ALXN1215
ストレンジック皮下注 12mg/0.3mL
ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL
ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL
ストレンジック皮下注 40mg/1mL
ストレンジック皮下注 80mg/0.8mL

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は
アレクシオンファーマ合同会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を
利用することは出来ません。

アレクシオンファーマ合同会社

ALXN1215
ストレンジック皮下注 12mg/0.3m
ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL
ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL
ストレンジック皮下注 40mg/1mL
ストレンジック皮下注 80mg/0.8mL

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
略号一覧表 3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1 組織非特異型アルカリホスファターゼ（TNSALP）の作用機序 4
1.5.1.2 低ホスファターゼ症（Hypophosphatasia; HPP）の病態 4
1.5.1.3 低ホスファターゼ症の治療と ALXN1215 5
1.5.2 開発の経緯 6
1.5.2.1 品質に関する試験の概略 7
1.5.2.2 非臨床試験の概略 7
1.5.2.2.1 薬理試験 7
1.5.2.2.2 薬物動態試験 7
1.5.2.2.3 安全性薬理試験及び毒性試験 8
1.5.2.3 臨床試験の概略 8
1.5.2.4 特徴および有用性 10
1.5.3 参考文献 11

略号一覧表

略語・用語	内容
ALP	アルカリホスファターゼ
CNS	中枢神経系
HPP	低ホスファターゼ症
GLP	医薬品の安全性試験の実施に関する基準
NOEL	無毒性量
PEA	ホスホエタノールアミン
Pi	無機リン酸塩
PL	ピリドキサール
PLP	ピロドキサール-5'-リン酸塩
PPi	無機ピロリン酸
TNSALP	組織非特異的アルカリホスファターゼ
MTD	最大耐用量
RGI-C	Radiographic global impression change X 線画像所見による全般改善度変化

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 組織非特異型アルカリホスファターゼ（TNSALP）の作用機序

アルカリホスファターゼ（ALP）は、自然界に広く分布するタンパク質である[1)]。ヒトの場合、4 種の ALP アイソザイムが存在し、それぞれが別々の遺伝子によってエンコードされている。このうち 3 種類は、主に腸、胎盤、および生殖細胞などの特定の組織に発現する。 4 番目のアイソザイムは、全身に発現するが、主に肝臓、腎臓、および骨に発現するため、組織非特異型 ALP（TNSALP）と呼ばれている。

ALP の生理学的役割は十分には解明されていないが、中でも、骨に対する機能は最も理解が進んでいる。TNSALP は、無機ピロリン酸（PPi）を局所的に切断し、その結果石灰化の阻害物質 PPi が取り除かれ、無機リン酸塩（Pi）の局所濃度が増加することで、石灰化を可能にすると考えられている。Pi は引き続き、カルシウムとともに沈殿し、リン酸カルシウムを形成する。これがヒドロキシアパタイト結晶に変換され、この結晶が骨に強度と剛性を与える。

これ以外に知られている ALP の内因性基質には、ピロドキサール-5'-リン酸塩（PLP）およびホスホエタノールアミン（PEA）がある[1)]。PLP はビタミン B_6 の主な循環型であり、組織に侵入し、血液脳関門を通過し、PLP に再リン酸化または変換され、多種多様の酵素反応の補因子として機能するためには、ALP による脱リン酸化を受けなければならない。PEA の役割は不明であるが、TNSALP に加え他の多くのタンパク質と細胞表面とを共役させるホスファジルイノシトール-グリカン結合器の 1 成分であると考えられる。

1.5.1.2 低ホスファターゼ症（Hypophosphatasia; HPP）の病態

HPP は、TNSALP をエンコードする遺伝子の不活性化変異に起因する、死に至る可能性がある稀で重篤な遺伝性疾患である[2)]。HPP は骨石灰化障害、リン酸やカルシウムの調節障害を特徴とし、骨の変形や破壊、疼痛及び顕著な筋力低下、呼吸不全、痙攣発作、腎機能障害、歯の異常など複数の重要臓器の進行性障害に至る。現在使用可能な承認された HPP 治療薬はない。患者管理の中心は対症療法であるが、疾患進行を防止するものではなく、多くの患者が重大な合併症を発現する。

HPP は、PPi 及び PLP などの TNSALP 基質濃度の上昇に起因する骨基質石灰化障害に始まる相互に依存した臨床症状を特徴とする。細胞外 PPi 濃度の上昇により、ヒドロキシアパタイトの結晶形成が抑制されることによって骨石灰化が阻害され、非石灰化骨基質が大量に蓄積する。骨基質の石灰化障害は全年齢の患者で骨軟化症を引き起こし、乳児及び小児ではくる病の骨格変形（骨石灰化異常、長骨及び肋骨の形成異常、並びに成長異常）をもたらす。また、TNSALP により PLP が脱リン酸化されてピリドキサール（PL）となり、細胞膜を通過して中枢神経系に移行可能となるため、TNSALP の欠乏によって中枢神経系におけるビタミン B_6（ピリドキサール）が欠乏し、痙攣発作に至る可能性がある。

歩行困難、脱力、低身長、日常生活行動が不可能となるなど、重度の機能障害がみられることもある。さらに、胸部のくる病様病変によって胸郭による正常な呼吸機能の維持が不可能となり、人工呼吸器依存や早期死亡のリスクが生じる。

HPP では、未成年患者の主な死亡原因は呼吸不全である。最も重症な未成年患者における死亡率は 50%～100%である[3),-5)]。 青年期及び成人期まで生存した患者では、再発性かつ非治癒性の骨折、脱力、関節炎の他、内固定具を抜去できない（骨折の再発リスクのため）、疼痛、歩行補助

器具（車椅子、歩行器、杖）を要するといった、長期的な臨床的続発症が認められる。

本申請資料に記載する HPP の分類は、HPP の最初の症状が 18 歳未満で認められる若年発症 HPP（周産期型、乳児型及び小児型 HPP）と 18 歳以上で症状が現れる成人型 HPP である[6]。(2.7.3 低ホスファターゼ症概要より)

1.5.1.3 低ホスファターゼ症の治療と ALXN1215

世界で、これまでに承認された HPP の治療薬はなく現在の治療法は基本的に対症療法である[3]。乳児期には、胸郭形成が不十分であることが多く、自発呼吸ができないことが多いため、対症療法として気管挿管による人口呼吸療法が実施されている。また骨の石灰化が障害されることによって起こる高カルシウム血症に対しては、食事中カルシウムの制限又はカルシウム排泄促進のため利尿薬の投与が実施されている。また、ALP の生体内基質である PLP が加水分解されないため、CNS のビタミン B_6 が不足することによって痙攣発作等が見られ、この痙攣発作に対しては PL 等のビタミン B_6 製剤の投与が実施される。また、膜性骨の石灰化による頭蓋骨縫合早期癒合症が見られるため、この場合は外科的手術を必要とする。小児期以降では骨格異常による関節痛や骨痛、さらには骨折が見られ、骨折は治癒する可能性があるが，長期にわたりギプス又は整形外科的補助具を用いた固定が必要となる。

これまでに種々の治療が試みられたが、期待されたほどの効果が得られていない。例えば、乳児患者（1 例）に生後約 8 ヵ月からビスホスホネート製剤を投与したが、骨格の改善は認められず、病状が進行し生後 14 ヵ月で死亡した[3]。また、重症の乳児 HPP 患者（2 例）を対象に骨髄移植が行われたが、骨格の石灰化が見られる等の臨床的改善が得られたものの、病状は依然として重症のままであった[9),10)]。

閉経後女性 HPP 患者（6 例）においてヒト副甲状腺ホルモン製剤（テリパラチド）が投与され、疼痛抑制が認められた。しかし閉経前の女性 HPP 患者（1 例）では疼痛抑制効果等は認められなかった[11)]。このことはテリパラチドの効果は HPP よりもむしろ骨粗鬆症の改善と関連することを示唆している[12)]。

一方、ラットにおけるテリパラチドの投与が骨肉腫の発現率の上昇と関連したことから、特に骨の成長期にある小児や放射線療法を受けた成人又は小児患者では、この薬物の長期使用は推奨されない[13)]。

ページェット病患者由来の ALP を豊富に含む血清を患者に投与する酵素補充療法は、骨を標的とすることができなかったと考えられ、臨床的な有効性を示すことができなかった[14),15)]。

すでに述べたように TNSALP が欠損すると、骨マトリックスの石灰化を阻害する細胞外 PPi が蓄積する。その結果、乳幼児および小児はくる病を、あらゆる年代の患者は骨軟化症を来す。

このような事から、Enobia Pharma 社は、骨の TNSALP を標的としたヒト遺伝子組換え TNSALP-Fc-デカアスパラギン酸融合タンパク質である本剤を開発した。ALXN1215 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重体で、各単量体はヒト TNSALP の触媒ドメイン（Swiss-Prot, [redacted]）、本剤の精製を促進するためのヒト免疫グロブリン IgG_1 の Fc ドメイン（Swiss-Prot, [redacted]）及び骨を標的とする際に機能するデカアスパラギン酸ペプチドドメインから構成されている[16),17)]。

HPP 患者の TNSALP の酵素補充療法として本剤を投与すると、PPi が切断され、Pi が放出されてカルシウムと結合し、その結果、ヒドロキシアパタイト結晶の成長および骨石灰化が促進されて、正常な骨格表現型が回復すると考えられた。

実際、薬効薬理試験として重症 HPP モデルマウスに本剤を皮下投与すると、生存期間が有意に改善し、骨の発達は保持され、低カルシウム血症や低リン酸血症の発現が抑制された。本モデルマウスにおいて、2 mg/kg の本剤を 1 日 1 回皮下投与した動物の 85%で骨の石灰化が保持された。

以上の事から、Alexion 社は、Enobia Pharma 社から本剤に係るすべての権利を承継し、本剤を HPP 治療の効率的酵素補充療法剤として開発を行っている。

1.5.2 開発の経緯

本剤は、Enobia Pharma 社によって開発された骨の TNSALP を標的としたヒト遺伝子組換え TNSALP-Fc-デカアスパラギン酸融合タンパク質製剤である。Alexion 社は、20[redacted] 年[redacted] 月に Enobia Pharma 社から本剤のすべての権利を承継し、Alexion 社が ALXN1215 の開発番号で開発を行っている。ALXN1215 は、遺伝的に欠陥のある骨石灰化過程を正常化し、重篤で生命を脅かすような HPP 症状を予防又は治癒することにより、HPP の根本原因に対処するようデザインされた、酵素補充療法剤である。

ALXN1215 は、726 個のアミノ酸からなる可溶性免疫グロブリン G1 の Fc 融合糖タンパク質のホモ二量体である。各ポリペプチド鎖は、ヒト TNSALP の可溶性触媒領域、ヒト免疫グロブリン G1 の Fc 領域、及びデカアスパラギン酸ペプチドから成る。非グリコシル化二価融合タンパク質の分子量は 161 kDa である。ALXN1215 のアスパラギン酸領域は、骨基質で形成されるヒドロキシアパタイト結晶に直接結合する。このことにより、ALXN1215 が骨の石灰化が起こる適切な組織に選択的に結合し、局所的に過剰な PPi を効率的に分解し、正常な石灰化を回復させることができる。

本邦では、臨床試験開始にあたり、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に事前面談を実施した。その結果を踏まえて 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に初回治験計画届書を提出し、5 歳以下の乳児型低ホスファターゼ症（HPP）患者を対象とした国際共同試験（ENB-010-10）に参加した。[redacted]なお、本剤は、2014 年 8 月 21 日付で希少疾病用医薬品として指定を受けている（指定番号（26 薬）第 346 号）。

図 1.5.2-1 に本剤の開発経緯図を示す。

図 1.5.2-1 ALXN1215 の開発経緯図

試験	[redacted]
単回投与毒性試験	
反復投与毒性試験	
生殖発生毒性試験	
局所刺激性試験	
安全性薬理試験	
効力を裏付ける試験	
薬物動態試験	
ENB-001-08 試験	
ENB-002-08 試験/ ENB-003-08 試験	
ENB-006-09 試験/ ENB-008-10 試験	
ENB-009-10 試験	
ENB-010-10 試験	
ENB-011-10 試験	

1.5.2.1 品質に関する試験の概略

ALXN1215 の構造の確認及び物理的化学的性質の解明を行い、原薬の製造法、規格及び試験方法を開発し、バリデーションを実施した。本剤の安定性試験については 40 mg/mL 製剤、100 mg/mL 製剤ともに長期保存試験，加速試験及び苛酷試験を実施した。安定性試験は 40 mg/mL 製剤，100 mg/mL 製剤ともに保存条件 5±3℃，遮光で継続中である。

1.5.2.2 非臨床試験の概略

1.5.2.2.1 薬理試験

ALXN1215 の非臨床有効性試験は、TNSALP 遺伝子を不活性化することにより作製したヒト HPP のノックアウトモデルマウス（*Akp2*$^{-/-}$）を使用して実施した。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

薬物動態（PK）特性解析及び毒性評価を裏付けるため、マウス、ラット、ウサギ及びサルを使用して ALXN1215 の PK 試験を実施した。PK の特性は、単回静脈内投与又は皮下投与試験で検討された。^{125}I 標識 ALXN1215 をマウスに単回又は反復皮下投与する試験で、ALXN1215 の組織分布を評価した。また、妊娠マウス及び胎児での曝露量を測定することにより、ALXN1215 の胎盤通過を評価した。ALXN1215 のトキシコキネティクス（TK）の特性は、ラット及びサルを使用した反復静脈内投与又は皮下投与毒性試験 5 試験、及び妊娠ラット及びウサギを使用した生殖・発生毒性試験で検討した。抗薬物抗体の評価は、毒性試験で実施した。総シアル酸含量（TSAC）

は、ALXN1215 のロットにより異なったため、マウスでの ALXN1215 のクリアランスに対する TSAC の影響を評価するためメタアナリシスを実施した。

1.5.2.2.3 安全性薬理試験及び毒性試験

ALXN1215 の一般毒性試験では、非 GLP 最大耐用量（MTD）試験、異なる期間での GLP 毒性試験、及びラットに静脈内投与又は皮下投与された ALXN1215 の局所刺激性を比較する GLP 試験を実施した。確定試験の前に、ラット及びサルを使用した以下の MTD 2 試験を実施し、MTD を決定し、GLP 毒性試験の用量の目安を得た。MTD 試験の内の一つは、サルでの単回投与毒性試験であり、他方はラットでの反復投与毒性試験であった。その後、ラット及びサルに静脈内投与を行う 4 週間の確定毒性試験を実施した。また、静脈内投与と皮下投与を比較する 4 週間のラット GLP 試験も実施した。さらに、サル（皮下投与）及びラット(静脈内投与)の 6 ヵ月間の長期投与毒性試験を実施した。 生殖試験及び発生試験は、受胎能ならびに胚胎児及び産前～周産期所見に対する影響を確認するために実施した。独立した安全性薬理試験を実施し、ラットの中枢神経系及び呼吸機能に対する ALXN1215 の影響を評価した。循環器系安全性薬理試験は、独立試験としてではなく、6 ヵ月の反復投与サル毒性試験の一部として実施した。

ALXN1215 は、高分子量タンパク質（分子量 161 kDa）であるため、本分子が細胞膜及び核膜を通過して、ヒト Ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネルに到達したり、細胞の DNA 及び他の染色体物質と反応する可能性は低いと考えられる。ALXN1215 による細胞増殖の誘導は報告されていないため、本分子が発癌性であるとは考えられない。ヒドロキシアパタイトとの結合では、シグナル伝達は起こらない。さらに、原薬にも最終製品にも、試験を必要とする不純物は含まれない。これらのことから、*in vitro* での安全性薬理試験、遺伝毒性試験及び癌原性試験は実施していない。

1.5.2.3 臨床試験の概略

ALXN1215 の臨床試験は、2008 年に成人の HPP 患者を対象とし、第 I 相試験が開始された。

本治験の目的は、単回静脈投与後に 1 週間隔で 3 回反復皮下投与したときの ALXN1215 の安全性及び忍容性を評価することであった。

非臨床毒性試験に基づき、最も感受性の高いラットにおける静脈投与の無毒性量（NOAEL）が 30 mg/kg であることを踏まえ、NOAEL の 1/10 量である 3 mg/kg を、静脈内投与の開始用量とした。3 例からなる最初のコホートが単回静脈投与後に 1 週間隔で 3 回の皮下投与を受けた。コホート 1 では、静脈投与後の皮下投与量を 1mg/kg/週とし、コホート 2 では、2mg/kg/週とした。

その結果、検討した用量で、静脈投与及び皮下投与のいずれの投与においても安全であり、忍容性も良好であった。また、皮下投与時の ALXN1215 のバイオアベイラビリティは、1 mg/kg の初回投与後には 62.9%～98.4%であり、2 mg/kg の初回投与後には 54.2%～71.3%であった。

続いて重症の乳児型 HPP 患者を対象とした ENB-002-08 試験を実施した。本治験では、初回投与として ALXN1215 2 mg/kg を静脈投与し、その後 ALXN1215 1 mg/kg を週 3 回皮下投与した。試験期間は 24 週間で、目的は 24 週時点での X 線写真におけるくる病病変を定性的に評価する RGI-C スコアの変化であった。なお、24 週間が終了した患者から延長試験である ENB-003-08 試験に移行し、現在も投与を継続してきた。11 例の患者が組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフまでで、9 例の患者が投与を継続していた。

24 週時点の RGI-C で測定した骨格 X 線画像所見でのくる病の重症度は、ベースラインから統

計学的に有意な変化（p=0.0039、FAS；P 値は Wilcoxon signed-rank test に基づく）が認められ、RGI-C スコアの中央値は 2 であった。11 例中 7 例（63.6%）で、24 週時点における RGI-C スコアが 2～3 未満となり、ベースラインの X 線画像所見と比較して、少なくとも「HPP によるくる病のかなりの改善」が認められた。この X 線写真によるくる病重症度は、その後の延長試験でも効果が持続し、48 週までに 9 例中 8 例（88.9%）で RGI-C スコアが 2 以上となり、有効例とみなされた。さらに 144 週時点では 6 例が 2 以上のスコアを維持しており、ALXN1215 の投与継続により、さらなる改善が得られたことが示唆された。

HPP の骨格症状の改善は、呼吸状態、成長及び運動機能に対する効果を伴っていた。ENB-003-08 の継続例 9 例のうち 8 例は呼吸補助［侵襲的人工呼吸器、持続的気道陽圧（CPAP）、2 相式気道内陽圧（BiPAP）及び／又は酸素補給（O_2）］を必要とした。これら 8 例中 7 例（87.5%）は、患者の最終評価（Week 144～216 の範囲）においても呼吸補助が不要であった。患者に成長及び機能改善も認められた。全体として、Z スコアで測定した患者の身長、体重及び頭囲は増加した。機能評価については、開始時の評価が得られた 10 例中 8 例で、BSID-III の粗大運動機能において、有意な障害が認められた。ベースラインの状態にかかわらず、経時的な評価が得られたすべての患者（9 例中 9 例）で、3 つの検査（粗大運動、微細運動及び認知の検査）すべての年齢相当スコアが初回評価から経時的に上昇し、ALXN1215 の投与開始後に新たな技能及び能力を獲得したことが示された。

その後、2010 年 7 月より、5 歳以下の周産期型または乳児型 HPP 患者を対象に 6 mg/kg/週を皮下投与する ENB-010-10 試験を開始した。主要評価項目は、ベースラインから 24 週までのくる病重症度（7 点 RGI-C）における変化量とした。また主な副次的評価項目は、RGI-C 及び RSS のベースラインからベースライン後の各時点までの変化量、全生存期間及び人工呼吸器不使用の生存期間、並びに呼吸状態及び成長における変化などとした。探索的目的を満たすため、運動機能及び認知機能の経時的改善［BSID-III、Peabody 運動発達尺度第 2 版（PDMS-2）及び／又は BOT-2］も評価した。24 週時点で、統計学的に有意な、くる病重症度の改善が FAS 及び PPS の両解析集団で認められた。HPP の骨格症状の改善は、呼吸状態、成長及び運動機能に対する効果を伴っていた。試験開始時に侵襲的人工呼吸器を装着していた患者 10 例のうち、2 例は呼吸補助から完全に離脱した。成長については、全体として患者の体長／身長及び体重の平均値に増加がみられ、経時的な Z スコア測定値では、一般集団の平均値により接近していた。さらに、BSID-III、PDMS-2 及び／又は BOT-2 の年齢相当スコアにおけるベースライン（又は初回評価）からの改善が全患者にみられ、ALXN1215 の投与開始後に新たな技能及び能力が獲得されたことが示された。

続いて、HPP 患者は幅広い年齢層に見られることから、5 歳～12 歳の乳児型 HPP 患者または小児型 HPP 患者を対象とした ENB-006-09 試験を 2009 年 9 月より開始した。本試験でも ENB-002-08／ENB-003-08 試験と同じように、主要評価項目を骨格 X 線画像所見におけるくる病重症度のベースラインから 24 週（ENB-006-09 試験）までの変化量とし、非治療の HPP 患者群（既存対照群）から得られたデータと比較した。対象患者を ALXN1215 2 mg/kg 又は 3 mg/kg の週 3 回（合計 6 mg/kg/週又は 9 mg/kg/週）、24 週間の皮下投与に無作為に割り付けた。継続試験では、当初、全患者に ALXN1215 3 mg/kg/週を 3～9 カ月間投与した。ENB-008-10 治験実施計画書の改訂後（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、継続試験の全患者に、6 mg/kg/週（治験責任医師の判断で、2 mg/kg の週 3 回又は 1 mg/kg の週 6 回）を投与した。その結果、ALXN1215 の投与開始から 24 週間後に手関節及び膝関節のくる病がほぼ治癒し、既存対照と比較して、治験期間を通して X 線画像評価に基づく、くる病の持続的な改善が認められた。さらに治験薬投与期間の延長後、多くの患者に、障害指標が正

常範囲にあるか、それに近い値を示すという顕著な障害の低下が認められた。安全性の結果では、重篤又は重度の有害事象の発現は認められず、ALXN1215 の忍容性もおおむね良好であった。

次に 13 歳以上の小児型又は成人型 HPP 患者を対象とした ENB-009-10 試験を 2010 年 6 月から開始した。主要有効性評価項目は、血漿中 PPi（μM）及び PLP（ng/mL）値のベースラインから Week 24（PTP）までの変化量で、主な副次的評価項目は、血漿中 PPi（μM）及び PLP（ng/mL）値のベースラインから解析カットオフ日（ETP）までの変化量であった。その他の主な副次的評価項目は、DEXA による BMC 及び密度の変化、6MWT によって測定される歩行能力の変化、腸骨稜の生検による骨の単位容量当たりの類骨幅の変化などであった。主な探索的評価項目は、成長、筋力及び機能的成長、疼痛及び肺機能における変化などとした。ALXN1215 の投与により、組織非特異型アルカリホスファターゼ（TNSALP）の基質である無機ピロリン酸（PPi）値及びピリドキサール-5-リン酸（PLP）値は低下した。さらに、未投与対照群と比較して ALXN1215 投与患者には、投与開始から 48 週後に、組織形態計測パラメータ（オステオイドの体積／骨の体積（%）、オステオイドの厚さ及び石灰化遅延時間）にわずかな改善が認められた。このことは、歩行能力、粗大運動機能及び筋力が、統計学的に有意ではないが測定可能な程度に改善し、障害が緩和されたと考えられた。ALXN1215 投与群と未投与対照群とで、DEXA の結果に明らかな差は認められなかったが、ALXN1215 投与群には、投与開始から 24、48 及び 96 週間後に、腰椎の骨密度（BMD）のベースラインからの統計学的に有意な改善が認められた。

1.5.2.4 特徴および有用性

本剤は、低ホスファターゼ症の治療として、6mg/kg/週の皮下投与での有効性及び安全性が確認された。

臨床的特徴

1） 6mg/kg/週の皮下投与により、骨の石灰化障害を改善し、小児におけるくる病病変や成長板の見えない人における骨軟化病態を改善する。
2） 骨石灰化障害の改善は、長期にわたることが示された。
3） 骨石灰化障害を改善することにより、身体的成長遅延を改善し、正常な成長状態に戻る傾向にある。
4） 骨石灰化障害を改善することにより、5 歳以上の小児では身体運動や筋力を改善する。
5） 骨石灰化障害を改善することにより、5 歳以下の小児では呼吸器障害を改善し、生存率を改善する。
6） 全ての年齢層の HPP 患者に投与して、有効性が示された。

以上の結果に基づき、以下の効能・効果及び用法・用量をもって本剤の製造販売承認申請を行う事とした。

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。

1.5.3 参考文献

1) Whyte, M. P. (1994). "Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization." Endocr Rev 15(4): 439-461.
2) Whyte, MP. Hypophosphatasia. In Thakker RV, Whyte MP, Eisman J, Igarashi T, editors. Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease. . San Diego, CA: Elsevier (Academic Press);2013. p. 337-60.
3) Caswell AM, Whyte MP, Russell RG (1991). Hypophosphatasia and the extracellular metabolism of inorganic pyrophosphate: clinical and laboratory aspects. Crit Rev Clin Lab Sci.;28(3):175-232.
4) Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H, editors (2012). Pediatric bone; biology and diseases. London, UK: Academic Press; p 771-94.
5) Greenberg CR, Taylor CLD, Haworth JC. Seargeant LE, Phillips S, Triggs-Raine B, et al (1993). A homoallelic Gly317 → ASP mutation in ALPL causes the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Canadian Mennonites. Genomics. July;17(1):215-7.
6) 大薗恵一、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 21 年～23 年度　総合研究報告
7) Russell, R. G. (1965). "Excretion of Inorganic Pyrophosphate in Hypophosphatasia." Lancet 2(7410): 461-464.
8) Deeb, A. A., S. N. Bruce, et al. (2000). "Infantile hypophosphatasia: disappointing results of treatment." Acta Paediatr 89(6): 730-733.
9) Whyte, M. P., J. Kurtzberg, et al. (2003). "Marrow cell transplantation for infantile hypophosphatasia." J Bone Miner Res 18(4): 624-636.
10) Cahill, R. A., D. Wenkert, et al. (2007). "Infantile hypophosphatasia: transplantation therapy trial using bone fragments and cultured osteoblasts." J Clin Endocrinol Metab 92(8): 2923-2930.
11) Whyte, M. P., S. Mumm, et al. (2007). "Adult hypophosphatasia treated with teriparatide." J Clin Endocrinol Metab 92(4): 1203-1208.
12) Gagnon, C., N. A. Sims, et al. (2010). "Lack of sustained response to teriparatide in a patient with adult hypophosphatasia." J Clin Endocrinol Metab 95(3): 1007-1012.
13) Forteo "[prescribing information]." Fegersheim, France: Eli Lilly and Co.
14) Whyte, M. P., R. Valdes, Jr., et al. (1982). "Infantile hypophosphatasia: enzyme replacement therapy by intravenous infusion of alkaline phosphatase-rich plasma from patients with Paget bone disease." J Pediatr 101(3): 379-386.
15) Whyte, M. P., W. H. McAlister, et al. (1984). "Enzyme replacement therapy for infantile hypophosphatasia attempted by intravenous infusions of alkaline phosphatase-rich Paget plasma: results in three additional patients." J Pediatr 105(6): 926-933.
16) Kasugai, S., R. Fujisawa, et al. (2000). "Selective drug delivery system to bone: small peptide (Asp)6 conjugation." J Bone Miner Res 15(5): 936-943.
17) Nishioka, T., S. Tomatsu, et al. (2006). "Enhancement of drug delivery to bone: characterization of human tissue-nonspecific alkaline phosphatase tagged with an acidic oligopeptide." Mol Genet Metab 88(3): 244-255.

ALXN1215
ストレンジック皮下注 12mg/0.3mL
ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL
ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL
ストレンジック皮下注 40mg/1mL
ストレンジック皮下注 80mg/0.8mL

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.6 外国における使用状況等に関する資料

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国における使用状況 3
1.6.2 外国における添付文書 3
[redacted]
1.6.3 企業中核データシート（Development Core Company Data Sheet）の原文 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

ALXN1215 は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]で申請した。[redacted]には、[redacted]で 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]を提出し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に承認申請した。[redacted]へは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、[redacted]には 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、それぞれ承認申請した。2015 年 4 月 1 日現在、本剤が承認されている国はない。

本項では、以下の資料を添付した。

1.6.2 外国における添付文書

[redacted]

1.6.3 企業中核データシート（Development Core Company Data Sheet）の原文



*非承認のため7-78頁を削除

Development Core Company Data Sheet

STRENSIQ ® (asfotase alfa)

[redacted]

*非公表のため2-7頁を削除

ALXN1215
ストレンジック皮下注 12mg/0.3mL
ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL
ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL
ストレンジック皮下注 40mg/1mL
ストレンジック皮下注 80mg/0.8mL

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.7 同種同効品一覧表

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
1.7 同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

2014 年 10 月現在、国内では同種同効品、つまり本剤と作用機序が同種で、かつ同じ適応症を持つ薬剤は市販されていない。

ALXN1215
ストレンジック皮下注 12mg/0.3mL
ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL
ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL
ストレンジック皮下注 40mg/1mL
ストレンジック皮下注 80mg/0.8mL

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.8 添付文書（案）

アレクシオンファーマ合同会社

添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること。

目次

頁
1.8 添付文書（案） 3
1.8.3 効能・効果の設定根拠 3
1.8.3.1 効能・効果 3
1.8.3.2 効能・効果の設定根拠 3
1.8.4 用法・用量の設定根拠 5
1.8.4.1 用法・用量 5
1.8.4.2 用法・用量の設定根拠 5
1.8.4.3 用法・用量に関連する使用上の注意とその設定根拠 5
1.8.5 使用上の注意の設定根拠 6
1.8.6 添付文書（案） 10

1.8 添付文書（案）

1.8.3 効能・効果の設定根拠

1.8.3.1 効能・効果

低ホスファターゼ症

1.8.3.2 効能・効果の設定根拠

低ホスファターゼ症（HPP）は、組織非特異的アルカリホスファターゼ（TNSALP）をエンコードしている遺伝子の不活化型変異によって引き起こされる重篤かつ生命に関わる非常に稀な遺伝性疾患である[1)]。HPP の病態は、TNSALP の基質である無機ピロリン酸塩（PPi）の濃度上昇により、骨基質の石灰化が阻害されることによって生じる互いに関連する多くの臨床症状によって特徴づけられる。細胞外 PPi 濃度の上昇が、ヒドロキシアパタイトの結晶形成を阻害することによって、骨の石灰化を阻害し、非石灰化骨基質の増加を引き起こす。

この骨基質の石灰化障害は、成人では骨軟化症を引き起こし、幼児と小児にはくる病（骨石灰化異常、長骨変形と成長異常）を引き起こす。

くる病の続発症として、低身長、歩行困難、日常生活での障害や QOL の低下といった重篤な機能障害を生じる。特に、胸部のくる病病変は、通常胸郭形成・呼吸運動に関与する肋骨機能を著しく低下させ呼吸機能を障害し、呼吸不全に発展する。

最も重症な HPP 患者では、死亡率が 50～100%と報告されており、その原因は呼吸不全となっている[1),,2)]。思春期や成人まで成長することができた HPP 患者では、再発性で難治性の骨折や、関節炎、骨折再発の危険があるため骨内固定器具を抜去できないことといった臨床的後遺症が残り、移動補助器具（車いす、車輪付き歩行器具、杖など）を必要とする。

HPP を適応症とする承認薬剤がこれまでにないことから、臨床試験で使用される確立した一般的な評価項目はない。そのため、ALP の酵素活性の指標と考えられる生化学的パラメータの測定から、レントゲン検査・骨生検によって確認される骨石灰化、疾患の進行状況によって特徴づけられる一連の臨床症状、運動・行動発達・筋力といった運動機能の改善、生命予後に関連する呼吸機能・生存率や日常活動・疼痛に至るまでの事象を開発試験の評価項目とした。

まず、生化学的パラメータとして、TNSALP の基質である PPi と PLP を項目として選択し、13 歳以上の HPP 患者を対象とした ENB-009-10 試験において、投与 24 週後までの変化を確認したところ、PPi と PLP ともに投与前値より大きく低下し、PLP は、未投与対照群と比較して、ALXN1215 投与群では有意な低下が観察されていた。

次に石灰化障害による骨格の影響を確認するため、腸骨稜骨生検、レントゲン写真による骨の状態の確認及び DEXA による骨量を検討する ENB-006-09/008-10 試験を実施した。レントゲンによる骨石灰化障害の改善効果については、骨端成長板がある小児を対象とした ENB-002-08/003-08 試験を実施した。その他の骨生検と成長の検査は成長板がない患者を対象にし、ENB-009-10 試験を実施した。その結果、投与前に比較してすべての指標において統計学的に有意な改善が得られた。

また、ENB-009-10 試験では、骨格の改善により身体発達の改善や運動機能の改善がどのように変化するかを確認したところ、身体発達では、身長や体重の発達遅延が改善し、年齢相当の平均身長や平均体重により近づいていく方向への改善が見られ、さらに運動機能では、6 分間歩行距離が投与前より長くなり、歩行時に歩行補助器具が必要だった患者数が、少なくなった。

重症 HPP 患者の呼吸機能改善が生存率と密接な関係があることから生後早期からの骨石灰化の促進による呼吸機能の改善が、如何に重症 HPP 患者の生存率の改善をもたらすか検討することが重要である。重症 HPP 患者における死亡率は、生後 1 年半までの死亡率が 50%以上と極めて高いが、未治療既存対照患者と比較検討した結果(ENB-010-10 試験と ENB-011-10 試験)、本剤治療群が統計学的に有意な改善が得られた。

以上のことから、いわゆる先天性組織非特異的アルカリホスファターゼ欠損症である低ホスファターゼ症の組織非特異的アルカリホスファターゼを補充する本剤の投与により、HPP の石灰化障害を改善し、それに伴う HPP の諸症状を改善することから、効能・効果を「低ホスファターゼ症」とするのが妥当と考えた。

参考文献：

1) Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H, editors (2012). Pediatric bone; biology and diseases. London, UK: Academic Press; p 771-94.
2) Caswell AM, Whyte MP, Russell RG (1991). Hypophosphatasia and the extracellular metabolism of inorganic pyrophosphate: clinical and laboratory aspects. Crit Rev Clin Lab Sci.;28(3):175-232.

1.8.4 用法・用量の設定根拠

1.8.4.1 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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 注射部位 1 ヵ所あたりの最大投与液量は、1mL とすること。

(2) 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。

1.8.4.2 用法・用量の設定根拠

周産期型／乳児型 HPP 患者集団の TNSALP 基質（PPi、PLP）及び有効性（RSS、RGI-C）のデータに関して有意な PK-PD 関係が示された。Cox 比例ハザード解析では、ALXN1215 の PK 活性（Cavg）が上昇するにつれ生存期間は延長した。

小児型 HPP 患者集団の TNSALP 基質（PPi、PLP）及び有効性（RSS、RGI-C、BOT-2、6 分間歩行距離パーセント予測値）のデータに関して有意な PK-PD 関係が示された。

周産期型／乳児型及び小児型 HPP 患者集団では、PK と安全性評価項目（異所性石灰化、注射／注入関連反応及び注射部位反応）との間に関連性は認められなかった。

用法･用量と臨床効果の関係から､HPP 患者集団に対する 6 mg/kg/週の用量設定の妥当性が示された。この用量は、HPP 患者を対象に実施した臨床試験で最も多い投与量である。

モデルによるシミュレーションの結果、1 週あたりの総用量が 6 mg/kg であれば投与頻度（1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回）は PK-PD に有意に影響しないことが示された。

以上、統合 PK-PD 解析を実施し、TNSALP 基質濃度から生存期間を含む臨床関連項目まで、生物学的に相互に関連する一連の HPP 関連評価項目を評価した。これらの評価項目全般で有意かつ一貫した曝露量-応答関係が認められ、6 mg/kg/週で確実な有効性が得られたことから、HPP 患者に対する用量設定の妥当性が示された。（M2.5.3.5 より）

1.8.4.3 用法・用量に関連する使用上の注意とその設定根拠

投与部位に関しては、投与頻度が多く、投与後の注射部位反応が、臨床試験において 77.5%の患者にみられていたことから、注射部位反応を避けるために、注射部位を毎回変えることと設定した。

注射部位 1 か所あたりの投与液量は、本邦で実施した臨床試験において、1mL とすることと設定したことから、同じように設定した。

1.8.5 使用上の注意の設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁　忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的注意として設定した。
【使用上の注意】 **1.重要な基本的注意** (1) 低カルシウム血症があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血清カルシウム値を測定し、血清カルシウム値の変動や、痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。なお、必要に応じてカルシウムやビタミン D 製の補充を考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。 (2) 本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーショックなど重度のアレルギー反応が起こる可能性がある。異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (3) 本剤投与中又は投与当日に、本剤投与に関連する投与時反応（発熱、悪寒、易刺激性、悪心、頭痛等）が発現することが報告されているため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと（「その他の副作用」の項参照）。 (4) 本剤投与後、注射部位反応（紅斑、発疹、変色、そう痒感、疼痛、丘疹、結節、萎縮等）が発現することが報告されているため、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「その他の副作用」の項参照）。なお、注射部位反応は週 3 回投与よりも週 6 回投与で多く報告されているため、週 6 回投与する場合は注射部位反応の発現により注意すること。 (5) 頭蓋骨縫合早期癒合症及び異所性石灰化は、低ホスファターゼ症患者に認められる合併症であり本剤との因果関係は不明であるが、臨床試験においてこれらの事象が	(1) 本剤の臨床試験で、低カルシウム血症が重篤な有害事象として報告されたことと、本剤投与による骨石灰化の開始により、カルシウムの恒常性が正常に維持されるようカルシウム代謝が変わることから、血清カルシウム値の変動や低カルシウム血症の症状・症候に注意するよう設定した。また、臨床試験では、本剤投与による骨石灰化に必要な最適なビタミン D のレベルを確保するとともにカルシウムバランスを正常化するために、the guidelines for healthy children where appropriate (Note that 20 ng/mL of serum 25OH vitamin D is defined by American Academy of Pediatrics as lower limit of normal range)に従って、ビタミン D の補充療法を許可していたため、市販後においても、ビタミン D の補充療法を考慮する必要があると考え設定した。 (2) 本剤はたん白質製剤であるため、重度のアレルギー型過敏性反応が起こる可能性があることから、設定した。 (3) 本剤は皮下投与であり、投与時反応として、悪寒と発熱等が副作用として報告されたことから、設定した。 (4) 本剤の臨床試験において、注射部位での局所反応（注射部位反応）が報告されたことから、設定した。 (5) 文献において、原疾患の合併症として認められるという報告があることと、臨床試験においても、有害事象として 38 例の報告があることから、注意する必要があると考

報告されているため、以下の点に注意すること。 ① 5 歳未満の患者において頭蓋骨縫合早期癒合症があらわれるおそれがあるので、頭蓋内圧の測定や視神経乳頭浮腫を確認する眼底検査を定期的に実施するなど、観察を十分に行うこと。 ② 眼や腎臓などに異所性石灰化があらわれるおそれがあるので、眼科検査や腎臓の画像検査（超音波検査等）を定期的に実施するなど、観察を十分に行うこと。 (6) 本剤の自己注射にあたっては、患者又はその保護者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。 ① 投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。 ② 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。 ③ 本剤の注射方法の説明書を必ず読むよう指導すること。	え設定した。 ① 周産期型及び乳児型患者の自然経過観察試験（ENB-011-10 試験）では生後から 5 歳までの患者 61.3%で頭蓋骨縫合早期癒合症が確認され、また、本剤の臨床試験の周産期および乳幼児型患者 33%で頭蓋骨縫合早期癒合症が確認されたため、注意する必要があると考え設定した。 ② 本剤の臨床試験において、患者の 31%に眼部の内側及び腎臓へのカルシウム塩の沈着が観察されたため、注意する必要があると考え、設定した。 (6) HPP は TNSALP をエンコードしている遺伝子の不活化変異により、TNSALP の活性が失活しているかほとんどないため、骨の石灰化が阻害されている遺伝性の希少疾病であるため、本剤の投与は長期に渡ることが想定される。自己注射に係る一般的な注意事項として設定した。また、臨床試験で、自己投与または介護者による皮下注射の経験がある。
2.※副作用 国内外で実施された臨床試験において、総投与症例 71 例中 60 例に副作用が認められ、主なものは注射部位紅斑（52.1%）、注射部位変色（23.9%）、注射部位疼痛（22.5%）、注射部位そう痒感（19.7%）、注射部位斑（15.5%）および注射部位腫脹（15.5%）等であった。日本人患者集団では、5 例中 1 例に悪寒と発熱の副作用が認められた。 (1) 重大な副作用 低カルシウム血症（4.2%）:低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投	臨床試験の結果に基づき設定した。 臨床試験の結果に基づき設定した。

*公表時修正

与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。 (2) その他の副作用 10%以上 / 1～10%未満 全身障害及び投与部位：発熱、易刺激性、注射部位紅斑、注射部位変色、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位斑、注射部位腫脹、注射部位内出血、注射部位肥厚、注射部位硬結、注射部位反応、注射部位萎縮 / 悪寒、注射部位結節、注射部位発疹、注射部位丘疹 皮膚：紅斑 / 脂肪肥大症、皮膚弛緩症、皮膚変色、皮膚障害、皮膚色素減少 胃腸： / 口の感覚鈍麻、悪心 筋骨格：四肢痛 / 筋肉痛 傷害：挫傷 / 瘢痕 血管： / ほてり 血液： / 内出血 感染症： / 注射部位蜂巣炎 神経系：頭痛 /	
3.高齢者への投与 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。［使用経験がない。］	65 歳以上の患者を対象とした評価は実施されていない。高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現し易い傾向があり、一般的に、医薬品の投与に当たっては常に十分な注意が必要であることから、設定した。
4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する使用経験がなく、安全性は確立していない。本剤は動物実験（マウス）で胎盤通過が認められている。］ (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。［ヒト母乳中への移行は不明である。］	(1)(2) 妊娠マウスを用いた反復皮下投与試験において本剤の胎盤通過が認められたこと、妊婦及び授乳婦を対象とした評価は実施されていないことから、平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号に基づき、設定した。

5.適用上の注意 (1)投与経路 皮下にのみ投与すること。 (2)調製時 本剤を投与する際は、必要な液量を正確に吸引できるよう、適切な小用量注射器を選択すること。 (3)投与時 1) 本剤は、冷蔵庫から取り出した後は室温に戻して、1 時間以内に使用すること。 2) 他剤との混注は行わないこと。 3) 本剤は、一回限りの使用とし、使用後の残液は使用しないこと。	(1) ENB-002-08 試験の静脈投与時に、11 例中 7 例で注射関連反応の発現が報告されたため、皮下投与とした。 (2) 本剤は投与液量が少なく、適正な注射器の選択が重要であるため、設定した。 (3) 1) 本剤の保管が 2-8℃の冷蔵であり、そのままの温度では、注射時の疼痛の原因となると考えられたため、設定した。 2) 混注に関する試験は実施していなく、また、臨床試験中、他剤との混和は実施しなかったため、記載した。 3) 滅菌バイアル入り製剤として供給するため、注射液の汚染を避けるため、1 回限りと設定した。
6.その他の注意 成人型の低ホスファターゼ症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない［使用経験が少ない］。	6. 成人型低ホスファターゼ症患者の使用経験は、ENB-009-10 試験における 2 例（用法・用量は、本剤 0.3mg/kg/日、投与 23 週又は 24 週から 0.5mg/kg/日、投与 47 週又は 72 週から 1.0mg/kg/日）のみであるため、設定した。

1.8.6 添付文書（案）

次ページ以降に添付文書（案）を示した。

2015年　月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87395

低ホスファターゼ症治療剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

ストレンジック®皮下注12mg/0.3mL
ストレンジック®皮下注18mg/0.45mL
ストレンジック®皮下注28mg/0.7mL
ストレンジック®皮下注40mg/1mL
ストレンジック®皮下注80mg/0.8mL

STRENSIQ® Subcutaneous Injection
アスホターゼ　アルファ（遺伝子組換え）製剤

貯法：
遮光し、凍結を避け、2～8℃で保存する。
使用期限：
包装に表示
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	12mg/0.3mL　：
	18mg/0.45mL　：
	28mg/0.7mL　：
	40mg/1mL　：
	80mg/0.8mL　：
薬価収載	年 月
販売開始	**年 月**
国際誕生	年 月

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

【組成・性状】

1バイアル中

販売名		ストレンジック皮下注				
		12mg/0.3mL	18mg/0.45mL	28mg/0.7mL	40mg/1mL	80mg/0.8mL
有効成分	アスホターゼアルファ（遺伝子組換え）注)	12mg	18mg	28mg	40mg	80mg
添加物	塩化ナトリウム	2.63mg	3.94mg	6.13mg	8.76mg	7.01mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	1.65mg	2.48mg	3.85mg	5.50mg	4.40mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.19mg	0.28mg	0.43mg	0.62mg	0.50mg
性状		無色～淡黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液。半透明又は白色の微粒子を認めることがある。				
pH		pH 7.2～7.6				
浸透圧比		約1（生理食塩液に対する比）				

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

【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1mg/kgを週6回、又は1回2mg/kgを週3回皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
(1)　注射部位1ヵ所あたりの最大投与液量は、1 mLとすること。
(2)　注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

(1)　低カルシウム血症があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血清カルシウム値を測定し、血清カルシウム値の変動や痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。なお、必要に応じてカルシウムやビタミンDの補充を考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。
(2)　本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーショックなど重度のアレルギー反応が起こる可能性がある。異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(3)　本剤投与中又は投与当日に、本剤投与に関連する投与時反応（発熱、悪寒、易刺激性、悪心、頭痛等）が発現することが報告されているため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと（「その他の副作用」の項参照）。
(4)　本剤投与後、注射部位反応（紅斑、発疹、変色、そう痒感、疼痛、丘疹、結節、萎縮等）が発現することが報告されているため、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「その他の副作用」の項参照）。なお、注射部位反応は週3回投与よりも週6回投与で多く報告されているため、週6回投与する場合は注射部位反応の発現により注意すること。
(5)　頭蓋骨縫合早期癒合症及び異所性石灰化は、低ホスファターゼ症患者に認められる合併症であり本剤との因果関係は不明であるが、臨床試験においてこれらの事象が報告されているため、以下の点に注意すること。
　①　5歳未満の患者において頭蓋骨縫合早期癒合症があらわれるおそれがあるので、頭蓋内圧の測定や視神経乳頭浮腫を確認する眼底検査を定期的に実施するなど、観察を十分に行うこと。
　②　眼や腎臓などに異所性石灰化があらわれるおそれがあるので、眼科検査や腎臓の画像検査（超音波検査等）を定期的に実施するなど、観察を十分に行うこと。
(6)　本剤の自己注射にあたっては、患者又はその保護者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
　①　投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
　②　全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
　③　本剤の注射方法の説明書を必ず読むよう指導すること。

2. 副作用

国内外で実施された臨床試験において、総投与症例71 例中60 例に副作用が認められ、主なものは注射部位紅斑（52.1%）、注射部位変色（23.9%）、注射部位疼痛（22.5%）、注射部位そう痒感（19.7%）、注射部位斑（15.5%）および注射部位腫脹（15.5%）等であった。日本人患者集団では、5例中1例に悪寒と発熱の副作用が認められた。

(1)　重大な副作用
低カルシウム血症（4.2%）：低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

(2)　その他の副作用

	10%以上	1～10%未満
全身障害及び投与部位	発熱、易刺激性、注射部位紅斑、注射部位変色、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位斑、注射部位腫脹、注射部位内出血、注射部位肥厚、注射部位硬結、注射部位反応、注射部位萎縮	悪寒、注射部位結節、注射部位発疹、注射部位丘疹
皮膚	紅斑	脂肪肥大症、皮膚弛緩症、皮膚変色、皮膚障害、皮膚色素減少

	10%以上	1～10%未満
胃腸		口の感覚鈍麻、悪心
筋骨格	四肢痛	筋肉痛
傷害	挫傷	瘢痕
血管		ほてり
血液		内出血
感染症		注射部位蜂巣炎
神経系	頭痛	

3. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。[使用経験がない。]

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する使用経験がなく、安全性は確立していない。本剤は動物実験(マウス)で胎盤通過が認められている。]

(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行は不明である。]

5. 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 調製時

本剤を投与する際は、必要な液量を正確に吸引できるよう、適切な小容量注射器を選択すること。

(3) 投与時

1) 本剤は、冷蔵庫から取り出した後は室温に戻して、1 時間以内に使用すること。
2) 他剤との混注は行わないこと。
3) 本剤は、一回限りの使用とし、使用後の残液は使用しないこと。

6. その他の注意

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

【薬物動態】

(1) 血中濃度(外国人データ)[1)]

18歳以上の低ホスファターゼ症患者(6 例:乳児型 1 例、小児型 3 例、発症年齢不明2 例)に本剤 3 mg/kg を単回静脈内投与後(投与 1 週目)、本剤 1 mg/kg 又は 2 mg/kg を週 1 回、3 週間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。絶対的バイオアベイラビリティー(個々の患者の範囲)は 45.8～98.4%であった。

本剤皮下投与時の薬物動態パラメータ

	コホート1 (n=3)		コホート2 (n=3)	
投与方法	皮下投与 (1 mg/kg/週)		皮下投与 (2 mg/kg/週)	
測定時期	投与2 週	投与4 週	投与2 週	投与4 週
C_{max} (U/L)	514 ± 119	340 ± 206	1081 ± 65.2	1020 ± 326
AUC_{τ} (U･h/L)	66034 ± 19241	40444[a)]	138595 ± 6958	136109 ± 41875
T_{max} (h)	24.2	35.9	48.0	48.1
$T_{1/2}$ (h)	112.9, 110.8[b)]	120[a)]	97.6, 121.6[b)]	135 ± 27.8

平均値±標準誤差, Tmax は中央値,
a) n=1, b) n=2 (個々の値を示す)

注)本剤の承認用法･用量は、1 回1 mg/kg を週6 回、又は1 回 2 mg/kg を週 3 回皮下投与である。

(2) 分布[2)]

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

【臨床成績】

(1) 日本人を含む周産期型及び乳児型低ホスファターゼ症患者を対象とした国際共同治験[3)]

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

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(中央値(最小値, 最大値))は、全集団で 1.67 (-1.67, 3.00)であり、ベースラインから有意な改善が認められ、投与 120 週までベースラインから増加傾向が認められた。

ベースラインから投与 24 週、48 週及び 96 週における血漿中無機ピロリン酸(以下 PPi)濃度と血漿中ピリドキサール-5'-リン酸塩(以下 PLP)濃度の変化量(平均値±標準偏差)は、下表に示すようにすべての測定時点で減少していた。

本剤投与後の血漿中 PPi と血漿中 PLP の変化量

測定時期	24週	48週	96週
血漿中PPi (μM)	-3.11 ± 2.69 (n=26)	-2.21 ± 2.41 (n=15)	-0.26 ± 7.00 (n=11)
血漿中PLP (ng/mL)	-2186 ± 4091 (n=17)	-1645 ± 2788 (n=11)	-3917 ± 6040 (n=9)

本剤投与 168 週時の Kaplan-Meier 法により推定された生存率とその 95%信頼区間は 84 [57, 95]%であった。

28 例中 22 例 (78.6%)(うち日本人 5 例)に抗アスホターゼ アルファ抗体が認められ、28 例中 14 例 (50%)(うち日本人 2 例)に中和抗体が認められた。

(2) 外国人乳児型及び小児型低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験[4)]

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 13 例を対象に、本剤 1 回 2 mg/kg を週 3 回、又は 1 回 3 mg/kg を週 3 回、24 週間皮下投与とされた非盲検試験が実施された(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))。本剤投与 24 週後は、本剤 1 回 1 mg/kg を週 3 回 3～9 ヵ月間皮下投与とされ、その後、本剤 1 回 1 mg/kg を週 6 回、又は 1 回 2 mg/kg を週 3 回の皮下投与とされた。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された 16 例が既存対照群とされた。

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(中央値(最小値, 最大値))は、本剤全投与群(6 mg/kg/週群と 9 mg/kg/週群を併合した群)で 2.00 (0.0, 2.3)、既存対照群で 0.00 (-1.3, 2.0)であり、本剤全投与群では既存対照群と比較して有意な改善が認められ、本剤各群の RGI-C スコアは投与 96 週までベースラインから増加傾向が認められた。ベースラインから投与 24 週、48 週及び 96 週における血漿中 PPi 濃度と血漿中 PLP 濃度の変化量(平均値±標準偏差)は、下表に示すように、ほぼ全測定時点で減少していた。

本剤投与後の血漿中 PPi と血漿中 PLP の変化量

測定時期		24週	48週	96週
血漿中 PPi (μM)	6 mg/kg/週群	-1.80 ± 0.51 (n=6)	-2.09 ± 0.72 (n=6)	-0.50 ± 1.03 (n=6)
	9 mg/kg/週群	-1.97 ± 0.94 (n=6)	-2.28 ± 0.74 (n=6)	-0.57 ± 0.80 (n=6)
血漿中 PLP (ng/mL)	6 mg/kg/週群	-174 ± 155 (n=6)	-190 ± 169 (n=6)	-171 ± 156 (n=6)
	9 mg/kg/週群	-156 ± 91.6 (n=6)	-183 ± 94.7 (n=5)	-135 ± 90.3 (n=6)

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

(3) 外国人乳児型、小児型及び成人型低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床試験[5)]

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 19 例を対象に、本剤 0.3 mg/kg 又は 0.5 mg/kg を 1 日

1 回24 週間皮下投与とし、本剤非投与例が対照群として設定された非投与対照無作為化非盲検比較試験が実施された（対照群6 例（乳児型1 例、小児型5 例）、本剤群13 例（乳児型3 例、小児型7 例、成人型2 例、発症年齢不明1 例））。本剤投与24～48 週後は、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 回1 mg/kg を週 6 回皮下投与とされた。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PPi 濃度と血漿中PLP 濃度の変化量は、下表に示すように、本剤投与により減少していた。

血漿中 PPi（μM）の変化量

測定時期		24週	48週	96週
対照群		−0.18（−6.84, 1.07）[a] (n=6)	−	−
本剤投与群	全例	−2.19（−4.40, 0.32）[a] (n=13)	−	−
	0.3 mg/kg/日群	−2.03±1.44[b] (n=7)	−1.49±1.37[b] (n=7)	−2.06±3.25[b] (n=7)
	0.5 mg/kg/日群	−2.19±1.33[b] (n=6)	−1.28±1.54[b] (n=6)	−2.69±2.08[b] (n=6)

a）：中央値（最小値, 最大値）、b）：平均値±標準偏差

血漿中 PLP（ng/mL）の変化量

測定時期		24週	48週	96週
対照群		11.0（−374.0, 346.0）[a] (n=6)	−	−
本剤投与群	全例	−254.5（−1467.0, −17.2）[a] (n=13)	−	−
	0.3 mg/kg/日群	−255.0 ±196.2[b] (n=7)	−235.3±191.6[b] (n=6)	−301.3±252.6[b] (n=7)
	0.5 mg/kg/日群	−564.3 ± 624.0[b] (n=6)	−593.4±605.2[b] (n=5)	−584.6±654.9[b] (n=6)

a）：中央値（最小値, 最大値）、b）：平均値±標準偏差

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

注）本剤の承認用法・用量は、1 回1 mg/kg を週6 回、又は1 回2 mg/kg を週3 回皮下投与である。

【薬効薬理】

1. 作用機序

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（TNSALP）の遺伝子変異による遺伝子疾患である。TNSALP 活性が低下することにより、無機ピロリン酸（PPi）及びピリドキサール-5’-リン酸塩（PLP）等の生体内基質が蓄積し、骨石灰化障害、呼吸不全及び痙攣発作等の症状を呈する[6]。本剤は、ヒト TNSALP の触媒領域にヒト免疫グロブリン（Ig）G1 の Fc 領域及びデカアスパラギン酸ペプチドを付加させた糖タンパク質である。本剤は、主に骨組織において骨石灰化を阻害する PPi を分解し、産生した無機リン酸（Pi）がカルシウムとともにハイドロキシアパタイトを生成することにより、骨石灰化を促進する。

2. 薬理作用

1）予防的投与
低ホスファターゼ症モデル動物であるAkp2$^{-/-}$マウスに、アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）を出生時から生後15 日目まで予防的投与したとき、骨石灰化異常及び成長の改善が認められた[7]。また、出生時から生後43～52 日目まで予防的投与したとき、生存期間の改善が認められた[8]。

2）治療的投与
Akp2$^{-/-}$マウスに、アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）を生後 15 日目から 43 日目まで治療的投与したとき、骨石灰化異常、成長及び生存期間の改善が認められた[9]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え)
Asfotase Alfa (Genetical Recombination)

本 質：アスホターゼ アルファは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～485 番目はヒト組織非特異型アルカリホスファターゼの触媒ドメイン、488～714 番目はヒト IgG1 の Fc ドメインに相当し，C 末端に10 個のアスパラギン酸残基が結合している。アスホターゼ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。アスホターゼ アルファは、726 個のアミノ酸残基からなるサブユニット2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約180,000）である。

【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。

【包装】

ストレンジック皮下注 12mg/0.3mL　1 バイアル
ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL　1 バイアル
ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL　1 バイアル
ストレンジック皮下注 40mg/1mL　1 バイアル
ストレンジック皮下注 80mg/0.8mL　1 バイアル

【主要文献】

1) 社内資料：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）（2009 年）
2) 社内資料：マウス反復皮下投与時の組織分布試験（2014 年）
3) 社内資料：5 歳以下の乳児型低ホスファターゼ患者を対象とした国際共同試験（ENB-010-10 試験）（2014 年）
4) 社内資料：5～12 歳の小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-006-09/ENB-008-10 試験）（2014 年）
5) 社内資料:13 歳以上の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国際共同試験（ENB-009-10 試験）（2014 年）
6) Whyte MP, Hypophosphatasia. Elsevier (Academic Press), San Diego, CA, USA, 2013:pp337-360
7) 社内資料：Akp2$^{-/-}$マウスに対するALXN1215 の予防的投与試験（ALP-PT-04 試験）（2008 年）
8) 社内資料：Akp2$^{-/-}$マウスに対するALXN1215 の予防的投与試験（ALP-PT-12 試験）（2013 年）
9) 社内資料：Akp2$^{-/-}$マウスに対するALXN1215 の治療的投与試験（ALP-PT-08 試験）（2008 年）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料に関しても下記にご請求ください。

アレクシオンファーマ合同会社
メディカル インフォメーション センター
〒150-0013
東京都渋谷区恵比寿一丁目18 番14 号
恵比寿ファーストスクエア
TEL：0120-577657

【製造販売元】

アレクシオンファーマ合同会社
〒150-0013
東京都渋谷区恵比寿一丁目18 番14 号
恵比寿ファーストスクエア

ALXN1215
ストレンジック皮下注 12mg/0.3mL
ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL
ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL
ストレンジック皮下注 40mg/1mL
ストレンジック皮下注 80mg/0.8mL

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
1.9 一般的名称に係る文書 3
1.9.1 国内の一般的名称（JAN） 3
1.9.2 国際一般的名称（INN） 6

1.9 一般的名称に係る文書

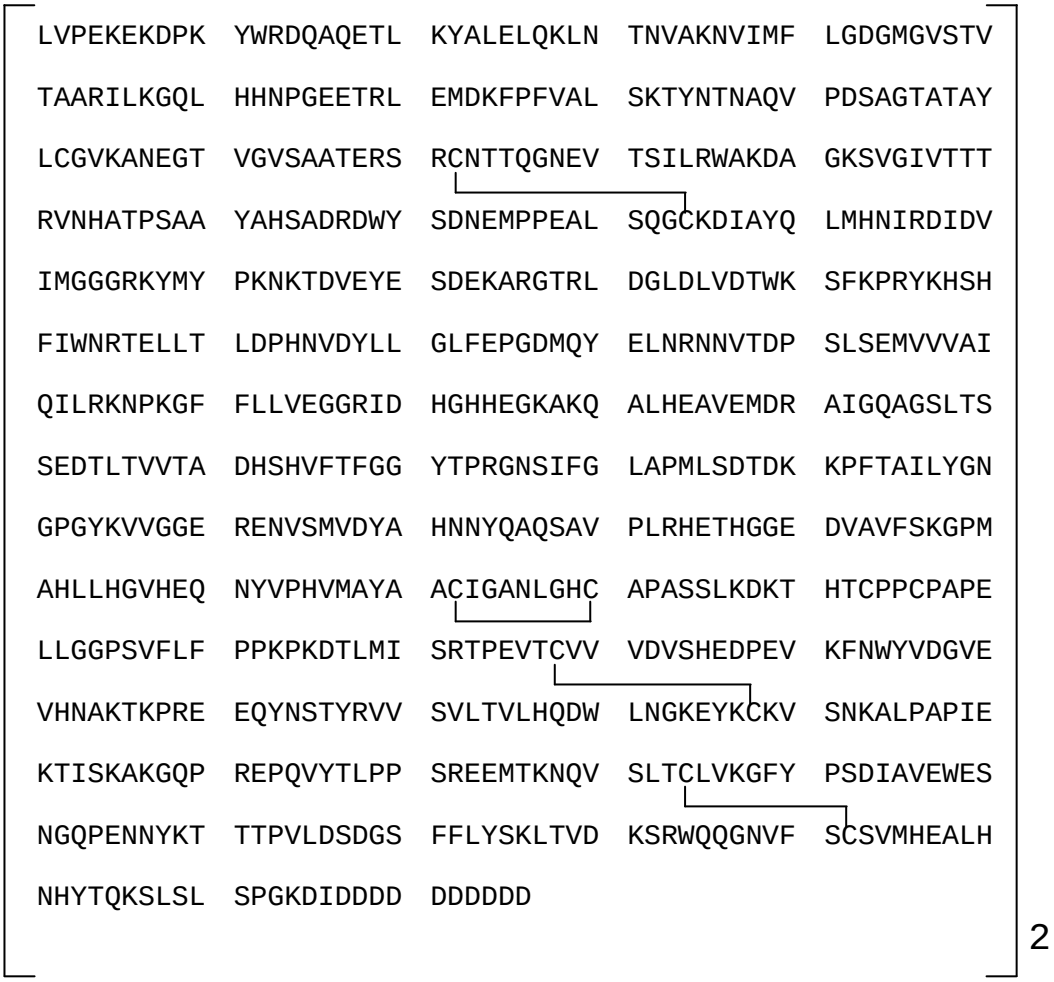
1.9.1 国内の一般的名称（JAN）

平成 27 年 2 月 24 日付薬食審査発 0224 第 1 号により通知された。

医薬品一般的名称	英名	日本名
	Asfotase Alfa (Genetical Recombination)	アスホターゼ アルファ （遺伝子組換え）
化学名又は本質記載	[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. [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．	
化学構造式又はアミノ酸配列等	別紙のとおり	
分子式及び分子量	$C_{7108}H_{11008}N_{1968}O_{2206}S_{56}$：161,122.96（タンパク質部分，2 量体） 単量体 $C_{3554}H_{5506}N_{984}O_{1103}S_{28}$：80,563.50	

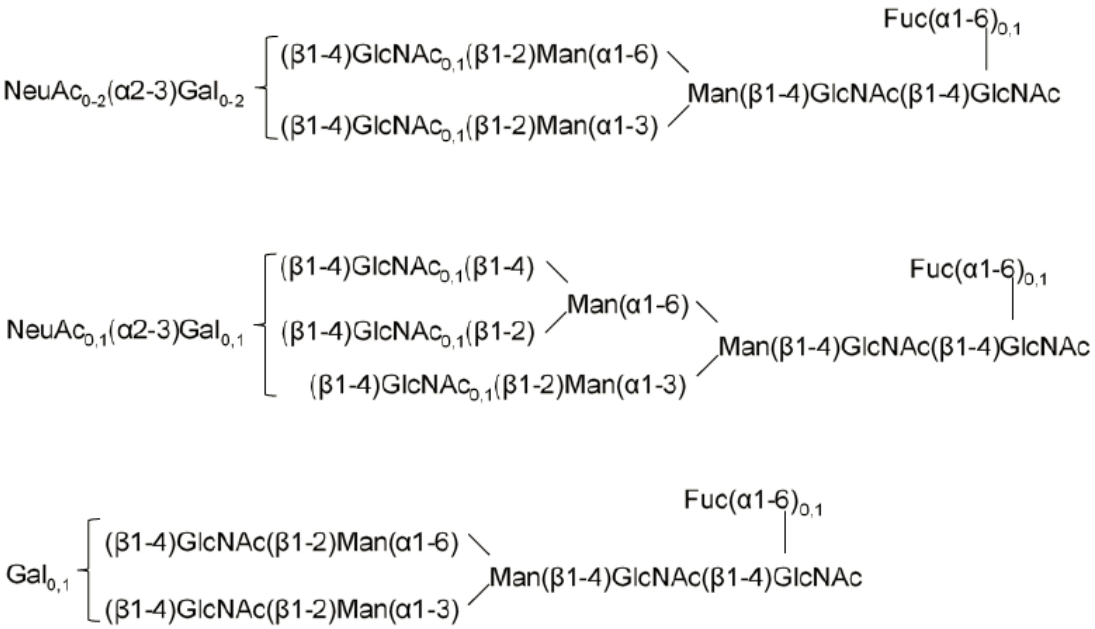
別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



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


NeuAc0-2(α2-3)Gal0-2
(β1-4)GlcNAc0,1(β1-2)Man(α1-6)
(β1-4)GlcNAc0,1(β1-2)Man(α1-3)
Man(β1-4)GlcNAc(β1-4)GlcNAc
Fuc(α1-6)0,1
NeuAc0,1(α2-3)Gal0,1
(β1-4)GlcNAc0,1(β1-4)
(β1-4)GlcNAc0,1(β1-2)
Man(α1-6)
(β1-4)GlcNAc0,1(β1-2)Man(α1-3)
Man(β1-4)GlcNAc(β1-4)GlcNAc
Fuc(α1-6)0,1
Gal0,1
(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-6)
(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-3)
Man(β1-4)GlcNAc(β1-4)GlcNAc
Fuc(α1-6)0,1

1.9.2 国際一般的名称（INN）

I N N 収 載 名 称	asfotase alfa
I N N 掲 載 誌	WHO Drug Information, 2011, Vol.25, No.3 , List 66, Page 299-300

ALXN1215
ストレンジック皮下注 12mg/0.3mL
ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL
ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL
ストレンジック皮下注 40mg/1mL
ストレンジック皮下注 80mg/0.8mL

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ 3

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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。
〔別名：アスホターゼ　アルファ（遺伝子組換え)〕及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>アミノ酸配列等は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>低ホスファターゼ症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>製剤：ストレンジック皮下注 12mg/0.3mL
ストレンジック皮下注 18 mg/0.45 mL
ストレンジック皮下注 28 mg/0.7 mL
ストレンジック皮下注 40 mg/1mL
ストレンジック皮下注 80mg/0.8mL
（1 バイアル中アスホターゼ　アルファ（遺伝子組換え）として
12 mg，18 mg，28 mg，40 mg 又は 80 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　性</td><td>急性（単回投与）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>LD_{50} (mg/kg)</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>5, 15, 45, 90, 180</td><td>>180</td></tr>
</table>
亜急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/週)</th><th>無毒性量 (mg/kg/週)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週</td><td>静脈内</td><td>0, 2.6, 26, 77</td><td>26</td><td>77 mg/kg 投与群で摂食量の低下，体重減少，骨塩量低下，骨面積低下骨塩密度，その他の骨格に影響は見られず。すべての群で投与に伴う急性反応</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>4 週</td><td>静脈内</td><td>0, 5, 15, 45</td><td>45</td><td>すべての群で毒性変化なし</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

慢性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	6 箇月	静脈内	0, 1, 3, 13	13	すべての群で投与に伴う急性反応
サル	6 箇月	皮下	0, 0.43, 2.14, 10	10	すべての群で注射部位局所反応

副　作　用	低ホスファターゼ症（HPP）の乳児および 5 歳以下の小児を対象に ENB-0040（Enobia 社ヒト遺伝子組換え組織非特異的アルカリホスファターゼ融合タンパク質）の安全性，有効性，および薬物動態を評価する非盲検，国際多施設共同試験（ENB-010-10 試験），日本人における成績 副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率：　3/5 例＝60% 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類　　件数 注射部位紅斑　32 注射部位硬結　22 注射部位疼痛　3 注射部位腫脹　3 麦粒腫　2 悪寒　1 注射部位そう痒感　1 発熱　1
会　　社	アレクシオンファーマ合同会社 製剤：輸入

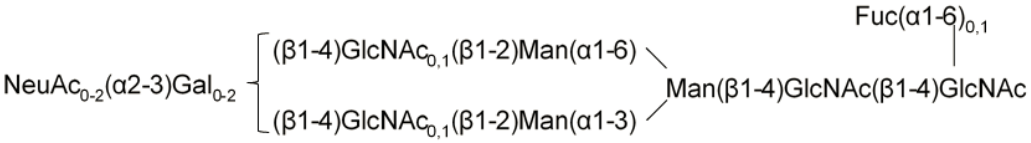
別紙

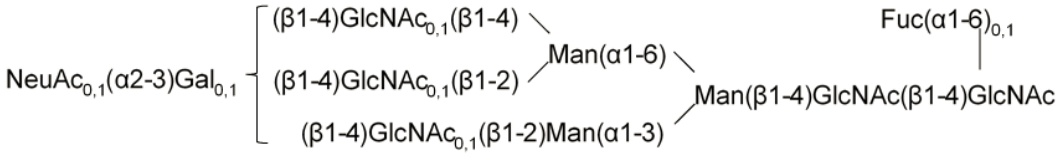
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

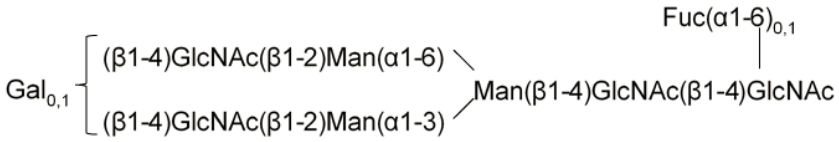


C493–C493，C496–C496：サブユニット間ジスルフィド結合
N123，N213，N254，N286，N413，N564：糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造







$C_{7108}H_{11008}N_{1968}O_{2206}S_{56}$（タンパク質部分，2 量体）

単量体　$C_{3554}H_{5506}N_{984}O_{1103}S_{28}$

別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名:	アスホターゼ　アルファ（遺伝子組換え） Asfotase Alfa (Genetical Recombination)
販売名:	ストレンジック皮下注 12mg/0.3mL ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL ストレンジック皮下注 40mg/1mL ストレンジック皮下注 80mg/0.8mL
申請者:	アレクシオンファーマ合同会社
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。
生物由来原料又は材料の使用の有無[注1)]	☒使用[注2)] ☐不使用
指定の案＊	☐該当せず・☐生物由来製品・☐特定生物由来製品
備考欄＊	

注1）　動物由来原料基準（1）において細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものは除く。反芻動物においては、脂肪酸、グリセリン、脂肪酸エステル、アミノ酸、合成オリゴペプチドその他反芻動物由来原料基準（1）に規定する高温及びアルカリ処理により製造するものを除く。

注2）　生物由来原料又は材料を使用している場合には、詳細を別紙様式2に記載する。

＊　事務局記入欄

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称[注1), 注2)]	チャイニースハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料又は材料の分類	□人血液由来成分、 □人細胞組織、□人尿由来成分、□人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織 、□動物由来成分、□その他(　　)
生物由来原料又は材料の使用目的	□製剤有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料又は材料(　　)、□製剤添加物、□その他(　　)
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容[注3)]	別紙1に示す。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4)]	実施せず。
製造工程の概要(フローチャート)[注5)注6)] (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙2に示す。
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7)]	別紙3に示す。

注1)　複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式2は当該原料又は材料毎に作成する。

注2)　動物種、使用部位も記載する。

注3)　合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4)　生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注5)　滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○(共通となる原料又は材料名)と同じ」と記載してもよい。

注6)　生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注7)　ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙１　生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容

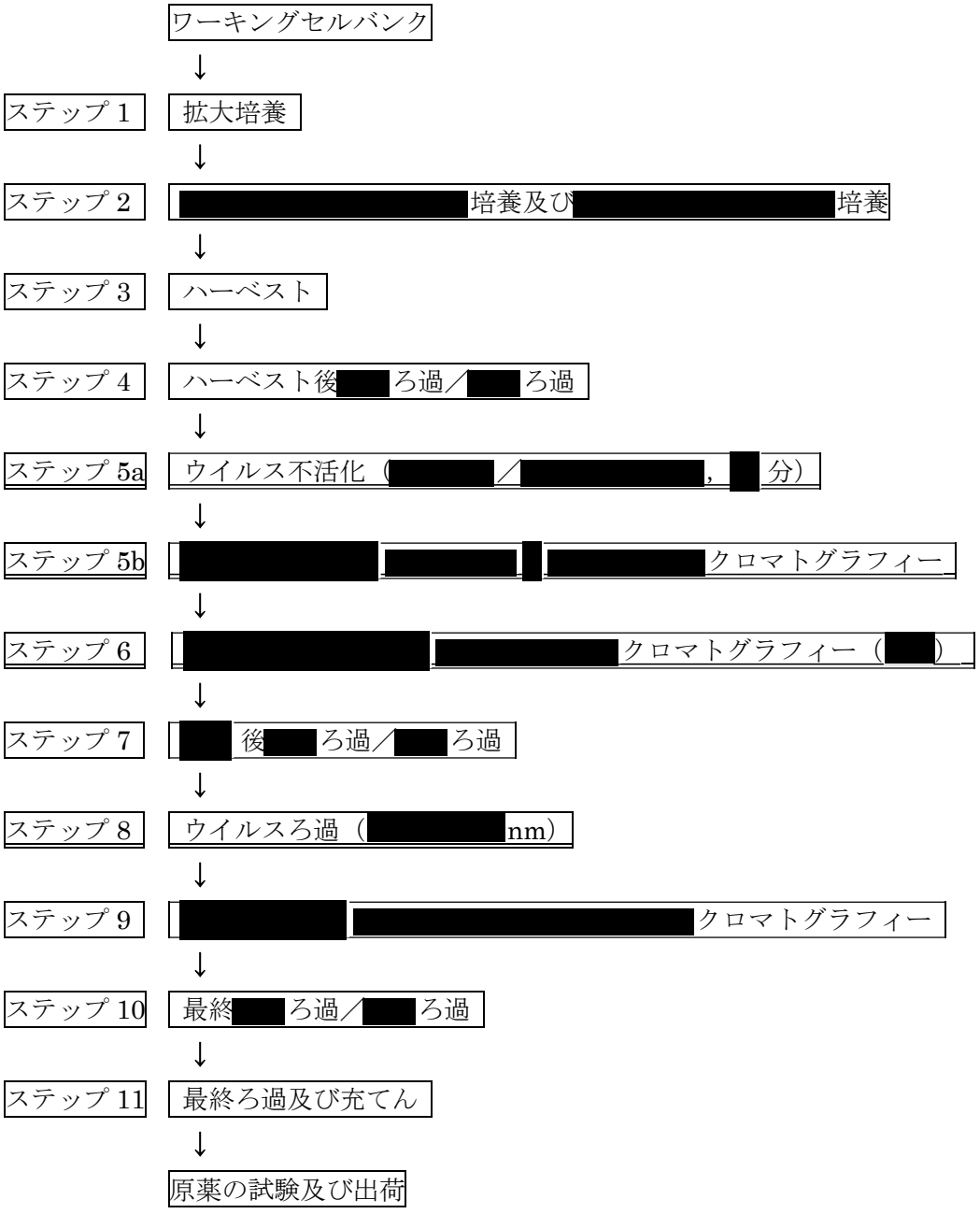
表１　　マスターセルバンク（[redacted]）の特性解析試験

試験項目	試験方法	結果
アイソザイム分析	電気泳動法	チャイニーズハムスターと一致
無菌試験	直接法	菌の生育を認めず
生存細胞率	直接法	生存
マイコプラズマ試験	寒天培地生育及び非寒天培地生育による培養法，Vero 細胞を用いた DNA 染色法	マイコプラズマを検出せず
マウスマイニュートウイルス（MVM）試験	PCR 法	MVM の DNA 配列を検出せず
ハムスター抗体産生試験	ハムスター抗体産生法	ハムスターウイルスを検出せず
レトロウイルス試験	*Mus dunni* 細胞との共培養試験	レトロウイルスの感染を検出せず
	透過型電子顕微鏡（TEM）による定量法	A 型レトロウイルス様粒子を検出。その他のレトロウイルス様粒子を検出せず
	逆転写酵素アッセイ	マンガン依存性逆転写酵素は検出せず。マグネシウム依存性逆転写酵素のみが検出
外来性ウイルス試験	指示細胞（MRC-5，Vero 及び CHO 細胞）を用いた *in vitro* 試験	外来性ウイルスを検出せず
	成熟マウス，乳飲みマウス及び発育鶏卵を用いた *in vivo* 試験	外来性ウイルスを検出せず
	ウシウイルス検出のための *in vitro* 試験	ウシウイルスを検出せず
	ブタウイルス検出のための *in vitro* 試験	ブタウイルスを検出せず

表 2　　ワーキングセルバンク（[redacted]）の特性解析試験

試験項目	試験方法	結果
アイソザイム分析	電気泳動法	チャイニーズハムスターと一致
無菌試験	直接法	菌の発育を認めず
生存細胞率	直接法	生存
マイコプラズマ試験	寒天培地生育及び非寒天培地生育による培養法，Vero 細胞を用いた DNA 染色法	マイコプラズマを検出せず
外来性ウイルス試験	指示細胞（MRC-5，Vero 及び CHO 細胞）を用いた *in vitro* 試験	外来性ウイルスを検出せず
	成熟マウス，乳飲みマウス及び発育鶏卵を用いた *in vivo* 試験	外来性ウイルスを検出せず

別紙２　製造工程の概要（フローチャート）



別紙３　ウイルスクリアランス試験結果の概要

下流の製造工程には原薬を精製する一連のクロマトグラフィー工程が含まれている。[redacted]によるウイルス不活化工程，[redacted]クロマトグラフィー工程，[redacted]クロマトグラフィー工程及び[redacted] nm ウイルス除去ろ過工程でウイルスクリアランスを評価した。各[redacted]回の小規模試験により，異種マウス白血病ウイルス（MuLV），仮性狂犬病ウイルス（PRV），レオウイルス 3（REO）及びマウス微小ウイルス（MMV）の除去あるいは不活性化能を評価し，それぞれのウイルスに対する総クリアランス指数をウイルス除去あるいは不活性化能が 1.0 log を上回るすべての工程のクリアランス指数の合計より算出した。ウイルスクリアランス指数の概要を表 1、表 2 及び表 3 に示す。

表１　ウイルスクリアランス指数の概要（未使用樹脂）

製造工程	ウイルスクリアランス指数（log_{10}） [a]			
	MuLV	PRV	REO	MMV
[redacted]による ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted] [b]	[redacted] [b]	[redacted]	[redacted]
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] nm ウイルス 除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルス クリアランス指数	≥ 19.13 ± 0.61	≥ 12.34 ± 1.48	≥ 16.61 ± 0.61	≥ 9.57 ± 0.70

表２　ウイルスクリアランス指数の概要（使用回数限度まで使用した樹脂）

製造工程	ウイルスクリアランス指数（log_{10}） [a]			
	MuLV	PRV	REO	MMV
[redacted]による ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted] [b]	[redacted] [b]	[redacted]	[redacted]
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] nm ウイルス 除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルス クリアランス指数	≥ 20.21 ± 0.82	≥ 10.84 ± 0.85	≥ 17.34 ± 0.56	≥ 9.49 ± 0.60

表３　ウイルスクリアランス指数の概要（各工程及び各モデルウイルスの最小値）

製造工程	ウイルスクリアランス指数（log_{10}） [a]			
	MuLV	PRV	REO	MMV
[redacted]による ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted] [b]	[redacted] [b]	[redacted]	[redacted]
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] nm ウイルス 除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルス クリアランス指数	≥ 18.69	≥ 10.84	≥ 16.61	≥ 9.37

a) 各製造工程に対して独立した評価により求めたウイルスクリアランス指数（log_{10}）の最低値を示す。特記事項がある場合を除き[redacted]により測定した。

b) [redacted] クロマトグラフィーにおける MuLV と PRV の減少係数は $TCID_{50}$ 法ではなく[redacted]によって測定した。[redacted]では[redacted]が測定されるのでウイルス力価の減少はクロマトグラフィー工程による除去のみに起因しており，[redacted]の[redacted]による不活性化は含まれない。したがって[redacted]のデータも総クリアランス指数の算定に含めた。

ALXN1215
ストレンジック皮下注 12mg/0.3mL
ストレンジック皮下注 18mg/0.45mL
ストレンジック皮下注 28mg/0.7mL
ストレンジック皮下注 40mg/1mL
ストレンジック皮下注 80mg/0.8mL

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.12 添付資料一覧

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
1.12 添付資料一覧 3

1.12 添付資料一覧

第 3 部(モジュール 3) 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No.-資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	実施場所	掲載誌・その他	資料の区分
3.2.S.1 一般情報						
3.2.S.1.1	—	Nomenclature	—	—	社内資料	評価
3.2.S.1.2	—	Structure	—	—	社内資料	評価
3.2.S.1.3	—	General Properties	—	—	社内資料	評価
3.2.S.2 製造						
3.2.S.2.1	—	Manufacturers	—	—	社内資料	評価
3.2.S.2.2	—	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	社内資料	評価
3.2.S.2.3	—	Control of Materials	—	—	社内資料	評価
3.2.S.2.4	—	Control of Critical Steps and Intermediates	—	—	社内資料	評価
3.2.S.2.5	—	Process Validation and/or Evaluation	—	—	社内資料	評価
3.2.S.2.6	—	Manufacturing Process Development	—	—	社内資料	評価

CTD No.-資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	実施場所	掲載誌・その他	資料の区分
3.2.S.3 特性						
3.2.S.3	—	Characterization	—	—	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.1	—	Specification	—	—	社内資料	評価
3.2.S.4.2	—	Analytical Procedures	—	—	社内資料	評価
3.2.S.4.3	—	Validation of Analytical Procedures	—	—	社内資料	評価
3.2.S.4.4	—	Batch Analysis	—	—	社内資料	評価
3.2.S.4.5	—	Justification of Specification	—	—	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質						
3.2.S.5	—	Reference Standards or Materials	—	—	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系						
3.2.S.6	—	Container Closure System	—	—	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性						
3.2.S.7.1	—	Stability Summary and Conclusions	—	—	社内資料	評価

CTD No.-資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	実施場所	掲載誌・その他	資料の区分
3.2.S.7.2	—	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	社内資料	評価
3.2.S.7.3	—	Stability Data	—	—	社内資料	評価

3.2.P 製剤

資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	実施場所	掲載誌・その他	資料の区分
3.2.P.1 製剤及び処方						
3.2.P.1	—	Description and Composition of the Drug Product	—	—	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2	—	Pharmaceutical Development	—	—	社内資料	評価
3.2.P.3 製造						
3.2.P.3.1	—	Manufactures	—	—	社内資料	評価
3.2.P.3.2	—	Batch Formula	—	—	社内資料	評価
3.2.P.3.3	—	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	社内資料	評価
3.2.P.3.4	—	Control of Critical Steps and Intermediates	—	—	社内資料	評価
3.2.P.3.5	—	Process Validation and/or Evaluation	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理						
3.2.P.4.1	—	Specifications	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.2	—	Analytical Procedures	—	—	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	実施場所	掲載誌・その他	資料の区分
3.2.P.4.3	—	Validation of Analytical Procedures	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.4	—	Justification of Specifications	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.5	—	Excipients of Human or Animal Origin	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.6	—	Novel Excipients	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.1	—	Specification	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.2	—	Analytical Procedures	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.3	—	Validation of Analytical Procedures	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.4	—	Batch Analysis	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.5	—	Characterization of Impurities	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.6	—	Justification of Specification	—	—	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	実施場所	掲載誌・その他	資料の区分
3.2.P.6 標準品又は標準物質						
3.2.P.6	—	Reference Standards or Materials	—	—	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系						
3.2.P.7	—	Container Closure System	—	—	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性						
3.2.P.8.1	—	Stability Summary and Conclusions	—	—	社内資料	評価
3.2.P.8.2	—	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	社内資料	評価
3.2.P.8.3	—	Stability Data	—	—	社内資料	評価

3.2.A　その他

資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	実施場所	掲載誌・その他	資料の区分
3.2.A.1.1	—	Facilities and Equipment – Drug Substance Manufacturing	—	—	社内資料	評価
3.2.A.1.2	—	Facilities and Equipment – Drug Product Manufacturing	—	—	社内資料	評価
3.2.A.1.3.1	—	[redacted] Manufacturing Facility ([redacted]USA)	—	—	社内資料	評価
3.2.A.1.3.2	—	[redacted] Italy	—	—	社内資料	評価
3.2.A.1.3.3	—	[redacted] ([redacted] Italy)	—	—	社内資料	評価
3.2.A.1.4	—	Facilities and Equipment – Packaging and Labelling	—	—	社内資料	評価
3.2.A.2	—	Adventitious Agents Safety Evaluation	—	—	社内資料	評価
3.2.A.3	—	Novel Excipients	—	—	社内資料	評価

3.2.R　各極の要求資料

資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	実施場所	掲載誌・その他	資料の区分
3.2.R.1	—	Regional Information	—	—	社内資料	評価

第 4 部(モジュール 4) 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	[redacted]	ALP-PT-03: Evaluation of a 52 Day Bolus Subcutaneous Injection Regimen of a Bone-Targeted Soluble Form of TNAP in Akp2$^{-/-}$ Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.1.1.2	[redacted], et al.	ALP-PT-04: Evaluation of 15 Days of Treatment with a Daily Bolus Subcutaneous Injection of a Bone-Targeted Soluble Form of TNAP in Akp2$^{-/-}$ Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.1.1.3	[redacted], et al.	ALP-PT-05: Evaluation of the Efficacy of Two Dosing Intervals of ENB-0040 in Akp2$^{-/-}$ Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.1.1.4	[redacted], et al.	ALP-PT-06: Evaluation of the Efficacy of Three Dosing Intervals of ENB-0040 in Akp2$^{-/-}$ Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.1.1.5	[redacted], et al.	ALP-PT-08: Evaluation of Daily Bolus Subcutaneous Injection of ENB-0040 on Prevention and Rescue of the HPP Bone Phenotype in Akp2$^{-/-}$ Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.1.1.6	[redacted], et al.	ALP-PT-09: Evaluation of the Efficacy of Three Dosing Intervals of ENB-0040 on Rescue of the HPP Bone Phenotype in Akp2$^{-/-}$ Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.1.1.7	[redacted], et al	ALP-PT-11: Evaluation in Akp2$^{-/-}$ Mice of the Relationship between Dose and Response after 43 Days of Bolus Subcutaneous Injections of ENB-0040 cGMP	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
4.2.1.1.8	[redacted]	ALP-PT-12: Dose-Response Modeling Mini Report - Conceptual Model Selection for Dose Response Analysis of ENB-0040	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc	社内資料	評価
4.2.1.1.9	[redacted]	JG-60-Exp2: Binding of asfotase alfa and kidney TNSALP to purified hydroxyapatite	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc	社内資料	評価
4.2.1.1.10	[redacted]	FB-06-Exp17: Rescue of PPi-induced mineralization inhibition in MC3T3-E1 cell cultures by asfotase alfa	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.1.1.11	[redacted]	HPP-PH-06: Assessment of craniosynostosis in Akp2$^{-/-}$ mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.1.1.12	[redacted]	ALP-PT-22: ALXN1215: Evaluation of Prophylactic and Therapeutic Treatment with Asfotase Alfa on Bone Volume at the Achilles Tendon Enthesis in Akp2$^{-/-}$ Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.1.1.13	[redacted]	ALP-PT-23.2: Evaluation of asfotase alfa prophylactic treatment (43 days) on bone volume at the Achilles tendon enthesis in Akp2$^{-/-}$ mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.1.1.14	[redacted]	ALP-PT-24: Evaluation of asfotase alfa prophylactic treatment on plasma inorganic pyrophosphate in Akp2$^{-/-}$ mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.1.1.15	[redacted]	ALP-PT-25.1: Evaluation of asfotase alfa prophylactic treatment on plasma pyridoxal-5' phosphate in Akp2$^{-/-}$ mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
4.2.1.1.16	[redacted]	ALP-PT-25.2: Prophylactic treatment of Akp2$^{-/-}$ mice with cessation of dosing to assess duration of action of asfotase alfa	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3.1	[redacted], et al.	ALP-PT-10: Evaluation of ENB-0040 Treatment on Serum Calcium and Phosphorus in a Short Term Study in Akp2$^{-/-}$ Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.1.3.2	[redacted]	1007-2491: ENB-0040: A Functional Observational Battery (FOB) Neurological Assessment in Sprague-Dawley Rats Following a Single Intravenous Injection	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.1.3.3	[redacted]	1007-2501: ENB-0040: A Respiratory Safety Pharmacology Study Following a Single Intravenous Injection in Conscious Sprague-Dawley Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.1.3.4	[redacted], et al	PK2008021951: Acute Reaction Characterization in Male Juvenile Sprague-Dawley Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—

4.2.2 薬物動態試験

資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	実施場所	掲載誌・その他	資料の区分
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1	[redacted]	0007-0899: Quantification of enzymatic activity of sALP-FcD$_{10}$ in Cynomolgus monkey serum, dog serum, rat serum and dosing formulations by enzymatic assay	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.1.2	[redacted]	0007-2010: Detection of anti-sALP-FcD$_{10}$ antibodies in monkey and rat serum by ELISA_final validation report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.1.3	[redacted]	[redacted]: Enzymatic Assay for ENB-0040 in Rat Serum Method Validation Package	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.1.4	[redacted]	[redacted]: Anti-ENB-0040 in Rat Serum Method Validation Package	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.1.5	[redacted]	[redacted]: Validation of an Enzyme Activity Assay for Determination of ENB-0040 Activity in Female Rat Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.1.6	[redacted]	[redacted]: Validation of an Enzyme Activity Assay for Determination of ENB-0040 Activity in Female Rabbit Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2.1	[redacted]	ALP-PC-09: In vivo pharmacokinetic study of sALP-FcD10 lot [redacted] (non GLP tox material) administered IV or SC in C57BL/6 mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.2.2.2	[redacted]	ALP-PT-15: Final Report. Evaluation of the Presence of ENB-0040 in Fetuses after a 5-Day Subcutaneous Administration Regimen to Pregnant CD-1 Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	実施場所	掲載誌・その他	資料の区分
4.2.2.2.3	[redacted]	ALP-PC-25: Final Report. In Vivo Pharmacokinetic Study of ENB-0040 Lot [redacted] Administered SC in Akp2$^{-/-}$ and WT Juvenile Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.2.2.4	[redacted]	PK2008010951: In vivo pharmacokinetic study of ENB-0040 administered IV or SC in rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.2.5	[redacted]	3008-0133: A single dose intravenous or subcutaneous pharmacokinetic study in female cynomolgus monkey	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.2.6	[redacted]	902235: A Toxicokinetic Study of ENB 0040 in the Female Rabbit Following a Single Intravenous Bolus Injection or Subcutaneous Injection	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.2.2.7	[redacted]	902480: An Intravenous Injection Toxicokinetic Study of ENB-0040 in Pregnant Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	実施場所	掲載誌・その他	資料の区分
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3.1	[redacted]	ALP-PD-01: In Vivo Biodistribution Study of [^{125}I] ENB-0040 Administered IV in 129J Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.2.3.2	[redacted]	ALP-PD-02: Tissue Distribution and Pharmacokinetics of [^{125}I] Asfotase Alfa in Newborn CD-1 Mice Following Two Weeks of Daily Subcutaneous (SC) Injections of [^{125}I] Asfotase Alfa	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4.1	[redacted]	CPR-0002: Elimination pathway of asfotase alfa	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	社内資料	評価
4.2.2.5 排泄						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7 その他の薬物動態学試験						
4.2.2.7.1	[redacted]	GTR-0569: affinity analysis of therapeutics containing a human IgG1 Fc and ALXN1215 to FcRn	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	社内資料	評価
4.2.2.7.2	[redacted]	CPR-0003: Exploratory analysis of correlation between the pharmacokinetics and the total sialic acid content of ENB-0040 following single IV or SC administration of ENB-0040 to C57BL/6 mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	社内資料	評価
4.2.2.7.3	[redacted]	CPR-0006: Estimating from animal data the target minimal effective concentrations of ENB-0040 in humans	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
4.2.2.7.4	[redacted]	ALP-PT-13: Evaluation of a Bolus Subcutaneous Injection Regimen of cGMP ENB-0040 on Plasma Osteopontin in a Short Term Study in Akp2$^{-/-}$ Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価

4.2.3 毒性試験

資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	実施場所	掲載誌・その他	資料の区分
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1.1	[redacted]	2007-0693: sALP-FcD10: An Intravenous Injection and Infusion Maximum Tolerated Dose Toxicity Study in Juvenile Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与						
4.2.3.2.1	[redacted]	70385: sALP-FcD10: A Maximum Tolerated Dose Intravenous Toxicity Study in Juvenile Sprague-Dawley Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.2.2	[redacted]	670314: A 4-Week (Once Weekly) Intravenous Injection Toxicity Study of ENB-0040 in the Juvenile Albino Rat Followed by a 28-Day Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2.3	[redacted]	670315: A 26-week Intravenous Injection Toxicity Study of ENB-0040 in the Juvenile Albino Rat Followed by a 28-day Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2.4	[redacted]	1007-1503: A 4-Week Intravenous Injection Toxicity Study in Juvenile Cynomolgus Monkeys Followed by a 28-Day Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2.5	[redacted]	670388: A 6-month Multiple Dose Toxicity Bone Study of ENB-0040 in the Juvenile Monkey Followed by a 4-week Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	実施場所	掲載誌・その他	資料の区分
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4 がん原性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5 生殖発生毒性						
4.2.3.5.1 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	[redacted]	902230: A Pilot Intravenous Injection Study of ENB-0040 in Male Rats (Dose Range Selection)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.5.1.2	[redacted]	902231: An Intravenous Injection Study of Fertility and Early Embryonic Development with ENB-0040 in Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	[redacted]	902233: A Dosage Range-finding Embryo-fetal Development Study of ENB-0040 by Intravenous Injection in Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.5.2.2	[redacted]	902234: An Embryo-fetal Development Study of ENB-0040 by Intravenous Injection in Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
4.2.3.5.2.3	[redacted]	902236: A Dosage Range-finding Embryo-fetal Development Study of ENB-0040 by Intravenous Injection in Rabbits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.5.2.4	[redacted]	902237: An Intravenous Injection Study of Embryo-fetal Development with ENB-0040 in Rabbits	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.5.3 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	[redacted]	902238: A Pre and Postnatal Study of ENB 0040 by Intravenous Injection in Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験						
4.2.3.6.1	[redacted]	70552: A 4-Week Intravenous or Subcutaneous Injection Toxicokinetic Study in Juvenile Sprague-Dawley Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—

4.3 参考文献

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
4.3.1	Addison WN, et al.	Pyrophosphate Inhibits Mineralization of Osteoblast Cultures by Binding to Mineral, Up-regulating Osteopontin, and Inhibiting Alkaline Phosphatase Activity	J Biol Chem.2007 May 25;282(21):15872-83
4.3.2	Barrow V. M	A Rapid Method for Detecting Malformations in Rat Fetuses	J Morphol. 1969 Mar;127(3):291-305
4.3.3	Bork K, et al.	Increasing the Sialylation of Therapeutic Glycoproteins: The Potential of the Sialic Acid Biosynthetic Pathway	J Pharm Sci. 2009. 98(10):3499-508
4.3.4	Boudage S. J, et al.	Effect of Double Antigen Bridging Immunoassay Format on Antigen Coating Concentration Dependence and Implications for Designing Immunogenicity Assays for Monoclonal Antibodies	J Pharm Biomed Anal. 2005 Sep 15;39(3-4):685-90.
4.3.5	Brian D, et al.	Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans	Pharmaceutical Res. 1993. 10(7) 1093-1095
4.3.6	Bumbaca D, et al.	Physiochemical and Biochemical Factors Influencing the Pharmacokinetics of Antibody Therapeutics	AAPS J. 2012 Sep;14(3):554-8.
4.3.7	Cheung CP, et al.	Analysis of Inorganic Pyrophosphate at the Picomole Level	Analytical Biochemistry, 1977,83, p 61-63
4.3.8	Da Silva, V. R, et al.	Vitamin B6	Wiley-Blackwell, Oxford, UK. 2012, p307-320.
4.3.9	Davies B. et al.	Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans	Pharm Res. 1993. 10: 1093-95
4.3.10	Dawson B. A	A Note on the Staining of the Skeleton of Cleared Specimens with Alizarin Red S	—

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
4.3.11	Desilva B, et al.	Recommendations for the Bioanalytical Method Validation of Ligand-binding Assays to Support Pharmacokinetic Assessments of Macromolecules	Pharm Res. 2003 Nov;20(11):1885-900.
4.3.12	Dunn J. O	Multiple Comparisons Using Rank Sums	Technometrics, VOL. 6, No.3, August 1964
4.3.13	—	[redacted]	[redacted]
4.3.14	Findlay A. W. J	Validation of Immunoassays for Bioanalysis: A Pharmaceutical Industry Perspective	J Pharm Biomed Anal. 2000 Jan;21(6):1249-73
4.3.15	Fleisch H, et al.	A Review of the Physiological and Pharmacological Effects af Pyrophosphate and Diphosphonates on Rones and Teeth	J .Dent Res.Supplement Vol 2, 1972
4.3.16	Geng D, et al.	Validation of Immunoassays Used to Assess Immunogenicity to Therapeutic Monoclonal Antibodies	J Pharm Biomed Anal. 2005 Sep 15;39(3-4):364-75. Review.
4.3.17	Giragossian C, et al.	Neonatal Fc Receptor and its Role in the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of Immunoglobulin G-Based Biotherapeutics	Curr Drug Metab. 2013 Sep;14(7):764-90
4.3.18	Glovsky M. M, et al.	Complement Determinations in Human Disease	Ann Allergy Asthma Immunol. 2004 Dec;93(6):513-22
4.3.19	Henricson E, et al.	Percent-Predicted 6-Minute Walk Distance in Duchenne Muscular Dystrophy to Account for Maturational Influences	Version 2. PLoS Curr. 2012 Jan 25 [revised 2012 Feb 2];4:RRN1297

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
4.3.20	Hessle, et al.	Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase and Plasma Cell Membrane Glycoprotein-1 are Central Antagonistic Regulators of Bone Mineralization	Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Jul 9;99(14):9445-9.
4.3.21	Kozlenkov A	Function Assignment to Conserved Residues in Mammalian Alkaline Phosphatases	J Biol Chem. 2002 Jun 21;277(25):22992-9.
4.3.22	[redacted]	[redacted] - Final Report for [redacted], Protocol for Validation of Inorganic Pyrophosphate (PPi) Hydrolysis Assay for Asfotase Alfa	Alexion Pharmaceuticals, Inc.
4.3.23	Latus J, et al.	Incidence of and Risk factors for Hungry Bone Syndrome in 84 Patients with Secondary Hyperparathyroidism	Int J Nephrol Renovasc Dis. 2013 Jul 8;6:131-7
4.3.24	Lidfors L, et al.	The Care Management of Laboratory and Other Research Animals	Wiley Blackwell; 2010. p. 399-417
4.3.25	Lin H. J	Pharmacokinetics of Biotech Drugs: Peptides, Proteins and Monoclonal Antibodies	Curr Drug Metab. 2009 Sep;10(7):661-91
4.3.26	Liu L, et al.	The Impact of Glycosylation on the Pharmacokinetics of a TNFR2:Fc Fusion Protein Expressed in Glycoengineered Pichia Pastoris	Pharm Res (2013) 30:803‑812
4.3.27	Lobo, et al.	Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics	J Pharm Sci. 2004. 93(11): 2645-2668
4.3.28	Manning PJ, et al.	The Biology of the Laeoratory Rabbit	Academic Press; 1994.

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
4.3.29	Meibohm B	Pharmacokinetics and Half-Life of Protein Therapeutics	Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives, First Edition 2012
4.3.30	Meyer JL, et al	Calcification Inhibitors in Rat and Human Serum and Plasma	Biochim Biophys Acta.1984 Jun 15; 799(2):115-21
4.3.31	Meyer JL, et al	Can Biological Calcification Occur in the Presence of Pyrophosphate?	Archives of biochemistry and Biophysics.1984 May 15; 231(1):1-8
4.3.32	Millan L. J, et al	Inactivation of Two Mouse Alkaline Phosphatase Genes and Establishment of a Model of Infantile Hypophosphatasia	Dev Dyn. 1997 Mar;208(3):432-46
4.3.33	Millan L. J	Alkaline Phosphatases - Structure, Substrate Specificity and Functional Relatedness to Other Members of a Large Superfamily of Enzymes	Purinergic Signal. 2006 Jun;2(2):335-41.
4.3.34	Millan L. J	Mammalian Alkaline Phosphatases From Biology to Applications in Medicine and Biotechnology	2006 WILEY·VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
4.3.35	Mould R. D	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Monoclonal Antibodies	BioDrugs. 2010 Feb 1;24(1):23-39.
4.3.36	Neyer L, et al.	Confirming Human Antibody Responses to a Therapeutic Monoclonal Antibody Using a Statistical Approach	J Immunol Methods. 2006 Aug 31;315(1-2):80-7
4.3.37	—	Nice Citizen Council Report Ultra Orphan Drugs London, November 2004	—

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
4.3.38	Richter WF et al.	Potential Errors in the Volume of Distribution Estimation of Therapeutic Proteins Composed of Differently Cleared Components	J. Pharmacokinet Pharmacodyn. 2011. 38: 581-593
4.3.39	Richter WF et al.	Mechanistic Determinants of Biotherapeutics Absorption Following SC Administration	AAPS J. 2012. 14(3): 559-70
4.3.40	Saji F et al.	Dynamics of Immunoglobulins at the Feto‐Maternal Interface	Rev Reprod. 1999. 4(2): 81‐89
4.3.41	Salewski E	Staining Methods for the Macroscopic Identification of Implantation Sites in Rat	Biochemishe Pharmacologie 1964
4.3.42	Sampson A. H	Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary Report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium	J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):391-7.
4.3.43	Schwartz B. L	Diagnostic Value of Tryptase in Anaphylaxis and Mastocytosis	Immunol Allergy Clin North Am. 2006 Aug;26(3):451-63. Review.
4.3.44	Shankar G	Scientific and Regulatory Considerations on the Immunogenicity of Biologics	Trends Biotechnol. 2006 Jun;24(6):274-80.
4.3.45	Shea JE, et al.	Skeletal Function and Structure: Implications for Tissue Targeted Therapeutics	Adv Drug Deliv Rev. 2005 May 25; 57(7):945-57.
4.3.46	Singh G, et al.	Measurement of Health Status in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis	Arch Intern Med. 2008 Mar 24;168(6):649-56

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
4.3.47	Solway S, et al.	A Qualitative Systematic Overview of the Measurement Properties of Functional Walk Tests Used in the Cardiorespiratory Domain	Chest. 2001 Jan;119(1):256-70. Review.
4.3.48	Staples E. R	1974 Detection of Visceral Alterations in Mammalian Fetuses	—
4.3.49	Staples E. R	Refinements in Rapid Clearing Technic in the KOH-Alizarin Red S Method for Fetal Bone	Notes of Technic 1964
4.3.50	Suckow MA, et al.	Biology and Diseases of Rabbits	Academic Press, editor. Laboratory Animal Medicine. 2 ed. 2002. p. 329-64
4.3.51	Suzuki T et.al.	Importance of Neonatal FcR in Regulating the Serum Half-Life of Therapeutic Proteins Containing the Fc Domain of Human IgG1: A Comparative Study of the Affinity of Monoclonal Antibodies and Fc-Fusion Proteins to Human Neonatal FcR	J Immunol. 2010. 184(4):1968-1979
4.3.52	Vennen KM, et al.	Manual of Exotic Pet Practice - Chapter 14 Rabbits	Saunders Elsevier, editor. Manual of Exotic Pet Practice. 2009. p. 375-405
4.3.53	Viswanathan T. C	Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays	The AAPS Journal 2007; 9 (1) Article 4
4.3.54	Wadhwa M, et al.	Strategies for Detection, Measurement and Characterization of Unwanted Antibodies Induced by Therapeutic Biologicals	J Immunol Methods. 2003 Jul;278(1-2):1-17
4.3.55	Wang W, et al.	Monoclonal Antibodies with Identical Fc Sequences Can Bind to FcRn Differentially with Pharmacokinetic Consequences	Drug Metab Dispos. 2011 Sep;39(9):1469-77.
4.3.56	Waymire G. K, et al.	Mice Lacking Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase Die from Seizures Due to Defective Metabolism of Vitamin B-6	Nat Genet. 1995 Sep;11(1):45-51

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
4.3.57	Weninger M	Biochemical and Morphological Effects of Human Hepatic Alkaline Phosphatase in a Neonate with Hypophosphatasia	Acta Paediatr Scand Suppl 360; 154-160, 1989
4.3.58	Whyte P. M	Hypophosphatasia	Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H, editors. Pediatric Bone: Biology and Diseases. London, UK, Academic Press; 2012: pp. 771-94
4.3.59	Witteveen JE, et al.	Hungry Bone Syndrome: Still a Challenge in the Post-Operative Management of Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review of the Literature	Eur J Endocrinol. 2013 Feb 20;168(3):R45-53
4.3.60	Rodriguez I, et al.	Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins—scientific discussion	American Heart Journal 2010 Oct; 160(4):627-634

第 5 部(モジュール 5) 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

資料番号	著者	表題	試験期間 (報告日)	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
5.2	—	Tabular Listing of all Clinical Studies	—	—	社内資料	評価

5.3 臨床試験報告書

資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	実施場所	掲載誌・その他	資料の区分
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
5.3.1.2.1	[redacted]	315304: Quantitative Determination of Pyrophosphate (PPi) Concentration in Normal Human Plasma Samples Using a PPi Assay (Normal Reference Range)	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.2.2	[redacted]	P11137-CZR: Determination of Pyridoxal-5-Phosphate in Human Plasma by LC/MS/MS	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1	[redacted]	IEW: Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-Asfotase Alfa Antibodies in Human Serum	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.2	[redacted]	INW: Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-Asfotase Alfa Antibodies in Human Serum	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.3	[redacted]	QYY: An Enzymatic Activity Assay for the Detection of Neutralizing Anti-ENB-0040 Antibodies in Human Serum	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
5.3.1.4.4	[redacted]	315306: A Study for the Quantitative Determination of Pyrophosphate (PPi) Concentration in Human Plasma Samples Using a Radioenzymatic (REA) PPi Assay in Support of Clinical Study ENB-008-10	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.5	[redacted]	[redacted]: Determination of Asfotase Alfa Activity in Human Serum Samples from a Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics Study	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.6	[redacted], et al.	P11156-DAL: Determination of Pyridoxal-5-Phosphate in Human Plasma by LC/MS/MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.7	[redacted], et al.	PPI-ENB-010: Determination of Pyrophosphate (PPi) Levels in Patients Treated with Asfotase Alfa (Studies ENB-010-10)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
5.3.1.4.8	[redacted]	315268: A Study for the Quantitative Determination of Pyrophosphate (PPi) Concentration in Human Plasma Samples Using a PPi Assay in Support of Clinical Study ENB-009-10	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.9	[redacted]	FYW: Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-Asfotase Alfa Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.10	[redacted]	OYY: An Enzymatic Activity Assay for the Detection of Neutralizing Anti-ENB-0040 Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
5.3.1.4.11	[redacted]	YWV: Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-Asfotase Alfa Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.12	[redacted], et al.	P11157-DAM: Determination of Asfotase Alfa Activity in Human Serum Samples from a Long-Term Safety and Efficacy Study	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.13	[redacted]	NYY: An Enzymatic Activity Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies Against Asfotase Alfa in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.14	[redacted]	[redacted]: Determination of ENB-0040 Activity in Human Serum Samples from a Randomized, Open-Label, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Historical Control Clinical Study	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.15	[redacted]	NUV: Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-Asfotase Alfa Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.16	[redacted]	VUV: Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-Asfotase Alfa Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.17	[redacted]	315294: Study for the Quantitative Determination of Pyrophosphate (PPi) Concentration in Human Plasma Samples Using a PPi Assay in Support of Clinical Study ENB-010-10	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.18	[redacted]	[redacted]: Determination of Asfotase Alfa Activity in Human Serum Samples from a Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics Study	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
5.3.1.4.19	[redacted]	P11138-CZS: Determination Of Pyridoxal-5-Phosphate in Human Plasma by LC/MS/MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.20	[redacted]	[redacted]: Asfotase Alfa Activity Analysis in Human Serum for Project 151-018S	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.21	[redacted]	OUV: Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-Asfotase Alfa Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.22	[redacted]	[redacted]: Asfotase Alfa Activity Analysis in Human Serum for Project 151-018S ENB-002-08 and ENB-003-08	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.23	[redacted]	[redacted]: Determination of ENB-0040 Activity in Human Serum Samples from a Multicenter, Open-Label Clinical Study	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.24	[redacted]	PPI-ENB-002-003: Determination of Pyrophosphate (PPi) Levels in Patients Treated with ENB-0040 (Asfotase Alfa) (Studies ENB-002-08 and ENB-003-08)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
5.3.1.4.25	[redacted]	315307: A Study for the Quantitative Determination of Pyrophosphate (PPi) Concentration in Human Plasma Samples Using a PPi Assay in Support of Clinical Study ENB-003-08	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.26	[redacted]	[redacted]: Determination of Asfotase Alfa Activity in Human Serum Samples from a Long-Term Safety and Efficacy Study	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
5.3.1.4.27	[redacted]	[redacted]: Determination of Asfotase Alfa Activity in Human Serum Samples from an Extension Study of Asfotase Alfa	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.28	[redacted]	PPI-ENB-006-008: Determination of Pyrophosphate (PPi) Levels in Patients Treated with ENB-0040 (Asfotase Alfa) (Studies ENB-006-09 and ENB-008-10)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
5.3.1.4.29	[redacted]	PYY: An Enzymatic Activity Assay for the Detection of Neutralizing Anti-ENB-0040 Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.30	[redacted]	VAL-2008-498VR: Enzymatic Assay for ENB-0040 in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.31	[redacted]	[redacted] Validation Report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.32	[redacted]	[redacted]: Project 151G Sample Analysis Report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.33	[redacted]	[redacted]: Validation of an Enzyme Activity Assay for Determination of ENB-0040 Activity in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.34	[redacted]	[redacted]: Cross-Validation of Two Validated Assay Methods for the Quantitative Determination of Asfotase Alfa Activity in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.35	[redacted]	ABC 80111 Rev. 5 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
5.3.1.4.36	[redacted], et. al.	RD0277: Quantitation of Pyridoxal-5-Phosphate in Heparinized Clinical Plasma after Dosing with Asfotase Alfa	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.37	[redacted]	VAL310-R4: Validation of an LC/MS/MS Assay for the Determination of Pyridoxal-5-Phosphate in Human Plasma (EDTA)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.38	[redacted]	315267: Validation of a Pyrophosphate (PPi) Assay for the Quantitative Determination of Ppi Concentration in Human Plasma Samples	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.39	[redacted]	315305: Comparison Study for the Quantitative Determination of Pyrophosphate (PPi) Concentration in Human Plasma Samples Using a Ppi Assay in Support of Clinical Studies ENB-003-08 and ENB-010-10	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.40	[redacted]	CT-00020: Anti-ENB-0040 in Human Serum by ELISA	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.41	[redacted]	VAL-2008-168P: Anti-ENB-0040 ELISA in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.42	[redacted]	VAL-2008-502VR: Anti-ENB-0040 in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.43	[redacted]	KGV2: Method Validation Report Addendum 1 - Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-ENB-0040 Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	実施場所	掲載誌・その他	資料の区分
5.3.1.4.44	[redacted]	KGV3: Method Validation Report Addendum 3 - ICDIM 86 Version 2.00	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.45	[redacted]	KGV4: Method Validation Report Addendum 1 - Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-Asfotase Alfa Antibodies in Human Serum (Method Validation Report Addendum 1)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.46	[redacted]	MYY2: An Enzymatic Activity Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies Against ENB-0040 in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.47	[redacted]	PBA10-119.8: An enzyme activity assay for the determination of asfotase alfa activity in human serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.48	[redacted]	AP.315267.PPl.14: Pyrophosphate (PPi) assay for the quantitative determination of PPi in human plasma (K2EDTA anticoagulatn with addition of levamisol)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.49	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.50	—	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
5.3.1.4.51	[redacted]	[redacted] Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-Asfotase Alfa Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.52	[redacted]	BAM310-01: Determination of Pyridoxal-5-Phosphate in Human Plasma by LC/MS/MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.53	[redacted]	P11158-DAN: Determination of Pyridoxal-5-Phosphate in Human Plasma by LC/MS/MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.4.54	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc	社内資料	評価
5.3.1.4.55	[redacted]	[redacted]: An enzymatic activity assay for the detection of Enb-0040 in human serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.1.5 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書						
5.3.3.5.1	[redacted]	Comparison of Exposure and Response Following Asfotase Alfa Administration between Japanese and Non-Japanese Patient Populations	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						
5.3.4.2.1	[redacted], et al.	PK-REPORT: Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
5.3.4.2.2	[redacted]	AXN100102EGFR: Renal Function and Asfotase Alfa Clearance	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1	[redacted]	ENB-006-09: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Historical Control Study of the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ENB-0040 (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children with Hypophosphatasia (HPP) and ENB-008-10: Extension Study of Protocol ENB-006-09 Evaluating the Long-Term Safety and Efficacy of ENB-0040 (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children with Hypophosphatasia (HPP)	2009 年 9 月 [redacted] 日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc	社内資料	評価
5.3.5.1.2	[redacted]	ENB-009-10: A Randomized, Open-Labelel, Multicenter, Multinational, Dose-Ranging, Concurrent Control Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ENB-0040 (Humen Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Adolescents and Adults with Hypophosphatasia (HPP)	2010 年 6 月 [redacted] 日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc	社内資料	評価
5.3.5.1.3	[redacted]	ENB-011-10: A Retrospective, Non-Interventional Epidemiologic Study of the Natural History of Patients with Severe Perinatal and Infantile Hypophosphatasia (HPP)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2.1	[redacted]	ENB-001-08: A Multicenter, Open-Label, Dose-Escalating Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacology of Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein (ENB-0040) in Adults with Hypophosphatasia	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Enobia Pharma Inc.	社内資料	評価
5.3.5.2.2	[redacted]	ENB-002-08: A multicenter, open-label study of the safety, tolerability, and pharmacology of Study ENB-0040 (Enobia's human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in up to 10 severely affected patients with infantile hypophosphatasia (HPP) and ENB-003-08: Extension study of ENB-0040 (human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase fusion protein) in severely affected infants and young children with hypophosphatasia (HPP)	2008 年 10 月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc	社内資料	評価
5.3.5.2.3	[redacted]	ENB-010-10: An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Infants and Children ≤5 Years of Age with Hypophosphatasia (HPP): Interim Clinical Study Report	2010 年 7 月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
5.3.5.2.4	—	ENB-010-10: An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Infants and Children ≤5 Years of Age with Hypophosphatasia (HPP): Interim Clinical Study Report (Japanese Patient Data, Table14, Listing 16)	2010 年 7 月 [redacted] 日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc	社内資料	評価
5.3.5.2.5	—	ENB-010-10: An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Infants and Children ≤5 Years of Age with Hypophosphatasia (HPP): Interim Safety Update for Patients Enrolled in Japan who Received Asfotase Alfa Treatment for a Minimum of 48 Weeks	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc	社内資料	評価
5.3.5.2.6	—	ENB-010-10: An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Asfotase Alfa (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Infants and Children ≤5 Years of Age with Hypophosphatasia (HPP): Overall Survival Full Analysis Set Data (Table 14.2.2.16)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	—	Primary Tables for Safety Summary 1	—	—	社内資料	評価

資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	実施場所	掲載誌・ その他	資料の 区分
5.3.5.3.2		Primary Tables for Safety Summary 2			社内資料	評価
5.3.5.3.3	—	Pediatric Safety Tables [redacted]	—	—	社内資料	評価
5.3.5.3.4	—	Primary Table for Efficacy Summary	—	—	社内資料	評価
5.3.5.3.5	—	Pediatric Efficacy Tables [redacted]	—	—	社内資料	評価
5.3.5.3.6	—	Patient Level Immunogenicity Plot - Plot 1 and 2	—	—	社内資料	評価
5.3.5.3.7	—	Statistical Analysis Plan	—	—	社内資料	評価
5.3.5.4 その他の試験報告書						
5.3.5.4.1	—	[redacted]	—	Alexion Pharmaceuticals, Inc	社内資料	参考
5.3.5.4.2	[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社外資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—

5.4 参考文献

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
5.4.1	American Thoracic Society	ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test	Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:111-7
5.4.2	Anderson J. B, et al.	Size, Myths and the Clinical Pharmacokinetics of Analgesia in Paedriatric Patients	Clin Pharmacokinet. 1997 Nov;33(5):313-27
5.4.3	Anderson J. B, et al.	Paracetamol Plasma and Cerebrospinal Fuid Pharmacokinetics in Children	Br J Clin Pharmacol. 1998 Sep;46(3):237-43
5.4.4	Anderson J. B, et al.	A Model for Size and Age Changes in the Pharmacokinetics of Paracetamol in Neonates, Infants and Children	Br J Clin Pharmacol. 2000 Aug;50(2):125-34
5.4.5	Baumgartner-S. S, et al.	Pyridoxine Responsive Seizures as the First Symptom of Infantile Hypophosphatasia Caused by Two novel Missense Mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene	Bone. 2007;40(6):1655-61
5.4.6	Bayley N	Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition (Bayley-III)	Harcourt Assessment (2006)
5.4.7	Bernard GW	Ultrastructural Localization of Alkaline Phosphatase in Initial Intramembranous Osteogenesis	Clin Orthop Relat Res 218-225, 1978
5.4.8	Binkley JM, et al	The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): Scale Development, Measurement Properties, and Clinical	Phys Ther. 1999;79:371-83
5.4.9	Bohannon W. R, et al.	Reference Value for Adult Grip Stength Measured with a Jamar Dynamometer: A Descriptive Meta-Analysis	Physiotherapy 92 (2006) 11‐15
5.4.10	Bohannon W. R	Reference Values for Extremity Muscle Strength Obtained by Hand-Held Dynamometry from Adults Aged 20 to 79 Years	Arch Phys Med Rehabil. 1997 Jan;78(1):26-32

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
5.4.11	Brinkmann JR	Comparison of a Hand-Held and Fixed Dynamometer in Measuring Strength of Patients With Neuromuscular Disease	J Orthop Sports Phys Ther. 1994;19(2):100-4
5.4.12	Bruininks RH, et al.	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2)	Pearson Assessments; 2005
5.4.13	Cahill	Infantile Hypophosphatasia: Transplantation Therapy Trial Using Bone Fragments and Cultured Osteoblasts	J Clin Endocrinol Metab. 2007 Aug;92(8):2923-30
5.4.14	Camp VM, et al.	Radioenzymatic Assay for Direct Measurement of Plasma Pyridoxal-5'-Phosphate	Clin Chem. 1983: 29 (4) p642-644
5.4.15	Caswell AM	Hypophosphatasia and the Extracellular Metabolism of Inorganic Pyrophosphate: Clinical and Laboratory Aspects	Crit Rev Clin Lab Sci. 1991;28(3):175-232
5.4.16	Chetta A, et al	Reference Values for the 6-min Walk Test in Healthy Subjects 20-50 Years Old	Respir Med. 2006 Sep;100(9):1573-8. Epub 2006 Feb 7
5.4.17	Chodirker N. B, et al	Hyperphosphatemia in Infantile Hypophosphatasia: Implications for Carrier Diagnosis and Screening	Am. J. Hum. Genet. 46:280-285, 1990
5.4.18	Cleeland CS	Pain Assessment: Global Use of the Brief Pain Inventory	Ann Acad Med Singapore. 1994;23:129-38
5.4.19	Collmann H, et al.	Neurosurgical Aspects of Childhood Hypophosphatasia	Childs Nerv Syst. 2009;25(2):217-23
5.4.20	Daltroy LH	The POSNA Pediatric Musculoskeletal Functional Health Questionnaire: Report on Reliability, Validity, and Sensitivity to Change	J Pediatr Orthop. 1998 Sep-Oct;18(5):561-71

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
5.4.21	Dayneka NL	Comparison of Four Basic Models of Indirect Pharmacodynamic Responses	J Pharmacokinet Biopharm. 1993; Aug;21(4):457-78
5.4.22	De Jong T, et al.	Audiological Profile of Children and Young Adults With Syndromic and Complex Craniosynostosis	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;137(8):775-8
5.4.23	De Smet L, et al.	Grip Strength in Children	J Pediatr Orthop B. 2001 Oct;10(4):352-4
5.4.24	Deeb AA, et al.	Infantile Hypophosphatasia: Disappointment Results of Treatment	Acta Paediatr. 2000;89(6):730-3
5.4.25	Dempster H, et al.	The Clinical Meaning of Functional Outcome Scores in Children With Juvenile Arthritis	Arthritis Rheum. 2001:44(8):1768-74
5.4.26	Drake T. M, et al	Editorial: Bone-Targeted Replacement Therapy for Hypophosphatasia	J Bone Miner Res. 2008 Jun;23(6):775-6
5.4.27	Eek N. M, et al	Isometric Muscle Torque in Children 5 to 15 Years of Age: Normative Data	Arch Phys Med Rehabil. 2006 Aug;87(8):1091-9
5.4.28	Enright L. P, et al	Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults	Am J Respir Crit Care Med. 1998 Nov;158(5 Pt 1):1384-7.
5.4.29	Ette I. E, et al	Population Pharmacokinetic Modeling: The Importance of Informative Graphics	Pharm Res. 1995 Dec;12(12):1845-55
5.4.30	Fallon D. M, et al	Hypophosphatasia Clinicopathologic Comparison of the Infantile, Childhood, and Adult Forms	Medicine (Baltimore). 1984 Jan;63(1):12-24.

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
5.4.31	Fedde N. K, et al.	Alkaline Phosphatase Knock-Out Mice Recapitulate the Metabolic and Skeletal Defects of Infantile Hypophosphatasia	Bone Miner Res. 1999 Dec;14(12):2015-26
5.4.32	Feldman BM, et al	Measuring Disability in Juvenile Dermatomyositis: Validity of the Childhood Health Assessment Questionnaire	J Rheumatol 1995;22:326‐31
5.4.33	—	Peabody Development Motor Scales Examiner Manual 2nd Edition	PRO-ED, Inc. (2000)
5.4.34	Fraser D	Hypophosphatasia	Am J Med. 1957;22(5):730-46
5.4.35	Gagnon C, et al.	Lack of Sustained Response to Teriparatide in a Patient with Adult Hypophosphatasia	J Clin Endocrinol Metab. 2010 Mar;95(3):1007-12
5.4.36	Geiger R, et al.	Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents	J Pediatr. 2007;150:395-399
5.4.37	Gelman A, et al.	Bayesian Data Analysis	Statist. Med. 2004; 23:3397‐3403
5.4.38	Gibbons J. W, et al.	Reference Values for a Multiple Repetition 6-Minute Walk Test in Healthy Adults Older Than 20 Years	J Cardiopulm Rehabil. 2001 Mar-Apr;21(2):87-93
5.4.39	Girschick J. H, et al.	Treatment of Childhood Hypophosphatasia with Nonsteroidal	Bone. 1999 Nov;25(5):603-7
5.4.40	Girschick J. H, et al.	Effective NSAID Treatment Indicates that Hyperprostaglandinism is Affecting the Clinical Severity of Childhood Hypophosphatasia	Orphanet J Rare Dis. 2006 Jun 28;1:24.

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
5.4.41	Girschick J. H, et al.	Long-Term Follow-Up of Bone Mineral Density in Childhood Hypophosphatasi	Joint Bone Spine. 2007 May;74(3):263-9
5.4.42	Glorieux F.H, et al.	Normative Data for Iliac Bone Histomorphometry in Growing Children	Bone. 2000;26(2):103-9
5.4.43	Gobburu S. V. J, et al.	Application of Resampling Techniques to Estimate Exact Significance Levels for Covariate Selection during Nonlinear Mixed Effects Model Building: Some Inferences	Pharm Res. 2002 Jan;19(1):92-8
5.4.44	Greenberg CR, et al.	A Homoallelic Gly317 - Asp Mutation in ALPL Causes the Perinatal (Lethal) Form of Hypophosphatasia in Canadian Mennonites	Genomics. 1993;17(1):215-7
5.4.45	Hankinson L. J, et al	Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population	Am J Respir Crit Care Med. 1999 Jan;159(1):179-87.
5.4.46	Haraikawa M, et al.	A Study of the Association between Serum Bone-Specific Alkaline Phosphatase and Serum Phosphorus concentration or Dietary Phosphorus Intake	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2012;58(6):442-5.
5.4.47	Harrell E. F	Regression Modeling Strategies with Applications to Linear	Springer-Verlag New York, Inc., 2001
5.4.48	Hennekam CM R	Care for Patients with Ultra-Rare Disroders	Eur J Med Genet. 2011 May-Jun;54(3):220-4.
5.4.49	Holford N, et al.	A Pharmacokinetic Standard for Babies and Adults	J Pharm Sci. 2013 Sep;102(9):2941-52
5.4.50	Horwitz M. E, et al.	Isolated Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Cells Engraft and Stimulate Growth in Children with Osteogenesis Imperfecta	Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Jun 25;99(13):8932-7

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
5.4.51	Huber Am, et al.	Validation of the Childhood Health Assessment Questionnaire in the Juvenile Idiopathic Myopathies	J Rheumatol. 2001;28:1106‐11
5.4.52	[redacted]	[redacted]	Alexion Pharmaceuticals, Inc
5.4.53	[redacted]	[redacted]	Alexion Pharmaceuticals, Inc
5.4.54	Jonasson N. E, et al.	Automated Covariate Model within NONME	Pharm Res. 1998 Sep;15(9):1463-8
5.4.55	Kallen B, et al.	Monitoring Dominant Germ Cell Mutations Using Skeletal Dysplasias Registered in Malformation Registries: An International Feasibility Study	Int J Epidemiol. 1993 Feb;22(1):107-15
5.4.56	Kasugai S, et al.	Selective Drug Delivery System to Bone: Small Peptide (Asp)6 Conjugation	J Bone Miner Res 2000; 15:936 ‐943
5.4.57	Kontermann	Therapeutic Proteins-Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives	Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives, First Edition 2012
5.4.58	Kozlenkov A, et al.	Function Assignment to Conserved Residues in Mammalian Alkaline Phosphatases	J Biol Chem. 2002 Jun 21;277(25):22992-9.
5.4.59	Kuczmarski J. R, et al.	CDC Growth Charts United States	Vital Health Stat 11. 2002 May;(246):1-190
5.4.60	Latus J, et al.	Incidence of and Risk factors for Hungry Bone Syndrome in 84 Patients with Secondary Hyperparathyroidism	Int J Nephrol Renovasc Dis. 2013 Jul 8;6:131-7

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
5.4.61	Leung W. C. E, et al.	Outcome of Perinatal Hypophosphatasia in Manitoba Mennonites: A Retrospective Cohort Analysis	JIMD Rep. 2013;11:73-8
5.4.62	Litmanovitz I, et al.	Glu274Lys/Gly309Arg Mutation of the Tissue-nonspecific Alkaline Phosphatase Gene in Neonatal Hypophosphatasia Associated with Convulsions	J Inherit Metab Dis. 2002 Feb;25(1):35-40
5.4.63	Mandema W. J, et al.	Building Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Models. I Models for Covariate Effects	J Pharmacokinet Biopharm. 1992 Oct;20(5):511-28
5.4.64	Marshall A. W, et al.	Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls	Arch Dis Child. 1969 Jun;44(235):291-303
5.4.65	Marshall A. W, et al.	Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys	Arch Dis Child. 1970 Feb;45(239):13-23.
5.4.66	Matos V, et al.	Urinary Phosphate/Creatinine, Calcium/Creatinine, and Magnesium/Creatinine Ratios in a Healthy Pediatric Population	J Pediatr. 1997 Aug;131(2):252-7.
5.4.67	Mazzone E, et al.	2010, North Star Ambulatory Assessment, 6-Minute Walk Test and Timed Items in Ambulant Boys with Duchenne Muscular Dystrophy	Neuromuscul Disord. 2010;20(11):712-6
5.4.68	Mazzone E, et al.	Functional Changes in Duchenne Muscular Dystrophy	Neurology 2011;77(3):250-6.
5.4.69	McDonald M. C, et al.	The 6-Minute Walk Test as a New Outcome Measure in Duchenne Muscular Dystrophy	Muscle Nerve. 2010 Apr;41(4):500-10.
5.4.70	McDonald M. C, et al.	The 6-Minute Walk Test in Duchenne/Becker Muscular Dystrophy Longitudinal Observations	Muscle Nerve. 2010 Dec;42(6):966-74

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
5.4.71	Meiorin S, et al.	Validation of the Childhood Health Assessment Questionnaire in Active Juvenile Systemic Lupus Erythematosus	Arthritis Rheum 2008;59:1112‐9
5.4.72	Metz P. M	Determining Urinary Calcium/Creatinine Cut-Offs for the Paediatric Population Using Published Data	Ann Clin Biochem. 2006 Sep;43(Pt 5):398-401
5.4.73	Millan L. J, et al.	2007, Enzyme Replacement Therapy for Murine Hypophosphatasia	—
5.4.74	Millan L. J, et al.	2008, Enzyme Replacement Therapy for Murine Hypophosphatasia	—
5.4.75	Millan L. J, et al.	Hypophosphatasia - Pathophysiology and Treatment	Actual Osteol. 2012;8(3):164-82
5.4.76	Miller R. M, et al.	General Considerations for Lung Function Testing	Eur Respir J. 2005 Jul;26(1):153-61
5.4.77	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5.4.78	Mire-Sluis R. A, et al.	Recommendations for the Design and Optimization of Immunoassays Used in the Detection of Host Antibodies against Biotechnology Products	J Immunol Methods. 2004 Jun;289(1-2):1-16.
5.4.79	Mire-Sluis R. A, et al.	Mild Autosomal Dominant Hypophosphatasia	Am J Med Genet. 1999 Oct 29;86(5):410-5.
5.4.80	Mornet E	Orphanet Journal of Rare Hypophosphatasia	Orphanet J Rare Dis. 2007 Oct 4;2:40

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
5.4.81	Mornet E	Hypophosphatasia	Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008 Mar;22(1):113-27
5.4.82	Mornet E, et al	A Molecular-Based Estimation of the Prevalence of Hypophosphatasia in the European Population	Ann Hum Genet. 2011 May;75(3):439-45
5.4.83	Mornet E, et al	Clinical Utility Gene Card for Hypophosphatasia	Eur J Hum Genet. 2011 Mar;19(3).
5.4.84	Mornet E	The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutations Database	—
5.4.85	Morris DC, et al.	Immunolocalization of Alkaline Phosphatase in Osteoblasts and Matrix Vesicles of Human Fetal Bone	Bone Miner 19:287-298, 1992
5.4.86	Mumm S, et al.	Denaturing Gradient Gel Electrophoresis Analysis of the Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Isoenzyme Gene in Hypophosphatasia	Mol Genet Metab. 2002 Feb;75(2):143-53.
5.4.87	Murshed M, et al.	Unique Coexpression in Ostereoblast of Broadly Expressed Genes Accounts for the Spatial Restriction of ECM Mineralization to Bone	Genes Dev. 2005 May 1;19(9):1093-104
5.4.88	Narisawa S, et al.	Inactivation of Two Mouse Alkaline Phosphatase Genes and Establishment of a Model of Infantile Hypophosphatasia	Dev Dyn. 1997 Mar;208(3):432-46.
5.4.89	Nedelman R. J, et al.	Diagnostics for Confounding in PK/PD Models for Oxcarbazepine	Statist. Med. 2007; 26:290‑308
5.4.90	—	Nice Citizen Council Report Ultra Orphan Drugs London, November 2004	—

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
5.4.91	—	NIMS, 1996, Muscular Weakness Assessment: Use of Normal Isometric Strength Data	Arch Phys Med Rehabil. 1996 Dec;77(12):1251-5.
5.4.92	Nishioka T, et al.	Enhancement of Drug Delivery to Bone: Characterization of Human Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Tagged with an Acidic Oligopeptide	Mol Genet Metab. 2006;88(3):244-55
5.4.93	Nunes M, et al.	Pyridoxine-Dependent Seizures Associated With Hypophosphatasia in a Newborn	J Child Neurol. 2002;17(3):222-4
5.4.94	Oeffinger D, et al.	Outcome Tools Used for Ambulatory Children with Cerebral Palsy: Responsiveness and Minimum Clinically Important Differences	Dev Med Child Neurol. 2008;50(12):918-25
5.4.95	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5.4.96	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5.4.97	Orioli M. I, et al.	The Birth Prevalence Rates for Skeletal dysplasias	J Med Genet. 1986 Aug;23(4):328-32.
5.4.98	Orton C. N, et al.	Unique Disease Heritage of the Dutch-German Mennonite Population	Am J Med Genet A. 2008 Apr 15;146A(8):1072-87
5.4.99	Ostchega Y	Resting Pulse Rate Reference Data for Children, Adolescents, and adults: United States, 1999-2008.	Natl Health Stat Report. 2011 Aug 24;(41):1-16.
5.4.100	Parfitt M. A	Vitamin D and the Pathogenesis of Rickets and Osteomalacia	Vitamin D, 2nd Edition 2005, Elesvier, Inc.

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
5.4.101	Pauli M. R, et al.	Mild Hypophosphatasia Mimicking Severe Osteogenesis Imperfecta In Utero: Bent but Not Broken	Am J Med Genet. 1999 Oct 29;86(5):434-8
5.4.102	Poulsen M. O, et al.	Calculation and Application of Coverage Intervals for Biological Reference Values	Pure & Appl. Chem., Vol. 69, No. 7, pp. 1601-161 1, 1997
5.4.103	Rasmussen A. S, et al	Epidemiology of Osteochondrodysplasias: Changing Trends Due to Advances in Prenatal Diagnosis	Am J Med Genet. 1996 Jan 2;61(1):49-58
5.4.104	Recker RR, et al.	Static and Tetracycline-Based Bone Histomorphometric Data from 34 Normal Postmenopausal Females	J Bone Min Res. 1988;3(2):133‑44
5.4.105	Ribbing J, et al	Power Selection Bias and Predictive Performance	J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2004 Apr;31(2):109-34
5.4.106	Rockman-Greenberg C	Hypophosphatasia	Pediatr Endocrinol Rev. 2013;10(2):380-8
5.4.107	Rodriguez E	Respiratory Mechanics in an Infant With Perinatal Lethal Hypophosphatasia Treated With Human Recombinant Enzyme Replacement Therapy	Pediatr Pulmonol. 2012 Sep;47(9):917-22
5.4.108	Rogers A. K, et al.	IgG Fc Receptor III Homologues in Nonhuman Primate Species: Genetic Characterization and Ligand Interactions	J Immunol. 2006 Sep 15;177(6):3848-56
5.4.109	Roxburgh ST	Atypical Retinitis Pigmentosa with Hypophosphatasia	Trans Ophthalmol Soc UK. 1983;103(Pt 5);513-6
5.4.110	Russell G. G. R	Excretion Inorganic Pyrophosphate in Hypophosphatasia	Lancet. 1965 Sep 4;2(7410):461-4

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
5.4.111	Sampson HA, et al.	Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis- Summary Report	Ann Emerg Med. 2006;47(4):373-80
5.4.112	Schwartzl, et al J. G.	The Use of Plasma Creatinine Concentration for Estimating Glomerular Filtration Rate in Infants, Children, and Adolescents	Pediatr Clin North Am. 1987 Jun;34(3):571-90.
5.4.113	Seshia S. S	Myopathy with Hypophosphatasia	Arch Dis Child. 1990 Jan;65(1):130-1.
5.4.114	Shankar G, et al	Recommendations for the Validation of Immunoassays Used for Detection of Host Antibodies against Biotechnology Product	J Pharm Biomed Anal. 2008 Dec 15;48(5):1267-81
5.4.115	Sharma A	Characterization of Four Basic Models	J Pharmacokinet Biopharm. 1996 Dec;24(6):611-35.
5.4.116	Soliman T. A, et al.	Linear Growth in Relation to the Circulating Concentrations of Insulin like Growth Factor I, Parathyroid Hormone	Metabolism. 2008 Jan;57(1):95-102.
5.4.117	Solway S, et al.	A Qualitative Systematic Overview of the Measurement Properties of Functional Walk Tests Used in the Cardiorespiratory Domain	Chest. 2001 Jan;119(1):256-70
5.4.118	Spencer D. A. J	Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria in Pregnancy Case Report	Br J Obstet Gynaecol. 1980 Mar;87(3):246-8
5.4.119	Stoll C	Birth Prevalence Rates of Skeletal Dysplasias	Clin Genet. 1989 Feb;35(2):88-92.
5.4.120	Thacher T. D, et al.	Radiographic Scoring Method for the Assessments of the Severity of Nutritional Rickets	J Trop Pediatr 2000 46(3):132-139

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
5.4.121	Turan S, et al.	Serum Alkaline Phosphatase Levels in Healthy Children and Evaluation of Alkaline Phosphatase z-scores in Different Types of Rickets	J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2011;3(1):7-11
5.4.122	Wahlby U, et al.	Assessment of Actual Significance Covariate	J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2001 Jun;28(3):231-52.
5.4.123	Wahlby U, et al.	Reply to the Commentary	J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2002 Aug;;29(4): 411-412.
5.4.124	Whyte P. M, et al.	Infantile Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy by Intravenous Infusion of Alkaline Phosphatase-Rich Plasma from Patients with Paget Bone Disease	J Pediatr 101:379-386, 1982
5.4.125	Whyte P. M, et al.	Enzyme Replacement Therapy for Infantile Hypophosphatasia Attempted by Intraenous Infusions of Alkaline Phosphatase-Rich Paget Plasma: Results in Three Additional Patients	J Pediatr 105:926-933, 1984
5.4.126	Whyte P. M	Hypophosphatasia and the Role of Alkaline Phosphatase in Skeletal Mineralization	Endocr Rev. 1994;15(4):439-61
5.4.127	Whyte P. M	Hypophosphatasia	2001 McGraw-Hill Companies
5.4.128	Whyte P. M	2002, Endocrinology and Diabetes	2002 Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes
5.4.129	Whyte P. M	Heritable Forms of Rickets and Osteomalacia	2002 Wiley-Liss, Inc. Connective Tissuea and Its Heritable Disorders, P765-787
5.4.130	Whyte P. M, et al.	Marrow Cell Transplantation for Infantile Hypophosphatasia	J Bone Miner Res. 2003 Apr;18(4):624-36.

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
5.4.131	Whyte P. M	Adult Hypophosphatasia Treated with Teriparatide	J Clin Endocrinol Metab. 2007 Apr;92(4):1203-8
5.4.132	Whyte P. M	Atypical Femoral Fractures, Bisphosphonates, and Adult Hypophosphatasia	J Bone Miner Res. 2009 Jun;24(6):1132-4
5.4.133	Whyte P. M, et al.	Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia	N Engl J Med. 2012 Mar 8;366(10):904-13
5.4.134	Whyte P. M	Hypophosphatasia - Chapter 28 Pediatric Bone Biology 2nd Edition	London, UK, Academic Press; 2012: pp. 771-94.
5.4.135	Whyte P. M	Hypophosphatasia	San Diego, CA, Academic Press;2013:337-60
5.4.136	[redacted]	[redacted]	—
5.4.137	Wilson G. J	Methods for Administering Agents and Detecting Malformations in Experimental Animals-Methods of Administering	The Universityof Chicago Press, 1965 Teratology
5.4.138	Yano Y, et al.	Evaluating Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Models Using the Posterior Predictive Check	J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2001 Apr;28(2):171-92
5.4.139	Yokogawa K, et al.	Selective Delivery of Estradiol to Bone by Aspartic Acid Oligopeptide and Its Effects on Ovariectomized Mice	Endocrinology. 2001 Mar;142(3):1228-33
5.4.140	Mornet E, et al	Hypophosphatasia	Gene Review (Interne) 2011 Nov.
5.4.141	Ohzono, K, et al.	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 21～23 年度　総合研究報告書	平成 24 年(2012 年)3 月

資料番号	著者名	表題	掲載誌・その他
5.4.142	Orton	Unique disease heritage of the Dutch-German Mennonite population	Am J Med Genet A 2008. 146A(8):1072-1087.
5.4.143	—	[redacted]	[redacted]
5.4.144	—	[redacted]	[redacted]
5.4.145	—	[redacted]	[redacted]
5.4.146	Henricson	The 6 minute walk test and person- reported outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over 1 year.	PLoS Curr. 2012 January 25 [revised 2012 February 2]; 4
5.4.147	McDonald	The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchene muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study.	Muscle Nerve. 2013 Sep;48(3):357-68.
5.4.148	Deng R.	Monoclonal antibodies: what are the pharmacokinetic and pharmacodynamics considerations for drug development?	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012 Feb; 8(2): 141-60

提出すべき資料がない項目リスト

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書
- 4.2.1 薬理試験
  - 4.2.1.2 副次的薬理試験
  - 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2 薬物動態試験
  - 4.2.2.5 排泄
  - 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
- 4.2.3 毒性試験
  - 4.2.3.3 遺伝毒性試験
  - 4.2.3.4 がん原性試験
  - 4.2.3.7 その他の毒性試験

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書
- 5.3 臨床試験報告書
  - 5.3.1 生物薬剤学試験報告書
    - 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
    - 5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
    - 5.3.1.5 生物学的及び理化学的分析法検討報告書
  - 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
  - 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
    - 5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書
    - 5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
    - 5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書
    - 5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書
  - 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
    - 5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
  - 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
  - 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録