

審議結果報告書

平成 27 年 6 月 9 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ストレンジック皮下注12mg/0.3mL、同皮下注18mg/0.45mL、
同皮下注28mg/0.7mL、同皮下注40mg/1mL、同皮下注
80mg/0.8mL
[一 般 名] アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 15 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 6 月 5 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

[承認条件]

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・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。

審査報告書

平成 27 年 5 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

| | |
|------------------|---|
| [販 売 名] | ストレンジック皮下注 12 mg/0.3 mL、同皮下注 18 mg/0.45 mL、同皮下注 28 mg/0.7 mL、同皮下注 40 mg/1 mL、同皮下注 80 mg/0.8 mL |
| [一 般 名] | アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え） |
| [申 請 者 名] | アレクシオンファーマ合同会社 |
| [申請年月日] | 平成 26 年 10 月 15 日 |
| [剤形・含量] | 1 バイアル（0.3、0.45、0.7、1 又は 0.8 mL）中に、アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）を 12 mg、18mg、28 mg、40 mg 又は 80 mg 含有する注射剤 |
| [申 請 区 分] | 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品 |
| [本 質] （日 本 名） | 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。 |
| （英 名） | Asfotase alfa is a recombinant fusion glycoprotein corresponding to a catalytic domain of human tissue non-specific alkaline phosphatase at positions 1 - 485, Fc domain of human Ig G1 at positions 488 - 714, and 10 residues of Asp are attached to the C-terminus. Asfotase alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Asfotase alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 180,000) composed of 2 subunits consisting of 726 amino acid residues each. |
| [構 造] | 別紙のとおり |
| [特 記 事 項] | 希少疾病用医薬品（指定番号：（26 薬）第 346 号、平成 26 年 8 月 21 日付薬食審査発 0821 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知） |
| [審査担当部] | 新薬審査第一部 |

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

| | | | | |
|------------|-------------|------------|------------|------------|
| LVPEKEKDPK | YWRDQAQETL | KYALELQKLN | TNVAKNVIMF | LGDGMGVSTV |
| TAARILKGQL | HHNPGEETRL | EMDKFPFVAL | SKTYNTNAQV | PDSAGTATAY |
| LCGVKANEGT | VGVSAAATERS | RCNTTQGNEV | TSILRWAKDA | GKSVGIVTTT |
| RVNHATPSAA | YAHSAARDWY | SDNEMPPEAL | SQGCKDIAYQ | LMHNIRDIDV |
| IMGGGRKMY | PKNKTDVEYE | SDEKARGTRL | DGLDLVDTWK | SFKPRYKHSH |
| FIWNRTELLT | LDPHNVDYLL | GLFEPGDMQY | ELNRNNVTDP | SLSEMVVVAI |
| QILRKNPKGF | FLLVEGGRID | HGHHEGKAKQ | ALHEAVEMDR | AIGQAGSLTS |
| SEDTLTVVTA | DHSHVFTFGG | YTPRGNSIFG | LAPMLSDDTK | KPFTAILYGN |
| GPGYKVVGGE | RENVSMVDYA | HNNYQAQSAV | PLRHETHGGE | DVAVFSKGPM |
| AHLLHGVHEQ | NYVPHVMAYA | ACIGANLGHC | APASSLKDKT | HTCPPCPAPE |
| LLGGPSVFLF | PPKPKDTLMI | SRTPEVTCVV | VDVSHEDPEV | KFNWYVDGVE |
| VHNAKTKPRE | EQYNSTYRVV | SVLTVLHQDW | LNGKEYKCKV | SNKALPAPIE |
| KTISKAKGQP | REPQVYTLPP | SREEMTKNQV | SLTCLVKGFY | PSDIAVEWES |
| NGQPENNYKT | TTPVLDSGGS | FFLYSKLTVD | KSRWQQGNVF | SCSVMHEALH |
| NHYTQKSLSL | SPGKDIDDDD | DDDDDD | | |

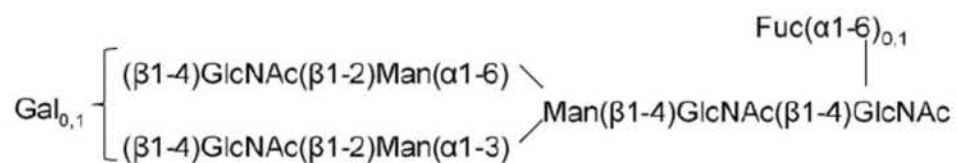
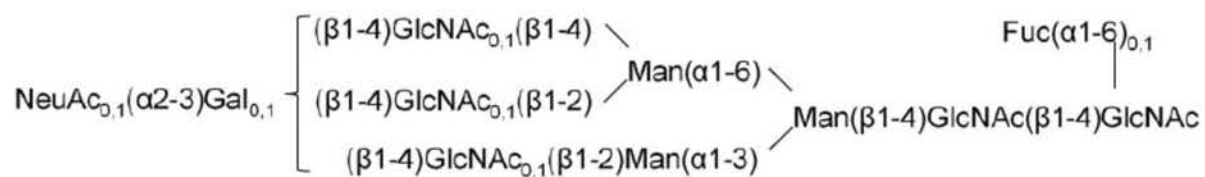
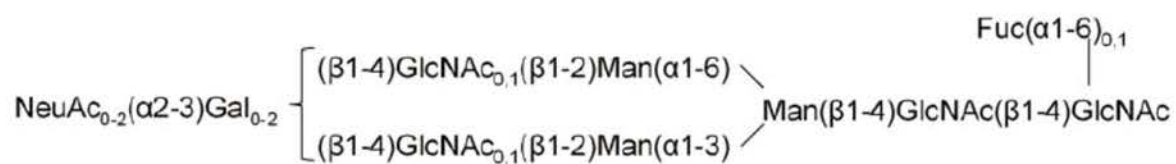
2

C-C：ジスルフィド結合

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

主な糖鎖の推定構造



NeuAc : *N*-アセチルノイラミン酸

GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン

Gal : ガラクトース

Man : マンノース

Fuc : フコース

分子式 :

$\text{C}_{7108}\text{H}_{11008}\text{N}_{1968}\text{O}_{2206}\text{S}_{56}$: 161,122.96 (タンパク質部分、2 量体)

単量体 $\text{C}_{3554}\text{H}_{5506}\text{N}_{984}\text{O}_{1103}\text{S}_{28}$: 80,563.50

審査結果

平成 27 年 5 月 18 日

[販 売 名] ストレンジック皮下注 12 mg/0.3 mL、同皮下注 18 mg/0.45 mL、同皮下注 28 mg/0.7 mL、同皮下注 40 mg/1 mL、同皮下注 80 mg/0.8 mL

[一 般 名] アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）

[申 請 者 名] アレクシオンファーマ合同会社

[申請年月日] 平成 26 年 10 月 15 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の低ホスファターゼ症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、注射部位反応、注射関連反応、血清カルシウムの変動及び抗体産生による安全性及び有効性への影響、長期投与時の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 低ホスファターゼ症

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

[承 認 条 件] ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

 ・ 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。

審査報告 (1)

平成 27 年 3 月 27 日

I. 申請品目

| | |
|------------|--|
| 〔販 売 名〕 | ストレンジック皮下注 12 mg/0.3 mL、同皮下注 18 mg/0.45 mL、同皮下注 28 mg/0.7 mL、同皮下注 40 mg/1 mL、同皮下注 80 mg/0.8 mL |
| 〔一 般 名〕 | アスホターゼ アルファ (遺伝子組換え) |
| 〔申 請 者 名〕 | アレクシオンファーマ合同会社 |
| 〔申請年月日〕 | 平成 26 年 10 月 15 日 |
| 〔剤形・含量〕 | 1 バイアル (0.3、0.45、0.7、1 又は 0.8 mL) 中に、アスホターゼ アルファ (遺伝子組換え) を 12 mg、18 mg、28 mg、40 mg 又は 80 mg 含有する注射剤 |
| 〔申請時効能・効果〕 | 低ホスファターゼ症 |
| 〔申請時用法・用量〕 | 通常、アスホターゼ アルファ (遺伝子組換え) として、6 mg/kg/週を皮下投与する。患者の状態に応じ 1 mg/kg を週 6 回又は、2 mg/kg を週 3 回皮下投与する。 |

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ストレンジック皮下注 12 mg/0.3 mL、同皮下注 18 mg/0.45 mL、同皮下注 28 mg/0.7 mL、同皮下注 40 mg/1 mL 及び同皮下注 80 mg/0.8 mL は、Enobia Pharma 社によって開発されたアスホターゼ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) を有効成分として含有する注射剤 (以下、「本剤」) である。

低ホスファターゼ症は、組織非特異型アルカリホスファターゼ (以下、「TNSALP」) の遺伝子の不活性化変異に起因した遺伝子疾患であり¹、無機ピロリン酸 (以下、「PPi」) 及びピリドキサル-5'-リン酸塩 (PLP) などの TNSALP 基質の濃度が上昇することによって、骨石灰化障害、リン酸やカルシウムの調節障害を来し、主な臨床所見として、骨の変形や破壊、疼痛、顕著な筋力低下、呼吸不全、痙攣発作、腎機能障害、歯の異常等の複数の臓器の進行性障害に至る。低ホスファターゼ症の一般的な病型は、発症時期によって周産期型、乳児型、小児型及び成人型等に分類される。未成年患者の主な死亡原因は呼吸不全²であり、最も重症な未成年患者における死亡率は 50～100%とされる³。

海外における低ホスファターゼ症は 10 万人出生あたり 1 人と推定されており⁴、本邦における低ホスファターゼ症の罹病患者数は、100～200 人と推定されている⁵。

本邦には低ホスファターゼ症を効能・効果として承認された薬剤はなく、現在の治療法は対症療法

¹ Whyte MP, *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. ed. by Thakker RV, *et al.*, Elsevier, San Diego, 2013; 337-60

² くる病に関連した胸部の変化により、胸郭が正常な呼吸機能を維持できなくなり、人工呼吸器への依存や呼吸不全による死亡のリスクとなるとされる。

³ Caswell AM, *et al.*, *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1991; 28: 175-232, Whyte MP, *Pediatric Bone: Biology and Disease*, ed. by Glorieux FH, *et al.*, Academic Press, London, 2012; 771-94, Greenberg CR, *et al.*, *Genomics*, 1993; 17: 215-7

⁴ Fraser D, *Am J Med*, 1957; 22: 730-46, Mornet E, *et al.*, *Ann Hum Genet*, 2011; 75: 439-45

⁵ 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 低ホスファターゼ症の個別最適治療に向けた基礎的・臨床的検討に関する研究 平成 21 年～23 年度 総合研究報告書

であり⁶、乳児期における不十分な胸郭形成に伴う自発呼吸不能に対して気管挿管による人工呼吸療法、骨の石灰化が障害されることに伴う高カルシウム血症に対してカルシウム制限食事療法又はカルシウム排泄のための利尿剤の投与、中枢神経系のビタミン B₆ 不足に伴う痙攣発作に対してビタミン B₆ 製剤の投与、膜性骨の石灰化による頭蓋骨縫合早期癒合症に対して外科的手術等が行われる。

本薬は、ヒト TNSALP の触媒領域、ヒト免疫グロブリン (Ig) G1 の Fc 領域及び 10 個のアスパラギン酸の融合タンパク質製剤であり、欠損している 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、その結果として生成した無機リン酸 (Pi) がカルシウムと結合することで、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、正常な骨格形成を促す。

なお、本剤は低ホスファターゼ症を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定（指定番号（26 薬）第 346 号）されている。

今般、申請者は、国際共同試験（ENB-010-10 試験）等により本剤の低ホスファターゼ症に対する有効性及び安全性が確認できたとして医薬品製造販売承認申請を行った。

2015 年 2 月現在、本剤は■■■■、■■■■、■■■■ 及び■■■■■■■■■■において承認申請中である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

ヒト■■■■ cDNA 由来の組織非特異型アルカリホスファターゼをコードする遺伝子断片及び免疫グロブリン (Ig) G1 の Fc 領域をコードする遺伝子断片、並びに 10 個のアスパラギン酸残基をコードする二本鎖オリゴヌクレオチドを基に調製されたプラスミドを用いて、アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体をチャイニーズハムスター卵巣（以下、「CHO」）細胞株に導入し、得られた細胞株から本薬の産生能、最大細胞密度及び倍加時間に基づき最適なクローンが選択され、当該クローンを起源として、マスターセルバンク（以下、「MCB」）及びワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞（以下、「CAL」）に対する特性解析（サザンブロット解析、遺伝子コピー数、ノーザンブロット解析、cDNA 配列解析又は生存率）の結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、MCB、WCB 及び CAL に対して純度試験（無菌試験、マイコプラズマ試験（培養法及び DNA 染色法）、マウス微小ウイルス（以下、「MMV」）試験、ハムスター抗体産生試験、レトロウイルス共培養試験、透過型電子顕微鏡検査、高感度逆転写酵素活性分析、外来性ウイルス否定試験（*in vitro* 試験、*in vivo* 試験）、*in vitro* ウシウイルス試験、*in vitro* ブタウイルス試験、拡張 S⁺LT アッセイ又は拡張 XC プラークアッセイ）が実施された。その結果、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素フリーザーにて保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

⁶ Caswell AM, et al., *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1991; 28: 175-232

2) 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、[] 培養及び [] 培養、ハーベスト、ハーベスト後 [] ろ過/ [] ろ過（以下、「[]」）、ウイルス不活化、[] [] クロマトグラフィー、[] クロマトグラフィー（以下、「[]」）、[] 後 []、ウイルスろ過、[] クロマトグラフィー、最終 []、並びに最終ろ過及び充填工程からなる。得られた原薬は多層容器⁷を用いて [] ~ [] °C で保管される。

重要工程は、[] 培養及び [] 培養、[]、[] [] [] クロマトグラフィー、[]、[] ろ過、最終 []、並びに最終 [] 及び [] 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞株以外に生物由来原材料は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（「1）細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、ハーベスト前の培養液に対し、工程内管理試験として、パイオバーデン試験、マイコプラズマ試験、*in vitro* ウイルス試験及び MMV 試験が設定されている。

製造工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、製造工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験の結果

| 製造工程 | ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀) | | | |
|----------------------|-----------------------------------|---------------|----------------|---------------|
| | 異種指向性マウス 白血病 レトロウイルス | 仮性狂犬病 ウイルス | レオ ウイルス 3 型 | マウス 微小ウイルス |
| ウイルス不活化 | [] | [] | [] | [] |
| [] [] クロマトグラフィー | [] | [] | [] | [] |
| [] クロマトグラフィー | [] | [] | [] | [] |
| ウイルスろ過 | [] | [] | [] | [] |
| 総ウイルスクリアランス指数 | ≥18.69 | ≥10.84 | ≥16.61 | ≥9.37 |

4) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 [] L パイロットスケール、製法 A1、A2、A3、A4、A5、A6 及び A7（申請製法）とする）。なお、臨床試験には、製法 A1 以降の原薬が用いられている。

- 製法 [] L パイロットスケールから製法 A1：製造スケールの変更
- 製法 A1 から製法 A2：製造所、製造スケール、最終 [] 工程の変更
- 製法 A2 から製法 A3：[] 工程の変更
- 製法 A3 から製法 A4：[] 工程及び [] 工程の順序の変更
- 製法 A4 から製法 A5：WCB の導入及び [] 工程の変更
- 製法 A5 から製法 A6：ハーベスト後 [] 工程の変更
- 製法 A6 から製法 A7：[] [] クロマトグラフィー工程の変更

⁷ [] による内層並びに [] 及び押出成形した [] による外層で構成される容器

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

5) 特性

①構造

- アミノ酸組成分析、N 末端アミノ酸配列解析、マトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型質量分析（以下、「MALDI-TOF-MS」）、エレクトロスプレーイオン化-飛行時間型質量分析（以下、「ESI-TOF-MS」）、並びにトリプシン消化ペプチドマップ分析により、一次構造が解析された。
- 遠紫外領域及び近紫外領域の円二色性スペクトル、非還元アルキル化トリプシン消化ペプチドマップ分析並びにスルフヒドリル基分析により、高次構造が解析された。
- 誘導結合プラズマ質量分析（以下、「ICP-MS」）及び誘導結合プラズマ発光分光分析法により金属含量が確認された。
- 還元アルキル化トリプシン消化ペプチドマップ分析及びタンデム質量分析によりリン酸化部位及びリン酸化率が確認された。
- 遊離糖鎖の MALDI-TOF-MS、遊離糖鎖の 2-アミノベンズアミド標識分析、還元アルキル化トリプシン消化ペプチドマップ分析及びシアル酸含量測定により、糖鎖付加部位及び糖鎖構造が確認された。

②物理的・化学的性質

- 超遠心分析、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）（非還元及び還元）、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー（以下、「XXXXXX」）、MALDI-TOF-MS 及び XXXXXX-多角度光散乱検出法により、サイズバリエーション及び分子量が確認された。
- XXXXXXXXXXクロマトグラフィー（以下、「XXXXXX」）及びキャピラリー等電点電気泳動（以下、「cIEF」）により、電荷バリエーションが確認された。

③生物学的性質

- *p*-ニトロフェニルリン酸（以下、「pNPP」）を基質とする酵素活性測定法により、アルカリホスファターゼ活性が確認された。
- ヒドロキシアパタイト（以下、「HA」）結合アッセイ（「3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験 1）*in vitro* 試験①ヒドロキシアパタイトとの結合（4.2.1.1.9）」の項参照）により、HA 結合率が測定された。
- 無機ピロリン酸（以下、「PPi」）を基質とする加水分解アッセイにより、ミカエリス定数及び反応速度定数が測定された。
- 表面プラズモン共鳴法により、Fc 受容体に対する結合活性が確認された。
- 本薬がエフェクター機能を有さないことを確認するため、ヒト血清を用いた補体活性化アッセイが実施され、補体カスケードの活性化が検出されないことが確認された。

④目的物質関連物質／目的物質由来不純物

上記の解析結果等より、高分子種（凝集体）、低分子種（切断体）及び電荷アイソフォームが目的物質由来不純物とされ、それぞれ [REDACTED]、SDS-PAGE 及び [REDACTED] で管理される。

⑤製造工程由来不純物

[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、宿主細胞由来 DNA 及び宿主細胞由来タンパク質（以下、「HCP」）が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、等電点電気泳動及び cIEF）、浸透圧、pH、純度試験（SDS-PAGE（非還元及び還元）、[REDACTED]、[REDACTED]クロマトグラフィー（以下、「[REDACTED]」）、[REDACTED]、宿主細胞由来 DNA、[REDACTED] [REDACTED] 及び HCP）、エンドトキシン、微生物限度、*N*-結合型オリゴ糖プロファイル、総シアル酸、反応速度（[REDACTED]加水分解アッセイ）、比活性（[REDACTED]を用いたアルカリホスファターゼ酵素アッセイ）、[REDACTED]に対する結合性及び定量法（紫外可視吸光度測定法（以下、「UV 法」））が設定されている。

7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主要な安定性試験の概略

| | ロット数 | 保存条件 | 実施期間 | 保存形態 |
|--------|---------------------|-------|---------------------|------|
| 長期保存試験 | 5 ロット ^{a)} | 5±3℃ | 12 ヶ月 ^{b)} | 多層容器 |
| 加速試験 | 3 ロット ^{a)} | 25±2℃ | 12 ヶ月 | |

a) 製法 A7、b) 安定性試験継続中

長期保存試験では、[REDACTED]において[REDACTED]のわずかな増加が認められたが、その他の試験項目も含め、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[REDACTED]における[REDACTED]の増加、[REDACTED]における[REDACTED]及び[REDACTED]の増加、並びに[REDACTED]加水分解アッセイにおける[REDACTED]の低下が認められた。

以上の結果及び 80 mg/0.8 mL 製剤による光安定性試験の結果より、原薬の有効期間は、多層容器中で遮光下、2～8℃で保存するとき、12 ヶ月とされた。なお、長期保存試験は 24 ヶ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル（0.3、0.45、0.7、1 又は 0.8 mL）あたり本薬 12 mg、18 mg、28 mg、40 mg 又は 80 mg を含有する注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム七水和物及びリン酸二水素ナトリウム一水和物が添加剤として含まれる。一次包装はガラスバイアル（容量 2 mL）及びゴム栓、二次包装は紙箱である。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充填・巻き締め、試験、表示・包装及び保管・試験工程からなる。重要工程は、XXXXXXXXXX工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において製造所が変更された。また、原薬濃度が 100 mg/mL のみとなったことに伴い、40 mg/mL 製剤について、原薬の希釈工程が追加された。品質に関する同等性／同質性評価の結果、製造所変更前後の同等性／同質性が確認されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、等電点電気泳動及び cIEF）、浸透圧、pH、純度試験（SDS-PAGE（非還元及び還元）、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、総シアル酸、反応速度（XXXXXXXXXX 加水分解アッセイ）、比活性（XXXXXXXXXX を用いたアルカリホスファターゼ酵素アッセイ）、XXXXXXXXXX に対する結合性及び定量法（UV 法）が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 3 のとおりである。なお、安定性試験には、製法 A2 から A7 の製法で製造された原薬を使用して製造した製剤が使用された。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

| | 規格 | 濃度 | 保存条件 | 実施期間及びロット数 | | | | | | 保存形態 |
|--------|---------------|-----------|--|-----------------|-------|-------|-------|-----------------|-------|---------------------------------------|
| | | | | 6 カ月 | 12 カ月 | 18 カ月 | 24 カ月 | 30 カ月 | 36 カ月 | |
| 長期保存試験 | 12 mg/0.3 mL | 40 mg/mL | 5±3℃、 正立及び倒立 | | | 2 | 1 | | | ガラスバイアル |
| | 18 mg/0.45 mL | | | | | 1 | | | | |
| | 28 mg/0.7 mL | | | | | | 1 | 1 ^{a)} | 1 | |
| | 40 mg/1 mL | | | 1 | | 1 | 1 | | | |
| | 80 mg/0.8 mL | 100 mg/mL | | | 1 | 1 | 2 | | | |
| 加速試験 | | 40 mg/mL | 25±2℃、 正立及び倒立 | 6 カ月 | | | 12 カ月 | | | |
| | 12 mg/0.3 mL | | | | | | 3 | | | |
| | 18 mg/0.45 mL | | | | | | 1 | | | |
| | 28 mg/0.7 mL | | | 2 ^{a)} | | | 1 | | | |
| | 40 mg/1 mL | | | 1 | | | 2 | | | |
| | 80 mg/0.8 mL | 100 mg/mL | | | | | 4 | | | |
| 光安定性試験 | 12 mg/0.3 mL | 40 mg/mL | 総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射 エネルギー200 W・h/m ² 以上 | 2 | | | | | | 未包装ガラスバイアル及び紙箱入りガラスバイアル ^{b)} |
| | 40 mg/1 mL | | | | | | | | | |
| | 80 mg/0.8 mL | 100 mg/mL | | 1 | | | | | | |

a) 倒立のみで実施、b) 対照はアルミ箔で覆ったもの

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、XXXXXXXXXX において XXXXXXXXXX の増加、XXXXXXXXXX における XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の増加、並びに XXXXXXXXXX の低下が認められた。

光安定性試験では、未遮光の試料で、XXXXXXXXXX において XXXXXXXXXX の増加、XXXXXXXXXX における XXXXXXXXXX の増加が認められた。

以上のデータ及びブラケット法を利用することにより、製剤の有効期間は、ガラスバイアルで遮

光下、2～8℃で保存するとき、18 ヶ月とされた。なお、長期保存試験は36 ヶ月まで継続予定である。

(3) 標準物質

標準物質は原薬から調製され、■℃以下で保存される。標準物質の有効期間は、現時点で24 ヶ月とされている。規格及び試験方法は、性状、確認試験（ペプチドマップ、等電点電気泳動及びcIEF）、浸透圧、pH、純度試験（SDS-PAGE（非還元及び還元）、■、■及び■）、N-結合型オリゴ糖ブローファイル、総シアル酸、反応速度（■加水分解アッセイ）、比活性（■を用いたアルカリホスファターゼ酵素アッセイ）、■に対する結合性及び定量法（UV 法）が設定されている。また、特性解析として、MALDI-TOF-MS（インタクト、遊離糖鎖、糖鎖除去後又は糖鎖除去後の還元型の試料を用いる試験）、ペプチドマップ、ICP-MS、スルフヒドリル基分析、N末端アミノ酸配列解析、ESI-TOF-MS（糖鎖除去後又は糖鎖除去後の非還元型の試料を用いる試験）、超遠心分析及び CD スペクトル（遠紫外及び近紫外領域）が実施される。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

製剤の有効期間の設定について

申請製剤は、40 mg/mL 濃度の薬液を充填した容れ目違いの4規格及び100 mg/mL 濃度の薬液を充填した1規格である。

40 mg/1 mL 製剤の長期保存試験成績について、現時点で3ロット中1ロットは6 ヶ月までしか得られていないが、申請者は、充填量が異なる他の40 mg/mL 製剤において充填量の違いが安定性に影響を与える傾向は認められていないことから、40 mg/1 mL 製剤についても他の規格と同様に有効期間を18 ヶ月とすることは可能と説明している。

機構は、製剤の有効期間について以下のように考えた。

12 mg/0.3 mL、18 mg/0.45 mL、28 mg/0.7 mL 及び80 mg/0.8 mL 製剤に対する有効期間の設定については問題ないとする。一方、40 mg/1 mL 製剤については、本来であれば3ロットの長期保存条件下での試験成績に基づいて有効期間を設定すべきとする。しかしながら、40 mg/1 mL 製剤を含むいずれの製剤規格においても現時点までの長期保存試験成績で品質特性に明確な変化が認められておらず、その他の安定性試験においても顕著な品質特性の変化を示していないこと、40 mg/1 mL 製剤は容れ目違いの4製剤中最も充填量が多く、最も容れ目が少ない12 mg/0.3 mL 製剤より安定性において劣るとは考えにくいことから、現時点で本邦において低ホスファターゼ症の効能・効果を有する医薬品はなく、用量調節のために必要とされる申請製剤の5規格すべてを速やかに医療現場に提供することの臨床的意義も考慮し、40 mg/1 mL 製剤についても有効期間を18 ヶ月間とすることは受入れ可能と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として *in vitro* 試験及び組織非特異型アルカリホスファターゼ（以下、「TNSALP」）遺伝子が不活化された低ホスファターゼ症モデル動物である *Akp2*^{-/-}マウス⁸を用いた *in vivo* 試験が実施された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。安全性薬理試験として、中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。心血管系に及ぼす影響については反復投与毒性試験の中で評価された。また、血清カルシウム及びリンに対する影響並びに急性反応についても検討された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

① ヒドロキシアパタイトとの結合 (4.2.1.1.9)

ヒドロキシアパタイト（以下、「HA」）とアスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）（5 µg）又はウシ腎由来 TNSALP（5 µg）を 0.1%ウシ血清アルブミン（BSA）含有 RPMI 培地にてインキュベートし、HA 結合画分及び非結合画分のアルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）活性が測定⁹された。その結果、HA 結合率¹⁰は本薬で 96.0～97.0%及び腎 TNSALP で 3.0%であった¹¹。

② MC3T3-E1 細胞における石灰化阻害作用 (4.2.1.1.10)

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が誘導され、培養開始 6 日後から、①未処置、②無機ピロリン酸（以下、「PPi」）存在下又は③PPi 及び本薬（132 U/L）存在下で培養された。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された。その結果、PPi 存在下（②）では未処置時（①）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 及び本薬存在下（③）では、PPi 存在下（②）と比較してカルシウム濃度が未処置時（①）と同程度まで回復し、本薬が PPi による石灰化阻害を抑制することが示唆された。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。

2) *In vivo* 試験

Akp2^{-/-}マウスは、TNSALP の生理的基質である血漿中又は尿中の PPi、ピリドキサル-5'-リン酸（以下、「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

⁸ C57BL/36 マウス及び 129J マウスの混合系統を背景とし、相同組み換えにより TNSALP 遺伝子を不活化して作製されたノックアウトマウス (Narisawa S, *et al.*, *DEVELOPMENTAL DYNAMICS*, 1997; 208: 432-46)

⁹ *p*-ニトロフェニルリン酸 (pNPP) を基質とする比色分析法を用いて、濃度既知の標準物質を用いた検量線により定量され、酵素活性の 1 単位 (U) は、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 を生成する酵素量と定義された。

¹⁰ HA 結合画分における ALP 活性 / (HA 非結合画分における ALP 活性 + HA 結合画分における ALP 活性) × 100

¹¹ 同様に、HA 非存在下で本薬（5 µg）又はウシ腎由来 TNSALP（5 µg）をインキュベートして ALP 活性が測定された。HA 存在下で本薬処置したときの総 ALP 活性（2.661 µg：非結合型画分+結合型画分）は、HA 非存在下の総 ALP 活性（5.054 µg）と比較して ALP 活性が約 1/2 に低下していた。申請者は、当該要因の詳細は不明であると説明している。なお、ウシ腎由来 TNSALP では HA 非存在下で 6.325 µg、HA 存在下で 6.303 µg であり、ALP 活性の低下は認められなかった。

表現型を呈する¹²。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。なお、*Akp2*^{-/-}マウスを用いた *in vivo* 試験において、特記のない限り食餌中にピリドキシンが補充された¹⁴。

① 予防的投与 (9～16 日間) (4.2.1.1.2、4.2.1.1.12、4.2.1.1.14、4.2.1.1.15)

Akp2^{-/-}マウス (15～16 例/群) に、出生時から本薬 (8.2 mg/kg/日) 又は溶媒¹⁵が 1 日 1 回 14～15 日間皮下投与され、最終投与 0～96 時間後に血漿中 PPi 濃度が測定された¹⁶。また、同腹仔の野生型マウス (13～14 例/群) について、未処置で同様に検討された¹⁷。その結果¹⁸、最終投与 12 時間後の血漿中 PPi 濃度について、*Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群で野生型と比較して有意な上昇が認められ、*Akp2*^{-/-}マウスの本薬群で溶媒群と比較して有意な低下が認められた (4.2.1.1.14)。

Akp2^{-/-}マウス (30～46 例/群) に、出生時から本薬 (8.2 mg/kg/日) 又は溶媒¹⁵が 1 日 1 回 9 日間皮下投与され、最終投与 24 時間後に血漿中 PLP 濃度が測定された。また、同腹仔の野生型マウス (10 例) について、未処置で同様に検討された。なお、本試験においては食餌中ピリドキシン補充を実施しなかった。その結果、最終投与 24 時間後の血漿中 PLP 濃度について、*Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群で野生型と比較して有意な上昇が認められ、*Akp2*^{-/-}マウスの本薬群で溶媒群と比較して有意な低下が認められた (4.2.1.1.15)。

Akp2^{-/-}マウス (19～20 例/群) に、出生時から本薬 (8.2 mg/kg/日) 又は溶媒¹⁹が 1 日 1 回 15 日間皮下投与され、最終投与 24 時間後の左後肢 (中足骨及び指節骨、以下同様) の石灰化異常が X 線画像により検討された。石灰化異常の重症度は、盲検下において 4 段階²⁰で評価された。また、体重並びに左脛骨及び左大腿骨長が測定された。同腹仔の野生型マウス (18 例) について、未処置で同様に検討された。その結果²¹、石灰化異常の重症度 (重度、中等度、軽度、正常) はそれぞれ、*Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群で 5/18 例、7/18 例、0/18 例、6/18 例、本薬群で 0/19 例、7/19 例、4/19 例、8/19 例であり、本薬投与により重症度の改善傾向が認められた。体重について、*Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群で野生型と比較して投与 6 日後以降有意な増加抑制が認められ、*Akp2*^{-/-}マウスの本薬群

¹² Alexion Pharma 社における *Akp2*^{-/-}マウスのコロニーにおいて、同腹仔の 10～50%が正常な石灰化の表現型を示すと申請者は説明している。また、*Akp2*^{-/-}マウスの一部が正常な骨表現型を呈することが報告されている (Yadav MC, *et al.*, *Bone*, 2011; 49: 250-6, Millan J, *et al.*, *J Bone Miner Res*, 2008; 23: 777-87, Narisawa S, *et al.*, *Dev Dyn*, 1997; 208: 432-46)。

¹³ Narisawa S, *et al.*, *Dev Dyn*, 1997; 208: 432-46, Millán JL. *Mammalian Alkaline Phosphatases. From Biology to Applications in Medicine and Biotechnology*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2006; Chapter 8: 131-64, Millan JL, *et al.*, *Purinergic Signalling*, 2006; 2: 335-41, Millan JL, *et al.*, *J Bone Miner Res*, 2008; 23: 777-87

¹⁴ TNSALP の生体内基質である PLP は、活性型ビタミン B₆ として生体内の種々の酵素反応の補酵素として機能する。PLP は ALP によりピリドキサルに変換されて組織/細胞内へ取込まれることから、TNSALP 欠損により組織/細胞中ビタミン B₆ 欠乏を生じ、中枢神経系において神経伝達物質の生合成阻害 (γ-アミノ酪酸合成におけるグルタミン酸デカルボキシラーゼ活性低下等) に伴うビタミン B₆ 依存性痙攣発作が生じると考えられている。*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、自由摂取によるピリドキシン補充が実施された。

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

¹⁶ *Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群では最終投与 0 及び 12 時間後、本薬群では最終投与 12、24、48 及び 96 時間後に血漿中 PPi 濃度が測定された。

¹⁷ 野生型マウスでは *Akp2*^{-/-}マウスの最終投与 0、12 及び 96 時間後に相当する時点で血漿中 PPi 濃度が測定された。

¹⁸ *Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群の 1/15 例 (投与 0 時間後) 及び本薬群の 1/16 例 (投与 96 時間後) が死亡した。

¹⁹ 150 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)

²⁰ 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

²¹ *Akp2*^{-/-}マウスの本薬群の 1/20 例及び溶媒群の 1/19 例が死亡した。

で溶媒群と比較して投与 11 日後以降有意な増加が認められた。左脛骨及び左大腿骨長（以下同順、平均値±標準偏差、以下同様）について、*Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群（11.71±1.06 及び 8.58±0.77 mm）で野生型（13.06±0.59 及び 9.43±0.39 mm）と比較して有意な短縮が認められ、*Akp2*^{-/-}マウスの本薬群（12.59±0.75 及び 9.18±0.42 mm）で溶媒群と比較して有意に長かった（4.2.1.1.2）。

Akp2^{-/-}マウス（29～30 例/群）に、出生時から本薬（8.2 mg/kg/日）又は溶媒¹⁵が 1 日 1 回 16 日間皮下投与され、最終投与翌日に踵骨-アキレス腱の繊維軟骨領域及び二次骨化中心近傍の骨量がマイクロ CT により検討された。また、同腹仔の野生型マウス（3 例）について、未処置で同様に検討された。その結果²²、骨量（平均値±標準偏差）について、*Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群（0.0039±0.0062 mm³）で野生型（0.080±0.015 mm³）と比較して有意な減少が認められ、*Akp2*^{-/-}マウスの本薬群（0.020±0.015 mm³）で溶媒群と比較して有意な増加が認められた（4.2.1.1.12）。

② 予防的投与（43～52 日間）（4.2.1.1.1、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4、4.2.1.1.7、4.2.1.1.8、4.2.1.1.13）

Akp2^{-/-}マウスに、出生時から本薬又は溶媒が種々の用法・用量で 43～52 日間皮下投与され、最終投与 24～48 時間後又は死亡時点の左後肢の石灰化異常が検討された。また、同腹仔の野生型マウスについて、未処置で同様に検討された²³。その結果、石灰化異常の重症度²⁰ 及び生存期間については、表 4 のとおりであった。

²² *Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群の 21/30 例及び本薬群の 2/29 例が死亡した。

²³ 同腹仔の野生型マウス（4.2.1.1.1：15 例、4.2.1.1.3：25 例、4.2.1.1.4：32 例、4.2.1.1.5：30 例、4.2.1.1.7：33 例）について、未処置で同様に検討されたが、結果の記載は省略する。

表 4 本薬の予防的投与による石灰化異常の重症度及び生存期間

| | 用量 (mg/kg) | 用法 | ALP 酵素活性 換算用量 ^{a)} (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 | |
| 4.2.1.1.1 | 0 ^{b)} | 1 日 1 回 | 0 | 52 | 16 | NS ^{c)} | | | | 18.5 |
| | 8.2 | 1 日 1 回 | 2452 | 52 | 17 | 0/13 (0.0) | | | | 13/13 (100.0) |
| 4.2.1.1.3 | 8.2 | 3 日に 1 回 | 682 | 52 | 22 | 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 |
| 4.2.1.1.4 | 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 |
| 4.2.1.1.5 | 0 ^{b)} | 1 日 1 回 | 0 | 43 ^{d)} | 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 |
| 4.2.1.1.7 | 0 ^{b)} | 1 日 1 回 | 0 | 43 | 21 | 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）

4.2.1.1.1：溶媒群の 16/16 例が投与 24 日までに死亡した。なお、本試験において、石灰化異常の重症度は、盲検下において 2 段階（異常：顕著な形態異常、指骨の欠如、又は指骨は形成されるが二次骨化中心が認められない場合、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）で評価された。

4.2.1.1.3：本薬群の 3 日に 1 回投与の 21/22 例、1 週間に 1 回投与の 19/19 例が死亡した。

4.2.1.1.4：本薬群の 1 日 1 回投与の 10/18 例、3 日に 1 回投与の 12/19 例、1 週間に 1 回投与の 17/20 例が死亡した。

4.2.1.1.5：本薬群の 1/21 例、溶媒群の 16/16 例が死亡した。*Akp2*^{-/-}マウス（16～17 例/群）に生後 15 日から本薬（8.2 mg/kg/日）又は溶媒が 1 日 1 回 29～31 日間皮下投与、又は *Akp2*^{-/-}マウス（21 例）に出生時から本薬（8.2 mg/kg/日）が 1 日 1 回 43～45 日間皮下投与された試験（4.2.1.1.5）における、生後 15 日から溶媒が投与された群を溶媒群として、出生時から本薬が投与された群を本薬群として記載した（「④治療的投与」の項参照）。

4.2.1.1.7：溶媒群の 21/21 例、本薬 0.5 mg/kg 群の 18/18 例、2.0 mg/kg 群の 16/20 例、8.2 mg/kg 群の 1/19 例が死亡した。

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) 本薬の各使用ロットの 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

効力を裏付ける試験成績を併合し²⁴、本薬の用量と薬効の関係について検討した。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、本薬の ALP 酵素比活性換算量（U/kg/日）依存的なシグモイド E_{max} モデルに当てはまることが示唆され、E_{max} の 50% の効力を示す酵素比活性換算用量（ED₅₀）は 743 U/kg であり、2000 U/kg/日で最大となることが示唆された。また、75% 生存期間²⁵は、直線回帰モデルに当てはまることが示唆され、本薬の用量（mg/kg/日）依存的な生存期間の延長が認められた（4.2.1.1.8）。

Akp2^{-/-}マウス（18～21 例/群）に、出生時から本薬（0.5、2.0 及び 8.2 mg/kg/日）又は溶媒¹⁵が 1 日 1 回 43 日間皮下投与され、体重が測定された。また、同腹仔の野生型マウス（33 例）について、未処置で同様に検討された。その結果、*Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群で野生型と比較して投与 7 日後以降有意な増加抑制が認められた。*Akp2*^{-/-}マウスの本薬 0.5 mg/kg 群においては投与 18 日後以

²⁴ 表 4 の試験成績に加え、*Akp2*^{-/-}マウス（17～20 例/群）に、生後 12 日から本薬（8.2 mg/kg/日を 1 日 1 回、24.6 mg/kg を 3 日に 1 回、57.4 mg/kg を 1 週間に 1 回）又は溶媒（1 週間に 1 回）が 35～36 日間皮下投与された試験（4.2.1.1.6）における、生後 12 日から溶媒が投与された群が解析に用いられた（「④治療的投与」の項参照）。

²⁵ 75% の個体が生存していた期間

降、2.0 及び 8.2 mg/kg 群においては投与 8 日後以降、溶媒群と比較して有意な体重増加が認められ、本薬 8.2 mg/kg 群ではいずれの時点においても野生型と同程度であった（4.2.1.1.7）。

左脛骨及び左大腿骨長について、各試験終了時点で *Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群の全例が死亡したため、本薬による影響は検討できなかった（4.2.1.1.1、4.2.1.1.5、4.2.1.1.7）。

Akp2^{-/-}マウス（20 例/群）に、出生時から本薬（4 mg/kg/日）²⁶又は溶媒¹⁵が 1 日 1 回 43 日間皮下投与され、最終投与 24 時間後に踵骨-アキレスの繊維軟骨領域及び二次骨化中心近傍の骨量がマイクロ CT により検討された。また、同腹仔の野生型マウス（10 例）について、未処置で同様に検討された。その結果²⁷、骨量について、*Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群（0.0054±0.017 mm³）で野生型（0.18±0.029 mm³）と比較して有意な減少が認められ、*Akp2*^{-/-}マウスの本薬群 1（0.051±0.026 mm³）及び本薬群 2（0.066±0.029 mm³）で溶媒群と比較して有意な増加が認められた（4.2.1.1.13）。

③ 予防的投与の中止（4.2.1.1.16）

Akp2^{-/-}マウス（28 例）に、出生時から本薬（8.2 mg/kg/日）が 1 日 1 回 35 日間皮下投与された。投与終了後、死亡時まで体重測定及び観察が継続され、死亡時に左後肢の石灰化異常が検討された。同腹仔の野生型マウス（32 例）について、未処置で同様に検討された。なお、本試験においては食餌中ピリドキシン補充を実施しなかった。その結果、*Akp2*^{-/-}マウスの本薬群の全例が生後 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重症度²⁰について、*Akp2*^{-/-}マウスの本薬群及び野生型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。体重について、*Akp2*^{-/-}マウスの本薬群で投与終了 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。

④ 治療的投与（4.2.1.1.5、4.2.1.1.6）

Akp2^{-/-}マウス（16～17 例/群）に、生後 15 日から本薬（8.2 mg/kg/日）又は溶媒¹⁵が 1 日 1 回 29～31 日間皮下投与され、最終投与翌日又は死亡時に左後肢の石灰化異常が検討された。また、体重が測定された。同腹仔の野生型マウス（30 例）について、未処置で同様に検討された。その結果²⁸、石灰化異常の重症度（重度、中等度、軽度、正常）はそれぞれ、*Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群で 8/16 例、6/16 例、0/16 例、2/16 例、本薬群で 9/17 例、0/17 例、1/17 例、7/17 例であり、野生型では全例が正常であった。体重について、*Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群で野生型と比較して投与開始時（生後 15 日）以降、有意な増加抑制が認められ、死亡まで体重は減少し続けた。*Akp2*^{-/-}マウスの本薬群では投与開始 4～5 日後（生後 19～20 日）以降試験終了時まで継続して体重増加が認められたが、試験終了時（生後 44 日）の体重は野生型と比較して約 20%低かった。生存期間（中央値）について、本薬群（39 日）で溶媒群（20 日）と比較して有意な延長が認められた。なお、*Akp2*^{-/-}マウスに出生時から本薬（8.2 mg/kg/日）が 1 日 1 回 43～45 日間皮下投与された群（21 例）についても同様に検討された（②予防的投与（43～52 日間）の項表 4 参照）。

²⁶ *Akp2*^{-/-}マウスの本薬群として、ロット番号の異なる 2 群（本薬群 1 及び本薬群 2）が設定された。

²⁷ 溶媒群の 20/20 例、本薬群 1 の 8/20 例、本薬群 2 の 2/20 例が死亡した。

²⁸ *Akp2*^{-/-}マウスについて、本薬又は溶媒投与開始前（生後 1～15 日）に 6/39 例が死亡し、投与開始後試験終了時まで溶媒群の 16/16 例及び本薬群の 14/17 例が死亡した。なお、同腹の *Akp2*^{-/-}マウスの全例が死亡した時点で同腹野生型マウス（14/30 例）が屠殺された。

Akp2^{-/-}マウス（17～20 例/群）に、生後 12 日から本薬（8.2 mg/kg/日を 1 日 1 回、24.6 mg/kg を 3 日に 1 回、57.4 mg/kg を 1 週間に 1 回）又は溶媒¹⁵（1 週間に 1 回）が 35 日間皮下投与され²⁹、最終投与 24 時間後又は死亡時に左後肢の石灰化異常が検討された。また、体重が測定された。同腹仔の野生型マウス（39 例）について、未処置で同様に検討された。その結果³⁰、石灰化異常の重症度（重度、中等度、軽度、正常）はそれぞれ、*Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群で 10/17 例、1/17 例、0/17 例、6/17 例、本薬 1 日 1 回投与群で 6/19 例、1/19 例、0/19 例、12/19 例、3 日に 1 回投与群で 9/20 例、1/20 例、0/20 例、10/20 例、1 週間に 1 回投与群で 10/18 例、1/18 例、0/18 例、7/18 例であった。体重について、*Akp2*^{-/-}マウスの溶媒群で野生型と比較して投与開始時（生後 12 日）以降有意な増加抑制が認められた。*Akp2*^{-/-}マウスのいずれの本薬群においても、試験終了時まで継続して体重増加が認められた。生存期間（中央値）について、*Akp2*^{-/-}マウスのいずれの本薬群（1 日 1 回投与群：38 日、3 日 1 回投与群：30.5 日、1 週間に 1 回投与群：21 日）においても、溶媒群（20 日）と比較して有意な延長が認められた。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系 (4.2.1.3.2)

雄性ラット（10 例/群³¹）に、本薬（3、30 及び 88 mg/kg）又は溶媒¹⁵が単回静脈内投与され、投与前、投与直後、投与 0.5、6 及び 24 時間後に機能観察総合評価法（FOB）により中枢神経系への影響が検討された。その結果、本薬 30 及び 88 mg/kg 投与直後～30 分後において、活動性低下、刺激反応性低下、歩行異常、伸筋突伸反射の減少、着地開脚の変化、四肢脱力、体温低下及び不規則呼吸/努力性呼吸が認められたが、投与 6 時間後までに回復した。その際、肢の腫脹、赤色又は青色変色が認められたが、投与 24 時間後までに回復した。なお、本薬 3 mg/kg 投与直後においても 2/10 例に肢の赤色変色が認められたが、行動への影響は認められなかった。

2) 呼吸系 (4.2.1.3.3)

雄性ラット（8 例/群）に、本薬（3、30 及び 90 mg/kg）又は溶媒¹⁵が単回静脈内投与され、投与前、投与後 2 時間、投与 6 及び 24 時間後にプレチスモグラフィを用いて一回換気量、毎分換気量及び呼吸数への影響が検討された。その結果、本薬 30 及び 90 mg/kg 群の主に投与後 2 時間において、溶媒群と比較して有意な呼吸数の低下が認められた。また、すべての本薬群において、投与前と比較して毎分換気量の低下に伴う呼吸数の低下が認められ、その重症度は本薬 90 mg/kg 群で最も重篤であった。これらの呼吸抑制作用は投与 24 時間後まで散発的に認められた。

ラットに本薬を静脈内投与した場合に認められた急性反応について、申請者は、毒性学的意義は低いと説明している（「(iii) 毒性試験成績の概要<審査の概略>」、「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 2) 注射関連反応」の項を参照）。

²⁹ 投与開始 7 日間は 8.2 mg/kg/日を 1 日 1 回皮下投与され、その後各用法・用量にて投与された。

³⁰ *Akp2*^{-/-}マウスについて、試験終了時まで溶媒群の 17/17 例、本薬 1 日 1 回投与で 18/18 例、3 日に 1 回投与で 17/20 例、1 週間に 1 回投与で 15/19 例が死亡した。なお、同腹の *Akp2*^{-/-}マウスの全例が死亡した時点で同腹野生型マウス（32/39 例）が試験を終了した。

³¹ 各用量について、別個体を用いてトキシコキネティクスも検討された。

3) 心血管系

サル 26 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.5)

無麻酔下雌雄サル（雌雄各 5 例/群）に本薬（0.43、2.14 及び 10 mg/kg/日）又は溶媒¹⁵が 1 日 1 回 26 週間皮下投与され、投与開始前、投与 1 及び 26 週間後の投与開始前、投与 0.25、4、12 及び 24 時間後に心電図データ（肢誘導）が収集された。その結果、心拍数及び心電図（PR、RR、QRS、QT 及び QTc³²間隔）の変化は認められなかった。

なお、サルに本薬 10 mg/kg 投与時の血清中本薬濃度の曝露量（C_{max,ss} 及び AUC_{0-168 h,ss}）は 6710 U/L 及び 872000 U・h/L であり³³、臨床用量投与時の曝露量³⁴の約 2.1 倍及び約 2.5 倍であった。

4) 血清リン及びカルシウムに対する影響 (4.2.1.3.1 : 参考資料)

本薬の石灰化促進作用により、低カルシウム血症に起因する痙攣発作が誘発される³⁵可能性について検討するため、*Akp2*^{-/-}マウス（19～20 例/群）に、生後 12 日から本薬が単回（8.2 mg/kg）若しくは反復（8.2 mg/kg/日を 4 日間反復）皮下投与され、単回又は最終投与 4 時間後の血清カルシウム及びリン濃度が測定された。また、*Akp2*^{-/-}マウス（19 例、対照群）及び同腹仔の野生型マウス（17 例）について、未処置と同様に検討された。その結果³⁶、投与開始前（生後 12 日）の血清カルシウム及びリン濃度はそれぞれ、*Akp2*^{-/-}マウスの対照群で 11.33±1.77 及び 10.61±1.46 mg/dL、野生型で 10.64±0.82 及び 11.18±1.15 mg/dL であり、違いは認められなかった。また、単回又は最終投与 4 時間後の血清カルシウム及びリン濃度は、*Akp2*^{-/-}マウスの本薬単回投与群では 11.32±1.00 及び 12.42±3.40 mg/dL、本薬反復投与群では 11.33±1.53 及び 12.13±3.79 mg/dL であり、両群とも対照群と比較して血清カルシウム及びリン濃度の低下は認められなかった³⁷。

5) 急性反応に関する検討 (4.2.1.3.4 : 参考資料)

本薬のラットへの静脈内投与により認められた急性反応（肢の腫脹及び変色、活動性低下等）について、炎症、ヒスタミン、補体及びトリプターゼの関与について検討するため、雄性ラット（5～6 例/群）に、種々の投与速度（ボラス、15 分間、30 分間）、投与経路（静脈内、皮下）、前投薬（ジフェンヒドラミン（以下、「DP」）の皮下若しくは腹腔内投与、又はデキサメタゾン（以下、「Dex」）の皮下投与）条件下において、本薬（90 及び 180 mg/kg）又は溶媒¹⁵が単回投与さ

³² Friedericia の補正式

³³ サルを用いた 26 週間皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.5) における本薬 10 mg/kg 投与時の最終投与日の曝露量

³⁴ 典型的な患者を「総シアル酸含量がタンパク質 1 mol あたり ■ mol であり、■ U/mg の酵素活性を有する本薬（ロットサイズ: ■ L）の投与を受けた際に PK に対する免疫原性の影響が認められなかった体重 50 kg の患者」と定義したとき、投与 72 週目の投与 1 週間後の定常状態における推定値。（■ L ロットのバイオアベイラビリティ）×（1 週間あたりの総用量）/（平均全身クリアランス）より、AUC_{0-168 h} が算出された。C_{max,ss} は、定常状態における投与後 1 週間の最大活性である。

³⁵ Latus J, et al., *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2013; 6: 131-7, Witteveen JE, et al., *Eur J Endocrinol*, 2013, 168: R45-53

³⁶ 生後 12～14 日に、*Akp2*^{-/-}マウスの本薬反復投与群の 3/20 例が死亡した。申請者は、*Akp2*^{-/-}マウスの病態に基づく予測された死亡であると説明している。

³⁷ 血清リン濃度について、*Akp2*^{-/-}マウスの本薬単回投与群では溶媒群に対して有意な上昇が認められた（17%）。申請者は、本薬の薬理作用である PPI の加水分解による予測された作用であると説明している。

れ³⁸、投与 0、0.25、1、2、4、6 及び 24 時間後に臨床徴候（起毛、顔面又は肢の腫脹、活動性低下、過剰ひっかき行動、皮膚変色）が検討された³⁹。また、血清中 C3、C5 及び総補体活性、血漿中 C3、C4、C5a 及びトリプターゼ濃度が測定された⁴⁰。その結果、本薬が静脈内投与されたすべての個体において急性反応（立毛、顔面/脚の腫脹、活動性低下等）が認められたが、投与 24 時間後までに回復した。本薬静脈内 15 分間又は 30 分間持続投与時において、静脈内ボラス投与時と比較して投与 2～6 時間後の臨床徴候が軽減する傾向が認められた。DP 及び Dex の皮下前投与により、本薬の静脈内ボラス投与時の投与後 6 時間に認められた臨床徴候が軽減する傾向が認められた。一方、本薬の静脈内 15 分間持続投与時において、DP の皮下前投与により臨床徴候の軽減は認められなかった。なお、本薬静脈内ボラス投与又は 15 分間持続投与時において、血漿中トリプターゼ濃度が溶媒静脈内ボラス投与時と比較して上昇したが、その他の血清中補体活性及び血漿中補体濃度に対する影響は認められなかった。

<審査の概略>

本薬の作用機序について

機構は、本薬の構造及びヒト TNSALP との相違点を踏まえ、本薬の作用機序について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。低ホスファターゼ症は、TNSALP をコードする遺伝子の不活化変異により生じる遺伝性疾患である¹。ヒト ALP には、小腸型、胎盤型、生殖細胞型及び組織非特異型の 4 種のアイソフォームが存在し、いずれも PPI、PLP 及びホスホエタノールアミン等のリン酸モノエステルを生体内基質として加水分解を触媒する。PPI は骨石灰化阻害作用を有し、PPI の加水分解により生成された無機リン酸（以下、「Pi」）は、カルシウムとともに HA 結晶を構成することから、骨石灰化の調節に重要な役割を担う。また、PLP は、ALP によりピリドキサルに変換されて組織/細胞内へ取り込まれ、活性型ビタミン B₆ として生体内の種々の酵素反応の補酵素として機能する。TNSALP は体内に広く分布するが、肝臓、腎臓及び骨において高度に発現が認められる⁴¹。骨型 TNSALP は、骨芽細胞膜及び軟骨細胞膜及び基質小胞膜に発現し、主に骨石灰化における PPI 分解機能を担う。肝型 TNSALP は肝の毛細胆管及び内皮細胞に発現し、エンドトキシンの脱リン酸化機能を有することが報告されているが、肝型 TNSALP 欠損に起因する肝臓病変は報告されていない。TNSALP は、通常グリコシルホスファチジルイノシトールを介して細胞膜にアンカーされているが、骨型及び肝型 TNSALP は、一部血中へ放出され全身循環しており、血中 ALP 活性の約 95% を占めることが報告されている⁴²。腎型 TNSALP は、近位尿細管に発現が認められ、その機能は十分に明らか

³⁸ 実験 1 として、①溶媒静脈内ボラス投与（前投与なし）、②溶媒静脈内ボラス投与（DP10 mg/kg 皮下前投与）、③本薬 90 mg/kg 静脈内ボラス投与（前投与なし）、④本薬 90 mg/kg 静脈内ボラス投与（DP10 mg/kg 皮下前投与）、⑤溶媒静脈内 15 分間持続投与（前投与なし）、⑥本薬 90 mg/kg 静脈内 15 分間持続投与（前投与なし）、⑦本薬 90 mg/kg 静脈内 30 分間持続投与（前投与なし）、⑧溶媒皮下投与（前投与なし）、⑨本薬 180 mg/kg 皮下投与（前投与なし）の 9 群が設定された。

実験 2 として、①溶媒静脈内ボラス投与（DP20 mg/kg 皮下前投与）、②本薬 90 mg/kg 静脈内ボラス投与（前投与なし）、③本薬 90 mg/kg 静脈内ボラス投与（DP20 mg/kg 皮下前投与）、④本薬 90 mg/kg 静脈内ボラス投与（DP20 mg/kg 腹腔内前投与）、⑤溶媒静脈内 15 分間持続投与（DP20 mg/kg 皮下前投与）、⑥本薬 90 mg/kg 静脈内 15 分間持続投与（前投与なし）、⑦本薬 90 mg/kg 静脈内 15 分間持続投与（DP20 mg/kg 皮下前投与）、⑧本薬 90 mg/kg 静脈内ボラス投与（Dex5 mg/kg 皮下前投与）の 8 群が設定された。

³⁹ 発生頻度（0：発現なし、1：発現あり）及び重症度（1：軽度、2：中等度、3：重度）の合計により、スコア化して評価した。

⁴⁰ 実験 1 の各群 3/6 例を用いて、投与 0.25 及び 24 時間後の血漿中補体及びトリプターゼ濃度が測定された。

⁴¹ Buchet R, et al., *Methods in Molecular Biology*, 2013; 1053: 27-51

⁴² Magnusson P, et al., *J Bone Miner Res*, 1997; 12: 210-20

にされていないものの、一部の低ホスファターゼ症患者で腎石灰化が認められることから、局所的な PPI 代謝に関連した石灰化に寄与している可能性が考えられる⁴³。低ホスファターゼ症では、PPI の上昇により HA の生成が抑制され、骨石灰化が阻害されることによって、くる病又は骨軟化症が発現し、高カルシウム血症及び高リン酸血症が発現することもある。また、PLP の調節不全により、組織/細胞中ビタミン B₆ 欠乏を生じ、中枢神経系において神経伝達物質の生合成阻害 (γ-アミノ酪酸合成におけるグルタミン酸デカルボキシラーゼ活性低下等) に伴うビタミン B₆ 依存性痙攣発作が生じると考えられている。

本薬は、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あり、ヒト TNSALP の可溶性触媒領域、ヒト免疫グロブリン (Ig) G1 の Fc 領域及び10個のアスパラギン酸ペプチド領域から構成される。ヒト TNSALP の触媒領域のアミノ酸配列及びN-結合型糖鎖付加部位は、内在性 TNSALP と同一である。また、ALP を静脈内投与したとき、低ホスファターゼ血症は是正されるが、骨における X 線学的所見は改善しなかったことから、効率的な骨石灰化には TNSALP の骨への局在が重要であると考えられており⁴⁴、10個のアスパラギン酸ペプチド領域は、骨の無機構成成分である HA に結合することにより、骨への組織選択性を向上させると考えられている⁴⁵ (4.2.1.1.9)。PPI を基質として、Pi を遊離させる本薬の酵素活性を測定した結果、ミカエリス定数及び分子活性は、38.4 μmol/L 及び106.2/s であった (3.2.S.1.3)。また、骨芽細胞様細胞である MC3T3-E1 細胞において、本薬添加により PPI 誘導石灰化阻害が抑制されることが示唆された (4.2.1.1.10)。 *in vivo* 試験においては、低ホスファターゼ症モデルである *Akp2*^{-/-} マウスへの本薬予防的及び治療的投与により、骨石灰化異常、成長及び生存率の改善等が認められた。なお、ヒト及びマウス TNSALP のアミノ酸配列の相同性は92%と類似しており、触媒領域、活性に必要なドメイン交換エレメント、二量体形成に必要な二次構造エレメントが保持されていることから、本薬の活性は動物種間で保存されているものと推測される⁴⁶。また、ヒト及びマウス TNSALP の組織分布及び機能は、種間で類似していると考えられている⁴¹。TNSALP の生体内基質は動物種間で同一の分子構造を有しており、TNSALP は膜アンカータンパク質として酵素触媒機能を有するため、その活性は受容体活性等に依存しないと推測される。

以上より、本薬投与により主に骨における TNSALP 活性が正常化され、蓄積された生体内基質が低下することにより、骨石灰化異常の改善が期待される。

機構は、申請者の回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬又は本薬の ¹²⁵I 標識体をマウス、ラット、ウサギ及びサルに単回静脈内投与又は単回及び反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット、ウサギ及びサルを用いた反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき反復投与時の薬物動態が検討された。血清中本薬濃度は、*p*-ニトロフェニルリン酸を基質とした酵素活性測定法を用いて定量され、定量下限はラットで 75 又は 100 ng/mL、ウサギで 100 ng/mL 及びサルで 75 ng/mL であった。血清中の抗アスホターゼ アルブ

⁴³ Belachew D, *et al.*, *JIMD Rep*, 2013; 11: 11-24, Baumgartner Sigl S, *et al.*, *Bone*, 2007; 40: 1655-61

⁴⁴ Whyte PM, *et al.*, *J Pediatr*, 1982; 101: 379-86, Whyte PM, *et al.*, *J Pediatr*, 1984; 105: 926-33

⁴⁵ Kasugai S, *et al.*, *J Bone Miner Res*, 2000; 15: 936-43

⁴⁶ Kozlenkov A, *et al.*, *J Biol Chem*, 2002; 277: 22992-9, Millan JL, *et al.*, *Purinergic Signal*, 2006; 2: 335-41, Wollscheid B, *et al.*, *Nat Biotechnology*, 2009; 27: 378-86, Weiss MJ, *et al.*, *J Biol Chem*, 1988; 263: 12002-10, Le Du MH, *et al.*, *J Biol Chem*, 2001; 276: 9158-65

α抗体の検出はブリッジング ELISA 法が用いられ、生体試料中の放射能の測定には放射性トレーサー法が用いられた。以下に、主な試験の成績を記述する。

(1) 吸収 (4.2.2.2.1、4.2.2.2.3～4.2.2.2.6、4.2.3.2.3～4.2.3.2.5、4.2.3.5.2.4、4.2.3.5.3.1、4.2.3.6.1)

マウス、ラット、ウサギ及びサルに本薬を単回静脈内又は単回皮下投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 本薬を単回静脈内又は単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

| 動物種 | 性別 | 投与経路 | 用量 (mg/kg) | 例数 / 時点 | C _{max} (mg/L) | AUC _{0-∞} (mg·h/mL) | AUC _{last} ^{a)} (mg·h/L) | T _{max} (h) | T _{1/2} (h) | CL (L/h/kg) | Vz ^{b)} (L/kg) |
|--|----|------|------------|---------|-----------------------------|-------------------------------|--|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| マウス ^{c)} | 雄 | I.V. | 2 | 3～6 | 26.4 | 286 | 258 | — | 15.61 | 0.007 | — |
| | 雌 | S.C. | 2 | 3～6 | 3.07 | 161 | 100 | 12.00 | 31.08 | 0.012 | — |
| <i>Akp2</i> ^{-/-} マウス ^{c)} | 雌 | S.C. | 8.2 | 4 | 7.51 | 227 | 213 | 4 | 14.0 | 0.036 | 1.34 |
| WTマウス ^{c)} | 雌 | S.C. | 8.2 | 4 | 5.03 | 155 | 154 | 8 | 25.5 | 0.053 | 1.07 |
| ラット | 雄 | I.V. | 3 | 3 | 22.2 (19.5) | 106 (33.2) | 93.1 (29.3) | 0.25 (0.25, 0.25) | 27.3 (23.9) | 0.031 (40.0) | 1.16 (17.2) |
| | 雌 | I.V. | 3 | 3 | 22.1 (17.7) | 62.1 (16.3) | 53.7 (15.1) | 0.25 (0.25, 0.25) | 33.8 (48.9) | 0.049 (18.0) | 1.39 (40.5) |
| | 雄 | S.C. | 3 | 3 | 0.42 (47.6) | 123 (74.4) | 24.5 (46.1) | 24 (24, 48) | 189 (72.7) | 0.038 (79.1) | 7.53 (45.3) |
| | 雌 | S.C. | 3 | 3 | 0.34 (9.70) | 33.1 (46.2) | 17.3 (23.1) | 24 (12, 24) | 51.0 (44.2) | 0.11 (63.0) | 6.76 (5.8) |
| ウサギ | 雌 | I.V. | 5 | 3 | 51.4 (1.80) | 89.74, 95.67 ^{d)} | 102 (23.1) | 0.37 (0.35, 0.38) | 30.0, 29.4 ^{d)} | 0.056, 0.052 ^{d)} | 0.71, 0.59 ^{d)} |
| | | | 50 | 3 | 1137 (6.70) | 2918 (4.6) | 2896 (4.3) | 0.42 (0.37, 0.67) | 33.6 (15.9) | 0.017 (4.5) | 0.069 (13.1) |
| | 雌 | S.C. | 5 | 3 | 0.93 (2.9) | 31.2 (15) | 25.9 (16.5) | 6.03 (6.00, 6.05) | 35.9 (16.9) | 0.16 (14.0) | 6.78 (3.2) |
| | | | 50 | 3 | 11.0 (43.8) | 304 (30.7) | 280 (32.6) | 12.0 (6.02, 12.02) | 29.4 (5.1) | 0.18 (28.9) | 6.37 (43.4) |
| サル | 雌 | I.V. | 3 | 2 | 67.2, 70.4 ^{d)} | 177, 139 ^{d)} | 152, 130 ^{d)} | 0.25, 0.25 ^{d)} | 36.6, 26.2 ^{d)} | 0.017, 0.022 ^{d)} | 0.90, 0.82 ^{d)} |
| | 雌 | S.C. | 3 | 2 | 1.15, 1.06 ^{d)} | 73.8, 61.3 ^{d)} | 19.9, 48.0 ^{d)} | 12.0, 8.0 ^{d)} | 39.6, 30.4 ^{d)} | 0.041, 0.049 ^{d)} | 2.32, 2.15 ^{d)} |

平均値、平均値 (変動係数%)、T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)、—: 算出せず

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{0-∞}: 血清中濃度-時間曲線下面積 (無限大までの外挿値)、AUC_{last}: 最終測定可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、T_{max}: 最高血清中濃度到達時間、T_{1/2}: 消失半減期、CL: クリアランス、Vz: 分布容積、I.V.: 静脈内投与、S.C.: 皮下投与

a) マウス: AUC_{0-49 h}、*Akp2*^{-/-}又は WT マウス、ウサギ: AUC_{0-96 h}、ラット、サル: AUC_{0-72 h}

b) 皮下投与時: Vz/F 又は Vss/F

c) 各時点で得られたデータを複合データセットとして解析し、平均濃度時間プロファイルから各薬物動態パラメータの平均値のみが算出された。

d) n=2 (個々の値を示す)

ラット、サル、妊娠ラット、妊娠ウサギに本薬を反復静脈内又は反復皮下投与したときの初回投与後及び最終投与後における薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 本薬を反復投与したときの初回投与後及び最終投与後における薬物動態パラメータ

| 動物種 | 投与経路 | 用量 (mg/kg) | 例数 | 投与期間 | C _{max} (mg/mL) | | AUC _{last} (mg·h/L) ^{a)} | | T _{1/2} (h) ^{b)} | |
|-------|--------------------|------------|----|------|--------------------------|-------------|--|-------------|------------------------------------|---------------------------|
| | | | | | 初回投与 | 最終投与 | 初回投与 | 最終投与 | 初回投与 | 最終投与 |
| 雌雄ラット | I.V. | 3/週 | 6 | 4 週 | 16.2±0.652 | 16.2±1.04 | 100±2.21 | 73.1±5.14 | 18.3 | 19.8 |
| | | 30/週 | 6 | | 298±9.36 | 147±13.8 | 869±11.5 | 567±41.1 | 15.8 | 18.5 |
| | | 90/週 | 6 | | 567±96.5 | 678±53.7 | 1927±75.7 | 1957±87.0 | 15.3 | 23.2 |
| | S.C. ^{c)} | 0.84/日 | 3 | 4 週 | 0.33±0.087 | 0.18±0.17 | 16.6±1.63 | 6.00±5.77 | 21.0 | — |
| | | 8.4/日 | 3 | | 2.94±0.42 | 0.22±0.17 | 137±5.48 | 6.85±4.28 | 17.8 | 12.2 |
| | | 25.2/日 | 3 | | 8.00±1.47 | 0.53±0.24 | 330±33.0 | 13.8±5.93 | 21.4 | 79.2 |
| | I.V. | 1/日 | 6 | 26 週 | 6.07 (33.7) | 8.37 (62.9) | 26.0 (3.4) | 16.1 (31.3) | 18.3 (57.3) | 7.99 (36.1) |
| | | 3/日 | 6 | | 19.3 (27.8) | 42.3 (46.2) | 58.4 (33.5) | 61.9 (38.7) | 32.1 (47.5) | 8.85 (39.3) |
| | | 13/日 | 6 | | 115 (11.2) | 281 (35.2) | 364 (3.7) | 379 (26.9) | 16.0 (2.5) | 11.6 (24.4) |
| 雌雄サル | I.V. | 5/週 | 10 | 4 週 | 68.1 (16.1) | 53.7 (17.5) | 142 (31.2) | 105 (33.2) | 28.2 (22.6) ^{d)} | 39.4 (53.6) ^{d)} |
| | | 15/週 | 10 | | 245 (16.1) | 236 (27.1) | 606 (12.7) | 524 (24.6) | 26.4 (20.6) | 34.9 (60.4) ^{e)} |
| | | 45/週 | 10 | | 726 (21.5) | 691 (12.2) | 3190 (20.4) | 2670 (20.6) | 28.4 (23.8) | 23.0 (89.4) ^{f)} |
| | S.C. | 0.43/日 | 10 | 26 週 | 0.072 (49.0) | 0.36 (34.2) | 1.38 (44.0) | 21.5 (40.5) | — | 61.2 (65.9) ^{g)} |
| | | 2.14/日 | 10 | | 0.45 (20.4) | 0.80 (44.6) | 8.50 (20.8) | 35.1 (61.4) | — | 63.0 (48.7) ^{f)} |
| | | 10/日 | 10 | | 2.66 (30.6) | 6.68 (34.3) | 50.0 (28.6) | 303 (27.3) | — | 45.3 (37.6) |
| | I.V. | 10/日 | 3 | 14 日 | 65.9±3.85 | 36.9±4.87 | 243±8.95 | 86.3±10.6 | 17.8 | 1.97 |
| 妊娠ラット | I.V. | 25/日 | 3 | | 247±8.25 | 134±14.7 | 703±34.8 | 340±53.2 | 18.1 | — |
| | | 50/日 | 3 | | 612±140 | 672±143 | 1502±142 | 1339±117 | — | 2.11 |
| 妊娠ウサギ | I.V. | 10/日 | 3 | 13 日 | 121 (34.6) | 125 (13.9) | 447 (13.5) | 321 (43.5) | 16.8 (41.2) | 3.64 (78.4) |
| | | 25/日 | 3 | | 584 (84.2) | 504 (22.4) | 1860 (55.4) | 1566 (21.5) | 10.9 (30.7) | 4.07 (70.7) |
| | | 50/日 | 3 | | 1135 (13.2) | 1021 (3.2) | 4189 (17.6) | 3435 (31.4) | 8.92, 11.9 ^{h)} | 2.38, 1.91 ^{h)} |

平均値±標準誤差、平均値 (変動係数%)、—: 算出せず

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{last}: 最終測定可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、T_{1/2}: 消失半減期、I.V.: 静脈内投与、S.C.: 皮下投与a) ラット (I.V. (4 週))、サル (I.V.): AUC_{0-72 h}、ラット (S.C.)、サル (S.C.): AUC_{0-96 h}、ラット (I.V. (26 週))、妊娠ラット、妊娠ウサギ: AUC_{0-24 h}b) 各時点で得られたデータを複合データセットとして解析し、平均濃度時間プロファイルから T_{1/2} の平均値のみが算出された (ラット、妊娠ラット)。

c) 雌性ラットのみ

d) n=9、e) n=7、f) n=6、g) n=5、h) n=2 (個々の値を示す)

(2) 分布 (4.2.2.2.2、4.2.2.3.1、4.2.2.3.2)

雄性幼若マウス (3 例/時点) に本薬の ¹²⁵I 標識体を 5 mg/kg 単回静脈内投与したとき (血中放射能濃度は投与 96 時間後まで測定)、肝臓で投与 0.5 時間後、骨髄、脳、胆嚢、腎臓及び肺で投与 1 時間後、頭蓋冠及び筋で投与 2 時間後、大腿骨及び脛骨で投与 8 時間後に血中放射能濃度が最高値を示し、いずれの組織においても 96 時間まで放射能濃度が検出され、頭蓋冠、大腿骨及び脛骨では平均滞留時間 (以下、「MRT_{last}」) が 40 時間以上を示した。AUC に基づき算出された組織/血漿中放射能濃度比⁴⁷⁾が 1 以上であった組織は、大腿骨 (6.75)、脛骨 (1.19)、肝臓 (1.17) であり、1 未満の組織は腎臓 (0.91)、胆嚢 (0.83)、頭蓋冠 (0.73)、肺 (0.47)、筋 (0.13)、脳 (0.06)、骨髄 (0.02) であった。

雌雄マウス (3 例/時点) に本薬の ¹²⁵I 標識体を 4.3 mg/kg 反復皮下投与したとき (血中放射能濃度は投与 168 時間後まで測定)、いずれも投与 24 時間後に頭蓋冠、脛骨、肝臓、大腿骨、腎臓、肺、胆嚢、筋、脳の順に放射能濃度が最高値を示し、頭蓋冠、脛骨、大腿骨及び胆嚢は MRT_{last} が 60 時間以上を示した。組織/血漿中放射能濃度比⁴⁸⁾が 1 以上であった組織は、頭蓋冠 (1.65) であり、1 未満の組織は脛骨 (0.95)、肝臓 (0.79)、大腿骨 (0.78)、腎臓 (0.67)、肺 (0.64)、胆嚢 (0.57)、筋 (0.32)、脳 (0.11) であった。

⁴⁷⁾ AUC_{0-∞} (組織) / AUC_{0-∞} (血中) (脛骨は AUC_{last} (組織) / AUC_{0-∞} (血中) にて算出)。なお、算出した AUC_{0-∞} の外挿面積は 25% を上回った。⁴⁸⁾ AUC_τ (組織) / AUC_τ (血中)

妊娠マウス（妊娠 13～17 日目：8 例）に本薬 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 時間後の血清中本薬濃度（平均値±標準誤差）は、母体マウスで 0.080（n=1）、0.36±0.017 及び 1.70±0.059 mg/L、胎児マウスで 0.058±0.017、0.31±0.045 及び 1.21±0.26 mg/L であった。

(3) 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

(4) 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

<審査の概略>

本薬の蓄積性について

機構は、ラットにおいて本薬 1、3 又は 13 mg/kg を 1 日 1 回反復静脈内投与したとき、1、4 及び 17 週目の AUC_{0-24h} が約 4～31 倍に増加し（4.2.3.2.3）、また、サルにおいて 0.43、2.14 又は 10 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの AUC_{0-24h} が 1 週目と比較して 26 週目に約 0.8～7 倍に増加し（4.2.3.2.5）、1 日 1 回の投与で本薬濃度の蓄積性が認められていることを踏まえ、ヒトにおける蓄積性及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。外国人低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床薬理試験（ENB-001-08 試験）において、本剤 2 mg/kg を単回及び週 1 回 3 週間反復皮下投与したときの初回皮下投与と最終皮下投与時の最高血漿中濃度（C_{max}）は 1081±65.2 及び 1020±326 U/L、投与間隔内の血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_t）は 138595±6958 及び 136109±41875 h・U/L であり、本薬の蓄積性は認められなかった。また、低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験（ENB-001-08、ENB-002-08/003-08、ENB-006-09/008-10、ENB-009-10 及び ENB-010-10 試験）から得られた 1183 点の血清中本薬濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、週 1 回投与時における血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）に基づいて算出された蓄積率（平均値（最小値、最大値））は、週当たり 1.14（1.01, 1.35）と推定された。

また、低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験（ENB-002-08/003-08、ENB-006-09/008-10、ENB-009-10 及び ENB-010-10 試験）の併合解析において、患者当たりの全曝露期間（中央値）は 2.5 年であり、有害事象の 48.6%（1314/2706 件）は投与 24 週後までに発現し、投与期間の長期化に伴う有害事象の増加を示唆する結果は認められなかった。

機構は、申請者の回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。GLP 非適用で実施された一部の試験については、参考資料として提出された。

(1) 単回投与毒性試験

サル急速又は点滴静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1.1 : 参考資料)

雌雄幼若カニクイザルに本薬 5 及び 15 mg/kg が試験 1 及び 8 日目に急速静脈内投与、本薬 45、90 及び 180 mg/kg が試験 15、22 及び 29 日目にそれぞれ 3、6 及び 12 分かけて点滴静脈内投与、並びに本薬 45 mg/kg が試験 46 日目に急速静脈内投与された。

試験期間中にアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の高値が認められたが、臨床症状及び体重に毒性所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 4 週間反復静脈内投与最大耐用量探索毒性試験 (4.2.3.2.1 : 参考資料)

雌雄幼若ラットに本薬 10、30、90 及び 180 mg/kg/週が週 1 回 4 週間静脈内投与された。

10 及び 30 mg/kg 群では投与 2 回目以降に、四肢、耳介及び鼻口部の腫脹並びに皮膚の変色が認められた。90 mg/kg/週以上の群では初回投与時から運動性の低下、立毛、過呼吸、四肢、耳介及び鼻口部の腫脹並びに皮膚の変色が認められ、剖検及び病理組織学的検査では腺胃のびらん及び潰瘍が認められた。

以上より、180 mg/kg/週群で認められた臨床症状は非常に重篤であったことから、より長期の試験における最高用量として 180 mg/kg/週は不適切と判断された。

2) ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

雌雄幼若 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁵)、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。

本薬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、本薬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、本薬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、無毒性量は 26 mg/kg/週と判断されている。

3) ラット 26 週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.3)

雌雄幼若 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁵)、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。投与期間中に对照群の 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。

本薬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、本薬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/日と判断されている。

投与 26 週目における本薬 13 mg/kg/日投与時の血清中本薬曝露量 ($AUC_{0-168\text{ h ss}}$) は 1610000 U·h/L であり、臨床用量投与時の曝露量³⁴の約 3.9 倍であった。

4) サル 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.4)

雌雄幼若カニクイザルに本薬 0 (溶媒¹⁵)、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/週と判断されている。

5) サル 26 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.5)

雌雄幼若カニクイザルに本薬 0 (溶媒¹⁵)、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。

本薬群では、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、本薬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/日と判断されている。投与 26 週目における本薬 10 mg/kg/日投与時の血清中本薬曝露量 (AUC_{0-168h ss}) は 6710 U・h/L であり、臨床用量投与時の曝露量³⁴の約 2.5 倍であった。

(3) 遺伝毒性試験

本薬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ことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

がん原性試験は実施されていない。なお、本薬ではタンパク質同化作用は報告されていないこと、HA との結合がシグナル伝達を惹起することはないことを踏まえると、本薬にがん原性の懸念はないと判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験

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 (4.2.3.5.1.1、4.2.3.5.1.2)

用量設定試験では、雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁵)、25 及び 50 mg/kg/日が 1 日 1 回 15 日間静脈内投与された。本薬群で急性反応 (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 ラットに本薬 0 (溶媒¹⁵)、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、本薬群で急性反応（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）に対する本薬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/日と判断されている。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.1、4.2.3.5.2.2）

用量設定試験では、妊娠 SD ラットに本薬 0（溶媒¹⁵）、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、本薬群で急性反応（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 ラットに本薬 0（溶媒¹⁵）、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、本薬群で四肢、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）に対する本薬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）に対する本薬の影響も認められなかった。

以上より、25 mg/kg/日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/日と判断されている。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.3、4.2.3.5.2.4）

用量設定試験では、妊娠 NZW ウサギに本薬 0（溶媒¹⁵）、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/日以上の群で体重増加抑制、胚・胎児発生への影響として、本薬群で胎児重量の低値、25 mg/kg/日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 ウサギに本薬 0（溶媒¹⁵）、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本薬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本薬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/日と判断されている。

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 (4.2.3.5.3.1)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁵)、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。

母動物への影響として、本薬群で急性反応（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。本薬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されている。

F₁ 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されていない。なお、F₁ 出生児の生存率、身体発育、生殖機能等に本薬投与による影響は認められなかった。また、F₂ 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/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

ラット局所刺激性試験 (4.2.3.6.1)

幼若 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁵)、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。

本薬群で投与部位の単核細胞浸潤、8.4 mg/kg/日以上で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。

<審査の概略>

機構は、本薬の毒性試験において毒性学的に意義のある所見は認められないことから、提出された資料について、毒性学的観点から特段の問題はないと考える。なお、ラットに本薬を静脈内投与した場合に認められた急性反応について、申請者はラットへの皮下投与時、ウサギへの静脈内投与時並びにカニクイザルへの静脈内及び皮下投与時に当該所見は認められていないことから毒性学的意義は低いと説明している。機構は、毒性学的観点から申請者の説明を了承するが、ヒトへの影響については臨床の項で引き続き検討したいと考える（「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 2) 注射関連反応」の項を参照）。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）のヒト血清中の酵素活性は、*p*-ニトロフェニルリン酸を基質とした酵素活性測定法を用いて定量され、定量下限⁴⁹は 5、10 又は 150 ng/mL⁵⁰であった。血清中の抗アスホターゼ アルファ抗体の検出は電気化学発光免疫測定法、中和抗体の検出は、*p*-ニトロフェニルリン酸を基質とした酵素活性測定法が用いられた。臨床開発中、ロットサイズが 10 L から市販予定製剤と同様の 20 L に変更され、ENB-001-08 試験においては 20 L のロットサイズで製造された製剤が、ENB-002-08/003-08、ENB-006-09/008-10、ENB-009-10 及び ENB-010-10 試験においては、両製剤が使用された。なお、両製剤の同等性/同質性は確認されている（「2. 品質に関する資料＜提出された資料の概略＞（1）原薬 4）製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項を参照）。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

臨床薬理試験に関する評価資料として、外国人低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床薬理試験（5.3.5.2.1：ENB-001-08 試験）の成績が提出された。また、臨床試験（ENB-001-08、ENB-002-08/003-08、ENB-006-09/008-10、ENB-009-10 及び ENB-010-10 試験）で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析（5.3.4.2）の結果が併せて提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

(1) 患者における検討

外国人低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床薬理試験（5.3.5.2.1：ENB-001-08 試験＜2011 年 1 月～2012 年 12 月＞）

外国人低ホスファターゼ症患者⁵¹（目標症例数 6 例：乳児型 1 例、小児型 3 例、発症年齢不明 2 例）を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、非盲検非対照用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、コホート 1、コホート 2 において、ともに投与 1 週目に本剤 3 mg/kg を単回静脈内投与とされ、投与 2～4 週目に 1 mg/kg 又は 2 mg/kg を週 1 回反復皮下投与とされた。

総投与例数 6 例（各コホート 3 例）全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤投与時の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

⁴⁹ 分析機関及び手順の変更により、定量下限が変更された。なお、各分析機関がクロスバリデーションにより同等/同質であることが確認された。

⁵⁰ 酵素活性 (U/L) = 酵素濃度 (ng/mL) × 比活性 (U/mg) × (1 mg/1,000,000 ng) × (1000 mL/L) であり、酵素活性の 1 単位 (U) は、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 を生成する酵素量と定義された。

⁵¹ 主な選択基準：血清中 ALP 濃度が年齢調整平均を 3SD 以上下回り、低ホスファターゼ症が有する X 線所見（骨減少症又は骨軟化症）が認められ、低ホスファターゼ症の関連所見（血漿中 PLP 濃度が平均値を 2.5SD 以上上回る、非外傷性骨折、偽性骨折又は骨折治癒の遅延の所見を認めるか既往がある、くる病の病歴がある、乳歯の早期脱落歴がある、骨軟化症又はくる病の既往歴に一致する骨変異がある）が 2 つ以上認められた 18 歳以上 80 歳以下の患者。

表 7 本剤投与時の薬物動態パラメータ

| 投与方法 | コホート 1 (n=3) | | | コホート 2 (n=3) | | |
|----------------------------|--------------|----------------------------|---------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| | 静脈内投与 | 皮下投与 | | 静脈内投与 | 皮下投与 | |
| 測定時期 | 投与 1 週 | 投与 2 週 | 投与 4 週 | 投与 1 週 | 投与 2 週 | 投与 4 週 |
| C _{max} (U/L) | 42694±8443 | 514±119 | 340±206 | 46890±6635 | 1081±65.2 | 1020±326 |
| AUC _{0-∞} (U·h/L) | 265798±95160 | — | — | 368978±16615 | — | — |
| AUC _t (U·h/L) | 232571±88022 | 66034±19241 | 40444 ^{a)} | 327737±15937 | 138595±6958 | 136109±41875 |
| T _{max} (h) | 1.25 | 24.2 | 35.9 | 1.50 | 48.0 | 48.1 |
| T _{1/2} (h) | 72.8±8.75 | 112.9, 110.8 ^{b)} | 120 ^{a)} | 58.8±7.88 | 97.6, 121.6 ^{b)} | 135±27.8 |
| CL (mL/min/kg) | 11.4±2.23 | — | — | 7.90±1.79 | — | — |
| Vz (L/kg) | 71.0±12.6 | — | — | 39.7±8.11 | — | — |

平均値±標準誤差、T_{max}は中央値、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-∞}：血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、AUC_t：投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、T_{1/2}：消失半減期、CL：総クリアランス、Vz：分布容積

a) n=1

b) n=2（個々の値を示す）

絶対バイオアベイラビリティ⁵²（以下、「BA」、投与 2 週及び 4 週における個々の患者の範囲）は、コホート 1 では 61.6～98.4%、コホート 2 では 45.8～71.3%であった。

薬力学的作用について、コホート 2 における血漿中無機ピロリン酸（以下、「PPi」）濃度⁵³は、ベースライン時では 5.87～6.86 μM の範囲であり、投与 4 週目の皮下投与時では 3.01～4.43 μM であった⁵⁴。コホート 1 における血漿中ピリドキサル-5'-リン酸塩（以下、「PLP」）濃度⁵⁵は、ベースライン時では 44.1 又は 100 μM 超であり、投与 4 週目の皮下投与時では 8.5～84.0 μM、コホート 2 における血漿中 PLP 濃度は、ベースライン時では 100 μM 超であり、投与 4 週目の皮下投与時では 27.2、43.7 及び 100 μM 超であった。

安全性について、有害事象は、コホート 1 において 2/3 例に 9 件、コホート 2 において 3/3 例に 41 件認められ、そのうちコホート 1 における 1 例 3 件（頭痛、悪寒、悪心）、コホート 2 における 2 例 26 件（傾眠、頭痛、各 3 件、悪寒、咳嗽、熱感、錯感覚、潮紅、筋骨格痛、各 2 件、悪心、血圧低下、注射部位疼痛、注入部位疼痛、異常感、四肢痛、頭部ふらふら感、心窩部痛、各 1 件）は治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）と判断された。

死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗体について、2 例で抗アスホターゼ アルファ抗体が陽性であり、中和抗体は認められなかった。

(2) その他の検討

母集団薬物動態解析 (5.3.4.2)

低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験（ENB-001-08、ENB-002-08/003-08、ENB-006-09/008-10、ENB-009-10 及び ENB-010-10 試験）から得られた 1183 点の血清中本薬濃度データ⁵⁶を用いて、1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM ver.7.2）。

⁵² 用量で調節された AUC_{0-∞}（静脈投与時）及び AUC_{0-168h}（皮下投与時）に基づき算出された。

⁵³ 年齢別正常範囲（XXXXXXXXXXにおける報告書）：1.33～5.71 μM（0～12 歳）、<0.75～4.78 μM（13～18 歳）、1.00～5.82 μM（18 歳超）

⁵⁴ コホート 1 で得られた検体は、TNSALP 阻害剤が添加されていなかったため、血漿中 PPi 濃度は測定されていない。

⁵⁵ 年齢別正常範囲（XXXXXXXXXXにおける報告書）：11.76～68.37 ng/mL（0～5 歳）、5.74～61.15 ng/mL（5～18 歳）、2.81～26.70 ng/mL（18 歳超）

⁵⁶ 20XXXX年XXXX月までに得られたデータを用いて PPK 解析が実施された。本解析では静脈内投与後の 135 点、皮下投与後の 1048 点のデータが含まれ、また、2 種類の分析法によるデータが含まれる。

PPK 解析対象集団は 60 例（男性 29 例、女性 31 例）であり、ベースラインの患者の背景因子（平均値（最小値, 最大値）、以下同様）は、年齢が 17.4 (0.00406, 66.8) 歳、体重が 32.3 (2.21, 90.7) kg、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）が 28.9 (6.00, 484) U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）が 37.6 (16.0, 415) U/L、血清クレアチニン 46.4 (17.0, 106) mg/dL、総シアル酸が ■■■ (■■■, ■■■) mol/mol であった。クリアランス（以下、「CL」）に対する共変量として、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が検討された。また、2 つのロットサイズ間 (■■■ 及び ■■■ L) における相対 BA も検討された。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 の患者では、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/中和抗体陽性の患者では、抗アスホターゼ アルファ抗体陰性/中和抗体陰性の患者と比較して、CL が 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⁵⁷することが推定された。また、ロットサイズによる影響について、■■■ L のロットサイズに対する ■■■ L のロットサイズの相対 BA とその 90% 信頼区間は 86.9 [80.0, 94.3] % と推定された。

<審査の概略>

(1) 国内外の薬物動態について

機構は、日本人患者と外国人患者における薬物動態について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人を含む乳児型低ホスファターゼ症患者を対象とした国際共同試験 (ENB-010-10 試験) において、本剤 2 mg/kg を投与したときの日本人患者と外国人患者の薬物動態を比較検討した。その結果、初回投与後 6、24、32 及び 48 時間後の血清中本薬濃度（平均値（最小値, 最大値））は、日本人患者（2~4 例）で 863 (444, 1267)、954 (568, 1587)、1065 (n=2)（個々の値：727、1402）及び 1052 (668, 1555) U/L、外国人患者（16~17 例）で 649 (170, 2418)、881 (259, 3130)、870 (158, 3371) 及び 678 (233, 1848) U/L であり、ばらつきが大きかったが、国内外で大きな違いは認められなかった。また、低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験 (ENB-001-08、ENB-002-08/003-08、ENB-006-09/008-10、ENB-009-10 及び ENB-010-10 試験) において得られた 60 例の外国人患者のデータを用いた PPK 及び薬物動態/薬力学 (以下、「PK/PD」) 解析⁵⁸により血清中本薬濃度の 90% 予測範囲を推定し、ENB-010-10 試験に組み込まれた日本人患者 5 例の血清中本薬濃度及び各臨床評価項目の実測値を重ね合わせ、視覚的な比較検討を行った。その結果、一部の測定ポイントにおける日本人患者（2 例）の血清中本薬濃度が、外国人患者の血清中本薬濃度の PPK 解析モデルの 90% 予測範囲よりも高く、外国人患者の血清中本薬濃度の実測値を上回る値を示しており、当該日本人患者（2 例）に投与された製剤の総シアル酸含量及び比活性が高値を示していたことが原因（「(3) 本剤の総シアル酸含量について」の項を参照）の 1 つと推察されたが、当該患者のその他の測定ポイントや他の日本人患者（3 例）における血清中本薬濃度は、外国人患者の血清中本薬濃度の PPK 解析モデルの 90% 予測範囲内であり、外国人患者の血清中本薬

⁵⁷ 本剤 2 mg/kg を週 3 回皮下投与したときの定常状態における血清中本薬濃度についてシミュレーションを用いて推定した結果、総シアル酸含量が ■~■ mol/mol に増加した場合、定常状態における血清中本薬濃度（平均値）は 967~3149 U/L の範囲に変動することが示唆された。

⁵⁸ 血漿中 PPi 濃度、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 スコア及び RCC スコアを用いて、E_{max} モデルによる PK/PD 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM ver.7.2）。

濃度の実測値の範囲内であった。また、日本人患者の各臨床評価項目についても、外国人患者の PK/PD 解析モデルの 90%予測範囲及び実測値と比較して、同様の傾向であり、大きな違いは認められなかった。さらに本剤はタンパク質製剤であり、代謝による民族的な影響は受けにくいものと考えられる。以上より、日本人患者のデータが少なく明確な結論を得ることは困難であるが、日本人患者と外国人患者の薬物動態に大きな違いはないと考える。

機構は、一部の日本人患者において外国人患者と比較して血清中本薬濃度が高くなった理由については明確ではないこと、及び臨床試験における日本人患者に限られていること等から、国内外の薬物動態について厳密に評価することは困難であるが、本剤の薬物動態学的特徴を踏まえ、日本人と外国人の間で薬物動態に大きな違いはないとする申請者の回答は受け入れ可能と考える。

(2) 本剤の免疫原性について

申請者は、以下のように説明している。低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験 (ENB-001-08、ENB-002-08/003-08、ENB-006-09/008-10、ENB-009-10 及び ENB-010-10 試験) において得られた患者のデータのうち、抗体が測定された 58 例 582 点の血清中本薬濃度データを用いて PPK 解析を実施し、抗体が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した。用いたデータでは、45/58 例 (78%) の患者において 1 回以上抗アスホターゼ アルファ抗体が陽性であり、そのうち中和抗体陽性及び陰性患者は、それぞれ 13 例及び 32 例であった。また、抗アスホターゼ アルファ抗体の力価 (中央値 (最小値, 最大値)) は、4 (0, 2048) 単位であった。PPK 解析⁵⁹の結果、CL (推定値 [90%信頼区間]) が、抗アスホターゼ アルファ抗体陰性/中和抗体陰性の場合と比較して、抗アスホターゼ アルファ抗体陽性/中和抗体陰性の場合に 9 [4, 13] %、抗アスホターゼ アルファ抗体陽性/中和抗体陽性の場合に 20 [7, 34] %高くなると推定された。また、抗アスホターゼ アルファ抗体陰性/中和抗体陰性、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/中和抗体陽性の場合、本薬の定常状態における血清中本薬濃度 (投与間隔内の平均濃度、推定平均値 [90%信頼区間]) は、2251 [1918, 2647]、2069 [1760, 2433] 及び 1883 [1592, 2232] U/L と推定された。推定された定常状態における血清中本薬濃度の 90%信頼区間は、それぞれの免疫原性の状態で重複していることから、免疫原性が有効性に対して臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、臨床試験において抗アスホターゼ アルファ抗体の力価が高値を示した患者における有効性及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。抗アスホターゼ アルファ抗体の力価が高値を示した患者は 4 例 (ENB-001-08 試験 1 例、ENB-006-09 試験 3 例) に認められ、これらの患者の抗アスホターゼ アルファ抗体の力価は投与 60~120 週後までに 500 を超えた。それぞれの患者における有効性について

⁵⁹ 共変量を体重 22.7 kg、総シアル酸含量 ■ mol/mol、ロットサイズ ■ L と仮定し、本剤 2 mg/kg を週 3 回皮下投与したときの本薬の定常状態における血清中本薬濃度が推定された。

て、最終評価時における全般的改善度変化スコア⁶⁰（以下、「RGI-C」）は2.66、0.67、2.67及び3.00、くる病重症度スコア⁶¹（以下、「RSSスコア」）は0.0、1.0、0.0及び0.0であり、全体の患者集団と比較して明確な差は認められなかった。また、安全性についても、有害事象はそれぞれの患者で10、52、35、23件であり、重篤な有害事象は1例（呼吸窮迫、下気道感染、中心静脈カテーテル除去、頭蓋骨癒合症及び側弯症）に認められたが、全体の患者集団と比較して明確な差は認められなかった。

機構は、申請者の回答を了承するが、本剤の免疫原性が有効性及び安全性に与える影響については、引き続き次項で検討したい（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（3）安全性について4）抗体産生による影響」）の項を参照）。

(3) 本剤の総シアル酸含量について

申請者は、以下のように説明している。マウスを用いた薬物動態試験⁶²で得られたデータを用いて、単回静脈内投与又は単回皮下投与時の本薬の薬物動態と総シアル酸含量との相関性を検討した結果、単回静脈内投与時において、総シアル酸含量と用量で補正した $AUC_{0-\infty}$ は正の相関 ($R^2=0.395$ 、 $p=0.0040$) があり、総シアル酸含量とクリアランスは負の相関 ($R^2=0.448$ 、 $p=0.0017$) があることが示唆された。また、単回皮下投与時の BA^{52} 及び用量で補正した C_{max} は、総シアル酸含量と正の相関 ($R^2=0.675$ 、 $p<0.0001$ 及び $R^2=0.514$ 、 $p=0.0005$) があることが示唆された。なお、酵素活性を総シアル酸含量に対してプロットすることにより相関性を検討した結果、酵素活性（比活性、ヒドロキシアパタイト（以下、「HA」）結合活性、ミカエリス定数、分子活性）と総シアル酸含量との間に相関性は認められなかった。PPK 解析⁶³において、総シアル酸含量を変動させた場合（ \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 及び \blacksquare mol/mol⁶⁴）、定常状態における血清中本薬濃度（投与間隔内の推定平均濃度）は、967、1494、1709、1926、2145、2365、2587、2923 及び 3149 U/L と推定された。

総シアル酸含量が少ない糖タンパク質は、総シアル酸含量が多い糖タンパク質と比較して、負に帯電した細胞外マトリックス内からリンパ管内へ輸送されにくいこと、肝臓のアシアロ糖タンパク質受容体に結合し、肝細胞内で比較的迅速に受容体誘発クリアランスが起こること、Fc 受容体との相互作用が少なくなりタンパク質分解を受けやすくなることから、タンパク質中の総シアル酸含量によって薬物動態が変動することが知られている⁶⁵。本薬についてもこれらの総シアル酸含量がタ

⁶⁰ 投与開始前及び投与開始後に撮影した胸部、両手関節又は両膝関節の X 線画像を 3 名のトレーニングされた独立した放射線医が、ベースラインで撮影された X 線画像所見を確認した上で（ベースライン後の画像取得時点及びその他の患者情報に対しては盲検下）、RGI-C スコアを用いてくる病におけるベースラインからの変化が評価された。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、その評価スケールは 7 点評価尺度（-3（くる病の重度の悪化）、-2（くる病の中程度の悪化）、-1（くる病のわずかな悪化）、0（変化なし）、1（くる病のわずかな改善）、2（くる病のかなりの改善）、3（くる病の完全な治癒もしくはほぼ完全に近い治癒））で行われた。

⁶¹ 投与開始前及び投与開始後に撮影した手関節及び膝関節の経時的な X 線画像所見について、評価時点及びその他すべての患者情報に対して盲検下に置かれた 1 名の独立した専門評価者が全患者の画像を読影し評価した。手関節の最大スコアを 4 点、膝関節の最大スコアを 6 点として、重度のくる病を 10 点、くる病でない場合を 0 点とされた。当該 RSS スコアは、骨幹端の毛羽立ち、杯状変化の程度及び罹患した成長板の割合に基づき、手関節及び膝関節におけるくる病の重症度を評価するために開発されたものである（Thacher TD, et al., *J Trop Pediatr*, 2000; 46: 132-9）。

⁶² ALP-PC-22、23、24、28、29、31、37、38、38、40、42、43、45、46、47、58、59、60、61、62、64、67、68、69、70 及び 71 試験

⁶³ 共変量を体重 22.7 kg、抗アスホターゼ アルファ抗体陰性、ロットサイズ \blacksquare L と仮定し、本剤 2 mg/kg を週 3 回皮下投与したときの本薬の定常状態における血清中本薬濃度が推定された。

⁶⁴ 製剤における総シアル酸の規格範囲： \blacksquare ～ \blacksquare mol/mol

⁶⁵ Bork K, et al., *J Pharm Sci*, 2009; 98: 3499-508、Liu L, et al., *Pharm Res*, 2013; 30: 803-12、Richter WF, et al., *AAPS J*, 2012; 14: 559-70

ンパク質製剤の吸収、分布及び排泄に影響し、本薬の消失が促進して AUC が減少し、皮下投与後の吸収が減少するため BA 及び C_{max} が低下すると考えられる。

機構は、設定された規格値の中で総シアル酸含量が高い製剤の安全性及び有効性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験において各患者に投与された製剤の総シアル酸含量は一定ではないため厳密に比較することは困難であるが、試験期間中のいずれかの時点で総シアル酸含量が高い製剤 (■～■ mol/mol) を投与された患者は 14 例 (ENB-006-09 試験 5 例、ENB-009-10 試験 9 例) であった。総シアル酸含量が高い製剤を投与された患者群及びそれ以外の製剤を投与された患者群における有効性⁶⁶について、ENB-009-10 試験の主要評価項目である血漿中 PPi 濃度のベースラインから投与 24 週の変化量は -2.31 ± 1.3 及び -1.63 ± 1.15 μM 、血漿中 PLP 濃度のベースラインから投与 24 週の変化量は -386 ± 441 及び -251 ± 387 ng/mL であり差が認められたが、6 分間歩行距離のベースラインから投与 24 週までの変化量の中央値は、35.0 及び 29.0 m であり、両群で大きく異なることはなかった。両群における安全性について、ENB-006-09/008-10 試験では有害事象が 5/5 例 200 件及び 8/8 例 105 件、副作用が 5/5 例 105 件及び 7/8 例 124 件、重篤な有害事象が 0/5 例及び 0/8 例、ENB-009-10 試験では有害事象が 9/9 例 340 件及び 10/10 例 305 件、副作用が 7/9 例 114 件及び 7/10 例 171 件、重篤な有害事象が 3/9 例 4 件及び 1/10 例 2 件であり、両群で同程度であった。以上のように、臨床試験では申請された規格値を超える総シアル酸の製剤は投与されておらず、当該規格の範囲内のうち総シアル酸含量が高い製剤を含めて、本剤の安全性及び有効性に大きな問題はないと考える。

機構は、総シアル酸含量が高い製剤のみを投与された場合の安全性及び有効性を厳密に評価することは困難と考えるが、臨床試験において申請された規格値を超える総シアル酸含量の製剤は投与されておらず、申請された総シアル酸の規格の範囲において安全性及び有効性に大きな問題がないとする申請者の回答を了承した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、外国人低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床薬理試験 (ENB-001-08 試験)、日本人を含む乳児型低ホスファターゼ症患者を対象とした国際共同試験 (ENB-010-10 試験)、外国人乳児型低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験 (ENB-002-08/ENB-003-08 試験)、外国人乳児型及び小児型低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験 (ENB-006-09/ENB-008-10 試験)、外国人乳児型、小児型及び成人型低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験 (ENB-009-10 試験)、乳児型低ホスファターゼ症患者の自然経過観察試験 (ENB-011-10 試験) の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

(1) 臨床薬理試験

外国人低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床薬理試験 (ENB-001-08 試験) の概略については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

⁶⁶ ENB-006-09 試験において、投与 24 週までに総シアル酸含量が高い製剤を投与された患者はいなかった。

(2) 日本人を含む乳児型低ホスファターゼ症患者を対象とした国際共同試験 (5.3.5.2.3 : ENB-010-10 試験<2010 年 7 月～継続中 (2010 年 12 月 31 日データカットオフ⁶⁷⁾>)

日本人及び外国⁶⁸人の生後 6 ヶ月未満で発症した 5 歳以下の乳児型低ホスファターゼ症患者⁶⁹ (目標被験者数 60 例 (うち日本人 5 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施され、現在継続中⁷⁰である。

用法・用量は、本剤 1.0 mg/kg を週 6 回又は本剤 2.0 mg/kg を週 3 回の皮下投与とされ、体重の変化、安全性及び有効性評価に基づいて適宜増減することも可能とされた。

総投与例数 28 例全例 (うち日本人 5 例) が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、以下、「FAS」) とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は、3 例 (死亡例 2 例、患者理由による脱落 1 例⁷¹) であった。

有効性について、主要評価項目とされた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、投与 24 週までのくる病の重症度変化はベースライン値と比較して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)。

主な副次評価項目について、ベースラインから各評価時点までにおける RGI-C スコアの経時的な変化量は、表 8 のとおりであった。

表 8 ベースラインから各評価時点までにおける RGI-C スコアの経時的な変化量 (ENB-010-10 試験 FAS)

| | | 投与 12 週 (n=27) | 投与 24 週 (n=26) | 投与 48 週 (n=15) | 投与 72 週 (n=12) | 投与 96 週 (n=11) | 投与 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 ^{a)} | -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) |

a) スコア区分: 例数 (割合%)

RGI-C スコアとは別の X 線画像所見によって評価した 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、48、72、96 及び 120 週において、-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) 及び -1.50 (-8.5, 0.0) であった。

呼吸機能について、ベースライン時に機械的換気 (気管挿管又は気管切開若しくは経鼻的な持続的気道陽圧) を必要とした 10 例 (うち日本人 5 例) のうち、2 例 (うち日本人 1 例) は投与 24 週又は 36 週時に呼吸補助から完全に離脱し、1 例 (うち日本人 1 例) は投与 24 週時に酸素補給に移

⁶⁷ 日本人患者における長期投与時の安全性については、2010 年 12 月 31 日データカットオフ時の成績が追加提出された。

⁶⁸ 米国、カナダ、ドイツ、トルコ、台湾

⁶⁹ 主な選択基準: 血清中 ALP 濃度が年齢調整正常値範囲未満で、血漿中 PLP 濃度が正常値範囲の上限を超え、低ホスファターゼ症が有する X 線所見 (骨端部の拡大及び骨端部辺縁不整、重度の全身性骨減少症、成長板拡大、X 線透過像又は硬化像) が認められ、低ホスファターゼ症の関連所見 (出生後の非外傷性骨折又は骨折治癒の遅延の既往や合併疾患がある、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 反応性癲癇発作、成長障害) が 2 つ以上認められ、生後 6 ヶ月以前に低ホスファターゼ症の徴候が認められた 5 歳以下の患者。

⁷⁰ 製造販売承認取得後、市販薬に切り替わるまで継続される予定である。

⁷¹ 内科的合併症のため治験が中止とされ、その後、肺炎により死亡した。

行した。ベースライン時に酸素補給を必要とした2例のうち、1例は3週目から72週目までは呼吸補助不要となった。ベースライン時に呼吸補助を受けていなかった16例のうち、12例は試験期間を通じて呼吸補助不要の状態を維持していた。

投与24、48、96、168週時のKaplan-Meier法により推定された全生存率（at risk数、死亡数、打ち切り数）は、それぞれ96%（24, 1, 3）、91%（16, 2, 10）、84%（10, 3, 15）、84%（1, 3, 24）であった。

成長の評価について、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数（以下、「Zスコア」）の中央値（最小値、最大値）はベースライン、投与24、48、72、96及び120週の身長では-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）及び-2.27（-6.8, 0.3）、体重では-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）及び-1.24（-4.5, 0.3）であった。

生化学的マーカーについて、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、6.82±2.15、3.65±2.12、4.39±1.98及び5.96±6.96 µMであり、ベースラインからの変化量は各評価時点で-3.11±2.69、-2.21±2.41及び-0.26±7.00 µMであった。ベースライン、投与24、48及び96週の血漿中PLP濃度は、5083.3±7130.6、892.1±3361.6、396.3±1233.8及び162.3±222.0 ng/mLであり、ベースラインからの変化量は各評価時点で-2185.8±4091.2、-1644.8±2787.5及び-3916.6±6039.6 ng/mLであった。

日本人集団における個々の被験者背景、主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は表9のとおりであった。日本人集団において、ベースライン、投与24、48週の血漿中PPi濃度は、6.38±0.64、2.51±1.88及び0.62（n=1）µMであり、ベースラインからの変化量は各評価時点で-3.87±1.77及び-5.46 µMであった。ベースライン及び投与24週の血漿中PLP濃度は9487.5±7022.6及び3720.3±7319.8 ng/mLであり、ベースラインからの変化量は-2575.5±2583.3 ng/mLであった。

表9 個々の被験者背景^{a)}、主要評価項目及び副次評価項目（ENB-010-10試験 日本人集団）

| | 被験者1 | 被験者2 | 被験者3 | 被験者4 | 被験者5 |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 用量・用法 | 2 mg/mL×3回/週 | 2 mg/mL×3回/週 | 2 mg/mL×3回/週 | 2 mg/mL×3回/週 | 2 mg/mL×3回/週 |
| 性別 | 男性 | 男性 | 男性 | 男性 | 男性 |
| 年齢（週） ^{a)} | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| 最終評価時（週） | 48 | 24 | 24 | 36 | 24 |
| ベースラインから24週時のRGI-Cスコア変化量 | 2.00 | 1.00 | 0.67 | 0.67 | 3.00 |
| ベースラインから最終評価時までのRSSスコア変化量 | -8.0 | -2.0 | 0.0 | 2.5 | -6.5 |
| ベースライン時の呼吸機能 | 機械的換気 | 間欠的強制換気法 | 機械的換気 | 機械的換気 | 機械的換気 |
| 最終評価時の呼吸機能 | 酸素補給 | 間欠的強制換気法 | 機械的換気 | 機械的換気 | 呼吸補助なし |
| ベースラインから最終評価時までの身長のZスコア変化量 | -0.59 | -0.19 | -0.51 | -0.78 | 0.98 |
| ベースラインから最終評価時までの体重のZスコア変化量 | -2.47 | -0.59 | 4.28 | 5.92 | 0.61 |

a) ベースライン時（治験薬投与初日）

安全性⁷²⁾について、有害事象は28/28例（100%）に796件認められ、そのうち治験薬との因果関

⁷²⁾ 安全性解析対象集団の総投与期間は39.62人年であり、投与期間が3ヵ月未満1例、3ヵ月以上6ヵ月未満6例、6ヵ月以上9ヵ月未満4例、9ヵ月以上12ヵ月未満2例、12ヵ月以上24ヵ月未満5例、24ヵ月以上36ヵ月未満9例、36ヵ月以上1例であった。安全性解析対象集団における日本人患者の総投与期間は2.96人年であり、投与24週が3例、投与36週が1例、投与48週が1例までの成績にて解析が実施された。その後、日本人患者における長期投与時の安全性データが追加提出され、当該データの日本人患者の総投与期間は5.26人年であり、投与48週が3例、投与60週が1例、投与72週が1例までの成績であった。本試験の日本人集団における安全性については、長期投与時の成績を記載する。

係が否定できない有害事象⁷³（以下、「副作用」）は 19/28 例（67.9%）に 194 件認められ、3 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は表 10 のとおりであった。日本人集団における有害事象は 5/5 例に 117 件、副作用⁷⁴は 3/5 例に 68 件認められ、2 例以上に発現した有害事象又は 1 例以上に発現した副作用の発現状況は表 11 のとおりであった。

表 10 3 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況（ENB-010-10 試験 全集団）

| | 有害事象 | 副作用 |
|----------------------|------------|-----------|
| すべての事象 | 28 (100.0) | 19 (67.9) |
| 注射部位紅斑 | 12 (42.9) | 12 (42.9) |
| 発熱 | 12 (42.9) | 1 (3.6) |
| 歯の脱落 | 12 (42.9) | 0 (0.0) |
| 嘔吐 | 7 (25.0) | 0 (0.0) |
| 便秘 | 7 (25.0) | 0 (0.0) |
| 上気道感染 | 7 (25.0) | 0 (0.0) |
| 肺炎 | 6 (21.4) | 1 (3.6) |
| 下痢 | 6 (21.4) | 0 (0.0) |
| 注射部位硬結 | 5 (17.9) | 5 (17.9) |
| 注射部位変色 | 5 (17.9) | 5 (17.9) |
| 鼻咽頭炎 | 5 (17.9) | 0 (0.0) |
| 呼吸障害 | 5 (17.9) | 0 (0.0) |
| 頭蓋骨癒合症 | 5 (17.9) | 0 (0.0) |
| 栄養補給管合併症 | 4 (14.3) | 0 (0.0) |
| 易刺激性 | 4 (14.3) | 0 (0.0) |
| 発疹 | 4 (14.3) | 0 (0.0) |
| 視神経乳頭浮腫 | 4 (14.3) | 0 (0.0) |
| 尿路感染 | 4 (14.3) | 0 (0.0) |
| 注射部位疼痛 | 3 (10.7) | 3 (10.7) |
| 注射部位血腫 | 3 (10.7) | 3 (10.7) |
| 注射部位発疹 | 3 (10.7) | 3 (10.7) |
| 紅斑 | 3 (10.7) | 1 (3.6) |
| 挫傷 | 3 (10.7) | 1 (3.6) |
| 呼吸困難 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |
| 湿疹 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |
| 酸素飽和度低下 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |
| 咳嗽 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |
| 徐脈 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |
| 食欲不耐性 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |
| おむつ皮膚炎 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |
| 皮膚乾燥 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |
| アスパラギンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |
| 胃腸炎 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |
| 呼吸窮迫 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |
| 高カルシウム血症 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |
| 頭蓋内圧上昇 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |
| 腎石灰沈着症 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |
| 高血圧 | 3 (10.7) | 0 (0.0) |

有害事象：発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.13.0

⁷³ 有害事象のうち、治験薬との因果関係について、関連の可能性がある（possible）、おそらく関連あり（probable）又は確実に関連あり（definitely related）と判断された事象。

⁷⁴ 有害事象のうち、治験薬との因果関係について、おそらく関連なし（unlikely）、関連の可能性がある（possible）、おそらく関連あり（probable）又は確実に関連あり（definitely related）と判断された事象。

表 11 2 例以上に発現した有害事象又は 1 例以上に発現した副作用の発現状況
(ENB-010-10 試験 日本人集団)

| | 有害事象 | 副作用 |
|----------|-----------|----------|
| すべての事象 | 5 (100.0) | 3 (60.0) |
| 注射部位紅斑 | 2 (40.0) | 2 (40.0) |
| 発熱 | 2 (40.0) | 1 (20.0) |
| 歯の脱落 | 2 (40.0) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (40.0) | 0 (0.0) |
| 注射部位硬結 | 1 (20.0) | 1 (20.0) |
| 注射部位腫脹 | 1 (20.0) | 1 (20.0) |
| 注射部位疼痛 | 1 (20.0) | 1 (20.0) |
| 麦粒腫 | 1 (20.0) | 1 (20.0) |
| 悪寒 | 1 (20.0) | 1 (20.0) |
| 注射部位そう痒感 | 1 (20.0) | 1 (20.0) |

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.13.0

全集団において死亡例は 3 例 (呼吸不全及び脳死、心肺停止、肺炎) 認められ、肺炎は副作用と判断された。日本人集団において、死亡例は認められなかった。全集団において投与中止に至った有害事象は、死亡した 1 例 (心肺停止) 以外には認められなかった。全集団において重篤な有害事象は、17/28 例 (60.7%) に 105 件認められ、2 例以上で認められた重篤な有害事象は、呼吸障害 4 例 6 件、肺炎、食物不耐性、発熱、各 3 例 4 件、頭蓋骨癒合症 3 例 3 件、栄養補給管合併症 2 例 6 件、細気管支炎、上気道感染、ウイルス感染、易刺激性、各 2 例 2 件であった。日本人集団における重篤な有害事象は 4/5 例 11 件に認められ、その内訳は、上気道の炎症 1 例 3 件、発熱、悪寒、水頭症、気管支炎、インフルエンザ、機械的換気合併症、核磁気共鳴画像 (MRI の実施)、気道手術、各 1 例 1 件であった。

注射部位反応⁷⁵は、15/28 例 (53.6%) に 180 件 (うち日本人は 2/5 例 61 件⁷⁶) 認められ、その内訳は、注射部位紅斑 12 例 95 件 (うち日本人 2 例 32 件)、注射部位硬結 5 例 32 件 (うち日本人 1 例 22 件)、注射部位変色 5 例 16 件、注射部位疼痛 3 例 9 件 (うち日本人 1 例 3 件)、注射部位血腫 3 例 7 件、注射部位腫脹 2 例 5 件 (うち日本人 1 例 3 件)、注射部位発疹、注射部位反応 (基本語)、各 2 例 2 件、注射部位蕁麻疹 1 例 5 件、注射部位萎縮 1 例 4 件、注射部位出血、注射部位斑、注射部位そう痒感、各 1 例 1 件 (注射部位そう痒感 1 例 1 件: 日本人) であり、重症度は軽度又は中等度であった。注射関連反応⁷⁷は、3/28 例 (10.7%) に 4 件 (注射部位発疹、紅斑、悪心/発熱) 認められ、そのうち日本人患者で認められた悪心/発熱が中等度と判断され、その他の事象は軽度とされた。異所性石灰化は、5/28 例 (17.9%) に 5 件 (腎石灰沈着症 3 件、眼沈着物、角膜沈着物、各 1 件) 認められたが、副作用とは判断されなかった。

血清カルシウム (平均値±標準偏差) について、ベースライン時は 2.60 ± 0.39 mmol/L であり、投与 3~168 週までは $2.45 \pm 0.28 \sim 2.61 \pm 0.23$ mmol/L であった。尿中カルシウム/クレアチニン比 (平均値±標準偏差) について、ベースライン時は 1.87 ± 1.73 mmol/mmol であり、投与 3~168 週までは $0.50 \pm 0.35 \sim 1.94 \pm 3.23$ mmol/mmol であった。

抗体について、22/28 例 (うち日本人 5 例) で抗アスホターゼ アルファ抗体陽性であり、最大抗

⁷⁵ 治験薬の投与開始後いずれかの時点で発現した治験薬投与部位に局在し、治験薬と関連の可能性がある (possibly)、おそらく関連あり (probably) 又は確実に関連あり (definitely) と判断された有害事象と定義された。

⁷⁶ 日本人集団における長期投与時の安全性データでは 2/5 例 63 件に注射部位反応が認められ、その内訳は、注射部位紅斑 2 例 31 件、注射部位硬結 1 例 24 件、注射部位腫脹 1 例 4 件、注射部位疼痛 1 例 3 件、注射部位そう痒感 1 例 1 件であった。

⁷⁷ 治験薬投与後 3 時間以内に発現し、治験薬と関連の可能性がある (possibly)、おそらく関連あり (probably) 又は確実に関連あり (definitely) と判断された全身性徴候、症状、所見 (全身性蕁麻疹やそう痒感、低血圧、呼吸窮迫など) の有害事象と定義された。

体価は 1024 であった。14/28 例（うち日本人 2 例）で中和抗体が陽性⁷⁸であった。

(3) 外国人乳児型低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験 (5.3.5.2.2 : ENB-002-08 試験/ENB-003-08 試験<2011 年 12 月データカットオフ>)

外国人の生後 6 ヶ月未満で発症した 3 歳以下の乳児型低ホスファターゼ症患者⁷⁹（目標被験者数 10 例）を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。投与 24 週までの ENB-002-08 試験終了後、延長試験として ENB-003-08 試験が実施され、現在継続中である⁸⁰。

用法・用量は、本剤 2 mg/kg を単回静脈内投与とされ、1 週間の観察期間後、1 mg/kg を週 3 回皮下投与とされた。皮下投与 1 ヶ月以上経過後、有効性評価に基づいて、最大 40 mg/回まで用量調節を行うことが可能とされた。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。

総投与例数 11 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。投与初日の単回静脈内投与中に注射関連反応（立毛/易刺激性/発熱/悪寒）を発現した 1 例が治験中止とされた。ENB-002-08 試験を完了した 10 例が ENB-003-08 試験に参加し、そのうち 1 例が敗血症性ショックにより治験中止とされた。

有効性について、主要評価項目とされた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 スコアの変化量（中央値（最小値, 最大値））は、2.00（0.00, 2.33）であり、くる病の重症度変化はベースライン値と比較して統計学的に有意な改善が認められた（ $p < 0.0039$ 、有意水準両側 5%、LOCF、Wilcoxon signed-rank test）。

主な副次評価項目について、ベースラインから各評価時点までにおける RGI-C スコアの経時的な変化量は、表 12 のとおりであった。

表 12 ベースラインから各評価時点までにおける RGI-C スコアの経時的な変化量（ENB-002-08 試験/ENB-003-08 試験）

| | 投与 4 週 (n=10) | 投与 12 週 (n=10) | 投与 24 週 (n=10) | 投与 36 週 (n=9) | 投与 48 週 (n=9) | 投与 72 週 (n=9) | 投与 144 週 (n=8) |
|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 中央値 (最小値, 最大値) | 0.17 (0.00, 1.00) | 1.17 (-1.00, 2.00) | 2.00 (0.00, 2.33) | 2.00 (1.00, 3.00) | 2.67 (1.33, 3.00) | 2.00 (1.67, 3.00) | 2.50 (1.67, 3.00) |
| スコア区分 a) | -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) | 2 (22.2) | 2 (25.0) |
| | 2 以上 3 未満 | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 7 (70.0) | 6 (66.7) | 6 (66.7) | 3 (37.5) |
| | 3 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 3 (33.3) | 3 (37.5) |

a) スコア区分：例数（割合）

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）、

⁷⁸ *In vitro* 酵素活性の抑制率が 4.478%を超えた場合に陽性と判定された。

⁷⁹ 主な選択基準：血清中 ALP 濃度が年齢調整平均を 3SD 以上下回り、血漿中 PLP 濃度が正常上限の 4 倍以上であり、低ホスファターゼ症が有する X 線所見（骨端部の拡大及び骨端部辺縁不整、重度の全身性骨減少症、成長板拡大）が認められ、低ホスファターゼ症の関連所見（出生後の非外傷性骨折又は骨折治癒の遅延の所見を認めるか既往がある、血清カルシウム値上昇の既往歴、機能性頭蓋骨縫合早期癒合症、腎石灰沈着症及び呼吸器系障害）が 1 つ以上認められ、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、成長障害が認められ、生後 6 ヶ月以前に低ホスファターゼ症の徴候が認められた 3 歳以下の患者。

⁸⁰ ENB-002-08 試験は 24 週（6 ヶ月間）までとされ、その後、ENB-003-08 試験が継続試験として実施された。本試験は、製造販売承認取得後、市販薬に切り替わるまで継続される予定である。

-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⁸¹、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、治験薬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。

生化学的マーカーについて、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。

安全性⁸²について、有害事象は 11/11 例（100%）に 534 件認められ、副作用は 10/11 例（90.9%）に 96 件認められた。3 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 13 のとおりであった。

表 13 3 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況（ENB-002-08/003-08 試験）

| | 有害事象 | 副作用 |
|-------------------|------------|-----------|
| すべての事象 | 11 (100.0) | 10 (90.9) |
| 発熱 | 7 (63.6) | 3 (27.3) |
| 頭蓋骨癒合症 | 6 (54.5) | 1 (9.1) |
| 上気道感染 | 6 (54.5) | 0 (0.0) |
| 中耳炎 | 6 (54.5) | 0 (0.0) |
| 嘔吐 | 5 (45.5) | 3 (27.3) |
| 肺炎 | 5 (45.5) | 0 (0.0) |
| 便秘 | 5 (45.5) | 0 (0.0) |
| 易刺激性 | 4 (36.4) | 3 (27.3) |
| ヘモグロビン減少 | 4 (36.4) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 4 (36.4) | 0 (0.0) |
| 発疹 | 4 (36.4) | 0 (0.0) |
| 注射部位血腫 | 3 (27.3) | 2 (18.2) |
| 尿中カルシウム/クレアチニン比増加 | 3 (27.3) | 1 (9.1) |
| 頭痛 | 3 (27.3) | 1 (9.1) |
| 歯の脱落 | 3 (27.3) | 0 (0.0) |
| 副鼻腔炎 | 3 (27.3) | 0 (0.0) |
| 呼吸窮迫 | 3 (27.3) | 0 (0.0) |
| 喘鳴 | 3 (27.3) | 0 (0.0) |
| 下痢 | 3 (27.3) | 0 (0.0) |
| 気管炎 | 3 (27.3) | 0 (0.0) |
| 転倒 | 3 (27.3) | 0 (0.0) |
| 薬物依存 | 3 (27.3) | 0 (0.0) |

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.13.0

⁸¹ 投与 24 週時に人工呼吸を必要とされた 3 例のうち、2 例はベースラインから継続して人工呼吸が必要とされた。

⁸² 安全性解析対象集団の総投与期間は 26.69 人年であり、投与期間が 3 ヶ月未満 1 例、6 ヶ月以上 9 ヶ月未満 1 例、12 ヶ月以上 24 ヶ月未満 2 例、24 ヶ月以上 36 ヶ月未満 2 例、36 ヶ月以上 48 ヶ月未満 4 例、48 ヶ月以上 60 ヶ月以下 1 例であった。

死亡例は1例⁸³認められ、投与214日後に重度の敗血症性ショックを発現し、治験薬の投与が中止され、その後、肺炎及び敗血症性ショックの合併症により死亡したが、副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象は、10/11例（90.9%）に64件認められ、2例以上で認められた事象は頭蓋骨癒合症5例6件、肺炎3例5件、呼吸窮迫2例4件、痙攣、頭蓋内圧上昇、低酸素症、各2例2件であった。投与中止に至った有害事象は3例6件（立毛/易刺激性/発熱/悪寒、敗血症性ショック、肺炎）に認められた。

注射部位反応は、6/11例（54.5%）に51件（すべて皮下投与時）認められ、その内訳は、注射部位紅斑2例18件、注射部位血腫2例5件、注射部位腫脹2例5件、注射部位結節2例3件、注射部位熱感2例3件、注射部位蜂巣炎1例3件、注射部位硬結、注射部位そう痒感、注射部位発疹、注射部位反応（基本語）、各1例2件、注射部位石灰化、注射部位変色、注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位丘疹、脂肪肥大症、各1例1件であり、重症度は軽度又は中等度であった。注射関連反応は、7/11例（63.6%）に24件（静脈内投与時⁸⁴：5例17件、皮下投与時⁸⁵：3例7件）認められ、その内訳は嘔吐、易刺激性、発熱、各3例3件、頭痛、紅斑、各1例2件、悪心、頻脈、悪寒、筋肉痛、激越、咳嗽、頻呼吸、多汗症、挫傷発生の増加傾向、立毛、顔面潮紅、各1例1件であり、重症度は軽度又は中等度であった。異所性石灰化は腎石灰沈着症が2/11例（18.2%）に2件（腎石灰沈着症2件）認められたが、副作用とは判断されなかった。

血清カルシウム（個々の値⁸⁶又は平均値±標準偏差）について、ベースライン時は 2.57 ± 0.25 mmol/Lであり、投与2～216週までは $2.44 \sim 2.61 \pm 0.09$ mmol/Lであった。尿中カルシウム/クレアチニン比（平均値⁸⁷又は平均値±標準偏差）について、ベースライン時は1.15 mmol/mmolであり、投与2～216週までは、 $0.64 \pm 0.47 \sim 2.20 \pm 1.03$ mmol/mmolであった。

抗体について、6/10例で抗アスホターゼ アルファ抗体が陽性であり、最大抗体価は2048であった。このうち4例は中和抗体が陽性であった。

(4) 外国人乳児型及び小児型低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験（5.3.5.1.1：ENB-006-09試験/ENB-008-10試験＜2011年12月データカットオフ＞）

外国人の5歳以上12歳以下の乳児型及び小児型低ホスファターゼ症患者⁸⁸（目標被験者数13例）を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検試験⁸⁹が実施された。また、低ホスファターゼ症患者の自然歴データベースから選択基準に当てはまる患者16例⁹⁰が既存対照群とされた。投与24週までのENB-006-09試験終了後、延長試験としてENB-008-10試験が実施され、現在

⁸³ 試験期間を通して重度の肺炎及び気管炎を含む複数の感染症を発現していた。

⁸⁴ 嘔吐3例3件、易刺激性2例2件、発熱2例2件、紅斑1例1件、悪心1例1件、頻脈1例1件、悪寒1例1件、激越1例1件、咳嗽1例1件、頻呼吸1例1件、多汗症1例1件、立毛1例1件、顔面潮紅1例1件

⁸⁵ 頭痛1例2件、易刺激性1例1件、発熱1例1件、紅斑1例1件、筋肉痛1例1件、挫傷発生の増加傾向1例1件

⁸⁶ 1例

⁸⁷ 2例

⁸⁸ 主な選択基準：血清中ALP濃度が年齢別基準値の正常範囲未満、血漿中PLP濃度が正常上限の2倍以上、血清25（OH）-ビタミンDが20 ng/mL以上、骨格X線撮影に基づく低ホスファターゼ症関連のくる病所見が認められ、タナー分類が思春期前を示す2以下であった5歳以上12歳以下である患者。

⁸⁹ 被験者は本剤6 mg/kg/週群または9 mg/kg/週群に無作為に割り付けられた。

⁹⁰ において維持管理されている約170例の低ホスファターゼ症患者の自然歴データベースから、基準（①血清中ALP濃度の低値、血漿中PLP濃度の高値、正常な血清カルシウム値及び血清リン値のデータが記録されていること、②ビスホスホネート製剤又は骨髄移植の前治療を受けていないこと、③5～12歳の間に両側膝及び手/手首について、X線撮影が実施されていること、④X線撮影の間隔が、6ヵ月以上26ヵ月未満であること）に従い選定された16例が組み入れられた。

* 新薬承認情報提供時に修正

（修正前：外国人の生後6ヵ月以上で発症した5歳以上12歳以下の乳児型及び小児型低ホスファターゼ症患者）

継続中である⁹¹。

用法・用量は、ENB-006-09 試験では本剤 2 mg/kg 又は 3 mg/kg を週 3 回皮下投与とされ、ENB-008-10 試験では開始用量として本剤 1 mg/kg を週 3 回 3～9 ヶ月間皮下投与とされ、その後、本剤 1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回の皮下投与とされた。

ENB-006-09 試験では無作為化された総投与例数 13 例（6 mg/kg/週群 6 例（乳児型 3 例、小児型 3 例）、9 mg/kg/週群 7 例（乳児型 2 例、小児型 5 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。側弯症の矯正手術のため 1 例が治験中止とされた。ENB-006-09 試験を完了した 12 例が ENB-008-10 試験に参加した。

有効性について、主要評価項目とされた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 スコアの変化量（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、本剤全投与群と既存対照群の間に統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0007$ 、有意水準両側 5%、LOCF、Wilcoxon rank sum test）。なお、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 スコアの変化量（中央値（最小値, 最大値））は 6 mg/kg/週群で 2.00（1.0, 2.3）、9 mg/kg/週群で 2.00（0.0, 2.3）であった。ベースラインから各評価時点までにおける用量別の RGI-C スコアの経時的な変化量は、表 14 のとおりであった。

表 14 ベースラインから各評価時点までにおける用量別の RGI-C スコアの経時的な変化量（ENB-006-09 試験/ENB-008-10 試験 FAS）

| | | 投与 24 週 | | | 投与 48 週 | | | 投与 96 週 | | |
|---------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | | 既存対照群 (n=16) | 6 mg/kg/週群 (n=6) | 9 mg/kg/週群 (n=7) | 既存対照群 (n=16) | 6 mg/kg/週群 (n=6) | 9 mg/kg/週群 (n=7) | 既存対照群 (n=16) | 6 mg/kg/週群 (n=6) | 9 mg/kg/週群 (n=7) |
| 中央値 (最小値, 最大値) | | 0.00 (-1.3, 2.0) | 2.00 (1.0, 2.3) | 2.00 (0.0, 2.3) | 0.33 (-1.3, 2.0) | 1.67 (1.3, 2.0) | 1.67 (0.0, 2.3) | 0.00 (-1.0, 2.0) | 1.67 (1.0, 2.0) | 2.00 (0.0, 2.3) |
| スコア区分 ^{a)} | -3 以上 -2 未満 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 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 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | -1 以上 0 未満 | 5 (31.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (46.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 0 以上 1 未満 | 5 (31.3) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 7 (43.8) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 4 (26.7) | 0 (0.0) | 1 (14.3) |
| | 1 以上 2 未満 | 4 (25.0) | 2 (33.3) | 1 (14.3) | 4 (25.0) | 4 (66.7) | 3 (42.9) | 3 (20.0) | 3 (50.0) | 0 (0.0) |
| | 2 以上 3 未満 | 1 (6.3) | 4 (66.7) | 5 (71.4) | 1 (6.3) | 2 (33.3) | 3 (42.9) | 1 (6.7) | 3 (50.0) | 6 (85.7) |
| | 3 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

a) スコア区分：例数（割合%）

主な副次評価項目について、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24、48及び96週において、既存対照群で0.00（-1.0, 1.5）、-0.50（-1.0, 1.5）及び0.00（-1.5, 1.5）、本剤群で-1.50（-3.5, -0.5）、-1.25（-3.0, 0.0）及び-2.00（-3.5, 0.5）であった。なお、6 mg/kg/週群では-1.25（-3.5, -0.5）、-1.25（-2.5, 0.0）及び-1.50（-3.0, 0.5）、9 mg/kg/週群では-1.75（-2.5, -1.0）、-1.75（-3.0, -0.5）及び-2.00（-3.5, -1.5）であった。

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

⁹¹ ENB-006-09 試験は 24 週（6 ヶ月間）までとされ、その後、ENB-008-10 試験が継続試験として実施された。本試験は、製造販売承認取得後、市販薬に切り替わるまで継続される予定である。

は 6 mg/kg/週群で $-3.75 \pm 2.90 \mu\text{m}$ 、9 mg/kg/週群で $-3.97 \pm 5.64 \mu\text{m}$ であった。骨に対するオステオイドの量の割合（平均値 \pm 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 $6.57 \pm 2.79\%$ 、9 mg/kg/週群で 17.0 ± 8.04 及び $9.62 \pm 9.28\%$ であり、ベースラインからの変化量は 6 mg/kg/週群で $-3.42 \pm 3.36\%$ 、9 mg/kg/週群で $-5.03 \pm 10.6\%$ であった。

成長の評価及び生化学的マーカーにおける副次評価項目（身長、体重の Z スコア、血漿中 PPi 濃度、血漿中 PLP 濃度）の結果は、表 15 のとおりであった。

表 15 副次評価項目（身長、体重の Z スコア、血漿中 PPi 濃度、血漿中 PLP 濃度）の結果

| | ベースライン | | 投与 24 週 | | 投与 48 週 | | 投与 96 週 | |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| | 6 mg/kg/週群 (n=6) | 9 mg/kg/週群 (n=7) | 6 mg/kg/週群 (n=6) | 9 mg/kg/週群 (n=6) | 6 mg/kg/週群 (n=6) | 9 mg/kg/週群 (n=6) | 6 mg/kg/週群 (n=6) | 9 mg/kg/週群 (n=6) |
| 身長 の Z スコア | -1.30 (-6.6, -0.6) | -1.26 (-3.8, 0.0) | -1.28 (-6.9, -0.5) | -1.04 (-3.8, -0.1) | -1.22 (-6.9, -0.2) | -0.91 (-3.5, -0.3) | -1.19 (-6.5, 0.0) | -0.72 (-3.2, -0.1) |
| 体重 の Z スコア | -1.52 (-8.2, -1.0) | -0.96 (-3.5, 2.3) | -1.31 (-7.7, 0.0) | -0.43 (-2.8, 1.8) | -1.20 (-7.8, 0.2) | -0.44 (-3.5, 1.9) | -1.07 (-6.6, 0.6) | -0.36 (-2.0, 2.1) |
| 血漿中 PPi 濃度 (μM) | 4.57 ± 0.67 | 5.39 ± 1.08 | 2.78 ± 0.46 | 3.23 ± 0.64 | 2.48 ± 0.37 | 2.93 ± 0.57 | 4.08 ± 0.79 | 4.63 ± 0.67 |
| | — | — | -1.80 ± 0.51 | -1.97 ± 0.94 | -2.09 ± 0.72 | -2.28 ± 0.74 | -0.50 ± 1.03 | -0.57 ± 0.80 |
| 血漿中 PLP 濃度 (ng/mL) | 217.5 ± 163.8 | 211.8 ± 98.4 | 44.0 ± 20.1 | 50.7 ± 27.5 | 27.6 ± 17.4 | $47.6 \pm 32.1^a)$ | 46.3 ± 13.6 | 71.6 ± 29.2 |
| | — | — | -173.5 ± 154.6 | -155.6 ± 91.6 | -189.8 ± 168.8 | $-183.1 \pm 94.7^a)$ | -171.1 ± 155.7 | -134.7 ± 90.3 |

中央値（最小値、最大値）：身長、体重の Z スコア

平均値 \pm 標準偏差：PPi、PLP（上段：実測値、下段：ベースラインからの変化量）、—：該当せず

a) n=5

安全性⁹²について、有害事象は 6 mg/kg/週群で 6/6 例（100%）に 246 件、9 mg/kg/週群で 7/7 例（100%）に 210 件）認められ、副作用は 6 mg/kg/週群で 6/6 例（100%）に 118 件、9 mg/kg/週群で 6/7 例（85.7%）に 111 件認められた。各投与群で 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 16 のとおりであった。

⁹² 安全性解析対象集団の総投与期間は 35.41 人年であり、投与期間が 3 ヶ月未満 1 例、36 ヶ月以上 12 例であった。

表 16 各投与群で 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (ENB-006-09/008-10 試験)

| | 有害事象 | | 副作用 | |
|----------|------------|------------|------------|------------|
| | 6 mg/kg/週群 | 9 mg/kg/週群 | 6 mg/kg/週群 | 9 mg/kg/週群 |
| すべての事象 | 6 (100.0) | 7 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (85.7) |
| 注射部位紅斑 | 5 (83.3) | 7 (100.0) | 5 (83.3) | 6 (85.7) |
| 上気道感染 | 5 (83.3) | 4 (57.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 嘔吐 | 5 (83.3) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注射部位斑 | 4 (66.7) | 5 (71.4) | 4 (66.7) | 5 (71.4) |
| 注射部位そう痒感 | 4 (66.7) | 3 (42.9) | 4 (66.7) | 3 (42.9) |
| 処置による疼痛 | 4 (66.7) | 3 (42.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 四肢痛 | 4 (66.7) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 3 (50.0) | 4 (57.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注射部位疼痛 | 3 (50.0) | 3 (42.9) | 3 (50.0) | 3 (42.9) |
| 注射部位変色 | 3 (50.0) | 1 (14.3) | 3 (50.0) | 1 (14.3) |
| 関節痛 | 3 (50.0) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋肉痛 | 3 (50.0) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 転倒 | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 脂肪肥大症 | 2 (33.3) | 3 (42.9) | 2 (33.3) | 3 (42.9) |
| 季節性アレルギー | 2 (33.3) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸炎 | 2 (33.3) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咳嗽 | 2 (33.3) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口腔咽頭痛 | 2 (33.3) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注射部位萎縮 | 2 (33.3) | 1 (14.3) | 2 (33.3) | 1 (14.3) |
| 結膜沈着物 | 2 (33.3) | 2 (28.6) | 2 (33.3) | 2 (28.6) |
| 四肢損傷 | 2 (33.3) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 節足動物咬傷 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 下痢 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注射部位腫脹 | 1 (16.7) | 2 (28.6) | 1 (16.7) | 2 (28.6) |
| 疲労 | 1 (16.7) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 歩行障害 | 0 (0.0) | 3 (42.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻出血 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 擦過傷 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋力低下 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻漏 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.13.0

死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

注射部位反応は、6 mg/kg/週群で 6/6 例 (100%) に 114 件 (注射部位紅斑 5 例 31 件、注射部位斑 4 例 29 件、注射部位そう痒感 4 例 20 件、注射部位疼痛 3 例 11 件、注射部位変色 3 例 8 件、脂肪肥大症 2 例 6 件、注射部位萎縮 2 例 3 件、注射部位腫脹 1 例 3 件、注射部位硬結、注射部位結節、注射部位丘疹、各 1 例 1 件)、9 mg/kg/週群で 6/7 例 (85.7%) に 106 件 (注射部位紅斑 6 例 39 件、注射部位斑 5 例 34 件、注射部位疼痛、脂肪肥大症、各 3 例 7 件、注射部位そう痒感 3 例 3 件、注射部位腫脹 2 例 9 件、注射部位変色 1 例 4 件、注射部位萎縮 1 例 3 件) であり、重症度は軽度又は中等度であった。注射関連反応は、6 mg/kg/週群で 1/6 例 (16.7%) 5 件 (悪心/末梢性浮腫/注射部位腫脹/注射部位紅斑/注射部位疼痛)、9 mg/kg/週群で 3/7 例 (42.9%) 5 件 (注射部位紅斑、注射部位疼痛/注射部位そう痒感/注射部位紅斑、注射部位紅斑) 認められ、9 mg/kg/週群の 1 例 (注射部位紅斑) を除き、副作用と判定された。異所性石灰化は、6 mg/kg/週群で 2 例 2 件 (結膜沈着物 2 件)、9 mg/kg/週群で 2 例 2 件 (結膜沈着物 2 件) 認められ、副作用と判断されたが、軽度の事象であった。

血清カルシウム (平均値±標準偏差) について、ベースライン時は 6 mg/kg/週群で 2.51±0.10 mmol/L、9 mg/kg/週群で 2.48±0.09 mmol/L であり、投与 6~168 週までは 6 mg/kg/週群で 2.43±0.11~2.53±0.13 mmol/L、9 mg/kg/週群で 2.42±0.09~2.55±0.11 mmol/L であった。尿中カルシウム/クレアチニン比 (平均値±標準偏差) について、ベースライン時は 6 mg/kg/週群で 0.67±0.40 mmol/mmol、9 mg/kg/週群で

0.59±0.21 mmol/mmol であり、投与 1～168 週までは 6 mg/kg/週群で 0.28±0.23～0.92±0.38 mmol/mmol、9 mg/kg/週群で 0.19±0.16～0.79±0.37 mmol/mmol であった。

抗体について、評価可能な 12 例全症例（各群 6 例）が抗アスホターゼ アルファ抗体が陽性であり、最大抗体価は 2048 であった。中和抗体は、9 mg/kg/週群の 2 例で陽性であった。

(5) 外国人乳児型、小児型及び成人型低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験 (5.3.5.1.2 : ENB-009-10 試験<2010 年 6 月～継続中 (2011 年 1 月データカットオフ)>)

外国人の 13 歳以上 65 歳以下の乳児型、小児型及び成人型低ホスファターゼ症患者⁹³（目標被験者数 19 例）を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非投与対照無作為化非盲検比較試験が実施され、現在継続中⁹⁴である。

用法・用量は、本剤 0.3 mg/kg 又は 0.5 mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与とされ、本剤非投与例が対照群として設定された。その後、投与 24～48 週までは全例に本剤 0.5 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与とされ、投与 48 週以降は本剤 1 mg/kg を週 6 回皮下投与とされた⁹⁵。3 ヶ月ごとに体重変化に応じて用量調節を行うことが可能とされ、最大 1 日量は 80 mg までとされた。

総投与例数 19 例（対照群 6 例（乳児型 1 例、小児型 5 例）、0.3 mg/kg/日群 7 例（乳児型 1 例、小児型 3 例、成人型 2 例、発症年齢不明 1 例）、0.5 mg/kg/日群 6 例（乳児型 2 例、小児型 4 例））が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目はベースラインから投与 24 週までの血漿中の PPI 濃度及び PLP 濃度の変化量とされ、これらは Co-primary エンドポイントとされた。対照群及び本剤全投与群（0.3 mg/kg/日群と 0.5 mg/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 PLP 濃度の変化量（中央値（最小値、最大値））は、11.00（-374.0, 346.0）及び -254.5（-1467.0, -17.2）ng/mL であり、統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0285$ 、有意水準両側 5%、LOCF、Wilcoxon rank sum test）が、ベースラインから投与 24 週までの血漿中 PPI 濃度の変化量（中央値、（最小値、最大値））は、-0.18（-6.84, 1.07）及び -2.19（-4.40, 0.32） μM であり統計学的な有意差が認められなかった（ $p=0.0715$ 、有意水準両側 5%、LOCF、Wilcoxon rank sum test）ことから、本剤の非投与に対する有効性は検証されなかった。ベースラインから投与 24 週、48 週及び 96 週までの血漿中 PPI 濃度の変化量（平均値±標準偏差）は、0.3 mg/kg/日群で -2.03±1.44、-1.49±1.37 及び -2.06±3.25 μM 、0.5 mg/kg/日群で -2.19±1.33、-1.28±1.54 及び -2.69±2.08 μM であり、血漿中 PLP 濃度の変化量は 0.3 mg/kg/日群で -255.0±196.2、-235.3±191.6 及び -301.3±252.6 ng/mL、0.5 mg/kg/日群で -564.3±624.0、-593.4±605.2 及び -584.6±654.9 ng/mL であった。

主な副次評価項目について、腸骨稜骨生検⁹⁶を行った結果、オステオイドの厚さ（平均値±標準偏差）は、対照群、0.3 mg/kg/日群及び 0.5 mg/kg/日群のベースライン時で 12.7±1.75、9.10±4.41 及び 9.03±5.11 μm 、投与 24（対照群）又は 48 週（本剤各用量群）で 11.5±6.87、9.53±5.70 及び 7.52±3.44 μm であり、ベースラインからの変化量は -1.13±6.09、-0.01±3.63 及び -1.52±2.36 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、対照群、0.3 mg/kg/日群及び 0.5 mg/kg/日群

⁹³ 主な選択基準：血清中 ALP 濃度が年齢調整正常値範囲未満、血漿中 PLP 濃度が正常上限の 2 倍以上、骨格 X 線画像に基づき骨減少症又は骨軟化症の所見が認められ、腸骨稜骨生検に基づき骨石灰化遅延時間の Z スコアが 2 以上で骨軟化症を発症していることが確認された 13 歳以上 65 歳以下である患者。ENB-001-08 試験に登録され、完了した 4 例を含む。

⁹⁴ PPI が抑制されていない場合に限り、製造販売承認取得後、市販薬に切り替わるまで継続される予定である。

⁹⁵ 治験実施計画書の改訂に伴い、一部の患者には投与 48 週以降の数週間、本剤 0.5 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与とされた。

⁹⁶ 対照群に割り付けられた患者に投与 24 週目の来院以後に本剤 0.5 mg/kg/日が投与されたため、本評価項目の対照群は投与 24 週目のデータで評価された。

のベースライン時で 11.6 ± 4.53 、 6.53 ± 4.59 及び $6.55 \pm 3.48\%$ 、投与 24（対照群）又は 48 週（本剤各用量群）で 11.8 ± 7.82 、 8.39 ± 4.81 及び $3.70 \pm 2.18\%$ であり、ベースラインからの変化量は 0.20 ± 4.77 、 1.21 ± 3.25 及び $-2.85 \pm 2.38\%$ であった。二重エネルギーX線吸収測定法（DEXA 法）を用いた骨塩量は、ベースライン及び投与 24 週の対照群で 1775 ± 604 及び 2012 ± 682 g、 0.3 mg/kg/日群で 2391 ± 782 及び 2369 ± 779 g、 0.5 mg/kg/日群で 2309 ± 537 及び 2323 ± 485 g であり、ベースラインからの変化量はそれぞれ 237 ± 414 、 -21.9 ± 35.4 及び 41.5 ± 20.0 g であった。

ベースライン及び投与 24 週の 6 分間歩行距離（平均値 \pm 標準偏差）は、対照群で 217.8 ± 218.9 及び 327.8 ± 220.9 m、 0.3 mg/kg/日群で 380.3 ± 158.3 及び 445.0 ± 131.3 m、 0.5 mg/kg/日群で 444.5 ± 118.3 及び 488.0 ± 116.6 m 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 ± 43.2 m であった。

安全性⁹⁷について、有害事象は対照群で 6/6 例（100%）に 46 件、 0.3 mg/kg/日群で 7/7 例（100%）に 234 件、 0.5 mg/kg/日群で 6/6 例（100%）に 80 件認められ、副作用は対照群の 1/6 例（16.7%）に 1 件、 0.3 mg/kg/日群の 4/7 例（57.1%）に 130 件、 0.5 mg/kg/日群の 2/6 例（33.3%）に 12 件認められた。各投与群で 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 17 のとおりであった。

表 17 各投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況（ENB-009-10 試験）

| | 有害事象 | | | 副作用 | | |
|----------|-----------|--------------|--------------|----------|--------------|--------------|
| | 対照群 | 0.3 mg/kg/日群 | 0.5 mg/kg/日群 | 対照群 | 0.3 mg/kg/日群 | 0.5 mg/kg/日群 |
| すべての事象 | 6 (100.0) | 7 (100.0) | 6 (100.0) | 1 (16.7) | 4 (57.1) | 2 (33.3) |
| 注射部位疼痛 | 0 (0.0) | 4 (57.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (57.1) | 0 (0.0) |
| 注射部位紅斑 | 0 (0.0) | 3 (42.9) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 3 (42.9) | 2 (33.3) |
| 注射部位血腫 | 0 (0.0) | 3 (42.9) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 3 (42.9) | 1 (16.7) |
| 注射部位そう痒感 | 0 (0.0) | 3 (42.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (42.9) | 0 (0.0) |
| 四肢痛 | 1 (16.7) | 2 (28.6) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 関節腫脹 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 背部痛 | 1 (16.7) | 2 (28.6) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 関節痛 | 1 (16.7) | 2 (28.6) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口腔咽頭痛 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 1 (16.7) | 2 (28.6) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注射部位腫脹 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) |
| 注射部位変色 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 月経困難症 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頸部痛 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 副鼻腔炎 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 骨痛 | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.13.0

死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、対照群で 2 例 4 件（ブドウ球菌感染、上腕骨骨折、大腿骨骨折、胃腸炎）、本剤群⁹⁸で 4 例 6 件（ 0.3 mg/kg/日投与時：痙攣、 0.5 mg/kg/日投与時：ブドウ球菌感染/医療機器位置異常、四肢痛/筋力低下、副腎腺腫）認められたが、副作用とは判断されなかった。

注射部位反応は、対照群で 1/6 例（16.7%）に 1 件（注射部位反応（基本語））、 0.3 mg/kg/日群で 4/7（57.1%）に 130 件（注射部位紅斑 3 例 61 件、注射部位疼痛 4 例 17 件、注射部位そう痒感 3 例 16 件、注射部位血腫 3 例 14 件、注射部位腫脹 2 例 10 件、注射部位変色 2 例 9 件、注射部位硬結 1 例 3 件）、 0.5 mg/kg/日群で 2/6（33.3%）に 12 件（注射部位紅斑 2 例 5 件、注射部位血腫 1 例 2 件、

⁹⁷ 投与 24 週までにおける安全性情報

⁹⁸ 投与 24 週以降の安全性情報を含む

注射部位丘疹 1 例 1 件) 認められ、脂肪肥大症は各群で 1 例 2 件認められた。注射関連反応は認められなかった。異所性石灰化は、対照群で 2 例 2 件 (眼沈着物 2 件)、0.3 mg/kg/日群で 2 例 2 件 (眼沈着物 2 件)、0.5 mg/kg/日群で 2 例 2 件 (眼沈着物、結膜沈着物、各 1 件) 認められ、副作用と判断されたが、軽度の事象であった。

血清カルシウム (平均値±標準偏差) について、ベースライン時は対照群、0.3 mg/kg/日群及び 0.5 mg/kg/日群で 2.52 ± 0.04 、 2.45 ± 0.07 及び 2.43 ± 0.09 mmol/L であり、対照群の投与 6～24 週までは $2.47\pm0.04\sim2.54\pm0.05$ mmol/L、0.3 mg/kg/日群及び 0.5 mg/kg/日群の投与 3～24 週までは $2.37\pm0.10\sim2.47\pm0.07$ mmol/L 及び $2.26\pm0.25\sim2.42\pm0.08$ mmol/L であった。尿中カルシウム/クレアチニン比 (平均値±標準偏差) について、ベースライン時は対照群、0.3 mg/kg/日群及び 0.5 mg/kg/日群で 0.47 ± 0.47 、 0.19 ± 0.21 及び 0.35 ± 0.08 mmol/mmol であり、対照群の投与 6～24 週までは $0.18\pm0.14\sim0.42\pm0.49$ mmol/mmol、0.3 mg/kg/日群及び 0.5 mg/kg/日群の投与 3～24 週までは $0.19\pm0.18\sim0.32\pm0.38$ mmol/mmol 及び $0.16\pm0.09\sim0.24\pm0.10$ mmol/mmol であった。

抗体について、対照群 5/6 例、0.3 mg/kg/日群 5/7 例、0.5 mg/kg/日群 5/6 例で抗アスホターゼ アルファ抗体が陽性であり、最大抗体価は 256 であった。中和抗体は、本剤 0.5 mg/kg/日群の 2 例が陽性であった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。低ホスファターゼ症は、組織非特異型アルカリホスファターゼ (以下、「TNSALP」) をコードする遺伝子の不活性化変異に起因した遺伝子疾患であり¹、主な臨床所見として、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、歯の異常等の複数の臓器の進行性障害に至る。未成年患者の主な死亡原因は呼吸不全であり、最も重症な未成年患者における死亡率は 50～100%とされる³。低ホスファターゼ症の一般的な病型は、Fraser⁹⁹によって提案された出生直後又は出生後 6 ヶ月以内に症状が出現する乳児型、出生後 6 ヶ月以降徐々に症状が出現する小児型及び成人になって症状が出現する成人型の低ホスファターゼ症に分類されており、続いて Whyte ら¹⁰⁰によって胎児期に症状が発現する周産期型等の 7 つの病型に分類されている。臨床試験では、症状が出現した時期の分類として、大きく乳児型 (周産期型を含む)、小児型及び成人型の低ホスファターゼ症を対象に検討を行った。一般に、最も重症とされるのは乳児型であり、病型によって症状も異なるが、同じ病型であっても症状は多岐にわたり、また、異なる病型であっても症状が同様なこともあるとされる。いずれの分類においても、根本的な病因は、TNSALP 基質の濃度が上昇することによる骨石灰化障害であることから、すべての病型を一つの疾患として捉えることが可能と考える。

本邦には低ホスファターゼ症を効能・効果として承認された薬剤はなく、現在の治療法は対症療法であり⁶、気管挿管による人工呼吸療法、カルシウム制限食事療法又はカルシウム排泄のための利尿薬の投与、痙攣発作に対してビタミン B₆ 製剤の投与、頭蓋骨縫合早期癒合症に対して外科的手術等が行われている。なお、成人患者を対象に、副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤の投与が試みられ、

⁹⁹ Fraser D, *Am J Med*, 1957; 22: 730-46

¹⁰⁰ Whyte MP, *Pediatric Bone: Biology and Disease*, ed. by Glorieux FH, et al., Academic Press, London, 2012; 771-94

骨痛、骨折治癒、歩行の部分的な改善が示唆されていることが報告されているが¹⁰¹、骨石灰化の改善に関する明確な情報は得られていない。

本剤は、ヒト遺伝子組換え TNSALP-Fc-デカアスパラギン酸融合タンパク質製剤であり、欠損している TNSALP を補充することによって、骨石灰化を阻害する TNSALP 基質の PPi が分解され、生成した無機リン酸 (Pi) がカルシウムと結合することで、HA 結晶の生成と骨石灰化が促進され、正常な骨格形成を促すとされる酵素製剤である。低ホスファターゼ症の治療法として有効な治療薬は承認されていないことから、本剤は低ホスファターゼ症の重要な治療薬になると考える。

機構は、低ホスファターゼ症は重篤な疾患であり、本邦には低ホスファターゼ症を効能・効果として承認された薬剤がないことから、欠損した酵素を補充する本剤を、低ホスファターゼ症患者の症状を改善させるための新たな治療選択肢として、医療現場に供する意義はあると考える。

(2) 有効性について

機構は、低ホスファターゼ症の希少性及び重篤性等を勘案し、海外臨床試験も含めて本剤の有効性を検討した。また、日本人が参加した国際共同試験 (ENB-010-10 試験) について、日本人症例数は 5 例と少ないことから、全集団において本剤の有効性を検討することとし、日本人被験者の有効性については個別症例毎に検討することとした。

申請者は、以下のように説明している。乳児型及び小児型低ホスファターゼ症について、骨基質の石灰化障害は、脚の彎曲、骨幹端の拡大による手首、膝、足首の肥大、肋骨肋軟骨接合部の数珠様肥大などのくる病の所見として発現する。そのため、成長障害及び機能障害となる骨格異常に及ぼす影響を客観的に評価するため、成長板閉鎖前の小児患者から本剤の投与開始前と開始後に得られた X 線画像所見を比較し、RGI-C スコア⁶⁰ 及び RSS スコア⁶¹ を用いて評価した。その結果、各評価時点においてベースラインからの RGI-C スコアの変化量は増加し、RSS スコアの変化量は低下したことから、くる病所見の改善が認められた (表 18)。また、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性低下の指標である血漿中の PPi 濃度及び PLP 濃度は、TNSALP をコードする遺伝子の不活性化変異によって増加し、PPi の高値は骨石灰化を阻害して骨格変形及び過剰な非石灰化基質 (オステオイド) の蓄積を引き起こすとされ、PLP の高値はビタミン B₆ 反応性痙攣と関連があるとされる¹⁴。臨床試験において、これらの生化学的マーカーを測定した結果、投与 24 週時の評価において血漿中の PPi 濃度及び PLP 濃度は低下し、その後も低下が維持された (表 18)。

¹⁰¹ Camacho PM, *et al.*, *Endocr Pract*, 2008; 14(2): 204-8, Doshi KB, *et al.*, *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2009; 6(3): 266-9, Gagnon C, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95(3): 1007-12, Laroche M. *Calcif Tissue Int*, 2012; 90(3): 250, Schalin-Jäntti C, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95(12): 5174-9, Silva I, *et al.*, *Acta Reumatol Port*, 2012; 37(1): 92-6, Whyte MP, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92(4): 1203-8

表 18 主な有効性の評価項目のベースラインからの変化量

| 年齢範囲 | | 5 歳以下 | | 5～12 歳 | 13～66 歳 |
|--------------------------|---------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 試験名 | | ENB-002-08/ ENB-003-08 試験 | ENB-010-10 試験 | ENB-006-09/ ENB-008-10 試験 | ENB-009-10 試験 |
| RGI-C スコア | 投与 24 週 | 2.00 (0.00, 2.33) (n=10) | 1.83 (-0.33, 3.00) (n=26) | 2.00 (1.0, 2.3) (n=12) | — |
| | 投与 48 週 | 2.67 (1.33, 3.00) (n=9) | 2.00 (1.67, 3.00) (n=15) | 1.67 (1.3, 2.3) (n=12) | — |
| | 投与 96 週 | 2.00 (2.00, 3.00) (n=9) | 2.67 (1.67, 3.00) (n=11) | 2.00 (1.0, 2.3) (n=12) | — |
| RSS スコア | 投与 24 週 | -4.00 (-8.0, 0.0) (n=9) | -1.00 (-7.5, 4.0) (n=25) | -1.50 (-3.5, -0.5) (n=12) | — |
| | 投与 48 週 | -6.50 (-10.0, 0.0) (n=9) | -4.00 (-9.5, -0.5) (n=12) | -1.25 (-3.0, 0.0) (n=12) | — |
| | 投与 96 週 | -6.50 (-10.0, 0.0) (n=9) | -1.50 (-8.0, 1.5) (n=11) | -2.00 (-3.5, 0.5) (n=12) | — |
| 血漿中 PPi 濃度 (μ M) | 投与 24 週 | -3.30 \pm 3.48 (n=7) | -3.11 \pm 2.69 (n=26) | -1.88 \pm 0.73 (n=12) | -1.95 \pm 1.24 (n=19) |
| | 投与 48 週 | -2.96 \pm 3.04 (n=7) | -2.21 \pm 2.41 (n=15) | -2.19 \pm 0.71 (n=12) | -1.42 \pm 1.40 (n=19) |
| | 投与 96 週 | -2.61 \pm 1.61 (n=7) | -0.26 \pm 7.00 (n=11) | -0.53 \pm 0.88 (n=12) | -2.35 \pm 2.68 (n=13) |
| 血漿中 PLP 濃度 (ng/mL) | 投与 24 週 | -181.8 \pm 571.1 (n=8) | -2185.8 \pm 4091.2 (n=17) | -164.5 \pm 121.5 (n=12) | -341.9 \pm 410.0 (n=19) |
| | 投与 48 週 | -282.0 \pm 313.6 (n=7) | -1644.8 \pm 2787.5 (n=11) | -186.8 \pm 133.6 (n=11) | -342.8 \pm 387.8 (n=17) |
| | 投与 96 週 | -356.1 \pm 270.3 (n=6) | -3916.6 \pm 6039.6 (n=9) | -152.9 \pm 122.8 (n=12) | -432.1 \pm 481.9 (n=13) |

中央値（最小値，最大値）：RGI-C スコア、RSS スコア、平均値 \pm 標準偏差：PPi、PLP、—：算出されず

また、5～12 歳の低ホスファターゼ症患者を対象とした ENB-006-09/ENB-008-10 試験において、骨石灰化に対する評価を行うため、腸骨稜生検において非石灰化骨基質量（オステオイドの厚さ及び量）を測定し、さらに二重エネルギー X 線吸収測定法（DEXA 法）を用いて骨塩量を測定した結果、非石灰化骨基質量（オステオイドの厚さ及び量）が低下する傾向が認められ、それと一致して骨塩量の増加が認められた。その他、身長及び体重の Z スコアの増加から成長の改善や 6 分間歩行距離の増加等も認められた（「＜提出された資料の概略＞（4）外国人乳児型及び小児型低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験」）の項を参照）。また、これらの有効性評価について、ENB-010-10 試験、ENB-002-08 試験及び ENB-006-09 試験を併合した乳児型（44 例）及び小児型（8 例）の低ホスファターゼ症患者においても検討した。その結果、ベースラインから投与 24 週後の RGI-C スコアの変化量（中央値）はいずれも 2.00 となり、その後も増加が維持され、RSS スコアの変化量からもくる病の改善傾向が認められた。また、身長及び体重の Z スコアの増加も認められ、いずれの病型分類においても同様の臨床効果が認められた。

低ホスファターゼ症患者は、最も重症な場合、生命を脅かす病態を有し、肺低形成による呼吸不全とくる病様病変による胸部の機械的な障害が原因で死亡することが多いとされる¹⁰²。そこで、ENB-010-10 試験及び ENB-002-08/ENB-003-08 試験から得られた乳児型低ホスファターゼ症患者（本剤群：37 例）の生存期間と人工呼吸器不使用生存期間を、低ホスファターゼ症患者の自然経過情報

¹⁰² Caswell AM, et al., *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1991; 28(3): 175-232、Whyte MP, *Pediatric Bone: Biology and Diseases*, ed by Glorieux FH, et al., Academic Press, London, 2012; 771-94

を収集した ENB-011-10 試験の登録患者¹⁰³（対照群：48 例）と比較検討¹⁰⁴した。ベースライン¹⁰⁵から 48 週、96 週、192 週、384 週目の Kaplan-Meier 法により推定した生存率（at risk 数、死亡数、打ち切り数、以下同様）は、本剤群で 95%（34, 2, 1）、89%（27, 4, 6）、89%（19, 4, 14）、89%（3, 4, 30）、対照群で 42%（20, 28, 0）、31%（14, 33, 1）、27%（11, 35, 2）、27%（7, 35, 6）であり、本剤群は対照群と比較して生存率が改善する傾向が認められた。また、対照群のうち少なくとも生後 38 週目（本剤群の登録時の年齢の中央値）まで生存した患者（25/48 例）の生存期間データを用い、さらに対照群の生存期間は低ホスファターゼ症の診断時期が遅い患者ほど長かったため、対照群を低ホスファターゼ症の診断時期によって層別化した生存期間を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、本剤群（37 例）の生存期間データと比較検討した結果においても、本剤群は対照群と比較して生存率が改善する傾向が認められた。また、ベースライン¹⁰⁵から 48 週、96 週、192 週、384 週目の Kaplan-Meier 法により推定した人工呼吸器未使用生存率は本剤群で 96%（23, 1, 1）、83%（18, 4, 3）、83%（15, 4, 6）、83%（3, 4, 18）、対照群で 31%（15, 33, 0）、25%（11, 36, 1）、25%（10, 36, 2）、25%（6, 36, 6）であり、本剤の投与によって人工呼吸器未使用生存期間も改善傾向が認められた。

さらに、ENB-006-09/ENB-008-10 試験では、本剤群（乳児型：5 例、小児型：8 例）におけるくる病重症度（RGI-C スコア）を、対照群（乳児型：7 例、小児型：9 例）と比較した。その結果、ベースラインから投与 24、48 及び 96 週後における RGI-C スコアの変化量（中央値）は、乳児型では本剤群で 2.00、1.67 及び 1.00、対照群で 0.00、0.00 及び -0.67 であり、小児型では本剤群で 2.00、2.00 及び 2.00、対照群で 0.00、0.33 及び 0.33 であった。

以上より、臨床試験及び低ホスファターゼ症患者の自然経過情報を収集した ENB-011-10 試験の成績から、本剤の低ホスファターゼ症に対する有効性が認められたと考える。

機構は、ENB-010-10 試験、ENB-002-08 試験及び ENB-006-09 試験において主要評価項目とされた X 線画像所見による RGI-C スコアを本剤の有効性を評価する指標とすることの適切性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。乳児型及び小児型の低ホスファターゼ症患者の骨石灰化障害はくる病として現れ、脚の彎曲、骨幹端の拡大による手首、膝、足首の肥大や肋骨肋軟骨接合部の数珠様肥大が見られる。低ホスファターゼ症において、その骨格症状を経時的に評価する指標が存在しない中で、X 線画像所見による RGI-C スコアは、根本的な低ホスファターゼ症の病態である骨幹端の毛羽立ち、骨減少、骨幹端の拡大、他の骨格病変等を評価し、乳児型及び小児型のような幅広い年齢層の患者に適応できる指標と考える。したがって、主な臨床試験では、成長板が開いている 18 歳未満の患者を対象とし、RGI-C スコアを主要評価項目とした。RGI-C スコアは、独立した評

¹⁰³ 主な選択基準：低ホスファターゼ症の診断記録（①ALP 遺伝子変異の記録があった、②血清中 ALP 濃度が年齢調整正常範囲未満かつ血漿中 PLP 濃度又は尿中ホスホエタノールアミン（PEA）濃度が正常上限を超えていた、③血清中 ALP 濃度が年齢調整正常範囲未満かつ X 線検査で低ホスファターゼ症関連の異常所見が認められていた、の 1 つ以上に該当）があり、生後 6 ヶ月目までに低ホスファターゼ症の兆候が認められ、周産期/乳児期型低ホスファターゼ症の特徴（①最も重度の障害として呼吸不全を含む呼吸器系障害のうち、呼吸補助処置の開始、投薬治療を必要とした徴候又はその他の呼吸器合併症を伴った徴候、②ビタミン B₆ 反応性けいれん発作、③胸郭のくる病性変形）が 1 つ以上記録された患者

¹⁰⁴ 本剤群及び対照群の低ホスファターゼ症の発症年齢（平均値±標準偏差）は、集計された範囲で 1.42±1.72（26 例）及び 1.12±1.67（47 例）月齢であった。両群において、73%以上にくる病様胸部変形又は呼吸障害の病歴があり、ビタミン B₆ 反応性痙攣が確認されている患者は 36%未満であった。本剤群の 50%以上に、成長障害及び/又は体重増加不良、発育遅延、筋力低下及び腎石灰沈着症などの合併症が認められ、32%以上の患者に骨折及び骨痛の病歴が認められた。集計された範囲で対照群の病歴を確認したところ、患者の 23%～76%にこれらの合併症が記録されていた。

¹⁰⁵ 本剤群及び対照群のベースラインは、本剤投与開始時及び出生時とされた。

評価者が低ホスファターゼ症の骨格症状を評価するため、3 人のトレーニングされた放射線医が、ベースライン及び投与開始後に撮影された X 線画像所見を確認した上で（ベースライン後の画像取得時点及びその他の患者情報に関しては盲検下）、ベースラインからの変化を評価した。評価者間の一致の程度について 2 変量効果分散分析モデルを用いて検討した結果、ENB-002-08 試験及び ENB-010-10 試験（両試験は同一評価者）の級内相関係数は合算データで 0.65、ENB-006-09 試験（上記 2 試験とは別の評価者）では 0.57 であり、RGI-C スコアの再現性が示唆されていると考える。このように、RGI-C スコアはくる病の症状を含めて骨格症状の包括的な変化を評価できる指標であると考えられる。

機構は、国内外の内因性及び外因性民族的要因と被験者背景の違い、並びに日本人における有効性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦と海外において低ホスファターゼ症の診断方法に大きな違いはなく¹⁰⁶、治療法も国内外で大きな違いはない。低ホスファターゼ症の症状について、その程度は個々の患者において異なるものの、国内外の症状は同様である。

本剤の国内外の比較について、薬物動態は、日本人と外国人において大きな違いは認められなかった（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 国内外の薬物動態について」の項を参照）。ENB-010-10 試験に組み入れられた患者背景について、ベースラインの年齢（平均値±標準偏差）は全集団で 118.2±113.5 週齢（n=28）、日本人集団で 143.1±123.7 週齢（n=5）であり、日本人集団で高かった。また、ベースラインの身長及び体重の Z スコア（中央値）は全集団で -2.92（n=27）及び -2.41（n=28）、日本人集団で -5.41（n=5）及び -5.87（n=5）、RSS スコア（中央値）は全集団で 4.50（n=27）、日本人集団で 7.00（n=5）、血漿中 PPi 濃度（平均値±標準偏差）は全集団で 6.82±2.15 μM （n=28）、日本人集団で 6.38±0.65 μM （n=5）、血漿中 PLP 濃度（平均値±標準偏差）は全集団で 5083±7130 ng/mL（n=24）、日本人集団で 9488±7023 ng/mL（n=4）であり、日本人患者の例数は限られていたが、血漿中 PPi 濃度以外の指標についてベースラインの状態は全集団よりも日本人で重症であった。

日本人患者における有効性について、表 9 に示したように、主要評価項目であるベースラインから投与 24 週後における RGI-C スコアの変化量は 0.67～3.00 の範囲であり、症例数が少ないため、有意な差は認められなかったが、くる病の重症度の改善傾向が認められた。また、血漿中の PPi 濃度及び PLP 濃度は各評価時点（投与 6～48 週後）においてベースラインからの減少傾向が認められた（それぞれ -1.90～-5.46 μM 及び -2575～-5737 ng/mL）。

機構は、以下のように考える。低ホスファターゼ症における治療経過を評価する確定的な指標がなく、また、低ホスファターゼ症の自然経過情報を収集した ENB-011-10 試験の登録患者との比較についてはその比較可能性に限界があることから、本剤の有効性を厳密に評価することは困難である。しかし、臨床試験において X 線画像診断を用いて評価されたくる病症状等について改善傾向が認められていること、生化学的マーカーである血漿中の PPi 濃度及び PLP 濃度が減少していることや、低ホスファターゼ症の自然経過情報を収集した ENB-011-10 試験の登録患者と比較して本剤群では生存率が高い傾向が認められていることを踏まえると、本剤の低ホスファターゼ症に対する有効性は概ね示されていると解釈して差し支えないと判断する。また、日本人患者においても症例数

¹⁰⁶ 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 低フォスファターゼ症の個別最適治療に向けた基礎的・臨床的検討に関する研究 平成 23 年度総合研究報告書、Whyte, MP, *et al.*, *N Engl J Med*, 2012; 366: 904-13

が限られているが、くる病症状や生化学的マーカー等において同様の傾向が認められていることから、日本人においても本剤の有効性が期待できる。なお、検討例数が少数例であったことから、製造販売後調査において引き続き本剤の有効性に関して情報収集する必要がある。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。ENB-010-10試験、ENB-002-08/ENB-003-08試験、ENB-006-09/ENB-008-10試験及びENB-009-10試験の併合解析における病型別の有害事象の発現状況は表19のとおりであった。比較的多く認められた有害事象（25件/100人年以上）は、乳児型では注射部位紅斑（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（基本語）（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2例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。全集団で発現割合が高かった有害事象は、注射部位反応⁷⁵であった。非致死的で重篤な有害事象は、32/71例（45.1%）に183件（108.1件/100人年）認められ、多くが頭蓋骨縫合早期癒合症、肺炎、呼吸障害などの低ホスファターゼ症に関連した症状や合併症と合致していた。非致死的で重篤な有害事象において、4例11件（慢性肝炎、頭蓋骨縫合早期癒合症/伝音難聴、悪寒/発熱（日本人患者）、口の感覚鈍麻/四肢痛/悪寒（3件）/頭痛）が副作用と判断された。日本人集団で認められた重篤な有害事象は4/5例に11件（気道の炎症1例3件、発熱、悪寒、水頭症、気管支炎、インフルエンザ、機械的換気合併症、核磁気共鳴画像（MRIの実施）、気道手術、各1例1件）認められ、悪寒及び発熱（1例2件）は副作用と判断された。

表19 有害事象の発現状況（病型別の併合解析）

| | 乳児型 | 小児型 | 成人型 | 発症時期不明 | 患者全体 |
|------------------|----------------------|----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| 評価例数 (曝露人年) | 48 (104.0 人年) | 20 (57.5 人年) | 2 (5.0 人年) | 1 (2.8 人年) | 71 (169.3 人年) |
| すべての 有害事象 | 48 (100.0) 1776.7 | 20 (100.0) 1307.0 | 2 (100.0) 515.3 | 1 (100.0) 2901.7 | 71 (100.0) 1597.9 |
| すべての 副作用 | 37 (77.1) 458.6 | 20 (100.0) 703.9 | 2 (100.0) 336.9 | 1 (100.0) 253.9 | 60 (84.5) 535.0 |
| 非致死的で重 篤な有害事象 | 27 (56.3) 165.4 | 5 (25.5) 19.1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 32 (45.1) 108.1 |
| 投与中止に至 った有害事象 | 3 (6.3) 8.7 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 3 (4.2) 5.3 |

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数/100人年¹⁰⁷

現在、本剤について低ホスファターゼ症患者を対象とした医師主導治験が国内で実施中であり、本剤2mg/kgを週3回皮下投与された7例（投与開始時年齢：■■■■日～17歳、投与期間：約1週～1年9ヵ月）について、20■■年■■月■■日までの安全性情報が得られている。当該医師主導治験における有害事象は、7/7例（100.0%）に55件認められており、2例以上に認められた有害事象は、注射部位紅

¹⁰⁷ 被験者ごとに発現件数を曝露期間（週）で除し、その値を52倍したものをその被験者あたりの年間発現件数とし、すべての被験者での平均を取ることで算出された。

斑4例13件、上気道感染3例8件、注射部位硬結2例6件、腸炎2例2件、突発性発疹2例2件であった。また、治験薬投与開始早期に注射部位反応が多く認められているが、連投による増悪は認められていない。重篤な有害事象は1例4件（低カルシウム血症/痙攣/混合性難聴/急性上気道炎）認められ、低カルシウム血症及び痙攣が副作用と判断されている。これまでに収集された安全性情報からは、治験薬の用法・用量の変更や投与中止に至った有害事象は認められていない。

なお、当初、ENB-010-10試験に参加した日本人患者のみににおいて、本剤を入院下もしくは外来通院にて投与することが規定されていたが、その後、他の臨床試験と同様に患者の負担を考慮して自己投与とすることと規定され、現時点までに注射手技に関する問題や安全性に関する問題は報告されていない。また、現在国内で低ホスファターゼ症患者を対象とした医師主導治験に参加している患者の半数以上が自己投与を実施しているが、同様に問題となるような報告はなされていない。

機構は、日本人を含めた各臨床試験の有害事象の発現状況から、以下1)～4)の個別の事象等についての検討も踏まえ、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤投与時の安全性は許容可能と考える。

1) 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。ENB-010-10試験、ENB-002-08/ENB-003-08試験、ENB-006-09/ENB-008-10試験及びENB-009-10試験の併合解析における本剤の注射部位反応は52/71例(73.2%)に815件(481.3件/100人年)認められ、5例以上に発現した注射部位反応の発現状況は、表20のとおりであった。

表 20 5例以上に発現した主な注射部位反応の発現状況（併合解析）

| | 発現例数 (発現割合%) | 発現件数 (発現件数/100人・年) |
|----------|-----------------|-----------------------|
| 注射部位紅斑 | 37 (52.1) | 270 (159.4) |
| 注射部位変色 | 17 (23.9) | 82 (48.4) |
| 注射部位疼痛 | 16 (22.5) | 51 (30.1) |
| 注射部位そう痒感 | 14 (19.7) | 46 (27.2) |
| 注射部位斑 | 11 (15.5) | 75 (44.3) |
| 注射部位腫脹 | 11 (15.5) | 34 (20.1) |
| 注射部位内出血 | 9 (12.7) | 25 (14.8) |
| 注射部位肥厚 | 9 (12.7) | 29 (17.1) |
| 注射部位硬結 | 9 (12.7) | 39 (23.0) |
| 注射部位反応 | 9 (12.7) | 40 (23.6) |
| 注射部位萎縮 | 8 (11.3) | 20 (11.8) |

MedDRA version 16.1

発現した注射部位反応の多くは軽度で自然治癒し、重篤な有害事象は認められなかった。本剤の用量の減量に至る注射部位反応が小児型低ホスファターゼ症患者の2例6件（注射部位紅斑/注射部位斑、注射部位変色/注射部位萎縮/注射部位そう痒感/注射部位反応（基本語））に認められ、そのうち1例は同意を撤回し、治験が中止された。

乳児型、小児型及び成人型の低ホスファターゼ症における注射部位反応の発現状況は、それぞれ29/48例に413件(397.1件/100人年)、20/20例に380件(660.5件/100人年)及び2/2例に15件(297.3件/100人年)であった。

注射部位における脂肪肥大症の有害事象は、5/71例(7.0%)に12件(7.1件/100人年)認められ、乳児型の低ホスファターゼ症で4/48例に10件(9.6件/100人年)、小児型の低ホスファターゼ症で1/20

例に2件（3.5件/100人年）であった。多くは上肢又は腹部に発生したが、いずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象は認められなかった。

以上のように、本剤の投与によって重篤な有害事象は認められていないが、注射部位反応が比較的多く発現していることから、添付文書及び情報提供資料等で注射部位を毎回かえるなどの注意喚起を行い、製造販売後調査では引き続き本事象における情報を収集することとする。

機構は、注射部位反応について重篤な事象は認められていないが、臨床試験で最も発現割合が多いことから、注射部位反応について適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 注射関連反応

申請者は、以下のように説明している。ENB-010-10試験、ENB-002-08/ENB-003-08試験、ENB-006-09/ENB-008-10試験及びENB-009-10試験の併合解析における本剤の注射関連反応は16/71例（22.5%）に51件（30.1件/100人年）認められ、3例以上に発現した主な注射関連反応は、注射部位紅斑が4/71例（5.6%）に4件（2.4件/100人年）、発熱が4/71例（5.6%）に4件（2.4件/100人年）、悪寒が3/71例（4.2%）に5件（3.0件/100人年）、易刺激性が3/71例（4.2%）に3件（1.8件/100人年）及び嘔吐が3/71例（4.2%）に3件（1.8件/100人年）であった。発現した注射関連反応の多くは軽度であり、静脈内投与時に関連した事象⁸⁴であった。重篤な有害事象として、皮下投与時に関連する注射関連反応が乳児型及び小児型の低ホスファターゼ症患者の2例8件（悪寒/発熱（日本人患者）、口の感覚鈍麻/四肢痛/悪寒（3件）/頭痛）に認められた。投与中止に至る有害事象として、静脈内投与時に関連する注射関連反応が乳児型低ホスファターゼ症患者の1例4件（立毛/易刺激性/発熱/悪寒）に認められ、治験が中止された。本剤の投与変更に至った有害事象として、静脈内投与時に関連する注射関連反応が乳児型低ホスファターゼ症患者の2例6件（発熱/口内炎/頻脈/頻呼吸/嘔吐、嘔吐）に認められ、1例は本剤の静脈内投与の注入速度が変更され、もう1例は本剤の静脈内投与が打ち切られた。

乳児型及び小児型の低ホスファターゼ症における注射関連反応の発現状況は、それぞれ13/48例に40件（38.5件/100人年）及び3/20例に11件（19.1件/100人年）であった。

なお、臨床試験において本剤の皮下投与後にアナフィラキシー関連の有害事象は認められなかった。

機構は、臨床試験で認められた注射関連反応の多くは静脈内投与に関連した事象として発現しているとする申請者の説明は理解するが、日本人患者において皮下投与時に重篤な有害事象が発現しており、本剤の皮下投与時における注射関連反応も発現していることから、注射関連反応について適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

3) 血清カルシウムの変動

申請者は、以下のように説明している。ENB-010-10試験、ENB-002-08/ENB-003-08試験、ENB-006-09/ENB-008-10試験及びENB-009-10試験の併合解析における血清カルシウムについて、ベースライン時には1.92～4.03 mmol/Lの範囲であり、投与24週後及び最終来院時には1.82～2.80及び2.12～3.67 mmol/Lであった。ベースライン時の血清カルシウムは、ばらつきが大きかったが、投与期間を通し

て血清カルシウムの個体内のばらつきは小さく、過度の上昇又は低下の傾向は認められなかった。本剤の投与によってX線所見で認められる骨のカルシウム沈着の増加とともに、投与期間を通して血清カルシウムが正常化する傾向を示した。また、カルシウム異常に関連すると思われる事象として、異所性石灰化に関する有害事象が22/71例（31.0%）に25件認められ、そのうち2例以上に認められた事象は、眼沈着物（8/71例）、結膜沈着物（6/71例）、腎石灰沈着症（6/71例）、角膜沈着物（2/71例）であった。発現した異所性石灰化はいずれも軽度又は中等度の事象であり、1件の腎石灰沈着症と眼球の石灰化の多くが副作用と判断された。なお、眼球の石灰化を発症した症例に視覚障害は認められなかった。しかしながら、血清カルシウムと異所性石灰化の事象の発生の間に明確な関連は認められなかった。眼球の石灰化は低ホスファターゼ症に関連したカルシウム恒常性の障害によって影響を受けることで発症することが知られている¹⁰⁸。また、腎石灰沈着症も低ホスファターゼ症の合併症¹⁰⁹の1つと考えられており、低ホスファターゼ症の自然経過を観察したENB-011-10試験では、周産期から5歳までの腎石灰沈着症の発生が16/31例（51.6%）の患者の既往歴に記載されていたこと、本剤の投与を行った臨床試験においても腎石灰沈着症の低ホスファターゼ症特異的な病歴が20/59例（33.9%）において報告され、ENB-002-08試験では8/11例（72.7%）に腎石灰沈着症の病歴があることから、異所性石灰化の発生は本剤の投与に特異的に関連したものではないことを示唆しているものと考ええる。

機構は、本剤の投与による血清カルシウムの変動とそれに起因する重篤な病態を引き起こす可能性はないか説明した上で、血清カルシウムの変動における注意喚起の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験において、高カルシウム血症を発現した患者が3例、低カルシウム血症を発現した患者が2例、高カルシウム血症及び低カルシウム血症を発現した患者が1例に認められ、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。低カルシウム血症を発現した2例が副作用と判断され、そのうち1例は静脈内投与時における事象であった。また、これらの血清カルシウムの変動に伴う投与中止、用量変更及び重篤な有害事象は認められなかった¹⁰⁹。

現在、国内で実施中の低ホスファターゼ症患者を対象とした医師主導治験において、生後23日の患者（1例）に本剤投与後、重篤な有害事象として低カルシウム血症の発現が報告された。本症例は生後1日から本剤2 mg/kgを週3回皮下投与されており、出生時に極めて低いPTHを示し、生後2日から4日には高カルシウム血症であった（ ~ 12 mg/dL）。本剤の投与によって血清カルシウムが低下し（報告された最低値は4.7 mg/dL）、生後28日においてそれに伴うと考えられる痙攣発作が認められた。本症例は、生後7日からカルシウム補充を受け、生後43日には血清カルシウムは正常に戻り（カルシウム補充は中止）、それ以降、正常値を維持していると報告されている。本症例の低カルシウム血症及び痙攣は副作用と判断されたが、本剤の用量は変更されなかった。

以上のように、本剤投与による急激な骨代謝の正常化により、血清カルシウムが本剤投与開始早期に大きく変動することが想定されるため、本剤を投与するにあたり、血清カルシウムをモニタリングすることが望ましいと考えるため、それを含め、血清カルシウムの変動における注意喚起を行うこととする。

¹⁰⁸ Roxburgh ST, *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1983; 103(Pt 5): 513-6

¹⁰⁹ 低カルシウム血症を発現した1例について、低カルシウム血症は本剤投与50日後に発現し、投与214日後に重度の敗血症性ショックを発現し、治験薬の投与が中止され、その後、肺炎及び敗血症性ショックの合併症により死亡したが、副作用とは判断されなかった。高カルシウム血症及び低カルシウム血症を発現した1例について、高カルシウム血症及び低カルシウム血症は本剤投与2日後及び27日後に発現し、その後、投与436日後に心肺停止により死亡したが、副作用とは判断されなかった。

機構は、臨床試験等において本剤の投与による血清カルシウムの変動が認められていることから、添付文書において適切な注意喚起を行った上で、本剤の投与を行うにあたっては血清カルシウムを測定し、安全性に配慮した対応が必要と考える。

4) 抗体産生による影響

申請者は、以下のように説明している。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例の患者のうち56例（81.2%）（乳児型：36例、小児型：18例、成人型：2例）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25例（乳児型：20例、小児型：4例、成人型：1例）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。抗体価は0～2048の範囲で、初めて抗アスホターゼ アルファ抗体が陽性となるまでの期間の中央値は37日（範囲：14～1072日）であった。

抗体産生による有効性への影響について、臨床試験におけるくる病の重症度（RGI-Cスコア又はRSSスコア）との関係を検討した結果、抗アスホターゼ アルファ抗体陽性患者と陰性患者、及び中和抗体陽性患者と陰性患者は、くる病重症度の改善度が同様であり、抗体価が有効性に与える影響は認められなかった。

抗体産生による安全性への影響について、一度でも抗アスホターゼ アルファ抗体陽性となった患者と陰性患者を比較検討した結果、副作用の発現割合は抗体陽性となった患者（50/56例（89.3%））の方が抗体陰性患者（9/13例（69.2%））と比較して、高い傾向が認められた。この結果は主に、注射部位反応及び注射関連反応の発現割合が、抗体陰性患者で8/13例（61.5%）47件及び2/13例（15.4%）4件であったのに対し、抗体陽性患者では44/56例（78.6%）768件及び12/56例（21.4%）42件と高かったことが影響していると考えられたが、その原因は明確にはなっていない。しかし、有害事象の発現割合は、患者が最初に抗体陽性となる前（2448.3件/100人年）の方が、抗体陽性となった後（1218.2件/100人年）より高く、SOC「全身障害および投与局所様態」の発現割合は、患者が抗体陽性となる前では856.5件/100人年であったが、抗体陽性となった後では387.9件/100人年であった。SOC「眼障害」は、患者が抗体陽性となる前（21.2件/100人年）よりも、抗体陽性となった後（40.1件/100人年）で高かったが、これは結膜炎の発現割合の不均衡によるものと考えられた（結膜炎：抗体陽性となる前1.9件/100人年、抗体陽性となった後6.0件/100人年）。重度の有害事象及び重篤な有害事象が発現した患者の割合は、抗体陽性患者（18/56例（32.1%）44件及び23/56例（41.1%）125件）の方が抗体陰性患者（11/13例（84.6%）83件及び9/13例（69.2%）58件）と比較して少なかった。

中和抗体の結果も同様に、一度でも中和抗体陽性となった患者と陰性患者を比較検討した結果、副作用の発現割合は、中和抗体陽性となった患者（23/25例（92.0%））の方が中和抗体陰性患者（36/44例（81.8%））より高かった。この結果は主に、抗体陽性患者において注射関連反応が発現した患者の割合が高かったことが影響しており、中和抗体陽性患者では10/25例（40.0%）に32件発現したのに対し、中和抗体陰性患者では4/44例（9.1%）に14件発現した。しかし、有害事象の発現割合は、患者が最初に中和抗体陽性となる前（1691.5件/100人年）の方が、中和抗体陽性となった後（1198.4件/100人年）よりも高く、SOC「全身障害および投与局所様態」の発現割合は、患者が中和抗体陽性となる前（607.1件/100人年）では、中和抗体陽性となった後（219.0件/100人年）の約3倍であった。なお、注射関連反応に含まれる基本語の紅斑、頭痛及び挫傷発生の増加傾向の発現割合は、患

者が最初に中和抗体陽性となる前（それぞれ26.4、33.7及び4.4件/100人年）の方が、患者が中和抗体陽性となった後（それぞれ6.1、0.0及び0.0件/100人年）より高かった。

なお、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。

以上のように、臨床試験においては、抗体産生が本剤の有効性及び安全性には大きな影響を与えないことが示唆された。しかし、本剤はタンパク質製剤であり、抗体産生が認められていること、臨床試験では限られたデータであることから、抗体産生が有効性及び安全性に与える影響については、製造販売後調査において、引き続き情報を収集し検討を行う予定である。

機構は、本剤投与時に抗体産生が認められていること、国内外等における臨床試験の検討例数は限られていること等から、製造販売後調査において引き続き抗体産生による影響に関して情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。低ホスファターゼ症は、TNSALP の欠損症であり、TNSALP を補充する本剤の投与によって低ホスファターゼ症の石灰化障害を改善し、それに伴う低ホスファターゼ症の諸症状を改善することが、臨床試験において認められている。なお、TNSALP には、少なくとも 279 の遺伝子変異が認められているが、遺伝子変異と病態やその重症度には明確な関係は認められていない¹¹⁰。

以上のことから、効能・効果は「低ホスファターゼ症」とすることが適切であると考ええる。

機構は、本剤の効能・効果を「低ホスファターゼ症」とすることに特段の問題はないと考えるが、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

(5) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。非臨床試験で得られた成績から有効性が期待できると考えられる濃度は 650～1000 U/L と考えられ、ENB-001-08 試験で得られた成績から本剤 1 mg/kg を週 7 回又は 2.3 mg/kg を週 3 回皮下投与したときの血清中本薬濃度が 1000 U/L に相当すると推定された。生後 6 ヶ月未満で発症した 3 歳以下の乳児型低ホスファターゼ症患者（11 例）を対象とした ENB-002-08/ENB-003-08 試験の用法・用量は、これらの有効濃度と推定されるものよりも低い用量である本剤 1 mg/kg 週 3 回皮下投与を開始用量とし、投与 1 ヶ月以降は、有効性評価に基づいて適宜増量（最高用量¹¹¹：本剤 2 mg/kg を週 3 回：7 例、3 mg/kg を週 3 回：2 例、4 mg/kg を週 3 回：1 例）することとされ、多くが本剤 2 mg/kg を週 3 回皮下投与とされた。当該試験の有効性について、用量毎の評価は実施していないが、ベースラインから投与 24 週までの RGI-C スコアの変化量（中央値（最小値、最大値））は 2.00（0.00, 2.33）と増加を示し、くる病の改善作用が認められ、その後の継続試験でも効果の持続性が認められた（表 12）。

また、登録時に骨端部成長板が開いていた生後 6 ヶ月以上で発症した 5 歳～12 歳以下の小児患者（乳児型低ホスファターゼ症患者 5 例、小児型低ホスファターゼ症患者 8 例）を対象とした ENB-

¹¹⁰ Rockman-Greenberg C, *Pediatric Endocrinology Reviews*, 2013; 10: 380-8

¹¹¹ 投与初日の静脈内投与時に治験を中止とされた 1 例を除く

006-09 試験の用法・用量は、小児の骨ターンオーバーが乳児より遅いという想定に基づき、本剤 2 又は 3 mg/kg を週 3 回皮下投与（本剤 2 mg/kg を週 3 回：6 例、3 mg/kg を週 3 回：7 例）とされた。その後の継続試験である ENB-008-10 試験では、本剤 1 mg/kg 週 3 回を 3～9 ヶ月間皮下投与とされたが、一部の患者において疼痛の頻発、くる病所見改善の停滞等が報告されたことから、本剤 6 mg/kg/週に増量され、治験責任医師の判断で 1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回皮下投与とされた。その結果、ベースラインから投与 24 週までの RGI-C スコアの変化量（中央値（最小値、最大値））は 6 mg/kg/週群で 2.00（1.0, 2.3）、9 mg/kg/週群で 2.00（0.0, 2.3）と増加を示し、くる病の改善作用が認められ、その後も効果の持続性が認められた（表 14）。

生後 6 ヶ月未満で発症した 5 歳以下の乳児型低ホスファターゼ症患者（28 例）を対象とした ENB-010-10 試験の用法・用量は、ENB-002-008/ENB-003-08 試験において、本剤 2 mg/kg を週 3 回皮下投与により骨石灰及び呼吸機能に対する有意な改善が認められたことから、本剤 6 mg/kg/週の用法・用量で 1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回皮下投与とされ、有効性及び安全性評価に基づいて適宜増減とされた（開始用法・用量：2 mg/kg を週 3 回：27 例、2 mg/kg を週 7 回：1 例¹¹²⁾）。その結果、ベースラインから投与 24 週までの RGI-C スコアの変化量（中央値（最小値、最大値））は 1.67（-1.67, 3.00）と増加を示し、くる病の改善作用が認められ、その後も効果の持続性が認められた（表 8）。本試験の日本人患者（5 例）における用法・用量は、すべての患者で本剤 2 mg/kg を週 3 回皮下投与とされ、試験期間中に用法・用量は変更されなかった。なお、小児及び成人患者（乳児型低ホスファターゼ症患者 4 例、小児型低ホスファターゼ症患者 12 例、成人型低ホスファターゼ症患者 2 例、発症年齢不明：1 例）を対象とした ENB-009-10 試験では、ENB-006-09/ENB-008-10 試験での生化学的マーカーの成績に基づき、より低用量でも有効性が期待できるものと考え、0.5 mg/kg/日群を設定し、また、ENB-001-08 試験で得られた成績より生化学的マーカー（血漿中の PPi 濃度及び PLP 濃度）に影響を与えた用法・用量として 0.3 mg/kg/日群を設定した（0.3 mg/kg/日：7 例、0.5 mg/kg/日：6 例、非投与対照：6 例）。その後は投与 24～48 週までは本剤 0.5 mg/kg/日、投与 48 週以降では本剤 1 mg/kg 週 6 回皮下投与とされたが、本試験は用法・用量等が他の臨床試験と異なるため、有効性の併合解析の評価には含めなかった。このように、臨床試験において最も多く共通した用法・用量は本剤 6 mg/kg/週であり、1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回の皮下投与において有効性が確認された。

母集団薬物動態解析によって構築した E_{max} モデルによる PK/PD 解析から、乳児型及び小児型低ホスファターゼ症患者の有効性及び安全性における用量反応関係を、シミュレーション¹¹³⁾によって検討した。本剤 0.02～2 mg/kg を週 7 回、1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回の用法・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¹¹⁴⁾（血漿中 PPi 濃度、血漿中 PLP 濃度、RGI-C スコア、RSS スコア、6 分間歩行距離、運動機能評価（BOT-2）スコア）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

¹¹²⁾ 組入れ時の疾患の重症度から開始用法・用量は本剤 2 mg/kg を週 7 回皮下投与とされた。

¹¹³⁾ ロットサイズ 100 mg L で製造した総シアル酸含量 0.1 mol/mol、比活性 100 U/mg の製剤を投与するものとして想定された。また、抗薬物抗体陰性及び中和抗体陰性と仮定された。典型的な患者として、年齢及び体重は各発症年齢分類群の中央値の患者が仮定された。

¹¹⁴⁾ 血漿中 PPi 濃度、血漿中 PLP 濃度、RGI-C スコア及び RSS スコアは乳児型及び小児型、6 分間歩行距離及び運動機能評価（BOT-2）スコアは小児型低ホスファターゼ症患者を対象にシミュレーションが実施された。

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）の発現割合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割合は、投与 24 週後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。

低ホスファターゼ症の病型は、発症年齢によって周産期型、乳児型、小児型、成人型と分類されているが、臨床試験成績から、申請用法・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 回皮下投与とすることとした。

機構は、成人型低ホスファターゼ症における本剤の用法・用量について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。成人型低ホスファターゼ症の患者は、ENB-009-10 試験に組み入れられた 2 例のみであり、投与 23 週又は 24 週までは本剤 0.3 mg/kg/日の用法・用量で連日投与とされ、その後 47 週又は 72 週までは 0.5 mg/kg/日に増量され、その後は 1 mg/kg を週 6 回皮下投与とされた。当該患者の有効性について、ベースライン、投与 24 週及び 96 週における血漿中 PPI 濃度の個々の患者の値は、4.06、2.61 及び 0.85 μ M、もう一方の患者で 4.60、3.58 及び 1.91 μ M、血漿中 PLP 濃度は 34.5、15.7 及び 2.89 ng/mL、もう一方の患者で 577、141 及び 6.71 ng/mL といずれも低下を示し、安全性については、主な事象として注射部位反応が 1 例 9 件に認められたが、発現した有害事象はすべて軽度であった。また、現在、国内で実施中の低ホスファターゼ症患者を対象とした医師主導治験において、2015 年 1 月以降に本剤 1.18 mg/kg を週 3 回皮下投与とされた成人患者 1 例に有害事象は認められていない。低ホスファターゼ症は、TNSALP の活性低下又は活性の欠失によって骨石灰化が障害される疾患であり、成人型低ホスファターゼ症では、成長軟骨板が消失していることから骨の成長は見られず、身長は改善にはつながらないが、本剤の投与により骨石灰化が改善することで、易骨折性・骨痛の改善などの骨恒常性維持がもたらされ、効果が期待できると考える。このように、成人型低ホスファターゼ症における本剤の申請用法・用量における投与経験は限られているものの、これまでに安全性に大きな問題は報告されておらず、有効性は期待できるものとする。

機構は、以下のように考える。本剤において用法・用量を検討するための臨床試験は実施されておらず、実施されたそれぞれの臨床試験で設定された用法・用量は異なることから、有効性及び安全性に基づき最適な用法・用量を明確に判断することは困難である。しかしながら、日本人患者を含めて、最も多く投与された用法・用量は、本剤 1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回とする 6

mg/kg/週であり、当該用法・用量において有効性が認められ、安全性も臨床的に大きな問題がなく、シミュレーションデータからの推定ではあるが、申請用法・用量を支持する結果が得られているとする申請者の説明は理解できる。ただし、本剤の投与によって注射部位反応が多く認められていることから、患者の状態に応じて適宜減量することが必要である。また、成人型の低ホスファターゼ症においては、申請用法・用量において本剤の有効性及び安全性が確立していないと考えるため、その旨を添付文書等に記載して注意喚起する必要がある。なお、日本人における検討例数が少ないこと、また、海外も含めて成人型低ホスファターゼ症患者における本剤の投与経験が限られていることから、製造販売後調査において引き続き、用法・用量と安全性及び有効性に関して情報収集する必要がある。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤が投与された全症例を対象¹¹⁵に特定使用成績調査（調査期間 9 年間、観察期間は登録時から調査期間終了時）を実施する。本調査においては、患者背景、免疫原性、注射部位反応、注射関連反応、血清カルシウムの変動等について、情報収集する。

機構は、以下のように考える。本邦において本剤が投与された検討例数は極めて限られていること等から、本剤が投与される全症例を対象に本剤の安全性及び有効性に関して情報収集することは適切と考えるが、調査方法、調査期間及び調査項目等の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の低ホスファターゼ症に対する有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は低ホスファターゼ症の新たな治療選択肢になり得るものであり、臨床的意義があると考ええる。なお、機構は、注射部位反応、注射関連反応、血清カルシウムの変動及び抗体産生による安全性及び有効性への影響、長期投与時の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

¹¹⁵ その他、医療機関の了承が得られた場合には、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についても、調査対象とすることとされている。

審査報告 (2)

平成 27 年 5 月 14 日

I. 申請品目

| | |
|-----------|--|
| 〔販 売 名〕 | ストレンジック皮下注 12 mg/0.3 mL、同皮下注 18 mg/0.45 mL、同皮下注 28 mg/0.7 mL、同皮下注 40 mg/1 mL、同皮下注 80 mg/0.8 mL |
| 〔一 般 名〕 | アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え） |
| 〔申 請 者 名〕 | アレクシオンファーマ合同会社 |
| 〔申請年月日〕 | 平成 26 年 10 月 15 日 |

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、以下のように考えた。低ホスファターゼ症における治療経過を評価する確定的な指標がなく、また、低ホスファターゼ症の自然経過情報を収集した ENB-011-10 試験の登録患者との比較についてはその比較可能性に限界があることから、アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）を有効成分として含有する注射剤（以下、「本剤」）の有効性を厳密に評価することは困難である。しかし、臨床試験において X 線画像診断を用いて評価されたくる病症状等について改善傾向が認められていること、生化学的マーカーである血漿中の無機ピロリン酸（PPi）濃度及びピリドキサル-5'-リン酸塩（PLP）濃度が減少していることや、低ホスファターゼ症の自然経過情報を収集した ENB-011-10 試験の登録患者と比較して本剤群では生存率が高い傾向が認められていることから、本剤の低ホスファターゼ症に対する有効性は概ね示されていると解釈して差し支えないと判断した。また、日本人患者においても症例数が限られているが、くる病症状や生化学的マーカー等において同様の傾向が認められていることから、日本人における本剤の有効性も同様に期待できる。なお、検討例数が少数例であったことから、製造販売後調査において引き続き本剤の有効性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。日本人を含めた各臨床試験の有害事象の発現状況から、個別の事象（注射部位反応、注射関連反応、血清カルシウムの変動及び抗体産生による影響等）についての検討も踏まえ、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤投与時の安全性は許容可能である。なお、製造販売後調査においては引き続き注射部位反応、注射関連反応、血清カルシウムの変動及び抗体産生による影響等について情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「(5) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

(3) 効能・効果について

低ホスファターゼ症の病型として、周産期型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型、周産期良性型等¹¹⁶が知られているが、臨床試験では乳児型（周産期型を含む）、小児型及び成人型の低ホスファターゼ症を対象に検討が行われた。機構は、本剤の作用機序を踏まえ、効能・効果を病型で区別することなく、「低ホスファターゼ症」とすることに特段の問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。本剤において用法・用量を検討するための臨床試験は実施されておらず、実施されたそれぞれの臨床試験で設定された用法・用量は異なることから、有効性及び安全性に基づき最適な用法・用量を明確に判断することは困難である。しかし、日本人患者を含めて、最も多く投与された用法・用量は、本剤 1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回とする 6 mg/kg/週であり、当該用法・用量において有効性が認められ、安全性も臨床的に大きな問題がなく、シミュレーションデータからの推定ではあるが、申請用法・用量を支持する結果が得られているとする申請者の説明は理解できる。ただし、本剤の投与によって注射部位反応が多く認められていることから、患者の状態に応じて適宜減量することが必要である。また、成人型の低ホスファターゼ症においては、小児及び成人患者を対象とした ENB-009-10 試験成績から、申請用法・用量における本剤の有効性及び安全性が確立していないと考えるため、その旨の注意喚起を添付文書等において記載する必要がある。なお、日本人における検討例数が少ないこと、また、海外も含めて成人型低ホスファターゼ症患者における本剤の投与経験が限られていることから、製造販売後調査において引き続き、用法・用量と安全性及び有効性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、「用法・用量」の項の記載を以下のように修正するよう申請者に求めた。

<用法・用量>

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

申請者から、上記のとおり用法・用量を変更し、添付文書についても必要な整備を行う旨の回答がなされたことから、機構は回答を了承した。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「II. 提出された資料の概略及び審査の概略 4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、医薬品リスク管理計画においては、表 21 に示す

¹¹⁶ 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 低ホスファターゼ症の個別最適治療に向けた基礎的・臨床的検討に関する研究 平成 21 年～23 年度 総合研究報告書、Fraser D, *Am J Med*, 1957; 22: 730-46、Whyte MP, *Pediatric Bone: Biology and Disease*, ed. by Glorieux FH, et al., Academic Press, London, 2012; 771-94

安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 22 及び 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を再審査期間中の全例調査方式による特定使用成績調査を含めて実施することが適切と判断した。

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項 | | |
|--|---|--|
| 重要な特定されたりリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・注射部位反応 ・投与時反応（注射関連反応） ・低カルシウム血症 | <ul style="list-style-type: none"> ・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 | <ul style="list-style-type: none"> ・長期投与時の安全性 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・長期投与時の有効性 | | |

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 追加のリスク最小化活動 |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・長期の特定使用成績調査（全症例） | <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・医療従事者向け資材による情報提供 ・患者向け資材による情報提供 |

表 23 特定使用成績調査計画の骨子（案）

| 目 的 | 使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性を検討する。 |
|--------|--|
| 調査方法 | 全例調査方式 |
| 対象患者 | 本剤が投与された全症例 ¹¹⁵ |
| 観察期間 | 登録時から調査期間終了まで（最長 9 年間） |
| 予定症例数 | 本剤が投与された全症例 ¹¹⁵ |
| 主な調査項目 | 患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価（免疫原性、注射関連反応、血清カルシウム異常、有害事象等）、有効性評価（低ホスファターゼ症に関連する臨床検査値、骨格の病歴・評価、成長・発達、生存期間等） |

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

| 頁 | 行 | 訂正前 | 訂正後 |
|---|-----|---------------------------------|----------------------|
| 6 | 下 2 | MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。 | MCB 及び WCB の更新予定はない。 |

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

- [効能・効果] 低ホスファターゼ症
- [用法・用量] 通常、アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回 1 mg/kg を週 6 回、又は 1 回 2 mg/kg を週 3 回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、適宜減量する。
- [承認条件] ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
・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。