目次

2.2 緒言 3
2.2.1 緒言 3
2.2.2 参考文献 4

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）
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）
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
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
Tyr	Tyrosine	チロシン

2.2 緒言

2.2.1 緒言

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、自己投与が可能なプレフィルドシリンジ製剤として提供される。

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。

PKU は、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 は難病指定されており、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いる。また、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）。

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。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たまま維持される。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。

本剤の製造販売承認申請における効能又は効果並びに用法及び用量を以下のとおりである。

効能又は効果	フェニルケトン尿症
用法及び用量	通常、ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）として、導入期は 2.5 mg を週 1 回皮下投与し、漸増期から維持期にかけて徐々に増量し、20 mg、40 mg 又は 60 mg を 1 日 1 回皮下投与する。1 日の最大投与量は 60 mg である。患者の状態に応じて適宜増減する。

2.2.2　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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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].