

天然型テトラヒドロピオプテリン製剤

日本標準商品分類番号
873999

処方箋医薬品*

貯法	室温保存 分包開封後は速やかに 使用すること。
使用期限	包装に表示の使用期限 内に使用すること。

ピオプテン[®]顆粒2.5% ピオプテン[®]顆粒10%

BIOPTEN[®] GRANULES
サプロプテリン塩酸塩顆粒

	顆粒2.5%	*顆粒10%
承認番号	20400AMZ00758	22500AMX01774
薬価収載	1992年5月	2013年11月
販売開始	1992年6月	2013年11月
再審査結果	2005年3月	-
効能追加	2008年7月	-

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】

1. 組成

1 包中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ピオプテン 顆粒2.5%	サプロプテリン塩酸塩 10mg	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
ピオプテン 顆粒10%	サプロプテリン塩酸塩 100mg	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. 製剤の性状

ピオプテン顆粒2.5%：淡橙色で芳香を有する顆粒である。
ピオプテン顆粒10%：淡黄色～帯赤黄色の顆粒である。

【効能・効果】

- ジヒドロピ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
- テトラヒドロピ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(テトラヒドロピ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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 異型高フェニルアラニン血症
本剤は、確定診断によりジヒドロピ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。
- テトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症
本剤は、テトラヒドロピオプテリン負荷試験等による鑑別診断にて、テトラヒドロピ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。

【用法・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。
- テトラヒドロピ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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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

- 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]
- 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¹⁾。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 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。]
- 低出生体重児、新生児、乳児〔小児等への投与〕の項参照)
- 重篤な肝障害のある患者[AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇が認められている。]
- 薬物アレルギーのある患者
- 食事摂取不良等により栄養状態が不良の患者[使用経験が少ない。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤は長期にわたり投与される薬剤であるため、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の患者において、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。

3. 相互作用

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。

4. 副作用

(国内)

〈異型高フェニルアラニン血症〉

承認前の調査16例中報告された副作用は1例(6.3%)1件で痙攣発作回数の増加であった。

承認後に実施した上記16例を含む使用成績調査(10年間)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γ-GTP増加の検査値異常を含む)3例(11.1%)3件であった。

〈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〉

臨床研究12例中報告された副作用は6例(50.0%)19件で、主な副作用は下痢3例(25.0%)7件、肝機能異常(1例のAST(GOT)増加、ALT(GPT)増加の検査値異常を含む)2例(16.7%)3件であった。

(海外)

〈フェニルケトン尿症〉

海外で実施された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を含むフェニルケトン尿症を対象とした第Ⅱ相、第Ⅲ相試験において、サプロプテリン塩酸塩製剤を1日5mg/kg～20mg/kg投与された579例中報告された副作用は191例(33.0%)で、主な副作用は頭痛46例(7.9%)、腹痛21例(3.6%)、下痢20例(3.5%)、悪心16例(2.8%)、疲労15例(2.6%)、嘔吐12例(2.1%)、咽喉頭疼痛12例(2.1%)であった。

	5%以上	1～5%未満	頻度不明 ^{注1)}
**過敏症			アレルギー反応、発疹
精神神経系 ^{注2)}		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 ^{注2)}	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	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(GOT)増加、ALT(GPT)増加、 γ -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1) 海外又は適応外の疾患に対する臨床試験で認められた副作用であることから頻度不明。

注2) このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

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、血漿中及び脳内総ピ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。]

【薬物動態】

1. 血中濃度²⁾

本剤を健康成人に100mg又は200mgを単回経口投与したとき、血漿中の総ピオプテリン濃度及び還元型ピ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時間ではほぼ内因性レベルに戻った。総ピオプテリンに対する還元型ピオプテリンの割合は約60～70%の範囲で推移した。

健康成人に単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	100mg		200mg	
	総ピオプテリン	還元型ピオプテリン	総ピオプテリン	還元型ピオプテリン
Tmax (hr)	3.1±0.2	2.8±0.2	2.6±0.5	2.5±0.5
Cmax (ng/mL)	6.8±1.0	4.9±0.7	12.5±3.4	9.2±2.7
t _{1/2} (hr)	3.6±0.4	2.9±0.3	3.5±0.4	3.3±0.4
AUC (ng・hr/mL)	59.8±8.4	38.9±6.5	92.0±19.0	64.5±15.0

平均値±標準誤差、n=6

2. 分布³⁾

参考(動物実験)

サブプロテリン塩酸塩をラットに経口投与したとき、副腎、肝臓、腎臓に主に分布し、幼若動物では成熟動物に比し、血漿中及び脳内の利用率が高いことが認められた。

また、サブプロテリン塩酸塩をラットに静脈内投与したとき、乳汁への移行が認められたが、経口投与では、胎児、乳汁中にはほとんど分布しなかった。

3. 代謝、排泄

健康成人に本剤を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時間以内に総ピオプテリンとして投与量の約1%が尿中に排泄された²⁾。

参考(外国人データ)

ヒトの主な代謝産物としてジヒドロピオプテリン、ジヒドロキサントプテリンが報告されている⁴⁾。

** 4. QT間隔に対する影響

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^{注)}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。

(外国人データ)

注)本剤の承認された開始最大用量は1日10mg/kgである。

【臨床成績】

1. 臨床効果

異型高フェニルアラニン血症

国内10施設で異型高フェニルアラニン血症と診断された16症例について実施された臨床試験の結果、有用性が認められた⁵⁾。

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-ピルポイルテトラヒドロピオプテリン合成酵素)

DHPR: ジヒドロプロテリジン還元酵素

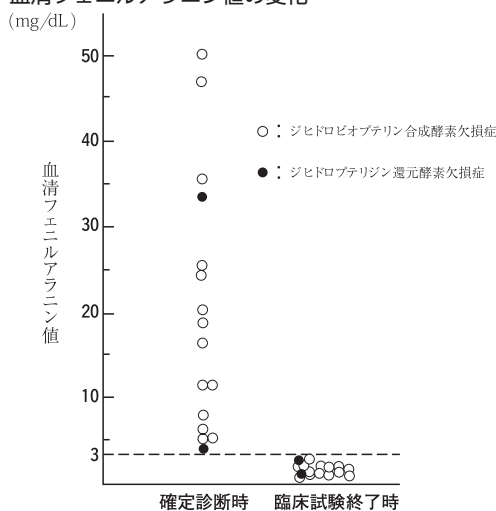
():累積%

2. 血清フェニルアラニン値への影響

(1) 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、3 mg/dL以下に維持された⁵⁾。

血清フェニルアラニン値の変化



(2) 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(国内)⁶⁾

国内で実施された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患者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。

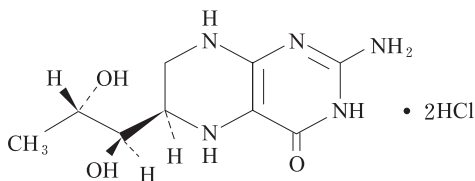
(3)テトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症(海外)⁷⁾
海外で実施されたテトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ群(47例)の血中フェニルアラニン値の投与前値(平均値±標準偏差)は888.3±323.1 μ mol/L(14.7±5.3mg/dL)で、6週目の変化量は2.9±239.5 μ mol/L(0.05±4.0mg/dL)とほとんど変動しなかった。一方、サプロプテリン塩酸塩製剤(BH₄製剤)群(41例)の血中フェニルアラニン値は投与前値の842.7±299.6 μ mol/L(13.9±4.9mg/dL)から1週間後には619.9±354.7 μ mol/L(10.2±5.9mg/dL)に有意に低下した。治療中、血中フェニルアラニン値はこの値より低値で推移し、6週目の変化量は-235.9±257.0 μ mol/L(-3.9±4.2mg/dL)とプラセボ群に比較して有意に低下した。

【薬効薬理】

- 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したとき、上昇していた血中フェニルアラニン値が正常化した⁸⁾。
 - (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したとき、母獣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⁹⁾。
- 2.脳内ドーパミン、セロトニン生合成に及ぼす影響
ラットの脳室内に投与したとき、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することが報告されている¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：サプロプテリン塩酸塩(Sapropterin Hydrochloride)
化学名：(R)-2-Amino-6-[(1R,2S)-1,2-dihydroxypropyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)-pteridinone dihydrochloride
分子式：C₉H₁₅N₅O₃・2HCl
分子量：314.17
構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
融点：235～244℃(分解)

【承認条件】

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
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。

【包装】

ピオプテン顆粒2.5%(0.4g分包品) 100包(アルミ分包)
ピオプテン顆粒10%(1g分包品) 30包(アルミ分包)

【主要文献】

- 1)北川照男ほか：特殊ミルク情報 2012；(48)：82-84
- 2)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
- 3)林 敏郎ほか：基礎と臨床 1992；26(8)：3471-3495
- 4)Curtius HC, et al.：Clin Chim Acta. 1979；93(2)：251-262
- 5)北川照男ほか：小児内科 1990；22(11)：1737-1750
- 6)松原洋一ほか：特殊ミルク情報 2002；(38)：44-59
- 7)Levy HL, et al.：Lancet 2007；370(9586)：504-510
- 8)弘津一郎ほか：応用薬理 1992；43(6)：549-553
- 9)藤岡雅司：大阪市医学会雑誌 1992；41(2)：553-568
- 10)Miwa S, et al.：Arch Biochem Biophys. 1985；239(1)：234-241

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

製造販売元
第一三共株式会社
Daichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1