

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

天然型テトラヒドロビオプテリン製剤

処方箋医薬品

サプロプテリン塩酸塩顆粒

**ビオプテン<sup>®</sup>顆粒 2.5%****ビオプテン<sup>®</sup>顆粒 10%**BIOPTEN<sup>®</sup> GRANULES

剤形	顆粒剤												
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）												
規格・含量	ビオプテン顆粒 2.5%：1g 中にサプロプテリン塩酸塩 25.0mg を含有 ビオプテン顆粒 10%：1g 中にサプロプテリン塩酸塩 100.0mg を含有												
一般名	和名：サプロプテリン塩酸塩（JAN） 洋名：Sapropterin Hydrochloride（JAN）												
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	<table border="1"><thead><tr><th></th><th>ビオプテン顆粒 2.5%</th><th>ビオプテン顆粒 10%</th></tr></thead><tbody><tr><td>製造販売承認年月日</td><td>1992年3月27日</td><td>2013年8月20日</td></tr><tr><td>薬価基準収載年月日</td><td>1992年5月22日</td><td>2013年11月29日</td></tr><tr><td>販売開始年月日</td><td>1992年6月19日</td><td>2013年11月29日</td></tr></tbody></table>		ビオプテン顆粒 2.5%	ビオプテン顆粒 10%	製造販売承認年月日	1992年3月27日	2013年8月20日	薬価基準収載年月日	1992年5月22日	2013年11月29日	販売開始年月日	1992年6月19日	2013年11月29日
	ビオプテン顆粒 2.5%	ビオプテン顆粒 10%											
製造販売承認年月日	1992年3月27日	2013年8月20日											
薬価基準収載年月日	1992年5月22日	2013年11月29日											
販売開始年月日	1992年6月19日	2013年11月29日											
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社												
医薬情報担当者の連絡先													
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicalcommunity.jp">https://www.medicalcommunity.jp</a>												

本 IF は 2021 年 5 月改訂（第 2 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 コードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	7
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	7
3. 製品の製剤学的特性	1	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	7
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	7
6. RMP の概要	2	12. その他	7
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	8
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	8
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	8
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	8
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	8
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	10
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	10
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	10
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 有効性検証試験	10
III. 有効成分に関する項目	4	2) 安全性試験	10
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	10
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	10
(2) 溶解性	4	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	10
(3) 吸湿性	4	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	10
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7) その他	11
(5) 酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	15
(6) 分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
(7) その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 作用部位・作用機序	15
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
IV. 製剤に関する項目	5	(3) 作用発現時間・持続時間	15
1. 剤 形	5	VII. 薬物動態に関する項目	16
(1) 剤形の区別	5	1. 血中濃度の推移	16
(2) 製剤の外観及び性状	5	(1) 治療上有効な血中濃度	16
(3) 識別コード	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	16
(4) 製剤の物性	5	(3) 中毒域	17
(5) その他	5	(4) 食事・併用薬の影響	17
2. 製剤の組成	5	2. 薬物速度論的パラメータ	17
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5	(1) 解析方法	17
(2) 電解質等の濃度	5	(2) 吸収速度定数	17
(3) 熱 量	5	(3) 消失速度定数	17
3. 添付溶解液の組成及び容量	5		
4. 力 価	5		
5. 混入する可能性のある夾雑物	5		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		
7. 調製法及び溶解後の安定性	6		

(4) クリアランス .....	17	(1) 臨床使用に基づく情報 .....	25
(5) 分布容積 .....	17	(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	25
(6) その他 .....	17		
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	17	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	26
(1) 解析方法 .....	17	1. 薬理試験 .....	26
(2) パラメータ変動要因 .....	17	(1) 薬効薬理試験 .....	26
4. 吸収 .....	17	(2) 安全性薬理試験 .....	26
5. 分布 .....	18	(3) その他の薬理試験 .....	26
(1) 血液－脳関門通過性 .....	18	2. 毒性試験 .....	26
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	18	(1) 単回投与毒性試験 .....	26
(3) 乳汁への移行性 .....	18	(2) 反復投与毒性試験 .....	26
(4) 髄液への移行性 .....	18	(3) 遺伝毒性試験 .....	26
(5) その他の組織への移行性 .....	18	(4) がん原性試験 .....	26
(6) 血漿蛋白結合率 .....	18	(5) 生殖発生毒性試験 .....	26
6. 代謝 .....	19	(6) 局所刺激性試験 .....	26
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	19	(7) その他の特殊毒性 .....	26
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率 .....	19	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	19	1. 規制区分 .....	28
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	19	2. 有効期間 .....	28
7. 排泄 .....	20	3. 包装状態での貯法 .....	28
8. トランスポーターに関する情報 .....	20	4. 取扱い上の注意 .....	28
9. 透析等による除去率 .....	20	5. 患者向け資材 .....	28
10. 特定の背景を有する患者 .....	20	6. 同一成分・同効薬 .....	28
11. その他 .....	20	7. 国際誕生年月日 .....	28
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	21	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	28
1. 警告内容とその理由 .....	21	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	28
2. 禁忌内容とその理由 .....	21	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	21	11. 再審査期間 .....	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	21	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	29
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	21	13. 各種コード .....	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	21	14. 保険給付上の注意 .....	29
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	21	<b>XI. 文 献</b> .....	30
(2) 腎機能障害患者 .....	21	1. 引用文献 .....	30
(3) 肝機能障害患者 .....	21	2. その他の参考文献 .....	30
(4) 生殖能を有する者 .....	22	<b>XII. 参考資料</b> .....	31
(5) 妊婦 .....	22	1. 主な外国での発売状況 .....	31
(6) 授乳婦 .....	22	2. 海外における臨床支援情報 .....	35
(7) 小児等 .....	22	<b>XIII. 備 考</b> .....	38
(8) 高齢者 .....	22	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 .....	38
7. 相互作用 .....	22	(1) 粉碎 .....	38
(1) 併用禁忌とその理由 .....	22	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性 .....	38
(2) 併用注意とその理由 .....	22	2. その他の関連資料 .....	38
8. 副作用 .....	22		
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	22		
(2) その他の副作用 .....	23		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	24		
10. 過量投与 .....	24		
11. 適用上の注意 .....	25		
12. その他の注意 .....	25		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

1980年厚生省新薬開発研究「酵素障害に基づく代謝異常治療薬の開発研究班」の研究課題の中で、先天性代謝異常疾患であるテトラヒドロbiopterin (BH<sub>4</sub>) 欠乏に基づく異型高フェニルアラニン血症に対する治療研究がとりあげられ、サントリー株式会社医薬事業部（現：第一三共株式会社）がこの合成研究を担当し、化学的合成法及び顆粒剤の製剤化を確立した。その後臨床開発により、異型高フェニルアラニン血症に対する有用性が認められ、1992年3月に同疾患を効能・効果とするbiopterin顆粒2.5%について承認を取得した。

1999年に本邦の呉らによりテトラヒドロbiopterin反応性高フェニルアラニン血症（BH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症）の存在が明らかになり、2000年に「治療基準設定専門委員会」による鑑別診断基準の設定を目的とした負荷試験法の検討及びBH<sub>4</sub>投与による治療基準の設定を目的とした臨床研究が開始された。2002年には専門委員会の臨床研究結果が報告され、サプロプテリン塩酸塩が異型高フェニルアラニン血症のみならず、BH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症の診断と治療に不可欠な医薬品である旨が報告され、2008年7月BH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症の効能・効果追加承認<sup>※</sup>に至った。

また、患者の成長に伴う体重増加により服用分包数が多数となったため、臨床現場での利便性の高い高含量製剤（biopterin顆粒10%）を開発、剤形追加申請を行い、2013年8月に承認を取得した。

2005年3月に異型高フェニルアラニン血症に対する再審査結果が、2019年12月にBH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症に対する再審査結果が公表され、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の再審査結果を得た。

※当該適応外使用に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であると判断し、「治療基準設定専門委員会」が行った公的臨床研究成績をもって「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」の通知に基づき申請を行った。しかしながら、その時点では海外未承認であり、当該通知には該当しないこと、および本剤の有効性及び安全性を評価するための十分な臨床試験成績が提示されていないことから、海外臨床試験成績が追加提出された。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 異型高フェニルアラニン血症（BH<sub>4</sub>欠乏症）及びBH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症において、フェニルアラニン代謝を回復することにより、血清フェニルアラニン値を低下させる（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) 国内第Ⅱ相臨床試験において異型高フェニルアラニン血症の確定診断時に、16例全例において高値を示していた血清フェニルアラニン値は、本剤の投与開始後、3mg/dL以下に維持された（「V.治療に関する項目」参照）。
- (3) 国内臨床研究においてBH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症に対して長期投与された9例のうち、本剤の単独療法が行われた6例中5例は1日7.9～17.0mg/kgの投与で血清フェニルアラニン値が適正に維持されていた（「V.治療に関する項目」参照）。
- (4) biopterin顆粒2.5%とbiopterin顆粒10%の2つの分包製剤があるため患者の1日服用量に合わせて選択することができる（「IV.製剤に関する項目」参照）。

### 3. 製品の製剤学的特性

生体内に存在する天然型のBH<sub>4</sub>を化学的な方法で高純度に合成し、顆粒剤として製剤化した（「I.1.開発の経緯」、「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「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」を予定効能又は効果として 2007 年 9 月 13 日に希少疾病用医薬品の指定（指定番号：(19 薬)第 202 号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

〈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〉

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蓄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<sup>注)</sup>（「V.5.(6)治療的使用」参照）。

注) 2019 年 12 月に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対する再審査結果が公表され、承認条件は解除された。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1)和名

ビオプテン<sup>®</sup>顆粒 2.5%

ビオプテン<sup>®</sup>顆粒 10%

## (2)洋名

BIOPTEN<sup>®</sup> GRANULES 2.5%

BIOPTEN<sup>®</sup> GRANULES 10%

## (3)名称の由来

ビオプテリン (BIOPTERIN) を基本的な骨格とした化合物であることから、ビオプテン (BIOPTEN) とした。

## 2. 一般名

## (1)和名 (命名法)

サプロプテリン塩酸塩 (JAN)

## (2)洋名 (命名法)

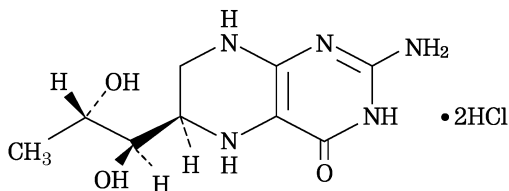
Sapropterin Hydrochloride (JAN)

sapropterin (INN)

## (3)ステム

不明

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_9H_{15}N_5O_3 \cdot 2HCl$

分子量 : 314.17

## 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(*R*)-2-Amino-6-[(1*R*, 2*S*)-1,2-dihydroxypropyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4(3*H*)-pteridinone dihydrochloride

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

テトラヒドロビオプテリン、天然型テトラヒドロビオプテリン、BH<sub>4</sub>、SUN0588

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶 媒	溶解性（日局の表現）	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量（mL）
水	極めて溶けやすい	1 未満
メタノール	やや溶けにくい	70
エタノール（95）	やや溶けにくい	1,075
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない	10,000 以上

（測定温度 20±5℃）

##### (3) 吸湿性

75%RH で約 2%（25℃、14 日間）吸湿による重量増加が認められた。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：235～244℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub>=1.2、pKa<sub>2</sub>=5.0、pKa<sub>3</sub>=10.3

##### (6) 分配係数

0.02（22℃ pH4.0、オクタノール／緩衝液）

##### (7) その他の主な示性値

施光度

$[\alpha]_D^{20}$ ：-17.0～-19.0°

（乾燥後、0.2g、3mol/L 塩酸試液、20mL、100mm）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結 果	
長期保存試験	室温	36 カ月	ポリエチレン袋／アルミ缶 <sup>a)</sup>	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	12 カ月	ポリエチレン袋／アルミ缶 <sup>a)</sup>	変化なし
		50℃	3 カ月		変化なし
	湿度	40℃/75%RH	6 カ月	ポリエチレン袋（開封）	変化なし
	光	室内光	12 カ月	ガラス瓶（密せん）	変化なし
		太陽光	3 週間		変化なし

注 a) 有効成分をポリエチレン袋に封入し、アルミ缶に入れ保存した。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

(2) 日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法」による

(3) 日局一般試験法「塩化物定性反応(1)」による

定 量 法：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

顆粒剤

## (2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状
ビオプテン 顆粒 2.5%	淡橙色で芳香を有する顆粒
ビオプテン 顆粒 10%	淡黄色～帯赤黄色の顆粒

## (3) 識別コード

該当しない

## (4) 製剤の物性

該当資料なし

## (5) その他

該当資料なし

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ビオプテン 顆粒 2.5%	1g 中 サプロプテリン塩酸塩 25.0mg	D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、アスコルビン酸、L-システイン塩酸塩、黄色 5 号、香料
ビオプテン 顆粒 10%	1g 中 サプロプテリン塩酸塩 100.0mg	D-マンニトール、リン酸水素カルシウム水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、アスコルビン酸、L-システイン塩酸塩、リボフラビン

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

副生成物：S-テトラヒドロビオプテリン（S-THBP）、テトラヒドロプテリン（THP）

分解物：デオキシセピアプテリン（DSP）、ビオプテリン（BP）、7,8-デヒドロデオキシセピアプテリン（DDSP）、7,8-ジヒドロビオプテリン（DHBP）、プテリン（PT）、R-テトラヒドロビオルマジン（R-THBL）等

#### IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

#### (1) ビオプテン顆粒 2.5%

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験*	25°C/60%RH	アルミ分包	36 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	40°C	アルミ分包	12 ヶ月	変化なし
		50°C	アルミ分包	3 ヶ月	変化なし
	湿度	40°C/75%RH	アルミ分包	6 ヶ月	変化なし
			ガラス瓶 (開封)	3 ヶ月	変化あり**
	光	室内光	ガラス瓶 (密せん)	12 ヶ月	変化なし
アルミ分包			12 ヶ月	変化なし	

\* 試験項目：外観、含量

\*\* 外観は黄褐色に変化し、含量の低下及びビオプテリン等の分解物の増加がみられ、湿度に対しては不安定であると考えられた。

#### (2) ビオプテン顆粒 10%

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験*	25°C/60%RH	アルミ分包	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40°C/75%RH	アルミ分包	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温湿度	25°C/75%RH	シャーレ開放	2 ヶ月	類縁物質、乾燥減量の明確な変化
		40°C/75%RH	シャーレ開放	2 ヶ月	類縁物質、含量、乾燥減量、外観の明確な変化
	温度	60°C	褐色ガラス瓶	2 ヶ月	類縁物質、含量、外観の明確な変化
	光	2000 lx (D65 ランプ) 25°C/60%RH	シャーレ開放	120 万 lx·h	類縁物質、乾燥減量、外観の明確な変化
			シャーレ開放/アルミ遮光 (対照)	120 万 lx·h	乾燥減量の明確な変化
			アルミ分包 (一次包装)	120 万 lx·h	変化なし

\* 試験項目：性状、外観、確認試験、類縁物質、乾燥減量、崩壊性、含量

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

ビオプテン顆粒 10%（試験製剤）の一包あたりの含量は 100mg、ビオプテン顆粒 2.5%（標準製剤）の一包あたりの含量は 10mg であるため、『「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号）別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン』に従い、両者の生物学的同等性を評価した。

試験方法：パドル法

試験条件：

試験液 日本薬局方溶出試験第 1 液  
薄めた McIlvaine 緩衝液 pH 4.0  
日本薬局方溶出試験第 2 液  
日本薬局方精製水

回転数 50rpm

試験結果：ビオプテン顆粒 10%とビオプテン顆粒 2.5%の溶出挙動は同等であり、生物学的に同等とみなされた。

## 10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

〈ビオプテン顆粒 2.5%〉

(アルミ分包) 0.4g×100 包

〈ビオプテン顆粒 10%〉

(アルミ分包) 1g×30 包

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

ポリエチレン、アルミニウム箔

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 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
- 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈異型高フェニルアラニン血症〉

5.1 本剤は、確定診断によりジヒドロビオプテリン合成酵素欠損症、ジヒドロプテリジン還元酵素欠損症に特定されたものに投与すること。

##### 〈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〉

5.2 本剤は、テトラヒドロビオプテリン負荷試験等による鑑別診断にて、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と特定されたものに投与すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

##### 〈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2～5mg/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。

##### 〈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〉

通常、サプロプテリン塩酸塩として1日10mg/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。

#### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 〈異型高フェニルアラニン血症〉

ジヒドロビオプテリン合成酵素欠損及び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16例を対象に臨床症状ならびに血清フェニルアラニン値等の検査所見を指標に投与量を増減した結果、有効維持量は2～5mg/kgで、血清フェニルアラニン値は0.9～2.9mg/dLと正常域に維持されたことから設定した。なお、本剤投与以前より投与中の薬剤（主として、L-ドーパ、5-ヒドロキシトリプトファン）は原則として用法・用量を変えずに継続投与された（「V.5.(7)1異型高フェニルアラニン血症」参照）。

##### 〈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〉

開始用量を10mg/kg/dayとして国内臨床研究が実施され、例数は少ないものの本剤の有効性及び安全性が示唆されたこと、当該臨床研究結果をもとに開始用量を10mg/kg/dayとした海外の検証的試験（PKU-003）が実施され、当該試験において本剤のプラセボに対する優越性が検証されたこと等から設定した（「V.5.(7)2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」参照）。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈テトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症〉

- 7.1 原則として1日 20mg/kg を超える投与は行わないこと。1日 20mg/kg を超える使用経験は少ない。
- 7.2 公表されている治療指針の年齢に相応した血清フェニルアラニン値の維持範囲を治療の目標値とすること<sup>1)</sup>。

## 5. 臨床成績

### (1)臨床データパッケージ

該当しない

### (2)臨床薬理試験

#### QT 間隔に対する影響（外国人データ）

健康成人 56 例を対象とした thorough QT/QTc 試験にて、サブプロテリン塩酸塩 20、100mg/kg<sup>注</sup>又はプラセボを摂食条件下で単回投与し QTc 間隔を測定した。20 又は 100mg/kg 投与で、プラセボと比較しそれぞれ最大 3.69ms（90%CI 下限 5.3ms）、8.32ms（90%CI 下限 10.6ms）短縮した。

注）本剤の承認された開始最大用量は 1 日 10mg/kg である。

### (3)用量反応探索試験

該当資料なし

### (4)検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5)患者・病態別試験

該当資料なし

### (6)治療的使用

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

##### 使用成績調査（異型高フェニルアラニン血症）

異型高フェニルアラニン血症を対象とした使用成績調査は 1992 年のビオプテン顆粒 2.5%発売時から 2002 年の 10 年間にわたり実施され、累計の調査例数は 27 例（DHBS 欠損症 22 例、DHPR 欠損症 5 例）であった。血清フェニルアラニン値は、DHBS 欠損症では服薬状況が良好であれば全ての患者で 3mg/dL 以下に維持でき、DHPR 欠損症では 3mg/dL 以下に低下しなかったが 5 例中 4 例で低下が認められた。全般改善度は、DHBS 欠損症では無効率 0%、DHPR 欠損症では 40.0%（2/5 例）であった。また 27 例中報告された副作用は 10 例（37.0%）23 件で、主な副作用は痙攣 3 例（11.1%）4 件、肝機能異常（2 例の  $\gamma$ -GTP 増加の検査値異常を含む）3 例（11.1%）3 件であった。また、本剤投与前後の血清フェニルアラニン値の推移は、DHBS 欠損症 22 例では  $19.8 \pm 13.8$ mg/dL から  $1.4 \pm 0.6$ mg/dL、DHPR 欠損症 5 例では  $12.1 \pm 8.7$ mg/dL から  $5.1 \pm 1.3$ mg/dL へと著明な低下を示した。

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

##### 使用成績調査（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）

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を対象とした使用成績調査は 2008 年から 2018 年の約 10 年間にわたり実施され、85 例の血清フェニルアラニン値、有効性を評価した。血清フェニルアラニン値は、多くの年齢において維持範囲の上限内で治療されており、維持範囲外で治療されている症例も認められたが血清フェニルアラニン値高値に伴う臨床症状を認めた症例は確認されなかった。有効性評価は、有効 92.9%（79/85 例）、判定不能 7.1%（6/85 例）であった。安全性解析対象症例（85 例）における副作用発現は ALT 増加の 1.2%（1/85 例）であった（「I.5.(1)承認条件」参照）。

## (7)その他

## 1) 異型高フェニルアラニン血症

## ① 国内第Ⅱ相臨床試験

全国 10 施設の共同臨床試験において、異型高フェニルアラニン血症と診断された 16 例を対象に、本剤 2~5mg/kg/日の投与量で治験終了までに新生児では 4 ヶ月、他の症例では 10 ヶ月以上、20 ヶ月未満（平均 15.5 ヶ月）の連日投与が行われ、臨床効果及び血清フェニルアラニン値への影響を検討した結果、次のとおり、有用性が認められた。副作用は 6.3%（1/16 例）で痙攣発作回数の増加であった<sup>2)</sup>。

## 臨床効果

疾患名	例数	最終全般改善度		有用度	
		著明改善	中等度改善以上	極めて有用	有用以上
DHBS 欠損症	14	13 (92.9)	14 (100)	13 (92.9)	14 (100)
DHPR 欠損症	2	1 (50.0)	2 (100)	1 (50.0)	2 (100)
計	16	14 (87.5)	16 (100)	14 (87.5)	16 (100)

DHBS：ジヒドロピオプテリン合成酵素（PTPS：6-ピルボイルテトラヒドロプロテリン合成酵素）

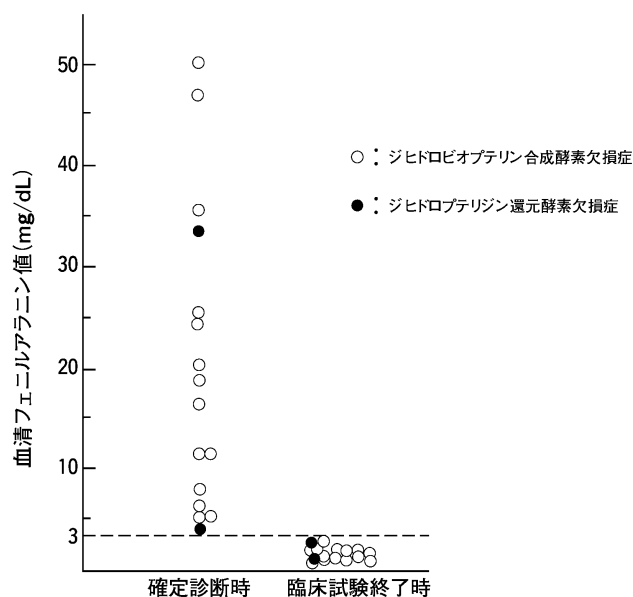
DHPR：ジヒドロプロテリジン還元酵素

( )：累積%

## 血清フェニルアラニン値への影響

異型高フェニルアラニン血症の確定診断時に、16 例全例において高値を示していた血清フェニルアラニン値は、本剤の投与開始後、3mg/dL 以下に維持された<sup>2)</sup>。

血清フェニルアラニン値の変化



2) テトラヒドロbiopterin反応性高フェニルアラニン血症

① 国内臨床研究<sup>3,4)</sup>

- ・ 全国 12 施設で実施された臨床研究、「BH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症に関する治療基準設定専門委員会」において本症 12 例（新生児～5 歳）を対象に診断と治療基準の設定を目的に以下のとおり検討された。

<BH<sub>4</sub> 反応性の診断を目的とした試験>

- ・ 高フェニルアラニン血症（血中フェニルアラニン値 4.5～19.5mg/dL）患児 12 例を対象に、BH<sub>4</sub>・1 回負荷試験（12 例中 11 例で実施）、4 回負荷試験（8 例で実施）及び 1 週間投与試験（6 例で実施）を行い、以下に示す成績が得られ、全例において BH<sub>4</sub> 反応性が確認された。

診断を目的とした試験及び長期投与試験の成績概要

症例 番号	診断を目的とした試験での 血中 Phe 値の低下率 (%)			PAH 遺伝子変異部位 (対立遺伝子)		長期投与試験の治療状況 * 最終観察日の投与量				
	1 回負荷	4 回負荷	1 週間 投与	allele 1	allele 2	投与期間 (月)	年齢(月)	投与量 *(mg/kg)	血中 Phe 値(mg/dL)	食事療法の 状況
1	34	56	45	R241C	T278I	9	4	12.2	3.7	食事療法併用
2	54	62	80	P407S	R158W	11	23	16.4	3.4	BH <sub>4</sub> 単独
3	51	35	60	R413P	A132V	7	6	7.9	3.4	BH <sub>4</sub> 単独
4	0	37	50	R241C	R241C	7	29	13.2	5.3	BH <sub>4</sub> 単独
5	21	16	75	R241C	P281A	3	27	17.0	3.4	BH <sub>4</sub> 単独
6	59	46	-	P407S	R252W	6	63	6.6	9.6	BH <sub>4</sub> 単独
7	43	-	-	R241C	R413P	19	2	1.7	3.6	食事療法併用
8	39	59	71	R241C	R111X	-	-	-	-	食事療法のみ
9	59	-	-	IVS4-1g>a	A373T	56	3	8.6	5.0	BH <sub>4</sub> 単独
10	42	-	-	R413P	R241C	28	2	7.3	3.1	食事療法併用
11	62	-	-	R241C	R241C	-	-	-	-	食事療法のみ
12	-	56	-	R413P	R241C	-	-	-	-	食事療法のみ

- ・ 1 回負荷試験では 10mg/kg を経口投与する。
- ・ 4 回負荷試験では 10mg/kg を初日に 2 回（早朝空腹時と投与開始 24 時間後）、翌日 5mg/kg を 2 回（36 時間後と 48 時間後）、計 4 回経口投与する。
- ・ 1 週間投与試験では 1 日 20mg/kg（分 3）を 7 日間連続経口投与する。

血中 Phe 値：血中フェニルアラニン値

### <3 ヶ月から最長 56 ヶ月の長期投与試験>

- ・ 12 例中 9 例においてビオプテンの投与量は、普通食下で原則として 10mg/kg/日から開始され、治療目標の血中フェニルアラニン値を維持するように投与量が増量あるいは減量された。また、BH<sub>4</sub> 単独で血中フェニルアラニン値を適切に維持できない場合にはフェニルアラニン制限食などの食事療法の併用が行われた。
- ・ 本剤の単独療法が行われたのは 6 例であった。そのうち、5 例は本剤 1 日 7.9~17.0mg/kg の投与で血清フェニルアラニン値は適正に維持されていた。一方、食事療法を併用された 3 例では、投与量がそれぞれ 12.2、1.7 及び 7.3mg/kg/日 で適正な血中フェニルアラニン値が維持されていた。
- ・ 長期投与試験中における各症例の発育状況等について下表に示す。いずれの症例も患者の発育状況は良好であった。

#### ビオプテン長期投与による発育状況等

症例番号	性別	治療開始年齢	投与期間	発育状況等
1	女	4 ヶ月	9 ヶ月	BH <sub>4</sub> 18.8mg/kg を投与したところ軽度の嘔吐が見られたため 13.6 mg/kg に減量し、その後 12mg/kg 投与で血中フェニルアラニン値を 3~4mg/dL に維持できるようフェニルアラニン除去ミルクを併用した。発育状況は良好である。
2	女	1 歳 11 ヶ月	11 ヶ月	BH <sub>4</sub> 単独療法を行い、普通食を与えつつ BH <sub>4</sub> を 16mg/kg 投与しているが血中フェニルアラニン値は 4 mg/dL に維持され、発育は良好である。
3	男	6 ヶ月	7 ヶ月	BH <sub>4</sub> 単独療法を行い、普通食を与えつつ BH <sub>4</sub> を 8mg/kg 投与しているが血中フェニルアラニン値は 4mg/dL に維持され、発育は良好である。
4	男	2 歳 5 ヶ月	7 ヶ月	フェニルアラニン制限食を嫌がり、試験開始前は食事摂取量が低下して身体発育が危惧されていたが、BH <sub>4</sub> による治療により食事摂取量が回復し、発育状況が良好となった。
5	男	2 歳 3 ヶ月	3 ヶ月	BH <sub>4</sub> 単独療法により 4mg/dL 以下の血中フェニルアラニン値を維持しており、精神発達遅滞等の異常は見られていない。
6	女	5 歳 3 ヶ月	6 ヶ月	試験開始前はフェニルアラニン制限食のコンプライアンスが悪かったが、BH <sub>4</sub> を 5mg/kg から開始し、服薬状況を確認しながら 6.6mg/kg を投与しているが、血中フェニルアラニン値は 9.59mg/dL と適正な値に維持されていない。効果が少ないのは投与量が少ないためと考えられた。
7	男	2 ヶ月	19 ヶ月	当初 BH <sub>4</sub> 単独で 1~2 ヶ月治療したが、血中フェニルアラニンが上昇したため低フェニルアラニン食との併用療法を試みてきた。最近では BH <sub>4</sub> 投与の有用性が低下してきたため、投与量を減らし、食事療法を中心とする治療に変更しつつある。
9	女	3 ヶ月	56 ヶ月	10mg/kg の BH <sub>4</sub> の投与で血中フェニルアラニン値は 5mg/dL 前後にコントロールされ、4 年半以上の長期にわたって BH <sub>4</sub> 単独療法で精神発達等の遅滞もなく、正常に発育している。
10	男	2 ヶ月	28 ヶ月	BH <sub>4</sub> とフェニルアラニン制限食の併用により血中フェニルアラニン値がコントロールされていたが、両親の希望により投与を中断した。

\* 症例番号 8, 11, 12 の 3 症例は長期投与を実施していない。

- ・ 副作用は 50.0% (6/12 例) に認められ、主なものは下痢 25.0% (3/12 例)、肝機能異常 (1 例の AST 増加、ALT 増加の検査値異常を含む) 16.7% (2/12 例) であった。

② 海外臨床試験 (PKU-003) <sup>5)</sup>

< プラセボ対照二重盲検比較試験 >

・ BH<sub>4</sub>反応性スクリーニング試験において血中フェニルアラニン値が原則30%以上低下した88例を対象にビオプテリン製剤10mg/kg/日あるいはプラセボを6週間経口投与した。

\*8歳以上のPKU患者(血中Phe値が450μmol/L以上)に対してBH<sub>4</sub>製剤10mg/kg/日8日間投与  
換算値: 血中フェニルアラニン値 450μmol/L=7.43mg/dL

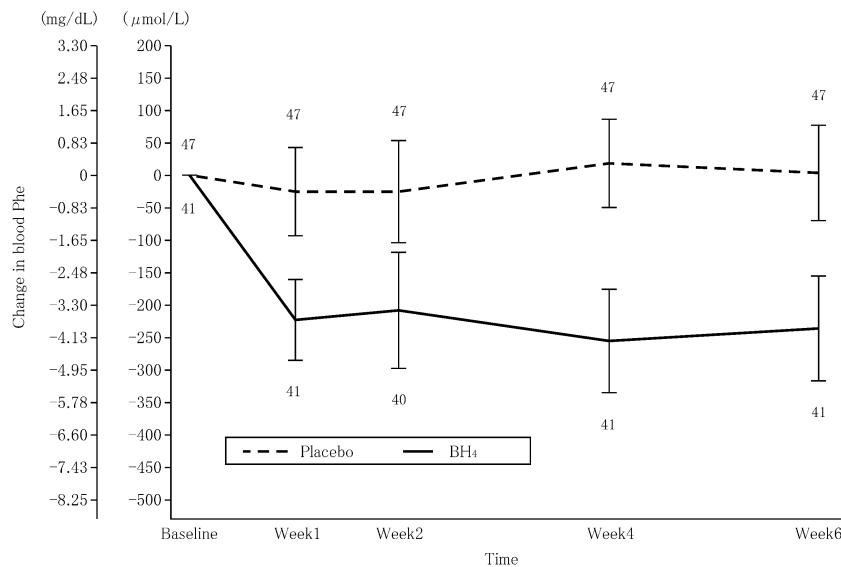
・ BH<sub>4</sub>製剤群はプラセボ群に比較して血中フェニルアラニン値が有意に低下した。

投与群 (症例数)	血中フェニルアラニン値 (μmol/L, Mean±SD)		主要有効性解析* (LOCF)
	投与前値	6週目の変化量	
BH <sub>4</sub> 製剤群 (n=41)	842.7±299.6 (13.9±4.9)	-235.9±257.0 (-3.9±4.2)	p<0.0001
プラセボ群 (n=47)	888.3±323.1 (14.7±5.3)	2.9±239.5 (0.05±4.0)	

\*投与前からの変化量を反応変数とする共分散分析モデル、欠測データは欠落する直前の値で代用 (LOCF)  
(註: 上記表中、( )内数値の単位はmg/dL)

・ 6週間の治療期間(1, 2, 4, 6週)における血中フェニルアラニン値の平均変化量は図に示されたとおり、プラセボ投与群ではほとんど変化がみられなかったのに対し、ビオプテリン投与群では投与後1週目にみられた平均変化量の低下が、その後6週間にわたって持続した。

ビオプテリン投与群及びプラセボ投与群の平均血中フェニルアラニン値の変化量の推移 (一部改変)



換算値: 血中フェニルアラニン値 100μmol/L=1.65mg/dL  
血中フェニルアラニン値の平均変化量及び95%信頼区間を示す。  
グラフ中の数値は、測定時点でデータの得られた患者数を示す。

・ 有害事象は51% (21/41例)に認められ、主なものは上気道感染17% (7/41例)、頭痛10% (4/41例)であった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

サプロプテリン塩酸塩は天然型テトラヒドロビオプテリンを化学合成したものである。生体内のテトラヒドロビオプテリン (BH<sub>4</sub>) は、肝臓、脳においてフェニルアラニン水酸化酵素、チロシン水酸化酵素及びトリプトファン水酸化酵素の補酵素として働く。BH<sub>4</sub> 欠乏に基づく高フェニルアラニン血症において、その補充により上昇しているフェニルアラニン値を低下させる。また、フェニルアラニン水酸化酵素欠損症のうち、BH<sub>4</sub> 反応性高フェニルアラニン血症に分類される患者については、本剤の投与によりその残存活性を賦活化させることによりフェニルアラニン代謝を回復させる。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 異型高フェニルアラニン血症モデルに対する作用

① ラット (4 週齢) にテトラヒドロビオプテリン生合成阻害剤の 2,4-ジアミノ-6-ヒドロキシピリミジン (DAHP) を投与して作製した異型高フェニルアラニン血症モデルにサプロプテリン塩酸塩を経口投与 (5、20、80mg/kg) したとき、上昇していた血中のフェニルアラニン値が正常化した<sup>6)</sup>。

② 妊娠後期のモルモットの異型高フェニルアラニン血症モデルにサプロプテリン塩酸塩を経口投与 (20mg/kg) したとき、母動物及び胎児の上昇していた血中フェニルアラニン値が低下した<sup>7)</sup>。

##### 2) 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

効力を裏付ける試験としては、まずラット肝臓のフェニルアラニン水酸化酵素に対する BH<sub>4</sub> の補酵素作用を確認した。一方、本適応ではフェニルアラニン水酸化酵素に遺伝子変異があることから、それらの種々の変異型フェニルアラニン水酸化酵素を大腸菌その他の細胞で発現させ、その活性、酵素化学的検討が行われている。変異型フェニルアラニン水酸化酵素は、活性が低下するがいくらかは残存すること、BH<sub>4</sub> に対する Km 値に変化があり BH<sub>4</sub> により安定化されることが明らかとされた。

しかし、変異型フェニルアラニン水酸化酵素をもつ動物モデルは確立されていないのが現状である。そこで非臨床試験では動物モデルによる薬効が確認できない状況を踏まえ、ヒトでの成績を調査したところ、種々の変異部位を持つ変異型フェニルアラニン水酸化酵素患者でのフェニルアラニンからの代謝速度に対する BH<sub>4</sub> の効果について検討した成績が国内、海外から報告されている。これらの報告によると、テトラヒドロビオプテリン反応性フェニルアラニン血症患者では、フェニルアラニン負荷後の血中フェニルアラニン値の増加が BH<sub>4</sub> 投与により抑制され、血中フェニルアラニン値の代謝速度が BH<sub>4</sub> の投与により増加することが明らかとされている。更に、フェニルアラニンの代謝速度はわずかなフェニルアラニン水酸化酵素活性の回復により大きく上昇し、血中フェニルアラニン値がよくコントロールされることが明らかにされた。(社内資料)

##### 3) 脳内ドーパミン、セロトニン生合成に及ぼす影響

ラットにテトラヒドロビオプテリン (100、200、300、500μg) を脳室内投与したとき、脳内ドーパミン、セロトニンの含量が用量に比例して増加した<sup>8)</sup>。

#### (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

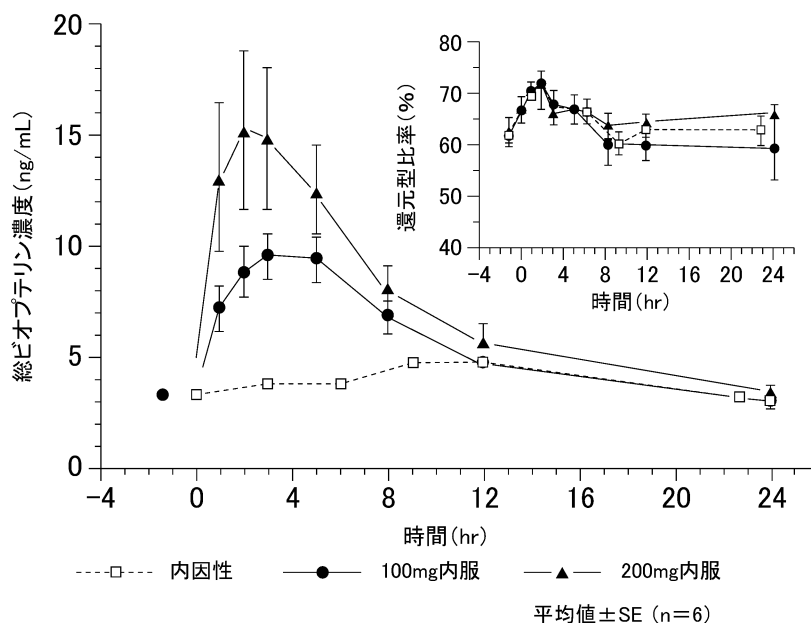
該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) ビオプテン顆粒 2.5%

単回投与試験<sup>9)</sup>

本剤を健康成人男性に 100mg 又は 200mg を単回経口投与したとき、血漿中の総ビオプテリン濃度及び還元型（テトラヒドロ型）ビオプテリン濃度は投与後 2～3 時間で最高値に達したのち、徐々に減少し、投与後 12 時間でほぼ内因性レベルに戻った。総ビオプテリンに対する還元型ビオプテリンの割合は約 60～70%の範囲で推移した。



単回経口投与時の血漿中濃度の推移

単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)		薬動学的パラメータ					
		Ka (h <sup>-1</sup> )	Kel (h <sup>-1</sup> )	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)
100	総ビオプテリン	0.2164 ±0.0242	0.5040 ±0.1021	6.77 ±0.98	3.13 ±0.21	3.55 ±0.39	59.849 ±8.367
	還元型 ビオプテリン	0.2055 ±0.0198	0.6447 ±0.1209	4.86 ±0.68	2.77 ±0.22	2.88 ±0.28	38.907 ±6.484
200	総ビオプテリン	0.2688 ±0.0280	0.7176 ±0.1674	12.51 ±3.37	2.57 ±0.46	3.52 ±0.39	91.995 ±18.977
	還元型 ビオプテリン	0.2894 ±0.0277	0.7603 ±0.1930	9.16 ±2.66	2.46 ±0.47	3.28 ±0.38	64.494 ±14.953

Ka：吸収速度定数、Kel：消失速度定数、C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>：フィッティングカーブから計算

平均値±標準誤差 (n=6)

## 2) ビオプテン顆粒 10%

## 生物学的同等性試験

ビオプテン顆粒 10%は、『「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号）別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン』に基づき、ビオプテン顆粒 2.5%を標準製剤としたとき、溶出挙動は同等であり、生物学的に同等とみなされた（「IV.9.溶出性」参照）。

## (3)中毒域

「V.5.(7) 2)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」の個別症例 参照

## (4)食事・併用薬の影響

## ＜外国人データ＞

健康成人計 72 例を対象とした食事の影響試験（錠剤を用いた 10mg/kg/日の単回投与クロスオーバー2 試験）において、食後投与の  $C_{max}$  は空腹投与の 138～183%、食後投与の  $AUC_{inf}$  は空腹投与の 125～159%であり、本剤の吸収は食事の影響を受けた<sup>10)</sup>。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照

## (1)解析方法

該当資料なし

## (2)吸収速度定数

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照

## (3)消失速度定数

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照

## (4)クリアランス

該当資料なし

## (5)分布容積

該当資料なし

## (6)その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

## (1)解析方法

該当資料なし

## (2)パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸 収

## ＜動物データ＞

胃からほとんど吸収されず、主に十二指腸を含む小腸から吸収される<sup>11)</sup>。

## 5. 分 布

### (1)血液－脳関門通過性

#### <動物データ>

動物実験で脳へ移行することが報告されている。ラットに経口投与したとき、幼若動物では成熟動物に比し、血漿中及び脳内濃度が高かった<sup>11)</sup>。

### (2)血液－胎盤関門通過性

#### <動物データ>

ラットへの経口投与では、胎児にはほとんど分布しなかったが、静脈内投与では胎児に移行が認められた<sup>11)</sup>。

### (3)乳汁への移行性

#### <動物データ>

ラットへの経口投与では、乳汁中にはほとんど分布しなかったが、静脈内投与したとき、乳汁中への移行が認められた<sup>11)</sup>。

### (4)髄液への移行性

該当資料なし

### (5)その他の組織への移行性

#### <動物データ>

サプロプテリン塩酸塩をラットに経口投与したとき、副腎、肝臓、腎臓に主に分布することが認められた<sup>11)</sup>。

### (6)血漿蛋白結合率

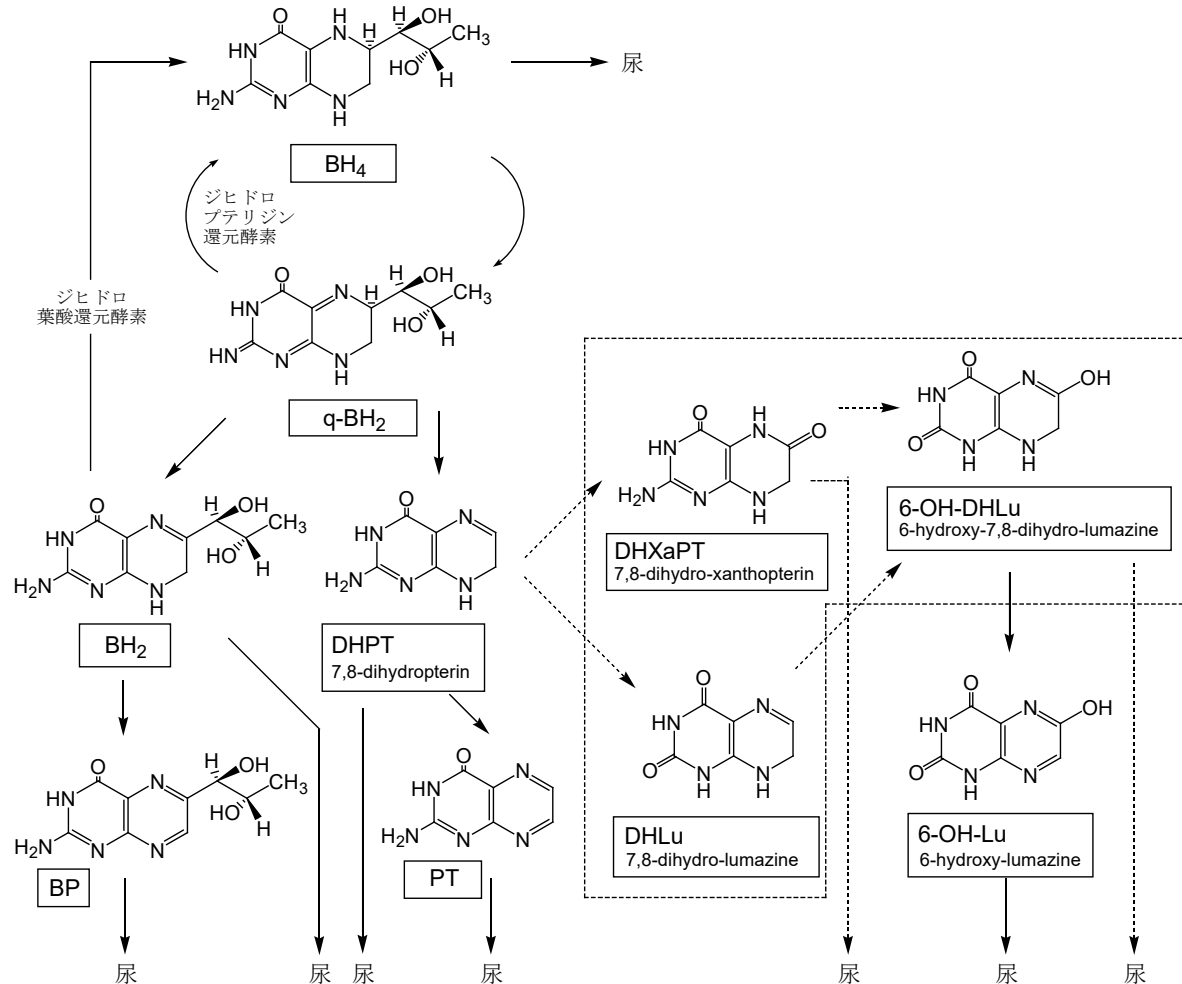
ヒト血漿蛋白結合率は、総ビオプテリン、還元型ビオプテリンいずれにおいても、血漿中濃度が10ng/mL以下では23～34%、50ng/mLを超えると10%以下であった<sup>12)</sup> (*in vitro*)。

## 6. 代謝

## (1)代謝部位及び代謝経路

## &lt;外国人データ&gt;

ジヒドロプテリジン還元酵素欠損症患者に本剤及び L-セピアプテリンを投与後、尿中主代謝産物としてジヒドロビオプテリン、ジヒドロキサントプテリンが認められた<sup>13)</sup>。



代謝経路

BH<sub>4</sub> : テトラヒドロビオプテリン (サブプロプテリン塩酸塩)、q-BH<sub>2</sub> : キノノイド型ジヒドロビオプテリン、BH<sub>2</sub> : ジヒドロビオプテリン、BP : ビオプテリン、PT : プテリン

## (2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

## (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排 泄

(1)排泄部位及び経路

尿中排泄

(2)排泄速度

健康成人男性にサプロプテリン塩酸塩を 100mg 又は 200mg 単回経口投与したとき、いずれの投与量においても 24 時間以内に総ビオプテリンとして投与量の約 1%が尿中に排泄された<sup>9)</sup>。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

設定されていない

## 2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」参照

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

## 5. 重要な基本的注意とその理由

## 8. 重要な基本的注意

## 〈効能共通〉

8.1 本剤は長期にわたり投与されるため、血清フェニルアラニン値を定期的に測定し、治療効果を確認するとともに、副作用の観察を行うこと。

## 〈テトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症〉

8.2 本剤投与によっても治療目標とする血清フェニルアラニン値に到達しない場合は、フェニルアラニン制限食による食事療法を併用するか、あるいは食事療法による単独療法に変更すること。食事療法を併用する場合には、フェニルアラニン摂取制限によるフェニルアラニン欠乏症状が発現する可能性が否定できないので、血清フェニルアラニン値が適正に維持されているか注意すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

## (1)合併症・既往歴等のある患者

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.1 重篤な脳器質障害、てんかん、痙攣発作等のある患者

失神発作、痙攣の発現、痙攣発作回数の増加が認められている。

## 9.1.2 薬物アレルギーのある患者

## 9.1.3 食事摂取不良等により栄養状態が不良の患者

## (2)腎機能障害患者

設定されていない

## (3)肝機能障害患者

## 9.3 肝機能障害患者

## 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

AST、ALT等の上昇が認められている。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (4)生殖能を有する者

設定されていない

### (5)妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

### (6)授乳婦

#### 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。動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。

### (7)小児等

#### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児へ投与する場合は低用量より開始するなど、慎重に投与すること。幼若ラットに本剤を投与した場合、血漿中及び脳内総ビオプテリン濃度が成熟ラットに比し高くなることが報告されている。

### (8)高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### (1)併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2)併用注意とその理由

#### 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
レボドパ	興奮性、易刺激性が生じることがあるので、このような場合には減量するなど慎重に投与すること。	併用することにより相加的にカテコールアミンの産生が増加するためと推測される。

## 8. 副作用

### 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。

### (1)重大な副作用と初期症状

設定されていない

## (2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上 <sup>注)</sup>	1~5%未満 <sup>注)</sup>	頻度不明
過敏症			アレルギー反応、発疹
精神神経系		どもり、多幸気分、不機嫌	興奮、運動過多、睡眠障害
中枢神経系	痙攣	ジスキネジー、ミオクローヌス、意識レベル低下、筋緊張亢進、会話障害	頭痛、反射亢進、浮動性めまい、振戦
消化器	下痢（12.8%）	嘔吐、流涎過多	腹痛、悪心、鼓腸、排便回数増加、消化不良、胃炎、食道炎、食道痛、口腔咽頭痛
呼吸器			咽喉頭疼痛、咽頭炎
血液		白血球数増加、血小板数増加、ヘモグロビン減少、白血球分画の異常（リンパ球数増加、好塩基球数増加等）	
眼		斜視、眼運動障害	
肝臓	肝機能異常（AST 増加、ALT 増加、 $\gamma$ -GTP 増加）		
腎臓		尿蛋白陽性	頻尿、多尿、遺尿
その他			疲労、食欲減退

注) 希少疾病用医薬品で臨床試験データが限定的であり、製造販売後調査結果を含む発現頻度である。

## 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況（BH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症及び異型高フェニルアラニン血症患者）

	BH <sub>4</sub> 反応性高フェニルアラニン血症		異型高フェニルアラニン血症		合 計 (安全性評価対象例数：39)	
	臨床研究 (安全性評価対象例数：12)		使用成績調査 (安全性評価対象例数：27)			
発現例数	6	(50.0%)	10	(37.0%)	16	(41.0%)
発現件数	19		23		42	
器官別大分類 (SOC)	例 (件)	症例率	例 (件)	症例率	例 (件)	症例率
副作用名 (PT)						
胃腸障害						
下痢	3 (7)	(25.0%)	2 (3)	(7.4%)	5 (10)	(12.8%)
嘔吐	1 (2)	(8.3%)	0 (0)	(0.0%)	1 (2)	(2.6%)
流涎過多	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(3.7%)	1 (1)	(2.6%)
眼障害						
眼運動障害	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(3.7%)	1 (1)	(2.6%)
斜視	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(3.7%)	1 (1)	(2.6%)
臨床検査						
白血球数増加	1 (1)	(8.3%)	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(2.6%)
リンパ球数増加	1 (1)	(8.3%)	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(2.6%)
好塩基球数増加	1 (1)	(8.3%)	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(2.6%)
血小板数増加	1 (1)	(8.3%)	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(2.6%)
ヘモグロビン減少	1 (1)	(8.3%)	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(2.6%)
AST (GOT) 増加	1 (1)	(8.3%)	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(2.6%)
ALT (GPT) 増加	1 (1)	(8.3%)	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(2.6%)
γ-GTP 増加	0 (0)	(0.0%)	2 (2)	(7.4%)	2 (2)	(5.1%)
尿中蛋白陽性	1 (2)	(8.3%)	0 (0)	(0.0%)	1 (2)	(2.6%)
肝胆道系障害						
肝機能異常	1 (1)	(8.3%)	1 (1)	(3.7%)	2 (2)	(5.1%)
精神障害						
どもり	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(3.7%)	1 (1)	(2.6%)
多幸気分	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(3.7%)	1 (1)	(2.6%)
不機嫌	0 (0)	(0.0%)	1 (2)	(3.7%)	1 (2)	(2.6%)
神経系障害						
痙攣	0 (0)	(0.0%)	3 (4)	(11.1%)	3 (4)	(7.7%)
ジスキネジー	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(3.7%)	1 (1)	(2.6%)
ミオクローヌス	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(3.7%)	1 (1)	(2.6%)
意識レベル低下	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(3.7%)	1 (1)	(2.6%)
会話障害	0 (0)	(0.0%)	1 (1)	(3.7%)	1 (1)	(2.6%)
筋緊張亢進	0 (0)	(0.0%)	1 (2)	(3.7%)	1 (2)	(2.6%)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

## (1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

## (2)安全性薬理試験

- 1) 中枢神経系に対しては、マウスにおいて高用量（300mg/kg）の経口投与でチオペンタール誘発睡眠時間の延長が認められたほかは影響はなかった<sup>14)</sup>。
- 2) 自律神経系及び消化器系に対しては、イヌにおいて嘔吐が認められたほかは影響はなかった。
- 3) 呼吸循環器系に対しては、イヌにおいて高用量（30mg/kg）の静脈内投与で左心室内圧最大上昇速度の抑制傾向と呼吸数の減少が認められたほかは影響はなかった<sup>14)</sup>。

## (3)その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

## (1)単回投与毒性試験

LD <sub>50</sub>		(mg/kg)			
		マウス		ラット	
投与経路	種	雄	雌	雄	雌
	経口		1592	1393	2272
静脈内		264	301	342	372

## (2)反復投与毒性試験

ラット、マーモセットを用いた13週間及び52週間の反復経口投与試験において、ラットでの無毒性量は13週間投与で400mg/kg、52週間投与で40mg/kgであり、マーモセットではいずれの投与期間においても320mg/kgであった。

## (3)遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰変異試験及び培養細胞を用いた染色体異常試験において弱い変異原性が認められたが、マウスにおける小核試験では変異原性は認められなかった。

## (4)がん原性試験

該当資料なし

## (5)生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期（ラット）、器官形成期（ラット、ウサギ）、周産期及び授乳期（ラット）投与試験において、生殖への影響、胎児・新生児への影響及び催奇形性は認められなかった。

## (6)局所刺激性試験

該当資料なし

## (7)その他の特殊毒性

## 1) 抗原性

モルモット及びマウスにおける試験で抗原性は認められなかった。

## 2) 分解物の毒性

ビオプテン顆粒 10%の製剤中の分解物の安全性を確認するために分解物(※DSP、BP、DDSP 及び DHBP)の混合物を加えたサプロプテリン塩酸塩(以下、分解物添加原薬)を調製して、一般毒性試験(14日間反復経口投与によるラットに対する毒性試験)及び2つの遺伝毒性試験(細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験)を実施した。

その結果、一般毒性試験の無毒性量は、400mg/kg/日と考えられ、ビオプテン顆粒 2.5%の国内申請時の主薬のラット 13週間経口投与毒性試験の無毒性量と同じ結果であった。また、2つの遺伝毒性試験の成績もビオプテン顆粒 2.5%の国内申請時の主薬の試験成績とほぼ同様な結果であった。

※DSP : デオキシセピアプテリン、BP : ビオプテリン、DDSP : 7,8-デヒドロデオキシセピアプテリン  
DHBP : 7,8-ジヒドロビオプテリン

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：該当しない

2. 有効期間

3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意  
アルミ分包開封後は速やかに使用すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1992年3月27日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビオプテン顆粒 2.5%	1992年3月27日	20400AMZ00758	1992年5月22日	1992年6月19日
ビオプテン顆粒 10%	2013年8月20日	22500AMX01774	2013年11月29日	2013年11月29日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加承認年月日：2008年7月16日

内容：「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」を追加

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

異型高フェニルアラニン血症：

再審査結果公表年月日：2005年3月17日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

テトラヒドロbiopterin反応性高フェニルアラニン血症：

再審査結果公表年月日：2019年12月19日

内容：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項各号のいずれにも該当しない。

## 11. 再審査期間

異型高フェニルアラニン血症：10年（1992年3月27日～2002年3月26日、終了）

テトラヒドロbiopterin反応性高フェニルアラニン血症：10年（2008年7月16日～2018年7月15日、終了）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システム用コード
biopten顆粒 2.5%	1088557020102	3999012D1023	3999012D1023	613990090
biopten顆粒 10%	1226843010101	3999012D2020	3999012D2020	622268401

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 日本先天代謝異常学会-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 2019:11-24
- 2) 北川照男ほか：小児内科 1990;22(11):1737-1750
- 3) 松原洋一ほか：特殊ミルク情報 2002;(38):44-59
- 4) Shintaku H, et al. : *Pediatr Res* 2004;55(3):425-430 (PMID : 14681498)
- 5) Levy HL, et al. : *Lancet* 2007;370(9586):504-510 (PMID : 17693179)
- 6) 弘津一郎ほか：応用薬理 1992;43(6):549-553
- 7) 藤岡雅司：大阪市医学会雑誌 1992;41(2):553-568
- 8) Miwa S, et al. : *Arch Biochem Biophys* 1985;239(1):234-241 (PMID : 4004257)
- 9) 社内資料：健康成人におけるサプロプテリン塩酸塩の体内動態 (1992年3月27日承認、CTD 2.7.2.2)
- 10) 社内資料：薬物動態に及ぼす食事の影響 (1992年3月27日承認、CTD 2.7.2.3)
- 11) 林 敏郎ほか：基礎と臨床 1992;26(8):3471-3495
- 12) 社内資料：ヒトにおける血漿蛋白結合率 (1992年3月27日承認、CTD 2.7.2.2)
- 13) Curtius HC, et al. : *Clin Chim Acta* 1979;93(2):251-262 (PMID : 445845)
- 14) 弘津一郎ほか：応用薬理 1989;38(6):511-529

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

サプロプテリンは2007年12月13日に米国で最初に販売された。現在51の国又は地域で承認を取得し、45の国又は地域で販売している。

主な承認又は販売国は以下のとおりである。

米国、欧州各国（英国、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、オランダ、スイス）、ロシア、カナダ、オーストラリア等

(2022年12月現在)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 (KUVAN, sapropterin dihydrochloride, powder for oral solution, BioMarin Pharmaceutical Inc., 2021年2月)	<p><b>1. INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>Kuvan® is indicated to reduce blood phenylalanine (Phe) levels in adult and pediatric patients one month of age and older with hyperphenylalaninemia (HPA) due to tetrahydrobiopterin- (BH4-) responsive Phenylketonuria (PKU). Kuvan is to be used in conjunction with a Phe-restricted diet.</p> <p><b>2. DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Dosage</b></p> <p>Treatment with Kuvan should be directed by physicians knowledgeable in the management of PKU.</p> <p>All patients with PKU who are being treated with Kuvan should also be treated with a Phe-restricted diet, including dietary protein and Phe restriction.</p> <p><u>Starting Dosage</u></p> <p><i>Pediatric Patients 1 month to 6 years:</i> The recommended starting dose of Kuvan is 10 mg/kg taken once daily.</p> <p><i>Patients 7 years and older:</i> The recommended starting dose of Kuvan is 10 to 20 mg/kg taken once daily.</p> <p><u>Dosage Adjustment (Evaluation Period)</u></p> <p>Existing dietary protein and Phe intake should not be modified during the evaluation period.</p> <p>If a 10 mg/kg per day starting dose is used, then response to therapy is determined by change in blood Phe following treatment with Kuvan at 10 mg/kg per day for a period of up to 1 month. Blood Phe levels should be checked after 1 week of Kuvan treatment and periodically for up to a month. If blood Phe does not decrease from baseline at 10 mg/kg per day, the dose may be increased to 20 mg/kg per day. Patients whose blood Phe does not decrease after 1 month of treatment at 20 mg/kg per day do not show a biochemical response and treatment with Kuvan should be discontinued in these patients.</p> <p>If a 20 mg/kg per day starting dose is used, then response to therapy is determined by change in blood Phe following treatment with Kuvan at 20 mg/kg per day for a period of 1 month. Blood Phe levels should be checked after 1 week of Kuvan treatment and periodically during the first month. Treatment</p>

should be discontinued in patients who do not show a biochemical response (blood Phe does not decrease) after 1 month of treatment at 20 mg/kg per day [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

Once responsiveness to Kuvan has been established, the dosage may be adjusted within the range of 5 to 20 mg/kg per day according to biochemical response to therapy (blood Phe). Periodic blood Phe monitoring is recommended to assess blood Phe control, especially in pediatric patients [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

## 2.2 Preparation and Administration Instructions

Take Kuvan orally with a meal, preferably at the same time each day [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. A missed dose should be taken as soon as possible, but two doses should not be taken on the same day.

### Kuvan Powder for Oral Solution

#### *Patients weighing greater than 10 kg*

Kuvan powder for oral solution should be dissolved in 120 to 240 mL of water or apple juice and taken orally within 30 minutes of dissolution. Kuvan powder for oral solution may also be stirred in a small amount of soft foods such as apple sauce or pudding. Empty the contents of the packet(s) in water, apple juice, or a small amount of soft foods and mix thoroughly. The powder should dissolve completely.

#### *Patients weighing 10 kg or less (use 100 mg packets)*

For infants weighing 10 kg or less, Kuvan powder for oral solution can be dissolved in as little as 5 mL of water or apple juice and a portion of this solution corresponding to a 10 mg/kg dose may be administered orally via an oral dosing syringe. Table 1 provides dosing information for infants at the recommended starting dose of 10 mg/kg per day. Refer to Table 2 for dosing information at 20 mg/kg per day if dosage adjustment is needed.

**Table 1: 10 mg/kg per day Dosing Table for Infants Weighing 10 kg or less**

Patient Weight (kg)	Starting Dose: 10 mg/kg per day*			
	Dose (mg)	Kuvan Powder for Oral Solution 100 mg Packets Dissolved <sup>†</sup>	Dilution Volume (mL) <sup>‡</sup>	Administered Dose Volume (mL) <sup>§</sup>
1	10	1	10	1
2	20	1	10	2
3	30	1	10	3
4	40	1	10	4
5	50	1	10	5
6	60	1	5	3
7	70	1	5	3.5
8	80	1	5	4
9	90	1	5	4.5
10	100	1	5	5

- \* Starting dose for infants is 10 mg/kg per day. Dosing information for 20 mg/kg per day is provided in Table 2.
- † Powder for oral solution provided in single use packets containing 100 mg Kuvan per packet
- ‡ Volume of water or apple juice to dissolve Kuvan Powder for Oral Solution.
- § Discard remainder of mixture after volume to be administered is drawn.

**Table 2: 20 mg/kg per day Dosing Table for Infants Weighing 10 kg or less**

Patient Weight (kg)	20 mg/kg per day			
	Dose (mg)	Kuvan Powder for Oral Solution 100 mg Packets* Dissolved	Dilution Volume (mL) †	Administered Dose Volume (mL) §
1	20	1	5	1
2	40	1	5	2
3	60	1	5	3
4	80	1	5	4
5	100	1	5	5
6	120	2	5	3
7	140	2	5	3.5
8	160	2	5	4
9	180	2	5	4.5
10	200	2	5	5

- \* Powder for oral solution provided in single use packets containing 100 mg Kuvan per packet
- † Volume of water or apple juice to dissolve Kuvan Powder for Oral Solution.
- § Discard remainder of mixture after volume to be administered is drawn.

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

○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

○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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈異型高フェニルアラニン血症〉

5.1 本剤は、確定診断によりジヒドロビオプテリン合成酵素欠損症、ジヒドロプテリジン還元酵素欠損症に特定されたものに投与すること。

〈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〉

5.2 本剤は、テトラヒドロビオプテリン負荷試験等による鑑別診断にて、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と特定されたものに投与すること。

6. 用法及び用量

〈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2～5mg/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。

〈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〉

通常、サプロプテリン塩酸塩として1日10mg/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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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〉

7.1 原則として1日20mg/kgを超える投与は行わないこと。1日20mg/kgを超える使用経験は少ない。

7.2 公表されている治療指針の年齢に相応した血清フェニルアラニン値の維持範囲を治療の目標値とすること<sup>1)</sup>。

## 2. 海外における臨床支援情報

## 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	B1 (KUVAN, sapropterin dihydrochloride, Powder for oral solution, BioMarin Pharmaceutical Australia Pty Ltd, 2020年8月)	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

## 妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国添付文書 (KUVAN sapropterin dihydrochloride powder, for oral solution, BioMarin Pharmaceutical Inc., 2021年2月)	<p><b>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Pregnancy Exposure Registry</u></p> <p>There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women who are exposed to Kuvan during pregnancy. For more information regarding the registry program call 1-800-983-4587.</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available pregnancy registry data have not reported an association with Kuvan and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes when Kuvan was used during pregnancy (<i>see Data</i>).</p> <p>An embryo-fetal development study with sapropterin dihydrochloride in rats using oral doses up to 3 times the maximum recommended human dose (MRHD) given during the period of organogenesis showed no effects. In a rabbit study using oral administration of sapropterin dihydrochloride during the period of organogenesis, a rare defect, holoprosencephaly, was noted at 10 times the MRHD.</p> <p>All pregnancies have a background risk of major birth defects, pregnancy loss, or other adverse pregnancy outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage in pregnant women with PKU who maintain blood phenylalanine concentrations greater than 600 micromol/L during pregnancy is greater than the corresponding background risk for pregnant women without PKU.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk</i></p> <p>Uncontrolled blood phenylalanine concentrations before and during pregnancy are associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes and fetal adverse effects. To reduce the risk of hyperphenylalaninemia-induced fetal adverse effects, blood phenylalanine concentrations should be maintained between 120 and 360 micromol/L during pregnancy and during the 3 months</p>

	<p>before conception [see Dosage and Administration 2.1)].</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p><u>Uncontrolled Maternal PKU</u></p> <p>Available data from the Maternal Phenylketonuria Collaborative Study on 468 pregnancies and 331 live births in PKU-affected women demonstrated that uncontrolled Phe levels above 600 micromol/L are associated with a very high incidence of neurological, cardiac, facial dysmorphism, and growth anomalies. Control of blood phenylalanine during pregnancy is essential to reduce the incidence of Phe-induced teratogenic effects.</p> <p><u>Pregnancy Registry Data</u></p> <p>Data from 62 live births reported 3 abnormalities at birth (one case each of microcephaly, cleft palate, and tongue tie). These outcomes were associated with Phe levels greater than 360 micromol/L during pregnancy.</p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>No effects on embryo-fetal development were observed in a reproduction study in rats using oral doses of up to 400 mg/kg per day sapropterin dihydrochloride (about 3 times the MRHD of 20 mg/kg per day, based on body surface area) administered during the period of organogenesis. However, in a rabbit reproduction study, oral administration of a maximum dose of 600 mg/kg per day (about 10 times the MRHD, based on body surface area) during the period of organogenesis was associated with a non-statistically significant increase in the incidence of holoprosencephaly in two high dose-treated litters (4 fetuses), compared to one control-treated litter (1 fetus).</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are insufficient data to assess the presence of sapropterin in human milk and no data on the effects on milk production. In postmarketing pregnancy registries, a total of 16 women from both registries were identified as breastfeeding for a mean of 3.5 months. No lactation-related safety concerns were reported in infants of mothers nursing during maternal treatment with Kuvan. Sapropterin is present in the milk of lactating rats following intravenous administration, but not following oral administration.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Kuvan and any potential adverse effects on the breastfed child from Kuvan or from the underlying maternal condition.</p>
--	--

本邦における本剤の使用上の注意「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<p><b>9.5 妊婦</b></p>	<p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p>
<p><b>9.6 授乳婦</b></p>	<p>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。動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。</p>

## 小児等に関する記載

出 典	記載内容
米国添付文書 (KUVAN sapropterin dihydrochloride powder, for oral solution, BioMarin Pharmaceutical Inc., 2021年2月)	<p><b>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.4 Pediatric Use (抜粋)</b></p> <p>Pediatric patients with PKU, ages 1 month to 16 years, have been treated with Kuvan in clinical trials [see <i>Clinical Studies (14)</i>].</p> <p>The efficacy and safety of Kuvan have not been established in neonates. The safety of Kuvan has been established in children younger than 4 years in trials of 6 months duration and in children 4 years and older in trials of up to 3 years in length [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>].</p> <p>In children aged 1 month and older, the efficacy of Kuvan has been demonstrated in trials of 6 weeks or less in duration [see <i>Clinical Studies (14)</i>].</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

**9.7 小児等**

低出生体重児、新生児、乳児へ投与する場合は低用量より開始するなど、慎重に投与すること。幼若ラットに本剤を投与した場合、血漿中及び脳内総ビオプテリン濃度が成熟ラットに比し高くなることが報告されている。

## XIII. 備 考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1)粉砕

該当資料なし

#### (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL：0120-189-132

FAX：03-6225-1922

### 2. その他の関連資料

〔文献請求先及び問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-189-132