] n=1
注：T_{max}については中央値（最小値，最大値）を示す。
出典：PTC923-TQT-102-HV 試験総括報告書、表 14.2.2.3

BH_4

ほとんどの被験者で投与前に内因性 BH_4 が測定可能であった（約 2 ng/mL）（Table 14）。

Table 14. 投与前の血漿中 BH_4 濃度の平均値（SD）の要約（PTC923-TQT-102-HV 試験）

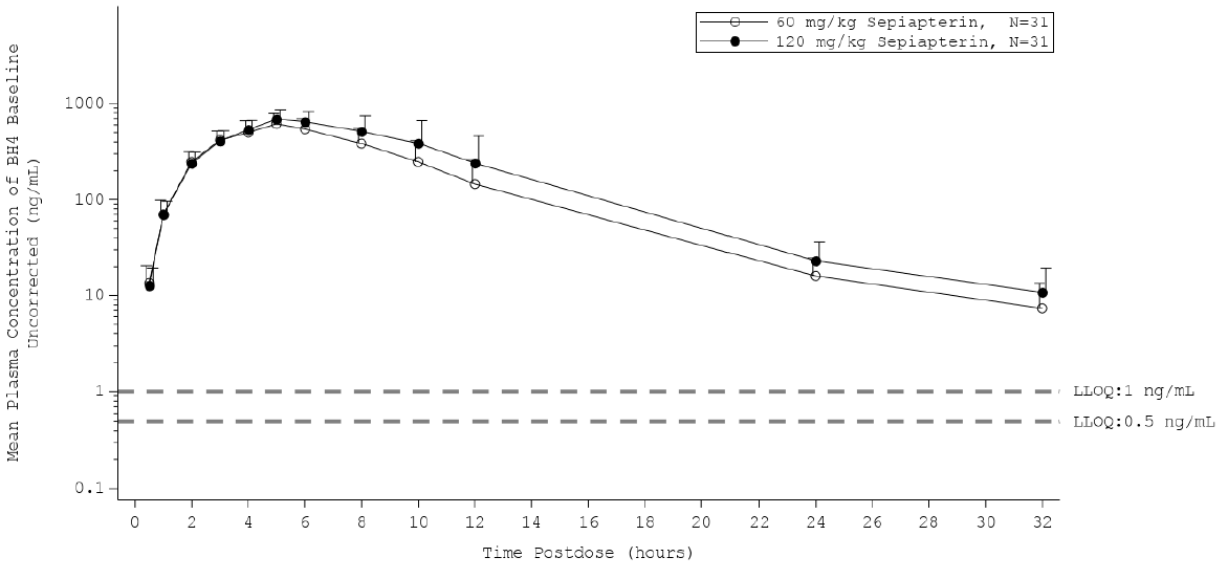
投与前時点	**Sepiapterin 60 mg/kg (N=31)**	**Sepiapterin 120 mg/kg (N=31)**
-1.25 時間	2.09 (0.593)	2.16 (0.444)
-1 時間	2.08 (0.462)	2.07 (0.566)
-0.75 時間	2.21 (0.482)	2.05 (0.464)

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、SD=標準偏差
出典：PTC923-TQT-102-HV 試験総括報告書、表 14.2.1.3

経口投与された sepiapterin は速やかに吸収されて広範に BH_4 に変換され、血漿中 BH_4 は投与後約 5 時間で最高濃度に達した（Figure 10 及び Table 15）。その後、BH_4 濃度は着実に低下し、投与後 32 時間までに平均値が 10 ng/mL を下回った。

ベースライン値で補正した BH_4 とベースライン値で補正しない BH_4 を比較したところ、薬物動態パラメータに有意な差はなかった（PTC923-TQT-102-HV 試験 CSR、11.2.2.2 項）。

Figure 10. Sepiapterin 60 mg/kg 及び 120 mg/kg 単回経口投与後の BH_4（ベースライン値で補正なし）の平均（+SD）血漿中濃度-時間の推移（片対数目盛）（PTC923-TQT-102-HV 試験）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、LLOQ=定量下限未満、SD=標準偏差
出典：PTC923-TQT-102-HV 試験総括報告書、図 14.2.1.4

Table 15. BH_4（ベースライン値で補正なし）の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）の要約（PTC923-TQT-102-HV 試験）

薬物動態パラメータ	Sepiapterin 60 mg/kg (N=31)	Sepiapterin 120 mg/kg (N=31)
C_{max}（ng/mL）	640 (25.8)	738 (22.1)
T_{max}（時間）	5.00 (4.0, 8.0)	5.00 (4.0, 10.13)
$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）	5,008 (26.7)	6,388 (28.4)
$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	4,909 (26.9)	6,246 (28.7)
$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	5,070 (26.3)	6,556 (27.5)[a]
$T_{1/2}$（時間）	4.31 (23.2)	4.17 (22.3)[a]

略語：$AUC_{0\text{-}24h}$=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、CV=変動係数、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間
[a] n=30
注：T_{max}については中央値（最小値, 最大値）を示す。
出典：PTC923-TQT-102-HV 試験総括報告書、表 14.2.2.3

モキシフロキサシン

モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与後の血漿中モキシフロキサシン濃度は、初回試料採取時点（0.5 時間）で測定可能であった（PTC923-TQT-102-HV 試験 CSR、表 14.2.1.2）。血漿中モキシフロキサシンは投与後 3 時間（T_{max}）で最高濃度（C_{max} 幾何平均値 1,585 ng/mL）に達し、その後は

単相性低下を示した（PTC923-TQT-102-HV 試験 CSR、表 14.2.2.2 及び図 14.2.2.2）。モキシフロキサシンの $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 19,993 h•ng/mL 及び 22,566 h•ng/mL であった。モキシフロキサシンの終末相 $T_{1/2}$ は 10.2 時間と推定された。

2.2.1.4.3 濃度-QTc 解析

解析により、sepiapterin 60 mg/kg 及び 120 mg/kg 投与は、心拍数に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。RR 及び QTcF の関係から、Fridericia 法は本解析にとって適切な QT 間隔の補正方法であることが確認された。線形回帰直線と局所的推定散布図スムージング（LOESS）回帰直線の比較により、Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）と分析対象物質（ベースライン値で補正した BH_4 及び sepiapterin）濃度の線形関係が確認された（PTC923-TQT-102-HV 試験 CSR、11.3.3.2 項）。ヒステリシス解析から、ΔQTcF と分析対象物質濃度との関係に対する時間の影響はないことが確認された（PTC923-TQT-102-HV 試験 CSR、11.3.3.3 項）。したがって、濃度-QTcF 解析は、QT 延長の評価に適切である。

濃度-QTc 解析におけるモキシフロキサシンの線形モデルにより、本試験の感度が示された。最高モキシフロキサシン濃度が幾何平均値（1,584.70 ng/mL）で、推定される QTcF のプラセボ値で補正したベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）が 10.01 msec の場合、その両側 90% CI（8.35～11.67）の下限は 5 msec 超であることから、アッセイ感度が示された（PTC923-TQT-102-HV 試験 CSR、11.3.3.4 項）。

循環中の主要分析対象物質（ベースライン値で補正した BH_4）に限った濃度-QTc 主要解析では、濃度-QTc 関係から推定されるベースライン値で補正した血漿中 BH_4 濃度の傾きは-0.0028 msec/(ng/mL)（90% CI：-0.00518～-0.00052）と緩やかで有意（p=0.0449）であったが、投与効果特異的切片-0.046 msec は統計学的に有意でなかった。Sepiapterin 60 mg/kg 群及び 120 mg/kg 群のベースライン値で補正した BH_4 の幾何平均 C_{max}（それぞれ 631.08 ng/mL 及び 732.38 ng/mL）における ΔΔQTcF は、それぞれ-1.84 msec（90% CI：-2.98～-0.70）及び-2.13 msec（90% CI：-3.47～-0.79）と推定された（Table 16）。濃度-QTc 解析によると、観測された約 1,088 ng/mL までのベースライン値で補正した血漿中 BH_4 濃度範囲にわたり、ΔΔQTcF が 10 msec 超となる影響は除外可能である（Figure 11）。

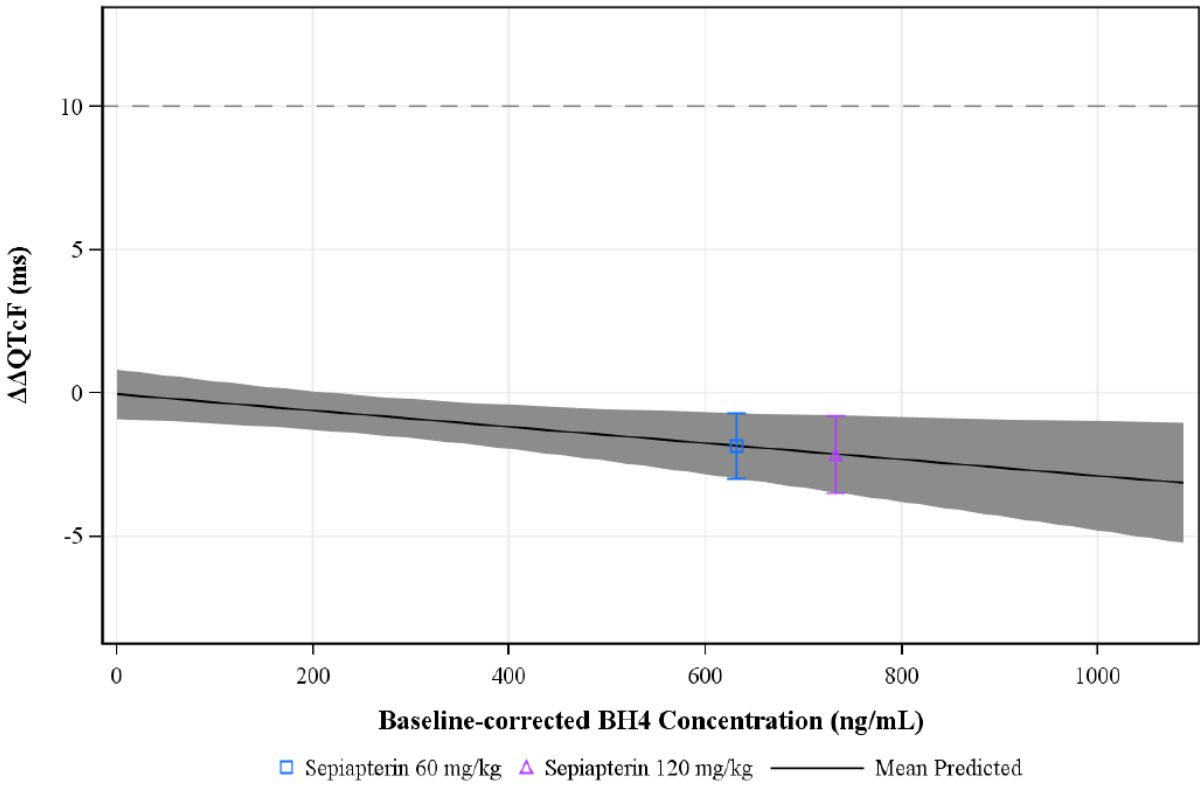
Table 16. ベースライン値で補正した BH_4 の幾何平均最高濃度における Δ Δ QTcF の推定値（濃度-QT 解析対象集団）

投与	ベースライン値で補正した BH_4 の幾何平均 C_{max}（ng/mL）	ΔΔQTcF 推定値（msec）（90% CI）
Sepiapterin 60 mg/kg	631.08	-1.84 (-2.98, -0.70)
Sepiapterin 120 mg/kg	732.38	-2.13 (-3.47, -0.79)
Sepiapterin 60 mg/kg[a]	632.00	-1.85 (-2.99, -0.70)
Sepiapterin 120 mg/kg[a]	728.00	-2.11 (-3.44, -0.79)

略語：ΔQTcF=Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔のベースラインからの変化量、ΔΔQTcF=Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔のプラセボ値で補正したベースラインからの変化量、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CI=信頼区間、C_{max}=最高濃度、PK=薬物動態、QTc=心拍数で補正した QT 間隔、QTcF=Fridercia 法を用いて補正した QT 間隔
[a] PK 報告書にあるが、PK/QTc 解析対象集団に基づかない幾何平均 C_{max}、632 ng/mL 及び 728 ng/mL についても追加的に推定値を得た。

注：ΔQTcF を従属変数とし、時間を一致させてベースライン値で補正した血漿中 BH_4 濃度を説明変数とし、中心化ベースライン QTcF を追加共変量とし、投与（実薬=1 又はプラセボ=0）及び時間を固定効果とし、被験者ごとのランダム切片及びランダム傾きを用いる線形混合効果モデルに基づく。
出典：PTC923-TQT-102-HV 試験総括報告書、表 14.3.6.13.1

Figure 11. ベースライン値で補正した BH_4 の幾何平均最高濃度における Δ ΔQTcF のモデル推定値（濃度-QT 解析対象集団）



略語：ΔΔQTcF=Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔のプラセボ値で補正したベースラインからの変化量、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CI=信頼区間、C_{max}=最高濃度
注：黒い実線及び灰色の領域は、それぞれモデルから推定される平均 ΔΔQTcF 及びその 90% CI を示す。次式を用いて算出した：ΔΔQTcF（msec）=-0.046（msec）-0.0028［msec/(ng/mL)］×ベースライン値で補正した血漿中 BH_4 濃度（ng/mL）。
灰色でないひげは、ベースライン値で補正した BH_4 の幾何平均 C_{max} におけるプロットポイントを使って推定される平均（90% CI）ΔΔQTcF を示す。灰色の破線は、閾値 10 msec を示す。
出典：PTC923-TQT-102-HV 試験総括報告書、表 14.3.6.12.1

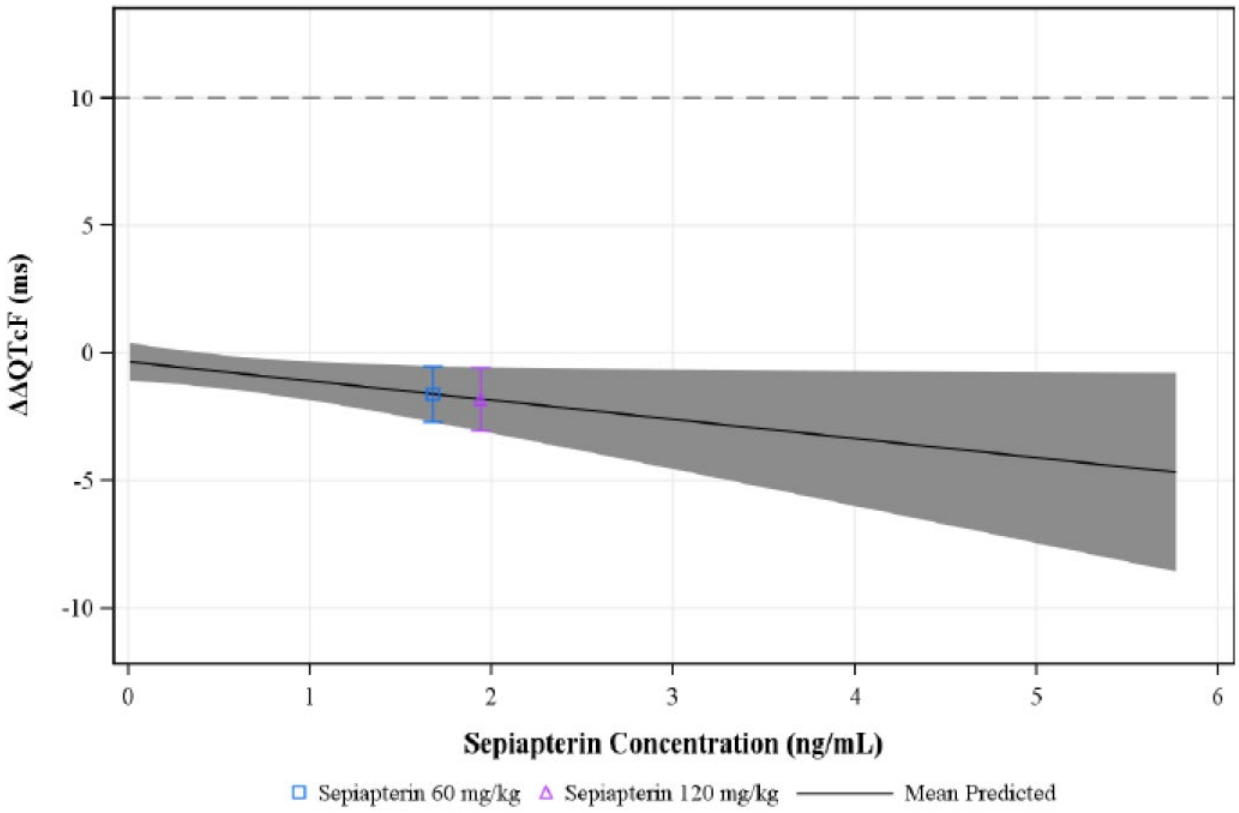
Sepiapterin の濃度-QTc 解析では、濃度-QTc 関係から推定される血漿中 sepiapterin 濃度の傾きは負の傾き[-0.75 msec/(ng/mL)]（90% CI：-1.473～-0.029）で、有意であり（p=0.0876）、投与効果特異的切片-0.34 msec は統計学的に有意でなかった（PTC923-TQT-102-HV 試験 CSR、表 14.3.6.12.2.2）。Sepiapterin 60 mg/kg 群及び 120 mg/kg 群の sepiapterin の幾何平均 C_{max}（それぞれ 1.67 ng/mL 及び 1.94 ng/mL）における ΔΔQTcF は、それぞれ-1.60 msec（90% CI：-2.70～-0.51）及び-1.80 msec（90% CI：-3.05～-0.55）と推定された（Table 17）。濃度-QTc 解析によると、観測された約 5.77 ng/mL までの血漿中 sepiapterin 濃度範囲にわたり、ΔΔQTcF が 10 msec 超となる影響は除外可能である（Figure 12）。

Table 17. Sepiapterin の幾何平均最高濃度における Δ Δ QTcF の推定値（濃度-QTc 解析対象集団）

投与	Sepiapterin の幾何平均 C_{max}（ng/mL）	ΔΔQTcF 推定値（msec）（90% CI）
Sepiapterin 60 mg/kg	1.67	-1.60 (-2.70, -0.51)
Sepiapterin 120 mg/kg	1.94	-1.80 (-3.05, -0.55)
Sepiapterin 60 mg/kg[a]	1.71	-1.63 (-2.74, -0.51)
Sepiapterin 120 mg/kg[a]	2.08	-1.91 (-3.25, -0.56)

略語：ΔQTcF=Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔のベースラインからの変化量、ΔΔQTcF=Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔のプラセボ値で補正したベースラインからの変化量、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CI=信頼区間、C_{max}=最高濃度、PK=薬物動態、QTc=心拍数で補正した QT 間隔、QTcF=Fridercia 法を用いて補正した QT 間隔
[a] PK 報告書にあるが、PK/QTc 解析対象集団に基づかない幾何平均 C_{max}、1.71 ng/mL 及び 2.08 ng/mL についても追加的に推定値を得た。
注：ΔQTcF を従属変数とし、時間を一致させた血漿中 sepiapterin 濃度を説明変数とし、中心化ベースライン QTcF を追加共変量とし、投与（実薬=1 又はプラセボ=0）及び時間を固定効果とし、被験者ごとのランダム切片及びランダム傾きを用いる線形混合効果モデルに基づく。
出典：PTC923-TQT-102-HV 試験総括報告書、表 14.3.6.13.2

Figure 12. Sepiapterin の幾何平均最高濃度における Δ Δ QTcF のモデル推定値（濃度-QTc 解析対象集団）



略語：ΔΔQTcF=Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔のプラセボ値で補正したベースラインからの変化量、CI=信頼区間、C_{max}=最高濃度、QTc=心拍数で補正した QT 間隔
注：黒い実線及び灰色の領域は、それぞれモデルから推定される平均 ΔΔQTcF 及びその 90% CI を示す。次式を用いて算出した：ΔΔQTcF（msec）=-0.34（msec）-0.75［msec/(ng/mL)］×血漿中 sepiapterin 濃度（ng/mL）。
灰色でないひげは、sepiapterin の幾何平均 C_{max} におけるプロットポイントを使って推定される平均（90% CI）ΔΔQTcF を示す。灰色の破線は、閾値 10 msec を示す。
出典：PTC923-TQT-102-HV 試験総括報告書、表 14.3.6.12.2

2.2.1.4.4 結論

これらのデータから、TQT 試験は陰性である。治験薬（sepiapterin 及びその代謝物 BH_4）による 10 msec 超の QTc 延長誘発はないという結果になった（観測された薬剤／主要代謝物の幾何平均最高濃度における濃度-QTc 解析から得られる ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限は 10 msec 未満）。

2.2.2 薬物相互作用試験

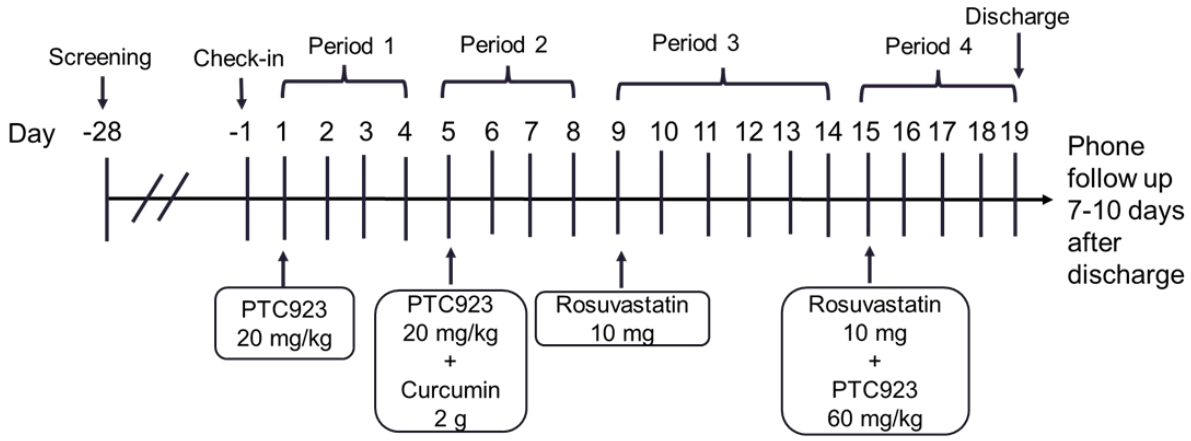
2.2.2.1 PTC923-DDI-101-HV 試験：健康被験者を対象に BCRP に対する PTC923 の潜在的影響を評価する第 1 相試験

2.2.2.1.1 試験デザイン及び被験者

PTC923-DDI-101-HV 試験は、sepiapterin 及び代謝物 BH_4 の PK に BCRP 阻害剤クルクミンが及ぼす影響及び BCRP 基質ロスバスタチンの PK に sepiapterin が及ぼす影響を検討する非盲検、単回投与、固定順序、4 期クロスオーバー試験であった。

試験デザインを Figure 13 に要約する。

Figure 13. 試験の概略図（PTC923-DDI-101-HV 試験）



略語：PTC923=sepiapterin
出典：PTC923-DDI-101-HV 試験総括報告書、図 1

第 1 期及び第 2 期では、BCRP 阻害剤であるクルクミンが sepiapterin 及び BH_4 の PK に及ぼす影響への感度を高めるため、より低い sepiapterin 用量 20 mg/kg を選択した。

第 4 期では、BCRP 基質であるロスバスタチンの PK に及ぼす sepiapterin の影響を検討するため、成人における最大推奨用量である 60 mg/kg を選択した。

第 1 期（Day 1～Day 4）：

一晩絶食後の Day 1 に、高脂肪高カロリー食開始から 30 分以内の被験者に sepiapterin 20 mg/kg を単回経口投与した。被験者は、その後 4 日間のウォッシュアウト期間に移行した。投与後 0（投与前）、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、32 及び 36 時間に、sepiapterin 及び BH_4 の生体試料中濃度分析用の血液サンプルを採取した。

第 2 期（Day 5～Day 8）：

一晩絶食後の Day 5 に、高脂肪高カロリー食開始から 30 分以内の被験者にクルクミン 2 g を sepiapterin 20 mg/kg と同時に単回経口投与した。被験者は、その後 4 日間のウォッシュアウト期間に移行した。投与後 0（投与前）、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、32 及び 36 時間に、sepiapterin 及び BH_4 の生体試料中濃度分析用の血液サンプルを採取した。

第 3 期（Day 9～Day 14）：

一晩絶食後の Day 9 に、高脂肪高カロリー食開始から 30 分以内の被験者にロスバスタチン 10 mg を単回経口投与した。被験者は、その後 6 日間のウォッシュアウト期間に移行した。投与後 0（投与前）、0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48、72 及び 96 時間に、ロスバスタチンの生体試料中濃度分析用の血液サンプルを採取した。

第 4 期（Day 15～Day 19）：

一晩絶食後の Day 15 に、高脂肪高カロリー食開始から 30 分以内の被験者にロスバスタチン 10 mg を sepiapterin 60 mg/kg と同時に単回経口投与した。投与後 0（投与前）、0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48、72 及び 96 時間に、ロスバスタチンの生体試料中濃度分析用の血液サンプルを採取した。

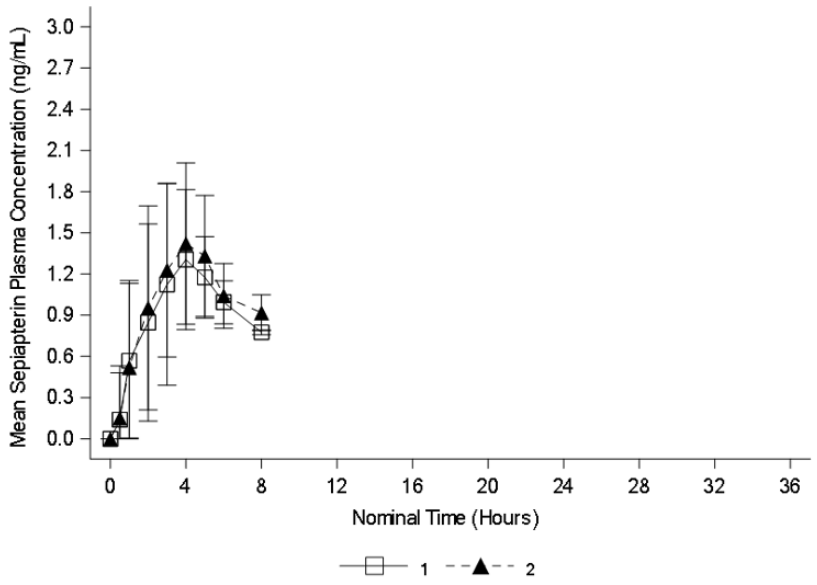
バリデートされた LC-MS/MS 検出法を用いて sepiapterin、BH_4 及びロスバスタチンの血漿中濃度を測定した。

本試験に 30 例を組み入れた。1 例が静脈アクセス不良のため治験薬の投与を受けず、29 例が 4 投与期間すべてを完了し、PK 解析対象集団に含まれた。被験者の大半が男性（58.6%）で、白人（48.3%）又は黒人若しくはアフリカ系アメリカ人（41.4%）であった。治験実施計画書に従い、アジア人は被験者集団全体の 1/3 未満であった（アジア人 3.4%、白人とアジア人の混血 3.4%）（PTC923-DDI-101-HV 試験 CSR、10.4 項）。PK 解析対象集団 29 例中 25 例で BCRP の遺伝子型が C421.CC、4 例で C421.CA であった。計 26 例（BCRP 遺伝子型 C421.CC が 22 例、C421.CA が 4 例）で薬物相互作用を評価した（本試験の拘束期間中に治験実施計画書の除外基準であったハーブ飲料及び薬物を所持していたことを理由に 3 例を除外した）。

2.2.2.1.2 Sepiapterin と BCRP 阻害薬（クルクミン）の同時投与

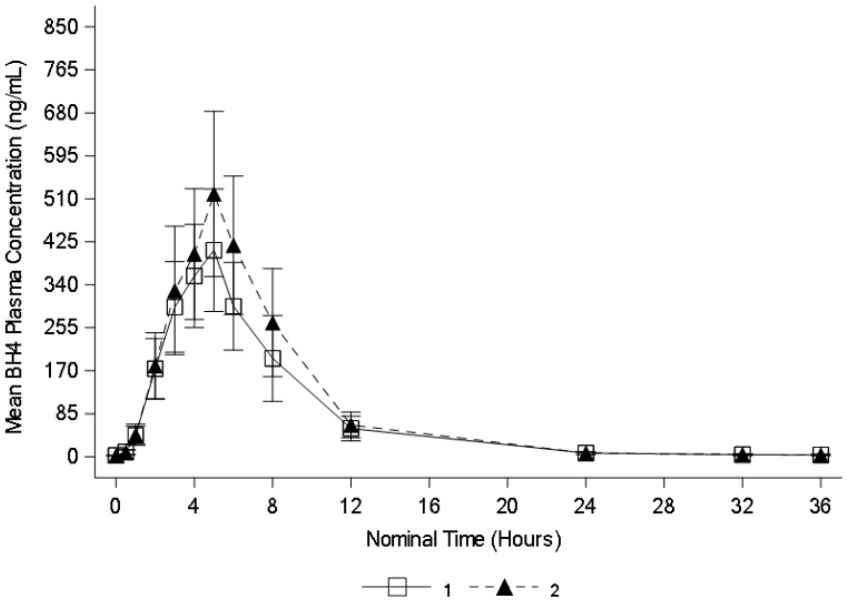
健康被験者にクルクミン 2 g の併用又は非併用下で sepiapterin 20 mg/kg を単回経口投与したときの sepiapterin 及び BH_4（ベースライン値で補正なし）の平均血漿中濃度-時間プロファイルを、それぞれ Figure 14 及び Figure 15 に示す。

Figure 14. 平均（±SD）血漿中 sepiapterin 濃度の推移（線形目盛）（薬物動態解析対象集団）（PTC923-DDI-101-HV 試験）



略語：LLOQ=定量下限、SD=標準偏差
注：1=sepiapterin 20 mg/kg、2=sepiapterin 20 mg/kg+クルクミン 2 g
線形目盛のエラーバーは SD を示す。
出典：PTC923-DDI-101-HV 試験総括報告書、図 14.2.4.1

Figure 15. 平均（±SD）血漿中 BH_4（ベースライン値で補正なし）濃度の推移（線形目盛）（薬物動態解析対象集団）（PTC923-DDI-101-HV 試験）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、LLOQ=定量下限、SD=標準偏差
注：1=sepiapterin 20 mg/kg、2=sepiapterin 20 mg/kg+クルクミン 2 g
線形目盛のエラーバーは SD を示す。
出典：PTC923-DDI-101-HV 試験総括報告書、図 14.2.4.3

Sepiapterin C_{max} の平均値（SD）は、第 1 期で 1.57（0.475）ng/mL、第 2 期で 1.69（0.489）ng/mL であり、到達はどちらも中央値約 4.00 時間（T_{max}）後であった（Table 18）。血漿中 sepiapterin 濃度は、第 1 期と第 2 期のどちらにおいても、ほとんどの被験者で投与後 12 時間までに LLOQ（0.75 ng/mL）未満に低下した。第 1 期及び第 2 期における sepiapterin の $AUC_{0\text{-}last}$ 推定値は、それぞれ 5.53 h•ng/mL 及び 6.68 h•ng/mL であった。信頼性の高い $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $T_{1/2}$ を算出することはできなかった。

Table 18. Sepiapterin の薬物動態パラメータの要約（投与期間別、全体及び BCRP 遺伝子型別）（PTC923-DDI-101-HV 試験）

薬物動態パラメータ	**第 1 期 Sepiapterin（20 mg/kg）**	**第 2 期 Sepiapterin（20 mg/kg）＋ クルクミン（2 g）**
C_{max}（ng/mL）		
全体（n=29）	1.572（0.4752）[a]	1.688（0.4887）[d]
C421.CC（n=25）	1.648（0.4870）[b]	1.694（0.4984）[e]
C421.CA（n=4）	1.195（0.04203）[c]	1.653（0.4989）[c]
$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）		
全体（n=29）	5.531（2.550）[a]	6.681（2.693）[d]
C421.CC（n=25）	5.804（2.692）[b]	6.719（2.833）[e]
C421.CA（n=4）	4.164（0.9860）[c]	6.476（2.045）[c]
T_{max}（時間）		
全体（n=29）	4.00（1.00, 5.99）[a]	4.05（2.00, 8.05）[d]
C421.CC（n=25）	3.51（1.00, 4.97）[b]	4.03（2.00, 8.05）[e]
C421.CA（n=4）	5.00（4.00, 5.99）[c]	4.53（3.00, 6.01）[c]

略語：$AUC_{\%extrap}$=外挿された濃度-時間曲線下面積の全体に対する割合、$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$=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、BCRP=乳癌耐性タンパク質、C_{max}=最高濃度、max=最大値、min=最小値、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] n=24
[b] n=20
[c] n=4
[d] n=26
[e] n=22

注：値は算術平均（SD）である。ただし、T_{max} については中央値（min, max）を示す。
$AUC_{\%extrap}$ が 20%を超えた又は信頼性の高い $T_{1/2}$ の推定が不可能であったため、$AUC_{0\text{-}inf}$ は報告されなかった。
信頼性の高い推定が不可能であったため、sepiapterin の $T_{1/2}$ は報告されなかった。
出典：PTC923-DDI-101-HV 試験総括報告書、図 14.2.2.1

BH_4（ベースライン値で補正なし）C_{max} の平均値（SD）は、第 1 期で 419.4（116.2）ng/mL、第 2 期で 531.8（153.2）ng/mL であり、到達はどちらも中央値約 5.00 時間（T_{max}）後であった（Table 19）。Sepiapterin とクルクミンの同時投与により、BH_4 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 24.0%、20.5%及び 20.0%上昇／増加した。$T_{1/2}$ の平均値は第 1 期で 4.64（0.51）時間及び第 2 期で 4.42（0.41）時間と同程度であった。

Table 19. 第 1 期及び第 2 期における BH_4（ベースライン値で補正なし）の薬物動態パラメータの要約（投与期間別及び BCRP 遺伝子型別）（PTC923-DDI-101-HV 試験）

薬物動態パラメータ	第 1 期 Sepiapterin（20 mg/kg）	第 2 期 Sepiapterin（20 mg/kg）+ クルクミン（2 g）
C_{max}（ng/mL）		
全体（n=29）	419.4（116.2）	531.8（153.2）
C421.CC（n=25）	400.8（102.2）	500.6（136.2）
C421.CA（n=4）	535.5（146.8）	726.8（108.2）
$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）		
全体（n=29）	2,683（696.0）	3,276（870.8）
C421.CC（n=25）	2,551（623.2）	3,059（716.7）
C421.CA（n=4）	3,507（604.5）	4,633（344.4）
$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）		
全体（n=29）	2,708（698.1）	3,362（820.5）[a]
C421.CC（n=25）	2,577（626.8）	3,146（658.5）[b]
C421.CA（n=4）	3,526（607.4）	4,658（347.6）
T_{max}（時間）		
全体（n=29）	4.95（3.00, 5.98）	5.03（3.00, 8.01）
C421.CC（n=25）	4.95（3.02, 5.98）	5.03（3.00, 8.01）
C421.CA（n=4）	4.96（3.00, 4.97）	5.02（4.07, 6.01）
$T_{1/2}$（時間）		
全体（n=29）	4.638（0.5111）	4.415（0.4054）[a]
C421.CC（n=25）	4.708（0.5170）	4.468（0.4147）[b]
C421.CA（n=4）	4.202（0.0795）	4.098（0.0650）

略語：$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$=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、BCRP=乳癌耐性タンパク質、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、max=最大値、min=最小値、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間
[a] n=28
[b] n=24
注：値は算術平均（SD）である。ただし、T_{max}については中央値（min, max）を示す。
出典：PTC923-DDI-101-HV 試験総括報告書、図 14.2.2.2

クルクミン（2 g）と sepiapterin（20 mg/kg）の単回経口同時投与により、sepiapterin 単独投与に比べて BH_4 曝露量関連パラメータ値がわずかに上昇した。BH_4 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の全体的な推定 GMR（%表示）（90% CI）は、それぞれ 123.99%（115.32%～133.31%）、120.49%（113.08%～128.38%）及び 120.04%（112.38%～128.22%）であった（Table 20）。T_{max} についての Hodges-Lehmann 推定値によると、クルクミンとの同時投与により、sepiapterin の吸収及び／又は BH_4 への変換がわずかに（0.50 時間）遅延した（PTC923-DDI-101-HV 試験 CSR、表 14.2.3.7）。

Table 20. BH_4（ベースライン値で補正なし）の薬物動態に対するクルクミンの薬物相互作用の影響（全体及び BCRP 遺伝子型別）（PTC923-DDI-101-HV 試験）

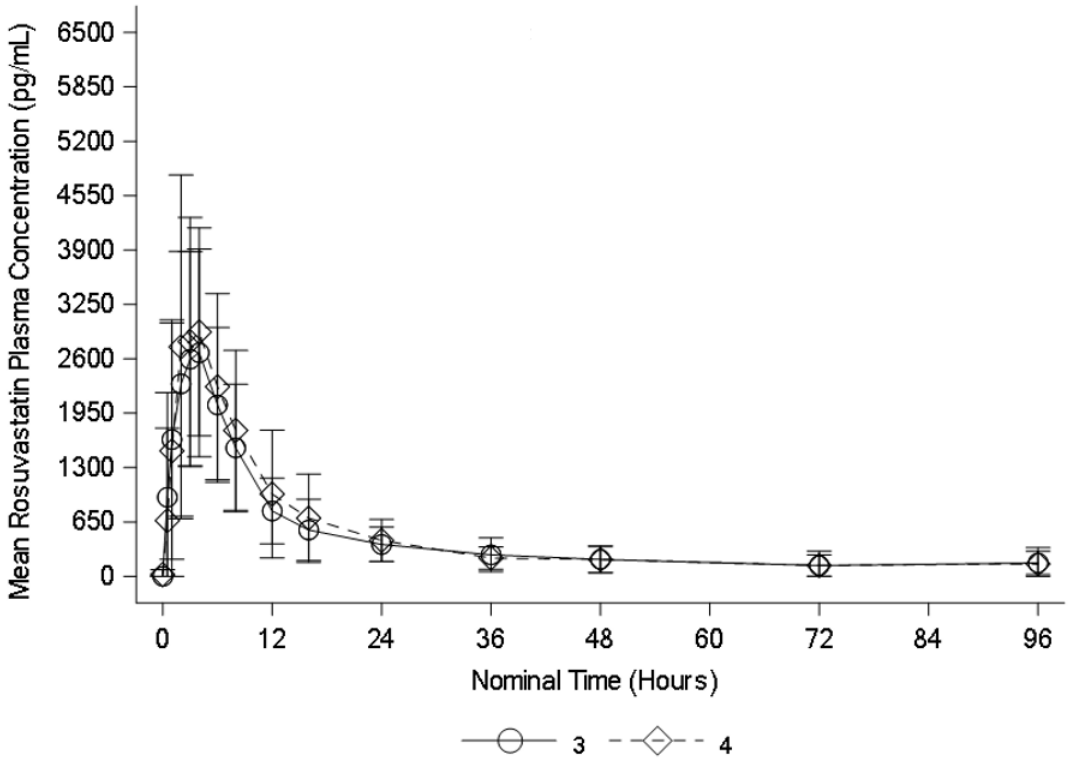
薬物動態パラメータ	**幾何平均**				**統計学的比較**		
	Sepiapterin（第 1 期）		**Sepiapterin+クルクミン（第 2 期）**		**（第 2 期／第 1 期）**		
	n	**GM**	**n**	**GM**	**GMR（%）**	**90% CI**	**被験者内 CV%**
C_{max}（ng/mL）							
全体	26	398.523	26	494.132	123.99	115.32, 133.31	15.4
C421.CC	22	379.703	22	461.362	121.51	112.03, 131.78	15.7
C421.CA	4	520.001	4	720.694	138.59	113.99, 168.51	11.8
$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）							
全体	26	2,574.433	26	3,101.869	120.49	113.08, 128.38	13.5
C421.CC	22	2,438.776	22	2,884.706	118.28	110.32, 126.83	13.5
C421.CA	4	3,467.246	4	4,623.747	133.36	108.72, 163.57	12.3
$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）							
全体	25	2,677.08	25	3,213.536	120.04	112.38, 128.22	13.7
C421.CC	21	2,545.645	21	2,995.348	117.67	109.41, 126.55	13.7
C421.CA	4	3,486.937	4	4,648.320	133.31	108.58, 163.66	12.4

略語：$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$=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、BCRP=乳癌耐性タンパク質、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、CV=変動係数、GM=幾何平均、GMR=幾何平均比
出典：PTC923-DDI-101-HV 試験総括報告書、図 14.2.3.3

2.2.2.1.3 Sepiapterin と BCRP 基質（ロスバスタチン）の同時投与

健康被験者に sepiapterin 60 mg/kg 併用又は非併用下でロスバスタチン 10 mg を単回経口投与したときのロスバスタチンの平均血漿中濃度-時間プロファイルを Figure 16 に示す。

Figure 16. 平均（±SD）血漿中ロスバスタチン濃度の推移（線形目盛）（薬物動態解析対象集団）（PTC923-DDI-101-HV 試験）



略語：LLOQ=定量下限、SD=標準偏差
注：3=ロスバスタチン 10 mg、4=ロスバスタチン 10 mg+sepiapterin 60 mg/kg
線形目盛のエラーバーは SD を示す。
出典：PTC923-DDI-101-HV、図 14.2.4.4

ロスバスタチンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値（SD）は、それぞれ 3.178（1.346） ng/mL、39.10（19.16） h•ng/mL 及び 38.26（22.35） h•ng/mL であった（Table 21）。T_{max} の中央値は 4.00 時間（範囲：0.45～8.05 時間）であった。第 4 期の sepiapterin とロスバスタチンの同時投与では、C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値がそれぞれ 3.608（1.771 ）ng/mL、42.84（25.47） h•ng/mL 及び 37.55（22.46） h•ng/mL であった。第 4 期における T_{max} の中央値は 3.00 時間（範囲：1.00～7.99 時間）であった。$T_{1/2}$ の平均値（SD）は第 3 期で 18.33（5.61）時間及び第 4 期で 17.40（4.09）時間と同程度であった。

Table 21. 第 3 期及び第 4 期におけるロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（投与期間別、全体及び BCRP 遺伝子型別）（PTC923-DDI-101-HV 試験）

薬物動態パラメータ	第 3 期 ロスバスタチン （10 mg）	第 4 期 ロスバスタチン（10 mg） +Sepiapterin（60 mg/kg）
C_{max}（ng/mL）		
全体（n=29）	3.178（1.346）	3.608（1.771）
C421.CC（n=25）	2.935（1.128）	3.438（1.824）
C421.CA（n=4）	4.700（1.773）	4.672（0.953）
$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）		
全体（n=29）	39.10（19.16）	42.84（25.47）
C421.CC（n=25）	35.83（17.91）	39.12（25.20）
C421.CA（n=4）	59.52（14.74）	66.10（11.79）
$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）		
全体（n=29）	38.26（22.35）[a]	37.55（22.46）[b]
C421.CC（n=25）	36.37（21.79）[c]	34.82（21.03）[d]
C421.CA（n=4）	NC[e]	NC[e]
T_{max}（時間）		
全体（n=29）	4.00（0.45, 8.05）	3.00（1.00, 7.99）
C421.CC（n=25）	4.00（2.00, 8.05）	3.00（1.01, 7.99）
C421.CA（n=4）	3.05（0.45, 5.99）	2.53（1.00, 4.04）
$T_{1/2}$（時間）		
全体（n=29）	18.33（5.605）[a]	17.40（4.091）[b]
C421.CC（n=25）	18.78（5.584）[c]	17.34（4.180）[d]
C421.CA（n=4）	NC[e]	NC[e]

略語：$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$=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、BCRP=乳癌耐性タンパク質、C_{max}=最高濃度、max=最大値、min=最小値、NC=算出せず、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] n=22.
[b] n=23.
[c] n=20.
[d] n=21.
[e] n=2.

注：値は算術平均（SD）である。ただし、T_{max}については中央値（min, max）を示す。

出典：PTC923-DDI-101-HV 試験総括報告書、図 14.2.2.3

ロスバスタチン（10 mg）と sepiapterin（60 mg/kg）の単回経口同時投与は、ロスバスタチンの PK に影響しなかった。ロスバスタチンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の全体的な推定 GMR（%表示）（90% CI）は、それぞれ 112.97%（99.58%～128.16%）、102.46%（93.26%～112.57%）及び 101.24%（88.84%～115.36%）であった（Table 22）。$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の GMR の 90% CI は、80%～125%の no-effect 範囲内であった。C_{max} の幾何平均比の 90% CI の上限のみが 125%をわずかに上回った。

Table 22. ロスバスタチンの薬物動態に対する sepiapterin の薬物相互作用の影響（全体及び BCRP 遺伝子型別）（PTC923-DDI-101-HV 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均				統計学的比較		
	ロスバスタチン（第 3 期）		ロスバスタチン +sepiapterin（第 4 期）		（第 4 期／第 3 期）		
	n	GM	n	GM	GMR（%）	90% CI	被験者内 CV%
C_{max}（ng/mL）							
全体	26	2.939	26	3.320	112.97	99.58, 128.16	27.1
C421.CC	22	2.728	22	3.129	114.70	99.00, 132.87	28.9
C421.CA	4	4.424	4	4.598	103.92	81.02, 133.30	15.0
$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）							
全体	26	36.624	26	37.524	102.46	93.26, 112.57	20.1
C421.CC	22	33.696	22	33.932	100.70	90.19, 112.44	21.5
C421.CA	4	57.916	4	65.261	112.68	99.54, 127.56	7.5
$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）							
全体	18	33.079	18	33.488	101.24	88.84, 115.36	22.8
C421.CC	16	31.104	16	30.855	99.20	85.80, 114.69	23.7
C421.CA	2	54.130	2	64.463	119.09	62.37, 227.40	10.3

略語：$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$=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、BCRP=乳癌耐性タンパク質、C_{max}=最高濃度、CV=変動係数、GM=幾何平均、GMR=幾何平均比
出典：PTC923-DDI-101-HV 試験総括報告書、図 14.2.3.4

2.2.2.1.4 結論

Sepiapterin（20 mg/kg）を BCRP 阻害剤であるクルクミン（2 g）と経口同時投与したところ、BH_4 の血漿中曝露量がわずかに増加した（約 20%～24%）。しかし、臨床的に意味のない増加度と考えられ、sepiapterin の用量調節は不要である。

BCRP 基質ロスバスタチンと sepiapterin（60 mg/kg）の経口同時投与は、ロスバスタチンの PK に影響しなかった。

2.2.3 特別な集団における薬物動態

2.2.3.1 PTC923-MD-007-HV 試験：日本人及び非日本人の健康被験者を対象として PTC923 の薬物動態、忍容性及び食事の影響を評価する単回投与試験

2.2.3.1.1 試験デザイン及び被験者

PTC923-MD-007-HV 試験は、各コホート日本人被験者 6 例及び非日本人被験者 6 例からなる 5 コホートに均等に分けた健康成人 60 例（日本人 30 例及び非日本人 30 例）を対象とする sepiapterin 経口投与の第 1 相、非盲検、単回投与試験であった。

試験デザインを Figure 17 に要約する。

コホート 1、2（非日本人被験者のみ）、3、4 及び 5（非日本人被験者のみ）の被験者には、食後［（FDA 規定食と同様の）低脂肪食］に以下のように sepiapterin を単回投与した。

・ コホート 1 及び 4：20 mg/kg

・ コホート 2 及び 5：40 mg/kg

・ コホート 3：60 mg/kg

コホート 2 及びコホート 5 の日本人被験者は 2 つの投与期間に参加した。これらの被験者を 2 つの投与順序の一方（順序 1 又は順序 2、各順序 3 例）に無作為に割り付け、空腹時又は食後［（FDA 規定食と同様の）低脂肪食］に 1 回目の sepiapterin 40 mg/kg 投与を実施した。食後又は空腹時の 1 回目 sepiapterin 投与後、3 日間のウォッシュアウト期間を置いて、その後逆の食事条件下で 2 回目の sepiapterin 40 mg/kg 投与を実施した。

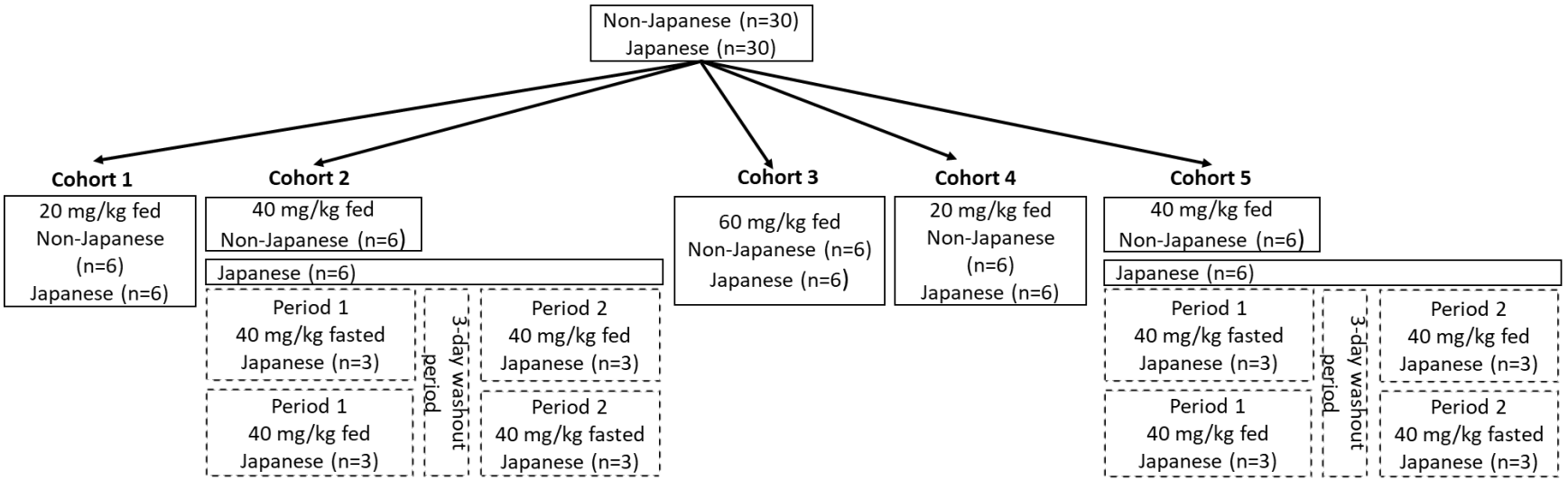
各コホートの日本人被験者と非日本人被験者とで男女の例数並びに年齢及び体格指数の群平均値を合わせた。

投与ごとに、投与前（投与前 1 時間以内）並びに投与後 0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、16、24 及び 32 時間に、sepiapterin 及び BH_4 の PK 解析用血液サンプルを採取した。

バリデートされた LC-MS/MS 検出法を用いて sepiapterin 及び BH_4 の血漿中濃度を測定した。

本試験に 60 例（日本人 30 例、非日本人 30 例）を組み入れた。被験者は主に男性（56.7%）であり、非日本人被験者の大半は白人であった（PTC923-MD-007-HV 試験 CSR、10.4 項）。コホート 3、4 及び 5 の 36 例（日本人 18 例、非日本人 18 例）のデータを PK 特性の民族比較に含めた。

Figure 17. 試験の概略図（PTC923-MD-007-HV 試験）



注：「食後」では、一晩 10 時間の絶食後の標準的な低脂肪（FDA 規定食と同様）の朝食後 30 分以内に、最大 240　mL の水と共に sepiapterin を投与した。
出典：PTC923-MD-007-HV 試験総括報告書、図 1

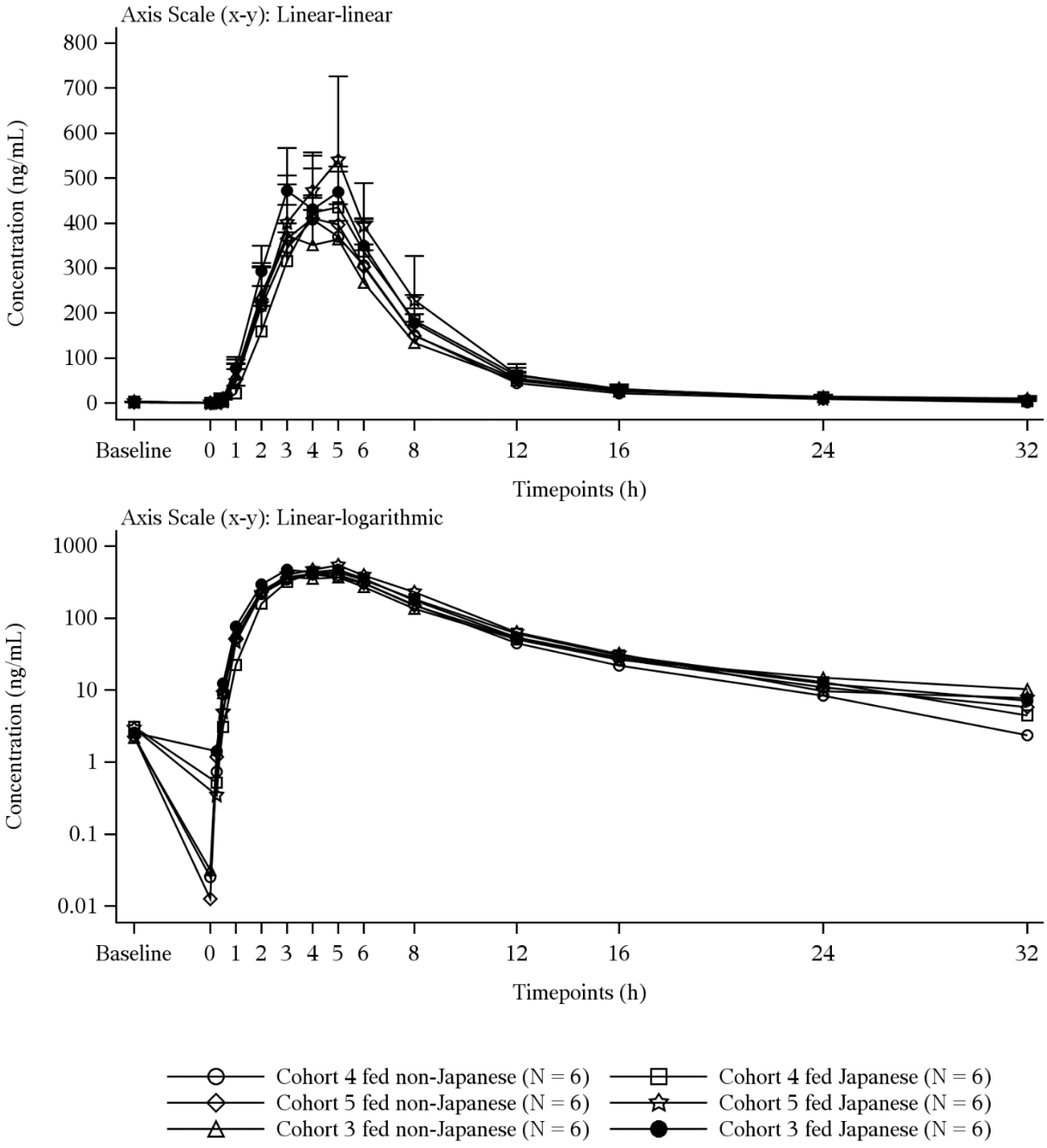
2.2.3.1.2 Sepiapterin の薬物動態

日本人及び非日本人のどちらにおいても、経口投与後の sepiapterin 吸収は速やかで、T_{max} は 1～5 時間であった。吸収された sepiapterin は急速かつ広範に BH_4 に変換され、血漿中濃度は日本人及び非日本人とも大多数の被験者で 12 時間までに LLOQ 未満に低下した。日本人被験者及び非日本人被験者とも、sepiapterin 曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）は概して BH_4 の 1%未満であった（PTC923-MD-007-HV 試験 CSR、表 14.2.1.1、表 14.2.1.2、図 14.2.1.1.1）。

2.2.3.1.3 BH_4 の薬物動態

内因性 BH_4 が投与前に測定可能で、日本人及び非日本人被験者で 2～3.5 ng/mL であったが、これは概して sepiapterin 投与後の BH_4 C_{max} の 1%未満であった（PTC923-MD-007-HV 試験 CSR、表 14.2.1.1、表 14.2.1.2）。BH_4 はおおむね 4 時間（T_{max}）で C_{max} に達し、BH_4 濃度は T_{max} 後に二相性低下を示した（Figure 18）。

Figure 18. ベースライン値で補正した血漿中 BH_4 の平均（±SD）薬物動態濃度-時間プロファイル（食事の影響）（薬物動態解析対象集団）（PTC923-MD-007-HV 試験）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、SD=標準偏差
注：コホート 5 の日本人被験者については、Day 3、Day 4 及び Day 5 の時点を、それぞれ第 2 期 Day -1、Day 1 及び Day 2 に対応させた。
出典：PTC923-MD-007-HV 試験総括報告書、図 14.2.1.1.1

日本人及び非日本人被験者におけるベースライン値で補正した BH_4 の平均薬物動態パラメータを Table 23 に要約する。Sepiapterin 用量範囲 20～60 mg/kg では、用量増加に伴う BH_4 曝露量の増加はごくわずかであった。

Table 23. 非日本人及び日本人被験者におけるベースライン値で補正した BH_4 の薬物動態パラメータの平均値（SD）（薬物動態解析対象集団）（PTC923-MD-007-HV 試験）

薬物動態パラメータ	20 mg/kg 食後 非日本人 (N=6)	20 mg/kg 食後 日本人 (N=6)	40 mg/kg 食後 非日本人 (N=6)	40 mg/kg 食後 日本人 (N=6)	40 mg/kg 空腹時 日本人 (N=6)	60 mg/kg 食後 非日本人 (N=6)	60 mg/kg 食後 日本人 (N=6)
$AUC_{0\text{-last}}$（h•ng/mL）	2,590（141）	2,870（590）	2,760（667）	3,380（774）[a]	2,090（317）	2,650（490）	3,200（235）
$AUC_{0\text{-24h}}$（h•ng/mL）	2,560（148）	2,810（579）	2,690（652）	3,310（736）[a]	2,030（296）	2,550（472）	3,130（211）
$AUC_{0\text{-inf}}$（h•ng/mL）	2,610（130）	2,910（589）	2,690（691）[b]	3,230（866）[c]	2,190（478）[a]	2,490（505）[c]	3,140（198）[a]
$AUC_{\%extrap}$（%）	0.781（0.684）	1.46（1.23）	1.77（1.47）[b]	1.21（1.16）[c]	3.94（3.61）[a]	2.62（1.19）[c]	1.01（0.939）[a]
C_{max}（ng/mL）	418（37.3）	482（108）	436（98.7）	563（148）[a]	337（46.5）	401（80.9）	511（59.7）
T_{max}（時間）	4.00（4.00, 5.00）	5.00（4.00, 5.00）	4.50（3.00, 5.00）	5.00（4.05, 5.02）[a]	5.00（4.00, 5.02）	4.00（3.00, 5.00）	4.00（3.00, 5.00）
K_{el}（1/h）	0.158（0.0286）	0.144（0.0253）[b]	0.132（0.0418）[a]	0.136（0.0350）[c]	0.104（0.0390）[c]	0.0963（0.0116）[c]	0.139（0.0417）[a]
$T_{1/2}$（時間）	4.52（0.939）	4.94（0.834）[b]	5.66（1.77）[a]	5.33（1.38）[c]	7.25（2.41）[c]	7.26（0.831）[c]	5.36（1.63）[a]

略語：$AUC_{\%extrap}$=外挿された濃度-時間曲線下面積の全体に対する割合、$AUC_{0\text{-24h}}$=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-inf}}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-last}}$=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、K_{el}=濃度-時間曲線の片対数プロットから算出した見かけの一次終末相消失速度定数、max=最大値、min=最小値、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] n=4
[b] n=5
[c] n=3

注：値は算術平均（SD）である。ただし、T_{max} については中央値（min, max）を示す。

出典：PTC923-MD-007-HV 試験総括報告書、表 14.2.1.2

日本人及び非日本人被験者における sepiapterin 投与後の BH_4 の C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の上昇／増加は用量に比例しなかった。ベースライン値で補正した BH_4 の自然対数変換 C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ のパワーモデルの傾きは、それぞれ 0.017、0.068 及び 0.028 であり、傾きの 90% CI はすべて 0 を含んでいた（PTC923-MD-007-HV 試験 CSR、表 14.2.1.4、図 14.2.1.4）。日本人被験者と非日本人被験者では傾きの差がごくわずかであった（PTC923-MD-007-HV 試験 CSR、表 14.2.1.6）。

2.2.3.1.4 日本人及び非日本人被験者における薬物動態の比較

非日本人被験者に対する日本人被験者の BH_4 曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$）の GMR（%）は、109.15%～129.20%であった。BH_4 曝露量の被験者間変動は約 19%であった（Table 24）。日本人及び非日本人被験者で用量比例性に有意な差はなかった。

Table 24. ベースライン値で補正した BH_4 の薬物動態パラメータの統計学的解析（薬物動態解析対象集団）（PTC923-MD-007-HV 試験）

薬物動態パラメータ	投与	n	GLSM	被験者間 CV（%）	GLSM の比（90% CI）（%）
$AUC_{0\text{-last}}$（h•ng/mL）	20 mg/kg 食後 非日本人（Reference）	6	2,586.43	---	---
	20 mg/kg 食後 日本人（Test）	6	2,823.01	18.1	109.15（91.52, 130.16）
	40 mg/kg 食後 非日本人（Reference）	6	2,682.79	---	---
	40 mg/kg 食後 日本人（Test）	4	3,309.65	---	123.37（101.32, 150.21）
	60 mg/kg 食後 非日本人（Reference）	6	2,611.99	---	---
	60 mg/kg 食後 日本人（Test）	6	3,196.78	---	122.39（102.63, 145.96）
$AUC_{0\text{-inf}}$（h•ng/mL）	20 mg/kg 食後 非日本人（Reference）	6	2,606.84	---	---
	20 mg/kg 食後 日本人（Test）	6	2,865.03	18.5	109.90（91.59, 131.87）
	40 mg/kg 食後 非日本人（Reference）	5	2,614.46	---	---
	40 mg/kg 食後 日本人（Test）	3	3,153.87	---	120.63（95.80, 151.91）
	60 mg/kg 食後 非日本人（Reference）	3	2,453.41	---	---
	60 mg/kg 食後 日本人（Test）	4	3,133.95	---	127.74（100.37, 162.56）
C_{max}（ng/mL）	20 mg/kg 食後 非日本人（Reference）	6	416.48	---	---
	20 mg/kg 食後 日本人（Test）	6	472.83	19.4	113.53（93.98, 137.15）
	40 mg/kg 食後 非日本人（Reference）	6	426.77	---	---
	40 mg/kg 食後 日本人（Test）	4	548.23	---	128.46（103.99, 158.69）
	60 mg/kg 食後 非日本人（Reference）	6	393.24	---	---
	60 mg/kg 食後 日本人（Test）	6	508.06	---	129.20（106.95, 156.08）

略語：$AUC_{0\text{-inf}}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-last}}$=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、CV=変動係数、GLSM=幾何最小二乗平均、LSM=最小二乗平均
注：モデル：ln（パラメータ）=投与群+人種+投与群*人種+誤差
GLSM、GLSM の比及び対応する CI は、自然対数目盛上で LSM の指数関数、LSM の差及び対応する CI を得ることにより求めた。
出典：PTC923-MD-007-HV 試験総括報告書、表 14.2.1.3

2.2.3.1.5 食事の影響

食事の影響に関する結果の詳細を第 2.7.1 部、2.3.3 項に示す。

日本人被験者における低脂肪食摂食後の sepiapterin 40 mg/kg 投与では、BH_4 の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$）が空腹時に比べて約 1.7 倍に増加した（第 2.7.1 部、2.3.3 項）。

2.2.3.1.6 結論

日本人被験者と非日本人被験者との間に認められた BH_4 曝露量の差は極めて限定的であった。非日本人被験者に対する日本人被験者の sepiapterin 20～60 mg/kg 投与後の BH_4 曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$）の GMR は、1.09～1.29 であった。これらの差は無視できると考えられる。日本人 PKU 患者に対する用量調節は不要である。

日本人被験者及び非日本人被験者のどちらにおいても、20～60 mg/kg の sepiapterin 用量増加に伴う BH_4 の C_{max} 及び AUC の上昇／増加はごくわずかであった。

低脂肪食摂食により、BH_4 の C_{max} 及び AUC は空腹時の約 1.7 倍に上昇／増加した。

2.2.4 PKU 患者を対象とした試験

2.2.4.1 PTC923-MD-003-PKU 試験：フェニルケトン尿症を有する被験者を対象とした PTC923 の第 3 相試験

2.2.4.1.1 試験デザイン及び被験者

PTC923-MD-003-PKU 試験は、PKU 患者を対象として sepiapterin をプラセボと比較する第 3 相、二重盲検、無作為化、多施設共同、有効性試験であった。

本試験のパート 1 は sepiapterin に対する反応性の検討であり、非盲検下で sepiapterin 7.5 mg/kg（0 ヵ月齢以上 6 ヵ月齢未満の被験者）、15 mg/kg（6 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満の被験者）、30 mg/kg（12 ヵ月齢以上 2 歳未満の被験者）、又は 60 mg/kg（2 歳以上の被験者）を 1 日 1 回 14 日間経口投与した。その後、14 日間以上の sepiapterin ウォッシュアウト期間を設けた。

パート 1 の投与終了時に、14 日間の投与期間を通じた血中 Phe 濃度の投与前からの平均変化量を全例で評価した（投与前血中 Phe 濃度は、Day -1 と Day 1［投与前］の平均値とした）。

- 血中 Phe 濃度の低下率が 15%未満であった被験者は無効例とみなされ、試験参加を中止した。
- 血中 Phe 濃度が 15%以上低下した 2 歳以上の被験者は、パート 2 に移行した。
- 血中 Phe 濃度が 15%以上低下した 2 歳未満の被験者には、非盲検継続投与試験である PTC923-MD-004-PKU 試験（2.2.4.2 項）に直接移行する選択肢が提供された。

本試験のパート 2 は、無作為化、プラセボ対照、二重盲検投与期間であった。14 日間以上の sepiapterin ウォッシュアウト期間後、パート 2 において全適格例を 1：1 の比で、sepiapterin 又はプラセボのどちらかの投与に無作為に割り付けた。

血中 Phe 濃度の平均低下率に基づいて被験者を層別化し（Phe 濃度の平均低下率が 15%以上 30%未満の被験者及び 30%以上の被験者）、sepiapterin 群又はプラセボ群に均等に割り付けた。さらに、ベースライン時の血中 Phe 濃度に基づいて被験者を層別化し（ベースライン時の血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 未満の被験者及び 600 µmol/L 以上の被験者）、sepiapterin 群又はプラセボ群に均等に割り付けた。

Sepiapterin 群に割り付けられた被験者には、Week 1 及び 2 で sepiapterin 20 mg/kg を 1 日 1 回、Week 3 及び 4 で sepiapterin 40 mg/kg を 1 日 1 回、Week 5 及び 6 で sepiapterin 60 mg/kg を 1 日 1 回投与した。

PK サブスタディ

パート 1 において、PK サブスタディの被験者から sepiapterin 及び BH_4 の PK 特性評価用血液サンプルを採取した。2 歳以上の被験者については、パート 1 の Day 1 に集中スケジュールに従って採血を行った（投与前並びに投与後 0.5、1、2、4、6、8 及び 24 時間）。2 歳未満の被験者について

は、パート 1 の Day 1 及びパート 1 の Day 14 に血液サンプルを採取した［各回 2 サンプル（投与前及び投与後 4 時間）、合計 4 サンプル］。

規定した時点で PK 評価のための採血を行う際、同時にミニコレクト管にも少量の血液を採取し（約 0.25 mL）、血中 Phe 濃度及び Tyr 測定用の容積吸収マイクロサンプリング（VAMS）装置に適用した。

本試験のパート 2 では、PK サブスタディの被験者から Day 1、14、28 及び 42 の来院時に sepiapterin 及び BH_4 の PK 特性評価用血液サンプルを採取した。各回とも投与前（Day 1 を除き、前日の投与から約 24 時間後の当日の投与前）及び投与後 4 時間に採血を行った（各回 2 サンプル）。

バリデートされた LC-MS/MS 検出法を用いて sepiapterin 及び BH_4 の血漿中濃度を測定した。バリデートされた LC-MS/MS 検出法を用いて、VAMS からの乾燥血液中の Phe 濃度及び Tyr 濃度を測定した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性

パート 1 では、157 例が sepiapterin 投与を受けた。このうち、計 110 例（70.1%）が sepiapterin に反応（ベースラインから 15%以上の血中 Phe 濃度低下）を示し、パート 2 に移行した。この奏効例 110 例中 109 例がパート 2 を完了した（1 例は「被験者の判断」により中止）。

パート 2 では、人口統計学的特性は 2 群間でよくバランスが取れていた。同意取得時の年齢の中央値は 14 歳（範囲：2～54 歳）で、被験者は主に白人であった（91.8%）。パート 1 のみに参加した被験者（N=47）の人口統計学的特性及びベースライン特性は、パート 2 の被験者とおおむね同様であった。

計 18 例が PK サブスタディへの参加を志願した。18 例中 1 例では、投与前の sepiapterin 血漿中濃度が測定可能であったのみで、投与後の PK 用サンプルが採取されなかった（PTC923-MD-003-PKU 試験 PK 報告書 6 章）。本例を本試験の PK 解析対象集団から除外した。Sepiapterin 30 mg/kg/日投与を受けた 2 歳未満の被験者 1 例は PK 解析対象集団に含まれたが、採取されたのがパート 1 の Day 1 及び Day 14 のスパース PK サンプルだけであったため、パート 1 のノンコンパートメント PK 解析から除外した。2 歳以上の計 16 例を対象にパート 1 のノンコンパートメント PK 解析を実施した（2～5 歳：N=2、6～11 歳：N=4、12 歳以上：N=10）。

計 10 例がパート 2 に移行し、6 例が sepiapterin 投与に、4 例がプラセボ投与に無作為に割り付けられた（PTC923-MD-003-PKU 試験 PK 報告書 6 章）。Sepiapterin 投与を受けた 4 例及びプラセボ投与を受けた 4 例から PK 用サンプルが 1 つ以上得られ、パート 2 の PK 解析対象となった。

2.2.4.1.2 結果

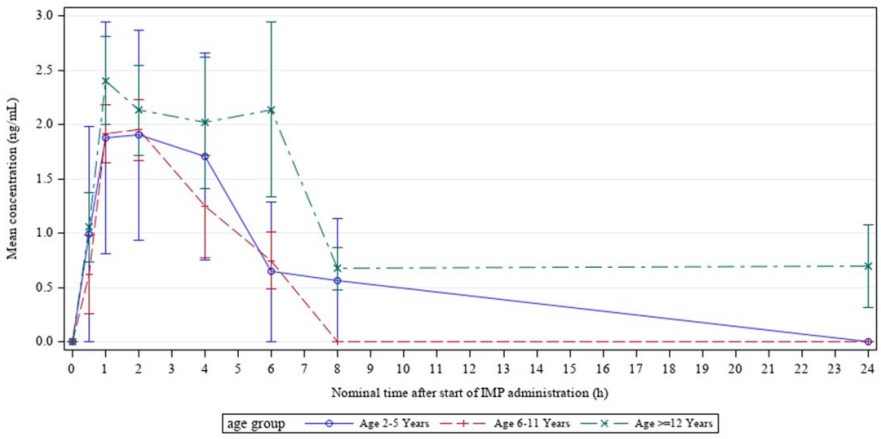
パート 1

パート 1 の Day 1 に採取した投与前サンプル中の内因性 sepiapterin は BLQ であった。血漿中 sepiapterin は、sepiapterin 投与後約 1.50 時間で C_{max} に達した（Figure 19 及び Table 25）。Sepiapterin C_{max} は、総じて BH_4 C_{max} の 1%未満であった。

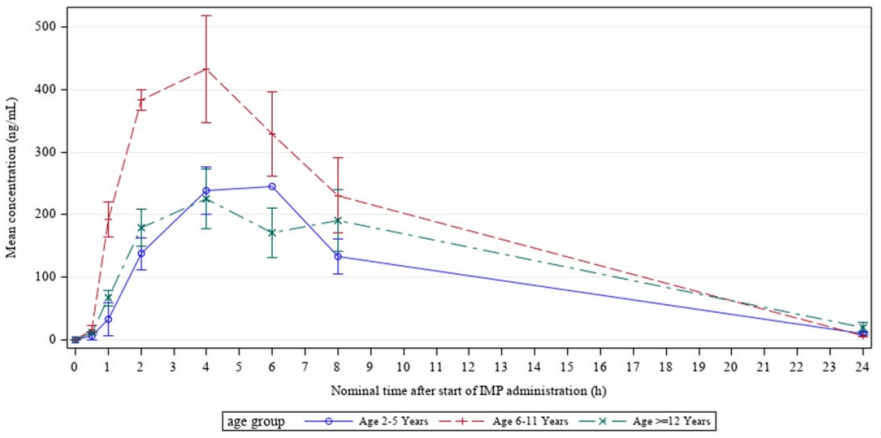
投与前サンプル中の内因性 BH_4 の平均濃度は、10.6 ng/mL であった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、表 14.2.3.1）。血漿中 BH_4 濃度のピーク値は、sepiapterin 投与後約 4.0 時間で認められた（Figure 19 及び Table 25）。ベースライン値で補正した BH_4 とベースライン値で補正しない BH_4 を比較したところ、PK パラメータに有意な差はなかった。

Figure 19. パート 1 の非盲検導入期における sepiapterin 60 mg/kg 初回投与後の血漿中 sepiapterin、ベースライン値で補正した BH_4 及びベースライン値で補正しない BH_4 の平均（± SEM）濃度-時間プロファイル（線形目盛）（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-003-PKU 試験）

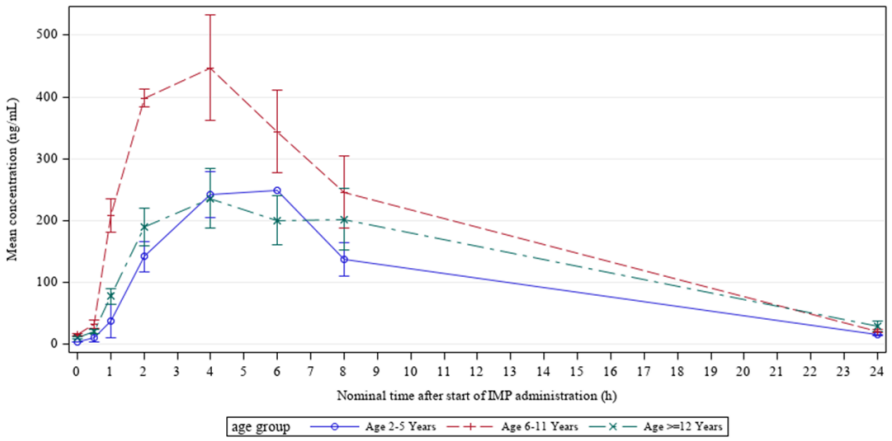
Sepiapterin



Baseline-Corrected BH_4



Baseline-Uncorrected BH_4



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、IMP=治験薬（sepiapterin）、PK=薬物動態、SEM=平均値の標準誤差
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験総括報告書、図 14.2.3.1

Table 25. パート 1 の非盲検導入期における sepiapterin 60 mg/kg 初回投与後の sepiapterin 及び BH_4 の PK パラメータの平均値（SD）（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-003-PKU 試験）

分析対象物質	パラメータ	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（時間）	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
2～5 歳群						
Sepiapterin	N	2	2	2	NC	1
	平均値（SD）	1.94（1.42）	1.50（1.00, 2.00）	14.5（15.5）	NC	3.94
BH_4（ベースライン値で補正）	N	2	2	2	1	1
	平均値（SD）	238（53.3）	4.00（4.00, 4.00）	2,020（543）	2,490	4.36
BH_4（ベースライン値で補正なし）	N	2	2	2	1	1
	平均値（SD）	242（52.3）	4.00（4.00, 4.00）	2,140（512）	2,620	4.69
Age Group 6-11 years						
Sepiapterin	N	4	4	4	NC	1
	平均値（SD）	2.12（0.560）	1.78（1.00, 4.00）	8.61（3.58）	NC	2.73
BH_4（ベースライン値で補正）	N	4	4	4	4	4
	平均値（SD）	472（113）	3.28（2.00, 4.00）	3,470（1,250）	3,500（1,270）	3.04（0.371）
BH_4（ベースライン値で補正なし）	N	4	4	4	4	4
	平均値（SD）	487（113）	3.28（2.00, 4.00）	4,040（1,230）	4,190（1,230）	4.69（0.673）
12 歳以上群						
Sepiapterin	N	10	10	10	NC	1
	平均値（SD）	3.28（2.22）	1.50（1.00, 6.12）	25.1（23.5）	NC	5.21
BH_4（ベースライン値で補正）	N	10	10	10	3	3
	平均値（SD）	295（139）	4.00（2.00, 8.00）	2,420（1,340）	2,710（1,360）	4.13（1.07）
BH_4（ベースライン値で補正なし）	N	10	10	10	5	5
	平均値（SD）	305（142）	4.00（2.00, 8.00）	2,730（1,490）	2,700（1,380）	5.19（1.07）
全体						
Sepiapterin	N	16	16	16	NC	3
	平均値（SD）	2.82（1.88）	1.50（1.00, 6.12）	19.6（20.1）	NC	3.96（1.24）
BH_4（ベースライン値で補正）	N	16	16	16	8	8
	平均値（SD）	332（147）	4.00（2.00, 8.00）	2,630（1,300）	3,080（1,190）	3.61（0.877）
BH_4（ベースライン値で補正なし）	N	16	16	16	10	10
	平均値（SD）	343（150）	4.00（2.00, 8.00）	2,990（1,450）	3,290（1,400）	4.94（0.855）

略語：$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}24h}$=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、max=最大値、min=最小値、NC=算出せず、PK=薬物動態、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間
注：値は算術平均（SD）である。ただし、T_{max}については中央値（min, max）を示す。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験総括報告書、表 14.2.3.3

パート 2

パート 2 の 6 週間の投与期間を通した投与被験者及びプラセボ被験者における投与前 BH_4 の相対濃度から明らかなように、20～60 mg/kg/日の sepiapterin 1 日 1 回反復投与後に sepiapterin 及び BH_4 の明らかな蓄積はなかった（Table 26 及び PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、表 14.2.3.4）。

Table 26. パート 2 二重盲検期の血漿中 BH_4 濃度の平均値（SD）（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-003-PKU 試験）

投与	Day	パラメータ	濃度（ng/mL）	
			ベースライン値で補正しない BH_4	
			投与前	4 時間
プラセボ（N=4）	1	N	2	3
		平均値（SD）	8.52（4.36）	13.0（1.67）
	14	N	1	2
		平均値（SD）	1.74	10.2（9.07）
	28	N	2	2
		平均値（SD）	9.54（4.61）	8.70（2.97）
	42	N	2	2
		平均値（SD）	6.56（3.78）	11.1（0.636）
Sepiapterin[a]（N=6）	1	N	4	3
		平均値（SD）	6.63（3.60）	351（184）
	14	N	4	2
		平均値（SD）	7.04（3.13）	401（184）
	28	N	3	3
		平均値（SD）	11.8（6.29）	406（57.5）
	42	N	4	2
		平均値（SD）	10.0（6.43）	442（197）

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、PK=薬物動態、SD=標準偏差
[a] Sepiapterin 群に割り付けられた被験者には、Week 1 及び 2 で sepiapterin 20 mg/kg を 1 日 1 回、Week 3 及び 4 で sepiapterin 40 mg/kg を 1 日 1 回、Week 5 及び 6 で sepiapterin 60 mg/kg を 1 日 1 回投与した。
注：投与後 4 時間以内に嘔吐しなかった被験者全体（年齢群併合）のデータを示す。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験総括報告書、表 14.2.3.4

2.2.4.1.3 結論

本試験パート 1 の Day 1 に採取した投与前サンプル中の内因性 sepiapterin は BLQ であった。血漿中 sepiapterin は、sepiapterin 投与後約 1.50 時間で C_{max}（2.82 ng/mL）に達し、それは BH_4 C_{max}（343 ng/mL）の 1%未満であった。健康被験者における所見と同様に、sepiapterin は急速かつ広範に BH_4 に変換された。

PKU 患者における投与前サンプル中の内因性 BH_4 の平均濃度は、10.6 ng/mL であった。血漿中 BH_4 濃度のピーク値（C_{max} 343 ng/mL）は、sepiapterin 投与後約 4.0 時間で認められた。同じ用量（60 mg/kg）の sepiapterin 食後投与では、PKU 患者における BH_4 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ 値が健康被験者に比べて低かった。探索的解析により、PKU 患者の年齢に伴う BH_4 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の変化に明らかな傾向のないことが示された。

本試験のパート 2 における 20～60 mg/kg/日の 6 週間 sepiapterin 反復投与後に、sepiapterin 及び BH_4 の明らかな蓄積はなかった。

2.2.4.2 PTC923-MD-004-PKU 試験：フェニルケトン尿症を対象とした PTC923（sepiapterin）の第 3 相非盲検試験

2.2.4.2.1 試験デザイン及び被験者

PTC923-MD-004-PKU 試験は、PKU 患者を対象として実施中の sepiapterin の第 3 相非盲検試験である。適格被験者は以下のとおりであった。

- 先行試験を完了した被験者：PTC Therapeutics が治験依頼者として実施した第 3 相先行試験（PTC923-MD-003-PKU 試験を含む）を完了した被験者

特定の実施医療機関のみで、以下の被験者を適格とした。

- 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、試験組入れ時に血中 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、試験組入れ時に血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以上の被験者

先行試験に参加していない被験者群に組み入れられる可能性のあるすべての患者にスクリーニング手順を実施した。スクリーニングで適格と判断された場合、先行試験に参加していない血中 Phe 濃度のコントロール良好な被験者（360 µmol/L 未満）にはタンパク質負荷試験を実施して、sepiapterin への反応性を評価した［ベースライン時の sepiapterin 投与前と比較して、sepiapterin 投与後のいずれかの時点（1、8 又は 24 時間）における血中 Phe 濃度の低下が 15%以上を反応性と定義］。これらの被験者はレスポンダーとし、反応性確認の判定後、直ちに又は 14 日以内に引き続き試験に参加した。

実施中の本試験では、全例を対象に少なくとも 12 ヵ月間又は有効性の欠如、有害事象による中止、投与中止、若しくは sepiapterin の居住国での承認及び市販まで、非盲検下で sepiapterin を 1 日 1 回経口投与する。

本試験への組入れ後、被験者は年齢に基づく以下の漸増投与を受けることができる。

- 生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満：最大 7.5 mg/kg/日
- 生後 6 ヵ月～12 ヵ月未満：最大 15 mg/kg/日
- 生後 12 ヵ月～2 歳未満：最大 30 mg/kg/日
- 2 歳以上：最大 60 mg/kg/日

すべての被験者からスパース血液サンプルを Month 2、5、8 及び 11 の Day 1 に採取し、sepiapterin と BH_4 の PK のモニタリングを継続した。先行試験に参加していない被験者の最初の 16 例（12 歳以上 6 例、5 歳以上 12 歳未満 5 例及び 2 歳以上 5 歳未満 5 例を目標とする年齢群別の非日本人）、先行試験を完了した及び先行試験に参加していない 2 歳未満の被験者 20 例（1 歳未満 10 例及び 1 歳以上 2 歳未満 10 例）並びに sepiapterin 及び BH_4 の PK 特性評価のために組み入れた先行試験に参加していない日本人被験者の最初の 10 例から、集中スケジュールに従って PK 解析用の血

液サンプルを採取した。2 歳以上の被験者については、Month 1 Day 1 に集中スケジュール（投与前並びに投与後 0.5、1、2、4、6、8 及び 24 時間）に従って血液サンプルを採取し、先行試験に参加していない 2 歳未満の被験者については、Month 1 Day 1（投与前及び投与後 4 時間）及び Month 1 Day 14（投与後 2 時間及び 6 時間）に血液サンプルを採取した（各採取日に 2 サンプルずつ、計 4 サンプル）。

バリデートされた LC-MS/MS 検出法を用いて sepiapterin 及び BH_4 の血漿中濃度を測定した。

2025 年 2 月 4 日のデータカットオフ日時点で、223 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。被験者の年齢の中央値は 13 歳（範囲：0.2～55.0 歳）で、被験者は主に白人であった（84.3%）。

本概要には、PK データカットオフ日がより早い 2024 年 6 月 30 日の中間 PK データを提示する。Sepiapterin 及び BH_4 の濃度データは、2025 年 2 月 4 日のデータカット時の臨床試験中間報告書での更新された濃度データセットから提示する。

計 160 例で測定可能な血漿中 sepiapterin 又は BH_4 濃度が 1 つ以上得られ、これらの被験者を PK 解析対象集団に含めた。

2.2.4.2.2 結果

長期間の sepiapterin 連日反復投与後に、sepiapterin 及び BH_4 の曝露量の明らかな蓄積及び減少はなかった（Table 27 及び Table 28）。

Table 27. 年齢群別の血漿中 sepiapterin 濃度の平均値（SD）（PTC923-MD-004-PKU 試験）

	名目採取時点（時間） 濃度（ng/mL）							
	M2D1		M5D1		M8D1		M11D1	
	投与前	投与後 4 時間	投与前	投与後 4 時間	投与前	投与後 4 時間	投与前	投与後 4 時間
全体 (N=193)								
n	104	102	99	87	101	94	94	89
平均値（SD）	BLQ	1.88 (2.50)	BLQ	2.23 (3.11)	BLQ	1.68 (2.24)	BLQ	1.71 (2.50)
2 歳未満（N=26）								
n	12	9	14	10	5	4	5	6
平均値（SD）	BLQ	4.11 (7.32)	BLQ	5.74 (6.45)	BLQ	BLQ	BLQ	1.89 (1.98)
2 歳以上（N=167）								
n	92	93	85	77	96	90	89	83
平均値（SD）	BLQ	1.67 (1.30)	BLQ	1.78 (2.06)	BLQ	1.50 (1.32)	BLQ	1.70 (2.54)

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、BLQ=定量下限未満、C0h=投与前濃度、C4h=投与後 4 時間濃度、D=Day、LLOQ=定量下限、M=Month、PK=薬物動態、SD=標準偏差
注：Sepiapterin については、LLOQ 未満の濃度値をすべて 0 とした。BLQ 濃度のサンプルが 50%以上の場合は平均濃度を「BLQ」とした。この場合は統計量を示さない。
感度分析では、以下に該当する被験者を来院から除外した：sepiapterin C4h>25 ng/mL 若しくは C0h>5 ng/mL、BH_4 C0h>60 ng/mL 若しくは C4h<60 ng/mL 又は同じ被験者の PK プロファイル濃度変動パターンと比較後に異常とみなされた。
PTC-923-MD-004-PKU 試験の PK データカットオフ日は 2024 年 6 月 30 日。濃度データは、2025 年 2 月 4 日のデータカット時の臨床試験中間報告書での更新された濃度データセットから提示した。
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験中間報告書、表 14.2.2.2.3

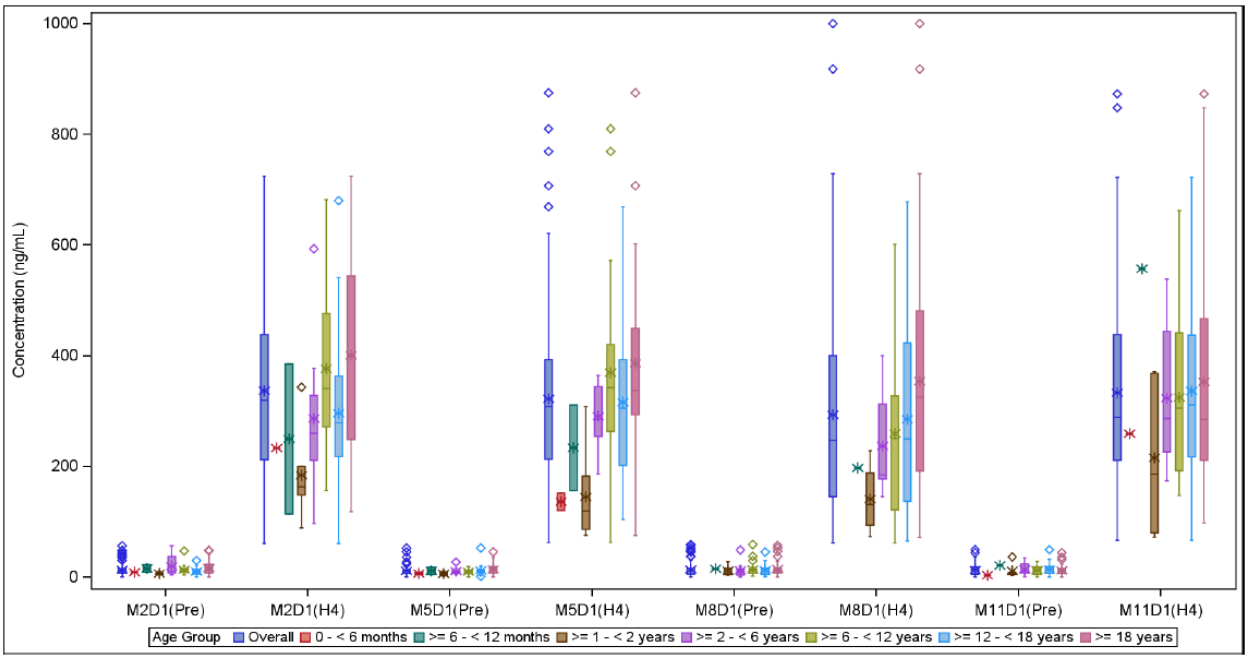
Table 28. 年齢群別の血漿中 BH_4 濃度の平均値（SD）（PTC923-MD-004-PKU 試験）

	名目採取時点（時間） 濃度（ng/mL）							
	M2D1		M5D1		M8D1		M11D1	
	投与前	投与後 4 時間	投与前	投与後 4 時間	投与前	投与後 4 時間	投与前	投与後 4 時間
全体(N=193)								
n	103	99	99	93	103	99	98	90
平均値 (SD)	13.2 (11.0)	337 (167)	11.2 (8.05)	322 (166)	13.4 (12.1)	293 (185)	12.5 (10.0)	333 (174)
2 歳未満 (N=26)								
n	10	10	13	13	6	5	7	7
平均値 (SD)	8.18 (5.15)	202 (95.3)	6.70 (4.27)	157 (77.9)	12.0 (9.30)	152 (62.3)	11.5 (12.5)	270 (176)
2 歳以上 (N=167)								
n	93	89	86	80	97	94	91	83
平均値 (SD)	13.7 (11.4)	352 (167)	11.9 (8.29)	349 (161)	13.5 (12.3)	301 (187)	12.6 (9.90)	338 (174)

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、BLQ=定量下限未満、C0h=投与前濃度、C4h=投与後 4 時間濃度、D=Day、M=Month、LLOQ=定量下限、PK=薬物動態、SD=標準偏差
注：すべての BLQ BH_4 濃度を、投与前サンプルについては LLOQ の 1/2 とし、投与後 4 時間サンプルについては「欠測」とした。
感度分析では、以下に該当する被験者を来院から除外した：sepiapterin C4h>25 ng/mL 若しくは C0h>5 ng/mL、BH_4 C0h>60 ng/mL 若しくは C4h<60 ng/mL 又は同じ被験者の PK プロファイル濃度変動パターンと比較後に異常とみなされた。
PTC-923-MD-004-PKU 試験の PK データカットオフ日は 2024 年 6 月 30 日。濃度データは、2025 年 2 月 4 日のデータカット時の臨床試験中間報告書での更新された濃度データセットから提示した。
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験中間報告書、表 14.2.2.2.3

被験者の年齢と血漿中 BH_4 濃度（スパース PK サンプル由来）の関係の探索的解析により、2 歳未満の被験者で認められる曝露量は、2 歳以上の被験者に比べて少ないことが示された（Figure 20）。Sepiapterin 及び BH_4 のトラフ濃度（C_{trough}）及び投与後 4 時間（BH_4 の T_{max} あたり）の濃度（C4h）に反復投与に伴う明らかな変化はなかった。小さな変動は認められたが、1 SD 以内であった。また、データから 2 歳未満の被験者では BH_4 C4h が有意に低いことが明確に示された。

Figure 20. 年齢別の血漿中 BH_4 濃度の箱ひげ図 - 感度分析（片対数目盛）（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-004-PKU 試験）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、BLQ=定量下限未満、C0h=投与前濃度、C4h=投与後 4 時間濃度、D=Day、H=hour、LLOQ=定量下限、M=Month、PK=薬物動態
注：Sepiapterin については、LLOQ 未満の濃度値をすべて 0 とした。すべての BLQ BH_4 濃度を、投与前サンプルについては LLOQ の 1/2 とし、投与後 4 時間サンプルについては「欠測」とした。
BLQ 濃度のサンプルが 50%以上の場合は平均濃度を「BLQ」とし、図中に示さない。
感度分析では、以下に該当する被験者を来院から除外した：sepiapterin C4h>25 ng/mL 若しくは C0h>5 ng/mL、BH_4 C0h>60 ng/mL 若しくは C4h<60 ng/mL 又は同じ被験者の PK プロファイル濃度変動パターンと比較後に異常とみなされた。
PTC-923-MD-004-PKU 試験の PK データカットオフ日は 2024 年 6 月 30 日。濃度データは、2025 年 2 月 4 日のデータカット時の臨床試験中間報告書での更新された濃度データセットから提示した。
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験中間報告書、図 14.2.2.2.5

日本人被験者及び非日本人被験者で集中スケジュールにより採取した PK サンプルの BH_4 濃度の推移を Figure 21 に示す。

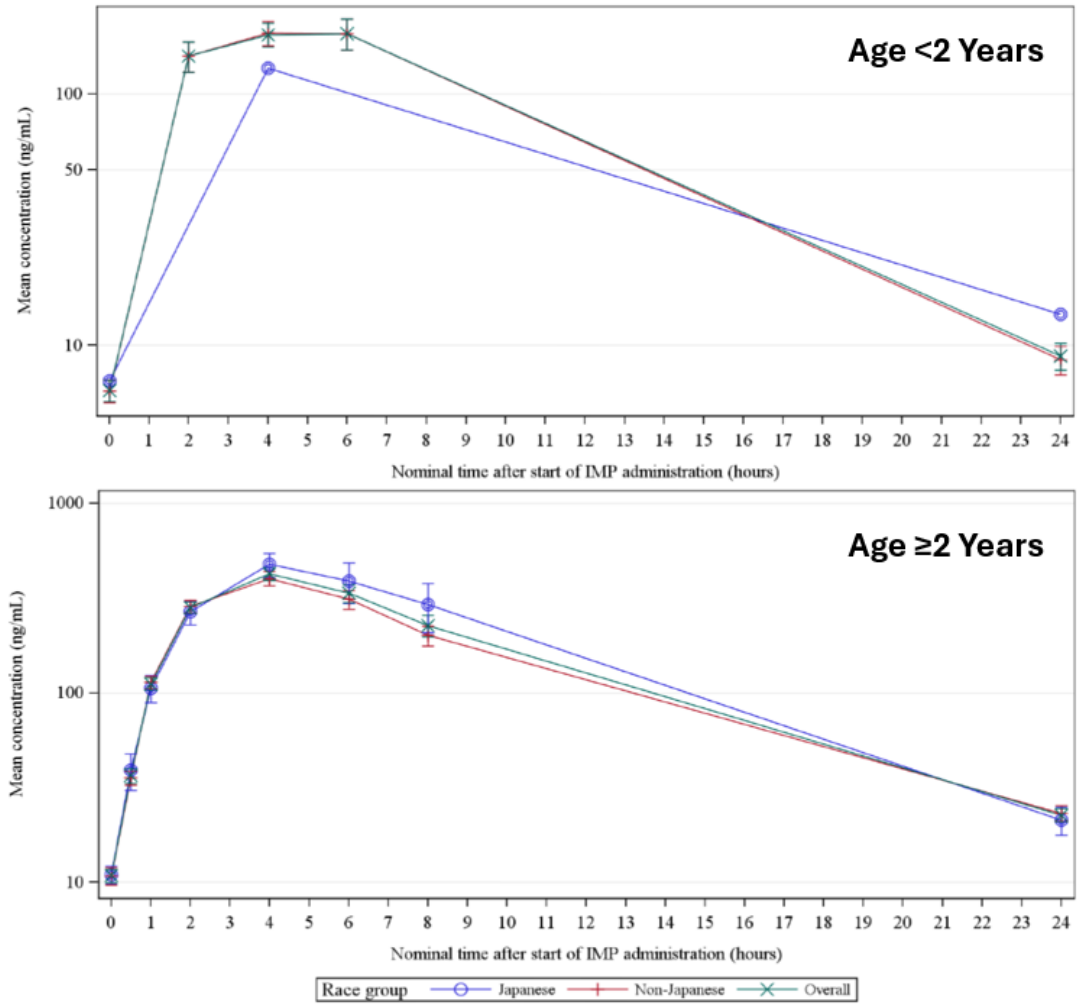
集中スケジュールにより採取した PK サンプルに由来する PK パラメータを Table 29 に示す。Sepiapterin 濃度が測定可能であった時点はごく少数であった。そのため、測定可能な濃度がない時間帯が長く、データがゆがめられている可能性があり、sepiapterin の AUC などの PK パラメータの解釈には注意が必要である。

各年齢群で有効な PK パラメータがある十分数（6 例以上）の被験者を確保するため、PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験のデータを併合して特別な統計学的解析を実施し、各年齢群又は併合年齢群と成人（18 歳以上）とで曝露量を比較した（Table 30）。

2 歳未満の PKU 患者では、BH_4 C_{max} の値が有意に低かった（18 歳以上の患者の 55.69%）。BH_4 $AUC_{0\text{-}24h}$ の GMR は求めなかった（有効な $AUC_{0\text{-}24h}$ のある被験者が 6 例未満であったため）が、同程度の比と予想するのが妥当である。

2 歳以上 6 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢群の PKU 患者で認められた BH_4 $AUC_{0\text{-}24h}$ 値は少し低く、18 歳以上の患者の 66%～77%であった一方、6 歳以上 12 歳未満の年齢群の患者では少し高い BH_4 $AUC_{0\text{-}24h}$ 値が認められた。しかし、これらの差は統計学的に有意でなく（p>0.05）、解析に含めた例数が少なかったことによる可能性がある。全体として、2 歳以上 18 歳未満の併合小児部分集団の BH_4 $AUC_{0\text{-}24h}$ 値は、成人に比べてわずかに低いだけであった（86.1%、90% CI：68.8%～108%）。

Figure 21. 日本人及び非日本人 PKU 患者における M1D1/M1D14 の平均（±SEM）BH_4 濃度の推移（集中 PK サンプル採取） - 感度分析（片対数目盛）（PK 解析対象集団）（PTC923-MD-004-PKU 試験）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、BLQ=定量下限未満、C0h=投与前濃度、C4h=投与後 4 時間濃度、D=Day、IMP=治験薬（sepiapterin）、LLOQ=定量下限、M=Month、PK=薬物動態、PKU=フェニルケトン尿症、SEM=平均値の標準誤差
注：すべての BLQ BH_4 濃度を、投与前サンプルについては LLOQ の 1/2 とし、投与後 4 時間サンプルについては「欠測」とした。投与前の欠測 BH_4 濃度は同じ投与群の投与前の平均濃度とした。
感度分析では、以下に該当する被験者を来院から除外した：sepiapterin C4h>25 ng/mL 若しくは C0h>5 ng/mL、BH_4 C0h>60 ng/mL 若しくは C4h<60 ng/mL 又は同じ被験者の PK プロファイル濃度変動パターンと比較後に異常とみなされた。

PTC-923-MD-004-PKU 試験の PK データカットオフ日は 2024 年 6 月 30 日。濃度データは、2025 年 2 月 4 日のデータカット臨床試験中間報告書での更新された濃度データセットから提示した。
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験中間報告書、図 14.2.2.3.11

Table 29. 年齢群別の sepiapterin 及び BH_4 の PK パラメータの記述統計量（PTC923-MD-004-PKU 試験）

PK パラメータ	0 ヵ月齢以上 6 ヵ月齢未満 (N=3)	6 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満 (N=1)	1 歳以上 2 歳未満 (N=6)	2 歳以上 6 歳未満 (N=18)	6 歳以上 12 歳未満 (N=32)	12 歳以上 18 歳未満 (N=40)	18 歳以上 (N=60)	2 歳未満併合 (N=10)	2 歳以上併合 (N=150)
Sepiapterin									
C_{max}（ng/mL）［n］	1.21 ［1］	- ［0］	8.47（7.26） ［2］	1.55（0.276） ［3］	3.47（3.39） ［4］	3.21（2.40） ［6］	2.53（1.15） ［19］	6.05（6.63） ［3］	2.68（1.76） ［32］
T_{max}（時間）［n］	3.92 （3.92, 3.92） ［1］	- ［0］	2.00 （2.00, 2.00） ［2］	1.08 （0.500, 2.00） ［3］	1.53 （1.00, 4.00） ［4］	1.50 （0.500, 3.82 ） ［6］	1.98 （0.500, 6.00 ） ［19］	2.00 （2.00, 3.92） ［3］	1.98 （0.500, 6.00 ） ［32］
$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）［n］	- ［0］	- ［0］	- ［0］	6.03（4.55） ［2］	21.8（29.8） ［4］	14.4（8.49） ［6］	16.7（14.5） ［17］	- ［0］	16.2（15.6） ［29］
BH_4									
C_{max}（ng/mL）［n］	207 ［1］	248 ［1］	205（69.2） ［5］	309（200） ［5］	421（159） ［4］	372（255） ［6］	468（182） ［20］	211（58.8） ［7］	423（197） ［35］
T_{max}（時間）［n］	3.92 （3.92, 3.92） ［1］	6.17 （6.17, 6.17 ） ［1］	4.02 （2.00, 6.00） ［5］	3.97 （2.00, 4.00） ［5］	4.00 （3.88, 4.00） ［4］	3.00 （1.87, 4.02） ［6］	4.00 （2.00, 6.00） ［20］	4.02 （2.00, 6.17） ［7］	4.00 （1.87, 6.00） ［35］
$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）［n］	- ［0］	2410 ［1］	1780（552） ［4］	2880（1620） ［5］	3650（1410） ［4］	3030（2180） ［6］	3850（1790） ［20］	1900（557） ［5］	3550（1770） ［35］
$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）［n］	- ［0］	- ［0］	2360 ［1］	3400（2100） ［3］	4300（1190） ［3］	4060（2270） ［4］	3780（1240） ［13］	2360 ［1］	3850（1460） ［23］
$T_{1/2}$（時間）［n］	- ［0］	- ［0］	3.36 ［1］	4.35（0.861） ［3］	4.00（0.759） ［3］	5.10（0.187） ［4］	5.49（1.04） ［13］	3.36 ［1］	5.08（1.02） ［23］

略語：$AUC_{0\text{-}24h}$=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C0h=投与前濃度、C4h=投与後 4 時間濃度、C_{max}=最高濃度、max=最大値、min=最小値、PK=薬物動態、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間
注：値は算術平均（SD）である。ただし、T_{max}については中央値（min, max）を示す。角括弧は n を示す。
PTC923-MD-004-PKU 試験のデータカットオフ日は 2024 年 6 月 30 日。
感度分析では、以下に該当する被験者を来院から除外した：sepiapterin C4h>25 ng/mL 若しくは C0h>5 ng/mL、BH_4 C0h>60 ng/mL 若しくは C4h<60 ng/mL 又は同じ被験者の PK プロファイル濃度変動パターンと比較後に異常とみなされた。
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験中間報告書、表 14.2.2.3.9

Table 30. 年齢群の統計学的解析（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験併合）

分析対象物質	PK パラメータ	幾何平均値				統計学的比較		
		Test		Reference（18 歳以上）		（Test/Reference）		
		N	GM	N	GM	GMR（%）	90% CI	p 値
2 歳未満群								
ベースライン値で補正しない BH_4	C_{max}（ng/mL）	7	202.79	36	364.14	55.69	（40.67, 76.25）	0.0032
	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	<6	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]
Sepiapterin	C_{max}（ng/mL）	<6	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]
	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	<6	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]
2 歳以上 18 歳未満群								
ベースライン値で補正しない BH_4	C_{max}（ng/mL）	31	314.35	36	364.14	86.33	（70.33, 105.97）	0.2357
	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	31	2600.39	33	3020.60	86.09	（68.83, 107.68）	0.2679
Sepiapterin	C_{max}（ng/mL）	21	2.16	27	2.51	85.85	（66.40, 111.00）	0.3241
	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	14	10.70	23	16.03	66.77	（41.59, 107.22）	0.1585
2 歳以上 6 歳未満群								
ベースライン値で補正しない BH_4	C_{max}（ng/mL）	9	254.84	36	364.14	69.98	（52.49, 93.30）	0.0429
	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	9	2327.40	33	3020.60	77.05	（56.21, 105.62）	0.1716
Sepiapterin	C_{max}（ng/mL）	<6	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]
	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	<6	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]
6 歳以上 12 歳未満群								
ベースライン値で補正しない BH_4	C_{max}（ng/mL）	12	442.17	36	364.14	121.43	（95.10, 155.05）	0.1889
	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	12	3523.26	33	3020.60	116.64	（88.71, 153.37）	0.3498
Sepiapterin	C_{max}（ng/mL）	8	2.29	27	2.51	91.35	（64.14, 130.10）	0.6678
	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	<6	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]
12 歳以上 18 歳未満群								
ベースライン値で補正しない BH_4	C_{max}（ng/mL）	10	252.14	36	364.14	69.24	（50.81, 94.36）	0.0522
	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	10	1995.72	33	3020.60	66.07	（46.82, 93.24）	0.0494
Sepiapterin	C_{max}（ng/mL）	8	2.46	27	2.51	97.84	（68.76, 139.21）	0.9170
	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	6	12.07	23	16.03	75.30	（41.33, 137.18）	0.4275

略語：ANOVA=分散分析、AUC_{0-24h}=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CI=信頼区間、C_{max}=最高濃度、D=Day、GM=幾何平均値、GMR=幾何平均比、NC=算出せず、PK=薬物動態

[a] NC は n<6。

注：自然対数変換 PK パラメータで ANOVA を実施した。ANOVA モデルは投与を固定効果として含む。特定の年齢群に評価可能な PK パラメータのある被験者が 6 例以上の場合にのみ解析を実施した。

PTC923-MD-003-PKU 試験のデータカットオフ日は 2023 年 5 月 11 日。
PTC923-MD-004-PKU 試験のデータカットオフ日は 2024 年 6 月 30 日。
出典：Ad hoc 表 14.2.2.3.8

2.2.4.2.3 非日本人被験者と比較した日本人被験者における薬物動態

2024 年 6 月 30 日のデータカットオフ日時点で、日本人被験者 14 例のスパース PK データが利用可能で、うち 9 例に Month 1 Day 1（2 歳未満の場合は Month 1 Day 14）来院時の十分な時点で血液サンプルが採取されており、BH_4 及び／又は sepiapterin の PK パラメータの導出が可能であった。評価可能な PK パラメータのある日本人患者 9 例中 7 例は 18 歳以上、2 例は 2 歳以上 18 歳未満であった。2 歳未満の日本人患者の PK パラメータは入手できなかったが、6 ヵ月齢未満の日本人患者 1 例のスパース PK 濃度が利用可能であった。

日本人患者における曝露量（C_{max} 及び AUC）の値は、非日本人患者に比べて高かった。$AUC_{0\text{-}24h}$ の GMR（パーセンテージで表示）は、2 歳以上群で 116.49%、18 歳以上群で 137.49%であった。これらの多い BH_4 曝露量は統計学的に有意でなく、臨床的に意味はないと考えられる。日本人 PKU 患者における BH_4 曝露量の多さの規模は、PTC923-MD-007-HV 試験（2.2.3.1 項）で日本人健康被験者に認められた規模と同程度であった。

非日本人 PKU 患者と比較した日本人 PKU 患者の PK パラメータの統計学的解析を Table 31 に示す。

Table 31. M1D1 に得られた PK に基づく非日本人 PKU 患者と比較した日本人 PKU 患者の PK パラメータの統計学的解析（集中 PK サンプル採取）- 感度分析（PK 解析対象集団）PTC923-MD-004-PKU 試験

分析対象物質	PK パラメータ	幾何平均値				統計学的比較		
		Test（日本人被験者）		Reference（非日本人被験者）		（Test/Reference）		
		N	GM	N	GM	GMR (%)	90% CI	p 値
2 歳以上群								
ベースライン値で補正した BH_4	C_{max}（ng/mL）	9	418.51	26	349.10	119.88	（85.38, 168.33）	0.3724
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	9	3096.45	26	2658.10	116.49	（79.79, 170.08）	0.4996
ベースライン値で補正しない BH_4	C_{max}（ng/mL）	9	430.62	26	359.47	119.79	（85.61, 167.62）	0.3695
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	9	3518.56	26	2984.73	117.89	（81.96, 169.55）	0.4490
Sepiapterin	C_{max}（ng/mL）	9	2.05	23	2.42	84.61	（59.30, 120.72）	0.4311
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	7	15.40	22	10.67	144.32	（79.77, 261.10）	0.3012
18 歳以上群								
ベースライン値で補正した BH_4	C_{max}（ng/mL）	7	487.29	13	389.24	125.19	（90.62, 172.95）	0.2437
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	7	3702.63	13	2693.12	137.49	（95.31, 198.32）	0.1492

分析対象物質	PK パラメータ	幾何平均値				統計学的比較		
		Test（日本人被験者）		Reference（非日本人被験者）		（Test/Reference）		
		N	GM	N	GM	GMR（%）	90% CI	p 値
ベースライン値で補正しない BH_4	C_{max}（ng/mL）	7	502.50	13	403.40	124.57	（91.17, 170.21）	0.2381
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	7	4216.04	13	3196.18	131.91	（94.41, 184.30）	0.1682
Sepiapterin	C_{max}（ng/mL）	7	2.14	12	2.41	88.53	（60.65, 129.22）	0.5824

略語：ANOVA=分散分析、$AUC_{0\text{-}24h}$=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C0h=投与前濃度、C4h=投与後 4 時間濃度、CI=信頼区間、C_{max}=最高濃度、D=Day、GM=幾何平均値、GMR=幾何平均比、M=Month、PK=薬物動態、PKU=フェニルケトン尿症
注：自然対数変換 PK パラメータで ANOVA を実施した。ANOVA モデルは投与を固定効果として含む。同じ年齢群に評価可能な PK パラメータのある日本人被験者及び非日本人被験者が 6 例以上の場合にのみ解析を実施した。
感度分析では、以下に該当する被験者を来院から除外した：sepiapterin C4h>25 ng/mL 若しくは C0h>5 ng/mL、BH_4 C0h>60 ng/mL 若しくは C4h<60 ng/mL 又は同じ被験者の PK プロファイル濃度変動パターンと比較後に異常とみなされた。
PTC923-MD-004-PKU 試験のデータカットオフ日は 2024 年 6 月 30 日。
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験中間報告書、表 14.2.2.3.10

2.2.4.2.4 結論

長期間の sepiapterin 連日反復投与後に、sepiapterin 及び BH_4 の曝露量の明らかな蓄積及び減少はなかった。

長期間の連日反復投与中のスパース PK 及び投与 Month 1 の集中（2 歳未満については半集中）サンプリングで得られた PK パラメータのどちらからも、2 歳未満の患者では成人（18 歳以上）に比べて BH_4 の曝露量（C_{max} 及び AUC）の値が低い一方、2 歳以上 6 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢群では BH_4 の曝露量の値が少し低いだけで、6 歳以上 12 歳未満の年齢群では少し高いことが示された。しかし、2 歳以上の PKU 患者では、統計学的に有意な差がなかった。

日本人 PKU 患者における曝露量（C_{max} 及び AUC）の値は、非日本人患者に比べてわずかに高かったが、有意ではなく、上昇規模は日本人健康成人で認められた規模と同程度で、このわずかな曝露量の増加は臨床的に意味がないと考えられる。

2.2.5 PBD 患者を対象とした試験

2.2.5.1 PBD-001 試験：高フェニルアラニン血症を有する原発性テトラヒドロビオプテリン欠損症の患者を対象に CNSA-001（sepiapterin）の安全性、薬物動態及び予備的有効性を評価する第 1/2 相、非盲検、無作為化、並行群間比較、患者内用量漸増試験

2.2.5.1.1 試験デザイン

PBD-001 試験は、生後 12 ヵ月以上の男女の PBD 患者を対象に、sepiapterin の安全性、PK 及び有効性の予備的エビデンスを評価するようにデザインされた第 1/2 相、多施設共同、無作為化、非盲検、被験者内用量漸増試験であった。6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素（PTPS）又は常染色体潜性グアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼ（GTPCH）欠損によるビオプテリン de novo 生合成欠損が確認されている PBD 患者に対し、sepiapterin を朝食及び夕食後の 1 日 2 回、7 日間投与した。すべての被験者で 2～4 日間のウォッシュアウト期間を挟んだ被験者内用量漸増を実施した。1 日 2 回投与で 2.5～20 mg/kg/日の用量を検討した。

3 治験実施施設で本試験に 8 例を組み入れた。男性 5 例、女性 3 例であり、平均年齢は 11.7 歳（範囲：2.2～20.0 歳）であった（PBD-001 試験 CSR、11.2 項）。

本試験の主要目的は、PTPS 又は常染色体潜性 GTPCH 欠損の PBD 患者において 4 用量レベルの sepiapterin の安全性及び忍容性を評価することであった。全体として、安全性上の懸念は認められなかった。

本試験の副次目的は、PTPS 又は常染色体潜性 GTPCH 欠損の PBD 患者を対象に 7 日間投与後の血中 Phe 濃度低下における sepiapterin の予備的有効性を評価すること、並びに sepiapterin 及び BH_4 の PK プロファイル、それに Phe 及び Tyr に対する sepiapterin の影響を評価することであった。

各投与期間の Day 1 の投与前、並びに初回投与後 0.5、1、2、4、6、8（Day 1 の夕方の投与前）、24（Day 2 の投与前）、72（Phe 及び Tyr のみ）及び 186（その日の投与後）時間に、組入れ被験者全 8 例から血漿中の sepiapterin、BH_4、Phe 及び Tyr 濃度測定用血液サンプルを採取した。また、EOS 時にも血漿中の Phe 及び Tyr 分析用サンプルを採取した。1 例の血漿サンプルがサンプル輸送中に損なわれたため、分析しなかった。残り 7 例のデータを PK 解析の対象とした（PBD-001 試験 PK 報告書、表 4-1）。

2.2.5.1.2 結果

Sepiapterin 及び代謝物 BH_4 の薬物動態パラメータを用量レベルごとに Table 32 に要約する。濃度-時間プロットを Figure 22 及び Figure 23 に示す。投与前サンプル中の内因性 sepiapterin 及び BH_4 は、どちらも BLQ であった（LLOQ はそれぞれ 0.47 ng/mL 及び 0.48 ng/mL）。

PKU-001 試験（2.2.1.1.2 項）の健康被験者と一致して、sepiapterin は急速に BH_4 に変換された（PBD-001 試験 CSR、11.7.5 項）。Sepiapterin の C_{max} 及び 0 時間から 8 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}8h}$）は、BH_4 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ の 2%以下であり、sepiapterin 投与後の BH_4 への急速

な変換を示す。BH_4 の T_{max} は全用量を通じて約 3～4 時間で明らかな用量依存性の傾向はなく、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は sepiapterin の用量増加に伴って上昇／増加した。

Table 32. 各投与期間の sepiapterin（1 日 2 回投与）初回投与後の血漿中 sepiapterin 及び BH_4 濃度の平均薬物動態解析（PBD-001 試験）

Sepiapterin 用量（mg/kg/日）	Sepiapterin				BH_4			
	$AUC_{0\text{-}8h}$（h•ng/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	$T_{1/2}$（時間）	$AUC_{0\text{-}8h}$（h•ng/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	$T_{1/2}$（時間）
2.5（N=4）	NC	NC	NC	NC	72.826	19.455	4.017	NC
5（N=3）[b]	1.514[c]	0.800[d]	1.009[d]	NC	221.358	48.200	4.000	NC
10（N=4）	2.532	1.110	1.000	NC	457.330	109.375	3.050	NC
20（N=3）[b]	5.605	2.120	1.000	NC	1,158.337	275.030	4.017	NC

略語：$AUC_{0\text{-}8h}$=0 時間から 8 時間までの濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、LLOQ=定量下限未満、NC=算出せず、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] T_{max}：中央値

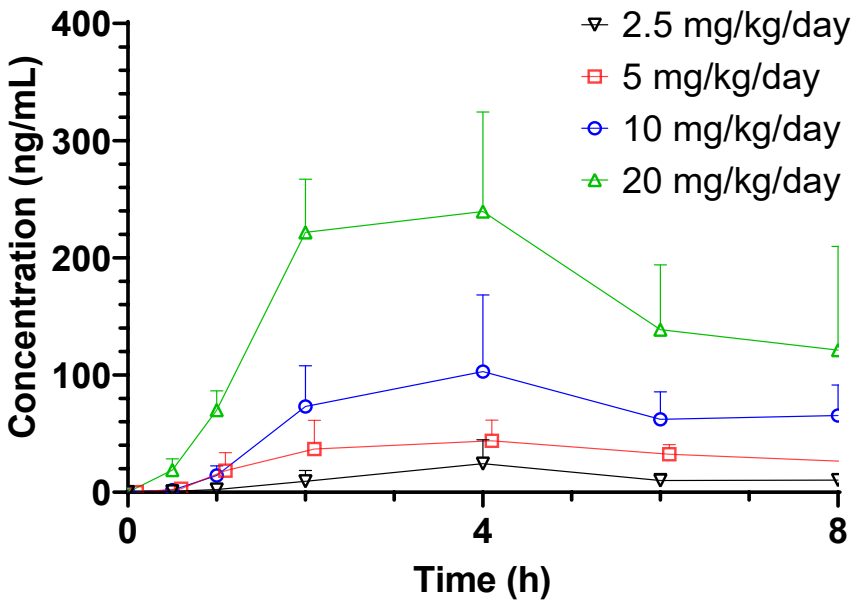
[b] 1 例の血漿サンプルがサンプル輸送中に損なわれたため、分析しなかった。

[c] n=1

[d] n=2

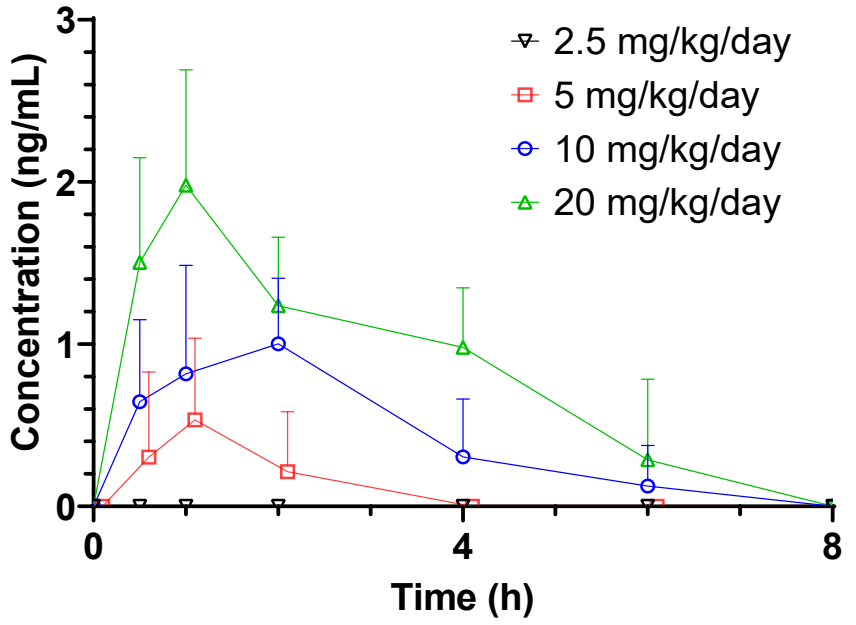
出典：PBD-001 試験 PK 報告書、表 4-2 及び PBD-001 試験 PK 報告書、表 4-3

Figure 22. 用量別の平均（+SD）血漿中 BH_4 濃度の推移（PBD-001 試験）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、LLOQ=定量下限、SD=標準偏差
注：0 と報告された値は LLOQ であった（BH_4 の LLOQ=0.5 ng/mL）。
出典：PBD-001 試験総括報告書、表 14.4.1、図 14.4.2.2

Figure 23. 平均（+SD）血漿中 sepiapterin 濃度の推移（PBD-001 試験）



略語：LLOQ=定量下限、SD=標準偏差
注：0 と報告された値は LLOQ であった（sepiapterin の LLOQ=0.47 ng/mL）。
出典：PBD-001 試験総括報告書、表 14.4.1 及び図 14.4.1.2

全用量で顕著な血中 Phe 濃度低下が認められた。Sepiapterin 初回投与後、血中 Phe 濃度は投与後 8 時間までに速やかに基準値（血中 Phe 濃度 120 µmol/L 未満と定義）まで低下し、投与期間を通じてそのレベルを維持した（Day 7、Figure 24）。平均血中 Phe 濃度はベースラインから Day 7 までに

66.9%～96.0%低下した（622～1,428 µmol/L の低下、Table 33）。2.5～20 mg/kg/日の用量間で、血中 Phe 濃度低下能に明らかな差はなかった。有効性については、第 2.7.3 部でさらに考察する。

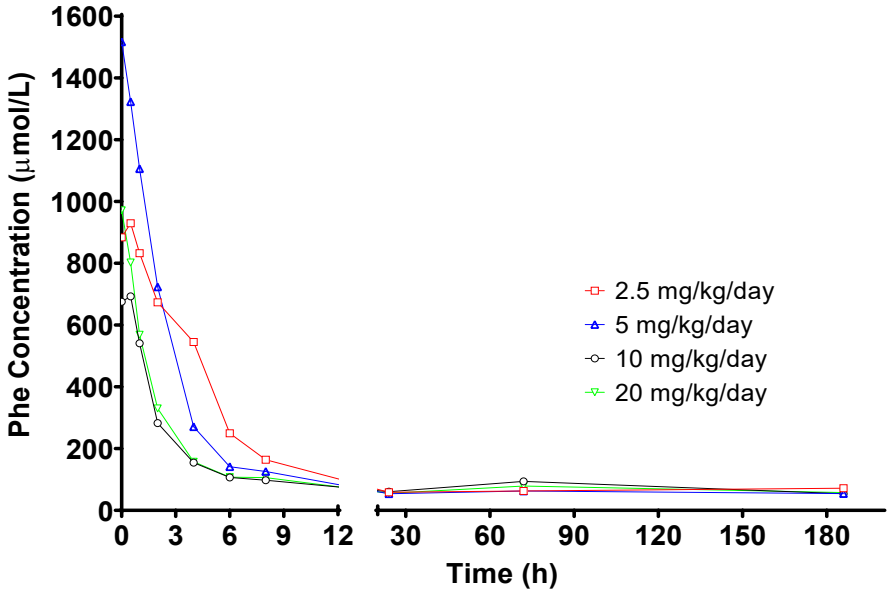
Phe 濃度の低下に伴って血漿中 Tyr 濃度が上昇し、投与から 8～12 時間以内に正常化した（Figure 25）。

Table 33. PBD 患者における平均血漿中フェニルアラニン濃度のベースラインから Day 7 までの変化量で比較した 4 用量レベルの sepiapterin の有効性（PBD-001 試験）

Sepiapterin 投与	ベースライン Phe µmol/L（n）	Day 7 Phe µmol/L（n）	Phe の変化量 µmol/L（n）	変化率 %（n）
2.5 mg/kg/日	884（4）	72.0（4）	-812[a]（4）	-79.2（4）
5 mg/kg/日	1,517（4）	54.6（3）	-1428[a]（3）	-96.0（3）
10 mg/kg/日	676（4）	53.7（4）	-622[a]（4）	-66.9（4）
20 mg/kg/日	971（4）	57.9（4）	-914[a]（4）	-92.9（4）

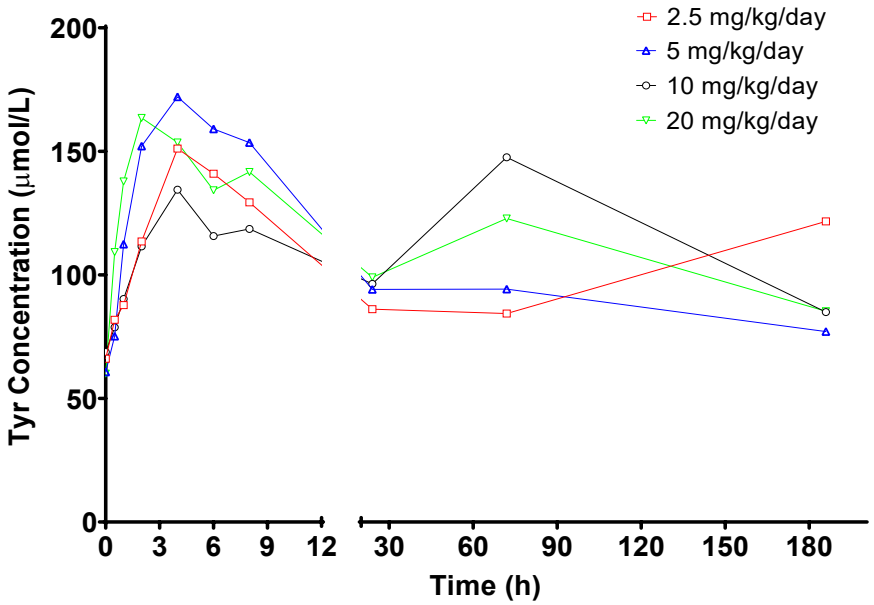
略語：PBD=原発性 BH_4 欠損症、Phe=フェニルアラニン
[a] p<0.0001
注：ベースラインは各投与期間の Day 1（投与前）の値である。
投与及び投与×時点の交互作用を固定効果、各投与期間のベースライン値を連続共変量とし、各コホート内の被験者繰り返し効果を含む複合対称型共分散構造の反復測定線形混合効果モデルを用いて p 値を求めた。
出典：PBD-001 試験総括報告書、表 14.2.1.1

Figure 24. Sepiapterin 2.5、5、10 及び 20 mg/kg/日を 1 日 2 回分割投与したときの平均血漿中フェニルアラニン濃度（PBD-001 試験）



略語：Phe=フェニルアラニン
出典：PBD-001 試験総括報告書、表 14.2.1.1 及び図 14.4.3.2

Figure 25. Sepiapterin 2.5、5、10 及び 20 mg/kg/日を 1 日 2 回分割投与したときの平均血漿中チロシン濃度（PBD-001 試験）



略語：Tyr=チロシン
出典：PBD-001 試験総括報告書、表 14.4.1 及び図 14.4.4.2

全血中セロトニン、血清中プロラクチン並びに尿中 sepiapterin、BH_4 及びネオプテリンといった追加の探索的バイオマーカーを評価した。全血中セロトニン濃度の変化量は、検討したすべての時点で大きくばらつき、用量レベルとの明らかな関係はなかった。ベースライン時の全血中の平均セロトニン濃度は 616.3～727.5 ng/mL であった（PBD-001 試験 CSR、表 14.2.2.3）。

ベースライン時の血清中プロラクチン値は、コホート及び投与期間を通じて同程度であった（Table 34）。コホート 1 における血清中プロラクチン値の変化量の中央値は、sepiapterin 2.5 mg/kg 7 日間投与後で 0.05 ng/mL（範囲：-211～6.9）、sepiapterin 10.0 mg/kg 7 日間投与後で-0.10 ng/mL（範囲：-721～18.5）であった。コホート 2 における血清中プロラクチン値のベースラインからの変化量の中央値は、sepiapterin 5 mg/kg 7 日間投与後で-2.30 ng/mL（範囲：-65.0～137）、sepiapterin 20.0 mg/kg 7 日間投与後で-84.1 ng/mL（範囲：-193～-0.3）であった。血清中プロラクチンの低下は 20 mg/kg 用量で最も大きく、この用量レベルで内因性ドパミン産生が増加する可能性が示唆された。

Table 34. 血清中プロラクチン値（安全性解析対象集団）（PBD-001 試験）

	コホート 1 (N=4)		**コホート 2 (N=4)**	
	Sepiapterin 2.5 mg/kg (N=4)	**Sepiapterin 10 mg/kg (N=4)**	**Sepiapterin 5 mg/kg (N=4)**	**Sepiapterin 20 mg/kg (N=4)**
ベースライン				
n	4	4	4	4
平均値（SD）	174（333）	227（443）	164（194）	150（154）
中央値	9.75	7.30	102	124
Min, max	3.0, 674	2.0, 892	17.7, 432	8.7, 344

	コホート 1 (N=4)		コホート 2 (N=4)	
	Sepiapterin 2.5 mg/kg (N=4)	**Sepiapterin 10 mg/kg (N=4)**	**Sepiapterin 5 mg/kg (N=4)**	**Sepiapterin 20 mg/kg (N=4)**
Day 7				
n	4	4	4	4
平均値（SD）	123（226）	51.5（80.5）	180.4（187）	59.9（63.0）
中央値	13.8	17.0	168.1	40.4
Min, max	2.0, 463	1.0, 171	18.4, 367	8.4, 151
ベースラインから Day 7 までの変化量				
n	4	4	4	4
平均値（SD）	-51.1（107）	-176（364）	16.9（85.5）	-90.4（95.7）
中央値	0.05	-0.10	-2.30	-84.1
Min, max	-211, 6.9	-721, 18.5	-65.0, 137	-193, -0.3

略語：max=最大値、min=最小値、SD=標準偏差
注：ベースラインは各投与期間の Day 1（投与前）の値である。
出典：PBD-001 試験総括報告書、表 14.2.2.2

スクリーニング時のその日の初回排尿として、並びに各投与期間の Day 1 及び 2 の投与前、Day 4（±1 日）及び Day 7 の投与後に尿サンプルを採取し、バイオマーカーsepiapterin、ネオプテリン及び BH_4 を探索した（幼児からの尿サンプル採取は、トイレットトレーニング済みで採取が可能な場合にのみ実施した）。ばらつきを最小限にするため、尿中クレアチニン値を使い、測定したプテリン濃度を標準化した。各用量コホート及び投与期間について、尿中 sepiapterin、ネオプテリン及び BH_4 のベースライン値並びにベースライン（Day 1、投与前）から Day 2、Day 4 及び Day 7 までの絶対変化量の要約を PBD-001 試験 CSR、表 14.2.2.1 に示し、さらに Table 35 に示す。

尿中 sepiapterin

尿中 sepiapterin 値上昇が認められた。コホート 1 における尿中 sepiapterin 値の変化量の中央値は、sepiapterin 2.5 mg/kg 7 日間投与後で 0.0080 mmol/mol クレアチニン（範囲：0.004～0.031）、sepiapterin 10.0 mg/kg 7 日間投与後で 0.0170 mmol/mol クレアチニン（範囲：0.000～0.028）であった。コホート 2 における尿中 sepiapterin 値の変化量の中央値は、sepiapterin 5 mg/kg 7 日間投与後で 0.0110 mmol/mol クレアチニン（範囲：0.011～0.046）、sepiapterin 20.0 mg/kg 7 日間投与後で 0.0805 mmol/mol クレアチニン（範囲：0.061～0.100）であった（PBD-001 試験 CSR、表 14.2.2.1）。

尿中ネオプテリン

尿中ネオプテリン値低下が認められた。コホート 1 における尿中ネオプテリン値の変化量の中央値は、sepiapterin 2.5 mg/kg 7 日間投与後で-10.6420 mmol/mol クレアチニン（範囲：-30.872～-2.257）、sepiapterin 10.0 mg/kg 7 日間投与後で-8.7745 mmol/mol クレアチニン（範囲：-13.899～-0.532）であった。コホート 2 における尿中ネオプテリン値の変化量の中央値は、sepiapterin 5 mg/kg 7 日間投与後で-10.9270 mmol/mol クレアチニン（範囲：-12.687～-4.005）、sepiapterin 20.0 mg/kg 7 日間投与後で-10.2695 mmol/mol クレアチニン（範囲：-16.295～-4.244）であった。尿中ネオプテリ

ン値の変化量は、用量レベル間で同程度であった。Day 2 から同程度の尿中ネオプテリン値変化量が認められた（PBD-001 試験 CSR、表 14.2.2.1）。

尿中 BH_4

尿中 BH_4 上昇が認められた。コホート 1 における尿中 BH_4 値の変化量の中央値は、sepiapterin 2.5 mg/kg 7 日間投与後で 2.0760 mmol/mol クレアチニン（範囲：1.258～2.384）、sepiapterin 10.0 mg/kg 7 日間投与後で 5.0910 mmol/mol クレアチニン（範囲：0.744～9.859）であった。コホート 2 における尿中 BH_4 値の変化量の中央値は、sepiapterin 5 mg/kg 7 日間投与後で 1.7390 mmol/mol クレアチニン（範囲：1.675～2.060）、sepiapterin 20.0 mg/kg 7 日間投与後で 36.6280 mmol/mol クレアチニン（範囲：24.045～49.211）であった。尿中 BH_4 値の変化量は用量に伴って増加した。Day 2 から同程度の尿中 BH_4 値変化量が認められた（PBD-001 試験 CSR、表 14.2.2.1）。

Table 35. 尿中 sepiapterin、ネオプテリン及び BH_4 の要約（有効性解析対象集団）（PBD-001 試験）

バイオマーカー **来院** **統計量**	**コホート 1（N=4）**		**コホート 2（N=4）**	
	Sepiapterin 2.5 mg/kg（N=4）	**Sepiapterin 10 mg/kg（N=4）**	**Sepiapterin 5 mg/kg（N=4）**	**Sepiapterin 20 mg/kg（N=4）**
Sepiapterin（mmol/mol クレアチニン）				
ベースライン				
n	4	4	3	2
平均値（SD）	0.0015（0.00191）	0.0005（0.00100）	0（0）	0（0）
中央値	0.0010	0	0	0（0）
Min, max	0, 0.004	0, 0.002	0, 0	0, 0
Day 7				
n	4	4	3	3
平均値（SD）	0.0143（0.01209）	0.0160（0.01236）	0.0227（0.02021）	0.0610（0.0390）
中央値	0.0110	0.0180	0.0110	0.0610
Min, max	0.004, 0.031	0, 0.028	0.011, 0.046	0.022, 0.100
ベースラインから Day 7 までの変化量				
n	4	4	3	2
平均値（SD）	0.0128（0.01255）	0.0155（0.01201）	0.0227（0.02021）	0.0805（0.02758）
中央値	0.0080	0.0170	0.0110	0.0805
Min, max	0.004, 0.031	0, 0.028	0.011, 0.046	0.061, 0.100
ネオプテリン（mmol/mol クレアチニン）				
ベースライン				
n	4	4	3	2
平均値（SD）	14.5698（12.19061）	8.6855（5.63804）	10.0097（4.68951）	11.0495（8.77590）
中央値	11.6340	9.3855	11.6470	11.0495
Min, max	3.205, 31.806	1.216, 14.755	4.721, 13.661	4.844, 17.255
Day 7				
n	4	4	3	3
平均値（SD）	0.9665（0.22572）	0.6905（0.14390）	0.8033（0.14782）	0.8037（0.18461）
中央値	0.9410	0.7000	0.7200	0.8510
Min, max	0.718, 1.266	0.506, 0.856	0.716, 0.974	0.600, 0.960

バイオマーカー 来院 統計量	コホート 1（N=4）		コホート 2（N=4）	
	Sepiapterin 2.5 mg/kg（N=4）	**Sepiapterin 10 mg/kg（N=4）**	**Sepiapterin 5 mg/kg（N=4）**	**Sepiapterin 20 mg/kg（N=4）**
ベースラインから Day 7 までの変化量				
n	4	4	3	2
平均値（SD）	-13.6033（12.22257）	-7.9950（5.57220）	-9.2063（4.58964）	-10.2695（8.52134）
中央値	-10.6420	-8.7745	-10.9270	-10.2695
Min, max	-30.872, -2.257	-13.899, -0.532	-12.687, -4.005	-16.295, -4.244
BH_4（mmol/mol クレアチニン）				
ベースライン				
n	4	4	3	2
平均値（SD）	0.0368（0.02988）	0.0443（0.04160）	0.0220（0.03470）	0（0）
中央値	0.0355	0.0455	0.0040	0
Min, max	0.010, 0.066	0.003, 0.083	0, 0.062	0, 0
Day 7				
n	4	4	3	3
平均値（SD）	1.9853（0.49011）	5.2405（3.92314）	1.8467（0.19848）	25.0373（23.69309）
中央値	2.1140	5.1365	1.8010	24.0450
Min, max	1.317, 2.396	0.747, 9.942	1.675, 2.064	1.856, 49.211
ベースラインから Day 7 までの変化量				
n	4	4	3	2
平均値（SD）	1.9485（0.50048）	5.1963（3.88453）	1.8247（0.20630）	36.6280（17.79505）
中央値	2.0760	5.0910	1.7390	36.6280
Min, max	1.258, 2.384	0.744, 9.859	1.675, 2.060	24.045, 49.211

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
注：ベースラインは各投与期間の Day 1（投与前）の値である。
出典：PBD-001 試験総括報告書、表 14.2.2.1

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 血漿タンパク結合

Sepiapterin 及び BH_4 の in vitro でのヒト血漿タンパク結合率は低かった（2.1.3 項）。0.1% 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（PTC923-2021-013 試験）、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（PTC923-2022-030 試験）。Sepiapterin 及び BH_4 はアッセイ条件下で不安定なため、血漿タンパク結合率は安定化剤の存在下でしか測定できなかった。安定化剤がこの測定に及ぼす影響は完全にはわかっていない。そのため、生理学的パラメータの導出には本試験で得られた数値を使用しなかった。しかし、本試験は血漿タンパクに結合する sepiapterin 及び BH_4 の割合が低いことを確認した。

3.2 In vitro 代謝及び薬物相互作用試験の要約

3.2.1 Sepiapterin

Sepiapterin は、CYP アイソザイム 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する明らかな阻害作用を示さなかった。検討したすべての濃度で、阻害率は 16%未満であり［sepiapterin の阻害能は非常に限られており、最高試験濃度の 50 µM で CYP2B6 及び 2C19 がわずかに阻害された（阻害率はそれぞれ 11.4%及び 14.4%）］、濃度上昇に伴う明らかな傾向はなかった（CNSA-ADME-002-2017 試験）（2.1.1 項）。Sepiapterin に時間依存的阻害作用はなかった。

酵素活性及び mRNA 発現量に基づくと、ヒト CYP1A2、2B6 及び 3A4 の誘導はなかった（CNSA-ADME-001-2017 試験）（2.1.2 項）。Sepiapterin が CYP 介在性代謝で薬物相互作用を与える可能性は低い。

Sepiapterin は排出トランスポーターBCRP の基質であった（300 µM での net efflux ratio 2.86～4.31）が、MDR1 の基質ではなかった。Sepiapterin は BCRP（IC_{50} 647.7 µM）、ENT1（IC_{50} 2,377 µM）、ENT2（IC_{50} 1,180 µM）及び OATP1B1（3,000 µM で 25%阻害）の弱い阻害剤であった。Sepiapterin は、排出トランスポーターである MDR1 及び BSEP、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（PTC923-2020-002 試験及び PTC923-2021-013 試験）（2.1.4.1 項）。

Sepiapterin は、試験した条件下で OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT2 及び ENT1 の基質ではない。Sepiapterin は、100 µM（最大臨床用量 60 mg/kg 投与時の sepiapterin C_{max} の 8,403 倍）までの濃度で ENT2 の基質ではなかったことから、臨床で到達しうる濃度の範囲内では ENT2 の基質ではないと考えられた。

3.2.2 BH_4

BH_4 は排出トランスポーターBCRP 及び MDR1 の基質であり、阻害剤でもあった。BCRP 及び MDR1 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 778.4 µM 及び 992.9 µM であった。BH_4 は 250 µM までの濃度で排出トランスポーターBSEP を阻害しなかった（PTC923-2021-012 試験）（2.1.4.2 項）。

BH_4は取り込みトランスポーターENT1、ENT2、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 及びOATP1B3 を阻害しなかった（PTC923-2021-012 試験）（2.1.4.2 項）。BH_4は、安定化剤 0.1% DTT の存在下で、OCT1（1,500 µM で 32%）及び OCT2（150 µM で 23%）に対して弱い阻害作用を示した。BH_4は取り込みトランスポーターMATE2-K の基質であったが、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 の基質でなかった。対照基質であるエストラジオール-17-β-グルクロニドの OATP1B1 を介した取り込みに BH_4による軽度刺激が認められた（1,000 µM で 31%）。

3.3 臨床薬物動態の概要

3.3.1 主な特徴

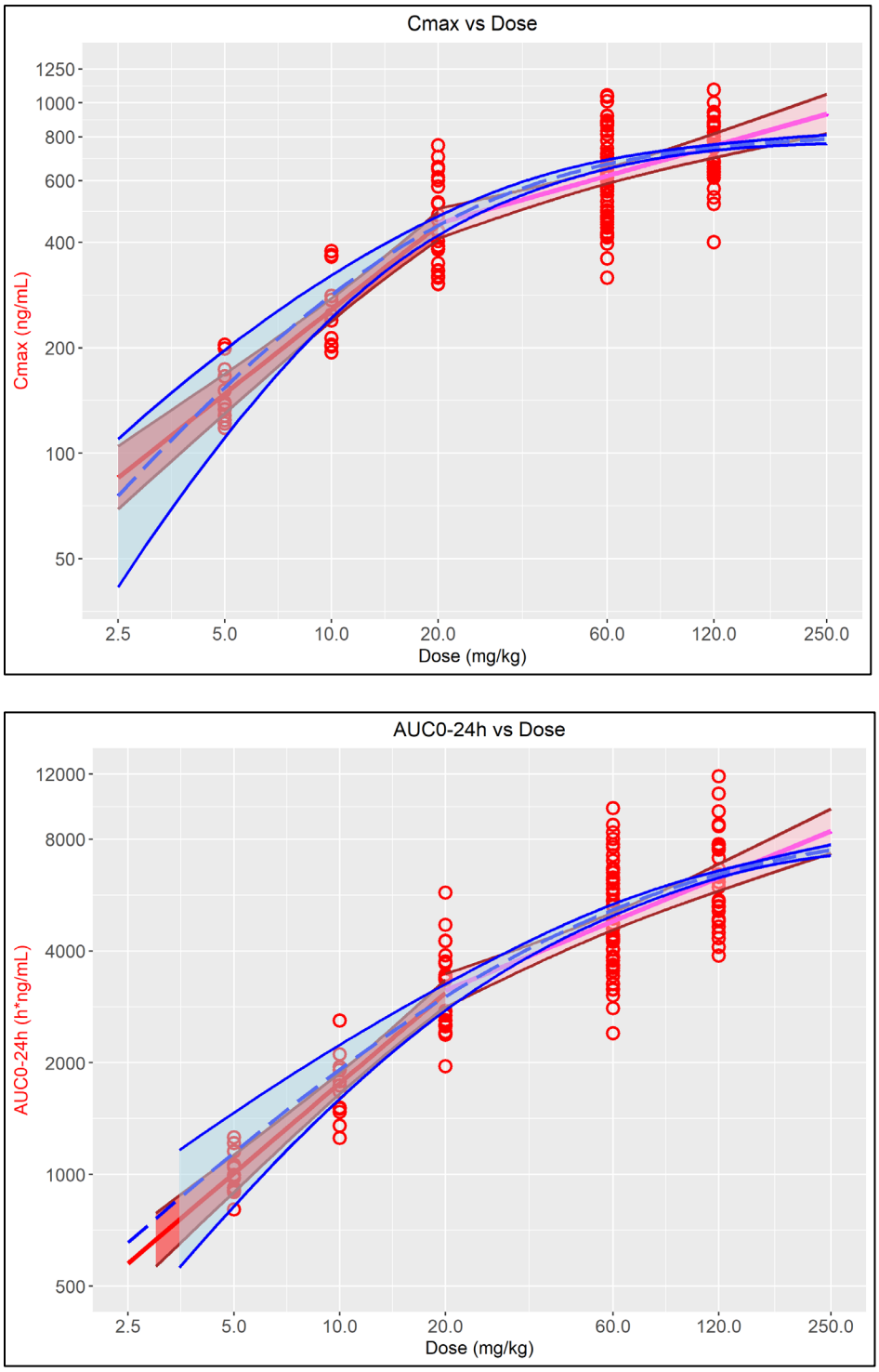
3.3.1.1 用量線形性

PKU-001 試験及び PTC923-MD-005-HV 試験のデータを利用した最初の用量線形性評価は、BH_4のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}last}$がどちらも 5～20 mg/kg の用量範囲でほぼ sepiapterin 用量に比例して上昇／増加することを明らかにした。しかし、20～60 mg/kg の用量範囲では、どちらの上昇／増加も用量比例性を下回った（報告書 PTC923-2023-042）（2.2.1.1.4 項）。

同様のパターンは、PKU-001 試験、PTC923-MD-005-HV 試験及び PTC923-TQT-102-HV 試験の併合データを利用した健康被験者における食後（高脂肪高カロリー食）の sepiapterin 単回及び反復経口投与後の BH_4のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$の用量線形性解析でも認められた（報告書 PTC923-2024-129）。

結果から、高脂肪食摂食後の BH_4のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は 5～20 mg/kg の用量範囲でほぼ sepiapterin 用量に比例して上昇／増加するが、上昇／増加とも用量比例性を下回ることが示された（Figure 26 及び Table 36）。20 mg/kg 以上の用量では、回帰式の傾きが 0.8 を大きく下回ることから明らかなように、BH_4のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$の上昇／増加が用量比例性をはるかに下回った。

Figure 26. BH_4 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の sepiapterin 用量との相関（両対数目盛）



略語：$AUC_{0\text{-}24h}$=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CI=信頼区間、C_{max}=最高濃度、E_{max}=最大効果
注：ピンクの実線は 20～120 mg/kg の用量範囲の線形回帰。赤の実線は 5～20 mg/kg の用量範囲の線形回帰。青の破線は用量範囲全体の E_{max} モデルを用いた非線形回帰。ピンク、赤及び淡青色で塗りつぶした領域は回帰の 90% CI を示す。
出典：報告書 PTC923-2024-129、図 1 及び図 2

Table 36. 食後の sepiapterin 単回又は反復投与後の健康被験者における BH_4 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の用量線形性解析の要約（PKU-001 試験、PTC923-MD-005-HV 試験及び PTC923-TQT-102-HV 試験）

用量範囲	パラメータ	切片（α）	傾き（β）	β の 90% CI	調整済み R^2
Sepiapterin 5～20 mg/kg	C_{max}	3.7142	0.7968	0.6938, 0.8998	0.7735
	AUC_{0-24h}	5.6151	0.8071	0.7155, 0.8986	0.8161
Sepiapterin 20～120 mg/kg	C_{max}	5.2611	0.2851	0.2178, 0.3527	0.2998
	AUC_{0-24h}	6.8753	0.3917	0.3206, 0.4629	0.4215

略語：AUC_{0-24h}=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CI=信頼区間、C_{max}=最高濃度、R^2=決定係数
出典：報告書 PTC923-2024-129、表 3

E_{max} モデルからの結果は、sepiapterin 吸収速度が 17 mg/kg（Km）で飽和に近づき、臨床で到達しうる最大の BH_4 C_{max} は 820 ng/mL であることを示した（Table 37）。BH_4 AUC_{0-24h} では飽和がもっと高用量の約 44 mg/kg（Km）で、臨床で到達しうる最大の BH_4 AUC_{0-24h} は 9059 h•ng/mL と予測された。C_{max} に比べて AUC_{0-24h} で Km 値が高いのは、おそらく高用量では吸収の飽和によって吸収持続時間が長くなる（最終的には胃／腸通過時間によって制限される）ためと思われる。

Table 37. E_{max} モデルを用いた高脂肪食摂食後の sepiapterin 投与に伴う健康被験者における BH_4 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の要約

パラメータ	統計量	E_{max}	Km（mg/kg）	Hill 係数
C_{max}	推定値	820.07 ng/mL	17.19	1.1857
	90% CI	696.8, 943.4	11.14, 23.25	0.7555, 1.6160
AUC_{0-24h}	推定値	9059 h•ng/mL	43.68	0.8924
	90% CI	5297, 12820	-2.00, 89.35	0.5154, 1.2695

略語：AUC_{0-24h}=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CI=信頼区間、C_{max}=最高濃度、E_{max}=最大効果
出典：報告書 PTC923-2024-129、表 4

3.3.1.2 反復投与時の薬物動態

PKU-001 試験における sepiapterin 反復投与（5、20 及び 60 mg/kg 1 日 1 回 7 日間投与）後の血漿中 sepiapterin 濃度［C_{max} は最高用量（60 mg/kg）で 3 ng/mL 未満］は総じて BH_4 C_{max} の 2%未満であり、sepiapterin 単回投与で得られた所見と一致する（PKU-001 試験 PK 報告書、表 4-7）（2.2.1.1.2 項）。

PKU-001 試験における BH_4 の曝露量は、sepiapterin の用量増加と共に増加した。BH_4 $T_{1/2}$ と用量及び連続投与日数との間に明らかな関連性はなかった。BH_4 PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-24h}）の幾何平均比（Day 7/Day 1）及びその 90% CI は概ね 1 前後であり、蓄積はほとんどないことが示された（PKU-001 試験 PK 報告書、4.2.1.2 項）（2.2.1.1.2 項）。

PTC923-MD-003-PKU 試験（2.2.4.1 項）における sepiapterin 6 週間投与後（Week 1 及び 2 に sepiapterin 20 mg/kg/日、Week 3 及び 4 に sepiapterin 40 mg/kg、Week 5 及び 6 に sepiapterin 60 mg/kg）及び PTC923-MD-004-PKU 試験（2.2.4.2 項）における長期 sepiapterin 連日投与後に、sepiapterin 及び BH_4 の蓄積はなかった。

3.3.1.3 代謝

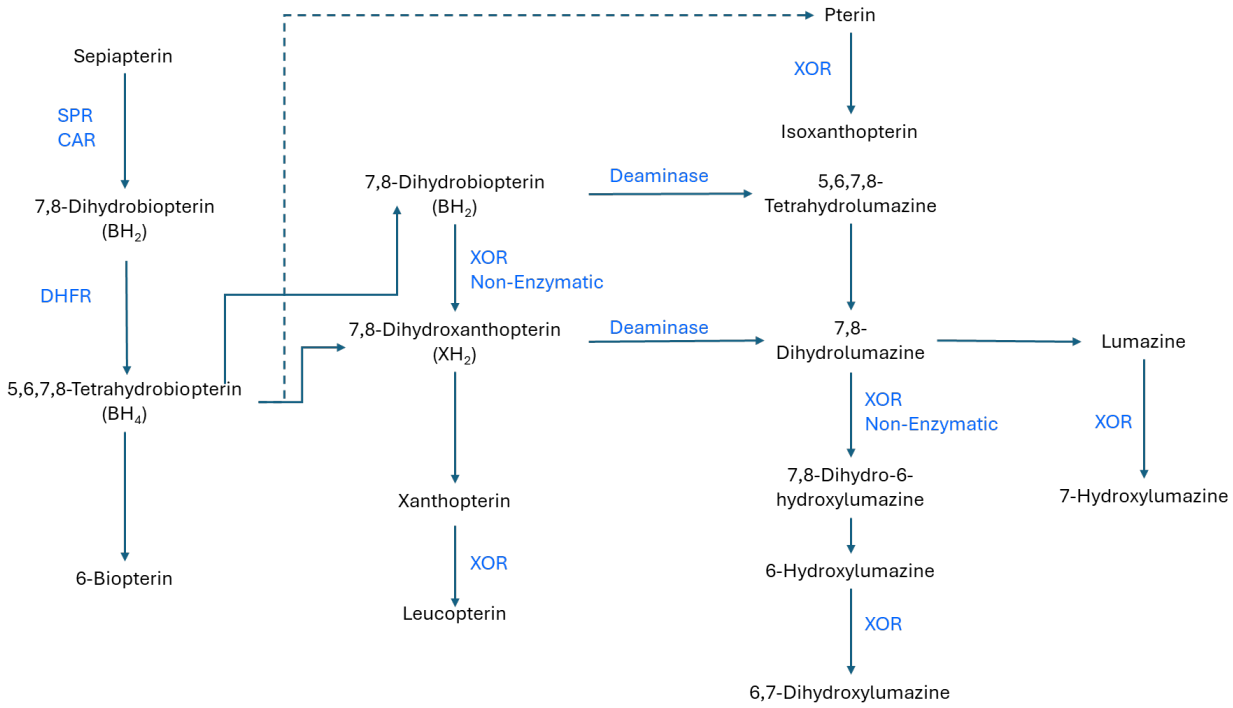
3.3.1.3.1 内因性 sepiapterin の推定代謝経路

内因性 sepiapterin の代謝経路は十分に解明されている。Sepiapterin は、in vivo でプテリンのサルベージ経路において sepiapterin 還元酵素（SR）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 27）。また、カルボニル還元酵素（CR）は sepiapterin 還元の第一段階に関与して中間代謝物 BH_2 を生成する可能性がある（Werner 2011）。この変換は速やかで広範囲にわたる。血漿中 sepiapterin 濃度（60 mg/kg/日の 7 日間反復投与後のヒトにおける C_{max} は約 2.8 ng/mL）は、一般に BH_4 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）、トリプトファンヒドロキシラーゼ（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、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）。

Figure 27. Sepiapterin 及び BH_4 の代謝



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CAR=カルボニル還元酵素、DHFR=ジヒドロ葉酸還元酵素、SPR=sepiapterin 還元酵素、XOR=キサンチン酸化還元酵素
出典：（Rasmussen 2022）の図 3 を一部改変

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）、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（2.1.5.1 項）。

酵素 SR、DHFR 及び PCD は様々な組織に広く分布する（http://www.proteinatlas.org）。DHPR mRNA は広く分布し、ラットでは脳幹、小脳、肝臓、腎臓、副腎及び腸に最も多く存在しており、組織中で対応する酵素活性が認められている（Hoshiga 1993）。したがって、sepiapterin の代謝は様々な組織で起こる可能性があり、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。

3.3.1.3.2 外因性 sepiapterin の代謝

ラット、ミニブタ、サル及びヒトの肝臓 S9 画分及び腎臓 S9 画分における sepiapterin 代謝の in vitro 試験において、類似する代謝経路が認められた。主要な代謝経路には、水素化／還元、脱水素、酸化、メチル化及び側鎖切断が単独又は複合的に関与しており、BH_4、BH_2、D/L-ビオプテリン、XH_2、M269/1,2 及び M235/2 が形成された（PTC923-2023-081 試験）（2.1.5.1 項）。

健康被験者における 4,000 mg 単回投与後の sepiapterin は、循環血中の微量成分であり、その代謝物は 0 時間から 240 時間までのプール血漿中総放射能（抽出可能及び抽出不能放射能）の 5%未満であった（2.2.1.3.4 項）。Sepiapterin は広範に代謝された。主要な代謝経路には、酸化／脱水素、還元／水素化、酸化的脱アミノ化、脱水、側鎖切断、メチル化などが単独又は複合的に関与していた。血漿中放射能の低い収率から示されるように、sepiapterin 及びその代謝物は内因性物質と同様に他の生体分子の生合成にも関与する可能性がある（2.2.1.3.4 項）。サル［PTC923-2022-033 試験（第 2.6.4 部、6.2 項）］及びヒト被験者におけるマスバランス試験で sepiapterin 経口投与後の回収率が低くなったのは、ピリミジン環の開環とその後のグアニジン部分の喪失を介して揮発性代謝物が生成される別の代謝経路によるものと考えられる（2.2.1.3 項）。

3.3.1.4 排泄

[^{14}C]-sepiapterin 約 100 µCi を含む sepiapterin 4,000 mg 単回経口投与後、投与した放射能は主に便中に排泄され、尿中排泄率は低かった（2.2.1.3 項）。全体として、投与放射能の平均 32.88%（範囲：10.0%～73.9%）が投与後 240 時間までに尿及び便から回収され、尿中回収率は平均 6.705%（範囲：5.23%～8.78%）、便中回収率は平均 26.18%（範囲：3.35%～68.7%）であった。サルに[^{14}C]-sepiapterin を単回経口投与したマスバランス試験では、同様の回収及び排泄パターンが認められた［PTC923-2022-033 試験（第 2.6.4 部、6.2 項）］。[^{14}C]-sepiapterin 100 mg/kg（約 250 µCi/kg）単回投与後のラットにおける回収率は高く、胆管カニューレ挿入ラットでは 72 時間までに[^{14}C]-sepiapterin 由来放射能の 99%が、無処置ラットでは 168 時間までに 94%が回収された［PTC923-2022-031 試験（第 2.6.4 部、6.1 項）］。

回収可能な放射能の大部分は投与後 48 時間以内に排泄された。[^{14}C]-sepiapterin 由来総放射能の CL_R は 1.536 L/h（25.6 mL/min）であり、中等度腎機能低下を有する患者の糸球体濾過量の下限（30 mL/min）を下回った。

健康被験者で[^{14}C]-sepiapterin 由来放射能のマスバランス試験における回収率が低かったのは、in vitro の厳密な嫌気条件下にヒト腸内細菌叢で認められたように、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（2.1.5.2 項）。

3.3.2 内因性要因の影響

母集団 PK モデル構築時には、必要に応じて臨床データに加え、疾患状態（健康被験者か PKU 患者か）、性別、体重、年齢、腎及び肝機能［推算糸球体濾過量（eGFR）、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、血中尿素窒素（BUN）及びビリルビン］、民族（ヒスパニック／ラテン系か非ヒスパニック／ラテン系か）、並びに人種（日本人か非日本人か、アジア人、白人など）などの内因性要因を共変量として検討した（報告書 PTC923-2021-022）（3.5.2 項）。

3.3.2.1 疾患状態の影響

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（PTC923-2021-022）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。PKU 患者ではベースライン BH_4 が健康被験者に比べて高かった（3.1 倍）（3.5.2 項）。

更新された母集団 PK モデル（PTC923-2024-115）に基づくと、健康な被験者の吸収持続時間は PKU 患者と比較して約 15%短くなり、健康な被験者のベ ースライン BH4 は PKU 患者と比較して 72.8%低いと推定された（3.5.3 項）。

3.3.2.2 年齢の影響

PTC923-MD-004-PKU 試験（2.2.4.2 項）で実施した被験者の年齢と血漿中 BH_4 濃度の関係の探索的解析により、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。ただし、一部の年齢群では例数が少なく、被験者間変動が大きかった。

PKU 患者と健康成人（PTC923-2021-022; 全体の年齢範囲：1.4～65 歳）のデータを用いて構築した母集団 PK モデルでは、体重が見かけの全身クリアランス（CL/F）、中央コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（Vp/F）及びコンパートメント間クリアランス（Q/F）の共変量と特定された。クリアランス及び分布容積に対する体重のアロメトリックスケーリングに加え、年齢を Vc/F の共変量として残した（3.5.2 項）。

更新された母集団 PK モデル (PTC923-2024-115、PKU 患者と健康成人の全年齢範囲は 0.4 ～ 65 歳) では、体重が CL/F と Vc/F の共変量として特定された (3.5.3 項)

3.3.2.3 人種の影響

PTC923-MD-007-HV 試験では、日本人及び非日本人の健康被験者を対象に、sepiapterin 及び BH_4 の PK を評価した（2.2.3.1 項）。非日本人被験者に対する日本人被験者の BH_4 曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）の GMR は 1.09～1.29 で、BH_4 曝露量の被験者間変動は約 19%であった。

PTC923-MD-004-PKU 試験では、日本人 PKU 患者における曝露量が非日本人 PKU 患者に比べて多かった（2.2.4.2.3 項）。非日本人患者に対する日本人患者の BH_4 $AUC_{0\text{-}24h}$ の GMR は、2 歳以上群で 1.16、18 歳以上群で 1.37 であった。

日本人患者では非日本人患者に比べて BH_4 曝露量が少し多かったが、臨床的に意味のない程度であったことから、日本人 PKU 患者に対する用量調節は不要である。

母集団 PK モデルにおいて BH_4 の PK に対する人種［アジア人（日本人を含む）、白人、黒人及びその他］及び民族［ヒスパニック／ラテン系及び非ヒスパニック／ラテン系］の影響を評価した（報告書 PTC923-2021-022）。母集団 PK モデルに残ったのは、Vp/F の共変量としてのアジア人だけであった（3.5.2 項）。アジア人被験者では Vp/F が 2.41 倍高かった。

更新された母集団 PK モデル（PTC923-2024-115）に基づき、アジア人は吸収／生体内変換の相対的割合（Frel）の共変量とされた（3.5.3 項）。アジア人被験者における Frel は 1.39 倍高かった。

3.3.2.4 性別の影響

母集団 PK モデリングを通じて性別の潜在的影響も探索した（3.5.2 項）。母集団 PK モデル（PTC923-2021-022）構築の一環として実施した共変量解析により、性別は分布容積及びクリアランスの統計学的に有意な共変量ではないことが示された。

更新された母集団 PK モデル（PTC923-2024-115）に基づくと、性別は有意な共変量とされ、女性被験者の吸収持続時間は男性被験者の 1.15 倍長くなった（3.5.3 項）。しかし、この吸収持続時間の違いは C_{max} および AUC に影響を与えない。シミュレーションの結果、男女間の変動は 0.80～1.25 の範囲内であることが示され、したがって、性別は BH_4 の定常状態曝露量に影響を与えなかった。

3.3.2.5 腎機能障害及び肝機能障害の影響

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。

内因性 sepiapterin は、SR/CR 及び DHFR が媒介する 2 段階プロセスを介して急速に BH_4 に変換される（3.3.1.3.1 項）。さらに、吸収、代謝及び排泄試験（PTC923-MD-008-HV 試験）において[^{14}C]-sepiapterin 約 100 µCi を含む sepiapterin 4,000 mg を単回経口投与したところ、尿中で回収される放射能の割合は低かった（6.705%、範囲：5.23%～8.78%）（2.2.1.3 項）。[^{14}C]-sepiapterin 由来総放射能の腎クリアランスは健康成人男性で評価されており、1.536 L/h（25.6 mL/min）と推定されたが、これは中等度腎機能障害患者の下限 eGFR（30 mL/min）を下回った。

母集団 PK モデル構築時に、腎機能及び肝機能のバイオマーカー（ALP、eGFR、血清クレアチニン、BUN、ALT、AST、ビリルビン及びアルブミン）が BH_4 の PK に及ぼす影響を評価した。有意

な影響は認められず、母集団 PK モデル（PTC923-2021-022）に共変量として残ったものはなかった（3.5.2 項）。

血清アルブミンは更新された母集団 PK モデル（PTC923-2024-115）においてクリアランスにおける有意な共変量とされたものの、シミュレーションでは血清アルブミンが BH_4 の定常状態曝露量に影響を与えないことが示された。その他の有意な影響は認められず、他の腎臓または肝臓バイオマーカーも共変量ではなかった（3.5.3 項）。

3.3.2.6 体重の影響

母集団 PK モデル（PTC923-2021-022）には、分布容積（Vc/F 及び VpF）及びクリアランス（CL/F 及び Q/F）に対する体重の影響が残った（3.5.2 項）。

体重の分布容積 (Vc/F) とクリアランス (CL/F) への影響は、更新された母集団 PK モデル (PTC923-2024-115) (3.5.3 項) でも保持された。

3.3.2.7 妊娠又は授乳の影響

妊婦及び授乳婦を対象とした sepiapterin の試験は実施していない。ヒトの母乳中に sepiapterin が存在するかは不明である。

3.3.3 外因性要因の影響

母集団 PK モデル構築時には、必要に応じて臨床及び非臨床データに加え、用量、製剤及び絶食状態（空腹時、低脂肪食摂食後及び高脂肪食摂食後）といった外因性要因を共変量として検討した（PTC923-2021-022 [3.5.2 項] 及び PTC923-2024-115 [3.5.3 項]）。

3.3.3.1 薬物相互作用の可能性

健康成人被験者を対象とした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 BCRP を介した薬物相互作用を与える可能性も受ける可能性も低いことを示した。したがって、BCRP の阻害剤又は基質を sepiapterin と併用する場合、用量調節は不要と考えられる。

3.3.3.1.1 トランスポーターに起因する相互作用の可能性

トランスポーター試験により以下が判明した。

- MDCKII 細胞を用いた in vitro 試験において、sepiapterin は MDR1 の基質でも阻害剤でもないことが示された（2.1.4.1 項）。したがって、sepiapterin の PK がトランスポーターMDR1 を阻害する薬剤の影響を受ける可能性は低く、sepiapterin がトランスポーターMDR1 の基質である薬剤の PK に影響を及ぼす可能性も低い。
- Sepiapterin は BCRP の基質であり、阻害剤でもあった（IC_{50} 647.7 μM）（2.1.4.1 項）。
- Sepiapterin 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MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 を阻害しなかった。Sepiapterin は OATP1B1 の弱い阻害剤であった（3,000 μM で 25%阻害）（2.1.4.1 項）。

- Sepiapterin は、試験した条件下で OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT2 及び ENT1 の基質ではなかった。Sepiapterin は、100 μM（最大臨床用量 60 mg/kg 投与時の sepiapterin C_{max} の 8,403 倍）までの濃度で ENT2 の基質でなかった（2.1.4.1 項）。
- BH_4 は排出トランスポーターMDR1 の基質であり、阻害剤でもあった（IC_{50} 992.9 μM）（2.1.4.2 項）。
- BH_4 は排出トランスポーターBCRP の基質であり、阻害剤でもあった（IC_{50} 778.4 μM）（2.1.4.2 項）。
- BH_4 は 250 μM までの濃度で排出トランスポーターBSEP を阻害しなかった（2.1.4.2 項）。
- BH_4 は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（2.1.4.2 項）。BH_4 は、安定化剤 0.1% DTT の存在下で、OCT1 及び OCT2 に対して弱い阻害作用を示した。
- BH_4 は検討した最高濃度 150 μM 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（2.1.4.2 項）。
- BH_4 は、安定化剤 0.1% DTT 存在下で取り込みトランスポーターENT1、ENT2 及び OAT3 の基質でなかった（2.1.4.2 項）。
- 対照基質であるエストラジオール-17-β-グルクロニドの OATP1B1 を介した取り込みに BH_4 による軽度刺激が認められた（1,000 μM で 31%）（2.1.4.2 項）。
- 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（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（2.2.2.1.2 項）。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ず（2.2.2.1.3 項）、用量調節は不要である。

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 で薬物相互作用を与える可能性も受ける可能性も低いことを示す。BCRP の阻害剤又は基質を sepiapterin と併用する場合、用量調節は不要と考えられる。

3.3.3.1.2 代謝に起因する相互作用の可能性

Sepiapterin が CYP 介在性代謝で薬物相互作用を与える可能性は低い。

- Sepiapterin は、CYP アイソザイム 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する明らかな阻害作用を示さなかった又はほとんど示さなかった。検討したすべての濃度で、阻害率は 16%未満であり［sepiapterin の阻害能は非常に限られており、最高試験濃度の 50 μM で CYP2B6 及び 2C19 がわずかに阻害された（阻害率はそれぞれ 11.4%及び 14.4%）］、濃度上昇に伴う明らかな傾向はなかった（2.1.1 項）。Sepiapterin に時間依存的阻害作用はなかった。
- 酵素活性及び mRNA 発現量に基づくと、sepiapterin にヒト CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導作用はなかった（2.1.2 項）。

Sepiapterin は投与後、SR/CR 及び DHFR により一方向的に BH_4 に急速に変換される（Smith 2019）。また、CR は sepiapterin 還元の第一段階に関与して中間代謝物 BH_2 を生成する可能性がある（Werner 2011）。Sepiapterin 投与によって増加した 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、PCD 及び DHPR により再生される。NOS 及び XO といった酵素を介する追加的な代謝経路及び非酵素的経路が BH_4 の代謝に関与する。SR、DHFR、DHPR 及び PCD は様々な組織に広く分布する酵素である。

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 DHFR 阻害剤による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。こうした薬剤を sepiapterin 服用中に使用する場合は注意することが推奨される。

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。

3.3.3.2 食事の影響

食後の sepiapterin 第 3 相試験用製剤 20 mg/kg 及び 60 mg/kg 投与により、sepiapterin 及びその代謝物 BH_4 の曝露量が増加した（2.2.1.2.3 項）。Sepiapterin 及び BH_4 の曝露量はどちらも、脂肪含量が多いほど大きく増加した。

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。高脂肪高カロリー食摂食後の sepiapterin 投与では、空腹時に比べ、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。

日本人被験者における sepiapterin 第 3 相試験用製剤 40 mg/kg の投与でも、同様の結果（低脂肪食摂食後の投与で BH_4 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ が空腹時投与に比べて約 1.7 倍に増加）が認められた（2.2.3.1.5 項）。

母集団 PK モデル（PTC923-2021-002）における高脂肪食摂食後の sepiapterin 経口投与時の吸収／生体内変換割合は、空腹時投与の場合の 2.16 倍であり、低脂肪食摂食後では 1.74 倍である（3.5.2 項）。

更新された母集団 PK モデル（PTC923-2024-115）では、摂食状態（高脂肪食および低脂肪食 vs 空腹時）が共変量とされた（3.5.3 項）。経口投与後のセピアプテリンの吸収／生体内変換率は、低脂肪食と比較して、高脂肪食では 1.47 倍高く、空腹時では 0.41 倍低かった。

PKU 患者の治療のための sepiapterin は食後に服用することが推奨される。

3.4 臨床薬力学の概要

フェニルアラニンは、PKU 治療薬の開発において臨床転帰を予測する PD バイオマーカーである（Levy 2007, Waisbren 2007, Harding 2018, Thomas 2018）。血中 Phe 濃度は、PKU を有する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第 2.7.3 部に示す。

PBD を有する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（2.2.5 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（2.2.1.1 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（第 2.7.3 部、2.2 項）。本試験のパート 1 でもパート 2 でも、血中 Tyr 濃度はほとんど変化しなかった。試験期間中、sepiapterin 投与後に Phe：Tyr 比が低下した。プラセボ投与時には Phe：Tyr 比は比較的一定で推移した。

3.5 母集団薬物動態

3.5.1 第 3 相試験の PKU 小児患者に対する推奨用量を決定するための前向き母集団薬物動態解析

健康被験者を対象とする PKU-001 試験の臨床データに基づいて構築し、PBD-001 試験の PBD 患者の臨床データを用いる外部検証を経た前向き母集団 PK モデルを使用して、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した（報告書 PTC923-2021-008）。

PKU-001 試験における健康成人被験者の BH_4 濃度を予測する母集団 PK 構造モデルには、0 次吸収速度及びラグタイムのある 1 コンパートメントモデルを選択した。最終モデルに追加した共変量は、sepiapterin 吸収及び BH_4 生成の飽和及びそれらに対する食事の影響並びに BH_4 消失の飽和であった。モデルには CL/F 及び Vc/F のスケーリング係数を含めた。2～11 歳の PBD 小児患者を含む PBD-001 試験のデータを用いてこのモデルを検証した。

0～18 歳の成長曲線に基づく男女の年齢-体重正規化データに関する位置、スケール、形状についての一般化加法モデリング（GAMLSS）を用いて生成した年齢及び体重別の仮想小児患者約 4,000 例でシミュレーションを実施し、成人相当の BH_4 値が得られる用量を特定した。

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 歳以上の年齢群の 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。

3.5.2 内因性及び外因性要因を特定する母集団薬物動態解析（PTC923-2021-022）

健康被験者（PTC923-MD-005-HV 試験及び PTC923-MD-007-HV 試験）及び全年齢群の PKU 患者（PTC923-MD-003-PKU 試験及びデータカットオフが 2023 年 9 月 1 日の PTC923-MD-004-PKU 試験）で得られたデータを追加して、前向き母集団 PK モデルを最初に更新した（報告書 PTC923-2021-022）。

Sepiapterin の経口投与を 1 回以上受け、測定可能な BH_4 濃度が 1 つ以上得られた計 226 例を母集団 PK 解析の対象とした。このうち 134 例（59.3%）は健康被験者（PKU-001 試験、PTC923-MD-005-HV 試験及び PTC923-MD-007-HV 試験）、92 例（40.7%）は PKU 患者（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験）であった。この集団には 111 例（49.1%）の女性被験者及び 115 例（50.9%）の男性被験者が含まれ、年齢及び体重の平均値（CV%）はそれぞれ 25.3 歳（48.8%）及び 65.4 kg（31.3%）であったが、PKU 患者の方が体重が軽く、年齢が低かった（体重及び年齢の平均値：PKU 患者では 54.3 kg 及び 17.5 歳、健康被験者では 73.0 kg 及び 30.6 歳）。この集団は主に白人（77.0%）及びアジア人（12.4%）であり、その他の人種は 10.6%（黒人 2.21%、その他 8.41%）であった。アジア人では日本人が 18 例（13.4%）、非日本人が 24 例（11.8%）であり、残り［184 例（81.4%）］は不明であった。薬物動態解析対象集団におけるベースライン特性の記述統計量を Table 38（カテゴリカル共変量）及び Table 39（連続共変量）に示す。

Table 38. 薬物動態解析対象集団におけるベースライン特性の記述統計量 - カテゴリカル共変量（PTC923-2021-022）

共変量	健康被験者（N=134）	PKU 患者（N=92）	全体（N=226）
年齢区分			
12 ヵ月齢以上 2 歳未満	0	2（2.17%）	2（0.885%）
2～5 歳	0	7（7.61%）	7（3.10%）
6～11 歳	0	27（29.3%）	27（11.9%）
12～15 歳	0	19（20.7%）	19（8.41%）
16 歳以上	134（100%）	37（40.2%）	171（75.7%）
BMI 区分			
25 kg/m^2 未満	96（71.6%）	67（72.8%）	163（72.1%）
25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満	38（28.4%）	18（19.6%）	56（24.8%）
30 kg/m^2 以上	0	7（7.61%）	7（3.10%）
小児区分			
16 歳以上	134（100%）	37（40.2%）	171（75.7%）
16 歳未満	0	55（59.8%）	55（24.3%）
性別			
女性	67（50.0%）	44（47.8%）	111（49.1%）
男性	67（50.0%）	48（52.2%）	115（50.9%）
人種			
白人	94（70.1%）	80（87.0%）	174（77.0%）
黒人	5（3.73%）	0	5（2.21%）

共変量	健康被験者（N=134）	PKU 患者（N=92）	全体（N=226）
アジア人	28（20.9%）	0	28（12.4%）
その他	7（5.22%）	12（13.0%）	19（8.41%）
民族			
ヒスパニック／ラテン系	6（4.48%）	20（21.7%）	26（11.5%）
非ヒスパニック／ラテン系	128（95.5%）	71（77.2%）	199（88.1%）
不明	0	1（1.09%）	1（0.442%）
日本人			
日本人	18（13.4%）	0	18（7.96%）
非日本人	24（17.9%）	0	24（10.6%）
欠測又は不明	92（68.7%）	92（100%）	184（81.4%）

略語：BMI=体格指数、PKU=フェニルケトン尿症
出典：報告書 PTC923-2021-022、表 2

Table 39. 薬物動態解析対象集団におけるベースライン特性の記述統計量 - 連続共変数（PTC923-2021-022）

共変量	健康被験者（N=134）	PKU 患者（N=92）	全体（N=226）
年齢（歳）			
平均値（CV%）	30.6（30.8）	17.5（68.3）	25.3（48.8）
中央値（Min-Max）	29.2（18.0-65.3）	13.0（1.42-61.0）	25.0（1.42-65.3）
体重（kg）			
平均値（CV%）	73.0（17.5）	54.3（44.8）	65.4（31.3）
中央値（Min-Max）	72.9（48.3-99.2）	54.4（10.7-136）	66.8（10.7-136）
BMI（kg/m^2）			
平均値（CV%）	23.1（13.0）	22.5（28.2）	22.9（20.4）
中央値（Min-Max）	23.0（16.9-29.8）	21.4（13.8-56.5）	22.6（13.8-56.5）
ベースライン BH_4（ng/mL）			
平均値（CV%）	2.12（32.9）	13.8（90.3）[a]	3.39（161）[a]
中央値（Min-Max）	2.05（0.500-4.30）	12.0（3.06-55.4）	2.20（0.500-55.4）
アルブミン（g/L）			
平均値（CV%）	41.3（7.89）	45.2（7.02）	42.9（8.73）
中央値（Min-Max）	41.0（32.0-53.0）	45.0（38.0-52.0）	43.0（32.0-53.0）
アルカリホスファターゼ（U/L）			
平均値（CV%）	67.9（29.4）	143（55.9）	98.6（65.8）
中央値（Min-Max）	66.0（28.0-151）	137（31.0-328）	72.5（28.0-328）
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）			
平均値（CV%）	20.1（56.0）	17.6（46.6）	19.1（53.4）
中央値（Min-Max）	18.0（2.50-73.0）	15.5（7.00-53.0）	17.0（2.50-73.0）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）			
平均値（CV%）	22.6（77.7）	18.9（37.0）	21.1（68.0）
中央値（Min-Max）	20.0（11.0-213）	18.0（9.00-53.0）	19.0（9.00-213）
ビリルビン（mg/dL）			
平均値（CV%）	0.668（43.3）	0.587（59.2）	0.635（49.8）
中央値（Min-Max）	0.591（0.146-1.93）	0.503（0.129-2.54）	0.579（0.129-2.54）
血中尿素窒素（mg/dL）			
平均値（CV%）	11.8（24.8）	10.4（32.3）	11.1（28.8）
中央値（Min-Max）	11.8（5.60-19.0）	10.0（5.01-24.0）	11.0（5.01-24.0）
eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）			
平均値（CV%）	92.2（10.3）	150（28.6）	116（34.7）
中央値（Min-Max）	93.5（71.0-120）	149（88.9-280）	98.9（71.0-280）

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、BMI=体格指数、CV=変動係数、eGFR=推算糸球体濾過量、max=最大値、min=最小値、PKU=フェニルケトン尿症

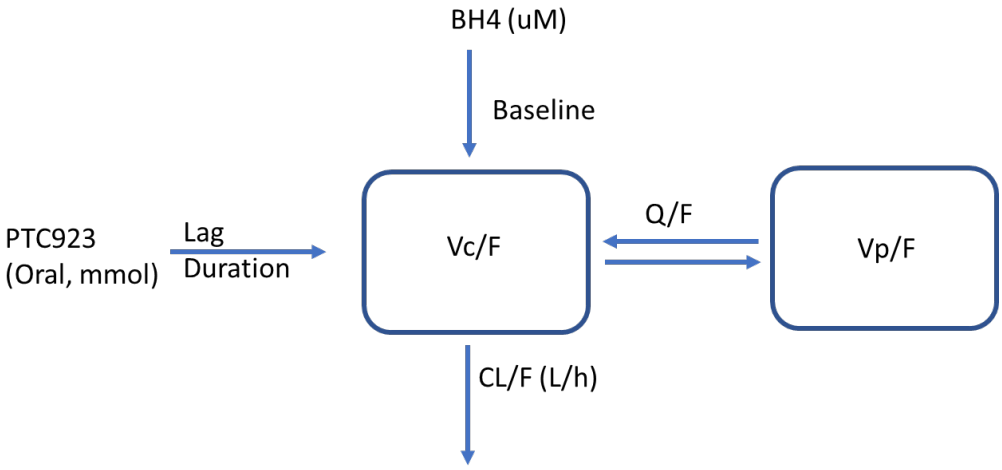
[a] PTC923-MD-003-PKU 試験で PK データが得られた患者のうち、ベースライン時の BH_4 値があったのは 18 例のみで、PTC923-MD-004-PKU 試験で PK データが得られた 74 例では、ベースライン時の BH_4 値がなかった。

出典：報告書 PTC923-2021-022、表 3

PK データセットに含まれる BH_4 サンプルは 3,732 サンプルで、そのうち 3,436 サンプル（92.1%）が投与後の BH_4 測定可能サンプル、145 サンプル（3.89%）が投与前の BH_4 測定可能サンプルであった。そのため、母集団 PK 解析の対象となった BH_4 サンプルは 3,581 サンプルであり、そのうち 3,128 サンプルが健康被験者から、453 サンプルが PKU 患者から採取されたサンプルであった。

以前の BH_4 のモデルに基づき、CL/F 及び Vc/F に対するアロメトリックスケーリング係数（それぞれ 0.75 及び 1 に固定）並びに吸収／生体内変換割合に対する用量及び食事の影響を組み込んで BH_4 の PK 構造モデルを構築した。2 コンパートメントモデルが 226 例からの血中 BH_4-時間プールデータに最もよく適合することが明らかになった（Figure 28）。

Figure 28. 母集団 PK モデルの模式図（PTC923-2021-022）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CL/F=見かけの全身クリアランス、Duration=sepiapterin の吸収及び BH_4 への生体内変換の持続時間、PK=薬物動態、Q/F=見かけのコンパートメント間クリアランス、Vc/F=中央コンパートメントの見かけの分布容積、Vp/F=末梢コンパートメントの見かけの分布容積
出典：報告書 PTC923-2021-022、図 3

BH_4 の母集団 PK モデルの共変量解析において、以下に示す共変量と PK の関係を探索した。

外因性共変量	*内因性共変量*
・ 用量 ・ 製剤 ・ 絶食状態（高脂肪食又は低脂肪食摂食後か空腹時か）	・ 健康状態（健康被験者か PKU 患者か） ・ 性別 ・ 体重 ・ 年齢 ・ eGFR に基づく腎機能 ・ 民族（ヒスパニック／ラテン系か非ヒスパニック／ラテン系か） ・ 人種（日本人か非日本人か） ・ 肝機能及び腎機能に関する追加の臨床検査項目：アルブミン、ALT、AST、ALP、BUN 及びビリルビン

探索的なグラフ評価及び一連の変量増加法及び変量減少法を実施し、有意な共変量を特定した。

Sepiapterin 経口投与後の BH_4 の母集団 PK 最終モデルの代表値を Table 40 に示す。NONMEM Version VII におけるモデルパラメータの推定は、すべてのパラメータで相対標準誤差（RSE）が 25%未満であったことから、十分な精度であった。帰無仮説は 95% CI に含まれないため（すなわち、食事の影響及び健康状態については 1、用量の影響については 0）、モデルに残った共変量はすべて統計学的に有意である。

Table 40. Sepiapterin 経口投与後の BH_4 の母集団 PK モデルのパラメータ推定値（PTC923-2021-022）

パラメータ	最終的な推定値	IIV（%）	シュリンケージ
健康被験者における内因性 BH_4（μM）	0.00928 PKU 患者の場合は×3.13	30.7	31.4
Frel	0.311	33.7	21.5
用量の影響	×（用量（mg/kg）/40 mg/kg）$^{-0.544}$		
食事の影響	低脂肪の場合は×1.74 高脂肪の場合は×2.16 PKU 患者の場合は×0.699		
吸収持続時間（時間）	4.75		
吸収ラグタイム（時間）	0.442		
CL/F（時間）	1.90	23.7	31.6
体重の影響	×（体重/70 kg）$^{0.75}$		
Vc/F（L）	6.36	20.4	45.6
体重の影響	×（体重/70 kg）		
年齢の影響	×（年齢/25 歳）$^{-0.135}$		
Vp/F（L）	1.21	109	42.9
体重の影響	×（体重/70 kg）		
人種の影響	アジア人の場合は×2.41		
Q/F（L）	0.311		
体重の影響	×（体重/70 kg）$^{0.75}$		
比例誤差（%）	35.6		
相加誤差（μM）	0.00000173		

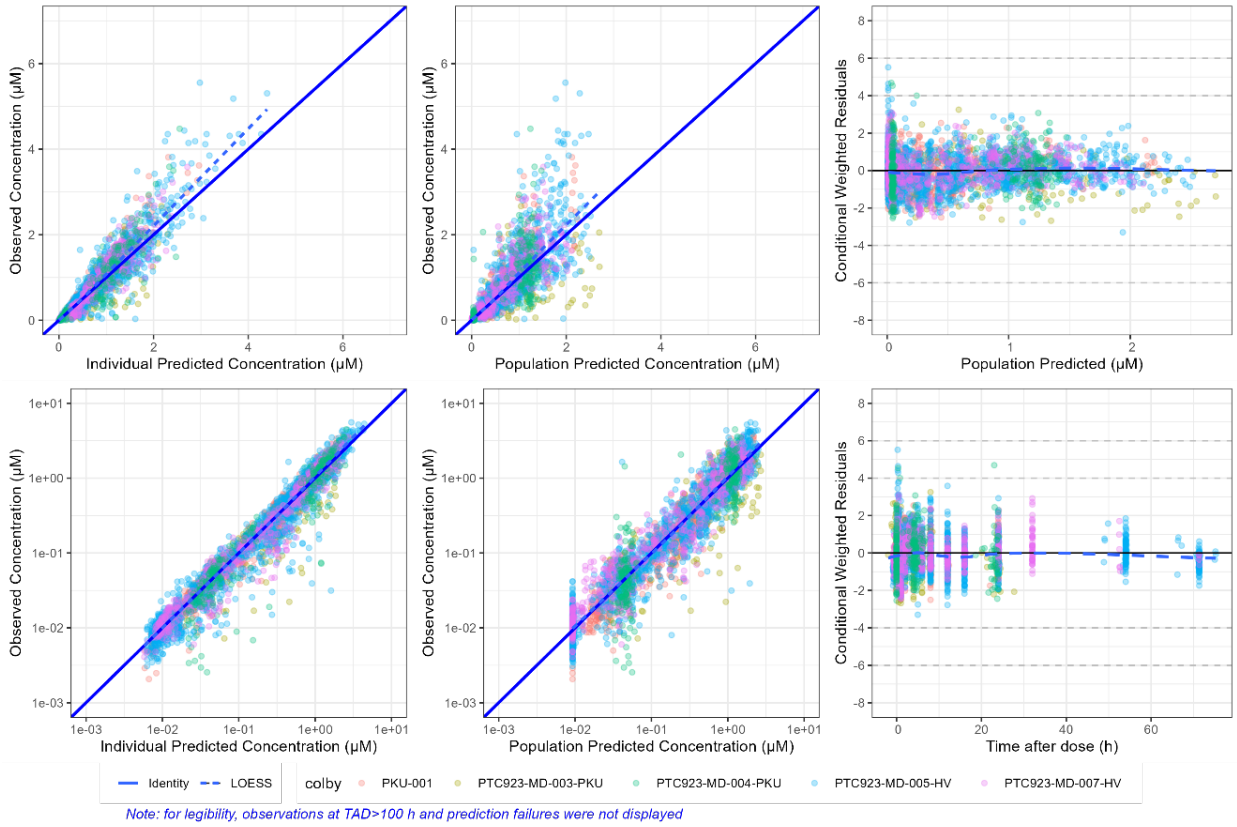
略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CL/F=見かけの全身クリアランス、Frel=吸収／生体内変換割合、IIV=個体間変動、PK=薬物動態、PKU=フェニルケトン尿症、Q/F=見かけのコンパートメント間クリアランス、Vc/F=中央コンパートメントの見かけの分布容積、Vp/F=末梢コンパートメントの見かけの分布容積
最終モデルの計算式：
内因性 $BH_4=0.00928\ (\mu M)\times\exp(\theta_{patient})\times\exp(\eta_{baseline})$
$Frel=1\times(用量/40)^{-0.544}\times\exp(\theta_{low_fat})\times\exp(\theta_{high_fat})\times\exp(\theta_{patient})\times\exp(\eta_{Frel})$
$CL/F=1.90\ (L/h)\times(体重/70\ kg)^{0.75}\times\exp(\eta_{CL})$
$Vc/F=6.36\ (L)\times(体重/70\ kg)^{1}\times(年齢/25)^{-0.135}\times\exp(\eta_{Vc})$
$Vp/F=6.42\ (L/h)\times(体重/70\ kg)^{1}\times\exp(\theta_{Asian})\times\exp(\eta_{Vp})$
出典：報告書 PTC923-2021-022、表 5

分布容積（Vc/F 及び Vp/F）及びクリアランス（CL/F 及び Q/F）に関する体重のアロメトリックスケーリングに加え、健康状態、食事条件及び用量レベルの影響を BH_4 の母集団 PK 最終モデルに残した。Vc/F に対する年齢の影響及び Vp/F に対するアジア人の影響も最終モデルに残した。高脂肪食摂食後の sepiapterin 経口投与時の吸収／生体内変換割合は、空腹時投与の場合の 2.16 倍であり、低脂肪食摂食後では 1.74 倍である。吸収／生体内変換割合は用量を増量すると低下し、PKU 患者では健康被験者に比べて 30%低いと推定された。モデルから、PKU 患者では健康被験者に比べてベースラインの BH_4 が 3.1 倍高いと予測された。

個々の変量効果間及び共変量間に傾向は認められなかった。CL/F、年齢、並びに肝及び腎機能のマーカー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ることに注意する。

このモデルは、有意なバイアスなしにBH_4観測値に十分に適合可能であった。適合度（GOF）プロットから、このモデルは頑健であり、PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験に組み入れられた PKU 患者で測定されたBH_4に十分に適合することが示された（Figure 29）。

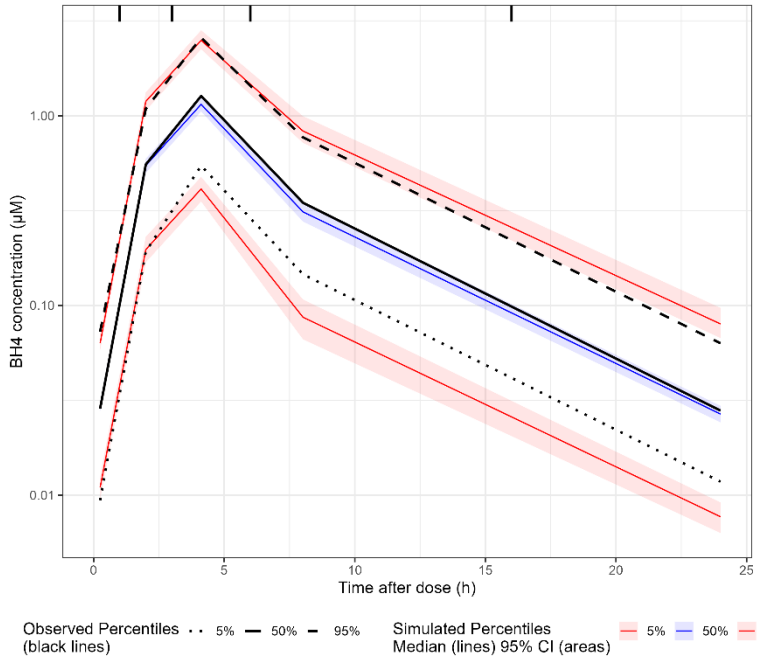
Figure 29. BH_4適合度プロット - 観測値 vs 個々の予測値（PTC923-2021-022）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、LOESS=局所的推定散布図スムージング、TAD=投与後時間
出典：報告書 PTC923-2021-022、図 4

BH_4のモデルによる予測値とすべての試験における観測値を比較する予測値により補正した視覚的事後予測性能評価（pcVPC）により、モデル予測値と観測値の間の良好な一致が実証された（Figure 30）。全体として、モデルは投与後 24 時間までのBH_4濃度中央値を正確に予測した。用量及び健康状態で層別化した pcVPC により、このモデルは用量レベル全体、並びに健康被験者及び PKU 患者の両集団を通じ、BH_4濃度の予測に関して頑健であることが示された。

Figure 30. 予測値により補正した視覚的事後予測性能評価 - BH_4（片対数目盛）（PTC923-2021-022）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CI=信頼区間
出典：報告書 PTC923-2021-022、図 5

PKU を有する小児被験者における用量選択を裏付けるため、小児患者に合わせた母集団 PK 最終モデルを使い、0 ヵ月齢以上 6 ヵ月齢未満、6 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満、12 ヵ月齢以上 24 ヵ月齢未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢群内計 1,000 例における sepiapterin 反復経口投与後の定常状態 BH_4 濃度の推移をシミュレートした（Table 41）。

Table 41. BH_4 の母集団 PK 最終モデルを用いて予測した PKU 小児患者（仮想集団）における sepiapterin 連日経口投与時の定常状態 BH_4 曝露レベルの記述統計量（PTC923-2021-022）

BH_4 パラメータ	**統計量**	**年齢群**												
		6 ヵ月齢未満（N=1,000）				**6 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満（N=337）**			**12 ヵ月齢以上 24 ヵ月齢未満（N=663）**		**2 歳以上 6 歳未満（N=436）**	**6 歳以上 12 歳未満（N=564）**	**12 歳以上 18 歳未満（N=1,000）**
		7.5 mg/kg	**20 mg/kg**	**40 mg/kg**	**60 mg/kg**	**15 mg/kg**	**40 mg/kg**	**60 mg/kg**	**30 mg/kg**	**60 mg/kg**	**60 mg/kg**	**60 mg/kg**	**60 mg/kg**
AUC（h•ng/mL）	平均値（CV%）	675（31.7%）	956（34.2%）	1,247（35.7%）	1,465（36.4%）	902（33.7%）	1,312（35.9%）	1,542（36.7%）	1,284（37.0%）	1,696（38.3%）	1,779（36.3%）	2,157（37.2%）	2,462（38.0%）
	中央値	646	900	1,169	1,374	846	1,215	1,435	1,209	1,585	1,693	1,969	2,302
	5～95 パーセンタイル	［402-1,097］	［547-1,606］	［694-2,134］	［803-2,527］	［503-1,507］	［683-2,249］	［793-2,661］	［700-2,142］	［905-2,871］	［902-2,876］	［1,157-3,708］	［1,293-4,194］
C_{max}（ng/mL）	平均値（CV%）	81.8（33.5%）	124（34.5%）	167（35.1%）	200（35.3%）	117（34.5%）	180（35.3%）	215（35.5%）	176（35.6%）	239（36.0%）	260（36.0%）	311（35.6%）	343（36.4%）
	中央値	77.3	117	158	188	109	166	199	165	223	246	290	323
	5～95 パーセンタイル	［46.3-131］	［68.4-201］	［91.7-272］	［109-326］	［63.8-195］	［95.1-300］	［113-359］	［94.0-301］	［126-410］	［128-435］	［169-516］	［184-566］
C_{min}（ng/mL）	平均値（CV%）	8.58（32.9%）	9.30（37.0%）	10.0（41.7%）	10.6（45.2%）	9.09（33.6%）	10.1（39.0%）	10.6（42.1%）	9.98（41.1%）	11.0（47.3%）	10.4（43.1%）	12.4（47.3%）	14.9（53.8%）
	中央値	8.16	8.65	9.08	9.45	8.50	9.14	9.50	9.18	9.77	9.42	11.0	12.9
	5～95 パーセンタイル	［4.73-13.9］	［4.93-15.4］	［5.17-17.5］	［5.26-19.2］	［5.17-15.3］	［5.44-18.1］	［5.58-19.8］	［5.26-16.8］	［5.45-19.7］	［5.38-18.7］	［5.80-23.0］	［6.46-29.8］

略語：AUC=（投与間隔中の）濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CV=変動係数、PK=薬物動態、PKU=フェニルケトン尿症
出典：報告書 PTC923-2021-022、表 19

青年期の年齢群（12 歳以上 18 歳未満）に 60 mg/kg を投与したときに予測される BH_4 曝露量と小児集団に異なる用量を投与したときに予測される BH_4 曝露量の比較から、同程度の BH_4 曝露量（C_{max} 及び AUC）を得るには最大用量 60 mg/kg が必要と考えられた。60 mg/kg 投与時の定常状態における BH_4 AUC の中央値は、6 ヵ月齢未満、6 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満、12 ヵ月齢以上 24 ヵ月齢未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の小児患者でそれぞれ 1,374、1,435、1,585、1,693、1,969 及び 2,302 h•ng/mL と予測される。

最新データはクリアランスに成熟関数が必要ないことを示唆するが、このモデルでは 2 歳未満の PKU 患者数が限られているため（N=2）、2 歳未満の集団における所見を確認する追加データが必要である。

3.5.3 母集団薬物動態解析の更新（PTC923-2024-115）

進行中の PTC923-MD-004-PKU 試験（データカットオフ 2024 年 6 月 30 日）患者のデータの追加、および完了した PTC923-TQT-102-HV 試験の健常被験者からのデータで、母集団 PK モデルをさらに開発した（報告書 PTC923-2024-115 Amendment 1）。

少なくとも 1 回の sepiapterin の経口投与を受け、少なくとも 1 回の BH_4 の測定可能な濃度を持つ合計 326 人の被験者を、更新された母集団 PK 解析に含めた（PTC923-2024-115 Amendment 1、Table 1）。これらのうち、165 人（50.6%）は健常被験者（PKU-001、PTC923-MD-005-HV、PTC923-MD-007-HV、および PTC923-TQT-102-HV）であり、161 人（49.4%）は PKU 患者（PTC923-MD-003-PKU および PTC923-MD-004-PKU）であった。集団には 161 人（49.4%）の女性被験者と 165 人（50.6%）の男性被験者が含まれ、平均（%CV）の年齢と体重はそれぞれ 25.2（54.0%）歳と 63.4（36.7%）kg であり、PKU 患者では体重と年齢が低く（それぞれ 52.7 kg と 18.0 歳）、健常被験者では 73.7 kg と 32.1 歳であった。集団は主に白人（76.1%）とアジア人（13.5%）で構成されており、他の人種は 10.4%（3.68%は黒人、6.75%はその他）を占めていた。

母集団 PK モデルに含まれた被験者の大多数は、正常な腎機能（eGFR 78.5 から 186 mL/min/1.73 m^2の範囲）と、ALT、AST、ALP、ビリルビン、アルブミン、BUN などのバイオマーカーに基づく正常な肝機能を持っていた（Table 42）。

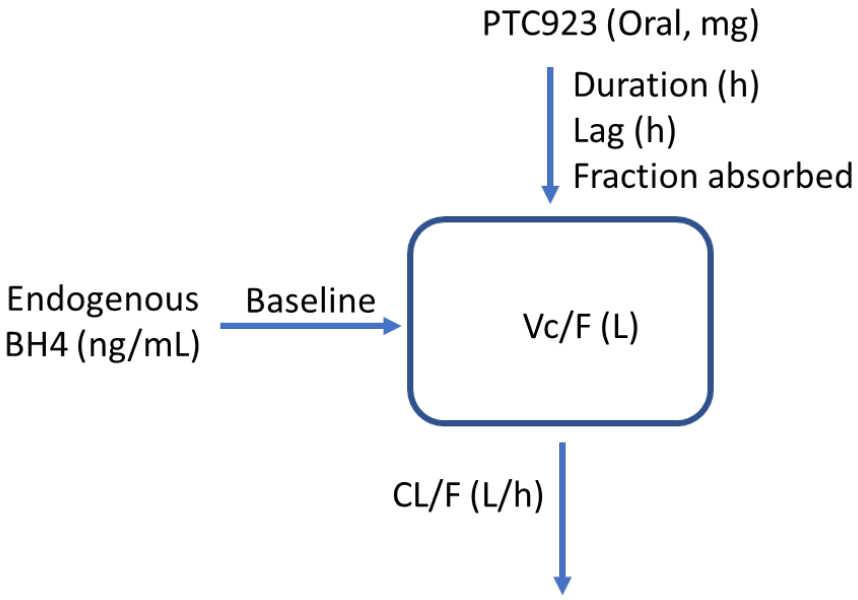
Table 42. 母集団 PK 解析対象集団におけるベースライン特性の記述統計量 - 連続共変量（PTC923-2024-115）

共変量	健康被験者（N=165）	PKU 患者（N=161）	全体（N=326）
年齢（歳）			
平均値（CV%）	32.1 (30.6)	18.0 (73.2)	25.2 (54.0)
中央値（Min-Max）	31.0 (18.0-65.3)	14.1 (0.370-61.1)	25.2 (0.370-65.3)
体重（kg）			
平均値（CV%）	73.7 (17.2)	52.7 (50.4)	63.4 (36.7)
中央値（Min-Max）	73.8 (48.3-99.2)	54.3 (6.36-136)	66.6 (6.36-136)
BMI（kg/m^2）			
平均値（CV%）	23.6 (13.6)	22.3 (27.7)	23.0 (21.5)
中央値（Min-Max）	23.6 (16.9-32.3)	21.1 (13.5-56.5)	22.7 (13.5-56.5)
ベースライン BH_4（ng/mL）			
平均値（CV%）	2.13 (31.6)	10.1 (54.4)	4.30 (107)
中央値（Min-Max）	2.10 (0.500-4.30)	9.50 (1.18-21.4)	2.37 (0.500-21.4)
アルブミン（g/L）			
平均値（CV%）	42.0 (8.22)	45.0 (6.56)	43.4 (8.16)
中央値（Min-Max）	42.0 (32.0-53.0)	45.0 (38.0-52.0)	44.0 (32.0-53.0)
アルカリホスファターゼ（U/L）			
平均値（CV%）	66.8 (28.6)	141 (59.7)	103 (68.7)
中央値（Min-Max）	64.0 (28.0-151)	121 (31.0-400)	73.0 (28.0-400)
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）			
平均値（CV%）	20.0 (53.9)	18.4 (53.7)	19.2 (53.9)
中央値（Min-Max）	17.0 (2.50-73.0)	16.0 (7.00-75.0)	16.0 (2.50-75.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）			
平均値（CV%）	22.1 (72.4)	21.4 (42.9)	21.7 (60.2)
中央値（Min-Max）	20.0 (11.0-213)	19.0 (9.00-67.0)	20.0 (9.00-213)
ビリルビン（mg/dL）			
平均値（CV%）	0.638 (43.3)	0.635 (78.3)	0.636 (62.7)
中央値（Min-Max）	0.585 (0.146-1.93)	0.528 (0.128-3.59)	0.562 (0.128-3.59)
血清クレアチニン（mg/dL）			
平均値（CV%）	0.795 (20.1)	0.586 (33.0)	0.692 (29.7)
中央値（Min-Max）	0.790 (0.475-1.26)	0.565 (0.215-1.12)	0.701 (0.215-1.26)
血中尿素窒素（mg/dL）			
平均値（CV%）	12.4 (28.1)	7.86 (53.9)	9.90 (45.5)
中央値（Min-Max）	12.3 (5.60-31.0)	8.01 (0.710-24.0)	10.0 (0.710-31.0)
eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）			
平均値（CV%）	113 (11.9)	120 (13.8)	116 (13.2)
中央値（Min-Max）	115 (78.5-141)	119 (83.0-186)	117 (78.5-186)

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、BMI=体格指数、CV=変動係数、eGFR=推算糸球体濾過量、max=最大値、min=最小値、PKU=フェニルケトン尿症
出典：報告書 PTC923-2024-115 Amendment 1、Table 2

更新された母集団 PK モデルは、予測モデル（PTC923-2021-008）と同じ構造を持っている。これは、sepiapterin のゼロ次吸収速度と BH_4 への生体内変換、遅延時間、および内因性 BH_4 レベルの寄与を伴う BH_4 の線形クリアランス（CL/F）を含む 1 コンパートメントモデルである（Figure 31）。

Figure 31. 母集団 PK モデルの模式図（PTC923-2024-115）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CL/F=見かけの全身クリアランス、Duration=sepiapterin の吸収及び BH_4 への生体内変換の持続時間、PK=薬物動態、Vc/F=中央コンパートメントの見かけの分布容積の見かけの分布容積
出典：報告書 PTC923-2024-115 Amendment 1、Figure 5

次の外因性および内因性共変量が BH_4 の薬物動態に及ぼす影響は、更新された母集団 PK モデルを使用して、変量増加法および変量減少法の方法論で評価した。

外因性共変量	*内因性共変量*
• 用量 • 製剤（A=懸濁用経口投与粉末、B=粉末） • 絶食状態（高脂肪食又は低脂肪食摂食後か空腹時か）	• 健康状態（健康被験者か PKU 患者か） • 年齢 • 性別 • 体格指数 • 民族 →ヒスパニック／ラテン系か非ヒスパニック／ラテン系か →日本人か非日本人か • 人種 →アジア系か非アジア系か • eGFR に基づく腎機能 • 肝機能及び腎機能に関する追加の臨床検査項目：アルブミン、ALT、AST、ALP、BUN 及びビリルビン

PKU の対象患者は新生児から成人までであるため、成熟機能は吸収率（Frel）、吸収持続時間、およびクリアランス（CL/F）に対して評価した。共変量解析の結果、成熟機能は含まれなかった。CL/F、年齢、腎機能のマーカー（eGFR）に関する個々のランダム効果と共変量の間には傾向は観察されなかった（PTC923-2024-115 Amendment 1、Section 14.3 および 14.4）。これらの結果は、排泄は年齢の変化の影響を受けず、成熟機能が必要ないことを示唆している。

最終モデルに含めた重要な共変量は以下の通りである：

- 内因性 BH_4 に対する健康状態
- Frel および吸収持続時間に対する食事の影響
- 吸収持続時間に対する性別の影響
- Frel に対する投与量の影響
- 吸収持続時間および CL/F に対する健康状態の影響
- CL/F に対するアルブミンレベルの影響
- CL/F および分布容積（V）に対する体重のアロメトリック影響

最終的なモデルにおける典型的なモデルパラメータ値を、Table 43 に示す。

投与量は Frel に影響を与えた。40 mg/kg と比較して、60 mg/kg および 20 mg/kg の投与量における Frel は、それぞれ 0.792 および 1.49 であった（PTC923 2024-115 amendment 1、Figure 6）。これは、臨床試験中に観察された吸収飽和と一致していた。

他の共変量が定常状態における BH_4 の曝露レベル（最高濃度[C_{max}]、最低濃度[C_{min}]、および AUC）に及ぼす影響の大きさは、Figure 32 に視覚的に示す。このトルネードプロットは、最終モデルに保持された共変量について、アルブミン（38.0 から 50.0 g/L）および体重（14.2 から 94.1 kg）の 5 パーセンタイルと 95 パーセンタイルを想定した場合の 60 mg/kg QD 投与時の効果を示す。このプロットは、低脂肪食を摂取し、アルブミン値が 44 g/L である 70 kg の非アジア系男性 PKU 患者を基準対象としている。

健康状態を除き、他の共変量は C_{min} に影響を与えなかった（Figure 32）。健康な被験者と PKU 患者の間での C_{min} の違いは、2 つの集団間での内因性 BH_4 レベルの違いを反映しており、毎日のセピアプテリン投与後、BH_4 が投与後 24 時間で内因性の基準値まで回復することが確認された。GOF プロットは、このモデルが頑健であり、PTC923-MD-003-PKU および PTC923-MD-004-PKU 試験の PKU 患者において測定された BH_4 を適切にフィットすることを示している（Figure 33）。試験、健康状態、製剤、および年齢層によって層別化された視覚的予測チェック（VPC）は、このモデルが異なる集団における BH_4 濃度を予測する上で頑健であることを示した（PTC923-2024-115 Amendment 1、Section 14.5）。

Table 43. Sepiapterin 経口投与後の BH_4 の母集団 PK 最終モデルのパラメータ推定値(PTC923-2024-115)

パラメータ	推定値	RSE (%)	95% CI	IIV [%] (RSE %)	シュリンケージ (%)
Endogenous BH_4 in patients with PKU (ng/mL)	**9.99**	**6.84**	**8.65, 11.3**	**60.0 (9.82)**	**15.9**
If healthy subject×θ	0.272	7.87	0.230, 0.314		
Low-fat diet on Frel	**1.00**	**Fix**		**34.6 (6.21)**	**14.8**
Fasted on Frel×θ	0.589	4.59	0.536, 0.642		
High fat on Frel×θ	1.47	5.18	1.32, 1.62		
If Asian on Frel×θ	1.39	5.68	1.24, 1.55		
×(Dose level [mg/kg]/40 mg/kg)$^{\theta}$	-0.574	3.39	-0.612, -0.536		
Absorption duration (h)	**4.38**	**3.81**	**4.06, 4.71**		
Fasted on duration×θ	0.754	4.36	0.689, 0.818		
High fat on duration×θ	1.32	4.08	1.22, 1.43		
If female on duration×θ	1.15	3.17	1.07, 1.22		
If healthy subject on duration×θ	0.854	4.18	0.784, 0.924		
Absorption lag time (h)	**0.449**	**0.561**	**0.444, 0.454**		
CL/F (h)	**1752**	**5.14**	**1575, 1928**		
×(weight/70 kg)$^{\theta}$	0.750	Fix			
If healthy subject×θ	0.683	5.92	0.604, 0.762		
×(ALB/44 g/L)$^{\theta}$	-0.962	20.9	-1.36, -0.568		
Vc/F (L)	**5695**	**4.33**	**5212, 6178**	**20.3 (8.79)**	**31.4**
×(weight/70 kg)$^{\theta}$	1.00	Fix			
Additive error (ng/mL) on log scale	**1.49**	**1.52**	**1.44, 1.53**		

略語：ALB=アルブミン、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CI＝信頼区間、CL/F=見かけの全身クリアランス、Frel=吸収／生体内変換割合、IIV=個体間変動、PK=薬物動態、PKU=フェニルケトン尿症、RSE＝相対標準誤差、Vc/F=中央コンパートメントの見かけの分布容積

Note: 最終モデルの計算式:

Endogenous BH_4=9.99 (ng/mL)×exp($\theta_{patient}$)×exp($\eta_{baseline}$)

Frel=1×(Dose/40 mg/kg)$^{-0.574}$×exp(θ_{fasted})×exp(θ_{high_fat})×exp(θ_{Asian})×exp(η_{Frel})

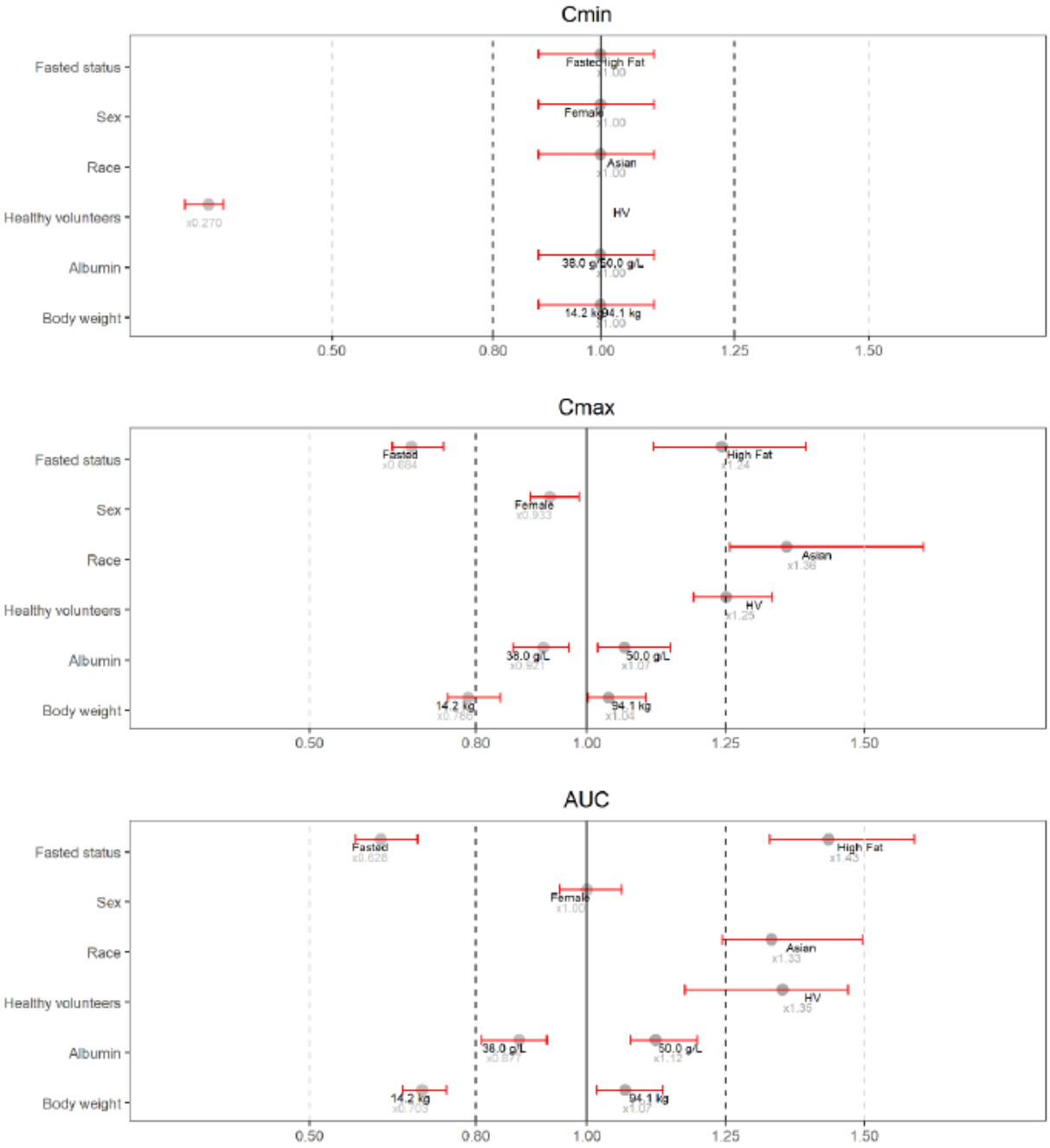
Absorption duration=4.38 (h)×exp(θ_{fasted})×exp(θ_{high_fat})×exp(θ_{Sex})×exp($\theta_{patient}$)

CL/F=1752 (L/h)×(Weight/70 kg)$^{0.75}$×exp($\theta_{patient}$)×(ALB/44 g/L)$^{-0.962}$

Vc/F=5695 (L)×(Weight/70 kg)^{1}×exp(η_{Vc})

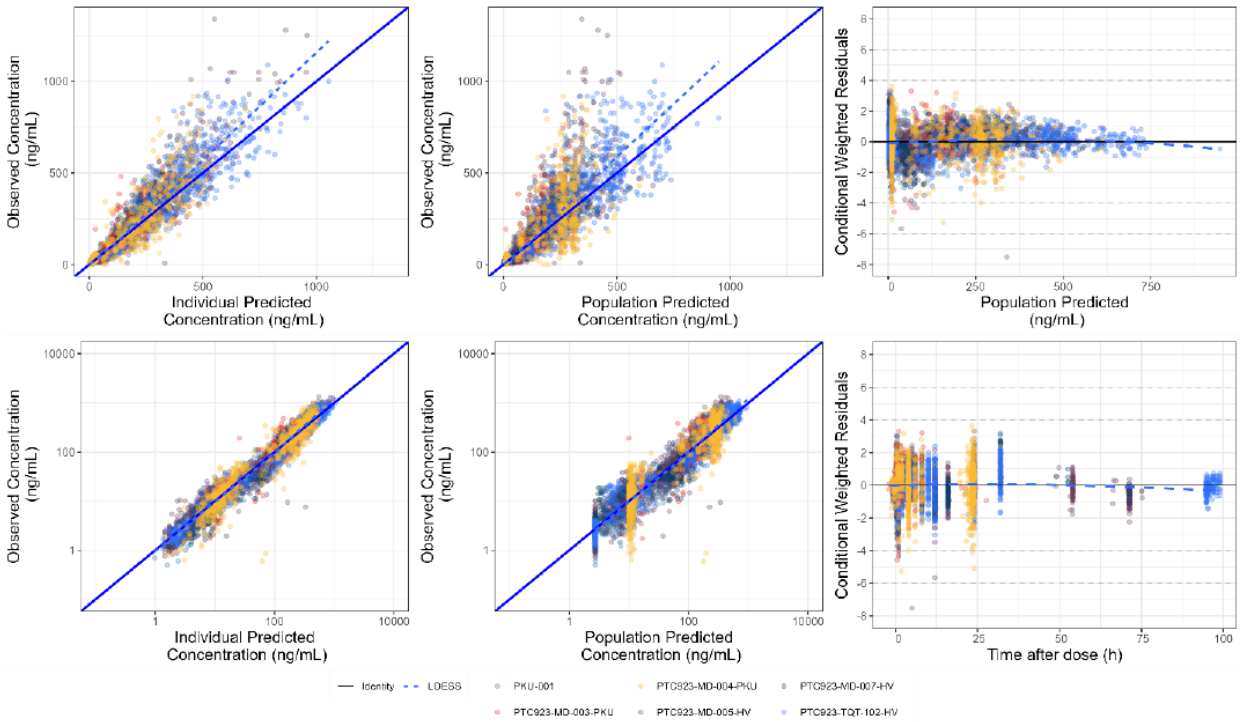
出典: PTC923-2024-115 Amendment 1, Table 4 and Appendix 4, Section 14.1

Figure 32. 定常状態における 60 mg/kg　1 日 1 回投与後の BH_4 曝露レベルに対する共変量効果 (PTC923-2024-115)



略語: AUC＝濃度-時間曲線下面積、BH_4＝テトラヒドロビオプテリン、C_{max}＝最大観測濃度、C_{min}＝最小観測濃度、HV＝健康被験者、PKU＝フェニルケトン尿症
注: 灰色の点は共変量の典型的な効果を表し、赤い水平線は NONMEM 法によって算出された標準誤差に基づく対応する効果の不確実性を表す。対照被験者は、低脂肪食を摂取し、アルブミン値が 44 g/L の PKU 患者で、体重 70 kg の非アジア系男性。
AUC は 1 日投与間隔に基づいて算出した。
出典: PTC923-2024-115 Amendment 1, Figure 7

Figure 33. BH_4 適合度プロット - 観測値 vs 個々の予測値(PTC923-2024-115)



略語: BH_4＝テトラヒドロビオプテリン、LOESS=局所的推定散布図スムージング、TAD＝投与後時間
注: 読みやすさを考慮し、TAD > 100 時間の観測と予測の失敗は表示していない
Source: PTC923-2024-115 Amendment 1, Figure 8

Sepiapterin を複数回経口投与した後の定常状態での BH_4 濃度の時間プロファイルは、人口全体の PK モデルに基づいてシミュレーションした。仮想集団は、米国疾病管理予防センター（CDC）の成長曲線に基づいて 2 歳未満の被験者 4500 人分を構築し、2 歳以上の集団については現在の年齢別体重調整された sepiapterin 投与量に基づいて、PTC923-MD-003-PKU 試験および PTC923-MD-004-PKU 試験からの PKU 患者データを再サンプリングして 2000 人分を構築した。更新された母集団 PK モデルを用いて得られた推定 PK パラメータを、Table 44 に示す。

モンテカルロシミュレーションは、現在の年齢別体重調整された投与量において、2 歳未満の PKU 患者における BH_4 への曝露が低いことを示しており、この傾向は PTC923-MD-004-PKU 試験の中間データカットから観察された結果と同程度の大きさであった。固定投与量 60 mg/kg では、若年層の患者でわずかに低い曝露が予測され、これはクリアランスに対する体重の 0.75 の相似指数および体重に基づいて 1.0 の係数で調整された投与量に起因するとされた。

Table 44. BH_4 の母集団 PK 最終モデルを用いて予測した PKU 小児患者（仮想集団）における sepiapterin 連日経口投与時の定常状態 BH_4 曝露レベルの記述統計量(PTC923-2024-115)

PK レスポンス	**統計量**	**年齢群**							**全体 (N=3500)**
		6 ヵ月齢未満 (N=500)	**6 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満 (N=500)**	**12 ヵ月齢以上 24 ヵ月齢未満 (N=500)**	**2 歳以上 5 歳以下 (N=500)**	**6 歳以上 11 歳以下 (N=500)**	**12 歳以上 15 歳以下 (N=500)**	**16 歳以上 (N=500)**	
AUC_{ss} (h•ng/mL)	平均値 (%CV)	1429 (34.6)	1529 (31.3)	1598 (31.3)	1735 (30.7)	2071 (34.9)	2274 (32.8)	2393 (36.3)	1861 (39.1)
	中央値 (5～95 パーセンタイル)	1335 [797-2641]	1468 [807-2591]	1523 [804-2773]	1672 [895-3049]	1978 [999-3779]	2150 [1183-4039]	2240 [1237-4488]	1722 [873-3654]
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	平均値 (%CV)	238 (40.1)	254 (34.7)	263 (35.2)	282 (34.1)	321 (37.2)	347 (37.3)	352 (39.4)	294 (40.2)
	中央値 (5～95 パーセンタイル)	213 [123-469]	241 [128-454]	249 [126-473]	266 [144-518]	298 [148-623]	318 [162-654]	325 [165-687]	270 [134-587]
ベースライン BH_4 (ng/mL)	平均値 (%CV)	11.5 (58.3)	11.3 (54.9)	11.3 (61.1)	11.3 (60.1)	11.4 (62.5)	11.3 (56.2)	11.5 (58.1)	11.4 (58.8)
	中央値 (5～95 パーセンタイル)	10.0 [3.27-28.4]	9.65 [3.63-27.7]	9.89 [2.93-28.7]	9.76 [3.32-29.7]	9.76 [2.97-29.9]	10.0 [3.26-27.1]	9.97 [3.30-28.4]	9.86 [3.22-28.4]

略語: AUC_{ss}＝定常状態における濃度―時間曲線下面積、BH_4＝テトラヒドロビオプテリン、$C_{max,ss}$＝定常状態における最大観測濃度、CV＝変動係数、PK＝薬物動態、PKU＝フェニルケトン尿症
出典: PTC923-2024-115 Amendment 1, Table 8

3.6 PKU 患者における sepiapterin 経口投与後の Phe 濃度の薬物動態／薬力学モデリング

主要な活性代謝物である BH_4 の曝露量と血中フェニルアラニン（Phe）低下との相関関係が複数のモデルで検討された。BH_4 の AUC と血中 Phe 濃度低下の割合との関係を記述するために E_{max} モデルを開発した（報告書 PTC923-2021-022）（3.6.1 項）。また、BH_4 の曝露量（AUC、C_{min}、C_{max}）と、血中 Phe 濃度低下の達成率（30%の Phe 低下、定常状態の血中 Phe 濃度<600、<360、および<120 µmol/L）との相関を評価するためにロジスティック回帰モデルが開発され、臨床試験 PTC923-MD-003-PKU のデータに基づいて解析された（報告書 PTC923-2021-022）。ロジスティック回帰の結果は 3.7.1 項に示す。

最新の母集団 PK モデルおよび PKU 患者の血中 Phe データ（試験 PTC923-MD-003-PKU および PTC923-MD-004-PKU、データカットオフ 2024 年 6 月 30 日）を基に、セピアプテリン治療後の血中 Phe 応答を検討するための 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）（3.6.2 項）。

3.6.1 E_{max} PK/PD モデル

シミュレーションにより得られた BH_4 曝露量［AUC、最低濃度（C_{min}）及び C_{max}］及び血中 Phe 濃度を有効性の連続評価指標として使用し、PTC023-MD-003-PKU 試験に組み入れられた PKU 患者 154 例の Phe 濃度に対する BH_4 の有効性を最初に評価した（報告書 PTC923-2021-022）。データカットオフ日（2023 年 9 月 1 日）までに PTC923-MD-003-PKU 試験及び／又は PTC923-MD-004-PKU 試験で PK 評価用サンプルが得られた被験者及び得られなかった被験者の総数は、それぞれ 110 例及び 44 例であった。実際の sepiapterin の投与歴に基づいて数多くの BH_4 濃度プロファイルをシミュレートし、BH_4 の母集団 PK 最終モデルを用いてベイズ事後推定を行った。PK 解析対象集団に含まれなかった患者については、モデルの代表値及びモデルに残った患者特性に基づいて算出した PK パラメータを用いて仮想プロファイルを生成した。PK/PD 解析対象集団の特性の記述統計量を Table 45（カテゴリカル共変量）及び Table 46（連続共変量）に示す。

Table 45. PK/PD 解析対象集団における特性の記述統計量 - PTC923-MD-003-PKU 試験パート 1 及び 2 - カテゴリカル共変量

共変量	パート 1	パート 2	
	Sepiapterin (N=154)	Sepiapterin (N=56)	プラセボ (N=53)
性別			
女性	70（45.5%）	26（46.4%）	26（49.1%）
男性	84（54.5%）	30（53.6%）	27（50.9%）
民族			
ヒスパニック／ラテン系	24（15.6%）	8（14.3%）	11（20.8%）
非ヒスパニック／ラテン系	127（82.5%）	47（83.9%）	42（79.2%）
報告なし	2（1.30%）	0	0
不明	1（0.649%）	1（1.79%）	0
人種			
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	8（5.19%）	3（5.36%）	2（3.77%）
その他	7（4.55%）	1（1.79%）	3（5.66%）

共変量	パート 1	パート 2	
	Sepiapterin（N=154）	Sepiapterin（N=56）	プラセボ（N=53）
白人	139（90.3%）	52（92.9%）	48（90.6%）
過去の BH_4 投与レスポンダー			
いいえ	56（36.4%）	16（28.6%）	13（24.5%）
はい	37（24.0%）	24（42.9%）	12（22.6%）
不明	61（39.6%）	16（28.6%）	28（52.8%）
BH_4 療法歴あり			
いいえ	74（48.1%）	23（41.1%）	29（54.7%）
はい	80（51.9%）	33（58.9%）	24（45.3%）
食事区分			
5 g/kg 未満	2（1.30%）	1（1.79%）	0
40 g/kg 以上	18（11.7%）	7（12.5%）	8（15.1%）
10～20 g/kg	56（36.4%）	20（35.7%）	21（39.6%）
20～40 g/kg	51（33.1%）	21（37.5%）	17（32.1%）
5～10 g/kg	23（14.9%）	6（10.7%）	5（9.43%）
入手不可	4（2.60%）	1（1.79%）	2（3.77%）
古典的 PKU 患者			
いいえ	119（77.3%）	48（85.7%）	42（79.2%）
はい	35（22.7%）	8（14.3%）	11（20.8%）
過去の BH_4 レスポンダー			
はい	31（20.1%）	21（37.5%）	9（17.0%）
欠測又は不明	123（79.9%）	35（62.5%）	44（83.0%）
パート 1：Sepiapterin レスポンダー			
いいえ	45（29.2%）	0	0
はい	109（70.8%）	56（100%）	53（100%）

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、PD=薬力学、PK=薬物動態、PKU=フェニルケトン尿症
出典：報告書 PTC923-2021-022、表 6

Table 46. PK/PD 解析対象集団における特性の記述統計量 - PTC923-MD-003-PKU 試験パート 1 及び 2 - 連続共変量

共変量	パート 1	パート 2	
	Sepiapterin（N=154）	Sepiapterin（N=56）	プラセボ（N=53）
年齢（歳）			
平均値（CV%）	17.7（69.4）	16.5（67.6）	18.5（58.1）
中央値（Min-Max）	14.0（1.00-61.0）	13.0（2.00-47.0）	15.0（4.00-54.0）
幾何平均（幾何 CV%）	13.7（90.3）	13.2（77.9）	15.7（64.7）
体重（kg）			
平均値（CV%）	54.3（45.6）	52.6（48.8）	58.2（38.6）
中央値（Min-Max）	55.0（10.5-137）	49.5（15.9-137）	58.5（14.5-97.5）
幾何平均（幾何 CV%）	47.8（59.0）	46.4（56.1）	53.1（49.2）
パート 1 の Phe ベースライン（μM）			
平均値（CV%）	702（43.1）	646（38.1）	672（39.5）
中央値（Min-Max）	632（87.4-1585）	649（180-1350）	677（290-1,650）
幾何平均（幾何 CV%）	635（50.3）	597（43.7）	625（40.3）
BH_4 ベースライン（ng/mL）			
平均値（CV%）	6.94（16.0）	6.87（15.2）	6.73（12.7）
中央値（Min-Max）	7.01（4.50-13.9）	7.01（4.50-11.9）	7.01（4.62-10.1）

共変量	パート 1	パート 2	
	Sepiapterin（N=154）	Sepiapterin（N=56）	プラセボ（N=53）
幾何平均（幾何 CV%）	6.87（14.5）	6.80（14.4）	6.68（13.3）

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CV=変動係数、max=最大値、min=最小値、PD=薬力学、Phe=フェニルアラニン、PK=薬物動態
出典：報告書 PTC923-2021-022、表 7

BH_4 AUC を E_{max} 反応モデルの予測因子として選択した。シグモイド型の E_{max} 曝露-反応モデルを用いて、BH_4 曝露量と Phe のベースラインからの平均変化率との関係を記述した。

各パラメータは PK/PD 最終モデルで精度よく推定された（RSE% 20%未満）（Table 47）。パート 1 の 14 日間投与後の sepiapterin 反応性が最終モデルに残った唯一の共変量であった。パート 1 の sepiapterin レスポンダー（パート 1 における血中 Phe 濃度低下率 15%以上）では、最大効果［最大阻害（I_{max}）］が Phe のベースラインからの平均変化率-57.8%であったのに対し、ノンレスポンダー（パート 1 における Phe 濃度低下率 15%未満）では-1.05%であった。I_{max} の 50%に達する BH_4 曝露量（AUC）（IC_{50}）は 586 h•ng/mL と推定された。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。

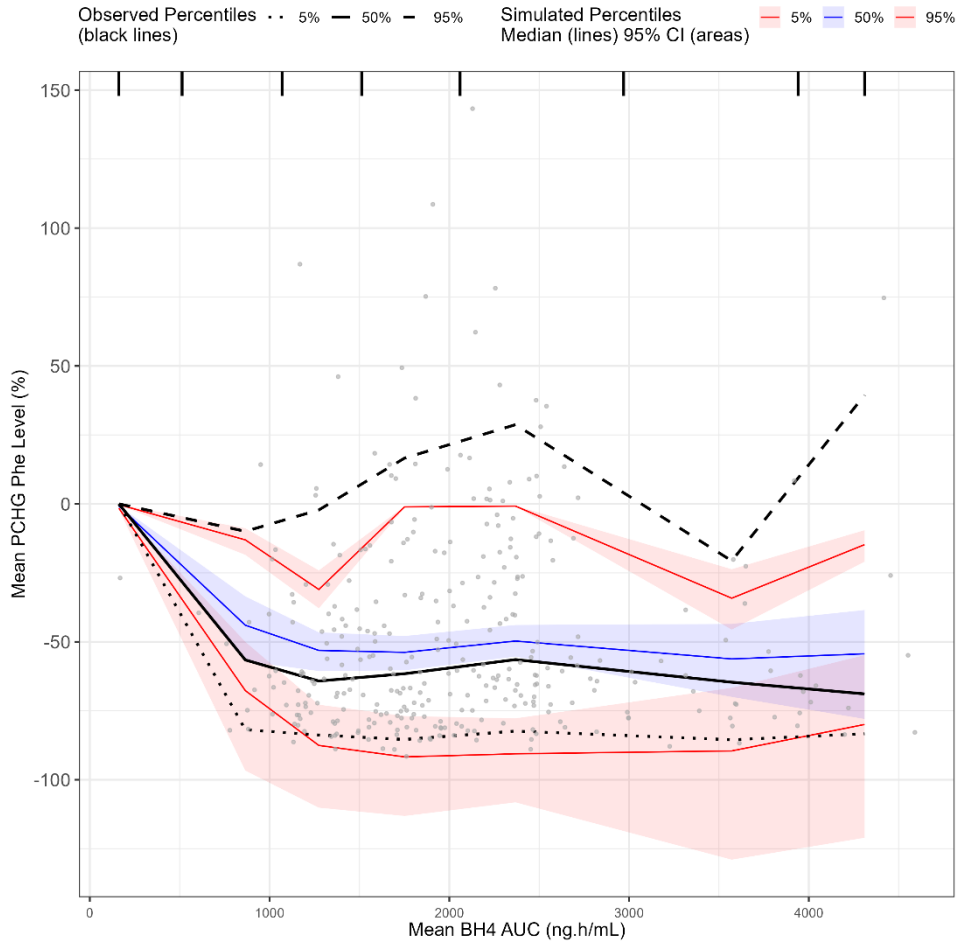
GOF プロットは、モデルが平均 PK/PD データに頑健に適合することを示す。視覚的事後予測性能評価（VPC）プロットから、このモデルは PKU 患者における反応の中央値を適切に予測すると考えられ（Figure 34）、PK/PD 最終モデルが sepiapterin の有効性予測に適していることが示された。

Table 47. Sepiapterin 経口投与後の BH_4 の母集団曝露-反応最終モデルのパラメータ推定値（PTC923-2021-022）

パラメータ	最終的な推定値	RSE（%）	IIV（%）	シュリンケージ（%）
I_{max}（%）	-1.05［パート 1 でノンレスポンダー（Phe 濃度低下率 15%未満）の場合］ -57.8［パート 1 でレスポンダー（Phe 濃度低下率 15%以上）の場合］	11.7 8.84	0.103	33.8
IC_{50}（h•ng/mL）	586	15.6		
Hill 係数	3.34	18.0		
相加誤差（%）	20.6	11.6		

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、IC_{50}=50%阻害濃度（I_{max} の 50%に達する BH_4 の最高濃度）、IIV=個体間変動、I_{max}=最大阻害、RSE=相対標準誤差
出典：報告書 PTC923-2021-022、表 8

Figure 34. 予測値により補正した視覚的事後予測性能評価 - 曝露-反応最終モデル - 全体（PTC923-2021-022）



略語：AUC=濃度-時間曲線下面積（0 時間から 24 時間まで）、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、I_{max}=最大阻害、PCHG=ベースラインからの変化率、Phe=フェニルアラニン、PK/PD=薬物動態／薬力学
注：7 区間の平均 BH_4 濃度を使用した。
Phe 濃度低下率 100%超は、PK/PD モデルにおける相加誤差及び I_{max} の被験者間変動で説明される。
出典：報告書 PTC923-2021-022、図 9

3.6.2 連結型母集団 PK/PD モデル

最新の母集団 PK モデルと、試験 PTC923-MD-003-PKU（n=103）および PTC923-MD-004-PKU（n=45）に登録された PKU 患者 148 人の血中データ（データカットオフ日 2024 年 6 月 30 日）に基づき、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 Amendment 1）。

PK/PD 母集団の特性に関する記述統計は、Table 48（カテゴリ共変量）に示す。（連続共変量は、報告書 PTC923-2024-115 Amendment 1 中の Table 6）。

Table 48. PK/PD 解析対象母集団における特性の記述統計量 — カテゴリカル共変量(PTC923-2024-115)

共変量	被験者数 (%)		
	PTC923-MD-003-PKU (N=103)	PTC923-MD-004-PKU (N=45)	全体 (N=148)
年齢			
<1 year	0	2 (4.44)	2 (1.35)
1 to <2 years	2 (1.94)	3 (6.67)	5 (3.38)
2-5 years	10 (9.71)	8 (17.8)	18 (12.2)
6-11 years	26 (25.2)	4 (8.89)	30 (20.3)
12-15 years	22 (21.4)	3 (6.67)	25 (16.9)
≥16 years	43 (41.7)	25 (55.6)	68 (45.9)
性別			
女性	50 (48.5)	22 (48.9)	72 (48.6)
男性	53 (51.5)	23 (51.1)	76 (51.4)
人種			
日本人	0	11 (24.4)	11 (7.43)
非日本人	103 (100)	34 (75.6)	137 (92.6)
古典的 PKU			
No	85 (82.5)	43 (95.6)	128 (86.5)
Yes	18 (17.5)	2 (4.44)	20 (13.5)
BH_4 療法歴			
No	49 (47.6)	12 (26.7)	61 (41.2)
Yes	54 (52.4)	33 (73.3)	87 (58.8)
BH_4 反応性			
No	0	1 (2.22)	1 (0.676)
Yes	28 (27.2)	17 (37.8)	45 (30.4)
Not available	75 (72.8)	27 (60.0)	102 (68.9)
Phe 反応性			
≥15% and <30%	11 (10.7)	7 (15.6)	18 (12.2)
≥30%	90 (87.4)	38 (84.4)	128 (86.5)
Not available	2 (1.94)	0	2 (1.35)
コントロール不良 Phe (360 µmol/L)			
Not available	2 (1.94)	0	2 (1.35)
<360 µmol/L	4 (3.88)	6 (13.3)	10 (6.76)
≥360 µmol/L	97 (94.2)	39 (86.7)	136 (91.9)
コントロール不良 Phe (600 µmol/L)			

<600 µmol/L	41 (39.8)	23 (51.1)	64 (43.2)
≥600 µmol/L	62 (60.2)	22 (48.9)	84 (56.8)

略語: BH_4 ＝テトラヒドロビオプテリン、PD＝薬力学、Phe＝フェニルアラニン、PK＝薬物動態、PKU＝フェニルケトン尿症
出典: PTC923-2024-115 Amendment 1, Table 5

PKU 患者における平均観察 Phe 濃度と平均 BH_4 濃度のヒステリシスプロットに基づき、間接的な PK/PD モデル（効果コンパートメントを持つ可能性あり）が、PKU 患者における Phe 濃度と BH_4 濃度の関係を記述するのに適していることが示された。最終モデルには以下の共変量が追加された：Phe ベースラインにおけるコントロール不良 Phe 状態、Phe 合成のゼロ次速度定数（K_{in}）に対する BH_4 反応性、古典的 PKU、および性別、また E_{max} に対する Phe 反応性。

Sepiapterin 経口投与後の Phe に関する最終母集団 PK/PD モデルの典型的な値を、Table 49 に示す。モデル最適化に基づく推定値は、すべてのパラメータについて RSE<31%であり、モデルパラメータは概ね良好な精度で推定された。ただし、効果コンパートメントにおける 50%最大効果 BH_4 濃度（EC_{50}）は、ブートストラップ解析に基づき 56.8 ng/mL に固定された。

PK/PD モデルでは、内因性および外因性共変量（3.5.3 項）に加え、Phe コントロール状態（ベースラインでコントロール良好 vs 不良）および Phe 応答状態（レスポンダーvs ノンレスポンダー）に関する追加の共変量も評価した。前進および後退ステップで有意性を示した共変量（p 値<0.01 および<0.001）のみが最終モデルに保持された（Table 49）。

GOF プロットは、このモデルが堅牢であり、PTC923-MD-003-PKU および PTC923-MD-004-PKU に登録された PKU 患者における Sepiapterin の複数回投与後の Phe 濃度の時間プロファイルを適切にフィットできることを示している（PTC923-2024-115 Amendment1 報告書中、Figure 13 および Figure 14）。VPC プロットに基づくと、モデルは予測と観察値の間で良好な一致を示した（PTC923-2024-115 Amendment 1 報告書中、Figure 15）。さらに、年齢層（Figure 35）、試験、アジア人種の状態、性別ごとに層別化された VPC は、このモデルがこれらの異なる集団全体で Phe 濃度を予測する上で堅牢であることを示した（PTC923-2024-115 Amendment 1 報告書中、Appendix 7、Section 17.9）。

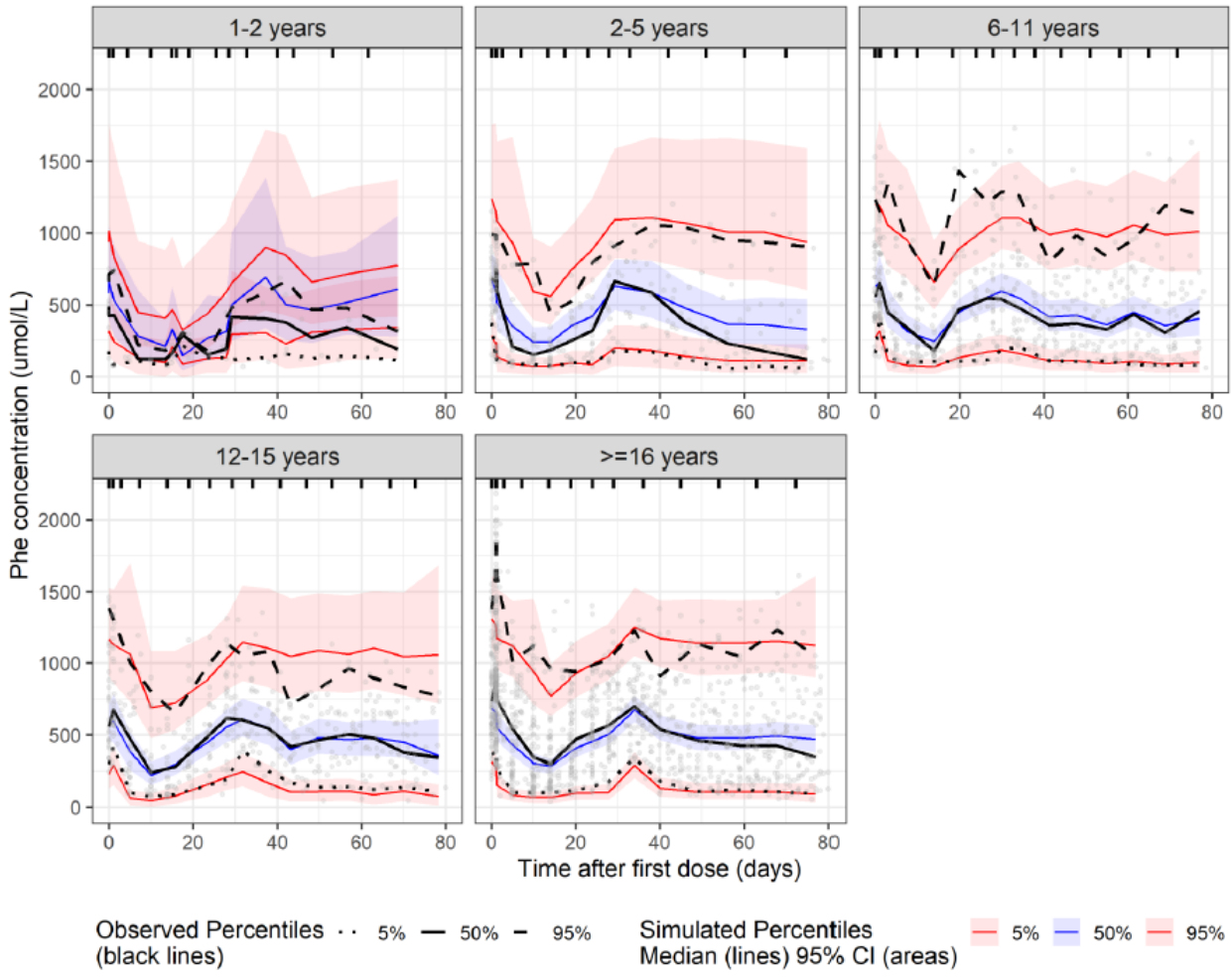
PK/PD モデルの結果は、Sepiapterin/BH_4 が体内に蓄積せず、初回投与後 10 日から 14 日の間に PD（Phe 低下）の定常状態に達することを示していた（PTC923-2024-115 Amendment1 報告書中、Appendix 8、Section 18.4）。

Table 49. Sepiapterin 経口投与後の BH_4 の母集団曝露-反応最終モデルのパラメータ推定値(PTC923-2024-115)

パラメータ	推定値	RSE (%)	95% CI	ブートストラップ		IIV (RSE%)	シュリンケージ (%)
				RSE (%)	95% CI		
Baseline Phe (µmol/L) (uncontrolled Phe ≥600 µmol/L)	775	3.01	729, 821	2.98	735, 826	32.9 (7.76)	3.23
If uncontrolled Phe <360 µmol/L×θ	0.370	11.6	0.285, 0.454	11.8	0.293, 0.457		
If uncontrolled Phe ≥360 and <600 µmol/L×θ	0.720	6.28	0.631, 0.808	6.28	0.639, 0.812		
K_{in} (1/h)	5.22	20.6	3.11, 7.33	21.4	3.62, 8.15		
If BH_4 responsive×θ	2.03	27.1	0.951, 3.11	30.7	1.17, 3.55		
If classical PKU×θ	0.483	30.9	0.191, 0.776	39.1	0.210, 0.866		
If female×θ	1.54	24.1	0.815, 2.27	28.0	0.954, 2.53		
E_{max} (if Phe responsiveness ≥30%)	4.26	20.8	2.52, 5.99	26.2	2.78, 7.20	16.5 (9.53)	11.4
If Phe responsiveness ≥15% and <30%×θ	0.172	19.2	0.107, 0.236	18.2	0.112, 0.234		
EC_{50} (ng/mL)	64.8	51.2	-0.225, 130	56.8	18.3, 163		
Effect Compartment Ke0 (1/h)	0.204	29.3	0.0868, 0.321	29.8	0.106, 0.350		
Proportional Error (%)	19.4	7.46	16.6, 22.3	7.34	16.5, 22.1		
Additive Error (µmol/L)	31.6	19.1	19.8, 43.4	18.7	21.0, 44.4		

略語: BH_4＝テトラヒドロビオプテリン、CI＝信頼区間、EC50,＝効果コンパートメントにおける 50%最大有効 BH_4 濃度、E_{max}＝最大効果（フェニルアラニン分解の最大刺激）、IIV＝個体間変動、Ke0＝，中央から効果コンパートメントへの移行速度定数、Kin,＝フェニルアラニン合成のゼロ次速度定数、Phe＝フェニルアラニン、PK/PD,＝薬物動態/薬力学、PKU＝フェニルケトン尿症、RSE＝相対標準誤差
出典: PTC923-2024-115 Amendment 1, Table 7 and Appendix 7, Section 17.5

Figure 35. 視覚的年齢層別予測性能評価 - 曝露-反応最終モデル(PTC923-2024-115)



略語: CI＝信頼区間、Phe＝フェニルアラニン、PK/PD＝薬物動態/薬力学
出典: PTC923-2024-115 Amendment 1, Appendix 7, Section 17.9

Full PK/PD モデルを用いたモンテカルロシミュレーションは、CDC 成長チャートに基づく GAMLSS アプローチと、2 歳以上の PKU 患者を再サンプリングしたデータを使用して、現在の年齢別体重調整 sepiapterin 投与量および固定 sepiapterin 投与量 60 mg/kg/日の条件で、2 歳未満の仮想小児集団で実施した。60 mg/kg/日の投与量では、定常状態における PD 応答は年齢層を超えて類似していることが確認された（PTC923 2024 115 Amendment 1 報告書中、section 7.3）。Sepiapterin 投与量が 20 および 40 mg/kg/日（2 歳以上の PKU 患者）と比較して、60 mg/kg/日で治療された場合、すべての年齢層（新生児から成人まで）において、より多くの患者が治療の恩恵を受けると予測された（Table 50）。また、古典的 PKU 患者およびコントロール不良のベースライン Phe（≥360 µM）を有する患者において、効果目標を達成する患者の割合はさらに高かった（PTC923-2024-115 Amendment 1 報告書中、Appendix 8、Section 18.8）。

Table 50. 2 歳以上の PKU 患者に対して 20、40、60 mg/kg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における目標達成の概要(PTC923-2024-115)

目標	年齢	N (%)		
		20 mg/kg 1 日 1 回	**40 mg/kg** 1 日 1 回	**60 mg/kg** 1 日 1 回
Phe Reduction ≥30%	2-5 years (N=500)	80.8	82.6	85.0
	6-11 years (N=500)	81.0	82.8	84.0
	12-15 years (N=500)	81.6	84.0	85.2
	≥16 years (N=500)	82.2	84.4	86.2
Phe ≤120 µM	2-5 years (N=500)	6.60	8.60	10.4
	6-11 years (N=500)	6.60	9.20	11.2
	12-15 years (N=500)	7.00	11.8	13.4
	≥16 years (N=500)	10.4	13.8	15.2
Phe ≤360 µM	2-5 years (N=500)	60.2	66.4	69.4
	6-11 years (N=500)	56.2	60.6	63.8
	12-15 years (N=500)	63.6	67.6	70.4
	≥16 years (N=500)	64.0	67.4	69.4
Phe ≤600µM	2-5 years (N=500)	89.8	90.6	91.8
	6-11 years (N=500)	88.2	89.8	91.0
	12-15 years (N=500)	89.2	91.0	92.0
	≥16 years (N=500)	89.4	90.8	91.0

略語: Phe＝フェニルアラニン、PKU＝フェニルケトン尿症
出典: PTC923-2024-115 Amendment 1, Table 10

3.7 曝露-反応

3.7.1 PKU 患者治療のための Phe 濃度低下の曝露-反応解析

PTC923-MD-003-PKU で収集されたデータに基づき、ロジスティック回帰モデルを用いて、20 mg/kg/日投与時（Week 1 及び 2）、40 mg/kg/日投与時（Week 3 及び 4）及び 60 mg/kg/日投与時（Week 5 及び 6）の条件で、シミュレーションされた定常状態 BH_4 曝露と最終的な Phe 効果指標との関係を、評価した（報告書 PTC923-2021-022）。PKU 患者の BH_4 プロファイルは、母集団 PK モデル PTC923-2021-022 に基づきシミュレーションした。

BH_4 の AUC と C_{max} について類似した赤池情報量基準（AIC）値が得られ、両者に有意差は認められなかった。そのため、すべての有効性指標（≥15%の Phe 低下、≥30%の Phe 低下、Phe 濃度<360 µmol/L、および Phe 濃度<600 µmol/L）における Phe 低下の予測因子として BH_4 の AUC を選択した。

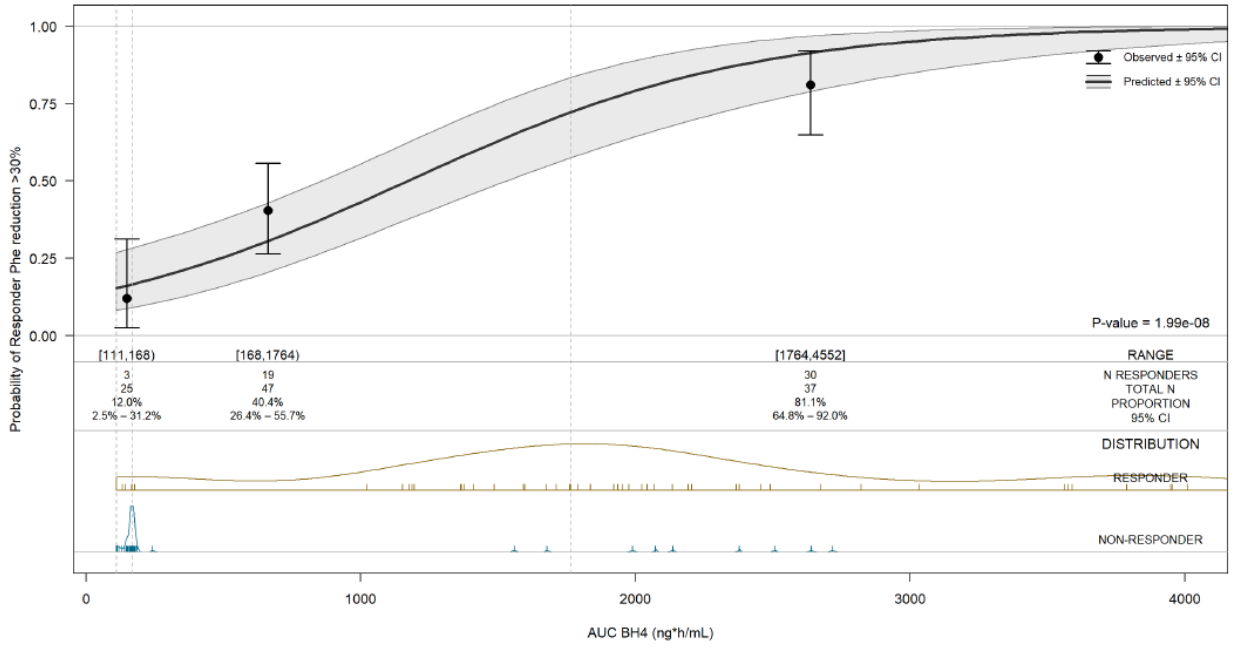
すべてのロジスティック回帰モデルに統計学的に有意な共変量としてパート 1 での反応性を含めた（パート 1 で血中 Phe 濃度低下率が 30%以上であった被験者ではレスポンダーとなる確率が上昇する）。有効性評価項目達成のオッズ比は上昇し、パート 1 の血中 Phe 濃度低下率 15%以上 30%未満の被験者の 8.71～151 倍になった。

さらに、年齢、体重、性別、民族、人種、過去の BH_4 補充療法、BH_4 補充投与への反応及び古典的 PKU 患者の影響を検討したところ、評価したどの有効性評価項目にも有意な影響のないことが明らかになった。したがって、いずれも最終モデルに残らなかった。

パート 1 の反応性が血中 Phe 濃度低下率 30%以上の患者のモデル予測値は以下のとおりであった。

- パート 2 で血中 Phe 濃度低下率 30%以上を達成する確率は、20 mg/kg から 40 mg/kg にかけて上昇し、それらに対応する平均 BH_4 AUC（それぞれ 1,445 h•ng/mL 及び 1,922 h•ng/mL）で 85.4%～91.9%であった（Figure 36）。40 mg/kg 及び 60 mg/kg 用量で同程度の確率が予測される。
- パート 2 で血中 Phe 濃度 360 µmol/L 未満を達成する確率は、20 mg/kg から 40 mg/kg にかけて上昇し、それらに対応する平均 BH_4 AUC（それぞれ 1,420 h•ng/mL 及び 1,888 h•ng/mL）で 75.3%～84.9%であった。20 mg/kg 及び 60 mg/kg 用量で同程度の確率が予測される。
- パート 2 で血中 Phe 濃度低下率 15%以上及び Phe 濃度 600 µmol/L 未満を達成する確率は、20 mg/kg 用量で高く、それぞれ 94.2%及び 96.1%であった。それより高用量の sepiapterin 40 mg/kg 及び 60 mg/kg で有効性に差は認められなかった。

Figure 36. PTC923-MD-003-PKU 試験パート 2 の Week 5 及び 6 における BH_4 AUC に応じた Phe 濃度低下率 30%以上の達成確率



略語：AUC=濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{min}=最低濃度、Phe=フェニルアラニン
出典：報告書 PTC923-2021-022、図 13

全体として、40 mg/kg と 60 mg/kg ではレスポンダーとなる確率に有意差が認められなかった。パート 1 の 60 mg/kg/日投与で得られた 14 日間 sepiapterin 反応性評価は、探索したすべての臨床的有効性評価項目（血中 Phe 濃度低下率 30%、血中 Phe 濃度低下率 15%並びに血中 Phe 濃度 600 µmol/L 未満及び 360 µmol/L 未満達成確率）の有意な共変量であった。反応性評価と最終的な臨床治療効果との間に強い相関が認められたことから、14 日間の反応性評価は PKU 患者の治療における潜在的な臨床的効果の指標として信頼できる方法であることが示唆される。

3.7.2 濃度-QT 間隔

PTC923-TQT-102-HV 試験は、健康被験者を対象として sepiapterin（60 mg/kg 及び 120 mg/kg）投与後の BH_4 曝露量と QTcF との関係を評価する単施設、プラセボ及び陽性対照、部分盲検、濃度-QTc 試験であった（2.2.1.4 項）。

濃度-QTc 解析におけるモキシフロキサシンの線形モデルにより、本試験の感度が示された。最高モキシフロキサシン濃度が幾何平均値（1,584.70 ng/mL）のときに推定される ΔΔQTcF は 10.01 msec で、その両側 90% CI（8.35～11.67）の下限は 5 msec 超であった。

ベースライン値で補正した BH_4 の濃度-QTc 主要解析では、sepiapterin 60 mg/kg 群及び 120 mg/kg 群のベースライン値で補正した BH_4 の幾何平均 C_{max}（それぞれ 631.08 ng/mL 及び 732.38 ng/mL）における ΔΔQTcF は、それぞれ-1.84 msec（90% CI：-2.98～-0.70）及び-2.13 msec（90% CI：-3.47～-0.79）と推定された。この解析によると、観測された約 1,088 ng/mL までのベースライン値で補正した血漿中 BH_4 濃度範囲にわたり、ΔΔQTcF が 10 msec 超となる影響は除外可能である。

Sepiapterin の濃度-QTc 解析では、sepiapterin 60 mg/kg 群及び 120 mg/kg 群の sepiapterin の幾何平均 C_{max}（それぞれ 1.67 ng/mL 及び 1.94 ng/mL）における ΔΔQTcF は、それぞれ-1.60 msec（90% CI：-2.70～-0.51）及び-1.80 msec（90% CI：-3.05～-0.55）と推定できる。この解析によると、観測された約 5.77 ng/mL までの血漿中 sepiapterin 濃度範囲にわたり、ΔΔQTcF が 10 msec 超となる影響は除外可能である。

全体として、これらの結果から TQT 試験は陰性であり、ベースライン値で補正した BH_4 及び sepiapterin の観測された血漿中濃度（それぞれ約 1,088 ng/mL 及び約 5.77 ng/mL まで）で ΔΔQTcF が 10 msec 超となる影響は除外可能である。

QT 延長の潜在的リスクを評価するため、PTC923-MD-005-HV 試験の健康成人被験者から得た時間を一致させた ECG 及び PK データに基づいて濃度-QT 解析（報告書 PTC923-2023-043）を実施した。その結果を第 2.7.4 部に示す。

この解析から、BH_4 濃度に伴う QTcF の変化量及びΔQTcF に傾向のないことが示された。線形混合効果モデルから得られた BH_4 濃度-QTcF の傾きは、-0.0047（90% CI：-0.0097～0.00030） msec/（ng/mL)であった。食後（健康被験者については高脂肪食摂食後）60 mg/kg 単回投与後の PKU 患者及び健康被験者における BH_4（ベースライン値で補正なし）の平均 C_{max}［それぞれ 343 ng/mL（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、表 14.2.3.3）及び 677 ng/mL（PTC923-MD-005-HV 試験 CSR、表

14.2.2.2.1）］で予測されたΔQTcF の 90% CI の上限はそれぞれ-1.54 msec 及び-3.04 msec であり、どちらの絶対値も 10 msec 未満であった。

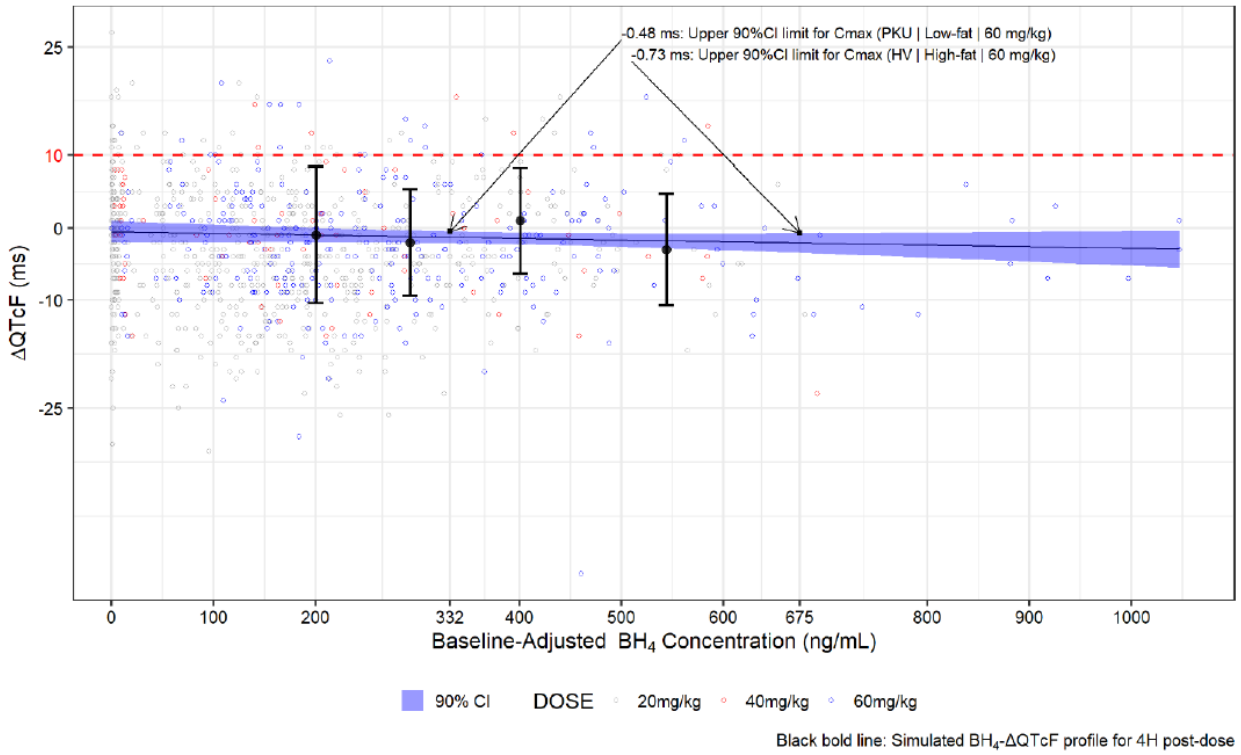
QT 延長の潜在的リスクを評価するため、PTC923-MD-005-HV 試験、PTC923-MD-007-HV 試験及び PTC923-DDI-101-HV 試験の健康成人被験者並びに PTC923-MD-003-PKU 試験の小児及び成人 PKU 患者から得た時間を一致させた ECG 及び PK データに基づいて追加の濃度-QT 解析（報告書 PTC923-2023-062）を実施した。その結果を第 2.7.4 部に示す。

この解析から、血漿中 sepiapterin 及び BH_4 濃度に伴う QTcF の変化及びΔQTcF に傾向のないことが示された。Sepiapterin-QTcF 及び BH_4-QTcF の線形混合効果モデルに基づくと、関連する内因性及び外因性要因の有無にかかわらず、臨床用量（60 mg/kg、経口投与）における C_{max} で予測される ΔQTcF の 90% CI の上限は規制上の閾値である 10 msec を下回ることから、sepiapterin 及び BH_4 は QT 間隔を延長させないことが示された。

統合 sepiapterin-QTcF モデルに基づくと、予測される平均（90% CI）ΔQTcF は、低脂肪食摂食後に sepiapterin 60 mg/kg 経口投与を受けた PKU 患者における sepiapterin C_{max}（2.82 ng/mL）で-2.98（-4.08～-1.89） msec、低脂肪食摂食後に sepiapterin 60 mg/kg 経口投与を受けた健康被験者における sepiapterin C_{max}（4.66 ng/mL）で-3.34（-4.90～-1.77） msec であった。食後及び空腹時に予測される ΔQTcF 効果の 90% CI の上限は、sepiapterin 濃度観測値の範囲にわたって 10 msec の閾値に達しなかった。

統合 BH_4-QTcF モデルに基づくと、予測される平均（90% CI）ΔQTcF は、低脂肪食摂食後に sepiapterin 60 mg/kg 経口投与を受けた PKU 患者における BH_4 C_{max}（332 ng/mL）で-2.72（-3.72～-1.71） msec、高脂肪食摂食後に sepiapterin 60 mg/kg 経口投与を受けた健康被験者における BH_4 C_{max}（675 ng/mL）で-1.25（-2.75～0.25） msec であった。食後及び空腹時に予測される ΔQTcF 効果の 90% CI の上限は、BH_4 濃度観測値の範囲で 10 msec の閾値に達しなかった（Figure 37）。

Figure 37. 食事の影響なしのベースライン値で補正した BH_4 濃度に基づく sepiapterin 60 mg/kg 投与後の sepiapterin C_{max} における平均ΔQTcF 推定値の 90%信頼区間の予測



略語：ΔQTcF=QTcF のベースラインからの変化量、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CI=信頼区間、C_{max}=最高濃度、HV=健康被験者、PKU=フェニルケトン尿症、QTcF=Fridericia 法で補正した QT 間隔
注：赤い水平の破線は 10 ms を示す。黒いエラーバー付きのプロットは BH_4 濃度四分位数に対応する ΔQTcF 観測値を示す。
出典：報告書 PTC923-2023-062、図 16

4. 特別な試験

該当せず

5. 参考文献

EMA (2010). Guideline on The Investigation of Bioequivalence. CHMP.

FDA (2002). Guidance for Industry: Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. CDER.

FDA (2022). Guidance for Industry: Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs — Clinical Pharmacology Considerations.

Harding, CO, Amato, RS, Stuy, M, Longo, N, K., BB, Posner, J, et al. Pegvaliase for the Treatment of Phenylketonuria: A Pivotal, Double-Blind Randomized Discontinuation Phase 3 Clinical Trial. Mol Genet Metab 2018;124:20-26.

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

Levy, HL, Milanowski, A, Chakrapani, A, Cleary, M, Lee, P, Trefz, FK, et al. Efficacy of Sapropterin Dihydrochloride (Tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for Reduction of Phenylalanine Concentration in Patients With Phenylketonuria: A Phase III Randomised Placebo-Controlled Study. Lancet 2007;370(9586):504-510.

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

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

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 Genet Metab 2008;94(4):410-416.

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 2019;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.

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.

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

6. Appendix

Table 51. 健康被験者を対象とした第 1 相試験で得られた血漿中 sepiapterin の薬物動態パラメータ

試験 ID	試験内容	製剤（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	投与（用量、投与経路）	平均値（SD）					
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
PKU-001	Sepiapterin 単回漸増投与（パート A）又は反復漸増投与（パート B）の安全性、忍容性及び PK 並びに薬力学及び食事の影響を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照試験	Medisca® Oral Mix に懸濁した sepiapterin（第 1/2 相試験用製剤）（ロット [redacted] 及び [redacted]） プラセボ対照 サプロプテリン二塩酸塩 100 mg 錠	6（M4/F2）、HV 30.0（20～49）歳	2.5 mg/kg 経口、空腹時	0.58（0.13）[b]	1.00（1.00, 2.02）[b]	NC	0.40（0.28）[b]	NC	NC
			6（M1/F5）、HV 29.4（18～44）歳	7.5 mg/kg 経口、空腹時	1.25（0.68）	1.00（1.00, 1.00）	NC	2.17（2.41）	NC	NC
			12（M10/F2）、HV 30.9（18～65）歳	10 mg/kg 経口、空腹時	1.38（0.52）	1.00（0.67, 2.00）	NC	3.04（1.38）	NC	NC
				10 mg/kg 経口、食後	0.88（0.30）	2.13（1.00, 4.00）	NC	2.44（1.21）	NC	NC
			6（M2/F4）、HV 24.3（19～28）歳	20 mg/kg 経口、空腹時	1.27（0.26）	1.00（0.50, 4.00）	NC	2.70（0.70）	NC	NC
			6（M1/F5）、HV 31.7（22～59）歳	40 mg/kg 経口、空腹時	2.92（1.58）	2.00（1.00, 2.03）	NC	13.77（9.72）	31.70[c]	5.40[c]
			6（M3/F3）、HV 28.9（21～38）歳	80 mg/kg 経口、空腹時	2.38（1.06）	2.00（1.00, 2.00）	NC	7.95（4.99）	NC	NC
			6（M1/F5）、HV 29.6（18～40）歳	5 mg/kg 経口、Day 1	0.55（0.07）[d]	3.04（2.07, 4.00）[d]	NC	1.00（0.71）[d]	NC	NC
				5 mg/kg 経口、1 日 1 回 7 日間	0.55（0.07）[d]	3.00（2.00, 4.00）[d]	NC	0.45（0.21）[d]	NC	NC
			6（M4/F2）、HV 33.6（21～57）歳	20 mg/kg 経口、Day 1	1.16（0.78）[b]	2.00（1.00, 4.00）[b]	NC	3.88（5.47）[b]	NC	6.1[c]
				20 mg/kg 経口、1 日 1 回 7 日間	1.28（0.96）	2.00（2.00, 4.00）	NC	4.33（3.49）	NC	NC
			6（M3/F3）、HV 26.7（20～35）歳	60 mg/kg 経口、Day 1	2.68（1.19）	4.00（2.00, 4.00）	NC	21.15（6.14）	23.00[c]	17.4[c]
				60 mg/kg 経口、1 日 1 回 7 日間	2.80（0.75）	3.00（1.98, 4.00）	NC	16.00（5.14）	25.10[c]	3.9[c]

試験 ID	試験内容	製剤（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	投与（用量、投与経路）	平均値（SD）					
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	AUC_{0-last}（h•ng/mL）	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
PTC923-MD-005-HV	Sepiapterin の 2 製剤（第 1/2 相試験用製剤及び第 3 相試験用製剤）及び 2 用量の相対的バイオアベイラビリティ試験（パート A）並びに第 3 相試験用製剤の食事の影響試験（パート B）からなる健康成人被験者を対象とした非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー試験	Medisca® Oral Mix に懸濁した sepiapterin（第 1/2 相試験用製剤）（ロット [redacted]） 水に懸濁した sepiapterin（第 3 相試験用製剤）（ロット [redacted]）	**パート A** 18（M8/F10）、HV 27.4（18～47）歳	20 mg/kg 経口 第 1/2 相試験用製剤	3.91（2.33）	4.500（0.50, 16.03）	NC	NC	22.7（14.0）	NC
				20 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤	2.91（1.89）[e]	3.017（1.98, 24.02）[e]	NC	NC	16.9（14.8）[e]	NC
				60 mg/kg 経口 第 1/2 相試験用製剤	4.59（2.34）[e]	5.000（0.37, 24.10）[e]	NC	NC	29.0（16.4）[e]	NC
				60 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤	3.94（2.61）[e]	3.017（2.00, 16.05）[e]	NC	NC	27.0（16.1）[e]	NC
			パート B 14（M6/F8）、HV 26.0（19～35）歳	20 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、空腹時	2.03（0.578）	2.000（1.00, 16.00）	NC	NC	8.39（5.28）	NC
				20 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、食後	1.95（0.745）	4.008（1.00, 16.07）	NC	NC	13.4（8.13）	NC
				60 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、空腹時	2.24（0.939）	2.000（0. 25, 12.00）	NC	NC	13.2（10.7）	NC
				60 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、食後	2.50（1.36）	4.500（1.00, 24.05）	NC	NC	21.7（17.7）	NC
PTC923-MD-007-HV	日本人及び非日本人の健康被験者を対象として sepiapterin の PK、安全性及び忍容性を評価し、日本人の健康被験者を対象として sepiapterin/BH_4 PK に対する食事の影響を評価する非盲検、単回投与試験	Sepiapterin（第 3 相試験用製剤）：水に懸濁（ロット [redacted]）	60（M34/F26）、HV（日本人 30 及び非日本人 30） 35.2（20～55）歳	20 mg/kg 経口 食後、n=6 非日本人	2.05（0.767）	3.01（1.00, 4.00）	NC	8.07（3.53）	9.29（3.90）	NC
				20 mg/kg 経口 食後、n=6 日本人	2.42（0.767）	4.50（3.00, 5.00）	NC	11.8（4.33）	13.6（5.03）	NC
				40 mg/kg 経口 食後、n=6 非日本人	2.65（1.24）	3.50（2.00, 12.0）	NC	13.3（9.02）	14.5（9.62）	NC

試験 ID	試験内容	製剤（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	投与（用量、投与経路）	平均値（SD）					
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
				40 mg/kg 経口 食後、n=6 日本人	3.35（0.401）[f]	3.02（2.02, 5.02）[f]	NC	15.9（4.79）[f]	17.4（4.93）[f]	NC
				40 mg/kg 経口 空腹時、n=6 日本人	2.70（0.854）	1.01（0.500, 3.00）	NC	10.3（4.19）	11.2（4.44）	NC
				60 mg/kg 経口 食後、n=6 非日本人	2.40（0.999）	2.00（1.00, 4.00）	NC	13.1（6.88）	14.8（7.47）	NC
				60 mg/kg 経口 食後、n=6 日本人	4.86（1.47）	4.00（2.00, 5.00）	38.2（18.8）[f]	25.3（12.8）	27.6（14.0）	NC
PTC923-MD-008-HV[g]	非盲検、単回投与、AME 試験	[^{14}C]-sepiapterin 約 100 µCi を含む sepiapterin 4,000 mg	M8、HV 40.9（23～55）歳	[^{14}C]-sepiapterin 約 100 µCi を含む sepiapterin 4,000 mg、経口	4246（64.5）	32.021（5.01, 48.07）	569700（90.7）	376000（86.4）	16250（40.8）	135.092（21.4547）
PTC923-TQT-102-HV	健康被験者を対象とする単施設、プラセボ及び陽性対照、部分盲検、濃度-QT 試験	Medisca に懸濁した sepiapterin（第 3 相試験用製剤）（ロット [redacted]）	32（M16/F16）HV 38.4（24～54）歳	60 mg/kg 経口 食後、n=31	1.84（0.957） 1.74（43.2）[h]	4.00（0.00, 10.00）	26.6（-）[c]	9.84（6.98）[i]	10.4（7.32）	2.93（-）[c]
				120 mg/kg 経口 食後、n=31	2.24（1.25） 1.98（51.8）[h]	5.00（1.00, 10.13）	49.1（16.2）[f]	15.1（12.1）	18.3（14.1）	8.72（-）[c]

略語：AME=吸収、代謝及び排泄、AUC=濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}24h}$=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、CV=変動係数、F=女性、HV=健康被験者、M=男性、max=最大値、min=最小値、NC=算出せず、PK=薬物動態、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] T_{max} は中央値（min, max）
[b] n=5
[c] n=1
[d] n=2
[e] n=17

[f] n=4
[g] 血漿中の総放射能の PK パラメータを示す（濃度及び AUC の単位はそれぞれ ng eq/mL 又は h•ng eq/mL）。
[h] 幾何平均（%CV）値
[i] n=30
出典：PKU-001 試験総括報告書、表 14.1.3.1.1、表 14.1.3.1.2、表 14.3.7.3.1 及び表 14.3.7.3.2、PTC923-MD-008-HV 試験総括報告書、表 14.1.2 及び表 14.2.1.8、PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、表 14.1.4.1、表 14.1.4.2、表 14.2.1.2.1 及び表 14.2.2.2.1、PTC923-MD-007-HV 試験総括報告書、表 14.1.2 及び表 14.2.1.2、PTC923-TQT-102-HV 試験総括報告書、表 14.1.4 及び表 14.2.2.3

Table 52. 健康被験者を対象とした第 1 相試験で得られた血漿中 BH_4 の薬物動態パラメータ

試験 ID	試験内容	製剤（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	投与（用量、投与経路）	平均値（SD）					
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
PKU-001	Sepiapterin 単回漸増投与（パート A）又は反復漸増投与（パート B）の安全性、忍容性及び PK 並びに薬力学及び食事の影響を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照試験	Medisca® Oral Mix に懸濁した sepiapterin（第 1/2 相試験用製剤）（ロット [redacted] 及び [redacted]） プラセボ対照 サプロプテリン二塩酸塩 100 mg 錠	6（M4/F2）、HV 30.0（20～49）歳	2.5 mg/kg 経口、空腹時	56.52（14.81）	4.00（2.02, 4.27）	429.98（90.22）[b]	396.73（89.61）	396.63（89.68）	5.42（0.96）[b]
			6（M1/F5）、HV 29.4（18～44）歳	7.5 mg/kg 経口、空腹時	100.92（60.91）	4.00（2.00, 4.23）	783.60（484.05）	762.07（484.55）	762.00（484.67）	4.65（0.91）
			12（M10/F2）、HV 30.9（18～65）歳	10 mg/kg 経口、空腹時	150.61（50.73）	4.00（4.00, 4.08）	1,034.49（334.14）[c]	994.56（318.05）	994.56（318.05）	4.58（0.96）[c]
				10 mg/kg 経口、食後	266.98（67.70）	4.00（4.00, 8.00）	1,739.41（381.81）[c]	1,737.11（370.90）	1,737.03（370.87）	3.47（0.38）[c]
			6（M2/F4）、HV 24.3（19～28）歳	20 mg/kg 経口、空腹時	137.87（32.51）	4.00（2.00, 4.00）	1,063.88（355.93）[d]	943.47（312.52）	943.42（312.52）	4.53（1.15）[d]
			6（M1/F5）、HV 31.7（22～59）歳	40 mg/kg 経口、空腹時	172.68（80.44）	4.00（4.00, 4.00）	1,169.70（632.00）[b]	1,204.18（583.56）	1,204.35（583.20）	5.00（1.58）[b]
			6（M3/F3）、HV 28.9（21～38）歳	80 mg/kg 経口、空腹時	312.22（134.15）	4.00（2.00, 4.00）	2,079.93（772.26）	1,979.73（733.16）	1,979.70（733.20）	5.73（0.61）
			6（M1/F5）、HV 29.6（18～40）歳	5 mg/kg 経口、Day 1	147.08（34.18）	4.00（4.00, 4.00）	1,014.13（126.52）	993.73（121.82）	994.02（121.89）	3.85（0.25）
				5 mg/kg 経口、1 日 1 回 7 日間	152.10（26.96）	4.00（4.00, 4.12）	NC	1,070.05（159.01）	1,070.00（158.98）	3.60（0.25）
			6（M4/F2）、HV 33.6（21～57）歳	20 mg/kg 経口、Day 1	496.35（152.42）	4.00（4.00, 4.00）	3,084.72（774.30）	3,029.98（777.85）	3,030.65（777.94）	3.88（0.58）
				20 mg/kg 経口、1 日 1 回 7 日間	516.48（93.28）	4.00（4.00, 4.02）	NC	3,716.85（506.90）	3,717.70（506.26）	3.08（0.23）
			6（M3/F3）、HV 26.7（20～35）歳	60 mg/kg 経口、Day 1	597.48（163.23）	4.00（4.00, 8.03）	4,667.72（1236.24）[b]	5,092.10（1704.96）	4,560.48（1225.88）[b]	3.80（0.61）[b]
				60 mg/kg 経口、1 日 1 回 7 日間	678.23（222.76）	4.00（3.98, 4.03）	NC	4,864.65（1903.22）	4,864.10（1903.35）	3.40（0.43）

試験 ID	試験内容	製剤（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	投与（用量、投与経路）	平均値（SD）					
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	AUC_{0-last}（h•ng/mL）	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
PTC923-MD-005-HV	Sepiapterin の 2 製剤（第 1/2 相試験用製剤及び第 3 相試験用製剤）及び 2 用量の相対的バイオアベイラビリティ試験（パート A）並びに第 3 相試験用製剤の食事の影響試験（パート B）からなる健康成人被験者を対象とした非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー試験	Medisca® Oral Mix に懸濁した sepiapterin（第 1/2 相試験用製剤）（ロット [redacted]） 水に懸濁した sepiapterin（第 3 相試験用製剤）（ロット [redacted]）	パート A 18（M8/F10）、HV 27.4（18～47）歳	20 mg/kg 経口 第 1/2 相試験用製剤	358（117）	5.00（3.00, 5.00）	2,340（748）[e]	NC	2,230（788）	3.90（0.627）[e]
				20 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤	317（91.0）	5.00（3.02, 5.03）	2,120（560）[e]	NC	2,010（637）	3.95（0.901）[e]
				60 mg/kg 経口 第 1/2 相試験用製剤	631（347）	5.00（0.80, 5.00）	4,020（1670）[f]	NC	3,740（1,750）	4.63（0.902）[f]
				60 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤	519（179）[e]	5.00（4.00, 5.12）[e]	3,340（895）[f]	NC	3,140（977）[e]	4.98（1.51）[f]
			パート B 14（M6/F8）、HV 26.0（19～35）歳	20 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、空腹時	199（100）	3.53（3.00, 5.03）	1,310（474）[g]	NC	1,250（462）	4.97（1.53）[g]
				20 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、食後	425（136）	5.00（3.00, 6.00）	3,190（994）[g]	NC	3,070（1,000）	3.29（0.266）[g]
				60 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、空腹時	303（116）	5.00（3.00, 5.07）	1,860（551）	NC	1,800（535）	5.22（1.92）
				60 mg/kg 経口 第 3 相試験用製剤、食後	677（275）	5.00（4.02, 8.00）	5,310（2030）	NC	5,230（2,040）	3.27（0.564）
PTC923-MD-007-HV[h]	日本人及び非日本人の健康被験者を対象として sepiapterin の PK、安全性及び忍容性を評価し、日本人の健康被験者を対象として sepiapterin/BH_4 PK に対する食事の影響を評価する非盲検、単回投与試験	Sepiapterin（第 3 相試験用製剤）：水に懸濁（ロット [redacted]）	60（M34/F26）、HV（日本人 30 及び非日本人 30） 35.2（20～55）歳	20 mg/kg 経口 食後、n=6 非日本人	418（37.3）	4.00（4.00, 5.00）	2,610（130）	2,590（141）	2,560（148）	4.52（0.939）
				20 mg/kg 経口 食後、n=6 日本人	482（108）	5.00（4.00, 5.00）	2,910（589）	2,870（590）	2,810（579）	4.94（0.834）[b]
				40 mg/kg 経口 食後、n=6 非日本人	436（98.7）	4.50（3.00, 5.00）	2,690（691）[b]	2,760（667）	2,690（652）	5.66（1.77）[d]
				40 mg/kg 経口 食後、n=6 日本人	563（148）[d]	5.00（4.05, 5.02）[d]	3,230（866）[i]	3,380（774）[d]	3,310（736）[d]	5.33（1.38）[i]
				40 mg/kg 経口 空腹時、n=6 日本人	337（46.5）	5.00（4.00, 5.02）	2,190（478）[d]	2,090（317）	2,030（296）	7.25（2.41）[i]

試験 ID	試験内容	製剤（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	投与（用量、投与経路）	平均値（SD）					
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	AUC_{0-last}（h•ng/mL）	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
				60 mg/kg 経口 食後、n=6 非日本人	401（80.9）	4.00（3.00, 5.00）	2,490（505）[i]	2,650（490）	2,550（472）	7.26（0.831）[i]
				60 mg/kg 経口 食後、n=6 日本人	511（59.7）	4.00（3.00, 5.00）	3,140（198）[d]	3,200（235）	3,130（211）	5.36（1.63）[d]
PTC923-TQT-102-HV	健康被験者を対象とする単施設、プラセボ及び陽性対照、部分盲検、濃度-QT 試験	Medisca に懸濁した sepiapterin（第 3 相試験用製剤）（ロット [redacted]）	32（M16/F16） HV 38.4（24～54）歳	60 mg/kg 経口 食後、n=31	660（166） 640（25.8）[j]	5.00（4.00, 8.00）	5241（1420）	5181（1422）	5082（1404）	4.43（1.17）
				120 mg/kg 経口 食後、n=31	755（155） 738（22.1）[j]	5.00（4.00, 10.13）	6799（1948）	6640（1962）	6498（1931）	4.28（1.15）[k]

略語：AUC_{0-24h}=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-inf}=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-last}=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、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、CV=変動係数、F=女性、HV=健康被験者、M=男性、max=最大値、min=最小値、NC=算出せず、PK=薬物動態、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] T_{max} は中央値（min, max）
[b] n=5
[c] n=11
[d] n=4
[e] n=17
[f] n=16
[g] n=13
[h] ベースライン値で補正した BH_4 パラメータを報告した。
[i] n=3
[j] 幾何平均（%CV）値
[k] n=30

出典：PKU-001 試験総括報告書、表 14.1.3.1.1、表 14.1.3.1.2、表 14.3.7.4.1 及び表 14.3.7.4.2、PTC923-MD-005-HV 試験総括報告書、表 14.1.4.1、表 14.1.4.2、表 14.2.1.2.1 及び表 14.2.2.2.1、PTC923-MD-007-HV 試験総括報告書、表 14.1.2 及び表 14.2.1.2、PTC923-TQT-102-HV 試験総括報告書、表 14.1.4 及び表 14.2.2.3

Table 53. 健康成人被験者を対象とした薬物動態学的相互作用試験で得られた血漿中 sepiapterin 薬物動態パラメータ

試験 ID	**試験内容**	**Sepiapterin 製剤（ロット）**	**被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］**	**投与（用量、投与経路）**	**平均値（SD）**				
					C_{max}（ng/mL）	**T_{max}[a]（時間）**	**$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）**	**$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）**	**$T_{1/2}$（時間）**
PTC923-DDI-101-HV	Sepiapterin 代謝物 BH_4 の PK に BCRP 阻害剤クルクミンが及ぼす影響及び BCRP 基質ロスバスタチンの PK に sepiapterin が及ぼす影響を検討する非盲検、単回投与、固定順序、4 期クロスオーバー試験	Sepiapterin（第 3 相試験用製剤）：水に懸濁（Sepiapterin 250 mg 分包袋、ロット [redacted]）	29（M17/F12）、HV 37.8（24～53）歳	Sepiapterin 20 mg/kg 経口 Sepiapterin 20 mg/kg+クルクミン 2 g 経口	Sepiapterin 投与（n=29）				
					1.572（0.4752）[b]	4.00（1.00, 5.99）[b]	NC	5.531（2.550）[b]	NC
					Sepiapterin+クルクミン投与（n=29）				
					1.688（0.4887）[c]	4.05（2.00, 8.05）[c]	NC	6.681（2.693）[c]	NC

略語：$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$=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、BCRP=乳癌耐性タンパク質、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、F=女性、HV=健康被験者、M=男性、max=最大値、min=最小値、NC=算出せず、PK=薬物動態、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] T_{max} は中央値（min, max）

[b] n=24

[c] n=26

出典：PTC923-DDI-101-HV 試験総括報告書、表 14.1.4.1 及び表 14.2.2.1

Table 54. 健康成人被験者を対象とした薬物動態学的相互作用試験で得られた血漿中 BH_4（ベースライン値で補正なし）薬物動態パラメータ

試験 ID	試験内容	Sepiapterin 製剤（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	投与（用量、投与経路）	平均値（SD）				
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	$AUC_{0\text{-}inf}$（h•ng/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
PTC923-DDI-101-HV	Sepiapterin 代謝物 BH_4 の PK に BCRP 阻害剤クルクミンが及ぼす影響及び BCRP 基質ロスバスタチンの PK に sepiapterin が及ぼす影響を検討する非盲検、単回投与、固定順序、4 期クロスオーバー試験	Sepiapterin（第 3 相試験用製剤）：水に懸濁（Sepiapterin 250 mg 分包袋、ロット [redacted]）	29（M17/F12）、HV 37.8（24～53）歳	Sepiapterin 20 mg/kg 経口 Sepiapterin 20 mg/kg+クルクミン 2 g 経口	Sepiapterin 投与（n=29）				
					419.4（116.2）	4.95（3.00, 5.98）	2,708（698.1）	2,683（696.0）	4.638（0.5111）
					Sepiapterin+クルクミン投与（n=29）				
					531.8（153.2）	5.03（3.00, 8.01）	3,362（820.5）[b]	3,276（870.8）	4.415（0.4054）[b]

略語：$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$=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、BCRP=乳癌耐性タンパク質、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、F=女性、HV=健康被験者、M=男性、max=最大値、min=最小値、PK=薬物動態、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] T_{max} は中央値（min, max）

[b] n=28

出典：PTC923-DDI-101-HV 試験総括報告書、表 14.1.4.1 及び表 14.2.2.2

Table 55. PKU 患者を対象とした薬物動態学的相互作用試験で得られた血漿中 sepiapterin 薬物動態パラメータ

試験 ID	試験内容	製剤（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	投与（用量、投与経路）	年齢群	平均値（SD）				
						C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
PTC923-MD-003-PKU	すべての年齢の PKU 患者を対象として sepiapterin をプラセボと比較する第 3 相、国際共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、多施設共同、有効性試験	Sepiapterin（第 3 相試験用製剤）：水又はリンゴジュースに懸濁（Sepiapterin 250 mg 及び 1,000 mg 分包袋、ロット [redacted]） プラセボ対照	157（M85/F72） PKU 17.7（1～61）歳	パート 1 Sepiapterin 60 mg/kg Day 1	全体 N=16	2.82（1.88）	1.50（1.00, 6.12）	19.6（20.1）	NC	3.96（1.24）[b]
					2～5 歳 N=2	1.94（1.42）	1.50（1.00, 2.00）	14.5（15.5）	NC	3.94[c]
					6～11 歳 N=4	2.12（0.560）	1.78（1.00, 4.00）	8.61（3.58）	NC	2.73[c]
					12 歳以上 N=10	3.28（2.22）	1.50（1.00, 6.12）	25.1（23.5）	NC	5.21[c]

略語：AUC_{0-inf}=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-24h}=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最高濃度、F=女性、M=男性、max=最大値、min=最小値、NC=算出せず、PKU=フェニルケトン尿症、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] T_{max} は中央値（min, max）

[b] n=3

[c] n=1

出典：PTC923-MD-003-PKU 試験総括報告書、表 14.1.5.1 及び表 14.2.3.3

Table 56. PKU 患者を対象とした薬物動態学的相互作用試験で得られた血漿中 BH_4 薬物動態パラメータ

試験 ID	試験内容	製剤（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	投与（用量、投与経路）	年齢群	平均値（SD）				
						C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	AUC_{0-24h}（h•ng/mL）	AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
PTC923-MD-003-PKU	すべての年齢の PKU 患者を対象として sepiapterin をプラセボと比較する第 3 相、国際共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、多施設共同、有効性試験	Sepiapterin（第 3 相試験用製剤）：水又はリンゴジュースに懸濁（Sepiapterin 250 mg 及び 1,000 mg 分包袋、ロット [redacted]） プラセボ対照	157（M85/F72） PKU 17.7（1～61）歳	パート 1 Sepiapterin 60 mg/kg Day 1	ベースライン値で補正しない BH_4					
					全体 N=16	343（150）	4.00（2.00, 8.00）	2,990（1,450）	3,290（1,400）[b]	4.94（0.855）[b]
					2～5 歳 N=2	242（52.3）	4.00（4.00, 4.00）	2,140（512）	2,620[c]	4.69[c]
					6～11 歳 N=4	487（113）	3.28（2.00, 4.00）	4,040（1,230）	4,190（1,230）	4.69（0.673）
					12 歳以上 N=10	305（142）	4.00（2.00, 8.00）	2,730（1,490）	2,700（1,380）[d]	5.19（1.07）[d]

略語：AUC_{0-inf}=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-24h}=0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最高濃度、F=女性、M=男性、max=最大値、min=最小値、PKU=フェニルケトン尿症、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] T_{max} は中央値（min, max）

[b] n=10

[c] n=1

[d] n=5

出典：PTC923-MD-003-PKU 試験総括報告書、表 14.1.5.1 及び表 14.2.3.3

Table 57. PBD 患者を対象とした薬物動態学的相互作用試験で得られた血漿中 sepiapterin 薬物動態パラメータ

試験 ID	試験内容	製剤（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	投与（用量、投与経路）	平均値（SD）				
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	AUC_{0-8h}（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
PBD-001	PBD 患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、被験者内用量漸増試験	Sepiapterin（第 1/2 相試験用製剤）：Medisca® Oral Mix に懸濁（ロット [redacted]）	8（M5/F3）、PBD 患者 11.65（2.2～20.0）歳	2.5 mg/kg 経口、Day 1（N=4）	NC	NC	NC	NC	NC
				5 mg/kg 経口、Day 1（N=3）	0.800（0.283）[b]	1.009（1.00, 1.02）[b]	NC	1.514[c]	NC
				10 mg/kg 経口、Day 1（N=4）	1.110（0.403）	1.000（0.50, 2.03）	NC	2.532（2.237）	NC
				20 mg/kg 経口、Day 1（N=3）	2.120（0.529）	1.000（0.98, 2.00）	NC	5.605（1.052）	NC

略語：AUC_{0-inf}=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-8h}=0 時間から 8 時間までの濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、F=女性、M=男性、NC=算出せず、PBD=原発性 BH_4 欠損症、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] T_{max} は中央値（最小値、最大値）

[b] n=2

[c] n=1

出典：PBD-001 試験総括報告書、表 14.1.3.1 及び PBD-001 試験 PK 報告書、表 4-2

Table 58. PBD 患者を対象とした薬物動態学的相互作用試験で得られた血漿中 BH_4 薬物動態パラメータ

試験 ID	試験内容	製剤（ロット）	被験者［数（M/F）、種類、年齢：平均（範囲）］	投与（用量、投与経路）	平均値（SD）				
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a]（時間）	AUC_{0-inf}（h•ng/mL）	AUC_{0-8h}（h•ng/mL）	$T_{1/2}$（時間）
PBD-001	PBD 患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、被験者内用量漸増試験	Sepiapterin（第 1/2 相試験用製剤）：Medisca® Oral Mix に懸濁（ロット [redacted]）	8（M5/F3）、PBD 患者 11.65（2.2～20.0）歳	2.5 mg/kg 経口、Day 1（N=4）	19.455（19.372）	4.017（3.87, 5.88）	NC	72.826（62.804）	NC
				5 mg/kg 経口、Day 1（N=3）	48.200（20.157）	4.000（2.00, 6.03）	NC	221.358（82.620）	NC
				10 mg/kg 経口、Day 1（N=4）	109.375（58.944）	3.050（2.00, 4.05）	NC	457.330（204.252）	NC
				20 mg/kg 経口、Day 1（N=3）	275.030（42.794）	4.017（2.00, 4.05）	NC	1,158.337（227.033）	NC

略語：AUC_{0-inf}=0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-8h}=0 時間から 8 時間までの濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高濃度、F=女性、M=男性、NC=算出せず、PBD=原発性 BH_4 欠損症、SD=標準偏差、$T_{1/2}$=見かけの消失半減期、T_{max}=最高濃度到達時間

[a] T_{max} は中央値（最小値、最大値）

出典：PBD-001 試験総括報告書、表 14.1.3.1 及び PBD-001 試験 PK 報告書、表 4-3

目次

目次 1
Tables 3
Figures 5
略語一覧及び用語の定義 6
要旨 8
1. 背景及び概観 12
1.1 背景 12
1.1.1 フェニルケトン尿症 12
1.1.2 PKU 患者における血中 Phe 濃度に関する日本のガイドライン 13
1.1.3 PKU 患者におけるアンメットメディカルニーズ 14
1.1.3.1 アンメットメディカルニーズのある、患者の健康と生活の質に著しい影響を及ぼす深刻な慢性疾患である PKU 14
1.1.4 PKU の現行の管理及び治療法 15
1.1.4.1 PKU を管理するための薬物療法の選択肢 16
1.1.5 Sepiapterin による PKU 治療 17
1.1.5.1 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 sepiapterin 17
1.2 Sepiapterin の臨床試験プログラム 19
1.3 PKU の治療に関連する臨床評価項目 23
1.3.1 平均血中 Phe 濃度低下 23
1.3.2 食事性 Phe 耐性 23
1.3.3 血中 Phe:Tyr 比の変化 23
2. 個々の試験結果の要約 24
2.1 各試験の概要 24
2.2 PTC923-MD-003-PKU 試験（ピボタル試験、完了） 25
2.2.1 試験対象集団 25
2.2.1.1 被験者の内訳 25
2.2.1.2 人口統計学的特性 25
2.2.1.3 Sepiapterin に対する反応性（パート 1） 27
2.2.2 主要有効性評価項目 29
2.2.2.1 試験対象集団全体で認められた sepiapterin による大幅な血中 Phe 濃度低下 29
2.2.2.2 古典的 PKU 患者で認められた sepiapterin による大幅な血中 Phe 濃度低下 30
2.2.3 副次的有効性評価項目 33
2.2.3.1 Sepiapterin は大部分の被験者において、本邦ガイドラインの目標値まで血中 Phe 濃度を低下 33

2.2.3.2 Sepiapterin は大部分の被験者において、600 µmol/L 未満まで血中 Phe 濃度を低下 34
2.2.3.3 Sepiapterin 投与例の 22%で認められた血中 Phe 濃度の正常化 34
2.2.3.4 PKU 患者における sepiapterin 投与後の急速かつ有意な血中 Phe 濃度低下 34
2.2.3.5 主な「治療困難」サブグループ全体で認められた sepiapterin の高い有効性 35
2.2.3.6 探索的有効性評価項目 39
2.3 第 3 相長期有効性及び安全性試験：PTC923-MD-004-PKU 試験（実施中） 42
2.3.1 試験デザイン 42
2.3.1.1 適格性及び投与 42
2.3.1.2 被験者の内訳 43
2.3.1.3 被験者の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 43
2.3.1.4 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性 –日本 vs その他の地域 45
2.3.2 主要有効性評価項目 46
2.3.2.1 Sepiapterin の連日投与により血中 Phe 濃度を至適濃度に維持した上での食事性 Phe 摂取量の増加の達成 46
2.3.2.2 日本人及び非日本人被験者における sepiapterin の投与による血中 Phe 濃度の低下 48
2.3.2.3 日本人被験者における sepiapterin の投与による血中 Phe 濃度を至適濃度に維持した上での食事性 Phe 摂取量の増加の達成 49
2.3.2.4 食事性 Phe 摂取量のベースラインから Week 26 までの変化量に関するサブグループ解析 51
2.3.3 副次的有効性評価項目 51
2.3.4 探索的有効性評価項目 51
2.3.4.1 全体、日本人被験者及び非日本人被験者における sepiapterin の投与による血中 Phe 濃度コントロールの経時的持続 51
2.3.4.2 血中チロシン濃度のベースラインからの変化量は経時的に一定であった 55
2.3.4.3 投与期間における血中 Phe:Tyr 比 57
2.4 PKU-002 試験（直接比較試験、完了） 59
2.4.1 適格性及び投与 59
2.4.2 被験者の人口統計学的特性 60
2.4.3 被験者の内訳 60
2.4.4 主要有効性評価項目 60
2.4.4.1 サプロプテリンに対する反応を数値上上回る sepiapterin による血中 Phe 濃度の統計学的に有意な低下 60
2.4.5 副次的有効性評価項目 61
2.4.5.1 乾燥血液サンプルによる Day 3、Day 5 及び Day 7 の Phe 濃度 61
2.4.5.2 血中 Phe 濃度低下が認められた被験者の割合 61
2.4.5.3 ベースライン時の疾患重症度別の血中 Phe 濃度の変化 62

2.4.5.4 古典的 PKU 患者における血中 Phe 濃度の変化（随時解析）.....62
2.4.5.5 レスポンダー解析.....63
2.4.5.6 食事からの Phe 摂取量の要約.....64
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....65
3.1 試験対象集団.....65
3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性.....66
3.1.2 被験者の内訳.....67
3.1.3 Sepiapterin への曝露.....67
3.2 全試験間での有効性データの比較.....68
3.2.1 血中 Phe 濃度の変化.....68
3.3 サブグループ集団における結果の比較.....69
3.3.1 年齢.....69
3.3.2 古典的 PKU.....69
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....70
4.1 要約.....70
4.2 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....71
4.2.1 PTC923-MD-003-PKU 試験.....71
4.2.2 PTC923-MD-004-PKU 試験.....72
4.2.3 PKU-002 試験.....72
4.2.4 PKU-001 試験.....72
4.3 BH_4 曝露量と治療効果の関係.....73
4.3.1 E_{max} PK/PD モデル.....73
4.3.2 PK/PD モデルのロジスティック回帰.....73
4.3.3 連結型母集団 PK/PD モデル.....74
5. 効果の持続、耐薬性.....76
6. 参考文献.....77

Tables

Table 1. PKU 患者における血中 Phe 濃度に関する日本のガイドライン.....13
Table 2. 生涯にわたる食事制限は PKU 患者にとって重要な要件であり、長期遵守に対する重大な障壁となっている.....16
Table 3. 既承認薬の特徴.....17
Table 4. BH_4 投与無効と報告されている遺伝子型を有する sepiapterin レスポンダーの特定の例.....19
Table 5. 臨床的有効性の概要に含まれる PKU 患者を対象とした臨床試験の概要.....21
Table 6. 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）.....26
Table 7. Sepiapterin 反応性評価期間（パート 1）.....28

Table 8. 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） 29
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（最大の解析対象集団） 29
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） 30
Table 11. 本邦ガイドラインの血中 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） 33
Table 12. 血中 Phe 濃度 600 µmol/L 未満を達成した被験者の割合（主要解析対象集団） 34
Table 13. 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） 36
Table 14. パート 2 の二重盲検投与期間における血中 Phe 濃度のベースラインから Week 5 及び Week 6 までの平均変化量（年齢別、主要解析対象集団） 36
Table 15. BH_4 投与ノンレスポンダーにおけるパート 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） 37
Table 16. 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） 38
Table 17. パート 2 の二重盲検投与期間における血中 Phe 濃度（µmol/L）のベースラインからの平均変化量（性別別、主要解析対象集団） 38
Table 18. 被験者の内訳（安全性解析対象集団） 43
Table 19. 人口統計学的特性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） 44
Table 20. 人口統計学的特性及びベースライン特性 – 日本 vs その他の地域[a] 45
Table 21. 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） 47
Table 22. 血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量及び平均変化率 – 日本 vs その他の地域（先行試験に参加していない被験者のうち、Month 1 の最初の 2 週間でベースラインから血中 Phe 濃度が 30%以上低下した被験者） 49
Table 23. DBS による血中 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） 61
Table 24. DBS による Phe 濃度の週平均値が正常化した被験者及び許容治療範囲内となった被験者の割合（有効性解析対象集団） 62
Table 25. cPKU 患者[a] における血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量の解析 63
Table 26. 食事からの Phe 摂取量の要約（有効性解析対象集団） 64
Table 27. PKU を対象とした全試験における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） 66
Table 28. PKU 患者を対象とした試験における sepiapterin への曝露（安全性解析対象集団） 68

Figures

Figure 1. 血中 Phe 濃度の目標値の達成（sepiapterin vs サプロプテリン） 11
Figure 2. 肝臓の Phe 水酸化系及び脳における BH_4 の機能.....12
Figure 3. PKU の疾患重症度分類.....13
Figure 4. Phe 濃度上昇による神経認知機能障害の発現機序.....15
Figure 5. 2 つの機序（PAH の活性促進及び細胞内 Phe 濃度低下）に基づく sepiapterin の作用.....18
Figure 6. 試験登録時にサプロプテリン投与下であった被験者のパート 1 における血中 Phe 濃度の変化.....28
Figure 7. （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） 31
Figure 8. 血中 Phe 濃度の目標値の達成（sepiapterin vs サプロプテリン） 33
Figure 9. パート 2 における血中 Phe 濃度のベースラインから Week 5 及び 6 までの変化量の LS 平均の差のフォレストプロット（サブグループ別、主要解析対象集団） 35
Figure 10. 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） 39
Figure 11. 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） 40
Figure 12. 食事性 Phe 摂取量（mg/kg/日）のベースラインからの変化量の箱ひげ図（Week 別、安全性解析対象集団） 41
Figure 13. 食事性 Phe 耐性評価期間における 1 日あたりの食事性 Phe 摂取量の平均値（SD）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） 48
Figure 14. 日本及びその他の地域における食事性 Phe 耐性評価期間における 1 日あたりの食事性 Phe 摂取量の平均値（SD）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） 50
Figure 15. 月ごとの血中 Phe 濃度の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団） 52
Figure 16. 日本人被験者における月ごとの血中 Phe 濃度の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団） 53
Figure 17. 全期間（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験）における月ごとの血中 Phe 濃度の平均値（SD）（PTC923-MD-003-PKU 試験の主要解析対象集団） 54
Figure 18. 月ごとの血中 Tyr 濃度の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団） 56
Figure 19. 日本人被験者における月ごとの血中 Tyr 濃度の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団） 57
Figure 20. 月ごとの Phe:Tyr 比の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団） 58
Figure 21. 日本人被験者における月ごとの血中 Phe:Tyr 比の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団） 59

略語一覧及び用語の定義

略語又は特殊な用語	説明（英語）	説明（日本語）
AE	adverse event	有害事象
AIC	Akaike information criterion	赤池情報量基準
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BBB	blood-brain barrier	血液脳関門
BH_4	tetrahydrobiopterin	テトラヒドロビオプテリン
BMI	body mass index	体格指数
CDC	Centre for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CI	confidence interval	信頼区間
C_{min}	minimum blood concentration	最小血中濃度
cPKU	classical phenylketonuria	古典的フェニルケトン尿症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
D	day	Day
DBS	dried blood sample	乾燥血液サンプル
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
E_{max}	maximum effect	最大効果
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GTP	guanosine triphosphate	グアノシン三リン酸
GTPCH	guanosine triphosphate cyclohydrolase	グアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼ
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
HPA	hyperphenylalaninemia	高フェニルアラニン血症
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
IQ	intelligence quotient	知能指数
ITT	intent-to-treat	intent-to-treat
LAT1	L-amino acid transporter 1	L 型アミノ酸トランスポーター1
LNAA	large neutral amino acid	大型中性アミノ酸
LS	least squares	最小二乗
LSM	least squares mean	最小二乗平均
M	month	Month
Max	maximum	最大値
Min	minimum	最小値
MMRM	mixed model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
Not PT	Not dietary Phe tolerance assessment set	食事性 Phe 耐性評価に参加しなかった被験者集団
P	part	パート
PAH	phenylalanine hydroxylase	フェニルアラニンヒドロキシラーゼ
PBD	primary tetrahydrobiopterin deficiency	原発性テトラヒドロビオプテリン欠損症
PCD	pterin-4a-carbinolamine dehydratase	プテリン-4α-カルビノールアミン脱水酵素
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
Phe	phenylalanine	フェニルアラニン
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態

略語又は特殊な用語	説明（英語）	説明（日本語）
PKU	phenylketonuria	フェニルケトン尿症
PT	Phe tolerance	Phe 耐性
PTPS	6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase	6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素
QoL	quality of life	生活の質
RDA	recommended daily allowance	1 日の推奨許容量
ROW	rest of world	その他の地域
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SP	sepiapterin	Sepiapterin
SR	sepiapterin reductase	Sepiapterin 還元酵素
TH	tyrosine hydroxylase	チロシン水酸化酵素
Trp	tryptophan	トリプトファン
Tyr	tyrosine	チロシン
W	week	Week

要旨

PTC Therapeutics（PTC）は、高フェニルアラニン血症（HPA）を特徴とする小児及び成人のフェニルケトン尿症（PKU）の治療薬として sepiapterin を開発中である。Sepiapterin の臨床試験で得られたデータから、sepiapterin が日本人を含む幅広い PKU 患者の治療薬として年齢を問わず有効かつ安全であることが示されている。

PKU は、フェニルアラニン（Phe）をチロシン（Tyr）に代謝するフェニルアラニンヒドロキシラーゼ（PAH）の欠損を特徴とする、まれで重篤な常染色体潜性の先天性代謝異常症である（Scriver and Kaufman 2001）。PAH 遺伝子変異の結果、触媒活性が低下し、HPA に至る（Al Hafid and Christodoulou 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（Scriver and Kaufman 2001）。PKU の管理方法としては、生涯にわたり食事からの Phe 摂取量を厳格に制限することにより血中 Phe 濃度を調節する方法が現在の主流となっている。Phe 制限食による PKU の管理は遵守不良となりやすく、最適な転帰が得られにくい（van Spronsen 2021）。

現在、PKU 患者の HPA を適応と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。

Sepiapterin は外因的に合成された化合物であり、内因性 sepiapterin と構造的に同等である。Sepiapterin は、経口投与後、細胞内で速やかにテトラヒドロビオプテリン（BH_4）（PAH の天然かつ必須の補因子）に変換され（Smith 2019a）、（i）内因性 BH_4 を欠損した患者又は BH_4 の生理的濃度が正常より低い患者の BH_4 濃度を上昇させ、（ii）PAH 欠損患者で PAH に対するシャペロン作用を示し、PAH の熱安定性を直接的に増強する。

Sepiapterin は、PKU 患者を対象とした以下の臨床試験 3 試験で有効性を示した。

1. 完了したピボタル、第 3 相、プラセボ対照、有効性及び安全性試験（PTC923-MD-003-PKU 試験）
2. 実施中の第 3 相、非盲検、長期有効性及び安全性試験（PTC923-MD-004-PKU 試験）
3. 完了した第 2 相、直接比較試験（PKU-002 試験）

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［すなわち、軽度、中等度及び重度（古典的）PKU］を問わず、sepiapterin 投与を受けた被験者で、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。

- 本試験の主要評価項目は達成され、2 歳以上の PKU 患者（98 例）では、6 週間の sepiapterin 投与後にプラセボ群と比較して sepiapterin 投与群で統計学的に有意な血中 Phe 濃度低下が認められた（$p<0.0001$）。
    - 全体集団では、sepiapterin の投与を受けた被験者において平均血中 Phe 濃度の有意な低下［410.1 µmol/L の低下（ベースライン比で 63%低下）］が認められた。一方、プラセ

ボ群では血中 Phe 濃度は比較的一定で推移した［ベースラインからの変化率+1.4%（16.2 µmol/L の低下）］。

- 古典的 PKU（cPKU）患者集団では、sepiapterin の投与を受けた被験者において平均血中 Phe 濃度の有意な低下［523.46 µmol/L の低下（ベースライン比で 69%低下）］が認められた。一方、プラセボ群では血中 Phe 濃度は比較的一定で推移した［ベースラインからの変化率+3%（42.13 µmol/L の低下）］。

- Week 1 及び 2 から統計学的に有意（$p<0.0001$）な血中 Phe 濃度低下が認められ、Week 5 及び 6 まで持続した。
- Sepiapterin の投与を受けた全年齢群（すなわち、18 歳未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上）の被験者で、Week 5 及び 6 で平均血中 Phe 濃度がベースラインから有意に低下した。
- Sepiapterin レスポンダーの約 84%が日本で推奨されている目標血中 Phe 濃度（360 µmol/L 未満）を達成し、22%が血中 Phe 濃度の正常化（120 µmol/L 未満）を達成した（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 反応性評価（パート 1）では、被験者 157 例のうち 73.1%（114/156 例）が sepiapterin に反応し（ベースライン比で 15%以上の血中 Phe 濃度低下と定義）、66%（103/156 例）がベースライン比で 30%以上の血中 Phe 濃度低下を達成した。
- 試験登録時にすでに BH_4 投与ノンレスポンダーであった被験者及びサプロプテリン投与下にあった被験者では、sepiapterin の投与により大幅な血中 Phe 濃度低下が認められた。これらの結果は、sepiapterin が BH_4 投与に比べて高い有効性を示し、効果的な疾患管理が困難なことが多い患者を含む幅広い集団を治療できることを示している（Hillert 2020）。現在承認されている薬物は、これらの患者（特にペグバリアーゼが承認されていない 18 歳未満の患者）では比較的効果が小さい。
  - **試験登録時にすでに BH_4 投与ノンレスポンダーであった被験者：**Sepiapterin 反応性評価において、試験登録時に BH_4 投与ノンレスポンダーであることが確認された被験者 56 例中 24 例（43%）で血中 Phe 濃度の 30%以上の低下が認められた。
    - 本試験の無作為化対照期間（パート 2）では、sepiapterin の投与による血中 Phe 濃度低下がプラセボを有意に上回った［最小二乗（LS）平均の差-282.8、$p=0.0010$］。
  - **試験登録時にすでにサプロプテリン投与下であった被験者：**Sepiapterin 反応性評価（パート 1）において、試験登録時にサプロプテリン投与下であった被験者の 23/27 例（85.2%）で血中 Phe 濃度の 30%以上の低下が認められた。
    - Sepiapterin を 14 日間投与した結果、血中 Phe 濃度がベースライン比でさらに 48%低下したことから、sepiapterin はサプロプテリンで十分にコントロールできない患者の血中 Phe 濃度を効果的に調節できることが強く示された。

- 本試験の無作為化対照期間（パート 2）では、sepiapterin の投与による血中 Phe 濃度低下がプラセボを有意に上回った（LS 平均の差-185.01、p=0.0259）。

血中 Phe 濃度低下と疾患関連の神経学的症状の減少及び生活の質（QoL）の改善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（Adams 2023）。

実施中の日本人被験者及び非日本人被験者での長期非盲検試験である PTC923-MD-004-PKU 試験では、食事性 Phe 耐性の改善とともに持続的な血中 Phe 濃度低下が認められた。これらの結果により、PKU 患者が遵守しなければならない厳格な低 Phe 食を緩和できることが示され、PTC923-MD-003-PKU 試験で得られた有効性の結果が裏付けられている。

- 日本人被験者（15 例）では、sepiapterin の投与により血中 Phe 濃度が低下し、大部分が 15%以上又は 30%以上の血中 Phe 濃度低下を達成した（それぞれ 80.0%及び 60.0%）。
- Phe 耐性評価に参加した日本人被験者（6 例）では、sepiapterin の投与により、ベースラインから Week 26 にかけて食事性 Phe 摂取量が増加したが（ベースライン：35.739 mg/kg/日、Week 26：63.790 mg/kg/日）、血中 Phe 濃度の増加は認められなかった。
- Phe 耐性評価に参加した被験者集団（117 例）では、sepiapterin の連日投与により、1 日あたりの平均 Phe 摂取量が増加したが（ベースライン：28.520 mg/kg/日、Week 26：63.490 mg/kg/日）、血中 Phe 濃度は目標濃度（360 µmol/L 未満）以下に維持された。
- 最大の解析対象集団では、平均 Phe 摂取量がタンパク質の 1 日の推奨許容量（RDA）を超えても、血中 Phe 濃度低下は維持された。
  - 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 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。

Sepiapterin とサプロプテリンを比較する第 2 相、all-comers、直接比較試験（PKU-002 試験）で得られたデータは、成人の PKU 患者における sepiapterin の血中 Phe 濃度低下効果の新たなエビデンスとなる。PKU 患者の Phe 濃度低下効果において、sepiapterin 60 mg/kg/日投与はサプロプテリンよりも統計学的に優れていた。

- Sepiapterin を 7 日間投与した結果、有意かつ用量依存的な血中 Phe 濃度低下が認められた。
  - 血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量の LS 平均は、20 mg/kg/日投与時で -146.9 µmol/L、60 mg/kg/日投与時で-206.4 µmol/L であった（p<0.0010）。
- PTC923-MD-003-PKU 試験と同様に、sepiapterin を投与した cPKU 患者ではベースラインからの有意な血中 Phe 濃度低下（150.8 µmol/L の低下、p=0.0287）が認められ、一方、サプ

ロプテリン投与例では血中 Phe 濃度は比較的一定で推移した（2.8 µmol/L の低下、p=0.9640）。

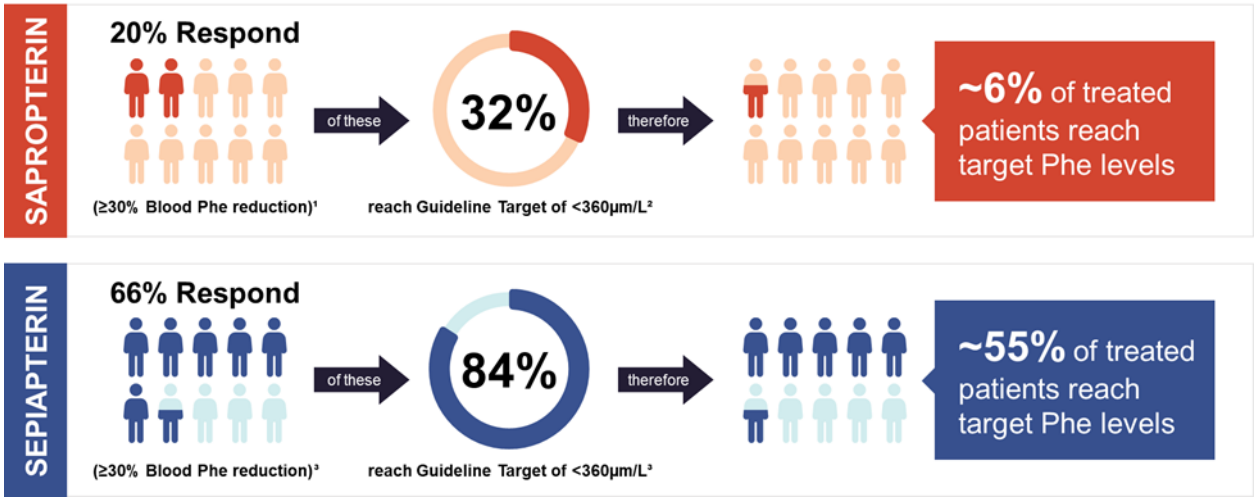
- Sepiapterin 60 mg/kg/日投与は、サプロプテリン 20 mg/kg/日投与に比べ血中 Phe 濃度を大きく低下させた（それぞれ 206.4 µmol/L 及び 91.5 µmol/L の低下、p=0.0098）。

要約すると、sepiapterin の臨床開発を支持する臨床試験プログラムで得られたデータは、sepiapterin の有意かつ持続的で意味のある血中 Phe 濃度低下効果（PKU 患者の臨床転帰を予測できる確立された評価項目）のエビデンスとなるものである。Sepiapterin の有効性は、PKU の疾患重症度［すなわち、軽度、中等度及び重度（cPKU）］を問わず、すべての年齢群及び民族群で同程度である。

Sepiapterin の投与による Phe 濃度低下の程度は、sepiapterin に反応する PKU 患者の約 84%が疾患症状の改善につながる血中 Phe 濃度（日本で推奨されている閾値）へ到達することを可能にするものであった（Figure 1）。

Sepiapterin は、患者の反応性が高く、食事性 Phe 耐性を改善でき、食事からの天然タンパク質の摂取量を増加させることができることから、既存の治療薬を上回る大きなベネフィットをもたらすことがデータから示されている。PKU 患者で 1 日～35.7 ヵ月の投与期間にわたり有効性が認められたことを示す包括的かつ頑健なエビデンスにより、sepiapterin が PKU における持続的なアンメットメディカルニーズに対応できることが裏付けられている。Sepiapterin は、サプロプテリンが無効で Phe 制限食以外に利用可能な治療選択肢がない小児患者や、ペグバリアーゼの使用を望まない又は使用できない成人の PKU 患者における効果的な治療法にもなり得る（MacDonald 2020）。

Figure 1. 血中 Phe 濃度の目標値の達成（sepiapterin vs サプロプテリン）



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

1. 背景及び概観

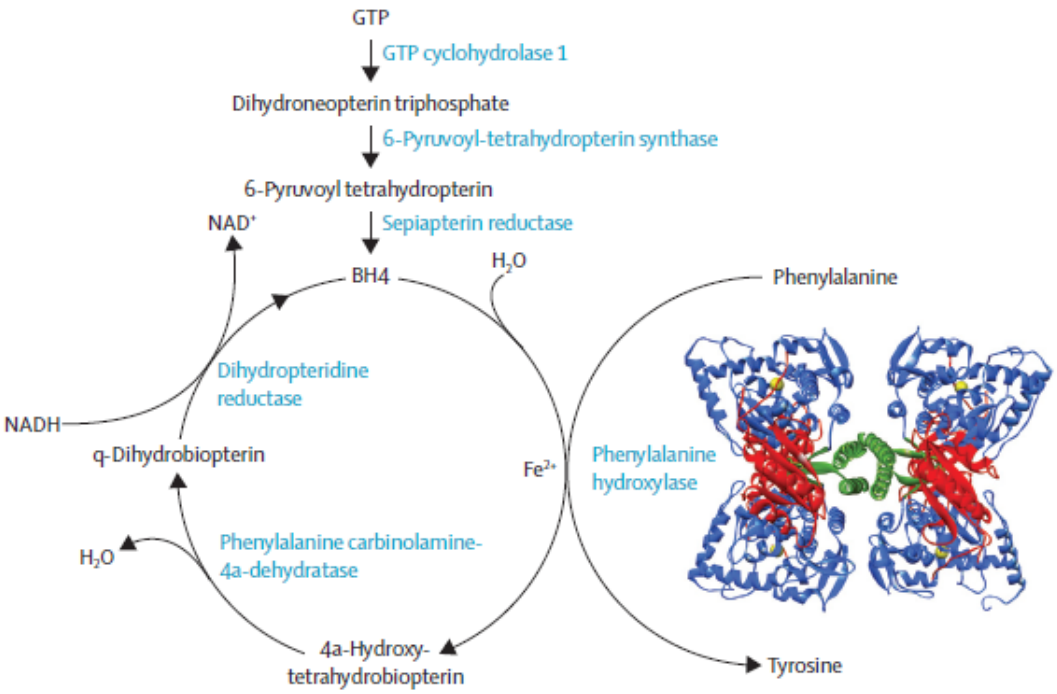
1.1 背景

1.1.1 フェニルケトン尿症

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）の常染色体潜性バリアントに起因する、まれで重篤な先天性アミノ酸代謝異常症である（Scriver and Kaufman 2001）。PAH は、フェニルアラニン（Phe）のチロシン（Tyr）への代謝に必要な律速酵素として機能する（Figure 2）。PKU では、PAH 遺伝子バリアントにより PAH の活性が低下し、結果的に血中 Phe 濃度が上昇する（Blau and Longo 2015）。PAH 遺伝子には 2,200 種類を超える両アレル性のバリアントが存在し（BioPKU.org 2023）、それぞれが固有の表現型を示す。PKU の重症度は、PAH の機能、血中 Phe 濃度及び食事性 Phe 耐性の組み合わせに基づいて分類される（Blau 2010, Li 2018, Hillert 2020）（Figure 3）。

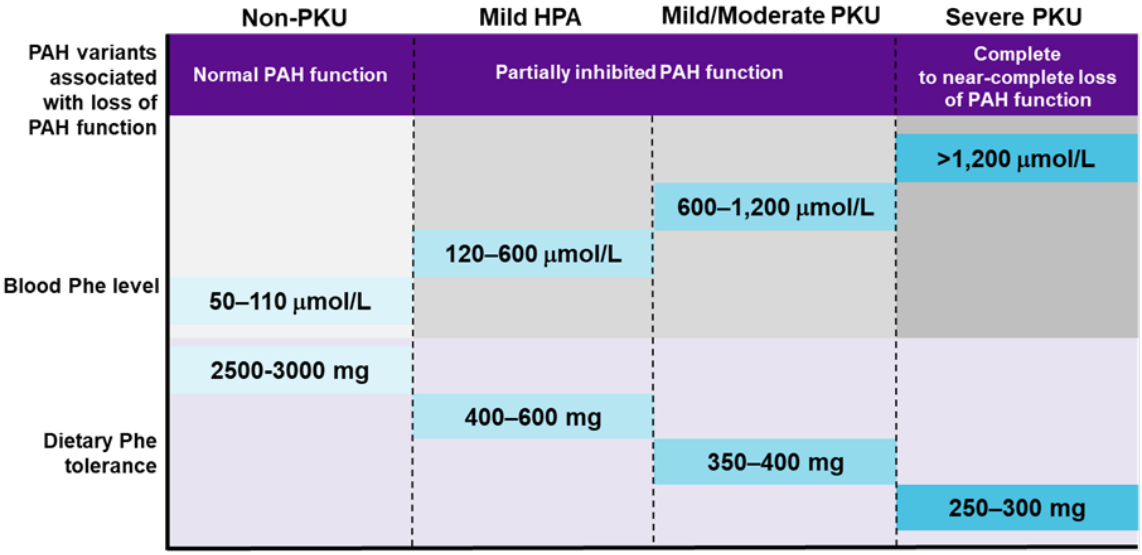
PKU は、未治療のままでいると、血中 Phe 濃度の持続的な上昇を引き起こし、結果的に神経障害の発現につながり、生活の質（QoL）の指標に多大な悪影響を及ぼす。

Figure 2. 肝臓の Phe 水酸化系及び脳における BH_4 の機能



略語： BH_4=テトラヒドロビオプテリン、DHPR=ジヒドロプテリジン還元酵素、GTP=グアノシン三リン酸、GTPCH=グアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼ、NAD^+/=ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（酸化型）、NADH=ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（還元型）、PAH=フェニルアラニンヒドロキシラーゼ、PCD=プテリン-4α-カルビノールアミン脱水酵素、Phe=フェニルアラニン、TPH=トリプトファン水酸化酵素、PTPS=6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素、SR=sepiapterin 還元酵素、TH=チロシン水酸化酵素、Trp=トリプトファン
注：肝臓の Phe 水酸化系及び脳における BH_4 の機能。BH_4 は酵素 GTPCH、PTPS 及び SR によって GTP から合成される。PAH による Phe からチロシンへの水酸化、TH によるチロシンから L-DOPA への水酸化及び TPH による Trp から 5-ヒドロキシトリプトファンへの水酸化によって BH_4 からカルビノールアミン中間体への酸化が起こり、その中間体が PCD 及び DHPR によって BH_4 に還元される。PAH の活性低下は Phe 濃度の上昇につながる。
出典：（van Spronsen 2021）

Figure 3. 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）

1.1.2 PKU 患者における血中 Phe 濃度に関する日本のガイドライン

PKU は、出生時に通常の新生児スクリーニングの一環として診断されることが多く、重度かつ不可逆的な神経学的損傷及び機能不全の発生を抑制するために出生後 10 日以内に食事からの Phe 摂取量制限を適用することが望ましい（Blau 2010, van Spronsen 2017, van Wegberg 2017）。

世界中で PKU の新生児スクリーニング（生後 24～72 時間での実施が望ましいとされる）が実施されており、これにより疾患管理（すなわち、食事からの Phe 摂取量の制限）の適時の開始が可能となる。PKU 患者では、管理開始が 4 週間遅れるごとに知能指数（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。したがって、生後 10 日以内に治療を開始できるように新生児スクリーニング及び PKU の治療機関への紹介が強く推奨される（MacDonald 2020）。

血中 Phe 濃度は、日本で認められている PKU 患者における有効性の代替評価項目であり、血中 Phe 濃度を定期的にモニタリングし、食事及び薬物療法を用いて日本における目標治療範囲内に維持する必要がある（Table 1）（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）。

Table 1. PKU 患者における血中 Phe 濃度に関する日本のガイドライン

患者集団	血中 Phe 濃度の目標範囲
全年齢並びに妊娠前及び妊娠中の女性	120～360 µmol/L

略語：Phe=フェニルアラニン；PKU=フェニルケトン尿症
出典：（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）

1.1.3 PKU 患者におけるアンメットメディカルニーズ

1.1.3.1 アンメットメディカルニーズのある、患者の健康と生活の質に著しい影響を及ぼす深刻な慢性疾患である PKU

Phe 代謝障害及び脳における慢性的な Phe の蓄積は、多くの有害な認知欠損や神経心理学的機能障害につながる（Feillet 2010）。これらには、認知機能、認知的推論、視覚空間的注意力、持続的注意力、視覚運動制御などへの障害があげられる（Romani 2022）。PAH の活性の低下は、高フェニルアラニン血症（HPA）と低チロシン血症の両方を引き起こす。さらに、血中 Phe 濃度の上昇は、Tyr とトリプトファン（Trp）の血液脳関門の通過を制限し、結果的にドパミン及びセロトニンの濃度を低下させる（Feillet 2010）（Figure 4）。

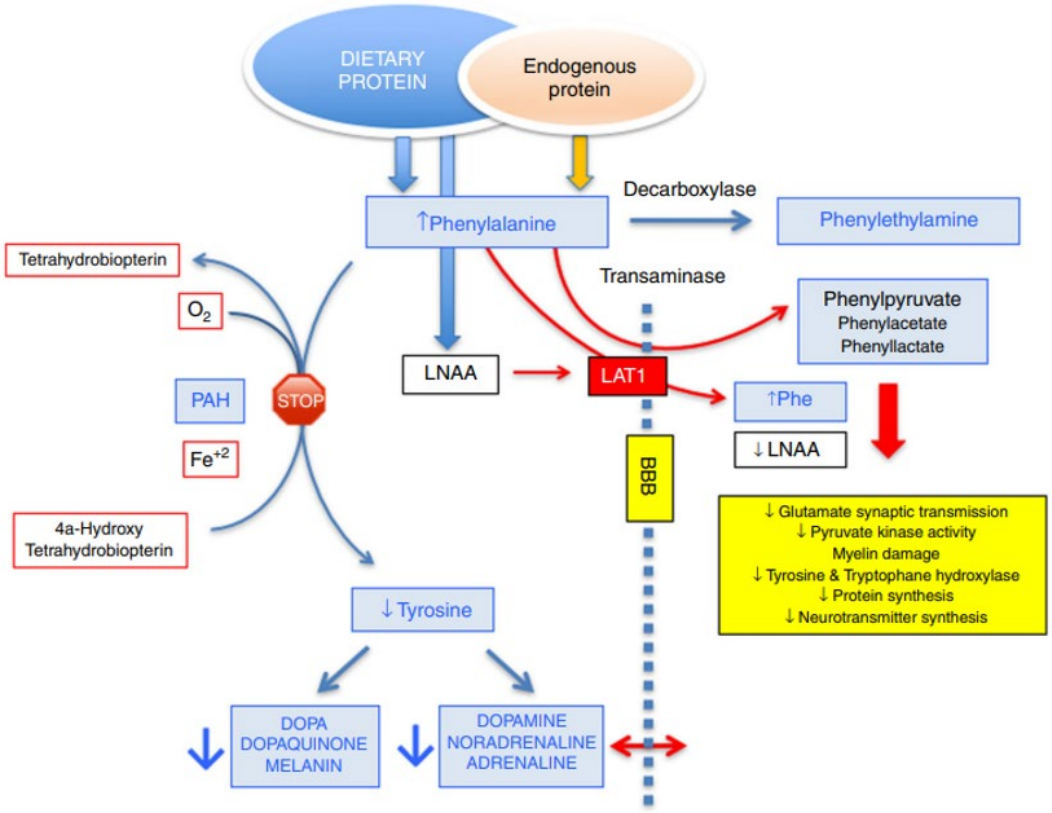
血中 Phe 濃度上昇のその他の影響としては、モノアミン作動性神経機能低下状態の発生、シナプス可塑性の低下につながるグルタミン作動性神経伝達の減少及びミエリン形成障害があげられる（Blau 2010, Ashe 2019）。

また、PKU 患者では、QoL、成長及び栄養の低下並びに骨病変も認められる。注目すべき点として、エビデンスの集積が進むにつれ、比較的軽度の PAH 表現型であること又は薬物療法により食事から比較的天然に近いタンパク質を摂取できる患者では、成長及び QoL の転帰が比較的良好となり、特定の慢性疾患（例：骨粗鬆症）のリスクが低下する可能性が示唆されている（McWhorter 2022）。

Phe 制限食は、血中 Phe 濃度を効果的に管理する上で不十分であることが多い（van Spronsen 2021）。血中 Phe 濃度の上昇は IQ の低下と関連しており（Smith 1990, Azen 1996）、早期診断され、食事からの Phe 摂取量を速やかに制限しても、PKU 患者の IQ は同級生や家族との比較から期待される水準よりも低いことが多い（Smith 1990, Ris 1994, Hood 2015）。早期治療を受けた PKU 及び HPA を有する小児（血中 Phe 濃度 423～750 µmol/L）を対象としたメタ解析で、血中 Phe 濃度が 100 µmol/L 上昇するごとに IQ が 1.3～3.1 ポイント低下することが予測できた（Waisbren 2007）。

食事からの Phe 摂取量の制限は、PKU 患者における重度の知的能力障害の発現を予防するための重要な戦略であるが、食事からの Phe 摂取量の制限下でも複雑な実行機能（作業記憶及び優勢反応抑制）の障害は認められる（Palermo 2017, Christ 2020）。重要なのは、このような障害が最終的に個人のキャリア形成及び経済的見通しに悪影響を及ぼす可能性がある点である（Palermo 2017）。

Figure 4. Phe 濃度上昇による神経認知機能障害の発現機序



略語：BBB=血液脳関門、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、LAT1=L 型アミノ酸トランスポーター1、LNAA=大型中性アミノ酸、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
出典：（Rausell 2018）

1.1.4 PKU の現行の管理及び治療法

PKU の管理方法は、主に食事からの Phe 摂取量の制限である。このような食事療法では、天然タンパク質の摂取を制限し、特別に設計された Phe を含まないアミノ酸サプリメントを食事に追加する。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（Table 2）、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 制限食による PKU の管理は遵守不良となりやすく、最適な転帰が得られにくい（van Spronsen 2021）。Phe 制限食は、血中 Phe 濃度低下の維持効果が不十分であることが多く、食事からの Phe 摂取量を制限しても血中 Phe 濃度がガイドラインで推奨されている濃度を超える患者が少なくない（van Spronsen 2021）。

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

1. Phe 制限食の遵守不良（特に年長の小児、青年及び成人）
   - 食事療法非遵守例では、血中 Phe 濃度が推奨範囲（120～360 μmol/L）を超えて慢性的に上昇する（Feillet 2010）。
2. 天然タンパク質含有量の少ない Phe 制限食による栄養不足（Tonon 2019, McWhorter 2022）

3. 食事管理が患者の身体的及び心理社会的状態に及ぼす悪影響（Channon 2007, Ashe 2019, Burlina 2019）

Table 2. 生涯にわたる食事制限は PKU 患者にとって重要な要件であり、長期遵守に対する重大な障壁となっている

食事療法の種類	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障壁（不安、うつ病、疲労） • 保険適用外となる可能性

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）

長期の食事療法の遵守は、食事のみで持続的な血中 Phe 濃度低下を維持できるかどうかの重要な要素である。薬物療法を行わない場合、通常の 1 日のタンパク質摂取のうち PKU 患者が許容できる割合はごくわずかに限られ、1 日のタンパク質摂取の 80%超を Phe を含まないタンパク質サプリメントで補わなければならない（KUVAN USPI 2021）。

通常、日常生活においてこの水準でタンパク質を制限し続けることは非常に難しく、Phe を含まないタンパク質サプリメントが口に合わない場合は特に現実的ではない。脳は主に幼少期に発達するが、小児期又は青年期に食事による PKU 管理の遵守が不十分であると、成人期に神経心理学的機能に測定可能な障害が生じる可能性がある（Channon 2007, Moyle 2007, Bilder 2017, Merkel 2023）。

また、遵守率は年齢とともに低下し、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）。米国の PKU クリニックの調査では、目標血中 Phe 濃度 120～360 µmol/L を維持するための食事制限に対する患者の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（Jurecki 2017）。PKU 患者 330 例を対象とした試験でも同様の結果が報告された（Walter 2002）。Phe 濃度が目標値を上回る患者の割合（中央値）は、10 歳未満では 30%未満であったが、10～14 歳の年齢群では 50%、15 歳以上では 79%に増加した。

食事からの Phe 摂取量制限を遵守しても、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（120～360 µmol/L）内への持続的な血中 Phe 濃度低下を達成できず、薬物療法の導入が必要となる（MacDonald 2012）。

1.1.4.1 PKU を管理するための薬物療法の選択肢

血中 Phe 濃度を管理するための薬理学的アプローチは、血中 Phe 濃度低下を最大化し、これを持続的に維持するとともに、食事からの Phe 摂取量の増加を可能にすることを目的とするものである。ただし、現在承認されている治療薬（サプロプテリン及びペグバリアーゼ）には、血中 Phe 濃度低下効果が不十分であったり、特定の PKU の重症度及び年齢群の患者にしか効果を示さなかったり、重大な安全性上の懸念があったりする。

そのため、すべての年齢群の患者（すなわち、小児、青年及び成人の PKU 患者）において、PKU の重症度［古典的 PKU（cPKU）を含む］を問わず、意味のある臨床的効果をもたらし、食事からの Phe 摂取量の制限の意味のある緩和につながる持続的な血中 Phe 濃度低下の達成に有効な新たな治療薬を求めるアンメットメディカルニーズが存在する。

1.1.4.1.1 現在承認されている PKU の治療薬

本邦では、現在までに、血中 Phe 濃度低下に基づき、PKU 患者の HPA 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。

サプロプテリン及びペグバリアーゼには、投与による血中 Phe 濃度低下の程度、PKU サブタイプにおける奏効率、限定的な適応集団（すなわち、成人のみ）及び／又は重篤な副作用の可能性の観点から明らかな限界がある（Table 3）。これらの限界は、PKU 患者の約 2/3 がアンメットメディカルニーズを抱える状況が続いていることを明確に示している（Blau and Longo 2015, Brown and Lichter-Konecki 2016）。

Table 3. 既承認薬の特徴

既承認薬	製品の特徴及び限界
サプロプテリン	• 合成 BH_4。 • バイオアベイラビリティが低く、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、有効性がほとんど／全く認められない。 • Phe 耐性及び患者を制限食から解放してなお目標 Phe 濃度を維持する効果を裏付けるデータが少ない。
ペグバリアーゼ	• フェニルアラニンアンモニアリアーゼを介した 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）かけてそれぞれ 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。アナフィラキシーについての警告

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、Phe=フェニルアラニン
出典：（Sawabe 2004, Sawabe 2005, Ohashi 2011, Blau 2013, Ashe 2019, BioMarrin 2020, KUVAN USPI 2021）

1.1.5 Sepiapterin による PKU 治療

1.1.5.1 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 sepiapterin

Sepiapterin は、sepiapterin 還元酵素（SR）及びジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）が媒介するプテリンサルベージ経路を介してテトラヒドロビオプテリン（BH_4）に変換される（Figure 2）（Smith 2019b）。

Sepiapterin が能動的に細胞内に取り込まれることにより、細胞内に BH_4 が蓄積する（Sawabe 2008, Smith 2019b）。

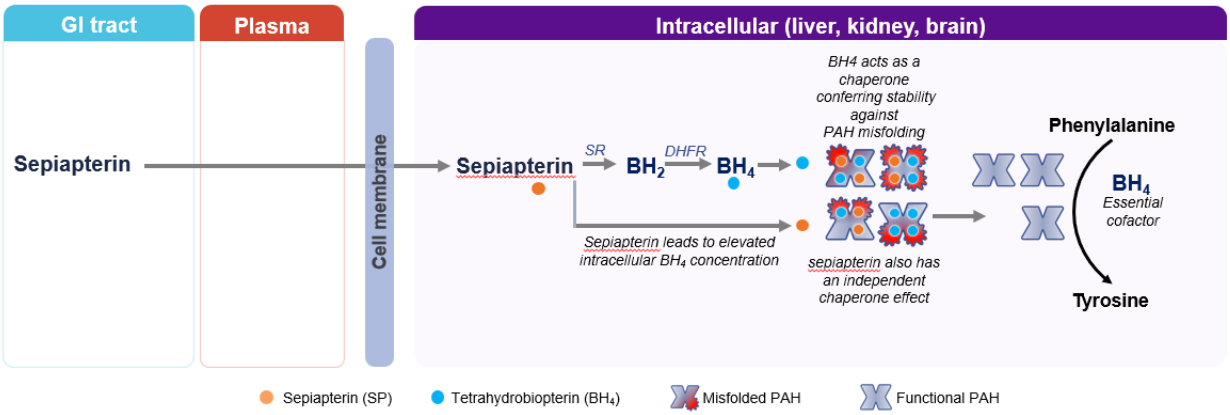
Sepiapterin は、2 つの異なる相加的作用機序を介してその薬理効果を発揮する。

- Sepiapterin は、速やかに吸収され、細胞内で PAH の必須補因子である BH_4 に広範に変換される。BH_4 は、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シャペロンとして機能する（Gersting 2010）（Figure 5）。
- また、sepiapterin は熱不安定性や PAH のミスフォールディングを防ぐように働く PAH の薬理学的シャペロンとして直接作用することにより、PAH の機能をさらに促進する（Figure 5）。

さらに、sepiapterin は、BH_4 投与が無効なバリアントにおける PAH 活性を回復させることができる（Gersting 2023, Barroso 2024）。これは、sepiapterin が BH_4 とは異なる形で PAH に結合することを反映していると考えられる（Barroso 2024）。このことは、sepiapterin の臨床試験の被験者のうち、BH_4 に反応しないことが明らかになっている PAH バリアントを保有する被験者が sepiapterin に反応するという観察結果によって裏付けられている（Table 4）。また、これらの被験者が sepiapterin に反応することは、sepiapterin の細胞中濃度が機能的に十分なものであることも示している。

したがって、PKU の治療を目的とした sepiapterin の開発を進めることにより、広範囲の PKU 患者集団（サプロプテリンノンレスポンダーを含む）を効果的に治療できる可能性がある。

Figure 5. 2 つの機序（PAH の活性促進及び細胞内 Phe 濃度低下）に基づく sepiapterin の作用



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、DHFR=ジヒドロ葉酸還元酵素、GI=胃腸、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、SR=sepiapterin 還元酵素、Tyr=チロシン
注：PKU 及び関連する HPA 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 4. BH_4 投与無効と報告されている遺伝子型を有する sepiapterin レスポンダーの特定の例

被験者 ID	遺伝子型	タンパク質バリアント	BH_4 に反応しないことが報告されている遺伝子型の割合（%）[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	1550	1007.3	35.0
[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.441+5G>T	p.Ile65Thr IVS4+5G>T	100	1125	320.3	71.5
[redacted]	c.194T>C c.1315+1G>A	p.Ile65Thr 不明	100	607	297.7	51.0
[redacted]	c.782G>A c.1315+1G>A	p.Arg261Gln 不明	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] 出典：(Leuders 2014, BioPKU.org 2024).
[b] 出典：PTC923-MD-003-PKU 試験、Listing 16.2.4.4、Listing 16.2.6.1

1.2 Sepiapterin の臨床試験プログラム

2025 年 2 月 4 日時点で、Table 5 に詳述のとおり、臨床試験 3 試験において PKU 患者 514 例に sepiapterin を投与している。

- **ピボタル試験：**
  - PTC923-MD-003-PKU 試験（完了）：PKU 患者 157 例を対象としたピボタル、第 3 相、無作為化、プラセボ対照試験
- **その他の試験：**
  - PKU-002 試験（完了）：PKU 患者 24 例を対象とした有効性及び安全性の直接比較試験
  - PTC923-MD-004-PKU 試験（実施中）：PKU 患者 223 例［データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）現在］を対象に安全性及び有効性を評価する長期非盲検試験。PTC923-MD-003-PKU 試験を完了した被験者（「先行試験を完了した被験者」）全員を本試験への参加に適格とした。

PKU 患者を対象とした 3 試験の有効性データは、試験デザイン、有効性の主要評価項目及び sepiapterin 投与期間が試験間で異なるため併合しなかった（Table 5）。

Table 5. 臨床的有効性の概要に含まれる PKU 患者を対象とした臨床試験の概要

試験識別番号	試験デザイン	用量／被験者数	評価項目	統計解析手法
ピボタル試験				
PTC923-MD-003-PKU 試験（完了） 34 施設 13 ヵ国	第 3 相、多施設共同、2 パート、二重盲検、プラセボ対照、無作為化 パート 1：14 日間の非盲検下 sepiapterin 反応性評価 パート 2：6 週間の sepiapterin 又はプラセボ投与のいずれかに無作為割付け（1:1）（ベースライン時の血中 Phe 濃度及び血中 Phe 濃度低下に基づいて層別化）	パート 1：157 例（パート 1 のみに参加した被験者：47 例） Day 1 から sepiapterin 7.5 mg/kg（生後 0 ヵ月以上 6 ヵ月未満）、15 mg/kg（生後 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満）、30 mg/kg（生後 12 ヵ月以上 2 歳未満）又は 60 mg/kg（2 歳以上）を 14 日間投与。 パート 2：110 例（sepiapterin 群 56 例、プラセボ群 54 例） Sepiapterin：Day 1～14（Week 1 及び 2）は 20 mg/kg/日、Day 15～28（Week 3 及び 4）は 40 mg/kg/日、Day 29～42（Week 5 及び 6）は 60 mg/kg/日。各用量に対応するプラセボ パート 2 組み入れ例数： 1 歳以上 2 歳未満、0 例 2 歳以上 6 歳未満、10 例 6 歳以上 12 歳未満、29 例 12 歳以上 18 歳未満、33 例 18 歳以上、38 例	**主要評価項目** • 血中 Phe 濃度のベースラインから Week 5 及び Week 6 までの平均変化量（すなわち、2 週間の二重盲検投与期間の平均） **副次的評価項目** • ベースライン時の Phe 濃度が 600 µmol/L 以上であった被験者のうち、二重盲検投与期間終了時に Phe 濃度が 600 µmol/L 未満となった被験者の割合 • ベースライン時の Phe 濃度が 360 µmol/L 以上であった被験者のうち、二重盲検投与期間終了時に Phe 濃度が 360 µmol/L 未満となった被験者の割合 • 各用量レベルにおける血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量及び変化率 • Sepiapterin 及び BH_4 の PK 濃度及び PK パラメータ	**主要評価項目：**MMRM 法を用いて、sepiapterin 群とプラセボ群のベースラインから Week 5 及び 6 までの平均変化量の差及び対応する 95% CI を推定した。 **副次的評価項目：**カイ二乗検定又は Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、プラセボに対する sepiapterin のオッズ比及びその 95% CI を推定した。

試験識別番号	試験デザイン	用量／被験者数	評価項目	統計解析手法
その他の試験				
PKU-002 試験（完了） 4 施設 オーストラリアの 3 施設及び欧州の 1 施設	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	24 例（全例とも 18 歳以上） 全被験者に、sepiapterin 20 mg/kg、sepiapterin 60 mg/kg 及びサプロプテリン 20 mg/kg を 7 日間投与した。	**主要評価項目：**血漿中 Phe 濃度のベースラインからの絶対変化量及び変化率（%）の平均値	試験全体のベースライン時の血中 Phe 濃度、投与群、投与順序及び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、一次の自己回帰（AR (1)）を共分散構造とした MMRM モデルを用いて、ベースラインからの変化量を推定した。 多重比較のための Dunnett の調整法を用いて LS 平均値を算出することにより、各投与群間でベースラインからの変化量の対比較を実施した。
PTC923-MD-004-PKU 試験（実施中） 44 施設 16 ヵ国	第 3 相：非盲検、安全性、有効性、生活の質	223 例 [a]（約 200 例を予定） 7.5、15、30、60 mg/kg を少なくとも 1 年間投与 全組入れ例数： 2 歳未満、33 例 2 歳以上 6 歳未満、20 例 6 歳以上 12 歳未満、44 例 12 歳以上 18 歳未満、60 例 18 歳以上、66 例	**主要評価項目：** 食事性 Phe／タンパク質摂取量のベースラインからの変化量 先行試験に参加していない被験者における血中 Phe 濃度のベースラインから Week 2 までの平均変化量（M1D5 と M1D10 と M1D14 の平均） **副次的評価項目：** 血漿中 sepiapterin 及び BH_4 濃度	**主要評価項目** 26 週間の Phe 耐性評価期間中の食事性 Phe 摂取量のベースラインからの変化量を、ベースライン時の Phe 摂取量及び週を固定効果とした食事性 Phe 耐性解析対象集団に基づく MMRM モデルに当てはめた。被験者を変量効果として含めた。Week 26 での平均変化量の LS 平均推定値及び 95% CI も示した。

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CI=信頼区間、CSR=治験総括報告書、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、PK=薬物動態、PKU=フェニルケトン尿症

[a] データカットオフ日の 2025 年 2 月 4 日現在。

出典：PTC923-MD-003-PKU 試験の CSR、PTC923-MD-003-PKU 試験の統計解析計画書、PKU-002 試験の CSR、PTC923-MD-004-PKU 試験の CSR 及び Table 14.3.5.1.1、Table 14.1.5.1、PTC923-MD-004-PKU 試験の統計解析計画書

1.3 PKU の治療に関連する臨床評価項目

1.3.1 平均血中 Phe 濃度低下

治療による血中 Phe 濃度低下は、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のあるバリデートされた指標であり、規制当局にも受け入れられている（Waisbren 2007）（Levy 2007a, Thomas 2018）。そのため、PTC923-MD-003-PKU 試験及び PKU-002 試験では、血中 Phe 濃度の変化量を有効性の主要評価項目として用いた。

PTC923-MD-003-PKU 試験では、パート 2 における sepiapterin の主要有効性を 6 週間の投与期間の Week 5 及び Week 6 での血中 Phe 濃度の変化量として評価した。PKU-002 試験では、7 日間の投与期間の Day 4、Day 5 及び Day 7 での血中 Phe 濃度の変化量（すなわち、週平均解析）に基づいて sepiapterin の有効性を評価した。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（360 µmol/L 未満）を達成した被験者の割合を有効性の副次的評価項目とした（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）。

1.3.2 食事性 Phe 耐性

食事は症状管理の中心であるが、Phe 制限食の継続的な遵守は患者及びその家族にとって困難であり、重大な経済的、実践的及び社会的負担を伴うものである。さらに、食事からの Phe 摂取量を最適にコントロールできる患者でも、転帰は依然として最適とは言えない（Ashe 2019）。

食事性 Phe 耐性は、PKU 患者における治療有効性の指標として世界的に認識されている。包括的な目標は、血中 Phe 濃度を日本のガイドラインで推奨されている範囲内に維持しながら、食事からの Phe 摂取量の制限を緩和できるようにすることである。4 歳未満の PKU 患者を対象にサプロプテリンの有効性、安全性及び薬物動態（PK）を評価する非盲検、多施設共同試験である SPARK 試験では、サプロプテリンの臨床的効果を評価するためにこの有効性評価項目が使用された（Muntau 2017）。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。

1.3.3 血中 Phe:Tyr 比の変化

PAH は、Phe から Tyr への代謝に必要な律速酵素として機能する（Figure 2）。PKU 患者では、血中 Phe 濃度が上昇すると Phe:Tyr 比が上昇する。そのため、Phe:Tyr 比は PKU 患者における代謝コントロールの重要な指標となる。Phe:Tyr 比の低下は神経心理学的転帰の改善につながる。そのため、PKU 患者では血中 Phe 濃度低下（つまり、Phe:Tyr 比の低下）が重要な治療目標となる（Humphrey 2011）。

2. 個々の試験結果の要約

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的評価項目での統計学的に高度に有意な結果から、sepiapterin の臨床的に意味のある効果を裏付けるエビデンスが得られており、実施中の非盲検安全性試験（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）の結果によりこのエビデンスが裏付けられている。

Sepiapterin は、年齢群及び 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。さらに、sepiapterin は、臨床的に意味のある血中 Phe 濃度低下を維持しながら、食事性 Phe 摂取制限の意味のある緩和を可能にすると考えられる。

データから以下が示されている。

- Sepiapterin の経口投与は、疾患重症度や年齢群を問わない幅広い PKU 患者集団において顕著な臨床的効果をもたらす。
  - Sepiapterin は、統計学的に有意な血中 Phe 濃度低下をもたらし、大きな治療効果を示した。
  - Sepiapterin を最長で連続 35.7 ヵ月間投与したとき、長期にわたり治療効果が持続した。
- Sepiapterin は、顕著な血中 Phe 濃度低下をもたらし、投与例の大部分がガイドラインで推奨されている年齢に応じた目標濃度を達成できたか、血中 Phe 濃度の正常化を達成できたことから、現在利用可能な薬物療法に対する優位性を示した。
- Sepiapterin は、血中 Phe 濃度のコントロールが不良な患者（cPKU 患者、BH_4 投与ノンレスポンダー及びサプロプテリンで十分にコントロールできない患者を含む）を効果的に治療することができる。
- 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。

各試験のデザイン、方法、有効性及び安全性の結果並びに結論については、第 5.3.5.1 部及び第 5.3.5.4 部の該当する治験総括報告書（CSR）に包括的に記載する。

2.1 各試験の概要

臨床試験 3 試験（実施中の 1 試験及び完了した 2 試験）の有効性データの要約を示す。これらの試験のそれぞれの詳細を Table 5 に示す。

これらの試験の主な選択基準を以下に示す。

- 18 歳以上 60 歳以下の患者（PKU-002 試験）又はすべての年齢の患者（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験）
- PKU と臨床診断され、HPA を認める患者

PTC923-MD-003-PKU 試験及び PKU-002 試験では以下が主要評価項目であった。

- sepiapterin を規定の期間（PTC923-MD-003-PKU 試験では 6 週間、PKU-002 試験では 7 日間）投与したときの血中 Phe 濃度低下

実施中の PTC923-MD-004-PKU 試験では以下を有効性の主要評価項目としている。

- 26 週間の食事性 Phe 耐性評価期間中に測定した食事性 Phe／タンパク質摂取量のベースラインからの変化量
- 先行試験に参加していない被験者における血中 Phe 濃度のベースラインから Week 2 までの平均変化量（M1D5 と M1D10 と M1D14 の平均）

PKU 患者を対象としたすべての試験で、sepiapterin を 1 日 1 回食後に経口投与した。

2.2 PTC923-MD-003-PKU 試験（ピボタル試験、完了）

2.2.1 試験対象集団

2.2.1.1 被験者の内訳

パート 1 では、被験者 157 例に sepiapterin を投与した。このうち、計 114 例（73.1%）が sepiapterin に反応（ベースラインから 15%以上の血中 Phe 濃度低下）を示し、パート 2 の無作為割付けに適格となった。このうち 5 例は、結果的にパート 2 で無作為割付けされなかった。この 5 例のうち、2 歳未満の被験者 2 例はパート 1 で「レスポンダー」とされ、長期安全性試験（PTC923-MD-004-PKU 試験）に直接移行し、残りの 3 例は試験参加を中止した（妊娠による中止 1 例及び被験者の判断による中止 2 例）。被験者 1 例は、血中 Phe 濃度低下率が 15%未満であったがパート 2（sepiapterin 群）に無作為割付けされた（無作為割付けの適格性の判断は、投与後に 3 回測定した血中 Phe 濃度のうちの 2 回の測定値に基づいて判断されたが、3 回目の値が得られた結果、血中 Phe 濃度低下率の平均値は 15%未満であった）。治験責任医師と治験依頼者が協議した上で、当該被験者は試験参加を継続し、最大の解析対象集団に含まれた。

パート 1 の結果に基づき、パート 2 の有効性解析では以下の解析対象集団を定義した。

- 主要解析対象集団：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 回以上受けたすべての被験者。この集団には、sepiapterin 群又はプラセボ群に無作為割付けされた 98 例（各群 49 例）が含まれた。
- 最大の解析対象集団：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。被験者の解析は無作為割付けされた治療に従って行った。この集団には、sepiapterin 群又はプラセボ群に無作為割付けされた 110 例（それぞれ 56 例及び 54 例）が含まれた。

2.2.1.2 人口統計学的特性

被験者の同意取得時の年齢の中央値は 14 歳（範囲：2～54 歳）であった（Table 6）。

パート 1（sepiapterin 反応性評価）のみに参加した被験者は、大部分（61.7%）が 18 歳未満であった。3 例（6.4%）が 1 歳以上 2 歳未満、10.6%が 2 歳以上 6 歳未満、23.4%が 6 歳以上 12 歳未満、21.3%が 12 歳以上 18 歳未満であった。

同様に、パート 2 の被験者も大部分（65.5%）は 18 歳未満であった。治験実施計画書の規定に基づき、パート 1 でレスポンダーとみなされた 2 歳未満の被験者は、sepiapterin の投与を継続できるように非盲検継続投与試験（PTC923-MD-004-PKU 試験）に直接参加した。

パート 2 では、10 例（9.1%）が 2 歳以上 6 歳未満、29 例（26.4%）が 6 歳以上 12 歳未満、33 例（30.0%）が 12 歳以上 18 歳未満であった。被験者は、全年齢群で sepiapterin 群とプラセボ群に比較的均等に分布していた。

被験者は主に白人（91.8%）であった（Table 6）。パート 2 の被験者 110 例のうちの半数以上（65.5%）が出生時に PKU と診断され、大部分（82.7%）が「生化学的に定義された」非古典的 PKU 患者であった。なお、本試験における cPKU 患者の組入れは全体の 20%を上限と計画した。パート 1 のみに参加した被験者の人口統計学的特性、ベースライン特性及び疾患特性は、パート 2 の被験者と同様であった。

パート 2 の被験者の人口統計学的特性は、sepiapterin 群とプラセボ群で同様であった。

Table 6. 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 のみに参加した被験者（N=47）	パート 2 で無作為割付けされ、投与を受けた被験者（最大の解析対象集団）			全投与例（N=157）
		Sepiapterin（N=56）	プラセボ（N=54）	全体（N=110）	
ベースライン時の年齢、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）
民族、n（%）					
ヒスパニック系又はラテン系	5（10.6）	8（14.3）	12（22.2）	20（18.2）	25（15.9）
非ヒスパニック系又は非ラテン系	40（85.1）	47（83.9）	42（77.8）	89（80.9）	129（82.2）
報告なし	2（4.3）	0	0	0	2（1.3）
不明	0	1（1.8）	0	1（0.9）	1（0.6）
人種、n（%）					
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	3（6.4）	3（5.4）	2（3.7）	5（4.5）	8（5.1）
白人	41（87.2）	52（92.9）	49（90.7）	101（91.8）	142（90.4）
その他	3（6.4）	1（1.8）	3（5.6）	4（3.6）	7（4.5）

	パート 1 のみに参加した被験者（N=47）	パート 2 で無作為割付けされ、投与を受けた被験者（最大の解析対象集団）			全投与例（N=157）
		Sepiapterin（N=56）	プラセボ（N=54）	全体（N=110）	
BMI（kg/m²）					
中央値（最小値、最大値）	22.43（13.2, 41.0）	19.75（13.8, 56.9）	22.51（14.5, 35.5）	21.08（13.8, 56.9）	21.19（13.2, 56.9）
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
出生時に初めて PKU と診断された被験者、n（%）					
該当	36（76.6）	38（67.9）	34（63.0）	72（65.5）	108（68.8）
非該当	11（23.4）	18（32.1）	20（37.0）	38（34.5）	49（31.2）
cPKU 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）
スクリーニング時にペグバリアーゼ又は BH_4 投与を受けていた被験者					
非該当	43（91.5）	40（71.4）	46（85.2）	86（78.2）	129（82.2）
該当	4（8.5）	16（28.6）	8（14.8）	24（21.8）	28（17.8）
ペグバリアーゼ	0	0	1（1.9）	1（0.9）	1（0.6）
BH_4	4（8.5）	16（28.6）	7（13.0）	23（20.9）	27（17.2）
両方	0	0	0	0	0
BH_4 投与レスポンダーであることが確認された被験者					
非該当	0	0	0	0	0
該当	1（2.1）	21（37.5）	10（18.5）	31（28.2）	32（20.4）
不明	46（97.9）	35（62.5）	44（81.5）	79（71.8）	125（79.6）

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、BMI=体格指数、cPKU＝古典的フェニルケトン尿症、CSR=治験総括報告書、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：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 5、Table 6、Table 7、Table 14.1.5.1

2.2.1.3 Sepiapterin に対する反応性（パート 1）

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 投与ノンレスポンダーであることが確認された被験者及び試験登録時にサプロプテリン投与下であった被験者でも有効であることも示している（Table 7）。

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（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Section 11.4.1.1）。

cPKU 患者（血中 Phe 濃度が 1,200 µmol/L 超；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、Section 11.4.1.1）。

BH_4 投与ノンレスポンダーであることが確認された被験者（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（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.2.2.1.1）。

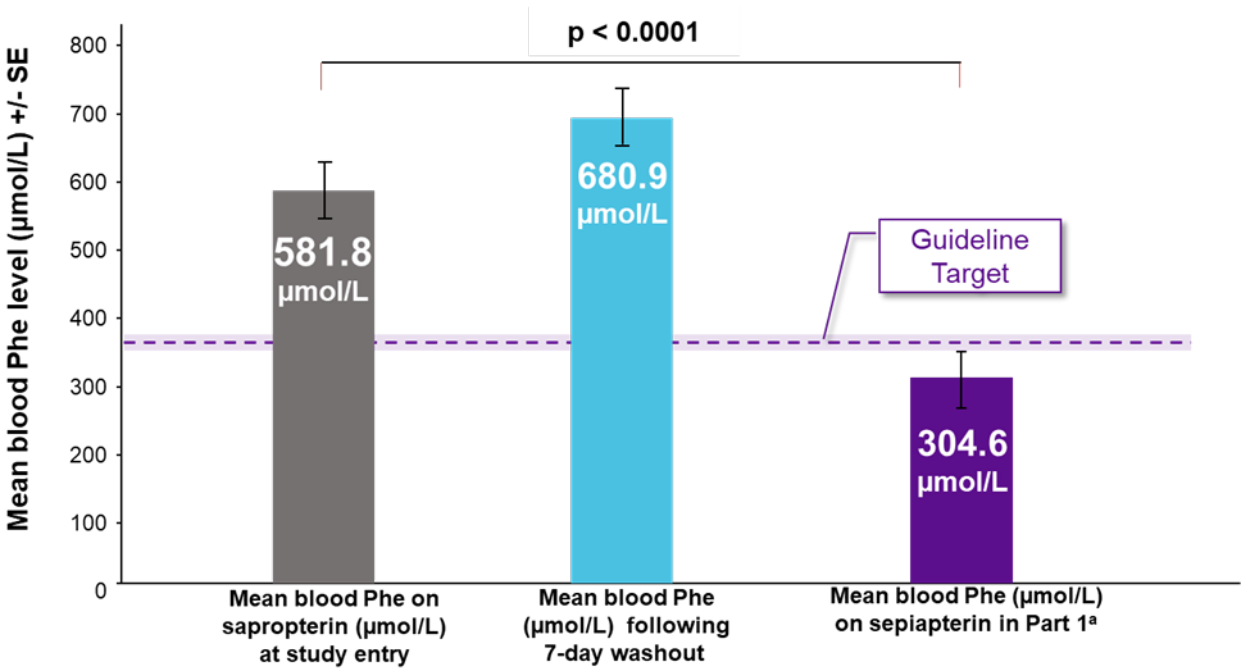
Table 7. Sepiapterin 反応性評価期間（パート 1）

レスポンダー集団（血中 Phe 濃度がベースラインから 30%以上低下した被験者）	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 投与ノンレスポンダー	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、CSR=治験総括報告書、Phe=フェニルアラニン
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.2.2.1、Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.1.2、Table 14.2.2.1.3、Table 14.2.5.1、Table 14.2.5.3

試験登録時にサプロプテリン投与下であった被験者（27 例）では、試験登録時の血中 Phe 濃度が 581.8 µmol/L で、7 日間のウォッシュアウト後に 680.9 µmol/L まで上昇した。14 日間の sepiapterin 反応性評価の後、血中 Phe 濃度は 304.6 µmol/L まで低下し、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 6）。

Figure 6. 試験登録時にサプロプテリン投与下であった被験者のパート 1 における血中 Phe 濃度の変化



略語：CSR=治験総括報告書、Phe=フェニルアラニン、SE=標準誤差
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.2.6.2

2.2.2 主要有効性評価項目

無作為化、二重盲検、プラセボ対照期間の結果、sepiapterin は幅広い PKU 患者集団でプラセボと比較して統計学的に有意な Phe 濃度低下を示した。

2.2.2.1 試験対象集団全体で認められた sepiapterin による大幅な血中 Phe 濃度低下

主要解析対象集団において、sepiapterin 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（主要評価項目）に統計学的有意差（p<0.0001）が認められた。Sepiapterin 群では Week 6 までに平均血中 Phe 濃度が大きく低下し［410.1 µmol/L（63%）の低下］、プラセボ群の Phe 濃度は比較的一定で推移した［16.2 µmol/L（+1.4%）の低下］（Table 8 及び Figure 7）。

Table 8. 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 Week 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	-410.07（204.442）	-16.19（198.642）		
ベースラインからの平均変化率	-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：CI=信頼区間、CSR=治験総括報告書、LS=最小二乗、SD=標準偏差、SE=標準誤差
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、Table 9、Table 14.2.2.4.1.1

最大の解析対象集団でも、主要解析対象集団と同様に、血中 Phe 濃度の有意な低下（プラセボとの比較：p<0.0001）を示す結果が得られた（Table 9）。

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（最大の解析対象集団）

	Sepiapterin (N=56)	**プラセボ (N=54)**	**差（Sepiapterin vs プラセボ）**	**p 値**
ベースライン				
n	56	54		
平均値（SD）	645.59（246.085）	667.81（264.574）		
Week 5 及び Week 6				
n	56	54		
平均値（SD）	280.74（236.964）	641.54（270.157）		
ベースラインからの平均変化量	-364.84（244.997）	-26.27（199.384）		
ベースラインからの平均変化率	-56.58（29.245）	-0.39（29.263）		
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）	-289.59（31.528）	65.31（32.958）	-354.90（36.435）	<0.0001
95% CI	（-352.00, -227.18）	（0.07, 130.54）	（-427.14, -282.66）	

略語：CI=信頼区間、CSR=治験総括報告書、LS=最小二乗、SD=標準偏差、SE=標準誤差
注：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、Table 9、Table 14.2.2.4.1.2

2.2.2.2 古典的 PKU 患者で認められた sepiapterin による大幅な血中 Phe 濃度低下

cPKU 患者（一般的に疾患管理が困難なサブグループ）でも sepiapterin 投与後に Phe 濃度低下が認められた。症例数は少なかったが（15 例）、sepiapterin の投与を受けた cPKU 患者では、プラセボに比べ統計学的に有意に大きな平均血中 Phe 濃度低下が認められた（それぞれ-523.46 µmol/L 及び-42.13 µmol/L、p<0.0001）（Table 10 及び Figure 7）。Sepiapterin 投与後に認められた血中 Phe 低下は、血中 Phe 濃度がベースラインから 69%低下したことに相当する。

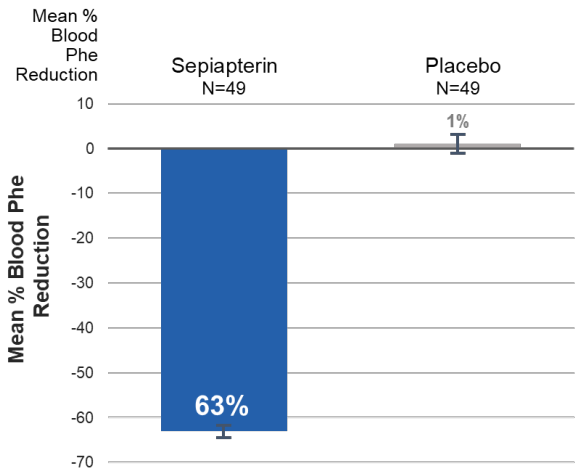
Table 10. cPKU 患者におけるパート 2 の血中 Phe 濃度（µmol/L）のベースラインから Week 5 及び Week 6 までの平均変化量（主要解析対象集団）

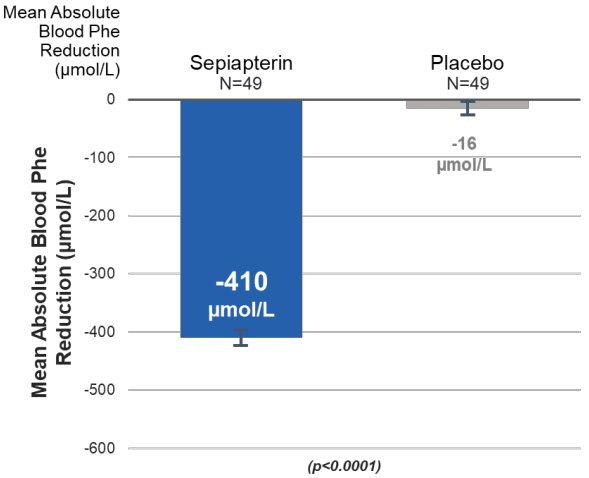
	Sepiapterin (N=49)	**プラセボ (N=49)**	**差（Sepiapterin vs プラセボ）**	**p 値**
ベースライン				
N	6	9		
平均値（SD）	761.25（323.811）	771.56（283.742）		
Week 5 及び 6				
N	6	9		
平均値（SD）	237.79（139.348）	729.43（157.757）		
ベースラインからの平均変化量（SD）	-523.46（211.960）	-42.13（203.715）		
ベースラインからの平均変化率（SD）	-68.95（7.667）	3.45（30.300）		
ベ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：CI=信頼区間、cPKU=古典的フェニルケトン尿症、CSR=治験総括報告書、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：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。
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及び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。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 11 及び Table 14.2.2.4.6.1

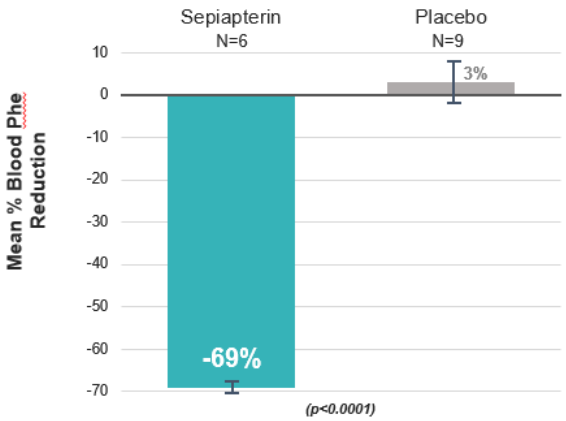
Figure 7. （A）主要解析対象集団全体及び（B）cPKU 患者における sepiapterin 投与後に認められた血中 Phe 濃度の有意な低下（ベースラインからの絶対変化量及び変化率の平均値のプラセボとの比較）

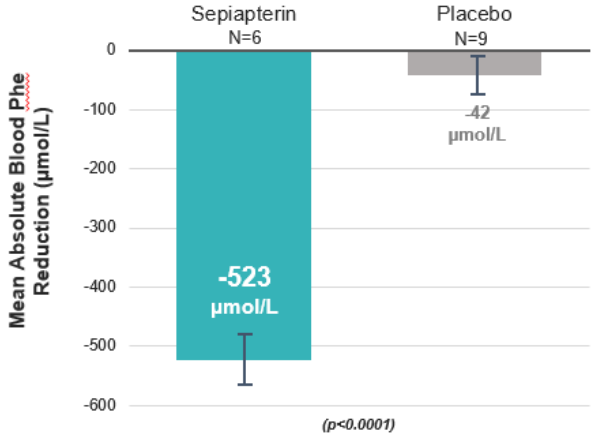
(A) 主要解析対象集団全体





(B) cPKU 患者





略語：cPKU=古典的フェニルケトン尿症、CSR=治験総括報告書、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。

【PTC923】
2.7.3 臨床的有効性の概要

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

2.2.3 副次的有効性評価項目

ベースライン時の Phe 濃度が 360 µmol/L 超又は 600 µmol/L 以上であった PKU 患者において、sepiapterin 投与後にプラセボに比べ有意な血中 Phe 濃度低下が認められた。

2.2.3.1 Sepiapterin は大部分の被験者において、本邦ガイドラインの目標値まで血中 Phe 濃度を低下

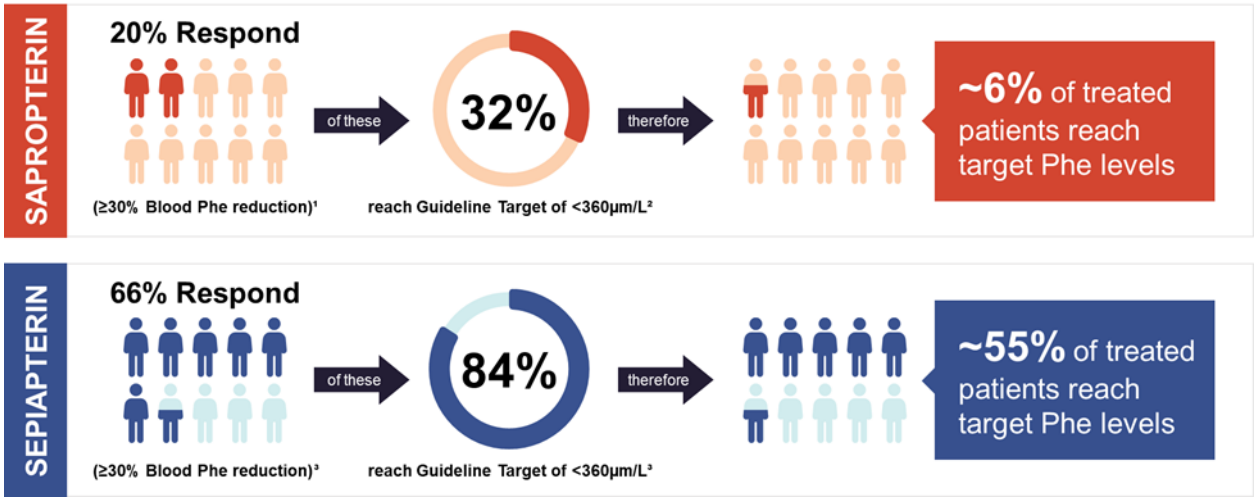
Sepiapterin を 6 週間投与したとき、レスポンダーの約 84%において本邦ガイドラインの目標値を達成できる十分な血中 Phe 濃度低下が認められた（Table 11 及び Figure 8）。

Table 11. 本邦ガイドラインの血中 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 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：CI=信頼区間、CSR=治験総括報告書、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推定した。
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、Table 14.2.2.3.3

Figure 8. 血中 Phe 濃度の目標値の達成（sepiapterin vs サプロプテリン）



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

2.2.3.2 Sepiapterin は大部分の被験者において、600 µmol/L 未満まで血中 Phe 濃度を低下

欧州のガイドラインで 12 歳以上の患者における血中 Phe 濃度の目標値が 600 µmol/L 未満に設定されていることを考慮し、以下の解析を実施した。Sepiapterin を 6 週間投与したとき、被験者の約 93%において血中 Phe 濃度 600 µmol/L 未満を達成できる十分な血中 Phe 濃度低下が認められた（Table 12）。

Table 12. 血中 Phe 濃度 600 µmol/L 未満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 Phe 濃度が 600 µmol/L 以上であった被験者のうち血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 未満となった被験者				
n	28	30		
達成例、n（%）［95% CI］	26（92.9）［76.50, 99.12］	9（30.0）［14.73, 49.40］	30.33 ［5.30, 294.24］	<0.0001
非達成例、n（%）［95% CI］	2（7.1）［0.88, 23.50］	21（70.0）［50.60, 85.27］		

略語：CI=信頼区間、CSR=治験総括報告書、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推定した。
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、Table 14.2.2.3.1

2.2.3.3 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、プラセボ投与例で「正常」とみなされる血中 Phe 濃度を達成した被験者はいなかった（PTC923-MD-003-PKU 試験の CSR、Table 23）。

2.2.3.4 PKU 患者における sepiapterin 投与後の急速かつ有意な血中 Phe 濃度低下

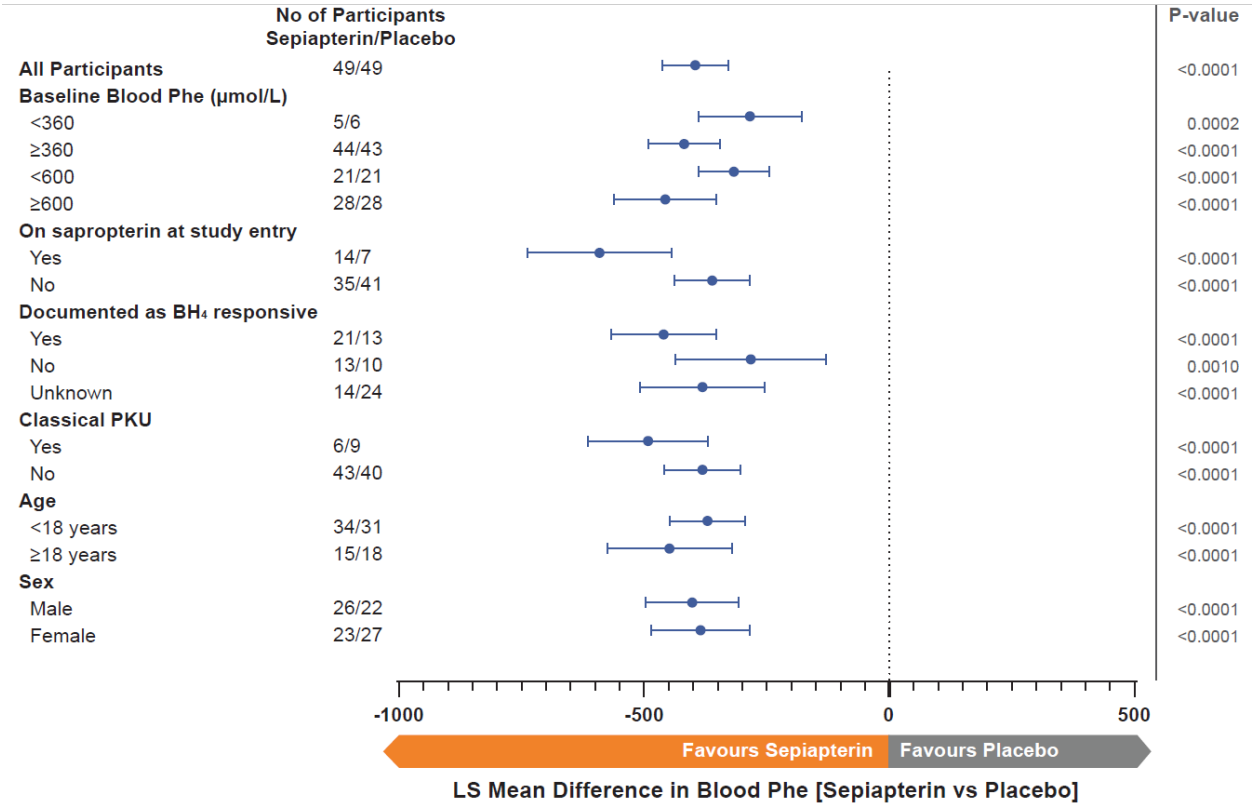
主要解析対象集団では、パート 2 における血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量は、すべての時点で sepiapterin 群の方がプラセボ群よりも有意に大きかった（p<0.0001）。ベースラインからの平均変化量の最小二乗（LS）平均のプラセボとの差［標準誤差（SE）］は経時的に有意に大きくなり、Week 1 及び 2 では-289.89（33.440） µmol/L であったが、Week 3 及び 4 で-375.47（30.424） µmol/L、Week 5 及び 6 で-395.87（33.848） µmol/L となった（p<0.0001）（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.2.2.4.1.1）。

最大の解析対象集団では、パート 2 における血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量は、すべての時点で sepiapterin 群の方がプラセボ群よりも有意に大きかった（p<0.0001）。ベースラインからの平均変化量の LS 平均のプラセボとの差（SE）は経時的に有意に大きくなり、Week 1 及び 2 では-269.30（32.564） µmol/L であったが、Week 3 及び 4 で-336.95（32.112） µmol/L、Week 5 及び 6 で-354.90（36.435） µmol/L となった（p<0.0001）（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.2.2.4.1.2）。

2.2.3.5 主な「治療困難」サブグループ全体で認められた sepiapterin の高い有効性

全体の主要解析の結果と同様に、主なサブグループでも sepiapterin はプラセボに比べ統計学的に有了解意な治療効果を示した（Figure 9）。

Figure 9. パート 2 における血中 Phe 濃度のベースラインから Week 5 及び 6 までの変化量の LS 平均の差のフォレストプロット（サブグループ別、主要解析対象集団）



略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CSR=治験総括報告書、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：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。
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。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Figure 5

2.2.3.5.1 年齢

全年齢群（18 歳未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上）において、sepiapterin 投与後にプラセボに比べ統計学的に有意な血中 Phe 濃度低下（平均変化量の差）が認められた（Table 13 及び Table 14）。注目すべき点として、小児から成人までの全年齢群で概ね一致した低下が認められた。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 13. 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）	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（SD）	ベースライン時の平均血中 Phe 濃度（SD）（μmol/L）	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（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：CSR=治験総括報告書、Phe=フェニルアラニン、SD=標準偏差
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。
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。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.2.1.3.3.1

Table 14. パート 2 の二重盲検投与期間における血中 Phe 濃度のベースラインから Week 5 及び Week 6 までの平均変化量（年齢別、主要解析対象集団）

年齢群	Sepiapterin	プラセボ	差（Sepiapterin vs プラセボ）	p 値
	LS 平均（SE）（95% CI）	LS 平均（SE）（95% CI）	LS 平均（SE）（95% CI）	
2 歳以上 6 歳未満	-421.83（62.978）；（-564.20, -279.47）	90.58（77.822）；（-88.05, 269.20）	-512.41（92.656）；（-725.19, -299.62）	0.0005
6 歳以上 12 歳未満	-394.87（48.386）；（-495.05, -294.69）	16.25（56.610）；（-100.93, 133.43）	-411.12（74.981）；（-566.22, -256.01）	<0.0001
12 歳以上 18 歳未満	-415.01（34.911）；（-486.84, -343.17）	-93.79（29.407）；（-154.29, -33.28）	-321.22（45.499）；（-414.85, -227.59）	<0.0001
18 歳未満	-417.36（26.673）；（-470.67, -364.05）	-46.63（28.097）；（-102.78, 9.52）	-370.73（38.608）；（-447.9, -293.56）	<0.0001
18 歳以上	-421.03（46.814）；（-516.76, -325.31）	27.19（42.539）；（-59.80, 114.18）	-448.22（61.869）；（-574.77, -321.67）	<0.0001

略語：CI=信頼区間、CSR=治験総括報告書、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、SE=標準誤差
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。
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及び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。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.2.1.3.13.1

2.2.3.5.2 BH_4 投与ノンレスポンダー

BH_4 投与ノンレスポンダー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、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=0.0010）が認められた。Week 6 時点で、sepiapterin 投与例

では平均血中 Phe 濃度が大きく低下し［353.64 µmol/L（57%）の低下］、プラセボ投与例の血中 Phe 濃度は比較的一定であった［77.73 µmol/L（11%）の低下］（Table 15）。

Table 15. BH_4 投与ノンレスポンダーにおけるパート 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	13	10		
平均値（SD）	649.54（294.894）	662.15（200.309）		
Week 5 及び 6				
n	13	10		
平均値（SD）	295.89（271.686）	584.42（202.384）		
ベースラインからの平均変化量（SD）	-353.64（230.275）	-77.73（104.564）		
ベースラインからの平均変化率（SD）	-57.30（24.479）	-11.36（15.558）		
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）	-355.59（48.314）	-72.77（56.656）	-282.82（73.832）	0.0010
95% CI	（-456.29, -254.89）	（-190.44, 44.89）	（-436.55, -129.09）	

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CI=信頼区間、CSR=治験総括報告書、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：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。
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及び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。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 13 及び Table 14.2.2.4.4.1

2.2.3.5.3 試験登録時にサプロプテリン投与下であった被験者

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、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。Week 6 時点で、sepiapterin 投与例では平均血中 Phe 濃度が大きく低下し［438.28 µmol/L（63%）の低下］、プラセボ投与例の血中 Phe 濃度は比較的一定であった［108.39 µmol/L（+14%）の増加］（Table 16）。

Table 16. 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	14	7		
平均値（SD）	670.79（264.880）	749.29（54.958）		
Week 5 及び 6				
N	14	7		
平均値（SD）	232.50（135.991）	857.68（230.236）		
ベースラインからの平均変化量（SD）	-438.28（197.389）	108.39（200.600）		
ベースラインからの平均変化率（SD）	-63.13（21.455）	13.74（26.851）		
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）	-467.46（44.454）	123.61（62.253）	-591.07（70.429）	<0.0001
95% CI	（-560.45, -374.47）	（-6.65, 253.88）	（-738.99, -443.15）	

略語：CI=信頼区間、CSR=治験総括報告書、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：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。
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及び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。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 15 及び Table 14.2.2.4.5.1

2.2.3.5.4 性別

性別にかかわらず、sepiapterin を投与したとき、プラセボを投与したときに比べ、Week 5～6 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に有意（p<0.0001）かつ一貫した低下が認められた（Table 17）。

Table 17. パート 2 の二重盲検投与期間における血中 Phe 濃度（μmol/L）のベースラインからの平均変化量（性別別、主要解析対象集団）

	Sepiapterin	**プラセボ**	**差（Sepiapterin vs プラセボ）**	**p 値**
性別	**LS 平均（SE）；（95% CI）**	**LS 平均（SE）；（95% CI）**	**LS 平均（SE）；（95% CI）**	
男性	-416.53（32.109）；（-481.18, -351.88）	-14.79（34.881）；（-85.02, 55.44）	-401.74（47.088）；（-496.57, -306.90）	<0.0001
女性	-412.97（36.834）；（-487.10, -338.84）	-27.76（34.579）；（-97.33, 41.81）	-385.22（50.006）；（-485.86, -284.57）	<0.0001

略語：CI=信頼区間、CSR=治験総括報告書、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、SE=標準誤差
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。
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。
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）、来院及び治療と来院の交互作用を固定因子、ベースライン時の血中 Phe 濃度を連続共変量、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。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.2.2.4.2.1

2.2.3.6 探索的有効性評価項目

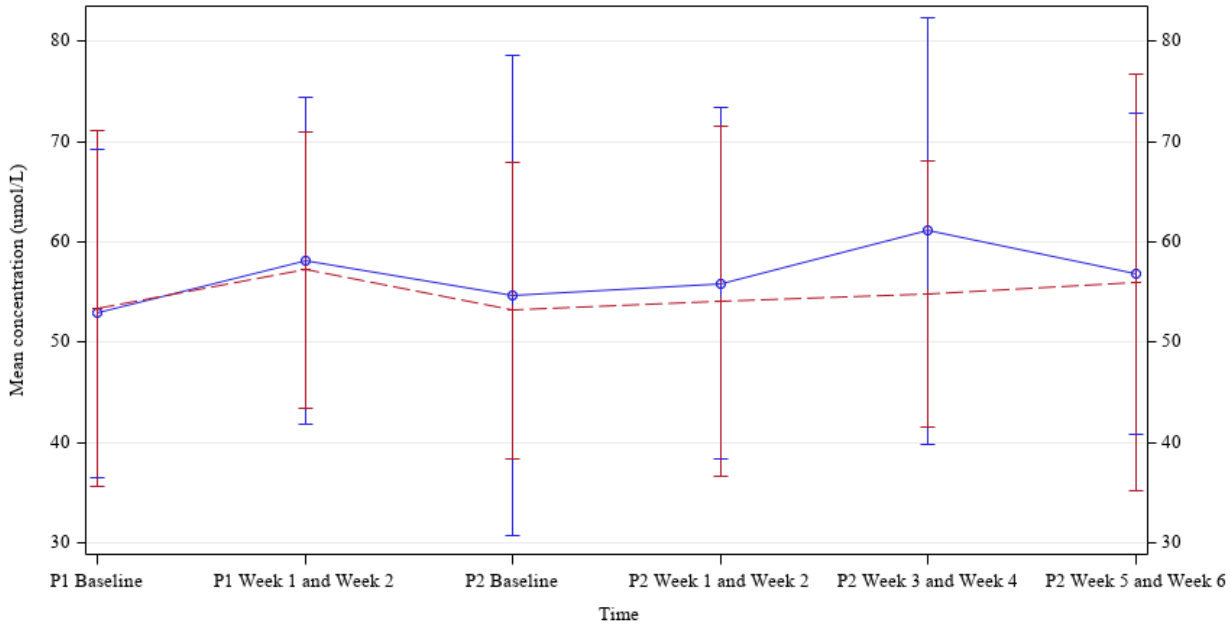
2.2.3.6.1 血中チロシン濃度のベースラインからの経時的変化

Tyr 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。PKU 患者では、血中 Phe 濃度が上昇すると Phe:Tyr 比が上昇する。そのため、Phe:Tyr 比は PKU 患者における代謝コントロールの重要な指標となる。Phe:Tyr 比の低下は神経心理学的転帰の改善につながるため、PKU 患者では血中 Phe 濃度低下（つまり、Phe:Tyr 比の低下）が重要な治療目標となる（Humphrey 2011）。BH_4 濃度の上昇及び PAH 活性を改善させる薬理学的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（1.3.3 項）。

パート 1 でもパート 2 でも、血中 Tyr 濃度はほとんど変動しなかった（Figure 10）。主要解析対象集団における Week 6 での Tyr 濃度のベースラインからの平均変化量は、sepiapterin 群で 3.66 µmol/L、プラセボ群で 4.69 µmol/L であった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Section 11.4.1.6.1）。

パート 1 で 15%以上の血中 Phe 濃度低下を達成した被験者サブグループ（最大の解析対象集団）における Week 6 での Tyr 濃度のベースラインからの平均変化量は、sepiapterin 群で 2.12 µmol/L、プラセボ群で 2.83 µmol/L であった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Section 11.4.1.6.1）。

Figure 10. 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）



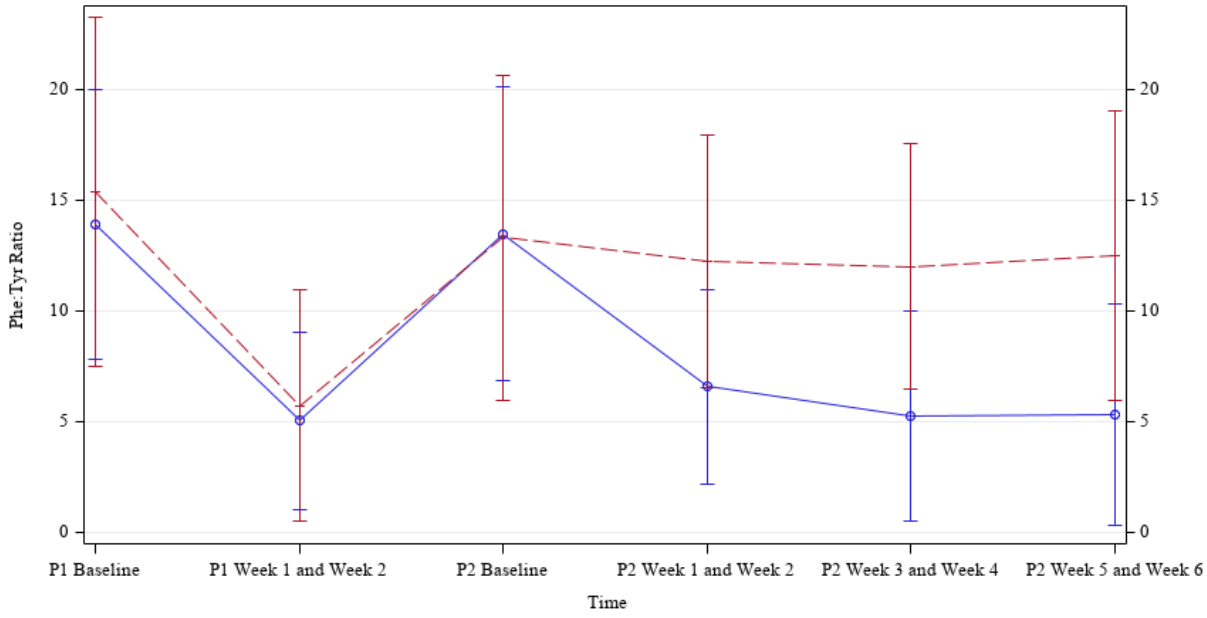
略語：CSR=治験総括報告書、P1=パート 1、P2=パート 2、SD=標準偏差、Tyr=チロシン
注：最大の解析対象集団には、無作為割付けされ、パート 2 で二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者が含まれる。
青線はパート 2 の sepiapterin 群、赤線はパート 2 のプラセボ群を示す。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Figure 13

2.2.3.6.2 血中 Phe:Tyr 比の経時的変化

Tyr 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 活性を改善させる薬理学的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。

試験期間中、sepiapterin 投与後に Phe:Tyr 比が低下した（Figure 11）。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 群で-9.09、プラセボ群で-1.05 であった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Section 11.4.1.6.2）。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 群で-8.16、プラセボ群で-0.80 であった。

Figure 11. 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：CSR=治験総括報告書、P1=パート 1、P2=パート 2、Phe=フェニルアラニン、SD=標準偏差、Tyr=チロシン
注：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。
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。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Figure 14

2.2.3.6.3 試験中の食事からの Phe 摂取量の維持

治験実施計画書に従い、被験者は試験期間を通じて組入れ前の食事内容を変更せずに（すなわち、1 日の Phe 摂取量を変更せずに）継続する必要があった。各被験者は、週ごとに連続 3 日間の食事を記録した。食事記録を毎週収集し、栄養士が各 3 日間の Phe 摂取量（mg/kg/日）を算出した。

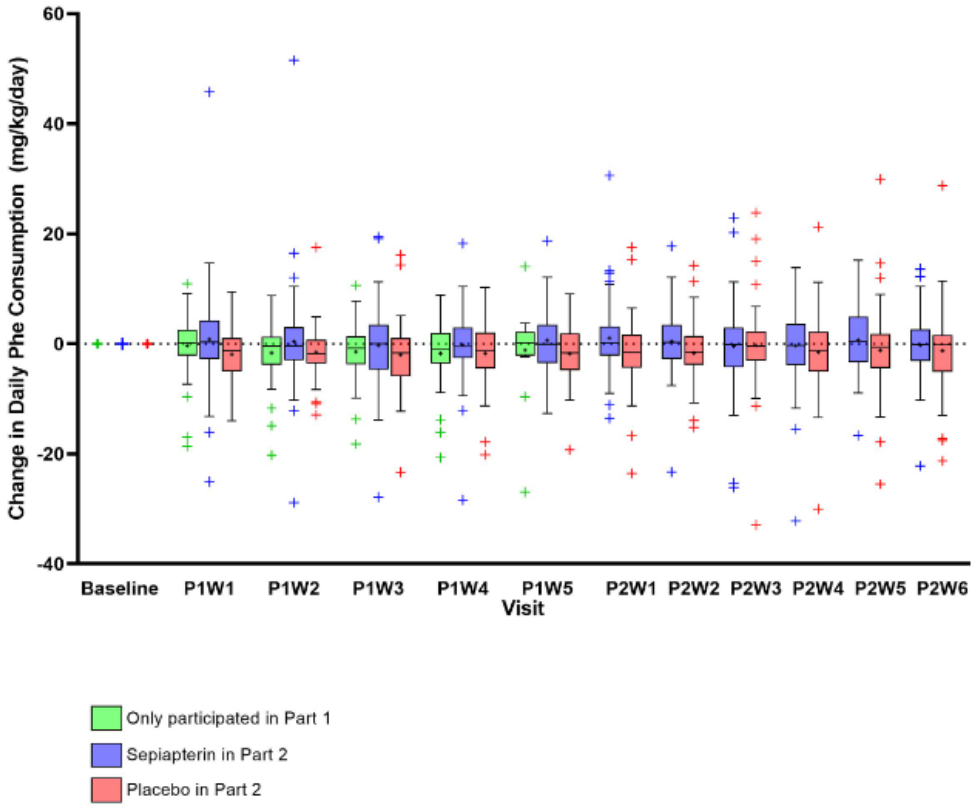
パート 1 のみに参加した被験者では、ベースライン時の Phe 摂取量は 18.768 mg/kg/日であった。14 日間の sepiapterin 反応性評価期間（パート 1）の終了時点で、食事性 Phe 摂取量に実質的な変化はなかった（17.004 mg/kg/日；PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.6.4.3）。パート 2 前のウ

ォッシュアウト期間の終了時点で、食事性 Phe 摂取量に変化はなかった（20.174 mg/kg/日）。ウォッシュアウト期間後に無作為割付けされてパート 2 で投与を受けた被験者では、パート 1 と同様の傾向が認められた（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.6.4.4）。

本試験の無作為化、プラセボ対照期間（パート 2）の Week 1 における全体集団の平均食事性 Phe 摂取量は 25.405 mg/kg/日であった。Week 6 時点で、食事性 Phe 摂取量に実質的な変化はなかった（22.425 mg/kg/日）（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.6.4.4）。パート 2 の 6 週間の投与期間を通じて、食事性 Phe 摂取量は sepiapterin 群とプラセボ群で同程度であった（PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 14.3.6.4.4）。

これらのデータは、被験者が組入れ前の食事を維持し、投与期間を通じて食事からの Phe 摂取量が一定であったことと一致している（Figure 12）。

Figure 12. 食事性 Phe 摂取量（mg/kg/日）のベースラインからの変化量の箱ひげ図（Week 別、安全性解析対象集団）



略語：CSR=治験総括報告書、P=パート、Phe=フェニルアラニン、W=Week
注：ベースラインは、スクリーニング期間の 5 週間に収集した 3 日間の食事記録の平均と定義して算出した。パート 2 の Week 1 で認められた 1 つの外れ値は除外した。
安全性解析対象集団には、パート 1 中を含めて sepiapterin の投与を 1 回以上受けたすべての被験者が含まれる。パート 2 では、安全性解析対象集団には無作為割付けされ、二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。
出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Figure 14.3.6.5.2

2.3 第 3 相長期有効性及び安全性試験：PTC923-MD-004-PKU 試験（実施中）

2.3.1 試験デザイン

PTC923-MD-004-PKU 試験は、PKU 患者を対象に sepiapterin の長期安全性及び有効性を評価する実施中の第 3 相非盲検試験である。

最新の有効性データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点の被験者の内訳、人口統計学的特性及び有効性データを示す。

2.3.1.1 適格性及び投与

治験実施計画書に従い、以下の患者を適格とした。

PTC923-MD-004-PKU 試験は、PKU 患者を対象とした第 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 が治験依頼者として実施した第 3 相先行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：先行試験を完了しておらず、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：先行試験を完了しておらず、試験登録時に血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以上の被験者

先行試験に参加していない被験者候補は全例がスクリーニング手順を受ける。スクリーニングを通過した後、先行試験に参加していない被験者のうち血中 Phe 濃度がコントロールされている（360 µmol/L 未満）被験者については、sepiapterin 反応性を評価するためにタンパク質負荷試験を実施する。反応性は、sepiapterin 投与後のいずれかの時点（1、8 又は 24 時間）で血中 Phe 濃度が sepiapterin 投与前のベースラインに比べ 15%以上低下することと定義し、これを達成した被験者は反応例に分類され、直ちに又は反応性の確認から 14 日以内に試験参加を継続する必要がある。

全例を対象に、投与期間は少なくとも 12 ヵ月間又は有効性の欠如、有害事象による中止、投与中止若しくは sepiapterin が特定の国で承認され市販されるまで、非盲検下で sepiapterin を 1 日 1 回経口投与する。

本試験への登録後、被験者は以下の年齢に基づく用量漸増投与を受ける。

- 生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満：最大 7.5 mg/kg/日
- 生後 6 ヵ月～12 ヵ月未満：最大 15 mg/kg/日
- 生後 12 ヵ月～2 歳未満：最大 30 mg/kg/日
- 2 歳以上：最大 60 mg/kg/日

2.3.1.2 被験者の内訳

有効性データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で、本試験で計 223 例の被験者が sepiapterin の投与を受けていた（Table 18）。計 136 例が 6 ヵ月間の投与を完了し、126 例が 12 ヵ月間の投与を完了していた。計 42 例が試験参加を中止した。中止理由は、有害事象、不遵守、被験者の判断、追跡不能、同意撤回及びその他の理由であった。

Table 18. 被験者の内訳（安全性解析対象集団）

群	**合計 (N=223)**
投与を受けた被験者	223
食事性 Phe 耐性評価に参加した被験者	117（52.5%）
食事性 Phe 耐性評価を完了した被験者	92（41.3%）
食事性 Phe 耐性評価中に中止した被験者	4（1.8%）
6 ヵ月間の投与を完了した被験者 [a]	136（61.0%）
12 ヵ月間の投与を完了した被験者 [b]	126（56.5%）
試験を完了した被験者	
該当	5（2.2%）
非該当	42（18.8%）
継続中	176（78.9%）
試験参加中止の主な理由	
有害事象	3（1.3%）
不遵守	1（0.4%）
被験者の判断	12（5.4%）
追跡不能	1（0.4%）
同意撤回	4（1.8%）
その他	21（9.4%）
治験薬投与を完了した被験者 [c]	
該当	0
非該当	47（21.1%）
継続中	176（78.9%）
治験薬投与中止の主な理由	
有害事象	2（0.9%）
被験者の判断	19（8.5%）
追跡不能	2（0.9%）
同意撤回	3（1.3%）
その他	21（9.4%）

略語： Phe=フェニルアラニン
[a] 6 ヵ月間の投与を完了した被験者とは、試験参加期間（中止日／完了日–初回投与日+1）が 168 （4 週／月*6）日以上の被験者又は 6 ヵ月経過後も継続中の被験者を指す。
[b] 12 ヵ月間の投与を完了した被験者とは、試験参加期間（中止日／完了日–初回投与日+1）が 336（4 週／月*12）日以上の被験者又は 12 ヵ月経過後も継続中の被験者を指す。
[c] 治験実施計画書に基づくすべての投与を完了した被験者。
注：特に明記しない限り、割合（%）は安全性解析対象集団の被験者の総数を分母としている。データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
安全性解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。

出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Table 14.1.1.1

2.3.1.3 被験者の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

データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で、安全性解析対象集団の被験者の大部分（62.3%）が先行試験（PTC923-MD-003-PKU 試験）を完了した被験者であり、37.7%が先行試験に

参加していない被験者であった（Table 19）。全体集団の年齢の平均値は 15.42 歳（範囲：0.2～55.0 歳）で、大部分（70.4%）が 18 歳未満であった。男女比は同程度であった。集団の大部分が白人（84.3%）並びに非ヒスパニック系若しくは非ラテン系（83.9%）であった。体格指数（BMI）の平均値［標準偏差（SD）］は 21.41（5.751）kg/m^2 であった。被験者全体の 59.2%にペグバリアーゼ又は BH_4 投与歴があり、これらの被験者のほとんどが BH_4 の投与を受けていた［130/223 例（58.3%）］

Table 19. 人口統計学的特性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 耐性評価に参加した被験者 (N=117)	**食事性 Phe 耐性評価に参加しなかった被験者 (N=83)**	**先行試験に参加していないノンレスポンダー (N=23)**	**合計 (N=223)**
登録被験者群、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%)
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
最小値、最大値	0.3, 54.0	0.4, 55.0	0.2, 44.0	0.2, 55.0
年齢区分、n（%）				
生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満	3 (2.6%)	1 (1.2%)	2 (8.7%)	6 (2.7%)
生後 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満	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%）
民族、n（%）				
ヒスパニック系又はラテン系	26 (22.2%)	5 (6.0%)	2 (8.7%)	33 (14.8%)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	90 (76.9%)	76 (91.6%)	21 (91.3%)	187 (83.9%)
報告なし	1 (0.9%)	1 (1.2%)	0	2 (0.9%)
不明	0	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)
人種、n（%）				
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	4 (3.4%)	1 (1.2%)	0	5 (2.2%)
アジア人	6 (5.1%)	6 (7.2%)	3 (13.0%)	15 (6.7%)
白人	102 (87.2%)	69 (83.1%)	17 (73.9%)	188 (84.3%)
その他	5 (4.3%)	6 (7.2%)	2 (8.7%)	13 (5.8%)
複数の人種を選択	0	1 (1.2%)	1 (4.3%)	2 (0.9%)
身長（cm）				
n	107	71	19	197
平均値（SD）	137.3 (34.51)	149.7 (31.21)	106.8 (40.22)	138.8 (35.83)
中央値	150.0	161.0	83.0	155.0
最小値、最大値	58, 180	71, 200	58, 171	58, 200
体重（kg）				
n	117	83	23	223
平均値（SD）	45.66 (25.297)	59.33 (27.558)	36.20 (31.237)	49.77 (27.816)

	食事性 Phe 耐性評価に参加した被験者 (N=117)	食事性 Phe 耐性評価に参加しなかった被験者 (N=83)	先行試験に参加していないノンレスポンダー (N=23)	合計 (N=223)
中央値	48.10	61.70	23.00	51.60
最小値、最大値	5.9, 102.4	7.4, 127.9	5.0, 88.3	5.0, 127.9
BMI（kg/m²）				
n	107	71	19	197
平均値（SD）	20.55 (4.176)	23.29 (6.618)	19.28 (5.978)	21.41 (5.751)
中央値	19.30	22.00	17.40	19.70
最小値、最大値	13.2, 37.6	13.4, 53.2	13.9, 35.5	13.2, 53.2
ペグバリアーゼ又は BH_4 投与歴のある被験者、n（%）				
非該当	51 (43.6%)	29 (34.9%)	11 (47.8%)	91 (40.8%)
該当	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 (1.8%)
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、BMI=体格指数、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には、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-004-PKU 試験、Table 14.1.5.1 及び Table 14.1.7

2.3.1.4 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性 –日本 vs その他の地域

日本人被験者は、全例が先行試験に参加していない被験者として本試験に参加した。全体的に見て、日本人被験者における人口統計学的特性及びベースライン特性は、その他の地域（ROW）の被験者と同様であった（Table 20）。日本人被験者は、非日本人被験者に比べてやや高齢で、女性の割合が高かった。BMI は日本人被験者の方が非日本人被験者よりも低かった。

Table 20. 人口統計学的特性及びベースライン特性 – 日本 vs その他の地域 [a]

	日本 (N=15)	ROW (N=182)
登録被験者群、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
最小値、最大値	0.4, 45.0	0.2, 55.0
年齢区分、n（%）		
生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満	1 (6.7%)	4 (2.2%)
生後 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満	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%)
民族、n（%）		
ヒスパニック系又はラテン系	0	32 (17.6%)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	15 (100%)	148 (81.3%)

	日本 （N=15）	ROW （N=182）
報告なし	0	1 (0.5%)
不明	0	1 (0.5%)
人種、n（%）		
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	5 (2.7%)
アジア人	15 (100%)	0
白人	0	166 (91.2%)
その他	0	10 (5.5%)
複数の人種を選択	0	1 (0.5%)
身長（cm）		
n	6	165
平均値（SD）	107.2 (31.15)	140.7 (35.25)
中央値	103.5	156.0
最小値、最大値	71, 145	58, 200
体重（kg）		
n	15	182
平均値（SD）	42.67 (23.170)	51.22 (28.007)
中央値	52.70	52.85
最小値、最大値	7.4, 86.9	5.0, 127.9
BMI（kg/m^2）		
n	6	165
平均値（SD）	15.88 (1.348)	21.72 (5.779)
中央値	15.55	20.10
最小値、最大値	14.5, 17.7	13.2, 53.2
ペグバリアーゼ又は BH_4 投与歴のある被験者、n（%）		
n	15	208
非該当	8 (53.3%)	83 (39.9%)
該当	7 (46.7%)	125 (60.1%)
ペグバリアーゼ	0	4 (1.9%)
BH_4	7 (46.7%)	123 (59.1%)
ペグバリアーゼと BH_4 の両方	0	2 (1.0%)

略語：BH_4=テトラヒドロビオプテリン、BMI=体格指数、SD=標準偏差、ROW=その他の地域
[a] 試験前にペグバリアーゼ又は BH_4 の投与を受けた被験者の例数及び割合は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。その他の値はすべて最大の解析対象集団に基づいて算出した。
注：データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
年齢は、PTC923-MD-004-PKU 試験における初回投与時の年齢に基づく。
割合は、各サブグループ（列）の被験者の総数（N）を分母としている。
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Table 14.1.5.5 及び Table AdHoc_JNDA2025_2

2.3.2 主要有効性評価項目

2.3.2.1 Sepiapterin の連日投与により血中 Phe 濃度を至適濃度に維持した上での食事性 Phe 摂取量の増加の達成

食事性 Phe 耐性解析対象集団では、sepiapterin の連日投与により、ベースラインから Week 26 にかけて 1 日あたりの平均 Phe 摂取量の増加が許容された（ベースライン：28.52 mg/kg/日、Week 26：63.49 mg/kg/日；95% CI：31.640, 42.036）（Table 21）。同時に、血中 Phe 濃度は全体的に日本で推奨されている 360 µmol/L 以下に維持された（Figure 13）。

事後解析の結果を以下に示す。

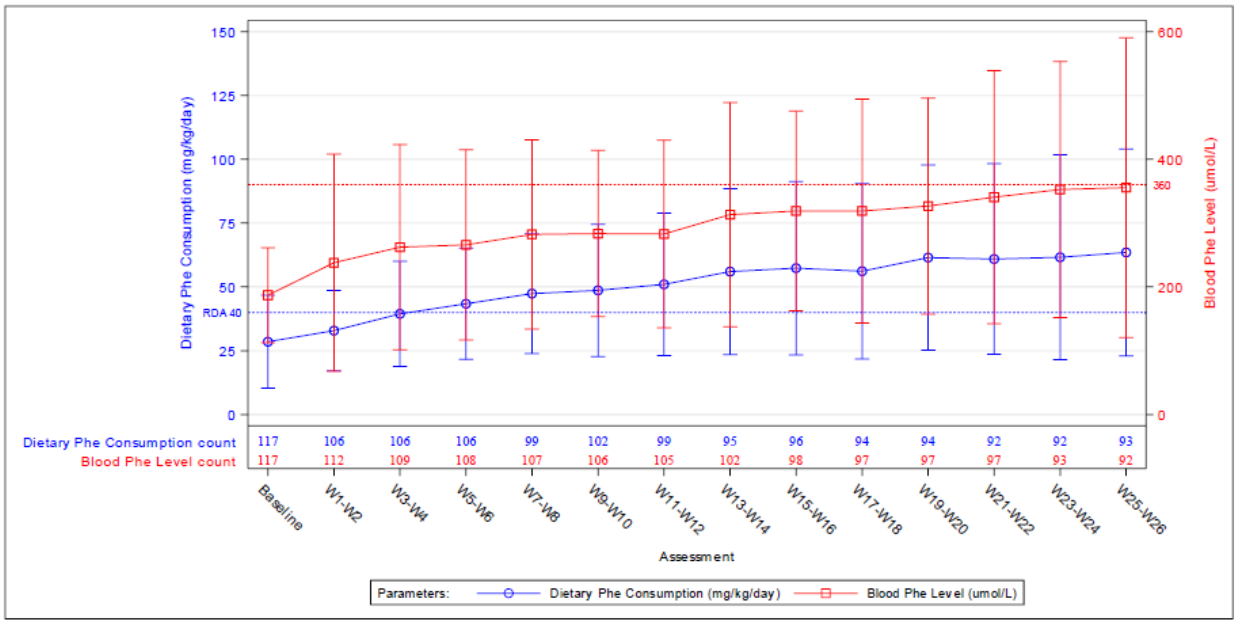
- 被験者の 47.4%（37/78 例）では Week 20 までに平均 Phe 摂取量が年齢で調整した 1 日の推奨許容量（RDA）に到達し、これを 26 週間の食事性 Phe 耐性評価期間を通じて維持できた（Table AdHoc_JNDA2025_4）。
- 被験者の 26.4%（23/87 例）では Week 20 までに平均 Phe 摂取量が年齢調整 RDA の 1.5 倍に到達し、これを 26 週間の食事性 Phe 耐性評価期間を通じて維持できた（Table AdHoc_JNDA2025_4）。
- 被験者の 13.5%（12/89 例）では Week 20 までに平均 Phe 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 AdHoc_JNDA2025_4）。

Table 21. 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：CI=信頼区間、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、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 日あたりの食事性 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。
食事性 Phe 耐性解析対象集団には、Month 1 Day 5、Month 1 Day 10 及び Month 1 Day 14 時点での平均血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 未満で、食事性 Phe 耐性評価期間中に sepiapterin の投与を 1 回以上受けたすべての被験者が含まれる。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Table 14.2.1.1

Figure 13. 食事性 Phe 耐性評価期間における 1 日あたりの食事性 Phe 摂取量の平均値（SD）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。血中 Phe 濃度の平均値のベースラインは、評価前期間の Week 1～2 の平均値である。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。赤色の横点線は推奨血中 Phe 濃度である 360 µmol/L を示す。
食事性 Phe 耐性解析対象集団には、Month 1 Day 5、Month 1 Day 10 及び Month 1 Day 14 時点での平均血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 未満で、食事性 Phe 耐性評価期間中に sepiapterin の投与を 1 回以上受けたすべての被験者が含まれる。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Figure 14.2.1.1

2.3.2.2 日本人及び非日本人被験者における sepiapterin の投与による血中 Phe 濃度の低下

非日本人被験者と同様に、日本人被験者でも、sepiapterin の投与によりベースラインから Week 2 までに意味のある血中 Phe 濃度低下が認められた（Table 22）。本試験への参加時点で、日本人被験者の血中 Phe 濃度は全例で 360 µmol/L を超えていた（Table 14.2.1.12)。

Month 1 の最初の 2 週間でベースラインから血中 Phe 濃度が 30%以上低下し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、日本人被験者と非日本人被験者で同程度であった（Table 22）。日本人被験者及び非日本人被験者における結果は、いずれも PTC923-MD-003-PKU 試験の非盲検パート（パート 1）で観察された結果をわずかに上回っていた（2.2.1.3 項参照）。

Table 22. 血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量及び平均変化率 – 日本 vs その他の地域（先行試験に参加していない被験者のうち、Month 1 の最初の 2 週間でベースラインから血中 Phe 濃度が 30%以上低下した被験者）

	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=その他の地域、SD=標準偏差
注：ベースラインは、Month 1 の Day -1 と Day 1 の平均値である。
先行試験に参加していない被験者における血中 Phe 濃度のベースラインから Week 2 までの平均変化量は、Month 1 の Day 5 と Day 10 と Day 14 の平均である。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Table 14.2.1.8、PTC923-MD-003-PKU 試験、Table 14.2.2.1

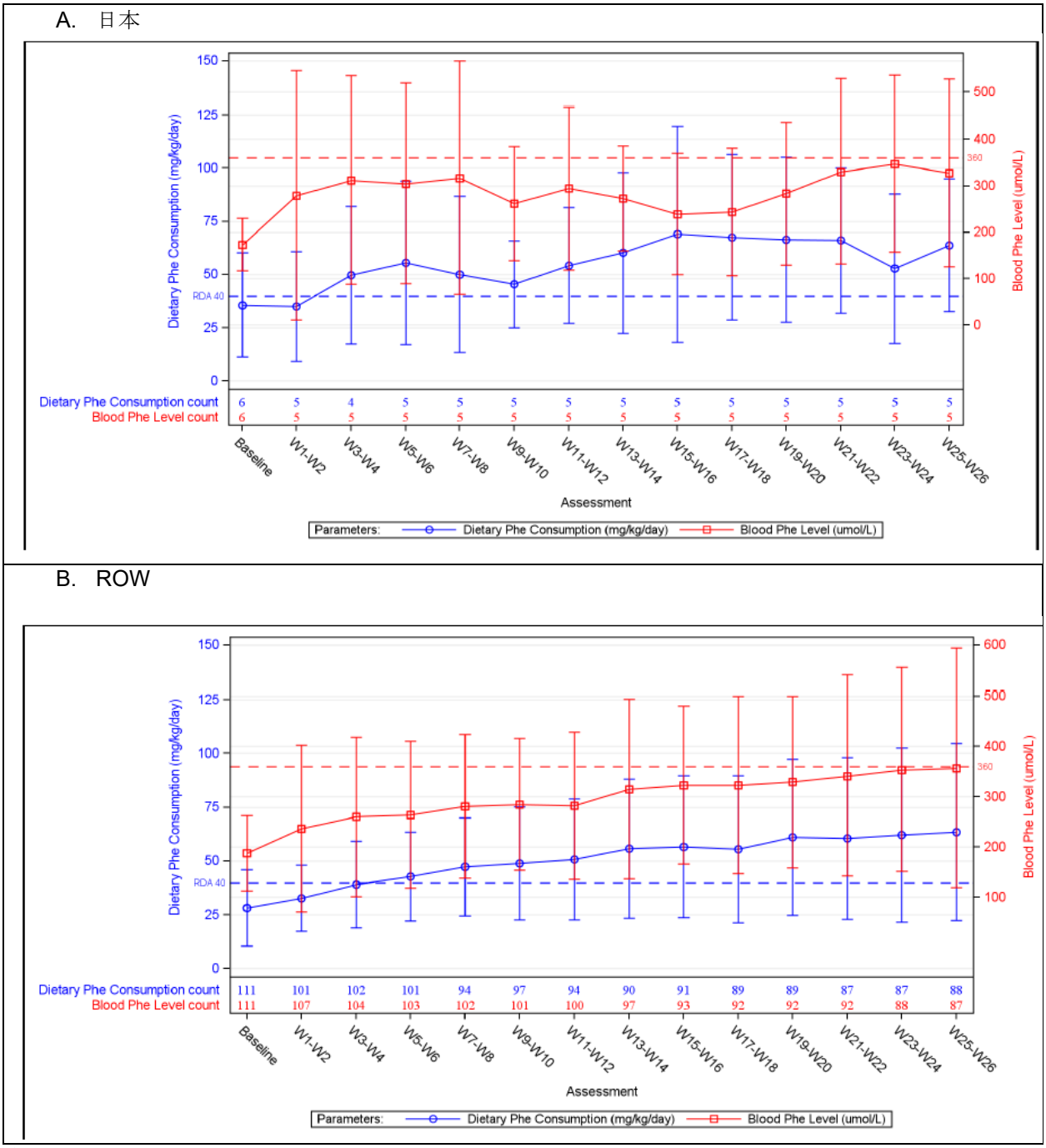
2.3.2.3 日本人被験者における sepiapterin の投与による血中 Phe 濃度を至適濃度に維持した上での食事性 Phe 摂取量の増加の達成

データセットは限定的（N=6）であるが、日本人被験者において 26 週間で 1 日あたりの Phe 摂取量を増加させつつ、血中 Phe 濃度をガイドラインで推奨されている 360 µmol/L 未満に維持できる傾向がみられている（Figure 14A）。日本人被験者では、sepiapterin の投与により食事性 Phe 摂取量がベースラインから Week 26 までに増加した（ベースライン：35.739 mg/kg/日、Week 26：63.790 mg/kg/日）。

日本人被験者における sepiapterin の効果は、非日本人被験者で観察された効果［sepiapterin の投与により Week 26 で 1 日あたりの Phe 摂取量の平均値が増加し（ベースライン：28.130 mg/kg/日、Week 26：63.473 mg/kg/日）、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 未満に維持された］と同様であった（Figure 14B）。

これらの結果は、sepiapterin の投与により、すべての PKU 患者が遵守しなければならない Phe 制限食を緩和できる可能性があることを示している。

Figure 14. 日本及びその他の地域における食事性 Phe 耐性評価期間における 1 日あたりの食事性 Phe 摂取量の平均値（SD）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、ROW=その他の地域、SD=標準偏差、W=Week
注：1 例（被験者 751-402）が Month 1 で試験を中止することになったため、ベースライン後の評価可能例は 5 例のみであった。26 週間の Phe 耐性評価は Month 2 Day 1 に開始しているため、図中の W1-W2 は Month 2 の W1-W2 である。
1 日あたりの食事性 Phe 摂取量（mg/kg/日）のベースラインは、Month 1 の値の平均である。血中 Phe 濃度の平均値のベースラインは、評価前期間の Week 1～2 の平均値である。青色の横点線は、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。赤色の横点線は推奨血中 Phe 濃度である 360 µmol/L を示す。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Figure 14.2.1.8

2.3.2.4 食事性 Phe 摂取量のベースラインから Week 26 までの変化量に関するサブグループ解析

食事性 Phe 摂取量のベースラインから Week 26 までの変化量に関するサブグループ解析（性別、年齢区分、cPKU 患者、地域、先行試験での投与群、登録被験者群、スクリーニング時の Phe 濃度、BH_4 負荷試験での反応、補充療法）の結果は、主要解析の結果と概ね一致していた（PTC923-MD-004-PKU 試験 CSR、Section 11.3.1）。

2.3.3 副次的有効性評価項目

最新のデータカットオフ日（2024 年 9 月 2 日）時点で QoL データを収集しているが、この時点ではデータが十分ではなく、解析したり、結論を出したりすることはできない。QoL データの解析については、後日、追跡期間が延び、データが追加された時点で実施する。

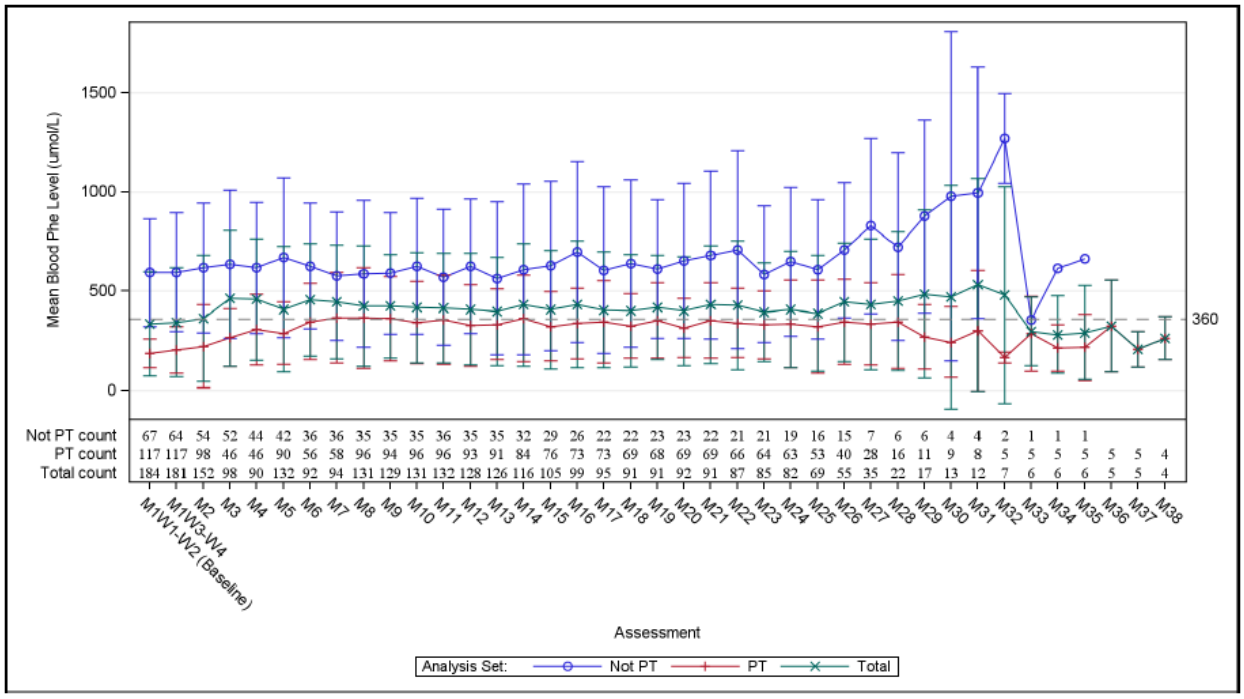
2.3.4 探索的有効性評価項目

2.3.4.1 全体、日本人被験者及び非日本人被験者における sepiapterin の投与による血中 Phe 濃度コントロールの経時的持続

最大の解析対象集団全体でも食事性 Phe 耐性解析対象集団（PT）でも、血中 Phe 濃度は 35.7 ヵ月にわたって比較的一定で推移した（Figure 15）。十分にコントロールされていない PKU 患者（スクリーニング時の血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以上）のうち、食事性 Phe 耐性評価に参加しなかった被験者（Not PT）では、血中 Phe 濃度が経時的にある程度上昇したが、大きな変動は認められなかった。なお、データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で後期の評価時点を完了している被験者が少ないため、これらのデータは決定的なものではない。

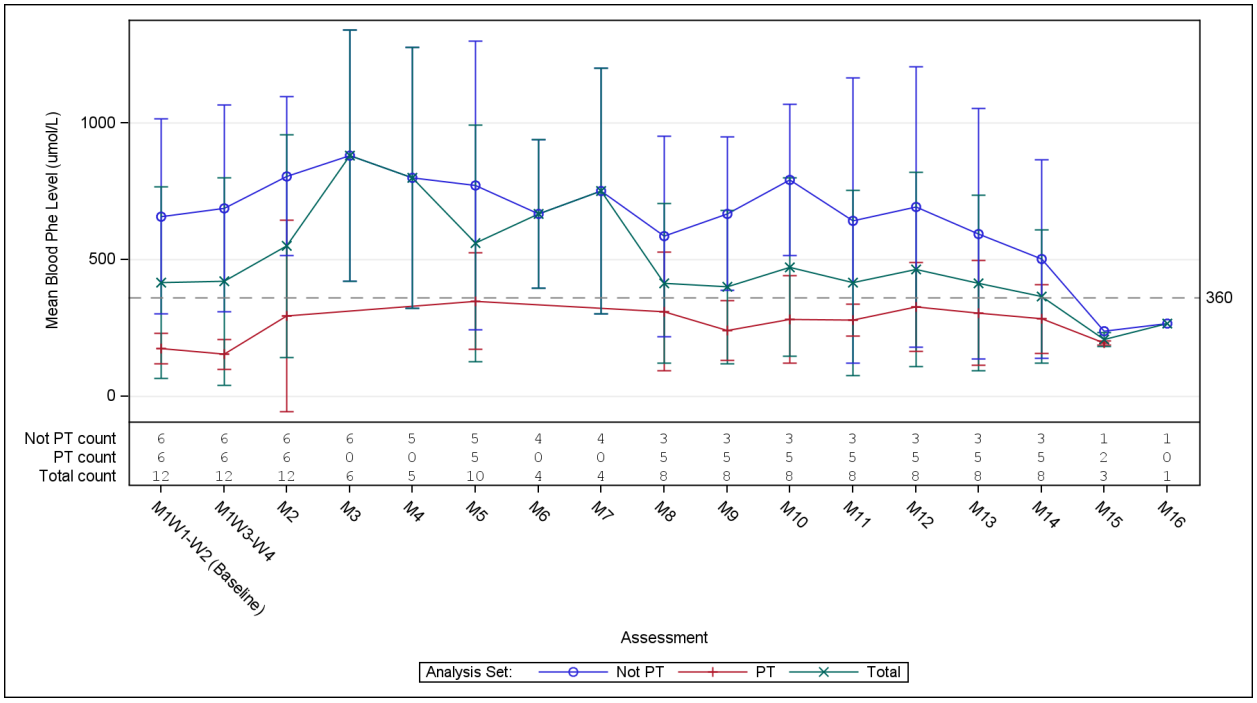
日本人被験者でも最大の解析対象集団と同様の結果が認められた（Figure 16）

Figure 15. 月ごとの血中 Phe 濃度の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団）



略語：D=Day、M=Month、Not PT=食事性 Phe 耐性評価に参加しなかった被験者集団、Phe=フェニルアラニン、PT=食事性 Phe 耐性解析対象集団、SD=標準偏差、W=Week
注：ベースラインは、Month 1 の最初の 2 週間の平均値（M1D5、M1D10 及び M1D14 の平均値）と定義する。
最大の解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後の有効性評価を 1 回以上受けたすべての被験者（先行試験に参加していないノンレスポンダーを除く）が含まれる。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Figure 14.2.3.2.1

Figure 16. 日本人被験者における月ごとの血中 Phe 濃度の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団）



略語：D=Day、M=Month、Not PT=食事性 Phe 耐性評価に参加しなかった被験者集団、Phe=フェニルアラニン、PT=食事性 Phe 耐性解析対象集団、SD=標準偏差、W=Week
注：ベースラインは、Month 1 の最初の 2 週間の平均値（M1D5、M1D10 及び M1D14 の平均値）と定義する。
最大の解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後の有効性評価を 1 回以上受けたすべての被験者（先行試験に参加していないノンレスポンダーを除く）が含まれる。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Figure AdHoc_JNDA2025_1

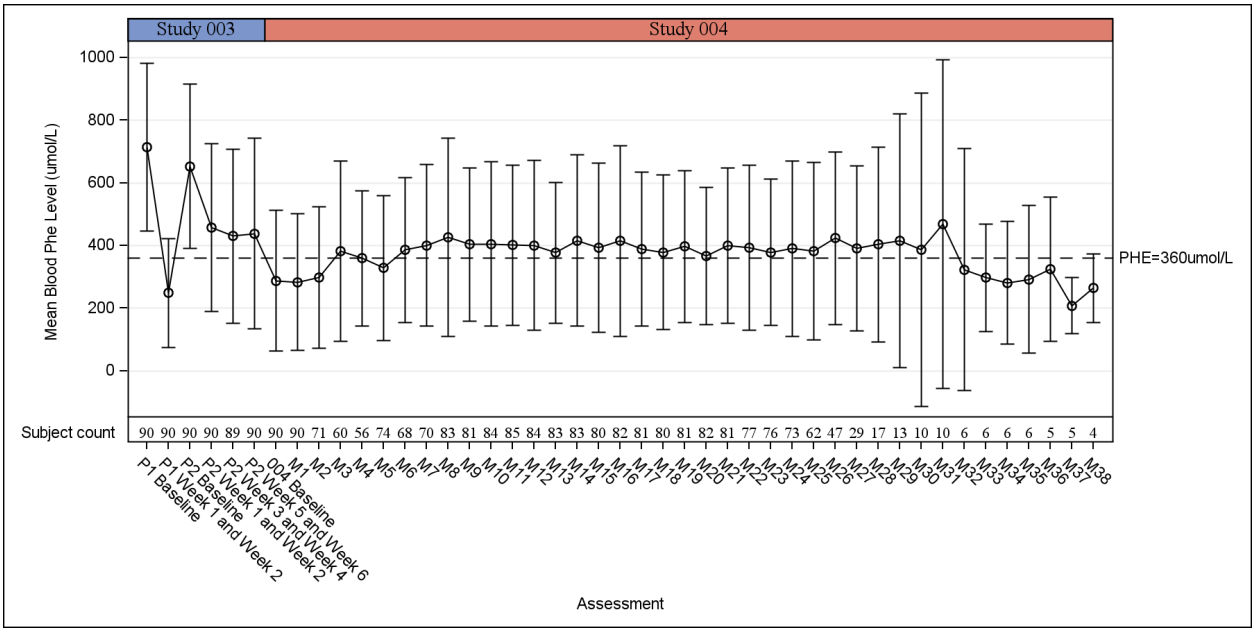
2.3.4.1.1 Sepiapterin による血中 Phe 濃度コントロールの経時的維持

PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 2 で sepiapterin の投与を受けた被験者の全体集団（cPKU 患者及び BH_4 投与ノンレスポンダーであることが確認された被験者を含む）では、PTC923-MD-004-PKU 試験の Month 34 にかけて血中 Phe 濃度低下が維持された（Figure 17A 及び B）。

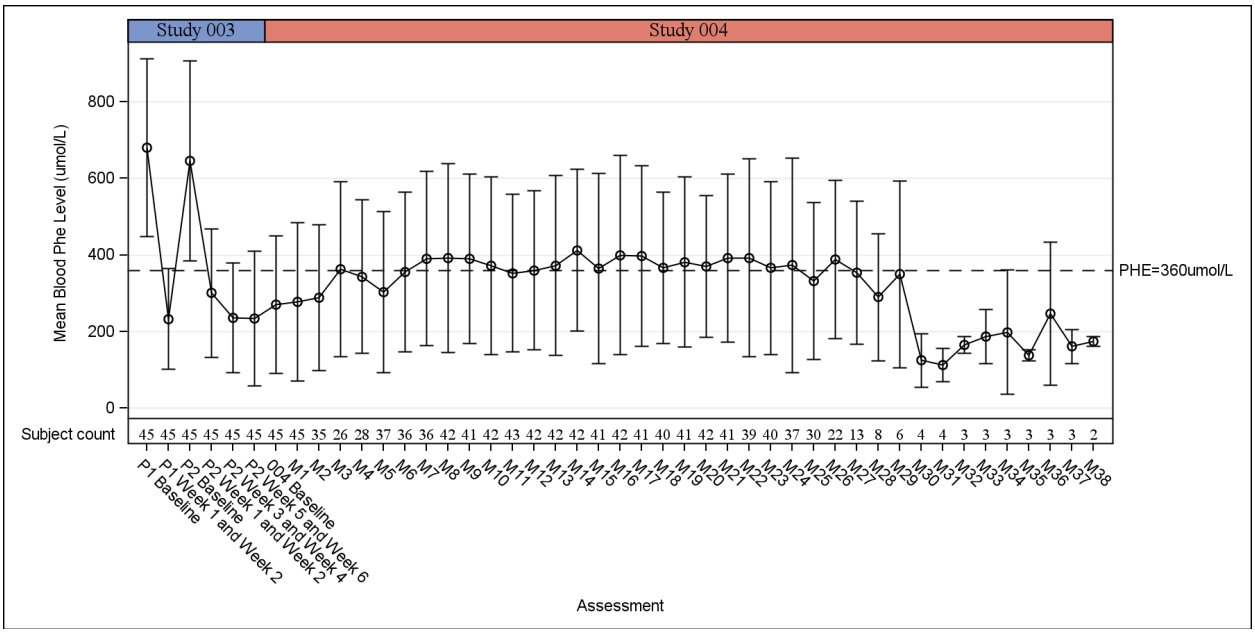
PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 2 でプラセボの投与を受けた被験者では、PTC923-MD-004-PKU 試験で sepiapterin の投与を開始した後に血中 Phe 濃度が顕著に低下し、その後、投与開始 35.7 ヵ月後まで維持された（Figure 17C）。

Figure 17. 全期間（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験）における月ごとの血中 Phe 濃度の平均値（SD）（PTC923-MD-003-PKU 試験の主要解析対象集団）

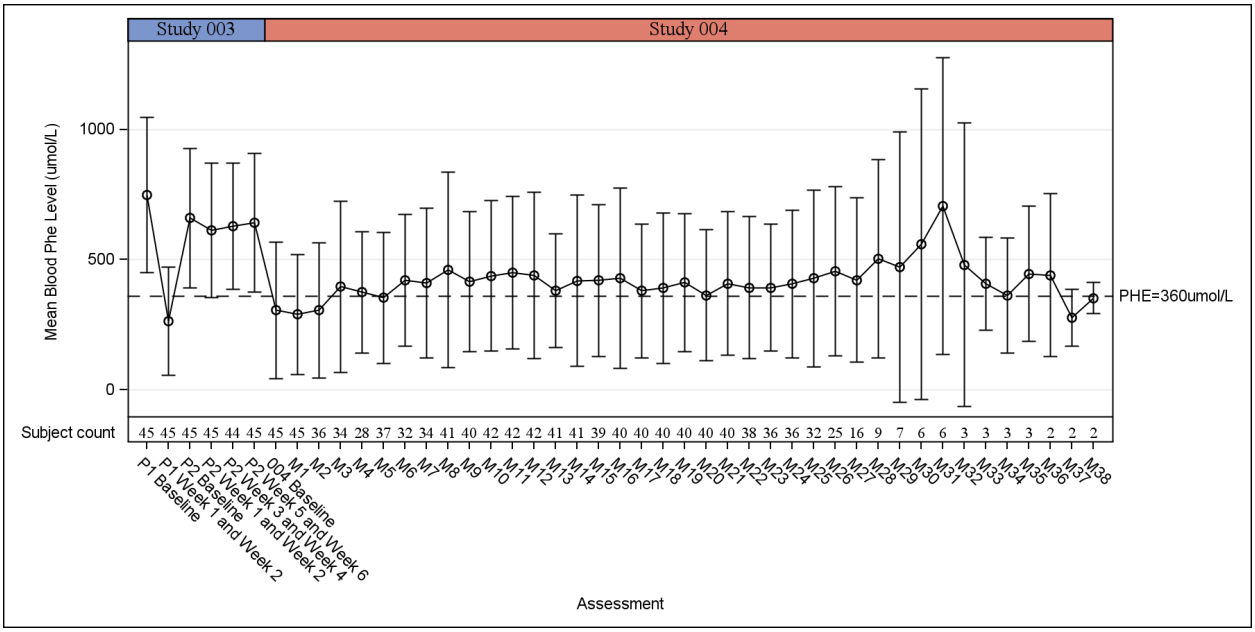
A：PTC923-MD-003-PKU 試験の全体集団



B：PTC923-MD-003-PKU 試験：sepiapterin 群



C：PTC923-MD-003-PKU 試験：プラセボ群



略語：D=Day、M=Month、P=パート、Phe=フェニルアラニン、SD=標準偏差
PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 1 のベースラインは、パート 1 の Day -1 及び Day 1 の血中 Phe 濃度の平均とする。PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 2 のベースラインは、パート 2 の Day -1 及び Day 1 の血中 Phe 濃度の平均とする。PTC923-MD-004-PKU 試験のベースラインは、Month 1 の最初の 2 週間の平均（M1D5、M1D10 及び M1D14 の平均）とする。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Figure 14.2.4.1

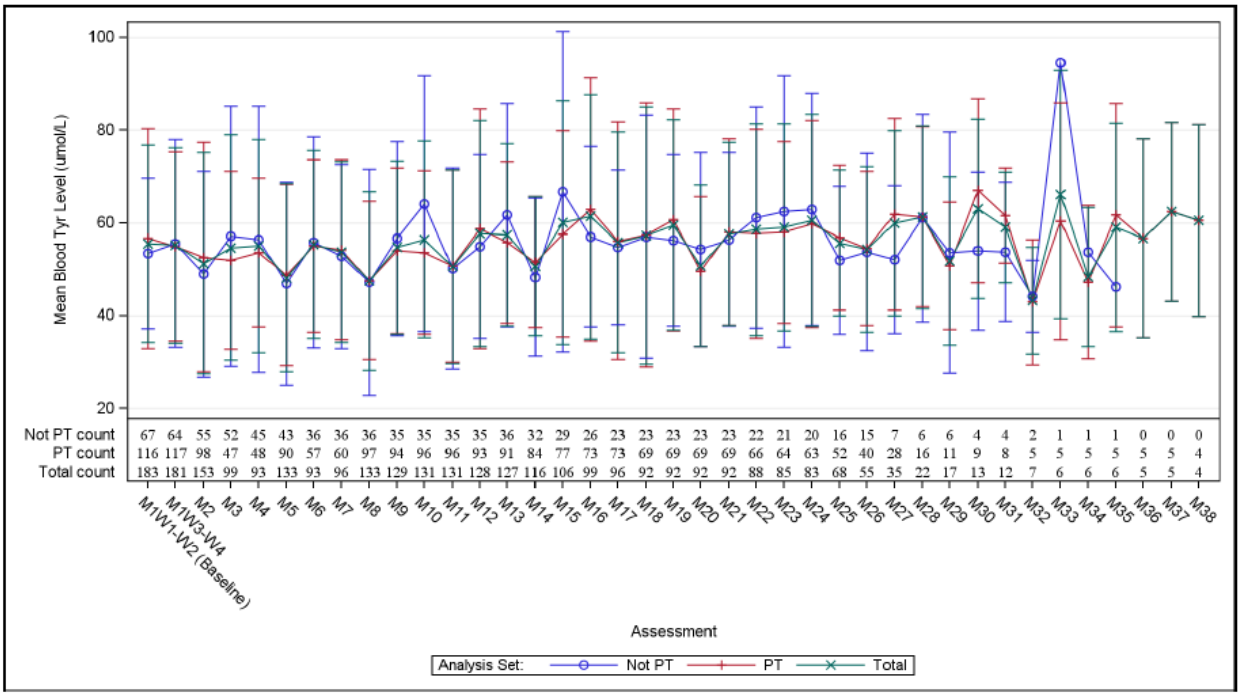
2.3.4.2 血中チロシン濃度のベースラインからの変化量は経時的に一定であった

全体集団、食事性 Phe 耐性解析対象集団（PT）及び食事性 Phe 耐性解析対象集団に含まれなかった被験者（Not PT）で、Month 34 まで血中 Tyr 濃度は概ね一定で推移し、正常範囲内（30～120 µmol/L）にとどまっていた（Figure 18）。ただし、データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で後期の評価時点を完了している被験者が少ないため、これらのデータは決定的なものではない。

日本人被験者でも同様の結果が認められた（Figure 19）。

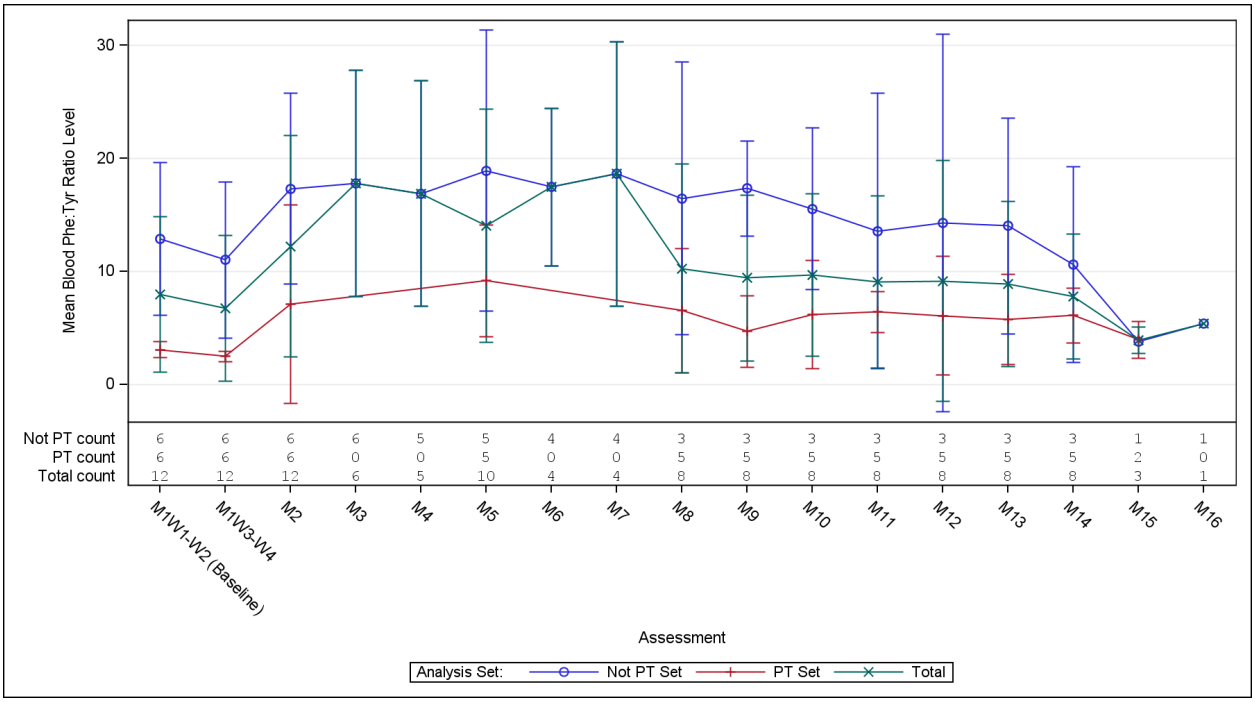
これらの結果は、チロシンへの速やかな代謝を示すものであり、このアミノ酸への代謝が PAH の活性に依存しないことと一致している。

Figure 18. 月ごとの血中 Tyr 濃度の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団）



略語：D=Day、M=Month、Phe=フェニルアラニン、PT=食事性 Phe 耐性解析対象集団、Not PT=食事性 Phe 耐性評価に参加しなかった被験者集団、SD=標準偏差、Tyr=チロシン、W=Week
注：ベースラインは、Month 1 の最初の 2 週間の平均値（M1D5、M1D10 及び M1D14 の平均値）と定義する。
最大の解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後の有効性評価を 1 回以上受けたすべての被験者（先行試験に参加していないノンレスポンダーを除く）が含まれる。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Figure 14.2.3.4.1

Figure 19. 日本人被験者における月ごとの血中 Tyr 濃度の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団）



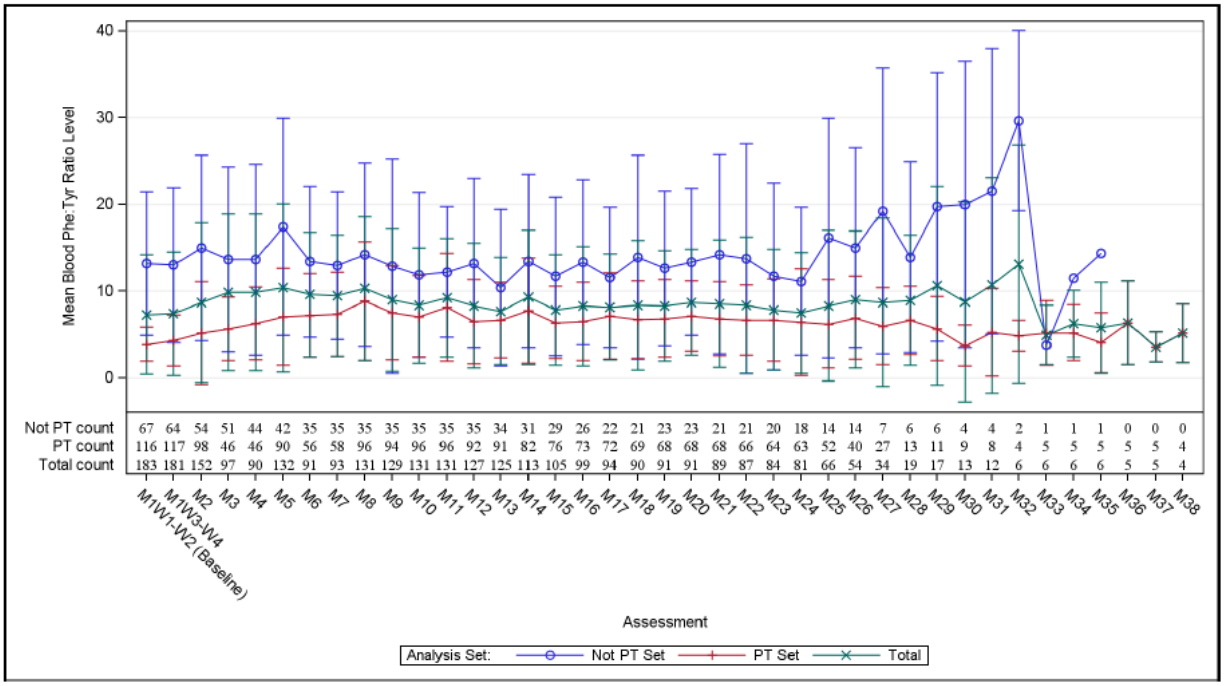
略語：D=Day、M=Month、PT=食事性 Phe 耐性解析対象集団、Not PT=食事性 Phe 耐性評価に参加しなかった被験者集団、SD=標準偏差、Tyr=チロシン
注：ベースラインは、Month 1 の最初の 2 週間の平均値（M1D5、M1D10 及び M1D14 の平均値）と定義する。
最大の解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後の有効性評価を 1 回以上受けたすべての被験者（先行試験に参加していないノンレスポンダーを除く）が含まれる。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Figure AdHoc_JNDA2025_3

2.3.4.3 投与期間における血中 Phe:Tyr 比

全体集団でも食事性 Phe 耐性解析対象集団でも、Phe:Tyr 比の中央値は比較的一定で推移した（Figure 20）。Tyr 濃度の平均値と同様に、食事性 Phe 耐性評価に参加しなかった被験者集団では、本中間報告のデータカットオフ日時点で後期の評価に達している被験者が少ないため、後期の評価時点ではある程度の変動が認められた。

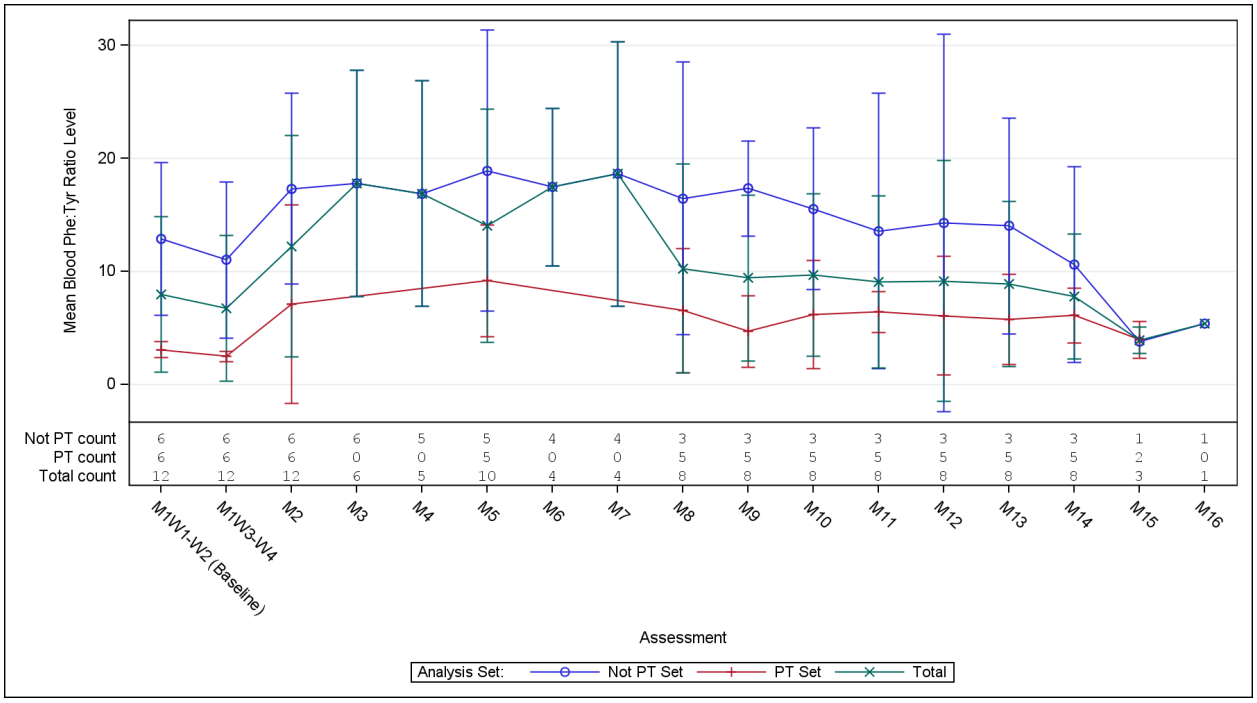
日本人被験者でも同様の結果が認められた（Figure 21）。

Figure 20. 月ごとの Phe:Tyr 比の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団）



略語：D=Day、M=Month、Phe=フェニルアラニン、PT=食事性 Phe 耐性解析対象集団、Not PT=食事性 Phe 耐性評価に参加しなかった被験者集団、SD=標準偏差、Tyr=チロシン、W=Week
注：ベースラインは、Month 1 の最初の 2 週間の平均値（M1D5、M1D10 及び M1D14 の平均値）と定義する。
最大の解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後の有効性評価を 1 回以上受けたすべての被験者（先行試験に参加していないノンレスポンダーを除く）が含まれる。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Figure 14.2.3.6.1

Figure 21. 日本人被験者における月ごとの血中 Phe:Tyr 比の平均値（SD）の推移（最大の解析対象集団）



略語：D=Day、M=Month、Phe=フェニルアラニン、PT=食事性 Phe 耐性解析対象集団、Not PT=食事性 Phe 耐性評価に参加しなかった被験者集団、SD=標準偏差、Tyr=チロシン、W=Week
注：ベースラインは、Month 1 の最初の 2 週間の平均値（M1D5、M1D10 及び M1D14 の平均値）と定義する。
最大の解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後の有効性評価を 1 回以上受けたすべての被験者（先行試験に参加していないノンレスポンダーを除く）が含まれる。
データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日
出典：PTC923-MD-004-PKU 試験、Figure AdHoc_JNDA2025_3

2.4 PKU-002 試験（直接比較試験、完了）

PKU-002 試験は、PKU 患者を対象に sepiapterin とサプロプテリンを比較する第 2 相、無作為化、ダブルクロスオーバー、非盲検、実薬対照、直接比較試験であった。

有効性解析対象集団には、無作為割付けされ、いずれかの用量の治験薬（sepiapterin 又はサプロプテリン）の投与を受け、無作為割付けされた投与順序群内で 1 つ以上の投与期間を完了し、少なくとも 1 つの投与期間の投与開始前（Day 1）及び投与開始後（Day 3、Day 5 又は Day 7）に投与前の Phe 濃度が得られ、無作為割付けされた投与順序に基づいていたすべての被験者が含まれる。

2.4.1 適格性及び投与

6 つの投与順序群（各群 4 例、計 24 例）を設けた。各投与順序群を sepiapterin 60 mg/kg/日、sepiapterin 20 mg/kg/日及びサプロプテリン（BH_4 又は Kuvan 20 mg/kg/日）の各 7 日間の投与に無作為に割り付けた。7 日間の投与期間は、サプロプテリン（ビオプテン顆粒）の承認の根拠となった各試験で用いられた投与期間（8 日間）と同程度である。各投与期間の間に 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

主な選択基準は、18 歳以上 60 歳以下で、スクリーニング期間中のいずれかの時点で血中 Phe 濃度が 450 µmol/L 以上である又は血中 Phe 濃度が 450 µmol/L 以上（被験者の病歴に基づく直近の 3 回の測定における Phe 濃度の平均値）かつ本試験中に Phe 制限食を継続する意思がある男性又は女性とした。

主な除外基準は、消化器疾患患者、胃の手術歴がある者、BH_4 若しくは関連化合物に対するアレルギー又は副作用の既往歴がある者及び原発性 BH_4 欠損症と臨床診断された者とした。

適格被験者のうち、スクリーニング時にサプロプテリンを使用していた被験者は、試験前期間（Day -7～Day -1）の開始 24 時間前に使用を中止した。被験者は通常の食事内容を変更せずに継続し、試験前期間中に 3 日間の食事記録を付けた。Day -7、Day -5、Day -3 及び Day -1 に血中 Phe 濃度を測定した。Day -1 に、全適格例を 6 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。

2.4.2 被験者の人口統計学的特性

全体として、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被験者であった（PKU-002 試験 CSR、Table 14.1.2）。

2.4.3 被験者の内訳

計 24 例が本試験で無作為割付けされ、治験薬の投与を完了し、試験を完了した（PKU-002 試験 CSR、Table 14.1.1.1）。

2.4.4 主要有効性評価項目

有効性の主要評価項目［乾燥血液サンプル（DBS）による Phe 濃度の週平均値］の解析の結果、sepiapterin 20 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日の投与により、血中 Phe 濃度がベースラインから有意に低下したことが示された。

2.4.4.1 サプロプテリンに対する反応を数値上上回る sepiapterin による血中 Phe 濃度の統計学的に有意な低下

Sepiapterin 20 mg/kg 又は sepiapterin 60 mg/kg を投与したとき、DBS による Phe 濃度の週平均値がベースラインから統計学的に有意に低下した（Table 23）。

血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量の LS 平均（SE）は、sepiapterin 60 mg/kg/日投与で-206.4（41.8） µmol/L（p<0.0001）、sepiapterin 20 mg/kg/日投与で-146.9（41.8） µmol/L（p=0.0010）、サプロプテリン 20 mg/kg/日投与で-91.5（41.7） µmol/L（p=0.0339）であった。すべての投与群において、各投与期間開始後の最初の測定時点（Day 3）で血中 Phe 濃度のベースラインからの低下が認められた。

すべての投与群における血中 Phe 濃度低下量の LS 平均の対比較の結果を以下に示す。

- Sepiapterin 60 mg/kg/日投与下での血中 Phe 濃度のベースラインからの平均低下量は、サプロプテリン 20 mg/kg/日に比べて有意に大きかった（p=0.0098）。

- Sepiapterin 60 mg/kg/日の投与を受けた被験者で認められた血中 Phe 濃度低下は、sepiapterin 20 mg/kg/日の投与を受けた被験者で認められた血中 Phe 濃度低下に比べ数値上大きかった（p=0.1349）。
- Sepiapterin 20 mg/kg/日の投与を受けた被験者で認められた血中 Phe 濃度低下は、サプロプテリン 20 mg/kg/日の投与を受けた被験者で認められた血中 Phe 濃度低下に比べ数値上大きかった（p=0.2740）。

Table 23. DBS による血中 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）

パラメータ	Sepiapterin		サプロプテリン
	60 mg/kg n=24	20 mg/kg n=24	20 mg/kg n=24
平均血中 Phe 濃度（SD）（μmol/L）			
ベースライン時	727.8（388.2）	694.2（396.0）	710.4（370.0）
投与中	517.7（411.7）	550.4（433.7）	619.5（475.3）
変化量	-210.1（235.8）	-143.7（224.8）	-90.8（226.9）
ベースラインからの変化率（SD）	-29.3（37.69）	-17.4（54.07）	-16.8（39.09）
ベースラインからの変化量の LS 平均（SE）（μmol/L）	-206.4（41.8）（p<0.0001）	-146.9（41.8）（p=0.0010）	-91.5（41.7）（p=0.0339）

略語：CSR=治験総括報告書、DBS=乾燥血液サンプル、LS=最小二乗、Phe=フェニルアラニン、SD=標準偏差、SE=標準誤差
注：投与期間ごとに個別のベースライン（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）を設定した。
モデルには、各投与期間のベースライン値、投与群、投与順序及び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、Table 5 及び Table 6

2.4.5 副次的有効性評価項目

2.4.5.1 乾燥血液サンプルによる Day 3、Day 5 及び Day 7 の Phe 濃度

Day 3、Day 5 及び Day 7 における DBS による血中 Phe 濃度のベースラインからの平均低下量は、sepiapterin 60 mg/kg/日群が sepiapterin 20 mg/kg/日群及びサプロプテリン 20 mg/kg/日群に比べて大きかった。

3 つの投与群すべてで、Day 3 までに血中 Phe 濃度低下が認められ、この低下は Day 5 及び各投与期間終了時まで比較的一定で推移した。

2.4.5.2 血中 Phe 濃度低下が認められた被験者の割合

2.4.5.2.1 血中 Phe 濃度低下が認められた被験者の割合

全体として、平均血中 Phe 濃度がベースラインから低下した被験者の割合は、sepiapterin 60 mg/kg/日群（83.3%）及び sepiapterin 20 mg/kg/日群（79.2%）の方がサプロプテリン 20 mg/kg/日群（66.7%）よりも高かった（PKU-002 試験 CSR、Section 11.5.1.2.3.1）。

各投与群内でも投与群間でも、平均 Phe 濃度低下が認められた被験者の割合と疾患重症度（ベースライン時の Phe 濃度に基づく）との間に明確な関連性は認められなかった（PKU-002 試験 CSR、Section 11.5.1.2.3.1）。

2.4.5.2.2 30%以上の血中 Phe 濃度低下が認められた被験者の割合

全体として、sepiapterin 60 mg/kg/日群では、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割合がサプロプテリン 20 mg/kg/日群よりも高かった（42% vs 33%）（PKU-002 試験 CSR、Section 11.5.1.2.3.4）。Sepiapterin 20 mg/kg/日群で血中 Phe 濃度がベースラインから 30%以上した低下した被験者の割合はサプロプテリン 20 mg/kg/日群と同程度であった。

2.4.5.2.3 血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 未満及び 120 µmol/L 未満となった被験者の割合

Sepiapterin 60 mg/kg/日を 7 日間投与したとき、ベースライン時に比べ、新たに 9 例で血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 未満となり、新たに 2 例で血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 未満となった（Table 24）。サプロプテリン 20 mg/kg を投与したときも同様に、目標濃度を達成する被験者の割合が増加した。

Table 24. DBS による Phe 濃度の週平均値が正常化した被験者及び許容治療範囲内となった被験者の割合（有効性解析対象集団）

治療	来院	被験者数（%）		
		血中 Phe 濃度（120～360 µmol/L 未満）（N=24）	血中 Phe 濃度（120 µmol/L 未満）（N=24）	合計（N=24）
Sepiapterin 20 mg/kg/日	ベースライン	6（25.0%）	1（4.2%）	7（29.2%）
	週平均	8（33.3%）	3（12.5%）	11（45.8%）
Sepiapterin 60 mg/kg/日	ベースライン	2（8.3%）	1（4.2%）	3（12.5%）
	週平均	9（37.5%）	3（12.5%）	12（50.0%）
サプロプテリン 20 mg/kg/日	ベースライン	3（12.5%）	0	3（12.5%）
	週平均	9（37.5%）	1（4.2%）	10（41.7%）

略語：CSR=治験総括報告書、DBS=乾燥血液サンプル、Phe=フェニルアラニン
注：有効性解析対象集団には、無作為割付けされ、いずれかの用量の治験薬（sepiapterin 又はサプロプテリン）の投与を受け、無作為割付けされた投与順序群内で 1 つ以上の投与期間を完了し、少なくとも 1 つの投与期間の投与開始前（Day 1）及び投与開始後（Day 3、Day 5 又は Day 7）に投与前の Phe 濃度が得られ、無作為割付けされた投与順序に基づいていたすべての被験者が含まれる。
出典：PKU-002 試験 CSR、Table 11

2.4.5.3 ベースライン時の疾患重症度別の血中 Phe 濃度の変化

Sepiapterin 投与例（用量は問わない）では、ベースライン時に PKU の重症度が最も重度であった被験者において血中 Phe 濃度のベースラインからの低下量が最も大きかった（PKU-002 試験 CSR、Table 14.2.3.1.2）。

2.4.5.4 古典的 PKU 患者における血中 Phe 濃度の変化（随時解析）

cPKU（すなわち、血中 Phe 濃度が 1,200 µmol/L 以上及び／又は病歴に基づき血中 Phe 濃度が 1,200 µmol/L 以上の既往を確認できる）患者［11/24 例（45.8%）］のデータを用いて、随時解析を行った。cPKU 患者［11/24 例（45.8%）］に sepiapterin 60 mg/kg/日を投与したとき、血中 Phe 濃度がベースラインから有意に低下した（p=0.0287）（Table 25）。一方、sepiapterin 20 mg/kg/日又はサ

プロプテリン 20 mg/kg/日を投与したときには、血中 Phe 濃度のベースラインからの有意な低下は認められなかった。

すべての投与群における cPKU 患者を対象とした血中 Phe 濃度低下量の LS 平均の対比較の結果、sepiapterin 60 mg/kg/日投与後の血中 Phe 濃度低下は、サプロプテリン 20 mg/kg/日投与後と比較したときに統計学的有意に近かった（p=0.0566）。

Table 25. cPKU 患者[a]における血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量の解析

モデル	LS 平均／差（SE）	p 値
固定効果		
DBS による Phe 濃度の週平均値の各期間のベースライン値		0.7251
投与群		0.0918
投与順序		0.6144
投与期間		0.0102
LS 平均（SE）		
Sepiapterin 20 mg/kg/日	-71.53（61.78）	0.2629
Sepiapterin 60 mg/kg/日	-150.79（63.11）	0.0287
サプロプテリン 20 mg/kg/日	-2.84（62.00）	0.9640
対比較（差）		
Sepiapterin 20 mg/kg/日 vs サプロプテリン 20 mg/kg/日	-68.70（60.35）	0.4336
Sepiapterin 60 mg/kg/日 vs サプロプテリン 20 mg/kg/日	-147.96（63.00）	0.0566
Sepiapterin 20 mg/kg/日 vs sepiapterin 60 mg/kg/日	79.26（62.12）	0.2192

略語：cPKU=古典的フェニルケトン尿症、CSR=治験総括報告書、DBS=乾燥血液サンプル、LS=最小二乗、Phe=フェニルアラニン、SE=標準誤差

[a] cPKU 患者とは、血中 Phe 濃度が 1200 µmol/L 以上の患者及び／又は病歴に基づき血中 Phe 濃度が 1200 µmol/L 以上の既往を確認できる患者と定義する。

注：投与期間ごとに個別のベースライン（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）を設定した。

モデルには、各投与期間のベースライン値、投与群、投与順序及び投与期間を固定効果、了解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 検了解定に基づく。

無作為割付けされ、いずれかの用量の治験薬（sepiapterin 又はサプロプテリン）の投与を受け、無作為割付された投与順序群内で 1 つ以上の投与期間を完了し、少なくとも 1 つの投与期間の投与開始前（Day 1）及び投与開始後（Day 3、Day 5 又は Day 7）に投与前の Phe 濃度が得られ、無作為割付けされた投与順序に基づいていた cPKU 患者で得られたデータを示す。

出典：PKU-002 試験 CSR、Table 15

2.4.5.5 レスポンダー解析

すべての投与期間のベースライン時の Phe 濃度が 300 µmol/L 以上であった被験者 19 例を対象に、補因子レスポンダー解析を実施した。この 19 例中 12 例（63%）では、治験薬投与に反応し、20%以上の血中 Phe 濃度低下が認められた（PKU-002 試験 CSR、Listing 16.2.6.4）。この 12 例のレスポンダーにおける DBS による Phe 濃度のベースラインからの変化量の LS 平均（SE）は、sepiapterin 60 mg/kg 投与時で-322.2 µmol/L（60.0；p<0.0001）、sepiapterin 20 mg/kg 投与時で-234.8 µmol/L（61.2；p=0.0011）、サプロプテリン 20 mg/kg 投与時で-139.70 µmol/L（58.6；p=0.0277）であった（Bratkovic 2022）。

Sepiapterin 60 mg/kg 投与時の血中 Phe 濃度の平均変化量は、サプロプテリン投与時に比べ有意に大きかった［LS 平均の差：-182.5 µmol/L（SE：62.0）、p=0.0158］。20%以上の血中 Phe 濃度低下

を達成した被験者の数は、sepiapterin 投与例の方がサプロプテリン投与例より約 50%多かった。Sepiapterin 60 mg/kg の投与を受けた（かつ Phe 濃度がベースラインから 30%以上低下した）被験者における血中 Phe 濃度の平均絶対変化率は-72.5%、絶対低下量は-485.3 µmol/L であった（Bratkovic 2022）。

2.4.5.6 食事からの Phe 摂取量の要約

ベースライン時の食事からの Phe 摂取量の平均値は投与群間で同程度であった（Table 26）。Day 7 における食事からの Phe 摂取量の平均値のベースラインからの平均変化量は比較的小さかった。食事からの Phe 摂取量のベースラインからの変化量は、sepiapterin 20 mg/kg/日又はサプロプテリン 20 mg/kg/日の投与を受けた被験者で大きかった。

Table 26. 食事からの Phe 摂取量の要約（有効性解析対象集団）

			実測値（µmol/L）		ベースライン[a]からの絶対変化量	
治療	**来院**	**n**	**平均値**	**SD**	**平均値**	**SD**
Sepiapterin 20 mg/kg/日（N=24）	ベースライン[a]	24	2,265.41	945.797		
	Day 7	24	2,915.30	1,676.572	649.89	1,261.640
Sepiapterin 60 mg/kg/日（N=24）	ベースライン[a]	24	2,549.76	1,370.921		
	Day 7	24	2,568.26	1,373.104	18.50	1,260.403
サプロプテリン 20 mg/kg/日（N=24）	ベースライン[a]	24	2,510.10	1,394.922		
	Day 7	24	3,033.57	1,788.926	523.47	1,132.146

略語：CSR=治験総括報告書、Phe=フェニルアラニン、SD=標準偏差
a 投与期間ごとに個別のベースライン（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）を設定した。
注：有効性解析対象集団には、無作為割付けされ、いずれかの用量の治験薬（sepiapterin 又はサプロプテリン）の投与を受け、無作為割付けされた投与順序群内で 1 つ以上の投与期間を完了し、少なくとも 1 つの投与期間の投与開始前（Day 1）及び投与開始後（Day 3、Day 5 又は Day 7）に投与前の Phe 濃度が得られ、無作為割付けされた投与順序に基づいていたすべての被験者が含まれる。
出典：PKU-002 試験 CSR、Table 18

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

Sepiapterin の臨床試験の結果は、PKU 患者における sepiapterin の臨床的に意味のある効果を裏付けるものである。重要な点として、日本人被験者では非日本人被験者と同様の有効性が認められ、日本人被験者における sepiapterin の頑健な有効性が確認されている。

国際共同第 3 相試験（PTC923-MD-003-PKU 試験）の有効性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並びに実施中の非盲検継続投与試験（PTC923 MD-004-PKU 試験）のデータから、sepiapterin の強力な有効性が示されている。この結果は完了した第 2 相実薬対照試験（PKU-002 試験）によってさらに裏付けられている。

有効性データの併合や統合は行わなかった。

PKU 患者を対象とした 3 試験から得られた有効性に関する全体的な結論は主に以下のとおりである。

- Sepiapterin の経口投与は、疾患重症度や年齢群（小児及び成人）を問わない幅広い PKU 患者集団において臨床的に意味のある顕著な効果をもたらす。
  - Sepiapterin は、統計学的に有意な血中 Phe 濃度低下をもたらし、大きな治療効果を示した。
  - Sepiapterin は、長期の曝露期間において血中 Phe 濃度に対して持続的な治療効果を示した。
- Sepiapterin 投与例の約 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 濃度の正常化（120 µmol/L 未満）を達成した。
- Sepiapterin は、未治療の患者、cPKU 患者、BH_4 投与無効歴のある患者などの血中 Phe 濃度のコントロールが不良な幅広い患者を効果的に治療することができる。
- PTC923-MD-004-PKU 試験でこれまでに収集されたデータは、sepiapterin が日本人被験者と非日本人被験者の両方で臨床的に意味のある形で食事性 Phe 耐性を改善できることを示している。つまり、sepiapterin は Phe 制限食を緩和できる可能性があり、一部の患者では血中 Phe 濃度に悪影響を及ぼすことなく、治癒状態に近い食事行動を取ることができるようになる可能性がある。

個々の試験の結果については 2 章に示す。

3.1 試験対象集団

PKU を対象とした 3 試験で、年齢、性別、PKU 重症度、民族、前治療歴などの観点から幅広い PKU 患者を組み入れ、投与した（Table 19）。試験の選択基準は、幅広い PKU 患者集団が反映されるように可能な限り緩やかな基準を設定し、試験参加によりリスクにさらされる又はデータの解釈に交絡を生じる可能性のある患者は除外した。

3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

PKU-002 試験では、成人（18 歳以上）の PKU 患者を対象に sepiapterin の有効性の初期評価を実施した。全例ともサプロプテリン投与歴のない被験者であった。PKU-002 試験では、PKU の重症度を問わない all-comers 集団を組み入れ、結果的に約 50%が cPKU 患者であった。そのため、スクリーニング時の平均血中 Phe 濃度は他試験に比べて全体的に高かった。全例とも白人であった。

ピボタル第 3 相試験である PTC923-MD-003-PKU 試験では、PKU が一般に出生時に診断されることを考慮してあらゆる年齢の PKU 患者を組入れ可とし、被験者の大部分［101/157 例（64.3%）］が 18 歳未満であった。PKU-002 試験とは対照的に、生化学的に cPKU と診断された患者は適格としたものの、ベースライン時の血中 Phe 濃度に過度に歪みが生じないよう、cPKU 患者の組入れは全体集団の 20%を上限と計画した。本試験には世界各国で患者を組み入れたが、組み入れた被験者の大多数は白人であった。患者の組入れは様々な民族集団を合わせた全体での PKU の発症頻度を反映する形となった。

長期投与試験である PTC923-MD-004-PKU 試験では、以下の被験者の有効性データを収集した。

- 先行試験を完了した被験者：PTC Therapeutics が治験依頼者として実施した第 3 相先行試験（PTC923-MD-003-PKU 試験）を完了した被験者（139 例）
- 先行試験に参加していないコントロール良好な被験者：先行試験を完了しておらず、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 未満の被験者（24 例）
- 先行試験に参加していないコントロール不良な被験者：先行試験を完了しておらず、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以上の被験者（60 例）

日本人被験者（15 例）は、全例とも先行試験に参加していないコントロール不良な被験者であった。

全体として、PTC923-MD-004-PKU 試験における人口統計学的特性及びベースライン特性は PTC923-MD-003-PKU 試験と同様であった（Table 27）。

Table 27. PKU を対象とした全試験における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）

	PKU-002 試験（N=24）	PTC923-MD-003-PKU 試験パート 2（最大の解析対象集団）		PTC923-MD-004-PKU 試験（N=197）	
		Sepiapterin（N=56）	プラセボ（N=54）	日本（N=15）	ROW（N=182）
年齢（歳）					
n	24	56	54	15	182
中央値（最小値、最大値）	26.5（18, 43）	13.0（2, 47）	15.0（4, 54）	19.0（0.4, 45.0）	13.0（0.2, 55.0）
年齢区分、n（%）					
生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満	0	0	0	1（6.7%）	4（2.2%）
生後 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満	0	0	0	0	2（1.1%）
1 歳以上 2 歳未満	0	0	0	1（6.7%）	19（10.4%）
2 歳以上 6 歳未満	0	7（12.5）	3（5.6）	1（6.7%）	17（9.3%）
6 歳以上 12 歳未満	0	17（30.4）	12（22.2）	2（13.3%）	36（19.8%）

	PKU-002 試験 (N=24)	PTC923-MD-003-PKU 試験パート 2（最大の解析対象集団）		PTC923-MD-004-PKU 試験 (N=197)	
		Sepiapterin (N=56)	プラセボ (N=54)	日本 (N=15)	ROW (N=182)
12 歳以上 18 歳未満	0	14（25.0）	19（35.2）	1（6.7%）	51（28.0%）
18 歳以上	24（100）	18（32.1）	20（37.0）	9（60.0%）	53（29.1%）
性別、n（%）					
男性	8（33.3）	30（53.6）	27（50.0）	4（26.7%）	92（50.5%）
女性	16（66.7）	26（45.4）	27（50.0）	11（73.3%）	90（49.5%）
cPKU 患者、n（%）					
該当	11（45.8）	8（14.3）	11（20.4）	0	27（13.0%）
非該当	13（54.2）	48（85.7）	43（79.6）	15（100）	163（78.4%）
不明	0	0	0	0	0
スクリーニング時の Phe 濃度（μmol/L）[a]					
n	24	26	26	15	59
平均値（SD）	727.8（388.2）	649.38（219.687）	592.46（185.039）	754.37（382.618）	654.63（355.857）
サプロプテリン投与歴のある被験者、n（%）					
非該当	24（100）	23（41.1%）	29（53.7%）	8（53.3）	85（40.9%）
該当	0	33（58.9%）	24（44.4%）	7（46.7）	123（59.1%）

略語：cPKU=古典的フェニルケトン尿症、CSR=治験総括報告書、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] PKU-002 試験については投与期間ごとに個別のベースライン（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）を設定した。PTC923-MD-003-PKU 試験については、スクリーニング時の値を含む直近の Phe 濃度の平均値を示す。PTC923-MD-004-PKU 試験については、先行試験に参加していない被験者のデータのみを示す。

出典：PTC923-MD-003-PKU 試験 CSR、Table 5、Table 6 及び Table 7、PTC923-MD-004-PKU 試験、Table 14.1.5.5、Table 14.2.1.6、Table AdHoc_JNDA2025_1、Table AdHoc_JNDA2025_2、Table AdHoc_JNDA2025_6_4、PKU-002 試験 CSR、Table 14.1.2、Table 14.2.3.4.6

安全性解析対象集団には、パート 1 中を含めて sepiapterin の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。パート 2 では、安全性解析対象集団には無作為割付けされ、二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。

3.1.2 被験者の内訳

完了した試験（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PKU-002 試験）全体で、被験者の大部分が治験薬投与期間及び試験全体を完了し、sepiapterin 群とプラセボ群の間で完了例の割合に差はなかった。実施中の長期投与試験である PTC923-MD-004-PKU 試験では、試験参加の中止割合に注目した。

3.1.3 Sepiapterin への曝露

完了した試験（PTC923-MD-003-PKU 試験及び PKU-002 試験）全体で、被験者の大部分が割り付けられた治験薬投与［7 日間（PKU-002 試験）及び 42 日間（PTC923-MD-003-PKU 試験パート 2）］を完了した（Table 28）。実施中の長期投与試験である PTC923-MD-004-PKU 試験では、安全性データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で、全体の平均曝露期間は 393.3 日で、最長曝露期間は 1087 日（約 35.7 ヵ月）であった（Table 28）。

Table 28. PKU 患者を対象とした試験における sepiapterin への曝露（安全性解析対象集団）

	PKU-002 試験（ITT）（N=24）	PTC923-MD-003-PKU 試験パート 2（最大の解析対象集団）			PTC923-MD-004-PKU 試験（N=223）
		Sepiapterin（N=56）	プラセボ（N=54）	全体（N=110）	
曝露期間（日）[a]					
n	24	56	54	110	223
平均値（SD）	7	55.8（2.04）	56.1（1.37）	56.0（1.74）	393.3（320.97）
中央値	7	56.0	56.0	56.0	376.0
最小値、最大値	7, 7	42, 59	54, 65	42, 65	1, 1087

略語：ITT=intent-to-treat、PKU=フェニルケトン尿症、SD=標準偏差
注：安全性解析対象集団には、パート 1 中を含めて sepiapterin の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。パート 2 では、安全性解析対象集団には無作為割付けされ、二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。
[a] 曝露期間（日）は、試験の各パート内の（最終投与日-初回投与日）+1 として算出した。
出典：第 2.7.4 部、1.2.2 項、PTC923-MD-004-PKU 試験、Table 14.3.5.1.1

3.2 全試験間での有効性データの比較

臨床試験 3 試験（PTC923-MD-003-PKU 試験、PTC923-MD-004-PKU 試験及び PKU-002 試験）から得られたデータは、成人及び小児を含む疾患重症度を問わない広範な PKU 患者集団における sepiapterin 経口投与の血中 Phe 濃度コントロール効果を示す一貫したエビデンスとなっている。

3.2.1 血中 Phe 濃度の変化

PKU を対象とした 3 試験において、sepiapterin を 1 日間～35.7 ヵ月間投与したときに一貫して急速かつ有意な血中 Phe 濃度低下が認められている。

PKU-002 試験では、主要有効性解析（週平均解析）の結果、7 日間の sepiapterin 投与により血中 Phe 濃度がベースラインから統計学的に有意に低下した（p<0.0001）。Phe 濃度のベースラインからの低下は初回測定時（Day 3）に認められた。

ピボタル試験である PTC023-MD-003-PKU 試験では、主要解析対象集団において sepiapterin を 6 週間投与したときの血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量をプラセボと比較したとき、統計学的有意差（p<0.0001）が認められ、主要評価項目が達成された。Sepiapterin 投与後の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量は、Week 1 及び 2、Week 3 及び 4 並びに Week 5 及び 6 時点でプラセボと比較して統計学的に有意に大きかった（p<0.0001）。

実施中の長期非盲検投与試験である PTC923-MD-004-PKU 試験では、データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で、PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 2 で sepiapterin に無作為割付けされた被験者における有意な血中 Phe 濃度低下が持続的に認められた。

PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 2 でプラセボの投与を受けた被験者では、PTC923-MD-004-PKU 試験に移行し、sepiapterin の非盲検投与を開始した後に顕著な血中 Phe 濃度低下（30%以上）が認められた。データカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で、この血中 Phe 濃度低下は PTC923-MD-004-PKU 試験で持続していた。

PTC923-MD-004-PKU 試験の日本人被験者では、sepiapterin の投与により血中 Phe 濃度の大幅な低下が認められ、この低下は経時的に維持された。また、日本人被験者の 80%及び 60%が、投与開始

後 2 週間以内にそれぞれ 15%以上及び 30%以上の血中 Phe 濃度低下を達成した。この結果は、非日本人被験者で観察された結果と同様であった（それぞれ 77.7%及び 62.2%）（2.3.2.2 項参照）。

3.3 サブグループ集団における結果の比較

サブグループ解析の結果、全体の有効性の結果と同様に、小児の PKU 患者及び cPKU 患者を含む幅広い PKU 患者において sepiapterin の有効性が認められた。

3.3.1 年齢

小児、青年及び成人の PKU 患者において、sepiapterin の投与後に一貫して統計学的に有意な血中 Phe 濃度低下が認められた。

PKU-002 試験では、成人の PKU 患者における sepiapterin の血中 Phe 濃度低下効果を示す予備的エビデンスが得られた。

ピボタル試験である PTC923-MD-003-PKU 試験（パート 2）では、2 歳以上の被験者（98 例）に 6 週間投与したとき、血中 Phe 濃度は sepiapterin 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に低下した（$p<0.0001$）。Week 5 及び Week 6 時点で、sepiapterin は全年齢群でプラセボに比べ有意な血中 Phe 濃度低下を示した。注目すべき点として、sepiapterin の血中 Phe 濃度低下効果は、小児の PKU 患者と成人の PKU 患者で同程度であった（2.2.3.5.1 項参照）。

3.3.2 古典的 PKU

完了した PKU 試験 2 試験（PKU-002 試験及び PTC923-MD-003-PKU 試験）で、sepiapterin は cPKU 患者において一貫して大幅な血中 Phe 濃度低下を示した。

第 3 相ピボタル試験である PTC923-MD-003-PKU 試験では、cPKU 患者に 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。この結果は、PKU-002 試験で実施した主要有効性解析（事後解析）の結果（PKU 患者において sepiapterin 投与後に血中 Phe 濃度のベースラインからの低下が認められた）と一致していた。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 要約

小児及び成人 PKU の治療における sepiapterin の投与レジメンとしては以下を予定している。

- 生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満：7.5 mg/kg/日
- 生後 6 ヵ月～12 ヵ月未満：15 mg/kg/日
- 生後 12 ヵ月～2 歳未満：30 mg/kg/日
- 2 歳以上：60 mg/kg/日

予定している sepiapterin の投与レジメンは、ピボタル試験の PTC923-MD-003-PKU 試験及び非盲検試験の PTC923-MD-004-PKU で評価したものである。予定している投与レジメンは、健康成人被験者を対象とした PKU-001 試験の臨床データを用いた前向き母集団 PK モデルに基づいており、PBD-001 試験の原発性テトラヒドロビオプテリン欠損症（PBD）患者の臨床データを用いた外部バリデーションにより妥当性が確認されている。

有効性の主要評価項目である血中 Phe 濃度の変化（PTC923-MD-003-PKU 試験）を解析した結果、sepiapterin 投与後の血中 Phe 濃度低下はプラセボに比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるものであった。さらに、PTC923-MD-004-PKU 試験で最長 35.7 ヵ月にわたり投与を継続したとき、有意かつ持続的な血中 Phe 濃度低下が認められた（2.3.4.1 項）。PTC923-MD-003-PKU 試験のサブグループ解析では、事前に規定したすべてのサブグループで同程度の血中 Phe 濃度低下が認められ、この結果は最大の解析対象集団に基づく主要解析の結果と一致していた（2.2.3.5 項）。

2 歳以上の患者における適切な用量は 60 mg/kg/日であり、以下がその根拠である。

- PTC923-MD-003-PKU 試験及び PTC923-MD-004-PKU 試験で認められた 60 mg/kg/日の頑健な有効性及び安全性プロファイル
  - 重要な点として、PTC923-MD-003-PKU 試験の cPKU 患者では、40 mg/kg/日で投与したときよりも 60 mg/kg/日で投与したときの方が大きな血中 Phe 濃度低下が認められ、この結果は 60 mg/kg/日が様々な疾患重症度の患者を治療できる用量であることを示している。
- PKU 患者を対象とした sepiapterin とサプロプテリンの直接比較試験であった PKU-002 試験で得られた以下の結果
  - Sepiapterin（20 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日）を 7 日間投与したとき、有意な血中 Phe 濃度低下が認められた。
  - 血中 Phe 濃度低下の程度は、60 mg/kg/日投与後の方が 20 mg/kg/日投与後よりも大きかった。

BH_4 曝露量と治療効果の関係を探索的に検討するために、ファーマコメトリクス解析を実施した。

- シグモイド型の曝露-反応モデルを用いて、BH_4曝露量と Phe 濃度のベースラインからの平均変化率との関係を記述した。
- BH_4の濃度-時間曲線下面積（AUC）は薬物動態／薬力学（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 試験のパート 1 における Phe 反応性はパート 2 における Phe 濃度低下（Phe 低下率 30%以上、Phe 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（IC_{50}）］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%と予測され、ノンレスポンダーでは実質的に Phe 濃度低下がないと予測される（I_{max}は-1.05%）。Sepiapterin レスポンダーの 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。
- PK/PD モデルの結果は、sepiapterin/BH_4が体内に蓄積しないこと、また初回投与後の薬力学（Phe 減少）の定常状態が 10 日目から 14 日目の間に達成されることを示している。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 患者に対してBH_4の曝露が低いことが示された。1 日 60 mg/kg の固定用量では、若年層の被験者でわずかに低い曝露が予測された。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 であることと、用量が体重に基づいて 1.0 の係数で調整されたことに起因する。。
- 曝露-反応解析の結果、60 mg/kg の用量は 20 mg/kg および 40 mg/kg の用量よりも高い曝露をもたらすことが示された。また、60 mg/kg の用量が最も高い有効性を持つことも示され、被験者の中で血中フェニルアラニン（Phe）の減少率が 30%以上および 15%以上、または血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下および 120 µmol/L 以下に達する割合が最も高いことが予測されている。

4.2 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.2.1 PTC923-MD-003-PKU 試験

PTC923-MD-003-PKU 試験の 6 週間のプラセボ対照期間において、PKU 患者に sepiapterin（2 歳以上 60 mg/kg）を投与したとき、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。事前に規定したサブグループ解析では、sepiapterin は、全年齢群（小児被験者及び成人被験者）において性別及び PKU の重症度を問わず、同程度の有効性を示した。さらに、sepiapterin は、cPKU 患者及びBH_4投与無効歴のある被験者でも同程度の血中 Phe 濃度低下効果を示した。

4.2.2 PTC923-MD-004-PKU 試験

PTC923-MD-004-PKU 試験は、PKU 患者を対象に sepiapterin の長期有効性を評価する実施中の非盲検試験である。被験者には、試験登録後に年齢に応じて以下の体重に基づく用量を割り当てる。

- 生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満：最大 7.5 mg/kg/日
- 生後 6 ヵ月～12 ヵ月未満：最大 15 mg/kg/日
- 生後 12 ヵ月～2 歳未満：最大 30 mg/kg/日
- 2 歳以上：最大 60 mg/kg/日

Sepiapterin の連日投与により、血中 Phe 濃度が至適濃度に維持されたまま、1 日あたりの平均 Phe 摂取量が増加した（ベースライン：28.520 mg/kg/日、Week 26：63.490 mg/kg/日）。平均 Phe 摂取量がタンパク質の RDA を超えても、被験者の血中 Phe 濃度コントロールが持続した（2.3.3 項及び 2.3.4 項）。

4.2.3 PKU-002 試験

PKU-002 試験は、PKU 患者を対象とした sepiapterin の無作為化、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、6 つの投与順序群（各群 4 例、計 24 例）を設けた。各投与順序群を sepiapterin（20 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日）及びサプロプテリン（BH_4 又は Kuvan）20 mg/kg/日の順序不同の各 7 日間の投与に無作為に割り付けた。各投与期間の間に 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

Sepiapterin は、PKU 患者において良好な忍容性及び Phe 濃度低下効果を示した。Sepiapterin の投与により用量依存的な血中 Phe 濃度低下が認められた。

Sepiapterin 60 mg/kg/日投与は、PKU 患者においてサプロプテリンよりも統計学的に優れた Phe 濃度低下効果を示し、sepiapterin 投与例では、用量にかかわらず、10%以上、20%以上及び 30%以上の血中 Phe 濃度低下を達成した被験者の割合がサプロプテリン 20 mg/kg/日投与例よりも高かった。Sepiapterin 60 mg/kg/日投与例では、血中 Phe 濃度が正常化（120 µmol/L 未満）した被験者及び血中 Phe 濃度が目標範囲内（360 µmol/L 未満）となった被験者がサプロプテリン 20 mg/kg/日投与例よりも多かった。また、sepiapterin 60 mg/kg/日投与は、cPKU 患者でも血中 Phe 濃度低下効果を示した（2.4.4 項及び 2.4.5 項）。

4.2.4 PKU-001 試験

PKU-001 試験で得られたデータに基づき、その後の臨床試験に用いる sepiapterin の用量（20 mg/kg 及び 60 mg/kg）を決定した。

PKU-001 試験では、健康被験者を対象に sepiapterin の単回及び反復漸増投与を検討した（Smith 2019b）。本第 1 相試験（パート A）では、食事の影響の評価を含め、6 つの用量［2.5、7.5、20、40、80 及び 10 mg/kg（10 mg/kg でのみ食事の影響を評価）］を用いて sepiapterin の安全性及び PK を評価した。連続する各用量レベルで、sepiapterin の用量と血漿中 BH_4 曝露量との間に用量依存的

な相関が認められた。上位 2 つの用量レベル（40 及び 80 mg/kg）の間で BH_4 曝露量に用量比例性が認められた。用量の増加に伴って試験治療下で発現した有害事象の頻度が高くなることはなかった。第 1 相 PKU-001 試験のパート B のデータに基づき、sepiapterin 5、20 及び 60 mg/kg/日を 7 日間連日投与したときの忍容性は良好であった。

4.3 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）、BH_4 の曝露（AUC、最小濃度[C_{min}]、および C_{max}）と、血中 Phe 減少のエンドポイントである 30%の Phe 減少および定常状態の血中 Phe 濃度<600、<360、<120 µmol/L を達成する可能性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（試験 PTC923-MD-003-PKU のデータに基づく、報告書 PTC923-2021-022）。

最新の母集団 PK モデルおよび PTC923-MD-003-PKU、PTC923-MD-004-PKU 試験（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）

4.3.1 E_{max} PK/PD モデル

母集団薬物動態モデル（PTC923-2021-022）に基づき、フェニルケトン尿症（PKU）患者の BH_4 プロファイルをシミュレーションした。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、最小血中濃度（C_{min}）及び最高血中濃度（C_{max}）］と Phe 濃度との関係を評価した（第 2.7.2 部、3.6.1 項）。BH_4 の AUC を治療効果の予測因子として選択した。シグモイド型の曝露-反応モデルを用いて、BH_4 曝露量と Phe 濃度のベースラインからの平均変化率との関係を記述した。

最終モデルでは、PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 1 でレスポンダー（15%以上の Phe 濃度低下達成例）となることが 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 Phe 濃度が I_{max} に及ぼす影響並びにベースライン Phe 濃度が IC_{50} に及ぼす影響については、評価したすべての有効性評価項目に有意な影響を及ぼさないことが明らかになったため、共変量として保持しなかった。

パート 1 の sepiapterin レスポンダー（Phe 濃度低下が 15%以上）では、最大効果（I_{max}）が平均 Phe 濃度のベースラインからの変化率-57.8%であったのに対し、ノンレスポンダー（Phe 濃度低下が 15%未満）では-1.05%であった。IC_{50} に達する BH_4 曝露量（AUC）は 586 h•ng/mL と推定された。レスポンダーの 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。

4.3.2 PK/PD モデルのロジスティック回帰

母集団薬物動態モデル（PTC923-2021-022）に基づくシミュレーションされた定常状態の BH_4 曝露と、20 mg/kg（第 1 週および第 2 週）、40 mg/kg（第 3 週および第 4 週）、60 mg/kg（第 5 週およ

び第 6 週）における最終的なフェニルアラニン（Phe）エンドポイントとの関係は、PTC923-MD-003-PKU で収集されたデータに基づくロジスティック回帰モデルで評価した（報告書 PTC923-2021-022）（第 2.7.2 部、3.7.1 項）。

すべての有効性エンドポイント（血中フェニルアラニン（Phe）濃度の 15%以上の減少、30%以上の減少、Phe 濃度<360 µmol/L、および Phe 濃度<600 µmol/L）に対する、観測された BH_4 の C_{max} と AUC の赤池情報量規準（AIC）値の差は有意ではなかった。BH_4 の AUC が臨床的により信頼性高く推定および測定できることから、さらなる解析の予測因子として選択した。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 Phe 濃度低下率が 30%以上であった被験者では Phe 濃度低下率が 15%～30%であった被験者に比べて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 の AUC 平均値 1,445 h•ng/mL）では 85.4%で、40 mg/kg（BH_4 の AUC 平均値 1,922 h•ng/mL）では 91.9%に上昇した。

反応性評価と最終的な臨床治療効果との間に強い相関が認められたことから、14 日間の反応性評価が PKU 患者の治療における潜在的な臨床効果の指標として信頼できる方法であることが示唆される。

4.3.3 連結型母集団 PK/PD モデル

最終的な母集団薬物動態モデル（PTC923-2024-115）と、PTC923-MD-003-PKU 試験（n=103）および PTC923-MD-004-PKU 試験（n=45、データカットオフ日：2024 年 6 月 30 日）に参加した 148 名の PKU 患者からの血液データに基づき、Semi-mechanistic な連結型母集団 PK/PD モデルを構築した（報告書 PTC923-2024-115）（第 2.7.2 部、3.6.2 項）。

PK/PD モデルの結果は、sepiapterin/BH_4 が体内に蓄積せず、sepiapterin 投与開始後の PD（フェニルアラニン（Phe）減少）における定常状態到達時間が患者の年齢に関係なく約 10 日から 14 日であることを示した。PK/PD モデルへの内因性および外因性要因の影響評価後、モデルに含めた主要な因子は、Phe ベースラインに対するコントロール不良 Phe 状態、BH_4 反応性（過去の BH_4 療法反応性試験）、古典的 PKU、性別が Phe 合成ゼロ次速度定数（Kin）に与える要因、及び E_{max} における Phe 反応性（Sepiapterin 反応性評価時）であった。

仮想小児集団（2 歳未満）は米国疾病予防管理センター（CDC）の成長率に基づき生成し、2 歳以上の仮想 PKU 患者は PTC923-MD-003-PKU および PTC923-MD-004-PKU の被験者を再サンプリングして生成し、最終的な PK/PD モデルに基づき、モンテカルロシミュレーションを行った。結果は、定常状態において、sepiapterin の 20 mg/kg および 40 mg/kg の投与量よりも、60 mg/kg/日でより良好な有効性が達成される可能性が高いことを示した。これは、30%の Phe 濃度減少を達成する可能性、血中 Phe 濃度が 120、360、600 µmol/L 未満に達する可能性（Table 29）において評価された全てのエンドポイントで確認された。

Table 29. 2 歳以上の PKU 患者に対して 20、40、60 mg/kg を 1 日 1 回投与後の定常状態における目標達成度の要約

目標	年齢	N (%)		
		20 mg/kg 1 日 1 回	40 mg/kg 1 日 1 回	60 mg/kg 1 日 1 回
Phe reduction ≥30%	2-5 歳 (N=500)	80.8	82.6	85.0
	6-11 歳 (N=500)	81.0	82.8	84.0
	12-15 歳 (N=500)	81.6	84.0	85.2
	≥16 歳 (N=500)	82.2	84.4	86.2
Phe ≤120 μM	2-5 歳 (N=500)	6.60	8.60	10.4
	6-11 歳 (N=500)	6.60	9.20	11.2
	12-15 歳 (N=500)	7.00	11.8	13.4
	≥16 歳 (N=500)	10.4	13.8	15.2
Phe ≤360 μM	2-5 歳 (N=500)	60.2	66.4	69.4
	6-11 歳 (N=500)	56.2	60.6	63.8
	12-15 歳 (N=500)	63.6	67.6	70.4
	≥16 歳 (N=500)	64.0	67.4	69.4
Phe ≤600μM	2-5 歳 (N=500)	89.8	90.6	91.8
	6-11 歳 (N=500)	88.2	89.8	91.0
	12-15 歳 (N=500)	89.2	91.0	92.0
	≥16 歳 (N=500)	89.4	90.8	91.0

略語: Phe＝フェニルアラニン、PKU＝フェニルケトン尿症
出典: PTC923-2024-115, Table 10

シミュレーションでは、体重 60 mg/kg の固定 sepiapterin 投与量で若年層患者の BH_4 曝露が低下することが予測された。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 であり、体重で調整された投与量が 1.0 の係数で調整されることに起因している。全体として、あらゆる年齢の PKU 患者に対して、体重 60 mg/kg の sepiapterin 投与量でより良い効果が期待される。

5. 効果の持続、耐薬性

長期非盲検試験である PTC923-MD-003-PKU 試験で得られた結果は、PKU 患者における sepiapterin の良好な長期有効性及び良好な安全性プロファイルを示すものである。日本人被験者でも非日本人被験者でも同様のベネフィットが認められている。

最新のデータカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）の時点で、PTC923-MD-004-PKU 試験において計 223 例の被験者が sepiapterin の投与を受け、投与期間は最長で連続 35.7 ヵ月（1087 日）となっている。

本長期投与試験では、PTC923-MD-003-PKU 試験のパート 2 で sepiapterin 群に割り付けられていた被験者では引き続き血中 Phe 濃度低下が認められた。また、PTC923-MD-003-PKU 試験でプラセボ群に割り付けられていた被験者では、sepiapterin の投与を開始した後にベースラインからの顕著な血中 Phe 濃度低下が認められた。これらの血中 Phe 濃度低下はいずれも最長 35.7 ヵ月間の投与期間にわたり持続した。これらのデータは、sepiapterin が PKU 患者の血中 Phe 濃度を日本のガイドラインの範囲内まで低下させる顕著かつ持続的な効果を示すことを示している。

また、実施中の PTC923-MD-004-PKU 試験のデータから、sepiapterin 連日投与で Week 26 時点の 1 日あたりの平均 Phe 摂取量が約 2.3 倍に増加し、同時に血中 Phe 濃度低下が持続したことも示されている。平均 Phe 摂取量がタンパク質の RDA を超えても、血中 Phe 濃度低下は維持された。被験者の 41.8%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 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 14.3%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。

現在までに収集された安全性データは、sepiapterin を最大 60 mg/kg/日の用量で長期継続投与（最長 35.7 ヵ月間の曝露）したとき、年齢群、性別、人種及び民族を問わず忍容性良好であることを示している。安全性プロファイルは引き続き良好であり、曝露期間の延長と一致している（第 2.7.4 部、2 章参照）。

これらのデータは、sepiapterin が血中 Phe 濃度をガイドラインの許容範囲内に維持することができ、結果的に神経認知機能障害の発現を抑制できる有効な治療薬になることを示している。PKU 患者にとって Phe 制限食を継続的に遵守することは困難であるため、sepiapterin は、食事からの Phe 及びタンパク質摂取量の制限を緩和することや、QoL の各指標に好影響を与えることなど、新たな利益をもたらす可能性がある。

6. 参考文献

Adams, AD, Fiesco-Roa, M, Wong, L, Jenkins, GP, Malinowski, J, Demarest, OM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency treatment and management: A systematic evidence review of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2023:100358.

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.

Azen, C, Koch, R, Friedman, E, Wenz, E and Fishler, K. Summary of Findings From the United States Collaborative Study of Children Treated for Phenylketonuria. Eur J Pediatr 1996;155 Suppl 1:S29-32.

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, Kobori, JA, Cohen-Pfeffer, JL, Johnson, EM, Jurecki, ER and Grant, ML. Neuropsychiatric Comorbidities in Adults With Phenylketonuria: A Retrospective Cohort Study. Mol Genetics Metab 2017;121(1):1-8.

BioMarin (2020). Palynziq Package Insert.

BioPKU.org (2023). PAHvdb : Phenylalanine Hydroxylase Gene Locus-Specific Database.

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

Blau, N. Sapropterin Dihydrochloride for the Treatment of Hyperphenylalaninemias. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2013;9(9):1207-1218.

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).

Brown, CS and Lichter-Konecki, U. Phenylketonuria (PKU): A problem solved? Mol Genet Metab Rep 2016;6:8-12.

Burlina, AP, Lachmann, RH, Manara, R, Cazzorla, C, Celato, A, van Spronsen, FJ and Burlina, A. The Neurological and Psychological Phenotype of Adult Patients With Early-Treated Phenylketonuria: A Systematic Review. J Inherit Metab Dis 2019;42(2):209-219.

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.

Christ, SE, Clocksin, H, Burton, B, Grant, M, Waisbren, S, Paulin, M, et al. Executive Function in Phenylketonuria (PKU): Insights From the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) and a Large Sample of Individuals With PKU. Neuropsychology 2020;34:456-466.

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.

Gersting, S, Barroso, M, Etzold, S and Smith, N (2023). The Effects of the Pharmacological Chaperone Sepiapterin on Phenylalanine Hydroxylase Activity of Common Variants in Phenylketonuria. American College of Medical Genetics and Genomics Annual Clinical Genetics Meeting, Utah, USA.

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.

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.

Hood, A, Antenor-Dorsey, JA, Rutlin, J, Hershey, T, Shimony, JS, McKinstry, RC, et al. Prolonged Exposure to High and Variable Phenylalanine Levels Over the Lifetime Predicts Brain White Matter Integrity in Children With Phenylketonuria. Mol Genetics Metab 2015;114(1):19-24.

Humphrey, M, Nation, J, Francis, I and Boneh, A. Effect of Tetrahydrobiopterin on Phe/Tyr Ratios and Variation in Phe Levels in Tetrahydrobiopterin Responsive PKU Patients. Mol Genet Metab 2011;104:89-92.

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.

KUVAN USPI. (2021). "KUVAN United States Prescribing Information." Retrieved 09 September 2022, 2022, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022181s020,205065s006lbl.pdf.

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 (BH4) in Phenylketonuria and Its Use in Treatment. Mol Genetics 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.

Li, N, He, C, Li, J, Tao, J, Liu, Z, Zhang, C, et al. Analysis of the Genotype-Phenotype Correlation in Patients With Phenylketonuria in Mainland China. Sci Rep 2018;8(1):11251.

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, Belanger-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.

McWhorter, N, Ndugga-Kabuye, MK, Pururunen, M and L., ES. Complications of the Low Phenylalanine Diet for Patients with Phenylketonuria and the Benefits of Increased Natural Protein. Nutrients 2022;14(23):4960.

Merkel, M, Berg, D, Brüggemann, N, Classen, J, Mainka, T, Zittel, S and Muntau, A. Characterisation and Differential Diagnosis of Neurological Complications in Adults with Phenylketonuria: Literature Review and Expert Opinion. J Neurol 2023;270:11703-11704.

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, 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.

Ohashi, A, Sugawara, Y, Mamada, K, Harada, Y, Sumi, T, Anzai, N, et al. Membrane Transport of Sepiapterin and Dihydrobiopterin by Equilibrative Nucleoside Transporters: A Plausible Gateway for the Salvage Pathway of Tetrahydrobiopterin Biosynthesis. Mol Genetics Metab 2011;102(1):18-28.

Palermo, L, Geberhiwot, T, MacDonald, A, Limback, E, Hall, SK and Romani, C. Cognitive Outcomes in Early-Treated Adults With Phenylketonuria (PKU): A Comprehensive Picture Across Domains. Neuropsychology 2017;31(3):255-267.

Rausell, D, Garcia-Blanco, A, Correcher, P, Victoria, I, Vento, I and Chafer-Pericas, C. Newly Validated Biomarkers of Brain Damage May Shed Light into the Role of Oxidative Stress in the Pathophysiology of Neurocognitive Impairment in Dietary Restricted Phenylketonuria Patients. Pediatr Res 2018;85:242-250.

Ris, M, William, SE., Hunt, M, Berry, H and Leslie, N. Early-treated Phenylketonuria: Adult Neuropsychologic Outcome. J pediar 1994;124:388-392.

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 2004;96:124-133.

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.

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.

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. Available from: https://jsimd.net/pdf/newborn-mass-screening-disease-practice-guideline2019.pdf [accessed on 03 Dec 2024].