

検討会報告

成人フェニルケトン尿症患者における
ペグバリアーゼ治療経験

野口 篤子¹・田中 藤樹²・長尾 雅悦²
 古城 真秀子³・小林 弘典⁴・高瀬 眞人⁵
 浅居(高野)智圭⁶・杉山 洋平⁷・村山 圭⁷
 西田 ひかる⁸・高瀬 隆太⁹・石毛 美夏¹⁰
 伊藤 哲哉¹¹・濱崎 考史¹²・新宅 治夫¹²

要 旨

フェニルケトン尿症 (phenylketonuria : PKU) は *PAH* 遺伝子異常により引き起こされる先天性アミノ酸代謝異常症の1つで、フェニルアラニン (phenylalanine : Phe) の代謝経路の障害によって引き起こされる。PKUの治療の基本は厳格なPhe摂取制限であるが、生涯にわたって食事療法を継続することは、患者本人だけでなく家族にとっても大きな負担となっている。新生児マススクリーニング導入によってPKUの早期診断が可能になり、また食事療法の早期開始によって順調に成人期に達するPKU患者が増加する中、食事療法以外の治療法によって食事によるPhe制限を緩和できることへの期待は大きい。

ペグバリアーゼは、自己注射可能な使い捨てのプレフィルドシリンジ製剤で、日本で

- 1 : 秋田大学大学院医学系研究科 小児科学
- 2 : 国立病院機構北海道医療センター 小児科/小児遺伝代謝センター
- 3 : 岡山医療センター 小児科
- 4 : 島根大学医学部附属病院 検査部
- 5 : 日本医科大学多摩永山病院 小児科
- 6 : 日本大学医学部 病態病理学系微生物学分野/小児科学系小児科学分野
- 7 : 順天堂大学医学部附属順天堂医院 小児科
- 8 : 東京慈恵会医科大学 小児科学講座
- 9 : 久留米大学医学部 小児科学講座
- 10 : 日本大学医学部 小児科学系小児科学分野
- 11 : 藤田医科大学医学部 小児科学
- 12 : 大阪公立大学大学院医学研究科 発達小児医学

責任著者連絡先 : 大阪公立大学大学院医学研究科 発達小児医学 新宅治夫

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3 Tel : 06-6645-3816 E-mail : shintakuh@omu.ac.jp

キーワード : フェニルアラニン, フェニルケトン尿症, ペグバリアーゼ, 症例報告, 食事療法

は15歳以上の成人PKU患者で、既存治療を行っても血中Phe値のコントロールが不十分な場合の治療薬として、2023年3月に承認された。本稿では、2023年5月の販売以降、実臨床でペグバリアーゼ治療を実施中の医師から報告された9名の患者について、患者特性、ペグバリアーゼの投与方法の実際、血中Phe値、有害事象の発現状況を症例報告として紹介し、日本の実臨床下で得られた知見を考察した。

Treatment Experience of Pegvaliase in Adult Patients with Phenylketonuria

Atsuko Noguchi¹, Toju Tanaka², Masayoshi Nagao², Mahoko Furujo³, Hironori Kobayashi⁴, Masato Takase⁵, Chika Takano-Asai⁶, Yohei Sugiyama⁷, Kei Murayama⁷, Hikaru Nishida⁸, Ryuta Takase⁹, Mika Ishige¹⁰, Tetsuya Ito¹¹, Takashi Hamazaki¹² and Haruo Shintaku¹²

1 : Department of Pediatrics, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan

2 : Department of Pediatrics/Pediatric Genetics and Metabolism Center,
National Hospital Organization Hokkaido Medical Center, Sapporo, Japan

3 : Department of Pediatrics, National Okayama Medical Center, Okayama, Japan

4 : Laboratories Division, Shimane University Hospital, Shimane, Japan

5 : Department of Pediatrics, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, Tokyo, Japan

6 : Division of Microbiology, Department of Pathology and Microbiology/Department of Pediatrics
and Child Health, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

7 : Department of Pediatrics, Juntendo University Hospital, Tokyo, Japan

8 : Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

9 : Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan

10 : Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

11 : Department of Pediatrics, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, Japan

12 : Department of Developmental Pediatrics, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,
Osaka, Japan

Corresponding author : Haruo Shintaku

Department of Developmental Pediatrics, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

1-4-3 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan

Tel : +81-6-6645-3816 E-mail : shintaku@omu.ac.jp

はじめに

フェニルケトン尿症（phenylketonuria : PKU）はPAH遺伝子異常により引き起こされる先天性アミノ酸代謝異常症の1つで、フェニルアラニン（phenylalanine : Phe）の代謝経路の障害によって引き起こされる¹⁾。日本では、新生児マススクリーニングで早期発見・

診断が可能であり、昭和52年度から令和4年度に発見されたPKU患者数の合計は815人と報告されている²⁾。

PKU患者は、生涯にわたり血中Phe値のコントロールを求められる。日本の診療ガイドラインでは、血中Phe値を120~360 μ mol/L (2~6 mg/dL) に維持することが推奨されている¹⁾。また、2023年に公表された米国臨床遺

伝・ゲノム学会のガイドラインでは、血中Phe値を360 μ mol/L以下に維持することが強く推奨され³⁾、国際栄養士ガイドラインでは30～360 μ mol/Lの維持が推奨されている⁴⁾。

PKUの治療の基本は、自然タンパク質の摂取制限および低Phe医療用食品を用いた医学的栄養療法による厳格なPheの摂取制限（食事療法）である。しかしながら、厳格な食事療法の継続は、本人、家族にとって負担となっており、特に思春期から成人期にかけて、自立欲求や同調圧力によって食事療法が困難になることが報告されている⁵⁾⁶⁾。また、成人患者が治療を中断すると神経合併症リスクが増加することや⁵⁾⁷⁾、頭痛、うつ状態、神経症、認知能力の低下などの神経・精神症状をきたすことが報告されている⁸⁾。

食事療法でのPhe値コントロールが難しい患者では、食事療法以外の治療法が求められる。テトラヒドロピオプテリン (BH₄) 反応性の場合には、天然型BH₄製剤であるサプロテリン塩酸塩による治療が可能であるが、既存治療で血中Phe値をコントロールできないPKU患者の治療選択肢は限られている¹⁾。

ベグバリアーゼ（販売名：パリンジック[®] 皮下注）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を、免疫原性の低減と消失半減期の延長を目的にポリエチレングリコール化した製剤である。フェニルアラニン水酸化酵素（phenylalanine hydroxylase：PAH）を代替する治療薬で、Pheをチロシンに変換するPAHと異なり、BH₄非依存的にPheをアンモニアおよびケイ皮酸に代謝することで血中Phe値を低下させる。日本では、15歳以上の成人PKU患者の治療薬として、2023年3月に承認され、5月に販売が開始された。自己注射可能な使い捨てのプレフィルドシリンジ製剤で、週1回2.5mgから開始し、徐々に漸増し、1日1回20mgを維持用量として皮下投与する（表1）⁹⁾。1日1回20mgを一定期間

表1 ベグバリアーゼの用法および用量

通常、成人にはベグバリアーゼ（遺伝子組換え）として1日1回20mgを維持用量とし、皮下投与する。ただし、週1回2.5mgを開始用量として、以下の漸増法に従い、段階的に増量する。1日1回20mgを一定期間投与しても効果が不十分な場合は、40mgまたは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	週1回	4週間以上
2.5mg	週2回	1週間以上
10mg	週1回	1週間以上
10mg	週2回	1週間以上
10mg	週4回	1週間以上
10mg	1日1回	1週間以上
20mg	1日1回	

投与しても効果が不十分な場合は、40mgまたは60mgに段階的に増量でき、最大用量は60mgで、患者の状態に応じて適宜増減する⁹⁾。

ベグバリアーゼは、その免疫原性の高さから過敏症反応に留意する必要がある。投与開始前には、患者に対し、アナフィラキシーの徴候・症状、それらの症状が発現した場合の対処方法などを説明し、ベグバリアーゼ治療中はアドレナリン自己注射薬（エピペン[®]）を常時携帯するよう指導する必要がある⁹⁾。また、ベグバリアーゼの投与による過敏症症状を軽減させるため、抗ヒスタミン剤および必要に応じて解熱鎮痛剤をベグバリアーゼ投与開始2～3時間前を目安に前投与する必要がある⁹⁾。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投与し、投与後少なくとも1時間は患者を十分に観察する必要がある⁹⁾。

これまで、臨床試験段階でベグバリアーゼの有効性・安全性を評価した日本人患者数は

12名と少ない⁹⁾。ペグバリアーゼの投与歴のない18～70歳の日本人PKU患者を対象とした多施設共同、非盲検、第3相臨床試験で、有効性解析対象11名の平均血中Phe値は52週時には448.3 μ mol/L、144週時には220.3 μ mol/Lであり、ベースライン(1025.9 μ mol/L)からそれぞれ57.5%、81.0%減少した¹⁰⁾。また、104週時までに血中Phe値が360 μ mol/Lまたは120 μ mol/Lを下回った患者は、それぞれ9名(81.8%)、8名(72.7%)であった¹⁰⁾。

PKUは希少疾患であり、PKUの診療経験が豊富な医師は限られている。ECHO M.A.P. (Extension for Community Healthcare Outcomes, Maximizing Advances in Phenylketonuria)は、実臨床でペグバリアーゼ治療をスムーズに開始できるよう、導入・漸増期から維持期への移行をサポートする医療従事者向けのメディカルトレーニングプログラムである¹¹⁾。オンデマンドのコア・カリキュラムとケーススタディ・ディスカッション(症例検討会)の2部で構成され、症例検討会では、PKU患者の治療にあたる医師、またペグバリアーゼ治療の導入を検討中の医師が、実臨床下でペグバリアーゼを処方した経験のある医師からその経験を学ぶことができる。

本稿では、これまでにECHO M.A.P.で報告された9名の患者について、患者特性、ペグバリアーゼの投与方法の実際、血中Phe値、有害事象の発現状況を症例報告として紹介し、日本の実臨床下で得られた知見を考察した。

I 方 法

ECHO M.A.P. ケーススタディ・ディスカッション(症例検討会)は、2023年12月～2024年12月に計5回、BioMarin Pharmaceutical Japan株式会社の協力により実施された。このうち1回は、ハイブリッド形式(オンライン配信あり)の全国講演会の一部として、それ以外はすべてオンライン形式で実施された。症例

検討会には、国内でペグバリアーゼによりPKU治療を実施している計9名の小児科医、PKU治療の専門家、およびBioMarin Pharmaceutical Japan株式会社の担当者が参加した。症例検討会で報告する患者の選定にあたっては、国内実臨床下でペグバリアーゼによりPKU治療を実施する医師の中から、自らの経験の共有に合意し、症例報告前に患者からの同意を取得した医師が、担当する患者でのペグバリアーゼ治療経験を報告した。なお、症例報告では、倫理基準に従って、患者の情報はすべて匿名化された状態で提示された。

本稿では、各小児科医からの報告に基づき、必要な場合は症例検討会後の経過情報も追加して患者ごとに症例報告としてまとめた。

II 症 例 報 告

本稿で報告するPKU患者9名(男性2名、女性7名)の背景を表2に示す。ペグバリアーゼ投与開始時の年齢は、16歳の患者が1名、20～30歳代の患者が6名(いずれも新生児マススクリーニングでPKUと診断された患者)、50歳代が2名(新生児マススクリーニングが導入される前に出生した患者)であった。BH₄・1回負荷試験の反応は、6名で反応なし、1名で反応あり、2名で不明であった。いずれの患者も、ペグバリアーゼが承認された2023年5月以降にペグバリアーゼによる治療を開始した。

【症例1】食事療法でのPheコントロールが困難であった成人患者

25歳、女性。新生児マススクリーニングで血中Phe値が高値(1200 μ mol/L以上)でPKUと診断された。BH₄・1回負荷試験ではPhe値の低下はなく、ジヒドロプテリジン還元酵素(DHPR)活性は正常であった。PAH遺伝子変異はp. [(R252W)], [(R413P)]で、いずれも古典型PKUの遺伝子型であった。主治医

表2 患者背景

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9
患者背景									
性別	女性	女性	女性	女性	男性	女性	女性	女性	男性
年齢 (歳)	25	24	20	16	23	51	32	38	54
身長 (cm)	153	158	149.6	148.2	164.2	155.3	158	147.2	173.9
体重 (kg)	44	99.7	59.2	48.8	63.2	72.2	79.7	68.6	71.1
BMI (kg/m ²)	18.8	39.9	26.5	22.2	23.4	29.9	31.9	31.7	23.5
在胎期間	39週1日	41週4日	40週0日	不明	39週6日	不明	不明	不明	不明
出生時体重 (g)	2928	4030	3468	不明	3346	不明	不明	不明	不明
産後BH ₄ ・1回負荷試験	反応なし	反応なし	反応なし	反応なし	反応なし	反応なし	反応なし	不明	不明
家族歴	あり (父方叔母)	なし	あり (弟, 妹)	なし	あり (姉)	なし	なし	なし	あり (妹)
PKU 診断	NBSでPhe高値 (≥1200 μmol/L)	NBSでPhe高値 (840 μmol/L)	NBSでPhe高値 (1590 μmol/L)	NBSでPhe高値 (≥1200 μmol/L)	NBSでPhe高値 (1000~2000 μmol/L)	1歳 (NBS導入前)	NBSでPhe高値 (1800~2400 μmol/L)	NBSでPhe高値	1歳頃 (NBS導入前)
最終学歴	大学中退	大学院在学中	大学在学中	高校在学中	大学	高校 (普通級)	大学	大学	大学
就業状況 (報告時)	就労	—	—	—	就労	就労支援	障がい者雇用	未就労	就労
ベグバリアーゼ治療開始の契機	日常生活は自立、患者がベグバリアーゼによる治療を希望	患者家族が食事療法のストレステを軽減しQOL向上を期待	患者がベグバリアーゼによる治療を希望	生活の自由度を上げたいという患者の強い希望	日常生活は自立、患者がベグバリアーゼによる治療を希望	患者・家族がベグバリアーゼによる治療を希望	就職後、Pheコントロール不良患者・家族がベグバリアーゼによる治療を希望 (32歳時)	出産後、Pheコントロール不良患者・家族がベグバリアーゼによる治療を希望	患者がベグバリアーゼによる治療を希望
ベグバリアーゼ投与開始時の血中Phe値	48 μmol/L	1308 μmol/L	816.4 μmol/L	161.2 μmol/L	960.9 μmol/L	1270 μmol/L	1082 μmol/L	1172 μmol/L	1360.7 μmol/L
ベグバリアーゼ治療開始後									
ベグバリアーゼ投与方法	自己注射	自己注射	自己注射	自己注射	自己注射	自己注射 (一部訪問看護師見守り下)	自己注射	自己注射	自己注射
アナフィラキシー	なし	なし	なし	なし	あり	あり	なし	なし	なし

^a: ベグバリアーゼ投与開始時

略号: BH₄, tetrahydrobiopterin; BMI, body mass index; NBS, newborn screening; PKU, phenylketonuria; Phe, phenylalanine; QOL, quality of life

変更等に伴い22歳時に再度実施したBH₄・1回負荷試験でもPhe値の低下はなく、BH₄に対する反応性は否定された。

1. ペグバリアーゼ治療開始前までの経過

新生児期の診断以降、Phe除去ミルクでタンパク質摂取を制限し、小学校高学年からはPhe無添加総合アミノ酸粉末（A-1）の使用を継続している。血中Phe値は、新生児期からペグバリアーゼ投与前まで11～1315 μ mol/Lで推移していた。10歳代半ば（中学時）に低下が認められたが、原因は不明であった。幼児期から文字に色がついて見える「共感覚」や音に対する感覚過敏が認められた。小学、中学、高校（地元の進学校）はいずれも普通学級に進学し、学業成績は良好であった。7歳3カ月時、田中ビネー知能検査^[12]で知能指数（intelligence quotient：IQ）112、16歳10カ月時、WISCTM-IV知能検査^{[13][14]}で全検査IQ101、言語理解127、知覚推理91、ワーキングメモリー100、処理速度78であった。

大学進学後、生活環境の変化に伴い食事療法によるPhe値のコントロールが困難となった。大学2年時、精神的不調に伴い精神科を受診したところ、自閉症スペクトラムに関する評価でアスペルガー症候群と診断された[Autism-Spectrum Quotient（AQ）^[15]：35/50点、Parent-interview Autism Spectrum Disorder Rating Scale-Text Revision（PARS-TR）：幼児期4点、成人期14点]。大学4年時には幻覚、幻聴、および妄想が発現し、精神科に2カ月間保護入院となった。入院中は、給食管理によりPhe摂取量を比較的控制できていたが、退院後は不安定な状況が続いた。その後、大学は中途退学し自宅で療養に専念した。25歳時点、意識清明で、日常生活は自立しており、10～15時の4時間勤務で就労中である。

ペグバリアーゼ投与前の食事での栄養摂取目標値は、エネルギー1700kcal/日（38kcal/kg/日、成人女性の通常量）、自然タンパク質

12g/日（0.32g/kg/日）、特殊タンパク質50g/日（1.1g/kg/日）、Phe摂取量600mg/日（13.3mg/kg/日）程度、Phe除去ミルク105g/日、およびA-1 36g/日であった。本患者で食事療法がうまくいかない理由として、母以外の家族からの理解が得にくいことが挙げられた。

2. ペグバリアーゼ治療開始後の経過

投与開始時血中Phe値は48 μ mol/Lと低値であったが、一時的なものと考え、ペグバリアーゼの投与を開始した。当初、25mg週1回の投与期間を投与開始から4週間と予定していたが、COVID-19罹患のため休薬を挟んで5週間とした。その後は添付文書（表1）の用法・用量どおりに20mg、1日1回投与まで漸増し、その後20mg/日を継続した（図1）。注射部位は腹部で、投与1回目から4回目までは外来で医師が投与し、5回目以降は本人が自己注射している。アドレナリン自己注射薬の投与方法は、投与開始前にトレーニング用デバイスで練習した。

ペグバリアーゼの投与開始後、血中Phe値は低下した（図1）。ペグバリアーゼの漸増によりPhe値が目標値以下になったことから、食事からのタンパク質摂取量を増やすように指示したが、自然タンパク質の調整が難しく、患者からの希望でPhe除去ミルクを減量した。ペグバリアーゼ20mg/日を20週継続した時点で、Phe値が420～600 μ mol/Lのため、患者の希望もありペグバリアーゼを40mg/日に増量し、以降40mg/日で治療を継続中である。有害事象として、投与開始3～4週後に頭痛（アセトアミノフェン内服）、関節痛（処置なし、経過観察のみ）、およびそう痒（抗ヒスタミン剤塗布）が認められた。ただし、投与前から頭痛は認められており、薬剤との因果関係は不明である。有害事象による投与中断はなかった。

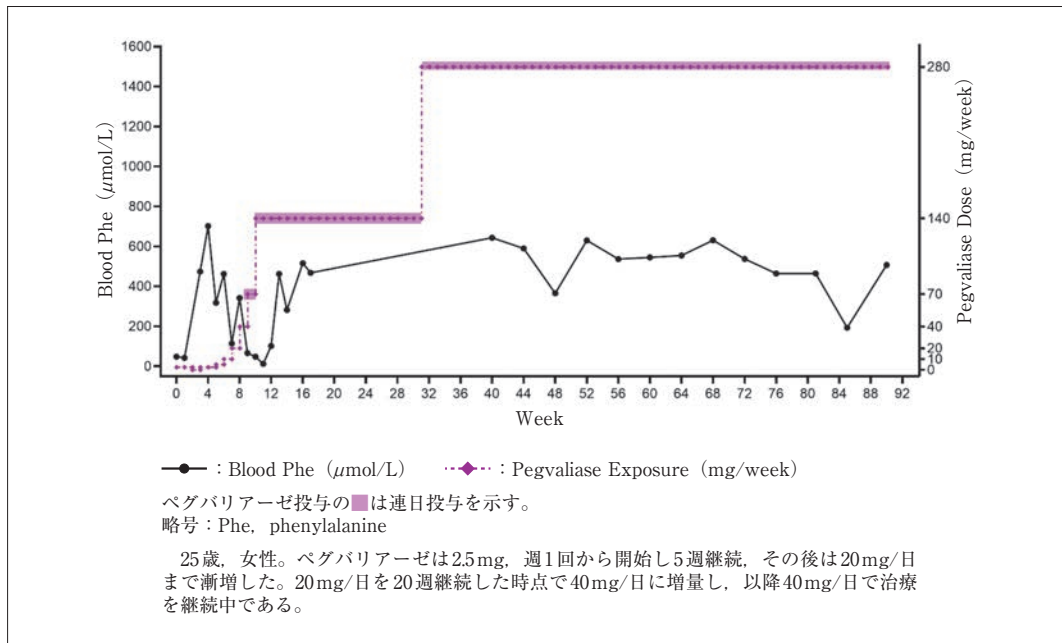


図1 症例1：ペグバリアーゼ投与開始後の血中フェニルアラニン値およびペグバリアーゼ投与量の推移

【症例2】 ペグバリアーゼ投与により精神的な負担が軽減した成人患者

24歳、女性。新生児マススクリーニングでPhe高値（5日齢：840 $\mu\text{mol/L}$ ，8日齢：2205 $\mu\text{mol/L}$ ），18日齢でのBH₄・1回負荷試験で反応なく，PKUと診断された。PAH遺伝子変異はS273P/IVS4-1 G>Aであった。

1. ペグバリアーゼ治療開始前までの経過

新生児期の診断以降，Phe摂取量を制限し，Phe除去ミルクを使用した。血中Phe値は，乳児・小児期（0～2歳）は0～1080 $\mu\text{mol/L}$ ，学童期（9～11歳）は720～1140 $\mu\text{mol/L}$ で推移した。血中Phe値が高い場合はPhe除去ミルクで調整した。

新生児期に実施したBH₄・1回負荷試験では反応がなかったが，学童期に入り，再検の必要性が報告されたことから，本症例でも11歳時にBH₄・1週間投与試験を実施した。その結果，Phe値の低下（開始時：1141 $\mu\text{mol/L}$ ，7日目：794 $\mu\text{mol/L}$ ）が認められたため，BH₄内服を開始した。12歳時，体重が2カ月間で

53kgから62kgに急増し，それに伴いPhe値の上昇を認めたため（1080～1200 $\mu\text{mol/L}$ ），教育入院により栄養指導を実施した。当時，Phe摂取量は600mg/日とし，Phe除去ミルク45gを1日4回摂取するよう指導していたが，退院後は遵守できていなかったと考えられる。

19歳以降もPhe値は上昇し，24歳時点で1400 $\mu\text{mol/L}$ であった。Phe除去ミルクやBH₄の処方回数も減少しており，アドヒアランスは不良であった。タンパク質摂取量の変動等の影響もあり，BH₄による治療効果を明確に評価できなかったことから，ペグバリアーゼ投与開始に伴いBH₄を中止した。

2. ペグバリアーゼ治療開始後の経過

ペグバリアーゼは，自己注射により，添付文書の用法・用量どおりに漸増し，投与開始10週目には20mg/日に漸増した（図2）。ペグバリアーゼ投与開始後も食事療法は遵守できていなかった。投与開始時の血中Phe値は1308 $\mu\text{mol/L}$ で，投与開始から10週目に1060 $\mu\text{mol/L}$ に低下したが，その後再度上昇

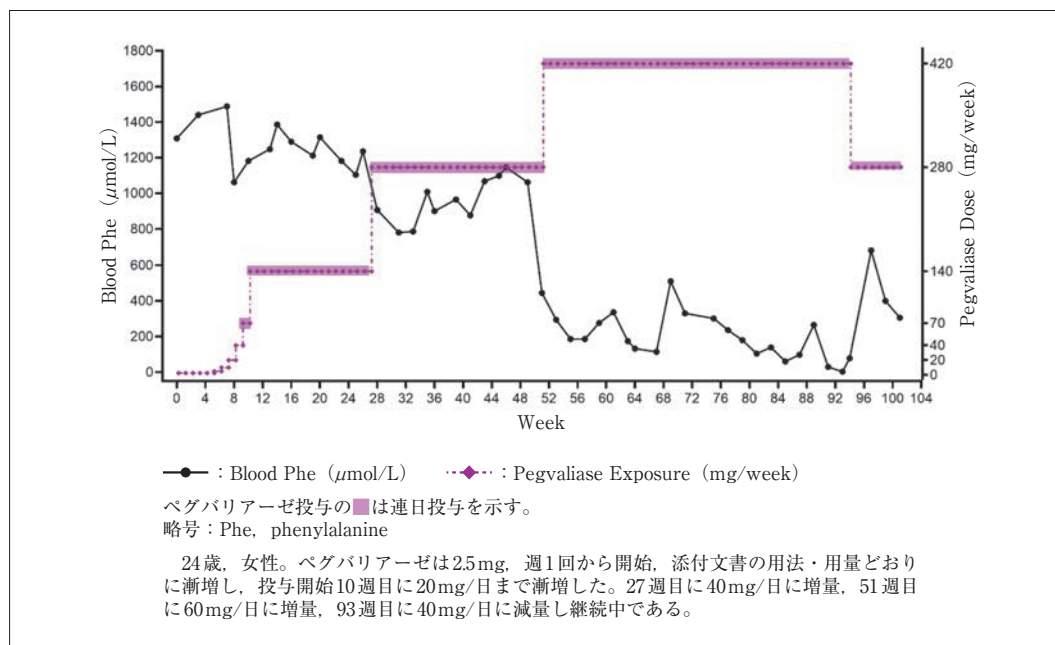


図2 症例2：ペグバリアーゼ投与開始後の血中フェニルアラニン値およびペグバリアーゼ投与量の推移

した。投与開始27週目に40mg/日、51週目に60mg/日まで増量した結果、53週目頃から血中Phe値は360 $\mu\text{mol/L}$ を下回った。投与開始93週目にペグバリアーゼの投与量を40mg/日に減量したところ、97週目に血中Phe値が683.6 $\mu\text{mol/L}$ と上昇したものの、その後は400 $\mu\text{mol/L}$ 以下で推移している（図2）。ペグバリアーゼ治療開始後の自然タンパク質摂取量は20～40g/日と変動が大きく、平均Phe摂取量は2000mg/日程度であった。Phe除去ミルクによるタンパク質摂取量は6mg/日に設定していたが、アドヒアランス不良で規定量を摂取した日は少なかった。

ペグバリアーゼ投与開始23カ月時点で、体重は投与開始前（99.7kg）から5.9kg減少した。食事制限の負担から解放されたことで、患者は「自由な生活ができています。最近とても人生が楽しい」と感じるようになった。また、食事制限ができていないことで母親と口論になることも多かったが、最近は口論もなくなり、家族の負担も軽減されている。その

他の臨床症状の変化として、投与開始58週目の診察の際、患者本人から頭髮が黒くなってきたとの報告があった。ペグバリアーゼ投与開始後の有害事象として、投与開始7週目に注射部位反応および蕁麻疹が認められたが、抗ヒスタミン剤（d-クロルフェニラミンマレイン酸塩）の内服で回復した。

【症例3】食事制限でPheコントロールが比較的良好な成人患者

20歳、女性。新生児マススクリーニングでPhe高値（1590 $\mu\text{mol/L}$ ）を呈し、PKUと診断された。BH₄・1回負荷試験で反応はなかった。PAH遺伝子変異はI174N/E280Kであった。

1. ペグバリアーゼ治療開始前までの経過

食事療法によるPhe制限を実施していた。野菜中心の食事で、タンパク質摂取量は0.5g/kg/日であった。ペグバリアーゼ投与開始30週前の血中Phe値は264 $\mu\text{mol/L}$ であった。大学在学中で、現在2週ごとに受診している。

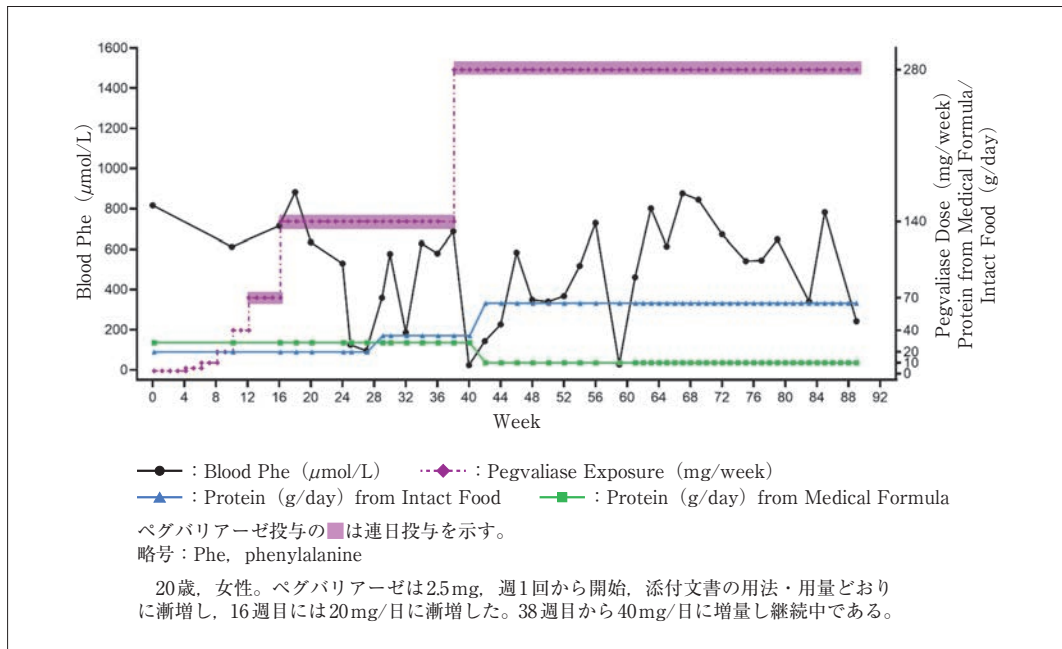


図3 症例3：ペグバリアーゼ投与開始後の血中フェニルアラニン値、ペグバリアーゼ投与量、およびタンパク質摂取量の推移

2. ペグバリアーゼ治療開始後の経過

ペグバリアーゼは、自己注射により、添付文書の用法・用量どおりに漸増し、16週目には20mg/日に漸増した（図3）。投与開始時の血中Phe値は816 $\mu\text{mol/L}$ で、投与開始20週目からPhe値が低下し始めたため（図3）、投与開始30週目くらいから自然タンパク質摂取量を20g/日から35g/日に増量した。タンパク質摂取量を増量してから再度血中Phe値は上昇したため、38週目からペグバリアーゼを40mg/日に増量した。40週目にPhe値は23.3 $\mu\text{mol/L}$ に低下したため、42週目からは自然タンパク質摂取量を65g/日に増量し医療食タンパク質摂取量を28.5g/日から10g/日に減量した。

ペグバリアーゼ投与開始32週目（タンパク質摂取制限解除時）および77週目に実施した成人用PKU-QOL質問票（PKU-QOL[®] BioMarin/Merck Serono）¹⁶⁾でのアンケート調査では、PKUの症状として、投与開始32週

目には腹痛（「かなりあてはまる」）、頭痛、頭の回転が遅い、いらいら、攻撃的、不安（いずれも「まあまああてはまる」）が認められたが、77週目にはいずれも改善傾向を示した。また、感情的・实际的、社会的・全体的な影響に分類される項目のうち、「将来への不安」は「まあまああてはまる」から「ほとんどあてはまらない」に変化したものの、「将来の子供への影響」や「妊娠への不安」は該当度が高いままであった。なお、食事への全体的な影響、食事療法への社会的な影響、食事療法への実際的な影響の各項目では、概ね改善傾向が認められた。

有害事象として、ペグバリアーゼ投与開始後、毎日、上肢および下肢に蕁麻疹が発現しているが、アレルギー反応は前投与薬とステロイド薬、解熱剤でコントロール可能であり、アドレナリン自己注射薬は使用していない。学業に支障がないことから、ステロイドの服用は連日ではない。

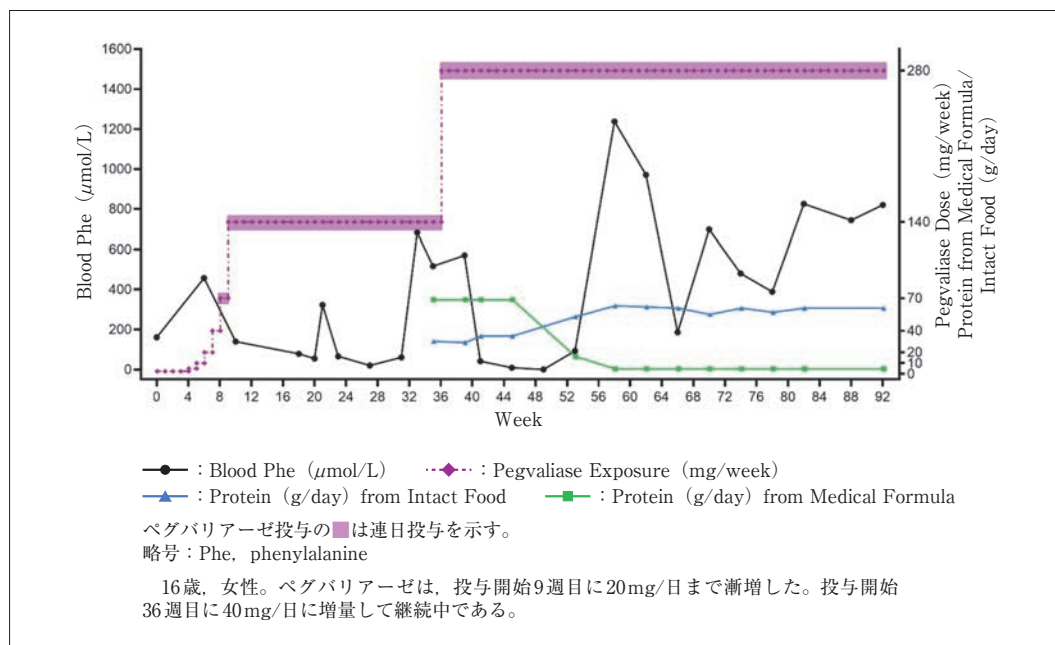


図4 症例4: ベグバリアーゼ投与開始後の血中フェニルアラニン値, ベグバリアーゼ投与量, およびタンパク質摂取量の推移

本患者は, Phe制限による食事療法を家族全員で受け入れており, 患者自ら調理した食事の内容をSNS (インスタグラム) で情報発信することがモチベーションアップにつながっていると考えられる。

【症例4】16歳でベグバリアーゼを導入した患者

16歳, 女性。新生児マススクリーニングで血中Phe値が高値 ($1200\mu\text{mol/L}$ 以上) で, 古典型PKUと診断された。10歳頃実施した BH_4 ・1回負荷試験では反応はなかった。遺伝学的検査は実施していない。

1. ベグバリアーゼ治療開始前までの経過

血中Phe値は $100\sim 600\mu\text{mol/L}$ で推移していたが, 思春期 (12~13歳) は食事によるコントロールが困難となり, $400\sim 700\mu\text{mol/L}$ で推移していた。栄養士による栄養指導のもと, Phe除去ミルク, A-1を使用したタンパク質摂取制限を実施し, 食事からのPhe摂取量

は 300mg/日 以下としていた。

2. ベグバリアーゼ治療開始後の経過

投与開始日は, 医師, 看護師, 病棟薬剤師と連携し日帰り入院で対応した。自己注射は, 薬剤師が患者に指導し, 在宅自己注射の指導に熟達した専門看護師に外来でのサポートを含め依頼した。アナフィラキシー発現時のアドレナリン自己注射薬の使用方法是小児アレルギー専門医が, 投与手技は医師, 看護師, 薬剤師が連携して説明した。前投与薬として, H_1 受容体拮抗薬 (オロパタジン), H_2 受容体拮抗薬 (ファモチジン), アセトアミノフェンをベグバリアーゼ投与開始日から連日服用した。

ベグバリアーゼは, 投与開始9週目に20mg, 1日1回投与まで漸増した (図4)。投与開始18週目, 血中Phe値は $78\mu\text{mol/L}$ と治療効果が認められた。血中Phe値が安定した投与開始23週目および31週目に食事指導を実施し, 食事制限を緩和した結果, 患者が自己判断で

タンパク質摂取量を増やしてしまい、33週目以降はPhe値が急増した。投与開始36週目にペグバリアーゼの投与量を40mg/日に増量した結果、41週目頃から血中Phe値は再度低め(360 μ mol/L以下)で推移したため(図4)、投与開始53週目、食事制限を緩和し、自然タンパク質摂取量を1日30g前後から60g前後に増量した。患者が肉からの自然タンパク質摂取を好まないため、食事制限緩和後も医療食からのタンパク質摂取を継続している。ただ、患者自身は食事の自由度が増したと感じており、例えば、低タンパク質のパスタではなく、通常のパスタが食べられることに喜びを感じている。ペグバリアーゼ投与開始日とその翌日に、軽度の注射部位反応(発赤)と軽度の発熱を認めた。投与開始71日目に(ペグバリアーゼ維持量の20mg/日に達し、連日投与するようになって)蕁麻疹が認められたが、抗ヒスタミン剤(レボセチリジン)により徐々に軽快した。

【症例5】ペグバリアーゼ漸増時にアナフィラキシーを経験した成人患者

23歳、男性(中国人、出生時から日本在住)。新生児マススクリーニングで陽性(1000~2000 μ mol/L)となり、BH₄・1回負荷試験でPhe値の低下はなく、DHPR活性は正常であった。PAH遺伝子変異はR243Q/R352Qといずれも古典型PKUの遺伝子型で、古典型PKUと確定診断された。

1. ペグバリアーゼ治療開始前までの経過

出生後からのPhe除去ミルクの摂取と食事療法で、乳幼児期は血中Phe値を厳格にコントロールしていた。中学進学後、Phe値が高くなり始め、大学進学、就職後も高いままで、直近ではさらに上昇していた(600~1400 μ mol/L)。自覚症状がないためか食事療法を厳格に継続できていなかった。アレルギー体質で、花粉、果物(桃、りんご、キウイ)にアレルギーがあったが、薬物アレルギーはなかった。

2. ペグバリアーゼ治療開始後の経過

ペグバリアーゼは、初回投与のみ外来で実施し、それ以降は自己注射で、添付文書の用法・用量どおりに漸増した(図5)。前投与薬として、H₁受容体拮抗薬(オロパタジン)およびH₂受容体拮抗薬(ファモチジン)、アセトアミノフェンはペグバリアーゼの投与開始日から連日服用した。

初回投与時、微熱、関節痛、注射部位の腫れや痛みが認められた。投与開始43日目(6週目)、2.5mgの週2回投与から10mgの週1回投与に漸増した初日、投与直後から、全身に発疹、発赤、腹痛、嘔吐、下痢、呼吸困難が発現した。患者本人がアナフィラキシーと判断し、母親が見守る中でアドレナリン自己注射薬を自己注射し、その後救急外来を受診した。受診時の血圧は130/80mmHg、血中酸素濃度は96%、体温は37.6℃であった。抗ヒスタミン剤およびステロイドを静脈内投与し、一晩入院で経過観察し、入院翌日、患者本人から帰宅の希望により退院した。退院翌日から仕事に復帰した。

アナフィラキシー発現後6日目にペグバリアーゼを再開(2.5mg、週2回)。再開時の初回投与はアナフィラキシーに備え外来で実施したが、アナフィラキシーの発現はなかった。再開後、2.5mgの2回目の投与後に腹痛、悪心、蕁麻疹が発現したが、発現後1時間程度で軽快した。アナフィラキシー発現後13日目、2.5mg週4回に漸増した。アナフィラキシー発現後20日目、10mg週1回への漸増初回投与は外来で実施した。若干の皮膚症状はあったものの、アナフィラキシー症状は認められなかった。アナフィラキシー発現後27日目に10mgを週2回、34日目に週4回、41日目に連日投与へと漸増した。48日目の20mg/日への漸増初回投与は再び外来で実施した。投与後、多少の筋肉痛、クレアチンキナーゼの上昇(3154IU/L)、ASTやALTの上昇が認められたが、その後は安定している。

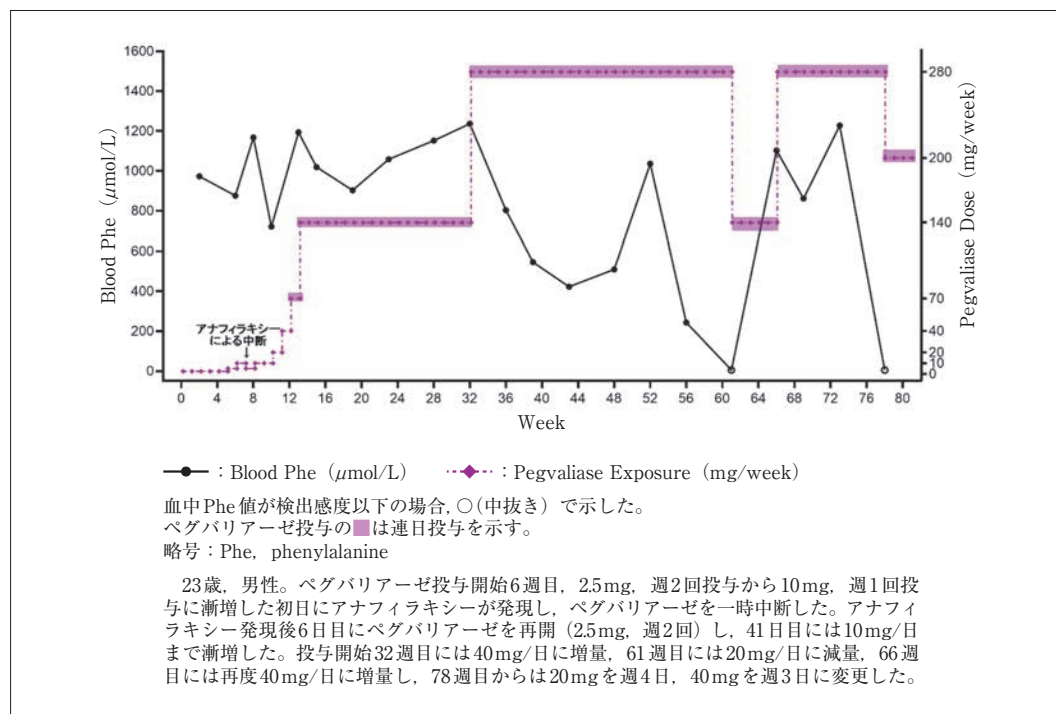


図5 症例5: ペグバリアーゼ投与開始後の血中フェニルアラニン値およびペグバリアーゼ投与量の推移

アナフィラキシー発現後, 前投与薬の追加や用量の変更はなかった。また, 補体価は, 投与開始139日目でC3が17, C4が1.2と低値であり, 167日目ではそれぞれ27, 2.6とやや上昇した。

ペグバリアーゼ20mgの連日投与を120日間程度継続したものの, 血中Phe値は1000 $\mu\text{mol/L}$ 以上と高値であったため, 投与開始32週目に40mg/日に増量した。投与開始61週目, 血中Phe値が低値(5 $\mu\text{mol/L}$ 未満)となり, 患者からも「頭がすっきりしてクリアになった感じがする」との報告があったことから, ペグバリアーゼの用量を20mg/日に減量したものの, 66週目に再度血中Phe値が高値となり, ペグバリアーゼを再度40mg/日に増量した。78週目, 血中Phe値が5 $\mu\text{mol/L}$ 未満となったため, 20mgを週4日, 40mgを週3日とし, 適正量を検討中である(図5)。

【症例6】精神発達遅滞を伴う50歳代の患者へのペグバリアーゼの導入

51歳, 女性。新生児マススクリーニング導入前の出生で, 歩行開始の遅れから精密検査を受け, 1歳時に古典型PKUと診断された。PAH遺伝子変異はp.R413P/p.V399Vであった。頭部MRIで側脳室周囲の白質病変が認められた。

1. ペグバリアーゼ治療開始前までの経過

4歳から食事療法(低タンパク食, Phe除去ミルク)を開始した。小学, 中学, 高校, いずれも普通学級に進学した。学童期, 血中Phe値は治療管理目標内で推移していたが, 思春期になって上昇傾向であった。高校卒業後に就職したが, 就職後はストレスの影響などで血中Phe値はコントロール不良(1200 $\mu\text{mol/L}$ 前後)であった。25歳頃, 結婚を契機に再度食事療法を開始し, 血中Phe値は治療管理目標範囲に戻った。しかし, 30歳代になり精

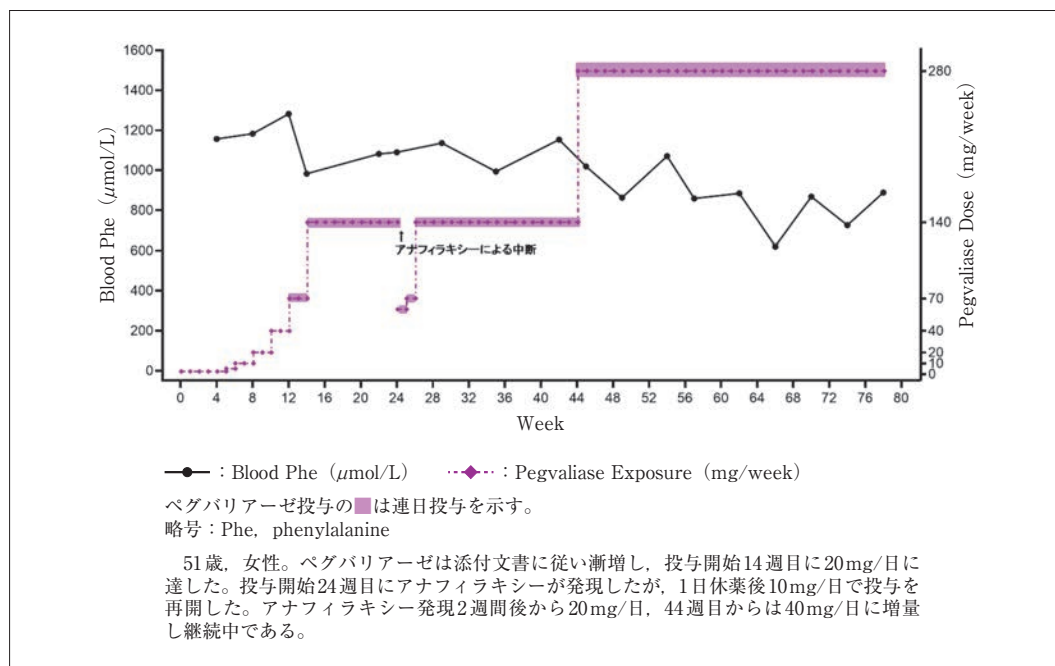


図6 症例6：ペグバリアーゼ投与開始後の血中フェニルアラニン値およびペグバリアーゼ投与量の推移

神発達遅滞による生活の困難さが顕在化し、家族との関係性に強いストレスを感じ、徐々に精神症状が強くなったため、精神科への通院を開始した。適応障害と診断され現在も精神科への通院中で、ロフラゼパム錠、ジアゼパム錠、プロモクリプチンメシル酸塩錠、ハロペリドール錠、バルプロ酸ナトリウムによる治療を継続している。

母、妹と同居し、支援を受けながら就労し、自立準備のため時折グループホームで生活している。食事からのタンパク質摂取制限は母親の管理下で実施中で、患者本人も治療意欲はあるものの、食べたいものへの衝動が抑えられず、外出時に何かを買って食べることが多い。就労支援時の昼食やグループホームでの食事は普通食で、Phe除去ミルク（1回40g、1日3回）は自己管理で摂取しているが、アドヒアランスは不良で、血中Phe値は高値（1200 $\mu\text{mol/L}$ 以上）で推移していた。

2. ペグバリアーゼ治療開始後の経過

患者本人・家族の希望により、ペグバリアーゼ初回から3回目の投与はいずれも1泊2日の短期入院下で実施した。投与開始後数日間は、注射部位の皮疹に対する過度な心配や、注射とは関係のない症状（気持ち悪いなど）の訴えで、患者本人から頻回に電話があり、対応に苦慮した。自宅で注射を手伝ってくれる人に来てもらうかと問いかけ、本人の意思を尊重しながら訪問看護の了承を得た。訪問看護の導入後は徐々に電話回数は減少した。週半分は訪問看護の見守りのもと自己注射、それ以外は患者自身が自己注射というスケジュールで投与を継続している。

ペグバリアーゼは添付文書に従い漸増し、投与開始14週目にペグバリアーゼの用量は維持量（20mg、1日1回）に達した（図6）。維持量到達10週間後（投与開始24週目）、これまでと同様に前投薬を行った上でペグバリアーゼ20mgを投与したところ、投与直後から頻

呼吸、ふらつき、嘔気が発現した。その後、嘔吐を繰り返し下痢も認めたことから、訪問看護師がアナフィラキシーと判断し、症状発現15分後にアドレナリン筋肉内注射を施行した上で救急要請を行った。血圧低下はなく、明確な皮膚症状は認めなかった。1日休薬した後、ロイコトリエン拮抗薬を併用し、入院下でペグバリアーゼ10mg/日の投与を再開し、しばらく同量で継続した。アナフィラキシー発現2週間後から20mg/日に漸増する際にも、入院下で状態を確認するようにした。その後、44週目からはペグバリアーゼを40mg/日に増量し継続中である。

血中Phe値に顕著な低下は見られていないが(図6)、衝動性が弱まり、受診や就労時の行動に落ち着きが見られるようになった。ペグバリアーゼ投与開始前後で食事やPhe除去ミルクの管理状況および内容の変化はない。患者の家族は、ペグバリアーゼ投与開始前、衝動性の強い患者との生活に疲弊していたが、現在はペグバリアーゼによる治療により患者が少し落ち着いてきたことを喜んでおり、訪問看護により家庭内で医療的支援が受けられることに安心感を得ている。

【症例7】統合失調症を合併している成人患者でのペグバリアーゼ導入

32歳、女性。新生児マススクリーニングで血中Phe値が高値(1800~2400 μ mol/L)でPKUと診断された。BH₄・1回負荷試験での反応はなく、プテリジン分析でBH₄異常症の反応はなかった。遺伝学的検査は実施していない。田中ビネー知能検査で、4歳時のIQは107、6歳時のIQは140であった。また、WISCTM-Ⅲ知能検査で、8歳時の全検査IQは110、言語性IQは111、動作性IQは106、9歳時の全検査IQは115、言語性IQは115、動作性IQは111、11歳時の全検査IQは109、言語性IQは106であった。

1. ペグバリアーゼ治療開始前までの経過

高校までは母親が食事管理していたため、一過的に血中Phe値は高いことはあっても比較的目標値内でコントロールできていた。大学進学後、外食が増え、普通食を摂取することもあった。自宅では母親の作った制限食、Phe除去ミルク、低フェニルアラニンペプチド粉末(MP-11)を摂取していたが、血中Phe値は1000 μ mol/Lを超えることもあった。大学卒業1年後に就職した後も血中Phe値は高値で推移していた。

32歳時に幻聴が出現し、その後悪化し統合失調症と診断された。2カ月程度入院したが退院後、症状の悪化は認められていない。入院に伴い離職し、現在は障害者雇用という形態で就労しており、実家から電車通勤している。治療開始時の血中Phe値は1000 μ mol/Lを超えており、食事制限の緩和を目的にペグバリアーゼ治療を開始した。

2. ペグバリアーゼ治療開始後の経過

小児科代謝専門医、看護師、小児アレルギー専門医、およびエビデン指導認定看護師が体制を整え、ペグバリアーゼの自己注射を開始した(図7)。ペグバリアーゼ投与開始1週間前からH₁受容体拮抗薬およびH₂受容体拮抗薬を、ペグバリアーゼ投与日のみにアセトアミノフェンを服薬した。投与後に痛みが出た場合は追加服薬した。本人からアセトアミノフェンを毎服用薬すると肝臓に負担がかかるという申し出があり、治療途中からリドカイン・プロピトカイン配合貼付剤に変更した(ペグバリアーゼ投与の1時間前から貼付)。

ペグバリアーゼ投与開始後、血中Phe値は緩やかに低下し、11週目に維持量(20mg/日)まで漸増後、14週目に一度730 μ mol/Lまで低下した(図7)。その後も1000 μ mol/L以下で推移し、ペグバリアーゼ投与量も3カ月以上20mg/日を維持した。添付文書で、ペグバリアーゼを3カ月以上使用した場合は、患者の状態も加味して増量も検討可能となってお

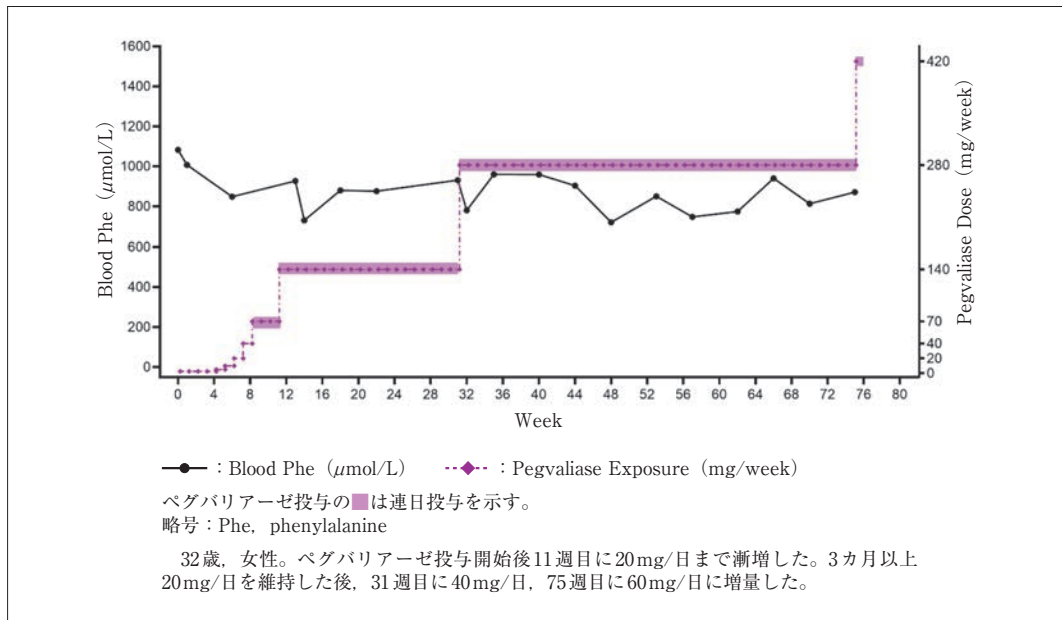


図7 症例7：ペグバリアーゼ投与開始後の血中フェニルアラニン値およびペグバリアーゼ投与量の推移

り，副反応も軽微であったため，ペグバリアーゼ投与量を31週目に40mg/日，75週目に60mg/日に増量した。なお，ペグバリアーゼ投与開始前から自然タンパク質摂取量は約40g/日で，Phe除去ミルクもペグバリアーゼ投与開始前から85g/日を継続している。また，MP-11は投与開始10週目までは8.4g/日摂取していたが，ペグバリアーゼ維持量到達（11週目）以降は未摂取である。

有害事象として，注射部位の発赤や疼痛が頻繁に発現した。発赤は最大で注射部位から7～8cm程度で，投与回数を重ねる中で，以前の注射部位に腫れや痒みが認められることもあった。処置として，内服薬，リドカイン・プロピトカイン配合貼付剤などを使用した。重度の有害事象は発現していない。

治療前は，統合失調症ということもあり，会話のレスポンスが遅く表情が硬かった。治療開始後，病院に慣れたことや看護師との関係性が良好になったことも影響し，定量的なデータではないものの，会話がかなりスムー

ズになり落ち着いたように見える。本人からも2～3年中断していた読書を再開できたとの報告があった。なお，統合失調症の治療薬は，ペグバリアーゼ治療開始後変更していない。

【症例8】出産後にPheコントロール不良となりペグバリアーゼを導入した患者

38歳，女性。新生児マススクリーニングで古典型PKUと診断された。遺伝学的検査は実施していない。

1. ペグバリアーゼ治療開始前までの経過

幼少期は食事療法を適切に実施していた。成人後はコントロール不良であったが，育児希望のため34歳頃に厳格な食事療法を再開した。食事からのPhe摂取目標量は，妊娠前および妊娠初期は300～400mg/日，妊娠中期は500mg/日，妊娠後期は600～700mg/日で，Phe除去ミルクを併用した。妊娠前から出産時までの血中Phe値は200～600 $\mu\text{mol/L}$ であった。

出産後は，食事からのPhe摂取目標値

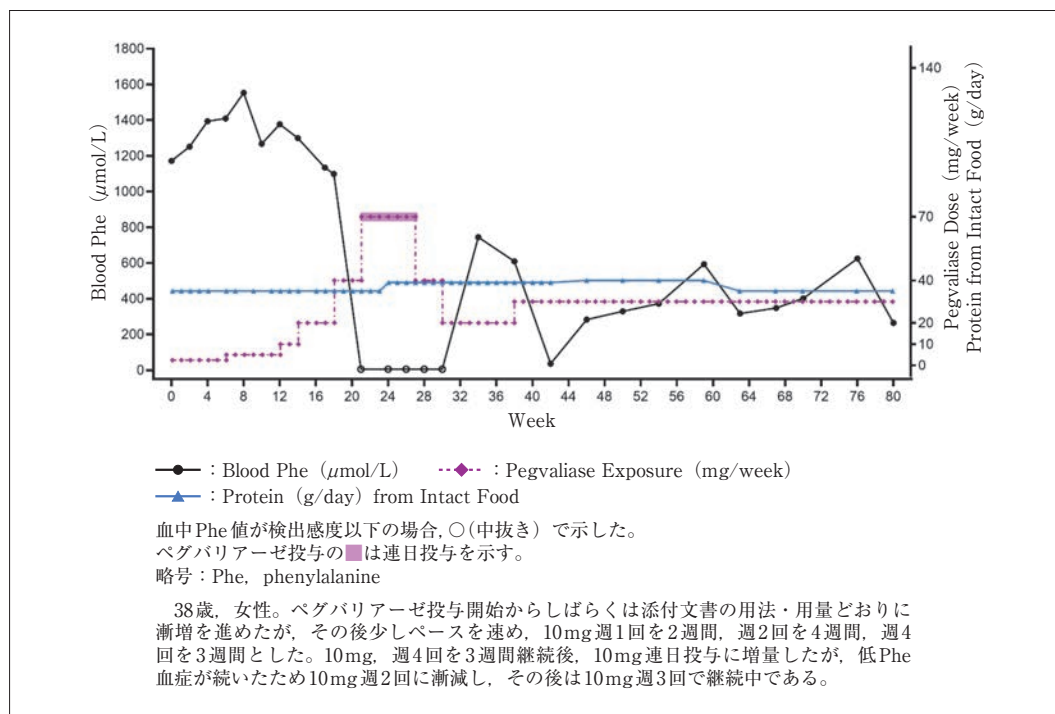


図8 症例8：ペグバリアーゼ投与開始後の血中フェニルアラニン値、ペグバリアーゼ投与量、およびタンパク質摂取量の推移

(400mg/日)とPhe除去ミルクの併用を指示したが、育児多忙を理由に食事療法の継続が困難となった。Phe摂取量は1800~2000mg/日で、Phe除去ミルクの摂取も中断し、血中Phe値は1000 $\mu\text{mol/L}$ 前後で推移していた。

2. ペグバリアーゼ治療開始後の経過

出産後1年4カ月でペグバリアーゼ投与を開始した。投与開始に先立ち、患者本人と配偶者にペグバリアーゼの自己注射手技を指導した。自己注射は必ず家族や知人の目が届くタイミングで実施することや、ペグバリアーゼ自己注射後の経過観察の必要性(注意すべき症状、アドレナリン自己注射薬の使用法、前投与薬の内服)についても説明した。

投与開始からしばらくは添付文書の用法・用量どおりに漸増を進めた。3回目の投与後、注射部位の発赤や腫脹を認めたものの、痛みはなく次第に腫脹は消失し、10mg週1回まで

漸増した頃には注射部位の症状は完全に消失した。10mg週1回投与で特に問題が認められなかったこと、血中Phe高値が続いていたことから、その後はやや漸増ペースを速め、10mg週1回を2週間、週2回を4週間、週4回を3週間とした(図8)。

ペグバリアーゼ投与開始当初は、ペグバリアーゼ投与日のみ前投与薬(H_1 受容体拮抗薬、 H_2 受容体拮抗薬)を投与することとしたが、10mg週1回に漸増したタイミングから連日投与とした。ただし、アセトアミノフェンはペグバリアーゼ投与日のみとした。

10mg、週4回を3週間継続後(投与開始147日目)、血中Phe値が検出感度(5.0 $\mu\text{mol/L}$)未満となった。その後、10mg連日投与に増量したが低Phe血症が続いたため、10mg週2回に漸減した(図8)。Phe値上昇(800 $\mu\text{mol/L}$ 弱)を確認後、治療目標値よりはやや高値

のため、10mg 週3回に変更し継続した。週3回投与開始から約4週間後の血中Phe値は36.2 μ mol/Lで、その後は264~624 μ mol/Lで推移している。

ペグバリアーゼ投与開始時、食事制限は実施していなかったが、投与開始後血中Phe値が高い状態が持続していたため、食事からのPhe摂取量を減らすよう指導した。また、低Phe血症発現後、血中Phe値が600 μ mol/L程度にやや上昇した際には、ペグバリアーゼの用量は変更せず、食事からのPhe摂取量を1800mg/日から800~1300mg/日程度に減量するように指導し、Phe値の適正值を保持している。

血中Phe値が低下し低Phe血症となった頃から月経が止まった。約4カ月後、血中Phe値の上昇とともに月経は再開した。婦人科で問題がないことを確認したものの、月経再開3カ月後から約6カ月間、無月経が継続するなど、周期が不規則な状態である。また、月経が止まって約2カ月後に脱毛を自覚した。脱毛は現在も継続しているが、脱毛の量は徐々に減少している。そのほか、頭痛、関節痛、倦怠感などの全身炎症の症状は認められていない。精神面や高次機能にも、本人の自覚症状に変化はなく、配偶者からの所見にも変化はない。

【症例9】35歳で治療を再開し、50歳代でペグバリアーゼ治療を開始した患者

54歳、男性。新生児マススクリーニング導入前の出生である。1歳頃異常な尿臭を認め、古典型PKUと診断された。2020年にPAH遺伝子解析を実施し、PAH c.728G>A (p.Arg243Gln)/c.331C>T (p.Arg111Ter)のコンパウンドヘテロに病的変異を認めた。

1. ペグバリアーゼ治療開始前までの経過

幼児期は食事制限を実施していたが、ストレスによる胃潰瘍、同時期に「小学入学後は食事制限を解除可能」との説明を受けたこと

から、8歳頃から食事制限を中止した。未治療ながら年1回程度受診していたが、就労後の受診はなかった。

35歳時に、物忘れが多い、集中できない、会社での対人関係トラブルが多いなどの精神症状がPKUによるものではないかと疑い再受診に至った。食事指導のもと、食事制限やPhe除去ミルクの摂取を再開し、一時的な改善はあったもののコントロール不良で、職場や夫婦間での対人関係トラブルが絶えず、ストレスから過食しタンパク質の多い食事となっていた。治療再開後も、患者は職場で同僚と揉め事を繰り返し、職場から一時的な休暇を取るよう促されたり、うつ症状の悪化で休職したりすることもあった。また、外来受診時には、妻と診察室で口論となったり、待ち時間に受付の事務職員とトラブルになったりすることが多く、医師は患者の話を聞くだけになる日もあった。通院自体が患者にとってストレスとなっていると考え、数年前からは自宅近くの一般内科にPhe除去ミルクの処方と数カ月ごとのアミノ酸分析を依頼し、その結果をもとに数カ月ごとに診察する体制とした。

今回、患者がインターネットで知ったペグバリアーゼによる治療を希望したことから、治療効果、副作用、投与管理等を十分に説明し、本人および家族の同意を得て、ペグバリアーゼによる治療を開始することとなった。

2. ペグバリアーゼ治療開始後の経過

ペグバリアーゼ投与開始当初、アナフィラキシーなどの過敏反応を警戒し、添付文書より少し長めに4週間かけて徐々に増量した(図9)。増量時は外来で自己注射することとした。前投与薬として、H₁受容体拮抗薬、H₂受容体拮抗薬、アセトアミノフェンを使用した。

ペグバリアーゼ投与開始前、血中Phe値は1200 μ mol/L前後で推移していた。ペグバリアーゼの用量が維持量(20mg、1日1回)になった頃に血中Phe値が1000 μ mol/Lを下回っ

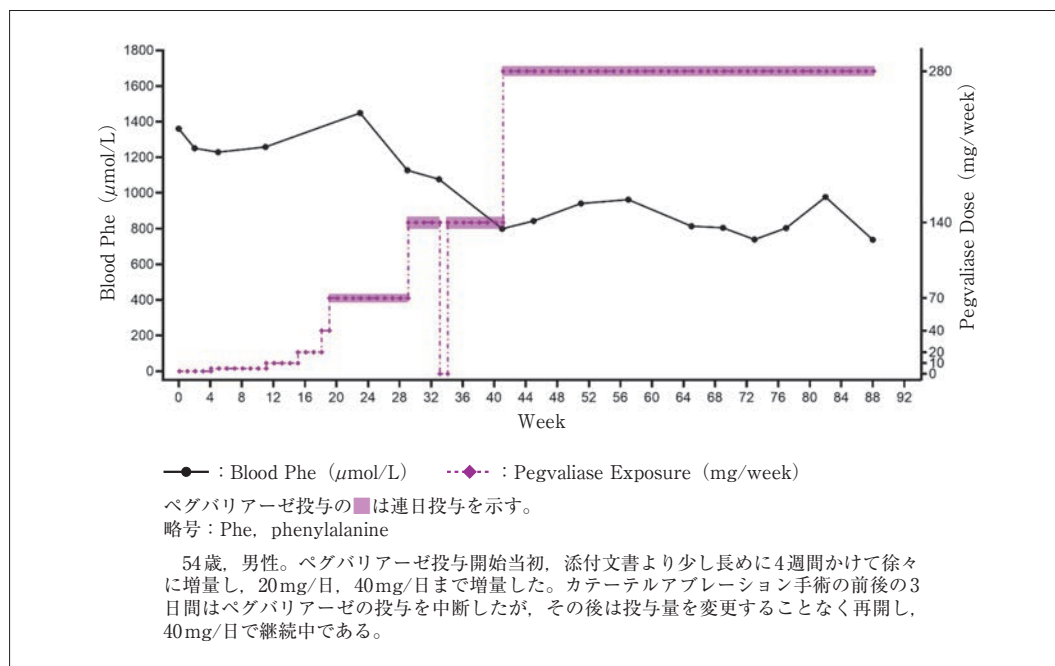


図9 症例9：ペグバリアーゼ投与開始後の血中フェニルアラニン値およびペグバリアーゼ投与量の推移

たが、800～900 $\mu\text{mol/L}$ からの低下が鈍いため、40mg連日投与に増量した。40mg連日投与開始後約半年間は800～900 $\mu\text{mol/L}$ で推移したものの、800 $\mu\text{mol/L}$ を下回ることもあった(図9)。

ペグバリアーゼによる治療に伴い、精神症状の改善が認められた。治療開始以降は、血中Phe値が高い状態(1200 $\mu\text{mol/L}$ 程度)でも、患者の表情が明るく変化したように感じた。血中Phe値が低下し始めた投与開始6カ月目くらいからは、外来での話し方などが良い方向に変化し、外来での夫婦間の口論や受付事務とのトラブルも減少した。血中Phe値の低下による効果のみではなく、自己注射を通じて日々病気と向き合う時間が生まれ、効果への期待、自己注射を継続できていることが自信となり、前向きな発言が多くなったと考えられた。

ペグバリアーゼによる副反応を否定できない症状として、顔面神経麻痺および発作性上

室頻拍が認められた。投与開始3カ月後(ペグバリアーゼ投与量：2.5mg、週2回)に軽度の右顔面神経麻痺が認められたが、近隣の耳鼻咽喉科で処方されたプレドニゾロンを10日間内服し、1カ月程度で軽快した。顔面神経麻痺の症状は極めて軽度であり、患者本人の希望もあり、ペグバリアーゼの投与スケジュールは変更せずに軽快に至った。また、投与開始4カ月後、10mg連日投与中、動悸を主訴として近隣の循環器内科を受診し、発作性上室頻拍と診断された。抗不整脈薬の内服を開始したが、患者本人の根治治療の希望で、カテーテルアブレーション手術を受けた。手術前後の3日間はペグバリアーゼの投与を中断したが、その後は投与量を変更することなく再開した。いずれもペグバリアーゼの薬理作用が誘因となった可能性も否定はできないが、毎日の自己注射等によるストレスの影響も考えられた。その他、投与直後から軽度の関節痛、注射部位の発赤やそう痒など過敏

症反応は認められたが、投与継続に影響はなかった。

食事に関しては、ペグバリアーゼ治療開始前後で変化はなく、摂取エネルギーは2000kcal/日程度で、Phe除去ミルクを含めた総タンパク質摂取量は1日65g程度であった。Phe除去ミルクの摂取量は、ペグバリアーゼ投与開始前は50～60g/日程度、開始後は100～120g/日程度であった。異化を防ぐため十分なエネルギー摂取は重要だが、脂質とタンパク質の摂取量が多く、Phe除去ミルクを含めると1日の摂取エネルギーは多い。本患者は、Phe除去ミルクをミルクとして飲むことができないため、粉末を5g程度ずつオブラートで包んで小分けにして飲み込むなど、摂取方法を工夫していた。これまでに明らかな体重変化はないものの、患者の年齢、肥満や生活習慣病の予防も考慮し、今後はPhe除去ミルクの中止、またはアミノ酸末への変更を検討している。ペグバリアーゼ治療の開始とともに、患者自身の健康や食事への関心が高まっており、血中Phe値の管理だけでなく、全身の健康維持につながるよう、継続して食事指導を行っている。

Ⅲ 考 察

PKU患者では、患者背景、診断以降の治療経緯、食事療法などでのPheコントロール状況が患者ごとに異なる。ペグバリアーゼへの反応も患者によって異なることから、承認用量・用法を基本としつつも、個々の患者の状態に合わせて治療を提案していく必要がある。

ペグバリアーゼは自己注射が必要な製剤であり、投与開始に先立って、患者本人および家族に自己注射の手技を説明する必要がある。あわせて、アレルギー症状を予防するため事前に抗ヒスタミン剤などの前投与薬を服用することや、自己注射後にアナフィラキシーを発現する可能性があること、アナフィラキ

シー発現時のアドレナリン自己注射薬の使用方法なども事前に説明しておく必要がある。〔症例1〕では、投与開始4回目までは医師が投与し、5回目から自己注射に移行することで、自己注射に対する不安を十分に払拭できるよう準備期間をとり、アドレナリン自己注射薬の手技は事前にトレーニング用デバイスでの練習機会を設けた。〔症例4〕では、医療機関内で自己注射の手技説明に長けた病棟薬剤師、在宅自己注射の指導に慣れている看護師からの協力を得て、日帰り入院でペグバリアーゼの投与を開始し、アナフィラキシー発現時のアドレナリン自己注射薬の手技を小児アレルギー専門医が説明するなど、医療機関内での連携によって円滑な治療開始が実現した。〔症例7〕でも小児科代謝専門医、看護師、小児アレルギー専門医、さらにエビペン指導認定看護師と連携し、投与開始体制を整えた。〔症例5〕では、アナフィラキシーの発現後患者本人が迅速にその初期対応ができたことで、アナフィラキシーの症状消失後早期にペグバリアーゼ治療を再開することが可能であった。患者本人・家族の希望や状態、さらに医療機関内での連携体制に合わせた取り組みが、円滑なペグバリアーゼ導入につながっていることが示された。

維持量である20mg/日から40mg/日への増量にあたっては、添付文書では、「1日1回20mgを原則24週間以上投与しても効果が不十分な場合に考慮することができる。患者の状態に応じて1日1回20mgを12週間以上投与しても効果が不十分な場合にも40mgへの増量を考慮することは可能であるが、その必要性については個々の患者の状態を踏まえて慎重に判断すること」、60mgへの増量にあたっては「1日1回40mgを16週間以上投与しても効果が不十分な場合に考慮することができる」とされている⁹⁾。増量時、アナフィラキシーの発現に留意する必要があることから、今回の報告の中でも、外来時あるいは短期入院な

ど、医療者が観察できる状況で初回の増量を実施しているケースも見受けられた。また、低Phe血症発現後に無月経、脱毛が認められた事例もあった（症例8）ことから、低Phe血症の発現およびそれに伴う臨床症状にも十分な留意が必要である。一定期間投与しても十分な効果が得られない場合には、リスク・ベネフィットを考慮して増量の必要性を判断する必要があるが、PKUは治療継続が必要な疾患であり、〔症例8〕（出産、育児）のようなライフイベントや、〔症例9〕（発作性上室頻拍の手術）のような合併症の発現時に、どのようにペグバリアーゼの用量を調整して治療を継続できるかといった、経験に基づく情報が蓄積されていくことを期待する。

ペグバリアーゼの投与による過敏症症状、アレルギー反応を抑える前投与薬の投与方法として、添付文書では「本剤投与開始2～3時間前を目安に前投与」と記載されているが、患者の状態に応じて適宜調整されている実態も示された。抗ヒスタミン剤に関しては、投与日だけではなく数日前から連日投与することにより、アレルギー症状が抑えられることもある。〔症例7〕ではペグバリアーゼ投与開始1週間前から抗ヒスタミン剤を服薬、ペグバリアーゼ投与日のみにアセトアミノフェンを服薬、投与後に痛みが出た場合は追加服薬していたが、治療途中からは、アセトアミノフェンをペグバリアーゼ投与1時間前からのリドカイン・プロピトカイン配合剤の貼付に変更している。

精神発達遅滞のあるPKU患者で、自己注射時の見守り体制として訪問看護を導入した症例の報告から、精神障害のあるPKU患者では、ペグバリアーゼの導入を決定する上で、患者に状態に応じた環境を整える必要があることも示唆された。〔症例6〕では、投与開始時に患者に説明する環境にも注意を払い、落ち着いた環境で、患者の気持ちを聞き、患者の不安な気持ちに寄り添って説明を行った。投与

開始後、実際に注射する環境（自宅）での指導や注射時の見守り体制が必要と考え、訪問看護を提案した。発達遅滞や発達特性がある場合など自己管理が難しいと予想される場合には、医療機関内での自己注射指導だけでなく自宅での支援体制を整えることも検討する。

ペグバリアーゼは、食事療法によるコントロールが困難な古典型PKU患者にとって、血中Phe値を下げるのが期待できる初めての薬剤であるため、患者は食事制限の緩和への期待が大きい。今回の症例の中には、実際にペグバリアーゼ投与により食事制限の負担から解放されたことで、精神的な負担が軽減したとの報告もあった（症例2）。食事制限の緩和への期待から、患者からペグバリアーゼ投与量の増量を求められることもある。患者ごとにペグバリアーゼの最適投与量を設定するためには、血中Phe値が下がるまではペグバリアーゼ投与開始前と同様の食事療法を継続するよう指導する。血中Phe値の改善に伴う食事制限緩和の時期を決定する場合、栄養士の指導のもと、段階的に食事からのPhe摂取量を上げていくなどの工夫が必要となる。また、成人患者がPhe除去ミルクのみを多量に使用する場合には摂取エネルギーが高くなり、体重増加が懸念される。明らかな体重変化がない場合も、肥満や生活習慣病の予防も考慮する必要があり、栄養士と連携して、摂取栄養量の評価やA-1やMP-11の導入検討を含む栄養指導も有用と考える。

患者によってペグバリアーゼの効果の発現は様々で、維持量に到達し効果の発現が認められるまでは食事制限の緩和が困難な場合もある。患者の治療に対するモチベーションを維持する上で、血中Phe値を下げるために最適な投与量を見出すのに時間がかかることや、患者本人が自覚していない症状の変化などを患者に繰り返し伝えることも有用である。〔症例3〕では、投与前後の患者アンケートで、治療開始後に腹痛、頭痛、いらいらが改善した

と回答しており、患者自身が改善を自覚していることが示された。ペグバリアーゼ治療により血中Phe値への直接的な効果以外にも注意欠陥などの精神症状や抑うつが改善したとの報告もあり^{17)~19)}、ペグバリアーゼの効果を実感できている患者も多い。食事制限を緩和できること以外の日常生活のメリットについても説明し、いかに安全に治療を進めていくかということを説明することが重要である。

本稿で紹介した9名の患者は、実臨床下でPKU治療を実施中の医師が担当する患者でのペグバリアーゼ治療経験を症例報告としてまとめたものであり、日本国内でペグバリアーゼの治療を受けるPKU患者を代表しているものではない。また、ペグバリアーゼの治療に至るまでの経緯や患者の特性は様々で、ペグバリアーゼに対する反応も患者によって異なることから、他の患者でも同様の経過を示すわけではない。患者によって観察期間の幅があること、情報は今後もアップデートされていくことにも留意する必要がある。しかしながら、2023年5月のペグバリアーゼ販売以降、日本の実臨床下、異なる特性や治療歴を有する患者でのペグバリアーゼの投与経験情報へのニーズは高く、本稿で紹介した9名の症例報告、およびここから得られる知見は、これからペグバリアーゼによる治療を予定している、あるいは現在治療中で今後の治療方針を検討している医療者のニーズを満たす有益な情報であると考えらる。

おわりに

新生児マススクリーニング導入によるPKUの早期診断や食事療法の早期開始により、順調に成人期に達するPKU患者が増加している。PKUは生涯にわたってPheコントロールが不可欠であり、ペグバリアーゼの導入により、食事療法の緩和による負担軽減の期待は大きい。今後もペグバリアーゼを長期に継続した

際の効果および安全性の評価を継続していく必要がある。

<謝辞>

本稿の公表を同意いただいた患者の皆様およびそのご家族の皆様に、心から感謝の意を表する。

Good Publication Practiceを遵守の上、本稿のライティング・投稿サポートには、ProScribe株式会社(Envision Pharma Group)の海老名寛子および本間由紀子が関与した。

利益相反

ECHO M.A.P. プログラムは、BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社（以下BioMarin）からの資金提供を受けている。BioMarinは、症例検討会への参加者から症例報告を募集し、本稿の準備では事務的な支援のみに関与した。投稿に関する費用はBioMarinが負担した。著者である野口篤子、田中藤樹、長尾雅悦、古城真秀子、小林弘典、高瀬真人、浅居（高野）智圭、杉山洋平、村山 圭、西田ひかる、高瀬隆太、石毛美夏、伊藤哲哉、濱崎考史、および新宅治夫は、BioMarinから講演料を受領している。石毛美夏、伊藤哲哉、濱崎考史、および新宅治夫はペグバリアーゼ国内臨床試験の治験責任医師であった。

文 献

- 1) 日本先天代謝異常学会編. 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019. 診断と治療社：2019.
- 2) こども家庭庁成育局母子保健課. 先天性代謝異常等検査実施状況（令和4年度）.
https://www.jsms.gr.jp/download/policies_boshihoken_tsuuchi2024.pdf（2025年8月5日閲覧）
- 3) Smith WE, Berry SA, Bloom K, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management : A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

- Genet Med.* 2025 ; **27** : 101289.
- 4) Cunningham A, Rohr F, Splett P, et al. Nutrition management of PKU with pegvaliase therapy : update of the web-based PKU nutrition management guideline recommendations. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 ; **18** : 155.
 - 5) Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency : diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014 ; **16** : 188-200.
 - 6) Jurecki ER, Cederbaum S, Kopesky J, et al. Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Mol Genet Metab.* 2017 ; **120** : 190-197.
 - 7) Merkel M, Berg D, Brüggemann N, et al. Characterisation and differential diagnosis of neurological complications in adults with phenylketonuria : literature review and expert opinion. *J Neurol.* 2023 ; **270** : 3675-3687.
 - 8) Bilder DA, Kobori JA, Cohen-Pfeffer JL, et al. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria : A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab.* 2017 ; **121** : 1-8.
 - 9) BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社. パリンジック®皮下注2.5mg/10mg/20mg 添付文書, 2025年8月改訂 (第2版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/641173_3999469G1022_1_02 (2025年8月5日閲覧)
 - 10) Ishige M, Ito T, Hamazaki T, et al. Two-year interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2023 ; **140** : 107697.
 - 11) BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社. ECHO メディカルトレーニングプログラム.
<https://medical-plus.bmrn.co.jp/palynziq-online-training/> (2025年8月5日閲覧)
 - 12) 田中教育研究所編. 田中ビネー知能検査V. 東京, 田研出版 : 2003.
 - 13) Wechsler D. 日本版 WISC-IV 刊行委員会訳編著. 日本版 WISC-IV 知能検査 実施・採点マニュアル. 東京, 日本文化科学社 : 2010.
 - 14) Wechsler D. 日本版 WISC-IV 刊行委員会訳編著. 日本版 WISC-IV 知能検査 理論・解釈マニュアル. 東京, 日本文化科学社 : 2010.
 - 15) Baron-Cohen S, Wheelwright S (原著), 若林明雄 (日本版構成者). AQ 日本語版 自閉症スペクトラム指数 成人用使用手引. 京都, 三京房 : 2016.
 - 16) Regnault A, Burlina A, Cunningham A, et al. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life : the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 ; **10** : 59.
 - 17) Bilder DA, Arnold GL, Dimmock D, et al. Improved attention linked to sustained phenylalanine reduction in adults with early-treated phenylketonuria. *Am J Med Genet A.* 2022 ; **188** : 768-778.
 - 18) Thomas J, Levy H, Amato S, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria : Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab.* 2018 ; **124** : 27-38.
 - 19) Harding CO, Amato RS, Stuy M, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria : A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab.* 2018 ; **124** : 20-26.

(受理日 : 2026年7月2日)