

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、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)なお、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。(p.38~41)