

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。－

新医薬品の「使用上の注意」の解説

フェニルケトン尿症治療剤

薬価基準収載

パリンジック®皮下注 2.5mg パリンジック®皮下注 10mg パリンジック®皮下注 20mg

Palynziq® Subcutaneous Injection

ペグバリアーゼ(遺伝子組換え)製剤

劇薬、処方箋医薬品^注 注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 アナフィラキシーが発現することがあるので、緊急時に十分な対応をとれる体制を整えた上で、本剤の投与を開始すること。[7.3、7.4、8.1、11.1.1 参照]
- 1.2 本剤投与開始前にアナフィラキシーの徴候・症状、それらの症状が発現した場合の対処方法等を患者に指導し、患者が理解したことを確認した上で本剤の投与を開始すること。また、本剤による治療中は自己注射可能なアドレナリン注射剤を常時携帯するよう、患者に指導すること。[8.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症反応の既往のある患者 [8.1 参照]

製造販売元 BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

はじめに

パリンジック®皮下注 2.5mg/10mg/20mg [一般名：ペグバリアーゼ (遺伝子組換え)] (以下、本剤) は、フェニルケトン尿症 (PKU) の治療を目的とし、シアノバクテリア *Anabaena variabilis* 由来の遺伝子組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ (rAvPAL) を、免疫原性の低減及び消失半減期の延長を目的としてポリエチレングリコール (PEG) 化した製剤です。

本剤は、PKU 患者を対象として米国で実施された 8 試験 [海外第I相試験 (PAL-001 試験)、海外第II相試験 (PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験) 及び海外第II相長期継続試験 (PAL-003 試験)、海外第III相試験 (165-301 及び 165-302 試験) 及び海外第III相試験 (165-303 試験、サブスタディ)] と国内第III相試験 (165-305 試験) で有効性及び安全性が検討されました。米国では 2018 年 5 月から、欧州連合では 2019 年 5 月から使用可能となっています。

本邦では「フェニルケトン尿症」を効能又は効果として、2021 年 11 月に厚生労働省により希少疾病用医薬品に指定され [指定番号：(R3 薬) 第 528 号、薬生薬審発 1122 第 1 号]、2023 年 3 月に製造販売承認を取得しました。

本剤は、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」に基づき、忍容性と血中フェニルアラニン (Phe) 濃度の変化を確認しながら徐々に本剤を増量し、患者ごとに本剤の維持用量を決定します。最も注意を要する副作用としてアナフィラキシーが発現する場合があることから、本剤投与開始前にアナフィラキシーの徴候・症状、それらの症状が発現した場合の対処方法等を患者に指導し、患者が理解したことを確認した上で本剤の投与を開始してください。また、本剤の投与前に自己注射可能なアドレナリン注射剤を処方するとともにその使用訓練を行い、本剤による治療中は常時携帯するよう、患者に指導してください。なお、本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意してください。

- ・ 投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
- ・ アナフィラキシーの徴候・症状、それらの症状が発現した場合の対処方法等を理解した観察者 (家族等) が、投与後少なくとも 1 時間は患者の傍らで観察するよう指導すること。少なくとも維持用量に達するまでの間は当該観察を行い、維持用量での投与においても当該観察を行うことが望ましい。再投与後の一定期間等の特に慎重な観察が必要と考えられる期間においては、当該観察を行うこと。
- ・ すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- ・ 本剤の注射方法に関する説明書を必ず読むよう指導すること。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項を電子化された添付文書 (以下、電子添文) の項目ごとに解説しました。本剤の適正使用の一助となれば幸いです。

なお、本剤のご使用にあたり、電子添文、適正使用ガイド (投与ガイド)、総合製品情報概要、インタビューフォームもご参照いただきますようお願い申し上げます。

電子添文の掲載場所

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ：
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

弊社コーポレートウェブサイト (医療関係者向けページ)：
<https://www.bmrn.co.jp/physicians/>

目次

1.警告.....	1
2.禁忌.....	2
4.効能又は効果.....	3
5.効能又は効果に関連する注意.....	3
6.用法及び用量.....	4
7.用法及び用量に関連する注意.....	6
8.重要な基本的注意.....	8
9.特定の背景を有する患者に関する注意.....	10
10.相互作用.....	11
11.副作用.....	12
14.適用上の注意.....	16
15.その他の注意.....	16
20.取扱い上の注意.....	19

1. 警告

1. 警告

- 1.1 アナフィラキシーが発現することがあるので、緊急時に十分な対応をとれる体制を整えた上で、本剤の投与を開始すること。[7.3、7.4、8.1、11.1.1 参照]
- 1.2 本剤投与開始前にアナフィラキシーの徴候・症状、それらの症状が発現した場合の対処方法等を患者に指導し、患者が理解したことを確認した上で本剤の投与を開始すること。また、本剤による治療中は自己注射可能なアドレナリン注射剤を常時携帯するよう、患者に指導すること。[8.1、11.1.1 参照]

<解説>

- アナフィラキシーが発現した場合に備え、本剤投与前に自己注射可能なアドレナリン注射剤を処方し、患者に対し本剤による治療中は常時携帯するよう指導し、自己注射が行えるよう訓練を行ってください。アドレナリン注射剤の処方には登録が必要のため、本剤を処方予定の医師はアドレナリン注射剤の処方登録を事前に行ってください。本剤の処方医師自らがアドレナリン注射剤を処方してください。

参考：エピペンサイト（ヴィアトリス製薬株式会社 提供）

アナフィラキシー補助治療剤 - アドレナリン自己注射薬 エピペン®注射液 0.15 mg/0.3 mg

<https://www.epipen.jp/>（2023年3月アクセス）

医療関係者用ページのご利用にあたっては会員登録が必要です。

- 患者には下記の症状が一つでもみられたら、直ぐにアドレナリン注射剤を自己注射し、救急車を呼び、最寄りの医療機関を受診するよう指導してください。

消化器の症状	・繰り返し吐き続ける・持続する強い（がまんできない）おなかの痛み
呼吸器の症状	・のどや胸が締め付けられる・声がかすれる・犬が吠えるような咳 ・持続する強い咳込み・ゼーゼーする呼吸・息がしにくい
全身の症状	・唇や爪が青白い・脈に触れにくい・不規則 ・意識がもうろうとしている・ぐったりしている・尿や便を漏らす

日本小児アレルギー学会アナフィラキシー対応ワーキンググループ：一般向けエピペン®の適応より引用

<https://www.jspaci.jp/gcontents/epipen/>（2023年3月アクセス）

- アナフィラキシーの徴候・症状、それらの症状が発現した場合の対処方法等を十分に理解した患者に対して、処方医が患者カードを配布してください。
- 患者カードには、患者の氏名等の情報とともに主治医の医療機関名及び医師名を記載し、緊急時に提示できるように本剤による治療中は常時携帯するよう患者を指導してください。主治医の医療機関が遠方の場合、緊急時に十分な対応の取れる近隣の医療機関を事前に患者と決めておき、アナフィラキシーが発現した場合に受診できる体制を整えてください。近隣の医療機関が決定したら患者カードに医療機関名及び医師名を記載するよう患者を指導してください。患者カードには、本剤の製品サイトが紹介されています。

患者カード

RMP 私は、パリンジック®皮下注による治療を受けています。	
>>> 緊急連絡先 <<<	
パリンジック®の処方医の施設	かかりつけ医(処方医の施設が遠方の場合の緊急連絡先)
医療機関名	医療機関名
主治医	主治医
電話番号 ☎	電話番号 ☎
本人氏名	家族氏名 (続柄)
電話番号 ☎	電話番号 ☎

医師・看護師・薬剤師の方へ

この方は現在、フェニルケトン尿症の治療のため、パリンジック®(ペグバリアーゼ)皮下注を使用しています。

- パリンジック®の投与により、アナフィラキシーなどの重度の過敏症反応が発現することがあります。
- 患者さんとご家族には、アドレナリン注射剤(エピペン®)を常に携帯し、アナフィラキシーの発現時には自己注射していただけるよう指導しています。

かかりつけ医の先生へ

製品の情報は、Webサイトでご確認いただけます。
<https://www.bmrn.co.jp/physicians/palynzic>



BiOMARIN® 2023年5月作成
APAC-PAL-00037

2. 禁忌

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症反応の既往のある患者 [8.1 参照]

<解説>

- 本剤の有効成分及び添加剤に対し重度の過敏症反応の既往のある患者への投与は禁忌です。
- 臨床試験において、重度の過敏症反応（アナフィラキシー、血清病、血管浮腫等）が再発した患者に対する投与の中止が、以下の理由で導入されました。
 - 重度の過敏症反応の発現は治療に対する敏感度の高さを示している。
 - アナフィラキシーの唯一の予測因子がアナフィラキシーの既往である。
- アナフィラキシーの重症度分類として、臨床試験では Brown の重症度判定基準が用いられました。

Brown の重症度判定基準

グレード	定義	
1 (軽症)	皮膚及び皮下組織のみ ^a	全身性紅斑、蕁麻疹、眼窩周囲浮腫、血管浮腫
2 (中等症)	呼吸器、循環器又は消化管症状を示唆する特徴	呼吸困難、上気道性喘鳴、喘鳴、悪心、嘔吐、浮動性めまい（失神寸前の状態）、発汗、胸部絞扼感、咽喉絞扼感
3 (重症)	低酸素症、血圧低下又は神経症状	チアノーゼ又はSpO ₂ ≤ 92%（全ての段階）、血圧低下（成人：収縮期血圧 < 90mmHg）、錯乱、虚脱、意識消失、失禁

SpO₂：経皮的動脈血酸素飽和度

a：軽度の反応は血管浮腫の有無によって更に細分化される。

Brown S. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114:371-6.

4. 効能又は効果

フェニルケトン尿症

<解説>

- 本剤は、PKU 患者を対象として米国で実施された 8 試験 [海外第I相試験 (PAL-001 試験)、海外第II相試験 (PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験) 及び海外第II相長期継続試験 (PAL-003 試験)、海外第III相試験 (165-301 及び 165-302 試験) 及び海外第III相試験 (165-303 試験、サブスタディ)] と国内第III相試験 (165-305 試験) で有効性及び安全性が検討されたことから、本剤の効能又は効果を「フェニルケトン尿症」としました。
- 成人 PKU 患者を対象とした臨床試験において、以下の結果が確認されました。安全性については、「11.副作用」の項を参照してください。
 - 本剤投与歴のない患者を対象とした海外第III相試験 (165-301 試験) において、本剤 20mg 群及び本剤 40mg 群の血中 Phe 濃度の平均値は、ベースライン 1241.0 及び 1224.4 $\mu\text{mol/L}$ 、投与 12 週時 997.0 及び 859.1 $\mu\text{mol/L}$ (ベースラインからの変化量: -264.2 及び -359.9 $\mu\text{mol/L}$)、投与 24 週時 929.2 及び 668.0 $\mu\text{mol/L}$ (ベースラインからの変化量: -334.7 及び -509.3 $\mu\text{mol/L}$) であった。
 - 先行して実施された臨床試験を完了した患者を対象とした海外第III相試験 (165-302 試験) のパート 2 において、全本剤群 (本剤 20mg 群及び本剤 40mg 群の併合群) のベースラインからの血中 Phe 濃度の変化量について、各プラセボ群と比較され、いずれも統計学的に有意な差が認められた (本剤 20mg のプラセボ群との群間差 [95%CI] は -923.3 [-1135.0, -711.5] $\mu\text{mol/L}$ 、本剤 40mg のプラセボ群との群間差 [95%CI] は -638.3 [-859.0, -417.6] $\mu\text{mol/L}$ 、いずれも $p < 0.0001$ 、MMRM、Hochberg 手順により多重性を調整、検証的な解析結果)。
 - 本剤投与歴のない患者を対象とした国内第III相試験 (165-305 試験) において、血中 Phe 濃度の平均値は、ベースライン 1025.8 $\mu\text{mol/L}$ 、投与 52 週時 448.3 $\mu\text{mol/L}$ であり、ベースラインから投与 52 週時までの変化量は -577.6 $\mu\text{mol/L}$ であった。投与 52 週時の血中 Phe 濃度が 600 $\mu\text{mol/L}$ 又は 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下した患者割合は、それぞれ 63.6% (7/11 例) 及び 54.5% (6/11 例) であった。

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用は、既存治療を行っても血中フェニルアラニン濃度のコントロールが不十分な場合に限り考慮すること。

<解説>

本剤の適用は、既存治療を行っても血中 Phe 濃度のコントロールが不十分である場合に限り考慮してください。既存治療として、食事療法及びサプロプテリン塩酸塩が挙げられますが、食事療法の長期維持が困難な患者や、サプロプテリン塩酸塩の適用とならない患者、サプロプテリン塩酸塩で血中 Phe 濃度のコントロールが困難な患者が存在することから、本剤は、このような患者の血中 Phe 濃度を目標範囲内に低下させる目的で開発されました。本剤投与歴のない PKU 患者を対象とした海外第III相試験 (165-301 試験) 及び国内第III相試験 (165-305 試験) では、血中 Phe 濃度が 600 $\mu\text{mol/L}$ 超の患者が登録されました。

6. 用法及び用量

通常、成人にはベグバリアーゼ（遺伝子組換え）として1日1回20mgを維持用量とし、皮下投与する。ただし、週1回2.5mgを開始用量として、以下の漸増法に従い、段階的に増量する。1日1回20mgを一定期間投与しても効果が不十分な場合は、40mg又は60mgに段階的に増量できるが、最大用量は60mgである。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

1日1回20mgまでの漸増法

用量・投与頻度	投与期間
2.5mgを週1回投与	4週間以上
2.5mgを週2回投与	1週間以上
10mgを週1回投与	1週間以上
10mgを週2回投与	1週間以上
10mgを週4回投与	1週間以上
10mgを1日1回投与	1週間以上
20mgを1日1回投与	—

<解説>

- 本剤の開始用量である週1回2.5mgから維持用量の最大60mg/日までにおける本剤の有効性及び安全性は第Ⅲ相臨床試験で裏付けられました。本剤投与歴のないPKU患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験の投与スケジュールは以下のとおりでした。

海外第Ⅲ相試験（165-301試験）

期	投与期間	1回の用量・投与回数（週あたりの固定用量）
導入期	4週間	2.5mgを週1回（2.5mg） ^a
漸増期	最長30週間	2.5mgを週2回（5mg） ^b
		10mgを週1回（10mg）
		10mgを週2回（20mg） ^b
		10mgを週4回（40mg）
		10mgを1日1回（70mg）
		20mgを1日1回（140mg） ^c
維持期	2週間以上	20mgを1日1回（140mg）又は40mgを1日1回（280mg）

a：少なくとも最初の2回の自己注射は治験実施医療機関で実施した。

b：連日投与は行わないように推奨した。

c：最短で約26週時、最長36週時まで無作為割付用量（20又は40mg/日）の投与を継続した。

国内第Ⅲ相試験（165-305試験）

期	投与期間	1回の用量・投与回数 （週あたりの総用量）	次の増量までの 最短投与期間
導入期	4週間	2.5mgを週1回投与（2.5mg）	4週間 ^a
漸増期	5週間以上	2.5mgを週2回投与（5mg）	1週間 ^a
		10mgを週1回投与（10mg）	1週間 ^a
		10mgを週2回投与（20mg）	1週間 ^a
		10mgを週4回投与（40mg）	1週間 ^a
		10mgを1日1回投与（70mg）	1週間 ^a
維持期	パート1：52週間	20mgを1日1回投与（140mg）	24週間
	パート2：最長156週間	40mgを1日1回投与（280mg）	16週間
		60mgを1日1回投与（420mg） ^b	—

a : 患者の忍容性に応じて、各用量漸増前に追加期間が必要になる場合がある。

b : パート2に限る。

少なくとも最初の3回の治験薬投与（1、2及び3週時）は治験実施医療機関で行った。

- 週1回2.5 mgの開始用量は、海外第Ⅱ相試験（165-205 試験）、海外第Ⅲ相試験（165-301 試験）及び国内第Ⅲ相試験（165-305 試験）で用いられました。抗 PEG 抗体価及び抗 PAL IgM 抗体価が最も高い治療初期に起こる免疫介在性過敏症反応を軽減するためには低用量及び低頻度の投与から開始することが必要です。
- 週1回2.5 mg から投与を開始後、忍容性の確認を行いながら、目標血中 Phe 濃度を達成するために必要な1日の維持用量まで徐々に増量します。現在の治療指針¹⁾によると、全 PKU 患者の目標血中 Phe 濃度は120~360 μmol/L です。維持用量は、本剤に対する患者の忍容性及び食事によるタンパク質摂取量を考慮し、患者の血中 Phe 濃度のコントロールを達成するために個別に設定してください。

1) 日本先天代謝異常学会編：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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 維持用量に達するまでの間は、食事からのフェニルアラニン摂取量を一定に保つよう管理し、月1回以上の頻度で血中フェニルアラニン濃度を測定し、過敏症反応の発現等の患者の状態に留意して慎重に漸増すること。その後も患者の状態を観察し、定期的に血中フェニルアラニン濃度を測定して血中フェニルアラニン濃度を適切に管理すること。[8.1、8.2 参照]
- 7.2 40mg への増量は、1日1回20mgを原則24週間以上投与しても効果が不十分な場合に考慮することができる。患者の状態に応じて1日1回20mgを12週間以上投与しても効果が不十分な場合にも40mgへの増量を考慮することは可能であるが、その必要性については個々の患者の状態を踏まえて慎重に判断すること。
- 60mgへの増量は、1日1回40mgを16週間以上投与しても効果が不十分な場合に考慮することができる。
- 一定期間投与しても十分な効果が得られない場合は、有益性と危険性を考慮して投与継続の必要性を判断すること。
- 7.3 本剤の投与によりアナフィラキシーを含む過敏症反応が発現することがある。症状を軽減させるため、抗ヒスタミン剤及び必要に応じて解熱鎮痛剤を本剤投与開始2~3時間前を目安に前投与すること。前投与は、少なくとも維持用量に達するまでの間に行い、維持用量での投与においても患者の状態に応じて行うこと。[1.1、8.1 参照]
- 7.4 投与開始に際しては緊急時に十分な対応をとれる医師の監督のもとで本剤を投与すること。投与後少なくとも1時間は患者を十分に観察すること。[1.1、8.1 参照]

<解説>

7.1

- 臨床試験では、食事及び医療食からのタンパク質摂取量を試験期間を通して一定に保つよう患者に求め、各来院日前3日間の食事日誌に基づいて栄養士がレビューし、タンパク質摂取量のコントロール方法を助言しました。食事からのタンパク質摂取量の変動は本剤の有効性の評価に影響を及ぼすことから、食事からのタンパク質摂取量をコントロールすることが重要です。

7.2

- 現在の治療指針¹⁾によると、全PKU患者の血中Phe濃度の目標値は120~360 $\mu\text{mol/L}$ です。本剤により血中Phe濃度が低下するまでの期間は、内在する免疫反応能の程度によって個々の患者で異なります。臨床試験において血中Phe濃度が一定濃度以下(600 $\mu\text{mol/L}$ 、360 $\mu\text{mol/L}$ 以下)に低下した患者割合の推移を参考に、投与開始後18ヵ月を目安に治療の有益性と危険性を考慮して、本剤の投与継続の必要性を判断してください。
- 40mgへの増量は、1日1回20mgを原則24週間以上投与しても効果が不十分な場合に考慮することができます。患者の状態に応じて1日1回20mgを12週間以上投与しても効果が不十分な場合にも40mgへの増量を考慮することは可能ですが、その必要性については個々の患者の状態を踏まえて慎重に判断してください。
- 60mgへの増量は、1日1回40mgを16週間以上投与しても効果が不十分な場合に考慮することができます。

1) 日本先天代謝異常学会編：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

血中Phe濃度が600 $\mu\text{mol/L}$ 又は360 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下した患者の割合

(海外第Ⅲ相試験(165-302試験)、その他の評価項目、165-301試験から移行した患者におけるサブグループ解析)

血中Phe濃度の目標値	18ヵ月時 (n=125)	24ヵ月時 (n=89)	36ヵ月時 (n=84)
600 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下	89 (71.2%)	69 (77.5%)	60 (71.4%)
360 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下	74 (59.2%)	60 (67.4%)	54 (64.3%)

7.3

- 本剤投与前の前投与が、海外第Ⅲ相試験（165-301 試験）のプロトコル変更以降、対象集団全体で行われ、過敏症反応のリスクを最小化する上でのこれらの有用性が認められました。
- 少なくとも維持用量に達するまでの間は必ず前投与及び観察者（家族等）による患者の観察を行ってください。臨床試験では、抗 PEG IgM 及び IgG 平均力価が本剤投与開始後 1～3 カ月でピークに達し、投与開始後 6～9 カ月までにほとんどの患者でベースラインのレベルに戻りました。本剤の維持用量での投与期間には、抗体発現率の減少に伴い過敏症反応の発現率が経時的に減少しましたが、前投与は患者の状態に応じて継続し、観察者（家族等）による観察は継続することが望ましいことを指導してください。

臨床試験における前投与の規定

海外第Ⅲ相試験（165-301 試験）	維持用量に至るまで、本剤投与の約 2～3 時間前にヒスタミン H1 及び H2 受容体拮抗薬、さらに忍容性が認められる場合は解熱鎮痛剤の前投与が必須とし、維持用量投与時も医師が必要と判断した場合は前投与を行う。
海外第Ⅲ相試験（165-302 試験）	本剤投与開始約 2～3 時間前にヒスタミン H1 及び H2 受容体拮抗薬並びに解熱鎮痛剤の前投与を行う。前投与を行う時期は以下とする。 ・有害事象の消失後の再開時 ・4 日間以上の投与中断後の再開時 ・増量時 ・治験責任医師が必要と判断した時 等
国内第Ⅲ相試験（165-305 試験）※	52 週間にわたって、本剤投与の約 2～3 時間前にヒスタミン H1 及び H2 受容体拮抗薬並びに必要に応じて解熱鎮痛剤の前投与を行う。

※：国内第Ⅲ相試験（165-305試験）では全例（12/12例）に解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン、ロキソプロフェン）を前投与された。

治療初期（最初の 6 カ月間）における本剤の投与中止について、 前投与薬を含む安全対策実施前後の比較（165-301 試験、165-302 試験、ITT 集団）¹⁾

	安全対策実施前に登録 (n=143)	安全対策実施後に登録 (n=118)
治療初期（最初の 6 カ月間）における投与中止、n (%)	34 (23.8%)	16 (13.6%)
投与中止理由、n (%)		
有害事象	22 (15.4%)	7 (5.9%)
追跡不能	0	1 (0.8%)
その他	0	1 (0.8%)
医師の判断	3 (2.1%)	1 (0.8%)
妊娠	1 (0.7%)	0
プロトコル逸脱	1 (0.7%)	0
患者による中止	7 (4.9%)	6 (5.1%)

アナフィラキシー発現リスクを低下させるために実施した安全対策

- ・軽度の有害事象（CTCAEグレード1）の発現時に医師の判断で本剤の減量または中断を可能とした
- ・導入期及び漸増期には全患者に本剤投与の約2～3時間前にヒスタミンH1及びH2受容体拮抗薬、さらに忍容性が認められる場合はNSAIDの前投与を必須とし、維持期には医師が必要と判断した場合は前投与が行われた
- ・アナフィラキシーの徴候・症状、それらの症状が発現した場合の対処方法を理解した観察者（家族等）が治療開始後16週間は、本剤投与時に患者の傍らで観察した
- ・患者にはアナフィラキシーの徴候・症状、それらの症状が発現した場合の対処方法等の教育が行われ、アドレナリン注射剤が処方された

1) Thomas J et al. Mol Genet Metab. 2018;124(1):27-38.

本試験は BioMarin Pharmaceutical Inc の支援により実施された。著者に BioMarin Pharmaceutical Inc の社員及び BioMarin Pharmaceutical Inc から講演料等を受領している者が含まれる。

転載許諾に関する情報 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> (2023 年 3 月アクセス)

7.4

- 本剤投与によりアナフィラキシーが発現することがあるので、本剤投与歴のないPKU患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（165-301 試験）及び国内第Ⅲ相試験（165-305 試験）では、初回投与を含む投与初期には緊急時に十分な対応をとれる医師の監督のもとで本剤を投与することとしました。

国内第Ⅲ相試験（165-305 試験）における観察の規定

少なくとも最初の3回は医療機関で投与を行う。また、投与開始から最初の6カ月間は、治験薬投与時（及び投与後1時間以上にわたって）、適格な成人が投与を観察する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現することがあるため、以下の点に注意すること。[1.1、1.2、2、7.1、7.3、7.4、11.1.1、15.1 参照]
- 緊急時に十分な対応をとれる体制を整えた上で、本剤の投与を開始すること。
 - 本剤投与開始前にアナフィラキシーの徴候・症状、それらの症状が発現した場合の対処方法を患者に指導し、患者が理解したことを確認した上で本剤の投与を開始すること。
 - 本剤による治療中は自己注射可能なアドレナリン注射剤を常時携帯するよう、患者に指導すること。
 - 投与後少なくとも1時間はアナフィラキシー等の発現に特に注意すること。
 - 過敏症反応の発現は維持用量に達するまでの間で特に多い傾向がみられるが、その後もアナフィラキシーを含む過敏症反応が発現することがあるので、注意すること。
 - 過敏症反応が発現した場合は、本剤の減量又は中止を含め、重症度に応じた適切な処置を行うこと。アナフィラキシーが発現した場合は、適切な薬物治療や緊急処置を行うこと。
 - 重度の過敏症反応（重度のアナフィラキシー等）が発現した場合は、本剤を再投与しないこと。過敏症反応（重度の事象を除く）により本剤の投与を中止した場合の本剤の再投与については、有益性と危険性を考慮し決定すること。
 - 過敏症反応の回復後、本剤を再投与する場合は、緊急時に十分な対応をとれる医師の監督のもとで抗ヒスタミン剤及び必要に応じて解熱鎮痛剤の前投与を行った上で本剤を投与すること。また、投与後少なくとも1時間は患者を十分に観察すること。
- 8.2 本剤投与により低フェニルアラニン血症に至るおそれがあるので、血中フェニルアラニン濃度を定期的に測定し、管理目標の範囲を下回る血中フェニルアラニン濃度の場合は、食事からのタンパク摂取量の増加及び必要に応じて本剤を減量又は中止すること。[7.1 参照]
- 8.3 重度の関節痛、持続性の関節痛があらわれることがあるので、発現した場合は、解熱鎮痛剤（NSAIDs 等）、副腎皮質ホルモン製剤等による治療及び必要に応じて本剤を減量又は中止すること。
- 8.4 本剤に関する十分な知識と、フェニルケトン尿症の治療に関する十分な知識・経験を持ち、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師のもとで処方・使用すること。
- 8.5 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
- 投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
 - すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
 - 本剤の注射方法に関する説明書を必ず読むよう指導すること。
 - アナフィラキシーの徴候・症状、それらの症状が発現した場合の対処方法を理解した家族等が、投与後少なくとも1時間は患者の傍らで観察するよう指導すること。少なくとも維持用量に達するまでの間は当該観察を行い、維持用量での投与においても当該観察を行うことが望ましい。再投与後の一定期間等の特に慎重な観察が必要と考えられる期間においては、当該観察を行うこと。

<解説>

8.1

- 緊急時に十分な対応を取れる体制の整備、及びアナフィラキシーの徴候・症状、それらの症状が発現した場合の対処方法等は「1.警告」の項を参照してください。
- 海外臨床試験 (I/T/M 集団^{a)}) における急性全身性過敏症反応の発現状況は以下のとおりでした。

有害事象の発現率	発現率	5.6% (16/285 例)
	件数 [曝露期間調整後発現率]	25 件 [0.03 件/人・年]
初回投与から初回エピソード発現までの期間	平均値 (SD)	292.6 (360.6) 日
	中央値 (範囲)	174.5 (57~1423) 日
直近の投与からエピソード発現までの期間	平均値 (SD)	1.08 (4.78) 時間
	中央値 (範囲)	0.03 (0~24.0) 時間 (すなわち約 2 分)

a: Induction/Titration/Maintenance (導入/漸増/維持) 集団

海外臨床試験において国内の申請用法及び用量と同様の導入/漸増/維持投与レジメンに従って本剤投与を受けた集団。患者が最初に参加した先行試験 (165-205 又は 165-301 試験) と移行後の継続試験 (PAL-003 及び 165-302 試験) の両方のデータが含まれる。

なお、16 例 25 件の急性全身性過敏症反応の有害事象は、いずれも後遺症なく回復しました。急性全身性過敏症反応の発現による本剤の投与中断は 8 件 (32.0%)、変更なしが 7 件 (28.0%)、投与中止が 6 件 (24.0%)、減量が 4 件 (16%) でした。

また、16 例中 5 例 (31.3%) は急性全身性過敏症反応の発現後に試験を中止しました。16 例中 10 例 (62.5%) は初回の急性全身性過敏症反応から回復後に本剤の再投与を行い、再投与を行った 10 例のうち 4 例では急性全身性過敏症反応が 9 回再発しました。

- 国内第Ⅲ相試験 (165-305 試験) パート 1 の 52 週時まで、全 12 例で急性全身性過敏症反応は発現しませんでした。

8.2

- 海外臨床試験 (I/T/M 集団) と国内第Ⅲ相試験 (165-305 試験) の統合解析では、低 Phe 血症 (連続して 2 回以上測定 of 血中 Phe 濃度が 30 $\mu\text{mol/L}$ 未満) の有害事象の発現率 [曝露期間調整後発現率] は、維持用量に達するまでの期間で 14.8% (44/297 例) に 61 件 [0.19 件/人・年]、維持用量に達した後の期間で 63.2% (117/185 例) に 208 件 [0.42 件/人・年] でした。血中 Phe 濃度が 30 $\mu\text{mol/L}$ 未満となった場合は、目標血中 Phe 濃度 (120~360 $\mu\text{mol/L}$) になるように適切な処置を行ってください。

8.3

- 関節痛関連事象 (関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頸部痛) の有害事象の発現率 [曝露期間調整後発現率] は、海外臨床試験 (I/T/M 集団) で 86.0% (245/285 例) に 1950 件 [2.46 人・年]、国内臨床試験 (165-305 試験) で 75.0% (9/12 例) に認められました。なお、海外臨床試験 (I/T/M 集団) で発現した有害事象の重症度は、グレード 1 が 24.2% (69/285 例)、グレード 2 が 56.8% (162 例)、グレード 3 が 4.9% (14 例) でした。

8.4、8.5

- 本剤の安全性プロファイルの特殊性から、処方医師には、本剤の特性を十分理解した上で、本剤のリスク等について患者及び観察者 (家族等) へ説明及びリスク管理ができることを求めることとしました。
- 自己注射にあたっては、治療開始後の患者の状態を踏まえ医師がその妥当性を慎重に検討し、医師の管理指導のもとで実施することを説明してください。
- 自己注射の開始前に、アナフィラキシー等の発現に備えて患者の傍で見守る観察者 (家族等) を決め、患者のみならず観察者に対しても必要な指導を行ってください。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、原則として本剤投与中及び投与中止後 1 カ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。妊娠を希望する女性に本剤を投与する場合は、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とすること。[9.5 参照]

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。ただし、食事療法を含む他の治療法では血中フェニルアラニン濃度のコントロールが困難な患者であって、本剤投与により安定した血中フェニルアラニン濃度のコントロールが期待できる場合にのみ考慮し、妊娠期に応じた栄養素摂取量や食事の変動にも留意して血中フェニルアラニン濃度が管理目標の範囲内に厳密にコントロールされるよう、慎重に管理すること。

動物試験（ラット及びウサギ）において、本剤（臨床用量での血漿中トラフ濃度比較においてラットで約 13.7～20.7 倍、ウサギで 27.7～41.0 倍）を投与した際、胎児毒性（ラット：骨格変異、ウサギ：外表奇形、内臓奇形、骨格奇形、骨格変異）が認められた。これらの所見は母動物の低フェニルアラニン血症を伴うものであった。[9.4 参照]

<解説>

- 妊婦における本剤の使用経験は限られています。臨床試験では、妊娠中の女性は除外し、生殖能力を有する女性は試験期間中及び試験終了後 4 週間は避妊することと規定しました。しかし、17 件の妊娠が報告され、うち 8 件（パートナーの妊娠 1 件を含む）が重篤な有害事象と関連していました。国内第Ⅲ相試験（165-305 試験）では、妊娠の報告はありませんでした。これら 8 件の妊娠（患者 7 例）の転帰は、死産（胎盤早期剥離を伴う）、稽留流産（母体の血中 Phe 濃度の高値）、治療的流産、軽度の妊娠高血圧による誘発分娩（新生児は正常）、自然流産、小頭症（母体の血中 Phe 濃度の高値）、呼吸窮迫症候群及び小頭症（母体の血中 Phe 濃度の高値）、帝王切開による正常新生児の分娩に至った Grade 3 の遷延分娩でした。残り 9 件の妊娠は関連する重篤な有害事象がなく、6 件の妊娠は正常な転帰、2 件は選択的又は治療的流産、1 件は一過性の軽度収縮期雑音を伴う新生児が得られましたが、介入なしで回復しました。
- 血中 Phe 濃度のコントロール不能（高 Phe 血症）は、自然流産や先天性異常のリスク上昇と関連する一方で、妊娠中及び出産後の低 Phe 血症（血中 Phe 濃度 30 $\mu\text{mol/L}$ 未満）は、非臨床試験結果から胎児の有害な転帰と関連する可能性があります。動物試験（ラット及びウサギ）において、本剤（臨床用量での血漿中トラフ濃度比較においてラットで約 13.7～20.7 倍、ウサギで 27.7～41.0 倍）を投与した際、胎児毒性（ラット：骨格変異、ウサギ：外表奇形、内臓奇形、骨格奇形、骨格変異）が認められました。これらの所見は母動物の低 Phe 血症を伴うものでした。
- そのため、妊娠を希望する女性、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してください。また、妊娠経過に影響を与えるような過敏症反応の発現が認められる又は発現が想定される等、過敏症反応の発現状況も踏まえ、本剤による治療の必要性を判断してください。
- 本剤を投与する場合は、現在の治療指針¹⁾の管理目標と同様に受胎前から全妊娠期間を通じて血中 Phe 濃度を 120～360 $\mu\text{mol/L}$ にコントロールしてください。

1) 日本先天代謝異常学会編：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

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。

ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

<解説>

- 本剤がヒトの母乳への排泄に関して確認したデータはありません。

【参考】乳汁への移行性（ラット）

雌ラット（25 匹/群）にペグバリアーゼ 0、2、8 又は 20 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与した。母ラットの乳汁中本剤濃度平均値（SD）は、2 mg/kg/日群の 5 匹の母ラットのうち 1 匹で乳汁中本

剤濃度は測定可能であり、平均値は 153ng/mL であった。また、8mg/kg/日群で 612 (399ng/mL)、20mg/kg/日群で 1,490 (405ng/mL) であった。トキシコキネティクス試験 (3 匹/群) では、本剤の血漿中濃度 (平均値 (SD)) は授乳 14 日の時点で測定可能であり、2mg/kg/日群で 31,533 (3669ng/mL)、8mg/kg/日群で 98,633 (8,792ng/mL)、20mg/kg/日群で 553,000 (278,124ng/mL) であった。ラットでの反復投与による生殖発生毒性及びトキシコキネティクス試験 (出生前及び出生後の発生に関する試験) において、本剤は乳汁中に移行することが示された。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

- 本剤は成人 (15 歳以上) に投与してください。小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、16 歳未満の小児患者を対象としたデータはありません。

9.8 高齢者

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

<解説>

- 65 歳以上の患者を対象としたデータはありません。

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
ポリエチレングリコールを含有する注射剤 [11.1.1、15.1 参照]	併用した注射剤に対する過敏症の発現が増加するおそれがある。	本剤投与による抗 PEG 抗体の産生による。

<解説>

- 臨床試験において、PEG 含有注射剤 (酢酸メドロキシprogesteron 懸濁注射剤) を長期使用していた患者 2 例が、本剤単回投与後にアナフィラキシーを含む重度の過敏症反応を発現しました。2 例のうち 1 例は、本剤 0.67mg を単回投与後 15 日目に酢酸メドロキシprogesteron 懸濁注射剤を投与し、その後 15 分以内に過敏性反応を示しました。続いて 89 日目に酢酸メドロキシprogesteron 懸濁注射剤を投与し、その後 30 分以内に重篤なアナフィラキシーを発現しました。別の 1 例は本剤 0.08mg を単回投与後 40 日目に酢酸メドロキシprogesteron 懸濁注射剤を投与し、その後 10 分以内に重篤な過敏性反応を発現しました。いずれの症例も過敏症反応発現時またはその前後に高い抗 PEG IgG 抗体価を有していました。
- 本剤投与時に認められた抗 PEG 抗体が、他の PEG を含有する注射剤と反応することで、他の PEG を含有する製剤に対する過敏症反応を増加させる可能性があることを踏まえ、併用注意に設定しました。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー (5.4%)、血清病 (2.4%)

アナフィラキシー、血清病等の全身性の過敏症反応があらわれることがある。発現した場合は重症度に応じた適切な処置を行い、アナフィラキシーが発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な薬物治療や緊急処置を行うこと。臨床試験において、アナフィラキシー発現後に抗ペグバリアーゼ IgE 抗体が認められた被験者はいなかった。[1.1、1.2、8.1、10.2、15.1 参照]

<解説>

- 本剤の臨床試験において、アナフィラキシー（急性全身性過敏症反応）は、専門家による独立判定委員会において以下の NIAID/FAAN 基準で規定し、重症度は **Brown** の重症度判定基準が用いられました。**Brown** の重症度判定基準は「2.禁忌」の項を参照してください。

NIAID/FAAN 基準

1. 皮膚症状（全身性蕁麻疹、そう痒症、潮紅など）又は粘膜組織の病変（口唇・舌・口蓋垂の腫脹など）のいずれかが存在し、急速に（数分～数時間以内）発現する症状で、かつ下記 a、b の少なくとも 1 つを伴う。
 - a. 呼吸器症状（呼吸困難、喘鳴、気管支痙攣、上気道性喘鳴、低酸素血症など）
 - b. 循環器症状（血圧低下、筋緊張低下、失神、失禁など）
2. 一般的にアレルゲンとなりうるものへの曝露後、急速に（数分～数時間以内）発現する以下の症状のうち、2 つ以上を伴う
 - a. 皮膚・粘膜症状（全身性蕁麻疹、そう痒症、潮紅、口唇・舌・口蓋垂の腫脹など）
 - b. 呼吸器症状（呼吸困難、喘鳴、気管支痙攣、上気道性喘鳴、低酸素血症など）
 - c. 循環器症状（血圧低下、筋緊張低下、失神、失禁など）
 - d. 持続する消化管症状（腹部痙攣、嘔吐など）
3. 既知のアレルゲンへの曝露後の急速な（数分～数時間以内）血圧低下
 - a. 収縮期血圧が 90 mmHg 未満又はベースラインから 30%超の血圧低下と定義

Sampson H et al. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117(2):391-7.

- 臨床試験においてアナフィラキシーを発現した 16 例全例を対象として IgM 及び IgG の免疫除去後に本剤への特異的 IgE を測定した結果、16 例のいずれも各エピソード発現時又は発現直後の本剤への特異的 IgE は陰性でした。このことから本剤におけるアナフィラキシーの発現機序は、IgE 非介在性の III 型アレルギーと考えられました。

11.2 その他の副作用

<維持用量に達するまでの期間^{注1)}>

	15%以上	1% 以上～15%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害		リンパ節症	
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 ^{注2)} (90%)、 疲労		
免疫系障害	過敏症反応 ^{注3)} (65%)	血管浮腫	
神経系障害	頭痛 (42%)、浮動性めまい		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	呼吸困難	
胃腸障害	腹痛、悪心、嘔吐	下痢	
皮膚および皮下組織障害	発疹 (35%)、蕁麻疹、そう痒症	脱毛、紅斑、斑状丘疹性皮膚疹	皮膚剥脱
筋骨格系および結合組織障害	関節痛 (79%)	筋肉痛、関節腫脹、筋骨格硬直、関節硬直	
臨床検査	補体因子 C3 低下 (75%)、補体因子 C4 低下 (66%)、CRP 上昇 ^{注4)}	低フェニルアラニン血症 ^{注5)}	

<維持用量に達した後の期間^{注1)}>

	15%以上	1% 以上～15%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害	リンパ節症		
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 ^{注2)} (65%)、 疲労		
免疫系障害	過敏症反応 ^{注3)} (61%)	血管浮腫	
神経系障害	頭痛 (47%)、浮動性めまい		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	呼吸困難	
胃腸障害	腹痛、悪心、嘔吐、下痢		
皮膚および皮下組織障害	脱毛、蕁麻疹、発疹、そう痒症	紅斑、斑状丘疹性皮膚疹、皮膚剥脱	
筋骨格系および結合組織障害	関節痛 (67%)	筋肉痛、関節腫脹、筋骨格硬直、関節硬直	
臨床検査	低フェニルアラニン血症 ^{注5)} (63%)、補体因子 C3 低下 (81%)、補体因子 C4 低下 (41%)	CRP 上昇 ^{注4)}	

注: 注射部位反応、過敏症反応、関節痛等は、維持用量に達した後の期間と比べて、維持用量に達するまでの期間で発現頻度が高い。

注1) 血中フェニルアラニン濃度が 600 μmol/L 以下に低下し、一定期間同用量で維持できた場合に維持用量とみなされた。

注2) 注射部位反応: 紅斑、発疹、そう痒症、硬結、変色等を含む。

注3) 過敏症反応: アナフィラキシー、蕁麻疹、発疹、呼吸困難、血清病、血管浮腫等を含む。

注4) CRP の高値が 6 カ月超継続。

注5) 血中フェニルアラニン濃度が 2 回以上連続して 30 μmol/L 未満。

<解説>

- 維持用量に達するまでの期間は患者の免疫反応が未成熟な最もリスクの高い時期であるため、安全性については、維持用量に達するまでの期間（導入期及び漸増期）及び維持用量に達した後の期間（維持期）の治療段階別に解析しました（上表）。
- 治療段階別の有害事象発現率の比較は、患者一人当たりの本剤曝露量が比較対象群間でほぼ同等の場合には有効ですが、本剤曝露量は維持用量に達するまでの期間（126.9 人・年）及び維持用量に達した後の期間（666.6 人/年）で異なりました。そのため、曝露期間を考慮した発現率（曝露期間調整後発現率）を算出し、有害事象のリスクが最も高い時期を示しました（下表）。

臨床試験における副作用（I/T/M 集団^{a)}）

a： I/T/M 集団：申請用法・用量と同様に、導入／漸増／維持の漸増方法に従って本剤が投与された被験者集団。205 試験及び 301 試験と移行後の 003 試験及び 302 試験のデータが含まれる（曝露期間（平均値±標準偏差）：33.4 ± 21.6 カ月）。

臨床試験における導入期／漸増期／維持期の定義

- ・ 導入期：2.5mg/週の投与期間
- ・ 漸増期：導入期を完了し、維持期に移行するための基準を満たすまで用量及び投与頻度を漸増する期間
- ・ 維持期：血中 Phe 濃度が 600µmol/L 以下に低下し、26 日以上にわたって安定用量（同一用量で 80%以上の投与遵守率）で維持できた期間。維持期の開始日は、上記の基準を満たした最初の血中 Phe 濃度評価日とした。

本剤投与患者を対象とする副作用及び曝露期間調整後発現率 ¹⁾							
器官別大分類	副作用	導入期／漸増期発現頻度	導入期／漸増期曝露期間調整後発現率	維持期発現頻度	維持期曝露期間調整後発現率	全期間の発現頻度	全期間の曝露期間調整後発現率
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	高頻度 10%	0.14	極めて高頻度 16%	0.12	極めて高頻度 16%	0.13
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 ²⁾	極めて高頻度 90%	13.5	極めて高頻度 65%	2.5	極めて高頻度 93%	6.77
	疲労	極めて高頻度 16%	0.37	極めて高頻度 23%	0.15	極めて高頻度 26%	0.24
免疫系障害	過敏症反応 ³⁾	極めて高頻度 65%	3.10	極めて高頻度 61%	1.21	極めて高頻度 76%	1.94
	アナフィラキシー（急性全身性過敏症反応）	高頻度 4%	0.06	高頻度 2%	0.01	高頻度 5%	0.03
	血管浮腫	高頻度 5%	0.09	高頻度 3%	0.02	高頻度 7%	0.05
	血清病	高頻度 2%	0.02	高頻度 0.5%	<0.01	高頻度 2%	0.01
神経系障害	頭痛	極めて高頻度 42%	1.26	極めて高頻度 47%	1.39	極めて高頻度 55%	1.34
	浮動性めまい	極めて高頻度 20%	0.29	極めて高頻度 20%	0.16	極めて高頻度 28%	0.21
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	極めて高頻度 19%	0.22	極めて高頻度 23%	0.13	極めて高頻度 30%	0.17
胃腸障害	腹痛	極めて高頻度 18%	0.29	極めて高頻度 29%	0.26	極めて高頻度 33%	0.27
	悪心	極めて高頻度 26%	0.37	極めて高頻度 27%	0.20	極めて高頻度 36%	0.27
	嘔吐	極めて高頻度 18%	0.28	極めて高頻度 26%	0.21	極めて高頻度 30%	0.24
	下痢	極めて高頻度 13%	0.21	極めて高頻度 27%		極めて高頻度 26%	0.19
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	高頻度 6%	0.06	極めて高頻度 21%	0.12	極めて高頻度 18%	0.10
	蕁麻疹	極めて高頻度 26%	1.35	極めて高頻度 24%	0.53	極めて高頻度 32%	0.85
	発疹	極めて高頻度 35%	0.98	極めて高頻度 24%	0.34	極めて高頻度 41%	0.59
	そう痒症	極めて高頻度 27%	0.69	極めて高頻度 23%	0.75	極めて高頻度 35%	0.73
	紅斑	極めて高頻度 12%	0.22	高頻度 7%	0.04	極めて高頻度 15%	0.11
	皮膚剥脱	まれ 0.3%	<0.01	高頻度 2%	<0.01	高頻度 1%	<0.01
	斑状丘疹性皮膚疹	高頻度 3%	0.06	高頻度 2%	0.01	高頻度 4%	0.03

続く

続き

本剤投与患者を対象とする副作用及び曝露期間調整後発現率 ¹							
器官別大分類	副作用	導入期／漸増期発現頻度	導入期／漸増期曝露期間調整後発現率	維持期発現頻度	維持期曝露期間調整後発現率	全期間の発現頻度	全期間の曝露期間調整後発現率
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	極めて高頻度 79%	4.19	極めて高頻度 67%	1.37	極めて高頻度 86%	2.47
	筋肉痛	極めて高頻度 11%	0.15	極めて高頻度 12%	0.06	極めて高頻度 17%	0.10
	関節腫脹	高頻度 6%	0.08	高頻度 4%	0.02	高頻度 8%	0.04
	筋骨格硬直	高頻度 4%	0.05	高頻度 5%	0.03	高頻度 7%	0.04
臨床検査	低フェニルアラニン血症 ⁴	高頻度 15%	0.19	高頻度 65%	0.42	高頻度 45%	0.33
	補体成分 C3 減少 ⁵	高頻度 66%	3.67	高頻度 73%	2.74	高頻度 72%	3.10
	補体成分 C4 減少 ⁵	高頻度 64%	2.26	高頻度 39%	0.78	高頻度 69%	1.36
	hsCRP レベルの上昇 ⁶	高頻度 17%	0.2	高頻度 13%	0.06	高頻度 23%	0.11

1 曝露期間調整後発現率：副作用/人年。導入又は漸増期において 9 週間以上本剤が投与され、かつ維持期における本剤の投与期間がそれより長期間の被験者を対象とした。

2 注射部位反応：紅斑、発疹、そう痒症、硬結、変色等を含む。

3 過敏症反応：アナフィラキシー、蕁麻疹、発疹、呼吸困難、血清病、血管浮腫等を含む。

4 低フェニルアラニン血症は連続して 2 回以上測定した血中 Phe 濃度が 30 μmol/L 未満と定義した。

5 補体成分 C3/C4 の減少は、正常又は高値のベースライン値から低値のベースライン後の値への変化と定義した。

6 hsCRP の高値 (0.287 mg/dL 超) が 6 ヶ月超継続した場合と定義した。hsCRP は合計 261 例で測定された。

なお、臨床試験における用法及び用量については以下のとおりでした。

海外第 II 相試験 (165-205試験)	導入期 (4~8週間)、漸増期 (4週間以上) 及び維持期 (8~15週間) から構成された。用法及び用量は、本剤2.5mgを週1回投与から投与を開始し、用量及び投与頻度を段階的に漸増し、維持期では、血中Phe濃度が600μmol/L以下に維持できる用量及び投与頻度 (最大75mg/日を週5回投与) で投与された。
海外第 II 相試験 (PAL-004試験)	開始用量0.001~0.400mg/kg/日の本剤を連日 (5日間/週) 皮下投与した。試験期間を通して有効性 (増量) 及び安全性 (減量) に応じた用量調整が可能であった。許容される最大1日投与量は1.0mg/kg/日 (1週間あたりの最大投与量: 5.0mg/kg) であった。
海外第 II 相試験 (PAL-003試験)	先行試験を完了した症例が組み込まれた長期継続投与試験であり、血中Phe濃度が60~600μmol/Lになるよう、本剤 (最大375mg/週) を最長472週間、投与された。
海外第 III 相試験 (165-301試験)	2.5mg週1回を開始用量とし、4週間投与後、忍容性に応じて1週間以上の間隔で1段階ずつ漸増し (2.5mg週2回、10mg週1回、10mg週2回、10mg週4回、10mg1日1回、20mg1日1回)、維持用量として20mg又は40mgを1日1回投与された。
海外第 III 相試験 (165-302試験)	パート1 (血中Phe濃度評価期) では、本剤20又は40mgを1日1回3~13週間皮下投与とされ、パート2 (ランダム化治療中止期) では、二重盲検下でプラセボ又は本剤 (20又は40mg) を1日1回8週間皮下投与とされた。パート1に組み入れられた164例のうち、パート2への移行基準 (13週間以内にランダム化された用量で、血中Phe濃度の平均値が先行試験のベースラインから20%以上低下) を満たした86例がパート2へ移行し、パート1で本剤20mgを投与された患者は本剤20mg群と本剤20mg のプラセボ群に、パート1で本剤40mgを投与された患者は本剤40mg群と本剤40mg のプラセボ群に、それぞれ2:1で無作為割付けされた。継続投与期では、医師の判断に基づき用量が調整された (10、20、40又は60mgを1日1回皮下投与)。なお、本剤の総投与期間が52週間以上で、本剤40mg を8週間以上投与された場合、医師の判断により60mg に増量可能とされた。
国内第 III 相試験 (165-305試験)	2.5mg週1回を開始用量とし、4週間以上投与後、忍容性に応じて1週間以上の間隔で1段階ずつ漸増し (2.5mg 週2回、10mg 週1回、10mg 週2回、10mg 週4回、10mg 1日1回、20mg 1日1回)、維持用量として20mgを1日1回皮下投与された。本剤20mgの1日1回投与を24 週間以上行っても血中Phe濃度が360μmol/L を超えている場合は、40mgに増量可能とされた。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

注入器の破損又は異常がないこと、薬液の変色や浮遊物がないことを確認すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は、大腿部、腹部、上腕部又は臀部に行うこと。注射箇所は毎回変更し、挫傷、発赤又は硬結している部位等への注射は避けること。

14.2.2 1回の投与量が20mgを超える場合、1日の中で分割投与はせず、同じ時間に注射箇所を変えて複数回注射すること。各注射箇所は5cm以上離すこと。

14.2.3 本剤は単回使用の製剤である。

<解説>

本剤の取扱いについて注意事項を記載しました。適宜患者にご指導いただきますようお願いいたします。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験（297例）で抗薬物抗体の結果が得られた被験者のうち、総抗PEGバリアーゼ抗体は99.6%（275/276例）に認められ、ほとんどが投与後1カ月までに発現し、その後も継続して認められた。抗フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（PAL）IgM抗体及び抗PAL IgG抗体はそれぞれ99.3%（294/296例）及び97.6%（289/296例）に認められた。抗PAL IgM抗体はほとんどが投与後2カ月までに発現し、その後は徐々に低下したものの継続して認められ、抗PAL IgG抗体はほとんどが投与後4カ月までに発現し、その後も継続して認められた。抗ポリエチレングリコール（PEG）IgM抗体及び抗PEG IgG抗体はそれぞれ97.6%（289/296例）及び98.0%（290/296例）に認められ、投与後1～3カ月の間で最も発現し、徐々に低下した。中和抗体は89.5%（265/296例）に認められ、ほとんどが投与後6カ月までに発現し、その後も継続して認められた。各抗薬物抗体の抗体価は、長期投与に伴い抗体価が増加する傾向は認められず、一定で推移した。なお、補体成分C3及びC4の低下とともに循環免疫複合体は投与後3～9カ月の間に最大となり、その後は徐々にベースライン付近まで回復した。[8.1、10.2、11.1.1参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの反復投与毒性試験において、本剤（臨床用量（40mg）でのC_{max}比較において9.3倍、AUC比較において1.4倍）を投与した際に、腎尿細管細胞の空胞化、並びに肝臓、脾臓、精巣、副腎皮質、腸間膜リンパ節及び下顎リンパ節における組織球の空胞化が認められた。これらの空胞化形成は、PEGの蓄積に関連した変化と考えられ、腎尿細管細胞の空胞化以外は回復性が認められた。なお、腎尿細管細胞の空胞化による腎機能障害の徴候は認められなかった。

15.2.2 サルの反復投与毒性試験において、本剤（臨床用量（40mg）でのC_{max}比較において2.9倍、AUC比較において3.2倍）を投与した際に、複数の器官で小動脈及び細動脈の炎症が認められた。いずれの所見も本薬の投与による免疫介在性の炎症反応に起因した可能性が考えられ、回復性が認められた。

<解説>

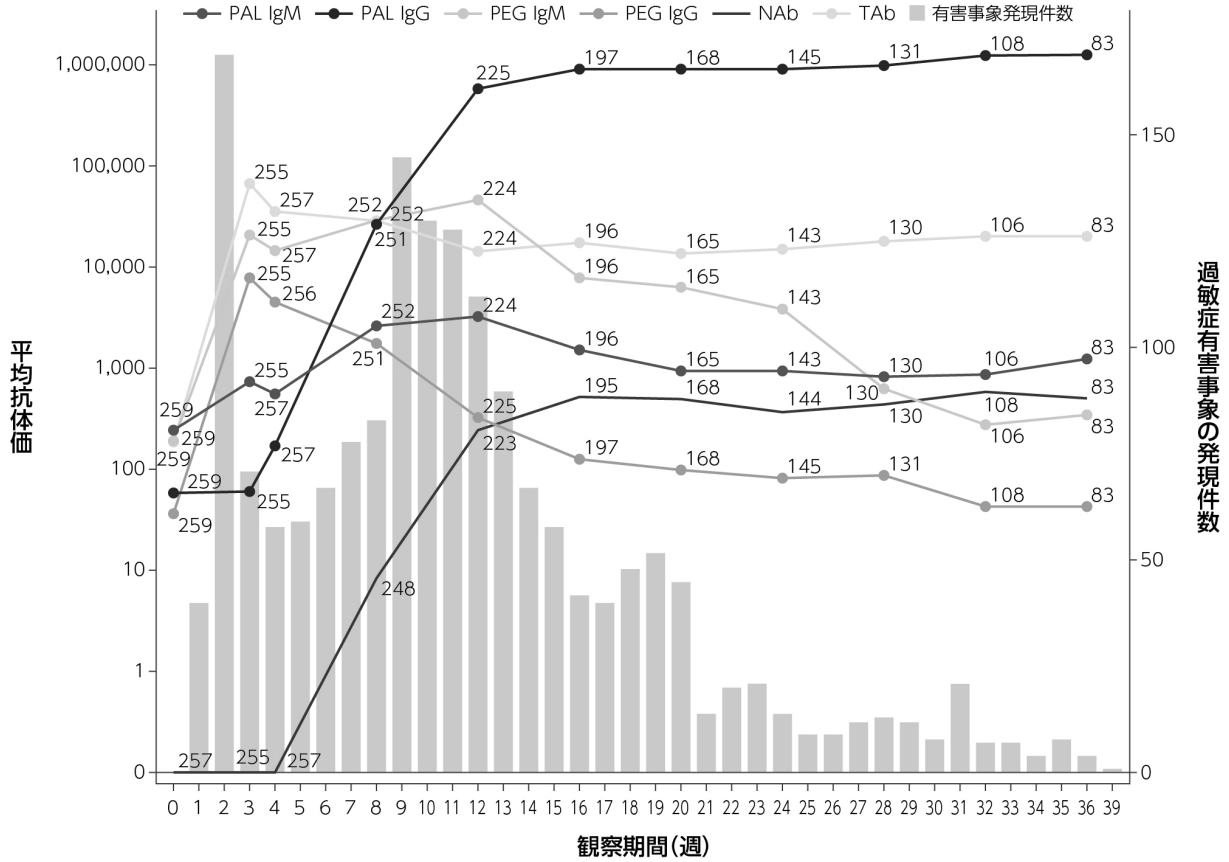
15.1

過敏症反応と各抗薬物抗体、補体成分及び免疫複合体の関係

- 早期免疫応答（抗PEG IgM、抗PEG IgG及び抗PAL IgM反応が主体）がピークとなり、補体成分第3（C3）及び第4（C4）濃度が低下して循環免疫複合体（CIC）が最も多くなる投与開始後6カ月までの期間に、過敏症有害事象の発現頻度が最も多くなりました。この期間は免疫応答が未熟であり、特に抗IgM（古典経路による効率的な補体活性化因子として知られる）が高値となるため免疫複合体が活発に形成され、補体が最も活性化する時期です。一方で、長期投与に伴って免疫応答は成熟し、抗PEG IgM及び抗PAL IgMが低下し、薬剤特異的IgG4が発現します。同様に、

長期投与に伴い C3 及び C4 濃度、CIC 形成がベースライン値付近に戻るため、過敏症有害事象の発現率は低下しました。

経時的な過敏症有害事象の発現件数及び抗体価（165-301 試験：安全性解析対象集団）

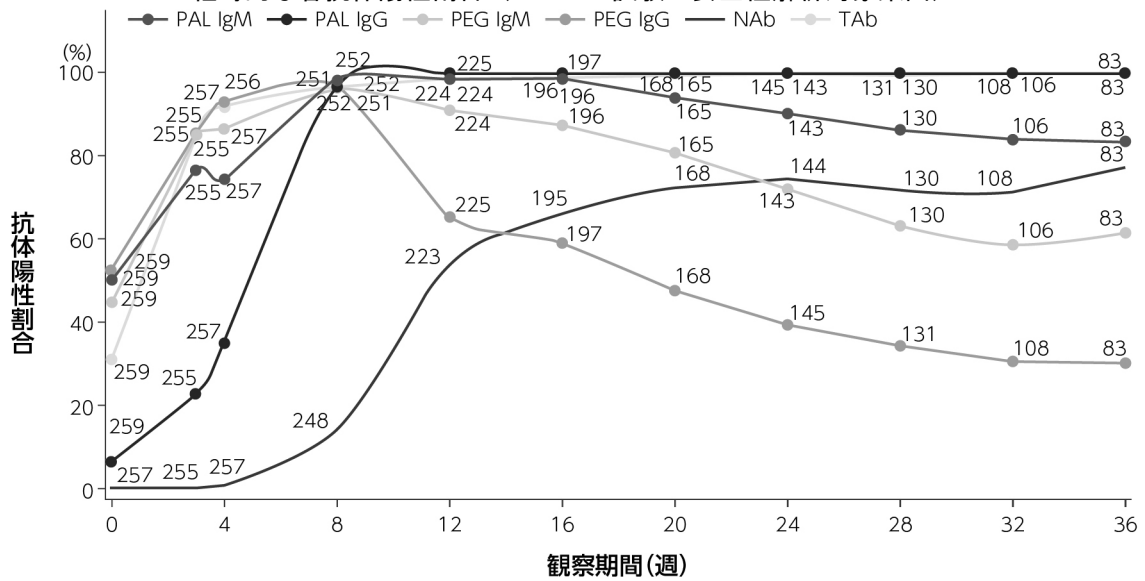


図中の数字は例数を示す。

過敏症有害事象にはアナフィラキシー反応、血管浮腫関連事象、関節痛関連事象、血清病様反応、注射部位皮膚反応（14日以上）、全身性皮膚反応（14日以上）、ISR 関連事象に該当する有害事象が含まれる。

NAb：中和抗体、TAB：総抗ペグバリターゼ抗体

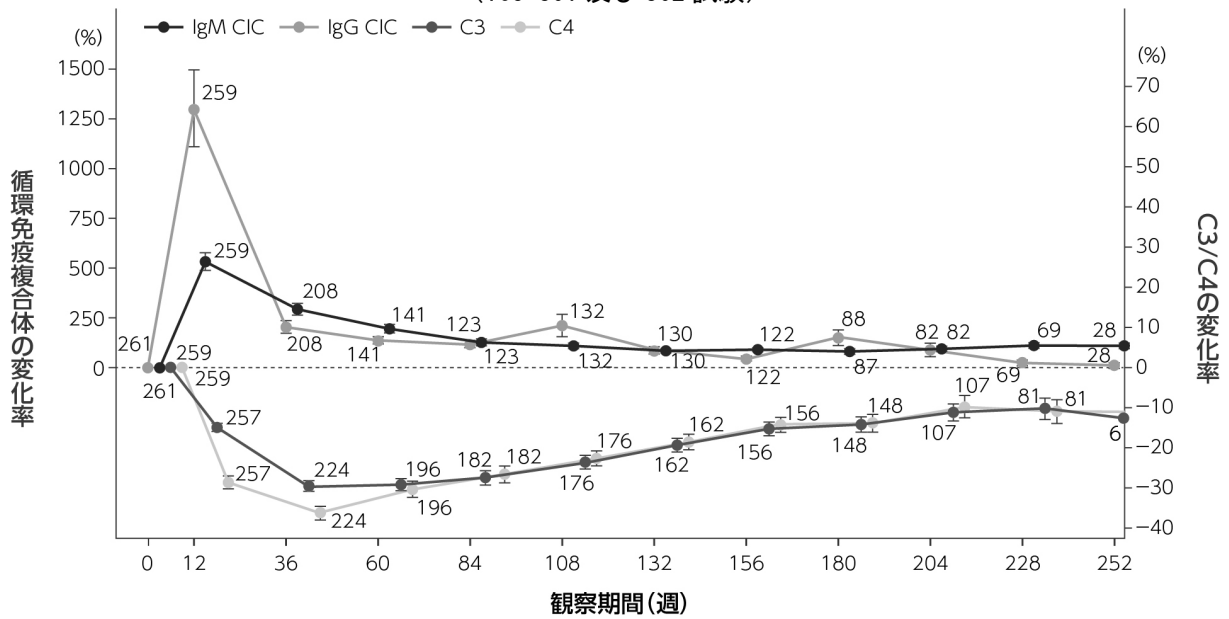
経時的な各抗体陽性割合（165-301 試験：安全性解析対象集団）



図中の数字は例数を示す。

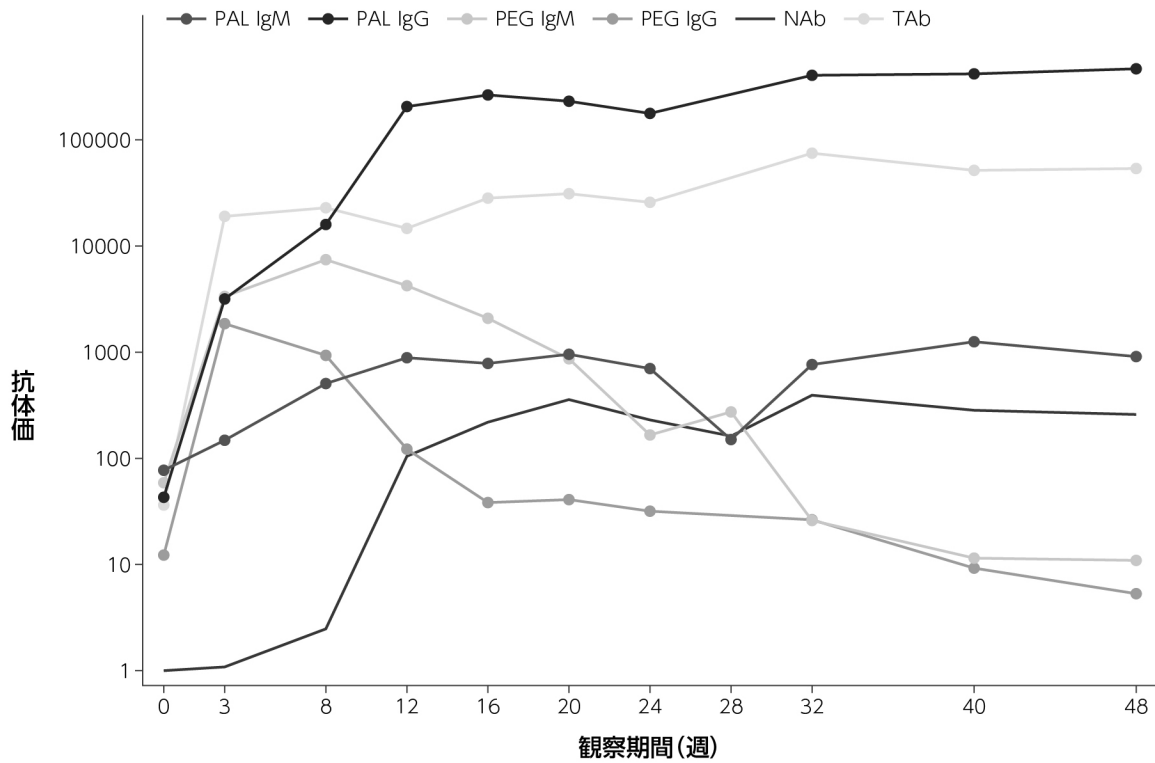
NAb：中和抗体、TAB：総抗ペグバリターゼ抗体

循環免疫複合体及び補体成分濃度の 165-301 試験ベースラインからの平均変化率 (SE)
(165-301 及び 302 試験)



C3 : 補体第3成分、C4 : 補体第4成分、CIC : 循環免疫複合体、Ig : 免疫グロブリン、SE : 標準誤差
図中の数字は例数を示す。

経時的な各抗体の平均抗体価の推移 (165-305 試験 : 安全性解析対象集団)



抗体	0	3	8	12	16	20	24	28	32	40	48
NAb, PAL IgM, PEG IgM	12	12	12	12	12	12	12	12	1	11	11
PAL IgG, PEG IgG	12	12	12	12	12	12	12	12	0	11	11
TAAb	12	11	12	12	12	10	12	0	8	6	7

NAb : 中和抗体、TAAb : 総抗ペグバリアーゼ抗体

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。冷蔵庫（2～8℃）で保管できない場合、室温で保管することもできるが、1 カ月以内に使用すること。また、室温で保管した後は冷蔵庫に戻さないこと。

<解説>

製剤の安定性試験結果から、5±3℃で最大 24 ヶ月間保管可能であることが確認されています。

製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）

B:OMARIN®

文献請求先

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

メディカルインフォメーション

〒160-0022 東京都新宿区新宿四丁目1番6号 JR新宿ミライナタワー

TEL : 03-4578-0638

2023 年 5 月作成

APAC-PAL-00036