

セピアプテリン投与の暫定指針（有効性の観点から）

2025 年 12 月 日本先天代謝異常学会

はじめに

セピエンスTM 顆粒分包 250mg, 1000mg（一般名セピアプテリン、以下、本剤）は、2025 年 12 月に製造販売承認された医薬品である（製造販売業者 PTC セラピューティクス株式会社）。本剤は「フェニルケトン尿症」を適応症とする。本剤第Ⅲ相臨床試験において、本剤 14 日間投与の結果、ベースラインから 15%以上血中 Phe 濃度低下を示した割合は 73.1%、30%以上低下した割合は 66%であり、フェニルケトン尿症を有する全ての患者に有効性を示すものではなく、治療上の有益性を認めない患者に漫然と投与することは避けるべきである。従って、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、医療現場における本剤の使用にあたって必要な考え方及び留意事項の周知徹底を図るため、本文書を作成した。

目次

1. 基本情報	2
1.1. 本剤の名称及び一般名	
1.2. 効能又は効果	
1.3. 用法及び用量	
2. 本剤の特徴と作用機序	3
3. 本剤投与が適切と考えられる患者	4
3.1. 投与の開始にあたって	
3.2. 投与の継続にあたって	
4. <参考資料>臨床成績	6
PTC923-MD-003-PKU 試験	（海外第Ⅲ相試験）
PTC923-MD-004-PKU 試験	（国際共同第Ⅲ相試験）

1. 基本情報

1.1. 本剤の名称及び一般名

製品名

セピエンスTM 顆粒分包 250mg, セピエンスTM 顆粒分包 1000mg

一般的名称（JAN）

セピアプテリン（Sepiapterin）

1.2. 効能又は効果

フェニルケトン尿症

<効能又は効果に関連する注意>

BH₄ 欠損症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

1.3. 用法及び用量

通常、セピアプテリンとして、以下の用量を1日1回食後又は食事とともに経口投与する。なお、忍容性が認められない場合、6カ月以上2歳未満では1日7.5 mg/kgまで、2歳以上では1日20 mg/kgまでの範囲で適宜減量すること。

年齢	1日量
0カ月以上6カ月未満	7.5 mg/kg
6カ月以上1歳未満	15 mg/kg
1歳以上2歳未満	30 mg/kg
2歳以上	60 mg/kg

<用法及び用量に関連する注意>

フェニルアラニン水酸化酵素の残存活性の程度等によっては本剤に対する反応性を示さない場合がある。本剤による血中フェニルアラニン濃度の低下作用は、通常、投与開始から2～4週間程度で認められるため、投与開始後2～4週間を目処に血中フェニルアラニン濃度を確認し、低下しない場合は本剤の投与を中止すること。

2. 本剤の特徴と作用機序

本剤の特徴：

フェニルケトン尿症（PKU）は、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ（PAH）の欠損及び／又は機能低下を特徴とする常染色体潜性の先天性代謝異常症である。本剤は、体内で産生される内因性セピアプテリンと同じ構造を持つ新規化合物であり、PAHの構造を適切な状態にする特徴的な構造的作用を示す。

作用機序：

セピアプテリンは、細胞内でBH₄に変換され、フェニルアラニン水酸化酵素の補酵素として作用する。外因性BH₄との比較では、等量のセピアプテリン投与により、肝臓、脳及び末梢ニューロンなどの組織において細胞内BH₄濃度がより顕著に上昇し、フェニルアラニン

（Phe）代謝の有意な改善又は正常化も示唆された（Sawabe 2008）。セピアプテリンはBH₄に速やかに変換されるだけでなく、セピアプテリン自体がミスフォールドしたPAHに対する追加的なシャペロン効果を発揮して酵素活性を高め、熱分解を起こさないようにバリアントPAHを安定化するという報告がある（申請時評価資料）。

速やかな細胞内への移行によるBH₄濃度の上昇、及び既存のPKU治療薬にない独自特性であるセピアプテリン及びBH₄（セピアプテリン代謝由来）の複合シャペロン効果により、セピアプテリンは、より広範なPKU集団（サプロプテリンに反応しない患者を含む）に対し効果的に治療改善の機会を提供する可能性がある。

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

3. 本剤投与が適切と考えられる患者

3.1. 投与の開始にあたって

新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019「フェニルケトン尿症及び類縁疾患」の診断基準に則って確定診断に至った症例（PAH 欠損症もしくは BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症）が、本剤の投与開始対象となりうる。

本剤の投与開始にあたって、BH₄ 負荷試験のような、本剤を用いた負荷試験は必須ではない。しかし、本剤の適応であっても、反応性が充分でない症例も存在することが知られていることから、特に以下の 2 点に留意すること。

- ① 特に新生児マススクリーニング（フェニルアラニン摂取制限がない状態）で血中フェニルアラニン値が 360 $\mu\text{mol/L}$ 以上の場合は、BH₄ 欠損症の除外と BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症の診断のため BH₄・1 回負荷試験を進める一方で、高フェニルアラニン血症による脳構築障害をできるだけ早期に是正する必要がある。このため BH₄・1 回負荷試験終了後から、可及的速やかに血中フェニルアラニン値が治療目標域（120～360 $\mu\text{mol/L}$ ）となるよう食事療法を開始すべきであり、本剤の有効性を判定する目的で血中フェニルアラニン値が 360 $\mu\text{mol/L}$ を超える期間が長く続くことがないように留意が必要である。
- ② 新生児期以降であっても、神経発達に重要な時期においては血中フェニルアラニン値を治療目標域（120～360 $\mu\text{mol/L}$ ）に保持することを最優先し、本剤の投与開始時期については慎重に検討する必要がある。

<参考 1> 本剤添付文書における関連項目

- 効能又は効果： フェニルケトン尿症
- 禁忌： 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.2. 投与の継続にあたって

本剤の投与を開始した後、下記 1 又は 2 の基準を参考にして有効性の確認を行う。治療上の有益性が認められない場合には、食事療法の調整や、他の薬物療法への変更などを検討し、本剤を漫然と投与しないよう努めること。

1. 食事や食事療法を変化させることなく、血中フェニルアラニン値 30%以上の低下^{a, b}
2. 血中フェニルアラニン値を上昇させることなく、食事におけるフェニルアラニン忍容量 50%以上増加^b

a. Muntau et al. *Lancet* 2024 Oct 5;404(10460):1333-1345

b. Anjema et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:103

＜基準 1、2 に関する留意事項＞

- ✓ 血中フェニルアラニン値の測定は空腹時又は食後 3 時間以降に行うこと。なお、単回の値で判定を行わず、複数回の値を総合的に判断することが望ましい。
- ✓ 本剤の有効性は、食事摂取状況や服薬アドヒアランス等を含め、総合的に判断することが望ましい。
- ✓ 忍容量 50%以上増加は、フェニルアラニン摂取量が 1.5 倍以上増加と同義である。

なお、本剤の第Ⅲ相臨床試験においては、本剤を 14 日間投与した後の血中フェニルアラニン値を用いて反応性の確認を行った（＜参考資料＞臨床成績 の項参照）。

＜参考 2＞本剤添付文書における関連項目

- 用法及び用量に関する注意：

フェニルアラニン水酸化酵素の残存活性の程度等によっては本剤に対する反応性を示さない場合がある。本剤による血中フェニルアラニン濃度の低下作用は、通常、投与開始から 2～4 週間程度で認められるため、投与開始後 2～4 週間を目処に血中フェニルアラニン濃度を確認し、低下しない場合は本剤の投与を中止すること。

- 重要な基本的注意：

8.1 定期的に血中フェニルアラニン濃度を測定し、血中フェニルアラニン濃度を適切に管理すること。

8.2 本剤投与により低フェニルアラニン血症に至るおそれがあるため、血中フェニルアラニン濃度が管理目標の範囲を下回る場合は、食事からのタンパク摂取量を増加させ、必要に応じて本剤の減量又は投与中断も検討すること。

＜参考 3＞

新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019「フェニルケトン尿症及び類縁疾患」

今回のガイドラインでは、より厳格な米国の基準と合わせて、年齢や性別を問わず血中 Phe 2～6 mg/dL (120～360 μ mol/L) を管理目標と設定することとした。

(p.16 mini column 1 血中濃度の管理目標の設定の経緯 より)

4. <参考資料>臨床成績

PTC923-MD-003-PKU 試験（海外第Ⅲ相試験）

【試験デザイン】

本試験は、PKU 患者を対象とした、多施設共同、2 パート、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験である。パート 1 は本剤に対する反応性の検討であり、非盲検下で本剤を 1 日 1 回 14 日間経口投与した。

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本剤群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けた。

【適格な被験者】

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

除外基準ではないが、古典的フェニルケトン尿症患者の組入れは全体の 20%を上限とした。

【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

【主要解析集団】

パート 1 で血中 Phe 濃度が 30%以上低下し、パート 2 で無作為割付けされ、二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

【試験結果】

フェニルケトン尿症患者 157 例（1～61 歳）を対象として、パート 1 では、本剤 7.5 mg/kg （6 カ月未満）、 15 mg/kg （6 カ月以上 1 歳未満）、 30 mg/kg （1 歳以上 2 歳未満）又は 60 mg/kg （2 歳

以上）を非盲検下で1日1回14日間、食後または食事とともに経口投与した。本剤投与後の血中フェニルアラニン濃度（投与5、10及び14日目の平均値）のベースライン（パート1の本剤投与開始前日及び開始日の平均値）からの低下率が15%以上の患者の割合は73.1%（114/156例）であった。

本剤投与後の血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの低下率が15%以上であった2歳以上の患者がパート2に移行し、本剤又はプラセボを二重盲検下で1日1回6週間（本剤の用量は投与開始後1、2週は20 mg/kg、3、4週は40 mg/kg、5、6週は60 mg/kg）、食後または食事とともに経口投与した（プラセボ群：54例、本剤群：56例）。パート2に移行した治験参加者のうち、パート1で本剤投与後の血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの低下率が30%以上であった患者（プラセボ群：49例、本剤群：49例）を有効性の主要解析対象集団とした。当該集団における主要評価項目であるパート2の平均血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量は表1のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

表1 ベースラインから投与6週時までの平均血中フェニルアラニン濃度の変化量

	プラセボ群 (49例)	本剤群 (49例)
ベースライン ^{a)}	654.04±261.54	646.11±253.01
投与5週時及び投与6週時の平均値	637.85±259.89	236.04±174.94
ベースラインからの変化量	-16.19±198.64	-410.07±204.44
プラセボ群との群間差 ^{b)}	-395.87 [-463.07, -328.66]	
p値 ^{b)}	p<0.0001	

単位：μmol/L、平均値±標準偏差、群間差は最小二乗平均 [95%信頼区間]

中間事象（併用禁止薬の使用または食事の改善、及び治験薬の投与中止）後に測定されたデータも解析に含めた。

a) パート2の本剤投与開始前日及び開始日の血中フェニルアラニン濃度の平均値

b) パート2のベースライン時の血中フェニルアラニン濃度（連続量）、パート1のベースライン時の血中フェニルアラニン濃度（600 μmol/L未満、600 μmol/L以上）、投与群、時点及び時点と投与群の交互作用を固定効果、治験参加者を変量効果としたMMRMにより算出、有意水準両側5%

また、主要解析対象集団における各用量での血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤20 mg/kg投与時（投与1週時及び投与2週時の平均値）で-341.18±226.18 μmol/L、本剤40 mg/kg投与時（投与3週時及び投与4週時の平均値）で-406.88±199.26 μmol/Lであった。

パート 1 における副作用の発現割合は 17.8% (28/157 例) であり、主な副作用は下痢 3.8% (6/157 例)、変色便 2.5% (4/157 例)、嘔吐 1.9% (3/157 例)、上腹部痛 1.9% (3/157 例)、悪心 1.9% (3/157 例) であった。

パート 2 における副作用の発現割合はプラセボ群で 11.1% (6/54 例)、本剤群で 10.7% (6/56 例) であり、本剤群における主な副作用は変色便 3.6% (2/56 例) であった。

PTC923-MD-004-PKU 試験（国際共同第Ⅲ相試験）

【試験デザイン】

本試験は、PKU 患者を対象とした本剤の長期非盲検安全性試験である。本試験では、本剤投与開始 1 ヶ月後に目標血中 Phe 濃度 ($360 \mu\text{mol/L}$ 未満) に到達した患者 (Phe 耐性解析対象集団) のサブスタディを実施して有効性を評価した。有効性の主要評価項目では、食事による Phe / タンパク質の摂取量 (食事による Phe 耐性) におけるベースラインから 26 週時までの変化量を評価した。食事性 Phe 耐性は、試験開始 1 ヶ月以内に血中 Phe 濃度が $360 \mu\text{mol/L}$ 未満に達したすべての被験者について評価した。これらの被験者において、血中 Phe 値を目標範囲内 ($40 \sim 360 \mu\text{mol/L}$) に維持するため、26 週間にわたり食事による Phe の調整を 2 週間に 1 回実施した。

【適格な被験者】

- 先行試験を完了した被験者：第Ⅲ相先行試験 (PTC923-MD-003-PKU 試験) を完了した被験者

特定の施設に限り（日本を含む）適格な被験者

- 先行試験に参加していないコントロール良好な被験者：先行試験を完了しておらず、血中 Phe 濃度が $360 \mu\text{mol/L}$ 未満の被験者
- 先行試験に参加していないコントロール不良な被験者：先行試験を完了しておらず、血中 Phe 濃度が $360 \mu\text{mol/L}$ 以上の被験者

【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 摂取量のベースラインから Week 26 までの変化量

【試験結果】

海外第Ⅲ相試験から移行したフェニルケトン尿症患者、及び本試験から参加したフェニルケトン尿症患者の合計 223 例 (0.2~55 歳) に、本剤 7.5 mg/kg (6 ヶ月未満)、15 mg/kg (6 ヶ月以上 1 歳未満)、30 mg/kg (1 歳以上 2 歳未満) 又は 60 mg/kg (2 歳以上) を非盲検下で 1 日 1 回、食

後または食事とともに経口投与した。本剤に対する反応性を確認する期間において、本剤投与により血中フェニルアラニン濃度が $360 \mu\text{mol/L}$ 未満となった患者を有効性の主要解析対象集団とし、血中フェニルアラニン濃度に応じ、食事からのフェニルアラニン摂取量を調節（ $300 \mu\text{mol/L}$ 未満の場合は増量）した。主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの食事性フェニルアラニン摂取量の変化量及び血中フェニルアラニン濃度の変化量は表 2, Figure 1 のとおりであった。

表 2 ベースラインから投与 26 週時までの食事性フェニルアラニン摂取量及び血中フェニルアラニン濃度の変化量

	食事性フェニルアラニン摂取量 (mg/kg/日)	血中フェニルアラニン濃度 ($\mu\text{mol/L}$)
ベースライン ^{a)}	28.52 ± 18.17 (117 例)	186.94 ± 74.21 (117 例)
投与 26 週時	63.49 ± 40.57 (93 例)	355.51 ± 234.76 (92 例)
ベースラインからの 変化量	36.85 ± 36.91	170.63 ± 235.20
変化量の最小二乗平均 [95%信頼区間]	36.84 [31.64, 42.04] ^{b)}	—

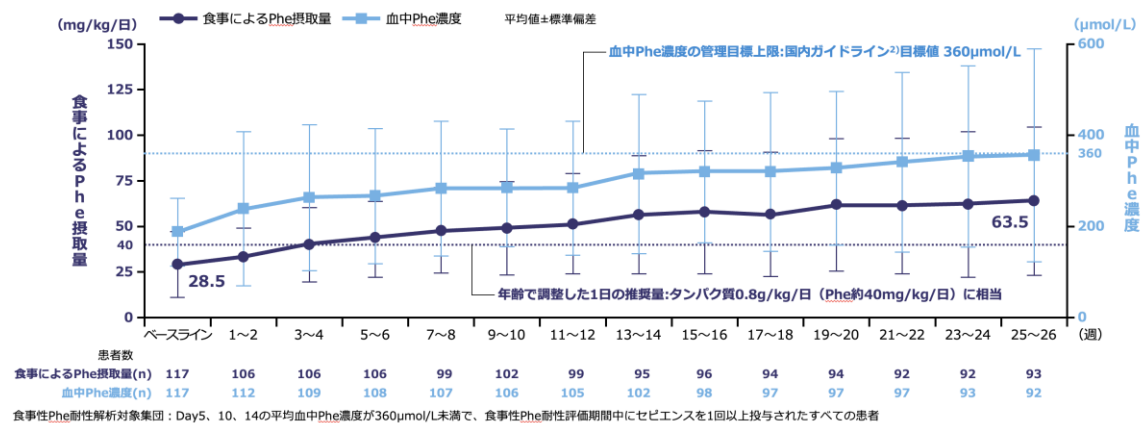
平均値±標準偏差、—：未算出

a) 食事性フェニルアラニン摂取量：1 カ月の本剤投与期間における 1 日あたりの食事性フェニルアラニン摂取量 (mg/kg/日) の平均値

血中フェニルアラニン濃度：1 カ月の本剤投与期間における本剤投与 5、10、及び 14 日後の平均血中フェニルアラニン濃度

b) ベースライン時のフェニルアラニン摂取量及び週を固定効果、治験参加者を変量効果とした MMRM により算出

Figure 1. Phe 摂取量のベースラインから投与 26 週目までの平均変化量（食事性 Phe 耐性評価）



日本人被験者は全例が先行試験に参加していない被験者として本試験に参加した。

試験開始時点で、すべての日本人被験者の血中フェニルアラニン濃度は $360 \mu\text{mol/L}$ 超であった。日本人被験者において、日本人以外の被験者と同様に本剤投与 2 週間後までに臨床的に意味のあるベースラインからの血中フェニルアラニン濃度の低下を認めた。日本人被験者及び日本人以外の被験者の大部分において、少なくとも 15%（それぞれ 80.0%及び 78.0%）または 30%（60.0%及び 64.4%）の血中フェニルアラニン濃度の低下を認めた。

PTC923-MD-003-PKU 試験に参加していない被験者におけるベースラインからの平均血中フェニルアラニン濃度の平均変化量を表 3 に示す。

表 3 先行試験に参加していない患者におけるベースラインから投与 2 週目までの血中フェニルアラニン濃度の平均変化量

	日本人 (n=9)	日本人以外 (n=38)
ベースラインの血中 Phe 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)		
平均値±標準偏差	632.4 ± 351.4	697.4 ± 308.5
投与 2 週目までの血中 Phe 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)		
平均値±標準偏差	277.0 ± 167.8	244.9 ± 178.3
ベースラインからの平均変化量±標準偏差	-355.3 ± 244.9	-452.4 ± 219.9

2025 年 2 月 4 日のデータカットオフ時点での副作用の発現割合は 26.9% (60/223 例) であり、主な副作用は下痢 7.2% (16/223 例)、変色便 7.2% (16/223 例)、頭痛 6.7% (15/223 例)、嘔吐 2.2% (5/223 例)、便秘 2.2% (5/223 例)、倦怠感 2.2% (5/223 例) であった。

参考文献)

新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019 「フェニルケトン尿症及び類縁疾患」(編集 日本先天代謝異常学会)

【お問い合わせ先】

一般社団法人 日本先天代謝異常学会

〒104-0033 東京都中央区新川 1-28-23 東京ダイヤビルディング 5 号館 9 階

(株) エム・シー・アイ内

TEL : 03-6367-6227 / FAX : 03-6367-6235

E-mail : jsimd@jsimd.net