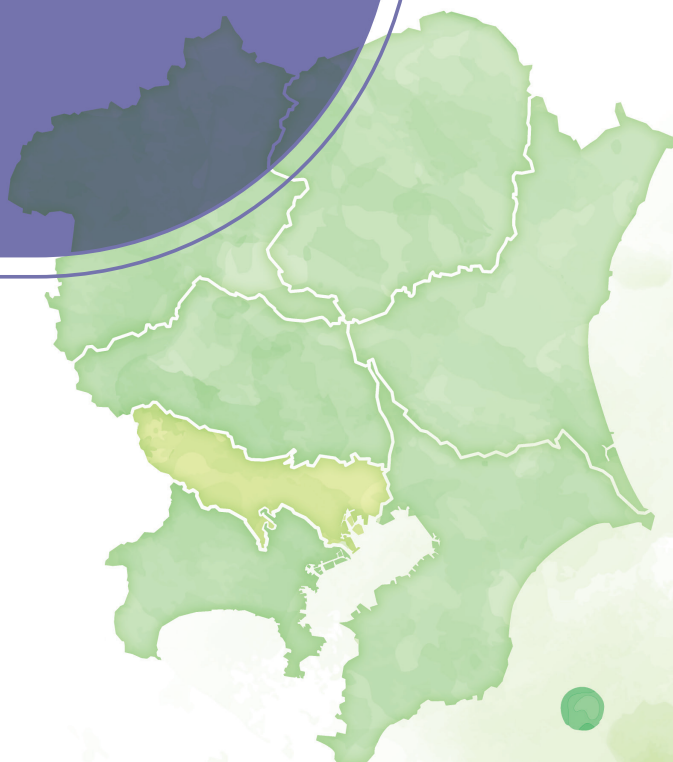


パリンジックの 適切な投与のために



日本大学病院小児科



石毛 美夏 先生

日本大学医学部
小児科学系小児科学分野
准教授



小川 えりか 先生

日本大学医学部
小児科学系小児科学分野／
東京都立広尾病院小児科
医長



高野 智圭 先生

日本大学医学部
病態病理学系微生物学分野 助教／
小児科学系小児科学分野



岡村 尚子 先生

日本大学病院栄養管理室
主任

成人PKU診療の現状

PKU患者さんに対する栄養指導

▶ 医師と管理栄養士が連携しながら PKU診療を行う

2024年6月現在、当院では約90名のフェニルケトン尿症(PKU)患者さんを診療しており、そのうち15歳以上の患者さんは3分の2程度を占めるまでになっています。

PKUの治療の中心は現在でも食事療法であるため、医師と管理栄養士が連携しながらPKU診療を行っています。普段の栄養指導は外来診察中に医師が行っていますが、フェニルアラニン(Phe)値がコントロールできていない患者さんや、進学・就職・妊娠などのライフイベントを迎える患者さんなどには、管理栄養士による栄養指導を実施します。

管理栄養士による栄養指導では、食事内容やたんぱく質摂取状況を聞き取った上で、医師から指示のあったたんぱく質摂取量に沿っているか評価を行います。外食が増えていないかなど普段の生活についても聞きとり、細かな食事内容などの改善点を提案します。

成人患者さんに対する教育入院

▶ 教育入院によって、 PKUの症状を自覚していただく

思春期や成人期の患者さんでは、学校や職場で治療ミルクが飲みにくいことや、外食が増えることでPhe値のコントロールが難しくなり、多くの患者さんは管理目標の120~360 μ mol/L(2~6mg/dL)の達成が困難になります。新生児マススクリーニングによる早期治療で幼少期の発達遅滞は防ぐことができていますが、成人期のコントロール不良により、約束を忘れやすい・一度に複数のことを実行するマルチタスクが難しい・気分が落ち込む・怒りっぽい・何となく霞がかかったような意識レベルといった症状が現れることがあります。常にPhe値が高い場合は

患者さん本人が症状を自覚していない場合もあります。

われわれの施設では、自力でPhe値を下げるのが難しい方に1~2週間の教育入院を提案することもあります。外食できない環境の中で食事療法を遵守する生活を送ると、1週間程度でPhe値が下がってきます。すると、思考がクリアになって、思っていることが言葉にできる・暗算ができる・やる気が出るなどの変化を患者さんが自覚することができます。そこで「Phe値が下がると、これだけ頭がクリアになるんですよ。普段の状態はPhe値が高いことが原因で、今の状態があなたの本来の姿ですよ」とお伝えしています。コントロール不良の影響を理解していただけると治療に対するモチベーションが上がり、治療にもう一度取り組んでいただけるようになります。

コントロール不良患者さんとの コミュニケーション

▶ 手順を明確にして、「スモールステップ」を 示しながら指導を行う

たとえコントロール不良の場合でも、厳しく言いすぎないようにしています。良いところは認めて、「こうすれば、もっとよくなるんじゃない?」と良くなる方向と一緒に考える姿勢で接しています。本人のやる気を下げない言葉遣いが大切です。

受診しなくなることは避けなければならないので、まずは病院に来たことを認め、次に自分なりに努力しているところを評価するようにします。そのうえで、次に何をすればよいかを一緒に考え、実際の生活に取り入れられそうなことを提案します。「毎日ではできないけれど、土日ならできる」「朝はできないけれど、夜ならできる」など、できるところからやっていただきます。疾患の特性上、手順を考えて実行することが苦手な患者さん多いので、手順を明確にして、「スモールステップ」を示しながら指導しています。

パリンジックの導入

パリンジック投与が適した患者像

▶ 「定期的に通院できているけれども、コントロールが悪い患者さん」

パリンジックは2023年5月に臨床使用が可能となり、当院ではこれまでに14名の患者さんがパリンジックの治療を開始しています(2024年8月時点)。

パリンジックの投与が適した患者像として、「定期的に通院できているけれども、コントロールが悪い患者さん」が挙げられます。自己注射であること、漸増すること、副反応のリスクがあることなどを考えると、約束やルールを守っていただける患者さんでなければなりません。そのため、定期的に通院できることが前提になると考えています。

また、パリンジックは効果発現までに時間がかかる場合があります。せっかく開始しても、なかなか効果が見られないと途中で嫌になって中止してしまう可能性もあります。そう

すると現時点では次の治療はなく、元に戻ってしまいますので、何回も話して、本人の意志が固いことを確認してから導入しています。また、本人の意志はもちろんですが、最初のうちは注射時に家族の見守りが必要で、その後も継続に家族の支援が必要なこともあります。そのため、最初に本人に説明し、次に家族にも来ていただいて再度説明し、「相談して、やるかやらないか決めてきて」と伝えて、3回目になってやっと「話し合っただけで決まった?」というぐらいの時間をかけて導入を決定しています。

入院によるパリンジックの導入

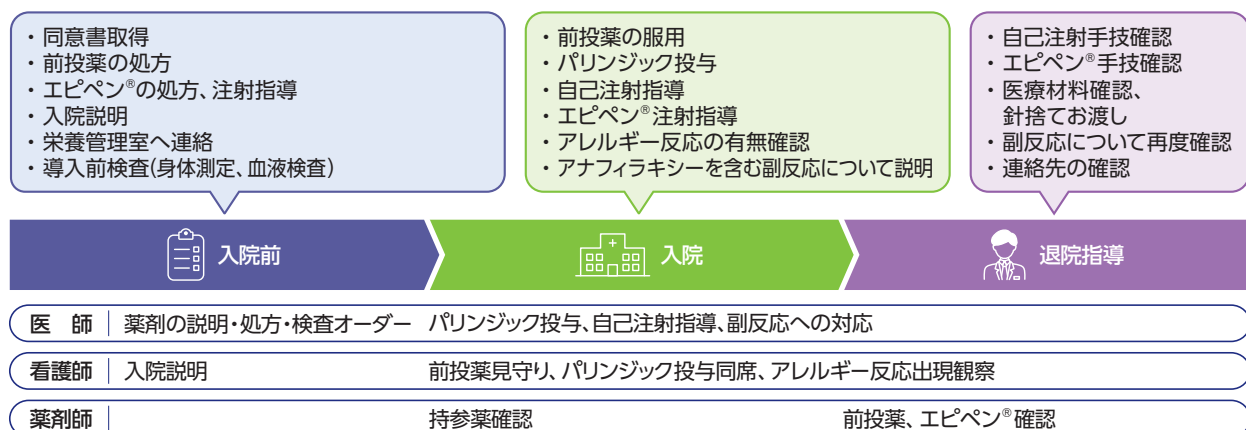
▶ 3つのメリットがあるため、最初の2~3回の注射を入院で実施

当院では、主に3つのメリット(表1)があるため、パリンジックの導入を短期入院で行っています(図1)。

表1 パリンジックを入院で導入する利点

- | | | |
|--|---|---|
| <p>① 患者さんとのコミュニケーション
外来では必要なことだけを話して終わることがあるが、入院であれば、空いている時間に治療(パリンジック、食事療法)に対する気持ち、普段の生活などについて話をする事ができる。</p> | <p>② ご家族とのコミュニケーション
家族やパートナーの方に病院に来ていただいて話を伺うことで、患者さんとの関係性やどれくらい患者さんを見ていただけるのかを知ることができる。</p> | <p>③ 医療従事者間のコミュニケーション
PKU診療を行っていない医師、レジデント、看護師が成人PKU患者さんと接する機会が増え、患者さんたちが知的に正常で、社会生活をしていることを見ることが出来る。パリンジックを認知してもらえることで、アナフィラキシー等の緊急時対応に役立つ。</p> |
|--|---|---|

図1 タイムライン 全体の流れ 業種別役割



■ 入院に向けて

パリンジックの導入が決まると、患者さんに注意事項をまとめた資料(表2)をお渡ししておき、パリンジック投与患者さん向けのWEBサイト「パリンジックタウン」(<https://palynziq-patient.jp/>)でパリンジック投与の動画を事前に見ていただいてから外来を受診していただき、入院説明、パリンジック・前投薬・エピペン®の説明と処方、導入前検査を実施します。

■ 入院当日

学生や社会人の患者さんが多いため、学校や仕事を休む期間が短くてすむように金曜日の午後に入院していただき、土曜日または日曜日(予備日)に退院していただきます(図2)。

入院当日は13時までに来院していただき、13時頃に前投薬の服用、15時頃に医師がパリンジックの自己注射

指導を行い、患者さん自身が実際に自己注射を行います。空いている時間に、アナフィラキシーを含む副反応についての説明とエピペン®の注射指導を行います。管理栄養士による栄養指導を行うこともあります。

2日目(土曜日)は、朝9時に自己注射の手技の確認を行い、それまでに副反応の発現がなければ朝10時には退院となります。副反応が認められた場合には、もう1日入院していただくこともあります。

基本的に、最初の2~3回の注射は入院で行っています。1回目は教えながらやっていただきますが、2回目は見守りながら患者さん自身にひととおりやっていただき、改善点を声をかけて指導します。3回目は見守りのみで、すべて自身でやっていただきます。それでもできない場合は、自己注射ができるようになるまで、毎週外来に来ていただくことになります。

表2 パリンジック導入入院 患者さま用

	外来	入院当日	入院2日目
食事	特に指定はありません	Phe除去ミルク(ご自身で調製) 低たんぱく食をご提供します	Phe除去ミルク(ご自身で調製) 低たんぱく食をご提供します
安静	制限はありません	パリンジック投与後は安静を保ちましょう トイレ・洗面可	制限はありません
内服	中止薬はありません	抗アレルギー薬と解熱鎮痛剤を服用します	症状に合わせて内服薬を処方します
注射	パリンジック投与の動画を見てから ご来院ください	パリンジックの注射を行います	ありません
処置		アレルギー反応が出現した際は、 エピネフリン投与などの処置を行うことがあります	
検査	パリンジック導入前検査があります	ありません	ありません
説明	パリンジックとエピペン®の説明と、 同意書説明があります 看護師から入院説明があります	処方薬は必ずご持参ください パリンジックの自己注射、エピペン®投与についての 指導を行います 薬剤投与後、気分が悪い時や痛みがある時は、 医師や看護師に必ずお知らせください	気分が悪い時や痛みがある時は、 医師や看護師に必ずお知らせください

図2 入院中の流れ

13:00までに来院
13:00 前投薬服用
14:00 パリンジック室温へ
15:00 パリンジック投与
モニタリング開始

9:00 自己注射 手技確認
10:00 症状の出現がなければ退院



入院日(金曜日)



入院2日目(土曜日)



入院3日目(日曜日): 予備日

前投薬: 抗アレルギー薬(レボセチリジン塩酸塩・ファモチジン)、解熱鎮痛剤(ロキソプロフェンナトリウム水和物またはアセトアミノフェン)
注意すべき副反応: アナフィラキシー、注射部位の発疹や掻痒感、発熱、関節痛、倦怠感など

導入後の管理

パリンジック導入後の受診

- ▶ 1ヵ月に1回受診していただきながら、ケース・バイ・ケースで漸増

パリンジック導入後は、1ヵ月に1回は受診していただく必要があります。特に漸増期は副反応が現れやすく、つらさや不安を感じる時期なので、1ヵ月に1回は会って、励まし、背中を押してあげないと続かなくなる可能性があります。

受診の際は副反応の確認を行い、スケジュール通り増量するか、もう少しゆっくり増量するかを判断します。「熱がしんどいです」と訴えているところで増量すると、さらに強い症状が出てしまうかもしれないので、体が慣れるまで2週間先延ばしするなど、ケース・バイ・ケースで漸増します。「副反応が強いから、もう無理です」とならないように、本人の不安に寄り添いながら増量のタイミングを決定しています。

40mgへの増量では、注射が2本になることに抵抗感を感じる方もいらっしゃいます。その際は、いきなり増量するのではなく、「40mgに上げたほうがよいと思うけれど、来月まで様子を見てみよう」と伝えて、1ヵ月後にPhe値が下がっていなければ、「薬の特性上、増量しないといつまでも効果が見られない可能性がある。せっかく頑張っているのだから、2本にしてみよう」という感じで順を追って勧めています。20mgまでの増量も、40mg/60mgへの増量も決して無理強いせず、患者さんが受け入れられるようであれば行うようにしています。

また、1ヵ月に1回はPhe値を測定します。効果発現時期には個人差があり、なかなかPhe値が下がらなかった患者さんでも、突然下がって低Phe血症になる可能性があるため、低Phe血症になったときに栄養指導ができる環境で投与する必要があります。

パリンジック投与中の栄養指導

- ▶ 2回の検査で連続して管理目標を達成したら、5~10gずつ食事からのたんぱく質摂取量を増やす

パリンジック開始後は、Phe値が管理目標に到達するまではパリンジック開始前の食事内容を維持します。Phe値は何らかの理由でたまたま下がることがあるので、2回の検査で連続して管理目標を達成するまでは、食事内容を変えないようにしています。

2回連続でPhe値が管理目標を達成した場合に食事からのたんぱく質摂取量を増やすこととなりますが、急にたんぱく質摂取量を増やすとPhe値が上がりすぎてしまうことがあるので、5~10gずつ慎重に増やします。茶碗1杯のご飯でたんぱく質は5g、50gのお肉でたんぱく質は10g、魚半切れでたんぱく質10gなので、5~10gずつの増量は受け入れやすい量です。低たんぱく米を普通米にする、肉抜きだった肉野菜炒めを肉入りにするといったところから増やしていきます。

管理栄養士は、医師から指示があったたんぱく質摂取量を守れているか、どれくらい足りないのかを確認し、たんぱく質以外の栄養素のことも考えて、具体的な食材やメニューを提案します。お菓子でたんぱく質摂取量を増やそうとする患者さんもいらっしゃるのですが、良質な動物性たんぱく質の摂取を提案するようにしています。

それでもPhe値が上がってこなければ、さらに食べられるかを聞き、それ以上は食べられないということであればパリンジックの減量も検討します。「普通の食事をしたい」という方もいらっしゃいますし、「今の食事で十分」という方もいらっしゃいます。「普通の食事」の「普通」も人それぞれです。お子さんと一緒にファミレスに行きたいという目標があるかもしれません。その患者さんが望む食事内容となるよう、患者さんの具体的な希望も聞きながらたんぱく質摂取量、パリンジック投与量を調整します。



HCP's message

石毛美夏先生

以前は「Phe値を下げさえすればよい」と考えられていましたが、ビタミン類や微量元素の低下など、厳しい食事療法がもたらす負の側面が明らかになり、「よりよい栄養状態で管理目標を達成すべき」という時代になっています。その意味で、パリンジックは時代のニーズに合っている治療法といえるかもしれません。

ただし、15歳までは使えず、使用してもすべての患者さんで食事療法が不要になるわけではないので、パリンジックを開始できる年齢になるまでに自分の疾患を理解し、自分の力で食事療法ができるようになる、すなわち自己管理能力を身につけてほしいと思っています。食事療法であれば母親が出してくれるものを食べて、治療ミルクを指示通りに飲んでいればよかったのですが、そのような状況では、この治療を選ぶことはできません。親が勧めるのでなんとなくパリンジックを開始して、親が注射してくれるので親元から離れられないのでは本末転倒です。パリンジックの登場で、成長とともに自分自身の病気を理解して、自分で適切な治療を選び取っていただけるような患者さんに育てることの重要性が増していると思います。

小川えりか先生

食事療法には親が深く関わるため、患者さん本人はどうしても「受け身」になりがちです。しかし、パリンジックは自己注射ということもあって、注射するのも自分、痛いのを我慢するのも自分なので、「やりたい」「やりたくない」という患者さん本人の意思が重要です。パリンジックが登場したことで、患者さんがPKUを“積極的に治療する病気”と捉えるようになったことがPKU診療における大きなパラダイムシフトであると感じています。

パリンジックの投与対象は15歳以上で、ちょうど高校生になるタイミングです。今後は、この時期にパリンジックの話は避けて通れないものとして位置づけられてくると思います。「あなたのことだから、あなたが考えるんですよ」というように、治療を患者さんの「自分事」にしたという点で、パリンジックの登場がPKU診療に及ぼした影響は大きいと感じています。

高野智圭先生

パリンジックの臨床使用が可能になって1年以上が経過しました。食事療法でPhe値を適切にコントロールできていても、パリンジック投与を開始し、自然たんぱくを多く食事に取り入れられるようになることで、さらに体調がよくなる患者さんを見送ると、パリンジックは単に食事療法に取り組むのが難しい方だけのためにある治療ではないと感じます。

PKU診療の進歩を感じると同時に、課題も見えてきました。例えば、パリンジックでPhe値が下がりにすぎた患者さんにおいて、注射の投与頻度を減らした際のPhe値の変動の問題です。患者さんにとっては投与頻度が少ないほうがよいかもしれませんが、体調不良で注射できなかった時にPhe値が急激に上昇してしまった例もあります。Phe値の急激な変動が神経細胞等にもたらす影響は詳しく検討されていません。治療効果出現後におけるパリンジックの適切な投与量や頻度の調整方法については、今後さまざまな研究を通して検討する必要があると思っています。

岡村尚子先生

パリンジックによってPhe値がコントロールできると、これまでに食べられなかったものを食べられるようになります。実際に、「回転寿司に行けた」と喜ばれている患者さんもうらっしゃいました。このように食生活の幅が広がることは患者さんにとって有用なことだと思いますので、これからも管理栄養士の立場でパリンジックの治療を支援していきたいと考えています。

一方、PKU患者さんでは、たんぱく質が摂れない分、糖質や脂質に偏ってしまうため、肥満が問題になることがあります。さらに、パリンジックによって食生活の幅が広がることで、過栄養・過体重となり、生活習慣病が増えていくことを懸念しています。栄養指導においては、たんぱく質摂取量だけでなく、全体のカロリー量や栄養バランスにも注意して指導を行うことがますます重要になると考えています。

フェニルケトン尿症治療剤

薬価基準収載

パリンジック®皮下注2.5mg

パリンジック®皮下注10mg

パリンジック®皮下注20mg

Palynziq® Subcutaneous Injection

ペグバリラーゼ（遺伝子組換え）製剤

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

日本標準商品分類番号 873999

	2.5 mg	10 mg	20 mg
承認番号	30500AMX00121000	30500AMX00122000	30500AMX00123000
承認年月	2023年3月	2023年3月	2023年3月
薬価収載	2023年5月	2023年5月	2023年5月
販売開始	2023年5月	2023年5月	2023年5月

貯法：2～8℃保存

有効期間：2年

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	パリンジック皮下注2.5 mg	パリンジック皮下注10 mg	パリンジック皮下注20 mg	
組成	1シリンジ (0.5 mL)中	1シリンジ (0.5 mL)中	1シリンジ (1.0 mL)中	
有効成分	ペグバリラーゼ（遺伝子組換え） [※]	2.5 mg	10 mg	20 mg
添加剤	トモメタモール	0.06 mg	0.06 mg	0.11 mg
	トモメタモール塩酸塩	0.72 mg	0.72 mg	1.43 mg
	ケイ皮酸	0.07 mg	0.07 mg	0.15 mg
	塩化ナトリウム	3.95 mg	3.95 mg	7.89 mg

注）本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	パリンジック皮下注2.5 mg (白色プランジャー) パリンジック皮下注10 mg (緑色プランジャー) パリンジック皮下注20 mg (深青色プランジャー)
性状	無色～微黄色、透明～僅かに乳白色の液
pH	6.6～7.4
浸透圧	2.5 mgプレフィルドシリンジ：260～290 mOsm/kg
	10 mgプレフィルドシリンジ：285～315 mOsm/kg
	20 mgプレフィルドシリンジ：285～315 mOsm/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、成人にはペグバリラーゼ（遺伝子組換え）として1日1回20 mgを維持用量とし、皮下投与する。ただし、週1回2.5 mgを開始用量として、以下の漸増法に従い、段階的に増量する。1日1回20 mgを一定期間投与しても効果が不十分な場合は、40 mg又は60 mgに段階的に増量できるが、最大用量は60 mgである。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

1日1回20 mgまでの漸増法

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 維持用量に達するまでの間は、食事からのフェニルアラニン摂取量を一定に保つよう管理し、月1回以上の頻度で血中フェニルアラニン濃度を測定し、過敏症反応の発現等の患者の状態に留意して慎重に漸増すること。その後も患者の状態を観察し、定期的に血中フェニルアラニン濃度を測定して血中フェニルアラニン濃度を適切に管理すること。[8.1、8.2参照]
- 7.2 40 mgへの増量は、1日1回20 mgを原則24週間以上投与しても効果が不十分な場合に考慮することができ、患者の状態に応じて1日1回20 mgを12週間以上投与しても効果が不十分な場合にも40 mgへの増量を考慮することは可能であるが、その必要性については個々の患者の状態を踏まえて慎重に判断すること。
60 mgへの増量は、1日1回40 mgを16週間以上投与しても効果が不十分な場合に考慮することができる。
一定期間投与しても十分な効果が得られない場合は、有益性と危険性を考慮して投与継続の必要性を判断すること。
- 7.3 本剤の投与によりアナフィラキシーを含む過敏症反応が発現することがある。症状を軽減させるため、抗ヒスタミン剤及び必要に応じて解熱鎮痛剤を本剤投与開始2～3時間前を目安に前投与すること。前投与は、少なくとも維持用量に達するまでの間は行い、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の投与すること。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の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アーゼIgE抗体が認められた被験者はいなかった。[1.1、1.2、8.1、10.2、15.1参照]

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、胸部および縦隔障害	咳嗽	呼吸困難	
胃腸障害	腹痛、悪心、嘔吐	下痢	
皮膚および皮下組織障害	発疹(35%)、蕁麻疹、そう痒症	脱毛、紅斑、斑状丘疹性皮膚疹	皮膚剥脱
筋骨格系および結合組織障害	関節痛(79%)	筋肉痛、関節腫脹、筋骨格硬直、関節硬直	
臨床検査	補体因子C3低下(75%)、補体因子C4低下(66%)、CRP上昇 ^{注4)}	低フェニルアラニン血症 ^{注5)}	

<維持用量に達した後の期間^{注1)}>

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

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

注1) 血中フェニルアラニン濃度が600 $\mu\text{mol/L}$ 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か月超継続。

注5) 血中フェニルアラニン濃度が2回以上連続して30 $\mu\text{mol/L}$ 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20 mgを超える場合、1日の中で分割投与をせず、同じ時間に注射箇所を変えて複数回注射すること。各注射箇所は5 cm以上離すこと。

14.2.3 本剤は単回使用の製剤である。

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、総抗ペグバリアーゼ抗体は99.6%(275/276例)に認められ、ほとんどが投与後1か月までに発現し、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か月までに発現し、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か月までに発現し、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か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か月までに発現し、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か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(40 mg)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、腎尿管細胞の空胞化以外は回復性が認められた。なお、腎尿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(40 mg)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。いずれの所見も本剤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。

20. 取扱い上の注意

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

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

パリンジック[®]皮下注2.5 mg：
プレフィルドシリンジ1本 プレフィルドシリンジ 2.5 mg
パリンジック[®]皮下注10 mg：
プレフィルドシリンジ1本 プレフィルドシリンジ 10 mg
パリンジック[®]皮下注20 mg：
プレフィルドシリンジ1本 プレフィルドシリンジ 20 mg

24. 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/>

25. 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。

26. 製造販売業者等

26.1 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

●詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。

●電子添文の改訂にご留意下さい。

2023年5月作成(第1版)

APAC-PAL-00024

製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

B:OMARIN[®]

文献請求先

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

メディカルインフォメーション

〒160-0022 東京都新宿区新宿四丁目1番6号 JR新宿ミライナタワー

TEL：03-4578-0638

2024年11月作成

APAC-PAL-00217