

パリンジック®皮下注に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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	有効成分	ペグバリアーゼ (遺伝子組換え)
製造販売業者	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社	薬効分類	399
提出年月日		令和5年4月28日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<a href="#">アナフィラキシーを含む過敏症反応</a>	<a href="#">免疫複合体疾患等の免疫複合体 介在性の終末器官障害</a>	<a href="#">長期投与時の安全性</a>
<a href="#">低フェニルアラニン血症</a>	<a href="#">胚・胎児毒性</a>	
<a href="#">関節痛</a>	<a href="#">ポリエチレングリコール (PEG) を含有する注射剤と併 用した際の過敏症反応の増加</a>	
<a href="#">注射部位反応</a>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">長期投与時の有効性</a>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">市販直後調査</a>
<a href="#">一般使用成績調査</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">一般使用成績調査</a>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">市販直後調査による情報提供</a>
<a href="#">医療従事者向け資材(「適正使用ガイド」及び 「薬剤師向け調剤上の留意点」)の作成と提供</a>
<a href="#">患者向け資材(「パリンジックとは」及び「患 者カード」)の作成と提供</a>

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名 : BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

品目の概要																			
承認年月日	2023年3月27日	薬効分類	399																
再審査期間	10年間	承認番号	パリンジック皮下注 2.5 mg 30500AMX00121000 パリンジック皮下注 10 mg 30500AMX00122000 パリンジック皮下注 20 mg 30500AMX00123000																
国際誕生日	2018年5月24日																		
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																		
有効成分	ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）																		
含量及び剤形	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																		
用法及び用量	<p>通常、成人にはペグバリアーゼ（遺伝子組換え）として1日1回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。</p> <p style="text-align: center;">1日1回20mgまでの漸増法</p> <table border="1"><thead><tr><th>用量・投与速度</th><th>投与期間</th></tr></thead><tbody><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></tbody></table>			用量・投与速度	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	—
用量・投与速度	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	—																		

効能又は効果	フェニルケトン尿症
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。
備考	
変更の履歴	
前回提出日：	該当なし
変更内容の概要：	該当なし
変更理由：	該当なし

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
アナフィラキシーを含む過敏症反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はシアノバクテリア由来のタンパク質製剤であり、免疫原性及びそれに関連する有害事象（過敏症、アレルギー反応等）が発現する可能性がある。PKU 患者を対象とした海外臨床試験の併合解析集団（I/T/M 集団<sup>1)</sup>）において、被験者の 95.1%（271/285 例）に過敏症関連事象<sup>2)</sup>が 4359 件（5.49 件/人・年）報告された。発現割合が高かった事象は、関節痛（79.6%、1.85 件/人・年）、発疹（42.5%、0.60 件/人・年）、そう痒症（36.1%、0.74 件/人・年）、蕁麻疹（31.6%、0.85 件/人・年）、発熱（24.2%、0.15 件/人・年）及び注射部位発疹（22.5%、0.25 件/人・年）であった。重症度は、ほとんどが軽度又は中等度で、重度の事象は 1.2%（51/4359 件）であった。日本人 PKU 患者を対象とした第 3 相試験（以下、「165-305 試験」）では、12/12 例に 114 件（8.33 件/人・年）の過敏症関連事象が報告された。</p> <p>発現時期について、抗 PEG<sup>3)</sup> IgM 抗体、抗 PEG IgG 抗体及び抗 PAL<sup>4)</sup> IgM 抗体が関与する早期の免疫応答並びに補体成分 C3/C4 レベルの低下と循環免疫複合体（CIC）レベルのピークがみられる投与開始 6 カ月間に、過敏症関連事象は最も頻繁に発現した（16.28 件/人・年）。その後は長期投与により、これらの抗体の発現率が低下して一定で推移し、補体 C3/C4 および CIC レベルがベースラインに向かって戻るにつれて、過敏症関連事象の頻度も経時的に減少する傾向がみられた。したがって、本剤投与による過敏症反応は主に免疫複合体介在性の III 型アレルギーの機序により発現していると考えられた。</p> <p>臨床試験での発現状況、重症度等を踏まえ、アナフィラキシーを含む過敏症反応を重要な特定されたリスクとした。以下では、特に着目する事象として、アナフィラキシー（急性全身性過敏症反応）、血管浮腫及び血清病を記述する。</p> <p><b>アナフィラキシー（急性全身性過敏症反応）：</b></p> <p>本剤の臨床試験では、以下の国立アレルギー感染症研究所（NIAID）/食物アレルギー・アナフィラキシーネットワーク（FAAN）基準に基づき、アナフィラキシー（急性全身性過敏症反応）の事象を特定し、各事象の重症度分類には以下の Brown の重症度判定基準を用いた。</p> <p><u>NIAID/ FAAN による急性全身性過敏症反応（アナフィラキシー）の基準</u></p> <p>以下の 3 つの基準のいずれかを満たした場合、アナフィラキシーの可能性が高い：</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 皮膚、粘膜組織、またはその両方に病変（全身性蕁麻疹、そう痒または紅潮、口唇・舌・口蓋垂の腫脹など）を伴う疾患の急性発症（数分から数時間）および以下のいずれかの以下の項目の 1 つ以上に該当する場合。：<ol style="list-style-type: none"><li>a. 呼吸障害（呼吸困難、喘鳴・気管支痙攣、上気道性喘鳴、最大呼気流量の減少、低酸素血症など）。</li></ol></li></ol>

- b. 血圧低下またはそれに伴う末梢器官の機能不全症状（筋緊張低下 [虚脱]、失神、失禁など）。
2. その患者にとって可能性の高いアレルゲンに曝露された後（数分～数時間）に急速に起こる以下のうち 2 つ以上が急速に認められる場合。：
  - a. 皮膚・粘膜組織の病変（全身性蕁麻疹、かゆみ・潮紅、口唇・舌・口蓋垂の腫脹など）。
  - b. 呼吸障害（呼吸困難、喘鳴・気管支痙攣、上気道性喘鳴、最大呼気流量の減少、低酸素血症など）。
  - c. 血圧低下または関連症状（例：筋緊張低下 [虚脱]、失神、失禁など）。
  - d. 持続的な消化器症状（腹部痙攣、嘔吐など）。
3. その患者に対する既知のアレルゲンへの曝露後の血圧低下（数分から数時間）。：
  - a. 乳児および小児：収縮期血圧低値（年齢に応じて評価）または収縮期血圧の 30% を超える低下
  - b. 成人：収縮期血圧が 90 mmHg 未満またはその患者のベースラインから 30% 超低下

Brown の重症度判定基準：

1. 軽度（皮膚および皮下組織）：全身性紅斑、蕁麻疹、眼窩周囲浮腫、または血管性浮腫
2. 中等度（呼吸器、心血管、または消化管の病変を示唆する所見）：呼吸困難、呼気性喘鳴、悪心、嘔吐、浮動性めまい（失神前）、発汗、胸部または咽喉頭の圧迫感、または腹痛
3. 重度（低酸素症または神経学的障害）：いずれかの段階でチアノーゼまたは  $SpO_2 \leq 92\%$ 、低血圧（成人では SBP < 90 mm Hg）、錯乱、虚脱、意識消失、または失禁

海外第 3 相試験実施中に治験実施計画書が改訂され、国内及び海外の第 3 相試験では以下の内容が実施された。

- ・用量漸増完了までは全ての被験者に対して、各治験薬投与の約 2～3 時間前にヒスタミン H1 拮抗薬及び H2 拮抗薬、更に忍容性が認められる場合は NSAID による前投与を必須とした。
- ・被験者はアナフィラキシーの徴候及び症状と、それらの症状が発現した場合のアドレナリン注射剤（自己注射可能な製剤）の使用法を含む対処方法の知識等を習得することとされ、アドレナリン注射剤を常に携帯するよう指導された。
- ・自己注射の際は、本剤初回投与から 16 週間までは、投与後少なくとも 1 時間は予め指名された観察者（アナフィラキシーの徴候及び症状と、それらの症状が発現した場合の対処方法の知識等に関する教育訓練を受けた者）又は訪問看護師が被験者を観察することとした。

I/T/M 集団において、被験者の 5.6%（16/285 例）にアナフィラキシー（急性全身性過敏症反応）が 25 件報告された（0.03 件/人・年）。発現頻度は、維持期<sup>5)</sup>（3 例 6 件；0.01 件/人・年）と比較して導入期及び漸増期<sup>6)</sup>（13 例 19 件；0.06 件/人・年）で高かった。165-305 試験において、アナフィラキシー（急性全身性過敏性反応）の事象は報告されなかった。

	<p>I/T/M 集団において 2 例以上に報告された事象は、アナフィラキシー反応 [3.9% (11 例) ; 11 件の有害事象 (0.02 件/人・年) ]、アナフィラキシー様反応 [1.4% (4 例) ; 7 件の有害事象 (0.01 件/人・年) ]、及び過敏症 [1.1% (3 例) ; 3 件の有害事象 (&lt;0.01 件/人・年) ] であった。4 例において Brown 判定基準で重度の事象が 5 件認められた。臨床試験で認められたすべての事象が挿管や昇圧剤を必要とせず消失したが、これらは重篤な転帰に至る可能性がある。</p> <p>臨床試験では、アナフィラキシー (急性全身性過敏症反応) 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。認められた事象は、免疫複合体を介した III 型アレルギーの機序によるものと考えられた。</p> <p>アナフィラキシー (急性全身性過敏性反応) を発現した被験者集団は、発現しなかった被験者集団に比べて、いくつかの抗薬物抗体に対する平均抗体価が高く、事象発現時の抗体価は試験全体の平均よりも高い傾向があった。しかし、個々の被験者の抗体価は、アナフィラキシー (急性全身性過敏症反応) を発現した被験者集団と発現しなかった被験者集団の間で重複していた。</p> <p><b>血管浮腫：</b></p> <p>I/T/M 集団において、被験者の 7.4% (21/285 例) に血管浮腫の事象<sup>7)</sup> が 37 件報告された (0.05 件/人・年)。全 37 件の血管浮腫の事象 (症状は咽頭浮腫、舌腫脹、口唇腫脹、口内腫脹、眼瞼浮腫及び顔面浮腫のうち 1 つ以上を含む、ただしアナフィラキシー (急性全身性過敏症反応) として集計された事象を除く) の重症度は軽度又は中等度であった。発現頻度は、維持期 (5 例 10 件 ; 0.02 件/人・年) と比較して導入期及び漸増期 (16 例 27 件 ; 0.09 件/人・年) で高かった。165-305 試験において、血管浮腫の事象は報告されなかった。</p> <p><b>血清病：</b></p> <p>I/T/M 集団において、被験者の 2.5% (7/285 例) に血清病様反応<sup>8)</sup> が 7 件報告された。報告された 7 例 7 件のうち、6 件は CIC 形成がピークである投与開始 6 カ月間以内に発現した。重症度は、7 件のうち 3 件は重度であり、そのうち 2 例 2 件は投与中止に至り、いずれも重篤な事象と判断された。</p> <p>7 例 7 件のいずれの事象も短期間 (1~8 日間) のものであり、すべて後遺症なく回復した。</p> <p>165-305 試験において、血清病様反応は報告されなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>●追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>一般使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における副作用の発現状況を評価するとともに、新たな医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の必要性を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」、「2. 禁忌」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「11. 副作用」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項及び患者向医薬品ガイドの記載により、注意喚起する。</p> <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>－ 医療従事者向け資材（「適正使用ガイド」及び「薬剤師向け調剤上の留意点」）の作成及び配布</li> <li>－ 患者向け資材（「パリンジックとは」及び「患者カード」）の作成及び配布</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験におけるアナフィラキシーを含む過敏症反応の発現状況の情報に加えて、アナフィラキシーの発現に対する注意やその初期症状及び初期症状が発現した際の対処方法について患者への指導を行う必要があること及びその指導内容を医療従事者に確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。また、患者向け資材を用いて、患者等が本剤投与によるアナフィラキシーを含む過敏症反応のリスクの理解、並びにアナフィラキシーの初期症状及び初期症状が発現した場合の対処方法の理解を促す。</p>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 用法・用量と同様に、漸増法により維持用量まで漸増して本剤が投与された被験者集団。205 試験及び 301 試験と移行後の 003 試験及び 302 試験のデータが含まれる（総曝露期間：793.7 人・年、曝露期間（平均値±標準偏差）：33.4±21.6 カ月）。</li> <li>2) SMQ のアナフィラキシー反応（広域）又は PT（関節痛、関節炎、眼の炎症、眼刺激、眼痛、関節硬直、関節腫脹、発熱、霧視及び多発性関節炎）に該当する事象</li> <li>3) ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）のメトキシポリエチレングリコール鎖部分</li> <li>4) ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）のタンパク質部分</li> <li>5) 維持期：血中 Phe 濃度が 600 <math>\mu\text{mol/L}</math> 以下に低下し、26 日以上にわたって安定用量（同一用量で 80%以上の投与遵守率）で維持できた期間。維持期の開始日は、前述の基準を満たした最初の血中 Phe 濃度評価日とした。 I/T/M 集団における維持期の曝露期間（平均値±標準偏差）は 1038±468.3 日</li> <li>6) 導入期：2.5 mg を週 1 回投与する期間 漸増期：導入期を完了し、維持期に移行するための基準を満たすまで用量及び投与頻度を漸増する期間 I/T/M 集団における導入期及び漸増期の曝露期間（平均値±標準偏差）は 397±418.7 日</li> <li>7) HLT「血管浮腫」の下層に含まれる次の PT（血管浮腫、口周囲浮腫、眼瞼浮腫、顔面浮腫、グライヒ症候群、遺伝性血管浮腫、特発性血管浮腫、腸管血管浮腫、喉頭浮腫、喉頭気管浮腫、口唇浮腫、口唇腫脹、口腔腫脹、眼呼吸器症候群、口腔浮腫、口腔咽頭腫脹、眼窩周囲浮腫、咽頭腫脹、顔面腫脹、眼瞼腫脹、舌腫脹、舌浮腫）のうち、評価に影響を及ぼす明確な交絡因子を有する偽陽性の症例（最終投与から 30 日経過した後に発現した事象等）若しくは明らかな他の原因がある事象（挿管に続発する咽頭腫脹等）又はアナフィラキシー（急性全身性過敏症反応）の発現割合の集計に既に含まれている事象は除外された。</li> <li>8) PT の血清病、血清病様反応又は III 型過敏症に該当する事象</li> </ol>

低フェニルアラニン血症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はフェニルアラニン水酸化酵素（PAH）の酵素活性欠損の代替となり、体内の血中フェニルアラニン濃度を低下させる。</p> <p>I/T/M 集団において、被験者の 45.6%（130/285 例）に低フェニルアラニン血症（定義：血中 Phe 濃度が 2 回以上連続して 30 <math>\mu</math>mol/L 未満）が 266 件（0.34 件/人・年）認められた。発現頻度は、各投与期間で大きな違いは認められなかった。低フェニルアラニン血症を発現した被験者集団では、「脱毛症」を除き有害事象の発現率が、非低フェニルアラニン血症を発現しなかった被験者集団よりも低かった。165-305 試験では、3/12 例に 3 件（0.22/人・年）の低フェニルアラニン血症が認められた。ヒトにおける低フェニルアラニン血症の影響は不明であるが、臨床試験において、低フェニルアラニン血症の発現が認められており、妊婦における胎児への影響の懸念、長期的な低フェニルアラニン血症の持続が安全性に及ぼす可能性があることを踏まえ、低フェニルアラニン血症を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>●追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>一般使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における副作用の発現状況を評価するとともに、新たな医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の必要性を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」及び「11. 副作用」の項及び患者向医薬品ガイドの記載により、注意喚起する。</p> <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>－ 医療従事者向け資材（「適正使用ガイド」及び「薬剤師向け調剤上の留意点」）の作成及び配布</li> <li>－ 患者向け資材（「パリンジックとは」及び「患者カード」）の作成及び配布</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における低フェニルアラニン血症の発現状況を医療従事者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促す。また、定期的な血中フェニルアラニン濃度の測定や食事管理等の注意点を患者に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
関節痛	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>関節痛関連事象のリスクをさらに特徴づけるために、重度または持続的（6ヶ月以</p>

	<p>上) な関節痛の事象に焦点を当てた。  I/T/M集団において、被験者の86.0% (245/285例) に関節痛関連事象 (関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛、頸部痛に該当する事象) が1950件報告された (2.46件/人・年)。これらの有害事象は四肢又は背部に多く認められた。発現頻度は、維持期 (120例673件; 1.37件/人・年) と比較して導入期及び漸増期 (224例1277件; 4.23件/人・年) で高かった。重症度は、ほとんどの症例は軽度又は中等度であった。重度の関節痛 (日常生活における自立活動の制限を伴う重度の痛み) は5% (14例) の被験者で認められた (20件)。ほとんどの被験者に解熱鎮痛剤、副腎皮質ステロイド剤等の治療が必要であった。被験者の7% (21/285例) で持続性関節痛 (6ヵ月以上) が認められた。持続性関節痛のエピソードはすべて後遺症なく消失した。  また、165-305試験では、9/12例に41件の関節痛関連事象が報告され、重症度は軽度又は中等度であった。  臨床試験において、持続性関節痛及び重度の関節痛が認められていることを踏まえ、関節痛を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>●追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>一般使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】  使用実態下における副作用の発現状況を評価するとともに、新たな医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の必要性を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：  【内容】  通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11. 副作用」の項及び患者向医薬品ガイドの記載により、注意喚起する。  追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>－ 医療従事者向け資材 (「適正使用ガイド」及び「薬剤師向け調剤上の留意点」) の作成及び配布</li> <li>－ 患者向け資材 (「パリンジックとは」及び「患者カード」) の作成及び配布</li> </ul> <p>【選択理由】  臨床試験における関節痛の発現状況を医療従事者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促す。また、自覚症状等を患者に情報提供することで、副作用の早期発見を図る。</p>
	<p>注射部位反応</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：  注射部位反応 (ISR)<sup>9)</sup>、特に重症または持続的 (14日以上) なものは、生活の質に重大な影響を及ぼす可能性がある。ISRは、局所のアレルギー反応や薬を注射した周辺組織の損傷によって起こる。</p>

<p>I/T/M 集団において、被験者の 93% (266/285 例) に ISR に関連する事象 (HLT の注射部位反応に該当する事象) が 5,135 件報告された (6.47 件/人・年)。重症度は、重度の 1 例を除き、軽度又は中等度であった。主な ISR に関連する事象 (10% 以上に発現) は、注射部位反応、紅斑、挫傷、そう痒症、疼痛、腫脹、発疹、硬結、蕁麻疹であった。発現頻度は、維持期 (117 例 1226 件; 2.50 件/人・年) と比較して導入期及び漸増期 (256 例 3,909 件; 12.93 件/人・年) で高かった。また、I/T/M 集団では、146 例 459 件 (51.2%) に 14 日以上持続する注射部位皮膚反応が認められた。重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な事象は 1 例 (黄色肉芽腫) に認められたが、転帰は回復であった。治験依頼者により重篤な事象とされた 1 例 (糖尿病性脂肪類壊死症) についても、転帰は回復であった。165-305 試験では、11/12 例に 333 件 (24.33 件/人・年) の ISR に関連する事象が報告され、2/12 例に 2 件の 14 日以上持続する注射部位皮膚反応が報告されたが、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。臨床試験において ISR の発現頻度が高いこと、重篤な 14 日以上持続する注射部位皮膚反応が認められていること等を踏まえ、注射部位反応を重篤な特定されたリスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>●追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>一般使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における副作用の発現状況を評価するとともに、新たな医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の必要性を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11. 副作用」の項及び患者向医薬品ガイドの記載により、注意喚起する。</p> <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>－ 医療従事者向け資材 (「適正使用ガイド」及び「薬剤師向け調剤上の留意点」) の作成及び配布</li> <li>－ 患者向け資材 (「パリンジックとは」及び「患者カード」) の作成及び配布</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における注射部位反応の発現状況を医療従事者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促す。また、自覚症状等を患者に情報提供することで、副作用の早期発見を図る。</p>
<p>9) MedDRA の高位語で注射部位反応と報告された全ての用語 (注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位疼痛、注射部位内出血、注射部位発疹、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位硬結、注射部位出血、注射部位浮腫、注射部位腫瘤、注射部位炎症、注射部位結節、注射部位変色、注射部位熱感、注射部位血</p>

腫、注射部位刺激感、注射部位小水疱、注射部位過敏反応、注射部位丘疹、注射部位不快感、注射部位癬痕、注射部位知覚異常、注射部位肥厚、注射部位漏出、注射部位乾燥)を反映している。

重要な潜在的リスク	
免疫複合体疾患等の免疫複合体介在性の終末器官障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>免疫複合体形成による免疫複合体疾患等の終末器官障害の理論的リスクがある。臨床試験においては、腎不全、溶血性貧血、中枢神経系症状（脳血管発作、一過性脳虚血発作等）、心筋虚血等の循環免疫複合体介在性の終末器官障害を示唆する事象は認められなかった。データカットオフ時点で、I/T/M 集団において被験者の 29.5%（84/285 例）が 4 年以上投与を受けているが、本剤は長期に亘って投与される薬剤であることを踏まえると、持続的な CIC 形成の影響を評価するために、さらに長期のデータに基づく評価が必要である。したがって、CIC 介在性の終末器官障害を重要な潜在的リスクとした。なお、臨床試験において、IgG および IgM の CIC レベルは、本剤による治療の初期に最も高く（ピーク値は 12 週目に発現）、その後、時間の経過とともに減少した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>●追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における副作用の発現状況を評価するとともに、新たな医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の必要性を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>該当なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、本剤投与による免疫複合体疾患等の免疫複合体介在性の終末器官障害の発現リスクについては明確ではないため、電子添文では注意喚起は行わないが、市販後に新たな情報が得られた場合には、注意喚起の必要性を検討する。</p>
胚・胎児毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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、母動物の血中フェニルアラニン濃度が正常値以下の低下を伴うものであった。また、ペグバリアーゼはラットの乳汁中に排泄されるが、ペグバリアーゼがヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明であり、ヒトの哺乳中の児への影響に関するデータもない。</p> <p>臨床試験では、妊娠中の女性は除外し、生殖能力を有する女性は試験期間中及び試験終了後 4 週間は避妊することと規定した。しかし、臨床試験では、17 件の妊娠が</p>

	<p>報告され、うち 8 件（パートナーの妊娠 1 件を含む）が重篤な有害事象と関連していた。165-305 試験では、妊娠の報告はなかった。これら 8 件の妊娠（被験者 7 名）の転帰は、死産（胎盤早期剥離を伴う）、稽留流産（母体の血中フェニルアラニン濃度の高値）、治療的流産、軽度の妊娠高血圧による誘発分娩（新生児は正常）、自然流産、小頭症（母親の Phe 値が高い）、呼吸窮迫症候群及び小頭症（母親の Phe 値が高い）、帝王切開による正常新生児の分娩に至った Grade 3 の遷延分娩であった。残り 9 件の妊娠は関連する重篤な有害事象がなく、6 件の妊娠は正常な転帰、2 件は選択的又は治療的流産、1 件は一過性の軽度収縮期雑音を伴う新生児が得られたが、介入なしで回復した。</p> <p>動物試験結果より胚・胎児毒性が認められたものの、ヒトに対する影響については十分な情報が得られていないため、胚・胎児毒性を重要な潜在的リスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>●追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>一般使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における副作用の発現状況を評価するとともに、新たな医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の必要性を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドの記載により、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、臨床試験成績からは本剤投与による胚・胎児毒性のリスクは明確ではないものの、ラット及びウサギの生殖発生毒性試験でみられた所見に基づき当該リスクを医療従事者及び患者に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
	<p>ポリエチレングリコール（PEG）を含有する注射剤と併用した際の過敏症反応の増加</p>
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>抗 PEG 抗体が、他の PEG を含有する注射剤と反応することで、他の PEG を含有する注射剤に対する過敏症反応を増加させる可能性がある。I/T/M 集団及び 165-305 試験において、PEG を含有する他の注射剤を使用している被験者は除外した。</p> <p>I/T/M 集団で、総抗ペグバリアーゼ抗体は 99.6%（263/264 例）に認められた。抗 PAL IgM 抗体は 99.3%（282/284 例）、抗 PAL IgG 抗体は 97.6%（277/284 例）、抗ポリエチレングリコール（PEG）IgM 抗体は 97.6%（277/284 例）、抗 PEG IgG 抗体は 98.0%（278/284 例）に認められた。</p> <p>臨床試験において、PEG 含有注射剤（メドロキシプロゲステロン懸濁注射剤）を長期間使用している患者 2 例が、本剤単回投与後にアナフィラキシーを含む重度の過敏症反応を発現した。2 例のうち 1 例は、本剤 0.67mg を単回投与後 15 日目にメド</p>

	<p>ロキシプロゲステロン懸濁注射剤を投与し、その後 15 分以内に過敏性反応を示した。続いて 89 日目にメドロキシプロゲステロン懸濁注射剤を投与し、その後 30 分以内に重篤なアナフィラキシーを発現した。もう 1 例は本剤 0.08mg を単回投与後 40 日目にメドロキシプロゲステロン懸濁注射剤を投与し、その後 10 分以内に重篤な過敏性反応を発現した。いずれの症例も過敏症反応発現時またはその前後に高い抗 PEG IgG 抗体価を有していた。</p> <p>本剤投与時に認められた抗 PEG 抗体が、他の PEG を含有する注射剤と反応することで、他の PEG を含有する製剤に対する過敏症反応を増加させる可能性があることを踏まえ、重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>●追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>一般使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における副作用の発現状況を評価するとともに、新たな医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の必要性を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「10. 相互作用」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項の記載により、注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現時点において、臨床試験成績からは本剤投与による PEG を含有する注射剤と併用した際の過敏症反応の増加のリスクは明確ではないものの、抗薬物抗体の発現状況とともに医療従事者に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な不足情報	
長期投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 臨床試験での日本人被験者数は 12 例と限られており、長期に亘って投与される薬剤でもあるため、市販後も継続して長期投与時の安全性を情報収集・評価する必要があると判断した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>●追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</li> </ul> <p>【選択理由】 長期に亘って投与される薬剤であることも踏まえ、引き続き長期投与時における安全性情報を収集・評価するため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 該当なし</p> <p>【選択理由】 現時点で特記すべき注意喚起内容はないことから、新たな情報が得られた時点で検討を行い、適切に対応する。</p>

## 1. 2 有効性に関する検討事項

長期投与時の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験での日本人被験者数は 12 例と限られており、長期に亘って投与される薬剤でもあるため、市販後も継続して長期投与時の有効性を情報収集・評価する必要があると判断した。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 一般使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下における本剤の長期有効性を調査するため。 血中フェニルアラニン濃度（血中 Phe 濃度）は、本剤の主要な有効性評価項目であり、観察期間を通じて血中 Phe 濃度を有効性評価項目として収集する。</p>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：発売から 6 ヶ月間 評価及び報告 of 予定時期：調査期間終了から 2 ヶ月以内
一般使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アナフィラキシーを含む過敏症反応</li> <li>・低フェニルアラニン血症</li> <li>・関節痛</li> <li>・注射部位反応</li> <li>・免疫複合体疾患等 of 免疫複合体介在性 of 終末器官障害</li> <li>・胚・胎児毒性</li> <li>・PEG を含有する注射剤と併用した際 of 過敏症反応 of 増加</li> <li>・長期投与時 of 安全性</li> </ul> <p><b>【目的】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・フェニルケトン尿症患者に対する使用実態下における本剤長期投与時 of 安全性及び有効性を評価するとともに、適正使用に関する情報を収集・評価する。</li> </ul> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象集団：本剤が投与されたフェニルケトン尿症患者全例</li> <li>・調査方法：全例調査方式</li> <li>・調査期間：発売から 9 年間</li> <li>・登録期間：発売から 9 年間</li> <li>・観察期間：本剤投与開始時から調査期間終了まで</li> </ul> <p><b>【実施計画 of 根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・調査・観察期間 臨床試験での日本人被験者数は限られているため、本剤が投与されたフェニルケトン尿症患者全例を対象に調査を実施することとした。また、本剤は長期に亘って投与される薬剤であり、長期投与期間での安全性及び有効性を検討するため、観察期間を最長 9 年間と設定した。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定 of 時期】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時及び再審査申請時 安全性、忍容性について包括的なデータマネジメント及び統計解析を行う。</li> </ul> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動 of 結果に基づいて実施される可能性 of ある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・以下 of 内容を含めた医薬品リスク管理計画書 of 見直し of 検討を行う。</li> </ul>

	・解析された調査結果から新たな安全性リスクを特定した場合、新たなリスク最小化活動の策定を検討する。
--	---

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

一般使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」に準じる。

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文、患者向医薬品ガイド及び注射方法に関する説明書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：発売から6ヵ月間 評価及び報告の予定時期：調査期間終了から2ヵ月以内
医療従事者向け資材（「適正使用ガイド」及び「薬剤師向け調剤上の留意点」）の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> アナフィラキシーを含む過敏症反応、低フェニルアラニン血症、関節痛、注射部位反応</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性の包括的な情報、関連する事象の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供するため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・納入時にMRが資材を提供し、処方医となる医師及び医療スタッフへ事前に本剤の安全性等の包括的な情報、アナフィラキシーに対するリスク最小化策の内容（自己注射可能なアドレナリン注射剤の常時携帯、ヒスタミンH1拮抗薬及びH2拮抗薬並びに必要な応じて解熱鎮痛剤の前投与、自己注射時の患者の観察等）等の説明を行う。加えて、PKUの治療に対して十分な知識と経験を有する処方医に対し、本剤の安全性等の包括的な情報、自己注射可能なアドレナリン注射剤の処方が必要なこと、患者に対するアナフィラキシーの徴候・症状及びそれらの症状が発現した場合の対処方法とその指導内容を理解・確認したことを書面により記録する。</li> <li>・処方前にもMRが資料を用いて上述の内容を処方医に再度説明し、本剤投与に際しては、患者がアナフィラキシーの徴候・症状及びそれらの症状が発現した場合の対処方法、及び自己注射可能なアドレナリン注射剤の注射方法に関して十分に理解したことを事前に確認すること並びに患者から本剤投与の同意を得ることを医師に依頼する。さらに、初回処方後もMRが資料を用いてアナフィラキシーに関する患者指導等を行うよう、説明する。これらにより、本剤による治療、本剤治療のリスク及び副作用マネジメントを処方医が理解し、適切な対応がなされるよう徹底する。</li> <li>・納入時にMRが「薬剤師向け調剤上の留意点」を提供し、薬剤師（薬局）に対し、患者が必要な説明・指導を受けていること、自己注射可能なアドレナリン注射剤及び患者カードを常時携帯していること等を確認することを依頼する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時及び再審査申請時</li> </ul>

	<p>リスクアセスメントの結果に基づき、教育資料を見直し、必要な改訂や新たな警告文書の作成、配布方法等の実施方法の改訂を検討する。</p>
<p>患者向け資料（「パリンジックとは」及び「患者カード」）の作成と提供</p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>        アナフィラキシーを含む過敏症反応、低フェニルアラニン血症、関節痛、注射部位反応</p> <p><b>【目的】</b>        本剤の安全性の包括的な情報、本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状等について、患者の確実な理解を促すため。特に、アナフィラキシーについては、アナフィラキシーの徴候・症状及びそれらの症状が発現した場合の対処方法、自己注射可能なアドレナリン注射剤の注射方法、自己注射可能なアドレナリン注射剤の常時携帯等について、患者の確実な理解を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・納入時に MR が医療従事者に対して資料を提供、説明し、資料の活用を依頼する。</li> <li>・アナフィラキシーの徴候・症状、それらの症状が発現した場合の対処方法等を十分に理解した患者に対して処方医が患者カードを配布し、患者が当該カードを常時携帯していることを薬剤師が確認することで、指導内容に対する理解が十分な患者にのみ本剤の処方となされるよう徹底する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時及び再審査申請時</li> <li>・リスクアセスメントの結果に基づき、教育資料を見直し、必要な改訂や新たな警告文書の作成、配布方法等の実施方法の改訂を検討する。</li> </ul>

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当なし	発売後 6 ヶ月	発売後開始予定	終了後 2 ヶ月以内
一般使用成績調査	全例（登録期間 9 年間）	安全性定期報告時及び再審査申請時	発売後開始予定	安全性定期報告時及び再審査申請時

### 5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
一般使用成績調査	全例（登録期間 9 年間）	安全性定期報告時、再審査申請時	発売後開始予定	安全性定期報告時及び再審査申請時

### 5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文、患者向医薬品ガイド及び注射方法に関する説明書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	発売後 6 ヶ月	発売時より開始
医療従事者向け資材（適正使用ガイド（投与ガイド）及び調剤上の留意点（薬剤師用確認書））の作成と提供	安全性定期報告時、再審査申請時	発売時より配布予定
患者向け資材（「パリンジックとは」、「患者カード」）の作成と提供	安全性定期報告時、再審査申請時	発売時より配布予定