医薬品リスク管理計画対象製品

日本標準商品分類番号 87395

新生児・乳児における低ホスファターゼ症（HPP）の診断と治療



遺伝性代謝性疾患である**低ホスファターゼ症（HPP）**は、早期診断と早期治療により、予後の改善が期待できる疾患です[1-4]

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[注]（注意－医師等の処方箋により使用すること）

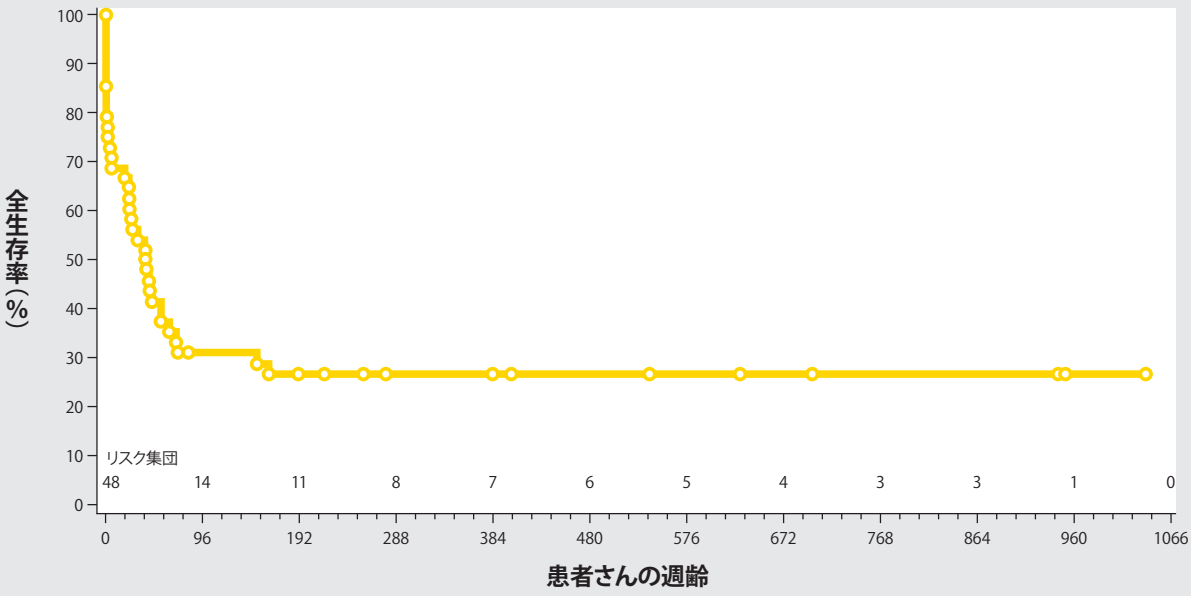
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

ALEXION®
AstraZeneca Rare Disease

周産期重症型および乳児型の低ホスファターゼ症（HPP）の自然経過は、予後不良です[1,2]

重症の周産期型および乳児型HPP患者さんにおいて、全生存率は、1歳で42%、3歳で27%、5歳で27%であり、生存期間中央値は8.9ヵ月（95%信頼区間：5.1~14.0ヵ月）でした（主要評価項目、海外データ）[5]。

重症の周産期型・乳児型未治療HPP患者さんにおける全生存率（n=48）（海外データ、主要評価項目）[5]



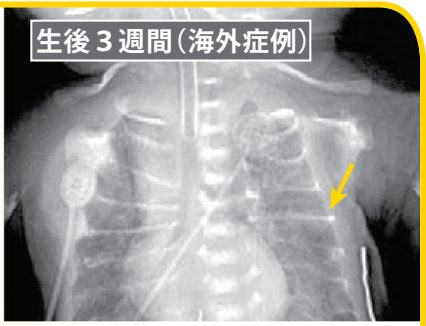
5）社内資料（ENB-011-10 試験）承認時評価資料

対 象	重症の周産期型および乳児型HPP患者48例
試験デザイン	多施設・国際共同レトロスペクティブ非介入観察試験
方 法	重症の周産期型および乳児型HPP患者の自然経過について検討した。
主要評価項目	全生存期間（出生から死亡までの期間）
解析計画	Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を作成して全生存期間中央値を推定し、信頼区間はGreenwood variance formulaを用いて、算出した。

紹介する症状はHPPにみられる症状の一部です。発現する症状の種類や出かたは一人ひとり異なります。

新生児および乳児のHPP患者さんでは、全身性の症状により死亡リスクが高まる可能性があります[1,2,6]。

- 乳児のHPP患者さんの主な死因は呼吸不全です[1,2,6]。
- ビタミンB_6依存性けいれん発作は、乳児の予後不良因子です[1,2,6]。



胸郭が小さく、肋骨が短く細い状態。
広汎性肺虚脱がみられる[7]。

7）Rodriguez E. et al. Pediatri Pulmol. 2012; 47(9): 917-922.

周産期型および乳児型HPPでは、いくつかの特徴的な所見があります[8]

周産期型および乳児型HPP所見（出産時、海外症例）[a]

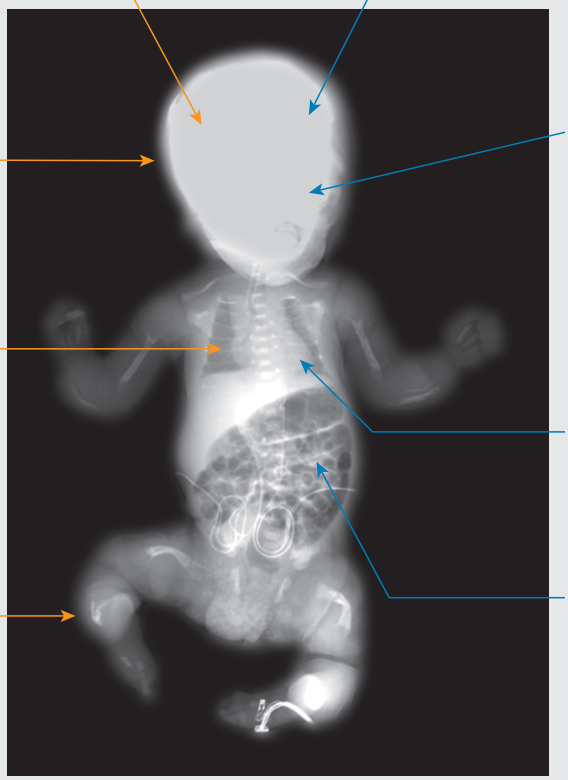
骨格系所見

頭蓋骨縫合早期癒合症[9]
複数回の頭蓋手術が必要となることがあります。

頭蓋冠の石灰化不全[10]

くる病性胸郭変形[1,11]
胸郭が小さく、肋骨が短く細い状態。

骨格変形[1,10,12,13]
HPPによるくる病様変化、長管骨の彎曲、短く薄い長管骨、骨幹端杯状形成、骨端軟骨棘。



身体的な所見

ビタミンB_6依存性けいれん[1,2,6]
乳児のHPPの予後不良因子の1つです。

頭蓋骨縫合早期癒合症の神経系合併症[1,9]
頭蓋内圧亢進や視神経障害があらわれることがあります。

呼吸不全[1,6,15,16]
胸腔容積が小さく、肺の低形成が生じる可能性があり、機械的換気が必要となる場合があります。

腎石灰沈着症[1,17]
高カルシウム血症と高カルシウム尿症の結果、重度の腎障害があらわれるおそれがあります。

全身的な所見

重度の骨石灰化障害[1,14]
X線透過性の高い骨と骨折。

成長障害[1]
筋緊張低下、栄養摂取不良、体重増加不良。

a すべての患者に上記の所見がすべてあらわれるわけではありません。この画像では、一部の特徴は認められません[8]。

8）Whyte MP. et al. N Engl J Med. 2012; 366(10): S1-S47.

HPPの早期診断と早期治療は、重篤な症状の発現や予後の悪化を回避するためにも極めて重要です[1,17,18]。

HPPの特徴は、子宮内でも認められる場合があります[3]

超音波所見は、骨格変形の鑑別に役立つことがあります[3,10,18-20]

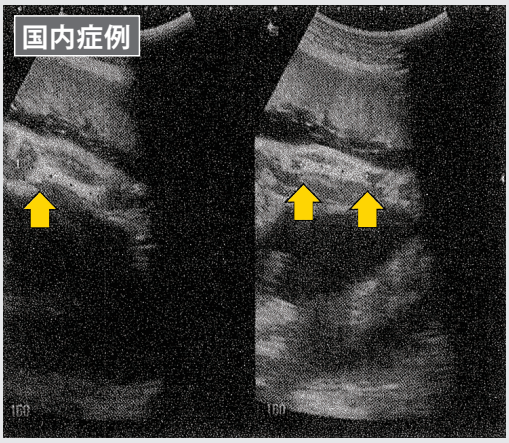
紹介する症状はHPPにみられる症状の一部です。発現する症状の種類や出かたは一人ひとり異なります。

くる病様所見（左：在胎18週[10]、右：在胎29週[21]）



10）Zankl A. et al. Am J Med Genet Part A. 2008; 146A(9): 1200-1204.

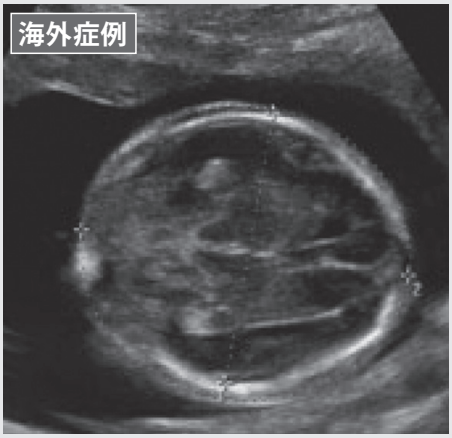
Y字状の右上腕骨近位骨幹端、骨幹端のCuppingを認める。



21）金井祐二 他：日本新生児成育医学会雑誌. 2015; 27(2): 51-57.

大腿骨の短縮、骨幹端にくる病様変化を認める。

頭蓋冠の骨化不良（在胎18週）[10]



10）Zankl A. et al. Am J Med Genet Part A. 2008; 146A(9): 1200-1204.

頭蓋内の構造や脳表が明瞭に描出されている。

骨棘（在胎18週）[10]



10）Zankl A. et al. Am J Med Genet Part A. 2008; 146A(9): 1200-1204.

三次元超音波像で右肘に骨棘を認める。

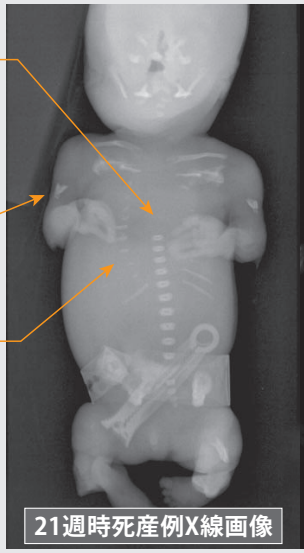
子宮内でHPPが疑われた場合は、出生直後からの治療を考慮し、必要に応じてそのための体制づくりを事前におこなっておくことが重要です[3]。

HPPの臨床所見は、他の疾患と類似する場合があります[1,18]

紹介する症状はHPPにみられる症状の一部です。発現する症状の種類や出かたは一人ひとり異なります。

X線所見にみるHPPと骨形成不全症ⅡA型との鑑別（海外症例）

HPPの特徴[10]



10）Zankl A. et al. Am J Med Genet Part A. 2008; 146A(9): 1200-1204.

全身に骨石灰化障害がみられ、斑状の骨化パターンを認める。

骨形成不全症ⅡA型の特徴[11]



11）Wiebe S. et al. S Afr J Radiol. 2007; 11(2): 32-35.

広範な骨減少症と多発骨折を認める。

● 周産期型HPPによる骨格系所見は、多岐にわたります[22]。

周産期型HPPにおける主なX線および超音波所見の特徴[22]

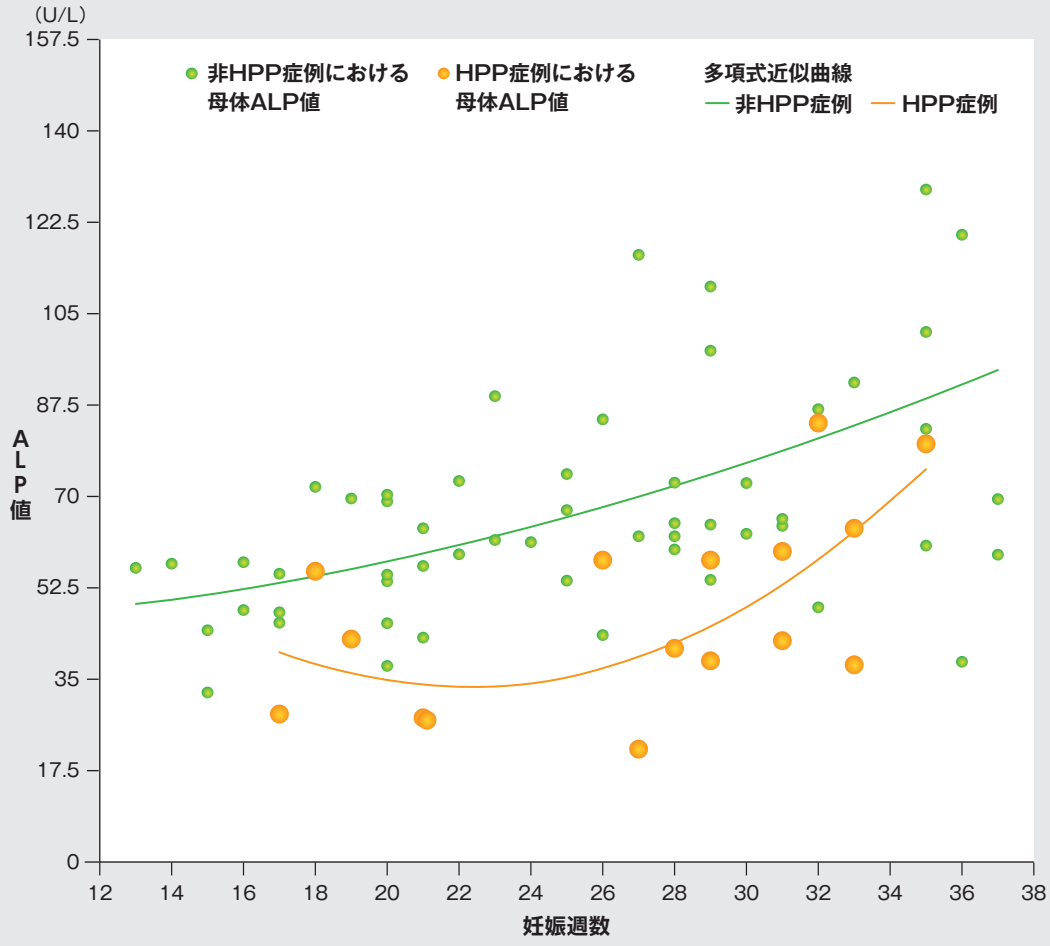
- 長骨：短縮形、弓状、角状
- 胸郭の狭小化（腹囲より胸囲が小さい）
- 骨軟骨の骨棘（Bowdler spur）
- 骨折
- 骨幹端不整
  低吸収域（cuppingまたはtongues）
- 肋骨：短く数珠状[b]、菲薄[c]
- 骨化不良/未骨化（長管骨、頭蓋冠、肋骨、椎骨）
  骨構造の異常なsonolucency
  低エコーの頭蓋骨
  項部透過性の増大
- 広範な頭蓋骨縫合および泉門[c]
- 羊水過多

b 妊娠中期（13～27週）
c 満期出産新生児

両親の血清アルカリホスファターゼ（ALP）値測定は、HPPの補助診断として役立つ可能性があります[23]

- 胎児期に骨系統疾患が疑われた症例において、妊娠期間中の母体血清ALP値は、HPP症例で非HPP症例と比べて低値でした[23]。
- 母体血清ALP値は、妊娠後期に胎盤由来のALP値の上昇により、低値であってもマスクされることがあります[23]。

四肢短縮が認められたHPP症例と非HPP症例の母体ALP値（全妊娠期間）[23]



［グラフ内のALP値：JSCC法測定値をIFCC法測定値に変換］

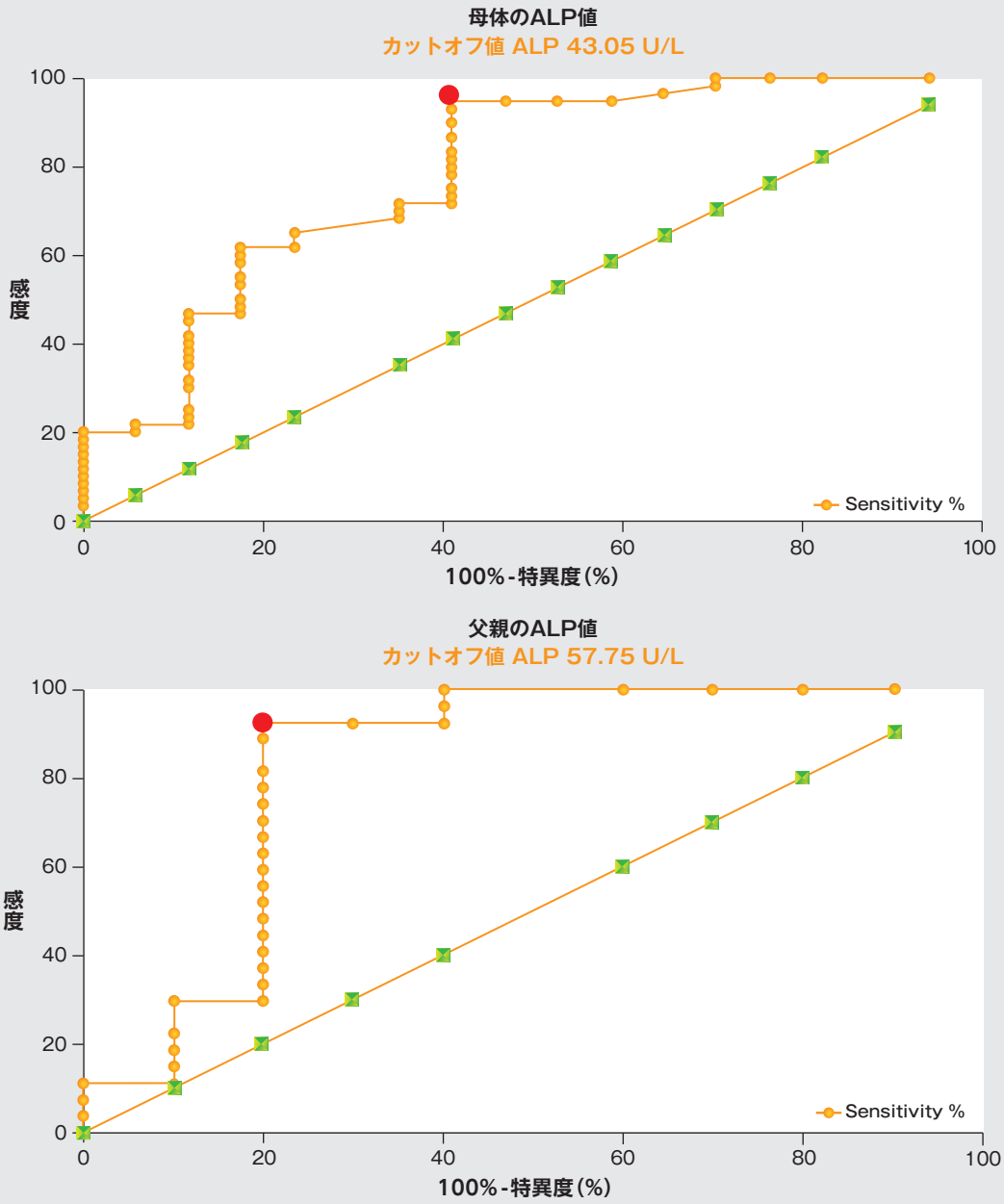
23）Takahashi Y. et al. Prenat Diagn. 2017; 37（5）: 491-496. ⓒJohn Wiley and Sons.

対 象 妊娠時の超音波検査で四肢短縮が認められた骨系統疾患症例77例〔HPP症例17例、非HPP症例60例（軟骨無形成症6例、タナトフォリック骨異形成症18例、骨形成不全症24例、先天性脊椎-骨端骨異形成症2例、屈曲肢異形成症2例、胎児発育不全3例、その他の骨格不全5例）〕

方 法 骨系統疾患のスクリーニングにおいて、胎児期における両親の血清ALP値の測定の有用性について、レトロスペクティブに解析した。

● 診断のために最適なALPのカットオフ値は、母体血清ALP値はいずれの妊娠期間においても43.05 U/Lで、父親血清ALP値は57.75 U/Lでした（ROC曲線）[23]。

母体ALP値および父親ALP値の診断カットオフ値（ROC曲線）[23]



［グラフ内のALP値：JSCC法測定値をIFCC法測定値に変換］

23）Takahashi Y. et al. Prenat Diagn. 2017; 37（5）: 491-496. ⓒJohn Wiley and Sons.

対 象 妊娠時の超音波検査で四肢短縮が認められた骨系統疾患症例77例〔HPP症例17例、非HPP症例60例（軟骨無形成症6例、タナトフォリック骨異形成症18例、骨形成不全症24例、先天性脊椎-骨端骨異形成症2例、屈曲肢異形成症2例、胎児発育不全3例、その他の骨格不全5例）〕

方 法 骨系統疾患のスクリーニングにおいて、胎児期における両親の血清ALP値の測定の有用性について、レトロスペクティブに解析した。

● 骨系統疾患の3代表疾患であり鑑別が重要なHPP、骨形成不全症、タナトフォリック骨異形成症において、それぞれの親血清ALP値を比較した結果は、以下の通りでした[23]。

HPP、骨形成不全症、タナトフォリック骨異形成症における親血清ALP値の比較[23]

検査タイミング	症例数	平均ALP値（U/L）	SD	ALP中央値（U/L）	範囲（U/L）
全妊娠期間　母体血清ALP値					
骨形成不全症	24	75.6	31.85	67.375	31.85 – 141.4
タナトフォリック骨異形成症	18	60.9	13.51	62.475	37.8 – 92.05
HPP	17	46.76	18.55	42.35	21.7 – 84
28週未満　母体血清ALP値					
骨形成不全症	14	62.825	21.98	56.35	31.85 – 116.55
タナトフォリック骨異形成症	14	57.295	11.69	60.55	37.8 – 73.15
HPP	8	36.225	14.035	28.35	21.7 – 57.75
父親　血清ALP値					
骨形成不全症	14	78.365	27.72	68.6	62.3 – 94.15
タナトフォリック骨異形成症	9	87.045	13.265	81.2	77 – 115.15
HPP	10	62.86	25.2	44.45	18.9 – 105

［表内のALP値：JSCC法測定値をIFCC測定値に変換］

23）Takahashi Y. et al. Prenat Diagn. 2017; 37（5）: 491-496. ©John Wiley and Sons.

対 象　妊娠時の超音波検査で四肢短縮が認められた骨系統疾患症例77例〔HPP症例17例、非HPP症例60例（軟骨無形成症6例、タナトフォリック骨異形成症18例、骨形成不全症24例、先天性脊椎-骨端骨異形成症2例、屈曲肢異形成症2例、胎児発育不全3例、その他の骨格不全5例）〕

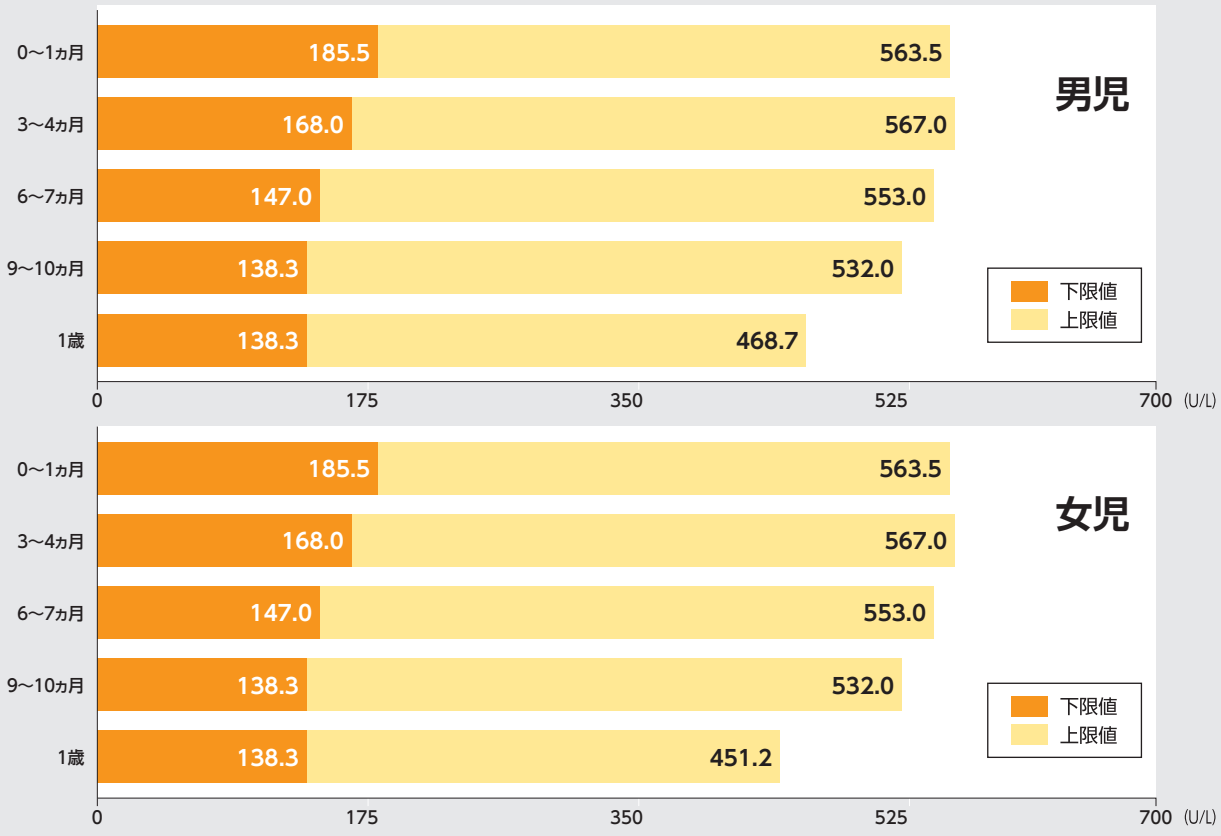
方 法　骨系統疾患のスクリーニングにおいて、胎児期における両親の血清ALP値の測定の有用性について、レトロスペクティブに解析した。

胎児期にHPPが疑われた場合、画像診断に加えて両親の血清ALP値測定を追加することが診断の助けになります。
両親の少なくとも片方の血清ALP値が低値であることを確認することが重要です[23]。

血清の「ALP低値」は、HPPの診断につながる特徴的な生化学的所見です[1,18]

- ALP活性は、通常の臨床検査で確認することができます[1,18,24]。
- 乳児・小児の血清ALP値は、年齢で補正した数値で判断する必要があります[1,18,24]。

ALP年齢別基準範囲の施設事例（0ヵ月～1歳）[24,25]



［グラフ内のALP値：IFCC法測定値］

参考

乳児・小児の年齢補正後の血清ALP低値（IFCC法測定値）[24,25]

0～1ヵ月 下限値	9ヵ月～1歳 下限値
<185.5 U/L	<138.3 U/L

対 象 0～20歳で臨床検査を行った66,261検体（男：35,933検体、女：30,329検体）のうち、ALP基準範囲の作成に利用した7,596検体（男：3,841検体、女：3,755検体）

方 法 各年齢群ごとに、上限値（97.5パーセンタイル）、下限値（2.5パーセンタイル）および中央値（50パーセンタイル）を算出し、基準範囲とした。

出生前から骨格病変を呈する非致死性のHPP患者さんの出生後の経過はさまざまでした[26]

- 典型的な周産期良性型の臨床像は、「骨石灰化障害や胸郭の低形成および呼吸障害はないものの、長管骨の彎曲を認め、Bowdler SpurやSkin Dimpleを確認することがあるケース」とされています[27, 28]。
- 胸郭の低形成および呼吸障害は認められないものの、骨石灰化障害がみられる例も報告されています（海外症例）[26]。
- 骨石灰化障害や長管骨のくる病様病変のある患者さんでは、合併症発症や症状悪化をきたす可能性があります[26]。

出生前にHPPの診断がつき、非致死性であったHPPの自然経過（海外症例）[26]

症例No.	出生前の超音波検査		出生時の骨症状	X線画像			その後の臨床所見									遺伝形式
	骨症状	骨石灰化障害		骨幹端透亮像	彎曲	大腿骨短縮	歩行	筋力低下	椎骨圧迫骨折	長管骨骨折	四肢や皮膚のくぼみ	脚長差	その他の臨床症状	パーセンタイル 身長	パーセンタイル 体重	
症例1（男児）	骨短縮、屈曲や彎曲	なし	骨短縮	なし	あり	あり	12ヵ月	なし	なし	あり	あり	—	橈屈、手首における余分な皮膚	20	25	AD
症例2（女児）	屈曲や彎曲	なし	—	なし	なし	—	14ヵ月	なし	なし	なし	なし	—	—	5	15	
症例3（男児）	骨短縮、屈曲や彎曲	あり	骨短縮、屈曲や彎曲	あり	あり	—	17～18ヵ月	なし	なし	あり	あり	—	腎石、水腎症、食道逆流、内斜視、遠視	10	10	
症例4（男児）	骨短縮、屈曲や彎曲	なし	屈曲や彎曲	あり	あり	あり	12ヵ月	なし	なし	なし	あり	あり	12ヵ月齢まで肉眼的な運動遅滞	25	0.4	
症例5（女児）	骨短縮、屈曲や彎曲	—	—	あり（軽度）	あり	あり	15ヵ月	なし	なし	なし	あり	—	—	5	35	
症例6（男児）	屈曲や彎曲	—	骨短縮、屈曲や彎曲	あり	あり	あり	12ヵ月	—	—	—	あり	あり	白内障、斜視、発育遅延、内斜視	0.1	0.3	
症例7（男児）	骨短縮	—	骨短縮	あり	なし	あり	24ヵ月	なし	—	—	—	—	外反膝に対する脚ブレース	0.1	0.1	
症例8（女児）	骨短縮、屈曲や彎曲	—	—	あり	あり	あり	60ヵ月	あり	あり	あり	あり	あり	家族性精神遅滞、腎結石症、聴力低下、脊椎管狭窄症	＜5	＜5	
症例9（男児）	骨短縮、屈曲や彎曲	—	骨短縮	あり	あり	—	19ヵ月	あり	なし	なし	あり	—	先天性橈尺骨癒合（橈骨頭脱臼による）、湿疹	0.1	0.7	AR
症例10（男児）	屈曲や彎曲	—	なし	あり	なし	—	14ヵ月	なし	なし	なし	あり	なし	頻繁な中耳炎	15	40	
症例11（女児）	骨短縮、屈曲や彎曲	なし	骨短縮、屈曲や彎曲	あり	あり	あり	15ヵ月	—	—	—	あり	あり	発育遅延、軽度の白質軟化症、頭蓋骨癒合症、キアリI型奇形	50	60	
症例12（男児）	骨短縮、屈曲や彎曲	—	骨短縮、屈曲や彎曲	あり	あり	あり	18ヵ月	あり	なし	なし	あり	—	骨痛、先天性橈骨頭脱臼	65	＞95	
症例13[d]（女児）	屈曲や彎曲	—	屈曲や彎曲	あり	あり	あり	14ヵ月	あり	なし	あり	なし	—	熱性発作、骨浮腫	5	15	
症例14[d]（男児）	骨短縮、屈曲や彎曲	なし	屈曲や彎曲	あり	あり	—	14ヵ月	なし	あり	—	あり	—	頭蓋骨癒合症	5	＜5	
症例15（男児）	骨短縮	—	骨短縮	あり	なし	あり	19ヵ月	—	—	—	あり	—	9ヵ月齢時に水頭症、頭蓋骨局部切除	5	20	
症例16（女児）	骨短縮、屈曲や彎曲	あり	骨短縮、屈曲や彎曲	あり	あり	あり	45ヵ月	あり	—	—	あり	—	脛骨棘、内反足、斜頸、3ヵ月齢時に体重減少	0.3	0.2	
症例17（男児）	骨短縮、屈曲や彎曲	あり[e]	骨短縮	あり	あり	あり	＞9ヵ月	なし	なし	なし	あり	あり	3ヵ月齢；嘔吐、高カルシウムミルクで高カルシウム血症	25	0.03	

d 症例13、症例14は同胞　e 頭蓋および脊椎の一部　AD：常染色体顕性（優性）遺伝　AR：常染色体潜性（劣性）遺伝

周産期型・乳児型HPP Clinical Evidence



「禁忌を含む注意事項等情報」等はDIページをご参照ください。

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

日本人を含む周産期型および乳児型HPP患者を対象とした国際共同試験（ENB-010-10試験、第Ⅱ相試験、中間解析）[29]

29）社内資料（ENB-010-10試験）承認時評価資料

試験概要

目 的	5歳以下の周産期型および乳児型HPP患者を対象として、ストレンジック®の安全性、有効性および薬物動態を検討する。
対 象	5歳以下の周産期型および乳児型HPP患者28例（うち日本人HPP患者5例）
試験デザイン	多施設共同、国際共同、非盲検試験
方 法	ストレンジック®は、1mg/kgの週6回、または2mg/kgの週3回のいずれかで、合計6mg/kg/週を皮下投与した。体重の変化、安全上の懸念、有効性の欠如に対応するために、1回の皮下投与あたり最大40mgまで用量調節できるものとし*、投与期間は最長171週とした。
主要評価項目	X線画像所見の全般改善度（RGI-C）スコアを用いたベースラインから24週までのHPPにおけるくる病様症状の重症度変化
副次評価項目	RGI-Cスコア、くる病重症度スコア（RSS）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
解析計画	投与24週時点での有効性の主要解析を事前に規定した。計画した解析対象集団は、3ヵ月以上ストレンジック®の投与を受けた全患者を最大解析対象集団（FAS）とした。安全性の解析に関しては、解析カットオフ日（2013年11月22日）までに、ストレンジック®の投与を受けた全患者を対象とし、追跡不能、または本試験から脱落したかどうかは問わなかった。なお、安全性解析ではデータの補完は行わなかった。有効性の主要解析は、RGI-Cで評価したベースラインから24週目までのくる病の重症度の変化について、両側0.05の有意水準でWilcoxon signed-rank testを行った。p値が0.05未満でRGI-Cスコアの中央値が正の場合、ベースラインからの有意に良好な変化を認めるとした。日本人患者と日本人以外の患者の結果を比較するため、事前規定に従い、日本人患者と日本人以外の患者に分割したサブグループ解析を行った。

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

ストレンジック®は、5歳以下のHPP患者さんにおいて、くる病様症状（RGI-Cスコア）を改善し、生存率に影響を与えました[29]

- ストレンジック®投与24週までのRGI-Cスコアの中央値（最小値, 最大値）は、投与された全集団で1.67（-1.67, 3.00）であり、ベースラインに比べ統計学的に有意な改善が認められました（p＜0.0001、名目上のp値、LOCF、Wilcoxon signed-rank test、主要評価項目）。
- ベースラインから各評価時でのRGI-Cスコアの中央値は、ストレンジック®投与後に増加が認められました（副次評価項目）。

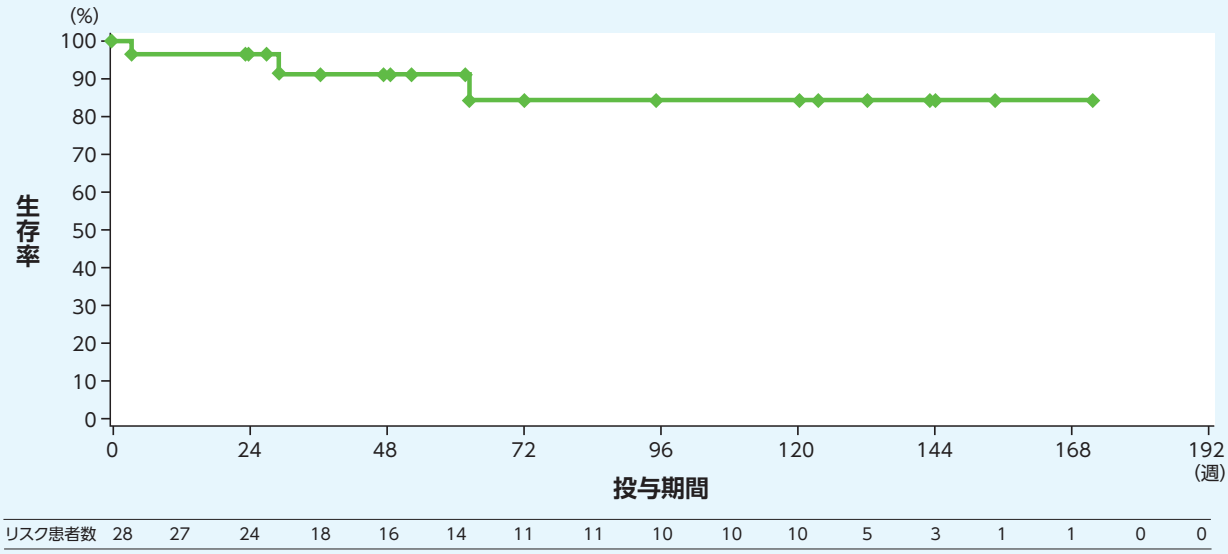
RGI-Cスコアのベースラインからの変化および被験者のスコア区分（副次評価項目）

測定時期		12週（n=27）	24週（n=26）	48週（n=15）	72週（n=12）	96週（n=11）	120週（n=10）
中央値（最小値, 最大値）		1.00（-1.67, 3.00）	1.83（-0.33, 3.00）	2.00（1.67, 3.00）	2.17（1.00, 3.00）	2.67（1.67, 3.00）	2.50（1.67, 3.00）
スコア区分	-3以上-2未満	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	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（27.3）	6（60.0）
	3	3（11.1）	4（15.4）	3（20.0）	3（25.0）	5（45.5）	3（30.0）

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

● ストレンジック®投与168週時のKaplan-Meier法により推定された全生存率とその95%信頼区間は84%[57, 95]でした。

Kaplan-Meier法による全生存率曲線（副次評価項目）



副作用発現率は78.6%であり、主な副作用は注射部位紅斑、注射部位変色、注射部位硬結でした[29]

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

6. 用法及び用量
通常、アスホターゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、1回1mg/kgを週6回、又は1回2mg/kgを週3回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、適宜減量する。
8. 重要な基本的注意（抜粋）
8.1 低カルシウム血症があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血清カルシウム値を測定し、血清カルシウム値の変動や痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。なお、必要に応じてカルシウムやビタミンDの補充を考慮すること。[11.1.1参照]
8.5 頭蓋骨縫合早期癒合症及び異所性石灰化は、低ホスファターゼ症患者に認められる合併症であり本剤との因果関係は不明であるが、臨床試験においてこれらの事象が報告されているため、以下の点に注意すること。
・5歳未満の患者において頭蓋骨縫合早期癒合症があらわれるおそれがあるので、頭蓋内圧の測定や視神経乳頭浮腫を確認する眼底検査を定期的に実施するなど、観察を十分に行うこと。

ストレンジック®の臨床成績（有効性・安全性）

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

外国人周産期型および乳児型HPP患者を対象とした臨床試験（ENB-002-08/ENB-003-08試験、第Ⅱ相試験、海外データ）[30,31]

30）社内資料（ENB-002-08/ENB-003-08試験）承認時評価資料
31）Whyte MP. et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7(2): 93-105.
本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援を受けて実施しました。

試験概要

目 的	36月齢以下の周産期型または乳児型HPP患者を対象として、ストレンジック®の安全性、忍容性および薬効・薬理を検討する。
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
試験デザイン	多施設共同、国際共同、非盲検、単群割り付け試験（ENB-002-08）およびその延長試験（ENB-003-08）
方 法	ストレンジック®2mg/kgを単回静脈内投与し1週間の観察期間後*、1mg/kgを週3回（全量で3mg/kg/週）皮下投与した。1ヵ月以上の経過後は、体重変化、安全上の懸念、有効性の欠如に対応するため、1回の皮下投与あたり40mgまで用量調節できるものとした*。延長試験であるENB-003-08試験に移行した患者の初回投与量は、24週目の来院時の投与量とした。
主要評価項目	ベースラインから24週時までのくる病様症状の変化（RGI-Cスコア）
副次評価項目	すべての評価時点でのRGI-Cスコア、RSS、成長に関する評価、呼吸機能、骨格発達、運動機能の経時的改善（粗大運動、微細運動、認知）（BSID-Ⅲ）、生化学的基質の変化（血漿中PPi値、血漿中PLP値など）
解析計画	解析は、ENB-002-08試験から得られた投与24週時点でのデータを用いて実施し、必要に応じてENB-003-08試験から得られた中間データ（最低30ヵ月間のフォローアップデータ）と統合して実施することを事前に規定した。計画した解析対象集団は、追跡不能または本試験からの脱落とは関係なく、ストレンジック®の投与を受けた全患者をFASとした。安全性の解析に関しては、FASと同一の集団を対象とした。 有効性の主要解析は、骨格X線画像に基づいて測定したベースラインから24週目までのくる病重症度の変化について、両側0.05の有意水準でWilcoxon signed-rank testを実施した。RGI-Cスコアの中央値がプラスかつp値が0.05未満であった場合、RGI-Cスコアのプラスのベースラインからの変化は有意であるとした。

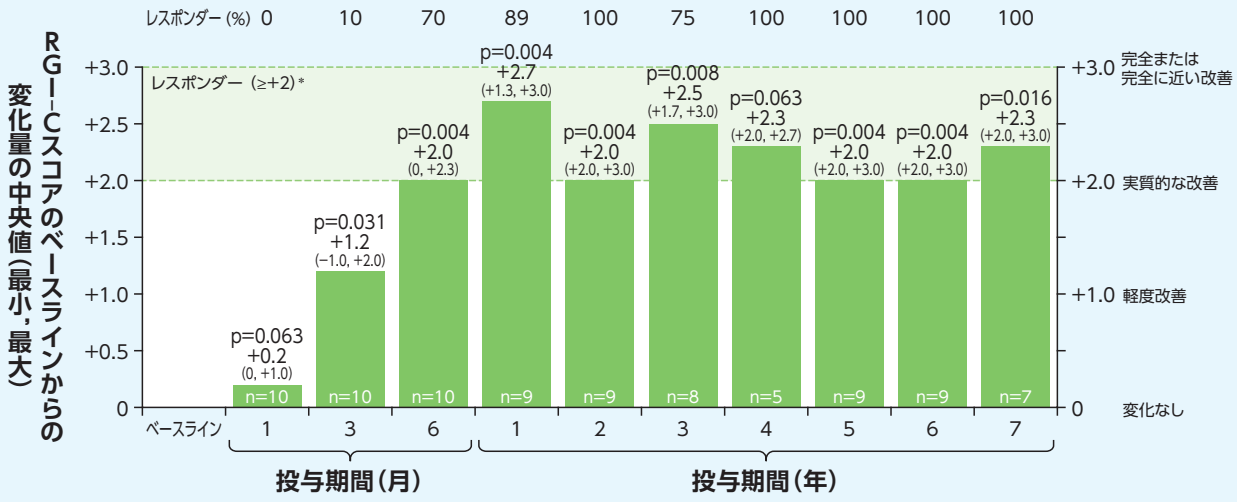
＊ 承認された用法以外の投与方法（静脈内投与）を含む結果を表示しています。また、承認用量を超えた用量（40mgまでの用量調節）を含む、またはそれを併合した結果を表示しています。

6. 用法及び用量
通常、アスホターゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、1回1mg/kgを週6回、又は1回2mg/kgを週3回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、適宜減量する。

ストレンジック®は、36月齢以下のHPP患者さんにおいて、くる病様症状（RGI-Cスコア）を改善しました[30,31]

● ストレンジック®の投与により、RGI-Cスコアのベースラインからの変化量は3ヵ月目で有意に改善し（p<0.05、名目上のp値、Wilcoxon signed-rank test）、治療期間の7年間持続しました。
RGI-Cスコアが+2以上の評価可能なHPP患者さん（レスポンダー）は、1年目では9例中8例、7年目では7例中7例でした。

RGI-Cスコアのベースラインからの変化（24週時：主要評価項目、その他の評価時点：副次評価項目）

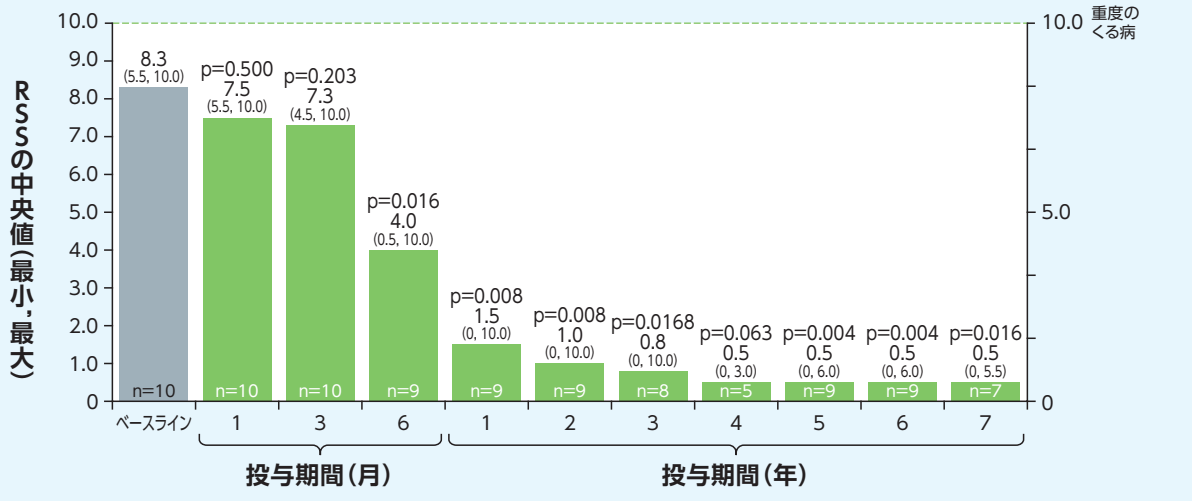


*RGI-Cスコアが+2（実質的な改善）以上の場合をレスポンダーと分類した

p値：名目上のp値、Wilcoxon signed-rank test（ベースラインとの比較）

● ストレンジック®の投与により、RSSはベースラインと比較して6ヵ月目で有意に改善し（p<0.05、名目上のp値、Wilcoxon signed-rank test）、治療期間の7年間持続しました。

RSSのベースラインからの変化（副次評価項目）

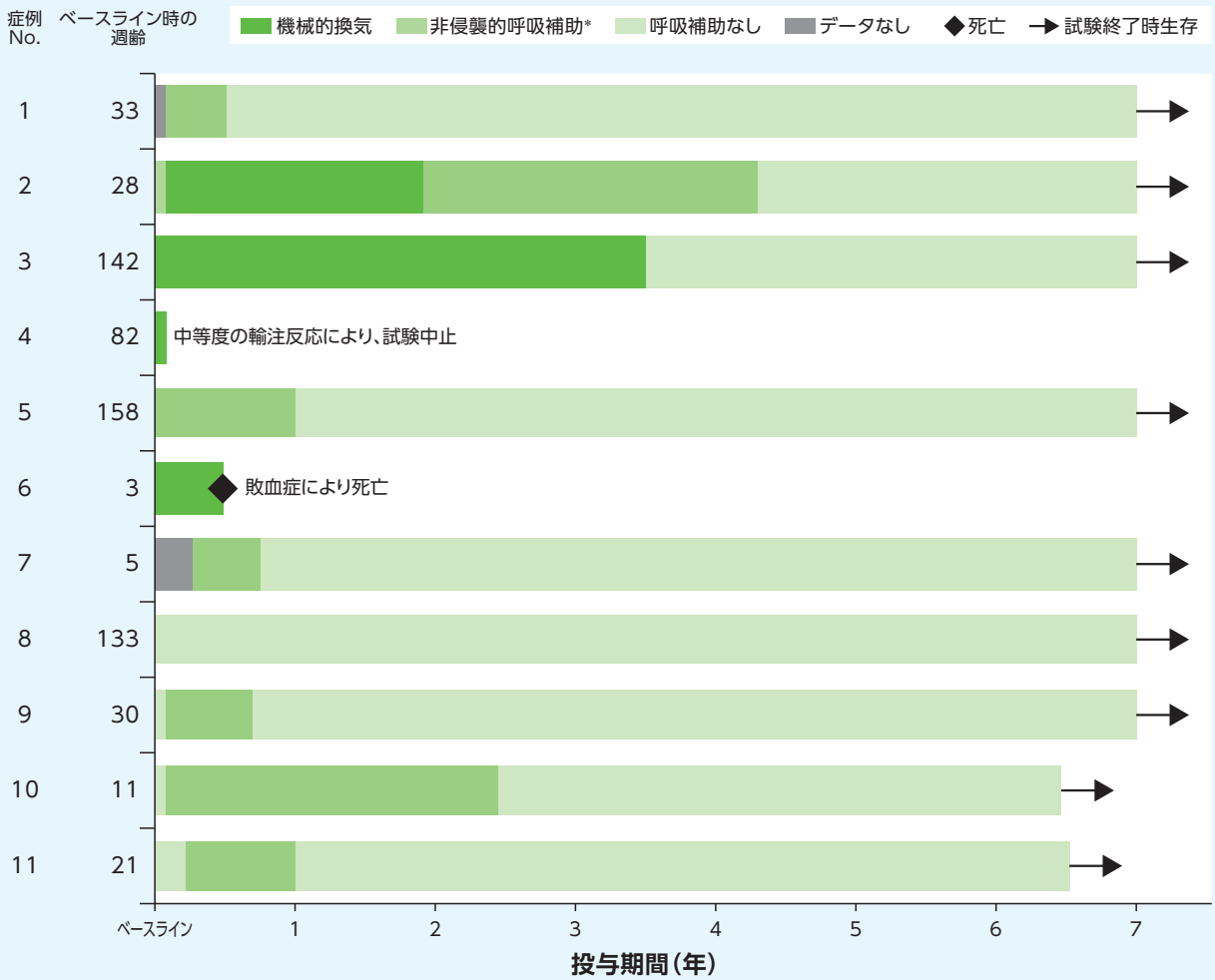


p値：名目上のp値、Wilcoxon signed-rank test（ベースラインとの比較）

ストレンジック®の投与により、呼吸機能に変化が認められました[30,31]

● ストレンジック®の投与により、4.5年目から試験終了までの間、9例は呼吸補助を必要としませんでした。ベースライン時には、11例中5例（45%）が呼吸補助を必要とし、3例が機械的換気、1例がCPAP、1例が酸素補給でした。

呼吸機能の変化（副次評価項目）



＊ CPAP、BiPAP、酸素補給、CPAP：持続的気道陽圧法、BiPAP：二相性気道陽圧

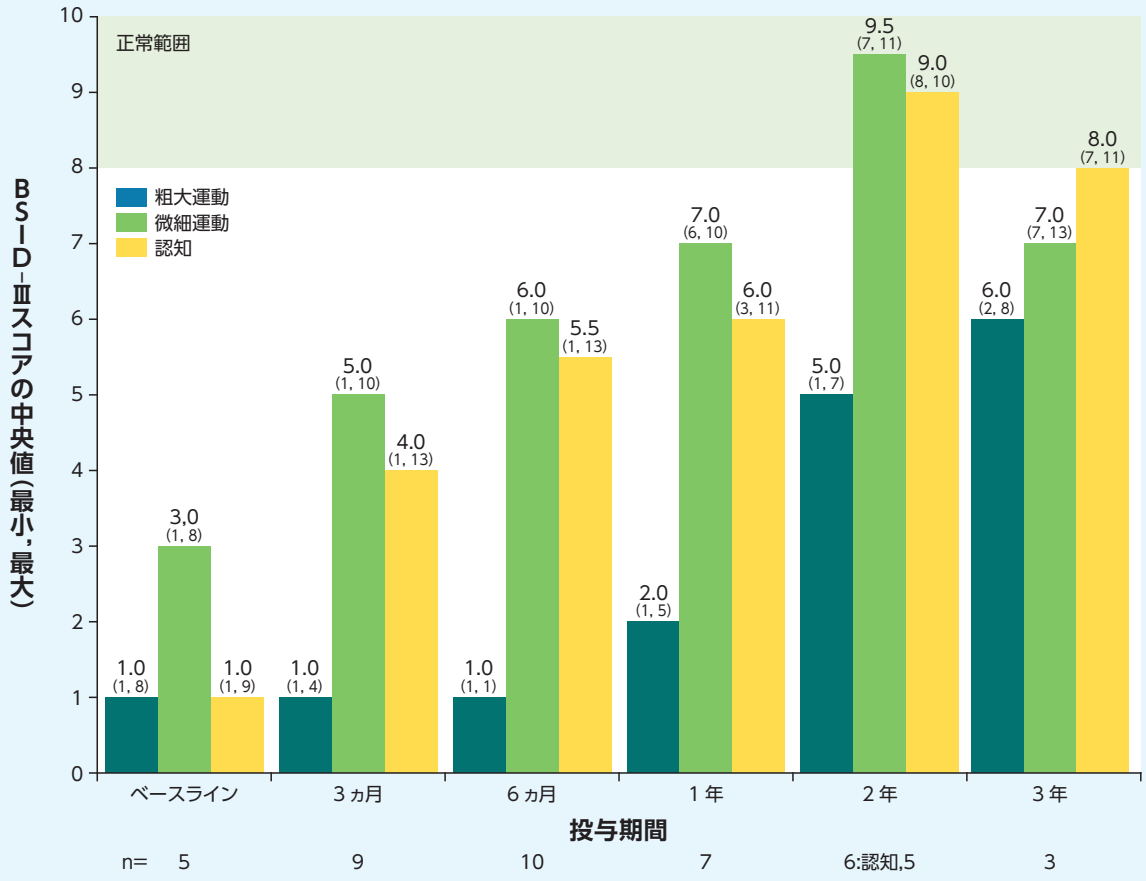
6. 用法及び用量
通常、アスホターゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、1回1mg/kgを週6回、又は1回2mg/kgを週3回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、適宜減量する。

8. 重要な基本的注意（抜粋）
8.1 低カルシウム血症があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血清カルシウム値を測定し、血清カルシウム値の変動や痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。なお、必要に応じてカルシウムやビタミンDの補充を考慮すること。[11.1.1参照]
8.5 頭蓋骨縫合早期癒合症及び異所性石灰化は、低ホスファターゼ症患者に認められる合併症であり本剤との因果関係は不明であるが、臨床試験においてこれらの事象が報告されているため、以下の点に注意すること。
・5歳未満の患者において頭蓋骨縫合早期癒合症があらわれるおそれがあるので、頭蓋内圧の測定や視神経乳頭浮腫を確認する眼底検査を定期的に実施するなど、観察を十分に行うこと。

【参考情報】
ストレンジック®の投与による運動機能への影響[30,31]

- ストレンジック®の投与により、粗大運動スコアの中央値は、ベースライン時のスコア1から3年目にスコア6へと上昇し、粗大運動技能の変化と発達の変化が示されました。微細運動尺度および認知尺度のスコアの中央値は、ベースライン時ではそれぞれスコア3、1でしたが、3年目にはスコア7、8に上昇しました。

運動機能（粗大運動、微細運動、認知）（BSID-Ⅲスコア）への影響



副作用発現率は90.9%であり、主な副作用は嘔吐、易刺激性、発熱でした[30]

- 副作用発現率は90.9%（10/11例）であり、3例以上に発現した副作用は嘔吐3例、易刺激性3例、発熱3例でした。
  重篤な副作用は2例に認められ、その事象は、慢性肝炎1例、頭蓋骨癒合症1例、伝音難聴1例でした。
  投与中止に至った副作用は1例（静脈内注入関連反応）で認められました。
  死亡に至った副作用は認められませんでした。

周産期型・乳児型HPP Case Review

Lethal hypophosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth.
Okazaki Y. et al. Eur J Pediatr. 2016; 175(3): 433-437.

出生前に特定し、生後1日目より治療

背 景

- 在胎28週時点で周産期型HPPが疑われ、胎児の三次元CTで以下の所見を認めました。
  - ・大腿骨が短い
  - ・骨石灰化障害
  - ・羊水過多
- 在胎37週での帝王切開を予定。
- 血清アルカリホスファターゼ(ALP)の低値とX線所見に基づきHPPと診断。
- 後日の遺伝子検査にて、ALPLエクソン12にホモ接合体ミスセンス変異(c.1471G>A, p.G491R)を確認。
- 生後1日目よりストレンジック®2mg/kg週3回皮下投与開始。



21日目

ストレンジック®治療の経過

在胎28週
・周産期型HPPの疑い

1日目
・ストレンジック®投与開始
・酸素とiNOの吸入量を漸減

14日目
・呼吸状態が不安定
・無気肺

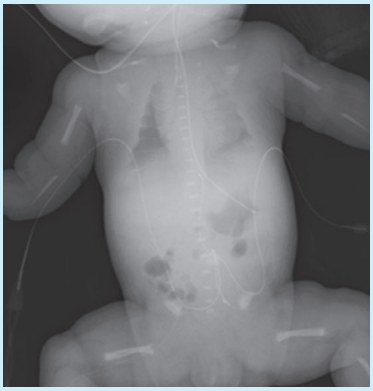
出生

1ヵ月

0日目(出生時)
・低ALP活性(2 U/L, 正常範囲530~1610 U/L：JSCC法測定値)に基づきHPPと診断
・徐脈と肺高血圧症
・高頻度振動換気法(HFOV)と吸入用一酸化窒素(iNO)にて呼吸を安定化

2~4日目
・低カルシウム血症

6日目
・iNO中断

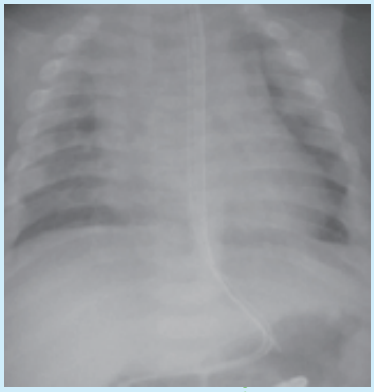


を開始した1例（国内症例）[4]

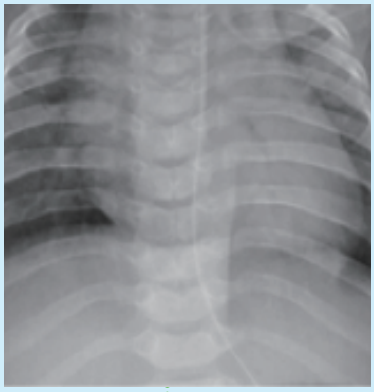




43日目



92日目



204日目

28日目
・低カルシウム血症（4.7mg/dL）による痙攣

79日目
・気管切開

207日目
・機械的換気から完全離脱

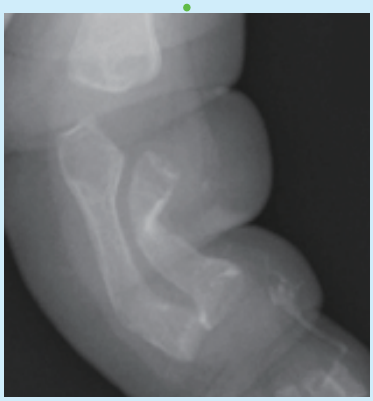
2ヵ月 | 3ヵ月 | 4ヵ月 | 7ヵ月 | 10ヵ月

25日目
・iNO再開

43日目
・カルシウムとビタミンDの投与量の漸減を開始、その後中止

116日目
・換気設定を変更し、圧支持換気のみに低減

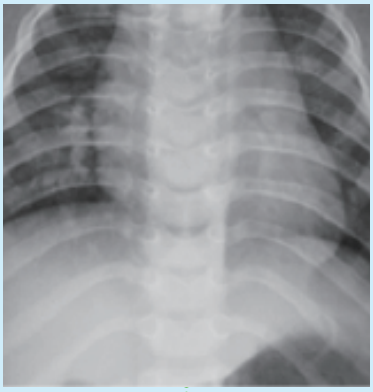
10ヵ月目
・退院



56日目



204日目



469日目

呼吸器系所見

- 重度の骨石灰化障害と胸郭・肺低形成のため、出生時より侵襲的換気を開始した。
- ストレンジック®投与中に、肋骨の石灰化が認められた。
- 患者さんを安定な状態に保つため、積極的な呼吸ケアを必要とした。換気設定を変更し、徐々に緩和した。

12ヵ月 | 16ヵ月 | 18ヵ月

18ヵ月目

- ストレンジック®の投与を続行
- 気管切開による酸素療法



469日目

骨格系所見

治療期間中、ストレンジック®により以下の所見に変化が認められた。

- 石灰化
- 長管骨の形成異常
- 彎曲
- 骨幹端のフレアリング
- 身長の伸び

● ストレンジック®治療中に認められた重篤な有害事象は、低カルシウム血症、けいれん、気管切開、難聴でした。

新生児・乳児におけるHPP診断と治療のポイント

HPPを早期に診断し、適切な治療を開始することで、HPPが引き起こす症状の改善や予後の改善につながる可能性があります[4]

- 子宮内所見から、HPPを特定できることもあります[3,4]。
- 日本人を含む国際共同試験（ENB-010-10試験）において、ストレンジック®（アスホターゼ　アルファ）の投与により、周産期型および乳児型HPP患者さんのくる病様症状の改善（RGI-Cスコアを用いた評価）が認められました。また、同試験において、ストレンジック®投与168週時の推定全生存率は84%でした[29]。
- 海外臨床試験（ENB-002-08/ENB-003-08試験）において、ストレンジック®の投与により、周産期型および乳児型HPP患者さんのくる病様症状の改善（RGI-Cスコアを用いた評価）が認められました。また、同試験において、呼吸機能に変化が認められました[30,31]。
- ストレンジック®の安全性は以下の通りでした。
  - ENB-010-10試験：副作用発現率は78.6%であり、主な副作用は、注射部位紅斑、注射部位変色、注射部位硬結でした[29]。
  - ENB-002-08/ENB-003-08試験：副作用発現率は90.9%であり、主な副作用は嘔吐、易刺激性、発熱でした[30]。
- 呼吸障害を認める場合、治療の早期段階では、呼吸療法を併用することが重要です[4]。
- HPPの正確かつ早期の診断は、次のような点からも重要です。
  - 必要なケアをおこなうための医療チーム体制を組むことができる[3]。
  - ストレンジック®による早期治療に向けて、適切な管理が可能となる[4]。

【Reference】

1. Rockman-Greenberg C. Pediatr Endocrinol Rev. 2013; 10(suppl 2): 380-388.
2. Whyte MP, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101(1): 334-342.
3. Krakow D, et al. Genet Med. 2009; 11(2): 127-133.
4. Okazaki Y, et al. Eur J Pediatr. 2016; 175(3): 433-437.
5. 社内資料（ENB-011-10試験）承認時評価資料
6. Baumgartner-Sigl S, et al. Bone. 2007; 40(6): 1655-1661.
7. Rodriguez E, et al. Pediatr Pulmonol. 2012; 47(9): 917-922.
8. Whyte MP, et al. N Engl J Med. 2012; 366(10): S1-S47.
9. Collmann H, et al. Childs Nerv Syst. 2009; 25(2): 217-223.
10. Zankl A, et al. Am J Med Genet Part A. 2008; 146A(9): 1200-1204.
11. Wiebe S, et al. S Afr J Radiol. 2007; 11(2): 32-35.
12. Whyte MP, et al. N Engl J Med. 2012; 366(10): 904-913.
13. Beck C, et al. Rheumatol Int. 2011; 31(10): 1315-1320.
14. Whyte MP, Ann N Y Acad Sci. 2010; 1192: 190-200.
15. Silver MM, et al. Pediatr Pathol. 1988; 8(5): 483-493.
16. Balasubramaniam S. et al. J Inherit Metab Dis. 2010; 33(Suppl 3): S25-33.
17. Mohn A. et al. Acta Paediatr. 2011; 100(7): e43-e46.
18. Nunes ME. Hypophosphatasia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, eds. GeneReviews. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/. Published November 20, 2007. Updated March 30, 2023. Accessed November 1, 2024.
19. Oetgen ME. et al. J Am Acad Orthop Surg. 2015; 23(4): 213-221.
20. Tongsong T. et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000; 15(3): 252-255.
21. 金井祐二 他：日本新生児成育医学会雑誌. 2015; 27(2): 51-57.
22. Offiah AC. et al. Pediatr Radiol. 2019; 49(1): 3-22.
23. Takahashi Y. et al. Prenat Diagn. 2017; 37(5): 491-496.
24. 田中敏章 他：日本小児科学会雑誌. 2008; 112： 1117-1132.
25. 日本臨床化学会 酵素・試薬専門委員会、ALP・LD 測定法変更について 医療従事者向け. http://jscc-jp.gr.jp/file/2019/alpld2.pdf（最終アクセス2024.11.01）
26. Wenkert D. et al. J Bone Miner Res. 2011; 26(10): 2389-2398.
27. Ozono K. et al. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81(12): 4458-4461.
28. Michigami T. et al. Eur J Pediatr. 2005; 164(5): 277-282.
29. 社内資料（ENB-010-10試験）承認時評価資料
30. 社内資料（ENB-002-08/ENB-003-08試験）承認時評価資料
31. Whyte MP. et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7(2): 93-105.［本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援を受けて実施しました］

ALEXION
AstraZeneca Rare Disease

低ホスファターゼ症治療剤 薬価基準収載

ストレンジック®

皮下注12mg/0.3mL 皮下注18mg/0.45mL
皮下注28mg/0.7mL 皮下注40mg/1mL
皮下注80mg/0.8mL

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

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

日本標準商品分類番号	87395
承認番号	12mg/0.3mL :22700AMX00702000 18mg/0.45mL:22700AMX00703000 28mg/0.7mL :22700AMX00704000 40mg/1mL :22700AMX00705000 80mg/0.8mL :22700AMX00706000
承認年月	2015年7月3日
薬価基準収載年月	2015年8月31日
販売開始年月	2015年8月31日
国際誕生年月	2015年7月3日

貯法:凍結を避け、2〜8℃で保存する。
有効期間:30箇月

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)注)	12mg	18mg	28mg	40mg	80mg
添加剤	塩化ナトリウム	2.63mg	3.94mg	6.13mg	8.76mg	7.01mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	1.65mg	2.48mg	3.85mg	5.50mg	4.40mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.19mg	0.28mg	0.43mg	0.62mg	0.50mg

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

3.2 製剤の性状

販売名	ストレンジック皮下注12mg/0.3mL	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

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。

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法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

8.6.1 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。

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。

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液量は、1mLとすること。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

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留意ください。

STQ-PER-2412
2024年12月作成