

ストレンジック皮下注 12mg/0.3mL
ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL
ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL
ストレンジック皮下注 40mg/1mL
ストレンジック皮下注 80mg/0.8mL

に係る

医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はアレクシオンファーマ合同会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

アレクシオンファーマ合同会社

ストレンジック皮下注 12mg/0.3mL、ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL、
 ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL、ストレンジック皮下注 40mg/1mL、
 ストレンジック皮下注 80mg/0.8mLに係る

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ストレンジック皮下注 12mg/0.3mL ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL ストレンジック皮下注 40mg/1mL ストレンジック皮下注 80mg/0.8mL	有効成分	アスホターゼ アルファ (遺伝子組換え)
製造販売業者	アレクシオンファーマ合同会社	薬効分類	87395
提出年月		平成 28 年 9 月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<u>注射部位反応</u>	3	<u>抗アスホターゼ アルファ抗体産生の影響</u>	7	<u>長期投与時の安全性</u>	11
<u>投与時反応</u>	4	<u>異所性石灰化</u>	7		
<u>低カルシウム血症</u>	5	<u>頭蓋骨縫合早期癒合症</u>	9		
1.2. 有効性に関する検討事項					
<u>長期投与時の有効性</u>	12				

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
<u>通常</u> の医薬品安全性監視活動	13
<u>追加</u> の医薬品安全性監視活動	
<u>市販直後調査</u>	13
<u>長期</u> の特定使用成績調査	13
<u>低ホスファターゼ症を有する 5 歳以下の乳幼児を対象とした製造販売後臨床試験 (ENB-010-10)</u>	14
<u>低ホスファターゼ症患者を対象とした製造販売後臨床試験 (AA-HPP-409)</u>	14
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<u>長期</u> の特定使用成績調査	16

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
<u>通常</u> のリスク最小化活動	17
<u>追加</u> のリスク最小化活動	
<u>市販直後調査</u>	17
<u>医療従事者向け資材 (ストレンジック皮下注 安全性・投与量に関する注意) による情報提供</u>	17
<u>患者向け資材 (ストレンジックの治療を受ける患者さんご家族の方へ) による情報提供</u>	17

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 9 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都渋谷区恵比寿一丁目 18 番 14 号
恵比寿ファーストスクエア

氏名：アレクシオンファーマ合同会社
社長 ヘルマン・ストレンガー

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	平成 27 年 7 月 3 日	薬効分類	87395
再審査期間	10 年	承認番号	22700AMX00702000 22700AMX00703000 22700AMX00704000 22700AMX00705000 22700AMX00706000
国際誕生日	平成 27 年 7 月 3 日		
販売名	ストレンジック皮下注 12mg/0.3mL ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL ストレンジック皮下注 40mg/1mL ストレンジック皮下注 80mg/0.8mL		
有効成分	アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え)		
含量及び剤型	1 バイアル：12mg/0.3mL、18mg/0.45mL、28mg/0.7mL、 40mg/1.0mL、80mg/0.8mL		
用法及び用量	通常、アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回 1 mg/kg を週 6 回、又は 1 回 2 mg/kg を週 3 回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、適宜減量する。		
効能又は効果	低ホスファターゼ症		
承認条件	<ul style="list-style-type: none">・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。・ 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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

平成 28 年 2 月 24 日

変更内容の概要：

- 1 「1.1 安全性検討事項」及び「5.3. リスク最小化活動の一覧」における追加の
リスク最小化活動について、資材名を追記
- 2 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3. リスク最小化活動の一覧」に
おける市販直後調査の実施状況及び報告書の作成予定日を更新
- 3 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」における低ホスファターゼ症患者を対象
とした製造販売後臨床試験（AA-HPP-409）の実施状況及び報告書の作成予定
日を更新

変更理由：

- 1 記載基準に基づく記載整備
- 2 市販直後調査を終了したため
- 3 低ホスファターゼ症患者を対象とした製造販売後臨床試験（AA-HPP-409）を終
了したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク																			
注射部位反応																			
<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の下記の臨床試験において注射部位反応は最もよく見られた有害事象のため、重要な特定されたリスクとする。主な反応は紅斑、発疹、変色、そう痒感、疼痛、丘疹、結節及び萎縮等であった。発現症例数および発現件数を以下に示す。なお、注射部位反応はおおむね非重篤で、軽度から中等度で、自然治癒した。臨床試験ではほぼ2年間の投与後に重度の注射部位反応（臍下の注射部位の皮膚表面に青紫色の変色）を発現した1例が同意を撤回し、臨床試験を中止した。</p> <p>臨床試験 ENB-002-08/ENB-003-08（国際多施設共同非盲検単群 安全性・有効性、PK 試験、延長あり）、ENB-006-09/ENB-008-10（国際多施設共同非盲検用量比較並行群自然経過対照 安全性・有効性、PK、PD 試験、延長あり）、ENB-009-10（国際多施設共同無作為化非盲検用量設定同時対照 安全性・有効性、PK 試験）およびENB-010-10（国際多施設共同非盲検 安全性・有効性、PK 試験）：</p> <p>発現症例数</p> <table border="1"> <tr> <td>全体</td> <td>52例／71例（73.2%）</td> </tr> <tr> <td>周産期／乳児型低ホスファターゼ症</td> <td>29例／48例（60.4%）</td> </tr> <tr> <td>小児型低ホスファターゼ症</td> <td>20例／20例（100%）</td> </tr> <tr> <td>成人型低ホスファターゼ症</td> <td>2例／2例（100%）</td> </tr> <tr> <td>発症時期不明</td> <td>1例／1例（100%）</td> </tr> </table> <p>発現件数</p> <table border="1"> <tr> <td>全体</td> <td>481.3件／100人年</td> </tr> <tr> <td>周産期／乳児型低ホスファターゼ症</td> <td>397.1件／100人年</td> </tr> <tr> <td>小児型低ホスファターゼ症</td> <td>660.5件／100人年</td> </tr> <tr> <td>成人型低ホスファターゼ症</td> <td>297.3件／100人年</td> </tr> </table>		全体	52例／71例（73.2%）	周産期／乳児型低ホスファターゼ症	29例／48例（60.4%）	小児型低ホスファターゼ症	20例／20例（100%）	成人型低ホスファターゼ症	2例／2例（100%）	発症時期不明	1例／1例（100%）	全体	481.3件／100人年	周産期／乳児型低ホスファターゼ症	397.1件／100人年	小児型低ホスファターゼ症	660.5件／100人年	成人型低ホスファターゼ症	297.3件／100人年
全体	52例／71例（73.2%）																		
周産期／乳児型低ホスファターゼ症	29例／48例（60.4%）																		
小児型低ホスファターゼ症	20例／20例（100%）																		
成人型低ホスファターゼ症	2例／2例（100%）																		
発症時期不明	1例／1例（100%）																		
全体	481.3件／100人年																		
周産期／乳児型低ホスファターゼ症	397.1件／100人年																		
小児型低ホスファターゼ症	660.5件／100人年																		
成人型低ホスファターゼ症	297.3件／100人年																		
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 長期 of 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、本剤の注射部位反応の発現率、重篤性、発現時期等をより詳細に検討するため。</p>																			
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of リスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書、患者向医薬品ガイドで注意喚起する。 • 追加 of リスク最小化活動 																			

<ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 医療従事者向け資材（ストレンジック皮下注 安全性・投与量に関する注意）の提供 3. 患者向け資材（ストレンジックの治療を受ける患者さんにご家族の方へ）の提供 <p>【選択理由】 本リスク最小化活動により、医療従事者、患者および介護者に対し、本剤投与患者における注射部位反応の発現リスクを軽減するために重要な情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--

投与時反応

重要な特定されたリスクとした理由：
本剤の下記の臨床試験において投与時反応は16例（22.5%）にみられ、重篤な有害事象として、皮下投与時に関連する2例8件（悪寒/発熱（日本人患者）、口の感覚鈍麻/四肢痛/悪寒（3件）/頭痛）が認められたため、重要な特定されたリスクとする。
臨床試験 ENB-002-08/ENB-003-08、ENB-006-09/ENB-008-10、ENB-009-10 および ENB-010-10：

発現症例数

全体	16例/71例（22.5%）
周産期/乳児型低ホスファターゼ症	13例/48例（27.1%）
小児型低ホスファターゼ症	3例/20例（15.0%）
成人型低ホスファターゼ症	0例/2例（0%）
発症時期不明	0例/1例（0%）

発現件数

全体	30.1件/100人年
周産期/乳児型低ホスファターゼ症	38.5件/100人年
小児型低ホスファターゼ症	19.1件/100人年
成人型低ホスファターゼ症	0件/100人年

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 1. 市販直後調査
 2. 長期の特定使用成績調査

【選択理由】

発現のパターン、リスク因子を特定するために製造販売後において、広く情報を収集し、投与時反応の発現率、重篤性、発現時期、推移等をより詳細に検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由

【内容】

- 通常のリスク最小化活動
 1. 添付文書、患者向医薬品ガイドで注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動
 1. 市販直後調査

	<p>2. 医療従事者向け資材 <u>(ストレンジック皮下注 安全性・投与量に関する注意)</u> の提供</p> <p>3. 患者向け資材 <u>(ストレンジックの治療を受ける患者さんにご家族の方へ)</u> の提供</p> <p>【選択理由】 本リスク最小化活動により、医療従事者、患者および介護者に対し、本剤投与患者における投与時反応の発現状況等に関連する重要な情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	--

低カルシウム血症

<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は、低ホスファターゼ症の根本原因である組織非特異的アルカリホスファターゼ活性の欠損を補うための酵素補充療法に用いる薬剤である。そのため、本剤を投与することにより、骨石灰化反応が急激に正常方向に戻り、血清中のカルシウムが骨石灰化に速やかに動員され、血清カルシウム値が低下する恐れがある。以上より、本剤を投与するにあたり、血清カルシウムをモニタリングすることが望ましいと考え、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>臨床試験 ENB-002-08/ENB-003-08、ENB-006-09/ENB-008-10、ENB-009-10 および ENB-010-10：</p>	
全体	3例/71例 (4.2%)
周産期/乳児型低ホスファターゼ症	3例/48例 (6.3%)
小児型低ホスファターゼ症	0例/20例 (0%)
成人型低ホスファターゼ症	0例/2例 (0%)
発症時期不明	0例/1例 (0%)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由

【内容】

- 通常 of 医薬品安全性監視活動
- 追加 of 医薬品安全性監視活動
 1. 市販直後調査
 2. 長期 of 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、発現率、重篤性、発現時期等をより詳細に検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由

【内容】

- 通常 of リスク最小化活動
 1. 添付文書、患者向医薬品ガイドで注意喚起する。
- 追加 of リスク最小化活動
 1. 市販直後調査
 2. 医療従事者向け資材 (ストレンジック皮下注 安全性・投与量に関する注意) の提供
 3. 患者向け資材 (ストレンジックの治療を受ける患者さんにご家族の方へ) の提供

【選択理由】

	<p>本リスク最小化活動により、医療従事者、患者および介護者に対し、血清カルシウム値を定期的に測定し、カルシウム補充または制限量も含め、血清カルシウム値を注意深く観察する必要性の理解を促す。さらに、治療経過中に電解質異常を認めた場合は、患者の臨床症状や病態に応じて、適切な治療を行うよう理解を促す。</p>
--	---

重要な潜在的リスク	
抗アスホターゼ アルファ抗体産生の影響	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 抗アスホターゼ アルファ抗体産生の影響について、本剤投与後に抗アスホターゼ アルファ抗体の産生は認められているものの、抗体産生が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は、現時点では明確にはなっていないため、重要な潜在的リスクとする。 本剤の臨床試験において、ベースライン後の抗体データが得られた 69 例の患者のうち 56 例 (81.2%) (乳児型：36 例、小児型：18 例、成人型：2 例) がベースライン後のある時点で抗アスホターゼ アルファ抗体が陽性となり、このうち 25 例 (乳児型：20 例、小児型：4 例、成人型：1 例) がベースライン後のある時点で中和抗体が陽性であった。 本剤の臨床試験において、有効性の欠如による中止例はなく、抗薬物抗体 (Antidrug antibody: ADA) 陽性患者に過敏症の兆候は見られておらず、有害事象の頻度種類は、ADA、中和抗体 (Neutralizing antibody: NAb) の有無、抗体価の影響を受けないことが示唆された。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 長期の特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、ADA、NAb を測定した場合、抗体の有無、抗体価と有効性、安全性をより詳細に検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書、患者向医薬品ガイドで注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 医療従事者向け資材 (<u>ストレンジック皮下注 安全性・投与量に関する注意</u>) の提供 <p>【選択理由】</p> <p>本リスク最小化活動により、医療従事者に対し抗アスホターゼ アルファ抗体産生 (アレルギー反応を含む) のリスクに関する情報および投与に関するガイダンスを提供する。本剤投与患者における ADA および NAb を発現するリスクおよび過敏症およびアナフィラキシーの症状・徴候について理解を促す。</p>
異所性石灰化	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の臨床試験において眼瞼の内側および腎臓へのカルシウム塩の沈着が報告されている。本剤との関連が否定できない事象も報告されており、これらの事象が本剤と関連するものか対象疾患と関連するものかは不明であるため潜在的リスクとした。 眼 (結膜および角膜) および腎臓の異所性石灰化は低ホスファターゼ症に伴うカルシウムホメオスタシスの障害の影響であることが知られており、これまでに文献で低ホスファタ</p>

一ゼ症との関連性が報告されている¹⁾。低ホスファターゼ症患者における異所性石灰化の発現率・有病率を示した公表文献はない。ENB-011-10 試験（周産期／乳児型低ホスファターゼ症患者の自然経過観察）では、51.6%の被験者の出生から5歳までの病歴に腎石灰沈着症が認められた。

臨床試験 ENB-002-08/ENB-003-08、ENB-006-09/ENB-008-10、ENB-009-10 および ENB-010-10：

発現症例数

全体	22例／71例（31.0%）
周産期／乳児型低ホスファターゼ症	10例／48例（20.8%）
小児型低ホスファターゼ症	10例／20例（50%）
成人型低ホスファターゼ症	2例／2例（100%）
発症時期不明	0例／1例（0%）

発現件数

全体	14.8件／100人年
周産期／乳児型低ホスファターゼ症	10.6件／100人年
小児型低ホスファターゼ症	20.96件／100人年
成人型低ホスファターゼ症	39.66件／100人年

参考文献：

- 1) Roxburgh、1983; Whyte 2012

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 1. 市販直後調査
 2. 長期の特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、異所性石灰化の発現率、重篤性、発現時期等をより詳細に検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由

【内容】

- 通常のリスク最小化活動
 1. 添付文書、患者向医薬品ガイドで注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動
 1. 市販直後調査
 2. 医療従事者向け資材（ストレンジック皮下注 安全性・投与量に関する注意）の提供
 3. 患者向け資材（ストレンジックの治療を受ける患者さんとお家族の方へ）の提供（眼の異所性石灰化のみ）

【選択理由】

本リスク最小化活動により、医療従事者、患者および介護者に対し、低ホスファターゼ症患者における異所性石灰化の症状・徴候について理解を促し、そのリスクに関する情報を提供し、各種検査の必要性の理解を促進する。

頭蓋骨縫合早期癒合症

重要な潜在的リスクとした理由：

病的な頭蓋骨縫合早期癒合、頭蓋内圧上昇および視神経乳頭浮腫を特徴とする頭蓋骨縫合早期癒合症は、乳児型および小児型低ホスファターゼ症患者の合併症として知られている。これまで頭蓋骨縫合早期癒合症は未治療の乳幼児および小児低ホスファターゼ症患者の約40%に認められた²⁾。自然経過観察試験 ENB-011-10（乳児型低ホスファターゼ症）では、出生から5歳までの被験者の61.3%に頭蓋骨縫合早期癒合症が認められた。

本剤の5歳未満を対象とした臨床試験で、一部の被験者に頭蓋内圧上昇のため開頭術を必要とする頭蓋骨縫合早期癒合症の発症があった。本剤との関連が否定できない事象も報告されており、頭蓋骨縫合早期癒合症が本剤と関連するものか低ホスファターゼ症と関連するものか不明であるが、開頭術を必要とする症例の報告もあったため重要な潜在的リスクとした。

臨床試験 ENB-002-08/ENB-003-08、ENB-006-09/ENB-008-10、ENB-009-10 および ENB-010-10：

発現症例数

全体	16例／71例（22.5%）
周産期／乳児型低ホスファターゼ症	16例／48例（33.3%）
小児型低ホスファターゼ症	0例／20例（0%）
成人型低ホスファターゼ症	0例／2例（0%）
発症時期不明	0例／1例（0%）

発現件数

全体	17.7件／100人年
周産期／乳児型低ホスファターゼ症	28.8件／100人年
小児型低ホスファターゼ症	0件／100人年
成人型低ホスファターゼ症	0件／100人年

参考文献：

2) Collmann, Mornet et al. 2009

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 1. 市販直後調査
 2. 長期の特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、発現率、重篤性、発現時期等をより詳細に検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由

【内容】

- 通常のリスク最小化活動
 1. 添付文書、患者向医薬品ガイドで注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動

1. 市販直後調査
2. 医療従事者向け資材（ストレンジック皮下注 安全性・投与量に関する注意）の提供
3. 患者向け資材（ストレンジックの治療を受ける患者さんにご家族の方へ）の提供

【選択理由】

本リスク最小化活動により、医療従事者、患者および介護者に対し、低ホスファターゼ症患者における頭蓋骨縫合早期癒合症の症状・徴候について、頭蓋内圧上昇および視神経乳頭浮腫等の前駆症状を含めた理解を促し、そのリスクに関する情報を提供し、各種検査の必要性の理解を促進する。

重要な不足情報

長期投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：
ENB-002-08/ENB-003-08 試験において、本剤を4年間投与したときの安全性を検討しているが、本剤は、さらに長期使用することが想定され、長期使用における安全性のデータは限られているため、国内における安全性のデータを収集する。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由

【内容】

- 通常 of 医薬品安全性監視活動
- 追加 of 医薬品安全性監視活動
 1. 長期 of 特定使用成績調査

【選択理由】

長期投与時の国内における安全性のデータを収集し、本剤の薬剤疫学情報とするだけでなく、疾患の発症からの長期推移を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由

【内容】

- 通常 of リスク最小化活動
現時点ではなし
- 追加 of リスク最小化活動
現時点ではなし

【選択理由】

現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。

1.2 有効性に関する検討事項

長期投与時の有効性	
	<p>有効性に対する検討事項とした理由： ENB-002-08/ENB-003-08 試験において、本剤を4年間投与したときの有効性を検討しているが、低ホスファターゼ症における各種病変において、本剤長期投与における有効性全般及び全生存期間への影響、機械的呼吸補助の必要性、生存の質への影響等のデータは、患者数、投与期間ともに限られているため、より多く、より長期間のデータを収集する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称 1. 長期の特定使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容および手法の概要並びに選択理由 長期の特定使用成績調査において、有効性を収集する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要 副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始から6ヵ月 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内 当該調査終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan: RMP）の見直しを行う。</p>
長期の特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 注射部位反応、投与時反応、低カルシウム血症、抗アスホターゼ アルファ抗体産生の影響、異所性石灰化、頭蓋骨縫合早期癒合症及び長期投与時の安全性</p> <p>【目的】 本剤が投与された全ての低ホスファターゼ症患者を対象として、長期の使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的とする。 また、本剤の投与有無に関わらず、低ホスファターゼ症と診断された全ての患者を対象として、本疾患に対する一連の診療情報を収集・評価することにより、低ホスファターゼ症の病態及び治療における本剤の位置付けを確認し、適正使用情報として活用する。</p> <p>【実施計画案】 調査対象：低ホスファターゼ症と診断された全ての患者 登録期間：2015年11月10日～2023年12月31日 調査期間：2015年11月10日～2024年6月30日 調査予定症例数： <ul style="list-style-type: none"> ・低ホスファターゼ症と診断され本剤が投与された全症例 ・施設が了承した場合、本剤が投与されていない低ホスファターゼ症と診断された症例 実施方法：全例調査方式</p> <p>【実施計画の根拠】 低ホスファターゼ症の疾患プロファイルについては未だ不明な点が多く、更なる病態解明が必要である。したがって、全ての低ホスファターゼ症の患者を対象として、長期にわたる診療情報を収集し、本疾患の病態を総合的に検討することが必要であると考えられる。更にその上で、本剤を投与した全ての症例について、安全性及び有効性を評価すると共に、低ホスファターゼ症の患者に対する治療における本剤の位置付けを明確化することが重要である。その評価のためには、本剤が投与されていない症例との比較検討あるいは本剤による治療前後の評価が必要と考える。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 節目となる予定の時期：再審査期間終了時及び安全性定期報告作成時</p>

	<p>根拠：本剤の安全性及び有効性、低ホスファターゼ症の病態及び治療における本剤の位置付けを確認し、包括的な検討を行うため</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置およびその開始の決定基準】 当該調査終了時及び安全性定期報告作成時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan: RMP) の見直しを行う。</p>
<p>低ホスファターゼ症を有する 5 歳以下の乳幼児を対象とした製造販売後臨床試験 (ENB-010-10)</p>	
	<p>【目的】 低ホスファターゼ症を有する 5 歳以下の乳幼児を対象として、本剤の安全性、有効性および薬物動態を検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】 試験期間：製造販売承認時から本剤が市販品として入手可能となるまで 試験対象：低ホスファターゼ症を有する 5 歳以下の乳幼児 試験症例数：非盲検多施設国際共同治験 (ENB-010-10) に登録された症例 (本邦における症例数は 5 例) 試験方法：多施設、オープン試験</p> <p>【実施計画の根拠】 非盲検多施設国際共同治験 (ENB-010-10) の被験者に対し、製造販売承認日以降、本剤が市販品として入手可能となるまでは、本試験に読み替えて試験を継続し、本剤の安全性、有効性および薬物動態を検討する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 試験終了後、本剤の安全性、有効性および薬物動態の評価を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置およびその開始の決定基準】 試験終了後、必要に応じて医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan: RMP) の見直しを行う。</p>
<p>低ホスファターゼ症患者を対象とした製造販売後臨床試験 (AA-HPP-409)</p>	
	<p>【目的】 低ホスファターゼ症患者を対象として、本剤の安全性、有効性を検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】 試験期間：製造販売承認日から本剤が市販品として入手可能となるまで 試験対象：低ホスファターゼ症患者 試験症例数：医師主導型治験に登録された症例 試験方法：多施設共同、オープン試験</p> <p>【実施計画の根拠】 多施設共同の医師主導型治験の被験者に対し、製造販売承認日以降は本試験に切り替えて治療を継続し、本剤が市販品として入手可能となるまで試験を継続する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 試験終了後、安全性、有効性の評価を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置および</p>

	<p>【その開始の決定基準】</p> <p>試験終了後、必要に応じて医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan: RMP）の見直しを行う。</p>
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

長期の特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
添付文書、患者向医薬品ガイドおよびストレンジック自己注射マニュアルによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始から6ヵ月 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内 当該調査終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan: RMP）の見直しを行う。</p>
医療従事者向け資材（ストレンジック皮下注 安全性・投与量に関する注意）による情報提供	
	<p>【安全性検討事項】 注射部位反応、投与時反応、低カルシウム血症、抗アスホターゼ アルファ抗体産生の影響、異所性石灰化、頭蓋骨縫合早期癒合症</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、本剤投与による注射部位反応、投与時反応、低カルシウム血症、抗アスホターゼ アルファ抗体産生の影響、異所性石灰化、頭蓋骨縫合早期癒合症の予防と治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 病院担当者が医療従事者に対し提供、説明する。 ● 医療従事者向け企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 定期報告作成時及び調査・試験結果が得られた各時点において、資材の配布状況、安全性検討事項（注射部位反応、投与時反応、低カルシウム血症、抗アスホターゼ アルファ抗体産生の影響、異所性石灰化、頭蓋骨縫合早期癒合症）の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、市販直後調査終了時</p>
患者向け資材（ストレンジックの治療を受ける患者さんにご家族の方へ）による情報提供	
	<p>【安全性検討事項】 注射部位反応、投与時反応、低カルシウム血症、眼の異所性石灰化、頭蓋骨縫合早期癒合症</p> <p>【目的】 本剤による注射部位反応、投与時反応、低カルシウム血症、眼の異所性石灰化、頭蓋骨縫合早期癒合症の早期発見につながる自覚症状や予防法、医師・歯科医師へ伝えるべき事項等に関する情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p>

- 病院担当者が医療従事者に対し、患者への資材提供を依頼する。
- 企業ホームページに掲載する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

定期報告作成時及び調査・試験結果が得られた各時点において、資材の配布状況、安全性検討事項（注射部位反応、投与時反応、低カルシウム血症、眼の異所性石灰化、頭蓋骨縫合早期癒合症）の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、市販直後調査終了時

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

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 /目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	発売日から 6ヵ月	終了	作成済（2016年 4月20日提出）
長期の特定使用成績 調査	未定／全症例	再審査期間 終了時点 安全性定期 報告作成時	実施中	再審査期間 終了時点 安全性定期 報告作成時
低ホスファターゼ症 を有する5歳以下の 乳幼児を対象とした 製造販売後臨床試験 （ENB-010-10）	非盲検多施設国際 共同治験に登録さ れた症例	試験終了時	終了	2017年内に 作成予定
低ホスファターゼ症 患者を対象とした製 造販売後臨床試験 （AA-HPP-409）	多施設共同の医師主 導型治験に登録され た症例	試験終了時	終了	作成済（2016年 9月30日提出）

5.2. 有効性に関する調査・試験計画の一覧

有効性に関する調 査・試験の名称	節目となる症例数 /目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
長期の特定使用成績 調査	未定／全症例	再審査期間 終了時点 安全性定期 報告作成時	実施中	再審査期間 終了時点 安全性定期 報告作成時

5.3. リスク最小化活動の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書、患者向医薬品ガイドおよびストレンジック自己注射マニュアルによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施時期：発売後 6 ヶ月間 評価の予定時期：発売 6 ヶ月後 報告の予定時期： <u>作成済み（2016年 4 月 20 日提出）</u>	<u>終了</u>
医療従事者向け資材（ <u>ストレンジック皮下注 安全性・投与量に関する注意</u> ）の提供	市販直後調査終了時 安全性定期報告提出時	実施中
患者向け資材（ <u>ストレンジックの治療を受ける患者さんご家族の方へ</u> ）の提供	市販直後調査終了時 安全性定期報告提出時	実施中