

報道関係各位

2023年5月24日

フェニルケトン尿症治療薬「パリンジック®皮下注 2.5mg/10mg/20mg」 薬価収載及び新発売のお知らせ

—国内では約30年ぶりとなる新規作用機序を有する治療薬—

希少疾患のバイオ医薬品を開発・発売している BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社（本社：東京都新宿区、代表取締役：中村 圭）は、フェニルケトン尿症治療薬「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「パリンジック®」）について、本日（2023年5月24日）、薬価収載され販売を開始したことをお知らせいたします。

フェニルケトン尿症は、フェニルアラニン（Phe）をチロシンに変換するのに不可欠なフェニルアラニン水酸化酵素（PAH）をコードする遺伝子の変異による PAH の欠損を特徴とする常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）性の希少疾患であり、国内で難病指定されています。発症率は約7万人出生あたり1人とされ、国内の患者数は約500人と推定¹⁾されています。血中に蓄積した Phe は脳に影響を及ぼし、新生児マススクリーニングで発見されず、無治療の場合、生後数か月から2歳頃までに脳の発達障害をきたします¹⁾。また、成人患者においても治療を中断すると頭痛、うつ状態、神経症、認知機能の低下など、様々な精神神経学的問題をきたす¹⁾事が解っています。

パリンジック®は BioMarin Pharmaceutical Inc. により開発された PAH の酵素活性を代替する治療薬です。パリンジック®は PAH と異なり、Phe をアンモニアとケイ皮酸に分解することで血中 Phe 濃度を低下させます。フェニルケトン尿症の治療薬として米国では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おり患者さんに提供されています。

パリンジック®の薬価収載及び新発売について BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社の代表取締役：中村 圭は「本邦において、約30年ぶりとなるフェニルケトン尿症に対する新規治療薬であるパリンジック®を提供できることを社員一同大変嬉しく思います。新たな治療選択肢の登場により、患者さんがより前向きに本疾患に向き合えるよう全力で努めます。」と述べるとともに、「私たちはこれからも、“一日も早く、一人でも多く”の患者さん、患者さんの事を想う全ての方々へ笑顔をお届けすることを目指します。」と語っています。

「パリンジック®皮下注 2.5mg/10mg/20mg」 製剤写真



「パリンジック®皮下注 2.5mg/10mg/20mg」 について

販売名	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）																
製造販売承認日	2023年3月27日																
効能又は効果	フェニルケトン尿症																
用法及び用量	<p>通常、成人にはペグバリアーゼ（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。</p> <p style="text-align: center;">1日1回20mgまでの漸増法</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>用量・投与頻度</th> <th>投与期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.5mgを週1回投与</td> <td>4週間以上</td> </tr> <tr> <td>2.5mgを週2回投与</td> <td>1週間以上</td> </tr> <tr> <td>10mgを週1回投与</td> <td>1週間以上</td> </tr> <tr> <td>10mgを週2回投与</td> <td>1週間以上</td> </tr> <tr> <td>10mgを週4回投与</td> <td>1週間以上</td> </tr> <tr> <td>10mgを1日1回投与</td> <td>1週間以上</td> </tr> <tr> <td>20mgを1日1回投与</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>	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	—
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	—																
薬価	パリンジック®皮下注 2.5mg : 61,606 円 パリンジック®皮下注 10mg : 64,155 円 パリンジック®皮下注 20mg : 65,468 円																
薬価基準収載日	2023年5月24日																
発売日	2023年5月24日																
製造販売元	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社																

海外第Ⅲ相臨床試験又は関連する臨床試験について

パリンジック®の主な臨床試験には、パリンジック®投与歴のないフェニルケトン尿症患者さんを対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（PRISM-1：165-301 試験・PRISM-2：165-302 試験）、国内第Ⅲ相臨床試験（165-305 試験）があります。

海外第Ⅲ相臨床試験（PRISM-1：165-301 試験）において、パリンジック®20mg 群及びパリンジック®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 $\mu\text{mol/L}$ ）でした。

先行して実施された臨床試験を完了した患者さんを対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（PRISM-2：165-302 試験）のパート 2 において、全パリンジック®群（20mg 群及び 40mg 群の併合群）のベースラインからの血中 Phe 濃度の変化量は、各プラセボ群と比較し、いずれも統計学的に有意な差が認められました（20mg 群のプラセボ群との群間差 [95%CI] は-923.3 [-1135.0, -711.5] $\mu\text{mol/L}$ 、40mg 群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）。

重大な副作用として、アナフィラキシー、血清病が報告されています。主な副作用（35%以上に発現）として、＜維持用量に達するまでの期間＞では注射部位反応 90%、関節痛 79%、補体因子 C3 低下 75%、補体因子 C4 低下 66%、過敏症反応 65%、頭痛 42%、発疹 35%、＜維持用量に達した後の期間＞では補体因子 C3 低下 81%、関節痛 67%、注射部位反応 65%、低フェニルアラニン血症 63%、過敏症反応 61%、頭痛 47%、補体因子 C4 低下 41%が報告されています。最新の情報は電子化された添付文書（電子添文）の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照ください。

フェニルケトン尿症について

フェニルケトン尿症は、フェニルアラニン（Phe）をチロシンに変換するのに不可欠なフェニルアラニン水酸化酵素（PAH）をコードする遺伝子の変異による PAH の欠損を特徴とする常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）性の希少疾患であり、国内で難病指定されています。発症率は約 7 万人出生あたり 1 人とされ、国内の患者数は約 500 人と推定¹⁾されています。Phe 濃度の上昇はヒト及び動物の脳細胞に直接毒性を及ぼしてタンパク質合成を阻害し²⁾、髄鞘を構成するタンパク質の正常な形態に影響を与え³⁾、大脳皮質における樹状突起やシナプスの発達を停止・遅延させる⁴⁾ことで、神経認知、神経精神及び実行機能に悪影響が認められます。そのため、フェニルケトン尿症患者さんの第一の治療目標は生涯にわたって血中 Phe 濃度を推奨目標範囲に収めることです^{5, 6)}。日本で公表されている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 では、フェニルケトン尿症成人患者の血中 Phe 濃度に対する推奨目標は 120~360 $\mu\text{mol/L}$ とされています⁷⁾。現在本邦では、食事療法による厳格な Phe 摂取制限、その補助薬としてテトラヒドロビオプテリン製剤であるサプロプテリン塩酸塩が使用されています。

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社について

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社は、東京に本社を置くバイオ医薬品企業です。遺伝性希少疾患に対する革新的な医薬品事業を展開しています。詳細は、<https://www.bmrn.co.jp/> をご参照ください。

BioMarin Pharmaceutical Inc. について

1997年に設立されたバイオマリン社は、遺伝学の進歩を生活の変革に反映させるグローバルバイオ医薬品企業です。同社は遺伝性疾患の根本的な原因に対する医薬品を開発し、製品化しています。これまで遺伝性希少疾患に対する8つの革新的な治療薬を開発し、研究開発力に強みを持っています。創薬に対する独自のアプローチにより、既存治療のアンメットメディカルニーズを満たす多くのパイプラインを有しております。詳細は、<https://www.biomarin.com/> をご覧ください。

免責事項

本プレスリリースにおける医薬品に関する情報は、BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社の企業情報の開示を目的としたもので、開発中の医薬品を含むいかなる製品の広告や販売促進を意図するものではありません。

参考文献

社内資料：165-301 試験＜承認時評価資料＞

社内資料：165-302 試験＜承認時評価資料＞

- 1) 難病情報センターホームページ (2023年3月現在)
- 2) Wall KM et al. Biochem Biophys Res Commun. 1990; 168: 1177-1183.
- 3) Dyer CA et al. J Neuropathol Exp Neurol. 1996; 55: 795-814.
- 4) Huttenlocher PR. Eur J Pediatr. 2000; 159 (Suppl 2) : S102-106.
- 5) Vockley J et al. Genet Med. 2014; 16: 188-200.
- 6) van Wegberg AMJ et al. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12: 162.
- 7) 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: p15

本件に関するお問い合わせ先

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

メディカルインフォメーション

TEL : 03-4578-0638

平日 9:00-17:00

APAC-PAL-00070 May 2023