

再審査報告書

令和元年 10 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①ビオプテン顆粒 2.5% ②ビオプテン顆粒 10%
有 効 成 分 名	サプロプテリン塩酸塩
申 請 者 名	第一三共株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. ジヒドロビオプテリン合成酵素欠損、ジヒドロプテリジン還元酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（異型高フェニルアラニン血症）における血清フェニルアラニン値の低下 2. <u>テトラヒドロビオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症）における血清フェニルアラニン値の低下</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 異型高フェニルアラニン血症 通常、サプロプテリン塩酸塩として1日2～5 mg/kgを1～3回に分割経口投与するが、血清フェニルアラニン値が正常域に維持される用量をもって、有効維持量とする。 2. <u>テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症</u> <u>通常、サプロプテリン塩酸塩として1日10 mg/kg（1～3回に分割経口投与）から投与を開始し、臨床症状等の観察を行いながら、年齢に相応した血清フェニルアラニン値の目標値に維持される用量をもって、有効維持量とする。</u>
承 認 年 月 日	1.① 平成4年3月27日 2.① 平成20年7月16日（ <u>効能・効果の追加</u> ） 1.2.② 平成25年8月20日（ <u>剤形追加</u> ）
再 審 査 期 間	1.① 10年 2.① 10年 1.2.② 2.①の残余期間（平成25年8月20日～平成30年7月15日）
承 認 条 件	2. <u>テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症</u> <u>日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</u>
備 考	*平成21年3月31日付けで、アスピオファーマ株式会社より第一三共株式会社へ承継された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ビオプテン顆粒 2.5%、同顆粒 10%（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査（全例調査）	
目的	テトラヒドロピオプテリン（以下「BH <sub>4</sub> 」）反応性フェニルアラニン（以下「Phe」）水酸化酵素欠損に基づく高 Phe 血症（BH <sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症）は患者数が極めて少なく、本剤は長期に亘って使用される薬剤であることを踏まえ、本剤が投与される全例を対象に使用実態下での本剤の安全性と有効性に関する問題点・疑問点を把握することを目的とする。
調査方法	全例調査
対象患者	効能追加承認日から平成 29 年 10 月末までに本剤の投与が確認できた BH <sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症の患者
実施期間	平成 20 年 7 月から平成 30 年 3 月
目標症例数	BH <sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症に対して本剤が投与された全症例（調査対象になると推定される症例数：約 65 例）
観察期間	本剤投与開始日～平成 29 年 12 月末
実施施設数	51 施設
収集症例数	87 例
安全性解析対象症例数	85 例
有効性解析対象症例数	85 例
備考	

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 使用成績調査

本調査の安全性解析対象症例（85 例）における副作用発現はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 1 例 1 件（副作用発現割合 1.2%）であり、承認時までの国内臨床研究における副作用発現割合 50.0%（6/12 例）を上回るものではなかった。したがって、本剤の安全性について、新たな対応は不要と判断した。

### 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副作用はなかった。再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用を 1 例 1 件（無力症）収集したが、本剤の使用目的や合併症等の詳細が不明であり、本剤との因果関係が明確でないことから新たな対応は不要と判断した。なお、感染症報告はなかった。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性評価対象症例 85 例における負荷試験前の血清 Phe 値から本剤投与 6 週後の血清 Phe 値（投与 5～7 週後の間に測定された血清 Phe 値を 6 週後の血清 Phe 値とした）の変化量は $-6.8 \pm 5.5$  mg/dL であり、承認時の海外臨床試験における投与 6 週間後の変化量 ( $-3.9 \pm 4.2$  mg/dL) を下回るものではなかった。また、最終観察時点（継続症例は 2017 年 12 月末時点、中止症例は最終追跡時点）の年齢別の血清 Phe 値は図 1 に示すとおりであり、大多数の症例はフェニルケトン尿症の改定勧告治療指針（特殊ミルク情報 2012; 48: 82-84）が示す血清 Phe 値の維持範囲の上限以下で治療されていた。最終観察時点における主治医による有効性評価<sup>1)</sup>の結果は表 2 に示すとおりであった。

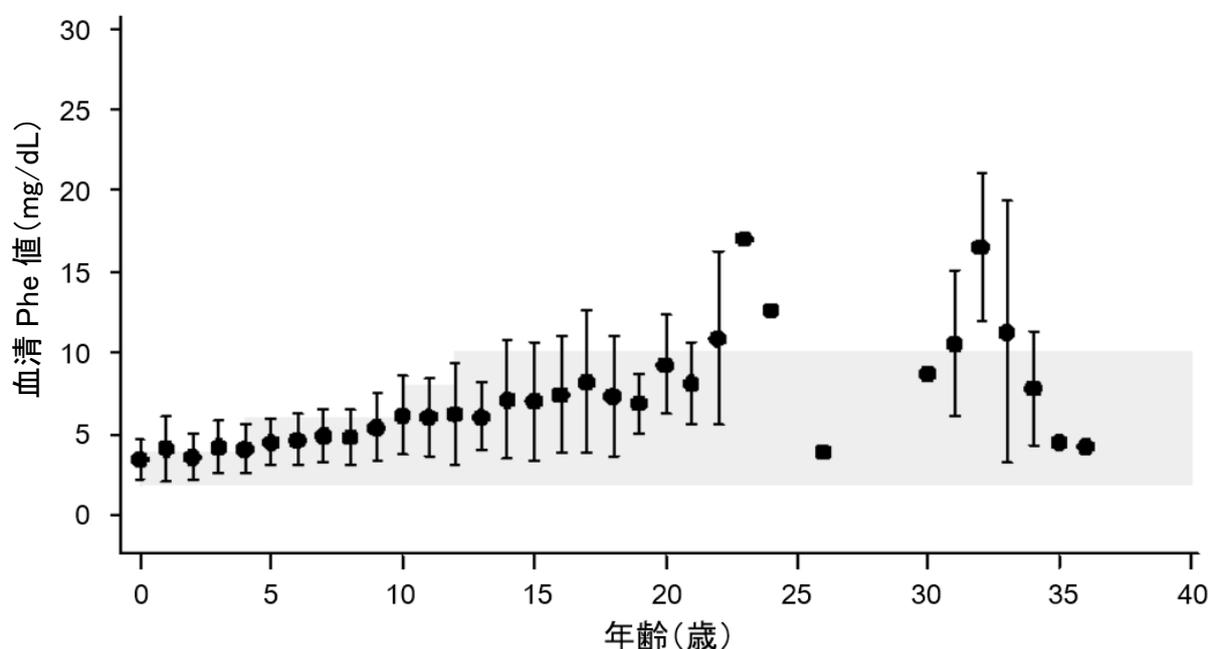


図 1 本剤投与後の年齢別血清 Phe 値の平均値

血清 Phe 値：平均値（●印）±標準偏差（縦方向バー）

図中の網掛けされた領域はフェニルケトン尿症の改定勧告治療指針の各年齢層における血中 Phe 値維持範囲

表 2 最終観察時点における有効性評価

有効性評価	症例数	症例割合 (%)	有効率%* [95%信頼区間]
有効	79	92.9	92.9 [85.3, 97.4]
無効	0	0	
判定不能	6	7.1	

\* 有効率は判定不能症例を非有効症例として集計。

<sup>1)</sup> 有効性評価は、投与開始前と比較して、有効、無効、判定不能の 3 段階にて評価した。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は2件、研究報告は1件であった。措置報告及び研究報告は表3に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表3 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国にて、本剤と同一成分製剤の添付文書に安全性に関する表示変更があった（平成26年10月）。 ② 米国にて、企業中核データシートに胃炎が追記された（平成30年8月）。
研究報告	① 小児の使用に関する臨床試験の評価資料が公開された（平成26年5月）。
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上