

総合製品情報概要

低ホスファターゼ症治療剤 薬価基準収載

ストレンジック[®] 皮下注12mg/0.3mL 皮下注18mg/0.45mL
皮下注28mg/0.7mL 皮下注40mg/1mL
皮下注80mg/0.8mL
アスホターゼ アルファ STRENSIQ[®] for Subcutaneous Injection

アスホターゼ アルファ (遺伝子組換え) 製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[※] (注意-医師等の処方箋により使用すること)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

CONTENTS

開発の経緯	4
ストレンジック®の特性	5
製品情報(ドラッグインフォメーション)	6
臨床成績	
1. 日本人を含む周産期型及び乳児型低ホスファターゼ症患者を 対象とした国際共同試験(ENB-010-10、第II相試験、中間解析)	10
2. 外国人周産期型及び乳児型低ホスファターゼ症患者を対象とした 臨床試験(ENB-002-08/ENB-003-08、第II相試験、海外データ、中間解析)	17
3. 外国人乳児型及び小児型低ホスファターゼ症患者を対象とした 臨床試験(ENB-006-09/ENB-008-10、第II相試験、海外データ、中間解析)	23
4. 外国人乳児型、小児型及び成人型低ホスファターゼ症患者を対象とした 臨床試験(ENB-009-10、第II相試験、海外データ、中間解析)	33
5. 重症の周産期型及び乳児型低ホスファターゼ症患者の自然経過についての レトロスペクティブ観察試験(ENB-011-10、海外データ)	36
6. 安全性	38
薬物動態	
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)	42
2. 母集団薬物動態解析(日本人及び外国人データ)	43
3. 吸収(マウス、ラット、ウサギ、サル)	43
4. 分布(マウス)	43
薬効薬理	
1. 作用機序	44
2. 非臨床試験	45
(1) ハイドロキシアパタイトとの結合試験(<i>in vitro</i>)	45
(2) MC3T3-E1細胞におけるPPIによる石灰化阻害に対する作用(<i>in vitro</i>)	46
(3) 低ホスファターゼ症のモデルマウス(<i>Akp2</i> ^{-/-} マウス)に対する予防的投与(15日間投与) …	47
(4) 低ホスファターゼ症のモデルマウス(<i>Akp2</i> ^{-/-} マウス)に対する予防的投与(43~52日間投与) …	49
(5) 低ホスファターゼ症のモデルマウス(<i>Akp2</i> ^{-/-} マウス)に対する治療的投与 (生後12日又は15日目からの投与)	51
(6) 低ホスファターゼ症のモデルマウス(<i>Akp2</i> ^{-/-} マウス)に対する 予防的投与の中止試験(35日間投与)	53

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験(マウス、ラット、サル) 54
2. 毒性試験(サル、ラット、ウサギ) 55

有効成分に関する理化学的知見 58**製剤学的事項**

- 製剤の安定性 58

取扱い上の注意 58**包装** 59**関連情報** 59**主要文献** 60**製造販売業者の氏名又は名称及び住所** 61

低ホスファターゼ症(以下、「HPP」)は、組織非特異型アルカリホスファターゼ(以下、「TNSALP」)をコードする遺伝子の機能欠損変異によって引き起こされる重篤な全身性の代謝性遺伝子疾患です¹⁾。HPPでは、無機ピロリン酸(以下、「PPI」)及びピリドキサル-5'-リン酸(以下、「PLP」)などのTNSALPの基質濃度が上昇することによって、骨石灰化障害、神経障害、リン酸やカルシウムの調節障害をきたし、主な臨床所見として、骨の変形、骨折、疼痛、著明な筋力低下、呼吸不全、けいれん発作、腎機能障害、歯の異常等の全身性の進行性障害に至ります²⁾。HPPの一般的な病型は発症時期によって、周産期型、乳児型、小児型、成人型及び歯限局型に分類されます³⁾。最も重症な症例(特に周産期型、乳児型)における死亡率は50~100%とされており、主な死亡原因は呼吸不全です⁴⁾。

従来のHPPに対する治療法は対症療法であり、乳児期における不十分な胸郭形成に伴う自発呼吸困難に対する気管挿管による人工呼吸法、骨の石灰化が障害されることに伴う高カルシウム血症に対してカルシウム制限食餌療法又はカルシウム排泄のための利尿剤の投与、中枢神経系のビタミンB₆不足によるけいれん発作に対してビタミンB₆製剤投与、頭蓋骨縫合早期癒合症に対して外科的手術等が行われています。HPPを効能・効果として承認された薬剤はなく、開発が望まれていました。

ストレンジック皮下注12mg/0.3mL、同皮下注18mg/0.45mL、同皮下注28mg/0.7mL、同皮下注40mg/1mL及び同皮下注80mg/0.8mLは、世界初のHPP治療薬で、アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え)(以下、「本薬」)を有効成分として含有する注射剤(以下、「本剤」)です。

本薬は、ヒトTNSALPの触媒ドメイン、ヒト免疫グロブリンG1(IgG1)のFcドメイン、並びに10個のアスパラギン酸残基からなる可溶性糖たん白質であり、骨石灰化を阻害するPPIを骨組織において加水分解するよう設計された遺伝子組換え製剤です。HPPにおいて欠損したTNSALPを本剤投与によって補充することで、骨組織においてPPIが分解され、骨石灰化障害を回復させることにより、あらゆる年齢において発現する重篤な症状や合併症の改善、乳児、小児における人工呼吸への依存リスク及び早期死亡を予防することを目的とします。

本剤は、Enobia Pharma社によって開発着手後、2011年12月、Alexion Pharma社にすべての権利が継承され、開発が進められました。

本邦では、本剤の販売名を「ストレンジック®皮下注」とし、効能・効果を「低ホスファターゼ症」として製造販売承認申請を行い、2015年7月に承認され、同年8月に発売しました。

- 1) HPPの原因であるTNSALP活性の低下・欠損を補うための酵素補充療法を可能にした世界初のHPP治療薬です。 (p.4)
- 2) HPP患者に対して、TNSALP基質代謝の改善、骨石灰化の改善、又は骨格障害の改善が外国人ならびに日本人において確認されています。 (p.10~35)
 - 日本人を含む周産期型及び乳児型HPP患者を対象とした国際共同試験(ENB-010-10試験)
 - 外国人周産期型及び乳児型HPP患者を対象とした臨床試験(ENB-002-08/ENB-003-08試験)
 - 外国人乳児型及び小児型HPP患者を対象とした臨床試験(ENB-006-09/ENB-008-10試験)
 - 外国人乳児型、小児型及び成人型HPP患者を対象とした臨床試験(ENB-009-10試験)
- 3) 1回1mg/kgを週6回、又は1回2mg/kgを週3回投与する「皮下注射剤」です。 (p.7)
- 4) 国内外で実施された臨床試験において、総投与症例71例中60例に副作用が認められ、重大な副作用として、低カルシウム血症(4.2%)が報告されています。
主な副作用は注射部位紅斑(52.1%)、注射部位変色(23.9%)、注射部位疼痛(22.5%)、注射部位そう痒感(19.7%)、注射部位斑(15.5%)及び注射部位腫脹(15.5%)等でした。
日本人患者集団では、5例中1例に悪寒と発熱の副作用が認められました。(承認時)
製品添付文書における副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。 (p.8、16、22、32、35、37、38~41)

製品情報(ドラッグインフォメーション)

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。

2020年7月改訂(第1版)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

1バイアル中

販売名		ストレンジック皮下注				
		12mg/ 0.3mL	18mg/ 0.45mL	28mg/ 0.7mL	40mg/ 1mL	80mg/ 0.8mL
有効成分	アスホターゼ アルファ (遺伝子組換え) ^注	12mg	18mg	28mg	40mg	80mg
添加剤	塩化ナトリウム	2.63mg	3.94mg	6.13mg	8.76mg	7.01mg
	リン酸水素二ナトリウム 七水和物	1.65mg	2.48mg	3.85mg	5.50mg	4.40mg
	リン酸二水素ナトリウム 一水和物	0.19mg	0.28mg	0.43mg	0.62mg	0.50mg

注)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ストレンジック皮下注				
	12mg/ 0.3mL	18mg/ 0.45mL	28mg/ 0.7mL	40mg/ 1mL	80mg/ 0.8mL
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液。半透明又は白色の微粒子を認めることがある。				
pH	pH 7.1～7.5				
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)				

開発の経緯

ストレンジック®の
特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的
知見製剤学的事項取扱い
上の注意包装関連情報

主要文献/製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

4. 効能又は効果

低ホスファターゼ症

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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 低カルシウム血症があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血清カルシウム値を測定し、血清カルシウム値の変動や痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。なお、必要に応じてカルシウムやビタミンDの補充を考慮すること。[11.1.1参照]
- 8.2 本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーショックなど重度のアレルギー反応が起こる可能性がある。異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.3 本剤投与中又は投与当日に、本剤投与に関連する投与時反応 (発熱、悪寒、易刺激性、悪心、頭痛等) が発現することが報告されているため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。
- 8.4 本剤投与後、注射部位反応 (紅斑、発疹、変色、そう痒感、疼痛、丘疹、結節、萎縮等) が発現することが報告されているため、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。なお、注射部位反応は週3回投与よりも週6回投与で多く報告されているため、週6回投与する場合は注射部位反応の発現により注意すること。[14.2.3参照]
- 8.5 頭蓋骨縫合早期癒合症及び異所性石灰化は、低ホスファターゼ症患者に認められる合併症であり本剤との因果関係は不明であるが、臨床試験においてこれらの事象が報告されているため、以下の点に注意すること。
- ・5歳未満の患者において頭蓋骨縫合早期癒合症があらわれるおそれがあるので、頭蓋内圧の測定や視神経乳頭浮腫を確認する眼底検査を定期的の実施するなど、観察を十分に行うこと。
 - ・眼や腎臓などに異所性石灰化があらわれるおそれがあるので、眼科検査や腎臓の画像検査 (超音波検査等) を定期的の実施するなど、観察を十分に行うこと。
- 8.6 本剤の自己注射にあたっては、患者又はその保護者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
- 8.6.1 投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
- 8.6.2 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- 8.6.3 本剤の注射方法の説明書を必ず読むよう指導すること。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

開発の経緯

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治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すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低カルシウム血症(4.2%)

[8.1参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満
全身障害及び投与部位	発熱、易刺激性、注射部位紅斑、注射部位変色、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位斑、注射部位腫脹、注射部位内出血、注射部位肥厚、注射部位硬結、注射部位反応、注射部位萎縮	悪寒、注射部位結節、注射部位発疹、注射部位丘疹
皮膚	紅斑	脂肪肥大症、皮膚弛緩症、皮膚変色、皮膚障害、皮膚色素減少
胃腸	—	口の感覚鈍麻、悪心
筋骨格	四肢痛	筋肉痛
傷害	挫傷	瘢痕
血管	—	ほてり
血液	—	内出血
感染症	—	注射部位蜂巣炎
神経系	頭痛	—

ストレンジック®の
特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的
知見製剤学的事項取扱い
上の注意包装関連情報

主要文献／製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

アルカリホスファターゼ (ALP) を含む免疫反応試薬を用いた臨床検査の測定値に影響を与えることがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を投与する際は、必要な液量を正確に吸引できるよう、適切な小容量注射器を選択すること。

14.1.2 本剤を冷蔵庫から取り出した後は、以下の点に注意すること。

- ・ 15～30分かけて室温に戻すこと。加熱、加温しないこと。
- ・ 3時間以内に使用すること。

14.1.3 他剤との混注は行わないこと。

14.1.4 本剤は、一回限りの使用とし、使用後の残液は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位1カ所あたりの最大投与液量は、1mLとすること。

14.2.3 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。[8.4参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 成人型の低ホスファターゼ症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。使用経験が少ない。

15.1.2 市販後において、本剤に対する中和抗体が確認され、治療効果の減弱が認められた症例も報告されている。

「禁忌を含む使用上の注意」等についてはp.6～9をご参照ください。

本剤は、海外で行われた臨床試験の成績を基に承認されました。
そのため、一部承認外の用量が含まれていますが、承認時評価資料ですのでご紹介します。

1 日本人を含む周産期型及び乳児型低ホスファターゼ症患者を対象とした国際共同試験(ENB-010-10、第II相試験、中間解析)⁵⁾

5) 社内資料(ENB-010-10試験)承認時評価資料

ストレンジック投与24週時点で、HPPのくる病様症状の重症度に統計学的に有意な改善が認められ、その後の評価においても改善の維持が認められた。ストレンジック投与中、呼吸機能及び成長にも影響が認められた。

● 試験概要

目的：5歳以下の周産期型及び乳児型HPP患者を対象として、ストレンジックの安全性、有効性及び薬物動態を検討する。

対象：5歳以下の周産期型及び乳児型HPP患者28例(うち日本人HPP患者5例)

試験デザイン：多施設共同、国際共同、非盲検試験

方法：ストレンジックは、1mg/kgの週6回、又は2mg/kgの週3回のいずれかで、合計6mg/kg/週を皮下投与した。体重の変化、安全上の懸念、有効性の欠如に対応するために、1回の皮下投与あたり最大40mgまで用量調節できるものとし^{*}、投与期間は最長171週とした。

主要評価項目：X線画像所見の全般改善度(RGI-C)^{**1}スコアを用いたベースラインから24週までのHPPにおけるくる病様症状の重症度変化

副次評価項目：RGI-Cスコア、くる病重症度スコア(RSS)^{**2}のベースラインからの変化量、全生存期間、呼吸機能、成長^{**3}の変化

探索的評価項目：運動機能の経時的改善(BSID-III^{**4})

解析計画：投与24週時点での有効性の主要解析を事前に規定した。計画した解析対象集団は、3ヵ月以上ストレンジックの投与を受けた全患者を最大解析対象集団(FAS)とした。安全性の解析に関しては、解析カットオフ日(2013年11月22日)までにストレンジックの投与を受けた全患者を対象とし、追跡不能又は本試験から脱落したかどうかは問わなかった。なお、安全性解析ではデータの補完は行わなかった。
日本人患者と日本人以外の患者の結果を比較するため、日本人患者と日本人以外の患者に分割したサブグループ解析を行った。

^{*}承認用量を超えた用量(40mgまでの用量調節)を含む、又はそれを併合した結果を表示しています。

^{**1}：RGI-Cスコア(Radiographic global impression of change；X線画像所見の全般改善度)

投与開始前及び投与開始後に撮影した胸部、両手関節及び両膝関節の骨格X線像を3名の独立した放射線医が比較した。放射線医は、いずれのX線画像所見がベースラインで撮影されたものかを知らされたが、ベースライン後の画像取得時点及びその他の被験者情報に対しては盲検下に置かれた。各放射線医は、下記の7点評価尺度(-3～+3)を用いてくる病様症状のベースラインからの変化を評価した。各時点における各被験者のRGI-Cスコアは、3名の評価者の平均スコアとした。

-3=重度の悪化(極めて大きく悪化：HPPにおけるくる病様症状の一層の悪化)

-2=中程度の悪化(大きく悪化：HPPにおけるくる病様症状の中程度の悪化)

-1=わずかな悪化(わずかに悪化：HPPにおけるくる病様症状のわずかな悪化)

0=変化なし(不変)

+1=わずかな改善(わずかに改善：HPPにおけるくる病様症状がわずかに改善)

+2=かなりの改善(大幅に改善：HPPにおけるくる病様症状のかなりの改善)

+3=完全な又は完全に近い改善(極めて大幅に改善：HPPにおけるくる病様症状の完全な又は完全に近い改善)

^{**2}：RSS(Rickets-severity scale；くる病重症度スコア)

骨幹端の毛羽立ち及び杯状変化の程度、並びに罹患した成長板の割合に基づき、手関節及び膝関節における栄養性くる病の重症度を評価するために過去に開発された尺度⁶⁾。RSSの最大合計スコアは10点であり、手関節の最大スコアが4点、膝関節の最大スコアが6点である。スコアが10点であれば重度のくる病を示し、スコアが0点であればくる病ではないことを示す。評価時点及びその他すべての被験者情報に対して盲検下に置かれた1名の独立した専門評価者が全被験者のX線画像を読影し、RSS評価を実施した。

※3: 成長

乳児及び小児の体長/身長及び体重を定期的に記録し、米国疾病管理予防センター (CDC) の成長曲線及び評価方法に基づいて、観測値にZスコアを割り付けた⁷⁾。小児の身長はスタジオメータを用いて測定した。

※4: BSID-III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Edition III; Bayley 乳幼児発達尺度第3版)

生後1~42か月の障害児及び健常児を対象として開発された、乳幼児における機能発達の評価に広く使用される指標であり、5つの下位尺度からなる。各尺度は年齢に応じたさまざまな評価によって構成される。本試験では粗大運動、微細運動の検査といった、HPPIによって最も影響を受ける機能を評価する検査を中心に行い、年齢相当スコアを算出した。年齢相当スコアは、被験者が所定の尺度で示した実測スコアを健常児が通常達成する平均年齢を示す (例えば、粗大運動検査での実測スコアが44である場合、健常児がこのスコアを達成する平均年齢は13か月であることから、年齢相当スコアは13か月となる)。

●粗大運動の検査項目: 直立して頭をコントロールする、側位から仰臥位への回転、補助なしで座り物を持つ、足踏み動作をする、体重を支える、補助なしでしゃがむ、協調して走るなどとした。

●微細運動の検査項目: 目でリングを追う、スプーン又はブロックを中央の線まで運ぶ、コップを手で持ち上げる、ブロックで電車をつくる、紙をはさみで切る、線の上を切る、丸の形に切るなどとした。

●被験者の背景及びベースライン特性

ベースライン時、28例中22例に胸部変形、25例に成長障害/体重増加不良、摂食/嚥下困難、21例に呼吸困難の既往を有していた。また、12例が呼吸補助を必要とし、11例がけいれん発作の既往、8例が骨折の既往を有しており、最初の骨折をしたときの平均年齢は生後16.5か月であった。

	日本人 (n=5)	日本人以外 (n=23)	全被験者 (n=28)
週齢 (週)	143.06±123.713 144.86 (17.4, 269.9)	112.85±113.346 64.29 (0.1, 309.9)	118.24±113.466 66.86 (0.1, 309.9)
男性/女性	2/3	10/13	12/16
RSS	6.80±3.012 7.00 (2.0, 10.0)	5.00±3.461 ^a 4.00 (0.0, 10.0)	5.33±3.402 ^b 4.50 (0.0, 10.0)
身長Zスコア	-6.12±3.266 -5.41 (-10.1, -2.1)	-2.63±1.666 ^a -2.66 (-5.9, 0.2)	-3.28±2.406 ^b -2.92 (-10.1, 0.2)
体重Zスコア	-9.15±9.182 -5.87 (-23.8, 0.0)	-2.68±1.849 -2.29 (-8.2, -0.5)	-3.84±4.653 -2.41 (-23.8, 0.0)
血漿中PPi値 ^f (μM)	6.384±0.6487 6.510 (5.44, 7.11)	6.917±2.3527 6.410 (3.55, 12.38)	6.821±2.1484 6.415 (3.55, 12.38)
PLP値 ^g (ng/mL)	9487.5±7022.61 ^c 10495.0 (1560, 15400)	4202.5±6990.22 ^d 694.0 (48, 24600)	5083.3±7130.63 ^e 798.5 (48, 24600)

平均値±SD、中央値 (最小値, 最大値)

a: n=22, b: n=27, c: n=4, d: n=20, e: n=24,

f: PPi正常値範囲=1.33~5.71 μM, g: PLP正常値範囲=11.76~68.37 ng/mL

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。

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.1 低カルシウム血症があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血清カルシウム値を測定し、血清カルシウム値の変動や痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。なお、必要に応じてカルシウムやビタミンDの補充を考慮すること。[11.1.1 参照]

8.5 頭蓋骨縫合早期癒合症及び異所性石灰化は、低ホスファターゼ症患者に認められる合併症であり本剤との因果関係は不明であるが、臨床試験においてこれらの事象が報告されているため、以下の点に注意すること。

- ・5歳未満の患者において頭蓋骨縫合早期癒合症があらわれるおそれがあるので、頭蓋内圧の測定や視神経乳頭浮腫を確認する眼底検査を定期的実施するなど、観察を十分に行うこと。

臨床成績

●RGI-Cスコア(24週時:主要評価項目、他の評価時点:副次評価項目)

ストレンジック投与24週までの被験者におけるくる病様症状の重症度変化を検討した。X線画像所見を用いたRGI-Cスコア〔中央値(最小値, 最大値)〕は、投与された全集団で1.67(-1.67, 3.00)であり、統計学的に有意な改善が認められた($p < 0.0001$ 、有意水準両側5%、FAS、LOCF、Wilcoxon signed-rank test)。

ストレンジック投与全集団におけるベースラインから各評価時でのRGI-Cスコア(中央値)及び、各スコア区分の被験者数を示した(FAS)。ストレンジック投与後、RGI-Cスコア及びRGI-Cスコア+2以上に区分された被験者数の増加が認められ、被験者のくる病様症状の改善が示された。

RGI-Cスコアのベースラインからの変化及び被験者のスコア区分

測定時期	12週 (n=27)	24週 (n=26)	48週 (n=15)	72週 (n=12)	96週 (n=11)	120週 (n=10)
中央値 (最小値, 最大値)	1.00 (-1.67, 3.00)	1.83 (-0.33, 3.00)	2.00 (1.67, 3.00)	2.17 (1.00, 3.00)	2.67 (1.67, 3.00)	2.50 (1.67, 3.00)
スコア 区分	-3以上-2未満	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	-2以上-1未満	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	-1以上0未満	2(7.4)	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	0以上1未満	7(25.9)	4(15.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	1以上2未満	9(33.3)	8(30.8)	1(6.7)	4(33.3)	3(27.3)
	2以上3未満	5(18.5)	9(34.6)	11(73.3)	5(41.7)	3(27.3)
	3	3(11.1)	4(15.4)	3(20.0)	3(25.0)	5(45.5)

スコア区分は、被験者数を示し、()内は各観察時の解析対象者に対する割合(%)を示す。

●RSS(副次評価項目)

RSSを指標として、HPPIにおけるくる病様症状を評価した。RSSは10段階の評価スケールで、スコア10は重度のくる病、スコア0はくる病所見なしを示す。いずれの観察時においても、ベースラインに比べRSSの減少が認められ、被験者のくる病様症状の改善が示唆された(FAS、Wilcoxon signed-rank test)。

RSSのベースライン値及びベースラインからの変化

測定時期	ベースライン (n=27)	12週 (n=26)	24週 (n=25)	48週 (n=12)	72週 (n=11)	96週 (n=11)	120週 (n=10)
中央値 (最小値, 最大値)	4.50 (0.0, 10.0)	-1.00 (-5.5, 3.5)	-1.00 (-7.5, 4.0)	-4.00 (-9.5, -0.5)	-1.50 (-7.0, 1.0)	-1.50 (-8.0, 1.5)	-1.50 (-8.5, 0.0)
p値	NA	0.0035	0.0029	0.0005	0.0068	0.0273	0.0078

(FAS、Wilcoxon signed-rank test)

●サブグループ解析:日本人被験者におけるRGI-Cスコア及びRSS

試験開始から2年経過後に組み入れられたため、日本人5例のデータは少なくとも投与24週までのデータを示す。RGI-Cスコア及びRSSの変化について以下の結果が示され、日本人被験者群及び日本人以外の被験者群(データ未表示)は同様の傾向を示した。

RGI-Cスコアの経時変化及び被験者のスコア区分

測定時期		12週 (n=5)	24週 (n=5)
中央値 (最小値, 最大値)		0.67 (0.67, 2.00)	1.00 (0.67, 3.00)
スコア 区分	-3以上-2未満	0	0
	-2以上-1未満	0	0
	-1以上0未満	0	0
	0以上1未満	3	2
	1以上2未満	1	1
	2以上3未満	1	1
	3	0	1

スコア区分は、被験者数を示す。

RSSのベースライン値及びベースラインからの変化

測定時期	ベースライン (n=5)	12週 (n=5)	24週 (n=5)
中央値 (最小値, 最大値)	7.00 (2.0, 10.0)	-0.50 (-2.5, 0.5)	-2.00 (-7.5, 2.5)
p値	NA	0.375	0.375

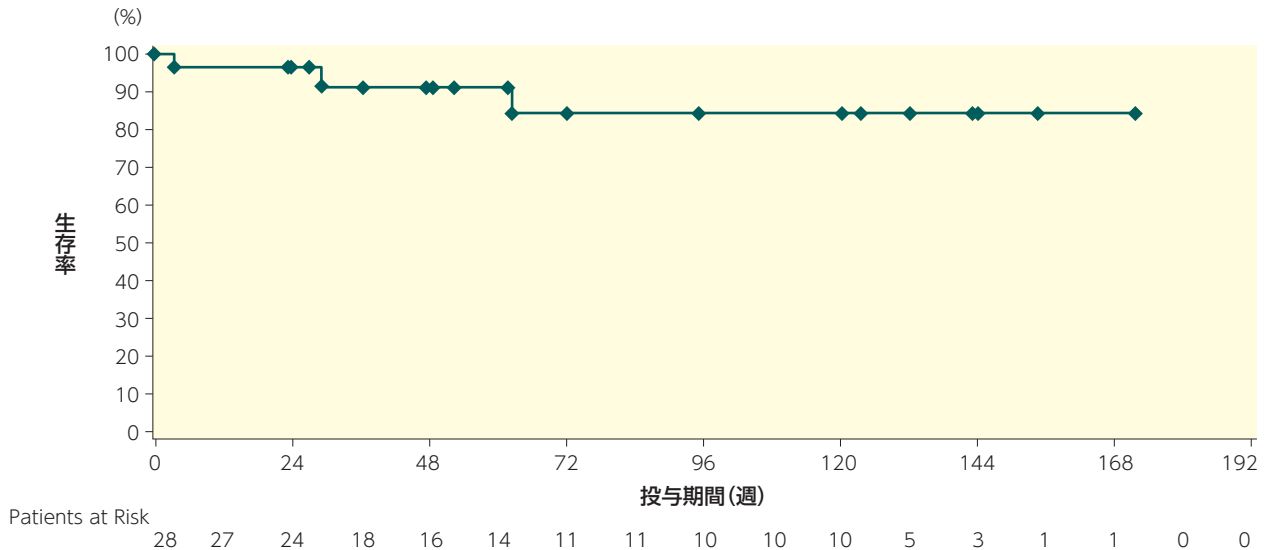
(FAS, Wilcoxon signed-rank test)

臨床成績

●全生存期間(副次評価項目)

ストレンジック投与168週時のKaplan-Meier法により推定された全生存率とその95%信頼区間は84%[57, 95]であった。また、投与24、48、96、168週時のKaplan-Meier法により推定された全生存率(at risk数、死亡数、打ち切り数)は、それぞれ96%(24、1、3)、91%(16、2、10)、84%(10、3、15)、84%(1、3、24)であった。

Kaplan-Meier法による全生存率曲線



●呼吸機能(副次評価項目)

ベースライン時に28例中12例[9例が侵襲的な機械的換気(挿管又は気管切開)、1例が非侵襲的な経鼻の持続的気道陽圧法(CPAP)、2例が酸素補給]は呼吸補助を要した。日本人被験者全例(5例)が侵襲的な機械的換気を実施していた。ベースライン時に侵襲的な機械的換気を実施していた9例の経過は以下の通りである。

日本人5例；3例は、それぞれの試験カットオフ解析時(2例；24週、1例；36週)まで侵襲的な機械的換気を実施していた。
1例は、24週までに呼吸補助から離脱し、1例は24週時に酸素補給へ移行した。
日本人以外4例；2例は出生から死亡まで侵襲的な機械的換気を継続した。1例は、60週にCPAPへ切り替えたが、72週以降カットオフ解析時である120週まで侵襲的な機械的換気を継続した。1例は機械的換気を継続した。

一方、ベースライン時に酸素補給を受けていた2例は、ストレンジック投与により、投与3週目から72週目の最終評価時点まで呼吸補助を必要としなかった。1例は6週目に機械的換気が必要となり12週目よりCPAPとなり、カットオフ解析時の48週時には酸素補給に戻った。

また、ベースライン時に侵襲的な人工呼吸器を受けていなかった16例について、人工呼吸器を未使用の期間を調査した結果、24週目の来院時点で13例が侵襲的な人工呼吸器を使用していなかった。

●成長(副次評価項目)

被験者の成長は、身長及び体重の各測定時の年齢/性別に適合させた正規分布の平均値からの乖離幅を表す標準偏差(以下、「Zスコア」)を用いて評価した。ストレンジック投与後の各評価時点において、ベースラインに比べて被験者の身長及び体重のZスコアは概ね増加した。

身長のZスコア

測定時期	ベースライン (n=27)	24週 (n=26)	48週 (n=15)	72週 (n=12)	96週 (n=11)	120週 (n=10)
身長 Zスコア	-2.92 (-10.1, 0.2)	-3.08 (-10.6, 0.3)	-2.71 (-13.0, 0.1)	-2.48 (-5.1, 0.2)	-2.01 (-5.6, 0.4)	-2.27 (-6.8, 0.3)

Zスコアは、中央値(最小値, 最大値)で示した。解析対象は全投与群とした(FAS)。

体重のZスコア

測定時期	ベースライン (n=28)	24週 (n=26)	48週 (n=15)	72週 (n=12)	96週 (n=11)	120週 (n=10)
体重 Zスコア	-2.41 (-23.8, 0.0)	-2.29 (-17.3, 0.0)	-2.22 (-5.9, 0.0)	-1.47 (-5.1, -0.4)	-1.18 (-6.1, -0.1)	-1.24 (-4.5, 0.3)

Zスコアは、中央値(最小値, 最大値)で示した。解析対象は全投与群とした(FAS)。

●生化学的基質の変化

全被験者及び日本人集団におけるベースラインから投与24、48及び96週における血漿中PPiと血漿中PLPの変化量は、すべての測定時点で減少していた。

PPiの血漿中濃度及びベースラインからの変化量

測定時期	ベースライン (n=28)	24週 (n=26)	48週 (n=15)	96週 (n=11)
血漿中濃度(μM)	6.82±2.15	3.65±2.12	4.39±1.98	5.96±6.96
ベースラインからの 変化量(μM)		-3.11±2.69	-2.21±2.41	-0.26±7.00

血漿中濃度及びベースラインからの変化量は平均値±SDで示した(FAS)。

PLPの血漿中濃度及びベースラインからの変化量

測定時期	ベースライン (n=24)	24週 (n=17)	48週 (n=11)	96週 (n=9)
血漿中濃度(ng/mL)	5083.3±7130.6	892.1±3361.6	396.3±1233.8	162.3±222.0
ベースラインからの 変化量(ng/mL)		-2185.8±4091.2	-1644.8±2787.5	-3916.6±6039.6

血漿中濃度及びベースラインからの変化量は平均値±SDで示した(FAS)。

サブグループ解析：日本人集団におけるPPiの血漿中濃度及びベースラインからの変化量

測定時期	ベースライン (n=5)	24週 (n=5)	48週 (n=1)
血漿中濃度(μM)	6.38±0.64	2.51±1.88	0.62
ベースラインからの 変化量(μM)		-3.87±1.77	-5.46

血漿中濃度及びベースラインからの変化量は平均値±SDで示した(FAS)。

臨床成績

サブグループ解析：日本人集団におけるPLPの血漿中濃度及びベースラインからの変化量

測定時期	ベースライン (n=4)	24週
血漿中濃度 (ng/mL)	9487.5±7022.6	3720.3±7319.8 (n=4)
ベースラインからの変化量 (ng/mL)		-2575.5±2583.3 (n=3)

血漿中濃度及びベースラインからの変化量は平均値±SDで示した (FAS)。

●【参考情報】運動機能 (BSID-Ⅲ) への影響 (探索的評価項目)

BSID-Ⅲにおける粗大運動尺度及び微細運動尺度を使用して、被験者の運動機能評価を行った。両測定尺度の年齢相当スコアはベースラインから持続的に増加し、ストレンジック投与期間中に被験者は新しい技能 (側臥位から仰臥位への回転、座る、しゃがむ、補助なしで歩くなど) を獲得したことが示された。

BSID-Ⅲ粗大運動年齢相当スコアのベースラインからの変化量

測定時期	24週 (n=11)	48週 (n=7)	96週 (n=3)
中央値 (最小値, 最大値)	2.33 (0.00, 7.00)	4.67 (0.47, 10.47)	8.34 (3.80, 9.47)

BSID-Ⅲ微細運動年齢相当スコアのベースラインからの変化量

測定時期	24週 (n=11)	48週 (n=7)	96週 (n=3)
中央値 (最小値, 最大値)	4.00 (2.00, 7.00)	8.47 (3.00, 16.00)	13.67 (9.47, 14.34)

●抗アスホターゼ アルファ抗体

28例中22例 (78.6%) (うち日本人5例) に抗アスホターゼ アルファ抗体が認められ、28例中14例 (50%) (うち日本人2例) に中和抗体が認められた。

●安全性

副作用発現頻度は78.6% (22/28例) であり、主な副作用は注射部位紅斑42.9% (12/28例)、注射部位変色、注射部位硬結の各17.9% (5/28例) であった。死亡例を含む重篤な副作用は28.6% (8/28例) に認められ、その事象は、発熱2例、酸素飽和度低下、ジスキネジア、呼吸器系障害、直腸脱、呼吸困難、頭蓋骨縫合早期癒合症、易刺激性、脱水、ライノウイルス気管支炎、摂食障害、神経学的症状、腎不全、神経学的検査異常 (死亡例に至った副作用)、肝酵素上昇、肺炎 (死亡例に至った副作用)、ロタウイルス胃腸炎、悪寒が各1例であった。投与中止に至った副作用は認められなかった。

開発の経緯

ストレンジック®の
特性

製品情報

臨床成績
010-10

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的
知見・製剤学的事項 (取扱い
上の注意、包装、関連情報)

主要文献 / 製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

本剤は、海外で行われた臨床試験の成績を基に承認されました。
そのため、承認外の用量が含まれていますが、承認時評価資料ですのでご紹介します。

2 外国人周産期型及び乳児型低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験 (ENB-002-08/ENB-003-08、第II相試験、海外データ、中間解析)^{8,9)}

8) 社内資料 (ENB-002-08/ENB-003-08試験) 承認時評価資料

9) Whyte MP, et al.: *N Engl J Med.* 366: 904-913, 2012.

本試験はEnobia Pharma社 (2011年にAlexionと合併) の支援を受けて実施しました。

ストレンジック投与により骨石灰化の持続的改善が示された。さらに、HPPIにおけるくる病様症状に改善がみられ、その結果呼吸機能及び成長の改善が認められた。

● 試験概要

目 的：36月齢以下の周産期型又は乳児型HPP患者を対象として、ストレンジックの安全性、忍容性及び薬効・薬理を検討する。

対 象：36月齢以下の周産期型又は乳児型HPPの乳児又は小児患者11例

試験デザイン：多施設共同、国際共同、非盲検、単群割り付け試験 (ENB-002-08) 及びその延長試験 (ENB-003-08)

方 法：ストレンジック2mg/kgを単回静脈内投与し1週間の観察期間後^{*}、1mg/kgを週3回 (全量で3mg/kg/週) 皮下投与した。1ヵ月以上の経過後は、体重変化、安全上の懸念、有効性の欠如に対応するため、1回の皮下投与あたり40mgまで用量調節できるものとした^{*}。延長試験であるENB-003-08試験に移行した患者の初回投与量は、24週目の来院時の投与量とした。

主要評価項目：ベースラインから24週時までのくる病様症状の変化 (RGI-Cスコア)

副次評価項目：すべての評価時点でのRGI-Cスコア、RSS、成長に関する評価、呼吸機能、骨格発達、運動機能の経時的改善 (粗大運動、微細運動) (BSID-III)、生化学的基質の変化 (血漿中PPI値、血漿中PLP値など)

解 析 計 画：有効性の主要解析は、ENB-002-08試験から得られた投与24週時点でのデータを用いて実施し、必要に応じてENB-003-08試験から得られた中間データ (最低30ヵ月間のフォローアップデータ) と統合して実施することを事前に規定した。計画した解析対象集団は、追跡不能又は本試験からの脱落とは関係なく、ストレンジックの投与を受けた全患者をFASとした。安全性の解析に関しては、FASと同一の集団を対象とした。

^{*}承認された用法以外の投与方法 (静脈内投与) を含む結果を表示しています。また、承認用量を超えた用量 (40mgまでの用量調節) を含む、又はそれを併合した結果を表示しています。

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。

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.1 低カルシウム血症があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血清カルシウム値を測定し、血清カルシウム値の変動や痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。なお、必要に応じてカルシウムやビタミンDの補充を考慮すること。[11.1.1参照]

8.5 頭蓋骨縫合早期癒合症及び異所性石灰化は、低ホスファターゼ症患者に認められる合併症であり本剤との因果関係は不明であるが、臨床試験においてこれらの事象が報告されているため、以下の点に注意すること。

- ・5歳未満の患者において頭蓋骨縫合早期癒合症があらわれるおそれがあるので、頭蓋内圧の測定や視神経乳頭浮腫を確認する眼底検査を定期的実施するなど、観察を十分に行うこと。

●被験者の背景及びベースライン特性

ベースライン時に、6例に胸部変形、10例に体重増加不良、成長障害及び/又は摂食/嚥下困難の既往があった。9例が呼吸補助を要した既往を有しており、5例が呼吸補助を、3例が人工呼吸を、1例がCPAPを必要とし、1例が鼻カニューレによる酸素補給を受けていた。また、1例にけいれん発作の既往、6例に骨折の既往があった。

被験者背景 (n=11)

男性/女性	4/7	
	平均値±SD	中央値 (最小値, 最大値)
週齢 ^a (週)	58.79±59.227	29.57 (2.9, 158.1)
RSS (n=10)	8.25±1.736	8.25 (5.5, 10.0)
身長 ^b のZスコア ^b (n=11)	-4.14±2.220	-3.72 (-9.2, -0.7)
体重 ^b のZスコア ^b (n=11)	-3.40±1.542	-3.84 (-5.4, -0.5)
アルカリホスファターゼ値 (U/L) (n=9)	26.8±12.47	21 (9, 46)
血漿中PPI値 ^c (μM) (n=8)	5.590±2.2648	5.170 (2.91, 10.48)
PLP値 ^d (ng/mL) (n=9)	380.0±256.65	421.0 (100, 880)
カルシウム値 (mmol/L) (n=11) ^e	2.571±0.2514	2.550 (2.20, 3.10)

a: 週齢はストレンジック初回投与時のものである。

b: 身長及び体重のZスコアは、CDC2000成長チャートに基づく。生後36ヵ月までの被験者には、生後36ヵ月までを対象とした成長チャートを用い、生後36ヵ月を超える被験者には、2歳~20歳を対象とした成長チャートを用いた。

c: PPIの正常範囲=1.33~5.71 μM, d: PLPの正常範囲=11.76~68.37ng/mL, e: カルシウム値の正常範囲は、臨床検査施設により異なっていた。

●RGI-Cスコア (24週時:主要評価項目、他の評価時点:副次評価項目)

24週時点のRGI-Cスコア中央値(最小値, 最大値)は2.00(0.00, 2.33)であり、ベースラインと比べて有意に改善した($p < 0.0039$, 有意水準両側5%, LOCF, Wilcoxon signed-rank test)。

RGI-Cスコアは、投与12週後から改善し、その改善は持続的であった。投与48週に、9例中8例のRGI-Cスコアが2以上となり、144週の時点で8例中6例のRGI-Cスコアが2以上で維持されており、被験者のくる病様症状の良好な転帰が示された。

RGI-Cスコアの変化及び被験者のスコア区分

測定時期		4週 (n=10)	12週 (n=10)	24週 (n=10)	36週 (n=9)	48週 (n=9)	72週 (n=9)	144週 (n=8)
中央値 (最小値, 最大値)		0.17 (0.00, 1.00)	1.17 (-1.00, 2.00)	2.00 (0.00, 2.33)	2.00 (1.00, 3.00)	2.67 (1.33, 3.00)	2.00 (1.67, 3.00)	2.50 (1.67, 3.00)
スコア 区分	-3以上-2未満	0	0	0	0	0	0	0
	-2以上-1未満	0	0	0	0	0	0	0
	-1以上0未満	0	0	0	0	0	0	0
	0以上1未満	9	3	1	0	0	0	0
	1以上2未満	1	5	2	2	1	2	2
	2以上3未満	0	1	7	6	5	6	3
例数	3	0	0	1	3	1	3	

●RSS (副次評価項目)

ベースライン時のRSSの中央値(最小値, 最大値)は8.25(5.5, 10.0)であり、被験者が重度のくる病様症状を呈していることが示唆された。

1例の被験者のRSSが毎回の来院時で10であり、投与4週で骨化がほとんど認められず、24週で骨格の石灰化がほとんど認められなかった。しかし、全解析対象集団におけるRSSのベースラインからの変化の大きさ(中央値)はストレンジック投与期間を通して増加しており、被験者のくる病様症状の持続的な改善が示された。また、投与24週目において、統計学的に有意なくる病様症状の改善が認められた($p = 0.0156$, FAS, Wilcoxon signed-rank test)。

RSSのベースライン値及びベースラインからの変化

測定時期	ベース ライン (n=10)	12週 (n=10)	24週 (n=9)	36週 (n=9)	48週 (n=9)	72週 (n=9)	144週 (n=8)	最終 評価 ^a (n=10)
中央値 (最小値, 最大値)	8.25 (5.5, 10.0)	-1.00 (-4.0, 3.5)	-4.00 (-8.0, 0.0)	-6.00 (-9.5, 0.0)	-6.50 (-10.0, 0.0)	-7.00 (-9.5, 0.0)	-6.25 (-9.5, 0.0)	-5.25 (-10.0, 3.0)
p値 ^b		0.2031	0.0156	0.0078	0.0078	0.0078	0.0156	0.0117

Thatcher reading methodに基づいて、くる病重症度スコアを算出。

ベースライン値は、治験薬の初回投与日又はそれ以前の最新の値と定義する。

a: 最終評価は、ENB-002-08試験及びENB-003-08試験において、ベースライン後の最新の評価(すなわち、個々の被験者の現時点までの最終評価)と定義する。1週目に本治験から脱落したため、有効性データが得られなかった被験者については、カウントしていない。

b: p値は、Wilcoxon signed-rank testに基づく。

臨床成績

●呼吸機能(副次評価項目)

各被験者のベースライン、24週、48週時点での呼吸機能の状態をベースライン時の月齢とともにまとめた。ストレンジック投与後、ベースラインより呼吸機能の変化がみられたのは11例中7例であった。

呼吸機能変化

被験者番号	ベースライン 月齢(ヵ月)	ベースライン	24週	48週
1	7.5	CPAP	室内気	室内気
2	6	進行性の呼吸機能低下	気管切開及び夜間のみ機械的換気	気管切開及び夜間のみ機械的換気
3	35	気管切開及び機械的換気	気管切開及び機械的換気	気管切開及び機械的換気
4	18	気管切開及び機械的換気	*	*
5	36	経鼻カニューレを用いた酸素補給	経鼻カニューレを用いた夜間のみ酸素補給	室内気
6	0.5	気管内挿管及び機械的換気	気管切開及び機械的換気	†
7	1	進行性の呼吸機能低下	経鼻カニューレを用いた酸素補給	室内気
8	30	室内気	室内気	室内気
9	6	進行性の呼吸機能低下	経鼻カニューレを用いた酸素補給	室内気
10	2	進行性の呼吸機能低下	経鼻カニューレを用いた酸素補給	経鼻カニューレを用いた酸素補給
11	4	進行性の呼吸機能低下	経鼻カニューレを用いた酸素補給	室内気

*試験同意取り下げ †死亡

Whyte MP, et al.: *N Engl J Med.* 366: 904-913, 2012 S38 Table3より改変引用
本試験はEnobia Pharma社(2011年にAlexionと合併)の支援を受けて実施しました。

開発の経緯

ストレンジック®の
特性

製品情報

臨床成績
002/003

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

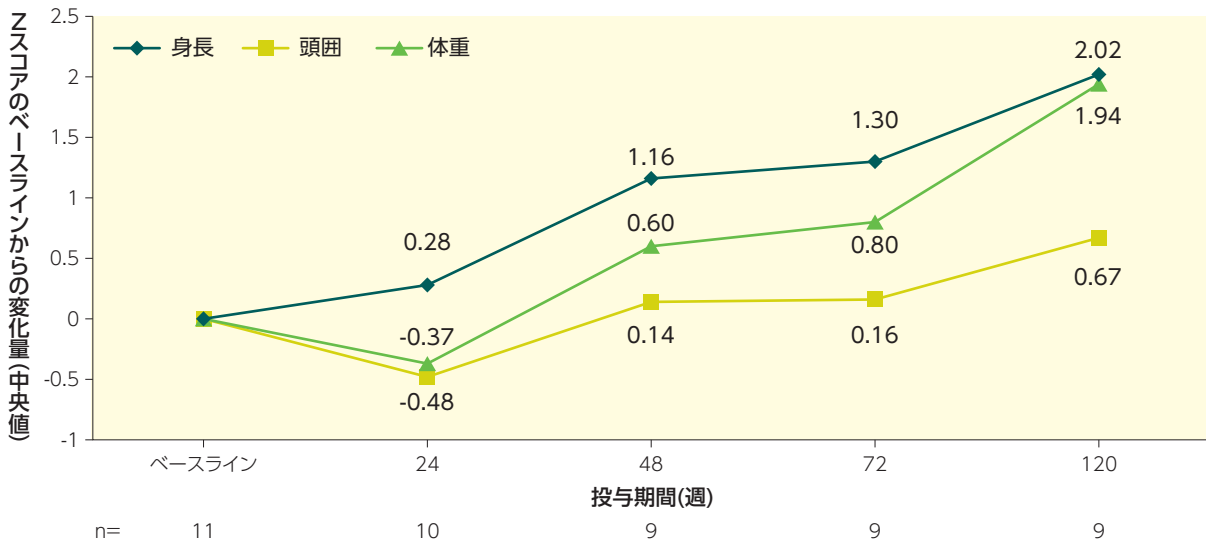
有効成分に関する理化学的
知見製剤学的事項取扱い
上の注意包装関連情報

主要文献/製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

●成長(副次評価項目)

ストレンジックの投与後48週以降、身長、体重、頭囲のZスコアは増加した。Zスコアは年齢/性別に適合させた正規分布の平均値からの乖離幅を表すため、本試験によるZスコアの変化量の上昇は、健常児と比べて成長面での改善を示したと考えられる。

身長、体重及び頭囲のZスコアのベースラインからの変化量



●【参考情報】運動機能(粗大運動、微細運動)(BSID-III)への影響(副次評価項目)

各被験者のベースライン、24週、48週時点での粗大運動の状態をベースライン時の月齢とともにまとめた。ベースラインに比べ、粗大運動の発達がみられた。

粗大運動の状態

被験者番号	ベースライン月齢(ヵ月)	ベースライン	24週	48週
1	7.5	仰臥位で顔の向きを変える	首が据わる	つかまり立ち
2	6	手を口に運ぶ	座る	ハイハイ
3	35	仰臥位で顔の向きを変える	仰臥位で顔の向きを変える	手を口に運ぶ
4	18	仰臥位で顔の向きを変える	*	*
5	36	座る	つかまり立ち	歩く
6	0.5	仰臥位で顔の向きを変える	仰臥位で顔の向きを変える	†
7	1	仰臥位で顔の向きを変える	寝返り	ハイハイ
8	30	座る	つかまり立ち	走る
9	6	仰臥位で顔の向きを変える	寝返り	歩き始める
10	2	仰臥位で顔の向きを変える	首が据わる	座る
11	4	仰臥位で顔の向きを変える	寝返り	歩き始める

*試験同意取り下げ †死亡

Whyte MP, et al.: *N Engl J Med.* 366: 904-913, 2012 S39 Table4より改変引用
 本試験はEnobia Pharma社(2011年にAlexionと合併)の支援を受けて実施しました。

●【参考情報】運動機能(粗大運動、微細運動) (BSID-III) への影響(副次評価項目) (つづき)

ベースライン時(又は初回評価時)の粗大運動スケールの年齢相当スコアは、11例中9例が1であり、一般健康集団と比較して著明な発育遅延が認められた。9例についてBSID-IIIで評価した結果、9例全例がストレンジックの投与で経時的に粗大運動の年齢相当スコアが増加し、新たな粗大運動技能を獲得したことが示された。

微細運動に関するスケールについては、11例中9例でベースライン時(又は初回評価時)に正常平均値を1SD以上下回っていたが、障害の程度は粗大運動に関する評価ほど重度ではなかった。ストレンジックの投与で、9例全例において年齢相当スコアは経時的に増加し、新たな微細運動技能を獲得したことが示された。

BSID-III各運動年齢相当スコアのベースラインからの変化量

測定時期	24週 (n=4)	48週 (n=4)	96週 (n=4)
粗大運動(月)	2.735 (0.00, 4.80)	8.470 (5.34, 10.47)	17.470 (9.34, 19.47)
微細運動(月)	4.57 (3.00, 6.34)	10.570 (8.34, 15.00)	25.335 (18.34, 26.47)

中央値(最小値, 最大値)で示した。

●生化学的基質の変化(副次評価項目)

ストレンジック投与後24、48、96週において、PPi及びPLPの血漿中濃度はベースラインに比べて低下した。

PPiの血漿中濃度及びベースラインからの変化量

測定時期	ベースライン (n=8)	24週 (n=7)	48週 (n=7)	96週 (n=7)
血漿中濃度(μM)	5.59±2.26	2.01±1.39	2.57±0.96	2.78±1.44
ベースラインからの 変化量(μM)		-3.30±3.48	-2.96±3.04	-2.61±1.61

血漿中濃度及びベースラインからの変化量は平均値±SDで示した(FAS)。

PLPの血漿中濃度及びベースラインからの変化量

測定時期	ベースライン (n=9)	24週 (n=8)	48週 (n=7)	96週 (n=6)
血漿中濃度(ng/mL)	380.0±256.7	207.8±460.5	97.5±131.1	93.2±84.9
ベースラインからの 変化量(ng/mL)		-181.8±571.1	-282.0±313.6	-356.1±270.3

血漿中濃度及びベースラインからの変化量は平均値±SDで示した(FAS)。

●抗アスホターゼ アルファ抗体

10例中6例で抗アスホターゼ アルファ抗体が陽性であり、このうち4例は中和抗体が陽性であった。

●安全性

副作用は11例中10例に認められ、3例以上に発現した副作用は嘔吐3例、易刺激性3例、発熱3例であった。重篤な副作用は2例に認められ、その事象は、慢性肝炎1例、頭蓋骨癒合症1例、伝音難聴1例であった。投与中止に至った副作用は1例(静脈内注入関連反応)で認められた。副作用による死亡例は認められなかった。

本剤は、海外で行われた臨床試験の成績を基に承認されました。
そのため、一部承認外の用量が含まれていますが、承認時評価資料ですのでご紹介します。

3 外国人乳児型及び小児型低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験 (ENB-006-09/ENB-008-10、第II相試験、海外データ、中間解析)¹⁰⁾

10) 社内資料 (ENB-006-09/ENB-008-10試験) 承認時評価資料

ストレンジックの投与により、5～12歳の被験者において骨石灰化の改善及びくる病様症状の持続的改善効果が認められた。また、成長及び歩行の持続的改善が認められた。

● 試験概要

- 目的：**小児のHPP患者を対象として、ストレンジックの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を検討する。
- 対象：**乳児型HPP (初回症状が生後6ヵ月未満) 又は小児型HPP (初回症状が生後6ヵ月以降18歳未満) の5歳以上12歳以下の小児患者13例、既存対照患者16例
- 試験デザイン：**多施設共同、国際共同、非盲検、用量比較、並行割り付け、既存対照試験 (ENB-006-09) 及びその延長試験 (ENB-008-10)
- 方法：**被験者をストレンジック2mg/kg又は3mg/kgの週3回 (合計6mg/kg/週又は9mg/kg/週)*、24週間の皮下投与に無作為に割り付けた。延長試験では、全被験者にストレンジック3mg/kg/週を3～9ヵ月間投与した*。治験実施計画書の改訂後、6mg/kg/週 (治験責任医師の判断で2mg/kgの週3回又は1mg/kgの週6回) を投与した。体重の変化、安全上の懸念、有効性の欠如に対応するために、用量調節できるものとした。なお、既存対照群はHPPデータベースから、匿名化された既存対照患者を選択した。
- 主要評価項目：**ベースラインから24週時までのくる病様症状の変化 (RGI-Cスコア)
- 副次評価項目：**RGI-Cスコア及びRSS、骨軟化症の程度 (腸骨稜骨生検)、成長の変化を検討した。
主な三次的有効性評価項目：歩行能力 (6MWT^{*1)}、身体機能 (BOT-2^{*2)} 障害及び生活の質 (小児健康評価質問票；CHAQ^{*3}、小児転帰調査指数；PODCI^{*4}) の変化などを検討した。
- 解析計画：**有効性の主要解析は、ENB-006-09試験 (24週) 及びENB-008-10試験のデータを統合した30ヵ月間のデータで中間解析を実施した。計画した解析対象集団は2つの用量群に無作為に割り付けられて、ストレンジック投与を受けた全患者 (本試験実施中の中止又は追跡不能となった患者を含む) 及び既存対照患者 (必要に応じて) をFASとした。安全性の解析に関しては、ストレンジックの投与を受けた全患者を対象とした。

*承認用量を超えた用量 (9mg/kg/週) を含む、又はそれを併合した結果を表示しています。

*1：6MWT (Six-Minute Walk Test; 6分間歩行検査)

6分間の歩行距離 (m) を測定した。さらに性別、年齢及び身長が同じ健常児での標準歩行距離を100%としたときの相対比率 (6分間歩行距離%予測値) を求めた。

*2：BOT-2 (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; 運動熟練度検査第2版)

広く使用され、標準化された運動技能検査である。本試験では、走る速度や敏捷性の検査を行った。

●走る速度及び敏捷性の検査項目：シャトルラン、平均台上の横歩き、片脚その場跳び、片脚横跳び及び両脚横跳びなど

各検査において、合計スコア、尺度スコア及び年齢相当スコアを記録した。尺度化スコアは健康な同年齢児と比較した被験者の機能を示す。BOT-2尺度化スコアの健常児の平均スコア (SD) は15 (5) である。

*3：CHAQ (Child Health Assessment Questionnaire; 小児健康評価質問票)

CHAQ障害スコアは8つの下位尺度 (着替え、身仕度、起き上がり、食事、歩行、手伸ばし、握り、活動) に分かれた全30項目からなる。各項目につき機能的自立を表す0から介護者への完全依存を表す3までの段階評価を行う。

疼痛 (不快感指数) スコアは0～100 (視覚アナログ尺度に基づく) であり、スコアが高いほど不快感が大きいことを示す。本試験では、各患者の親/保護者がCHAQに記入した。

*4：PODCI (Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; 小児転帰調査指数)

上肢及び身体機能、移動性及び運動性課題、スポーツ/身体機能、疼痛/不快感などの尺度があり、全般機能尺度は各尺度の「項目の平均」値の平均値からなる。標準化スコアは0～100点で、点数が低いほど障害度が強い。

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。

●被験者の背景及びベースライン特性

ストレンジック群は、13例すべてに歩行異常及び乳歯の早期喪失がみられ、11例に歩行遅延、10例に外反膝(X脚)、8例に筋力低下、6例に胸部変形、動作に支障をきたすほどの骨痛、摂食/嚥下困難、体重増加不良、極めて柔軟な関節(過可動性)、関節痛、筋痛が認められた。なお、既存対照群16例のうち7例は乳児型HPP、9例は小児型HPPであった。

	既存対照群 (n=16)	ストレンジック6mg/kg群 (n=6)	ストレンジック9mg/kg群 (n=7)
年齢(歳)	6.0±1.78 5.5(4, 11)	8.4±2.21 8.1(6, 12)	9.1±2.33 10.0(6, 12)
男性/女性	11/5	5/1	6/1
乳児型HPP/小児型HPP	7/9	3/3	2/5
HPP発症時の月齢(月)	6.0(0, 40)	8.5(1, 22)	12.0(1, 17)
RSS		2.67±1.966 2.25(0.5, 6.0)	2.86±0.556 3.00(2.0, 3.5)
血漿中PPI値 ^a (μ M)	NA	4.573±0.6658 4.585(3.74, 5.48)	5.390±1.0805 5.450(4.13, 6.96)
PLP値 ^b (ng/mL)	322.84±177.686 327.54(85.0, 726.0)	217.45±163.835 184.50(76.2, 527.0)	211.83±98.364 245.00(84.3, 333.0)
ALP ^c 値(U/L)	28.3±12.46 24.0(15, 62)	45.0±14.99 43.5(29, 68)	47.3±12.89 49.0(27, 65)
血清カルシウム値 ^d (mmol/L)	2.495±0.0997 2.513(2.35, 2.78)	2.513±0.1025 2.510(2.37, 2.67)	2.479±0.0921 2.450(2.40, 2.64)
リン値 ^e (mmol/L)	2.020±0.1655 2.050(1.78, 2.29)	2.067±0.2101 2.015(1.78, 2.36)	2.047±0.1572 2.030(1.81, 2.32)

平均値±SD、中央値(最小値, 最大値)、NA=入手不可

a: 参照範囲は0.75~5.71 μ M未満(最小値, 最大値は年齢により異なる)、b: 参照範囲は5.74~61.15ng/mL、

c: 参照範囲は51~385U/L(最小値, 最大値は年齢により異なる)、d: 参照範囲は2.1~2.57mmol/L、

e: 参照範囲は1.03~1.97mmol/L

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。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.1 低カルシウム血症があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血清カルシウム値を測定し、血清カルシウム値の変動や痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。なお、必要に応じてカルシウムやビタミンDの補充を考慮すること。[11.1.1参照]

●RGI-Cスコア (24週時:主要評価項目、他の評価時点:副次評価項目)

ストレンジック投与24週における被験者のくる病様症状の重症度変化を検討した。X線画像所見を用いたRGI-Cスコア〔中央値 (最小値, 最大値)〕は本剤全投与群(6mg/kg/週群と9mg/kg/週群を併合した群)では2.00(0.0, 2.3)であり、既存対照群で0.00(-1.3, 2.0)であった。本剤投与群は、既存対照群に対して統計学的に有意な重症度の改善が認められた(p=0.0007、有意水準両側5%、LOCF、Wilcoxon rank sum test)。

なお、ENB-006-09試験及びその延長試験であるENB-008-10試験におけるベースラインから各評価時におけるRGI-Cスコアを投与量別に示した。本剤投与による被験者のくる病様症状の改善傾向が示された。

ベースラインから各評価時における用量別RGI-Cスコア

	ENB-006-09試験				ENB-008-10試験								
	24週				48週				96週				
	既存対照群 (n=16)	全投与群 (n=13)	6mg/kg/週群 (n=6)	9mg/kg/週群 (n=7)	既存対照群 (n=16)	全投与群 (n=13)	ENB-006-09で割り付けられた群		既存対照群 (n=16)	全投与群 (n=13)	ENB-006-09で割り付けられた群		
						6mg/kg/週群 (n=6)	9mg/kg/週群 (n=7)			6mg/kg/週群 (n=6)	9mg/kg/週群 (n=7)		
中央値 (最小値, 最大値)	0.00 (-1.3, 2.0)	2.00 (0.0, 2.3)	2.00 (1.0, 2.3)	2.00 (0.00, 2.3)	0.33 (-1.3, 2.0)	1.67 (0.0, 2.3)	1.67 (1.3, 2.00)	1.67 (0.0, 2.3)	0.00 (-1.0, 2.0)	2.00 (0.0, 2.3)	1.67 (1.0, 2.00)	2.67 (0.0, 2.3)	
スコア区分	-3以上 -2未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	-2以上 -1未満	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	-1以上 0未満	5	0	0	0	3	0	0	0	7	0	0	
	0以上 1未満	5	1	0	1	7	1	0	1	4	1	0	
	1以上 2未満	4	3	2	1	4	7	4	3	3	3	0	
	2以上 3未満	1	9	4	5	1	5	2	3	1	9	3	6
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n: 解析被験者数を示す。LOCFにてデータの解析を行った。ENB-006-09試験における全投与群は、6mg/kg/週群及び9mg/kg/週群の併合を示す。各試験に組み入れられた被験者数は、ENB-006-09試験では13例(6mg/kg/週群: 6例、9mg/kg/週群: 7例)である。ENB-006-09試験完了例は12例(6mg/kg/週群: 6例、9mg/kg/週群: 6例)であり、ENB-006-09試験完了例は全12例がENB-008-10試験に移行し、3mg/kg/週で投与された後、治験実施計画書の改訂に伴い、6mg/kg/週で投与された。

臨床成績

●RSS (副次評価項目)

全投与群におけるRSSのベースラインから各測定時までの変化量の中央値は、既存対照群で観察された値と比較してすべての測定時点で統計学的に有意な改善がみられた (FAS, Wilcoxon rank sum test)。

RSSのベースラインからの変化量

	ENB-006-09試験				ENB-008-10試験			
	24週				48週		96週	
	既存対照群 (n=16)	全投与群 (n=12)	6mg/kg/週群 (n=6)	9mg/kg/週群 (n=6)	既存対照群 (n=16)	全投与群** (n=12)	既存対照群 (n=16)	全投与群** (n=12)
中央値 (最小値, 最大値)	0.00 (-1.0, 1.5)	-1.50 (-3.5, -0.5)	-1.25 (-3.3, -0.5)	-1.75 (-2.5, -1.0)	-0.50 (-1.0, 1.5)	-1.25 (-3.0, 0.0)	0.00 (-1.5, 1.5)	-2.00 (-3.5, 0.5)
p値 ^a (vs既存対照群)		0.0008				0.0070		0.0025

(FAS, a: Wilcoxon rank sum test)

(※: ENB-006-09試験で割り付けられていた各群のENB-008-10試験におけるベースラインからの変化量)

ENB-006-09試験で割り付けられていた群			
48週		96週	
6mg/kg/週群 (n=6)	9mg/kg/週群 (n=6)	6mg/kg/週群 (n=6)	9mg/kg/週群 (n=6)
-1.25 (-2.5, 0.0)	-1.75 (-3.0, -0.5)	-1.5 (-3.0, 0.5)	-2 (-3.5, -1.5)

●骨軟化症の程度(腸骨稜骨生検) (副次評価項目)

ストレンジック投与24週投与後の腸骨稜骨生検によって、非石灰化の指標であるオステオイドの幅と骨に対するオステオイドの量を検討した。本剤投与後、骨石灰化の亢進が認められた。

全投与群でのベースラインにおけるオステオイド幅(平均値±SD)は $13.386 \pm 3.2525 \mu\text{m}$ であり、投与24週における全投与群のベースラインからの平均変化量は $-3.858 \pm 4.2784 \mu\text{m}$ であった($p=0.0097$) (ベースラインからの変化量の平均値が0か否かを判定したt-test)。

6mg/kg/週群におけるベースライン及び投与24週のオステオイドの幅は、それぞれ $11.7 \pm 3.37 \mu\text{m}$ 及び $7.98 \pm 2.72 \mu\text{m}$ 、9mg/kg/週群では $14.8 \pm 2.58 \mu\text{m}$ 及び $10.6 \pm 6.02 \mu\text{m}$ であり、ベースラインからの変化量は6mg/kg/週群で $-3.75 \pm 2.90 \mu\text{m}$ 、9mg/kg/週群で $-3.97 \pm 5.64 \mu\text{m}$ であった。

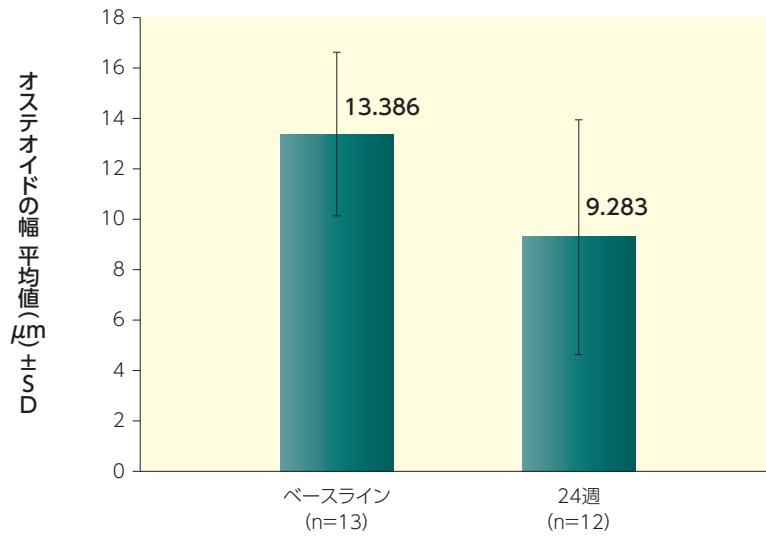
全投与群でのベースラインにおける骨体積に対する平均オステオイド体積の割合は $13.753 \pm 7.2277\%$ 、投与24週のベースラインからの平均変化量は $-4.225 \pm 7.5582\%$ であった($p=0.0789$) (ベースラインからの変化量の平均値が0か否かを判定したt-test)。

6mg/kg/週群におけるベースライン及び投与24週後の値はそれぞれ 9.98 ± 4.01 及び $6.57 \pm 2.79\%$ 、9mg/kg/週群ではそれぞれ 17.0 ± 8.04 及び $9.62 \pm 9.28\%$ であり、ベースラインからの変化量は6mg/kg/週群で $-3.42 \pm 3.36\%$ 、9mg/kg/週群で $-5.03 \pm 10.6\%$ であった。

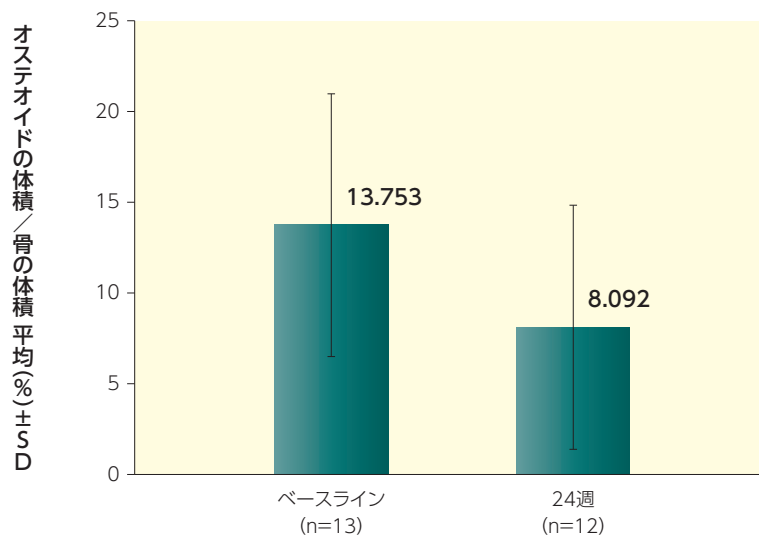
6. 用法及び用量

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。

オステオイドの幅(μm) (全投与群)



オステオイドの体積/骨の体積(%) (全投与群)



開発の経緯

ストレンジック®の
特性

製品情報

臨床成績
006/008

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的
知見製剤学的事項取扱い
上の注意包装関連情報

主要文献/製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

臨床成績

●成長(副次評価項目)

ストレンジック投与後の被験者の身長及び体重のZスコアの中央値は増加した。さらに、Zスコアのベースラインからの変化の平均値及び中央値は正であった。Zスコアは年齢/性別に適合させた正規分布の平均値からの乖離幅を表すため、本試験によるZスコアの正の変化量は、健常児と比べて成長面での改善を示したと考えられる。

身長のZスコア

項目	投与群	ENB-006-09試験		ENB-008-10試験	
		ベースライン (n=13)	24週 (n=12)	48週 (n=12)	96週 (n=12)
身長 Zスコア	全投与群	-1.26 (-6.6, 0.0)	-1.11 (-6.9, -0.1)	-1.03 (-6.9, -0.2)	-0.78 (-6.5, 0.0)
	6mg/kg/週群	-1.30 (-6.6, -0.6)	-1.28 (-6.9, -0.5)	-1.22 (-6.9, -0.2)	-1.19 (-6.5, 0)
	9mg/kg/週群	-1.26 (-3.8, 0)	-1.04 (-3.8, -0.1)	-0.91 (-3.5, -0.3)	-0.72 (-3.2, -0.1)

身長のZスコアは中央値(最小値, 最大値)で示した。6mg/kg/週群はn=6, 9mg/kg/週群はベースライン時n=7, 24週以降n=6 (FAS)。
なお、ENB-008-10試験(48週, 96週)における6mg/kg/週群及び9mg/kg/週群は、ENB-006-09試験で割り付けられていた群を示す。

体重のZスコア

項目	投与群	ENB-006-09試験		ENB-008-10試験	
		ベースライン (n=13)	24週 (n=12)	48週 (n=12)	96週 (n=12)
体重 Zスコア	全投与群	-1.21 (-8.2, 2.3)	-0.71 (-7.7, 1.8)	-0.59 (-7.8, 1.9)	-0.48 (-6.6, 2.1)
	6mg/kg/週群	-1.52 (-8.2, -1.0)	-1.31 (-7.7, 0.0)	-1.20 (-7.8, 0.2)	-1.07 (-6.6, 0.6)
	9mg/kg/週群	-0.96 (-3.5, 2.3)	-0.43 (-2.8, 1.8)	-0.44 (-3.5, 1.9)	-0.36 (-2.0, 2.1)

体重のZスコアは中央値(最小値, 最大値)で示した。6mg/kg/週群はn=6, 9mg/kg/週群はベースライン時n=7, 24週以降n=6 (FAS)。
なお、ENB-008-10試験(48週, 96週)における6mg/kg/週群及び9mg/kg/週群は、ENB-006-09試験で割り付けられていた群を示す。

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。

● 生化学的基質の変化

ベースラインから投与24, 48及び96週における血漿中PPI濃度と血漿中PLP濃度の変化量は、ほぼ全測定時点で減少していた。

本剤投与後の血漿中PPIと血漿中PLPの変化量

		ENB-006-09試験		ENB-008-10試験	
		ベースライン (n=13)	24週 (n=12)	48週 (n=12)	96週 (n=12)
血漿中PPI (μM)	全投与群		-1.88±0.73	-2.19±0.71	-0.533±0.88
	6mg/kg/週群	4.573±0.6658	-1.80±0.51	-2.09±0.72	-0.50±1.03
	9mg/kg/週群	5.390±1.0805	-1.97±0.94	-2.28±0.74	-0.57±0.80
血漿中PLP (ng/mL)	全投与群		-164±121	-187±134	-152±123
	6mg/kg/週群	217.45±163.835	-174±155	-190±169 (n=11)	-171±156 (n=11)
	9mg/kg/週群	211.83±98.364	-156±91.6	-183±94.7 (n=5)	-135±90.3 (n=5)

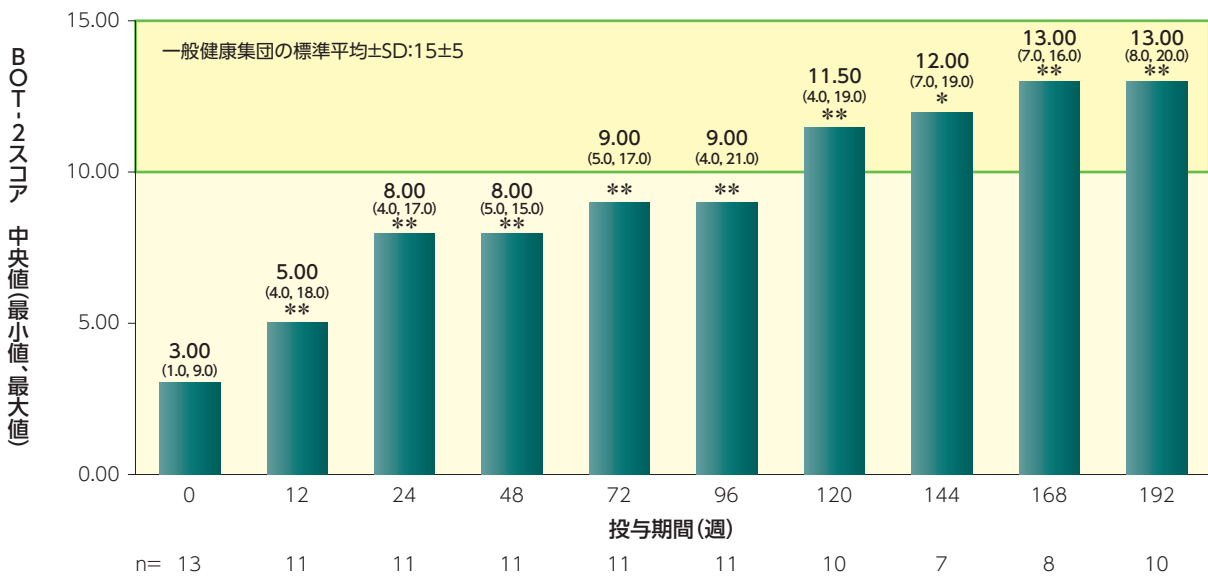
生化学的基質の変化量は平均値±SDで示した。特に記載がない限り、解析対象被験者数は、6mg/kg/週群はn=6、9mg/kg/週群はベースライン時n=7、24週以降n=6 (FAS)。

なお、ENB-008-10試験 (48週、96週) における6mg/kg/週群及び9mg/kg/週群は、ENB-006-09試験で割り付けられていた群を示す。

● 【参考情報】身体機能 (BOT-2スコア) への影響 (副次評価項目)

BOT-2は4歳から21歳の身体機能評価のために用いられる試験である。シャトルラン、平均台上の横歩き、片脚その場跳び、片脚横跳び及び両脚横跳びなどの項目による“走る速度及び敏捷性”を検討し年齢・性別に対応したBOT-2スコアに換算した結果を示した。ベースラインのスコア中央値が3.0であり、一般健康集団による正常平均値15 (標準偏差 (SD) 5) よりも2SD以上の低値を示したことから、被験者の身体機能の低下が示された。ストレンジックの投与後120週以降、被験者の中央値は正常平均値から1SD以内に变化した。

BOT-2 走行速度・敏捷性スコアの経時的変化



BOT-2: Bruininks-Oseretsky運動熟練度検査第2版, SD: 標準偏差。

注記: 棒グラフに中央値 (最小値, 最大値) を、その下に症例数を示す。

*p<0.05, **p<0.01, Wilcoxon signed-rank testによるベースラインからの変化量の中央値が0に等しいか判定

注記: 一般健康集団における標準平均スコアは15, SDは5。

注記: 本結果は、全投与群 (6mg/kg/週群及び9mg/kg/週群の併合) に対する結果を示した (FAS)。

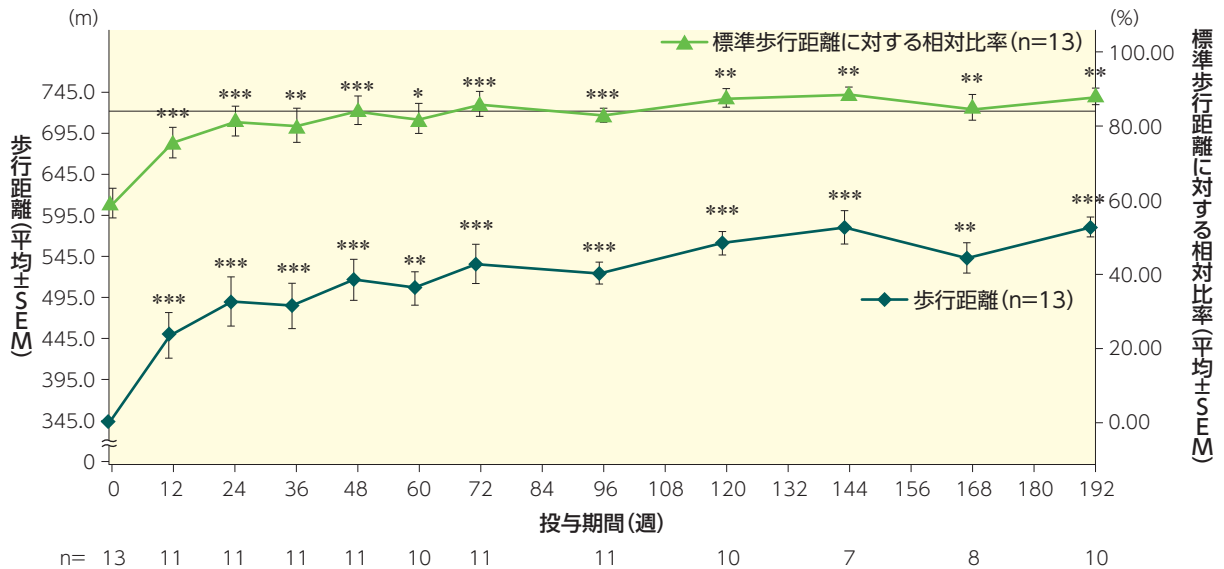
168週及び192週のデータは評価時データであった。

臨床成績

●歩行能力(6MWT) (副次評価項目)

ストレンジック投与による定期的な身体機能検査として6分間歩行検査を行った結果を示した。ストレンジックの投与後12週目から被験者の歩行距離の延長を認め、その後、持続的な歩行距離の延長を認めた(下図、◆)。また、被験者の歩行距離を年齢、性別及び、身長が同じ既報基本データの健常児の歩行距離に対する割合として算出した(下図、▲)。ストレンジック投与後、歩行距離はベースラインと比較して持続的に延長し、120週以降、健常児の84%以上の歩行距離を維持した。

6分間歩行距離及び健常児予測歩行距離に対する被験者の歩行距離の割合



6MWT: 6分間歩行検査、SEM: 平均値の標準誤差。

注記: 横軸の下に症例数を示す。

性別、年齢及び身長が同じ健常児での標準歩行距離を100%としたときの相対比率を求めた。横線は、標準歩行距離の84%を示す。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$ (1標本t検定による、ベースラインからの変化量平均が0と異なるか否かのp値。)

注記: 本結果は、全投与群(6mg/kg/週群及び9mg/kg/週群の併合)に対する結果を示した(FAS)。

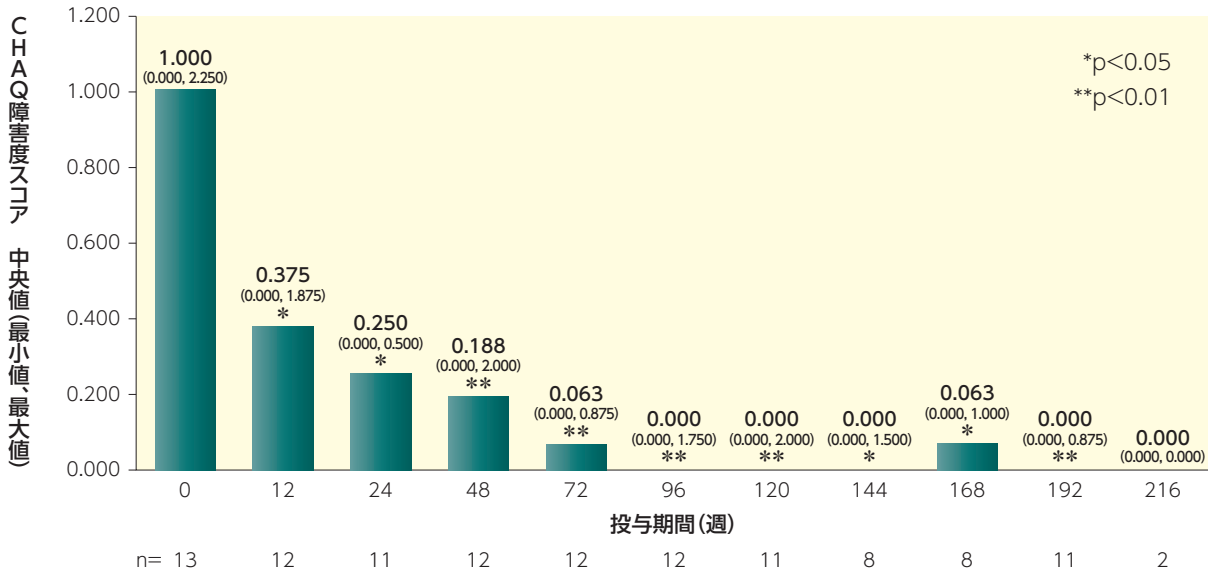
6. 用法及び用量

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。

●【参考情報】生活の質 (CHAQ障害度スコア) への影響 (副次評価項目)

小児健康調査質問票 (CHAQ) に基づき、被験者の着替え・身支度、食事、起き上がり及び歩行などに対する障害度を、機能的自立を示す0から介護者への完全依存を示す3までの範囲で示したスコアで検討した。ストレンジック投与により、CHAQ障害度スコアは経時的に下降した。また、ストレンジック投与によるベースラインからの変化量中央値は、臨床的に意義のある最小変化量 (MCID) として報告された-0.1320を上回った。

CHAQ障害度スコア



Wilcoxon signed-rank testによる、ベースラインからの変化量中央値が0と異なるか否かのp値。

注記：棒グラフに中央値(最小値、最大値)を、その下に症例数を示す。

注記：本結果は、全投与群 (6mg/kg/週群及び9mg/kg/週群の併合) に対する結果を示した (FAS)。

●【参考情報】生活の質 (CHAQ疼痛スコア) への影響 (副次評価項目)

小児健康調査質問票 (CHAQ) に基づき、被験者の疼痛を、無痛の0から重度の疼痛を示す100までの範囲で示した疼痛スコアで検討した。ストレンジック投与により、CHAQ疼痛スコアはベースラインから低値を示した。

CHAQ疼痛スコアのベースライン値及びベースラインからの変化

測定時期	ベースライン (n=13)	24週 (n=11)	48週 (n=12)	96週 (n=12)
中央値 (最小値, 最大値)	20.00 (0.0, 72.0)	-12.00 (-72.0, 26.0)	-19.00 (-72.0, 3.0)	-19.00 (-72.0, 14.0)
p値		0.0818 ^a	0.0119 ^a	0.0187 ^a

ベースライン値は、治験薬の初回投与日又はそれ以前の最新の値と定義する。

a: t検定に基づき各来院の平均値が0かどうかを調べるp値。

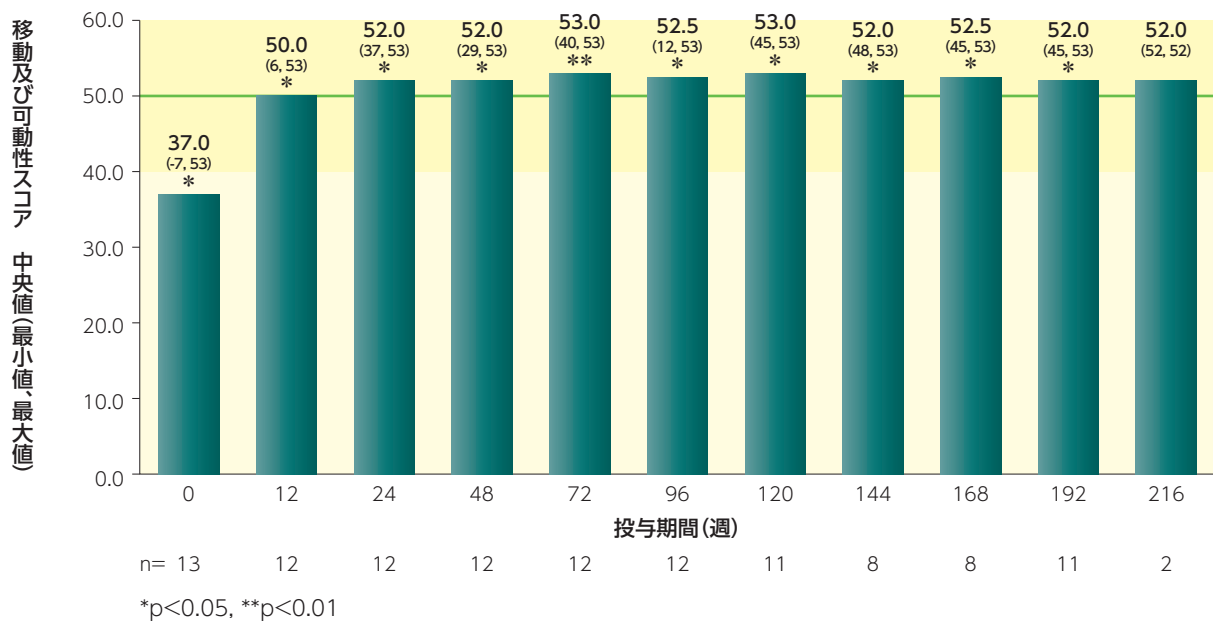
臨床成績

●【参考情報】生活の質(PODCIの移動及び可動性、スポーツ/身体機能尺度スコア)への影響(副次評価項目)

PODCIは、骨格・筋肉に障害のある幼少年の一般健康状態(生活の質及び障害度)を検証するために用いられる指標である。本試験ではPODCIの移動及び可動性、スポーツ/身体機能に対する尺度スコアを用いて、被験者の一般健康状態を検証した。標準化スコアの範囲は、0~100であり、0は最も不良な転帰、100は可能な限り最も良好な転帰を示している。スコアは一般的な健常児を基準としており、平均基準スコアは50であり、SDが10である。

PODCIの移動及び可動性における被験者のベースライン時の中央値は37.0であり、基準平均値より1標準偏差以下であったが、ストレンジック投与後、24週目以降でPODCIの移動及び可動性尺度は基準値を上回った。

PODCIの移動及び可動性



PODCI: 小児転帰データ収集法。

一般健康集団における標準平均スコアは50、標準偏差は10(被験者の親による報告データ)。

Wilcoxon signed-rank testによる、ベースラインからの変化量中央値が0と異なるか否かのp値。

注記: 棒グラフに中央値(最小値, 最大値)を、その下に症例数を示す。

注記: 本結果は、全投与群(6mg/kg/週群及び9mg/kg/週群の併合)に対する結果を示した(FAS)。

●抗アスホターゼ アルファ抗体

12例全症例(各群6例)が抗アスホターゼ アルファ抗体陽性であった。中和抗体は、9mg/kg/週群の2例であった。

●安全性

副作用発現率は92.3%(12/13例)であり、6mg/kg/週群で6/6例(100%)に118件、9mg/kg/週群で6/7例(85.7%)に111件認められ、主な副作用は注射部位紅斑11例、注射部位斑9例であった。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

開発の経緯

ストレンジック®の
特性

製品情報

臨床成績
006/008

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的
知見製剤学的事項取扱い
上の注意包装関連情報

主要文献/製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

本剤は、海外で行われた臨床試験の成績を基に承認されました。
そのため、承認外の用量が含まれていますが、承認時評価資料ですのでご紹介します。

4 外国人乳児型、小児型及び成人型低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験 (ENB-009-10、第Ⅱ相試験、海外データ、中間解析)¹¹⁾

11) 社内資料 (ENB-009-10試験) 承認時評価資料

ストレンジックの投与により、TNSALP基質であるPPI及びPLP濃度の低下が認められた。

また、ストレンジックの投与により、歩行能力に影響が認められた。

● 試験概要

目的: 外国人の13歳以上65歳以下の乳児型、小児型及び成人型HPP患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討する。

対象: 乳児型、小児型及び成人型HPPの13歳以上65歳以下の患者19例

試験デザイン: 無作為化、多施設共同、国際共同、非盲検、同時対照、用量設定試験

方法: 被験者をストレンジック0.3mg/kgの1日1回(合計2.1mg/kg/週)*、0.5mg/kgの1日1回(合計3.5mg/kg/週)*の皮下投与又は未投与の3群に無作為に割り付けた。主要投与期間を24週間とし、終了後、全例が非盲検継続投与期間へ移行した。投与24週～48週は、全例がストレンジック0.5mg/kgを1日1回(合計3.5mg/kg/週)皮下投与した*。投与48週以降は1mg/kgを週6回投与した。

主要評価項目: 血漿中PPI濃度及びPLP濃度のベースラインから投与24週までの変化量

副次評価項目: 血漿中PPI及びPLPのベースラインからの変化量、歩行能力(6MWT)

解析計画: 投与24週目までの有効性の主要解析を事前に規定した。非盲検継続投与期間においては、48週間以上の投与を受けた患者データで中間解析をした。計画した解析対象集団は、無作為に割り付けた全患者をFASとした。安全性の解析に関しては、ストレンジックの投与を受けた全患者を対象とし、追跡不能又は治験から脱落したかどうかは問わなかった。なお、安全性解析では、データの補完は行わなかった。

*承認用量に満たない用量(2.1mg/kg/週、3.5mg/kg/週)を含む、又はそれを併合した結果を表示しています。

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。

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.1 低カルシウム血症があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血清カルシウム値を測定し、血清カルシウム値の変動や痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。なお、必要に応じてカルシウムやビタミンDの補充を考慮すること。[11.1.1参照]

15. その他の注意 (抜粋)

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 成人型の低ホスファターゼ症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。使用経験が少ない。

臨床成績

●被験者の背景及びベースライン特性

18例は活動が制限される程度の骨痛の経験及び骨折の既往を有し、16例が重度の骨痛のために鎮痛薬を要していた。15例に歩行/走行時の歩調異常、10例に偽骨折、9例にX脚、8例に下肢弯曲及び頭部変形が認められ、11例はスチール製又はチタン製ロッド、6例にプレート及びネジによる骨折固定術を要していた。

	未投与群 (n=6)	ストレンジック0.3mg/kg (2.1mg/kg/週)群 (n=7)	ストレンジック0.5mg/kg (3.5mg/kg/週)群 (n=6)
年齢(歳)	30.2±20.58 21.0(13, 58)	43.7±21.36 45.0(14, 66)	48.5±16.47 55.0(15, 57)
男性/女性	4/2	1/6	2/4
乳児型/小児型/成人型/不明	1/5/0/0	1/3/2/1	2/4/0/0
HPP発症時の月齢(月)	21.3±18.05 18.0(2, 48)	139.5±200.12 18.5(2, 432)	20.2±16.15 24.0(0, 36)
ALP値 ^a (U/L)	28.0±10.70 23.5(18, 45)	19.4±3.36 18.0(18, 27)	20.8±6.94 18.0(18, 35)
PPi値 ^b (μM)	6.895±2.7868 6.200(4.17, 12.10)	5.516±1.5093 5.100(4.06, 8.20)	4.975±1.8455 5.095(2.15, 7.40)
PLP値 ^c (ng/mL)	359.33±295.184 237.00(106.0, 906.0)	323.50±254.057 171.00(34.5, 673.0)	602.68±660.123 318.50(28.8, 1590.0)

平均値±SD、中央値(最小値, 最大値)

a: 年齢別及び性別のALP値の正常範囲: 男性の場合: 10歳以上15歳未満(95~385U/L)、15歳以上18歳未満(50~250U/L)、18歳以上50歳未満(31~129U/L)、50歳以上60歳未満(35~131U/L)、60歳以上70歳未満(35~125U/L)。女性の場合、10歳以上15歳未満(51~300U/L)、15歳以上18歳未満(31~110U/L)、18歳以上50歳未満(31~106U/L)、50歳以上70歳未満(35~123U/L)

b: 年齢カテゴリー別のPPi値の正常範囲: 13~18歳(<0.75~4.78μM)、18歳超(1.00~5.82μM)

c: 年齢カテゴリー別のPLP値の正常範囲: 5~18歳(5.74~61.15ng/mL)、18歳超(2.81~26.70ng/mL)

●生化学的基質の変化(24週時:主要評価項目、他の評価時点:副次評価項目)

対照群及び本剤全投与群(0.3mg/kg/日群と0.5mg/kg/日群を併合した群)の投与24週時における血漿中PPi濃度と血漿中PLP濃度のベースラインからの変化量を示した。本剤投与によりいずれの基質も減少した。さらに、48、96週においても、基質濃度の減少を認めた。

血漿中PPi(μM)のベースラインからの変化量

測定時期		ベースライン	24週	48週*	96週*
対照群			-0.18(-6.84, 1.07) ^{a)} (n=6)	-	-
本剤投与群	全例		-2.19(-4.40, 0.32) ^{a)} (n=13)	-	-
	0.3mg/kg/日群	5.516±1.5093 ^{b)} (n=7)	-2.03±1.44 ^{b)} (n=7)	0.5mg/kg/週6回 -1.49±1.37 ^{b)} (n=7)	1.0mg/kg/週6回 -2.06±3.25 ^{b)} (n=7)
	0.5mg/kg/日群	4.975±1.8455 ^{b)} (n=6)	-2.19±1.33 ^{b)} (n=6)	投与量変更 -1.28±1.54 ^{b)} (n=6)	投与量変更 -2.69±2.08 ^{b)} (n=6)

a): 中央値(最小値, 最大値)、b): 平均値±SD

*48週、96週における0.3mg/kg/日群及び0.5mg/kg/日群はベースライン時に割り付けられていた群を示す。

血漿中PLP (ng/mL) のベースラインからの変化量

測定時期		ベースライン	24週	48週*	96週*
対照群			11.0(-374.0, 346.0) ^{a)} (n=6)	—	—
本剤投与群	全例		-254.5(-1467.0, -17.2) ^{a)} (n=13)	—	—
	0.3mg/kg/日群	323.50±254.057 ^{b)} (n=7)	-255.0±196.2 ^{b)} (n=7)	0.5mg/kg/週6回 -235.3±191.6 ^{b)} (n=6)	1.0mg/kg/週6回 -301.3±252.6 ^{b)} (n=7)
	0.5mg/kg/日群	602.68±660.123 ^{b)} (n=6)	-564.3±624.0 ^{b)} (n=6)	投与量変更 -593.4±605.2 ^{b)} (n=5)	投与量変更 -584.6±654.9 ^{b)} (n=6)

a) : 中央値 (最小値 , 最大値)、b) : 平均値±SD

*48週、96週における0.3mg/kg/日群及び0.5mg/kg/日群はベースライン時に割り付けられていた群を示す。

●歩行能力 (6MWT) (副次評価項目)

ベースライン時と24週時の6分間歩行距離の変化量を見ると、対照群では歩行距離が短くなったのに対して、本剤投与群では歩行距離が長くなったが、統計学的な有意差はなかった (p=0.1303、FAS、正確なWilcoxon rank sum test)。

ベースラインから24週までの6分間歩行距離の変化量 (m)

測定時期		24週
対照群 (n=6)		-6.5(-46, 113)
本剤投与群	全例 (n=13)	35.0(-2, 182)
	0.3mg/kg/日群 (n=7)	35.0(1, 182)
	0.5mg/kg/日群 (n=6)	31.5(-2, 121)

中央値 (最小値 , 最大値)

●安全性

副作用発現率は、対照群では16.7% (1/6例)、ストレンジック投与群では46.2% (6/13例) であり、0.3mg/kg/日群の4/7例 (57.1%) に130件、0.5mg/kg/日群の2/6例 (33.3%) に12件認められた。2例以上に発現した副作用は、0.3mg/kg/日群では、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位血腫、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位変色、0.5mg/kg/日群では、注射部位紅斑であった。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

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。

15. その他の注意 (抜粋)

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 成人型の低ホスファターゼ症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。使用経験が少ない。

5 重症の周産期型及び乳児型低ホスファターゼ症患者の自然経過についてのレトロスペクティブ観察試験(ENB-011-10、海外データ)¹²⁻¹⁴⁾

12) 社内資料(ENB-011-10試験)承認時評価資料
 13) Whyte MP, et al.: *J Clin Endocrinol Metab.* 101; 334-342, 2016.
 14) Whyte MP, et al.: *J Pediatr.* 209; 116-124.e4, 2019.
 本試験はAlexion Pharmaceuticals社の支援を受けて実施しました。

●試験概要

目的: 重症の周産期型及び乳児型HPP患者の自然経過の特徴を明らかにする。

対象: 重症の周産期型及び乳児型HPP患者48例

試験デザイン: 多施設、国際共同レトロスペクティブ非介入観察試験

方法: 重症の周産期型及び乳児型HPP患者の自然経過について検討した。

主要評価項目: 全生存期間(出生から死亡までの期間)

解析計画: 有効性の主要解析は、利用可能なすべてのデータを用いた。データの収集日時点において、患者が死亡していなかった場合は中途打ち切りとし、状態不明の場合は確認された最後の連絡時点での中途打ち切りとした。

●被験者の背景及びベースライン特性

HPP患者48例中14例は子宮内でHPPの症状が確認された。28例(75.7%)に成長障害、40例(83.3%)にくる病様胸部変形、呼吸障害の既往が認められた。10例にビタミンB₆反応性けいれんが記録されていた。呼吸不全が72.2%(26/36例)に認められた。診断時のX線画像所見として、骨の異常が認められ、骨減少症が89.2%(33/37例)、骨幹端の毛羽立ちが67.9%(19/28例)、骨幹端の不整が66.7%(20/30例)、長骨弯曲が48.3%(14/29例)などであった。23.3%(7/30例)に骨折の既往、一部又はすべての骨の欠損がみられた。患者の既往歴におけるその他の重大な臨床症状として、腎石灰沈着症が51.6%(16/31例)、頭蓋骨縫合早期癒合症が61.3%(19/31例)などがみられた。運動発達の遅延が88.9%(24/27例)にみられた。

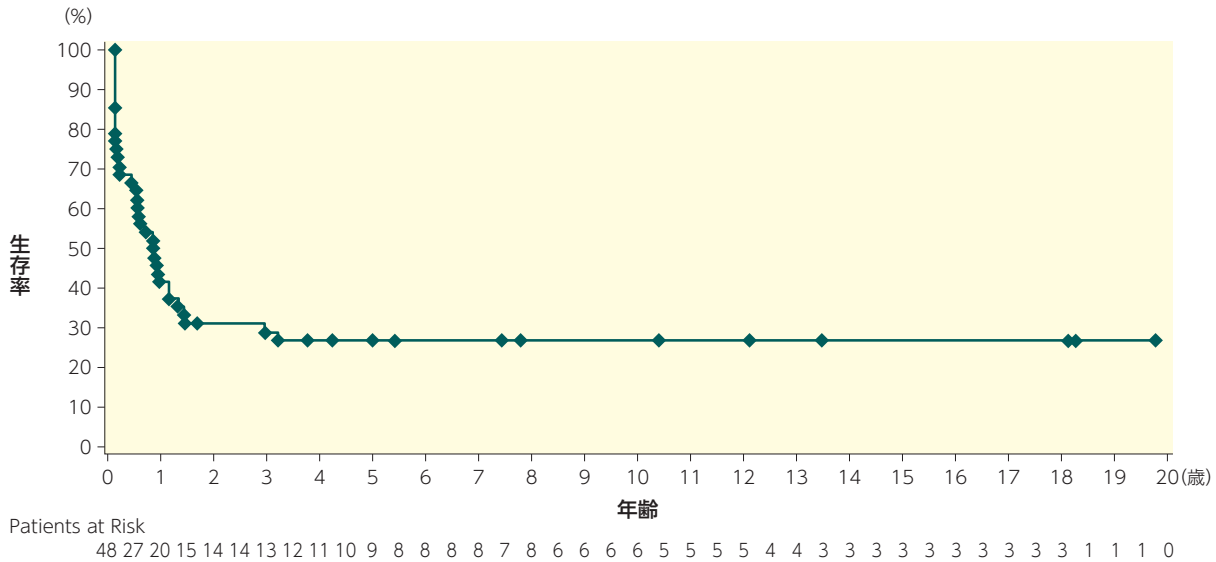
	登録患者(n=48)
出生時の在胎週数(週)	37.9±26.1 39.0(30, 41)
データ収集時の週齢(週)	506.9±319.24 400.7(81, 1030)
男性/女性	26/22
HPP発症時の日齢(日)	34.2±50.69 1.0(0, 179)
呼吸補助を必要とした患者	64.4%(29/45)
> 侵襲的な人工呼吸	65.5%(19/29)
> 酸素補給	31.0%(9/29)
> CPAP(持続的気道陽圧法)	3.4%(1/29)

平均値±SD、中央値(最小値, 最大値)

●全生存期間(主要評価項目)

全生存率は、生後3ヵ月以内に急速に低下し、3ヵ月時点での生存率は70%未満であった。出生後12ヵ月までに、生存率は42%未満に低下した。出生から死亡までの日数の中央値(95%信頼区間)は、270.5日(155.0日, 428.0日)であった。

Kaplan-Meier法による全生存率曲線¹³⁾



●安全性

本試験では、安全性データについて収集しなかった。

6 安全性

国内外で実施された臨床試験において、総投与症例71例中60例に副作用が認められ、主なものは注射部位紅斑(52.1%)、注射部位変色(23.9%)、注射部位疼痛(22.5%)、注射部位そう痒感(19.7%)、注射部位斑(15.5%)及び注射部位腫脹(15.5%)等であった。日本人被験者集団では、5例中1例に悪寒と発熱の副作用が認められた(承認時)。

●3例以上の被験者に発現した副作用

MedDRA SOC 基本語	全被験者 (n=71) n(%)
すべての副作用	60(84.5)
全身障害及び投与局所様態	55(77.5)
注射部位紅斑	37(52.1)
注射部位変色	17(23.9)
注射部位疼痛	16(22.5)
注射部位そう痒感	14(19.7)
注射部位斑	11(15.5)
注射部位腫脹	11(15.5)
注射部位内出血	9(12.7)
注射部位肥厚	9(12.7)
注射部位硬結	9(12.7)
注射部位反応	9(12.7)
注射部位萎縮	8(11.3)
注射部位結節	4(5.6)
注射部位発疹	4(5.6)
発熱	4(5.6)
悪寒	3(4.2)

MedDRA SOC 基本語	全被験者 (n=71) n(%)
注射部位丘疹	3(4.2)
易刺激性	3(4.2)
皮膚及び皮下組織障害	16(22.5)
紅斑	5(7.0)
脂肪肥大症	5(7.0)
眼障害	14(19.7)
眼沈着物	7(9.9)
結膜沈着物	6(8.5)
胃腸障害	7(9.9)
嘔吐	3(4.2)
筋骨格系及び結合組織障害	6(8.5)
四肢痛	3(4.2)
傷害、中毒及び処置合併症	4(5.6)
挫傷	4(5.6)
腎及び尿路障害	4(5.6)
腎結石症	3(4.2)

MedDRA=ICH国際医薬用語集、SOC=器官別大分類

ENB-009-10試験の対照群の患者については、本剤の初回投与日以降に発現した事象のみを含めた。

特定のSOC又は基本語の事象が1例の被験者に2件以上発現した場合、その被験者は当該SOC又は基本語について1回のみ計上した。

被験者の割合は各欄の被験者の総数に基づいて算出した。

●3例以上の被験者に発現した有害事象

MedDRA SOC 基本語	全被験者 (n=71) n(%)
すべての有害事象	71 (100.0)
全身障害及び投与局所様態	63 (88.7)
注射部位紅斑	38 (53.5)
発熱	21 (29.6)
注射部位変色	17 (23.9)
注射部位疼痛	16 (22.5)
注射部位そう痒感	14 (19.7)
注射部位斑	11 (15.5)
注射部位腫脹	11 (15.5)
注射部位内出血	10 (14.1)
注射部位肥厚	9 (12.7)
注射部位硬結	9 (12.7)
注射部位反応	9 (12.7)
易刺激性	9 (12.7)
注射部位萎縮	8 (11.3)
疲労	6 (8.5)
疼痛	6 (8.5)
注射部位結節	4 (5.6)
注射部位発疹	4 (5.6)
末梢性浮腫	4 (5.6)
悪寒	3 (4.2)
歩行障害	3 (4.2)
注射部位丘疹	3 (4.2)
局所腫脹	3 (4.2)
浮腫	3 (4.2)
感染症及び寄生虫症	54 (76.1)
上気道感染	28 (39.4)
鼻咽頭炎	15 (21.1)
肺炎	13 (18.3)
胃腸炎	11 (15.5)

MedDRA SOC 基本語	全被験者 (n=71) n(%)
中耳炎	10 (14.1)
副鼻腔炎	8 (11.3)
咽頭炎	6 (8.5)
ウイルス感染	6 (8.5)
細気管支炎	4 (5.6)
ウイルス性胃腸炎	4 (5.6)
インフルエンザ	4 (5.6)
下気道感染	4 (5.6)
尿路感染	4 (5.6)
ウイルス性上気道感染	4 (5.6)
急性副鼻腔炎	3 (4.2)
気管支炎	3 (4.2)
医療機器関連感染	3 (4.2)
麦粒腫	3 (4.2)
扁桃炎	3 (4.2)
気管炎	3 (4.2)
水痘	3 (4.2)
胃腸障害	52 (73.2)
嘔吐	19 (26.8)
歯の脱落	17 (23.9)
便秘	15 (21.1)
下痢	13 (18.3)
齲歯	7 (9.9)
胃食道逆流性疾患	6 (8.5)
弛緩歯	5 (7.0)
悪心	5 (7.0)
歯痛	4 (5.6)
腹痛	3 (4.2)
鼓腸	3 (4.2)
生歯	3 (4.2)

MedDRA=ICH国際医薬用語集、SOC=器官別大分類

ENB-009-10試験の対照群の患者については、本剤の初回投与日以降に発現した事象のみを含めた。

特定のSOC又は基本語の事象が1例の被験者に2件以上発現した場合、その被験者は当該SOC又は基本語について1回のみ計上した。

被験者の割合は各欄の被験者の総数に基づいて算出した。

臨床成績

●3例以上の被験者に発現した有害事象(つづき)

MedDRA SOC 基本語	全被験者 (n=71) n(%)
傷害、中毒及び処置合併症	50(70.4)
処置による疼痛	14(19.7)
挫傷	12(16.9)
転倒	9(12.7)
足骨折	6(8.5)
栄養補給管合併症	5(7.0)
四肢損傷	5(7.0)
処置後局所反応	4(5.6)
橈骨骨折	4(5.6)
節足動物咬傷	3(4.2)
裂傷	3(4.2)
靭帯捻挫	3(4.2)
外傷後疼痛	3(4.2)
肋骨骨折	3(4.2)
脛骨骨折	3(4.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	41(57.7)
咳嗽	13(18.3)
口腔咽頭痛	8(11.3)
鼻閉	6(8.5)
呼吸窮迫	6(8.5)
呼吸障害	5(7.0)
鼻出血	4(5.6)
アレルギー性鼻炎	4(5.6)
鼻漏	4(5.6)
喘鳴	4(5.6)
呼吸困難	3(4.2)
副鼻腔うっ血	3(4.2)
筋骨格系及び結合組織障害	40(56.3)
四肢痛	20(28.2)
関節痛	16(22.5)
背部痛	11(15.5)
骨痛	9(12.7)
関節腫脹	8(11.3)
筋骨格痛	7(9.9)

MedDRA SOC 基本語	全被験者 (n=71) n(%)
筋肉痛	7(9.9)
頸部痛	4(5.6)
筋力低下	3(4.2)
筋骨格硬直	3(4.2)
側弯症	3(4.2)
腱炎	3(4.2)
皮膚及び皮下組織障害	40(56.3)
紅斑	8(11.3)
発疹	8(11.3)
脂肪肥大症	5(7.0)
おむつ皮膚炎	4(5.6)
皮膚乾燥	4(5.6)
湿疹	4(5.6)
蕁麻疹	4(5.6)
ざ瘡	3(4.2)
接触性皮膚炎	3(4.2)
過剰肉芽組織	3(4.2)
嵌入爪	3(4.2)
皮膚障害	3(4.2)
神経系障害	32(45.1)
頭痛	15(21.1)
浮動性めまい	7(9.9)
けいれん	5(7.0)
頭蓋内圧上昇	5(7.0)
眼障害	30(42.3)
眼沈着物	8(11.3)
結膜沈着物	6(8.5)
結膜炎	6(8.5)
視神経乳頭浮腫	5(7.0)
視神経萎縮	3(4.2)
臨床検査	30(42.3)
ヘモグロビン減少	6(8.5)
酸素飽和度低下	5(7.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(5.6)

開発の経緯

ストレンジック®の
特性

製品情報

安全性

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的
知見製剤学的事項(取扱
上の注意、包装、開封情報)

主要文献/製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

MedDRA SOC 基本語	全被験者 (n=71) n(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(4.2)
血中副甲状腺ホルモン増加	3(4.2)
尿中カルシウム/クレアチニン比増加	3(4.2)
代謝及び栄養障害	18(25.4)
食物不耐性	4(5.6)
高カルシウム血症	4(5.6)
低カルシウム血症	3(4.2)
腎及び尿路障害	18(25.4)
腎石灰沈着症	6(8.5)
腎結石症	5(7.0)
血尿	3(4.2)
精神障害	17(23.9)
激越	4(5.6)
不安	3(4.2)
薬物依存	3(4.2)
先天性、家族性及び遺伝性障害	15(21.1)
頭蓋骨縫合早期癒合症	11(15.5)
免疫系障害	12(16.9)
季節性アレルギー	6(8.5)
過敏症	4(5.6)
血管障害	10(14.1)
高血圧	5(7.0)
血液及びリンパ系障害	8(11.3)
貧血	4(5.6)
心臓障害	7(9.9)
徐脈	4(5.6)
頻脈	4(5.6)

MedDRA=ICH国際医薬用語集、SOC=器官別大分類

ENB-009-10試験の対照群の患者については、本剤の初回投与日以降に発現した事象のみを含めた。

特定のSOC又は基本語の事象が1例の被験者に2件以上発現した場合、その被験者は当該SOC又は基本語について1回のみ計上した。
被験者の割合は各欄の被験者の総数に基づいて算出した。

開発の経緯

ストレンジック®の
特性

製品情報

安全性

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験有効成分に関する理化学的
知見・製剤学的事項取扱い
上の注意・包装関連情報主要文献／製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

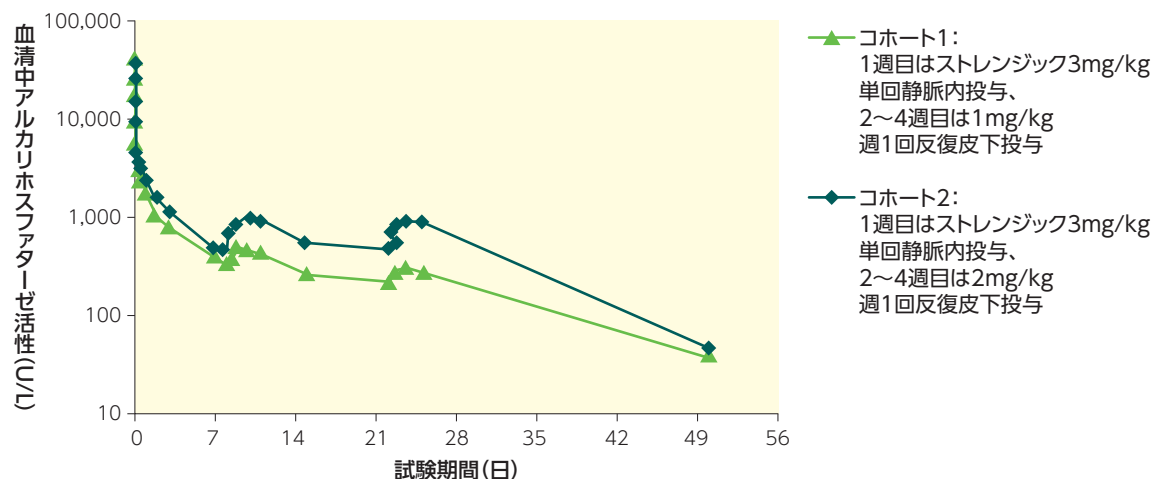
1 外国人の成人低ホスファターゼ症患者における臨床薬理試験／薬物動態 (ENB-001-08、外国人データ)¹⁵⁾

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)	皮下投与(1mg/kg)週1回		静脈内投与(3mg/kg)	皮下投与(2mg/kg)週1回	
	1週	2週	4週	1週	2週	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			

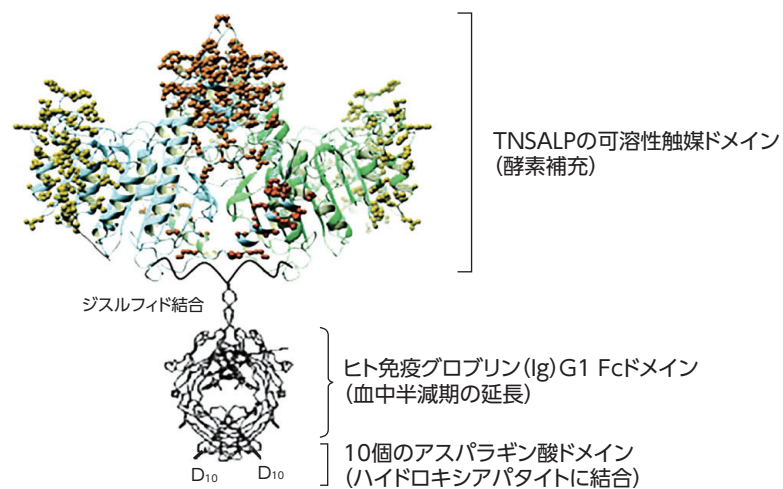
AUC: 平均値、a) AUC_{T,組織}/AUC_{T,血液}の算出値、NA=該当なし、n=3/時点

1 作用機序

低ホスファターゼ症は、TNSALPをコードする遺伝子の機能欠損変異による遺伝子疾患である。アスホターゼ アルファは、遺伝的に障害されている骨石灰化過程を正常化し、重篤で生命を脅かす症状や合併症をもたらす石灰化異常を予防又は改善することにより、HPPの根本原因に対処するようデザインされた最初の酵素補充療法剤である。

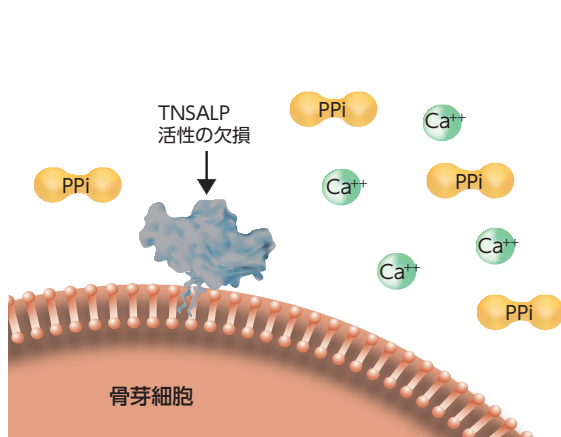
本薬は、ヒトTNSALPの可溶性触媒ドメイン、ヒト免疫グロブリン(Ig)G1のFcドメイン、及び10個のアスパラギン酸残基(D10)からなる融合糖タンパク質のホモ二量体である。アスパラギン酸ドメインが骨基質のヒドロキシアパタイト結晶に直接結合することにより、骨石灰化を阻害するPPiを骨組織において加水分解し、正常な石灰化を回復させることが期待される。

アスホターゼ アルファの構造

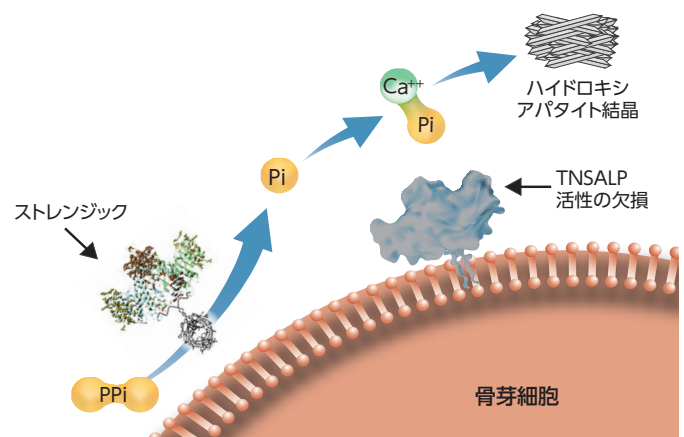


作用機序

HPP



HPP+ストレンジック



開発の経緯

ストレンジック®の
特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的
知見製剤学的事項取扱い
上の注意包装関連情報

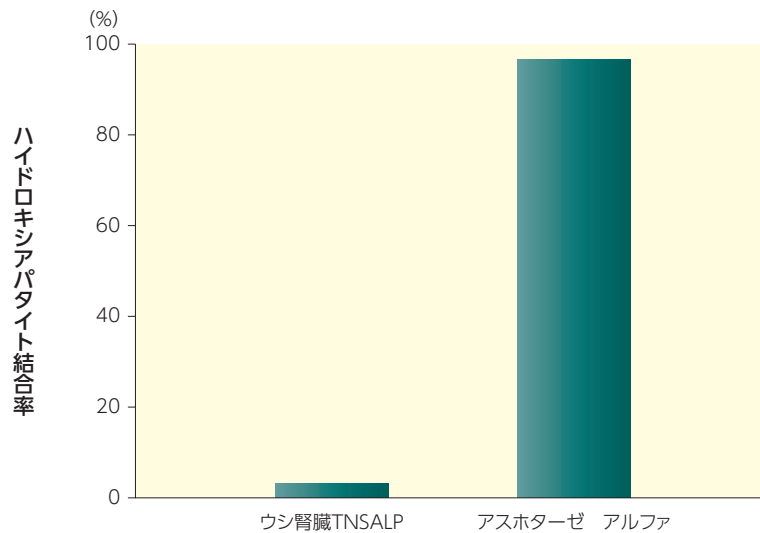
主要文献／製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

2 非臨床試験

(1) ハイドロキシアパタイトとの結合試験 (*in vitro*)¹⁹⁾

アスホターゼ アルファのハイドロキシアパタイト結合率は、ウシ腎臓TNSALPの32倍であった。

アスホターゼ アルファ及びウシ腎臓TNSALPとハイドロキシアパタイトとの結合



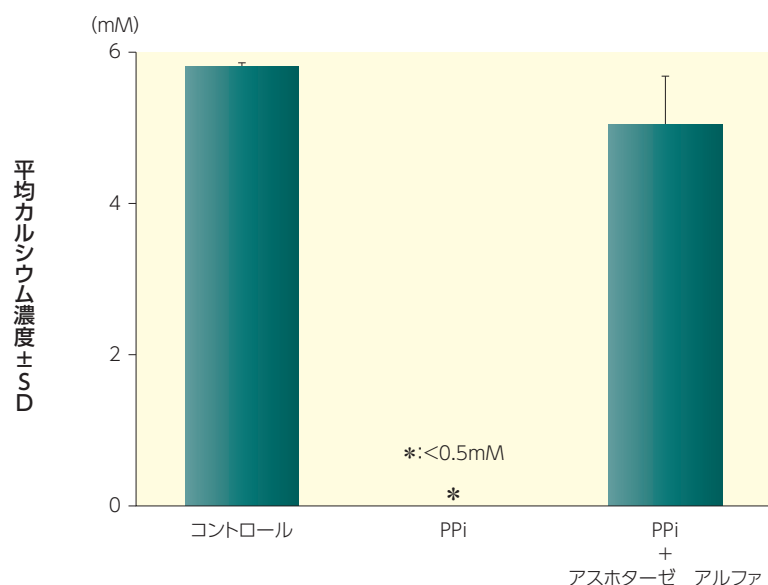
試験方法: *In vitro*で形成したハイドロキシアパタイト結晶とアスホターゼ アルファ又はウシ腎臓TNSALPを混合し、室温で30分インキュベートした後に、ハイドロキシアパタイト結合画分及び非結合画分のALP活性を測定した。

(2) MC3T3-E1細胞におけるPPiによる石灰化阻害に対する作用 (*in vitro*)²⁰⁾

骨芽細胞クローンであるMC3T3-E1細胞は骨形成能を有し、アスコルビン酸及びβ-グリセロールリン酸(β-GP)の処置によって石灰化が開始される。この時培地にPPiを添加するとMC3T3-E1培養細胞の石灰化が阻害され、この阻害作用は外因性TNSALPの添加によって抑制される²¹⁾。MC3T3-E1細胞における、PPiによる石灰化阻害に対するアスホターゼ アルファの作用について検討した。

PPi存在下では未処置時と比較してカルシウム濃度が低下し、PPiによる石灰化の阻害が認められた。また、PPi及び本剤存在下では、PPi存在下と比較してカルシウム濃度が未処置時と同程度まで回復し、本薬がPPiによる石灰化阻害を抑制することが示唆された。

MC3T3-E1細胞におけるPPiによる石灰化阻害及びそれに対するアスホターゼ アルファの作用



試験方法：MC3T3-E1細胞において、アスコルビン酸及びβ-GP存在下で石灰化を誘導し、培養開始6日後から、未処置、PPi存在下、又はPPi及びアスホターゼアルファ(132U/L)存在下で培養した。培養開始14日後に細胞外マトリックス中に沈着したカルシウムを可溶化した後に定量した。

(3) 低ホスファターゼ症のモデルマウス(Akp2^{-/-}マウス)に対する予防的投与(15日間投与)²²⁾

アスホターゼ アルファの非臨床有効性試験は、TNSALP遺伝子(Akp2)をノックアウトして作製したHPPのモデルマウス(Akp2^{-/-})²³⁾を使用して実施した。Akp2^{-/-}マウスは、TNSALPの生理的基質である血漿中又は尿中のPPi、PLP及びホスホエタノールアミンの蓄積を呈する。生後約8日で同腹仔の野生型に対し骨マトリックスの非石灰化が認められるが、その程度は多様であり、一部の個体は正常な骨格表現型を呈する。また、体重増加抑制及び骨長短縮等の成長阻害が認められ、生後10～12日に早期死亡に至る。概ね無呼吸及びけいれん発作が認められた1～2日後に死亡することから、これらが早期死亡の主要因と考えられている²³⁾。Akp2^{-/-}マウスは、出生直後には野生型マウスと表現型に差がなく、生後10日までにHPP様の表現型を呈するようになることから、乳児型HPPのモデルとされている²⁴⁾。なお、Akp2^{-/-}マウスを用いた*in vivo*試験においては、ビタミンB₆代謝異常に伴うけいれん発作による早期死亡の防止のため、特記のない限り食餌中にピリドキシンが補充された。

● 足部骨の石灰化異常に対する作用

Akp2^{-/-}及び野生型マウスの後足部骨について検討したところ、溶媒投与Akp2^{-/-}マウスにおいて出生後16日に著しい骨の石灰化異常が認められた。同腹野生型マウスはすべて正常であった。本剤の15日間予防的投与により、溶媒投与群に比べて骨石灰化が有意に改善された。

Akp2^{-/-}マウスの足部骨の石灰化に対するアスホターゼ アルファの15日間予防的投与の作用

試験番号	例数	用量(mg/kg.sc/日)	試験16日目での後足部骨石灰化異常の重症度 動物数及び割合(%)			
			重度	中等度	軽度	正常
ALP-PT-04	18	0	5/18 (28)	7/18 (39)	0/18 (0)	6/18 (33)
	19	8.2	0/19 (0)	7/19 (37)	4/19 (21)	8/19 (42) ^{a)}

a) 0mg/kgと統計学的有意差あり。p=0.03(χ^2 test)

重症度分類

重度：顕著な形態異常が認められ、内側及び端側の指骨が完全に欠如し、二次骨化中心が全く認められない場合

中等度：指骨は完全に形成されるが、二次骨化中心が明確でない場合

軽度：指骨は完全に形成されるが、二次骨化中心は一定せずかつ不完全である場合

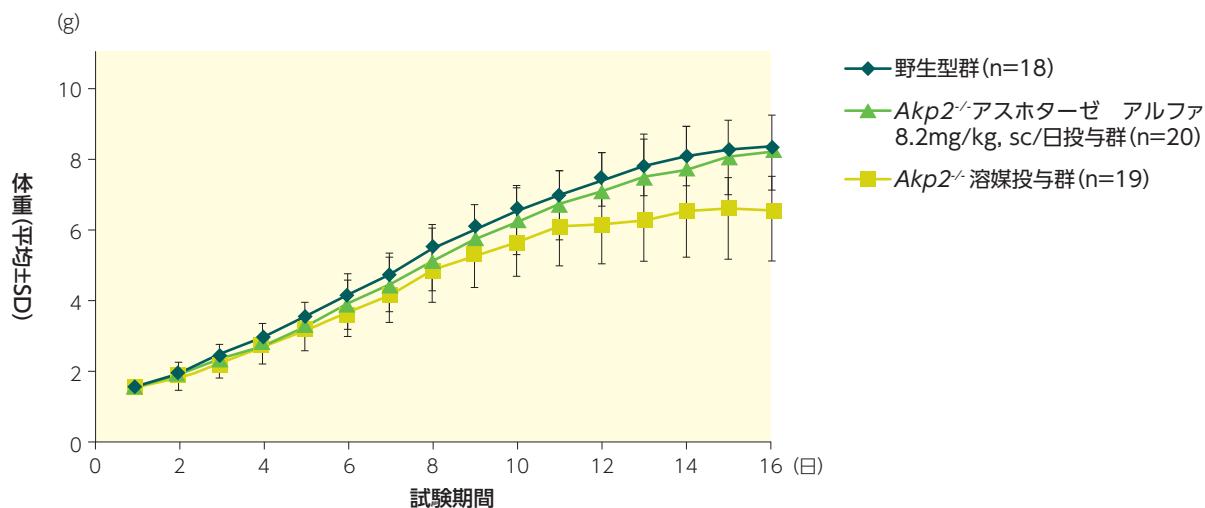
正常：指骨が完全に形成され、二次骨化中心もすべて認められる場合

試験方法：Akp2^{-/-}マウスに溶媒又はアスホターゼ アルファ8.2mg/kgを15日間毎日連続して皮下投与し、最終投与24時間後の試験16日目にX線検査を実施し、骨の異常について評価した。

●体重に対する作用

アスホターゼ アルファ8.2mg/kgの15日間予防的投与により、*Akp2*^{-/-}マウス体重の増加抑制が抑えられた。

Akp2^{-/-}マウスの体重曲線に対するアスホターゼ アルファの15日間予防的投与の作用



試験方法：*Akp2*^{-/-}マウスに溶媒又はアスホターゼ アルファ8.2mg/kgを15日間毎日連続して皮下投与し、*Akp2*^{-/-}及び野生型マウスの体重を測定した。

●骨長に対する作用

野生型群及びアスホターゼ アルファ投与*Akp2*^{-/-}群の左脛骨及び左大腿骨の骨長は、溶媒投与*Akp2*^{-/-}群よりも統計学的に有意に長かった。一方、アスホターゼ アルファ投与*Akp2*^{-/-}群と野生型群の脛骨又は大腿骨の骨長の間には、統計学的有意差は認められなかった。

Akp2^{-/-}マウスの左脛骨及び左大腿骨の骨長に対するアスホターゼ アルファの15日間予防的投与の作用

試験番号	例数	マウス	用量 (mg/kg,sc/日)	骨長 (mm) 平均(SD)	
				左脛骨	左大腿骨
ALP-PT-04	18 ^{a)}	<i>Akp2</i> ^{-/-}	0	11.71 (1.06)	8.58 (0.77)
	19	<i>Akp2</i> ^{-/-}	8.2	12.59 (0.75) ^{b)}	9.18 (0.42) ^{b)}
	18 ^{a)}	野生型	投与なし	13.06 (0.59) ^{c)}	9.43 (0.39) ^{c)}

a) n=17 (左大腿骨)

b) 0mg/kgと統計学的有意差あり。p=0.0135、左脛骨 p=0.0267、左大腿骨、Wilcoxon two-sample rank sum test

c) 0mg/kgと統計学的有意差あり。p=0.0006、左脛骨 p=0.0009、左大腿骨、Wilcoxon two-sample rank sum test

試験方法：*Akp2*^{-/-}マウスに溶媒又はアスホターゼ アルファ8.2mg/kgを15日間毎日連続して皮下投与し、試験16日目の剖検時にデジタルノギスを用いて左脛骨及び左大腿骨の骨長を測定した。

(4) 低ホスファターゼ症のモデルマウス ($Akp2^{-/-}$ マウス) に対する予防的投与 (43~52日間投与)²⁵⁻³¹⁾

$Akp2^{-/-}$ マウスを用いて、アスホターゼ アルファのさまざまな投与量及びさまざまな予防的投与計画を行った前臨床試験 (ALP-PT-03試験²⁵⁾、ALP-PT-05試験²⁶⁾、ALP-PT-06試験²⁷⁾、ALP-PT-08試験²⁸⁾、ALP-PT-09試験²⁹⁾及びALP-PT-11試験³⁰⁾で、骨の石灰化異常及び生存期間について検討した。

$Akp2^{-/-}$ マウスの後足部骨石灰化異常及び生存期間中央値に対する種々の用法用量の
アスホターゼ アルファ43~52日間予防的投与の作用

試験番号	用量 (mg/kg)	用法	ALP 酵素活性換算用量 ^{d)} (U/kg/日)	投与期間 (日)	例数	石灰化異常の重症度				生存期間中央値 (日)
						重度	中等度	軽度	正常	
ALP-PT-03 ²⁵⁾	0 ^{a)}	1日1回	0	52	16	NS ^{e)}				18
	8.2	1日1回	2452	52	13	0/13 (0.0)			13/13 (100.0)	≥52
ALP-PT-05 ²⁶⁾	8.2	3日に1回	682	52	21	2/21 (9.5)	4/21 (19.0)	2/21 (9.5)	13/21 (61.9)	26
	8.2	1週間に1回	303	52	19	5/19 (26.3)	7/19 (36.8)	4/19 (21.1)	3/19 (15.8)	24
ALP-PT-06 ²⁷⁾	4.3	1日1回	3788	43	18	0/18 (0.0)	2/18 (11.1)	1/18 (5.6)	15/18 (83.3)	39
	15.2	3日に1回	4493	43	19	0/19 (0.0)	0/19 (0.0)	0/19 (0.0)	19/19 (100.0)	41
	15.2	1週間に1回	1938	43	20	0/20 (0.0)	2/20 (10.0)	1/20 (5.0)	17/20 (85.0)	32.5
ALP-PT-08 ²⁸⁾	0 ^{b)}	1日1回	0	43 ^{c)}	16	8/16 (50.0)	6/16 (37.5)	0/16 (0.0)	2/16 (12.5)	20
	8.2	1日1回	7211	43	21	0/21 (0.0)	0/21 (0.0)	0/21 (0.0)	21/21 (100.0)	≥43
ALP-PT-11 ³⁰⁾	0 ^{b)}	1日1回	0	43	20	14/20 (70.0)	1/20 (5.0)	3/20 (15.0)	2/20 (10.0)	19
	0.5	1日1回	503	43	18	3/18 (16.7)	4/18 (22.2)	4/18 (22.2)	7/18 (38.9)	24
	2.0	1日1回	2010	43	20	0/20 (0.0)	3/20 (15.0)	0/20 (0.0)	17/20 (85.0)	30.5
	8.2	1日1回	8241	43	19	0/19 (0.0)	0/19 (0.0)	0/19 (0.0)	19/19 (100.0)	≥43

石灰化異常の重症度：例数/解析対象例数 (割合%)、生存期間：中央値 (日)

a) 150mM塩化ナトリウム、0.1mM塩化マグネシウム、20μM塩化亜鉛含有25mMリン酸ナトリウム溶液 (pH7.4)

b) 150mM塩化ナトリウム含有25mMリン酸ナトリウム (pH7.4)

c) 生後15日から溶媒が1日1回29~31日間投与された。

d) アスホターゼ アルファの各使用ロットのALP酵素比活性に基づき標準化された1日あたりのALP酵素活性換算用量

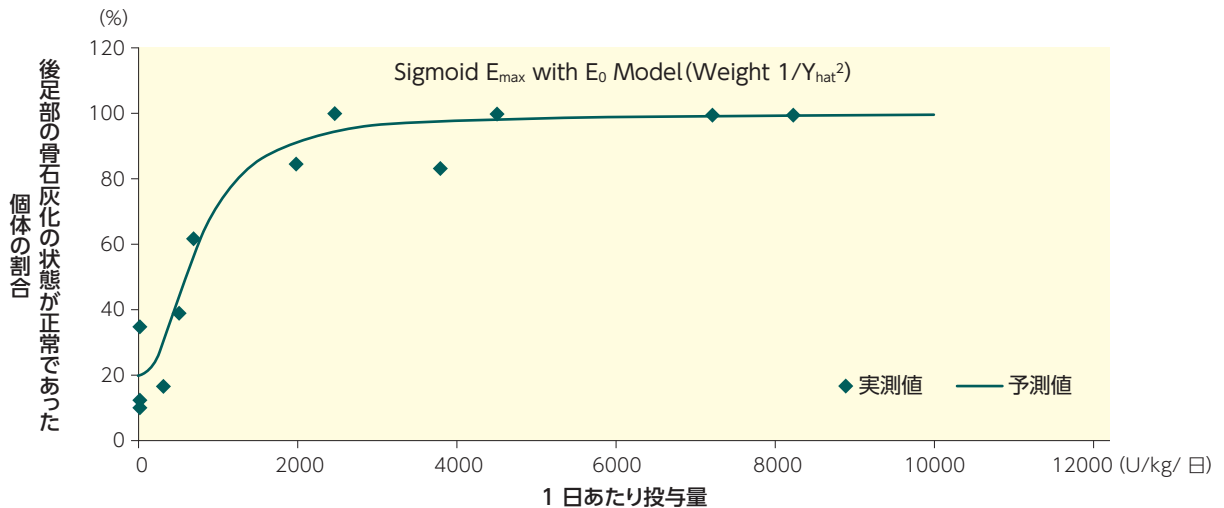
e) 溶媒群のX線画像が得られなかったため、データなし

試験方法： $Akp2^{-/-}$ マウスに、アスホターゼ アルファ又は溶媒を、1日1回、3日に1回又は1週間に1回、43~52日間皮下投与した。最終投与24時間後又は死亡時点において、X線検査にて後足部骨石灰化異常、及び生存期間を評価した。同齢同腹の未投与野生型マウスを対照群とした。

●石灰化異常に対する作用の用量反応性

X線画像による骨石灰化異常の重症度分類における正常個体の割合は、本剤の1日あたり投与量(U/kg/日)依存的なシグモイドE_{max}モデルに当てはまることが示唆され(R²=0.94)、E_{max}の50%の効力を示す1日あたり投与量(ED₅₀)は743U/kg/日であり、2000U/kg/日で最大となることが示唆された。

43～52日間予防的投与におけるAkp2^{-/-}マウスの後足部石灰化の改善に対するアスホターゼ アルファの用量反応曲線

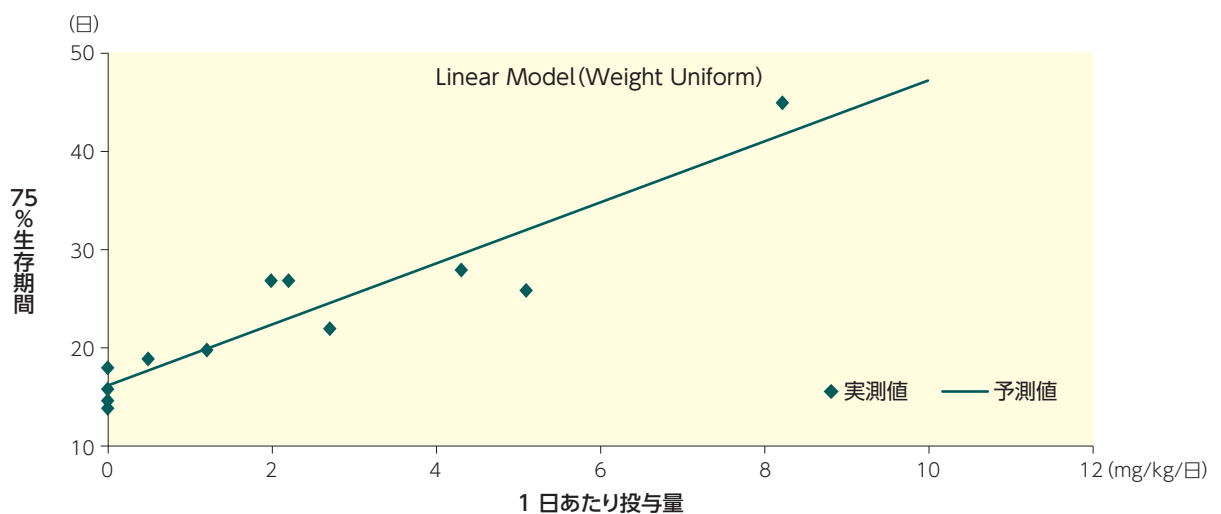


試験方法：U/mgの単位で表されるアスホターゼ アルファの酵素比活性はロットにより異なったため、上記試験で使用したアスホターゼ アルファの投与量(mg/kg)をALP活性に変換し、1日あたりの投与量をU/kg/日として標準化して、投与量と有効性の関係を調べた。

●生存期間に対する作用の用量反応性

溶媒投与Akp2^{-/-}マウスの生存率は全試験で一貫しており、すべての個体の生存率データをプールして用いた。データ統合後の溶媒投与Akp2^{-/-}マウスの生存期間中央値は19.5日であった。アスホターゼ アルファを予防的に投与したAkp2^{-/-}マウスの生存期間は、試験したすべての用量で生存期間が有意に改善した(p=0.0006又はp<0.0001、Log-rank test)。また、ALP-PT-12試験³¹⁾で、本薬の1日あたり投与量(mg/kg/日)と75%生存期間の間に明らかな用量反応関係性がみられた(R²=0.89)。

予防的投与試験におけるAkp2^{-/-}マウスの75%生存期間とアスホターゼ アルファの1日投与量の関係



試験方法：溶媒、又は、試験に応じてさまざまな投与量のアスホターゼ アルファを43～52日間皮下投与したAkp2^{-/-}マウスの生存率について検討した。さらに、用量反応分析において最大限のデータが使用可能な75%生存率を有効性評価項目として選択し、アスホターゼ アルファの投与量と生存率の関係性について検討した。

(5) 低ホスファターゼ症のモデルマウス ($Akp2^{-/-}$ マウス) に対する治療的投与 (生後12日目又は15日目からの投与)^{28,29)}

$Akp2^{-/-}$ マウスを用いて、有意な石灰化障害が観察される時点である生後12日目又は15日目からアスホターゼ アルファの投与を開始した (ALP-PT-08試験²⁸⁾及びALP-PT-09試験²⁹⁾。

$Akp2^{-/-}$ マウスに対する本薬の治療的投与により、生存期間が有意に延長した。一般的に、連日投与が最も有効であった。

出生後から投与を開始した $Akp2^{-/-}$ マウスの生存率中央値に対するアスホターゼ アルファの治療的投与の作用

A. 出生後15日目から投与

試験番号	例数	投与量と投与期間		生存期間中央値(日)
		生後15日～43日		
ALP-PT-08 ²⁸⁾	16	0mg/kg,sc/日		20
	17	8.2mg/kg,sc/日		39 ^{a)}

a) 0mg/kgと統計学的有意差あり。p=0.0002、Log-rank test

B. 出生後12日目から投与

試験番号	例数	投与量と投与期間		生存期間中央値(日)
		生後12日～18日	生後19日～46/47日	
ALP-PT-09 ²⁹⁾	17	0mg/kg,sc/日	0mg/kg,sc/週	20
	19	8.2mg/kg,sc/日	8.2mg/kg,sc/日	38 ^{a)}
	20	8.2mg/kg,sc/日	24.6mg/kg,sc/3日毎	30.5 ^{a)}
	18	8.2mg/kg,sc/日	57.4mg/kg,sc/週	21 ^{b)}

a) 0mg/kgと統計学的有意差あり。p<0.0001、Log-rank test

b) 0mg/kgと統計学的有意差あり。p=0.0054、Log-rank test

試験方法：[ALP-PT-08試験]

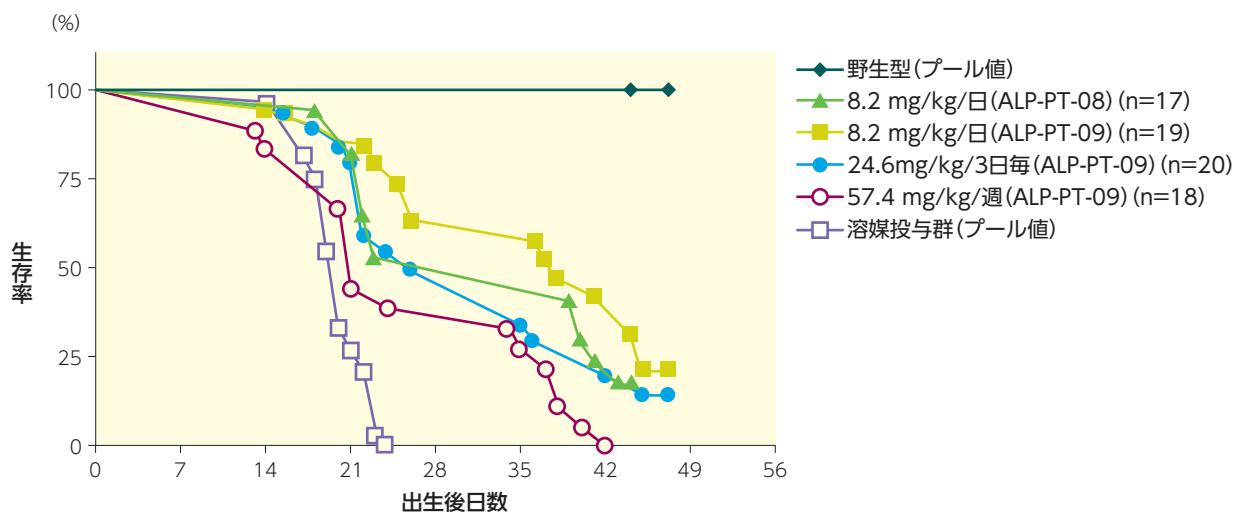
$Akp2^{-/-}$ マウスに溶媒又はアスホターゼ アルファ8.2mg/kgを15日目から43日目まで毎日投与し、生存率を評価した。同齢同腹の未投与野生型マウスを対照群とした。

[ALP-PT-09試験]

下記用量の4群を設定し生存率を評価した。同齢同腹の未投与野生型マウスを対照群とした。

- ・ 第1群： $Akp2^{-/-}$ マウスに溶媒を12日目から46日目まで毎日投与
- ・ 第2群： $Akp2^{-/-}$ マウスにアスホターゼ アルファ8.2mg/kgを12日目から46日目まで毎日投与
- ・ 第3群： $Akp2^{-/-}$ マウスにアスホターゼ アルファ8.2mg/kgを12日目から18日目まで毎日投与後、24.6mg/kgを46日目まで3日おきに投与
- ・ 第4群： $Akp2^{-/-}$ マウスにアスホターゼ アルファ8.2mg/kgを12日目から18日目まで毎日投与後、57.4mg/kgを46日目まで1週間おきに投与

治療的投与試験におけるAkp2^{-/-}マウスの生存曲線に対するアスホターゼ アルファの作用



試験方法：[ALP-PT-08試験]

Akp2^{-/-}マウスに溶媒又はアスホターゼ アルファ8.2mg/kgを15日目から43日目まで毎日投与し、生存率を評価した。同齢同腹の未投与野生型マウスを対照群とした。

[ALP-PT-09試験]

下記用量の4群を設定し生存率を評価した。同齢同腹の未投与野生型マウスを対照群とした。

- ・ 第1群：Akp2^{-/-}マウスに溶媒を12日目から46日目まで毎日投与
- ・ 第2群：Akp2^{-/-}マウスにアスホターゼ アルファ8.2mg/kgを12日目から46日目まで毎日投与
- ・ 第3群：Akp2^{-/-}マウスにアスホターゼ アルファ8.2mg/kgを12日目から18日目まで毎日投与後、24.6mg/kgを46日目まで3日おきに投与
- ・ 第4群：Akp2^{-/-}マウスにアスホターゼ アルファ8.2mg/kgを12日目から18日目まで毎日投与後、57.4mg/kgを46日目まで1週間おきに投与

開発の経緯

ストレンジック®の
特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

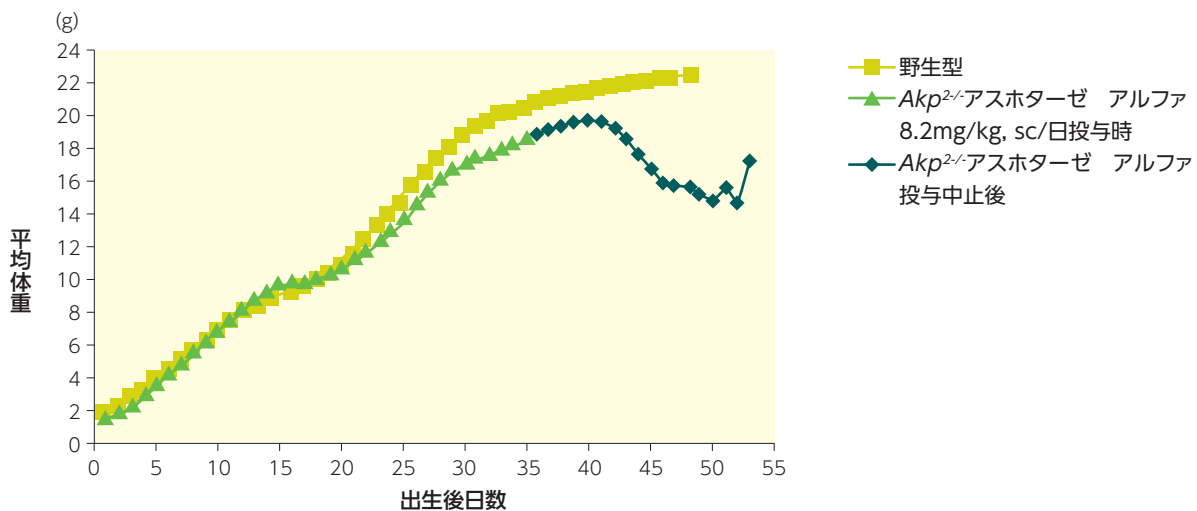
有効成分に関する理化学的
知見製剤学的事項取扱い
上の注意包装関連情報

主要文献／製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

(6) 低ホスファターゼ症のモデルマウス ($Akp2^{-/-}$ マウス) に対する予防的投与の中止試験 (35日間投与)³²⁾

$Akp2^{-/-}$ マウスの本薬投与群の全例が生後53日(投与終了18日後)までに死亡し、投与終了後の生存期間(中央値)は14日であった。死亡時の石灰化異常の程度について、 $Akp2^{-/-}$ マウスの本薬投与群及び野生型の全例で正常であり、投与終了による悪化は認められなかった。体重について、 $Akp2^{-/-}$ マウスの本薬投与群で投与終了の7日後以降に体重の減少及び臨床徴候の悪化(活動性低下、脱水、猫背様姿勢及びけいれん発作)が認められた。

出生時から35日間アスホターゼ アルファを投与し、その後36日目から投与を中止した $Akp2^{-/-}$ マウスの体重曲線



試験方法：食餌にピリドキシンを補充しない条件下で行った。 $Akp2^{-/-}$ マウスにアスホターゼ アルファ8.2mg/kgを出生時から35日間毎日皮下投与した。36日目に投与中止した後、動物が死亡するまで経過観察を行った。投与開始から死亡時までの有効性の評価項目は体重及び生存率とし、死亡時に後足部骨の石灰化異常について評価を行った。同齡の非処置野生型マウスを対照群とした。

安全性薬理試験及び毒性試験

1 安全性薬理試験(マウス、ラット、サル)³³⁻³⁷⁾

調査項目	種、系統性/例数/群	用量(mg/kg)、投与経路	結果
血清カルシウム及びリンに対する作用 Non-GLP ³³⁾	Akp2 ^{-/-} マウス 雄10/雌9匹 雄12/雌7匹 雄10/雌10匹	0mg/kg 8.2mg/kg(単回皮下投与) 8.2mg/kg/日(4日間皮下投与)	低カルシウム血症又は低リン酸血症は誘導されなかった
急性注射反応 Non-GLP ³⁴⁾	雄の幼若SDラット 1群雄6匹 9群 1群雄5匹 8群	0又は90mg/kg(静脈内ボラス投与、15又は30分静脈内持続投与) 0又は180mg/kg(皮下投与) 0又は90mg/kg(静脈内ボラス投与、15分静脈内持続投与)	90mg/kgを静脈内にボラス投与した全例に一過性の急性反応が認められた。緩徐インフュージョン、あるいはジフェンヒドラミン又はデキサメタゾンの皮下前投与で急性反応は減弱したが、完全な消失には至らなかった。180mg/kgの皮下投与後には急性反応は認められなかった。
中枢神経系に対する作用 GLP ³⁵⁾	SDラット 雄10匹	0、3、30、88mg/kg(単回静脈内投与)	30、88mg/kgの単回静脈内投与で一般行動に対して急速な一過性の可逆的影響が認められた。これらの行動変化は足部腫脹及び赤色化と同時に発現した。
呼吸機能に対する作用 GLP ³⁶⁾	SDラット 雄8匹	0、3、30、90mg/kg(単回静脈内投与)	3mg/kg以上でラットの呼吸機能に対して何らかの用量依存的抑制作用を有することが示された。これらの作用は投与直後の2時間で最も顕著に認められ、他のラット毒性試験で認められた一過性の臨床徴候の発現時期及び持続時間と一致していた。
心血管系に対する作用 GLP ³⁷⁾	幼若カニクイザル 1群雌雄5匹ずつ	0、0.43、2.14、10mg/kg/日 (26週間皮下投与)	影響なし

開発の経緯

ストレンジック®の
特性

製剤情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的
知見、製剤学的事項(取扱
上の注意、包装)関連情報

主要文献/製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

2 毒性試験(サル、ラット、ウサギ)³⁷⁻⁴⁶⁾

(1) 反復投与毒性試験(サル、ラット)

試験	動物種 動物数/群	投与量 投与期間/投与経路	無毒性量	特記すべき所見
ラット 4週 毒性試験 ³⁸⁾	幼若 アルビノラット 通常群 雄雌各10匹/群 回復群 雄雌各5匹/群	0、2.6、26、77mg/kg 週1回4週間 静脈内投与	26mg/kg/週	いずれの投与群においても、本剤投与と関連するX線所見、剖検所見、病理組織学的所見はなかった。2.6、26mg/kg群：投与に伴う反応は一過性で毒性評価項目に影響を及ぼさなかった。77mg/kg群：投与に伴う反応が重度で、雄に体重増加率の低下、摂食量の減少及び骨成長の抑制傾向が認められた。
ラット 26週 毒性試験 ³⁹⁾	幼若 アルビノラット 通常群 雄雌各12匹/群 回復群 雄雌各6匹/群	0、1、3、13mg/kg 毎日1回26週間 静脈内投与	13mg/kg/日	全ての本剤投与群で、投与期間を通じて一過性の一般症状変化が認められたが、全群ともに完全に可逆性を示し、毒性評価項目に影響はなかった。
サル 4週 毒性試験 ⁴⁰⁾	幼若 カニクイザル 通常群 雄雌各3匹/群 回復群 雄雌各2匹/群	0、5、15、45mg/kg 週1回4週間 静脈内投与	45mg/kg/週	いずれの投与群においても、毒性を示す変動は認められなかった。
サル 26週 毒性試験 ³⁷⁾	幼若 カニクイザル 通常群 雄雌各3匹/群 回復群 雄雌各2匹/群	0、0.43、2.14、10mg/kg 毎日1回26週間 皮下投与	10mg/kg/日	全ての本剤投与群で注射部位皮膚に痲皮、乾燥、発赤などの臨床症状が認められた。これらの所見は注射部位に局限しており、対照群では認められず、回復期間終了時には部分的又は完全に消失していた。病理組織学的検査では、全ての本剤投与群で注射部位に石灰化(異所性石灰化)と単球浸潤を伴う限局性の肉芽腫炎が見られたが、4週間の回復期間終了時には部分的又は完全に消失し、高用量群の一部で局所的な軽い炎症が残るのみだった。異所性石灰化あるいは石灰化として特徴づけられる注射部位の一般症状は部分的又は完全な回復性を示し、忍容性は良好だった。

(2) 局所刺激性試験(ラット)⁴⁵⁾

本剤を皮下投与したラットでは、試験期間中の観察で注射部位にDraizeの判定基準による局所反応は認められなかった。剖検時に数匹でリンパ節の腫大が認められた。顕微鏡的観察では、本剤を投与した個体の多くで、注射部位にごく軽度から軽度の単球浸潤が認められた。8.4mg/kg群の2匹及び25.2mg/kg群の2匹では、腋窩リンパ節にわずかなリンパ組織過形成が認められた。

安全性薬理試験及び毒性試験

(3) 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)

試験	動物種 動物数/群	投与量 投与期間/投与経路	無毒性量	特記すべき所見
静脈内投与によるラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験 ⁴¹⁾	アルビノラット 雄雌各25匹/群	0、10、25、50mg/kg 雌：4-5週間 雄：最低9週間 毎日1回静脈内投与	雄：25mg/kg/日 雌：50mg/kg/日 受胎能及び初期胚・胎児発生： 50mg/kg/日	いずれの本薬投与群においても、ラットに本薬を静脈内投与したこれまでの試験で投与後に認められた典型的な急性反応が発現した。50mg/kg/日投与群の雄では体重がわずかに減少した。50mg/kg/日以下の用量では溶媒対照群と比べて受胎能及び初期胚・胎児発生に違いは見られなかった。
静脈内投与によるラットの胚・胎児発生に関する試験 ⁴²⁾	妊娠アルビノラット 雌各25匹/群	0、13、25、50mg/kg 妊娠6日目から19日目 まで14日間1日1回 静脈内投与	母動物： 13mg/kg/日 胚・胎児発生： 50mg/kg/日	母動物では、25及び50mg/kg投与群で一過性の活動性低下、半眼及び不規則性呼吸が見られた。50mg/kg投与群では前後肢足蹠の皮膚青色化及び一過性の協調運動不全が認められた。50mg/kgまで本薬の投与に関連した胎児毒性、胚致死性又は催奇形性を示す所見はなかった。
静脈内投与によるウサギの胚・胎児発生に関する試験 ⁴³⁾	妊娠アルビノウサギ 雌各20匹/群	0、10、25、50mg/kg 妊娠7日目から19日目 まで13日間1日1回 静脈内投与	母動物： 25mg/kg/日 胚・胎児発生： 50mg/kg/日	50mg/kg投与群の妊娠雌ウサギ2匹で、中等度の尿管管石灰化を伴う腎臓の淡色化が肉眼で認められた。いずれの個体も病理組織学的観察で両腎の主には外皮質に局限し観察された ^{a)} 。50mg/kgまで本薬の投与に関連した胎児毒性、胚致死性又は催奇形性を示す所見はなかった。
静脈内投与によるラットの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 ⁴⁴⁾	妊娠アルビノラット 雌各25匹/群	0、10、25、50mg/kg 妊娠6日目から分娩後 21日目まで1日1回 静脈内投与	50mg/kg/日	F ₀ 世代(母動物)では投与期間を通じて投与4時間以内にいずれの投与群においても、一過性の臨床症状が発現した。分娩直後に食殺行動を示した母動物の割合は、25mg/kg群では3匹と背景値の範囲(1群当たり0~2匹)を上回っていた ^{b)} 。50mg/kg投与群のF ₁ 世代の成獣ラットでは、離乳後の体重及び摂餌量がやや低かった。F ₁ 世代及びF ₂ 世代出生仔の生存率、身体発育、行動機能及び生殖機能には影響がなかった。本薬の投与と関連した異所性石灰化を示す所見はなかった。

a) ウサギの生理機能及びカルシウム・リン代謝は他の草食動物と同じだが、げっ歯類、肉食動物及びヒトとは異なっている。ウサギは食餌からカルシウムを過剰に吸収し、腎臓を介して大量に排泄する。このように大量のカルシウムが排泄されることから、ウサギの腎臓では病理組織学的変化として限局的な石灰化が認められることも多い。カルシウム排泄がわずかに変動しただけでも腎臓のカルシウム恒常性が変化し、転移性の石灰化が生じる可能性がある。したがって、ウサギのカルシウム代謝の特異性を考えると本試験で認められた変化の関連性は明確でない。

b) 本薬の投与と食殺行動との関連性は明確でないが、投与後の反応である可能性は否定できないことから、本薬の投与に伴う食殺行動の臨床使用への影響は明らかでない。

開発の経緯

ストレンジツフ®の
特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的
知見・製剤学的事項(取扱
上の注意、包装)関連情報

主要文献/製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

(4) 遺伝毒性及びがん原性試験⁴⁶⁾

本剤は大きなタンパク質分子であり、細胞膜及び核膜を通過しないため、細胞内のDNAや染色体成分と結合する可能性は低い。また、遺伝毒性試験を行う必要のある不純物は製剤及び原薬中に含まれていない。したがって、遺伝毒性試験は実施しなかった。

本剤によるタンパク質同化作用は報告されておらず、発癌性や細胞増殖誘導作用は示さないと考えられる。また、ヒドロキシアパタイトとの結合がシグナル伝達を惹起することはなく、がん原性試験を行う必要のある不純物は製剤及び原薬中に含まれていない。したがって、がん原性試験は実施しなかった。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え)(JAN)

Asfotase Alfa (Genetical Recombination) (JAN)

本 質：アスホターゼ アルファは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～485番目はヒト組織非特異型アルカリホスファターゼの触媒ドメイン、488～714番目はヒトIgG1のFcドメインに相当し、C末端に10個のアスパラギン酸残基が結合している。アスホターゼ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。アスホターゼ アルファは、726個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質(分子量：約180,000)である。

分子式：C₇₁₀₈ H₁₁₀₀₈ N₁₉₆₈ O₂₂₀₆ S₅₆

分子量：約180,000Da

製剤学的事項

●製剤の安定性⁴⁷⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	2～8℃ 遮光	倒立及び正立 12mg/バイアル 18mg/バイアル 28mg/バイアル 40mg/バイアル 80mg/バイアル	24ヵ月	変化なし
加速試験	23～27℃ 遮光	倒立及び正立 12mg/バイアル 18mg/バイアル 28mg/バイアル 40mg/バイアル 80mg/バイアル	12ヵ月	経時変化が認められ、6ヵ月間以降では一部の試験項目で規格値を逸脱した。
苛酷試験 振動試験	2～8℃ 遮光	倒立 12mg/バイアル 40mg/バイアル 80mg/バイアル	7日間	変化なし
苛酷試験 光安定性	20～25℃ 照射	倒立 12mg/バイアル 40mg/バイアル 80mg/バイアル	総照度120万Lux・hr以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上	光による影響を受けやすい

測定項目：性状、pH、浸透圧、含量、確認試験、純度試験、無菌性、微生物限度、不溶性微粒子

取扱い上の注意

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存する。

有効期間：30箇月

包装

- ストレンジック®皮下注12mg/0.3mL 1バイアル
- ストレンジック®皮下注18mg/0.45mL 1バイアル
- ストレンジック®皮下注28mg/0.7mL 1バイアル
- ストレンジック®皮下注40mg/1mL 1バイアル
- ストレンジック®皮下注80mg/0.8mL 1バイアル



関連情報

販売名	承認番号	承認年月	国際誕生年月
ストレンジック®皮下注 12mg/0.3mL	22700AMX00702000	2015年7月	2015年7月
ストレンジック®皮下注 18mg/0.45mL	22700AMX00703000	2015年7月	2015年7月
ストレンジック®皮下注 28mg/0.7mL	22700AMX00704000	2015年7月	2015年7月
ストレンジック®皮下注 40mg/1mL	22700AMX00705000	2015年7月	2015年7月
ストレンジック®皮下注 80mg/0.8mL	22700AMX00706000	2015年7月	2015年7月

薬価基準収載年月：2015年8月

販売開始年月：2015年8月

承認条件：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。

再審査期間満了年月：2025年7月(10年)

開発の経緯

ストレンジック®の
特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的
知見製剤学的事項取扱い
上の注意包装関連情報

主要文献／製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

主要文献

- 1) Whyte MP: Hypophosphatasia. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. Elsevier (Academic Press); p.337-360, 2013.
- 2) Caswell AM, Whyte MP, Russell RG: *Crit Rev Clin Lab Sci*. 28(3): 175-232, 1991.
- 3) 大藪 恵一: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 低フォスファターゼ症の個別最適治療に向けた基礎的・臨床的検討 報告書
- 4) Fraser D: *Am J Med*. 22(5): 730-746, 1957.
- 5) 社内資料 (ENB-010-10試験) 承認時評価資料
- 6) Thacher TD, et al.: *J Trop Pediatr*. 46(3): 132-139, 2000.
- 7) Center for Disease Control: Growth Charts. CDC website.
http://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm. Accessed May 4, 2014.
- 8) 社内資料 (ENB-002-08/ENB-003-08試験) 承認時評価資料
- 9) Whyte MP, et al.: *N Engl J Med*. 366: 904-913, 2012.
[利益相反: 本試験はEnobia Pharma社(2011年にAlexionと合併)の支援を受けて実施しました]
- 10) 社内資料 (ENB-006-09/ENB-008-10試験) 承認時評価資料
- 11) 社内資料 (ENB-009-10試験) 承認時評価資料
- 12) 社内資料 (ENB-011-10試験) 承認時評価資料
- 13) Whyte MP, et al.: *J Clin Endocrinol Metab*. 101; 334-342, 2016.
[利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticals社の支援を受けて実施しました]
- 14) Whyte MP, et al.: *J Pediatr*. 209; 116-124.e4, 2019.
[利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticals社の支援を受けて実施しました]
- 15) 社内資料 (ENB-001-08試験) 承認時評価資料
- 16) 社内資料 (臨床試験母集団薬物動態解析)
- 17) 社内資料 (吸収)
- 18) 社内資料 (分布)
- 19) 社内資料 (ハイドロキシアパタイトとの結合試験)
- 20) 社内資料 (MC3T3-E1細胞におけるPPIによる石灰化阻害に対する作用)
- 21) Addison WN, et al.: *J Biol Chem*. 282(21):15872-15883, 2007.
- 22) 社内資料 (ALP-PT-04試験)
- 23) Narisawa S, et al.: *Dev Dyn*. 208(3):432-446, 1997.
- 24) Fedde KN, et al.: *J Bone Miner Res*. 14(12): 2015-2026, 1999.
- 25) 社内資料 (ALP-PT-03試験)
- 26) 社内資料 (ALP-PT-05試験)
- 27) 社内資料 (ALP-PT-06試験)
- 28) 社内資料 (ALP-PT-08試験)
- 29) 社内資料 (ALP-PT-09試験)
- 30) 社内資料 (ALP-PT-11試験)
- 31) 社内資料 (ALP-PT-12試験)
- 32) 社内資料 (ALP-PT-25試験)
- 33) 社内資料 (ALP-PT-10試験)
- 34) 社内資料 (PK2008021951試験)
- 35) 社内資料 (1007-2491試験)
- 36) 社内資料 (1007-2501試験)
- 37) 社内資料 (670388試験)
- 38) 社内資料 (670314試験)
- 39) 社内資料 (670315試験)
- 40) 社内資料 (1007-1503試験)
- 41) 社内資料 (902231試験)
- 42) 社内資料 (902234試験)
- 43) 社内資料 (902237試験)
- 44) 社内資料 (902238試験)
- 45) 社内資料 (局所刺激性試験)
- 46) 社内資料 (遺伝毒性及びがん原性試験)
- 47) 社内資料 (製剤の安定性試験)

開発の経緯

ストレンゾック®の
特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的
知見/製剤学的事項/取扱い
上の注意/包装関連情報

主要文献/製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

●製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社

〒108-0023 東京都港区芝浦3丁目1番1号 田町ステーションタワーN

●文献請求先及び問い合わせ先

アレクシオンファーマ合同会社

メディカル インフォメーション センター

〒108-0023 東京都港区芝浦3丁目1番1号 田町ステーションタワーN

TEL : 0120-577-657

受付時間 : 9:00~17:30(土、日、祝日及び当社休業日を除く)

開発の経緯

ストレンジック®の
特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験有効成分に関する理化学的
知見・製剤学的事項(取扱
上の注意、包装)関連情報主要文献／製造販売業者の
氏名又は名称及び住所



【文献請求先及び問い合わせ先】

アレクシオンファーマ合同会社

メディカル インフォメーション センター

TEL:0120-577-657

受付時間：9：00～17：30（土、日、祝日及び当社休業日を除く）

