

「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)<sup>5)</sup>

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<sup>\*</sup>、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)<sup>\*\*1</sup>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)<sup>\*\*2</sup>のベースラインからの変化量、全生存期間、呼吸機能、成長<sup>\*\*3</sup>の変化

**探索的評価項目**：運動機能の経時的改善(BSID-III<sup>\*\*4</sup>)

**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。

<sup>\*</sup>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。

<sup>\*\*1</sup>：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)

<sup>\*\*2</sup>：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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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 <sup>a</sup> 4.00 (0.0, 10.0)	5.33±3.402 <sup>b</sup> 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 <sup>a</sup> -2.66 (-5.9, 0.2)	-3.28±2.406 <sup>b</sup> -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 <sup>f</sup> (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 <sup>g</sup> (ng/mL)	9487.5±7022.61 <sup>c</sup> 10495.0 (1560, 15400)	4202.5±6990.22 <sup>d</sup> 694.0 (48, 24600)	5083.3±7130.63 <sup>e</sup> 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

## 【用法・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。

## 【使用上の注意】 (抜粋)

## 1. 重要な基本的注意

(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 (「重大な副作用」の項参照)。(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。①5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。

## ●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

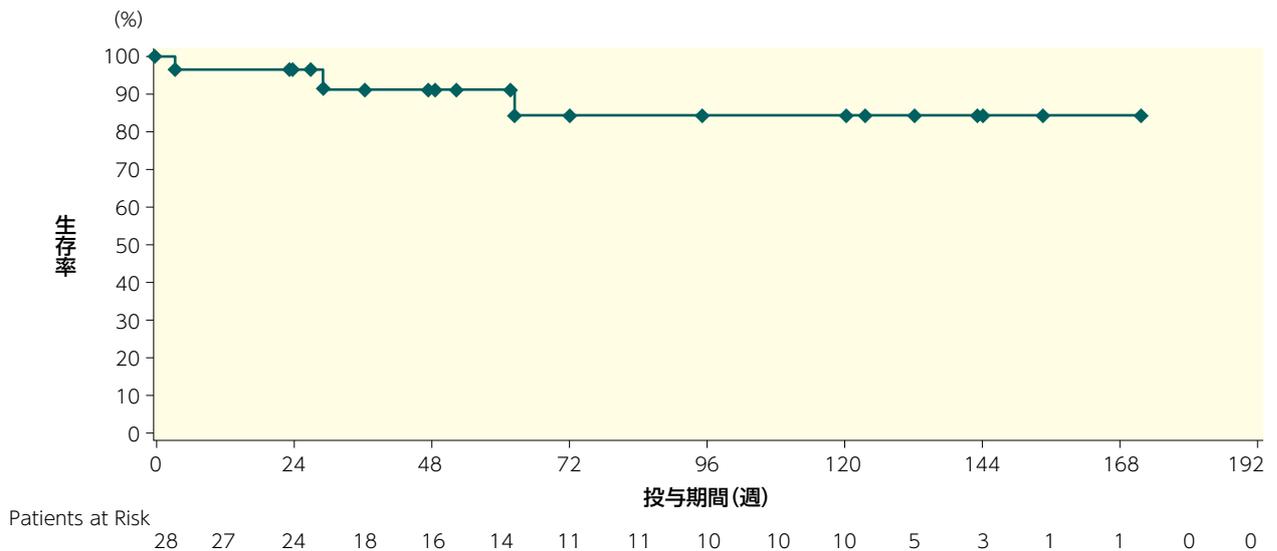
(FAS, Wilcoxon signed-rank test)

# 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。

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

## ●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)。

## 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

副作用発現率は67.9% (19/28例) であり、3例以上に発現した副作用は、注射部位紅斑42.9% (12/28例)、注射部位硬結17.9% (5/28例)、注射部位変色17.9% (5/28例)、注射部位疼痛10.7% (3/28例)、注射部位血腫10.7% (3/28例)、注射部位発疹10.7% (3/28例) であった。死亡例を含む重篤な副作用は7.1% (2/28例) に認められ、その事象は、悪寒1例、発熱1例、肺炎1例 (死亡に至った副作用) であった。投与中止に至った副作用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、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)<sup>8,9)</sup>

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)に支援を受けて実施していました。

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trenジック2mg/kgを単回静脈内投与し1週間の観察期間後<sup>\*</sup>、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<sup>\*</sup>。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。

<sup>\*</sup>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。

#### 【用法・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。

#### 【使用上の注意】 (抜粋)

##### 1. 重要な基本的注意

(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 (「重大な副作用」の項参照)。(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。①5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 <sup>a</sup> (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>Zスコア <sup>b</sup> (n=11)	-4.14±2.220	-3.72(-9.2, -0.7)
体重>Zスコア <sup>b</sup> (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 <sup>c</sup> (μM)(n=8)	5.590±2.2648	5.170(2.91, 10.48)
PLP値 <sup>d</sup> (ng/mL)(n=9)	380.0±256.65	421.0(100, 880)
カルシウム値(mmol/L)(n=11) <sup>e</sup>	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=1.33~5.71μM, 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 <sup>a</sup> (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 <sup>b</sup>		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)に支援を受けて実施していました。

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

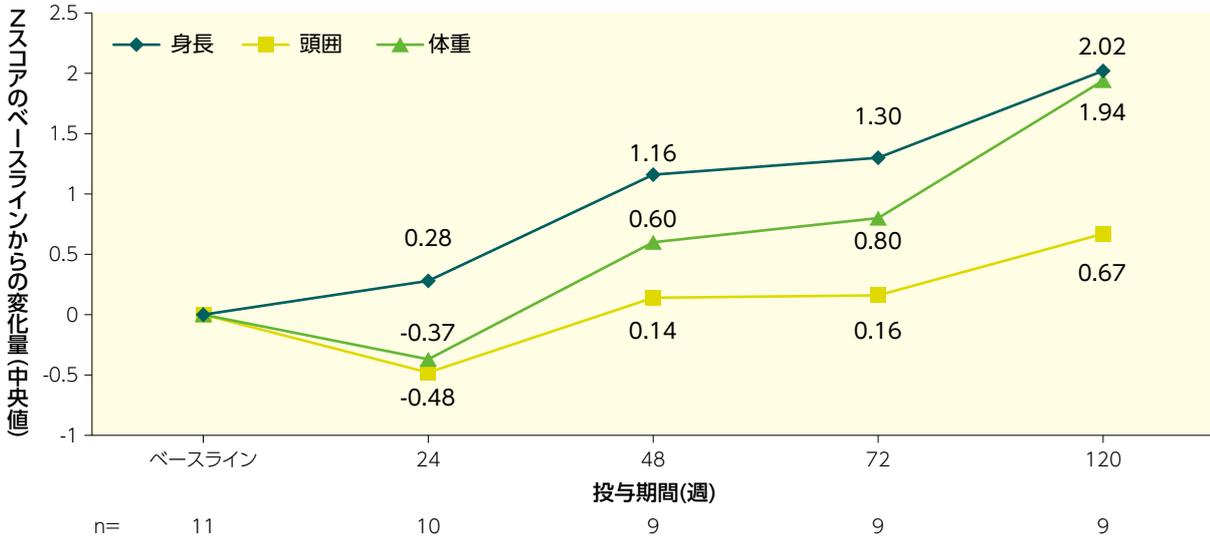
有効成分に関する理化学的  
知見、製剤学的事項(取扱い  
上の注意、包装)関連情報

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)に支援を受けて実施していました。

開発の経緯  
 スtrensiq®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

## ●【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

血漿中濃度値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)<sup>10)</sup>

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<sup>\*1)</sup>、身体機能 (BOT-2<sup>\*2)</sup> 障害及び生活の質 (小児健康評価質問票；CHAQ<sup>\*3</sup>、小児転帰調査指数；PODCI<sup>\*4</sup>) 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。

#### 【用法・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 <sup>a</sup> ( $\mu$ M)	NA	4.573±0.6658 4.585(3.74, 5.48)	5.390±1.0805 5.450(4.13, 6.96)
PLP値 <sup>b</sup> (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 <sup>c</sup> 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 <sup>d</sup> (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 <sup>e</sup> (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 $\mu$ 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

### 【用法・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。

### 【使用上の注意】(抜粋)

#### 1. 重要な基本的注意

(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(「重大な副作用」の項参照)。

## ●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0.0(-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
	1以上 2未満	4	3	2	1	4	7	4	3	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 <sup>a</sup> (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±3.2525μm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±4.2784μm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±3.37μm及び7.98±2.72μm、9mg/kg/週群では14.8±2.58μm及び10.6±6.02μmであり、ベースラインからの変化量は6mg/kg/週群で-3.75±2.90μm、9mg/kg/週群で-3.97±5.64μmであった。

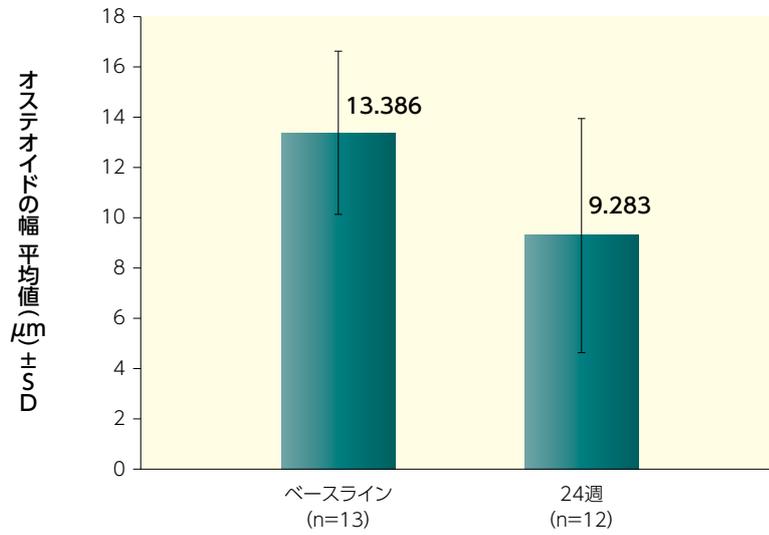
全投与群でのベースラインにおける骨体積に対する平均オステオイド体積の割合は13.753±7.2277%、投与24週のベースラインからの平均変化量は-4.225±7.5582%であった (p=0.0789) (ベースラインからの変化量の平均値が0か否かを判定したt-test)。

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±2.79%、9mg/kg/週群ではそれぞれ17.0±8.04及び9.62±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±3.36%、9mg/kg/週群で-5.03±10.6%であった。

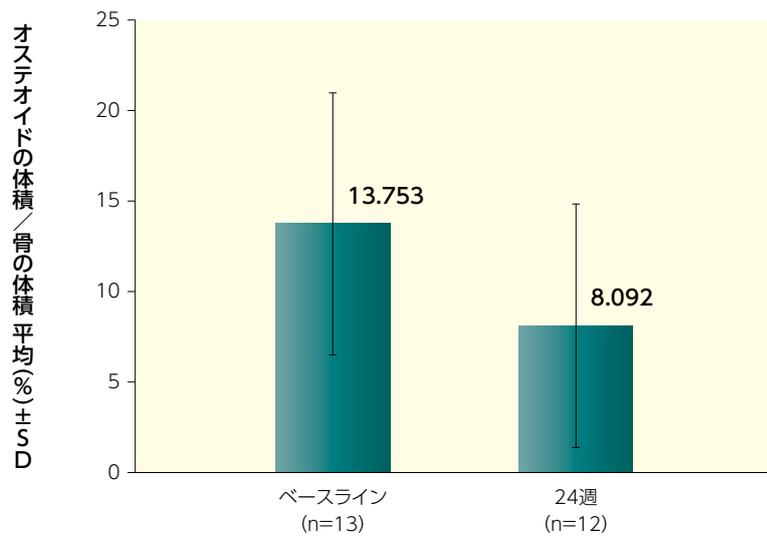
### 【用法・用量】

通常、アスポターゼ 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。

#### 【用法・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濃度は、全測定時点で減少していた (FAS)。

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。

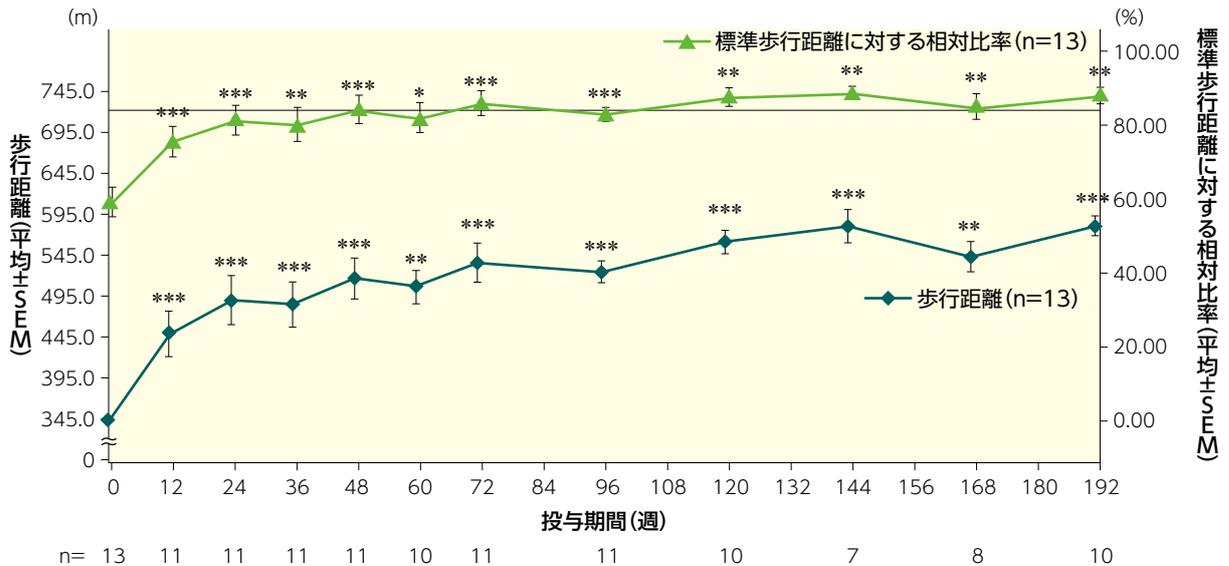
開発の経緯  
ストレンジック®の  
特性  
製品情報  
臨床成績  
006/008  
薬物動態  
薬効薬理  
安全性薬理試験及び  
毒性試験  
有効成分に関する理化学的  
知見製剤学的事項取扱い  
上の注意包装関連情報  
主要文献/製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所

# 臨床成績

## ●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)。

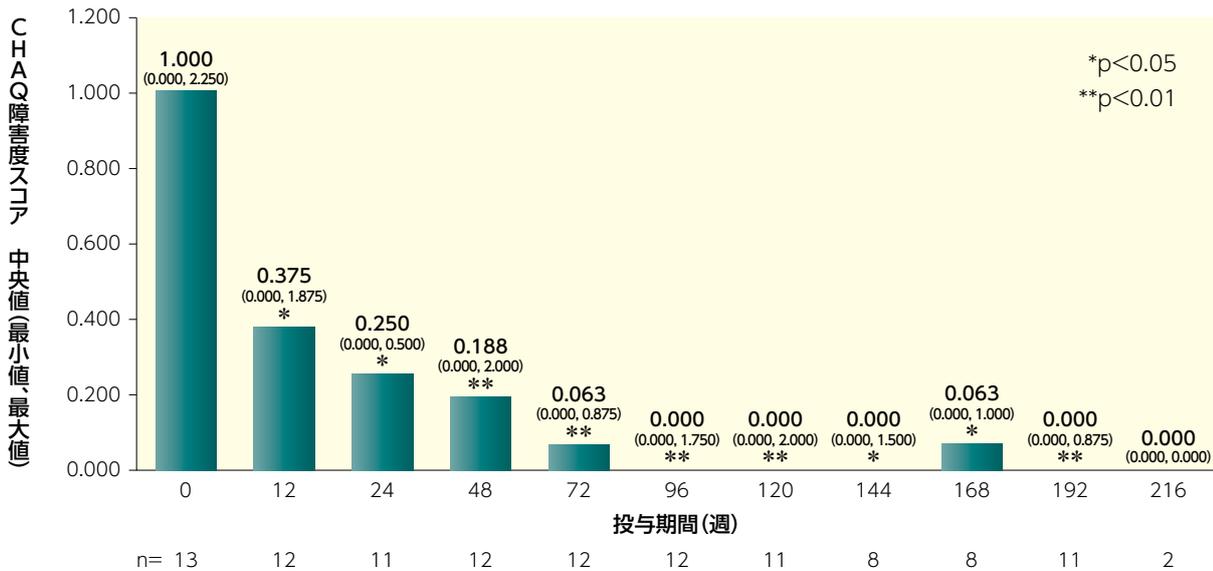
#### 【用法・用量】

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 <sup>a</sup>	0.0119 <sup>a</sup>	0.0187 <sup>a</sup>

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。

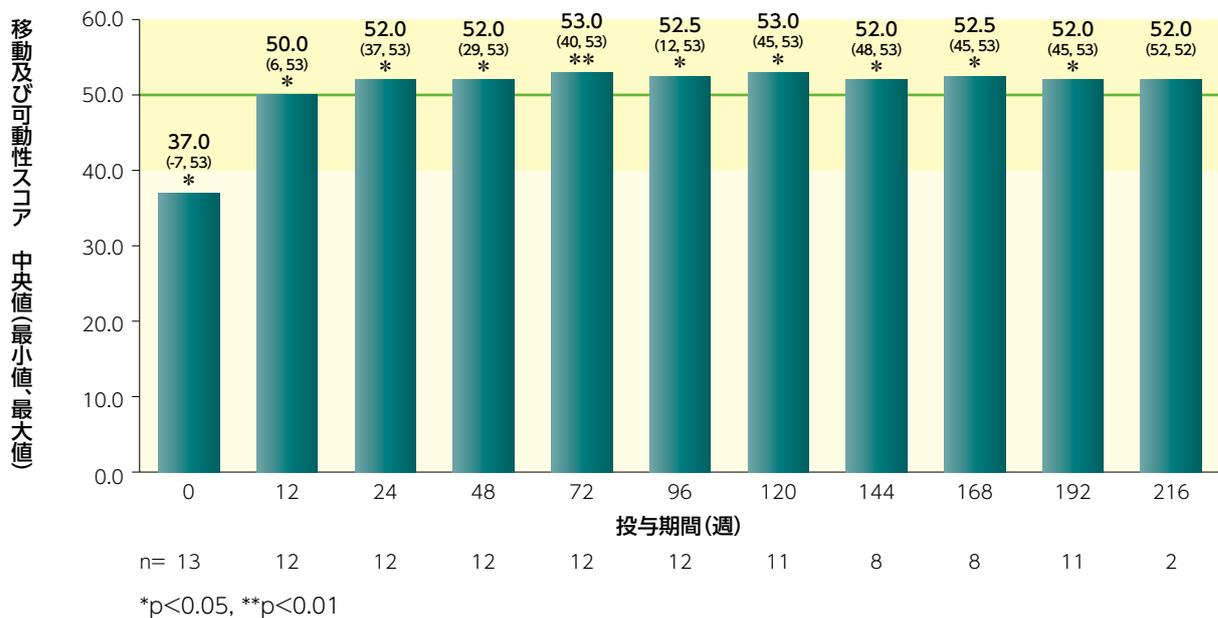
# 臨床成績

## ●【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)<sup>11)</sup>

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。

#### 【用法・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。

#### 【使用上の注意】(抜粋)

##### 1. 重要な基本的注意

(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(「重大な副作用」の項参照)。

##### 7. その他の注意

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 <sup>a</sup> (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 <sup>b</sup> (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 <sup>c</sup> (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) <sup>a)</sup> (n=6)		
本剤投与群	全例		-2.19(-4.40, 0.32) <sup>a)</sup> (n=13)		
	0.3mg/kg/日群	5.516±1.5093 <sup>b)</sup> (n=7)	-2.03±1.44 <sup>b)</sup> (n=7)	0.5mg/kg/週6回 -1.49±1.37 <sup>b)</sup> (n=7)	1.0mg/kg/週6回 -2.06±3.25 <sup>b)</sup> (n=7)
	0.5mg/kg/日群	4.975±1.8455 <sup>b)</sup> (n=6)	-2.19±1.33 <sup>b)</sup> (n=6)	投与量変更 -1.28±1.54 <sup>b)</sup> (n=6)	投与量変更 -2.69±2.08 <sup>b)</sup> (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) <sup>a)</sup> (n=6)		
本剤投与群	全例		-254.5(-1467.0, -17.2) <sup>a)</sup> (n=13)		
	0.3mg/kg/日群	323.50±254.057 <sup>b)</sup> (n=7)	-255.0±196.2 <sup>b)</sup> (n=7)	0.5mg/kg/週6回 -235.3±191.6 <sup>b)</sup> (n=6)	1.0mg/kg/週6回 -301.3±252.6 <sup>b)</sup> (n=7)
	0.5mg/kg/日群	602.68±660.123 <sup>b)</sup> (n=6)	-564.3±624.0 <sup>b)</sup> (n=6)	投与量変更 -593.4±605.2 <sup>b)</sup> (n=5)	投与量変更 -584.6±654.9 <sup>b)</sup> (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。

## 【用法・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。

## 【使用上の注意】 (抜粋)

## 7. その他の注意

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)<sup>12-14)</sup>

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ていました

### ●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B<sub>6</sub>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。

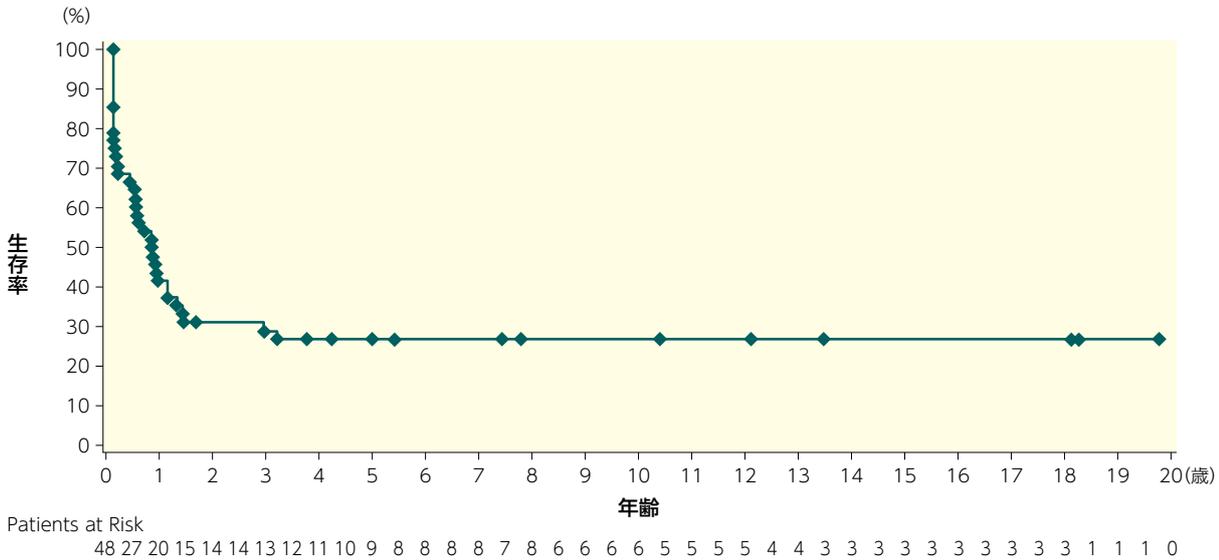
	登録患者(n=48)
出生時の在胎週数(週)	37.9±26.1 39.0(30, 41)
データ収集時の週齢(週)	506.9±319.24 400.7(81, 1030)
男性/女性	26/22
HPP発症時の日齢(日)	34.2±50.69 1.0(0, 179)
呼吸補助を必要とした患者	64.4%(29/45)
> 侵襲的な人工呼吸	65.5%(19/29)
> 酸素補給	31.0%(9/29)
> CPAP(持続的気道陽圧法)	3.4%(1/29)

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<sup>13)</sup>



●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。

- 開発の経緯
- ストレンジック®の特性
- 製品情報
- 臨床成績 011-10
- 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