

報道関係各位

2023年3月27日

フェニルケトン尿症治療薬「パリンジック®皮下注 2.5mg/10mg/20mg」 国内製造販売承認取得のお知らせ

—国内では約30年ぶりとなる新規作用機序を有する治療薬—

- 国内で難病指定されているフェニルケトン尿症の成人を対象としてパリンジック®皮下注が承認。
- 海外第Ⅲ相臨床試験（PRISM-1：165-301 試験・PRISM-2：165-302 試験）、および国内第Ⅲ相臨床試験（165-305 試験）の結果に基づき承認。

希少疾患のバイオ医薬品を開発・発売している BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社（本社：東京都新宿区、代表取締役：中村 圭）は、フェニルケトン尿症治療薬「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「パリンジック®皮下注」）について、2023年3月27日に「フェニルケトン尿症」の効能又は効果で国内製造販売承認を取得しましたので、お知らせいたします。

フェニルケトン尿症は、フェニルアラニン（Phe）をチロシン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、国内で難病指定されています。発症率は約7万人出生あたり1人とされ、国内の患者数は約500人と推定¹⁾されています。

パリンジック®皮下注は BioMarin Pharmaceutical Inc. により開発された PAH の酵素活性を代替する治療薬です。パリンジック®皮下注は PAH と異なり、Phe をアンモニアとケイ皮酸に分解することで血中 Phe 濃度を低下させます。フェニルケトン尿症の治療薬として米国では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おり患者さんに提供されています。

パリンジック®皮下注の国内製造販売承認取得について BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社の代表取締役：中村 圭は「本邦において、約30年ぶりとなるフェニルケトン尿症に対する新規治療薬であるパリンジック®を提供できることを社員一同大変嬉しく思います。新たな治療選択肢の登場により、患者さんがより前向きに本疾患に向き合えるよう全力で努めます。」と述べるとともに、「私たちはこれからも、“一日も早く、一人でも多く”の患者さん、患者さんの事を想う全ての方々へ笑顔をお届けすることを目指します。」と語っています。

「パリンジック®皮下注 2.5mg/10mg/20mg」について

販売名	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）																
製造販売承認日	2023年3月27日																
効能又は効果	フェニルケトン尿症																
用法及び用量	<p>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。</p> <p style="text-align: center;">1日1回20mgまでの漸増法</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>用量・投与頻度</th> <th>投与期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.5mgを週1回投与</td> <td>4週間以上</td> </tr> <tr> <td>2.5mgを週2回投与</td> <td>1週間以上</td> </tr> <tr> <td>10mgを週1回投与</td> <td>1週間以上</td> </tr> <tr> <td>10mgを週2回投与</td> <td>1週間以上</td> </tr> <tr> <td>10mgを週4回投与</td> <td>1週間以上</td> </tr> <tr> <td>10mgを1日1回投与</td> <td>1週間以上</td> </tr> <tr> <td>20mgを1日1回投与</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>	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	—
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	—																
製造販売元	BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社																

「海外第Ⅲ相臨床試験又は関連する臨床試験」について

パリンジック®皮下注の主な臨床試験には、パリンジック®皮下注投与歴のないフェニルケトン尿症患者さんを対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（PRISM-1：165-301試験・PRISM-2：165-302試験）、国内第Ⅲ相臨床試験（165-305試験）があります。

パリンジック®皮下注投与歴のない患者さんを対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（PRISM-1：165-301試験）において、パリンジック®皮下注20mg群及びパリンジック®皮下注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 $\mu\text{mol/L}$ ）でした。

先行して実施された臨床試験を完了した患者さんを対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（PRISM-2：165-302試験）のパート2において、全パリンジック®皮下注群（20mg群及び40mg群の併合群）のベースラインからの血中Phe濃度の変化量は、各プラセボ群と比較し、いずれも統計学的に有意な差が認められました（20mg群のプラセボ群との群間差[95%CI]は-923.3[-1135.0, -711.5] $\mu\text{mol/L}$ 、40mg群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）。

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ます。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%が報告されています。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ください。

フェニルケトン尿症について

フェニルケトン尿症は、フェニルアラニン（Phe）をチロシン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、国内で難病指定されています。発症率は約 7 万人出生あたり 1 人とされ、国内の患者数は約 500 人と推定¹⁾されています。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²⁾、髄鞘を構成するタンパク質の正常な形態に影響を与え³⁾、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⁴⁾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ます。そのため、フェニルケトン尿症患者さん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す^{5,6)}。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、フェニルケトン尿症成人患者の血中 Phe 濃度に対する推奨目標は 120～360 μ mol/L とされています⁷⁾。現在本邦では、食事療法による厳格な Phe 摂取制限、その補助薬としてテトラヒドロビオプテリン製剤であるサプロプテリン塩酸塩が使用されています。

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社について

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社は、治療の選択肢が全くない又は限られている遺伝性希少疾患に対する革新的な医薬品の開発を世界中の患者さんに新しい治療の選択肢を届けることを目指す製薬会社です。

新しい治療薬の開発を通じ、これまでの希少疾患に対する治療状況を変える。これは、私たちが設立以来目指している使命です。

詳細は、<https://www.bmrn.co.jp/> をご参照ください。

免責事項

本プレスリリースにおける医薬品に関する情報は、BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社の企業情報の開示を目的としたもので、開発中の医薬品を含むいかなる製品の広告や販売促進を意図するものではありません。

参考文献

社内資料：165-301 試験＜承認時評価資料＞

社内資料：165-302 試験＜承認時評価資料＞

1) 難病情報センターホームページ（2023年3月現在）

2) Wall KM et al. Biochem Biophys Res Commun. 1990; 168: 1177-1183.

3) Dyer CA et al. J Neuropathol Exp Neurol. 1996; 55: 795-814.

- 4) Huttenlocher PR. Eur J Pediatr. 2000; 159 (Suppl 2) : S102-106.
- 5) Vockley J et al. Genet Med. 2014; 16: 188-200.
- 6) van Wegberg AMJ et al. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12: 162.
- 7) 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

本件に関するお問い合わせ先

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

メディカルインフォメーション

TEL : 03-4578-0638

平日 9:00-17:00

APAC-PAL-00020 March 2023