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
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.2　開発の経緯 3
1.5.3　品質に関する開発の経緯 5
1.5.4　非臨床試験の経緯 6
1.5.5　臨床試験の経緯 7
1.5.6　国内承認申請に用いる臨床データパッケージ 9
1.5.7　開発の経緯図 10
1.5.8　有用性及び特徴 12
1.5.9　参考文献 13

表目次

表 1.5.1　臨床データパッケージ 9

図目次

図 1.5.1　BMN 165 の第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験の関係 9
図 1.5.2　開発の経緯図 11

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	曲線下面積
BH_4	tetrahydrobiopterin	テトラヒドロビオプテリン
BMN 165	pegvaliase (recombinant)	ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
ENU2 mouse	an animal model of phenylketonuria, BTBRPahenu2 mouse developed by ethylnitrosourea mutagenesis that is deficient in phenylalanine hydroxylase activity	フェニルアラニンケトン尿症の動物モデル、エチルニトロソ尿素突然変異誘発性フェニルアラニンヒドロキシラーゼ活性を欠損した BTBR*Pah*^{enu2} マウス
γ-GT	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
MNT	medical nutritional therapy	医学的栄養療法
PAH	phenylalanine hydroxylase	フェニルアラニン水酸化酵素
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
Phe	phenylalanine	フェニルアラニン
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PKU	phenylketonuria	フェニルケトン尿症
rAvPAL	recombinant *Anabaena variabilis* phenylalanine ammonia lyase	組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Tyr	Tyrosine	チロシン

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

BioMarin Pharmaceutical Incorporated（BioMarin 社）は、新規のフェニルケトン尿症（PKU）治療薬として BMN 165［ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）］を開発した。BMN 165 は、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リアーゼ（rAvPAL）を、免疫原性の低減と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）化した製剤である。PKU は深刻な病的状態を引き起こす衰弱性の稀な疾患である。BMN 165 の臨床開発プログラムの結果は、従来の管理方法では血中フェニルアラニン（Phe）濃度のコントロールが不能な PKU 成人患者での血中 Phe 濃度低下を適応とする本申請を支持している。

フェニルアラニン水酸化酵素（PAH）は肝臓に最も多く分布し、補助因子テトラヒドロビオプテリン（BH_4）の存在下で Phe からチロシン（Tyr）への水酸化を触媒する。PKU の原因が PAH 活性の欠乏であることは知られているが、PAH は血漿中で不安定で、完全な活性型 PAH を肝臓に効率的に輸送することが困難であるため、PAH 補充療法の開発には成功していない（Kim 2004、Harding 2003）。PAH 補充療法の代替として、PEG 化したシアノバクテリア *Anabaena variabilis* 由来 PAL の皮下投与を用いた酵素置換療法が開発された。PEG 化では、rAvPAL 蛋白に線状 N-ヒドロキシスクシンイミドメトキシポリエチレングリコールを結合させた。rAvPAL を PEG 化した目的は、rAvPAL が細菌タンパク質であることから免疫応答を弱めるため及び消失半減期を延長するためであった。BMN 165 は、欠損した PAH を代替することで PKU の病態生理を直接改善し、血中 Phe 濃度を効果的に低下させる。フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（PAL）は、PAH と違い血漿中で活性があり、Phe からアンモニアとトランスケイヒ酸（t-CA）への分解を BH_4 非依存的に触媒し、それらはそれぞれ肝臓で代謝され尿中に排泄される。この作用機序は、PKU 患者が Phe を代謝できないことで有害な影響が引き起こされる原因である PAH 欠損による代謝不全を改善する。

1.5.2　開発の経緯

1.5.2.1　フェニルケトン尿症

PKU は、体内でフェニルアラニンを分解できないことが原因の常染色体劣性遺伝性の希少疾患であり、PAH をコードする遺伝子の変異が原因である。米国での PKU の推定有病率は、新生児 15,000 人に 1 人である（米国；National Institutes of Health Consensus Development Panel 2001）。日本では PKU は難病指定されている。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 年）には、PKU の発症率はおよそ 70,000 人に 1 人であり、年間約 20 人の新たな患者が発生していると述べられており、厚生労働省子ども家庭局母子保健課が発表した新生児スクリーニング報告（1977-2018 年）では、新生児 50,178,505 人中 722 人が PKU であったことが示されている（発症率：1/69,500）。欧州共同体の成人での PKU の推定有病率は 10,000 人に 1 人（van Spronsen 2017）であり、その範囲はフィンランドの 10,000 人に 0.1 人からスロベニアの 10,000 人に 2.2 人である（Loeber 2007、Guldberg 1995、van Spronsen 2017）。

PKU の病態生理は十分に解明されている。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（Wall 1990）、髄鞘を構成するタンパク質の正常な形態に影響を与え（Dyer 1996）、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（Huttenlocher 2000）ことが多数のエビデンスにより示されている。神経病理学的には、PKU は酸化ストレス、神経伝達物質代謝障害、タンパク質合成不全及び脂質代謝不全、並びに脳エネルギー代謝の変化に起因することが示されている（Schuck 2015）。Phe 濃度上昇による神経毒性は Phe 自体の直接的な作用であり（Kaufman 1989）、PKU 患者で Phe 代謝物の異常な濃度は観察されていない。また、正常な Phe 代謝物は PKU 患者で報告されている濃度よりもはるかに高濃度の場合にのみ毒性を示す。

1.5.2.2　フェニルケトン尿症の診断基準並びに治療の現状及び課題

PKU 患者の診断基準は日本、米国及び欧州連合（欧州）の間で類似している。PAH 欠損の新生児スクリーニングには、タンデム質量分析による血中 Phe 分析が使用されている。PKU の治療法は日本、米国及び欧州の間で共通しているが、現時点では BMN 165 の市販品は米国と欧州でのみ使用可能である。

PKU 患者の血中 Phe 濃度は Phe の摂取を厳密に制限しないとすぐに毒性濃度に達して維持される。典型例では、PAH の完全な欠如又は深刻な欠損があり、一般的に血中 Phe 濃度の非常に高い上昇（1200 µmol/L 以上）がみられる。PKU 成人患者でのコントロール不良な血中 Phe 濃度は、実行機能不全並びに鬱病、不安症、気分及び注意持続能力への悪影響を含む重度の行動及び精神医学的問題と関連しており、患者の生活の質に悪影響を及ぼす（Moyle 2007a、Pietz 1997、Smith 2000、Waisbren 1999、Gassió 2003）。PKU 成人患者は一般成人と比較して精神・神経症状の有病率が高く、遂行機能障害も多いことから、重度の疾病負荷を経験する（Bilder 2016）。PKU 成人患者での認知能力の向上と生涯にわたる血中 Phe 濃度コントロールとの間に広範な相関があることが研究により報告されている（Palermo 2017、Romani 2017）。さらに、PKU 成人患者の血中 Phe 濃度をコントロールするために Phe 摂取を短期間制限したいくつかの介入試験で、血中 Phe 濃度が低いと神経精神ドメイン及び実行機能ドメインが改善することが示されている（Thomas 2018a、Bilder 2016、Jahja 2017、Okano 2013）。

PKU 患者に対する治療法は限られており、MNT による厳格な Phe 摂取制限、それらの補助薬としてサプロプテリン塩酸塩（日本ではビオプテン顆粒 2.5%及びビオプテン顆粒 10%、日本以外では Kuvan 錠及び Kuvan 散）が使用され、加えて米国では 2018 年 5 月 24 日から、欧州では 2019 年 5 月 3 日から市販されている BMN 165 の使用が可能となった。

MNT の長期の維持が困難であること、サプロプテリンの有効性が一部の患者集団に限定されること、及びサプロプテリンを服用していても血中 Phe 濃度を目標範囲内に制御することが困難であることから、既存の治療法で血中 Phe 濃度が 360 µmol/L を超えるコントロール不良な PKU 患者に対して血中 Phe 濃度を低下させる別の治療法には明らかなアンメットメディカルニーズがある。

BMN 165 は既存の治療法で血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を超えるコントロール不良な PKU 患者に対する新たな治療選択肢として開発された。米国及び欧州での対象年齢はそれぞれ 18 歳以上及び 16 歳以上であるが、日本では年齢制限なしで申請している。

本剤の臨床試験成績は、既存の治療法で血中 Phe 濃度が 360 µmol/L を超えるコントロール不良な PKU 患者に対して最大 60 mg/日までの用量での BMN 165 の使用を支持している。

1.5.3　品質に関する開発の経緯

rAvPAL 原薬中間体及びペグバリアーゼ処方原薬（FBDS）は、カリフォルニア州ノバトのガリ・ドライブにある BioMarin 社の Galli 製造所で製造・試験している。原薬中間体である rAvPAL は、細菌由来の組換えタンパク質である。rAvPAL 中間体の製造には、ヒト又は動物由来の原材料は用いていない。ペグバリアーゼ FBDS 製造工程の工程性能適格性評価（PPQ）は、rAvPAL の PPQ ロット及び PPQ 後に製造した rAvPAL 中間体（バルク rAvPAL）を用いて実施した［2.3.S.2.5 (rAvPAL)］。本剤の規格及び試験方法は 2.3.S.4 及び 2.3.P.5 に、安定性に関するデータは 2.3.S.7 及び 2.3.P.8 に記載し、その妥当性を示す。

臨床開発を通じて、主として容器施栓系、無菌ろ過、充てん-仕上工程等の製剤製造工程に変更を加えた。第 1 相、第 2 相及び第 3 相臨床試験では、注射器を用いてバイアル入りの本剤を患者に投与した。第 3 相臨床試験及び製品化支援のため、プレフィルドシリンジ（PFS）を導入した。PFS は、患者が使いやすく、治療コンプライアンスや投与の一貫性を保証し、投薬ミスの可能性を減らすために開発された。PFS に関する製剤開発の経緯は、米国（US）及び欧州（EU）での第 3 相試験及び初期商業化、並びに日本での臨床試験に用いられたバッチろ過について、2.3.P.2.3 に示す。

BioMarin 社は、米国及び欧州における後期臨床試験及び製品化のための PFS を開発するにあたり、製剤製造所として[redacted]（[redacted]「[redacted]」）を選択した。製剤）は、皮下注射用の無菌製剤として供給し、市販用プレフィルドシリンジ製剤として 2.5 mg 製剤、10 mg 製剤及び 20 mg 製剤の 3 種類の用量を提案する。製剤の組成は 2.3.P.1 に記載する。

第 3 相臨床試験では、2.5 mg 製剤、10 mg 製剤及び 20 mg 製剤を用いた。プレフィルドシリンジの容量は決まっているため、ペグバリアーゼ濃度を 15 mg/mL から 20 mg/mL に変更する必要があった。原薬製造所（カリフォルニア州ノバト）で 20 mg/mL 製剤を希釈して 5 mg/mL とした。市販製剤の製造工程及びプレフィルドシリンジの臨床及び市販用製剤の製造工程の比較の要約を 2.3.P.2 に示す。

製剤の製造工程は、米国の[redacted]（[redacted]）からドイツの[redacted]（[redacted]）に移管した。[redacted]及び[redacted]で製造した製剤の同等性／同質性は、各工程の PPQ ロットについて実施した試験により評価した（3.2.P.2.3）。[redacted]は、日本向け製剤の製造も行う。[redacted]で実施予定の二次製造工程については、3.2.P.3.3 に記載する。

製剤処方は、製剤製造工程を [redacted] に移管しても変わらない。ペグバリアーゼ製剤のバッチ処方を 3.2.P.3.2 に示す。[redacted] から [redacted] への移転は基本的に同一であり、施設での慣行、施設、設備に合わせるために必要な微調整以外には、製造工程及び管理に違いはない。工程開発のデータは、[redacted] における工程の変更が、各工程、パラメータ、製品品質に影響を及ぼすことなく実施できると結論づけている。プロセス・バリデーションの一覧を 2.3.P.3 に示す。

[redacted] から [redacted] への移転の際、ストッパー材料をクロロブチルゴムからブロモブチルゴムに変更した。[redacted] の充填ラインの自動化及び機能が予め確認されていたことにより、この変更を実装した。[redacted] で使用するブロモブチルゴム栓の製品接触部分の材料（フルオロポリマーコーティング）は同一であるため、製品の品質またはプロセス性能に影響はないと予想する。加えて、ブロモブチル及びクロロブチル共栓を用いた栓子適合性を組み込んだ製剤前試験では、試験期間を通じて pH 又は浸透圧に変化は認められなかった。ブロモブチルストッパーとクロロブチルストッパーの両方に暴露した製剤の試験温度における rAvPAL-PEG の活性消失率には有意差は認められなかった。

ブロモブチルプランジャーストッパーの溶出物及び金属不純物の評価は、3.2.P.2.4 に詳述する。

ストッパーとその関連プロセスの比較は、3.2.P.7 に要約する。

1.5.4　非臨床試験の経緯

BMN 165 の薬理活性、薬物動態及び毒性について正常動物及び疾患の動物モデルを用いて広範に評価し、PKU 成人患者に対する BMN 165 の長期投与を支持した。ENU2 マウス（PKU のマウスモデル）を用いた広範な薬理試験、PK 試験（独立した PK 試験及び毒性試験評価の両方）並びにラット及びサルを用いた単回及び反復投与毒性試験を実施し、生殖発生毒性試験もラット及びウサギを用いて実施した。

ENU2 マウスを用いた薬理試験では、BMN 165 が長期間持続して Phe 濃度を正常濃度に低下させることを示した。BMN 165 の投与によりこの動物モデルを用いて実施した試験で、投与量及び投与レジメンに依存した血中 Phe 濃度の低下活性が示され、血漿中 Phe 濃度は投与頻度依存的に抑制された。さらに、BMN 165 は ENU2 マウスの PKU 脳病変を軽減する改善効果を示した。BMN 165 の投与は雌性 ENU2 マウスにおいて出生児が生存する妊娠成功率、離乳までの生存出生児数の増加など生殖発生パラメータの改善ももたらした。

ENU2 マウス、ラット及びサルにおける PK の解析から、BMN 165 を皮下投与したときの血漿中濃度推移及び PK パラメータはこれらの動物種で類似しており、皮下投与での最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）及び半減期は長いことが示された。ENU2 マウスにおいて、雄と比較して雌では AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 3.1 及び 3.5 倍高かったが、ラット及びサルでは単回皮下投与したとき、PK に性差は認められなかった。ラット及びサルでは、AUC 及び C_{max} はおおむね用量線形性を示し、高用量では用量比を下回って増加した。BMN 165 を反復投与したとき、サルでは蓄積が認められたが、ラットでは認められなかった。ラット及びサルにおいて、BMN 165 の曝露量は初回投与後及び 28 日間の反復投与期間中に時々低値を示した。血漿中 BMN 165 濃度

が初回投与後、反復投与により低下した理由は BMN 165 に対する免疫反応によると考えられ、臨床試験においても同様の結果が示されている。

毒性試験で確認された安全性に関する所見として、用量依存的かつ種特異的なラットの尿細管上皮／組織球の細胞質空胞化及びサルの動脈炎が認められ、正常動物における血漿中 Phe 濃度の有意な低下と相関がみられた。

ラットの毒性試験のみで観察された細胞質の空胞化は、臨床生化学的検査及び尿検査で評価した機能的変化とは関連がなかった。ラットの毒性試験で観察された空胞化は安全性に係わる所見であることから、第 3 相試験で腎機能（血清クレアチニン、尿アルブミン／クレアチニン比、尿顕微鏡検査）、肝機能（血清 ALT、AST、ALT 及び γ-GT）、血液学的パラメータ（総血球数）並びに副腎機能（血清コルチゾール）の検査を頻繁に実施してモニターした。さらに、臨床モニタリングには来院時の身体診察及び有害事象のパターンの定期的な評価が含まれる。

サルで観察された動脈炎は動物に外因性タンパク質を長期投与したことに関連する免疫介在性反応に起因し、投与中止により回復した。サルで認められた動脈炎はヒトとの関連が不明であったため、臨床試験で慎重にモニターした。器官の障害（腎臓障害及び肝臓障害など）を誘発する免疫複合体の蓄積に伴う合併症は BMN 165 のリスク管理計画に含まれる重要な潜在的リスクである。このリスクは計画している 165-501 試験及び 165-503 試験の観察でモニターする予定である。現在のところ、BMN 165 を投与した患者で免疫介在性の器官障害のエビデンスは確認されていない。米国における BMN 165 の承認申請の審査において、BioMarin 社は BMN 165 による腎障害の懸念に関して FDA との協議を継続して実施した。FDA は Summary Basis of Approval で、BMN 165 の前臨床試験で腎臓に PEG 空胞が認められたが、動物試験で腎毒性を示唆する腎臓の病理所見や臨床検査値の変化は認められなかったと結論した。さらに、FDA は最初の BLA の臨床データに基づき、腎機能の変化、進行性若しくは持続性のタンパク尿の発現又は免疫介在性糸球体腎炎などの重篤な免疫複合体関連性疾患のエビデンスはなく、BMN 165 による急性又は慢性腎毒性のシグナルもないと結論した。用量依存的な体重増加量の減少及び生殖毒性は、BMN 165 の過剰な薬理作用により正常動物における血漿中 Phe 濃度が低下したことに起因すると考えられた。

非臨床試験の結果から、臨床試験を開始するために十分な安全域が確保された。臨床における安全性は、BMN 165 の患者への導入、増量及び維持用量の投与パラダイムに基づいて確保されている。臨床試験の結果蓄積したデータにより、動物の無毒性量での曝露量を上回るヒトの投与量の安全性が担保される。

1.5.5　臨床試験の経緯

1.5.5.1　海外及び国内での経緯及び臨床的根拠

本邦における BMN 165 臨床開発プログラムでは、米国等で完了した 8 つの試験に国内で継続中の 1 試験を加えて承認申請のための評価資料とした。

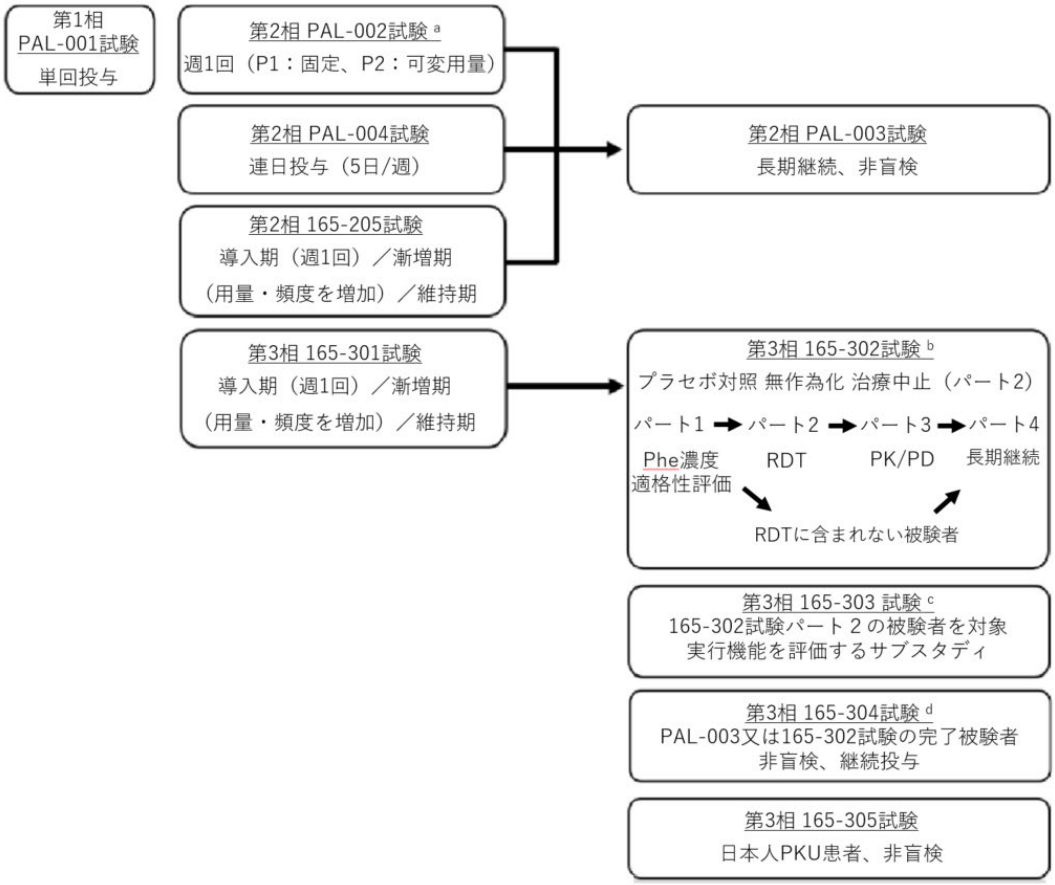
- 海外第 1 相単回投与試験（PAL-001 試験）
- 海外第 2 相反復投与試験 3 試験（PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験）及び第 2 相長期継続試験（PAL-003 試験）
- 海外第 3 相反復投与試験 2 試験［165-301 及び 165-302 試験（非盲検長期継続投与のパート 4 を含む）］及び第 3 相サブスタディ［165-303 試験（165-302 試験に参加中の被験者を対象とした治験薬投与を行わない試験）］
- 国内第 3 相反復投与試験（165-305 試験）

国内で実施した 165-305 試験は、2018 年に実施した医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言を踏まえて計画された試験で、18 歳以上の日本人 PKU 患者 12 例（うち、1 例は国籍不明）を対象とした。本申請資料には、165-305 試験のパート 1（52 週間）の結果を中間報告として含めた。

また、PAL-003 又は 165-302 試験で 40 mg/日以上の BMN 165 投与を受けた被験者は継続試験の 165-304 試験に移行して同用量の BMN 165 投与を継続した。165-304 試験は 2021 年 1 月に完了（最後の被験者が試験を完了）したが、最終 CSR は 2023 年 3 月に完成予定のため、本申請資料には 165-304 試験の結果を含めなかった。

BMN 165 臨床開発プログラムの概要を試験別に図 1.5.1 に示す。

図 1.5.1　BMN 165 の第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験の関係



P1：パート 1、P2：パート 2、PD：薬力学、Phe：フェニルアラニン、PK：薬物動態、PKU：フェニルケトン尿症、RDT：無作為化治療中止試験（165-302 試験のパート 2）
a：11 例が PAL-001 試験から PAL-002 試験に移行した。
b：12 例が第 2 相 PAL-003 又は 165-205 試験から 165-302 試験に移行した。
c：9 例が 165-302 試験から 165-303 試験に移行した。
d：6 例及び 31 例がそれぞれ PAL-003 及び 165-302 試験から 165-304 試験に移行した。
出典：各試験のモジュール 5

1.5.6　国内承認申請に用いる臨床データパッケージ

日本の承認申請用臨床データパッケージを表 1.5.1 に示す。

BMN 165 のすべての臨床試験は、医薬品規制調和国際会議及び医薬品の臨床試験の実施の基準の要件並びに各地域及び国の規制要件に基づいて実施された。

表 1.5.1　臨床データパッケージ

試験番号 （評価/参考）	概要	添付資料番号	モジュール 2.7.6 番号
PAL 001 （評価）	第 I 相：　BMN 165 単回投与を評価する非盲検、用量漸増試験（PKU 患者）	5.3.3.2.1	2.7.6.2
PAL 002 （評価）	第 II 相：BMN 165 反復投与を評価する非盲検、用量設定試験	5.3.5.2.1	2.7.6.3
PAL 004 （評価）	第 II 相：BMN 165 反復投与を評価する非盲検試験	5.3.5.2.2	2.7.6.4

試験番号 （評価/参考）	概要	添付資料番号	モジュール 2.7.6 番号
165-205 （評価）	第 II 相：BMN 165 反復投与（ボーラス投与による導入／漸増／維持投与レジメン）を評価する非盲検、用量設定試験	5.3.5.2.3	2.7.6.5
PAL-003 （評価）	第 II 相：PAL-002、PAL-004 及び 165-205 試験を完了した症例の BMN 165 反復投与（ボーラス投与による導入／漸増／維持投与レジメン）を評価する長期継続投与、非盲検、用量設定試験	5.3.5.2.4	2.7.6.6
165-301 （評価）	第 III 相：BMN 165 20 mg 及び 40 mg/日の投与における安全性・忍容性を評価する非盲検、無作為化試験	5.3.5.2.5	2.7.6.7
165-302 （評価）	第 III 相：165-301、PAL-003 及び 165-205 試験を完了した症例の BMN 165 20 mg 及び 40 mg/日投与における安全性・有効性を評価する 4 パート、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 群、投与中止試験	5.3.5.1.1	2.7.6.8
165-303 （評価）	第 III 相サブスタディ：165-302 試験に参加中の症例を対象に、CANTAB から選択した課題を用いた測定により実行機能を評価する非介入試験	5.3.5.1.2	2.7.6.9
165-305 （評価）	第 III 相：日本人 PKU 患者における BMN 165 自己投与での非盲検、有効性・安全性・PK 試験	5.3.5.2.6	2.7.6.10

CANTAB, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

1.5.7　開発の経緯図

BMN 165 の開発の経緯を図 1.5.2 に示す。

図 1.5.2　開発の経緯図

試験項目		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
品質	原薬	[redacted]												
	製剤（バイアル）													
	製剤（プレフィルドシリンジ）													
非臨床	薬理													
	ADME													
	毒性													
臨床	第 1 相試験													
	第 2 相試験													
	第 3 相試験													
対面助言等														

1.5.8　有用性及び特徴

BMN 165 に期待されるベネフィットを以下に示した。

- BMN 165 は、PKU 患者の血中 Phe 濃度を低下させるための自己注射可能な皮下投与による酵素補充療法として開発された。BMN 165 は、PAH とは違い血漿中で活性があり、PAH 活性に必要な BH_4 と非依存的に作用することにより Phe を分解する。そのため、治療を必要とするすべての PKU 患者は、BMN 165 により治療できる可能性がある。
- 臨床試験では、血中 Phe 濃度が制御されていない被験者に対して、BMN 165 投与により血中 Phe 濃度の有意かつ持続的な減少を達成した。有効性の結果によって、BMN 165 を投与された PKU 被験者の長期治療における血中 Phe 濃度の実質的かつ持続的な減少の一貫した裏付けが得られた。有効性データの分析では、各評価時点での検体数は一般に時間の経過とともに減少したが、これは、一部は被験者の中止による要因もあり、導入/漸増期である投与初期に最も高く、その後の長期投与では時間の経過とともに低下した。
- 臨床試験を通して、実質的な血中 Phe 濃度低下を達成するために必要な用量のばらつきが観察された。実質的な血中 Phe 濃度減少を達成するために必要な用量のばらつきは、ADA 応答の強さ及び本剤の免疫介在性クリアランスへのその後の影響によって起こされると考えられる。
- 臨床的安全性評価の結果は、最大 60 mg/日の投与量での BMN 165 の長期安全性の包括的な評価を示し、投与量全体（20 mg/日、40 mg/日及び 60mg/日）を通して同様の曝露期間調整後発現率を示した。酵素補充療法で予想されるように、すべての被験者が BMN 165 に対する免疫応答が認められた。BMN 165 投与中の過敏症反応の発現は、BMN 165 に対する免疫応答の性質及び成熟状況を評価する必要性を裏付けた。免疫原性の包括的な評価は、すべての被験者に対して実施され、BMN 165 に対する免疫応答の性質がよく特徴付けられた急性全身性過敏症反応は IgE 非介在性の免疫複合体型（III 型）過敏症であることが強く示唆された。
- 本剤投与による血中 Phe 濃度の低下は、不注意及び気分症状の改善にも関連することを示した。これらの知見は、PKU 患者で観察される不注意の欠陥が可逆的であり、不注意に関する兆候及び症状が本剤の長期治療により改善することを示唆している。これらの結果は、本剤が PKU の治療の可能性を大きく変え、長期的な転帰を改善する可能性を示しています。

以上の結果及び結論に基づき、効能又は効果並びに用法及び用量を以下のとおりとし、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

効能又は効果	フェニルケトン尿症
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

<table>
<tr>
<td></td>
<td>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
<table>
<tr><th>用量・投与頻度</th><th>投与期間</th></tr>
<tr><td>2.5 mgを週1回投与</td><td>4週間以上</td></tr>
<tr><td>2.5 mgを週2回投与</td><td>1週間以上</td></tr>
<tr><td>10 mgを週1回投与</td><td>1週間以上</td></tr>
<tr><td>10 mgを週2回投与</td><td>1週間以上</td></tr>
<tr><td>10 mgを週4回投与</td><td>1週間以上</td></tr>
<tr><td>10 mgを1日1回投与</td><td>1週間以上</td></tr>
<tr><td>20 mgを1日1回投与</td><td>—</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

1.5.9　参考文献

Bilder DA, Noel JK, Baker ER, Irish W, Chen Y, Merilainen MJ, et al. Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria. Dev Neuropsychol. 2016;41(4):245-60.

Dyer CA, Kendler A, Philibotte T, Gardiner P, Cruz J, Levy H. Evidence for central nervous system glial cell plasticity in phenylketonuria. J Neuropathol Exp Neurol. 1996;55(7):795-814.

Gassió R, Campistol J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Cambra FJ, Fusté E. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? Acta Paediatr. 2003;92(12):1474-8.

Guldberg P, Henriksen KF, Sipilä I, Güttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. J Med Genet. 1995;32(12):976-8.

Harding CO, Neff M, Jones K, Wild K, Wolff JA. Expression of phenylalanine hydroxylase (PAH) in erythrogenic bone marrow does not correct hyperphenylalaninemia in Pah(enu2) mice. J Gene Med. 2003;5(11):984-93.

Huttenlocher PR. The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. Eur J Pediatr. 2000;159(Suppl 2):S102-6.

Jahja R, van Spronsen FJ, de Sonneville LMJ, van der Meere JJ, Bosch AM, Hollak CEM, et al. Long-term follow-up of cognition and mental health in adult phenylketonuria: A PKU-COBESO Study. Behav Genet. 2017;47(5):486-97.

Kaufman S. An evaluation of the possible neurotoxicity of metabolites of phenylalanine. J Pediatr. 1989;114(5):895-900.

Kim W, Erlandsen H, Surendran S, Stevens RC, Gamez A, Michols-Matalon K, et. al. Trends in enzyme therapy for phenylketonuria. Mol Ther. 2004;10(2):220-4.

Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. J Inherit Metab Dis. 2007;30(4):430-8.

Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-Analysis of neuropsychological symptoms of Adolescents and adults with PKU. Neuropsychol Rev. 2007a;17(2):91-101.

National Institutes of Health Consensus Development Panel National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000. Pediatrics. 2001;108(4):972-82.

Okano Y, Nagasaka H. Optimal serum phenylalanine for adult patients with phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2013;110(4):424-30.

Pietz J, Fätkenheuer B, Burgard P, Armbruster M, Esser G, Schmidt H. Psychiatric Disorders in Adult Patients With Early-treated Phenylketonuria. Pediatrics. 1997;99(3):345-50.

Romani C, Palermo L, MacDonald A, Limback E, Hall SK, Geberhiwot T. The impact of phenylalanine levels on cognitive outcomes in adults with phenylketonuria: Effects across tasks and developmental stages. Neuropsychology. 2017;31(3):242-54.

Schuck PF, Malgarin F, Cararo JH, Cardoso F, Streck EL, Ferreira GC. Phenylketonuria pathophysiology: on the role of metabolic alterations. Aging Dis. 2015;6(5):390-9.

Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. Eur J Pediatr. 2000;159(Suppl 2):S89-93.

Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, et al. Phase 3 prism clinical trial evaluating efficacy and safety of pegvaliase for treatment of adults with phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2018a;123:270.

van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(9):743-56.

Waisbren. Handbook of Neurodevelopmental and Genetic Disorders in Children. In: Goldstein S, Reynolds CR, editors. New York: Guildford Publications, 1999:433-58.

Wall KM, Pardridge WM. Decreases in brain protein synthesis elicited by moderate increases in plasma phenylalanine. Biochem Biophys Res Commun. 1990;168(3):1177-83.

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．日本先天代謝異常学会. 2019. Available from: http://jsimd.net/pdf/newborn-mass-screening-disease-practice-guideline2019.pdf [Accessed on 19 May 2022].

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における承認状況及び添付文書の概要

2022 年 12 月 31 日時点において、本剤（INN：Pegvaliase）は PALYNZIQ®として表 1.6.1 に示す 4 か国及び 1 地域で承認されている。

表 1.6.1　本剤の外国における承認状況

国名/地域名	承認日	効能又は効果
米国	2018 年 5 月 24 日	Palynziq is indicated to reduce blood phenylalanine concentrations in adult patients with phenylketonuria (PKU) who have uncontrolled blood phenylalanine concentrations greater than 600 micromol/L on existing management.
欧州連合（EU）	2019 年 5 月 3 日	Palynziq is indicated for the treatment of patients with phenylketonuria (PKU) aged 16 years and older who have inadequate blood phenylalanine control (blood phenylalanine levels greater than 600 micromol/l) despite prior management with available treatment options.
オーストラリア	2021 年 7 月 5 日	Palynziq is indicated for the treatment of patients with phenylalanine (PKU) aged 16 years and older who have inadequate blood phenylalanine control despite prior management with available treatment options
カナダ	2022 年 3 月 30 日	Palynziq (pegvaliase injection) is indicated to reduce blood phenylalanine concentrations in patients with phenylketonuria (PKU) aged 16 years and older who have inadequate blood phenylalanine control (blood phenylalanine levels greater than 600 micromol/l) despite dietary management.
台湾	2022 年 11 月 24 日	Palynziq is indicated for the treatment of patients with phenylketonuria (PKU) aged 16 years and older who have inadequate blood phenylalanine control (blood phenylalanine levels greater than 600 micromol/l) despite prior management with available treatment options.
[redacted]	[redacted]	[redacted]

国名/地域名	承認日	効能又は効果
		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

米国添付文書（USPI）及び欧州添付文書（SmPC）の原文（英語）及び日本語訳を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use PALYNZIQ safely and effectively. See full prescribing information for PALYNZIQ.

PALYNZIQ (pegvaliase-pqpz) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2018

WARNING: RISK OF ANAPHYLAXIS
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Anaphylaxis has been reported after administration of Palynziq and may occur at any time during treatment. (5.1)**
- **Administer the initial dose of Palynziq under the supervision of a healthcare provider equipped to manage anaphylaxis, and closely observe patients for at least 60 minutes following injection. Prior to self-injection, confirm patient competency with self-administration, and patient's and observer's (if applicable) ability to recognize signs and symptoms of anaphylaxis and to administer auto-injectable epinephrine, if needed. (2.4)**
- **Prescribe auto-injectable epinephrine. Prior to first dose, instruct the patient and observer (if applicable) on its appropriate use. Instruct the patient to seek immediate medical care upon its use. Instruct patients to carry auto-injectable epinephrine with them at all times during Palynziq treatment. (2.4, 5.1)**
- **Palynziq is available only through a restricted program called the Palynziq REMS. (5.2)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Dosage and Administration (2.1) 10/2020

----------INDICATIONS AND USAGE----------
Palynziq is a phenylalanine (Phe)-metabolizing enzyme indicated to reduce blood Phe concentrations in adult patients with phenylketonuria who have uncontrolled blood Phe concentrations greater than 600 micromol/L on existing management. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
Dosage (2.1)

- Obtain baseline blood Phe concentration before initiating treatment.
- The recommended initial dosage is 2.5 mg subcutaneously once weekly for 4 weeks.
- Titrate the dosage in a step-wise manner over at least 5 weeks based on tolerability to achieve a dosage of 20 mg once daily. See full prescribing information for titration regimen.
- Assess patient tolerability, blood Phe concentration, and dietary protein and Phe intake throughout treatment.
- Consider increasing the dosage to 40 mg once daily in patients who have been on 20 mg once daily continuously for at least 24 weeks and who have not achieved blood Phe control (blood phenylalanine concentration less than or equal to 600 micromol/L).
- Consider increasing the dosage to a maximum of 60 mg once daily in patients who have been on 40 mg once daily continuously for at least 16 weeks and who have not achieved blood Phe control.
- Discontinue Palynziq in patients who have not achieved an adequate response after 16 weeks of continuous treatment with the maximum dosage of 60 mg once daily.
- Reduce the dosage and/or modify dietary protein and Phe intake, as needed, to maintain blood Phe concentrations within a clinically acceptable range and above 30 micromol/L.

Blood Phenylalanine Monitoring and Diet (2.2)

- Obtain blood Phe concentrations every 4 weeks until a maintenance dosage is established.
- Periodically monitor blood Phe concentrations during maintenance therapy.
- Counsel patients to monitor dietary protein and Phe intake, and adjust as directed by their healthcare provider.

Premedication (2.3, 5.1, 5.3)

- Consider premedication for hypersensitivity reactions.

Administration Instructions (2.4)

- Rotate injection sites. If more than one injection is needed for a single dose, the injection sites should be at least 2 inches away from each other.

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Injection: 2.5 mg/0.5 mL, 10 mg/0.5 mL, and 20 mg/mL in a single-dose prefilled syringe. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
Hypersensitivity Reactions, Other than Anaphylaxis: Management should be based on the severity of the reaction, recurrence, and clinical judgement, and may include dosage adjustment, temporary drug interruption, or treatment with antihistamines, antipyretics, and/or corticosteroids. (5.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (at least 20% in either treatment phase) are: injection site reactions, arthralgia, hypersensitivity reactions, headache, generalized skin reactions lasting at least 14 days, nausea, abdominal pain, vomiting, cough, oropharyngeal pain, pruritus, diarrhea, nasal congestion, fatigue, dizziness, and anxiety. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact BioMarin Pharmaceutical Inc. at 1-866-906-6100, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
Effect of Palynziq on Other PEGylated Products: Monitor for hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, with concomitant treatment. (7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
Pregnancy: May cause fetal harm. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 11/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF ANAPHYLAXIS
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage
2.2 Blood Phenylalanine Monitoring and Diet
2.3 Premedication
2.4 Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Anaphylaxis
5.2 Palynziq REMS Program
5.3 Other Hypersensitivity Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trial Experience
6.2 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Palynziq on Other PEGylated Products
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF ANAPHYLAXIS

- **Anaphylaxis has been reported after administration of Palynziq and may occur at any time during treatment *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.**
- **Administer the initial dose of Palynziq under the supervision of a healthcare provider equipped to manage anaphylaxis, and closely observe patients for at least 60 minutes following injection. Prior to self-injection, confirm patient competency with self-administration, and patient's and observer's (if applicable) ability to recognize signs and symptoms of anaphylaxis and administer auto-injectable epinephrine, if needed *[see Dosage and Administration (2.4)]*.**
- **Consider having an adult observer for patients who may need assistance in recognizing and managing anaphylaxis during Palynziq treatment. If an adult observer is needed, the observer should be present during and for at least 60 minutes after Palynziq administration, should be able to administer auto-injectable epinephrine, and call for emergency medical support upon its use *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.**
- **Prescribe auto-injectable epinephrine to all patients treated with Palynziq. Prior to the first dose, instruct the patient and observer (if applicable) how to recognize the signs and symptoms of anaphylaxis, how to properly administer auto-injectable epinephrine, and to seek immediate medical care upon its use. Instruct patients to carry auto-injectable epinephrine with them at all times during treatment with Palynziq *[see Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.1)]*.**
- **Consider the risks and benefits of readministering Palynziq following an episode of anaphylaxis. If the decision is made to readminister Palynziq, readminister the first dose under the supervision of a healthcare provider equipped to manage anaphylaxis and closely observe the patient for at least 60 minutes following the dose *[see Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.1)]*.**
- **Because of the risk of anaphylaxis, Palynziq is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the Palynziq REMS *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

Palynziq is indicated to reduce blood phenylalanine concentrations in adult patients with phenylketonuria (PKU) who have uncontrolled blood phenylalanine concentrations greater than 600 micromol/L on existing management.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage

- Treatment with Palynziq should be managed by a healthcare provider experienced in the management of PKU.

- Obtain baseline blood phenylalanine concentration before initiating treatment.

Induction
The recommended initial induction dosage for Palynziq is 2.5 mg subcutaneously once weekly for 4 weeks. Administer the initial dose under the supervision of a healthcare provider *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Titration
Titrate the Palynziq dosage in a step-wise manner, based on tolerability, over at least 5 weeks, to achieve a dosage of 20 mg subcutaneously once daily according to Table 1.

Maintenance
Therapeutic response may not be achieved until the patient is titrated to an effective maintenance dosage of Palynziq. Use the lowest effective and tolerated dosage of Palynziq.

Assess patient tolerability, blood phenylalanine concentrations, and dietary protein and phenylalanine intake throughout treatment.

Individualize the maintenance dosage to achieve blood phenylalanine control (blood phenylalanine concentrations less than or equal to 600 micromol/L), taking into account patient tolerability to Palynziq and dietary protein intake (see Table 1).

Maintain the Palynziq dosage at 20 mg once daily for at least 24 weeks. Consider increasing the Palynziq dosage to 40 mg once daily in patients who have been on 20 mg once daily continuously for at least 24 weeks without achieving blood phenylalanine control. Consider increasing the Palynziq dosage to a maximum of 60 mg once daily in patients who have been on 40 mg once daily continuously for at least 16 weeks without achieving blood phenylalanine control.

Discontinuation
Discontinue Palynziq in patients who have not achieved an adequate response after 16 weeks of continuous treatment with the maximum dosage of 60 mg once daily *[see Clinical Studies (14)]*.

Table 1: Recommended Dosing Regimen

Treatment	**Palynziq Dosage**	**Duration***
Induction	2.5 mg once weekly	4 weeks
Titration	2.5 mg twice weekly	1 week
	10 mg once weekly	1 week
	10 mg twice weekly	1 week
	10 mg four times per week	1 week
	10 mg once daily	1 week
Maintenance†	20 mg once daily	24 weeks
	40 mg once daily	16 weeks
Maximum‡	60 mg once daily	16 weeks

* Additional time may be required prior to each dosage escalation based on patient tolerability.
† Individualize treatment to the lowest effective and tolerated dosage. Consider increasing to 40 mg once daily in patients who have not achieved a response with 20 mg once daily continuous treatment for at least 24 weeks. Consider increasing to a maximum of 60 mg once daily in patients who have not achieved a response with 40 mg once daily continuous treatment for at least 16 weeks *[see Clinical Studies (14)]*.
‡ Discontinue Palynziq in patients who have not achieved an adequate response after 16 weeks of continuous treatment at the maximum dosage of 60 mg once daily.

Dose Reduction for Low Phenylalanine Concentrations

During titration and maintenance of Palynziq treatment, patients may experience blood phenylalanine concentrations below 30 micromol/L. For blood phenylalanine concentrations below 30 micromol/L, the dosage of Palynziq may be reduced and/or dietary protein and phenylalanine intake may be modified to maintain blood phenylalanine concentrations within a clinically acceptable range and above 30 micromol/L *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Readministration Following Anaphylaxis

If the decision is made to readminister Palynziq after an anaphylaxis episode, administer the first dose following the anaphylaxis episode under the supervision of a healthcare provider equipped to manage anaphylaxis and closely observe the patient for at least 60 minutes following the dose. Subsequent dose titration should be based on patient tolerability and therapeutic response *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Missed Dose

If a dose is missed, instruct patients to take their next dose as scheduled and to not take two doses of Palynziq to make up for the missed dose.

2.2 Blood Phenylalanine Monitoring and Diet

After initiating treatment with Palynziq, obtain blood phenylalanine concentrations every 4 weeks until a maintenance dosage is established. After a maintenance dosage is established, periodic blood phenylalanine monitoring is recommended to assess blood phenylalanine control.

Monitor patients' dietary protein and phenylalanine intake throughout treatment with Palynziq and counsel them on how to adjust their dietary intake, as needed, based on blood phenylalanine concentrations.

2.3 Premedication

For hypersensitivity reactions, consider premedication with an H_1-receptor antagonist, H_2-receptor antagonist, and/or antipyretic prior to Palynziq administration based upon individual patient tolerability *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.3)]*.

2.4 Administration Instructions

- Each prefilled syringe of Palynziq is intended for use as a single subcutaneous injection.
- Inspect Palynziq visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Palynziq is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution. Discard if discolored, cloudy, or if particulate matter is present.
- Prior to first dose of Palynziq, prescribe auto-injectable epinephrine, and instruct the patient and observer (if applicable) on how to recognize the signs and symptoms of anaphylaxis, how to properly administer auto-injectable epinephrine, and to seek immediate medical care upon its use.
- Perform initial administration(s) and/or readministration after an anaphylaxis episode under the supervision of a healthcare provider equipped to manage anaphylaxis, and closely observe patients for at least 60 minutes following injection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Prior to self-injection, confirm patient competency with self-administration.

- Consider having an adult observer for patients who may need assistance in recognizing and managing anaphylaxis during Palynziq treatment. If an adult observer is needed, the observer should be present during and for at least 60 minutes after each Palynziq administration, should be able to administer auto-injectable epinephrine, and to call for emergency medical support upon its use *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

- The recommended injection sites for Palynziq are: the front middle of thighs and the abdomen at least 2 inches (five centimeters) away from the navel. If a caregiver is giving the injection, the top of buttocks and the back of the upper arms are also appropriate injection sites.

- Do not inject Palynziq into moles, scars, birthmarks, bruises, rashes, or areas where the skin is hard, tender, red, damaged, burned, inflamed, or tattooed. Check the injection site for redness, swelling, or tenderness.

- Rotate sites for subcutaneous injections of Palynziq. If more than one injection is needed for a single dose of Palynziq, the injection sites should be at least 2 inches away from each other. The second injection site can be on the same part of the body or a different part of the body.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Palynziq is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution available as follows:
- Injection: 2.5 mg/0.5 mL single-dose prefilled syringe
- Injection: 10 mg/0.5 mL single-dose prefilled syringe
- Injection: 20 mg/mL single-dose prefilled syringe

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Anaphylaxis

In clinical trials of Palynziq with induction/titration/maintenance dosing, 29 out of 285 (10%) patients experienced a total of 42 anaphylaxis episodes *[see Adverse Reactions (6.1, 6.2)]*. The exposure-adjusted rate of anaphylaxis was highest during the induction and titration phases (0.25 episodes/person-years; 5% of patients with at least one episode) and decreased in the maintenance phase (0.05 episodes/person-years; 7% of patients with at least one episode). Signs and symptoms of anaphylaxis reported in clinical trials of Palynziq included syncope, hypotension, hypoxia, dyspnea, wheezing, chest discomfort/chest tightness, tachycardia, angioedema (swelling of face, lips, eyes, tongue), throat tightness, skin flushing, rash, urticaria, pruritus, and gastrointestinal symptoms (vomiting, nausea, diarrhea). In clinical trials of Palynziq, anaphylaxis generally occurred within 1 hour after injection (81%; 34/42 episodes); however, delayed episodes also occurred up to 48 hours after Palynziq administration. Most episodes of anaphylaxis occurred within the first year of dosing (69%, 29/42 episodes), but cases also occurred after one year of dosing and up to 1604 days (4.4 years) into treatment. Management of anaphylaxis in Palynziq clinical trials included: administration of auto-injectable epinephrine (48%;

20/42 episodes), corticosteroids (55%; 23/42 episodes), antihistamines (57%; 24/42 episodes), and/or oxygen (5%; 2/42 episodes). Twenty one out of the 29 (72%) patients who experienced anaphylaxis were rechallenged with Palynziq and 6 out of the 21 patients who were rechallenged (29%) had recurrence of anaphylaxis. All anaphylaxis episodes resolved without sequelae.

Consider having an adult observer for patients who may need assistance in recognizing and managing anaphylaxis during Palynziq treatment. If an adult observer is needed, the observer should be present during and for at least 60 minutes after Palynziq administration, should be able to administer auto-injectable epinephrine, and to call for emergency medical support upon its use.

Anaphylaxis requires immediate treatment with auto-injectable epinephrine. Prescribe auto-injectable epinephrine to all patients receiving Palynziq and instruct patients to carry auto-injectable epinephrine with them at all times during Palynziq treatment. Prior to the first dose, instruct the patient and observer (if applicable) on how to recognize the signs and symptoms of anaphylaxis, how to properly administer auto-injectable epinephrine, and to seek immediate medical care upon its use. Consider the risks associated with auto-injectable epinephrine use when prescribing Palynziq. Refer to the auto-injectable epinephrine prescribing information for complete information.

Consider the risks and benefits of readministering Palynziq following an episode of anaphylaxis. If the decision is made to readminister Palynziq, administer the first dose under the supervision of a healthcare provider equipped to manage anaphylaxis and closely observe the patient for at least 60 minutes following the dose. Subsequent Palynziq dose titration should be based on patient tolerability and therapeutic response *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Consider premedication with an H_1-receptor antagonist, H_2-receptor antagonist, and/or antipyretic prior to Palynziq administration based upon individual patient tolerability *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Palynziq is available only through a restricted program under a REMS *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

5.2 Palynziq REMS Program

Palynziq is available only through a restricted program under a REMS called the Palynziq REMS, because of the risk of anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Notable requirements of the Palynziq REMS include the following:

- Prescribers must be certified with the program by enrolling in the program and completing training.
- Prescribers must prescribe auto-injectable epinephrine with Palynziq.
- Pharmacies must be certified with the program and must dispense only to patients who are authorized to receive Palynziq.
- Patients must enroll in the program and be educated about the risk of anaphylaxis by a certified prescriber to ensure they understand the risks and benefits of treatment with Palynziq.
- Patients must have auto-injectable epinephrine available at all times while taking Palynziq.

Further information, including a list of qualified pharmacies, is available at www.PALYNZIQREMS.com or by telephone 1-855-758-REMS (1-855-758-7367).

5.3 Other Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, other than anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1, 6.2)]*, have been reported in 204 out of 285 (72%) patients treated with Palynziq. The exposure adjusted rate of other hypersensitivity reactions was highest during the induction and titration phases (4.3 episodes/person-year; 50% of patients with at least one adverse reaction) and decreased in the maintenance phase (1.3 episodes/person-year; 61% of patients with at least one adverse reaction).

Consider premedication with an H_1-receptor antagonist, H_2-receptor antagonist, and/or antipyretic prior to Palynziq administration based upon individual patient tolerability *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Management of hypersensitivity reactions should be based on the severity of the reaction, recurrence of the reaction, and the clinical judgement of the healthcare provider, and may include dosage adjustment, temporary drug interruption, or treatment with antihistamines, antipyretics, and/or corticosteroids.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed below and in other sections of labeling:

- Anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Other Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described below reflect a total treatment exposure of 789 patient-years in 285 patients who received Palynziq in an induction/titration/maintenance regimen in clinical trials *[see Clinical Studies (14)]*. Of the 285 patients, 229 patients were exposed to Palynziq for 24 weeks, 209 patients were exposed for 1 year, 181 patients were exposed for 2 years, and 160 patients were exposed for 3 years or longer. The patient population was evenly distributed between male and female patients, the mean age was 29 years (range: 16 to 56 years), and 98% of patients were White.

The most common adverse reactions (at least 20% of patients in either treatment phase) were injection site reactions, arthralgia, hypersensitivity reactions, headache, generalized skin reactions lasting at least 14 days, nausea, abdominal pain, vomiting, cough, oropharyngeal pain, pruritus, diarrhea, nasal congestion, fatigue, dizziness, and anxiety.

Of the 285 patients exposed to Palynziq in an induction/titration/maintenance regimen in clinical trials, 44 (15%) patients discontinued treatment due to adverse reactions. The most common adverse reactions leading to treatment discontinuation were hypersensitivity reactions (6% of patients) including anaphylaxis (3% of patients), angioedema (1% of patients), arthralgia (4% of patients), generalized skin reactions lasting at least 14 days (2% of patients), and injection site reactions (1% of patients).

The most common adverse reactions leading to dosage reduction were arthralgia (15% of patients), hypersensitivity reactions (9% of patients), injection site reactions (4% of patients), alopecia (3% of patients), and generalized skin reactions lasting at least 14 days (2% of patients).

The most common adverse reactions leading to temporary drug interruption were hypersensitivity reactions (14% of patients), arthralgia (13% of patients), anaphylaxis (4% of patients), and injection site reactions (4% of patients).

Table 2 lists adverse reactions reported in at least 15% of patients treated with Palynziq in an induction/titration/maintenance dosage regimen in clinical trials, and illustrates the adverse reaction rates over time by treatment phase. Table 3 lists laboratory abnormalities reported in at least 10% of patients treated with Palynziq in an induction/titration/maintenance dosage regimen in clinical trials.

For these analyses, the induction/titration phase was defined as the time prior to reaching a stable dose (completing an 8-week phase at the same dose level). Once a stable dosage was reached, patients were considered to be in the maintenance phase thereafter. Safety data for patients who reached the maintenance phase are included within either the induction/titration or maintenance phases depending on the onset date of the adverse reaction. Safety data for patients who did not reach the maintenance phase are included within the induction/titration phase. The maintenance phase includes data for patients who were previously on Palynziq and transitioned to placebo during the randomized withdrawal period of Study 302 *[see Clinical Studies (14)]*.

Rates of adverse reactions (adjusted for duration of exposure) generally decreased over time and for some stayed relatively stable. In the maintenance phase, the rate of adverse reactions (adjusted for duration of exposure) in patients who reached the maintenance phase was comparable across dosages evaluated. The types and rate of adverse reactions reported during the maintenance phase in patients who received 20 mg once daily, 40 mg once daily, and 60 mg once daily were similar. During long-term treatment (greater than 36 months), the exposure-adjusted rates of adverse reactions decreased.

Rates of laboratory abnormalities (adjusted for duration of exposure) stayed relatively stable over time, except for complement C4 below lower limit of normal (LLN) and hs-CRP above 0.287 mg/dL over a 6 month period (both decreased over time) and hypophenylalaninemia (blood phenylalanine concentration below 30 micromol/L) on a single measurement (increased over time). There were no dose-related trends in type or rate of laboratory abnormalities (adjusted for duration of exposure) reported during the maintenance phase in patients receiving 20 mg once daily, 40 mg once daily, or 60 mg once daily.

Table 2: Adverse Reactions* Reported in at least 15% of PKU Patients Treated with Palynziq in an Induction/Titration/Maintenance Regimen in Clinical Trials – Incidence and Exposure-Adjusted Rates

Treatment Phase Treatment Duration	**Induction/Titration Phase (N = 285)** 141 person-years Mean: 188 days Median: 116 days Range: 1 to 2266 days		**Maintenance Phase (N = 225)** 652 person-years Mean: 1087 days Median: 1158 days Range: 5 to 2017 days	
Adverse Reaction	**N (%)†**	**Episodes (Rate)†**	**N (%)†**	**Episodes (Rate)†**
Injection site reactions‡	252 (88%)	2965 (21)	166 (74%)	2169 (3.3)
Arthralgia§	211 (74%)	1049 (7.4)	154 (68%)	893 (1.4)
Hypersensitivity reactions¶	153 (54%)	634 (4.5)	145 (64%)	845 (1.3)
Headache#	102 (36%)	214 (1.5)	126 (56%)	1049 (1.6)
Generalized skin reaction lasting at least 14 daysÞ	61 (21%)	97 (0.7)	93 (41%)	186 (0.3)
Nausea	52 (18%)	68 (0.5)	69 (31%)	141 (0.2)
Abdominal painß	39 (14%)	54 (0.4)	67 (30%)	162 (0.3)
Vomiting	36 (13%)	53 (0.4)	68 (30%)	139 (0.2)
Cough	27 (9%)	33 (0.2)	67 (30%)	100 (0.2)
Oropharyngeal pain	38 (13%)	45 (0.3)	65 (29%)	108 (0.2)
Pruritus	58 (20%)	102 (0.7)	61 (27%)	424 (0.7)
Diarrhea	26 (9%)	32 (0.2)	61 (27%)	116 (0.2)
Nasal congestion	12 (4%)	16 (0.1)	61 (27%)	87 (0.1)
Fatigue	37 (13%)	81 (0.6)	55 (24%)	110 (0.2)
Dizziness	47 (16%)	65 (0.5)	48 (21%)	100 (0.2)
Anxiety	14 (5%)	23 (0.2)	48 (21%)	100 (0.2)
Alopecia	13 (5%)	14 (0.1)	43 (19%)	62 (0.1)

* ≥ 15% incidence in either treatment phase

† N (%) = Number of patients with at least 1 Adverse Reaction (%); Rate = Exposure-Adjusted Rate of Adverse Reactions (Adverse Reactions/Person-Years)

‡ Includes injection site: reaction, erythema, pruritus, pain, bruising, rash, swelling, urticaria, induration, hemorrhage, edema, mass, inflammation, nodule, discoloration, warmth, hematoma, irritation, vesicles, hypersensitivity, papule, discomfort, scar, paresthesia, hypertrophy, extravasation, dryness, scab

§ Includes arthralgia, pain in extremity, back pain, musculoskeletal pain, neck pain

¶ Includes rash, urticaria, anaphylaxis, rash generalized, hypersensitivity, rash erythematous, rash maculo-papular, rash pruritic, serum sickness, swelling face, dermatitis contact, swollen tongue, lip swelling, rash macular, pharyngeal edema, injection site hypersensitivity, eczema, drug eruption, dermatitis allergic, dermatitis, tongue edema, palatal edema, edema mouth, multiple allergies, lip edema, eye edema, exfoliative rash, drug hypersensitivity, dermatitis atopic, dermatitis acneiform, pruritus allergic, mouth swelling, implant site rash, gingival swelling, face edema, eyelid edema, eye swelling, dermatitis psoriasiform, dermatitis infected, conjunctivitis allergic, bronchospasm, angioedema, allergic sinusitis, allergic cough, eczema nummular, rhinitis allergic

Includes headache, migraine, sinus headache

Þ Includes pruritus, rash, urticaria, dry skin, rash erythematous, erythema, cellulitis, rash macular, pruritus generalized, petechiae, dermatitis allergic, skin infection, skin induration, rash maculo-papular, rash generalized, pharyngeal edema, macule, granulomatous dermatitis, exfoliative rash, drug eruption, dermatitis atopic, dermatitis, xanthogranuloma, skin plaque, skin mass, skin lesion, skin hypopigmentation, skin hyperpigmentation, skin exfoliation, septal panniculitis, scar, rash pruritic, rash papular, psoriatic arthropathy, pruritus allergic, papule, necrobiosis lipoidica diabeticorum, furuncle, eczema, ecchymosis, dermatitis psoriasiform, dermatitis infected, blister, eczema nummular, granuloma, infected dermal cyst, lipohypertrophy, psoriasis, skin irritation

ß Includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal discomfort

Table 3: Laboratory Abnormalities Reported in at least 10% of PKU Patients Treated with Palynziq in an Induction/Titration/Maintenance Regimen in Clinical Trials – Incidence and Exposure-Adjusted Rates

Treatment Phase Treatment Duration	**Induction/Titration Phase (N = 285)** 141 person-years Mean: 188 days Median: 116 days Range: 1 to 2266 days		**Maintenance Phase (N = 225)** 652 person-years Mean: 1087 days Median: 1158 days Range: 5 to 2017 days	
Laboratory Measurement	**N (%)***	**Episodes (Rate)***	**N (%)***	**Episodes (Rate)***
Complement factor C3 below LLN	195 (68%)	453 (3.2)	188 (84%)	2259 (3.5)
C-reactive protein (CRP) above ULN	182 (64%)	359 (2.5)	160 (71%)	1414 (2.2)
Hypophenylalaninemia† on a single measurement	53 (19%)	216 (1.5)	147 (65 %)	1553 (2.4)
Complement factor C4 below LLN	177 (62%)	318 (2.3)	111 (49%)	714 (1.1)
Hypophenylalaninemia† on 2 or more consecutive measurements	45 (16%)	62 (0.4)	111 (49%)	204 (0.3)
Blood creatine phosphokinase (CPK) above ULN	50 (18%)	88 (0.6)	108 (48%)	377 (0.6)
Hs-CRP above 0.287 mg/dL over a 6 month period	34 (12%)	34 (0.4)	36 (16%)	46 (0.1)

* N (%) = Number of patients with at least 1 laboratory abnormality (%); Rate = Exposure-Adjusted Rate of Laboratory Abnormalities (Laboratory Abnormalities/Person-Years)
† Blood phenylalanine concentration below 30 micromol/L
LLN – lower limit of normal
ULN – upper limit of normal
Hs – high sensitivity

Description of Selected Adverse Reactions

Arthralgia
In clinical trials, 245 out of 285 (86%) patients experienced episodes consistent with arthralgia (includes back pain, musculoskeletal pain, pain in extremity, and neck pain).

Arthralgia episodes were more frequent during the induction/titration phase (7.4 episodes/patient-year) and decreased over time (1.4 episodes/patient-year in the maintenance phase).

Forty-four out of 285 (15%) patients had one episode of arthralgia, 32 (11%) patients had 2 episodes of arthralgia, 18 (6%) had 3 episodes of arthralgia, and 146 (51%) had 4 or more episodes of arthralgia. Arthralgia occurred as early as after the first dose of Palynziq and occurred at any time during treatment. The mean duration of arthralgia was 16 days (median: 3 days, range: 1 to 936 days), and 19% of arthralgia episodes had a duration of at least 14 days. Severe arthralgia (severe pain limiting self-care activities of daily living) was reported by 11 (4%) patients. In addition to arthralgia, other joint-related signs and symptoms reported were: joint swelling (24 patients; 8%), joint stiffness (22 patients; 8%), and musculoskeletal stiffness (20 patients; 7%). Arthralgia episodes were managed with medications (e.g., nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, and acetaminophen), Palynziq dosage reduction (4% of episodes), Palynziq interruption (4% of episodes), or Palynziq withdrawal (0.6% of episodes). 97% of arthralgia episodes were reported as resolved at the time of last observation (up to 77 months of follow-up).

Injection Site Reactions
Injection site reactions were reported as early as after the first dose of Palynziq and occurred at any time during treatment. Injection site reactions were more frequent during the induction/titration phase

(21 episodes/patient-years) and decreased over time (3 episodes/patient-years in the maintenance phase). The mean duration of injection site reaction was 10 days (median: 2 days, range: 1 to 1612 days), and 8% of injection site reactions had a duration of at least 14 days. 99% of injection site reactions were reported as resolved at the time of last observation (up to 77 months of follow-up).

Three injection site reactions consistent with granulomatous skin lesions were reported (each reaction occurring in one patient): granulomatous dermatitis (occurred after 464 days of Palynziq treatment and lasted 16 days), xanthogranuloma (occurred after 378 days of Palynziq treatment and lasted 638 days) was treated with a topical antihistamine, corticosteroid, and Palynziq treatment was discontinued, and necrobiosis lipoidica diabeticorum (occurred after 281 days of Palynziq treatment and lasted 281 days). Necrobiosis lipoidica diabeticorum was treated with steroid injections and complicated by *Pseudomonas* infection. All three injection site reactions resolved.

One patient reported soft tissue infection (occurred after 196 days of Palynziq treatment and lasted 8 days) associated with mesenteric panniculitis treated with antibiotics, which resulted in treatment discontinuation.

Generalized Skin Reactions (not limited to the injection site) Lasting at Least 14 Days
In clinical trials, 134 out of 285 (47%) patients treated with Palynziq experienced generalized skin reactions (not limited to the injection site) lasting at least 14 days. Mean duration of these reactions was 63 days (median: 37 days; range: 14 to 638 days). Generalized skin reactions were more frequent during the induction/titration phase (0.7 episodes/patient-years), and decreased over time (0.3 episodes/patient-years in the maintenance phase).

The mean time from first dose of Palynziq to onset of skin reactions was 373 days (median: 213 days; range: 2 to 1970 days). 5% of these reactions persisted at least 180 days, and 86% of these reactions were reported as resolved at the time of last observation (up to 77 months of follow-up).

Angioedema
In clinical trials, 22 out of 285 (8%) patients experienced 45 episodes of angioedema (symptoms included: pharyngeal edema, swollen tongue, lip swelling, mouth swelling, eyelid edema and face edema) occurring independent of anaphylaxis. Angioedema (included under Hypersensitivity in Table 2) was more frequent during the induction/titration phase (0.14 episodes/patient-year) and decreased over time (0.04 episodes/patient-year in the maintenance phase). Three patients discontinued treatment. All episodes resolved. Angioedema can present as a symptom of anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Serum Sickness
In clinical trials, serum sickness was reported in 7 out of 285 (2%) patients. Serum sickness episodes were more frequent during the induction/titration phase (0.04 episodes/patient-year) and decreased over time (less than 0.01 episodes/patient-year during the maintenance phase). All serum sickness reactions resolved without sequelae (duration of serum sickness ranged from 1 to 8 days). Out of the 7 patients who experienced serum sickness, 5 patients continued treatment without a recurrence, and managed serum sickness with drug interruption, dosage reduction and/or concomitant medication. Two patients discontinued treatment.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant

medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to Palynziq in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

All patients treated with Palynziq developed a sustained total anti-drug antibody (TAb) response with a majority of patients (91%; N = 235/258) developing that response by Week 4 of treatment. Mean TAb titers peaked 2 weeks after Palynziq initiation and remained elevated throughout treatment (greater than 3 years after treatment initiation). Anti-phenylalanine ammonia lyase (PAL) IgM antibodies were detected in a majority of patients (98%; N = 265/270) by 2 months after treatment initiation, with incidence declining over time to 67% at 36 months (N = 114/171). Anti-PAL IgG antibodies were detected in almost all patients (N = 226/227) by 4 months after treatment initiation. Mean anti-PAL IgM and IgG titers peaked at approximately 3 and 6 months, respectively, after treatment initiation and remained elevated throughout treatment (greater than 3 years after treatment initiation). Drug-induced anti-PEG IgM and IgG antibodies were detected in the majority of patients (98%; N = 277/284 for IgM; and 278/284 for IgG) with mean titers for both peaking at 1 to 3 months after treatment initiation *[see Drug Interactions (7.1)]*. Neutralizing antibodies (NAb) capable of inhibiting PAL enzyme activity were detected on at least one measurement in the majority of patients (89%; N = 253/284) over time. Mean NAb titers peaked and reached a plateau at 16 to 20 weeks of treatment and then remained present throughout treatment (greater than 3 years after treatment initiation).

Twenty-seven of 29 patients who had anaphylaxis were tested for anti-pegvaliase-pqpz IgE antibodies, which recognize the PEGylated protein product. Of the 27 patients tested for anti-pegvaliase-pqpz IgE antibodies, 26 patients tested negative. The one patient who tested positive for anti-pegvaliase-pqpz IgE antibodies on the screening test did not have sufficient sample to confirm IgE positivity. This patient tested negative for anti-pegvaliase-pqpz IgE at routine visits prior to and after the anaphylaxis episode (not at times of anaphylaxis). Sixty-seven of 285 patients in clinical trials were tested for both anti-PAL IgE antibodies, which recognize the recombinant PAL protein, and for anti-pegvaliase-pqpz IgE antibodies during routine study visits (not at times of anaphylaxis episodes) or during additional visits for hypersensitivity reactions. Of those 67 patients, 5 (8%) tested positive at least once for anti-PAL IgE antibodies but negative for anti-pegvaliase-pqpz IgE antibodies.

The highest frequency of hypersensitivity reactions (consistent with a Type III immune complex-mediated hypersensitivity mechanism) occurred within the first 6 months of Palynziq treatment when the mean circulating immune complex (CIC) concentrations were at their highest and mean complement C3 and C4 concentrations were at their lowest. Mean CIC concentrations decreased and complement levels increased over time as the exposure-adjusted rate of hypersensitivity reactions decreased. IgG and IgM CIC concentrations were above the upper limit of normal in 63% (N = 164/259) and 42% of patients (N = 109/259), respectively, at 12 weeks of Palynziq treatment and returned towards baseline with long-term treatment (greater than 3 years after treatment initiation). 61% of patients (N = 110/180) had complement C3 concentrations less than lower limit of normal (LLN) at 6 months after treatment initiation and 38% of patients (N = 94/248) had complement C4 concentrations less than LLN at 3 months after treatment initiation. The incidence of low complement C3 and C4 concentrations decreased over time, but approximately 35% (N = 34/96) and 12% (N = 11/96) of patients had low C3 and C4 concentrations, respectively, at 36 months after treatment initiation.

Higher antibody responses for all antibody analytes, including NAb, were associated with lower mean trough pegvaliase-pqpz concentrations and with higher blood phenylalanine concentrations. Hypersensitivity reactions occurred more frequently in patients with higher antibody titers for some but not all antibody analytes. Patients with higher mean change in IgG CIC concentrations from pre-treatment baseline tended to have higher discontinuation rates than patients with lower mean change in IgG CIC concentrations. Mean antibody titers for anti-PAL IgG and IgM, TAb, and NAb remained relatively stable with long-term treatment.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Palynziq on Other PEGylated Products

In a single dose study of Palynziq in adult patients with PKU, two patients receiving concomitant injections of medroxyprogesterone acetate suspension (a formulation containing PEG 3350) experienced a hypersensitivity reaction. One of the two patients experienced a hypersensitivity reaction on day 15 after a single Palynziq dosage of 0.67 mg within 15 minutes following medroxyprogesterone acetate injectable suspension, and subsequently experienced anaphylaxis on day 89 within 30 minutes after the next dose of medroxyprogesterone acetate injectable suspension. The other patient experienced a hypersensitivity reaction on day 40 after a single Palynziq dosage of 0.08 mg within 10 minutes following medroxyprogesterone acetate injectable suspension. Both patients had high anti-PEG IgG antibody titers at or around the time of the hypersensitivity reactions.

In Palynziq clinical trials, the majority of patients developed anti-PEG IgM and IgG antibodies after treatment with Palynziq *[see Adverse Reactions (6.2)]*. The clinical effects of concomitant treatment with different PEGylated products is unknown. Monitor patients treated with Palynziq and concomitantly with other PEGylated products for hypersensitivity reactions including anaphylaxis.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in studies of pregnant animals without PKU treated with pegvaliase-pqpz, Palynziq may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Limited available data with pegvaliase-pqpz use in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. There are risks to the fetus associated with poorly controlled phenylalanine concentrations in women with PKU during pregnancy including increased risk for miscarriage, major birth defects (including microcephaly, major cardiac malformations), intrauterine fetal growth retardation, and future intellectual disability with low IQ; therefore, phenylalanine concentrations should be closely monitored in women with PKU during pregnancy *(see Clinical Considerations and Data).* Advise pregnant women of the potential risks to the fetus.

A reproduction study in pregnant rabbits treated with pegvaliase-pqpz demonstrated a high incidence of fetal malformations throughout the skeletal system, and in kidneys, lungs, and eyes. Embryo-fetal toxicity (increased resorptions and reduced fetal weight) was also observed. These effects occurred at 5 times the maximum recommended daily dose and were associated with strong signs of maternal toxicity, including marked reductions in weight gain and food consumption, and death. A reproduction study in pregnant rats treated with pegvaliase-pqpz demonstrated an increase in skeletal variations, with no malformations observed. The effects in rats occurred at 2.8 times the maximum recommended daily dose. In a pre-/post-

natal development study in rats, pegvaliase-pqpz produced reduced survival of offspring during lactation, decreases in pup weight and litter size, and delayed sexual maturation of offspring when administered daily at 13 times the maximum recommended daily dose. The effects on rat embryo-fetal and post-natal development were also associated with maternal toxicity.

All pregnancies have a background risk of major birth defects, pregnancy loss, or other adverse pregnancy outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage in pregnant women with PKU who maintain blood phenylalanine concentrations greater than 600 micromol/L during pregnancy is greater than the corresponding background risk for pregnant women without PKU.

There is a pregnancy surveillance program for Palynziq. If Palynziq is administered during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while receiving Palynziq or within one month following the last dose of Palynziq, healthcare providers should report Palynziq exposure by calling 1-866-906-6100.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk

Uncontrolled blood phenylalanine concentrations before and during pregnancy are associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes and fetal adverse effects. To reduce the risk of hyperphenylalaninemia-induced fetal adverse effects, blood phenylalanine concentrations should be maintained between 120 and 360 micromol/L during pregnancy and during the 3 months before conception *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Dose Adjustments During Pregnancy and the Postpartum Period

Phenylalanine concentrations below 30 micromol/L in pregnant women with PKU treated with Palynziq may be associated with adverse fetal outcomes. Monitor blood phenylalanine concentrations during pregnancy and adjust the dosage of Palynziq or modify dietary protein and phenylalanine intake to avoid blood phenylalanine concentrations below 30 micromol/L *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Data

Human Data

Uncontrolled Maternal PKU: Available data from the Maternal Phenylketonuria Collaborative Study on 468 pregnancies and 331 live births in pregnant women with PKU demonstrated that uncontrolled phenylalanine concentrations above 600 micromol/L are associated with an increased risk for miscarriage, major birth defects (including microcephaly, major cardiac malformations), intrauterine fetal growth retardation, and future intellectual disability with low IQ.

Limited data from case reports of Palynziq use in pregnant women are insufficient to determine a drug-associated risk of adverse developmental outcomes.

Animal Data

All developmental toxicity studies were conducted in animals (rats and rabbits) without PKU, in which treatment with pegvaliase-pqpz produced a dose-dependent reduction in maternal blood phenylalanine concentrations. At doses that produced maternal toxicity and/or effects on embryo-fetal development, the maternal plasma phenylalanine concentrations were markedly reduced compared to the control group. The contribution of maternal phenylalanine depletion to the incidence of embryo-fetal developmental effects was not evaluated.

Subcutaneous administration of 5 mg/kg/day pegvaliase-pqpz (5 times the maximum recommended daily dose based on bodyweight [mg/kg]) in pregnant rabbits during the period of organogenesis produced

embryo-lethality (increased resorptions), marked reduction in fetal weight, and fetal malformations. The malformations included multiple external abnormalities of the head, body and limbs, multiple soft tissue malformations (reduced size or absence of kidneys, diaphragmatic hernia, corneal opacity, discoloration or reduced size of eyes, and reduced size of lungs) and multiple skeletal malformations of the craniofacial bones, vertebrae, sternebrae, ribs, pelvis, limbs, and digits. An increase in variations and delayed ossification was also observed in all skeletal regions. The adverse developmental effects were associated with maternal toxicity, as indicated by marked impairment of weight gain and food consumption. Deaths associated with weight loss and abortion occurred in 8% of the pregnant rabbits treated with 5 mg/kg/day pegvaliase-pqpz.

Subcutaneous administration of 2 mg/kg/day pegvaliase-pqpz (2 times the maximum recommended daily dose based on bodyweight [mg/kg]) in pregnant rabbits had no adverse effects on embryo-fetal development. Systemic exposure to pegvaliase-pqpz was detected in fetuses from rabbits treated with 2 or 5 mg/kg/day.

Pegvaliase-pqpz increased fetal alterations when administered daily in pregnant rats at doses of 8 mg/kg subcutaneously and higher (2.8 times the human steady-state area under the curve [AUC] at the maximum recommended daily dose) during a 28-day premating period, mating, and through the period of organogenesis. The fetal alterations were limited to skeletal variations such as cervical ribs, bifid centra of lumbar and thoracic vertebrae, and incomplete ossification of squamosal bones, frontal bones, lumbar vertebra arch, and ribs. Daily administration of 20 mg/kg subcutaneously (13 times the human steady-state AUC at the recommended maximum daily dose) to pregnant rats produced reductions in litter sizes and fetal weights, which was associated with maternal toxicity (decreased body weight, ovarian weight, and food consumption). The decrease in litter sizes at 20 mg/kg subcutaneously was secondary to reductions in corpora lutea and implantations. Systemic exposure to pegvaliase-pqpz was detected in fetuses from rats treated with 20 mg/kg of pegvaliase-pqpz (13 times the human steady-state AUC at the recommended maximum daily dose). Subcutaneous administration of 2 mg/kg/day pegvaliase-pqpz (less than the human steady state AUC at the maximum recommended daily dose) in pregnant rats had no adverse effects on embryo-fetal development.

Pegvaliase-pqpz decreased pup weight, litter size, and survival of offspring during lactation, and delayed sexual maturation of offspring when administered daily in rats at 20 mg/kg subcutaneously (13 times the human steady-state AUC at the recommended maximum daily dose), with dosing starting before mating and continuing through lactation. The effects in offspring were associated with maternal toxicity. No effects in offspring were observed at 8 mg/kg/day subcutaneously (2.8 times the human steady-state AUC at the recommended maximum daily dose). A follow-up study of the same design evaluated additional parameters of physical and neurobehavioral development in offsprings; No effects of pegvaliase-pqpz were noted at the maternal NOAEL dose of 8 mg/kg/day.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of pegvaliase-pqpz in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. A pre-/post-natal study in rats showed that pegvaliase-pqpz is present in rat milk and that administration of pegvaliase-pqpz during lactation decreased pup weight and survival *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. However, systemic absorption of pegvaliase-pqpz was not detected in the rat pups. Palynziq may cause low phenylalanine concentrations in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the clinical need for Palynziq treatment and any potential adverse effect on the breastfed infant from Palynziq or from the underlying condition *(see Clinical Considerations)*.

Clinical Considerations
Monitor blood phenylalanine concentrations in breastfeeding women treated with Palynziq.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of Palynziq in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of Palynziq did not include patients aged 65 years and older.

11 DESCRIPTION

Pegvaliase-pqpz is a phenylalanine-metabolizing enzyme that is composed of recombinant phenylalanine ammonia lyase (rAvPAL) conjugated to N-hydroxysuccinimide (NHS)-methoxypolyethylene glycol (PEG). rAvPAL is manufactured in *Escherichia coli* bacteria transformed with a plasmid containing the phenylalanine ammonia lyase (PAL) gene derived from *Anabaena variabilis*. During the rAvPAL manufacturing process, fermentation is carried out in nutrient medium containing the antibiotic kanamycin. However, kanamycin is cleared in the manufacturing process and is not detectable in the final product. rAvPAL is a homotetrameric protein with a molecular weight of 62 kD per monomer. To produce pegvaliase-pqpz, an average of nine (9) 20 kD PEG molecules are covalently bound (or conjugated) to each monomer of rAvPAL. The total molecular weight of pegvaliase-pqpz (rAvPAL-PEG) is approximately 1000 kD.

Palynziq (pegvaliase-pqpz) injection, intended for subcutaneous injection, is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow, sterile, preservative-free solution and is formulated at pH 6.6 to 7.4.

Palynziq is provided in a single-dose prefilled syringe and is available in three dosage strengths: 2.5 mg/0.5 mL, 10 mg/0.5 mL, and 20 mg/mL. Palynziq contents for each dosage strength are summarized in Table 4.

Table 4: Contents of Palynziq

Strength	Total Contents per Prefilled Syringe
Palynziq 2.5 mg/0.5 mL prefilled syringe	2.5 mg pegvaliase-pqpz (expressed as the amount of rAvPAL conjugated to 7.25 mg of 20 kD PEG in 0.5 mL Water for Injection, USP) and contains the following inactive ingredients: sodium chloride (for tonicity adjustment), *trans*-cinnamic acid (0.07 mg), and tromethamine and tromethamine hydrochloride (for pH adjustment).
Palynziq 10 mg/0.5 mL prefilled syringe	10 mg pegvaliase-pqpz (expressed as the amount of rAvPAL conjugated to 29 mg of 20 kD PEG in 0.5 mL Water for Injection, USP) and contains the following inactive ingredients: sodium chloride (for tonicity adjustment), *trans*-cinnamic acid (0.07 mg), and tromethamine and tromethamine hydrochloride (for pH adjustment).
Palynziq 20 mg/mL prefilled syringe	20 mg pegvaliase-pqpz (expressed as the amount of rAvPAL conjugated to 58 mg of 20 kD PEG in 1 mL Water for Injection, USP) and contains the following inactive ingredients: sodium chloride (for tonicity adjustment), *trans*-cinnamic acid (0.15 mg), and tromethamine and tromethamine hydrochloride (for pH adjustment).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Pegvaliase-pqpz is a PEGylated phenylalanine ammonia lyase (PAL) enzyme that converts phenylalanine to ammonia and *trans*-cinnamic acid. It substitutes for the deficient phenylalanine hydroxylase (PAH) enzyme activity in patients with PKU and reduces blood phenylalanine concentrations.

12.2 Pharmacodynamics

Palynziq treatment of adult patients with PKU resulted in the reduction of blood phenylalanine concentrations from pre-treatment baseline *[see Clinical Studies (14)]*. The reduction of blood phenylalanine concentrations diminished with decreased pegvaliase-pqpz plasma concentrations.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of pegvaliase-pqpz exhibit high inter-patient and intra-patient variability due to the heterogeneity of the immune response in adult patients with PKU. Higher antibody titers correlated with higher apparent clearance of pegvaliase-pqpz. In the first eight weeks of induction/titration treatment, plasma pegvaliase-pqpz concentrations were low to not measurable. At steady state during maintenance treatment with Palynziq 20 mg, 40 mg, and 60 mg subcutaneously once daily, the mean ± SD (range) plasma trough pegvaliase-pqpz concentrations were: 11.2 ± 9.0 (0.21 to 29.6) mg/L, 10.4 ± 12.7 (0.18 to 43.1) mg/L and 4.8 ± 10.7 (0 to 39.7) mg/L, respectively. The following pharmacokinetic parameters were observed in adult patients with PKU treated with Palynziq at maintenance dosages of 20 mg once daily and 40 mg once daily.

Absorption
The median T_{max} was approximately 8 hours. The mean ± SD (range) peak concentration (C_{max}) at steady state was: 14.0 ± 16.3 (0.26 to 68.5) mg/L and 16.7 ± 19.5 (0.24 to 63.8) mg/L, respectively.

Distribution
The mean ± SD (range) apparent volume of distribution was 26.4 ± 64.8 (1.8 to 241) L and 22.2 ± 19.7 (3.1 to 49.5) L, respectively.

Elimination
The mean ± SD (range) apparent clearance at steady state was 0.39 ± 0.87 (0.018 to 3.66) L/h and 1.25 ± 2.46 (0.034 to 8.88) L/h, respectively. The mean ± SD (range) half-life was 47 ± 42 (14 to 132) hours and 60 ± 45 (14 to 127) hours, respectively.

Metabolism
The metabolism of phenylalanine ammonia lyase is expected to occur via catabolic pathways and be degraded into small peptides and amino acids.

Excretion
The route of elimination of pegvaliase-pqpz has not been studied in humans.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity and genotoxicity studies have not been performed with pegvaliase-pqpz. Based on its mechanism of action, pegvaliase-pqpz is not expected to be tumorigenic.

Pegvaliase-pqpz produced impaired fertility in female rats at 20 mg/kg/day subcutaneously (13 times the human steady-state AUC at the maximum recommended daily dose), as indicated by decreases in corpora lutea, implantations, and litter size. These effects were associated with maternal toxicity (decreased body weight, ovarian weight, and food consumption). No effects on mating or fertility were observed in female rats with 8 mg/kg/day subcutaneously (2.8 times the human steady-state AUC at the maximum recommended daily dose) or in male rats with 20 mg/kg/day subcutaneously.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In rats without PKU treated with pegvaliase-pqpz, dose-dependent vacuolation in multiple organs and tissues was observed in the 4- and 26-week repeat dose toxicity studies at doses of 8 mg/kg subcutaneously or greater administered twice weekly (less than the human steady state AUC at the maximum recommended daily dose). Vacuolation occurred in renal tubule cells and in histiocytic cells of the liver, spleen, testes, adrenal cortex, mesenteric lymph node, and mandibular lymph node. Vacuolation in histiocytes of the affected organs and tissues persisted after cessation of treatment. The vacuolation observed in these studies was not associated with organ-related toxicities as determined by clinical chemistry/urinalysis and histopathological examination. The clinical significance of these findings and functional consequences are unknown.

In the 39-week repeat dose toxicity study in monkeys, pegvaliase-pqpz 3 mg/kg subcutaneously twice weekly (2 times the human steady state AUC at the maximum recommended daily dose) produced systemic arteritis involving small arteries and arterioles in a wide range of organs and tissues (kidney, urinary bladder, pancreas, gallbladder, esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon,

rectum, lung, heart, sciatic nerve, lacrimal gland, mandibular lymph node, epididymis, seminal vesicle, ovary, uterus, cervix, and vagina) and in subcutaneous injection sites. Arteritis was likely due to the immune-mediated response (e.g., immune complex deposition in blood vessels) associated with chronic administration of a foreign protein to the animals. The incidence and severity of systemic arteritis was dose-dependent. The vascular inflammation observed in this study was not associated with organ related toxicities as determined by clinical pathology parameters (hematology, clinical chemistry, and urinalysis) and histopathological examination.

Studies of longer duration in rats and monkeys treated with pegvaliase-pqpz have not been conducted.

14 CLINICAL STUDIES

Study 301: Induction/Titration/Maintenance Treatment

Study 165-301 (referred to as Study 301, NCT01819727) was an open-label randomized, multi-center study of adults with PKU to assess safety and tolerability of self-administered Palynziq in an induction/titration/maintenance regimen with a target maintenance dose of 20 mg subcutaneously once daily or 40 mg subcutaneously once daily. At Palynziq treatment initiation, 253 patients demonstrated inadequate blood phenylalanine control (blood phenylalanine concentration greater than 600 micromol/L) on existing management, and 8 patients had blood phenylalanine concentrations less than or equal to 600 micromol/L. Existing management options included prior or current restriction of dietary phenylalanine and protein intake, and/or prior treatment with sapropterin dihydrochloride. Patients previously treated with sapropterin dihydrochloride were required to discontinue use at least 14 days prior to the first dose.

The 261 enrolled patients were aged 16 to 55 years (mean: 29 years) and had a baseline mean (range) blood phenylalanine of 1,233 (285, 2330) micromol/L. One hundred forty nine out of 261 (57%) patients were taking medical food at baseline and 41 out of 261 patients (16%) were on a protein-restricted diet at baseline (defined as receiving greater than 75% of total protein intake from medical food). Patients were randomized (1:1) to one of two target maintenance dosage arms: 20 mg once daily or 40 mg once daily. Patients were titrated to reach their randomized target dosage of 20 mg once daily or 40 mg once daily. The duration of titration varied among patients and was based on patient tolerability. Of the 261 enrolled patients, 195 (75%) patients reached their randomized maintenance dosage (103 in the 20 mg once daily arm, 92 in the 40 mg once daily arm). Among the patients who reached their randomized maintenance dosage, patients in the 20 mg once daily randomized arm reached their maintenance dosage at a median time of 10 weeks (range: 9 to 29 weeks) and patients in the 40 mg once daily arm reached their maintenance dosage at a median time of 11 weeks (range: 10 to 33 weeks).

Of the 261 patients who enrolled in Study 301, 54 (21%) patients discontinued treatment during Study 301, 4 patients completed Study 301 and did not continue to Study 165-302 (referred to as Study 302, NCT01889862), 152 patients continued to the eligibility period of Study 302, and 51 patients continued directly from Study 301 into the long-term treatment period of Study 302.

Study 302: Efficacy Assessment

A total of 164 adult patients with PKU who were previously-treated with Palynziq (152 patients from Study 301 and 12 patients from other Palynziq trials) enrolled in Study 302 and continued treatment with Palynziq in Study 302 for up to 13 weeks to assess eligibility for randomized withdrawal period.

Randomized Withdrawal Period

Following this period of up to 13 weeks of additional Palynziq treatment in Study 302, eligibility for entry into the efficacy assessment period (randomized withdrawal period) was determined by whether a patient achieved at least a 20% reduction in blood phenylalanine concentration from pre-treatment baseline (when in previous studies). Eighty-six out of 164 patients (52%) met this response target and continued into the randomized withdrawal period. In the double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal period, patients were randomized in a 2:1 ratio to either continue their maintenance Palynziq dosage or to receive matching placebo for a total of 8 weeks. The treatment difference in least squares (LS) mean change in blood phenylalanine concentration from the Study 302 randomized withdrawal baseline to randomized withdrawal Week 8 for each randomized study arm is shown in Table 5. Mean blood phenylalanine concentrations at pre-treatment baseline (Study 301 or other Palynziq trials) are also shown in Table 5. At Study 302 randomized withdrawal Week 8, Palynziq-treated patients (20 mg once daily or 40 mg once daily) maintained their blood phenylalanine concentrations as compared to their randomized withdrawal baseline, whereas patients randomized to matching placebo (20 mg once daily or 40 mg once daily) returned to their pretreatment baseline blood phenylalanine concentrations (Figure 1).

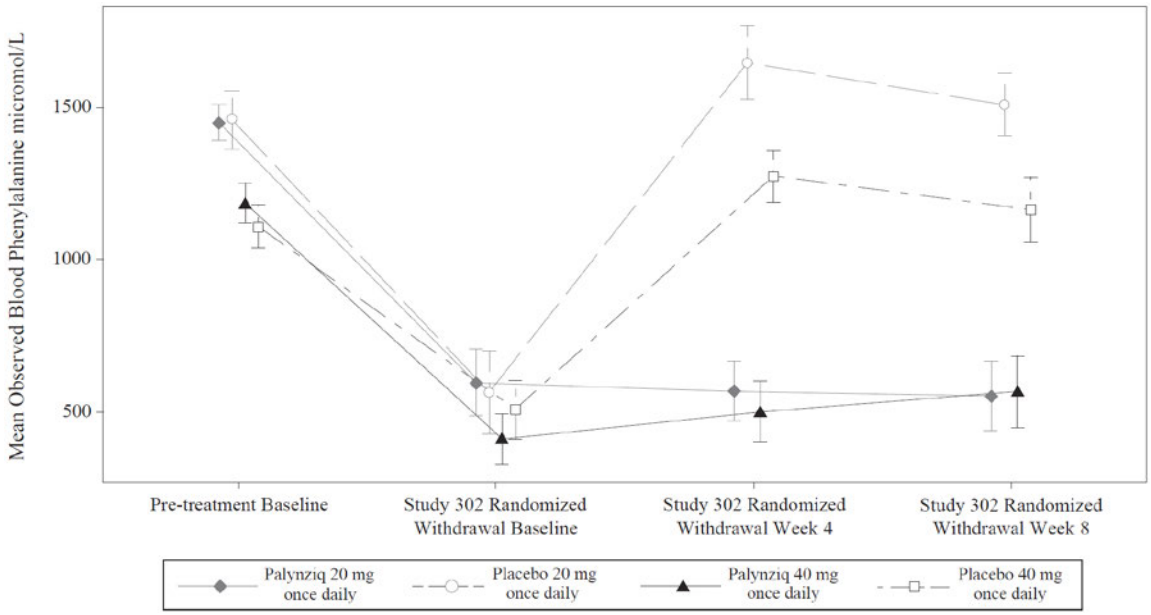
Table 5: Primary Endpoint: LS Mean Change in Blood Phenylalanine Concentration from Randomized Withdrawal Baseline to Week 8 in Adult Patients with PKU – Efficacy Assessment in Study 302

Randomized Study Arm	Blood Phenylalanine Concentration (micromol/L) Mean (SD)			LS Mean Change from Study 302 Randomized Withdrawal Baseline to Week 8 (95% CI)	Treatment Difference in LS Mean Change (95% CI) P-value*
	Pre-treatment Baseline	Study 302 Randomized Withdrawal Baseline	Study 302 Randomized Withdrawal Week 8		
Palynziq 20 mg once daily	1450.2 (310.5) n = 29	596.8 (582.8) n = 29	553.0 (582.4) n = 26†	-23.3 (-156.2, 109.7)	-973.0 (-1204.2, -741.9) p < 0.0001
Placebo 20 mg once daily	1459.1 (354.7) n = 14	563.9 (504.6) n = 14	1509.0 (372.6) n = 13†	949.8 (760.4, 1139.1)	
Palynziq 40 mg once daily	1185.8 (344.0) n = 29	410.9 (440.0) n = 29	566.3 (567.5) n = 23†	76.3 (-60.2, 212.8)	-588.5 (-830.1, -346.9) p < 0.0001
Placebo 40 mg once daily	1108.9 (266.8) n = 14	508.2 (363.7) n = 14	1164.4 (343.3) n = 10†	664.8 (465.5, 864.1)	

* Based on the mixed model repeated measures (MMRM) method, with treatment arm, visit, and treatment arm-by-visit interaction as factors adjusting for baseline blood phenylalanine concentration.

† Patients who did not complete phenylalanine assessment within the window for Week 8 (Day 43 to 56) were excluded.

Figure 1: Observed Mean (SE) Blood Phenylalanine Concentrations Over Time in Adult Patients with PKU in Study 302



Study 301 and 302 Continuous Treatment

Of 118 patients from Study 301 with a pre-treatment baseline blood phenylalanine concentration greater than 600 micromol/L who were randomized to and received at least one dose of 20 mg once daily Palynziq, 107 patients, 97 patients, 93 patients, 86 patients, and 77 patients were treated for at least 6 months, 12 months, 18 months, 24 months, and 36 months, respectively. During the continuous treatment period, patients were allowed to dose up to 60 mg once daily based on investigator discretion to achieve blood phenylalanine lowering (for example, to achieve blood phenylalanine concentrations between 120 and 360 micromol/L).

Of the 118 patients, a majority (91 patients, 77%) reached their first response, defined as a blood phenylalanine concentration less than or equal to 600 micromol/L, at a time point prior to 36 months. Of the 91 patients, 9 patients (10%) achieved their first response at a dose less than 20 mg once daily, 44 patients (48%) achieved their first response at a dose of 20 mg once daily, 26 patients (29%) achieved their first response at a dose of 40 mg once daily, and 12 patients (13%) achieved their first response at a dose of 60 mg once daily. Of the 44 patients that achieved their first response at a dose of 20 mg once daily, 36 (82%) achieved it by 24 weeks of treatment. Of the 26 patients that achieved their first response at a dose of 40 mg once daily, 18 (69%) achieved it by 16 weeks of treatment. Of the 12 patients that achieved their first response at a dose of 60 mg once daily, 8 (67%) achieved it by 16 weeks of treatment.

Of the 107 patients treated for at least 6 months, 28 (26%), 18 (17%), and 11 (10%) had a blood phenylalanine concentration less than or equal to 600, 360, and 120 micromol/L, respectively, at 6 months of treatment. Of the 97 patients treated for at least 12 months, 47 (48%), 41 (42%), and 31 (32%) had a blood phenylalanine concentration less than or equal to 600, 360, and 120 micromol/L, respectively, at 12 months of treatment. Of the 93 patients treated for at least 18 months, 64 (69%), 46 (49%), and 36 (39%) had a blood phenylalanine concentration less than or equal to 600, 360, and 120 micromol/L, respectively, at 18 months of treatment. Of the 86 patients treated for at least 24 months, 65 (76%), 57 (66%), and 43 (50%) had a blood phenylalanine concentration less than or equal to 600, 360, and 120 micromol/L, respectively, at 24 months of treatment. Of the 77 patients treated for at least 36 months,

58 (75%), 51 (66%), and 37 (48%) had a blood phenylalanine concentration less than or equal to 600, 360, and 120 micromol/L, respectively, at 36 months of treatment.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

Palynziq (pegvaliase-pqpz) injection is supplied as a preservative-free, sterile, clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution. All dosage strengths of Palynziq are provided in a 1 mL glass syringe with a 26 gauge, 0.5 inch needle.

Each carton contains 1 or 10 trays with single-dose prefilled syringe(s), Prescribing Information, Medication Guide, and Instructions for Use. The following packaging configurations are available.

Table 6: Palynziq Packaging Configurations

Pegvaliase-pqpz 2.5 mg/0.5 mL	1 syringe/carton	NDC 68135-058-90
Pegvaliase-pqpz 10 mg/0.5 mL	1 syringe/carton	NDC 68135-756-20
Pegvaliase-pqpz 20 mg/mL	1 syringe/carton 10 syringes/carton	NDC 68135-673-40 NDC 68135-673-45

Storage and Handling

- Store in refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) in its original carton to protect from light.
- Do not freeze or shake.
- *For patients*: If needed, store Palynziq in the original carton at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C) for up to 30 days. Record the date removed from refrigeration on the carton. Once stored at room temperature, do not return the product to the refrigerator.
- The shelf-life expires after storage at room temperature for 30 days, or after the expiration date on the product carton, whichever is earlier.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Anaphylaxis and Other Hypersensitivity Reactions

- Advise patients that Palynziq may cause hypersensitivity reactions, including anaphylaxis that can occur at any time. Instruct patients to recognize the signs and symptoms of anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.3)]*.
- Instruct patients to carry auto-injectable epinephrine with them at all times during Palynziq treatment. Instruct the patient and observer (if applicable) on the appropriate use of auto-injectable epinephrine for anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Instruct patients who experience anaphylaxis to seek immediate medical care, discontinue therapy, and resume treatment only at the instruction of a healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Palynziq REMS Program

Palynziq is available only through a restricted program called the Palynziq REMS *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Inform the patient of the following notable requirements:

- Patients must be enrolled in the Palynziq REMS.
- Patients must be educated about the risk of anaphylaxis by a certified prescriber to ensure they understand the risks and benefits of treatment with Palynziq.
- Patients must fill a prescription for auto-injectable epinephrine and carry it with them at all times.
- Patients will be given a Palynziq Patient Wallet Card that they should carry with them at all times. This card describes symptoms which, if experienced, should prompt the patient and observer (if applicable) to immediately seek medical care. Advise the patient to show the Palynziq Wallet Card to other treating healthcare providers.

Palynziq is available only from certified pharmacies participating in the program. Therefore, provide patients with the telephone number and website for information on how to obtain the product.

Administration

- Advise patients to monitor their dietary protein and phenylalanine intake throughout treatment with Palynziq, and adjust intake as directed by their healthcare provider based on blood phenylalanine concentrations *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- Provide appropriate instruction for methods of self-injection, including careful review of the Palynziq Medication Guide and Instructions for Use. Instruct patients in the use of aseptic technique when administering Palynziq *[see Dosage and Administration (2.4)]*.
- Inform patients that a healthcare provider will show them or their caregiver how to prepare to inject Palynziq before self-administering.
- Advise patients not to inject into moles, scars, birthmarks, bruises, rashes, or areas where the skin is hard, tender, red, damaged, burned, inflamed, or tattooed.
- Advise patients to rotate areas of injection with each dose. Advise patients to check the injection site for redness, swelling, and tenderness, and to contact their healthcare provider if they have a skin reaction and it does not clear up, or worsens.
- Advise patients to follow sharps disposal recommendations *[see Instructions for Use]* patients on safe disposal procedures.
- Advise patients that the shelf-life expires after storage at room temperature for 30 days or after the expiration date on the product carton, whichever is earlier.

Pregnancy

- Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.
- Advise women who are exposed to Palynziq during pregnancy or who become pregnant within one month following the last dose of Palynziq that there is a pregnancy surveillance program that monitors pregnancy outcomes. Encourage these patients to report their pregnancy to BioMarin (1-866-906-6100) *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Manufactured by:
BioMarin Pharmaceutical Inc.
Novato, CA 94949
US License No. 1649

米国添付文書（USPI）日本語訳

添付文書の重要事項
以下の重要事項には、PALYNZIQ を安全かつ効果的に使用するために必要な全ての情報が含まれているわけではない。PALYNZIQ 添付文書を参照すること。

PALYNZIQ （pegvaliase-pqpz） 皮下注射剤
米国での初回承認:2018 年

警告:アナフィラキシーのリスク
添付文書中に記載された警告欄全体を参照すること。

- **Palynziq 投与後にアナフィラキシー発現が報告されており、アナフィラキシーは本剤による治療中どの時点でも発現する可能性がある。(5.1)**
- **Palynziq の初回投与は、アナフィラキシーに対処する能力を備えた医療従事者の監督下で行い、投与後 60 分以上患者を注意深く観察すること。自己注射を開始する前に、患者による自己注射が可能か、並びに患者（及び該当する場合は介助者）によるアナフィラキシーの徴候と症状の識別及び必要に応じてエピネフリンの自己注射が可能か確認すること。(2.4)**
- **エピネフリン自己注射薬を処方すること。初回投与前に、患者（及び該当する場合は介助者）に対して適切な使用法を指導すること。同注射薬の使用時には緊急医療処置を求めるように指導すること。Palynziq による治療期間中はエピネフリン自己注射薬を常に携帯するよう患者に指導すること。(2.4、5.1)**
- **Palynziq は、Palynziq REMS と呼ばれる限定プログラムを介してのみ入手できる。(5.2)**

----------直近の主な改訂----------
用法・用量 （2.1） 2020 年 10 月
----------効能・効果----------
Palynziq はフェニルアラニン（Phe）代謝酵素であり、既存の治療下において血中 Phe 濃度がコントロール不良であり、 600 µmol/L を超えるフェニルケトン尿症（PKU）成人患者に対する血中 Phe 濃度の低下に適応される。 （1）
----------用法・用量----------
用量 （2.1）
- 治療開始前に、ベースライン時の血中 Phe 濃度を測定すること。
- 推奨初回用量は、週 1 回 4 週間の 2.5 mg 皮下投与である。
- 忍容性に基づき 5 週間以上かけて、1 日 1 回 20 mg の用量を達成するまで段階的に用量漸増すること。本添付文書に記載された漸増レジメンを参照すること。
- 治療期間中は、患者の忍容性、血中 Phe 濃度及び蛋白質と Phe の食事摂取量を評価すること。
- 1 日 1 回 20 mg を 24 週間以上継続的に投与したにもかかわらず血中 Phe 濃度 のコントロール （600 µmol /L 以下の血中 Phe 濃度） が達成されていない患者に対しては、1 日 1 回 40 mg への増量を検討すること。
- 1 日 1 回 40 mg を 16 週間以上継続的に投与したにもかかわらず血中 Phe 濃度のコントロールが達成されていない患者に対しては、最大 1 日 1 回 60 mg への増量を検討すること。
- 最大用量である 1 日 1 回 60 mg を 16 週間継続的に投与したにもかかわらず十分な効果が得られなかった患者に対しては、Palynziq の投与を中止すること。
- 血中 Phe 濃度を 30 µmol /L 超で臨床的に許容可能な範囲内に維持するため、Palynziq の減量、及び／又は蛋白質と Phe の食事摂取量の調整を適宜行うこと。

血中 Phe 濃度の観察及び食事 （2.2）
- 維持用量が確立されるまで、血中 Phe 濃度を 4 週間に 1 回測定すること。
- 維持療法中は定期的に血中 Phe 濃度の観察を行うこと。
- 蛋白質及び Phe の食事摂取量を観察し、医師の指示に従って調整するよう患者に説明すること。

前投薬 （2.3、5.1、5.3）
- 過敏症反応の予防として前投薬を検討すること。

投与方法 （2.4）
- 注射部位はローテーションで変更すること。1 回用量を複数回に分けて注射投与す

る必要がある場合は、各投与部位の間に 5 cm 以上の間隔をあけること。

----------剤形及び含量----------

注射剤:2.5 mg/0.5 mL、10 mg/0.5 mL 及び 20 mg/mL の単回投与用プレフィルドシリンジ。(3)

----------禁忌----------

なし。(4)

----------警告及び使用上の注意----------

アナフィラキシー以外の過敏症反応:反応の重症度、再発性及び臨床判断に基づき、用量調節、投与の一時中断や、抗ヒスタミン剤、解熱剤及び／又はコルチコステロイドの投与などの管理を行うこと。(5.3)

----------副作用----------

最も高頻度（いずれかの治療期間の 20% 以上）で認められている副作用:注射部位反応、関節痛、過敏症反応、頭痛、14 日間以上続く全身性皮膚反応、悪心、腹痛、嘔吐、咳嗽、口腔咽頭痛、そう痒症、下痢、鼻閉、疲労、浮動性めまい及び不安。(6.1)

副作用の疑いがある場合は、BioMarin Pharmaceutical Inc. (1-866-906-6100)、又は FDA (1-800-FDA-1088 若しくは www.fda.gov/medwatch) に報告すること。

----------薬物相互作用----------

Palynziq が他の PEG 化製剤に及ぼす影響:併用療法に伴うアナフィラキシーなどの過敏症反応を観察すること。(7.1)

----------特別な患者集団への投与----------

妊婦:胎児に危害を及ぼす可能性あり。(8.1)

17 項「患者への情報提供」及び医薬品ガイドを参照すること。

改訂:11/2020

添付文書:目次*

警告:アナフィラキシーのリスク

1 効能・効果

2 用法・用量
2.1 用量
2.2 血中 Phe 値の観察及び食事
2.3 前投薬
2.4 投与方法

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意
5.1 アナフィラキシー
5.2 Palynziq REMS プログラム
5.3 その他の過敏症反応

6 副作用
6.1 臨床試験成績
6.2 免疫原性

7 薬物相互作用
7.1 Palynziq が他の PEG 化製剤に及ぼす影響

8 特別な患者集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与

11 組成・性状

12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態

13 非臨床毒性
13.1 癌原性、変異原性、生殖障害
13.2 非臨床の毒性及び／又は薬力学

14 臨床試験

16 包装・保管及び取り扱い上の注意

17 患者への情報提供

* 本添付文書から削除された項又はサブセクションは、上記一覧に含まれていない。

添付文書

警告:アナフィラキシーのリスク

- **Palynziq** 投与後にアナフィラキシーの発現が報告されており、アナフィラキシーは本剤による治療中どの時点でも発現する可能性がある ***[警告及び使用上の注意　(5.1)　を参照]。***
- **Palynziq** の初回投与は、アナフィラキシーに対処する能力を備えた医療従事者の監督下で行い、投与後 **60** 分以上患者を注意深く観察すること。自己注射を開始する前に、患者による自己注射が可能か、並びに患者（及び該当する場合は介助者）によるアナフィラキシーの徴候と症状の識別及び必要に応じてエピネフリンの自己注射が可能か確認すること ***[用法・用量　(2.4)　を参照]。***
- **Palynziq** の投与期間中におけるアナフィラキシーの識別と対処に支援が必要であると考えられる患者に対しては、成人の介助者を設けることを検討すること。介助者が必要な場合、介助者は **Palynziq** 投与中及び投与後 **60** 分間以上患者に付き添い、エピネフリン自己注射薬を投与し、その後直ちに緊急通報して医療処置を求める能力を備えている必要がある ***[警告及び使用上の注意　(5.1)　を参照]。***
- **Palynziq** を投与する全患者にエピネフリン自己注射薬を処方すること。初回投与前に、患者本人 （及び該当する場合は介助者）に対して、アナフィラキシーの徴候及び症状の識別方法、エピネフリン自己注射薬の適切な投与方法、及びエピネフリン投与後直ちに緊急医療処置を求めるように指導すること。**Palynziq** による治療期間中はエピネフリン自己注射薬を常に携帯するように患者に指導すること ***[用法・用量　(2.4)、警告及び使用上の注意　(5.1)　を参照]。***
- アナフィラキシー発現後には、**Palynziq** 投与再開のリスク及びベネフィットを検討すること。**Palynziq** の投与再開を決定した場合、再開後の初回投与は、アナフィラキシーに対処する能力を備えた医療従事者の監督下で行い、投与後 **60** 分間以上患者を注意深く観察すること ***[用法・用量　(2.4)、警告及び使用上の注意　(5.1)　を参照]。***
- アナフィラキシーのリスクがあるため、**Palynziq** は、リスク評価・リスク緩和戦略（**REMS**） に基づく **Palynziq REMS** 限定プログラムを介してのみ入手できる ***[警告及び使用上の注意　(5.2)　を参照]。***

1　効能・効果

Palynziq の適応は、既存の治療下において血中 Phe 濃度がコントロール不良であり 600 µmol /L を超えるフェニルケトン尿症 （PKU） 成人患者に対する血中 Phe 濃度の低下である。

2　用法・用量

2.1　用量

- Palynziq による治療は、PKU 管理経験のある医師が管理すること。
- 投与開始前に、血中 Phe 濃度を測定すること。

導入

Palynziq の推奨初回用量は、週 1 回 4 週間の 2.5 mg 皮下投与である。初回投与は、医療従事者の監督下で行うこと *[用法・用量 (2.4) を参照]*。

漸増

Palynziq の用量は、忍容性に基づき 5 週間以上かけて、表 1 に従い 1 日 1 回 20 mg 皮下用量まで段階的に用量漸増すること。

維持

Palynziq の有効維持用量に達するまで治療効果は達成されない可能性がある。Palynziq は、有効性と忍容性が認められる最低用量で使用すること。

治療期間中は、患者の忍容性、血中 Phe 濃度及び蛋白質と Phe の食事摂取量を評価すること。維持用量は患者個人に合わせて、患者の Palynziq に対する忍容性及び蛋白質の食事摂取量を考慮に入れ、血中 Phe 濃度のコントロール（血中 Phe 濃度 600 µmol/L 以下）を達成できる用量に調整すること （表 1 を参照）。

1 日 1 回 20 mg の用量を、24 週間以上維持すること。Palynziq 1 日 1 回 20 mg を 24 週間以上継続的に投与したにもかかわらず血中 Phe 濃度のコントロールが達成されていない患者に対しては、1 日 1 回 40 mg への増量を検討する。Palynziq 1 日 1 回 40 mg を 16 週間以上継続的に投与したにもかかわらず血中 Phe 濃度のコントロールが達成されていない患者に対しては、最大 1 日 1 回 60 mg への増量を検討する。

投与中止

最大用量である 1 日 1 回 60 mg を 16 週間継続的に投与したにもかかわらず十分な効果が得られなかった患者に対しては、Palynziq の投与を中止する *[臨床試験 (14) を参照]*。

表 1:推奨投与レジメン

治療	**Palynziq 用量**	**期間***
導入	週 1 回 2.5 mg	4 週間
漸増	週 2 回 2.5 mg	1 週間
	週 1 回 10 mg	1 週間
	週 2 回 10 mg	1 週間
	週 4 回 10 mg	1 週間
	1 日 1 回 10 mg	1 週間
維持†	1 日 1 回 20 mg	24 週間
	1 日 1 回 40 mg	16 週間
最大‡	1 日 1 回 60 mg	16 週間

* 患者の忍容性によっては、各漸増段階の前に追加で時間を要する場合がある。

† 患者個人に合わせて、有効性と忍容性が示される最小限の用量に調節すること。1 日 1 回 20 mg を 24 週間以上継続的に投与したにもかかわらず反応を達成していない患者に対しては、1 日 1 回

40 mg への増量を検討する。1 日 1 回 40 mg を 16 週間以上継続的に投与したにもかかわらず反応を達成していない患者に対しては、最大 1 日 1 回 60 mg への増量を検討する *[臨床試験 (14) を参照]*。

‡ 最大用量である 1 日 1 回 60 mg を 16 週間継続的に投与したにもかかわらず十分な反応が得られなかった患者に対しては、Palynziq の投与を中止する。

低 Phe 血症に対する減量

Palynziq 投与期間の漸増期間及び維持期間中に、患者の血中 Phe 濃度が 30 µmol /L 未満に低下する可能性がある。血中 Phe 濃度が 30 µmol /L を下回る場合は、血中 Phe 濃度を 30 µmol /L 超の臨床的に許容可能な範囲内に維持するため、Palynziq 減量及び／又は蛋白質と Phe の食事摂取量の調整を行うことができる *[用法・用量 (2.2) を参照]*。

アナフィラキシー発現後の投与再開

アナフィラキシー発現後に Palynziq の投与再開を決定した場合、アナフィラキシー発現後の初回投与は、アナフィラキシーに対処する能力を備えた医療従事者の監督下で行い、投与後 60 分間以上患者を注意深く観察すること。それ以降の用量漸増は、患者の忍容性及び治療効果に基づいて行う *[警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]*。

未投薬

未投薬があった場合は、予定通りに次回用量を投与した上で、欠落分を埋め合わせるための 2 回分の Palynziq 用量を投与しないよう患者に指示する。

2.2 血中 Phe 値の観察及び食事

Palynziq 投与開始後は維持用量が確立されるまで、血中 Phe 濃度を 4 週間に 1 回測定すること。維持用量の確立後は、血中 Phe 濃度のコントロールを評価するため、定期的に血中 Phe 濃度を観察することが推奨される。

Palynziq 投与期間中、蛋白質及び Phe の食事摂取量を観察し、必要に応じて、血中 Phe 濃度に基づく食事摂取量の調整方法を指導する。

2.3 前投薬

過敏症反応予防のため、Palynziq 投与前に、 H_1 受容体拮抗薬及び H_2 受容体拮抗薬（必要と判断された場合は解熱剤との 3 剤）の前投薬を患者の忍容性に基づき検討すること *[警告及び使用上の注意 (5.1、5.3) を参照]*。

2.4 投与方法

- 各 Palynziq プレフィルドシリンジは単回皮下注射用である。
- 投与前に、Palynziq 製剤中に粒子状物質や変色がないかを目視確認すること。本剤は無色～淡黄色で、澄明～わずかに乳白光の溶液である。変色、混濁又は粒子状物

質がある場合は廃棄すること。

- Palynziq 初回投与前に、エピネフリン自己注射薬を処方し、患者 （及び該当する場合は介助者）に対して、アナフィラキシーの徴候及び症状の識別方法、エピネフリン自己注射薬の適切な投与方法、及びエピネフリン投与後直ちに緊急医療処置を求めるように指導すること。
- Palynziq の初回投与及び／又はアナフィラキシー発現後の投与再開は、アナフィラキシーに対処する能力を備えた医療従事者の監督下で行い、投与後 60 分間以上患者を注意深く観察する *[警告及び使用上の注意 （5.1） を参照]*。自己注射を開始する前に、患者の自己注射が可能か確認すること。
- Palynziq の投与期間中にアナフィラキシーの識別と対処に支援が必要であると考えられる患者に対しては、成人の介助者を設けることを検討すること。介助者が必要な場合、介助者は毎回 Palynziq 投与中及び投与後 60 分間以上患者に付き添い、エピネフリン自己注射薬の投与、及びその後緊急通報して医療処置を求める能力を備えている必要がある *[警告及び使用上の注意 （5.1） を参照]*。
- Palynziq の推奨注射部位は、大腿前面中央及び臍から少なくとも半径 5 センチメートルの範囲を除く腹部である。介助者が注射投与を行う場合は、上臀部及び上腕後面も注射部位として適切である。
- 色素性母斑、瘢痕、母斑、挫傷若しくは発疹がある箇所、皮膚が硬い箇所、皮膚に圧痛、発赤、損傷、火傷若しくは炎症がある箇所、又はタトゥーの入っている箇所には Palynziq を注射しないこと。注射部位に発赤、腫脹又は圧痛がないか確認すること。
- Palynziq の皮下注射部位はローテーションで変更すること。Palynziq 1 回用量を複数回に分けて注射投与する必要がある場合は、各投与部位の間に 5 cm 以上の間隔をあけること。2 回目の注射部位には、前回と同じ身体部位、又は別の身体部位のいずれかを選択できる。

3 剤形及び含量

本剤は無色～淡黄色で、澄明～わずかに乳白光の溶液であり、次の各含量で提供される。

- 注射剤: 2.5 mg/0.5 mL 単回投与用プレフィルドシリンジ
- 注射剤: 10 mg/0.5 mL 単回投与用プレフィルドシリンジ
- 注射剤: 20 mg/mL 単回投与用プレフィルドシリンジ

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 アナフィラキシー

Palynziq を導入／漸増／維持投与した複数の臨床試験では、285 例中 29例 （10%） の被験者が計 42 件のアナフィラキシー症状を発現した *[副作用 (6.1、6.2) を参照]*。曝露補正後のアナフィラキシー発現率は導入期及び漸増期で最も高く （0.25 件／人年。患者の 5% が 1 件以上の症状を発現）、維持期では低下した（0.05 件／人年。患者の 7% が 1 件以上の症状を発現）。Palynziq の臨床試験で報告されたアナフィラキシーの徴候及び症状には、失神、低血圧、低酸素症、呼吸困難、喘鳴、胸部不快感／胸部絞扼感、頻脈、血管浮腫（顔面、口唇、眼部及び舌の腫脹）、咽喉絞扼感、皮膚潮紅、発疹、蕁麻疹、そう痒症及び消化管症状（嘔吐、悪心及び下痢） が含まれた。Palynziq の臨床試験において、アナフィラキシーは概して投与後 1 時間以内に発現したが（81%、42 件中 34 件）、最長で投与から 48 時間後までの遅延型の発現も確認された。アナフィラキシー症状の大半（69%、42 件中 29 件） は投与開始後 1 年以内に発現したが、一部は投与開始後 1 年超～最長で 1604 日目（4.4 年目） にも発現した。
Palynziq の臨床試験では、次を含むアナフィラキシー管理を実施した: エピネフリン自己注射薬の投与 （48%、42 件中 20 件）、コルチコステロイド （55%、42 件中 23 件）、抗ヒスタミン剤（57%、42 件中 24 件）及び／又は酸素供給 （5%、42 件中 2 件）。アナフィラキシーを発現した患者 29 例中 21 例 （72%） が Palynziq の再投与を受け、再投与を受けた被験者21 例中 6 例（29%） がアナフィラキシーを再発した。全てのアナフィラキシー症状は、後遺症なしに消失した。
Palynziq の投与期間中におけるアナフィラキシーの識別と対処に支援が必要であると考えられる患者に対しては、成人の介助者を設けることを検討すること。介助者が必要な場合、介助者は Palynziq 投与中及び投与後 60 分間以上患者に付き添い、エピネフリン自己注射薬の投与及びその後緊急通報して医療処置を求める能力を備えている必要がある。
アナフィラキシー発現時には、直ぐにエピネフリン自己注射薬を投与する必要がある。Palynziq を投与する全ての患者にエピネフリン自己注射薬を処方し、Palynziq による治療期間中はエピネフリン自己注射薬を常に携帯するよう患者に指導すること。初回投与前に、患者本人（及び該当する場合は介助者）に対して、アナフィラキシーの徴候及び症状の識別方法、エピネフリン自己注射薬の適切な投与方法及びエピネフリン投与後緊急医療処置を求めるよう指導すること。Palynziq を処方する際には、エピネフリン自己注射薬の使用に関連するリスクを検討すること。全詳細情報については、エピネフリン自己注射薬の添付文書を参照すること。
アナフィラキシー発現後には、Palynziq 投与再開のリスク及びベネフィットを検討すること。Palynziq の投与再開を決定した場合、再開後の初回投与はアナフィラキシーに対処する能力が備わった医療従事者の監督下で行い、投与後 60 分間以上患者を注意深く観察すること。それ以降の Palynziq 用量漸増は、患者の忍容性及び治療効果に基づいて行う *[用法・用量 (2.4) を参照]*。
Palynziq 投与前の H_1 受容体拮抗薬、H_2 受容体拮抗薬及び／又は解熱剤の前投薬を、患者個人の忍容性に基づき検討すること *[用法・用量 (2.3) を参照]*。
Palynziq は、REMS に基づく限定プログラムを介してのみ入手できる *[警告及び使用上の注意 (5.2) を参照]*。

5.2 Palynziq REMS プログラム

Palynziq は、アナフィラキシーのリスクを伴うため、リスク評価・リスク緩和戦略 （REMS）に基づく Palynziq REMS 限定プログラムを介してのみ入手できる *[警告及び使用上の注意 （5.1） を参照]*。

Palynziq REMS の主な要件には以下が含まれる。

- 処方医は、同プログラムに登録しトレーニングを修了することにより、プログラムの認定を取得しなければならない。
- 処方医は、必ず Palynziq と共にエピネフリン自己注射薬を処方しなければならない。
- 薬局は、同プログラムの認定を取得し、Palynziq の投薬を認められた患者のみに本剤を交付しなければならない。
- 患者は、同プログラムに登録し、認定された処方医からアナフィラキシーのリスクに関する説明を受け、Palynziq による治療のリスクとベネフィットを理解しなければならない。
- 患者は、Palynziq 投与期間中はエピネフリン自己注射薬を常に携帯しなければならない。

認定薬局一覧などの詳細情報は、www.PALYNZIQREMS.com 又は電話 （1-855-758-REMS [1-855-758-7367]） にて入手できる。

5.3 その他の過敏症反応

Palynziq の投与を受けた被験者 285 例名中 204 例 （72%） において、アナフィラキシー以外の過敏症反応 *[警告及び使用上の注意 （5.1）、副作用 （6.1、6.2） を参照]* が報告されている。曝露補正後のその他の過敏症反応の発現率は、導入期及び漸増期で最も高く（4.3 件／人年。患者の 50% が 1 件以上の副作用を発現）、維持期では低下した（1.3 件／人年。患者の 61% が 1 件以上の副作用を発現）。

Palynziq 投与前に、 H_1 受容体拮抗薬及び H_2 受容体拮抗薬（必要と判断された場合は解熱剤との 3 剤）の前投薬を患者の忍容性に基づき検討すること *[用法・用量 （2.3） を参照]*。過敏症反応は、反応の重症度、反応の再発及び医療従事者の臨床判断に基づいて、用量調節、投与の一時中断や抗ヒスタミン剤、解熱剤及び／又はコルチコステロイドの投与などにより管理する必要がある。

6 副作用

次の重篤な副作用に関しては、本項及び添付文書の以下のその他の項目で説明している。

- アナフィラキシー *[警告及び使用上の注意 （5.1） を参照]*
- その他の過敏症反応 *[警告及び使用上の注意 （5.3） を参照]*

6.1 臨床試験成績

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で確認された副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発

現率を反映していない可能性がある。
以下のデータは、複数の臨床試験の導入／漸増／維持レジメンで Palynziq の投与を受けた 285 例を対象とする合計曝露期間 789 人年を反映したものである *[臨床試験 （14） を参照]*。被験者 285 例のうち、229 例が 24 週間、209 例が 1 年間、181 例が 2 年間、160 例が 3 年間以上にわたり Palynziq の投与を受けた。患者集団の分布は男女間で均一で、平均年齢は 29 歳であり （範囲:16～56 歳）、98% が白人であった。
最も高頻度で認められた （いずれかの治療期で発現率が 20% 以上である） 副作用は、注射部位反応、関節痛、過敏症反応、頭痛、14 日間以上続く全身性皮膚反応、悪心、腹痛、嘔吐、咳嗽、口腔咽頭痛、そう痒症、下痢、鼻閉、疲労、浮動性めまい及び不安であった。
複数の臨床試験の導入／漸増／維持レジメンで Palynziq の投与を受けた被験者 285 例中、44 例 （15%） が副作用により投与を中止した。最も高頻度で認められた、投与中止に至った副作用は、アナフィラキシー （3%） を含む過敏症反応（6% の患者）、血管浮腫 （1%）、関節痛 （4%）、14 日間以上続く全身性皮膚反応（2%）及び注射部位反応（1%） であった。
最も高頻度で認められた減量に至った副作用は、関節痛（15%）、過敏症反応（9%）、注射部位反応（4%）、脱毛症（3%）及び 14 日間以上続く全身性皮膚反応 （2%） であった。
最も高頻度で認められた投与の一時中断に至った副作用は、過敏症反応（14%）、関節痛（13%）、アナフィラキシー（4%）及び注射部位反応（4%）であった。
表 2 は、複数の臨床試験の導入／漸増／維持用量レジメンにおいて Palynziq の投与を受けた被験者のうち 15% 以上で報告された副作用を一覧表として治療期別に経時的な副作用発現率を示したものである。表 3 は、複数の臨床試験の導入／漸増／維持用量レジメンにおいて Palynziq の投与を受けた患者のうち 10% 以上で報告された臨床検査値異常を一覧表としたものである。これらの解析の目的上、導入／漸増期は一定用量に到達する （同一用量での 8 週間にわたる投与継続を完了する） 前の期間と定義した。被験者は一定用量に到達した時点から、維持期に移行したとみなした。維持期に到達した被験者の安全性データは、各副作用の発現日に基づき、導入／漸増期又は維持期のいずれかに含まれている。維持期に到達しなかった被験者の安全性データは、導入／漸増期に含まれている。維持期には、Palynziq 投与を受けた後に 302 試験の無作為化休薬期間でプラセボ投与群に移行した患者のデータが含まれる *[臨床試験 （14） を参照]*。
副作用の発現率（曝露期間補正後）は経時的に概ね低下したが、一部は比較的一定に保たれた。維持期において、維持期に到達した被験者の副作用発現率（曝露期間補正後）は、評価した各用量間で同等であった。維持期において報告された副作用の種類と発現率は、1 日 1 回 20 mg、1 日 1 回 40 mg 及び 1 日 1 回 60 mg の各用量群の間で類似していた。曝露補正後の副作用発現率は、（36 か月を超える） 長期治療中に低下した。
臨床検査値異常の発現率（曝露期間補正後）は、基準値下限（LLN）未満の補体 C4 値（経時的に減少）、6 か月間持続して 0.287 mg/dL を上回る hs-CRP 値（経時的に減少）及び単独測定時の低 Phe 血症（血中 Phe 濃度が 30 µmol /L 未満。経時的に増加）を除き、経時的に比較的一定に保たれた。維持期において 1 日 1 回 20 mg、1 日 1 回 40 mg 及び 1 日 1 回 60 mg の各用量群で報告された臨床検査値異常の種類及び発現率（曝露期間補正後）に、用量依存的傾

向は見られなかった。

表 2:臨床試験の導入／漸増／維持レジメンで Palynziq を投与した PKU 被験者の 15% 以上で報告された副作用* :発現率と曝露補正後発現率

治療期 投与期間	**導入／漸増期 （N = 285）** 141 人年 平均値:188 日 中央値:116 日 範囲:1～2266 日		**維持期 （N = 225）** 652 人年 平均値:1087 日 中央値:1158 日 範囲:5～2017 日	
副作用	**N （%）** †	**件数 （発現率）** †	**N （%）** †	**件数 （発現率）** †
注射部位反応‡	252 （88%）	2965 （21）	166 （74%）	2169 （3.3）
関節痛§	211 （74%）	1049 （7.4）	154 （68%）	893 （1.4）
過敏症反応¶	153 （54%）	634 （4.5）	145 （64%）	845 （1.3）
頭痛#	102 （36%）	214 （1.5）	126 （56%）	1049 （1.6）
14 日間以上続く全身性皮膚反応 Þ	61 （21%）	97 （0.7）	93 （41%）	186 （0.3）
悪心	52 （18%）	68 （0.5）	69 （31%）	141 （0.2）
腹痛 ß	39 （14%）	54 （0.4）	67 （30%）	162 （0.3）
嘔吐	36 （13%）	53 （0.4）	68 （30%）	139 （0.2）
咳嗽	27 （9%）	33 （0.2）	67 （30%）	100 （0.2）
口腔咽頭痛	38 （13%）	45 （0.3）	65 （29%）	108 （0.2）
そう痒症	58 （20%）	102 （0.7）	61 （27%）	424 （0.7）
下痢	26 （9%）	32 （0.2）	61 （27%）	116 （0.2）
鼻閉	12 （4%）	16 （0.1）	61 （27%）	87 （0.1）
疲労	37 （13%）	81 （0.6）	55 （24%）	110 （0.2）
浮動性めまい	47 （16%）	65 （0.5）	48 （21%）	100 （0.2）
不安	14 （5%）	23 （0.2）	48 （21%）	100 （0.2）
脱毛症	13 （5%）	14 （0.1）	43 （19%）	62 （0.1）

*いずれかの治療期で発現率が 15% 以上

† N（%）＝副作用 1 件以上を発現した患者数（%）、発現率＝曝露補正後の副作用発現率（副作用発現件数÷人年）

‡ 次を含む:注射部位の反応、紅斑、そう痒症、疼痛、挫傷、発疹、腫脹、蕁麻疹、硬結、出血、浮腫、腫瘤、炎症、小結節、変色、熱感、血腫、刺激感、小水疱、過敏反応、丘疹、不快感、瘢痕、錯感覚、肥大、溢出、乾燥及び痂皮

§ 関節痛、四肢痛、背部痛、筋骨格痛及び頚部痛を含む

¶ 発疹、蕁麻疹、アナフィラキシー、全身性皮疹、過敏症、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、血清病、顔面腫脹、接触皮膚炎、舌腫脹、口唇腫脹、斑状皮疹、咽頭浮腫、注射部位過敏反応、湿疹、薬疹、アレルギー性皮膚炎、皮膚炎、舌浮腫、口蓋浮腫、口腔浮腫、複合アレルギー、口唇浮腫、眼球浮腫、剥脱性発疹、薬物過敏症、アトピー性皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性そう痒症、口腔腫脹、埋込み部位発疹、歯肉腫脹、顔面浮腫、眼瞼浮腫、眼部腫脹、乾癬様皮膚炎、感染性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、気管支痙攣、血管浮腫、アレルギー性副鼻腔炎、アレルギー性咳嗽、貨幣状湿疹及びアレルギー性鼻炎を含む

頭痛、片頭痛又は副鼻腔炎に伴う頭痛を含む

Þ そう痒症、皮疹、蕁麻疹、皮膚乾燥、紅斑性皮疹、紅斑、蜂巣炎、斑状皮疹、全身性そう痒症、点状出血、アレルギー性皮膚炎、皮膚感染、皮膚硬結、斑状丘疹状皮疹、全身性皮疹、咽頭浮腫、斑、肉芽腫性皮膚炎、剥脱性発疹、薬疹、アトピー性皮膚炎、皮膚炎、黄色肉芽腫、皮膚局面、皮膚腫瘤、皮膚病変、皮膚色素減少、皮膚色素過剰、皮膚剥脱、中隔性脂肪組織炎、瘢痕、そう痒性皮疹、丘疹性皮疹、乾癬性関節症、アレルギー性そう痒症、丘疹、糖尿病性脂肪類壊死症、せつ、湿疹、斑状出血、乾癬様皮膚炎、感染性皮膚炎、水疱、貨幣状湿疹、肉芽腫、感染性皮膚嚢腫、脂肪肥大症、乾癬及び皮膚刺激を含む

ß 腹痛、上腹部痛及び腹部不快感を含む

表 3:臨床試験の導入／漸増／維持レジメンで Palynziq を投与した PKU 患者の 10% 以上で報告された臨床検査値異常: 発現率と曝露補正後発現率

治療期 投与期間	導入／漸増期 (N = 285) 141 人年 平均値:188 日 中央値:116 日 範囲:1～2266 日		維持期 (N = 225) 652 人年 平均値:1087 日 中央値:1158 日 範囲:5～2017 日	
臨床検査値	**N （%）** *	**件数 （発現率）** *	**N （%）** *	**件数 （発現率）** *
LLN 未満の補体成分 C3 値	195 （68%）	453 （3.2）	188 （84%）	2259 （3.5）
ULN を上回る C-反応性蛋白（CRP） 値	182 （64%）	359 （2.5）	160 （71%）	1414 （2.2）
単独測定時の低 Phe 血症†	53 （19%）	216 （1.5）	147 （65 %）	1553 （2.4）
LLN 未満の補体成分 C4 値	177 （62%）	318 （2.3）	111 （49%）	714 （1.1）
複数回連続測定時の低 Phe 血症†	45 （16%）	62 （0.4）	111 （49%）	204 （0.3）
ULN を上回る血中クレアチンホスホキナーゼ （CPK） 値	50 （18%）	88 （0.6）	108 （48%）	377 （0.6）
6 か月間持続して 0.287 mg/dL を上回る Hs-CRP 値	34 （12%）	34 （0.4）	36 （16%）	46 （0.1）

* N（%） = 臨床検査値異常 1 件以上を発現した患者数（%）、発現率 = 臨床検査値異常の曝露補正後の発現率（臨床検査値異常の発現件数÷人年）

† 30 µmol /L 未満の血中 Phe 濃度

LLN = 基準値下限

ULN = 基準値上限

Hs = 高感度

主な副作用の説明

関節痛

臨床試験では、285 例中 245 例（86%）の患者が関節痛と一致するエピソード（背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頚部痛を含む）を発現した。

関節痛エピソードの発現頻度は、導入／漸増期で比較的高く（7.4 件／人年）、経時的に低下した （維持期で 1.4 件／人年）。

285 例中 44 例（15%）が関節痛を 1 件発現し、32 例（11%）が 2 件、18 例（6%）が 3 件、146 例（51%）が 4 件以上の関節痛を発現した。関節痛は、早期では Palynziq 初回投与後から、治療中どの時点でも発現した。関節痛の平均持続期間は 16 日間（中央値:3 日間、範囲:1～936 日間）であり、発現した関節痛の 19% は 14 日間以上持続した。11 例（4%）の患者で、重度の関節痛（日常的な身の回りの管理を制限する程度の重度の疼痛）が報告された。関節痛の他に報告された関節関連徴候及び症状には、関節腫脹（24 例、8%）、関節硬直（22 例、8%）、筋骨格硬直（20 例、7%）が含まれた。関節痛エピソードは、投薬（例: 非ステロイド性抗炎症薬、グルココルチコイド、アセトアミノフェン）、Palynziq 減量（発現件数の 4%）、Palynziq 投与の一時中断（発現件数の 4%）、又は Palynziq の投与中止（現件数の 0.6%）により管理した。関節痛エピソードの 97% は、最終観察時（最長 77 か月の追跡期間後）に消失済みであると報告された。

注射部位反応

注射部位反応は、早期では Palynziq 初回投与後から、治療中どの時点でも発現が報告された。注射部位反応の発現頻度は、導入／漸増期で比較的高く（21 件／人年）、経時的に低下した（維持期で 3 件／人年）。注射部位反応の平均持続期間は 10 日間（中央値:2 日間、範囲:1～1612 日間）であり、発現した注射部位反応の 8% は 14 日間以上持続した。注射部位反応の 99% は、最終観察時（最長 77 か月の追跡期間後）に消失済みであると報告された。

次の 3 件の肉芽腫皮膚病変と一致する注射部位反応が報告された（各反応は患者 1 名に発現）：肉芽腫性皮膚炎（464 日間の Palynziq 投与後に発現し 16 日間持続）、黄色肉芽腫（378 日間の Palynziq 投与後に発現し 638 日間持続。外用抗ヒスタミン薬及びコルチコステロイドにより治療した上で Palynziq の投与を中止した）及び糖尿病性脂肪類壊死症（281 日間の Palynziq 投与後に発現し 281 日間持続）。糖尿病性脂肪類壊死症はステロイド注射剤により治療したところ、合併症としてシュードモナス感染を併発した。上記 3 件の注射部位反応は全て消失した。

1 例で、腸間膜脂肪織炎の抗生剤治療に関連する軟部組織感染（196 日間の Palynziq 投与後に発現し 8 日間持続）が報告され、投与中止に至った。

14 日間以上続く全身性皮膚反応 （注射部位に限定しない）

臨床試験では、Palynziq を投与した患者 285 例中 134例（47%）が 14 日間以上続く全身性皮膚反応 （注射部位に限定しない）を発現した。当該反応の平均持続期間は 63 日間（中央値:37 日間、範囲:14～638 日）であった。全身性皮膚反応の発現頻度は、導入／漸増期で比較的高く（0.7 件／人年）、経時的に低下した（維持期で 0.3 件／人年）。

Palynziq 初回投与から皮膚反応の発現までの平均期間は、373 日（中央値:213 日、範囲:2～1970 日）であった。当該反応の 5% が 180 日間以上持続し、86% は最終観察時（最長 77 か月の追跡期間後）に消失済みであると報告された。

血管浮腫

臨床試験では、285 例中 22 例（8%）が、アナフィラキシーとは別に 45 件の血管浮腫を発現した（症状には咽頭浮腫、舌腫脹、口唇腫脹、口腔腫脹、眼瞼浮腫及び顔面浮腫を含む）。血管浮腫 （表 2 の「過敏症」の項目に含む）の発現頻度は、導入／漸増期で比較的高く（0.14 件／人年）、経時的に低下した（維持期で 0.04 件／人年）。3 名の患者が投与中止に至った。エピソードは全て消失した。血管浮腫は、アナフィラキシーの一症状として発症する場合もある *[警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]*。

血清病

臨床試験では、285 例中 7 例（2%）に血清病が報告された。血清病エピソードの発現頻度は、導入／漸増期で比較的高く（0.04 件／人年）、経時的に低下した（維持期で 0.01 件未満／人年）。血清病反応は全て後遺症もなく消失した（血清病の持続期間は 1 ～ 8 日間であった）。血清病を発現した患者 7 例中 5 例は投与を継続したが再発はなく、血清病の管理として投与の一時中断、減量及び／又は併用薬投与を実施した。2 例は投与中止に至った。

6.2 免疫原性

成分として蛋白を含む他の医薬品と同様に、免疫原性を示す可能性がある。抗体産生の検出は、測定法の感度及び特異性に大きく左右される。また、ある測定法で認められる中和抗体も含む抗体陽性の発現割合は、測定方法、サンプルの取り扱い方法、サンプルの採取時期、併用薬、基礎疾患などのいくつかの要因による影響を受ける可能性がある。以上の理由から、Palynziq に対する抗体の発現割合を他の試験又は他の製剤における抗体の発現割合と比較すると、誤解が生じる恐れがある。

Palynziq を投与した全被験者が、持続的な総抗薬物抗体 （TAb）応答を発現し、その大部分の被験者 （91%、258 例中 235 例） が投与 4 週目までに応答を発現した。平均 TAb 抗体価は、Palynziq 投与開始後 2 週間の時点で最高値に達し、治療開始から 3 年超の治療期間を通して高い数値を維持した。大部分の被験者 （98%、270 例中 265 例）において、治療開始後 2 か月時点までに抗フェニルアラニン アンモニアリアーゼ （PAL）IgM 抗体が検出された。発現割合は経時的に減少し、36 か月時点で 67% （171 例中 114 例） であった。ほぼ全被験者（227 例中 226 例） において、治療開始から 4 か月時点までに抗 PAL IgG 抗体が検出された。抗 PAL IgM 抗体及び抗 PAL IgG 抗体の平均抗体価は、それぞれ治療開始から約 3 か月時点及び約 6 か月時点で最高値に達し、（治療開始から 3 年超の） 治療期間を通して高い数値を維持した。薬物誘発性の抗 PEG IgM 抗体及び抗 PEG IgG 抗体が、大部分の被験者 （98%。IgM: 284 例中 277 例、IgG: 284 例中 278 例） で検出され、両抗体の平均抗体価は治療開始後 1～3 か月時点で最高値に達した [薬物相互作用 （7.1） を参照]。大部分の被験者 （89%、284 例中 253 例） において 1 回以上の測定で、PAL 酵素活性を阻害する能力のある中和抗体（NAb） が経時的に検出された。平均 NAb 抗体価は、治療開始後 16～20 週間の時点でプラトーに達し、治療開始から 3 年超の治療期間を通して引き続き確認された。

アナフィラキシーを発現した被験者 29 例中 27 例に、PEG 化蛋白産物を認識する抗 pegvaliase-pqpz IgE 抗体検査を行った。抗 pegvaliase-pqpz IgE 抗体検査を行った患者 27 例中 26 例が陰性であった。スクリーニング検査時の抗 pegvaliase-pqpz IgE 抗体検査が陽性であった 1 例では、IgE 陽性を確定するための十分な検体が採取できなかった。同被験者に対して発現時を除くアナフィラキシー発現前後の各定期来院時に実施した抗 pegvaliase-pqpz IgE 抗体検査は陰性であった。臨床試験では 285 例中 67 例に対して、遺伝子組換え PAL 蛋白を認識する抗 PAL IgE 抗体検査及び抗 pegvaliase-pqpz IgE 抗体検査の両方を定期治験来院 （アナフィラキシー発現時を除く） 又は過敏症反応を追跡する追加来院時に実施した。検査対象 67 例中 5 例 （8%） が、抗 PAL IgE 抗体検査で 1 回以上陽性と判定された一方で、抗 pegvaliase-pqpz IgE 抗体検査は陰性であった。

Palynziq 投与期間の最初の 6 か月以内において （3 型免疫複合体介在性過敏症発現機序に一致する） 過敏症反応の発現頻度が最も高く、循環免疫複合体 （CIC） の平均濃度が最高値であった一方で、補体 C3 濃度及び補体 C4 濃度は最低値を示した。経時的に平均 CIC 濃度が低下し、補体濃度が上昇するにつれ、曝露補正後の過敏症反応発現率も低下した。IgG 及び IgM の CIC 濃度は、Palynziq 初回投与後 12 週目の時点で、それぞれ患者の 63% （259 例中 164 例） 及び 42% （259 例中 109 例） において基準値上限を超えており、治療開始から 3 年超の長期治療によりベースライン付近まで戻った。患者の 61% （180 例中 110 例） において初

回投与後 6 か月時点での補体 C3 濃度が基準値下限 （LLN） 未満であり、患者の 38% （248 例中 94 例） において治療開始後 3 か月時点での補体 C4 濃度が LLN 未満であった。補体 C3 濃度及び補体 C4 濃度の低値発現率は経時的に低下したが、治療開始後 36 か月の時点において低 C3 濃度値及び低 C4 濃度値が、それぞれ約 35% （96 例中 34 例） 及び 約 12% （96 例中 11 例）に認められた。
NAb を含む全ての抗体検査項目における抗体応答の上昇は、pegvaliase-pqpz の平均トラフ濃度の低下、及び血中 Phe 濃度の上昇と関連していた。過敏症反応の発現頻度は、抗体検査項目の全てではなく一部で高い抗体価を示した患者において比較的高かった。IgG CIC 濃度の治療開始前ベースラインからの平均変化量が大きい患者は、IgG CIC 濃度の平均変化量が小さい患者と比較して、投与中止率がより高い傾向にあった。長期治療中の抗 PAL IgG 抗体、抗 PAL IgM 抗体、TAb 抗体及び NAb 抗体の平均抗体価は比較的安定していた。

7 薬物相互作用

7.1 Palynziq が他の PEG 化製剤に及ぼす影響

成人 PKU 患者を対象とした Palynziq の単回投与試験において、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル懸濁注射液 （PEG 3350 含有製剤） を併用投与した 2 例に過敏症反応が発現した。この 2 例中 1 例は、Palynziq 0.67 mg 単回投与後、15 日目にメドロキシプロゲステロン酢酸エステル懸濁注射液を投与したところ 15 分以内に過敏症反応を発現し、その後 89 日目にメドロキシプロゲステロン酢酸エステル懸濁注射液を再び投与したところ 30 分以内にアナフィラキシーを呈した。2 人目の患者は、Palynziq 0.08 mg 単回投与後、40 日目にメドロキシプロゲステロン酢酸エステル懸濁注射液を投与したところ 10 分以内に過敏症反応を発現した。いずれの患者も、過敏症反応の発現時付近に高い抗 PEG IgG 抗体価を示した。
Palynziq の臨床試験では、Palynziq 投与後に大部分の被験者が抗 PEG IgM 抗体及び抗 PEG IgG 抗体を発現した *[副作用 (6.2) を参照]*。その他の PEG 化製剤を併用投与した場合の臨床的影響は不明である。Palynziq と他の PEG 化製剤の併用投与を行う患者に対しては、アナフィラキシーを含む過敏症反応がないか観察すること。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦

リスクの要約
PKU を有しない妊娠中の動物に pegvaliase -pqpz を投与した複数試験の所見を踏まえると、Palynziq を妊娠中の女性に投与した場合に胎児への害が及ぶ可能性がある。妊娠中の女性を対象とした pegvaliase -pqpz の使用に関しては入手可能なデータが限られていることから、薬剤関連の有害な発生転帰リスクについて情報提供するには不十分である。妊娠中の PKU 患者においては、コントロール不良の血中 Phe 濃度に関連する胎児へのリスクとして、自然流産、重度の先天性欠損 （小頭症、重度の心臓奇形を含む）、子宮内胎児発育遅延及び低 IQ を伴う将来

的な知的能力障害のリスク上昇などがあるため、妊娠中の PKU 患者においては血中 Phe 濃度を注意深く観察する必要がある *(「臨床上の考慮事項」及び「データ」を参照)*。妊娠中の女性に対しては、胎児への潜在的リスクに関して助言すること。

妊娠ウサギに pegvaliase -pqpz を投与した生殖試験では、 胎児の骨格系全体の奇形、腎奇形、肺奇形及び眼奇形の発現率が高いことが示された。胚・胎児毒性 （吸収の増加及び胎児体重の減少） も認められた。これらの作用は最大推奨 1 日用量の 5 倍の用量投与時に発生し、体重増加量及び摂餌量の著しい減少や死亡などの母動物毒性を強く示唆する徴候に関連していた。

妊娠ラットに pegvaliase -pqpz を投与した生殖試験では骨格変異の増加がみられたが、奇形は認められなかった。このようなラットへの影響は、最大推奨 1 日用量の 2.8 倍の用量投与時に発生した。ラットを用いた出生前及び出生後の発生試験で pegvaliase -pqpz を最大推奨 1 日用量の 13 倍の用量で 1 日 1 回投与したところ、泌乳期間中における出生児生存率の低下、出生児体重と同腹児数の減少及び出生児の性成熟遅延が認められた。また、ラットの胚・胎児発生及び出生後の発生への影響は、母動物毒性と関連していた。

いかなる妊娠も、重度の先天性欠損、妊娠喪失、又はその他の有害な妊娠転帰の背景リスクを伴う。米国内の一般集団において、臨床的に認知された妊娠における重度の先天性欠損及び自然流産の背景リスクは、それぞれ 2～4% 及び 15～20% と推定される。妊娠中の PKU 患者における重度の先天性欠損及び自然流産の推定背景リスクは、妊娠期間中を通して血中フェニルアラニン濃度が 600 µmol /L 超に維持された場合、PKU を有しない妊娠中の女性の対応する背景リスクよりも高い。

Palynziq には妊娠調査プログラムが設けられている。妊娠中の患者に Palynziq を投与する場合、又は Palynziq 投与期間中、若しくは Palynziq の最終投与後 1 か月以内に患者が妊娠した場合、医療従事者は 1-866-906-6100 に電話し、Palynziq への曝露を報告する必要がある。

臨床上の考慮事項

母体及び／又は胚・胎児への疾患関連リスク

妊娠前及び妊娠期間中におけるコントロール不良の血中 Phe 濃度は、有害な妊娠転帰リスク及び胎児への有害作用リスクの上昇と関連している。高 Phe 血症により誘発される胎児への有害作用発生リスクを低減するため、妊娠期間中及び受胎前 3 か月間の血中 Phe 濃度は 120～360 µmol /L の範囲内に維持する必要がある *[用法・用量 (2.2) を参照]*。

妊娠中及び出産後の用量調節

Palynziq 投与中の妊娠中 PKU 患者における 30 µmol /L を下回る Phe 濃度は、胎児の有害転帰と関連している可能性がある。妊娠中は血中 Phe 濃度を観察するとともに、血中 Phe 濃度が 30 µmol /L を下回らないよう、Palynziq 用量の調整、又は蛋白質と Phe の食事摂取量の調節を行うこと *[用法・用量 (2.2) を参照]*。

データ

臨床データ

コントロール不良の母体 PKU:妊娠中の PKU 被験者 （妊娠 468 件及び出産 331 件） を対象とした母体 PKU 共同試験の利用可能なデータでは、600 µmol /L を超えるコントロール不良の血中 Phe 濃度は、自然流産、重度の先天性欠損 （小頭症、重度の心臓奇形を含む）、子宮内胎

児発育遅延、及び低 IQ を伴う将来的な知的能力障害のリスク上昇と関連していることが示されている。

妊娠中の女性を対象とした Palynziq の使用に関しては症例報告データが限られていることから、薬剤関連の有害な発生転帰リスクを判断するには不十分である。

非臨床データ

発生毒性試験は全て、PKU を有しない動物 （ラット及びウサギ） を用いて実施された。これらの発生毒性試験で pegvaliase-pqpz を投与したところ、母動物の血中 Phe 濃度の用量依存的な低下が認められた。母動物の毒性及び／又は胚・胎児発生への影響が認められた各用量群では、対照群と比較して母動物の血漿中 Phe 濃度が著しく低下していた。母動物 Phe 枯渇の胚・胎児発生への影響発現率に対する影響は評価されなかった。

妊娠ウサギを用いて器官形成期に pegvaliase-pqpz 5 mg/kg/日 （体重に基づく最大推奨 1 日用量の 5 倍用量 [mg/kg]） を皮下投与したところ、胚致死性 （吸収の増加）、胎児体重の著しい減少及び胎児奇形が認められた。胎児奇形には、頭部、躯幹部及び四肢の複数の外部異常、複数の軟部組織奇形 （腎臓の縮小又は欠失、横隔膜ヘルニア、角膜混濁、眼球の変色又は縮小、肺の縮小）、並びに頭蓋顔面骨、椎骨、胸骨分節、肋骨、骨盤、四肢及び指の複数の骨格奇形が含まれていた。また、全ての骨格領域に骨格変異の増加及び骨化遅延も確認された。体重増加量及び摂餌量の著しい喪失から、これらの発生への有害作用は母動物の毒性と関連していることが示された。pegvaliase-pqpz 5 mg/kg/日を投与した妊娠ウサギの 8% で、体重減少に関連する死亡及び流産が発生した。

妊娠ウサギに pegvaliase-pqpz 2 mg/kg/日 （体重に基づく最大推奨 1 日用量の 2 倍用量 [mg/kg]） を皮下投与したところ、胚・胎児発生への有害な作用は認められなかった。2 mg/kg/日又は 5 mg/kg/日を投与したウサギ母体の胎児に、pegvaliase-pqpz への全身曝露が検出された。

妊娠ラットに交配前 28 日間、交配期間中、及び器官形成期を通して pegvaliase-pqpz を 8 mg/kg 以上の各用量 （最大推奨 1 日用量のヒト定常状態における濃度曲線下面積 [AUC] の 2.8 倍） で 1 日 1 回皮下投与したところ、胎児異常が増加した。胎児異常は、頚肋、腰椎及び胸椎の中部二分などの骨格変異、並びに鱗状骨、前頭骨、腰椎弓及び肋骨の骨化不全に限定された。妊娠ラットに 20 mg/kg （最大推奨 1 日用量のヒト定常状態における AUC の 13 倍） を 1 日 1 回皮下投与したところ、母動物毒性 （体重、卵巣重量及び摂餌量の減少） に関連する同腹児数と出生児体重の減少が認められた。20 mg/kg 皮下投与群における同腹児数の減少は、黄体数及び着床数の低下による二次的な影響であった。Pegvaliase-pqpz 20 mg/kg （最大推奨 1 日用量のヒト定常状態における AUC の 13 倍） を投与したラット母体の胎児から、pegvaliase -pqpz への全身曝露が検出された。妊娠ラットに pegvaliase-pqpz 2 mg/kg/日 （最大推奨 1 日用量のヒト定常状態における AUC 未満） を皮下投与したところ、胚・胎児発生への有害な作用は認められなかった。

ラットに pegvaliase -pqpz 20 mg/kg （最大推奨 1 日用量のヒト定常状態における AUC の 13 倍） を、交配前から泌乳期間にわたり継続して 1 日 1 回皮下投与したところ、出生児体重と同腹児数の減少、泌乳期間中における出生児生存率の低下及び出生児の性成熟遅延が認めら

れた。出生児への影響は、母動物毒性と関連していた。8 mg/kg/日皮下投与群 （最大推奨 1 日用量のヒト定常状態における AUC の 2.8 倍） では、出生児への影響は認められなかった。同じ試験デザインの追跡試験において出生児の身体的発達及び神経行動学的発達に関する追加パラメータを評価したところ、NOAEL 用量である 8 mg/kg/日を投与したラット母体群では、pegvaliase -pqpz による影響は認められなかった。

8.2 授乳婦

リスクの要約

ヒト乳汁中のpegvaliase-pqpz の有無、授乳期の乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはない。ラットを用いた出生前及び出生後の試験では、ラット乳汁中にpegvaliase-pqpz が検出され、泌乳期間中におけるpegvaliase-pqpz の投与により出生児の体重及び生存率が低下したことが示されている *[特別な患者集団への投与 (8.1) を参照]*。ただし、ラット出生児においてpegvaliase-pqpz の全身吸収は検出されなかった。Palynziq の投与により、ヒト乳汁中に低濃度のPheが生じる可能性がある。Palynziq による治療の臨床的ニーズや Palynziq 又は基礎疾患が乳児に及ぼし得る潜在的な有害作用と合わせて、授乳による発育上及び健康上のベネフィットを検討する必要がある *（「臨床上の考慮事項」を参照）*。

臨床上の考慮事項

Palynziq を投与する授乳中の女性においては、血中Phe濃度を観察すること。

8.3 小児への投与

小児患者における Palynziq の安全性及び有効性は確立されていない。

8.4 高齢者への投与

Palynziq の臨床試験には、65 歳以上の患者は含まれていない。

11 組成・性状

Pegvaliase-pqpz は、N-ヒドロキシスクシンイミド （NHS）-メトキシポリエチレングリコール （PEG） 結合遺伝子組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ （rAvPAL） から成るフェニルアラニン代謝酵素である。rAvPAL は、*Anabaena variabilis* 由来のフェニルアラニンアンモニアリアーゼ （PAL） 遺伝子を含むプラスミドによって大腸菌を形質転換することにより生産される。rAvPAL の製造工程中に、抗生物質カナマイシンを含む栄養培地で発酵させるが、カナマイシンは製造工程で除去し、最終製品では検出されない状態となる。rAvPAL は、単量体の分子量が 62 kD のホモ四量化型蛋白質である。pegvaliase -pqpz は、各 rAvPAL 単量体に分子量 20 kD の PEG 分子を平均 9 つ共有結合 （又は共役結合） することにより生産される。pegvaliase -pqpz （rAvPAL-PEG） の総分子量は約 1000 kD である。

Palynziq （pegvaliase -pqpz） 注射剤は、無色～淡黄色で、澄明～わずかに乳白光、滅菌済み、防腐剤無添加、pH 6.6～7.4 の皮下注射用溶液である。
Palynziq は単回投与用プレフィルドシリンジに充填された状態で、2.5 mg/0.5 mL、10 mg/0.5 mL、及び 20 mg/mL の 3 つの含量で提供される。表 4 に、Palynziq 全成分の要約を各含量別に示す。

表 4:Palynziq の成分

含量	プレフィルドシリンジ 1 本当たりの全成分
Palynziq 2.5 mg/0.5 mL プレフィルドシリンジ	2.5 mg pegvaliase-pqpz （USP 注射用水 0.5 mL 中の 20 kD PEG 7.25 mg に共役結合した rAvPAL 量） 及び次の添加剤を含有する:塩化ナトリウム （等張化剤）、*trans*-桂皮酸 （0.07 mg）、並びにトロメタミン及びトロメタミン・塩酸塩 （pH 調整剤）。
Palynziq 10 mg/0.5 mL プレフィルドシリンジ	10 mg pegvaliase-pqpz （USP 注射用水 0.5 mL 中の 20 kD PEG 29 mg に共役結合した rAvPAL 量） 及び次の添加剤を含有する:塩化ナトリウム （等張化剤）、*trans*-桂皮酸 （0.07 mg）、並びにトロメタミン及びトロメタミン・塩酸塩 （pH 調整剤）。
Palynziq 20 mg/mL プレフィルドシリンジ	20 mg pegvaliase-pqpz （USP 注射用水 1 mL 中の 20 kD PEG 58 mg に共役結合した rAvPAL 量） 及び次の添加剤を含有する:塩化ナトリウム （等張化剤）、*trans*-桂皮酸 （0.15 mg）、並びにトロメタミン及びトロメタミン・塩酸塩 （pH 調整剤）。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

Pegvaliase-pqpz は、Phe をアンモニア及び *trans*-桂皮酸に変換する PEG 化フェニルアラニンアンモニアリアーゼ （PAL） 酵素であり、PKU 患者において欠損しているフェニルアラニン水酸化酵素 （PAH） の酵素活性を補い、血中 Phe 濃度を低下させる。

12.2 薬力学

Palynziq を PKU 成人被験者に投与したところ、血中 Phe 濃度が治療開始前から低下した *[臨床試験 （14） を参照]*。血漿中 pegvaliase-pqpz 濃度の低下に伴い、血中 Phe 濃度の減少効果は低下した。

12.3 薬物動態

PKU 成人患者の免疫応答は不均一であることから、pegvaliase-pqpz の薬物動態には患者間及び患者内の大きなばらつきがある。抗体価と pegvaliase-pqpz の見かけのクリアランスには、正の相関があった。導入／漸増期の最初の 8 週間における血漿中 pegvaliase-pqpz 濃度は、低値から測定不能であった。維持期において Palynziq を 20 mg、40 mg、及び 60 mg の各用量で 1 日 1 回皮下投与した場合の定常状態での平均 ± SD （範囲） 血漿中 pegvaliase-pqpz トラフ濃度は、それぞれ 11.2 ± 9.0 （0.21～29.6） mg/L、10.4 ± 12.7 （0.18～43.1） mg/L、及び 4.8 ± 10.7 （0～39.7） mg/L であった。維持用量として Palynziq 1 日 1 回 20 mg 又は 1 日 1 回 40 mg

を投与した PKU 成人被験者において、以下の薬物動態パラメータを観察した。

吸収

T_{max} の中央値は約 8 時間であった。定常状態での平均 ± SD （範囲） 最高濃度 （C_{max}） は、それぞれ 14.0 ± 16.3 （0.26～68.5） mg/L、及び 16.7 ± 19.5 （0.24～63.8） mg/L であった。

分布

見かけの分布容積の平均値 ± SD （範囲） は、それぞれ 26.4 ± 64.8 （1.8～241） L、及び 22.2 ± 19.7 （3.1～49.5） L であった。

消失

定常状態における見かけのクリアランスの平均値 ± SD （範囲） は、それぞれ 0.39 ± 0.87 （0.018～3.66） L/h、及び 1.25 ± 2.46 （0.034～8.88） L/h であった。平均 ± SD （範囲） 半減期は、それぞれ 47 ± 42 （14～132） 時間、及び 60 ± 45 （14～127） 時間であった。

代謝

PAL は、異化経路を介して代謝され、低分子ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。

排泄

Pegvaliase-pqpz の消失経路は、臨床試験では検討されていない。

13 非臨床毒性

13.1 癌原性、変異原性、生殖障害

Pegvaliase-pqpz の発癌性及び遺伝毒性を検討する試験は実施されていない。作用機序に基づき、pegvaliase-pqpz に腫瘍原性はないと考えられる。

雌ラットに 20 mg/kg/日 （最大推奨 1 日用量のヒト定常状態における AUC の 13 倍） を皮下投与した試験では、黄体数、着床数、及び同腹児数の減少が認められたことから、pegvaliase-pqpz は生殖障害を引き起こすことが示された。これらの作用は、母動物毒性 （体重、卵巣重量、及び摂餌量の減少） と関連していた。8 mg/kg/日を皮下投与した雌ラット （最大推奨 1 日用量のヒト定常状態における AUC の 2.8 倍） 又は 20 mg/kg/日を皮下投与した雄ラットでは、交配又は受胎能への影響は認められなかった。

13.2 非臨床の毒性及び／又は薬力学

PKU を有していないラットにpegvaliase-pqpz 8 mg/kg 以上を週 2 回 （最大推奨 1 日用量のヒト定常状態における AUC 未満） 反復皮下投与した 4 週間及び 26 週間の各毒性試験では、複数の臓器及び組織に用量依存性の空胞化が認められた。空胞化は、尿細管細胞、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の組織球性細胞に発現した。当該臓器及び組織中の組織球の空胞化は、投与中止後も持続した。臨床生化学検査／検尿及び病理組織学的検査の結果、上記の試験で観察された空胞化は臓器関連毒性とは関連していなかっ

た。これらの所見の臨床的有意性と機能的影響は不明である。

サルを用いた 39 週間の反復投与毒性試験では、pegvaliase-pqpz 3 mg/kg 週 2 回 （最大推奨 1 日用量のヒト定常状態における AUC の 2 倍） 皮下投与群において、広範な臓器及び組織（腎臓、膀胱、膵臓、胆嚢、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肺、心臓、坐骨神経、涙腺、下顎リンパ節、精巣上体、精嚢、卵巣、子宮及び膣） 並びに皮下注射部位の小動脈と細動脈に及ぶ全身性動脈炎が認められた。動脈炎は、動物種に異種蛋白質を長期反復投与したことに関連する免疫介在性反応 （例: 血管への免疫複合体沈着） に起因している可能性が高い。全身性動脈炎の発現率及び重症度は用量依存性であった。臨床病理検査パラメータ （血液学的検査、臨床生化学検査及び検尿） と病理組織学的検査の結果、この試験で観察された血管炎は臓器関連毒性とは関連していなかった。
上記試験よりも長期にわたるラット及びサルを用いた pegvaliase-pqpz 投与試験は実施されていない。

14 臨床試験

301 試験:導入／漸増／維持投与

165-301 試験 （NCT01819727。以下、301 試験） は、PKU 成人患者を対象に、維持用量 20 mg 1 日 1 回又は 40 mg 1 日 1 回の皮下投与を目標とする導入／漸増／維持レジメンにおいて Palynziq 自己投与の安全性及び忍容性を評価した非盲検、無作為化、多施設共同試験である。Palynziq 投与開始時において、253 例の被験者が既存の治療法での血中 Phe 濃度のコントロール不良を示し （血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 超）、8 例において血中フェニルアラニン濃度が 600 µmol/L 以下であった。既存の治療法には、過去又は現在における Phe と蛋白質の食事摂取量制限及び／又はサプロプテリン塩酸塩による前治療が含まれた。サプロプテリン塩酸塩による前治療を受けていた患者は、治験薬初回投与の少なくとも 14 日前に同剤の使用を中止するよう求められた。
登録された患者 261 例の年齢は 16～55 歳であり （平均:29 歳）、投与前血中 Phe 濃度の平均値（範囲） は、1,233 （285、2330） µmol/L であった。261 例中 149 例 （57%） が投与前に治療食を摂取しており、261 例中 41 例 （16%） が投与前に蛋白質制限食 （合計蛋白質摂取量の 75% 超を治療食により摂取している状態と定義する） を摂取していた。患者を 2 つの目標維持用量群 （1 日 1 回 20 mg、又は 1 日 1 回 40 mg） のいずれかに無作為 （1:1） に割り付けた。各患者の用量を無作為割り付けされた目標用量 1 日 1 回 20 mg 又は 1 日 1 回 40 mg まで漸増した。漸増期間は患者ごとに異なり、患者の忍容性に基づいて設定した。登録被験者 261 例中 195 例 （75%） が無作為割り付けされた維持用量に達した （1 日 1 回 20 mg 用量群で 103 名、1 日 1 回 40 mg 用量群で 92 名）。無作為割り付けされた維持用量に到達した被験者における維持用量達成までの期間の中央値は、1 日 1 回 20 mg 用量群で 10 週間 （範囲:9～29 週間）、1 日 1 回 40 mg 用量群では 11 週間 （範囲:10～33 週間） であった。
301 試験の登録被験者 261 例のうち、54 例（21%） が 301 試験期間中に投与中止に至り、4 例が 301 試験を完了した一方で 165-302 試験 （NCT01889862。以下、302 試験） には継続参

加せず、152 例が 302 試験の適格性評価期間に継続参加し、51 例が 301 試験から 302 試験の長期投与期間へと直接移行した。

302 試験:有効性評価

302 試験では、計 164 例の Palynziq 前治療を受けた PKU 成人被験者 （301 試験から 152 例、及び他の Palynziq 投与試験から 12 例） が登録され、無作為化休薬期間への適格性評価のため Palynziq の投与を最長 13 週間継続した。

無作為化休薬期間

302 試験での最長 13 週間にわたる追加の Palynziq 投与期間後、血中 Phe 濃度が親試験投与前から 20% 以上低下したかを基準として、有効性評価期間 （無作為化休薬期間） への参加適格性を決定した。164 例中 86 例 （52%） がこの奏効目標を満たし、無作為化休薬期間への参加を継続した。二重盲検、プラセボ対照、無作為化休薬期間において、合計 8 週間の Palynziq 維持用量の継続投与群、又はマッチングプラセボ投与群のいずれかに、2:1 の割合で患者を無作為化した。表 5 に、各無作為治療群間における血中 Phe 濃度の 302 試験無作為化休薬期間ベースラインから無作為化休薬期間 8 週目までの最小 2 乗 （LS） 平均変化量の比較を示す。また表 5 には、（301 試験又は他の Palynziq 投与試験における） 投与前の平均血中 Phe 濃度も示している。302 試験の無作為化休薬期間 8 週目時点において、Palynziq 投与群 （1 日 1 回 20 mg 又は 1 日 1 回 40 mg） の血中 Phe 濃度は無作為化休薬期間ベースライン時から維持されたのに対し、マッチングプラセボ投与群 （1 日 1 回 20 mg 又は 1 日 1 回 40 mg） の血中 Phe 濃度は投与前値まで戻った （図 1）。

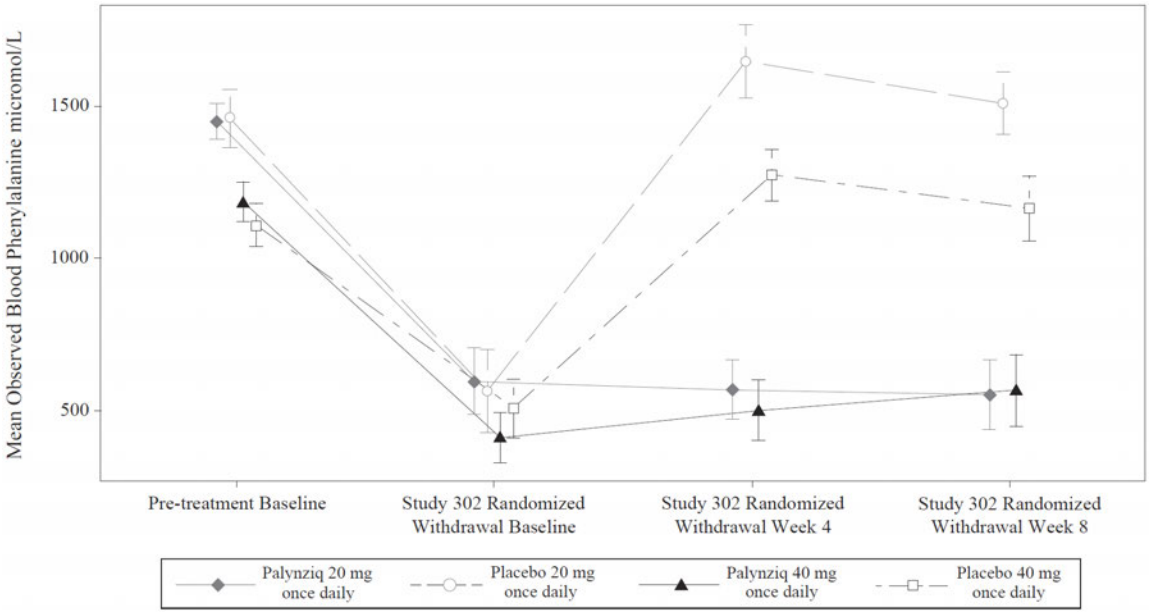
表 5:主要評価項目:PKU 成人被験者における無作為化休薬期間前から 8 週目までの血中 Phe 濃度の LS 平均変化量 – 302 試験の有効性評価

無作為化治療群	血中 Phe 濃度 （µmol/L） 平均値 （SD）			302 試験無作為化休薬期間前から 8 週目までの LS 平均変化量 （95% CI）	LS 平均変化量の投与群間差 （95% CI） P 値*
	投与開始前ベースライン	302 試験の無作為化休薬期間前	302 試験の無作為化休薬期間 8 週目		
Palynziq 1 日 1 回 20 mg	1450.2 （310.5） n = 29	596.8 （582.8） n = 29	553.0 （582.4） n = 26†	-23.3 （-156.2、109.7）	-973.0 （-1204.2、-741.9） p < 0.0001
プラセボ 1 日 1 回 20 mg	1459.1 （354.7） n = 14	563.9 （504.6） n = 14	1509.0 （372.6） n = 13†	949.8 （760.4、1139.1）	
Palynziq 1 日 1 回 40 mg	1185.8 （344.0） n = 29	410.9 （440.0） n = 29	566.3 （567.5） n = 23†	76.3 （-60.2、212.8）	-588.5 （-830.1、-346.9） p < 0.0001
プラセボ 1 日 1 回 40 mg	1108.9 （266.8） n = 14	508.2 （363.7） n = 14	1164.4 （343.3） n = 10†	664.8 （465.5、864.1）	

* 投与群、来院及び投与群と来院の交互作用を血中 Phe 濃度調整因子とした混合モデル反復測定 （MMRM） 法による解析に基づく。

† 8 週目の検査期間内 （43～56 日目） に Phe 検査を完了しなかった被験者は含まない。

図 1:PKU 成人被験者における血中Phe濃度実測平均値 （SE） の経時的推移 （302 試験）



301 試験及び 302 試験の継続治療

301 試験から移行した被験者で、投与前の血中 Phe 濃度が 600 µmol /L 超であり、かつ無作為化後 Palynziq 20 mg 1 日 1 回用量を 1 回以上投与された 118 名のうち、107 名、97 名、93 名、86 名、及び 77 例に対して、それぞれ 6 か月、12 か月、18 か月、24 か月及び 36 か月以上の期間投与を行った。継続投与期間中は、血中 Phe 濃度低下の達成 （例: 120～360 µmol /L の血中 Phe 濃度の達成） を目的とし、治験責任医師の裁量に基づいて最大用量 1 日 1 回 60 mg までの投与が許可された。

この 118 例のうち大部分の被験者 （91 例、77%） が、初回奏効を得た。この場合の初回奏効とは、36 か月目前のいずれかの時点において血中 Phe 濃度が 600 µmol /L 以下に達した状態と定義される。この 91 例のうち、9 例 （10%） が 1 日 1 回 20 mg 未満の用量で初回奏効を達成し、44 例 （48%） が 1 日 1 回 20 mg の用量で初回奏効を達成し、26 例 （29%） が 1 日 1 回 40 mg の用量で初回奏効を達成し、12 例 （13%） が 1 日 1 回 60 mg の用量で初回奏効を達成した。1 日 1 回 20 mg の用量で初回奏効を達成した 44 例のうち、36 例 （82%） が投与 24 週目までに初回奏効を示した。1 日 1 回 40 mg の用量で初回奏効を達成した 26 例のうち、18 例 （69%） が投与 16 週目までに初回奏効を示した。1 日 1 回 60 mg の用量で初回奏効を達成した 12 例のうち、8 例 （67%） が投与 16 週目までに初回奏効を示した。6 か月以上投与を行った 107 例のうち、投与 6 か月目の時点で血中 Phe 濃度が 600 µmol /L 以下、360 µmol /L 以下及び 120 µmol /L 以下であったのは、それぞれ 28 例 （26%）、18 名 （17%）及び 11 例 （10%） であった。12 か月以上投与を行った 97 例のうち、投与 12 か月目の時点で血中 Phe 濃度が 600 µmol /L 以下、360 µmol /L 以下及び 120 µmol /L 以下であったのは、それぞれ 47 例 （48%）、41 例 （42%）及び 31 例 （32%） であった。18 か月以上投与を行った 93 例のうち、投与 18 か月目の時点で血中 Phe 濃度が 600 µmol /L 以下、360 µmol

/L 以下及び 120 µmol /L 以下であったのは、それぞれ 64 例 （69%）、46 例 （49%）及び 36 例（39%） であった。24 か月以上投与を行った 86 例のうち、投与 24 か月目の時点で血中 Phe 濃度が 600 µmol /L 以下、360 µmol /L 以下及び 120 µmol /L 以下であったのは、それぞれ 65 例 （76%）、57 例 （66%）及び 43 例 （50%） であった。36 か月以上投与を行った 77 例のうち、投与 36 か月目の時点で血中 Phe 濃度が 600 µmol /L 以下、360 µmol /L 以下及び 120 µmol /L 以下であったのは、それぞれ 58 例 （75%）、51 例 （66%）及び 37 例 （48%） であった。

16 包装・保管及び取り扱い上の注意

包装

Palynziq （pegvaliase -pqpz） 注射剤は、無色～淡黄色で、澄明～わずかに乳白光、滅菌済み、防腐剤無添加の溶液である。各含量の Palynziq は全て、26 ゲージ 12.7 mm （0.5 インチ） 針付きの 1 mL ガラスシリンジに充填済みの状態で提供される。

外箱 1 個あたりに、単回投与用プレフィルドシリンジトレイ 1 個又は 10 個、添付文書、医薬品ガイド及び使用方法が同梱されている。以下の包装形態が用意されている。

表 6:Palynziq の包装形態

Pegvaliase **-pqpz 2.5 mg/0.5 mL**	シリンジ 1 本／外箱	NDC 68135-058-90
Pegvaliase **-pqpz 10 mg/0.5 mL**	シリンジ 1 本／外箱	NDC 68135-756-20
Pegvaliase **-pqpz 20 mg/mL**	シリンジ 1 本／外箱 シリンジ 10 本／外箱	NDC 68135-673-40 NDC 68135-673-45

保管及び取り扱い

- 遮光するため、元の外箱に入れたまま 2～8 °C で冷蔵保管すること。
- 凍結及び振とうしないこと。
- *患者向け情報*:必要な場合、Palynziq は元の外箱に入れたまま 20 °C～25 °C の室温で最長 30 日間保管できる。冷蔵庫から取り出した日付を、外箱に記録すること。一度室温保管した本製剤は、再冷蔵してはならない。
- 保管可能期限は、30 日間の室温保管、又は製品外箱に記載された使用期限のいずれか早い方である。

17 患者への情報提供

患者に対して、FDA 承認済み患者向け医薬品表示 （「医薬品ガイド」及び「使用方法」） を読むように指示すること。

アナフィラキシー及びその他の過敏症反応

- 患者には、Palynziq による治療中のどの時点でも、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旨を説明すること。患者に対して、アナフィラキシーの徴候及び症状の識別方法を指導すること *[警告及び使用上の注意 (5.1、5.3) を参照]*。
- Palynziq による治療期間中はエピネフリン自己注射薬を常に携帯するよう、患者に指導すること。患者 （及び該当する場合は介助者）に対して、アナフィラキシー発現時のエピネフリン自己注射薬の適切な使用方法を指導すること *[警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]*。
- アナフィラキシーを発現した患者に対しては、直ちに緊急医療処置を要請し、投与を中止した上で、医師から指示を受けた場合にのみ投与を再開するよう指導すること *[警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]*。

Palynziq REMS プログラム

Palynziq は、Palynziq REMS と呼ばれる限定プログラムを介してのみ入手できる *[警告及び使用上の注意 (5.2) を参照]*。患者に、次の主な要件について説明すること。

- 患者は Palynziq REMS に登録しなければならない。
- 患者は、認定された処方医からアナフィラキシーのリスクに関する説明を受け、Palynziq による治療のリスクとベネフィットを理解しなければならない。
- 患者は、エピネフリン自己注射薬の処方を受け取り、常に携帯しなければならない。
- 患者は、配布された患者用 Palynziq 携帯カードを常に携帯しなければならない。同カードには、各症状と、その症状が発現したら直ちに患者（及び該当する場合は介助者）が緊急に医療処置を要請すべき旨が記載されている。担当する他の医療従事者には Palynziq 携帯カードを見せるよう、患者に指導すること。

Palynziq は、同プログラムに参画する認定薬局でのみ入手できる。そのため、本製品の入手方法を確認できる電話番号及びウェブサイトを患者に伝えること。

投与

- 患者には、Palynziq 投与期間中、蛋白質及びフェニルアラニンの食事摂取量を観察し、血中Phe濃度に基づく医療従事者の指示に従って食事摂取量を調整するよう指導すること *[用法・用量 (2.2) を参照]*。
- Palynziq の「医薬品ガイド」及び「使用方法」を慎重に確認するよう伝えることも含め、自己注射方法に関する適切な指導を行うこと。患者に対して、Palynziq 投与時の無菌操作手順を指導すること *[用法・用量 (2.4) を参照]*。
- Palynziq 自己投与開始前に医療従事者が、患者本人又は介助者に対して注射準備方法について指導を行う旨を、患者に伝えること。
- 患者に対して、色素性母斑、瘢痕、母斑、挫傷や発疹がある箇所、皮膚が硬い箇所、皮膚に圧痛、発赤、損傷、火傷若しくは炎症がある箇所、又はタトゥーの入っている箇所には Palynziq を注射しないよう指導すること。

- 注射部位は、投与ごとにローテーションで変更するよう患者に指導すること。注射部位に発赤、腫脹又は圧痛がないか確認し、皮膚反応が発現し消失しない場合や悪化する場合は担当の医療従事者に連絡するよう、患者に指導すること。
- 推奨される針廃棄方法 *[使用方法を参照]* 及び安全な廃棄手順に従うよう、患者に指導すること。
- 保管可能期限は、30 日間の室温保管後、又は製品外箱に記載された使用期限のいずれか早い方である旨を患者に説明すること。

<u>妊婦</u>

- 妊娠中の女性及び生殖能がある女性に対しては、胎児への潜在的リスクに関して助言すること。女性患者に対しては、妊娠中、又は妊娠の疑いがある場合は医療従事者に知らせるよう伝えること *[特別な患者集団への投与　(8.1)　を参照]*。
- 妊娠中に Palynziq に曝露した女性患者、若しくは Palynziq の最終投与後 1 か月以内に妊娠した女性患者に対しては、妊娠転帰をモニタリングする妊娠調査プログラムがある旨を説明すること。当該患者には、妊娠を BioMarin 社 （1-866-906-6100） に報告するよう推奨すること *[特別な患者集団への投与　(8.1)　を参照]*。

製造者:
BioMarin Pharmaceutical Inc.
Novato, CA 94949
米国認可番号 1649

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Palynziq 2.5 mg solution for injection in pre-filled syringe
Palynziq 10 mg solution for injection in pre-filled syringe
Palynziq 20 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 2.5 mg pre-filled syringe contains 2.5 mg pegvaliase in 0.5 ml solution.
Each 10 mg pre-filled syringe contains 10 mg pegvaliase in 0.5 ml solution.
Each 20 mg pre-filled syringe contains 20 mg pegvaliase in 1 ml solution.

The strength indicates the quantity of the phenylalanine ammonia lyase (rAvPAL) moiety of pegvaliase without consideration of the PEGylation.

The active substance is a covalent conjugate of the protein phenylalanine ammonia lyase (rAvPAL)* with NHS-methoxypolyethylene glycol (NHS-PEG).

* *Anabaena variabilis* rAvPAL produced by recombinant DNA technology in *Escherichia coli.*

The potency of this medicinal product should not be compared to any other PEGylated or non-PEGylated protein of the same therapeutic class. For more information, see section 5.1.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Colourless to pale yellow, clear to slightly opalescent solution with pH 6.6 – 7.4.

2.5 mg pre-filled syringe:
Osmolality: 260 – 290 mOsm/kg

10 mg and 20 mg pre-filled syringe:
Osmolality: 285 – 315 mOsm/kg, viscous solution

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Palynziq is indicated for the treatment of patients with phenylketonuria (PKU) aged 16 years and older who have inadequate blood phenylalanine control (blood phenylalanine levels greater than 600 micromol/l) despite prior management with available treatment options.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Palynziq should be directed by physicians experienced in the management of PKU.

Posology

Before initiating treatment, blood phenylalanine level must be obtained. Monitoring of blood phenylalanine level is recommended once a month.

Dietary phenylalanine intake should remain consistent until a maintenance dose is established.

Dosing regimens

Induction
The recommended starting dose of Palynziq is 2.5 mg administered once per week for 4 weeks.

Titration
The dose should be escalated gradually based on tolerability to the daily maintenance dose required to achieve blood phenylalanine level of 120 to 600 micromol/l according to Table 1.

Maintenance
The maintenance dose is individualised to achieve patient's blood phenylalanine control (i.e., a phenylalanine level between 120 to 600 micromol/l) taking into account patient tolerability to Palynziq and dietary protein intake (see Table 1).

Table 1: Recommended dosing regimen

	Dose[1] administered subcutaneously	**Duration prior to next dose increase**
Induction	2.5 mg once weekly	4 weeks[2]
Titration	2.5 mg twice weekly	1 week[2]
	10 mg once weekly	1 week[2]
	10 mg twice weekly	1 week[2]
	10 mg four times a week	1 week[2]
	10 mg daily	1 week[2]
Maintenance[3]	20 mg daily	12 weeks to 24 weeks[2]
	40 mg daily (2 consecutive injections of 20 mg pre-filled syringe)[4]	16 weeks[2]
	60 mg daily (3 consecutive injections of 20 mg pre-filled syringe)[4]	Maximum recommended dose

[1] If blood phenylalanine levels are below 30 micromol/l, dietary protein intake should be increased to appropriate levels, and then, if needed, the dose of Palynziq should be reduced (see section 4.4, Hypophenylalaninaemia).
[2] Additional time may be required prior to each dose escalation based on patient tolerability with Palynziq.
[3] The maintenance dose is individualised to achieve blood phenylalanine levels between 120 to 600 micromol/l.
[4] If multiple injections are needed for a single dose, injections should be administered at the same time of day and injection sites should be at least 5 cm away from each other. Doses should not be divided over the course of the day (see Method of administration).

Dose adjustments
During titration and maintenance of Palynziq treatment, patients may develop blood phenylalanine levels below 30 micromol/l. To manage hypophenylalaninaemia, dietary protein intake should be increased to appropriate levels, and then, if needed, the dose of Palynziq should be reduced. In patients

experiencing hypophenylalaninaemia despite appropriate levels of protein intake, dose reductions are expected to be most effective in managing hypophenylalaninaemia (see section 5.2, Exposure-effect). Patients should be monitored every 2 weeks until blood phenylalanine levels are within a clinically acceptable range (see section 4.4, Hypophenylalaninaemia).

If hypophenylalaninaemia develops prior to reaching daily dosing, the dose may be reduced to the previous titration dose. If hypophenylalaninaemia develops once daily dosing is reached, the dose may be reduced by at least 10 mg decrements to achieve and maintain blood phenylalanine levels in the clinically acceptable range. In patients experiencing hypophenylalaninaemia on 10 mg/day, the dose may be reduced to 5 mg/day.

Special populations

Paediatric population
The safety and efficacy of Palynziq in paediatric patients from birth to less than 16 years have not been established. No data are available.

Currently available data on patients aged 16 up to 18 years are described in section 4.8 and 5.1. Posology is the same in these patients as in adults.

Method of administration

Subcutaneous use. Each pre-filled syringe is for single use only.

Due to the potential for an acute systemic hypersensitivity reaction, premedication prior to each dose is required during induction and titration (time prior to reaching blood phenylalanine levels less than 600 micromol/l while on a stable dose; see section 4.8). Patients should be instructed to pre-medicate with an H1-receptor antagonist, H2-receptor antagonist, and antipyretic. During maintenance, premedication may be reconsidered for subsequent injections based on patient tolerability to Palynziq.

Initial administration(s) should be performed under supervision of a healthcare professional and patients should be closely observed for at least 60 minutes following each of these initial injection(s) (see sections 4.4 and 4.8).

Prior to first dose of Palynziq, the patient should be trained on the signs and symptoms of an acute systemic hypersensitivity reaction and to seek immediate medical care if a reaction occurs, and how to properly administer adrenaline injection device (auto-injector or pre-filled syringe/pen).

Patients should be instructed to carry an adrenaline injection device with them at all times during Palynziq treatment.

For at least the first 6 months of treatment when the patient is self-injecting (i.e. when administration is not under healthcare professional supervision), an observer must be present during and for at least 60 minutes after each administration. An observer is someone who:
- would be present with the patient during and after Palynziq administration,
- is able to recognise the signs and symptoms of an acute systemic hypersensitivity reaction,
- can call for emergency medical support and administer adrenaline, if warranted.

After 6 months of Palynziq treatment, the need for an observer may be reconsidered.

Prior to independent self-injection, a healthcare professional should:
- train the patient and assess patient competency on proper self-administration of this medicinal product.
- train the observer to recognise signs and symptoms of an acute systemic hypersensitivity reaction and to seek immediate medical care if a reaction occurs, and how to properly administer adrenaline injection device (auto-injector or pre-filled syringe/pen).

Re-administration following mild to moderate acute systemic hypersensitivity reactions: The prescribing physician should consider the risks and benefits of re-administering the medicinal product following resolution of the first mild to moderate acute systemic hypersensitivity reaction (see sections 4.3 and 4.4). Re-administration for the first dose must be done under supervision of a healthcare professional with the ability to manage acute systemic hypersensitivity reactions.

The recommended injection sites on the body are: the front middle of the thighs and the lower part of the abdomen except for 5 cm directly around the navel. If a caregiver is giving the injection, the top of the buttocks and the back of the upper arms are also appropriate injection sites.

Palynziq should not be injected into moles, scars, birthmarks, bruises, rashes, or areas where the skin is hard, tender, red, damaged, burned, inflamed, or tattooed. The injection site should be checked for redness, swelling, or tenderness.

Patients or caregiver should be advised to rotate sites for subcutaneous injections. If more than one injection is needed for a single dose, each injection site should be at least 5 cm away from another injection site.

Palynziq is a clear to slightly opalescent, colourless to pale yellow solution. The solution should not be used if discoloured or cloudy or if visible particles are present.

4.3 Contraindications

Severe systemic hypersensitivity reaction or recurrence of a mild to moderate acute systemic hypersensitivity reaction to pegvaliase, any of the excipients listed in section 6.1, or another PEGylated medicinal product (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions cover a group of terms that comprises acute systemic hypersensitivity reactions, other systemic hypersensitivity reactions such as angioedema and serum sickness which may have an acute or chronic presentation, and local hypersensitivity reactions such as injection site reactions or other skin reactions. Hypersensitivity reactions including anaphylaxis have been reported in patients treated with Palynziq and can occur at any time during treatment. Palynziq may also increase hypersensitivity to other PEGylated injectable medicinal products (see Effect of Palynziq on other PEGylated injectable medicinal products). The risk of a hypersensitivity reaction is 2.6-fold higher in induction/titration phase compared to the maintenance phase.

Management of hypersensitivity reactions should be based on the severity of the reaction; in clinical trials, this has included dose adjustment, treatment interruption or discontinuation, additional antihistamines, antipyretics, corticosteroids, adrenaline, and/or oxygen (see sections 4.2, method of administration and 4.8).

Acute systemic hypersensitivity reactions (Type III)
The underlying mechanism for acute systemic hypersensitivity reactions observed in clinical trials was non-IgE mediated Type III (immune-complex mediated) hypersensitivity (see sections 4.3 and 4.8). Manifestations of acute systemic hypersensitivity reactions included a combination of the following acute signs and symptoms: syncope, hypotension, hypoxia, dyspnoea, wheezing, chest discomfort/chest tightness, tachycardia, angioedema (swelling of face, lips, eyes, and tongue), flushing, rash, urticaria, pruritus, and gastrointestinal symptoms (vomiting, nausea, and diarrhoea).

Acute systemic hypersensitivity reactions were considered severe based on the presence of cyanosis or oxygen saturation (SpO_2) less than or equal to 92%, hypotension (systolic blood pressure below 90 mm Hg in adults) or syncope. Four out of 16 (1%, 4/285) patients experienced a total of 5 episodes of acute systemic hypersensitivity reactions that were considered severe. The risk of an acute systemic hypersensitivity reaction occurring is 6-fold higher in induction/titration phase compared to maintenance phase.

Acute systemic hypersensitivity reactions require treatment with adrenaline and immediate medical care. An adrenaline injection device (auto-injector or pre-filled syringe/pen) should be prescribed to patients receiving this medicinal product. Patients should be instructed to carry an adrenaline injection device with them at all times during Palynziq treatment. Patients and the observer should be instructed to recognise the signs and symptoms of acute systemic hypersensitivity reactions, in the proper emergency use of the adrenaline injection device, and the requirement to seek immediate medical care. The risks associated with adrenaline use should be reconsidered when prescribing Palynziq. Refer to the adrenaline product information for complete information. For recurrence of a mild to moderate acute systemic hypersensitivity reaction patients should seek immediate medical care and Palynziq should be permanently discontinued (see section 4.3).

Due to the potential for acute systemic hypersensitivity reactions, premedication prior to each dose is required during induction and titration (see section 4.2, Method of administration). Patients should be instructed to pre-medicate with an H1-receptor antagonist, H2-receptor antagonist, and antipyretic. During maintenance, premedication may be considered for subsequent injections based on patient tolerability to Palynziq. For at least the first 6 months of treatment when the patient is self-injecting (i.e. when administration is not under healthcare professional supervision), an observer must be present during and for at least 60 minutes after each administration (see section 4.2, Method of administration).

Other systemic hypersensitivity reactions
For other severe systemic hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, severe angioedema, severe serum sickness), patients should seek immediate medical care and Palynziq should be permanently discontinued (see section 4.3).

Re-administering following an acute systemic hypersensitivity reaction

The prescribing physician should consider the risks and benefits of re-administering the medicinal product following resolution of the first mild to moderate acute systemic hypersensitivity reaction. Upon re-administration, the first dose must be administered with premedication under the supervision of a healthcare professional with the ability to manage acute systemic hypersensitivity reactions. The prescribing physician should continue or consider resuming use of premedication.

Dose titration and time to achieve response

Time to response (achieving blood phenylalanine levels ≤ 600 micromol/l) varies among patients. The time to reach a response ranged from 0.5 to 54 months. The majority of patients (67%) reached a response by 18 months of total treatment. An additional 8% of patients responded to Palynziq after 18 months of treatment. If a patient does not reach a clinically relevant blood phenylalanine reduction after 18 months of treatment, continuation should be reconsidered. The physician may decide, with the patient, to continue Palynziq treatment in those patients who show other beneficial effects (e.g., ability to increase protein intake from intact food or improvement of neurocognitive symptoms).

Effect of Palynziq on other PEGylated injectable medicinal products

PEGylated proteins have the potential to elicit an immune response. Because antibodies bind to the PEG portion of pegvaliase, there may be potential for binding with other PEGylated therapeutics and increased hypersensitivity to other PEGylated injectables. In a single dose study of Palynziq in adult patients with PKU, two patients receiving concomitant injections of medroxyprogesterone acetate suspension containing PEG experienced hypersensitivity reactions. One of the two patients

experienced a hypersensitivity reaction on day 15 after a single Palynziq dose within 15 minutes following medroxyprogesterone acetate, and subsequently experienced an acute systemic hypersensitivity reaction on day 89 within 30 minutes after the next dose of medroxyprogesterone acetate injectable suspension. The second patient experienced a hypersensitivity reaction on day 40 after a single Palynziq dose within 10 minutes following medroxyprogesterone acetate injectable suspension. In Palynziq clinical trials, the majority of patients developed anti-PEG IgM and IgG antibodies after treatment with Palynziq (see section 4.8). The impact of anti-PEG antibodies on the clinical effects of other PEG-containing medicinal products is unknown.

Hypophenylalaninaemia

In clinical trials, 46% of the patients developed hypophenylalaninaemia (blood phenylalanine levels below 30 micromol/l on two consecutive measurements). The risk of hypophenylalaninaemia occurring is 2.1 fold higher in the maintenance phase compared to the induction/titration phase (see section 4.8).

Monitoring of blood phenylalanine level is recommended once a month. In case of hypophenylalaninaemia, dietary protein intake should be increased to appropriate levels, and then, if needed, the dose of Palynziq should be reduced (see section 4.2). In patients experiencing hypophenylalaninaemia despite appropriate levels of protein intake, dose reductions are expected to be most effective in managing hypophenylalaninaemia. Patients who develop hypophenylalaninaemia should be monitored every 2 weeks until blood phenylalanine level is within a clinically acceptable range. The long-term clinical consequences of chronic hypophenylalaninaemia are unknown.

Based on animal studies, hypophenylalaninaemia in pregnant women with PKU treated with Palynziq may be associated with adverse foetal outcomes (see sections 4.6 and 5.3). Blood phenylalanine levels should be monitored more frequently prior to and during pregnancy.

Sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per pre-filled syringe, that is to say essentially ‘sodium-free’.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of Palynziq in pregnant women. Animal studies have shown maternal reproductive toxicity that was associated with decreased blood phenylalanine concentrations below normal levels (see section 5.3).

Uncontrolled blood phenylalanine levels (hyperphenylalaninaemia) before and during pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, major birth defects (including microcephaly and major cardiac malformations), intrauterine foetal growth retardation and future intellectual disability with low IQ. In case of hypophenylalaninaemia during pregnancy, there is a risk of intrauterine foetal growth retardation. Additional risk to the unborn child due to hypophenylalaninaemia is not established.

Maternal blood phenylalanine levels must be strictly controlled between 120 and 360 micromol/l both before and during pregnancy. Palynziq is not recommended during pregnancy, unless the clinical condition of the woman requires treatment with pegvaliase and alternative strategies to control phenylalanine levels have been exhausted.

Breast-feeding

It is unknown whether pegvaliase is excreted in human milk. Available toxicological data in animals have shown excretion of pegvaliase in milk. In the pups of these animals, systemic exposure of pegvaliase was not detected. A risk to infants cannot be excluded. Due to lack of human data, Palynziq should only be administered to breast-feeding women if the potential benefit is considered to outweigh the potential risk to the infant.

Fertility

No human data are available. Reduced implantations were observed in normal female rats after administration of Palynziq (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Palynziq has a minor influence on the ability to drive and use machines. Hypersensitivity reactions that include symptoms such as dizziness or syncope may affect the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In clinical trials, the majority of patients experienced injection site reactions (93%), arthralgia (86%), and hypersensitivity reactions (75%). The most clinically significant hypersensitivity reactions include acute systemic hypersensitivity reaction (6%), angioedema (7%), and serum sickness (2%) (see sections 4.3 and 4.4).

In clinical trials, adverse reaction rates were highest in induction and titration phases (time prior to reaching blood phenylalanine levels less than 600 micromol/l while on a stable dose) coinciding with the period when titres of IgM and anti-PEG antibodies were highest. Rates decreased over time as the immune response matured (see Description of selected adverse reactions section).

Tabulated list of adverse reactions

Table 2 provides adverse reactions from clinical trials in patients treated with Palynziq.

Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2: Adverse reactions in patients treated with Palynziq

System organ class	Adverse reaction(s)	Induction/Titration[1]	Maintenance
Blood and lymphatic system disorders	Lymphadenopathy	Common (9.8%)	Very common (16%)
Immune system disorders	Hypersensitivity reaction[2]	Very common (65%)	Very common (60%)
	Acute systemic hypersensitivity reaction[3]	Common (4.6%)	Common (1.7%)
	Angioedema[3]	Common (5.6%)	Common (2.8%)
	Serum sickness[3]	Common	Uncommon

System organ class	Adverse reaction(s)	Induction/Titration[1]	Maintenance
		(2.1%)	(0.6%)
	Anaphylaxis[4]	Unknown	Unknown
Nervous system disorders	Headache	Very common (42%)	Very common (47%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough[2]	Very common (19%)	Very common (24%)
	Dyspnoea[2]	Common (4.2%)	Common (7.3%)
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain[2,5]	Very common (19%)	Very common (30%)
	Nausea	Very common (25%)	Very common (28%)
	Vomiting	Very common (19%)	Very common (27%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	Common (6.7%)	Very common (21%)
	Urticaria	Very common (25%)	Very common (24%)
	Rash	Very common (33%)	Very common (24%)
	Pruritus	Very common (25%)	Very common (23%)
	Erythema	Very common (11%)	Common (6.7%)
	Skin exfoliation	Uncommon (0.4%)	Common (1.7%)
	Maculo-papular rash	Common (3.5%)	Common (1.79%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia[3]	Very common (79%)	Very common (67%)
	Myalgia	Very common (11%)	Very common (12%)
	Joint swelling	Common (6.0%)	Common (3.9%)
	Musculoskeletal stiffness	Common (4.2%)	Common (5.6%)
	Joint stiffness	Common (6.3%)	Common (2.2%)
General disorders and administration site conditions	Injection site reaction[3]	Very common (93%)	Very common (66%)
Investigations	Hypophenylalaninaemia	Very common (15%)	Very common (65%)
	Complement factor C3 decreased[6]	Very common (66%)	Very common (73%)
	Complement factor C4 decreased[6]	Very common (64%)	Very common (39%)
	High sensitivity CRP levels increased[7]	Very common (17%)	Very common (13%)

[1] Induction and titration phase reflects the time prior to reaching blood phenylalanine levels less than 600 micromol/l while on a stable dose. Once blood phenylalanine levels less than 600 micromol/l on stable dose was reached, patients were considered to be in the maintenance phase thereafter.

[2] Hypersensitivity reactions cover a group of terms, including acute systemic hypersensitivity reactions, and can manifest as a range of symptoms including angioedema, dizziness, dyspnoea, rash, serum sickness, and urticaria.
[3] Refer to Special Warnings and Precautions.
[4] The frequency of anaphylaxis in the post-marketing setting cannot be determined.
[5] Abdominal pain reflects the following terms: abdominal pain, abdominal pain upper and abdominal discomfort.
[6] Complement factor C3/C4 decrease is defined by changing from normal or high baseline complement value to low post-baseline complement value.
[7] Reflects high sensitivity CRP (hsCRP) levels above upper limit of normal (greater than 0.287 mg/dl) over a 6 month period.

Description of selected adverse reactions

Arthralgia and other joint related signs and symptoms
In clinical trials, 86% of patients experienced episodes consistent with arthralgia (including back pain, musculoskeletal pain, pain in extremity, and neck pain). Arthralgia occurred as early as the first dose and can occur at any time during treatment. The risk of arthralgia occurring is 3.1-fold higher in induction/titration phase compared to maintenance phase.

Severe arthralgia (severe pain limiting self-care activities of daily living) was experienced in 5% of patients. Arthralgia episodes were managed with concomitant medicinal products (e.g., nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, and/or antipyretic), dose reduction, treatment interruption, or treatment withdrawal, and 97% of arthralgia episodes resolved by the time of study completion.

Persistent arthralgia (lasting at least 6 months) occurred in 7% of patients. Dose was not changed for 96% of episodes and all persistent arthralgia episodes resolved without sequelae.

Injection site reactions
Injection site reactions were reported in 93% of patients. The most common injection site reactions (occurring in at least 10% of patients) were reaction, erythema, bruising, pruritus, pain, swelling, rash, induration, and urticaria. The risk of injection site reactions occurring is 5.2-fold higher in induction/titration phase compared to maintenance phase.

Injection site reactions occurred as early as the first dose and can occur at any time during treatment. The mean duration of injection site reaction was 10 days, and 99% of injection site reactions resolved by the time of study completion.

Three injection site reactions consistent with granulomatous skin lesions were reported (each reaction occurring in one patient): granulomatous dermatitis (occurred 15 months after Palynziq treatment and lasted 16 days), xanthogranuloma (occurred 12 months after Palynziq treatment and lasted 21 months), and necrobiosis lipoidica diabeticorum (occurred 9 months after Palynziq treatment and lasted 9 months). Necrobiosis lipoidica diabeticorum was treated with steroid injections and complicated by *Pseudomonas* infection. All of these injection site reactions resolved. One patient reported soft tissue infection associated with mesenteric panniculitis, which resulted in treatment discontinuation.

Cutaneous reactions (not limited to the injection site) lasting ≥ 14 days
In clinical trials, 47% of patients treated with Palynziq experienced cutaneous reactions (not limited to the injection site) lasting at least 14 days. The risk of cutaneous reactions lasting at least 14 days occurring is 1.5-fold higher in induction/titration phase compared to maintenance phase.

The most common cutaneous reactions (at least 5% of patients) reported were pruritus, rash, erythema, and urticaria. Other reactions reported included skin exfoliation, generalised rash, erythematous rash, maculo-papular rash, and pruritic rash. The mean (SD) duration of these reactions was 63 (76) days, and 86% of these reactions resolved by the time of study completion.

Immunogenicity

All patients treated with Palynziq developed a sustained total anti-pegvaliase antibody (TAb) response with nearly all patients becoming positive by Week 4. Mean TAb titres were sustained through long-term treatment (greater than 3 years after treatment initiation). Anti-phenylalanine ammonia lyase (PAL) IgM was detected in nearly all treated patients by 2 months after treatment initiation, with incidence and mean titres gradually declining over time. Anti-PAL IgG was detected in nearly all patients by 4 months and mean titres were relatively stable through long-term treatment. Pegvaliase induced anti-PEG IgM and IgG responses were detected in nearly all patients, with mean titres peaking at 1 to 3 months after treatment initiation and returning to baseline levels in most patients by 6 to 9 months after treatment initiation. Neutralising antibodies (NAb) capable of inhibiting PAL enzyme activity were detected in a majority of patients by 1 year after treatment initiation and mean titres were relatively stable through long-term treatment.

All 16 patients who experienced acute systemic hypersensitivity reactions tested negative for pegvaliase-specific IgE at or near the time of the acute systemic hypersensitivity reactions episode. These reactions were consistent with a Type III immune-complex mediated hypersensitivity mechanism and were most frequent in the early phases of treatment (during the induction and titration periods) when the early immune response was dominated by PEG IgM, PEG IgG and PAL IgM responses and C3/C4 levels were at their lowest. Hypersensitivity reactions decreased over time in maintenance as the incidence of these antibodies decreased, and C3/C4 levels returned towards baseline. Presence of antibody titres was not predictive of hypersensitivity reactions.

In clinical trials, a direct correlation between pegvaliase plasma exposure and blood phenylalanine reduction was observed. Pegvaliase plasma exposure was primarily driven by immune response to pegvaliase. Patients with lower antibody titres for all antibody analytes including NAb had higher pegvaliase concentrations due to less immune-mediated pegvaliase clearance. As a consequence, these patients were more likely to develop hypophenylalaninaemia. Patients with higher antibody titres required higher doses to overcome clearance and achieve blood phenylalanine reduction. However, due to the substantial variability in antibody titres between patients, no specific antibody titre was predictive of pegvaliase dose required to reach substantial blood phenylalanine reduction, or the development of hypophenylalaninaemia. During early treatment (less than 6 months after Palynziq administration) when immune-mediated clearance was high and doses were low, patients with higher antibody titres achieved less blood phenylalanine reduction. Following maturation of the early immune response (more than 6 months after Palynziq administration) and dose adjustment for managing blood phenylalanine control in long-term treatment, mean blood phenylalanine levels continued to decrease in patients who continued treatment (see section 5.1). Antibody titres were stable with long-term treatment and dose increases were not associated with increased antibody titres. Thus, mean dose levels also stabilized with long-term treatment with sustained therapeutic effect.

Paediatric population

No data are available in paediatric patients less than 16 years of age.

Twelve patients (11 patients from Study 301) aged 16 up to 18 years received Palynziq treatment. Adverse reactions were similar in type and frequency to that of adult patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In clinical trials, doses of pegvaliase were explored up to 150 mg/day and no specific signs or symptoms were identified following these higher doses. No differences in the safety profile were observed. For management of adverse reactions, see sections 4.4 and 4.8.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, Enzymes, ATC code: A16AB19

Pegvaliase is rAvPAL conjugated with linear 20 kDa NHS-PEG at a degree of substitution of 28 to 44 moles of polymer/mole of protein. The average molecular mass is approximately 1,000 kDa of which the protein moiety constitutes approximately 248 kDa.

Mechanism of action

Pegvaliase is a PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase enzyme that converts phenylalanine to ammonia and *trans*-cinnamic acid that are primarily eliminated by liver metabolism.

Clinical efficacy and safety

The effects of Palynziq in the treatment of PKU have been demonstrated in patients with phenylketonuria in Study 301, an open-label study to initiate Palynziq treatment, and Study 302, a follow-on study for efficacy assessment.

Study 301: Treatment initiation (Induction and Titration)
Study 301 an open-label randomised (1:1), multi-centre study of patients with PKU to assess the safety and tolerability of self-administered Palynziq in an induction/titration/maintenance dose regimen. The 261 enrolled patients were aged 16 to 55 years (mean: 29 years) and had a baseline mean blood phenylalanine of 1233 micromol/l. At treatment initiation, 253 (97%) patients had inadequate blood phenylalanine control (blood phenylalanine levels above 600 micromol/l) and 8 patients had blood phenylalanine levels less than or equal to 600 micromol/l. Patients previously treated with sapropterin were required to discontinue treatment at least 14 days prior to first dose of Palynziq. At baseline, 149 (57%) patients were receiving part of their total protein intake from medical food and 41 out of 261 (16%) patients were on a phenylalanine-restricted diet (defined as receiving greater than 75% of total protein intake from medical food). Patients initiated Palynziq treatment with an induction regimen (2.5 mg once week for 4 weeks) and were titrated in a stepwise manner (increased dose and frequency) to reach their randomised target dose of 20 mg once daily or 40 mg once daily. The duration of titration varied among patients and was based on patient tolerability (up to 30 weeks). For this study, the maintenance period was defined as at least 3 weeks dosing at randomised 20 mg or 40 mg once daily.

Of the 261 enrolled patients, 195 (75%) patients reached their randomised maintenance dose (103 patients in the 20 mg once daily arm, 92 patients in the 40 mg once daily arm). Patients in the 20 mg once daily randomised arm reached their maintenance dose at a median time of 10 weeks (range: 9 to 29 weeks) and patients in the 40 mg once daily arm reached their maintenance dose at a median time of 11 weeks (range: 10 to 33 weeks). Of the 261 patients who enrolled in Study 301, 152 patients continued to the eligibility period of Study 302, and 51 patients continued directly from Study 301 into the long-term extension period of Study 302.

Study 302: Efficacy assessment
Study 302 was a follow-on study (from Study 301) and included: an open label eligibility period; a double-blind, placebo-controlled randomised discontinuation trial period (RDT), and a long-term open-label extension period.

Eligibility period
A total of 164 previously-treated Palynziq patients (152 patients from Study 301, and 12 patients from other Palynziq trials) continued treatment for up to 13 weeks.

Of the 164 patients that entered the eligibility period of Study 302, 86 patients met the eligibility criterion (achieved at least 20% mean blood phenylalanine reduction from pre-treatment baseline at their randomised dose within 13 weeks) and continued to the RDT, 12 patients discontinued treatment, and 57 patients did not enter the RDT and continued Palynziq treatment in the long-term extension period of Study 302, where they were allowed to increase dose.

Randomised discontinuation trial (RDT) period
In the double-blind, placebo-controlled RDT, patients were randomised in a 2:1 ratio to either continue their randomised dosing (20 mg/day or 40 mg/day) or receive matching placebo for 8 weeks.

The primary endpoint was change from RDT baseline to RDT Week 8 in blood phenylalanine levels. Palynziq-treated patients were able to maintain their blood phenylalanine reductions compared to the placebo patients whose blood phenylalanine levels returned to their pre-treatment baseline levels after 8 weeks ($p < 0.0001$, see Table 3).

Table 3: LS Mean change from RDT baseline in blood phenylalanine concentration (micromol/l) at RDT Week 8 in patients with PKU (Study 302)

Randomised study arm	Blood phenylalanine concentration (micromol/l) Mean (SD)			LS mean change from Study 302 RDT baseline to Week 8 (95% CI)	Treatment difference in LS mean change (95% CI) P-value[2]
	Pre-treatment baseline[1]	Study 302 RDT baseline	Study 302 RDT Week 8		
Palynziq 20 mg once daily[3]	1450.2 (310.5) n = 29	596.8 (582.8) n = 29	553.0 (582.4) n = 26	-23.3 (-156.2, 109.7)	-973.0 (-1204.2, -741.9) p < 0.0001
Placebo 20 mg once daily[4]	1459.1 (354.7) n = 14	563.9 (504.6) n = 14	1509.0 (372.6) n = 13	949.8 (760.4, 1139.1)	
Palynziq 40 mg once daily[3]	1185.8 (344.0) n = 29	410.9 (440.0) n = 29	566.3 (567.5) n = 23	76.3 (-60.2, 212.8)	-588.5 (-830.1, -346.9) p < 0.0001
Placebo 40 mg once daily[4]	1108.9 (266.8) n = 14	508.2 (363.7) n = 14	1164.4 (343.3) n = 10	664.8 (465.5, 864.1)	

[1] Blood phenylalanine level prior to initiating treatment with Palynziq.
[2] Based on the mixed model repeated measures (MMRM) method, with treatment arm, visit, and treatment arm-by-visit interaction (the time profile of blood phenylalanine changes is assessed separately for each treatment arm) as factors adjusting for baseline blood phenylalanine concentration.
[3] Nine patients were excluded from the Week 8 analysis from the Palynziq treatment arms (20 mg/day or 40 mg/day): 4 patients did not complete the RDT due to adverse events (1 patient discontinued treatment and 3 patients transitioned to the long-term extension period) and the remaining 5 patients who did not complete phenylalanine assessment within the window for Week 8 (Day 43 to 56).
[4] Five patients were excluded from the Week 8 analysis from the placebo arms (20 mg/day or

40 mg/day):
1 patient did not complete the RDT due to adverse event transitioned to the long-term extension period and the remaining 4 patients who did not complete phenylalanine assessment within the window for Week 8 (Day 43 to 56).

Symptoms of inattention and mood were also evaluated during this period. No differences were observed in inattention and mood between patients randomised to placebo versus those randomised to Palynziq during this 8-week duration.

Long-term extension period
Patients continued Palynziq treatment in the long-term open-label extension period and dose was adjusted (5, 10, 20, 40 and 60 mg/day) by the physician to achieve further blood phenylalanine reductions and maintain previously achieved phenylalanine levels.

Overall treatment experience from Study 301 and Study 302
At the time of completion of the studies, 188 out of the 261 patients received treatment for at least 1 year, 4 patients completed treatment, and 69 discontinued treatment in the first year. Of these 188 patients, 165 patients received treatment for at least 2 years, 22 patients discontinued in the second year, and 9 patients discontinued after 2 years of treatment. Of the 100 patients who discontinued treatment, 40 patients discontinued due to an adverse event, 29 patients discontinued due to patient decision, 10 patients discontinued due to physician decision, and 21 patients discontinued to other reasons (e.g. lost to follow-up, pregnancy, or protocol deviation).

Efficacy results over time are presented in Table 4 and Figure 1.

Phenylalanine levels over time
Mean blood phenylalanine levels reduced from 1233 micromol/l at baseline to 565 micromol/l at Month 12 (n=164) and 333 micromol/l at Month 24 (n=89), and these reductions in mean blood phenylalanine levels were maintained through Month 36 (371 micromol/l; n=84) (see Table 4 and Figure 1). Median change from baseline was -634 micromol/l at Month 12, -968 micromol/l at Month 24, and -895 micromol/l at Month 36.

ADHD inattention and PKU-POMS confusion over time
Symptoms of inattention were assessed using the inattention subscale of the investigator-rated Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS IV). The ADHD-RS IV inattention subscale ranges from 0 to 27, higher scores indicate a greater degree of impairment, and a score below 9 indicates that the patient is asymptomatic (i.e. has a score that is in the normative range). Results for ADHD inattention subscale over time are shown in Table 4. Mean reduction (suggesting improvement) from baseline ADHD-RS inattention was above the minimally clinically important difference (MCID) for adults with ADHD (defined as a reduction of at least 5.2) at Month 18 (n=168; a reduction of 5.3), Month 24 (n=159; a reduction of 5.9) and Month 36 (n=142; a reduction of 6.6). In patients with baseline ADHD inattention scores > 9 (suggesting symptoms of inattention at baseline), mean reduction in ADHD inattention score from baseline (suggesting improvement) was above the MCID estimated for adults with ADHD at Month 12 (n=80; a reduction of 7.8), Month 18 (n=78; a reduction of 8.9), Month 24 (n=76; a reduction of 9.6) and Month 36 (n=66; a reduction of 10.7).

Symptoms of mood (confusion, fatigue, depression, tension-anxiety, vigour, and anger domains) were evaluated using the Profile of Mood States (POMS) tool that has been modified to be specific to PKU (PKU-POMS). The PKU-POMS confusion subscale (ranging from 0 to 12 points with higher scores indicating greater degree of impairment) was considered most sensitive to changes in blood phenylalanine levels. Results for PKU-POMS confusion subscale over time are shown in Table 4. Mean change from baseline PKU-POMS confusion subscale (suggesting improvement) was above MCID (defined as a reduction of at least 1) at Month 12 (n=130; a reduction of 1.6), Month 18 (n=123; a reduction of 2), Month 24 (n=116; a reduction of 2.2) and Month 36 (n=103; a reduction of 2.2).
Changes in protein intake from intact food over time

Median protein intake from intact food increased at Month 12 (4 g increase from baseline), Month 24 (14 g increase from baseline) and Month 36 (20 g increase from baseline).

Figure 1: Mean (SE) phenylalanine levels over time

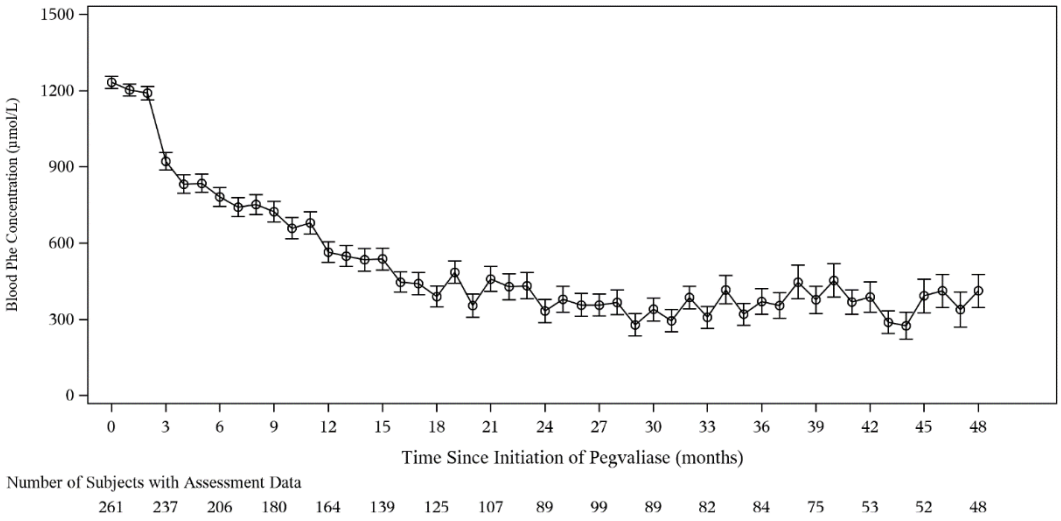


Table 4: Efficacy results at Month 12, Month 18, Month 24 and Month 36 in Palynziq-treated patients

	Baseline	**Month 12**	**Month 18**	**Month 24**	**Month 36**
Blood phenylalanine[1]					
N	261	164[2]	125[2]	89[2]	84[2]
Mean (SD) blood phenylalanine (micromol/l)	1233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Change from baseline (micromol/l) Mean (SD) Median	-	-662 (588) -634	-883 (565) -920	-882 (563) -968	-911 (563) -895
ADHD inattention[3] subscale (investigator-rated)					
N	253	178	175	166	147
Mean (SD) inattention score	9.8 (6.1)	5 (4.9)	4.6 (4.7)	4.3 (4.6)	3.4 (4.5)
Change from baseline inattention score (n)[4] Mean (SD) Median	-	n=172 -4.7 (5.6) -4	n=168 -5.3 (5.9) -5	n=159 -5.9 (6.1) -5	n=142 -6.6 (6.1) -5
ADHD inattention[3] subscale (investigator-rated) with baseline score > 9					
N	116	80	78	76	66
Mean (SD) inattention score	15.3 (4.1)	7.6 (4.9)	6.6 (5)	5.9 (4.9)	4.9 (5.3)
Change from baseline inattention score (n)[4] Mean (SD) Median	-	n=80 -7.8 (5.5) -7	n=78 -8.9 (5.8) -9	n=76 -9.6 (5.9) -10	n=66 -10.7 (6.0) -12
PKU-POMS confusion[3] subscale (self-rated)					
N	170	181	178	168	152
Mean (SD) confusion score	4 (2.7)	2.4 (2.1)	2.1 (2.2)	2 (2.1)	1.9 (2.1)
Change from baseline confusion score (n)[4] Mean (SD) Median	-	n=130 -1.6 (2.5) -1	n=123 -2 (2.8) -2	n=116 -2.2 (2.7) -2	n=103 -2.2 (3.0) -2

	Baseline	Month 12	Month 18	Month 24	Month 36
Protein intake from intact food (g)					
N	250	160	111	83	80
Mean (SD)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Change from baseline protein intake (n)[4] Mean (SD) Median	-	n=154 9 (25) 4	n=106 12 (25) 9	n=80 16 (27) 14	n=78 24 (31) 20

[1] Post-baseline phenylalanine values were mapped to the closest monthly visit (i.e. within a 1-month window).

[2] Reflects number of patients who reached time point (Month 12/Month 18/Month 24/Month 36) of treatment at the time of the data cut-off and had a scheduled phenylalanine assessment for that time point.

[3] Post-baseline ADHD-inattention/PKU-POMS confusion values were mapped to the closest 3-month visit (i.e. within a 3-month window).

[4] Change from baseline was based on subjects with available measurements at both time points. Not all subjects had a baseline ADHD inattention score and POMS confusion score taken at the start of the study.

Of 253 patients who had inadequate blood phenylalanine control (blood phenylalanine levels above 600 micromol/l) at baseline in Study 301:

- 54% of patients, 69% of patients, and 72% of patients reached blood phenylalanine level ≤ 600 micromol/l by 12 months, 24 months, and 36 months, respectively;
- 44% of patients, 62% of patients, and 67% of patients reached blood phenylalanine level ≤ 360 micromol/l by 12 months, 24 months, and 36 months, respectively.

Impact blood phenylalanine reduction on ADHD inattention and PKU-POMS confusion
An analysis of ADHD inattention and PKU-POMS confusion subscales by change in blood phenylalanine from baseline quartiles showed that patients with the largest phenylalanine reductions experienced the greatest improvements in ADHD inattention and PKU-POMS confusion subscales.

Paediatric population

No data are available in paediatric patients less than 16 years of age.

Of the 261 patients in Study 301, 11 patients were aged between 16 and 18 years at enrolment. All 11 patients had inadequate blood phenylalanine control (blood phenylalanine levels above 600 micromol/l) at baseline. These patients received the same induction/titration/maintenance regimen as patients aged 18 years and older in this study. Mean (SD) change from baseline was 20 (323) micromol/l at Month 12 (n=9), -460 (685) micromol/l at Month 24 (n=5), and -783 (406) micromol/l at Month 36 (n=5). Of the 11 patients initially enrolled in Study 301, 3 patients reached blood phenylalanine levels ≤ 600 micromol/l by 12 months, 7 patients reached this threshold by 24 months, and 8 patients reached this threshold by 36 months.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Palynziq in one or more subsets of the paediatric population for the treatment of hyperphenylalaninaemia (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Pegvaliase is a PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase (rAvPAL), derived from the cyanobacterium *Anabaena variabilis* expressed in *Escherichia coli*. The purpose of the PEGylation of rAvPAL is to reduce immune recognition of the rAvPAL bacterial protein and increase the half-life.

The pharmacokinetics of pegvaliase exhibit high inter-patient and intra-patient variability due to the heterogeneity of the immune response in adult patients with PKU. Immune response affects clearance and time to reach steady state. The immune response stabilises over 6 to 9 months of total treatment.

Absorption

Following a single subcutaneous dose (0.01, 0.03 or 0.1 mg/kg), pegvaliase is absorbed slowly with a median t_{max} of 3.5 to 4 days (individual range of 2.5 to 7 days). The bioavailability is not affected by the different injection sites on the body (see section 4.2). The absolute bioavailability in humans is unknown.

Distribution

Mean (SD) for apparent volume of distribution (Vz/F) at steady state following 20 mg and 40 mg doses was 26.4 L (64.8 L) and 22.2 L (19.7 L) respectively.

Biotransformation

Following cellular uptake, the metabolism of phenylalanine ammonia lyase (PAL) is expected to occur via catabolic pathways and be degraded into small peptides and amino acids; the PEG molecule is metabolically stable and expected to be separated from PAL protein and primarily eliminated by renal filtration.

Elimination

Pegvaliase is primarily cleared by immune-mediated mechanisms following repeat dosing. In clinical studies, anti-PAL, anti-PEG and anti-pegvaliase have been identified as IgG and IgM mainly. Relatively low titres of IgE has also been observed. In maintenance phase of the treatment, steady state is expected 4 to 24 weeks after maintenance dose started. A mean (SD) half-life at 20 mg and 40 mg were 47.3 hours (41.6 hours) and 60.2 hours (44.6 hours), respectively. Individual values for half-life range from 14 to 132 hours. The PEG molecule is expected to be primarily eliminated by renal filtration.

Linearity/nonlinearity

During dose escalation from 20 mg/day to 40 mg/day and 40 mg/day to 60 mg/day, a greater dose proportional increase in exposure was observed.

Specific populations

Analysis of pegvaliase concentration data from clinical trials indicated that body weight, gender and age did not have a notable effect on pegvaliase pharmacokinetics. No clinical studies have been conducted to evaluate the effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of pegvaliase.

Exposure-effect

A PK/PD analysis using the Phase III data demonstrated an inverse pegvaliase exposure-phenylalanine response relationship, which could be influenced by dietary phenylalanine intake. At lower plasma pegvaliase Ctrough concentrations < 10,000 ng/ml, patients with higher dietary phenylalanine intake tend to have higher blood phenylalanine levels compared to patients with the same Ctrough concentration and lower dietary phenylalanine intake, suggesting saturation of the enzyme (i.e. rAvPAL). At high pegvaliase Ctrough concentrations ≥ 10,000 ng/ml, the majority of the blood phenylalanine levels (97%) are ≤ 30 micromol/l, even when dietary phenylalanine intake is high. Therefore, a reduction in pegvaliase dose should be considered in patients experiencing hypophenylalaninaemia despite appropriate levels of protein intake (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Dose-dependent reductions in body weight gain attributed to decreased plasma phenylalanine levels to below normal levels in normal animals (monkeys, rats and rabbits) was observed in single and repeat dose toxicology studies as well as developmental and reproductive toxicity studies with pegvaliase. Decreased plasma phenylalanine and reduced body weight gain was reversible after cessation of treatment.

In cynomolgus monkeys, the incidence and severity of arterial inflammation was dose dependent and observed in a wide range of organs and tissues at clinically relevant exposures in the 4- and 39-week repeat-dose toxicology studies. The arterial inflammation observed in these studies involved small arteries and arterioles in a wide range of organs and tissues and in subcutaneous injection sites. Arteritis was attributed to the immune-mediated response associated with chronic administration of foreign protein to the animals. The vascular inflammation observed in these studies was reversible upon cessation of treatment.

In rats, dose dependent vacuolation attributed to pegvaliase treatment was observed at clinically relevant exposures in the 4- and 26-week repeat-dose toxicity studies in rats in multiple organs and tissues, but not in cynomolgus monkeys. No vacuolation was observed in the brain. Vacuoles in all tissues, with the exception of the kidney, resolved or were diminished by the end of the recovery period, suggesting partial reversibility. The vacuolation observed in these studies was not associated with any organ related toxicities as determined by clinical chemistry/urinalysis and histopathological analysis. The clinical significance of these findings and functional consequences are unknown.

Adverse reproductive and developmental effects of pegvaliase in rats and rabbits were dose dependent and included reduced implantation rate, smaller litter size, lower foetal weights, and increased foetal alterations. Additional findings in rabbits included increased abortions, foetal malformations and embryo/foetal lethality. These findings occurred in the presence of maternal toxicity (decreased body weights, decreased ovarian weights, and decreased food consumption) and were associated with markedly decreased maternal blood phenylalanine below normal levels in non-PKU animals. The contribution of maternal phenylalanine depletion to the incidence of embryo-foetal developmental effects was not evaluated.

In the peri/postnatal study, pegvaliase decreased pup weight, litter size, and survival of offspring during lactation, and delayed sexual maturation of offspring when administered daily in rats at 20 mg/kg subcutaneously. The effects in offspring were associated with maternal toxicity.

Long-term studies in animals to evaluate carcinogenic potential or studies to evaluate mutagenic potential have not been performed with pegvaliase. Based on its mechanism of action, pegvaliase is not expected to be tumorigenic.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Trometamol
Trometamol hydrochloride
Sodium chloride
trans-cinnamic acid
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

Palynziq may be stored in its sealed tray outside the refrigerator (below 25°C) for a single period up to 30 days with protection from sources of heat. After removal from the refrigerator, the product must not be returned to the refrigerator.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.

See section 6.3 for additional information on storage outside the refrigerator (below 25°C).

6.5 Nature and contents of container

1 ml pre-filled syringe made of Type I borosilicate glass, equipped with a stainless steel 26 gauge needle, needle safety device, polypropylene plunger rod, and chlorobutyl rubber syringe stopper with fluoropolymer coating. The automatic needle guard is composed of a polycarbonate transparent needle guard and a stainless steel spring inside the needle guard. After injection, the spring expands causing the needle to be covered by the needle guard.

Pre-filled syringe 2.5 mg (white plunger):
Each carton contains 1 pre-filled syringe.

Pre-filled syringe 10 mg (green plunger):
Each carton contains 1 pre-filled syringe.

Pre-filled syringe 20 mg (blue plunger):
Each carton contains 1 or 10 pre-filled syringes.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. After injection, the needle automatically retracts into the needle guard safely covering the needle.

Instructions for the preparation and administration of Palynziq are given in the package leaflet.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ireland
P43 R298

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1362/001 1 x 2.5 mg pre-filled syringe
EU/1/19/1362/002 1 x 10 mg pre-filled syringe
EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg pre-filled syringe
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg pre-filled syringes

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 03 May 2019

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

MM/YYYY

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

欧州添付文書（SmPC）日本語訳

付録 I

製品特性概要書

▼本剤は、追加モニタリングの対象である。この追加モニタリングにより、新たな安全性情報を迅速に特定することが可能となる。医療従事者は、副作用の疑いを全て報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照。

1. 販売名

Palynziq 2.5 mg プレフィルドシリンジ入り注射液
Palynziq 10 mg プレフィルドシリンジ入り注射液
Palynziq 20 mg プレフィルドシリンジ入り注射液

2. 組成・成分

2.5 mg プレフィルドシリンジ 1 本につき 0.5 mL 溶液中に pegvaliase 2.5 mg を含有する。
10 mg プレフィルドシリンジ 1 本につき 0.5 mL 溶液中に pegvaliase 10 mg を含有する。
20 mg プレフィルドシリンジ 1 本につき 1 mL 溶液中に pegvaliase 20 mg を含有する。

上記の含量は、PEG 化を考慮しない pegvaliase のフェニルアラニンアンモニアリアーゼ（rAvPAL） 部分の量を指す。
有効成分は、NHS-メトキシポリエチレングリコール（NHS-PEG） を共有結合させたフェニルアラニンアンモニアリアーゼ （rAvPAL）* 蛋白質である。
* 大腸菌の DNA 組み換え技術により生産される *Anabaena variabilis* 由来 rAvPAL。
本剤の効力は、同一薬効分類の他の PEG 化蛋白又は非 PEG 化蛋白と比較すべきではない。詳細情報については、5.1 項を参照。
添加剤の一覧については 6.1 項を参照。

3. 剤形

注射液 （注射）。
無色～淡黄色、澄明～わずかに乳白光、pH 6.6～7.4 の溶液。
2.5 mg プレフィルドシリンジ:
浸透圧:260～290 mOsm/kg
10 mg 及び 20 mg プレフィルドシリンジ:
浸透圧:285～315 mOsm/kg、粘性溶液

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

Palynziq は、利用可能な治療法により管理されたにもかかわらず血中フェニルアラニン（Phe）濃度がコントロール不良である （血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を超える） 16 歳以上のフェニルケトン尿症 （PKU） 患者を対象とした治療薬である。

4.2 用法・用量

Palynziq による治療は、PKU 管理経験のある医師の指示の下で行う必要がある。

用量

投与開始前に、血中 Phe 濃度を測定すること。血中 Phe 濃度の検査は月 1 回行うことが推奨される。

維持用量が確立されるまで、Phe の食事摂取量を一定に保つ必要がある。

投与レジメン

導入

Palynziq の推奨開始用量は、週 1 回 4 週間の 2.5 mg である。

漸増

表 1 に従い、120～600 µmol/L の血中 Phe 濃度を達成するために必要な 1 日あたりの維持用量まで、患者の忍容性に基づき用量を徐々に漸増する必要がある。

維持

維持用量は患者個人に合わせて、患者の Palynziq に対する忍容性及び蛋白質の食事摂取量を考慮に入れ、血中 Phe 値のコントロール （すなわち、120～600 µmol/L の範囲内の血中 Phe 濃度） を達成できる用量に調整する （表 1 を参照）。

表 1:推奨投与レジメン

	皮下投与用量 [1]	**次回増量までの期間**
導入	週 1 回 2.5 mg	4 週間 [2]
漸増	週 2 回 2.5 mg	1 週間 [2]
	週 1 回 10 mg	1 週間 [2]
	週 2 回 10 mg	1 週間 [2]
	週 4 回 10 mg	1 週間 [2]
	1 日 1 回 10 mg	1 週間 [2]
維持 [3]	1 日 1 回 20 mg	12 週間～24 週間 [2]
	1 日 1 回 40 mg （20 mg プレフィルドシリンジを 2 回連続注射）[4]	16 週間 [2]
	1 日 1 回 60 mg （20 mg プレフィルドシリンジを 3 回連続注射）[4]	最大推奨用量

[1] 血中Phe濃度が 30 µmol/L 未満の場合は、蛋白質の食事摂取量を適切な量まで増加した上で、適宜 Palynziq を減量する必要がある （4.4 項の「低Phe血症」を参照）。

[2] 患者の Palynziq に対する忍容性によっては、各漸増段階の前に追加で時間を要する場合がある。

[3] 維持用量は患者個人に合わせて、120～600 µmol/L の範囲内の血中 Phe 濃度を達成できる用量に調整する。

[4] 1 回用量を複数回に分けて注射投与する必要がある場合は、全て同じ時刻に投与し、各投与部位の間に 5 cm 以上の間隔をあける必要がある。1 回用量は、複数の時刻に分けて投与しないこと （「用法」を参照）。

用量調節

Palynziq 投与期間の漸増期及び維持期中に患者が 30 µmol/L 未満の血中 Phe 濃度を呈する可能性がある。低 Phe 血症を管理するため、蛋白質の食事摂取量を適切な量まで増加した上で、適宜 Palynziq を減量する必要がある。蛋白質摂取量が適切であるにもかかわらず低 Phe 血症を呈する患者に対しては、減量が低 Phe 血症の管理において最も有効であると考えられる （5.2 項の「曝露量-反応関係」を参照）。患者の血中 Phe 濃度は、臨床的に許容可能な範囲内に到達するまで 2 週間に 1 回検査する必要がある （4.4 項の「低 Phe 血症」を参照）。

1 日 1 回の投与頻度に達する前に低 Phe 血症を発現した場合、前回の漸増段階の用量に減量することができる。1 日 1 回の投与頻度に達した後に低 Phe 血症を発現した場合は、臨床的に許容可能な範囲内の血中 Phe 濃度を達成及び維持するため、10 mg 以上減量することができる。10 mg/日で低 Phe 血症を発現した患者に対しては 5 mg/日に減量できる。

特別な患者集団

小児

生後～16 歳未満の小児患者における Palynziq の安全性及び有効性は確立されておらず、利用可能なデータはない。

16 ～18 歳の患者に関して現在利用可能なデータを4.8 項及び 5.1 項に示す。当該患者集団における用量は、成人と同一である。

用法

本剤は皮下投与する。各プレフィルドシリンジは使い捨てである。

急性全身性過敏症反応が生じる可能性があることから、導入期及び漸増期 （一定用量投与中の血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 未満に到達する前の期間） においては各投与前に前投薬を行う必要がある（4.8 項を参照）。患者に対して、本剤投与前に H1-受容体拮抗薬、H2-受容体拮抗薬及び解熱剤を服用するように指導すること。維持期中は、患者の Palynziq に対する忍容性に基づき、その後の前投薬を再検討できる。

本剤の初回投与は医療従事者の監督下で行い、初回投与時には各投与後 60 分間以上患者を注意深く観察すること （4.4 項及び 4.8 項を参照）。

患者は Palynziq 初回投与前に、急性全身性過敏症反応の徴候及び症状、過敏症反応の発現時には直ちに緊急医療サービスに通知すべき旨、並びにアドレナリン注射器 （自己注射薬又はプレフィルドシリンジ／ペン） の適切な投与方法について指導を受ける必要がある。

Palynziq による治療期間中はアドレナリン注射器を常に携帯するよう、患者に指導すること。

患者が本剤の自己注射 （すなわち、医療従事者による監督なしの投与） を開始してから少なくとも最初の 6 か月間は、介助者が毎回、投与時から投与後 60 分間以上にわたり患者に付き添わなければならない。介助者とは、以下を満たす人物を指す。

- Palynziq 投与時及び投与後に患者に付き添う。
- 急性全身性過敏症反応の徴候及び症状を識別できる。
- 必要な場合に緊急医療サービスへの電話通知及びアドレナリン投与を行うことができる。

Palynziq 投与開始から 6 か月後に介助者の必要性を再検討することができる。
患者の自己注射開始前に、医療従事者は以下を行う必要がある。

- 患者に対して本剤の適切な自己投与方法に関する指導を行い、患者の自己投与能力を判断する。
- 介助者に対して、急性全身性過敏症反応の徴候及び症状又は過敏症反応の発現時には直ちに緊急医療サービスに通知すべき旨、並びにアドレナリン注射器 （自己注射薬又はプレフィルドシリンジ／ペン） の適切な投与方法について指導する。

軽度～中等度の急性全身性過敏症反応発現後の投与再開:処方医は、最初に発現した軽度～中等度の急性全身性過敏症反応の消失後に、本剤を投与再開することによるリスクとベネフィットを検討する必要がある （4.3 項及び 4.4 項を参照）。投与再開後の初回投与は、急性全身性過敏症反応に対処する能力を備えた医療従事者の監督下で行わなければならない。
推奨注射部位は、大腿前面中央及び臍から半径 5 cm の範囲を除く下腹部である。介助者が注射投与を行う場合は、上腕部及び上腕後面も注射部位として適切である。
色素性母斑、瘢痕、母斑、挫傷や発疹がある箇所、皮膚が硬い箇所、皮膚に圧痛、発赤、損傷、火傷若しくは炎症がある箇所又はタトゥーの入っている箇所には Palynziq を注射しないこと。注射部位に発赤、腫脹又は圧痛がないかを確認すること。
患者又は介助者に対して、皮下注射部位をローテーションで変更するよう指導すること。1 回用量を複数回に分けて注射投与する必要がある場合は、各投与部位の間に 5 cm 以上の間隔をあけること。
本剤は無色～淡黄色で、澄明～わずかに乳白光の溶液である。溶液に変色、混濁又は目視できる粒子状物質がある場合は、使用しないこと。

4.3 禁忌

Pegvaliase、6.1 項に記載された添加剤若しくはその他 PEG 化製剤に対する重度の急性全身性過敏症反応又は軽度～中等度の急性全身性過敏症反応の再発 （4.4 項を参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

<u>トレーサビリティ</u>
生物学的製剤のトレーサビリティを改善するため、投与した薬剤の製品名及びバッチ番号を明確に記録すること。
<u>過敏症反応</u>
過敏症反応とは、急性全身性過敏症反応、急性発現又は慢性発現するその他全身性過敏症反応（例: 血管浮腫、血清病）、及び局所過敏症反応 （例: 注射部位反応、その他皮膚反応） を包括する総称である。アナフィラキシーを含む過敏症反応は、Palynziq による治療を受けた患者において報告されており、治療中どの時点でも発生する可能性がある。Palynziq は、他の PEG 化注射剤に対する過敏性を高める可能性もある （「Palynziq が他の PEG 化注射剤に及ぼす影響」を参照）。導入／漸増期における過敏症反応のリスクは、維持期の 2.6 倍である。

過敏症反応の管理は反応の重症度に基づいて行う必要があり、臨床試験において行われた管理には、用量調節、投与の一時中断若しくは中止、抗ヒスタミン剤、解熱剤、コルチコステロイ

ド若しくはアドレナリンの追加投与、及び／又は酸素吸入が含まれた （4.2 項の「用法」及び 4.8 項を参照）。

急性全身性 （3 型） 過敏症反応

臨床試験で認められた急性全身性過敏症反応の発現機序は、非 IgE 介在性 3 型 （免疫複合体介在性） であった （4.3 項及び 4.8 項を参照）。

急性全身性過敏症反応の発現には、次の急性徴候及び症状の組み合わせが含まれた:失神、低血圧、低酸素症、呼吸困難、喘鳴、胸部不快感／胸部絞扼感、頻脈、血管浮腫 （顔面、口唇、眼部及び舌の腫脹）、潮紅、発疹、蕁麻疹、そう痒症、並びに消化管症状 （嘔吐、悪心及び下痢）。急性全身性過敏症反応は、チアノーゼ若しくは酸素飽和度 （SpO_2） が 92% 以下、低血圧 （成人で収縮期血圧が 90 mm Hg 未満） 又は失神の発現に基づき、重度と判断された。16 例中 4 例 （1%、4/285） の患者が、重度と判断される急性全身性過敏症反応を合計 5 件発現した。導入／漸増期における急性全身性過敏症反応の発現リスクは、維持期の 6 倍である。

急性全身性過敏症反応は、アドレナリン投与及び即時の医療処置を必要とする。本剤の投与を受ける患者には、アドレナリン注射器 （自己注射薬又はプレフィルドシリンジ／ペン） の処方が必要である。Palynziq による治療期間中はアドレナリン注射器を常に携帯するよう、患者に指導すること。患者及び介助者に対して、急性全身性過敏症反応の徴候及び症状の識別、緊急時におけるアドレナリン注射器の適切な使用方法、並びに即時に緊急医療サービスに通知する必要性について指導する必要がある。Palynziq を処方する際には、アドレナリンの使用に関連するリスクを再検討すること。全詳細情報については、アドレナリン製品情報を参照すること。軽度～中等度の急性全身性過敏症反応が再発した場合、患者は直ちに医療機関を受診し、Palynziq の投与を恒久的に中止する必要がある （4.3 項を参照）。

急性全身性過敏症反応が生じる可能性があることから、導入期及び漸増期においては各投与前に前投薬を行う必要がある （4.2 項の「用法」を参照）。患者に対して、本剤投与前に H1-受容体拮抗薬、H2-受容体拮抗薬及び解熱剤を服用するように指導すること。維持期中は、患者の Palynziq に対する忍容性に基づき、その後の前投薬を検討できる。患者が本剤の自己注射 （すなわち、医療従事者による監督なしの投与） を開始してから少なくとも最初の 6 か月間は、介助者が毎回、投与時から投与後 60 分間以上患者に付き添わなければならない （4.2 項の「用法」を参照）。

その他の全身性過敏症反応

重度のその他全身性過敏症反応 （例: アナフィラキシー、重度の血管浮腫、重度の血清病） が発現した場合、患者は直ちに医療機関を受診し、Palynziq の投与を恒久的に中止する必要がある （4.3 項を参照）。

急性全身性過敏症反応発現後の投与再開

処方医は、最初に発現した軽度～中等度の急性全身性過敏症反応の消失後に、本剤を投与再開することによるリスクとベネフィットを検討する必要がある。投与再開後の初回投与は、前投薬を行った上で、急性全身性過敏症反応に対処する能力を備えた医療従事者の監督下で行わなければならない。処方医は、前投薬を継続するか又は前投薬の再開を検討する必要がある。

用量漸増及び奏効達成までの期間

奏効 （600 µmol/L 以下の血中 Phe 濃度の達成） までの期間は、患者によって異なる。奏効達成までの期間は 0.5～54 か月であった。大部分の患者 （67%） は、合計治療期間 18 か月以内に奏効を達成した。さらに、8% の患者は 18 か月を超える治療期間後に Palynziq による奏効を達成した。患者が本剤による治療期間 18 か月を超えても血中 Phe の臨床的に意義のある減少を達成しなかった場合、投与継続を再検討する必要がある。その他の有益な作用 （例: 常食による蛋白質摂取量を増加する作用や、神経認知症状の改善） が示された患者については、医師が患者本人と協議した上で、Palynziq の投与継続を決定することができる。

Palynziq が他の PEG 化注射剤に及ぼす影響

PEG 化蛋白質は免疫応答を誘発する可能性がある。抗体は pegvaliase の PEG 部分に結合するため、抗体が他の PEG 化製剤に結合し他の PEG 化注射剤への過敏症反応を亢進させる可能性がある。成人 PKU 患者を対象とした Palynziq の単回投与試験において、PEG を含有するメドロキシプロゲステロン酢酸エステル懸濁注射液を併用投与した 2 例の患者が過敏症反応を発現した。この 2 例中 1 例の患者は、Palynziq 単回投与後、15 日目にメドロキシプロゲステロン酢酸エステル懸濁注射液を投与したところ 15 分以内に過敏症反応を発現し、その後 89 日目にメドロキシプロゲステロン酢酸エステル懸濁注射液を再び投与したところ 30 分以内に急性全身性過敏症反応を呈した。2 人目の患者は、Palynziq 単回投与後、40 日目にメドロキシプロゲステロン酢酸エステル懸濁注射液を投与したところ 10 分以内に過敏症反応を発現した。

Palynziq の臨床試験では、Palynziq 投与後に大部分の患者が抗 PEG IgM 抗体及び抗 PEG IgG 抗体を発現した （4.8 項を参照）。抗 PEG 抗体が他の PEG 含有製剤の臨床効果に及ぼす影響は不明である。

低Phe血症

臨床試験では患者の 46% が低Phe血症 （2 回連続測定時の血中Phe濃度が 30 µmol/L 未満） を発現した。維持期における低Phe血症の発現リスクは、導入／漸増期の 2.1 倍である （4.8 項を参照）。

血中 Phe 濃度の検査は月 1 回行うことが推奨される。患者が低 Phe 血症を呈した場合は、蛋白質の食事摂取量を適切な量まで増加した上で、適宜 Palynziq を減量する必要がある （4.2 項を参照）。蛋白質摂取量が適切であるにもかかわらず低 Phe 血症を呈する患者に対しては、減量が低 Phe 血症の管理において最も有効であると考えられる。低 Phe 血症を発現した患者に対しては、血中 Phe 濃度を、臨床的に許容可能な範囲内に到達するまで 2 週間に 1 回検査する必要がある。慢性低 Phe 血症の長期的な臨床結果は不明である。

動物試験の結果に基づくと、Palynziq 投与中の妊娠中 PKU 患者における低Phe血症は、胎児の有害転帰と関連している可能性がある （4.6 項及び 5.3 項を参照）。妊娠前及び妊娠中は、血中Phe濃度をより頻繁に検査する必要がある。

ナトリウム

本剤プレフィルドシリンジ 1 本あたりのナトリウム含有量は 1 mmol （23 mg） 未満であるため、本剤は実質的に「ナトリウムフリー」（塩分を含まない） と言える。

4.5 他の医薬品との相互作用及び他の形態の相互作用

相互作用を検討する試験は実施されていない。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊娠中女性の Palynziq の使用によるデータはないか、限られている。動物試験では、正常値未満に低下した血中 Phe 濃度に関連する母動物の生殖器毒性が示されている （5.3 項を参照）。妊娠前及び妊娠中におけるコントロール不良の血中 Phe 濃度 （高 Phe 血症） は、自然流産、重度の先天性欠損 （小頭症と重度の心臓奇形を含む）、子宮内胎児発育遅延及び低 IQ を伴う将来的な知的能力障害のリスク上昇と関連している。妊娠中に低 Phe 血症を発現した場合は、子宮内胎児発育遅延のリスクが伴う。低 Phe 血症が胎児に及ぼすその他のリスクは確立されていない。

妊娠前及び妊娠中の両方において、母体の血中 Phe 濃度は 120～360 µmol/L の範囲内に厳密にコントロールしなければならない。女性患者の臨床状態により pegvaliase による治療が必要であり、かつ Phe 濃度をコントロールするための代替治療選択肢がなくなった場合を除き、妊娠中の Palynziq 投与は推奨されない。

授乳

Pegvaliase がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。利用可能な動物毒性データでは、pegvaliase の乳汁中移行が示されている。これらの動物種の出生児において、pegvaliase の全身曝露は検出されなかった。乳児へのリスクは除外できない。臨床データが不足していることから、授乳中の女性に対する Palynziq の投与は、潜在的ベネフィットが乳児への潜在的リスクを上回ると考えられる場合にのみ行う必要がある。

受胎能

利用可能な臨床データはない。Palynziq 投与後の正常雌ラットでは、着床数の減少が認められた （5.3 項を参照）。

4.7 運転能力及び機械操作能力への影響

Palynziq は、運転能力及び機械操作能力に軽微な影響を及ぼす。浮動性めまいや失神などの症状を含む過敏症反応により、運転能力及び機械操作能力に影響が及ぶ可能性がある。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

臨床試験では、大部分の患者が注射部位反応 （93%）、関節痛 （86%） 及び過敏症反応 （75%） を呈した。臨床的に最も有意であった過敏症反応には、急性全身性過敏症反応 （6%）、血管浮腫 （7%） 及び血清病 （2%） が含まれる （4.3 項及び 4.4 項を参照）。

臨床試験では、副作用発現率は導入期及び漸増期 （一定用量投与中の血中Phe濃度が 600 µmol/L 未満に到達する前の期間） において最も高く、IgM 抗体及び PEG 抗体の抗体価が

最も高かった期間と一致していた。副作用発現率は、免疫応答の成熟に伴い経時的に低下した（「主な副作用の説明」の項目を参照）。

副作用一覧表

表 2 に、臨床試験で Palynziq を投与した患者に認められた副作用を示す。

各頻度の定義は、極めて高頻度 （1/10 以上）、高頻度 （1/100 以上 1/10 未満）、低頻度 （1/1000 以上 1/100 未満）、まれ （1/10,000 以上 1/1,000 未満）、極めてまれ （1/10,000 未満）、不明 （利用可能なデータから推定できない） である。同じ頻度に分類される各副作用は、重篤度の高い順に記載している。

表 2:Palynziq を投与した患者における副作用

器官別大分類	副作用	導入／漸増期 [1]	維持期
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	高頻度 (9.8%)	極めて高頻度 (16%)
免疫系障害	過敏症反応 [2]	極めて高頻度 (65%)	極めて高頻度 (60%)
	急性全身性過敏症反応 [3]	高頻度 (4.6%)	高頻度 (1.7%)
	血管浮腫 [3]	高頻度 (5.6%)	高頻度 (2.8%)
	血清病 [3]	高頻度 (2.1%)	低頻度 (0.6%)
	アナフィラキシー[4]	不明	不明
神経系障害	頭痛	極めて高頻度 (42%)	極めて高頻度 (47%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽 [2]	極めて高頻度 (19%)	極めて高頻度 (24%)
	呼吸困難 [2]	高頻度 (4.2%)	高頻度 (7.3%)
胃腸障害	腹痛 [2,5]	極めて高頻度 (19%)	極めて高頻度 (30%)
	悪心	極めて高頻度 (25%)	極めて高頻度 (28%)
	嘔吐	極めて高頻度 (19%)	極めて高頻度 (27%)
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	高頻度 (6.7%)	極めて高頻度 (21%)
	蕁麻疹	極めて高頻度 (25%)	極めて高頻度 (24%)
	発疹	極めて高頻度 (33%)	極めて高頻度 (24%)
	そう痒症	極めて高頻度 (25%)	極めて高頻度 (23%)
	紅斑	極めて高頻度 (11%)	高頻度 (6.7%)
	皮膚剥脱	低頻度 (0.4%)	高頻度 (1.7%)
	斑状丘疹状皮疹	高頻度 (3.5%)	高頻度 (1.79%)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛 [3]	極めて高頻度 (79%)	極めて高頻度 (67%)
	筋肉痛	極めて高頻度 (11%)	極めて高頻度 (12%)

器官別大分類	副作用	導入／漸増期 [1]	維持期
	関節腫脹	高頻度 （6.0%）	高頻度 （3.9%）
	筋骨格硬直	高頻度 （4.2%）	高頻度 （5.6%）
	関節硬直	高頻度 （6.3%）	高頻度 （2.2%）
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 [3]	極めて高頻度 （93%）	極めて高頻度 （66%）
臨床検査	低 Phe 血症	極めて高頻度 （15%）	極めて高頻度 （65%）
	補体成分 C3 減少 [6]	極めて高頻度 （66%）	極めて高頻度 （73%）
	補体成分 C4 減少 [6]	極めて高頻度 （64%）	極めて高頻度 （39%）
	高感度 CRP 値上昇 [7]	極めて高頻度 （17%）	極めて高頻度 （13%）

[1] 導入及び漸増期には、一定用量投与中の血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 未満に到達する前の期間を反映している。一定用量投与中に血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 未満に到達した時点から、当該患者は維持期に移行したとみなされた。

[2] 過敏症反応とは、急性全身性過敏症反応などの複数の用語を含む総称であり、場合によって血管浮腫、浮動性めまい、呼吸困難、発疹、血清病や蕁麻疹などの広範な症状を呈する。

[3] 「特別な警告及び使用上の注意」を参照。

[4] 製造販売後のアナフィラキシー発現頻度は特定できない。

[5] 「腹痛」には、腹痛、上腹部痛、及び腹部不快感が含まれる。

[6] 補体成分 C3／C4 減少とは、補体成分値がベースライン時の正常値又は高値からベースライン後に低値へと変化した状態と定義される。

[7] 6 か月間持続して基準値上限 （0.287 mg/dl） を上回った高感度 CRP （hsCRP） 値を反映している。

主な副作用の説明

関節痛並びにその他の関節関連徴候及び症状

臨床試験では、86% の患者が関節痛と一致するエピソード （背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頚部痛を含む） を発現した。関節痛は早期では初回投与後から発現したが、治療中どの時点でも発現する可能性がある。導入／漸増期における関節痛の発現リスクは、維持期の 3.1 倍である。

5% の患者が、重度の関節痛 （日常的な身の回りの管理を制限する程度の重度の疼痛） を発現した。関節痛エピソードは併用薬投与 （例: 非ステロイド性抗炎症薬、グルココルチコイド及び／又は解熱剤）、減量、投与の一時中断又は投与中止により管理され、関節痛エピソードの 97% は治験終了時までに消失した。

患者の 7% が持続的な （6 か月以上続く） 関節痛を呈した。エピソードの 96% では用量変更を行わず、持続的な関節痛エピソードは全て後遺症なしに消失した。

注射部位反応

93% の患者で注射部位反応が報告された。最も高頻度で認められた （患者の 10% 以上で発現した） 注射部位反応は、反応、紅斑、挫傷、そう痒症、疼痛、腫脹、発疹、硬結及び蕁麻疹であった。導入／漸増期における注射部位反応の発現リスクは、維持期の 5.2 倍である。

注射部位反応は早期では初回投与後から発現したが、治療中どの時点でも発現する可能性がある。注射部位反応の平均持続期間は 10 日間であり、注射部位反応の 99% が治験終了時までに消失した。

次の 3 件の肉芽腫皮膚病変と一致する注射部位反応が報告された （各反応は患者 1 例に発現）:肉芽腫性皮膚炎 （Palynziq 治療の 15 か月後に発現し 16 日間持続）、黄色肉芽腫 （Palynziq 治療の 12 か月後に発現し 21 か月持続）、及び糖尿病性脂肪類壊死症 （Palynziq 治療の 9 か月後に発現し 9 か月間持続）。糖尿病性脂肪類壊死症はステロイド注射剤により治療したところ、合併症としてシュードモナス感染を併発した。上記の注射部位反応は全て消失した。患者 1 例で腸間膜脂肪織炎に関連する軟部組織感染が報告され、投与中止に至った。

14 日間以上続く皮膚反応 （注射部位反応に限定しない）

臨床試験では、Palynziq を投与した患者の 47% が 14 日間以上続く （注射部位反応に限定しない） 皮膚反応を発現した。導入／漸増期における 14 日間以上続く皮膚反応の発現リスクは、維持期の 1.5 倍である。

最も高頻度で報告された （患者の 5% 以上で発現した） 皮膚反応は、そう痒症、発疹、紅斑及び蕁麻疹であった。報告されたその他反応には、皮膚剥脱、全身性皮疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹及びそう痒性皮疹が含まれた。当該反応の平均 （SD） 持続期間は 63 （76） 日間であり、当該反応の 86% が治験終了時までに消失した。

<u>免疫原性</u>

Palynziq を投与した全患者が持続的な総抗pegvaliase抗体 （TAb） 応答を発現し、ほぼ全患者が 4 週目までに陽性反応を示した。平均 TAb 抗体価は長期治療を通して （治療開始から 3 年超） 維持された。本剤を投与したほぼ全ての患者で治療開始後 2 か月時点までに抗フェニルアラニン アンモニアリアーゼ （PAL） IgM 抗体が検出されたが、発現割合と平均抗体価は経時的に徐々に減少した。4 か月目までの時点でほぼ全ての患者において抗 PAL IgG 抗体が検出され、平均抗体価は長期治療を通して比較的安定していた。ほぼ全ての患者でpegvaliaseに誘発された抗 PEG IgM 反応及び IgG 反応が検出され、各抗体の平均抗体価は治療開始後 1～3 か月時点で最高値に達し、大部分の患者において治療開始後 6～9 か月以内にベースライン値まで戻った。大部分の患者において、PAL 酵素活性を阻害する能力のある中和抗体 （NAb） が治療開始後 1 年以内に検出され、抗体の平均抗体価は長期治療を通して比較的安定していた。

急性全身性過敏症反応を発現した患者 16 例全てにおいて、急性全身性過敏症反応エピソードの発現時付近に実施したpegvaliase特異的 IgE 抗体検査は陰性であった。これらの過敏症反応は 3 型免疫複合体介在性過敏症の発現機序と一致しており、投与初期段階 （導入期及び漸増期中） において発現頻度が最も高く、この間において初期免疫応答は PEG IgM 反応、PEG IgG 反応及び PAL IgM 反応が大半を占め、C3/C4 濃度は最低値を示した。維持期では、これら抗体の発現割合が低下し C3/C4 がベースライン値付近まで戻るにつれ、過敏症反応も経時的に減少

した。抗体価の存在は、過敏症反応の予測指標ではなかった。
臨床試験において、pegvaliaseの血漿曝露量と血中Phe濃度低下に直接的な相関性が認められた。pegvaliaseの血漿曝露量は、主にpegvaliaseに対する免疫応答に依存した。NAb を含む全ての抗体検査項目で抗体価が低い患者ほどpegvaliaseの免疫介在性クリアランスが低いため、pegvaliase濃度が高かった。結果として、このような患者で低Phe血症を発現する可能性が高かった。抗体価の高い患者ほど、クリアランスを克服し血中Phe濃度の低下を達成するため、高用量を投与する必要があった。ただし、抗体価は患者間で顕著なばらつきがあったため、血中濃度を大幅に低下させるために必要なpegvaliase用量又は低Phe血症発現の予測指標となる特異的な抗体価は認められなかった。免疫介在性クリアランスが高く投与用量が低い治療初期 （Palynziq 投与開始後 6 か月未満） においては、抗体価が高い患者ほど血中Phe濃度の低下効果が弱かった。初期免疫応答が （Palynziq 投与開始後 6 か月以降に） 成熟し、長期治療で血中Phe濃度をコントロールするための用量調節を行った後も、治療継続した患者の平均血中PhePhe濃度は引き続き減少した （5.1 項を参照）。長期治療中の抗体価は安定しており、用量漸増は抗体価の上昇とは関連していなかった。そのため長期治療中の平均用量レベルも安定しており、持続的な治療効果が示された。
小児
16 歳未満の小児患者に関する利用可能なデータはない。
16～18 歳の患者 12 例 （11 例は 301 試験から移行） が Palynziq の投与を受けた。副作用の種類及び発現頻度は、成人患者と類似していた。
副作用の疑いの報告
医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。このような報告により、医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的に監視することが可能となる。医療従事者は、以下に記載された国内報告システムを介して、副作用の疑いを全て報告することが求められる。

アイルランド
HPRA ファーマコビジランス
ウェブサイト:www.hpra.ie
マルタ
副作用報告ウェブサイト:www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal
英国 （北アイルランド）
イエローカード・スキーム
ウェブサイト:www.mhra.gov.uk/yellowcard （または Google Play か Apple App Store で「MHRA Yellow Card」と検索）

4.9　過量投与
臨床試験で最大 150 mg/日用量のpegvaliase投与を検討したが、こうした高用量投与後における特定の徴候、症状は確認されていない。安全性プロファイルの差は認められなかった。副作用の管理については 4.4 項及び 4.8 項を参照。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法的分類:その他の消化管及び代謝用製剤、酵素、ATC コード:A16AB19

Pegvaliaseは、蛋白質 1 モル当たりポリマー 28～44 モルの置換度で 20 kDa の直鎖 NHS-PEG と結合した rAvPAL である。平均分子量は約1,000 kDa であり、そのうち蛋白質部位が約 248 kDa を占める。

作用機序

Pegvaliase は、Phe をアンモニア及び *trans*-桂皮酸に変換する遺伝子組換え PEG 化フェニルアラニンアンモニアリアーゼ酵素であり、主な消失経路は肝代謝である。

臨床的有効性及び安全性

Palynziq の PKU 治療効果は、フェニルケトン尿症患者を対象とした Palynziq の非盲検投与開始試験 （301 試験） 及び有効性評価のための継続投与試験 （302 試験） で実証されている。

301 試験:治療開始 （導入及び漸増）

301 試験は、PKU 患者を対象に導入／漸増／維持用量レジメンにおける Palynziq 自己投与の安全性及び忍容性を評価した非盲検、無作為化 （1:1）、多施設共同試験である。登録された患者 261 例の年齢は 16～55 歳であり （平均:29 歳）、ベースライン時血中 Phe 濃度の平均値は 1,233 µmol/L であった。治療開始時において、253 例 （97%） の患者で血中 Phe 濃度がコントロール不良であり （血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 超）、8 例で血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下であった。サプロプテリンによる前治療を受けていた患者は、Palynziq 初回投与の少なくとも 14 日前に同剤の服用を中止するよう求められた。ベースライン時には、149 例 （57%） が合計蛋白質摂取量の一部を治療食により摂取しており、261 例中 41 例 （16%） が Phe 制限食 （合計蛋白質摂取量の 75% 超を治療食により摂取している状態と定義する） を摂取していた。導入レジメン （週 1 回 2.5 mg の 4 週間投与） で各患者への Palynziq 投与を開始し、無作為割り付けされた目標用量 1 日 1 回 20 mg 又は 1 日 1 回 40 mg まで段階的に （用量及び投与頻度を） 漸増した。漸増期間は患者ごとに異なり、患者の忍容性に基づいて設定した （最長 30 週間）。この試験では維持期を、無作為割り付けされた用量 1 日 1 回 20 mg 又は 1 日 1 回 40 mg を 3 週間以上投与する期間と定義した。

登録患者 261 例中 195 例 （75%） の患者が無作為割り付けされた維持用量に達した （1 日 1 回 20 mg 用量群で 103 例、1 日 1 回 40 mg 用量群で 92 例）。維持用量達成までの期間の中央値は、1 日 1 回 20 mg 用量無作為化群で 10 週間 （範囲: 9～29 週間）、1 日 1 回 40 mg 用量群では 11 週間 （範囲: 10～33 週間） であった。301 試験に登録された患者 261 例中、152 例が 302 試験の適格性評価期間に継続参加し、51 例が 301 試験から 302 試験の長期継続期間へと直接移行した。

302 試験:有効性評価

302 試験は （301 試験の） 継続投与試験であり、非盲検適格性評価期間、二重盲検プラセボ対照無作為化休薬 （RDT） 期間及び長期非盲検継続期間が含まれた。

適格性評価期間

Palynziq 前治療を受けた患者合計 164 例 （301 試験から 152 例、及び他の Palynziq 治験から 12 例） が、最長 13 週間にわたり治療を継続した。

302 試験の適格性評価期間に参加した患者 164 例中、86 例が適格性基準 （無作為割り付けされた各用量の投与 13 週間以内に治療開始前ベースラインの 20% 以上の血中 Phe 濃度の平均低下を達成する） を満たして RDT 期間に継続参加し、12 例が投与中止し、57 例が RDT 期間には参加せず、増量が許可される 302 試験の長期継続期間において Palynziq の投与を継続した。

無作為化休薬 （RDT） 期間

二重盲検プラセボ対照 RDT 期間では、合計 8 週間の無作為割り付けされた用量 （20 mg/日若しくは 40 mg/日） の継続投与群又はマッチングプラセボ投与群のいずれかに、2:1 の割合で患者を無作為化した。

主要評価項目は、血中 Phe 濃度の RDT 期間ベースラインから RDT 期間 8 週目までの変化量とした。Palynziq 投与群では血中 Phe 濃度の低下を維持できたのに対し、プラセボ投与群の血中 Phe 濃度は 8 週間後に治療開始前ベースライン値に戻った （p < 0.0001。表 3 を参照）。

表 3:PKU 患者における RDT 期間ベースラインから RDT 期間 8 週目までの血中 Phe 濃度 （µmol/L） の LS 平均変化量 （302 試験）

無作為化治療群	血中 Phe 濃度 （µmol/L） 平均値 （SD）			302 試験 RDT 期間におけるベースラインから 8 週目までの LS 平均変化量 (95% CI)	LS 平均変化量の治療群間差 (95% CI) P 値 [2]
	治療開始前ベースライン [1]	302 試験 RDT 期間ベースライン	302 試験 RDT 期間 8 週目		
Palynziq 1 日 1 回 20 mg[3]	1450.2 （310.5） n = 29	596.8 （582.8） n = 29	553.0 （582.4） n = 26	-23.3 （-156.2、109.7）	-973.0 （-1204.2、-741.9） p < 0.0001
プラセボ 1 日 1 回 20 mg[4]	1459.1 （354.7） n = 14	563.9 （504.6） n = 14	1509.0 （372.6） n = 13	949.8 （760.4、1139.1）	
Palynziq 1 日 1 回 40 mg[3]	1185.8 （344.0） n = 29	410.9 （440.0） n = 29	566.3 （567.5） n = 23	76.3 （-60.2、212.8）	-588.5 （-830.1、-346.9） p < 0.0001
プラセボ 1 日 1 回 40 mg[4]	1108.9 （266.8） n = 14	508.2 （363.7） n = 14	1164.4 （343.3） n = 10	664.8 （465.5、864.1）	

[1] Palynziq による治療開始前の血中 Phe 濃度。

[2] 治療群、来院及び治療群と来院の交互作用 （血中 Phe 濃度変化量の時間プロファイルは各治療群別に評価する） を血中 Phe 濃度調整因子とした混合モデル反復測定 （MMRM） 法による解析に基づく。

[3] Palynziq 投与群 （20 mg/日又は 40 mg/日） の計 9 例を、8 週目の解析対象から除外した。その内訳は、有害事象により RDT 期間を完了しなかった患者が 4 例 （1 例は投与を中止し、3 例は長期継続期間に移行）及び 8 週目の検査期間内 （43～56 日目） に Phe 検査を完了しなかった患者が 5 例である。

[4] プラセボ投与群 （20 mg/日又は 40 mg/日） の計 5 例を、8 週目の解析対象から除外した。その内訳は、有害事象により RDT 期間を完了しなかった患者が 1 例及び 8 週目の検査期間内 （43～56 日目） に Phe 検査を完了しなかった患者が 4 例である。

この期間中、不注意の症状及び気分症状も評価した。この 8 週間の評価期間において、プラセボ投与群に無作為化された患者と Palynziq 投与群に無作為化された患者の間に、不注意症状と気分症状の差は認められなかった。

長期継続期間

長期非盲検継続期間では患者への Palynziq 投与を継続し、これまでに達成した血中 Phe 濃度を維持し血中 Phe 濃度のさらなる低下を達成するため、医師による用量調節 （5、10、20、40 又は 60 mg/日） を行った。

301 試験及び 302 試験における全体の治療成績

両試験の終了時点において、261 例中 188 例の患者が 1 年間以上投与を受け、4 例が治療を完了し、69 例が 1 年目に投与を中止した。この 188 例中、165 例が 2 年間以上投与を受け、22 例が 2 年目に投与を中止し、9 例が 2 年目以降に投与を中止した。投与中止に至った計 100 例中、投与中止理由はそれぞれ、有害事象が 40 例、患者による意思決定が 29 例、医師による意思決定が 10 例、その他の理由 （例: 追跡不能、妊娠、治験実施計画書からの逸脱） が 21 例であった。

有効性の結果の経時的推移を、表 4 及び図 1 に示す。

血中 Phe 濃度の経時的推移

平均血中 Phe 濃度は、ベースライン値 1,233 µmol/L から 12 か月目で 565 µmol/L （164 例）、24 か月目で 333 µmol/L （89 例） に減少し、この平均血中 Phe 濃度の減少幅は 36 か月目 （371 µmol/L、84 例） まで維持された （表 4 及び図 1 を参照）。ベースラインからの変化量の中央値は、12 か月目で -634 µmol/L、24 か月目で -968 µmol/L、36 か月目で -895 µmol/L であった。

ADHD 不注意スコア及び PKU-POMS 混乱スコアの経時的推移

不注意の諸症状を、治験責任医師による採点式の注意欠如・多動性障害評価尺度 （ADHD-RS IV） の不注意に関する下位尺度に基づき評価した。ADHD-RS IV の不注意下位尺度は 0～27 の範囲で採点され、スコアが高いほど障害の程度が重くなり、9 未満のスコア （すなわち基準範囲内のスコア） は患者が無症候性であることを指す。表 4 に、ADHD 不注意下位尺度スコア結果の経時的推移を示す。ADHD-RS 不注意スコアのベースラインからの平均減少量 （改善を示唆する） は、18 か月目 （168 例、5.3 減少）、24 か月目 （159 例、5.9 減少）及び 36 か月目 （142 例、6.6 減少） において、成人 ADHD 患者を対象とした場合の臨床的意義のある最小変化量 （MCID。5.2 以上の減少量と定義される） を上回っていた。ベースライン時の ADHD 不注意スコアが 9 を超えていた （ベースライン時に不注意の有症候性が示唆されていた） 患者における ADHD 不注意スコアのベースラインからの平均減少量 （改善を示唆する） は、12 か月目 （80 例、7.8 減少）、18 か月目 （78 例、8.9 減少）、24 か月目 （76 例、9.6 減少）及び 36 か月目 （66 例、10.7 減少） において、成人 ADHD 患者で推定される MCID を上回っていた。

気分の諸症状 （混乱、疲労、抑うつ、緊張-不安、活気及び怒りの各領域） を、PKU 対象に改変した気分状態プロファイル （PKU-POMS） を用いて評価した。PKU-POMS の混乱下位尺度

（0～12 の範囲で採点され、スコアが高いほど障害の程度が重くなる） は、血中 Phe 濃度の変化への感度が最も高いと考えられた。表 4 に、PKU-POMS 混乱下位尺度スコア結果の経時的推移を示す。PKU-POMS 混乱下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量 （改善を示唆する） は、12 か月目 （130 例、1.6 減少）、18 か月目 （123 例、2 減少）、24 か月目 （116 例、2.2 減少）及び 36 か月目 （103 例、2.2 減少） において、MCID （1 以上の減少量と定義される） を上回っていた。

常食による蛋白質摂取量の経時的変化

常食による蛋白質摂取量の中央値は、12 か月目 （ベースライン値から 4 g 増加）、24 か月目 （ベースライン値から 14 g 増加）及び 36 か月目 （ベースライン値から 20 g 増加） に上昇した。

図 1:平均 （SE） 血中 Phe 濃度の経時的推移

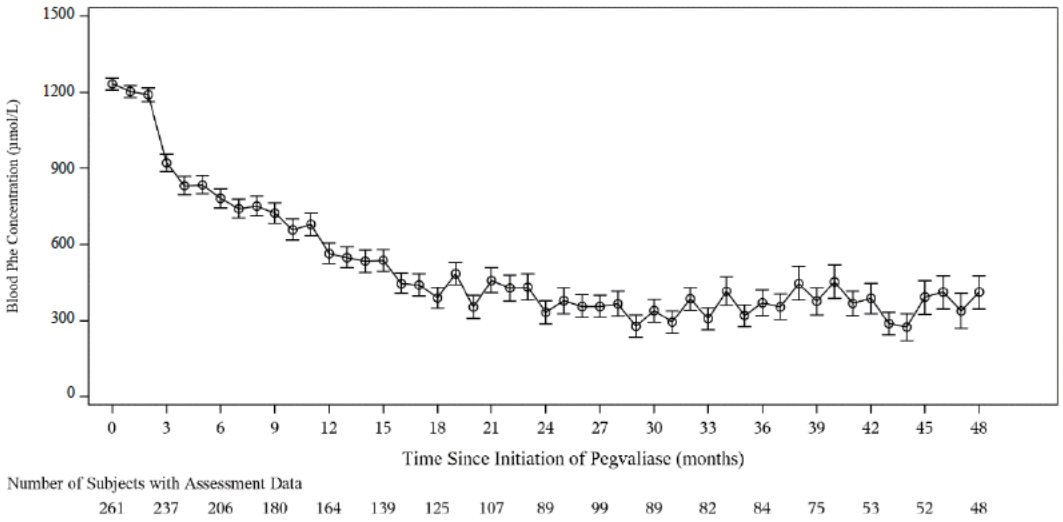


表 4:Palynziq を投与した患者における 12 か月、18 か月、24 か月及び 36 か月時点での有効性の結果

	ベースライン	12 か月目	18 か月目	24 か月目	36 か月目
血中 Phe 濃度 [1]					
N	261	164[2]	125[2]	89[2]	84[2]
平均 （SD） 血中 Phe 濃度（µmol/L）	1233 （386）	565 （531）	390 （469）	333 （441）	371 （459）
ベースラインからの変化量（µmol/L） 平均値 （SD） 中央値	-	- 662 （588） -634	- 883 （565） -920	- 882 （563） -968	-911 （563） -895
ADHD 不注意 [3] 下位尺度 （治験責任医師による採点）					
N	253	178	175	166	147
平均 （SD） 不注意スコア	9.8 （6.1）	5 （4.9）	4.6 （4.7）	4.3 （4.6）	3.4 （4.5）
不注意スコアのベースラインからの変化量 （n）[4] 平均値 （SD） 中央値	-	n=172 -4.7 （5.6） -4	n=168 -5.3 （5.9） -5	n=159 -5.9 （6.1） -5	n=142 -6.6 （6.1） -5
ベースラインスコアが 9 超の患者における ADHD 不注意 [3] 下位尺度 （治験責任医師による採点）					
N	116	80	78	76	66
平均 （SD） 不注意スコア	15.3 （4.1）	7.6 （4.9）	6.6 （5）	5.9 （4.9）	4.9 （5.3）
不注意スコアのベースラインからの変化量 （n）[4] 平均値 （SD） 中央値	-	n=80 -7.8 （5.5） -7	n=78 -8.9 （5.8） -9	n=76 -9.6 （5.9） -10	n=66 -10.7 （6.0） -12
PKU-POMS 混乱 [3] 下位尺度 （患者自己採点）					
N	170	181	178	168	152
平均 （SD） 混乱スコア	4 （2.7）	2.4 （2.1）	2.1 （2.2）	2 （2.1）	1.9 （2.1）
混乱スコアのベースラインからの変化量 （n）[4] 平均値 （SD） 中央値	-	n=130 -1.6 （2.5） -1	n=123 -2 （2.8） -2	n=116 -2.2 （2.7） -2	n=103 -2.2 （3.0） -2
常食による蛋白質摂取量 （g）					
N	250	160	111	83	80
平均値 （SD）	39 （28）	47 （29）	50 （27）	55 （27）	66 （27）
蛋白質摂取量のベースラインからの変化量 （n）[4] 平均値 （SD） 中央値	-	n=154 9 （25） 4	n=106 12 （25） 9	n=80 16 （27） 14	n=78 24 （31） 20

[1] ベースライン後の各血中 Phe 濃度は、月 1 回の来院のうち測定時から最も近い （つまり 1 か月以内の） 来院に含めた。

[2] データカットオフ時点で各治療時点 （12 か月目／18 か月目／24 か月目／36 か月目） に達しており、かつその治療時点で PhePhe 検査が予定されていた患者の数を反映している。

[3] ベースライン後の ADHD 不注意／PKU-POMS 混乱スコア値は、3 か月に 1 回の来院のうち測定時から最も近い （つまり 3 か月以内の） 来院に含めた。

[4] ベースラインからの変化量は、ベースラインと比較対象時点の両方で利用可能な測定値を有する被験者を基に算出している。試験開始時に、一部の被験者のベースライン時 ADHD 不注意スコア及び POMS 混乱スコアは取得されなかった。

301 試験のベースライン時に血中 Phe 濃度がコントロール不良 （血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 超） であった患者 253 例中、

- 54%、69%及び 72% の患者が、それぞれ 12 か月、24 か月及び 36 か月以内に 600 µmol/L 以下の血中 Phe 濃度を達成した。
- 44%、62%及び 67% の患者が、それぞれ 12 か月、24 か月及び 36 か月以内に 360 µmol/L 以下の血中 Phe 濃度を達成した。

血中 Phe 濃度の低下が ADHD 不注意スコア及び PKU-POMS 混乱スコアに及ぼす影響

血中 Phe 濃度のベースライン四分位数からの変化量により ADHD 不注意下位尺度スコア及び PKU-POMS 混乱下位尺度スコアを解析した結果、血中 Phe 濃度の低下が最も多かった層の患者において ADHD 不注意下位尺度スコア及び PKU-POMS 混乱下位尺度スコアの改善度が最も大きいことが示された。

小児

16 歳未満の小児患者に関する利用可能なデータはない。

301 試験では、261 例中 11 例の登録時年齢が 16～18 歳であり、11 例全てでベースライン時の血中 Phe 濃度がコントロール不良 （血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 超） であった。本試験では、これらの患者には 18 歳以上の患者と同一の導入／漸増／維持レジメンで投与を行った。ベースラインからの平均 （SD） 変化量は、12 か月目 （9 例） で 20 （323） µmol/L、24 か月目 （5 例） で -460 （685） µmol/L、36 か月目 （5 例） で -783 （406） µmol/L であった。301 試験に最初に登録された 11 例中、3 例が 12 か月以内に 600 µmol/L 以下の血中 Phe 濃度を達成し、7 例が 24 か月以内、8 例が 36 か月以内に同閾値を達成した。

欧州医薬品庁は、高 Phe 血症の治療を目的とした小児患者の一部又は複数の集団における本剤の試験結果の提出義務期限を延期している （小児への投与に関する情報は、4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態学的特性

Pegvaliaseは、大腸菌内で発現させた藍色細胞 *Anabaena variabilis* 由来の遺伝子組換え PEG 化フェニルアラニンアンモニアリアーゼ （rAvPAL） である。rAvPAL を PEG 化する目的は、rAvPAL 細菌蛋白質への免疫認識を低減し、本剤の半減期を延長することである。

PKU 成人患者の免疫応答は不均一であることから、pegvaliaseの薬物動態には患者間及び患者内の大きなばらつきがある。免疫応答は、クリアランス及び定常状態に達するまでの時間に影響を及ぼす。免疫応答は、合計治療期間 6～9 か月で安定化する。

吸収

単回皮下投与後 （0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg）、pegvaliase は緩やかに吸収され、t_{max} の中央値は 3.5～4 日間 （個別値範囲: 2.5～7 日間） であった。バイオアベイラビリティは、注射部位の違いによる影響を受けなかった （4.2 項を参照）。ヒトにおける絶対バイオアベイラビリティは不明である。

分布

定常状態における見かけの分布容積 （Vz/F） の平均値 （SD） は、20 mg 用量投与後で 26.4 L （64.8 L）、40 mg 用量投与後で 22.2 L （19.7 L） であった。

代謝

フェニルアラニンアンモニアリアーゼ （PAL） は、細胞内に取り込まれた後に異化経路を介して代謝され、低分子ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。PEG 分子は代謝的に安定であり、PAL 蛋白質から分離され主に腎濾過により消失すると考えられる。

消失

反復投与後、pegvaliase は主に免疫介在性機序により消失する。臨床試験において、抗 PAL 抗体、抗 PEG 抗体及び抗 pegvaliase 抗体は主に IgG 及び IgM であると同定された。また、比較的低い IgE 抗体価も認められた。維持期において定常状態に達するまでの時間は、維持用量投与開始から 4～24 週間後であると考えられる。20 mg 用量及び 40 mg 用量での平均 （SD） 半減期は、それぞれ 47.3 時間 （41.6 時間）及び 60.2 時間 （44.6 時間） であった。半減期の個別値は 14～132 時間である。PEG 分子の主な消失経路は腎濾過であると考えられる。

線形性／非線形性

20 mg/日から 40 mg/日及び 40 mg/日から 60 mg/日への各用量漸増段階中に、比較的大幅な用量比例性の曝露量増加が認められた。

特別な患者集団

臨床試験で得られたpegvaliase濃度データを解析したところ、体重、性別及び年齢はpegvaliaseの薬物動態に顕著な影響を及ぼさないことが示された。腎機能障害又は肝機能障害がpegvaliaseの薬物動態に及ぼす影響を評価するための臨床試験は実施されていない。

曝露量-反応関係

第 3 相試験データを用いた PK/PD 解析では pegvaliase 曝露量と血中 Phe 濃度低下は反比例関係にあることが示されたが、これには Phe の食事摂取量が影響している可能性がある。血漿中 pegvaliase Ctrough 濃度が比較的低い （10,000 ng/mL 未満の） 患者においては、Ctrough 濃度が同一であり Phe 食事摂取量が少ない患者と比較して、Phe 食事摂取量が多い患者の方が血中 Phe 濃度が高い傾向にあったことから、酵素 （すなわち rAvPAL） の飽和状態が示唆される。Pegvaliase Ctrough 濃度が高い （10,000 ng/mL 以上の） 患者においては、Phe 食事摂取量が多い場合でも大部分の血中 Phe 濃度 （97%） は 30 µmol/L 以下である。したがって、蛋白質摂取量が適切であるにもかかわらず低 Phe 血症を呈する患者に対しては、pegvaliase の減量を検討する必要がある （4.2 項を参照）。

5.3 非臨床試験での安全性データ

Pegvaliase の単回投与及び反復投与毒性試験、並びに生殖発生毒性試験では、正常動物種 （サル、ラット及びウサギ） において、正常値未満に低下した血漿中 Phe 濃度に起因する体重増加量の用量依存的な減少が認められた。血漿中 Phe 濃度の低下及び体重増加量の減少は、投与中止後に可逆性を示した。

カニクイザルを用いた 4 週間及び 39 週間の反復投与毒性試験では、発現率と重症度が用量依存的な動脈炎が、臨床的関連性のある曝露量で広範な臓器及び組織に認められた。これらの試験で観察された動脈炎は、広範な臓器及び組織並びに皮下注射部位の小動脈と細動脈に及んで

いた。動脈炎は、動物種に異種蛋白質を長期投与したことに関連する免疫介在性反応に起因していた。上記試験で観察された血管炎は、投与中止により可逆性を示した。

ラットを用いた 4 週間及び 26 週間の反復投与毒性試験では、pegvaliase 投与に起因する用量依存的な空胞化が、ラットにおいて臨床的関連性のある曝露量で広範な臓器及び組織に認められた。しかし、カニクイザルには認められなかった。脳内に空胞化は認められなかった。回復期終了時までに腎臓を除く全組織中の空胞が消失又は縮小したことから、部分的な可逆性が示唆された。臨床生化学検査／検尿及び病理組織学的分析の結果、上記の試験で観察された空胞化は臓器関連毒性とは関連していなかった。これらの所見の臨床的有意性と機能的影響は不明である。

pegvaliase がラット及びウサギの生殖発生に及ぼす有害な作用は用量依存的であり、着床率、同腹児数と胎児重量の減少及び胎児異常の増加が含まれた。さらにウサギでみられた所見には、流産、胎児奇形及び胚／胎児致死性の増加が含まれた。これらの所見は、母動物毒性 （体重、卵巣重量及び摂餌量の減少） の存在下で発現し、PKU を有しない動物種で認められた母動物血中 Phe の正常値未満への著しい低下と関連していた。母動物 Phe 枯渇の胚・胎児発生への作用発現率に対する影響は評価されなかった。

ラットを用いた出生前／出生後試験で pegvaliase を 20 mg/kg 用量で 1 日 1 回皮下投与したところ、出生児体重と同腹児数の減少、泌乳期間中における出生児生存率の低下及び出生児の性成熟遅延が認められた。出生児への影響は、母動物毒性と関連していた。

Pegvaliase の癌原性の可能性を評価する長期動物試験又は pegvaliase の変異原性の可能性を評価する試験は実施されていない。作用機序に基づき、pegvaliase に腫瘍原性はないと考えられる。

6. 製剤特性

6.1 添加剤一覧

トロメタモール
トロメタモール塩酸塩
塩化ナトリウム
trans-桂皮酸
注射用水

6.2 配合禁忌

配合試験は実施していないため、本剤を他剤と混合してはならない。

6.3 使用期限

2 年間

Palynziq は、密封トレイに包装されたままの状態で熱源を避け、最長 30 日間にわたり冷蔵庫外（25 °C 未満） で保管できる。一度冷蔵庫から室温に移した本製剤は、再冷蔵してはならない。

6.4　特別な保管上の注意

要冷蔵保管　（2～8 ℃）。冷凍しないこと。
冷蔵庫外　（25 ℃ 未満）　での保管についての詳細は、6.3 項を参照。

6.5　容器の種類及び内容物

ステンレス製 26 ゲージ注射針、針安全装置、ポリプロピレン製プランジャーロッド及びクロロブチルゴム製ガスケット　（フルオロポリマーコーティング）　付きのタイプ I ホウケイ酸ガラス製 1 mL プレフィルドシリンジ。自動ニードルガードは、ポリカーボネート製の透明ニードルガード、及びニードルガード内部のステンレス製ばねで構成される。注射後、内部のばねが伸長することにより注射針がニードルガード内に格納される。
2.5 mg プレフィルドシリンジ　（白色のプランジャー）：
外箱 1 個当たりプレフィルドシリンジ 1 本同梱。
10 mg プレフィルドシリンジ　（緑色のプランジャー）：
外箱 1 個当たりプレフィルドシリンジ 1 本同梱。
20 mg プレフィルドシリンジ　（青色のプランジャー）：
外箱 1 個当たりプレフィルドシリンジ 1 本又は 10 本同梱。
全ての包装単位が市販されているとは限らない。

6.6　廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意事項

未使用の製剤又は廃棄物は現地の規制要件に従って廃棄すること。注射後には、注射針が自動的にニードルガード内に格納され、安全に覆われた状態となる。
投与前準備と Palynziq の投与に関する手順は、添付文書に記載されている。

7.　販売承認取得者

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ireland
P43 R298

8.　販売承認番号

EU/1/19/1362/001 1 x 2.5 mg プレフィルドシリンジ
EU/1/19/1362/002 1 x 10 mg プレフィルドシリンジ
EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg プレフィルドシリンジ
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg プレフィルドシリンジ

9.　初回承認日／承認更新日

初回承認日:2019 年 5 月 3 日

10.　本文書の改訂日

01/2022

本剤の詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト （http://www.ema.europa.eu） で閲覧可能である。

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、ビオプテン顆粒 2.5%、同 10%の効能又は効果等を本剤と対比して表 1.7.1 に示す。

表 1.7.1　同種同効品一覧表

販売名	パリンジック皮下注 5 mg、同 10 mg、同 20 mg	ビオプテン顆粒 2.5%、同 10%
JAN	ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）	サプロプテリン塩酸塩
製造販売業者	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社	第一三共株式会社
効能又は効果	フェニルケトン尿症	● ジヒドロビオプテリン合成酵素欠損、ジヒドロプテリジン還元酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（異型高フェニルアラニン血症）における血清フェニルアラニン値の低下 ● テトラヒドロビオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症）における血清フェニルアラニン値の低下
添付文書改訂	---	2021 年 5 月（第 2 版）

目次

1.8　添付文書（案）.....2
1.8.1　添付文書（案）.....2
1.8.2　効能・効果（案）、用法・用量（案）及び関連する注意の設定根拠.....8
1.8.3　使用上の注意（案）の設定根拠.....11

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

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（以下、本剤）の添付文書案を以下に示す。

最新の添付文書を参照すること

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号

貯法： 2～8℃保存
有効期間：2 年

承認番号	XXXXXXXXXXXXXXXX
販売開始年月	年　月

フェニルケトン尿症治療剤

ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）製剤
劇薬、処方箋医薬品（注）

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

Palynziq® Subcutaneous Injection

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）[1]	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

1) 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	—

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。

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 生殖能を有する患者

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]

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

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[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[2]（90%）, 疲労		
免疫系障害	過敏症反応[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[4]	低フェニルアラニン血症[5]	

＜維持用量に達した後の期間[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[2]（65%）, 疲労		
免疫系障害	過敏症反応[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[5]（63%）, 補体因子C3低下（81%）, 補体因子C4低下（41%）	CRP上昇[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。
[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。
[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] CRP の高値が 6 カ月超継続。
[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］

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与 [1)]

外国人フェニルケトン尿症患者（15 例）に本剤 0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg を単回皮下投与したときの血漿中濃度推移及び本薬の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

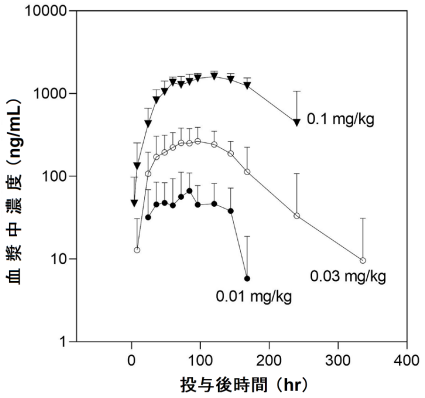


表1　本剤を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量（mg/kg）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-t}（μg･h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
0.01（5 例）	0.073±0.044	6.04±4.45	84［60, 144］	59.5±23.6 [a)]
0.03（5 例）	0.298±0.101	35.50±12.53	96［60, 168］	45.8±23.6 [a)]
0.1（5 例）	1.828±0.152	229.95±62.78 [a)]	96［60, 144］	113, 126 [b)]

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］
a) 3 例、b) 2 例

16.1.2 反復投与 [2)]

外国人フェニルケトン尿症患者（32 例）に本剤20 mg 又は40 mg を1 日1 回反復皮下投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表2　本剤を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量（mg/kg）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-t}（μg･h/mL）	t_{max}（h）	CL/F（L/h）	V/F（L）
20（17 例）	14.04±16.25	262.18±280.38	8.0［0, 24］	0.39±0.87	26.4±64.8 [b)]
40（15 例）	16.69±19.46	246.78±338.59 [a)]	8.2［0, 12］	1.25±2.46 [a)]	22.2±19.7 [c)]

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］
a) 12 例、b) 13 例、c) 5 例

16.4 代謝

本剤は、免疫介在性の機序による薬物除去を受けると考えられ、タンパク質部分はペプチド及びアミノ酸に分解されると推定される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する臨床試験

17.1.1 海外第 III 相試験

成人フェニルケトン尿症患者を対象に 301 及び 302 試験が実施された。301 試験は、血中フェニルアラニン濃度が 600 μmol/L 超のフェニルケトン尿症患者 261 例を対象に実施されたランダム化非盲検試験であり、維持用量として本剤 20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回投与された。[3)] 302 試験は、301 試験又は第 II 相試験を完了した患者を対象にランダム化治療中止期及び継続投与期を設けて実施された。[4)]

301 試験において、本剤は、2.5 mg 週 1 回を開始用量とし、4 週間投与後、忍容性に応じて 1 週間以上の間隔で 1 段階ずつ漸増し（2.5 mg 週 2 回、10 mg 週 1 回、10 mg 週 2 回、10 mg 週 4 回、10 mg1 日 1 回、20mg1 日 1 回）、維持用量として 20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回皮下投与とされた。また、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 受容体拮抗薬並びに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。

血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量は、表 3 のとおりであった。

表3　血中フェニルアラニン濃度のベースラインからの変化量

評価時点	本剤20 mg群（131例）		本剤40 mg群（130例）	
	血中フェニルアラニン濃度	ベースラインからの変化量	血中フェニルアラニン濃度	ベースラインからの変化量
ベースライン	1241.0±389.7（131例）	－	1224.4±384.3（130例）	－

投与12週時	997.0±513.8（120例）	−264.2±432.3（120例）	859.1±534.1（120例）	−359.9±495.5（120例）
投与24週時	929.2±449.0（76例）	−334.7±438.3（76例）	668.0±547.9（75例）	−509.3±619.2（75例）

単位：μmol/L、平均値±標準偏差（評価例数）

続く302試験では、先行して実施された臨床試験を完了した215例（301試験から203例、第II相試験から12例）を対象に実施された。ランダム化治療中止期の後に、継続投与期が設けられた。パート1（血中フェニルアラニン濃度評価期）では、本剤20又は40 mgを1日1回3～13週間皮下投与とされ、パート2（ランダム化治療中止期）では、二重盲検下でプラセボ又は本剤（20又は40 mg）を1日1回8週間皮下投与とされた。パート1に組み入れられた164例のうち、パート2への移行基準（13週間以内にランダム化された用量で、血中フェニルアラニン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）を満たした86例がパート2へ移行し、パート1で本剤20 mgを投与された被験者は本剤20 mg群と本剤20 mgのプラセボ群に、パート1で本剤40 mgを投与された被験者は本剤40 mg群と本剤40 mgのプラセボ群に、それぞれ2：1で無作為割付けされた。

主要評価項目である、パート2におけるベースラインから8週時までの血中フェニルアラニン濃度の変化量は、表4のとおりであった。全本剤群（本剤20 mg群及び本剤40 mg群の併合群）のベースラインからの血中フェニルアラニン濃度の変化量について、各プラセボ群と比較され、いずれも統計学的に有意な差が認められた（本剤20 mgのプラセボ群との群間差［95%信頼区間］は−923.3［−1135.0, −711.5］μmol/L、本剤40 mgのプラセボ群との群間差［95%信頼区間］は−638.3［−859.0, −417.6］μmol/L、いずれもp<0.0001、MMRM、Hochberg手順により多重性を調整）。

表4　パート2におけるベースラインから投与8週時までの血中フェニルアラニン濃度の変化量

評価項目	本剤20 mg		本剤40 mg		全本剤群（58例）
	プラセボ群（14例）	本剤群（29例）	プラセボ群（14例）	本剤群（29例）	
パート2のベースライン	563.9±504.6（14例）	596.8±582.8（29例）	508.2±363.7（14例）	410.9±440.0（29例）	503.9±520.3（58例）
8週時	1509.0±372.6（13例）	553.0±582.4（26例）	1164.4±343.3（10例）	566.3±567.5（23例）	559.2±569.5（49例）
8週時までの変化量[a)]	996.4±555.0（13例）	−65.9±192.0（26例）	599.0±507.4（10例）	114.1±332.4（23例	18.6±279.4（49例）
	949.75［760.38, 1139.11］	−23.27［−156.21, 109.66］	664.77［465.45, 864.10］	76.27［−60.24, 212.77］	26.50［−68.26, 121.26］

単位：μmol/L、平均値±標準偏差（評価例数）、変化量の下段：最小二乗平均［95%信頼区間］

a）最小二乗平均及びその95%信頼区間は、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フェニルアラニン濃度を説明変数としたMMRMにより算出、分散共分散行列には無構造を仮定

継続投与期では、医師の判断に基づき用量が調整された（10、20、40又は60 mgを1日1回皮下投与）。なお、本剤の総投与期間が52週間以上で、本剤40 mgを8週間以上投与された場合、医師の判断により60 mgに増量可能とされた。継続投与期における実際の1日あたりの用量（平均値±標準偏差）は、33.2±13.0 mgであった。前投与は、プラセボ投与後又は休薬後からの本剤投与再開時、有害事象等による投与中断後の投与再開時及び本剤40又は60 mg増量時の1週間は必須とされ、その他の期間においても必要に応じて行われた。

301試験から移行した被験者集団について、投与24カ月以降も血中フェニルアラニン濃度低下が維持された。血中フェニルアラニン濃度が600 μmol/L以下又は360 μmol/L以下に低下した被験者の割合は、それぞれ投与18カ月時で71.2%（89/125例）及び59.2%（74/125例）、投与24カ月時でそれぞれ77.5%（69/89例）及び67.4%（60/89例）、投与36カ月時でそれぞれ71.4%（60/84例）及び64.3%（54/84例）であった。

17.1.2 国内第III相試験

血中フェニルアラニン濃度が600 μmol/L超の成人フェニルケトン尿症患者12例を対象に、52週間の非盲検非対照試験が実施された。[5)]

本剤は、2.5 mg週1回を開始用量とし、4週間以上投与後、忍容性に応じて1週間以上の間隔で1段階ずつ漸増し（2.5 mg週2回、10 mg週1回、10 mg週2回、10 mg週4回、10 mg 1日1回、20 mg 1日1回）、維持用量として20 mgを1日1回皮下投与された。本剤20 mgの1日1回投与を24週間以上行っても血中フェニルアラニン濃度が360 μmol/Lを超えている場合は、40 mg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に応じて解熱鎮痛剤の前投与が行われた。

52週間の投与を完了した11例において、血中フェニルアラニン濃度（平均値±標準偏差）は、ベースライン1025.8±172.7 μmol/L、投与52週時448.3±458.8 μmol/Lであり、ベースラインから投与52週時までの変化量は−577.6±431.8 μmol/Lであった。投与52週時の血中フェニルアラニン濃度が600 μmol/L又は360 μmol/L以下に低下した被験者の割合は、それぞれ63.6%（7/11例）及び54.5%（6/11例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、遺伝子組換えフェニルアラニンアンモニアリアーゼ類縁体であり、テトラヒドロビオプテリン非依存的にフェニルアラニンをアンモニア及びケイ皮酸に代謝する。

18.2 効力を裏付ける試験

本剤をフェニルケトン尿症モデルマウスに皮下投与したところ、血漿中フェニルアラニン濃度が低下した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）（Pegvaliase（Genetical Recombination））

本質：ペグバリアーゼは、遺伝子組換え*Anabaena variabilis*フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（EC 4.3.1.24）類縁体であり、503及び565番目のアミノ酸残基はそれぞれSerに置換され、167～169番目のAla-Ser-Glyからメチリデンイミダゾロンが形成され、サブユニット当たり平均9個のメトキシポリエチレングリコール鎖（分子量：約20,000）がカルボニル基を介して結合している（主なPEG結合部位：Lys残基）。ペグバリアーゼは、567個のアミノ酸残基からなるサブユニット4個から構成されるPEG化タンパク質（分子量：約917,000）である。

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カ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

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。
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

23. 主要文献

1)社内資料： PAL-001試験（承認年月日：20●●年●月●日、CTD 2.7.2.2）
2)社内資料： 165-302試験（承認年月日：20●●年●月●日、CTD 2.7.2.2）
3)社内資料： 165-301試験（承認年月日：20●●年●月●日、CTD 2.7.6.7）
4)社内資料： 165-302試験（承認年月日：20●●年●月●日、CTD 2.7.6.8）
5)社内資料： 165-305試験（承認年月日：20●●年●月●日、CTD 2.7.6.10）

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ミライナタワー
TEL：03-4578-0638
http://www.bmrn.co.jp/

26. 製造販売業者等

BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社
東京都新宿区新宿四丁目1番6号

1.8.2　効能・効果（案）、用法・用量（案）及び関連する注意の設定根拠

1.8.2.1　効能・効果（案）の設定根拠

4. 効能又は効果

フェニルケトン尿症

［設定根拠］

- 本剤の本適応症における有効性及び安全性は、本 CTD で提出されたデータ及び解析により裏付けられており、本剤のフェニルケトン尿症（PKU）治療におけるベネフィット・リスク特性は良好である（2.5.6 項）

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。

［設定根拠］

- 既存治療として、医学的栄養療法及びサプロプテリン塩酸塩が挙げられるが、医学的栄養療法の長期維持が困難であること、サプロプテリン塩酸塩の効果が一部の患者群に限られていること、及びサプロプテリン投与患者でさえ血中フェニルアラニン（Phe）濃度を目標範囲内にコントロールすることが困難であることから、本剤は、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を超えるコントロール不良な PKU 患者に対して血中 Phe 濃度を低下させる目的で開発され、良好な結果が得られた（2.5.6 項）。

1.8.2.2　用法・用量（案）及び用法・用量に関連する注意の設定根拠

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	—

［設定根拠］

- フェニルケトン尿症患者における導入期の 2.5 mg から維持期の最大 60 mg までの本剤の皮下注射の有効性及び安全性は、本 CTD で提出した第 3 相臨床試験で裏付けられている。

（2.5.4.3.1 項 表 2.5.4.3.1.1、並びにモジュール 5.3.5.1 165-302 CSR 表 14.2.8.1.226 及び表 14.2.8.1.229.3）

- 本剤に対する患者の忍容性を確立するために、維持期用量に達する前の期間の推奨用量レジメンについて第 3 相臨床試験で検討した。投与スケジュール案の詳細な要約を 2.7.3.6.3 項に示した（日本人被験者を含む 165-305 試験については 2.5.4.3.2 項を参照）。
- 開始用量（週 1 回 2.5 mg 投与）は、第 2 相試験である 165-205 試験、海外第 3 相試験である 165-301 試験及び国内第 3 相試験である 165-305 試験で用いられた。抗 PEG 抗体価及び抗 PAL IgM 抗体価が最も高い治療初期に起こる免疫介在性過敏症反応を軽減するためには低用量及び低頻度の投与から開始することが必要である（2.7.3.1.3.4 項）。
- 導入期での忍容性が確認された後、忍容性の確認を行いながら、目標血中 Phe 濃度（360 µmol/L 以下）を達成するために必要な 1 日の維持用量まで徐々に増量される。漸増期では、次の増量に先立ち、1 週間は用量を維持する必要がある。維持用量は、本剤に対する患者の忍容性及び食事による蛋白質摂取量を考慮し、患者の血中 Phe 濃度のコントロールを達成するために個別に設定される（2.5.4.3.2 項）。

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］

［設定根拠］

- BMN 165 の臨床試験に参加する被験者には、試験期間を通して自然食品由来及び医療用食品由来のタンパク質摂取量を一定に保つように求めた。タンパク質摂取量は、試験期間の各来院日前 3 日間の食事日誌に基づき調査され、治験実施医療機関の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た。食事由来タンパク質摂取量の変動は BMN 165 の有効性評価に影響を及ぼすことから、BMN 165 の有効性をモニタリングする上で食事由来タンパク質摂取量をコントロールすることは重要であった（2.5.4.1 項）。

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。

［設定根拠］

- 現在の治療指針（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）によると、フェニルケトン尿症患者全員の血中フェニルアラニン濃度の目標値は 120～360 µmol/L である。

- 奏効までの期間は、患者個々の免疫反応の程度によって異なり、患者に内在する免疫反応能の潜在性の違いを反映したものである（2.7.3.1.3.5 項、及びモジュール 5.3.5.1 165-302 CSR 図 14.2.8.1.229）。

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］

［設定根拠］
- 本剤投与前の患者への前投薬及び少なくとも投与開始後 6 か月間の観察者の存在の要求は、165-301 試験のプロトコルでの変更以降、治験対象集団全体で用いられており、リスクを最小化する上でのこれらの有用性は 165-302 試験のプロトコルで確立された（165-301 プロトコル セクション 9.1、及び 165-302 CSR セクション 9.1）。
- 投与開始後 6 か月間は、本剤治療に対する患者の免疫反応がピークに達するまでの導入期及び漸増期であり、本剤による抗 PEG IgM 及び IgG 平均力価は投与開始後 1～3 か月でピークに達し、投与開始後 6～9 か月までにほとんどの患者でベースラインのレベルに戻る。過敏症反応は、維持期での抗体発現率の減少に伴い、経時的に減少した。

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］

［設定根拠］
- 301 及び 305 試験において、初回投与を含む投与初期は来院時の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、投与初期に際しては、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とした。

1.8.3　使用上の注意（案）の設定根拠

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］

［設定根拠］

- アナフィラキシー（急性全身性過敏症反応［ASHR］）については詳細に解析し、2.7.4.3.3.7 項及び 2.7.4.8 項に記載した。アナフィラキシーへの対応については、患者及び観察者への適切な教育・指導を行い、治療中にもアドレナリン注射剤の常時携帯確認等を行うこととした。

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］

［設定根拠］

- 165-301 プロトコル セクション 9.4.4 で、重度の急性全身性過敏症反応（ASHR）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た。
  - 重度の全身性過敏症反応、例えば重度の血清病や重度の血管浮腫反応の発現は治療に対する感度の高さを示している。
  - ASHR の唯一の予測因子が ASHR の既往であることをデータが裏付けているため、過敏症反応の症状が重篤な場合は、患者に再投与しないこととした。

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。

［設定根拠］
- 臨床試験において、本剤に対する抗体の発現とその反応に伴い、ASHR 及び全身性過敏症反応が報告された（2.7.4.3.3.4 項）。抗 PAL、抗 PEG 反応及びアナフィラキシーの関係を臨床試験で解析した。すべての潜在的なアナフィラキシー事象は、内部評価及び独立した専門家による判定を受けた（2.7.4.3.3.4 項）。
- ASHR を経験した日本人被験者はいなかった。
- 海外臨床試験で ASHR を経験した 16 例は全員、抗フェニルアラニンアンモニアリアーゼ IgE 抗体が陰性であった。これらの結果は、過敏症反応のメカニズムは全体的な免疫原性の所見も含めて III 型免疫複合体介在性の反応と一致することを示唆している（2.7.4.3.3.7 項）。
- アナフィラキシーを含む過敏症反応への対応については、患者及び観察者への適切な教育・指導を行い、治療中にもアドレナリン注射剤の常時携帯確認等を行うこととした。
- 一部の患者では、投与中止前に急性全身性過敏症反応を数回経験している。急性全身性過敏症反応が再発する場合があるので、再投与の際には注意が必要である。

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］

［設定根拠］
- 低フェニルアラニン血症（連続して 2 回以上測定の血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満）の発現割合（曝露期間調整後発現率）は、維持用量に達するまでの期間で 14.8%（0.19 件/人年）、維持用量に達した後の期間で 63.2%（0.42 件/人年）であった（2.7.4.7 項）。血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満となった場合は、目標血中 Phe 濃度（120～360µmol/L）になるように適切な処置を行うこととした。
- 維持用量に達するまでの期間及び維持用量に達した後の期間での患者の血中 Phe 濃度のモニタリング、及び血中 Phe 濃度が低下した場合の管理については、2.7.4.2.2.3 項で分析している。

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。

［設定根拠］
- グレード 3 以上の関節痛は 1 例にみられた（表 2.7.4.5.2.1）。重度の関節痛、持続性の関節痛があらわれた場合は、適切な処置を行うこととした。

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。

［設定根拠］
- 本剤の安全性プロファイルの特殊性から、処方医師には、本剤に関する特性を十分理解した上で、本剤のリスク等について患者及び観察者へ説明及びリスク管理ができることを求めることとした。
- 本剤の自己注射に関して注意事項を記載することとした。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する患者

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］

［設定根拠］
- 妊婦における本剤の使用経験は限られている。血中 Phe 濃度のコントロール不能（高フェニルアラニン血症）は、自然流産や先天性異常のリスク上昇と関連することが、公表されている。妊娠中及び出産後の低フェニルアラニン血症（血中 Phe 濃度が 30 μmol/L 未満）は、胎児の有害な転帰と関連する可能性がある。

- 予防措置として、女性の臨床症状が治療を必要又は他の選択肢がない場合を除き、妊娠中の本剤使用を推奨しない。(2.7.4.5.4 項)。

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。

［設定根拠］
- 本剤がヒトの母乳への排泄に関して確認したデータはない。

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。

［設定根拠］
- 16 歳未満の小児患者を対象としたデータはない。

9.7　　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。

［設定根拠］
- 65 歳以上の患者を対象としたデータはない。

10.相互作用

10.2 併用注意

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。

［設定根拠］
- PEG 化した蛋白質は、免疫反応を引き起こす可能性がある。本剤の PEG 部分に抗体が結合するため、他の PEG 化した薬剤に対する過敏症が増加する可能性がある（2.7.4.5.3 項)。臨床試験中、他の PEG 化製剤を長期使用していた 2 例が、本剤の単回投与後に過敏症反応を経験している（2.7.6.2.2.7 項)。

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］

［設定根拠］

- 安全性は、臨床試験中に報告されたすべての有害事象の発現率、曝露調整後事象発現率、重症度及び治験薬との関連性を検討することにより評価された。各臨床試験の有害事象は、MedDRA 18.0 を用いて特定の SOC 及び PT にコード化した。ISS の表及びリストは MedDRA 24.0 を用いて再解析した。
- NIAID/FAAN 基準によるアナフィラキシーエピソードを経験した被験者は、IgG 及び IgM 抗体の枯渇後に ImmunoCAP 分析を使用して抗ペグバリアーゼ IgE の検査も行った。各臨床の免疫原性試験及び評価時期に関する詳細については、ISI 表 2.1.2.1 及び ISI セクション 3 を参照。なお、抗ペグバリアーゼ IgE は検出されなかった。

11.2その他の副作用

＜維持用量に達するまでの期間[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[2]（90%），疲労		
免疫系障害	過敏症反応[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[4]	低フェニルアラニン血症[5]	

＜維持用量に達した後の期間[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[2]（65%），疲労		
免疫系障害	過敏症反応[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[5]（63%），補体因子C3低下（81%），補体因子C4低下（41%）	CRP上昇[4]	

注: 注射部位反応、過敏反応、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。
[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。
[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] CRP の高値が 6 カ月超継続。
[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。

［設定根拠］

- 上記の有害事象が治験薬と関連がある「副作用」と判断するための一般的な方法は、2.7.4.2.1 項に示している。
- 安全性については、維持用量に達するまでの期間（導入期及び漸増期）及び維持用量に達した後の期間（維持期）の治療段階別に解析した（表 2.7.4.2.1.1.4 及び表 2.7.4.2.1.1.5）。維持用量に達するまでの期間は、患者の免疫反応がまだ成熟していない最もリスクの高い時期である。被験者別の有害事象発現率の比較は、被験者一人当たりの薬物曝露量が比較対象群間でほぼ同等である場合にのみ有効である。本剤では維持用量に達するまでの期間及び維持用量に達した後の期間が異なり、維持期の方が曝露量は多くなる。維持用量に達するまでの期間及び維持用量に達した後の期間の曝露量はそれぞれ 126.9 人年及び 666.6 人年であった。曝露調整率は、以下の表のとおり、治療期間の違いを考慮することで、ある有害事象のリスクが最も高い時期を示すことができる。特に注目される有害事象については 2.7.4.2.3 項を参照すること。

	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]						
器官別大分類	副作用	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	注射部位反応	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
	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
免疫系障害	過敏症反応	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
	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	0.09	高頻度	0.02	高頻度	0.05

	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]						
器官別大分類	副作用	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
		5%		3%		7%	
	血清病	高頻度 2%	0.02	高頻度 0.5%	<0.01	高頻度 2%	0.01
	アナフィラキシー	不明	不明	不明	不明	不明	不明
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	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
胃腸障害	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
	関節硬直	高頻度 6%	0.08	高頻度 2%	0.01	高頻度 8%	0.04

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

本剤の医薬品一般的名称は、医薬品名称専門協議で以下のように決定され、2021 年 10 月 12 日付薬生薬審発 1012 第 1 号により通知された。

医薬品一般的名称	日本名：ペグバリアーゼ（遺伝子組換え） 英　名：Pegvaliase (Genetical Recombination)
化学名又は本質記載	［日本名］ ペグバリアーゼは，遺伝子組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（EC 4.3.1.24）類縁体であり，503 及び 565 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser に置換され，167～169 番目の Ala-Ser-Gly からメチリデンイミダゾロンが形成され，サブユニット当たり平均 9 個のメトキシポリエチレングリコール鎖（分子量：約 20,000）がカルボニル基を介して結合している（主な PEG 結合部位：Lys 残基）．ペグバリアーゼは，567 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 個から構成される PEG 化タンパク質（分子量：約 917,000）である． ［英　名］ Pegvaliase is a recombinant *Anabaena variabilis* phenylalanine ammonia-lyase (EC 4.3.1.24) analogue, whose amino acid residues at positions 503 and 565 are substituted by Ser, respectively, and in which methylidene imidazolone is formed from Ala-Ser-Gly at positions 167-169, in addition, to which an average of approximately 9 methoxy polyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 20,000) per subunit are bound via carbonyl groups (major pegylation sites: Lys residues). Pegvaliase is a pegylated protein (molecular weight: ca. 917,000) composed of 4 subunits consisting of 567 amino acid residues each.

1.9.2　INN

本剤の Recommended-INN（r-INN）は、WHO Drug Information, Vol. 30, No. 1, 2016, Recommended INN: List 75 に掲載されている。

r-INN	pegvaliase

薬生薬審発 1012 第 1 号
令 和 3 年 10 月 12 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　303-2-B3

JAN（日本名）：ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Pegvaliase (Genetical Recombination)

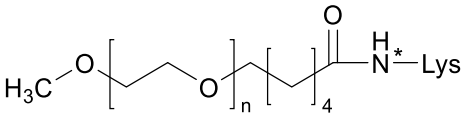
アミノ酸配列

MKTLSQAQSK TSSQQFSFTG NSSANVIIGN QKLTINDVAR VARNGTLVSL
TNNTDILQGI QASCDYINNA VESGEPIYGV TSGFGGMANV AISREQASEL
QTNLVWFLKT GAGNKLPLAD VRAAMLLRAN SHMRGASGIR LELIKRMEIF
LNAGVTPYVY EFGSIGASGD LVPLSYITGS LIGLDPSFKV DFNGKEMDAP
TALRQLNLSP LTLLPKEGLA MMNGTSVMTG IAANCVYDTQ ILTAIAMGVH
ALDIQALNGT NQSFHPFIHN SKPHPGQLWA ADQMISLLAN SQLVRDELDG
KHDYRDHELI QDRYSLRCLP QYLGPIVDGI SQIAKQIEIE INSVTDNPLI
DVDNQASYHG GNFLGQYVGM GMDHLRYYIG LLAKHLDVQI ALLASPEFSN
GLPPSLLGNR ERKVNMGLKG LQICGNSIMP LLTFYGNSIA DRFPTHAEQF
NQNINSQGYT SATLARRSVD IFQNYVAIAL MFGVQAVDLR TYKKTGHYDA
RASLSPATER LYSAVRHVVG QKPTSDRPYI WNDNEQGLDE HIARISADIA
AGGVIVQAVQ DILPSLH

4

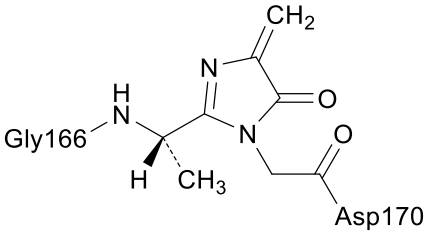
K10，K32，K115，K145，K195，K301，K335，K413，K493，K494，K522：主な PEG 結合部位
A167-S168-G169：メチリデンイミダゾロン化部位

ポリエチレングリコールの結合様式



*Lys残基のε-アミノ基

メチリデンイミダゾロン部の構造



$C_{10904}H_{17284}N_{3052}O_{3312}S_{80}$（タンパク質部分，4 量体）
単量体　$C_{2726}H_{4321}N_{763}O_{828}S_{20}$

ペグバリアーゼは，遺伝子組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（EC 4.3.1.24）類縁体であり，503 及び 565 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser に置換され，167～169 番目の Ala-Ser-Gly からメチリデンイミダゾロンが形成され，サブユニット当たり平均 9 個のメトキシポリエチレングリコール鎖（分子量：約 20,000）がカルボニル基を介して結合している（主な PEG 結合部位：Lys 残基）．ペグバリアーゼは，567 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 個から構成される PEG 化タンパク質（分子量：約 917,000）である．

Pegvaliase is a recombinant *Anabaena variabilis* phenylalanine ammonia-lyase (EC 4.3.1.24) analogue, whose amino acid residues at positions 503 and 565 are substituted by Ser, respectively, and in which methylidene imidazolone is formed from Ala-Ser-Gly at positions 167-169, in addition, to which an average of approximately 9 methoxy polyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 20,000) per subunit are bound via carbonyl groups (major pegylation sites: Lys residues). Pegvaliase is a pegylated protein (molecular weight: ca. 917,000) composed of 4 subunits consisting of 567 amino acid residues each.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

Notice is hereby given that, in accordance with article 3 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, the names given in the list on the following pages are under consideration by the World Health Organization as Proposed International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Proposed International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only). The statements indicating action and use are based largely on information supplied by the manufacturer. This information is merely meant to provide an indication of the potential use of new substances at the time they are accorded Proposed International Nonproprietary Names. WHO is not in a position either to uphold these statements or to comment on the efficacy of the action claimed. Because of their provisional nature, these descriptors will neither be revised nor included in the Cumulative Lists of INNs.

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Il est notifié que, conformément aux dispositions de l'article 3 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques les dénominations ci-dessous sont mises à l'étude par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales proposées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI proposées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement). Les mentions indiquant les propriétés et les indications des substances sont fondées sur les renseignements communiqués par le fabricant. Elles ne visent qu'à donner une idée de l'utilisation potentielle des nouvelles substances au moment où elles sont l'objet de propositions de DCI. L'OMS n'est pas en mesure de confirmer ces déclarations ni de faire de commentaires sur l'efficacité du mode d'action ainsi décrit. En raison de leur caractère provisoire, ces informations ne figureront pas dans les listes récapitulatives de DCI.

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

De conformidad con lo que dispone el párrafo 3 del "Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas", se comunica por el presente anuncio que las denominaciones detalladas en las páginas siguientes están sometidas a estudio por la Organización Mundial de La Salud como Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas. La inclusión de una denominación en las listas de las DCI Propuestas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM). Las indicaciones sobre acción y uso que aparecen se basan principalmente en la información facilitada por los fabricantes. Esta información tiene por objeto dar una idea únicamente de las posibilidades de aplicación de las nuevas sustancias a las que se asigna una DCI Propuesta. La OMS no está facultada para respaldar esas indicaciones ni para formular comentarios sobre la eficacia de la acción que se atribuye al producto. Debido a su carácter provisional, esos datos descriptivos no deben incluirse en las listas recapitulativas de DCI.

Proposed International Nonproprietary Names: List 111

Comments on, or formal objections to, the proposed names may be forwarded by any person to the INN Programme of the World Health Organization within four months of the date of their publication in *WHO Drug Information*, i.e., for **List 111 Proposed INN not later than 6 November 2014**
Publication date: 7 July 2014

Dénominations communes internationales proposées: Liste 111

Des observations ou des objections formelles à l'égard des dénominations proposées peuvent être adressées par toute personne au Programme des Dénominations communes internationales de l'Organisation mondiale de la Santé dans un délai de quatre mois à compter de la date de leur publication dans *WHO Drug Information*, c'est à dire pour la **Liste 111 de DCI Proposées le 6 novembre au plus tard.**
Date de publication : 7 juillet 2014

Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas: Lista 111

Cualquier persona puede dirigir observaciones u objeciones respecto de las denominaciones propuestas, al Programa de Denominaciones Comunes Internacionales de la Organización Mundial de la Salud, en un plazo de cuatro meses, contados desde la fecha de su publicación en *WHO Drug Information*, es decir, para **la Lista 111 de DCI Propuestas el 6 de noviembre de 2014 a más tardar.**
Fecha de publicación: el 7 de julio de 2014

Proposed INN *(Latin, English, French, Spanish)*	*Chemical name or description: Action and use: Molecular formula* *Chemical Abstracts Service (CAS) registry number: Graphic formula*
DCI Proposée	*Nom chimique ou description: Propriétés et indications: Formule brute* *Numéro dans le registre du CAS: Formule développée*
DCI Propuesta	*Nombre químico o descripción: Acción y uso: Fórmula molecular* *Número de registro del CAS: Fórmula desarrollada*

abrilumabum #	
abrilumab	immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* integrin ITGA4_ITGB7 (integrin alpha4 (CD49d)_beta7, integrin α4β7, lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule 1, LPAM-1)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-444) [*Homo sapiens* VH(IGHV1-24*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG2*01 (CH1 (119-216), hinge (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (95.80%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (220-220'':221-221'':224-224'':227-227'')-tetrakisdisulfide *immunomodulator*
abrilumab	immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* intégrine ITGA4_ITGB7 (intégrine alpha4 (CD49d)_bêta7, intégrine α4β7, récepteur d'adressage spécifique des plaques de Peyer, LPAM-1)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma2 (1-444) [*Homo sapiens* (IGHV1-24*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG2*01 (CH1 (119-216), charnière (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (95.80%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère(220-220'':221-221'':224-224'':227-227'')-tétrakisdisulfure *immunomodulateur*

pegcrisantaspasa

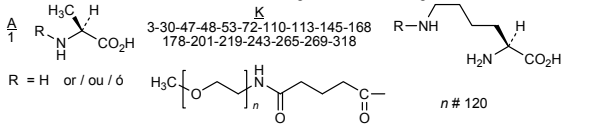
L-asparaginasa recombinante derivada de *Erwinia chrysanthemi* pegilada por metoxi polietilenglicol (m-PEG-NHS) de 5kDa, producida en *Escherichia coli*:
tetrámero α_4 de la L-asparaginasa (EC 3.5.1.1, L-asparagina amidohidrolasa) d'*Erwinia chrysanthemi* de la cual 10 (*a*) grupos amino, por término medio, de los 18 de cada monómero están amidificados por 5-{[α-metilpoli(oxietileno)]amino}-5-oxopentanoilo
enzima, antineoplásico

$C_{1546}H_{2510}N_{432}O_{476}S_9(C_6H_9NO_2[C_2H_4O]_n)_a$ 1448590-54-2
(monomer)

Monomer sequence / Séquence du monomère/ Secuencia del monómero

```
ADKLPNIVIL ATGGTIAGSA ATGTQTTGYK AGALGVDTLI NAVPEVKKLA 50
NVKGEQFSNM ASENMTGDVV LKLSQRVNEL LARDDVDGVV ITHGTDTVEE 100
SAYFLHLTVK SDKPVVFVAA MRPATAISAD GPMNLLEAVR VAGDKQSRGR 150
GVMVVLNDRI GSARYITKTN ASTLDTFKAN EEGYLGVIIG NRIYYQNRID 200
KLHTTRSVFD VRGLTSLPKV DILYGYQDDP EYLYDAAIQH GVKGIVYAGM 250
GAGSVSVRGI AGMRKAMEKG VVVIRSTRTG NGIVPPDEEL PGLVSDSLNP 300
AHARILLMLA LTRTSDPKVI QEYFHTY                         327
```

Potential modified residues / Résidus modifiés potentiels / Restos potencialmente modificados



pegvaliasum #
pegvaliase

pegylated, recombinant DNA derived *Anabaena variabilis* phenylalanine ammonia lyase mutein (S 503, S 565), produced in *Escherichia coli*:
[503,565-diserine (C>S)]phenylalanine ammonia-lyase (EC 4.3.1.24) *Anabaena variabilis* in which an average of 5 lysyl residues are N^6-{6-[ω-methoxypoly(oxyethylene)]hexanoyl} substituted
enzyme

pegvaliase

mutéine (S 503, S 565) de phénylalanine ammoniac-lyase de *Anabaena variabilis*, pégylée, produite par *Escherichia coli* à partir d'ADN recombinant:
[503,565-disérine (C>S)]phénylalanine ammoniac-lyase (EC 4.3.1.24) de *Anabaena variabilis* dont une moyenne de 5 résidus lysyl sont N^6-{6-[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]hexanoyl} substitués
enzyme

pegvaliasa

muteína (S 503, S 565) de la fenilalanina amoniaco-liasa de *Anabaena variabilis*, pegilada, producida en *Escherichia coli* a partir de ADN recombinante:
[503,565-diserine (C>S)]fenilalanina amoniaco-liase (EC 4.3.1.24) de *Anabaena variabilis* de cuyos restos lisil 5, por término medio, están N^6-{6-[ω-metoxipoli(oxietileno)]hexanoil} substituidos
enzima

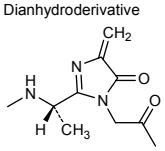
$C_{2726}H_{4321}N_{763}O_{828}S_{20}(C_7H_{12}O_2[C_2H_4O]_n)_a$ 1585984-95-7

Sequence / Séquence / Secuencia

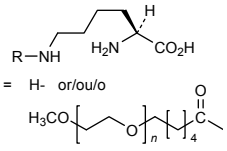
```
MKTLSQAQS[K] TSSQQFSFTG NSSANVIIGN Q[K]LTINDVAR VARNGTLVSL 50
TNNTDILQGI QASCDYINNA VESGEPIYGV TSGFGGMANV AISREQASEL 100
QTNLVWFLKT GAGN[K]LPLAD VRAAMLLRAN SHMRGASGIR LELI[K]RMEIF 150
LNAGVTPYVY EFGSIGASGD LVPLSYITGS LIGLDPSFKV DFNG[K]EMDAP 200
TALRQLNLSP LTLLPKEGLA MMNGTSVMTG IAANCVYDTQ ILTAIAMGVH 250
ALDIQALNGT NQSFHPFIHN SKPHPGQLWA ADQMISLLAN SQLVRDELDG 300
[K]HDYRDHELI QDRYSLRCLP QYLGPIVDGI SQIA[K]QIEIE INSVTDNPLI 350
DVDNQASYHG GNFLGQYVGM GMDHLRYYIG LLAKHLDVQI ALLASPEFSN 400
GLPPSLLGNR ER[K]VNMGLKG LQICGNSIMP LLTFYGNSIA DRFPTHAEQF 450
NQNINSQGYT SATLARRSVD IFQNYVAIAL MFGVQAVDLR TY[KK]TGHYDA 500
RASLSPATER LYSAVRHVVG Q[K]PTSDRPYI WNDNEQGLDE HIARISADIA 550
AGGVIVQAVQ DILPSLH 567
```

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

ASG
167-168-169
Dianhydroderivative



K
10, 32, 115, 145, 195, 301, 335, 413, 493, 494, 522
Partly pegylated Lysyl
Lysyl partiellement pégylé
Lisil parcialmente pegilado



polmacoxibum

polmacoxib

4-[3-(3-fluorophenyl)-5,5-dimethyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran-2-yl]-benzenesulfonamide
non-steroidal anti-inflammatory

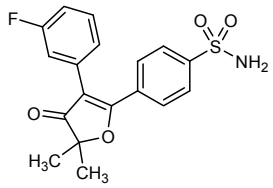
polmacoxib

4-[3-(3-fluorophényl)-5,5-diméthyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran-2-yl]-benzènesulfonamide
anti-inflammatoire non-stéroïdien

polmacoxib

4-[3-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il]-bencenosulfonamida
antiinflamatorio no esteroide

$C_{18}H_{16}FNO_4S$ 301692-76-2



presatovirum

presatovir

N-(2-{[(2*S*)-2-{5-[(3*S*)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-6-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yl}piperidin-1-yl]carbonyl}-4-chlorophenyl)methanesulfonamide
antiviral

présatovir

N-(2-{[(2*S*)-2-{5-[(3*S*)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-6-méthylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yl}pipéridin-1-yl]carbonyl}-4-chlorophényl)méthanesulfonamide
antiviral

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ペグバリアーゼは，遺伝子組換え Anabaena variabilis フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（EC 4.3.1.24）類縁体であり，503 及び 565 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser に置換され，167～169 番目の Ala-Ser-Gly からメチリデンイミダゾロンが形成され，サブユニット当たり平均 9 個のメトキシポリエチレングリコール鎖（分子量：約 20,000）がカルボニル基を介して結合している（主な PEG 結合部位：Lys 残基）．ペグバリアーゼは，567 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 個から構成される PEG 化タンパク質（分子量：約 917,000）である．
別名：ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>フェニルケトン尿症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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
<table>
<tr><th>用量・投与頻度</th><th>投与期間</th></tr>
<tr><td>2.5 mgを週1回投与</td><td>4週間以上</td></tr>
<tr><td>2.5 mgを週2回投与</td><td>1週間以上</td></tr>
<tr><td>10 mgを週1回投与</td><td>1週間以上</td></tr>
<tr><td>10 mgを週2回投与</td><td>1週間以上</td></tr>
<tr><td>10 mgを週4回投与</td><td>1週間以上</td></tr>
<tr><td>10 mgを1日1回投与</td><td>1週間以上</td></tr>
<tr><td>20 mgを1日1回投与</td><td>—</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）
製剤：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
2.5 mg プレフィルドシリンジ、10 mg プレフィルドシリンジ、
20 mg プレフィルドシリンジ</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>概略の致死量
(mg/kg)</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>♂♀</td><td>皮下</td><td>0、10、25、250</td><td>250</td><td>＞250</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>♂♀</td><td>静脈内</td><td>0、1、5、25</td><td>25</td><td>＞25</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>♂♀</td><td>皮下</td><td>0、4、12、60</td><td>12</td><td>12～60</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

反復投与毒性

動物種	性別	投与期間（投与頻度）	投与経路	投与量*（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
ラット	♂♀	4 週間（週 2 回）	皮下	0、1、**8**、**25**	25	脾臓の細網内皮細胞に軽微な空胞化
ラット	♂♀	26 週間（週 2 回）	皮下	0、1、**8**、**25**	1	腎尿細管細胞の空胞化／変性、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細胞の空胞化
サル	♂♀	4 週間（週 2 回）	皮下	0、0.01、**0.1**、**1**	0.01	筋性動脈に軽度の血管変性
サル	♂♀	39 週間（週 2 回）	皮下	0、0.01、0.1、1、**3**、**7/5/3****	1	広範囲の器官における様々な程度での小動脈・細動脈の炎症

*　主な所見がみられた投与量を太字で示す。
**　7 mg/kg を 1 週間投与後、有害所見のため 5 mg/kg に減量し、さらに 3 mg/kg に減量した。

副作用

第 2 相及び 3 相臨床試験の導入／漸増／維持集団（国内 165-305 試験を含む）297 例全員副作用が認められた。主な副作用（発現割合 40%以上。臨床検査値異常を含む）は以下のとおりである（申請時）。

副作用の種類	発現症例数（発現割合）
注射部位反応*	277 (93.3%)
関節痛**	254 (85.5%)
補体成分 C3 減少	215 (72.4%)
過敏症反応***	225 (75.8%)
補体成分 C4 減少	204 (68.7%)
頭痛	162 (54.5%)
低フェニルアラニン血症	133 (44.8%)
発疹	121 (40.7%)

*　注射部位反応には、注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位疼痛、注射部位内出血、注射部位そう痒感、注射部位出血、注射部位発疹、注射部位腫瘤及び注射部位硬結を含む。
**　関節痛には、関節痛、四肢痛、背部痛、頚部痛及び筋骨格痛を含む。
*** 過敏症反応には、アレルギー性咳嗽、アレルギー性副鼻腔炎、アナフィラキシー反応、血管浮腫、気管支痙攣、アレルギー性結膜炎、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、感染性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、薬物過敏症、呼吸困難、湿疹、口腔浮腫、眼球浮腫、眼部腫脹、剥脱性発疹、顔面浮腫、固定疹、歯肉腫脹、過敏症、埋込み部位発疹、注射部位過敏反応、口唇浮腫、口唇腫脹、口腔腫脹、複合アレルギー、口蓋浮腫、咽頭腫脹、アレルギー性そう痒症、発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、血清病、顔面腫脹、眼瞼腫脹、舌腫脹、舌浮腫及び蕁麻疹を含む。

会社

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社　製剤：輸入

別紙

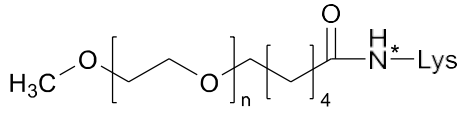
ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）の構造式

アミノ酸配列：

MKTLSQAQSK TSSQQFSFTG NSSANVIIGN QKLTINDVAR VARNGTLVSL
TNNTDILQGI QASCDYINNA VESGEPIYGV TSGFGGMANV AISREQASEL
QTNLVWFLKT GAGNKLPLAD VRAAMLLRAN SHMRGASGIR LELIKRMEIF
LNAGVTPYVY EFGSIGASGD LVPLSYITGS LIGLDPSFKV DFNGKEMDAP
TALRQLNLSP LTLLPKEGLA MMNGTSVMTG IAANCVYDTQ ILTAIAMGVH
ALDIQALNGT NQSFHPFIHN SKPHPGQLWA ADQMISLLAN SQLVRDELDG
KHDYRDHELI QDRYSLRCLP QYLGPIVDGI SQIAKQIEIE INSVTDNPLI
DVDNQASYHG GNFLGQYVGM GMDHLRYYIG LLAKHLDVQI ALLASPEFSN
GLPPSLLGNR ERKVNMGLKG LQICGNSIMP LLTFYGNSIA DRFPTHAEQF
NQNINSQGYT SATLARRSVD IFQNYVAIAL MFGVQAVDLR TYKKTGHYDA
RASLSPATER LYSAVRHVVG QKPTSDRPYI WNDNEQGLDE HIARISADIA
AGGVIVQAVQ DILPSLH $_4$

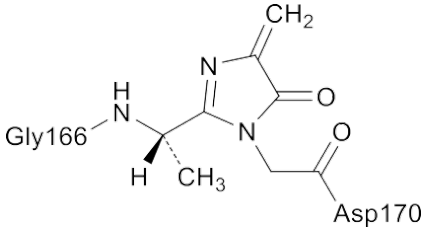
K10, K32, K115, K145, K195, K301, K335, K413, K493, K494, K522：主な PEG 結合部位
A167-S168-G169：メチリデンイミダゾロン化部位

ポリエチレングリコールの結合様式



***Lys 残基のε–アミノ基**

メチリデンイミダゾロン部の構造



分子式：$C_{10904}H_{17284}N_{3052}O_{3312}S_{80}$（タンパク質部分，4 量体）

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
第3部（モジュール3）：品質に関する文書					
3.2 データ又は報告書					
3.2.S Drug Substance (rAvPAL Intermediate, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					
3.2.S.1 General Information (rAvPAL Intermediate, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.1.3	General Properties	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.2 Manufacture (rAvPAL Intermediate, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.3 Characterization (rAvPAL Intermediate, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.4 Control of Drug Substance (rAvPAL Intermediate, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					
3.2.S.4.1	Specification	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.5 Reference Standards or Material (rAvPAL Intermediate, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					
3.2.S.5.1	Reference Standards Qualified to Date	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.5.2	Requalification Protocol	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.5.3	Requalification Data	海外	社内資料	評価	－

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.S.5.4	Qualification Protocol for the New rAvPAL Reference Standards	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.6 Container Closure System (rAvPAL Intermediate, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					
3.2.S.6	Container Closure System	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.7 Stability (rAvPAL Intermediate, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	社内資料	評価	―
3.2.S Drug Substance (Pegvaliase, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					
3.2.S.1 General Information (Pegvaliase, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.1.3	General Properties	海外	社内資料	評価	―
3.2.S.2 Manufacture (Pegvaliase, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価	―

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.3 Characterization (Pegvaliase, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.4 Control of Drug Substance (Pegvaliase, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					
3.2.S.4.1	Specification	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	－

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.5 Reference Standards or Material (Pegvaliase, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					
3.2.S.5.1	Primary Reference Standard (PRS)	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.5.2	Working Reference Standard	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.6 Container Closure System (Pegvaliase, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					
3.2.S.6	Container Closure System	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.7 Stability (Pegvaliase, BioMarin Pharmaceutical Inc.)					
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.7.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価	－
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	社内資料	評価	－
3.2.P Drug Product (Pegvaliase, Solution for Injection)					
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product (Pegvaliase, Solution for Injection)					
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.2 Pharmaceutical Development (Pegvaliase, Solution for Injection)					

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.2.2	Formulation Development	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.3 Manufacture (Pegvaliase, Solution for Injection)					
3.2.P.3.1	Manufacture	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価	－

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.4 Control of Excipients (Pegvaliase, Solution for Injection)					
3.2.P.4.1	Specifications	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.5 Control of Drug Product (Pegvaliase, Solution for Injection)					
3.2.P.5.1	Specification	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	―

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.6 Reference Standards or Materials (Pegvaliase, Solution for Injection)					
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.7 Container Closure System (Pegvaliase, Solution for Injection)					
3.2.P.7.1	Description of the Container Closure	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.7.2	Appendices	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.8 Stability (Pegvaliase, Solution for Injection)					
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.8.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	社内資料	評価	－
3.2.A その他					

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.A.1	Facilities and Equipment	海外	社内資料	評価	―
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	海外	社内資料	評価	―
3.2.A.3	Excipients	海外	社内資料	評価	―
3.3 参考文献					
3.3-01	Calabrese JC, Jordan DB, Boodhoo A, et al. Crystal structure of phenylalanine ammonia lyase: Multiple helix dipoles implicated in catalysis, Biochemistry 43, 11403 – 11416. 2004				
3.3-02	Cruz RC, Martins RJ, Cardoso MJE, et al. Volumetric Study of Aqueous Solutions of Polyethylene Glycol as a Function of the Polymer Molar Mass in the Temperature Range 283.15 to 313.15 K and 0.1 MPa. J. Solution Chem, 38, 957 – 981. 2009				
3.3-03	Gamez A, Wang L, Sarkissian CN, et al. Structure-based epitope and PEGylation sites mapping of phenylalanine ammonia-lyase for enzyme substitution treatment of henylketonuria Mol. Genet. Matab, 91, 325 – 334. 2007				
3.3-04	Garbe D, Cinnamic Acid, Ullmann’s Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2000				
3.3-05	Gonzalez-Tello P, Camacho F, Blazquez G. Density and Viscosity of Concentrated Aqueous Solutions of Polyethylene Glycol. J. Chem. Eng. Data, 39, 611 – 614. 1994				
3.3-06	Han F, Zhang J, Chen G, et al. Density, Viscosity, and Excess Properties for Aqueous Poly(ethylene glycol) Solutions from (298.15 to 323.15) K. J. Chem. Eng. Data, 53, 2598 – 2601. 2008				
3.3-07	Moffitt MC, Louie GV, Bowman ME, et al. Discovery of two cyanobacterial phenylalanine ammonia lyases: kinetic and structural characterization, Biochemistry 46, 1004 – 1012. 2007				

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.3-08	Roberts DW, Aptula A, Schulz TW, et al. A practical guidance for Cramer class determination, Regulatory Toxicology and Pharmacology 73, 971 – 984. 2015				
3.3-09	Wang L, Gamez A, Archer H, et al. Structural and Biochemical Characterization of the Therapeutic Anabaena variabilis Phenylalanine Ammonia Lyase. J. Mol. Biol. 380, 623–635. 2008				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書					
4.2 試験報告書					
4.2.1 薬理試験					
4.2.1.1 効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	Pharmacology Study Evaluating Plasma Phenylalanine Levels in ENU2 Mice Following Subcutaneous Administration of AvPAL and PEGylated AvPAL. 0164-06-019	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-2	Evaluation of Plasma Phenylalanine Levels Following Subcutaneous Administration of PEGylated AvPAL variant in Naïve ENU2 Mice. 0165-06-057	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-3	Dose Range Reduction Study of rAvPAL-PEG for 16 Weeks in ENU2 Mice with a 2 Week Recovery Period 0165-07-001	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-4	Evaluation of Changes in Neuropathology Following Subcutaneous Administration of BMN 165 to Female BTBRPahenu2 Mice for 4, 8 or 12 Weeks BMN165-14-044	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-5	Assessment of rAvPAL-PEG dose ranging studying female BTBRPah^{enu2} mice 0165-07-029 and 0165-08-005	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-6	Assessment of reproduction in female BTBRPah^{enu2} mice administered rAvPAL-PEG – Study #2 0165-08-027	海外	社内資料	評価	—

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.1.1-7	Assessment of rAVPAL-PEG dose range administration for stabilization of plasma phenylalanine in growing female BTBRPah^{enu2} mice 0165-09-068 and 0165-10-008	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3 安全性薬理試験					
4.2.1.3-1	Respiratory Safety Pharmacology Study Using the Head-Out Body Plethysmography Model of Subcutaneously Administered rAvPAL-PEG in Rats 0165-07-005	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-2	Safety Pharmacology Neurological Evaluation Study of rAvPAL-PEG in Rats 0165-07-004	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-3	Parallel Design Subcutaneous Injection Cardiovascular Safety Pharmacology Study of rAvPAL-PEG in Conscious Telemetry-Instrumented Male Monkeys 0165-07-006	海外	社内資料	評価	—
4.2.2 薬物動態試験					
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1-1	Detection of IgG antibodies to PEGylated Anabaena variabilis Phenylalanine Ammonia Lyase (rAvPAL-PEG) in rat serum BAS-VR-06-001	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-2	Detection of activity neutralizing antibodies to rAvPAL-PEG in cynomolgus and human serum BAS-VR-06-002	海外	社内資料	評価	—

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.2.1-3	Detection of IgM antibodies to Anabaena variabilis Phenylalanine Ammonia Lyase (rAvPA) in rat, monkey and human serum BAS-VR-06-003	海外	社内資料	評価	―
4.2.2.1-4	Detection of PEGylated Recombinant Anabaena variabilis Phenylalanine Ammonia Lyase (rAvPAL-PEG) in Rat, Monkey and Human Plasma BAS-VR-06-005 A4	海外	社内資料	評価	―
4.2.2.1-5	Detection of PEGylated Recombinant Anabaena variabilis Phenylalanine Ammonia Lyase (BMN 165) in Rat Lithium Heparin (Li-Heparin) Plasma BAS-VR-06-005 A5	海外	社内資料	評価	―
4.2.2.1-6	Detection of PEGylated Recombinant Anabaena variabilis Phenylalanine Ammonia Lyase (BMN 165) in Cynomolgus Monkey Lithium Heparin (Li-Heparin) Plasma BAS-VR-06-005 A6	海外	社内資料	評価	―
4.2.2.1-7	Partial Validation Report for the Detection of IgG antibodies to PEGylated Anabaena variabilis Phenylalanine Ammonia Lyase (rAvPAL-PEG) in monkey and human serum BAS-VR-07-001	海外	社内資料	評価	―
4.2.2.1-8	Validation of Phenylase Total Protein by UV Spectrophotometry BAS-VR-07-004	海外	社内資料	評価	―

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.2.1-9	Dose Concentration Analysis of PEGylated Recombinant Anabaena variabilis Phenylalanine Ammonia Lyase (rAvPAL-PEG) in Formulation Buffer BAS-VR-07-005	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.1-10	Quantitative Measurement of PEGylated Phenylalanine Ammonia Lyase (rAvPAL-PEG, BMN165) in Rabbit Plasma by ELISA BAS-VR-11-005	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.1-11	Detection of Anti-rAvPAL IgG in Rabbit Serum BAS-VR-11-007	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.1-12	Validation of a Method for the Detection of Anti-rAvPAL IgG antibodies In Rat Serum BMN165-12-026	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.1-13	Detection of BMN165 in Rabbit Plasma using a Ligand Binding Assay BMN165-12-045	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.1-14	Detection of BMN165 in Rat Plasma using a Ligand Binding Assay BMN165-12-046	海外	社内資料	評価	－

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.2.1-15	Quantitation of BMN165 in Rat Breast Milk by Electrochemiluminescence BMN165-14-069	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.1-16	Method Validation Report for the Determination of Phenylalanine in Monkey Plasma (Lithium Heparin) Using LC-API/MS/MS ARPHE1	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.1-17	Method Validation Report for the Determination of Phenylalanine in Rabbit Plasma (Lithium Heparin) Using LC-API/MS/MS BMN165-11-033	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.1-18	Method Validation Report for the Determination of Phenylalanine in Rat Plasma (Lithium Heparin) Using LC-API/MS/MS BMN165-11-047	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.1-19	Validation of an Anti-Polyethylene Glycol (PEG) Immunohistochemistry Assay in Preserved Rat Tissues 16-RS-357-VAL	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.2 吸収					
4.2.2.2-1	Single-Dose Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of rAvPAL-PEG in Homozygote (-/-) Male BTBRPah^{enu2} Mice 0165-07-028	海外	社内資料	評価	－

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.2.2-2	Comparative Single-Dose Pharmacokinetics/Pharmacodynamics for Phase 2 Process A rAvPAL-PEG in Homozygote (-/-) Male and Female BTBRPah^{enu2} Mice 0165-09-069 and 0165-09-070	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.2-3	Repeat-Dose Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of rAvPAL-PEG Administered Subcutaneously Once-Daily for 36 Days in Homozygote (-/-) Male BTBRPah^{enu2} Mice 0165-08-006	海外	社内資料	評価	－
4.2.3 毒性試験					
4.2.3.1 単回投与毒性試験					
4.2.3.1-1	Single-Dose Subcutaneous or Intravenous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with rAvPAL-PEG in Rats with a 2-Week Recovery Period 0165-07-003	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.1-2	Single-Dose Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with rAvPAL-PEG in Cynomolgus Monkeys with a 3-Week Recovery Period 0165-07-007	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.2 反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	4-Week Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with rAvPAL-PEG in Rats with a 2-Week Recovery Phase 0165-07-009	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.2-2	26-Week Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with a 12-Week Recovery Period and a 17-Week Interim Euthanasia with a 4-Week Recovery Period with rAvPAL-PEG in Rats 0165-08-019	海外	社内資料	評価	－

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.3.2-3	4-Week Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with rAvPAL-PEG in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Period 0165-07-008	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.2-4	39-Week Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with rAvPAL-PEG in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery Phase 0165-07-030	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.2-5	Evaluation of Ependymal Cell Vacuolation in Brains from Rats and Monkeys Treated Twice Weekly with Subcutaneous Injections of rAvPAL-PEG in Previous Chronic Toxicology Studies BMN165-13-047	海外	社内資料	参考	－
4.2.3.2-6	Development and Validation of an Immunohistochemical Method for the Semi-Quantitative Evaluation of Anti-PEG Antibody and Anti-rAvPAL-PEG Antibody Binding in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Rat Tissues BMN165-13-068	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.2-7	Semi-Quantitative Immunohistochemical Evaluation of Anti-rAvPAL-PEG Antibody Binding in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Rat Tissues BMN165-13-069	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.5 生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
4.2.3.5.1-1	Fertility and Embryo-fetal Development Study of rAvPAL-PEG Administered by Subcutaneous Injection in Rats BMN165-12-037	海外	社内資料	評価	－

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験					
4.2.3.5.2-1	A Dose Range-finding Embryo-fetal Development Study of rAvPAL-PEG by Subcutaneous Injection in Rabbits BMN165-11-027	海外	社内資料	評価	―
4.2.3.5.2-2	Embryo-fetal Development Study of rAvPAL-PEG Administered by Subcutaneous Injection in Rabbits BMN165-12-036	海外	社内資料	評価	―
4.2.3.5.3 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					
4.2.3.5.3-1	Developmental and Peri-/Post-natal Reproduction Study of Subcutaneous rAvPAL-PEG in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation BMN165-14-013	海外	社内資料	評価	―
4.2.3.5.3-2	A Peri-/Post-natal Development Study of rAvPAL-PEG Administered by Subcutaneous Injection in Rats with Additional Developmental Assessments in F1 Generation BMN165-18-080	海外	社内資料	評価	―
4.2.3.7 その他の毒性試験					
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験					
4.2.3.7.3-1	A 14-Day Oral Feasibility Study in Non-Pregnant Rabbits Provided Diets With Reduced Phenylalanine BMN165-18-081	海外	社内資料	参考	―
4.3 参考文献					
4.3-01	Bendele A, Seely J, Richey C, Sennello G, Shopp G. Short communication: renal tubular vacuolation in animals treated with polyethylene-glycol-conjugated proteins. Toxicol Sci 42, 152-157. 1998.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-02	Berguig GY, Martin NT, Creer AY, Xie L, Zhang L, Murphy R, et al. Of mice and men: Plasma phenylalanine reduction in PKU corrects neurotransmitter pathways in the brain. Mol Genet Metab 128, 422-430. 2019.				
4.3-03	Bessman SP, Wapnir RA, Pankratz HS, Plantholt BA. Maternal phenylalanine deprivation in the rat. Enzymatic and cellular liver changes in the offspring. Biol Neonat 14, 107-116. 1969.				
4.3-04	Brass CA, Isaacs CE, McChesney R, Greengard O. The effects of hyperphenylalaninemia on fetal development: a new animal model of maternal phenylketonuria. Pediatr Res 16, 388-394. 1982.				
4.3-05	Cho S, McDonald JD. Effect of maternal blood phenylalanine level on mouse maternal phenylketonuria offspring. Mol Genet Metab 74, 420-425. 2001.				
4.3-06	Corpet DE, Parnaud G, Delverdier M, Peiffer G, Tache S. Consistent and fast inhibition of colon carcinogenesis by polyethylene glycol in mice and rats given various carcinogens. Cancer Res 60, 3160-3164. 2000.				
4.3-07	Dluzniewski A, Gastol-Lewińska L, Gródecka A. Phenylalanine deficiency in the food of rat. Part II. Decrease in fertility by phenylalanine deficiency in pregnancy. Pol J Pharmacol Pharm 33, 91-98. 1981.				
4.3-08	Goldfinger M, Zeile WL, Corado CR, O'Neill CA, Tsuruda LS, Laipis PJ, et al. Partial rescue of neuropathology in the murine model of PKU following administration of recombinant phenylalanine ammonia lyase (pegvaliase). Mol Genet Metab 122, 33-35. 2017.				
4.3-09	Harding CO, Neff M, Jones K, Wild K, Wolff JA. Expression of phenylalanine hydroxylase (PAH) in erythrogenic bone marrow does not correct hyperphenylalaninemia in Pah^{enu2} mice. J Gene Med 5, 984-993. 2003.				
4.3-10	Huttenlocher PR. The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. Eur J Pediatr 159 Suppl 2, S102-S106. 2000.				
4.3-11	Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, Brändli-Baiocco A, Cavagnaro J, Dempster M, et al. PEGylated biopharmaceuticals: Current experience and considerations for nonclinical development. Toxicol Path 43, 959-983. 2015.				
4.3-12	Karlsson PC, Hughes R, Rafter JJ, Bruce WR. Polyethylene glycol reduces inflammation and aberrant crypt foci in carcinogen-initiated rats. Cancer Letters 223, 203-209. 2005.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-13	Kerr GR, Chamove AS, Harlow HF, Waisman HA. “Fetal PKU:” the effect of maternal hyper-phenylalaninemia during pregnancy in the rhesus monkey (Macaca mulatta). Pediatrics 42, 27-36. 1968.				
4.3-14	Kilberg MS, Pan YX, Chen H, Leung-Pineda V. Nutritional control of gene expression: How mammalian cells respond to amino acid limitation. Annu Rev Nutr 25, 59-85. 2005.				
4.3-15	Kim W, Erlandsen H, Surendran S, Stevens RC, Gamez A, Michols-Matalon K, et al. Trends in enzyme therapy for phenylketonuria. Mol Ther 10, 220-224. 2004.				
4.3-16	McCaman MW, Robins E. Fluorimetric method for the determination of phenylalanine in serum. J Lab Clin Med 59, 885-890, 1962.				
4.3-17	McDonald JD, Charlton CK. Characterization of mutations at the mouse phenylalanine hydroxylase locus. Genomics 39, 402-405. 1997.				
4.3-18	Miller SM, Lonstein JS. Dopaminergic projections to the medial preoptic area of postpartum rats. Neuroscience 159, 1384-1396. 2009.				
4.3-19	Mordenti J, Osaka G, Garcia K, Thomsen K, Licko V, Meng G. Pharmacokinetics and interspecies scaling of recombinant human factor VIII. Toxicol Appl Pharmacol 136, 75-78, 1996.				
4.3-20	Pietz J, Fätkenheuer B, Burgard P, Armbruster M, Esser G, Schmidt H. Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. Pediatrics 99, 345-350. 1997.				
4.3-21	Pitt DB, Danks DM. The natural history of untreated phenylketonuria over 20 years. J Paediatr Child Health 27, 189-190. 1991.				
4.3-22	Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver, CR, Beaudet, A, Sly, WS et al., editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. New York: McGraw Hill, 1667-1724. 2001.				
4.3-23	Shedlovsky A, McDonald JD, Symula D, Dove WF. Mouse models of human phenylketonuria. Genetics 134, 1205-1210. 1993.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-24	van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2017 12, 162. 2017.				
4.3-25	Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Genet Med 16, 188-200. 2014.				
4.3-26	Waisbren SE, Brown MJ, de Sonneville LMJ, Levy HL. Review of neuropsychological functioning in treated phenylketonuria: an information processing approach. Acta Paediatr Suppl 407, 98-103. 1994.				
4.3-27	Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. Mol Genet Metab 92, 63-70. 2007.				
4.3-28	Yang S, Lee YJ, Kim JM, Park S, Peris J, Laipis P, et al. A murine model for human sepiapterin-reductase deficiency. Am J Hum Genet 78, 575-587. 2006.				
4.3-29	Zeile WL, McCune HC, Musson DG, O'Donnell B, O'Neil CA, Tsuruda LS, et al. Maternal phenylketonuria syndrome: studies in mice suggest a potential approach to a continuing problem. Pediatr Res 83, 889-896. 2018.				
4.3-30	Zhou QY, Palmiteyr RD. Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic. Cell 83, 1197-1209. 1995.				
4.3-31	Webster R, Elliott V, Park BK, Walker D, Hankin M, Taupin P (2009). PEG and PEG conjugates toxicity: Towards an understanding of the toxicity of PEG and its relevance to PEGylated biologicals. In PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications (F. M. Veronese, ed.), pp. 127-146. Birkhä user Verlag, Basel, Switzerland.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書					
5.2 全臨床試験一覧表					
5.2	全臨床試験一覧表				
5.3 臨床試験報告書					
5.3.1 生物薬剤学試験報告書					
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書					
5.3.1.4-1	Detection of PEGylated Recombinant Anabaena variabilis Phenylalanine Ammonia Lyase (rAvPAL-PEG) in Human Plasma BAS-VR-06-005	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-2	Quantitative Measurement of PEGylated Phenylalanine Ammonia Lyase (rAvPAL-PEG, PEG- PAL, BMN165) in Human Plasma by ELISA BAS-VR-10-006	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-3	Assay Validation Report foran Enzyme-linked Immunosorbent Assay to Detect BMN165 in Human Plasma BMN165-13-022	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-4	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Pegvaliase from Human Plasma AV18-Pegvaliase-01	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-5	Plasma Phenylalanine and Tyrosine quantitation by IE chromatography using amino acid analyzer Biochrom 20 plus or Biochrom 30 RD-VAL-140	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.1.4-6	Quantitative Amino Acids in PLASMA by LC-MS/MS 449-0811-01a	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-7	Detection of IgG antibodies to PEGylated Anabaena variabilis Phenylalanine Ammonia Lyase (rAvPALPEG) in monkey and human serum BAS-VR-07-001	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-8	Immunoassay Validation Report for the Detection of Anti-rAvPAL IgG Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) BMN165-13-048	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-9	Detection of IgG Antibodies Specific to Polyethylene glycol (PEG) in Human Serum by ELISA BARD-QR-09-001	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-10	Immunoassay Validation Report for the Detection of Anti-PEG IgG Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) BMN165-13-049	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-11	Detection of IgM antibodies to PEGylated Anabaena variabilis Phenylalanine Ammonia Lyase (rAvPAL-PEG) in rat, monkey and human serum BAS-VR-06-003	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-12	rAvPAL IgM Antibody Immunogenicity Assay in Human Serum BAS-VR-10-010	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.1.4-13	Detection of anti-rAvPAL IgM Antibodies in Human Serum by Electrochemiluminescence Immunoassay BMN165-13-050	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-14	Detection of IgM Antibodies Specific to Polyethyleneglycol (PEG) in Human Serum by ELISA BAS-QR-09-002	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-15	Detection of anti-PEG IgM antibodies in Human Serum by Electrochemiluminescence Immunoassay BMN165-13-051	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-16	Determination of rAvPAL-PEG and rAvPAL Specific IgE in Human Serum by RIA PS-2556-1VR	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-17	Validation Report for the Detection of Anti-PAL IgE Antibodies in Human SerumUsing the ImmunoCAP 1000 Platform 21120.4768	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-18	Validation Report for the Detection of Anti-BMN165 IgE Antibodies in HumanSerum Using the ImmunoCAP 1000 Platform 21120.4767	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-19	Validation Report for the Immunodepletion of IgG and IgM Antibodies in Human Serum 21120.5589	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.1.4-20	Immunoassay to Measure anti-BMN165 Total Antibodies in Human Serum by ECLA BMN165-13-052	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-21	Immunoassay to Detect anti-BMN 165 IgG4 Antibodies in Human Serum by ECLA BMN165-16-055	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-22	Detection of activity neutralizing antibodies to rAvPAL-PEG in cynomolgus and human serum BAS-VR-06-002	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-23	Immunoassay Validation Report for the Detection of Anti-rAvPAL-PEG Neutralizing Antibodies in Human Serum BMN165-13-053	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-24	Report of Validation of the Circulating Immune Complexes assays C1q-CIC and C3d-CIC CVL072409	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-25	Modified Quidel CIC ELISA to detect IgM-C3d Immune Complexes IM-VAL-028L.001	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-26	Cystatin C (method 2) Validation 50279 A1	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.1.4-27	Investigation of the Utility of Acid Dissociation in the Pegvaliase Pharmacokinetic ELISA BAS-GR-16-057	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-28	Detection of BMN 165 in Human Plasma Using a Ligand Binding Assay BAS-GR-17-029	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-29	Pegvaliase Pharmacokinetic ELISA Incurred Sample Re-analysis Investigation Report BAS-GR-17-033	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-30	Bioanalytical Samples Analysis for the Determination of Pegvaliase in Lithium Heparin Human Plasma by HPLC/MS/MS AD18-853	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-31	Investigation of Pegvaliase Anti-Drug Antibody Titer Assay Drug Tolerance BAS-GR-17-032	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-32	Quantitation of Specific anti-PEG and anti-PAL Antibody Concentrations in Buffer Solutions by Surface Plasmon Resonance to Characterize Pegvaliase ADA Assay Sensitivity BAS-GR-16-022	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-33	Bioanalytical Sample Testing Report: PAL-004 Study 21120.1251	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.1.4-34	FINAL 09-11-13 BAR PAL-002 Study 21120.1903	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-35	FINAL 03-07-14 BAR 165-205 PAL/PAL-PEG Study 21120.2352	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-36	Bioanalytical Sample Testing Report: BMN165 Immunodepletion Study 21120.5846	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-37	Immunoassay Sample Analysis Report for the Detection of Anti-PEG IgG Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) 181181	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-38	Immunoassay Sample Analysis Report for the Detection of Anti-rAvPAL IgG Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) 181182	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-39	Sample Analysis Report for the Detection of Anti-rAvPAL-PEG Neutralizing Antibodies in Human Serum 181183	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-40	Immunoassay Sample Analysis Report for the Detection of Anti-PEG IgG Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) 181184	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.1.4-41	Immunoassay Sample Analysis Report for the Detection of Anti-rAvPAL IgG Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) 181185	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-42	Sample Analysis Report for the Detection of Anti-rAvPAL-PEG Neutralizing Antibodies in Human Serum 181186	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-43	Long-Term Extension of a Phase 2, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Tolerability of Multiple Subcutaneous Doses of rAvPAL-PEGin Subjects with PKU AD18-865	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-44	Immunoassay to Measure anti-BMN165 Total Antibodies in Human Serum by ECLA for Study 165-301 BAS-FCR-17-006	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-45	Detection of anti-PEG IgM Antibodies in Human Serum by Electrochemiluminescence for Study 165-301 BAS-FCR-17-007	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-46	Detection of anti-rAvPAL IgM Antibodies in HumanSerum by Electrochemiluminescence for Study 165-301 BAS-FCR-17-008	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-47	Results for the Detection of BMN165 in Human Plasma using a Ligand Binding Assay for Study 165-301 BAS-FCR-17-009	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.1.4-48	Enzyme-linked Immunosorbent Assay to Detect BMN165 in Human Plasma for Study 165-302 BAS-FCR-17-025	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-49	Immunoassay to Measure anti-BMN165 Total Antibodies in Human Serum by ECLA for Study 165-302 BAS-FCR-17-026	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-50	Detection of anti-PEG IgM antibodies in Human Serum by Electrochemiluminescence Immunoassay for Study 165-302 BAS-FCR-17-027	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-51	Detection of anti-PAL IgM antibodies in Human Serum by Electrochemiluminescence Immunoassayfor Study 165-302 BAS-FCR-17-028	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-52	Immunoassay for Detection of Anti-rAvPAL IgG Antibodies in Human Serum for Study 165-205 BAS-FCR-17-072	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-53	Detection of IgG Antibodies Specific to Polyethylene glycol (PEG) in Human Serum by ELISA for Study 165-205 BAS-FCR-17-073	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-54	Immunoassay for the Detection of IgM Antibodies to Anabaena variabilis Phenylalanine Ammonia Lyase (rAvPAL) in Human Serum for Study 165-205 BAS-FCR-17-074	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.1.4-55	Detection of IgM Antibodies Specific to Polyethyleneglycol (PEG) in Human Serum by ELISA for Study 165-205 BAS-FCR-17-075	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-56	Detection of Activity Neutralizing Antibodies to rAvPAL-PEG in Human Serum for Study 165-205 BAS-FCR-17-076	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-57	Quantitative Measurement of PEGylated Phenylalanine Ammonia Lyase (rAvPAL-PEG) in Human Plasma by ELISA for Study 165-205 BAS-FCR-17-077	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-58	Detection of IgG Antibodies Specific to Polyethylene glycol (PEG) in Human Serum by ELISA for Study PAL-003 BAS-FCR-17-079	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-59	Immunoassay for the Detection of IgM Antibodies to Anabaena Variabilis Phenylalanine Ammonia Lyase (rAvPAL) in Human Serum for Study PAL-003 BAS-FCR-17-080	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-60	Detection of IgM Antibodies Specific to methoxy-Polyethyleneglycol (PEG) in Human Serum by ELISA for Study PAL-003 BAS-FCR-17-081	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-61	Detection of Activity Neutralizing Antibodies to rAvPAL-PEG in Monkey and Human Serum for study PAL-003 BAS-FCR-17-082	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.1.4-62	Quantitative Measurement of PEGylated Phenylalanine Ammonia Lyase (PEG-PAL) in Human Plasma by ELISA for Study PAL-003 BAS-FCR-17-083	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-63	Immunoassay to Detect anti-BMN165 IgG4 Antibodies in Human Serum by ECLA for Study 165-301 BAS-FCR-17-087	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-64	Immunoassay to Detect anti-BMN165 IgG4 Antibodies in Human Serum by ECLA for Study 165-302 BAS-FCR-17-088	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-65	REPORT OF IgG C3d CIRCULATING IMMUNE COMPLEX ANALYSISON SPECIMENS FROM BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC. PROTOCOL NO.165-301, 165-302 AND PAL-003 IgG C3d-CIC	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-66	REPORT OF IgM-C3d CIRCULATING IMMUNE COMPLEX ANALYSISON SPECIMENS FROM BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC. PROTOCOL NO.165-301 AND NO.165-302 IgM C3d-CIC	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-67	Sample Analysis Report	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.1.4-68	The Determination of Phenylalanine and Tyrosine Concentration in Human Plasma to Support Clinical Trial Protocol 165-301 PD-0031-REP-001	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-69	The Determination of Phenylalanineand Tyrosine Concentration in Human Plasma to Support Clinical Trial Protocol 165-302 PD-0032-REP-001	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-70	Addendum Validation Report for Plasma Phenylalanine and Tyrosine Quantitation by IE Chromatography using amino acid analyzer Biochrom 20 plus or Biochrom 30: Bench-top and Freeze/Thaw Stability RD-VAL-140	海外	社内資料	参考	無
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書					
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書					
5.3.3.2-1	A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single, Subcutaneous Doses of rAvPAL-PEG in Subjects With Phenylketonuria PAL-001	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書					
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Analysis of Pegvaliase (BMN 165)	海外	社内資料	参考	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書					
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書					

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.4.2-1	Population Pharmacodynamic Analysis of Pegvaliase	海外	社内資料	参考	有
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書					
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書					
5.3.5.1-1	A Four-Part, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Four-Arm, Discontinuation Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Injections of BMN165 Self Administered by Adults with Phenylketonuria 165-302	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-2	A Phase 3 Substudy to Evaluate Executive Function in Adults with Phenylketonuria Who Are Participating in the Phase 3 Study, 165-302 165-303	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書					
5.3.5.2-1	Phase 2, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Tolerability of Multiple Subcutaneous Doses of rAvPAL-PEG in Subjects with PKU PAL-002	海外	社内資料	評価	有

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.5.2-2	A Phase 2, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy ofSubcutaneous Dose Levels of rAvPAL-PEG Administered Daily in Subjects with Phenylketonuria PAL-004	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-3	A Phase 2, Multi-Center, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of Subcutaneously Administered rAvPAL-PEG in Patients with PKU for 24 Weeks 165-205	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-4	Long-term Extension of a Phase 2, Open-Label, Dose-Finding Studyto Evaluate the Safety, Efficacy, and Tolerability of Multiple Subcutaneous Dosesof rAvPAL-PEG in Subjects with PKU PAL-003	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-5	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Multi-Center Study to Assess the Safety and Tolerability of an Induction, Titration, and Maintenance Dose Regimen of BMN165 Self-Administered by Adults With Phenylketonuria Not Previously Treated with BMN165 165-301	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-6	A Phase 3, Open-Label, Multi-Center Study to Assess the Safety and Efficacy of BMN165 in Japanese Subjects 18Years of Age and Older With Phenylketonuria 165-305	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書					

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Effectiveness	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Immunogenicity	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3-4	Integrated Subject Narratives	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3-5	Supplemental Analysis for JNDA (Safety)	国内／海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3-6	Supplemental Analysis for Global Dossier	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3-7	Errata Memo for sBLA, GD, JNDA	国内／海外	社内資料	参考	有
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書					
5.3.5.4-1	Additional Analysis Requested from Health Canada Advance Feedback/pre-NDS Meeting	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.5.4-2	Evaluating Clinically Meaningful Change in ADHD-RS IV Scores in Adults with Phenylketonuria	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-3	Evidence Dossier to Support the Investigator Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV with Adult Prompts for Use in Adults with Phenylketonuria	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-4	Pre-Filled Syringe (PFS) and Vial Syringe (VS) Drug Product Presentation Synopsis	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-5	CONCORDANCE REPORT	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-6	PKU Patient Survey	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-7	Patient Testimonies	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-8	Patient Testimonials-60mg	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.5.4-9	BLOOD PHENYLALANINE LEVELS AND NEUROPSYCHIATRIC FUNCTION IN ADULTS WITH PHENYLKETONURIA:A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-10	Evaluating Clinically Meaningful Change in Profile of Mood State (POMS) Scores in Adults with Phenylketonuria	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-11	Patient-Reported Outcome Evidence Dossier on the Phenylketonuria (PKU)-Specific Profile of Mood States (POMS) Instrument Used Among Adults with Phenylketonuria	海外	社内資料	参考	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書					
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report #1 for Palynziq (pegvaliase)	海外	社内資料	参考	無
5.3.6-2	Periodic Safety Update Report #2 for Palynziq (pegvaliase)	海外	社内資料	参考	無
5.3.6-3	Periodic Safety Update Report #3 for Palynziq (pegvaliase)	海外	社内資料	参考	無
5.3.6-4	Periodic Safety Update Report #4 for Palynziq (pegvaliase)	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.6-5	Periodic Safety Update Report #5 for Palynziq (pegvaliase)	海外	社内資料	参考	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録					
5.3.7-1	症例一覧表	国内／海外	社内資料	参考	無
5.3.7-2	有害事象一覧表	国内／海外	社内資料	参考	無
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	国内／海外	社内資料	参考	無
5.3.7-4	臨床検査異常値一覧表	国内／海外	社内資料	参考	無
5.3.7-5	臨床検査変動図	国内／海外	社内資料	参考	無
5.4 参考文献					
5.4-001	Adler L, Kessler RC, Spencer T. Adult ADHD Self-Report Scale-V1.1 (ASRS-V1.1) Symptoms Checklist from WHO Composite International Diagnostic Interview. World Health Organization. 2003.				
5.4-002	Adler LA, Spencer T, McGough JJ, Jiang H, Muniz R. Long-term effectiveness and safety of dexmethylphenidate extended-release capsules in adult ADHD. J Atten Disord. 2009;12(5):449-59.				
5.4-003	American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Maternal Phenylketonuria. Pediatrics 2008;122:445 449.				
5.4-004	Arnold G, Kirby R, Preston C, Blakely E. Iron and protein sufficiency and red cell indices in phenylketonuria. J Am Col Nutrit. 2001;20(1):65-70.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-005	Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA,et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(4):414-20.				
5.4-006	Azen C, Koch R, Friedman E, Wenz E, Fishler K. Summary of findings from the United States collaborative study of children treated for phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1996;155(Suppl 1):29-32.				
5.4-007	Barretto JR, Silva LR, Leite ME, Boa-Sorte N, Pimentel H, Purificação AC, et al. Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil. Nutr Res. 2008;28(3):208-11.				
5.4-008	Baumann A, Tuerck D, Prabhu S, Dickmann L, Sims J. Pharmacokinetics, metabolism and distribution of PEGs and PEGylated proteins: quo vadis? Drug Discov Today. 2014;19(10):1623-31.				
5.4-009	Bilder DA, Burton BK, Coon H, Leviton L, Ashworth J, Lundy BD, et al. Psychiatric symptoms in adults with phenylketonuria. Mol Genet and Metab. 2013;108(3):155-60.				
5.4-010	Bilder DA, Noel JK, Baker ER, Irish W, Chen Y, Merilainen MJ, et al. Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria. Dev Neuropsychol. 2016;41(4):245-60.				
5.4-011	Bilder DA, Kobori JA, Cohen-Pfeffer JL, Johnson EM, Jurecki ER, Grant ML. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. Mol Genet Metab. 2017;121(1):1-8.				
5.4-012	Bjørnsdottir I, Sternebring O, Kappers WA, Selvig H, Kornø HT, Kristensen JB, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of 40kDa PEG and PEGylated rFVIII (N8-GP) in rats. Eur J Pharm Sci. 2016;87:58-68.				
5.4-013	Blau N, Longo N. Alternative therapies to address the unmet medical needs of patients with phenylketonuria. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(6):791-800.				
5.4-014	Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allegy Clin Immunol. 2004;114(2):371-6.				
5.4-015	Brown CS, Lichter Konecki U. Phenylketonuria (PKU): A problem solved? Mol Genet Metab Rep. 2016;6:8-12.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-016	Burgard P, Bremer HJ, Bührdel P, Clemens PC, Mönch E, Przyrembel H, et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. Eur J Pediatr. 1999;158(1): 46-54.				
5.4-017	Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. J Inherit Metab Dis. 2007;30(5):700-7.				
5.4-018	Burton BK, Bausell H, Katz R, LaDuca H, Sullivan C. Sapropterin therapy increases stability of blood phenylalanine levels in patients with BH4-responsive phenylketonuria (PKU). Mol Genet Metab. 2010;101[2-3]:110-4.				
5.4-019	Burton BK, Grant M, Feigenbaum A, Singh R, Hendren R, Siriwardena K, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2015;114(3):415-24.				
5.4-020	Cai Y, Zhang Z, Fan K, Zhang J, Shen W, Li M, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution, excretion, and antiviral activity of pegylated recombinant human consensus interferon-α variant in monkeys, rats and guinea pigs. Regul Pept. 2012;173(1-3):74-81.				
5.4-021	Caliceti P, Veronese FM. Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly(ethylene glycol)-protein conjugates. Adv Drug Deliv Rev. 2003;55(10):1261-77.				
5.4-022	Camp KM, Lloyd-Puryear MA, Huntington KL. Nutritional treatment for inborn errors of metabolism: Indications, regulations, and availability of medical foods and dietary supplements using phenylketonuria as an example. Mol Genet Metab. 2012;107(1-2):3-9.				
5.4-023	CDC Current Depression Among Adults-United States, 2006 and 2008. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2010;59(38).				
5.4-024	Chen AM, Scott MD. Current and future applications of immunological attenuation via pegylatoin of cells and tissue. Bio Drugs. 2001;15(12):833-47.				
5.4-025	Cheng TL, Chen BM, Chern JW, Wu MF, Roffler SR. Efficient clearance of poly(ethylene glycol)-modified immunoenzyme with anti-PEG monoclonal antibody for prodrug cancer therapy. Bioconjug Chem. 2000;11(2):258-66.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-026	Chirino AJ, Ary ML, Marchall SA. Minimizing the immunogenicity of protein therapeutics. Drug Discov Today. 2004;9(2):82-90.				
5.4-027	Christ SE, Huijbregts CJ, de Sonneville LMJ, White DA. Exective function in early-treated phenylketonuria: Profile and underlying mechamisms. Mol Genet Metab. 2010;99(Suppl 1):S22-32.				
5.4-028	Colombo D, Zagni E, Nica M, Rizzoli S, Ori A, Bellia G. Gender differences in the adverse events' profile registered in seven observational studies of a wide gender-medicine (MetaGeM) project: the MetaGeM safety analysis. Drug Des Devel Ther. 2016;10:2917-27.				
5.4-029	Darling G, Mathias P, O'Regan M, Naughten E. Serum selenium levels in individuals on PKU diet. J Inherit Metab Dis. 1992;15(5):769-73.				
5.4-030	Doessegger L, Banholzer ML. Clinical development methodology for infusion-related reactions with monoclonal antibodies. Clin Transl Immunology. 2015;4(7):e39.				
5.4-031	Dyer CA, Kendler A, Philibotte T, Gardiner P, Cruz J, Levy H. Evidence for central nervous system glial cell plasticity in phenylketonuria. J Neuropathol Exp Neurol. 1996;55(7):795-814.				
5.4-032	Elliott VL, Edge GT, Phelan MM, Lian LY, Webster R, Finn RF, et al. Evidence for metabolic cleavage of a PEGylated protein in vivo using multiple analytical methodologies. Mol Pharm. 2012;9(5):1291-301.				
5.4-033	EMA. Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins. April 2008.				
5.4-034	EMA. Guideline on Bioanalytical Method Validation. February 2012.				
5.4-035	Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. Mol Genet Metab. 2010;101(2-3):99-109.				
5.4-036	FDA/CDER. Bioanalytical Method Validation - Guidance for Industry. May 2001.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-037	Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. Arch Intern Med. 2003;163(4):487-94.				
5.4-038	Fitzgerald B, Morgan J, Keene N, Rollinson R, Hodgson A, Dalrymple-Smith J. An investigation into diet treatment for adults with previously untreated phenylketonuria and severe intellectual disability. J Intellect Disabil Res. 2000;44(Pt 1):53-9.				
5.4-039	Fonnesbeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T. Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. J Inherit Metab Dis. 2013;36(5):757-66.				
5.4-040	Furuichi Y, Takahashi T, Imaizumi K, Sugano M. Evaluation of Polyethylene Glycol as a Water-soluble Marker: Absorption and Excretion of 14C-labeled Polyethylene Glycol in Rats. Agric Biol Chem. 1984;48(7):1777-81.				
5.4-041	Gassió R, Campistol J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Cambra FJ, Fusté E. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? Acta Paediatr. 2003;92(12):1474-8.				
5.4-042	Geroge JD, Thomas JP, Arthur DA, Robert R. ADHD Rating Scale IV (ADHD RS-IV Manual). The Guiford Press. 1998.				
5.4-043	Guldberg P, Henriksen KF, Sipilä I, Güttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. J Med Genet. 1995;32(12):976-978.				
5.4-044	Gupta S, Lau K, Harding CO, Shepherd G, Boyer R, Atkinson JP, et al. Association of immune response with efficacy and safety outcomes in adults with phenylketonuria administered pegvaliase in phase 3 clinical trials. EBioMedicine. 2018;37:366-73.				
5.4-045	Hanifin JM, Reed ML, Eczema Prevalence and Impact Working Group. A Population-Based Survey of Eczema Prevalence in the United States. Dermatitis.2007;18(2):82-91.				
5.4-046	Hanley WB, Feigenbaum AS, Clarke JT, Schoonheyt WE, Austin VJ. Vitamin B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1996;155(Suppl 1):S145-7.				
5.4-047	Harding CO, Neff M, Jones K, Wild K, Wolff JA. Expression of phenylalanine hydroxylase (PAH) in erythrogenic bone marrow does not correct hyperphenylalaninemia in Pah(enu2) mice. J Gene Med. 2003;5(11):984-93.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-048	Harding CO, Amato RS, Stuy M, Longo N, Burton BK, Posner J, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. Mol Genet Metab. 2018;124(1):20-26.				
5.4-049	Harmatz P. Enzyme Replacement Therapies and Immunogenicity in Lysosomal Storage Diseases: Is There a Pattern? Clin Ther. 2015;37(9):2130-4.				
5.4-050	Harris T, Nair J, Fediurek J, Deeks SL. Assessment of sex-specific differences in adverse events following immunization reporting in Ontario, 2012-15. Vaccine. 2017;35(19):2600-4.				
5.4-051	Hausmann O, Daha M, Longo N, Knol E, Müller I, Northrup H, Brockow K. Pegvaliase: Immunological profile and recommendations for the clinical management of hypersensitivity reactions in patients with phenylketonuria treated with this enzyme substitution therapy. Mol Genet Metab. 2019;128(1-2):84-91.				
5.4-052	Hennermann JB, Roloff S, Gellerman J, Vollmer I, Windt E, Vetter B, et al. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2013;36(5):747-56.				
5.4-053	Huttenlocher PR. The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. Eur J Pediatr. 2000;159(Suppl 2):S102-6.				
5.4-054	Hvas AM, Nexo E, Nielsen JB. Vitamin B12 and vitamin B6 supplementation is needed among adults with phenylketonuria (PKU). J Inherit Metab Dis. 2006;29(1):47-53.				
5.4-055	ICH. Validation of Analytical Procedures：Text and Methodology Q2 (R1). November 2005.				
5.4-056	Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, Brändli-Baiocco A, Cavagnaro J, Dempster M, et al. PEGylated biopharmaceuticals: current experience and considerations for nonclinical development. Toxicol Pathol. 2015;43(7):959-83.				
5.4-057	Jahja R, van Spronsen FJ, de Sonneville LMJ, van der Meere JJ, Bosch AM, Hollak CEM, et al. Long-term follow-up of cognition and mental health in adult phenylketonuria: A PKU-COBESO Study. Behav Genet. 2017;47(5):486-97.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-058	Jevsevar S, Kunstelj M, Porekar VG. PEGylation of therapeutic proteins. Biotechnol J. 2010;5(1):113-28.				
5.4-059	Jurecki ER, Cederbaum S, Kopesky J, Perry K, Rohr F, Sanchez-Valle A, et al. Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. Mol Genet Metab. 2017;120(3):190-7.				
5.4-060	Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. Lancet.2015;385(9976):1460-71.				
5.4-061	Kaufman S. An evaluation of the possible neurotoxicity of metabolites of phenylalanine. J Pediatr. 1989;114(5):895-900.				
5.4-062	Kim W, Erlandsen H, Surendran S, Stevens RC, Gamez A, Michols-Matalon K, et. al. Trends in enzyme therapy for phenylketonuria. Mol Ther. 2004;10(2):220-24.				
5.4-063	Knadler MP, Ellis BB, Brown-Augsburger PL, Murphy AT, Martin JA, Wroblewski VJ. Disposition of Basal Insulin Peglispro Compared with 20-kDa Polyethylene Glycol in Rats Following a Single Intravenous or Subcutaneous Dose. Drug Metab Dispos. 2015;43(10):1477-83.				
5.4-064	Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, et al. Phenylketonuria in adulthood: A collaborative study. J Inherit Metab Dis. 2002;25(5):333-46.				
5.4-065	Kuvan US Prescribing Information (USPI), 2019.				
5.4-066	Larimore K, Nguyen T, Badillo B, Lau K, Zori R, Shepherd G, et al. Depletion of interfering IgG and IgM is critical to determine the role of IgE in pegvaliase-associated hypersensitivity. J Immunol Methods. 2019;468:20-28.				
5.4-067	Levy HL, Guldberg P, Güttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the maternal PKU collaborative study. Pediatr Res. 2001;49(5):636-42.				
5.4-068	Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. J Inherit Metab Dis. 2007;30(4):430-8.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-069	Longley CB, Zhao H, Lozanguiez YL, Conover CD. Biodistribution and excretion of radiolabeled 40 kDa polyethylene glycol following intravenous administration in mice. J Pharm Sci. 2013;102(7):2362-70.				
5.4-070	Loprinzi Brauer CE, Motosue MS, Li JT, Hagan JB, Bellolio MF, Lee S, et al. Prospective Validation of the NIAID/FAAN Criteria for Emergency Department Diagnosis of Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(6):1220-6.				
5.4-071	MacDonald A, Smith TA, de Silva S, Alam V, van Loon JMT. The personal burden for caregivers of children with phenylketonuria: A cross-sectional study investigating time burden and costs in the UK. Mol Genet Metab Rep. 2016;9:1-5.				
5.4-072	Macleod EL, Clayton MK, van Calcar SC, Ney DM. Breakfast with glycomacropeptide compared with amino acids suppresses plasma ghrelin levels in individuals with phenylketonuria. Mole Genet Metab. 2010;100(4):303-8.				
5.4-073	Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. Br J Clin Pharmacol. 1998;46(5):505-11.				
5.4-074	McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. Profile of Mood States. Manual. 1971.				
5.4-075	Mooney K, Prasad S, Shaffer SK, Gries KS, Auguste P, Bilder D, et al. A formal approach to evaluating the neuropsychiatric manifestations of PKU: Assessing the content validity of ADHD rating scales in phenylketonuria. American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting. 2013.				
5.4-076	Moseley K, Koch R, Moser AB. Lipid status and long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations in adults and adolescents with phenylketonuria on phenylalanine-restricted diet. J Inherit Metab Dis. 2002;25(1):56-64.				
5.4-077	Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-Analysis of neuropsychological symptoms of Adolescents and adults with PKU. Neuropsychol Rev. 2007a;17(2):91-101.				
5.4-078	Moyle JJ, Fox AM, Bynevelt M, Arthu M, Burnett JR. A neuropsychologic.al profile of off-diet adults with phenylketonuria. J Clin Exp Neuropsychol. 2007b;29(4):436-41.				
5.4-079	Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani T, Sanayama Y, Takayanagi M, Ohura T, et al. Cross-sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening. J Bone Miner Metab. 2011;29(6):737-43.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-080	National Institutes of Health Consensus Development Panel National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000. Pediatrics. 2001;108(4):972-982.				
5.4-081	Nesbitt A, Parton T, van Asperen J, King L. Measurement of the excretion of 40 kDa polyethylene glycol in urine following subcutaneous administration of certolizumab pegol in rats. 2008;58(2)Suppl 2:AB27.				
5.4-082	NIMH. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). 2018				
5.4-083	NIMH. Generalized Anxiety Disorder. 2018				
5.4-084	Okano Y, Kudo S, Nishi Y, Sakaguchi T, Aso K. Molecular characterization of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan. J Hum Genet. 2011;56(4):306-12.				
5.4-085	Okano Y, Nagasaka H. Optimal serum phenylalanine for adult patients with phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2013;110(4):424-30.				
5.4-086	Palermo L, Geberhiwot T, MacDonald A, Limback E, Hall SK, Romani C. Cognitive outcomes in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): A comprehensive picture across domains. Neuropsychology. 2017;31(3):255-67.				
5.4-087	Parton T, King L, Parker G, Nesbitt A. P-0167: The PEG Moiety of Certolizumab Pegol is Rapidly Cleared From the Blood of Humans by the Kidneys Once it is Cleaved From the Fab. Inflammatory Bowel Diseases. 2009;15(S2):S56.				
5.4-088	Perry CM, Jarvis B. Peginterferon-α-2a (40kD): A Review of its Use in the Management of Chronic Hepatitis C. Drugs 2001; 61 (15): 2263-88.				
5.4-089	Pietz J, Fätkenheuer B, Burgard P, Armbruster M, Esser G, Schmidt H. Psychiatric Disorders in Adult Patients With Early-treated Phenylketonuria. Pediatrics. 1997;99(3):345-50.				
5.4-090	Pitt DB, Danks DM. The natural history of untreated phenylketonuria over 20 years. J Paediatr Child Health. 1991;27(3):189-90.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-091	Procházková D, Jarkovský J, Vinohradská H, Mikuskova A, Jagerova J, Konecna P, et al. Controlled diet in phenylketonuria and hyperphenylalaninemia may cause serum vitamin-B12 and folic acid deficiency: The Czech experience. J Inher Metab Dis. 2013a;36(Suppl 2):S307.				
5.4-092	Procházková D, Jarkovský J, Vinohradská H, Konečná P, Machačová L, Doležel Z. Controlled diet in phenylketonuria and hyperphenylalaninemia may cause serum selenium deficiency in adut patients: The Czech experience. Biol Trace Elem Res. 2013b;154(2):178-84.				
5.4-093	Quinn J, Jain M. Clinically Meaningful Change in Profile of Mood State Scores in Adults with Phenylketonuria Treated with Pegvaliase. 2019. Presented at the Society for Inherited Metabolic Disorders: April 6-9, 2019, Bellevue, WA; Poster #111.				
5.4-094	Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? Am J Clin Dermatol. 2001;2(6):349-51.				
5.4-095	Romani C, Palermo L, MacDonald A, Limback E, Hall SK, Geberhiwot T. The impact of phenylalanine levels on cognitive outcomes in adults with phenylketonuria: Effects across tasks and developmental stages. Neuropsychology. 2017;31(3):242-54.				
5.4-096	Rudmann DG, Alston JT, Hanson JC, Heidel S. High molecular weight polyethylene glycol cellular distribution and PEG-associated cytoplasmic vacuolation is molecular weight dependent and does not require conjugation to proteins. Toxicol Pathol. 2013;41(7):970-83.				
5.4-097	Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.				
5.4-098	Sarkissian CN, Gámez A, Wang L, Charbonneau M, Fitzpatrick P, Lemontt JF, et al. Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105(52):20894-9.				
5.4-099	Sarkissian CN, Gámez A, Scriver CR. What we know that could influence future treatment of phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2009;32(1):3-9.				
5.4-100	Shellekens H, Hennink WE, Brinks V. The immunogenicity of polyethylene glycol: Facts and Fiction. Pharm Res. 2013;30(7):1729-34.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-101	Schuck PF, Malgarin F, Cararo JH, Cardoso F, Streck EL, Ferreira GC. Phenylketonuria pathophysiology: on the role of metabolic alterations. Aging Dis. 2015;6(5):390-9.				
5.4-102	Schulz B, Bremer HJ. Nutrient intake and food consumption of adolescents and young adults with phenylketonuria. Acta Paediatr. 1995;84(7):743-48.				
5.4-103	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.				
5.4-104	Singh RH, Rohr F, Splett PL. Bridging evidence and consensus methodology for inherited metabolic disorders: creating nutrition guidelines. J Eval Clin Pract. 2013;19(4):584-90.				
5.4-105	Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. Eur J Pediatr. 2000;159(Suppl 2):S89-93.				
5.4-106	Spencer TJ, Adler LA, Qiao M, Saylor KE, Brown TE, Holdnack JA, et al. Validation of the Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS). J Atten Disord. 2010;14(1):57-68.				
5.4-107	Stemerdink BA, Kalverboer AF, van der Meere JJ, van der Molen MW, Huisman J, de Jong LW, et al. Behaviour and school achievement in patients with early and continuously treated phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2000 Sep;23(6):548-62.				
5.4-108	Sternebring O, Christensen JK, Bjørnsdottir I. Pharmacokinetics, tissue distribution, excretion, and metabolite profiling of PEGylated rFIX (nonacog beta pegol, N9-GP) in rats. Eur J Pharm Sci. 2016;92:163-72.				
5.4-109	Teissier R, Nowak E, Assoun M, Mention K, Cano A, Fouilhoux A, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. J Inherit Metab Dis. 2012;35(6):993-9.				
5.4-110	ten Hoedt AE, de Sonneville LMJ, Francois B, ter Horst NM, Janssen MCH, Rubio-Gozalbo ME, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Inherit Metab Dis. 2011;34(1):165-71.				
5.4-111	Tharpe N. Adverse drug reactions in women's health care. J Midwifery Womens Health. 2011;56(3):205-13.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-112	Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, et al. Phase 3 prism clinical trial evaluating efficacy and safety of pegvaliase for treatment of adults with phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2018a;123:270.				
5.4-113	Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). Mol Genet Metab. 2018b;124(1):27-38.				
5.4-114	Trampert DC, Hubers LM, van de Graaf SFJ, Beuers U. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018;1864(4 Pt B):1401-9.				
5.4-115	Trefz FK, Scheible D, Götz H, Frauendienst-Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2009;32(1):22-6.				
5.4-116	Turecek PL, Bossard MJ, Schoetens F, Ivens IA. PEGylation of biopharmaceuticals: a review of chemistry and nonclinical safety information of approved drugs. J Pharm Sci. 2016;105(2):460-75.				
5.4-117	Utz JRJ, Lorentz CP, Markowitz D, Rudser KD, Diethelm-Okita B, Erickson D, et al. START, a double blind, placebo-controlled pharmacogenetic test of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in phenylketonuria patients. Mol Genet Metab. 2012;105(2):193-7.				
5.4-118	van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(9):743-56.				
5.4-119	Verhoef JJ, Anchordoquy TJ. Questioning the Use of PEGylation for Drug Delivery. Drug Deliv Transl Res. 2013;3(6):499-503.				
5.4-120	Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA. 1999 Dec 8;282(22):2131-5.				
5.4-121	Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Genet Med. 2014;16(2):188-200.				
5.4-122	Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, Levy H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. Mol Genet Metab. 2007;92(1-2):63-70.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-123	Waisbren. Handbook of Neurodevelopmental and Genetic Disorders in Children. In: Goldstein S, Reynolds CR, editors. New York: Guildford Publications, 1999:433-58.				
5.4-124	Wall KM, Pardridge WM. Decreases in brain protein synthesis elicited by moderate increases in plasma phenylalanine. Biochem Biophys Res Commun. 1990;168(3):1177-83.				
5.4-125	Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? Lancet. 2002;360(9326):55-7.				
5.4-126	Wang H, Wang L, Cao K, Emanuel SL, Morin P, Lin Z, et al. Development of a carbon-14 labeling approach to support disposition studies with a pegylated biologic. Drug Metab Dispos. 2012;40(9):1677-85.				
5.4-127	Webster R, Didier E, Harris P, Siegel N, Stadler J, Tilbury L, et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metab Dispos. 2007;35(1):9-16.				
5.4-128	Weglage J, Fünders B, Wilken B, Schubert D, Schmidt E, Burgard P, et al. Psychological and social findings in adolescents with phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1992;151(7):522-25.				
5.4-129	Weiss M, Murray C, Wasdell M, Greenfield B, Giles L, Hechtman L. A randomized controlled trial of CBT therapy for adults with ADHD with and without medication. BMC Psychiatry. 2012;12:30.				
5.4-130	Woodburn KW, Fong KL, Wilson SD, Sloneker S, Strzemienski P, Solon E, et al. Peginesatide clearance, distribution, metabolism, and excretion in monkeys following intravenous administration. Drug Metab Dispos. 2013 Apr;41(4):774-84.				
5.4-131	Wyrwich KW, Shaffer S, Gries K, Auguste P, Mooney KH, Prasad S, et al. Content Validity of the ADHD Rating Scale (ADHD RS-IV) and Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) in Phenylketonuria. J Inborn Errors Metab Screen. 2016a;4:1-9.				
5.4-132	Wyrwich KW, Gries KS, Al-Jassar G, Bacci ED, Chen Y, Jain R, et al. Assessing the Content Validity of the Investigator-Rated ADHD Rating Scale Version IV Instrument Inattention Subscale for Use in Adults With Phenylketonuria. Phenylketonuria. J Inborn Errors Metab Screen. 2016b;4:1-7.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-133	Yamada K, Yamaguchi S, Yokoyama K, Aoki K, Taketani T. Long-term neurological outcomes of adult patients with phenylketonuria before and after newborn screening in Japan. Int J Neonatal Screen. 2021;7(2):21.				
5.4-134	Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y. Distribution and tissue uptake of poly(ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous administration to mice. J Pharm Sci. 1994;83(4):601-6.				
5.4-135	Yu Y, Chen J, Li D, Wang L, Wang W, Liu H. Systematic Analysis of Adverse Event Reports for Sex Differences in Adverse Drug Events. Sci Rep. 2016;6:24955.				

添付すべき資料がない項目一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書
3.2.R 各極の要求資料
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
4.2.1.2 副次的薬理試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.3 分布
4.2.2.4 代謝
4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3.3 遺伝毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
4.2.3.7.7 その他の試験
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro - In Vivo の関連を検討した試験報告書

添付すべき資料がない項目一覧

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書