

パリンジック® (ペグバリアーゼ) を
使っていただく先生方へ

患者さんとの コミュニケーションの ポイントと ご処方時の確認事項



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®

患者さんとのコミュニケーションの際に 気を付ける3つのポイント

1 投与頻度・投与量・副作用についてご理解いただく

パリンジック®は漸増しながら効果を発揮する自己注射薬であることを患者さん・ご家族にお伝えください。「週1回2.5mg」から開始し、以下の漸増法に従って「1日1回20mg」まで段階的に増量しますが、患者さんの状態に応じて投与頻度や投与量を変更することがあります。

■ パリンジック®の用法及び用量

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	—

パリンジック®皮下注2.5mg/10mg/20mg 電子添文 2023年5月作成 (第1版)

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。

治療開始から1日1回20mgまでの投与スケジュールのイメージ

実際には、患者さんの状態に合わせて投与スケジュールを検討してください。



■ パリンジック®の副作用

国内第Ⅲ相試験(165-305試験)の144週時における副作用は以下の通りでした。

安全性(144週時)

- 副作用は全体で12例(100.0%)、導入/漸増期で12/12例(100.0%)、維持期で9/10例(90.0%)に認められました。
- 主な副作用は、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%)、鼻咽頭炎8例(66.7%)、倦怠感7例(58.3%)、アレルギー性皮膚炎、注射部位そう痒感及び蕁麻疹各6例(50.0%)、注射部位疼痛、発熱、頭痛、補体成分C3減少及び補体成分C4減少各5例(41.7%)でした。
- 重篤な副作用は1例(8.3%)に認められました。投与中止に至った副作用及び死亡例は認められませんでした。
- なお、52週時点までは本剤投与の約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(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ました。

	導入期/漸増期 (N=12)	維持期 (N=10)	全期間 (N=12)
有害事象 ^a , n(%)	12(100.0)	9(90.0)	12(100.0)
減量	0	3(30.0)	3(25.0)
投与中断	5(41.7)	2(20.0)	6(50.0)
投与中止	0	0	0
試験中止	0	0	0
重篤な有害事象, n(%)	1(8.3)	2(20.0)	3(25.0)
減量	0	0	0
投与中断	0	2(20.0)	2(16.7)
投与中止	0	0	0
試験中止	0	0	0
治療関連の有害事象 ^b , n(%)	12(100.0)	5(50.0)	12(100.0)
治療関連の重篤な有害事象	0	1(10.0)	1(8.3)
Grade3以上の有害事象, n(%)	0	2(20.0)	2(16.7)
死亡に至った有害事象, n(%)	0	0	0
曝露期間調整後発現率			
総曝露量、人年	11.0	15.5	28.3
有害事象, n(発現率、人年)	503(45.5)	313(20.2)	816(28.8)
減量	0	4(0.3)	4(0.1)
投与中断	27(2.4)	3(0.2)	30(1.1)
投与中止	0	0	0
試験中止	0	0	0
重篤な有害事象, n(発現率、人年)	1(0.1)	3(0.2)	4(0.1)
減量	0	0	0
投与中断	0	2(0.1)	2(0.1)
投与中止	0	0	0
試験中止	0	0	0
治療関連の有害事象, n(発現率、人年) ^b	455(41.2)	209(13.5)	664(23.5)
治療関連の重篤な有害事象	0	1(0.1)	1(0.0)
Grade3以上の有害事象, n(発現率、人年)	0	4(0.3)	4(0.1)
死亡に至った有害事象, n(発現率、人年)	0	0	0
注目すべき有害事象, n(発現率、人年)			
アナフィラキシー	0	0	0
皮膚反応	9(0.8)	10(0.6)	19(0.7)
過敏症	66(6.0)	48(3.1)	114(4.0)

a: 本剤投与開始後から最終投与後30日までに発現又は悪化した事象。事象名はMedDRA ver 24.0、重症度はCTCAE version 5.0で判定した。血中Phe濃度600 μ mol/L以下を26日間以上にわたって安定した用量(同一用量が80%以上)で達成したときを維持期とした。導入期/漸増期/維持期は、血中Phe濃度の評価日より定義され、導入期/漸増期は本剤初回投与から維持期の開始の1日前に終了した。

b: 治験責任医師による判定。

Ishige M, et al. Mol Genet Metab. 2023; 140(3): 107697

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。

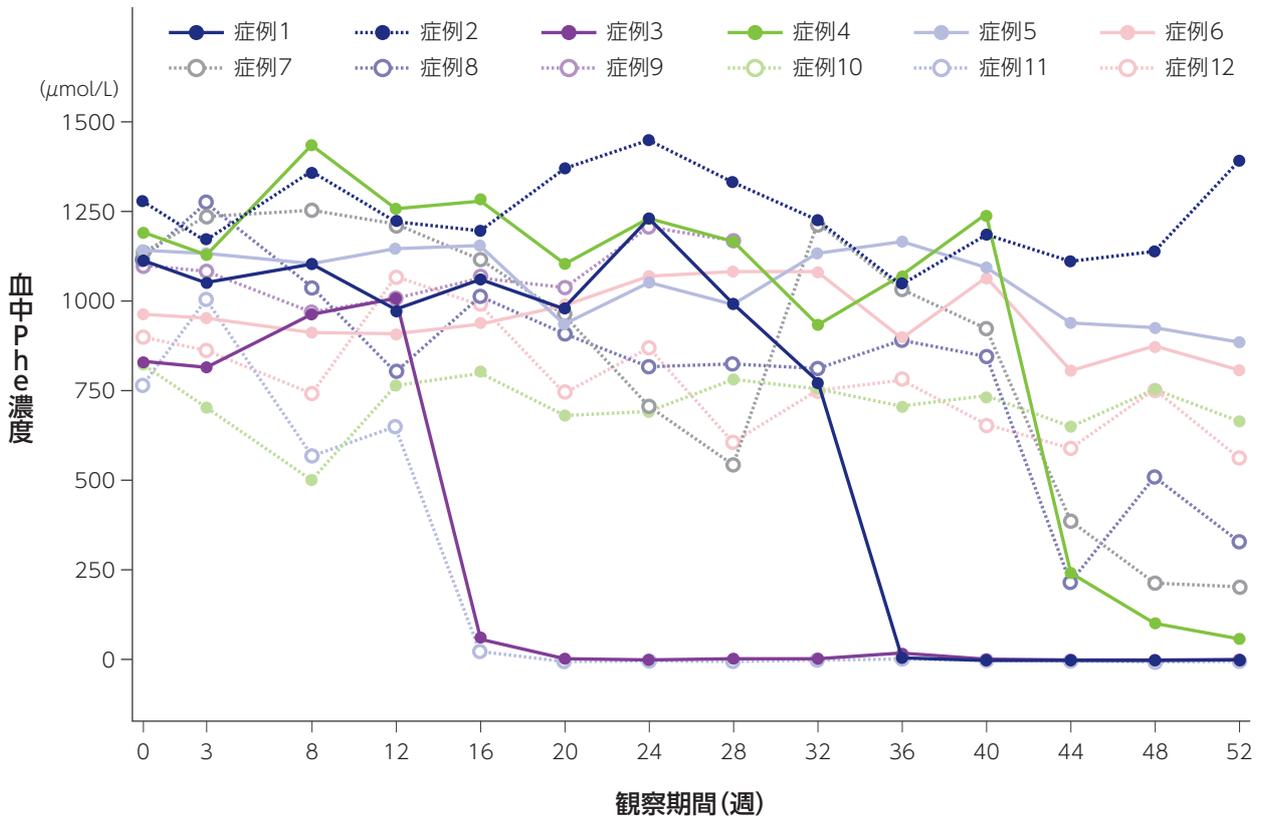
<転載許諾に関する情報> <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> (2025年2月アクセス)

2

効果が出るまでの期間は個人によって異なることについて 事前に十分に説明し、患者さんにご理解いただく

患者さんの中には、「治療を開始すれば、すぐに食事制限をやめられる」と思う方もいらっしゃいますので、効果が期待できるまでの期間について、事前にご理解いただくことが大切です。国内第Ⅲ相試験(165-305試験)の12例における血中Phe濃度は以下のように推移しました。

ベースラインからの血中Phe濃度の推移(個別値、その他の評価項目)



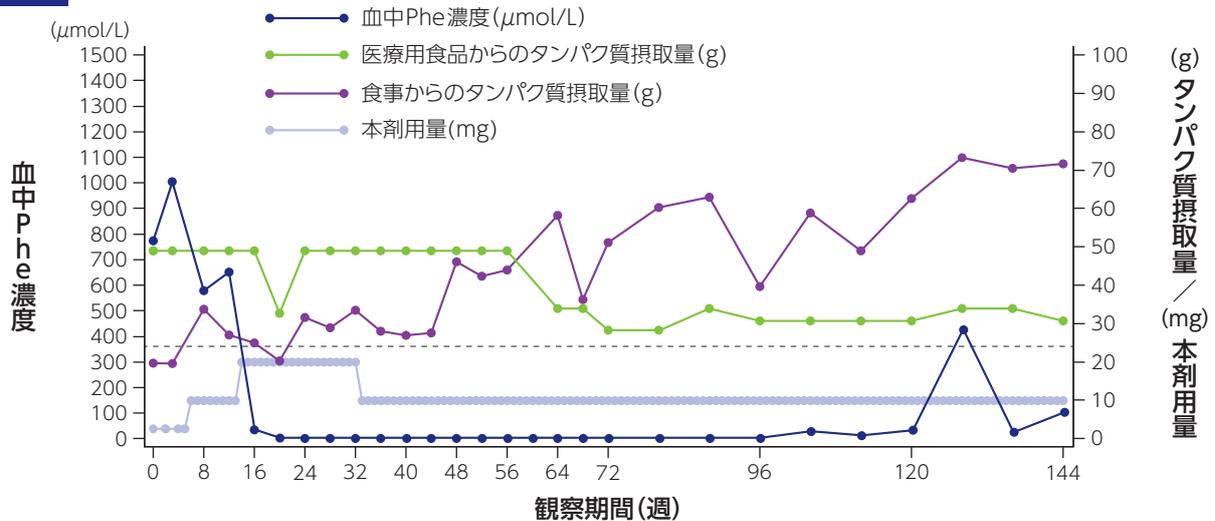
社内資料:165-305試験<承認時評価資料>

3 指示があるまではタンパク質摂取量は変えられないことについてご理解いただく

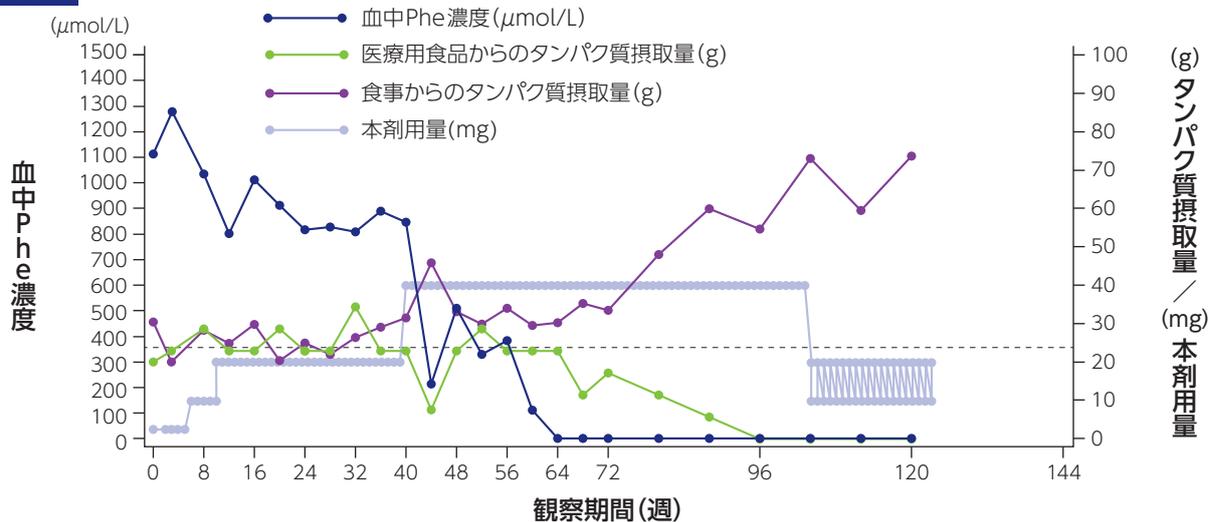
患者さんがご自分の判断で食事制限をやめることがないように、医師の指示があるまではタンパク質摂取量を変えられないことを事前にご理解いただくことが大切です。タンパク質摂取量の推移について、国内第Ⅲ相試験(165-305試験)の12例のうち2例をご紹介します。

血中Phe濃度、タンパク質摂取量、本剤用量の推移

症例3



症例11



Ishige M, et al. Mol Genet Metab. 2023; 140(3): 107697

<転載許諾に関する情報> <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> (2025年2月アクセス)

- 効果発現後にパリンジック®を減量できるケースもあります。
- 効果発現時に副作用として低フェニルアラニン血症とそれに伴う脱毛がみられることがあります。本剤用量と食事からのタンパク質摂取量を調整しながら維持用量を決定してください。

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、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]

ご処方時の確認事項

Step 1

ご処方日までの準備

- ☑ 医師確認書へのご署名・ご提出
- ☑ ECHOメディカルトレーニングプログラムのご視聴
- ☑ 前投与薬(抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等)の準備
- ☑ アドレナリン注射薬の処方医登録…アドレナリン注射剤の処方には登録が必要です。

ECHOメディカルトレーニングプログラムのご視聴

ECHOメディカルトレーニングプログラムは、実臨床でパリンジック®治療をスムーズに開始できるように、導入・漸増期から維持期への移行をサポートするプログラムです。オンデマンドのコア・カリキュラムとケーススタディ・ディスカッション(モデレーターによる症例検討会)の2部で構成されています。



<https://bit.ly/3FBA8bq>

URLまたは二次元コードからアクセスし、オンデマンドのコア・カリキュラムをご視聴ください。

前投与薬(抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等)の準備

前投与薬は、パリンジック®投与2~3時間前を目安に前投与します。前投与薬を服用した上でパリンジック®の初回投与ができるようご準備ください。前投与は少なくとも維持用量に達するまでの間は行い、維持量での投与においても、前投与は患者の状態に応じて継続することが望ましいことを指導してください。

[参考] 臨床試験における前投与の規定

海外第Ⅲ相試験(165-301試験)	維持用量に至るまで、本剤投与の約2~3時間前にヒスタミンH1及びH2受容体拮抗薬、さらに忍容性が認められる場合は解熱鎮痛剤の前投与を必須とし、維持用量投与時も医師が必要と判断した場合は前投与を行う。
海外第Ⅲ相試験(165-302試験) ＜先行試験からの継続試験＞	本剤投与開始約2~3時間前にヒスタミンH1及びH2受容体拮抗薬並びに解熱鎮痛剤の前投与を行う。前投与を行う時期は以下とする。 ・有害事象の消失後の再開時 ・増量時 ・4日間以上の投与中断後の再開時 ・治験責任医師が必要と判断した時 等
国内第Ⅲ相試験(165-305試験)*	52週間にわたって、本剤投与の約2~3時間前にヒスタミンH1及びH2受容体拮抗薬並びに必要なに応じて解熱鎮痛剤の前投与を行う。

*: 165-305試験では全例(12/12例)に解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン、ロキソプロフェン)が前投与された。

パリンジック®適正使用ガイド(投与ガイド)2023年5月作成

アドレナリン注射薬の処方医登録

【公式】エピペンサイト(ヴィアトリス製薬株式会社 提供)

アナフィラキシー補助治療剤 - アドレナリン自己注射薬 エピペン®注射液0.15mg/0.3mg



エピペンサイト 医療関係者用ページのご利用にあたっては会員登録が必要です。

<https://www.epipen.jp/>

URLまたは二次元コードからアクセスしてください。



Step 2

患者さん・観察者(ご家族など)への説明

- ☑ 資料「パリンジック®とは」「自己注射ガイドブック」を用いて、製剤説明および自己注射指導をお願いいたします。
- ☑ アナフィラキシーに関するご説明事項
 - ・アナフィラキシーが発現する可能性があるため、医師に指示された抗ヒスタミン剤や解熱鎮痛剤を本剤投与開始2～3時間前を目安に前投与します。
 - ・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が、投与後少なくとも1時間は患者の傍らで観察します。
 - ・アドレナリン注射剤及び患者カードを常に携帯するよう指導してください。
- ☑ 患者さん・観察者同意書を取得してください。テンプレートはBioMarinで準備しています。

パリンジック®とは



内容

- フェニルケトン尿症とは？
- フェニルケトン尿症の治療法
- パリンジック®とは？
- アナフィラキシーについて
- パリンジック®の副作用
- パリンジック®で治療中の注意点
- パリンジック®の投与
- フェニルケトン尿症の医療費について

自己注射ガイドブック



内容

- パリンジック®について
- 注射のまえに
- 注射のしかた
- 注射のあと
- 副作用
- こんなときは

アナフィラキシーに関するご説明事項

アナフィラキシーの徴候・症状

患者には下記の症状が一つでもみられたら、直ぐにアドレナリン注射剤を自己注射し、救急車を呼び、最寄りの医療機関を受診するよう指導してください。

消化器の症状	・ 繰り返し吐き続ける ・ 持続する強い(がまんできない)おなかの痛み
呼吸器の症状	・ のどや胸が締め付けられる ・ 声がかすれる ・ 犬が吠えるような咳 ・ 持続する強い咳込み ・ ゼーゼーする呼吸 ・ 息がしにくい
全身の症状	・ 唇や爪が青白い ・ 脈を触れにくい、不規則 ・ 意識がもうろうとしている ・ ぐったりしている ・ 尿や便を漏らす

パリンジック® 投与患者さん向けWEBサイト「パリンジックタウン」

パリンジック®投与患者さん向けWEBサイト「パリンジックタウン」で、パリンジック®の特徴と自己注射の方法を解説した動画を視聴することができます。患者指導・自己注射指導にお役立てください。



自己注射解説動画

パリンジックタウンでできること

- ▶ フェニルケトン尿症やパリンジック®について学ぶことができます。
- ▶ 来院予定や投与予定を設定し、リマインドメールを受信できます。
- ▶ 入力状況はご家族や医療従事者と共有できます。
- ▶ パリンジック®の投与状況やPhe値などを記録し、グラフで確認できます。

投与記録した場合のグラフィイメージ



「パリンジックタウン」では、フェニルケトン尿症の解説、パリンジック®の特徴や投与方法の解説のほか、さまざまなお役立ち機能で治療継続をサポートします。患者さんに、ぜひご紹介ください。

<https://bit.ly/43R6ecZ>



患者さんにご家族のためのPKUオンラインコミュニティのご紹介。
 LINEにて「無料で」「匿名で」参加できます。詳しくはURLをご参照ください。

<https://pa.qlife.jp/pku>



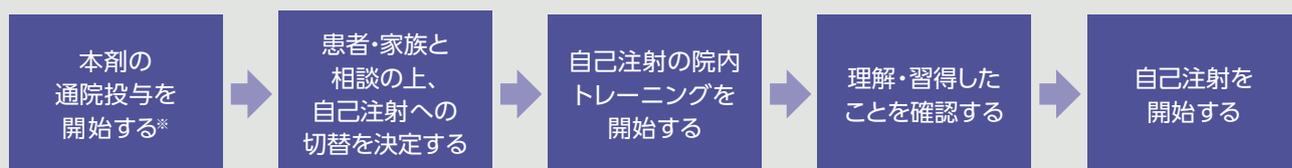
Step 3

投与開始

投与開始時

- ☑ 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してください。
- ☑ 本剤導入にあたっては、通院で実施するか入院で実施するかを患者さんと相談の上で決定してください。

導入ステップの例



※入院で導入することもあります。

自己注射トレーニング

自己注射の導入が決定したら、院内でトレーニングを行ってください。トレーニングは患者・家族の理解状況により、段階を踏んで実施してください。



必要な器具の準備・確認

自己注射に必要なシリンジやアルコール綿などを準備し、各器具の名称・用途を説明します。

1

医療関係者による自己注射手技の説明



医師・看護師・薬剤師が自己注射の手技の説明を行います。

2



指導事項の確認

前投与薬、自己注射手技、副作用、廃棄方法について指導した項目をチェックし、患者・家族が理解できるまで①～④を繰り返します。

4

患者または家族による注射の実施



自己注射手技の説明の通りに、患者・家族が自己注射を行います。

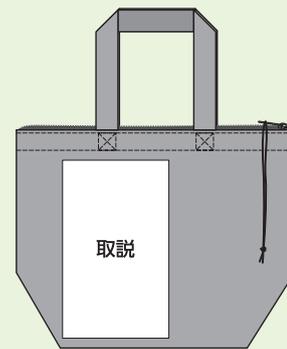
3

自己注射開始前

- 自己注射にあたっては、治療開始後の患者の状態を踏まえ医師がその妥当性を慎重に検討し、医師の管理指導のもとで実施してください。導入ステップの例を参考に、はじめは通院にて投与し、患者さん・ご家族の理解・習得を確認してから自己注射を開始してください。

自己注射開始後

- 医療機関において、患者さん・ご家族に「専用保冷バッグ(保冷剤付き)」、「廃棄ポーチ」を提供してください。
- 本剤の貯法は2～8℃です。患者さん・ご家族には、専用保冷バッグを使用して医療機関から自宅へ本剤を持ち帰り、冷蔵庫で保管するよう指導してください。
- 注射時には自己注射準備マットを使用し、注射に必要なものがそろっているか確認してください。
- 注射後はすぐに使用済みシリンジを専用の廃棄ポーチに入れ、安全に廃棄できるよう指導してください。



専用保冷バッグ(保冷剤付き)

注射に必要なもの

安定した清潔なテーブルに専用マットを置き、その上に必要なものを並べます。

自己注射準備マット パリンジック®の自己注射の準備には、必ず使用するものと出血や副作用が起こったときに使用するものがあります。毎回このマットの上ですべてを並べ、そろっていることを確認してから自己注射をはじめましょう。

必ず使用するもの	必要に応じて使用するもの
<p>アルコール綿</p> <p>アルコール綿は個包装に入ったまま並べ、使う直前に封を切りましょう。シリンジは外箱とプラスチック容器から出した状態で並べましょう。 ※シリンジはあらかじめ室温に戻してある必要があります。</p>	<p>ガーゼ</p> <p>注射部位から出血した際に、患部を約10秒間押さえます。</p>
<p>シリンジ 1本目</p>	<p>絆創膏</p> <p>必要に応じて出血箇所につきます。</p>
<p>シリンジ 2本目</p> <p>医師から指示があった方のみ準備してください。</p>	<p>エピペン®</p> <p>アナフィラキシーの徴候や症状が現れたときに、太ももの外側に注射します。</p>
<p>シリンジ 3本目</p> <p>医師から指示があった方のみ準備してください。</p>	<p>ガーゼと絆創膏は個包装に入ったまま並べ、使うことになったら廃棄しましょう。使用しなかった場合は、清潔な状態で次回のために保管しておきましょう。</p>

▶▶▶ 廃棄ポーチも近くに置いておきましょう ◀◀◀

エピペン®注射液 0.15mg/0.3mg

アナフィラキシーが起きた際に打つ、緊急用の注射剤です。

廃棄ポーチ



**エピペン®は、パリンジック®と一緒に処方されます。
アナフィラキシーの発現に備え、常に持ち歩くようにしてください。**

投与後の観察について

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Phe濃度を測定し、過敏症反応の発現等の患者さんの状態に留意して慎重に漸増してください。

国内第III相試験(165-305試験)

試験概要

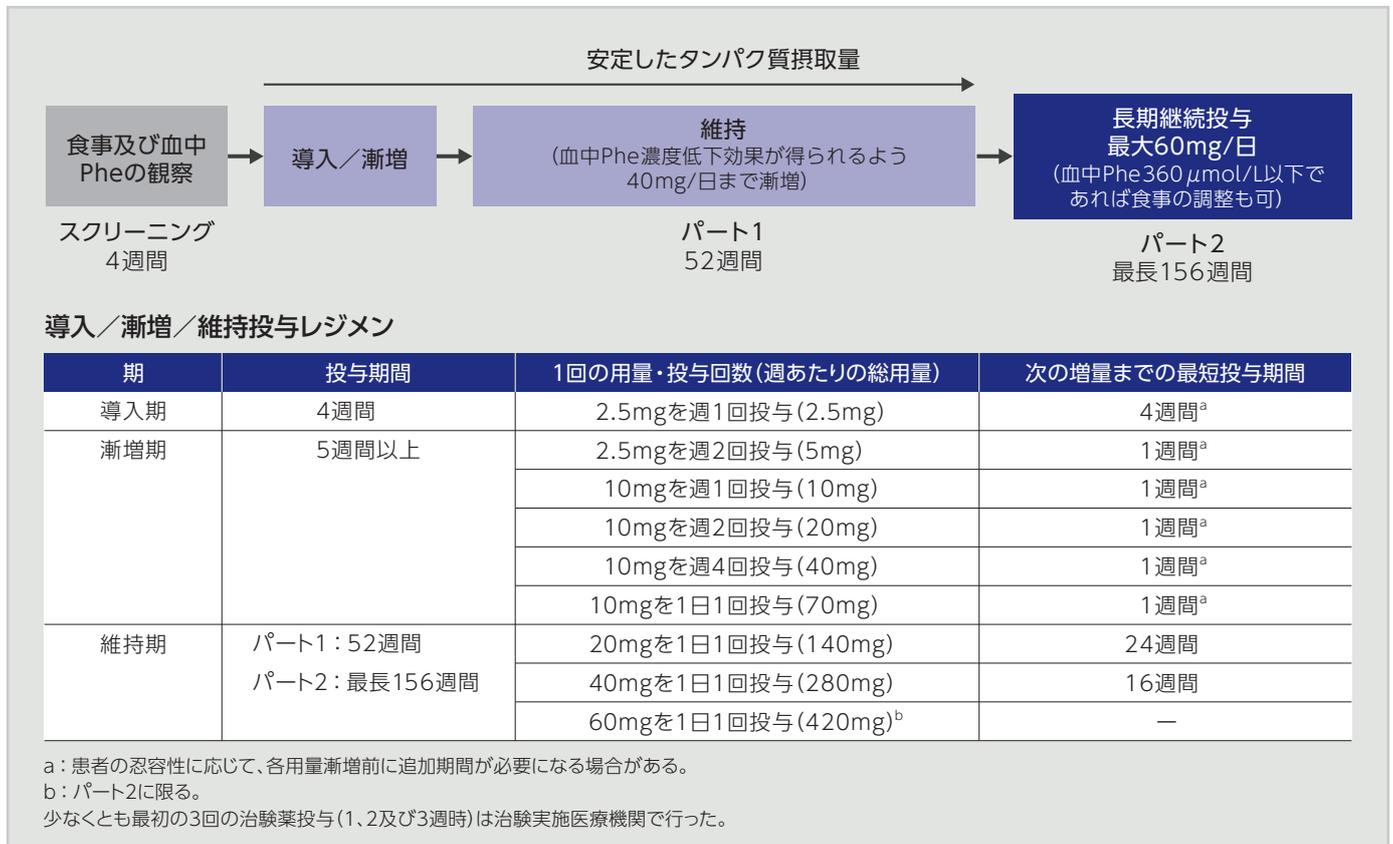
目的 本剤の投与歴のない18～70歳の日本人PKU患者を対象に、導入／漸増／維持投与レジメンで本剤を自己注射したときの有効性及び安全性を評価する

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600 μ mol/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360 μ mol/Lを超えている場合は、40mgに増量可能とされた。また、本剤投与の約2～3時間前にヒスタミンH1及びH2受容体拮抗薬並びに必要な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360 μ mol/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。



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 等
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 等
<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。

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) μ mol/Lから、52週時には448.3(458.75) μ 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) μ mol/L、平均変化率(SD)は-57.5(41.00)%であった。

社内資料：165-305試験<承認時評価資料>

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

ペグバリアーゼ（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

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	ペグバリアーゼ（遺伝子組換え） [※] 2.5 mg	10 mg	20 mg
添加剤	トコメタモール	0.06 mg	0.11 mg
	トコメタモール塩酸塩	0.72 mg	0.72 mg
	ケイ皮酸	0.07 mg	0.07 mg
	塩化ナトリウム	3.95 mg	3.95 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、澄明～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、成人にはペグバリアーゼ（遺伝子組換え）として1日1回20 mgを維持用量とし、皮下投与する。ただし、週1回2.5 mgを開始用量として、以下の漸増法に従い、段階的に増量する。1日1回20 mgを一定期間投与しても効果が不十分な場合は、40 mg又は60 mgに段階的に増量できるが、最大用量は60 mgである。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

1日1回20 mgまでの漸増法

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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か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]

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 μmol/L以下に低下し、一定期間同用量で維持できた場合に維持用量とみなされた。

注2) 注射部位反応：紅斑、発疹、そう痒症、硬結、変色等を含む。

注3) 過敏症反応：アナフィラキシー、蕁麻疹、発疹、呼吸困難、血清病、血管浮腫等を含む。

注4) CRPの高値が6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 μmol/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

患者さんとの
コミュニケーションの
ポイントと
ご処方時の確認事項

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

2025年3月作成
APAC-PAL-00081