

血清ALP異常低値を伴う患者で 鑑別すべき全身性の遺伝性疾患 「低ホスファターゼ症(HPP)」

Take home message

[監修]

帝京大学ちば総合医療センター
第三内科学講座(内分泌代謝)
主任教授
井上 大輔先生

- ①HPPは、遺伝子変異によりALP活性が欠損・低下する
全身性疾患であり、診断の鍵は血清の“ALP低値”の確認である
- ②HPPは、治療選択肢が存在する全身性の遺伝性疾患である
- ③HPPは、医原性の症状悪化予防の観点からも早期診断の意義が大きい※

※HPP患者は非定型大腿骨骨折のリスクが高く、ビスホスホネート製剤はそのリスクを助長する可能性がある

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®

アスホターゼ アルファ STRENSIQ® for Subcutaneous Injection

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 (遺伝子組換え) 製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{※1} (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)

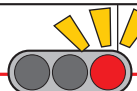
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

HPPの概要と診断

はじめに

日常診療で「骨折を繰り返す」「全身性の疼痛」「歩行障害」など、骨軟化症が疑われるような患者さんに遭遇した経験はございますか？

このような症状を呈する患者さんの中には、治療が可能な希少疾患である低ホスファターゼ症(HPP)が潜んでいる可能性があります。そのHPP鑑別の鍵は血清のALP低値の確認です。

LDH		150	115-245 U/L
ALP		30	38-113 U/L
γ-GTP			30以下 U/L

HPP概要

HPPは、希少な遺伝性の代謝性骨疾患です^{1,2)}。ALPをコードするALPL遺伝子の機能欠損変異により、ALP活性が低下することでさまざまな臨床症状を引き起こします^{1,3,4)}。

ALPL遺伝子変異によるALPの活性低下により、ALPの基質であるピリドキサル-5'-リン酸(PLP)、無機ピロリン酸(Pi)、ホスホエタノールアミン(PEA)の脱リン酸化が障害されます。

その結果、PLPが蓄積すると、骨石灰化が阻害され、骨格系障害、呼吸器障害、筋肉/関節症状、腎障害などの全身の症状が起こることがあります。

また、PLPの脱リン酸化が障害されると、脳への移行が妨げられることで脳内のPLPが欠乏し、乳児期の症例ではビタミンB6依存性てんかんを引き起こすことがあると報告されています^{1,5)}。

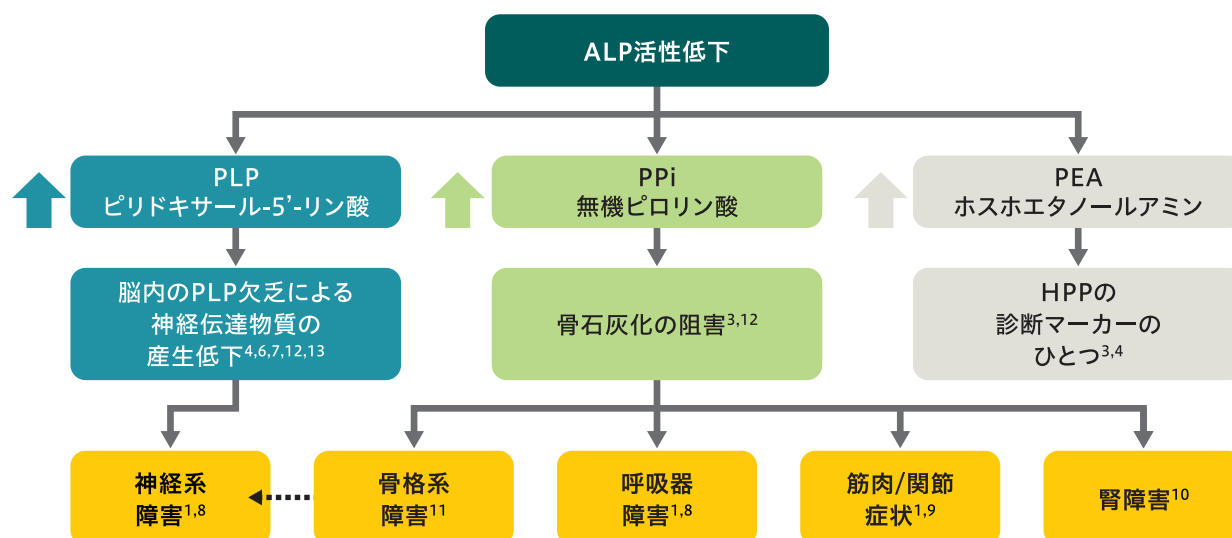
PEAの蓄積については、臨床的意義はまだ解明されていません。ただし、これら3つの基質のうち、保険診療で測定可能な基質はPEAのみですので、PEA高値の確認はHPP診断の一助になります(図1)^{1,3,4,6-13)}。

ALPL遺伝子変異の保因者は、生涯を通してHPPを発症する可能性がありますが、HPPは発症時期によって5つの病型に分類され、それぞれ症状や予後が異なります¹⁴⁾。

一方、歯牙の脱落など症状が口腔内所見に限定する「歯限局型」という病型が、年齢を問わずに存在します。これも、HPPの特徴のひとつです(図2)¹⁴⁾。

成人診療科においても、成人期発症の成人型HPPに加え、小児期以前に発症したものの、適切な診断が得られずに成人した症例を診断する機会も少なくないと考えられます。

図1 HPPの患者さんでは、ALPの活性低下により骨だけでなく全身に影響があらわれることがある



1) Rockman-Greenberg C. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013; 10: 380-388.

3) Whyte M. (2008). Hypophosphatasia. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin JT (Eds.), *Principles of Bone Biology*, 3rd Ed. Academic Press. Chap 73.

4) Whyte, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, Vol 4, 8th ed, 2001.

6) Balasubramaniam S, et al. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33: S25-S33.

7) Collmann H, et al. *Childs Nerv Syst*. 2009; 25: 217-223.

8) Baumgartner-Sigl S, et al. *Bone*. 2007; 40: 1655-1661.

9) Chuck AJ, et al. *Ann Rheum Dis*. 1989; 48: 571-576.

10) Mohn A, et al. *Acta Paediatr*. 2011; 100: e43-e46.

11) Bliuc D, et al. *JAMA*. 2009; 301: 513-521.

12) Anderson HC, et al. *Am J Pathol*. 1997; 151: 1555-1561.

13) Plecko B, et al. *Can J Neurol Sci*. 2009; 36: S73-S77.

血清のALP低値

血清のALP低値はHPP診断の重要な鍵になります。しかし、これまで血清のALP高値にのみ注目し、血清のALP低値を示す症例経験は少ない方もいるのではないのでしょうか。複数の報告において、外来患者さんでは、低ALP血症が約0.5～1.0%に認められることが報告されています^{15,16)}。血清のALP低値は、HPP以外にビスホスホネート製剤や長期のステロイド服用などの薬物治療を原因とする場合や、甲状腺機能低下症や亜鉛欠乏症などのほかの疾患を原因とする場合もあります。

当院でこれまでにHPPを見逃していないかを確認するため、血清のALPが正常下限値未満を示す症例をレトロスペクティブに探索しました。その結果、数十名で血清のALP低値が確認されました。さらに精査を進めたところ、繰り返す骨折歴などからHPPの確定診断に至り、酵素補充療法を実施すべき症例などを同定することができました。

HPPの疫学

HPPの疫学についてはまだ解明されていない部分が

多く存在します。胎児期の超音波エコーで長管骨の彎曲や短縮など、重度の骨石灰化障害が指摘されることで疑いが持たれる周産期重症型の出生頻度は、150,000人に1人程度と推定されています¹⁷⁾。一方で、小児型や成人型の有病率については、一定の見解が得られていませんが、軽症例は6,370人に1人の頻度で有病している可能性が報告されています¹⁸⁾。また、本邦のコホート研究で日本人によくみられる変異体がいくつか同定されています。それらのアレル頻度は図3のとおりです¹⁹⁾。図3のように少なくともHPP保因者は数百人に一人の割合で存在することからも、日常診療において血清のALP低値に注目をする意義は高いといえます。

図3 日本人によくみられるALPL遺伝子変異のアレル頻度¹⁹⁾

ALPL遺伝子変異	アレル頻度
c.529G>A	0.0107
c.979T>C	0.0040
c.1559delT	0.0014

図2 HPPの病型と発症時期・症状・予後

病型	発症時期	症状・予後
周産期重症型 (Perinatal lethal)	胎児期～ 新生児期	重度の骨石灰化障害、膜様頭蓋、呼吸障害、ビタミンB ₆ 依存性けいれん 治療が行われなければ早期に死亡
周産期良性型 (Benign prenatal)	胎児期～ 新生児期	長管骨の彎曲 生命予後は良好
乳児型 (Infantile)	生後6ヵ月まで	発育障害、くる病様骨変化、高カルシウム血症/高カルシウム尿症、頭蓋骨縫合早期癒合症 治療が行われなければ、約50%は呼吸器合併症のため早期に死亡
小児型 (Childhood)	生後6ヵ月 ～18歳未満	乳歯早期脱落、くる病様骨変化、歩容異常 生命予後は良好
成人型 (Adult)	18歳以降	骨折、偽骨折、骨軟化症、骨密度低下、筋力低下、筋肉痛、関節痛、頭痛、歯科症状、偽痛風 生命予後は良好
歯限局型 (Odonto)	年齢は 問わない	乳歯早期脱落、歯周疾患など、症状は歯のみにとどまる 生命予後は良好

エビデンスの強さと定義

[A(強)効果の推定値に強く確信がある、B(中)効果の推定値に中程度の確信がある、C(弱)効果の推定値に対する確信は限定的である、D(とても弱い)効果の推定値がほとんど確信できない]

推奨の強さ

[1:強い推奨「実施する」または「実施しない」ことを推奨する、2:弱い推奨「実施する」または「実施しない」ことを提案する、なし:どちらともいえない]

HPPの症状

HPPの症状の多様性

HPPは、代謝性骨疾患であるにもかかわらず、骨格系以外に筋肉系、関節系、腎臓、歯などにおいても、一見すると骨に関連する疾患を想起することが困難な多彩な症状を呈します(図4)²⁰⁾。これらの症状より、骨軟化症や骨粗鬆症、リウマチ性疾患、線維筋痛症などのほかの疾患を疑われることがあります。このような症状を呈する患者さんでは、一度血清のALPが低値を示していないか確認することが大切です。

骨格系の症状

成人期HPP患者さんにおける骨折像を見ると、大腿骨転子下、中足骨、椎体などのさまざまな部位で骨折が生じることが分かります(図5)。症例によっては、偽骨折像が認められることもあります(図5のd)。

さらに、骨密度低下を示す場合もあるため、骨粗鬆症とHPPを鑑別することは、特に重要なポイントになります(図6)²¹⁾。また、骨密度低下が軽度であっても、骨構造

の変化により骨折し易くなっている事も考えられます。骨粗鬆症に関して注意すべきことは、ビスホスホネート製剤の投与です。ビスホスホネート製剤は無機ピロリン酸の合成アナログであるため、HPP患者さんに投与すると、骨石灰化障害を進行させるリスクがあります。HPP患者さんには非定型大腿骨骨折の合併が多いことも知られていますので、この点は特に注意が必要です。

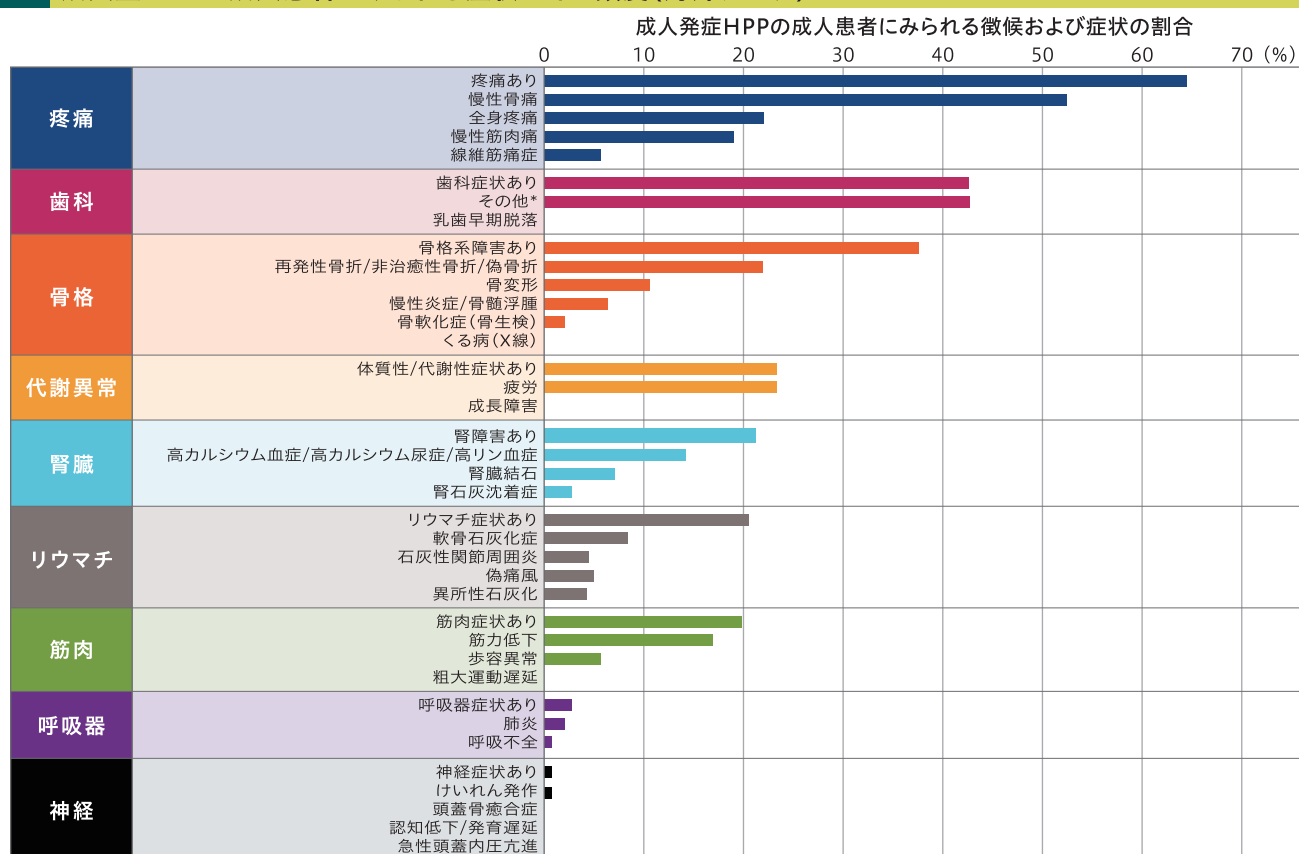
関節系の症状

関節系では、異所性石灰化、偽痛風に注意が必要です。図7の成人期HPP症例では、びまん性軟骨石灰化と筋腱付着部位の石灰化が認められます²²⁾。

疼痛と運動障害

疼痛と運動障害はHPP診断の一助になる可能性のある臨床症状です。海外の報告では、成人期HPP患者さんの95%が疼痛を有しており、活動が制限されるほど重症な疼痛がある割合も76%とされています(図8)²³⁾。

図4 成人型HPPの成人患者でみられる症状とその頻度(海外データ)²⁰⁾



*永久歯の脱落、歯のぐらつき、歯列の異常、歯数不足、歯科インプラント、ブリッジ、義歯を含む

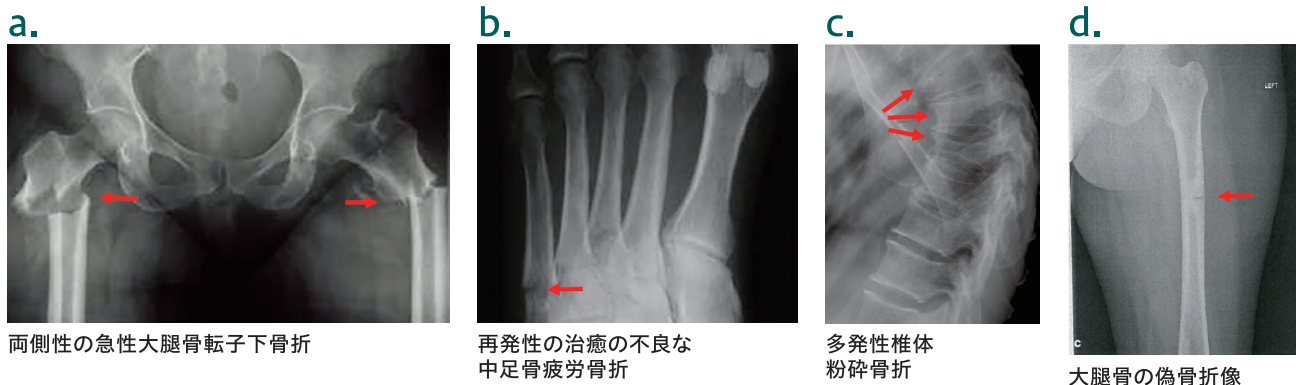
【対象】成人型HPP患者141例(未治療:139例、酵素補充療法歴あり:2例)

【方法】多国籍観察的前向き研究であるHPPのグローバルレジストリで、後ろ向き観察研究を実施した。

【評価方法】HPPの徴候および症状の発現頻度を記述した。

【リミテーション】多施設で行われたため、各施設での標準的な治療の違いや、患者の記憶による報告が、データの正確性に影響を与えた可能性がある。

図5 成人期HPP患者さんにおける骨折像



それぞれ異なるHPP患者さんのX線画像

a) Sutton RAL et al. J Bone Miner Res. 2012;27(5):987-994.

b) Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Bilezikian JP et al. eds. Principles of Bone Biology. Vol.2. 3rd ed.: Academic Press; 2008:1573-1598.

c) Cundy T et al. J Bone Miner Res. 2015;30(9):1726-1737.

d) Lawrence, JE et al. Clin Cases Miner Bone Metab. 2017; 14(3): 347-353.

図6 骨折歴ありの成人HPP患者さんにおける海綿骨の空洞化



骨折歴をもつ成人HPP患者のX線およびCT画像:
近位および遠位脛骨骨幹端および
踵骨の海綿骨における空洞化

図7 成人期HPPに認められた異所性石灰化所見 (海外データ)



びまん性軟骨石灰化と筋腱附着部の石灰化 (b) (c) (d)

成人期HPPで認められるX線所見

- 軟骨石灰化* (炎症を起こすと偽痛風になる)
- 腱附着部位の石灰化*

*PPIがカルシウムと結合したピロリン酸カルシウム二水和物の関節への蓄積によるものです。

図8 成人のHPP患者さんでは疼痛と運動障害があらわれることがあります²³⁾

成人のHPP患者さんの多くは、
重度の疼痛を経験しました(海外データ)²²⁾

疼痛がある	95% (119/125例)
活動が制限されるほど 重症な疼痛がある	76% (68/89例)
投薬を必要とする骨痛がある	69% (61/89例)

成人のHPP患者さんでは、移動のための補助器具が
必要な場合があります(海外データ)²²⁾

移動のために 補助器具が必要	60% (75/125例)
歩行器具を 使用	34% (37/108例)
車いすを 使用	22% (23/107例)

【対象】 18歳以上の小児型または成人型HPP患者125例

【主な患者特性(平均値(SD))】 調査時年齢:45.0(14.3)歳、発症時年齢:12.5(16.5)歳、罹病期間:33.5(17.1)年

【方法】 89例に対して、SF-12v2(12項目の健康関連調査票)を用いて、健康関連QOLについてインターネットでの調査(HIPS)をした。

36例に対して、約37項目の質問を行い、人口統計学的データ、HPPに関する病歴及び身体機能について電話での調査(HOST)をした。

HPPの検査所見と診断基準

HPPの検査所見

図9は、成人期HPP症例の検査所見等を示しています。この報告ではDXA(dual energy X-ray absorptiometry)の結果の中央値はいずれも-2.0SDを下回ってはいませんでした。また、カルシウム、リン、その他の骨代謝マーカーも中央値は正常範囲内でした²¹⁾。

本症例のように、HPPは症状が多様であることに加え、各種検査結果も積極的に代謝性骨疾患を疑うような値を示さない場合も珍しくなく、それにより見逃されやすい疾患であることが示唆されます。

そこでHPPを診断する鍵となるのが、血清の“ALP低値”の確認です。この報告では、ほぼ全例で血清のALPが正常下限値よりも低い値を示していました。そのため、HPPの臨床症状を呈する患者さんがいた際には、HPPを鑑別するために、血清の“ALP低値”を確認することが重要だと考えられます。

HPPの診断基準

臨床症状と血清のALP低値からHPPを疑った際には、ALPの基質である尿中ホスホエタノールアミン(PEA)が上昇していないかを保険診療内で検査可能な尿中アミノ酸分析で確認します。そして、さらに疑いが強まった際は、遺伝学的検査を実施して確定診断を行います(図10)²⁴⁾。

詳しい診断方法については、小児内分泌学会が公開している『低ホスファターゼ症診療ガイドライン』をご参照ください。

本ガイドラインは、本邦において2019年に発行されたものですが、当時は成人期HPPに対する疫学や病態に関する情報には限りがありました。

2023年にHPP国際ワーキンググループがこれまでの疫学調査をもとにしたシステマティックレビューにより、成人のHPPの診断基準を提唱しています²⁵⁾。

図9 成人期HPPにおける特徴(海外データ) -診断時年齢、身長、体重、BMI、BMD、検査所見- ²¹⁾

		全体 N=38		女性 N=30		男性 N=8	
		中央値	レンジ	中央値	レンジ	中央値	レンジ
診断時の年齢		38.0	20.0 72.0	43.5	20.0 72.0	51.0	28.0 70.0
体重(kg)		76.0	46.0 110	75.5	46.0 103.0	81.0	62.0 110.0
身長(m)		1.66	1.50 1.87	1.66	1.50 1.75	1.72	1.66 1.87
DXA							
Zスコア 腰部脊柱		-0.2	-2.5 3.6	-0.2	-2.4 3.6	-0.1	-2.5 1.0
Zスコア 左大腿骨		-0.7	-1.8 4.2	-0.7	-1.7 4.2	-0.8	-1.8 0.2
Tスコア 腰部脊柱		-0.6	-3.3 2.8	-0.4	-3.3 2.8	-1.1	-3.0 0.4
Tスコア 左大腿骨		-1.2	-3.0 3.4	-1.1	-2.4 3.4	-2.0	-3.0 0.4
臨床検査値	参考値						
Ca(mmol/l)	2.13 2.63	2.30	2.14 2.53	2.32	2.14 2.53	2.25	2.14 2.47
P(mmol/l)	0.77 1.50	1.13	0.63 1.76	1.13	0.63 1.76	1.10	0.75 1.40
PTH(ng/l) (n=35)	17 84	44.5	16.9 114.6	44.5	16.9 114.6	48.2	19.1 87.6
オステオカルシン(μg/l) (n=34)	5.4 59.1	13.5	5.5 33.2	13.5	5.6 33.2	13.5	5.5 21.3
DPD(nmol/mmol/l) (n=27)	3 7	6.0	2.0 27.0	7.0	4.0 27.0	4.0	2.0 4.0
ピリドキサル-5'-リン酸(μg/l)	<18.5	49.9	18.6 889.0	50.3	18.9 889.0	49.3	18.6 99.0
ALP(U/L)	35 104	28.5	10.0 34.0	26.5	10.0 34.0	29.5	15.0 32.0
BAP(μg/l)	5.2 24.4	3.8	1.5 6.9	3.7	1.5 6.9	4.6	2.1 5.3
25-OH-D(ng/ml) (n=35)	>30	22.1	4.1 42.8	22.1	11.6 42.8	21.6	4.1 40.6

提唱された診断基準では、確定診断に遺伝学的検査を必須とはしていない点に、本邦のガイドラインと差異がありますので、留意する必要があります(図11)²⁵⁾。し

かし、どのような臨床症状が成人期HPPを診断するために重要視されているかを知ううえで、参考になる報告となっています。

図10 低ホスファターゼ症(HPP)の診断基準²⁴⁾

主症状

1. 骨石灰化障害
骨単純X線所見として骨の低石灰化、
長管骨の変形、くる病様の骨幹端不整像
2. 乳歯の早期脱落(4歳未満の脱落)

主検査所見

1. 血清アルカリホスファターゼ(ALP)値が低い
(年齢別の正常値に注意:各施設の年齢別正常値で
判定するが、成長期の小児の血清ALP値が300IU/L
未満*である場合は、本症を疑う必要がある)

*:JSCC法

参考症状

1. ビタミンB₆依存性けいれん
2. 四肢短縮、変形

参考検査所見

1. 尿中ホスホエタノールアミンの上昇
(尿中アミノ酸分析の項目にあり)
2. 血清ピロリン酸値*の上昇
3. 乳児における高カルシウム血症

※ピロリン酸もALPの基質であるが、測定機関が限られ保険適用ではないため、あまり診断に用いられていない。

遺伝学的検査

1. 確定診断、病型診断のために組織非特異型ALP
(TNSALP) 遺伝子検査を行うことが望ましい

参考所見

1. 家族歴
2. 両親の血清ALP値の低下*

*妊婦においては、胎盤由来のALPのためALP値が上昇する

診断のカテゴリー

主症状1つ以上と血清ALP値低値があれば本症を
疑い遺伝子検査を行い確定診断する(Definite)
指定難病においては、Definite例を対象とする

図11 HPP国際ワーキンググループが提唱する成人のHPP診断基準²⁵⁾

持続的な低ALP値を伴う成人のHPP診断基準

(2つの主な診断基準に該当または、1つの主な診断基準と2つの参考診断基準に該当)

主な診断基準

- 病原性または病原性が疑われるALPL 遺伝子変異
- 基質の上昇(血漿ビタミンB₆の測定では、測定の1週間
前にピリドキシンの補充を中止する必要がある)
- 非定型大腿骨骨折(偽骨折)
- 再発性中足骨骨折

参考診断基準

- 非治癒性骨折
- 慢性的な筋骨格系の疼痛
- 非外傷性の歯の早期脱落
- 軟骨石灰化症
- 腎石灰沈着症

【方 法】 欧州及び北米のHPP患者の診療の専門家で構成されるHPP国際ワーキンググループにおいて、GRADEアプローチに沿ったシステマティックレビューを実施し、推奨事項の根拠を提供した。システマティックレビューの結果の一つとして、HPPの診断基準を提唱した。

【リミテーション】 診断基準を確立するうえでの主な課題として、用いた文献の大部分が過去のデータであり、患者数が少なくデータの質が低いことが挙げられる。

外国人乳児型及び小児型HPP患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験 (ENB-006-09/ENB-008-10試験、中間解析、海外データ)

成人期のHPP患者に対するストレンジック®の有効性および安全性を評価したエビデンスは限定的です。そこで、本冊子ではまず承認時評価資料である外国人

乳児型及び小児型HPP患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(海外データ)についてご紹介します(図12・図13・図14)^{26,27)}。

図12 試験概要^{26,27)}

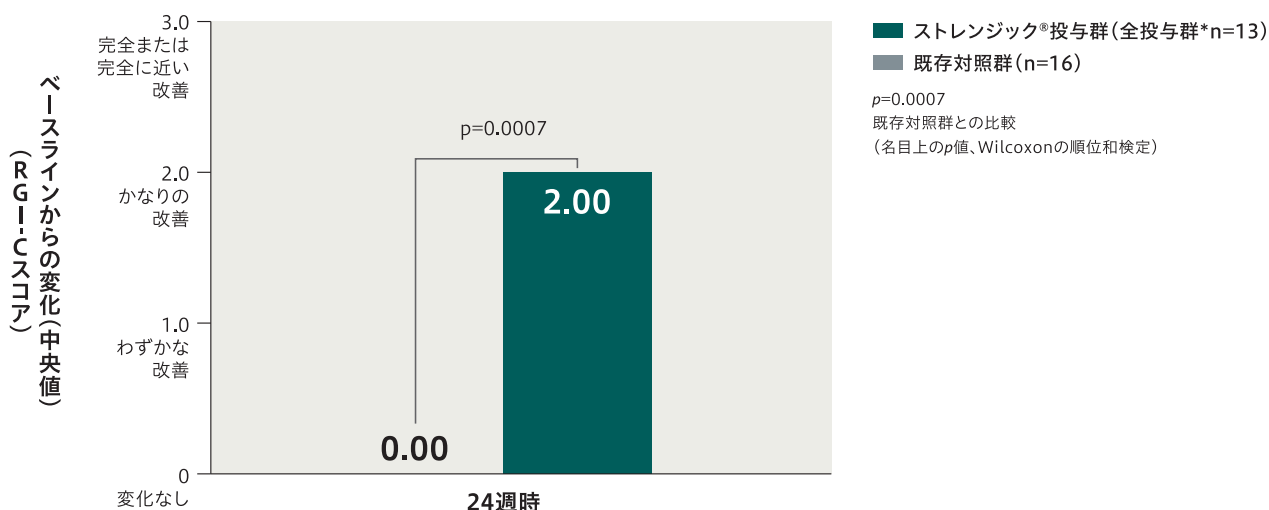
目 的	小児のHPP患者を対象として、ストレンジックの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を検討する。
対 象	乳児型HPP(初回症状が生後6ヵ月未満)または小児型HPP(初回症状が生後6ヵ月以降18歳未満)の5歳以上12歳以下の小児患者13例、既存対照患者16例
試験デザイン	多施設共同、国際共同、非盲検、用量比較、並行割り付け、既存対照試験(ENB-006-09)及びその延長試験(ENB-008-10)
方 法	被験者をストレンジック2mg/kgまたは3mg/kgの週3回(合計6mg/kg/週または9mg/kg/週)*、24週間の皮下投与に無作為に割り付けた。延長試験では、全被験者にストレンジック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回または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スコア及びくる病重症度スコア(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)、身体機能(BOT-2)障害及び生活の質(小児健康評価質問票;CHAQ、小児転帰調査指数;PODCI)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また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)を最大解析対象集団(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、またはそれを併合した結果を表示しています。

図13 ストレンジック®は、5～12歳のHPP患者さんにおけるくる病様症状を改善しました^{26,27)}

ストレンジック®投与24週におけるRGI-Cスコア中央値は2.00(範囲:0.0, 2.3)であり、既存対照群の0.00(-1.3, 2.0)と比較して、有意な重症度の改善が認められました($p=0.0007$ 、名目上の p 値、Wilcoxonの順位和検定)(主要評価項目)

ベースラインから24週時におけるRGI-Cスコアの変化〔ストレンジック®投与群と既存対照群の比較(5～12歳)〕

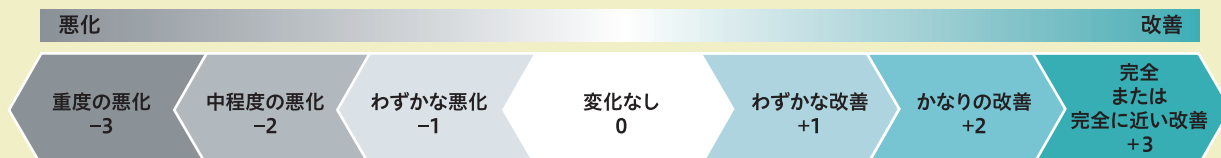


* n:解析被験者数を示す。LOCFにてデータの解析を行った。

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。被験者数は13例(6mg/kg/週群:6例、9mg/kg/週群:7例)、試験完了者は12例(6mg/kg/週群:6例、9mg/kg/週群:6例)であった。なお、既存対照群16例(乳児型HPP7例、小児型HPP9例)であった。

改善度は、RGI-C(Radiographic Global Impression of Change:X線所見の全般改善度)スコアを用いて評価しました。

●RGI-Cスケール



- スコアは、-3(HPPによるくる病様症状の重度の悪化)から、+3(HPPによるくる病様症状の完全または完全に近い改善)までの7点評価。
- スコアは、全測定時点でのベースラインからの変化を測定。
- RGI-Cは、胸部、両手関節及び両膝関節の骨格X線画像所見の変化を3名の独立した放射線医が比較し、3名の平均スコアで評価。

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。

図14

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例でした。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められませんでした。

小児期発症成人HPP患者の治療 (海外データ)

成人期HPP患者を早期診断する意義のひとつに酵素補充療法(ストレンジック®皮下注)による治療選択肢がある点が挙げられます。有効性・安全性の更なる蓄積が必要ではありますが、治療によって骨石灰化障害や運動機能の改善が期待できる可能性を示唆した研究や症例報告が近年いくつか発表されています^{28,29)}。ここでは、ストレンジック®皮下注によって幼少期より継続していた疼痛、成人後に生じた遷延治癒骨折や歩行器を必要とするような運動機能障害が改善した小児期発症の成人HPP患者の治療経過をご紹介します³⁰⁾。患者は57歳の女性で、病歴等の背景は図15のとおりでした。本症例では治療開始2年前の定期受診時に転倒が原因と考えられる重度の疼痛悪化を患者が訴えていました。CT検査にて右大腿骨転子下に偽骨折像が確認されたため髄内釘固定術が施されましたが、術後に急速かつ進行性の骨構造の劣化が認められました(図16のb)。その後も骨癒合の遷延が続いたため、酵素補充療

法が開始されました(2mg/kgを週3回皮下投与)。

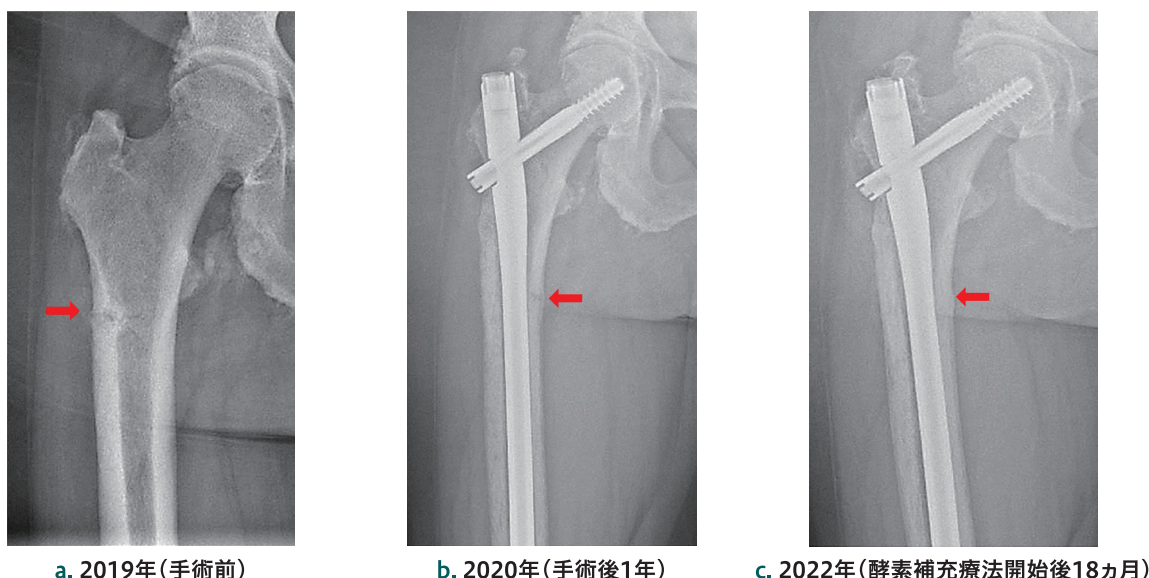
治療開始3か月後、簡易疼痛質問票(BPI,Brief Pain Inventory)を用いて疼痛の改善を評価するとベースラインと比較して重症度スコア、生活影響度スコアがそれぞれ68.2%、91.2%減少していました。18ヵ月後のX線所見では骨量減少が抑制されていることが示されました(図16のc)。治療開始時点での6分間歩行距離は160mでしたが2年後の計測では歩行器を使わずに395mを計測しました。治療中に確認された有害事象は限局的な注射部位反応でした³⁰⁾。

成人期HPPは、骨石灰化障害という構造的な疾患負荷に加え、筋力低下や運動機能障害などの機能的制限によってADL・QOLが低下しているという報告があります¹⁹⁾。そのため、本症例のように、HPPは酵素補充療法によって運動機能の改善が期待できる疾患であることを理解しておくことが重要です。

図15 小児期発症成人HPP患者の治療(海外データ)の患者背景³⁰⁾

病歴	3歳時に頭蓋縫合早期癒合症の手術歴あり。進行性の筋骨格痛、頭痛、下肢の変形を経験。23歳時には歯周病のためデンタルフレームの着用が必要となった。
家族歴	母親にHPPに関連する可能性のある症状を認めた。母方のいとこがHPPと診断された。
生化学的検査	ALP 21U/L, 生体基質であるPEAとPLPの上昇を認めた。
遺伝学的検査	p.Thr68delをヘテロ接合性に同定した。

図16 小児期発症成人HPP患者の治療(海外データ)³⁰⁾



Reprinted from Publication title, Vol / edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier.

まとめ

HPPは、ALPの活性低下により、骨格系、筋肉系、関節系、歯など全身に多彩な症状を来す遺伝性疾患です。症状の特徴から内分泌代謝科、リウマチ科、整形外科、総合診療科、歯科などさまざまな診療科を受診する可能性があります。HPPは薬物治療が可能な疾患であるため、早期に発見して適切な治療につなぐことが重要となります。そのためには多くの医師がこの疾患のことを理解しておく必要があると考えられます。

そしてHPPを見逃さないためには、血清の“ALP低値”の確認が非常に有用です。特に、「繰り返す骨折」「難治性骨折」「若年性骨粗鬆症」「歩行障害」「全身性の重度な疼痛」などの症状を呈している患者さんは血清のALP値を確認いただき、血清のALPが低値であれば、尿中アミノ酸分析で基質であるPEA（ホスホエタノールアミン）の上昇がないかを確認し、高値が認められた場合は遺伝学的検査が実施できる施設へご紹介をご検討ください。

Reference

- 1) Rockman-Greenberg, C. *Pediatric Endocrinol Rev.* 2013; 10(2): 380-388.
- 2) Fraser, D. *Am J Med.* 1957; 22(5): 730-746.
- 3) Whyte, M. (2008). Hypophosphatasia. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin JT (Eds.), *Principles of Bone Biology*, 3rd Ed. Academic Press. Chap 73.
- 4) Whyte, The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Vol 4, 8th ed, 2001.
- 5) Whyte MP, et al. *J Pediatr.* 2019;209:116-124.e4. [本研究はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援を受けて実施しました]
- 6) Balasubramaniam S, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: S25-S33.
- 7) Collmann H, et al. *Childs Nerv Syst.* 2009; 25: 217-223.
- 8) Baumgartner-Sigl S, et al. *Bone.* 2007; 40: 1655-1661.
- 9) Chuck AJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48: 571-576.
- 10) Mohn A, et al. *Acta Paediatr.* 2011; 100: e43-e46.
- 11) Bliuc D, et al. *JAMA.* 2009; 301: 513-521.
- 12) Anderson HC, et al. *Am J Pathol.* 1997; 151: 1555-1561.
- 13) Plecko B, et al. *Can J Neurol Sci.* 2009; 36: S73-S77.
- 14) 低ホスファターゼ症診療ガイドライン作成委員会、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築」研究班(研究開発代表者大藺恵一)「低ホスファターゼ症診療ガイドライン(p.4,5)」<http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20190111.pdf>(2024年6月)
- 15) Furuya T, et al. *Mod Rheumatol.* 2024 Mar 13;roae025. doi: 10.1093/mr/roae025. Online ahead of print.
- 16) Alonso N, et al. *J Bone Miner Res.* 2020; 35(4): 657-661.
- 17) Watanabe A, et al. *J Hum Genet.* 2011; 56(2): 166-168.
- 18) Mornet E. *Arch Pediatr.* 2017; 24(5):S551-S561.
- 19) Nagata M, et al. *J Hum Genet.* 2020; 65(3):337-343.
- 20) Dahir KM, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):277. [本研究はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援を受けて実施されました]
- 21) Schmidt T, et al. *Osteoporosis Int.* 2017; 28(9): 2653-2662.
- 22) McKiernan FE et al. *J Bone Miner Res.* 2014; 29(7): 1651-1660. [本研究はAlexion Pharmaceuticals, Inc.による資金提供はじめサポートを受けて実施しました]
- 23) Weber TJ, et al. *Metabolism.* 2016; 65(10):1522-1530.
- 24) 低ホスファターゼ症診療ガイドライン作成委員会、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築」研究班(研究開発代表者大藺恵一)「低ホスファターゼ症診療ガイドライン(P.6,7)」<http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20190111.pdf>(2024年6月)
- 25) Khan AA, et al. *Osteoporosis Int.* 2024; 35(3): 431-438.
- 26) 社内資料(ENB-006-09/ENB-008-10試験)承認時評価資料
- 27) Whyte MP, et al. *JCI insight.* 2016;1(9): e85971.[本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援を受けて実施しました]
- 28) Ramde H, et al. *J Endocr Soc.* 2017; 1(9): 1188-1193.
- 29) Dahir KM, et al. *JBM Plus.* 2024; 8(8): ziae062. [本研究はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援を受けて実施しました]
- 30) Zervou Z, et al. *Eur J Med Genet.* 2024; 68: 104915.

低ホスファターゼ症治療剤 薬価基準収載



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

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	ストレンジック 皮下注 18mg/0.45mL	ストレンジック 皮下注 28mg/0.7mL	ストレンジック 皮下注 40mg/1mL	ストレンジック 皮下注 80mg/0.8mL	
有効成分	アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え） [※]	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	ストレンジック 皮下注 18mg/0.45mL	ストレンジック 皮下注 28mg/0.7mL	ストレンジック 皮下注 40mg/1mL	ストレンジック 皮下注 80mg/0.8mL
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)				

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

- 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、失関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]
- 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。
- 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。
- 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]
- 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に実施するなど、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) を定期的に実施するなど、観察を十分に行うこと。
- 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法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
 - 投与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。
 - 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。
 - 本剤の注射方法の説明書を必ず読むよう指導すること。

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	-

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ヵ所あたりの最大投与量は、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。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 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

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】メディカルインフォメーションセンター TEL: 0120-577-657

STRENSIQ®、ストレンジック®はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の登録商標です。

詳細は電子添文をご参照ください。

電子添文の改訂には十分ご注意ください。

HPP-087 (1)-2409

2024年9月作成