Table 1. 臨床試験一覧

試験の種類	試験識別番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進捗状況 報告書の種類
有効性及び安全性	PKU-002	成人の PKU 患者における sepiapterin の予備的な血中 Phe 濃度低下効果	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	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。	24 例（全例とも 18 歳以上）	PKU 患者	各 7 日間の投与（各投与の間に 1 週間のウォッシュアウト期間を設ける）	完了、最終報告書
有効性及び安全性	PTC923-MD-003-PKU	PKU 患者における sepiapterin の血中 Phe 濃度低下効果（Week 5 及び 6 での血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量に基づく）	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**：レスポンダーを 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**：14 日間の非盲検投与期間における sepiapterin 反応性評価 • 7.5 mg/kg（生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満の被験者） • 15 mg/kg（生後 6 ヵ月～12 ヵ月未満の被験者） • 30 mg/kg（生後 12 ヵ月～2 歳未満の被験者） • 60 mg/kg（2 歳以上の被験者） Sepiapterin を 1 日 1 回経口投与し、その後 14 日間以上ウォッシュアウト期間を設ける。 **パート 2**：無作為化、プラセボ対照、二重盲検投与期間	パート 1：157 例（パート 1 のみに参加した被験者：47 例） パート 2：110 例 1 歳～2 歳未満、0 例 2 歳～6 歳未満、10 例 6 歳～12 歳未満、29 例 12 歳～18 歳未満、33 例 18 歳以上、38 例	PKU 患者	パート 1 では、組み入れられたすべての被験者が sepiapterin の投与を 14 日間受けた（sepiapterin 反応性）。 Sepiapterin に対する反応が 15%以上であった 2 歳以上の被験者がパート 2 に移行し、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された。	完了、最終報告書

試験の種類	試験識別番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進捗状況 報告書の種類
安全性及び有効性	PTC923-MD-004-PKU	PKU 患者を対象に sepiapterin の長期安全性を評価する。 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を評価する。	（i）PTC 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 PKU 患者又は（ii）先行試験に参加しておらず、ベースライン時の血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 未満又は 360 µmol/L 以上の PKU 患者を対象とした第 3 相非盲検延長試験	以下に従い、各被験者に sepiapterin を連日（経口）投与する： • 生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満の被験者、7.5 mg/kg • 生後 6 ヵ月～12 ヵ月未満の被験者、15 mg/kg • 生後 12 ヵ月～2 歳未満の被験者、30 mg/kg • 2 歳以上の被験者、60 mg/kg	223 例[a]（約 200 例を予定） 全組入れ例数： 生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満、6 例 生後 6 ヵ月～12 ヵ月未満、3 例 1 歳～2 歳未満、24 例 2 歳～6 歳未満、20 例 6 歳～12 歳未満、44 例 12 歳～18 歳未満、60 例 18 歳以上、66 例	PKU 患者	少なくとも 12 ヵ月間又は被験者に有効性の欠如が認められるまで、試験中止に至った有害事象の発現まで、被験者が投与を中止するまで又は規制当局により sepiapterin が承認されるまで。	実施中、中間報告書
安全性及び有効性	PBD-001	PTPS 欠損又は常染色体潜性 GTPCH 欠損の PBD 患者における 4 用量の sepiapterin の安全性及び忍容性	非盲検、無作為化、並行群間、患者内用量漸増	コホート 1：2.5、10 mg/kg/日 コホート 2：5、20 mg/kg/日 Sepiapterin 経口投与用顆粒剤	全体：8 例 コホート 1：4 例 コホート 2：4 例	PBD 患者	Sepiapterin を第 1 期に 7 日間投与し、3（±1）日間のウォッシュアウト期間を経て、第 2 期に同一患者内で第 2 用量に増量して新たに 7 日間投与（投与期間は計 14 日間）。	完了、最終報告書

試験の種類	**試験識別番号**	**試験の目的**	**試験デザイン及び対照の種類**	**被験薬 投与方法 投与経路**	**被験者数**	**健康被験者又は患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進捗状況 報告書の種類**
安全性及び有効性	GAS-001 試験	女性の中等度～重度の糖尿病性胃不全麻痺患者における栄養素満腹度試験に基づく胃調節に対する sepiapterin の影響	女性 GAS 患者に sepiapterin 経口投与用顆粒剤を反復投与する第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、パイロット試験	Sepiapterin 20 mg/kg（10 mg/kg BID）又はプラセボ BID Sepiapterin 経口投与用顆粒剤（Medisca Oral Mix 中に懸濁）	女性被験者 21 例を無作為化 Sepiapterin：10 例 プラセボ：11 例	GAS 患者	14 日間	完了、最終報告書
PK 及び安全性	PKU-001	**パート A**：健康被験者に sepiapterin を単回漸増経口投与したときの安全性及び忍容性 **パート B**：健康被験者に sepiapterin を反復漸増経口投与したときの安全性及び忍容性	安全性、PK、食事の影響及び PD を評価し、MTD を決定する第 1 相、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、無作為化 SAD（パート A）／MAD（パート B）試験	**パート A：** コホート 1：sepiapterin 2.5 mg/kg サプロプテリン 2.5 mg/kg、プラセボ コホート 2 及び 3：PTC923 7.5 mg/kg、20 mg/kg サプロプテリン 7.5 mg/kg、20 mg/kg、プラセボ コホート 4 及び 5：PT923 40 mg/kg、80 mg/kg、プラセボ コホート 6：PTC923 10 mg/kg 空腹時投与、その後 PTC923 10 mg/kg 食後投与 **パート B：** Sepiapterin 5 mg/kg、20 mg/kg、60 mg/kg、プラセボ	**パート A：59 例** **パート B：24 例**	健康被験者	**パート A：** コホート 1～5：最長 34 日間 コホート 6：最長 41 日間 **パート B：** 最長 39 日間	完了、最終報告書

試験の種類	**試験識別番号**	**試験の目的**	**試験デザイン及び対照の種類**	**被験薬 投与方法 投与経路**	**被験者数**	**健康被験者又は患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進捗状況 報告書の種類**
PK、忍容性及び食事の影響	PTC923-MD-007-HV	日本人及び非日本人の健康被験者に sepiapterin を投与したときの BH_4 の PK を検討する。 日本人及び非日本人の健康被験者を対象に sepiapterin の安全性及び忍容性を評価する。 日本人健康被験者を対象に sepiapterin の PK に対する食事の影響を評価する。 日本人及び非日本人の健康被験者に sepiapterin を投与したときの sepiapterin の PK を検討する。	成人健康被験者 60 例（日本人 30 例及び非日本人 30 例）を 5 コホートに均等に分けて sepiapterin を経口投与する第 1 相、非盲検、単回投与試験	Sepiapterin（経口） 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	60 例（日本人 30 例及び非日本人 30 例）	健康被験者	個々の被験者の最長試験期間は約 38 日間であった。	完了、最終報告書

試験の種類	試験識別番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進捗状況 報告書の種類
安全性及び忍容性	PTC923-DDI-101-HV	BCRP 阻害剤（クルクミン）を単回投与したときの sepiapterin の代謝物 BH_4 の PK に対する影響を検討する。 Sepiapterin を単回投与したときの BCRP 基質ロスバスタチンの PK に対する影響を検討する。 BCRP 阻害剤（クルクミン）の単回投与下及び非投与下での sepiapterin の単回投与の安全性及び忍容性を評価する。 Sepiapterin の単回投与下及び非投与下での BCRP 基質ロスバスタチンの安全性に対する影響を評価する。 BCRP 阻害剤（クルクミン）を単回投与したときの sepiapterin の PK に対する影響を検討する。	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第 1 相、非盲検、単回投与、固定順序、4 期クロスオーバー試験	第 1 期：Day 1 にすべての被験者に sepiapterin 20 mg/kg を単回経口投与した。 第 2 期：Day 5 にクルクミン 2 g を sepiapterin 20 mg/kg と併用単回経口投与した。 第 3 期：Day 9 にすべての被験者にロスバスタチン 10 mg を単回経口投与した。 第 4 期：Day 15 にすべての被験者にロスバスタチン 10 mg を sepiapterin 60 mg/kg と併用単回経口投与した。	29 例	健康被験者	54 日間（28 日間のスクリーニング期間、19 日間の投与期間及び退院後 7 日間の安全性追跡調査期間を含む） 被験者は、Day 1 に sepiapterin 20 mg/kg、Day 5 に sepiapterin 20 mg/kg+クルクミン 2 g、Day 9 にロスバスタチン 10 mg、Day 15 にロスバスタチン 10 mg+sepiapterin 60 mg/kg の単回経口投与を受けた。	完了、最終報告書

PK 及び安全性	PTC923-MD-005-HV	成人健康被験者を対象に、食後（低脂肪食摂食後）に 2 用量（20 及び 60 mg/kg/日）及び 2 製剤（第 1/2 相試験用製剤及び第 3 相試験用製剤）の sepiapterin を投与したときの分析対象物質 BH_4 及び sepiapterin の相対的バイオアベイラビリティを評価する。	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 パートからなる成人健康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。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：** Day 1、4、7 及び 10 に無作為化順序に従って被験者に sepiapterin を単回投与した。 第 1/2 相試験用製剤、20 mg/kg 第 1/2 相試験用製剤、60 mg/kg 第 3 相試験用製剤、20 mg/kg 第 3 相試験用製剤、60 mg/kg すべての用量を低脂肪食摂食後に経口投与した（少なくとも一晩 10 時間の絶食後の標準的な低脂肪朝食後 30 分以内に、最大 240 mL の水とともに投与）。 **パート B：** 第 3 相試験用製剤のみ。Day 1、4、7 及び 10 に、無作為化順序に従って、各被験者に以下を空腹時（少なくとも一晩 10 時間の絶食後に最大 240 mL の水とともに）又は高脂肪食摂食後（一晩 10 時間の絶食後の標準的な高脂肪朝食後 30 分以内に最大 240 mL の水とともに）に単回投与した。 Sepiapterin 20 mg/kg（空腹時） Sepiapterin 20 mg/kg	18 例	健康被験者	30 日間（入院日数 11 日）、Day 30 に追跡調査	完了、最終報告書

試験の種類	試験識別番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進捗状況 報告書の種類
				（高脂肪食摂食後） Sepiapterin 60 mg/kg（空腹時） Sepiapterin 60 mg/kg（高脂肪食摂食後）				
吸収、代謝及び排泄	PTC923-MD-008-HV	Sepiapterin 4,000 mg（^{14}C-sepiapterin 約 100 µCi を含む）を単回経口投与したときのマスバランスを評価する。 Sepiapterin 4,000 mg（^{14}C-sepiapterin 約 100 µCi を含む）を単回経口投与したときの TRA の PK を評価する。 Sepiapterin 4,000 mg（^{14}C-sepiapterin 約 100 µCi を含む）を単回経口投与したときの ^{14}C-sepiapterin 及びその代謝物の血漿中、尿中及び糞便中の代謝物プロファイル及び分布を評価する。 Sepiapterin 4,000 mg（^{14}C-sepiapterin 約 100 µCi を含む）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	第 1 相、単施設、非盲検、非無作為化、吸収、代謝及び排泄試験	すべての被験者に対し、（Day 1 に）Medisca™ Oral Mix 中に懸濁した sepiapterin 4,000 mg（^{14}C-sepiapterin 約 100 µCi を含む）を単回経口投与した（Day 1）。	8 例	健康被験者	56 日間（最長 28 日間のスクリーニング期間を含む）及び投与 30 日後の電話による追跡調査	完了、最終報告書

試験の種類	試験識別番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進捗状況 報告書の種類
濃度-QTc	PTC923-TQT-102-HV	Sepiapterin を経口投与したときの QTcF の変化を評価する。 その他の ECG パラメータに対する sepiapterin の影響を評価する。 経口モキシフロキサシン 400 mg を陽性対照として用い、QTcF に対するわずかな影響を検出する本試験の分析感度を明らかにする。 Sepiapterin、BH_4 及びモキシフロキサシンの PK を評価する。 Sepiapterin の安全性及び忍容性を評価する。	成人健康被験者を対象に sepiapterin の安全性、忍容性、PK 及び濃度-QTc に対する影響を評価する第 1 相、無作為化、プラセボ対照試験	4 つの試験期間のそれぞれの Day 1 に sepiapterin（60 mg/kg）、sepiapterin（120 mg/kg）、モキシフロキサシン（400 mg）又はプラセボを単回投与	32 例	健康被験者	最長 47 日間［21 日間のスクリーニング期間、4 つの投与期間（各投与期間の間に 4 日間以上のウォッシュアウト期間を設ける）及び 7（+3）日間の追跡調査期間］	完了、最終報告書

略語：BID=1 日 2 回、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、CSR=治験総括報告書、D=日、ECG=心電図、FPFV=最初の患者の初回来院日、GAS=重度の糖尿病性胃不全麻痺、GTPCH=グアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼ、IND=新薬臨床試験開始申請、MAD=反復漸増投与、MTD=最大耐量、NA=該当せず、OLE=非盲検延長、PBD=原発性 BH_4 欠損症、pbo=プラセボ、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、PTPS=6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素、QOL=生活の質、QTcF=Fridericia の式により心拍数で補正された QT 値、SAD=単回漸増投与、TRA=総放射能、tx=治療、US=米国

[a] 安全性データのカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）現在。

出典：PKU-001 試験 CSR、PKU-002 試験 CSR、GAS-001 試験 CSR、PBD-001 試験 CSR、PTC923-MD-003-PKU 試験治験実施計画書及び CSR、PTC923-MD-004-PKU 試験治験実施計画書及び表 14.1.5.1、PTC923-MD-007-HV 試験治験実施計画書及び CSR、PTC923-DDI-101-HV 試験治験実施計画書及び CSR、PTC923-MD-005-HV 試験治験実施計画書及び CSR、PTC923-MD-008-HV 試験治験実施計画書及び CSR、PTC923-TQT-102-HV 試験治験実施計画書及び CSR

個々の試験のまとめ

PKU-002

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals Australia Pty Ltd	最終製品名 CNSA-001	有効成分の名称 Sepiapterin

治験実施計画書番号：PKU-002

治験の標題：フェニルケトン尿症患者を対象とした CNSA-001 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、概念実証試験

試験実施責任者及び治験実施医療機関：本試験は 4 施設［オーストラリアの 3 施設及び欧州（ジョージア）の 1 施設］で実施した。
Drago Bratkovic, MBBS, FRACP, PARC Clinical Research, Royal Adelaide Hospital, South Australia, Australia.
Janelle Nisbet, PhD, FRACP, Mater Misericordiae Limited, Queensland Diabetes and Endocrine Centre, Brisbane, Queensland, Australia.
Michel Tchan, MBBS, PhD, FRACP, Department of Genetic Medicine, Westmead Hospital, Sydney, New South Wales, Australia.
Lali Margvelashvili, MD, LTD Unimedi Kakheti, Tbilisi, Georgia.

公表文献（参考文献）：該当せず

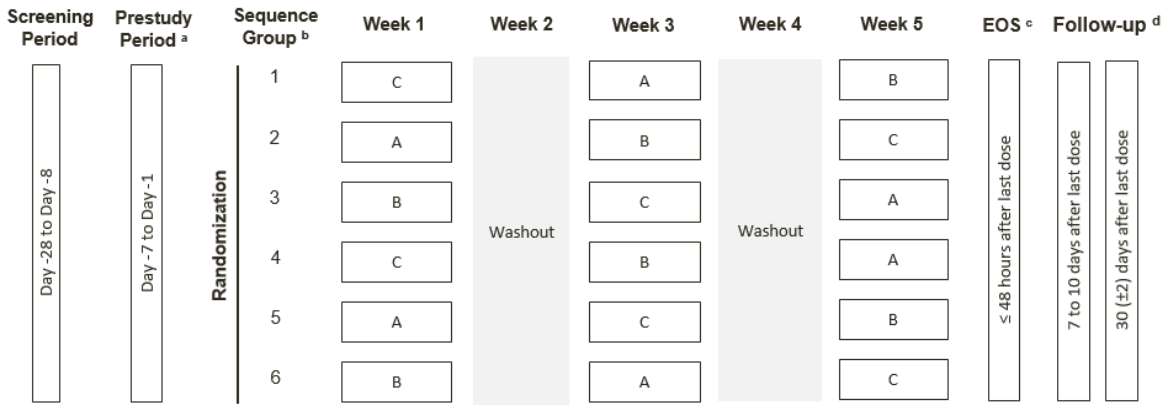
試験期間（年数）： 最初の患者の組入れ日：2018 年 10 月 24 日 最後の患者の完了日：2019 年 7 月 8 日	**開発の相**： 第 2 相

目的：
主要目的は、成人のフェニルケトン尿症（PKU）患者を対象に CNSA-001 の予備的な血中フェニルアラニン（Phe）濃度低下効果を評価することであった。
本試験の副次目的は、PKU 患者を対象に 2 用量の CNSA-001 の安全性及び忍容性を評価することであった。

方法：
本試験は、PKU 患者を対象とした CNSA-001（sepiapterin）経口投与用顆粒剤の第 2 相、無作為化、ダブルクロスオーバー、非盲検、実薬対照、概念実証試験であった。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 CNSA-001 60 mg/kg/日、CNSA-001 20 mg/kg/日、サプロプテリン二塩酸塩（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。本試験には 4 施設が参加した。
試験デザインを以下の試験の概略図に要約する。

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals Australia Pty Ltd	最終製品名 CNSA-001	有効成分の名称 Sepiapterin

PKU-002 Study Schema



A = CNSA-001 20 mg/kg/day; B = CNSA-001 60 mg/kg/day; C = Kuvan 20 mg/kg/day; EOS = End of Study
[a] Discontinue BH4 therapy (Kuvan® [sapropterin dihydrochloride]) 24 hours prior to starting Prestudy Period.
[b] Up to 5 subjects per treatment group (minimum 4, maximum 5).
[c] Resume prestudy BH4 therapy, as appropriate.
[d] Follow-up visits via phone.

スクリーニング期間（Day -28～Day -8）：
患者は、同意説明文書に署名後にスクリーニング期間に移行し、この期間に適格性が確認された。また、スクリーニング期間中、患者は Phe 摂取量を算出するための 3 日間の食事記録を付ける必要があった。患者には、試験期間を通じて通常の食事内容を変更せずに（すなわち、1 日の Phe 摂取量が変化しないように）継続するようにも指示した。

試験前期間（Day -7～Day -1）：
スクリーニング期間の後、適格患者は試験前期間に移行した。本試験では実薬対照としてサプロプテリンを使用することになっていたため、治療薬としてサプロプテリンを使用していた適格患者は試験前期間の開始 24 時間前にその使用を中止した。試験前期間中、患者は通常の食事内容を変更せずに（すなわち、1 日の Phe 摂取量が変化しないように）継続し、3 日間の食事記録を付けた。栄養士が各患者の食事内容をモニタリングして Phe 摂取量を算出し、定期的に患者と連絡を取った。Day -7、-5、-3 及び-1 に血液を採取し、Phe 濃度を測定した。

投与期間 1、2 及び 3（Day 1～Day 7）：
Day -1 に、すべての適格患者を 6 つの投与順序群（各群 4 例）のいずれかに無作為に割り付けた。各投与順序群には、CNSA-001 60 mg/kg/日、CNSA-001 20 mg/kg/日及びサプロプテリン 20 mg/kg/日をそれぞれ順序不同で非盲検下で 7 日間投与する 3 つの投与期間が設定された。各投与期間の Day 1 に、患者は来院中に治験薬［CNSA-001 又はサプロプテリン（実薬対照）］を服用した。その他の投与日については、自宅で治験薬を服用し、来院が予定されている場合は来院前に服用した。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。来院はすべて外来として実施した。
各投与+ウォッシュアウト期間の Day 1、3、5 及び 7 に評価を予定した。患者には、各投与+ウォッシュアウト期間中、通常の食事内容を変更せずに継続し、3 日間の食事記録を付けるよう指示した。栄養士が各患者の食事内容をモニタリングして Phe 摂取量を算出し、定期的に患者と連絡を取った。すべての来院時に血中 Phe 濃度を測定した。
血中 Phe 濃度測定用サンプルは、各採取時点の空腹時又は食後 3 時間以上経過した後のほぼ同じ時刻に採取した。投与期間中、Day 1 には投与前、その他の時点では投与後の血中 Phe 濃度を測定した。血中 Phe 濃度は、バリデートされた 2 つの別々の方法、すなわち、（1）試験前期間の Day -7 及び Day -1、各投与+ウォッシュアウト期間の Day 1 及び Day 7 並びに試験終了（EOS）時に血漿を用いて測定し、（2）試験前期間の Day -7、-5、-3 及び-1、各投与+ウォッシュアウト期間の Day 1、3、5 及び 7 並びに EOS 時に乾燥血液サンプル（DBS）を用いて測定した。これらの 2 つの測定法は、精度及び正確性の高いバリデートされた方法であった。投

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals Australia Pty Ltd	最終製品名 CNSA-001	有効成分の名称 Sepiapterin

与期間中のいずれかの時点で Phe 濃度が基準値下限（35 µmol/L 未満）に低下した場合は、治験実施計画書に基づき、規定外で血中 Phe 濃度測定用サンプルを採取し、患者の選好に応じた卵、肉又はチーズなどのタンパク質の追加（0.25 g/kg/日で開始）によるレスキュー治療を実施する必要があった。
安全性及び Phe の評価のため、治験薬（CNSA-001 又はサプロプテリン）の最終投与後 48 時間以内に試験終了（EOS）来院を実施した。EOS 来院後、患者は試験前に使用していた PKU 治療薬を再開した。治験薬又は実薬対照の最終投与から 7～10 日後及び 30（±2）日後に電話による追跡調査を実施し、有害事象及び重篤な有害事象（SAE）の有無を確認した。

被験者数（計画時及び解析時）：
統計解析手法に詳述のとおり、中間解析の結果に応じて 24～30 例の PKU 患者を組み入れる予定であった。計 24 例を無作為化し、24 例を解析対象とした。

診断及び主な選択基準：
選択基準は、PKU の臨床診断を受けた 18 歳以上 60 歳以下の患者で、高フェニルアラニン血症が確認された者（過去に少なくとも 1 回の測定で血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以上となった病歴があり、かつスクリーニング期間のいずれかの時点で血中 Phe 濃度が 450 µmol/L 以上の者又は患者の病歴に基づく直近 3 回の血中 Phe 濃度測定値（スクリーニング時の値を含む）の平均値が 450 µmol/L 以上の者）とした。
本試験への組入れに際し、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ（PAH）遺伝子の変異はすべて許容された。遺伝子型判定は不要であった。ただし、古典的 PKU 患者（すなわち、Phe 濃度が 1,200 µmol/L 以上及び／又は病歴に基づき過去に Phe 濃度が 1,200 µmol/L 以上となったことを確認できる PKU 患者）については、30 例の組入れを想定し、全体の 20%を上限とするよう治験実施計画書で規定した。

被験薬、用量及び投与方法：
被験薬は、CNSA-001（sepiapterin）経口投与用顆粒剤であった。投与順序群内の 3 つ投与期間のうちの 2 つの投与期間で、被験者に 2 用量（20 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日）の CNSA-001 を各 7 日間 1 日 1 回経口投与した。

対照薬、用量及び投与方法：
対照薬は、サプロプテリン二塩酸塩 100 mg 錠とした。投与順序群内の 3 つ投与期間のうちの 1 つの投与期間で、被験者に 1 用量（20 mg/kg/日）のサプロプテリンを 7 日間 1 日 1 回経口投与した。この用量は、添付文書に記載されているサプロプテリンの既承認の最大用量に一致するものである。

投与期間：
各投与順序群には、CNSA-001 60 mg/kg/日、CNSA-001 20 mg/kg/日及びサプロプテリン 20 mg/kg/日をそれぞれ 7 日間投与する 3 つの投与期間が設定された。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。患者には 35 日間で計 21 日間投与した。

評価項目：
血中 Phe 濃度低下に基づいて予備的な有効性を評価した。
安全性及び忍容性は、主に有害事象（AE）、バイタルサイン、心電図（ECG）、身体所見及び臨床検査値（生化学検査、血液学的検査及び尿検査）により評価した。

統計解析法：
SAS 統計ソフトウェアパッケージのバージョン 9.4 を用いて、全ての要約、一覧、図及び統計解析を行った。

解析対象集団：
2 つの試験対象集団を評価した。

- 安全性解析対象集団：ランダム化され、いずれかの用量の治験薬（CNSA-01 又はサプロプテリン）の投与を受けた全患者。

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals Australia Pty Ltd	最終製品名 CNSA-001	有効成分の名称 Sepiapterin

- 有効性解析対象集団：ランダム化され、いずれかの用量の治験薬（CNSA-001 又はサプロプテリン）の投与を受け、割り付けられた投与順序群内で少なくとも 1 つの投与期間を完了し、少なくとも 1 つの投与期間の Day 1（投与前）及び Day 3、Day 5 又は Day 7 の投与後から投与前の Phe 濃度が得られた全患者。

<u>中間解析：</u>

中間解析は、18 例が順序群内で少なくとも最初の投与期間を完了した後に実施した。Phe 濃度のベースラインからの変化量は、完了した全ての投与期間について統計解析担当者が推定した。登録された最初の 18 例中≥15 例が、CNSA-001（用量レベルを問わず）又はサプロプテリンのいずれかで（ベースラインと比較した 7 日目の Phe 濃度を測定して）Phe 濃度の≥10%減少を達成した場合、登録は合計 24 例まで継続した。最初の 18 例中<15 例が Phe 濃度の 10%減少を達成した場合、登録を 30 例に増加した。10%の閾値を達成しなかった患者も含め、全ての患者が試験を継続した。中間解析後、患者 18 例中 15 例が Phe 濃度の≥10%減少を達成したと判定されたため、24 例を試験に登録した。

<u>主要評価項目：</u>

主要評価項目は、ベースラインと比較した血中 Phe 濃度の減少により評価した予備的有効性であった。有効性は、以下の 2 つの方法を用いて有効性解析対象集団で評価した。（1）各投与期間の Day 3、Day 5 及び Day 7 の平均 Phe 濃度を、Day 1 の投与前濃度と比較する（すなわち、「週平均解析」）、（2）各投与期間の Day 7 を Day 1 の投与前濃度と比較する（「ランドマーク解析」）。

週平均解析は、DBS 中央検査機関による血中 Phe 測定値に基づき、ランドマーク解析は、血漿中央検査機関による血中 Phe 測定値に基づき実施した。

<u>副次評価項目：</u>

安全性解析対象集団を対象に安全性を評価した。AE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）第 21.0 版を用いてコード化した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）（治験薬の初回投与時又は初回投与後に発現した事象）を発現した患者の数及び割合を、器官別大分類、基本語及び投与群別に表にまとめた。各 TEAE の投与群は、TEAE 発現前に投与された最後の治験薬に基づく。TEAE 及び治験薬投与後に発現した重篤な有害事象（SAE）の重症度も同様に要約した。治験薬の投与中止に至った治験薬投与後に発現した有害事象及び重篤な TEAE を、表又は一覧に示す。各来院時の臨床検査結果、バイタルサイン及び ECG 並びに各投与群のベースラインからの変化量を要約した。

副次有効性評価項目には、Day 3、Day 5 及び Day 7 に以下を含めた。

- ベースラインの疾患重症度別の血中 Phe 濃度が 10%、20%及び 30%以上減少した患者の割合（すなわち、血中 Phe 濃度<600 μmol/L、600～900 μmol/L、900～1200 μmol/L 及び >1200 μmol/L）
- Phe 濃度 120～360 μmol/L を達成した患者の割合
- 正常な Phe 濃度<120 μmol/L を達成した患者の割合

結果の概要：

内訳：

計 24 例が試験にランダム化された。24 例全例が試験治療及び試験を完了した。

患者背景：

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals Australia Pty Ltd	最終製品名 CNSA-001	有効成分の名称 Sepiapterin

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）であり、患者の過半数（66.7%）は女性であった。体重の中央値は 66.0 kg（範囲：49～118）、身長の中央値は 166 cm（範囲：148～181）であった。全ての患者は白人であり、ヒスパニック系又はラテン系ではなかった。全ての患者はサプロプテリンにより未治療であった。

有効性：

主要有効性解析及び副次有効性解析の結果を、週平均解析及びそれに続くランドマーク解析について以下に示す。

<u>週平均解析：</u>

主要有効性の週平均解析の結果から、CNSA-001 の投与により、血中 Phe 濃度がベースラインと比較して減少し、全投与群（t 検定）で統計学的に有意であることが示された。CNSA-001 60 mg/kg/日を投与した患者における最小二乗平均（LSM）のベースラインからの変化量は、-206.37（SE：41.77、p < 0.0001）、CNSA-001 20 mg/kg/日を投与した患者では-146.88（SE：41.76、

p = 0.0010）であり、サプロプテリン 20 mg/kg/日を投与した患者では、-91.46（SE：41.74、p=0.0339）であった。Phe 濃度のベースラインからの減少は、全投与群で各投与期間開始後の最初の測定時（Day 3）に認められた。

全投与群の LSM の血中 Phe 濃度減少の一対比較解析では、以下が示された。

- CNSA-001 60 mg/kg/日を投与した患者で認められた血中 Phe 濃度の減少は、サプロプテリン 20 mg/kg/日を投与した患者で認められた血中 Phe 濃度の減少よりも大きく、このような差は統計学的に有意であった（p=0.0098）。
- CNSA-001 60 mg/kg/日を投与した患者で認められた血中 Phe 濃度の減少は、CNSA-001 20 mg/kg/日を投与した患者で認められた血中 Phe 濃度の減少よりも数値的に大きかった（p=0.1349）。
- CNSA-001 20 mg/kg/日を投与した患者で認められた血中 Phe 濃度の減少は、サプロプテリン 20 mg/kg/日を投与した患者で認められた血中 Phe 濃度の減少よりも数値的に大きかった（p=0.2740）。

血中 Phe 濃度の 10%、20%又は 30%以上の減少を達成した患者の割合は、サプロプテリン 20 mg/kg/日投与群と比較して CNSA-001 60 mg/kg/日投与群でより高かった。CNSA-001 60 mg/kg/日又は CNSA-001 20 mg/kg/日を投与し、血中 Phe 濃度が 20%以上低下した患者の数は、サプロプテリン 20 mg/kg/日よりも多かった。CNSA-001 60 mg/kg/日を投与し、血中 Phe 濃度が 30%以上低下した患者の数は、サプロプテリン 20 mg/kg/日よりも多かった。CNSA-001 20 mg/kg/日を投与した患者で血中 Phe 濃度が 30%低下した患者の数は、サプロプテリン 20 mg/kg/日を投与した患者と同じであった。

全疾患重症度群（すなわち、血中 Phe 濃度< 600 µmol/L、600～900 µmol/L、900～1200 µmol/L、> 1200 µmol/L）の血中 Phe 濃度減少率の評価は、治療を問わず、ベースラインの疾患重症度が< 600 又は 600～900 µmol/L の場合はより多くの患者で、血中 Phe 濃度が 10%、20%又は 30%以上減少し、奏効が認められた。しかし、CNSA-001 60 mg/kg/日又は CNSA-001 20 mg/kg/日のいずれかの投与を受け、ベースラインの疾患重症度が 900～1200 µmol/L の場合は、より多くの患者で、サプロプテリン投与と比較して血中 Phe 濃度が 30%以上減少し、奏効が認められた。さらに、CNSA-001 60 mg/kg/日群又は CNSA-001 20 群のいずれかでベースライン時の疾患重症度が> 1200 µmol/L の場合は、より多くの患者で、サプロプテリン治療群と比較して血中 Phe 濃度が 20%以上減少し、奏効が認められた。

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals Australia Pty Ltd	最終製品名 CNSA-001	有効成分の名称 Sepiapterin

CNSA-001 60 mg/kg/日群又は CNSA-001 20 mg/kg/日群（それぞれ 3/24 例、12.5%、又は 4/24 例、16.7%）では、サプロプテリン群（1/24 例、4.2%）と比較して、より多くの患者で血中 Phe 濃度が正常値を達成した。さらに、CNSA-001 60 mg/kg/日又は CNSA-001 20 mg/kg/日を投与した患者では、サプロプテリンと比較して血中 Phe 濃度≤ 360 µmol/L を達成した患者がより多かった。

<u>アドホック週平均解析</u>

登録数を 6 名に制限する努力を行ったにもかかわらず、24 例中 11 例（45.8%）が、治験実施計画書の古典的 PKU 疾患の定義を満たした。CNSA-001 60 mg/kg/日を投与した古典的 PKU 患者では、ベースラインと比較して血中 Phe 濃度が統計学的に有意に低下した（LSM=-150.79［SE：63.11、p=0.0287］）。古典的 PKU の LSM のベースラインからの変化量は、CNSA-001 20 mg/kg/日を投与した患者では-71.53（SE：61.78、p=0.2629）、サプロプテリン 20 mg/kg/日を投与した患者では-2.84（SE：62.00、p=0.9640）であった。古典的 PKU 患者における全投与群の LSM の血中 Phe 濃度減少の一対比較解析では、CNSA-001 60 mg/kg/日を投与した患者で認められた減少は、サプロプテリン 20 mg/kg/日を投与した患者と比較して統計学的に有意に近づいた（p=0.0566）。

<u>ランドマーク解析：</u>

主要有効性のランドマーク解析の結果から、CNSA-001 60 mg/kg/日の投与により、血中 Phe 濃度がベースラインと比較して低下し、統計学的に有意であることが示された。CNSA-001 60 mg/kg/日群の患者の LSM のベースラインからの変化量は-240.90（SE：54.55、p < 0.0001）、CNSA-001 20 mg/kg/日群では-79.74（SE：54.63、p=0.1516）、サプロプテリン 20 mg/kg/日群では-109.23（SE：54.63、p=0.0519）であった。全投与群の LSM の血中 Phe 濃度減少の一対比較解析から、CNSA-001 60 mg/kg/日投与群で認められた減少は、CNSA-001 20 mg/kg/日投与群（p=0.0073）又はサプロプテリン 20 mg/kg/日投与群（p=0.0484）よりも統計学的に有意に大きいことが示された。

また、CNSA-001 を投与した患者では、ベースラインからの平均変化量の絶対値として測定した血中 Phe 濃度の減少が、（用量を問わず）ベースライン時の疾患重症度の増加に伴い（すなわち、血中 Phe 濃度<600 µmol/L、600～900 µmol/L、900～1200 µmol/L、>1200 µmol/L）、最大 1200 µmol/L まで増加した。サプロプテリンを投与した患者では、ベースライン時により軽度の疾患を有する患者（Phe 濃度が 600～900 µmol/L）において、ベースラインからの平均変化量の絶対値として測定した血中 Phe 濃度の最大の減少が認められた。ベースラインの血中 Phe 濃度が> 1200 µmol/L の患者については、CNSA-001 60 mg/kg/日のみが血中 Phe 濃度の減少を示した。全体として、閾値≥ 10%、≥ 20%及び≥ 30%での血中 Phe 濃度の減少率の結果から、血中 Phe 濃度が 10%、20%又は 30%以上減少した患者の割合は、（用量を問わず）サプロプテリン投与群よりも CNSA-001 投与群で高かったことが示された。これは、サプロプテリン 20 mg/kg/日を投与した場合により多くの割合の患者が≥10%、≥20%又は≥30%の血中 Phe 濃度減少を発現した 600～900 µmol/L のベースラインの血中 Phe 濃度を除き、ほぼ全ての疾患重症度群（すなわち、血中 Phe 濃度が< 600 µmol/L、600～900 µmol/L、900～1200 µmol/L、> 1200 µmol/L）で認められた。

CNSA-001 60 mg/kg/日群（6/24 例、25.0%）では、CNSA-001 20 mg/kg/日群又はサプロプテリン群（2/24 例、各 8.3%）と比較して、血中 Phe 濃度が正常値を達成した患者がより多かった。すなわち、CNSA-001 60 mg/kg/日群の患者では、サプロプテリン群と比較して血中 Phe 濃度が正常値に到達する確率が 13.45 倍増加した（オッズ比=13.45、95% CI=0.94～193.45、p=0.0558）。さらに、CNSA-001 20 mg/kg/日又はサプロプテリン 20 mg/kg/日と比較して、

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals Australia Pty Ltd	最終製品名 CNSA-001	有効成分の名称 Sepiapterin

CNSA-001 60 mg/kg/日を投与した患者では、血中 Phe 濃度が≤ 360 µmol/L に減少した患者がより多かった。

<u>アドホックランドマーク解析</u>

古典的 PKU 患者の部分集団における主要有効性ランドマーク解析の結果から、CNSA-001 の投与によりベースラインと比較して血中 Phe 濃度が減少することが示された。CNSA-001 60 mg/kg/日を投与した古典的 PKU 患者の LSM のベースラインからの変化量は-114.85（SE：93.54、p=0.2362）であり、CNSA-001 20 mg/kg/日群では-7.65（SE：93.61、p=0.9358）であった。サプロプテリン 20 mg/kg/日では、血中 Phe 濃度に LSM 増加が認められた（LSM：26.54［SE：92.73、p=0.7782］）。

<u>週平均解析とランドマーク解析の比較：</u>

概して、週平均解析とランドマーク解析の結果は、全ての投与群及びサブ解析で同様であった。しかし、ランドマーク解析を用いた場合、CNSA-001 20 mg/kg/日投与群の血中 Phe 濃度減少の程度はより低かった。データをさらに検討したところ、予想外にも、3 例が、ベースラインの Phe 濃度と比較して Day 7 に血中 Phe 濃度が 50%超増加したことを示した（患者 10005、50003 及び 50015）。興味深いことに、このような>50%の増加は全て、CNSA-001 20 mg/kg/日の投与中に認められた。これらの患者の個々の食事記録の解析では、CNSA-001 20 mg/kg/日の投与に関連する投与期間中の患者 50003 のタンパク質摂取量の有意な増加（すなわち、1 日 1270 mg の Phe 摂取から 2728 mg の Phe 摂取への増加）が明らかになった。他の 2 名の患者については、3 日間の食事記録にタンパク質摂取量の変化は記録されていないが、3 日間の食事記録が投与週全体を対象としていなかったことを考慮すると、論理的な説明はタンパク質摂取量の増加である。したがって、3 日間の食事記録には患者 10005 及び 50015 の食事からの逸脱が記録されていない、と考えるのが妥当である。それにもかかわらず、タンパク質食摂取量の大幅な逸脱が血中 Phe 値に及ぼす影響は、ランドマーク解析法と比較して週平均解析法ではあまり顕著ではなく、経時的な一連の血中 Phe 値測定は、この代謝性疾患におけるランドマーク解析での単一ポイント解析と比較して、血中 Phe 濃度を測定する上でより良いアプローチであることが示唆された。

<u>安全性：</u>

安全性解析対象集団に組み入れられた 24 例中計 12 例（50.0%）に、合計 22 件の TEAE が発現した。1 件以上の TEAE を発現した患者の割合と投与との関連性を示すエビデンスは認められなかった。

最も高頻度に報告された TEAE は、頭痛（6/25 名、25.0%）であった。頭痛は、CNSA-001 20 mg/kg/日又はサプロプテリン 20 mg/kg/日（各 1/24 例、4.2%）を投与した患者よりも CNSA-001 60 mg/kg/日を投与した患者（4/24 例、16.7%）で高頻度に報告された。頭痛はサプロプテリンに関連する既知の有害事象であり、サプロプテリン投与患者の＞15%で報告されている（Kuvan Prescribing Information, BioMarin 2019）。

ほとんどの TEAE（19/22 名、86.4%）は軽度であった。CNSA-001 20 mg/kg/日群の計 3 例で中等度又は重度の TEAE が発現し、2 例（8.3%）で中等度の TEAE が 2 件（結膜炎、月経困難症）、1 例（4.2%）で重度の TEAE が 1 件（胃腸逆流性疾患）発現した。これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

CNSA-001 60 mg/kg/日群の計 3 例に、治験薬と関連ありと判断された TEAE が計 4 件発現した。これらの事象は、頭痛及び嗜眠が 1 例、頭痛及び不安（各 1 例）であった。これらの事象は全て軽度で一過性であった。

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals Australia Pty Ltd	最終製品名 CNSA-001	有効成分の名称 Sepiapterin

SAE、治験薬の投与中断に至った AE、治験薬の投与中止に至った AE、生命を脅かす TEAE 又は死亡に至った TEAE を発現した患者はいなかった。

測定した臨床検査測定機関パラメータ、バイタルサイン又は ECG のベースライン後来院時のベースラインからの変化量は概して小さく、投与群間で同等であった。

予期せぬ安全性シグナルは認められなかった。

結論：

週平均解析又はランドマーク解析により測定した CNSA-001 は、フェニルケトン尿症を有する被験者において良好な忍容性を示し、Phe 濃度の減少に有効であった。CNSA-001 60 mg/kg/日は、週平均解析又はランドマーク解析により評価した PKU 被験者の Phe 濃度を減少させる点で、サプロプテリンよりも統計学的に優位であった。CNSA-001 投与は、CNSA-001 用量反応相関を示した。サプロプテリン 20 mg/kg/日を投与した患者と比較して、CNSA-001 を投与した患者では、用量を問わず、血漿中 Phe 濃度の 10%、20%及び 30%以上の減少が認められた割合が高かった。サプロプテリン 20 mg/kg/日と比較して、CNSA-001 60 mg/kg/日を投与した患者では、血漿中 Phe 濃度が正常化（120 µmol/L 未満）に達し、血中 Phe 濃度が目標範囲内（360 µmol/L 以下）に収まった割合が高かった。古典的 PKU 患者におけるアドホック解析では、CNSA-001 60 mg/kg/日は血中 Phe 濃度を効果的に低下させ、現在の標準治療に重大な改善をもたらす可能性があることが示された。血中 Phe 濃度の週平均解析は、ランドマーク解析と比較して、治療に関連する Phe 濃度減少を測定するもより適切な方法である。

これらの第 II 相試験の結果は、CNSA-001 が PKU における高フェニルアラニン血症の治療薬候補としての将来の第 III 相試験の開発を支持するものである。

報告日：
2019 年 11 月 18 日

PTC923-MD-003-PKU

治験依頼者名／企業名： PTC Therapeutics	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*
最終製品名： Sepiapterin（PTC923）		
有効成分の名称：		

試験の標題：
フェニルケトン尿症患者を対象とした PTC923 の第 3 相試験

試験実施責任者：

治験実施医療機関：本試験は、米国、カナダ、メキシコ、ブラジル、欧州、ジョージア、トルコ及びオーストラリアの 34 施設で実施した。試験実施責任者の氏名及び所属の完全な一覧を治験総括報告書に記載する。

公表文献（参考文献）：
なし

試験期間：	**開発の相：**
2021 年 9 月 30 日～2023 年 4 月 3 日	3

目的：

主要目的

- フェニルケトン尿症（PKU）患者を対象とし、sepiapterin による血中フェニルアラニン（Phe）濃度の低下（有効性）を、ベースラインから Week 5 及び Week 6 までの血中 Phe 濃度の平均変化を測定して評価する（各用量を 2 週間、二重盲検下で投与したときの平均変化）

副次目的

- ベースラインの Phe 濃度が 600 µmol/L 以上であって、二重盲検投与期間終了時に 600 µmol/L 未満になった被験者の割合を評価する
- PKU 被験者を対象に血中 Phe 濃度の低下について sepiapterin の用量反応を評価する
- PKU 被験者を対象に sepiapterin の薬物動態（PK）を評価する
- PKU 被験者を対象に sepiapterin の安全性を評価する

探索的目的

- Phe:Tyr 比を含め、血中チロシン（Tyr）の経時的変化を評価する

評価項目：

主要評価項目

- パート 2（二重盲検期間）の Week 5 及び Week 6 での血中 Phe 濃度（2 週間の平均値）のベースラインからの平均変化量

副次的評価項目

- ベースラインの Phe 濃度が 600 µmol/L 以上であって、二重盲検投与期間終了時に 600 µmol/L 未満になった被験者の割合
- ベースラインの Phe 濃度が 360 µmol/L 以上であって、二重盲検投与期間終了時に 360 µmol/L 未満に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 及びテトラヒドロビオプテリン（BH_4）の PK 濃度及び PK パラメータ
- 試験下で発現した有害事象（TEAE）の重症度及び頻度、臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び心電図（ECG）

探索的評価項目

- 血中 Tyr のベースラインからの平均変化量及び変化率の推移
- 血中 Phe:Tyr 比のベースラインからの平均変化量及び変化率の推移

方法：
本試験は、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（生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満の被験者）、15 mg/kg（生後 6 ヵ月～12 ヵ月未満の被験者）、30 mg/kg（生後 12 ヵ月～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。血中 Phe 濃度低下率が 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 濃度低下率が 15%以上であった 2 歳未満の被験者は、非盲検投与試験である PTC923-MD-004-PKU 試験に直接移行することができた。血中 Phe 濃度低下率が 15%以上であった 2 歳以上の被験者はパート 2 に移行した。
パート 2 では、パート 1 を問題なく完了したすべての適格被験者を sepiapterin 群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けた。平均血中 Phe 濃度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 群に無作為割付けされた被験者については、2 週間ごとに強制的に用量漸増を行った（Week 1 及び 2 には 20 mg/kg/日を投与し、Week 3 及び 4 で 40 mg/kg/日、Week 5 及び 6 で 60 mg/kg/日に増量した）。プラセボ群の被験者には、sepiapterin 群の用量漸増に合わせて sepiapterin と同じ用量のプラセボを投与した。6 週間の投与を終了した被験者は、非盲検長期投与試験である PTC923 MD-004-PKU 試験に移行することができた。

被験者数（計画時及び解析時）：

予定数：	パート 1 に約 178 例を組み入れ、パート 1 で平均血中 Phe 濃度低下率が 30%以上であった被験者の層に含まれる 2 歳以上の被験者が 80 例となるようにする予定であった。
組入れ例数：	187 例をスクリーニングした。パート 1 には 157 例を組み入れ、sepiapterin を投与した。
無作為化例数：	パート 2 で、110 例を sepiapterin 群又はプラセボ群に無作為に割り付けた（それぞれ 56 例及び 54 例）。
解析例数：	1）パート 1 で血中 Phe 濃度低下率が 30%以上であった 98 例（sepiapterin 群 49 例及びプラセボ群 49 例）を主要解析の対象とした。 2）パート 2 の 110 例全例を副次解析の対象とした。

診断及び主な選択基準：
本試験には、PKU の臨床診断が確定しているすべての年齢の男女の患者を組み入れた。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
<u>パート 1</u>
すべての被験者に sepiapterin（生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満の被験者には 7.5 mg/kg、生後 6 ヵ月～12 ヵ月未満の被験者には 15 mg/kg、生後 12 ヵ月～2 歳未満の被験者には 30 mg/kg、2 歳以上の被験者には 60 mg/kg）を投与した。
<u>パート 2</u>
Sepiapterin 群に無作為割付けした被験者に対し、Day 1～14（Week 1 及び 2）に sepiapterin 20 mg/kg/日、Day 15～28（Week 3 及び 4）に sepiapterin 40 mg/kg/日、Day 29～42（Week 5 及び 6）に sepiapterin 60 mg/kg/日を投与した。

投与期間：
パート 1：14 日間
パート 2：42 日間（6 週間）

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

パート 2

体重換算の投与であるため、また、盲検性を維持するため、プラセボ群に無作為割付けした被験者には、sepiapterin 群に無作為割付けした被験者における 20 mg/kg から 40 mg/kg、40 mg/kg から 60 mg/kg への用量漸増に合わせて同用量のプラセボを投与した。

評価基準：

有効性

有効性に関する主要評価項目は、PKU 被験者における血中 Phe 濃度の低下とし、ベースラインからパート 2 の Week 5 と Week6 までの平均変化（二重盲検での目標用量を 2 週間にわたって投与したときの平均）で測定した。ベースライン時の血中 Phe 濃度は、Day -1 と Day 1（投与前）の血中 Phe 濃度の平均とした。

有効性に関する副次的評価項目は、ベースライン時に Phe 濃度が 600 µmol/L 以上で二重盲検投与期間終了時に 600 µmol/L 未満を達成した被験者の割合、及び PTC923 の各用量（パート 2 における 2 週間ごとの期間）を投与したときの平均血中 Phe 濃度のベースラインからの変化とした。

有効性に関する探索的評価項目は、血中 Tyr 濃度のベースラインからの経時的変化（Phe:Tyr の比を含む）とした。

薬物動態

Sepiapterin 及び BH_4 の血漿中濃度以外の薬物動態パラメータとして、最高濃度（C_{max}）、最高濃度到達時間（T_{max}）、見かけの消失半減期（$T_{1/2}$）、時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）、時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）、CL/F 及び Vz/F を評価した。

安全性

安全性評価項目には、有害事象、人口統計学的特性及びベースライン特性、身体所見、バイタルサイン、ECG 並びに臨床検査値を含めた。

統計解析手法：

解析対象集団：

最大の解析対象集団（FAS）：FAS には、パート 2 で無作為化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。被験者の解析は無作為割付けされた投与に従って行った。有効性解析はすべて FAS に基づいて実施した。主要解析対象集団は、パート 1 における平均血中 Phe 濃度低下率が 30%以上であった被験者の層と定義した。

安全性解析対象集団：安全性解析対象集団（全安全性解析対象集団）には、パート 1 を含めて治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。さらに、本試験の無作為化パートを対象としたパート 2 安全性解析対象集団には、パート 2 で無作為化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。安全性解析は、被験者が実際に受けた投与に従って行った。実際に受けた投与の定義については、被験者が無作為割付けされた投与と異なる投与をパート 2 を通じて受けた場合に、その投与を無作為化時に被験者が割り付けられた投与とは異なる実際に受けた投与とした。

薬物動態解析対象集団：薬物動態解析対象集団には、投与後の sepiapterin 又は BH_4 の血漿中濃度の測定値が 1 つ以上得られているすべての被験者を含めた。

有効性

主要解析対象集団は、パート 1 における平均血中 Phe 濃度低下率が 30%以上であった被験者の層と定義した。

有効性の主要評価項目については、ファミリーワイズエラー率を制御するためにゲートキーピング法を使用した。2 歳以上の被験者でパート 1 での Phe 濃度の平均低下率が 30%以上であった層について、有意水準 0.05（両側）で検定を行い、$p<0.05$ の場合には、この層での試験の結果は肯定的であったと判断することとした。

2 歳以上の被験者でパート 1 での Phe 濃度の平均低下率が 30%以上であった層についての検定（有意水準 0.05）で統計学的に有意であった場合に限り、パート 1 での Phe 濃度の平均低下率が 15%以上であった 2 歳以上のすべての被験者を含めた試験対象集団全体を対象とした検定を有意水準 0.05 で行うこととした。

主要解析対象集団における主要評価項目（血中 Phe 濃度低下）について、入手した血中 Phe 濃度データを使用して反復測定混合効果（MMRM）モデルをフィットさせた。応答変数は、各被験者のベースライン後の評価時における血中 Phe 濃度のベースラインからの変化とした。このモデルには、投与、ベースライン時の血中 Phe 濃度、ベースライン時の血中 Phe 濃度層（600 µmol/L 未満 vs 600 µmol/L 以上）、来院（カテゴリカル）、来院と投与の交互作用について固定効果を含めた。さらに被験者を変量効果として含めた。非構造化被験者内共分散構造を仮定した。パート 2 の Week 5 と Week 6 での平均変化について最小二乗（LS）平均推定値を使用して、投与群の比較を行った。LS 平均、治療効果推定値、信頼区間、両側 p 値を示した。同じ MMRM モデルから対応する LS 平均を使用して、来院週ごとの治療効果を推定した。
すべての被験者の血中 Phe 濃度の低下という主要評価項目について、パート 1 での平均低下率が 30%以上であった被験者層について使用した MMRM モデルと同じモデルを使用し、さらに、Phe 濃度低下無作為化層（15%以上又は 30%以上）の固定効果を追加した。
有効性の副次的評価項目である sepiapterin の各用量（パート 2 における 2 週間ごとの期間）を投与したときの平均血中 Phe 濃度のベースラインからの変化を MMRM モデルを用いて評価した。
1）ベースライン時の血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以上で、二重盲検投与期間終了時に 600 µmol/L 未満となった被験者の割合及び 2）ベースライン時の血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以上で、二重盲検投与期間終了時に 360 µmol/L 未満となった被験者の割合を推定し、投与群間で比較した。
安全性
安全性解析はすべて安全性解析対象集団に基づいて実施した。
薬物動態
薬物動態パラメータ及び血漿中濃度は、種々の PK サンプリング計画及び集団に従い、記述統計で別々に要約した。

要約 - 結論

有効性の結果

パート 1 では 157 例に sepiapterin を投与した。これらの被験者のうち、114 例でパート 1 の sepiapterin 投与後に 15%以上の血中 Phe 濃度低下が認められた。このうち 5 例はパート 2 で無作為割付けされなかった［2 例は 2 歳未満であり、3 例は試験を中止した（妊娠 1 例及び被験者の判断 2 例）］。血中 Phe 濃度低下率が 15%未満であった 1 例がパート 2（sepiapterin 群）に無作為割付けされた。この被験者の無作為化は、3 つの投与後血中 Phe 濃度測定値のうち 2 つの結果に基づいて行われ、3 つ目の測定値が得られた段階で平均低下率が 15%未満となった。試験実施責任者（PI）と PTC が協議した上で、この被験者は試験を継続した。結果的に、パート 2 では 110 例を sepiapterin 群又はプラセボ群に無作為に割り付けた（それぞれ 56 例及び 54 例）。
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、被験者の人種は主に白人であった（91.8%）。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、本試験では古典的 PKU 患者の組入れ数に上限（全体の 20%）が設けられていた。
本試験への組入れ時点で、被験者の半数以上［80 例（51.0%）］に BH_4 の投与歴があった。診療記録に基づき、1 例（0.6%）にペグバリアーゼの投与歴があった。スクリーニング時点で、28 例（17.8%）が BH_4 又はペグバリアーゼの投与下にあった。
157 例のうち、56 例（35.7%）は BH_4 投与無効例であることが確認され、59 例（37.6%）は過去の BH_4 投与に対する反応が不明であった。
最大の解析対象集団の無作為化した反応例 110 例のうち、98 例（89.1%）（sepiapterin 群 49 例及びプラセボ群 49 例）でベースラインから 30%以上の血中 Phe 濃度低下が認められ、これらの被験者をパート 2 の主要解析対象集団とした。
パート 2 では、主要解析対象集団（FAS のうち、パート 1 での血中 Phe 濃度低下率が 30%以上であった被験者の層）において、sepiapterin 群のベースラインから Week 5 及び 6 までの血中

Phe 濃度の平均変化量をプラセボ群と比較したところ、統計学的有意差（p<0.0001）が認められた。
Sepiapterin 投与例では、Week 6 までに平均血中 Phe 濃度が有意に低下した［変化量の LS 平均値：415.75 µmol/L（ベースラインから 63%低下）］。一方、プラセボ群では Phe 濃度が比較的一定で推移した［変化量の LS 平均値：-19.88 µmol/L（ベースラインから 0.8%増加）］。
Week 1 及び 2 から血中 Phe 濃度の平均変化量に統計学的有意差（p<0.0001）が認められ、Week 5 及び 6 まで持続した。
30%以上の血中 Phe 濃度低下が認められた被験者の割合は、sepiapterin 群が 89.8%、プラセボ群が 10.2%であった。
事前に規定した複数の感度解析（すべて p<0.0001）及びサブグループ解析によって、主要解析の頑健性が裏付けられた。主要解析対象集団と同様に、最大の解析対象集団でも有意な血中 Phe 濃度低下が認められた。
ベースライン時の血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以上であった被験者のうち、パート 2 で Phe 濃度が 600 µmol/L 未満となった被験者の割合は、sepiapterin 群が 92.9%、プラセボ群が 30.0%であった。
Sepiapterin の投与を受けた被験者の大部分（84.1%）が米国臨床遺伝・ゲノム学会（ACMG）が推奨する血中 Phe 濃度（360 µmol/L 未満）を達成し（Vockley 2014）、22%が血中 Phe 濃度の正常化（120 µmol/L 未満）を達成した（p=0.004）。一方、プラセボ群で血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 未満となった被験者は 9.3%にとどまり、血中 Phe 濃度が正常化した被験者はいなかった。
パート 1 及び 2 で Tyr 濃度はほとんど変化しなかったが、Phe:Tyr 比は sepiapterin 群では低下し（-9.09）、プラセボ群では比較的一定で推移した（-1.05）。
1 日あたりの平均 Phe 摂取量、総タンパク質及び総 Phe は、食事の変化（連続 2 週間における 100%超の増加又は 50%超の減少と定義）が認められた被験者の割合が 5%未満であったことから、試験期間を通じて概ね安定していた。
古典的 PKU 被験者、BH_4 投与無効歴のあった被験者及び試験登録前に BH_4 投与を受けていた被験者では、sepiapterin 投与後に血中 Phe 濃度が大幅に低下した。

- Sepiapterin 反応性評価（パート 1）において、古典的 PKU 被験者の 46%（16/35 例）で 30%以上の血中 Phe 濃度低下が認められた。
- 本試験の無作為化プラセボ対照期間（パート 2）において、sepiapterin 群の古典的 PKU 被験者では大幅な血中 Phe 濃度低下（69%）が認められ、プラセボ群の古典的 PKU 被験者では実質的に変化が認められなかった（ベースラインから約 3%増加）（p<0.0001）。このことから、sepiapterin が治療困難な患者集団において有効性を示すことが示唆された。
- Sepiapterin 反応性評価（パート 1）において、試験登録時に BH_4 投与無効例であることが確認された被験者 56 例中 24 例（43%）で sepiapterin 投与後に 30%以上の血中 Phe 濃度低下が認められた。このことから、sepiapterin は BH_4 投与に比べ有効性が高く、より広範な集団を治療できることが示唆された。
- 本試験の無作為化対照期間（パート 2）において、試験登録時に BH_4 投与無効例であることが確認された被験者で sepiapterin 投与後にプラセボを有意に上回る血中 Phe 濃度低下が認められた（LS 平均の差：-282.8、p=0.0010）。
- Sepiapterin 反応性評価（パート 1）において、試験登録時に BH_4 投与を受けていた被験者 27 例中 23 例（85.2%）で sepiapterin 投与後に 30%以上の血中 Phe 濃度低下が認められた。
- 本試験の無作為化対照期間（パート 2）において、試験登録時に BH_4 投与を受けていた被験者で sepiapterin 投与後にプラセボを有意に上回る血中 Phe 濃度低下が認められた（LS 平均の差：-185.01、p=0.0259）。

薬物動態の結果：
パート 1 の PK サブスタディの被験者 17 例におけるベースライン補正後の BH_4 及び未補正の BH_4 の T_{max} の平均値は、いずれも sepiapterin に比べてわずかに長かった。大部分の被験者で利

用可能な評価可能サンプルの数が限られていたため、sepiapterin の消失速度定数（Kel）及び $T_{½}$ を確実に推定することはできなかった。2～61 歳の被験者で BH_4 の C_{max} と AUC_{0-24h} の間に相関は認められなかった。
パート 2 では、sepiapterin 群の 4 例及びプラセボ群の 4 例で PK 解析用サンプルを採取した。パート 2 で sepiapterin を 1 日 1 回反復投与したとき、6 週間の投与期間を通じて BH_4 の明らかな蓄積は認められなかった。

安全性の結果：

全体として、本試験では重篤な TEAE、グレード 3 以上の TEAE 及び死亡は認められなかった。

パート 1 の安全性の要約

本試験の非盲検反応性評価期間では、被験者の 43.3%（68/157 例）に TEAE が 1 件以上認められ、17.8%（28/157 例）に sepiapterin と関連ありと判定された TEAE が認められた。Sepiapterin と関連のある TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。3 例以上に発現した sepiapterin と関連のある TEAE は、下痢［6/157 例（3.8%）］、便変色［4/157 例（2.5%）］、上腹部痛［3/157 例（1.9%）］、悪心［3/157 例（1.9%）］及び嘔吐［3/157 例（1.9%）］であった。1 例に治験薬と関連のある軽度の TEAE として嘔吐が認められ、治験薬の投与中止及び試験中止に至った。別の 1 例は、治験薬と関連のある軽度の不安により試験を中止した。

パート 2 の安全性の要約

本試験の二重盲検期間に TEAE が 1 件以上認められた被験者の割合は、sepiapterin 群で 58.9%（33/56 例）、プラセボ群で 33.3%（18/54 例）であった。治験薬と関連のある TEAE の発現頻度は、sepiapterin 群［10.7%（6/56 例）］とプラセボ群［11.1%（6/54 例）］で同程度であった。Sepiapterin と関連のある TEAE は、いずれも軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE が認められた被験者はいなかった。2 例以上に発現した sepiapterin と関連のある TEAE は、便変色［2/56 例（3.6%）］のみであった。

結論：

本試験の結果は、多様な PKU 集団において、sepiapterin がプラセボと比較して臨床的に意味のある血中 Phe 濃度低下をもたらすことを強く示している。この大幅な Phe 濃度の低下により、ACMG 及び欧州連合のガイドラインで推奨されている PKU における目標血中 Phe 濃度を達成することが可能となり、結果的に症状の改善及び疾患負荷の軽減につながる。
また、これらのデータは、BH_4 投与無効例や古典的 PKU 患者における sepiapterin の有効性を裏付けるものでもあり、試験登録時に BH_4 投与を受けていた被験者でより大きな血中 Phe 濃度低下が認められたことも示している。
安全性データは、小児及び成人のいずれにおいても、sepiapterin が安全かつ忍容性良好であることを示している。

報告書の日付：2024 年 2 月 14 日

PTC923-MD-004-PKU

<table>
<tr><td>治験依頼者名／企業名：
PTC Therapeutics, Inc.</td><td rowspan="3">各試験の要約表
申請資料中の該当箇所
分冊番号：
ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>最終製品名：
Sepiapterin</td></tr>
<tr><td>有効成分の名称：
PTC923</td></tr>
<tr><td colspan="3">試験の標題：
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</td></tr>
<tr><td colspan="3">主席治験医師：
Ania Carolina Muntau, MD</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施医療機関：オーストラリア、ブラジル、カナダ、デンマーク、ジョージア、ドイツ、イタリア、日本、メキシコ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、スペイン、トルコ、米国及び英国の 44 医療機関。</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献（参考文献）：該当せず</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2022 年 2 月 14 日
中間データカットオフ日：2025 年 2 月 4 日</td><td>開発の相：3</td></tr>
<tr><td>目的：</td><td colspan="2">評価項目：</td></tr>
<tr><td>主要目的：
・ フェニルケトン尿症（PKU）患者を対象に sepiapterin の長期安全性を評価する
・ 食事性フェニルアラニン（Phe）／タンパク質摂取量のベースラインからの変化量を評価する</td><td colspan="2">主要評価項目：
・ 投与期間中、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の重症度及び発現数、臨床検査、バイタルサイン及び身体所見
・ Phe／タンパク質摂取量のベースラインから Week 26 までの変化量</td></tr>
<tr><td>副次目的：
・ フェニルケトン尿症の生活の質（PKU-QOL）に関する質問票に回答できる一部の被験者［第一言語が英語（イギリス英語又はアメリカ英語）、トルコ語、オランダ語、ドイツ語、スペイン語、イタリア語、ポルトガル語又はフランス語である被験者］において、PKU-QOL 質問票（6～8 歳は保護者用 PKU-QOL、9～11 歳は小児用 PKU-QOL、12～17 歳は青年用 PKU-QOL、18 歳以上は成人用 PKU-QOL）を使用し、生活の質（QOL）に対する sepiapterin の効果を評価する [a]
・ EuroQol - 5 Dimensions（EQ-5D）［EQ-5D for Youth（EQ-5D-Y）Proxy Version（代理人用）1（3～7 歳）、EQ-5D-Y（8～15 歳）、EQ-5D – 5 Levels（EQ-5D-5L）（16 歳以上）］を使用し、QOL に対する sepiapterin の効果を評価する [a]
・ Sepiapterin 投与後の sepiapterin 及びテトラヒドロビオプテリン（BH_4）の薬物動態（PK）を評価する</td><td colspan="2">副次的評価項目：
・ PKU-QOL スコアのベースラインからの年齢群別変化量
・ EQ-5D 指標スコアのベースラインからの年齢群別変化量
・ Sepiapterin 及び BH_4 の血漿中濃度の PK 評価
・ 許容性のスコア（12 歳未満の被験者）
・ 味覚及び嗜好性スコア（18 歳未満の被験者）</td></tr>
</table>

· Sepiapterin の味覚、嗜好性、及び許容性を評価する（先行試験に参加していない 18 歳未満の被験者）	
探索的目的： · 血中 Phe 及び血中チロシン（Tyr）濃度の経時的変化を評価する	**探索的評価項目：** · 血中の Phe、Tyr 及び Phe：Tyr 比におけるベースラインからの変化量の推移
方法： PTC923-MD-004-PKU 試験は、PTC Therapeutics（PTC）が実施した PTC923-MD-003-PKU 試験（PKU 患者を対象として sepiapterin による血中 Phe 濃度低下効果を評価した承認申請を目的とする第 3 相試験）を含む先行試験を完了した PKU 患者（先行試験を完了した被験者）を対象にした実施中の第 3 相、非盲検試験である。特定の治験実施医療機関（日本の医療機関を含む）では、先行試験に参加しておらず試験登録時の血中 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良好な被験者）及び先行試験に参加しておらず試験登録時の血中 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コントロール不良な被験者）も適格とみなしてよい。 本試験の主要目的は、sepiapterin の長期安全性及び食事性 Phe／タンパク質摂取量のベースラインからの変化量を評価することである。	
被験者数（計画時及び解析時）： 約 200 例を本試験に組み入れるよう計画した。本中間報告書のデータカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で、計 223 例が sepiapterin 投与を 1 回以上受けていた。	
診断及び主な選択基準： 本試験には、年齢を問わず、高フェニルアラニン血症（HPA）を伴う PKU と臨床診断された男女の被験者を組み入れている。	
被験薬、用量及び投与方法： すべての被験者に sepiapterin 経口粉末製剤を毎日食事と共に投与する。 · 0 ヵ月齢以上 6 ヵ月齢未満：最大 7.5 mg/kg/日 · 6 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満：最大 15 mg/kg/日 · 12 ヵ月齢以上 2 歳未満：最大 30 mg/kg/日 · 2 歳以上：最大 60 mg/kg/日	
ロット番号： [redacted]	
投与期間： 最低 12 ヵ月間又は被験者に有効性の欠如若しくは治験薬の休薬に至った有害事象（AE）が認められるまで又は被験者の脱落まで又は sepiapterin が承認されて居住国で市販されるまで、sepiapterin 投与を継続する。	
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： 該当せず。	
評価基準： **有効性：** 有効性の主要評価項目は、食事性 Phe 耐性評価期間中に測定される食事性 Phe／タンパク質摂取量のベースラインからの変化量である。ベースライン時及びその後 2 週間ごとにこの 26 週間の評価期間中の食事性 Phe 耐性を評価する。先行試験に参加していない日本人集団についての追加の重要な有効性解析は、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、M1D10 及び M1D14 の平均）である。血中 Phe 濃度の経時的な維持も測定して報告	

する。本中間報告書には QOL を含めない。

薬物動態：

本中間報告では、PK の評価が副次目的であり、sepiapterin 及び BH_4 の血漿中濃度を評価する。

安全性：

Co-primary endpoint として、sepiapterin の長期安全性を TEAE の発現数（TEAE の重症度評価を含む）、臨床検査、バイタルサイン及び身体所見によって評価する。

統計解析手法：

中間解析では、記述統計量を使用して 1 日食事性 Phe 摂取量（mg/kg/日）データ及び 1 日食事性 Phe 処方量（mg/kg/日）を要約し、食事性 Phe 耐性評価対象集団のすべての被験者及びいくつかの部分集団について、1 日食事性 Phe 摂取量のベースラインからの変化量（mg/kg/日）を反復測定混合効果モデル（MMRM）に当てはめた。

最大の解析対象集団中の先行試験に参加していない被験者について、血中 Phe 濃度のベースラインから Week 2 までの平均変化量及び平均変化率を記述的に要約した。

PK 解析対象集団を使い、PK 濃度データを記述的に要約した。

食事性 Phe 耐性評価対象集団及び最大の解析対象集団の血中 Phe 濃度データを記述的に要約し、sepiapterin 投与に伴うその長期維持を評価した。

安全性解析対象集団のすべての被験者、食事性 Phe 耐性評価に含めた被験者及び食事性 Phe 耐性評価に含めなかった被験者について、安全性データを要約した。

結果の要約：

有効性及び薬物動態の結果：

スクリーニング時の血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 未満であった被験者では、Week 26 に平均 1 日食事性 Phe 摂取量のベースラインからの実質的な増加が認められた。有効性についての所見は以下のとおりであった。

主要評価項目

- 全体として、食事性 Phe 耐性評価対象集団全体では、Week 26 時点で平均 1 日 Phe 摂取量がベースライン時の 28.5 mg/kg/日から 63.5 mg/kg/日に増加した一方、血中 Phe 濃度は目標濃度又はそれより低く維持された（360 µmol/L 以下）。
- 食事性 Phe 耐性評価対象集団の日本人被験者では、Week 26 時点で平均食事性 Phe 摂取量がベースライン時の 35.7 mg/kg/日から 63.8 mg/kg/日に増加した。食事性 Phe 耐性評価対象集団の非日本人被験者では、Week 26 時点で平均 1 日 Phe 摂取量がベースライン時の 28.1 mg/kg/日から 63.5 mg/kg/日に増加した。
- 日本人及び非日本人の多くの被験者で血中 Phe 濃度低下率が 15%以上（それぞれ 80.0%及び 78.0%）又は 30%以上（それぞれ 60.0%及び 64.4%）に達した。
- スクリーニング時の血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 未満であった被験者では、Phe 摂取量増加時でも血中の Tyr 濃度及び Phe：Tyr 比は比較的安定したままであった。

薬物動態：

- 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。
- 日本人 PKU 患者（2 歳以上）では非日本人患者に比べて BH_4 曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）の値がやや高かった（16%～20%）。しかしこの若干な差に臨床的な意味はないと考えられ、日本人患者に対する用量調節は不要である。

安全性の結果：

全体として、sepiapterin は安全で忍容性良好であった。

- TEAE が被験者の 69.1%で報告され、主な器官別大分類は感染症および寄生虫症（47.1%）であった。

- 治験責任医師によって治験と関連ありと判定された TEAE は被験者の 29.6%で報告され、それらは主に下痢（7.2%）であった。
- 本試験中の死亡はなかった。3 例（1.3%）が治験に関連した非重篤な TEAE の頭痛（グレード 2、中等度）、便秘及び悪心（グレード 3、中等度）並びに出血性素因（グレード 3、重度）により本試験を中止した。
- グレード 3 以上の TEAE が 9 例（4.0%）で報告された［1 例における子宮内膜症及び不安、1 例における喘息、喘息クリーゼ及び急性膵炎並びに各 1 例における肝挫傷、胃腸炎、出血性素因、関節損傷、出血性消化性潰瘍、臍ヘルニア及び出血性卵巣嚢胞の計 12 件］。これらの TEAE は、グレード 4 であった喘息を除き、すべてグレード 3 であった。重度の TEAE のうち 1 件（出血性素因）が治験責任医師により sepiapterin とおそらく関連ありと判定された。
- 試験治療下で発現した重篤な有害事象（SAE）が 4 例（1.8%）で報告され（1 例における急性膵炎、喘息クリーゼ、腹痛及び喘息、各 1 例における出血性消化性潰瘍、臍ヘルニア及び鎖骨骨折の計 7 件）、治験責任医師によって sepiapterin 投与との因果関係が関連なしと判定され、治療により回復した。

結論：
これらの頑健な中間データは、sepiapterin が持続的かつ一貫した長期安全性プロファイルを有し、リスク／ベネフィットプロファイルが非常に良好であることを示している。これまでの食事性 Phe 耐性の結果は、年齢や疾患重症度が様々な患者の大部分で sepiapterin の血中 Phe 濃度低下効果が認められ、sepiapterin により PKU 患者の多くが遵守しなければならない Phe 制限食を緩和できることを示している。

報告書の日付：2025 年 5 月 23 日

PBD-001

治験依頼者名／企業名： PTC Therapeutics, Inc.	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号：該当せず ページ：該当せず	*（審査当局使用欄）*
最終製品名： CNSA-001		
有効成分の名称： Sepiapterin		

試験の標題：高フェニルアラニン血症を有する原発性 BH_4 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

首席試験実施責任者：
Nicola Longo, MD, PhD
Professor of Pediatrics and Adjunct Professor of Pathology
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, UT 84113
801-213-3599

試験実施責任者：
Chester Whitley, PhD, MD
Gene Therapy Center
Department of Pediatrics, and Institute of Human Genetics Mol Genet Met
University of Minnesota Medical School
MMC 446, Mayo Memorial Building
420 Delaware Street SE
Minneapolis, Minnesota 55455
612-625-7422

Markey McNutt, MD, PhD
Assistant Professor
McDermott Center for Human Growth and Development
Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology
Department of Pediatrics, Division of Genetics and Metabolism
UT Southwestern Medical Center
5323 Harry Hines Blvd
Dallas, Texas 75390
214-648-4233

治験実施医療機関：米国の 3 施設で患者を組み入れた。

公表文献（参考文献）：該当せず

試験期間（年数）： 最初の患者の組入れ日：2019 年 1 月 3 日 最後の患者の完了日：2020 年 10 月 2 日	**開発の相：** 第 1/2 相

目的：

本試験の主要目的は、6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素（PTPS）欠損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 I（GTPCH）欠損の原発性 BH_4 欠損症（PBD）患者を対象に、4 用量の CNSA-001 の安全性及び忍容性を評価することであった。

本試験の副次目的を以下に示す。

PTPS 欠損又は常染色体潜性 GTPCH 欠損の PBD 患者を対象に、CNSA-001 の薬物動態（PK）プロファイル並びに CNSA-001 のテトラヒドロビオプテリン（BH_4）、フェニルアラニン（Phe）及びチロシン（Tyr）に対する影響を評価する。

PTPS 欠損又は常染色体潜性 GTPCH 欠損の PBD 患者を対象に、CNSA-001 を 7 日間投与したときの予備的な血中 Phe 濃度低下効果を評価する。

本試験の探索的目的を以下に示す。

本疾患のその他の探索的バイオマーカー（血清プロラクチン、全血セロトニン、尿中 sepiapterin、尿中 BH_4 及び尿中ネオプテリン濃度など）のベースラインからの変化量を評価する。

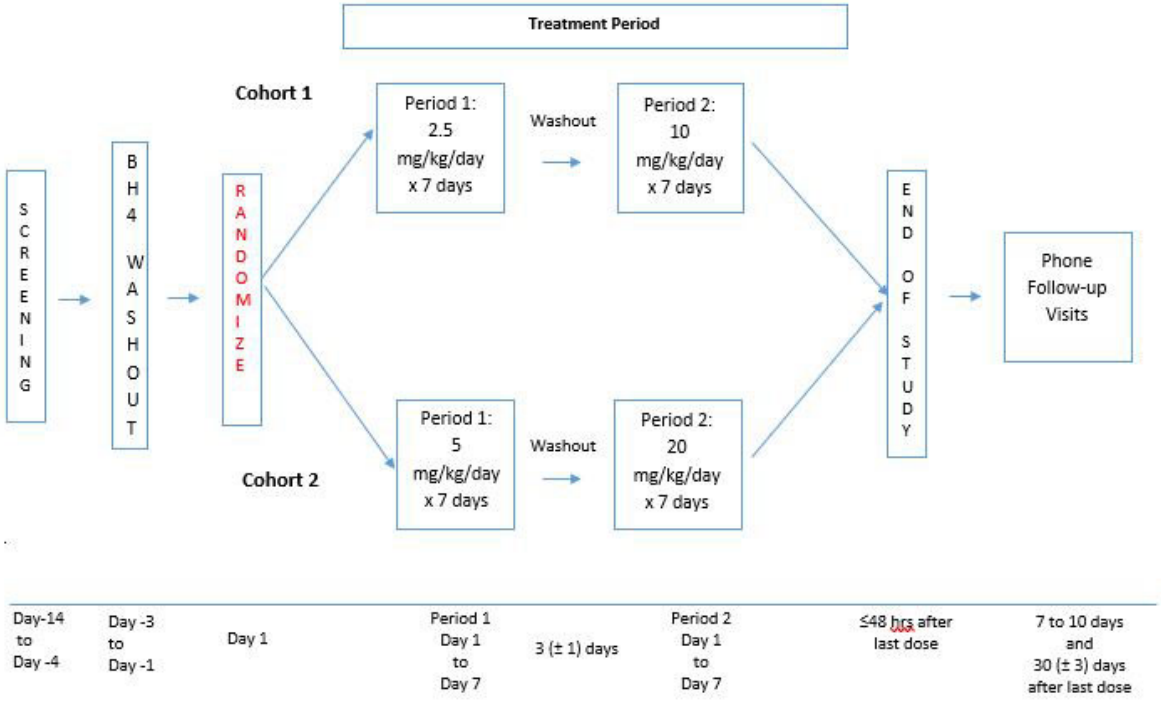
ケンブリッジ神経心理学的自動検査バッテリー（Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery：CANTAB）の各検査項目［反応時間（RTI）、空間スパン（SSP）、空間作業記憶（SWM）及び高速視覚情報処理（RVP）を含む］のベースラインからの変化を評価する。

加速度センサー（GeneActiv, Activinsights Ltd.）による記録に基づき、血中フェニルアラニン正常状態及び高フェニルアラニン血症状態における運動及び睡眠の変化を評価する。

米国立衛生研究所（NIH）の認知領域ツールボックス（NIH Toolbox Cognition Domain）に基づく認知機能評価結果のベースラインからの変化を評価する。

小児及び思春期睡眠チェックリスト（Child and Adolescent Sleep Checklist：CASC）により睡眠のベースラインからの変化を評価する。

方法：
本試験は、男女の PBD 患者を対象に、CNSA-001 の安全性、薬物動態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、患者内用量漸増試験であった。本試験では、PTPS 欠損又は常染色体潜性 GTPCH の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患者を組み入れた。3 施設で本試験に 8 例を組み入れた。
試験デザインを以下の試験の概略図に要約する。



スクリーニング期間（Day -14～Day -4）：
同意説明文書又はアセント文書（該当する場合）に署名した患者はスクリーニング期に移行し、この期間に適格性が確認された。スクリーニング手順として、病歴／手術歴の聴取、人口統計学的特性の確認、バイタルサイン測定、心電図（ECG）測定、身体所見及び臨床検査（生化学検査、血液学的検査、尿検査）を実施した。スクリーニング時に血中 Phe 濃度を測定し、それまでの直近 3 回の血中 Phe 濃度測定値と比較した。適格患者は BH_4 ウォッシュアウト期間に移行した。患者には、試験期間中に異常運動発作の日記を付けるよう求めた。

BH_4 ウォッシュアウト期間（Day -3～Day -1）：
BH_4［Kuvan®（サプロプテリン二塩酸塩）］を服用していた適格患者は、BH_4 ウォッシュアウト期間に当該薬剤を中止し、試験期間を通じて当該薬剤の使用を中止した状態を維持した。患者には食事を一定に（タンパク質及び Phe 摂取量を一定に）維持するよう指示し、BH_4 ウォッシュアウト期間中及び試験期間を通じて 3 日間の食事記録を収集した。BH_4 ウォッシュアウト期間中の Day -3 及び Day -1 に血液を採取し、Phe 濃度を測定した。患者の負担を最小限に抑えるため、Day -3 及び Day -1 の Phe 濃度測定は、濾紙に採取した血液を治験実施医療機関が指定した検査機関に翌日配送する方法も可とした。

投与期間（第 1 期及び第 2 期）：
被験者に CNSA-001 を計 14 日間投与した［7 日間の投与期間を 2 つ設け、各投与期間の間に 3 日（±1 日）のウォッシュアウト期間を設けた］。被験者を 2 つのコホートのいずれかに無作為に割り付け、被験者内用量漸増により各コホートで異なる用量を投与することにより CNSA-001 の 2 つの用量を評価した。

コホート 1：第 1 期に CNSA-001 を 2.5 mg/kg/日の用量で 7 日間投与し、3 日（±1 日）間のウォッシュアウト期間を経て、第 2 期に 10 mg/kg/日の用量で 7 日間投与（計 14 日間投与）

コホート 2：第 1 期に CNSA-001 を 5 mg/kg/日の用量で 7 日間投与し、3 日（±1 日）間のウォッシュアウト期間を経て、第 2 期に 20 mg/kg/日の用量で 7 日間投与（計 14 日間投与）

第 1 期において以下の被験者内用量漸増に関する基準のいずれかに該当しない限り、及び／又は治験薬投与の早期中止に関する基準のいずれかに該当しない限り、第 2 期における用量漸増を可とした。

患者内用量漸増中止基準：

投与第 2 期の Day 1 より前に、治験薬との関連の有無にかかわらず、グレード 3 以上の有害事象［有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.03 に基づく］又は重篤な有害事象（SAE）が発現した場合

投与第 2 期の Day 1 より前に、試験実施責任者による臨床的有意性及び治験薬との関連性の判定結果にかかわらず、規定外の臨床検査の結果を含め、グレード 3 以上（CTCAE v4.03 に基づく）の臨床検査値異常が認められた場合

患者内用量漸増の中止は、試験実施責任者が治験依頼者及びメディカルモニターと協議した上で決定した。

治験薬投与の早期中止基準：

有害事象、SAE 又は臨床的に有意な臨床検査値異常が認められ、試験実施責任者が治験薬投与を中止する必要があると判断した場合

患者の選好に応じた卵、肉又はチーズなどのタンパク質の追加（0.25 g/kg/日で開始）によるレスキュー治療によって是正可能な低フェニルアラニン血症（12 歳以上 18 歳以下の患者で Phe 濃度 30 µmol/L 未満、18 歳以上の患者で Phe 濃度 35 µmol/L 未満と定義）が認められ、試験実施責任者が治験薬投与を中止する必要があると判断した場合

患者に全般的又は特定の変化が生じ、治験薬の投与継続が不適切であると試験実施責任者が判断した場合

治験薬の投与継続を不可能にする併用薬の使用が必要となった場合

妊娠した場合

試験実施責任者の判断に基づき、患者の基礎疾患である PBD の悪化を示す症状又は所見が認められ、治験薬の継続投与が望ましくないと考えられる場合

投与開始後 48 時間経過してから投与期間終了までに、Phe 濃度がベースラインから増加し、360 µmol/L を超えた場合

最初に成人患者（18 歳以上）のみを組み入れた。最初の成人患者をコホート 1 に組み入れた後、2 例目の成人患者をコホート 2 に組み入れ、その後の患者はいずれかのコホートに無作為に割り付けた。最初の成人患者が本試験を完了した後、データ安全性モニタリング委員会（DSMB）が成人患者の安全性データ及び予備的有効性を含む薬物動態／薬力学（PK/PD）データをレビューした。データから安全性上の問題が認められず、生後 12 ヵ月以上 18 歳未満の患者で臨床的効果が得られる見込みが示されたため、組入れ時の年齢に関する適格基準を拡大して生後 12 ヵ月以上の小児を組み入れ可とした。また、18 歳未満の患者を組み入れる前に米国食品医薬品局（FDA）の審査及び承認を受けるために、投与を受けた成人患者の安全性、PK 及び PD データを FDA に提出した。

試験期間中、BH_4 の補充（BH_4 を使用していた場合）を除き、使用中の他の PBD 治療薬（レボドパ／カルビドパ、5HTP、メラトニン、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬及び処方されたドパミン受容体作動薬を含む）の投与を継続し、PBD の標準治療に従って臨床的モニタリングを実施して治療を最適化した。

CNSA-001 の投与を早期に中止した患者については、試験終了（EOS）評価を実施することとした。EOS 評価を完了した患者は、試験前に使用していた PBD に対する標準治療薬［BH_4（試験前に使用していた場合）を含む］を速やかに再開することとした。

有害事象及び SAE の有無を確認するため、治験薬の最終投与から 7～10 日後及び 30（±3）日後に電話による追跡調査を実施した。

被験者数（計画時及び解析時）：最大 6～10 例の組入れを予定した。計 8 例を無作為化し、8 例を解析対象とした。

診断及び主な選択基準：18 歳以上（DSMB 及び FDA による最初の成人患者の安全性、PK 及び反応の解析後は生後 12 ヵ月以上）で、PTPS 遺伝子若しくは常染色体潜性 GTPCH 遺伝子の両アレル病原性バリアントの病歴、PTPS 若しくは GTPCH 酵素の酵素活性異常又は PTPS 欠損若しくは GTPCH 欠損を示す脳脊髄液（CSF）の生化学的プロファイルに基づき PBD［ただし、プテリン-4a-カルビノールアミン脱水酵素（PCD）、sepiapterin 還元酵素（SR）、ジヒドロプテリジン還元酵素（DHPR）の両アレル病原性バリアントに起因する PBD を除く］の診断が確定している患者。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：被験薬は CNSA-001（sepiapterin）経口投与用顆粒剤であった。CNSA-001 は、患者に交付する前に Medisca® Oral Mix 中に懸濁した。体重に応じた異なる用量をそれぞれ検討する 2 つのコホート（コホート 1 では CNSA-001 2.5 mg/kg/日及び 10 mg/kg/日を経口投与、コホート 2 では CNSA-001 5 mg/kg/日及び 20 mg/kg/日を経口投与）のいずれかに患者を無作為に割り付けた。いずれの用量も 1 日 2 回（朝食後及び夕食後）に分けて投与した。

投与期間：
CNSA-001 を第 1 期に 7 日間投与し、3（±1）日間のウォッシュアウト期間を経て、第 2 期に同一患者内で第 2 用量に増量して新たに 7 日間投与した（投与期間は計 14 日間）。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
該当せず。

評価基準：
安全性：
安全性及び忍容性は、主に試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現頻度及び重症度、バイタルサイン、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査及び尿検査を含む）、身体所見並びに 12 誘導 ECG に基づき評価した。
血漿中 Phe 濃度の低下に基づいて予備的な有効性を評価した。
Sepiapterin の PK 並びに血清中 BH_4、Phe 及びチロシン（Tyr）に対する sepiapterin の影響を評価するため、血液サンプルを採取した。
有効性：
その他の探索的な生化学的評価項目に、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 及びネオプテリンを含めた。また、CANTAB 及び NIH Toolbox Cognition Domain を用いて神経認知機能も評価した。CASC 及び加速度センサーを用いて睡眠及び運動を評価した。

統計解析手法：
すべての要約、一覧表、図及び統計解析には、SAS 統計ソフトウェアパッケージのバージョン 9.4 を用いた。
解析対象集団：
以下の 3 つの試験対象集団を評価した。

- 安全性解析対象集団：無作為割付けされ、治験薬（投与量を問わない）の投与を受けたすべての患者
- 有効性解析対象集団：無作為割付けされ、治験薬（投与量を問わない）の投与を受け、1 つの投与期間の Day 1 の投与前及び Day 1 後の少なくとも 1 回の来院時に Phe 濃度が測定されたすべての患者
- PK 解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受け、sepiapterin、BH_4、Phe 又は Tyr 濃度測定用の定量可能な投与後血液サンプルが 1 つ以上採取されたすべての患者

中間解析：
中間解析は実施しなかった。
主要評価項目：
主要評価項目は安全性及び忍容性であった。安全性及び忍容性は、主に有害事象（AE）、バイタルサイン、心電図（ECG）、身体所見及び臨床検査値（生化学検査、血液学的検査及び尿検査）により評価した。
副次的評価項目：
薬物動態：

- 直線対数台形法（linear-up/log-down 法）により算出した時間 0 から濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-last}}$）
- 最終定量可能時点（T_{last}）
- 最高濃度（C_{max}）
- C_{max} 到達時間（T_{max}）

予備的有効性：
有効性の主要評価項目は、血漿中 Phe 濃度の低下［同一投与期間内の Day 7 における血漿中 Phe 濃度のベースライン（Day 1、投与前）からの変化量と定義］とした。ベースラインから Day 7 までの Phe 濃度の変化量の 95%信頼区間をコホート内の投与期間ごとに算出した。

- Day 7 に Phe 濃度が許容治療範囲内（130～360 μmol/L）であった被験者の数及び割合を要約統計量を用いて要約した。
- Day 7 に Phe 濃度が 130 μmol/L 未満であった被験者の数及び割合を要約統計量を用いて要約した。

要約 - 結論

患者の内訳：

計 8 例を無作為化した［コホート 1（第 1 期：CNSA-001 2.5 mg/kg/日、第 2 期：CNSA-001 10 mg/kg/日）に 4 例、コホート 2（第 1 期：CNSA-001 5 mg/kg/日、第 2 期：CNSA-001 20 mg/kg/日）に 4 例］。全例が治験薬の投与を完了した。全例が試験を完了した。
したがって、有効性、安全性及び PK 解析対象集団はそれぞれ 8 例で構成された。

人口統計学的特性：

試験対象集団の年齢の中央値は 10.50 歳（範囲：2.2～20.0 歳）であった。被験者の大部分が男性［5/8 例（62.5%）］、白人［6/8 例（75.0%）］、非ヒスパニック又は非ラテン系［7/8 例（87.5%）］であった。体格指数（BMI）の中央値は 17.16 kg/m^2（範囲：8.0～28.1）であった。ベースライン時の血中 Phe 濃度の中央値は 1,242.05 µmol/L（範囲：155.2～2,277.1）であった。全例とも PTPS 欠損症患者であった。

有効性の結果：

Phe 濃度のベースラインからの変化量は用量依存的に増加する傾向を示し、CNSA-001 5 mg/kg 群及び CNSA-001 20 mg/kg 群では統計学的有意性（信頼区間に基づく）に達した。

- コホート 1 における Phe 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、CNSA-001 2.5 mg/kg 7 日間投与後で-489.39 µmol/L（95% CI：-2,351.63, 727.14）、CNSA-001 10.0 mg/kg 7 日間投与後で-319.21 µmol/L（95% CI：-1,960.00, 715.96）であった。
- コホート 2 における Phe 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、CNSA-001 5 mg/kg 7 日間投与後で-1,723.90 µmol/L（95% CI：-2,748.08, -108.30）、CNSA-001 20.0 mg/kg 7 日間投与後で-920.46 µmol/L（95% CI：-1,626.95, -200.31）であった。
- Day 7 でのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、コホート 1 の第 1 期及び第 2 期でそれぞれ-879.58（95% CI：-1,141.34, -617.82）及び-831.86（95% CI：-1,093.88, -569.84）、コホート 2 の第 1 期及び第 2 期でそれぞれ-1,045.36（95% CI：-1,345.11, -745.61）及び-921.33（95% CI：-1,183.06, -659.59）であった。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、すべての投与群で統計学的に有意であった（p<0.0001）。
- Day 7 でのベースラインからの相対変化率の中央値は、コホート 1 の第 1 期及び第 2 期でそれぞれ-85.05%（95% CI：-112.07, -46.38）及び-65.75%（95% CI：-116.93, -16.92）、コホート 2 の第 1 期及び第 2 期でそれぞれ-96.60%（95% CI：-99.59, -92.35）及び-94.40%（95% CI：-98.79, -87.01）であった。ベースラインからの相対変化率はすべての投与群で統計学的に有意であった。
- いずれのコホートでも、両投与期間の Day 2 時点で全例［4/4 例（100%）］の Phe 濃度が 130 µmol/L 未満であった。コホート 1 の両投与期間及びコホート 2 の第 2 期の Day 7 時点で、全例［4/4 例（100%）］の Phe 濃度が 130 µmol/L 未満であった。結果的に、いずれのコホートでも、両投与期間の早期に Phe 濃度が 130 µmol/L 未満に達した。

血清プロラクチンのベースラインからの変化量（中央値）は、用量反応性がある可能性を示唆し、20 mg/kg 投与でプロラクチンの最大の減少が観察された。これは CNSA-001 には当該用量以上で内因性のドパミン産生を増加させる可能性があることを示唆する。
全血セロトニンに変化はなかったものの、被験者 8 例中 7 例が併用薬として 5-HTP（オキシトリプタン）でセロトニンを摂取していた事実を考慮すれば当然である。
Day 2 から尿中ネオプテリンの低下が観察された。これらの変化には用量依存性がないように思われた。Day 7 までの尿中ネオプテリン値の変化量の中央値は 10.0 mg/kg の CNSA-001 を投与された被験者における-8.7745 mmol/mol クレアチニンから、2.5 mg/kg の CNSA-001 を投与された被験者における-10.6420 mmol/mol クレアチニンまで変化した。
尿中 BH_4 値の低下も、Day 2 から観察された。これらの変化は用量比に相関しているようであった。Day 7 までに、尿中 BH_4 値の変化の中央値は 2.5 mg/kg の CNSA-001 を投与された被験者における 2.0760 mmol/mol クレアチニンから、20.0 mg/kg の CNSA-001 を投与された被験者における 36.6280 mmol/mol クレアチニンまで変動した。

被験者数が少ないこと、被験者にばらつきがあること、投薬期間が短いことから、CANTAB 及び NIH Toolbox Cognition Domain を用いて測定した実行機能の評価、記憶力の評価、及び認知の評価は限定的であった。別の被験者における改善点としては、作業記憶力、パターン認識、及び絵の語彙等において改善する潜在的な傾向を示したものの、これらの領域における CNSA-001 の潜在的な効果をより良く理解するためには、さらに長期の試験が必要になるであろう。本試験では、本疾患を対象としたこれらのツールの使用経験を得ることを目的としてこれらの探索的評価を設けた。
睡眠について、保護者が評価する CASC で測定したところ、投与により改善したように考えられたものの、GENEActiv 社の加速度センサーのデータと組み合わせた場合は、CNSA-001 が睡眠に及ぼす影響を確認することは困難である。
GENEActiv 社の加速度センサーを被験者の 2 例ともが試験期間中装着していたことから、加速度センサーの装着が被験者に許容され、著しく高い負担を強いるものではないことが示唆された。収集された結果は日間で一貫性があり、本介入は再現性があることが示唆された。全体として、段階の測定カウントと活性合計は、特に来院に関連して最も活動的な 6 分間（M6）の強度は予想されたよりも低かった。
薬物動態：

- Sepiapterin 及び BH_4 の曝露量［投与後 0 時間から 8 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}8h}$）及び C_{max}］は、CNSA-001 の用量の増加とともに増加した。
- Sepiapterin の $AUC_{0\text{-}8h}$ 及び C_{max} 値は、BH_4 の $AUC_{0\text{-}8h}$ 及び C_{max} 値の 2%未満で、この結果は sepiapterin が急速かつ広範に BH_4 に変換されることと一致していた。
- CNSA-001 投与後、用量にかかわらず、すべての被験者において投与前のベースラインから急速かつ持続的に血漿中 Phe 濃度が低下した。
- 血漿中 Phe 濃度は、すべての用量で投与後 8 時間までに同程度の濃度範囲まで低下し、Day 7 までにさらなる低下が認められた。
- 概して、Phe 濃度の低下量はすべての用量で同程度であり、CNSA-001 の用量の増加に伴って Phe 濃度の $AUC_{0\text{-}8h}$ がやや低下する傾向がみられた。
- CNSA-001 投与後、用量にかかわらず、血漿中 Tyr 濃度がベースラインから急速に増加した。
- Tyr の曝露量の増加に明らかな用量依存性は認められず、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は CNSA-001 のすべての用量で同程度であった。
- 7 日間の投与期間中に、sepiapterin、BH_4、Phe 及び Tyr の明らかな蓄積は認められなかった。

安全性：
全体で、安全性解析対象集団の 8 例中 7 例（87.5%）に計 35 件の TEAE が認められた。主な TEAE は、嘔吐［3/8 例（37.5%）］、疲労［3/8 例（37.5%）］、食欲減退［3/8 例（37.5%）］及び精神運動亢進［2/8 例（25.0%）］であった。これらの事象の発現頻度に用量に関連した影響は認められなかった。
コホート 1 の第 2 期の 1 例（CNSA-001 10 mg/kg 投与例）に治験薬と関連ありと判定された TEAE が計 10 件認められた。これら 10 件の事象は、便変色、嘔吐、疲労、口渇、食欲減退、遺尿、不眠症、精神運動亢進、頭痛及び蒼白であった。いずれも軽度で回復した。
重度の TEAE、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び試験の早期中止に至った TEAE が認められた被験者はいなかった。死亡は報告されなかった。
臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び ECG の変化は概して小さく、すべての用量で同程度であった。
結論：
高フェニルアラニン血症を有する 2 歳以上の PBD 患者に対し、CNSA-001 を 2.5、5、10 又は 20 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回 7 日間投与したとき、忍容性良好で、血中 Phe 濃度低下効果が認

められた。用量にかかわらず、すべての被験者で血中 Phe 濃度が Day 2 までに正常化し、7 日間の投与期間を通じて維持された。CNSA-001 を反復投与したとき、血漿中 sepiapterin 濃度は低値又は定量不能であり、BH_4 への速やかな変換が示された。BH_4 濃度は CNSA-001 の初回投与後速やかに増加し、24 時間でベースライン値に戻り、Day 7 に蓄積は認められなかった。探索的バイオマーカーである血清プロラクチンは、検討した最高用量（CNSA-001 20 mg/kg/日）で最も大きく減少した。これらの結果は、PTPS 欠損の原発性 BH_4 欠損症患者における高フェニルアラニン血症の治療における CNSA-001 の使用を支持するものである。
報告書の日付： 2021 年 6 月 4 日

GAS-001 試験

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals, Inc.	最終製品名 CNSA-001	有効成分の名称 Sepiapterin

治験実施計画書番号：GAS-001

試験の標題：女性の中等度～重度の糖尿病性胃不全麻痺患者を対象とした CNSA-001 の第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、パイロット試験

試験実施責任者及び治験実施医療機関：米国の 6 施設で患者を組み入れた。
Robert Bulat, MD, John Hopkins University, Baltimore, MD, 21224（患者の組入れなし）
Thomas Abell, MD, University of Louisville, KY, 40202
John Wo, MD, Indiana University, Indianapolis, IN, 46202
Lazaro M. Garcia, MD, LMG Research, Miami, FL, 33125
Kenneth Koch, MD, Wake Forest School of Medicine, Winston Salem, NC, 27157（患者の組入れなし）
Gregory Wiener, MD, GW Research, Inc., Chula Vista, CA, 91910
Bob Souder, MD, Clinical Research Solutions, Jackson, TN, 38305.

公表文献（参考文献）：Abell TL, Garcia LM, Wiener G, Wo JM, Bulat RS, Smith N. Improved Gastric Accommodation in Women With Moderate or Severe Diabetic Gastroparesis Randomized to Oral CNSA-001 (Sepiapterin) versus Placebo. DDW 2020 Abstract # 3350219

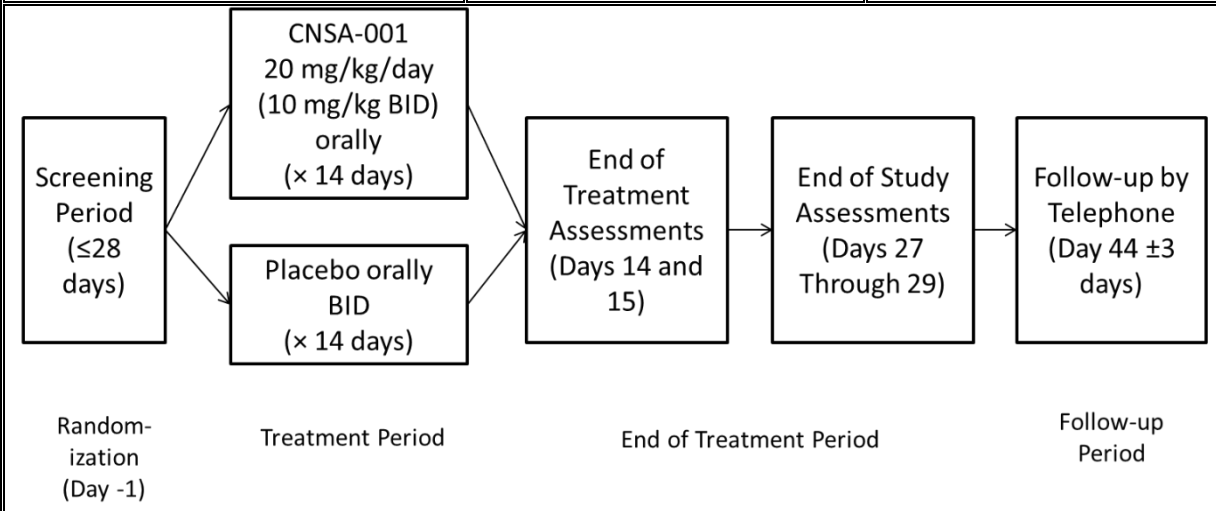
試験期間（年数）： 最初の被験者の組入れ日：2019 年 2 月 27 日 最後の被験者の完了日（追跡調査の最後の電話連絡日）：2019 年 10 月 8 日	**開発の相：** 第 2 相

目的：
本試験の主要目的は、女性の中等度～重度の糖尿病性胃不全麻痺患者における栄養素満腹度試験に基づく胃調節に対する CNSA-001 の影響を評価することであった。
本試験の副次目的を以下に示す。

- 症状及び症状の重症度の総合評価［胃不全麻痺主症状指数（GCSI）］に基づき、胃不全麻痺症状の改善を評価する。
- 上部消化管疾患-症状重症度に関する患者評価（Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders-Symptom Severity：PAGI-SYM）質問票に基づき、患者報告アウトカム（PRO）を評価する。
- 呼気試験法による胃排出能検査（GEBT）に基づき、胃排出を評価する。
- CNSA-001 20 mg/kg/日を 10 mg/kg 1 日 2 回（BID）として食後に投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

方法：
本試験は、女性の中等度～重度の糖尿病性胃不全麻痺患者に CNSA-001（sepiapterin）経口投与用顆粒剤を反復経口投与する第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、パイロット試験であった。患者を CNSA-001 20 mg/kg/日 BID 群又はプラセボ BID 群に 1:1 の比率で無作為に割り付けた（各群 10 例とする予定であった）。全例が糖尿病性胃不全麻痺に対する標準治療を受けた。7 施設が本試験に参加したが、患者を組み入れたのは 5 施設のみであった。
試験デザインを以下の試験の概略図に要約する。

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals, Inc.	最終製品名 CNSA-001	有効成分の名称 Sepiapterin



スクリーニング期間（Day -28～Day 1 の投与前）：
同意説明文書に署名した患者はスクリーニング期に移行し、この期間に適格性が確認された。適格患者は、治験薬（CNSA-001 又はプラセボ）の投与、無作為化及び投与期間の開始前にベースライン評価を受けた。Day 1 の投与前の試験手順として、病歴の聴取、バイタルサイン測定、体重測定、身体所見、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）、妊娠検査、前治療薬の確認、有害事象の確認、栄養素満腹度試験、GCSI 及び PAGI-SYM を実施した（GEBT はスクリーニング期間に実施した）。
投与期間（Day 1～Day 14）：
スクリーニング期間及びベースライン評価の終了後、無作為割付けしたすべての被験者に対し、Day 1 の来院時に治験薬（CNSA-001 又はプラセボ）の初回投与を実施した。Day 14 の治験薬投与も来院時に実施した。その他の治験薬投与はすべて自宅で行った。試験手順として、バイタルサイン測定、体重測定、併用薬の確認及び有害事象の確認を毎日行った。Day 1 に服薬日誌カードを被験者に配布し、すべての治験薬投与の時刻を記録するよう指示した。
投与終了期間（Day 14～Day 15 の評価）
Day 14 及び Day 15 に投与終了（EOT）評価を実施した。栄養素満腹度試験の Day 1 からの変化量に基づき、Day 14 に予備的有効性を評価した。Day 14（+1 日）には GCSI 及び PAGI-SYM も実施し、Day 15 に GEBT を実施した。
試験終了期間［Day 15 の評価後～Day 28（±1 日）の評価］
Day 28（±1 日）に試験終了（EOS）評価を実施した。栄養素満腹度試験の Day 1 からの変化量に基づき、Day 28 に予備的有効性を評価した。Day 28（±1 日）には GCSI 及び PAGI-SYM も実施し、Day 27 又は Day 29 に GEBT を実施した。
追跡調査期間［Day 28（±1 日）の評価後～Day 44（±3 日）］
Day 44（±3 日）に電話による追跡調査を実施した。

被験者数（計画時及び解析時）：最大 20 例の女性患者の組入れを予定した。計 21 例の女性患者を無作為化し、21 例を解析対象とした。

診断及び主な選択基準：18 歳以上 75 歳以下の女性で、糖尿病と診断され、シンチグラフィ又は GEBT に基づき胃内容排出遅延が確認されており、GCSI スコアが 21 以上の胃不全麻痺の症状（中等度から重度の症状）が 6 ヵ月以上持続しており、栄養素満腹度試験に基づく胃調節が 600 mL 以下である患者。

被験薬、用量及び投与方法：
被験薬は、CNSA-001（sepiapterin）経口投与用顆粒剤であった。CNSA-001 は、患者に交付する前に Medisca® Oral Mix 中に懸濁した。CNSA-001 群に無作為割付けした被験者には、CNSA-001 20 mg/kg/日（10 mg/kg BID）を 14 日間投与した。

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals, Inc.	最終製品名 CNSA-001	有効成分の名称 Sepiapterin

対照薬、用量及び投与方法：
プラセボを対照薬とした。プラセボは、結晶セルロース、軽質無水ケイ素、クロスカルメロース、アスコルビン酸及び着色剤（黄色 6 号）を含有する、Medisca® Oral Mix 中に懸濁した懸濁液とした。

投与期間：
患者には計 14 日間投与した。

評価項目：
予備的有効性の評価項目は、Day 14（EOT）及び Day 28（EOS）での栄養素満腹度試験における摂取された最大耐容量の Day 1 からの変化量とした。副次的有効性評価項目は、Day 14 及び Day 28（±1 日）での以下のベースラインからの変化量とした：GCSI、PAGI-SYM 下位尺度（胸やけ／吐き戻し、満腹感／早期満腹、悪心／嘔吐、腹部膨満感、上腹部痛及び下腹部痛）スコア及び GEBT に基づく胃排出。
安全性及び忍容性は、主に有害事象（AE）、バイタルサイン、身体所見及びグリコシル化ヘモグロビン A1c（HbA1c）を含む臨床検査値（生化学検査、血液学的検査及び尿検査）により評価した。

統計解析手法：
すべての要約、一覧表、図及び統計解析には、SAS 統計ソフトウェアパッケージのバージョン 9.4 を用いた。
解析対象集団：
以下の 2 つの試験対象集団を評価した。
- 無作為化集団：無作為割付けされたすべての患者。患者が無作為割付けされた投与に基づいて解析した。
- 安全性解析対象集団：投与量にかかわらず、治験薬（CNSA-001 又はプラセボ）の投与を受けたすべての患者

中間解析：
中間解析は実施しなかった。
主要評価項目：
有効性の主要評価項目は、Day 14（EOT）及び Day 28（EOS）での栄養素満腹度試験における摂取された最大耐容量の Day 1 からの変化量とした。
安全性解析対象集団を対象に、ベースライン時の耐容量を共変量、投与群を因子とした共分散分析（ANCOVA）を用いて、Day 14 での栄養素満腹度試験における摂取された最大耐容量のベースライン（Day 1）からの変化量を投与群間で比較した。その他の共変量（治験実施医療機関など）を含むように考慮した。Day 28 でのベースラインからの変化量についても同様の解析を行った。
副次的評価項目：
有効性の副次的評価項目は、Day 14（±1 日）及び Day 28（±1 日）での PAGI-SYM 下位尺度（胸やけ／吐き戻し、満腹感／早期満腹、悪心／嘔吐、腹部膨満感、上腹部痛及び下腹部痛）スコア、GCSI 及び GEBT に基づく胃排出のベースラインからの変化量とした。
有効性の主要評価項目で用いたモデルと同様のモデルを用いて、各副次的評価項目のベースラインから Day 14 までの変化量を投与群間で比較した。各副次的評価項目のベースラインから Day 28 までの変化量についても同様の解析を行った。

結果の要約：
患者の内訳：
計 21 例を無作為化した（CNSA-001 群 10 例、プラセボ群 11 例）。1 例を除くすべての患者が治験薬の投与を完了した。CNSA-001 群の 1 例が除外基準 9 に基づく治験実施計画書逸脱（スクリーニング時の 3 回の測定で Fridericia 補正による QTc 値（QTcF）間隔が 470 msec を超えていた）により治験薬投与及び試験を早期に中止した。

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals, Inc.	最終製品名 CNSA-001	有効成分の名称 Sepiapterin

人口統計学的特性：
すべての患者が女性であり、試験登録基準に従って糖尿病（ほとんどが 2 型）を有していた。患者の大部分（80%以上）が白人であった。年齢の中央値は、CNSA-001 投与例で 53.5 歳、プラセボ投与例で 67.0 歳であった。BMI の中央値は、CNSA-001 投与例で 29.1 kg/m^2、プラセボ投与例で 32.4 kg/m^2 であった。
有効性：
主要評価項目は、EOT 時点（Day 14/15）及び EOS 時点［Day 28（±1 日）］の、栄養素満腹度試験により測定した胃調節（経口液体栄養補助食品の最大耐容量）の Day 1 からの変化量とした。EOS 時点では CNSA-001 によるプラセボに対する胃調節の有意な改善が認められたが［最小二乗平均（LSM）の差：98.5（95% CI：35.8, 161.1）、p=0.0042］、EOT 時点では有意な改善は認められなかった［LSM の差：–6.4（95% CI：–116.2, 103.3）、p=0.9030］。
視覚的アナログ尺度を用いた被験者による症状（腹部膨満感、満腹感、悪心、痛み）評価スコア（総合症状スコアを含む）は、CNSA-001 により EOS（Day 28±1 日）ではベースライン及び EOT（Day 14/15）と比べて数値的に減少したが、プラセボでは一貫性が認められなかった。ベースラインからの LSM 平均変化量は以下のとおりであった。

- 腹部膨満感：CNSA-001 を投与された被験者では EOS 時点で-14.7、EOT 時点で-3.9、プラセボを投与された被験者では EOS 時点で-8.8、EOT 時点で-9.2。
- 満腹感：CNSA-001 を投与された被験者では EOS 時点で-21.3、EOT 時点で-9.7、プラセボを投与された被験者では EOS 時点で-6.7、EOT 時点で-11.0。
- 悪心：CNSA-001 を投与された被験者では EOS 時点で-16.6、EOT 時点で-10.4、プラセボを投与された被験者では EOS 時点で-13.0、EOT 時点で-12.5。
- 痛み：CNSA-001 を投与された被験者では EOS 時点で-9.8、EOT 時点で-1.2、プラセボを投与された被験者では EOS 時点で-2.9、EOT 時点で-7.0。
- 総合症状スコア：CNSA-001 を投与された被験者では EOS 時点で-61.5、EOT 時点で-23.6、プラセボを投与された被験者では EOS 時点で-32.0、EOT 時点で-41.0。

栄養素満腹度試験の視覚的アナログ尺度におけるこれらのベースラインからの数値的な変化について、CNSA-001 とプラセボの間で統計学的に有意な差は認められなかった。
PAGI-SYM、GCSI スコア、又は GEBT の ^{13}C 含量で標準化した食後 240 分間の濃度-時間曲線下面積（AUC）において、投与群間での有意な差は認められなかった。
安全性：
治験薬と関連ありと判定された TEAE はなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE、試験の早期中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE が認められた被験者はいなかった。
CNSA-001 投与例 10 例中 4 例（40.0%）及びプラセボ投与例 11 例中 2 例（18.2%）に TEAE が 1 件以上認められた。
CNSA-001 群の 1 例（10%）に重度の TEAE（胃不全麻痺の増悪）が認められた。また、CNSA-001 群の 2 例に SAE（胃不全麻痺の増悪）が 1 件以上認められたが、速やかに回復した。
1 例（10.0%）で腹痛、1 例（10.0%）で頚髄神経根障害が認められた。プラセボ投与例では、1 例（9.1%）に頭痛、1 例（9.1%）に尿路感染が認められた。
ベースライン後の来院時に測定された臨床検査パラメータ、バイタルサイン又は ECG のベースラインからの変化量は概して小さく、投与群間で同程度であった。
予期せぬ安全性シグナルは認められなかった。

結論：
CNSA-001 は、女性の糖尿病性胃不全麻痺患者を対象とした本探索的第 2 相試験において、プラセボに比べて胃調節を改善した。これらの結果は、本疾患の患者を対象としたより大規模な用量設定試験で CNSA-001 をさらに評価することを支持するものである。

報告書の日付：
2020 年 3 月 9 日

PKU-001

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals, Inc.	最終製品名 Sepiapterin	有効成分の名称 CNSA-001
治験実施計画書番号：PKU-001		
試験の標題：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		
試験実施責任者及び治験実施医療機関：Jason Lickliter, MBBS, PhD, FRACP。オーストラリアの臨床研究ユニット 1 施設。		
公表文献（参考文献）：該当せず		
試験期間（年数）： パート A： 最初の被験者の組入れ日：2017 年 11 月 9 日 最後の被験者の完了日：2018 年 2 月 10 日 パート B： 最初の被験者の組入れ日：2018 年 3 月 29 日 最後の被験者の完了日：2018 年 6 月 9 日	**開発の相：** 第 1 相	

目的：

パート A：

パート A の主要目的は、健康被験者に CNSA-001 を単回漸増経口投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。

パート A の副次目的を以下に示す。

- 健康被験者に単回漸増経口投与したときの CNSA-001 の薬物動態（PK）プロファイルを推定する。
- 健康被験者に CNSA-001 を単回経口投与したときの最大耐量（MTD）を決定する。
- コホート 1、2 及び 3 で単回経口投与したときの CNSA-001 の PK プロファイルを Kuvan®（サプロプテリン二塩酸塩）と比較する。
- 20 mg/kg の用量（コホート 6）で単回経口投与したときの CNSA-001 の PK プロファイルを空腹時投与時と食後投与時で比較する。なお、CNSA の用量は、治験実施計画書改訂第 1 版（2017 年 10 月 10 日付）で 20 mg から 10 mg に変更された。

パート B：

パート B の主要目的は、健康被験者に CNSA-001 を反復漸増経口投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。

パート B の副次目的を以下に示す。

- 健康被験者に反復漸増経口投与したときの CNSA-001 の PK プロファイルを推定する。
- 健康被験者に CNSA-001 を反復経口投与したときの MTD を決定する。

パート B の探索的目的を以下に示す。

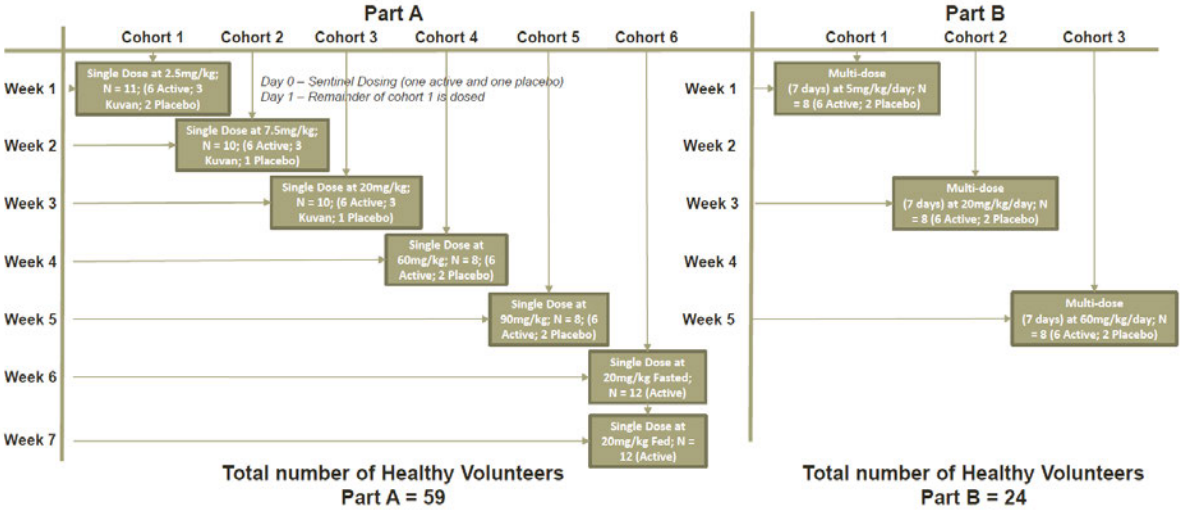
脳脊髄液（CSF）中の sepiapterin、テトラヒドロビオプテリン（BH_4）、ジヒドロビオプテリン（BH_2）、ホモバニリン酸（HVA）、5-ヒドロキシトリプトファン（5-HTP）及び 5-ヒドロキシインドール酢酸（5-HIAA）を測定することにより、CNSA-001 の投与による神経伝達物質の代謝の変化を評価する。なお、5-HTP については、信頼性の高い測定法がないこと及び試験中にほとんど変化しない可能性があることから、治験実施計画書改訂第 1 版では CSF 中の測定対象物質から除外した。

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals, Inc.	最終製品名 Sepiapterin	有効成分の名称 CNSA-001

方法：

本試験は、男女の健康被験者を対象に CNSA-001 の安全性、忍容性、PK、薬力学（PD）及び食事の影響を評価するようにデザインされた第 1 相、2 パート、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、用量漸増試験であった。

試験デザインを以下の試験の概略図に要約する。



同意説明文書に署名し、スクリーニング期間を終了した適格被験者を以下のとおり Day -1 に臨床研究ユニット（CRU）に入院させて試験に登録し、無作為に割り付けた。

パート A（コホート 1～5、Day -1～Day 5；コホート 6、Day -1～Day 12）

本試験のパート A は、11 例からなる 1 つのコホート（コホート 1）、各 10 例からなる 2 つのコホート（コホート 2 及び 3）、各 8 例からなる 2 つのコホート（コホート 4 及び 5）、12 例からなる 1 つのコホート（コホート 6）で構成された。コホート 1～5 の被験者は Day -1～3 に CRU に入院した。コホート 6 の被験者は Day -1～3 及び Day 7～10 に CRU に入院した（ウォッシュアウト期間は退院した）。

Day -1 の CRU への入院後に被験者の適格性を確認した。その後、被験者を CNSA-001、Kuvan®若しくはプラセボの単回投与（コホート 1～3）、CNSA-001 若しくはプラセボの単回投与（コホート 4 及び 5）、又は CNSA-001 の 7 日間以上の間隔を空けた 2 回の単回投与（コホート 6）に無作為に割り付けた。

最初の 5 つのコホートではすべての投与を空腹時に行い、コホート 6 では空腹時と食後の両方で投与した。各コホートにおける投与は以下のとおり行った。

- コホート 1：被験者を CNSA-001、Kuvan®又はプラセボの単回投与に 6:3:2 の比率で無作為に割り付けた（すなわち、CNSA-001 に 6 例、Kuvan®に 3 例、プラセボに 2 例）。コホート 1 ではセンチネル投与を行った（投与 Day 1 に最初の 3 例を CNSA-001、Kuvan®又はプラセボに 1:1:1 の比率で無作為に割り付けた）。コホート 1 の残りの 8 例については、センチネル投与から 1 日以上経過した後に CNSA-001、Kuvan®又はプラセボに 5:2:1 の比率で無作為に割り付けた（すなわち、CNSA-001 に 5 例、Kuvan®に 2 例、プラセボに 1 例）。
- コホート 2 及び 3：被験者を CNSA-001、Kuvan®又はプラセボの単回投与に 6:3:1 の比率で無作為に割り付けた（すなわち、CNSA-001 に 6 例、Kuvan®に 3 例、プラセボに 1 例）。
- コホート 4 及び 5：被験者を CNSA-001 又はプラセボの単回投与に 6:2 の比率で無作為に割り付けた（すなわち、CNSA-001 に 6 例、プラセボに 2 例）。試験実施責任者が求めた場合には、コホート 5 でもセンチネル投与を適用した（投与 Day 1 に最初の 2 例を CNSA-

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals, Inc.	最終製品名 Sepiapterin	有効成分の名称 CNSA-001

001 又はプラセボに 1:1 の比率で無作為に割り付けた）。残りの 6 例については、センチネル投与から 1 日以上経過した後に CNSA-001 又はプラセボに 5:1 の比率で無作為に割り付けた（すなわち、CNSA-001 に 5 例、プラセボに 1 例）。

・ コホート 6 では、クロスオーバーデザインにより、CNSA-001 を空腹時に単回投与し、その後 7 日間以上の間隔を空けて CNSA-001 を食後に単回投与した。

パート B（Day -1～Day 10）

本試験のパート B は、各 8 例からなる 3 つのコホートで構成された。Day 1 に適格性を確認した後、被験者を CNSA-001 又はプラセボ（CRU で 7 日間連日投与）に無作為に割り付けた。パート B の被験者は Day -1～8 に CRU に入院した。

各コホートの被験者を CNSA-001 又はプラセボ（低用量、中用量又は高用量で 1 日 1 回 7 日間投与）に 6:2 の比率で無作為に割り付けた（CNSA-001 に 6 例、プラセボに 2 例）。パート B における投与は、パート A のコホート 6 における食事の影響の評価結果に応じて空腹時又は食後に行うこととした。用量は 5、20 及び 60 mg/kg を予定していたが、実際の用量はパート A の結果次第で変更となる可能性があった。結局、パート B の用量は予定していた用量のままであった。なお、治験実施医療機関の求めにより、パート B の高用量コホートでもセンチネル投与を適用し、投与 Day 1 に事前に規定した無作為化に従って最初の 3 例の被験者を CNSA-001 又はプラセボに割り付けた（すなわち、3 例に投与することで、事前に規定した 6:2 の無作為化計画を変更することなく、少なくとも 1 例の被験者が CNSA-001 の投与を受けることが保証された）。残りの 5 例については、センチネル投与から 1 日以上経過した後に、事前に規定した無作為化に従って CNSA-001 又はプラセボに割り付けた。

被験者数（計画時及び解析時）：約 83 例（パート A で 59 例、パート B で 24 例）を無作為化する予定であった。
パート A では 59 例を無作為化し、安全性解析対象集団に含めた。59 例を PK 解析対象集団に含め、12 例を食事の影響に関する PK 解析対象集団に含めた。
パート B では 24 例を無作為化し、安全性解析対象集団に含めた。24 例を PK 解析対象集団に含め、8 例を CSF サンプルを用いた PD 解析の対象集団に含めた。

診断及び主な選択基準：18 歳以上の健康な男性又は女性

被験薬、用量及び投与方法：
被験薬は CNSA-001（sepiapterin）懸濁用経口粉末であった。用量漸増スケジュール（パート A）に従った単回投与、又は 1 日 1 回 7 日間投与（パート B）を実施した。CNSA-001 の用量は体重で調整し、パート A では、コホート 1 で 2.5 mg/kg/日で開始し、コホート 5 で 90 mg/kg/日まで漸増する計画とした。全ての用量を経口投与（PO）した。
パート A で投与された CNSA-001 の実際の用量は 2.5 mg/kg/日（コホート 1）～80 mg/kg/日（コホート 5）であった。コホート 6（食事の影響パート）で使用した用量は 10 mg/kg/日であった。
パート B で使用した用量は 5、20 及び 60 mg/kg であった。パート A のコホート 6 のデータを確認した後、食後に投与を実施した。

対照治療、用量及び投与方法：
パート A のコホート 1～5 及びパート B では、プラセボ対照を用いた。
パート A では、コホート 1、2 及び 3 に実薬対照の Kuvan®も用いた。Kuvan は、CNSA-001 の比較用量と同等の力価で単回投与した（すなわち、コホート 1 には 2.5 mg/kg、コホート 2 には 7.5 mg/kg、コホート 3 には 20 mg/kg を投与した）。これらの用量は、Kuvan の製品ラベルに記載されている承認用量と一致している。全ての用量を経口投与した。

投与期間：
スクリーニング及びランダム化後、パート A の被験者は CNSA-001、Kuvan 又はプラセボの単回投与を受けた。パート A の最初の 5 つの各コホートでの投与は、安全性レビュー及び用量漸

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals, Inc.	最終製品名 Sepiapterin	有効成分の名称 CNSA-001

増を可能とするため、7 日間以上の間隔を空けた。パート A のコホート 1～5 の期間は、各被験者で最長 34 日間であった。パート A のコホート 6 では、空腹時／食後のクロスオーバーデザインで CNSA-001 単回投与後の食事の影響を評価し、各投与の間隔は 7 日間以上とした。コホート 6 の期間は各被験者で最長 41 日間であった。
スクリーニング及びランダム化後、パート B の被験者は CNSA-001 を 1 日 1 回 7 日間投与された。安全性レビュー及び用量漸増を可能とするため、パート B の 3 つの各コホートは 7 日間以上間隔を空けた。パート B の期間は各被験者で最長 39 日間であった。

評価項目：
評価項目は PK、PD 及び安全性であった。
以下の PK 及び PD バイオマーカーは、適格な生物学的分析検査機関で解析した。血漿及び CSF 検体は、MNG Laboratories に送付して分析した。

分析物	由来	評価項目
Sepipterin	血漿	薬物動態
テトラヒドロビオプテリン（BH_4）	血漿	薬物動態
Sepiapterin	CSF	薬力学
テトラヒドロビオプテリン（BH_4）	CSF	薬力学
ジヒドロビオプテリン（BH_2）	CSF	薬力学
ホモバニリン酸（HVA）	CSF	薬力学
5-ヒドロキシインドール酢酸（5-HIAA）	CSF	薬力学

パート A のコホート 1～5 では、PK 解析用の検体採取は Day 1 の投与前（投与前 30 分以内）及び投与後 0.5 時間（±3 分）、1 時間（±5 分）、2 時間（±6 分）、4 時間（±20 分）、8 時間（±45 分）、12 時間（±1 時間）及び 24 時間（±2 時間）に実施した。コホート 6 では、PK 解析用の検体採取は Day 1 及び Day 8 の投与前（投与前 30 分以内）、並びに Day 1 及び Day 8 の投与後 0.5 時間（±3 分）、1 時間（±5 分）、2 時間（±6 分）、4 時間（±20 分）、8 時間（±45 分）、12 時間（±1 時間）及び 24 時間（±2 時間）にそれぞれ実施した。

コホート B では、PK 解析用の検体採取は Day 1 及び Day 7 の投与前（投与前 30 分以内）、並びに Day 1 及び Day 7 の投与後 0.5 時間（±3 分）、1 時間（±5 分）、2 時間（±6 分）、4 時間（±20 分）、8 時間（±45 分）、12 時間（±1 時間）及び 24 時間（±2 時間）にそれぞれ実施した。Day 1 の投与 24 時間後（±2 時間）に採取した PK 検体は、Day 2 の投与前に採取した。

高用量コホートの被験者は、Day 1（投与前）及び Day 7 に、パート A の PK 解析で決定された最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）±30 分で CSF 採取のための腰椎穿刺を受けた。

安全性は、有害事象（AE）、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、身体検査、心電図（ECG）、バイタルサイン及び臨床検査値の記録により評価した。

統計解析法：
SAS 統計ソフトウェアパッケージのバージョン 9.4（又はそれ以降）を用いて、全ての要約、一覧、図及び統計解析を行った。

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals, Inc.	最終製品名 Sepiapterin	有効成分の名称 CNSA-001

解析対象集団：
2 つの試験対象集団を評価した。

安全性解析対象集団：ランダム化され、いずれかの用量の治験薬の投与を受けた全被験者。
PK 解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受け、評価可能な PK データを有する全被験者。評価可能な PK データを有する被験者は、sepiapterin 又は BH_4 の定量可能な投与後濃度を 1 つ以上有する被験者とした。
食事の影響 PK 解析対象集団：コホート 6 で治験薬の投与を 1 回以上受け、sepiapterin 及び BH_4 の PK パラメータ解析用の血液検体を 1 回以上採取した全被験者。
CSF 検体 PD 解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受け、sepiapterin、BH_4、BH_2 及び神経伝達物質代謝物の分析用に CSF 検体を 1 回以上採取した全被験者。

中間解析
中間解析は計画されなかった。

主要評価項目：
主要評価項目は安全性及び忍容性とし、AE、TEAE、身体検査、ECG、バイタルサイン及び臨床検査値の記録により評価した。

安全性は安全性解析対象集団を対象に評価した。AE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）第 20.0 版を用いてコード化した。TEAE（治験薬の初回投与時又は投与後に発現した事象）を発現した被験者の人数及び割合を、治験パート、治験薬、用量コホート、器官別大分類及び基本語別に表にまとめた。AE 及び SAE の重症度も同様に要約した。治験薬の早期中止に至った AE 及び重篤な TEAE を表又は一覧に示す。臨床検査結果及びバイタルサイン、並びに対応するベースラインからの変化を要約した。肝機能パラメータの変化を要約した。ECG データを記述的に要約し、QTcF 延長をカテゴリー別に要約した。バイタルサインの臨床的に重要な変化を要約した。

副次評価項目：
PK 解析：
Sepipterin 及び BH_4 の血中濃度を、観察数、平均値、幾何平均値（GM）、標準偏差、中央値、最大値及び変動係数（CV）とともに一覧にして要約した。該当する場合、経時的な血中濃度の図も示す。以下の sepiapterin 及び BH_4 のノンコンパートメント PK パラメータを推定し、要約した：$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}last}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$ 及び K_e。

パート A では、各コホート（コホート 1～3）内の幾何平均（GM）比の算出により、BH_4 の $AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} のパラメータを、Kuvan®投与群と CNSA-001 投与群との間で比較した。GM 比は以下のように算出した。（CNSA-001 投与群の被験者における BH_4 の GM）/（Kuvan 投与群の被験者における BH_4 の GM）及び対応する 90%信頼区間（CI）を算出した。
本試験のパート A のコホート 6 では、食事の影響 PK 解析対象集団内のコホートの食後及び空腹時に、sepiapterin 及び BH_4 の血漿中 PK パラメータを測定した。これらは、コホート及び治験薬別に記述統計量を用いて要約した。以下のとおり GM 比を算出し、sepiapterin 及び BH_4 の $AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} のパラメータを食後及び空腹時で比較した：（空腹時 GM）/（食後 GM）、及び関連する 90% CI。

探索的評価項目：
PD 解析：

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals, Inc.	最終製品名 Sepiapterin	有効成分の名称 CNSA-001

CSF 検体 PD 解析対象集団（パート B、コホート 3 のみ）における Day 1、投与前及び Day 7 の BH_4 の血漿中 Tmax（パート A で決定）±30 分以内の各 CSF 分析物について、記述統計量を示す。

結果の概要：

内訳：

パート A（単回投与）に組み入れられた 59 例のうち、CNSA-001 40 mg/kg の投与を受けた 1 例（コホート 4）を除く全例が治験を完了した。留意点として、この特定の被験者は治療を完了したが、治験を完了する前に同意を撤回した。パート B（反復投与）の全 24 例が治験を完了した。

患者背景

全体として、パート A ではほぼ同数の男性（47.5%、28/59 例）及び女性（52.5%、31/59 例）がランダム化され、投与を受けた。大半の被験者は白人であり（71.2%、42/59 例）、次いでアジア人（16.9%、10/59 例）、その他（6.8%、4/59 例）、黒人（3.4%、2/59 例）及びハワイ先住民又はその他の太平洋諸島先住民（1.7%、1/59 例）であり、大半の被験者はヒスパニック又はラテン系ではなかった（89.8%、53/59 例）。全体の年齢範囲は 18～65 歳であった。全体の体重、身長及び体格指数（BMI）の範囲は、それぞれ 55～99 kg、153～197 cm 及び 17～30 g/m^2 であった。このプロファイルは、コホート及び投与群全体で一貫していた。

全体として、パート B［女性 15/24 例（62.5%）、男性 9/24 例（37.5%）］、特に CNSA-001 5 mg/kg 投与群及びプラセボ群［各群で女性 5/6 例（83.3%）］において、男性よりも女性の方が多くランダム化及び投与を受けた。平均年齢は 26.7 歳（CNSA-001 60 mg/kg）～33.6 歳（CNSA-001 20 mg/kg）と様々であった。平均体重は 64.2 kg（プラセボ）～77.8 kg（CNSA-001 60 mg/kg）と様々であった。平均身長は 164.8 cm（プラセボ）～179.25 cm（CNSA-001 60 mg/kg）と様々であった。平均 BMI は 19.4 kg/m^2（プラセボ）～21.7 kg/m^2（CNSA-001 60 mg/kg）と様々であった。

有効性：

該当なし。

薬物動態：

CNSA-001 の単回及び反復投与後の sepipterin 濃度は低値又は定量不能であった。CNSA-001 の用量増加に伴い、sepiapterin の曝露量が増加した。Kuvan®の単回投与後はすべて、sepiapterin 濃度は定量不能であった。CNSA-001 投与後に測定された sepipterin 濃度は低値であったため、sepiapterin の PK パラメータの挙動に大きなばらつきが認められた。

単回投与後、seepiapterin の AUC_{last} は 2.5～80 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加し（傾き = 0.93）、傾きの 90%信頼区間は 1（0.71～1.14）であった。対照的に、sepiapterin の C_{max} は用量比例性の増加を下回る曝露量を示し、傾きは約 0.39 であった。この関係の 90%信頼区間では 1 が除外された（90% CI = 0.28～0.50）。CNSA-001 の反復投与後、AUC_{last} 推定値に大きなばらつきがあったため、AUC_{last} の用量比例性は確実に評価できなかった。ただし、曝露量には比例性を上回る増加傾向が認められた。sepiapterin の C_{max} は、CNSA-001 の単回及び反復投与後に比例性を下回る増加を示した。CNSA-001 の単回及び反復投与後の sepiapterin の PK パラメータには、広範なばらつき（軽度～非常に高度）が認められた。

経口投与後、sepiapterin は速やかに BH_4 に変換された。CNSA-001 の単回及び反復投与後、全用量において、観察された sepiapterin の最高濃度は最高 BH_4 濃度の約 1%以下であった。対応する用量（2.5、7.5 及び 20 mg/kg）で CNSA-001 及び Kuvan®を投与した場合、CNSA-001 投

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals, Inc.	最終製品名 Sepiapterin	有効成分の名称 CNSA-001

与後の BH_4 曝露量は、Kuvan で達成された曝露量よりも一貫して高かった。2.5 mg/kg の用量レベルでは、BH_4 の AUC_{last} 及び C_{max} は、CNSA-001 の方が Kuvan よりも約 2.5 倍及び約 3.6 倍高かった。CNSA-001 及び Kuvan の用量レベルが増加するにつれて、これらの差の程度は減少した。AUC_{last} 及び C_{max} の曝露量は、7.5 mg/kg の用量レベルでは CNSA-001 で約 1.9 倍及び約 2.0 倍、20 mg/kg の用量レベルでは約 1.5 倍及び約 1.7 倍であった。血漿中 BH_4 濃度は、CNSA-001 の用量増加に伴って用量依存的に増加した。

高脂肪、高カロリー食摂取後に CNSA-001 を投与した場合、血漿中 BH_4 曝露量が約 80%増加した（食後の AUC_{inf} 及び max の増加はそれぞれ 73%及び 82%）。BH_4 濃度は、用量又は空腹時か食後かにかかわらず、CNSA-001 投与 24 時間後にほぼベースライン値に戻った。
CNSA-001 の単回及び反復経口投与後、食後及び空腹時において、投与 4 時間後に BH_4 の最高濃度が認められた。CNSA-001 の単回及び反復経口投与後、BH_4 の C_{max} 及び AUC パラメータに用量比例性を下回る増加が認められた。CNSA-001 の単回及び反復投与後、BH_4 の PK パラメータの被験者間変動は軽度～中程度であった。CNSA-001 の単回及び反復経口投与後の BH_4 の t½は短かった（5 時間未満）。BH_4 の t½が短いことと一致して、CNSA-001 を 1 日 1 回 7 日間投与したときの BH_4 の蓄積はごくわずかであった。

薬力学：
PD の結果から，CNSA-001 60 mg/kg/日を 7 日間経口投与したとき、CSF 中の BH_4 及び BH_2 濃度の平均値はベースラインからそれぞれ 1.94 倍及び 3.68 倍増加した。
モノアミン代謝物 HVA 及び 5-HIAA の平均濃度には、わずかな変化が認められた。被験者 1 例（001-9101）は、ベースライン時に HVA 及び 5-HIAA の濃度が低かった（すなわち、CNSA-001 を投与した被験者の平均値よりも、HVA では約 31.0%、5-HIAA は 25.4%低かった）が、Day 7 の濃度は CNSA-001 を投与した被験者全例の平均値よりもはるかに高く、近似していた（それぞれ 88.9%及び 71.1%）。被験者 001-9101 の Day 7 の HVA 濃度及び 5-HIAA 濃度は両方とも、Day 7 のプラセボ投与被験者の平均濃度よりも高かったことに留意されたい。

安全性の結果：
パート A では、各々の連続的な用量レベルへの漸増は、投与コホートの最終被験者への治験薬投与後から、CRU からの退院（通常は Day 3 又は Day 4）までの安全性/忍容性、バイタルサイン及び臨床検査測定機関データの評価に基づいて決定した。用量漸増は、最高計画用量 90 mg/kg を超えない範囲で、予備的な最大耐量（MTD）が確認されるまで継続した。推奨された次の用量は、過去の治療コホートで観察された安全性及び忍容性データの評価に基づき、下方調整することができる。用量制限毒性（DLT）の基準は、所定のコホート内で CNSA-001 投与を受けた 1 名以上の被験者において治験薬投与後に発現した重篤又は重度の有害事象の発現に基づいており、必要に応じて治験責任医師、治験依頼者の担当者、治験依頼者のメディカルモニター及び治験依頼者の非盲検担当者の意見を必要とした。用量漸増中に最高用量候補を検討し、その用量で DLT が発現した被験者がいなかった場合、この所見により用量漸増を中止し、検討した最高用量を予備的な MTD とみなした。

パート B では、DLT 基準の評価に基づき反復投与 MTD が特定されるまで用量漸増を継続した。用量制限毒性は、CNSA-001 を投与された 1 名以上の被験者において、所定のコホート内で 7 日間の投与期間中に治験薬投与後に発現した重篤又は重度の有害事象に基づいており、必要に応じて、治験責任医師、治験依頼者の担当者、治験依頼者のメディカルモニター及び治験依頼者の非盲検担当者の意見を必要とした。DLT 基準を満たさない場合、本治験実施計画書のパート B の最高用量を反復投与 MTD と宣言することとした。用量漸増中に最高用量候補を検

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals, Inc.	最終製品名 Sepiapterin	有効成分の名称 CNSA-001

討し、その用量で DLT が発現した被験者がいなかった場合、この所見により用量漸増を中止し、検討した最高用量を予備的な MTD とみなした。

試験のパート A 及びパート B のいずれにおいても、DLT は認められなかった。

パート A では、CNSA-001 は 80 mg/kg の単回投与まで問題なく漸増され、忍容性は良好であった。パート B では、CNSA-001 は 7 日間にわたり 1 日用量 60 mg/kg まで漸増され、忍容性は良好であった。

試験のパート A 及びパート B のいずれにおいても、重度の TEAE、SAE、投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は報告されなかった。

CNSA-001 に関連した肝毒性、QTcF 延長又はバイタルサインの変化のエビデンスは認められなかった。

パート A では、被験者の約 44%に 1 件以上の TEAE が発現した。このプロファイルは投与群間で一致しており（CNSA-001 投与群：42.9%、Kuvan®投与群：44.4%、プラセボ投与群：50.0%）、用量依存的効果又は食事の影響のエビデンスは認められなかった。最も高頻度に報告された TEAE は、頭痛及びめまいであり、それぞれ 59 例中 10 例（16.9%）及び 59 例中 6 例（10.2%）であった。頭痛は、CNSA-001（7/42 例、16.7%）又はプラセボ（1/8 例、12.5%）を投与した被験者と比較して、Kuvan（2/9 例、22.2%）を投与した被験者でわずかに多く報告された。めまいは、CNSA-001 群の 4 例（9.5%、4/42 例）、Kuvan 群の 1 例（11.1%、1/9 例）、プラセボ群の 1 例（12.5%、1/8 例）で報告された。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された治験薬投与後に発現した AE は、CNSA-001（11/42 名、26.2%）又はプラセボ（2/8 名、25.0%）を投与した被験者よりも、Kuvan を投与した被験者（4/9 名、44.4%）でより高頻度に報告された。最も多く報告された治験薬と関連のある TEAE は、頭痛（8/59 名、13.6%）及びめまい（5/59 名、8.5%）であった。CNSA-001 を投与した被験者 42 例中 5 例（11.9%）、Kuvan を投与した被験者 9 例中 2 例（22.2%）、プラセボを投与した被験者 8 例中 1 例（12.5%）で、治験薬に関連する頭痛が報告された。CNSA-001 を投与した被験者 3 例（7.1%）、Kuvan を投与した被験者 1 例（11.1%）、プラセボを投与した被験者 1 例（12.8%）で、治験薬に関連するめまいが報告された。頭痛は Kuvan に関連する既知の有害事象であり、Kuvan の投与を受けた被験者の>4%で報告されている（Kuvan Prescribing Information, BioMarin 07/2015）。

パート B では、CNSA-001 を投与した被験者 18 例中 10 例（55.6%）及びプラセボを投与した被験者 6 例中 4 例（66.7%）で、TEAE が報告された。TEAE の頻度は CNSA-001 の用量増加に伴い増加しないと考えられた（CNSA-001 5 mg/kg 群で 6 例中 5 例［83.3%］、CNSA-001 20 mg/kg 群で 6 例中 1 例［16.7%］、CNSA-001 60 mg/kg 群で 6 例中 4 例［66.7%］）。最も高頻度に報告された TEAE は神経系障害に関連しており、CNSA-001 を投与した被験者 18 例中 6 例（33.3%）及びプラセボを投与した被験者 6 例中 2 例（33.3%）であった。この SOC 内で最も高頻度に報告された TEAE は傾眠であり、最低用量で CNSA-001 を投与した被験者 3 例（16.7%）及びプラセボを投与した被験者 1 例（16.7%）で報告された。頭痛は CNSA-001 60 mg/kg 群の 2 例で報告され，めまいは CNSA-001 60 mg/kg 群の 1 例で報告され，錯感覚及び睡眠麻痺はプラセボ群で報告された（各 1 例）。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された治験薬投与後に発現した有害事象は，CNSA-001 5 mg/kg 群の 2 例，CNSA-001 60 mg/kg 群の 2 例，プラセボ投与群の 1 例で報告された。CNSA-001 を投与した被験者のうち、治験薬と関連のある TEAE は疲労（2 名）、頭痛及び便秘（各 1 名）であった。

治験依頼者名／企業名 Censa Pharmaceuticals, Inc.	最終製品名 Sepiapterin	有効成分の名称 CNSA-001
結論：CNSA-001 の単回投与及び反復投与後、血漿中及び CSF 中 sepiapterin 濃度は低値又は定量不能であり、BH_4 への迅速な変換が示唆された。CNSA-001 投与後の BH_4 の血漿中曝露量は、Kuvan と比較して、用量/用量当量で 1.5～3.6 倍高かった（AUC0-last 及び Cmax）。BH_4 曝露量の差は 2.5 mg/kg の用量で最大となり、用量の増加に伴い減少した。高脂肪・高カロリー食摂取後に CNSA-001 を投与した場合、血漿中 BH_4 濃度は約 80%増加した（食後における AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 73%及び 82%増加）。PD の結果から，CNSA-001 60 mg/kg/日の経口投与により，CSF 中の BH_4 及び BH_2 がそれぞれ 1.94～3.68 倍増加したことが示された。CNSA-001 を投与した健康被験者で認められた安全性プロファイルは、頭痛が最も多く報告された TEAE であったという点で、Kuvan の安全性プロファイルと一致していた。しかし、その頻度は、Kuvan を投与された被験者で認められた頻度よりも低かった。CNSA-001 は、最大 80 mg/kg の単回投与、又は最大 60 mg/kg/日の 7 日間にわたるその後の 1 日 1 回投与（宣言された単回投与及び反復投与の MTD）で安全かつ忍容性が良好であると考えられる。		
報告日： 2018 年 10 月 15 日		

PTC923-MD-007-HV

治験依頼者名／企業名： PTC Therapeutics, Inc.	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*
最終製品名： Sepiapterin（旧称：PTC923）		
有効成分の名称： Sepiapterin		

試験の標題：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

首席治験医師： [redacted]

治験実施医療機関： [redacted]

公表文献（参考文献）：該当せず

試験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**開発の相：**第 1 相

目的：	**評価項目：**
主要：	**主要：**
・ 日本人及び非日本人の健康被験者に sepiapterin を投与したときの BH_4 の薬物動態（PK）を検討する。	・ BH_4 の PK パラメータ［投与後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時間までの濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）］
副次：	**副次：**
・ 日本人及び非日本人の健康被験者を対象に sepiapterin の安全性及び忍容性を評価する。 ・ 日本人健康被験者を対象に sepiapterin の PK に対する食事の影響を評価する。 ・ 日本人及び非日本人の健康被験者に sepiapterin を投与したときの sepiapterin の PK を検討する。	・ 身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、通常の臨床検査及び有害事象評価 ・ 食事の影響を評価するコホートにおける分析物 sepiapterin 及び BH_4 の PK パラメータ［AUC_{0-t}、C_{max}、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）など］並びに空腹及び摂食条件下での相対比 ・ すべてのコホートにおける sepiapterin の PK パラメータ（AUC_{0-t} 及び C_{max}）

方法：
本試験は、日本人及び非日本人の健康被験者を 5 コホートに均等に分けて sepiapterin を経口投与する第 1 相、非盲検、単回投与試験であった。各コホートは日本人 6 例と非日本人 6 例で構成された。
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）低脂肪食摂食後］に sepiapterin 20、40 又は 60 mg/kg を単回投与し、無作為化は不要とした。コホート 2 及び 5（日本人被験者のみ）では、被験者を 2 つの投与順序の一方（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）低脂肪食摂食後］に 1 回目の sepiapterin 40 mg/kg 投与を実施した。いずれかの食事条件下での 1 回目の 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。

被験者数（計画時及び解析時）：
健康被験者約 60 例（日本人 30 例及び非日本人 30 例）を組み入れる予定であった。60 例全例を組み入れた。コホート 1 及び 2 の PK 解析結果は処理に誤りがあったため無効であった。これらのコホートについてはコホート 4 及び 5 に置き換えた。したがって、PK 解析対象例は 36 例（日本人 18 例及び非日本人 18 例）であった。安全性解析は組み入れた 60 例全例を対象に実施した。

診断及び主な選択基準：
主な選択基準：本試験には、18～55 歳の健康（試験実施責任者の判断及び検査結果に基づく）で、すべての試験関連手順を遵守する意思のある日本人及び非日本人の男女を組み入れた。合理的に可能な範囲で、コホートごとに日本人被験者と非日本人被験者で男女比、各群の平均年齢及び各群の平均体格指数を一致させることとした（年齢は群間で±10 歳、体格指数は群間で ±6 kg/m^2 となるようにした）。
主な除外基準：BH_4 や関連化合物若しくはその添加剤に対する既知の過敏症若しくは臨床的に重要な病歴、食事制限又は臨床症状など、試験手順を完全に遵守することを不可能にする又は妨げると試験実施責任者が判断する証拠又は理由（医学的状態又は経過を含む）がある被験者は本試験から除外した。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
すべての被験者に sepiapterin（250 mg 分包：ロット番号；[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）を最大 240 mL の水とともに単回経口投与した。Sepiapterin の用量は 20 mg/kg（コホート 1 及び 4）、40 mg/kg（コホート 2 及び 5）又は 60 mg/kg（コホート 3）とした。
「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 sepiapterin を投与した。

投与期間：単回投与

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：該当せず

評価基準：
薬物動態：
血漿中 BH_4 及び sepiapterin の PK パラメータ：$AUC_{0\text{-}t}$、投与後 0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）、投与後 0 時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）、$AUC_{0\text{-}inf}$ の外挿された割合（$AUC_{\%extrap}$）、C_{max}、T_{max}、血漿中濃度-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（K_{el}）、見かけの一次終末相消失半減期（$T_{1/2}$）、CL/F 及び Vz/F。
安全性：

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を含む有害事象
- 身体所見及びバイタルサイン
- ECG
- 臨床検査値

統計解析手法：

薬物動態：

BH_4 の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}（対数変換）の用量反応性をグラフで評価し、分散分析（ANOVA）モデルを用いて日本人被験者（食後投与時のみ）と非日本人被験者の間で比較した。Sepiapterin の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} も同様に解析した。食事の影響の解析［コホート 2 及び 5（日本人被験者のみ）］については、BH_4 の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の対数変換値を用いて線形混合効果モデルで実施した。幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間を算出し、食事の影響を評価した。BH_4 の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の用量比例性をパワーモデルを用いて探索的に検討した。

安全性：

安全性は、用量、データ収集時点及び民族（日本人又は非日本人）別に解析し、記述的に示した。

すべての有害事象を一覧にし、TEAE を要約した。各有害事象を医薬品規制用語集を用いて読み替えた。すべての有害事象に有害事象共通用語規準（CTCAE）に基づく重症度グレードを割り当てた。臨床検査値、12 誘導 ECG、バイタルサイン及び身体所見の実測値を一覧表にし、適切に要約した。

要約 - 結論

薬物動態の結果：

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 曝露量の差はわずかであった。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 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比は、109.15%～129.20%であった。20～60 mg/kg の用量範囲で低脂肪食摂食後に sepiapterin を投与したとき、日本人被験者でも非日本人被験者でも、用量増加に伴う BH_4 の C_{max} 及び濃度-時間曲線下面積（AUC）の増加はごくわずかであり、用量調節において臨床的に意味のあるものではないと考えられた。日本人被験者に低脂肪食摂食後に sepiapterin 40 mg/kg を単回投与したとき、BH_4 の C_{max} 及び AUC が 1.7 倍に増加した。

安全性の結果：

日本人被験者及び非日本人被験者における TEAE の発現頻度は低く、主な TEAE は胃腸障害であった。TEAE はいずれも軽度又は中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）であり、重篤な有害事象（SAE）、中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった。

また、試験中に臨床検査値、バイタルサイン及び ECG 所見に臨床的に有意な異常は認められなかった。安全性プロファイルは日本人被験者と非日本人被験者で概ね同様であった。

結論：

本試験で日本人被験者に sepiapterin 20、40 又は 60 mg/kg を投与したとき、BH_4 の全身曝露量は非日本人被験者に比べてわずかに高かったが（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ が 109.15%～129.20%）、臨床的に意味のある差ではなかった。Sepiapterin を 20～60 mg/kg の用量で低脂肪食摂食後に投与したとき、用量の増加に伴う BH_4 曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）の増加はごくわずかであった。対数変換した薬物動態パラメータを用いたパワーモデルの傾きは、日本人被験者でも非日本人被験者でも 0 付近であった。日本人被験者に低脂肪食摂食後に sepiapterin 40 mg/kg を単回投与したとき、BH_4 の C_{max} 及び AUC が 1.7 倍に増加した。

60 mg/kg までの用量で 1 回又は 2 回投与した被験者 60 例（日本人 30 例及び非日本人 30 例）において、sepiapterin は安全かつ忍容性良好であった。

報告書の日付：2023 年 10 月 20 日

PTC923-DDI-101-HV

治験依頼者名／企業名： PTC Therapeutics, Inc. **最終製品名：** Sepiapterin **有効成分の名称：** PTC923	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*

試験の標題：
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

首席治験医師：
[redacted]

治験実施医療機関：
[redacted], USA

公表文献（参考文献）：
該当せず

試験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	**開発の相：** 第 1 相

主要目的： · BCRP 阻害剤（クルクミン）を単回投与したときの sepiapterin の代謝物 BH_4 の PK に対する影響を検討する。 · Sepiapterin を単回投与したときの BCRP 基質ロスバスタチンの PK に対する影響を検討する。	**主要評価項目：** · Sepiapterin 20 mg/kg を投与したときの sepiapterin の代謝物 BH_4 の PK パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、C_{max} 及び T_{max} を含む）に対する BCRP 阻害剤（クルクミン）の影響 · ロスバスタチンの PK パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、C_{max} 及び T_{max}）に対する sepiapterin の影響
副次目的： · BCRP 阻害剤（クルクミン）の単回投与下及び非投与下での sepiapterin の単回投与の安全性及び忍容性を評価する。 · Sepiapterin の単回投与下及び非投与下での BCRP 基質ロスバスタチンの安全性に対する影響を評価する。 · BCRP 阻害剤（クルクミン）を単回投与したときの sepiapterin の PK に対する影響を検討する。	**副次的評価項目：** · AE の発現頻度、臨床検査値、12 誘導 ECG、バイタルサイン及び身体所見 · Sepiapterin 20 mg/kg 投与後の sepiapterin の PK パラメータ

略語：AE=有害事象、AUC_{0-inf}=0 時間から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積、AUC_{0-t}=0 時間から最終定量可能時点までの濃度-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、ECG=心電図、PK=薬物動態、T_{max}=最高濃度到達時間

試験デザイン及び方法：
本試験は、sepiapterin が乳癌耐性タンパク質（BCRP）基質ロスバスタチンの薬物動態（PK）に及ぼす影響及び BCRP 阻害物質であるクルクミンが sepiapterin 代謝物テトラヒドロビオプテリン（BH_4）の PK に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。
Day 1 前 28 日以内に被験者のスクリーニングを行い、試験参加への適格性を評価した。被験者は、Day -1 に臨床研究ユニット（CRU）に入院した。各期間における治験薬の投与は一晩絶食後に行った。各試験期間を通じて事前に規定した時点で静脈血サンプルを採取した。
第 1 期（Day 1～Day 4）：Day 1 に、高脂肪高カロリー食の摂取開始後 30 分以内に被験者に sepiapterin 20 mg/kg を単回経口投与し、その後、4 日間のウォッシュアウト期間を設けた。投与前及び投与後 36 時間までの各時点で、sepiapterin 及び BH_4 の生体試料中濃度分析用の静脈血サンプルを採取した。
第 2 期（Day 5～Day 8）：Day 5 に、高脂肪高カロリー食の摂取開始後 30 分以内に被験者にクルクミン 2 g と sepiapterin 20 mg/kg を同時に単回経口投与し、その後、4 日間のウォッシュアウト期間を設けた。投与前及び投与後 36 時間までの各時点で、sepiapterin 及び BH_4 の生体試料中濃度分析用の静脈血サンプルを採取した。
第 3 期（Day 9～Day 14）：Day 9 に、高脂肪高カロリー食の摂取開始後 30 分以内に被験者にロスバスタチン 10 mg を単回経口投与し、その後、6 日間のウォッシュアウト期間を設けた。投与前及び投与後 96 時間までの各時点で、ロスバスタチンの生体試料中濃度分析用の静脈血サンプルを採取した。
第 4 期（Day 15～Day 19）：Day 15 に、高脂肪高カロリー食の摂取開始後 30 分以内に被験者にロスバスタチン 10 mg と sepiapterin 60 mg/kg を同時に単回経口投与した。投与前及び投与後 96 時間までの各時点で、ロスバスタチンの生体試料中濃度分析用の静脈血サンプルを採取した。
PK 解析用血液サンプルの採取及びその他の予定された評価が完了した後、Day 19 に被験者は CRU から退院した。Day 26 付近で、安全性追跡調査を目的として被験者と電話で連絡を取った。

被験者数（計画時及び解析時）：
27 例を予定していた。29 例に治験薬を投与し、解析した。

診断及び主な選択基準：
本試験には、治験実施計画書規定の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない成人（18 歳以上 55 歳以下）の男女健康被験者を組み入れた。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
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 とともに単回経口投与。Sepiapterin とクルクミンを同時に投与した。
第 4 期：ロスバスタチン 10 mg を sepiapterin 60 mg/kg とともに単回経口投与。Sepiapterin とロスバスタチンを同時に投与した。
本試験では sepiapterin 250 mg 分包（ロット番号 [redacted]）を使用した。

投与期間：
単回投与

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
第 2 期：クルクミン 2 g を sepiapterin 20 mg/kg とともに単回経口投与。Sepiapterin と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 を単回経口投与
第 4 期：ロスバスタチン 10 mg を sepiapterin 60 mg/kg とともに単回経口投与。Sepiapterin とロスバスタチンを同時に投与した。

評価基準：
薬物動態
Sepiapterin、sepiapterin の代謝物 BH_4（第 1 期、第 2 期及び第 4 期）及びロスバスタチン（第 3 期及び第 4 期）の PK を評価するため、投与前（60 分以内）並びに投与後 36 時間までの各時点（sepiapterin 及び BH_4 の PK 評価用）及び投与後 96 時間までの各時点（ロスバスタチンの PK 評価用）で血液サンプルを採取した。バリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析検出法を用いて、sepiapterin、BH_4 及びロスバスタチンの血漿中濃度を測定した。
安全性
安全性評価項目には、有害事象、人口統計学的特性及びベースライン特性、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）並びに臨床検査値を含めた。

統計解析手法：
治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を安全性解析の対象とした。安全性解析対象集団の被験者のうち、治験薬の投与を受け、試験期間中に信頼性のある PK パラメータ推定値を得るのに十分な生体試料中濃度分析評価結果が得られたすべての被験者を特定期間の PK 解析対象集団に含めた。記述統計量を用いてすべてのデータを要約した。

要約 - 結論
薬物動態の結果：
Sepiapterin（20 mg/kg）を BCRP 阻害物質クルクミン（2 g）と併用投与したとき、代謝物 BH_4 の C_{max} 及び 0 時間から最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）の平均値は、sepiapterin 単剤投与時に比べてわずかに（それぞれ 23.9%及び 20.5%）増加した。ただし、薬物相互作用（DDI）の程度は臨床的に意味のあるものではないと考えられ、sepiapterin の用量調節は不要である。
BCRP 基質ロスバスタチンと sepiapterin 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。
安全性の結果：
Sepiapterin（20 mg/kg 及び 60 mg/kg）、クルクミン（2 g）及びロスバスタチン（10 mg）の単回投与又は sepiapterin とクルクミン及び sepiapterin とロスバスタチンの併用投与は、安全かつ忍容性良好であった。
結論：
Sepiapterin（20 mg/kg）、sepiapterin（20 mg/kg）とクルクミン（2 g）、ロスバスタチン（10 mg）及びロスバスタチンと sepiapterin（60 mg/kg）の単回投与の忍容性は良好であった。重篤な有害事象（SAE）、死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。特定の投与期間に有害事象が認められた被験者の割合は 20.7%以下であり、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）はすべて軽度と判定された。主な有害事象は投与部位の状態に関連するもの（血管穿刺部位内出血、血管穿刺部位疼痛及びカテーテル留置部位疼痛）であった。
本試験で観察された sepiapterin 及び代謝物 BH_4 の曝露量は、他の臨床試験の既報の曝露量と同程度であった。本試験で単回経口投与したときに観察されたロスバスタチンの曝露量［C_{max} 及び濃度-時間曲線下面積（AUC）］は、文献で報告されている曝露量と同程度であった。
Sepiapterin（20 mg/kg）を BCRP 阻害剤（クルクミン 2 g）と併用投与したとき、sepiapterin 及び代謝物 BH_4 の曝露量が増加した。ただし、この増加度は臨床的に意味のあるものではないと考えられ、sepiapterin の用量調節は不要である。
BCRP 基質ロスバスタチンと sepiapterin の併用投与は、ロスバスタチンの PK に影響しなかった。

報告書の日付：2023 年 9 月 12 日

PTC923-MD-005-HV

治験依頼者名／企業名： PTC Therapeutics, Inc	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*
最終製品名： Sepiapterin		
有効成分の名称： PTC923		
試験の標題： 健康な被験者に単回経口投与した 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		
主席治験医師： Emir Redzepagic, MD		
治験実施医療機関： CMAX Clinical Research, Level 5/18a North Terrace, Adelaide SA, Australia		
公表文献（参考文献） 該当なし		
試験期間： 最初の被験者の組入れ日：2021 年 11 月 22 日 最後の被験者の完了日：2022 年 7 月 10 日		**開発の相：** 第 1 相

パート A：	
主要目的：	**主要評価項目：**
・ 健康成人被験者を対象に、食後（低脂肪食摂食後）に 2 用量（20 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日）及び 2 製剤（第 1/2 相試験用製剤及び第 3 相試験用製剤）の sepiapterin を投与した時の分析対象物質 BH_4 及び sepiapterin の相対的バイオアベイラビリティを評価する。	・ $AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、T_{max} などの PK パラメータ
副次目的：	**副次的評価項目：**
・ 健康成人被験者を対象に、2 用量及び 2 製剤の sepiapterin（第 1/2 相試験用製剤及び第 3 相試験用製剤）の安全性と忍容性を評価する。	・ 身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、通常の臨床検査及び有害事象評価
・ 第 3 相試験用製剤の嗜好性を評価する	・ 匂い、味、後味の製剤パラメータを評価する VAS
パート B	
主要目的：	**主要評価項目：**
・ 健康成人被験者を対象に、2 用量の sepiapterin 第 3 相試験用製剤に対する食事の影響を評価する。	・ $AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、T_{max} などの PK パラメータ
副次目的：	**副次的評価項目：**
・ 健康成人被験者を対象に、2 用量の sepiapterin 第 3 相試験用製剤の安全性と忍容性を評価する。	・ 身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、通常の臨床検査及び有害事象評価

略語：AE=有害事象、$AUC_{0\text{-}inf}$=0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}t}$=0 時間から最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積、BH_4=テトラヒドロビオプテリン、C_{max}=最高血中濃度、ECG=心電図、PK=薬物動態、T_{max}=最高濃度到達時間、VAS=視覚的アナログ尺度

試験デザイン及び方法：
本試験は、sepiapterin（旧称：PTC923 及び CNSA-001）の第 1 相、非盲検、無作為化、単回投与交差試験であり、2 つの独立したパートから構成された。
すなわち、健康成人被験者を対象とした 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 sepiapterin 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）であった。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。

被験者数（計画時及び解析時）：
パート A - 合計 18 例を予定していた。無作為に割り付けた全 18 例がパート A を完了した。順序 2 に無作為に割り付けた 1 例が、Period 3（sepiapterin 第 3 相試験用製剤 60 mg/kg）中の AE により治験薬の投与を完了しなかった。
パート B -合計 14 例を予定していた。無作為に割り付けた全 14 例が治験実施計画書で規定された治験薬の投与を完了した。順序 4 に無作為に割り付けた 1 例は試験を完了せず、その理由は「追跡不能」と記載された。

診断及び主な選択基準：
本試験には、成人（18 歳以上 55 歳以下）の男女健康被験者を組み入れた。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
パート A - Day 1、4、7 及び 10 に無作為化順序に従って被験者に sepiapterin を単回投与した。
第 1/2 相試験用製剤、20 mg/kg
第 1/2 相試験用製剤、60 mg/kg
第 3 相試験用製剤、20 mg/kg
第 3 相試験用製剤、60 mg/kg
すべての用量を標準的な低脂肪朝食[FDA 規定食]摂食後に投与した。
パート B –被験者に第 3 相試験用製剤のみ投与した。Day 1、4、7 及び 10 に無作為化順序に従って被験者に sepiapterin を単回投与した。
空腹時、20 mg/kg
高脂肪食摂取後、20 mg/kg
空腹時、60 mg/kg
高脂肪食摂取後、60 mg/kg
すべての用量を標準的な高脂肪朝食[FDA 規定食]摂食後に投与した。
ロット番号: Sepiapterin 175mg vials ([redacted]), Sepiapterin 250 mg 分包 ([redacted])

投与期間：
単回投与

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
該当せず

評価基準：
薬物動態
血漿サンプルの採取は Sepiapterin と BH_4 の PK 解析のために投与前（投与前日と投与当日）に行った後、24 時間の間に頻回に行った。
安全性
安全性評価項目には、病歴／手術歴の聴取、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、有害事象のモニタリングと収集、及び該当する場合には妊娠検査を含めた。
嗜好性の評価（パート A のみ）
被験者には、投与後約 5 分以内に、第 1/2 相及び第 3 相試験用製剤の嗜好性（匂い、味、後味）を評価するよう求めた。

統計解析手法：
治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を安全性解析の対象とした。安全性解析対象集団の被験者のうち、治験薬の投与を受け、試験期間中に信頼性のある PK パラメータ推定値を得るのに十分な生体試料中濃度分析評価結果が得られたすべての被験者を特定期間の PK 解析対象集団に含めた。PK 評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱又は試験関連事象があった被験者を除いた PK 解析対象集団の全被験者を、治験実施計画書で規定された（PP）PK 解析対象集団に含めた。投与後 8 時間以内（BH_4 の T_{max} 中央値の 2 倍に相当する期間）に嘔吐した被験者、及び BH_4 の投与前濃度が C_{max} 値の 5%を超えた被験者は、その期間の PP PK 解析対象集団から除外した。
治験薬の投与を 1 回以上受けて嗜好性評価を完了したすべての参加者を嗜好性解析の対象とした。
記述統計量を用いてすべてのデータを要約した。

要約 - 結論
薬物動態の結果：
相対的バイオアベイラビリティ - 本治験の両パートの健常被験者で同様のベースライン BH_4 濃度が観察され、ベースライン BH_4 濃度 (約 2 ng/mL) は、sepiapterin 投与後の BH_4 濃度と比較して無視できる程度であった。
BH_4 (ベースライン未補正) 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 $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比 (GMR) は、20 mg/kg 及び 60 mg/kg 用量のいずれにおいても、第 1/2 相試験用製剤と比較して第 3 相試験用製剤で 80% 超であった。BH_4 (ベースライン補正) の終末相消失速度(K_{el}) は、両方の製剤及び用量で同様であった。$T_{1/2}$ 値は、製剤及び用量全体で 3.40 ～ 4.36 時間の範囲であった。BH_4 の曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）の被験者間のばらつき（CV%）は、2 製剤で同様であった。

食事の影響 - Sepiapterin 第 3 相試験用製剤を食事（高脂肪・高カロリー食）とともに投与したとき、sepiapterin の C_{max} に変化は認められなかった。20 mg/kg 及び 60 mg/kg 投与時の C_{max} の GMR はそれぞれ 94.10%及び 109.92%であった。Sepiapterin の $AUC_{0\text{-}24h}$ は増加し GMR は 20 mg/kg で 163.23%、60 mg/kg で 196.62%であった。Sepiapterin 20 mg/kg を高脂肪食とともに投与すると、BH_4 の曝露量が増加した。BH_4（ベースライン未補正）の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ の空腹時と比較して高脂肪食摂食後の GMR は、それぞれ 226.04%、250.94%、249.36%であった。60 mg/kg の sepiapterin を投与した場合、BH_4（ベースライン未補正）の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ の空腹時と比較して高脂肪食摂食後の GMR は、それぞれ 221.34%、283.84%、279.73%であった。

高脂肪食は sepiapterin の吸収速度を遅らせ、sepiapterin の T_{max} を 20 mg/kg と 60 mg/kg の用量でそれぞれ 1.51 時間及び 5.0 時間、BH_4 の T_{max} を 1.0 時間及び 0.50 時間遅らせた。BH_4（ベースライン補正）の終末 $T_{1/2}$ 平均値は 3.04～4.29 時間であり、高脂肪条件下では $T_{1/2}$ がわずかに短く、これは高脂肪条件の K_{el} がわずかに速いことにも反映されていた。食事によって BH_4 の主要 PK パラメータの被験者間のばらつきに変化はなかった。

Sepiapterin 20 mg/kg を低脂肪食摂食後に投与すると sepiapterin の曝露量が増加した。空腹時と比較して、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の GMR はそれぞれ 127.46%及び 169.93%であった。$AUC_{0\text{-}24h}$ の増加の程度は高脂肪食摂食後と同様であった。低脂肪食摂食後に投与した場合、代謝物 BH_4 の曝露量は増加した。BH_4（ベースライン未補正）20 mg/kg の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ の GMR はそれぞれ 168.58%、161.75%、165.56%であった。低脂肪食後に sepiapterin 60 mg/kg を投与した場合、代謝物 BH_4 の曝露量も増加した。BH_4（ベースライン未補正）60 mg/kg の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ の GMR はそれぞれ 171.86%、172.54%、181.21%であった。BH_4 の曝露量は、高脂肪食摂食後に投与した場合よりも低下した。

20 mg/kg 投与後、低脂肪食は sepiapterin の吸収（T_{max} は 2.0 時間遅延）や代謝物 BH_4 への変換（T_{max} は 1.0 時間遅延）を遅延させた。60mg/kg の sepiapterin 投与後、sepiapterin の吸収速度

のみが遅延し（T_{max} は 1.0 時間遅延）、BH_4 の T_{max} に影響はみられなかった。sepiapterin を低脂肪食摂取後に投与した場合、絶食又は高脂肪食摂取後に投与した場合と比較して、BH_4 曝露量及び終末相消失速度の被験者間のばらつきは同様であった。

安全性の結果：
全体として、sepiapterin は、20 mg/kg 及び 60 mg/kg を成人健康被験者に単回投与したとき、安全かつ忍容性良好であった。

両試験パートを通じて、中止に至った試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、死亡、重篤な有害事象（SAE）に至ったものは本治験期間中には報告されなかった。すべての TEAE は一過性であり、追跡調査までに後遺症なく消失した。

パート A では、順序 2 に無作為に割り付けた 1 例が、Period 3（Day 7）中に有害事象（ウイルス性呼吸器感染症）のため試験治療を完了しなかったため、第 3 相試験用製剤 60 mg/kg の投与を受けなかった。被験者は試験を継続できたため Period 4 の治験薬を投与した。承認された症例報告書には「投与中断」の選択肢がなったため、治験実施医療機関はロックされたデータベースの「治験薬に関する措置」に「なし／用量変更なし」を選択した。ロック後のデータを確認したところ、「治験薬に関する措置」は「投与中断」とすべきであったが、電子データ収集フォームのデータは変更されていなかった。

両試験パート及び用量全体を通じて、最も頻繁に報告された TEAE はカテーテル留置部位疼痛、頭痛、下痢、めまい、挫傷、及び医療機器に関連した合併症であり、20 mg/kg 又は 60 mg/kg のいずれにおいても、第 1/2 相試験用製剤と第 3 相試験用製剤の間に一定の傾向は認められなかった。

粘膜の忍容性と嗜好性の評価（パート A のみ）：
粘膜刺激は大半の被験者で発現しなかった。軽度の口蓋の刺激が 2 件報告されたが、そのうちの 1 件は投与前であり、投与 15 分後の評価では観察されなかった。

嗜好性の平均評価では、すべての特性について「良くも悪くもない」、「良い」、「非常に良い」という最低限の回答が示された。

結論：
sepiapterin の第 1/2 相試験用製剤と第 3 相試験用製剤は、20 mg/kg の用量で投与した場合、生物学的に同等であった。主要な循環活性成分である BH_4 の主要 PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-24h}、AUC_{0-inf}）の 90%信頼区間（CI）は、80%から 125%の同等性許容域の範囲内であった。用量 60 mg/kg では、第 1/2 相製剤に対する第 3 相製剤の GMR は BH_4（C_{max}、AUC_{0-24h}、AUC_{0-inf}）で 80%を超え、90%信頼区間の下限は 80%同等性許容域よりわずかに低かった（73.5%～75.5%）。2 製剤間の吸収速度と消失速度に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のばらつきは同様であった。

食後に sepiapterin を投与すると、sepiapterin とその代謝物である BH_4 への曝露が増加した。脂肪含量が高いほど、sepiapterin と BH_4 両方の曝露量の増加が顕著であった。食事は sepiapterin の吸収速度を低下させ、その結果、特に低用量 20 mg/kg では BH_4 の吸収/変換速度も低下させた。吸収速度への影響は 60 mg/kg では低くなった。一般に、sepiapterin を高脂肪食摂取後に投与した場合、$T_{1/2}$ はわずかに短くなり、Kel の消失速度もわずかに速くなった。

低脂肪食摂取後に用量 20～60 mg/kg を投与した場合、空腹時と比較して BH_4 曝露量は C_{max} で 1.69～1.72 倍、AUC_{0-24h} は 1.62～1.73 倍であった。高脂肪食摂取後に投与した場合、空腹時と比較して BH_4 曝露量は C_{max} で 2.21～2.26 倍、AUC_{0-24h} で 2.51～2.84 倍であった。

本試験の試験条件下における健康被験者への sepiapterin 単回投与は、安全かつ忍容性良好であった。すべての TEAE の重症度は軽度から中等度であり、後遺症なく消失した。Sepiapterin 用量 20 mg/kg 又は 60 mg/kg は、第 1/2 相試験用製剤と第 3 相試験用製剤あるいは高脂肪食と低脂肪食条件の間で、有害事象の傾向に差は認められなかった。
報告書の日付：2023 年 9 月 19 日

PTC923-MD-008-HV

治験依頼者名／企業名： PTC Therapeutics, Inc **最終製品名：** Sepiapterin **有効成分の名称：** PTC923	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*

試験の標題：
男性健康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

首席治験医師：
[redacted]

治験実施医療機関：
[redacted]Nebraska

公表文献（参考文献）：
該当せず

試験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**開発の相：** 第 1 相

主要目的： ・ Sepiapterin 4,000 mg（^{14}C-PTC923 約 100 µCi を含む）を単回経口投与したときの物質収支を評価する。 ・ Sepiapterin 4,000 mg（^{14}C-PTC923 約 100 µCi を含む）を単回経口投与したときの TRA の PK を評価する。 ・ Sepiapterin 4,000 mg（^{14}C-PTC923 約 100 µCi を含む）を単回経口投与したときの ^{14}C-PTC923 及びその代謝物の血漿中、尿中及び糞便中の代謝物プロファイル及び分布を評価する。	**主要評価項目：** ・ 放射能の排泄量及び排泄率［$Ae_{,urine}$、$fe_{,urine}$、$Ae_{,feces}$、$fe_{,feces}$、$Ae_{,vomit}$ 及び $fe_{,vomit}$（可能な場合）］並びに累積総排泄量及び累積総排泄率［$Ae_{,total}$（mg-eq）及び $fe_{,total}$（%）］ ・ 血中及び血漿中 TRA の PK［$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$ 及び腎クリアランス（CL_R）］ ・ 主要代謝物の構造同定 ・ 血漿中の ^{14}C-PTC923 及びその主要代謝物の PK パラメータ（TRA と比較した sepiapterin 及びその代謝物の C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、AUC 及び AUC 比）（算出可能な場合） ・ 尿中及び糞便中の ^{14}C-PTC923 及びその代謝物の分布
副次目的： Sepiapterin 4,000 mg（^{14}C-PTC923 約 100 µCi を含む）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	**副次的評価項目：** AE の発現頻度、臨床検査値、12 誘導 ECG、バイタルサイン及び身体所見

試験デザイン及び方法：
本試験は、男性健康被験者 8 例を対象とした第 1 相、単施設、非盲検、非無作為化、吸収、代謝及び排泄試験
被験者候補を対象に、投与前 28 日間にスクリーニングを行い、試験参加の適格性を評価した。男性被験者 8 例を組み入れ（試験完了例の目標数を 6 例以上とした）、^{14}C-PTC923 約 100 μCi を含有する sepiapterin 4,000 mg を単回経口投与した。全例が投与前に高脂肪食（FDA 規定食）を摂食した。
被験者は少なくとも Day 5 まで臨床研究ユニット（CRU）に入院した。
以下の退院基準のいずれかを満たした場合、被験者は Day 5 に CRU から退院した。

- 物質収支試験での回収率が 90%以上になった、又は
- 連続する 24 時間 2 期間中の排泄物（尿及び糞便の両方）から回収される放射能が総投与量の 1%以下になった。

Day 5 の来院時に退院基準のいずれも満たさない場合：被験者は CRU に留まり、退院基準の少なくとも 1 つを満たすまで（最長で Day 14 まで）総放射能（TRA）測定用の 24 時間の血液、尿及び糞便の採取を継続した。
Day 14 の来院時に退院基準のいずれも満たさなかった場合：被験者は退院し、Day 21 に CRU に来院して 24 時間の血液、尿及び糞便の採取を受けた。この時点で少なくとも 1 つの退院基準を満たした場合、被験者は退院した。
Day 21 の来院時に退院基準のいずれも満たさなかった場合：被験者は Day 28 に CRU に来院し、24 時間の血液、尿及び糞便の採取を受けた。この来院の後、被験者は退院した。
治験薬の投与から 30 日後に、安全性追跡調査のために被験者に電話連絡した。

被験者数（計画時及び解析時）：
8 例の組入れを予定し、8 例を解析した。

診断及び主な選択基準：
本試験には、選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない成人（18 歳以上 55 歳以下）の男性健康被験者を組み入れた。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
全例に sepiapterin 4,000 mg（^{14}C-PTC923 約 100 μCi を含む）を単回経口投与した。

投与期間：
単回投与

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
該当せず

評価基準：
薬物動態
TRA 並びに ^{14}C-PTC923 及びその代謝物を評価するため、全血、血漿、尿、糞便及び嘔吐物（嘔吐が認められた場合）サンプルを採取した。

- 血液サンプルの採取は、投与前（投与前 90 分以内）に行った後、投与後最初の 48 時間は頻回に行い、CRU からの退院又は最終来院まで定期的に行った。
- 尿サンプルの採取は、投与前（投与前 12 時間以内）に行った後、投与後最初の 24 時間は頻回に行い、CRU からの退院又は最終来院まで定期的に行った。
- 糞便サンプルの採取は、投与前（投与前 48 時間以内）に行った後、CRU からの退院又は最終来院まで 24 時間ごとに行った。
- 嘔吐物サンプルは、嘔吐が認められた場合に投与後 4 時間まで行った。

安全性
安全性評価項目には、有害事象、人口統計学的特性及びベースライン特性、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）並びに臨床検査値を含めた。

統計解析手法：
^{14}C-PTC923 の投与を 1 回受け、信頼性のある PK パラメータ推定値を算出するための十分な生体試料中濃度分析評価結果が得られたすべての被験者を PK（主要評価項目）解析の対象とした。^{14}C-PTC923 の投与を 1 回受けたすべての被験者を安全性（副次的評価項目）解析の対象とした。記述統計量を用いてすべてのデータを要約した。

要約 - 結論

薬物動態の結果：

- すべての被験者が投与後 240 時間までに連続する 24 時間 2 期間中の排泄物（尿及び便）から回収される放射能が総投与量の 1%以下になり、退院基準を満たした。
- ^{14}C-PTC923 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 TRA 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 ng eq*h/mL、血漿中で 376,000 ng eq*h/mL であった。血液及び血漿中の TRA 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 TRA 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 時間までに尿及び糞便から回収され、尿中回収率は平均 6.705%（範囲：5.23%～8.78%）、糞便中回収率は平均 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。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 TRA 排泄量には大きなばらつきが認められた。物質収支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 TRA 濃度が低かった。
- 代謝物の分析は進行中であり、結果は別途報告する。

安全性の結果：

- ^{14}C-PTC923 約 100 μCi を含有する sepiapterin 4,000 mg を単回投与した被験者 8 例において、sepiapterin は安全かつ忍容性良好であった。
- 安全性上の懸念は認められなかった。

結論：

- 経口投与された sepiapterin は速やかに吸収され、投与後に採取した最初（投与後 0.50 時間）の血液／血漿サンプルで放射能が測定可能であった。
- 血液中及び血漿中の総放射能は約 5 時間で最初のピークに達し、速やかに低下して約 16 時間で最低濃度に至った。
- 血液中及び血漿中の総放射能は約 32 時間で真の C_{max} に達した後、緩徐に消失し、血液中及び血漿中 $T_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 190.56 時間及び 135.09 時間であった。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 ng eq*h/mL、血漿中で 376,000 ng eq*h/mL 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 TRA 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 時間までに尿及び糞便から回収され、尿中回収率は平均 6.705%（範囲：5.23%～8.78%）、糞便中回収率は平均 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、尿及び糞便からの回収率は平均 28.17%（範囲：5.89%～71.6%）、糞便中回収率は平均 22.13%（範囲：0%～66.6%）、尿中回収率は平均 6.036%（範囲：5.05%～7.09%）であった。
- 全体として、最後の 24 時間（216～240 時間）に尿及び糞便から回収された放射能は非常に少なく、平均 0.04131%（範囲：0%～0.0826%）であった。
- ^{14}C-PTC923 約 100 μCi を含有する sepiapterin 4,000 mg を単回経口投与したときの TRA の腎クリアランスは、1.536 L/h と推定された。
- 血液／血漿中曝露量及び TRA 排泄量には大きなばらつきが認められた。物質収支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 TRA 濃度が低かった。
- ^{14}C-PTC923 約 100 μCi を含有する sepiapterin 4,000 mg を単回投与した被験者 8 例において、sepiapterin は忍容性良好であった。安全性上の懸念は認められなかった。

報告書の日付：2023 年 10 月 17 日

PTC923-TQT-102-HV

験依頼者名／企業名： PTC Therapeutics, Inc **最終製品名：** Sepiapterin (PTC923) **有効成分の名称：** Sepiapterin	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*

試験の標題：
健康成人被験者を対象に sepiapterin の安全性、忍容性、PK 及び濃度-QTc に対する影響を評価する無作為化、プラセボ対照試験

首席治験医師：
[redacted]

治験実施医療機関：
[redacted]KS 66219

公表文献：
なし

試験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	**開発の相：** 第 1 相

目的：
主要：Sepiapterin 経口投与後の Fridericia の式による心拍数 QTc 値(QTcF) の変化を評価する
副次：他の心電図 (ECG) パラメータに与える sepiapterin の効果を評価し、経口モキシフロキサシン 400 mg を陽性対照として用い QTcF に対するわずかな効果を検出する本試験の分析感度を明らかにする。sepiapterin、テトラヒドロビオプテリン (BH_4)、及びモキシフロキサシンの薬物動態 (PK) を評価し、sepiapterin の安全性と忍容性を評価する

方法：
本試験は、健康被験者を対象とした単施設、プラセボ及び陽性対照、部分盲検濃度-QT 試験である。目的は、高脂肪、高カロリー食摂取後の健康被験者に sepiapterin（60 mg/kg 及び 120 mg/kg）単回経口投与後の sepiapterin 及び BH_4 の曝露量と QTcF との関係を評価することであった。
被験者は、4 回の単回投与（高脂肪高カロリー食摂取後に sepiapterin 60 mg/kg 及び 120 mg/kg、モキシフロキサシン 400 mg、及びプラセボを投与）からなる 12 の投与順序の一つに無作為に割り付けられた。各投与の間に最低 4 日間のウォッシュアウト期間を設けた。投与順序に従って各被験者に投与した。モキシフロキサシンを陽性対照として用い分析感度を評価した。
各期間において Day 1 の初回投与 75 分前から約 33 時間にわたり連続心電図記録（ホルター）を取得した。各期間における PK 解析用の採血を投与前及び投与後 32 時間までの各時点で行った。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：各投与期間のデータが評価可能な 24 例を解析に利用できるように、合計 32 例を投与群に無作為に割り付けた。
解析時：合計 32 例を投与群に無作為に割り付け、31 例が本試験を完了した

診断及び主な選択基準：
本試験には、成人（18 歳以上 55 歳以下）の男女健康被験者を組み入れた。選択基準と除外基準の詳細については治験実施計画書に記載する（治験実施計画書の 4.1 項及び 4.2 項を参照）。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
Sepiapterin（PTC923）100 mg/mL 経口液を高脂肪高カロリー食の摂取開始後 30 分以内に被験者に 60 mg/kg 及び 120 mg/kg の用量で単回経口投与した。
Sepiapterin 及びプラセボのロット番号の詳細は以下の通り：

	包装バッチ番号	ロット番号
250 mg sepiapterin 分包	[redacted]	[redacted]
1000 mg sepiapterin 分包		
250 mg プラセボ分包		
1000 mg プラセボ分包		

投与期間：
各 4 日間の投与期間を 4 つ設けた。各投与期間の間に最低 4 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
モキシフロキサシンは、高脂肪・高カロリー食摂取開始後 30 分以内に 400 mg を単回経口投与した。

評価基準：
安全性：

- Fridericia 補正による QT 間隔のベースラインからの変化（ΔQTcF）を従属変数として、濃度-QTc（C-QTc）解析及び時点別解析の両方において計算した、モデル推定プラセボ調整 QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）
- 心拍数(HR)、PR、及び QRS のベースラインからの変化
- モキシフロキサシンの QTcF（ΔQTcF）のベースラインからの変化
- 身体所見、バイタルサイン、臨床検査結果、12 誘導心電図結果、有害事象、及び重篤な有害事象

薬物動態：

- Sepiapterin、BH_4、モキシフロキサシンの薬物動態パラメータ

統計解析手法：
症例数：少なくとも評価可能な 24 例が本試験を完了できるよう、合計 32 例の被験者を無作為に割り付けた。各性別が被験者の少なくとも 30%を占めるように調整した。評価可能な 24 例によって、本試験で観察された BH_4 の C_{max} の幾何平均値におけるモデル推定 QTc 効果（QTcF のプラセボ調整後のベースラインからの変化量[ΔΔQTcF]）の両側 90%CI の上限が示すように、sepiapterin が臨床的に関連する血漿レベルで 10ms 以上の心拍補正 QT 間隔（QTc）効果を引き起こす可能性を除外する 90%を超える検出力が得られた。
C-QTc 解析では以下の統計仮説が検証された：

H0: ΔΔQTcF ≥10 ms
H1: ΔΔQTcF <10 ms

ここで ΔΔQTcF は、BH_4 について予め規定した対象濃度における平均 ΔΔQTcF である。
この検出力は、有意水準片側を 5%、sepiapterin の小さな基礎効果を 3 ms、sepiapterin の ΔΔQTcF 標準偏差（SD）を 8√2ms と仮定し、対標本の t 検定を用いて推定した（Meiser 2017）。ここでは線形混合効果モデルに各被験者の全データを使用することによる精度の向上を考慮していないため保守的に算出した。C-QTc 解析法は、既報の研究(Darpo 2010) (Ferber 2015)による裏付けがあり、最近の 25 件の綿密な QT/QTc（TQT）試験結果と一致している。
C-QTc 解析による分析感度を実証するため、モキシフロキサシン 400 mg 単回投与の ΔΔQTcF は、モキシフロキサシン 400 mg の C_{max} の観察幾何平均値において 5 ms を超える（推定 QTc 効果の両側 90%CI の下限は QTcF のプラセボ調整後のベースラインからの変化［ΔΔQTcF］5 ms を超える）と予想された。

分析感度の解析で以下の統計的仮説を検証した：

H0: ΔΔQTcF ≤5 ms
H1: ΔΔQTcF >5 ms
ここで ΔΔQTcF は、モキシフロキサシンの C_{max} 幾何平均値における平均 ΔΔQTcF である。
モキシフロキサシンの QTc 効果を 10 ms、モキシフロキサシンのΔΔQTcF の SD を 8√2 ms と仮定した場合、評価可能な症例数を 24 例とすることで、片側 5%の有意水準で分析感度を実証する 68%の検出力が得られた。
この検出力は対標本の t 検定を用いて概算で推定した。モキシフロキサシンの QTc 効果を 10ms と保守的に仮定した。モキシフロキサシンの QTc 効果を 12 ms と仮定し、同じ症例数と他の仮定を用いると、分析感度を実証する試験の検出力は 90%に増大した。提案された症例数は、少なくとも 20 例の被験者登録を推奨する最近の FDA ガイドラインにも一致していた（Huang 2019）。

要約 - 結論：

濃度- QTcF の結果：

Sepiapterin は、試験用量では、HR 又は心伝導 (PR 及び QRS 間隔) に対して臨床的に関連する効果を及ぼさなかった。

本試験の感度は、C-QTc 分析におけるモキシフロキサシンの線形モデルによって実証された。モキシフロキサシンの幾何平均ピーク濃度 (1584.70 ng/mL) での ΔΔQTcF への推定効果の両側 90% CI の下限は 10.01 ms (90% CI: 8.35 ～ 11.67) と 5 ms を超えており、これにより分析感度が実証された。

ベースライン補正 BH_4 の主要 C-QTc 解析では、ベースライン補正 BH_4 の幾何平均 C_{max} における sepiapterin 60 mg/kg 群（631.08 ng/mL）及び 120 mg/kg 群（732.38 ng/mL）の ΔΔQTcF への効果はそれぞれ-1.84 ms（90%CI：-2.98～-0.70）及び-2.13 ms（90%CI：-3.47～-0.79）と推定された。この解析に基づくと、10 ms を超える ΔΔQTcF への効果は、ベースライン補正 BH_4 血漿中濃度～1088 ng/mL までの観察された全範囲内で除外できる。

Sepiapterin の C-QTc 解析では、sepiapterin 60 mg/kg（1.67 ng/mL）及び 120 mg/kg（1.94 ng/mL）投与群の sepiapterin の幾何平均 C_{max} において、ΔΔQTcF への効果はそれぞれ-1.60ms（90%CI：-2.70～-0.51）及び-1.80 ms（90%CI：-3.05～-0.55）と推定できる。この解析に基づくと、ΔΔQTcF に対する 10 ms を超える効果は、観察された sepiapterin 血漿中濃度約 5.77 ng/mL までの全範囲において除外できる。

これらのデータから TQT 試験は陰性である。試験薬物（sepiapterin 及びその代謝物 BH_4）による 10 ms を超える QTc 延長は陰性であった（最大薬物／主要代謝物濃度の幾何平均値における C-QT 解析による ΔΔQTcF＜10 ms の両側 90%信頼区間上限）。

薬物動態の結果：

Sepiapterin 単回経口投与（60 mg/kg 及び 120 mg/kg）後、sepiapterin の幾何平均 C_{max} は 1.74 ng/mL 及び 1.98 ng/mL であり、T_{max} の中央値はそれぞれ 4.00 時間及び 5.00 時間であった。用量 60 mg/kg 及び 120 mg/kg の T_{max} 後、血漿中 sepiapterin 濃度は急速に低下し、10 時間で定量限界（BQL）未満まで低下した。sepiapterin の 24 時間までの血漿中濃度対時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）の幾何平均値は、用量 60 mg/kg 及び 120 mg/kg でそれぞれ 8.83 h*ng/mL 及び 14.3 h*ng/mL であった（post-hoc 感度分析）。

内因性 BH_4 は測定可能であった（約 2 ng/mL）。sepiapterin 60 mg/kg 及び 120 mg/kg 経口投与後、血漿中 BH_4（未補正）の幾何平均 C_{max} は 640 ng/mL 及び 738 ng/mL であり、T_{max} の中央値はともに 5.00 時間であった。投与後、BH_4 は最後のサンプリング時点（32 時間）まで測定可能であった。BH_4 の幾何平均 $AUC_{0\text{-}24h}$（未補正）は、用量 60 mg/kg 及び 120mg/kg でそれぞれ 4,909 h*ng/mL 及び 6,246 h*ng/mL であった。sepiapterin 60 mg/kg 及び 120 mg/kg 経口投与後、対応する最終測定可能濃度までの血漿中濃度対時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）は、それぞれ 5,008 h*ng/mL 及び 6,388 h*ng/mL であった。BH_4 の終末 $T_{1/2}$ は、用量 60 mg/kg 及び 120 mg/kg でそれぞれ 4.31 時間及び 4.17 時間であった（post-hoc 感度分析）。

ベースライン補正 BH_4 については、sepiapterin 60 mg/kg 及び 120 mg/kg を投与したとき、T_{max} の中央値は 5.00 時間及び 5.01 時間であり、幾何平均 C_{max} はそれぞれ 633 ng/mL 及び 728 ng/mL であった。最後の PK サンプリング時点（32 時間）では、ベースライン補正 BH_4 濃度はゼロを超えていた。ベースライン補正 BH_4 の $AUC_{0\text{-}24h}$ は、用量 60 mg/kg 及び 120 mg/kg でそれぞれ 4,861 h*ng/mL 及び 6,132 h*ng/mL であった。対応する $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 4,942 h*ng/mL 及び 6,179 h*ng/mL であった。終末 $T_{1/2}$ は、用量 60 mg/kg 及び 120 mg/kg でそれぞれ 3.89 時間及び 3.91 時間であった。

Sepiapterin の用量を 2 倍（60～120 mg/kg）に増量すると、sepiapterin の C_{max} と $AUC_{0\text{-}24h}$（幾何平均比）はそれぞれ 1.227 倍と 1.783 倍に増加し、代謝物 BH4（ベ

ースライン補正）の C_{max} と $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 1.140 倍と 1.255 倍に増加した。この結果は 60～120 mg/kg の用量範囲では sepiapterin と BH_4 の曝露量の増加は用量比例をはるかに下回ることを示している。

モキシフロキサシン 400 mg 経口投与後 3.00 時間でモキシフロキサシンの血漿中幾何平均 C_{max} は 1585 ng/mL であった。モキシフロキサシンは、血漿中では最後の PK サンプル採取（32 時間）まで測定可能であった。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 $T_{1/2}$ は 10.2 時間と推定された。

安全性の結果：

各投与群において、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の重症度はすべてが軽度であった。

Sepiapterin 又はモキシフロキサシンのいずれかに「たぶん」又は「おそらく」関連する TEAE を少なくとも 1 回経験した被験者数は比較的少なく（すなわち、1～2 名）、プラセボ投与群と同程度であった。

臓器（SOC）別で最も頻度の高かった TEAE は胃腸障害であり、その発生率は sepiapterin、モキシフロキサシン、プラセボ投与群間で同程度であった。

Sepiapterin、モキシフロキサシン、プラセボのいずれかにおそらく関連すると思われる TEAE はなかった。

いずれの投与群においても重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。

各投与群でバイタルサイン指標にごくわずかな変動があったが、これは臨床的に有意なものではなかった。

死亡例はなかった。

結論：

この心力学的評価のデータは、sepiapterin（60 mg/kg 及び 120 mg/kg）が HR 又は心伝導（PR 及び QRS 間隔）のいずれにも臨床的に関連する効果を及ぼさなかったことを示している。

C-QTc 分析に基づくと、10 ms を超える ΔΔQTcF への効果は、ベースラインの補正 BH_4 及び sepiapterin の血漿中濃度が、それぞれ約 1088 ng/mL 及び約 5.77 ng/mL までは除外できる。

これらの結果から、ICH E14 臨床ガイダンスに記載された TQT 試験は陰性である。

報告書の日付：2023 年 9 月 16 日

Sepiapterin の重篤な有害事象 - 個別有害事象の叙述

試験番号 被験者 ID	SAE	死亡
PKU-001 試験、PKU-002 試験、PTC923-MD-005 試験、PTC923-MD-007 試験、PTC923-MD-008 試験、PTC923-DDI-101-HV 試験、PTC923-TQT-102 試験、PBD-001 試験及び PTC923-MD-003-PKU 試験で SAE 及び死亡は報告されなかった。		
GAS-001 試験		
[redacted]	X	
[redacted]	X	
PTC923-MD-004-PKU 試験		
[redacted]	X	
[redacted]	X	
[redacted]	X	
[redacted]	X	

GAS-001 試験

被験者 [redacted]

患者[redacted]［BMI が 16.84 kg/m^2 で、1 型糖尿病（試験登録の約 10 年前に診断）を有し、胃食道逆流性疾患、高血圧クリーゼ、不安及びうつ病の既往歴を有する 2[redacted] 歳白人女性］で、Day 14 に重度の胃排出不全が認められた。当該事象は治験薬と関連なしと判定され、Day 16 に回復した。

被験者 [redacted]

患者[redacted]［BMI が 22.33 kg/m^2 で、1 型糖尿病（試験登録の約 22 年前に診断）を有し、関節炎、胃食道逆流性疾患、高コレステロール血症、高血圧及び鉄欠乏性貧血の既往歴を有する 3[redacted] 歳の黒人又はアフリカ系アメリカ人女性］で、治験薬最終投与から 16 日後の Day 30 に中等度の胃排出不全が認められた。当該事象は中等度で、治験薬と関連なしと判定され、Day 31 に回復した。

PTC923-MD-004-PKU

被験者 ID：[redacted]

治験実施計画書番号	PTC923-MD-004-PKU
投与群	Sepiapterin 60 mg/kg
治験薬の初回投与日及び最終投与日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、投与継続中
個別有害事象の叙述の理由	重篤な有害事象
症例報告番号	DK-2023PTC000737、DK-2024PTC000512、DK-2024PTC001241、DK-2025PTC000127

個別有害事象の叙述の基準を満たす事象

基本語（報告者の用語）	**事象発現日（試験の Day）／消失日（試験の Day）**	**CTCAE**	**重篤（該当／非該当）**	**治験薬との因果関係**	**転帰**	**治験薬に関して講じられた措置**
喘息クリーゼ（喘息重積状態）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 64）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）	グレード 3	該当	関連なし	回復	投与中断
急性膵炎（特発性急性膵炎）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 407）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 409）	グレード 3	該当	おそらく関連なし	回復	投与中断
喘息（急性喘息増悪）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 569）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 576）	グレード 4	該当	おそらく関連なし	回復	投与中断
腹痛（腹痛）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 712）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 713）	グレード 2	該当	おそらく関連なし	回復	投与中断

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準
出典：一覧表 16.2.1.3、一覧表 16.2.5.1 及び一覧表 16.2.7.1

被験者[redacted]（フェニルケトン尿症を有する 2[redacted] 歳の白人女性）は、PTC923-MD-004-PKU 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から sepiapterin 60 mg/kg の投与を受け、投与はデータカットオフ（2025 年 2 月 4 日）時点で継続中である。Sepiapterin による初回治療の開始は PTC923-MD-003-PKU 試験における 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。PTC923-MD-004-PKU 試験中は様々な有害事象（AE）及び以下に説明する重篤な有害事象（SAE）に伴い、期間の異なる休薬が繰り返された。

既往歴に虫垂炎があり、継続中の病歴には、喘息（20[redacted] 年からの重度非アレルギー性非好酸球性喘息）、うつ病（20[redacted] 年からで月日は不明）及び片頭痛（20[redacted] 年[redacted] 月から）があった。喘息増悪による 20[redacted] 年[redacted] 月から 20[redacted] 年[redacted] 月までの入院歴があった。

すべての事象発現時の併用薬には、スマトリプタン、パラセタモール、エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル／ホルモテロールフマル酸塩及びメトクロプラミドがあった。喘息クリーゼ発現時の併用薬には加えてミルタザピン、チオトロピウム臭化物水和物及び citalopram hydrobromide、急性膵炎発現時の併用薬には加えてイプラトロピウム臭化物／サルブタモール硫酸塩、シアノコバラミン、水酸化マグネシウム及びエスシタロプラム、喘息発現時の併用薬には加えてシアノコバラミン、水酸化マグネシウム、エスシタロプラム、オメ

プラゾール及びビサコジル、腹痛発現時の併用薬には加えてエスシタロプラム、オメプラゾール及びビサコジルがあった。

重篤な有害事象（MedDRA 基本語）：喘息クリーゼ

報告者の用語：喘息重積状態

SAE 番号：DK-2023PTC000737

試験組入れ前の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、入院に至る喘息重積状態が発現した。過去にも入院に至る喘息増悪が何度も認められており、最も新しいエピソードの報告は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

＊Day64 （治験薬投与開始から 63 日後）に、グレード 3 の SAE の喘息クリーゼ（報告者の用語：喘息重積状態）により入院した。入院の 2 日前から息切れ、胸痛及び湿性咳嗽があった。イプラトロピウム臭化物／サルブタモール硫酸塩 2.5 mL 吸入剤 1 日 6 回（ ＊Day64 ～ ＊Day70 ）及び経口プレドニゾロン 80 mg 1 回（ ＊Day64 ）を含む気管支拡張薬及びコルチコステロイド並びに不眠症に対する経口ゾピクロン 3.75 mg 1 日 1 回（ ＊Day64 ）による治療が行われた。

＊Day65 には、喘息クリーゼに対して経口プレドニゾロン 37500 µg 1 日 1 回 10 日間投与（ ＊Day74 ）及び静脈内デキサメタゾン 8 mg 1 回による治療が行われ、不安に対して静脈内ジアゼパム 1 mg 1 回（ ＊Day66 ）及び肺炎に対して経口ペニシリン 100 万単位 1 日 3 回（ ＊Day74 ）による治療が行われた。

この事象により治験薬の投与が中断された。

＊Day71 、喘息クリーゼは回復したと判断され、被験者は退院した。退院時に喘息に対するイプラトロピウム臭化物／サルブタモール硫酸塩配合吸入剤 1 日 1 回及びベクロメタゾンプロピオン酸エステル／ホルモテロールフマル酸塩 100 µg 吸入剤（頓用）の投薬が開始された。予防として経口カルシウム／コレカルシフェロール 1 錠 1 日 1 回も処方された。

＊Day73 に肺炎の非重篤な AE は回復したと判断され、治験薬の投与が再開された。

試験実施責任者は喘息クリーゼと治験薬との因果関係を関連なしと判定した。本事象は被験者の継続中の病歴で、記録のある 20[redacted] 年からの重度喘息（喘息増悪による複数回の入院歴を伴う）に起因するとされた。

治験依頼者は試験実施責任者の判定に同意した。

重篤な有害事象（MedDRA 基本語）：急性膵炎

報告者の用語：特発性急性膵炎

SAE 番号：DK-2024PTC000512

＊Day401 から ＊Day427 にかけて、グレード 2 の非重篤な AE として非感染性胃腸炎が発現し、治験薬と関連なしと判定された。症状は下痢（1 日最大 6 回）、悪心、嘔吐（毎食後）及び胃痛であった。本事象により、 ＊Day401 から試験薬の投与が中断された。

被験者は、　＊Day407　日（本非盲検延長試験での治験薬投与開始から 406 日後）にグレード 3 の SAE の急性膵炎（報告者の用語：特発性急性膵炎）により入院した。

急性膵炎の発現時に投与されていた薬剤は、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル／ホルモテロールフマル酸塩 200 µg 吸入剤 1 日 2 回（20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日から）、エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル 120 µg 1 日 1 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から）、メトクロプラミド 5 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から）、シアノコバラミン 1 mg 1 日 1 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、エスシタロプラム 15 mg 1 日 1 回（20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日から）、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル／ホルモテロールフマル酸塩 100 µg 吸入剤 1 日 4 回（頓用）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から）、水酸化マグネシウム 1000 mg 1 日 1 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から）、ミルタザピン 30 mg 1 日 1 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から）及びイプラトロピウム臭化物／サルブタモール硫酸塩 1 回（頓用）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から）であった。

加えて、20[redacted]　年[redacted]　月の非重篤なグレード　1　の AE（急性インフルエンザ）に対し、*Day345 から　*Day354　まで、イブプロフェン 200 mg 1 日 3 回及びアセトアミノフェン 1000 mg 1日 4 回を服用していた。

報告によると、被験者の胃痛は強まり、「刺すような」及び「発作的に起こる」と表現された。救急科で診察、血液生化学検査、尿検査、便培養及び腹部超音波検査が実施された。尿中のアミラーゼ増加［238 U/L（基準値の報告なし）］及び血液以外の結果はすべて正常であった。急性膵炎に対し、ジクロフェナク 50 mg 1 日 2 回、オキシコドン 5 mg、塩化カルシウム／塩化カリウム 1000 mL 1 回、経口アセトアミノフェン 1000 mg（頓用、1 日最大 3 回）、経口イブプロフェン 600 mg（頓用、1 日最大 3 回）及びオンダンセトロン 8 mg による治療が行われた（一部、投与頻度の報告なし）。この SAE により、治験薬の投与の中断が続いた。

＊Day408　の非造影腹部コンピュータ断層撮影（CT）像で、右腎杯に 4 mm の小さな非閉塞性結石がひとつ認められた。他に閉塞は認められず、膵臓は正常なようであった。腹部超音波検査の結果は正常であった。同日のフォローアップ血液検査でアミラーゼの値が 275 U/L と高かったが、11 時間後の再検査では 117 U/L に低下した。尿検査でヘモグロビンの値が 80×10^6/L となり、臨床的に意味があると判定された。便培養は陰性であった。

＊Day409　には臨床症状が改善し、アミラーゼの値も 79 U/L であった。同日、急性膵炎（特発性）の SAE はグレード 1 の非重篤な AE（急性膵炎）まで改善し、被験者は退院した。

被験者は、　＊Day410　に胃逆流の予防として経口オメプラゾール 20 mg 1 日 1 回服用を開始した。

＊Day413　、急性膵炎の非重篤な AE は回復したと判定された。

＊Day414　に治験薬の投与が再開され、膵炎関連の徴候及び症状は現れなかった。Dechallenge/rechallenge は陰性であった。

治験責任医師は急性膵炎の事象を、治験薬とおそらく関連なしと評価した。

治験依頼者は治験責任医師の判定に同意した。ある種のウイルスは膵臓に炎症を引き起こすことがあり、人によっては膵炎発病に寄与するおそれがあるため、ウイルス感染と特発性膵炎とに関連性が存在する可能性がある。この被験者の場合、インフルエンザ及び非重篤な肺炎の罹患に特発性膵炎発現との合理的な時間的関係があった。

たとえウイルスが膵臓に直接感染しなくても、ウイルス感染によって体内のどこかで引き起こされた免疫応答によって膵臓に炎症が起こることがあり、それが膵炎に寄与する可能性がある。また、被験者は膵炎を引き起こすことが知られているエチニルエストラジオール／レボノルゲストレル及びベクロメタゾンプロピオン酸エステル（ステロイドの長期使用）といった薬剤を併用していた。これらのすべてが特発性膵炎発現を合理的に説明する交絡因子である。治験薬の投与は一時的に中断された後に再開しており、dechallenge 及び rechallenge はどちらも陰性であった。

重篤な有害事象（MedDRA 基本語）：喘息

報告者の用語：急性喘息増悪

SAE 番号：DK-2024PTC001241

被験者は、　　*Day569　　（本非盲検延長試験での治験薬投与開始から 568 日後）に、グレード 4 の SAE として認められた喘息（報告者の用語：急性喘息増悪）により入院した。頻呼吸及び補助呼吸筋の使用がみられ、喘息増悪が疑われたことにより、集中治療室（ICU）に入室した。常用していた吸入気管支拡張薬は効果がなかった。ファイバー喉頭鏡検査の結果、間欠的な完全閉鎖を伴う顕著な声帯の内転（虚脱）が認められ、本事象はグレード 2 の非重篤な有害事象（声帯機能障害）と判断された。胸部 X 線検査の結果は正常であった。喘息は、メチルプレドニゾロン 40 mg 1回、ジアゼパム 2.5 mg 1 日 4 回、カリウム 40 mmol 1 回、フロセミド 10 mg 1 回、塩化カルシウム／塩化カリウム 1000 mL 1 回、インスリンアスパルト 0.01 mL 頓用、マグネシウム 10 mmol 1 回及び 20 mg 1 回並びに水酸化マグネシウム 500 mg 1 回で治療された。声帯機能障害に対する投薬は報告されていない。この SAE により治験薬の投与は中断された。

*Day570　　、被験者は ICU を退室したが、喘鳴及び奇異呼吸を呈して 4 時間後に再入室し、気管支拡張薬の吸入は効果がなかった。

*Day572　　、被験者は三次病院の ICU に転院し、挿管された。胸部 X 線検査を再度実施したが、結果は正常であった。

*Day573　　、ファイバー咽頭鏡検査にて呼気時の声帯の虚脱が認められた。

*Day574　　、被験者は抜管された。新たに実施されたファイバー咽頭鏡検査の結果は正常であった。

*Day575　　、被験者は ICU から内科病棟に移された。

*Day576　　、喘息の SAE は回復したと判断された。同日、被験者は臨床的に改善した状態で退院し、自宅に戻った。報告の時点で、声帯機能障害の AE は軽快と判断されていた。

*Day585　　に治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は喘息の事象を治験薬とおそらく関連なしと評価した。本事象の病因は、被験者の他の病状（喘息）に起因するものであった。

治験依頼者は治験責任医師の判定に同意した。病歴にあった重度非アレルギー性非好酸球性喘息及び喘息重積状態が本事象の一因であったことは明らかである。

重篤な有害事象（MedDRA 基本語）：腹痛

報告者の用語：腹痛

SAE 番号：DK-2025PTC000127

*Day499　　にグレード 2 の非重篤な AE として便秘（報告者の用語：便秘の悪化）が認められ、本事象はビサコジル 5 mg 頓用及びマクロゴール 3350／塩化カリウム／炭酸水素ナトリウム／塩化ナトリウム 8 包 1 日 1 回で治療された。

*Day710　　、グレード 2 の非重篤な AE として便秘が認められ、本事象は同日に回復したと判断された。被験者は左上腹部痛を呈して現地の救急外来を受診した。報告によれば、便秘が約 1 ヵ月間続いた後に本エピソードに至り、その後、重度の下痢が 2 日間続いたとのことである。尿路の非造影 CT スキャンにて急性病変は認められなかったが、上行結腸に便が滞留していた（便秘、臨床的に重大）。血液検査の結果、推算糸球体濾過量 90 未満、C 反応性タンパク 1 未満（単位及び基準値の報告なし）であり、血液学的検査の結果は正常であった。便秘は、クエン酸／酸化マグネシウム／ピコスルファートナトリウム 1 包 1 回で治療された。

*Day712　　（本非盲検延長試験での治験薬投与開始から 711 日後）に、被験者はグレード 2 の SAE として認められた腹痛（報告者の用語：腹痛）により入院した。被験者は抗生物質静脈内投与、静脈内輸液（用量及び投与頻度の報告なし）及び経鼻胃管による吸引を受け、これらは腹部 CTスキャンで機械的閉塞（臨床的に重大）の徴候が認められないことが確認され次第すべて中止された。造影剤静脈内投与下での腹部 CT にて部分的な結腸の拡張が認められ、腸管運動障害の可能性が示唆された。パラセタモール 1 g 1 日 4 日及びイブプロフェン 400 mg 1 日 3 回による治療が行われた。この SAE により治験薬の投与が中断された。

*Day713　　、腹痛の SAE は回復したと判断され、被験者は退院した。胃腸科医により、結腸内鏡検査、結腸通過時間検査及び糞便カルプロテクチン検査を含む外来での精査が計画されていた。被験者は、*Day724　　に予定された結腸通過時間検査に備えて緩下薬を中止するよう指示された。

*Day715　　に治験薬の投与が再開された。

報告の時点で、便秘の悪化の AE は未回復と判断されていた。

治験責任医師は腹痛の事象を治験薬とおそらく関連なしと評価した。本事象の病因は、被験者の他の病状（便秘）に起因するものであった。

治験依頼者は治験責任医師の判定に同意した。

報告の時点で、この被験者は試験参加を継続中であった。

被験者 ID：[redacted]

治験実施計画書番号	PTC923-MD-004-PKU
投与群	Sepiapterin 7.5 mg/kg
治験薬の初回投与日及び最終投与日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、投与継続中
個別有害事象の叙述の理由	重篤な有害事象
症例報告番号	AU-2024PTC000916
個別有害事象の叙述の基準を満たす事象	

基本語（報告者の用語）	**事象発現日（試験の Day）／消失日（試験の Day）**	**CTCAE**	**重篤（該当／非該当）**	**治験薬との因果関係**	**転帰**	**治験薬に関して講じられた措置**
臍ヘルニア（臍ヘルニアによる入院）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 94）／20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 95）	グレード 3	該当	関連なし	回復	用量変更なし

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準
出典：一覧表 16.2.1.3、一覧表 16.2.5.1 及び一覧表 16.2.7.1

被験者[redacted]（フェニルケトン尿症を有する [redacted] ヵ月齢の白人男児）は、PTC923-MD-004-PKU 試験に組み入れられ、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 7.5 mg/kg/日の投与を受け、投与はデータカットオフ（2025 年 2 月 4 日）時点で継続中である。

既往歴には上気道感染があった。

本事象発現時の併用薬には一般栄養剤があった。

重篤な有害事象（MedDRA 基本語）：臍ヘルニア

報告者の用語：臍ヘルニアによる入院

SAE 番号：AU-2024PTC000916

スクリーニング（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の身体所見として臍ヘルニアがあった。

*Day94 （治験薬投与開始から 93 日後）にグレード 3 の重篤な有害事象（SAE）として臍ヘルニア（報告者の用語：臍ヘルニアによる入院）が認められた。その 48 時間前からほとんど経口摂取をせず、食欲が減退していた。おむつ交換時に臍ヘルニアの膨隆が認められた。被験者は泣きを繰り返し、痛みを示す姿勢をとった（背中を丸めてぐったりしていると形容された）。腹痛は午後 5:00 に始まり、午後 6:20 には血液を含まない非胆汁性の噴射性嘔吐があった。嘔吐が続いてぐったりした状態で救急科を受診し、その後入院となった。臨床検査の結果は、ヘモグロビン 114、白血球数 13.9、血小板数 445、C 反応性タンパク 1.0 未満、乳酸 1.2、pH 7.40 で（単位及び基準値の報告なし）、尿素、電解質、クレアチニン及び肝機能検査の結果はすべて正常であった。腹部超音波検査で腸重積症は確認されず、還納性の臍ヘルニアであった。付随して膀胱デブリが認められ、おそらくは嘔吐による脱水に起因すると評価された。腹部 x 線検査（仰臥位及び立位）でよくある腸内ガスパターンが認められ、閉塞の所見はなく、大腸にいくらか残便がみられた。両側肺底はクリアで、気腹は認められなかった。本事象の治療として、ヘルニアが押し戻された（用手還

納）。還納後の腹部に膨満はなく、柔らかかった。本事象中、治験薬に関して講じられた措置はなかった。

*Day95　　、本事象は回復したと判定され、被験者は問題なく経口摂取を終えた後に退院した。

治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと評価し、もとからあった臍ヘルニアに起因すると判定した。

治験依頼者は治験責任医師の判定に同意した。

報告の時点で、この被験者は試験参加を継続中であった。

被験者 ID：[redacted]

治験実施計画書番号		PTC923-MD-004-PKU				
投与群		Sepiapterin 60 mg/kg				
治験薬の初回投与日及び最終投与日		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、投与継続中				
個別有害事象の叙述の理由		重篤な有害事象				
症例報告番号		TR-2024PTC000919				
個別有害事象の叙述の基準を満たす事象						
基本語（報告者の用語）	**事象発現日（試験の Day）／消失日（試験の Day）**	**CTCAE**	**重篤（該当／非該当）**	**治験薬との因果関係**	**転帰**	**治験薬に関して講じられた措置**
出血性消化性潰瘍（上部消化管出血、消化性潰瘍）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 516）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 522）	グレード 3	該当	おそらく関連なし	回復	投与中断

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準
出典：一覧表 16.2.1.3、一覧表 16.2.5.1 及び一覧表 16.2.7.1

被験者[redacted]（フェニルケトン尿症を有する 1[redacted] 歳の白人男児）は、PTC923-MD-004-PKU 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から sepiapterin 60 mg/kg/日の投与を受け、投与はデータカットオフ（2025 年 2 月 4 日）時点で継続中である。

試験組入れ時に病歴の報告はなかった。本事象発現時の併用薬にはビタミン D 及び炭水化物［詳細不明（NOS）］／コリン／食物繊維／イノシトール／ミネラル NOS／タンパク質 NOS／ビタミン NOS があった。

重篤な有害事象（MedDRA 基本語）：出血性消化性潰瘍

報告者の用語：上部消化管出血、消化性潰瘍

SAE 番号：TR-2024PTC000919

*Day516　　（治験薬投与開始から 515 日後）にグレード 3 の重篤な有害事象（SAE）として出血性消化性潰瘍（報告者の用語：上部消化管出血、消化性潰瘍）が認められ、入院した。脱力、悪心及び胃灼熱感が認められ、その後、血液が混じった嘔吐（吐血）及び下血便が認められた。本愁訴の前に被験者に薬剤の使用や罹病はなかった。臨床検査の結果、好中球 9.88［基準値（NR）：2～7］、赤血球（RBC）3.64（NR：4～6）、ヘマトクリット（HCT）32.5（NR：35～

55）、平均赤血球血色素量（MCH）31.9（NR：27～31）、好中球数比率 74.2%（NR：50～70）、好酸球比率 0.2%（NR：0.5～5.0）、トロポニン I 59 ng/L（NR：0～19.8）であった。同日、本 SAE により治験薬の投与が中断された。

*Day517　　、臨床検査の結果は RBC 2.6 × 10^6/μL（NR：3.5～5.5）、ヘモグロビン（Hgb）8.5 g/dL（NR：11.0～16.0）、HCT 比率 24%（NR：37.0～54.0）であった。

*Day519　　、臨床検査の結果は RBC 2.6 × 10^6/μL、Hgb 8.1 g/dL、HCT 比率 23.3%、平均赤血球血色素濃度 36.2 g/dL（NR：32.0～36.0）、好中球比率 49.6%であった。

*Day520　　、内視鏡検査の結果、正常な食道、胃体部粘膜の浮腫、胃体部-幽門洞移行部の充血、幽門洞の小結節形成及び充血、球部の潰瘍、球-十二指腸移行部の粘膜浮腫及び変形による狭窄が明らかになった。入院中にヘモグロビンの減少が認められたため、被験者は内視鏡検査の前に赤血球浮遊液の輸血（10 cc/kg 1 回）を受けた。生検検体はヘリコバクター・ピロリ菌陽性であった。経口クラリスロマイシン 500 mg 1 日 2 回、経口アモキシシリン三水和物 500 mg 1 日 2 回及び経口パントプラゾール 40 mg 1 日 1 回による治療が行われた。これらは　　*Day529　　までの服用分が処方された。

詳細な日付は不明であるが、頻脈が認められ、輸血を要したことがあった。

*Day521　　に治験薬の投与が再開された。

*Day522　　、消化管出血は治まり、被験者からの愁訴はなかった。臨床検査の結果、RBC 3.4 × 10^6/μL、HCT 31.1%、Hgb 9.4 g/dL であった。その他の検査項目は正常で、心電図及び心エコー検査に特記すべき点はなかった。入院中、ウイルス性疾患及びマイコプラズマの検査で特記すべき点はなかった。便及び培養検査で病理所見は認められなかった。同日、出血性消化性潰瘍は回復したと判断され、被験者は退院した。血行動態は安定していた。

*Day618　　、経過観察のための内視鏡検査を実施した結果、十二指腸潰瘍は消退し、生検検体でヘリコバクター・ピロリ菌は検出されなかった。

治験責任医師は出血性消化性潰瘍と治験薬との因果関係をおそらく関連なしと判定した。

治験依頼者は治験責任医師の判定に同意し、出血性消化性潰瘍は内視鏡検査で認められた胃の変形による可能性が高いと考えた。これは、こうした構造上の所見が上部消化管出血の既知の原因であることによる。

報告の時点で、この被験者は試験参加を継続中であった。

被験者 ID：[redacted]

治験実施計画書番号	PTC923-MD-004-PKU
投与群	Sepiapterin 60 mg/kg
治験薬の初回投与日及び最終投与日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、投与継続中
個別有害事象の叙述の理由	重篤な有害事象
症例報告番号	BR-2025PTC000013
個別有害事象の叙述の基準を満たす事象	

基本語（報告者の用語）	**事象発現日（試験の Day）／消失日（試験の Day）**	**CTCAE**	**重篤（該当／非該当）**	**治験薬との因果関係**	**転帰**	**治験薬に関して講じられた措置**
鎖骨骨折（左鎖骨骨折）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 702）／20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 746）	グレード 2	非該当	関連なし	回復	用量変更なし

略語：CTCAE=有害事象共通用語規準
出典：一覧表 16.2.1.3、一覧表 16.2.5.1 及び一覧表 16.2.7.1

被験者[redacted]（フェニルケトン尿症を有する 1[redacted] 歳の白人男児）は、PTC923-MD-004-PKU 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から sepiapterin 60 mg/kg/日の投与を受け、投与はデータカットオフ日（2025 年 2 月 4 日）時点で継続中である。

既往歴に鼓腸があり、継続中の病歴には、頭痛（発現日は不明）及び鼻漏（20[redacted] 年[redacted] 月から）があった。

事象発現時の併用薬には、ビタミン B12 詳細不明（NOS）、フルオキセチン、トラゾドン及び栄養剤 NOS があった。

重篤な有害事象（MedDRA 基本語）：鎖骨骨折

報告者の用語：左鎖骨骨折

SAE 番号：BR-2025PTC000013

*Day702　　（治験薬投与開始から 701 日後）に、中等度（グレード 2）の重篤な有害事象（SAE）として左鎖骨骨折（鎖骨骨折）、中等度（グレード 2）の非重篤な AE として転倒（転倒）が認められた。報告によれば、遊戯中に滑って転び、左鎖骨を骨折したとのことである。被験者は午後 3 時頃に救急医療施設に搬送され、外傷外科医の診察を受けた。被験者はスリングを使用し、外科手術やその他の処置の必要はなかった。左鎖骨骨折の事象は、経口イブプロフェン 600 mg 1 日 3 回、経口 dipyrone 1 g 1 日 3 回及び注射剤（詳細不明）で治療された。左肩の X 線検査が実施されたが、結果は入手できていない。

本事象の持続中、治験薬に対して措置は講じられなかった。

*Day746　　、左鎖骨骨折の事象は回復したと判断された。新たに X 線検査が実施されたが、結果は入手できていない。疼痛がなく鎮痛薬も使用していないとのことから、被験者は整形外科医の評価を受けた後に新たな治療や介入の適応なく退院した。

左鎖骨骨折の本事象は、治験責任医師により治験薬と関連なしと報告された。別の病因は報告されなかった。

治験依頼者は治験責任医師の判定に同意した。

報告の時点で、この被験者は試験参加を継続中であった。