

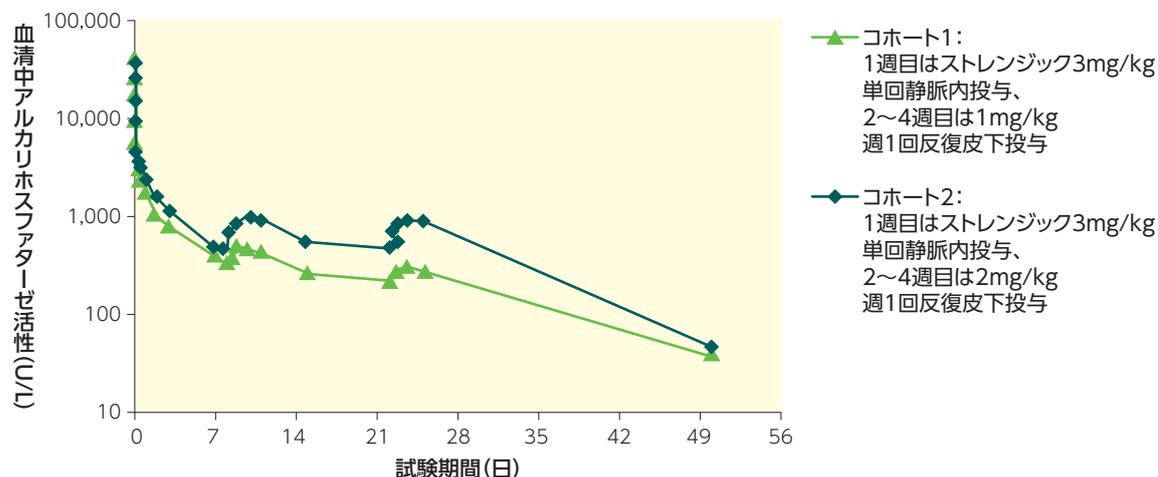
1 外国人の成人低ホスファターゼ症患者における臨床薬理試験／薬物動態 (ENB-001-08、外国人データ)¹⁵⁾

外国人の成人HPP患者6名を対象に、ストレンジックの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、非盲検非対照用量漸増試験を実施した。

コホート1、コホート2において、ともに投与1週目に本剤3mg/kgで単回静脈内投与を行い、投与2週目～4週目に本剤1mg/kg(コホート1)又は2mg/kg(コホート2)で週1回反復皮下投与を行った。投与例数は、各コホート3例(全例6例)で、全例が薬物動態及び薬力学的作用を解析するための対象集団となった。表に、薬物動態パラメータをまとめた。

絶対バイオアベイラビリティ(以下、「BA」、投与2週及び4週における個々の被験者の範囲)は、コホート1では61.6～98.4%、コホート2では45.8～71.3%であった。皮下投与後の見かけの消失半減期($t_{1/2}$)は約5日であり、投与2週及び4週の皮下投与後における C_{max} の平均値は、コホート1(1mg/kg)ではそれぞれ514U/L、340U/Lであり、コホート2(2mg/kg)では1081U/L、1020U/Lであった。

ENB-001-08試験における血清中平均アルカリホスファターゼ活性



ENB-001-08試験における薬物動態パラメータ

パラメータ	コホート1(3例)			コホート2(3例)		
	静脈内投与(3mg/kg) 1週	皮下投与(1mg/kg)週1回 2週	皮下投与(1mg/kg)週1回 4週	静脈内投与(3mg/kg) 1週	皮下投与(2mg/kg)週1回 2週	皮下投与(2mg/kg)週1回 4週
C_{max} (U/L)	42694±8443	514±119	340±206	46890±6635	1081±65.2	1020±326
t_{max} (時間)	1.25	24.2	35.9	1.50	48.0	48.1
AUC_{∞} (h*U/L)	265798± 95160	報告なし	報告なし	368978± 16615	報告なし	報告なし
AUC_r (h*U/L)	232571± 88022	66034± 19241	40444 ^{a)}	327737± 15937	138595± 6958	136109± 41875
絶対バイオアベイラビリティ(%)	該当せず	範囲 62.9～98.4%	61.6% ^{a)}	該当せず	範囲 54.2～71.3%	範囲 45.8～90.3%
$t_{1/2}$ (時間)	72.8±8.75	112.93,110.75 ^{b)}	120 ^{a)}	58.8±7.88	97.61,121.58 ^{b)}	135±27.8

平均値±標準誤差、 t_{max} は中央値

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{∞} : 血漿中濃度-時間曲線下面積(無限大まで外挿値)、 AUC_r : 投与間隔内の血漿中濃度-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) n=1、b) n=2の個別値

6. 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1mg/kgを週6回、又は1回2mg/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。

2 母集団薬物動態解析(日本人及び外国人データ)¹⁶⁾

国内外で行われたHPP患者を対象にストレンジックが投与された5つの臨床試験(ENB-001-08試験、ENB-002-08/003-08試験、ENB-006-09/008-10試験、ENB-009-10試験、ENB-010-10試験)の薬物動態データを収集し、統合薬物動態データを用いて、母集団薬物動態モデリングを実施した。解析対象集団は60例(男性29例、女性31例)であった。

母集団薬物動態モデル解析の結果、検討した皮下投与用量の28.0mg/kg/週まで曝露量の用量比例性が示された。消失半減期の平均(±SD)は2.28±0.58日であった。2mg/kgを週3回投与した場合の定常状態におけるストレンジックの平均活性(Cavg,ss)は被験者集団全体を通じて約1720~2600U/Lと推定された。

本剤のクリアランス(CL)に対する共変量として、年齢、体重、抗アスホターゼ アルファ抗体及び中和抗体の有無並びに製剤ロットの総シアル酸含量、糸球体ろ過量(eGFR)、ALT、AST及び血清クレアチニンを検討した。その結果、CLについて、体重、免疫原性(抗アスホターゼ アルファ抗体及び中和抗体の有無)、総シアル酸含量が有意な共変量と推定された。共変量の影響について、体重が2.89~72.2kgの被験者では、CLが1.43~23.6L/日の範囲に変動すること、抗アスホターゼ アルファ抗体陽性/中和抗体陰性及び抗アスホターゼ アルファ抗体陽性/中和抗体陽性の被験者では、抗アスホターゼ アルファ抗体陰性/中和抗体陰性の被験者と比較して、CLが9%及び20%増加すること、総シアル酸含量が高いほどCLが低下することが推定された。

3 吸収(マウス、ラット、ウサギ、サル)¹⁷⁾

単回静脈内又は皮下投与時のアスホターゼ アルファの薬物動態を、マウス、ラット、ウサギ及びサルで評価した。

単回静脈内投与後、4種の動物種での本剤の全身クリアランスは0.00504~0.0540L/h/kgであり、見かけの終末相半減期は14~40時間であった。いずれの種においても定常状態分布容積(Vss)が、体内総水分量よりも大きいか、細胞内液量とほぼ同等であったことから、本薬が末梢組織まで分布していることが示唆された。

単回皮下投与後のt_{max}は、マウス、ラット、ウサギ及びサルで4~32時間であり、皮下投与部位から本剤は緩やかに吸収されることが示唆された。皮下投与経路でのバイオアベイラビリティは、これらの種において25~56%と推定された。

妊娠マウスに1日1回5日間反復皮下投与し、最終投与21時間後に母マウス及び胎仔から血液を採取してそれぞれアスホターゼ アルファの血清中濃度を測定したところ、母マウスと胎仔のアスホターゼ アルファ血清中濃度の比率(各群の平均値から算出)は0.71~0.86であり、本薬は胎盤を通過すると考えられた。

4 分布(マウス)¹⁸⁾

アスホターゼ アルファの組織分布の特性を、新生仔マウスへの¹²⁵I-アスホターゼ アルファの14日間反復皮下投与試験において検討した。頭蓋冠、脛骨及び大腿骨などの骨組織でのAUC_T及びC_{max}は、腎臓、肝臓、肺及び筋肉などの血液灌流の多い組織よりも高かった。骨組織でのAUCの組織対血液比(AUC_{T,組織}/AUC_{T,血液})は0.780~1.65で、他の組織における組織対血液比は0.113~0.790であった。これらのデータから、本薬は骨組織に選択的に保持されることが確認された。

¹²⁵I-アスホターゼ アルファを新生仔マウスに4.3mg/kgの用量で1日1回14日間反復皮下投与した後のAUCの組織対血液比

組織	AUC _T (h*µg/g)	組織対血液比 ^{a)}	組織	AUC _T (h*µg/g)	組織対血液比 ^{a)}
血液	93.8	NA	肝臓	74.2	0.790
脳	10.6	0.113	肺	60.2	0.641
頭蓋冠	155	1.65	筋肉	29.5	0.315
大腿骨	73.2	0.780	血清	128	1.36
胆嚢	53.4	0.569	脛骨	89.0	0.948
腎臓	62.7	0.668			

AUC: 平均値、a) AUC_{T,組織}/AUC_{T,血液}の算出値、NA=該当なし、n=3/時点