

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
873999

天然型テトラヒドロbiopten製剤

処方箋医薬品^(注)

サプロpten塩酸塩顆粒

biopten[®]顆粒2.5%
biopten[®]顆粒10%
BIOPTEN[®] GRANULES

	承認番号	販売開始
顆粒2.5%	20400AMZ00758	1992年6月
顆粒10%	22500AMX01774	2013年11月

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
biopten [®] 顆粒2.5%	1g中 サプロpten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、オレンジ油、エタノール
biopten [®] 顆粒10%	1g中 サプロpten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

3.2 製剤の性状

販売名	性状
biopten [®] 顆粒2.5%	淡橙色で芳香を有する顆粒
biopten [®] 顆粒10%	淡黄色～帯赤黄色の顆粒

4. 効能又は効果

- ジヒドロbiopten合成酵素欠損、ジヒドロpten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biopten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biopten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biopten合成酵素欠損症、ジヒドロpten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biopten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biopten負荷試験等による鑑別診断にて、テトラヒドロbiopten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pten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biopten反応性高フェニルアラニン血症〉

通常、サプロpten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biopten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¹⁾。

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biopten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。

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 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

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。

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のみ投与すること。

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。動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。

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biopten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。

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
レボドパ	興奮性、易刺激性が生じることがある。 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。

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%以上 ^(注)	1～5%未満 ^(注)	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、 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) 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。

16. 藥物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 单回投与

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時間ではば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²⁾。

単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	100mg		200mg	
	総 バイオプテリン	還元型 バイオプテリン	総 バイオプテリン	還元型 バイオプテリン
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

平均值±標準誤差、n=6

16.2 吸收

16.2.1 食事の影響

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/日の単回投与とクロスオーバー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³⁾（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 ラットにおける組織分布

サプロ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、血漿中及び脳内濃度が高かった。また、サプロプロテリン塩酸塩をラットに静脈内投与したとき、胎児、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⁴⁾。

16.3.2 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⁵⁾(*in vitro*)。

16.4 代謝

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ピオプテリン、ジヒドロキサントプテリンが認められた⁶⁾(外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人男性に本剤100mg又は200mgを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²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈異型高フェニルアラニン血症〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験

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例について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⁷⁾。

(1) 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: ジヒドロビ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)

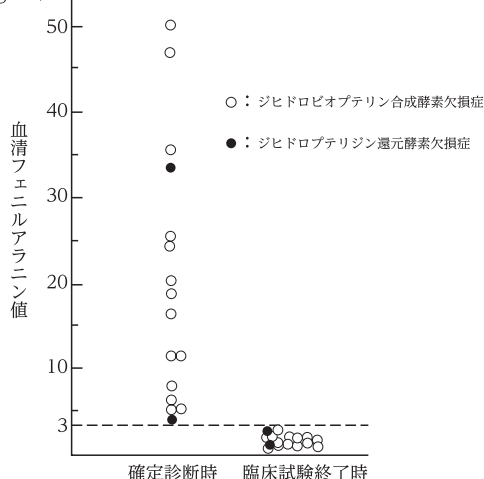
DHPR: ジヒドロプテリジン還元酵素

() : 累積%

(2) 血清フェニルアラニン値への影響

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。

血清フェニルアラニン値の変化
(mg/dL) |



〈テトラヒドロbiopterin反応性高フェニルアラニン血症〉

17.1.2 国内臨床研究

12例を対象とした臨床研究であり、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アラニン値は適正に維持されていた⁸⁾。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。

17.1.3 海外臨床試験

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 $888.3 \pm 323.1 \mu\text{mol/L}$ ($14.7 \pm 5.3\text{mg/dL}$)で、6週目の変化量は $2.9 \pm 239.5 \mu\text{mol/L}$ ($0.05 \pm 4.0\text{mg/dL}$)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 $842.7 \pm 299.6 \mu\text{mol/L}$ ($13.9 \pm 4.9\text{mg/dL}$)から1週後には $619.9 \pm 354.7 \mu\text{mol/L}$ ($10.2 \pm 5.9\text{mg/dL}$)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 $-235.9 \pm 257.0 \mu\text{mol/L}$ ($-3.9 \pm 4.2\text{mg/dL}$)とプラセボ群に比較して有意($p < 0.0001$)に低下した。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⁹⁾。

17.2 製造販売後調査等

〈異型高フェニルアラニン血症〉

17.2.1 使用成績調査

承認後に実施した使用成績調査(10年間)において、27例(DHBS欠損症22例、DHPR欠損症5例)の血清フェニルアラニン値、全般改善度を検討した。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。副作用は37.0%(10/27例)に認められ、主なものは痙攣11.1%(3/27例)、肝機能異常(2例の γ -GTP増加の検査値異常を含む)11.1%(3/27例)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〉

17.2.2 使用成績調査

承認後に実施した使用成績調査(9年5ヵ月間)において、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。副作用は1.2%(1/85例)に認められ、ALT増加1例であった。

17.3 その他

17.3.1 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、サプロプテリン塩酸塩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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

サプロプテリン塩酸塩は天然型テトラヒドロピオプテリンを化学合成したものであり、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である。テトラヒドロピオプテリン欠乏に基づく高フェニルアラニン血症患者では、本剤の補充によりフェニルアラニン値を低下させる。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患者では、本剤はフェニルアラニン水酸化酵素の安定性を増加させ、残存活性を賦活化させることによりフェニルアラニン値を低下させると考えられる。

18.2 異型高フェニルアラニン血症モデルに対する作用

18.2.1 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¹⁰⁾。

18.2.2 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¹¹⁾。

18.3 脳内ドーパミン、セロトニン生合成に及ぼす影響

ラットの脳室内にテトラヒドロピオプテリンを投与したとき、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¹²⁾。

19. 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

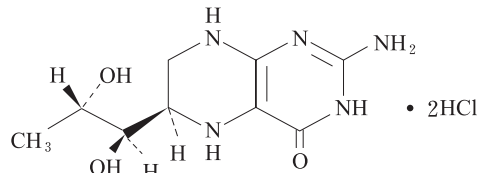
分子式：C₉H₁₅N₅O₃・2HCl

分子量：314.17

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。

構造式：



融点：235～244℃(分解)

20. 取扱い上の注意

アルミ分包装後は速やかに使用すること。

22. 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

23. 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(1992年3月27日承認、CTD2.7.2.2)
- 3) 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、CTD2.7.2.3)
- 4) 林 敏郎ほか：基礎と臨床 1992；26(8)：3471-3495
- 5) 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、CTD2.7.2.2)
- 6) Curtius HC, et al. : Clin Chim Acta. 1979；93(2)：251-262
- 7) 北川照男ほか：小児内科 1990；22(11)：1737-1750
- 8) 松原洋一ほか：特殊ミルク情報 2002；(38)：44-59
- 9) Levy HL, et al. : Lancet 2007；370(9586)：504-510
- 10) 弘津一郎ほか：応用薬理 1992；43(6)：549-553
- 11) 藤岡雅司：大阪市医学会雑誌 1992；41(2)：553-568
- 12) Miwa S, et al. : Arch Biochem Biophys. 1985；239(1)：234-241

24. 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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1