

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

低ホスファターゼ症治療剤
 アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）製剤
 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
 STRENSIQ® for Subcutaneous Injection

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	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）
規格・含量	ストレンジック®皮下注 12 mg/0.3 mL： 1 バイアル（0.3 mL）中アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）12 mg 含有 ストレンジック®皮下注 18 mg/0.45 mL： 1 バイアル（0.45 mL）中アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）18 mg 含有 ストレンジック®皮下注 28 mg/0.7 mL： 1 バイアル（0.7 mL）中アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）28 mg 含有 ストレンジック®皮下注 40 mg/1 mL： 1 バイアル（1 mL）中アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）40 mg 含有 ストレンジック®皮下注 80 mg/0.8 mL： 1 バイアル（0.8 mL）中アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）80 mg 含有
一般名	和名：アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Asfotase Alfa（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日 2015年7月3日 薬価基準収載年月日 2015年8月31日 販売開始年月日 2015年8月31日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アレクシオンファーマ合同会社 製造元：Alexion Pharmaceuticals, Inc.（米国）
医薬品情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 フリーダイヤル 0120-577657 受付時間：9:00～18:00（土、日、祝日及び当社休業日を除く） ストレンジック®皮下注 総合サイト： https://strensiq.jp/

本 IF は 2022 年 6 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の

注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	30
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ..	30
2. 製品の治療学的特性	2	2. 薬理作用	30
3. 製品の製剤学的特性	2	VII. 薬物動態に関する項目	39
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 血中濃度の推移	39
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	2. 薬物速度論的パラメータ	41
6. RMPの概要	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析	42
II. 名称に関する項目	4	4. 吸収	43
1. 販売名	4	5. 分布	43
2. 一般名	4	6. 代謝	44
3. 構造式又は示性式	4	7. 排泄	44
4. 分子式及び分子量	6	8. トランスポーターに関する情報	45
5. 化学名（命名法）又は本質	6	9. 透析等による除去率	45
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	10. 特定の背景を有する患者	45
III. 有効成分に関する項目	7	11. その他	45
1. 物理化学的性質	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	46
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	1. 警告内容とその理由	46
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	2. 禁忌内容とその理由	46
IV. 製剤に関する項目	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..	46
1. 剤形	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..	46
2. 製剤の組成	9	5. 重要な基本的注意とその理由	46
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..	48
4. 力価	10	7. 相互作用	49
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	8. 副作用	49
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	10. 過量投与	53
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..	10	11. 適用上の注意	53
9. 溶出性	11	12. その他の注意	54
10. 容器・包装	11	IX. 非臨床試験に関する項目	55
11. 別途提供される資材類	11	1. 薬理試験	55
12. その他	11	2. 毒性試験	55
V. 治療に関する項目	12	X. 管理的事項に関する項目	60
1. 効能又は効果	12	1. 規制区分	60
2. 効能又は効果に関連する注意	12	2. 有効期間	60
3. 用法及び用量	12	3. 包装状態での貯法	60
4. 用法及び用量に関連する注意	13	4. 取扱い上の注意	60
5. 臨床成績	13	5. 患者向け資材	60

6. 同一成分・同効薬	60	X I. 文献	62
7. 国際誕生年月日	60	1. 引用文献	62
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	61	2. その他の参考文献	62
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	61	X II. 参考資料	63
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	61	1. 主な外国での発売状況	64
11. 再審査期間	61	2. 海外における臨床支援情報	64
12. 投薬期間制限に関する情報	61	X III. 備考	66
13. 各種コード	61	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	66
14. 保険給付上の注意	61	2. その他の関連資料	66

略語表

略語	略語内容
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
BOT-2	運動熟練度検査第2版
Cavg	平均濃度
Cavg, ss	定常状態における投与間隔内の平均濃度
CL	クリアランス
C _{max}	最高血清中濃度
eGFR	推算糸球体濾過量
E _{max}	最大効果
FcRn	胎児性 Fc 受容体
K _a	吸収速度定数
LOCF	Last Observation Carried Forward
6MWT	6分間歩行検査
NOAEL	無毒性量
PD	薬力学
PK	薬物動態
Pi	無機リン酸
PLP	ピリドキサーール 5'-リン酸
pNP	p-ニトロフェノール
pNPP	p-ニトロフェニルリン酸
Pop-PK	母集団薬物動態
PPi	無機ピロリン酸
RGI-C	X線画像所見の全般的変化
RSS	くる病重症度スコア
TK	トキシコキネティクス
t _{max}	最高血清中濃度到達時間
TNSALP	組織非特異型アルカリホスファターゼ
t _{1/2}	半減期
HPP	低ホスファターゼ症
VPC	視覚的予測チェック

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ストレンジック®皮下注（以下、本剤）は、低ホスファターゼ症（Hypophosphatasia：以下、HPP）の治療を目的として Enobia Pharma 社によって開発が開始されたアスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下、アスホターゼ アルファ）を有効成分とする融合タンパク質製剤である。アスホターゼ アルファは、ヒト遺伝子組換え組織非特異型アルカリホスファターゼ（以下、TNSALP）触媒ドメイン、ヒト免疫グロブリン Fc ドメインおよび 10 個のアスパラギン酸ペプチドから構成され、骨を標的とする。

アルカリホスファターゼ（以下、ALP）は、自然界に広く分布するタンパク質である¹。TNSALP は、特に肝臓、腎臓、および骨で高発現している。骨において、骨芽細胞の細胞膜上の TNSALP は骨石灰化の阻害物質である無機ピロリン酸（以下、PPi）を分解し、無機リン酸（以下、Pi）の濃度を増加させる。Pi はカルシウムとともにヒドロキシアパタイトの結晶を形成し、類骨に沈着して石灰化を生じる。

HPP は、TNSALP をコードする遺伝子の機能欠損変異に起因する、死に至る可能性がある稀で重篤な遺伝性疾患である²。HPP は骨石灰化障害、リン酸やカルシウムの調節障害を特徴とし、くる病・骨軟化症様の骨の変形や破壊、疼痛及び顕著な筋力低下、呼吸不全、痙攣発作、腎機能障害、歯の異常など複数の重要臓器の進行性障害に至る。本剤承認前は使用可能な承認された HPP 治療薬はなく、患者管理の中心は対症療法で疾患進行を防止するものではないため、多くの患者が重大な合併症を発現する。HPP による未成年患者の主な死亡原因は呼吸不全である。最も重症な未成年患者における死亡率は 50%～100%である^{3,4,5}。

乳児期には、胸郭形成が不十分であることが多く、自発呼吸ができないことが多いため、対症療法として気管挿管による機械的人工呼吸等の呼吸管理が実施されている。また骨の石灰化が障害されることによって起こる高カルシウム血症に対しては、食事中カルシウムの制限又はカルシウム排泄促進のため利尿薬の投与が実施されている。また、ALP の生体内基質であるピリドキサル 5'-リン酸（PLP）が加水分解されないため、中枢神経系のビタミン B6 が不足することによって痙攣発作等がみられ、この痙攣発作に対してはピリドキサル等のビタミン B6 製剤の投与が実施される。また、膜性骨の石灰化による頭蓋骨縫合早期癒合症がみられるため、この場合は外科的手術を必要とする。青年期及び成人期まで生存した患者では、再発性かつ非治癒性の骨折、脱力、関節炎の他、内固定具を抜去できない（骨折の再発リスクのため）、疼痛、歩行補助器具（車椅子、歩行器、杖）を要するといった、長期的な臨床的続発症が認められる。このようなことから、Enobia Pharma 社はアスホターゼ アルファの開発を開始した。アスホターゼ アルファは、726 個のアミノ酸からなる可溶性糖タンパク質のホモ二量体で、各単量体はヒト TNSALP の触媒ドメイン、アスホターゼ アルファの精製を容易にするためのヒト免疫グロブリン IgG1 の Fc ドメイン及び骨を標的とする際に機能するデカアスパラギン酸ペプチドドメイン（アスパラギン酸残基 10 個の連続配列）から構成されている^{6,7}。アスホターゼ アルファが欠損している骨の TNSALP を補充することによって、骨石灰化を阻害する PPi が分解されるとともに生成した Pi がカルシウムと結合し、ヒドロキシアパタイト結晶の生成と骨の石灰化が促進されて、正常な骨格形成が促される。

Alexion Pharma 社は、2011 年 12 月に Enobia Pharma 社から本剤のすべての権利を承継し、Alexion 社が開発を行った。海外において、2008 年より成人の HPP 患者を対象とし、第 I 相試験が開始された。続いて重症の周産期型又は乳児型 HPP 患者を対象とした ENB-002-08 試験を実施した。また、HPP 患者は幅広い年齢層にみられることから、5 歳～12 歳の乳児型 HPP 患者又は小児型 HPP 患者を対象とした 006-09 試験を 2009 年 9 月より開始した。その後、13 歳以上の小児型又は成人

型 HPP 患者を対象とした ENB-009-10 試験を 2010 年 6 月から開始した。次に、2010 年 7 月より、日本も参加した 5 歳以下の周産期型又は乳児型 HPP 患者を対象に 6mg/kg/週を皮下投与する ENB-010-10 試験を開始した。

海外において、本剤は、欧州医薬品庁およびアメリカ食品医薬品局に承認申請し、2015 年 6 月に小児発症の低ホスファターゼ症患者の骨関連症状に対する長期間の酵素補充療法として欧州医薬品庁の医薬品委員会より承認勧告を受領した。また、2015 年 8 月にカナダおよび欧州医薬品庁、2015 年 9 月にアイスランドおよびノルウェー、2015 年 10 月にアメリカ食品医薬品局、2016 年 1 月にオーストラリア、2016 年 2 月にイスラエルおよび大韓民国で承認された。2021 年 7 月現在、44 カ国で承認されている。

国内において、本剤は、2014 年 8 月に希少疾病用医薬品の指定を受けた。2014 年 10 月に医薬品製造販売承認を申請し、2015 年 7 月承認、同年 8 月発売に至った。HPP は、2014 年 5 月に小児慢性特定疾病の対象疾病として、2015 年 5 月に指定難病に指定された。

2. 製品の治療学的特性

- 1) HPP 患者において、TNSALP 基質代謝の改善、骨石灰化の改善、又は骨格症状の改善が確認された。 (「V. 5. 臨床成績」の項参照)
- 2) 骨石灰化障害の改善は、長期にわたることが示された。 (「V. 5. 臨床成績」の項参照)
- 3) 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 37 例 (52.1%)、注射部位変色 17 例 (23.9%)、注射部位疼痛 16 例 (22.5%)、注射部位そう痒感 14 例 (19.7%)、注射部位斑 11 例 (15.5%) および注射部位腫脹 11 例 (15.5%) 等であった。日本人の被験者では、5 例中 1 例に悪寒と発熱の副作用が認められた。 (「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 本剤は、ヒト遺伝子組換え TNSALP 触媒ドメイン、精製を容易にするヒト免疫グロブリン Fc ドメインおよびデカアスパラギン酸ペプチドドメインからなる、骨を標的とした融合タンパク質製剤である。 (「I. 1. 開発の経緯」の項参照)
- 2) 本剤を皮下投与することで TNSALP 酵素活性が補われる。 (「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- 3) 本剤の C 末端にあるデカアスパラギン酸ペプチドドメインがヒドロキシapatite に対して高い親和性を示すため、皮下投与したアスホターゼ アルファは骨組織に局在し、HPP の酵素補充療法として有効性を発揮する。 (「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資料 ストレンジック®皮下注 安全性・投与量に関する注意 (「XIII. 備考」の項参照) ・患者向け資料 ストレンジック®の治療を受ける患者さんとご家族の方へ (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は、HPP を予定効能・効果として 2014 年 (平成 26 年) 8 月 21 日に厚生労働大臣により希少疾病用医薬品に指定された (指定番号 (26 薬) 第 346 号)。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

<p>21. 承認条件</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の使用前に医療機関及び医師に本剤の適正使用に関する納入前の情報提供を行い、適正使用を確保するため、流通管理を実施している。

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
注射部位反応	抗アスホターゼ アルファ抗体産生の影響	長期投与時の安全性
投与時反応	異所性石灰化	
低カルシウム血症	頭蓋骨縫合早期癒合症	
有効性に関する検討事項		
長期投与時の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
長期の特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
長期の特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（ストレンジック皮下注 安全性・投与量に関する注意）による情報提供
患者向け資材（ストレンジックの治療を受ける患者さんとご家族の方へ）による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

STRENSIQ® for Subcutaneous Injection

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Asfotase Alfa（Genetical Recombination）（JAN）
asfotase alfa（INN）

(3) ステム（Stem）

アルカリ a
ホスファターゼ -fo-
酵素 -ase
糖タンパク質 alfa

3. 構造式又は示性式

アスホターゼ アルファのアミノ酸配列、ジスルフィド結合及び主な糖鎖の推定構造を図II-1に示す。

```

LVPEKEKDPK YWRDQAQETL KYALELQKLN TNVAKNVIMF LGDGMGVSTV
TAARILKGQL HHNPGEETRL EMDKFPFVAL SKTYNTNAQV PDSAGTATAY
LCGVKANEGT VGVSAATERS RCNTTQGNEV TSILRWAKDA GKSVGIVTTT
RVNHATPSAA YAHSADRDWY SDNEMPPEAL SQGCKDIAYQ LMHNIRDIDV
IMGGGRKMY PKNKTDVEYE SDEKARGTRL DGLDLVDTWK SFKPRYKSHH
FIWNRTELLT LDPHNVDYLL GLFEPGDMQY ELNRNNVTDV SLSEMVVVAI
QILRKNPKGF FLLVEGGRID HGHHEGKAKQ ALHEAVEMDR AIGQAGSLTS
SEDTLTVVTA DSHVFTFGG YTPRGNSIFG LAPMLSDDTK KPFTAILYGN
GPGYKVVGGE RENVSMVDYA HNNYQAQSAV PLRHETHGGE DVAVFSKGPV
AHLHGVHEQ NYVPHVMAYA ACIGANLGHG APASSLKDKT HTCPCCPAPE
LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE
VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE
KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES
NGQPENNYKT TTPVLDSGGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH
NHYTQKSLSL SPGKDIDDDD DDDDDD

```

2

C493 - C493, C496 - C496 : サブユニット間ジスルフィド結合
N123, N213, N254, N286, N413, N564 : 糖鎖結合

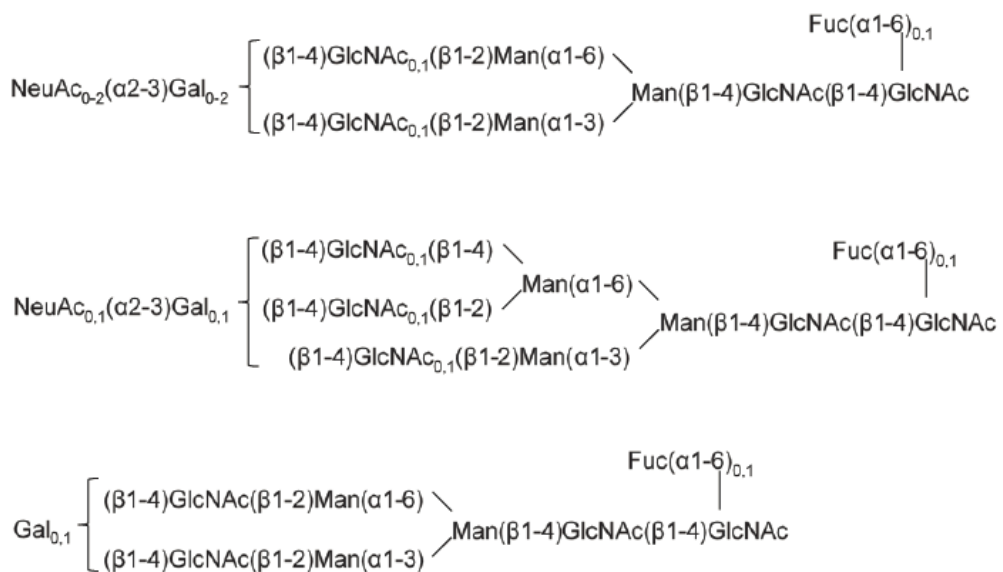


図 II-1. アスホターゼ アルファのアミノ酸配列、ジスルフィド結合及び主な糖鎖の推定構造

4. 分子式及び分子量

分子式：C₇₁₀₈H₁₁₀₀₈N₁₉₆₈O₂₂₀₆S₅₆ (タンパク質部分、2 量体)

分子量：約 180,000

5. 化学名（命名法）又は本質

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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ALXN1215、ENB-0040、sALP-FcD10、Product 5068

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・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。

(2) 溶解性

水溶液のため該当しない。

(3) 吸湿性

水溶液のため該当しない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない。

(5) 酸塩基解離定数

該当しない。

(6) 分配係数

該当しない。

(7) その他の主な示性値

pH : 7.1～7.5

浸透圧 :

ストレンジック®皮下注 12mg/0.3mL 315～369 mOsm/kg

ストレンジック®皮下注 18mg/0.45mL 315～369 mOsm/kg

ストレンジック®皮下注 28mg/0.7mL 315～369 mOsm/kg

ストレンジック®皮下注 40mg/1mL 315～369 mOsm/kg

ストレンジック®皮下注 80mg/0.8mL 320～380 mOsm/kg

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-1. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃ 遮光	50 mL 低密度ポリエチレン容器／水平	24 ヶ月	変化なし
加速試験	23～27℃ 遮光	50 mL 低密度ポリエチレン容器／水平	12 ヶ月	経時変化が認められ、9 ヶ月間以降では一部の試験項目で規格値を逸脱。
苛酷試験* 振動試験	2～8℃ 遮光	80 mg／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 80 mg／バイアル	総照度 120 万 Lux・hr 以上および総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上	光による影響を受けやすい

*原薬及び製剤（100 mg/mL）の処方は同一であることから、製剤を用いて実施した

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- ①ペプチドマップ
- ②電荷アイソフォーム

定量法

タンパク質濃度（紫外可視吸光度測定法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

皮下注射用溶液剤

(2) 製剤の外観及び性状

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。

(3) 識別コード

該当しない。

(4) 製剤の物性

pH：7.1～7.5

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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。

(2) 電解質の濃度

該当しない。

(3) 熱量

該当しない。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

4. 力価

製剤の比活性：620～1250 単位/mg

酵素活性の1単位は、37℃で1分間にp-ニトロフェニルリン酸（pNPP）を分解しp-ニトロフェノール（pNP）1 μmol を生成する酵素量。

5. 混入する可能性のある夾雑物

- ① 高分子種（凝集体）
- ② 低分子種（切断体）
- ③ 酸性種
- ④ 塩基性種

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1. 製剤の各種条件下における安定性

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	倒立および正立 12 mg/バイアル 18 mg/バイアル 28 mg/バイアル 40 mg/バイアル 80 mg/バイアル	36 ヶ月	変化なし
加速試験	23～27℃ 遮光	倒立および正立 12 mg/バイアル 18 mg/バイアル 28 mg/バイアル 40 mg/バイアル 80 mg/バイアル	12 ヶ月	経時変化が認められ、6 ヶ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	12 mg/バイアル 40 mg/バイアル 80 mg/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 12 mg/バイアル 40 mg/バイアル 80 mg/バイアル	総照度 120 万 Lux・hr 以上および総近紫外放 射エネルギー200 W・ h/m ² 以上	光による影響を受けやすい

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし。

他剤との混注は行わないこと。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照。

9. 溶出性

該当しない。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない。

(2) 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

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

包装	バイアル	栓	密封シール
材質	無色ガラス (2 mL)	フッ素樹脂コーティング、 シリコン処理ブチルゴム	ポリプロピレン製フリップオフ キャップ付きアルミニウム

11. 別途提供される資材類

本剤の自己注射を始めるにあたってのスターターパック

内容物：トートバッグ、保冷バッグ、保冷剤、自己注射マニュアル、注射器廃棄容器、
注射トレーニングパッド、トレーニング用サンプルバイアル

12. その他

該当事項なし。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 低ホスファターゼ症

(解説)

HPPは、TNSALPをコードしている遺伝子の機能欠損変異によって引き起こされる、重篤かつ生命に関わる非常に稀な遺伝性疾患である⁴。HPPの病態は、TNSALPの基質であるPPiの濃度上昇により、骨基質の石灰化が阻害されることによって生じる互いに関連する多くの臨床症状によって特徴づけられる。

この骨基質の石灰化障害は、成人では骨軟化症を引き起こし、幼児と小児にはくる病（骨石灰化異常、長管骨変形と成長異常）を引き起こす。最も重症なHPP患者では、死亡率が50～100%と報告されており、その主な原因は呼吸不全である^{3,4}。思春期や成人まで成長することができたHPP患者では、再発性で難治性の骨折や、関節炎、骨折再発の危険があるため骨内固定器具を抜去できないといった臨床的後遺症が残り、移動補助器具（車いす、車輪付き歩行器具、杖など）を必要とする。

HPPの症状に対して臨床試験で使用される確立された評価項目はなかった。そのため、ALPの酵素活性の指標と考えられる生化学的パラメータの測定から、レントゲン検査・骨生検によって確認される骨石灰化、疾患の進行状況によって特徴づけられる一連の臨床症状、運動・行動発達・筋力といった運動機能の改善、生命予後に関連する呼吸機能・生存率や日常活動・疼痛に至るまでの事象を開発試験の評価項目とした。

臨床試験の結果、HPP患者において、TNSALP基質代謝の改善（ENB-010-10試験、ENB-006-09/008-10試験、ENB-009-10試験、ENB-002-08/003-08試験）、骨石灰化の改善（オステオイドの減少）（ENB-006-09/008-10試験）、くる病様症状の改善（ENB-010-10試験、ENB-006-09/008-10試験、ENB-002-08/003-08試験）、身体機能、歩行、筋力または日常生活活動の改善（ENB-010-10試験、ENB-006-09/008-10試験、ENB-009-10試験、ENB-002-08/003-08試験）が確認された。

以上のことから、先天性のTNSALP欠損症であるHPPに本剤によってTNSALPを補充することにより、HPPの石灰化障害を改善し、それに伴うHPPの諸症状を改善することから、効能・効果を「低ホスファターゼ症」とするのが妥当と考えた。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(解説)

用法・用量については、周産期型／乳児型HPP患者集団のTNSALP基質（PPi、PLP）及び有効

性（くる病重症度スコア [RSS] 及び X 線画像所見の全般的変化 [RGI-C]）のデータに関して有意な PK-PD 関係が示された。Cox 比例ハザード解析では、アスホターゼ アルファの PK 活性（Cavg；初回投与後の平均濃度、初回投与後の累積 AUC/時間として算出）が上昇するにつれ生存期間は延長した。また、小児型 HPP 患者集団の TNSALP 基質（PPi、PLP）及び有効性（RSS、RGI-C、運動熟練度検査第2版（以下、BOT-2）、6分間歩行検査（以下、6MWT））のデータに関して有意な PK-PD 関係が示された。一方、周産期型/乳児型及び小児型 HPP 患者集団では、PK と安全性評価項目（異所性石灰化、注射/注入関連反応及び注射部位反応）との間に関連性は認められなかった。

以上の様に用法・用量と臨床効果の関係から、HPP 患者集団に対する 6 mg/kg/週の用量設定の妥当性が示された。この用量は、HPP 患者を対象に実施した臨床試験で最も高頻度に使用された投与量であった。モデルによるシミュレーションの結果、1 週あたりの総用量が 6 mg/kg であれば投与頻度（1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回）は PK-PD に有意に影響しないことが示された。

以上、統合 PK-PD 解析を実施し、TNSALP 基質濃度から生存期間を含む臨床関連項目まで、生物学的に相互に関連する一連の HPP 関連評価項目を評価した。これらの評価項目全般で有意かつ一貫した曝露量-応答関係が認められ、6 mg/kg/週で確実な有効性が得られたことから、HPP 患者に対する用量設定の妥当性が示された。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の臨床開発試験には、乳幼児、小児、青少年及び成人の幅広い年代層の患者（周産期型、乳児型、小児型及び成人型 HPP の患者集団）を組入れた。適応症を裏付けるデータ解析には、カットオフ日時点で実施中又は終了した 7 本の臨床試験（2 本の延長試験を含む）及び 1 本のレトロスペクティブ自然経過観察試験のデータが含まれている。

本剤の臨床試験一覧を以下に示した（表 V-1）。

- 主要な非盲検試験の ENB-002-08 試験とその延長である ENB-003-08 試験、ENB-010-10 試験、及び ENB-006-09 試験とその延長である ENB-008-10 試験
- 対照比較非盲検サポート試験である ENB-009-10 試験
- レトロスペクティブ自然経過観察試験である ENB-011-10 試験
- 追加試験としての短期 30 日間安全性・忍容性及び PK 試験である ENB-001-08 試験

全体的な解析対象集団には本剤を投与した計 71 例の被験者が含まれる。治療開始時の年齢範囲は生後 1 日～66 歳であった。また、同じ選択基準でレトロスペクティブ自然経過観察試験を実施し、未治療群における全生存期間及び侵襲的人工呼吸器非使用生存期間の比較データを収集した。

表 V-1. 臨床試験一覧

	ENB-001-08 ^{a)}	ENB-002-08/ ENB-003-08 ^{b)}	ENB-010-10	ENB-006-09/ ENB-008-10 ^{c)}	ENB-009-10	ENB-011-10
試験デザイン	多施設共同、国際共同、非盲検、用量漸増、安全性及び有効性、PK、PD 試験	多施設共同、国際共同、非盲検、単群割付け、安全性及び有効性、PK 試験 (延長あり)	多施設共同、国際共同、非盲検、安全性及び有効性、PK 試験	多施設共同、国際共同、非盲検、用量比較、並行割付け、既存対照、安全性及び有効性、PK、PD 試験 (延長あり)	無作為化、多施設共同、国際共同、非盲検、用量設定、同時対照、安全性及び有効性、PK 試験	自然経過観察試験
試験の相	第 I 相	第 II 相	第 II 相	第 II 相	第 II 相	
国名	カナダ、米国	カナダ、UAE、UK、米国	カナダ、ドイツ、日本、台湾、トルコ、米国	カナダ、米国	カナダ、米国	カナダ、ドイツ、スペイン、スイス、オーストラリア、台湾、米国
カットオフ日時点での試験実施状況	完了	完了/実施中	登録中で実施中	完了/実施中	実施中	完了
登録例数	6	11/10	28 ^{d)}	13/12	19	48
完了例数 ^{e)}	6	10/9 ^{e)}	25 ^{e)}	12/12 ^{e)}	18 ^{e)}	48
登録時年齢	24~58 歳	0.5~35 ヶ月	0 ^{f)} ~72 ヶ月	6~12 歳	13~66 歳	1.6~19.7 歳
追跡期間	該当せず	36 ヶ月以上	12 ヶ月以上	36 ヶ月以上	18 ヶ月以上	該当せず
投与方法	<p>コホート 1: 3mg/kg を単回静脈内投与後、1mg/kg を週 1 回 3 週間皮下投与。</p> <p>コホート 2: 3mg/kg を単回静脈内投与後、2mg/kg を週 1 回 3 週間皮下投与。</p>	<p>2mg/kg を単回静脈内投与。</p> <p>1 週間の観察期間後、1mg/kg を週 3 回皮下投与。1 ヶ月以上経過後は体重の変化、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/回まで用量調節できるものとした。</p> <p>ENB-003-08 試験における初回投与量は、ENB-002-08 試験の投与 24 週の来院時の投与量と同量とした。</p>	<p>本剤 1mg/kg の週 6 回、又は 2mg/kg の週 3 回のいずれかで、合計 6mg/kg/週皮下投与。</p> <p>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た。</p>	<p>本剤 1 回 2mg/kg を週 3 回、又は 1 回 3mg/kg を週 3 回、24 週間皮下投与。投与 24 週後は、1 回 1mg/kg を週 3 回 3~9 ヶ月間皮下投与。</p> <p>治験実施計画書改訂により、1 回 1mg/kg を週 6 回、又は 1 回 2mg/kg を週 3 回皮下投与。</p>	<p>投与せず (対照)、あるいは本剤 0.3mg/kg 又は 0.5mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与。</p> <p>投与 24~48 週後は、全例に 0.5mg/kg を 1 日 1 回皮下投与。</p> <p>投与 48 週以降は 1 回 1mg/kg を週 6 回皮下投与。</p>	該当せず

a) ENB-001-08 試験は有効性及び安全性の統合解析には含まれない。ENB-001-08 試験に登録した 6 例のうち 4 例は INB-009-10 試験にも登録したため、1 回だけ数えた。

b) ENB-003-08 試験は ENB-002-08 試験の延長試験である。元の試験から延長試験に移った被験者は 1 回だけ数えた。

c) ENB-008-10 試験は ENB-006-09 試験の延長試験である。元の試験から延長試験に移った被験者は 1 回だけ数えた。

d) ENB-010-10 試験は患者登録を継続中である。

e) カットオフ日時点で実施中の試験の完了例数は、カットオフ日時点に本剤による治療を継続していた被験者数を反映している。

f) 1 例は生後 1 日で本剤が初回投与された。

(2) 臨床薬理試験

HPP 患者を対象とした 5 本の臨床試験 (ENB-001-08 試験、ENB-002-08/003-08 試験、ENB-006-09/008-10 試験、ENB-009-10 試験及び ENB-010-10 試験) のデータベース及び PK 試験データベースをもとに、表 V-2 に示した評価項目 (標的に対する作用から臨床的有用性までの生物学的に相互依存的な一連の階層的な評価項目) ごとに母集団薬物動態 (Pop-PK) 及び PK-PD モデルを作成し、本剤の用法・用量が異なるそれぞれの応答がどのように変化するかを検討するため、曝露量-応答関係のシミュレーションを実施した。なお、モデリングに使用した臨床データには生後 1 日から 66 歳までの被験者 60 例 (女性 31 例、男性 29 例) のデータが含まれていた。ベースライン時の体重は 2.1~96.4 kg の範囲だった。PK データには静脈内投与後のデータ (135 測定値) と皮下投与後のデータ (1048 測定値) が両方含まれていた。

表 V-2. モデル作成に用いた臨床データの概要

項目	症例数	PK ^{a)}	PLP ^{b)}	PPi ^{c)}	RSS ^{d)}	RGI-C ^{e)}	BOT-2 ^{f)}	6MWT ^{g)}
測定数 ^{h)}	60	1,318	655	598	337	315	260	253
分析データ数 ⁱ⁾	57	1,183	436 ^{j)}	481	155	130	64	161
分析データ率 (%)	95	90	67	80	46	41	25	64

- a) 薬物動態、b) ビリドキサル 5'-リン酸、c) 無機ピロリン酸、d) くる病重症度スコア、
 e) X 線画像所見の全般的変化、f) 運動熱練度検査、g) 6 分間歩行検査、
 h) 収集したデータ総数、i) モデリングに使用したデータ数、
 j) ビタミン B₆ を併用した被験者から得られた 63 測定値は除外した。

1) 本剤の薬物動態

「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

2) 曝露量-応答関係のシミュレーション

PD 評価項目 (PPi、PLP、X 線関連評価項目 RGI-C 及び RSS、機能的有効性評価項目 BOT-2 及び 6MWT) に対して、PK-PD モデルを用いて、さまざまな用法・用量で予想される曝露量-応答関係のシミュレーションを実施した。

その結果、PPi および PLP では、用量に比例した濃度の低下が認められ、約 6mg/kg (1mg/kg を週 6 回又は 2mg/kg を週 3 回) の用量では生理学的な正常値まで低下し、効果はプラトーに達した。ベースラインの年齢が 4 歳以上 13 歳未満の小児型 HPP の被験者における 72 週目の X 線関連有効性評価項目 (RGI-C、RSS-手首、RSS-膝) に関する曝露量-応答関係をシミュレーションした結果、約 6mg/kg (1mg/kg を週 6 回又は 2mg/kg を週 3 回) の用量で効果がプラトーに達した。6mg/kg/週の前後の用量では RGI-C の変化量 (中央値) が 2.0 を越えていた。試験期間を通じた RGI-C の 2.0 以上の改善は、臨床的意義のある有意な有益性とみなされる。また、6mg/kg/週の前後の用量では RSS-膝及び RSS-手首の変化量 (中央値) が -1.0 を越えていた。試験期間を通じた -1.0 以上の変化は有意とみなされ、くる病重症度の均一で一貫した改善を示す。4 歳以上 22 歳未満の若年型 HPP の被験者における 72 週目の機能評価項目である BOT-2 の強度・敏捷性複合標準スコア及び 6 分間歩行距離パーセント予測値に関する曝露量-応答関係をシミュレーションした結果、約 6mg/kg/週 (1mg/kg を週 6 回又は 2mg/kg を週 3 回) の用量で効果はプラトーに達した。6mg/kg/週の前後の用量で BOT-2 及び 6MWT はベースラインからそれぞれ 19 ポイント及び 17 ポイント改善した。試験期間を通じたこの変化は有意とみなされた。また、2 つの用法・用量 (1mg/kg を週 6 回及び 2mg/kg を週 3 回) で、PPi 濃度、PLP 濃度、RGI-C、RSS-手首、RSS-膝、6MWT 相対比率及び BOT-2 に関する PD 応答に明らかな違いはみられなかった。

有害事象に関する曝露量-応答関係について、PK-PD 解析データセットに含まれるすべての試験の投与期間中に発現した異所性石灰化、注射/注入関連反応及び注射部位反応を解析した。これら 3 つの事象は計 552 件報告された。各被験者の全試験期間を通じた Cavg を用いて、曝露量別に有害事象発現率 (発現件数/時間) を集計した。曝露量を 4 水位に分類した場合、有害事象の発現率に曝露量依存性は認められなかった (表 V-3)。

表 V-3. 小児期発現の被験者における本剤曝露量（全試験期間中の Cavg）別の有害事象発現率

有害事象		第 1 水位	第 2 水位	第 3 水位	第 4 水位
	Cavg, study ^{a)} (ng/mL)	399~952	952~1170	1170~1475	1475~2930
	症例数	14	14	13	14
異所性石灰化	平均発現率 (95%CI) ^{b)}	0 (0~0)	0.019 (0.012~0.034)	0 (0~0)	0 (0~0)
注射/ 注入関連反応	平均発現率 (95%CI) ^{b)}	0.093 (0.058~0.17)	0.27 (0.17~0.49)	0.19 (0.12~0.35)	0.15 (0.094~0.27)
注射部位反応	平均発現率 (95%CI) ^{b)}	5.1 (3.2~9.3)	3.2 (2~5.9)	6.8 (4.2~13)	3.2 (2~5.9)

a) 全試験期間中の Cavg（平均濃度）=AUC 累積/初回投与からの時間

b) 年平均発現率（件/年）及び 95%信頼区間

(3) 用量反応探索試験

本剤の用量反応探索臨床試験は実施していない。

ENB-001-08 試験は本剤の first-in-human (FIH) 試験であり、利用可能な用量及び曝露量と非臨床有効性モデル (*Akp2*^{-/-}ノックアウトマウスモデル) から得られた反応性データとの比較をブリッジング (橋渡し) し、若年発症型 HPP 患者への投与量を選択した。

以下の非臨床及び毒性データを用いて、ENB-001-08 試験及びその後実施された臨床試験に対する用量選択の妥当性を裏づけた。

- *Akp2*^{-/-}マウスを用いた非臨床有効性試験及び PK-PD モデリング試験
- 幼若ラットを用いた 4 週間及び 26 週間の GLP (医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準) 静脈内投与毒性試験
- 幼若サルを用いた 4 週間 GLP 静脈内投与毒性試験及び 26 週間 GLP 皮下投与毒性試験

Akp2^{-/-}マウスを用いた非臨床薬理学的有効性試験を用いて、骨石灰化障害の改善に関する用量反応関係を確立した (図 VI-5)。この評価に基づき、約 650~1,000 U/L という定常状態の濃度範囲がヒトに対する治療濃度として有効であると考えられた。

ENB-001-08 試験で得られたヒトデータの早期 PK モデリングから、本剤 1 mg/kg/日 (皮下投与) 又は 2.3 mg/kg (皮下投与) を週 3 回行うと、約 1,000 U/L の血清アスホターゼ アルファ濃度 (活性) が得られることが示唆されたが、これは *Akp2*^{-/-}マウスモデルを用いて予測した治療上有効な濃度範囲の上限値であった。

<投与方法の妥当性を裏づけるためのシミュレーション>

異なる本剤の投与方法によって各反応にどれだけ差が生じるのかを検証するために、それぞれの評価項目に関する PK-PD モデルを作成し、曝露量-応答関係のシミュレーションを実施した。(「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

本剤のさまざまな用法・用量を仮定してシミュレーションを実施した結果、6 mg/kg/週の用量付近で各有効性評価項目 (血漿中 PPI 濃度、血漿中 PLP 濃度、RGI-C スコア、RSS スコア、BOT-2 スコア、6 分間歩行距離) の指標について、効果がプラトーに達し、有効性が認められることが示唆された。また、1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回皮下投与する用法・用量の違いが有効性へ与える影響について検討した結果、大きな違いは認められないものと推察された。安全性について、シミュレーションの検討結果から、有害事象 (注射部位反応、注射関連反応及び異所性石灰化) の発現率は曝露量に依存しないものと想定された。臨床試験成績から本剤 1 mg/kg を週 6 回及び 2 mg/kg を週 3 回投与したときの注射部位反応の発現率は、投与 24 週間までのデータでそれぞれ 15/20 例 (75.0%) に 319 件 (655.2 件/100 人年) 及び 41/50 例

(82.0%) に 582 件 (482.3 件/100 人年) であり、投与頻度が多いと想定される 1 mg/kg を週 6 回投与したときの方が 2 mg/kg を週 3 回投与したときと比較して、単位時間あたりの発現件数が多かった。なお、本剤 1 mg/kg を週 6 回及び 2 mg/kg を週 3 回投与したときの重篤な有害事象は、投与 24 週後までのデータで 4/20 例 (20.0%) 及び 19/50 例 (38.0%) と週 3 回投与したときの方が多かったが、これは投与平均年齢がそれぞれ 39.96 及び 3.77 歳であったことから、用法による違いではなく、年齢の高い群における原疾患の重症度が低いことを反映しているものと考えられた。

HPP の病型は、発症年齢によって周産期型、乳児型、小児型、成人型と分類されるが、臨床試験成績から、用法・用量は本剤 6 mg/kg を週 3 回又は週 6 回のいずれかで皮下投与することとし、患者への負担を考慮した上で、病型に関係なく投与頻度を選択できる設定とした。実際には、1 回の皮下注射で投与される薬液量 (1 mL) に制限があるが、体重が軽く、少ない用量で足りうる年齢の若い患者では週 3 回の用法が想定され、より多くの用量を必要とする年齢の高い患者では、患者の体重によって週 3 回又は週 6 回の用法が選択されるものとする。以上より、本剤の臨床試験成績及び用量反応関係のシミュレーション結果から、本剤の用法・用量は 1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回皮下投与する投与方法が適切であることが確認された。

外国人周産期型及び乳児型 HPP 症患者を対象とした臨床試験 (ENB-002-08/ENB-003-08) ^{11, 12, 28}

本臨床試験は、用法及び用量が承認事項とは異なる試験である。

本剤 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 回皮下投与した。1 ヶ月以上経過後は体重の変化、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/回まで用量調節できるものとした。ENB-003-08 試験における初回投与量は、ENB-002-08 試験の投与 24 週の来院時の投与量と同量とされた。

本剤投与 24 週時点の RGI-C スコアの中央値 (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 (表 V-4)。

表 V-4. RGI-C スコアの変化及び被験者のスコア区分

	4 週目 (N=10)	12 週目 (N=10)	24 週目 (N=10)	36 週目 (N=9)	48 週目 (N=9)	72 週目 (N=9)	144 週目 (N=8)	
中央値 (最小値, 最大値)	0.17 (0,1.00)	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 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	-2 以上-1 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	-1 以上 0 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	0 以上 1 未満	9 (90.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	1 以上 2 未満	1 (10.0)	5 (50.0)	2 (20.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (25.0)
	2 以上 3 未満	0 (0.0)	1 (10.0)	7 (70.0)	6 (66.7)	5 (55.6)	6 (66.7)	3 (37.5)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	1 (11.1)	3 (37.5)

RSS スコアのベースラインからの変化量 (中央値 (最小値, 最大値)) は、投与 12、24、36、48、72 及び 144 週において、-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) 及び -6.25 (-9.5, 0.0) であった。

呼吸機能について、ベースライン時に 5 例が呼吸補助を必要とし、投与 24 週時には、3 例が人工呼吸を、5 例が酸素補給のみを必要とし、2 例は呼吸補助不要であった。ENB-003-08 試験に継続して参加した 9 例のうち 8 例が試験期間中に何らかの呼吸補助を必要とされたが、このうち 7 例は、本剤投与中に呼吸補助を中止し、最終評価時点（投与 144～216 週）においても呼吸補助を必要としない状態が継続しており、その他の 1 例は、侵襲的な人工呼吸から離脱し、最終評価時点まで酸素補給のみを必要とした。

成長の評価について、ベースライン、投与 24、48、72 及び 120 週における Z スコア（中央値（最小値，最大値））は、身長では -3.72（-9.2， -0.7）、-3.62（-8.2， -1.8）、-2.85（-9.2， -1.2）、-2.00（-9.5， -1.2）及び -2.44（-8.6， -0.9）、体重では -3.84（-5.4， -0.5）、-4.35（-6.4， -1.5）、-3.30（-6.3， -1.7）、-2.96（-5.3， -0.9）及び -1.93（-4.2， 0.5）であった。

ベースライン、投与 24、48 及び 96 週の血漿中 PPI 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、5.59±2.26、2.01±1.39、2.57±0.96 及び 2.78±1.44 μM であり、ベースラインからの変化量は各評価時点で -3.30±3.48、-2.96±3.04 及び -2.61±1.61 μM であった。血漿中 PLP 濃度は、380.0±256.7、207.8±460.5、97.5±131.1 及び 93.2±84.9 ng/mL であり、ベースラインからの変化量は各評価時点で -181.8±571.1、-282.0±313.6 及び -356.1±270.3 ng/mL であった。

● ENB-002-08／ENB-003-08 試験

試験デザイン	多施設共同、国際共同、非盲検、単群割付け、安全性及び有効性、PK 試験（延長あり）
対象	36 月齢以下の周産期型または乳児型 HPP の乳児または小児患者 11 例
主な組み入れ基準	<p>【ENB-002-08 試験】</p> <p>(1) すべての治験手順の実施前に患者の法的保護者から同意を取得した患者。</p> <p>(2) 以下に示される項目に該当し、重症 HPP と診断された患者。</p> <p>1) 血清 ALP 値：年齢調整平均 -3SD 以上</p> <p>2) PLP：正常上限の 4 倍以上</p> <p>3) HPP の X 線所見：a) 骨幹端のフレアリング（拡大）及びフレイング（毛羽立ち）、b) 重度の全身性骨減少症、c) 成長板が開いていた</p> <p>4) HPP 関連所見のうち 1 つ以上該当する患者：a) 出生後の非外傷性骨折あるいは骨折治癒遅延の所見・既往歴がある、b) 血清カルシウム値上昇歴、c) 頭囲成長遅延を伴う機能上の頭蓋骨縫合早期癒合症、d) 腎石灰沈着症、e) 呼吸器系障害</p> <p>5) 胸郭のくる病性変形及び/又はビタミン B6 依存性痙攣発作</p> <p>6) 成長障害</p> <p>(3) 生後 6 ヶ月までに HPP の徴候が認められた患者</p> <p>(4) 36 月齢以下の患者</p> <p>(5) その他の点では医学的に安定していた患者（患者には、人工呼吸器による呼吸補助歴があってもよいものとした）</p> <p>(6) 患者の法的保護者が、本治験実施計画書の遵守に協力的であった患者</p> <p>【ENB-003-08 試験】</p> <p>(7) 患者のコンプライアンスが良好で、満足のいく状態（治験依頼者及び治験責任医師の見解による）で ENB-002-08 試験を完了した患者</p> <p>(8) 予定されているすべての治験手順の実施前に患者の父母のいずれか又はそれ以外の法的保護者から同意を取得した</p> <p>(9) 患者の父母のいずれか又はそれ以外の法的保護者が本治験の要件に従うことに協力的で、これを実施できた</p>

主な除外基準	<p>【ENB-002-08 試験】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治験薬のいずれかの成分に対する過敏症の既往歴がある患者 2. 臨床的に重要な心血管疾患、内分泌疾患、血液学的疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝性疾患、感染性疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経性疾患、皮膚疾患、腎疾患及び/又はその他の主要な疾患に罹患しているか、上記疾患の既往歴ありと治験責任医師によって判断された患者。 3. 本治験薬の投与開始前1ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けていた患者。 4. HPP 患者を対象とした他の治験薬 (IND)、医療機器又は治療 (例えば、骨髄移植) に関する他のいずれかの治験に参加している患者。 5. 血清カルシウム値、血清リン値又は血清 25 (OH) ビタミン D 値が低値である患者。 6. 治療可能なくなる病所見が認められていた患者。 7. ビスホスホネートの投与歴のある患者。 <p>【ENB-003-08 試験参加】</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. 本治験薬のいずれかの成分に対する過敏症の既往歴があった患者。 9. 治験責任医師により、患者が治験への参加を妨げる臨床的に重要な疾患に罹患していると判断された患者 10. HPP 患者を対象とした他の治験薬、医療機器又は治療 (例えば、骨髄移植) に関するいずれかの治験に登録されていた患者
投与方法	表 V-1 に記載
主要評価項目	X 線画像所見による 24 週時点でのベースラインからのくる病重症度の全般的改善度 (RGI-C スコア)
副次的評価項目	評価時点でのくる病重症度の全般的改善度 (RGI-C スコア)、RSS の変化量のベースラインからの変化量、成長、呼吸補助、全生存期間、骨格発達、運動機能 (粗大運動、微細運動) 及び認知の発達 (Barley 乳幼児発達尺度第 3 版: BSID-III)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 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治験 (ENB-010-10、第 II 相試験、中間解析)⁸

国内外の生後 6 ヶ月未満で発症した 5 歳以下の周産期型及び乳児型 HPP 患者 28 例 (日本人 5 例) を対象に、本剤 1 回 1.0 mg/kg を週 6 回、又は 1 回 2.0 mg/kg を週 3 回皮下投与とした非盲検非対照試験が実施された。

<RGI-C スコア>

ベースラインから投与 24 週までのくる病の重症度変化を評価した X 線画像所見による RGI-C スコアの変化量 (中央値 (最小値, 最大値)) は、全集団で 1.67 (-1.67, 3.00) であり、ベースラインから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%、LOCF、Wilcoxon signed-rank test)。

本剤投与と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表 V-5 に示した (最大解析対象集団: Full analysis set. 以下、FAS)。本剤投与後、RGI-C スコアおよび 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および良好な転帰が示された。

表V-5. RGI-C*スコアのベースラインから各観察時の変化及び被験者のスコア区分

		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)	0 (0.0)
	-2以上-1未満	1 (3.7)	0 (0.0)	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 (0.0)
	0以上1未満	7 (25.9)	4 (15.4)	0 (0.0)	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)	1 (10.0)
	2以上3未満	5 (18.5)	9 (34.6)	11 (73.3)	5 (41.7)	3 (27.5)	6 (60.0)
	3	3 (11.1)	4 (15.4)	3 (20.0)	3 (25.0)	5 (45.3)	3 (30.0)

※: RGI-Cスコア (Radiographic global impression of change; X線所見の全般改善度)

ベースライン前後に撮影した胸部、両手関節及び両膝関節の骨格 X線画像所見について、全般的改善度変化尺度 (RGI-C) と呼ばれる7点評価尺度を用いてくる病におけるベースラインからの変化を3名の放射線科医が評価した。評価する項目は、成長板のくる病所見及び骨形態の判定などとした。ベースライン後の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。以下に示す通り、RGI-C スコアは-3~+3である。

- 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顕著な改善)
- +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)

<RSS スコア>

RSS を指標として、HPP 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された (FAS, Wilcoxon signed-rank test) (表V-6)。

表V-6. RSS スコアのベースライン値及びベースラインからの変化 (FAS)

	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

<血漿中 PPi 濃度と血漿中 PLP 濃度>

ベースラインから投与 24 週、48 週及び 96 週における血漿中 PPi 濃度と血漿中 PLP 濃度の変化量 (平均値±標準偏差) は、表V-7 に示すようにすべての測定時点で減少していた。

表V-7. 本剤投与後の血漿中 PPi と血漿中 PLP の変化量

測定時期	24 週	48 週	96 週
血漿中 PPi (μM)	-3.11±2.69 (n=26)	-2.21±2.41 (n=15)	-0.26±7.00 (n=11)
血漿中 PLP (ng/ml)	-2,186±4,091 (n=17)	-1,645±2,788 (n=11)	-3,917±6,040 (n=9)

ベースラインからの変化量は、平均値±標準偏差で示した。解析対象は全投与群とした (FAS)。

<全生存期間>

本剤投与 168 週時の Kaplan-Meier 法により推定された生存率とその 95%信頼区間は 84 [57, 95] %であった。Kaplan-Meier 法による全生存率曲線を図 V-1 に示す。

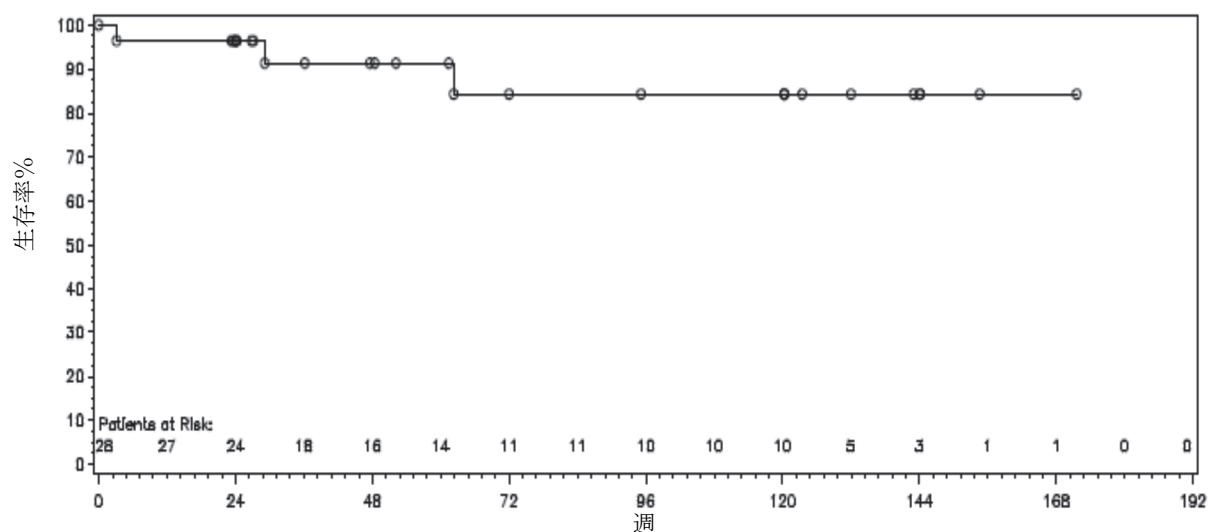


図 V-1. Kaplan-Meier 法による全生存率曲線

<呼吸機能>

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

<成長>

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。本剤投与後の各評価時点において、被験者の身長及び体重の Z スコアは概ね増加した（表 V-8）。

表 V-8. 身長及び体重の Z スコア

<身長の Z スコア>

	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>

	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）。

<抗アスホターゼ アルファ抗体および中和抗体>

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。

② 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、第 II 相試験、海外データ、中間解析)^{9,26}

外国人の 5 歳以上 12 歳以下の乳児型及び小児型 HPP 患者 13 例を対象に、本剤 1 回 2 mg/kg を週 3 回、又は 1 回 3 mg/kg を週 3 回、24 週間皮下投与された非盲検試験が実施された (6 mg/kg/週群 6 例、9 mg/kg/週群 7 例)。本剤投与 24 週後の延長試験では、本剤 1 回 1 mg/kg を週 3 回 3~9 ヶ月間皮下投与され、その後、本剤 1 回 1 mg/kg を週 6 回、又は 1 回 2 mg/kg を週 3 回皮下投与された。また、HPP 患者の自然歴データベースから選択された 16 例が既存対照群とされた。

<RGI-C スコア>

ベースラインから投与 24 週までの X 線画像所見による RGI-C スコア (中央値 (最小値, 最大値)) は、本剤全投与群 (6 mg/kg/週群と 9 mg/kg/週群を併合した群) で 2.00 (0.0, 2.3)、既存対照群で 0.00 (-1.3, 2.0) であり、本剤全投与群では既存対照群と比較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)。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表 V-9 に示した。本剤投与による被験者のくる病様症状の改善及び良好な転帰が示された。

表 V-9. 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-006-08 試験				ENB-008-10 試験							
		24 週				48 週				96 週目			
		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-006-08 で割り付けられた群		既存対照群	全投与群 (n=13)	ENB-006-08 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 (0.0, 2.3)	0.33 (-1.3, 2.0)	1.67 (0.0, 2.3)	1.67 (1.3, 2.0)	1.67 (0.0, 2.3)	0.00 (-1.0, 2.0)	2.00 (0.0, 2.3)	1.67 (1.0, 2.0)	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	0
	-2 以上 -1 未満	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	-1 以上 0 未満	5	0	0	0	3	0	0	0	7	0	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; 解析対象数を示す。LOCF にてデータの解析を行った。ENB-006-08 試験における全投与群は、6mg/kg/週群および 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-006-08 試験では 13 例 (6mg/kg/週群; 6 例, 9mg/kg/週群; 7 例) である。ENB-006-08 試験完了者は 12 例 (6mg/kg/週群; 6 例, 9mg/kg/週群; 6 例) であり、ENB-006-08 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。

<RSS スコア>

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的に有意な改善がみられた (表 V-10)。

表 V-10. RSS のベースラインからの変化量

	ENB-006-008 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 n=6	9mg/kg/週 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	0.00	-1.50	-1.25	-1.75	-0.50	-1.25	0.00	-2.00
(最小値, 最大値)	(-1.0,1.5)	(-3.5,-0.5)	(-3.3,-0.5)	(-2.5,-1.0)	(-1.0,1.5)	(-3.0,0.0)	(-1.5,1.5)	(-3.5,0.5)
p 値 (vs 既存対照群)		0.0008				0.007		0.0025

(ENB-006-008 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-006-008 試験で割り付けられていた群			
48 週		96 週	
6mg/kg/週 n=6	9mg/kg/週 n=6	6mg/kg/週 n=6	9mg/kg/週 n=6
-1.25	-1.75	-1.50	-2.00
(-2.5,0.0)	(-3.0,-0.5)	(-3.0,0.5)	(-3.5,-1.5)

FAS, Wilcoxon rank sum test

<血漿中 PPi 濃度と血漿中 PLP 濃度>

ベースラインから投与 24 週、48 週及び 96 週における血漿中 PPi 濃度と血漿中 PLP 濃度の変化量 (平均値±標準偏差) は、表 V-11 に示すように、ほぼ全測定時点で減少していた。

表 V-11. 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	
		24 週	48 週	96 週
血漿中 PPi (μM)	全投与群	-1.88±0.73 (n=12)	-2.19±0.71 (n=12)	-0.53±0.88 (n=12)
	6 mg/kg/週群	-1.80±0.51 (n=6)	-2.09±0.72 (n=6)	-0.50±1.03 (n=6)
	9 mg/kg/週群	-1.97±0.94 (n=6)	-2.28±0.74 (n=6)	-0.57±0.80 (n=6)
血漿中 PLP (ng/mL)	全投与群	-164±121 (n=12)	-187±134 (n=11)	-152±123 (n=12)
	6 mg/kg/週群	-174±155 (n=6)	-190±169 (n=6)	-171±156 (n=6)
	9 mg/kg/週群	-156±91.6 (n=6)	-183±94.7 (n=5)	-135±90.3 (n=6)

生化学的基質の変化は、平均値±標準偏差で示した。

6 mg/kg/週群は n=6、9 mg/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/週群および 9mg/kg/週群は、ENB-006-09 試験で割り付けられていた群を示す。

<腸骨稜骨生検>

石灰化に対する評価について、腸骨稜骨生検を行った結果、非石灰化骨基質量の指標であるオステオイドの厚さ (平均値±標準偏差) は、ベースライン時及び投与 24 週の 6 mg/kg/週群で 11.7±3.37 及び 7.98±2.72 μm 、9 mg/kg/週群で 14.8±2.58 及び 10.6±6.02 μm であり、ベースラインからの変化量は 6 mg/kg/週群で -3.75±2.90 μm 、9 mg/kg/週群で -3.97±5.64 μm であった。骨に対するオステオイドの量の割合 (平均値±標準偏差) は、ベースライン時及び投与 24 週の 6 mg/kg/週群で 9.98±4.01 及び 6.57±2.79%、9 mg/kg/週群で 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 6 mg/kg/週群で-3.42±3.36%、9 mg/kg/週群で-5.03±10.6%であった。

<成長>

本剤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（表 V-12）。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。

表 V-12. 身長及び体重の Z スコア

<身長の Z スコア>

項目	投与群	ENB-006-08 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)	-1.1 (-6.9, -0.1)	-1.03 (-6.9, -0.2)	-0.78 (-6.5, 0.0)
	6mg/kg/週	-1.30 (-6.6, -0.6)	-1.28 (-6.9, -0.5)	-1.22 (-6.9, -0.2)	-1.19 (-6.5, 0.0)
	9mg/kg/週	-1.26 (-3.8, 0.0)	-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。

6 mg/kg/週群は n=6、9 mg/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/週群および 9mg/kg/週群は、ENB-006-08 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-006-08 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	-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	-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。

6 mg/kg/週群は n=6、9 mg/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/週群および 9mg/kg/週群は、ENB-006-08 試験で割り付けられていた群を示す。

<抗アスホターゼ アルファ抗体および中和抗体>

抗体について評価可能な 12 例全例に抗アスホターゼ アルファ抗体が認められ、9mg/kg/週群の 2 例に中和抗体が認められた。

③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、第 II 相試験、海外データ、中間解析）^{10, 27}

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 19 例を対象に、本剤 0.3mg/kg 又は 0.5mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与とし、本剤非投与例が対照群として設定された非投与対照無作為化非盲検比較試験が実施された（対照群 6 例、本剤群 13 例）。本剤投与 24～48 週後は、全例に本剤 0.5mg/kg を 1 日 1 回皮下投与とされ、投与 48 週以降は本剤 1 回 1mg/kg を週 6 回皮下投与とされた。

<血漿中 PPi 濃度と血漿中 PLP 濃度>

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）のベースラインから投与 24 週までの血漿中 PPi 濃度と血漿中 PLP 濃度の変化量は、本剤投与により減少した（表 V-13、表 V-14）。

表 V-13. 血漿中 PPi (μM) の変化量

測定時期		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)	—	—
	0.3 mg/kg/日群	-2.03±1.44 ^{b)} (n=7)	-1.49±1.37 ^{b)} (n=7)	-2.06±3.25 ^{b)} (n=7)
	0.5 mg/kg/日群	-2.19±1.33 ^{b)} (n=6)	-1.28±1.54 ^{b)} (n=6)	-2.69±2.08 ^{b)} (n=6)

a) : 中央値 (最小値, 最大値)、b) : 平均値±標準偏差

表 V-14. 血漿中 PLP (ng/mL) の変化量

測定時期		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)	—	—
	0.3 mg/kg/日群	-255.0±196.2 ^{b)} (n=7)	-235.3±191.6 ^{b)} (n=6)	-301.3±252.6 ^{b)} (n=7)
	0.5 mg/kg/日群	-564.3±624.0 ^{b)} (n=6)	-593.4±605.2 ^{b)} (n=5)	-584.6±654.9 ^{b)} (n=6)

a) : 中央値 (最小値, 最大値)、b) : 平均値±標準偏差

<6 分間歩行距離 (6MWT) >

ベースライン及び投与 24 週の 6 分間歩行距離 (平均値±標準偏差) は、対照群で 217.8±218.9 及び 327.8±220.9m、0.3mg/kg/日群で 380.3±158.3 及び 445.0±131.3m、0.5mg/kg/日群で 444.5±118.3 及び 488.0±116.6m であり、ベースラインからの変化量はそれぞれ 13.5±69.8、64.7±73.0 及び 43.5±43.2m であった。

<二重エネルギーX線吸収測定法 (DEXA 法) を用いた全身骨骨密度>

ベースライン及び投与 24 週の対照群で 1.094±0.242 及び 1.115±0.241g/cm²、0.3mg/kg/日群で 1.209±0.288 及び 1.208±0.279g/cm²、0.5mg/kg/日群で 1.184±0.230 及び 1.197±0.207g/cm² であり、ベースラインからの変化量はそれぞれ 0.021±0.032、-0.000±0.018 及び -0.012±0.011g/cm² であった。

<腸骨稜骨生検>

オステオイドの厚さ (平均値±標準偏差) は、ベースライン及び投与 24 週の対照群では、12.7±1.75 及び 11.5±6.87μm であり、ベースラインからの変化量は-1.13±6.09μm であった。ベースライン及び 48 週の 0.3mg/kg/日群では、9.10±4.41 及び 9.53±5.70μm であり、ベースラインからの変化量は-0.01±3.63μm であった。ベースライン及び 48 週の 0.5mg/kg/日群では、9.03±5.11 及び 7.52±3.44μm であり、ベースラインからの変化量は-1.52±2.36μm であった。

骨に対するオステオイドの量の割合（平均値±標準偏差）は、ベースライン及び投与 24 週の対照群では、 11.6 ± 4.53 及び $11.8 \pm 7.82\%$ であり、ベースラインからの変化量は $0.20 \pm 4.77\%$ であった。ベースライン及び 48 週の 0.3mg/kg/日群 では、 6.53 ± 4.59 及び $8.39 \pm 4.81\%$ であり、ベースラインからの変化量は $1.21 \pm 3.25\%$ であった。ベースライン及び 48 週の 0.5mg/kg/日群 では、 6.55 ± 3.48 及び $3.70 \pm 2.18\%$ であり、ベースラインからの変化量は $-2.85 \pm 2.38\%$ であった。

<抗アスホターゼ アルファ抗体および中和抗体>

対照群 6 例中 5 例（83.3%）、 0.3mg/kg/日群 7 例中 5 例（71.4%）、 0.5mg/kg/日群 6 例中 5 例（83.3%）に抗アスホターゼアルファ抗体が認められ、 0.5mg/kg/日群 の 6 例中 2 例（33.3%）に中和抗体が認められた。

● ENB-010-10 試験

試験デザイン	多施設共同、国際共同、非盲検、安全性及び有効性、PK 試験
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）
主な組み入れ基準	以下のすべての基準を満たした患者を本試験に組入れた。 1. 親または法定後見人から、試験の手順を実施する前に同意を取得し、試験で定められている手順を遵守することに協力的な患者。 2. 以下に示した所見から HPP と確定診断された患者 <ul style="list-style-type: none"> ● 血清 ALP：年齢調整正常値範囲未満 ● 血漿 PLP：正常値範囲の上限を超えている（痙攣発作に対するピリドキシン未投与） ● HPP の X 線所見（骨端部の拡大および骨端部辺縁不整、重度の全身性骨減少症、成長板拡大、X 線透過像または硬化像）が認められる患者 ● 以下の HPP の関連所見のうち 2 つ以上の所見が認められる患者 既往または合併疾患（出生後の非外傷性骨折、骨折治癒の遅延）、腎石灰沈着症または血清カルシウム増加の既往歴、機能性頭蓋骨縫合早期癒合症、呼吸困難またはくる病性胸郭変形、ビタミン B6 反応性痙攣発作、成長障害 3. 生後 6 ヶ月以前に症状が発現している患者 4. 暦年齢（または在胎 37 週以下の早産児については調整した年齢）が 5 歳以下である患者 5. その他の点では医学的に安定した状態にあると試験責任医師または試験依頼者が判断した患者
主な除外基準	以下の除外基準のいずれかに該当する患者。 1. 試験責任医師または試験依頼者が試験参加の妨げとなると考えられる臨床的に重要な疾患を有する患者 2. 血清カルシウムまたは血清リン：正常範囲未満 3. 血清 25（OH）ビタミン D 値：20 ng/mL 未満 4. 治療可能なくなる病と考えられる患者 5. 過去にビスホスホネートによる治療を受けていた患者 6. 本剤投与開始前 1 ヶ月以内に試験薬による治療を受けていた患者 7. 新医薬品、医療機器、または HPP の治療に関わる他の試験に参加している患者（例：骨髄移植）
投与方法	表 V-1 に記載
主要評価項目	X 線画像所見による 24 週時点でのベースラインからのくる病重症度の全般的改善度（RGI-C スコア）また、RGI-C スコア：+2 以上の被験者を有効例として分類することにより主要転帰を検討した。
副次的評価項目	RGI-C スコア、RSS スコアのベースラインからの変化量、全生存期間、呼吸機能、成長の変化

● ENB-006-09／ENB-008-10 試験

試験デザイン	多施設共同、国際共同、非盲検、用量比較、並行割付け、既存対照、安全性及び有効性、PK、PD 試験（延長あり）
対象	乳児型 HPP（初回症状が生後 6 ヶ月未満）または小児型 HPP（初回症状が生後 6 ヶ月以降～18 歳未満）の 5 歳以上 12 歳以下の小児患者 13 例。既存対照患者は HPP 患者の自然歴データベースから選択された 16 例。
主な組み入れ基準	<p>【ENB-006-09 試験】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治験関連の手順を実施する前に、患者の父母のいずれか又は法的保護者から同意を取得した患者。 2. 治験登録時に骨端部成長板が開いていた 5 歳以上 12 歳以下の患者 3. タナー分類が、思春期前を示す 2 以下であった患者 4. 以下に示される HPP に関する既往歴：a. 骨格 X 線撮影に基づく HPP 関連のくる病所見、b. 血清中 ALP 値：年齢別基準値の正常範囲未満、c. 血漿中 PLP 値：正常上限の 2 倍以上 5. 血清 25 (OH) ビタミン D 値：20 ng/mL 以上 6. 患者、患者の父母のいずれか（両親）又は患者の法的保護者が、本治験実施計画書を遵守することに協力的であった。 <p>【ENB-008-10 試験】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者が、コンプライアンスが良好で、満足のいく状態（治験依頼者及び治験責任医師の見解による）で ENB-006-09 試験を完了した患者 2. 予定されているすべての治験手順の実施前に、患者の父母のいずれか又はそれ以外の法的保護者から同意を取得した患者。 3. 患者の父母のいずれか又はそれ以外の法的保護者が、本治験の要件に従うことに協力的であった患者。
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治験薬のいずれかの成分に対する過敏症の既往歴 2. 治験責任医師により、すべての所定の評価及びフォローアップを含む治験の遵守に著しく支障を来した可能性があると判断された医学的状況、重篤な併発症又は他の酌量すべき状況の患者 3. 本治験薬の投与開始前 1 ヶ月以内に、他の治験薬の投与を受けていた患者 4. HPP 患者を対象とした他の治験薬、医療機器又は治療（例えば、骨髄移植）に関する他のいずれかの治験に参加している患者 5. 血清カルシウム値又はリン値：年齢別基準値の正常範囲未満 6. 治療可能なくなる病所見 7. ビスホスホネートの投与歴がある 8. 治験責任医師により、過去 12 ヶ月以内の骨折又は整形外科的手術が、治験対象患者の本治験実施計画書を遵守する能力を妨げると判断された患者 9. HPP 関連以外の重大な先天異常を有する患者
投与方法	表 V-1 に記載
主要評価項目	X 線画像所見による 24 週時点でのベースラインからのくる病重症度の全般的改善度（RGI-C スコア）また、RGI-C スコア：+2 以上の被験者を有効例として分類することにより主要転帰を検討した。
副次的評価項目	RGI-C スコア、RSS スコアのベースラインからの変化量、軟化症の程度（腸骨稜骨生検）、成長の変化

● ENB-009-10 試験

試験デザイン	無作為化、多施設共同、国際共同、非盲検、用量設定、同時対照、安全性及び有効性、PK 試験
対象	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 19 例 (対照群 6 例、本剤投与群 13 例)
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> すべての治験手順の実施前に、患者又はその法定代理人から同意を取得した患者。 治験組入れ時の年齢：13 歳以上 65 歳以下 妊娠可能な女性患者及び性的に成熟した男性患者は、医学的に許容できる避妊法を実施することに同意することとした。本治験への参加にあたっては、外科手術による不妊処理（すなわち、子宮全摘出術、両側卵管卵巣摘除術又は卵管結紮）を受けているか、45 歳以降で月経が 1 年以上なく完全停止していると考えられる閉経後の女性については、妊娠可能ではないとみなした。 以下に示される基準に該当し、HPP と診断された患者。 <ul style="list-style-type: none"> 血清中 ALP 値：年齢調整正常範囲未満 血漿中 PLP 値：正常上限の 2 倍以上（PLP 値の測定前、1 週間以上、ビタミン B6 を服用していない状態での値） 骨格 X 線画像に基づき、骨減少症又は骨軟化症の所見 腸骨稜骨生検に基づき、MLT の z スコア：+2 以上で、骨軟化症を発症していることが確認された患者 治験手順及び本治験の来院スケジュールに従うことに協力的な患者。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦又は授乳婦 テトラサイクリンに対する過敏症の既往歴 血清中のカルシウム値又はリン値：正常範囲未満 血清 25 (OH) ビタミン D 値：20 ng/mL 未満 血清クレアチニン値又は副甲状腺ホルモン (PTH) 値：正常範囲を上回っていた 治験責任医師により、すべての所定の評価及びフォローアップを含む治験の遵守に著しく支障を来した可能性があるかと判断されたか、重篤な併発症又は他の酌量すべき状況にある患者 治験登録前 12 ヶ月以内に、本治験の運動機能評価を実施する能力に支障を来すおそれのある整形外科手術を受けた患者 期間に関係なく本治験登録から 2 年以内、又は過去に 2 年を超えるビスホスホネートの投与歴のある患者。ただし、ビスホスホネートの投与歴がある患者が本治験に参加するためには、骨吸収マーカーである血清 CTX 及び尿中 NTX 又は尿中デオキシピリジノリンが、これまで正常範囲内であるか高値であった患者。 本剤投与開始前 6 ヶ月以内に PTH による治療を受けた患者。 本治験参加前 30 日以内に、介入試験又は他の治験薬に関する試験に参加した患者。 <p>注：25 (OH) ビタミン D 値が低値であったためにスクリーニングで治験参加不適格となった患者は、治験責任医師の判断でビタミン D 補給開始後に再度スクリーニングを受けることができた。</p>
投与方法	表 V-1 に記載
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
副次的評価項目	血漿中 PpI 及び PLP のベースラインからの変化量、DEXA による骨塩量及び骨密度、歩行能力 (6MWT)、骨単位容積当たりのオステオイド幅の変化 (腸骨稜骨生検)

2) 安全性試験

該当資料なし。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：

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。
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。

医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要 副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
長期の特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 注射部位反応、投与時反応、低カルシウム血症、抗アスホターゼ アルファ抗体産生の影響、異所性石灰化、頭蓋骨縫合早期癒合症及び長期投与時の安全性</p> <p>【目的】 本剤が投与された全ての低ホスファターゼ症患者を対象として、長期の使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的とする。 また、本剤の投与有無に関わらず、低ホスファターゼ症と診断された全ての患者を対象として、本疾患に対する一連の診療情報を収集・評価することにより、低ホスファターゼ症の病態及び治療における本剤の位置付けを確認し、適正使用情報として活用する。</p> <p>【実施計画案】 調査対象：低ホスファターゼ症と診断された全ての患者 登録期間：2015年11月10日～2023年12月31日 調査期間：2015年11月10日～2024年6月30日 調査予定症例数： ・低ホスファターゼ症と診断され本剤が投与された全症例 ・施設が了承した場合、本剤が投与されていない低ホスファターゼ症と診断された症例 実施方法：全例調査方式</p>

※詳細はストレンジックの医薬品リスク管理計画書を参照

https://www.pmda.go.jp/RMP/www/870056/3cdf852c-056f-4114-9e55-2323af49477d/870056_3959418A1021_002RMP.pdf

(7) その他

該当資料なし。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

2022年4月現在、世界で同種同効品つまり本剤と作用機序が同種で、かつ同じ効能・効果を持つ薬剤（酵素補充療法剤）は市販されていない。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

HPPは、TNSALPの遺伝子変異による遺伝子疾患である。TNSALP活性が低下することにより、PPi及びPLP等の生体内基質が蓄積（図VI-1a）し、骨石灰化障害、呼吸不全及び痙攣発作等の症状を呈する。アスホターゼ アルファは、ヒトTNSALPの触媒ドメインにヒト免疫グロブリンIgG1のFcドメイン及びデカアスパラギン酸ペプチドドメインを付加させた糖タンパク質である。アスホターゼ アルファは、主に骨組織において骨石灰化を阻害するPPiを分解し、産生したPiがカルシウムとともにヒドロキシアパタイトを生成することにより、骨石灰化を促進する（図VI-1b）。

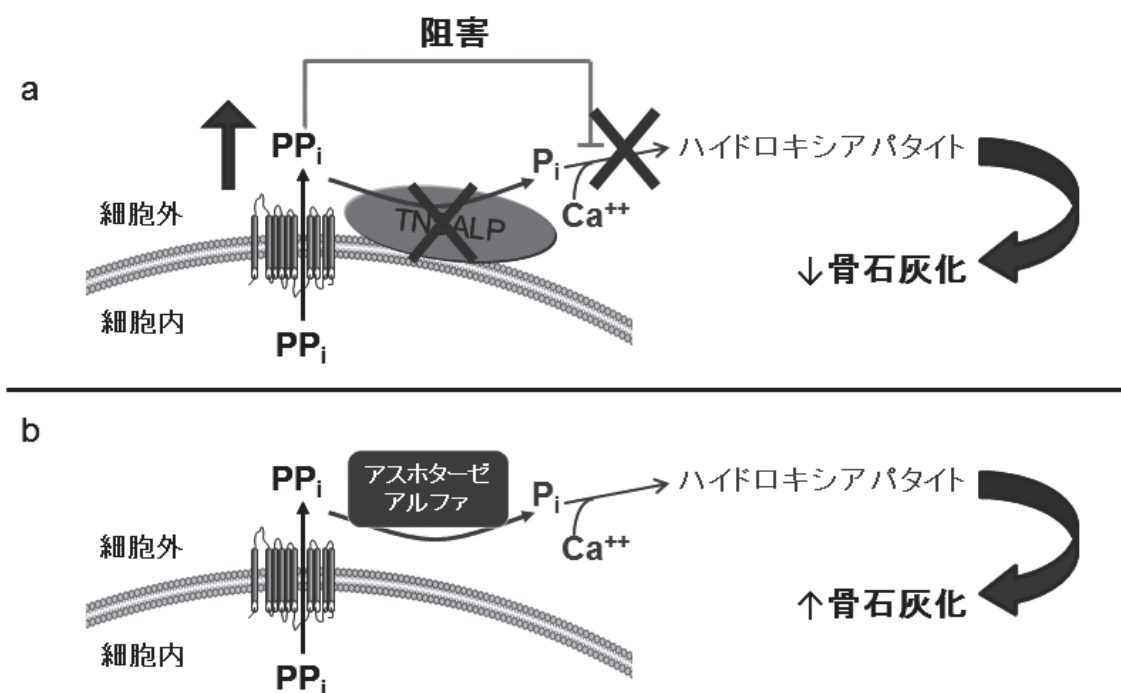


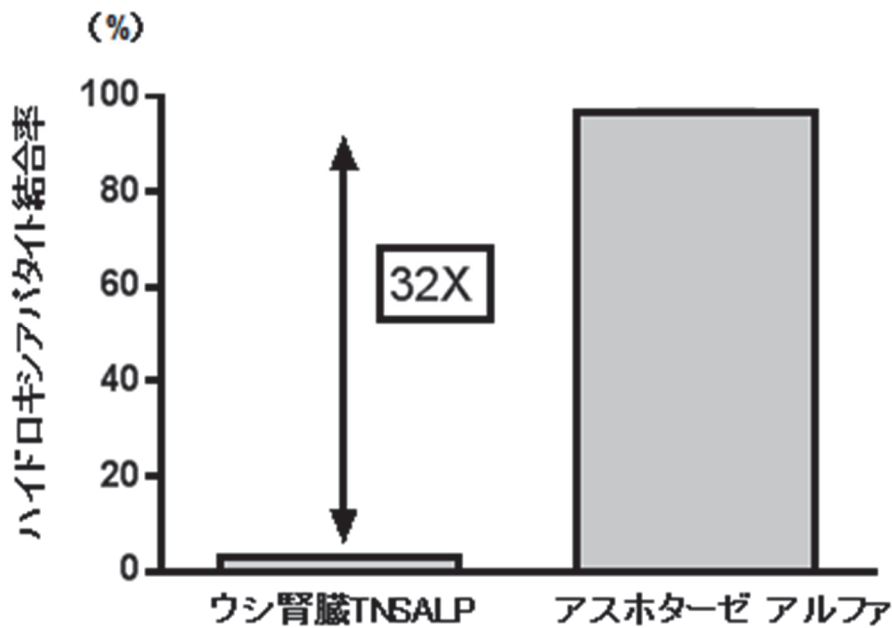
図 VI-1. アスホターゼ アルファの作用機序
(Rockman-Greenberg, Ped Endocrinol Rev, 2013 を一部改変して使用)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験

① ハイドロキシアパタイトとの結合試験

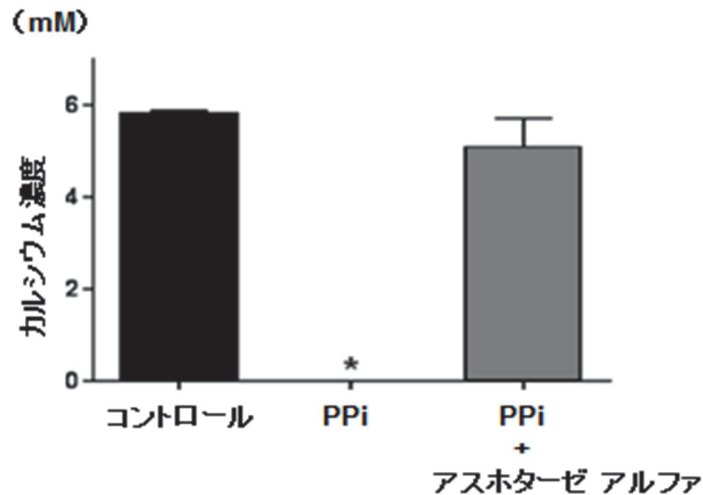
アスホターゼ アルファとハイドロキシアパタイトとの結合の程度を測定するため、酸可溶性のハイドロキシアパタイトを、0.1%ウシ血清アルブミンを含む培地にて固形に再構成後、アスホターゼ アルファ (5 μg) またはウシ腎臓 TNSALP (5 μg) と混合した。室温で 30 分インキュベーション後、ハイドロキシアパタイト結合画分および非結合画分のアルカリホスファターゼ活性を測定した。その結果、アスホターゼ アルファのハイドロキシアパタイト結合率は、ウシ腎臓 TNSALP の 32 倍であった (図VI-2)。



図VI-2. アスホターゼ アルファおよびウシ腎臓 TNSALP とハイドロキシアパタイトとの結合

② MCT3T3-E1 細胞における PPi による石灰化阻害に対する作用

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。MC3T3-E1 細胞において、アスコルビン酸及び β -グリセロールリン酸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 日後の細胞外マトリックスの蓄積及び石灰化について、それぞれコラーゲン染色及びカルシウムアッセイを用いて検討した。その結果、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 及びアスホターゼ アルファ存在下では、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、アスホターゼ アルファが PPi による石灰化阻害を抑制することが示唆された (図VI-3)。なお、いずれの処置条件においても細胞外マトリックスの蓄積に変化は認められなかった。



図VI-3. MCT3T3-E1細胞におけるPPIによる石灰化阻害およびそれに対するアスホターゼ アルファの作用

2) *In vivo* 試験

本剤の非臨床有効性試験は、TNSALP 遺伝子 (*Akp2*) を不活性化して作製したヒト HPP のノックアウトモデルマウス (*Akp2*^{-/-})¹³ 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。概ね無呼吸及びてんか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な要因と考えられている¹³。これらの症状は、一部の乳児型 HPP 患者でみられる症状に類似している¹⁴。なお、*Akp2*^{-/-}マウスを用いた *in vivo* 試験においては、ビタミン B6 代謝異常に伴う痙攣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。

① *Akp2*^{-/-}マウスに対するアスホターゼ アルファの予防的投与 (15 日間投与)¹⁵

<足部骨の石灰化異常に対する作用>

Akp2^{-/-}マウスおよび野生型マウス (出生後 16 日、ALP-PT-04 試験) の後足部骨について検討した。*Akp2*^{-/-}マウスに出生日から 15 日間毎日連続して溶媒またはアスホターゼ アルファ 8.2 mg/kg を皮下投与した。骨の異常については、最終投与 24 時間後の試験 16 日目に X 線検査により実施した。

溶媒投与 *Akp2*^{-/-}群において出生後 16 日に著しい骨の石灰化異常が認められた。同腹野生型群はすべて正常であった。アスホターゼ アルファの 15 日間予防的投与により、溶媒投与 *Akp2*^{-/-}群に比べて骨石灰化が有意に改善された (表VI-1)。

表VI-1. *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および割合(%)			
			異常			正常
			重度	中等度	軽度	
ALP-PT-04	18	0	5 (28)	7 (39)	0 (0)	6 (33)
ALP-PT-04	19	8.2	0 (0)	7 (37)	4 (21)	8 (42) ^{a)}

a) 0 mg/kg と統計学的有意差あり。p = 0.03

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

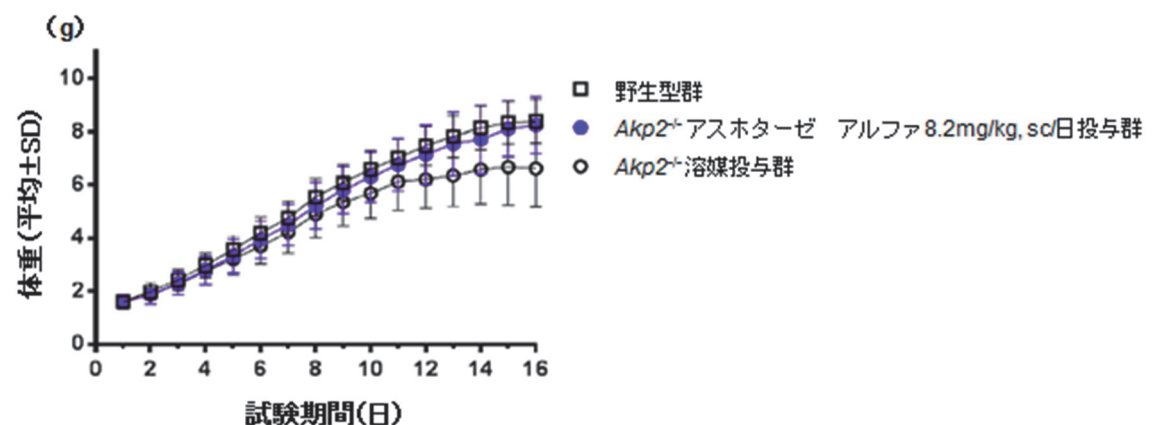
中等度：指骨は完全に形成されるが、二次骨化中心が明確でない場合

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

<体重に対する作用>

アスホターゼ アルファ 8.2 mg/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(図VI-4)。



図VI-4. *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

<骨長に対する作用>

試験16日目の剖検時にデジタルノギスを用いて左脛骨および左大腿骨の骨長を測定した(表VI-2)。

16日目には、野生型群およびアスホターゼ アルファ投与 *Akp2*^{-/-}群の左脛骨およ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いことが示された。アスホターゼ アルファ投与 *Akp2*^{-/-}群と野生型群の脛骨また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。したがって、15日間の予防投与により、アスホターゼ アルファ 8.2 mg/kg を投与した *Akp2*^{-/-}マウスでは、溶媒投与 *Akp2*^{-/-}マウスに比べ有意な骨の成長がみられた。

表VI-2. *Akp2*^{-/-}マウスの左脛骨およ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)
ALP-PT-04	19	<i>Akp2</i> ^{-/-}	8.2	12.59 (0.75) ^{b)}	9.18 (0.42) ^{b)}
ALP-PT-04	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) 0 mg/kg と統計学的有意差あり。p = 0.0135 (左脛骨)、p = 0.0267 (左大腿骨)

c) 0 mg/kg と統計学的有意差あり。p = 0.0006 (左脛骨)、p = 0.0009 (左大腿骨)

② *Akp2*^{-/-}マウスに対するアスホターゼ アルファの予防的投与 (43~52 日間投与)

Akp2^{-/-}マウスに、出生時からアスホターゼ アルファ又は溶媒を種々の用法・用量で 43~52 日間皮下投与し、最終投与 24~48 時間後又は死亡時点の後足部骨の石灰化異常を検討した。また、同腹仔の野生型マウスについて、未処置と同様に検討した。石灰化異常の重症度および生存期間の結果を表VI-3 に示す。

表VI-3. *Akp2*^{-/-}マウスの後足部骨石灰化異常およ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 アルファの 43~52 日間予防的投与の作用

	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 (日)
						重度	中等度	軽度	正常	
ALP-PT-03 ¹⁶⁾	0 ^{a)}	1 日 1 回	0	52	16	NS ^{e)}				18.5
	8.2	1 日 1 回	2452	52	17	0/13 (0.0)			13/13 (100.0)	≥52
ALP-PT-05 ¹⁷⁾	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 ¹⁸⁾	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 ¹⁹⁾	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 ²⁰⁾	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) 150 mM 塩化ナトリウム、0.1 mM 塩化マグネシウム、20 μM 塩化亜鉛含有 25 mM リン酸ナトリウム溶液 (pH7.4)

b) 150 mM 塩化ナトリウム含有 25 mM リン酸ナトリウム (pH7.4)

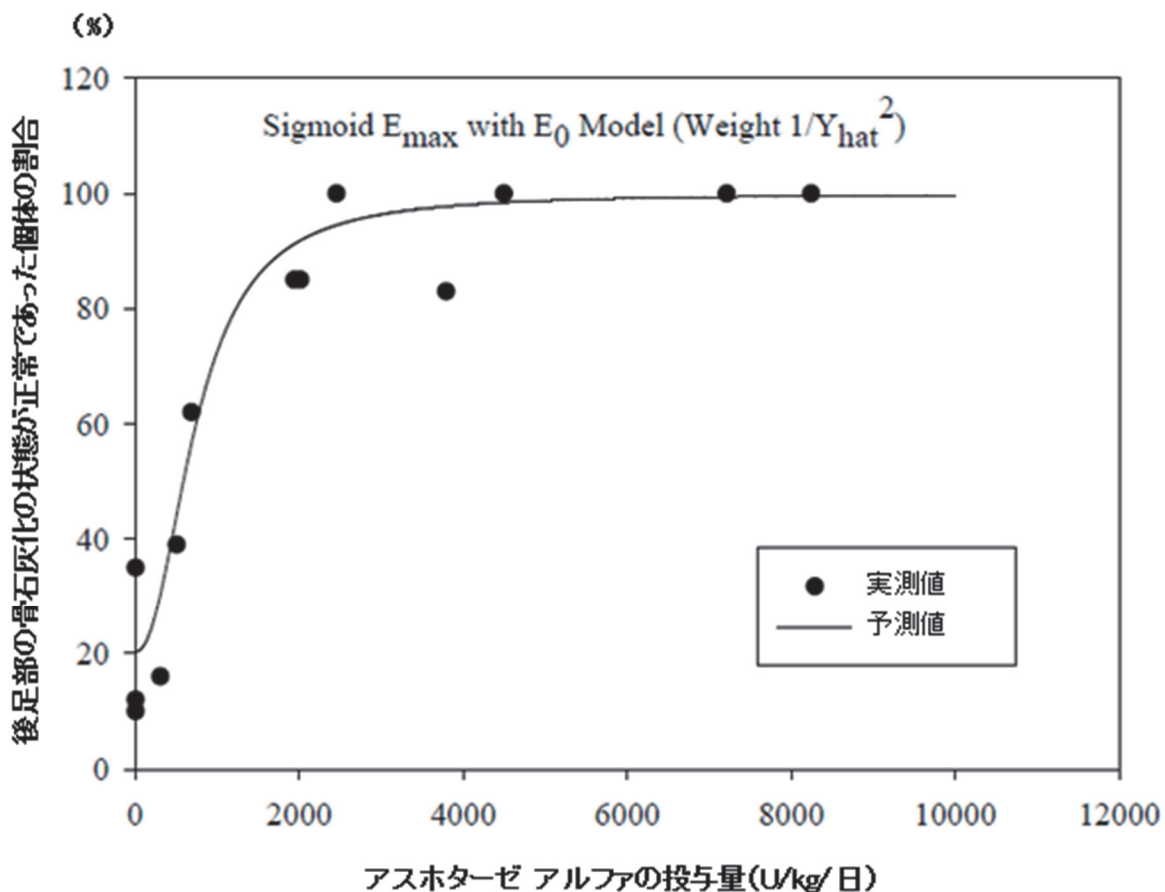
c) 生後 15 日から溶媒が 1 日 1 回 29~31 日間投与された。

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

<石灰化異常に対する作用>

アスホターゼ アルファの1日あたりの投与量を U/kg/日として標準化し、投与量と有効性の関係を調べた。その結果、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、アスホターゼ アルファの1日あたり投与量 (U/kg/日) 依存的なシグモイド Emax モデルに当てはまることが示唆された。Emax の50%の効力を示す1日あたり投与量 (ED₅₀) は743 U/kg/日であり、2000 U/kg/日で最大となることが示唆された (図VI-5)。

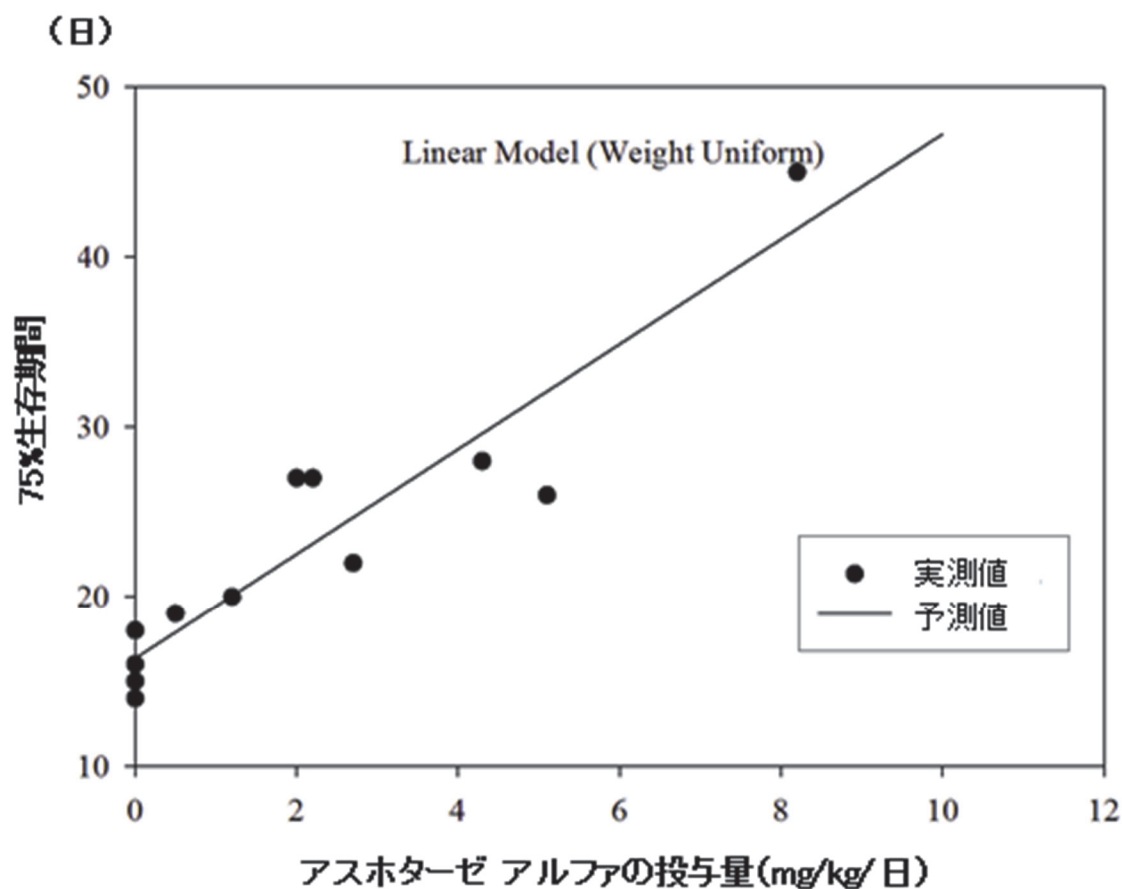


図VI-5. 43~52日間予防的投与における *Akp2^{-/-}*マウスの後足部石灰化の改善に対するアスホターゼ アルファの用量反応曲線

<生存期間に対する作用>

溶媒投与 $Akp2^{-/-}$ 群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 $Akp2^{-/-}$ 群の生存期間中央値は 19.5 日であった。アスホターゼ アルファ投与 $Akp2^{-/-}$ 群は、試験したすべての用量で生存期間が有意に改善した ($p < 0.0001$ あるいは $p = 0.0006$)。

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より十分に検討するため、用量反応分析において最大限のデータが使用可能な 75% 生存期間 (75% の個体が生存していた期間) を有効性評価項目として選択した。その結果、アスホターゼ アルファの 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 ($R^2 = 0.89$) (図VI-6)。



図VI-6. 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

③ $Akp2^{-/-}$ マウスに対するアスホターゼ アルファの治療的投与

治療的投与試験では、 $Akp2^{-/-}$ マウスで有意な石灰化障害が観察される時点に相当する生後 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 試験では、 $Akp2^{-/-}$ マウスに溶媒またはアスホターゼ アルファ 8.2 mg/kg を 15 日目から 43 日目まで毎日投与した。ALP-PT-09 試験²¹では、 $Akp2^{-/-}$ マウスに溶媒またはアスホターゼ アルファ 8.2 mg/kg を 12 日目から 46 日目まで毎日投与し（それぞれ第 1 群および第 2 群）、第 3 群および第 4 群においては、アスホターゼ アルファ 8.2 mg/kg を 12 日目から 18 日目まで毎日投与した後、アスホターゼ アルファ 24.6 mg/kg を 46 日目まで 3 日おきに投与（第 3 群）するかアスホターゼ アルファ 57.4 mg/kg を 46 日目まで 1 週間おきに投与した（第 4 群）。同齢同腹の未投与野生型マウスを対照群とした。

その結果、 $Akp2^{-/-}$ マウスに対するアスホターゼ アルファの治療的投与により、生存期間が有意に延長した（表VI-5）。一般的に、連日投与が最も有効であった。すべての治療的投与試験での生存曲線を図VI-7に示した。

表VI-5. 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	16	0 mg/kg, sc/日		20
	17	8.2 mg/kg, sc/日		39 ^{a)}

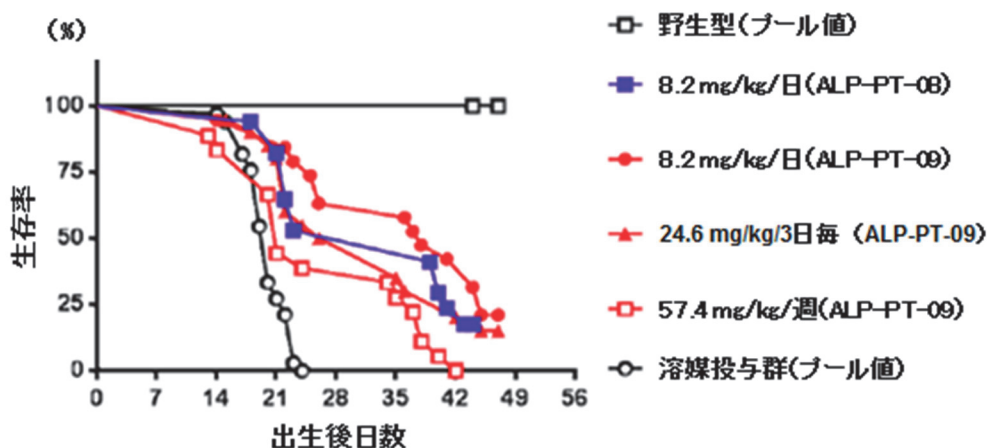
a) 0 mg/kg と統計学的有意差あり。p = 0.0002

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	第 1 群	17	0 mg/kg, sc/日	0 mg/kg, sc/週	20
	第 2 群	19	8.2 mg/kg, sc/日	8.2 mg/kg, sc/日	38 ^{a)}
	第 3 群	20	8.2 mg/kg, sc/日	24.6 mg/kg, sc/3 日毎	30.5 ^{a)}
	第 4 群	18	8.2 mg/kg, sc/日	57.4 mg/kg, sc/週	21 ^{b)}

a) 0 mg/kg と統計学的有意差あり。p < 0.0001

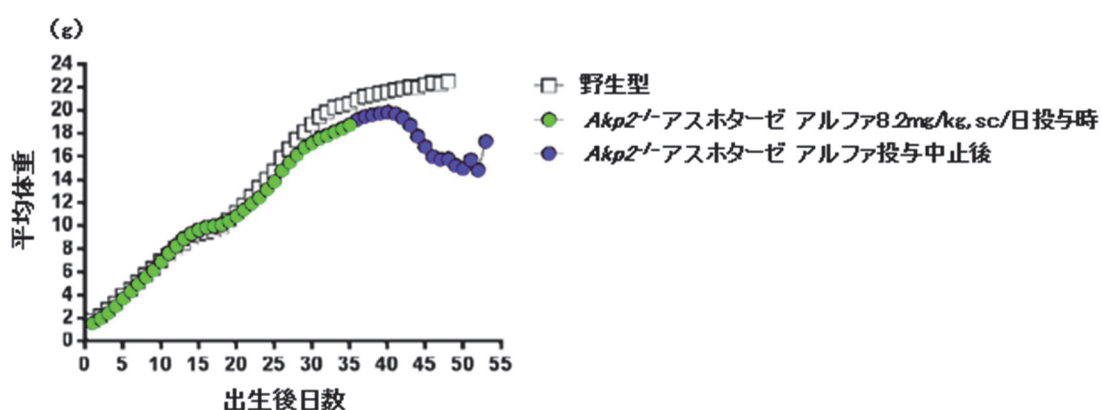
b) 0 mg/kg と統計学的有意差あり。p = 0.0054



図VI-7. 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

④ $Akp2^{-/-}$ マウスに対するアスホターゼ アルファの予防的投与の中止試験 (35 日間投与)

本試験は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 8.2 mg/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および生存率とし、死亡時に後足部骨の石灰化異常について評価を行った。同齢の未投与野生型マウスを対照群とした。その結果、 $Akp2^{-/-}$ マウスのアスホターゼ アルファ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、 $Akp2^{-/-}$ マウスのアスホターゼ アルファ投与群及び野生型群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。 $Akp2^{-/-}$ マウスのアスホターゼ アルファ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、猫背様姿勢及びてんかん発作) が認められた (図VI-8)。



図VI-8. 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

(3) 作用発現時間・持続時間

「V.5. (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

HPP 患者を対象とした本剤の臨床試験で実施した分析対象および評価項目を表Ⅶ-1 に示した。アスホターゼ アルファ活性を指標とした薬物動態 (PK) の評価は、同一の原理及び同様なプロセスの 2 方法を用いて行った。

PK、PPi 及び PLP 試料の分析には、複数の方法を使用した。Pop-PK 及び統合 PK-PD 解析に異なる分析法から得たデータを使用するため、クロスバリデーション (対象：PK 分析法) 及び同等性試験 (対象：PPi 分析法) により分析法の同等性を評価した。PK 試料の分析には、異なる分析機関でそれぞれバリデートされた方法のうちの 1 法を使用した。

表Ⅶ-1. 分析対象及び評価項目

分析対象 (マトリックス)	評価項目
アスホターゼ アルファ (血清)	薬物動態 (PK)
PPi (血漿)	薬力学 (PD) マーカー
PLP (血漿)	薬力学 (PD) マーカー
抗アスホターゼ アルファ抗体 (血清)	免疫原性
中和抗体 (血清)	免疫原性

(1) 治療上有効な血中濃度

Akp2^{-/-}マウスでの非臨床薬理有効性試験の結果から、骨の石灰化不全の改善に関する用量-応答関係を確立した。用量-応答モデリング (シグモイド E_{max} モデル) に基づき、約 650~1,000 U/L の定常状態薬物濃度範囲をヒトでの治療有効薬物濃度とみなした (図Ⅵ-5)。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

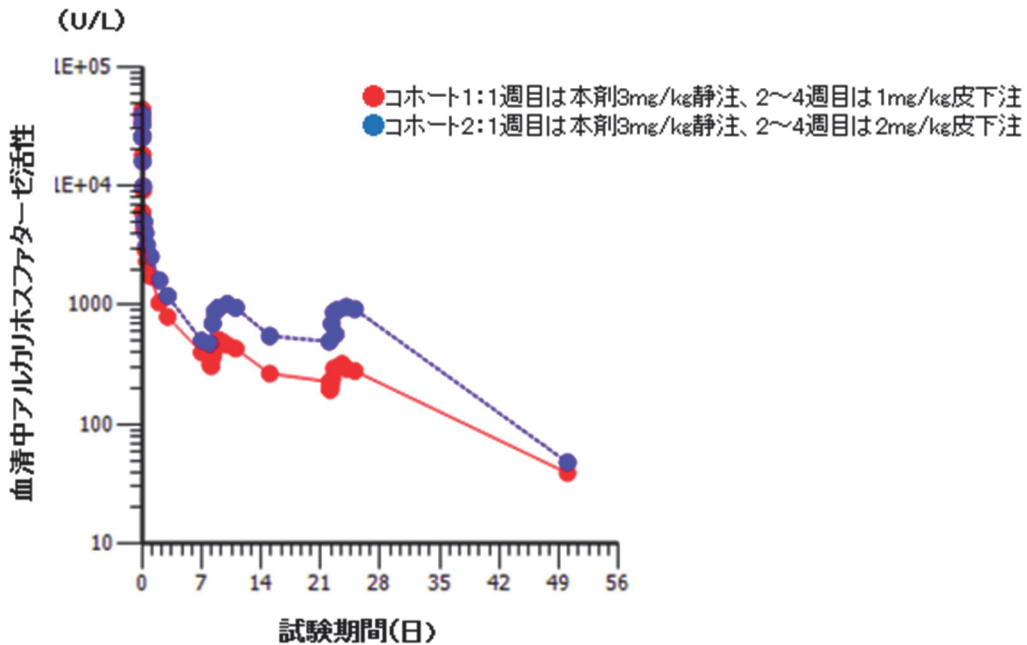
外国人データ：ENB-001-08 試験

18 歳以上の HPP 患者 6 例を対象に、1 週目には本剤 3 mg/kg を静注した後、2~4 週目にはコホート 1 (3 例) では本剤 1 mg/kg を、コホート 2 (3 例) では本剤 2 mg/kg を、週 1 回皮下注した。本剤 3 mg/kg を 1.08 時間かけて持続静注した後の t_{max} 中央値は 1.25~1.50 時間、C_{max} 平均値は 42,694~46,890 U/L であった。初回及び 3 回目の皮下注後の絶対バイオアベイラビリティは 45.8~98.4%、t_{max} 中央値は 24.2~48.1 時間であった。皮下注後の見かけの消失半減期 (t_{1/2}) は約 5 日 (コホート別の平均は 112~135 時間) であった。初回皮下注後の薬物動態パラメータの平均値から、本剤の薬物動態は用量に比例するとみられる。2 週目及び 4 週目の皮下注後の C_{max} 平均値は、1 mg/kg 群ではそれぞれ 514 U/L 及び 340 U/L、2 mg/kg 群ではそれぞれ 1,081 U/L 及び 1,020 U/L であった (表Ⅶ-2、図Ⅶ-1)。

表VII-2 本剤皮下投与時の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)		
	静注 (3mg/kg)	皮下注 (1 mg/kg) 週1回×3		静注 (3mg/kg)	皮下注 (2 mg/kg) 週1回×3	
	1週目	2週目	4週目	1週目	2週目	4週目
C _{max} (U/L)	42,694 ±8,443	514 ±119	340 ±206	46,890 ±6,635	1,081 ±65.2	1,020 ±326
t _{max} (時間)	1.25	24.2	35.9	1.50	48.0	48.1
AUC _∞ (h*U/L)	265,798 ±95,160	報告なし	報告なし	368,978 ±16,615	報告なし	報告なし
AUC _τ (h*U/L)	232,571 ±88,022	66,034 ±19,241	40,444 ^{a)}	327,737 ±15,937	138,595 ±6,958	136,109 ±41,875
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

t_{max} は中央値、その他は平均値±SD、a) n=1、b) n=2の個別値



図VII-1. 本剤皮下投与後の血清中アルカリホスファターゼ活性

(3) 中毒域

該当資料なし。

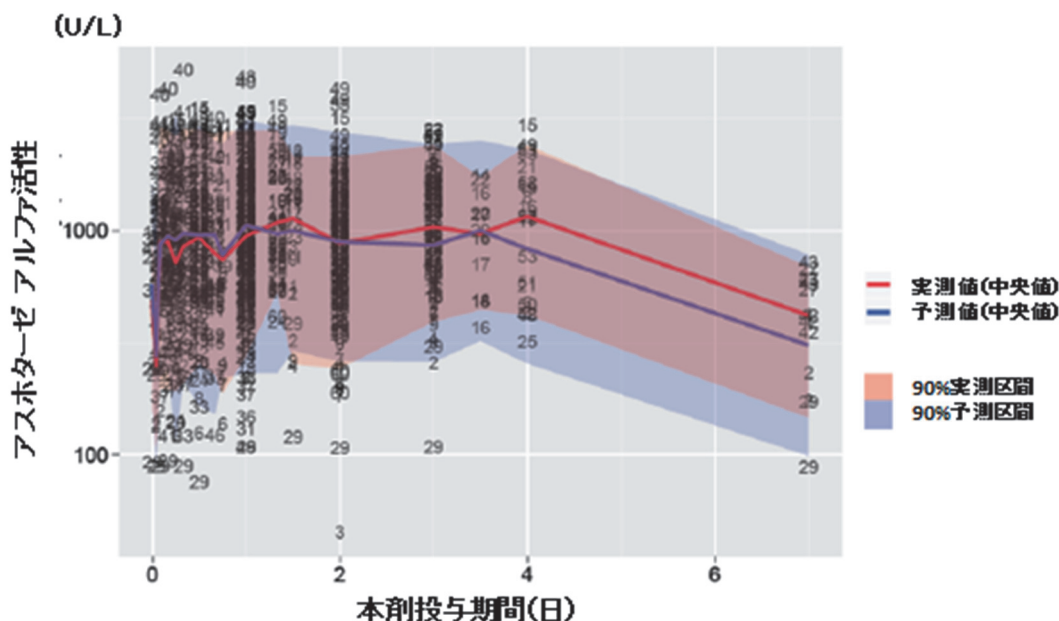
(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

全試験の静脈内投与及び皮下投与後の実測 PK データを適切に記述する線形 2-コンパートメント 1 次吸収母集団薬物動態 (Pop-PK) モデルを確立した。この Pop-PK モデルに基づき、体重 70kg の被験者での薬物動態パラメータを予測し、実測データがどの程度当てはまるのか視覚的予測チェック (VPC) を行って、PK モデルの妥当性を検討した。PK モデルによるモンテカルロ・シミュレーションを実施し、予測区間を求めた。皮下投与後の VPC を図VII-2 に示す。実測データとシミュレーションの中央値及び 90%予測区間から、PK モデルは実測値を適切に反映していた。従って、これまで得られている静脈内投与データ及び皮下投与データをモデルに適用することにより、吸収及び消失速度定数を適切に推算することができた。また、Pop-PK モデル解析に基づき、検討した皮下投与用量の 28.0 mg/kg/週まで用量比例性が示された。



図VII-2. 本剤皮下投与後の実測 PK データ及びモデルの予測性能

(2) 吸収速度定数

0.572/日 (95%信頼区間 : 0.338~0.967)

(3) 消失速度定数

0.739 (95%信頼区間 : 0.524~1.04)

(4) クリアランス

中心コンパートメントのクリアランス (CL_{70kg}) : 15.8 L/日 (95%信頼区間 : 13.2~18.9)

末梢コンパートメントのクリアランス (CL_{70kg}) : 51.9 L/日 (95%信頼区間 : 44.0~61.2)

(5) 分布容積

中心コンパートメントの分布容積 ($V_{2,70kg}$) : 5.66 L (95%信頼区間 : 2.76~11.6)

末梢コンパートメントの分布容積 ($V_{3,70kg}$) : 44.8 L (95%信頼区間 : 33.2~60.5)

(6) その他

該当資料なし。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

(2) パラメータ変動要因

1) 共変量が本剤の PK に及ぼす影響

本剤のクリアランス（CL）に対する共変量について、Pop-PK モデルによるモンテカルロ・シミュレーションを実施し、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 2.89～72.2 kg の被験者では、CL が 1.43～23.6 L/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 がそれぞれ 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。本剤の臨床試験において、ベースライン後の抗体データが得られた 69 例のうち 56 例（81.2%）がベースライン後のある時点で抗アスホターゼ アルファ抗体が陽性となり、このうちの 25 例（36.2%）がベースライン後のある時点で中和抗体が陽性であった。抗体反応の出現には（中和抗体の有無を問わず）時間差異があり、抗アスホターゼ アルファ抗体と中和抗体（酵素活性抑制率）の値には相関性は認められなかった。また、本剤の薬物動態に対する免疫原性の全般的影響度は 20% 未満と小さく、6 mg/kg/週の投与で曝露量と有効性の関係がほぼプラトーに近づくことから、免疫原性が有効性と安全性に影響を与えている可能性は低いと考えられた。

また、低体重＋低総シアル酸含量及び高体重＋高総シアル酸含量の 2 つの極端な条件でシミュレーションを実施したところ、高体重＋高総シアル酸含量の極端なシナリオに対して予測される $C_{avg, ss}$ （定常状態における投与間隔内の平均濃度）は、サルにおける毒性試験で推定されたト無毒性量の閾値 5,190 U/L よりも低い 3,658 U/L であった。従って、異なる製剤ロットにわたる総シアル酸含量の変動による本剤の PK 曝露における潜在的変動についての安全性の危惧はないと考えられた。

2) 日本人と日本人以外

HPP 患者へ本剤が投与された 5 本の臨床試験（海外 60 例：ENB-001-08、ENB-002-08/003-08、ENB-006-09/008-10、ENB-009-10 及び国内 5 例：ENB-010-10）において PK、PD、免疫原性、安全性及び有効性データが集められ、比較された。その結果、外国人のみのデータを用いて構築した Pop-PK 及び PK-PD モデルが、サンプルサイズとして非常に小さいものの日本人被験者 5 例の実測値を適切に記述することを示唆していた。このことから、外国人と日本人の PK 及び PK-PD に差異は無く、本剤が民族的要因に影響を受ける可能性は低いことが示された。

4. 吸収

皮下投与後の絶対バイオアベイラビリティ (F) : 0.602 (95%信頼区間 : 0.567~0.638)

吸収速度定数 (K_a) : 0.572/日 (95%信頼区間 : 0.338~0.967)

ENB-001-08 試験で確認された絶対バイオアベイラビリティ :

45.8~98.4% (「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし。(アスホターゼ アルファは、分子量が約 180,000 [二量体] のタンパク質であるため、血液-脳関門は通過できないと考えられる。)

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし。

(参考 : マウス)

本剤は動物実験 (マウス) で胎盤通過が認められている。

Akp2^{-/-}妊娠マウス (妊娠 13~17 日目 : 8 例) にアスホターゼ アルファ 0.5、2 又は 8.2 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間反復皮下投与したとき、5 日目の投与 21 時間後の血清中アスホターゼ アルファ濃度 (平均値±標準誤差) は、母体マウスで 0.080 (n=1)、0.36±0.017 (n=3) 及び 1.70±0.059 (n=3) mg/L、胎児マウスで 0.058±0.017 (n=3)、0.31±0.045 (n=10) 及び 1.21±0.26 (n=11) mg/L であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし。

(参考 : マウス)

マウスにアスホターゼ アルファ (遺伝子組換え) の ¹²⁵I 標識体 4.3 mg/kg を反復皮下投与したとき、投与 24 時間後に頭蓋冠で最も高い放射能濃度を示し、頭蓋冠、脛骨、大腿骨及び胆嚢は平均滞留時間が 60 時間以上を示した。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アスホターゼ アルファの消失経路を検討するため、非臨床 PK/TK（トキシコキネティクス：毒性試験における全身的曝露の評価）試験での薬物動態の非線形性の評価、総シアル酸含量が PK に及ぼす影響についてのメタアナリシス、アスホターゼ アルファと他の Fc 融合タンパク質との胎児性 Fc 受容体（FcRn）結合能及びヒトでの半減期の比較など、包括的な解析を実施した。ヒト及び動物の試験で得られた PK/PD データ及び免疫原性データ、*in vitro* 試験の結果及びアスホターゼ アルファの分子構造情報からは、アスホターゼ アルファ固有の消失経路を示す事象は得られなかった。

一般的に、糸球体ろ過のカットオフ分子量 (> 60 kDa) を上回る IgG 及び Fc ドメインを含む融合タンパク質のような比較的大きなタンパク質性医薬品は、異化作用などにより小さなペプチドやアミノ酸へと分解され、血液及び組織液中から消失し、アミノ酸は新たなタンパク質の合成に再利用される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

アスホターゼ アルファの非臨床での薬物相互作用に関する試験は、実施していない。
(参考)

タンパク質性医薬品の消失経路は、通常、チトクローム P450 を介する酸化や抱合により代謝される低分子医薬品の消失経路とは異なる。したがって、アスホターゼ アルファが併用低分子医薬品の薬物動態に影響を及ぼす可能性や併用低分子医薬品がアスホターゼ アルファの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

非特異的な消失経路として、内皮細胞のほか、単球、マクロファージ、クッパー細胞などの細網内皮系（RES）細胞のリソソームによる分解が考えられる。この経路により消失するタンパク質性医薬品は、非特異的エンドサイトーシス又はピノサイトーシスにより細胞内に取り込まれると考えられる。タンパク質性医薬品に対し特異的な受容体を発現する細胞内での異化が、主要な特異的消失経路である。この場合、細胞内への取り込みは、標的受容体（Fc 受容体など）を含む特異的受容体と結合することにより起こる。Fc ドメインを含む融合タンパク質などのタンパク質性医薬品は、保護的受容体である内皮細胞及び RES 細胞の FcRn に結合することにより分解を回避し、長い半減期を示していると考えられる。

(2) 排泄率

該当資料なし。

(3) 排泄速度

該当資料なし。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

9. 透析等による除去率

該当資料なし。

10. 特定の背景を有する患者

設定されていない。

11. その他

該当資料なし。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない。

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

本剤はたん白製剤であり、過敏症の発現する可能性が否定できないことから、一般的な注意事項として設定した。

本剤成分に過敏症の既往歴がある場合、再投与により過敏症を発現する可能性が考えられる。

本剤投与に当たっては、過敏症の既往歴の有無を確認し、既往歴がある場合には本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

(解説)

- 8.1 本剤の臨床試験で、低カルシウム血症が重篤な有害事象として報告されたことと、本剤投与による骨石灰化の開始により、カルシウムの恒常性が正常に維持されるようカルシウム代謝が変わることから、血清カルシウム値の変動や低カルシウム血症の症状・症候に注意するよう設定した。また、臨床試験では、本剤投与による骨石灰化に必要な最適なビタミンDのレベルを確保するとともにカルシウムバランスを正常化するために、米国小児科学会のガイドラインに従って、ビタミンDの補充療法を許可していたため、市販後においても、ビタミンDの補充療法を考慮する必要があると考え設定した。
- 8.2 本剤はたん白質製剤であるため、重度のアレルギー型過敏性反応が起こる可能性があることから、設定した。
- 8.3 本剤は皮下投与であり、投与時反応として、悪寒と発熱等が副作用として報告されたことから、設定した。
- 8.4 本剤の臨床試験において、注射部位での局所反応（注射部位反応）が報告されたことから、設定した。
- 8.5 文献^{4,22,23}において、原疾患の合併症として認められるという報告があることと、臨床試験においても、有害事象として38例（頭蓋骨縫合早期癒合症および関連すると考えられる事象*：16例、異所性石灰化：22例）の報告があることから、注意する必要があると考え設定した。

*：頭蓋内圧上昇、視神経乳頭浮腫、水頭症、CSF圧

- ・ 周産期型及び乳児型HPP患者の自然経過観察試験（ENB-011-10試験）では生後から5歳までの被験者61.3%に頭蓋骨縫合早期癒合症が確認され、また、本剤の臨床試験の周産期および乳児型HPPの被験者33%に頭蓋骨縫合早期癒合症が確認されたため、注意する必要があると考え、設定した。
 - ・ 本剤の臨床試験において、被験者の31%に眼部の内側及び腎臓へのカルシウム塩の沈着が観察されたため、注意する必要があると考え、設定した。
- 8.6 HPPはTNSALPをコードしている遺伝子の機能欠損変異によって引き起こされる遺伝性の希少疾患であるため、本剤の投与は長期に渡ることが想定される。自己注射に係る一般的な注意事項として設定した。また、臨床試験で、自己投与または介護者による皮下注射の経験がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

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。

(解説)

妊娠マウスを用いた反復皮下投与試験において本剤の胎盤通過が認められたこと、妊婦及び授乳婦を対象とした評価は実施されていないことから、平成29年6月8日付薬生発0608第1号に基づき、設定した。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

妊娠マウスを用いた反復皮下投与試験において本剤の胎盤通過が認められたこと、妊婦及び授乳婦を対象とした評価は実施されていないことから、平成29年6月8日付薬生発0608第1号に基づき、設定した。

(7) 小児等

設定されていない。

(8) 高齢者

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。

(解説)

65歳以上の患者を対象とした評価は実施されていない。高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現し易い傾向があり、一般的に、医薬品の投与に当たっては常に十分な注意が必要であることから、設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

設定されていない。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

(解説)

本剤の投与により低カルシウム血症が発現する可能性がある。HPP 患者を対象とした本剤の臨床試験で、低カルシウム血症が重篤な有害事象として報告されたため、設定した。

(2) その他の副作用

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	-

(解説)

国内外の HPP 患者を対象とした臨床試験における結果に基づいて副作用について設定した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<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)
全身障害および投与局所様態	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)
注射部位丘疹	3 (4.2)
易刺激性	3 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	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)
筋骨格系および結合組織障害	6 (8.5)
四肢痛	3 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.6)
挫傷	4 (5.6)
腎および尿路障害	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 または基本語の事象が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 または基本語について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)
全身障害および投与局所様態	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)
感染症および寄生虫症	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)
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)

MedDRA SOC 基本語	全被験者 (N=71) n (%)
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)
傷害、中毒および処置合併症	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)
靱帯捻挫	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、胸郭および縦隔障害	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)

MedDRA SOC 基本語	全被験者 (N=71) n (%)
呼吸困難	3 (4.2)
副鼻腔うっ血	3 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	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)
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)
皮膚および皮下組織障害	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)
痙攣	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)

MedDRA SOC 基本語	全被験者 (N=71) n (%)
アラニン	4 (5.6)
アミノトランスフェラーゼ増加	
アスパラギン酸	3 (4.2)
アミノトランスフェラーゼ増加	
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)
代謝および栄養障害	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)
腎および尿路障害	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、家族性および遺伝性障害	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)
血液およびリンパ系障害	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 または基本語の事象が 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 または基本語について 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。

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

比較的多く認められた有害事象（25 件/100 人以上）は、乳児型 HPP では注射部位紅斑（153.8 件/100 人年）、上気道感染（84.6 件/100 人年）、発熱（57.7 件/100 人年）、注射部位変色（52.9 件/100 人年）、頭痛（36.5 件/100 人年）、注射部位硬結（32.7 件/100 人年）、歯の脱落（31.7 件/100 人年）、嘔吐（31.7 件/100 人年）、小児型 HPP では注射部位紅斑（186.0 件/100 人年）、注射部位斑（86.9 件/100 人年）、注射部位反応（55.6 件/100 人年）、上気道感染（53.9 件/100 人年）、注射部位変色（46.9 件/100 人年）、注射部位疼痛（45.2 件/100 人年）、注射部位そう痒感（43.5 件/100 人年）、紅斑（43.5 件/100 人年）、四肢痛（36.5 件/100 人年）、挫傷（26.1 件/100 人年）、注射部位腫脹（26.1 件/100 人年）であった。また、成人型 HPP に共通して発現した有害事象は注射部位内出血であった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

（解説）

本剤は TNSALP を補充する薬剤であることから、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可能性があるため、設定した。

10. 過量投与

設定されていない。

（参考：海外データ）

本剤を過量投与した事例はない。臨床試験で投与された本剤の最高用量は 28.0 mg/kg/週である。

11. 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 ヶ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]

（解説）

14.1.1 本剤は投与液量が少なく、適正な注射器の選択が重要であるため、設定した。本剤の容器は 2 mL ガラスバイアルで小さいため、注意喚起のため、設定した。

- 14.1.2 本剤の保管が 2～8℃の冷蔵であり、そのままの温度では、注射時の疼痛の原因となると考えられたため、設定した。
- 14.1.3 混注に関する試験は実施しておらず、また、臨床試験中、他剤との混和は実施しなかったため、記載した。
- 14.1.4 本剤は滅菌バイアル入り製剤として供給するため、注射液の汚染を避けるため、1 回限りとして設定した。
- 14.2.1 ENB-002-08 試験の静脈投与時に、11 例中 7 例で注射関連反応の発現が報告されたため、皮下投与とした。
- 14.2.2、14.2.3 注射部位 1 か所あたりの投与液量は、本邦で実施した臨床試験において、1mL とすることと設定したことから、同様に設定した。投与部位に関しては、臨床試験において投与後の注射部位反応が 77.5%の被験者にみられていたことから、この反応を避けるために、注射部位を毎回変えることとした。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(解説)

- 15.1.1 成人型 HPP 患者の本剤使用経験は少ないため、設定した。
- 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との報告があるため、設定した。

副甲状腺ホルモンの上昇

電子化された添付文書「重要な基本的注意」の項および「副作用」の項に記載がないが、本剤投与中、とくに最初の 12 週間に副甲状腺ホルモンの上昇がみられることがあるため、記載した。副甲状腺ホルモンは骨からのカルシウムの動員、腎でのカルシウムの再吸収促進、および 1,25-(OH)₂-D の上昇を介した腸管からのカルシウムの吸収促進により血中のカルシウムを上昇させる。

【注意事項】

- 軽度の高カルシウム血症の場合、ほとんど自覚症状は認められない。
- 血清カルシウム濃度が 12mg/dL 以上では、易疲労感、脱力、多尿、口渇、悪心、嘔吐などがみられる。

【対応および処置方法】

- 本剤投与後は、定期的に副甲状腺ホルモンおよび血清カルシウムを測定する。
- 異常が認められた場合は、尿量の確保によるカルシウムの排泄促進など、適切な処置を行う。
- 血清カルシウム濃度が 12mg/dL 以上の場合は、内分泌代謝あるいは腎臓の専門医に相談する。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

石灰化障害を有する患者において正常な石灰化が回復した場合、非石灰化骨基質が血中のカルシウム及びリン酸の生理的シンクとして機能し、急性低カルシウム血症又は低リン酸血症（「hungry bone 症候群」として知られる病態）に陥る可能性がある^{24,25}。カルシウム及びリン酸の血中濃度に対するアスホターゼ アルファの影響度について評価するため、明らかな石灰化障害がみられる生後 12 日目のマウスに投与した（ALP-PT-10 試験）。投与開始時には有意な石灰化障害がみられたにもかかわらず、アスホターゼ アルファ投与により急性低カルシウム血症及び低リン酸血症は惹起されなかった。

ラット及びカニクイザルを使用して GLP 安全性薬理試験を実施し、アスホターゼ アルファの中樞神経系（1007-2491 試験、静脈内投与）、呼吸器系（1007-2501 試験、静脈内投与）、及び循環器系（670388 試験、皮下投与）の生理機能への影響を評価した。ラットでは、用量依存性ではあるが一過性の影響が、特定の中樞神経系パラメータ（活動性低下）及び呼吸器系パラメータ（呼吸数低下）に認められた。しかし、これらの影響は、いくつかのラット静脈内投与毒性試験（70385、70552、670314、670315 試験）で観察された一過性の急性反応とタイミングが一致していた。これらの中樞神経系及び呼吸器系への影響は、アスホターゼ アルファを皮下投与したラットでは認められず、カニクイザルでは投与経路にかかわらず認められなかった。サル循環器系に対しては、アスホターゼ アルファの静脈内投与及び皮下投与のいずれでも影響は認められなかった。これらの安全性薬理試験では臨床使用に対する重大なリスクは認められず、これまでに蓄積された臨床データもこの結論と整合している。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし。

副次的薬理試験は実施しなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

HPP は、カルシウムやリンが骨や歯に沈着する石灰化過程が阻害されている疾患である。この石灰化は、骨格構造を維持するうえで重要な役割を持っている。HPP の兆候及び症状は多様であるが、重症度は発症時年齢と反比例している。したがって治療が最も必要とされるのは乳幼児患者である。そのため、毒性試験は生殖発生毒性試験を除き、幼若期の動物を用いて開始された。

アスホターゼ アルファは、ヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼによって生成されるピロリン酸の加水分解を触媒することでその治療的有益性を発揮する。ピロリン酸が加水分解されることで骨の石灰化が促進されるが、この反応はすべての哺乳類種で同様に認められている。この部分的共通性に基づき、ラット、カニクイザル及びウサギが、本剤の安全性を評価するために適切と考えられた。また、これらの動物種の TNSALP のアミノ酸配列は、ヒトの配列との高い相同性を有している（それぞれ 91%、86%及び 97%）。

(2) 反復投与毒性試験

本剤の主要な反復投与毒性試験として、ラット及びサルを用いた1ヵ月間確定毒性試験、及び6ヵ月間慢性毒性試験を実施した。これらの試験は幼若ラット及び幼若サルを用いて実施し、初回投与時にラットは生後21～24日齢、サルは約12ヵ月齢であった。

1) ラット4週間反復静脈内投与毒性試験(670314試験)

雌雄幼若SDラットにアスホターゼ アルファ0、2.6、26及び77 mg/kg/週が週1回4週間静脈内投与された。また、回復性試験群が設定され、4週間の休薬による毒性所見の回復性が評価された。アスホターゼ アルファ投与群では投与後に急性反応(半眼、運動性低下、円背位、低体温、前肢及び後肢足蹠の変色及び腫脹等)が認められた。また、77 mg/kg/週群の雄で血清リンの高値が認められた。回復期間中には、アスホターゼ アルファ投与群の雄で軽度ではあるが用量依存的な体重増加抑制が認められた。また、回復期間終了時には、アスホターゼ アルファ投与群で骨面積及び骨塩量の低値が認められた。

以上より、77 mg/kg/週群では重篤な急性反応、体重増加抑制及び骨成長の抑制傾向が認められたことから、雌雄幼若ラットに4週間投与した場合の無毒性量(NOAEL)は26 mg/kg/週と判断した。

2) サル4週間反復静脈内投与毒性試験(1007-1503試験)

雌雄幼若カニクイザルにアスホターゼ アルファ0、5、15及び45 mg/kg/週が週1回4週間静脈内投与された。また、回復性試験群が設定され、4週間の休薬による毒性所見の回復性が評価された。

一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液検査、血液生化学的検査、尿検査、骨代謝マーカー(オステオカルシン、C-テロペプチド)、骨密度、身体測定(頭囲、上腕長、前腕長、大腿長及び下腿長)、臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査において毒性所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は45 mg/kg/週と判断した。

3) ラット26週間反復静脈内投与毒性試験(670315試験)

雌雄幼若SDラットにアスホターゼ アルファ0、1、3及び13 mg/kg/日が1日1回26週間静脈内投与された。また、回復性試験群が設定され、4週間の休薬による毒性所見の回復性が評価された。投与期間中に対照群の2例及び1 mg/kg/日群の2例が死亡し、死因は不明とされている。

アスホターゼ アルファ投与群では投与後に急性反応(皮膚の腫脹、発赤等)が認められたが、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液検査、血液生化学的検査、尿検査、骨代謝マーカー(オステオカルシン、C-テロペプチド)、骨密度及び骨形状、行動観察、身体発育、性周期、精子検査、臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査において毒性所見は認められなかった。以上より、アスホターゼ アルファ投与群で一過性の急性反応が認められたが、その他の検査項目に毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は13 mg/kg/日と判断した。

4) サル26週間反復皮下投与毒性試験(670338試験)

雌雄幼若カニクイザルにアスホターゼ アルファ0、0.43、2.14及び10 mg/kg/日が1日1回26週間皮下投与された。また、回復性試験群が設定され、4週間の休薬による毒性所見の回復性が評価された。

アスホターゼ アルファ投与群では、注射部位の皮膚に痂皮、乾燥、発赤等の所見が認められ、病理組織学的検査では肉芽腫性炎症が認められた。なお、体重、摂餌量、眼科学的検査、

心電図検査、血液検査、血液生化学的検査、骨代謝マーカー（オステオカルシン、I 型プロコラーゲン、N 末端プロペプチド、C-テロペプチド及び N-テロペプチド）、尿検査、骨密度、骨形状、臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査において、毒性所見は認められなかった。以上より、アスホターゼ アルファ投与群では注射部位の皮膚に肉芽腫性炎症が認められたが、忍容性は良好であったことから、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断した。

(3) 遺伝毒性試験

アスホターゼ アルファ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。したがって、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

がん原性試験は実施していない。

アスホターゼ アルファではタンパク質同化作用は報告されていない。したがって、発がん性や細胞増殖誘導作用は示さず、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いと考えられる。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性に対する本剤の影響を検討するため、ラット及びウサギを用いた一連の試験を実施した。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (902231 試験)

用量設定試験では、雄 SD ラットにアスホターゼ アルファ 0、25 及び 50 mg/kg/日が 1 日 1 回 15 日間静脈内投与された。アスホターゼ アルファ投与群で急性反応（歩行異常、運動性低下、鼻口部及び四肢の皮膚発赤及び腫脹等）及び体重増加抑制、50 mg/kg/日群で摂餌量の低値が認められた。

本試験では、雌雄 SD ラットにアスホターゼ アルファ 0、10、25 及び 50 mg/kg/日が 1 日 1 回雄には交配 28 日前から交配期間中及び剖検日まで、雌には交配 14 日前から交配期間中及び交配後 7 日目まで静脈内投与され、同じ用量群の雌雄が交配された。

親動物の一般状態への影響として、アスホターゼ アルファ投与群で急性反応（活動性低下、四肢及び鼻口部の皮膚の変色及び腫脹等）、50 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制が認められた。雄の生殖機能（精子数、精子運動性、精子形態）、雌の生殖機能（性周期、交配所要日数、交尾率、妊娠率、受胎率、黄体数、着床数、着床前及び着床後胚損失率）及び初期胚発生（生存胚数、死亡胚及び吸収胚数）に対するアスホターゼ アルファの影響は認められなかった。

以上より、雄動物の一般毒性に対する無毒性量は 25 mg/kg/日、雌動物の一般毒性、雌雄の受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 50 mg/kg/日と判断した。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (902234 試験)

用量設定試験では、妊娠 SD ラットにアスホターゼ アルファ 0、13、25 及び 50 mg/kg/日が妊娠 6～19 日に 1 日 1 回静脈内投与された。母動物への影響として、アスホターゼ アルファ投与群で急性反応（四肢及び鼻口部の皮膚の発赤及び腫脹）、50 mg/kg/日群で半眼、摂餌量の低値が認められたが、胚・胎児発生への影響は認められなかった。

本試験では、妊娠 SD ラットにアスホターゼ アルファ 0、13、25 及び 50 mg/kg/日が妊娠 6～19 日に 1 日 1 回静脈内投与された。

母動物への影響として、アスホターゼ アルファ投与群で四肢、耳介及び鼻口部の皮膚変色又は腫脹、25 mg/kg/日以上以上の群で行動異常（活動性低下、協調運動失調、半眼等）が認められたが、母動物の生殖機能（着床数、着床後の胚損失率等）に対するアスホターゼ アルファの影響は認められなかった。また、胚・胎児発生（胎児重量、胎児の外表、内臓及び骨格検査）に対するアスホターゼ アルファの影響も認められなかった。

以上より、25 mg/kg/日以上以上の群では行動異常が認められたことから、母動物の一般毒性に対する無毒性量は13 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は50 mg/kg/日と判断した。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（902237 試験）

用量設定試験では、妊娠 NZW ウサギにアスホターゼ アルファ 0、6、13、25 及び 50 mg/kg/日 が妊娠 7～19 日に 1 日 1 回静脈内投与された。母動物への影響として、25 mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制、胚・胎児発生への影響として、アスホターゼ アルファ投与群で胎児重量の低値、25 mg/kg/日以上以上の群で早期及び後期吸収胚数の高値が認められたが、いずれも試験実施施設の背景値の範囲内であった。

本試験では、妊娠 NZW ウサギにアスホターゼ アルファ 0、10、25 及び 50 mg/kg/日 が妊娠 7～19 日に 1 日 1 回静脈内投与された。

母動物への影響として、50 mg/kg/日群の 2/20 例で剖検時に腎臓の淡色化が認められ、病理組織学的検査において腎皮質の中等度の尿細管石灰化が認められた。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しているため、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が多く、カルシウム排泄のわずかな変動により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。ウサギは上記のような生理学的特性を有するが、本試験で認められた尿細管石灰化とアスホターゼ アルファ投与との関連は否定できないと判断されている。なお、母動物の生殖機能（着床数、着床後の胚損失率等）及び胚・胎児発生（生存胎児数、胎児重量、胎児の外表、内臓及び骨格）に対する影響は認められなかった。

以上より、50 mg/kg/日群の母動物においてアスホターゼ アルファ投与との関連が否定できない腎尿細管石灰化が認められたことから、母動物の一般毒性に対する無毒性量は25 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は50 mg/kg/日と判断した。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（902238 試験）

妊娠 SD ラットにアスホターゼ アルファ 0、10、25 及び 50 mg/kg/日 が妊娠 6 日～哺育 21 日まで 1 日 1 回静脈内投与された。

母動物（F₀ 世代）への影響として、アスホターゼ アルファ投与群で急性反応（四肢、耳介及び鼻口部の皮膚変色及び腫脹等）が認められた。また、食殺行動も認められ、25 mg/kg/日群における当該行動の発現例数は試験実施施設の背景値を上回っていた。アスホターゼ アルファ投与と食殺行動との関連性は明確でないが、投与後の急性反応である可能性は否定できないと判断した。

一次（F₁）世代の出生児では、50 mg/kg/日群の雄で離乳後に体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められたが、その差異はわずかであることから毒性とは判断しなかった。なお、F₁ 出生児の生存率、身体発育、生殖機能等にアスホターゼ アルファ投与による影響は認められなかった。また、二次（F₂）世代の出生児への影響も認められなかった。

以上より、母動物及び F₁ 出生児に対する無毒性量はいずれも 50 mg/kg/日と判断した。

(6) 局所刺激性試験

幼若 SD ラットにアスホターゼ アルファ 0.84、8.4 及び 25.2 mg/kg/日が 1 日 1 回 28 日間皮下投与された。

アスホターゼ アルファ投与群で投与部位の単核細胞浸潤、8.4 mg/kg/日以上投与群で腋窩リンパ節の腫大及びリンパ組織過形成が認められたが、忍容性は良好であった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ストレンジック®皮下注 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）

2. 有効期間

有効期間：30 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存する。

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

8. 重要な基本的注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：ストレンジック®の治療を受ける患者さんとご家族の方へ

ストレンジック®皮下注 自己注射マニュアル

ストレンジック®投与日誌

「XⅢ.2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

2022年4月現在、国内外において本剤と作用機序が同種で、かつ同じ効能・効果を持つHPP用治療薬は市販されていない。

7. 国際誕生年月日

2015年7月3日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2015年7月3日

承認番号：
 ストレンジック®皮下注 12mg/0.3mL 22700AMX00702000
 ストレンジック®皮下注 18mg/0.45mL 22700AMX00703000
 ストレンジック®皮下注 28mg/0.7mL 22700AMX00704000
 ストレンジック®皮下注 40mg/1mL 22700AMX00705000
 ストレンジック®皮下注 80mg/0.8mL 22700AMX00706000

薬価基準収載年月日：2015年8月31日

販売開始年月日：2015年8月31日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない。

11. 再審査期間

低ホスファターゼ症 10年：2015年7月3日～2025年7月2日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ストレンジック®皮下注 12mg/0.3mL	3959418A1021	3959418A1021	1240894010101	622408901
ストレンジック®皮下注 18mg/0.45mL	3959418A2028	3959418A2028	1240900010101	622409001
ストレンジック®皮下注 28mg/0.7mL	3959418A3024	3959418A3024	1240917010101	622409101
ストレンジック®皮下注 40mg/1mL	3959418A4020	3959418A4020	1240924010101	622409201
ストレンジック®皮下注 80mg/0.8mL	3959418A5027	3959418A5027	1240931010101	622409301

14. 保険給付上の注意

本剤はアスホターゼ アルファ製剤であり、本剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

（平成27年8月31日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0831第1号）

XI. 文献

1. 引用文献

1. Whyte MP. *Endocr Rev* 1994;15 (4) :439-461
2. Whyte MP, et al. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease* 2013;337-360.
3. Caswell AM, et al. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1991;28 (3) :175-232.
4. Whyte MP. *Pediatric Bone; Biology and Diseases* 2012;771-794.
5. Greenberg CR, et al. *Genomics* 1993;17 (1) :215-217.
6. Kasugai S, et al. *J Bone Miner Res* 2000;15 (5) :936-943.
7. Nishioka T, et al. *Mol Genet Metab* 2006;88 (3) :244-255.
8. 社内資料 : ENB-010-10 試験
9. 社内資料 : ENB-006-09/ENB-008-10 試験
10. 社内資料 : ENB-009-10 試験
11. 社内資料 : ENB-002-08/ENB-003-08 試験
12. Whyte MP, et al. *N Engl J Med* 2012;366 (10) :904-913.
13. Narisawa S, et al. *Dev Dyn* 1997;208 (3) :432-446.
14. Baumgartner-Sigl S, et al. *Bone* 2007;40 (6) :1655-1661.
15. 社内資料 : ALP-PT-04 試験
16. 社内資料 : ALP-PT-03 試験
17. 社内資料 : ALP-PT-05 試験
18. 社内資料 : ALP-PT-06 試験
19. 社内資料 : ALP-PT-08 試験
20. 社内資料 : ALP-PT-11 試験
21. 社内資料 : ALP-PT-09 試験
22. Collmann H, et al. *Childs Nerv Syst* 2009;25:217-223.
23. Roxburgh ST. *Trans Ophthalmol Soc* 1983;103 (Pt 5) :513-516.
24. Latus J, et al. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013;6:131-137.
25. Witteveen JE, et al. *Eur J Endocrinol* 2013;168 (3) :R45-53.
26. Whyte MP, et al. *JCI Insight* 2016;1 (9) :e85971
27. Kishnani PS, et al. *Bone* 2019;121:149-162
28. Whyte MP, et al. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019;7 (2) :93-105

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国における使用状況（2021年7月）

本剤は、2015年8月にカナダおよび欧州医薬品庁、2015年9月にアイスランドおよびノルウェー、2015年10月にアメリカ食品医薬品局、2016年1月にオーストラリア、2016年2月にイスラエルおよび大韓民国で承認された。2021年7月現在、44カ国で承認されている。

EU および米国における承認状況

国名	EU
会社名	Alexion Europe S.A.S
発売名	Strensiq 40 mg/ml solution for injection Strensiq 100 mg/ml solution for injection
剤形・規格	<u>Strensiq 40 mg/ml solution for injection</u> Each ml of solution contains 40 mg of asfotase alfa. Each vial contains 0.3 ml solution and 12 mg of asfotase alfa (40 mg/ml). Each vial contains 0.45 ml solution and 18 mg of asfotase alfa (40 mg/ml). Each vial contains 0.7 ml solution and 28 mg of asfotase alfa (40 mg/ml). Each vial contains 1.0 ml solution and 40 mg of asfotase alfa (40 mg/ml). <u>Strensiq 100 mg/ml solution for injection</u> Each ml of solution contains 100 mg of asfotase alfa. Each vial contains 0.8 ml solution and 80 mg of asfotase alfa (100 mg/ml).
効能・効果	Strensiq is indicated for long-term enzyme replacement therapy in patients with paediatric-onset hypophosphatasia to treat the bone manifestations of the disease.
用法・用量	Treatment should be initiated by a physician experienced in the management of patients with metabolic or bone disorders. <u>Posology</u> Recommended dosage regimen of asfotase alfa is 2 mg/kg of body weight administered subcutaneously three times per week, or a dosage regimen of 1 mg/kg of body weight administered subcutaneously six times per week. Maximum recommended dose of asfotase alfa is 6 mg/kg/week (see Section 5.1). <u>Special population</u> <i>Adult patients</i> The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of asfotase alfa have been studied in patients with hypophosphatasia > 18 years old. Dose adjustment is not needed in adult patients with paediatric-onset hypophosphatasia (HPP) (see Sections 5.1 and 5.2). <i>Elderly</i> The safety and efficacy of asfotase alfa in elderly patients have not been established and no specific dose regimen can be recommended for these patients. <i>Renal impairment</i> The safety and efficacy of asfotase alfa in patients with renal impairment have not been evaluated and no specific dose regimen can be recommended for these patients. <i>Hepatic impairment</i> The safety and efficacy of asfotase alfa in patients with hepatic impairment have not been evaluated and no specific dose regimen can be recommended for these patients.

国名	US
会社名	Alexion Pharmaceuticals Inc.
発売名	STRENSIQ™ (asfotase alfa) injection, for subcutaneous use
剤形・規格	Injection: 18 mg/0.45 mL, 28 mg/0.7 mL, 40 mg/mL, or 80 mg/0.8 mL solution in single-use vials.
効能・効果	STRENSIQ™ is a tissue nonspecific alkaline phosphatase indicated for the treatment of patients with perinatal/infantile- and juvenile-onset hypophosphatasia (HPP).
用法・用量	<p><u>Perinatal/Infantile-Onset HPP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Recommended dosage regimen is 2 mg/kg administered subcutaneously three times per week, or 1 mg/kg administered six times per week. Injection site reactions may limit the tolerability of the six times per week regimen. <u>The dose may be increased to 3 mg/kg three times per week for insufficient efficacy.</u> <p><u>Juvenile-Onset HPP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Recommended dosage regimen is 2 mg/kg administered subcutaneously three times per week, or 1 mg/kg administered six times per week. Injection site reactions may limit the tolerability of the six times per week regimen.

ただし、日本における効能・効果は「低ホスファターゼ症」であること、および.....部の用法・用量は、日本の承認事項と異なる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

1) 本邦電子化された添付文書抜粋

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。

2) EU 添付文書抜粋 (2021年7月)

Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are insufficient data from the use of asfotase alfa in pregnant women.

Following repeated subcutaneous administration to pregnant mice in the therapeutic dose range (>0.5 mg/kg), asfotase alfa levels were quantifiable in fetuses at all doses tested, suggesting cross-placental transport of asfotase alfa. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Asfotase alfa is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Fertility

Preclinical fertility studies were conducted and showed no evidence of effect on fertility and embryo-fetal development (see section 5.3).

3) 米国添付文書抜粋 (2020年6月)

Pregnancy

Risk Summary

There are no available human data on STRENSIQ use in pregnant women to inform a drug associated risk. In animal reproduction studies, asfotase alfa administered intravenously to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis showed no evidence of fetotoxicity, embryoletality or teratogenicity at doses causing plasma exposures up to 21 and 24 times, respectively, the exposure at the recommended human dose.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Asfotase alfa administered during the period of organogenesis to rats (from gestation Day 6 to Day 19 post-partum) and rabbits (on gestation days 7 to 19) at intravenous doses up to 50 mg/kg/day, approximately 21 and 24 times the human AUC of 65486 ng.h/mL at 2 mg/kg dose administered three times weekly for a 50 kg individual, respectively did not cause any adverse effects on embryofetal development. A pre- and post-natal development study in pregnant rats showed no evidence of adverse effects on pre- and post-natal development at intravenous doses (from Day 6 of gestation to Day 19 postpartum) of asfotase alfa up to 50 mg/kg/day approximately 21 times the human AUC of 65486 ng.h/mL at 2 mg/kg dose administered three times weekly for a 50 kg individual.

(2) 授乳婦への投与に関する情報

1) 本邦電子化された添付文書抜粋

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

2) EU 添付文書抜粋 (2021年7月)

Fertility, pregnancy and lactation

Breast-feeding

There is insufficient information on the excretion of asfotase alfa in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from asfotase alfa therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

3) 米国添付文書抜粋 (2020年6月)

Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of asfotase alfa in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for STRENSIQ and any potential adverse effects on the breastfed infant from asfotase alfa or from the underlying maternal condition.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない。

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：<https://strensiq.jp/>

ストレンジック®皮下注 安全性・投与量に関する注意

患者向け資料：<https://strensiq.jp/>

ストレンジック®の治療を受ける患者さんとご家族の方へ

ストレンジック®皮下注 自己注射マニュアル

ストレンジック®投与日誌

