

総合製品情報概要

市販直後調査

2023年5月～2023年11月

その先に見えてくる希望へ

フェニルケトン尿症治療剤

薬価基準収載

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

新発売

Palynziq® Subcutaneous Injection

ペグバリアーゼ (遺伝子組換え) 製剤

劇薬、処方箋医薬品^注 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症反応の既往のある患者[8.1参照]

B:OMARIN®

目次

| | |
|--------------------------------------------------------|----|
| 開発の経緯 | 4 |
| 特性 | 5 |
| 製品情報(ドラッグインフォメーション) | 6 |
| 臨床成績 | 12 |
| 1. 海外第Ⅱ相試験(PAL-002試験)[用量設定試験](海外データ) | 14 |
| 2. 海外第Ⅱ相試験(PAL-004試験)[用量設定試験](海外データ) | 18 |
| 3. 海外第Ⅱ相試験(165-205試験)[用量設定試験](海外データ) | 22 |
| 4. 海外第Ⅱ相試験(PAL-003試験)[用量設定試験](海外データ) | 28 |
| 5. 海外第Ⅲ相試験(PRISM-1：165-301試験・PRISM-2：165-302試験)(海外データ) | 36 |
| 6. 国内第Ⅲ相試験(165-305試験) | 60 |
| 薬物動態 | 70 |
| 1. 血漿中濃度 | 70 |
| 2. 吸収 | 75 |
| 3. 分布 | 76 |
| 4. 代謝 | 76 |
| 5. 排泄 | 76 |
| 6. 薬物相互作用 | 76 |
| 薬効薬理 | 78 |
| 1. 作用機序 | 78 |
| 2. 非臨床試験 | 79 |
| 安全性薬理試験及び毒性試験 | 86 |
| 1. 安全性薬理試験 | 86 |
| 2. 毒性試験 | 86 |
| 有効成分に関する理化学的知見 | 90 |
| 製剤学的事項 | 90 |
| 取扱い上の注意 | 91 |
| 包装 | 91 |
| 関連情報 | 91 |
| 主要文献 | 92 |
| 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む) | 93 |

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 μ 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 μ 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。

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。 → 参照P.78
- 2 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。 → 参照P.7
- 3 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。 → 参照P.36
 - 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)。 → 参照P.36
 - 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。 → 参照P.60
- 4 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。
 - 最新の情報は電子化された添付文書(電子添文)の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご注意ください。
2023年5月作成(第1版)の電子添文に基づき作成

製品情報(ドラッグインフォメーション)

1. 警告

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

<解説>

アナフィラキシーが発現した場合に備え、本剤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ってください。アドレナリン注射剤の処方には登録が必要のため、本剤を処方予定の医師はアドレナリン注射剤の処方登録を事前に行ってください。本剤の処方医師自らがアドレナリン注射剤を処方してください。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症反応の既往のある患者[8.1参照]

<解説>

アナフィラキシーの重症度分類として、臨床試験ではBrownの重症度判定基準が用いられました。

Brownの重症度判定基準⁷⁾

| 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. 組成・性状

3.1 組成

| 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) ^{※)} | 2.5mg | 10mg | 20mg |
| 添加剤 | トロメタモール | 0.06mg | 0.06mg | 0.11mg |
| | トロメタモール塩酸塩 | 0.72mg | 0.72mg | 1.43mg |
| | ケイ皮酸 | 0.07mg | 0.07mg | 0.15mg |
| | 塩化ナトリウム | 3.95mg | 3.95mg | 7.89mg |

注)本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

| | |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名 | パリンジック皮下注2.5mg (白色プランジャー) パリンジック皮下注10mg (緑色プランジャー) パリンジック皮下注20mg (深青色プランジャー) |
| 性状 | 無色～微黄色、澄明～僅かに乳白色の液 |
| pH | 6.6～7.4 |
| 浸透圧 | 2.5mgプレフィルドシリンジ：260～290mOsm/kg |
| | 10mgプレフィルドシリンジ：285～315mOsm/kg |
| | 20mgプレフィルドシリンジ：285～315mOsm/kg |

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 | — |

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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。
 - ・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等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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、原則として本剤投与中及び投与中止後1カ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。妊娠を希望する女性に本剤を投与する場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ただし、食事療法を含む他の治療法では血中フェニルアラニン濃度のコントロールが困難な患者であって、本剤投与により安定した血中フェニルアラニン濃度のコントロールが期待できる場合にのみ考慮し、妊娠期に応じた栄養素摂取量や食事の変動にも留意して血中フェニルアラニン濃度が管理目標の範囲内に厳密にコントロールされるよう、慎重に管理すること。

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

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。

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。

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。

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。 |

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー(5.4%)、血清病(2.4%)

アナフィラキシー、血清病等の全身性の過敏症反応があらわれることがある。発現した場合は重症度に応じた適切な処置を行い、アナフィラキシーが発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な薬物治療や緊急処置を行うこと。臨床試験において、アナフィラキシー発現後に抗ペグバリナーゼ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]

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)} | |

<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 μ mol/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 μ mol/L未満。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

14.2.3 本剤は単回使用の製剤である。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

臨床成績

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は6～11頁をご参照ください。

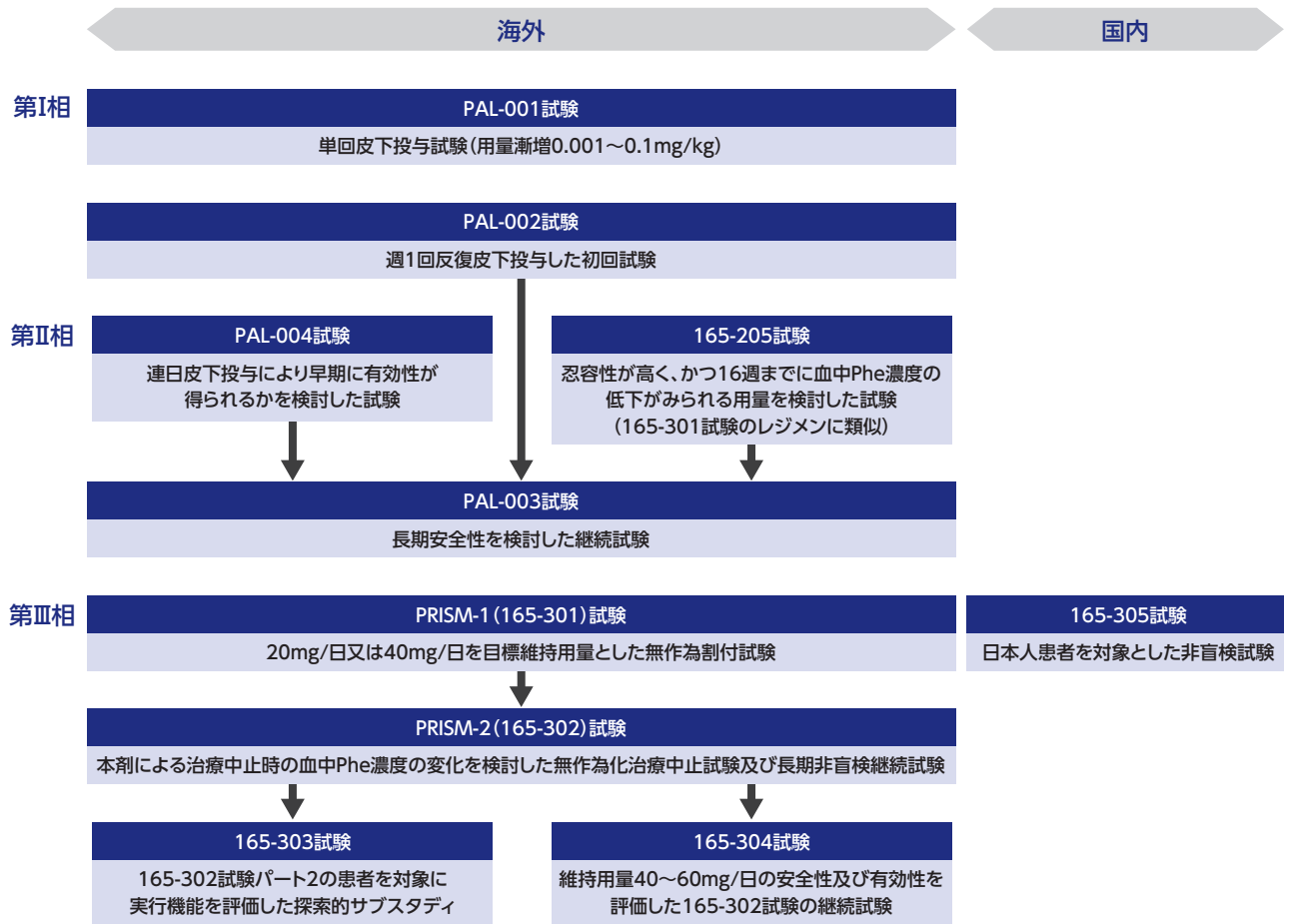
臨床データパッケージ

| 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0.1mg/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～600μmol/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ヵ月間 |
| 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 | 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 |

| 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 |
|-------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 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20mg/日を投与(最大40mg/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 360μmol/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



本試験には承認外の用法及び用量で投与された症例が含まれますが、用量設定試験のため紹介します。

1 海外第Ⅱ相試験(PAL-002試験) [用量設定試験] (海外データ)⁹⁾

9) 社内資料：PAL-002試験<承認時評価資料>

開始用量0.1mg/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、血中Phe濃度600 μ mol/L未満へ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。

試験概要

- 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
- 試験デザイン：**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
- 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5.0mg/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。
- 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。

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 | 2.5mgを週1回投与 | 2.5mgを週2回投与 | 10mgを週1回投与 | 10mgを週2回投与 | 10mgを週4回投与 | 10mgを1日1回投与 | 20mgを1日1回投与 |
|---------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

患者背景

患者背景 (PAL-002試験：全登録患者)

| | 本剤開始用量 ^a | | | | | 全体 n=40 |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 0.001mg/kg/週 n=7 | 0.003mg/kg/週 n=9 | 0.01mg/kg/週 n=13 | 0.03mg/kg/週 n=1 | 0.1mg/kg/週 n=10 | |
| 登録時の年齢(歳) | | | | | | |
| 平均値(SD) | 23.3 (3.45) | 29.2 (5.95) | 26.5 (5.65) | 22.0 (NA) | 25.2 (8.60) | 26.1 (6.35) |
| 中央値(範囲) | 22.0 (19, 30) | 31.0 (21, 38) | 26.0 (19, 35) | 22.0 (22, 22) | 24.5 (16, 43) | 25.0 (16, 43) |
| 性別 | | | | | | |
| 男性 | 4 (57.1%) | 2 (22.2%) | 7 (53.8%) | 1 (100.0%) | 6 (60.0%) | 20 (50.0%) |
| 女性 | 3 (42.9%) | 7 (77.8%) | 6 (46.2%) | 0 | 4 (40.0%) | 20 (50.0%) |
| 人種 | | | | | | |
| アメリカ先住民又はアラスカ先住民 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (10.0%) | 1 (2.5%) |
| アジア人 | 0 | 0 | 1 (7.7%) | 0 | 0 | 1 (2.5%) |
| 白人 | 7 (100.0%) | 9 (100.0%) | 12 (92.3%) | 1 (100.0%) | 9 (90.0%) | 38 (95.0%) |
| 体重(kg) | | | | | | |
| 平均値(SD) | 88.71 (29.324) | 81.62 (37.638) | 80.69 (17.811) | 73.10 (NA) | 82.67 (21.144) | 82.61 (25.182) |
| 中央値(範囲) | 90.00 (59.2, 143.0) | 73.90 (48.4, 178.0) | 77.60 (52.6, 117.4) | 73.10 (73.1, 73.1) | 76.70 (62.3, 136.1) | 76.65 (48.4, 178.0) |
| BMI(kg/m ²) | n=7 | n=8 | n=12 | n=1 | n=9 | n=37 |
| 平均値(SD) | 30.356 (7.9662) | 31.345 (11.2572) | 27.388 (3.8542) | 26.020 (NA) | 28.701 (8.5071) | 29.088 (7.6515) |
| 中央値(範囲) | 31.770 (20.89, 42.61) | 28.825 (19.02, 56.24) | 26.835 (21.92, 33.57) | 26.020 (26.02, 26.02) | 25.680 (19.64, 46.98) | 26.970 (19.02, 56.24) |
| ベースラインの血中Phe濃度(μmol/L) | | | | | | |
| 平均値(SD) | 1382.7 (191.40) | 1336.1 (344.87) | 1290.5 (459.43) | 846.0 (NA) | 1310.3 (319.01) | 1310.8 (353.86) |
| 中央値(範囲) | 1423.0 (1103, 1550) | 1291.0 (859, 1878) | 1352.0 (249, 1764) | 846.0 (846, 846) | 1301.0 (875, 1696) | 1364.5 (249, 1878) |

a：患者は8週間の本剤固定用量の週1回投与(パート1)、その後8週間の可変用量の週1回投与(パート2)を受けた。

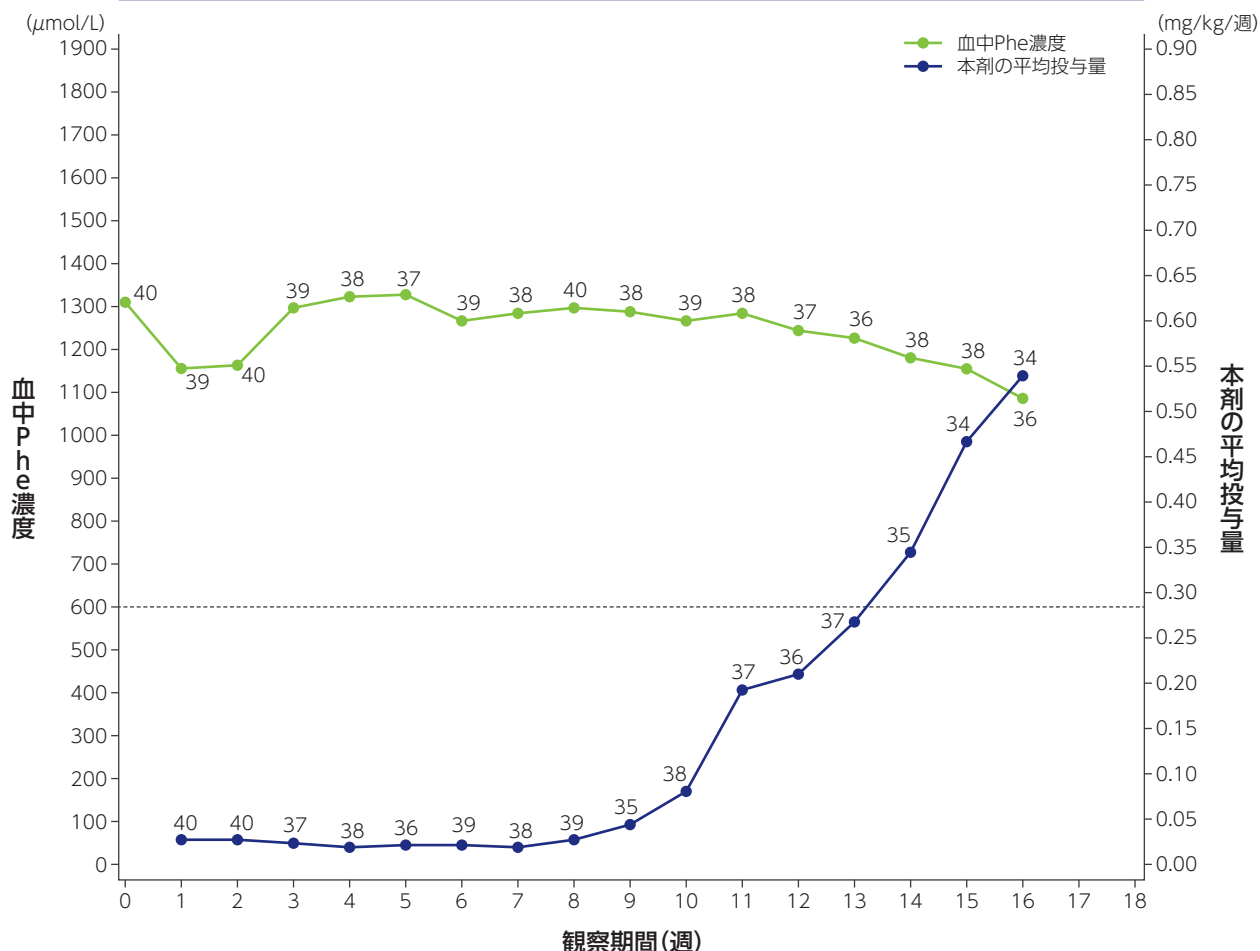
曝露状況

週あたりの投与量の平均値(SD)は0.139(0.1392) mg/kg、投与期間の平均値(SD)は14.675(1.5799)週であった。

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) $\mu\text{mol/L}$ 、16週時(Day 109)に1068.2(446.83) $\mu\text{mol/L}$ 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) $\mu\text{mol/L}$ 、-206.3(287.08) $\mu\text{mol/L}$ であった。いずれの開始用量群においても、血中Phe濃度平均値は600 $\mu\text{mol/L}$ 未満に低下しなかった。

平均血中Phe濃度と本剤の週あたりの平均投与量の推移 (PAL-002試験：有効性解析対象集団)



図中の数字は各評価時点の患者数を示す。

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 | 2.5mgを週1回投与 | 2.5mgを週2回投与 | 10mgを週1回投与 | 10mgを週2回投与 | 10mgを週4回投与 | 10mgを1日1回投与 | 20mgを1日1回投与 |
|---------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

安全性

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。

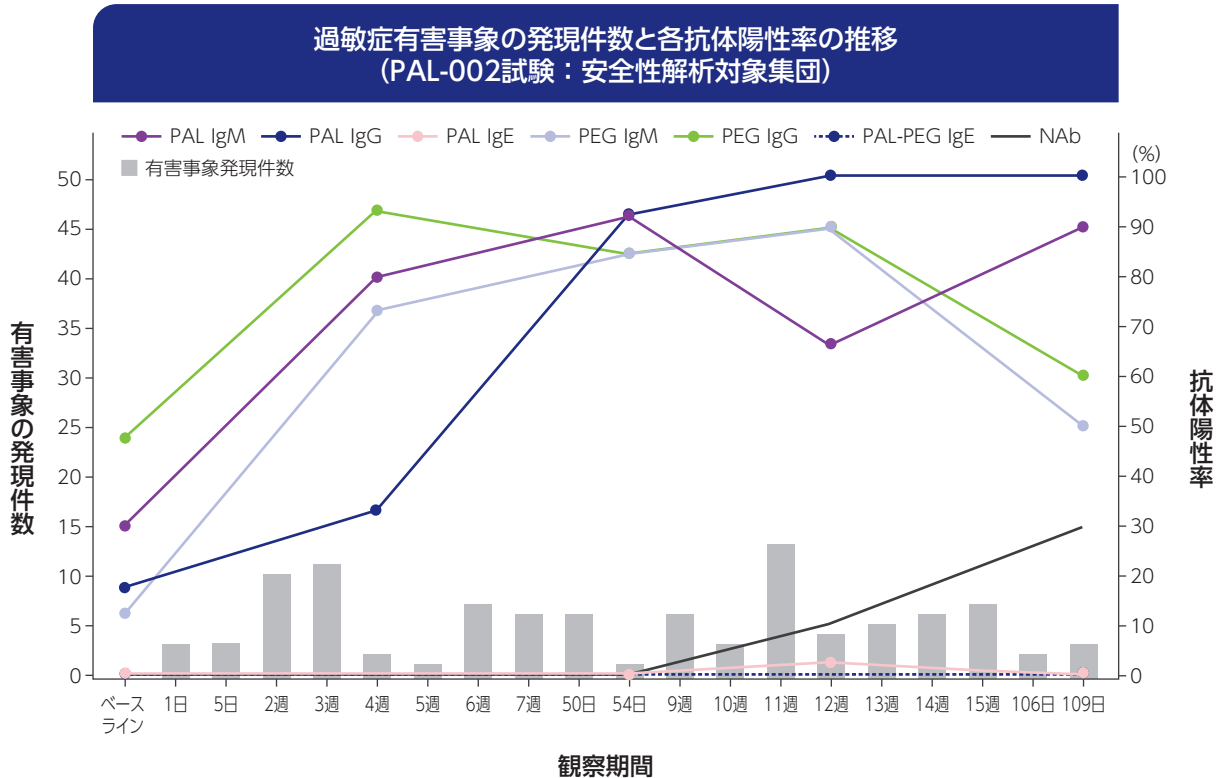
投与中止に至った副作用は2例(5.0%)に認められ、皮膚反応及び関節痛各1例であった。

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。

免疫原性

過敏症有害事象の発現件数と各抗体陽性率は以下のように推移した。



NAb：中和抗体

本試験には承認外の用法及び用量で投与された症例が含まれますが、用量設定試験のため紹介します。

2 海外第Ⅱ相試験(PAL-004試験) [用量設定試験] (海外データ)¹⁰⁾

10) 社内資料：PAL-004試験<承認時評価資料>

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。

試験概要

目的：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

対象：16～70歳のPKU患者^a：16例
a：血中Phe濃度600μmol/L以上

試験方法：開始用量0.001～0.4mg/kg/日で連日(5日間/週)13週間皮下投与後、3週間追跡調査した。許容される最大投与量は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。

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。

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 | 2.5mgを週1回投与 | 2.5mgを週2回投与 | 10mgを週1回投与 | 10mgを週2回投与 | 10mgを週4回投与 | 10mgを1日1回投与 | 20mgを1日1回投与 |
|---------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

患者背景

患者背景 (PAL-004試験：全登録患者)

| n=16 | |
|-------------------------|----------------------|
| 登録時の年齢(歳) | |
| 平均値(SD) | 32.2(8.27) |
| 中央値(範囲) | 32.0(18, 50) |
| 性別 | |
| 男性 | 3(18.8%) |
| 女性 | 13(81.3%) |
| 人種 | |
| 白人 | 16(100%) |
| 体重(kg) | |
| 平均値(SD) | 79.64(23.493) |
| 中央値(範囲) | 77.85(42.0, 124.3) |
| BMI(kg/m ²) | |
| 平均値(SD) | 29.456(9.3297) |
| 中央値(範囲) | 27.165(17.15, 47.07) |
| ベースラインの血中Phe濃度(μmol/L) | |
| 平均値(SD) | 1482.1(363.46) |
| 中央値(範囲) | 1447.5(968, 2214) |

曝露状況

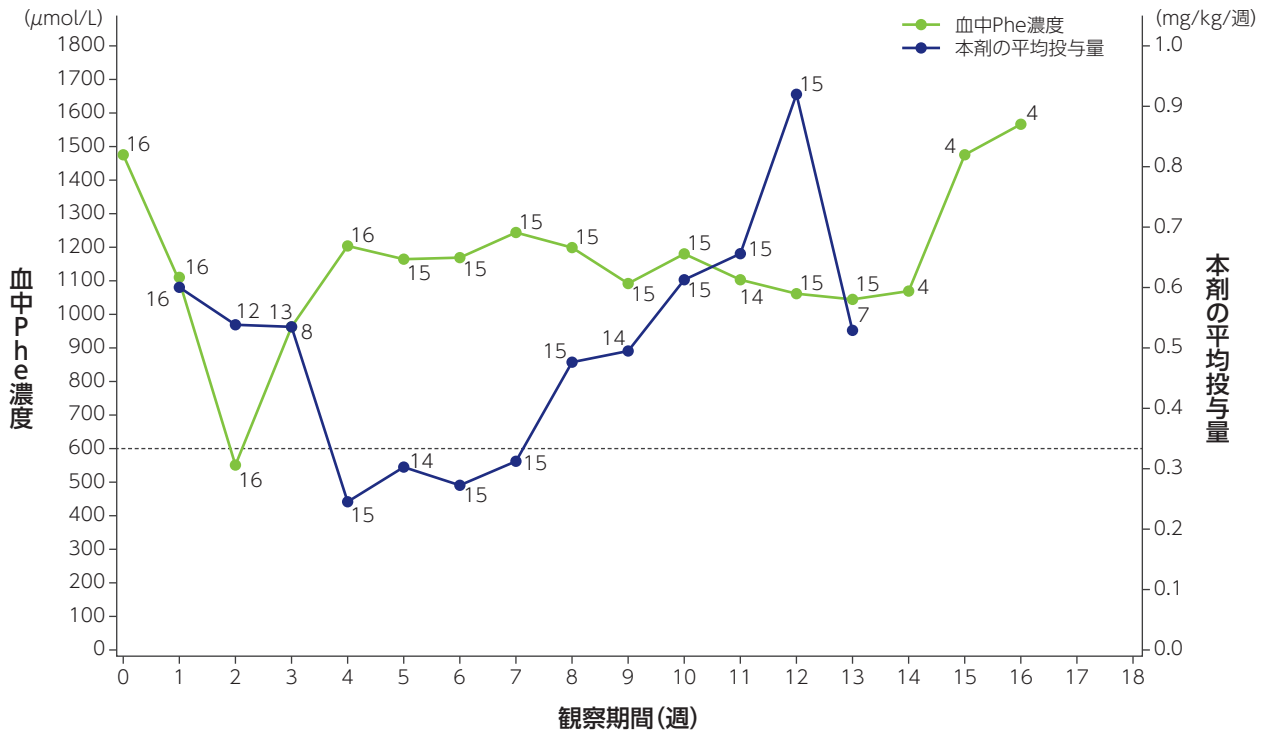
本剤の週あたりの平均投与量は0.486mg/kg(範囲：0.09～1.14mg/kg)、平均投与期間は11.455週であった。

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) $\mu\text{mol/L}$ (ベースラインからの変化量(SD)：-929.1(691.14) $\mu\text{mol/L}$)と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週以降には本剤投与は行われなかった。

平均血中Phe濃度及び本剤の週あたりの平均投与量の推移
(PAL-004試験：有効性解析対象集団)



図中の数字は例数を示す。

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 | 2.5mgを週1回投与 | 2.5mgを週2回投与 | 10mgを週1回投与 | 10mgを週2回投与 | 10mgを週4回投与 | 10mgを1日1回投与 | 20mgを1日1回投与 |
|---------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

安全性

副作用は16/16例(100%)に認められた。

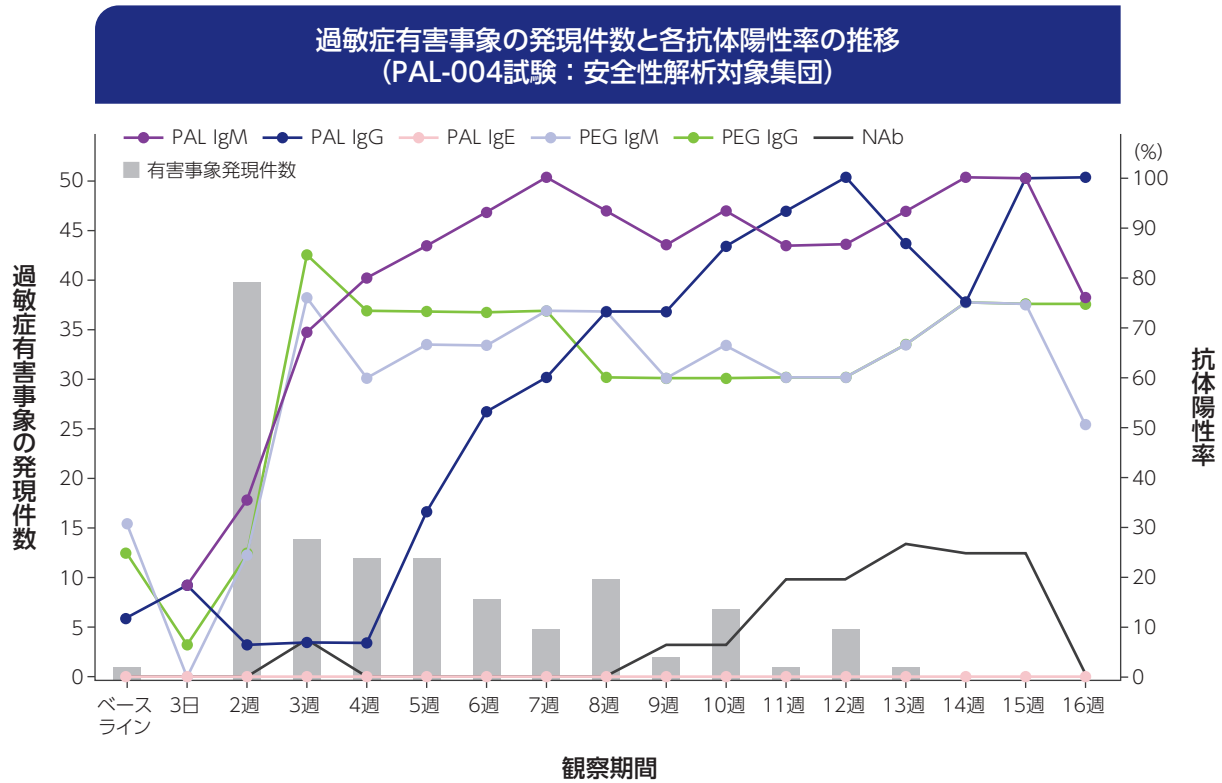
主な副作用(発現率30%以上)は、関節痛11例(68.8%)、頭痛9例(56.3%)、注射部位紅斑、注射部位反応及び浮動性めまい各8例(50.0%)、注射部位疼痛7例(43.8%)、全身性皮疹6例(37.5%)、注射部位内出血5例(31.3%)であった。

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。

免疫原性

16例全例で発現した過敏症有害事象の発現件数は2週時に最大(発現件数40件/総発現件数118件)となり、各抗体陽性率は以下のように推移した。



NAb：中和抗体

本試験には承認外の用法及び用量で投与された症例が含まれますが、用量設定試験のため紹介します。

3 海外第Ⅱ相試験(165-205試験)[用量設定試験](海外データ)¹¹⁾

11) 社内資料：165-205試験<承認時評価資料>

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。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。

試験概要

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：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600 μ mol/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。

導入／漸増／維持投与レジメン

| 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) |
| | | 15mgを週5回投与(75mg) |
| 維持期 | 8～15週間 | 15mgを週5回投与(75mg) |

漸増期及び維持期は、目標血中Phe濃度(600 μ mol/L以下)に到達するために必要な場合、最大75mg/日(375mg/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。

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

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 | 2.5mgを週1回投与 | 2.5mgを週2回投与 | 10mgを週1回投与 | 10mgを週2回投与 | 10mgを週4回投与 | 10mgを1日1回投与 | 20mgを1日1回投与 |
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

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(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。

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 μ mol/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。

患者背景

患者背景 (165-205試験：全登録患者)

| | 目標用量に到達 ^a (n=11) | | | 目標用量に 未到達 ^a (n=13) | 全体 (n=24) |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| | 全体 (n=11) | 600 μ mol/L 以下を維持 ^b (n=9) | 600 μ mol/L 以下を維持できず ^c (n=2) | | |
| 登録時の年齢(歳) | | | | | |
| 平均値(SD) | 28.64 (12.28) | 30.67 (12.65) | 19.50 (4.95) | 29.77 (11.13) | 29.25 (11.43) |
| 中央値(範囲) | 24.00 (16, 56) | 25.00 (19, 56) | 19.50 (16, 23) | 26.00 (18, 54) | 24.50 (16, 56) |
| 性別 | | | | | |
| 女性 | 8 (72.7%) | 7 (77.8%) | 1 (50.0%) | 5 (38.5%) | 13 (54.2%) |
| 男性 | 3 (27.3%) | 2 (22.2%) | 1 (50.0%) | 8 (61.5%) | 11 (45.8%) |
| 人種 | | | | | |
| 白人 | 11 (100.0%) | 9 (100.0%) | 2 (100.0%) | 13 (100.0%) | 24 (100.0%) |
| 体重(kg) | | | | | |
| 平均値(SD) | n=10 64.6 (17.71) | n=9 66.6 (17.52) | n=1 46.4 (NA) | n=13 86.4 (25.26) | n=23 76.9 (24.47) |
| 中央値(範囲) | 61.1 (46.4, 95.3) | 63.8 (47.8, 95.3) | 46.4 (46.4, 46.4) | 83.4 (55.0, 121.1) | 71.1 (46.4, 121.1) |
| BMI(kg/m ²) | | | | | |
| 平均値(SD) | n=10 23.6 (4.11) | n=9 24.1 (4.04) | n=1 19.2 (NA) | n=11 29.4 (7.10) | n=21 26.6 (6.44) |
| 中央値(範囲) | 22.6 (18.8, 30.5) | 23.0 (18.8, 30.5) | 19.2 (19.2, 19.2) | 29.9 (18.7, 41.7) | 25.4 (18.7, 41.7) |
| ベースラインの血中Phe濃度(μ mol/L) | | | | | |
| 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 (713.0, 2021.0) | 1014.0 (938.0, 1478.0) | 1367.0 (713.0, 2021.0) | 1238.0 (851.0, 1531.0) | 1093.0 (713.0, 2021.0) |
| ベースラインのタンパク質摂取量(g) | | | | | |
| 平均値(SD) | n=9 59.7 (23.28) | n=9 59.7 (23.28) | NA | n=11 71.3 (34.37) | n=20 66.1 (29.75) |
| 中央値(範囲) | 62.0 (11.7, 93.7) | 62.0 (11.7, 93.7) | NA | 70.3 (15.0, 138.3) | 63.5 (11.7, 138.3) |
| ベースラインの食事からのPhe摂取量(mg) | | | | | |
| 平均値(SD) | n=9 1354.9 (954.16) | n=9 1354.9 (954.16) | NA | n=11 1884.4 (1113.33) | n=20 1646.2 (1052.97) |
| 中央値(範囲) | 959.7 (461.0, 3163.7) | 959.7 (461.0, 3163.7) | NA | 1434.3 (713.7, 3515.7) | 1047.7 (461.0, 3515.7) |

a：目標用量は血中Phe濃度が600 μ 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：目標用量に到達後、試験完了まで血中Phe濃度600 μ mol/L以下を維持できた患者。c：目標用量に到達後、血中Phe濃度600 μ mol/L以下を維持できなかった患者。

曝露状況

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。

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 | 2.5mgを 週1回投与 | 2.5mgを 週2回投与 | 10mgを 週1回投与 | 10mgを 週2回投与 | 10mgを 週4回投与 | 10mgを 1日1回投与 | 20mgを 1日1回投与 |
|---------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

有効性

●血中Phe濃度

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 (165-205試験：有効性解析対象集団)

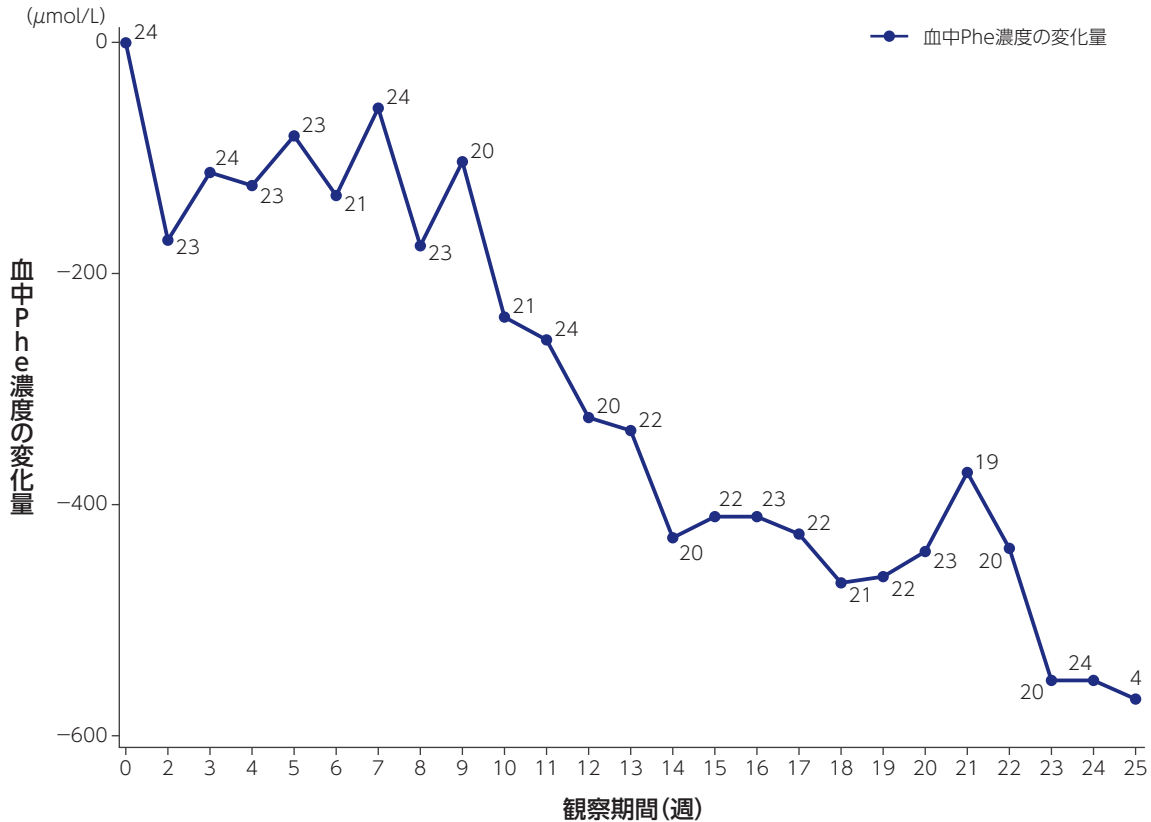
| 血中Phe濃度 ($\mu\text{mol/L}$) | 目標用量に到達 ^a (n=11) | | | 目標用量に 未到達 ^a (n=13) | 全体 (n=24) |
|----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| | 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。

ベースラインからの血中Phe濃度の平均変化量



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

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が各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。

6. 用法及び用量

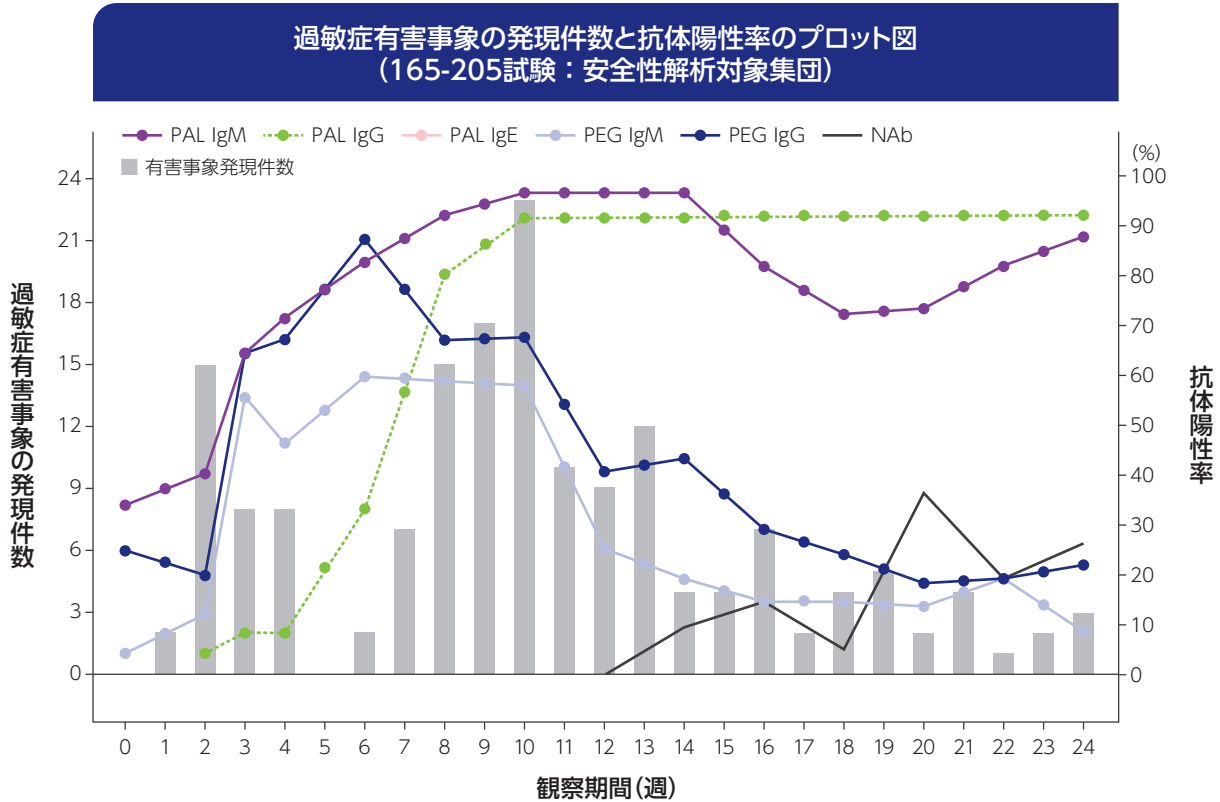
通常、成人にはペグバリアーゼ(遺伝子組換え)として1日1回20mgを維持用量とし、皮下投与する。ただし、週1回2.5mgを開始用量として、以下の漸増法に従い、段階的に増量する。1日1回20mgを一定期間投与しても効果が不十分な場合は、40mg又は60mgに段階的に増量できるが、最大用量は60mgである。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

1日1回20mgまでの漸増法

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

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。



NAb：中和抗体

本試験には承認外の用法及び用量で投与された症例が含まれますが、用量設定試験のため紹介します。

4 海外第Ⅱ相試験(PAL-003試験) [用量設定試験] (海外データ)¹²⁾

12) 社内資料：PAL-003試験<承認時評価資料>

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。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)μmol/Lから48週時に541.6(515.51)μmol/L、72週時に481.3(446.40)μmol/L、240週時に370.8(434.46)μmol/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抗体価の平均値が高い患者ではより高用量の本剤を必要とした。

試験概要

- 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。
60~600μmol/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り、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：** <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
 探索的評価項目
 - ・血中Phe濃度及びタンパク質摂取量
 <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

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 | 2.5mgを週1回投与 | 2.5mgを週2回投与 | 10mgを週1回投与 | 10mgを週2回投与 | 10mgを週4回投与 | 10mgを1日1回投与 | 20mgを1日1回投与 |
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

解析計画：＜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。

＜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60～600 μ mol/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ヵ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ヵ月であった)。

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。

患者背景

患者背景 (PAL-003試験：全登録患者)

| | 先行試験 ^a (n=80) | PAL-003試験 (n=68) |
|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| 登録時の年齢(歳) | | |
| 平均値(SD) | 28.26(8.76) | 28.31(8.66) |
| 中央値(範囲) | 26.00(16.00, 56.00) | 26.00(16.00, 56.00) |
| 性別 | | |
| 男性 | 34(42.5%) | 28(41.2%) |
| 女性 | 46(57.5%) | 40(58.8%) |
| 人種 | | |
| アメリカ先住民又はアラスカ先住民 | 1(1.3%) | 1(1.5%) |
| 白人 | 78(97.5%) | 66(97.1%) |
| アジア人 | 1(1.3%) | 1(1.5%) |
| 体重(kg) | n=79 | n=68 |
| 平均値(SD) | 80.4(24.46) | 83.0(26.39) |
| 中央値(範囲) | 73.9(42.0, 178.0) | 75.4(43.0, 186.0) |
| BMI(kg/m ²) | n=74 | n=63 |
| 平均値(SD) | 28.5(7.71) | 29.2(8.44) |
| 中央値(範囲) | 26.8(17.2, 56.2) | 27.2(17.7, 60.5) |
| ベースラインの血中Phe濃度(μmol/L) | | |
| 平均値(SD) | 1302.4(351.50) | 1022.4(530.39) |
| 中央値(範囲) | 1266.5(249.0, 2214.0) | 1057.5(1.0, 2196.0) |
| ベースラインのタンパク質摂取量(g/日) | n=36 | n=35 |
| 平均値(SD) | 69.4(39.99) | 66.4(30.97) |
| 中央値(範囲) | 63.5(10.7, 197.3) | 59.7(16.0, 138.3) |
| ベースラインのPhe摂取量 ^b (g/日) | n=36 | n=35 |
| 平均値(SD) | 1974.9(1582.82) | 2037.1(1085.11) |
| 中央値(範囲) | 1425.7(461.0, 8419.3) | 1887.3(513.0, 5124.0) |

a：先行試験には、PAL-002、PAL-004及び165-205試験の統合データを示した。

b：食事からのPhe摂取量は、ベースライン評価前3日間の1日平均摂取量である。

患者の内訳・曝露状況

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20mg未満であった患者は28/68例(41.2%)、20mg以上40mg未満は24例(35.3%)、40mg以上60mg未満は15例(22.1%)、60mg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ヵ月~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。

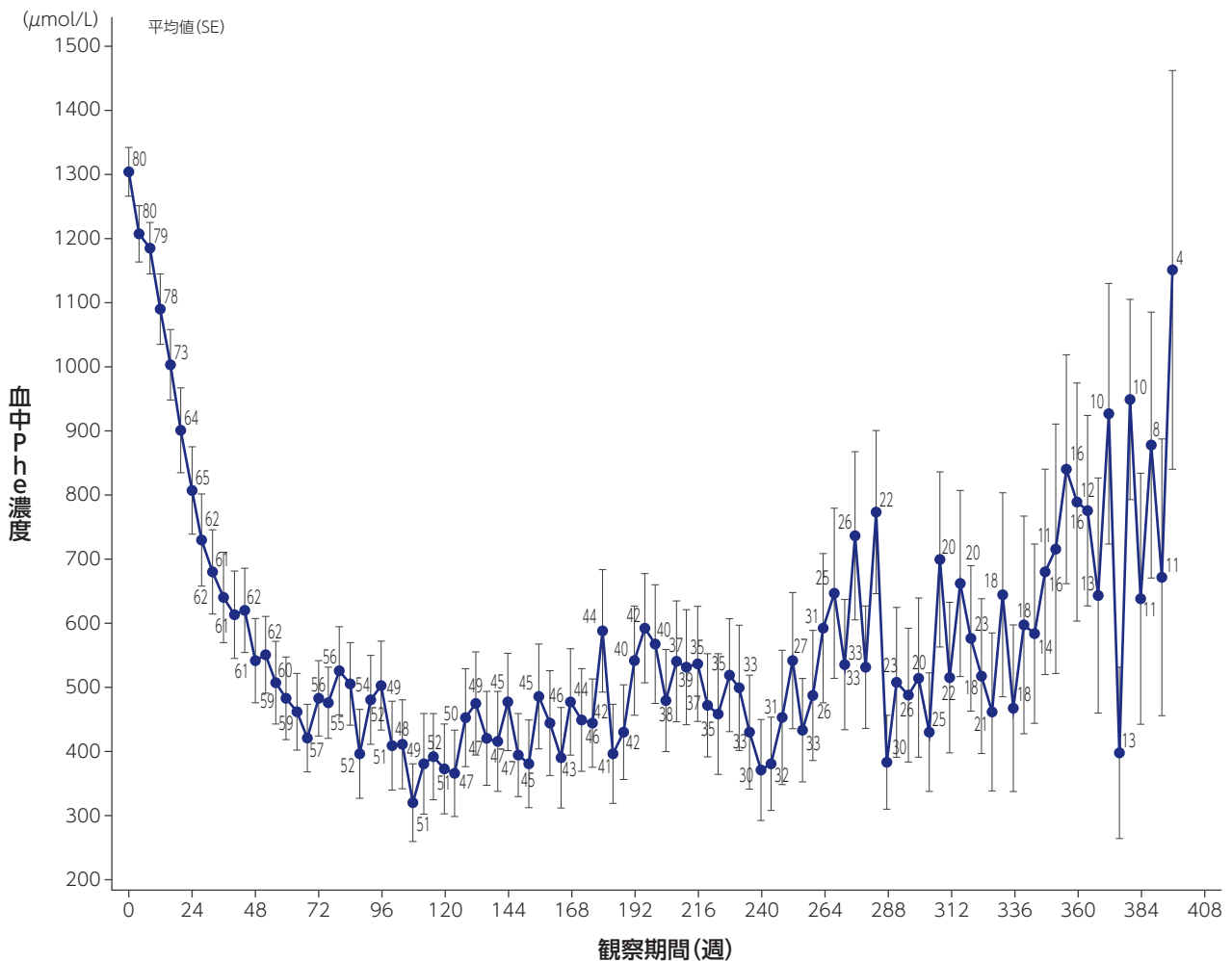
有効性

●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。

6. 用法及び用量

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

1日1回20mgまでの漸増法

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

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を用いた感度分析]

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。

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 | 2.5mgを週1回投与 | 2.5mgを週2回投与 | 10mgを週1回投与 | 10mgを週2回投与 | 10mgを週4回投与 | 10mgを1日1回投与 | 20mgを1日1回投与 |
|---------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

8. 重要な基本的注意(抜粋)

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]

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

| 血中Phe濃度 | 先行試験 (n=80) | PAL-003試験 (n=68) | 全ての第II相試験 (n=80) |
|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|
| 20%以上低下(連続する2時点の平均値) | 60(75%) | 64(94%) | 75(94%) |
| 600 μ mol/L以下に低下 | 35(44%) | 59(87%) | 66(83%) |
| 360 μ mol/L以下に低下 | 27(34%) | 58(85%) | 64(80%) |
| 120 μ 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、骨髓機能不全、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。

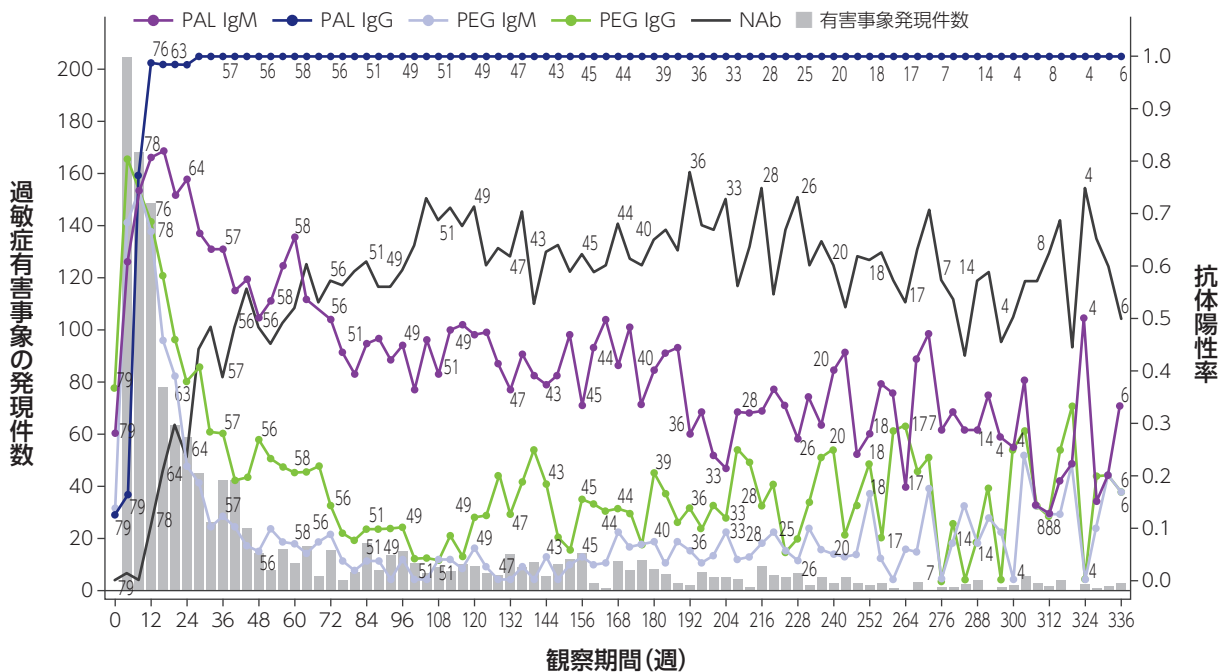
投与中止に至った副作用は、アナフィラキシー反応1例、関節痛及び末梢性ニューロパチー1例で、いずれも重篤な副作用であった。

死亡例は認められなかった。

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。

過敏症有害事象の発現件数及び抗体陽性率の推移
(PAL-003試験：安全性解析対象集団、全ての第II相試験)



図中の数字は例数を示す。
NAb：中和抗体

6. 用法及び用量

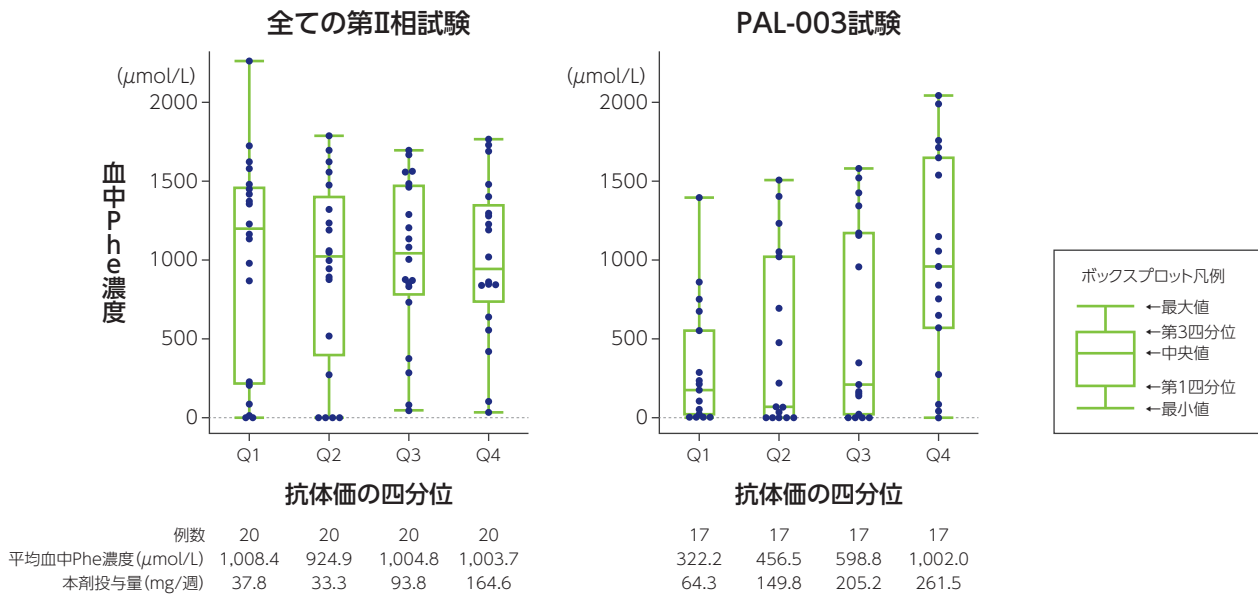
通常、成人にはペグバリアーゼ(遺伝子組換え)として1日1回20mgを維持用量とし、皮下投与する。ただし、週1回2.5mgを開始用量として、以下の漸増法に従い、段階的に増量する。1日1回20mgを一定期間投与しても効果が不十分な場合は、40mg又は60mgに段階的に増量できるが、最大用量は60mgである。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

1日1回20mgまでの漸増法

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

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64.3mg/週及び87.2mg/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261.5mg/週及び229.2mg/週であった。

血中Phe濃度と抗PAL IgG抗体価
(PAL-003試験：安全性解析対象集団、全ての第II相試験)



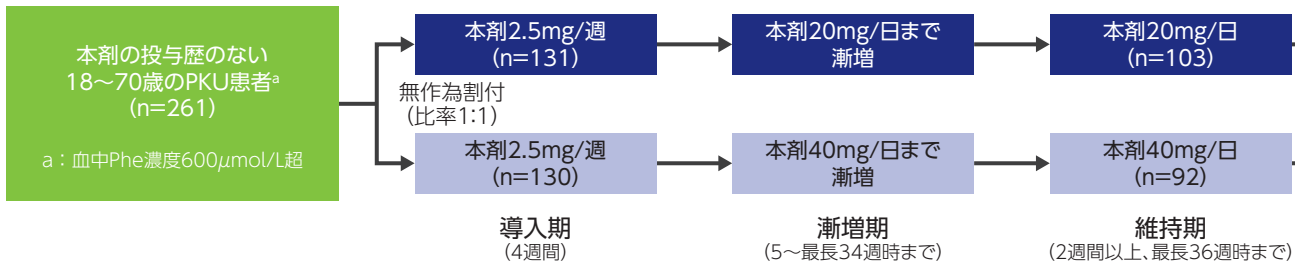
本試験には承認外の漸増方法で投与された症例が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

5 海外第Ⅲ相試験(PRISM-1：165-301試験・PRISM-2：165-302試験)(海外データ)^{13,14)}

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>

試験概要

PRISM-1：165-301試験



目的：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

試験デザイン：非盲検、多施設共同、無作為化

対象：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

試験方法：

| 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) |

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週時まで無作為割付用量(20又は40mg/日)の投与を継続した。

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。

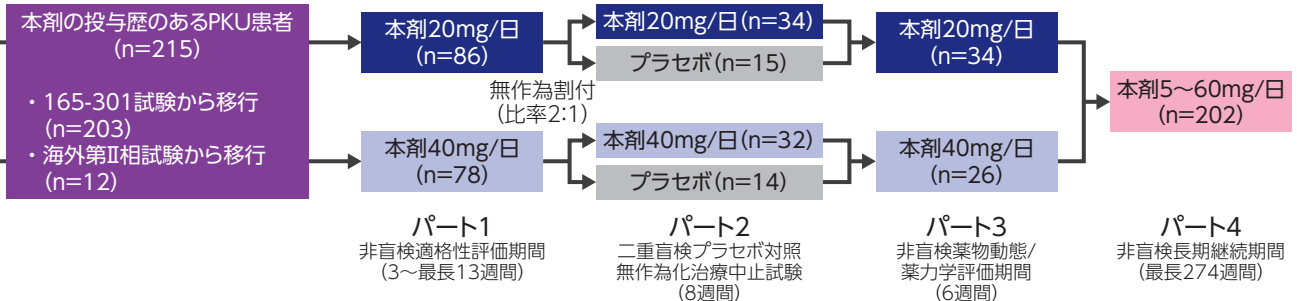
6. 用法及び用量

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 | 2.5mgを週1回投与 | 2.5mgを週2回投与 | 10mgを週1回投与 | 10mgを週2回投与 | 10mgを週4回投与 | 10mgを1日1回投与 | 20mgを1日1回投与 |
|---------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

PRISM-2 : 165-302試験



目的：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

試験デザイン：多施設共同

- 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

対象：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)

試験方法：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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 40mgへの増量は、1日1回20mgを原則24週間以上投与しても効果が不十分な場合に考慮することができる。患者の状態に応じて1日1回20mgを12週間以上投与しても効果が不十分な場合にも40mgへの増量を考慮することは可能であるが、その必要性については個々の患者の状態を踏まえて慎重に判断すること。

60mgへの増量は、1日1回40mgを16週間以上投与しても効果が不十分な場合に考慮することができる。

一定期間投与しても十分な効果が得られない場合は、有益性と危険性を考慮して投与継続の必要性を判断すること。

PRISM-1 : 165-301試験

評価項目：<有効性>

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、600 μ mol/L又は360 μ mol/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：

- ・ 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
 - ・ 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

<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>

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。

<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。

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。

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 | 2.5mgを週1回投与 | 2.5mgを週2回投与 | 10mgを週1回投与 | 10mgを週2回投与 | 10mgを週4回投与 | 10mgを1日1回投与 | 20mgを1日1回投与 |
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

評価項目：<有効性>

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：

- ・パート2のベースラインから8週時までの神経認知／神経精神症状スコアの変化
 - ・ ADHD-RS-IV不注意下位尺度スコア (治験責任医師評価) (全患者、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)

その他の評価項目：

- ・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
 - ・ 血中Phe濃度の変化
 - ・ 血中Phe濃度が $600\mu\text{mol/L}$ 又は $360\mu\text{mol/L}$ 、 $120\mu\text{mol/L}$ 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
 - ・ ADHD-RS-IV不注意下位尺度スコア (治験責任医師評価) (全患者、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)

<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>

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。

<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。

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。

患者の内訳・曝露状況

PRISM-1：165-301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(%)

1日あたりの平均投与量は、20mg/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る。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。

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、20mg/日群が25.0週、40mg/日群が23.9週、全体で24.4週であった。

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) |

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 | 2.5mgを 週1回投与 | 2.5mgを 週2回投与 | 10mgを 週1回投与 | 10mgを 週2回投与 | 10mgを 週4回投与 | 10mgを 1日1回投与 | 20mgを 1日1回投与 |
|---------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

PRISM-2 : 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。

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20~40mg未満、20.9%が40~60mg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。

患者背景

PRISM-1 : 165-301試験

患者背景 (165-301試験 : 全登録患者)

| | 20mg/日群(n=131) | 40mg/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、μmol/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 | | | |
| 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。

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 | 2.5mgを週1回投与 | 2.5mgを週2回投与 | 10mgを週1回投与 | 10mgを週2回投与 | 10mgを週4回投与 | 10mgを1日1回投与 | 20mgを1日1回投与 |
|---------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

PRISM-2 : 165-302試験

先行試験ベースラインの患者背景(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) |
| | | 20mg/日群 (n=14) | 40mg/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 ² ^b | | | | |
| 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、μmol/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600μmol/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質推奨摂取量は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。

有効性

●血中Phe濃度

PRISM-1 : 165-301試験

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。

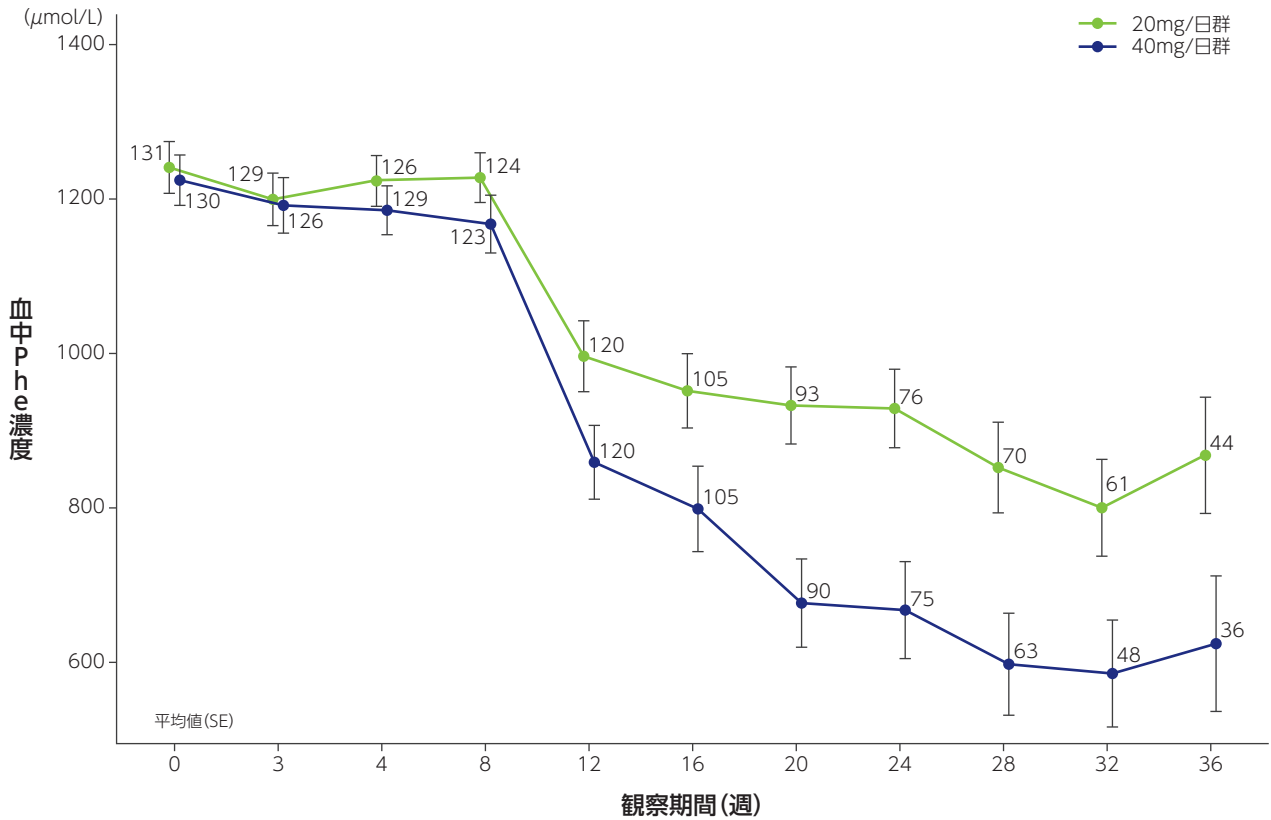
血中Phe濃度及びベースラインからの変化量(165-301試験 : ITT集団)

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

血中Phe濃度の平均値の推移(165-301試験：ITT集団)



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。

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 | 2.5mgを週1回投与 | 2.5mgを週2回投与 | 10mgを週1回投与 | 10mgを週2回投与 | 10mgを週4回投与 | 10mgを1日1回投与 | 20mgを1日1回投与 |
|---------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

●血中Phe濃度

PRISM-1 : 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 μ mol/L又は360 μ mol/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 μ mol/L又は360 μ mol/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 μ mol/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 μ mol/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

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 | 2.5mgを 週1回投与 | 2.5mgを 週2回投与 | 10mgを 週1回投与 | 10mgを 週2回投与 | 10mgを 週4回投与 | 10mgを 1日1回投与 | 20mgを 1日1回投与 |
|---------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

●タンパク質摂取量

PRISM-1 : 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、20mg/日群(101例)で、-1.7(17.8)g及び0.0g、40mg/日群(94例)で1.1(20.03)g及び0.0gであった。28週時では、20mg/日群(69例)でそれぞれ-0.7(22.81)g及び0.0g、40mg/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、20mg/日群(101例)で1.2(15.70)g及び0.4g、40mg/日群(94例)で3.6(18.70)g及び1.9gであった。28週時では、20mg/日群(69例)でそれぞれ0.9(18.82)g及び3.2g、40mg/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 $30\mu\text{mol/L}$ 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。

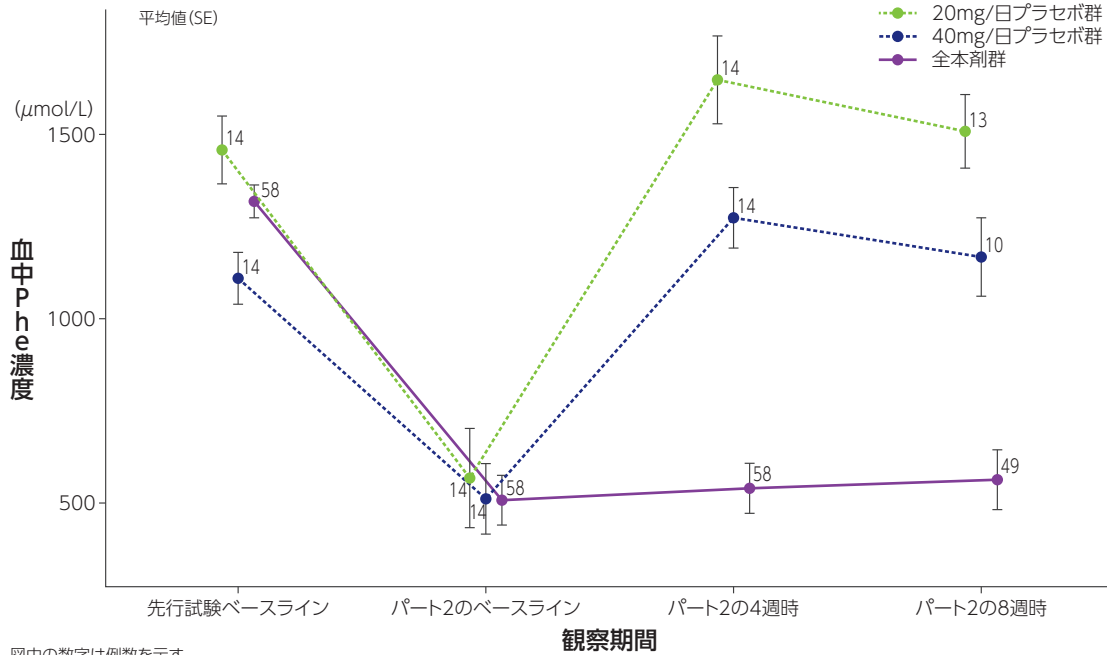
●血中Phe濃度

PRISM-2 : 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] $\mu\text{mol/L}$ 、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] $\mu\text{mol/L}$ 、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)。

先行試験ベースライン及びパート2のベースラインからパート2の8週時までの血中Phe濃度の平均値の推移(165-302試験 : mITT集団)

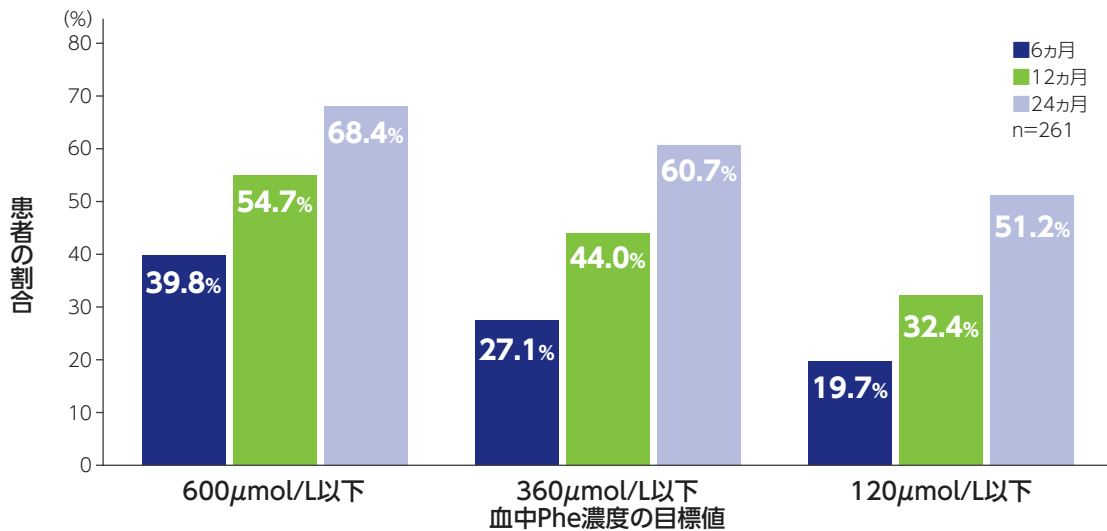


図中の数字は例数を示す。

血中Phe濃度が600、360、120 $\mu\text{mol/L}$ 以下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、360、120 $\mu\text{mol/L}$ 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、360、120 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下した患者の割合 (165-301試験から移行した患者)



18) 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。

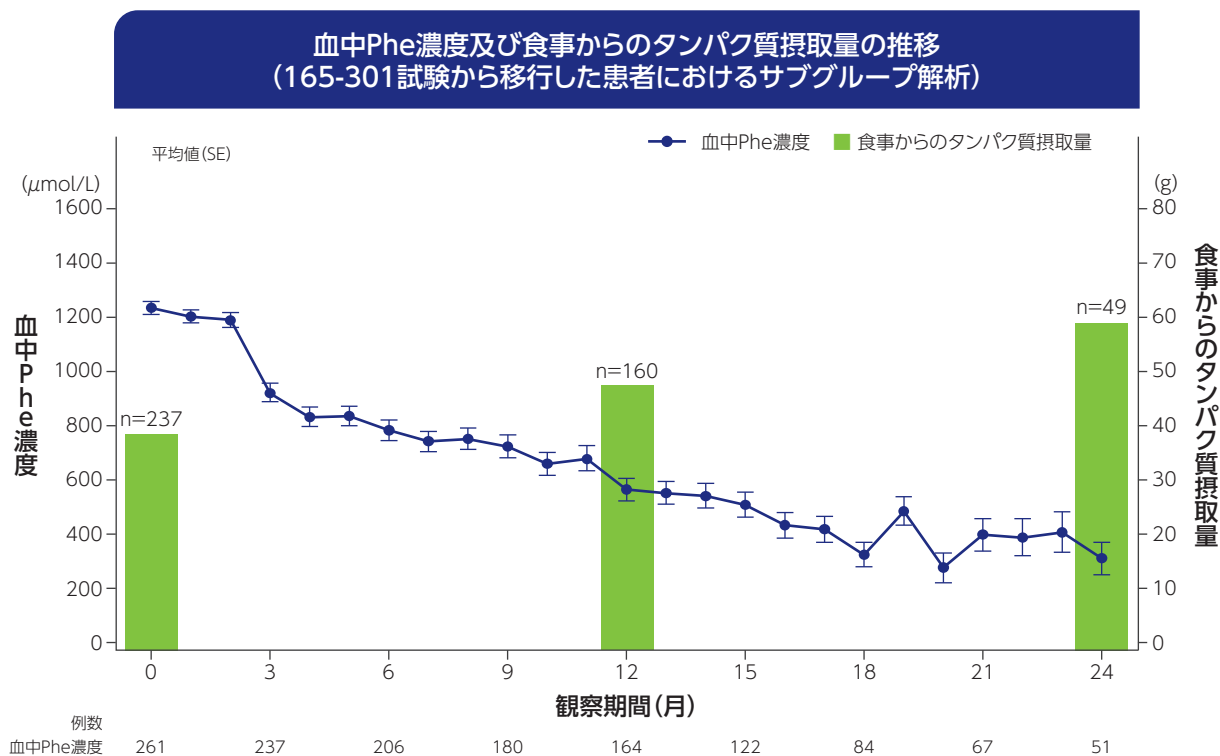
著者にBioMarin Pharmaceutical Incの社員及びBioMarin Pharmaceutical Incから講演料等を受領している者が含まれる。転載許諾に関する情報 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> (2023年3月アクセス)

PRISM-2 : 165-302試験

血中Phe濃度及び食事からのタンパク質摂取量の変化

(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)

165-301試験から165-302試験に移行した患者における血中Phe濃度及び食事からのタンパク質摂取量は以下のように推移した。



18) 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)

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 | 2.5mgを週1回投与 | 2.5mgを週2回投与 | 10mgを週1回投与 | 10mgを週2回投与 | 10mgを週4回投与 | 10mgを1日1回投与 | 20mgを1日1回投与 |
|---------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

●不注意症状及び気分症状の変化

PRISM-1 : 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)

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

●不注意症状及び気分症状の変化

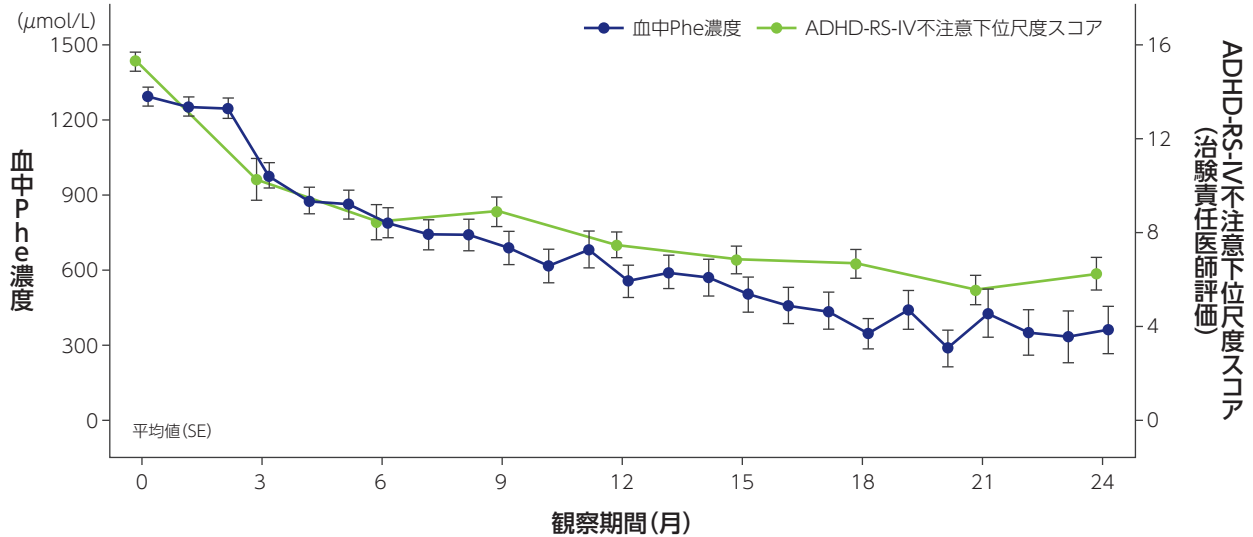
PRISM-2 : 165-302試験

血中Phe濃度及びADHD-RS-IV不注意下位尺度スコアの変化

(その他の評価項目、165-301試験のベースラインが9超の患者におけるサブグループ解析)

165-301試験のベースラインが9超の患者における血中Phe濃度及びADHD-RS-IV不注意下位尺度スコアの変化量は以下のように推移した。

血中Phe濃度及びADHD-RS-IV不注意下位尺度スコアの変化量の推移
(165-301試験のベースラインが9超の患者におけるサブグループ解析)



| 例数 | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 |
|----------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| 血中Phe濃度 | 116 | 106 | 94 | 77 | 71 | 58 | 45 | 29 | 24 |
| ADHD-RS-IV不注意下位尺度スコア | 116 | 28 | 46 | 78 | 80 | 71 | 61 | 51 | 45 |

18) 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。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。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)

6. 用法及び用量

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

1日1回20mgまでの漸増法

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

安全性

PRISM-1 : 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)

PRISM-2 : 165-302試験

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^a41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^a24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めないが、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)

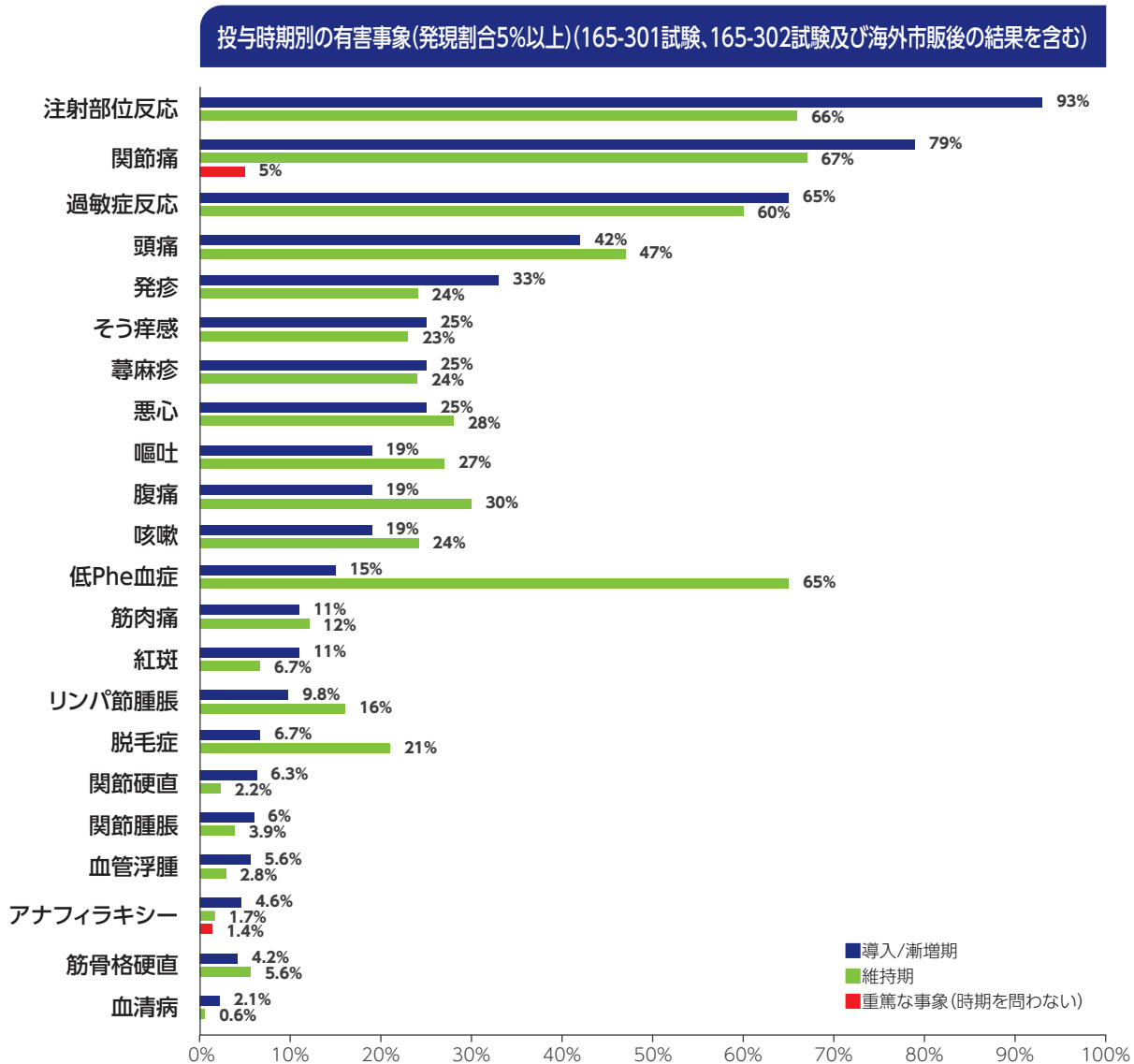
6. 用法及び用量

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。

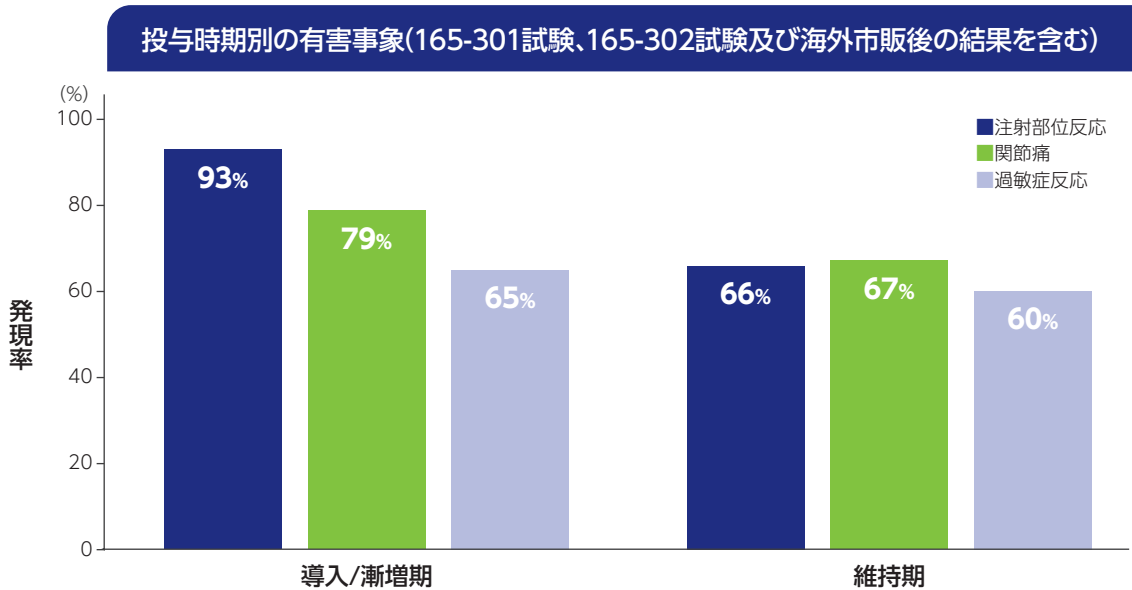
1日1回20mgまでの漸増法

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

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。



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。



5. 海外第Ⅲ相試験 (PRISM-1: 165-301試験、PRISM-2: 165-302試験) (海外データ)

NIAID/FAAN基準に基づくアナフィラキシーの一覧(165-302試験：全登録被験者)

| 症例番号 | パート | 用量 (mg/日) | 基本語 | 重篤/非重篤 | グレード | 発現日 | 投与から事象発現までの時間 | 持続期間 | アドレナリン投与 | 治験薬に対する措置 | 因果関係 |
|------|-----|-----------------|-------------|-----------------|------|------|---------------|--------|----------|------------------------|------|
| 症例1 | 1 | 20 | 呼吸困難 | 非重篤 | 1 | 21 | NR | 同日 | あり | 10日間中断(再開時に10mg/日に減量) | あり |
| | | | 嘔吐 | 非重篤 | 1 | | 6分 | 1分 | | | あり |
| | | | 眼充血 | 非重篤 | 1 | | NR | 同日 | | | あり |
| | | | 血管浮腫 | 重篤 | 2 | | 1分 | 11分 | | | あり |
| | | | 潮紅 | 非重篤 | 2 | | 1分 | 11分 | | | あり |
| 症例2 | 1 | 20 | アナフィラキシー反応 | 重篤 ^a | 3 | 70 | 10分 | 2.1時間 | あり | なし | あり |
| 症例3 | 4 | 40 | 過敏症 | 重篤 | 3 | 104 | 0分 | 20時間 | あり | 20mg/日に減量 | あり |
| 症例4 | 1 | 20 | アナフィラキシー様反応 | 重篤 ^a | 1 | 6 | 30分 | 5分 | なし | なし | あり |
| | | | アナフィラキシー様反応 | 重篤 ^a | 1 | 46 | 5分 | 3分 | なし | なし | あり |
| | 4 | 40 ^b | アナフィラキシー様反応 | 重篤 ^a | 2 | 126 | 62分 | 5分 | なし | なし | あり |
| | | | アナフィラキシー様反応 | 重篤 ^a | 2 | 127 | 2分 | 9時間 | なし | 1日中断(同一用量で再開) | あり |
| | | | アナフィラキシー様反応 | 重篤 ^a | 2 | 134 | 2分 | 8分 | なし | 1日中断(同一用量で再開し、その後投与中止) | あり |
| 症例5 | 4 | 20 | 過敏症 | 重篤 | 3 | 582 | NR | 4日 | あり | 18日間中断(再開時に10mg/日に減量) | あり |
| | | 10 | 過敏症 | 非重篤 | 2 | 606 | NR | 翌日 | あり | なし | あり |
| 症例6 | 4 | 40 ^b | 過敏症 | 非重篤 | 3 | 583 | 22.5時間 | 翌日 | あり | なし | なし |
| | | | 蕁麻疹 | 非重篤 | 2 | 583 | 22.5時間 | 18日 | | | なし |
| | | | アナフィラキシー反応 | 重篤 | 3 | 1172 | 15分 | 翌日 | | | なし |
| 症例7 | 4 | 40 ^b | アナフィラキシー様反応 | 重篤 | 2 | 97 | 0分 | 同日 | なし | なし | あり |
| | | | アナフィラキシー反応 | 重篤 | 2 | 101 | 0分 | 5.15時間 | なし | 1日中断(再開時に20mg/日に減量) | あり |
| | | | アナフィラキシー反応 | 重篤 | 3 | 452 | 12分 | 40分 | あり | 1日中断(再開時に20mg/日に減量) | あり |
| | | | アナフィラキシー反応 | 重篤 | 3 | 595 | 0分 | 2.75時間 | なし | 投与中止 | あり |
| 症例8 | 4 | 40 | アナフィラキシー反応 | 重篤 | 3 | 741 | 0分 | 60分 | なし | 4日中断(再開時に20mg/日に減量) | あり |
| 症例9 | 4 | 40 ^b | アナフィラキシー反応 | 重篤 ^a | 3 | 215 | 4分 | 同日 | なし | 投与中止 | あり |
| 症例10 | 4 | 40 | 過敏症 | 非重篤 | 2 | 157 | NA | 同日 | なし | なし | あり |
| | | | 頻脈 | 非重篤 | 1 | 1181 | NA | 同日 | なし | なし | なし |
| 症例11 | 4 | 40 ^b | 過敏症 | 重篤 | 4 | 207 | ≥42時間 | 同日 | あり | 3日中断(同一用量で再開) | なし |
| 症例12 | 4 | 40 | 過敏症 | 非重篤 | 2 | 256 | 約45分 | 29分 | なし | 1日中断(同一用量で再開) | あり |
| 症例13 | 4 | 40 ^b | アナフィラキシー反応 | 重篤 | 3 | 108 | 6分 | 4時間 | なし | 5日中断(再開時に20mg/日に減量) | あり |
| 症例14 | 4 | 40 | 咽喉刺激感 | 非重篤 | 1 | 1351 | 同日 | NR | なし | なし | あり |
| | | | そう痒症 | 非重篤 | 2 | 1351 | 10分 | 30分 | なし | なし | あり |
| | | | 喘鳴 | 非重篤 | 1 | 1351 | 10分 | 30分 | なし | なし | あり |

FAAN：食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク、NA：該当なし、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所、NR：報告なし

パート4で発現した事象については、事象発現の直前の投与量を示した。

投与から事象発現までの時間が「NR」の場合、事象発現時刻の報告がないため投与から事象発現までの時間が算出できなかった。

a：治験責任医師によって非重篤と評価されたが、治験依頼者により重篤な有害事象に格上げされた。

b：被験者はアナフィラキシー発現前、治験薬投与の前に処方された前投与を受けていた。

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 | 2.5mgを週1回投与 | 2.5mgを週2回投与 | 10mgを週1回投与 | 10mgを週2回投与 | 10mgを週4回投与 | 10mgを1日1回投与 | 20mgを1日1回投与 |
|---------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

8. 重要な基本的注意(抜粋)

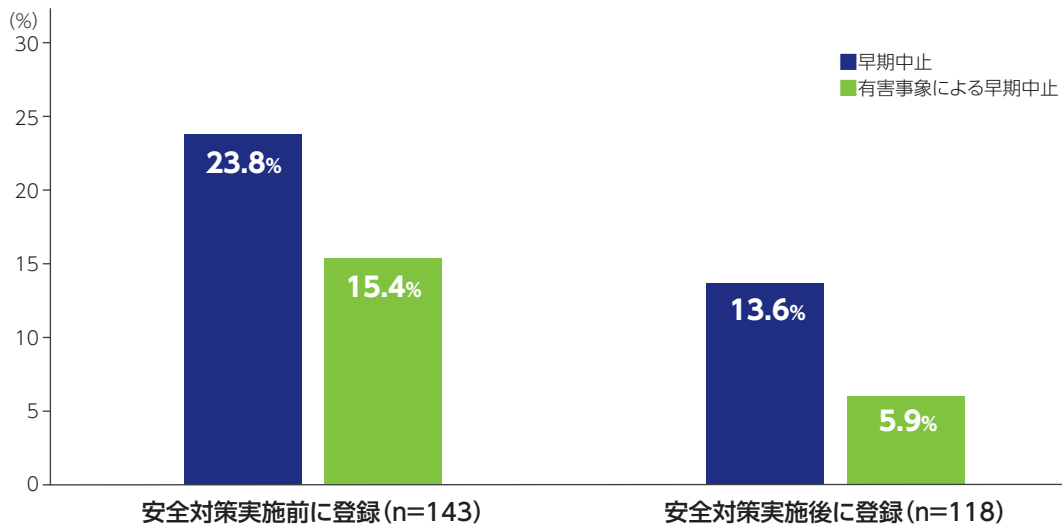
- ・ 重度の過敏症反応(重度のアナフィラキシー等)が発現した場合は、本剤を再投与しないこと。過敏症反応(重度の事象を除く)により本剤の投与を中止した場合の本剤の再投与については、有益性と危険性を考慮し決定すること。
- ・ 過敏症反応の回復後、本剤を再投与する場合は、緊急時に十分な対応をとれる医師の監督のもとで抗ヒスタミン剤及び必要に応じて解熱鎮痛剤の前投与を行った上で本剤を投与すること。また、投与後少なくとも1時間は患者を十分に観察すること。

本剤投与前の前投与及び少なくとも投与開始後6カ月間にわたる観察者(家族等)による患者の観察が、165-301試験のプロトコール変更以降、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ている。

アナフィラキシーの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に前投与が行われた
- ・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

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)



18) 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)

1. 警告(抜粋)

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]

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 | 2.5mgを週1回投与 | 2.5mgを週2回投与 | 10mgを週1回投与 | 10mgを週2回投与 | 10mgを週4回投与 | 10mgを1日1回投与 | 20mgを1日1回投与 |
|---------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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は行い、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]

8. 重要な基本的注意(抜粋)

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。(抜粋)

- ・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。

5. 海外第Ⅲ相試験 (PRISM-1: 165-301 試験・
PRISM-2: 165-302 試験) (海外データ)

免疫原性

PRISM-1 : 165-301試験

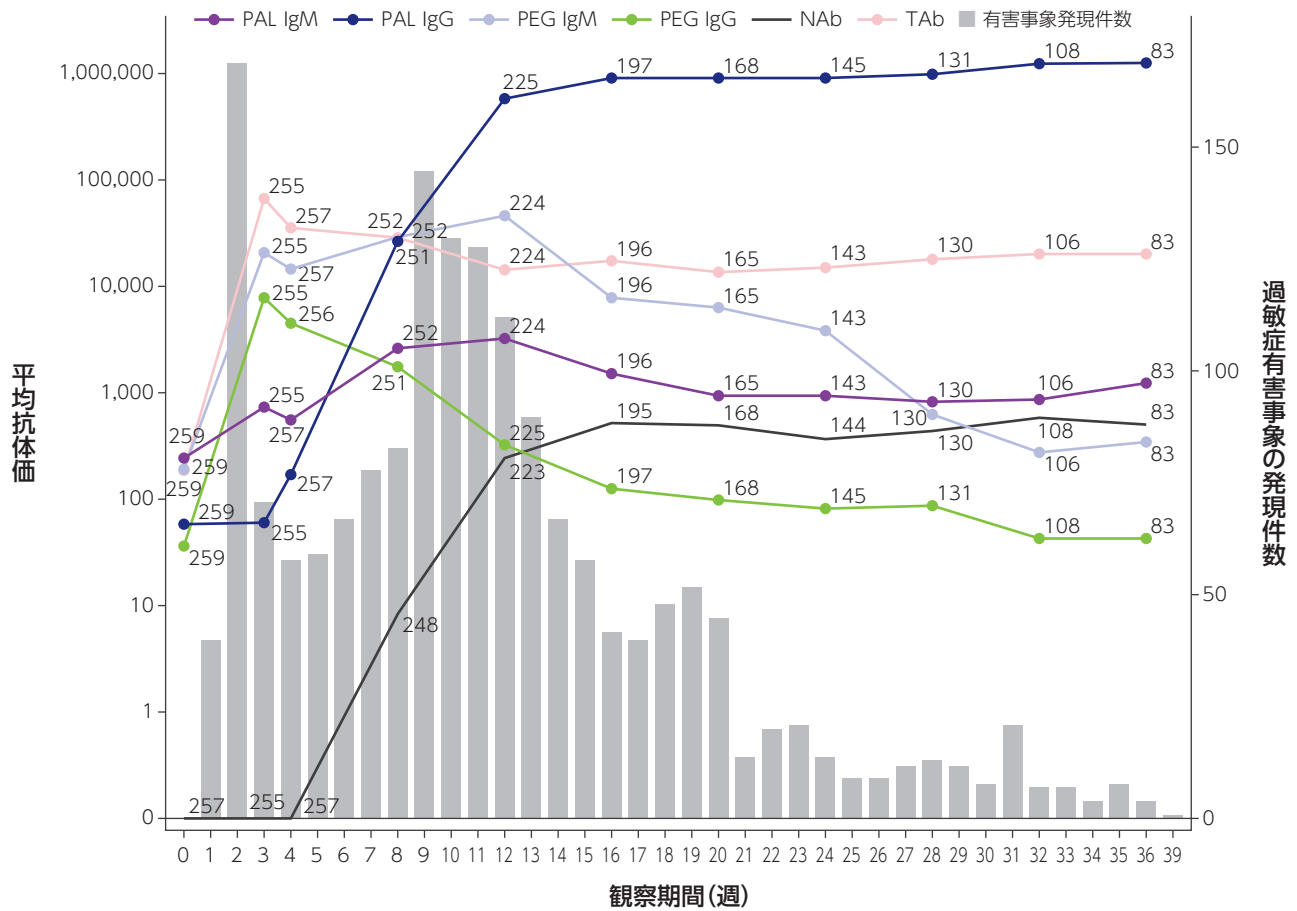
導入期／漸増期の抗PEG IgM、抗PEG IgG、抗PAL IgM及びTAbの陽性割合と平均抗体価が最大となる時点で、過敏症有害事象の発現件数が最も高くなった。

過敏症有害事象の発現件数と抗体価との関連性を評価するため、患者を全試験期間の平均抗体価(四分位別)で分け、患者あたりの過敏症有害事象発現件数に対してプロットしたところ、抗体価の高い四分位に属する患者ほど過敏症有害事象の発現件数が高くなる傾向は認められなかった。抗体価にかかわらず、Q1に分類された患者でも過敏症有害事象の発現件数が高い場合がある一方で、Q4に分類された患者でも過敏症有害事象の発現がない場合もあった。このように、抗体価から過敏症有害事象の発現を予測することはできなかった。

抗体価と過敏症有害事象の重症度との関連性を評価するため、過敏症有害事象の各グレード(グレード1~4)又は過敏症有害事象発現なしのいずれかに患者を分類し、各患者の平均抗体価をプロットしたところ、過敏症有害事象を発現しなかった患者の平均抗体価は、抗体の種類を問わず過敏症有害事象(全グレード)を発現した患者と比較して低かった。しかし、いずれの抗体でも過敏症有害事象のグレードと抗体価との間に関連性は認められなかった。

全ての抗体についてNIAID/FAAN基準に基づくアナフィラキシーと抗体価との関連性を評価したところ、個々の患者の抗体価は、アナフィラキシーを発現した患者と発現しなかった患者で重複しており、アナフィラキシー関連事象の発現を予測し得る抗体価を特定することはできなかった。

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



図中の数字は例数を示す。
過敏症有害事象にはアナフィラキシー反応、血管浮腫関連事象、関節痛関連事象、血清病様反応、注射部位皮膚反応(14日以上)、全身性皮膚反応(14日以上)、ISR関連事象に該当する有害事象が含まれる。
NAb：中和抗体、TAb：総抗ペグバリラーゼ抗体

6. 用法及び用量

通常、成人にはペグバリラーゼ(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。

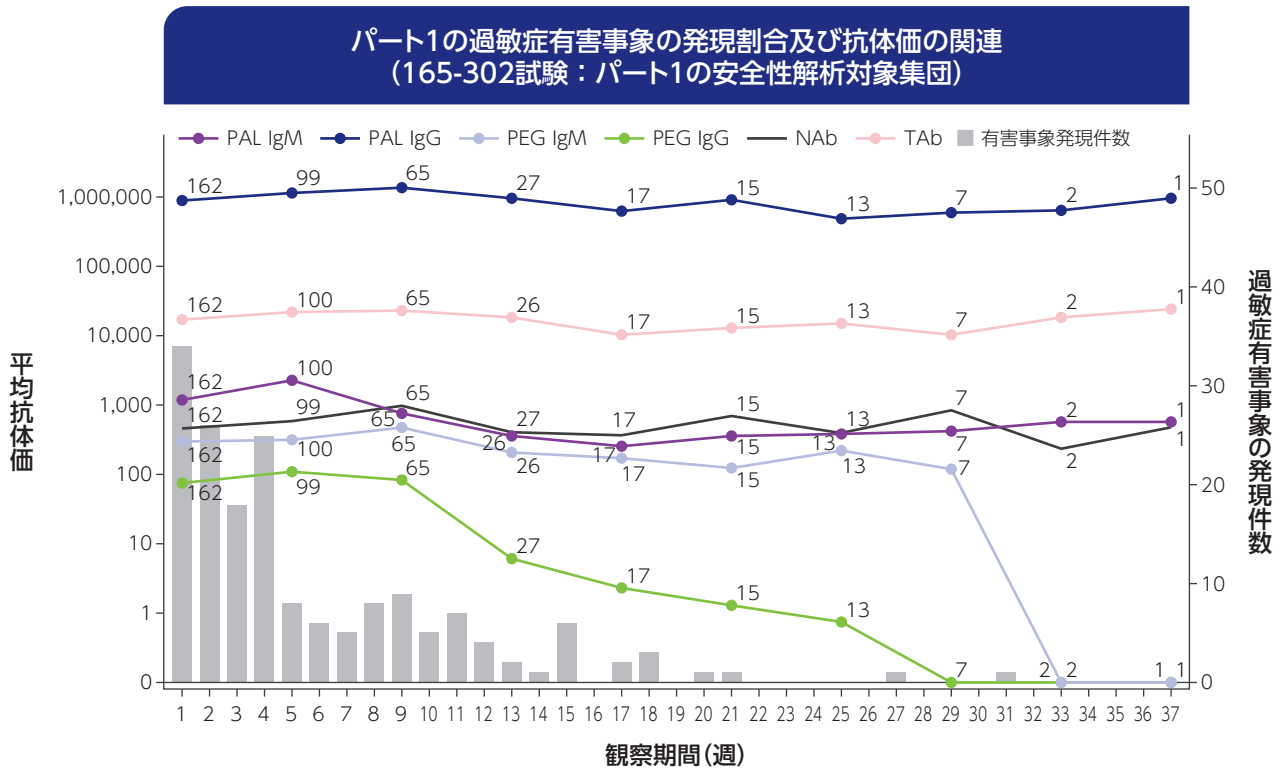
1日1回20mgまでの漸増法

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

5. 海外第Ⅲ相試験 (PRISM-1 : 165-301試験、PRISM-2 : 165-302試験) (海外データ)

PRISM-2 : 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。

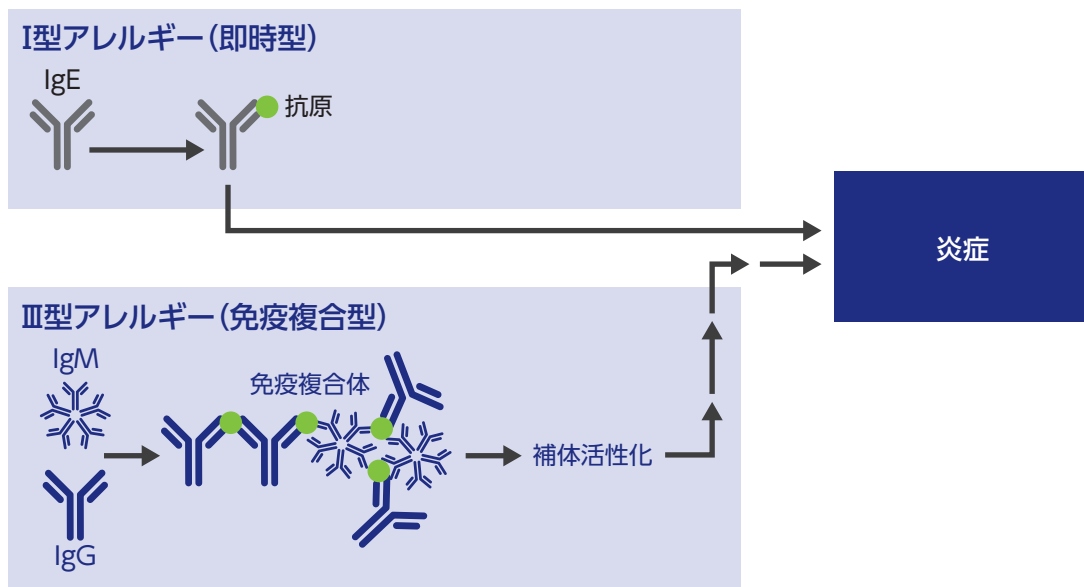


図中の数字は例数を示す。
NAb：中和抗体、TAb：総抗ペグバリアーゼ抗体

臨床試験でアナフィラキシー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。

[参考]

Ⅲ型アレルギーでは、血中のタンパク質がアレルギーとなり、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。



6 国内第Ⅲ相試験(165-305試験)¹⁶⁾

16) 社内資料：165-305試験<承認時評価資料>

試験概要

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

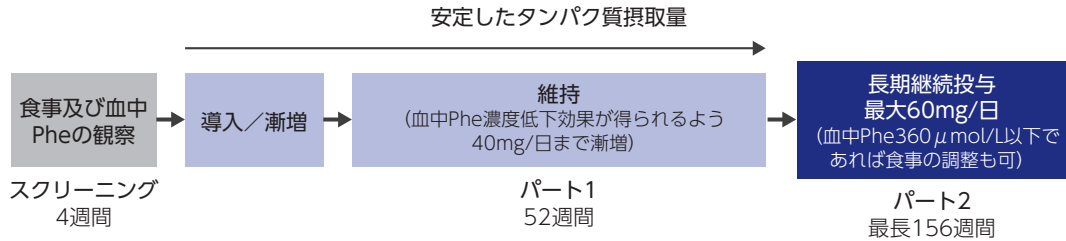
対象：本剤の投与歴のない18～70歳の日本人PKU患者^a：12例
a：血中Phe濃度600μmol/L超

試験方法：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に応じて解熱鎮痛剤の前投与が行われた。

パート2

血中Phe濃度低下の有効性が得られるまで最大60mg/日まで増量可とし、血中Phe濃度が360μmol/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。



導入／漸増／維持投与レジメン

| 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 | 20mgを1日1回投与(140mg) | 24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。

評価項目：<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600 μ mol/L、360 μ mol/L及び120 μ mol/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30 μ mol/L未満に低下した患者の割合
- ・ 血中Phe濃度が初めて600 μ mol/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

解析計画：<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。

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600 μ mol/L以下、360 μ mol/L以下、120 μ mol/L以下及び30 μ mol/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600 μ mol/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。

探索的解析は、要約統計量を用いて要約した。

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。

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。

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。

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。

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実施することが事前規定されていた。

データカットオフ：2021年3月3日

パート1の結果のみ記載した。

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) |

患者の内訳・曝露状況

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、20mg/日：4例、40mg/日：6例)。

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) $\mu\text{mol/L}$ から、52週時には448.3(458.75) $\mu\text{mol/L}$ 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) $\mu\text{mol/L}$ 、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(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) | |
| ベースライン($\mu\text{mol/L}$) | n=11 | n=11 | n=11 | n=7 | n=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($\mu\text{mol/L}$) | n=0 | n=2 | n=3 | n=6 | n=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) |
| 52週時までの変化量($\mu\text{mol/L}$) ^a | n=0 | n=2 | n=3 | n=6 | n=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) |
| 52週時までの変化率(%) ^b | n=0 | n=2 | n=3 | n=6 | n=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) |

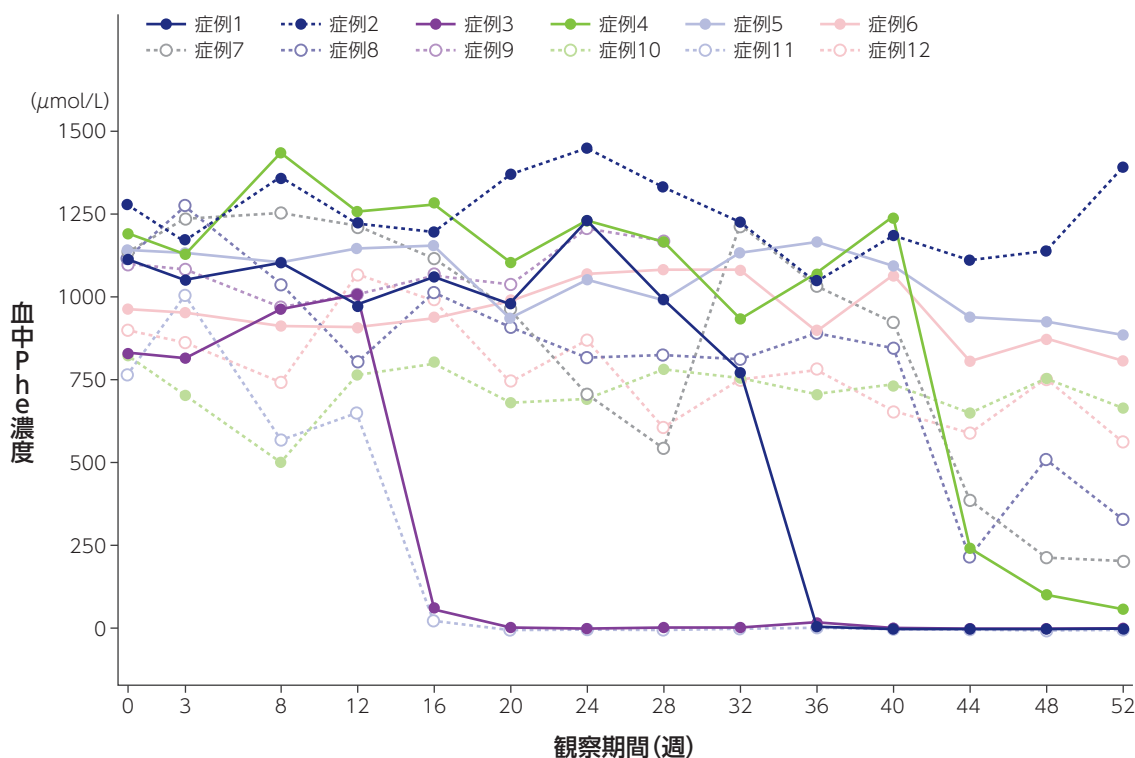
a：ベースライン値はスクリーニング及びパート1のDay 1の平均値とした。

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20~40mg/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40mg/日以上
の維持用量に到達した。52週時では9/11例(20~40mg/日未満:3例、40~60mg/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600μmol/L、360μmol/L及び120μmol/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いずれも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600μmol/L以下、6例(54.5%)が360μmol/L以下、4例(36.4%)が120μmol/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)

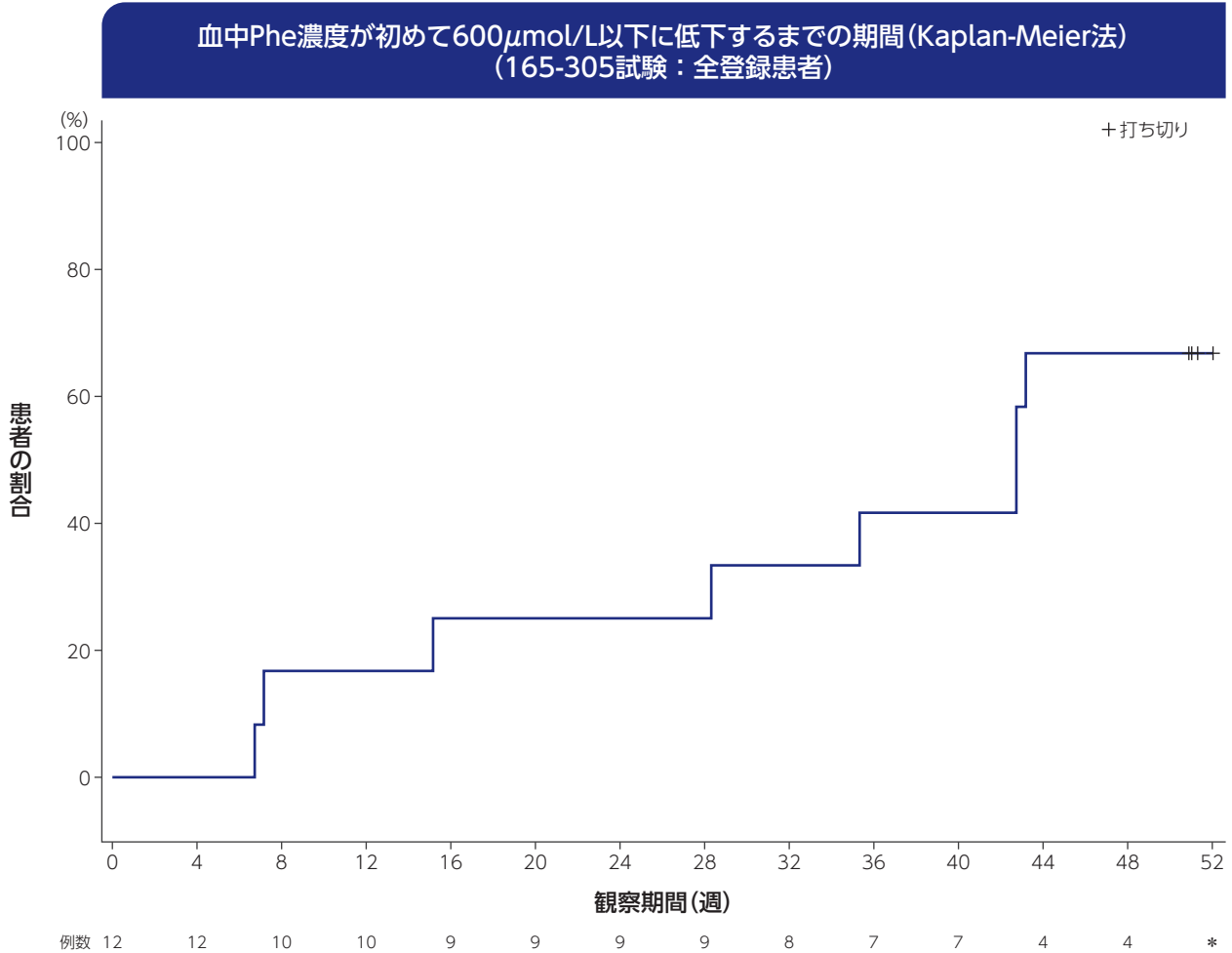
| | 血中Phe濃度の目標値、n(%) | 用量カテゴリ(サブグループ解析) | | | | 全体(n=11) |
|-----------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------|
| | | 10mg/日未満(n=11) | 10~20mg/日未満(n=11) | 20~40mg/日未満(n=11) | 40~60mg/日未満(n=7) | |
| 52週時 | 20%以上低下 | 0 | 2/2 | 2/3 |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

52週までに血中Phe濃度が30 μ mol/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 μ mol/L未満になった。30 μ mol/L未満になった回数は1例では36~52週までに5回、2例では20~52週までに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 μ mol/L未満であった。

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



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。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

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質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]

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(探索的評価項目)

ベースラインのADHD-RS-IV不注意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ストップングナル反応時間(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)。

ストップングナルタスク(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%)、20~40mg/日未満で9/12例(75.0%)、40~60mg/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) | 10~20mg/日 未満 (n=12) | 20~40mg/日 未満 (n=12) | 40~60mg/日 未満 (n=7) | 全体 (n=12) |
|--------------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------|
| 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。

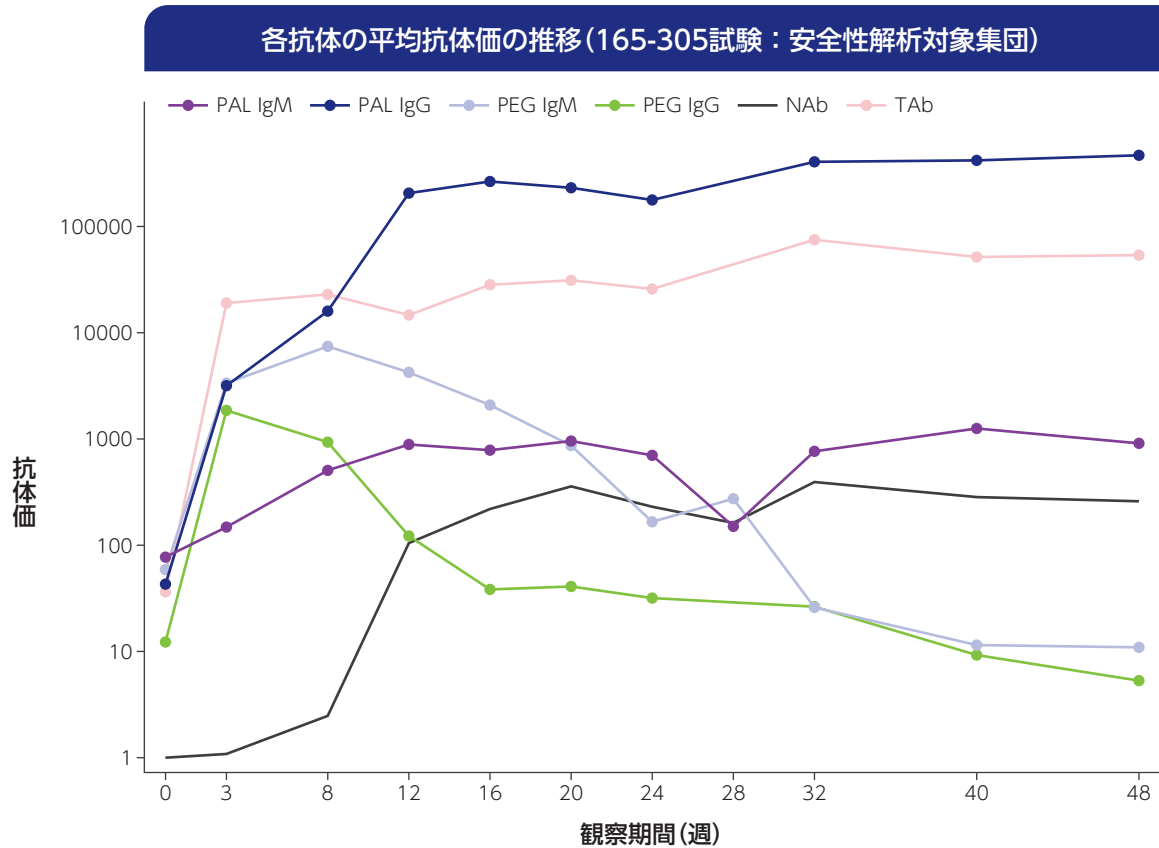
a: 発現率は安全性解析対象集団の総数(各用量カテゴリでは、それぞれの患者数)を分母として算出した。同じ用量カテゴリ内で、同一患者に同じ器官別大分類又は基本語の有害事象が複数回発現した場合、その用量カテゴリでそれぞれで1回のみカウントした。

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

各抗体の特異性の推移及び血中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週 | 3週 | 8週 | 12週 | 16週 | 20週 | 24週 | 28週 | 32週 | 40週 | 48週 |
|-----------------------|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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 |
| TAAb | 12 | 11 | 12 | 12 | 12 | 10 | 12 | 0 | 8 | 6 | 7 |

NAb：中和抗体、TAAb：総抗ペグバリアーゼ抗体

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 μ mol/L以下 | 600 μ mol/L超 | 360 μ mol/L以下 | 360 μ mol/L超 | 120 μ mol/L以下 | 120 μ mol/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 |
| TAAb | 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。

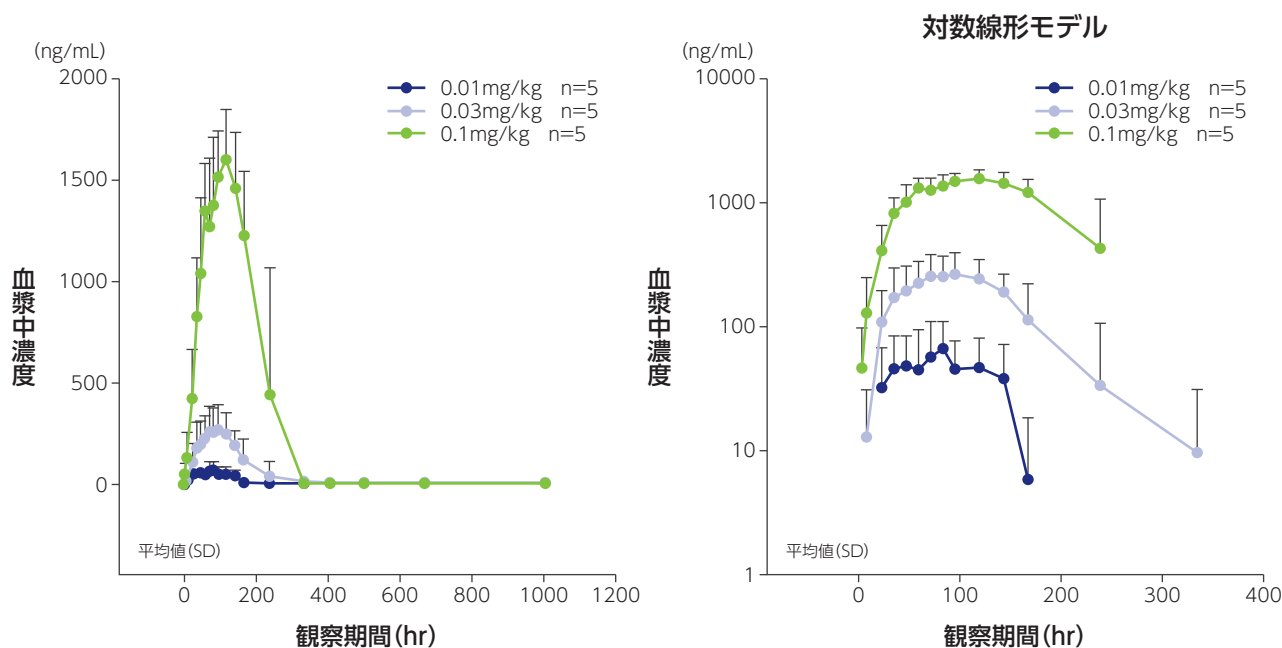
薬物動態

1 血漿中濃度

(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。

単回皮下投与時の血漿中濃度の推移 (PAL-001 試験、コホート3~5)



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) | C _{max} (μg/mL) | AUC _{0-t} (μg·h/mL) | t _{max} (h) | t _{1/2} (h) |
|------------|--------------------------|------------------------------|----------------------|-------------------------|
| 0.01 (n=5) | 0.073(0.044) | 6.04(4.45) | 84[60, 144] | 59.5(23.6) ^a |
| 0.03 (n=5) | 0.298(0.101) | 35.50(12.53) | 96[60, 168] | 45.8(23.6) ^a |
| 0.1 (n=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

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 | 2.5mgを週1回投与 | 2.5mgを週2回投与 | 10mgを週1回投与 | 10mgを週2回投与 | 10mgを週4回投与 | 10mgを1日1回投与 | 20mgを1日1回投与 |
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

(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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | 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 |

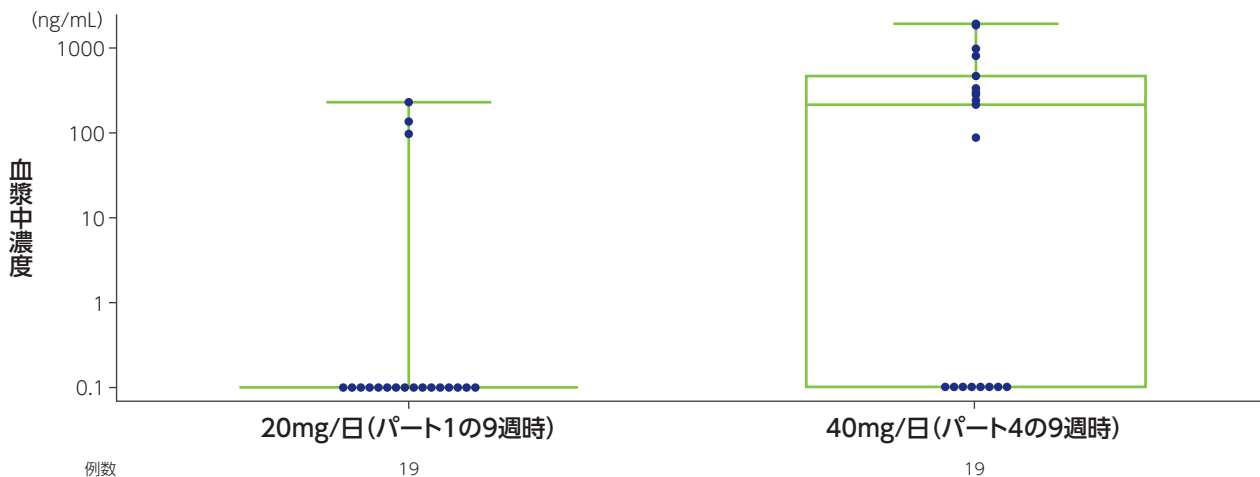
平均値±標準偏差、t_{max}は中央値[範囲]

a : n=12, b : n=13, c : n=5

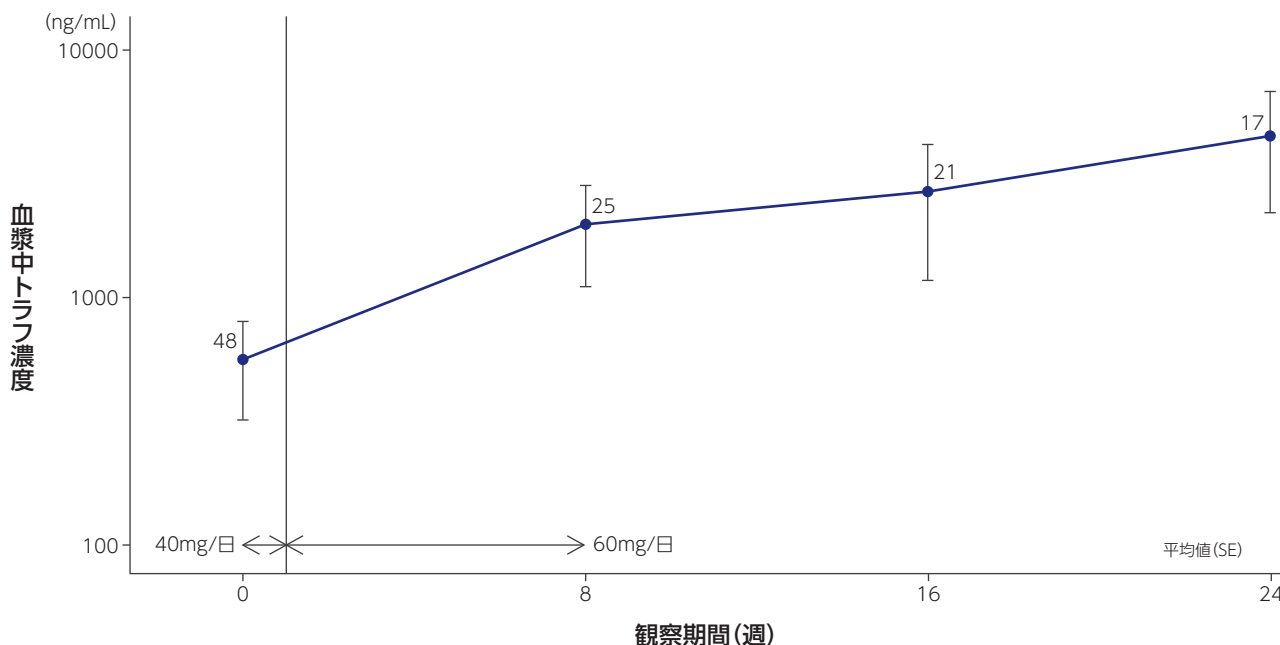
CL/F : 見かけの全身クリアランス、V/F : 見かけの分布容積

●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。

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。

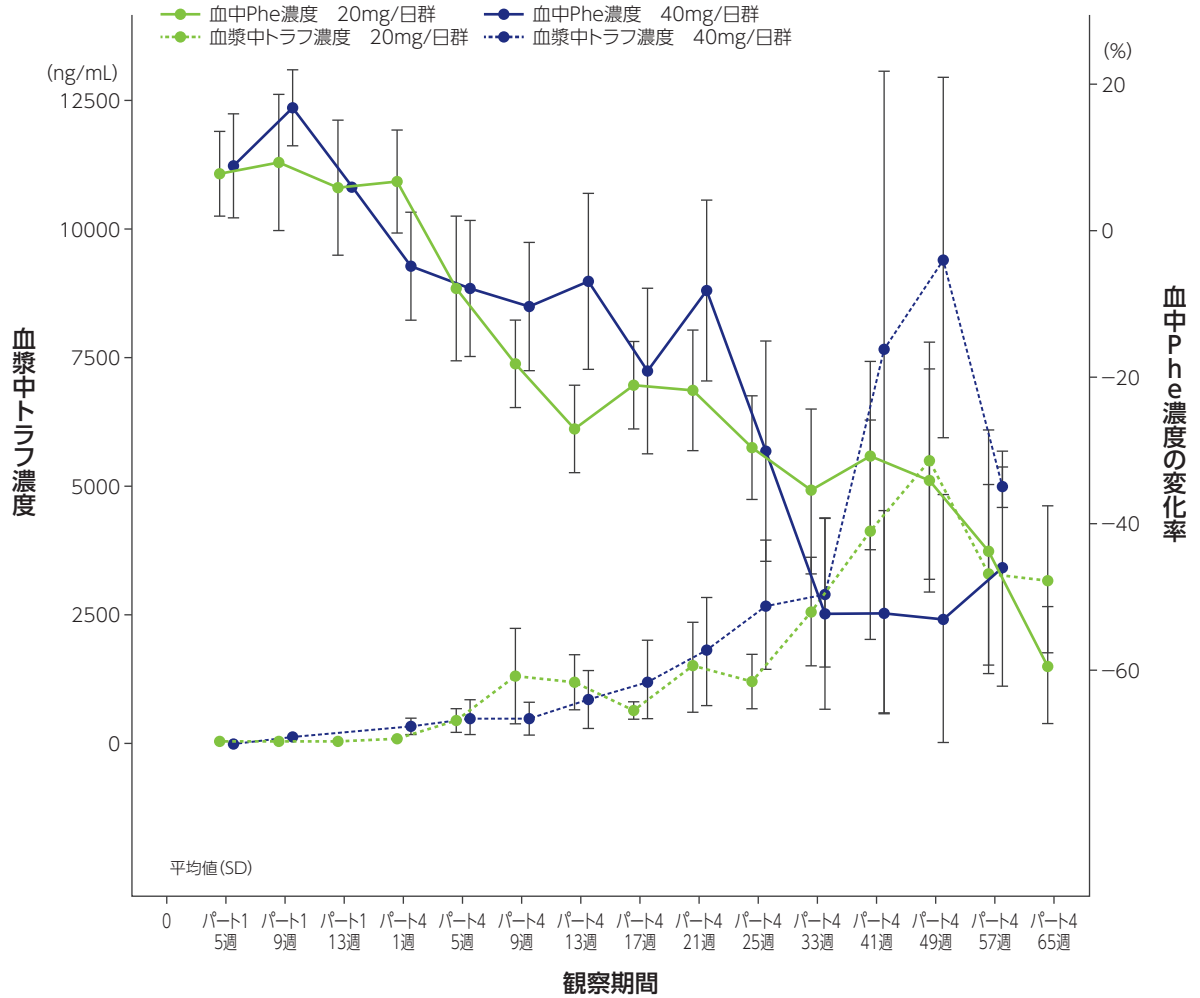
1日1回20mgまでの漸増法

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

●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)



| | 観察期間 | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 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 |
| 例数 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血中Phe濃度 20mg/日群 | 25 | 22 | 3 | 26 | 24 | 26 | 24 | 23 | 23 | 22 | 22 | 22 | 21 | 20 | 20 |
| 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 | 17 | 17 | 6 | 5 |
| 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⁾

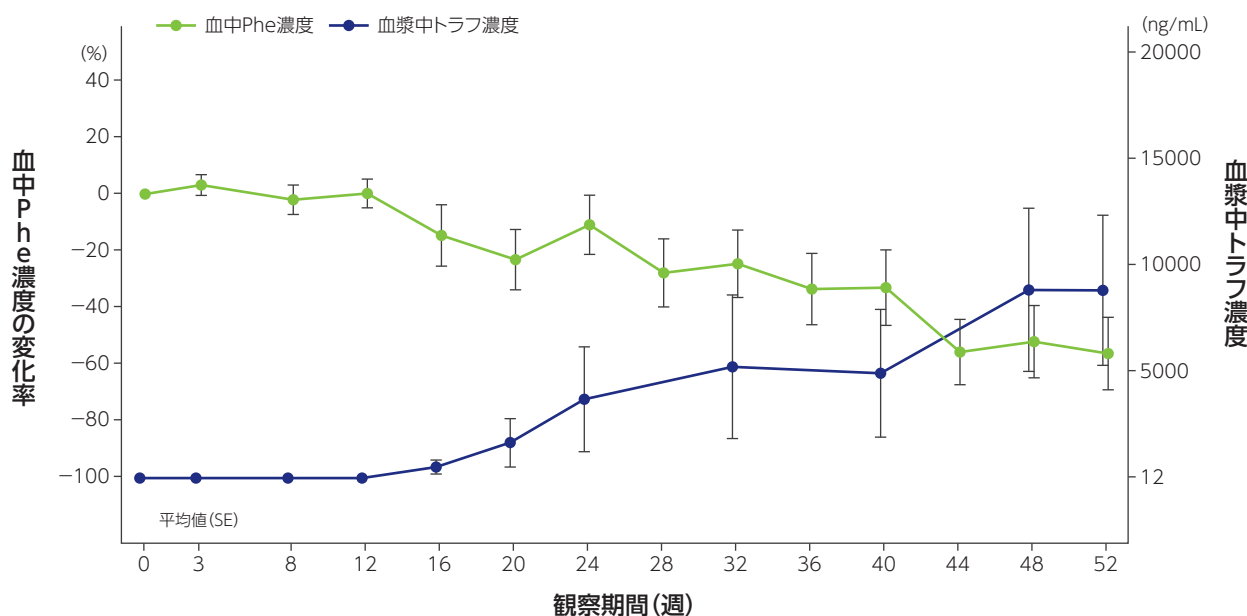
日本人PKU患者12例に本剤2.5mg週1回を開始用量として漸増し、反復皮下投与したとき、52週時の薬物動態パラメータ、血漿中濃度と血中Phe濃度の関係は以下のとおりであった。

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)



| 例数 | 0 | 3 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 血中Phe濃度 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| 血漿中トラフ濃度 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 0 | 11 | 0 | 11 | 0 | 11 | 11 |

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 | 2.5mgを 週1回投与 | 2.5mgを 週2回投与 | 10mgを 週1回投与 | 10mgを 週2回投与 | 10mgを 週4回投与 | 10mgを 1日1回投与 | 20mgを 1日1回投与 |
|---------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 投与期間 | 4週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | 1週間以上 | — |

2 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

単回皮下投与(0.01、0.03又は0.1mg/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(外国人データ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)¹⁹⁾

ラットにペグバリアーゼロ、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。

(2) 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30 μ mol/L以下であった。

(3) パラメータ変動要因²⁰⁾

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0.0132hr⁻¹、CL/Fは5.5L/h、及びVz/F 491L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なお、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。

3 分布

(1) 血液-胎盤関門通過性(ラット及びウサギ)¹⁹⁾

雌雄ラット(各25匹/群)にPEGバリヤーゼ0、2、8又は20mg/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20mg/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PEGバリヤーゼ0、2又は5mg/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2mg/kg群で279~576ng/mLであり、5mg/kg群で567~1,240ng/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。

(2) 乳汁への移行性(ラット)¹⁹⁾

雌ラット(25匹/群)にPEGバリヤーゼ0、2、8又は20mg/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、2mg/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 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。

5 排泄

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。

6 薬物相互作用

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プロゲステロン懸濁液(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⁹⁾。1例は、本剤(0.67mg)単回投与後のDay 15に酢酸メドロキシプロゲステロン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プロゲステロン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に酢酸メドロキシプロゲステロン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。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

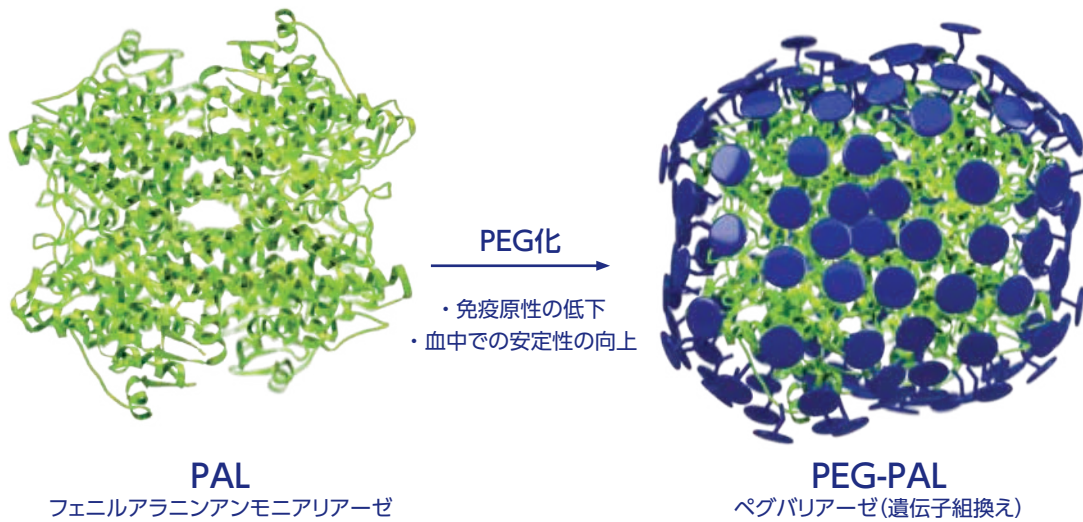
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| ポリエチレングリコールを含有する注射剤 [11.1.1、15.1参照] | 併用した注射剤に対する過敏症の発現が増加するおそれがある。 | 本剤投与による抗PEG抗体の産生による。 |

薬効薬理

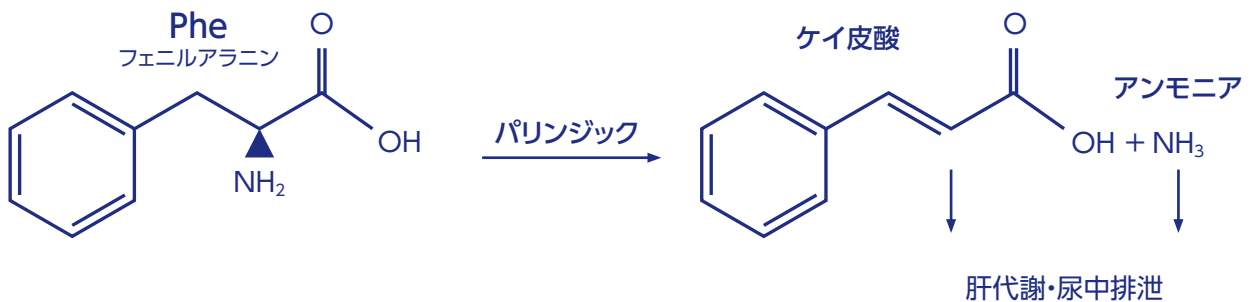
1 作用機序

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 非臨床試験

(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)²¹⁾

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。

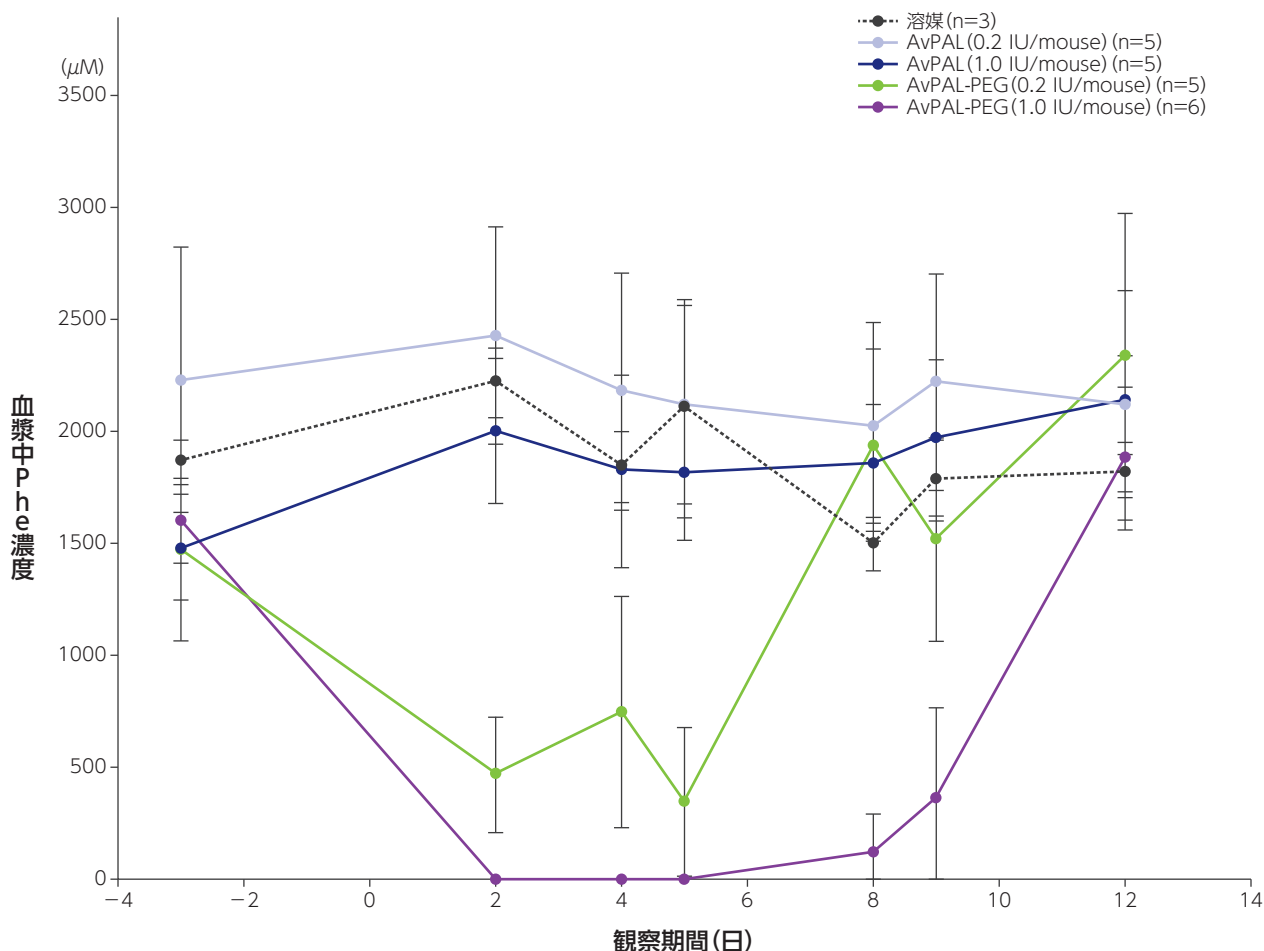
(−/−)ENU2：PKUの薬理評価動物モデル、エチルニトロソ尿素突然変異誘発性フェニルアラニンヒドロキシラーゼ活性を欠損したBTBR^{Pah^{enu2}}マウス

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)²²⁾

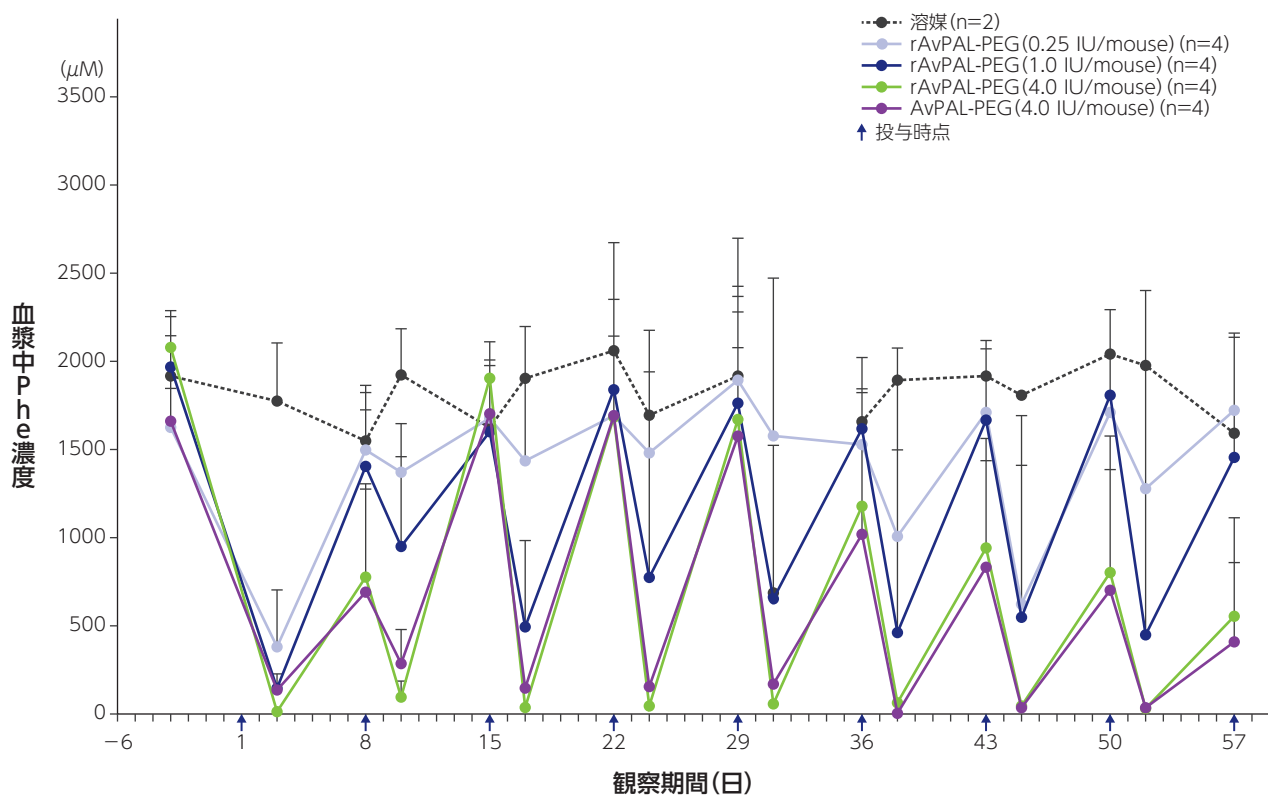
方法：AvPAL酵素の遺伝子配列に2つの点突然変異(C503S及びC565Sの置換)を導入し、凝集性を低下させ、酵素活性を安定化し[遺伝子組換えAvPAL(rAvPAL)]、このタンパク質をPEG化してペグバリアーゼを生成した(rAvPAL-PEG)。雌雄ENU2マウス(2~4ヵ月齢、2又は4匹/群)に、溶媒、ペグバリアーゼ(0.33mL)を0.25、1.0又は4.0 IU/マウス、又はwt AvPAL-PEG4.0 IU/マウスを週1回計8回皮下投与した。投与開始3日前(-3日目)、投与3、8、10、15、17、22、24、29、31、36、38、43、45、50、52及び57日目に1回(投与日は投与前)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4.0 IU/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



エラーバーはSDを示す。

(3) 2週間の回復期間を含むPEG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)²³⁾

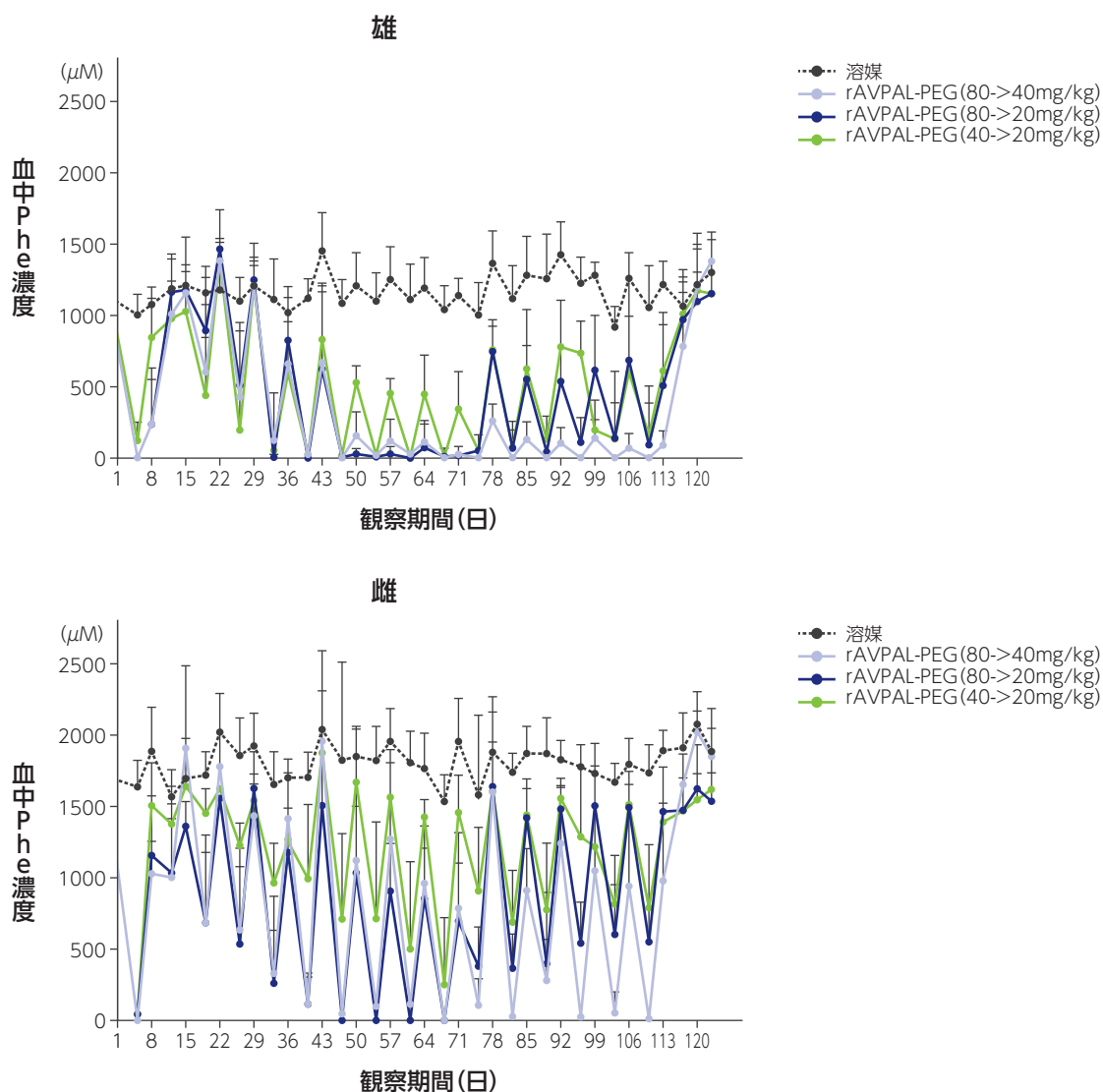
方法：雌雄ENU2マウス(16匹/群)に溶媒(第1群)又はPEGバリアーゼを漸減するレジメンで週1回16週間反復皮下投与し、PEGバリアーゼの用量は1～10週→11～16週で、80mg/kg→40mg/kg(第2群)、80mg/kg→20mg/kg(第3群)、40mg/kg→20mg/kg(第4群)に漸減した。投与開始1日前(-1日目)、投与5、8、12、15、19、22、26、29、33、36、40、43、47、50、54、57、61、64、68、71、75、78、82、85、89、92、96、99、103、106、110、113、117及び120日目(投与日は投与前)に血漿中Phe濃度測定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、PEG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。40mg/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200 μ mol/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 μ mol/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PEGバリアーゼ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。
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)²⁴⁾

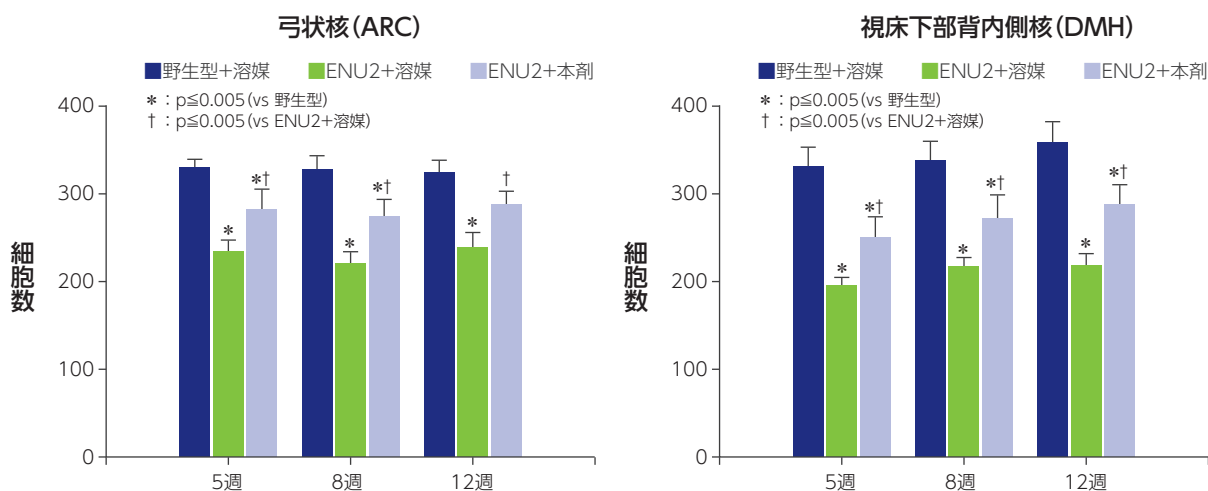
方法：雌性マウス[29匹のホモ接合性(-/-)ENU2及び15匹の野生型(+/+)BTBRマウス](約5~8週齢、4~5匹/群)を用いて、溶媒(ENU2及び野生型)又はペグバリアーゼ(ENU2)を週3回(月曜：10、水曜：10、金曜：20mg/kg/日)4、8又は12週間皮下投与した。主要神経学的評価項目は、視床下部及び中脳神経核神経細胞のチロシン水酸化酵素(TH)及びニッスル染色の2項目を評価した。瀕死状態、生死及び一般状態の変化を毎日評価した。体重は週1回測定した。週1回及び試験終了時に血漿中Phe濃度測定用の血液試料を採取した。Phe濃度は少容量及びマイクロタイタープレート用に改変した蛍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2,000 μ mol/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)²⁵⁾

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40mg/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)²⁶⁾

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。さらにプ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 μ 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濃度の動物間のは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 μ 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)²⁷⁾

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5mg/kgを週3回3~8週間投与後、投与52日目に10mg/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、7mg/kgを1日1回3週間投与、さらに6mg/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 |

安全性薬理試験及び毒性試験

1 安全性薬理試験²⁸⁾

| 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に減少(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"> 125mg/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、10mg/kg | 雄 4 | <ul style="list-style-type: none"> 最大10mg/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。 |

2 毒性試験¹⁹⁾

(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25mg/kgで、脾臓の細網内皮細胞に軽微な空洞化 ・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： 0、25mg/kgのみ 雌雄各5) | 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"> ・25mg/kgで、腎尿管細胞の空胞化/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 ・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 | <ul style="list-style-type: none"> ・0.1及び1mg/kgで、肺、胆嚢、腎臓、結腸、脾臓、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/ 3.0mg/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 | <ul style="list-style-type: none"> ・3及び7.0/5.0/3.0mg/kgで、広範囲の器官(腎臓、膀胱、脾臓、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、精巣、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、溶媒又はペグバリラーゼ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ラ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20mg/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。2mg/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CrI : CD(SD)ラット(25匹/群)に溶媒又はペグバリアーゼ2、8又は20mg/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8mg/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～ 部検前日 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)、着床数の減少、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25mg/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、8mg/kg以上の投与群の動物でより高頻度に観察された。2週間の休業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(1mg/kg以上)及び線維化(8mg/kg以上)に加えて、1mg/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²⁹⁾。

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) その他の毒性試験

該当資料なし

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ペグバリアーゼ(遺伝子組換え)

化学名：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。

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

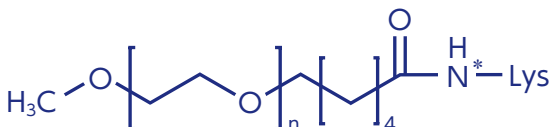
分子量：約917,000

化学構造式：アミノ酸配列：

| | | | | |
|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| MKTLTQAQSK | TSSQQFSFTG | NSSANVIIGN | QKLTINDVAR | VARNGLTVLSL |
| TNNTDILQGI | QASCDYINNA | VESGEPIYGV | TSGFGGMANV | AISREQASEL |
| QTNLVWFLKT | GAGNKLPLAD | VRAAMLLRAN | SHMRGASGIR | LELIKRMEIF |
| LNAGVTPYVY | EFGSIGASGD | LVPLSYITGS | LIGLDPFSKV | DFNGKEMDAP |
| TALRQLNLSP | LTLLPKEGLA | MMNGTSVMTG | IAANCVYDTQ | ILTAIAMGVH |
| ALDIQALNGT | NQSFHPFIHN | SKPHPGQLWA | ADQMISLLAN | SQLVRDELDTG |
| KHDYRDHELI | QDRYSRCLP | QYLGPIVDGI | SQIAKQIEIE | INSVTDNPLI |
| DVDNQASYHG | GNFLGQYVGM | GMDHLRYIYG | LLAKHLDVQI | ALLASPEFSN |
| GLPPSLLGNR | ERKVNMGKLG | LQICGNSIMP | LLTFYGNISIA | DRFPTHAEQF |
| NQNINSQGYT | SATLARRSVD | IFQNYVAIAL | MFGVQAVDLR | TYKKTGHYDA |
| RASLSPATER | LYSAVRHVVG | QKPTSDRPYI | WNDNEQGLDE | HIARISADIA |
| AGGVIVQAVQ | DILPSLH | | | |

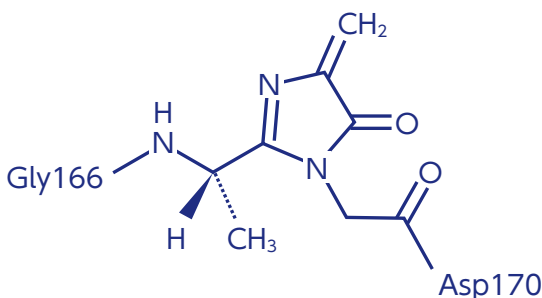
K10, K32, K115, K145, K195, K301, K335, K413, K493, K494, K522：主なPEG結合部位
A167-S168-G169：メチリデンイミダゾロン化部位

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



製剤学的事項

<パリンジック®皮下注2.5mg/10mg/20mg>

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|---------------|------------------------------|------|--------|
| 長期保存試験 | 5±3℃ | 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ヵ月 | 安定 |
| 加速試験 | 25±2℃/60±5%RH | | 6ヵ月 | 非活性不適合 |
| 苛酷試験 | 40±2℃/75±5%RH | | 6ヵ月 | 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

取扱い上の注意

規制区分：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注意：医師等の処方箋により使用すること

貯 法：2～8℃保存

有効期間：2年

包装

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

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

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



取扱い上の注意
包装／関連情報

関連情報

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

承認年月：2023年3月

国際誕生年月：2018年5月(米国)

薬価基準収載年月：2023年5月

販売開始年月：2023年5月

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。

保険給付上の注意：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。

再審査期間満了年月：2033年3月(10年)

主要文献

- 1) Wall KM et al. Biochem Biophys Res Commun. 1990; 168: 1177-1183.
- 2) Dyer CA et al. J Neuropathol Exp Neurol. 1996; 55: 795-814.
- 3) Huttenlocher PR. Eur J Pediatr. 2000; 159(Suppl 2): S102-106.
- 4) Vockley J et al. Genet Med. 2014; 16: 188-200.
- 5) van Wegberg AMJ et al. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12: 162.
- 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) Brown S. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114: 371-376.
- 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) Thomas J et al. Mol Genet Metab. 2018; 124(1): 27-38.
- 19) 社内資料：毒性試験
- 20) 社内資料：母集団薬物動態解析
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) 社内資料：安全性薬理試験
- 29) Bendele A et al. Toxicol Sci. 1998; 42(2): 152-157.

製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製 造 販 売 元 : BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社
東京都新宿区新宿四丁目1番6号

文献請求先及び問い合わせ先 : BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社 メディカルインフォメーション
〒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
<https://www.bmrn.co.jp/>

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-00019