

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2013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

ビオプテン[®]顆粒2.5%
ビオプテン[®]顆粒10%

BIOPTEN[®] GRANULES

サプロプテリン塩酸塩顆粒

剤形	顆粒		
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%：1包（0.4g）中にサプロプテリン塩酸塩10mgを含有 ビオプテン顆粒10%：1包（1g）中にサプロプテリン塩酸塩100mg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・発売年月日		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
	製造販売承認事項 一部変更承認年月日	2008年7月16日	—
	薬価基準収載年月日	1992年5月22日	2013年11月29日
	発売年月日	1992年6月19日	2013年11月29日
開発・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 https://www.medicallibrary-dsc.info		

本IFは2019年1月改訂（第13版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準取載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
1. 販売名	2	14. その他	7
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	8
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	8
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	8
2. 一般名	2	3. 臨床成績	8
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	8
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	8
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	12
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	13
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	13
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	13
7. CAS登録番号	2	3) 安全性試験	13
4) 患者・病態別試験	13	4) 治療の使用	13
1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	13	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	13
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	13	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	13
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 物理化学的性質	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
(1) 外観・性状	3	2. 薬理作用	14
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	14
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 作用発現時間・持続時間	14
(5) 酸塩基解離定数	3	VII. 薬物動態に関する項目	15
(6) 分配係数	3	1. 血中濃度の推移・測定法	15
(7) その他の主な示性値	3	(1) 治療上有効な血中濃度	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 最高血中濃度到達時間	15
3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	15
4. 有効成分の定量法	4	(4) 中毒域	15
(5) 食事・併用薬の影響	16	(5) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	16
(6) 分布容積	16	2. 薬物速度論的パラメータ	16
(7) 血漿蛋白結合率	16	(1) 解析方法	16
(2) 吸収速度定数	16	(2) 吸収速度定数	16
(3) バイオアベイラビリティ	16	(3) 消失速度定数	16
(4) クリアランス	16	(4) クリアランス	16
(5) 分布容積	16	(5) 分布容積	16
(6) 血漿蛋白結合率	16	(6) 血漿蛋白結合率	16
(7) 血漿蛋白結合率	16	(7) 血漿蛋白結合率	16
IV. 製剤に関する項目	5		
1. 剤 形	5		
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5		
(2) 製剤の物性	5		
(3) 識別コード	5		
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	5		
2. 製剤の組成	5		
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5		
(2) 添加物	5		
(3) その他	5		
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5		
4. 製剤の各種条件下における安定性	6		
5. 調製法及び溶解後の安定性	6		
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6		
7. 溶出性	7		
8. 生物学的試験法	7		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7		

3. 吸 収	17	13. 過量投与	24
4. 分 布	17	14. 適用上の注意	24
(1) 血液－脳関門通過性	17	15. その他の注意	24
(2) 血液－胎盤関門通過性	17	16. その他	24
(3) 乳汁への移行性	17		
(4) 髄液への移行性	17		
(5) その他の組織への移行性	17		
5. 代 謝	17	IX. 非臨床試験に関する項目	25
(1) 代謝部位及び代謝経路	17	1. 薬理試験	25
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	18	(1) 薬効薬理試験	25
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18	(2) 副次的薬理試験	25
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	18	(3) 安全性薬理試験	25
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	18	(4) その他の薬理試験	25
6. 排 泄	18	2. 毒性試験	25
(1) 排泄部位及び経路	18	(1) 単回投与毒性試験	25
(2) 排泄率	18	(2) 反復投与毒性試験	25
(3) 排泄速度	19	(3) 生殖発生毒性試験	25
7. トランスポーターに関する情報	19	(4) その他の特殊毒性	25
8. 透析等による除去率	19		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20	X. 管理的事項に関する項目	27
1. 警告内容とその理由	20	1. 規制区分	27
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	20	2. 有効期間又は使用期限	27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	20	3. 貯法・保存条件	27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	20	4. 薬剤取扱い上の注意点	27
5. 慎重投与内容とその理由	20	5. 承認条件等	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20	6. 包 装	27
7. 相互作用	20	7. 容器の材質	27
(1) 併用禁忌とその理由	20	8. 同一成分・同効薬	27
(2) 併用注意とその理由	21	9. 国際誕生年月日	28
8. 副作用	21	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
(1) 副作用の概要	21	11. 薬価基準収載年月日	28
(2) 重大な副作用と初期症状	21	12. 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
(3) その他の副作用	22	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	28
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	23	14. 再審査期間	28
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度	23	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	23	16. 各種コード	28
9. 高齢者への投与	24	17. 保険給付上の注意	28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24		
11. 小児等への投与	24	XI. 文 献	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24	1. 引用文献	29
		2. その他の参考文献	29
		XII. 参考資料	30
		1. 主な外国での発売状況	30
		2. 海外における臨床支援情報	30
		XIII. 備 考	33
		その他の関連資料	33

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ビオプテリン (BH₄) 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・効果とするビオプテン顆粒 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ビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症 (BH₄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BH₄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、BH₄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BH₄反応性高フェニルアラニン血症の効能・効果追加承認に至った。

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（ビオプテン顆粒 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公表され、2018年7月にBH₄反応性高フェニルアラニン血症について再審査期間が終了した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 生体内に存在する天然型のBH₄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。
- (2) 異型高フェニルアラニン血症 (BH₄欠乏症) 及びBH₄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）。
- (3) 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）。
- (4) BH₄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）。
- (5) 異型高フェニルアラニン血症では承認前の調査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。
BH₄反応性高フェニルアラニン血症では臨床研究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（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。
- (6) ビオプテン顆粒 2.5%とビオプテン顆粒 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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ビオプテン®顆粒 2.5%

ビオプテン®顆粒 10%

(2)洋名

BIOPTEN® GRANULES 2.5%

BIOPTEN® 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)

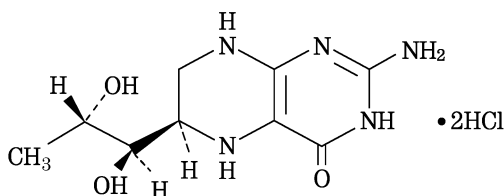
Sapropterin Hydrochloride (JAN)

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 : C₉H₁₅N₅O₃ · 2HCl

分子量 : 314.17

5. 化学名 (命名法)

(*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

慣用名 : テトラヒドロビオプテリン、別名 : 天然型テトラヒドロビオプテリン、略号 : BH₄

治験番号 : SUN0588

7. CAS 登録番号

62989-33-7 (サプロプテリン) 、 69056-38-8 (サプロプテリン塩酸塩)

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

pKa₁=1.2、pKa₂=5.0、pKa₃=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 ヶ月	ポリエチレン袋／アルミ缶 ^{a)}	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	12 ヶ月	ポリエチレン袋／アルミ缶 ^{a)}	変化なし
		50℃	3 ヶ月		変化なし
	湿度	40℃/75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン袋（開封）	変化なし
	光	室内光	12 ヶ月	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。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法

- (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

4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

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	性状
ビオプテン 顆粒 2.5%	サプロプロテリン 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	淡橙色で芳香を有する顆粒である。
ビオプテン 顆粒 10%	サプロプロテリン 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	淡黄色～帯赤黄色の顆粒である。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(2) 添加物

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 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

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 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。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

11. 力 価

該当しない

12. 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

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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. 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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 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。

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

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。

2. 用法及び用量

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2～5mg/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。

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

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>

テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症

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]
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¹⁾。

1) 北川照男ほか：特殊ミルク情報 2012;(48):82-84

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果

1) 異型高フェニルアラニン血症

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ヵ月、他の症例では10ヵ月以上、20ヵ月未満（平均15.5ヵ月）の連日投与が行われ、有用性が認められた²⁾。

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 : ジヒドロビオプテリン合成酵素 (PTPS : 6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素)

DHPR : ジヒドロプテリジン還元酵素

() : 累積%

2) 北川照男ほか : 小児内科 1990;22(11):1737-1750

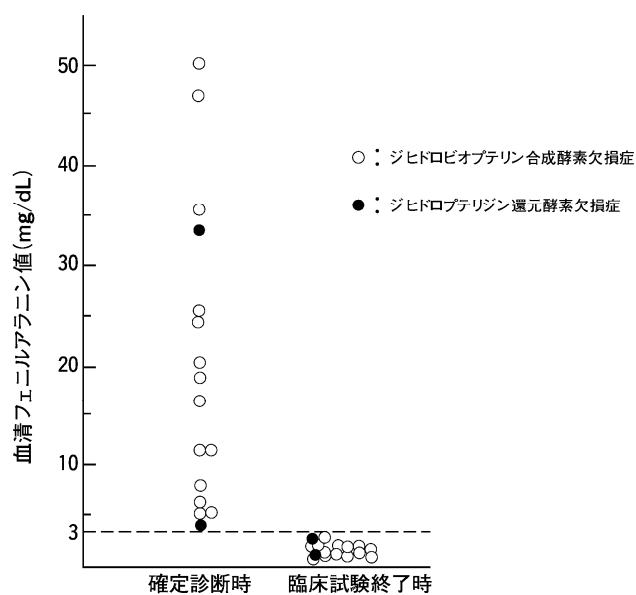
2) 血清フェニルアラニン値への影響

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、3mg/dL 以下に維持された²⁾。

2) 北川照男ほか : 小児内科 1990;22(11):1737-1750

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〔国内〕^{3,4)}

- ・全国12施設で実施された臨床研究、「BH₄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。

<BH₄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、BH₄・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BH₄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 ₄ 単独
3	51	35	60	R413P	A132V	7	6	7.9	3.4	BH ₄ 単独
4	0	37	50	R241C	R241C	7	29	13.2	5.3	BH ₄ 単独
5	21	16	75	R241C	P281A	3	27	17.0	3.4	BH ₄ 単独
6	59	46	-	P407S	R252W	6	63	6.6	9.6	BH ₄ 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 ₄ 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、BH₄ 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 ₄ 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。発達状況は良好である。
2	女	1 歳 11 ヶ月	11 ヶ月	BH ₄ 単独療法を行い、普通食を与えつつ BH ₄ 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、発達は良好である。
3	男	6 ヶ月	7 ヶ月	BH ₄ 単独療法を行い、普通食を与えつつ BH ₄ 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、発達は良好である。
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 ₄ による治療により食事摂取量が回復し、発達状況が良好となった。
5	男	2 歳 3 ヶ月	3 ヶ月	BH ₄ 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 ₄ 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 ₄ 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 ₄ 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 ₄ 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 ₄ 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 ₄ 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。

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

③テトラヒドロbiopterin反応性高フェニルアラニン血症に対する海外臨床試験⁵⁾

＜プラセボ対照二重盲検比較試験＞

・BH₄ 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biopterin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 450 μ mol/L 以上）に対して BH₄ 製剤 10mg/kg/日 8 日間投与
換算値：血中フェニルアラニン値 450 μ mol/L=7.43mg/dL

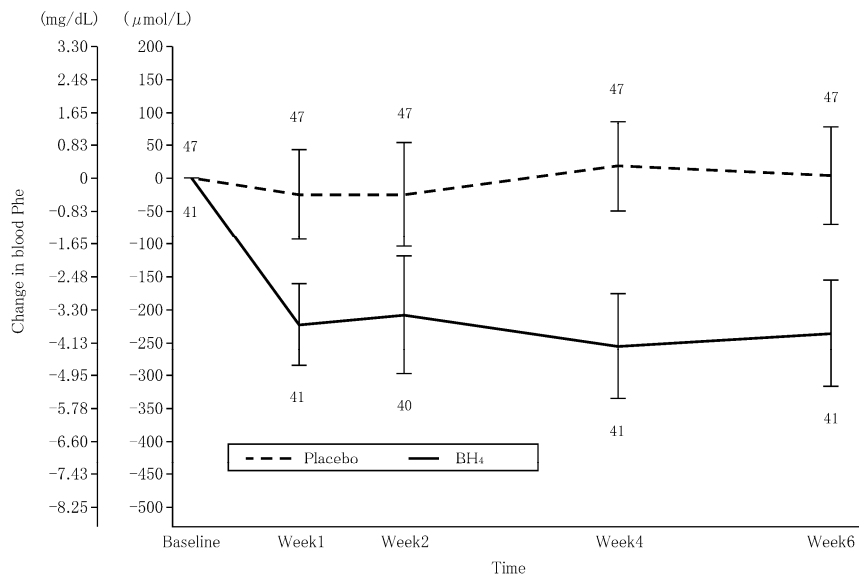
・BH₄ 製剤群はプラセボ群に比較して血中フェニルアラニン値が有意に低下した。

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

biopterin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 100 μ mol/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。

5) Levy HL, et al. : Lancet 2007;370(9586):504-510

(3)臨床薬理試験

＜参考＞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、サブプロピレリン塩酸塩 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。

注) 本剤の承認された開始最大用量は 1 日 10mg/kg である。

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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 年のピオプテン顆粒 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 γ -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 $19.8 \pm 13.8 \text{mg/dL}$ から $1.4 \pm 0.6 \text{mg/dL}$ 、DHPR 欠損症 5 例では $12.1 \pm 8.7 \text{mg/dL}$ から $5.1 \pm 1.3 \text{mg/dL}$ へと著明な低下を示し、臨床症状については、服薬を中止した 1 例を除き全例に症状の安定あるいは改善が認められた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

異型高フェニルアラニン血症を対象として実施した成績の概要は上記「V.3.(6) 1)使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）」参照。

現在は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の全症例を対象に、使用成績調査を実施している（「X.5.承認条件等」参照）。

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

なし

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

生体内のテトラヒドロbiopterin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。テトラヒドロbiopterin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、テトラヒドロbiopterin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biopterin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ブ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⁶⁾。
- 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ブプロプテリン塩酸塩を経口投与（20mg/kg）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⁷⁾。

2) テトラヒドロbiopterin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BH₄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、BH₄に対するKm値に変化がありBH₄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BH₄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biopterin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BH₄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BH₄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

ラットに本剤（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することが報告されている⁸⁾。

(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・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間

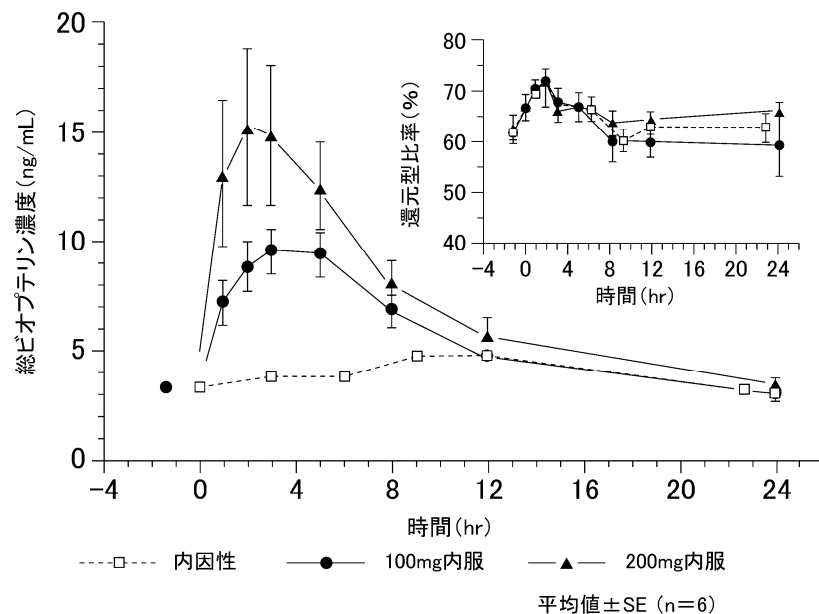
下記「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3)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〔健康成人〕⁹⁾

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（下図参照）。



単回経口投与時の血漿中濃度の推移

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.7.溶出性」参照。

(4)中毒域

該当資料なし

<参考>

「V.3.(2) 2)血清フェニルアラニン値への影響 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〔国内〕」の個別症例 参照

VII. 薬物動態に関する項目

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

健康成人男子における薬物動態パラメータを以下に示す。

健康成人に単回経口投与時の薬物動態パラメータ⁹⁾

投与量 (mg)		薬動学的パラメーター					
		Ka① (hr ⁻¹)	Kel② (hr ⁻¹)	Cmax③ (ng/mL)	Tmax④ (hr)	t _{1/2} ⑤ (hr)	AUC ₀₋₂₄ ⑥ (ng·hr/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、Cmax, Tmax：フィッティングカーブから計算

平均値±標準誤差（n=6）

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

上記表中①参照

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>

上記表中③、⑥参照

(4)消失速度定数

上記表中②参照

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

10ng/mL以下で23~34%

3. 吸 収

吸収部位：

消化管

＜参考：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¹⁰⁾。

4. 分 布¹⁰⁾

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：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、血漿中及び脳内の利用率が高いことが認められた。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：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。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：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。

(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

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

サプロブ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。

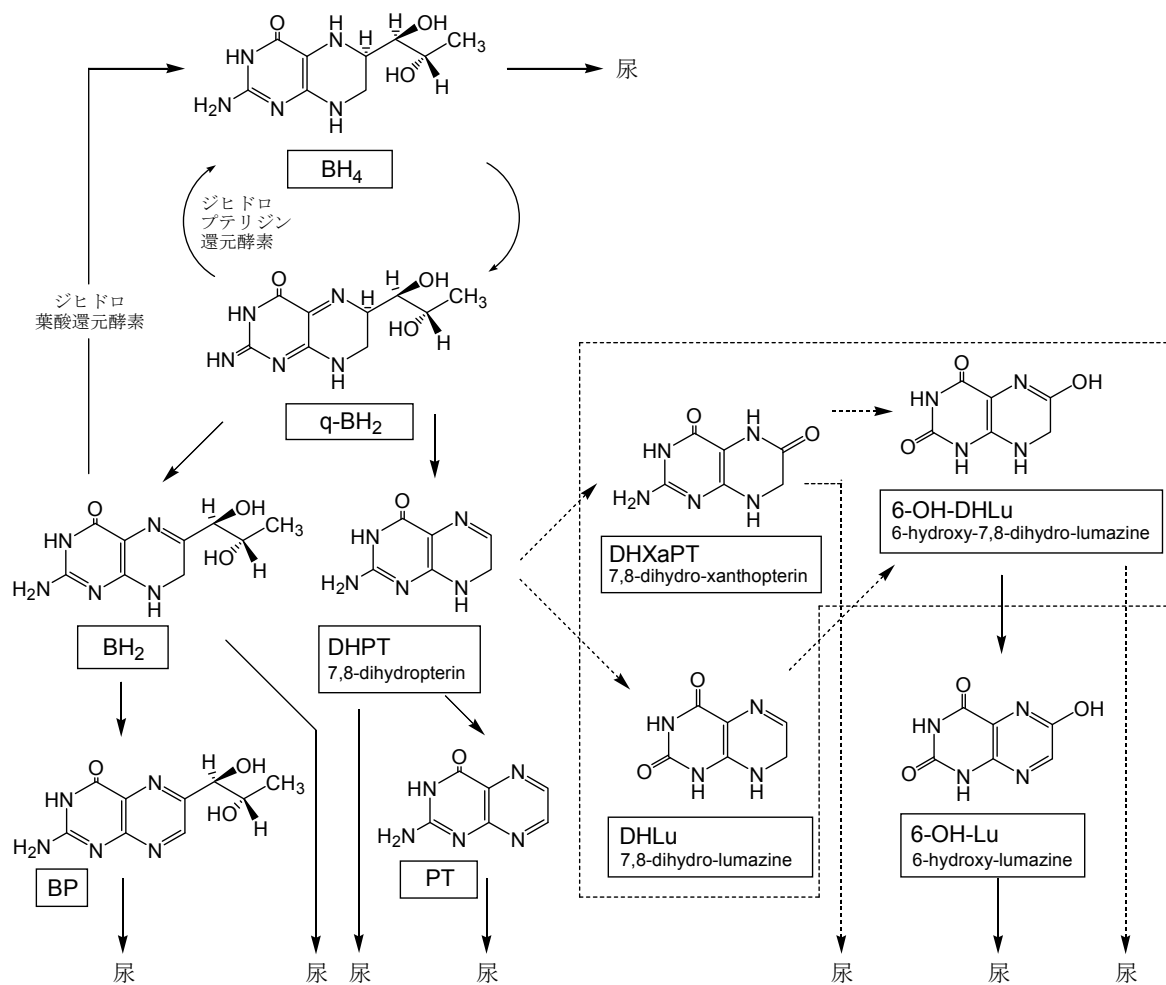
5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

ヒトの主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¹¹⁾。



代謝経路

BH₄ : テトラヒドロビオプテリン (サブプロプテリン塩酸塩)、q-BH₂ : キノノイド型ジヒドロビオプテリン、BH₂ : 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 (CYP450 等) の分子種

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比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

尿中排泄

(2)排泄率

下記「Ⅶ.6.(3)排泄速度」参照

(3)排泄速度

健康成人にサブプロテリン塩酸塩を 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ロテリンとして投与量の約 1%が尿中に排泄された⁹⁾。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

該当しない

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」参照

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。]
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児（「小児等への投与」の項参照）
- (3) 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。]
- (4) 薬物アレルギーのある患者
- (5) 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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) テトラヒドロbiopterin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。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

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。

8. 副作用

(1)副作用の概要

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。

(2)重大な副作用と初期症状

該当しない

(3)その他の副作用

4. 副作用			
	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。

(4)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（BH₄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 ₄ 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%)

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(4) 薬物アレルギーのある患者

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。〕
- (2) 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。〕

11. 小児等への投与

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。〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

該当しない

16. その他

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)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)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¹²⁾。

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¹²⁾。

(4)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 ₅₀		(mg/kg)			
投与経路	種	マウス		ラット	
	性	雄	雌	雄	雌
経口		1592	1393	2272	2268
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)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。

(4)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) 変異原性

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。

3) 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。

IX. 非臨床試験に関する項目

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. 有効期間又は使用期限

ビオプテン顆粒 2.5%
使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）
ビオプテン顆粒 10%
使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存
分包開封後は速やかに使用すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

「X.3.貯法・保存条件」参照

5. 承認条件等

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。

6. 包 装

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

7. 容器の材質

ポリエチレン、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同 効 薬：なし

X. 管理的事項に関する項目

9. 国際誕生年月日

1992年3月27日（日本）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日： Biopten顆粒 2.5%：1992年3月27日

Biopten顆粒 10%：2013年8月20日

承認番号： Biopten顆粒 2.5%：20400AMZ00758

Biopten顆粒 10%：22500AMX01774

11. 薬価基準収載年月日

Biopten顆粒 2.5%：1992年5月22日

Biopten顆粒 10%：2013年11月29日

12. 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・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

13. 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。

14. 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）

テトラヒドロビオプテリン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）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 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	レセプト電算コード
Biopten顆粒 2.5%	1088557020102	3999012D1023	613990090
Biopten顆粒 10%	1226843010101	3999012D2020	622268401

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 北川照男ほか：特殊ミルク情報 2012;(48):82-84
- 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
- 5) Levy HL, et al. : *Lancet* 2007;370(9586):504-510
- 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
- 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
- 10) 林 敏郎ほか：基礎と臨床 1992;26(8):3471-3495
- 11) Curtius HC, et al. : *Clin Chim Acta* 1979;93(2):251-262
- 12) 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

本剤はこれまでに米国、英国を含む欧州を中心に 50 以上の国又は地域で承認を取得し、40 以上の国又は地域で販売している。

主な外国での販売状況は以下のとおりである。

商品名	国名	会社名
Kuvan	米国	BioMarin
Kuvan	英国	BioMarin
Kuvan	フランス	BioMarin
Kuvan	ハンガリー	BioMarin
Kuvan	チェコ	BioMarin

(2018 年 12 月現在)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA 分類)

	分類	参考：分類の概要
FDA: Pregnancy Category	C KUVAN -sapropterin dihydrochloride tablet, -sapropterin dihydrochloride powder, for solution, BioMarin Pharmaceutical Inc. (2019 年 2 月)	1. Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks 2. There are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans

妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国添付文書 (2019 年 2 月) KUVAN -sapropterin dihydrochloride tablet, -sapropterin dihydrochloride powder, for solution, BioMarin Pharmaceutical Inc.	8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Category C</u> A patient registry has been established that collects data on women who are treated with Kuvan during pregnancy. For more information regarding the registry program call 1-800-983-4587. <u>Risk Summary</u> There are no adequate and well-controlled studies with Kuvan in pregnant women. 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

	<p>MRHD. Kuvan should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-associated maternal and/or embryofetal risk</i></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. Good dietary control of Phe levels during pregnancy is essential to reduce the incidence of Phe-induced teratogenic effects.</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 nonstatistically 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><u>8.3 Nursing Mothers</u></p> <p>It is not known whether Kuvan is present in human milk. Sapropterin is present in the milk of intravenously, but not orally, treated lactating rats. The developmental and health benefits of human milk feeding should be considered along with the mother's clinical need for Kuvan and any potential adverse effects on the human milk-fed child from the drug or from the underlying maternal condition. Exercise caution when Kuvan is administered to a nursing woman.</p>
--	---

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 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。〕
- (2) 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。〕

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国添付文書 (2019年2月) KUVAN -sapropterin dihydrochloride tablet, -sapropterin dihydrochloride powder, for solution, BioMarin Pharmaceutical Inc.	8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric use (抜粋) Pediatric patients with PKU, ages 1 month to 16 years, have been treated with Kuvan in clinical trials. 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. In children aged 1 month and older, the efficacy of Kuvan has been demonstrated in trials of 6 weeks or less in duration.

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
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