

適正使用ガイド(投与ガイド)

[監修] 大阪公立大学大学院医学研究科 名誉教授／障がい医学・再生医学寄附講座 特任教授
新宅 治夫 先生

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]

CONTENTS

はじめに(適正使用のお願い)	3
パリンジックによる治療について	4
効能又は効果	4
対象患者選択のためのチェックリスト	4
用法及び用量	6
生殖能を有する者及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与	10
注意を要する副作用	12
アナフィラキシーを含む過敏症反応	15
低フェニルアラニン血症	24
関節痛	26
注射部位反応	28
投与に際する注意事項	30
本剤を投与するにあたっての注意点	30
本剤の治療開始前に行う患者及び観察者(家族等)に対する教育・説明	32
投与時の注意事項	34
投与方法	34
自己注射の導入	39
《参考》	
適正使用ガイド(投与ガイド)用語解説	43
臨床試験の概要	44
・ 海外第Ⅲ相試験 (PRISM-1：165-301試験・PRISM-2：165-302試験) (海外データ)	44
・ 国内第Ⅲ相試験 (165-305試験)	48
Drug Information	50

はじめに(適正使用のお願い)

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)の治療を目的とし、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ラーゼ(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)化した製剤です。

本剤は、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相長期継続試験(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)で有効性及び安全性が検討されました。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ます。

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ました。

本剤は、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」に基づき、忍容性と血中フェニルアラニン(Phe)濃度の変化を確認しながら徐々に本剤を増量し、患者ごとに本剤の維持用量を決定します。最も注意を要する副作用としてアナフィラキシーが発現する場合があることから、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してください。また、本剤の投与前に自己注射可能なアドレナリン注射剤を処方するとともにその使用訓練を行い、本剤による治療中は常時携帯するよう、患者に指導してください。なお、本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意してください。

- ・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。
- ・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、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。
- ・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。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項を解説しました。本剤の適正使用の一助となれば幸いです。

なお、本剤のご使用にあたり、電子化された添付文書(以下、電子添文)、総合製品情報概要、インタビューフォームもご参照いただきますようお願い申し上げます。

電子添文の掲載場所

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ：

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

パリンジック®製品サイト(医療関係者向けページ)：

<https://www.bmrn.co.jp/physicians/palynziq>



(適正使用のお願い)
はじめに

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

パリンジックによる治療について

効能又は効果

フェニルケトン尿症

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。

対象患者選択のためのチェックリスト

本剤の投与にあたっては最新の電子添文をご確認の上、本剤の投与が適切と判断される患者に投与してください。

- ☐ : 本剤を投与しないでください
- ☐ : 本剤投与の適格性をご判断ください
- ☐ : 本剤の投与可否について慎重に判断してください
- ☐ : 本剤の投与可否について判断し、慎重に投与してください

診断名	☐ フェニルケトン尿症	☐ その他	本剤の効能又は効果は「フェニルケトン尿症」です。
既存治療を行っても血中Phe濃度のコントロールが不十分	☐ はい	☐ いいえ	本剤の適用は、既存治療を行っても血中Phe濃度のコントロールが不十分である場合に限り考慮してください。既存治療として、食事療法及びサプロプロテリン塩酸塩が挙げられますが、食事療法の長期維持が困難な患者や、サプロプロテリン塩酸塩の適用とならない患者、サプロプロテリン塩酸塩で血中Phe濃度のコントロールが困難な患者が存在することから、本剤は、このような患者の血中Phe濃度を目標範囲内に低下させる目的で開発されました。本剤投与歴のないPKU患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(165-301試験)及び国内第Ⅲ相試験(165-305試験)では血中Phe濃度が600 μ mol/L超の患者が登録されました。 ➡参照P.44 《参考》臨床試験の概要
同意	☐ 取得	☐ 未取得	本剤投与前に患者説明を行い、同意を取得してください。患者説明用資材はP.33を参照してください。
本剤の成分に対し重度の過敏症反応の既往のある患者	☐ いいえ	☐ はい	本剤の投与は禁忌です。臨床試験において、重度の過敏症反応(アナフィラキシー、血清病、血管浮腫等)が再発した患者に対する投与の中止が、以下の理由で導入されました。 ・重度の過敏症反応の発現は治療に対する敏感度の高さを示している。 ・アナフィラキシーの唯一の予測因子がアナフィラキシーの既往である。 また、本剤の有効成分及び添加剤に対し重度の過敏症反応の既往のある患者への投与は禁忌です。
小児等	☐ いいえ	☐ はい	本剤は成人(15歳以上)に投与してください。小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、16歳未満の小児患者を対象としたデータはありません。

生殖能を有する者	☐ いいえ	☐ はい	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してください。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してください。 ➡参照P.10 生殖能を有する者及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与
妊婦	☐ いいえ	☐ はい	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してください。ただし、食事療法を含む他の治療法では血中Phe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Phe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Phe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、慎重に管理してください。 ➡参照P.10 生殖能を有する者及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与
授乳婦	☐ いいえ	☐ はい	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してください。ラットで乳汁中への移行が報告されています。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ありません。
高齢者	☐ いいえ	☐ はい	患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。一般に生理機能が低下していることが多いです。臨床試験において65歳以上の患者への投与経験はありません。
ポリエチレングリコールを含有する注射剤を併用している	☐ いいえ	☐ はい	併用に注意してください。本剤投与により抗PEG抗体が発現することがあり、当該抗PEG抗体が他のPEGを含有する注射剤の成分に反応することで、併用した注射剤に対する過敏症の発現が増大する可能性があります。臨床試験において、PEG含有注射剤を長期使用していた2例が、本剤のPEG含有注射剤を投与した際に過敏症反応を経験しています。

（適正使用のために）

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

用法及び用量

通常、成人にはPEG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	—

パリンジック製剤：パリンジック皮下注2.5mg/10mg/20mg

パリンジックは、1プレフィルドシリンジ中の有効成分の充填量が違う3種類の製剤があり、それぞれ個包装及び蓋に色違いの帯で用量を示しています。上記用量にしたがって、適切な製剤を処方してください。

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



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]

解説

7.1

臨床試験では、食事及び医療食からのタンパク質摂取量を試験期間を通して一定に保つよう患者に求め、各来院日前3日間の食事日誌に基づいて栄養士がレビューし、タンパク質摂取量のコントロール方法を助言しました。食事からのタンパク質摂取量の変動は本剤の有効性の評価に影響を及ぼすことから、食事からのタンパク質摂取量をコントロールすることが重要です。

7.2

現在の治療指針¹⁾によると、全PKU患者の血中Phe濃度の目標値は120～360 μ mol/Lです。本剤により血中Phe濃度が低下するまでの期間は、内在する免疫反応能の程度によって個々の患者で異なります。臨床試験において血中Phe濃度が一定濃度以下(600 μ mol/L、360 μ mol/L以下)に低下した患者割合の推移を参考に、投与開始後18カ月を目安に治療の有益性と危険性を考慮して、本剤の投与継続の必要性を判断してください。

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ます。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すが、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してください。

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ます。

1) 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

血中Phe濃度が600 μ mol/L又は360 μ mol/Lに低下した患者の割合

(165-302試験、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濃度の目標値	18ヵ月時 (n=125)	24ヵ月時 (n=89)	36ヵ月時 (n=84)
600 μ mol/L以下に低下	89(71.2%)	69(77.5%)	60(71.4%)
360 μ mol/L以下に低下	74(59.2%)	60(67.4%)	54(64.3%)

(適正使用のお願い)

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

7.3

本剤投与前の前投与が、海外第Ⅲ相試験(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ました。

少なくとも維持用量に達するまでの間は必ず前投与及び観察者(家族等)による患者の観察を行ってください。臨床試験では、抗PEG IgM及びIgG平均力価が本剤投与開始後1～3カ月でピークに達し、投与開始後6～9カ月までにほとんどの患者でベースラインのレベルに戻りました。本剤の維持用量での投与期間には、抗体発現率の減少に伴い過敏症反応の発現率が経時的に減少しましたが、前投与は患者の状態に応じて継続し、観察者(家族等)による観察は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 ・4日間以上の投与中断後の再開時 ・増量時 ・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。

7.4

本剤投与によりアナフィラキシーが発現することがあるので本剤投与歴のないPKU患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(165-301試験)及び国内第Ⅲ相試験(165-305試験)では、初回投与を含む投与初期に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としました。

[参考] 国内第Ⅲ相試験(165-305試験)における観察の規定

少なくとも最初の3回は医療機関で投与を行う。また、投与開始から最初の6カ月間は、治験薬投与時(及び投与後1時間以上にわたって)、適格な成人が投与を観察する。

はじめに
(適正使用のお願い)

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

生殖能を有する者及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与

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]

電子添文より関連する項目を抜粋

▶ 解説

妊婦における本剤の使用経験は限られています。臨床試験では、妊娠中の女性は除外し、生殖能を有する女性は試験期間中及び試験終了後4週間は避妊することと規定しました。しかし、17件の妊娠が報告され、うち8件(パートナーの妊娠1件を含む)が重篤な有害事象と関連していました。国内第Ⅲ相試験(165-305試験)では、妊娠の報告はありませんでした。これら8件の妊娠(患者7例)の転帰は、死産(胎盤早期剥離を伴う)、稽留流産(母体の血中Phe濃度の高値)、治療的流産、軽度の妊娠高血圧による誘発分娩(新生児は正常)、自然流産、小頭症(母体の血中Phe濃度の高値)、呼吸窮迫症候群及び小頭症(母体の血中Phe濃度の高値)、帝王切開による正常新生児の分娩に至ったGrade 3の遷延分娩でした。残り9件の妊娠は関連する重篤な有害事象がなく、6件の妊娠は正常な転帰、2件は選択的又は治療的流産、1件は一過性の軽度収縮期雑音を伴う新生児が得られましたが、介入なしで回復しました。

血中Phe濃度のコントロール不能(高Phe血症)は、自然流産や先天性異常のリスク上昇と関連する一方で、妊娠中及び出産後の低Phe血症(血中Phe濃度 $30\mu\text{mol/L}$ 未満)は、非臨床試験結果から胎児の有害な転帰と関連する可能性があります。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)が認められました。これらの所見は母動物の低Phe血症を伴うものでした。

そのため、妊娠を希望する女性、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してください。また、妊娠経過に影響を与えるような過敏症反応の発現が認められる又は発現が想定される等、過敏症反応の発現状況も踏まえ、本剤による治療の必要性を判断してください。

本剤を投与する場合は、現在の治療指針¹⁾の管理目標と同様に受胎前から全妊娠期間を通じて血中Phe濃度を $120\sim 360\mu\text{mol/L}$ にコントロールしてください。

1)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

生殖発生毒性試験

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 数が減少、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

(適正使用のお願い)

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

注意を要する副作用

本剤の臨床試験で以下の副作用がみられました。これらの副作用のうち医薬品リスク管理計画(RMP)の安全性検討事項における重要な特定されたリスク(アナフィラキシーを含む過敏症反応、低フェニルアラニン血症、関節痛、注射部位反応)についてP.15以降にまとめています。

臨床試験で認められた副作用の概要(I/T/M集団^a)

a: Induction/Titration/Maintenance(導入/漸増/維持)集団

臨床試験では、副作用発現率は導入及び漸増期で最も頻度が高く、IgM抗体価及び抗PEG抗体価が最も多かった期間と一致していた。免疫応答が不活化することにより副作用の発現率は時間の経過とともに減少したが、各患者の投与量の変化と有害事象の発現頻度との相関は認められなかった。

臨床試験における導入期/漸増期/維持期の定義

- ・導入期: 2.5mg/週の投与期間
- ・漸増期: 導入期を完了し、維持期に移行するための基準を満たすまで用量及び投与頻度を漸増する期間
- ・維持期: 血中Phe濃度が600 μ mol/L以下に低下し、26日以上にわたって安定用量(同一用量で80%以上の投与遵守率)で維持できた期間。維持期の開始日は、上記の基準を満たした最初の血中Phe濃度評価日とした。

■ 過敏症反応

過敏症反応の発現リスクは、維持期と比較して、導入又は漸増期では2.6倍高い結果でした。

◆ アナフィラキシー(急性全身性過敏症反応)

急性全身性過敏症反応のリスク(導入期/漸増期/維持期 5%)発生率は、維持期と比較して、導入又は漸増期では6倍高い結果でした。急性全身性過敏症反応の症状としては、次に掲げる急性の徴候及び症状の組み合わせが挙げられます: 失神、低血圧、低酸素症、呼吸困難、喘鳴、胸部不快感又は胸部絞扼感、頻脈、血管浮腫(顔面、口唇、眼及び舌の腫脹)、潮紅、発疹、蕁麻疹、そう痒症及び胃腸症状(嘔吐、悪心及び下痢)。

■ 低フェニルアラニン血症

低フェニルアラニン血症(2回連続測定で血中Phe濃度が30 μ mol/L未満)が漸増及び維持期中に発現しました。

■ 関節痛及びその他の関節関連徴候及び症状

初回投与直後に、関節痛(背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頸部痛を含む)が発現しましたが、これは投与中のいずれの時点でも生じると考えられます。関節痛の発現リスクは、維持期と比較して導入又は漸増期では3.1倍高い結果でした。

患者の5%に、重度の関節痛(日常生活において自立活動を制限する重度の疼痛)が発現しました。併用薬(非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬及び/又は解熱剤など)の使用、投与量の減量、投与の中断又は治療からの離脱により、関節痛の発症を管理しました。

患者の7%に遷延性関節痛(6カ月以上持続するもの)が発現しました。

■ 注射部位反応

最も高頻度で認められた注射部位反応は、紅斑、挫傷、そう痒症、疼痛、腫脹、発疹、硬結及び蕁麻疹でした。注射部位反応の発現リスクは、導入又は漸増期では、維持期と比較して5.2倍高い結果でした。注射部位反応は初回投与後早期に発現したが、投与中どの時点でも発現する可能性があります。

◆ 14日以上継続する皮膚反応(注射部位に限定されない)

14日以上継続する皮膚反応の発現リスクは、導入又は漸増期では維持期と比較して1.5倍高い結果でした。

最も高頻度で認められた皮膚反応は、そう痒症、発疹、紅斑及び蕁麻疹でした。その他の反応として、皮膚剥脱、全身性皮疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹が報告されました。

臨床試験における副作用(I/T/M集団^a)

a: I/T/M集団: 申請用法・用量と同様に、導入／漸増／維持の漸増方法に従って本剤が投与された被験者集団。205試験及び301試験と移行後の003試験及び302試験のデータが含まれる(曝露期間(平均値±標準偏差): 33.4±21.6カ月)。

導入期／漸増期および維持期における発現頻度、および曝露期間調整後発現率を示します。

(P.12 臨床試験における導入期／漸増期／維持期の定義を参照)

器官別大分類	副作用	本剤投与患者を対象とする副作用及び曝露期間調整後発現率 ¹					
		導入期／ 漸増期 発現頻度	導入期／ 漸増期 曝露期間 調整後発現率	維持期 発現頻度	維持期 曝露期間 調整後発現率	全期間の 発現頻度	全期間の 曝露期間 調整後発現率
血液および リンパ系障害	リンパ節症	高頻度 10%	0.14	極めて高頻度 16%	0.12	極めて高頻度 16%	0.13
	一般・全身障害 および 投与部位の状態	極めて高頻度 90%	13.5	極めて高頻度 65%	2.5	極めて高頻度 93%	6.77
免疫系障害	疲労	極めて高頻度 16%	0.37	極めて高頻度 23%	0.15	極めて高頻度 26%	0.24
	過敏症反応 ³	極めて高頻度 65%	3.10	極めて高頻度 61%	1.21	極めて高頻度 76%	1.94
	アナフィラキシー (急性全身性過敏症反応)	高頻度 4%	0.06	高頻度 2%	0.01	高頻度 5%	0.03
	血管浮腫	高頻度 5%	0.09	高頻度 3%	0.02	高頻度 7%	0.05
	血清病	高頻度 2%	0.02	高頻度 0.5%	<0.01	高頻度 2%	0.01
神経系障害	頭痛	極めて高頻度 42%	1.26	極めて高頻度 47%	1.39	極めて高頻度 55%	1.34
	浮動性めまい	極めて高頻度 20%	0.29	極めて高頻度 20%	0.16	極めて高頻度 28%	0.21
呼吸器、胸郭 および縦隔障害 胃腸障害	咳嗽	極めて高頻度 19%	0.22	極めて高頻度 23%	0.13	極めて高頻度 30%	0.17
	腹痛	極めて高頻度 18%	0.29	極めて高頻度 29%	0.26	極めて高頻度 33%	0.27
	悪心	極めて高頻度 26%	0.37	極めて高頻度 27%	0.20	極めて高頻度 36%	0.27
	嘔吐	極めて高頻度 18%	0.28	極めて高頻度 26%	0.21	極めて高頻度 30%	0.24
	下痢	極めて高頻度 13%	0.21	極めて高頻度 27%		極めて高頻度 26%	0.19
皮膚および 皮下組織障害	脱毛症	高頻度 6%	0.06	極めて高頻度 21%	0.12	極めて高頻度 18%	0.10
	蕁麻疹	極めて高頻度 26%	1.35	極めて高頻度 24%	0.53	極めて高頻度 32%	0.85
	発疹	極めて高頻度 35%	0.98	極めて高頻度 24%	0.34	極めて高頻度 41%	0.59
	そう痒症	極めて高頻度 27%	0.69	極めて高頻度 23%	0.75	極めて高頻度 35%	0.73
	紅斑	極めて高頻度 12%	0.22	高頻度 7%	0.04	極めて高頻度 15%	0.11
	皮膚剥脱	まれ 0.3%	<0.01	高頻度 2%	<0.01	高頻度 1%	<0.01
	斑状丘疹性皮膚疹	高頻度 3%	0.06	高頻度 2%	0.01	高頻度 4%	0.03
筋骨格系および 結合組織障害	関節痛	極めて高頻度 79%	4.19	極めて高頻度 67%	1.37	極めて高頻度 86%	2.47
	筋肉痛	極めて高頻度 11%	0.15	極めて高頻度 12%	0.06	極めて高頻度 17%	0.10
	関節腫脹	高頻度 6%	0.08	高頻度 4%	0.02	高頻度 8%	0.04
	筋骨格硬直	高頻度 4%	0.05	高頻度 5%	0.03	高頻度 7%	0.04
臨床検査	低フェニルアラニン血症 ⁴	高頻度 15%	0.19	高頻度 65%	0.42	高頻度 45%	0.33
	補体成分C3減少 ⁵	高頻度 66%	3.67	高頻度 73%	2.74	高頻度 72%	3.10
	補体成分C4減少 ⁶	高頻度 64%	2.26	高頻度 39%	0.78	高頻度 69%	1.36
	hsCRPレベルの上昇 ⁶	高頻度 17%	0.2	高頻度 13%	0.06	高頻度 23%	0.11

1 曝露期間調整後発現率: 副作用/人年。導入又は漸増期において9週間以上本剤が投与され、かつ維持期における本剤の投与期間がそれより長期間の患者を対象とした。 2 注射部位反応: 紅斑、発疹、そう痒症、硬結、変色等を含む。 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。 4 低フェニルアラニン血症は連続して2回以上測定した血中Phe濃度が30μmol/L未満と定義した。 5 補体成分C3/C4の減少は、正常又は高値のベースライン値から低値のベースライン後の値への変化と定義した。 6 hsCRPの高値(0.287mg/dL超)が6ヵ月超継続した場合と定義した。hsCRPは合計261例で測定された。

注意を要する副作用

なお、臨床試験における用法及び用量については以下の通りでした。

海外第Ⅱ相試験 (165-205試験)	導入期(4～8週間)、漸増期(4週間以上)及び維持期(8～15週間)から構成された。用法及び用量は、本剤2.5mgを週1回投与から開始し、用量及び投与頻度を段階的に漸増し、維持期では、血中Phe濃度が600 μ mol/L以下に維持できる用量及び投与頻度(最大75mg/日を週5回投与)で投与された。
海外第Ⅱ相試験 (PAL-004試験)	開始用量0.001～0.400mg/kg/日の本剤を連日(5日間/週)皮下投与した。試験期間を通して有効性(増量)及び安全性(減量)に応じた用量調整が可能であった。許容される最大1日投与量は1.0mg/kg/日(1週間あたりの最大投与量：5.0mg/kg)であった。
海外第Ⅱ相試験 (PAL-003試験)	先行試験を完了した症例が組み込まれた長期継続投与試験であり、血中Phe濃度が60～600 μ mol/Lになるよう、本剤(最大375mg/週)を最長472週間、投与された。

海外第Ⅲ相試験(165-301試験、165-302試験)及び国内第Ⅲ相試験(165-305試験)については、P.44「《参考》臨床試験の概要」を参照してください。

(適正使用の
はじめに
お願い)

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

アナフィラキシーを含む過敏症反応

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]

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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。

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]

電子添文より関連する項目を抜粋

過敏症反応は、アナフィラキシー(急性全身性過敏反応)、蕁麻疹、発疹、呼吸困難、血清病、血管浮腫等を含みます。ここでは、過敏症反応全体及び急性全身性過敏症反応、血管浮腫、血清病を取り上げます。

(適正使用の
はじめに
お願い)

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

注意を要する副作用

臨床試験で用いられた有害事象の定義

<アナフィラキシー(急性全身性過敏症反応)>

専門家による独立判定委員会において以下のNIAID/FAAN基準で規定し、重症度はBrownの重症度判定基準が用いられました。

NIAID/FAAN基準

- 皮膚症状(全身性蕁麻疹、そう痒症、潮紅など)又は粘膜組織の病変(口唇・舌・口蓋垂の腫脹など)のいずれかが存在し、急速に(数分～数時間以内)発現する症状で、かつ下記a、bの少なくとも1つを伴う。
 - 呼吸器症状(呼吸困難、喘鳴、気管支痙攣、上気道性喘鳴、低酸素血症など)
 - 循環器症状(血圧低下、筋緊張低下、失神、失禁など)
- 一般的にアレルゲンとなりうるものへの曝露後、急速に(数分～数時間以内)発現する以下の症状のうち、2つ以上を伴う
 - 皮膚・粘膜症状(全身性蕁麻疹、そう痒症、潮紅、口唇・舌・口蓋垂の腫脹など)
 - 呼吸器症状(呼吸困難、喘鳴、気管支痙攣、上気道性喘鳴、低酸素血症など)
 - 循環器症状(血圧低下、筋緊張低下、失神、失禁など)
 - 持続する消化管症状(腹部疼痛、嘔吐など)
- 既知のアレルゲンへの曝露後の急速な(数分～数時間以内)血圧低下
 - 収縮期血圧が90mmHg未満又はベースラインから30%超の血圧低下と定義

Sampson H et al. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-397

Brownの重症度判定基準

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。

Brown S. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:371-376

<血管浮腫>

MedDRA高位語「血管浮腫」の下層に含まれる次の基本語(血管浮腫、口周囲浮腫、眼瞼浮腫、顔面浮腫、グライヒ症候群、遺伝性血管浮腫、特発性血管浮腫、腸管血管浮腫、喉頭浮腫、喉頭気管浮腫、口唇浮腫、口唇腫脹、口腔腫脹、眼呼吸器症候群、口腔浮腫、口腔咽頭腫脹、眼窩周囲浮腫、咽頭腫脹、顔面腫脹、眼瞼腫脹、舌腫脹、舌浮腫)のうち、評価に影響を及ぼす明確な交絡因子を有する偽陽性の症例(最終投与から30日経過した後に発現した事象等)若しくは明らかな他の原因がある事象(挿管に続発する咽喉腫脹等)又は急性全身性過敏症反応の発現頻度の集計に既に含まれている事象は除外されました。

<血清病>

基本語の血清病、血清病様反応又はⅢ型過敏症に該当する事象

主な症状

＜急性全身性過敏症反応＞次に掲げる急性の徴候及び症状の組み合わせが挙げられます。

失神、低血圧、低酸素症、呼吸困難、喘鳴、胸部不快感又は胸部絞扼感、頻脈、血管浮腫（顔面、口唇、眼及び舌の腫脹）、潮紅、発疹、蕁麻疹、そう痒症及び胃腸症状（嘔吐、悪心及び下痢）

＜血管浮腫、血清病＞

血管浮腫：咽頭浮腫、舌腫脹、口唇腫脹、口内腫脹、眼瞼浮腫及び顔面浮腫など

血清病：発熱、皮膚の発赤、痛みやかゆみ、リンパ節の腫れ、関節痛など

なお、患者によるアドレナリン注射剤の自己注射を行うべき症状については、日本小児アレルギー学会「一般向けエピペン[®]の適応」において以下のように記載されています。

【参考】一般向けエピペン[®]の適応（日本小児アレルギー学会）

エピペン[®]が処方されている患者でアナフィラキシーショックを疑う場合、下記の症状が一つでもあれば使用すべきである。

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

日本小児アレルギー学会アナフィラキシー対応ワーキンググループ：一般向けエピペン[®]の適応より引用
https://www.jspaci.jp/gcontents/epipen/（2023年3月アクセス）

予防方法

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してください。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ってください。

➡参照P.30「投与に際する注意事項」

発現時の対処方法

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ってください。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ってください。患者や観察者（家族等）がアドレナリン注射剤を使用した後は救急車を呼び、医療機関を受診するよう患者を指導してください。患者説明用資材はP.32「本剤の治療開始前に行う患者及び観察者（家族等）に対する教育・説明」を参照してください。

発現後の再投与

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でください。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してください。

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してください。また、投与後少なくとも1時間は患者を十分に観察してください。

発現頻度

過敏症反応の有害事象は、海外臨床試験（I/T/M集団^a）で95.1%（271/285例）に4359件（5.49件／人・年）、国内臨床試験で100%（12/12例）に114件（8.33件／人・年）に認められました。

急性全身性過敏症反応の有害事象は、海外臨床試験（I/T/M集団）で5.6%（16/285例）に25件認められ（0.03件／人・年）ました。2例以上の急性全身性過敏症反応の有害事象は、アナフィラキシー反応[3.9%（11例）；11件の有害事象（0.02件／人・年）]、アナフィラキシー様反応[1.4%（4例）；7件の有害事象（0.01件／人・年）]、及び過敏症[1.1%（3例）；3件の有害事象（<0.01件／人・年）]でした。Brownの重症度判定基準で重度の急性全身性過敏反応が4例で5件認められました。

国内臨床試験^bにおいて、急性全身性過敏症反応の有害事象は全12例で認められませんでした。

a：Induction/Titration/Maintenance（導入/漸増/維持）集団

海外臨床試験において国内の申請用法及び用量と同様の導入/漸増/維持投与レジメンに従って本剤投与を受けた集団。患者が最初に参加した先行試験（165-205又は165-301試験）と移行後の継続試験（PAL-003及び165-302試験）の両方のデータが含まれる。

b：国内第Ⅲ相試験（165-305試験）パート1の52週時まで

注意を要する副作用

発現頻度 (海外臨床試験I/T/M集団、国内臨床試験165-305試験)

被験者数 (%) 件数 [発現率 (件/人年)]	I/T/M集団 (n=285)	165-305試験 (n=12)
総曝露量 (人年)	793.7	13.7
過敏症有害事象	271 (95.1%) 4359 (5.49)	12 (100.0%) 114 (8.33)
急性全身性過敏症反応	16 (5.6%) 25 (0.03)	0 0
重度の急性全身性過敏症反応 (重度に該当又はBrownの重症度判定基準で重度と判定)	4 (1.4%) 5 (0.01)	0 0
血清病	7 (2.5%) 7 (0.01)	0 0
血管浮腫	21 (7.4%) 37 (0.05)	0 0

MedDRA Version 24.0/因果関係を問わない有害事象

用量カテゴリ別発現頻度 (海外臨床試験I/T/M集団)

被験者数 (%) 件数 [発現率 (件/人年)] SOC 特に注目すべき有害事象/ 重要な有害事象	有害事象発現時又はその直前の投与量					
	プラセボ (n=28)	20mg/日 未満 (n=285)	20~40mg/日 未満 (n=257)	40~60mg/日 未満 (n=223)	60mg/日以上 (n=105)	全体 (n=285)
曝露量 (人年)	4.4	159.8	180.9	335.5	113.0	793.7
免疫系障害						
過敏症有害事象	4 (14.3%) 6 (1.37)	229 (80.4%) 1463 (9.16)	166 (64.6%) 1007 (5.57)	178 (79.8%) 1608 (4.79)	51 (48.6%) 275 (2.43)	271 (95.1%) 4359 (5.49)
NIAID/FAAN基準に基づくアナフィラキシー反応	0 0	10 (3.5%) 10 (0.06)	14 (5.4%) 16 (0.09)	20 (9.0%) 29 (0.09)	1 (1.0%) 2 (0.02)	36 (12.6%) 57 (0.07)
NIAID/FAAN基準に基づく重度のアナフィラキシー反応 (重度に該当又はBrownの重症度判定基準で重度と判定)	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	1 (0.4%) 1 (<0.01)	3 (1.3%) 3 (<0.01)	1 (1.0%) 1 (<0.01)	5 (1.8%) 6 (<0.01)
急性全身性過敏症反応	0 0	3 (1.1%) 3 (0.02)	5 (1.9%) 5 (0.03)	11 (4.9%) 15 (0.04)	1 (1.0%) 2 (0.02)	16 (5.6%) 25 (0.03)
重度の急性全身性過敏症反応 (重度に該当又はBrownの重症度判定基準で重度と判定)	0 0	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	3 (1.3%) 3 (<0.01)	1 (1.0%) 1 (<0.01)	4 (1.4%) 5 (<0.01)
血管浮腫	0 0	11 (3.9%) 17 (0.11)	9 (3.5%) 11 (0.06)	3 (1.3%) 9 (0.03)	0 0	21 (7.4%) 37 (0.05)
血清病	0 0	6 (2.1%) 6 (0.04)	0 0	1 (0.4%) 1 (<0.01)	0 0	7 (2.5%) 7 (<0.01)

MedDRA Version 24.0/因果関係を問わない有害事象

発現時期

海外臨床試験(I/T/M集団)における過敏症反応の有害事象の発現率は治療早期(初回投与から6カ月以内)が高くなりました。

急性全身性過敏症反応の有害事象について、初回投与から初回発現までの期間の中央値(範囲)は174.5(57~1423)日、直近の投与から発現までの期間中央値(範囲)は0.03(0~24.0)時間(すなわち約2分)でした。

発現時期(海外臨床試験I/T/M集団)

被験者数(%) 件数[発現率(件/人年)] SOC 特に注目すべき有害事象 /重要な有害事象	治療早期 (6カ月 以内) (n=285)	治療後期(6カ月超)							全体 (n=285)
		6カ月超 1年以内 (n=230)	1年超 2年以内 (n=208)	2年超 3年以内 (n=183)	3年超 4年以内 (n=165)	4年超 5年以内 (n=93)	5年超 (n=37)	治療後期 全体 (n=231)	
総曝露量(人年)	126.9	106.3	192.6	170.2	119.5	63.4	13.8	666.6	793.7
免疫系障害									
過敏症有害事象	258(90.5%) 2066(16.28)	140(60.9%) 596(5.61)	144(69.2%) 926(4.81)	95(51.9%) 409(2.40)	67(40.6%) 256(2.14)	30(32.3%) 83(1.31)	9(24.3%) 23(1.66)	196(84.8%) 2293(3.44)	271(95.1%) 4359(5.49)
NIAID/FAAN基 準に基づくアナ フィラキシー反応	20(7.0%) 28(0.22)	8(3.5%) 13(0.12)	7(3.4%) 9(0.05)	3(1.6%) 4(0.02)	2(1.2%) 2(0.02)	1(1.1%) 1(0.02)	0 0	18(7.8%) 29(0.04)	36(12.6%) 57(0.07)
急性全身性過敏 症反応	8(2.8%) 10(0.08)	5(2.2%) 9(0.08)	3(1.4%) 4(0.02)	1(0.5%) 1(<0.01)	1(0.6%) 1(<0.01)	0 0	0 0	9(3.9%) 15(0.02)	16(5.6%) 25(0.03)
重度の急性全身 性過敏症反応 (重度に該当又は Brownの重症度 判定基準で重度と 判定)	3(1.1%) 3(0.02)	0 0	1(0.5%) 2(0.01)	0 0	0 0	0 0	0 0	1(0.4%) 2(<0.01)	4(1.4%) 5(<0.01)
血管浮腫	13(4.6%) 23(0.18)	4(1.7%) 5(0.05)	2(1.0%) 2(0.01)	1(0.5%) 1(<0.01)	1(0.6%) 2(0.02)	1(1.1%) 4(0.06)	0 0	8(3.5%) 14(0.02)	21(7.4%) 37(0.05)
血清病	6(2.1%) 6(0.05)	1(0.4%) 1(<0.01)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1(0.4%) 1(<0.01)	7(2.5%) 7(<0.01)

MedDRA Version 24.0/因果関係を問わない有害事象

発現時期、持続期間(海外臨床試験I/T/M集団)

		急性全身性過敏症反応	血管浮腫	血清病様反応
初回投与から初回発現ま での期間(日)	平均値(SD)	292.6(360.6)	228.1(294.1)	NA
	中央値(範囲)	174.5(57~1423)	91.0(4~1222)	NA
直近の投与から発現までの 時間(時間)	平均値(SD)	1.08(4.78)	26.77(114.90)	NA
	中央値(範囲)	0.03(0~24.0)	0(0~696.0)	NA
直近の投与から発現までの 時間 ^a	投与直後	7/23件(30.4%)	NA	NA
	投与後10分以内	19/23件(82.6%)	NA	NA
	投与後1時間以内	22/23件(95.7%)	NA	NA
持続期間(日)	平均値(SD)	1.5(0.9)	4.2(11.3)	NA
	中央値(範囲)	1.0(1~5)	1.0(1~64)	(1~8)

MedDRA Version 24.0/因果関係を問わない有害事象

I/T/M集団285例中16例25件に発現した急性全身性過敏症反応、21例37件に発現した血管浮腫、7例7件に発現した血清病を対象とした

a: 23件

(適正使用のお願い)

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

注意を要する副作用

転帰

海外臨床試験(I/T/M集団)で認められた16例25件の急性全身性過敏症反応の有害事象は、いずれも後遺症なく回復しました。急性全身性過敏症反応の発現による本剤の投与中断が8件(32.0%)、変更なしが7件(28.0%)、投与中止が6件(24.0%)、減量が4件(16.0%)でした。また、16例中5例(31.3%)は急性全身性過敏症反応の発現後に試験を中止しました。16例中10例(62.5%)が初回の急性全身性過敏症反応から回復後に本剤の再投与を行い、再投与を行った10例のうち4例では急性全身性過敏症反応が9回再発しました。

急性全身性過敏症反応の転帰(海外臨床試験I/T/M集団)①

本剤の対応	投与中断	8件(32.0%)
	用量変更なし	7件(28.0%)
	投与中止	6件(24.0%)
	減量	4件(16.0%)
試験の継続/中止	継続	11例
	中止	5例 ^a
本剤の再投与	実施	10例(62.5%)
	非実施	6例(37.5%)
急性全身性過敏症反応の再発	あり	4例 ^b
	なし	6例

MedDRA Version 24.0/因果関係を問わない有害事象

I/T/M集団285例中16例25件に発現した急性全身性過敏症反応

a：5例のうち2例はBrownの重症度判定基準に基づく急性全身性過敏症反応と判定された。Brownの重症度判定基準に基づく急性全身性過敏症反応と判定された別の2例は試験薬投与の中止に至った。

b：4例のうち2例は本剤投与を中止し、1例は試験を中止した。1回目と2回目のエピソードの間の投与期間の中央値(範囲)は54.5(4~120)日であった。前回のエピソードから回復後、投与を再開した当日に急性全身性過敏症反応が再発した被験者はいなかった。

I/T/M集団での急性全身性過敏症反応エピソードと判定された25件のうち、14件(56%)は自宅管理が可能でした。8件(32%)は治療を要することなく自然治癒し、残りの17件はステロイド薬、抗ヒスタミン薬及びアドレナリンで治療されました。アドレナリン(計11回)は10件(40%)のエピソードで投与されました。アドレナリン投与に関連する合併症の報告はなく、挿管又は昇圧剤の静脈内投与を必要とした被験者はいませんでした。急性全身性過敏症反応が認められた16例のうち、入院及び集中治療室入室を必要としたのは1例でした。

急性全身性過敏症反応の転帰(海外臨床試験I/T/M集団)②

自宅管理の可否	可	14件(56%)
	不可	11件(44%)
治療の要否	治療を要することなく自然治癒	8件(32%)
	ステロイド薬、抗ヒスタミン薬及びアドレナリンで治療	17件(68%)
アドレナリンによる治療 ^a	在宅	8件 ^b
	医療機関(救急科)	2件

MedDRA Version 24.0/因果関係を問わない有害事象

I/T/M集団285例中16例25件に発現した急性全身性過敏症反応

a：アドレナリン(計11回)は10件(40%)のエピソード(Brownの重症度判定基準に合致した5件を含む)で投与された。

b：8件のうち6件は、被験者自身又はその場に居合わせた成人がアドレナリン投与を行い、残りの2件は在宅看護師が行った。アドレナリンが自宅で投与された6件の被験者は、追加観察又は治療のためにERを受診した。

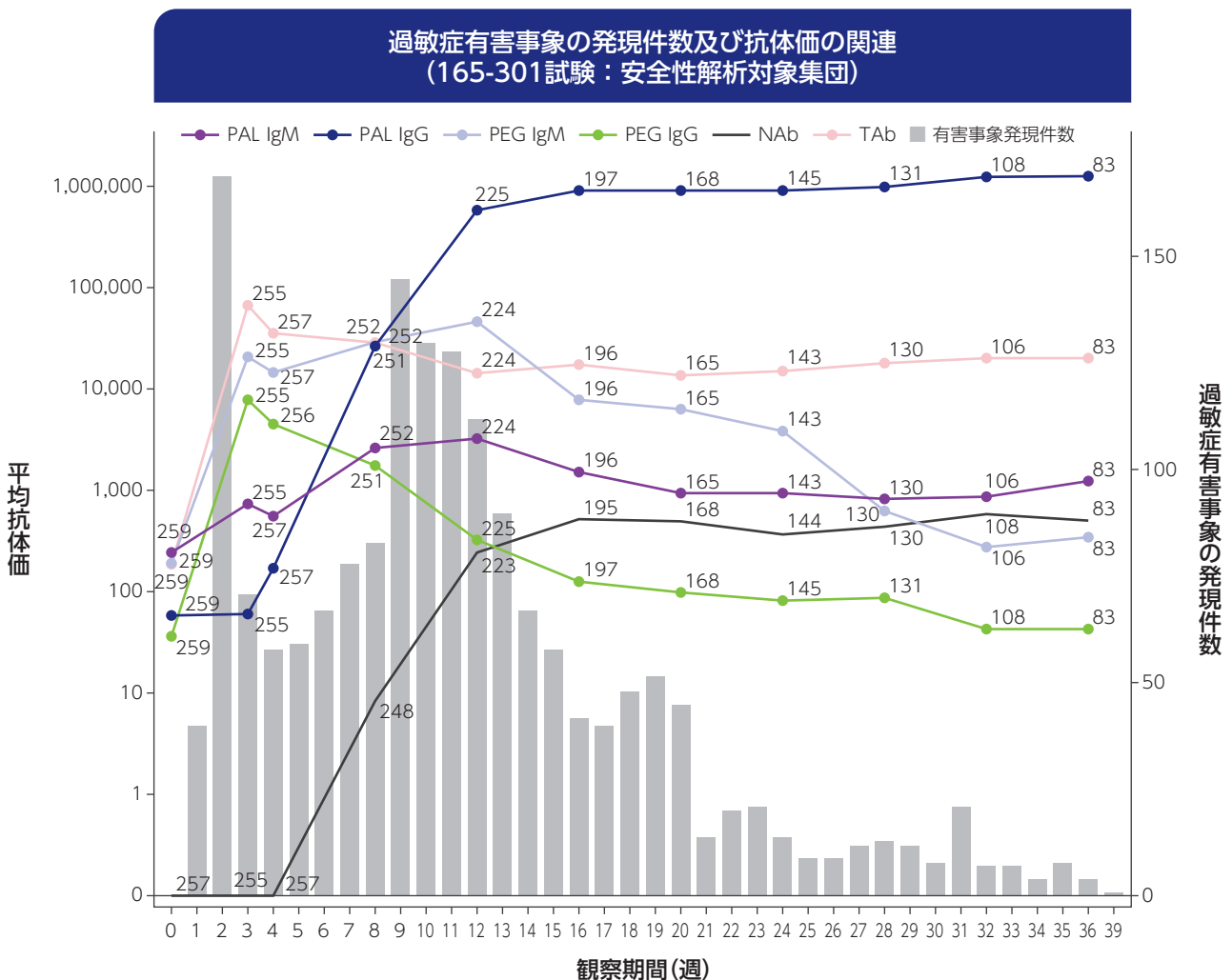
海外臨床試験(I/T/M集団)で認められた血管浮腫21例37件、血清病7例7件の有害事象はいずれも回復しました。血管浮腫を発現した37件のうち、本剤の用量変更なしが70.3%(26件)、投与中断が13.5%(5件)、減量が8.1%(3件)、投与中止が8.1%(3件)でした。血清病の回復後に本剤投与を再開した5例では、投与中断が3例、減量が1例、用量変更なしが1例でした。本剤を再投与した5例で血清病の再発は認められませんでした。

発現機序

急性全身性過敏症反応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、16例のいずれも各エピソード発現時又はそのすぐあとの本剤への特異的IgEは陰性でした。また、25件の急性全身性過敏症反応エピソードの臨床症状は、IgE介在性アナフィラキシーと対照的でした。このことから本剤における急性全身性過敏症反応の発現機序は、IgE非介在性のⅢ型過敏症であると考えられました。

過敏症反応と各抗薬物抗体、補体成分及び免疫複合体の関係

早期免疫応答(抗PEG IgM、抗PEG IgG及び抗PAL IgM反応が主体)がピークとなり、補体成分第3(C3)及び第4(C4)濃度が低下して循環免疫複合体(CIC)が最も多くなる投与開始後6カ月までの期間に、過敏症有害事象の発現頻度が最も多くなりました。この期間は免疫応答が未熟であり、特に抗IgM(古典経路による効率的な補体活性化因子として知られる)が高値となるため免疫複合体が活発に形成され、補体が最も活性化する時期です。一方で、長期投与に伴って免疫応答は成熟し、抗PEG IgM及び抗PAL IgMが低下し、薬剤特異的IgG4が発現します。同様に、長期投与に伴いC3及びC4濃度、CIC形成がベースライン値付近に戻るため、過敏症有害事象の発現率は低下しました。



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、TAbs：総抗ペグバリターゼ抗体

(適正使用のお願い)

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

注意を要する副作用

(適正使用の
はじめに)

治療について

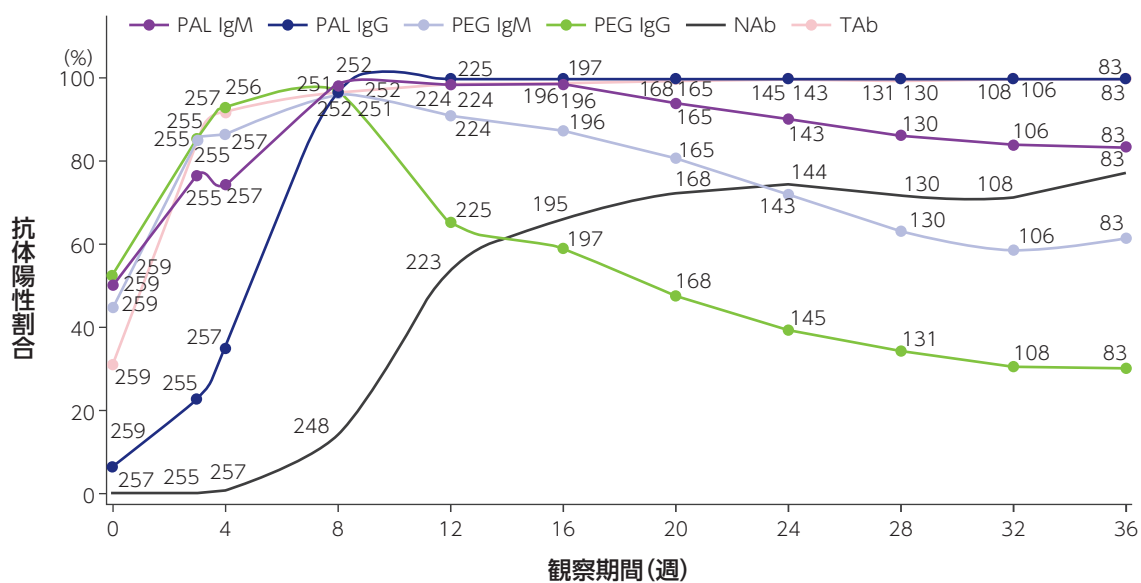
注意を要する副作用

投与に際する注意事項

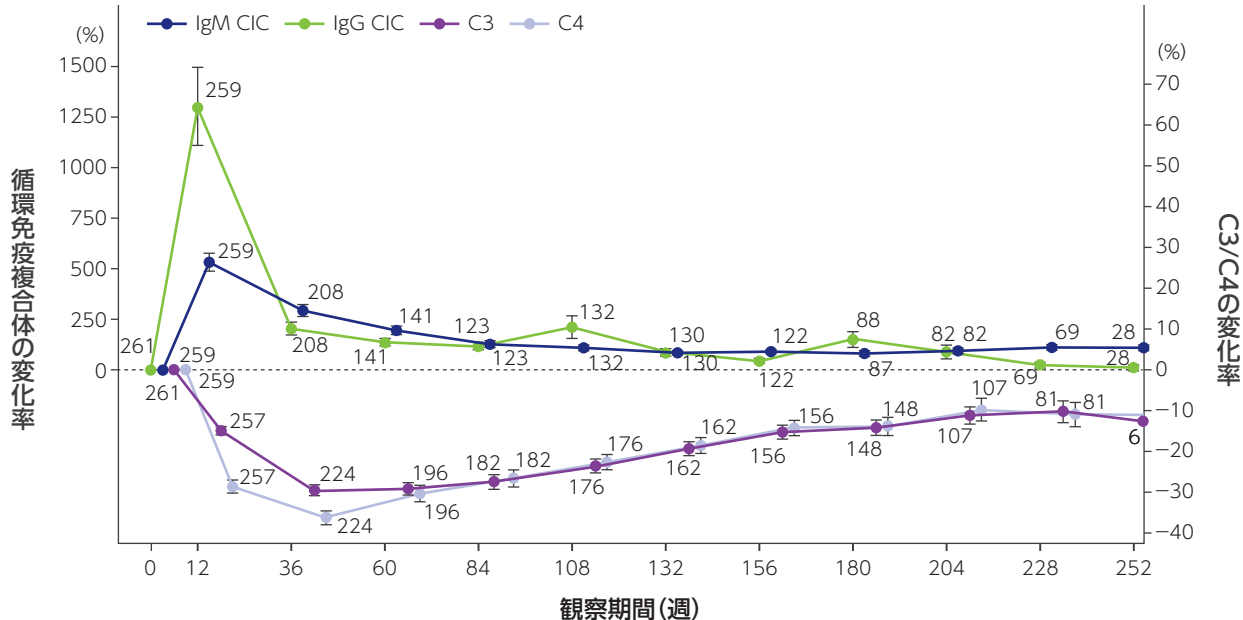
投与時の注意事項

《参考》

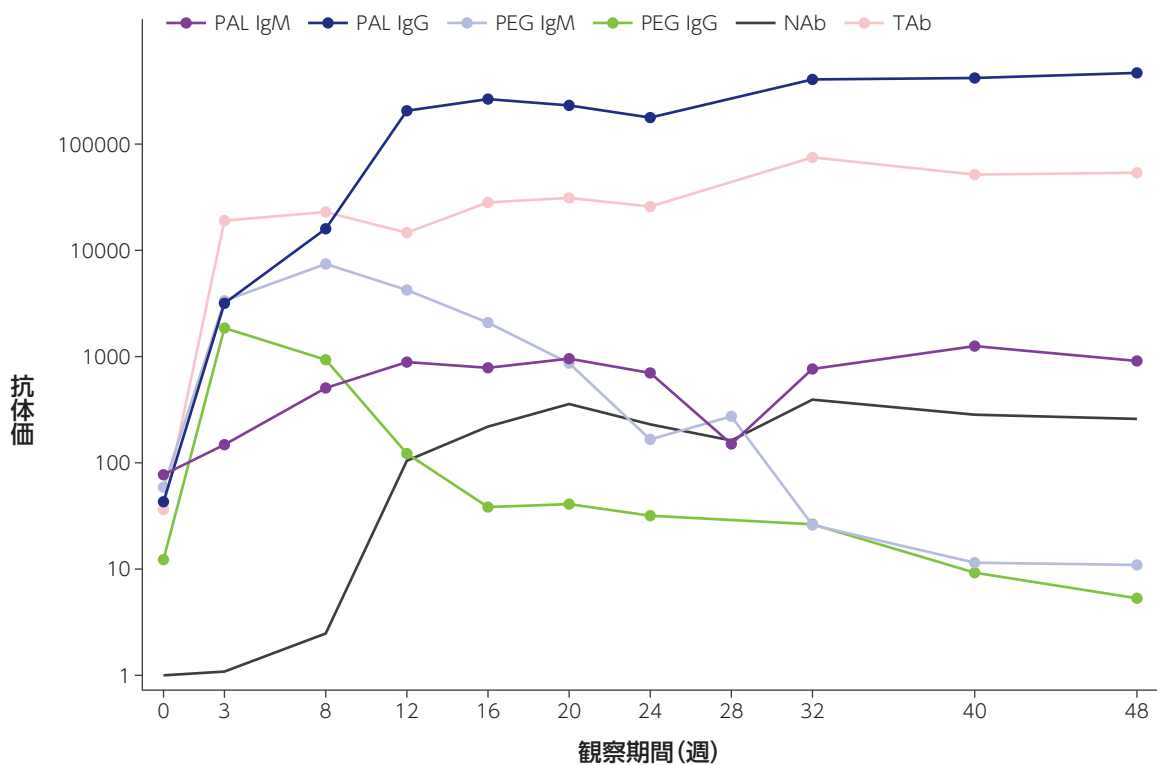
経時的な各抗体陽性割合(165-301試験：安全性解析対象集団)



循環免疫複合体及び補体成分濃度の165-301試験ベースラインからの平均変化率(SE) (165-301及び302試験)



各抗体の平均抗体価の推移(165-305試験：安全性解析対象集団)



例数											
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
TAbs	12	11	12	12	12	10	12	0	8	6	7

NAb：中和抗体、TAbs：総抗ペグバリアーゼ抗体

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ラーゼ(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]

(適正使用のお願い)

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

低フェニルアラニン血症

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]

8. 重要な基本的注意

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

電子添文より関連する項目を抜粋

発現時の対処方法

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してください。

発現頻度

海外臨床試験(I/T/M集団^a)及び国内臨床試験^bにおける低フェニルアラニン血症^cの発現頻度は以下のとおりでした。

a：Induction/Titration/Maintenance(導入/漸増/維持)集団

海外臨床試験において国内の申請用法及び用量と同様の導入/漸増/維持投与レジメンに従って本剤投与を受けた集団。患者が最初に参加した先行試験(165-205又は165-301試験)と移行後の継続試験(PAL-003及び165-302試験)の両方のデータが含まれる。

b：国内第Ⅲ相試験(165-305試験)パート1の52週時まで

c：血中Phe濃度が少なくとも2回連続して30μmol/L未満となった場合

発現頻度(海外臨床試験I/T/M集団、国内臨床試験165-305試験)

被験者数(%) 件数[発現率(件/人年)]	I/T/M集団 (n=285)	165-305試験 (n=12)
総曝露量(人年) ^c	793.7	13.7
低フェニルアラニン血症	130(45.6%) 266(0.34)	3(25.0%) 3(0.22)

MedDRA Version 24.0/因果関係を問わない有害事象

用量カテゴリ別発現頻度(海外臨床試験I/T/M集団)

被験者数(%) 件数[発現率(件/人年)] SOC 特に注目すべき有害事象/ 重要な有害事象	有害事象発現時又はその直前の投与量					
	プラセボ (n=28)	20mg/日 未満 (n=285)	20~40mg/日 未満 (n=257)	40~60mg/日 未満 (n=223)	60mg/日以上 (n=105)	全体 (n=285)
曝露量(人年)	4.4	159.8	180.9	335.5	113.0	793.7
低フェニルアラニン血症	0 0	26(9.1%) 49(0.31)	42(16.3%) 60(0.33)	85(38.1%) 119(0.35)	20(19.0%) 38(0.34)	130(45.6%) 266(0.34)

MedDRA Version 24.0/因果関係を問わない有害事象

発現時期

海外臨床試験(I/T/M集団)における発現時期は以下のとおりでした。なお、初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値(範囲)は394.5(51-1546)日、持続期間の中央値(範囲)は162.0(15~1548)日でした。

発現時期(海外臨床試験I/T/M集団)

被験者数(%) 件数[発現率(件/人年)] SOC 特に注目すべき有害事象/ 重要な有害事象	治療早期 (6ヵ月 以内) (n=285)	治療後期(6ヵ月超)							全体 (n=285)
		6ヵ月超 1年以内 (n=230)	1年超 2年以内 (n=208)	2年超 3年以内 (n=183)	3年超 4年以内 (n=165)	4年超 5年以内 (n=93)	5年超 (n=37)	治療後期 全体 (n=231)	
総曝露量(人年)	126.9	106.3	192.6	170.2	119.5	63.4	13.8	666.6	793.7
低フェニルアラニン血症	40(14.0%) 40(0.32)	27(11.7%) 27(0.25)	68(32.7%) 80(0.42)	57(31.1%) 62(0.36)	31(18.8%) 36(0.30)	17(18.3%) 17(0.27)	4(10.8%) 4(0.29)	119(51.5%) 226(0.34)	130(45.6%) 266(0.34)

MedDRA Version 24.0/因果関係を問わない有害事象

(適正使用のお願い)

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

関節痛

8. 重要な基本的注意

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。

電子添文より関連する項目を抜粋

発現時の対処方法

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してください。

発現頻度

海外臨床試験 (I/T/M集団^a) 及び国内臨床試験^bにおける関節痛関連事象^cの発現頻度は以下のとおりでした。なお、海外臨床試験 (I/T/M集団) における重症度はグレード1が24.2% (69/285例)、グレード2が56.8% (162例)、グレード3が4.9% (14例) でした。

a : Induction/Titration/Maintenance (導入/漸増/維持) 集団

海外臨床試験において国内の申請用法及び用量と同様の導入/漸増/維持投与レジメンに従って本剤投与を受けた集団。患者が最初に参加した先行試験 (165-205又は165-301試験) と移行後の継続試験 (PAL-003及び165-302試験) の両方のデータが含まれる。

b : 国内第Ⅲ相試験 (165-305試験) / パート1の52週時まで

c : 関節痛関連事象は関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頸部痛で特定した。

発現頻度 (海外臨床試験I/T/M集団、国内臨床試験165-305試験)

被験者数 (%) 件数 [発現率 (件/人年)]	I/T/M集団 (n=285)	165-305試験 (n=12)
総曝露量 (人年)	793.7	13.7
関節痛関連事象 (治験依頼者の定義)	245 (86.0%) 1950 (2.46)	9 (75.0%) — ^d

MedDRA Version 24.0/因果関係を問わない有害事象

d : 国内第Ⅲ相試験 (165-305試験) では算出しなかった。

用量カテゴリ別発現頻度 (海外臨床試験I/T/M集団)

被験者数 (%) 件数 [発現率 (件/人年)] SOC 特に注目すべき有害事象/ 重要な有害事象	有害事象発現時又はその直前の投与量					
	プラセボ (n=28)	20mg/日 未満 (n=285)	20~40mg/日 未満 (n=257)	40~60mg/日 未満 (n=223)	60mg/日以上 (n=105)	全体 (n=285)
曝露量 (人年)	4.4	159.8	180.9	335.5	113.0	793.7
関節痛関連事象 (治験依頼者の定義)	5 (17.9%) 6 (1.37)	187 (65.6%) 805 (5.04)	127 (49.4%) 501 (2.77)	128 (57.4%) 545 (1.62)	34 (32.4%) 93 (0.82)	245 (86.0%) 1950 (2.46)

MedDRA Version 24.0/因果関係を問わない有害事象

発現時期

海外臨床試験(I/T/M集団)における関節痛関連事象の有害事象の発現時期は以下のとおりでした。なお、関節痛関連事象の持続期間の中央値(範囲)は3(1~936)日でした。

発現時期(海外臨床試験I/T/M集団)

被験者数(%) 件数[発現率(件/人年)] SOC 特に注目すべき有害事象 ／重要な有害事象	治療早期 (6ヵ月 以内) (n=285)	治療後期(6ヵ月超)							全体 (n=285)
		6ヵ月超 1年以内 (n=230)	1年超 2年以内 (n=208)	2年超 3年以内 (n=183)	3年超 4年以内 (n=165)	4年超 5年以内 (n=93)	5年超 (n=37)	治療後期 全体 (n=231)	
総曝露量(人年)	126.9	106.3	192.6	170.2	119.5	63.4	13.8	666.6	793.7
関節痛関連事象 (治験依頼者の定義)	214(75.1%) 1130(8.90)	79(34.3%) 224(2.11)	93(44.7%) 259(1.34)	61(33.3%) 199(1.17)	51(30.9%) 98(0.82)	26(28.0%) 32(0.50)	7(18.9%) 8(0.58)	154(66.7%) 820(1.23)	245(86.0%) 1950(2.46)

MedDRA Version 24.0/因果関係を問わない有害事象

転帰

海外臨床試験(I/T/M集団)で認められた関節痛関連事象の有害事象は96.6%が回復しました。本剤の用量変更なしが90.1%、減量が3.7%、投与中断が3.6%、投与中止が0.6%でした。

(適正使用の
はじめに
お願い)

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

注意を要する副作用

注射部位反応

発現時の対処方法

観察を十分に行い、異常が認められた場合は、必要に応じて本剤を減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

主な症状

注射部位の紅斑、内出血、そう痒感、疼痛、腫脹、発疹、硬結など

発現頻度

海外臨床試験(I/T/M集団^{a)})及び国内臨床試験^{b)}における注射部位反応^{c)}の有害事象の発現頻度は以下のとおりでした。なお、海外臨床試験(I/T/M集団)における重症度はグレード3が1件認められ、他はグレード1又は2でした。

a : Induction/Titration/Maintenance(導入/漸増/維持)集団

海外臨床試験において国内の申請用法及び用量と同様の導入/漸増/維持投与レジメンに従って本剤投与を受けた集団。患者が最初に参加した先行試験(165-205又は165-301試験)と移行後の継続試験(PAL-003及び165-302試験)の両方のデータが含まれる。

b : 国内第Ⅲ相試験(165-305試験)パート1の52週時まで

c : MedDRA高位語で特定した。

発現頻度(海外臨床試験I/T/M集団、国内臨床試験165-305試験)

被験者数(%) 件数[発現率(件/人年)]	I/T/M集団 (n=285)	165-305試験 (n=12)
総曝露量(人年)	793.7	13.7
注射部位反応	266(93.3%) 5135(6.47)	11(91.7%) 333(24.33)
14日以上持続する注射部位皮膚反応	146(51.2%) 459(0.58)	2(16.7%) 5(0.37)

MedDRA Version 24.0/因果関係を問わない有害事象

用量カテゴリ別発現頻度(海外臨床試験I/T/M集団)

被験者数(%) 件数[発現率(件/人年)] SOC 特に注目すべき有害事象/ 重要な有害事象	有害事象発現時又はその直前の投与量					
	プラセボ (n=28)	20mg/日 未満 (n=285)	20~40mg/日 未満 (n=257)	40~60mg/日 未満 (n=223)	60mg/日以上 (n=105)	全体 (n=285)
曝露量(人年)	4.4	159.8	180.9	335.5	113.0	793.7
注射部位反応	7(25.0%) 10(2.29)	243(85.3%) 2152(13.47)	134(52.1%) 1390(7.68)	150(67.3%) 1358(4.05)	38(36.2%) 225(1.99)	266(93.3%) 5135(6.47)
14日以上持続する注射部位皮膚反応	1(3.6%) 1(0.23)	68(23.9%) 158(0.99)	37(14.4%) 107(0.59)	73(32.7%) 143(0.43)	21(20.0%) 50(0.44)	146(51.2%) 459(0.58)

MedDRA Version 24.0/因果関係を問わない有害事象

発現時期

海外臨床試験(I/T/M集団)における注射部位反応の有害事象の発現時期は以下のとおりでした。なお、注射部位反応の初回発現までの期間の平均値(SD)は46.3(148.7)日、中央値(範囲)は11.0(1~1394)日、持続期間の平均値(SD)は9.5(48.1)日、中央値は2日でした。

発現時期(海外臨床試験I/T/M集団)

被験者数(%) 件数[発現率(件/人年)] SOC 特に注目すべき有害事象 /重要な有害事象	治療早期 (6ヵ月 以内) (n=285)	治療後期(6ヵ月超)							全体 (n=285)
		6ヵ月超 1年以内 (n=230)	1年超 2年以内 (n=208)	2年超 3年以内 (n=183)	3年超 4年以内 (n=165)	4年超 5年以内 (n=93)	5年超 (n=37)	治療後期 全体 (n=231)	
総曝露量(人年)	126.9	106.3	192.6	170.2	119.5	63.4	13.8	666.6	793.7
注射部位反応	254(89.1%) 3183(25.08)	123(53.5%) 620(5.83)	105(50.5%) 705(3.66)	58(31.7%) 383(2.25)	38(23.0%) 160(1.34)	14(15.1%) 68(1.07)	4(10.8%) 16(1.16)	171(74.0%) 1952(2.93)	266(93.3%) 5135(6.47)
14日以上持続する 注射部位皮膚 反応	85(29.8%) 176(1.39)	42(18.3%) 75(0.71)	45(21.6%) 117(0.61)	30(16.4%) 53(0.31)	13(7.9%) 16(0.13)	8(8.6%) 20(0.32)	1(2.7%) 2(0.14)	94(40.7%) 283(0.42)	146(51.2%) 459(0.58)

MedDRA Version 24.0/因果関係を問わない有害事象

転帰

海外臨床試験(I/T/M集団)で認められた注射部位反応の98.8%の転帰は回復でした。本剤の用量変更なしが99.2%でした。

(適正使用の
はじめに
お願い)

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

投与に際する注意事項

本剤を投与するにあたっての注意点

治療開始前の注意点

- ・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・使用してください。
- ・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、本剤の投与を開始してください。
- ・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してください。
- ・本剤の投与開始前に自己注射可能なアドレナリン注射剤を処方するとともにその使用訓練を行い、本剤による治療中は常時携帯するよう、患者に指導してください。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。

【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。



- ・治療開始前に行う患者への指導内容の詳細はP.32「本剤の治療開始前に行う患者及び観察者(家族等)に対する教育・説明」を参考にしてください。
- ・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十分に理解した患者に対して、処方医が患者カードを配布してください。
- ・患者カードに患者の氏名等の情報とともに主治医の医療機関名及び医師名を記載するよう指導してください。主治医の医療機関が遠方の場合、緊急時に十分な対応をとれる近隣の医療機関を事前に患者と決めておき、アナフィラキシーが発現した場合に受診できる体制を整えてください。近隣の医療機関が決定したら患者カードに医療機関名及び医師名を記載するよう指導してください。患者カードには、本剤の製品サイトが紹介されています。

治療開始後の注意点

■本剤投与期間中を通じた注意点

- ・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。
- ・診察時にはアドレナリン注射剤を携帯しているか、アドレナリン注射剤の適切な投与が行えているか、製剤が使用期限内であるか、患者カードを携帯しているか、患者及び観察者(家族等)に対して、確認してください。
- ・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ますが、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可能性があることを指導してください。
→参照P.31「アナフィラキシー等の過敏症反応の発現時の注意点」
- ・本剤投与により低Phe血症に至るおそれがあるので、血中Phe濃度を定期的に測定し、管理目標の範囲を下回る血中Phe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してください。
- ・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してください。

■維持用量に到達するまでの注意点

- ・本剤の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してください。投与後少なくとも1時間は患者を十分に観察してください。なお、本剤の初回投与だけでなく、治療開始後一定期間は医療機関で投与後の観察を行ったうえで、在宅で自己注射を行うことの可否を判断してください。
- ・維持用量に達するまでの間は、食事からのPhe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濃度を測定してください。その後も患者の状態を観察し、定期的に血中Phe濃度を測定して血中Phe濃度を適切に管理してください。

- ・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ます。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すが、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してください。
- ・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ます。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してください。
- ・アナフィラキシー等の過敏症反応が発現した際の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時間前を目安に投与してください。前投与は少なくとも維持用量に達するまでの間は必ず行い、維持用量での投与中においても患者の状態に応じて行ってください。

■アナフィラキシー等の過敏症反応の発現時の注意点

- ・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ってください。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ってください。
- ・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でください。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してください。
- ・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してください。また、投与後少なくとも1時間は患者を十分に観察してください。

■自己注射を実施するにあたっての注意点

- ・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することを説明してください。
- ・自己注射の開始前に、アナフィラキシー等の発現に備えて患者の傍で見守る観察者（家族等）を決め、観察者に対して必要な指導を行ってください。指導内容の詳細はP.32「本剤の治療開始前に行う患者及び観察者（家族等）に対する教育・説明」を参考にしてください。
- ・自己注射の妥当性については、以下の点に留意してください。

- ・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。
- ・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、投与後少なくとも1時間は患者の傍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。
- ・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。

自己注射を行う際には、自己注射ガイドブックを必ず読むよう患者及び観察者（家族等）を指導してください。



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

本剤の治療開始前に行う患者及び観察者(家族等)に対する教育・説明

最も注意を要する副作用としてアナフィラキシーが発現する場合があることから、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してください。また、本剤の投与開始前に自己注射可能なアドレナリン注射剤の使用訓練を行い、本剤による治療中は常時携帯するよう、患者に指導してください。また、本剤の自己注射を行う際には少なくとも維持用量に達するまでの間は本剤投与中及び投与後少なくとも1時間、観察者(家族等)による経過観察を行うよう指導してください(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も、当該観察を行うことを指導してください。

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

日本小児アレルギー学会アナフィラキシー対応ワーキンググループ：一般向けエピペン®の適応より引用
<https://www.jspaci.jp/gcontents/epipen/> (2023年3月アクセス)

アナフィラキシーの発現に備えた対応

アナフィラキシー等の過敏症反応が生じた場合に備えて、以下の対応を行うよう治療開始前に患者及び観察者(家族等)を指導してください。

- ・ 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十分に理解できるまで指導してください。
- ・ 自己注射可能なアドレナリン注射剤を適切に投与できるよう指導してください。アドレナリン注射剤の詳細な使用方法については、P.30 エピペンサイト(<https://www.epipen.jp/>)の情報を参照してください。
- ・ 患者カードに患者及び主治医の情報を記載し、緊急時に提示するよう指導してください。また、主治医の医療機関が遠方の場合、緊急時に十分な対応をとれる近隣の医療機関の情報を記載するよう指導してください。
- ・ 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。
- ・ 過敏症反応の症状を軽減させるため、前投与を行う必要がある期間においては、医師に指示された前投与を本剤投与開始2～3時間前を目安に行うことを指導してください。

患者カード

RMP 私は、パリンジック®皮下注による治療を受けています。 >>> 緊急連絡先 <<<	
パリンジック®の処方医の施設 医療機関名 主治医 電話番号	かかりつけ医(処方医の施設が遠方の場合の緊急連絡先) 医療機関名 主治医 電話番号
本人氏名 電話番号	家族氏名 (続柄) 電話番号

医師・看護師・薬剤師の方へ この方は現在、フェニルケトン尿症の治療のため、パリンジック®(ペグバリアーゼ)皮下注を使用しています。 ● パリンジック®の投与により、アナフィラキシーなどの重篤の過敏症反応が発現することがあります。 ● 患者さんとご家族には、アドレナリン注射剤(エピペン®)を常に携帯し、アナフィラキシーの発現時には自己注射していただけるよう指導しています。
かかりつけ医の先生へ 製品の情報は、Webサイトでご確認いただけます。 https://www.bmrn.co.jp/physicians/palynziq
2023年5月作成 APAC-PRAL-00037

食事からのPhe摂取量の管理

医師や栄養士に指導された期間は、食事からのPhe摂取量を一定に保つよう指導してください。また、定期的に血中Phe濃度を測定することを説明してください。

本剤の自己注射への移行について

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することを説明してください。自己注射を実施する際には、以下の説明・指導をしてください。

- ・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自己注射が実施される。
- ・アナフィラキシー等の発現に備えて患者の傍で見守る観察者（家族等）を決め、観察者が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ことを確認した上で、実施される。観察者は医師に指導された期間は投与後少なくとも1時間は患者の傍らで観察する。
- ・すべての器具の安全な廃棄方法を十分に理解し、確実に廃棄できることを確認した上で、実施される。
- ・本剤の注射方法に関する説明書を読んだ患者に対して、実施される。

患者及び観察者（家族等）向けに以下の資料を用意しています。本剤の作用や投与量及び投与頻度などの指導に活用してください。



パリンジック®とは

<内容>

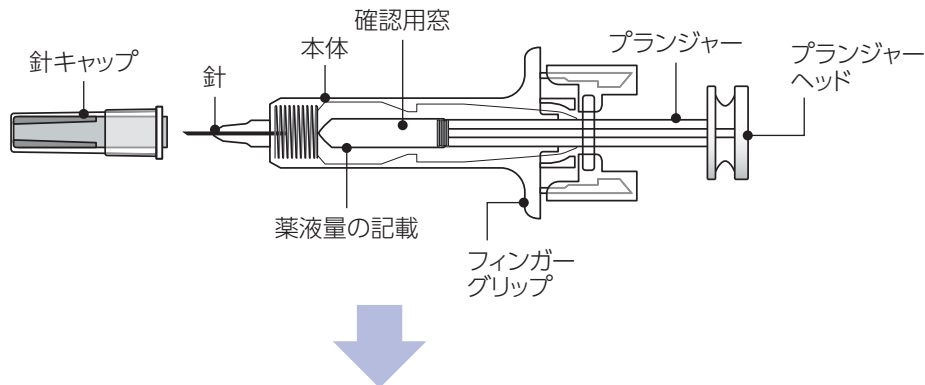
- ・フェニルケトン尿症とは？
- ・フェニルケトン尿症の治療法
- ・パリンジック®とは？
- ・アナフィラキシーについて
- ・パリンジック®の副作用
- ・パリンジック®で治療中の注意点
- ・パリンジック®の投与
- ・フェニルケトン尿症の医療費について

投与時の注意事項

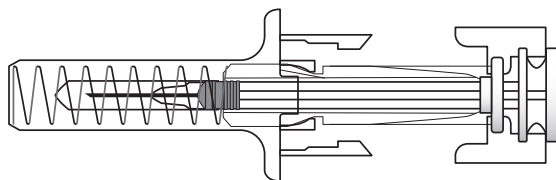
投与方法

シリンジ(注射器)の名称と取り扱い

注射の前



注射の後



針による事故を防ぐために、注射後は針が内部に格納されます。

シリンジ取り扱いの注意

- 注射の準備ができるまで、針キャップを外さないでください。
- 注射を開始するまでは、シリンジのプランジャーより後方に触れないでください。プランジャーヘッドを押すと薬液が出ます。
- シリンジには薬液量の異なる3種類があり、1日40mg投与の患者では20mgを2回、1日60mg投与の患者では20mgを3回連続して注射します。

注射の手順

注射の前に

- 室温に戻してください。
- 本剤は冷蔵庫(2~8℃)で保管できない場合、室温で保管することもできますが、その場合は1カ月以内に使用してください。また、室温で保管した後は冷蔵庫に戻さないでください。
- 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してください。

注射時の注意

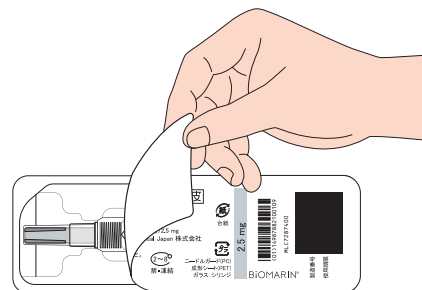
- 皮下注射は、大腿部、腹部、上腕部又は臀部に行ってください。
- 注射箇所は毎回変更し、挫傷、発赤又は硬結している部位等への注射は避けてください。
- 1回の投与量が20mgを超える場合、1日の中で分割投与はせず、同じ時間に注射箇所を変えて複数回注射してください。各注射箇所は5cm以上離してください。
- 本剤は単回使用の製剤です。

注射の実際

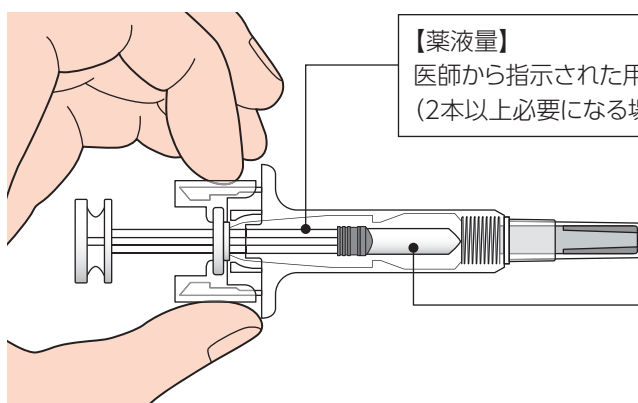
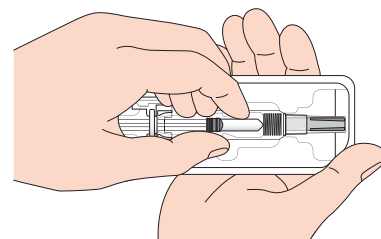
STEP1



シリンジを外箱とプラスチック容器から取り出し、薬液量と薬液の状態を確認します。



シリンジ本体の中央を持って取り出します。



【薬液量】

医師から指示された用量が記載されていますか？
(2本以上必要になる場合もあります。)

【薬液の状態】

気泡は問題ありません。シリンジを振ったり、気泡を押し出そうとしないでください。
薬液は透明またはわずかに黄色です。液がにごっていたり、変色していたり、粒子が入っている場合は、使用せずに廃棄してください。

(適正使用のお願い)

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

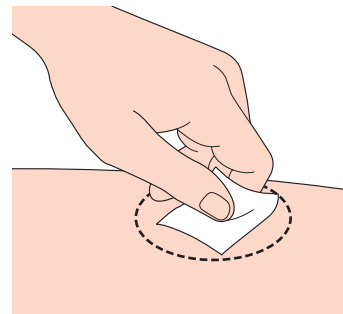
投与時の注意事項

《参考》

投与時の注意事項

STEP2

注射する部位をアルコール綿で消毒します。

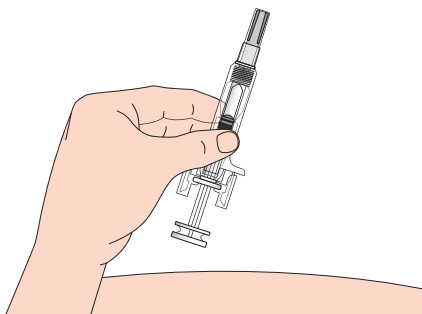


注射をするまで
10秒以上乾かす

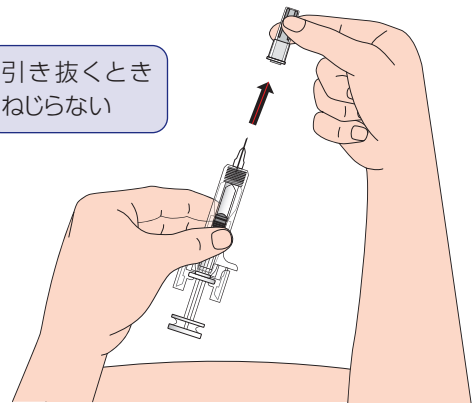
消毒した部位には
触らない

STEP3

針が体の側に向かないようにシリンジを持ち、
針キャップをまっすぐ引き抜いてください。

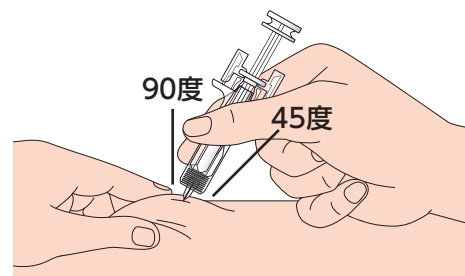
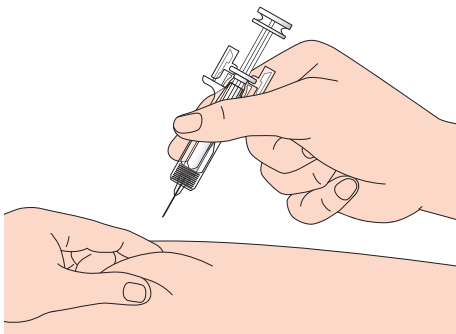


引き抜くとき
ねじらない



STEP4

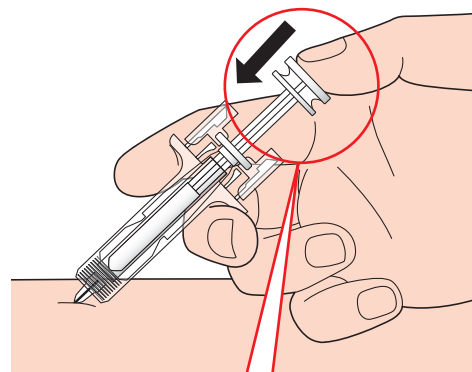
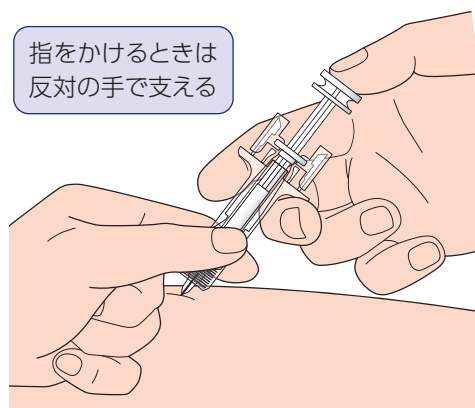
片方の手で消毒した皮膚をつまみ、つまんだ皮膚に対して45度から90度の角度で針を挿入します。



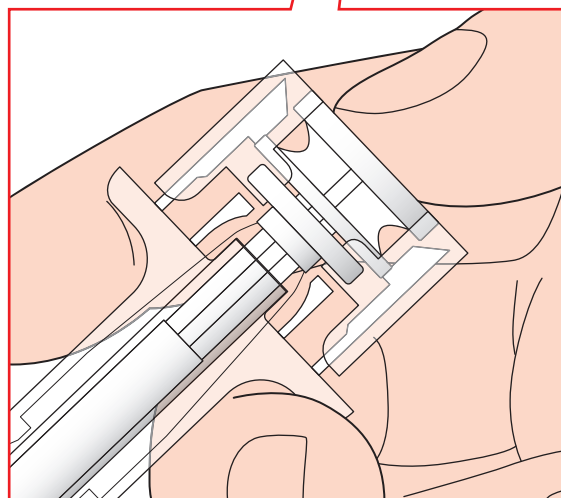
針が挿入できたら、皮膚をつまんでいた手はゆっくり離します。

STEP5

フィンガーグリップに指をかけ、ゆっくりとプランジャーを押し込みます。



すべての薬液を注入するために、プランジャーを完全に押し込んでください。
プランジャーが完全に押し込まれていない場合、STEP6の針の格納が行われません。



(適正使用のために
はじめに
お願い)

治療について

注意を要する副作用

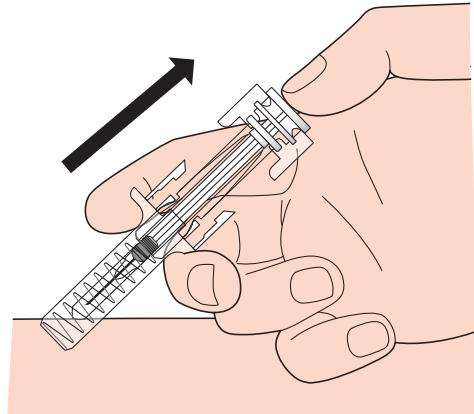
投与に際する注意事項

投与時の注意事項

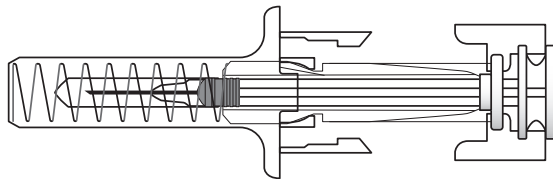
《参考》

STEP6

プランジャーをゆっくりと離します。



プランジャーが戻るにつれて針が皮膚から抜かれ、シリンジ内部に格納されます。



針が針ガードに隠れ、
プランジャーが固定
されています。

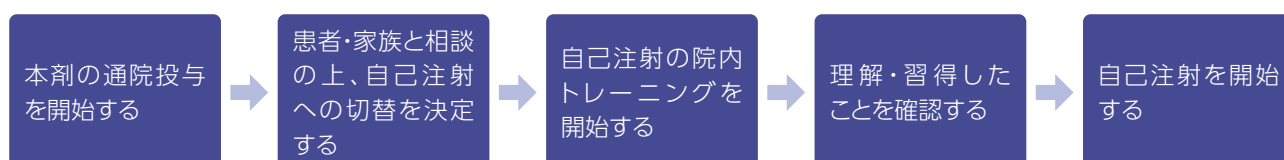
注射部位に出血がある場合は、ガーゼで約10秒間押さえます。
また、必要に応じて絆創膏を貼ってください。

1回の投与に複数の製剤の投与が必要(1日40mgまたは60mg投与)な場合、各注射は時間を置かず続けて投与してください。

自己注射の導入

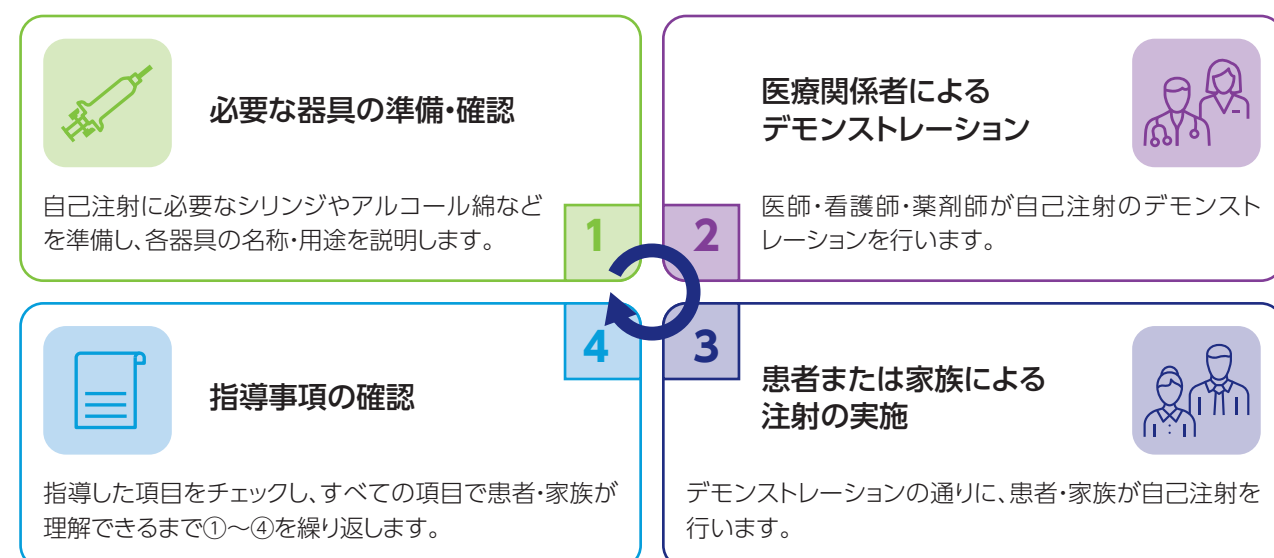
自己注射にあたっては、治療開始後の患者の状態を踏まえ医師がその妥当性を慎重に検討し、医師の管理指導のもとで実施してください。

導入ステップの例



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。



チェック項目の例

- ☐ 本剤の保管方法について指導した
- ☐ 注射方法に関する説明書（自己注射ガイドブック）を必ず読むよう指導した
- ☐ 過敏症反応が発現する可能性があることから、医師に指示された前投与薬を使用するよう指導した
- ☐ 注射前の手洗いなど衛生面について指導した
- ☐ シリンジの種類と本数が自分の投与量に合っているか確認するよう指導した
- ☐ シリンジの破損、薬液の異物混入がないか確認するよう指導した
- ☐ 注射部位は毎回変更し、前回注射した場所から5cm以上離すよう指導した
- ☐ 注射部位の消毒方法を指導した
- ☐ 正しい角度で注射針を挿入するよう指導した
- ☐ 医師の決めた用量・投与頻度のとおり投与することを指導した
- ☐ 過敏症反応の徴候・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、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した
- ☐ すべての器具の安全な廃棄方法を指導した
- ☐ 投与の記録を必ずつけるよう指導した

（はじめに
適正使用のお願い）

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

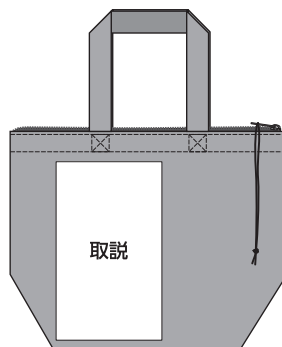
投与時の注意事項

持ち運び・保管

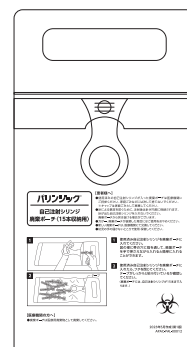
本剤の貯法は2～8℃保存です。専用保冷バッグを使用して医療機関から自宅へ本剤を持ち帰り、冷蔵庫で保管するよう患者・家族を指導してください。

導入決定時

医療機関において、患者・家族に「専用保冷バッグ(保冷剤付き)」と「専用廃棄ポーチ」を提供する。



専用保冷バッグ(保冷剤付き)



専用廃棄ポーチ

受け渡し(通院日)

通院日のイメージ



専用保冷バッグに凍らせた保冷剤を入れて医療機関に持参する。



本剤を保冷剤を入れた専用保冷バッグに入れて持ち帰る。



帰宅後すぐに冷蔵庫へ入れる。

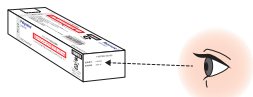
帰宅後

保管方法



- ・2～8℃の冷蔵庫で保管する。
- ・光から守るために外箱に入れたままにしておき、薬液が凍ってしまわないよう、冷気の吹き出し口付近を避けて置く。
- ・シリンジを冷蔵庫で保管していることを、家族全員に伝える。とくに小児が触らないように気を付ける。
- ・冷蔵庫で保管できない場合は、25℃以下の室温で1カ月間保管できる。その場合は、外箱に冷蔵庫から取り出した日を書いておく。
- ・一度室温で保管したシリンジは冷蔵庫に戻さない。

使用期限



- ・使用前には毎回、外箱の「使用期限」を確認する。
- ・室温で保管を開始してから1カ月が経過した場合、または使用期限が過ぎた場合は使用できないため、廃棄する。

自己注射の手順

■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にすべてを並べ、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

アルコール綿

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常温に戻してある必要があります。

シリンジ 1本目

シリンジ 2本目

医師から指示があった方のみ準備してください。

シリンジ 3本目

医師から指示があった方のみ準備してください。

必要に応じて使用するもの

ガーゼ

注射部位から出血した際に、患部を約10秒間押さえます。

絆創膏

必要に応じて出血箇所には貼ります。

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開封しましょう。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。

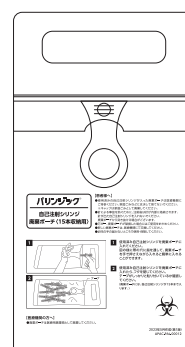
エピペン®

アナフィラキシーの徴候や症状が現れたときに、太ももの部外側に注射します。

▶▶▶ 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。



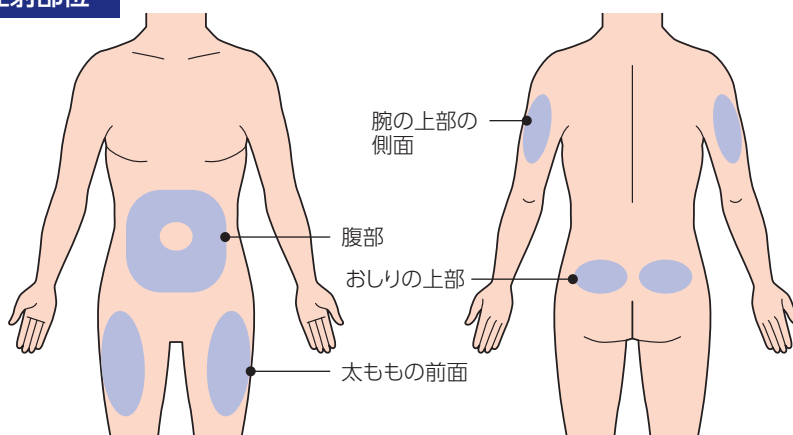
患者・家族への説明のpoint

- ・本剤の自己注射ガイドブックを必ず読む。
- ・過敏症反応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する。
- ・注射の前にテーブルを清潔にし、必ず石鹸で手を洗う。
- ・安定したテーブルの上に自己注射準備マットを置き、注射に必要なものがそろっているか確認する。
- ・医師に指示された自分の投与量とシリンジの種類と本数が合っているかを確認する。
- ・本剤を常温に戻すためにシリンジを室温で30分以上置いておく。
- ・シリンジ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。

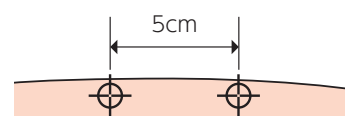
■注射する部位

患者・家族の状況に応じて、注射する部位を指導してください。

注射部位



複数回注射時の注射箇所の間隔



(適正使用のお願い)

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

投与時の注意事項



患者・家族への説明のpoint

- ・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。
- ・腹部の場合、へそを中心とした半径5cmの範囲は避ける。
- ・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。各注射箇所は5cm以上離す。
- ・本剤は単回使用の製剤である。

注射のしかた

注射のステップは、P.35「注射の実際」を参照してください。

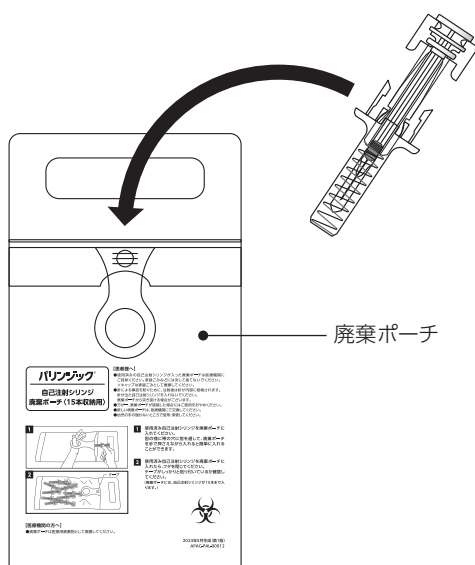


患者・家族への説明のpoint

- ・医師の決めた用量・投与頻度のとおりに投与する。
- ・過敏症反応の徴候・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、投与後少なくとも1時間は患者の傍らで観察する。当該観察は医師に指示された期間は必ず行う。

注射の後に

注射が終わったら、すぐに使用済みシリンジを専用の廃棄ポーチに入れ、すべての器具を安全に廃棄できるよう指導してください。



患者・家族への説明のpoint

- ・使用済みのシリンジは家庭ごみとして捨てず、専用の廃棄ポーチに入れる。
- ・使用済みのシリンジを入れた廃棄ポーチは、本剤を処方された医療機関へ持参して指示に従った廃棄をする。
- ・針キャップはシリンジにはめ直さず、家庭ごみとして捨てる。
- ・廃棄ポーチは小児やペットの手の届かない場所に置く。
- ・注射の記録を必ずつける。

本ガイドでは、以下の様に用語を使用しています。

● 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、血管浮腫等を含みます。

アナフィラキシーを含む過敏症反応では、過敏症反応全体及び急性全身性過敏症反応、血管浮腫、血清病を取り上げています。

● アナフィラキシー(急性全身性過敏症反応)

専門家による独立判定委員会においてNIAID/FAAN基準で規定し、重症度はBrownの重症度判定基準が用いられました。

● 血清病

基本語の血清病、血清病様反応又はⅢ型過敏症に該当する事象としています。

● 低フェニルアラニン血症

臨床試験の参加者が少なくとも2回連続して血中Phe値 $<30\mu\text{mol/L}$ を示した場合に低フェニルアラニン血症としました。イベント開始日は最初に血中Phe値が $<30\mu\text{mol/L}$ であった日で、イベント終了日は血中Phe評価が $30\mu\text{mol/L}$ 以上となった日の前日としました。

● 関節痛関連事象

関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頸部痛で特定しました。

● 導入期／漸増期／維持期

臨床試験における安全性データは、本剤による治療の段階ごとに以下の定義で解析しました。

導入期：2.5mg/週の投与期間

漸増期：導入期を完了し、維持期に移行するための基準を満たすまで用量及び投与頻度を漸増する期間

維持期：血中Phe濃度が $600\mu\text{mol/L}$ 以下に低下し、26日以上にわたって安定用量(同一用量で80%以上の投与遵守率)で維持できた期間。維持期の開始日は、上記の基準を満たした最初の血中Phe濃度評価日としました。

参考 臨床試験の概要

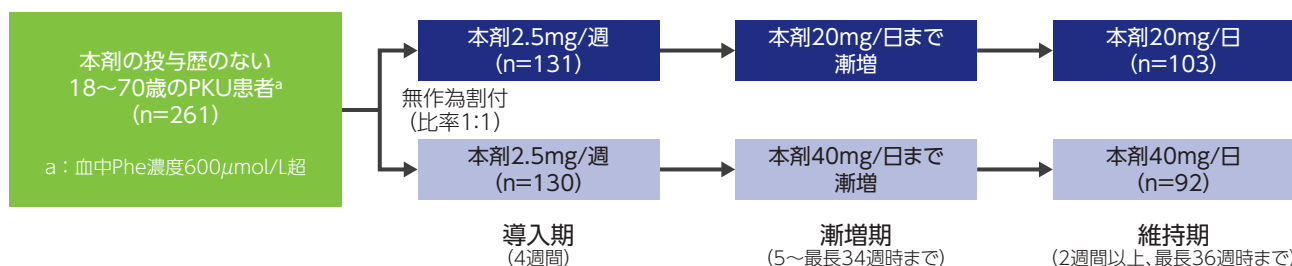
本試験には承認外の漸増方法で投与された症例が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

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

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>

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。

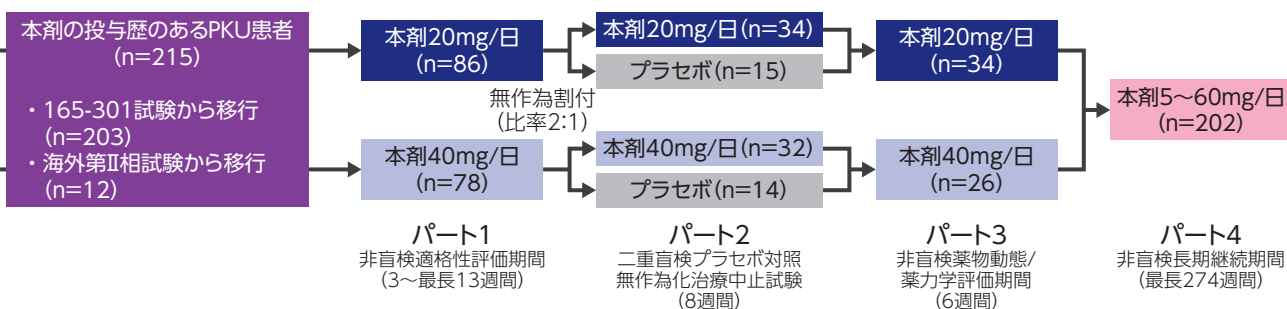
6. 用法及び用量

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	—

PRISM-2 : 165-302試験

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 μ mol/L又は360 μ mol/L、120 μ 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。

(適正使用のお願い)

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

国内第Ⅲ相試験(165-305試験)

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

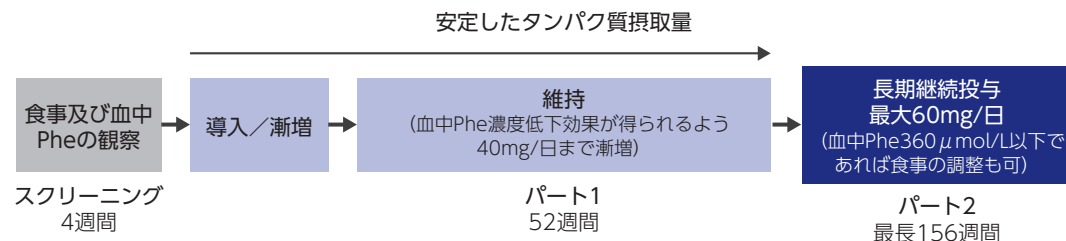
a：血中Phe濃度600μmol/L超

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。

(適正使用のお願い)

治療について

注意を要する副作用

投与に際する注意事項

投与時の注意事項

《参考》

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]

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) ^(注)	2.5 mg	10 mg	20 mg
	トロメタモール	0.06 mg	0.06 mg	0.11 mg
添加剤	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 (白色ブランジャー) パリンジック皮下注 10 mg (緑色ブランジャー) パリンジック皮下注 20 mg (深青色ブランジャー)
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。

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はい、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、適切な薬物治療と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ヵ月超継続。
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ヵ月までに発現し、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ラーゼ(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ヵ月までに発現し、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ヵ月までに発現し、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ヵ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ヵ月までに発現し、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ヵ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。

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ヵ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 国内での試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

製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）



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-00014