

妊娠を希望される女性に対する フェニルケトン尿症治療の課題と展望

開催日 2024年11月6日

場所 トラストシティカンファレンス丸の内 会議室 Room 2

その先に見えてくる希望へ



参加者

Richard C. Chang 先生

Children's Hospital of Orange County.
Assistant division chief of Metabolic Disorders

伊藤 哲哉 先生

藤田医科大学 医学部 小児科学 教授

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

中島 葉子 先生

藤田医科大学 医学部 小児科学 准教授

2023年5月、フェニルケトン尿症(PKU)治療薬として、パリンジック®皮下注[一般名:ペグバリアーゼ(遺伝子組換え)]が本邦にて発売となった。一方、米国では2018年5月より発売されており、長期的な実臨床データが集積されつつある。しかし、血中フェニルアラニン(Phe)値のコントロールが特に重要とされるPKUを伴う妊婦における安全性・有効性や出生児に及ぼす影響は本邦ならびに米国、ともに十分なデータが集積されていない。

そこで本座談会では、PKUを伴う妊婦に対するパリンジック®皮下注の継続投与症例を世界で初めて報告¹⁾されたChildren's Hospital of Orange CountyのRichard C. Chang先生を米国よりお招きし、本邦におけるPKU診療のエキスパートである藤田医科大学 伊藤 哲哉先生、日本大学 石毛 美夏先生、藤田医科大学 中島 葉子先生とともに、本邦および米国でのパリンジック®皮下注の投与経験を交えながらPKU診療、妊娠を希望される女性へのPKU治療、についてご討議いただいた。

日米における トランジションを踏まえたPKU診療



Richard C. Chang 先生

Chang はじめに米国におけるパリンジック®皮下注の投与経験を移行期医療(トランジション)を踏まえてご紹介します。私は米国カリフォルニアの小児病院でPKU患者約120例を治療しており、成人患者約40例のうち現在10例がパリンジック®皮下注で治療を継続しています。

PKU診療にかかわる中、小児期における親の過剰管理がPKU治療の課題になることも考えています。新生児スクリーニングでPKUと診断されると、その後、長年にわたって親が主体となって疾患を管理することになります。親が熱心であるほど血中Phe値のコントロールは良好になりますが、一方で、子どもが親元を離れると管理不十分に陥るケースを経験します。そこでわれわれはPKU診療のプロトコルを見直し、PKU患者が12歳になるタイミングでトランジション教育の一環として、患者本人に疾患の知識について質問を開始することにしました。自身の病状について説明できるか、PKUではない人たちとなぜ違うのかといった疾患理解を促す教育を行います。そして、高校生の時期(米国では14~18歳)に、将来の目標設定ができていないか、食べてよいもの・食べてはいけないものを理解できているか、投薬管理ができるか、などの自己管理の達成度を把握します。このトランジションをスムーズに行うため、独自のアンケートを作成しました(表1)。医師のみでなく様々な医療従事者が患者にアンケートを行い、各職種が該当するパートの回答を記録し、診察の最後に評価を全て集計して結果を患者に伝えています。

伊藤 アンケートを行う頻度は決まっていますか。また、結果をどのように活用しているのでしょうか。

Chang 年1回の頻度で行っています。結果は、例えば低スコアのまま変化がないという場合には、トランジションに際して問題がある可能性があることが示唆されるため、介入の目安にするなどして結果を活用しています。

石毛 このアンケートは患者のみを対象にしているのですか。また、親が代わりに回答することはありますか。

Chang 患者だけでなく親にも個別にアンケートに回答していただくこともあります。それぞれのスコアを計算し、親と患者のどちらに教育が必要かを特定することで介入対象を見定めることができます。

中島 子どもを心配するあまり、トランジションに抵抗感を示す親に遭遇した経験はありますか。

Chang トランジションと聞くと親が「医療従事者が子どもから親を遠ざけようとしている」というような誤解を抱いてしまうことがあります。親が積極的に管理するほど子どもの疾患の知識は乏しくなりますので、トランジションとは何かを説明しています。トランジションにおいては親と子どもの双方に対する教育が重要と考えています。

また、トランジションにはもう一つの問題があります。米国では成人期に小児科から診療科が変わりプライマリ・ケア医が担当となりますが、先天性代謝疾患であるPKUに対してプライマリ・

ケア医は積極的ではありません。そのため、患者は小児期から引き続きわれわれ小児内分泌代謝の専門医による診療の継続を希望されます。結果、成人PKU患者のプライマリ・ケアの大部分をわれわれが担うこととなりますが、中高年期に合併する高血圧や脂質異常症などの対応においてはわれわれ小児科医では不十分です。成人患者が通院する病院と連携してPKUをはじめとする先天性代謝疾患の疾患・治療に対する知識を提供し、ギャップを埋めることがトランジションの次の課題と感じています。

伊藤 日本における状況も米国に似ており、中高年におけるPKU診療は、われわれ小児科が主体となって対応しています。成人を迎えた患者のPKU診療を小児科から他の科に移行するのは難しい状況です。

石毛 当院でもまったく同じ状況です。また、パリンジック®皮下注で治療されるPKU患者では、アナフィラキシーが発現した場合に備え、対応いただける医療機関を事前に探すのに難渋することもあります。

パリンジック®皮下注の 製品特性と投与経験

石毛 日本におけるパリンジック®皮下注の投与症例をご紹介します。古典型PKUの30代女性で発達は良好、Phe除去ミルクを十分に摂取できていた治療²⁾参加症例です。同居する母親が食事管理を行っていましたが、仕事のストレス解消として甘い間食(おやつ)を摂取してしまうため、血中Phe値のコントロールができないという課題がありました。そこで、パリンジック®皮下注の導入を検討しました。開始から16週で維持用量(20mg/日)まで漸増すると血中Phe値は低下し、その値を維持できています(図1)。

中島 パリンジック®皮下注投与により、タンパク質摂取量を増やすことができますが、食事管理はどのようにしていましたか。女性患者で、タンパク質摂取量を60~70g/日まで上げるのは難しく、「これ以上食べたくない」と言われたこともありました。

石毛 本症例は、本人がタンパク質の摂取を食事よりも甘い間食で行うことを好むことに加え、低タンパク食の緩和に対する母親の不安が強く、食事からのタンパク質摂取量の増量に苦慮しました。結果的に増量を指示したタンパク質の摂取源は甘い間食であることが多く、体重が5~6kg増加したため生活習慣病のフォローが必要となりました。また、本症例はパリンジック®皮下注の効果が比較的速やかに発現し、その後は毎日の投与ではなく週1~2回での投与を継続しています。ただし、感冒などによる一時的な体調の悪化と同時に血中Phe値の上昇も経験しています(図1)。

中島 パリンジック®皮下注10mgを週4回投与する場合と20mgを週2回投与する場合など、どのような基準で投与法を選択されますか。

Chang 体調などの影響を受けず、より安定した血中Phe値を維持するためには、投与間隔を短く、例えば週2回より週4回の投与の方がいいと考えています。といいますのもパリンジック®の血中濃度の維持を考えると、投与間隔が72時間以上空いてしまう週2回投与では不十分だからです。ただし、注射針に恐怖心を抱く患者もおり、回数を減らすことを目的に、血中Phe値をモニターしながら週2回で維持することもあります。

本症例ではパリンジック®皮下注開始後、16週で血中Phe値が低下しているため、免疫寛容が比較的早く起こったと推察され、その場合、投与量の減量が考慮されます。ただし、パリンジック®

皮下注投与後の免疫寛容までの期間は様々であり²⁾、反応性が得られるまで1年以上を要した症例では、維持用量の1日1回20mg投与を基準に、患者の血中Phe値によって適宜増減を

表1 トランジションに使用するアンケート

トランジション指数				
認知機能に重大な問題がある		いいえ		はい
トランジション方針が確認できる		いいえ		はい
親を介せず患者とコンタクトがとれる		いいえ		はい
疾患に関する知識				
疾患を理解している	正しく理解している	全てではない	全く理解していない	
疾患の症状を理解している	正しく理解している	全てではない	全く理解していない	
疾患が将来の健康に及ぼす影響を理解している	正しく理解している	全てではない	全く理解していない	
薬剤に関する知識				
薬剤名を理解している	正しい名前が:	いえる	一部	いえない
薬剤を使用するタイミングを理解している(用法及び用量)	正しいタイミングが:	いえる	一部	いえない
薬剤やサプリメントなどの使用目的を理解している	正しい目的が:	いえる	一部	いえない
薬剤を使用しないことによる影響を理解している	正しい影響が:	いえる	一部	いえない
患者報告によるアドヒアランス				
1週間に、薬の投与を行わない日がありましたか?	はい	時々	いいえ	該当なし
薬の投与を忘れることがよくありますか?	はい	時々	いいえ	該当なし
予定された約束の時間を守れていますか?	はい	時々	いいえ	該当なし
栄養に関する知識				
飲食物を選ぶ際に、疾患に対して健康的な選択かどうかを確かめるために栄養成分表示を読みますか?	間違いなく行っている	そういう思いはある	知らない	
PKUを理由に、特別な食事療法を遵守する必要性を理解していますか?	間違いなく知っている	そういうことがあるのは知っている	知らない	
[疾患特異的な食事療法を行っている場合]摂取量を増やすべき飲食物、あるいは摂取量を減らすべき飲食物の例をいくつか挙げてください。	間違いなく知っている	そういうことがあるのは知っている	知らない	
生殖に関する知識				
妊娠中の高Pheが胎児に及ぼす影響を理解している	間違いなく知っている	そういうことがあるのは知っている	知らない	
女性のみ: PKU患者の妊娠に伴う潜在的なリスクを理解している	間違いなく知っている	そういうことがあるのは知っている	知らない	
女性のみ: 妊娠した場合に薬剤が胎児に及ぼす影響の可能性を理解している	間違いなく知っている	そういうことがあるのは知っている	知らない	
安全な性行為と望まない妊娠の予防について理解している	間違いなく知っている	そういうことがあるのは知っている	知らない	
継続的なサポート				
成人以降、ソーシャルワーカーからのサポートを希望しますか?	はい		いいえ	
自立した生活技能				
あなた自身で薬剤を投与することを管理していますか?	はい	時々	いいえ	該当なし
薬剤の服用を誰かが教えてくれますか?	はい	時々	いいえ	該当なし
処方薬の再処方について、自身で電話連絡をしますか?	はい	時々	いいえ	
あなた自身が薬局で再処方薬を受け取りますか?	はい	時々	いいえ	該当なし
質問がある場合や医師と話したい場合、自身が医師に電話またはメールをしますか?	はい	時々	いいえ	
自身で医師の予約を入れますか?	はい	時々	いいえ	
該当する場合、自身で医療処置を行いますか?	はい	時々	いいえ	該当なし
職業/学校				
学校/仕事に関して、将来の計画はありますか?	はっきり決まっている	考えはある	わからない	
トランジション後の医療サービスの提供				
成人期にトランジションする時期が来たとき、どのようにして医師を見つけますか?	間違いなく知っている	何となく知っている	知らない	
どのようにして新しい医師に医療記録を送りますか?	間違いなく知っている	何となく知っている	知らない	
トランジションのリスク評価				
健康	なし/低い	中程度	高い	
家族/社会的サポート	なし/低い	中程度	高い	
精神的な健康	なし/低い	中程度	高い	
今後の目標	なし/低い	中程度	高い	
自己管理	なし/低い	中程度	高い	

(Children's Hospital of Orange County Richard C. Chang先生ご提供)

6. 用法及び用量

通常、成人にはベグ/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)

7.2 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。ただし、食事療法を含む他の治療法では血中フェニルアラニン濃度のコントロールが困難な患者であって、本剤投与により安定した血中フェニルアラニン濃度のコントロールが期待できる場合のみ考慮し、妊娠期に応じた栄養素摂取量や食事の変動にも留意して血中フェニルアラニン濃度が管理目標の範囲内に厳密にコントロールされるよう、慎重に管理すること。動物試験(ラット及びウサギ)において、本剤(臨床用量での血漿中トラフ濃度比較においてラットで約13.7~20.7倍、ウサギで27.7~41.0倍)を投与した際、胎児毒性(ラット:骨格変異、ウサギ:外表面形、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]

行うことが必要と考えています。

石毛 患者さんによっては、投与などで困っていることがあっても医療従事者に伝えられない場合があります。丁寧な聞き取りを行い生活にあわせて適切な投与回数を決めていくことも大切だと思います。

中島 各々反応が異なることから、血中Phe値を観察し、かつ、適切な聞き取りを踏まえて判断することが大事ですね。パリンジック®皮下注の開始後に患者さんたちの機能的な改善、治療意欲の向上などを経験されたことはありますか。

Chang パリンジック®皮下注の開始後、実行機能、特に記憶力の面での改善を実感し、パフォーマンスの向上や気分の安定が得られ、意欲的に通院されるようになった症例を経験しています。



伊藤 哲哉 先生

伊藤 パリンジック®皮下注により血中Phe値が1,500~2,000 $\mu\text{mol/L}$ から200~300 $\mu\text{mol/L}$ まで低下したPKU患者から「集中力が持続し仕事が捗る。血中Phe値が低下したことで、以前は効率が悪かったということに気づいた」と伺いました。

女性患者の妊娠希望に対する診療経験とパリンジック®皮下注での治療について

1. マターナルPKUにおける指導

中島 PKUは生涯にわたり治療が必要な疾患であり、妊娠を希望されるPKU患者を担当することがあります。その場合、『PKUおよび類縁疾患の診療ガイドライン』³⁾に準じて、受胎前よりPhe制限食を開始し、全妊娠期間を通じて血中Phe値を厳格にコントロールする必要があると説明しています。そして、血中Phe値が360 $\mu\text{mol/L}$ 未満を3ヵ月間程度維持できた場合に妊娠を許可しています。

石毛 中島先生と同様の内容を患者とそのパートナーにも説明し、それでも妊娠を希望するかをお二人で再度考えていただきます。

そのうえで希望される場合は、食事療法を指導し、血中Phe値360 $\mu\text{mol/L}$ 未満を3ヵ月間維持できた時点で食事制限を1年間以上続けられるかを確認しています。

中島 私が今までで出会ったPKU患者さんは、結婚後に妊娠・出産を決意した時点から、食事療法で血中Phe値を360 $\mu\text{mol/L}$ 未満にコントロールできるようになっていました。なお、妊娠期間中は、2週間に1回の頻度での検査が保険診療可能なため、血中Phe値を確認していますが、米国ではいかがですか。

Chang 当院では月1回ないし2週間に1回測定し、血中Phe値が不安定であればより頻回に検査することもあります。ラボを所有しているため費用上の問題はありませぬ。ただし、米国では、保険上の問題から費用が問題となる可能性もあります。

伊藤 妊娠中期以降はタンパク質摂取量の増加が求められますが、食事管理はうまくいきましたか。

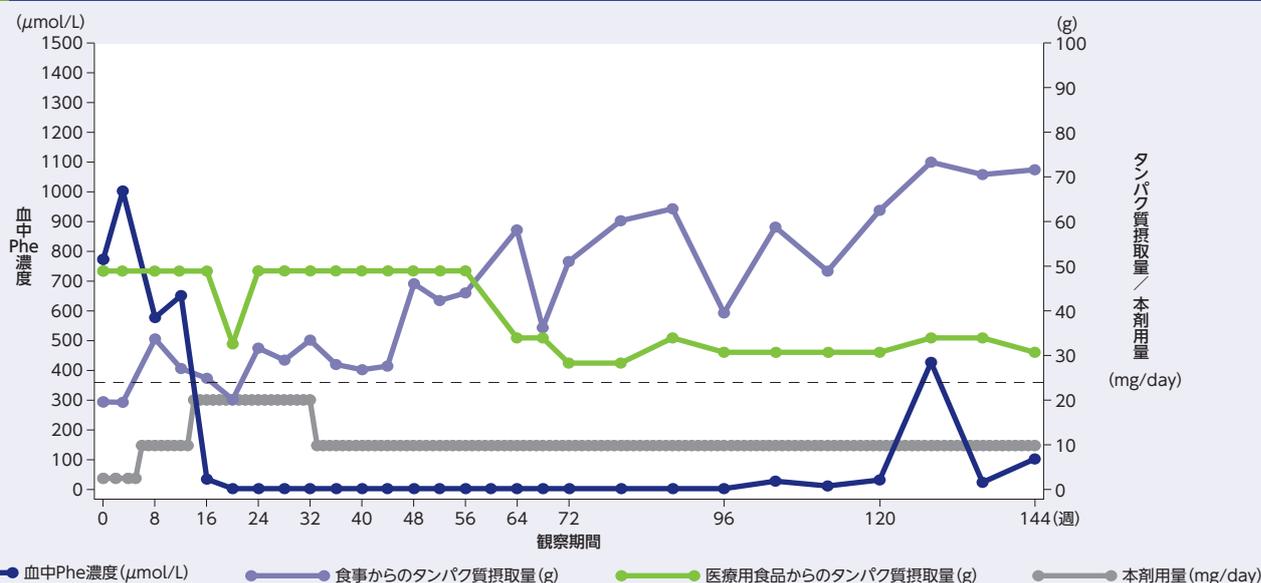
中島 妊娠後期前に里帰りなどで転居・転院すると通院間隔が空き、情報提供がスムーズにできなくなることがあります。タンパク質摂取量の増加タイミングが妊娠32~33週まで遅れてしまい、血中Phe値が測定感度以下まで低下した症例を経験しました。産科医から胎児の発育不良を指摘されるまでに至り、胎児発育に必要な通常の2~3倍のタンパク質摂取量の確保に苦慮しました。

2. 米国における妊娠期のパリンジック®皮下注の投与経験

Chang 妊娠中にパリンジック®皮下注を継続して投与した症例を紹介します。新生児スクリーニングによる発見から6歳まで診療していましたが、その後、家族の転居に伴い診療が10年以上中断していました。結婚を機に、再度、当院での診療を再開しました。食事療法の管理が不十分で、血中Phe値のコントロールに苦慮していました。また、保育園で働いており、園児に接する際の感情コントロールに難しさを感じていたことから、パリンジック®皮下注による治療を希望され、避妊を条件に治療を開始しました¹⁾。

パリンジック®皮下注開始後、血中Phe値は160 $\mu\text{mol/L}$ 未満まで低下しましたが、29週後に頭痛を訴えて救急外来を受診し、妊娠11週であることが判明しました(図2)。そこで患者とパリン

図1 治験にてパリンジック®皮下注を投与した症例の臨床経過



Ishige M, et al. Mol Genet Metab. 2023; 140(3): 107697. より改変 ;本試験はBioMarin Pharmaceutical Incの支援により実施された
改変部分は日本大学 石毛 美夏先生ご提供

ジック®皮下注の継続について話し合い、本人がパリンジック®皮下注の有効性、特にパフォーマンスの向上を実感していることを尊重して継続を決めました。

本症例では、血中Phe値を適正値内に維持するのに苦慮しました。投与開始後は血中Phe値が管理目標の下限以下である低Phe血症が認められ、食事からのタンパク質摂取量を80g/日に増量するよう指示しましたが十分なタンパク質摂取が難しく、パリンジック®皮下注を減量しました。しかし、パリンジック®皮下注の減量後は、血中Phe値は著しく増加しています(図2)。それは、当院から遠く離れた場所に居住しているため血中Phe値の適時把握が難しかったこと、また、米国ではパリンジック®皮下注の用量変更のための保険承認が必要で、用量変更に時間を要したことが挙げられます。



石毛 美夏 先生

石毛 妊娠期間中に胎児の発育はどのように評価されましたか。

Chang 妊娠初期・中期は胎児エコー検査を2週間に1回、妊娠後期からは月に1回行いました。胎児に対する影響を危惧していましたが、出生児は4歳になった現在も正常に発達しています。

なお、今回提示した症例は、幸いにも

軍の保険でカバーできたため産婦人科医が必要と考える頻度で検査ができました。現在は、通常の産婦人科ケアで十分だと考えています。

中島 本症例を通して妊娠中および妊娠前の若年女性PKU患者に対するパリンジック®皮下注の投与についてどのような考えをお持ちになりましたか。

Chang まず妊娠前にパリンジック®皮下注の投与量と血中Phe値が安定していることが重要だということです。また、妊娠中に適切にパリンジック®皮下注を継続することが重要ですので、患者および家族に対する十分な教育が必要です。

中島 厳格な食事制限がどうしても難しいPKU患者にとって、パリンジック®皮下注は選択肢の1つになりますね。

Chang おっしゃる通りです。また、パリンジック®皮下注による胎児への影響は明らかになっていませんが、血中Phe値高値が胎児に及ぼす影響は明らかです³⁾。われわれ医師はリスクとベネフィットをしっかりと判断し、患者さんと話し合うべきだと思います。なお、パリンジック®皮下注の漸増段階で妊娠した患者については慎重な判断が求められます。

中島 パリンジック®皮下注で血中Phe値をコントロールできてPKU患者が妊娠を希望した場合、過去に食事療法で血中Phe値がコントロール可能であったら、パリンジック®皮下注を

図2 パリンジック®皮下注を投与した症例の妊娠期の臨床経過



Boyer M, et al. Mol Genet Metab Rep. 2021; 26: 100713.

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	-

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

中止して食事療法に切り替えますか。

Chang 一度緩和した食事制限を再び厳格に行うことは患者にとって大きなストレスになります。リスクとベネフィットについて患者と十分に話し合うことが重要だと考えます。妊娠時にパリンジック®皮下注を中止して食事療法に切り替え、無事出産したものの授乳中の食事療法継続が困難となり(血中Phe値1,406 μ mol/L)、断乳後にパリンジック®皮下注を再開したという症例報告があります⁴⁾。その症例では、パリンジック®皮下注20mg/日を6週間投与し血中Phe値が安定しました。なお、治療中の母乳からペグバリアーゼは検出されませんでした。

3. 日本における妊娠希望女性に対するパリンジック®皮下注の投与経験

伊藤 現在、パリンジック®皮下注の治験に参加し、その後、血中Phe値が管理目標の範囲に安定したためパリンジック®皮下注20mgを週2回投与で維持している、妊娠希望の症例を診療しています。タンパク質摂取量も安定しているため、不妊治療を目的に産婦人科に通院中です。

パリンジック®皮下注の電子添文上は「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Phe値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Phe値のコントロールが期待できる場合にのみ考慮」とあります。本症例は十分な説明を受けたうえで食事療法には戻りたくないとの訴えがあり、パリンジック®皮下注の継続を判断しました。投与量については既報⁵⁾や米国で多くの経験がある医師の意見を参考に、現在の投与量で維持しています。



中島 葉子 先生

中島 米国の状況を踏まえて、妊娠期間中のパリンジック®皮下注の少量投与についてどうお考えですか。

Chang 本症例は現在20mgを週2回投与されているとのことですが、妊娠によりPhe値低値のリスクが高まるため、血中Phe値の頻回評価が可能であれば、注意深くモニターしながら減量も視野に入ってくると考えます。米国では用量変更時には薬剤入手までに

時間がかかるため、少量投与についてはパリンジック®の血中濃度半減期を考慮し、タンパク質摂取量を増やした直後にパリンジック®皮下注の投与間隔を空けることで対応しています。

石毛 妊娠中にパリンジック®皮下注の投与を継続したPKU患者からの出生児14例についてのChang先生の報告⁵⁾では、36%で33週以降の早産が認められました。これは一般人口の早産率(12%)よりも高いため、妊娠を希望する症例へは早産の可能性も説明し、患者もそれを理解した上で、現行の食事療法での妊娠管理が難しいと判断される場合はパリンジック®皮下注が選択肢の1つになり得ると考えます。

伊藤 Chang先生の報告⁵⁾では14例中3例が多胎妊娠(三つ子)であること、合併症を有するPKU患者から出生した児で早産が多かったことが確認されています。今後、パリンジック®皮下注と早産の可能性の検討が望まれます。

Chang 早産の増加が偶然か、因果関係があるかを断言するにはデータが不十分です。パリンジック®皮下注による安全管理方法を把握するためにも、今後より多くのデータが得られることを願っています。

伊藤 妊娠を希望されるPKU患者・ご家族とよく相談し、パリンジック®皮下注のベネフィットとリスクの両方を伝え、食事療法についても検討したうえで判断することが求められます。また、計画的に妊娠する場合もパリンジック®皮下注により血中Phe値が安定してから妊娠することが望ましいため、食事療法での管理が難しい若年の女性PKU患者においては早期からパリンジック®皮下注を開始し、血中Phe値を安定させることも重要です。先生方の経験を広く共有していくことも考えていきたいと思えます。

本日はありがとうございました。

References

- 1) Boyer M, Chang R, et al. Mol Genet Metab Rep. 2021; 26: 100713.
- 2) Ishige M, et al. Mol Genet Metab. 2023; 140: 107697. ;本試験はBioMarin Pharmaceutical Incの支援により実施された。
- 3) 日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会. 診療ガイドライン フェニルケトン尿症および類縁疾患. 2014年7月15日版.
[https://jsimd.net/pdf/guideline/01_jsimd-Guideline_draft.pdf]
- 4) Rohr F, et al. Mol Genet Metab Rep. 2022; 33: 100938.
- 5) Bier C, Chang R, et al. Mol Genet Metab. 2024; 141 (3): 108152.

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)

7.2 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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ンプ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]

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	トロメタモール	0.06 mg	0.06 mg	0.11 mg
	トロメタモール塩酸塩	0.72 mg	0.72 mg	1.43 mg
	ケイ皮酸	0.07 mg	0.07 mg	0.15 mg
	塩化ナトリウム	3.95 mg	3.95 mg	7.89 mg

注）本剤は大腸菌を用いて製造される。

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、以下の増量法に従い、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までの増量法

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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時間は患者を十分に観察すること。
 - ・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のみ考慮し、妊娠期に応じた栄養素摂取量や食事の変動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オリアーゼ(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(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

2025年3月作成
APAC-PAL-00261