

審議結果報告書

令和 5 年 3 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] パリンジック皮下注2.5mg、同皮下注10mg、同皮下注20mg
[一 般 名] ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社
[申請年月日] 令和4年6月27日

[審 議 結 果]

令和5年3月3日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] パリンジック皮下注 2.5 mg、同皮下注 10 mg、同皮下注 20 mg

[一 般 名] ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）

[申 請 者] BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

[申請年月日] 令和 4 年 6 月 27 日

令和 5 年 2 月 16 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
23	6	a) <u>導入期（2.5 mg/週の投与期間）及び漸増期（導入期完了後、20 又は 40 mg/日で 1 週間の投与を完了するまでの投与期間）に得られたデータが用いられた。また、定量下限未満の場合は</u>	a) 定量下限未満の場合は

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和5年2月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] パリンジック皮下注 2.5 mg、同皮下注 10 mg、同皮下注 20 mg
- [一 般 名] ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
- [申請年月日] 令和4年6月27日
- [剤形・含量] 1 シリンジ中にペグバリアーゼ（遺伝子組換え）2.5、10 又は 20 mg を含有する水性注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [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（EC4.3.1.24）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。

Pegvalias 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 methylenedimethyloluron 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). Pegvalias is a pegylated protein (molecular weight: ca. 917,000) composed of 4 subunits consisting of 567 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

```

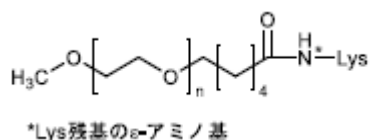
MKTLSQAQSK TSSQQFSFTG NSSANVIIGN QKLTINDVAR VARNGTLVSL
TNNTDILQGI QASCDYINNA VESGEPIYGV TSGFGGMANV AISREQASEL
QTNLVWFLKT GAGNKLPLAD VRAAMLLRAN SHMRGASGIR LELIKRMEIF
LNAGVTPYVY EFGSIGASGD LVPLSYITGS LIGLDPSFKV DFNGKEMDAP
TALRQLNLSP LTLLPKEGLA MMNGTSVMTG IAANCVYDTQ ILTAIAMGVH
ALDIQALNGT NQSFHPFIHN SKPHPGQLWA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

```

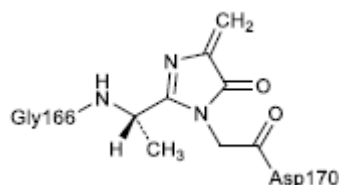
4

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



メチリデンイミダゾロン部の構造



分子式：C₁₀₉₀₄H₁₇₂₈₄N₃₀₅₂O₃₃₁₂S₈₀（タンパク質部分、4 量体）、C₂₇₂₆H₄₃₂₁N₇₆₃O₈₂₈S₂₀（単量体）
分子量：246,689.57（タンパク質部分、4 量体）、61,672.39（単量体）

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R3薬）第528号、令和3年11月22日付け薬生薬審発1122第1号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のフェニルケトン尿症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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pegvalerys（遺伝子組換え）として1日1回20mgを維持用量とし、皮下投与する。ただし、週1回2.5mgを開始用量として、以下の漸増法に従い、段階的に増量する。1日1回20mgを一定期間投与しても効果が不十分な場合は、40mg又は60mgに段階的に増量できるが、最大用量は60mgである。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

1日1回20mgまでの漸増法	
用量・投与頻度	投与期間
2.5mgを週1回投与	4週間以上
2.5mgを週2回投与	1週間以上
10mgを週1回投与	1週間以上
10mgを週2回投与	1週間以上
10mgを週4回投与	1週間以上
10mgを1日1回投与	1週間以上
20mgを1日1回投与	—

[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。

審査報告 (1)

令和 5 年 1 月 13 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] パリンジック皮下注 2.5 mg、同皮下注 10 mg、同皮下注 20 mg
- [一 般 名] ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
- [申請年月日] 令和 4 年 6 月 27 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ中にペグバリアーゼ（遺伝子組換え）2.5、10 又は 20 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

フェニルケトン尿症

[申請時の用法・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。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	20
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	32
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	79
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	79

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、米国 BioMarin Pharmaceutical Incorporated により創薬されたペグバリアーゼ（遺伝子組換え）を有効成分とする注射剤である。本薬は、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類縁体（rAvPAL）にカルボニル基を介して PEG を結合させた修飾タンパクである。

フェニルケトン尿症（PKU）は、Phe 水酸化酵素（PAH）をコードする遺伝子の変異により PAH の酵素活性が低下することで、高 Phe 血症を呈する常染色体潜性の遺伝性疾患である。Phe は必須アミノ酸の一つであり、食事から摂取された Phe はタンパク合成に用いられる以外は、主に PAH により Tyr に変換され、Tyr 代謝経路で分解される。しかしながら、遺伝子変異により PAH の酵素活性が低下し、Phe 水酸化反応が障害された場合には、Phe が代謝されず血中 Phe 濃度が上昇し、小児では脳構築障害による精神発達遅滞等の臨床症状を引き起こし、成人においてもうつ状態、神経症、認知機能の低下等の様々な精神症状を来す（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）。

本邦における PKU の発症率はおよそ 7 万人に 1 人であり、新規患者は年間約 20 人と国内診療ガイドラインで報告されており、1977 年から 2019 年の累計では 742 人の PKU 患者が確認されている（厚生労働省子ども家庭局母子保健課「先天代謝異常等検査実施状況（令和元年度）」）。

PKU に対する治療について、治療用特殊ミルク等を用いた食事療法が実施されているが、食事療法による厳格な Phe 摂取制限の遵守は患者の生活への負担が大きく、特に成人患者では、食事療法の継続が難しく（J Inherit Metab Dis 2002; 25: 333-46、Lancet 2002; 360: 55-7 等）、長期の Phe 摂取制限による栄養欠乏症のリスク等も懸念される。また、食事療法を遵守している成人患者であっても、血中 Phe 濃度が高値のまま維持されていたとの報告もある（J Inherit Metab Dis 2002; 25: 333-46）。薬物治療について、本邦ではサプロプテリン塩酸塩製剤（ビオプテン顆粒）が承認されているが、全ての PKU 患者に効果を期待できるわけではなく、PKU に対する薬物治療の選択肢は限られている。PAH は血漿中で不安定であることから、これまで PAH の補充療法としての薬剤の開発は困難であった。一方、フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（PAL）は血漿中で安定で、BH₄ 非依存的に血中の Phe をアンモニアとトランスケイ皮酸（t-CA）に分解し、PAH の代替として血中 Phe 濃度の低下をもたらすことから、本剤の投与により PKU 患者における高 Phe 血症の改善が期待される。

今般、申請者は、臨床試験成績等により PKU に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

海外において、本剤は、2018 年 5 月に米国、2019 年 5 月に欧州で承認され、2022 年 12 月現在、欧米を含む 5 つの国又は地域で承認されている。

なお、本薬は PKU を予防する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定（指定番号（R3 薬）第 528 号、令和 3 年 11 月 22 日付け薬生薬審発 1122 第 1 号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）は、大腸菌より産生される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（rAvPAL）にメトキシポリエチレングリコール鎖（PEG）がカルボニル基を介して結合した修飾タンパクである。以下では、rAvPAL に関する内容を「2.1.1 rAvPAL」の項に、rAvPAL の PEG 化工程以降に関する内容を「2.1.2 ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）」の項に記載した。

2.1.1 rAvPAL

2.1.1.1 細胞基材の調製及び管理

Anabaena variabilis のゲノム DNA から PAL のアミノ酸配列をコードする遺伝子断片を PCR により作製し、発現ベクターにクローニングした後、503 位及び 565 位のシステイン残基をセリンに置換する変異 (C503S 及び C565S) を導入することで rAvPAL の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を *E. coli* BLR に導入し、得られた細胞株から製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び LCA について、特性解析及び純度試験が ICH Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、*E. coli* 以外の微生物による汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.1.2 製造方法

製造工程は、増殖・拡大培養、生産培養、回収、再懸濁・細胞破碎・熱沈殿、遠心分離・ろ過、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー・ろ過、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー・XXXXXXXXXX調整及び限外ろ過・試験・凍結・保管¹⁾工程からなる。重要工程は、生産培養、遠心分離・ろ過、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー・ろ過、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー・XXXXXXXXXX調整及び限外ろ過・試験・凍結・保管工程とされている。

rAvPAL の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

製造工程において、生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び LCA について、純度試験が実施されている（「2.1.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項を参照）。また、生産培養後の培養液に対して、工程内管理試験として、微生物純度が設定されている。

2.1.1.4 製造工程の開発の経緯

開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 1、2 及び申請製法とする）。国内外で実施された本剤の第 III 相試験では、製法 2 及び申請製法の rAvPAL から製造された原薬を用いた製剤が使用されている。

- ・ 製法 1 から製法 2：製造スケール、遠心分離機、熱沈殿の条件、処方の変更、精製工程におけるクロマトグラフィー精製の順番及び条件等
- ・ 製法 2 から申請製法：セルバンク（MCB から WCB）、増殖・拡大・生産培養の培養条件、熱沈殿の条件、遠心・ろ過に用いるフラッシュ溶液、処方の変更等

これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の rAvPAL の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項を参照）。

¹⁾ 凍結保存せず、そのまま次工程に用いられる場合もある。

2.1.1.5 特性

2.1.1.5.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 rAvPAL の特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾、 ジスルフィド結合及び遊離スルフヒドリル基、二次構造、高次構造
物理的・化学的性質	分子量、脱アミド体、酸化体、不純物B*、凝集体、不純物A*
生物学的性質	酵素活性

生物学的性質について、本薬の基質である L-Phe を用い、t-CA の産生量を指標とした、本薬による L-Phe から t-CA への変換速度に関する検討が行われ、rAvPAL の酵素活性が確認された。

2.1.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、不純物A*、不純物B*及び凝集体が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、rAvPAL の規格及び試験方法により適切に管理される。

2.1.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、エンドトキシン、消泡剤、IPTG 及びカナマイシンが、製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP 及びエンドトキシンは、rAvPAL の規格及び試験方法により管理される。

2.1.1.6 rAvPAL の管理

rAvPAL の規格及び試験方法として含量、確認試験（ペプチドマップ）、pH、純度試験〔不純物A*（SDS-CGE）、凝集体（SEC）、HCP、不純物B*（SAX-HPLC）〕、エンドトキシン、微生物限度、定量法〔タンパク質含量（BCA 法）、比活性（ ）〕が設定されている。

2.1.1.7 rAvPAL の安定性

rAvPAL の主な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 rAvPAL の主な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-70±10℃	24 カ月	エチレン酢酸ビニル製多層バッグ ^{a)}
加速試験	6	5±3℃	6 カ月	
温度サイクル	6	-70℃で保存後、25℃で保存を 1 サイクルとして 5 サイクル繰り返す		ポリプロピレン・コニカルチューブ

a) 接触面がエチレン酢酸ビニルの多層構造のバッグ

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、不純物A*及びペプチド含量の低下傾向が認められた。温度サイクル試験

では、品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、rAvPAL の保管期間は、エチレン酢酸ビニル製多層バッグを用いて、-70±10℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.1.2 ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）

2.1.2.1 製造方法

製造工程は、PEG 化前処理、PEG 化²⁾、透析ろ過・限外ろ過及び処方化・試験・凍結・保管工程からなる。すべての工程が重要工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.2.2 外来性感染性物質の安全性評価

製造工程において、生物由来の原料等は使用されていない。

2.1.2.3 製造工程の開発の経緯

開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、B、C 及び申請製法とする）。国内外で実施された本剤の第 III 相試験では、製法 C 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。

- ・ 製法 A から製法 B：PEG 化前処理の目標 rAvPAL 濃度及びろ過方法の変更、PEG 化工程の反応条件の変更、並びに透析ろ過／限外ろ過の透析ろ過の条件及び目標原薬濃度の変更
- ・ 製法 B から製法 C：PEG 化前処理の目標 rAvPAL 濃度の変更、PEG 化工程の反応条件の変更、及び透析ろ過／限外ろ過の目標原薬濃度の変更
- ・ 製法 C から申請製法：PEG 化前処理の目標 rAvPAL 濃度及びポリソルベート 80 濃度の変更、PEG 化工程における反応条件の変更、及び透析ろ過／限外ろ過における目標原薬濃度の変更

これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施されており、製法 B を除き、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。製法 B では他の製法と比べて PEG 含量が高かったが、臨床薬理試験において製法 A と製法 B で薬物動態に大きな差は認められず³⁾、臨床試験において製法間で免疫原性に明確な差異は認められなかった。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項を参照）。

2.1.2.4 特性

2.1.2.4.1 構造及び特性

表 3 に示す特性解析が実施された。

表 3 原薬の特性解析における評価項目

一次/高次構造	PEG 化 ²⁾ と PEG 化 ²⁾ 、二次構造、高次構造
物理的・化学的性質	分子量、粘度、 ³⁾ 、 ³⁾ 、凝集体
生物学的性質	酵素活性

生物学的性質について、rAvPAL と同じ測定系により本薬の酵素活性が確認され、PEG 化が rAvPAL の酵素活性に大きな影響を及ぼさないことが確認された。

2.1.2.4.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

²⁾ N-ヒドロキシスクシンイミドが結合した PEG (NHS-PEG : N-Hydroxysuccinimide-methoxypolyethylene glycol) を用いて rAvPAL を PEG 化する工程

³⁾ PKU 患者（各 5 例）を対象に、製法 A 又は製法 B により製造した原薬を用いた製剤 0.1 mg/kg を週 1 回、8 週間反復皮下投与したときの、初回投与後の本薬の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC（平均値±標準偏差））は、製法 A でそれぞれ 0.910±0.211 µg/mL 及び 92.60±27.50 µg·h/mL、製法 B で 1.020±0.745 µg/mL 及び 94.30±69.30 µg·h/mL であった（海外 002 試験）。

「2.1.2.4.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、凝集体が目的物質由来不純物とされた。凝集体は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。

2.1.2.4.3 製造工程由来不純物

ポリソルベート 80、NHS、遊離 PEG、rAvPAL（非 PEG 化体）、エンドトキシン、硫酸アンモニウム、NHS-PEG 由来不純物が、製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、遊離 PEG、rAvPAL 及びエンドトキシンは、原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.2.5 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（生物活性）、浸透圧、pH、純度試験〔類縁物質（RP-HPLC）、凝集体（SEC）、rAvPAL（SAX-HPLC）、遊離 PEG（RP-HPLC）〕、エンドトキシン、微生物限度、PEG 含量、XXXXXXXXXX、分子量、XXXXXX 及び定量法〔タンパク質含量（SEC）、比活性（XXXXXXXXXX）〕が設定されている。

2.1.2.6 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 原薬の主な安定性試験の概略

		原薬の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		申請製法	5	-70±10℃	36 カ月	超低密度
加速試験		申請製法	5	5±3℃	6 カ月	ポリエチレン製 多層バッグ ^{a)}
		申請製法	5	25±2℃/60±5%RH		
苛酷試験	温度 サイクル	申請製法	7	-70℃で保存後、25℃で保存を1サイ クルとして5サイクル繰り返す		ポリプロピレン・ コニカルチューブ
	光	申請製法	7	総照度 120 W・lux・h 以上及び総近紫外 放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		ガラス製 バイアル

a) 触面が超低密度ポリエチレンの多層構造のバッグ

長期保存試験及び加速試験（ $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ ）では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験（ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ ）では、比活性の低下が認められた。

温度サイクル試験では、品質特性に明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、超低密度ポリエチレン製多層バッグを用いて、 $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、24 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、ガラス製シリンジあたり本薬 2.5 mg（0.5 mL）、10 mg（0.5 mL）又は 20 mg（1.0 mL）を含有する注射剤である。製剤には、トロメタモール、トロメタモール塩酸塩、塩化ナトリウム、L-Phe（t-CA⁴⁾）及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、ステンレス製針付きシリンジに薬液を充填したコンビネーション製品である。

⁴⁾ 製剤中の L-Phe は本薬により t-CA に変換されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍、希釈・ろ過（2.5 mg 製剤のみ）、解凍後原薬の保管、原薬温度の平衡化、無菌ろ過・充填、打栓・試験、表示・組立て・包装及び試験・保管工程からなる。重要工程は、解凍後原薬の保管、無菌ろ過・充填及び打栓・試験工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

開発段階における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである。主に容器施栓系（ガラス製バイアルからガラス製シリンジ）、無菌・ろ過工程（バッチろ過からインラインろ過）及び製造所の変更が行われた。国内外で実施された本剤の第 III 相試験では、製法 I、製法 II 及び製法 III の製剤が使用されている。

- ・ 製法 I→製法 II：処方（有効成分濃度）、容器施栓系（ガラス製バイアルからガラス製シリンジ）及び製造所の変更
- ・ 製法 II→製法 III：無菌・ろ過工程の変更（バッチろ過からインラインろ過）
- ・ 製法 III→申請製法：製造所及びプランジャーのゴム栓（クロロブチルゴム製からブromobutylゴム製）の変更

これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、各製法変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項を参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ドットプロット）、浸透圧、pH、純度試験〔類縁物質（RP-HPLC）、凝集体（SEC）、rAvPAL（SAX-HPLC）、遊離 PEG（RP-HPLC）〕、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、PEG 含量、t-CA 含量及び定量法〔タンパク質含量（SEC）、比活性（XXXXXXXXXX）〕が設定されている。なお、審査の過程において、確認試験（生物活性）、シリンジの外観及びXXXXXXXXXXが設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 5 のとおりである。

表 5 製剤の主な安定性試験の概略							
	製法	ロット数			保存条件	実施期間	保存形態
		2.5 mg 製剤	10 mg 製剤	20 mg 製剤			
長期保存試験	製法 II	2	2	3	$5 \pm 3^{\circ}\text{C}$	24 カ月	ステンレス製針付き ガラス製シリンジ及び ゴム製 ^{a)} プランジャー
	製法 III	3	2	2		12 カ月 ^{b)}	
	申請製法	2 ^{a)}	2 ^{a)}	2			
加速試験	製法 II	2	2	3	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}/$ $60 \pm 5\%\text{RH}$	6 カ月	
	製法 III	2	1	1			
	申請製法	2	2	2			

a) うち 1 ロットは 9 カ月まで

b) 24 カ月まで安定性試験継続中

c) 製法 II 及び III ではクロロブチルゴム製、申請製法ではブromobutylゴム製が用いられた

長期保存試験では、凝集体、PEG 含量及び比活性の低下傾向が認められた。

加速試験では、長期保存試験で認められた変化に加えて、類縁物質の増加傾向及び比活性の低下が認められた。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてステンレス製針付きガラス製シリンジ及びプロモブチルゴム製プランジャーを用いて、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の CQA が特定された。また、品質リスクアセスメント等による検討に基づき、CQA に影響を及ぼす工程パラメータ等の検討が行われ、CPP の特定及び管理戦略の設定がなされた。

・ CQA の特定

rAvPAL の CQA：同一性、比活性、凝集体、不純物A*、HCP、エンドトキシン、微生物限度、カナマイシン、IPTG、消泡剤、t-CA、XXXXXXXXXX、pH、宿主細胞由来 DNA

原薬の CQA：生物活性、PEG 含量、XXXXXXXXXX、単量体（凝集体）、rAvPAL、遊離 PEG、ポリソルベート 80、NHS、比活性、タンパク質含量、pH、浸透圧、t-CA 含量

製剤 CQA：生物活性、外観、色調／透明性、不溶性異物、採取容量、PEG 化XXXXXXXXXX（PEG 含量、XXXXXXXXXX）、エンドトキシン、無菌、類縁物質、凝集体、rAvPAL、遊離 PEG、比活性、タンパク質含量、pH、浸透圧、t-CA 含量、XXXXXXXXXX

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、ENU2 マウス⁵⁾ (*Pah*^{-/-}) を用いて、血漿中 Phe 濃度、中枢神経系、妊娠の維持及び出生児に対する影響等が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が評価された。なお、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。以下に、主な試験の成績を記述する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vivo* 試験

3.1.1.1 ENU2 マウスの血漿中 Phe 濃度に対する影響 (CTD4.2.1.1-3)

雌雄 ENU2 マウス（3～5 カ月齢、雌雄 8 例/群）に本薬 80/40、80/20 若しくは 40/20 mg/kg（漸減前の用量/漸減後の用量、以下同様）又は溶媒⁶⁾を週 1 回、16 週間（本薬群では漸減前の用量を 10 週間、漸減後の用量を 6 週間）反復皮下投与し、投与開始 1 日前、並びに各投与日（投与前）及び投与 4 日後に血漿中 Phe 濃度を測定した。その結果、血漿中 Phe 濃度は、雌雄ともにいずれの本薬群でも投与開始 1 日前及び溶媒群と比較して低下し、その程度は、80/20 mg/kg 群並びに 40/20 mg/kg 群と比較して、80/40 mg/kg 群で大きかった。また、雄性 ENU2 マウスの 80/40 mg/kg 群と 80/20 mg/kg 群では各投与後 1 週間を通して血漿中 Phe 濃度は概ね安定して維持された一方で、雌性 ENU2 マウスの当該投与群では雄

⁵⁾ BTBR^{Pah}^{tm2} マウス、生殖細胞系列のエチルニトロソ尿素突然変異誘発によって作出された PAH 活性を欠損した突然変異系統であり、PKU の動物モデル

⁶⁾ 10 mmol/L Tris、140 mmol/L NaCl を含む溶液（pH 7.4～7.6）

性 ENU2 マウスと比較して各投与後 1 週間の変動が大きかった。また、ENU2 マウスでは血漿中 Phe 濃度に依存したメラニン生合成阻害による色素沈着の低下が認められるが、いずれの本薬群でも雌雄ともに被毛の有色化が認められた。

3.1.1.2 ENU2 マウスの中樞神経系に対する影響 (CTD4.2.1.1-4)

雌性 ENU2 マウス (約 5~8 週齢、4~5 例/群) に本薬 (10、10、20 mg/kg を各 1 回) 若しくは溶媒⁷⁾、又は雌性野生型マウス (約 5~8 週齢、5 例/群) に溶媒⁷⁾を、週 3 回、5、8 又は 12 週間反復皮下投与し、血漿中 Phe 濃度を投与開始 7 日前、及び投与開始後は各週 1 回測定した。その結果、血漿中 Phe 濃度は、ENU2 マウスの本薬群では、投与開始 7 日前及び ENU2 マウスの溶媒群と比較して低下し、野生型マウスの溶媒群と同程度であった。また、無処置の ENU2 マウス又は無処置の野生型マウス (4、20、36 及び 52 週齢、3~5 例/群) の DMH 及び ARC (52 週齢のみ) における神経細胞数を測定した結果、いずれの週齢でも、無処置の野生型マウスと無処置の ENU2 マウスとで神経細胞数は同程度であった。ENU2 マウス (本薬群及び溶媒群) と野生型マウス (溶媒群) について、5、8 及び 12 週間の最終投与 24 時間後に摘出した脳の DMH 及び ARC における TH 陽性神経細胞数を測定した。その結果、いずれの評価時点においても、野生型マウスの溶媒群と比較して ENU2 マウスの溶媒群では DMH 及び ARC の TH 陽性神経細胞数は低値を示し、ENU2 マウスの溶媒群と比較して本薬群では TH 陽性神経細胞数は高値を示したが、野生型マウスの溶媒群と比較すると低値であった。

3.1.1.3 ENU2 マウスの妊娠の維持及び出生児に与える影響 (CTD4.2.1.1-7)

雌性 ENU2 マウス (4~12 週齢、12 例) に本薬 5 mg/kg を週 3 回 3~8 週間、10 mg/kg を週 3 回 19 週間、7 mg/kg を 1 日 1 回 3 週間、及び 6 mg/kg を 1 日 1 回 12 週間の順序で反復皮下投与し血漿中 Phe 濃度を測定した。その結果、血漿中 Phe 濃度は、本薬 10 mg/kg の週 3 回投与で、投与開始 2 日前と比較して低下し、以降は血漿中 Phe 濃度の低下は概ね安定して維持された。投与開始 93 日目以降、血漿中 Phe 濃度が約 300~600 µmol/L の範囲に低下した時点で、雄性 ENU2 マウス (*Pah*^{+/+}) との交配を開始し、妊娠数、生存新生児を認めた妊娠数及び生存新生児数を評価した。その結果、本薬 10 mg/kg の週 3 回投与期に、妊娠が 12/12 例で 38 回認められた。そのうち 20 回 (11/12 例) では平均して 5.7 匹の生存新生児が認められ、残り 18 回 (9/12 例) は新生児死亡又は流産であった。また、本薬 7 mg/kg 及び 6 mg/kg の 1 日 1 回投与期に、妊娠が 9/12 例で 14 回認められた。そのうち 6 回 (3/9 例) では平均して 4.3 匹の生存新生児が認められ、残り 8 回 (7/9 例) は新生児死亡又は流産であった。本試験で用いた投与レジメンでは、妊娠中の雌性 ENU2 マウスの血漿中 Phe 濃度は 300~600 µmol/L に維持された。

⁷⁾ 10 mmol/L Tris、135 mmol/L NaCl、1 mmol/L t-CA、1 mmol/L NH₃を含む溶液 (pH 6.3)

3.2 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬の投与量 (mg/kg)	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雌雄 5 例/群)	Irwin 変法	0 ^{a)} 、10、50、125	皮下	影響なし	4.2.1.3-2
心血管系	カニクイザル (雄 4 例/群)	血圧、心拍数、心電図	0 ^{a)} 、1、3、10	皮下	影響なし	4.2.1.3-3
呼吸系	SD ラット (雄 6 例/群)	一回換気量、呼吸数、分時換気量	0 ^{a)} 、10、50、125	皮下	溶媒群と比較し、50 及び 125 mg/kg 群では、一回換気量の変化を伴わない分時換気量及び呼吸数が減少し、125 mg/kg 群では投与 72 時間後に呼吸数が約 28%減少したが、対照群の呼吸数の変動の範囲内であった。	4.2.1.3-1

a) 10 mmol/L Tris、140 mmol/L NaCl、pH 7.4～7.6

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、以下のように説明している。本薬は、ジスルフィド結合による凝集の低減を目的として PAL に 2 つのアミノ酸置換 (C503S 及び C565S の置換) を導入した遺伝子組換えタンパク質を PEG 化した修飾タンパクである。PKU では PAH の酵素活性が低下しており、その基質である Phe が代謝されず、高 Phe 血症を呈する。Phe の蓄積やこれに伴うアミノ酸の代謝異常、神経伝達物質の生合成異常等による中枢神経症状や色素沈着の低下を来すと考えられている。PAL は、BH₄ 非依存的に Phe をアンモニアと t-CA に代謝することから、本薬の投与により、高 Phe 血症及びこれに伴う諸症状が改善すると考えられる。実施した効力を裏付ける試験において、PKU のモデル動物である ENU2 マウスに本薬を週 1 回反復皮下投与した結果、血漿中 Phe 濃度の低下が認められ、被毛の有色化が認められた (CTD4.2.1.1-3)。また、ENU2 マウスでは、野生型マウスと比較し中枢神経系の DMH 及び ARC における神経細胞数は同程度である一方で、TH 陽性神経細胞数は低値を示したが、本薬を週 3 回反復皮下投与した ENU2 マウスでは、溶媒群に比較して TH 陽性神経細胞数は高値を示した (CTD4.2.1.1-4)。この結果は、本薬による血漿中 Phe 濃度の低下により、L 型アミノ酸トランスポーターである LAT1 を介した末梢から脳内への Tyr の移行が促進されたことに伴い、正のフィードバックにより TH が増加したものと考えられ、本薬投与による TH 増加に伴う脳内神経伝達物質生合成の促進により、中枢神経症状が改善することが期待される。また、ENU2 マウスでは妊娠は可能である一方で、流産、死産等により妊娠を維持することはできず、新生児が出生してもそのほとんどは出生直後に死亡するが、本薬を連日皮下投与した ENU2 マウスでは、血漿中 Phe 濃度が 300～600 µmol/L に維持され、総妊娠数のうち生存新生児を認めた妊娠が一定の割合で認められた (CTD4.2.1.1-5～7)。以上より、PKU に対する本薬の薬理作用は示されたものとする。

機構は、以下のように考える。ENU2 マウスを用いて血漿中 Phe 濃度への影響を検討した試験 (CTD4.2.1.1-3) において、本薬の用量依存的に血漿中 Phe 濃度が低下したことから、本薬の Phe 濃度低下作用は示されている。また、本薬投与により ENU2 マウスで被毛の有色化が認められたこと (CTD4.2.1.1-3)、DMH 及び ARC における TH 陽性神経細胞数が改善したこと (CTD4.2.1.1-4)、血漿中 Phe 濃度が一定範囲で維持された際に、生存新生児を認めた妊娠が一定程度認められたこと

(CTD4.2.1.1-5～7) を考慮すると、ENU2 マウスを用いた検討において本薬の薬理作用は示されたもの
と考える。ヒトにおける本薬の有効性については、「7.R.2 有効性について」の項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬をマウス、ラット及びサルに単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、
マウス、ラット、サル及びウサギを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反
復皮下投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度は ELISA 法を用いて検討され、定量下限
は、マウスで 0.025 µg/mL、ラットで 0.078 µg/mL、サルで 0.030 µg/mL、ウサギで 0.050 µg/mL であった。
血清中抗 rAvPAL IgG 抗体及び抗 rAvPAL IgM 抗体は ELISA 法、中和抗体は酵素活性測定法⁸⁾で測定さ
れた。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-1～2、4.2.3.1-1～2)

マウス、ラット及びサルに本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、
表 7 のとおりであった。

表 7 本薬を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与 経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/kg)	V _z /F (mL/kg)	F (%)
マウス	皮下	20	雄	3～4 例/時点	49.4	3848	36	11.6	5.19	86.7	—
			雌	2～3 例/時点	171	11905	36	16.0	1.68	38.6	—
ラット	静脈内	1	雄	3 例/時点	14.8	729.6	6	26.6	1.30	49.9	—
			雌	3 例/時点	10.5	482.4	3	30.1	1.80	78.3	—
		5	雄	3 例/時点	89.5	3679.4	1	36.5	1.36	71.4	—
			雌	3 例/時点	85.8	3541.7	3	25.3	1.41	51.4	—
		25	雄	3 例/時点	262.6	12336.9	6	45.5	2.02	133	—
			雌	3 例/時点	141.8	9375.5	12	38.0	2.66	146	—
	皮下	10	雄	3 例/時点	16.5	915.0	12	52.9	8.47	646	11.9
			雌	3 例/時点	16.8	1305.8	24	41.6	6.97	419	21.9
		25	雄	3 例/時点	29.6	2301.2	48	—	—	—	10.9
			雌	3 例/時点	28.9	2284.3	36	33.4	10.5	503	14.9
		250	雄	3 例/時点	225.2	36535.8	72	50.0	6.70	483	8.10
			雌	3 例/時点	187.6	32967.0	120	38.5	7.47	414	7.48
サル	皮下	4	雄	3 例	21.5±8.9	3243.7±1363.5	30 [30, 84]	64.5 ^{a)}	0.82 ^{a)}	76.3 ^{a)}	—
			雌	3 例	37.2±6.3	6008.1±777.3	60 [48, 60]	—	—	—	—
		12	雄	3 例	190.0±54.6	22903.7±2226.7	96 [72, 144]	50.6 ^{a)}	0.53 ^{a)}	38.3 ^{a)}	—
			雌	3 例	104.3±46.3	18860.7±11429.1	84 [72, 168]	92.0 ^{a)}	0.40 ^{a)}	52.9 ^{a)}	—
		60	雄	3 例	217.3±41.9	6885.6±8147.3	36 [24, 96]	—	—	—	—
			雌	3 例	219.5±45.3	11753.2±5655.3	60 [60, 120]	—	—	—	—

平均値又は平均値±標準偏差、t_{max}は中央値又は中央値 [範囲]、2 例以下の場合には個々の値、—：未算出
C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、
t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V_z/F：見かけの分布容積、F：絶対的バイオアベイラビリティ
a) 1 例

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.2.2-3、4.2.3.2-1、4.2.3.2-4)

マウスに 1 日 1 回、ラット及びサルに週 2 回、本薬を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメ
ータは、表 8 のとおりであった。

⁸⁾ 本薬が Phe を t-CA に代謝することを利用し、血清試料中で、既知量の本薬及び Phe とインキュベートしたときの t-CA 変換量の減少
により評価した。

表8 本薬を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	測定時点	性別	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC ^{a)} (μg·h/mL)	t _{max} (h)
マウス	2	1日目	雄	3例/時点	16.1	110.4	24
	4 ^{b)}	36日目	雄	3例/時点	66.5	702.9	24
ラット	1 ^{c)}	1日目	雄	3例/時点	1.9	72.4	36
			雌	3例/時点	1.9	80.4	24
		11日目	雄	3例/時点	0.23	2.5	0
	8	1日目	雄	3例/時点	28.2	1241.2	36
			雌	3例/時点	25.7	968.4	48
		11日目	雄	3例/時点	0.11	1.4	24
			雌	3例/時点	0.47	7.8	9
		22日目	雄	3例/時点	5.9	169.0	36
			雌	3例/時点	4.4	147.8	9
	25	1日目	雄	3例/時点	61.4	2680.5	60
			雌	3例/時点	83.9	3304.0	60
		11日目	雄	3例/時点	5.2	168.3	36
			雌	3例/時点	37.0	1588.2	12
		22日目	雄	3例/時点	35.8	1386.6	36
			雌	3例/時点	77.1	4123.6	36
サル	0.01 ^{d)}	1日目	雄	3例	0.060±0.024	3.1±1.8	24 [24, 72]
			雌	2例	0.059, 0.066	3.59, 3.90	48, 48
	0.1	1日目	雄	3例	1.34±0.83	68.2±43.4	48 [24, 72]
			雌	2例	0.51, 0.94	28.25, 37.41	72, 72
		39週目	雄	1例	0.35	4.83	9
			雌	3例	0.047±0.019	0.38±0.28	9 [9, 24]
	1	1日目	雄	3例	30.5±13.3	1076.3±273.2	72 [72, 72]
			雌	3例	16.3±2.2	779.8±27.2	72 [72, 72]
		39週目	雄	3例	0.73±0.54	33.7±27.2	9 [9, 9]
			雌	3例	0.55±0.50	23.1±25.3	24 [9, 48]
	3	1日目	雄	7例	53.9±32.1	2618.5±1223.7	48 [24, 72]
			雌	7例	41.5±7.4	2049.9±368.5	48 [48, 72]
		39週目	雄	7例	3.34±4.61	124.9±209.4	9 [9, 24]
			雌	7例	40.3±68.4	2285.4±3858.1	9 [0, 48]

平均値又は平均値±標準偏差、t_{max}は中央値又は中央値〔範囲〕、2例以下の場合には個々の値

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

a) マウスでは AUC_{0-24h}：投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、ラットでは AUC₀₋₄：定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、サルでは AUC_{0-72h}：投与後 72 時間までの血漿中－時間曲線下面積

b) 1 日目～14 日目は 2 mg/kg、15 日目～36 日目は 4 mg/kg が投与された。

c) 11 日目の雌及び 22 日目の雌雄は PK パラメータを算出できる血漿中本薬濃度が得られなかった。

d) 39 週目は全例で PK パラメータを算出できる血漿中本薬濃度が得られなかった。

抗薬物抗体について、マウスでは抗 rAvPAL IgG 抗体は投与開始後 50 日目において 12/17 例に認められた。ラットでは抗 rAvPAL IgG 抗体は投与開始後 28 日目において、1 mg/kg 群で 6/12 例（雄 2/6 例、雌 4/6 例）、8 mg/kg 群で 2/12 例（雄 1/6 例、雌 1/6 例）、25 mg/kg 群で 5/12 例（雄 2/6 例、雌 3/6 例）、抗 rAvPAL IgM 抗体は投与開始後 22 日目において、1 mg/kg 群の雌 1/6 例に認められた。サルでは抗 rAvPAL IgG 抗体は投与開始後 39 週目において、各投与群（0.01～3 mg/kg 群）で雌雄ともに全例、抗 rAvPAL IgM 抗体は投与開始後 39 週目において、1 mg/kg 群で雌 1/3 例、3 mg/kg 群で 3/14 例（雄 2/7 例、雌 1/7 例）、中和抗体は投与開始後 39 週目において、0.01 mg/kg 群で雌 1/3 例、0.1 mg/kg 群で 6/6 例（雄 3/3 例、雌 3/3 例）、1 mg/kg 群で 4/6 例（雄 2/3 例、雌 2/3 例）、3 mg/kg 群で 9/14 例（雄 7/7 例、雌 2/7 例）に認められた。

4.2 分布 (CTD4.2.3.5.2-2)

妊娠ウサギ（妊娠 7、11 又は 15 日、各 3 例/群）に本薬 2 又は 5 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したとき、本薬 7 回目投与後 24 時間の母体血漿中本薬濃度（各妊娠期間における平均値の範囲、以下同様）

は 2 mg/kg で 51.07～98.03 µg/mL、5 mg/kg で 300.33～438.67 µg/mL、胎児血漿中本薬濃度は 2 mg/kg で 0.279～0.576 µg/mL、5 mg/kg で 0.567～1.24 µg/mL であった。

4.3 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

4.4 排泄 (CTD4.2.3.5.3-1)

雌性ラット（交配前 28 日前、各 5 例/群）に本薬 2、8 又は 20 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したとき、分娩後 14 日の本薬投与後約 2 時間における乳汁中本薬濃度（平均値±標準偏差）は、2 mg/kg 群では 1/5 例でのみ定量可能（0.153 µg/mL）、8 mg/kg 群では 0.612±0.399 µg/mL、20 mg/kg 群では 1.49±0.405 µg/mL であった。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の薬物動態について

機構は、以下のように考える。ラット又はサルに本薬を反復皮下したときの血漿中本薬濃度は、初回投与時と比較して低値を示す傾向が認められ、その理由として、本薬に対する免疫反応による影響である可能性が高いと考える旨を申請者は説明している。本薬の投与により抗薬物抗体の発現が認められていることも踏まえ、本薬の消失経路及び抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響については、「6.R.1 本薬の主な消失経路について」及び「6.R.2 抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響について」の項で引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。以下に、主な試験の成績を記述する。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びサルを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 9）。ラットにおける概略の致死量は、皮下投与で 250 mg/kg 超、静脈内投与で 25 mg/kg 超と判断された。サルにおける概略の致死量は、皮下投与で 12～60 mg/kg と判断された。

表 9 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	皮下	0 ^{a)} 、10、25、250	≥10：投与部位のマクロファージ浸潤 250：投与部位の腫脹、皮膚の発赤又は鱗屑、肝臓のクッパー細胞の空胞化、血清カルシウムの低値（雄）、ALP の低値（雌）	>250	4.2.3.1-1
	静脈内	0 ^{a)} 、1、5、25	なし	>25	
雌雄 カニクイザル	皮下	0 ^{a)} 、4、12、60	死亡：60（雄 3/3 例、雌 3/3 例） ^{b)} 60：脱水、活動性低下、円背位、摂餌量の低値、無摂餌、抑うつ、食欲不振、低体温、下痢、体重の低値、網状赤血球数・リンパ球・好酸球数の低値、ALP の低値、血清総タンパク・アルブミン・グロブリン低値、血清尿素窒素の高値、消化管の粘膜萎縮・うっ血・出血・腺上皮の変性・腺上皮の壊死・びらん・潰瘍・亜急性炎症	12～60	4.2.3.1-2

a) 10 mmol/L Tris、140 mmol/L NaCl、pH 7.4～7.6、b) 投与後約 1 週間以内で瀕死状態となったため全個体を切迫屠殺（早期剖検）した。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いたそれぞれ最長 26 週間及び最長 39 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 10）。ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験において、腎尿細管細胞の空胞化/肥大、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。また、ラットで認められた空胞化所見の局在及び空胞化が観察された組織における PEG の蓄積を検討するために、ラット 26 週間反復投与毒性試験で得られた組織について免疫組織化学的検査を実施したところ、空胞化が認められた組織では抗 PEG 抗体による染色が認められた。なお、脳の上皮細胞及び脳脈絡叢細胞では空胞化は認められなかった（表 11）。

ラットに26週間及びサルに39週間反復皮下投与したときの無毒性量（いずれも1 mg/kg）におけるC_{max}（ラット：2.0 µg/mL、サル：23.4 µg/mL）及びAUC（ラット：67.5 µg・h/mL、サル：928.0 µg・h/mL）は、臨床用量（40 mg）投与時の推定曝露量⁹⁾と比較して、それぞれC_{max}で0.12及び1.4倍、AUCで0.09及び1.25倍であった。

表 10 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	皮下	4 週 (2 回/週) + 休薬 2 週	0 ^{a)} 、1、8、25	≥1：投与部位の線維化、リンパ球・マクロファージの浸潤 ≥8：脾臓の細網内皮細胞の空胞化 回復性：あり	25 ^{b)}	4.2.3.2-1
雌雄ラット (SD)	皮下	17/26 週 (2 回/週) + 休薬 4/12 週 ^{c)}	0 ^{d)} 、1、8、25	死亡：1（雄 3/25 例） ^{e)} 17 週 ≥1：投与部位の空胞化組織球の浸潤、リンパ球の浸潤 ≥8：ALT の低値（雌）、尿細管細胞空胞化・肥大（雌）、肝臓・脾臓・腸間膜リンパ節・下顎リンパ節の組織球細胞の空胞化（雌）、投与部位の線維化 25：粗毛、被毛の菲薄化（雌）、薄毛（雌）、体重の低値、トリグリセリドの低値、ALT の低値（雄）、ALP の低値（雄）、尿の pH の低値（雄）、心臓・肝臓・甲状腺の平均絶対重量及び脳相対重量の減少（雄）、尿管細胞空胞化・肥大（雄）、肝臓・脾臓・腸間膜リンパ節・下顎リンパ節の組織球細胞の空胞化（雄）、副腎皮質の空胞化（雌）、精巣間質の小型の組織球の空胞化（雄） 26 週 ≥1：投与部位の空胞化組織球浸潤、投与部位の線維化（雄） ≥8：ALT の低値（雌）、尿 pH の低値（雌）、腎尿細管細胞の空胞化・肥大、投与部位深部の骨格筋・脂肪細胞の変性、肝臓・脾臓・腸間膜リンパ節・下顎リンパ節の組織球細胞の空胞化（雌）、投与部位の線維化（雌） 25：粗毛、被毛の菲薄化（雌）、薄毛（雌）、体重・体重増加量・摂餌量の低値、トリグリセリドの低値、ALT の低値（雄）、ALP の低値（雄）、尿 pH の低値（雄）、副腎皮質の空胞化、肝臓・脾臓・腸間膜リンパ節・下顎リンパ節の組織球細胞の空胞化（雄）、精巣間質の小型の組織球の空胞化（雄） 回復性：一部あり ^{f)}	1 ^{g)}	4.2.3.2-2

⁹⁾ 臨床最高用量は 60 mg であるが、海外第 III 相試験（165-302 試験）において 40 mg 投与時の C_{trough} は 60 mg 投与時の C_{trough} と比較して高値であったことから、血中曝露量比の算出には 40 mg 投与時の曝露量（C_{max}：16.9 µg/mL、AUC：740.3 µg・h/mL）を用いた。

表 10 反復投与毒性試験成績の概略（続き）

雌雄 カニクイザル	皮下	4 週 (2 回/週) + 休薬 4 週	0 ^{a)} 、0.01、 0.1、1	0.01：腎尿細管細胞の色素沈着（雄） ≥0.01：皮下組織の血管周囲のマクロファージの浸潤、皮下組織の肉芽腫性炎症 0.1：肺・胆嚢・腎臓・結腸・膵臓・脾臓・前立腺の血管変性（雄） 1：肺の血管変性、胃の血管変性（雌）、腎尿細管細胞の色素沈着（雄） 回復性：一部あり ^{b)}	0.01 ⁱ⁾	4.2.3.2-3
雌雄 カニクイザル	皮下	39 週 (2 回/週) + 休薬 13 週	0 ^{d)} 、0.01、 0.1、1、3、 7/5/3 ^{j)}	死亡：7.0/5.0/3.0（雌 1/5 例） ^{k)} ≥0.01：前立腺・精巣上体・精巣重量の高値（雄）、脾臓重量の高値（雌）、投与部位の血管周囲性細胞浸潤、糸球体症（雄） ≥0.1：胸骨骨髓のリンパ性結節（雄）、胸腺萎縮、糸球体症（雌） ≥1：精囊重量の高値（雄）、胸骨骨髓のリンパ性結節（雌） ≥3：多数の器官（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・精囊・卵巣、子宮・子宮頸・膣・投与部位）の小動脈・細動脈の炎症 7.0/5.0/3.0：摂餌量の低値（雌）、脾臓重量の高値（雄）、赤血球数・血色素量・ヘマトクリット・網状赤血球数・尿素窒素・総タンパク・コレステロールの低値（雌） 回復性：あり	1 ^{d)}	4.2.3.2-4

a) 10 mmol/L Tris、140 mmol/L NaCl、pH 7.4～7.6

b) 各用量群で認められた所見は、いずれも軽度の変化であったため、毒性学的意義は低いと判断された。

c) 17 週間＋休薬 4 週間（10 例/性/群）又は 26 週間＋休薬 12 週間（15 例/性/群）

d) 10 mmol/L Tris、135 mmol/L NaCl、1 mmol/L t-CA、1 mmol/L NH₃

e) 用量依存的な関連性が認められなかったことから、本薬投与との関連性はないと判断された。

f) 25 mg/kg 群で認められた腎尿細管細胞の空胞化／肥大は回復傾向が認められなかった。

g) 1 mg/kg 以上の群で認められた投与部位の所見は局所的であり、軽度の変化であったため、毒性学的意義は低いと判断された。また、8 mg/kg 以上の群で認められた空胞化所見は機能的変化を伴わなかったため、毒性学的意義は低いと判断された。

h) 0.1 mg/kg 以上の群で認められた血管変性は回復傾向が認められなかった。

i) 0.01 mg/kg 以上の群で認められた皮下組織の所見は、対照群でも認められた軽微な変化であったため、毒性学的意義は低いと判断された。

j) 7 mg/kg 群の雌は 1 週目に摂餌量の低下又は無摂餌が継続し、7 mg/kg 群の全ての雌雄で 11 及び 15 日目の投与を中止したところ、摂餌量が正常化して体重増加が認められたため、18 日目に 5 mg/kg で投与を再開した。雌では 18 日目の投与以降に症状の再発が認められ、7/5 mg/kg 群の雌雄は 22、25、29、32、36、39 及び 43 日目の投与を中止した。46 日目に 3 mg/kg で投与を再開し、その後の投与期間は症状の発現がなく投与を継続した。

k) 食欲不振と全身状態の悪化により 12 日目に安楽殺した。

l) 1 mg/kg 以下の群で認められた所見は、用量依存的な関連性がなく、対照群でも認められていることから毒性学的意義は低いと判断された。

表 11 反復投与毒性試験の動物組織における空胞化及び PEG の蓄積に関する検討

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験及びカニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験で得られた脳切片を用いて、脳脈絡叢細胞の細胞質空胞化の有無を評価した。	いずれの動物においても上衣細胞及び脳脈絡叢細胞の細胞質空胞化は認められなかった。	参考 4.2.3.2-5
雌雄 カニクイザル			
雌雄ラット (SD)	26 週間反復投与毒性試験で得られた 7 組織（副腎、腎臓、脾臓、肝臓、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節及び精巣）について、抗 PEG 抗体の結合を検出するため IHC 染色法と光学顕微鏡観察を行った。PEG の IHC 染色は明視野顕微鏡による染色結果の検査並びに染色強度（染色領域の存在と強度）及び染色頻度（染色領域の相対密度）の半定量的スコアリングにより評価した。	抗 PEG 抗体による組織切片の染色は 17 週時点と 26 週時点で類似しており、得られた 7 組織において抗 PEG 抗体による染色が認められた。リンパ節の洞組織球及び腎尿細管細胞における染色は、25 mg/kg 群の 17 週時点でのみ認められた。本薬 8 又は 25 mg/kg の投与群では、抗 PEG 抗体による染色が主に組織切片の血管部分（血漿、リンパ液及び／又は内皮細胞）で観察され、染色強度は投与量と比例していた。	4.2.3.2-2

5.3 遺伝毒性試験

本薬は rAvPAL に PEG を共有結合させた修飾タンパクであり、DNA 及び他の染色体に直接相互作用するとは考えにくいことから、本薬の遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

がん原性試験は実施されていない。申請者は、本薬のがん原性について、以下のように説明している。本薬は、成長因子ではなく、免疫抑制作用も有さないことから、細胞の増殖を促進する可能性は低く、PAL と同様の腫瘍増殖抑制作用を有すると考えられる（Cancer Res 1973; 33: 966-71、Biotech and Appl Biochem 2013; 60: 316-22 等）。また、本薬の非臨床試験及び臨床試験で本薬の発がん性を示唆する所見は認められておらず、PEG 及び PEG 化タンパク製剤について、PEG に起因する増殖性の変化やがん原性に関する所見は報告されていない（Toxicol Pathol 2015; 43: 959-83）。なお、PAH 活性化因子であるサブプロテリン塩酸塩の臨床試験でもがん原性を示唆する事象は報告されていない。以上を踏まえると、本薬のがん原性のリスクは低いと考える。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された（表 12）。

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、骨格変異が認められ、胚・胎児発生に対する無毒性量は 2 mg/kg/日と判断された。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、外表奇形・内臓奇形・骨格奇形が認められ、胚・胎児発生に対する無毒性量は 2 mg/kg/日未満と判断された。ラットを用いた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では、母動物の死亡及び F1 出生児の生存率の低値等の所見が認められ、母動物及び F1 出生児の発生に対する無毒性量はいずれも 8 mg/kg/日と判断された。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験での無毒性量（ラット：2 mg/kg、ウサギ 2 mg/kg 未満）における C_{trough} （ラット：31.5 µg/mL、ウサギ：63.6 µg/mL）は、臨床用量（40 mg）を投与したときの推定曝露量¹⁰⁾と比較して、それぞれ 4.4 及び 8.8 倍未満であった。

¹⁰⁾ 臨床最高用量は 60 mg であるが、海外第 III 相試験（165-302 試験）において 40 mg 投与時の C_{trough} は 60 mg 投与時の C_{trough} と比較して高値であったことから、血中曝露量比の算出には 40 mg 投与時の曝露量（ C_{trough} ：7.2 µg/mL）を用いた。

表 12 生殖発生毒性試験の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び胚・胎児発生に関する試験	雄ラット (SD)	皮下	交配前 41 日～交配期間 36～39 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、2、8、20	20：体重・体重増加量・摂餌量の低値	親動物（一般毒性）：8 親動物（生殖能）：20	4.2.3.5.1-1
	雌ラット (SD)		交配前 28 日～妊娠 17 日 (1 回/日)		母動物： 死亡：2（雌 1/25 例） ^{b)} ≥8：黄体数・着床数の低値 20：体重・体重増加量・摂餌量の低値、 卵巣重量の低値、同腹児数・生存胎児数の低値 胎児： ≥8：骨格変異（頸肋、頸椎の二分中心、肋骨の不完全骨化 20：胎児体重の低値、縫合拡大、鱗状骨の不完全骨化、前頭骨の不完全骨化、腰椎弓の不完全骨化、肋骨の不完全骨化、恥骨の不完全骨化、胸骨中心・中手骨の平均骨化数の低値、中足骨の平均骨化数の低値	親動物（一般毒性）：8 親動物（生殖能）：20 ^{c)} 胚・胎児発生：2	
胚・胎児発生試験	雌ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 7 日～20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、2、5	母動物： ≥2：体重・体重増加量・摂餌量の低値、流産 胎児： 死亡：5（1 例） ≥2：体重の低値（雌） 5：体重の低値（雄）、外表奇形（耳の回転、腹部膨満、口蓋裂等）、内臓奇形（小眼球症、横隔膜ヘルニア、胆嚢・腎臓の欠損等）、骨格奇形（四肢の変形、眼窩の小型化、前庭の変形、尾椎の空隙等）、骨格変異（頭頂間骨・口蓋の不完全骨化、鼻骨の正中線縫合の不整合、肋骨の扁平・肥厚等）	母動物（一般毒性）：<2 胚・胎児発生：<2	4.2.3.5.2-2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	皮下	母動物：交配前 28 日 (1 回/日)～分娩後 13 日～20 日	0 ^{a)} 、2、8、20	母動物： 死亡：20（1/25 例） ^{d)} 20：体重・体重増加量・摂餌量の低値、 哺育率の低値、脱水 F1 出生児： 20：生存率の低値、体重の低値（雌） ^{e)} 、冷触感、立ち直り反射の障害、運動失調、緩徐呼吸、包皮分離・陰開口の遅延	親動物（一般毒性）：8 親動物（生殖能）：8 F1 出生児の発生：8	4.2.3.5.3-1

a) 10 mmol/L Tris、135 mmol/L NaCl、1 mmol/L t-CA、1 mmol/L NH₃、pH 6.5～7.5

b) 2 mg/kg 群で認められた死亡は、用量依存的な関連性が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

c) 8 mg/kg 以上の群で認められた黄体数及び着床数の低値は、全投与群で試験施設における背景値の範囲内であったため、毒性学的意義は低いと判断された。

d) 20 mg/kg 群で認められた死亡は、鼻部の損傷による二次的な影響と考えられたことから、毒性学的意義は低いと判断された。

e) 20 mg/kg 群の F1 世代の雌ラットの平均体重は、生後 22 及び 29 日目に低値を示した。

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されておらず、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において本薬の局所刺激性が評価された。いずれの動物種においても投与部位での空胞化マクロファージの浸潤が認められたことに加えて、ラットでは肥厚及び線維化が、サルではリンパ球及びマクロファージの血管周囲性細胞浸潤が認められた。申請者は、これらの影響は外因性タンパク質を投与した場合の免疫介在性の反応、並びに PEG の蓄積に起因するものとする旨を説明しており、ヒトにおいても同様の作用機序により何

らかの注射部位反応が生じる可能性は否定できないとして、ヒトにおける注射部位反応等のリスクは、臨床試験成績に基づき評価したと説明している（「7.R.3.4 注射部位反応について」の項を参照）。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 腎尿細管細胞の空胞化について

機構は、ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験において認められた腎尿細管細胞の空胞化について、当該所見の発現機序を考察した上で、ヒトにおける安全性上の懸念となる可能性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本所見は、腎臓以外の組織で認められた空胞化とは異なり休薬期間にも認められ、回復性を示さなかった。一般的に、PEG 分子及び 20 kDa 未満の PEG 化タンパク質は糸球体でろ過され尿中に排出されるが（Biotechnol J 2010; 5: 113-28）、本薬のように分子量が比較的大きい PEG 化タンパク質は、諸臓器の細胞内に取り込まれた後、本薬のタンパク質部分はアミノ酸に異化され、本薬から PEG 部分が分離し、その後 PEG 部分は腎臓で排泄されと考えられる（Toxicol Pathol 2015; 43: 959-83、Drug Discov Today 2014; 19: 1623-31 等）。したがって、本所見は、本薬の PEG 部分が腎臓を介して徐々に排泄されることに起因して回復が遅れた可能性がある。

ラットで認められた腎尿細管細胞の空胞化は、血液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認められなかった。また、本薬の臨床試験において、空胞化所見に関連する懸念となる事象は認められておらず、これは他の PEG 化タンパク製剤での報告と同様であった（Toxicol Pathol 2015; 43: 959-83）。したがって、認められた腎尿細管細胞の空胞化は非有害所見と考えられ、現時点でヒトにおける安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明に特段の問題はないと考える。

5.R.2 動脈炎について

機構は、サルを用いた39週間反復投与毒性試験において認められた小動脈及び細動脈の炎症の発現機序を考察した上で、ヒトにおける安全性上の懸念となる可能性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験において、一部の動物で細胞残屑及びマクロファージ浸潤を特徴とする血管変性が認められ、サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験において、一部の動物で広範な器官及び組織の小動脈及び細動脈の炎症が認められたが、動脈炎については回復性が認められた。いずれの所見も、外因性酵素である本薬に対する免疫介在性の炎症反応に起因した可能性が高いと考えられた。なお、ラット及びウサギを用いた毒性試験では同様な変化は認められなかった。

認められた血管変性及び動脈炎の所見のヒトへの外挿性は不明であるが、本薬の臨床試験において免疫複合体を介した器官障害に関する懸念は認められていない。本薬投与による免疫複合体を介した器官障害については、製造販売後においても引き続き注視する予定である。

機構は、血管変性及び動脈炎の発現機序に関する申請者の説明に特段の問題はないと考えるが、免疫複合体を介した器官障害に関するヒトでの安全性については、「7.R.3.6 全身性皮膚反応について」の項において引き続き検討する。

5.R.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与について、以下のように説明している。

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験において胎児で骨格変異が認められ、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児で外表奇形、内臓奇形、骨格奇形及び骨格変異が認められた。ラットの骨格変異について、使用した系統で一般的に認められる変異が増加したことによるものと考えられる。また、必須アミノ酸である Phe を除去した飼料の摂取下で飼育した正常動物では生殖能に影響を及ぼすことが知られている (Biol Neonat 1969; 14: 107-16、Pol J Pharmacol Pharm 1981; 33: 91-8)。本薬投与期間中の雌ウサギの血漿中 Phe 濃度は、低値又は検出限界未満であったことから、ウサギで認められた所見は、本薬の薬理作用による母動物の低 Phe 血症に起因しているものと考えられる。なお、低 Phe 含有飼料を用いてウサギの血漿中 Phe 濃度の低値誘導を検討したが、ウサギが人工飼料の摂取を拒絶したため試験実施は困難であった (CTD4.2.3.7.3-1)。したがって、当該所見が血漿中 Phe 濃度の低値に起因した変化である可能性は高いと考えるが、本薬の直接的な催奇形性作用を完全に否定することはできないと考える。

PKU 患者では、妊娠中の血中 Phe 濃度が 600 $\mu\text{mol/L}$ を超える等の血中 Phe 濃度のコントロールが不良な場合、流産、重大な先天異常（小頭症、心奇形等）、子宮内胎児発育遅延及び出生児の将来的な知的障害のリスク上昇と関連することが知られており (Pediatr Res 2001; 49: 636-42、Genet Med 2014; 16: 188-200)、妊娠前及び妊娠中は血中 Phe 濃度を適切にコントロールする必要があるとされている (Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 743-56.)。妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の使用について推奨はしないものの、食事療法のみで血中 Phe 濃度を適切にコントロールすることができない可能性があることを考慮すると、本薬で治療中の患者が妊娠を希望した際には、本薬による治療を継続して血中 Phe 濃度のコントロールを維持することの有益性がリスクを上回る場合は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は許容されると考える。

機構は、以下のように考える。ラットで認められた骨格変異については、母動物毒性による胎児の生育遅延に起因するものと考えられる。ウサギで認められた奇形所見は、申請者の説明するとおり、本薬の薬理作用を介した母動物の低 Phe 血症による二次的な変化である可能性は高いと考えられるものの、本薬投与による直接的な影響を完全に否定することはできない。一方で、妊娠中の高 Phe 血症は胎児に対する催奇形性のリスク因子として働き、子宮内発育不全、小頭症、知的発達障害、心奇形等の原因になることが知られている。また、本薬投与により血中 Phe 濃度を適切にコントロールすることで高 Phe 血症による胎児へのリスクを低減できる可能性等も考慮すると、本薬投与により血中 Phe 濃度が適切にコントロールされている患者で、かつ食事療法のみでは血中 Phe 濃度の適切なコントロールが困難であり、他の代替治療の選択肢がないケースに対しては、医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妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は許容されると考える。なお、妊娠可能な女性に対しては、動物で奇形所見が認められていることから、避妊の必要性について注意喚起する必要がある。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発において、主な臨床試験で用いられた製剤の内訳は、表 13 のとおりであった。なお、以降においては、例えば 165-301 試験を 301 試験と記載するように、試験名のうち「165-」及び「PAL-」を省略して記載する。

表 13 主な臨床試験で用いられた製剤の内訳

原薬の製法 ^{a)}	製剤の種類 (本薬の濃度)	開発の相 (試験名)	
		国内試験	海外試験
製法 1A	バイアル製剤 (10 mg/mL)	—	第 I 相試験 (001 試験) 第 II 相試験 (002 試験、003 試験)
製法 1B	バイアル製剤 (10 mg/mL)	—	第 II 相試験 (002 試験、003 試験)
製法 2B	バイアル製剤 (10 mg/mL)	—	第 II 相試験 (002 試験、003 試験)
製法 2C	バイアル製剤 (15 mg/mL)	—	第 II 相試験 (003 試験、205 試験) 第 III 相試験 (301 試験)
申請製法	バイアル製剤 (15 mg/mL)	—	第 II 相試験 (003 試験) 第 III 相試験 (301 試験、302 試験)
	PFS 製剤 ^{b)} (2.5 mg/0.5 mL、10 mg/0.5 mL、20 mg/mL)	第 III 相試験 (305 試験)	第 II 相試験 (003 試験) 第 III 相試験 (301 試験、302 試験)

—：該当なし

a) 原薬の製法は、rAvPAL に関する製法をアラビア数字、PEG 化工程以降の製法をアルファベットで表記した。

b) 申請製剤

ヒト血漿中の本薬の定量には、ELISA 法又は LC-MS/MS 法が用いられた。血漿中本薬濃度の定量下限は、ELISA 法で 0.004～0.075 µg/mL、LC-MS/MS 法で 0.025 µg/mL であった。血清中抗 rAvPAL IgG 抗体、抗 rAvPAL IgM 抗体、抗 PEG IgG 抗体、抗 PEG IgM 抗体は ELISA 法又は ECL 法で、中和抗体の測定には酵素活性測定法⁷⁾が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、海外第 I 相試験 (001 試験)、海外第 II 相試験 (002 試験、003 試験、004 試験及び 205 試験)、海外第 III 相試験 (301 試験及び 302 試験) 及び国内第 III 相試験 (305 試験) の成績並びに母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.2-1 : 001 試験<2008 年 5 月～2009 年 4 月>)

外国人 PKU 患者 (目標被験者数 35 例 (各群 5 例)) を対象に、本薬の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 又は 1.0 mg/kg¹¹⁾を単回皮下投与とされた。

総投与症例 25 例が安全性解析対象集団とされ、ほぼすべての時点において血漿中本薬濃度が定量下限未満であった本薬 0.001 及び 0.003 mg/kg 群の 10 例を除く 15 例 (0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg 群 : 各 5 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

¹¹⁾ 本薬 0.1 mg/kg 群において、本薬投与 4～11 日後の血中 Phe 濃度の平均値が約 600 µmol/L と臨床的に意義のある濃度まで低下する結果が得られ、当該用量で本薬の有効性が示されたと治験依頼者が判断したことから、その時点で試験の中止が決定された。そのため、0.3 及び 1.0 mg/kg 群に被験者は登録されなかった。

本薬を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14 本薬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)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
0.01	5	0.073±0.044	6.04±4.45	84 [60, 144]	59.5±23.6 ^{a)}
0.03	5	0.298±0.101	35.50±12.53	96 [60, 168]	45.8±23.6 ^{a)}
0.1	5	1.828±0.152	229.95±62.78	96 [60, 144]	113, 126 ^{b)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕、2例以下の場合は個々の値

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

a) 3例、b) 2例

抗薬物抗体について、投与後 43 日に抗 rAvPAL IgG 抗体陽性例は 0.001 mg/kg 群 1/5 例、0.003 mg/kg 群 1/5 例、0.01 mg/kg 群 2/5 例、0.03 mg/kg 群 1/5 例、0.1 mg/kg 群 4/5 例に、抗 rAvPAL IgM 抗体陽性例は 0.001 及び 0.03 mg/kg 群でそれぞれ 1/5 例及び 1/5 例に認められた。投与後 43 日に抗 PEG IgG 抗体陽性例は全例に、抗 PEG IgM 抗体陽性例は 0.001 mg/kg 群 4/5 例、0.003 mg/kg 群 3/5 例、0.01 mg/kg 群 4/5 例、0.03 mg/kg 群 4/5 例、0.1 mg/kg 群 3/5 例に認められた。中和抗体は認められなかった。

安全性について、有害事象及び副作用は、0.001 mg/kg 群 4/5 例及び 4/5 例、0.003 mg/kg 群 3/5 例及び 3/5 例、0.01 mg/kg 群 4/5 例及び 3/5 例、0.03 mg/kg 群 4/5 例及び 2/5 例、0.1 mg/kg 群 5/5 例及び 4/5 例に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、0.001 mg/kg 群 1 例（過敏症）及び 0.01 mg/kg 群 1 例（アナフィラキシー反応）に認められ、いずれも副作用と判断された。試験中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.1.2 海外第 II 相試験（CTD5.3.5.2-3：205 試験＜2012 年 5 月～2013 年 9 月＞）

外国人 PKU 患者（目標被験者数 24 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以上、過去 6 カ月間の血中 Phe 濃度の平均値が 600 µmol/L 以上、本薬投与歴のない 16 歳以上 70 歳以下の PKU 患者とされた。

本試験は、導入期（4～8 週間）、漸増期（4 週間以上）及び維持期（8～15 週間）から構成された。

用法・用量は、本薬 2.5 mg を週 1 回投与から投与を開始し、表 15 に従い用量及び投与頻度を段階的に漸増し、維持期では、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に維持できる用量及び投与頻度（最大 75 mg/日を週 5 回投与）で、大腿部、腹部、上腕部又は臀部に皮下投与（自己投与）とされた。

表 15 漸増方法（205 試験）

	用量・投与頻度	次用量までの投与期間
導入期	2.5 mg を週 1 回	4～8 週間
漸増期	5 mg を週 1 回	血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下で 4 週間以上安定するまで 忍容性に応じて 1 段階ずつ漸増
	10 mg を週 1 回	
	10 mg を週 2 回	
	10 mg を週 4 回	
	15 mg を週 5 回	

総投与症例 24 例が安全性、薬物動態及び有効性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復皮下投与したときの本薬の血漿中トラフ濃度の推移は、表 16 のとおりであった。

表 16 本薬を反復皮下投与したときの本薬の血漿中トラフ濃度^{a)}の推移

評価時点	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 24 週時
血漿中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	0.233 ± 0.356 (22 例)	0.054 ± 0.177 (23 例)	0.066 ± 0.171 (23 例)	4.239 ± 16.543 (19 例)	10.776 ± 32.532 (20 例)	2.341 ± 4.768 (18 例)
1 週間あたりの 本薬の用量 (mg)	2.5 [2.5, 2.5]	2.5 [2.5, 2.5]	25 [5, 40]	67.5 [2.5, 210]	75 [2.5, 375]	144.6 [10, 375]

上段：平均値 $\pm$ 標準偏差（評価例数）、下段：中央値〔範囲〕

a) 定量下限未満の場合は、測定値として 0 $\mu\text{g/mL}$ を用いて各要約統計量が算出された。

薬力学的作用について、本薬を反復皮下投与したときの血中 Phe 濃度の推移は表 17 のとおりであり、本薬の血漿中トラフ濃度が上昇するにつれ、血中 Phe 濃度が低下した。

表 17 本薬を反復皮下投与したときの血中 Phe 濃度の推移

評価時点	ベースライン	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 24 週時
血中 Phe 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	1168.8 ± 291.0 (24 例)	992.9 ± 349.3 (23 例)	1052.8 ± 405.0 (23 例)	996.3 ± 335.7 (23 例)	861.7 ± 515.6 (20 例)	750.3 ± 508.6 (23 例)	617.6 ± 529.3 (24 例)
ベースライン からの変化量	—	-171.1 ± 241.0 (23 例)	-122.7 ± 239.4 (23 例)	-178.1 ± 268.3 (23 例)	-325.3 ± 445.5 (20 例)	-406.4 ± 551.9 (23 例)	-551.2 ± 558.4 (24 例)

平均値 $\pm$ 標準偏差（評価例数）、—：該当なし

抗薬物抗体について、本薬を反復皮下投与したときの各評価時点における各抗体の発現状況は、表 18 のとおりであった。

表 18 本薬を反復皮下投与したときの各評価時点における各抗体の発現状況

抗体	ベースライン	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 24 週時
抗 rAvPAL IgG 抗体	4.3 (1/23 例)	4.2 (1/24 例)	8.7 (2/23 例)	82.6 (19/23 例)	94.7 (18/19 例)	95.0 (19/20 例)	95.5 (21/22 例)
抗 rAvPAL IgM 抗体	34.8 (8/23 例)	41.7 (10/24 例)	73.9 (17/23 例)	95.7 (22/23 例)	100 (19/19 例)	85.0 (17/20 例)	90.9 (20/22 例)
抗 PEG IgG 抗体	26.1 (6/23 例)	20.8 (5/24 例)	69.6 (16/23 例)	69.6 (16/23 例)	42.1 (8/19 例)	30.0 (6/20 例)	22.7 (5/22 例)
抗 PEG IgM 抗体	4.3 (1/23 例)	12.5 (3/24 例)	47.8 (11/23 例)	60.9 (14/23 例)	26.3 (5/19 例)	15.0 (3/20 例)	9.1 (2/22 例)
中和抗体	0 (0/23 例)	0 (0/24 例)	0 (0/23 例)	0 (0/23 例)	0 (0/19 例)	15.0 (3/20 例)	27.3 (6/22 例)

発現割合%（発現例数/評価例数）

安全性について、有害事象及び副作用は 23/24 例及び 23/24 例に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、2 例（関節痛 2 例）に認められ、いずれも副作用と判断された。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.1.3 海外第 III 相試験（CTD5.3.5.2-5：301 試験＜2013 年 5 月～2015 年 11 月＞）

外国人 PKU 患者（目標被験者数 300 例（各群 150 例））を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績は「7.1.1 海外第 III 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を反復皮下投与したときの本薬の血漿中トラフ濃度の推移は、表 19 のとおりであった。

表 19 本剤を反復皮下投与したときの本薬の血漿中トラフ濃度^{a)}の推移

投与群	用量	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 24 週時
本剤 20 mg/日群	10 mg/日未満	0.035±0.120 (128 例)	0.063±0.162 (20 例)	0.097±0.162 (7 例)	0, 0.254 (2 例)	—
	10 mg/日	—	0.068±0.292 (102 例)	0.279±1.267 (27 例)	0.038±0.064 (14 例)	0, 0 (2 例)
	20 mg/日	—	0 (1 例)	0.009±0.030 (11 例)	0, 0.212 (2 例)	0 (1 例)
本剤 40 mg/日群	10 mg/日未満	0.029±0.106 (127 例)	0.043±0.108 (19 例)	0.038±0.066 (3 例)	—	3.250 (1 例)
	10 mg/日	—	0.061±0.312 (105 例)	0.366±1.316 (34 例)	0.978±4.049 (18 例)	0, 0 (2 例)
	20 mg/日	—	—	2.526±8.240 (19 例)	0.593±1.220 (11 例)	2.128±3.722 (5 例)
	40 mg/日	—	—	5.332±11.972 (20 例)	9.113±25.653 (8 例)	0, 0 (2 例)

単位：μg/mL、平均値±標準偏差（評価例数）、2 例以下の場合は個々の値、—：該当なし

a) 定量下限未満の場合は、測定値として 0 μg/mL を用いて各要約統計量が算出された。

抗薬物抗体について、本剤を反復皮下投与したときの各評価時点における各抗体の発現状況は、表 20 のとおりであった。

表 20 本剤を反復皮下投与したときの各評価時点における抗本薬抗体の発現状況

抗体	投与群	ベースライン	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 36 週時
総抗本薬 抗体	本剤 20 mg/日群	30.8 (40/130 例)	89.8 (115/128 例)	95.3 (121/127 例)	99.0 (95/96 例)	100 (71/71 例)	100 (46/46 例)
	本剤 40 mg/日群	31.0 (40/129 例)	93.8 (121/129 例)	97.6 (122/125 例)	99.0 (99/100 例)	100 (72/72 例)	100 (37/37 例)
抗 rAvPAL IgG 抗体	本剤 20 mg/日群	5.4 (7/129 例)	44.5 (57/128 例)	98.4 (124/126 例)	100 (96/96 例)	100 (72/72 例)	100 (46/46 例)
	本剤 40 mg/日群	7.7 (10/130 例)	25.6 (33/129 例)	96.0 (120/125 例)	100 (101/101 例)	100 (73/73 例)	100 (37/37 例)
抗 rAvPAL IgM 抗体	本剤 20 mg/日群	46.2 (60/130 例)	73.4 (94/128 例)	97.6 (124/127 例)	97.9 (94/96 例)	90.1 (64/71 例)	80.4 (37/46 例)
	本剤 40 mg/日群	54.3 (70/129 例)	75.2 (97/129 例)	98.4 (123/125 例)	99.0 (99/100 例)	90.3 (65/72 例)	86.5 (32/37 例)
抗 PEG IgG 抗体	本剤 20 mg/日群	52.7 (68/129 例)	93.0 (119/128 例)	96.0 (121/126 例)	62.5 (60/96 例)	41.7 (30/72 例)	32.6 (15/46 例)
	本剤 40 mg/日群	52.3 (68/130 例)	93.0 (119/128 例)	96.8 (121/125 例)	55.4 (56/101 例)	37.0 (27/73 例)	27.0 (10/37 例)
抗 PEG IgM 抗体	本剤 20 mg/日群	40.8 (53/130 例)	85.2 (109/128 例)	96.9 (123/127 例)	86.5 (83/96 例)	73.2 (52/71 例)	60.9 (28/46 例)
	本剤 40 mg/日群	48.8 (63/129 例)	87.6 (113/129 例)	95.2 (119/125 例)	88.0 (88/100 例)	70.8 (51/72 例)	62.2 (23/37 例)
中和抗体	本剤 20 mg/日群	0 (0/128 例)	0.8 (1/128 例)	10.4 (13/125 例)	68.8 (66/96 例)	81.7 (58/71 例)	84.8 (39/46 例)
	本剤 40 mg/日群	0.8 (1/129 例)	0.8 (1/129 例)	17.9 (22/123 例)	63.6 (63/99 例)	67.1 (49/73 例)	67.6 (25/37 例)

発現割合%（発現例数/評価例数）

6.2.1.4 海外第 III 相試験（CTD5.3.5.1-1：302 試験＜2013 年 7 月～2019 年 2 月＞）

302 試験に先行して実施された臨床試験（205 試験、003 試験又は 301 試験）を完了した外国人 PKU 患者（目標被験者数 250 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、RW 試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績は「7.1.2 海外第 III 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、パート 3 において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は表 21、パート 4 において本剤を反復皮下投与¹²⁾したときの本薬の血漿中トラフ濃度の推移は表 22 のとおりであった。

表 21 パート 3 における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

投与群	評価時点	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24 h} (µg·h/mL)	t _{max} (h)
20 mg/日→プラセボ→20 mg/日群 ^{a)}	5～6 週時 ^{e)}	5.33±5.21 (8 例)	116.56±111.57 (7 例)	16.5 [8, 24] (8 例)
20 mg/日継続投与群 ^{b)}	1 週時 ^{f)}	7.10±7.97 (16 例)	143.04±174.11 (12 例)	8.2 [0, 24] (16 例)
	5～6 週時 ^{e)}	14.04±16.25 (17 例)	262.18±280.38 (17 例)	8.0 [0, 24] (17 例)
40 mg/日→プラセボ→40 mg/日群 ^{c)}	5～6 週時 ^{e)}	23.05±35.97 (8 例)	454.92±649.66 (7 例)	8.0 [0, 24] (8 例)
40 mg/日継続投与群 ^{d)}	1 週時 ^{f)}	10.65±13.44 (10 例)	206.57±212.34 (7 例)	7.9 [0, 24] (10 例)
	5～6 週時 ^{e)}	16.69±19.46 (15 例)	246.78±338.59 (12 例)	8.2 [0, 12] (15 例)

平均値±標準偏差（評価例数）、t_{max} は中央値〔範囲〕

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24 h}：投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

a) パート 1 において本剤 20 mg/日、パート 2 においてプラセボ、パート 3 において本剤 20 mg/日が投与された。

b) パート 1 からパート 3 において本剤 20 mg/日が投与された。

c) パート 1 において本剤 40 mg/日、パート 2 においてプラセボ、パート 3 において本剤 40 mg/日が投与された。

d) パート 1 からパート 3 において本剤 40 mg/日が投与された。

e) PFS 製剤により投与された。

f) バイアル製剤により投与された。

表 22 パート 4 における本剤を反復皮下投与したときの本薬の血漿中トラフ濃度^{a)}の推移

用量	5 週時	13 週時	25 週時	49 週時	97 週時	145 週時
20 mg/日未満	18.07±8.36 (3 例)	0.07, 24.20 (2 例)	11.23±6.54 (7 例)	13.19±10.17 (13 例)	10.11±8.39 (22 例)	7.73±4.70 (19 例)
20 mg/日	8.33±5.13 (5 例)	6.93±8.88 (16 例)	9.08±12.30 (16 例)	13.23±12.90 (19 例)	15.47±13.05 (33 例)	14.84±11.21 (28 例)
40 mg/日	12.29±17.55 (15 例)	8.66±19.66 (41 例)	7.98±17.77 (68 例)	13.00±16.27 (57 例)	11.46±13.81 (67 例)	17.38±23.47 (39 例)
60 mg/日	—	—	5.17±3.80 (3 例)	6.97±8.32 (17 例)	6.80±9.88 (28 例)	5.82±9.69 (26 例)

単位：µg/mL、平均値±標準偏差（評価例数）、2 例以下の場合は個々の値、—：該当なし

a) 定量下限未満の場合は、測定値として 0 µg/mL を用いて各要約統計量が算出された。

薬力学的作用について、パート 3 におけるバイアル製剤又は PFS 製剤（申請製剤）を反復皮下投与したときのベースラインからの血中 Phe 濃度の変化量は、表 23 のとおりであった。

表 23 パート 3 における各製剤を反復皮下投与したときの血中 Phe 濃度及びベースラインからの変化量

評価項目	バイアル製剤 ^{a)} (18 例)	PFS 製剤 ^{b)} (18 例)
血中 Phe 濃度 (µmol/L)	258.2±392.9	235.7±417.2
ベースライン ^{c)} からの変化量 (µmol/L)	－1145.2±495.4	－1167.7±501.1

単位：µmol/L、平均値±標準偏差

a) パート 3 の 1 週時

b) パート 3 の 5～6 週時

c) 302 試験に組み入れられる前に参加していた臨床試験（003 試験、205 試験及び 301 試験）のベースライン

抗薬物抗体について、パート 2 への移行¹³⁾有無別における、パート 1 において本薬を反復皮下投与したときの各評価時点の各抗体の発現状況は、表 24 のとおりであった。

¹²⁾ パート 4 の用法・用量は、パート 3 から移行した被験者のうち、20 mg/日を投与されていた被験者には、パート 4 の最初の 1 週間は 20 mg/日を投与し、その後は 40 mg/日に増量され、40 mg/日を投与されていた被験者は、引き続き 40 mg/日を投与とされた。パート 1 又はパート 2 からパート 4 に移行した被験者は 40 mg/日を投与とされた。302 試験に組み入れられる前に参加していた臨床試験（003 試験、205 試験及び 301 試験）から直接パート 4 に移行した被験者は、各試験で投与された用量に応じて、10、20、40 又は 60 mg/日を投与とされた。また、総投与期間が 52 週以上で、40 mg/日を 8 週間以上投与された場合、治験責任医師の判断により 60 mg/日に増量可能とされた。減量は、有害事象又は低 Phe 血症の発現により必要と認められた場合、可能とされた。

¹³⁾ パート 2 (RW 期) への移行基準は、パート 1 において本剤 20 又は 40 mg/日で継続投与が可能で、血中 Phe 濃度の平均値が、302 試験に組み入れられる前に参加していた臨床試験（003 試験、205 試験及び 301 試験）のベースラインから 20%以上低下した被験者とされた。

表 24 パート 2 への移行有無別における本薬を反復皮下投与したときの各評価時点における各抗体の発現状況（パート 1）

抗体	投与群	パート 2 への移行	1 週時	5 週時	9 週時	13 週時
総抗本薬抗体	20 mg/日群	有	100 (39/39 例)	100 (22/22 例)	100 (10/10 例)	100 (6/6 例)
		無	100 (26/26 例)	100 (24/24 例)	100 (23/23 例)	100 (5/5 例)
	40 mg/日群	有	100 (37/37 例)	100 (22/22 例)	100 (9/9 例)	100 (5/5 例)
		無	100 (14/14 例)	100 (9/9 例)	100 (10/10 例)	100 (1/1 例)
抗 rAvPAL IgG 抗体	20 mg/日群	有	100 (39/39 例)	100 (22/22 例)	100 (10/10 例)	100 (7/7 例)
		無	100 (26/26 例)	100 (24/24 例)	100 (23/23 例)	100 (5/5 例)
	40 mg/日群	有	100 (37/37 例)	100 (22/22 例)	100 (9/9 例)	100 (5/5 例)
		無	100 (14/14 例)	100 (9/9 例)	100 (10/10 例)	100 (1/1 例)
抗 rAvPAL IgM 抗体	20 mg/日群	有	89.7 (35/39 例)	95.5 (21/22 例)	60.0 (6/10 例)	50 (3/6 例)
		無	80.8 (21/26 例)	79.2 (19/24 例)	69.6 (16/23 例)	100 (5/5 例)
	40 mg/日群	有	91.9 (34/37 例)	86.4 (19/22 例)	66.7 (6/9 例)	80.0 (4/5 例)
		無	100 (14/14 例)	100 (9/9 例)	100 (10/10 例)	100 (1/1 例)
抗 PEG IgG 抗体	20 mg/日群	有	12.8 (5/39 例)	4.5 (1/22 例)	0 (0/10 例)	0 (0/7 例)
		無	57.7 (15/26 例)	45.8 (11/24 例)	34.8 (8/23 例)	40.0 (2/5 例)
	40 mg/日群	有	10.8 (4/37 例)	13.6 (3/22 例)	0 (0/9 例)	0 (0/5 例)
		無	57.1 (8/14 例)	77.8 (7/9 例)	50.0 (5/10 例)	0 (0/1 例)
抗 PEG IgM 抗体	20 mg/日群	有	74.7 (29/39 例)	81.8 (18/22 例)	50.0 (5/10 例)	33.3 (2/6 例)
		無	80.8 (21/26 例)	79.2 (19/24 例)	73.9 (17/23 例)	100 (5/5 例)
	40 mg/日群	有	62.2 (23/37 例)	59.1 (13/22 例)	33.3 (3/9 例)	60.0 (3/5 例)
		無	85.7 (12/14 例)	88.9 (8/9 例)	90.0 (9/10 例)	100 (1/1 例)
中和抗体	20 mg/日群	有	61.5 (24/39 例)	45.5 (10/22 例)	40.0 (2/5 例)	71.4 (5/7 例)
		無	100 (26/26 例)	95.8 (23/24 例)	95.7 (22/23 例)	100 (5/5 例)
	40 mg/日群	有	56.8 (21/37 例)	72.7 (16/22 例)	77.8 (7/9 例)	80.0 (4/5 例)
		無	92.9 (13/14 例)	100 (9/9 例)	90.0 (9/10 例)	0 (0/1 例)

発現割合%（発現例数/評価例数）

6.2.1.5 国内第 III 相試験（CTD5.3.5.2-6 : 305 試験＜2019 年 6 月～継続中（2021 年 3 月データカットオフ）＞）

日本人 PKU 患者（目標被験者数 10 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績は、「7.1.3 国内第 III 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を反復皮下投与したときの本薬の血漿中トラフ濃度の推移及び投与 52 週時における薬物動態パラメータは、表 25 及び表 26 のとおりであった。

表 25 本剤を反復皮下投与したときの本薬の血漿中トラフ濃度^{a)}の推移

用量	投与 3 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 52 週時
10 mg/日未満	0.013±0 ^{b)} (12 例)	0.013±0 ^{b)} (3 例)	0.013, 0.013 ^{b)} (2 例)	0.013 ^{b)} (1 例)	0.013 ^{b)} (1 例)	—
10 mg/日	—	0.013±0 ^{b)} (9 例)	0.013±0 ^{b)} (4 例)	0.013, 0.013 ^{b)} (2 例)	—	21.70, 36.60 (2 例)
20 mg/日	—	—	0.020±0.011 ^{c)} (6 例)	0.62±1.24 ^{c)} (9 例)	4.00±8.85 ^{d)} (11 例)	8.22±14.18 ^{e)} (3 例)
40 mg/日	—	—	—	—	—	3.05±4.08 (6 例)

単位：μg/mL、平均値±標準偏差（評価例数）、2 例以下の場合は個々の値、—：該当なし

a) 定量下限未満の場合は、測定値として定量下限値を 2 で除した値（0.0125 μg/mL）を用いて各要約統計量が算出された。

b) 全例で定量下限未満であった、c) 4 例で定量下限未満であった、d) 5 例で定量下限未満であった、e) 1 例で定量下限未満であった

表 26 本剤を反復皮下投与したときの投与 52 週時における本薬の薬物動態パラメータ

用量	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24 h} (μg・h/mL)	t _{max} (h)
10 mg/日	2	23.30, 36.60	520.25, 743.13	0, 24
20 mg/日	2	0.07, 29.30	1.02, 626.78	24, 24
40 mg/日	6	3.61±4.32	77.60±96.46	11.7 [0, 24]

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値〔範囲〕、2 例以下の場合は個々の値C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24 h}：投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

抗薬物抗体について、本剤を反復皮下投与したときの各評価時点における各抗体の発現状況は表 27 のとおりであり、各抗薬物抗体の抗体価の推移は図 1 のとおりであった。

表 27 本剤を反復皮下投与したときの各評価時点における各抗体の発現状況

抗体	ベースライン	投与 3 週時	投与 8 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 48 週時
総抗本薬抗体	16.7 (2/12 例)	100 (11/11 例)	100 (12/12 例)	100 (12/12 例)	100 (12/12 例)	100 (7/7 例)
抗 rAvPAL IgG 抗体	16.7 (2/12 例)	66.7 (8/12 例)	100 (12/12 例)	100 (12/12 例)	100 (12/12 例)	100 (11/11 例)
抗 rAvPAL IgM 抗体	100 (12/12 例)	100 (12/12 例)	100 (12/12 例)	100 (12/12 例)	100 (12/12 例)	100 (11/11 例)
抗 PEG IgG 抗体	50.0 (6/12 例)	91.7 (11/12 例)	100 (12/12 例)	50.0 (6/12 例)	58.3 (7/12 例)	27.3 (3/11 例)
抗 PEG IgM 抗体	25.0 (3/12 例)	75.0 (9/12 例)	100 (12/12 例)	66.7 (8/12 例)	41.7 (5/12 例)	9.1 (1/11 例)
中和抗体	0 (0/12 例)	0 (0/12 例)	8.3 (1/12 例)	83.3 (10/12 例)	91.7 (11/12 例)	90.9 (10/11 例)

発現割合% (発現例数/評価例数)

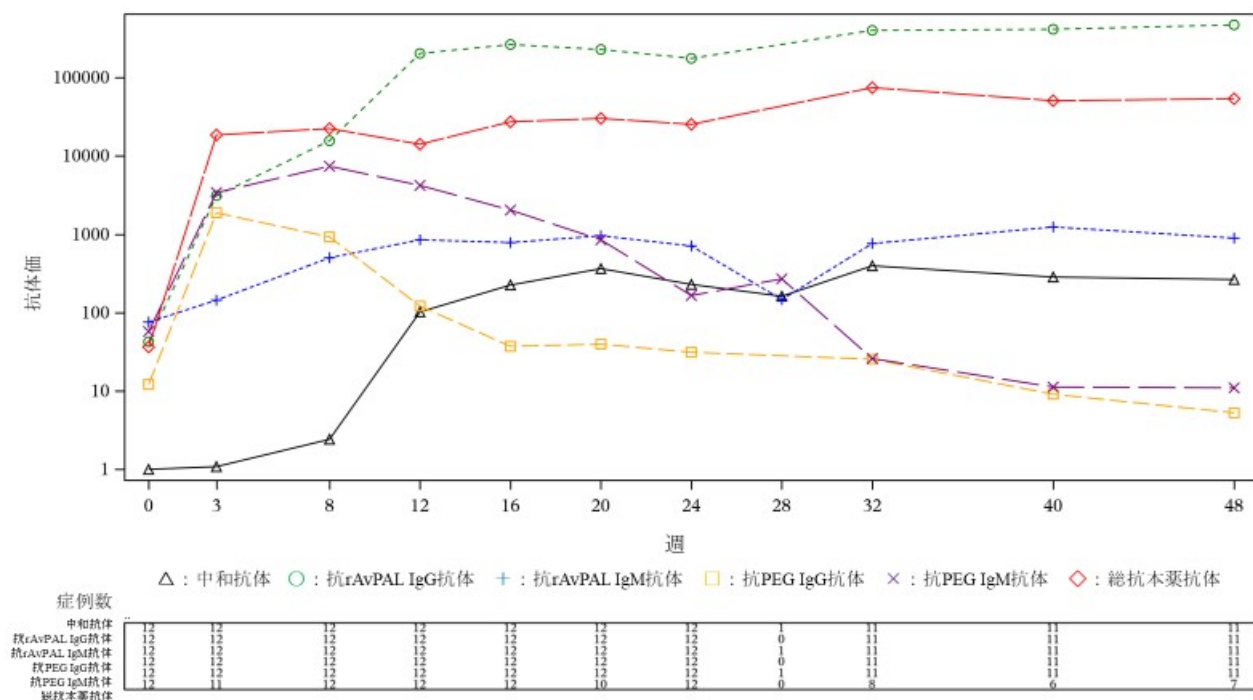


図 1 各抗薬物抗体の抗体価の推移

6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-1)

PKU 患者を対象とした第 III 相試験 2 試験 (301 試験及び 302 試験) の 223 例 (性別: 男性 106 例、女性 117 例、試験: 301 試験 12 例、302 試験 211 例) から得られた 3500 点の血漿中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された (使用したソフトウェア: NONMEM (ver.7.3))。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目 (中央値 [範囲]、以下同様) について、年齢は 28 [16, 55] 歳、体重は 75.3 [41.5, 143] kg であった。

基本モデルとして、1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 1 コンパートメントモデルが構築された。CL/F に対する共変量として、年齢、性別、人種、体重、BMI、BSA、ビリルビン値、クレアチニンクリアランス値、eGFR、ALT、AST、Phe 値、投与期間、各抗体 (総抗本薬抗体、抗 rAvPAL IgG 抗体、抗 rAvPAL IgM 抗体、抗 PEG IgG 抗体、抗 PEG IgM 抗体、中和抗体)、C3 値及び C4 値が、V/F に対する共変量として、体重、BSA 及び性別が、F に対する共変量として投与量及び剤形の違いがフルモデル法により検討された。その結果、CL/F に対する共変量として、投与期間、抗 rAvPAL IgG 抗体価及び C4 値が、F に対する共変量として、剤形の違い及び総抗本薬抗体価が最終モデルに組み込まれた。最終モデルから、バイアル製剤に対する PFS 製剤の F は約 1.34 倍となることが推定された。

6.R 機構における審査の概略

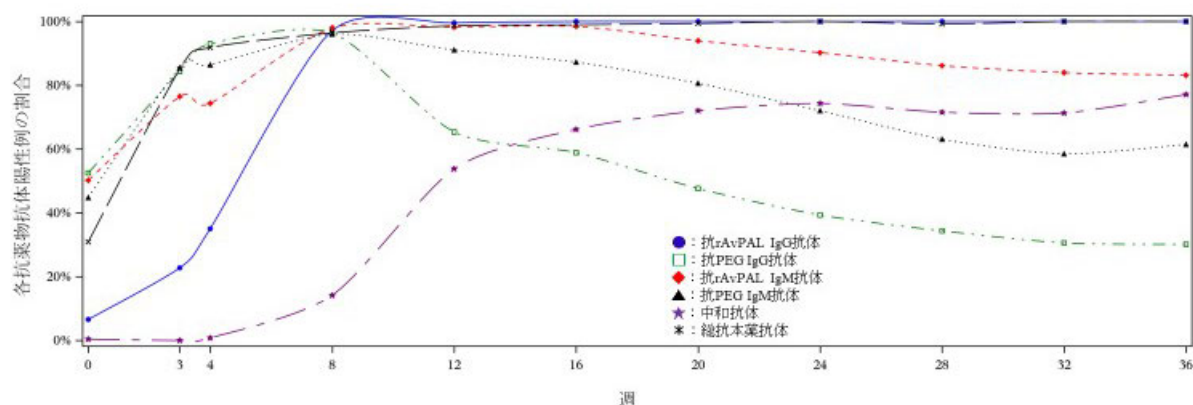
6.R.1 本薬の主な消失経路について

申請者は、以下のように説明している。本薬は、rAvPAL に分子量 20 kDa の PEG を結合させた PEG 化タンパク質であり、総分子量は約 1000 kDa である。PEG のみであれば腎排泄されるが、本薬のような分子量の大きい PEG 化タンパク質は、タンパク質分解、肝臓及び免疫系での取込み等、腎排泄以外の経路によって除去されることが報告されており（Adv Drug Deliv Rev 2003; 55: 1261-77、Biotechnol J 2010; 5: 113-28）、また、多くの PEG 化タンパク質は結合された PEG に対する免疫反応により消失速度が増加することが報告されている（Drug Deliv Transl Res 2013; 3: 499-503）。

外国人 PKU 患者を対象とした 002 試験において、本薬 0.001、0.003、0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg を週 1 回 8 週間反復皮下投与したとき、本薬 0.03 mg/kg 以下で投与された被験者の大部分では、投与 2 週時以降の投与前の血漿中本薬濃度が低値又は定量下限未満であった。また、205 試験では、本薬を低濃度で曝露させるための期間（導入期）とその後に漸増及び維持する期間（漸増期及び維持期）を設けて実施したところ¹⁴⁾、導入期及び漸増期では本薬の血漿中トラフ濃度は低値又は定量下限未満であったが、維持用量に到達した被験者においては本薬の血漿中トラフ濃度の増加が認められた（表 16）。301 試験及び 305 試験でも 205 試験と同様に導入期及び漸増期を設けて実施し、得られた本薬の血漿中トラフ濃度は同様の傾向であった（表 19 及び表 25）。

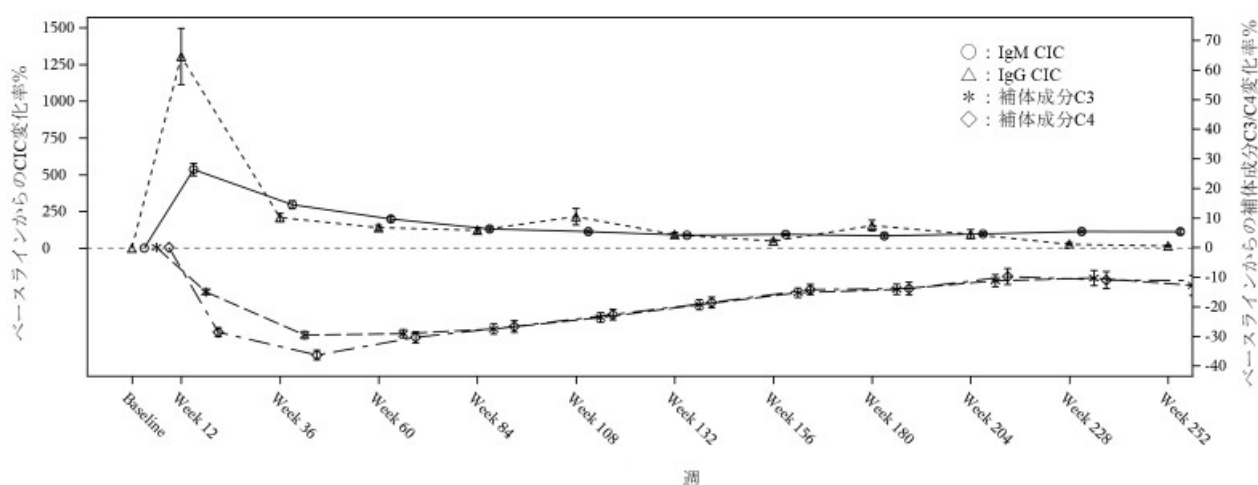
各抗薬物抗体の発現状況について、導入期及び漸増期を設けた 301 試験における抗薬物抗体の発現状況及び抗薬物抗体陽性例の割合の推移は図 2 及び表 20 のとおりであり、総抗本薬抗体、抗 rAvPAL 抗体及び抗 PEG 抗体は本薬投与の初期でほとんどの被験者で認められ、中和抗体の陽性例もほとんどが投与後 6 カ月までに認められた。抗 rAvPAL IgM 抗体、抗 PEG IgM 抗体及び抗 PEG IgG 抗体の陽性例の割合は反復投与により減少し、抗体価も低下する傾向が認められた。抗 rAvPAL IgG 抗体及び中和抗体の陽性例の割合は、本薬投与の初期以降は一定で推移し、抗体価も一定で推移した。各抗薬物抗体の発現及び抗体価の推移に関する傾向は、305 試験も同様であった（表 27 及び図 1）。また、301 試験及びその後の 302 試験における CIC 並びに補体成分 C3 及び C4 の推移は図 3 のとおりであり、補体成分 C3 及び C4 の低下とともに CIC は投与後 3～9 カ月の間に最大となり、その後、CIC 並びに補体成分 C3 及び C4 は徐々にベースライン付近まで回復し、安定して推移した。

¹⁴⁾ 外国人 PKU 患者を対象とした 002 試験では、週 1 回投与により、いずれの用量（0.001、0.003、0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg）でも、血中 Phe 濃度の平均値が 600 μ mol/L 未満に到達しなかったことから、血中 Phe 濃度の低下までの期間を短縮するため、外国人 PKU 患者を対象とした 004 試験では、週 5 回投与により、より高用量（0.060～0.400 mg/kg）で実施された。その結果、速やかかつ十分な平均血中 Phe 濃度低下が得られた一方、投与開始から約 2 週間後に過敏症関連事象が発現して本薬の減量又は投与中断に至ったため、大部分の被験者では血中 Phe 濃度の低下は持続しなかった。これらの結果を踏まえ、過敏症関連事象の発現を低減するためには、低い用量で低頻度の用法により本薬の投与を開始する必要があると考え、また、過敏症関連事象の発現を最小限に抑えながら、早期に血中 Phe 濃度の低下が得られるよう、205 試験及び第 III 相試験では、導入期及び漸増期の漸増方法により実施された。



症例数											
抗rAv-PAL IgG抗体	259	255	257	251	225	197	168	145	131	108	83
抗PEG IgG抗体	259	255	256	251	225	197	168	145	131	108	83
抗rAv-PAL IgM抗体	259	255	257	252	224	196	165	143	130	106	83
抗PEG IgM抗体	259	255	257	252	224	196	165	143	130	106	83
中和抗体	257	255	257	248	223	195	168	144	130	108	83
総抗本薬抗体	259	255	257	252	224	196	165	143	130	106	83

図2 301試験における各抗薬物抗体陽性例の割合の推移



症例数												
補体成分C3	259	257	224	196	182	176	162	156	148	107	81	66
補体成分C4	259	257	224	196	182	176	162	156	148	107	81	66
IgG CIC	261	259	208	141	123	132	130	122	87	82	69	28
IgM CIC	261	259	208	141	123	132	130	122	88	82	69	28

図3 301試験及びその後の302試験におけるCIC並びに補体成分C3及びC4の推移（平均値±標準誤差）

母集団薬物動態解析の結果、CLに対する共変量として、抗 rAvPAL IgG 抗体価及び補体成分 C4 値が組み込まれ、抗 rAvPAL IgG 抗体の抗体価が高いほど、また、補体成分 C4 値が低いほど CL/F は大きかった。なお、抗 rAvPAL 抗体と抗 PEG 抗体、補体成分 C3 と C4 は相互に強く関連しているため、抗 PEG 抗体価及び補体成分 C3 値は共変量として組み込まれなかった。また、CL/F の推定値は約 16 週間の導入期／漸増期に増加し、その後、投与 33 週時から CL/F の推定値が低下し、被験者の 84%では投与 32 週時から投与 52 週時にかけて CL/F が 50%未満の範囲で低下し、CL/F は比較的安定した値となることが推定された。

以上より、本薬の主な消失経路は免疫介在性の補体活性化を伴う CIC の形成及び貪食による薬物除去と考えられる。また、本薬の投与初期においては早期の免疫応答が生じるため CL/F は増加し、投与の継

続につれて免疫応答が減弱することで CL/F が低下し、免疫応答が減弱して安定することで CL/F も安定すると考えられた。

機構は、本薬の消失経路に関する申請者の説明を了承した。

6.R.2 抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響について

申請者は、以下のように説明している。301 試験及び 305 試験の導入期及び漸増期では本薬の血漿中トラフ濃度は低値又は定量下限未満であり、投与の継続につれて免疫応答は減弱して安定すると考えられたことから（「6.R.1 本薬の主な消失経路について」の項を参照）、導入期及び漸増期を経て本薬を維持用量で投与した際における、抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響を検討した。

本薬の維持用量を長期投与した時の抗薬物抗体の推移について、302 試験のパート 4 における抗薬物抗体の発現割合の推移は図 4 のとおりであり、投与の長期化に伴い、抗 rAvPAL IgM 抗体、抗 PEG IgM 抗体及び抗 PEG IgG 抗体の陽性例の割合は低下してその後一定で推移し、総抗本薬抗体、抗 rAvPAL IgG 抗体及び中和抗体の陽性例の割合は高値のまま一定で推移した。また、投与の長期化に伴い抗体発現割合が一定の推移を示している間、いずれの抗薬物抗体の抗体価も増加する等の傾向はなく、概ね一定の値で推移した。

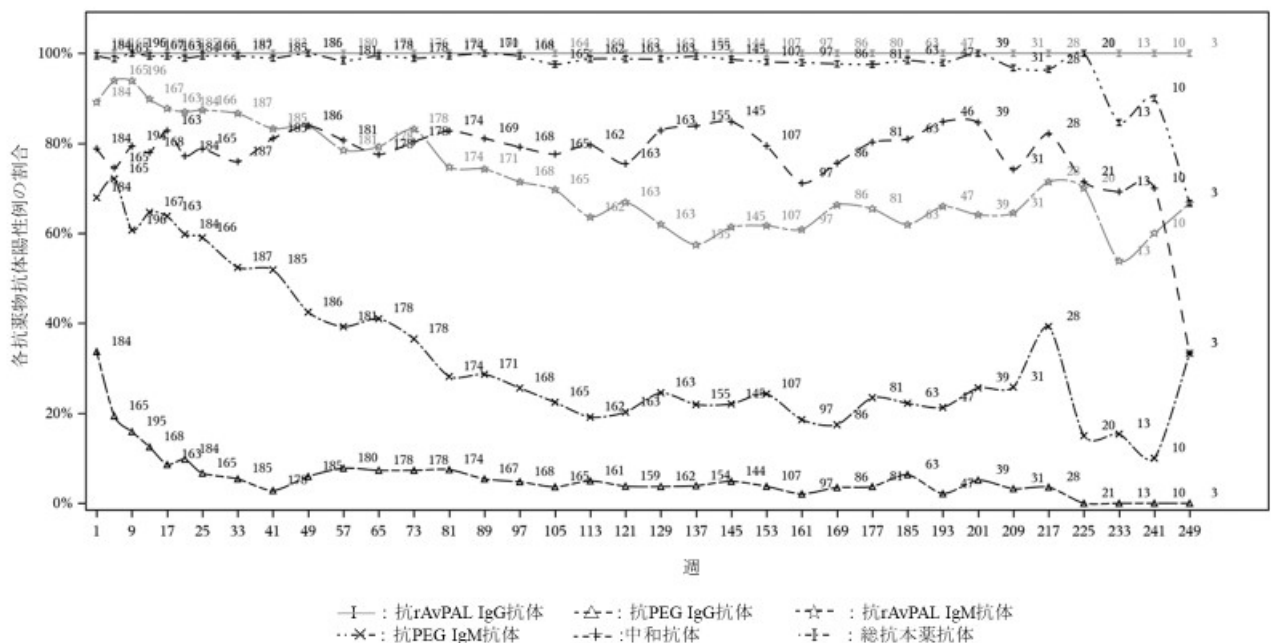


図 4 302 試験のパート 4 における各抗薬物抗体陽性例の割合の推移（表中の数値は各時点の評価例数）

302 試験のパート 1 及びパート 2 で本薬 20 又は 40 mg/日が反復投与された後に、パート 3 において算出された薬物動態パラメータを用い、抗薬物抗体が薬物動態へ及ぼす影響を検討した。302 試験のパート 3 において、総抗本薬抗体及び抗 rAvPAL IgG 抗体はすべての被験者で陽性であり、それぞれの抗体の有無別の影響は評価できなかった。また、抗 PEG IgG 抗体は、血漿中本薬の薬物動態パラメータが算出された被験者のうち、パート 1 で 40 mg/日、パート 2 でプラセボ、パート 3 で 40 mg/日が投与された 1 例のみに認められ、 C_{max} は 0.09 $\mu\text{g/mL}$ （陰性例（中央値 [範囲]）は 1.43 [0.31, 91.50] $\mu\text{g/mL}$ ）であり $AUC_{0-24\text{ h}}$ は算出できなかった。また、中和抗体の有無別の本薬の曝露量は、表 28 のとおりであり、被験者数が限られることから評価に限界はあるが、陽性被験者と陰性被験者の曝露量の範囲は重複し、

一定の傾向は認められなかった。なお、抗 rAvPAL IgM 抗体、抗 PEG IgM 抗体の有無別の曝露量についても陽性被験者と陰性被験者の間で一定の傾向は認められなかった。

表 28 302 試験パート 3 における中和抗体の有無別の本薬の曝露量

投与群	評価時点	C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-24 h} (µg·h/mL)	
		陰性	陽性	陰性	陽性
20 mg/日継続投与群 ^{a)}	1 週時	3.81 [0.82, 15.20] (7 例)	5.26 [0.89, 32.30] (9 例)	824.44 [50.63, 322.69] (5 例)	50.83 [16.06, 620.18] (7 例)
	5～6 週時	11.80 [1.31, 29.60] (8 例)	10.30 [0.26, 68.50] (9 例)	214.45 [26.41, 640.70] (8 例)	210.35 [5.47, 1126.03] (9 例)
40 mg/日継続投与群 ^{b)}	1 週時	7.72 [1.14, 44.10] (5 例)	4.14 [0.95, 23.20] (5 例)	109.05, 490.18 (2 例)	79.76 [18.76, 520.78] (5 例)
	5～6 週時	17.55 [7.74, 51.40] (6 例)	2.80 [0.24, 63.80] (9 例)	350.35 [147.76, 569.61] (4 例)	47.86 [4.51, 1169.21] (8 例)

中央値 [範囲] (評価例数)、2 例以下の場合は個々の値、－：該当なし

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24 h}：投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

a) パート 1 からパート 3 において本剤 20 mg/日が投与された。

b) パート 1 からパート 3 において本剤 40 mg/日が投与された。

抗体価が薬物動態に及ぼす影響について、301 試験での各被験者の平均抗体価の四分位別に本薬の平均血漿中トラフ濃度を評価したところ、中和抗体を含むいずれの抗薬物抗体においても、抗体価が高値の集団では低値の集団と比較して本薬の平均血漿中トラフ濃度は低値を示す傾向が認められた (CTD5.3.5.2-5)。

機構は、以下のように考える。本薬の反復投与により、ほとんどの被験者で総抗本薬抗体、抗 rAvPAL 抗体及び抗 PEG 抗体が認められた。抗体発現が薬物動態に及ぼす影響について、302 試験のパート 3 での検討例数が限られていることに加え、被験者間の薬物動態の変動が大きいこと等から厳密な比較は困難であるが、抗体発現の有無別の検討が可能であった各抗体の陽性例の曝露量と陰性例の曝露量に一定の傾向は認められていない。一方で、301 試験の結果から各抗体の平均抗体価が高値の集団では低値の集団と比較して血漿中本薬の平均トラフ濃度が低値を示す傾向が認められたことも踏まえ、抗体産生が有効性及び安全性に及ぼす影響については、「7.R.2.2 抗体産生が有効性に及ぼす影響について」及び「7.R.3.10 抗体産生が安全性に及ぼす影響について」の項で引き続き検討する。

6.R.3 国内外の薬物動態について

申請者は、以下のように説明している。国内試験 (305 試験) 及び海外試験 (302 試験パート 3) における曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24 h}) は、表 29 のとおりであった。日本人に本薬を反復皮下投与したときの曝露量は、概ね外国人で認められた曝露量の範囲内であったが、外国人では日本人と比較して比較的高い血漿中本薬濃度であった被験者が数例認められた。305 試験では被験者毎の血中 Phe 濃度に応じて 20 mg/日又は 40 mg/日が投与された一方で、302 試験パート 3 では、パート 1 で割り付けられた用量 (20 mg/日又は 40 mg/日) が投与された。したがって、302 試験パート 3 では、血中 Phe 濃度のコントロールのために 40 mg/日の用量が必要であった被験者に対して 20 mg/日が、20 mg/日の用量で十分であった可能性のある被験者に対して 40 mg/日が投与された可能性があり、このことが、一部の外国人では日本人と比較して高い血漿中本薬濃度を示した理由として考えられる。

表 29 305 試験と 302 試験パート 3 における曝露量

試験名	投与群	用量	評価時点	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
国内試験 (305 試験)	—	20 mg/日	52 週時	2	0.07, 29.30	1.02, 626.78
		40 mg/日	52 週時	6	1.74 [0.67, 12.10]	36.19 [11.77, 267.00]
海外試験 (302 試験 パート 3)	20 mg/日継続投与群 ^{a)}	20 mg/日	1 週時 ^{c)}	16	4.54 [0.82, 32.30]	75.50 [16.06, 620.18] ^{d)}
		20 mg/日	5~6 週時 ^{c)}	17	11.40 [0.26, 68.50]	210.35 [5.47, 1126.03]
	40 mg/日継続投与群 ^{b)}	40 mg/日	1 週時 ^{c)}	10	6.93 [0.95, 44.10]	109.05 [18.76, 520.78] ^{e)}
		40 mg/日	5~6 週時 ^{c)}	15	8.09 [0.24, 63.80]	109.60 [4.51, 1169.21] ^{d)}

中央値 [範囲]、2 例以下の場合は個々の値、—：該当なし

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24h}：投与後 24 時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積

a) パート 1 からパート 3 において本剤 20 mg/日が投与された。

b) パート 1 からパート 3 において本剤 40 mg/日が投与された。

c) 302 試験パート 3 における評価時点、d) 12 例、e) 7 例

以上を踏まえ、305 試験の維持期と 302 試験パート 4 における薬物動態を比較することとした。その結果、305 試験の維持期及び維持用量の調整が可能とされた 302 試験パート 4 における各用量投与時の本薬の血漿中トラフ濃度は表 30 のとおりであり、日本人における血漿中トラフ濃度は外国人における血漿中トラフ濃度の範囲内であった。

表 30 本薬を反復皮下投与したときの本薬の血漿中トラフ濃度^{a)}の推移

試験名	用量	24 又は 25 週時 ^{a)}	48 又は 49 週時 ^{a)}	96 又は 97 週時 ^{a)}	128 又は 129 週時 ^{a)}
国内試験 (305 試験)	20 mg/日	0.041 [0.013, 25.600] (11 例)	15.164 [0.013, 33.200] (4 例)	—	—
	40 mg/日	—	0.419 [0.026, 13.700] (6 例)	1.160 [0.013, 49.900] (7 例)	0.434, 13.500 (2 例)
海外試験 (302 試験 パート 4) ^{b)}	20 mg/日	2.121 [0, 37.300] (16 例)	9.040 [0, 43.200] (19 例)	11.100 [0.327, 53.400] (33 例)	9.560 [0.878, 43.700] (39 例)
	40 mg/日	1.080 [0, 95.800] (68 例)	9.010 [0, 75.200] (57 例)	6.310 [0, 60.200] (67 例)	5.730 [0, 76.800] (61 例)

単位：µg/mL、中央値 [範囲] (評価例数)、2 例以下の場合は個々の値、—：該当なし

a) 定量下限未満の場合、305 試験では定量下限値を 2 で除した値 (0.0125 µg/mL)、302 試験パート 4 では 0 µg/mL を用いて各要約統計量が算出された。

b) 305 試験：24 週時、48 週時、96 週時、128 週時、302 試験パート 4：25 週時、49 週時、97 週時、129 週時

以上、日本人及び外国人ともに本薬反復投与時の薬物動態パラメータの変動は大きかったが、各用量投与時の日本人と外国人での薬物動態に明らかな差は認められないと考えられた。

機構は、以下のように考える。305 試験と 302 試験の結果を用いた国内外の薬物動態の比較について、両試験での用量漸増方法を含む試験デザインの違い等から、305 試験と 302 試験パート 3 の結果から国内外の本薬の薬物動態の類似性を検討することに限界はあるが、305 試験の維持期と、維持用量の調整が可能とされた 302 試験パート 4 において、各用量投与時の日本人における血漿中トラフ濃度は外国人で認められた血漿中トラフ濃度の範囲内であることを確認した。本剤が血中 Phe 濃度等に応じて患者毎に用量調整がなされる薬剤であることも考慮し、国内外の薬物動態の類似性に関する申請者の説明は理解できるが、日本人患者における本剤投与時の有効性及び安全性については、次項で引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 31 に示す海外第 II 相試験 4 試験、海外第 III 相試験 2 試験、国内第 III 相試験 1 試験の成績が提出された。

表 31 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	002	II	PKU 患者	40	パート 1：本薬（0.001、0.003、0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg/週）を週 1 回、8 週間皮下投与 パート 2：血中 Phe 濃度が 60～600 µmol/L になるよう、本薬（最大 5.0 mg/kg/週）を週 1 回、8 週間皮下投与	有効性 安全性 PK
	海外	003 ^{a)}	II	PKU 患者	68	血中 Phe 濃度が 60～600 µmol/L になるよう、本薬（最大 375 mg/週）を最長 472 週間、皮下投与	有効性 安全性
	海外	004	II	PKU 患者	16	本薬（開始用量：0.001～0.400 mg/kg/日、最大 1.0 mg/kg/日）を週 5 回、13 週間皮下投与	有効性 安全性 PK
	海外	205	II	PKU 患者	24	本薬 2.5 mg を週 1 回から投与を開始し、投与頻度及び用量を段階的に漸増し、血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に維持できる投与頻度及び用量（最大 75 mg/日を週 5 回投与）で 24 週間、皮下投与	有効性 安全性 PK
	海外	301	III	PKU 患者	261	本剤 2.5 mg を週 1 回から投与を開始し、投与頻度及び用量を段階的に漸増し、維持用量は 20 又は 40 mg/日を 1 日 1 回、最大 36 週間、皮下投与	有効性 安全性 PK
	海外	302	III	PKU 患者 ^{b)}	215	以下の用量で 1 日 1 回、皮下投与 パート 1：本剤 20 又は 40 mg/日を 3～13 週間 パート 2：プラセボ又は本剤（20 又は 40 mg/日）を 8 週間 パート 3：本剤 20 又は 40 mg/日を 5 週間 パート 4：維持用量（最大 60 mg/日）を最長 274 週間	有効性 安全性 PK
	国内	305	III	PKU 患者	12	パート 1：本剤 2.5 mg を週 1 回から投与を開始し、投与頻度及び用量を段階的に漸増し、維持用量は 20 又は 40 mg/日を 1 日 1 回、52 週間、皮下投与 パート 2：維持用量（最大 60 mg/日）を 1 日 1 回、最長 156 週間、皮下投与	有効性 安全性 PK

a) 002 試験、004 試験又は 205 試験を完了した被験者を対象とした長期継続投与試験

b) 205 試験、003 試験又は 301 試験を完了した被験者を対象

以下に、主な試験の成績を記述する。

7.1 第 III 相試験

7.1.1 海外第 III 相試験（CTD5.3.5.2-5：301 試験＜2013 年 5 月～2015 年 11 月＞）

PKU 患者（目標被験者数 300 例¹⁵⁾（各群 150 例））を対象に、本剤¹⁶⁾の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検試験が実施された（薬物動態については「6.2.1.3 海外第 III 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、スクリーニング時の血中 Phe 濃度が 600 µmol/L を超え、過去 6 カ月間の血中 Phe 濃度の平均値が 600 µmol/L を超える、本剤投与歴のない 18 歳以上 70 歳以下の PKU 患者¹⁷⁾とされた

本試験は、スクリーニング期（0～28 日）、導入期（4 週間）、漸増期（6～30 週間¹⁸⁾）及び維持期（2 週間以上）から構成された¹⁹⁾。

15) 302 試験に組入れ可能な被験者を十分確保するために、全体被験者数は最大 300 例（各群最大 150 例）までを組み入れることとし、検出力に基づく被験者数の計算は実施されなかった。

16) バイアル製剤（本薬濃度 15 mg/mL）及び申請製剤が用いられた。

17) 本剤の初回投与時の 14 日以上前にサプロテリン塩酸塩の投与を終了した患者は組入れ可能とされた。

18) 有害事象のため、投与 34 週時までに割付け用量に達しなかった被験者は、忍容可能な用量で投与 36 週まで投与を継続し、維持期には移行しないこととされた。

19) 試験を完了した被験者の実際の総投与期間は、10～36 週間であった。

用法・用量は、本剤 2.5 mg を週 1 回投与から投与開始し、4 週間後、表 32 に従い投与頻度及び用量を段階的に漸増し、維持用量として本剤 20 又は 40 mg/日を 1 日 1 回、皮下投与（自己投与²⁰⁾）とされた。導入期及び漸増期では、全ての被験者に治験薬投与の約 2～3 時間前にヒスタミン H1 受容体拮抗薬、H2 受容体拮抗薬及び NSAIDs の前投与を必須とし、維持期でも必要に応じて前投与を行うこととされた²¹⁾。なお、試験期間中は、食事からのタンパク質摂取量を一定に維持するため、食事内容が管理され、チロシンサプリメント 500 mg を 1 日 3 回、食事とともに摂取するよう患者に指導がなされた。ただし、血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満で本剤の投与を継続する場合には、治験責任医師の判断で食事由来タンパク質摂取量の増量が可能とされた。本試験の漸増期における各投与頻度及び用量での実際の投与期間は、表 33 のとおりであった。

表 32 漸増方法（301 試験）

	用量・投与頻度	次用量までの投与期間
導入期	2.5 mg を週 1 回	4 週間
漸増期	2.5 mg を週 2 回	忍容性に応じて 1 週間以上の間隔で 1 段階ずつ漸増
	10 mg を週 1 回	
	10 mg を週 2 回	
	10 mg を週 4 回	
	10 mg を 1 日 1 回	
	20 mg を 1 日 1 回 ^{a)}	
	40 mg を 1 日 1 回 ^{a)}	

a) 割付け用量まで漸増することとされた。

表 33 漸増期における各投与頻度及び用量での実際の投与期間（301 試験）

	用量・投与頻度	実際の投与期間（週）
漸増期	2.5 mg を週 2 回	1.2±0.61（233 例）
	10 mg を週 1 回	1.5±1.07（236 例）
	10 mg を週 2 回	1.4±1.15（226 例）
	10 mg を週 4 回	1.3±0.94（206 例）
	10 mg を 1 日 1 回	1.3±1.31（180 例）
	20 mg を 1 日 1 回	1.5±1.64（167 例）

平均値±標準偏差（評価例数）

登録され無作為割付けされた 261 例（本剤 20 mg/日群：131 例、本剤 40 mg/日群：130 例）全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。また、261 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 48 例であり、その内訳は、本剤 20 mg/日群 20 例（有害事象 8 例、被験者による申し出 6 例、医師の判断 3 例、追跡不能 1 例、死亡 1 例、妊娠 1 例）、本剤 40 mg/日群 28 例（被験者による申し出 11 例、有害事象 9 例、その他 3 例、医師の判断 2 例、治験実施計画書の不遵守 2 例、追跡不能 1 例）であった。

²⁰⁾ 2014 年 8 月の治験実施計画書の改訂により、少なくとも用量漸増が完了するまでの間は、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対処方法の知識等に関する教育訓練を受けた観察者又は訪問看護師が、投与後少なくとも 1 時間は被験者を観察することとされた。

²¹⁾ 2014 年 8 月の治験実施計画書の改訂により前投与に関する規定が追加された。なお、NSAIDs に対する忍容性がない被験者では、NSAIDs を投与しないことができた。

有効性について、血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量は表 34 のとおりであり、血中 Phe 濃度の推移は図 5 のとおりであった。

表 34 血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量 (301 試験: ITT 集団)

評価時点	本剤 20 mg/日群 (131 例)		本剤 40 mg/日群 (130 例)	
	血中 Phe 濃度	ベースラインからの 変化量	血中 Phe 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 8 週時	1227.7±374.6 (124 例)	−27.3±210.6 (124 例)	1168.4±428.04 (123 例)	−48.4±262.8 (123 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)
投与 36 週時	868.4±501.8 (44 例)	−356.4±539.9 (44 例)	624.4±530.6 (36 例)	−524.6±678.7 (36 例)

単位: $\mu\text{mol/L}$ 、平均値±標準偏差 (評価例数)

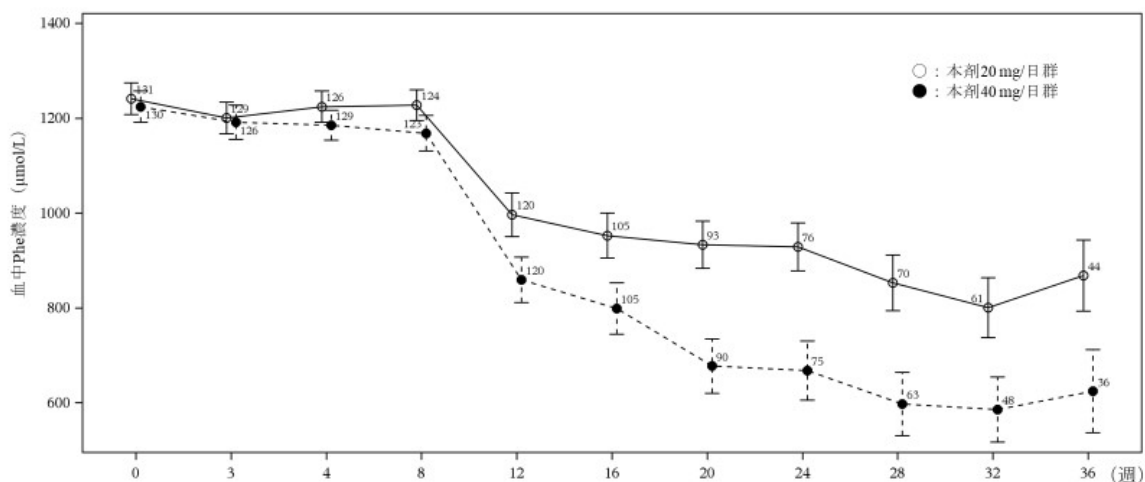


図 5 血中 Phe 濃度 ($\mu\text{mol/L}$) の推移 (平均値±標準偏差、表中の数値は各時点の評価例数、301 試験: ITT 集団)

安全性について、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (301 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤 20 mg/日群 (131 例)		本剤 40 mg/日群 (130 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (131)	98.5 (129)	99.2 (129)	97.7 (127)
注射部位反応	61.1 (80)	61.1 (80)	54.6 (71)	54.6 (71)
関節痛	59.5 (78)	58.0 (76)	70.8 (92)	68.5 (89)
注射部位紅斑	44.3 (58)	44.3 (58)	46.9 (61)	46.9 (61)
頭痛	35.9 (47)	22.1 (29)	28.5 (37)	18.5 (24)
悪心	22.1 (29)	16.0 (21)	18.5 (24)	6.2 (8)
注射部位そう痒感	22.1 (29)	22.1 (29)	27.7 (36)	26.9 (35)
注射部位疼痛	20.6 (27)	19.8 (26)	23.8 (31)	21.5 (28)
発疹	20.6 (27)	19.1 (25)	31.5 (41)	27.7 (36)
発熱	19.8 (26)	12.2 (16)	6.2 (8)	5.4 (7)
注射部位腫脹	18.3 (24)	18.3 (24)	16.2 (21)	16.2 (21)
注射部位内出血	18.3 (24)	18.3 (24)	20.0 (26)	15.4 (20)
鼻咽頭炎	18.3 (24)	3.1 (4)	20.0 (26)	1.5 (2)
注射部位発疹	17.6 (23)	17.6 (23)	23.8 (31)	22.3 (29)
上気道感染	16.8 (22)	0 (0)	15.4 (20)	0 (0)
口腔咽頭痛	16.8 (22)	3.1 (4)	10.8 (14)	2.3 (3)
そう痒症	16.8 (22)	16.8 (22)	20.0 (26)	19.2 (25)
疼痛	16.8 (22)	14.5 (19)	6.2 (8)	4.6 (6)
背部痛	16.0 (21)	10.7 (14)	16.2 (21)	10.8 (14)
嘔吐	16.0 (21)	6.9 (9)	12.3 (16)	6.2 (8)
疲労	16.0 (21)	11.5 (15)	10.0 (13)	7.7 (10)
四肢痛	15.3 (20)	13.7 (18)	20.0 (26)	17.7 (23)
浮動性めまい	15.3 (20)	11.5 (15)	16.9 (22)	10.0 (13)
蕁麻疹	13.7 (18)	13.0 (17)	23.1 (30)	22.3 (29)
挫傷	13.0 (17)	6.1 (8)	7.7 (10)	4.6 (6)
悪寒	11.5 (15)	9.2 (12)	6.9 (9)	5.4 (7)
下痢	10.7 (14)	4.6 (6)	8.5 (11)	2.3 (3)
筋骨格痛	9.2 (12)	7.6 (10)	15.4 (20)	12.3 (16)
注射部位蕁麻疹	7.6 (10)	6.9 (9)	11.5 (15)	11.5 (15)
副鼻腔炎	6.9 (9)	0 (0)	10.0 (13)	1.5 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.18.0

死亡例は、本剤 20 mg/日群 1 例 (感電死) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤 20 mg/日群 7 例 (アナフィラキシー反応 2 例、血清病、感電死、注射部位反応/深部静脈血栓症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、稽留流産、各 1 例)、本剤 40 mg/日群 19 例 (アナフィラキシー反応 5 例、過敏症 3 例、アナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様反応、血清病、穿刺部位出血、ウイルス性胃腸炎、急性腎盂腎炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、心嚢液貯留、低カリウム血症/不安、乳頭腫、不安、各 1 例) に認められ、このうち本剤 20 mg/日群 5 例 (アナフィラキシー反応 2 例、血清病、感電死、注射部位反応/深部静脈血栓症、各 1 例)、本剤 40 mg/日群 11 例 (アナフィラキシー反応 5 例、過敏症 3 例、アナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様反応、血清病、各 1 例) に認められた事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤 20 mg/日群 13 例 (関節痛 2 例、失神寸前の状態/嘔吐/血清病、アナフィラキシー反応、全身性皮疹/関節痛、関節痛/C-反応性蛋白増加、刺激無反応、挫傷、全身性皮疹/咳嗽/浮動性めまい/発声障害/過換気/顔面腫脹/アナフィラキシー反応/発疹、過敏症、感電死、舌腫脹、局所腫脹/咽頭刺激感/霧視/処置によるめまい/心拍数/口の錯覚感、各 1 例)、本剤 40 mg/日群 16 例 (アナフィラキシー反応 4 例、注射部位反応 2 例、過敏症/蕁麻疹/口唇腫脹 2 例、関節痛/注射部位反応、斑、C 反応性蛋白異常/補体成分 C4 減少、血清病/尿路感染、関節痛、感覚鈍麻、口唇腫脹、口唇浮腫/舌浮腫/舌腫脹/搔痒症/口腔

浮腫/全身性掻痒症/全身性皮疹/末梢性浮腫/蕁麻疹、各 1 例)に認められ、このうち本剤 20 mg/日群 8 例(関節痛 2 例、失神寸前の状態/嘔吐/血清病、アナフィラキシー反応、全身性皮疹/関節痛、局所腫脹/咽頭刺激感/霧視/処置によるめまい/心拍数/口の錯覚感、全身性皮疹/咳嗽/浮動性めまい/発声障害/顔面腫脹/アナフィラキシー反応/発疹、過敏症、各 1 例)、本剤 40 mg/日群 9 例(注射部位反応 2 例、過敏症/蕁麻疹/口唇腫脹 2 例、アナフィラキシー反応、斑、C 反応性蛋白異常/補体成分 C4 減少、血清病/尿路感染、口唇腫脹、各 1 例)に認められた事象は副作用と判断された。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変動は認められなかった。心電図について、ベースラインに臨床的に重要な心電図異常が認められた 6 例中 1 例において、R 波増高、R 波早期移行、左房拡大の疑い、右室肥大の疑い等が認められた。

7.1.2 海外第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : 302 試験<2013 年 7 月~2019 年 2 月>)

302 試験に先行して実施された臨床試験 (205 試験、003 試験²²⁾又は 301 試験、以降、各被験者の「親試験」)を完了した PKU 患者 (目標被験者数 250 例²³⁾、そのうち、パート 2 の移行例として 72 例: 全本剤群 48 例、全プラセボ群 24 例)を対象に、本剤²⁴⁾の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、ランダム化治療中止 (RW) 試験が実施された (薬物動態及びパート 3 の薬物動態/薬力学評価については「6.2.1.4 海外第 III 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、205 試験²⁵⁾、003 試験又は 301 試験 (親試験)を完了し、スクリーニングの 14 日以上前から本剤の用法・用量が一定である 18 歳以上 70 歳以下の PKU 患者とされた。

本試験は、パート 1 (血中 Phe 濃度評価期: 3~13 週間)、パート 2 (RW 期: 8 週間)、パート 3 (薬物動態/薬力学評価期: 6 週間)及びパート 4 (継続投与期: 最長 274 週間)から構成された。

パート 2 (RW 期)への移行基準は、パート 1 において本剤 20 又は 40 mg/日で継続投与が可能で、血中 Phe 濃度の平均値²⁶⁾が親試験のベースラインから 20%以上低下した被験者とされた。パート 2 に移行後は、パート 1 で本剤 20 mg/日を投与された被験者は本剤 20 mg/日群と本剤 20 mg/日のプラセボ群に、パート 1 で本剤 40 mg/日を投与された被験者は本剤 40 mg/日群と本剤 40 mg/日のプラセボ群に、それぞれ 2:1 で無作為割付けされた。パート 2 の移行基準を満たさなかった被験者、有害事象のためパート 1 を完了若しくは本剤の継続投与ができなかった被験者、又は 301 試験で維持用量に達しなかった被験者は、パート 4 に直接移行することが可能とされた。

22) 第 II 相試験 (002 試験、004 試験又は 205 試験)を完了した被験者を対象とした長期継続投与試験。用量は、先行する第 II 相試験で投与された用量と同一範囲内の用量 (開始用量 0.001~5.0 mg/kg/週又は 2.5~375 mg/週)で被験者毎に個別に決定することとされ、血中 Phe 濃度が 60~600 µmol/L となるよう、必要に応じて用量調整することとされた。最大用量は 375 mg/週とされた。

23) パート 2 の治験薬投与 8 週時における血中 Phe 濃度の平均値を、全プラセボ群 (本剤 20 mg/日のプラセボ群と本剤 40 mg/日のプラセボ群)と全本剤群 (本剤 20 mg/日群と本剤 40 mg/日群)でそれぞれ 1100 µmol/L 以上、700 µmol/L 以下と仮定し、共通の標準偏差を 400 µmol/L とした場合、有意水準両側 5%のもとでの両群の差に対する検定において、97%の検出力を確保できるパート 2 の全体被験者数は約 72 例 (全本剤群 48 例、全プラセボ群 24 例)であった。パート 2 に十分な被験者を組み入れるために、目標被験者数は 250 例とされた。

24) パート 1、パート 2 及びパート 3 の 1 週目ではバイアル製剤 (本薬濃度 15 mg/mL) が用いられ、パート 3 の 2~5 週目及びパート 4 では申請製剤が用いられた。

25) 当初は 205 試験を完了した被験者も組入れ対象とされたが、2014 年 1 月の治験実施計画書の改訂により、003 試験又は 301 試験を完了した被験者が組入れ対象とされた。

26) 2 週間毎に血中 Phe 濃度を測定することとされ、連続する 2 回の評価に基づき判断された。

用法は、1日1回、大腿部、腹部、上腕部又は臀部に皮下投与（自己投与²⁷⁾）とされた。用量は、パート1では、非盲検下で本剤20又は40 mg/日²⁸⁾を3～13週間投与とされた。パート2では、二重盲検下でプラセボ又は本剤（20又は40 mg/日）を8週間投与とされた。パート3では、非盲検下でパート1と同一用量（20又は40 mg/日）を5週間投与とされ、その後1週間休薬とされた。パート4では、パート3から移行した被験者のうち、本剤20 mg/日を投与されていた被験者には、パート4の最初の1週間は20 mg/日を投与し、その後は40 mg/日に増量され、40 mg/日を投与されていた被験者は、引き続き40 mg/日を投与とされた。パート1又はパート2完了後に直接パート4に移行した被験者は本剤40 mg/日を投与とされた。有害事象により20又は40 mg/日の投与が許容されない場合には、10又は20 mg/日を投与とされた。親試験から直接パート4に移行した被験者は、親試験で投与された用量に応じて、本剤10、20、40又は60 mg/日を投与とされた。また、パート4では、本剤の総投与期間が52週間以上で、本剤40 mg/日を8週間以上投与された場合、治験責任医師の判断により60 mg/日に増量可能とされた。減量は、パート4では有害事象又は低Phe血症の発現により必要と認められた場合、可能とされた。パート3及びパート4における前パートでの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パート4での本剤40又は60 mg/日増量時の1週間は、全ての被験者に治験薬投与の約2～3時間前にヒスタミンH1受容体拮抗薬、H2受容体拮抗薬及びアセトアミノフェン等の解熱鎮痛剤²⁹⁾（NSAIDs投与を用いる場合は忍容性に問題ない被験者のみ）の前投与を必須とし、その他の期間においても必要に応じて前投与を行うこととされた²¹⁾。なお、試験期間中は食事内容が管理され、チロシンサプリメント500 mgを1日3回、食事とともに摂取するよう患者に指導がなされた。

205試験、003試験又は301試験を完了した215例（205試験から1例、003試験から11例、301試験から203例）が、本試験の各パートに移行した。各パートの内訳は以下のとおりであった。

- ・ パート1：164例（301試験の早期終了により、301試験で維持用量に達しなかった33例及び302試験のパート2の登録期間終了後に302試験に登録された18例（計51例）は、301試験から直接302試験のパート4に移行したため、パート1には含まれない。）
- ・ パート2：95例
- ・ パート3：89例
- ・ パート4：202例（パート3から移行した89例に加え、①301試験から直接パート4に移行した51例、②パート1完了後に直接パート4に移行した57例（パート2への移行基準を満たさなかった39例、パート2の登録期間終了後にパート1を終了した9例及び治験依頼者の指示を受けた9例）及び③パート2完了後にパート3に移行せず、パート4に移行した5例（有害事象のためパート2が完了できなかった4例及びその他の理由1例））

パート1の164例（本剤20 mg/日群：86例、本剤40 mg/日群：78例）全例がパート1の安全性解析対象集団とされた。パート1を完了した152例のうち、パート2に移行して無作為割付けされた95例

²⁷⁾ 2014年8月の治験実施計画書の改訂により、少なくともパート3及びパート4における前パートでの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パート4での本剤40又は60 mg/日増量時の1週間は、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対処方法の知識等に関する教育訓練を受けた観察者又は訪問看護師が、投与後少なくとも1時間は被験者を観察することとされた。

²⁸⁾ 003試験及び205試験から移行した被験者は、本剤20又は40 mg/日群に無作為に割り付けられ、301試験から移行した被験者は、301試験で無作為割り付けされた用量群（本剤20又は40 mg/日群）を継続することとされた。

²⁹⁾ 2014年8月の治験実施計画書の改訂では、抗ヒスタミン薬及びNSAIDsの前投与とされ、NSAIDsに対する忍容性がない被験者では、NSAIDsを投与しないことができた。2017年3月の治験実施計画書の改訂により、NSAIDsに対する忍容性がない被験者には、アセトアミノフェン等の解熱鎮痛剤をNSAIDsの代替として用いることが可能とされた。

(本剤 20 mg/日のプラセボ群 15 例、本剤 40 mg/日のプラセボ群 14 例、本剤 20 mg/日群 34 例、本剤 40 mg/日群 32 例) 全例がパート 2 の安全性解析対象集団とされた。95 例のうち、パート 1 の最後の連続した 2 回の血中 Phe 濃度の平均値が、親試験のベースラインから 20%以上低下した被験者 86 例(本剤 20 mg/日のプラセボ群 14 例、本剤 40 mg/日のプラセボ群 14 例、本剤 20 mg/日群 29 例、本剤 40 mg/日群 29 例) が mITT 集団とされ、mITT 集団が主要な有効性解析対象集団とされた。パート 2 を完了した 94 例のうち、89 例がパート 3 に移行し、このうち治験実施計画書の改訂後³⁰⁾に移行した 60 例(パート 2 における投与群の内訳: 本剤 20 mg/日群 23 例、本剤 40 mg/日群 18 例、プラセボ群 19 例³¹⁾) がパート 3 の安全性解析対象集団とされた。パート 4 に移行した 202 例全例がパート 4 の有効性及び安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 43 例であり、その内訳は、パート 1 で 12 例(本剤 20 mg/日群 5 例: 有害事象 3 例、被験者による申し出 1 例、追跡不能 1 例、本剤 40 mg/日群 7 例: 追跡不能 3 例、医師の判断 2 例、有害事象 1 例、被験者による申し出 1 例)、パート 2 で 1 例(本剤 40 mg/日群 1 例: 被験者による申し出)、パート 4 で 30 例(被験者による申し出 14 例、有害事象 5 例、医師の判断 5 例、追跡不能 4 例、治験実施計画書不遵守 2 例)であった。

有効性について、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 Phe 濃度の変化量は、表 36 のとおりであった。全本剤群(本剤 20 mg/日群及び本剤 40 mg/日群の併合群)のベースラインからの血中 Phe 濃度の変化量について、各用量群に対する 2 つのプラセボ群が併合できないと判定されたため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/日のプラセボ群との群間差 [95%信頼区間] は $-923.3 [-1135.0, -711.5]$ $\mu\text{mol/L}$ 、本剤 40 mg/日のプラセボ群との群間差 [95%信頼区間] は $-638.3 [-859.0, -417.6]$ $\mu\text{mol/L}$ 、いずれも $p<0.0001$ ³²⁾)。なお、パート 1 では有効性評価項目は設定されなかった。

表 36 パート 2 におけるベースラインから 8 週時までの血中 Phe 濃度の変化量 (302 試験: mITT 集団)

評価項目	本剤 20 mg/日		本剤 40 mg/日		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 $\pm$ 504.6 (14 例)	596.8 $\pm$ 582.8 (29 例)	508.2 $\pm$ 363.7 (14 例)	410.9 $\pm$ 440.0 (29 例)	503.9 $\pm$ 520.3 (58 例)
8 週時	1509.0 $\pm$ 372.6 (13 例)	553.0 $\pm$ 582.4 (26 例)	1164.4 $\pm$ 343.3 (10 例)	566.3 $\pm$ 567.5 (23 例)	559.2 $\pm$ 569.5 (49 例)
8 週時までの 変化量 ^{a)}	996.4 $\pm$ 555.0 (13 例)	-65.9 $\pm$ 192.0 (26 例)	599.0 $\pm$ 507.4 (10 例)	114.1 $\pm$ 332.4 (23 例)	18.6 $\pm$ 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: $\mu\text{mol/L}$ 、平均値 $\pm$ 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 [95%信頼区間] は、投与群(本剤 20 mg/日のプラセボ群、本剤 40 mg/日のプラセボ群、本剤 20 mg/日の本剤群、本剤 40 mg/日の本剤群)、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの血中 Phe 濃度を説明変数とした MMRM により算出、分散共分散行列には無構造を仮定した。

30) 当初、パート 3 は最初の 1 週は治験薬の投与をせずに薬物動態/薬力学評価期の評価を行い、その後本剤 40 mg/日を投与する計画とされていたが、治験実施計画書が改訂された。治験実施計画書改訂前にパート 3 に登録された 29 例(いずれも治験薬未投与)はパート 3 の解析からは除外された。

31) 本剤 20 mg/日のプラセボ群 11 例、本剤 40 mg/日のプラセボ群 8 例

32) 事前に計画された解析手順は以下のとおりであった。第一段階では、本剤 20 mg/日のプラセボ群と本剤 40 mg/日のプラセボ群の併合可能性について、MMRM による両プラセボ群の差の検定の p 値に基づいた判定を行い、p 値が 0.1 を超えた場合は両プラセボ群を併合し、0.1 以下の場合は両プラセボ群を併合せずに評価することとされた。第二段階では、第一段階の p 値が 0.1 を超えた場合は、全本剤群 vs 全プラセボ群に対する MMRM に基づいた群間差及び群間差の 95%信頼区間の推定並びに群間差の検定を行うこととされた。第一段階の p 値が 0.1 以下の場合には全本剤群 vs 本剤 20 mg/日のプラセボ群、全本剤群 vs 本剤 40 mg/日のプラセボ群の 2 つの解析を行い、2 つの検定の多重性は有意水準両側 5%で Hochberg 手順により調整するとされた。なお、第一段階及び第二段階において用いられた MMRM では、主要評価項目を目的変数として、投与群(本剤 20 mg/日のプラセボ群、本剤 40 mg/日のプラセボ群、本剤 20 mg/日の本剤群、本剤 40 mg/日の本剤群)、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及びベースラインの血中 Phe 濃度を説明変数としており、分散共分散行列には無構造を仮定した。

パート 4 における規定の血中 Phe 濃度低下を達成した被験者の割合は表 37 のとおりであり、血中 Phe 濃度の推移は図 6 のとおりであった。なお、パート 4 における 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。

表 37 パート 4 における規定の血中 Phe 濃度低下を達成した被験者の割合（302 試験：有効性解析対象集団）

パート 4 の評価時点	評価項目	全体
1 週時	ベースライン ^{a)} から 20%以上低下	48.1 (87/181)
	血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下	37.6 (68/181)
	血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下	28.7 (52/181)
	血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 以下	20.4 (37/181)
49 週時	ベースライン ^{a)} から 20%以上低下	81.3 (148/182)
	血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下	70.9 (129/182)
	血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下	63.7 (116/182)
	血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 以下	48.4 (88/182)
97 週時	ベースライン ^{a)} から 20%以上低下	84.8 (140/165)
	血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下	76.4 (126/165)
	血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下	66.1 (109/165)
	血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 以下	51.5 (85/165)
145 週時	ベースライン ^{a)} から 20%以上低下	81.4 (118/145)
	血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下	64.8 (94/145)
	血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下	57.9 (84/145)
	血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 以下	42.1 (61/145)
169 週時	ベースライン ^{a)} から 20%以上低下	87.1 (74/85)
	血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下	75.3 (64/85)
	血中 Phe 濃度が 360 µmol/L 以下	61.2 (52/85)
	血中 Phe 濃度が 120 µmol/L 以下	43.5 (37/85)

割合%（該当例数/評価例数）

a) 親試験のベースライン

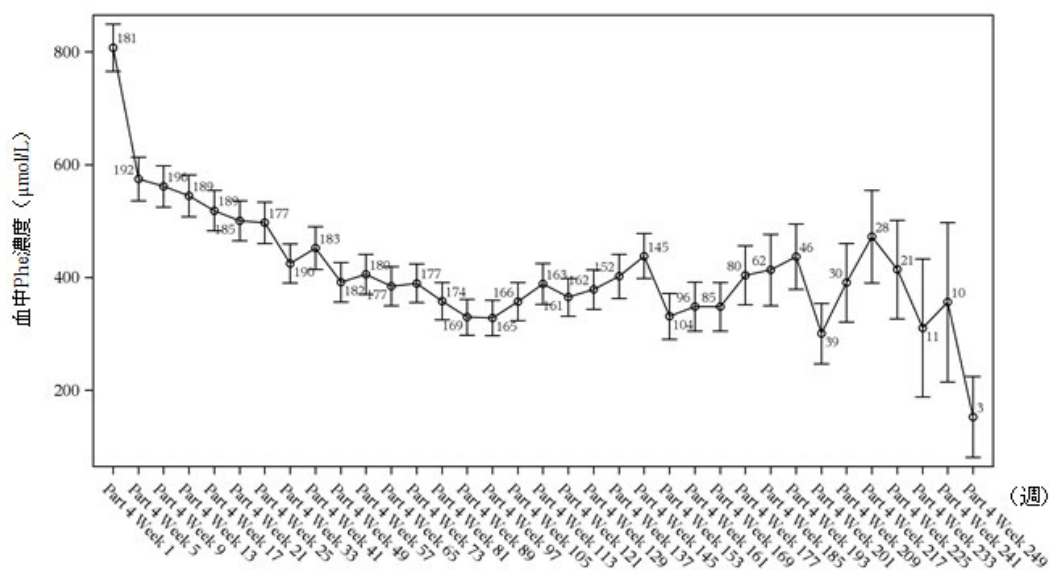


図 6 パート 4 における血中 Phe 濃度 (µmol/L) の推移
（平均値±標準誤差、表中の数値は各時点の評価例数、302 試験：有効性解析対象集団）

安全性について、パート 1～3 までのいずれかの群で 15%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 38 のとおりであった。また、パート 4 において、15%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 39 のとおりであった。

表 38 いずれかの群で 15%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (302 試験 (パート 1~3) : 安全性解析対象集団)

事象名	パート 1				パート 2						パート 3	
	本剤 20 mg/日群 (86 例)		本剤 40 mg/日群 (78 例)		本剤 20 mg/日群 (34 例)		本剤 40 mg/日群 (32 例)		全プラセボ群 (29 例)		全体 (60 例)	
	有害 事象	副作用	有害 事象	副作用	有害 事象	副作用	有害 事象	副作用	有害 事象	副作用	有害 事象	副作用
すべての 事象	83.7 (72)	62.8 (54)	76.9 (60)	59.0 (46)	79.4 (27)	64.7 (22)	87.5 (28)	59.4 (19)	93.1 (27)	69.0 (20)	81.7 (49)	51.7 (31)
関節痛	10.5 (9)	— ^{a)}	16.7 (13)	— ^{a)}	20.6 (7)	— ^{a)}	6.3 (2)	— ^{a)}	10.3 (3)	— ^{a)}	13.3 (8)	— ^{a)}
頭痛	18.6 (16)	18.6 (16)	15.4 (12)	15.4 (12)	17.6 (6)	17.6 (6)	6.3 (2)	6.3 (2)	24.1 (7)	24.1 (7)	10.0 (6)	10.0 (6)
上気道感 染	9.3 (8)	0 (0)	6.4 (5)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17.2 (5)	0 (0)	10.0 (6)	0 (0)
注 射 部 位 反 応	17.4 (15)	— ^{b)}	7.7 (6)	— ^{b)}	11.8 (4)	— ^{b)}	3.1 (1)	— ^{b)}	6.9 (2)	— ^{b)}	8.3 (5)	— ^{b)}
疲労	9.3 (8)	3.5 (3)	2.6 (2)	1.3 (1)	11.8 (4)	5.9 (2)	9.4 (3)	6.3 (2)	10.3 (3)	6.9 (2)	16.7 (10)	6.7 (4)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver.18.0

- a) 副作用の「関節痛」は、PT の関節痛、四肢痛、背部痛、頸部痛又は筋骨格痛に該当する事象として収集された。各群における当該副作用の発現状況 (発現割合% (発現例数)) は、パート 1 の本剤 20 mg/日群: 17.4 (15) 、本剤 40 mg/日群: 23.1 (18) 、パート 2 の本剤 20 mg/日群: 26.5 (9) 、本剤 40 mg/日群: 12.5 (4) 、全プラセボ群: 17.2 (5) 、パート 3 全体: 13.3 (8) であった。
- b) 副作用の「注射部位反応」は、HLT 「注射部位反応」に該当する事象として収集された。各群における当該副作用の発現状況 (発現割合% (発現例数)) は、パート 1 の本剤 20 mg/日群: 36.0 (31) 、本剤 40 mg/日群: 30.8 (24) 、パート 2 の本剤 20 mg/日群: 23.5 (8) 、本剤 40 mg/日群: 25.0 (8) 、全プラセボ群: 24.1 (7) 、パート 3 全体: 16.7 (10) であった。

表 39 15%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (302 試験 (パート 4) : 安全性解析対象集団)

事象名	全体 (202 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	99.5 (201)	96.0 (194)
関節痛	54.0 (109)	— ^{a)}
頭痛	47.0 (95)	47.0 (95)
鼻咽頭炎	46.0 (93)	0 (0)
上気道感染	41.6 (84)	0 (0)
注射部位反応	30.7 (62)	— ^{b)}
嘔吐	29.7 (60)	29.7 (60)
アミノ酸濃度減少	28.7 (58)	— ^{c)}
注射部位内出血	28.7 (58)	— ^{b)}
咳嗽	28.2 (57)	28.2 (57)
背部痛	27.7 (56)	— ^{a)}
発疹	27.2 (55)	27.2 (55)
悪心	26.2 (53)	26.2 (53)
口腔咽頭痛	25.2 (51)	0 (0)
下痢	24.8 (50)	3.5 (7)
そう痒症	24.8 (50)	24.8 (50)
四肢痛	23.8 (48)	— ^{a)}
鼻閉	22.8 (46)	0 (0)
副鼻腔炎	22.3 (45)	0 (0)
蕁麻疹	22.3 (45)	22.3 (45)
挫傷	21.3 (43)	0 (0)
注射部位そう痒感	20.8 (42)	— ^{b)}
浮動性めまい	20.3 (41)	20.3 (41)
不安	19.8 (40)	0 (0)
注射部位硬結	19.3 (39)	— ^{b)}
疲労	17.3 (35)	5.0 (10)
注射部位疼痛	17.3 (35)	— ^{b)}
季節性アレルギー	17.3 (35)	0 (0)
片頭痛	15.8 (32)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver.18.0

- a) 副作用の「関節痛」は、PT の関節痛、四肢痛、背部痛、頸部痛、筋骨格痛に該当する事象として収集された。当該副作用の発現割合% (発現例数) は、69.3 (140) であった。
- b) 副作用の「注射部位反応」は、HLT 「注射部位反応」に該当する事象として収集された。当該副作用の発現割合% (発現例数) は 72.8 (147) であった。
- c) 副作用の「アミノ酸濃度減少」は、臨床検査値 (血中 Phe 濃度が 2 回以上連続して 30 μ mol/L 未満と定義) に基づき収集された。当該副作用の発現割合% (発現例数) は 53.0 (107) であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、パート1で8例（本剤20 mg/日群6例：リンパ組織過形成、痔核、著名なストレスを伴う短期精神病性障害/睡眠時随伴症、血管浮腫、失神寸前の状態、憩室炎、各1例、本剤40 mg/日群2例：交通事故、過敏症、各1例）に認められ、このうち本剤20 mg/日群4例（リンパ組織過形成、著名なストレスを伴う短期精神病性障害/睡眠時随伴症、血管浮腫、憩室炎、各1例）及び本剤40 mg/日群1例（過敏症）に認められた事象は副作用と判断された。パート2で3例（本剤20 mg/日のプラセボ群1例：血中クレアチンホスホキナーゼ増加、本剤40 mg/日の本剤群2例：うつ病、激越、各1例）に認められ、このうち本剤40 mg/日の本剤群2例（うつ病、激越、各1例）に認められた事象は副作用と判断された。パート3で1例（本剤20 mg/日の本剤群：血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。パート4で32例（本剤10 mg/日：交通事故2例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、稽留流産、子宮内膜症、血圧上昇、妊娠高血圧、各1例、本剤20 mg/日：意識消失、痔出血、過敏症/関節痛/処置後血腫/腱損傷/背部痛/肺炎、軟部組織感染、アナフィラキシー反応、うつ病、各1例、本剤40 mg/日：アナフィラキシー反応3例、黄色肉芽腫、過敏症、非心臓性胸痛、片頭痛、胸痛、虫垂炎、不安、蜂巣炎、皮膚剥脱、アナフィラキシー様反応/アナフィラキシー反応、過敏症/腹膜炎、胸痛/非心臓性胸痛、妊娠悪阻、各1例、本剤60 mg/日：肺炎、鉄欠乏性貧血、虫垂腺腫、頻脈、側弯症、各1例）に認められ、このうち12例（本剤10 mg/日：稽留流産、本剤20 mg/日：過敏症、軟部組織感染、アナフィラキシー反応、うつ病、各1例、本剤40 mg/日：アナフィラキシー反応3例、黄色肉芽腫、過敏症、不安、アナフィラキシー様反応/アナフィラキシー反応、各1例、本剤60 mg/日：鉄欠乏性貧血）に認められた事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、パート1で4例（本剤20 mg/日群3例：リンパ組織過形成、著名なストレスを伴う短期精神病性障害/睡眠時随伴症、錯覚感/不安、各1例、本剤40 mg/日群1例：蛋白尿/尿中アルブミン/クレアチニン比増加）に認められ、パート4では8例（本剤20 mg/日：軟部組織感染、アナフィラキシー反応、各1例、本剤40 mg/日：黄色肉芽腫、悪心、関節痛/背部痛、アナフィラキシー反応、気管支痙攣、各1例、本剤60 mg/日：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加）に認められ、いずれも副作用と判断された。パート2及びパート3では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサインについて、重篤な有害事象が1例（頻脈）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。心電図について、臨床的に意味のある心電図異常は、ベースライン後の心電図が得られた168例中2例（洞性徐脈）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.1.3 国内第III相試験（CTD5.3.5.2-6：305試験＜2019年6月～継続中（2021年3月データカットオフ）＞）

日本人PKU患者（目標被験者数10例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については「6.2.1.5 国内第III相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、スクリーニング時の血中Phe濃度が600 $\mu\text{mol/L}$ を超え、過去6カ月間の血中Phe濃度の平均値が600 $\mu\text{mol/L}$ を超える、本剤投与歴のない18歳以上70歳以下のPKU患者とされた。

本試験は、スクリーニング期（4週間）、パート1（52週間）及びパート2（最長156週間）から構成された。

用法・用量は、パート1では、本剤2.5 mgを週1回投与から投与を開始し、表40に従い投与頻度及び用量を段階的に漸増し、維持用量として本剤20又は40 mg/日を、大腿部、腹部、上腕部又は臀部に皮

下投与（自己投与³³⁾）とされた。パート 2 では、パート 1 での維持用量で投与することとされ、本剤 40 mg の 1 日 1 回投与を 16 週間以上行っても血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ を超えている場合は、60 mg/日に増量可能とされた。用量の減量は、試験期間を通して有害事象又は低 Phe 血症（連続する 2 回の血液検査で血中 Phe 濃度が 30 $\mu\text{mol/L}$ 未満に低下した場合）の発現により必要と認められた場合、可能とされた。パート 1 の全期間並びに有害事象等による投与中断後の投与再開時及びパート 2 で本剤 60 mg/日増量時の 1 週間は、全ての被験者に治験薬投与の約 2～3 時間前にヒスタミン H1 受容体拮抗薬及び H2 受容体拮抗薬並びに必要に応じてアセトアミノフェン等の解熱鎮痛剤の前投与を必須とし、その他の期間においても必要に応じて前投与を行うこととされた。なお、試験期間中は食事内容が管理され、食事からのタンパク質摂取量は一定に維持することとされたが、パート 1 では血中 Phe 濃度が 30 $\mu\text{mol/L}$ 未満、パート 2 では血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下に達した場合は、食事の調整が可能とされた。治験責任医師の判断により、チロシンサプリメント 500 mg を 1 日 3 回、食事とともに摂取することが可能とされた³⁴⁾。本試験における投与 52 週までの各評価時点における 1 日あたりの投与量別の被験者数は、表 41 のとおりであった。

表 40 漸増方法（305 試験）

	用量・投与頻度	次用量までの投与期間
導入期	2.5 mg を週 1 回	4 週間以上
漸増期	2.5 mg を週 2 回	忍容性に応じて 1 週間以上の間隔で 1 段階ずつ漸増
	10 mg を週 1 回	
	10 mg を週 2 回	
	10 mg を週 4 回	
	10 mg を 1 日 1 回	
維持期	20 mg を 1 日 1 回	24 週間以上 ^{a)}
	40 mg を 1 日 1 回	—

a) 本剤 20 mg の 1 日 1 回投与を 24 週間以上行っても血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ を超えている場合は、40 mg に増量することとされた。

表 41 各評価時点における 1 日あたりの用量別の被験者数（305 試験：安全性解析対象集団）

評価時点	例数	<10 mg	10 ≤ <20 mg	20 ≤ <40 mg	40 ≤ <60 mg
投与 8 週時	12	25.0 (3)	75.0 (9)	0 (0)	0 (0)
投与 12 週時	12	16.7 (2)	33.3 (4)	50.0 (6)	0 (0)
投与 24 週時	11	8.3 (1)	0 (0)	83.3 (10)	0 (0)
投与 36 週時	11	0 (0)	8.3 (1)	83.3 (10)	0 (0)
投与 40 週時	11	0 (0)	8.3 (1)	58.3 (7)	25.0 (3)
投与 44 週時	11	0 (0)	8.3 (1)	41.7 (5)	41.7 (5)
投与 52 週時	11	0 (0)	8.3 (1)	33.3 (4)	50.0 (6)

割合%（該当例数）

データカットオフ日には全被験者においてパート 1 が終了しており、以降においてはパート 1 の成績を記載する。

総投与症例 12 例が安全性解析対象集団とされ、52 週間の投与を完了し、投与 52 週時の血中 Phe 濃度の測定値が得られた 11 例が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 1 例（被験者による申し出）であった。

³³⁾ 少なくともパート 1 の最初の 6 カ月間並びに有害事象等による投与中断後の投与再開時及び 60 mg/日増量時の 1 週間は、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対処方法の知識等に関する教育訓練を受けた観察者又は訪問看護師が、投与後少なくとも 1 時間は被験者を観察することとされた。

³⁴⁾ 海外第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）では、治験期間を通してチロシンサプリメントの摂取が指示され、血中 Phe 濃度と同じ時点でチロシン濃度が測定されたが、チロシンサプリメントの摂取遵守率に関わらずチロシン濃度の平均値は追跡期間を通して基準範囲内で推移したことから、305 試験では、チロシンサプリメントの摂取は任意とされた。305 試験でチロシンサプリメントの摂取を指示された被験者はいなかったが、臨床的に意義のある血中チロシン濃度の変動を認めた被験者はいなかった。

有効性について、血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量は、表 42 のとおりであった。また、投与 52 週時に血中 Phe 濃度がベースラインから 20%以上低下した被験者の割合は、81.8% (9/11 例)、投与 52 週時の血中 Phe 濃度が 600 $\mu\text{mol/L}$ 、360 $\mu\text{mol/L}$ 又は 120 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下した被験者の割合は、それぞれ 63.6% (7/11 例)、54.5% (6/11 例) 又は 36.4% (4/11 例) であった。

表 42 血中 Phe 濃度のベースラインからの変化量の推移 (305 試験：有効性解析対象集団)

評価時点	評価項目	全体
ベースライン	血中 Phe 濃度	1025.8 $\pm$ 172.7 (11 例)
投与 12 週時	血中 Phe 濃度	1004.5 $\pm$ 203.1 (11 例)
	ベースラインからの変化量	-21.4 $\pm$ 143.3 (11 例)
投与 24 週時	血中 Phe 濃度	913.3 $\pm$ 404.8 (10 例)
	ベースラインからの変化量	-132.3 $\pm$ 295.1 (10 例)
投与 36 週時	血中 Phe 濃度	694.8 $\pm$ 458.6 (11 例)
	ベースラインからの変化量	-331.0 $\pm$ 377.0 (11 例)
投与 40 週時	血中 Phe 濃度	705.7 $\pm$ 485.9 (11 例)
	ベースラインからの変化量	-320.1 $\pm$ 399.8 (11 例)
投与 44 週時	血中 Phe 濃度	451.1 $\pm$ 396.4 (11 例)
	ベースラインからの変化量	-574.8 $\pm$ 371.0 (11 例)
投与 52 週時	血中 Phe 濃度	448.3 $\pm$ 458.8 (11 例)
	ベースラインからの変化量	-577.6 $\pm$ 431.8 (11 例)

単位： $\mu\text{mol/L}$ 、平均値 $\pm$ 標準偏差 (評価例数)

安全性について、10%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 43 のとおりであった。

表 43 10%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (305 試験：安全性解析対象集団)

事象名	全体 (12 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	100 (12)	100 (12)
注射部位紅斑	83.3 (10)	83.3 (10)
注射部位腫脹	83.3 (10)	83.3 (10)
関節痛	75.0 (9)	75.0 (9)
上咽頭炎	66.7 (8)	0 (0)
倦怠感	58.3 (7)	50.0 (6)
注射部位そう痒感	50.0 (6)	50.0 (6)
注射部位疼痛	41.7 (5)	41.7 (5)
発熱	41.7 (5)	33.3 (4)
アレルギー性皮膚炎	41.7 (5)	41.7 (5)
蕁麻疹	41.7 (5)	41.7 (5)
補体成分 C3 減少	41.7 (5)	41.7 (5)
補体成分 C4 減少	41.7 (5)	41.7 (5)
悪心	33.3 (4)	8.3 (1)
頭痛	33.3 (4)	33.3 (4)
紅斑	25.0 (3)	25.0 (3)
アレルギー性そう痒症	25.0 (3)	25.0 (3)
四肢痛	25.0 (3)	16.7 (2)
血清病様反応	25.0 (3)	25.0 (3)
注射部位丘疹	16.7 (2)	16.7 (2)
丘疹	16.7 (2)	16.7 (2)
背部痛	16.7 (2)	8.3 (1)
筋肉痛	16.7 (2)	8.3 (1)
アミノ酸濃度減少	16.7 (2)	16.7 (2)
過敏症	16.7 (2)	16.7 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例 (上咽頭炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

PKU 患者では、PAH をコードする遺伝子の変異により PAH の酵素活性が低下することで、高 Phe 血症を呈する。PKU 患者の血中 Phe 濃度は様々であるが、血中 Phe 濃度が継続的に 600 $\mu\text{mol/L}$ 以下に管理できない場合には、小児患者及び成人患者のいずれにおいても、特に神経認知機能で予後が不良となる可能性がある。したがって、国内診療ガイドライン及び米国の診療ガイドライン（Genet Med 2014; 1: 188-200）では、血中 Phe 濃度の管理目標は 120~360 $\mu\text{mol/L}$ とされており、欧州の診療ガイドライン（Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 743-56）では 12 歳超の患者で管理目標は 120~600 $\mu\text{mol/L}$ とされている。

PKU に対する治療について、治療用特殊ミルク等を用いた食事療法が試みられているが、生涯に亘る天然タンパク質の摂取量制限及び食事療法の遵守は患者の負担が大きく、特に成人患者では、食事からの Phe 摂取を制限する食事療法の継続が難しい（J Inherit Metab Dis 2002; 25: 333-46、Lancet 2002; 360: 55-7 等）。また、長期の Phe 摂取制限による栄養欠乏症のリスク等も懸念される（J Bone Miner Metab 2011; 29: 737-43、J Inherit Metab Dis 2006; 29: 47-53）。成人患者が治療を中断すると、頭痛、うつ状態、神経症、認知機能の低下等、様々な精神神経障害を来す（Dev Neuropsychol 2016; 41: 245-60）。また、食事療法を遵守している症例でも、多くの患者で血中 Phe 濃度が 600 $\mu\text{mol/L}$ より高値のまま維持されていたとの報告もあり（J Inherit Metab Dis 2002; 25: 333-46）、食事療法のみでは血中 Phe 濃度のコントロールが難しい患者も存在する。

薬物治療について、本邦における PKU を対象とした治療薬はサプロプロテリン塩酸塩製剤（販売名：ビオプテン顆粒）のみであるが、サプロプロテリン塩酸塩は PAH の補助因子である BH_4 製剤であり、残存する PAH の活性を促進することで血中 Phe 濃度の低下をもたらす薬剤であることから、全ての PKU 患者で治療反応が期待できるわけではなく、適応は PKU のうち、 BH_4 反応性高 Phe 血症とされている。サプロプロテリン塩酸塩の投与対象となる患者は PKU 患者の約 29%との報告もあり（J Hum Genet 2011; 56: 306-12）、PKU に対する薬物治療の選択肢は限られている。

以上より、成人患者における食事療法の課題や薬物治療の選択肢が限られていることを踏まえると、血中 Phe 濃度のコントロールが可能な新たな治療選択肢が求められている。本剤は、PAH の代替として、 BH_4 非依存的に血中の Phe をアンモニアと t-CA に分解し、血中 Phe 濃度の低下をもたらすことが期待され、血中 Phe 濃度 600 $\mu\text{mol/L}$ 超の PKU 患者を対象とした臨床試験において、血中 Phe 濃度の低下が認められた。また、安全性についても、適切な注意喚起及びリスク最小化策を講じることで、過敏症等のリスクは管理可能と考える。したがって、本剤は PKU 患者に対する新たな治療選択肢の 1 つになり得ると考える。

機構は、以下のように考える。PKU は、生涯に亘り治療を継続することが必要な疾患である一方、治療用特殊ミルク等を用いた食事療法を長期間継続することは困難を伴い、PKU に対する薬物治療の選択肢は、 BH_4 反応性高 Phe 血症を適応としたサプロプロテリン塩酸塩のみであり、薬物治療の選択肢は限られている。本剤は、PAH の代替として BH_4 非依存的に血中 Phe 濃度の低下が期待できることから、本剤の有効性が確認され、安全性は許容可能であることを前提とすれば、PKU に対する新たな治療選択肢として、医療現場に提供する意義はある。本剤の有効性及び安全性等については、以降で議論する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 本剤の有効性について

申請者は、以下のように説明している。301 試験等の本剤の臨床試験を完了した PKU 患者を対象に、RW 試験として実施した 302 試験において、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 Phe 濃度の変化量について、全本剤群（本剤 20 mg/日群及び本剤 40 mg/日群の統合群）は、各プラセボ群（本剤 20 mg/日のプラセボ群及び本剤 40 mg/日のプラセボ群）と比較していずれも統計学的に有意な差が認められた（表 36）。また、本剤投与歴のない PKU 患者を対象とした 301 試験において、本剤 20 mg/日群及び本剤 40 mg/日群のいずれにおいても、ベースラインからの血中 Phe 濃度の低下が認められた（表 34 及び図 5）。302 試験のパート 4 においても、血中 Phe 濃度の低下とその持続が認められ、多くの被験者で血中 Phe 濃度が 600 $\mu\text{mol/L}$ 以下に到達し、半分以上の被験者で血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下であった（表 37 及び図 6）。

機構は、302 試験の主要評価項目の解析方法が、2 つのプラセボ群（本剤 20 mg/日と本剤 40 mg/日のプラセボ群）の併合可能性を検定に基づき判定したのち、全本剤群とプラセボ群との平均の差の検定を実施する計画³²⁾とされていたことから、当該計画が第一種の過誤確率に及ぼす影響について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該計画が第一種の過誤確率に及ぼす影響について、事後的に検討した。4 つの群で主要評価項目の平均値が等しいという帰無仮説のもとで、各群の標準偏差について 4 つのシナリオを仮定し各 5000 回の反復シミュレーションを実施した結果、帰無仮説を誤って棄却した割合は表 44 のとおりであり、全体の第一種の過誤確率は 0.05 よりわずかに大きくなっていた。

表 44 全体の第一種の過誤確率のシミュレーション^{a)} 結果

	設定 1	設定 2	設定 3	設定 4
帰無仮説を誤って棄却した割合	0.0708	0.0706	0.0716	0.0654

a) 4 つの群における主要評価項目の平均値がすべて 0 で等しいという帰無仮説のもとで、各群の標準偏差（本剤 20 mg/日の本剤群：SD_{a20}、本剤 40 mg/日の本剤群：SD_{a40}、本剤 20 mg/日のプラセボ群：SD_{p20}、本剤 40 mg/日のプラセボ群：SD_{p40}）について 4 つのシナリオ（設定 1：SD_{a20}=200、SD_{a40}=300、SD_{p20}=550、SD_{p40}=500、設定 2：SD_{a20}=SD_{a40}=300、SD_{p20}=SD_{p40}=500、設定 3：SD_{a20}=SD_{a40}=200、SD_{p20}=SD_{p40}=550、設定 4：SD_{a20}=SD_{a40}=SD_{p20}=SD_{p40}=350）を仮定し、各 5000 回の反復シミュレーションが実施された。サンプルサイズは各本剤群 29 例、各プラセボ群 14 例とし、すべての検定は Satterthwaite 法による 2 標本 t 検定とされた。

第一段階で 2 つのプラセボ群の併合を行わない判定となった場合に、第二段階で用いる両側有意水準を 0.01 から 0.05 まで 0.01 刻みで変化させるシミュレーションを表 44 の設定 1 のもとで実施したところ、第二段階で用いる両側有意水準が 0.03 以下とするならば、全体の第一種の過誤確率を 0.05 に制御できる可能性が示唆された。302 試験において、全本剤群と各プラセボ群の主要評価項目における平均の差の検定では両 p 値は 0.0001 未満であり、仮に影響を考慮していた場合でも両検定の統計学的有意性は維持されていたと考える。

長期投与時の有効性について、I/T/M 集団³⁵⁾のうち、301 試験から移行した被験者集団（以下、「301 試験集団」）における血中 Phe 濃度の推移は図 7 のとおりであり、経時的な血中 Phe 濃度の低下がみられ、投与 24 カ月以降も低値で維持されていた。投与 18 カ月時、投与 24 カ月時及び投与 36 カ月時に血中 Phe 濃度が 600 $\mu\text{mol/L}$ 以下又は 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下を達成した被験者の割合は、それぞれ投与 18 カ月時

³⁵⁾ 申請用法・用量と同様に、導入／漸増／維持の漸増方法に従って本剤が投与された被験者集団。205 試験及び 301 試験と移行後の 003 試験及び 302 試験のデータが含まれる（曝露期間（平均値±標準偏差）：33.4±21.6 カ月）。

で 71.2% (89/125 例) 又は 59.2% (74/125 例)、投与 24 カ月時で 77.5% (69/89 例) 又は 67.4% (60/89 例)、投与 36 カ月時で 71.4% (60/84 例) 又は 64.3% (54/84 例) であった。

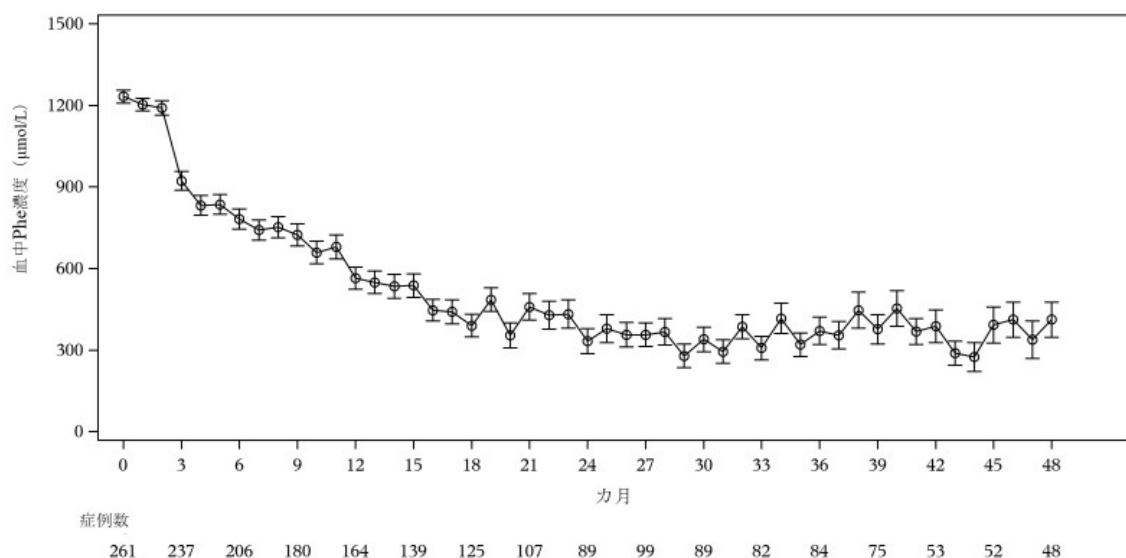


図 7 血中 Phe 濃度 (μmol/L) の推移 (平均値±標準誤差、I/T/M : 301 試験集団)

日本人患者における有効性については、以下のように検討した。PKU の病態及び症状に民族差は報告されておらず、診断基準は国内外で同様であり、治療についても、国内外ともに治療目標は血中 Phe 濃度の適切なコントロールであり、食事療法による Phe 摂取制限及びサプロプロテリン塩酸塩等の薬物療法が用いられる (国内診療ガイドライン、Genet Med 2014; 1: 188-200、Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 743-56)。また、本薬の薬物動態について、日本人被験者と外国人被験者で薬物動態に差は認められなかった (「6.R.3 国内外の薬物動態について」の項を参照)。各試験のベースラインの被験者背景は表 45 のとおりであり、海外試験 (301 試験及び I/T/M 集団) と比較して日本人患者を対象とした 305 試験では、男性の割合が高く、体重及び BMI の平均値が低かった。

表 45 ベースラインの被験者背景 (305 試験、301 試験及び I/T/M 集団)

	305 試験 (11 例)	301 試験 (261 例)	I/T/M 集団 ^{b)} (285 例)
年齢 (歳)	29.4±8.5	29.2±8.8	29.2±9.0
性別 ^{a)}	男性	63.6 (7)	50.2 (131)
	女性	36.4 (4)	49.8 (130)
体重 (kg)	65.0±15.9	80.5±20.7	80.2±21.0
BMI (kg/m ²)	24.0±5.2	28.4±6.7	28.6±6.7
血中 Phe 濃度 (μmol/L)	1025.9±172.7	1232.7±386.4	1227.3±379.3
1 日あたりの自然食品由来タンパク質摂取量 (g)	33.3±21.0	38.5±27.7	38.5±27.7 ^{c)}
1 日あたりの治療用食品由来タンパク質摂取量 (g)	21.7±20.4	26.3±28.5	26.3±28.5 ^{c)}

平均値±標準偏差

a) 割合% (例数)

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

c) 301 試験から移行した被験者のデータのみ収集された。

305 試験 (パート 1) において、301 試験と同様に、ベースラインからの血中 Phe 濃度の低下が認められた (表 42)。また、投与 52 週時の血中 Phe 濃度が 600 μmol/L 以下又は 360 μmol/L 以下を達成した被験者の割合は、それぞれ 63.6% (7/11 例) 又は 54.5% (6/11 例) であり、302 試験のパート 4 における 49 週時の結果 (表 37) 及び 301 試験集団における投与 52 週時の結果 (それぞれ 54.9% (90/164 例) 又は

45.1% (74/164 例)) と大きな違いは認められなかった。さらに、305 試験 (パート 1 及び 2) ³⁶⁾において、投与 24 カ月時の血中 Phe 濃度 (平均値±標準偏差) は $573.8 \pm 617.8 \mu\text{mol/L}$ (10 例) であり、血中 Phe 濃度の低下が維持されていた。

また、305 試験と海外試験 (301 試験及び I/T/M 集団) の被験者背景で違いが認められた、性別及び BMI 別のベースラインから投与 12 カ月時までの血中 Phe 濃度の変化量は表 46 のとおりであり、各部分集団間で大きな違いは認められなかった。

表 46 性別及び BMI 別のベースラインから投与 12 カ月時までの血中 Phe 濃度の変化量 (I/T/M 集団)

評価項目	性別		BMI (kg/m^2)		
	男性 (142 例)	女性 (143 例)	25 未満 (103 例)	25 以上 30 未満 (77 例)	30 以上 (101 例)
ベースライン	1271.0 ± 383.5 (142 例)	1183.9 ± 371.2 (143 例)	1062.9 ± 299.9 (103 例)	1212.4 ± 383.1 (77 例)	1404.3 ± 371.1 (101 例)
ベースライン からの変化量	-656.4 ± 580.9 (95 例)	-694.7 ± 580.9 (89 例)	-608.3 ± 541.2 (68 例)	-676.3 ± 569.1 (51 例)	-737.7 ± 620.9 (61 例)

単位: $\mu\text{mol/L}$ 、平均値±標準偏差 (評価例数)

食事摂取量が血中 Phe 濃度に及ぼす影響について、301 試験集団におけるタンパク質摂取量、Phe 摂取量及び血中 Phe 濃度の推移は、表 47 のとおりであった。長期投与に伴い、1 日あたりの総タンパク質摂取量は増加し、その変化には、自然食品由来 Phe 摂取量の増加、及び治療用食品由来のタンパク質摂取量の低下を伴った。なお、ベースラインにおいて Phe 摂取制限 ³⁷⁾を実施していた被験者は、15.7% (41/261 例) と限られていた。総タンパク質摂取量及び自然食品由来 Phe 摂取量の増加について、投与 36 カ月時点における自然食品由来 Phe 摂取量の平均値は 3063 mg/日であり、通常食 (体重 80 kg 換算で食事由来 Phe 摂取量 3000 mg/日) と同程度の Phe の摂取が可能な被験者も認められたものの、血中 Phe 濃度の低下は投与 36 カ月まで維持されていた。また、治療用食品を摂取していない被験者の割合は、ベースライン 40.4% (101/261 例)、投与 24 カ月時 54.2% (45/83 例)、投与 36 カ月時 71.3% (57/80 例) と、長期投与に伴い増加した。305 試験 (パート 1 及び 2) における自然食品由来タンパク質摂取量は、ベースライン $33.3 \pm 21.0 \text{ g/日}$ (11 例)、投与 52 週時 $39.5 \pm 20.3 \text{ g/日}$ (9 例)、投与 104 週時 $57.1 \pm 17.2 \text{ g/日}$ (7 例) であり、パート 1 では血中 Phe 濃度が $30 \mu\text{mol/L}$ 未満の場合のみ食事の調整が可能とされていたため投与 52 週時までに大きな変化はみられなかったが、投与 104 週時ではベースラインと比較して増加した。

³⁶⁾ 11 例がパート 2 に移行し、2022 年 3 月データカットオフ時点の総投与期間 (平均値±標準偏差) は 117.2 ± 38.4 週であった。

³⁷⁾ 総タンパク質摂取量の 75%超が治療用食品由来の場合とされた。

表 47 タンパク質摂取量、Phe 摂取量及び血中 Phe 濃度の推移 (I/T/M : 301 試験集団)

評価項目	評価時点	測定値	ベースラインからの変化量
1 日あたりの 総タンパク質摂取量 (g)	ベースライン	64.8±32.2 (250 例)	—
	投与 12 カ月時	71.6±24.3 (160 例)	4.3±28.9 (154 例)
	投与 24 カ月時	74.2±23.3 (83 例)	5.8±27.9 (80 例)
	投与 36 カ月時	77.7±25.3 (80 例)	7.9±38.0 (78 例)
1 日あたりの 治療用食品由来の タンパク質摂取量 (g)	ベースライン	26.3±28.5 (250 例)	—
	投与 12 カ月時	24.2±26.0 (160 例)	−4.5±23.0 (154 例)
	投与 24 カ月時	19.4±24.5 (83 例)	−10.5±22.1 (80 例)
	投与 36 カ月時	11.3±21.1 (80 例)	−16.5±30.5 (78 例)
1 日あたりの 自然食品由来 Phe 摂取量 (mg)	ベースライン	1700.2±1194.4 (250 例)	—
	投与 12 カ月時	2123.2±1302.2 (160 例)	418.9±1149.9 (154 例)
	投与 24 カ月時	2496.9±1226.2 (83 例)	755.6±1338.6 (80 例)
	投与 36 カ月時	3063.1±1217.1 (80 例)	1152.2±1350.4 (78 例)
血中 Phe 濃度 (μmol/L)	ベースライン	1232.7±386.4 (261 例)	—
	投与 12 カ月時	564.5±531.2 (164 例)	−661.6±587.6 (164 例)
	投与 24 カ月時	332.7±440.8 (89 例)	−881.8±562.8 (89 例)
	投与 36 カ月時	370.6±459.2 (84 例)	−910.8±563.3 (84 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)、—: 該当なし、総タンパク質摂取量: 治療用食品由来及び自然食品由来のタンパク質摂取量の合計

高 Phe 血症に関連する不注意及び気分障害に関する症状への効果について、それぞれ ADHD-RS-IV 不注意下位尺度³⁸⁾及び PKU-POMS³⁹⁾を用いて評価した。302 試験のパート 2 は 8 週間と短く、本剤群とプラセボ群との間でこれらスコアに統計学的に有意な差は認められなかった。一方、301 試験集団において、本剤投与による血中 Phe 濃度の低下に伴い、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び PKU-POMS スコアの低下が認められ、不注意や気分障害の症状の改善が認められた。また、ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 を超える被験者集団 (注意障害が存在する被験者) では、本剤投与による ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアの改善が全体集団と比較して大きい傾向にあった (表 48)。305 試験 (パート 1) において、ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア (平均値±標準偏差) は、ベースラインで 5.0±4.7 であり、注意障害がみられないと考えられる値であったが、投与 52 週時のベースラインからの変化量は −1.0±1.6 であった。PKU-POMS は評価されなかった。

表 48 ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコア及び PKU-POMS スコアの推移 (I/T/M : 301 試験集団)

評価項目	評価時点	スコア	ベースラインからの変化量
ADHD-RS-IV 不注意下位尺度	ベースライン	9.8±6.1 (253 例)	—
	投与 12 カ月時	5.0±4.9 (178 例)	−4.7±5.6 (172 例)
	投与 24 カ月時	4.3±4.6 (166 例)	−5.9±6.1 (159 例)
	投与 36 カ月時	3.4±4.5 (147 例)	−6.6±6.1 (142 例)
ベースラインの ADHD-RS-IV 不注意下位尺度スコアが 9 超の被験者集団における ADHD-RS-IV 不注意下位尺度	ベースライン	15.3±4.1 (116 例)	—
	投与 12 カ月時	7.6±4.9 (80 例)	−7.8±5.5 (80 例)
	投与 24 カ月時	5.9±4.9 (76 例)	−9.6±5.9 (76 例)
	投与 36 カ月時	4.9±5.3 (66 例)	−10.7±6.0 (66 例)
PKU-POMS TMD	ベースライン	15.9±13.3 (170 例)	—
	投与 12 カ月時	8.5±12.5 (181 例)	−8.2±13.7 (130 例)
	投与 24 カ月時	6.6±12.0 (168 例)	−10.2±14.8 (116 例)
	投与 36 カ月時	6.3±12.2 (152 例)	−10.6±15.3 (103 例)
PKU-POMS 錯乱下位尺度	ベースライン	4.0±2.7 (170 例)	—
	投与 12 カ月時	2.4±2.1 (181 例)	−1.6±2.5 (130 例)
	投与 24 カ月時	2.0±2.1 (168 例)	−2.2±2.7 (116 例)
	投与 36 カ月時	1.9±2.1 (152 例)	−2.2±3.0 (103 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)、—: 該当なし、TMD: 総合気分障害指標

³⁸⁾ ADHD-RS-IV 不注意下位尺度は 9 項目で構成され、各項目 4 段階 (0~3) で治験責任医師が評価し、スコアの範囲は 0~27 である。スコアが高いほど症状が重く、スコアが 9 を超えると不注意の症状が存在すると判定される (BMC Psychiatry 2012; 12: 30, Mol Genet Metab 2015; 114: 415-24)。

³⁹⁾ POMS 全体 (65 項目) のうち気分の症状 (混乱、疲労、うつ症状、緊張による不安症、活力及び怒り) に関する 20 項目から成る PKU 用に改編した POMS ツール (PKU-POMS) を用いて評価した。各項目 5 段階 (0~4) で被験者が評価し、PKU-POMS の TMD の範囲は −12~58、錯乱下位尺度スコアの範囲は 0~12 であり、スコアが高いほど重症状である。

機構は、以下のように考える。RW 試験として実施された 302 試験において、主要評価項目であるパート 2 のベースラインからの血中 Phe 濃度の変化量について、全本剤群は各プラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められており、301 試験及び 302 試験（パート 4）の成績から、本剤投与により臨床的に意義のある血中 Phe 濃度の低下が認められている。なお、302 試験の主要評価項目の解析方法に関する第一種の過誤確率の増大の可能性について、本来は計画当初に検討すべきであったものの、実際の検定結果のみならず、各用量での本剤群とプラセボ群におけるベースラインからの血中 Phe 濃度の変化量の差について臨床的に一定の意義のある結果が得られていることを踏まえ、有効性の判断への影響はないと考える。日本人患者における有効性についても、限られた症例数での検討ではあるが、305 試験において海外試験と同様に血中 Phe 濃度の低下及びその維持が認められた。本剤投与による血中 Phe 濃度の低下は、自然食品由来の Phe 摂取量が増加したにもかかわらず、投与 36 カ月の長期投与においても維持されていた。また、血中 Phe 濃度の低下に伴い、不注意及び気分障害に関するスコアの改善傾向も認められている。以上の結果等を踏まえると PKU に対する本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えない。ただし、本剤 20 mg/日から 40 mg/日及び 60 mg/日への増量効果等については、「7.R.5 用法及び用量について」の項でさらに議論する。

7.R.2.2 抗体産生が有効性に及ぼす影響について

申請者は、以下のように説明している。本薬の主な消失機序は免疫介在性の補体活性化に伴う CIC の形成及び貪食による薬物除去と考えられ、投与初期にあたる導入期／漸増期では、早期の免疫応答により本薬の CL/F が増加した（「6.R.1 本薬の主な消失経路について」の項を参照）。また、301 試験等から、導入期／漸増期の抗薬物抗体の抗体価が高値の集団では低値の集団と比較して本薬の平均血漿中トラフ濃度は低値を示す傾向が認められた（「6.R.2 抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響について」の項を参照）。

中和抗体の発現状況及び抗体価の程度が血中 Phe 濃度の低下に及ぼす影響については図 8 のとおりであるが、抗薬物抗体の発現状況等を踏まえた本剤の有効性への影響について、全般的傾向として、抗 rAvPAL IgG 抗体、中和抗体等の抗体価が低い被験者集団での血中 Phe 濃度低下の程度は他の部分集団と比較して大きく、低下した血中 Phe 濃度を維持するための本剤の維持用量も低い傾向であった（302 試験パート 4（301 試験集団）の 36 カ月時における投与量（平均値±標準偏差）：中和抗体陰性の集団 10.0 ± 3.69 mg/日（12 例）、中和抗体低抗体価/一過性陽性の集団 32.1 ± 14.31 mg/日（34 例）、中和抗体持続陽性の集団： 43.2 ± 13.38 mg/日（38 例））。抗体価が高い患者では、血漿からの本薬の CL が迅速で、中和抗体が本薬の酵素活性を阻害する反応性も高いため、十分な血中 Phe 濃度の低下を得るには抗体価が低い患者と比較して高用量の投与が必要と考えられた。一方で、陽性例の割合が減少せずに一定で推移する抗 rAvPAL IgG 抗体及び中和抗体においても、長期投与した場合でも抗体価は一定であり、用量を調整することで血中 Phe 濃度の低下が維持できていた。また、中和抗体の抗体価が高い被験者集団の投与量は、302 試験パート 4（301 試験集団）の 18 カ月時で 45.3 ± 11.04 mg/日（57 例）であり、以降、大きな変動は認められず、本剤の用量を増量し続けることなく用量が安定した状態で血中 Phe 濃度の低下を維持可能であった。したがって、多くの被験者で抗薬物抗体が認められ、本剤の薬物動態及び有効性に影響が認められたものの、中和抗体等の抗薬物抗体が陽性の被験者であっても、本剤投与により長期間に亘って血中 Phe 濃度の低下を維持することが可能であった。なお、抗 rAvPAL IgG 抗体、中和抗体等の抗体価が血中 Phe 濃度の低下に影響を及ぼす傾向が認められたものの、免疫応答の程度は患者毎に大きく異なり、本薬の薬物動態の被験者間変動が大きいこと、各抗体価が血中 Phe 濃度に及ぼす

影響の程度は投与期間により異なる傾向も認められたこと⁴⁰⁾等から、最適な血中 Phe 濃度低下を得るために必要な本剤の用量を抗体価から予測することはできなかった。

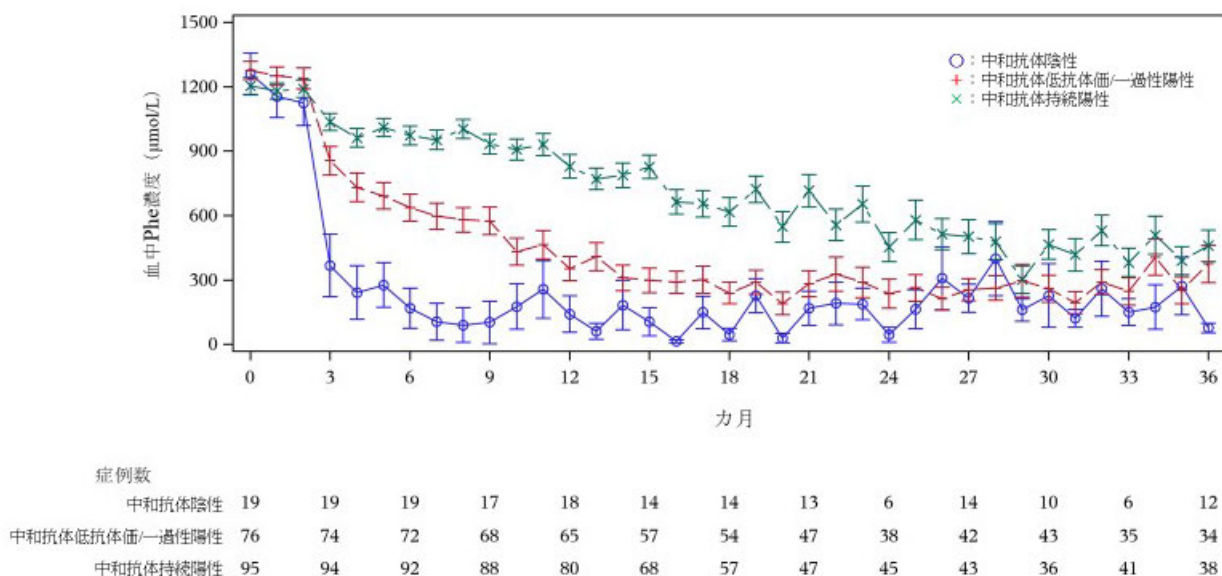


図8 中和抗体の発現状況及び抗体価と血中 Phe 濃度の推移 (302 試験 (パート 4) : 301 試験集団)

機構は、以下のように考える。本剤投与により、投与初期からほとんどの被験者で抗薬物抗体が認められている。抗 rAvPAL IgG 抗体、中和抗体等の抗体価が血中 Phe 濃度の低下に影響を及ぼす傾向が認められたものの、長期投与に伴い抗体価が増加する傾向は認められず、一定で推移していた(「6.R.2 抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響について」の項を参照)。また、中和抗体の抗体価が高い被験者であっても、用量を調整することで投与 36 カ月に亘って血中 Phe 濃度の低下が維持できていることを確認した。本薬の主な消失経路は免疫介在性の機序によるものと考えられ、免疫反応の程度は各患者に応じて大きく異なること等を踏まえると、最適な血中 Phe 濃度低下を得るための抗体価に応じた至適用量の予測はできなかったとする申請者の説明は理解でき、血中 Phe 濃度の定期的なモニタリングにより、個々の患者の状態に応じた用量調節を行うことは可能と考える。

7.R.3 安全性について

申請者は、以下のように説明している。305 試験 (パート 1) 及び併合解析集団 (I/T/M 集団³⁵⁾及び MD 集団⁴¹⁾における有害事象の発現状況は、表 49 のとおりであった。305 試験及び併合解析集団において、全体として有害事象の発現状況の傾向に大きな違いは認められなかった。

⁴⁰⁾ 抗 rAvPAL IgG 抗体及び中和抗体の抗体価が血中 Phe 濃度に及ぼす影響について、301 試験及びその後の 302 試験 (301 試験からの移行例のみ) のデータを用い、ベースライン後の各投与期間内 (投与 6 カ月以内、6 カ月超～1 年以内、1 年超～2 年以内、2 年超) の平均抗体価に基づく四分位別での、血中 Phe 濃度 (各期間内の最後に得られた値が用いられた) の傾向を検討した。その結果、いずれの期間においても抗体価が低い集団と比較して高い集団で血中 Phe 濃度の高い傾向が認められたが、いずれの集団においても長期投与に伴い血中 Phe 濃度の低下が認められ、集団間での傾向の程度は、投与 6 カ月以内と比較して投与 2 年超で小さかった。

⁴¹⁾ 反復投与試験 (002 試験、003 試験、004 試験、205 試験、301 試験及び 302 試験) で本剤が投与された被験者集団 (曝露期間 (平均値±標準偏差) : 37.3±26.5 カ月)

表 49 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	305 試験（パート 1） （12 例）	I/T/M 集団 （285 例）	MD 集団 （341 例）
すべての有害事象	100 (12) 42.22 [578]	100 (285) 23.01 [18264]	100 (341) 22.30 [23668]
すべての副作用	100 (12) 36.74 [503]	100 (285) 13.72 [10892]	100 (341) 12.26 [13007]
重篤な有害事象	8.3 (1) 0.07 [1]	22.8 (65) 0.12 [93]	22.9 (78) 0.11 [115]
Grade 3 以上の有害事象 ^{a)}	0 (0) 0 [0]	24.9 (71) 0.14 [111]	24.3 (83) 0.13 [133]
減量に至った有害事象	25.0 (3) 0.29 [4]	41.8 (119) 0.38 [304]	38.7 (132) 0.33 [352]
投与中断に至った有害事象	41.7 (5) 1.97 [27]	35.8 (102) 0.41 [325]	37.5 (128) 0.47 [499]
投与中止に至った有害事象	0 (0) 0 [0]	14.7 (42) 0.09 [73]	13.5 (46) 0.07 [78]
試験中止に至った有害事象	0 (0) 0 [0]	9.1 (26) 0.06 [47]	8.2 (28) 0.05 [50]
過敏症関連事象 ^{b)}	100 (12) 8.33 [114]	95.1 (271) 5.49 [4359]	95.0 (324) 5.04 [5350]

上段：発現割合（発現例数）、下段：年あたりの発現件数〔発現件数〕、MedDRA/J ver.24.0

MD 集団：反復投与試験（002 試験、003 試験、004 試験、205 試験、301 試験及び 302 試験）で本剤が投与された被験者集団（曝露期間（平均値±標準偏差）：37.3±26.5 カ月）

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

a) 有害事象の重症度は、CTCAE（305 試験：ver.5.0、I/T/M 集団及び MD 集団：各臨床試験での ver）に基づき評価された

b) 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

申請用法・用量と同様に、導入／漸増／維持の漸増方法に従って本剤が投与された被験者集団である I/T/M 集団において多く認められた有害事象の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（95.4%）、「筋骨格系および結合組織障害」（88.8%）、「感染症および寄生虫症」（81.8%）、「皮膚および皮膚組織障害」（80.7%）であり、発現割合が高かった有害事象は、関節痛（79.6%、1.85 件/人年）、注射部位反応（65.6%、2.56 件/人年）、頭痛（55.4%、1.34 件/人年）及び注射部位紅斑（51.9%、0.94 件/人年）であった。また、Grade 3 以上の主な有害事象は、アナフィラキシー反応（14 例）、関節痛（12 例）、過敏症（10 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3 例）及び血清病（3 例）であった。主な重篤な有害事象は、アナフィラキシー反応（13 例）、過敏症（8 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5 例）、アナフィラキシー様反応（3 例）、不安（3 例）及び交通事故（3 例）であり、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び交通事故はいずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象 65 例のうち、投与中止に至った有害事象は 16 例（アナフィラキシー反応 8 例、血清病 2 例、過敏症、リンパ組織過形成、感電死、軟部組織感染、黄色肉芽腫、著明なストレスを伴う短期精神病性障害/睡眠時随伴症、各 1 例）、試験中止に至った有害事象は 11 例（アナフィラキシー反応 4 例、血清病 2 例、アナフィラキシー様反応、過敏症、リンパ組織過形成、軟部組織感染、著明なストレスを伴う短期精神病性障害/睡眠時随伴症、各 1 例）であった。減量に至った主な有害事象は、アミノ酸濃度減少（56 例）、関節痛（39 例）及び蕁麻疹（10 例）、投与中断に至った主な有害事象は、関節痛（34 例）、蕁麻疹（12 例）、発疹（10 例）、嘔吐（9 例）及び過敏症（9 例）であった。死亡例は 301 試験の 1 例（感電死）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

305 試験（パート 1）において多く認められた有害事象は、注射部位紅斑（83.3%、11.25 件/人年）、注射部位腫脹（83.3%、6.79 件/人年）、注射部位そう痒感（50.0%、4.60 件/人年）、関節痛（75.0%、2.12

件/人年) 及び頭痛 (33.3%、1.46 件/人年) であり、I/T/M 集団で認められた事象と概ね同様であったが、倦怠感、補体成分 C3 減少及び補体成分 C4 減少の発現割合及び単位時間あたりの発現件数 (人年あたりの発現件数) は、I/T/M 集団と比較して 305 試験の方が高かった (305 試験: 倦怠感 58.3%及び 0.88 件/人年、補体成分 C3 減少 41.7%及び 0.37 件/人年、補体成分 C4 減少 41.7%及び 0.37 件/人年、I/T/M 集団: 倦怠感 1.8%及び 0.01 件/人年、補体成分 C3 減少 8.4%及び 0.05 件/人年、補体成分 C4 減少 7.4%及び 0.03 件/人年)。305 試験で倦怠感が多く報告された理由の一つとして、日本人では「疲労」を同義語の「倦怠感」で報告することが多いことによるものと考えられた (疲労の発現割合及び単位時間あたりの発現件数: I/T/M 集団 27.4%及び 0.24 件/人年、305 試験 0%)。305 試験 (パート 1 及び 2) ³⁶⁾における維持期の有害事象及び副作用の発現割合は、90.0% (9/10 例) 及び 50.0% (5/10 例) であり、パート 1 の維持期で認められた事象の発現状況と大きな違いは認められなかった。

305 試験 (パート 2) では、重篤な有害事象は 2 例 (アレルギー性関節炎、転倒/出血性腸憩室炎) に認められ、いずれも Grade 3 の事象としても報告され、治験薬の投与中断に至ったが、いずれも転帰は回復であった。転倒/出血性腸憩室炎は治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

305 試験と海外試験 (301 試験及び I/T/M 集団) の被験者背景で違いが認められた、性別及び BMI 別の有害事象の発現状況は表 50 のとおりであり、女性では男性と比較して過敏症関連事象等の発現件数が高い傾向が認められたが、重篤な有害事象等の発現割合及び発現件数に男女間で大きな差はみられなかった。

表 50 性別及び BMI 別の有害事象の発現状況 (I/T/M 集団)

	性別		BMI (kg/m ²)		
	男性 (142 例)	女性 (143 例)	25 未満 (103 例)	25 以上 30 未満 (77 例)	30 以上 (101 例)
すべての有害事象	100 (142) 15.53 [6532]	100 (143) 31.44 [11732]	100 (103) 22.43 [6335]	100 (77) 26.06 [5653]	100 (101) 21.90 [5997]
重篤な有害事象	19.0 (27) 0.09 [36]	26.6 (38) 0.15 [57]	21.4 (22) 0.10 [29]	19.5 (15) 0.08 [18]	27.7 (28) 0.17 [46]
過敏症関連事象 ^{a)}	93.0 (132) 3.69 [1551]	97.2 (139) 7.53 [2808]	95.1 (98) 5.28 [1490]	96.1 (74) 7.73 [1676]	94.1 (95) 4.13 [1132]

上段: 発現割合% (発現例数)、下段: 人年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 表 49 の注釈 b) と同じ

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。I/T/M 集団における過敏症関連事象 ⁴²⁾の発現割合は 95.1%であった。重症度は、ほとんどが Grade 1 (70.4%、3067/4359 件 ⁴³⁾) 又は Grade 2 (28.5%、1241/4359 件) であり、Grade 3 以上の過敏症関連事象は 1.2% (51/4359 件) であった。ほとんどの事象 (96.9%) の転帰は回復であった。減量、投与中断又は投与中止に至った有害事象の割合は、それぞれ 2.7% (116/4359 件)、3.4% (148/4359 件) 又は 0.7% (32/4359 件) であり、発現した事象のほとんどで用量の変更はなかった。I/T/M 集団で認められた過敏症関連事象の PT 別での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。過敏症関連事象の初回発現までの期間 (平均値±標準偏差及び中央値 (範囲)、以下同様) は 53.2±138.5 日及び

⁴²⁾ SMQ 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

⁴³⁾ 報告されたエピソードは複数の PT に割り振られ、過敏症関連事象のエピソードは 4359 件、PT として 4416 件であった。

14.0 (1,1231) 日、事象の持続期間は 13.1 ± 50.7 日及び 2.0 (1,1218) 日であり、過敏症関連事象を発現した被験者の 82.6%は 14 日以内に回復したが、6 カ月以上継続した被験者も 1.2%に認められた。

薬剤過敏症又は過敏症反応の既往⁴⁴⁾の有無別及びアレルギー性疾患の併存⁴⁵⁾の有無別の有害事象の発現状況は、表 51 のとおりであった。薬剤過敏症又は過敏症反応の既往がある部分集団では、既往がない部分集団と比較して重篤な有害事象の発現割合が高かったが、過敏症関連事象及び急性全身性過敏症反応の発現割合及び発現件数に部分集団間で異なる傾向は認められなかった。

表 51 薬剤過敏症又は過敏症反応の既往の有無別及びアレルギー性疾患の併存の有無別の有害事象の発現状況 (I/T/M 集団)

	薬剤過敏症又は過敏症反応の既往		アレルギー性疾患の併存	
	あり (107 例)	なし (178 例)	あり (123 例)	なし (162 例)
すべての有害事象	100 (107) 23.01 [7379]	100 (178) 23.01 [10885]	100 (123) 25.18 [9061]	100 (162) 21.21 [9203]
重篤な有害事象	29.0 (31) 0.13 [41]	19.1 (34) 0.11 [52]	25.2 (31) 0.15 [53]	21.0 (34) 0.09 [40]
過敏症関連事象 ^{a)}	97.2 (104) 5.55 [1781]	93.8 (167) 5.45 [2578]	94.3 (116) 5.25 [1890]	95.7 (155) 5.69 [2469]
急性全身性過敏症反応 ^{b)}	5.6 (6) 0.03 [10]	5.6 (10) 0.03 [15]	7.3 (9) 0.04 [14]	4.3 (7) 0.03 [11]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：人年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 表 49 の注釈 b) と同じ

b) NIAID/FAAN 基準に基づきアナフィラキシーの可能性があると特定された事象

投与期⁴⁶⁾別の有害事象の発現状況は表 52 のとおりであり、305 試験 (パート 1) 及び I/T/M 集団のいずれにおいても、有害事象等の発現件数は維持期と比較して導入期及び漸増期で高かった。

⁴⁴⁾ 薬物過敏症、過敏症、アナフィラキシー反応、血清病、湿疹、皮膚乾燥、そう痒症、紅斑、発疹、紅斑性皮疹、皮膚色素過剰、蕁麻疹、貨幣状湿疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、アレルギー性皮膚炎又は斑状丘疹状皮疹の既往歴を有する場合、「既往歴あり」とされた。

⁴⁵⁾ 季節性アレルギー、複合アレルギー、喘息、咳喘息、アレルギー性咳嗽、アレルギー性副鼻腔炎又はアレルギー性鼻炎を有する場合、「併存あり」とされた。

⁴⁶⁾ 各投与期の定義は、以下のとおり。

導入期：本剤 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

維持期：血中 Phe 濃度が 600 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下し、26 日以上に亘り、同一用量での投与遵守率が 80%以上維持できた期間。維持期の開始日は、前述の基準を満たした最初の血中 Phe 濃度評価日とされた。

表 52 投与期別の有害事象の発現状況 (305 試験 (パート 1) 及び I/T/M 集団)

	305 試験 (パート 1)			I/T/M 集団		
	導入期 (12 例)	漸増期 (12 例)	維持期 (7 例)	導入期 (285 例)	漸増期 (273 例)	維持期 (178 例)
すべての有害事象	91.7 (11) 124.92 [92]	100 (12) 42.31 [411]	57.1 (4) 24.63 [75]	94.0 (268) 85.21 [1564]	99.6 (272) 31.88 [8908]	98.9 (176) 15.86 [7792]
すべての副作用	91.7 (11) 115.41 [85]	100 (12) 38.71 [376]	42.9 (3) 13.80 [42]	87.7 (250) 67.12 [1232]	98.5 (269) 23.38 [6533]	89.9 (160) 6.36 [3127]
重篤な有害事象	8.3 (1) 1.36 [1]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	1.8 (5) 0.27 [5]	13.9 (38) 0.17 [47]	15.7 (28) 0.08 [41]
Grade 3 以上の有害事象 ^{a)}	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	3.5 (10) 0.65 [12]	15.4 (42) 0.22 [62]	14.6 (26) 0.08 [37]
減量に至った有害事象	0 (0) 0 [0]	8.3 (1) 0.10 [1]	28.6 (2) 0.99 [3]	1.8 (5) 1.04 [19]	24.9 (68) 0.62 [172]	35.4 (63) 0.23 [113]
投与中断に至った有害事象	41.7 (5) 23.08 [17]	8.3 (1) 1.03 [10]	0 (0) 0 [0]	5.3 (15) 1.63 [30]	26.0 (71) 0.81 [226]	18.0 (32) 0.14 [69]
投与中止に至った有害事象	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	2.8 (8) 0.65 [12]	10.6 (29) 0.19 [52]	2.8 (5) 0.02 [9]
試験中止に至った有害事象	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	2.1 (6) 0.49 [9]	5.9 (16) 0.11 [32]	2.2 (4) 0.01 [6]
過敏症関連事象 ^{b)}	91.7 (11) 36.66 [27]	91.7 (11) 6.18 [60]	57.1 (4) 8.87 [27]	60.7 (173) 22.66 [416]	89.4 (244) 8.34 [2330]	84.8 (151) 3.28 [1613]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：人年あたりの発現件数 [発現件数]

導入期：本剤 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

維持期：血中 Phe 濃度が 600 µmol/L 以下に低下し、26 日以上に亘り、同一用量での投与順守率が 80%以上維持できた期間。

維持期の開始日は、前述の基準を満たした最初の血中 Phe 濃度評価日とされた。

a) 表 49 の注釈 a)と同じ

b) 表 49 の注釈 b)と同じ

発現時期別の有害事象の発現状況は表 53 のとおりであり、有害事象等の発現件数は、投与 6 カ月以内で最も高く、その後 (投与 6 カ月超 1 年以内から投与 5 年超まで) は、投与期間の長期化に伴い発現件数が増加する傾向は認められなかった。

表 53 発現時期別の有害事象の発現状況 (I/T/M 集団)

	6 カ月以内 (285 例)	6 カ月超 1 年 (230 例)	1 年超 2 年 (208 例)	2 年超 3 年 (183 例)	3 年超 4 年 (165 例)	4 年超 5 年 (93 例)	5 年超 (37 例)
すべての有害事象	99.6 (284) 59.09 [7498]	95.2 (219) 24.71 [2627]	97.1 (202) 19.25 [3708]	96.2 (176) 13.36 [2274]	80.6 (133) 11.86 [1418]	90.3 (84) 9.95 [631]	59.5 (22) 7.81 [108]
すべての副作用	98.9 (282) 48.36 [6137]	80.0 (184) 14.37 [1528]	85.6 (178) 9.15 [1762]	59.6 (109) 5.15 [877]	44.8 (74) 3.18 [380]	32.3 (30) 2.65 [168]	24.3 (9) 2.89 [40]
重篤な有害事象	8.4 (24) 0.21 [27]	7.0 (16) 0.20 [21]	8.2 (17) 0.11 [22]	4.4 (8) 0.05 [9]	3.6 (6) 0.09 [11]	3.2 (3) 0.05 [3]	0 (0) 0 [0]
Grade 3 以上の有害事象 ^{a)}	14.7 (42) 0.43 [54]	4.8 (11) 0.18 [19]	7.7 (16) 0.10 [20]	3.3 (6) 0.05 [9]	3.6 (6) 0.06 [7]	2.2 (2) 0.03 [2]	0 (0) 0 [0]
減量に至った有害事象	20.7 (59) 1.26 [160]	7.8 (18) 0.26 [28]	19.7 (41) 0.30 [58]	13.7 (25) 0.22 [37]	7.3 (12) 0.13 [16]	3.2 (3) 0.06 [4]	2.7 (1) 0.07 [1]
投与中断に至った有害事象	24.2 (69) 1.65 [209]	8.7 (20) 0.40 [43]	13.0 (27) 0.24 [47]	5.5 (10) 0.09 [15]	3.6 (6) 0.07 [8]	2.2 (2) 0.05 [3]	0 (0) 0 [0]
投与中止に至った有害事象	10.5 (30) 0.44 [56]	1.3 (3) 0.05 [5]	4.3 (9) 0.06 [12]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
試験中止に至った有害事象	6.3 (18) 0.30 [38]	1.7 (4) 0.05 [5]	1.9 (4) 0.02 [4]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]
過敏症関連事象 ^{b)}	90.5 (258) 16.28 [2066]	60.9 (140) 5.61 [596]	69.2 (144) 4.81 [926]	51.9 (95) 2.40 [409]	40.6 (67) 2.14 [256]	32.3 (30) 1.31 [83]	24.3 (9) 1.66 [23]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：人年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 表 49 の注釈 a)と同じ

b) 表 49 の注釈 b)と同じ

有害事象発現時又は直前の用量別の有害事象の発現状況は表 54 のとおりであり、用量の増加に伴い有害事象等の発現割合及び発現件数が高くなる傾向は認められなかった。

表 54 有害事象発現時又は直前の用量別の有害事象の発現状況 (I/T/M 集団)

	1 日あたりの投与量 ^{a)}				全体 (285 例)
	<20 mg (285 例)	20 ≤ <40 mg (257 例)	40 ≤ <60 mg (223 例)	60 mg ≤ (105 例)	
すべての有害事象	99.6 (284) 36.75 [5872]	86.8 (223) 24.77 [4481]	97.3 (217) 18.81 [6312]	66.7 (70) 13.05 [1475]	100 (285) 23.01 [18264]
すべての副作用	98.6 (281) 25.68 [4103]	78.6 (202) 15.55 [2814]	91.5 (204) 9.78 [3280]	56.2 (59) 5.61 [634]	100 (285) 13.72 [10892]
重篤な有害事象	7.4 (21) 0.13 [21]	7.8 (20) 0.15 [27]	11.7 (26) 0.11 [38]	5.7 (6) 0.05 [6]	22.8 (65) 0.12 [93]
Grade 3 以上の有害事象 ^{b)}	11.2 (32) 0.26 [42]	7.4 (19) 0.15 [28]	11.2 (25) 0.11 [36]	4.8 (5) 0.04 [5]	24.9 (71) 0.14 [111]
減量に至った有害事象	13.3 (38) 0.57 [91]	17.5 (45) 0.55 [99]	28.3 (63) 0.30 [99]	12.4 (13) 0.13 [15]	41.8 (119) 0.38 [304]
投与中断に至った有害事象	18.9 (54) 0.83 [133]	11.7 (30) 0.41 [75]	17.5 (39) 0.26 [88]	8.6 (9) 0.22 [25]	35.8 (102) 0.41 [325]
投与中止に至った有害事象	7.7 (22) 0.25 [40]	3.9 (10) 0.11 [20]	3.6 (8) 0.03 [9]	1.9 (2) 0.04 [4]	14.7 (42) 0.09 [73]
試験中止に至った有害事象	4.6 (13) 0.13 [21]	1.9 (5) 0.04 [7]	3.1 (7) 0.05 [18]	1.0 (1) 0.01 [1]	9.1 (26) 0.06 [47]
過敏症関連事象 ^{c)}	80.7 (230) 9.16 [1463]	64.6 (166) 5.57 [1007]	79.8 (178) 4.79 [1608]	48.6 (51) 2.43 [275]	95.1 (271) 5.49 [4359]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：人年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 1 日あたりの投与量は、同日内に投与された総投与量とされた。60 mg 以上投与された 105 例のうち、60 mg/日として投与された被験者は 65 例であり、残りの 40 例は、同日内の複数回投与によって 1 日の総投与量が 60 mg 以上となった被験者であった。20 mg 以上 40 mg 未満、40 mg 以上 60 mg 未満の区分では、同日内の複数回投与により当該区分に含まれたのは各 2 例であった。

b) 表 49 の注釈 a) と同じ

c) 表 49 の注釈 b) と同じ

機構は、以下のように考える。本剤は、シアノバクテリア由来の PAL 類縁体を有効成分とするタンパク質製剤であり、本剤の臨床試験において、ほぼすべての被験者で過敏症関連事象に代表される免疫反応に関連した事象が認められたが、多くの事象の重症度は Grade 1/2 であった。ただし、アナフィラキシー反応等の重篤な事象も認められており、これらの事象の発現に対して細心の注意を払う必要がある（「7.R.3.1 急性全身性過敏症反応（アナフィラキシー）について」の項を参照）。有害事象の発現傾向については、導入期及び漸増期を含む投与 6 カ月までが他の期間と比較して発現件数が多く、その後は投与期間の長期化に伴い発現件数が増加する傾向は認められず、用量の増加に伴い有害事象等の発現割合及び発現件数が高くなる傾向は認められなかった。有害事象の発現状況や発現時期に関するこれらの傾向は、日本人患者を対象とした 305 試験と 301 試験及び 302 試験を含む併合解析集団との間で大きな違いは認められなかった。免疫反応に関連した事象等の本剤投与時に注目すべき各事象について、以下に個別に検討したが、本剤は PKU の治療に対して十分な知識と経験を有する医師により使用され、後述する各事象に関する適切な注意喚起及びリスク最小化活動がなされることを前提とすれば、PKU 患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.3.1 急性全身性過敏症反応（アナフィラキシー）について

申請者は、以下のように説明している。アレルギー疾患領域及び免疫疾患領域を専門とする医師から構成される独立判定委員会により NIAID/FAAN 基準（J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 391-7）に基づきアナフィラキシーの可能性があると特定された事象を「急性全身性過敏症反応」と定義し、各事象の重症度は、Brown の重症度判定基準（J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 371-6）に基づき評価した。

I/T/M 集団における急性全身性過敏症反応⁴⁷⁾は、5.6% (16/285 例、0.03 件/人年) に 25 件のエピソード (PT として 30 件⁴⁸⁾) が認められ、そのうち重症⁴⁹⁾と判定されたエピソードは 4 例 5 件 (1.4%、0.01 件/人年) であった (表 55)。全 25 件の急性全身性過敏症反応エピソードは、いずれも後遺症なく回復した。重症と判定された 4 例のうち、1 例 (被験者 1) は、急性全身性過敏症反応エピソードを 4 件発現し、このうち 2 件は重症と判定され、4 件目のエピソード発現後に本剤の投与を中止し、試験中止に至った。2 例 (被験者 10 及び 14) は、重症と判定されたエピソードにより投与を中止し、再投与は行われなかった。残り 1 例 (被験者 3) は、エピソードから回復後に減量し、その後 CRP の異常値及び補体成分 C4 濃度の低下が認められたため本剤の投与を中止した。305 試験 (パート 1 及び 2) において、急性全身性過敏症反応は認められなかった。

表 55 急性全身性過敏症反応エピソードの一覧 (I/T/M 集団)

被験者番号	試験名	事象名	発現時用量 (mg/日)	発現日 (日)	直近の投与から発現までの期間 (min)	前投薬の有無	本薬に対する措置	Brown 基準の重度	アドレナリン投与
1	205	呼吸困難、潮紅、低血圧	15	59	6	あり	投与中断	非該当	なし
	205	呼吸困難、潮紅、そう痒症	75	158	2	あり	投与中断	非該当	なし
	003	過敏症	56.25	421	0	あり	投与中断	該当	あり
		アナフィラキシー反応	75	574	2	あり	試験中止	該当	あり
2	301	アナフィラキシー反応	10	166	2	あり	試験中止	非該当	あり
3	301	アナフィラキシー様反応	40	78	報告なし	あり	試験中止	該当	あり
4	302	過敏症	40	216	0	なし	減量	非該当	あり
5	301	アナフィラキシー反応	10	57	1	あり	変更なし	非該当	なし
		アナフィラキシー様反応	20	70	2	あり	減量	非該当	なし
6	302	アナフィラキシー様反応	20	230	30	あり	変更なし	非該当	なし
		アナフィラキシー様反応	40	350	62	あり	変更なし	非該当	なし
		アナフィラキシー様反応	40	351	2	あり	投与中断	非該当	なし
		アナフィラキシー様反応	40	358	2	あり	試験中止	非該当	なし
7	302	過敏症	20	834	報告なし	不明	投与中断	非該当	あり
8	302	アナフィラキシー反応	20	322	10	なし	変更なし	非該当	あり
9	301	アナフィラキシー反応	40.2	129	12	なし	試験中止	非該当	なし
10	301	アナフィラキシー反応	40	77	5	あり ^{a)}	投与中止	該当	あり
11	302	アナフィラキシー反応	40	1423	15	あり	変更なし	非該当	なし
12	302	アナフィラキシー様反応	40	183	0	あり	変更なし	非該当	なし
		アナフィラキシー反応	40	187	0	あり	投与中断	非該当	なし
		アナフィラキシー反応	20	681	0	あり	投与中止	非該当	なし
13	302	アナフィラキシー反応	40	467	4	あり	試験中止	非該当	なし
14	301	アナフィラキシー反応	20	63	0	あり	投与中止	該当	あり
15	301	呼吸困難、潮紅	40	129	0	あり	変更なし	非該当	あり
16	302	アナフィラキシー反応	40	248	6	不明	投与中断	非該当	なし

MedDRA/J ver.24.0

a) 自己投与の後に内服していた。

47) 急性全身性過敏症反応の症状の可能性のある事象として、次の①～④のいずれかに該当する事象を特定した (①SMQ のアナフィラキシー反応 (広域)、②報告された全てのアナフィラキシー又はアナフィラキシー様反応の事象、③アドレナリンを投与した全ての事象、④過敏症関連事象を含む有害事象のレビューで追加された事象)。アナフィラキシーの NIAID/FAAN 基準を満たす可能性のある全ての症例及びエピソードについて、独立判定委員会は次の NIAID/FAAN 基準を用いてアナフィラキシーの可能性のあるエピソードへの該当性を判定した。

・ NIAID/FAAN 基準

1. 皮膚症状又は粘膜組織の病変のいずれかが存在し、急速に (数分～数時間以内) 発現する症状で、かつ呼吸器症状又は循環器症状を伴う。
2. 一般的にアレルゲンとなりうるものへの曝露後、急速に (数分～数時間以内) 発現する次の a～d のうち、2 つ以上を伴う (a. 皮膚・粘膜症状、b. 呼吸器症状、c. 循環器症状、d. 持続する消化管症状)。
3. 既知のアレルゲンへの曝露後の急速な (数分～数時間以内) 血圧低下

48) 報告されたエピソードは複数の PT に割り振られた。

49) Brown の重症度判定基準に基づき、次の①～③のいずれかを満たす場合に「重症」と判定された (①チアノーゼ又は経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) ≤ 92%、②低血圧: 収縮期血圧 90 mmHg 未満、③神経学的異常: 意識消失、虚脱、失禁)。

MD 集団のうち I/T/M 集団に含まれない被験者において、急性全身性過敏症反応は 2 例に 2 件のエピソード（蕁麻疹/胸部不快感/呼吸困難、血管浮腫）が認められ、うち 1 例 1 件（血管浮腫）は重症と判定された。当該被験者は本剤の投与を中止したが、その後 003 試験に参加し、データカットオフ時まで急性全身性過敏症反応が再発することなく本剤の投与が継続された。いずれの事象も後遺症なく回復した。

I/T/M 集団における急性全身性過敏症反応について、初回エピソード発現までの期間（平均値±標準偏差及び中央値（範囲）、以下同様）は 292.6 ± 360.6 日及び 174.5（57, 1423）日であった。他の期間と比べて投与開始後 6 カ月以内（0.12 件/人年）及び 6 カ月超 1 年以内（0.08 件/人年）で発現件数が高かったものの、その後も発現が認められた（1 年超 2 年以内：0.02 件/人年、2 年超 3 年以内：0.01 件/人年、3 年超：0.01 件/人年）。直近の投与からエピソード発現までの期間は 1.08 ± 4.78 時間及び 0.03（0, 24.0）時間であり、直近の投与からエピソード発現までの期間に関する情報が得られたエピソード 23 件のうち、ほとんどが投与後 1 時間以内に発現した（投与直後：30.4%（7 件）、投与後 10 分以内：82.6%（19 件）、投与後 1 時間以内：95.7%（22 件））。エピソードの持続期間は 1.5 ± 0.9 日及び 1.0（1, 5）日であり、事象発現時又は直前の用量（平均値±標準偏差及び中央値（範囲））は 36.1 ± 16.8 mg 及び 40.0（10, 75）mg、事象発現時又は直前の用量別の急性全身性過敏症反応の単位時間あたりの発現件数は、20 mg/日未満 0.02 件/人年、20 mg 以上 40 mg/日未満 0.03 件/人年、40 mg 以上 60 mg/日未満 0.04 件/人年及び 60 mg/日以上 0.02 件/人年であり、いずれの用量でも認められた。

アナフィラキシーを含む過敏症反応に対する対応として、当初は治験責任医師の判断に基づき、治験薬投与の約 2～3 時間前にヒスタミン H1 受容体拮抗薬、H2 受容体拮抗薬及び NSAIDs の前投与が可能とされていたが、2014 年 8 月に治験実施計画書が改訂され、第 III 相試験では少なくとも漸増期完了までは全ての被験者に対して前投与が必須とされた。また、導入期／漸増期の期間が最大 14 週間から最大 26 週間に延長された。加えて、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（自己投与可能な製剤）の使用方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。また、自己投与の際は、初回投与から少なくとも 16 週間までは、投与後少なくとも 1 時間はアナフィラキシーに関する上述の知識及び対処方法に関する教育訓練を受けた観察者又は訪問看護師が被験者を観察することとされた。当該治験実施計画書の改訂前後での急性全身性過敏症反応の単位時間あたりの発現件数は、改訂前 0.215 件/人年に対して改訂後 0.054 件/人年であり、当該安全対策の実施により低下した。I/T/M 集団における急性全身性過敏症反応エピソード 25 件のうち、32%（8 件）は治療を要することなく自然治癒し、残りの 17 件はステロイド、抗ヒスタミン薬又はアドレナリンで治療された。56%（14 件）は自宅での管理が可能であった。アドレナリンは 40%（10 件、うち 5 件は重症と判定）で投与され、投与場所は 10 件中 8 件は自宅、残り 2 件（被験者 7 及び 8）は救急外来であった。自宅でアドレナリンを投与した際の投与者は、8 件中 6 件は被験者自身又はその場に居合わせた成人、残りの 2 件は訪問看護師であった。このうち 6 件は、追加観察又は治療のために救急外来を受診した。アドレナリン投与に関連する合併症の報告はなく、入院及び集中治療室入室での管理を必要としたのは 1 例（被験者 7）のみであり、当該被験者は投薬治療により、エピソード発現後 4 日目に回復して退院し、その 14 日後に本剤 10 mg/日で投与を再開した。本剤の臨床試験で急性全身性過敏症反応が認められた被験者のうち、挿管又は昇圧剤静脈内投与を必要とした被験者はいなかった。

抗薬物抗体との関連性について、I/T/M 集団において急性全身性過敏症反応を発現した被験者の抗本薬抗体、抗 PEG 抗体、抗 rAvPAL 抗体及び中和抗体の抗体価は、非発現被験者の抗体価と比較して高値であったが、個々の被験者の抗体価は、急性全身性過敏症反応を発現した被験者集団と非発現被験者集団との間で重なっており、急性全身性過敏症反応の発現を予測可能な抗体価の基準は特定できなかった。I/T/M 集団における急性全身性過敏症反応エピソード 25 件について、各エピソード発現時又はその直後に、IgM 及び IgG 除去後の抗 rAvPAL IgE 抗体及び抗本薬 IgE 抗体を測定した結果、いずれも陰性であった。また、301 試験集団における補体成分及び CIC 形成の推移は、本剤投与後 3～9 カ月に補体成分 C3 及び C4 低下と CIC 形成の増加がみられ、その後徐々にベースライン付近に回復する傾向がみられ（図 3）、当該傾向は、急性全身性過敏症反応の発現件数が他の期間と比べて投与開始後 6 カ月以内及び 6 カ月超 1 年以内で高いことと関連している可能性が考えられた。

一般的に、IgE 介在性の I 型アレルギーは症状がより重症であることが多い。IgE 介在性であることが特定された患者の 80%が入院し、50%が集中治療室での管理を必要とし、45%が挿管され、これらの割合は非 IgE 介在性反応よりも数倍高い（J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 414-20）。また、アドレナリン投与を含む治療を施すまでの時間が遅れたといった理由で患者が死に至る可能性がある。一方、III 型アレルギーでは、主に免疫複合体の形成及び補体活性化に関連する有害事象が発現し、I 型アレルギーに類似した急性全身性過敏症反応が発現することもあるが、一般的に I 型アレルギーと比べて軽度で治療なく回復することが多く、再投与時の症状も軽度又はみられないことが多い（Clin Transl Immunology 2015; 4: e39）。

I/T/M 集団において急性全身性過敏症反応が認められた 16 例のうち、回復後に本剤の再投与⁵⁰⁾を行った 10 例中 4 例（被験者 1、5、6 及び 12）では、再投与後に急性全身性過敏症反応が再発現した。当該 4 例のうち 1 例（被験者 12）は、投与を中止し、2 例（被験者 1 及び 6）は、いずれも 4 回目のエピソード後に、治験責任医師の判断により試験中止とされた。再投与後に急性全身性過敏症反応が発現した 1 例を含む残りの 7 例は、本剤の投与が継続可能であった。なお、1 回目と 2 回目のエピソードの間の投与期間の中央値（範囲）は 54.5（4～120）日であり、投与の再開当日に急性全身性過敏症反応を発現した被験者は認められなかった。

本剤の海外市販後データ⁵¹⁾について、SMQ のアナフィラキシー反応（広域）に該当した事象は 259 例報告され、そのうち 227 例が詳細のレビューにより急性全身性過敏症反応として評価された。本剤初回投与から事象発現までの期間は、95 例が 6 カ月以内、45 例が 6 カ月以降、87 例が不明であった。107 例は事象発現後、救急外来を受診したと報告された。また、NIAID/FAAN 基準を満たした事象は 34 例であり、うちアドレナリンの投与が報告された症例は 26 例、ステロイドの投与が報告された症例は 11 例であった。当該事象の発現により重篤な転帰に至った症例は報告されなかった。

⁵⁰⁾ 301 試験及び 302 試験では、アナフィラキシーが疑われる事象の消失後に治験責任医師が本剤の投与を再開しても安全であると判断した場合、アナフィラキシーが疑われる事象が発現したときと同じ用法で、以下の用量に従って再投与された。再投与時の初回投与は、アナフィラキシーが発現した際に適切な処置が可能な治験実施医療機関で行うこととされ、投与再開時から 1 週間は、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬、H2 受容体拮抗薬及び NSAIDs（NSAIDs が投与できない被験者はアセトアミノフェン等の解熱鎮痛剤による代替可）の前投与、並びに自己投与の際は投与後少なくとも 1 時間は被験者を観察者（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を受けた者）が観察することとされた。

・アナフィラキシーが疑われる事象が発現したときの用量→再投与時の用量。ただし治験責任医師の判断により、さらに用量を減らすことが可能とされた。

2.5 mg/日→2.5 mg/日、5 mg/日→2.5 mg/日、10 mg/日→5 mg/日、20 mg/日→10 mg/日、40 mg/日→20 mg/日、60 mg/日→40 mg/日

⁵¹⁾ 2018 年 11 月 24 日～2022 年 5 月 23 日までに集積された海外市販後データ（累積推定使用患者：1366 人、累積推定曝露期間：2413.8 人年）

以上、本剤投与時にアナフィラキシー反応を含む急性全身性過敏症反応が認められたが、いずれも適切な措置等により回復している。また、回復後に投与再開が可能で、その後も本剤の投与が継続可能であった被験者も認められた。いずれの事象も、IgE 介在性の I 型アレルギーではなく、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ものと考えられた。添付文書においては、当該事象の発現状況及び臨床試験における規定、結果等を踏まえて主に以下の点を注意喚起し、医療従事者向け及び患者向け資材等を用いたリスク最小化活動を実施することで、急性全身性過敏症反応のリスクは管理可能と考える。また、製造販売後においても急性全身性過敏症反応の発現状況について引き続き情報収集する予定である。

- ・ 重度の急性全身性過敏症反応（アナフィラキシー等）又は重度の全身性過敏症反応（重度の血清病、重度の血管浮腫等）の既往のある患者、軽度から中等度の急性全身性過敏症反応の再発があった患者は禁忌とする。重度の急性全身性過敏症反応若しくは重度の全身性過敏症反応が認められた場合、又は軽度から中等度の急性全身性過敏症反応の再発が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な治療を行うこと。
- ・ 本剤を処方する際は、自己投与可能なアドレナリン注射剤を処方すること。
- ・ 患者に対し、本剤の初回投与前に、急性全身性過敏症反応の徴候及び症状を説明し、発現した場合の対処方法について指導・訓練すること。また、本剤投与中はアドレナリン注射剤を常時携帯するよう指導すること。
- ・ 導入期及び漸増期には抗ヒスタミン薬及び必要に応じて NSAIDs やアセトアミノフェン等の解熱鎮痛剤の前投与を行い、維持期においても患者の状態に応じて前投与を行うこと。
- ・ 本剤の初回投与又は過敏症反応等による投与中断後の投与再開時の初回投与は医師の監督のもとで行い、本剤投与後少なくとも 1 時間は注意深く観察すること。
- ・ 自己投与を行う場合は、患者に対する指導・訓練を行い、本剤を適切に自己投与可能であることを評価することに加え、本剤投与開始から少なくとも 6 カ月間は、急性全身性過敏症反応の徴候及び症状並びにその対処方法について指導・訓練を受けた家族等が本剤投与後少なくとも 1 時間は患者の傍らで観察するよう指導すること。また、本剤投与開始から 6 カ月後以降においても、医師は家族等による投与時の観察の必要性を検討し、必要な場合は観察を行うよう指導すること。
- ・ 軽度から中等度の急性全身性過敏症反応の発現後の投与再開について、初回発現から回復した後に本剤の投与を再開することのリスク及びベネフィットを踏まえて検討すること。投与再開時の初回投与は、急性全身性過敏症反応を管理することが可能な医師の監視下で前投与を行った上で投与すること。

機構は、以下のように考える。治験実施計画書の改訂以降、第 III 相試験では、被験者に対してアナフィラキシーの徴候及び症状並びにアドレナリン注射剤の携帯を含む対処方法の指導に加え、抗ヒスタミン薬及び NSAIDs の前投与、自己投与の際は観察者による被験者の観察等による過敏症に対する安全対策が講じられた上で実施され、本剤投与時にアナフィラキシー反応等の急性全身性過敏症反応の事象は一定の割合で認められたものの、いずれの事象も適切な措置等により転帰は回復であった。5 例 6 件は重症と判定されたが、入院及び集中治療室での管理を必要とした被験者は 1 例であり、挿管又は昇圧剤の投与を必要とした被験者は認められなかった。また、急性全身性過敏症反応が認められた被験者においても、当該事象の回復後、一部の被験者では本剤の再投与がなされ、その後投与継続が可能であった被験者も認められた。申請者は、臨床試験で認められた急性全身性過敏症反応は、IgE 介在性の I 型アレ

ルギーではなく、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旨を説明しているが、製造販売後に当該事象が発現した際には、当該事象が I 型又は III 型のアレルギーのいずれの機序により生じたかを区別することは難しく、医療現場においてはいずれもアナフィラキシーとしての対応が行われるものと考えられる。申請者が提案するように、アナフィラキシーに対し、添付文書において臨床試験での規定等を踏まえた適切な注意喚起を行い、PKU の治療に対して十分な知識と経験を有する医師が、本剤投与によるアナフィラキシー等の過敏症のリスクを理解した上で、患者に適切な指導を行う等、後述のリスク最小化活動が確実に実施されることを前提とすれば、当該リスクの管理は可能と考えるが、製造販売後も発現状況について引き続き情報収集を行う必要がある。本剤を処方する医師に対する教育や本剤の自己投与時の対応を含め、アナフィラキシー等の懸念を踏まえた本剤のリスク最小化活動の詳細については、「7.R.6 アナフィラキシー等のリスクを踏まえたリスク最小化活動について」の項でさらに議論する。

7.R.3.2 血清病様反応について

申請者は、以下のように説明している。免疫系障害の 1 つとして、血清病様反応を評価した。I/T/M 集団における血清病様反応⁵²⁾の発現割合は、2.5% (7/285 例、7 件) であり、いずれも血清病として報告された。重症度は、Grade 2 が 4 例、Grade 3 が 3 例であった。Grade 3 の 3 例のうち 2 例は投与中止に至り、いずれも重篤な事象と判断された。7 例の血清病はいずれも後遺症なく回復し、持続期間は 1~8 日であった。血清病の回復後に本剤の投与を再開した 5 例のうち、3 例は投与中断、1 例は減量及び 1 例は用量変更なく投与を継続したが、いずれも本剤の投与再開後に血清病の再発は認められなかった。305 試験（パート 1）では、3 例に血清病様反応が認められた。重症度は Grade 1/2 であり、Grade 2 の 1 例は投与中断に至ったが、いずれの事象も転帰は回復であった。

発現時期について、7 例中 6 例は投与 6 カ月以内に発現し、残りの 1 例は投与 6 カ月超 1 年以内に発現した。事象発現時又は直前の用量について、7 例中 6 例は 20 mg/日未満であり、残りの 1 例は 40 mg 以上 60 mg/日未満であった。

以上、臨床試験において血清病様反応の事象が認められ、重篤な事象も認められたが、いずれも後遺症なく回復した。また、投与を再開した被験者において血清病の再発は認められなかった。添付文書等において、当該事象の発現状況及び全身性過敏症反応に関する注意喚起（「7.R.3.1 急性全身性過敏症反応（アナフィラキシー）について」の項を参照）に加え、過敏症反応が認められた場合は、必要に応じて本剤の用量調整、投与を中断又は中止し、適切な治療を行う旨も注意喚起することで、血清病を含む全身性過敏症反応のリスクは管理可能と考える。また、製造販売後においても血清病の発現状況について引き続き情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤投与時に認められた血清病様反応について、重篤な事象も認められたが、いずれの被験者も後遺症なく回復していることを確認した。認められた事象の重症度を踏まえると、本剤投与に際して特に注意が必要な事象の 1 つと考えられ、添付文書等において、当該事象の発現状況を情報提供するとともに、過敏症反応が発現した場合の対処方法を含めて注意喚起する必要がある。また、製造販売後においても血清病の発現状況について引き続き情報収集することは適切である。

⁵²⁾ 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

7.R.3.3 関節痛関連事象について

申請者は、以下のように説明している。関節痛は、過敏症関連事象として最も多く認められた事象であったため、関節痛関連事象を評価した。I/T/M 集団における関節痛関連事象⁵³⁾の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、86.0% (245/285 例、1950 件) 及び 2.46 件/人年であった。重症度は、ほとんどが Grade 1 (1257/1950 件、64.5%) 又は Grade 2 (673/1950 件、34.5%) であった。Grade 3 の事象は 14 例 20 件 (関節痛 12 例 18 件、四肢痛 2 例 2 件) に認められたが、いずれも転帰は回復であった。関節痛関連事象が認められたほとんどの被験者で投薬治療を必要としたが、事象の転帰はほとんど (96.6%) が回復であり、ほとんどの事象 (90.1%) は用量の変更を必要としなかった。減量に至った有害事象は 3.7% (73/1950 件)、投与中断に至った有害事象は 3.6% (70/1950 件)、投与中止に至った有害事象は 0.6% (11/1950 件) であった。305 試験 (パート 1) において、関節痛関連事象は 75.0% (9/12 例) に認められた。重症度は Grade 1/2 であり、いずれも転帰は回復であった。

関節炎が示唆される事象も含めて評価するため、関節痛/関節炎関連事象⁵⁴⁾を用いて検討したところ、発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、86.7% (247/285 例、2037 件) 及び 2.57 件/人年であった。Grade 3 の事象は 14 例 20 件であり、いずれも関節痛関連事象の Grade 3 の事象と同一であった。関節痛/関節炎関連事象のうち、関節痛関連事象以外で多く認められた事象は、関節腫脹 (35 件)、関節硬直 (32 件) 及び関節炎 (13 件) で、重症度は Grade 1/2 であった。なお、305 試験 (パート 2) において、60 mg/日投与後にアレルギー性関節炎が認められ、重篤な事象及び Grade 3 と判断された。本事象により投与を中断したが、その後投与を再開し、転帰は回復であった。

発現時期別の関節痛関連事象の発現状況について、投与 6 カ月以内に発現件数が他の期間と比較して高く、本剤の投与早期に CIC 形成が増加することとの関連が考えられた。投与 6 カ月以降の発現件数は徐々に低下した (表 56)。初回発現までの期間 (平均値±標準偏差及び中央値 (範囲)、以下同様) は 127.0±294.8 日及び 43.0 (1, 1946) 日であった。Grade 3 の事象の 14 例 20 件のうち、13 例 19 件は投与 6 カ月以内に認められ、残りの 1 例 1 件は投与 3 年超に認められた。事象の持続期間は 15.8±49.7 日及び 3 (1, 936) 日であり、多くの事象 (77.0%) の持続期間は 14 日未満であったが、6 カ月以上継続した事象も 1.4% (28 件) に認められた。

表 56 発現時期別の関節痛関連事象の発現状況 (I/T/M 集団)

	6 カ月以内 (285 例)	6 カ月超 1 年 (230 例)	1 年超 2 年 (208 例)	2 年超 3 年 (183 例)	3 年超 4 年 (165 例)	4 年超 5 年 (93 例)	5 年超 (37 例)
関節痛関連事象 ^{a)}	8.90 [1130]	2.11 [224]	1.34 [259]	1.17 [199]	0.82 [98]	0.50 [32]	0.58 [8]

人年あたりの発現件数 [発現件数]

a) PT の関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛又は頸部痛に該当する事象

事象発現時又は直前の用量別の関節痛関連事象の単位時間あたりの発現件数は、20 mg/日未満 5.04 件/人年、20 mg 以上 40 mg/日未満 2.77 件/人年、40 mg 以上 60 mg/日未満 1.62 件/人年、60 mg/日以上 0.82 件/人年であり、20 mg/日未満で高かった。Grade 3 の事象は、20 mg/日未満 10 例 13 件 (0.08 件/人年)、20 mg 以上 40 mg/日未満 2 例 4 件 (0.02 件/人年)、40 mg 以上 60 mg/日未満 3 例 3 件 (0.01 件/人年) に認められ、60 mg/日以上では認められなかった。

⁵³⁾ PT の関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛又は頸部痛に該当する事象

⁵⁴⁾ PT の関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛、頸部痛、アミロイド関節症、抗甲状腺薬による関節炎症候群、関節炎、アレルギー性関節炎、更年期関節炎、腸炎性関節炎、反応性関節炎、関節障害、関節毒性、自己免疫性関節炎、パーチェット症候群、ブラウ症候群、癌性多発性関節炎、糖尿病性関節障害、出血性関節症、血友病性関節症、高 IgD 症候群、注射部位関節の炎症、単関節炎、多中心性細網組織球症、神経障害性関節症、回帰性リウマチ、多発性関節炎、ボンセ病、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群、ライター症候群、リウマチ熱、仙腸骨炎、血清反応陰性関節炎、SLE 関節炎、交感神経性後頸部症候群、外傷性関節炎、外傷性関節障害に該当する事象

以上、臨床試験において関節痛関連事象が認められ、有害事象の大部分は関節痛として報告された。重症度は多くが Grade 1/2 であり、Grade 3 の事象も認められたが、発現時期は投与 6 カ月以内に多く、用量の増加に伴い発現件数が増加する傾向もみられなかった。関節痛関連事象が認められたほとんどの被験者で投薬治療を必要としたが、事象の転帰はほとんどが回復であり、大部分の事象は用量変更の必要なく、その他の事象も投与中断又は減量により管理可能で、投与中止に至った事象は少なかった。添付文書等においては、当該事象の発現状況及び事象が発現した場合の対処方法を含めて過敏症反応の 1 つとして注意喚起し、製造販売後においても持続性の関節痛の発現状況について引き続き情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤投与時に関節痛関連事象が高頻度に認められたが、重症度は大部分が Grade 1/2 であり、Grade 3 の事象の転帰はいずれも回復であることを確認した。投与中止に至った事象は少なく、適切な治療により多くの事象は用量変更の必要なく管理可能であったことを踏まえると、当該事象の発現状況及び事象が発現した場合の対処方法を含めて注意喚起を行い、製造販売後においても持続性の関節痛に限らず重度の関節痛も含め、関節痛関連事象の発現状況について引き続き情報収集することが適切である。

7.R.3.4 注射部位反応について

申請者は、以下のように説明している。I/T/M 集団における注射部位反応関連事象⁵⁵⁾の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、93.3% (266/285 例、5135 件) 及び 6.47 件/人年であった。重症度は、1 件の Grade 3 の事象を除き、いずれも Grade 1 (4792/5135 件、93.3%) 又は Grade 2 (342/5135 件、6.7%) であり、Grade 4 以上の発現はなかった。Grade 3 の事象 (注射部位反応) は 10 mg/日投与時に認められ、翌日には回復した。注射部位反応関連事象で発現割合が高かった事象は、注射部位反応 (64.9%、2.56 件/人年)、注射部位紅斑 (51.6%、0.93 件/人年)、注射部位内出血 (37.9%、0.52 件/人年)、注射部位そう痒感 (35.8%、0.54 件/人年)、注射部位疼痛 (30.5%、0.37 件/人年)、注射部位腫脹 (26.7%、0.25 件/人年)、注射部位発疹 (21.4%、0.25 件/人年) 及び注射部位硬結 (17.9%、0.31 件/人年) であった。注射部位反応関連事象の転帰はほとんど (98.8%) が回復であり、ほとんどの事象 (99.2%) は用量の変更を必要としなかった。減量に至った有害事象は 0.4% (18/5135 件)、投与中断に至った有害事象は 0.3% (17/5135 件)、投与中止に至った有害事象は 0.1% (4/5135 件) であった。305 試験 (パート 1) において、注射部位反応関連事象は 91.7% (11/12 例) に認められた。重症度はいずれも Grade 1/2 であり、いずれも転帰は回復であった。

発現時期別の注射部位反応関連事象の発現状況について、投与 6 カ月以内での発現件数が他の期間と比較して高く、投与 6 カ月超以降の発現件数は徐々に低下した (表 57)。初回発現までの期間 (平均値 ± 標準偏差及び中央値 (範囲)、以下同様) は 46.3 ± 148.7 日及び 11.0 (1, 1394) 日であった。事象の持続期間は 9.5 ± 48.1 日及び 2.0 (1, 1612) 日であり、多くの事象 (91.3%) の持続期間は 14 日未満であった。14 日以上持続する注射部位皮膚反応⁵⁶⁾の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、51.2% (146/285 例、459 件) 及び 0.58 件/人年であり、重症度はいずれも Grade 1/2 であった。なお、Grade 2 の事象のうち重篤な事象は 1 例 (黄色肉芽腫) に認められ、薬物治療及び外科的治療が行われ、転帰は回復であった。305 試験 (パート 1) において 14 日以上持続する注射部位皮膚反応は 2 例に認められたが、重症度

⁵⁵⁾ HLT の注射部位反応に該当する事象

⁵⁶⁾ 14 日以上持続する、申請者が定義した注射部位皮膚反応に関連する PT に該当する事象

は Grade 1/2 であり、いずれも転帰は回復であった。発現時期別の発現状況の傾向は、注射部位反応関連事象と同様であった（表 57）。初回発現までの期間は 277.4 ± 355.5 日及び 122.5（1, 1802）日であり、事象の持続期間は 91.2 ± 153.0 日及び 35.0（14, 1612）日であった。

表 57 発現時期別の注射部位反応関連事象の発現状況（I/T/M 集団）

	6 カ月以内 (285 例)	6 カ月超 1 年 (230 例)	1 年超 2 年 (208 例)	2 年超 3 年 (183 例)	3 年超 4 年 (165 例)	4 年超 5 年 (93 例)	5 年超 (37 例)
注射部位反応関連 事象 ^{a)}	25.08 [3183]	5.80 [620]	3.66 [705]	2.25 [383]	1.34 [160]	1.07 [68]	1.16 [16]
14 日以上持続する 注射部位皮膚反応 ^{b)}	1.39 [176]	0.71 [75]	0.61 [117]	0.31 [53]	0.13 [16]	0.32 [20]	0.14 [2]

人年あたりの発現件数 [発現件数]

a) HLT の注射部位反応に該当する事象

b) 14 日以上持続する、申請者が定義した注射部位皮膚反応に関連する PT に該当する事象

事象発現時又は直前の用量別の注射部位反応関連事象の単位時間あたりの発現件数は、20 mg/日未満 13.47 件/人年、20 mg 以上 40 mg/日未満 7.68 件/人年、40 mg 以上 60 mg/日未満 4.05 件/人年及び 60 mg/日以上 1.99 件/人年であり、20 mg/日未満で高かった。14 日以上持続する注射部位皮膚反応の発現件数は、20 mg/日未満 0.99 件/人年、20 mg 以上 40 mg/日未満 0.59 件/人年、40 mg 以上 60 mg/日未満 0.43 件/人年、60 mg/日以上 0.44 件/人年と、用量区分間で大きな違いは認められなかった。

以上、臨床試験において注射部位反応関連事象が認められたが、Grade 3 の 1 例 1 件を除きいずれも Grade 1/2 であった。発現時期は投与 6 カ月以内に多く、投与 6 カ月超以降の発現件数は徐々に低下し、用量の増加に伴い発現件数が増加する傾向もみられなかった。半数の事象は発現から 48 時間以内に回復し、多くの事象は 14 日以内に回復した。一方、14 日以上持続する注射部位皮膚反応も一定の割合で認められることも踏まえ、添付文書等において当該事象の発現状況を情報提供して注意喚起し、製造販売後においても注射部位反応の発現状況について引き続き情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤投与時に注射部位反応関連事象が高頻度に認められたが、重症度は大部分が Grade 1 であり、大半の事象は持続することなく回復していた。長期投与化に伴い発現件数は低下する傾向であり、用量の増加に伴って発現件数が増加する傾向も認められなかった。一方で、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象も発現件数は少ないものの認められており、持続性の注射部位皮膚反応も認められていることも踏まえ、添付文書等において当該事象の発現状況を情報提供し、製造販売後においても持続性の注射部位皮膚反応を含め、注射部位反応の発現状況について引き続き情報収集することが適切である。

7.R.3.5 血管浮腫関連事象について

申請者は、以下のように説明している。免疫系障害の 1 つとして、血管浮腫関連事象を評価した。I/T/M 集団における血管浮腫関連事象⁵⁷⁾の発現割合は、7.4%（21/285 例、43 件）であった。重症度は、ほとんどが Grade 1（16 例 36 件）で、Grade 3 の事象は認められなかった。主な事象は、顔面腫脹（7 例 7 件）、舌腫脹（5 例 6 件）、咽頭腫脹（3 例 5 件）、口唇腫脹（3 例 4 件）及び口腔浮腫（2 例 2 件）であった。

⁵⁷⁾ 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（挿管に続発する咽喉腫脹等）、又は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。

血管浮腫関連事象 43 件は、同時に発現した複数の事象を 1 エピソードとして集計した場合には、37 エピソードとされ、このうち投与中断に至った有害事象は 5 件、減量に至った有害事象は 3 件、投与中止に至った有害事象は 3 件で、大部分は用量の変更はなかった。血管浮腫関連事象の転帰はすべて回復であった。305 試験（パート 1）において、血管浮腫関連事象は認められなかった。

発現時期別の血管浮腫関連事象の発現状況について、投与 6 カ月以内での発現件数が他の期間と比較して高かった（表 58）。初回発現までの期間（平均値±標準偏差及び中央値（範囲）、以下同様）は 228.1 ±294.1 日及び 91.0（4, 1222）日であり、事象の持続期間は 4.2±11.3 日及び 1.0（1, 64）日であった。

表 58 発現時期別の血管浮腫関連事象の発現状況（I/T/M 集団）

	6 カ月以内 (285 例)	6 カ月超 1 年 (230 例)	1 年超 2 年 (208 例)	2 年超 3 年 (183 例)	3 年超 4 年 (165 例)	4 年超 5 年 (93 例)	5 年超 (37 例)
血管浮腫関連事象 ^{a)}	0.18 [23]	0.05 [5]	0.01 [2]	<0.01 [1]	0.02 [2]	0.06 [4]	0 [0]

人年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 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（挿管に続発する咽喉腫脹等）、又は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。

事象発現時又は直前の用量別の血管浮腫関連事象の単位時間あたりの発現件数は、20 mg/日未満 0.12 件/人年、20～40 mg/日未満 0.07 件/人年、40～60 mg/日未満 0.04 件/人年、60 mg/日以上 0 件/人年であり、20 mg/日未満で高かった。

以上、臨床試験において血管浮腫関連事象が認められたが、大部分が Grade 1 の事象であり、投与中止に至った事象は少なく、大部分は用量の変更なく回復した。添付文書等においては、過敏症反応の 1 つとして注意喚起し、製造販売後においても血管浮腫関連事象の発現状況について引き続き情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤投与時に認められた血管浮腫関連事象の大部分は Grade 1 の事象であり、投与中止に至った事象は 3 件認められたものの、多くの事象は用量の変更なく、投与中止に至った事象も含め、いずれも転帰が回復であったことを確認した。添付文書等において血管浮腫関連事象を過敏症反応に含めて必要な注意喚起を行うこと、製造販売後においても血管浮腫関連事象の発現状況について引き続き情報収集することは適切である。

7.R.3.6 全身性皮膚反応について

申請者は、以下のように説明している。I/T/M 集団における 14 日以上持続する全身性皮膚反応⁵⁸⁾の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、48.1%（137/285 例、293 件）及び 0.37 件/人年であった。重症度は、ほとんどが Grade 1（219/293 件、74.7%）又は Grade 2（72/293 件、24.6%）であった。Grade 3 の事象は 2 例 2 件（皮膚病変切除、皮膚剥脱）認められたが、いずれも転帰は回復であった。Grade 3 の皮膚剥脱及び 14 日以上持続する注射部位皮膚反応としても報告された Grade 2 の黄色肉芽腫は、重篤な有害事象とされた。14 日以上持続する全身性皮膚反応で発現割合が高かった事象は、発疹（14.0%、0.08 件/人年）、そう痒症（14.0%、0.07 件/人年）、蕁麻疹（6.0%、0.03 件/人年）及び紅斑（5.6%、0.02 件/人年）であった。転帰は大部分（87.7%）が回復又は軽快であり、大部分の事象（88.7%）は用量の変更を必要としなかった。減量に至った有害事象は 3.1%（9/293 件）、投与中断に至った有害事象は 2.0%（6/293

⁵⁸⁾ 申請者が定義した全身性皮膚反応に関連する PT 又は SMQ の血管炎（広域）に該当する事象

件)、投与中止に至った有害事象は 1.7% (5/293 件) であった。305 試験 (パート 1) において、14 日以上持続する全身性皮膚反応は 2 例に認められた。重症度はいずれも Grade 1 であり、用量の変更なく回復した。また、14 日以上持続する全身性皮膚反応の事象のうち、皮膚血管炎が疑われる 103 件の事象の詳細を確認したが、皮膚血管炎と判定された事象はなかった。

発現時期別の 14 日以上持続する全身性皮膚反応の発現状況について、投与 6 カ月以内での発現件数が他の期間と比較して高かった (表 59)。初回発現までの期間 (平均値±標準偏差及び中央値 (範囲)、以下同様) は 349.3 ± 377.4 日及び 169.0 (1, 1970) 日であり、事象の持続期間は 62.7 ± 76.2 日及び 37.0 (14, 638) 日であった。

表 59 発現時期別の 14 日以上持続する全身性皮膚反応の発現状況 (I/T/M 集団)

	6 カ月以内 (285 例)	6 カ月超 1 年 (230 例)	1 年超 2 年 (208 例)	2 年超 3 年 (183 例)	3 年超 4 年 (165 例)	4 年超 5 年 (93 例)	5 年超 (37 例)
14 日以上持続する 全身性皮膚反応 ^{a)}	0.86 [109]	0.34 [36]	0.35 [67]	0.21 [35]	0.22 [26]	0.25 [16]	0.29 [4]

人年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 申請者が定義した全身性皮膚反応に関連する PT 又は SMQ の血管炎 (広域) に該当する事象

事象発現時又は直前の用量別の 14 日以上持続する全身性皮膚反応の単位時間あたりの発現件数は、20 mg/日未満 0.44 件/人年、20~40 mg/日未満 0.35 件/人年、40~60 mg/日未満 0.39 件/人年、60 mg/日以上 0.24 件/人年であり、用量カテゴリ間で同程度であった。

以上、臨床試験において 14 日以上持続する全身性皮膚反応が認められたが、重症度はほとんどが Grade 1/2 であり、Grade 3 の事象は 2 件のみであった。事象の転帰は大部分が回復であり、大部分の事象は用量変更の必要なく、その他の事象も投与中断又は減量により管理可能で、投与中止に至った有害事象は少なかった。添付文書等においては、当該事象の発現状況を情報提供し、注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤投与時に 14 日以上持続する全身性皮膚反応が認められたが、多くの事象の重症度は Grade 1 であり、Grade 3 の事象の転帰はいずれも回復であることを確認した。添付文書等において、当該事象の発現状況を情報提供して注意喚起し、製造販売後においても、全身性皮膚反応の発現状況について引き続き情報収集することが適切である。

7.R.3.7 低 Phe 血症について

申請者は、以下のように説明している。有害事象として低 Phe 血症は PT「アミノ酸濃度減少」で報告された。「低 Phe 血症」を血中 Phe 濃度が 2 回以上連続して $30 \mu\text{mol/L}$ 未満となった場合と定義し、低 Phe 血症の発現状況及び低 Phe 血症が安全性に及ぼす影響について評価した。I/T/M 集団において低 Phe 血症の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、45.6% (130/285 例、266 件) 及び 0.34 件/人年であった。305 試験 (パート 1) において、低 Phe 血症は 3 例に認められた。このうち 1 例では投与 36~52 週時までに計 5 回、残りの 2 例では投与 20~52 週時までにそれぞれ計 8 回及び計 9 回の測定値が $30 \mu\text{mol/L}$ 未満であった。当該 3 例では、自然食品由来のタンパク質摂取量は増加したが、血中 Phe 濃度は $30 \mu\text{mol/L}$ 未満を維持したことから、投与量が減量された (それぞれ 10 mg/日週 3 回、10 mg/日週 4 回、10 mg/日週 2 回)。

発現時期別の低 Phe 血症の発現状況について、各期間で大きな違いは認められず、概ね一定であった（表 60）。初回発現までの期間（平均値±標準偏差及び中央値（範囲）、以下同様）は 456.1±342.7 日及び 394.5（51, 1546）日、低 Phe 血症の持続期間は 252.9±273.9 日及び 162.0（15, 1548）日であった⁵⁹⁾。

表 60 発現時期別の低 Phe 血症の発現状況（I/T/M 集団）

	6 カ月以内 (285 例)	6 カ月超 1 年 (230 例)	1 年超 2 年 (208 例)	2 年超 3 年 (183 例)	3 年超 4 年 (165 例)	4 年超 5 年 (93 例)	5 年超 (37 例)
低 Phe 血症 ^{a)}	0.32 [40]	0.25 [27]	0.42 [80]	0.36 [62]	0.30 [36]	0.27 [17]	0.29 [4]

人年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 血中 Phe 濃度が 2 回以上連続して 30 µmol/L 未満の場合

低 Phe 血症発現時又は直前の用量別の単位時間あたりの発現件数は、20 mg/日未満 0.31 件/人年、20 mg 以上 40 mg/日未満 0.33 件/人年、40 mg 以上 60 mg/日未満 0.35 件/人年、60 mg/日以上 0.34 件/人年であり、用量カテゴリ間で同程度であった。初回発現時の用量別の発現割合は、20 mg/日未満 3.5%（10/285 例）、20 mg 以上 40 mg/日未満 8.8%（25/285 例）、40 mg 以上 60 mg/日未満 26.7%（76/285 例）、60 mg/日以上 6.7%（19/285 例）であった。

低 Phe 血症の発現有無別の有害事象の発現状況は表 61 のとおりであり、低 Phe 血症の発現ありの集団の方がなしの集団と比較して有害事象等の発現割合及び発現件数は低かった。低 Phe 血症の発現ありの集団において、なしの集団と比較して発現割合に 10%超又は発現件数率に 0.10 件/人年以上の差が認められた事象は、脱毛症及びアミノ酸濃度減少のみであった（低 Phe 血症の発現ありの集団：脱毛 21.5%（28/130 例 33 件）及び 0.18 件/人年、アミノ酸濃度減少 33.8%（44/130 例 56 件）及び 0.31 件/人年、なしの集団：脱毛 5.2%（8/155 例 13 件）及び 0.05 件/人年、アミノ酸濃度減少 3.9%（6/155 例 11 件）及び 0.04 件/人年）。

表 61 低 Phe 血症の発現有無別の有害事象の発現状況（I/T/M 集団）

	低 Phe 血症の発現	
	あり (130 例)	なし (155 例)
すべての有害事象	96.2 (125) 20.10 [3639]	100 (155) 25.25 [7101]
すべての副作用	82.3 (107) 8.27 [1497]	100 (155) 17.75 [4992]
重篤な有害事象	7.7 (10) 0.09 [16]	23.2 (36) 0.16 [46]
Grade 3 以上の有害事象 ^{a)}	7.7 (10) 0.12 [22]	28.4 (44) 0.21 [60]
減量に至った有害事象	38.5 (50) 0.42 [76]	28.4 (44) 0.48 [134]
投与中断に至った有害事象	13.8 (18) 0.25 [45]	36.1 (56) 0.68 [191]
投与中止に至った有害事象	1.5 (2)	25.8 (40)
試験中止に至った有害事象	0.8 (1)	16.1 (25)
過敏症関連事象 ^{b)}	73.8 (96) 5.23 [946]	93.5 (145) 5.83 [1639]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：人年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 表 49 の注釈 a) と同じ

b) 表 49 の注釈 b) と同じ

また、低 Phe 血症が 12 カ月以上持続した被験者集団において、それ以外の集団と比較して発現割合に 10%超の差が認められた有害事象の発現状況は表 62 のとおりであり、主に本剤投与時に発現が想定され

⁵⁹⁾ 初めて血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 未満となった日を発現日、評価前日の血中 Phe 濃度が 30 µmol/L 以上となった日を回復日と定義された。

る既知の事象又は原疾患の PKU に関連する事象と考えられ、低 Phe 血症が継続することで重大な懸念となる事象の発現状況に明らかな差は認められなかった。

表 62 低 Phe 血症が 12 カ月以上持続した被験者集団において、それ以外の集団と比較して発現割合に 10%超の差が認められた有害事象の発現状況 (I/T/M 集団)

事象名	低 Phe 血症が 12 カ月以上持続した集団 (44 例)	それ以外の集団 (155 例)
アミノ酸濃度減少	27.3 (12)	3.9 (6)
上咽頭炎	54.5 (24)	35.5 (55)
不眠症	20.5 (9)	7.1 (11)
下痢	29.5 (13)	16.1 (25)
上気道感染	38.6 (17)	27.7 (43)
熱傷	11.4 (5)	1.3 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.0

以上、臨床試験において低 Phe 血症は多くの被験者で認められたが、301 試験及び 302 試験のパート 1～3 では無作為化割付けされた用量が投与されたこと、臨床試験における食事からのタンパク質摂取量の規定等から、低 Phe 血症の発現件数が高かった可能性がある。また、低 Phe 血症の発現有無別の検討から、低 Phe 血症を発現した被験者において低 Phe 血症を発現していない被験者と比較して臨床上的懸念となる有害事象の発現割合及び発現件数の増加は認められなかった。添付文書等においては、以下の点を注意喚起し、製造販売後においても低 Phe 血症の発現状況について引き続き情報収集する予定である。

- ・ 維持用量に達するまでは、食事からの Phe 摂取量を一定とし、月 1 回以上は血中 Phe 濃度を測定し、必要に応じて用量調整を行う場合には測定頻度を増やすこと。その後も血中 Phe 濃度を定期的に測定してモニタリングを行うこと。
- ・ 血中 Phe 濃度が 30 $\mu\text{mol/L}$ 未満となった場合は、食事からのタンパク質摂取量を増やし、必要な場合は本剤の用量を減量すること。

機構は、以下のように考える。本剤投与時に低 Phe 血症が認められたが、低 Phe 血症を発現した被験者集団における有害事象の発現割合は、発現していない被験者集団と比較して低く、現時点では低 Phe 血症が持続することによる臨床上的懸念となる有害事象の発現割合及び発現件数の増加は認められていないとする申請者の説明に問題はない。また、添付文書等において、本剤投与中の血中 Phe 濃度の定期的なモニタリング及び低 Phe 血症に至った場合の対処方法について注意喚起することは適切である。製造販売後においては、低 Phe 血症の発現状況の情報収集に加えて、長期的な低 Phe 血症の持続が安全性に及ぼす影響についても引き続き検討する必要がある。

7.R.3.8 神経精神障害関連事象

申請者は、以下のように説明している。I/T/M 集団のベースラインにおいて、SOC「精神障害」に該当する疾患を 1 つ以上有していた被験者は 44.2% (126/285 例) であり、主に、不安 (24.9%)、うつ病 (19.6%)、注意欠如・多動性障害 (9.1%)、不眠症 (6.3%) 及びパニック発作 (3.5%) を有していた。ベースラインにおいてこれらの精神障害の有病率が高かったことは、ベースラインの血中 Phe 濃度が高かったことから予想されるものであった。

I/T/M 集団における神経精神障害関連事象⁶⁰⁾の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、47.7% (136/285 例、500 件) 及び 0.63 件/人年であった。重症度は、ほとんどが Grade 1 (338/500 件、67.6%) 又は Grade 2 (154/500 件、30.8%) であった。Grade 3 の事象は 3 例 7 件 (激越 1 例 2 件、不安、著明なストレスを伴う短期精神病性障害、睡眠時随伴症、人格変化、自殺念慮、各 1 件) 及び Grade 4 の事象は 1 例 1 件 (うつ病) に認められた。3 例中 2 例は、投与開始前からうつ病の既往を有しており、残り 1 例 (著明なストレスを伴う短期精神病性障害/睡眠時随伴症) は、家族の死亡、転職等の顕著なストレスがあったことが報告された。神経精神障害関連事象で発現割合が高かった事象は、不安 (19.6%、0.15 件/人年)、不眠症 (12.3%、0.07 件/人年)、うつ病 (11.9%、0.07 件/人年)、注意力障害 (7.7%、0.04 件/人年)、易刺激性 (6.0%、0.03 件/人年) 及び嗜眠 (6.0%、0.04 件/人年) であった。神経精神障害関連事象の転帰は、大部分の事象 (90.2%) が回復であり、多くの事象 (90.0%) は用量の変更を必要としなかった。増量に至った事象は 1.4% (7/500 件)、減量に至った有害事象は 2.0% (10/500 件)、投与中断に至った有害事象は 2.0% (10/500 件) 及び投与中止に至った有害事象は 0.8% (4/500 件) であった。305 試験 (パート 1) において、神経精神障害関連事象は認められなかった。

発現時期別の神経精神障害関連事象の発現状況について、各期間で大きな違いは認められず、ほぼ一定であった (表 63)。初回発現までの期間 (平均値±標準偏差及び中央値 (範囲)、以下同様) は 340.2 ± 363.5 日及び 230.5 (1, 1909) 日であり、事象の持続期間は 49.3 ± 121.4 日及び 11.0 (1, 1151) 日であった。

表 63 発現時期別の神経精神障害関連事象の発現状況 (I/T/M 集団)

	6 カ月以内 (285 例)	6 カ月超 1 年 (230 例)	1 年超 2 年 (208 例)	2 年超 3 年 (183 例)	3 年超 4 年 (165 例)	4 年超 5 年 (93 例)	5 年超 (37 例)
神経精神障害関連事象 ^{a)}	0.76 [96]	1.17 [124]	0.67 [129]	0.42 [72]	0.42 [50]	0.39 [25]	0.29 [4]

人年あたりの発現件数 [発現件数]

a) SOC「精神障害」又は独自に改変した SOC「神経障害」に該当する事象

事象発現時又は直前の用量別の神経精神障害関連事象の単位時間あたりの発現件数は、20 mg/日未満 0.65 件/人年、20 mg/日以上 40 mg/日未満 0.59 件/人年、40 mg/日以上 60 mg/日未満 0.63 件/人年、60 mg/日以上 0.56 件/人年であり、302 試験のパート 2 におけるプラセボ群での単位時間あたりの発現件数 (3.66 件/人年) の方が高かった。

以上、臨床試験において神経精神障害関連事象が認められたが、ベースライン時点でこれらの神経精神障害の有病率が高く、本剤投与時の発現件数は、302 試験のパート 2 におけるプラセボ投与時での発現件数より低かった。うつ病、顕著なストレス要因を伴う短期の精神病性障害、睡眠時随伴症、自殺企図等の神経精神障害関連事象は、PKU に関連する神経精神障害の合併症に起因すると考えられた。

機構は、以下のように考える。本剤投与時に神経精神障害関連事象が認められたが、PKU 患者においては高 Phe 血症に伴う神経精神症状を有していることが多く、本剤の臨床試験のベースラインにおいても神経精神障害の有病率は高かった。302 試験のパート 2 の投与期間は限られていることから評価には限界はあるが、神経精神障害関連事象の単位時間あたりの発現件数はプラセボ投与時と比較して本剤投与時で低く、発現時期別及び用量別の検討においても発現件数に違いは認められないこと等を踏まえると、臨床試験において本剤投与により神経精神障害のリスク上昇を示唆するような傾向は認められないと判断した。

⁶⁰⁾ SOC「精神障害」又は独自に改変した SOC「神経障害」に該当する事象

7.R.3.9 その他の注目すべき事象について

申請者は、以下のように説明している。上記の各事象の他、本剤投与による持続的な抗体産生及び CIC 形成、腎臓等での PEG の蓄積等による潜在的な懸念も踏まえ、以下の事象について評価した。

I/T/M 集団における発現時期別の注目すべき有害事象の発現状況は、表 64 のとおりであった。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 CIC 介在性の終末器官障害を示唆する事象は認められず、PEG の蓄積に起因すると考えられる事象等も認められなかった。筋肉痛関連事象、14 日以上持続するリンパ節症等は他の期間と比較して投与 6 カ月以内に発現件数が高かったが、長期投与に伴い発現件数が高くなる事象は認められなかった。

表 64 発現時期別の注目すべき有害事象の発現状況（I/T/M 集団）

	6 カ月以内 (285 例)	6 カ月超 1 年 (230 例)	1 年超 2 年 (208 例)	2 年超 3 年 (183 例)	3 年超 4 年 (165 例)	4 年超 5 年 (93 例)	5 年超 (37 例)	全体 (285 例)
筋肉痛関連事象 ^{a)}	0.24 [31]	0.15 [16]	0.09 [17]	0.05 [9]	0.03 [3]	0.09 [6]	0 [0]	16.8 (48) 0.10 [82]
腎障害関連事象 ^{b)}	0.13 [17]	0.05 [5]	0.05 [10]	0.04 [7]	0.02 [2]	0.05 [3]	0 [0]	10.5 (30) 0.06 [44]
肝機能検査値上昇又は肝障害関連事象 ^{c)}	0.13 [17]	0.17 [18]	0.05 [9]	0.02 [4]	0.04 [5]	0 [0]	0 [0]	9.8 (28) 0.07 [53]
14 日以上持続するリンパ節症 ^{d)}	0.22 [28]	0.09 [10]	0.07 [14]	0.08 [14]	0.07 [8]	0.14 [9]	0.07 [1]	14.4 (41) 0.11 [84]
貧血関連事象 ^{e)}	<0.01 [1]	0.03 [3]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0.02 [1]	0 [0]	<0.01 [5]
血小板減少関連事象 ^{f)}	0 [0]	0.03 [3]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0.02 [1]	0 [0]	<0.01 [4]
30 日以上持続する感染症及び寄生虫症 ^{g)}	0.20 [25]	0.29 [31]	0.20 [39]	0.18 [30]	0.17 [20]	0.14 [9]	0.14 [2]	0.20 [156]
漿膜炎関連事象 ^{h)}	0 [0]	<0.01 [1]	<0.01 [1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0.7 (2) <0.01 [2]

人年あたりの発現件数 [発現件数]、全体の上段：発現割合% (発現例数)、全体の下段：人年あたりの発現件数 [発現件数]

a) PT の線維筋痛、筋肉痛、肋間筋肉痛、筋膜疼痛症候群又は神経筋痛に該当する事象

b) SMQ の尿細管間質性疾患（狭域、独自に改変）、急性腎不全（狭域）又は慢性腎臓病（狭域）に該当する事象

c) HLT 「肝細胞障害および肝炎 NEC」（独自に改変）又は SMQ 肝臓関連臨床検査、徴候および症状に該当する事象

d) 14 日以上持続する、独自に改変した HLT 「脾臓、リンパ節および細網内皮系障害」に該当する事象

e) PT の貧血、大球性貧血、巨赤芽球性貧血、高色素性貧血、低色素性貧血、小球性貧血又は鉄芽球性貧血に該当する事象

f) PT の血小板減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血小板生成減少、血小板減少性紫斑病、血小板数減少、血小板数異常、血小板破壊亢進、血小板障害、血小板異常又は血小板減少に該当する事象

g) 30 日以上持続する、SOC の感染症および寄生虫症に該当する事象

h) PT の心嚢液貯留、心膜摩擦音、心膜炎、胸水、胸膜摩擦音、胸膜炎、胸膜心膜炎、多発性漿膜炎、漿膜炎、腹膜炎、非感染性腹膜炎、腹水、リンパ嚢腫又は乳び胸に該当する事象

筋肉痛関連事象⁶¹⁾について、I/T/M 集団で認められた 48 例 82 件の重症度は、Grade 1/2 であり、いずれも転帰は回復であった。投与中断に至った 1 件を除き、用量の変更はなかった。

腎障害関連事象⁶²⁾について、I/T/M 集団で認められた 30 例 44 件の重症度は Grade 1/2 であり、Grade 3 以上又は重篤な事象は認められなかった。2 件以上認められた事象は、蛋白尿／アルブミン尿関連事象（33 件）、血尿（8 件）であった。蛋白尿／アルブミン尿関連事象が認められた 25 例（33 件）中 5 例では、ベースラインの UACR が 3 mg/mmol 超と高値であった。当該 5 例ではクレアチニン上昇又は蛋白尿を伴う血尿は認められなかったが、1 例では UACR の間欠的な上昇が認められた。残り 20 例中 8 例では試験期間中に 1 回以上の UACR 上昇がみられたが、データカットオフ時点で UACR の上昇が持続している被験者はいなかった。1 例は、蛋白尿関連事象によって最終的に試験を中止したが、最終投与

61) PT の線維筋痛、筋肉痛、肋間筋肉痛、筋膜疼痛症候群又は神経筋痛に該当する事象

62) SMQ の尿細管間質性疾患（狭域、独自に改変）、急性腎不全（狭域）又は慢性腎臓病（狭域）に該当する事象

翌日の UACR は基準範囲内であった。血中クレアチニン増加（Grade 1）は、用量の変更はなく、最終観察時点では基準範囲内であり、治験薬との因果関係は否定された。

肝機能検査値上昇又は肝障害関連事象⁶³⁾について、I/T/M 集団で認められた 28 例 53 件のうち、1 例 2 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Grade 3）を除き、重症度はいずれも Grade 1/2 であった。大部分の事象（83.0%）の転帰は回復であり、ほとんどの事象（92.5%）で用量の変更はなく、投与中止に至った有害事象は 3 件であった。Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、用量の変更なく回復し、治験薬との因果関係は否定された。

14 日以上持続するリンパ節症⁶⁴⁾について、I/T/M 集団で認められた 41 例 84 件のうち、1 例 1 件を除き、重症度はいずれも Grade 1/2 であった。報告された事象のほとんどがリンパ節症（81 件）であった。大部分の事象（75.0%）の転帰は回復で、投与中止に至った 1 件を除き、用量の変更はなかった。Grade 3 の 1 例（リンパ組織過形成）は重篤な有害事象と判断され、投与中止に至ったが、転帰は回復であった。

貧血関連事象⁶⁵⁾及び血小板減少症関連事象⁶⁶⁾について、重症度は多くが Grade 1 で、Grade 3 又は重篤な事象は認められなかった。

感染症及び寄生虫症（SOC）について、30 日以上持続した事象の重症度は、多くが Grade 1/2 であった。重篤な感染症及び寄生虫症は 8 例 8 件（虫垂炎 2 件、肺炎、軟部組織感染、憩室炎、急性腎盂腎炎、ウイルス性胃腸炎、蜂巣炎、各 1 件）に認められ、いずれの事象も薬物治療又は外科的治療が行われ、転帰は回復であった。

漿膜炎関連事象⁶⁷⁾について、I/T/M 集団で認められた 2 例 2 件（心嚢液貯留、胸膜炎）のうち、心嚢液貯留（Grade 3）は重篤な事象と判断されたが、ウイルス感染に起因すると考えられた。胸膜炎（Grade 2）は上気道感染の発現直後に認められた。両被験者はいずれも治験薬投与を継続し、事象の再発は認められなかった。

以上、臨床試験において、上記の各事象に加えて免疫複合体疾患等の新たな懸念となる事象や臨床検査所見は認められなかった。製造販売後においても CIC 介在性の終末器官障害のリスクに関連した事象等の発現状況について引き続き情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。これまでに議論した各事象に加えて免疫複合体疾患等の臨床上の新たな懸念となる事象は認められていないことを確認した。製造販売後においても CIC 介在性の終末器官障害に関連する事象等の発現状況について引き続き情報収集することは適切である。

7.R.3.10 抗体産生が安全性に及ぼす影響について

申請者は、以下のように説明している。301 試験における各抗薬物抗体の抗体価と過敏症関連事象の発現状況の推移は図 9 のとおりであり、過敏症関連事象⁴²⁾の発現は、抗 PEG IgM 抗体、抗 PEG IgG 抗体及び抗 rAvPAL IgM 抗体が関与する早期の免疫応答並びに補体成分 C3 及び C4 の低下とともに CIC 形

63) 改変した HLT「肝細胞障害および肝炎 NEC」又は SMQ 肝臓関連臨床検査、徴候および症状に該当する事象

64) 14 日以上持続する、独自に改変した HLG「脾臓、リンパ節および細網内皮系障害」に該当する事象

65) PT の貧血、大球性貧血、巨赤芽球性貧血、高色素性貧血、低色素性貧血、小球性貧血又は鉄芽球性貧血に該当する事象

66) PT の血小板減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血小板生成減少、血小板減少性紫斑病、血小板数減少、血小板数異常、血小板破壊亢進、血小板障害、血小板異常又は血小板減少に該当する事象

67) PT の心嚢液貯留、心膜摩擦音、心膜炎、胸水、胸膜摩擦音、胸膜炎、胸膜心膜炎、多発性漿膜炎、漿膜炎、腹膜炎、非感染性腹膜炎、腹水、リンパ嚢腫又は乳び胸に該当する事象

成のピークがみられる（図 3、補体成分 C3 及び C4 の低下とともに CIC は投与後 3～9 カ月の間に最大）、投与 6 カ月までの間に多く認められた。長期投与に伴い、抗 PEG IgM 抗体、抗 PEG IgG 抗体及び抗 rAvPAL IgM 抗体の抗体価が低下し、補体成分 C3 及び C4 並びに CIC がベースライン付近に戻るに従い、過敏症関連事象の発現は低下する傾向にあった。抗 IgM 反応が主体となる早期の免疫応答では、抗 rAvPAL IgG 抗体が主体となる成熟した免疫応答と比べて補体系が活性化されると考えられた。

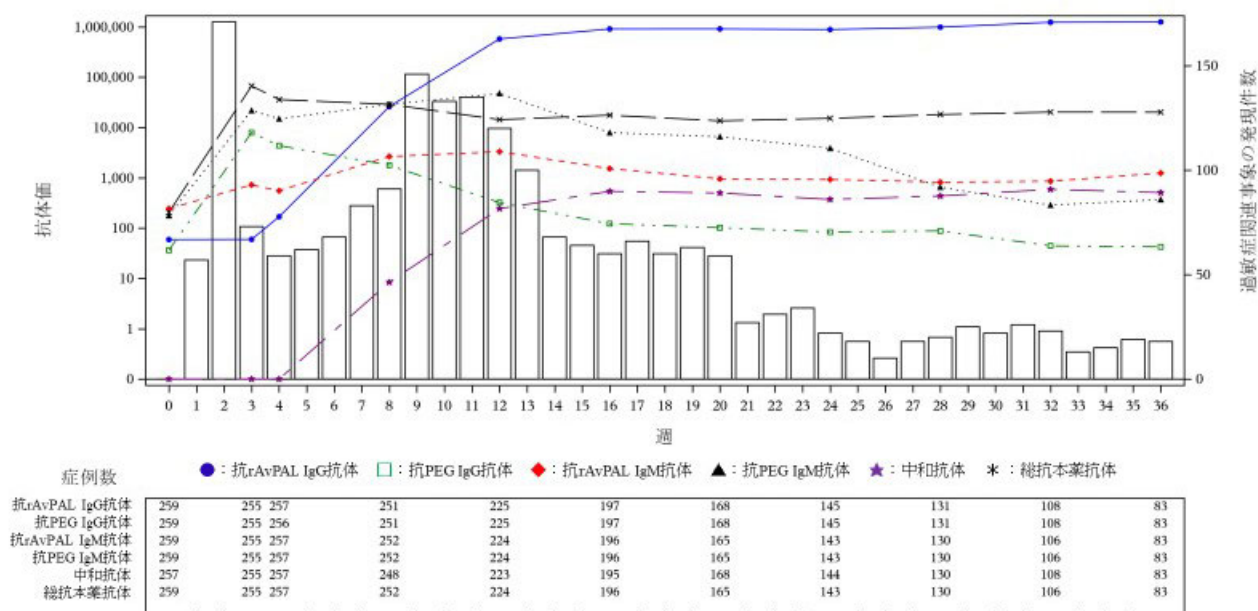


図 9 各抗薬抗体の抗体価と過敏症関連事象の発現状況の推移（301 試験）

本剤の臨床試験では、補体成分 C3 及び C4 の消費とともに CIC 形成の増加が認められたこと及び急性全身性過敏症反応が発現した被験者において抗 IgE 抗体が検出されていないことから、本剤投与による過敏症反応は主に 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。抗 PAL IgG 抗体等の抗体価について、302 試験のパート 4 における抗体価の四分位別での過敏症関連事象の発現状況は、高抗体価の被験者集団では低抗体価の被験者集団と比較して過敏症関連事象の発現が高い傾向がみられたが、急性全身性過敏症反応を発現した被験者における抗 PAL IgG 抗体の抗体価の範囲は、発現しなかった被験者での抗体価の範囲とほぼ重なっていたため、抗体価から個々の被験者における急性全身性過敏症反応の発現を予測することはできなかった。なお、ベースラインにおける抗 PEG 抗体及び抗 rAvPAL 抗体の有無と過敏症関連事象又は急性全身性過敏症反応の発現との関連は認められなかった。

抗 PEG 抗体が他の薬剤に及ぼす影響について、MD 集団に含まれない単回投与試験（001 試験）の 2 例では、本薬の単回投与後の後観察期間に PEG 含有注射剤（メドロキシプロゲステロン酢酸エステル懸濁注射剤（Depo-Provera））を投与した際に過敏症関連事象が 2 例 3 件（過敏症、過敏症/アナフィラキシー反応）に認められた。いずれの被験者も、本薬投与前からメドロキシプロゲステロン注射剤を継続投与していた。1 例は、本薬の単回投与後、40 日目にメドロキシプロゲステロン注射剤を投与したところ 10 分以内に過敏症（重篤、重症度は中等度）を発現し、投薬治療の後、回復した。もう 1 例は、本薬の単回投与後、15 日目にメドロキシプロゲステロン注射剤を投与したところ 15 分以内に過敏症（非重篤、重症度は中等度）を発現し、投薬治療の後、回復した。その後 89 日目にメドロキシプロゲステロン注射剤を再び投与したところ 30 分以内にアナフィラキシー反応（重篤、重症度は中等度）が発現した。当該事象は急性全身性過敏症反応と判定され、投薬治療の後、回復した。事象の発現時又は発現後に測

定された抗 PEG IgG 抗体価は比較的高く、これらの事象は本剤投与による抗 PEG 抗体とメドロキシプロゲステロン注射剤の交差反応によって発現した可能性があると考えられたことから、以降の本剤の臨床試験では、PEG を含有する注射剤を使用した患者及び使用を予定している患者は除外された。なお、臨床試験及び本剤の海外市販後データ⁵⁴⁾において、注射剤以外の PEG 含有製剤と本剤を併用した際の過敏症反応の増加傾向等はみられなかった。本剤投与時に抗 PEG 抗体が認められること及び 001 試験での上述の 2 例での結果を踏まえ、添付文書等において抗 PEG 抗体により、PEG を含有する注射剤に対する過敏症反応が増加する恐れがある旨等を注意喚起し、製造販売後においても PEG を含有する注射剤を併用する患者における急性全身性過敏症反応の発現状況について引き続き情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤投与により、投与初期からほとんどの被験者で抗薬物抗体が認められており、早期の免疫応答と過敏症関連事象の発現に関連が認められ、長期投与により免疫応答の成熟が得られて過敏症関連事象の発現が低下する傾向がみられたとする申請者の説明は理解できる。各抗薬物抗体の抗体価が過敏症関連事象の発現に影響を及ぼす可能性は考えられるものの、投与 1 年以降においても、急性全身性過敏症反応を含む過敏症関連事象が認められていること、免疫反応の程度は患者の免疫能に応じて大きく異なる可能性があること等を踏まえると、抗体発現の有無や抗体価の程度によらず、本剤投与中は過敏症反応等の免疫反応に関連する事象の発現に注意する必要がある。また、本薬単回投与後に PEG 含有製剤を投与した被験者において重篤な過敏症反応が認められていることを踏まえ、抗 PEG 抗体が PEG を含有する注射剤に対する過敏症反応の発現に影響を及ぼす恐れがあることに、添付文書等において注意喚起し、製造販売後においても引き続き検討することは適切である。

7.R.3.11 妊娠への影響について

申請者は、以下のように説明している。本薬の臨床試験では、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。しかしながら、実施した臨床試験において、女性被験者 15 例（妊娠 17 件）の妊娠が試験中に報告された。女性被験者 15 例のうち、7 例 8 件の妊娠で、妊娠に関連する重篤な有害事象が認められ、8 件の転帰は、死産、稽留流産、治療的流産、妊娠高血圧による誘発分娩、自然流産、児の小頭症、児の呼吸窮迫症候群/小頭症、及び帝王切開による正常新生児の分娩に至った遷延分娩であった。いずれの被験者も、妊娠が明らかになった後、本剤の投与を中止していた。残り 8 例 9 件の妊娠の転帰は、6 件は正常出産、2 件は人工妊娠中絶又は治療的流産、1 件は新生児に一過性かつ軽度の収縮期性心雑音が認められたが治療を要することなく回復した。男性被験者の女性パートナー 17 例 20 件の転帰は、正常出産 11 件、新生児呼吸窮迫 1 件、自然流産 1 件、転帰不明 7 件であった。なお、305 試験では妊娠は報告されなかった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児で外表奇形、内臓奇形、骨格奇形及び骨格変異が認められており、これらの所見は本薬の薬理作用による母動物の低 Phe 血症に起因した変化である可能性は高いと考えるが、本薬の直接的な催奇形性作用を完全に否定することはできなかった。妊娠又は妊娠している可能性のある女性への本薬の使用について推奨はしないものの、PKU 患者における妊娠中の高 Phe 血症は流産、重大な先天異常（小頭症、心奇形等）、子宮内胎児発育遅延及び出生児の将来的な知的障害のリスク上昇と関連していること、食事療法のみで血中 Phe 濃度を適切にコントロールすることができない可能性があることを考慮すると、本剤で治療中の患者が妊娠を希望した際には、本剤による治療を継続して血中 Phe 濃度のコントロールを維持することの有益性がリスクを上回る場合は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は許容され则认为（「5.R.3 妊婦又は妊娠

している可能性のある女性への投与について」の項を参照)。添付文書等においては、胎児への潜在的なリスクについて注意喚起するとともに、本剤を投与する場合には妊娠中の血中 Phe 濃度が適切にコントロールされるよう、血中 Phe 濃度のモニタリング及び用量調整の必要性も含めて注意喚起する。また、製造販売後において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与があった場合には情報収集を行い、妊娠合併症のリスク並びに発育中の胎児及び新生児への影響について引き続き検討する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験で報告された妊娠の経過等から本薬が曝露された妊婦及び胎児への影響を厳密に評価することには限界があるが、「5.R.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について」の項で議論したとおり、本剤投与により血中 Phe 濃度を適切にコントロールすることで高 Phe 血症による胎児へのリスクを低減できる可能性等を考慮すると、食事療法を含む他の治療法では血中 Phe 濃度のコントロールが困難な患者であり、本剤投与により安定した血中 Phe 濃度のコントロールが得られるケースにおいては、医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妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は許容され则认为する。添付文書においては、動物で認められた所見等を情報提供した上で、医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できることを適切に注意喚起し、本剤を投与する場合の注意として血中 Phe 濃度が適切にコントロールされるように慎重なモニタリングが必要である旨を注意喚起する必要がある。また、製造販売後において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本剤の投与がなされた場合には、血中 Phe 濃度や妊娠合併症の発現状況並びに胎児・新生児への影響等について詳細な情報収集を行い、妊娠への影響について引き続き検討する必要がある。

7.R.4 効能又は効果

機構は、以下のように考える。302 試験、305 試験等の臨床試験成績から、本剤の PKU に対する有効性は示されたと解釈して差し支えなく（「7.R.2 有効性について」の項を参照）、適切な注意喚起及びリスク最小化活動がなされることを前提とすれば、PKU 患者に対する本剤の安全性は許容可能である（「7.R.3 安全性について」の項を参照）。したがって、承認申請どおり本剤の効能・効果を「フェニルケトン尿症」と設定することは可能と考えるが、本剤の効能・効果については専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法及び用量について

7.R.5.1 本剤の用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。PKU 患者を対象とした単回及び反復投与試験（001 試験、002 試験及び 004 試験）で得られた知見に基づき¹⁴⁾、投与開始後の過敏症関連事象の発現を低減するためには、低い用量で低頻度の投与スケジュールにより本剤の投与を開始する必要があると考えられた。本薬に対する免疫応答の成熟を待ち、過敏症関連事象の発現を最小限に抑えながら、早期に血中 Phe 濃度の低下が得られるよう、205 試験では導入期、漸増期及び維持期を設定した漸増方法（表 15）により実施し、安全性は許容可能であり、かつ十分な血中 Phe 濃度の低下が得られた。205 試験の漸増方法で得られた結果に基づき、301 試験の漸増方法（表 32）を設定した。205 試験では維持用量の投与頻度を 5 回/週としたが、301 試験では 1 日 1 回投与とし、投与頻度の変更に伴い、週あたりの総投与量が同程度になるように 301 試験の用量を設定した。301 試験と 305 試験では導入期及び漸増期における 20 mg を 1

日 1 回投与に至るまでの漸増方法は同じであるが、305 試験における 20 mg/日以降の増量方法は、301 試験及び 302 試験の結果に基づき設定した。

本剤の維持用量について、302 試験において、全本剤群では各プラセボ群と比較して、パート 2 におけるベースラインから 8 週時までの血中 Phe 濃度の変化量にいずれも統計学的に有意な差が認められた（表 36）。また、301 試験では、本剤 20 mg/日群及び本剤 40 mg/日群のいずれにおいてもベースラインからの血中 Phe 濃度の低下が認められ、ベースラインからの変化量は本剤 20 mg/日群と比較して本剤 40 mg/日群で大きかった（表 34 及び図 5）。

本剤 20 mg/日からの増量効果について、302 試験のパート 4 では、パート 1 で本剤 20 mg/日群に割り付けられた被験者は本剤 40 mg/日に増量することとされ、また、総投与期間が 52 週間以上で、本剤 40 mg/日を 1 日 1 回 8 週間以上投与された場合、治験責任医師の判断により 60 mg/日に増量可能とされた。本剤 20 mg/日から 40 mg/日に増量した被験者集団において、増量後に血中 Phe 濃度の更なる低下が認められた（血中 Phe 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）：増量前 $833.8 \pm 579.23 \mu\text{mol/L}$ （62 例）、増量後 12 週時 $526.8 \pm 498.88 \mu\text{mol/L}$ （40 例））。また、40 mg/日から 60 mg/日に増量した被験者集団においても、増量後に血中 Phe 濃度の更なる低下が認められた（血中 Phe 濃度：増量前 $1062.8 \pm 371.87 \mu\text{mol/L}$ （51 例）、増量後 12 週時 $764.5 \pm 559.40 \mu\text{mol/L}$ （31 例））。なお、40 mg/日又は 60 mg/日への増量後に伴い、血漿中本薬トラフ濃度の増加も認められた。305 試験では、本剤 20 mg/日を 24 週間以上投与しても血中 Phe 濃度が $360 \mu\text{mol/L}$ を超えている場合には 40 mg/日に増量することとされ、投与 52 週時に 40 mg/日の投与を受けていた被験者の血中 Phe 濃度は $493.4 \pm 341.9 \mu\text{mol/L}$ （6 例）と、302 試験のパート 4 において 40 mg/日に増量した被験者集団と同程度であった。305 試験のパート 2 では、本剤 40 mg/日を 16 週間以上投与しても血中 Phe 濃度が $360 \mu\text{mol/L}$ を超えている場合は、60 mg/日に増量可能とされ、1 例が投与 62 週時に 60 mg/日に増量し、増量後に血中 Phe 濃度の更なる低下が認められた（増量前（投与 60 週時） $842 \mu\text{mol/L}$ 、増量後（投与 72 週時） $186 \mu\text{mol/L}$ ）。

用量別の有害事象の発現状況について、301 試験及び 302 試験の本剤 20 mg/日群及び本剤 40 mg/日群、並びに I/T/M 集団における用量別の検討において、本剤 20 mg/日～60 mg/日の間で用量増加に伴い有害事象等の発現割合及び発現件数が高くなる傾向は認められなかった（表 35、表 38、表 39 及び表 49）。また、本剤 40 mg/日から 60 mg/日に増量した 302 試験のパート 4 で、本剤 60 mg/日を 4 週以上連続で投与を受けた被験者集団において、40 mg/日から 60 mg/日への増量前 12 週間と増量後 12 週間の有害事象の発現割合は、それぞれ 76.6%（36/47 例）及び 80.9%（38/47 例）であった。増量前 12 週間と比較して増量後 12 週間に発現割合が高かった注目すべき有害事象（増量前 12 週間及び増量後 12 週間、以下同順）は、過敏症関連事象（19.1%（9/47 例）及び 31.9%（15/47 例））、14 日以上持続する全身性皮膚反応（4.3%（2/47 例）及び 10.6%（5/47 例））、関節痛（4.3%（2/47 例）及び 21.3%（10/47 例））、注射部位反応（19.1%（9/47 例）及び 25.5%（12/47 例））であった。増量後 12 週間の間に急性全身性過敏症反応は認められなかった。60 mg/日に増量後 12 週間において、投与中止に至った有害事象は 1 例（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加）に認められたが、重症度はいずれも Grade 1/2 であり、これらの事象は非アルコール性脂肪性肝疾患に起因すると報告された。重篤な有害事象は 1 例（鉄欠乏性貧血の悪化）に認められ、当該事象により投与中断に至ったが、その後、投与を再開しても当該事象は再発することなく 60 mg/日の投与が継続可能であった。305 試験のパート 2 において投与 62 週時に 60 mg/日に増量した被験者において、投与 75 週時にアレルギー性関節炎が認められ、重篤な有害事象と判断されて投与中断したが、その後本剤 20 mg/日から投与を再開し、40 mg/日で投与が継続された。

抗薬物抗体について、302 試験のパート 4 において、抗本薬 IgG4 抗体を除き、評価した各抗体（総抗本薬抗体、抗 rAvPAL IgM 抗体、抗 rAvPAL IgG 抗体、抗 PEG IgM 抗体、抗 PEG IgG 抗体及び中和抗体）の平均抗体価は安定しており、経時的な上昇や本剤の増量に伴う上昇は認められなかった。20 mg/日から 40 mg/日への増量時には、多くの被験者の抗本薬 IgG4 抗体価が最高値に達していなかったことから抗本薬 IgG4 抗体の平均抗体価が上昇したが、40 mg/日から 60 mg/日への増量時には経時的な抗体価の上昇は認められず比較的安定していた。

以上より、本剤の投与は、2.5 mg を週 1 回から開始し、301 試験及び 305 試験での漸増方法を踏まえ、表 65 の漸増方法により本剤 20 mg を 1 日 1 回まで投与頻度及び用量を徐々に漸増することが適切である。また、維持用量に達するまで、月 1 回以上は血中 Phe 濃度を測定し、食事からの Phe 摂取量を一定とし、20 mg/日で 12～24 週間以上投与しても十分な血中 Phe 濃度の低下が得られない場合には 40 mg/日に増量すること、40 mg/日で 16 週間以上投与しても十分な血中 Phe 濃度の低下が得られない場合には 60 mg/日に増量することが適切と考える。加えて、60 mg/日を 48 週間投与しても妥当な反応が得られなかった際には、投与を中止すること等を注意喚起する。

表 65 本剤の漸増方法

	用量・投与頻度	次用量に増加するまでの期間
導入期	2.5 mg を週 1 回投与	4 週間以上
漸増期	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
維持期	20 mg を 1 日 1 回投与	12～24 週間以上
	40 mg を 1 日 1 回投与	16 週間以上
	60 mg を 1 日 1 回投与	—

機構は、以下のように考える。臨床試験成績を踏まえると、投与初期に認められる免疫反応に関連した事象の発現を軽減するため、301 試験及び 305 試験と同様に、本剤の投与は、2.5 mg を週 1 回から開始し、表 65 の漸増方法により本剤 20 mg を 1 日 1 回まで投与頻度及び用量を段階的に漸増することは適切である。また、本剤 40 mg/日及び 60 mg/日への増量について、増量による血中 Phe 濃度の更なる低下が確認されており、安全性についても用量別の検討において用量増加に伴い有害事象等の発現割合及び発現件数が高くなる傾向は認められていない。一方、40 mg/日から 60 mg/日への増量前後において、増量後に過敏症関連事象等の発現割合が増加する傾向が認められていることから、増量時には過敏症反応の発現に注意する必要があると考えるが、増量後に投与中止に至った有害事象は少なく、過敏症反応に対する適切な注意喚起及びリスク最小化活動がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考える。免疫応答の程度は患者により大きく異なる可能性があること等も踏まえると、維持用量に達するまでは食事からの Phe 摂取量を一定としながら定期的に測定した血中 Phe 濃度に基づき、20 mg/日投与を一定期間投与しても十分な血中 Phe 濃度の低下が得られず、増量が必要な患者においては、最大 60 mg/日まで増量可能とする申請者の説明に問題はない。ただし、20 mg/日から 40 mg/日への増量及び 40 mg/日から 60 mg/日への増量までの投与期間、並びに本剤の投与継続の必要性を判断する時期については、次項で引き続き議論する。

7.R.5.2 40 及び 60 mg/日に増量するまでの投与期間並びに投与継続の判断時期について

申請者は、以下のように説明している。305 試験では、本剤 20 mg/日を 24 週間以上投与しても血中 Phe 濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ を超えている場合は、40 mg/日に増量することとされた。一方で、301 試験及び 302 試験における以下の結果等を踏まえると、本剤を 40 mg/日に増量するまでの 20 mg/日の投与期間は、12～24 週間以上とすることが適切と考える。

有効性について、301 試験集団において本剤 20 mg/日を 4 週以上連続で投与された被験者集団で 20 mg/日投与により血中 Phe 濃度 600 $\mu\text{mol/L}$ 以下を達成した被験者の割合は、12 週時 29.1%、24 週時 34.9%、32 週時 40.5%と、24 週以降に新たに 600 $\mu\text{mol/L}$ 以下を達成する被験者は多くはなかった。安全性について、301 試験集団における、40 mg/日に増量するまでの 20 mg/日の投与期間別（12 週間未満、12～24 週間、24 週間以上）の有害事象の発現状況は、表 66 のとおりであった。12 週間未満では、12～24 週間及び 24 週間以上と比較して重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び関節痛関連事象の発現割合及び発現件数が高かったが、12～24 週間と 24 週間以上で大きな違いは認められなかった。なお、40 mg/日増量後に重度の急性全身性過敏症反応を発現した 2 例は、いずれも 20 mg/日投与が 12 週間未満の被験者であった。以上の 301 試験集団における有効性、安全性等の結果に加え、本剤を 40 mg/日に増量するまでの 20 mg/日の投与期間を 24 週間以上とした場合、血中 Phe 濃度低下のために高用量の投与が必要である患者に対して増量までの期間が長期に亘ることも考慮すると、40 mg/日に増量する前の 20 mg/日の投与期間は 12～24 週間以上とすることは適切と考える。

表 66 40mg/日に増量するまでの 20 mg/日の投与期間別の有害事象の発現状況（I/T/M：301 試験集団）

	12 週間未満 (125 例)	12～24 週間 (14 例)	24 週間以上 (64 例)
維持用量が最終的に 40 mg/日であった被験者 ^{a)}	20.8 (26)	21.4 (3)	25.0 (16)
投与中止に至った被験者 ^{a)}	34.4 (43)	7.1 (1)	17.2 (11)
重篤な有害事象	20.0 (25) 0.14 [38]	0 (0) 0 [0]	9.4 (6) 0.06 [8]
Grade 3 以上の有害事象 ^{b)}	17.6 (22) 0.11 [30]	7.1 (1) 0.04 [1]	7.8 (5) 0.05 [7]
過敏症 ^{c)}	61.6 (77) 1.59 [427]	50.0 (7) 0.86 [20]	48.4 (31) 1.53 [219]
急性全身性過敏症反応 ^{d)}	7.2 (9) 0.04 [11]	0 (0) 0 [0]	3.1 (2) 0.03 [4]
関節痛関連事象 ^{e)}	68.0 (85) 1.79 [480]	35.7 (5) 0.39 [9]	54.7 (35) 1.02 [146]
注射部位反応関連事象 ^{f)}	73.6 (92) 3.30 [886]	85.7 (12) 4.55 [106]	60.9 (39) 4.08 [583]
低 Phe 血症 ^{g)}	40.0 (50) 0.35 [93]	28.6 (4) 0.21 [5]	42.2 (27) 0.38 [54]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：1人あたりの発現件数 [発現件数]

a) 割合%（該当例数）

b) 有害事象の重症度は、CTCAE（ver.4.03）に基づき評価された

c) PT の注射部位発疹、注射部位蕁麻疹、アナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様反応を除いた SMQ 過敏症（狭義）に該当する事象

d) NIAID/FAAN 基準に基づきアナフィラキシーの可能性があると特定された事象

e) PT の関節痛、背部痛、筋骨格痛、四肢痛及び頸部痛に該当する事象

f) HLT の注射部位反応に該当する事象

g) 血中 Phe 濃度が 2 回以上連続して 30 $\mu\text{mol/L}$ 未満の場合

本剤を 60 mg/日に増量するまでの 40 mg/日の投与期間は、302 試験のパート 4 の規定（総投与期間が 52 週間以上で、40 mg/日を 8 週間以上投与）及び 305 試験のパート 2 の規定（総投与期間が 52 週間以上で、40 mg/日を 16 週間以上投与）を踏まえ、60 mg/日に増量前の 40 mg/日投与期間は 16 週間以上とすることが適切と考える。なお、301 試験集団において本剤 40 mg/日を 4 週以上連続で投与を受けた被験者集団で 40 mg/日投与により血中 Phe 濃度 600 $\mu\text{mol/L}$ 以下を達成した被験者の割合は、8 週時 33.5%、16 週時 43.0%、24 週時 45.2%であった。

60 mg/日に増量後の本剤の効果を判断する時期について、301 試験集団において本剤 60 mg/日投与後 48 週時頃まで、2 回連続でベースラインから 20%以上の血中 Phe 濃度の低下が得られる被験者が認められたことから、60 mg/日を 48 週間投与しても妥当な反応が得られなかった場合は、投与を中止することが適切である。

機構は、以下のように考える。本剤を 40 mg/日に増量するまでの 20 mg/日の投与期間を、12～24 週間以上とすることについて、早期の免疫応答と過敏症関連事象の発現に関連性がみられること等を踏まえると、305 試験での規定と同様に基本的には 24 週間以上とすることが適切と考える。一方で、本剤を 40 mg/日に増量するまでの 20 mg/日の投与期間別の安全性に関する検討等を踏まえると、本剤 20 mg/日までの投与における過敏症関連事象等の発現状況や血中 Phe 濃度等の患者の状態に応じて、40 mg/日に増量するまでの 20 mg/日の投与期間を 12 週間以上と短縮することは許容され则认为るが、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必要がある。また、本剤を 60 mg/日に増量するまでの 40 mg/日の投与期間は、305 試験と同様に 16 週間以上と設定することに問題はないと考える。

また、本剤投与による血中 Phe 濃度低下効果が得られる時期は個々の患者の免疫応答の程度により異なると考えられ、臨床試験の結果を踏まえると、患者の状態によっては、本剤投与により十分な効果が得られるかを判断するために比較的長期間の投与が必要となることも考えられる。申請者は 60 mg/日を 48 週間投与しても妥当な反応が得られなかった場合は、本剤の投与を中止する旨を注意喚起するとしているが、本剤投与時のリスクとしてアナフィラキシー等の重度の過敏症反応等があり、投与が漫然と長期に亘ることは避ける必要があること、患者毎に安全性及び有効性を踏まえた維持用量は異なること等を踏まえると、本剤投与開始から血中 Phe 濃度の低下効果が得られる時期を考慮の上、本剤の投与継続の判断を行う時期の目安を情報提供することが適切と考える。

以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 アナフィラキシー等のリスクを踏まえたリスク最小化活動について

申請者は、以下のように説明している。アナフィラキシー等の過敏症反応に対するリスク最小化活動について、添付文書における注意喚起に加えて、医療従事者向け資料を作成し、本剤の安全性等の包括的な情報や患者等への指導内容等について情報提供する。また、医療従事者による患者等への指導の際に用いる患者向け資料に加えて、本剤を投与している旨並びに本剤投与によりアナフィラキシー等が発現する恐れがあること及び発現した場合の対処方法を記載した患者カードも作成して配布する。その他、本剤投与によるアナフィラキシーのリスク等を含む本剤の安全性情報に関する医療従事者向けの動画等も作成し、十分な理解のもと本剤が処方されるよう努める。

本剤の用法は、維持用量においては 1 日 1 回の皮下投与であり、自己投与のニーズがあるとする。第 III 相試験において、すべての被験者は、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（自己投与可能な製剤）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。また、被験者は自己投与のトレーニングを受け、医療機関で実際に自己投与が可能であることが確認されるまでは自己投与は許可されず、301 試験では少なくとも最初の 2 回、305 試験では少なくとも最初の 3 回は、治験実施施設で投与することとされた。さらに、自己投与において、301 試験では少なくとも用量漸増が完了するまでの間、305 試験では少なくとも最初の 6 カ月間は、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対処方法の知識等に関する教育を受けた観察者又は訪問看護師が、投与後少なくとも 1 時間は被験者

を観察することとされた。また、302 試験及び 305 試験では、過敏症反応の消失後、投与中断後の投与再開時、増量時等においても、同様に被験者を観察することとされた。日本人 PKU 患者を対象とした 305 試験において、全 12 例のうち 6 例は最初の投与 3 回、6 例は最初の投与 4 回は医療機関で投与され、それ以降は自己投与を行っていたが、急性全身性過敏症反応は 305 試験では認められなかった。外国人 PKU 患者を対象とした 301 試験、302 試験等においても上述のとおり自己投与が実施され、急性全身性過敏症反応エピソード 25 件のうち投与者に関する情報が報告された 23 件中 22 件が自己投与により投与されており、重度の事象を含む急性全身性過敏症反応が認められたが、治療を要することなく自然治癒した事象の他、実際に自宅でのアドレナリン投与がなされた被験者も認められ、いずれも後遺症なく回復していた。アナフィラキシーに関する知識及び対処方法等を習得し、自己投与に関する適切なトレーニングを受けた被験者において、一定期間は観察者等が投与後少なくとも 1 時間は被験者を観察することで、自己投与においてもアナフィラキシー等の過敏症反応の管理は可能であった。

機構は、以下のように考える。アナフィラキシー等の過敏症反応に対するリスク最小化活動について、添付文書での注意喚起に加えて、医療従事者向け資材、患者向け資材等を用いて十分な情報提供を行うことは適切と考える。ただし、本剤の処方に際しては、PKU の治療に対して十分な知識と経験を有する医師が、本剤投与によるアナフィラキシー等の過敏症のリスクを理解した上で、自己投与可能なアドレナリン注射剤の処方と患者への過敏症のリスク及び対処方法に関する指導を実施し、患者がそれらの知識を理解及び習得した上で本剤の投与がなされるよう、リスク最小化活動として上記対応の徹底が重要と考える。また、本剤の自己投与について、臨床試験成績を踏まえると、本剤投与前に患者に対して行われるアナフィラキシーに関する指導・教育訓練に加えて、投与法について十分な教育訓練を実施したのち、その内容を理解している患者自ら確実に投与できることが確認された上で、アナフィラキシーに関する指導・教育訓練を受けた家族等が一定期間は在宅自己投与時は投与終了後少なくとも 1 時間は患者の傍らで観察することで、在宅自己投与においてもアナフィラキシーに対するリスクの管理は可能と考える。

添付文書における具体的な注意喚起の内容を含め、リスク最小化活動の具体的な内容については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤が投与された全症例を対象に、使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、一般使用成績調査を実施する。調査期間は 9 年、登録期間は 5 年～9 年（推定症例 100 例）、観察期間は登録時から調査期間終了時までの最長 9 年間とする。評価項目として、急性全身性過敏症反応、血清病、重症注射部位反応、血管浮腫、低 Phe 血症、CIC 形成による終末器官障害、胎児発生毒性、PEG を含有する注射剤を併用した患者における過敏症反応の発現状況等について情報収集する予定である。

機構は、本剤の臨床試験で検討された日本人症例数は極めて限られること等から、本剤が投与された全症例を対象として、本剤の長期使用時の安全性及び有効性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施することは適切である。登録期間の設定も含め、製造販売後調査の詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の PKU に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は PAH の代替として血中 Phe 濃度の低下をもたらす薬剤であり、PKU における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 2 月 16 日

申請品目

[販 売 名] パリンジック皮下注 2.5 mg、同皮下注 10 mg、同皮下注 20 mg
[一 般 名] ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）
[申 請 者] BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 6 月 27 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。RW 試験として実施された 302 試験において、主要評価項目であるパート 2 のベースラインからの血中 Phe 濃度の変化量について、全本剤群は各プラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められており、301 試験及び 302 試験（パート 4）の成績から、本剤投与により臨床的に意義のある血中 Phe 濃度の低下が認められた。なお、302 試験の主要評価項目の解析方法に関する第一種の過誤確率の増大の可能性について、本来は計画当初に検討すべきであったものの、実際の検定結果のみならず、各用量での本剤群とプラセボ群におけるベースラインからの血中 Phe 濃度の変化量の差について臨床的に一定の意義のある結果が得られていることを踏まえ、有効性の判断への影響はないと考えた。日本人患者における有効性についても、限られた症例数での検討ではあるが、305 試験において海外試験と同様に血中 Phe 濃度の低下及びその維持が認められた。本剤投与による血中 Phe 濃度の低下は、自然食品由来の Phe 摂取量が増加したにもかかわらず、投与 36 カ月の長期投与においても維持されていた。また、血中 Phe 濃度の低下に伴い、不注意及び気分障害に関するスコアの改善傾向も認められた。以上の結果等を踏まえると PKU に対する本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えない。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

1.2.1 急性全身性過敏症反応（アナフィラキシー）及びアナフィラキシー等のリスクを踏まえたリスク最小化活動について

機構は、以下のように考えた。301 試験及び 302 試験実施中に治験実施計画書の改訂がなされ、治験実施計画書の改訂以降、第 III 相試験では、被験者に対してアナフィラキシーの徴候及び症状並びにアドレナリン注射剤の携帯を含む対処方法の指導に加え、抗ヒスタミン薬及び NSAIDs の前投与、自己投与

の際は観察者による被験者の観察等による過敏症に対する安全対策が講じられた上で実施された。本剤投与時にアナフィラキシー反応等の急性全身性過敏症反応の事象は一定の割合で認められたものの、いずれの事象も適切な措置等により転帰は回復であった。5例6件は重症と判定されたが、入院及び集中治療室での管理を必要とした被験者は1例であり、挿管又は昇圧剤の投与を必要とした被験者は認められなかった。また、急性全身性過敏症反応が認められた被験者においても、当該事象の回復後、一部の被験者では本剤の再投与がなされ、その後投与継続が可能であった被験者も認められた。申請者は、臨床試験で認められた急性全身性過敏症反応は、IgE 介在性の I 型アレルギーではなく、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旨を説明しているが、製造販売後に当該事象が発現した際には、当該事象が I 型又は III 型のアレルギーのいずれの機序により生じたかを区別することは難しく、医療現場においてはいずれもアナフィラキシーとしての対応が行われるものと考えられることから、添付文書においてはアナフィラキシーとして注意喚起することが適切である。また、申請者が提案するように、アナフィラキシーに対し、添付文書において臨床試験での規定等を踏まえた適切な注意喚起を行い、PKU の治療に対して十分な知識と経験を有する医師が、本剤投与によるアナフィラキシー等の過敏症のリスクを理解した上で、患者に適切な指導を行う等の以下のリスク最小化活動が確実に実施されることを前提とすれば、当該リスクの管理は可能と考えた。ただし、製造販売後も発現状況について引き続き情報収集を行う必要がある。

- ・ 本剤処方を予定している、PKU の治療に対して十分な知識と経験を有する医師に対し、本剤の安全性等の包括的な情報、自己投与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の指導等を記載した医療従事者向け資材等を用いて情報提供した上で、当該医師がこれらの内容を理解・確認したことを書面により記録する。
- ・ 医療従事者による患者等への指導の際に用いる患者向け資材に加えて、本剤を投与している旨並びに本剤投与によりアナフィラキシー等が発現する恐れがあること及びアナフィラキシーの徴候・症状が発現した場合の対処方法等を記載した患者カードも作成し、配布を医師に依頼する。
- ・ 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、及び自己投与可能なアドレナリン注射剤の投与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取得を得ることを医師に依頼する。
- ・ 薬剤師（薬局）に対し、患者に対する確認を含む本剤を調剤する際の確認事項を記載した資材を用い、患者が必要な説明・指導を受けていること、自己投与可能なアドレナリン注射剤及び患者カードを常に携帯していること等を確認するよう依頼する。

本剤の自己投与について、臨床試験成績を踏まえると、本剤投与前に患者に対して行われるアナフィラキシーに関する指導・教育訓練に加えて、投与法について十分な教育訓練を実施したのち、その内容を理解している患者自ら確実に投与できることが確認された上で、アナフィラキシーに関する指導・教育訓練を受けた家族等が一定期間は、在宅自己投与時は投与終了後少なくとも1時間は患者の傍らで観察することで、在宅自己投与においてもアナフィラキシーに対するリスクの管理は可能と判断した。

専門協議において、急性全身性過敏症反応（アナフィラキシー）のリスクについて、添付文書において適切な注意喚起を行い、PKU の治療に対して十分な知識と経験を有する医師が、本剤投与によるアナフィラキシー等の過敏症のリスクを理解した上で、患者に適切な指導を行う等のリスク最小化活動が適切に実施されることを前提とすれば、自己投与も含めて当該リスクの管理は可能とする機構の判断は支

持された。また、専門委員より、添付文書における注意喚起及びリスク最小化活動について、以下の意見が出された。

- ・ 申請者が定義した「急性全身性過敏症反応」を添付文書においてアナフィラキシーとして注意喚起する方針に問題ない。
- ・ 医療従事者が本剤投与時のアナフィラキシーのリスクをより理解する観点からは、本剤の臨床試験で認められたアナフィラキシーの事象が III 型アレルギーの機序によると推測される旨を資材等において情報提供することは有用と考える。
- ・ 本剤は、PKU に対する食事療法等の治療について十分な知識と経験を有する医師のもとで、投与の必要性の判断も含め、使用されるべきである。また、本剤による治療開始後の一定期間は、アナフィラキシー反応の有無の確認のため医療機関で観察を行い、リスク管理することが必要と考える。なお、PKU の診断・治療に対して十分な知識と経験を有する医師は、先天代謝疾患に対する酵素補充療法でのアナフィラキシー反応の管理等に精通しているものとする。
- ・ 本剤の臨床試験における急性全身性過敏症反応（アナフィラキシー）の発現頻度とその転帰は、抗ヒスタミン薬等の前投与、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の教育、自己投与可能なアドレナリン注射剤の常時携帯及び自己投与の際の一定期間は観察者による観察がなされた上で得られた成績であることを十分に情報提供する必要がある。前投与に関する注意喚起も添付文書の警告欄に記載することは一案と考える。
- ・ 添付文書における前投与に関する注意喚起の記載箇所の検討にあたっては、前投与に用いられた抗ヒスタミン薬は皮膚症状を緩和するが、その他のアナフィラキシーの症状への効果に関するエビデンスは乏しいことも考慮する必要があると考える。
- ・ 本剤は自己投与が想定されることから、患者教育及び患者カードの配布を徹底する必要があると考える。一般的に、アナフィラキシーの発現時のアドレナリン注射薬の使用頻度が低いという課題があることから、自己投与可能なアドレナリン注射剤及び患者カードの携帯の定期的な確認に加え、特にアドレナリン注射剤の自己注射の意義については患者に対して繰り返し説明することが重要と考える。また、PKU の診断・治療に対して十分な知識と経験を有する医師は限られており、本剤を処方する医師の医療機関が患者の自宅から遠方な場合も想定されるため、そういった患者では、アナフィラキシーの発現に備え、緊急時に十分な対応がとれる自宅近隣の医療機関を医師と患者で事前に相談しておくことが望ましい。
- ・ 医師及び薬剤師が患者に対し、自己投与可能なアドレナリン注射剤を携帯していることを確認する際は、使用期限内のアドレナリン注射剤であることも確認する必要があると考える。
- ・ 自己投与の際の家族等による観察は、維持期においても重度の事象が発現する可能性があることから、導入期／漸増期のみではなく、維持期においてもできる限り行うことが望ましい。

以上を踏まえ、機構は、添付文書における注意喚起及びアナフィラキシー等のリスクを踏まえたリスク最小化活動の内容について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した。

1.3 臨床的位置付け及び効能又は効果について

機構は、以下のように考えた。PKU は、生涯に亘り治療を継続することが必要な疾患である一方、治療用特殊ミルク等を用いた食事療法を長期間継続することは困難を伴い、PKU に対する薬物治療の選択肢は、BH₄ 反応性高 Phe 血症を適応としたサプロプロテリン塩酸塩のみであり、薬物治療の選択肢は限ら

れている。本剤は、PAH の代替として BH₄ 非依存的に血中 Phe 濃度の低下が期待でき、302 試験、305 試験等の臨床試験成績から、本剤の PKU に対する有効性は示されたと解釈して差し支えない（審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項を参照）。また、適切な注意喚起及びリスク最小化活動がなされることを前提とすれば、PKU 患者に対する本剤の安全性は許容可能である（審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項を参照）。したがって、PKU に対する新たな治療選択肢として、本剤を医療現場に提供する意義はあり、承認申請どおり本剤の効能・効果を「フェニルケトン尿症」と設定することは可能である。ただし、本剤投与時のリスクとしてアナフィラキシー等の重度の過敏症反応等があることを踏まえると、既存治療を行っても血中 Phe 濃度のコントロールが不十分な患者に対してのみ本剤の投与が考慮されるよう、効能・効果に関連する注意においてその旨を注意喚起する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果に関連する注意を以下のように追加することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・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。

1.4 用法及び用量について

機構は、以下のように考えた。臨床試験成績を踏まえると、投与初期に認められる免疫反応に関連した事象の発現を軽減するため、301 試験及び 305 試験と同様に、本剤の投与は、2.5 mg を週 1 回から開始し、審査報告（1）表 65 の漸増方法により本剤 20 mg を 1 日 1 回まで投与頻度及び用量を段階的に漸増することは適切である。また、本剤 40 mg/日及び 60 mg/日への増量について、増量による血中 Phe 濃度の更なる低下が確認されており、安全性についても用量別の検討において用量増加に伴い有害事象等の発現割合及び発現件数が高くなる傾向は認められていない。一方、40 mg/日から 60 mg/日への増量前後において、増量後に過敏症関連事象等の発現割合が増加する傾向が認められていることから、増量時には過敏症反応の発現に注意する必要があると考えるが、増量後に投与中止に至った有害事象は少なく、過敏症反応に対する適切な注意喚起及びリスク最小化活動がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えた。免疫応答の程度は患者により大きく異なる可能性があること等も踏まえると、維持用量に達するまでは食事からの Phe 摂取量を一定としながら定期的に測定した血中 Phe 濃度に基づき、20 mg/日投与を一定期間投与しても十分な血中 Phe 濃度の低下が得られず、増量が必要な患者においては、最大 60 mg/日まで増量可能とする申請者の説明に問題はない。

本剤を 40 mg/日に増量するまでの 20 mg/日の投与期間を、12～24 週間以上とすることについて、早期の免疫応答と過敏症関連事象の発現に関連性がみられること等を踏まえると、305 試験での規定と同様に基本的には 24 週以上とすることが適切である。一方で、本剤を 40 mg/日に増量するまでの 20 mg/日の投与期間別の安全性に関する検討等を踏まえると、本剤 20 mg/日までの投与における過敏症関連事象等の発現状況や血中 Phe 濃度等の患者の状態に応じて、40 mg/日に増量するまでの 20 mg/日の投与期間を 12 週以上と短縮することは許容されることが考えたが、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必要がある。本剤を 60 mg/日に増量するまでの 40 mg/日の投与期間は、305 試験と同様に 16 週以上と設定することに問題はない。また、本剤投与による血中 Phe 濃度低下効果が得られる時期は個々の患者の免疫応答の程度により異なると考えられ、臨床試験の結果を踏まえると、患者の状

態によっては、本剤投与により十分な効果が得られるかを判断するために比較的長期間の投与が必要となることも考えられる。一方で、本剤投与時のリスクとしてアナフィラキシー等の重度の過敏症反応等があり、投与が漫然と長期に亘ることは避ける必要があること、患者毎に安全性及び有効性を踏まえた維持用量は異なること等を踏まえると、本剤投与開始から血中 Phe 濃度の低下効果が得られる時期を考慮の上、添付文書においては、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旨を注意喚起することが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように変更するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・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	—

[用法・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。

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に行い、維持用量での投与においても患者の状態に応じて行うこと。

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。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 67 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 68 及び表 69 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 67 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・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	・免疫複合体疾患等の免疫複合体介在性の終末器官障害 ・胚・胎児毒性 ・PEG を含有する注射剤と併用した際の過敏症反応の増加	・長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・長期投与時の有効性		

表 68 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査（全例調査）	・一般使用成績調査（全例調査）	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド及び薬剤師（薬局）用説明資料）の作成と提供 ・患者向け資材（パリンジックで治療される患者さんとご家族へ及び患者カード）の作成と提供

表 69 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	PKU 患者
観察期間	本剤投与開始から調査期間終了まで（最長 9 年間）
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬、安全性評価（有害事象（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、注射部位反応等）、妊娠に関する情報（妊娠合併症、胎児・新生児への影響等）、臨床検査値等）、有効性評価（血中 Phe 濃度等）、食事に関する情報

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
9	10～12	また、 <u>無処置</u> の ENU2 マウス又は <u>無処置</u> の野生型マウス（4、20、36 及び 52 週齢、3～5 例/群）の DMH 及び ARC（52 週齢のみ）における神経細胞数を測定した結果、いずれの週齢でも、 <u>無処置</u> の野生型マウスと <u>無処置</u> の ENU2 マウスとで神経細胞数は同程度であった。	また、ENU2 マウス又は野生型マウス（4、20、36 及び 52 週齢、3～5 例/群、 <u>いずれも溶媒投与</u> ）の DMH 及び ARC（52 週齢のみ）における神経細胞数を測定した結果、いずれの週齢でも、野生型マウスと ENU2 マウスとで神経細胞数は同程度であった。
41	28	<u>2 例（洞性徐脈）</u>	<u>4 例（洞性徐脈 2 例、心室性期外収縮、第一度房室ブロック、各 1 例）</u>

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2-6）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約の不備

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

フェニルケトン尿症

[用法・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	—

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADHD-RS-IV	Attention deficit hyperactivity disorder rating scale investigator	注意欠陥多動性障害評価スケール治験責任医師評価
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARC	Arcuate nucleus	弓状核
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-versus-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BCA	Bicinchoninic acid	ビシンコニン酸
BH ₄	Tetrahydrobiopterin	テトラヒドロビオプテリン
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積計算
CIC	Circulating immune complex	循環免疫複合体
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CPP	Critical operating parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
C _{trough}	Plasma trough concentration	血中トラフ濃度
DMH	Dorsomedial hypothalamic nucleus	視床下部背内側核
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光法
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HLGT	High Level Group Term	高位グループ用語
HLT	High Level Term	高位語
ICH	International council for harmonisation of technical	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICH Q5B ガイドライン	－（該当なし）	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	－（該当なし）	「『生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
IPTG	Isopropyl-β-D-thiogalactopyranoside	イソプロピル-β-チオガラクトピラノシド
LAT1	L-type amino acid transporter1	L 型アミノ酸トランスポーター1
LCA	Limit of <i>in-vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢上限
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry detection	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT	modified Intent-to-treat	－（該当なし）

MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果
NHS	N-hydroxysuccinimide	N-ヒドロキシスクシンイミド
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NZW	New Zealand White	New Zealand White
PAH	Phenylalanine hydroxylase	フェニルアラニン水酸化酵素
PAL	Phenylalanine ammonia lyase	フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
Phe	Phenylalanine	フェニルアラニン
PFS	Pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PKU	Phenylketonuria	フェニルケトン尿症
PT	Preferred terms	基本語
QbD	Quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
rAvPAL	Recombinant phenylalanine ammonia lyase derived from the cyanobacterium <i>Anabaena variabilis</i> with cysteines 503 and 565 mutated to serine	システイン 503 及び 565 をセリンに置換した遺伝子組換えシアノバクテリア <i>Anabaena variabilis</i> フェニルアラニンアンモニアリアーゼ
RP-HPLC	Reverse Phase-High performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
RW	Randomized withdrawal	ランダム化治療中止
SAX-HPLC	Strong anion exchange-High performance liquid chromatography	強陰イオン交換クロマトグラフィー
SD	Sprague-Dawley	—（該当なし）
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SEC	Size exclusion Chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
t-CA	<i>trans</i> -cinnamic acid	<i>trans</i> -ケイ皮酸
TH	Tyrosine hydroxylase	チロシン水酸化酵素
TMD	Total mood disturbance	総合気分障害指標
Tyr	Tyrosine	チロシン
UACR	Urine albumin/creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構	—（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン	—（該当なし）	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 日本先天代謝異常学会編
副作用	—（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	—（該当なし）	パリンジック皮下注
本薬	—（該当なし）	ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）