

フェニルケトン尿症治療剤

セピアブテリン製剤

貯法：室温保存
有効期間：3年

セピエンスTM 顆粒分包 250mg
セピエンスTM 顆粒分包 1000mg
SEPHIENCETM GRANULES

規制区分
処方箋医薬品^(注)

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	セピエンス顆粒分包250mg	セピエンス顆粒分包1000mg
有効成分	1包中 セピアブテリン 250mg	1包中 セピアブテリン 1000mg
添加剤	イソマル水和物、結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、キサンタンガム、スクラロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸	

3.2 製剤の性状

販売名	セピエンス顆粒分包250mg	セピエンス顆粒分包1000mg
性状・剤形	黄色～橙色の顆粒	

4. 効能又は効果

フェニルケトン尿症

5. 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。

6. 用法及び用量

通常、セピアブテリンとして、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7.5mg/kgまで、2歳以上では1日20mg/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	7.5mg/kg
6カ月以上1歳未満	15mg/kg
1歳以上2歳未満	30mg/kg
2歳以上	60mg/kg

7. 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。[17.1.1、17.1.2 参照]

8. 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。[9.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 食事摂取不良等により栄養状態が不良の患者

低フェニルアラニン血症の発現に注意すること。[8.2 参照]

9.1.2 サプロブテリン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

過敏症の発現に注意すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行は不明であるが、サプロブテリンを用いた動物実験において、テトラヒドロビオブテリン(BH₄)は乳汁中へ移行することが報告されている。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジヒドロ葉酸還元酵素阻害薬 メトトレキサート プラトトレキサート パメトトレキサド等	本剤の有効性が減弱する可能性があるため、血中フェニルアラニン濃度を確認し、必要に応じて食事からのタンパク摂取量を調節すること。	これらの薬剤がジヒドロ葉酸還元酵素を阻害するため、ジヒドロビオブテリン(BH ₂)のBH ₄ への代謝が阻害される可能性がある。
サラゾスルファピリジン スルファメトキサゾール 含有製剤		これらの薬剤がセピアブテリン還元酵素を阻害するため、本剤のBH ₄ への代謝が阻害されることで、BH ₄ の生成が阻害される可能性がある。
レボドパ含有製剤	興奮性、易刺激性が生じることがあるので、このような症状が認められた場合には、本剤の減量を検討するなど慎重に投与すること。	併用により相加的にカテコールアミンの産生が増加する可能性がある。
硝酸剤及びNO供与剤 ニトログリセリン 硝酸イソソルビド等 PDE5阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩 タダラフィル等	これらの薬剤の血圧低下作用が増強される可能性があるため、血圧等の患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	BH ₄ は一酸化窒素合成酵素の補酵素として機能するため、併用により一酸化窒素を介した血管弛緩作用を増強させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5～10%未満	1～5%未満
消化器	下痢、変色便	嘔吐、悪心、上腹部痛、便秘、腹痛、鼓腸、腹部不快感、腹部膨満、消化不良、軟便
中枢神経系	頭痛	浮動性めまい
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労
精神障害		不安
皮膚および皮下組織障害		斑状丘疹状皮疹
腎および尿路障害		着色尿
代謝および栄養障害		食欲減退
臨床検査		血中フェニルアラニン濃度低値 ^(注)

(注) 血中フェニルアラニン濃度が35 μmol/L未満

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は再分包せず、分包品のまま交付すること。

14.1.2 患者に以下の服用方法を説明すること。

- ・本剤は顆粒のまま服用せず、水若しくはリンゴジュース又は柔らかい食べ物(リンゴソース又はイチゴジャム)に混ぜて服用すること。
- ・体重16kg以下の患者は、本剤250mg分包を使用する場合は1包あたり9mL、1000mg分包を使用する場合は1包あたり36mLの水又はリンゴジュースを本剤に加えて均一に混ぜ、指示された量を経口投与用シリンジで量り取り、服用すること。
- ・体重16kgを超える患者は、本剤250mg分包を使用する場合は1包あたり10mL、1000mg分包を使用する場合は1包あたり20mLの水又はリンゴジュースを本剤に加えて混ぜ、服用すること。水又はリンゴジュースの代わりに、服用する全量を大きじ2杯分の柔らかい食べ物(リンゴソース又はイチゴジャム)に混ぜて、服用することもできる。
- ・本剤を水などと混合した後は、25℃以下で保存した場合は6時間以内、冷蔵(2～8℃)で保存した場合は24時間以内に服用すること。保存後に服用する場合は、再度混合してから服用すること。
- ・混合後の残薬は廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 健康成人

日本人健康成人に本剤20、40、60mg/kgを食後に単回投与したときのセピアブテリン及びBH₄の薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。また、外国人健康成人3例にサブロプテリン20mg/kgを単回投与したときのBH₄のC_{max}(幾何平均値)は80.29ng/mL、AUC_{last}(幾何平均値)は603.7ng・h/mL、t_{max}(中央値)は2.0時間、消失半減期(幾何平均値)は5.3時間であった²⁾。

表1 日本人健康成人に本剤を単回投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
セピアブテリン					
20	6	2.33 (29.2)	11.1 (39.3)	4.50 [3.00, 5.00]	—
40	6	3.33 (11.4) ^{a)}	15.3 (34.3) ^{a)}	3.02 [2.02, 5.02] ^{a)}	—
60	6	4.66 (33.8)	22.8 (53.0)	4.00 [2.00, 5.00]	3.46 ^{b)}
BH ₄					
20	6	476 (20.8)	2920 (19.2)	5.00 [4.00, 5.00]	6.31 (12.2) ^{c)}
40	6	552 (27.5) ^{a)}	3420 (23.1) ^{a)}	5.00 [4.05, 5.02] ^{a)}	6.79 (20.8) ^{d)}
60	6	511 (11.7)	3280 (7.2)	4.00 [3.00, 5.00]	6.66 (21.8) ^{a)}

幾何平均値(幾何CV%)、t_{max}：中央値[範囲]、2例以下は個別値、—：算出なし

a) 4例、b) 1例、c) 5例、d) 3例

(2) フェニルケトン尿症患者

フェニルケトン尿症患者に本剤を経口投与したときの国際共同第Ⅲ相試験の投与1日目におけるセピアブテリン及びBH₄の薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。

表2 フェニルケトン尿症患者に本剤を投与したときの薬物動態パラメータ
a) (投与1日目)

用量 (mg/kg)	年齢	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
セピアブテリン				
7.5	6カ月未満	1	1.21	—
30	1～2歳未満	5	3.33, 13.6 ^{b)}	—
60	2～6歳未満	7	1.54(17.2) ^{c)}	2.81, 9.25 ^{b)}
	6～12歳未満	4	2.57(103)	10.9(221)
	12～18歳未満	7	2.64(74.4) ^{d)}	12.1(78.1) ^{d)}
	18歳以上	20	2.31(47.2) ^{e)}	12.9(81.2) ^{f)}
BH ₄				
7.5	6カ月未満	1	207	—
15	6～12カ月未満	1	248	2410
30	1～2歳未満	5	194(40.1)	1710(34.6) ^{g)}
60	2～6歳未満	6	270(59.0) ^{h)}	2580(54.3) ^{h)}
	6～12歳未満	4	392(49.1)	3430(43.8)
	12～18歳未満	7	298(88.2) ^{d)}	2260(116) ^{d)}
	18歳以上	20	436(40.4)	3520(44.2)

幾何平均値(幾何CV%)、2例以下は個別値、—：算出なし

a) 本剤15mg/kg投与時に血漿中セピアブテリン濃度は定量下限未満であり、薬物動態パラメータの算出は困難であった。

b) 2例、c) 3例、d) 6例、e) 19例、f) 17例、g) 4例、h) 5例

16.1.2 反復投与

外国人健康成人に本剤60mg/kgを1日1回高脂肪食と7日間反復経口投与したときのセピアブテリン及びBH₄の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。

表3 外国人健康成人に本剤60mg/kgを反復投与したときの薬物動態パラメータ

評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
セピアブテリン					
1日目	6	2.50 (41)	20.32 (32.8)	4.00 [2.00, 4.00]	17.40 ^{b)}
7日目	6	2.72 (27)	15.20 (38.0)	3.00 [1.98, 4.00]	3.90 ^{b)}
BH ₄					
1日目	6	577.90 (29.4)	4538 (27.1) ^{c)}	4.00 [4.00, 8.03]	3.76 (16)
7日目	6	646.06 (35.8)	4518 (45.8)	4.00 [3.98, 4.03]	3.38 (13)

幾何平均値(幾何CV%)、t_{max}：中央値[範囲]、2例以下は個別値

a) セピアブテリンはAUC_{last}、BH₄は1日目がAUC_{inf}、7日目がAUC_{0-24h}

b) 1例、c) 5例

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人健康成人14例に本剤60mg/kgを空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、セピアブテリンのC_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値の比(高脂肪食摂取時/空腹時)は1.10及び1.97、BH₄のC_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値の比(高脂肪食摂取時/空腹時)は2.21及び2.84であった⁴⁾。

16.3 分布

セピアブテリン(0.1～10μmol/L)のヒト血漿タンパク結合率は0.0～31.4%であった(*in vitro*)⁵⁾。フェニルケトン尿症患者等326例から得られた血漿中BH₄濃度に基づく母集団薬物動態解析の結果、BH₄の見かけの分布容積は5695Lと推定された⁶⁾。

16.4 代謝

セピアブテリンは、セピアブテリン還元酵素又はカルボニル還元酵素によりジヒドロビオプテリン(BH₂)に変換され、BH₂はジヒドロ葉酸還元酵素によりBH₄に変換される⁷⁾。

外国人健康成人8例に本剤の¹⁴C標識体4000mg^{注)}を経口投与したとき、本剤投与後24時間までに、血漿中代謝物としてBH₄、BH₂に加え、主にジヒドロキシアントプテリンが同定された⁸⁾。

16.5 排泄

外国人健康成人8例に本剤の¹⁴C標識体4000mg^{注)}を経口投与したとき、投与後240時間までの尿中及び糞中放射能の累積排泄率(平均値)は投与放射能の6.71%及び26.2%であった⁹⁾。

16.7 薬物相互作用

外国人健康成人29例に本剤20mg/kgとクルクミン(BCRP阻害薬)2gを単回併用投与したとき、セピアブテリン及びBH₄のC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)は、セピアブテリンでは1.14及び1.36、BH₄では1.24及び1.20であった。また、本剤60mg/kgとロスバスタチン(BCRP基質)10mgを単回併用投与したとき、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)は1.13及び1.02であった¹⁰⁾。

注) 本剤の承認用量は、2歳以上では1日1回60mg/kgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験¹¹⁾

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7.5mg/kg(6カ月未満)、15mg/kg(6カ月以上1歳未満)、30mg/kg(1歳以上2歳未満)又は60mg/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20mg/kg、3、4週は40mg/kg、5、6週は60mg/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4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4 ベースラインから投与6週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20mg/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40mg/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。[7. 参照]

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験^{a)}

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7.5mg/kg(6カ月未満)、15mg/kg(6カ月以上1歳未満)、30mg/kg(1歳以上2歳未満)又は60mg/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 μmol/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 μmol/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5のとおりであった。

表5 ベースラインから投与26週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 (μmol/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

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。[7. 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セピアブテリンは、BH₄の内因性前駆体である。
セピアブテリンは、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。また、セピアブテリン及びBH₄は、フェニルアラニン水酸化酵素の薬理的シャペロンとしても作用し、フェニルアラニン水酸化酵素の安定性を増加させる可能性がある。

18.2 効力を裏付ける試験

本剤をフェニルケトン尿症モデルマウスに経口投与したところ、フェニルアラニン水酸化酵素の活性が上昇し、血中フェニルアラニン濃度が低下した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

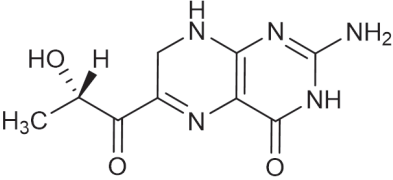
一般名：セピアブテリン(Sepiapterin)

化学名：2-Amino-6-[(2S)-2-hydroxypropanoyl]-7,8-dihydropteridin-4(3H)-one

分子式：C₉H₁₁N₅O₃

性状：黄色～橙色の粉末である

化学構造式：



融点：223.3℃

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈セビエンス顆粒分包250mg〉

30包

〈セビエンス顆粒分包1000mg〉

30包

23. 主要文献

- 社内資料：第1相PTC923-MD-007-HV試験(承認年月日：2025年12月22日、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：第1相PKU-001試験(承認年月日：2025年12月22日、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：第3相PTC923-MD-004-PKU試験(承認年月日：2025年12月22日、CTD2.7.2.2, 2.7.3.2及び2.7.4.2)
- 社内資料：第1相PTC923-MD-005-HV試験(承認年月日：2025年12月22日、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：In vitro PTC923-2021-013試験(承認年月日：2025年12月22日、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：母集団薬物動態解析PTC923-2024-115試験(承認年月日：2025年12月22日、CTD2.7.2.3)
- 社内資料：臨床概要(承認年月日：2025年12月22日、CTD2.5.3.1)
- 社内資料：ヒト血漿中代謝物解析PTC923-2022-041試験(承認年月日：2025年12月22日、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：第1相マスマバランスPTC923-MD-008-HV試験(承認年月日：2025年12月22日、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：第1相薬物相互作用PTC923-DDI-101-HV試験(承認年月日：2025年12月22日、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：第3相PTC923-MD-003-PKU試験(承認年月日：2025年12月22日、CTD2.7.3.2及び2.7.4.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

PTCセラピューティクス株式会社 コールセンター
〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-12-20
TEL：0120-502-382

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

PTCセラピューティクス株式会社
東京都中央区日本橋本町4-12-20