

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

フェニルケトン尿症治療剤

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

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、 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	パリンジック®皮下注 2.5mg： 1 シリンジ中 ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）2.5mg パリンジック®皮下注 10mg： 1 シリンジ中 ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）10mg パリンジック®皮下注 20mg： 1 シリンジ中 ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）20mg
一般名	和名：ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Pegvaliase（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年3月27日 薬価基準収載年月日：2023年5月24日 販売開始年月日：2023年5月24日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売業者：BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社 メディカルインフォメーション 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 https://www.bmrn.co.jp/

本 IF は 2023 年 5 月 作成 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 作成 した。

最新 の 情報 は、独立 行政 法人 医薬 品 医療 機器 総合 機構 の 医薬 品 情報 検索 ページ で 確認 して ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完している。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の

範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規制や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

略語表	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	10
I. 概要に関する項目		6. 製剤の各種条件下における安定性	10
1. 開発の経緯	3	7. 調製法及び溶解後の安定性	10
2. 製品の治療学的特性	4	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
3. 製品の製剤学的特性	4	9. 溶出性	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4	10. 容器・包装	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	10
(1) 承認条件	4	(2) 包装	10
(2) 流通・使用上の制限事項	4	(3) 予備容量	10
6. RMPの概要	5	(4) 容器の材質	10
II. 名称に関する項目		11. 別途提供される資材類	10
1. 販売名	6	12. その他	10
(1) 和名	6	V. 治療に関する項目	
(2) 洋名	6	1. 効能又は効果	11
(3) 名称の由来	6	2. 効能又は効果に関連する注意	11
2. 一般名	6	3. 用法及び用量	11
(1) 和名（命名法）	6	(1) 用法及び用量の解説	11
(2) 洋名（命名法）	6	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(3) ステム	6	4. 用法及び用量に関連する注意	12
3. 構造式又は示性式	6	5. 臨床成績	15
4. 分子式及び分子量	7	(1) 臨床データパッケージ	15
5. 化学名（命名法）又は本質	7	(2) 臨床薬理試験	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7	(3) 用量反応探索試験	17
III. 有効成分に関する項目		(4) 検証的試験	28
1. 物理化学的性質	8	1) 有効性検証試験	28
(1) 外観・性状	8	2) 安全性試験	55
(2) 溶解性	8	(5) 患者・病態別試験	55
(3) 吸湿性	8	(6) 治療的使用	55
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	8	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調 査）、製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	55
(5) 酸塩基解離定数	8	2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	55
(6) 分配係数	8	(7) その他	55
(7) その他の主な示性値	8	VI. 薬効薬理に関する項目	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	56
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	2. 薬理作用	56
IV. 製剤に関する項目		(1) 作用部位・作用機序	56
1. 剤形	9	(2) 薬効を裏付ける試験成績	57
(1) 剤形の区別	9	(3) 作用発現時間・持続時間	63
(2) 製剤の外観及び性状	9	VII. 薬物動態に関する項目	
(3) 識別コード	9	1. 血中濃度の推移	64
(4) 製剤の物性	9	(1) 治療上有効な血中濃度	64
(5) その他	9	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	64
2. 製剤の組成	9	(3) 中毒域	68
(1) 有効成分（活性成分）の含量 及び添加剤	9	(4) 食事・併用薬の影響	68
(2) 電解質等の濃度	9	2. 薬物速度論的パラメータ	68
(3) 熱量	9		
3. 添付溶解液の組成及び容量	9		
4. 力価	10		

(1) 解析方法	68
(2) 吸収速度定数	68
(3) 消失速度定数	69
(4) クリアランス	69
(5) 分布容積	69
(6) その他	69
3. 母集団（ポピュレーション）解析	69
4. 吸収	69
5. 分布	69
(1) 血液－脳関門通過性	69
(2) 血液－胎盤関門通過性	69
(3) 乳汁への移行性	70
(4) 髄液への移行性	70
(5) その他の組織への移行性	70
(6) 血漿蛋白結合率	70
6. 代謝	70
(1) 代謝部位及び代謝経路	70
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	70
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	70
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	70
7. 排泄	70
8. トランスポーターに関する情報	70
9. 透析等による除去率	70
10. 特定の背景を有する患者	70
11. その他	70
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	71
2. 禁忌内容とその理由	71
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	72
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	72
5. 重要な基本的注意とその理由	72
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	73
(1) 合併症・既往歴等のある患者	73
(2) 腎機能障害患者	73
(3) 肝機能障害患者	74
(4) 生殖能を有する者	74
(5) 妊婦	74
(6) 授乳婦	74
(7) 小児等	75
(8) 高齢者	75
7. 相互作用	75
(1) 併用禁忌とその理由	75
(2) 併用注意とその理由	75
8. 副作用	75
(1) 重大な副作用と初期症状	75
(2) その他の副作用	76
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	79
10. 過量投与	79
11. 適用上の注意	79

12. その他の注意	79
(1) 臨床使用に基づく情報	79
(2) 非臨床試験に基づく情報	79

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	80
(1) 薬効薬理試験	80
(2) 安全性薬理試験	80
(3) その他の薬理試験	80
2. 毒性試験	80
(1) 単回投与毒性試験	80
(2) 反復投与毒性試験	80
(3) 遺伝毒性試験	81
(4) がん原性試験	81
(5) 生殖発生毒性試験	81
(6) 局所刺激性試験	82
(7) その他の特殊毒性	83

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	84
2. 有効期間	84
3. 包装状態での貯法	84
4. 取り扱い上の注意	84
5. 患者向け資料	84
6. 同一成分・同効薬	84
7. 国際誕生年月日	84
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	84
9. 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	84
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	84
11. 再審査期間	84
12. 投薬期間制限に関する情報	85
13. 各種コード	85
14. 保険給付上の注意	85

XI. 文献

1. 引用文献	86
2. その他の参考文献	86

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	87
2. 海外における臨床支援情報	91

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	95
2. その他の関連資料	95

略語表

略語	正式名称 (英名)	正式名称 (和名)
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADHD-RS-IV	attention deficit hyperactivity disorder rating scale investigator	注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARC	arcuate nucleus	弓状核
AUC _{0-24hr}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀ (AUC _{last})	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration	0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BH ₄	tetrahydrobiopterin	テトラヒドロビオプテリン
BMI	body mass index	ボディマス指数
C3, 4	complement 3, 4	補体第 3,4 成分
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery	ケンブリッジ神経心理学的自動検査バッテリー
C _{avg}	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CGI-C	Clinician Global Impression of Change	症状の変化に関する医師の全般的印象
CGI-S	Clinician Global Impression of Status	症状の状態に関する医師の全般的印象
CL/F	apparent clearance	見かけの全身クリアランス
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
C _{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{trough}	plasma trough concentration	血漿中トラフ濃度
DMH	dorsomedial hypothalamic nucleus	視床下部背内側核
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FAAN	Food Allergy and Anaphylaxis Network	食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク
GFAP	glial fibrillary acidic protein	グリア線維性酸性タンパク質
IU	International units	国際単位
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LOCF	last observation carried forward	最後に観察された値で補完する方法
mITT	modified intent-to-treat	修正 intent-to-treat
MMRM	mixed model repeated measures	反復測定混合モデル
MNT	medical nutritional therapy	医学的栄養療法 (食事療法)
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	米国国立アレルギー・感染症研究所
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
PAH	phenylalanine hydroxylase	フェニルアラニン水酸化酵素
PAL	phenylalanine ammonia lyase	フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PGI-C	Patient Global Impression of Change	症状の変化に関する患者の全般的印象
PGI-S	Patient Global Impression of Status	症状の状態に関する患者の全般的印象
PKU	phenylketonuria	フェニルケトン尿症
PKU-POMS	PKU-profile of mood states	PKU 用に改変した気分プロフィール検査
Phe	phenylalanine	フェニルアラニン
QTc	corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
rAvPAL	recombinant <i>Anabaena variabilis</i> phenylalanine ammonia lyase	遺伝子組換え <i>Anabaena variabilis</i> フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
RVP	rapid visual processing	高速視覚情報処理
SD	standard deviation	標準偏差
SD	Sprague Dawley	ラットの系統
ss	steady state	定常状態
SST	stop signal task	ストップシグナルタスク
SWN	spatial working memory	空間ワーキングメモリ

略語	正式名称 (英名)	正式名称 (和名)
TAb	total anti-Pegvaliase antibody	総抗ペグバリアーゼ抗体
TH	tyrosine hydroxylase	チロシン水酸化酵素
t_{max}	time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TMD	total mood disturbance	総合気分障害指標
Tyr	Tyrosine	チロシン
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限
V_z/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
wt	wild type	野生型

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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）を効能又は効果とし、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）化した製剤である。

PKU は、フェニルアラニン（Phe）をチロシン（Tyr）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（劣性）遺伝性の希少疾患であり、日本では難病指定されている。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¹⁾、髄鞘を構成するタンパク質の正常な形態に影響を与え²⁾、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³⁾ 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る。そのため、PKU 患者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ある^{4) 5)}。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、PKU 成人患者の血中 Phe 濃度に対する推奨目標は 120~360 $\mu\text{mol/L}$ とされている⁶⁾。

現在本邦では、食事療法（MNT）による厳格な Phe 摂取制限、それらの補助薬としてテトラヒドロbiopterin（BH₄）製剤であるサプロプテリン塩酸塩が使用されているが、既存の治療では血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ を超えるコントロール不良な PKU 患者に対する別の治療選択が求められていた。本剤は PAH と違い血漿中で活性があり、BH₄ 非依存的に Phe をアンモニア及びケイ皮酸に代謝する。この作用機序により、欠損した PAH を代替することで、血中 Phe 濃度を低下させる。

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）で本剤の有効性及び安全性が検討された。本剤は米国では 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る。

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た。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、欠損した PAH を代替することで血中 Phe 濃度を低下させる。
(「I. 1. 開発の経緯」の項参照、「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
2. 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た。
 - 本剤投与歴のない患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (PRISM-1 : 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 (PRISM-2 : 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。
(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
3. 安全性
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る。
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%が報告されている。
(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は皮下に自己注射可能なプレフィルドシリンジ製剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料 : 「適正使用ガイド」及び「薬剤師向け調剤上の留意点」 ・患者向け資料 : 「パリンジックとは」、「患者カード」
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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。

(2) 流通・使用上の制限事項

設定されていない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・アナフィラキシーを含む過敏症反応 ・低フェニルアラニン血症 ・関節痛 ・注射部位反応 	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫複合体疾患等の免疫複合体介在性の終末器官障害 ・胚・胎児毒性 ・ポリエチレングリコール（PEG）を含有する注射剤と併用した際の過敏症反応の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・長期投与時の有効性 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
添付文書、患者向医薬品ガイド及び注射方法に関する説明書による情報提供
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド及び薬剤師向け調剤上の留意点）の作成と提供 ・患者向け資材（パリンジックとは及び患者カード）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

パリンジック®皮下注 2.5 mg

パリンジック®皮下注 10 mg

パリンジック®皮下注 20 mg

(2) 洋名

Palynziq® Subcutaneous Injection

(3) 名称の由来

Palynziq の有効成分はフェニルアラニンアンモニアリアーゼ (PAL) であり、PAL は PKU 患者の血中 Phe を分解する酵素 (enzyme ; YNZ) である。PKU は未治療の場合、IQ を含む神経認知への影響をもたらす可能性がある。Palynziq は、何であるか (PAL) 、どのように作用するか (YNZ) 、未治療の影響 (IQ) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ペグバリアーゼ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Pegvaliase (Genetical Recombination) (JAN)

pegvaliase (INN)

(3) ステム

酵素 : -ase

3. 構造式又は示性式

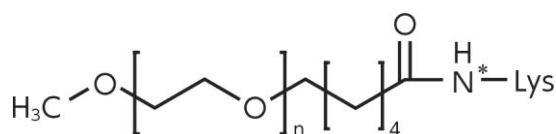
アミノ酸配列 :

MKTLTSAQSK	TSSQQFSFTG	NSSANVIIGN	QKLTINDVAR	VARNGTLVSL
TNNTDILQGI	QASCDYINNA	VESGEPIYGV	TSGFGGMANV	AISREQASEL
QTNLVWFLKT	GAGNKLPLAD	VRAAMLLRAN	SHMRGASGIR	LELIKRMEIF
LNAGVTPYVY	EFGSIGASGD	LVPLSYITGS	LIGLDPSFKV	DFNGKEMDAP
TALRQLNLSP	LTLLPKEGLA	MMNGTSVMTG	IAANCVYDTQ	ILTAIAMGVH
ALDIQALNGT	NQSFHPIHNN	SKPHPGQLWA	ADQMISLLAN	SQLVRDELGD
KHDYRDHELI	QDRYSLRCLP	QYLGPIVDGI	SQIAKQIEIE	INSVTDNPLI
DVDNQASYHG	GNFLGQYVGM	GMDHLRYIYG	LLAKHLDVQI	ALLASPEFSN
GLPPSLLGNR	ERKVNMGKLG	LQICGNSIMP	LLTFYGNISIA	DRFPTHAEQF
NQNINSQGYT	SATLARRSVD	IFQNYVAIAL	MFGVQAVDLR	TYKKTGHYDA
RASLSPATER	LYSAVRHVVG	QKPTSDRPYI	WNDNEQQLDE	HIARISADIA
AGGVIVQAVQ	DILPSLH			

4

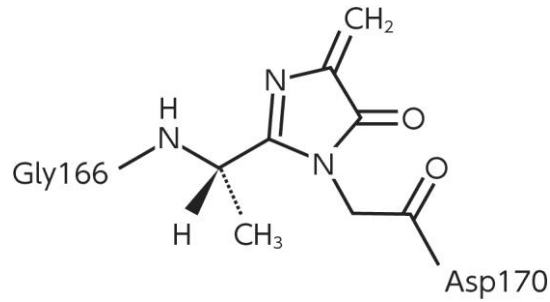
K10, K32, K115, K145, K195, K301, K335, K413, K493, K494, K522 : 主なPEG結合部位
A167-S168-G169 : メチリデンイミダゾロン化部位

ポリエチレングリコールの結合様式



*Lys 残基の ε-アミノ基

メチリデンイミダゾロン部の構造



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₀₉₀₄H₁₇₂₈₄N₃₀₅₂O₃₃₁₂S₈₀ (タンパク質部分、4量体)

分子量：246,689.57 (タンパク質部分、4量体)、約 917,000 (PEG を含む全体)

5. 化学名 (命名法) 又は本質

ペグバリアーゼは、遺伝子組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ (EC 4.3.1.24) 類縁体であり、503 及び 565 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser に置換され、167~169 番目の Ala-Ser-Gly からメチリデンイミダゾロンが形成され、サブユニット当たり平均 9 個のメトキシポリエチレングリコール鎖 (分子量：約 20,000) がカルボニル基を介して結合している (主な PEG 結合部位：Lys 残基)。ペグバリアーゼは、567 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 個から構成される PEG 化タンパク質 (分子量：約 917,000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：BMN 165

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色、澄明～僅かに乳白色の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：6.6～7.4

浸透圧：285～315 mOsm/kg

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-70±10℃	超低密度ポリエチレン 製多層バッグ	36 カ月	安定
加速試験	5±3℃		6 カ月	安定
苛酷試験	25±2℃/60±5%RH		6 カ月	比活性低下
光安定性試験	総照度 120 万 lux・h 以上及 び総近紫外放射エネルギー -200 W・h/m ² 以上	ガラス製 バイアル	N/A	安定

測定項目：タンパク質含量、性状、PEG 含量、類縁物質、凝集体、遊離 PAL、遊離 PEG、比活性、pH、浸透圧

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：A₂₉₀ レートアッセイ

定量法：サイズ排除クロマトグラフィー、A₂₉₀ レートアッセイ／サイズ排除クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

使い捨てのプレフィルドシリンジ製剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		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
外観	プレフィルド シリンジ (プランジャーの色)			
		(白色)	(緑色)	(深青色)
性状		無色～微黄色、澄明～僅かに乳白色の液		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.6～7.4

浸透圧比：260～290mOsm/kg (2.5mg プレフィルドシリンジ)、285～315 mOsm/kg (10mg プレフィルドシリンジ、20mg プレフィルドシリンジ)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		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
組成		1 シリンジ (0.5mL) 中	1 シリンジ (0.5mL) 中	1 シリンジ (1.0mL) 中
有効成分	ペグバリアーゼ (遺伝子組換え) 注)	2.5 mg	10 mg	20 mg
	添加剤			
	トロメタモール	0.06 mg	0.06 mg	0.11 mg
	トロメタモール塩酸塩	0.72 mg	0.72 mg	1.43 mg
	ケイ皮酸	0.07 mg	0.07 mg	0.15 mg
	塩化ナトリウム	3.95 mg	3.95 mg	7.89 mg

注) 本剤は大腸菌を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤 10 mg 及び 20 mg は、1 mL 当たり 18~22 mg のタンパク質を含み、タンパク質 1 mg 当たりの比活性は 1.5~2.6 U である。本剤 2.5 mg は、1 mL 当たり 4.5~5.5 mg のタンパク質を含み、タンパク質 1 mg 当たりの比活性は 1.5~2.6 U である。

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物：ポリソルベート 80、NHS (N-ヒドロキシスクシンイミド (NHS))、遊離 PEG、
rAvPAL (非 PEG 化体)、エンドトキシン、硫酸アンモニウム、NHS-PEG 由来不純物
目的物質由来不純物：凝集体

6. 製剤の各種条件下における安定性

<パリンジック®皮下注 2.5 mg/10 mg/20 mg>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3°C	1mL 日局ガラスシリンジをプロモブチルゴムで施栓した容器	24 カ月	安定
加速試験	25±2°C/60±5%RH		6 カ月	非活性不適合
苛酷試験	40±2°C/75±5%RH		6 カ月	非活性不適合

測定項目：タンパク質含量、性状、不溶性微粒子、採取容量、PEG 含量、類縁物質、凝集体、比活性、pH、浸透圧、摺動抵抗力、外観

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

パリンジック®皮下注 2.5 mg：プレフィルドシリンジ 1 本プレフィルドシリンジ 2.5 mg

パリンジック®皮下注 10 mg：プレフィルドシリンジ 1 本プレフィルドシリンジ 10 mg

パリンジック®皮下注 20 mg：プレフィルドシリンジ 1 本プレフィルドシリンジ 20 mg

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ：ガラス製

栓：プロモブチルゴム製

11. 別途提供される資材類

廃棄用袋、保冷バッグ

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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裏付けられたことから、本剤の効能又は効果を「フェニルケトン尿症」とした。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

2. 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)

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るが、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 μ mol/L超の患者が登録された。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

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	—

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

- 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あった。

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	40mgを1日1回（280mg） ^c
		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 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2.5mg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ある。
- 週1回2.5mg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する。現在の治療指針⁶⁾によると、全PKU患者の目標血中Phe濃度は120～360μmol/Lである。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する。
〔V.5.（4）検証的試験〕の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

- 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〕
- 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。
- 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ある。

7.2

- 現在の治療指針⁶⁾によると、全PKU患者の血中Phe濃度の目標値は120~360 $\mu\text{mol/L}$ である。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る。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カ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すること。
- 40 mg への増量は、1日1回20 mg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20 mgを12週間以上投与しても効果が不十分な場合にも40 mg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。
- 60 mg への増量は、1日1回40 mg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。

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うこと。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った。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すること。

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受容体拮抗薬並びに解熱鎮痛剤の前投与が必須とされ、維持用量投与時に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)を前投与されていた。

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）⁷⁾

	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
プロトコール逸脱	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等を理解した観察者（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

7) 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た。

国内第Ⅲ相試験（165-305試験）における規定

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。

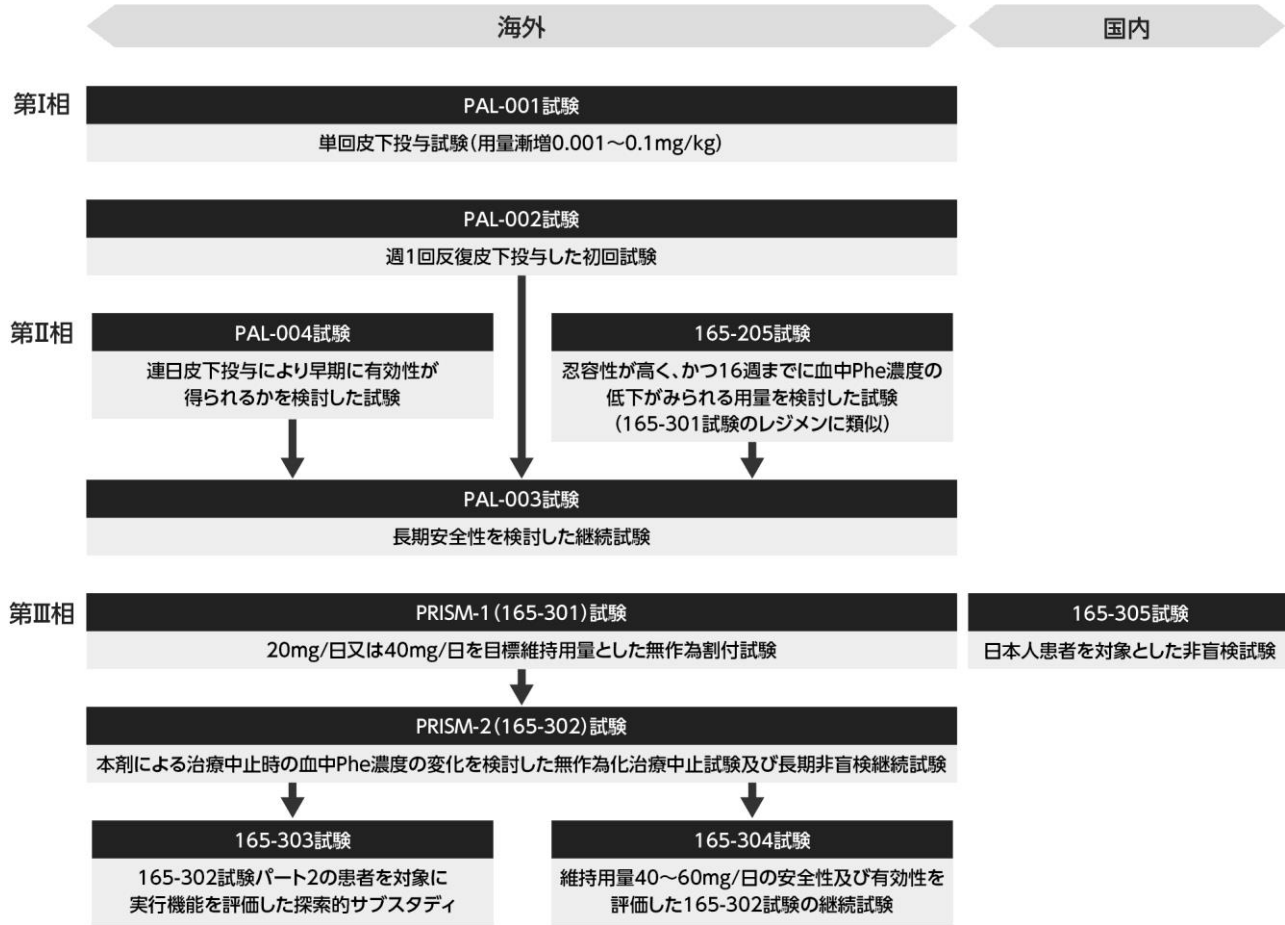
5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号 試験の相 実施国 (区分)	試験 デザイン	試験の 目的	対象	投与方法	投与期間
PAL-001 ⁸⁾ 海外第Ⅰ相 米国 (評価資料)	単回投与 非盲検 用量漸増	安全性 忍容性 用量至適 化	16～50 歳の PKU 患者 25 例 (コホート 1～5 : 各 5 例)	・ 0.001 (コホート1)、0.003 (コホート2)、0.01 (コホート 3)、0.03 (コホート4) 及び0.1mg/kg (コホート5) を単回皮 下投与	単回
PAL-002 ⁹⁾ 海外第Ⅱ相 米国 (評価資料)	反復投与 非盲検 用量設定	有効性 安全性 忍容性	16～55 歳の PKU 患者 40 例	・ パート 1 : 固定用量 (0.001、0.003、0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg/週) を週 1 回皮下投与	8 週間
				・ パート 2 : パート 1 完了後、血中 Phe 濃度が 60 超～600 µmol/L 未満を達成するため、最大 5.0mg/kg/週まで用量 又は投与回数を調整	8 週間
PAL-004 ¹⁰⁾ 海外第Ⅱ相 米国 (評価資料)	反復投与 非盲検	有効性 安全性 忍容性	16～70 歳の PKU 患者 16 例	・ 開始用量 (0.001～0.4mg/kg/日) を週 5 日皮下投与 ・ 最大 1.0mg/kg/日 (最大 : 5.0mg/kg/週) までの用量調整可	16 週間
165-205 ¹¹⁾ 海外第Ⅱ相 米国 (評価資料)	反復投与 多施設共 同 非盲検 用量設定	有効性 安全性 薬物動態	16～70 歳の PKU 患者 24 例	・ 導入期 : 2.5mg を週 1 回皮下投与	4～8 週間
				・ 漸増期 : 血中 Phe 濃度が 600µmol/L 以下に低下し、用量 調節することなく 4 週間以上安定するまで漸増投与 [用 量又は頻度を増加、最大 75mg/日 (375mg/週)]	4 週間以上
				・ 維持期 : 血中 Phe 濃度が 600µmol/L 以下に維持できる用 量を皮下投与	8～15 週間
PAL-003 ¹²⁾ 海外第Ⅱ相 米国 (評価資料)	反復投与 非盲検 用量設定 長期継続	有効性 安全性 忍容性	PAL-002、PAL-004 又は 165-205 試験 のいずれかを完了 した患者 68 例	・ 先行試験 (PAL-002、PAL-004 又は 165-205 試験) で投与 された用量と同一範囲内の用量 (開始用量 0.001～ 5.0mg/kg/週又は 2.5～375mg/週) を投与 ・ 60～600µmol/L の血中 Phe 濃度を達成又は維持するた め、投与頻度を毎日まで増やし、5.0mg/kg/週又は 375mg/ 週を超えない範囲で調整可	最長 119 カ 月間
165-301 ¹³⁾ 海外第Ⅲ相 米国 (評価資料)	非盲検 多施設共 同 無作為化	安全性 有効性	本剤の投与歴のな い 18*～70 歳の PKU 患者 261 例	・ 導入期 : 2.5mg を週 1 回皮下投与	4 週間
				・ 漸増期 : 1 日 1 回投与に切り替え、無作為化割付用量 (20 又は 40mg/日) まで漸増	最長 30 週間
				・ 維持期 : 20 又は 40mg/日に到達後、さらに 2 週間以上投 与継続	2 週間以上
165-302 ¹⁴⁾ 海外第Ⅲ相 米国 (評価資料)	4 パート、 無作為 化、二重 盲検、プ ラセボ対 照、4 群、 投与中止	安全性 有効性	本剤の投与歴のあ る 18*～70 歳の PKU 患者 215 例	・ パート 1 : 平均血中 Phe 濃度が先行試験のベースライン から 20%低下するまで 1 日 1 回皮下投与	3～最長 13 週間
				・ パート 2 : 本剤 20 又は 40mg、又はプラセボを 1 日 1 回 皮下投与	8 週間
				・ パート 3A : 20 又は 40mg を皮下投与 ・ パート 3B : 20 又は 40mg を 4 週間皮下投与後、1 週間休 薬 (PFS 製剤)	3A : 1 週間 3B : 5 週間
				・ パート 4 : 10、20、40 又は 60mg を 1 日 1 回皮下投与、 有害事象又は低 Phe 血症の発現で必要とされた場合に減 量可	最長 274 週 間
165-303 ¹⁵⁾ 海外第Ⅲ相 米国 (評価資料)	サブスタ ディ 非対照	実行機能	165-302 試験パー ト 2 の参加基準を 満たした 18*～70 歳の PKU 患者 9 例	該当せず	63 週間
165-305 ¹⁶⁾ 国内第Ⅲ相 日本 (評価資料)	非盲検 多施設共 同	有効性 安全性 薬物動態	18～70 歳の日本人 PKU 患者 12 例	・ パート 1 : 導入期 (4 週間) は 2.5mg を週 1 回皮下投与、 漸増期 (5 週間以上) は用量及び投与頻度を漸増、維持 期 (52 週時まで) は 20 mg/日を投与 (最大 40 mg/日ま で)	52 週間
				・ パート 2 : 最大 60mg/日まで増量可、血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下に低下した後、食事からのタンパク質摂取量 の調整可	最長 156 週 間
165-304 ¹⁷⁾ 海外第Ⅲ相 米国 (参考資料)	非盲検 多施設共 同 長期継続 非対照	有効性 安全性	PAL-003 又は 165- 302 試験で 40mg/日 超の本剤を投与さ れた 18～70 歳の PKU 患者 37 例	・ 40mg/日超～60mg/日以下を皮下投与	121 週間

* : 治験実施計画書改訂前に登録された 11 例の 16～18 歳を含む

本剤の第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の関係



(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験 (単回及び反復投与)

①海外第Ⅰ相単回投与試験 (PAL-001 試験、外国人データ)⁸⁾

16~50歳のPKU患者25例を対象として、本剤をコホート1(0.001mg/kg)、コホート2(0.003mg/kg)、コホート3(0.01mg/kg)、コホート4(0.03mg/kg)及びコホート5(0.1mg/kg)で、各5例単回皮下投与した。25例中16例(64.0%)に副作用が発現した。主な副作用(発現率10%以上)は注射部位内出血5例(20.0%)、注射部位反応4例(16.0%)、四肢痛、浮動性めまい及び過敏症各3例(12.0%)であった。重篤な副作用は、コホート1の1例(過敏症)及びコホート3の1例(アナフィラキシー反応)に各1件認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

②海外第Ⅱ相反復投与試験 (PAL-002 試験、外国人データ)⁹⁾、海外第Ⅱ相試験 (PAL-004 試験、外国人データ)¹⁰⁾

PAL-002試験では16~55歳のPKU患者40例を対象として、本剤の開始用量を0.001~0.1mg/kg/週として、週1回16週間反復皮下投与した(パート1及び2:各8週間)。パート1は安全性の理由による減量、パート2は有効性(増量及び/又は投与回数の増加)及び安全性(減量)に応じた最大5.0mg/kg/週までの用量調整を可とした。結果、患者ごとに増量したときの忍容性は許容可能であった。

PAL-004試験では16~70歳のPKU患者16例を対象として、本剤の開始用量を0.001~0.4mg/kg/日として、連日(週に5日間)13週間反復皮下投与後、3週間追跡調査した。許容される最大1日投与量は1.0mg/kg/日(5.0mg/kg/週)として、有効性(増量)及び安全性(減量)に応じた用量調整を可とした。2週時の過敏症有害事象の発現率(33.9%)が全試験期間で最も高かったことから、連日投与による治療開始・継続が困難であると考えられた。

(「V.5.(3)用量反応探索試験」の項参照)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはPEG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、40 mg 又は 60 mg に段階的に増量できるが、最大用量は 60 mg である。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。漸増法については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 薬力学試験、QT/QTc 評価試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

1) 海外第 II 相試験 (PAL-002 試験及び PAL-004 試験)^{9, 10)}

試験番号	PAL-002	PAL-004
目的	本剤を最長 16 週間反復皮下投与したときの薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を評価する	本剤を連日皮下投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量設定	多施設共同、非盲検、用量設定
対象	16～55 歳の PKU 患者 ^a : 40 例 a : 血中 Phe 濃度 600 μ mol/L 以上	16～70 歳の PKU 患者 ^a : 16 例 a : 血中 Phe 濃度 600 μ mol/L 以上
試験方法	パート 1 (8 週間) : 開始用量 0.001、0.003、0.01、0.03 又は 0.1mg/kg/週で週 1 回皮下投与した。安全性の理由による減量のみ可とした。 パート 2 (8 週間) : 血中 Phe 濃度 60 超～600 μ mol/L 未満を達成するため、最大 5.0 mg/kg/週までの増量又は投与回数の増加、安全性の理由による減量を可とした。	開始用量 0.001～0.4 mg/kg/日で連日 (5 日間/週) 13 週間皮下投与した。 許容される最大投与量は 1.0 mg/kg/日 (5.0 mg/kg/週) として、有効性 (増量) 及び安全性 (減量) に応じた用量調整を可とした。
評価項目	<有効性> 血中 Phe 濃度 <安全性> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等 <免疫原性> ADA 陽性割合及び抗体価、有効性及び安全性との関係 等	
解析計画	<解析対象集団> いずれかの用量で治験薬を投与され、投与後の血中 Phe 濃度が測定されたすべての患者を有効性解析対象集団、いずれかの用量で治験薬を投与され、投与後の安全性データが得られたすべての患者を安全性解析対象集団とした。 <有効性解析> 要約統計量を用いて規定の評価時点又は早期中止来院時の血中 Phe 濃度、並びにベースラインからの血中 Phe 濃度の変化量及び変化率を要約した。また、週ごとの血中 Phe 濃度及び本剤の血漿中濃度の平均値、週ごとの血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率をそれぞれプロット図に示した。	
結果	[患者の内訳・曝露状況] ・0.001mg/kg/週群は 7 例、0.003mg/kg/週群は 9 例、0.01mg/kg/週群は 13 例、0.03mg/kg/週群は 1 例、0.1mg/kg/週群は 10 例であった。 ・全体の週あたりの平均投与量は 0.139mg/kg、平均投与期間は 14.675 週であった。 ・平均年齢は 26.1 歳であった。 ・ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値 (SD) は 1310.8 (353.86) μ mol/L であった。 [有効性 : 血中 Phe 濃度] 血中 Phe 濃度の平均値 (SD) は 8 週時 (Day 50、パート 1 終了時) に 1,288.9 (297.94) μ mol/L、16 週時 (Day 109) に 1068.2 (446.83) μ mol/L となり、ベースラインからの平均変化量 (SD) はそれぞれ -21.9 (300.97) μ mol/L、-206.3 (287.08) μ mol/L であった。いずれの開始用量群においても、血	[患者の内訳・曝露状況] ・本剤の週あたりの平均投与量は 0.486mg/kg (範囲 : 0.09～1.14mg/kg)、平均投与期間は 11.455 週であった。 ・平均年齢は 32.2 歳であった。 ・ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値 (SD) は 1482.1 (363.46) μ mol/L であった。 [有効性 : 血中 Phe 濃度] 血中 Phe 濃度の平均値 (SD) は、2 週時に 553.0 (563.52) μ mol/L (ベースラインからの変化量 (SD) : -929.1 (691.14) μ mol/L) と試験早期にベースラインからの最大低下が認められた。その後、11/16 例 (68.8%) に有害事象が発現して本剤の投与が中断又は減量されたことに伴い、血中 Phe 濃度の平均値はベースラインと同程度まで上昇した。血中 Phe 濃度の平均値は 7 週時以降に再び低下に転じたが、2 週時に認められた低下幅と同程度までは低下しなかった。13 週以降には本

	<p>中 Phe 濃度平均値は 600μmol/L 未満に低下しなかった。</p> <p>[安全性]</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用は 36/40 例 (90.0%) に認められた。 主な副作用 (発現率 20%以上) は、注射部位反応 20 例 (50.0%)、注射部位紅斑 13 例 (32.5%)、注射部位発疹及び頭痛各 9 例 (22.5%)、関節痛 8 例 (20.0%) であった。 重篤な副作用は 0.01mg/kg/週群で認められた過敏症 1 例であった。 投与中止に至った副作用は 2 例 (5.0%) に認められ、皮膚反応及び関節痛各 1 例であった。 死亡例は認められなかった。 31 例 (77.5%) に 1 件以上の過敏症有害事象が発現した。 	<p>剤投与は行われなかった。</p> <p>[安全性]</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用は 16/16 例 (100%) に認められた。 主な副作用 (発現率 30%以上) は、関節痛 11 例 (68.8%)、頭痛 9 例 (56.3%)、注射部位紅斑、注射部位反応及び浮動性めまい各 8 例 (50.0%)、注射部位疼痛 7 例 (43.8%)、全身性皮疹 6 例 (37.5%)、注射部位内出血 5 例 (31.3%) であった。 重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は血管浮腫 1 例であった。 死亡例は認められなかった。 16 例全例に過敏症有害事象が発現し、2 週時の過敏症有害事象の発現率が最も高かった (発現件数 40 件/総発現件数 118 件)。
<p>結論</p>	<p>開始用量 0.1 mg/kg 以下及び週 1 回の投与における忍容性は許容可能であったが、600μmol/L 未満への血中 Phe 濃度の低下は得られなかった。開始用量の低値及び抗薬物抗体 (ADA) による薬物消失によって血中 Phe 濃度低下を達成できなかったと考えられた。</p>	<p>本剤の連日投与により、投与 2 週時の血中 Phe 濃度の平均値は 553.0μmol/L、ベースラインからの平均変化量は-929.1μmol/L となり、全試験期間で最も大きかった。一方、過敏症有害事象の発現により本剤の減量及び投与中断率が高くなった。また、本剤投与量を開始用量に戻しても大多数の患者では以降の血中 Phe 濃度が試験早期と同程度にまで低下することはなく、その原因は抗体を介した本剤のクリアランスの増大によるものと推測された。以上のことから、本剤の連日投与による治療開始・継続の忍容性は認められないことが示された。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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 20 mg を維持用量とし、皮下投与する。ただし、週 1 回 2.5 mg 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 20 mg を一定期間投与しても効果が不十分な場合は、40 mg 又は 60 mg に段階的に増量できるが、最大用量は 60 mg である。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。漸増法については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 海外第Ⅱ相試験 (165-205 試験) ¹¹⁾

先行する海外第Ⅱ相試験 (PAL-002 及び PAL-004 試験) の知見に基づき、開始用量 2.5mg の週 1 回投与を 4 週間行った後、用量及び投与頻度を徐々に増やす、導入/漸増/維持投与レジメンを採用した。

目的	PKU 患者に、導入/漸増/維持投与レジメンで本剤を自己注射したときの安全で有効な投与レジメンを特定する															
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量設定試験															
対象	本剤の投与歴のない 16~70 歳の PKU 患者 ^a : 24 例 a: 血中 Phe 濃度 600 μ mol/L 以上															
試験方法	<p>本剤を 24 週間投与後、1 週間追跡調査した。本剤の投与は、導入期から開始し、漸増期を経て、維持期に移行した。血中 Phe 濃度が 600μmol/L 以下に低下し、用量調整することなく 4 週間以上維持した用量を目標用量と定義し、維持期では目標用量の投与レジメンを継続した。</p> <p style="text-align: center;">導入/漸増/維持投与レジメン (165-205 試験)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">期</th> <th style="width: 20%;">投与期間</th> <th style="width: 70%;">1 回の用量・投与回数 (週あたりの固定用量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>導入期</td> <td>4~8 週間</td> <td>2.5mg を週 1 回投与 (2.5mg)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">漸増期</td> <td rowspan="4">4 週間以上</td> <td>5mg を週 1 回投与 (5mg)</td> </tr> <tr> <td>10mg を週 1 回投与 (10mg)</td> </tr> <tr> <td>10mg を週 2 回投与 (20mg) (連日投与を行わないよう推奨)</td> </tr> <tr> <td>10mg を週 4 回投与 (40mg)</td> </tr> <tr> <td>維持期</td> <td>8~15 週間</td> <td>15mg を週 5 回投与 (75mg)</td> </tr> </tbody> </table> <p>漸増期及び維持期は、目標血中 Phe 濃度 (600μmol/L 以下) に到達するために必要な場合、最大 75 mg/日 (375 mg/週) まで増量可とした。 試験期間中、有効性 (増量) 及び安全性 (減量) に応じた用量調整可とした。</p>	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	4~8 週間	2.5mg を週 1 回投与 (2.5mg)	漸増期	4 週間以上	5mg を週 1 回投与 (5mg)	10mg を週 1 回投与 (10mg)	10mg を週 2 回投与 (20mg) (連日投与を行わないよう推奨)	10mg を週 4 回投与 (40mg)	維持期	8~15 週間	15mg を週 5 回投与 (75mg)
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	4~8 週間	2.5mg を週 1 回投与 (2.5mg)														
漸増期	4 週間以上	5mg を週 1 回投与 (5mg)														
		10mg を週 1 回投与 (10mg)														
		10mg を週 2 回投与 (20mg) (連日投与を行わないよう推奨)														
		10mg を週 4 回投与 (40mg)														
維持期	8~15 週間	15mg を週 5 回投与 (75mg)														
評価項目	<p><有効性> 血中 Phe 濃度</p> <p><安全性> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等</p> <p><免疫原性> ADA 陽性割合及び抗体価、有効性及び安全性との関係 等</p>															
解析計画	<p><解析対象集団></p> <p>いずれかの用量で治験薬を投与され、投与後の血中 Phe 濃度が測定されたすべての患者を有効性解析対象集団、いずれかの用量で治験薬を投与されたすべての患者を安全性解析対象集団とした。</p> <p><有効性解析></p> <p>要約統計量 (平均値、SD、中央値、最小値及び最大値) を用いて、規定の評価時点及び各投与期 (導入期/漸増期/維持期) で、血中 Phe 濃度、血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率について示した。また、目標用量及び目標用量に到達するまでの期間を示した。</p> <p>目標用量に到達又は未到達の患者、目標に到達した患者のうち試験完了まで 600 μmol/L 以下を維持又は維持できなかった患者ごとにサブグループ解析を実施することが事前規定されていた。</p>															
結果	<p>[患者背景]</p> <ul style="list-style-type: none"> 平均年齢は 29.25 歳で、男性 11 例 (45.8%)、女性 13 例 (54.2%)、24 例全例が白人であった。 ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値 (SD) は 1,168.8 (290.98) μmol/L で、目標用量に到達した患者 (11 例) では 1,134.8 (348.31) μmol/L、目標用量に到達しなかった患者 (13 例) では 1,197.5 (243.38) μmol/L であった。 ベースラインのタンパク質摂取量 (20 例) の平均値 (SD) は 66.1 (29.75) g で、目標用量に到達した患者 (9 例) では 59.7 (23.28) g、目標用量に到達しなかった患者 (11 例) では 71.3 (34.37) g であった。 ベースラインの食事からの Phe 摂取量 (20 例) の平均値 (SD) は 1,646.2 (1,052.97) mg で、目標用量に到達した患者 (9 例) では 1,354.9 (954.16) mg、目標用量に到達しなかった患者 (11 例) では 1,884.4 (1,113.33) mg であった。 <p>[曝露状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> 24 例全例で導入期から漸増期まで本剤を投与され、11 例が漸増期の目標用量に到達し、維持期に移行した。 導入期 (24 例) では、週あたりの平均投与量 3.1mg、平均投与期間 3.4 週間、漸増期 (24 例) では、週あたりの平均投与量 79.9mg、平均投与期間 14.4 週間、維持期 (11 例) では、週あたりの平均投与量 122.8mg、平均投与期間 9.4 週間であった。 															

【有効性】

■血中 Phe 濃度

全体の血中 Phe 濃度の平均値 (SD) はベースラインの 1,168.8 (290.98) $\mu\text{mol/L}$ から 24 週時 (投与期間終了時) に 617.6 (529.28) $\mu\text{mol/L}$ となった。ベースラインからの平均変化量 (SD) は -551.2 (558.38) $\mu\text{mol/L}$ 、ベースラインからの平均変化率 (SD) は -46.2 (42.77) %であった。目標用量に到達した 11 例では、血中 Phe 濃度の平均値が最初に 600 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下したのは 11 週時であり、11 週時の血中 Phe 濃度の平均値 (SD) は 508.3 (482.91) $\mu\text{mol/L}$ 、ベースラインからの平均変化量 (SD) は -626.5 (432.28) $\mu\text{mol/L}$ であった。また、試験完了時の血中 Phe 濃度の平均値 (SD) は 160.3 (238.91) $\mu\text{mol/L}$ 、ベースラインからの平均変化量 (SD) は -974.5 (504.15) $\mu\text{mol/L}$ 、及びベースラインからの平均変化率 (SD) は -81.5 (31.67) %であった。9 例が試験完了時まで血中 Phe 濃度が 600 $\mu\text{mol/L}$ 以下であった。目標用量に到達しなかった 13 例では、いずれの評価時点でも血中 Phe 濃度の平均値が 1,000 $\mu\text{mol/L}$ 未満に低下しなかった。

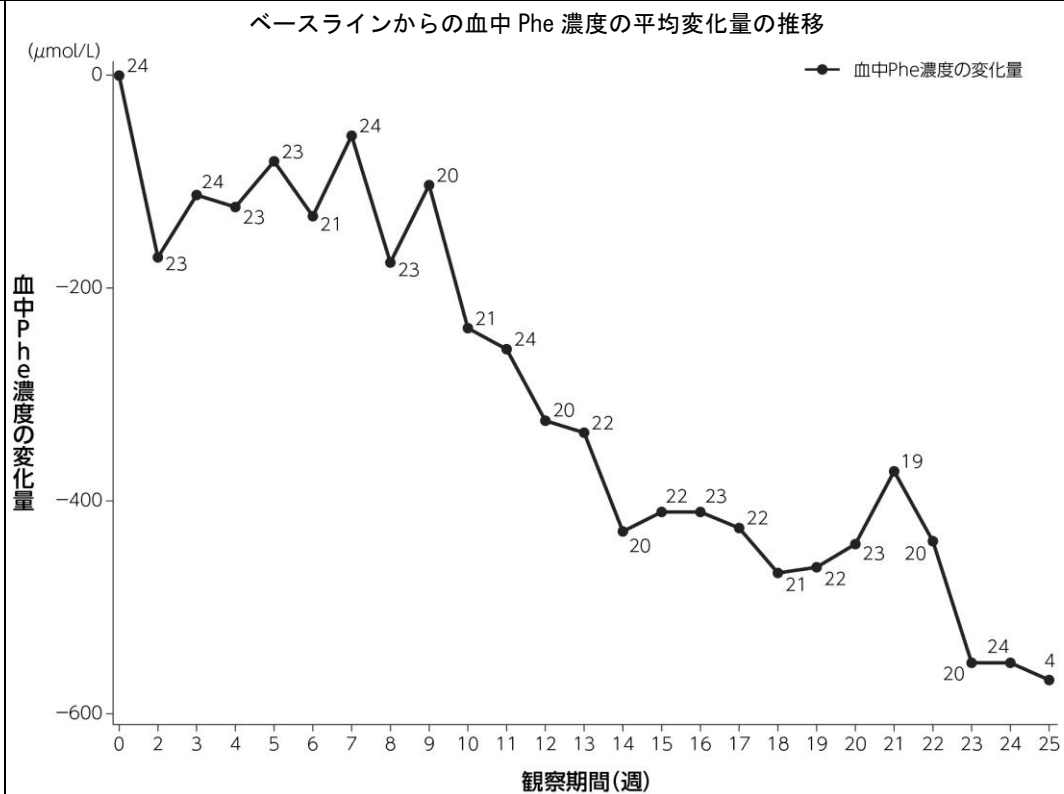
血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量・変化率

血中 Phe 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	目標用量に到達 ^a (n=11)			目標用量に 未到達 ^c (n=13)	全体 (n=24)
	全体 (n=11)	600 $\mu\text{mol/L}$ 以下を 維持 ^b (n=9)	600 $\mu\text{mol/L}$ 以下を 維持できず ^c (n=2)		
ベースライン					
平均値 (SD)	1134.8 (348.31)	1083.2 (168.07)	1367.0 (924.90)	1197.5 (243.38)	1168.8 (290.98)
中央値 (範囲)	1014.0 (713, 2021)	1014.0 (938, 1478)	1367.0 (713, 2021)	1238.0 (851, 1531)	1093.0 (713, 2021)
24 週時					
平均値 (SD)	160.3 (238.91)	105.7 (162.26)	406.0 (461.03)	1004.5 (368.03)	617.6 (529.28)
中央値 (範囲)	80.0 (1, 732)	2.0 (1, 456)	406.0 (80, 732)	869.0 (425, 1693)	644.0 (1, 1693)
ベースラインからの 平均変化量	-974.5 (504.15)	-977.6 (278.49)	-961.0 (1385.93)	-192.9 (287.12)	-551.2 (558.38)
ベースラインからの 平均変化率	-81.5 (31.67)	-89.3 (16.54)	-46.7 (69.80)	-16.2 (23.48)	-46.2 (42.77)

a : 目標用量は血中Phe濃度が 600 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下し、本剤の用量調整なしで 4週間以上維持された最初の用量と定義した。

b : 目標用量到達後、試験完了時まで血中Phe濃度 600 $\mu\text{mol/L}$ 以下を維持できた患者。

c : 目標用量到達後、血中 Phe 濃度 600 $\mu\text{mol/L}$ 以下を維持できなかった患者。



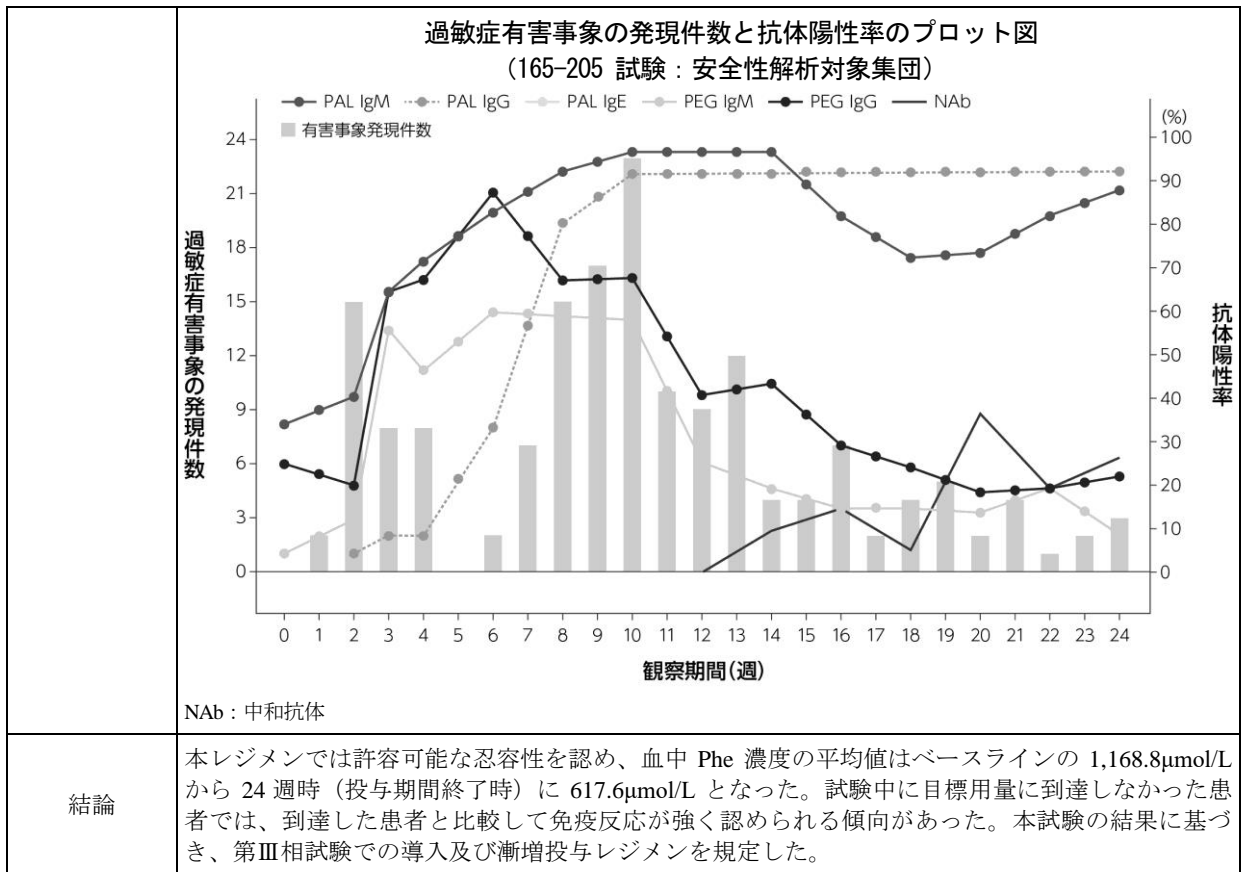
グラフ内の数値は各評価時点での患者数を示す。25 週時の数値は追跡来院時の血中 Phe 濃度データを有する患者数を示す。追跡来院は PAL-003 試験に登録されなかった患者のみ行った。

[安全性]

- ・全体の副作用は 23/24 例 (95.8%) で認められ、目標用量に到達した患者の 10/11 例 (90.9%) 及び到達しなかった患者の 13/13 例 (100.0%) であった。導入期 (23 例、95.8%) 及び漸増期 (22 例、91.7%) で、維持期 (7 例、63.6%) と比較して副作用発現率が高かった。
- ・主な副作用 (発現率 30%以上) は、注射部位反応及び関節痛は各 18 例 (75.0%)、注射部位紅斑 13 例 (54.2%)、注射部位発疹及び発疹各 8 例 (33.3%) であった。注射部位紅斑、注射部位反応及び関節痛では、目標用量に到達した患者及び目標用量に到達しなかった患者での発現率に差が認められた: 注射部位紅斑 [2 例 (18.2%) 及び 11 例 (84.6%)], 注射部位反応 [5 例 (45.5%) 及び 13 例 (100.0%)] 及び関節痛 [7 例 (63.6%) 及び 11 例 (84.6%)].
- ・投与中止に至った副作用は漸増期に認められた関節痛 2 例で、いずれも目標用量に到達しなかった患者であった。
- ・重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。
- ・試験期間を通して、補体成分 C3 及び C4 は全体的に減少傾向、CRP は増加傾向であり、24 週時のベースラインからの変化率は C3 が-25.6%、C4 が-29.6%及び CRP が 102.8%であった。C3、C4 及び CRP の変動は本剤投与に対する免疫応答を反映している可能性が考えられた。

[免疫原性]

- ・抗 PEG IgM、抗 PEG IgG 及び抗 PAL IgM の陽性率は漸増期に高くなり、抗 PAL IgG の陽性率は持続的に増加した。漸増期は過敏症有害事象の発現件数が多く (167 件の過敏症有害事象のうち 120 件が漸増期に発現)、10 週時の発現率は 14.4%と最も高かった。目標用量に到達した患者のうち、NAb 陽性となった患者はいなかったが、目標用量に到達しなかった患者では NAb 陽性割合は 20 週時に最も高い 66.7%となった。また、目標用量に到達した患者では抗 PEG IgG 抗体価の平均値、抗 PEG IgM 陽性割合及び抗 PAL IgG 抗体価の平均値は低く、抗 PAL IgM の発現は遅かった。過敏症有害事象の発現は、目標用量に到達した患者 (9 例、81.8%) と比較して、到達しなかった患者 (13 例、100.0%) で多かった。



結論 本レジメンでは許容可能な忍容性を認め、血中 Phe 濃度の平均値はベースラインの 1,168.8 μ mol/L から 24 週時（投与期間終了時）に 617.6 μ mol/L となった。試験中に目標用量に到達しなかった患者では、到達した患者と比較して免疫反応が強く認められる傾向があった。本試験の結果に基づき、第Ⅲ相試験での導入及び漸増投与レジメンを規定した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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 20 mg を維持用量とし、皮下投与する。ただし、週 1 回 2.5 mg 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 20 mg を一定期間投与しても効果が不十分な場合は、40 mg 又は 60 mg に段階的に増量できるが、最大用量は 60 mg である。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。漸増法については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

3) 海外第Ⅱ相試験 (PAL-003 試験) ¹²⁾

海外第Ⅱ相試験 (PAL-002 試験、PAL-004 試験及び 165-205 試験) に参加した PKU 患者を対象に先行試験で投与された用量と同一範囲内で長期投与した。

目的	PKU 患者に本剤を長期反復皮下投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量設定、長期継続投与
対象	先行する海外第Ⅱ相試験 (PAL-002 試験、PAL-004 試験及び 165-205 試験) を完了した PKU 患者：68 例
試験方法	先行試験で投与された用量と同一範囲内 (開始用量 0.001~5.0mg/kg/週又は 2.5~375mg/週) で最長 472 週間投与した。 60~600 μ mol/L の血中 Phe 濃度を達成又は維持するために、週あたりの投与頻度を毎日まで増やすことによって、5.0mg/kg/週又は 375mg/週を超えない範囲で調整可とし、2 回以上連続して用量が維持された患者は体重に基づく用量から固定用量での投与 (週 5~7 日間投与) に移行可とした。
評価項目	<p><有効性> 主要評価項目 ・先行試験ベースラインから本試験の最終投与後 14 日目までの血中 Phe 濃度 ・先行試験ベースラインから各評価時点までの血中 Phe 濃度の変化 ・血中 Phe 濃度が 20%以上低下、並びに 600μmol/L、360μmol/L 及び 120μmol/L 以下に低下した患者の割合</p> <p>探索的評価項目 ・血中 Phe 濃度及びタンパク質摂取量</p> <p><安全性>有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等 <免疫原性>ADA 陽性割合及び抗体価、有効性及び安全性との関係 等</p>
解析計画	<p><解析対象集団> 本試験期間中にいずれかの用量の治験薬が投与され、投与後の血中 Phe 濃度が測定されたすべての患者を有効性解析対象集団、本試験期間中にいずれかの用量の治験薬を投与され、投与後の安全性情報を有するすべての患者を安全性解析対象集団とした。</p> <p><有効性解析> 規定の評価時点での血中 Phe 濃度及び血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び抗体の有無を要約した。さらに、血中 Phe 濃度が 60~600μmol/L に維持された患者の割合を要約した。 血中 Phe 濃度に対する早期脱落の影響を評価するために、本剤の曝露期間が 36 ヶ月未満の患者を対象に最後に観察された値で補完する方法 (LOCF) を用いて感度分析を行った (本剤初回投与から早期脱落するまでの平均期間は約 30 ヶ月であった)。 食事日誌については、患者の食事内容の変化による血中 Phe 濃度変化を調べるためにプロット図 (平均血中 Phe 濃度と食事からの平均タンパク質摂取量/平均 Phe 摂取量のプロット、血中 Phe 濃度のベースラインからの平均変化量と食事からのタンパク質摂取量/Phe 摂取量のベースラインからの平均変化量のプロット) を作成した。</p>
結果	<p>[患者の内訳・患者背景]</p> <ul style="list-style-type: none"> 先行試験の全 80 例 (PAL-002 試験：40 例、PAL-004 試験：16 例、165-205 試験：24 例) のうち、68 例が本試験に登録され、本試験を完了した患者は 46 例、試験を中止した患者は 22 例であった。 本試験の平均年齢は 28.31 歳で、男性 28 例 (41.2%)、女性 40 例 (58.8%)、66 例 (97.1%) が白人であった。 ベースラインの血中 Phe 濃度の平均値 (SD) は 1022.4 (530.39) μmol/L であった。 ベースラインのタンパク質摂取量 (35 例) の平均値 (SD) は 66.4 (30.97) g/日であった。 <p>[曝露状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> 本試験期間中の 1 日あたりの平均投与量は 26.02mg、中央値は 23.98 (範囲：3.63~105.32) mg であった。また、1 日あたりの平均投与量が 20 mg 未満であった患者は 28/68 例 (41.2%)、20 mg 以上 40 mg 未満は 24 例 (35.3%)、40 mg 以上 60 mg 未満は 15 例 (22.1%)、60 mg 以上は 1 例 (1.5%) であった。 週あたりの平均投与日数は 4.51 日、中央値は 4.77 (範囲：1.00~6.87) 日であった。 試験全体の平均投与期間は 221.19 週 (約 4.3 年)、中央値は 208.50 (範囲：4.14~472.14) 週 (約 1 ヶ月~9.1 年) であった。50 例 (73.5%) が 2 年以上、34 例 (50.0%) が 4 年以上、1 例 (1.5%) が 9 年以上投与を受けた。

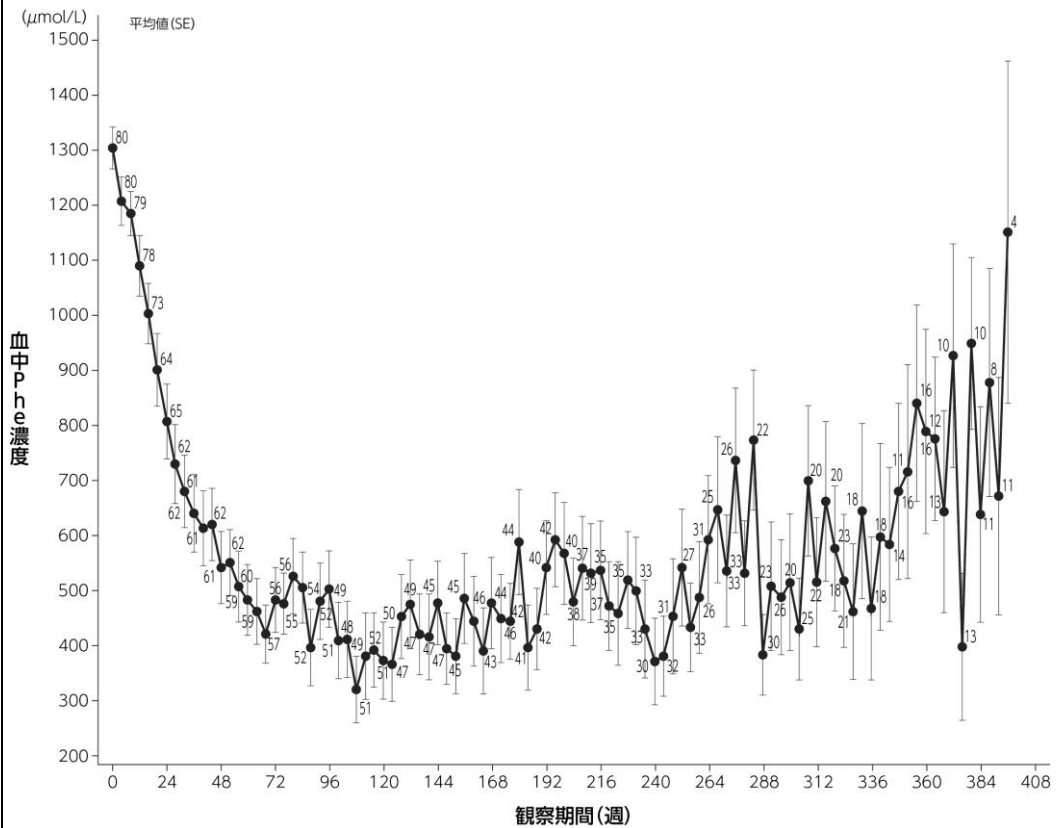
[有効性]

■血中 Phe 濃度

先行試験ベースラインから本試験の最終投与後 14 日目までの血中 Phe 濃度、先行試験ベースラインから各評価時点までの血中 Phe 濃度の変化 (主要評価項目)

血中 Phe 濃度の平均値 (SD) は、先行試験ベースラインの 1302.4 (351.50) $\mu\text{mol/L}$ から 48 週時 (初回投与時からの累積、61 例) に 541.6 (515.51) $\mu\text{mol/L}$ となり、平均変化量 (SD) は -796.3 (561.62) $\mu\text{mol/L}$ 、平均変化率 (SD) は -58.9 (39.00) %であった。同様に 72 週時 (56 例、約 1.4 年投与) には血中 Phe 濃度の平均値 (SD) は 481.3 (446.40) $\mu\text{mol/L}$ 、平均変化量 (SD) は -866.2 (530.59) $\mu\text{mol/L}$ 、平均変化率 (SD) は -62.8 (35.50) %、240 週時 (30 例、約 4.6 年投与) には血中 Phe 濃度の平均値 (SD) は 370.8 (434.46) $\mu\text{mol/L}$ 、平均変化量 (SD) は -1011.2 (480.79) $\mu\text{mol/L}$ 、平均変化率 (SD) は -73.4 (28.41) %であった。

血中 Phe 濃度の平均値の推移 (PAL-003 試験: 有効性解析対象集団、全ての第 II 相試験)



図中の数字は例数を示す。
ベースライン値は先行試験での本剤初回投与前の血中 Phe 濃度である。

血中 Phe 濃度の平均値の推移 (PAL-003 試験 : 有効性解析対象集団、全ての第 II 相試験)

評価時点	血中 Phe 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	先行試験ベースラインからの変化量	
		($\mu\text{mol/L}$) ^a	(%) ^b
先行試験ベースライン (n=80)			
平均値 (SD)	1302.4 (351.50)	NA	NA
中央値 (範囲)	1266.5 (249.0, 2214.0)		
24 週 (n=65)			
平均値 (SD)	807.0 (551.75)	-497.9 (557.40)	-37.6 (38.83)
中央値 (範囲)	874.0 (1.0, 2005.0)	-395.0 (-2209.0, 209.0)	-26.6 (-99.9, 14.9)
48 週 (n=61)			
平均値 (SD)	541.6 (515.51)	-796.3 (561.62)	-58.9 (39.00)
中央値 (範囲)	487.0 (1.0, 1697.0)	-853.0 (-2213.0, 536.0)	-69.9 (-100.0, 50.3)
72 週 (n=56)			
平均値 (SD)	481.3 (446.40)	-866.2 (530.59)	-62.8 (35.50)
中央値 (範囲)	377.0 (1.0, 1648.0)	-965.5 (-2213.0, 304.0)	-71.3 (-100.0, 31.0)
240 週 (n=30)			
平均値 (SD)	370.8 (434.46)	-1011.2 (480.79)	-73.4 (28.41)
中央値 (範囲)	220.5 (1.0, 1655.0)	-951.5 (-2213.0, -181.0)	-83.5 (-100.0, -9.9)
336 週 (n=18)			
平均値 (SD)	468.1 (557.57)	-956.7 (586.28)	-66.8 (38.30)
中央値 (範囲)	248.0 (6.0, 1626.0)	-993.5 (-1740.0, 365.0)	-72.9 (-99.6, 32.1)
408 週 (n=10)			
平均値 (SD)	489.7 (634.12)	-883.6 (645.96)	-64.4 (46.45)
中央値 (範囲)	173.5 (32.0, 1679.0)	-1089.5 (-1477.0, 505.0)	-85.0 (-96.7, 44.4)

全ての第II相試験：先行試験 (PAL-002、PAL-004、165-205 試験) と PAL-003 試験の統合データを示した。ベースライン値は先行試験での本剤初回投与前の血中Phe濃度である。評価時点は24週間隔である。

a : ベースラインからの変化量は両時点の測定値を有する患者のデータに基づく。

b : ベースラインからの変化率は両時点の測定値を有する患者のデータに基づく。

LOCF を用いて感度分析を行ったところ、血中 Phe 濃度の平均値 (SD) は 48 週時に 643.8 (541.56) $\mu\text{mol/L}$ となった。先行試験ベースラインからの平均変化率 (SD) は、48 週時-48.5 (44.07) %、72 週時-51.3 (42.89) %、240 週時-73.4 (28.41) %であった。LOCF を用いた感度分析では血中 Phe 濃度のベースラインからの低下が認められ、その低下は観察された値に基づく解析で認められた傾向と一致していた。

血中 Phe 濃度が 20%以上低下、並びに 600 $\mu\text{mol/L}$ 、360 $\mu\text{mol/L}$ 及び 120 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下した患者の割合 (主要評価項目)

血中 Phe 濃度が 20%以上低下、並びに 600 $\mu\text{mol/L}$ 、360 $\mu\text{mol/L}$ 及び 120 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下した患者の割合

血中Phe濃度	先行試験 n (%) (n=80)	PAL-003試験 n (%) (n=68)	全ての第II相試験 n (%) (n=80)
血中Phe濃度が20%以上低下 (連続する2時点の平均値)	60 (75)	64 (94)	75 (94)
血中Phe濃度が600 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下	35 (44)	59 (87)	66 (83)
血中Phe濃度が360 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下	27 (34)	58 (85)	64 (80)
血中Phe濃度が120 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下	25 (31)	57 (84)	63 (79)

先行試験 : PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験の統合データ

全ての第II相試験 : 先行試験 (PAL-002、PAL-004、165-205) 及びPAL-003 試験の統合

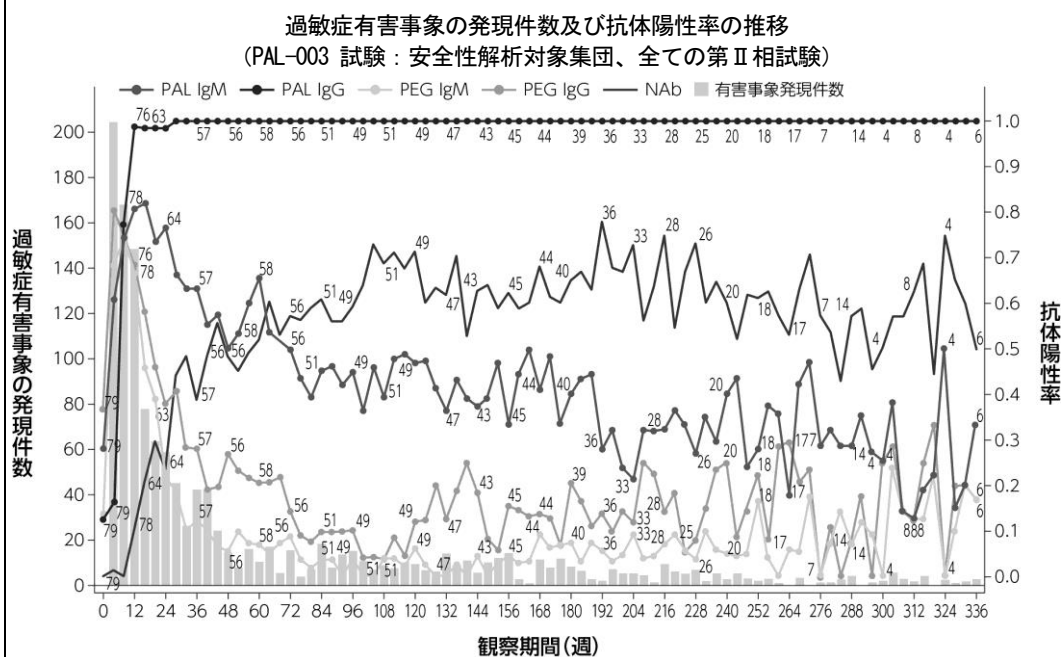
[安全性]

- 副作用は 65/68 例 (95.6%) に認められた。
- 主な副作用 (発現率 25%以上) は、注射部位反応及び注射部位紅斑各 36 例 (52.9%)、蕁麻疹 32 例 (47.1%)、注射部位内出血 31 例 (45.6%)、発疹 30 例 (44.1%)、関節痛 25 例 (36.8%)、注射部位そう痒感 22 例 (32.4%)、そう痒症 20 例 (29.4%) であった。

- ・ 重篤な副作用は 6 例に認められ、過敏症、アナフィラキシー反応、注射に伴う反応、好中球減少症、骨髄機能不全、関節痛、末梢性ニューロパチー、リンパ節症、蕁麻疹が各 1 例であった。
- ・ 投与中止に至った副作用は、アナフィラキシー反応 1 例、関節痛及び末梢性ニューロパチー 1 例で、いずれも重篤な副作用であった。
- ・ 死亡例は認められなかった。
- ・ 米国国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) / 食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク (FAAN) 基準に基づくアナフィラキシーが 6 例 (8.8%) 10 件特定された。Brown の重症度判定基準に該当する重症又は生命を脅かすアナフィラキシーの発現率は全体で 1.5% (1/68 例) であった。急性全身性過敏症反応 (外部の専門家が判定した NIAID/FAAN 基準に基づくアナフィラキシー) の発現率は全体で 1/68 例 (1.5%) であった。

【免疫原性】

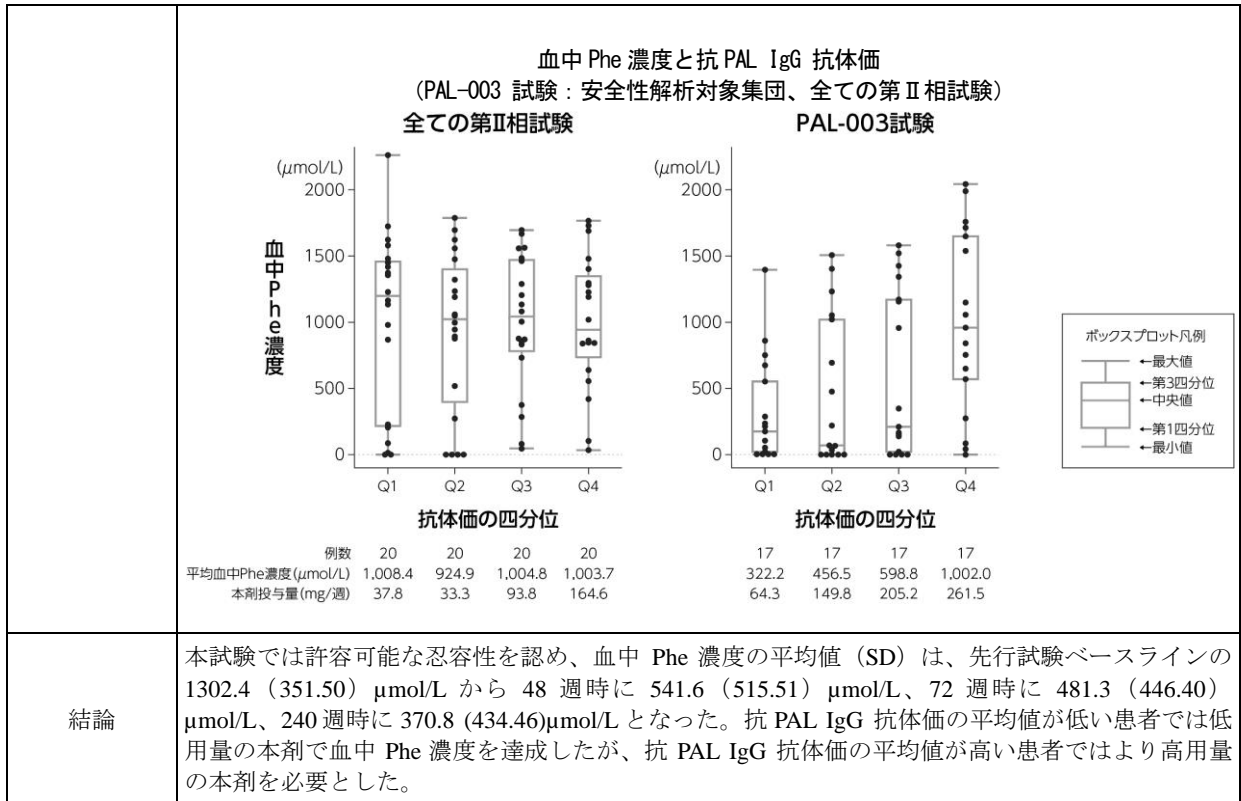
過敏症有害事象の発現件数は投与開始早期が最も多く、その時期に抗 PAL IgM、抗 PEG IgM 及び抗 PEG IgG 陽性率も最大となった。



図中の数字は例数を示す。

NAb：中和抗体

抗 PAL IgG 又は抗 PEG IgG の抗体価が低い患者では、より低用量の本剤で血中 Phe 濃度の低下が得られた。抗 PAL IgG 又は抗 PEG IgG の抗体価が第 1 四分位数 (Q1) の患者では、本試験終了時の血中 Phe 濃度 (それぞれ 322.2 及び 303.7 $\mu\text{mol/L}$) に到達するために要した本剤の平均投与量はそれぞれ 64.3 mg/週及び 87.2 mg/週であった。一方、抗 PAL IgG 又は抗 PEG IgG の抗体価が第 4 四分位数 (Q4) の患者では、本試験終了時の血中 Phe 濃度 (それぞれ 1002.0 $\mu\text{mol/L}$ 及び 992.4 $\mu\text{mol/L}$) に到達するために要した本剤の平均投与量はそれぞれ 261.5 mg/週及び 229.2 mg/週であった。



結論

本試験では許容可能な忍容性を認め、血中 Phe 濃度の平均値 (SD) は、先行試験ベースラインの 1302.4 (351.50) $\mu\text{mol/L}$ から 48 週時に 541.6 (515.51) $\mu\text{mol/L}$ 、72 週時に 481.3 (446.40) $\mu\text{mol/L}$ 、240 週時に 370.8 (434.46) $\mu\text{mol/L}$ となった。抗 PAL IgG 抗体価の平均値が低い患者では低用量の本剤で血中 Phe 濃度を達成したが、抗 PAL IgG 抗体価の高い患者ではより高用量の本剤を必要とした。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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 20 mg を維持用量とし、皮下投与する。ただし、週 1 回 2.5 mg 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 20 mg を一定期間投与しても効果が不十分な場合は、40 mg 又は 60 mg に段階的に増量できるが、最大用量は 60 mg である。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。漸増法については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①海外第Ⅲ相試験 (PRISM-1 : 165-301 試験¹³⁾・PRISM-2 : 165-302 試験¹⁴⁾)

目的	<p>165-301 試験 本剤の投与歴のない PKU 患者を対象に、導入／漸増／維持投与レジメンで本剤を最大 20 又は 40mg/日の用量（固定維持用量）で自己注射したときの安全性及び有効性を評価する</p> <p>165-302 試験 PKU 患者を対象に本剤を自己注射したときの有効性及び安全性を評価する</p>																		
試験デザイン	<p>165-301 試験 非盲検、多施設共同、無作為化</p> <p>165-302 試験 多施設共同</p> <p>パート 1 : 非盲検 パート 2 : 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、治療中止試験 パート 3 : 非盲検、薬物動態/薬力学評価 パート 4 : 非盲検、長期継続</p>																		
対象	<p>165-301 試験 本剤の投与歴のない 18～70 歳の PKU 患者^a : 261 例（旧版の治験実施計画書に規定された年齢の選択基準に従って本試験に登録された 16～18 歳未満の患者は試験参加を継続することができた） a : 血中 Phe 濃度 600μmol/L 超</p> <p>165-302 試験 本剤の連日投与歴のある 18～70 歳の PKU 患者 : 215 例 パート 1 : 164 例（PAL-003 試験又は 165-205 試験からの移行例 12 例、165-301 試験からの移行例 152 例） パート 2 : 95 例 パート 3 : 89 例 パート 4 : 202 例（PAL-003 試験又は 165-205 試験からの移行例 12 例、165-301 試験からの移行例 190 例）</p>																		
試験方法	<p>165-301 試験</p> <p style="text-align: center;">試験デザイン（165-301 試験：安全性解析対象集団）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>期</th> <th>投与期間</th> <th>1 回の用量・投与回数（週あたりの固定用量）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>導入期</td> <td>4 週間</td> <td>2.5mg を週 1 回（2.5mg）^b</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">漸増期</td> <td rowspan="6">最長 30 週間</td> <td>2.5mg を週 2 回（5mg）^c</td> </tr> <tr> <td>10mg を週 1 回（10mg）</td> </tr> <tr> <td>10mg を週 2 回（20mg）^c</td> </tr> <tr> <td>10mg を週 4 回（40mg）</td> </tr> <tr> <td>10mg を 1 日 1 回（70mg）</td> </tr> <tr> <td>20mg を 1 日 1 回（140mg）^d</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">維持期</td> <td rowspan="2">2 週間以上</td> <td>40mg を 1 日 1 回（280mg）^d</td> </tr> <tr> <td>20mg を 1 日 1 回（140mg）又は 40mg を 1 日 1 回（280mg）</td> </tr> </tbody> </table> <p>^b : 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。 ^c : 連日投与は行わないように推奨した。 ^d : 最短で約 26 週時、最長 36 週時まで無作為化割付用量（20 又は 40mg/日）の投与を継続した。</p> <p>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され、維持用量投与時も医師が必要と判断した場合は前投与が行われた。</p>	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） ^b	漸増期	最長 30 週間	2.5mg を週 2 回（5mg） ^c	10mg を週 1 回（10mg）	10mg を週 2 回（20mg） ^c	10mg を週 4 回（40mg）	10mg を 1 日 1 回（70mg）	20mg を 1 日 1 回（140mg） ^d	維持期	2 週間以上	40mg を 1 日 1 回（280mg） ^d	20mg を 1 日 1 回（140mg）又は 40mg を 1 日 1 回（280mg）
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） ^b																	
漸増期	最長 30 週間	2.5mg を週 2 回（5mg） ^c																	
		10mg を週 1 回（10mg）																	
		10mg を週 2 回（20mg） ^c																	
		10mg を週 4 回（40mg）																	
		10mg を 1 日 1 回（70mg）																	
		20mg を 1 日 1 回（140mg） ^d																	
維持期	2 週間以上	40mg を 1 日 1 回（280mg） ^d																	
		20mg を 1 日 1 回（140mg）又は 40mg を 1 日 1 回（280mg）																	

	<p>165-302 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パート1：血中 Phe 濃度の平均値が先行試験ベースラインから 20%以上低下（連続する 2 回の評価に基づく）したかを 2 週間ごとに評価し、パート 2 への参加の適格性を評価した。 ・パート2：本剤 20mg 又は 40mg で継続投与が可能で、血中 Phe 濃度の平均値が先行試験のベースラインから 20%以上低下した患者を対象に、パート 1 と同じ用量の本剤 20 又は 40mg/日、又はマッチングするプラセボの投与のいずれかの群に 2:1 の比に無作為割付けし、8 週間皮下投与した。主要目的の達成に十分な統計学的検出力を得るため、パート 2 の目標登録数を約 72 例（本剤群約 48 例、プラセボ群約 24 例）に設定した。パート 2 に十分な患者数が無作為割付けされた場合、パート 2 への患者登録を終了し、それ以降にパート 1 及び 165-301 試験に組み入れられた患者は直接パート 4 に移行することとした。有害事象によりパート 2 を完了できなかった患者はパート 2 を中止し、パート 4 に移行して非盲検下で忍容可能な用量の本剤投与を受けた。 ・パート3：本剤の 2 製剤（バイアル製剤及びプレフィルドシリンジ製剤）の PK（本剤の血漿中濃度）及び PD（血中 Phe 濃度）を比較するためにデザインされた。 ・パート4：患者ごとの用量で本剤を投与した。本試験及び先行試験で計 52 週間以上にわたって本剤の投与を受け、40mg/日投与が 8 週間以上であった場合、治験依頼者のメディカルモニターと協議の上で治験責任医師の判断により 60mg/日まで増量可とした。有害事象や低 Phe 血症に対しては 5mg/日まで減量可とした。 <p style="text-align: center;">試験デザイン（165-302 試験：安全性解析対象集団）</p> <p>本剤の投与歴のあるPKU患者 (n=215)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・165-301 試験から移行 (n=203) ・海外第Ⅱ相試験から移行 (n=12) <p>パート1 非盲検適格性評価期間 (3~最長13週間)</p> <p>パート2 二重盲検プラセボ対照 無作為化治療中止試験 (8週間)</p> <p>パート3 非盲検薬物動態/薬力学評価期間 (6週間)</p> <p>パート4 非盲検長期継続期間 (最長274週間)</p>
<p>評価項目</p>	<p>165-301 試験</p> <p><有効性></p> <p>副次評価項目：来院週及び投与群別の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量 その他の評価項目：血中 Phe 濃度がベースラインから 20%以上低下した患者の割合、600μmol/L 又は 360μmol/L に低下した患者の割合及びそれらの患者における低下に到達するまでの期間 探索的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン及び試験終了時点の神経認知/神経精神症状スコアの変化 <ul style="list-style-type: none"> ・ ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア（治験責任医師評価） ・ POMS TMD スコア（患者自己評価：参考情報） ・ PKU-POMS TMD スコア（患者自己評価：参考情報） ・ PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア（患者自己評価：参考情報） ・各来院時点の患者日誌の記録に基づく医療食及び食事からのタンパク質摂取量 <p><安全性></p> <p>有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等</p> <p><免疫原性></p> <p>ADA 陽性割合及び抗体価、有効性及び安全性との関係 等</p> <p>165-302 試験</p> <p><有効性></p> <p>主要評価項目：パート 2 のベースラインから 8 週時までの血中 Phe 濃度の変化 副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パート 2 のベースラインから 8 週時までの以下の神経認知/神経精神症状スコアの変化 <ul style="list-style-type: none"> ・ ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア（治験責任医師評価）（全患者） ・ ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア（治験責任医師評価）（165-301 試験ベースラインが 9 超の患者におけるサブグループ解析） ・ PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア（患者自己評価：参考情報） ・ PKU-POMS TMD スコア（患者自己評価：参考情報） ・ POMS TMD スコア（患者自己評価：参考情報） <p>その他の評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パート 4 における有効性及び先行試験ベースラインからパート 4 までの長期有効性 <ul style="list-style-type: none"> ・ 血中 Phe 濃度の変化

	<ul style="list-style-type: none"> ・血中 Phe 濃度が 600μmol/L 又は 360μmol/L、120μmol/L 以下に低下した患者の割合 ・タンパク質摂取量の変化 ・神経認知/神経精神症状スコアの変化 <ul style="list-style-type: none"> ・ ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア (治験責任医師評価) (全患者) ・ ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア (治験責任医師評価) (165-301 試験ベースラインが 9 超の患者におけるサブグループ解析) ・ PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア (患者自己評価: 参考情報) <p><安全性> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等</p> <p><免疫原性> ADA 陽性割合及び抗体価、有効性及び安全性との関係 等</p>
解析計画	<p>165-301 試験 <解析対象集団> 治験薬投与の有無を問わず、試験に無作為割付けされたすべての患者 (ITT 集団) を有効性解析対象集団、いずれかの用量で治験薬を受けたすべての患者を安全性解析対象集団とした。</p> <p><有効性解析> 血中 Phe 濃度 (ベースラインからの変化量を含む) は、要約統計量 (例数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値) を用いて来院時別及び投与群別に要約した。初回投与から血中 Phe 濃度が 20%以上低下するまでの時間は、連続する 2 回の血中 Phe 濃度の平均値を用いて要約した。試験期間中は安定した食事を摂取してタンパク質摂取量を一定に維持することとした。タンパク質の総摂取量は 3 日間の患者日誌に基づき算出し、医療食及び食事からのタンパク質摂取量はそれぞれ個別に要約した。タンパク質摂取量のベースラインからの変化量を来院時点別に経時的に要約した。</p> <p>自己評価型 POMS、観察者評価型 POMS、自己評価型 PKU-POMS TMD スコア及び下位尺度スコア、並びに ADHD-RS-IV の総スコア及び不注意・多動性/衝動性下位尺度スコアを血中 Phe 濃度の評価と同様の方法で解析した。</p> <p>165-302 試験 <解析対象集団> 無作為割付用量の 20 又は 40mg/日に到達し、165-301 試験のベースライン (又は第 II 相試験から移行した場合は第 II 相試験のベースライン) から血中 Phe 濃度の平均値 (パート 1 の最後の連続した 2 回の測定値に基づく) が 20%以上低下して、本試験のパート 2 に無作為割付けされた患者 (mITT 解析集団)、mITT 解析集団のうち、165-301 試験から本試験のパート 1 に移行し、その後パート 2 に移行した患者 (RDT 解析集団)、初めに 165-301 試験に登録された患者で、血中 Phe 濃度の 20%以上低下が認められなかったためパート 2 には参加せずパート 4 に移行した患者 (非 RDT 解析集団) を有効性解析対象集団、本試験に登録され、本試験又は各パートで治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての患者を安全性解析対象集団とした。</p> <p><有効性解析> 主要評価項目の解析は mITT 解析集団を対象に、パート 2 の 8 週時の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量を反復測定混合モデル (MMRM) 法を用いて全本剤群 (本剤 20mg/日群及び 40mg/日群の併合群) と 20mg/日プラセボ群、全本剤群と 40mg/日プラセボ群でそれぞれ比較した。投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの血中 Phe 濃度を説明変数とし、分散共分散行列には無構造を仮定した。MMRM 法では多重性の制御には Hochberg 手順を用いた。特に、全本剤群と 20mg/日プラセボ群、全本剤群と 40mg/日プラセボ群をそれぞれ比較した結果、いずれの比較でも P 値が 0.05 未満であった場合、又はいずれかの比較で P 値が 0.025 未満であった場合、該当する全本剤群の方が良好な結果であるとみなした。血中 Phe 濃度のベースライン値は 165-302 試験のパート 1 の最終測定値又はパート 2 の Day 1 の治験薬投与前の測定値と定義した。</p> <p>本剤の長期有効性を先行試験と本試験の統合データを用いて解析した。 165-301 試験から移行した患者を対象としたサブグループ解析を実施することが事前規定されていた。</p>

■患者の内訳

165-301 試験

- 261 例が登録され、全例に本剤が投与され、213 例（81.6%）が試験を完了し、207 例（79.3%）が本剤投与を完了し、195 例（74.7%）が維持期に移行し、203 例（77.8%）が 165-302 試験に移行した。

患者の内訳（165-301 試験：全登録患者、ITT 集団）

	20mg/日群 (n=131)	40mg/日群 (n=130)	合計 (n=261)
本剤投与	131 (100.0%)	130 (100.0%)	261 (100.0%)
試験完了	111 (84.7%)	102 (78.5%)	213 (81.6%)
本剤投与完了	109 (83.2%)	98 (75.4%)	207 (79.3%)
維持期に移行	103 (78.6%)	92 (70.8%)	195 (74.7%)
165-302 試験に移行	106 (80.9%)	97 (74.6%)	203 (77.8%)

n (%)

165-302 試験

- 215 例が登録され、全例に本剤が投与された。203 例は 165-301 試験からの移行、12 例は第 II 相試験（PAL-003 試験又は 165-205 試験）からの移行であった。パート 4 を完了した患者は 172 例（80.0%）であった。

患者の内訳（165-302 試験：全登録患者）

	先行試験		合計 (n=215)
	165-301 試験 (n=203)	PAL-003 又は 165-205 試験 (n=12)	
165-302 試験で本剤投与	203 (100%)	12 (100%)	215 (100%)
165-302 試験パート 1 に登録	152 (74.9%)	12 (100%)	164 (76.3%)
165-302 試験パート 2 ^a に登録	86 (42.4%)	9 (75.0%)	95 (44.2%)
165-302 試験パート 4 ^b に登録	190 (93.6%)	12 (100%)	202 (94.0%)

- a: ベースラインから血中 Phe 濃度の平均値が 20%以上低下（パート 1 の最後の連続した 2 回の血中 Phe 濃度に基づく）しなかった患者は主要な有効性解析（mITT 集団）に含めなかった。一部の患者は mITT への適格基準が治験実施計画書改訂第 2 版に導入された時点でパート 2 に登録されていた。
- b: 165-301 試験で目標用量に到達しなかった 33 例、パート 2 の登録期間終了後に 165-302 試験に登録された 18 例（計 51 例）は 165-301 試験から直接パート 4 に移行した。血中 Phe 濃度低下がパート 2 の登録基準を満たさなかった 39 例、パート 2 の登録期間終了後にパート 1 を終了した 9 例及び治験依頼者の指示を受けた 9 例（計 57 例）はパート 1 から直接パート 4 に移行した。

■患者背景
165-301 試験

患者背景 (165-301 試験 : 全登録患者)

	20 mg/日群 (n=131)	40 mg/日群 (n=130)	合計 (n=261)
登録時の年齢、歳			
平均値 (SD)	30.24 (8.63)	28.05 (8.77)	29.15 (8.75)
中央値 (範囲)	29.0 (16.0, 52.0)	26.0 (16.0, 55.0)	28.0 (16.0, 55.0)
性別、n (%)			
男性	69 (52.7)	62 (47.7)	131 (50.2)
女性	62 (47.3)	68 (52.3)	130 (49.8)
人種、n (%)			
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	1 (0.8)	1 (0.4)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
ハワイ先住民又は太平洋諸島の先住民	0	0	0
白人	130 (99.2)	124 (95.4)	254 (97.3)
その他	0	2 (1.5)	2 (0.8)
不明	0	1 (0.8)	1 (0.4)
体重、kg			
n	131	129	260
平均値 (SD)	82.0(20.49)	78.9(20.85)	80.5(20.68)
中央値 (範囲)	81.1 (45.3, 139.2)	74.9 (41.5, 135.9)	77.2 (41.5, 139.2)
BMI、kg/m ²			
n	131	129	260
平均値 (SD)	29.0 (6.96)	27.8 (6.48)	28.4 (6.74)
中央値 (範囲)	28.5 (17.1, 47.3)	26.9 (17.2, 46.8)	27.7 (17.1, 47.3)
ベースラインの血中 Phe 濃度、 $\mu\text{mol/L}$			
平均値 (SD)	1241.0 (389.70)	1224.4 (384.28)	1232.7 (386.36)
中央値	1253.0	1215.5	1221.0
食事制限あり、n (%) ^a	22 (16.8)	19 (14.6)	41 (15.7)
医療食からタンパク質を摂取した患者数、n (%)	75 (57.3)	74 (56.9)	149 (57.1)
ベースラインの食事からのタンパク質摂取量、g			
n	127	123	250
平均値 (SD)	39.1 (27.27)	37.9 (28.30)	38.5 (27.73)
中央値	29.8	30.3	29.9
ベースラインの神経認知/神経精神症状スコア			
ADHD-RS-IV 総スコア、n	85	84	169
平均値 (SD)	15.6 (10.92)	15.9 (9.31)	15.8 (10.13)
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア、n	129	124	253
平均値 (SD)	10.0 (6.59)	9.5 (5.60)	9.8 (6.12)
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度 (スコア 9 超)、n	59	57	116
平均値 (SD)	16.0 (4.48)	14.6 (3.49)	15.3 (4.06)
POMS TMD スコア、n	86	84	170
平均値 (SD)	36.8 (30.91)	34.6 (30.54)	35.7 (30.66)
PKU-POMS 総スコア、n	86	84	170
平均値 (SD)	16.4 (13.45)	15.4 (13.13)	15.9 (13.26)
PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア、n	86	84	170
平均値 (SD)	3.8 (2.65)	4.1 (2.70)	4.0 (2.67)

a : 食事制限ありは、総タンパク摂取量の 75%超が医療食からの場合とした。総タンパク摂取量は食事と医療食からのタンパク質摂取量の合計とした。

以下の神経認知/神経精神症状は、スコアが高いほど症状が重いことを示す。

ADHD-RS-IV 不注意・多動性/衝動性下位尺度スコア範囲 : 0~27

POMS TMD スコア範囲 : -32~200

PKU-POMS TMD スコア範囲 : -12~58

PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア範囲 : 0~11

なお神経認知/神経精神症状評価は第 II 相試験では行わなかった。

165-302 試験

患者背景 (165-302 試験 : 全登録患者、mITT 集団)

先行試験ベースライン時点	全登録患者 (n=215)	mITT 集団		
		プラセボ		全本剤群 (n=58)
		20 mg/日群 (n=14)	40 mg/日群 (n=14)	
登録時の年齢、歳				
平均値 (SD)	29.22 (8.74)	30.50 (10.96)	30.00 (10.22)	29.66 (8.38)
中央値 (範囲)	28.00 (16.00, 55.00)	27.50 (19.00, 51.00)	25.50 (18.00, 50.00)	29.00 (16.00, 50.00)
16~18 歳未満 ^a 、n (%)	11 (5.1)	0	0	3 (5.2)
性別、n (%)				
男性	110 (51.2)	8 (57.1)	8 (57.1)	27 (46.6)
女性	105 (48.8)	6 (42.9)	6 (42.9)	31 (53.4)
人種、n (%)				
白人	211 (98.1)	13 (92.9)	14 (100.0)	58 (100.0)
アメリカ又はアラスカ先住民	1 (0.5)	0	0	0
黒人/アフリカ系アメリカ人	2 (0.9)	1 (7.1)	0	0
体重、kg				
n	214	14	13	58
平均値 (SD)	79.3 (21.15)	94.0 (27.17)	73.1 (16.49)	78.6 (21.55)
中央値 (範囲)	75.1 (41.5, 143.0)	87.9 (47.4, 143.0)	67.7 (51.8, 108.4)	73.1 (42.0, 135.9)
BMI、kg/m ^{2b}				
n	214	14	13	58
平均値 (SD)	27.9 (6.66)	32.6 (7.75)	25.6 (4.37)	27.8 (6.85)
中央値 (範囲)	26.9 (17.1, 46.7)	33.6 (19.2, 45.4)	24.2 (18.3, 33.0)	26.8 (17.2, 46.3)
血中 Phe 濃度、 $\mu\text{mol/L}$				
平均値 (SD)	1225.6 (378.98)	1459.1 (354.71)	1108.9 (266.84)	1318.0 (351.09)
中央値 (範囲)	1196.0 (285.0 ^c , 2229.0)	1504.5 (761.0, 2116.0)	1064.5 (695.0, 1549.0)	1291.0 (713.0, 2143.0)
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度 (スコア 9 超)				
n	88	5	6	26
平均値 (SD)	15.4 (3.92)	16.4 (5.41)	13.0 (3.79)	16.2 (3.96)
中央値 (範囲)	15.0 (10.0, 26.0)	20.0 (10.0, 21.0)	12.0 (10.0, 20.0)	15.5 (11.0, 25.0)
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア ^d				
n	195	11	13	48
平均値 (SD)	9.6 (6.15)	11.4 (6.31)	8.1 (5.54)	11.0 (6.68)
中央値 (範囲)	8.0 (0.0, 26.0)	9.0 (1.0, 21.0)	7.0 (0.0, 20.0)	11.5 (0.0, 25.0)
POMS TMD スコア ^d				
n	138	6	6	31
平均値 (SD)	36.2 (31.12)	36.8 (41.57)	14.7 (20.80)	42.8 (36.81)
中央値 (範囲)	33.5 (-19.0, 128.0)	31.5 (-10.0, 92.0)	10.5 (-6.0, 51.0)	39.0 (-19.0, 128.0)
PKU-POMS TMD (自己評価) スコア ^d				
n	138	6	6	31
平均値 (SD)	16.0 (13.17)	16.8 (17.50)	5.2 (8.21)	19.6 (15.34)
中央値 (範囲)	14.0 (-8.0, 53.0)	18.0 (-4.0, 38.0)	4.0 (-4.0, 18.0)	19.0 (-8.0, 53.0)
PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア ^d				
n	138	6	6	31
平均値 (SD)	4.0 (2.61)	3.7 (3.08)	3.2 (2.71)	4.6 (3.03)
中央値 (範囲)	4.0 (0.0, 11.0)	3.0 (1.0, 9.0)	2.5 (0.0, 8.0)	4.0 (0.0, 11.0)
食事からの 1 日タンパク質摂取量 (g) ^e				
n	196	12	14	48
平均値 (SD)	38.4 (27.96)	46.5 (40.48)	35.2 (21.02)	42.6 (25.39)
中央値 (範囲)	29.1 (3.6, 155.3)	28.6 (16.9, 155.3)	31.0 (9.6, 64.9)	40.5 (4.2, 121.5)
医療食からの 1 日タンパク質摂取量 (g)				
n	196	12	14	48
平均値 (SD)	27.9 (29.08)	21.2 (25.40)	29.8 (25.79)	20.9 (26.34)
中央値 (範囲)	20.0 (0.0, 120.0)	10.0 (0.0, 66.7)	27.5 (0.0, 73.2)	0.5 (0.0, 91.2)
タンパク質摂取制限、n (%) ^f	36 (16.7)	0	2 (14.3)	6 (10.3)

a : 治験実施計画書改訂第 1 版では 16 歳以上の患者を試験参加に適切とした。

b : 40mg/日プラセボ群の 1 例は、165-301 試験ベースライン評価時に体重と身長が測定されなかった。

c : 1 例は先行試験ベースラインの血中 Phe 濃度が 600 $\mu\text{mol/L}$ であり、本試験のスクリーニングの適格基準を満たす血中 Phe 濃度と異なった。

d : 165-301 試験では治験実施計画書の初回改訂まで ADHD-RS-IV 不注意・多動性/衝動性下位尺度及び POMS 評価を実

施していなかったため、ベースラインの評価を有する患者のみ対象とした。
 e：一般成人の総タンパク推奨摂取量は0.75g/kgであり、体重80kgの人での1日タンパク質推奨摂取量は約60gである。
 f：1日タンパク質摂取量の75%超を医療食から摂取している場合にタンパク質の摂取制限を受けているとみなした。1日タンパク質摂取量は医療食及び食事から摂取したタンパク質の1日総摂取量とした。

■曝露状況

165-301 試験

- ・1日あたりの平均投与量は、20 mg/日群は10.3mg、40mg/日群は16.5mg、全体で13.4mgであった。無作為割付用量よりも少なかった理由は主に低用量で治験薬を導入し、無作為割付用量まで漸増するデザインであったこと、66例(25.3%)が維持期に到達しなかったことにあった。21/66例(31.8%)は試験打ち切りのため、維持期に到達する前に165-302試験に移行した。
- ・維持期に到達するまでの期間の平均値及び中央値は、20mg/日群(103例)が11.5週及び10.1週、40mg/日群(92例)が14.0週及び11.1週、全体で12.7週及び11.1週であった。なお、平均投与期間は、20 mg/日群が25.0週、40 mg/日群が23.9週、全体で24.4週であった。

8~36週時の本剤投与量の平均値推移(165-301試験、全登録患者)

項目		ベースライン	8週時	12週時	16週時	20週時	24週時	28週時	32週時	36週時
20mg/日群 (n=131)	n	121	120	117	103	85	73	68	57	38
	投与量	2.5 (0.00)	9.5 (1.86)	17.2 (4.98)	18.8 (3.63)	18.8 (3.63)	19.3 (2.54)	19.4 (2.37)	19.4 (2.86)	19.5 (2.26)
40mg/日群 (n=130)	n	122	123	112	94	81	71	56	45	36
	投与量	2.5 (0.12)	9.8 (1.34)	28.2 (12.97)	33.4 (11.51)	35.3 (9.94)	35.4 (9.63)	35.6 (9.48)	35.6 (9.08)	35.9 (9.55)
全体 (n=261)	n	243	243	229	197	166	144	124	102	74
	投与量	2.5 (0.08)	9.7 (1.62)	22.6 (11.18)	25.8 (11.10)	26.9 (11.11)	27.2 (10.67)	26.7 (10.43)	26.6 (10.29)	27.5 (10.70)

平均値(SD)、mg/日

維持期に到達するまでの期間(ITT集団)

	20mg/日群 (n=131)	40mg/日群 (n=130)	全体 (n=261)
n	103	92	195
平均値(SD) 週	11.5 (3.00)	14.0 (4.67)	12.7 (4.07)
中央値(範囲) 週	10.1 (9.0, 29.1)	11.1 (10.3, 33.1)	11.1 (9.0, 33.1)

165-302 試験

全投与期間の平均値は 1,059.9 日 (約 2.9 年) であり、1 日あたりの平均投与量は 31.8mg、58.6%が 20~40 mg 未満、20.9%が 40~60 mg 未満であった。パート 4 のみ 60mg/日の投与が可能であったが、導入期及び漸増期を含めて 1 日あたりの平均投与量が 60mg 以上の患者はいなかった。

[有効性]

■血中 Phe 濃度

165-301 試験：来院週及び投与群別の血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量 (副次評価項目)

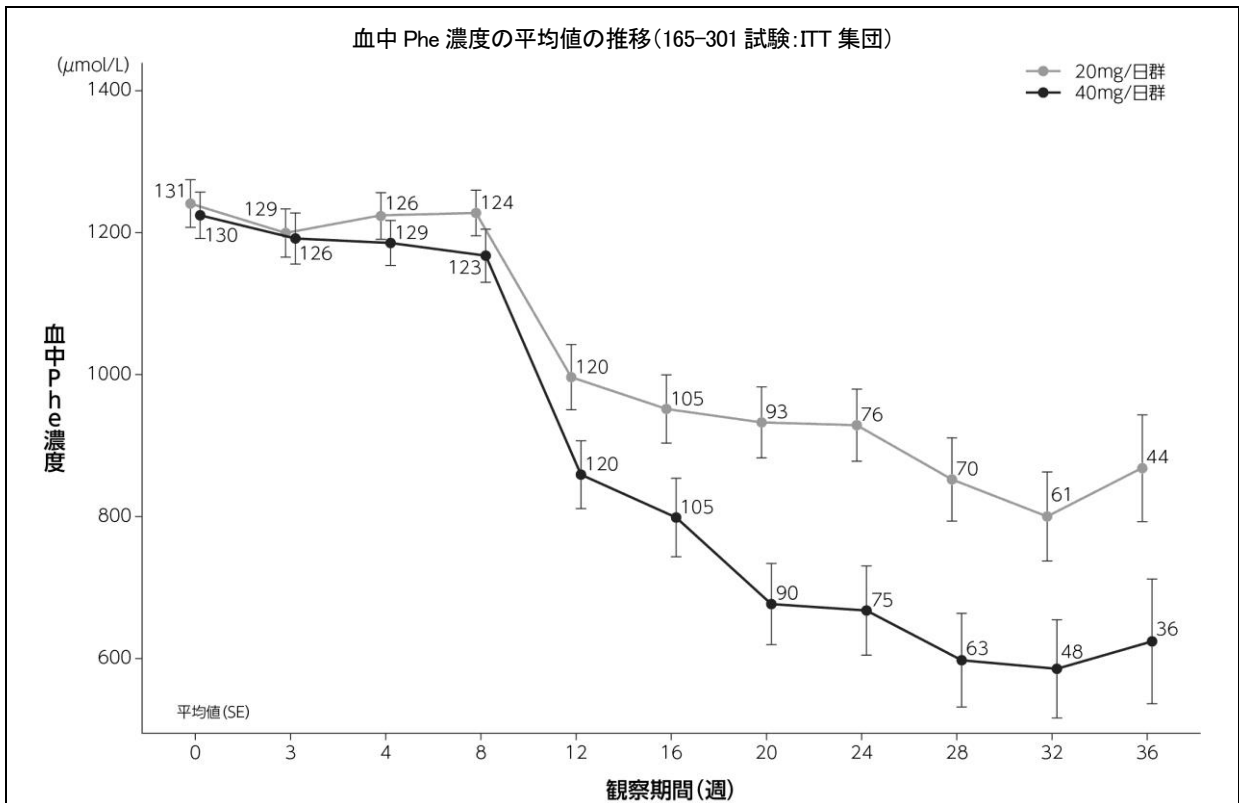
血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量は以下のとおりであった。

血中 Phe 濃度及びベースラインからの変化量 (165-301 試験：ITT 集団)

血中 Phe 濃度 (μmol/L)		20mg/日群 (n=131)	40mg/日群 (n=130)	全体 (n=261)
ベースライン ^a	平均値 (SD)	1,241.0 (389.70)	1,224.4 (384.28)	1,232.7 (386.36)
	中央値 (範囲)	1,253.0 (285, 2186)	1,215.5 (483, 2330)	1,221.0 (285, 2330)
8 週時	(n)	(124)	(123)	(247)
	平均値 (SD)	1,227.7 (374.60)	1,168.4 (428.04)	1,198.2 (402.39)
ベースラインからの変化量 ^a	中央値 (範囲)	1,206.0 (242, 2192)	1,173.0 (0, 2230)	1200.0 (0, 2230)
	平均値 (SD)	-27.3 (210.60)	-48.4 (262.84)	-37.8 (237.80)
12 週時	中央値 (範囲)	-36.0 (-639, 504)	-32.0 (-1338, 779)	-36.0 (-1338, 779)
	(n)	(120)	(120)	(240)
12 週時	平均値 (SD)	997.0 (513.84)	859.1 (534.14)	928.0 (527.53)
	中央値 (範囲)	1,032.0 (0, 1951)	966.0 (0, 2025)	979.0 (0, 2025)
ベースラインからの変化量 ^a	平均値 (SD)	-264.2 (432.30)	-359.9 (495.53)	-312.1 (466.49)
	中央値 (範囲)	-179.5 (-1758, 606)	-244.5 (-2000, 958)	-208.5 (-2000, 958)
16 週時	(n)	(105)	(105)	(210)
	平均値 (SD)	952.7 (493.56)	798.7 (563.91)	875.7 (534.24)
ベースラインからの変化量 ^a	中央値 (範囲)	942.0 (0, 1997)	867.0 (0, 1948)	914.0 (0, 1997)
	平均値 (SD)	-293.8 (418.60)	-417.9 (519.71)	-355.8 (474.84)
20 週時	中央値 (範囲)	-228.0 (-1763, 735)	-319.0 (-2000, 771)	-268.5 (-2000, 771)
	(n)	(93)	(90)	(183)
20 週時	平均値 (SD)	933.4 (487.11)	677.5 (552.00)	807.5 (534.22)
	中央値 (範囲)	992.0 (0, 1795)	683.0 (0, 1915)	850.0 (0, 1915)
ベースラインからの変化量 ^a	平均値 (SD)	-310.5 (429.07)	-500.1 (560.77)	-403.7 (505.84)
	中央値 (範囲)	-225.0 (-1763, 729)	-418.0 (-1999, 374)	-292.0 (-1999, 729)
24 週時	(n)	(76)	(75)	(151)
	平均値 (SD)	929.2 (449.02)	668.0 (547.94)	799.5 (515.84)
ベースラインからの変化量 ^a	中央値 (範囲)	954.5 (0, 1881)	698.0 (0, 1842)	822.0 (0, 1881)
	平均値 (SD)	-334.7 (438.30)	-509.3 (619.20)	-421.4 (541.18)
28 週時	中央値 (範囲)	-242.5 (-1764, 666)	-416.0 (-2002, 818)	-356.0 (-2002, 818)
	(n)	(70)	(63)	(133)
28 週時	平均値 (SD)	852.9 (500.47)	597.8 (535.56)	732.1 (531.03)
	中央値 (範囲)	866.0 (0, 1818)	563.0 (0, 1649)	713.0 (0, 1818)
ベースラインからの変化量 ^a	平均値 (SD)	-403.9 (505.19)	-563.3 (621.05)	-479.4 (566.53)
	中央値 (範囲)	-305.5 (-1923, 594)	-394.0 (-2002, 625)	-363.0 (-2002, 625)
32 週時	(n)	(61)	(48)	(109)
	平均値 (SD)	800.9 (499.55)	585.8 (481.77)	706.2 (501.15)
ベースラインからの変化量 ^a	中央値 (範囲)	840.0 (0, 1732)	622.0 (0, 1690)	702.0 (0, 1732)
	平均値 (SD)	-417.5 (537.90)	-542.7 (602.72)	-472.7 (568.09)
36 週時	中央値 (範囲)	-271.0 (-1762, 666)	-475.5 (-2002, 666)	-316.0 (-2002, 666)
	(n)	(44)	(36)	(80)
36 週時	平均値 (SD)	868.4 (501.78)	624.4 (530.58)	758.6 (526.01)
	中央値 (範囲)	897.0 (0, 1738)	639.0 (0, 1606)	788.0 (0, 1738)
ベースラインからの変化量 ^a	平均値 (SD)	-356.4 (539.93)	-524.6 (678.74)	-432.1 (608.17)
	中央値 (範囲)	-159.5 (-1762, 387)	-363.5 (-1998, 468)	-191.5 (-1998, 468)

a：ベースラインからの変化量は両時点の測定値が得られた患者のデータに基づき算出した。

この血中 Phe 濃度の結果を解釈する際には、20 又は 40 mg/日群に無作為割付けされた患者は維持期に到達するまで目標用量の投与を受けなかったことに留意する必要がある。また、試験を早期に中止又は 165-302 試験に移行した患者がいたため、例数がベースラインの 261 例から 36 週時には 80 例に減少していることに留意する必要がある。



数値は各評価時点の例数を示す。

注意：20 又は 40mg/日投与群に無作為化割付けされた患者は維持期に到達するまで 20 又は 40mg/日の投与を受けていないことから、本グラフの血中 Phe 濃度は 20 又は 40mg/日の投与で本来認められる変化量を正確に反映したものではない。その傾向は、特に試験初期に顕著にみられた。また、試験を早期に中止または 165-302 試験に移行した患者がいたため、ベースラインの 261 例から 36 週時には 80 例へ例数が減少している。

165-301 試験：血中 Phe 濃度がベースラインから 20%以上低下した患者の割合、600 μmol/L 又は 360 μmol/L に低下した患者の割合及びそれらの患者における低下に到達するまでの平均期間（その他の評価項目）

血中 Phe 濃度がベースラインから 20%以上低下した患者の割合、600 μmol/L 又は 360 μmol/L に低下した患者の割合及びそれらの患者における低下に到達するまでの平均期間は以下のとおりであった。

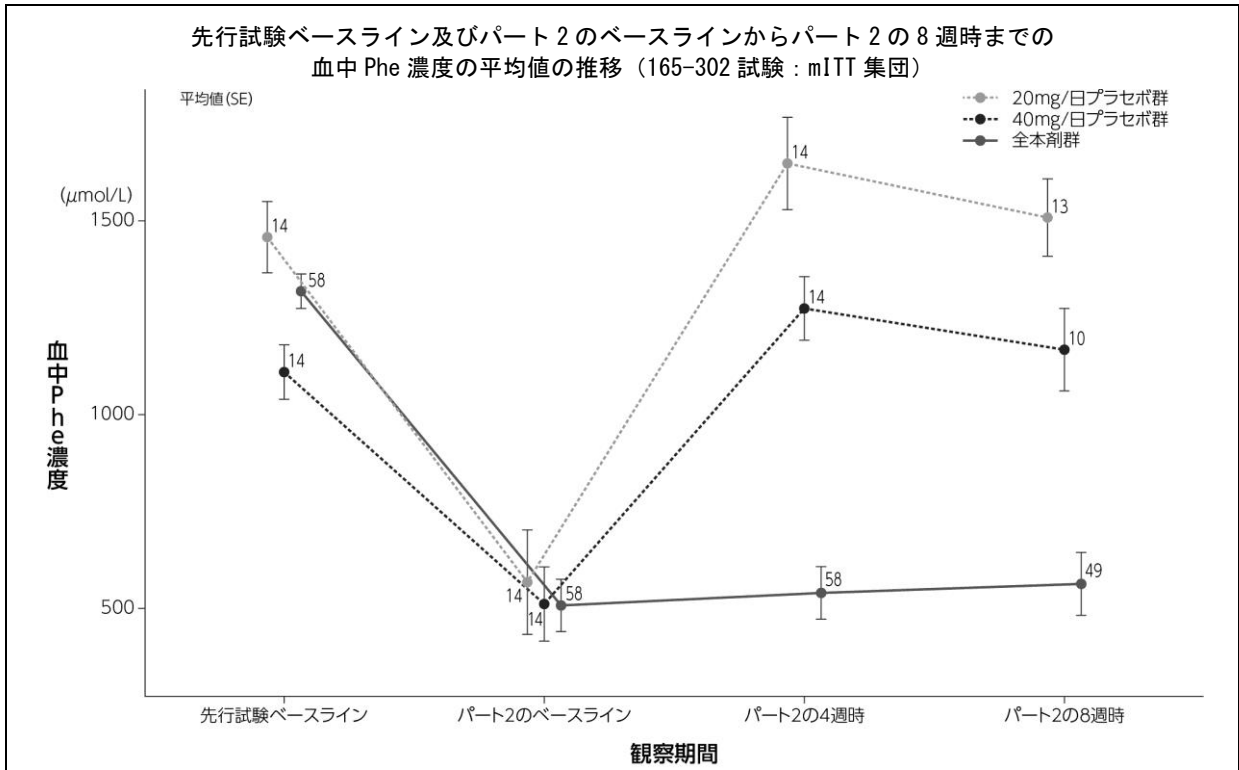
血中 Phe 濃度が低下した患者の割合及び低下に到達するまでの期間（165-301 試験：ITT 集団）

血中Phe濃度		20mg/日群 (n=131)	40mg/日群 (n=130)	全体 (n=261)
20%以上低下 ^a	患者割合 n (%)	71 (54.2%)	81 (62.3%)	152 (58.2%)
	到達までの期間、日 平均値 (SD)	92.8 (57.81)	68.8 (41.43)	80.0 (51.02)
600 μmol/L以下に低下	患者割合 n (%)	45 (34.4%)	61 (46.9%)	106 (40.6%)
	到達までの期間、日 平均値 (SD)	89.3 (50.79)	77.0 (45.83)	82.2 (48.15)
360 μmol/L以下に低下	患者割合 n (%)	28 (21.4%)	45 (34.6%)	73 (28.0%)
	到達までの期間、日 平均値 (SD)	113.3 (60.67)	94.1 (36.57)	101.5 (47.80)

a：連続2回の血中 Phe 濃度測定値の平均値

165-302 試験：パート2のベースラインから8週時までの血中 Phe 濃度の変化（主要評価項目）

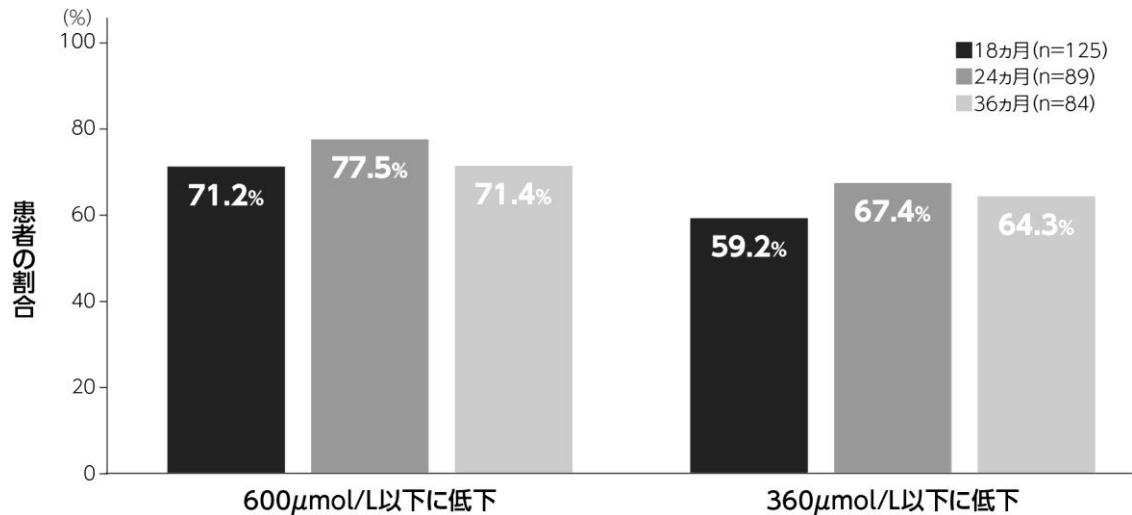
パート2のベースラインから8週時までの全本剤群の血中 Phe 濃度の変化量について、各プラセボ群と比較され、いずれも統計学的に有意な差が認められた（本剤 20mg のプラセボ群との群間差 [95%信頼区間] は -923.3 [-1135.0, -711.5] μmol/L、本剤 40mg のプラセボ群との群間差 [95%信頼区間] は -638.3 [-859.0, -417.6] μmol/L、いずれも p<0.0001、MMRM、Hochberg 手順により多重性を調整、検証的な解析結果）。



165-302 試験: 血中 Phe 濃度が 600 μmol/L 又は 360 μmol/L に低下した患者の割合 (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 濃度が 600 μmol/L 又は 360 μmol/L 以下に低下した患者の割合は以下のとおりであった。

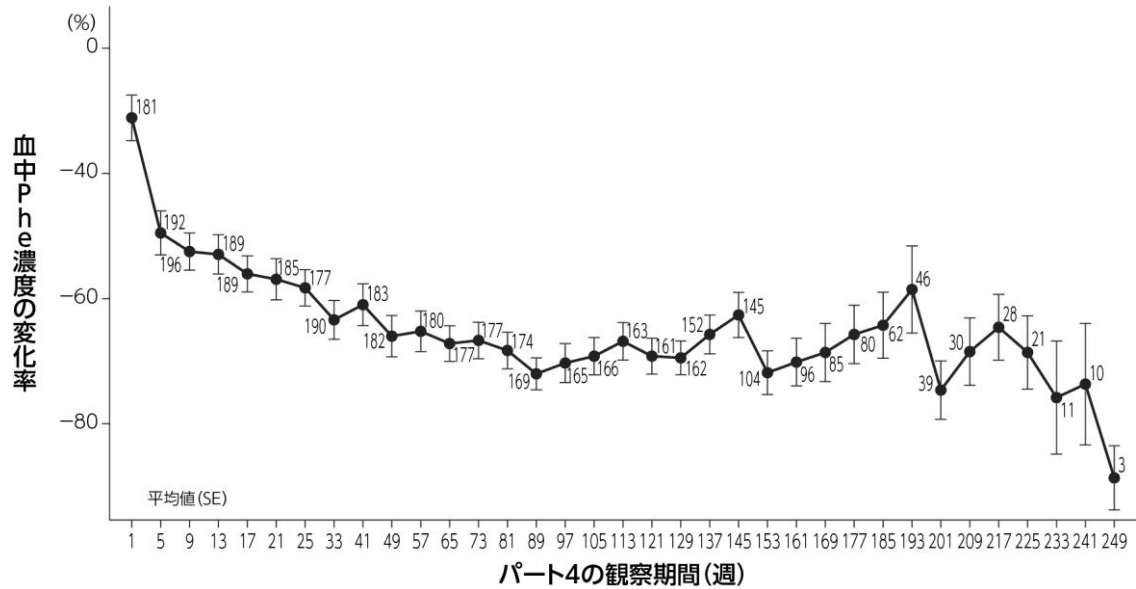
血中 Phe 濃度が 600 μmol/L、360 μmol/L 以下に低下した患者の割合 (165-301 試験から移行した患者)



165-302 試験: 先行試験ベースラインからパート4まで及びパート4における血中 Phe 濃度の変化 (その他の評価項目)

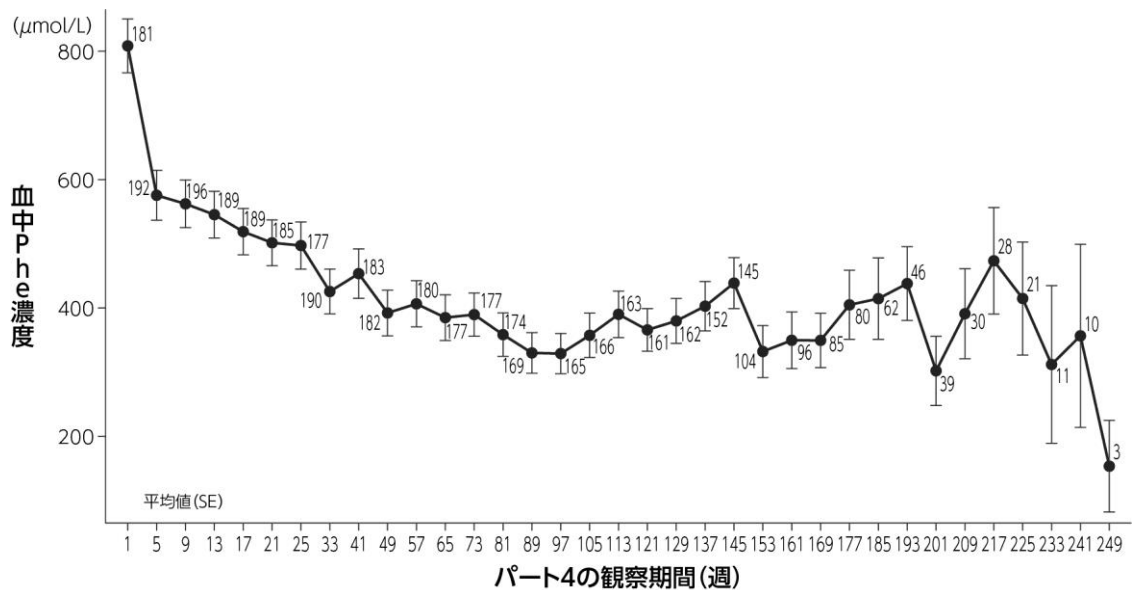
評価可能なデータが得られた 181 例のパート4開始時の血中 Phe 濃度の平均値は 807.6 μmol/L であった。先行試験ベースラインからの平均変化率は-31.1%であった。パート4では本剤の用法及び用量を患者ごとに調整したことから、血中 Phe 濃度の平均値は 49 週時 (182 例) に 391.5 μmol/L、97 週時 (165 例) に 328.2 μmol/L となり、先行試験ベースラインからの平均変化率はそれぞれ-66.0%及び-70.3%であった。

先行試験ベースラインからパート4までの血中 Phe 濃度の平均変化率の推移(165-302 試験:全登録患者)



図中の数字は例数を示す。パート4では患者ごとの用量で本剤を投与した。

パート4における血中 Phe 濃度の平均値の推移 (165-302 試験 : 全登録患者)



図中の数字は例数を示す。パート4では患者ごとの用量で本剤を投与した。

例数は、各時点で評価可能なデータを有する患者の数によって変動する（治験実施計画書に規定した来院許容範囲内に評価を受けなかった、早期に試験を終了した又はデータが欠測している患者は含めない）。1週時のデータはないが、パート4のデータがある患者は含まれる。ベースラインは、先行試験（165-301又は第II相試験）での本剤投与開始前の値とした。

■不注意症状及び気分症状の変化

165-301 試験：ベースライン及び試験終了時点の神経認知／神経精神症状スコアの変化（探索的評価項目）

- ・ ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア（治験責任医師評価）
- ・ POMS TMD スコア（患者自己評価：参考情報）
- ・ PKU-POMS TMD スコア（患者自己評価：参考情報）
- ・ PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア（患者自己評価：参考情報）

神経認知／神経精神症状スコアの変化のベースラインからの変化量は下表のとおりであった。ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアのベースラインからの変化量と血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量との間には正の相関

が認められた ($r=0.246$ 、 $p=0.0009$ 、ピアソンの積率相関係数)。

神経認知／神経精神症状スコア (165-301 試験 : ITT 集団)

		20 mg/日群 (n=131)	40 mg/日群 (n=130)	全体 (n=261)
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア				
ベースライン	n	129	124	253
	平均値 (SD)	10.0 (6.59)	9.5 (5.60)	9.8 (6.12)
	中央値 (範囲)	9.0 (0.0, 26.0)	8.0 (0.0, 23.0)	9.0 (0.0, 26.0)
試験終了時	n	96	93	189
	平均値 (SD)	6.2 (5.16)	6.9 (5.00)	6.6 (5.08)
	中央値 (範囲)	5.0 (0.0, 24.0)	6.0 (0.0, 20.0)	6.0 (0.0, 24.0)
ベースラインからの変化量 ^a	n	94	87	181
	平均値 (SD)	-3.7 (5.20)	-3.2 (5.29)	-3.5 (5.24)
	中央値 (範囲)	-3.0 (-23.0, 10.0)	-2.0 (-18.0, 10.0)	-3.0 (-23.0, 10.0)
POMS TMD スコア				
ベースライン	n	86	84	170
	平均値 (SD)	36.8 (30.91)	34.6 (30.54)	35.7 (30.66)
	中央値 (範囲)	32.5 (-24.0, 128.0)	29.5 (-12.0, 121.0)	31.5 (-24.0, 128.0)
試験終了時	n	99	90	189
	平均値 (SD)	20.2 (28.08)	22.8 (30.80)	21.4 (29.35)
	中央値 (範囲)	15.0 (-20.0, 131.0)	15.5 (-23.0, 110.0)	15.0 (-23.0, 131.0)
ベースラインからの変化量 ^a	n	77	70	147
	平均値 (SD)	-16.6 (29.20)	-11.6 (31.18)	-14.3 (30.16)
	中央値 (範囲)	-11.0 (-105.0, 56.0)	-7.0 (-94.0, 54.0)	-9.0 (-105.0, 56.0)
PKU-POMS TMD スコア				
ベースライン	n	86	84	170
	平均値 (SD)	16.4 (13.45)	15.4 (13.13)	15.9 (13.26)
	中央値 (範囲)	14.5 (-9.0, 53.0)	12.0 (-7.0, 47.0)	14.0 (-9.0, 53.0)
試験終了時	n	99	90	189
	平均値 (SD)	8.2 (11.67)	8.8 (12.88)	8.5 (12.23)
	中央値 (範囲)	5.0 (-9.0, 39.0)	7.5 (-11.0, 52.0)	6.0 (-11.0, 52.0)
ベースラインからの変化量 ^a	n	77	70	147
	平均値 (SD)	-8.2 (12.25)	-6.0 (13.91)	-7.1 (13.07)
	中央値 (範囲)	-5.0 (-42.0, 12.0)	-2.0 (-46.0, 22.0)	-4.0 (-46.0, 22.0)
PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア				
ベースライン	n	86	84	170
	平均値 (SD)	3.8 (2.65)	4.1 (2.70)	4.0 (2.67)
	中央値 (範囲)	4.0 (0.0, 11.0)	4.0 (0.0, 10.0)	4.0 (0.0, 11.0)
試験終了時	n	99	90	189
	平均値 (SD)	2.6 (2.04)	2.7 (2.09)	2.6 (2.06)
	中央値 (範囲)	2.0 (0.0, 8.0)	2.0 (0.0, 8.0)	2.0 (0.0, 8.0)
ベースラインからの変化量 ^a	n	77	70	147
	平均値 (SD)	-1.3 (2.21)	-1.4 (2.64)	-1.3 (2.42)
	中央値 (範囲)	-1.0 (-8.0, 3.0)	-1.0 (-8.0, 4.0)	-1.0 (-8.0, 4.0)

a : ベースラインからの変化量は両時点の測定値が得られた患者のデータに基づき算出した。

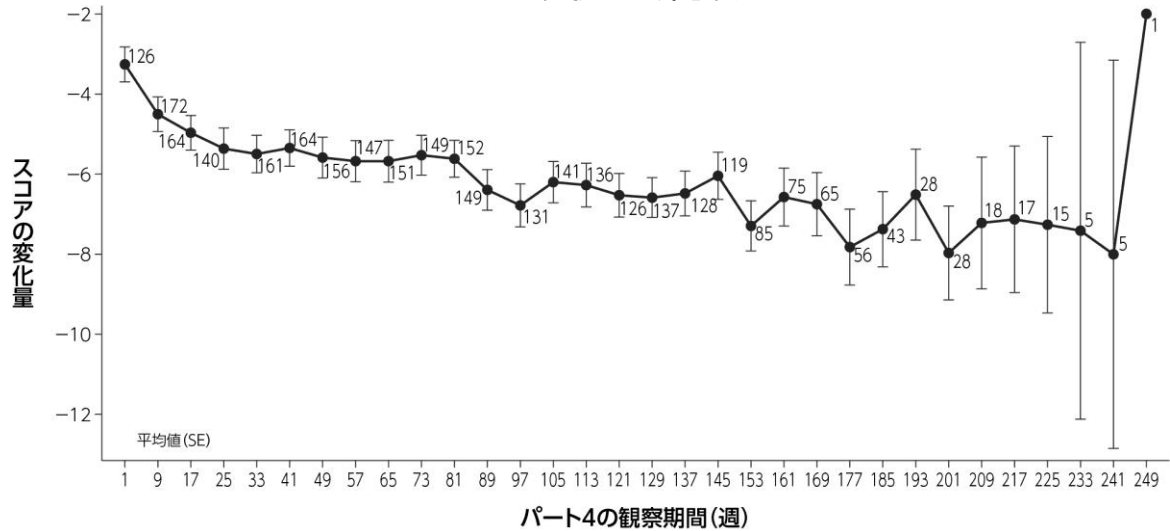
165-302 試験 : 先行試験ベースラインからパート 4 までの神経認知／神経精神症状スコアの変化 (その他の評価項目)

- ・ ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア (治験責任医師評価) (全患者)
パート 4 開始時 (1 週時、134 例) のスコアの平均値 (SD) は 6.5 (5.32) であった。パート 4 の 49 週時 (174 例) の平均値 (SD) は 4.5 (4.85)、先行試験ベースラインからの平均変化量 (SD) は -5.6 (6.26) であった。同様に、97 週時 (147 例) ではそれぞれ 3.4 (4.18) 及び -6.8 (6.30)、145 週時 (135 例) ではそれぞれ 3.9 (4.89) 及び -6.1 (6.51)、169 週時 (78 例) ではそれぞれ 3.4 (4.23) 及び -6.8 (6.48) であった。血中 Phe 濃度の変化と先行試験ベースラインからの平均変化量との相関係数は 0.25 であった。
- ・ ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア (治験責任医師評価) (先行試験ベースラインが 9 超の患者におけるサブグループ解析)
パート 4 開始時 (1 週時、58 例) のスコアの平均値 (SD) は 9.3 (4.87) であった。パート 4 の 49 週時 (73 例) の平均値 (SD) は 6.2 (5.38)、先行試験ベースラインからの平均変化量 (SD) は -9.5 (6.12) であった。同様に、97 週時 (61 例) ではそれぞれ 4.3 (4.64) 及び -11.3 (5.66)、145 週時 (54 例) ではそれぞれ 5.9 (5.54) 及び -9.9 (6.84)、169 週時 (30 例) ではそれぞれ 4.6 (4.26) 及び -11.2 (5.72) であった。血中 Phe 濃度の変化と先行試験ベースラインからの平均変化量との相関係数は 0.26 であった。

・ PKU-POMS 錯乱下位尺度スコア（患者自己評価：参考情報）

パート4 開始時（1週時、154例）の PKU-POMS 錯乱下位尺度スコアの平均値（SD）は 2.9（2.28）であった。49週時（180例）のスコアの平均値（SD）は 2.0（2.11）、先行試験ベースラインからの平均変化量（SD）は -2.1（2.80）であった。同様に、97週時（161例）ではそれぞれ 1.9（2.04）及び -2.3（2.86）、145週時（144例）では 2.1（2.22）及び -2.1（2.84）、169週時（87例）では 1.8（2.27）及び -1.7（2.85）であった。血中 Phe 濃度の変化と先行試験ベースラインからの平均変化量との相関係数は 0.19 であった。

先行試験ベースラインからパート4までの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの平均変化量の推移
（165-302 試験：全登録患者）



図中の数字は例数を示す。

ベースラインは、先行試験（165-301 又は第Ⅱ相試験）での本剤投与開始前のベースライン値とした。第Ⅱ相試験から本試験に移行した患者は、先行試験ベースライン時に神経認知及び神経精神症状の評価を行わなかったため、ベースラインからの変化量の算出に含めなかった。パート4の週ごとの例数は、各時点で評価可能なデータを有する患者の数に基づくことからばらつきがある（治験実施計画書に規定した来院許容範囲内に評価を受けなかった、早期に試験を終了した又はデータが欠測している患者は含めなかった）。1週時のデータはないが、パート4の各時点のデータが得られた患者が含まれる。

165-301 試験での神経認知及び神経精神症状の評価は、治験実施計画書の改訂時まで行われていなかったため、ベースライン評価を有する患者数は少なかった。

■タンパク質摂取量

165-301 試験：各来院時点の患者日誌の記録に基づく医療食及び食事からのタンパク質摂取量（探索的評価項目）

医療食からのタンパク質摂取量の 16 週時におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値は、20 mg/日群（101例）で、-1.7（17.8）g 及び 0.0g、40 mg/日群（94例）で 1.1（20.03）g 及び 0.0 g であった。28 週時では、20 mg/日群（69例）でそれぞれ -0.7（22.81）g 及び 0.0g、40 mg/日群（57例）でそれぞれ -2.7（22.96）g 及び 0.0g であった。

食事からのタンパク質摂取量の 16 週時におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値は、20 mg/日群（101例）で 1.2（15.70）g 及び 0.4 g、40 mg/日群（94例）で 3.6（18.70）g 及び 1.9 g であった。28 週時では、20 mg/日群（69例）でそれぞれ 0.9（18.82）g 及び 3.2g、40 mg/日群（57例）でそれぞれ 10.3（26.32）g 及び 5.9g であった。

食事からのタンパク質摂取量の増加は、以下の 2 つに起因した。

- ・ 治験実施計画書で一定の食事を維持することが規定されているにもかかわらず、食事からのタンパク質摂取を増量した患者がいたこと。
- ・ 血中 Phe 濃度の測定結果が 2 回連続で 30µmol/L 以下となり、治験実施計画書に従って 1 日あたりの食事からのタンパク質摂取量を 10g に増加し、1 日あたりの医療食からのタンパク質摂取量を 5g に減量することが許可された患者がいたこと。

[安全性]

165-301 試験

- ・ 副作用は全体で 256/261 例（98.1%）、20mg/日群で 129/131 例（98.5%）及び 40mg/日群で 127/130 例（97.7%）に認められた。主な副作用（いずれかの群で 40%以上）は、関節痛 76 例（58.0%）及び 89 例（68.5%）、注射部位反応 80 例（61.1%）及び 68 例（52.3%）、注射部位紅斑 57 例（43.5%）及び 61 例（46.9%）であった。

- 重篤な有害事象は、20mg/日群 7例 (5.3%)、40mg/日群 19例 (14.6%) に認められた。いずれかの群で 2例以上にみられた重篤な有害事象は、アナフィラキシー反応 2例 (1.5%) 及び 6例 (4.6%)、過敏症 0例及び 3例 (2.3%)、アナフィラキシー様反応 0例及び 2例 (1.5%)、不安 0例及び 2例 (1.5%) であった。
- 投与中止に至った有害事象は、20mg/日群 13例 (9.9%)、40mg/日群 16例 (12.3%) に認められた。いずれかの群で 2例以上にみられた投与中止に至った有害事象は、アナフィラキシー反応 2例 (1.5%) 及び 4例 (3.1%)、関節痛 4例 (3.1%) 及び 2例 (1.5%)、口唇腫脹 0例及び 2例 (1.5%)、注射部位反応 0例及び 4例 (3.1%)、全身性皮疹 2例 (1.5%) 及び 1例 (0.8%) であった。
- 死亡に至った有害事象として 20mg/日群の 1例に感電死が報告されたが、本剤との因果関係は否定された。

副作用（全体の発現割合 10%以上）（165-301 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	20mg/日群 (n=131)	40mg/日群 (n=130)	全体 (n=261)
全体	129 (98.5%)	127 (97.7%)	256 (98.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	114 (87.0%)	115 (88.5%)	229 (87.7%)
注射部位反応	80 (61.1%)	68 (52.3%)	148 (56.7%)
注射部位紅斑	57 (43.5%)	61 (46.9%)	118 (45.2%)
注射部位そう痒感	29 (22.1%)	35 (26.9%)	64 (24.5%)
注射部位疼痛	26 (19.8%)	28 (21.5%)	54 (20.7%)
注射部位発疹	22 (16.8%)	27 (20.8%)	49 (18.8%)
注射部位内出血	24 (18.3%)	20 (15.4%)	44 (16.9%)
注射部位腫脹	23 (17.6%)	20 (15.4%)	43 (16.5%)
筋骨格系および結合組織障害	86 (65.6%)	100 (76.9%)	186 (71.3%)
関節痛	76 (58.0%)	89 (68.5%)	165 (63.2%)
四肢痛	18 (13.7%)	23 (17.7%)	41 (15.7%)
背部痛	14 (10.7%)	14 (10.8%)	28 (10.7%)
筋骨格痛	10 (7.6%)	16 (12.3%)	26 (10.0%)
皮膚および皮下組織障害	67 (51.1%)	80 (61.5%)	147 (56.3%)
発疹	25 (19.1%)	35 (26.9%)	60 (23.0%)
そう痒症	22 (16.8%)	24 (18.5%)	46 (17.6%)
蕁麻疹	17 (13.0%)	29 (22.3%)	46 (17.6%)
神経系障害	39 (29.8%)	39 (30.0%)	78 (29.9%)
頭痛	29 (22.1%)	23 (17.7%)	52 (19.9%)
浮動性めまい	15 (11.5%)	13 (10.0%)	28 (10.7%)
胃腸障害	38 (29.0%)	33 (25.4%)	71 (27.2%)
悪心	21 (16.0%)	8 (6.2%)	29 (11.1%)

n(%)

MedDRA Version 18.0（日本語翻訳は MedDRA/J Version 18.0）

アナフィラキシーエピソード発現後に本剤を再投与した患者の要約 (165-301 試験)

患者 (無作為化割 付用量)	アナフィラ キシー 発現日 (Day)	CTC 有害事象 グレード	発現前の 用量 (mg)	発現後の治 験薬に対す る最初の措 置	再投与時の用 量/試験終了 時の用量 (異 なる場合) (mg)	再投与後の 血中Phe濃度の ベースライン からの変化率 (最大低下時/ 試験終了時)	治験薬に対する 最終的な措置
1 (40mg/日)	95	1	40	変更なし	40	3.1%/25.8%	有害事象のため試 験中止 (複数回の グレード1のアナフ ィラキシーエピソ ード)
	105	1	40	変更なし	40		
	117	1	40	変更なし	40		
	124	1	40	変更なし	20		
	133	1	20	減量	10		
	153	1	20	投与中断	10		
	165	1	10	投与中断	10/NA		
2 (40mg/日)	57	1	10	変更なし	10	-24.9%/-2.4%	投与完了
	70	2	20	減量	10/40		
3 (40mg/日)	129	2	40	変更なし	40	-14.5%/-7.7%	投与完了
4 (40mg/日)	204	2	40	投与中断	10/40	-15.3%/-15.3%	投与完了
5 (40mg/日)	59	3	10	投与中断	2.5/40	-39.6%/-31.6%	投与完了
6 (20mg/日)	71	1	20	投与中断	10/20	-29.5%/-13.3%	投与完了
7 (40mg/日)	78	3	40	減量	10/NA	-23.7%/-23.7%	有害事象のため試 験中止 (アナフィ ィラキシー様反応)
8 (40mg/日)	91	3	20	投与中断	20/40	-72.9%/-35.8%	投与完了
9 (40mg/日)	57	1/2	10	変更なし	10	-58.6%/-37.7%	投与完了
10 (20mg/日)	85	2/3	20	変更なし	20	-21.9%/-21.9%	投与完了

165-302 試験 (パート1~4の全例)

- 副作用は全体で 202/215 例 (94.0%)、パート1で 88/164 例 (53.7%)、パート2で全本剤群 44/66 例 (66.7%) 及び統合プラセボ群 16/29 例 (55.2%)、パート3で 31/60 例 (51.7%)、パート4で 188/202 例 (93.1%) に認められた。
- 主な副作用 (発現率 10%以上) は、関節痛 91 例 (42.3%)、注射部位反応 74 例 (34.4%)、アミノ酸濃度減少 60 例 (27.9%)、注射部位内出血 55 例 (25.6%)、蕁麻疹 47 例 (21.9%)、そう痒症 46 例 (21.4%)、注射部位そう痒感 45 例 (20.9%)、発疹 43 例 (20.0%)、注射部位硬結 41 例 (19.1%)、頭痛 39 例 (18.1%)、注射部位疼痛 36 例 (16.7%)、注射部位腫脹 34 例 (15.8%)、注射部位紅斑 33 例 (15.3%)、脱毛症 32 例 (14.9%) 及び四肢痛 24 例 (11.2%) であった。
- 重篤な副作用は 19 例に認められ、アナフィラキシー反応 4 例、過敏症 3 例、うつ病 2 例、アナフィラキシー様反応、激越、不安、著明なストレスを伴う短期精神病性障害、睡眠時随伴症、憩室炎、軟部組織感染、鉄欠乏性貧血、リンパ組織過形成、黄色肉芽腫、血管浮腫及び稽留流産各 1 例であった。
- 投与中止に至った副作用は 12 例に認められ、うち重篤な副作用によるものは 6 例であった。その内訳は、アナフィラキシー反応 2 例、黄色肉芽腫、リンパ組織過形成、著明なストレスを伴う短期精神病性障害、睡眠時随伴症、軟部組織感染各 1 例であった。
- 死亡に至った副作用は認められなかった。

副作用（全体の発現割合 10%以上）（165-302 試験：安全性解析対象集団）

基本語	パート1 (n=164)	パート2		パート3 (n=60)	パート4 (n=202)	全体 (n=215)
		全本剤群 (n=66)	統合 プラセボ群 (n=29)			
全体	88 (53.7)	44 (66.7)	16 (55.2)	31 (51.7)	188 (93.1)	202 (94.0)
関節痛	18 (11.0)	7 (10.6)	3 (10.3)	7 (11.7)	76 (37.6)	91 (42.3)
注射部位反応	19 (11.6)	5 (7.6)	2 (6.9)	4 (6.7)	61 (30.2)	74 (34.4)
アミノ酸濃度減少	4 (2.4)	0	0	1 (1.7)	58 (28.7)	60 (27.9)
注射部位内出血	10 (6.1)	2 (3.0)	2 (6.9)	1 (1.7)	46 (22.8)	55 (25.6)
蕁麻疹	4 (2.4)	3 (4.5)	0	2 (3.3)	41 (20.3)	47 (21.9)
そう痒症	7 (4.3)	4 (6.1)	1 (3.4)	3 (5.0)	40 (19.8)	46 (21.4)
注射部位そう痒感	9 (5.5)	2 (3.0)	0	1 (1.7)	41 (20.3)	45 (20.9)
発疹	5 (3.0)	2 (3.0)	1 (3.4)	5 (8.3)	34 (16.8)	43 (20.0)
注射部位硬結 ^a	—	—	—	—	39 (19.3)	41 (19.1)
頭痛	11 (6.7)	5 (7.6)	5 (17.2)	1 (1.7)	29 (14.4)	39 (18.1)
注射部位疼痛	3 (1.8)	0	1 (3.4)	0	33 (16.3)	36 (16.7)
注射部位腫脹	6 (3.7)	2 (3.0)	1 (3.4)	1 (1.7)	29 (14.4)	34 (15.8)
注射部位紅斑	9 (5.5)	4 (6.1)	0	1 (1.7)	26 (12.9)	33 (15.3)
脱毛症	6 (3.7)	1 (1.5)	2 (6.9)	1 (1.7)	26 (12.9)	32 (14.9)
四肢痛 ^a	—	—	—	—	20 (9.9)	24 (11.2)

n (%)

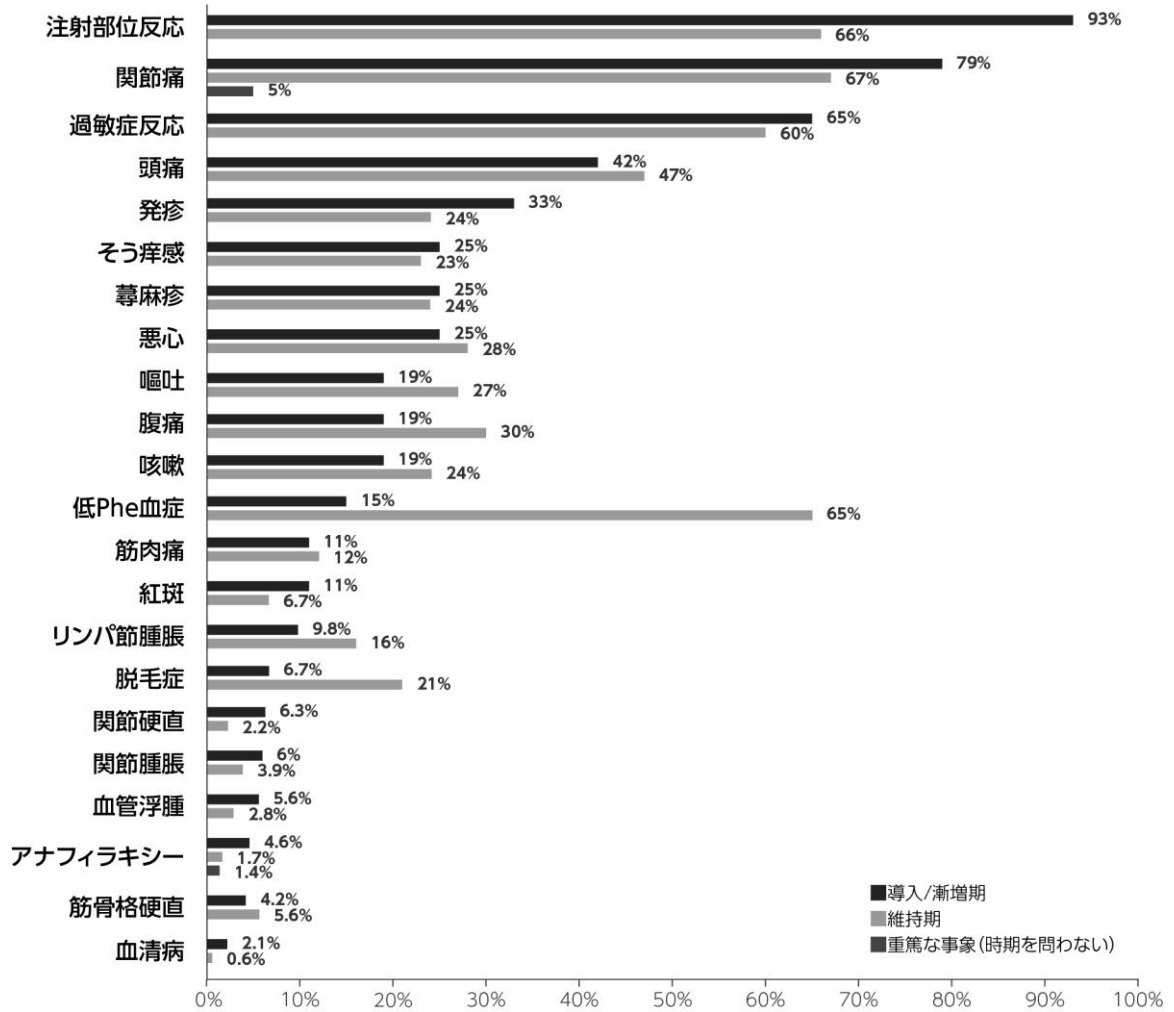
パート3の安全性解析対象集団には、治験実施計画書改訂第2版以降にパート3に登録された60例を含め、2つの異なる製剤のPKを評価した。より前にパート3に参加した残りの29例の安全性データは、このパート3のみの結果の要約には含まないが、165-302試験の安全性データの一部として使用した。

a：パート1～パート3の結果はいずれも10%以下であった。

MedDRA Version 18.0（日本語翻訳はMedDRA/J Version 18.0）

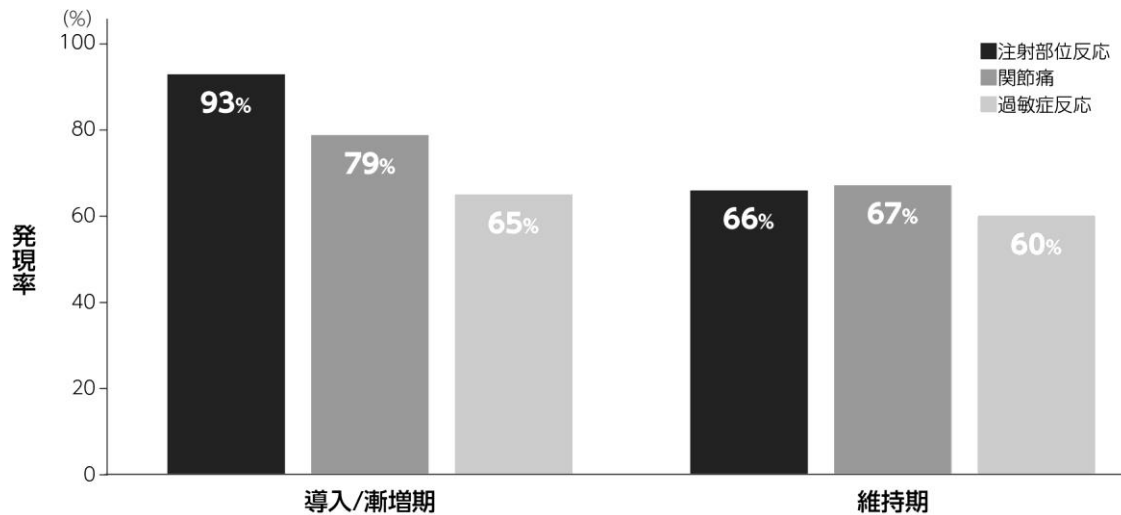
注射部位反応、関節痛、過敏症反応などの有害事象の発現率は、維持期よりも導入/漸増期で高かった。

投与時期別の有害事象（発現割合 5%以上）（165-301 試験、165-302 試験及び海外市販後の結果を含む）



導入及び漸増期とは、安定した投与量で血中 Phe 濃度が 600 μ mol/L 未満に達するまでの期間を示す。安定した投与量で血中 Phe 濃度が 600 μ mol/L に達した時点で、患者を維持期へ移行することとした。

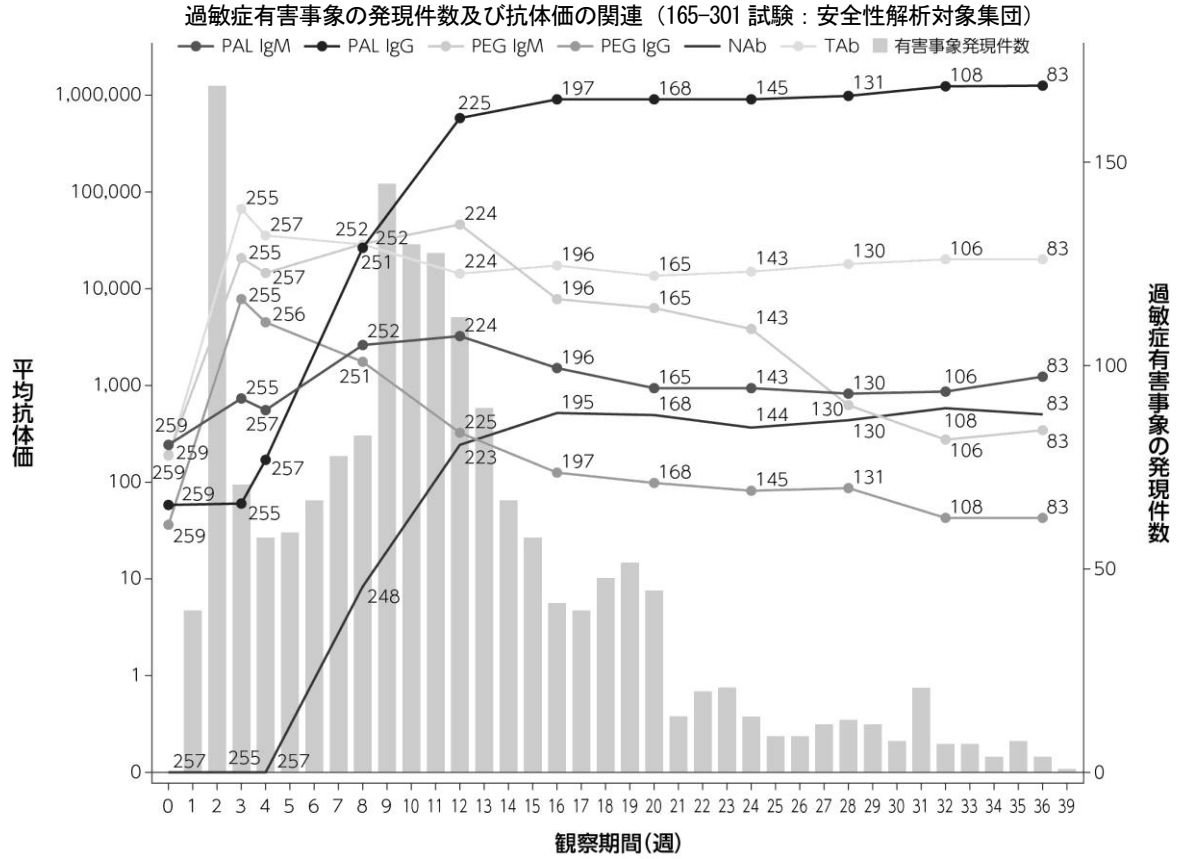
投与時期別の有害事象（165-301 試験、165-302 試験及び海外市販後の結果を含む）



[免疫原性]

165-301 試験

- ・過敏症有害事象の発現と抗体価の関連については、導入期／漸増期の抗 PEG IgM、抗 PEG IgG、抗 PAL IgM 及び TAb の陽性割合と平均抗体価が最大となる時点で過敏症有害事象の発現件数が最も高くなった。



図中の数字は例数を示す。

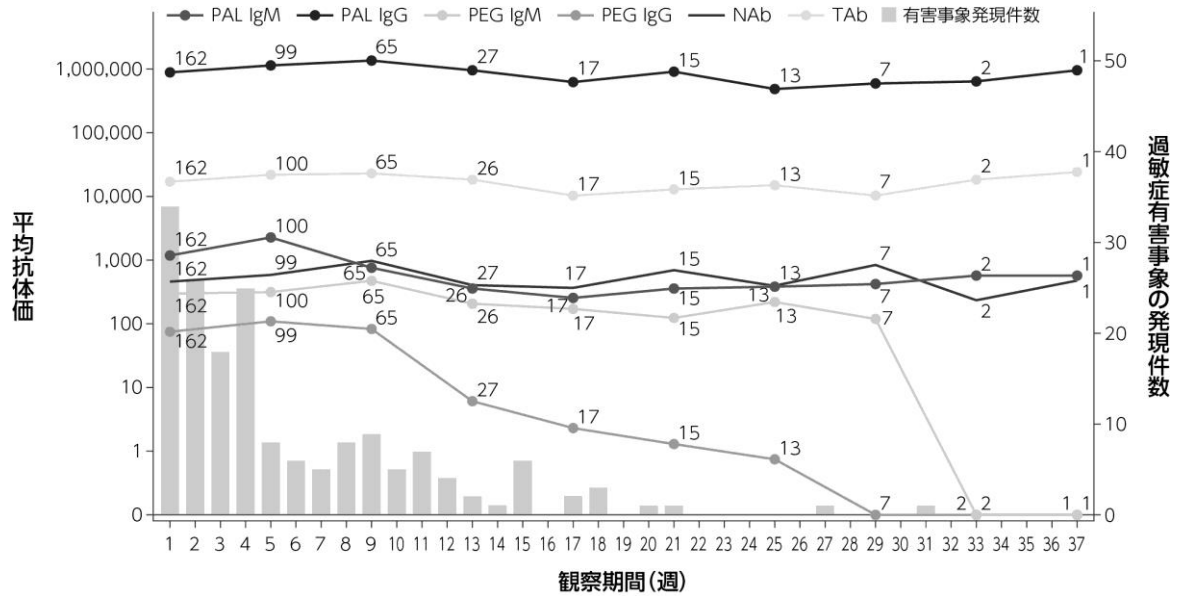
過敏症有害事象にはアナフィラキシー反応、血管浮腫関連事象、関節痛関連事象、血清病様反応、注射部位皮膚反応（14日以上）、全身性皮膚反応（14日以上）、ISR関連事象に該当する有害事象が含まれる。

NAb：中和抗体、TAb：総抗ペグバリアーゼ抗体

165-302 試験

抗 PAL IgG、抗 PAL IgM、TAb 及び NAb の陽性割合及び平均抗体価が一定で、抗 PEG IgG 及び抗 PEG IgM 抗体価が先行試験ベースライン値まで低下するまでは、過敏症有害事象の発現割合が高かった。

パート 1 の過敏症有害事象の発現割合及び抗体価の関連 (165-302 試験 : パート 1 の安全性解析対象集団)



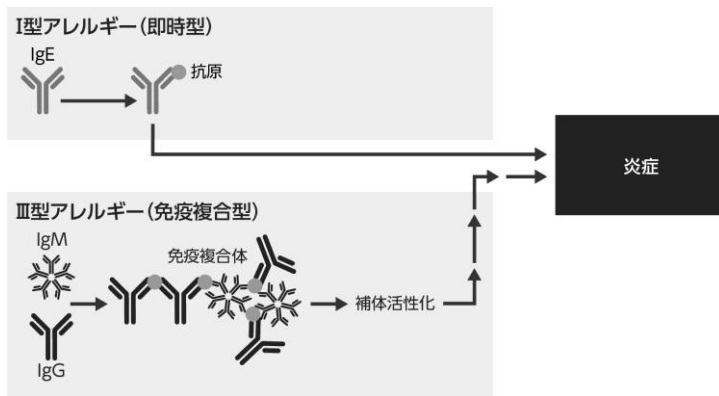
図中の数字は例数を示す。

NAb : 中和抗体、TAb : 総抗ペグバリアーゼ抗体

臨床試験で急性全身性過敏症反応エピソードを発現した 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、いずれも各エピソード発現時の本剤への特異的 IgE は陰性であった。このことから本剤における急性全身性過敏症反応の発現機序は、IgE 非介在性の III 型アレルギーと考えられた。

[参考]

III 型アレルギーでは、血中のタンパク質がアレルゲンとなり、IgG や IgM が反応して発生した免疫複合体が補体を活性化させて炎症が生じる。



注) 本剤の承認された用法及び用量は「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 20 mg を維持用量とし、皮下投与する。ただし、週 1 回 2.5 mg 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 20 mg を一定期間投与しても効果が不十分な場合は、40 mg 又は 60 mg に段階的に増量できるが、最大用量は 60 mg である。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。漸増法については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

②国内第Ⅲ相試験（165-305 試験）¹⁶⁾

目的	本剤の投与歴のない 18～70 歳の日本人 PKU 患者を対象に、導入／漸増／維持投与レジメンで本剤を自己注射したときの有効性及び安全性を評価する																															
試験デザイン	非盲検、多施設共同																															
対象	本剤の投与歴のない 18～70 歳の日本人 PKU 患者 ^a ：12 例 a：血中 Phe 濃度 600 μ mol/L 超																															
試験方法	<p>パート 1 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。また、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な応じて解熱鎮痛剤の前投与が行われた。</p> <p>パート 2 血中 Phe 濃度低下の有効性が得られるまで最大 60 mg/日まで増量可とし、血中 Phe 濃度が 360 μmol/L 以下となった後は食事からのタンパク質摂取量の調整を可とした。</p> <p style="text-align: center;">安定したタンパク質摂取量</p> <p style="text-align: center;">導入／漸増／維持投与レジメン（165-305 試験）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>期</th> <th>投与期間</th> <th>1 回の用量・投与回数（週あたりの総用量）</th> <th>次の増量までの最短投与期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>導入期</td> <td>4 週間</td> <td>2.5mg を週 1 回投与（2.5mg）</td> <td>4 週間^a</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">漸増期</td> <td rowspan="5">5 週間以上</td> <td>2.5mg を週 2 回投与（5mg）</td> <td>1 週間^a</td> </tr> <tr> <td>10mg を週 1 回投与（10mg）</td> <td>1 週間^a</td> </tr> <tr> <td>10mg を週 2 回投与（20mg）</td> <td>1 週間^a</td> </tr> <tr> <td>10mg を週 4 回投与（40mg）</td> <td>1 週間^a</td> </tr> <tr> <td>10mg を 1 日 1 回投与（70mg）</td> <td>1 週間^a</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">維持期</td> <td>パート 1：52 週間</td> <td>20mg を 1 日 1 回投与（140mg）</td> <td>24 週間</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">パート 2：最長 156 週間</td> <td>40mg を 1 日 1 回投与（280mg）</td> <td>16 週間</td> </tr> <tr> <td>60mg を 1 日 1 回投与（420mg）^b</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>			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	—
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	—																													
評価項目	<p><有効性> 主要評価項目：ベースラインから 52 週時までの血中 Phe 濃度の変化量及び変化率 その他の評価項目： ・ ベースラインからの血中Phe濃度の変化量及び変化率の推移 ・ 血中Phe濃度が20%以上低下、並びに600μmol/L、360μmol/L 及び120μmol/L以下に低下した患者の割合 ・ 52 週時までに血中Phe濃度が30μmol/L未満に低下した、又は連続する2 回の血中Phe濃度測定値がいずれも30μmol/L未満であった患者の割合 ・ 血中Phe濃度が初めて600μmol/L 以下に低下するまでの期間 探索的評価項目： ・ 医療食及び食事からのタンパク質摂取量の変化 ・ 神経認知／神経精神症状スコア（ADHD-RS-IV の不注意下位尺度スコア：治験責任医師による評価）のベースラインからの変化量 ・ 症状の状態に関する医師／患者の全般的印象（CGI-S/PGI-S）及び症状の変化に関する医師／患者の全般的印象（CGI-C/PGI-C）のベースラインからの変化（患者の全般的印象は参考情報） ・ ケンブリッジ神経心理学的自動検査バッテリー（CANTAB）評価項目のベースラインからの変化量 <安全性>有害事象、臨床検査、バイタルサイン 等 <免疫原性>ADA 陽性割合及び抗体価、有効性及び安全性との関係 等</p>																															
解析計画	<p><解析対象集団>本剤投与を 52 週間完了し、52 週時の血中 Phe 濃度の測定値が得られた集団を 52 週時有効性解析対象集団、本剤の投与を少なくとも 1 回受けたすべての患者を安全性解析対象集団とした。 <有効性解析> 主要解析は要約統計量を用いて要約し、52 週時の血中 Phe 濃度の平均変化量の 95% CI は対応のある t 検定を用いて算出した。</p>																															

	<p>その他の解析は、パート1の52週時までの各評価時点の血中 Phe 濃度は要約統計量を用いて要約し、また血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率を示した。血中 Phe 濃度が 20%以上低下、並びに 600μmol/L 以下、360μmol/L 以下、120μmol/L 以下及び 30μmol/L 未満に低下した患者の割合を要約した。血中 Phe 濃度が初めて 600μmol/L 以下に低下するまでの期間を Kaplan-Meier 生存曲線手法を用いて示した。</p> <p>探索的解析は、要約統計量を用いて要約した。</p> <p>ベースラインの食事からのタンパク質摂取量はスクリーニング期間中 (Day 1 を含む) の食事からのタンパク質摂取量の平均値を基準とし、各評価時点及び試験全体での食事からのタンパク質摂取量がベースラインと同じ水準であった患者の割合を求めた。ベースラインと同じ水準とは、食事及び医療食からのタンパク質摂取量の変化量がいずれもベースラインから 10%未満の場合と定義した。</p> <p>ADHD-RS-IV 不注意下位尺度は 4 段階の重症度尺度 (0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 重度) を用いてスコア化した。各項目のスコアが 2 又は 3 の場合に症状があることを示し、9 項目のスコア合計を不注意下位尺度スコアとした。</p> <p>CGI-C 及び PGI-C の反応については、例数及び割合を 52 週時までの各来院時点別に要約した。</p> <p>CANTAB ツールから選択した 3 つのタスク [高速視覚情報処理 (RVP)、空間ワーキングメモリ (SWM) 及びストップシグナルタスク (SST)] を用いて実行機能を評価した。RVP 平均反応潜時は、標的ナンバーに正確に反応するまでの時間の平均値 (単位: msec) と定義した。SWM 試行間エラー数は、同じ問題内でトークンが既に見つかっているボックスを患者が再度選択してしまったお手つきの合計回数 (単位: 回) と定義した (評価対象となるボックス数での問題についてのみ算出)。SST ストップシグナル反応時間は、STOP 試行で抑制の成功率が 50%となったときの GO 刺激の開始から STOP 刺激までの時間の長さ (単位: msec) と定義した。パート1のベースライン (パート1の Day 1 の投与前) から 52 週時までの CANTAB パラメータの変化量について要約統計量を用いて要約した。</p> <p>いずれの評価項目についても用量カテゴリ別のサブグループ解析を行うことが事前規定されていた。</p>
データカット オフ	<p>2021年3月3日 パート1の結果のみ記載した。</p>

■患者の内訳

- ・ 12 例が登録され、全例が導入／漸増投与レジメンを完了し、11 例が 52 週時の評価を完了した（10mg/日：1 例、20 mg/日：4 例、40 mg/日：6 例）。

■患者背景

患者背景（165-305 試験：安全性解析対象集団及び 52 週時有効性評価可能集団）

	安全性解析対象集団 (n=12)	有効性解析集団 (52 週時) (n=11)
ベースライン時の年齢、歳		
平均値 (SD)	29.42 (8.14)	29.36 (8.54)
中央値 (範囲)	30.50 (20.00, 46.00)	31.00 (20.00, 46.00)
性別、n (%)		
男性	8 (66.7)	7 (63.6)
女性	4 (33.3)	4 (36.4)
体重、kg		
平均値 (SD)	64.43 (15.23)	64.97 (15.86)
中央値 (範囲)	58.95 (49.00, 103.70)	59.40 (49.00, 103.70)
BMI、kg/m ²		
平均値 (SD)	23.48 (5.29)	23.98 (5.24)
中央値 (範囲)	22.40 (17.90, 38.00)	23.20 (19.60, 38.00)
血中 Phe 濃度、μmol/L		
平均値 (SD)	1032.33 (166.21)	1025.85 (172.72)
中央値 (範囲)	1107.83 (774.33, 1278.33)	1112.00 (774.33, 1278.33)
1 日あたりの食事からのタンパク質摂取量、g		
平均値 (SD)	34.51 (20.52)	33.26 (21.03)
中央値 (範囲)	33.38 (2.45, 79.92)	30.55 (2.45, 79.92)
1 日あたりの医療食からのタンパク質摂取量、g		
平均値 (SD)	22.16 (19.55)	21.65 (20.42)
中央値 (範囲)	19.58 (0.00, 50.90)	19.00 (0.00, 50.90)
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア		
平均値 (SD)	—	5.0 (4.67)
中央値 (範囲)	—	4.0 (0, 12)

■曝露状況

- ・ 12 例中 11 例（91.7%）が本剤投与を平均 94.0 回受けた。

[有効性]

■ベースラインから 52 週時までの血中 Phe 濃度の変化量及び変化率（主要評価項目）

血中 Phe 濃度の平均値 (SD) は、ベースラインの 1025.8 (172.72) μmol/L から、52 週時には 448.3 (458.75) μmol/L となった。52 週時のベースラインからの平均変化量 (SD) は -577.6 (431.80) μmol/L、平均変化率 (SD) は -57.5 (41.00) % であった。

52 週時の血中 Phe 濃度及びベースラインからの変化量及び変化率（165-305 試験：52 週時有効性評価可能集団）

	用量カテゴリ				全体 (n=11)
	10mg/日未満 (n=11)	10~20mg/日未満 (n=11)	20~40mg/日未満 (n=11)	40~60mg/日未満 (n=7)	
ベースライン (μmol/L)					
n	11	11	11	7	11
平均値 (SD)	1025.8 (172.72)	1025.8 (172.72)	1025.8 (172.72)	1095.0 (152.85)	1025.8 (172.72)
中央値 (範囲)	1112.0 (774, 1278)	1112.0 (774, 1278)	1112.0 (774, 1278)	1142.3 (823, 1278)	1112.0 (774, 1278)
52 週時 (μmol/L)					
n	0	2	3	6	11
平均値 (SD)	—	2.0 (0.00)	653.7 (700.82)	494.3 (341.93)	448.3 (458.75)
中央値 (範囲)	—	2.0 (2, 2)	564.0 (2, 1395)	500.5 (61, 809)	331.0 (2, 1395)
ベースラインから 52 週時までの変化量 (μmol/L) ^a					
n	0	2	3	6	11
平均値 (SD)	—	-799.3 (38.18)	-444.8 (620.50)	-570.1 (433.92)	-577.6 (431.80)
中央値 (範囲)	—	-799.3 (-826, -772)	-340.0 (-1111, 117)	-519.8 (-1135, -153)	-772.3 (-1135, 117)
ベースラインから 52 週時までの変化率 (%) ^b					
n	0	2	3	6	11
平均値 (SD)	—	-99.8 (0.01)	-42.8 (54.66)	-50.7 (35.61)	-57.5 (41.00)
中央値 (範囲)	—	-99.8 (-100, -100)	-37.6 (-100, 9)	-46.4 (-95, -16)	-70.2 (-100, 9)

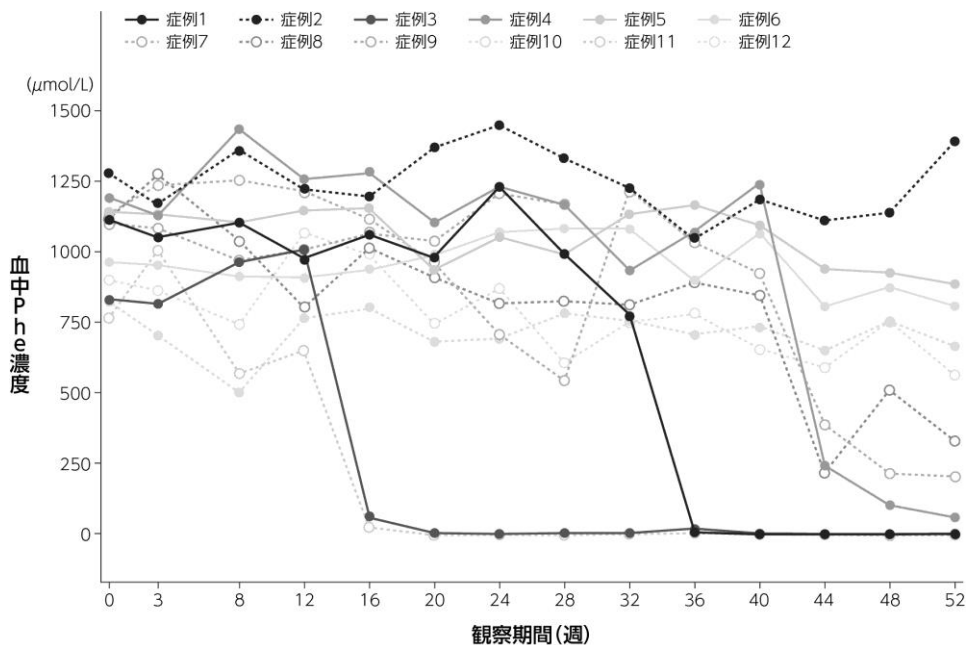
a：ベースライン値はスクリーニング及びパート1のDay1の平均値とした。

b：ベースラインからの変化量は、両時点の測定値が得られた患者に基づき算出した。対応する t 検定を用いて95% CIを算出した。

■ベースラインからの血中 Phe 濃度の変化量及び変化率の推移（その他の評価項目）

血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量及び変化率は各評価時点において以下のように推移した。なお、12 週時までに 5/11 例、16 週時までに 8/11 例が 20~40 mg/日未満の維持用量に到達した。また、44 週時までに 5/11 例が 40 mg/日以上維持用量に到達した。52 週時では 9/11 例（20~40 mg/日未満：3 例、40~60 mg/日未満：6 例）が維持用量の投与を受けていた。

個別症例の血中 Phe 濃度推移（165-305 試験：全登録患者）



■ 血中 Phe 濃度が 20%以上低下、並びに 600 μmol/L、360 μmol/L 及び 120 μmol/L 以下に低下した患者の割合（その他の評価項目）

52 週時及び 52 週までの期間に、血中 Phe 濃度が 20%以上低下した患者の割合は 9/11 例（81.8%）であった。また、52 週時までに血中 Phe 濃度が 8 例（72.7%）で 600 μmol/L 以下、6 例（54.5%）が 360 μmol/L 以下、4 例（36.4%）が 120 μmol/L 以下に達した。

血中Phe濃度低下の目標値に到達した患者の割合（165-305試験：52週時有効性評価可能集団）

	事前に規定した 血中Phe濃度の 目標値、n (%)	用量カテゴリ（サブグループ解析）				全体 (n=11)
		10mg/日未満 (n=11)	10~20mg/日未満 (n=11)	20~40mg/日未満 (n=11)	40~60mg/日未満 (n=7)	
52週時	20%以上低下	0	2/2	2/3	5/6	9/11 (81.8)
	600 μmol/L 以下	0	2/2	2/3	3/6	7/11 (63.6)
	360 μmol/L 以下	0	2/2	1/3	3/6	6/11 (54.5)
	120 μmol/L 以下	0	2/2	1/3	1/6	4/11 (36.4)
52週時 までの 期間	20%以上低下	0	3/11	8/11	5/6	9/11 (81.8)
	600 μmol/L 以下	0	3/11	5/11	3/6	8/11 (72.7)
	360 μmol/L 以下	0	2/11	3/11	3/6	6/11 (54.5)
	120 μmol/L 以下	0	2/11	3/11	1/6	4/11 (36.4)

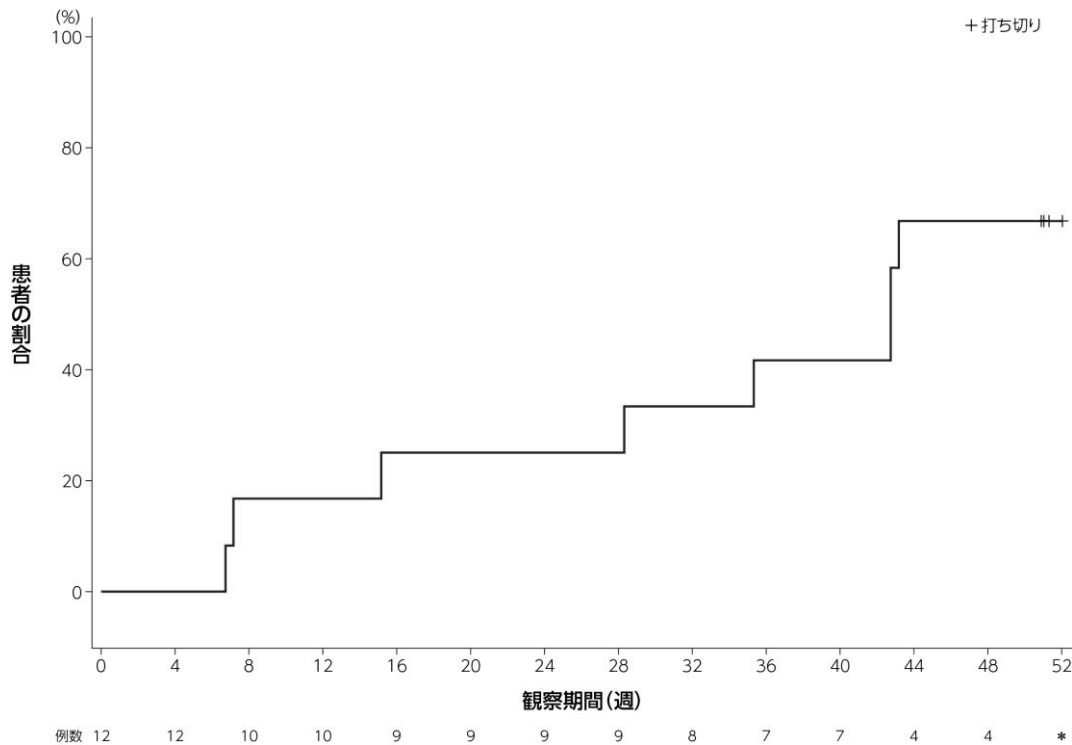
■52 週時までに血中 Phe 濃度が 30 μmol/L 未満に低下した患者の割合（その他の評価項目）

3/11 例（27.3%）で血中 Phe 濃度が連続 2 回を超えて 30 μmol/L 未満になった。30 μmol/L 未満になった回数は 1 例では 36~52 週時までに 5 回、2 例では 20~52 週時までに 8 回又は 9 回であった。医療食からのタンパク質（Phe を除く）摂取量が低下し、食事からのタンパク質摂取量は増加したが、血中 Phe 濃度は 30 μmol/L 未満であった。

■血中 Phe 濃度が初めて 600 μmol/L 以下に低下するまでの期間（その他の評価項目）

血中 Phe 濃度が初めて 600 μmol/L 以下に低下するまでの期間は以下のとおりであった。

血中 Phe 濃度が初めて 600 μmol/L 以下に低下するまでの期間（Kaplan-Meier 法）（165-305 試験：全登録患者）



■医療食及び食事からのタンパク質摂取量の変化（探索的評価項目）

食事からのタンパク質摂取量のベースラインからの平均変化率が25%以上となったのは、48週時（35.4%、11例）、52週時（41.9%、11例）の2時点であった。これは主に低Phe血症（血中Phe濃度が30 μ mol/L未満）がみられた3例で食事からのタンパク質摂取量が増量したことによるものと考えられた。

■神経認知／神経精神症状スコア（ADHD-RS-IVの不注低下位尺度スコア：治験責任医師による評価）のベースラインからの変化量（探索的評価項目）

ベースラインのADHD-RS-IV不注低下位尺度スコアの平均値は5.0であり、ほとんどの患者は無症状（基準範囲：スコア9未満）であった。52週時のベースラインからの平均変化量（SD）は-1.0（1.61）であった。

■CANTAB 評価項目のベースラインからの変化量（探索的評価項目）

52週時におけるベースラインからの変化量（SD）は、RVP平均反応潜時では-83.9（111.40）msec [ベースライン：544.2（122.56）msec]、SST反応時間では-26.8（46.33）msec [ベースライン：241.2（56.68）msec]、SWM試行間エラー数は-6.3（10.86）回 [ベースライン：14.0（11.87）回] であった。

52週時の各CANTAB評価項目のベースラインからの変化量（165-305試験：52週時有効性評価可能集団）

	用量カテゴリ				全体 (n=11)
	10mg/日未満 (n=11)	10~20mg/日未満 (n=11)	20~40mg/日未満 (n=11)	40~60mg/日未満 (n=7)	
RVP平均反応潜時 (msec)					
ベースライン ^a					
n	11	11	11	7	11
平均値 (SD)	544.2 (122.56)	544.2 (122.56)	544.2 (122.56)	565.6 (147.42)	544.2 (122.56)
中央値 (範囲)	514.6 (429, 840)	514.6 (429, 840)	514.6 (429, 840)	514.6 (429, 840)	514.6 (429, 840)
ベースラインから52週時までの変化量					
n	0	2	3	6	11
平均値 (SD)	—	-2.1 (13.44)	-40.1 (36.33)	-133.1 (132.36)	-83.9 (111.40)
中央値 (範囲)	—	-2.1 (-12, 7)	-44.5 (-74, -2)	-113.0 (-340, 14)	-44.5 (-340, 14)
SSTストップシグナル反応時間 (msec)					
ベースライン					
n	11	11	11	7	11
平均値 (SD)	241.2 (56.68)	241.2 (56.68)	241.2 (56.68)	224.5 (41.73)	241.2 (56.68)
中央値 (範囲)	219.8 (173, 375)	219.8 (173, 375)	219.8 (173, 375)	216.8 (173, 310)	219.8 (173, 375)
ベースラインから52週時までの変化量					
n	0	2	3	6	11
平均値 (SD)	—	-91.7 (60.07)	8.5 (31.32)	-22.7 (26.90)	-26.8 (46.33)
中央値 (範囲)	—	-91.7 (-134, -49)	-4.3 (-14, 44)	-24.9 (-63, 7)	-18.8 (-134, 44)
SWM試行間エラー数 (回)					
ベースライン					
n	11	11	11	7	11
平均値 (SD)	14.0 (11.87)	14.0 (11.87)	14.0 (11.87)	11.3 (9.11)	14.0 (11.87)
中央値 (範囲)	12.0 (0, 39)	12.0 (0, 39)	12.0 (0, 39)	10.0 (0, 24)	12.0 (0, 39)
ベースラインから52週時までの変化量					
n	0	2	3	6	11
平均値 (SD)	—	-8.5 (9.19)	-5.3 (9.24)	-6.0 (13.51)	-6.3 (10.86)
中央値 (範囲)	—	-8.5 (-15, -2)	0.0 (-16, 0)	0.0 (-24, 8)	0.0 (-24, 8)

a：ベースラインはパート1のDay 1（投与前）と定義した。

RVP（高速視覚情報処理）平均反応潜時：標的ナンバーに正確に反応するまでの時間の平均値（単位：msec）と定義した。

SWM（空間ワーキングメモリ）試行間エラー数：同じ問題内でトークンが既に見つかっているボックスを患者が再度選択してしまったお手つきの合計回数（単位：回）と定義した（評価対象となるボックス数での問題についてのみ算出）。ストップシグナルタスク（SST）反応時間：STOP 試行で抑制の成功率が50%となったときのGO 刺激の開始からSTOP 刺激までの時間の長さ（単位：msec）と定義した。

■症状の状態に関する医師／患者の全般的印象（CGI-S/PGI-S）及び症状の変化に関する医師／患者の全般的印象（CGI-C/PGI-C）のベースラインからの変化（探索的評価項目、患者の全般的印象は参考情報）

CGI-S/PGI-Sの各項目について、52週時にベースラインと比較して変化はみられなかった。

CGI-Cの各項目について、52週時にベースラインと比較して「変化なし」と報告した医師は100%であった。

PGI-Cの各項目について、52週時にベースラインと比較して「変化なし」と報告した患者の割合は81.8~90.9%であった。

【安全性】

・副作用は全体で12例（100.0%）、10mg/日未満で11/12例（91.7%）、10~20mg/日未満で12/12例（100.0%）、

20～40 mg/日未満で9/12例（75.0%）、40～60 mg/日未満で2/7例（28.6%）に認められた。

- ・主な副作用（発現率40%以上）は、注射部位紅斑及び注射部位腫脹各10例（83.3%）、関節痛9例（75.0%）、注射部位そう痒感及び倦怠感各6例（50.0%）、注射部位疼痛、アレルギー性皮膚炎、蕁麻疹、補体成分C3減少及び補体成分C4減少各5例（41.7%）であった。
- ・重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡例は認められなかった。
- ・なお、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解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン・ロキソプロフェン）が全例に前投与された。

副作用（全体の発現率10%以上）（165-305試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	10mg/日未満 (n=12)	10～20 mg/日未満 (n=12)	20～40 mg/日未満 (n=12)	40～60 mg/日未満 (n=7)	全体 (n=12)
	発現割合、n (%)				
治験薬と関連のある有害事象 ^a	11 (91.7)	12 (100.0)	9 (75.0)	2 (28.6)	12 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態 ^a	11 (91.7)	8 (66.7)	8 (66.7)	2 (28.6)	11 (91.7)
注射部位紅斑	10 (83.3)	8 (66.7)	7 (58.3)	2 (28.6)	10 (83.3)
注射部位腫脹	7 (58.3)	6 (50.0)	3 (25.0)	1 (14.3)	10 (83.3)
注射部位そう痒感	5 (41.7)	2 (16.7)	5 (41.7)	0	6 (50.0)
倦怠感	5 (41.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	6 (50.0)
注射部位疼痛	4 (33.3)	1 (8.3)	0	0	5 (41.7)
発熱	4 (33.3)	0	0	0	4 (33.3)
注射部位丘疹	1 (8.3)	0	0	1 (14.3)	2 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害 ^a	8 (66.7)	7 (58.3)	5 (41.7)	0	9 (75.0)
関節痛	7 (58.3)	6 (50.0)	5 (41.7)	0	9 (75.0)
四肢痛	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (16.7)
皮膚および皮下組織障害 ^a	6 (50.0)	3 (25.0)	4 (33.3)	0	9 (75.0)
アレルギー性皮膚炎	4 (33.3)	0	1 (8.3)	0	5 (41.7)
蕁麻疹	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (25.0)	0	5 (41.7)
紅斑	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	3 (25.0)
アレルギー性そう痒症	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0	3 (25.0)
丘疹	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (16.7)
臨床検査 ^a	0	4 (33.3)	4 (33.3)	0	8 (66.7)
補体成分C3減少	0	4 (33.3)	1 (8.3)	0	5 (41.7)
補体成分C4減少	0	4 (33.3)	1 (8.3)	0	5 (41.7)
アミノ酸濃度減少 ^b	0	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)
神経系障害 ^a	4 (33.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	0	5 (41.7)
頭痛	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (25.0)	0	4 (33.3)
免疫系障害 ^a	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0	3 (25.0)
血清病様反応	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0	3 (25.0)
過敏症	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	2 (16.7)

n (%)

有害事象には、治験薬投与開始から最終投与後30日までに発現又は悪化したすべての事象を含めた。

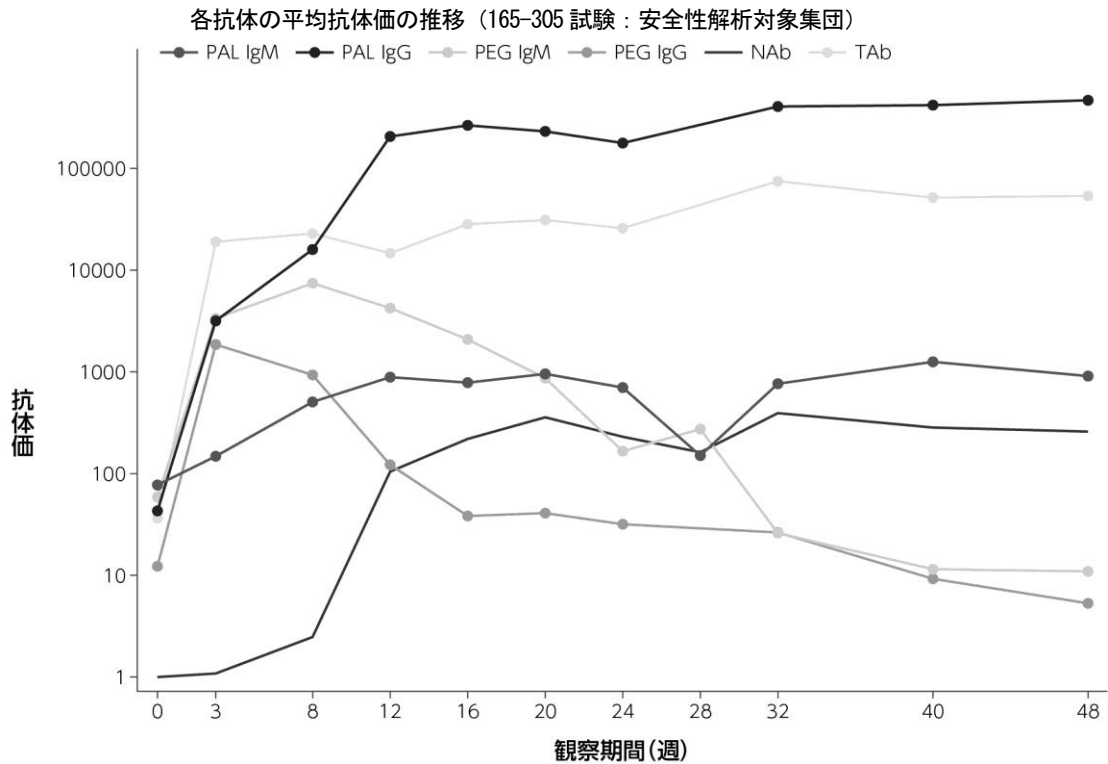
a：発現率は安全性解析対象集団の総数（各用量カテゴリでは、それぞれの患者数）を分母として算出した。同じ用量カテゴリ内で、同一患者に同じ器官別大分類又は基本語の有害事象が複数回発現した場合、その用量カテゴリでそれぞれで1回のみカウントした。

b：アミノ酸濃度減少は低Phe血症を示す。

MedDRA Version 24.0（日本語翻訳 MedDRA/J Version 24.0）

【免疫原性】

・各抗体の平均抗体価の推移及び血中 Phe 濃度別の各抗体の平均抗体価は以下のとおりであった。



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

NAb：中和抗体、TAb：総抗ペグバリアーゼ抗体

血中 Phe 濃度別の各抗体の平均抗体価 (165-305 試験：安全性解析対象集団)

	n	600 µmol/L 以下	600 µmol/L 超	360 µmol/L 以下	360 µmol/L 超	120 µmol/L 以下	120 µmol/L 超
		8	4	6	6	4	8
抗 PAL IgG	平均値 (SD)	193,724 (191,167)	248,195 (124,659)	93,463 (53,956)	330,299 (159,697)	95,238 (69,113)	270,203 (175,003)
	中央値	121,510	211,259	89,915	330,105	93,633	211,259
抗 PAL IgM	平均値 (SD)	799 (898)	430 (207)	892 (1,041)	460 (179)	1,046 (1,307)	491 (165)
	中央値	554	435	554	453	536	508
抗 PEG IgG	平均値 (SD)	386 (611)	154 (155)	76 (153)	541 (643)	103 (190)	411 (594)
	中央値	23	143	16	288	11	147
抗 PEG IgM	平均値 (SD)	2,189 (3,431)	1,221 (1,210)	383 (593)	3,350 (3,497)	513 (717)	2,543 (3,312)
	中央値	293	1,009	137	2,103	222	1,009
NAb	平均値 (SD)	193 (210)	163 (79)	86 (77)	280 (194)	104 (92)	222 (196)
	中央値	96	141	74	215	96	141
TAb	平均値 (SD)	29,051 (43,925)	24,290 (9,295)	7,447 (5,679)	47,481 (42,086)	8,056 (7,227)	37,168 (40,371)
	中央値	8,480	28,402	6,229	29,347	6,914	28,402

n 数は、試験期間のいずれかの時点で各 Phe 目標値に到達した患者の数を示す。抗体価の要約統計量は、患者ごとの平均値に基づき算出した。

2) 安全性試験

「V.5. (4) 検証的試験」の項参照

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査

安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・アナフィラキシーを含む過敏症反応 ・低フェニルアラニン血症 ・関節痛 ・注射部位反応 ・免疫複合体疾患等の免疫複合体介在性の終末器官障害 ・胚・胎児毒性 ・PEGを含有する注射剤と併用した際の過敏症反応の増加 ・長期投与時の安全性
目的	フェニルケトン尿症患者に対する使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性を評価するとともに、適正使用に関する情報を収集・評価する。
実施計画	<ul style="list-style-type: none"> ・対象集団：本剤が投与されたフェニルケトン尿症患者全例 ・調査方法：全例調査方式 ・調査期間：発売から9年間 ・登録期間：発売から9年間 ・観察期間：本剤投与開始時から調査期間終了まで
実施計画の根拠	<ul style="list-style-type: none"> ・調査・観察期間 <p>臨床試験での日本人被験者数は限られているため、本剤が投与されたフェニルケトン尿症患者全例を対象に調査を実施することとした。また、本剤は長期に亘って投与される薬剤であり、長期投与期間での安全性及び有効性を検討するため、観察期間を最長9年間と設定した。</p>
節目となる予定の時期	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時及び再審査申請時 <p>安全性、忍容性について包括的なデータマネージメント及び統計解析を行う。</p>
安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準	<p>以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しの検討を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・解析された調査結果から新たな安全性リスクを特定した場合、新たなリスク最小化活動の策定を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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。

「I.5. (1) 承認条件」の項を参照

実施予定の調査：再審査期間中の全投与症例を対象に実施する使用成績調査

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

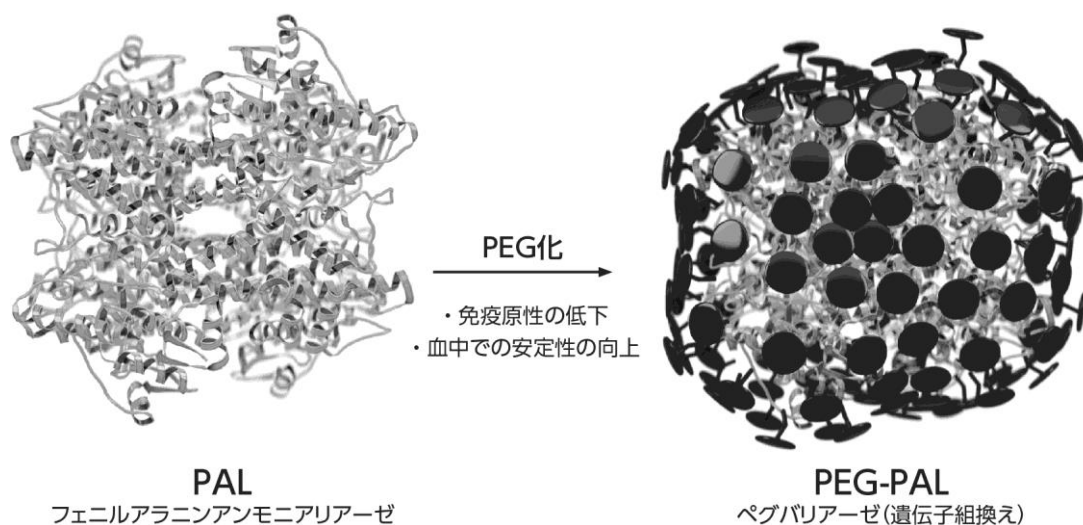
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群
該当しない

2. 薬理作用

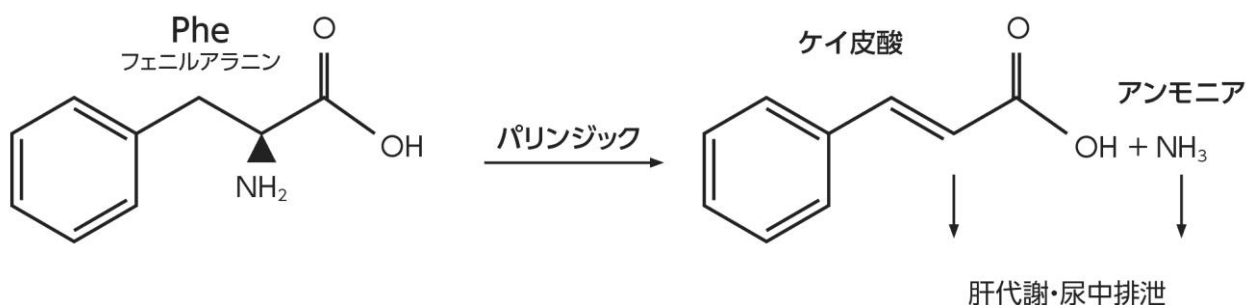
(1) 作用部位・作用機序

本剤は、フェニルアラニンアンモニアラーゼ（PAL）を、免疫原性の低減と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）化した製剤である。本剤はフェニルアラニン水酸化酵素（PAH）が欠損した PKU 患者で高値となる Phe を補助因子テトラヒドロbioプテリン（BH₄）非依存的に、アンモニアとケイ皮酸に代謝する。この作用機序により、欠損した PAH を代替することで血中 Phe 濃度を低下させる。

PEG 化（イメージ）



Phe の代謝経路



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) AvPAL 及び PEG 化 AvPAL の皮下投与による血漿中 Phe 濃度の変化 (ENU2 マウス)¹⁸⁾

方法：雌雄 (-/-) ENU2 マウス (3~6 匹/群) に、大腸菌 (*E.coli*) に発現させた *Anabaena variabilis* 由来の野生型 PAL 分子 (wt AvPAL) 0.2 又は 1.0 国際単位 (IU) /マウス、PEG 化 wt AvPAL (wt AvPAL-PEG) 0.2 又は 1.0 IU/マウス、又は溶媒を投与 1、4 及び 8 日目に 3 回皮下投与した。投与開始 3 日前 (-3 日目)、投与 4 及び 8 日目の投与前並びに投与 2、5、9 及び 12 日目に Phe 濃度測定用の血漿を採取した。-3、8 及び 22 日目に抗 AvPAL IgG 抗体価測定用の血清を採取した。体重は週 1 回測定した。

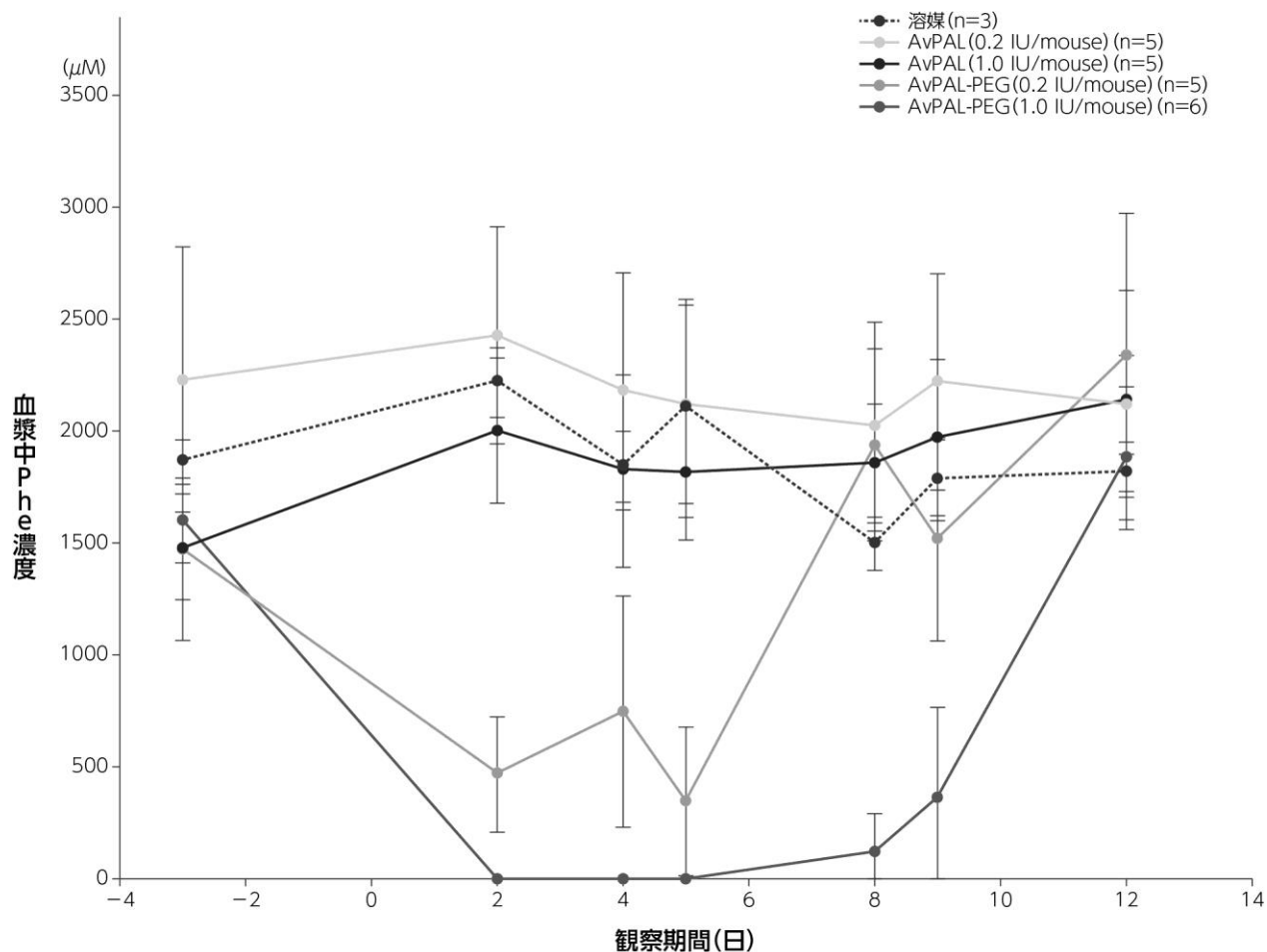
(-/-) ENU2：PKU の薬理評価動物モデル、エチルニトロソ尿素突然変異誘発性フェニルアラニンヒドロキシラーゼ活性を欠損した BTBR^{Pah^{enu2}} マウス

体重、瀕死状態及び死亡に対する被験物質の投与による影響は認められなかった。wt AvPAL 群では、-3 日目~12 日目の間、血漿中 Phe 濃度は 1,500~2,500 μ M であった。一方、wt AvPAL-PEG 群では、1 及び 4 日目で血漿中 Phe 濃度は 0~1,000 μ M となり、8 日目の最終投与後、12 日目には血漿中 Phe 濃度は 1,500 μ M 以上となった。

抗 AvPAL IgG 抗体価は投与 8~22 日目に増加した。wt AvPAL-PEG 群では、wt AvPAL 群よりも抗 AvPAL IgG 抗体価は低かった。

以上、wt AvPAL の PEG 化は投与開始後 8 日間の血漿中 Phe 濃度を抑制するために必要と考えられた。

投与 1、4 及び 8 日目の wt AvPAL 及び wt AvPAL-PEG の皮下投与による血漿中 Phe 濃度の推移



エラーバーはSDを示す。

2) ペグバリアーゼ (rAvPAL-PEG) の皮下投与による血漿中 Phe 濃度の変化 (ENU マウス)¹⁹⁾

方法: AvPAL 酵素の遺伝子配列に 2 つの点突然変異 (C503S 及び C565S の置換) を導入し、凝集性を低下させ、酵素活性を安定化し [遺伝子組換え AvPAL (rAvPAL)], このタンパク質を PEG 化してペグバリアーゼを生成した (rAvPAL-PEG)。

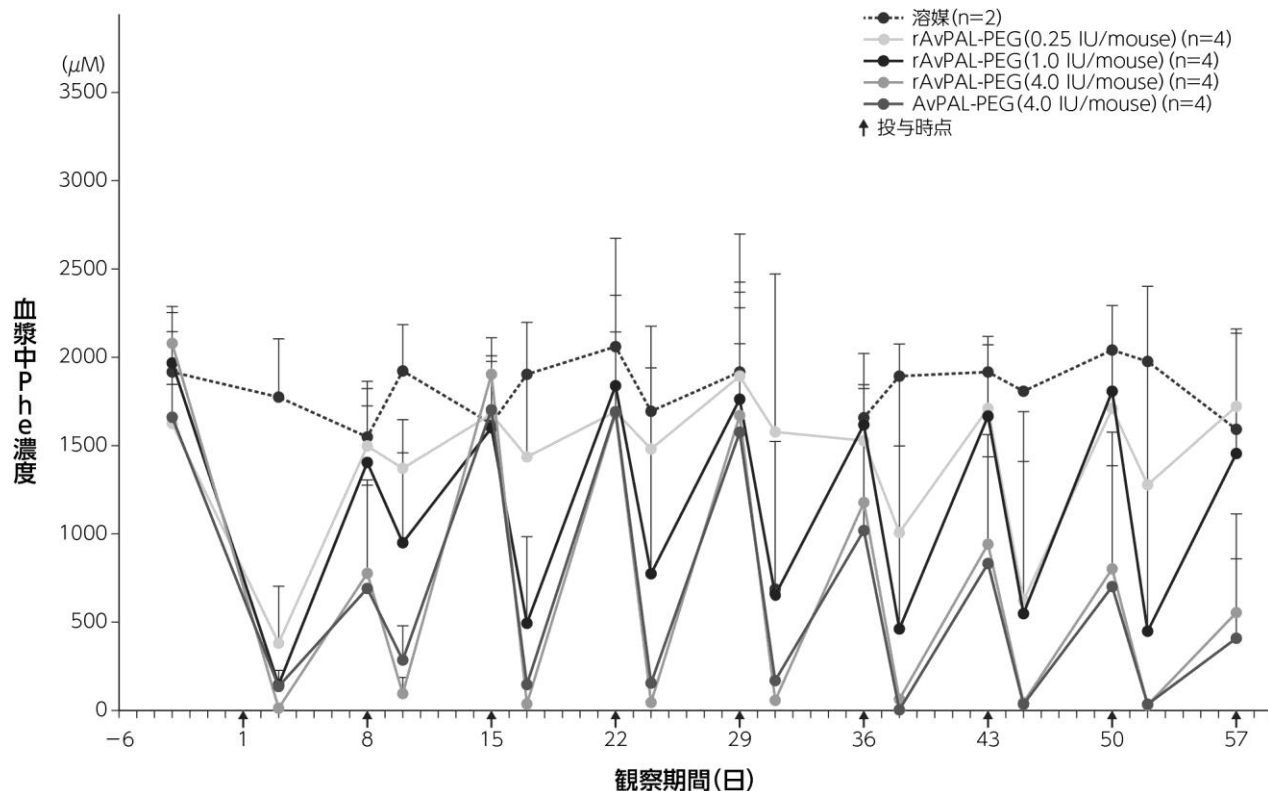
雌雄 ENU2 マウス (2~4 ヶ月齢, 2 又は 4 匹/群) に、溶媒、ペグバリアーゼ (0.33mL) を 0.25、1.0 又は 4.0 IU/マウス、又は wt AvPAL-PEG 4.0 IU/マウスを週 1 回計 8 回皮下投与した。投与開始 3 日前 (-3 日目)、投与 3、8、10、15、17、22、24、29、31、36、38、43、45、50、52 及び 57 日目に 1 回 (投与日は投与前に) 血漿中 Phe 濃度測定用の血液試料を採取、-3、8、15、22、29、36、43、50 及び 57 日目に抗 AvPAL IgG 抗体測定用の血清を採取した。体重は投与開始前及びその後週 1 回測定した。

ENU2 マウスでは最大 4.0IU/マウスのペグバリアーゼ及び wt AvPAL-PEG の 57 日間皮下投与の忍容性が認められ、全例で試験期間中体重が増加し、溶媒群と比較して投与量に応じた一般状態の変化は認められなかった。試験期間中に 2 例の死亡が確認されたが、いずれの死亡例もペグバリアーゼの投与に関連した死亡とは判断されなかった。

ペグバリアーゼの週 1 回計 8 回の皮下投与により血漿中 Phe 濃度は投与量に応じて変化した。ペグバリアーゼ群と wt AvPAL-PEG 群ともに投与 3~7 週目に血漿中 Phe 濃度の低下活性の減弱が認められた。

低抗体価の抗 AvPAL IgG が wt AvPAL-PEG 群 (15 日目) よりも後の 29 日目にペグバリアーゼ群で産生し、投与 64 日まで認められた。

週 1 回のペグバリアーゼ皮下投与による血漿中 Phe 濃度の推移

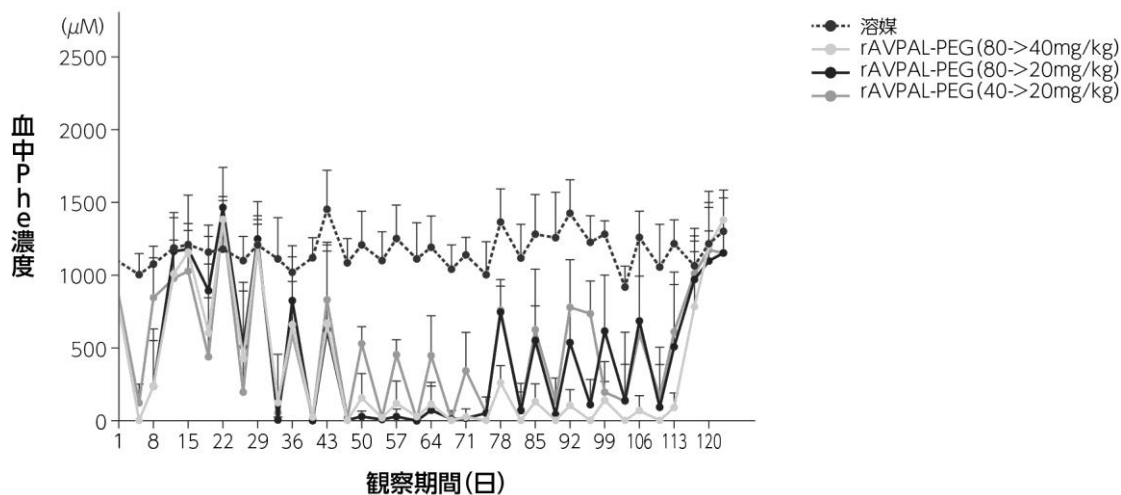


3) 2週間の回復期間を含むペグバリアーゼの漸減法による16週間投与量範囲探索試験 (ENU2 マウス)²⁰⁾

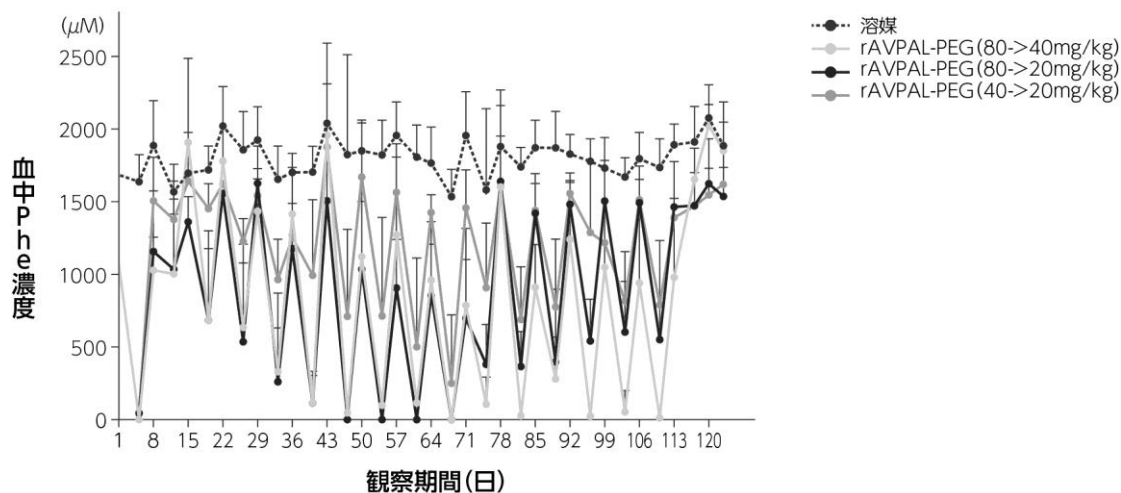
方法：雌雄 ENU2 マウス (16 匹/群) に溶媒 (第 1 群) 又はペグバリアーゼを漸減するレジメンで週 1 回 16 週間反復皮下投与し、ペグバリアーゼの用量は 1~10 週→11~16 週で、80mg/kg→40mg/kg (第 2 群)、80mg/kg→20mg/kg (第 3 群)、40mg/kg→20mg/kg (第 4 群) に漸減した。投与開始 1 日前 (-1 日目)、投与 5、8、12、15、19、22、26、29、33、36、40、43、47、50、54、57、61、64、68、71、75、78、82、85、89、92、96、99、103、106、110、113、117 及び 120 日目 (投与日は投与前) に血漿中 Phe 濃度測定用の血液を尾静脈出血により採取した。-1、12、19、26、33、40、61、75、89、103、113 及び 124 日目に抗 rAvPAL IgG 抗体価測定用の血清試料を採取した。体重は週 1 回測定した。

死亡は第 2 群に 2 例、第 4 群に 1 例及び第 1 群に 1 例の計 4 例に認められ、ペグバリアーゼの投与に関連した死亡とは判断されなかった。残りの動物は試験期間中に体重が増加したが、投与量の影響はみられなかった。第 2 群及び第 3 群の被毛は投与 11 日目までに黒ずみ始め、投与 32 日目までにすべての投与動物で被毛の黒ずみが認められた。40 mg/kg を投与した例の被毛の黒ずみは遅れ、投与 12~49 日目に認められた。血漿中 Phe 濃度は、40 及び 80mg/kg を投与した例で開始後 4 日目までに低下したが、その後、雌雄マウスでそれぞれ投与 3~16 週目及び投与 3~7 週目に、全例で血漿中 Phe 濃度の低下活性の減弱が認められた。80mg/kg を投与した雄性マウスでは、投与終了後 200µmol/L 未満の血漿中 Phe 濃度が達成された。40mg/kg を投与した雄性マウスでは、投与終了後約 500 µmol/L 以下の血漿中 Phe 濃度がその後 1 週間継続した。雌性マウスでは、40 及び 80mg/kg の週 1 回皮下投与により血漿中 Phe 濃度は低下したものの、1 週間継続されず、血漿中 Phe 濃度の変動がみられた。すべての投与群で、26~33 日目から一貫した抗 rAvPAL IgG 抗体産生が認められ、12,150 以下の抗体価が試験終了時点まで認められた。

漸増法のペグバリアーゼ皮下投与による血漿中 Phe 濃度の推移
雄



雌



エラーバーは SD を示す。
各群 n=8

4) ペグバリアーゼの最長 12 週間投与による神経病理学的脳変化 (雌性 ENU2 マウス)²¹⁾

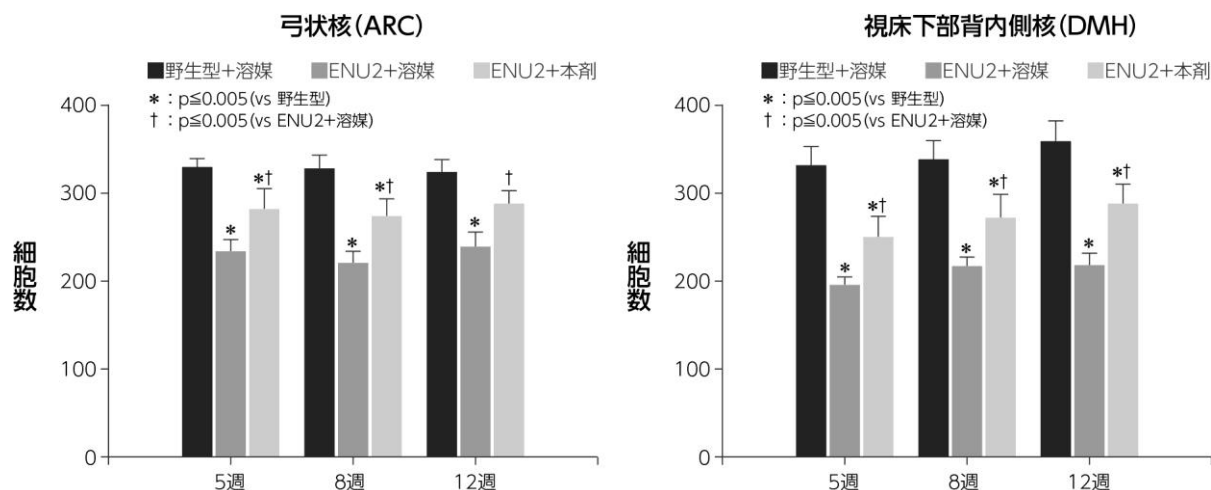
方法：雌性マウス [29 匹のホモ接合性 (-/-) ENU2 及び 15 匹の野生型 (+/+) BTBR マウス] (約 5~8 週齢、4~5 匹/群) を用いて、溶媒 (ENU2 及び野生型) 又はペグバリアーゼ (ENU2) を週 3 回 (月曜：10、水曜：10、金曜：20 mg/kg/日) 4、8 又は 12 週間皮下投与した。主要神経学的評価項目は、視床下部及び中脳神経核神経細胞のチロシン水酸化酵素 (TH) 及びニッスル染色の 2 項目を評価した。瀕死状態、生死及び一般状態の変化を毎日評価した。体重は週 1 回測定した。週 1 回及び試験終了時に血漿中 Phe 濃度測定用の血液試料を採取した。Phe 濃度は少容量及びマイクロタイタープレート用に改変した蛍光測定法で評価した。TH、グリア線維性酸性タンパク質 (GFAP、星状膠細胞マーカー) 並びに CD68 及び Iba-1 (小膠細胞マーカー) の免疫組織染色によって、星状膠細胞及び小膠細胞の活性化並びにドーパミン作動性神経細胞の生存について脳を評価した。神経細胞の細胞構築を視覚化し神経細胞数の立体的解析を可能にするために脳冠状切片をニッスル染色し、光学選別装置を使用して染色細胞数をカウントした。解析は脳の視床下部、中脳及び橋領域で実施した。

野生型 (+/+) BTBR マウス：自閉症モデルマウス。自閉症に特有な社会的相互行為の機能障害と限定した反復行為などの行動を示す。

全例が予定した試験終了日まで生存した。有害な一般状態の変化は認められず、すべての野生型マウス及びペグバリアーゼを投与した ENU2 マウスで体重が増加した。溶媒投与の ENU2 マウスでは、体重増加の抑制が認められた。ペグバリアーゼ投与群では、投与開始後の 7 日間に生理学的に正常な野生型マウスと同程度の血漿中 Phe 濃度への低下が認められたが、その後、血漿中 Phe 濃度の低下応答は再び野生型マウスと同程度の濃度への低下が認められた約 28 日目まで減弱した。溶媒投与の ENU2 マウスの Phe の平均ベースライン濃度は 2,000µmol/L 超であった。

溶媒投与の ENU2 マウスの脳切片の解析では、野生型マウスと比較して TH の早発型発現抑制が複数の脳領域で認められた。ニッスル染色による神経細胞数の解析では、神経細胞の脱落がみられなかった。ENU2 マウスの視床下部背内側核 (DMH) 及び弓状核 (ARC) の TH 陽性神経細胞数は、野生型マウスと比較して一貫した減少がすべての時点で認められ、ペグバリアーゼの 12 週間の投与により TH 陽性神経細胞の欠損は両核で部分的に低下した ($p \leq 0.005$, ANOVA)。

ENU2 マウス及び野生型マウスの TH 陽性細胞数の経時的推移



エラーバーは SD を示す。
各群 n=5 (ENU2+溶媒の 8 週時のみ n=4)

5) 繁殖を担保するペグバリアーゼの投与量範囲探索試験 (雌性 ENU2 マウス)²²⁾

方法：雌性ホモ接合性 (-/-) ENU2 マウス (約 6~8 週齢、19.3~36.7g、3~6 匹/群) を対象とし、ペグバリアーゼを 80mg/kg 週 2 回 (第 1 群)、120mg/kg 週 1 回 (第 2 群)、80mg/kg 週 1 回 (第 3 群)、又は 40mg/kg 週 2 回 (第 4 群) 10 週間皮下投与し、血漿中 Phe 濃度変化及び抗 rAvPAL IgG 抗体産生への影響を比較し、雌性 ENU2 マウスに対する維持投与レジメンについて検討した。続いて、投与 71 日目 (投与 11 週目) から、第 3 群及び第 4 群の 8 例に 40 mg/kg 週 2 回 16 週間皮下投与し、生殖発生段階について継続評価した。第 1 群及び第 2 群は投与 75 日目の試料採取後に試験を中止した。雌は単独で飼育され、(+/-) 及び (-/-) の雄性 ENU2 マウスと交配した。生殖発生パラメータは妊娠数、出生児が生存する妊娠数及び 1 腹の出生児数を評価した。体重は少なくとも週 1 回投与前に測定した。投与開始前、投与 4、8、11、12、15、18、19、22、25、29、32、36、39、40、44、47、51、54、58、61、65、69、72、75 及び 79 日目に週 2 回 (投与日は投与前に) 血漿中 Phe 濃度測定用の血液を採取した。採取した試料は少容量及びマイクロタイタープレート用に改変した蛍光測定法で評価した。投与開始前、投与 18/19、47、72 及び 75 日目に抗 rAvPAL IgG 抗体測定用の血清を採取し、抗体価は ELISA 法で測定した。

投与 29 日目に第 4 群 1 例の死亡が認められたが、ペグバリアーゼの投与に関連した死亡ではないと判断された。残りのすべての動物は試験終了まで生存した。第 1 群の体重は投与開始前から約 20% 増加し、第 2 群の体重増加率は、投与開始前から投与 11 週間までで 5~15% であった。第 3 群及び第 4 群は 40% までの体重増加を示した。

血漿中 Phe 濃度は、週 1 回の投与レジメンでは経時変動を生じ、週 2 回の投与レジメンでは、80mg/kg 群 (第 1 群) 及び 40mg/kg 群 (第 4 群) のそれぞれで、投与 20 及び 38 日目以降の血漿中 Phe 濃度は 150 μ mol/L 以下であった。生殖発生段階に移行後、血漿中 Phe 濃度は 100~1,000 μ mol/L で変動した。第 1 群及び第 4 群の 2 例を除いて、投与 71 日目までに高抗体価の抗 rAvPAL IgG 産生を示した。

試験継続した第 3 群及び第 4 群の 8 例が妊娠し、母動物 2 例の出生児が離乳時生存していた。この 2 例の出生児数はそれぞれ 3 及び 5 例であった。母動物 3 例で 3 回妊娠の不成功が認められ、新生児は死亡した。生存出生児がない又は新生児の死亡が確認されたすべての母動物では体重減少に基づく流産、吸収胚、ネグレクト又は出産後の食殺による出生児の死亡があったと推測された。

本試験で評価した妊娠転帰は限定的だが、妊娠を維持し出産を成功させ離乳までの正常な出生児の発達を担保するためには、血漿中 Phe 濃度を狭い範囲内で維持する必要があることが示唆された。

6) ペグバリアーゼ投与による生殖発生への影響（雌性 ENU2 マウス）²³⁾

方法：雌性ホモ接合性 (-/-) ENU2 マウス（5～25 週齢、13.1～27.3g、8 又は 11 匹/群）に、ペグバリアーゼを 40mg/kg 週 2 回（月及び木）21 週間皮下投与、週 2 回 40mg/kg（月及び木）17 週間→週 3 回（月：10mg/kg、水：10mg/kg 及び金：20mg/kg）33 週間皮下投与した。

瀕死状態、生死及び一般状態の変化を毎日評価した。Phe 濃度測定用の血漿試料はペグバリアーゼの各投与前に採取し、少容量及びマイクロタイタープレート用に改変した蛍光測定法で評価した。さらにブール血漿試料でチロシン及びトリプトファン濃度を測定した。週 2 回→週 3 回投与群の雌は血漿中 Phe 濃度が 200 $\mu\text{mol/L}$ を超えた時点（投与 147 日目前後）で交配を開始した。妊娠パラメータは出産日、出生児の生死数及び肉眼的身体異常を評価した。

投与 232 及び 284 日目に、ペグバリアーゼの投与に関連しない 2 例の死亡が認められた。試験期間中に体重は、妊娠に関連した体重の増減によって変動が認められた。

血漿中 Phe 濃度は投与開始時に低下し、投与 8～43 日目に減弱がみられた。第 2 段階の投与レジメン（週 3 回投与）が開始されると、17 週目まで血漿中 Phe 濃度の動物間のばらつきが認められた。その後、平均して血漿中 Phe 濃度は目標濃度の 200 $\mu\text{mol/L}$ となった。トリプトファン濃度はペグバリアーゼ投与及び未処理 ENU2 マウスの両方で、野生型マウスとの違いは認められなかった。チロシン濃度はペグバリアーゼ投与及び未処理 ENU2 マウスの両方で、野生型マウスと比較して 40～50%低かった。

6 腹で生存出生児が認められ、出生児は 34 例、新生児死亡は 13 例であった。1 例で 4 同腹児、2 例でそれぞれ 1 同腹児をもった。生存出生児が認められた 6 腹のうち 4 同腹児は投与 36 週目以前に生じ、それぞれ 4～10 例の出生児をもった。一方、投与 41 及び 44 週目に、2 同腹児がそれぞれ 2 及び 3 例の出生児をもった。生存出生児はすべて週 3 回投与期間中に認められた。新生児死亡は流産（体重測定に基づく）、母動物のネグレクト及び食殺による出生直後の死亡などが推測された。血漿中チロシン濃度が改善されない血漿中 Phe 濃度の低下が同腹児数及び同腹児死亡に影響した可能性が考えられる。以上から週 3 回の投与レジメンで出生児が生存する妊娠は担保されなかった。

ペグバリアーゼの 50 週間皮下投与による同腹児の評価

動物番号	同腹数	出生児数	新生児死亡数	流産の可能性
12	0	—	0	1
13	1 ^a	4	1	1
14	4 ^b	10, 10, 2, 3	1	1
15	0	—	4	2
16	1 ^c	5	5	1
17	0	—	1	0
18*	0	—	0	0
19*	0	—	1	0
合計	6	34	13	6

a : 232 日

b : 169、218、284、307 日

c : 169 日

* : 動物番号 18 及び 19 はそれぞれ 232 及び 284 日に本剤の投与に関連しない死亡が確認された。

7) 血漿中 Phe 濃度を安定化し成長を担保するペグバリアーゼの投与量範囲探索試験（雌性 ENU2 マウス）²⁴⁾

方法：雌性 (-/-) ENU2 マウス（4～12 週齢、13.1～21.3g、12 匹）に、ペグバリアーゼ 5 mg/kg を週 3 回 3～8 週間投与後、投与 52 日目に 10 mg/kg の週 3 回投与に切り替え、19 週間投与した。その後、連日投与に切り替え、7 mg/kg を 1 日 1 回 3 週間投与、さらに 6 mg/kg に漸減し、1 日 1 回 12 週間投与した。体重は各投与前に測定した。血漿中 Phe 濃度測定用の血液試料は、投与開始前及びその後は毎週採取し、少容量及びマイクロタイタープレート用に改変したニンヒドリンを用いた蛍光測定法で評価した。交配及び生殖発生評価は、投与 93 日目に開始し、連日投与期間に行った。妊娠は外観検査及び体重増加に基づき確認した。出生児が生存するすべての妊娠例の同腹児数及び体重を測定した。妊娠不成功を示す同腹児パラメータとして、同腹児数、新生児の死亡率及び分娩日を評価した。

試験中に死亡は認められなかった。全例で経時的に体重が増加した。交配は 10mg/kg を週 3 回投与期間及び連日投与期間で、血漿中 Phe 濃度が平均 2,000 μ mol/L 超のベースライン値から平均約 300～600 μ mol/L に低下した時点で行った。妊娠に伴う体重及び摂餌量の増加によって、妊娠中の雌の血漿中 Phe 濃度は 24 時間にわたって変動した。母動物の年齢は、週 3 回の投与期間は 19～24 週齢、連日投与期間は 29～41 週齢であった。出生児が生存する妊娠成功率は、週 3 回投与期間で 53%、連日投与期間で 43%であった。

ペグバリアーゼの週 3 回及び連日投与レジメンによる妊娠パラメータ評価

投与量	妊娠総数	妊娠成功数	妊娠成功率	平均同腹児数
10mg/kgを週3回	38	20	53%	5.7
7/6mg/kg/日	14	6	43%	4.3

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

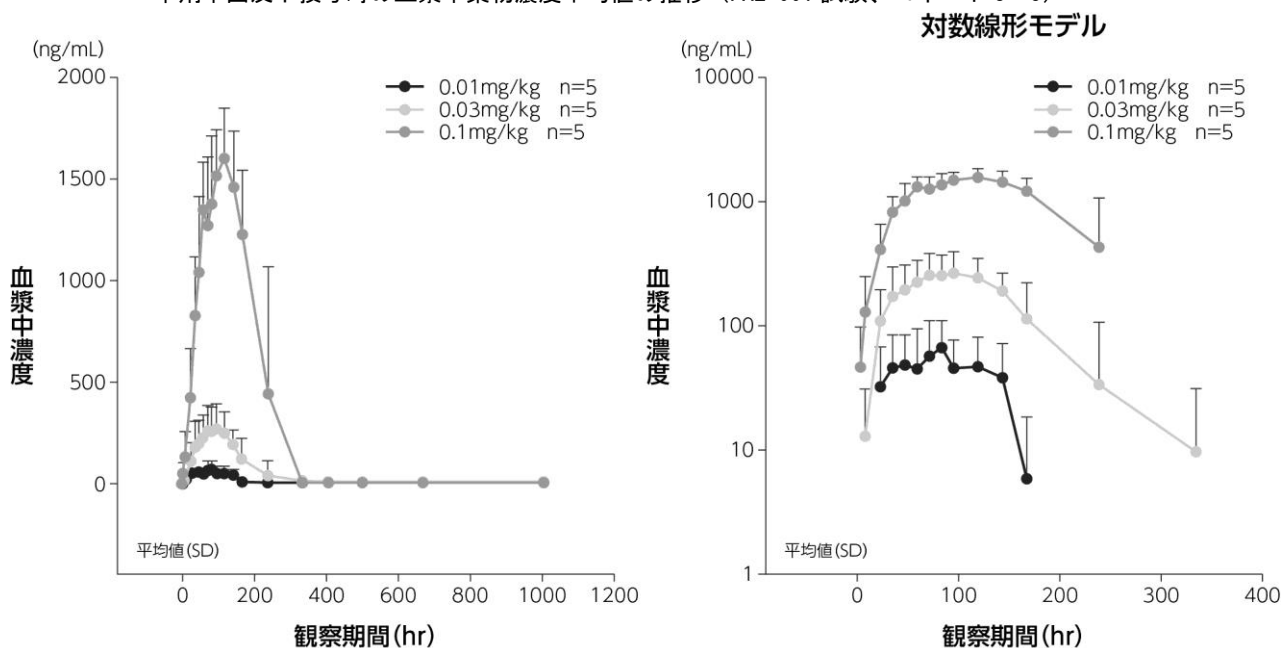
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与 (PAL-001 試験、PKU 患者、外国人データ)⁸⁾

PKU 患者 15 例 (用量別各 5 例) に、本剤 0.01、0.03 又は 0.1mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

本剤単回皮下投与時の血漿中薬物濃度平均値の推移 (PAL-001 試験、コホート 3~5)



本剤単回皮下投与時の薬物動態パラメータ (PAL-001 試験、コホート 3~5)

用量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
0.01	5	0.073 (0.044)	6.04 (4.45)	84 [60, 144]	59.5 (23.6) ^a
0.03	5	0.298 (0.101)	35.50 (12.53)	96 [60, 168]	45.8 (23.6) ^a
0.1	5	1.828 (0.152)	229.95 (62.78) ^a	96 [60, 144]	113, 126 ^b

平均値 (SD)、t_{max} は中央値 [範囲]、a : n=3、b : n=2

2) 反復投与 (165-302 試験、PKU 患者、外国人データ)¹⁴⁾

■本剤 20mg 又は 40mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

PKU 患者 32 例に本剤 20mg 又は 40mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

反復皮下投与時の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
20 (n=17)	14.04 (16.25)	262.18 (280.38)	8.0 [0, 24]	0.39 (0.87)	26.4 (64.8) ^b
40 (n=15)	16.69 (19.46)	246.78 (338.59) ^a	8.2 [0, 12]	1.25 (2.46)	22.2 (19.7) ^c

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

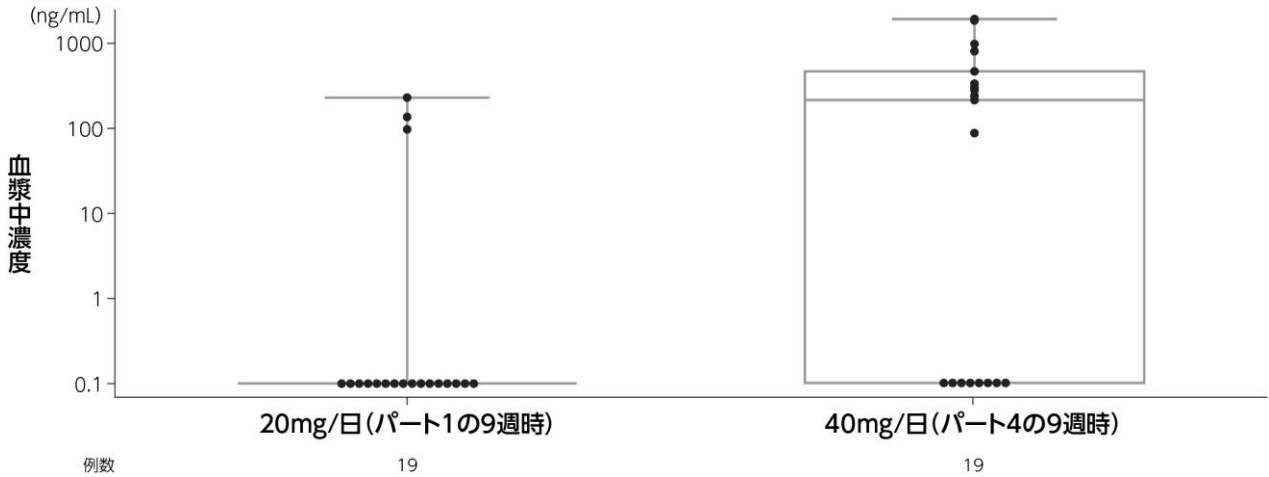
a : n=12、b : n=13、c : n=5

CLF : 見かけの全身クリアランス、V/F : 見かけの分布容積

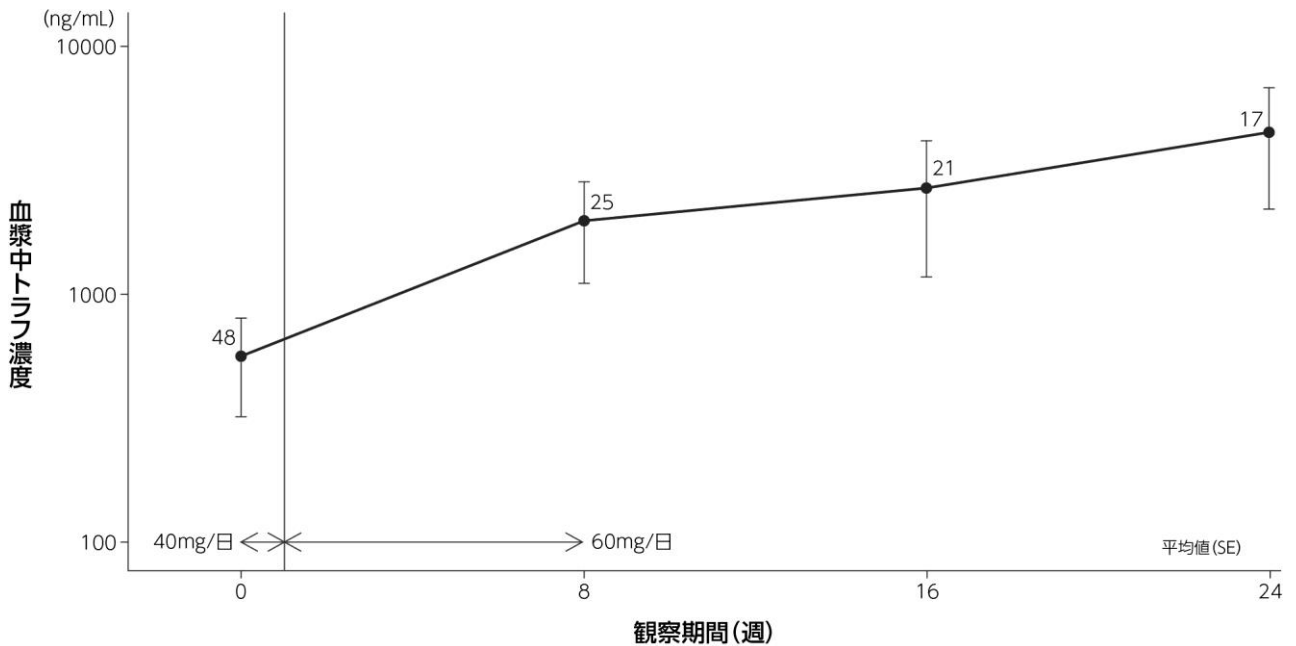
■本剤 20mg/日から 40mg/日、40mg/日から 60mg/日へ投与量を増量した時の血漿中濃度の推移

個々の患者の血中 Phe 濃度低下の程度に基づき、本剤の用量を最大 60mg/日までの範囲で調整した集団において、本剤 20mg/日から 40mg/日、40mg/日から 60mg/日への投与量の増加に伴う血漿中濃度の推移は以下のとおりであった。

本剤 20 から 40mg/日に増量後の血漿中濃度（165-302 試験パート 1 の 9 週時とパート 4 の 9 週時の比較：両評価時点のデータを有する非 RDT 解析集団）



本剤 40 から 60mg/日に増量後のトラフ濃度（165-302 試験：パート 4 安全性解析対象集団）

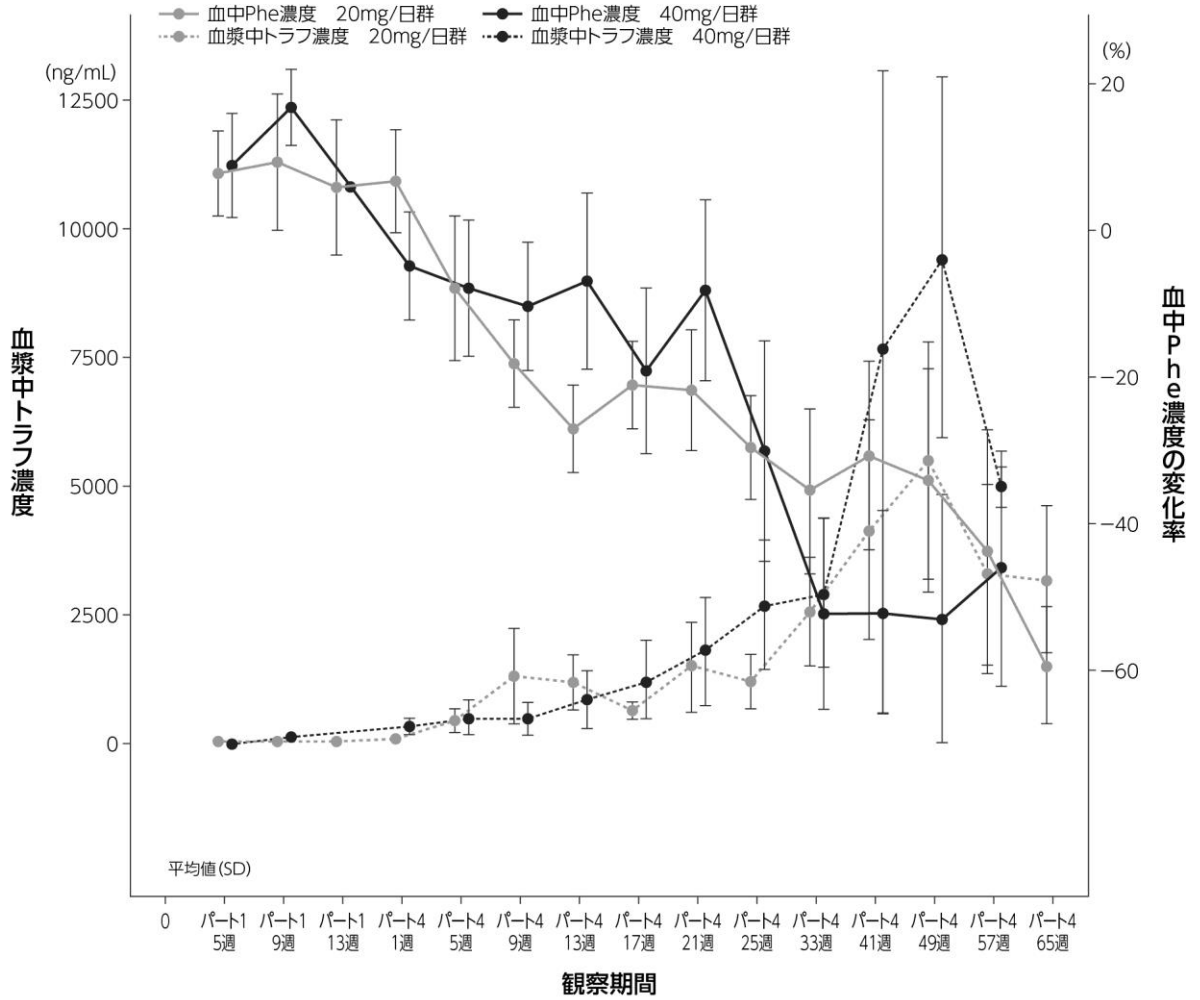


図中の数字は例数を示す。

■本剤の血漿中濃度と血中 Phe 濃度の関係

個々の患者の血中 Phe 濃度低下の程度に基づき、本剤の用量を最大 60mg/日までの範囲で調整した集団における本剤の血漿中濃度と血中 Phe 濃度の推移は以下のとおりであった。

血漿中トラフ濃度及び血中 Phe 濃度の先行試験ベースラインからの変化率の推移
(165-302 試験パート1 及び 4 : 非 RDT 解析集団)



	例数	パート1 5週	パート1 9週	パート1 13週	パート4 1週	パート4 5週	パート4 9週	パート4 13週	パート4 17週	パート4 21週	パート4 25週	パート4 33週	パート4 41週	パート4 49週	パート4 57週	パート4 65週
血中Phe濃度 20mg/日群	25	22	3	26	24	26	24	23	23	22	22	22	21	20	20	
血中Phe濃度 40mg/日群	11	11		1	13	14	13	12	12	10	11	9	8	7		
血漿中トラフ濃度 20mg/日群	25	23	5	25	23	25	21	19	19	18	18	18	17	17	6	5
血漿中トラフ濃度 40mg/日群	9	10		2	13	14	13	10	8	7	8	7	5	2		

3) 反復投与 (165-305 試験、PKU 患者)¹⁶⁾

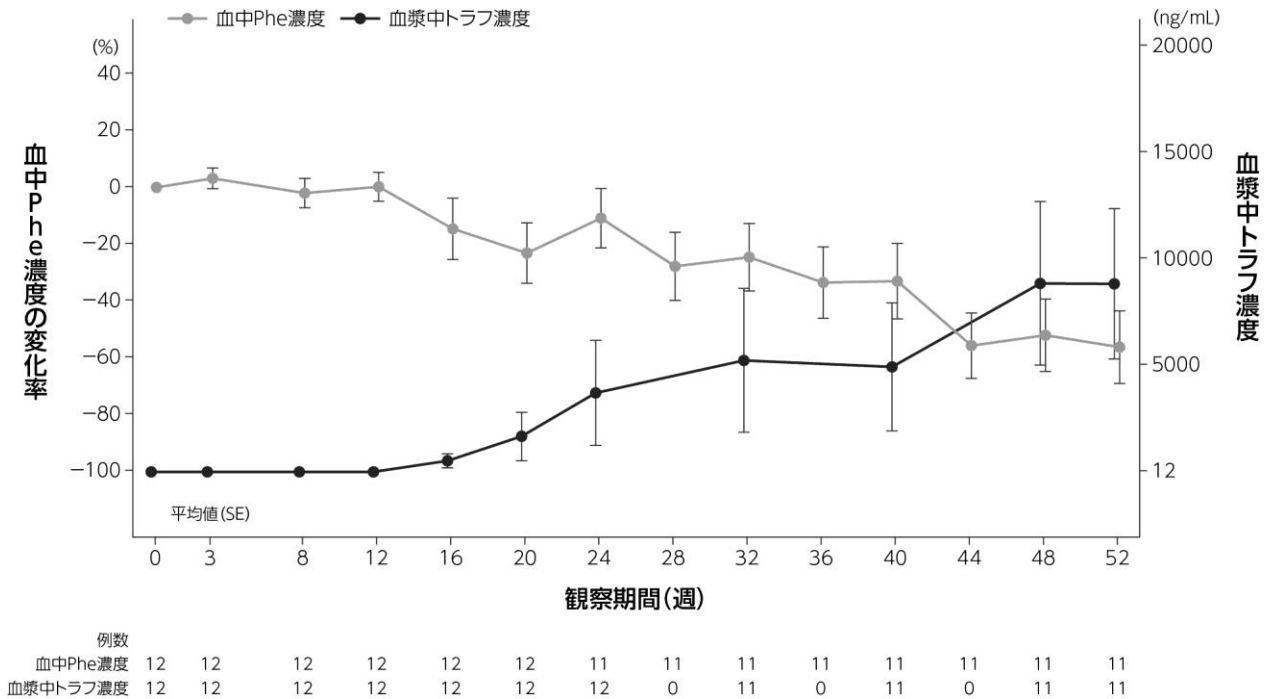
日本人 PKU 患者 12 例に本剤 2.5mg 週 1 回を開始用量として漸増し、反復皮下投与したとき、52 週時の薬物動態パラメータ、血漿中濃度と血中 Phe 濃度の関係は以下のとおりであった。

52 週時の薬物動態パラメータ (165-305 試験 : PK 解析対象集団)

用量 (mg/日)	n	AUC _{0-24hr,ss} (ng·hr/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	C _{avg} (ng/mL)	t _{max,ss} (時間)	CL _{ss} /F (L/hr)	V _{Zss} /F (L)
10~20 未満	2	631,685.86 (157,600.56)	29,950.00 (9,404.52)	631,685.86 (157,600.56)	26,320.24 (6,566.69)	12.0 (0.0, 24.0)	0.02 (0.004)	n=1 12.74 (NA)
20~40 未満	2	313,899.96 (442,482.99)	14,685.85 (20,667.53)	313,899.96 (442,482.99)	13,079.17 (18,436.79)	24.0 (24.0, 24.0)	9.85 (13.88)	n=0 —
40~60 未満	6	77,596.48 (96,464.45)	3,607.00 (4,315.04)	77,596.48 (96,464.45)	3,233.19 (4,019.35)	11.7 (0.0, 24.0)	1.31 (1.16)	n=2 75.14 (42.69)
全体	10	235,675.05 (287,320.28)	11,091.37 (13,670.41)	235,675.05 (287,320.28)	9,819.79 (11,971.68)	17.9 (0.0, 24.0)	2.76 (6.03)	n=3 54.34 (47.00)

平均値 (SD)、t_{max} : 中央値 (範囲)、AUC_{last} : 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F : 見かけの全身クリアランス、ss : 定常状態、V_Z/F : 見かけの分布容積

血漿中トラフ濃度及び血中 Phe 濃度のベースラインからの変化率の推移 (165-305 試験 : PK 解析対象集団)



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響 (外国人データ)¹⁴⁾

本剤の血漿中トラフ濃度が 10,000ng/mL 未満の場合、食事からの Phe 摂取量が薬物動態/薬力学関係に影響を及ぼす可能性が示された。食事からの Phe 摂取量が多い患者では、本剤の血漿中トラフ濃度が同じ食事からの Phe 摂取量が低い患者と比較して、血中 Phe 濃度が高い傾向がみられ、本剤による Phe 分解能の飽和が示唆された。本剤の血漿中トラフ濃度が 10,000ng/mL 以上の場合、食事からの Phe 摂取量が最も多い患者群でも 92.8%が血中 Phe 濃度測定値 30μmol/L 以下であった。

② 併用薬の影響

相互作用に関する試験は実施されていない。

第 I 相試験の PAL-001 試験で酢酸メドロキシprogesteron 懸濁液 (PEG 3350 を含有する製剤) の併用投与を受けて過敏症反応を発現した患者が 2 例認められた⁸⁾。1 例は、本剤 (0.67mg) 単回投与後の Day 15 に酢酸メドロキシprogesteron 注射用懸濁液の投与を受けたところ、投与後 15 分以内に過敏症反応が発現した。また、Day 89 に再度酢酸メドロキシprogesteron 注射用懸濁液の投与を受けたところ、投与後 30 分以内にアナフィラキシーが発現した。もう 1 例は、本剤 (0.08mg) 単回投与後の Day 40 に酢酸メドロキシprogesteron 注射用懸濁液の投与を受けたところ、投与後 10 分以内に過敏症反応が発現した。いずれの患者も過敏症反応発現時又はその前後で抗 PEG IgG 抗体価が高かった。

PEG 化タンパク質製剤は免疫応答を誘導する可能性がある。抗体は本剤の PEG 化部位と結合するため、他の PEG 化製剤にも結合する可能性があり、過敏症が増強される可能性がある。その他の PEG 含有注射製剤の臨床効果に対する抗 PEG 抗体の影響は不明である。

「VIII.7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

「VII.3. (2) パラメータ変動要因」の項参照

(3) 消失速度定数

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(4) クリアランス

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

1次吸収及び線形消失を伴う1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因²⁵⁾

海外第Ⅲ相試験の2試験（165-301及び165-302試験）の223例から得られた3,500点の測定値で、母集団薬物動態解析を実施した。パラメータの推定精度は良好で、製剤（バイアル製剤/プレフィルドシリンジ製剤）のバイオアベイラビリティに対する影響を除き、標準誤差はおおむね30%未満であった。吸収速度定数（ k_a ）は0.0132 hr⁻¹、CL/Fは5.5 L/h、及びV_z/F 491 Lであった。すべてのパラメータで患者間変動は大きかったが、標準誤差の範囲は8.3～23.9%であり推定精度は良好であった。薬物動態の変動は大きく、最終的な母集団薬物動態モデルでの残差変動は95%であった。

母集団薬物動態モデルには、すべての抗体（抗PAL IgG、抗PAL IgM、抗PEG IgG、抗PEG IgM、TAb、C3、C4）を共変量として検討した。母集団最終薬物動態モデルでは、抗PAL IgG、C4及び投与期間がCL/Fに対する有意な共変量として特定された。抗PAL IgGが高いほど、またC4が低いほどCL/Fが大きかった。母集団薬物動態解析の基本モデルに共変量として抗PAL IgGを組み込むことにより残差変動が29%減少した。また、共変量にバイオアベイラビリティに対する製剤（バイアル製剤/プレフィルドシリンジ製剤）の影響及びクリアランスに対するC4の影響を単変量として組み込んだ結果、残差変動はそれぞれ約5%及び4%減少した。特定された有意な共変量をすべて組み込んだ結果、基本モデルに比べて残差変動が34%減少した。これらの有意な共変量を組み込んでもおおむね、経時的な曝露にわずかな変動がみられた。薬物動態の時間依存性をより適切に評価するため、経験的な投与期間の区分を用いた。特定された他の共変量と比べて、この投与期間の区分では影響が最も小さかった。このモデルによる解析結果では、CL/Fの推定値は早期免疫応答の一般的なピーク時期と一致して約16週間の導入期/漸増期に増加し、その後免疫応答が成熟するにつれて安定化した。

4. 吸収（外国人データ）

単回皮下投与（0.01、0.03又は0.1 mg/kg）後、本剤は徐々に吸収され、最高血漿中濃度到達時間の中央値は3.5～4日間（各患者の範囲は2.5～7日間）であった⁸⁾。注射部位が異なる場合でも、バイオアベイラビリティには影響しない。ヒトにおける本剤の絶対バイオアベイラビリティは不明である。

<参考>（ラット）²⁶⁾

ラットにペグバリアーゼ0、1、5、25mg/kgを単回静脈内投与した場合のバイオアベイラビリティは7.79～16.9%であった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性（ラット及びウサギ）²⁶⁾

雌雄ラット（各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。胎児への本剤の曝露量は20 mg/kg/日群の2匹の同腹児のうち1匹のみの404ng/mLであった。

雌ウサギ（3匹/群）にペグバリアーゼ0、2又は5 mg/kgで1日1回反復皮下投与した。胎児における本剤濃度の平均値は2 mg/kg群で279～576 ng/mLであり、5 mg/kg群で567～1,240 ng/mLであった。

生殖発生トキシコキネティクス試験において、本剤の胎児への曝露が認められ、本剤は胎盤に移行することが示された。

(3) 乳汁への移行性 (ラット)²⁶⁾

雌ラット (25 匹/群) にPEG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 (399) ng/mL、20mg/kg/日群で 1,490 (405) ng/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 (3669) ng/mL、8mg/kg/日群で 98,633 (8,792) ng/mL、20mg/kg/日群で 553,000 (278,124) ng/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。

(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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

本剤は、免疫介在性の機序による薬物除去を受けると考えられ、タンパク質部分はペプチド及びアミノ酸に分解されると推定される。

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(本剤は高分子のタンパク質製剤であり、ペプチド及びアミノ酸に代謝されると考えられることから、代謝に関する試験は実施しなかった。)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

7. 排泄

該当資料なし

(本剤は高分子のタンパク質製剤であり、ペプチド及びアミノ酸に分解されることにより排泄されると考えられることから、排泄の経路及び程度に関する試験は実施しなかった。)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他 (外国人データ)¹⁴⁾

PKU 患者 202 例を対象とした海外第Ⅲ相試験の 165-302 試験 (パート 4) で、本剤を 20 mg/日から 40 mg/日及び 40 mg/日から 60 mg/日への漸増期間中、本剤の血漿中濃度が上昇し、投与量の増加に応じた曝露量増加を認めた。 (「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

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

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]

(理由)

- アナフィラキシーが発現した場合に備え、本剤処方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うこと。アドレナリン注射剤の処方には登録が必要なため、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うこと。本剤の処方医師自らがアドレナリン注射剤を処方すること。

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利用にあたっては会員登録が必要である。

- 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する。

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・脈を触れにくい・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/>（2023/3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する。
- 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する。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る。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する。患者カードには、本剤の製品サイトが紹介されている。

2. 禁忌内容とその理由

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]

(理由)

- 本剤の有効成分およ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ある。
- 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た。
 - ・ 重度のアナフィラキシー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、臨床試験では以下に示す **Brown** の重症度判定基準が用いられた。

Brown の重症度判定基準²⁷⁾

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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。
- 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あった。

有害事象の発現率	発現率 件数 [曝露期間調整後発現率]	5.6% (16/285 例) 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た。急性全身性過敏症反応発現後の本剤の投与中断は 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%) であった。

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なかった。

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 回以上測定の上血中 Phe 濃度が 30 μmol/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] であった。血中 Phe 濃度が 30 μmol/L 未満となった場合は、目標血中 Phe 濃度 (120~360 μmol/L) になるように適切な処置を行うこと。

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) であった。

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すること。
- 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うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者

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]

(解説)

- 妊婦における本剤の使用経験は限られている。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た。国内第Ⅲ相試験（165-305 試験）では、妊娠の報告はなかった。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 の遷延分娩であった。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たが、介入なしで回復した。
- 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る。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 Phe 血症を伴うものであった。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すること。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すること。
- 本剤を投与する場合は、現在の治療指針⁶⁾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 $\mu\text{mol/L}$ にコントロールする。

(5) 妊婦

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)

VIII. 6. (4) 「生殖能を有する者」の項を参照のこと。

(6) 授乳婦

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ない。

- 【参考】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。（VII. 5. (3) 乳汁への移行の項参照）

(7) 小児等

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）に投与すること。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ない。

(8) 高齢者

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ない。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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（メドロキシプロゲステロン懸濁注射剤）を長期間使用している患者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た。2例のうち1例は、本剤0.67mgを単回投与後15日目にメドロキシプロゲステロン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た。続いて89日目にメドロキシプロゲステロン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た。別の1例は本剤0.08mgを単回投与後40日目にメドロキシプロゲステロン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、併用注意に設定した。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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た。Brown の重症度判定基準は「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

NIAID/FAAN 基準²⁸⁾

- 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。
 - 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）
 - 循環器症状（血圧低下、筋緊張低下、失神、失禁など）
- 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
 - 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）
 - 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）
 - 循環器症状（血圧低下、筋緊張低下、失神、失禁など）
 - 持続する消化管症状（腹部痙攣、嘔吐など）
- 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
 - 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

- 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 は陰性であった。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た。

(2) その他の副作用

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)}	

続く

＜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あるが、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）で異なった。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 600 μmol/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

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
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 疹	高頻度 3%	0.06	高頻度 2%	0.01	高頻度 4%	0.03
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 か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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 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 5 cm 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た。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁹⁾

試験の種類	動物種	投与方法 投与量	性別 匹数/群	主な所見
呼吸系				
一回換気量、呼吸数及び分時換気量（ヘッドアウトプレチスモグラフィージャーチャンバー）	Sprague Dawley (SD) ラット	単回皮下投与 0、10、50 及び 125 mg/kg	雄 6	<ul style="list-style-type: none"> 50 及び 125mg/kg で、投与後 6～72 時間、溶媒と比較して呼吸数が軽度減少（12%以下）し、一回換気量の変化を伴わない分時換気量の減少（11%以下）を引き起こした。 125mg/kg で、投与後 72 時間に一過性の有意な呼吸数の減少（28%）を示した。 最大 125mg/kg で、呼吸機能パラメータの変化は認められなかった。
中枢神経系				
Irwin 変法	SD ラット	単回皮下投与 0、10、50、 125 mg/kg	雌雄各 5	<ul style="list-style-type: none"> 125 mg/kg で、投与 6 日目まで体重増加の有意な抑制が認められた。 最大 125mg/kg で、中枢神経系パラメータの変化は認められなかった。 無影響量は 125mg/kg と判断された。
心血管系				
心電図、血行動態（収縮期、拡張期及び平均動脈圧）、変力状態（ dp/dt_{max} ）、心拍数及び腹部温度（テレメータ）	カニクイザル	単回皮下投与 0、1、3、10 mg/kg	雄 4	<ul style="list-style-type: none"> 最大 10 mg/kg で、心拍動、QT 間隔及び心拍数で補正した QT 間隔（QTc）に対する直接的な影響は認められなかった。 血行動態変化、変力状態、心拍数及び腹部温度に生理学的に重要な変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験²⁶⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物種	性別 匹数/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	雌雄各 5	皮下	0、10、25、250	250	>250
		静脈内	0、1、5、25	25	>25
カニクイザル	雌雄各 3	皮下	0、4、12、60	12	12～60

(2) 反復投与毒性試験

動物種	性別 匹数/群	投与期間（投与頻度） 投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
CrI:CD (SD) ラット (約 46～52 日齢)	雌雄各 10 又は 15	4 週間（週 2 回） +2 週間回復性 皮下	0、1、8、25	25	<ul style="list-style-type: none"> 8 及び 25 mg/kg で、脾臓の細網内皮細胞に軽微な空胞化 回復性：回復
CrI:CD (SD) ラット (49～55 日齢)	雌雄各 12 又は 15 （回復性） 性： 0、25 mg/kg のみ	26 週間（週 2 回） +12 週間回復性 皮下	0、1、8、25	1	<ul style="list-style-type: none"> 25 mg/kg で、腎尿細管細胞の空胞化／肥大 8 及び 25mg/kg で、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細胞の空胞化

	雌雄各 5)				・回復性：回復傾向
カニクイザル (2~3歳齢)	雌雄各 3 (回復性：0、 1.0mg/kgのみ雌雄各 2)	4週間(週2回) +4週間回復性 皮下	0、0.01、 0.1、1	0.01	・0.1及び1 mg/kgで、肺、胆嚢、 腎臓、結腸、膵臓、脾臓及び前 立腺で、主に中型の筋性動脈に 軽微~軽度の血管変性 ・回復性：回復傾向
カニクイザル (約3~6歳齢)	雌雄各 3~ 5 (回復性：0、 3.0、 7.0/5.0/3.0m g/kg*のみ 雌雄各 3)	39週間(週2回) +13週間回復性 皮下	0、0.01、 0.1、1、3、 7.0/5.0/3.0*	1	・3及び7.0/5.0/3.0mg/kgで、広範 囲の器官(腎臓、膀胱、膵臓、 胆嚢、食道、胃、十二指腸、空 腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、 肺、心臓、坐骨神経、涙腺、下 顎リンパ節、精巣上体、精嚢、 卵巣、子宮、子宮頸、膣及び投 与部位)におけるさまざまな程 度での小動脈・細動脈の炎症 ・回復性：部分的回復

*：7.0mg/kgを1週間投与後、有害所見のため5.0mg/kgに減量し、さらに3.0mg/kgに減量した。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)

CrI:CD (SD) ラット(雌雄各 25 匹/群)に、溶媒又はペグバリアーゼ 2、8 又は 20mg/kg を、交配前から交配、着床及び硬口蓋閉鎖まで 1 日 1 回皮下投与し、受胎能及び胚・胎児発生に及ぼす影響を評価した。

20mg/kg 群の 2 例は妊娠 21 日に分娩した。これ以外のすべての動物は妊娠 21 日の予定剖検日まで生存した。

20mg/kg 群の雌雄では、投与期間を通して摂餌量の減少がみられ、それに応じた体重増加抑制が認められた。

雌では卵巣重量が対照群と比べて減少した。20mg/kg/日で、雌雄の交配及び受胎能に関するいずれの指標にもペグバリアーゼ投与に関連する影響は観察されなかった。本試験で認められた生殖毒性として 8mg/kg/日

以上で対照群と比べて着床数の減少がみられた。20mg/kg/日では同腹児数及び胎児体重も減少した。8mg/kg/日

以上で一腹当たりの異常を有する胎児の割合が増加した。血漿中 Phe 濃度は用量依存的に減少し、

20mg/kg 群ではわずかな検出又は検出不能〔定量下限 (LLOQ) 未満、1.0µmol/L 未満〕であった。

雌雄の交配及び受胎能に関する無毒性量は 20mg/kg/日、雌雄の一般毒性に関する無毒性量は 8mg/kg/日、

胚・胎児の発生毒性に関する無毒性量は 2mg/kg/日と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①用量設定試験(ウサギ)

妊娠雌 New Zealand White ウサギ (10 匹/群) に、溶媒又はペグバリアーゼ 2、5 又は 20 mg/kg/日を妊娠 7~20

日、7~14 日、11~16 日、13~20 日又は 15~20 日に 1 日 1 回皮下投与し、本剤の妊娠及び胚・胎児発生に対

する影響を予備的に評価した。20mg/kg/日群では体重減少に伴う食欲不振、脱水、自発運動低下などの母動物

への影響が生じ、十分な発生毒性評価ができなかった。2 又は 5mg/kg/日群で、流産、早期分娩又は死亡例

はなかった。5mg/kg/日群では吸収胚・胎児の増加がみられ、その結果、胎児体重の減少及び異常を有する胎

児の増加が認められた。ペグバリアーゼの曝露量は投与後 24 時間で増加し、1 日 1 回投与で少なくとも 5 日

間はおおむね蓄積が続いた。2 mg/kg/日以上を投与した群で血漿中 Phe 濃度が定量下限以下に減少した。本

試験は重要な胚・胎児発生に関する試験の用量設定を目的として実施したため、無毒性量は算定しなかった。

②ウサギ

妊娠雌 New Zealand White ウサギ (20 匹/群) に、溶媒又はペグバリアーゼ 2 又は 5mg/kg/日を器官形成期の妊

娠 7~12 日、11~16 日又は 15~20 日に分割して 1 日 1 回皮下投与し、母動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響

を評価した。先行した用量設定試験で投与期間が 7 日を超えると曝露量の減少が認められたことから、投与

期間を分割することにより各投与期間でペグバリアーゼの曝露が確認された。ペグバリアーゼの血漿中曝露

量に加えて、予想される薬理作用である血漿中 Phe の減少について試験期間を通して測定した。

2 又は 5mg/kg/日群で、ペグバリアーゼの過剰な薬理作用による血漿中 Phe 濃度の顕著な減少、Phe 濃度が低下した状態で母動物の所見（体重増加量及び摂餌量の減少）が認められた。2mg/kg 群では母動物の妊娠 11～16 日にペグバリアーゼを子宮内曝露した雌胎児の体重が減少した。5mg/kg 群でも各投与期間で胚・胎児死亡、胎児体重の減少及び胎児の奇形・変異などの胚・胎児発生に及ぼす影響が認められた。本試験の結果から、母動物の毒性及び胚・胎児の発生に関する無毒性量は器官形成期のいずれの投与期間においても 2mg/kg/日未満であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）

雌 Crl:CD (SD) ラット (25 匹/群) に溶媒又はペグバリアーゼ 2、8 又は 20 mg/kg/日を交配前から授乳及び離乳まで皮下投与し、母動物に対する有害作用並びに出生児の発生に及ぼす影響を検出した。いずれの群でも死亡例や臨床症状はみられなかった。20mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の減少がみられ、これに関連して分娩後 1～4 日に全出生児が死亡した母動物数及び生後 7 日までに死亡した出生児数が増加した。20mg/kg/日で出生児の生存率、哺育率、各観察日の生存児数及び平均体重が有意に減少し、出生児の体重増加抑制が認められた。この群では離乳後の生後 43 日まで体重増加抑制が認められ、その後は体重及び体重増加量が対照群を含む他のすべての群と同程度であった。母動物に最高 20mg/kg/日までの用量で、出生児の学習及び記憶、交配及び受胎能並びに帝王切開で評価したいずれの指標にも影響は認められなかった。本試験の結果から、一般毒性及び生殖毒性に関する無毒性量はいずれも 8 mg/kg/日と考えられた。

さらに、母動物の出生児で身体及び行動発達について検討するため、出生前及び出生後の発生並びに行動/機能評価に関する追加試験を実施した。雌ラット (22 匹/群) に、溶媒又はペグバリアーゼ 2、8 及び 20mg/kg/日を交配前から授乳及び離乳まで皮下投与した。F₁ 世代の追加の神経行動学的及び発達に関する指標として、自発運動量、瞳孔対光反射、ロータロッド又は握力、耳介展開、眼瞼開裂及び歯牙萌出を評価した。20mg/kg/日群で交配前の期間に平均体重増加量が減少した。2 及び 8mg/kg/日群では、ペグバリアーゼ投与に関連した死亡例はなかった。20mg/kg/日群の 3 例は、ペグバリアーゼ投与との関連が考えられる重篤な臨床症状が発現したため、授乳 2～7 日に安楽死させた。これ以外のすべての母動物は授乳 21 日の予定剖検日まで生存した。離乳後には、F₁ 世代の雌雄共に母動物へのペグバリアーゼ投与に関連する有害な臨床症状は観察されなかった。母動物にペグバリアーゼの 2、8 又は 20mg/kg/日の投与で、F₁ 世代の平均体重及び体重増加量、並びに本試験で出生児に実施した追加の神経行動学的又は発達評価指標である機能観察バッテリー、受動的回避試験、自発運動量、反射反応及び身体的発達に影響を及ぼさなかった。本試験の結果から、母動物の一般毒性及び生殖毒性に関する無毒性量はいずれも 8mg/kg/日と考えられた。

生殖発生毒性試験一覧

試験の種類	動物種	投与経路	投与期間 (投与頻度)	投与量 (mg/kg)	主な所見	生殖毒性に関する無毒性量 (mg/kg)
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット (雌雄各 25/群)	皮下	雄: 交配前 41 日～剖検前日 雌: 交配前 28 日～妊娠 17 日 (1 日 1 回)	2、8、20	体重増加抑制 (雄雌)、着床数が減少、同腹児数及び胎児体重、一腹当たりの異常を有する胎児の割合の増加	20 (交配及び受胎能) 2 (胚・胎児発生毒性)
胚・胎児発生に関する試験	ウサギ (雌 10/群)	皮下	妊娠 7～20 日、妊娠 7～14 日、妊娠 13～20 日、妊娠 11～16 日、妊娠 15～20 日 (1 日 1 回)	2、5、20	体重減少、食欲不振、運動失調及び活動性低下、吸収胚・胎児の増加、胎児体重の減少及び異常を有する胎児の増加	- (用量設定試験のため)
	ウサギ (雌 20/群)	皮下	妊娠 7～12 日、妊娠 11～16 日、妊娠 15～20 日 (1 日 1 回)	2、5	体重増加抑制、流産の増加、胎児体重の低値、胚・胎児死亡の増加、胎児の奇形・変異	<2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット (雌 25/群)	皮下	交配前 28 日～授乳 21 日 (1 日 1 回)	2、8、20	体重増加抑制、摂餌量減少、全出生児が死亡した母動物数増加、死亡出生児数増加、出生児の生存率減少、哺育率減少、生存児数体重減少、出生児の体重増加抑制	8
	ラット (雌 22/群)	皮下	交配前 28 日～授乳 21 日 (1 日 1 回)	2、8、20	交配前に平均体重増加量減少、臨床症状 (円背位、脱水、立毛) の発現	8

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

<参考>反復投与試験 (ラット、カニクイザル)

ラットの4週間投与試験では、1、8及び25 mg/kg群の動物の2か所の投与部位で、軽微～軽度のリンパ球／マクロファージ浸潤が認められた。被験物質を投与した動物で軽微～重度の線維化が認められ、8 mg/kg以上の投与群の動物でより高頻度に観察された。2週間の休薬により回復性が示された。26週間投与試験では、投与期間終了後に肉眼的に投与部位の肥厚が観察された。リンパ球浸潤（1 mg/kg以上）及び線維化（8 mg/kg以上）に加えて、1 mg/kg以上の群で軽微～顕著な空胞化組織球の浸潤が観察され、この変化は既述のPEG化タンパク質の投与に関連する影響と一致した³⁰。

カニクイザルの4週間投与試験では、投与期間終了後に用量依存的ではないが、全投与群で皮下組織に軽微～中等度のリンパ球及びマクロファージの血管周囲性浸潤が観察された。この変化は回復期間4週目までに回復傾向が認められた。39週間投与試験では、投与期間終了後に血管周囲性細胞浸潤の用量依存的な増加が認められ、リンパ球、マクロファージ及び少数の好酸球及び好中球を伴う形質細胞からなる混合型細胞浸潤による皮下静脈のカフ形成が特徴であった。マクロファージは時おり空胞化した細胞質を有しており、PEGの細胞質内蓄積と一致した。

全体として、投与部位への影響は動物に外因性タンパク質を投与した場合の免疫刺激反応、並びに食作用によりPEGを蓄積した組織球細胞で予想される空胞化と一致した。

ペグバリアーゼはヒトにおいても外因性タンパク質であることから、患者で観察された何らかの注射部位反応は同様の作用機序の可能性が高い。理論的なリスクは存在するものの、ヒトではPEGに起因する長期の空胞化は報告されていない。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：パリンジック®皮下注 2.5 mg

パリンジック®皮下注 10 mg

パリンジック®皮下注 20 mg

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

有効成分：ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

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。

「IV.6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド：あり

・くすりのしおり：あり

・その他の患者向け資材：「パリンジックとは」、「自己注射ガイドブック」、「患者カード」（いずれも RMP に基づき作成された資材）

「I. 概要」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ビオプテン®顆粒 2.5%、ビオプテン®顆粒 10%

7. 国際誕生年月日

2018年5月24日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2023年3月27日

承認番号：パリンジック皮下注 2.5mg 30500AMX00121000

パリンジック皮下注 10mg 30500AMX00122000

パリンジック皮下注 20mg 30500AMX00123000

薬価基準収載年月日：2023年5月24日

販売開始年月日：2023年5月24日

9. 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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2023年3月27日～2033年3月26日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づき、2024 年 5 月末日までは、1 回 14 日分を限度として投薬すること。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (13 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
パリンジック® 皮下注 2.5 mg	3999469G1022	3999469G1022	1992120010101	629921201
パリンジック® 皮下注 10 mg	3999469G2029	3999469G2029	1992137010101	629921301
パリンジック® 皮下注 20 mg	3999469G3025	3999469G3025	1992144010101	629921401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Wall KM et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 168: 1177-1183. [PMID: 2346482]
- 2) Dyer CA et al. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996; 55: 795-814. [PMID: 8965095]
- 3) Huttenlocher PR. *Eur J Pediatr.* 2000; 159 (Suppl 2): S102-106. [PMID: 11043154]
- 4) Vockley J et al. *Genet Med.* 2014; 16: 188-200. [PMID: 24385074]
- 5) van Wegberg AMJ et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12: 162. [PMID: 29025426]
- 6) 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
- 7) Thomas J et al. *Mol Genet Metab.* 2018; 124(1): 27-38. [PMID: 29653686]
- 8) 社内資料：PAL-001 試験<承認時評価資料>
- 9) 社内資料：PAL-002 試験<承認時評価資料>
- 10) 社内資料：PAL-004 試験<承認時評価資料>
- 11) 社内資料：165-205 試験<承認時評価資料>
- 12) 社内資料：PAL-003 試験<承認時評価資料>
- 13) 社内資料：165-301 試験<承認時評価資料>
- 14) 社内資料：165-302 試験<承認時評価資料>
- 15) 社内資料：165-303 試験<承認時評価資料>
- 16) 社内資料：165-305 試験<承認時評価資料>
- 17) 社内資料：165-304 試験<承認時参考資料>
- 18) 社内資料：AvPAL 及び PEG 化 AvPAL の皮下投与による血漿中 Phe 濃度の変化 (ENU2 マウス)
- 19) 社内資料：ペグバリアーゼ (rAvPAL-PEG) の皮下投与による血漿中 Phe 濃度の変化 (ENU マウス)
- 20) 社内資料：2週間の回復期間を含むペグバリアーゼの漸減法による 16 週間投与量範囲探索試験 (ENU2 マウス)
- 21) 社内資料：ペグバリアーゼの最長 12 週間投与による神経病理学的脳変化 (雌性 ENU2 マウス)
- 22) 社内資料：繁殖を担保するペグバリアーゼの投与量範囲探索試験 (雌性 ENU2 マウス)
- 23) 社内資料：ペグバリアーゼ投与による生殖発生への影響 (雌性 ENU2 マウス)
- 24) 社内資料：血漿中 Phe 濃度を安定化し成長を担保するペグバリアーゼの投与量範囲探索試験 (雌性 ENU2 マウス)
- 25) 社内資料：母集団薬物動態解析
- 26) 社内資料：毒性試験
- 27) Brown S. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 371-376. [PMID: 15316518]
- 28) Sampson HA et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(2); 391-7. [PMID: 16461139]
- 29) 社内資料：安全性薬理試験
- 30) Bendele A et al. *Toxicol Sci.* 1998; 42(2); 152-157. [PMID: 9579027]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2018年5月24日に米国で、2019年5月3日に欧州連合（EU）で承認され、2022年5月1日時点で、3カ国及び1地域で承認されている。

海外での承認状況（2023年3月時点）

国又は地域	米国																						
会社名	BioMarin Pharmaceutical Inc.																						
販売名	PALYNZIQ																						
承認日	2018年5月24日																						
剤型・規格	Injection:2.5 mg/0.5 mL, 10 mg/0.5 mL, and 20 mg/mL in a single-dose prefilled syringe.																						
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Palynziq is indicated to reduce blood phenylalanine concentrations in adult patients with phenylketonuria (PKU) who have uncontrolled blood phenylalanine concentrations greater than 600 micromol/L on existing management.</p>																						
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Dosage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment with Palynziq should be managed by a healthcare provider experienced in the management of PKU. • Obtain baseline blood phenylalanine concentration before initiating treatment. <p><u>Induction</u></p> <p>The recommended initial induction dosage for Palynziq is 2.5 mg subcutaneously once weekly for 4 weeks. Administer the initial dose under the supervision of a healthcare provider [see <i>Dosage and Administration (2.4)</i>].</p> <p><u>Titration</u></p> <p>Titrate the Palynziq dosage in a step-wise manner, based on tolerability, over at least 5 weeks, to achieve a dosage of 20 mg subcutaneously once daily according to Table 1.</p> <p><u>Maintenance</u></p> <p>Therapeutic response may not be achieved until the patient is titrated to an effective maintenance dosage of Palynziq. Use the lowest effective and tolerated dosage of Palynziq.</p> <p>Assess patient tolerability, blood phenylalanine concentrations, and dietary protein and phenylalanine intake throughout treatment.</p> <p>Individualize the maintenance dosage to achieve blood phenylalanine control (blood phenylalanine concentrations less than or equal to 600 micromol/L) , taking into account patient tolerability to Palynziq and dietary protein intake (see Table 1) .</p> <p>Maintain the Palynziq dosage at 20 mg once daily for at least 24 weeks. Consider increasing the Palynziq dosage to 40 mg once daily in patients who have been on 20 mg once daily continuously for at least 24 weeks without achieving blood phenylalanine control. Consider increasing the Palynziq dosage to a maximum of 60 mg once daily in patients who have been on 40 mg once daily continuously for at least 16 weeks without achieving blood phenylalanine control.</p> <p><u>Discontinuation</u></p> <p>Discontinue Palynziq in patients who have not achieved an adequate response after 16 weeks of continuous treatment with the maximum dosage of 60 mg once daily [see <i>Clinical Studies (14)</i>].</p> <p>Table 1: Recommended Dosing Regimen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Palynziq Dosage</th> <th>Duration*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Induction</td> <td>2.5 mg once weekly</td> <td>4 weeks</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Titration</td> <td>2.5 mg twice weekly</td> <td>1 week</td> </tr> <tr> <td>10 mg once weekly</td> <td>1 week</td> </tr> <tr> <td>10 mg twice weekly</td> <td>1 week</td> </tr> <tr> <td>10 mg four times per week</td> <td>1 week</td> </tr> <tr> <td>10 mg once daily</td> <td>1 week</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Maintenance[†]</td> <td>20 mg once daily</td> <td>24 weeks</td> </tr> <tr> <td>40 mg once daily</td> <td>16 weeks</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Palynziq Dosage	Duration*	Induction	2.5 mg once weekly	4 weeks	Titration	2.5 mg twice weekly	1 week	10 mg once weekly	1 week	10 mg twice weekly	1 week	10 mg four times per week	1 week	10 mg once daily	1 week	Maintenance [†]	20 mg once daily	24 weeks	40 mg once daily	16 weeks
Treatment	Palynziq Dosage	Duration*																					
Induction	2.5 mg once weekly	4 weeks																					
Titration	2.5 mg twice weekly	1 week																					
	10 mg once weekly	1 week																					
	10 mg twice weekly	1 week																					
	10 mg four times per week	1 week																					
	10 mg once daily	1 week																					
Maintenance [†]	20 mg once daily	24 weeks																					
	40 mg once daily	16 weeks																					

Maximum [‡]	60 mg once daily	16 weeks
<p>* Additional time may be required prior to each dosage escalation based on patient tolerability.</p>		
<p>† Individualize treatment to the lowest effective and tolerated dosage. Consider increasing to 40 mg once daily in patients who have not achieved a response with 20 mg once daily continuous treatment for at least 24 weeks. Consider increasing to a maximum of 60 mg once daily in patients who have not achieved a response with 40 mg once daily continuous treatment for at least 16 weeks [see <i>Clinical Studies (14)</i>].</p>		
<p>‡ Discontinue Palynziq in patients who have not achieved an adequate response after 16 weeks of continuous treatment at the maximum dosage of 60 mg once daily.</p>		
<p><u>Dose Reduction for Low Phenylalanine Concentrations</u></p>		
<p>During titration and maintenance of Palynziq treatment, patients may experience blood phenylalanine concentrations below 30 micromol/L. For blood phenylalanine concentrations below 30 micromol/L, the dosage of Palynziq may be reduced and/or dietary protein and phenylalanine intake may be modified to maintain blood phenylalanine concentrations within a clinically acceptable range and above 30 micromol/L [see <i>Dosage and Administration (2.2)</i>].</p>		
<p><u>Readministration Following Anaphylaxis</u></p>		
<p>If the decision is made to readminister Palynziq after an anaphylaxis episode, administer the first dose following the anaphylaxis episode under the supervision of a healthcare provider equipped to manage anaphylaxis and closely observe the patient for at least 60 minutes following the dose. Subsequent dose titration should be based on patient tolerability and therapeutic response [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p>		
<p><u>Missed Dose</u></p>		
<p>If a dose is missed, instruct patients to take their next dose as scheduled and to not take two doses of Palynziq to make up for the missed dose.</p>		
<p>2.2 Blood Phenylalanine Monitoring and Diet</p>		
<p>After initiating treatment with Palynziq, obtain blood phenylalanine concentrations every 4 weeks until a maintenance dosage is established. After a maintenance dosage is established, periodic blood phenylalanine monitoring is recommended to assess blood phenylalanine control.</p>		
<p>Monitor patients' dietary protein and phenylalanine intake throughout treatment with Palynziq and counsel them on how to adjust their dietary intake, as needed, based on blood phenylalanine concentrations.</p>		
<p>2.3 Premedication</p>		
<p>For hypersensitivity reactions, consider premedication with an H₁-receptor antagonist, H₂-receptor antagonist, and/or antipyretic prior to Palynziq administration based upon individual patient tolerability [see <i>Warnings and Precautions (5.1, 5.3)</i>].</p>		
<p>2.4 Administration Instructions</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Each prefilled syringe of Palynziq is intended for use as a single subcutaneous injection. • Inspect Palynziq visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Palynziq is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution. Discard if discolored, cloudy, or if particulate matter is present. • Prior to first dose of Palynziq, prescribe auto-injectable epinephrine, and instruct the patient and observer (if applicable) on how to recognize the signs and symptoms of anaphylaxis, how to properly administer auto-injectable epinephrine, and to seek immediate medical care upon its use. • Perform initial administration (s) and/or readministration after an anaphylaxis episode under the supervision of a healthcare provider equipped to manage anaphylaxis, and closely observe patients for at least 60 minutes following injection [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>]. Prior to self-injection, confirm patient competency with self-administration. • Consider having an adult observer for patients who may need assistance in recognizing and managing anaphylaxis during Palynziq treatment. If an adult observer is needed, the observer should be present during and for at least 60 minutes after each Palynziq administration, should be able to administer auto-injectable epinephrine, and to call for emergency medical support upon its use [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>]. • The recommended injection sites for Palynziq are: the front middle of thighs and the abdomen at least 2 inches (five centimeters) away from the navel. If a caregiver is giving the injection, the top of buttocks and the back of the upper arms are also appropriate injection sites. • Do not inject Palynziq into moles, scars, birthmarks, bruises, rashes, or areas where the skin is hard, tender, red, damaged, burned, inflamed, or tattooed. Check the injection site for redness, swelling, or tenderness. • Rotate sites for subcutaneous injections of Palynziq. If more than one injection is needed for a single dose of Palynziq, the injection sites should be at least 2 inches away from each other. The second injection site can be on the same part of the body or a different part of the body. 		

国又は地域	欧州連合																								
会社名	BioMarin International Limited																								
販売名	Palynziq 2.5 mg solution for injection in pre-filled syringe Palynziq 10 mg solution for injection in pre-filled syringe Palynziq 20 mg solution for injection in pre-filled syringe																								
承認日	2019年5月3日																								
剤型・規格	Solution for injection (injection) . Each 2.5 mg pre-filled syringe contains 2.5 mg pegvaliase in 0.5 ml solution. Each 10 mg pre-filled syringe contains 10 mg pegvaliase in 0.5 ml solution. Each 20 mg pre-filled syringe contains 20 mg pegvaliase in 1 ml solution.																								
効能又は効果	Palynziq is indicated for the treatment of patients with phenylketonuria (PKU) aged 16 years and older who have inadequate blood phenylalanine control (blood phenylalanine levels greater than 600 micromol/l) despite prior management with available treatment options.																								
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration (一部抜粋)</p> <p><u>Posology</u> Before initiating treatment, blood phenylalanine level must be obtained. Monitoring of blood phenylalanine level is recommended once a month. Dietary phenylalanine intake should remain consistent until a maintenance dose is established.</p> <p><u>Dosing regimens</u></p> <p><u>Induction</u> The recommended starting dose of Palynziq is 2.5 mg administered once per week for 4 weeks.</p> <p><u>Titration</u> The dose should be escalated gradually based on tolerability to the daily maintenance dose required to achieve blood phenylalanine level of 120 to 600 micromol/l according to Table 1.</p> <p><u>Maintenance</u> The maintenance dose is individualised to achieve patient's blood phenylalanine control (i.e., a phenylalanine level between 120 to 600 micromol/l) taking into account patient tolerability to Palynziq and dietary protein intake (see Table 1) .</p> <p style="text-align: center;">Table 1: Recommended dosing regimen</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dose¹ administered subcutaneously</th> <th>Duration prior to next dose increase</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Induction</td> <td>2.5 mg once weekly</td> <td>4 weeks²</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Titration</td> <td>2.5 mg twice weekly</td> <td>1 week²</td> </tr> <tr> <td>10 mg once weekly</td> <td>1 week²</td> </tr> <tr> <td>10 mg twice weekly</td> <td>1 week²</td> </tr> <tr> <td>10 mg four times per week</td> <td>1 week²</td> </tr> <tr> <td>10 mg daily</td> <td>1 week²</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Maintenance³</td> <td>20 mg daily</td> <td>12 weeks to 24 weeks²</td> </tr> <tr> <td>40 mg daily (2 consecutive injections of 20 mg pre-filled syringe)⁴</td> <td>16 weeks²</td> </tr> <tr> <td>60 mg daily (3 consecutive injections of 20 mg pre-filled syringe)⁴</td> <td>Maximum recommended dose</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ If blood phenylalanine levels are below 30 micromol/l, dietary protein intake should be increased to appropriate levels, and then, if needed, the dose of Palynziq should be reduced (see section 4.4, Hypophenylalaninaemia) .</p> <p>² Additional time may be required prior to each dose escalation based on patient tolerability with Palynziq.</p> <p>³ The maintenance dose is individualised to achieve blood phenylalanine levels between 120 to 600 micromol/l.</p> <p>⁴ If multiple injections are needed for a single dose, injections should be administered at the same time of day and injection sites should be at least 5 cm away from each other. Doses should not be divided over the course of the day (see Method of administration) .</p> <p><u>Dose adjustments</u> During titration and maintenance of Palynziq treatment, patients may develop blood phenylalanine levels below 30 micromol/l. To manage hypophenylalaninaemia, dietary protein intake should be increased to appropriate levels, and then, if needed, the dose of Palynziq should be reduced. In patients experiencing hypophenylalaninaemia despite appropriate levels of protein intake, dose reductions are expected to be most effective in managing hypophenylalaninaemia (see section 5.2, Exposure-effect) . Patients should</p>		Dose ¹ administered subcutaneously	Duration prior to next dose increase	Induction	2.5 mg once weekly	4 weeks ²	Titration	2.5 mg twice weekly	1 week ²	10 mg once weekly	1 week ²	10 mg twice weekly	1 week ²	10 mg four times per week	1 week ²	10 mg daily	1 week ²	Maintenance ³	20 mg daily	12 weeks to 24 weeks ²	40 mg daily (2 consecutive injections of 20 mg pre-filled syringe) ⁴	16 weeks ²	60 mg daily (3 consecutive injections of 20 mg pre-filled syringe) ⁴	Maximum recommended dose
	Dose ¹ administered subcutaneously	Duration prior to next dose increase																							
Induction	2.5 mg once weekly	4 weeks ²																							
Titration	2.5 mg twice weekly	1 week ²																							
	10 mg once weekly	1 week ²																							
	10 mg twice weekly	1 week ²																							
	10 mg four times per week	1 week ²																							
	10 mg daily	1 week ²																							
Maintenance ³	20 mg daily	12 weeks to 24 weeks ²																							
	40 mg daily (2 consecutive injections of 20 mg pre-filled syringe) ⁴	16 weeks ²																							
	60 mg daily (3 consecutive injections of 20 mg pre-filled syringe) ⁴	Maximum recommended dose																							

be monitored every 2 weeks until blood phenylalanine levels are within a clinically acceptable range (see section 4.4, Hypophenylalaninaemia) .

If hypophenylalaninaemia develops prior to reaching daily dosing, the dose may be reduced to the previous titration dose. If hypophenylalaninaemia develops once daily dosing is reached, the dose may be reduced by at least 10 mg decrements to achieve and maintain blood phenylalanine levels in the clinically acceptable range. In patients experiencing hypophenylalaninaemia on 10 mg/day, the dose may be reduced to 5 mg/day.

Method of administration

Subcutaneous use. Each pre-filled syringe is for single use only.

Due to the potential for an acute systemic hypersensitivity reaction, premedication prior to each dose is required during induction and titration (time prior to reaching blood phenylalanine levels less than 600 micromol/l while on a stable dose; see section 4.8) . Patients should be instructed to pre-medicate with an H1-receptor antagonist, H2-receptor antagonist, and antipyretic. During maintenance, premedication may be reconsidered for subsequent injections based on patient tolerability to Palynziq.

Initial administration (s) should be performed under supervision of a healthcare professional and patients should be closely observed for at least 60 minutes following each of these initial injection (s) (see sections 4.4 and 4.8) .

Prior to first dose of Palynziq, the patient should be trained on the signs and symptoms of an acute systemic hypersensitivity reaction and to seek immediate medical care if a reaction occurs, and how to properly administer adrenaline injection device (auto-injector or pre-filled syringe/pen) .

Patients should be instructed to carry an adrenaline injection device with them at all times during Palynziq treatment.

For at least the first 6 months of treatment when the patient is self-injecting (i.e. when administration is not under healthcare professional supervision) , an observer must be present during and for at least 60 minutes after each administration. An observer is someone who:

- would be present with the patient during and after Palynziq administration,
- is able to recognise the signs and symptoms of an acute systemic hypersensitivity reaction,
- can call for emergency medical support and administer adrenaline, if warranted.

After 6 months of Palynziq treatment, the need for an observer may be reconsidered.

Prior to independent self-injection, a healthcare professional should:

- train the patient and assess patient competency on proper self-administration of this medicinal product.
- train the observer to recognise signs and symptoms of an acute systemic hypersensitivity reaction and to seek immediate medical care if a reaction occurs, and how to properly administer adrenaline injection device (auto-injector or pre-filled syringe/pen) .

Re-administration following mild to moderate acute systemic hypersensitivity reactions: The prescribing physician should consider the risks and benefits of re-administering the medicinal product following resolution of the first mild to moderate acute systemic hypersensitivity reaction (see sections 4.3 and 4.4) . Re-administration for the first dose must be done under supervision of a healthcare professional with the ability to manage acute systemic hypersensitivity reactions.

The recommended injection sites on the body are: the front middle of the thighs and the lower part of the abdomen except for 5 cm directly around the navel. If a caregiver is giving the injection, the top of the buttocks and the back of the upper arms are also appropriate injection sites.

Palynziq should not be injected into moles, scars, birthmarks, bruises, rashes, or areas where the skin is hard, tender, red, damaged, burned, inflamed, or tattooed. The injection site should be checked for redness, swelling, or tenderness.

Patients or caregiver should be advised to rotate sites for subcutaneous injections. If more than one injection is needed for a single dose, each injection site should be at least 5 cm away from another injection site.

Palynziq is a clear to slightly opalescent, colourless to pale yellow solution. The solution should not be used if discoloured or cloudy or if visible particles are present.

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりで、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

フェニルケトン尿症

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。

6. 用法及び用量

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 20 mg を維持用量とし、皮下投与する。ただし、週 1 回 2.5 mg 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 20 mg を一定期間投与しても効果が不十分な場合は、40 mg 又は 60 mg に段階的に増量できるが、最大用量は 60 mg である。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

1 日 1 回 20 mg までの漸増法

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

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 40 mg への増量は、1 日 1 回 20 mg 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 20 mg を 12 週間以上投与しても効果が不十分な場合にも 40 mg 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。
60 mg への増量は、1 日 1 回 40 mg 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〕

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

1) 本邦添付文書抜粋

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]

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。

2) 米国添付文書抜粋

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in studies of pregnant animals without PKU treated with pegvaliase-pqpz, Palynziq may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Limited available data with pegvaliase-pqpz use in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. There are risks to the fetus associated with poorly controlled phenylalanine concentrations in women with PKU during pregnancy including increased risk for miscarriage, major birth defects (including microcephaly, major cardiac malformations), intrauterine fetal growth retardation, and future intellectual disability with low IQ; therefore, phenylalanine concentrations should be closely monitored in women with PKU during pregnancy (see *Clinical Considerations and Data*). Advise pregnant women of the potential risks to the fetus.

A reproduction study in pregnant rabbits treated with pegvaliase-pqpz demonstrated a high incidence of fetal malformations throughout the skeletal system, and in kidneys, lungs, and eyes. Embryo-fetal toxicity (increased resorptions and reduced fetal weight) was also observed. These effects occurred at 5 times the maximum recommended daily dose and were associated with strong signs of maternal toxicity, including marked reductions in weight gain and food consumption, and death. A reproduction study in pregnant rats treated with pegvaliase-pqpz demonstrated an increase in skeletal variations, with no malformations observed. The effects in rats occurred at 2.8 times the maximum recommended daily dose. In a pre-/post-natal development study in rats, pegvaliase-pqpz produced reduced survival of offspring during lactation, decreases in pup weight and litter size, and delayed sexual maturation of offspring when administered daily at 13 times the maximum recommended daily dose. The effects on rat embryo-fetal and post-natal development were also associated with maternal toxicity.

All pregnancies have a background risk of major birth defects, pregnancy loss, or other adverse pregnancy outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage in pregnant women with PKU who maintain blood phenylalanine concentrations greater than 600 micromol/L during pregnancy is greater than the corresponding background risk for pregnant women without PKU.

There is a pregnancy surveillance program for Palynziq. If Palynziq is administered during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while receiving Palynziq or within one month following the last dose of Palynziq, healthcare providers should report Palynziq exposure by calling 1-866-906-6100.

Clinical Consideration

Disease-Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk

Uncontrolled blood phenylalanine concentrations before and during pregnancy are associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes and fetal adverse effects. To reduce the risk of hyperphenylalaninemia-induced fetal adverse effects, blood phenylalanine concentrations should be maintained between 120 and 360 micromol/L during pregnancy and during the 3 months before conception [see *Dosage and Administration* (2.2)].

Dose Adjustments During Pregnancy and the Postpartum Period

Phenylalanine concentrations below 30 micromol/L in pregnant women with PKU treated with Palynziq may be associated with adverse fetal outcomes. Monitor blood phenylalanine concentrations during pregnancy and adjust the dosage of Palynziq or modify dietary protein and phenylalanine intake to avoid blood phenylalanine concentrations below 30 micromol/L [see *Dosage and Administration* (2.2)].

Data

Human Data

Uncontrolled Maternal PKU: Available data from the Maternal Phenylketonuria Collaborative Study on 468 pregnancies and 331 live births in pregnant women with PKU demonstrated that uncontrolled phenylalanine concentrations above 600 micromol/L are associated with an increased risk for miscarriage, major birth defects (including microcephaly, major cardiac malformations) , intrauterine fetal growth retardation, and future intellectual disability with low IQ.

Limited data from case reports of Palynziq use in pregnant women are insufficient to determine a drug-associated risk of adverse developmental outcomes.

Animal Data

All developmental toxicity studies were conducted in animals (rats and rabbits) without PKU, in which treatment with pegvaliase-pqpz produced a dose-dependent reduction in maternal blood phenylalanine concentrations. At doses that produced maternal toxicity and/or effects on embryo-fetal development, the maternal plasma phenylalanine concentrations were markedly reduced compared to the control group. The contribution of maternal phenylalanine depletion to the incidence of embryo-fetal developmental effects was not evaluated.

Subcutaneous administration of 5 mg/kg/day pegvaliase-pqpz (5 times the maximum recommended daily dose based on bodyweight [mg/kg]) in pregnant rabbits during the period of organogenesis produced embryo-lethality (increased resorptions) , marked reduction in fetal weight, and fetal malformations. The malformations included multiple external abnormalities of the head, body and limbs, multiple soft tissue malformations (reduced size or absence of kidneys, diaphragmatic hernia, corneal opacity, discoloration or reduced size of eyes, and reduced size of lungs) and multiple skeletal malformations of the craniofacial bones, vertebrae, sternbrae, ribs, pelvis, limbs, and digits. An increase in variations and delayed ossification was also observed in all skeletal regions. The adverse developmental effects were associated with maternal toxicity, as indicated by marked impairment of weight gain and food consumption. Deaths associated with weight loss and abortion occurred in 8% of the pregnant rabbits treated with 5 mg/kg/day pegvaliase-pqpz.

Subcutaneous administration of 2 mg/kg/day pegvaliase-pqpz (2 times the maximum recommended daily dose based on bodyweight [mg/kg]) in pregnant rabbits had no adverse effects on embryo-fetal development. Systemic exposure to pegvaliase-pqpz was detected in fetuses from rabbits treated with 2 or 5 mg/kg/day.

Pegvaliase-pqpz increased fetal alterations when administered daily in pregnant rats at doses of 8 mg/kg subcutaneously and higher (2.8 times the human steady-state area under the curve [AUC] at the maximum recommended daily dose) during a 28-day pre-mating period, mating, and through the period of organogenesis. The fetal alterations were limited to skeletal variations such as cervical ribs, bifid centra of lumbar and thoracic vertebrae, and incomplete ossification of squamosal bones, frontal bones, lumbar vertebra arch, and ribs. Daily administration of 20 mg/kg subcutaneously (13 times the human steady-state AUC at the recommended maximum daily dose) to pregnant rats produced reductions in litter sizes and fetal weights, which was associated with maternal toxicity (decreased body weight, ovarian weight, and food consumption) . The decrease in litter sizes at 20 mg/kg subcutaneously was secondary to reductions in corpora lutea and implantations. Systemic exposure to pegvaliase-pqpz was detected in fetuses from rats treated with 20 mg/kg of pegvaliase-pqpz (13 times the human steady-state AUC at the recommended maximum daily dose) . Subcutaneous administration of 2 mg/kg/day pegvaliase-pqpz (less than the human steady state AUC at the maximum recommended daily dose) in pregnant rats had no adverse effects on embryo-fetal development.

Pegvaliase-pqpz decreased pup weight, litter size, and survival of offspring during lactation, and delayed sexual maturation of offspring when administered daily in rats at 20 mg/kg subcutaneously (13 times the human steady-state AUC at the recommended maximum daily dose) , with dosing starting before mating and continuing through lactation. The effects in offspring were associated with maternal toxicity. No effects in offspring were observed at 8 mg/kg/day subcutaneously (2.8 times the human steady-state AUC at the recommended maximum daily dose) . A follow-up study of the same design evaluated additional parameters of physical and neurobehavioral development in offsprings; No effects of pegvaliase-pqpz were noted at the maternal NOAEL dose of 8 mg/kg/day.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of pegvaliase-pqz in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. A pre-/post-natal study in rats showed that pegvaliase-pqz is present in rat milk and that administration of pegvaliase-pqz during lactation decreased pup weight and survival [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. However, systemic absorption of pegvaliase-pqz was not detected in the rat pups. Palynziq may cause low phenylalanine concentrations in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the clinical need for Palynziq treatment and any potential adverse effect on the breastfed infant from Palynziq or from the underlying condition (see *Clinical Considerations*).

Clinical Considerations

Monitor blood phenylalanine concentrations in breastfeeding women treated with Palynziq.

3) 欧州添付文書抜粋

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of Palynziq in pregnant women. Animal studies have shown maternal reproductive toxicity that was associated with decreased blood phenylalanine concentrations below normal levels (see section 5.3).

Uncontrolled blood phenylalanine levels (hyperphenylalaninaemia) before and during pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, major birth defects (including microcephaly and major cardiac malformations), intrauterine foetal growth retardation and future intellectual disability with low IQ. In case of hypophenylalaninaemia during pregnancy, there is a risk of intrauterine foetal growth retardation. Additional risk to the unborn child due to hypophenylalaninaemia is not established.

Maternal blood phenylalanine levels must be strictly controlled between 120 and 360 micromol/l both before and during pregnancy. Palynziq is not recommended during pregnancy, unless the clinical condition of the woman requires treatment with pegvaliase and alternative strategies to control phenylalanine levels have been exhausted.

Breast-feeding

It is unknown whether pegvaliase is excreted in human milk. Available toxicological data in animals have shown excretion of pegvaliase in milk. In the pups of these animals, systemic exposure of pegvaliase was not detected. A risk to infants cannot be excluded. Due to lack of human data, Palynziq should only be administered to breast-feeding women if the potential benefit is considered to outweigh the potential risk to the infant.

Fertility

No human data are available. Reduced implantations were observed in normal female rats after administration of Palynziq (see section 5.3).

(2) 小児等への投与に関する情報

1) 本邦添付文書抜粋

9.7 小児

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

2) 米国添付文書抜粋

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of Palynziq in pediatric patients have not been established.

3) 欧州添付文書抜粋

4.2 Posology and method of administration (一部抜粋)

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of Palynziq in paediatric patients from birth to less than 16 years have not been established. No data are available.

Currently available data on patients aged 16 up to 18 years are described in section 4.8 and 5.1. Posology is the same in these patients as in adults.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

<RMPに基づき作成された資材>

- ・「適正使用ガイド」
- ・「薬剤師向け調剤上の留意点」
- ・「パリンジックとは」
- ・「患者カード」
- ・「自己注射ガイドブック」

製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）

BIOMARIN®

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-00028