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 2 部 CTD の概要
2.5 臨床に関する概括評価

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
略号一覧表 6
2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 化学名及び構造 8
2.5.1.2 提案する適応症 8
2.5.1.3 剤形、投与経路及び投与法 8
2.5.1.4 低ホスファターゼ症の概要 8
2.5.1.5 製品開発の根拠 10
2.5.1.6 臨床開発プログラム 10
2.5.1.7 投与法 15
2.5.1.8 安全性及び有効性の評価項目 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.2.1 剤形 17
2.5.2.2 組成 17
2.5.2.3 絶対バイオアベイラビリティ及び PK に影響する製剤因子 17
2.5.2.4 相対バイオアベイラビリティの評価 19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 21
2.5.3.1 ALXN1215 の薬理及び PK-PD 関係を解析する評価項目 21
2.5.3.2 ALXN1215 の薬物動態 21
2.5.3.2.1 シミュレーション 23
2.5.3.2.2 薬物動態のまとめ 24
2.5.3.3 ALXN1215 の薬物動態･薬力学 25
2.5.3.3.1 全般的アプローチ 25
2.5.3.3.2 典型的な患者特性の定義及びシミュレーション条件 25
2.5.3.3.3 生化学的基質及び臨床評価項目の PK-PD 解析 25
2.5.3.3.3.1 Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査第 2 版（BOT-2）及び 6 分間歩行距離パーセント予測値 26
2.5.3.3.3.2 周産期型／乳児期型 HPP 患者での全生存期間に関する曝露量-応答関係 28
2.5.3.3.4 有害事象に関する曝露量-応答関係 28
2.5.3.4 未成人 HPP 患者における ALXN1215 の用法･用量の妥当性 28
2.5.3.5 曝露量-応答の総括及び用法･用量の妥当性 29
2.5.4 有効性の概括評価 31
2.5.4.1 試験の概括評価 31
2.5.4.2 有効性の評価方法 31
2.5.4.3 有効性の結果 35
2.5.4.3.1 患者背景及び HPP 関連既往歴 –ALXN1215 投与患者全体 35
2.5.4.3.2 有効性評価項目別の有効性の結果 35
2.5.4.3.2.1 生化学的パラメータ 35

2.5.4.3.2.2 骨格系 36
2.5.4.3.2.2.1 骨石灰化 37
2.5.4.3.2.2.2 くる病重症度（骨石灰化、構造及び成長） 38
2.5.4.3.2.2.3 成長 42
2.5.4.3.2.3 身体機能、歩行、強度 44
2.5.4.3.2.3.1 BSID-III 粗大運動尺度 44
2.5.4.3.2.3.2 6 分間歩行検査（6MWT） 46
2.5.4.3.2.3.3 BOT-2 48
2.5.4.3.2.4 障害度及び疼痛 50
2.5.4.3.2.4.1 PODCI 移動性及び運動性 50
2.5.4.3.2.4.2 CHAQ 障害度 53
2.5.4.3.3 ENB-009-10 試験（13～66 歳、19 例）における有効性 54
2.5.4.3.3.1 患者背景及び HPP 関連既往歴 55
2.5.4.3.3.2 主要評価項目 55
2.5.4.3.3.3 副次／探索的評価項目 56
2.5.4.3.3.4 ENB-009-10 試験結果の概要 57
2.5.4.4 有効性全般のまとめ 57
2.5.4.5 ALXN1215 を投与した HPP 患者と未治療既存対照患者との比較解析 58
2.5.4.5.1 重度乳児型 HPP 患者における生存期間 58
2.5.4.5.2 ALXN1215 を投与した小児型 HPP 患者及び既存対照患者におけるくる病重症度 59
2.5.4.5.3 ALXN1215 を投与した小児型 HPP 患者（小児期発症型患者集団）で臨床的に意味のある、くる病重症度改善及び成長改善を認めた割合 60
2.5.4.5.4 ALXN1215 を投与した HPP 患者と未治療既存対照患者との比較解析のまとめ 60
2.5.4.6 データの関連性及び一般的適用性 60
2.5.4.7 既存対照との比較 61
2.5.4.8 効果持続期間 61
2.5.4.9 推奨用量に関する臨床情報 61
2.5.4.9.1 薬物曝露 61
2.5.4.9.1.1 曝露量-応答関係の解析 61
2.5.4.9.2 推奨用量 61
2.5.4.9.3 効果持続期間 62
2.5.5 安全性の概括評価 62
2.5.5.1 安全性及び忍容性の評価対象の患者集団 62
2.5.5.1.1 患者背景因子及び疾患特性 62
2.5.5.1.1.1 患者背景因子 62
2.5.5.1.1.2 ベースライン疾患特性 62
2.5.5.2 ALXN1215 の曝露の程度 62
2.5.5.3 安全性及び忍容性の評価方法 64
2.5.5.4 安全性結果 65

2.5.5.4.1 有害事象 65
2.5.5.4.1.1 有害事象の概括評価 65
2.5.5.4.1.2 高頻度の有害事象 65
2.5.5.4.1.3 高頻度の有害事象と年齢との関係 65
2.5.5.4.1.4 重篤な有害事象 66
2.5.5.4.1.5 死亡 67
2.5.5.4.1.6 投与関連有害事象 67
2.5.5.4.1.7 その他の重要な有害事象 68
2.5.5.4.1.7.1 投与中止、投与中断、用量調整の原因となった試験治療下で発現した有害事象 68
2.5.5.4.1.7.2 特に注目すべき有害事象 68
2.5.5.4.2 臨床検査所見及び生理学的所見 71
2.5.5.4.2.1 安全性に関連する臨床検査所見 71
2.5.5.4.2.1.1 抗 ALXN1215 抗体及び中和抗体 71
2.5.5.4.2.2 安全性に関するその他の生理学的所見 72
2.5.5.5 ヒトに関係する非臨床所見 72
2.5.5.6 薬効群共通の作用 72
2.5.5.7 賦形剤の有害作用 73
2.5.5.8 特別な集団及び状況における安全性 73
2.5.5.8.1 妊娠中の使用 73
2.5.5.8.2 授乳中の使用 73
2.5.5.8.3 高齢者への使用 73
2.5.5.8.4 小児への使用 73
2.5.5.8.5 肝障害のある患者への使用 73
2.5.5.8.6 腎障害のある患者への使用 73
2.5.5.8.7 薬物乱用、薬物依存及びリバウンド現象の可能性 73
2.5.5.8.8 自動車運転及び機械操作に対する影響 73
2.5.5.8.9 過量投与 73
2.5.5.9 市販後データ 74
2.5.5.10 結論 74
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 75
2.5.6.1 ベネフィットの概要 75
2.5.6.2 リスクの概要 75
2.5.6.3 推奨用法・用量の根拠 76
2.5.6.4 ベネフィット・リスクの概要 76
2.5.6.5 結論 76
2.5.7 参考文献 78

表一覧

表 2.5.3.2.1-1 表 低ホスファターゼ症の診断指針 9
表 2.5.3.2.1-1 終了及び実施中の ALXN1215 臨床試験 12
表 2.5.3.2.1-2 未成人 HPP 患者の自然経過に関するレトロスペクティブ観察試験（周産期型／乳児型サブグループ） 14
表 2.5.2.4-1 臨床開発計画で使用された製造スケールの異なる ALXN1215 製剤ロット 20
表 2.5.2.4-2 [redacted] スケール製剤に対する [redacted] スケール製剤の相対バイオアベイラビリティの推定 20
表 2.5.3.1-1 HPP 臨床開発計画における臨床薬理学的評価に用いた評価項目 21
表 2.5.4.2-1 未成人 HPP 患者における有効性評価に用いた主な評価指標 33
表 2.5.4.3.2.1-1 12 歳以下の小児型 HPP 患者 52 例における TNSALP 基質（PPi 及び PLP）濃度のベースラインからの変化量 36
表 2.5.5.2-1 統合安全性解析の対象とした小児期発症 HPP 患者及び患者集団全体の ALXN1215 への曝露の概要 64

図一覧

図 2.5.1.8-1 未成人 HPP 患者の臨床試験における一連の相互関連評価項目 16
図 2.5.2.3-1 曝露量（Cavg）に対する製剤因子の影響 19
図 2.5.3.2.1-1 異なる共変量の組み合わせによる Cavg（又は Cavg,ss）のシミュレーション 24
図 2.5.3.3.3.1-1 BOT-2（72 週目）及び 6MWT（72 週目）の曝露量-応答関係のシミュレーション 27
図 2.5.4.3.2.2.1-1 12 歳以下の小児期発症型（乳児型及び小児型）HPP 患者におけるベースライン及び 24 週目の全骨量に対する相対オステオイド量（%） 38
図 2.5.4.3.2.2.2-1 12 歳以下の小児期発症型（乳児期発症型及び小児期発症型）HPP 患者におけるくる病重症度（RGI-C）の変化 40
図 2.5.4.3.2.2.3-1 12 歳以下の小児期発症型（乳児型及び小児型）HPP 患者における身長／体重 Z スコアのベースラインからの変化量 43
図 2.5.4.3.2.3.1-1 ALXN1215 を投与した 5 歳以下の全小児 HPP 患者（39 例）における BSID-III 粗大運動機能年齢対応スコア 45
図 2.5.4.3.2.3.2-1 5～12 歳の小児期発症型（乳児型／小児型）HPP 患者における 6MWT 歩行距離及び 6 分間歩行距離パーセント予測値の経時変化 46
図 2.5.4.3.2.3.3-1 12 歳以下の小児型 HPP 患者における BOT-2 走行速度･敏捷性スコアの経時変化 48
図 2.5.4.3.2.4.1-1 5～12 歳の小児型 HPP 患者における PODCI 移動性及び運動性スコア 51
図 2.5.4.3.2.4.2-1 5～12 歳の小児型 HPP 患者における CHAQ 障害度スコア 53
図 2.5.4.3.3.2-1 主要投与期間の PPi 濃度平均（μM）の経時変化 – 最大の解析対象集団 56
図 2.5.4.3.3.2-2 主要投与期間の PLP 濃度平均（ng/mL）の経時変化 – 最大の解析対象集団 56
図 2.5.4.5.1-1 ALXN1215 投与患者及び既存対照患者における全生存期間 59

略号一覧表

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
6MWT	6-minute walk test	6 分間歩行検査
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse events of special interest	注目すべき有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMC	Bone mineral content	骨塩量
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition	Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査、第 2 版
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form	
BSID-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition	
Cavg,ss	Average steady-state concentration	定常状態での平均濃度常
[redacted]	[redacted]	
CHAQ	Child Health Assessment Questionnaire	
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CMC	Chemistry, Manufacturing and Controls	化学、製造及び品質管理
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry	二重エネルギーX 線吸収測定法
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E-R	Exposure-response	曝露-反応
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品日薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HHD	Hand-held dynamometry	徒手筋力測定
HPP	Hypophosphatasia	低ホスタファーゼ症
IAR	Injection-associated reactions	注射関連反応
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ISR	Injection-site reactions	注射部位反応
IV	Intravenous	静脈内
JP	Japanese Pharmacopeia	日本薬局方
KM	Kaplan-Meier	カプラン・マイヤー

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
LEFS	Lower Extremity Functional Scale	
MCID	Minimally clinically important difference	臨床的に意味のある差
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
NOAEL	No observed adverse event level	無毒性量
PD	Pharmacodynamics	薬力学
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PL	Pyridoxal	ピリドキサール
PLP	Pyridoxal-5’-phosphate	ピリドキサール-5'-リン酸
Pop-PK	Population PK	母集団薬物
POSNA PODCI	Pediatric Orthopedic Society of North America’s Pediatric Outcomes Data Collection Instrument	
PP_i	Inorganic pyrophosphate	無機ピロリン酸
PY	Patient year(s)	患者･年
QOL	Quality of life	生活の質
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change	X 線画像所見の全般的変化
RSS	Rickets severity scale	くる病重症度スコア
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SC	Subcutaneous	皮下
SD	Standard deviation	標準偏差
TNSALP	Tissue-nonspecific alkaline phosphatase	組織非特異型アルカリホスファターゼ
TSAC	Total sialic acid content	総シアル酸含量
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
Vdss/F	Apparent volume of distribution at steady state	定常状態での見かけの分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 化学名及び構造

ALXN1215 はヒト遺伝子組換え組織非特異型アルカリホスファターゼ Fc-デカ-アスパラギン酸塩融合タンパク質である。本剤は 726 個のアミノ酸からなる可溶性糖タンパク質であり、ヒト組織非特異型アルカリホスファターゼ（TNSALP）の触媒ドメイン（Swiss-Prot, [redacted]）、ヒト免疫グロブリン（Ig）G1 Fc ドメイン（Swiss-Prot, [redacted]）（精製促進用）及び骨を標的とするデカ-アスパラギン酸ペプチドドメインで構成されている [1)2)]。ALXN1215 は、細胞内での折りたたみ、局在化、ジスルフィド結合及び N 結合型糖鎖形成能を維持しているチャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いて産成される。

2.5.1.2 提案する適応症

ALXN1215（STRENSIQ™）の提案する適応症：***低ホスファターゼ症***

2.5.1.3 剤形、投与経路及び投与法

ALXN1215 製剤は、40 又は 100 mg/mL の ALXN1215、25 mM リン酸ナトリウム及び 150 mM NaCl を pH 7.2～7.6 で含有する滅菌水溶液である。皮下（SC）注射用の単回使用 2 mL ガラスバイアル入り製剤として供給される。ALXN1215 の至適用量は週合計用量 6 mg/kg の皮下注射とし、1 mg/kg の週 6 回投与又は 2 mg/kg の週 3 回投与のいずれかを患者の状態により選択する。

2.5.1.4 低ホスファターゼ症の概要

低ホスファターゼ症（HPP）は、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又は生命に関わる非常に稀な遺伝性疾患である [3)]。HPP の特徴は骨石灰化障害及びリン酸及びカルシウムの調節障害で、これにより骨の変形及び破壊、疼痛及び顕著な筋力低下、呼吸不全、痙攣発作、腎機能障害及び歯の異常など、複数の重要臓器における進行性の障害をきたす。現時点で利用できる承認された HPP 治療薬はない。患者の管理は基本的に対症療法であるが、疾患の進行を抑えることができず、多くの患者の病状は重大である。

HPP の特徴は、無機ピロリン酸（PPi）及びピリドキサール-5'-リン酸（PLP）などの TNSALP 基質の血中濃度が上昇することによる、骨基質の石灰化不全に起因する相互依存的な臨床症状である。PPi の細胞外濃度が高くなることにより、ヒドロキシアパタイトの結晶化の形成が妨げられ、骨石灰化が阻害される。その結果、非石灰化骨基質が顕著に蓄積する。骨基質の石灰化不全により、乳児及び小児患者ではくる病（骨の異常な石灰化、長管骨及び肋骨の変形及び成長障害）を、また年齢に関わらず骨軟化症を来す。また TNSALP は PLP をピリドキサール（PL）に脱リン酸化するが、PL は形質膜を通過して中枢神経系（CNS）に到達する。また TNSALP が欠損すると、痙攣発作の原因となり得るビタミン B_6 の欠乏も生じる。

さらに、歩行困難、脱力、低身長及び日常生活動作の障害など、重度の機能障害が伴うことも多い。またくる病による胸部の変化により胸郭が正常な呼吸機能を維持できなくなり、人工呼吸器への依存や小児期での死亡リスクにつながる。

このため、小児 HPP 患者の死因は主に呼吸不全である。最も重症な小児患者の死亡率は 50～100%である [4)5)6)]。青年期や成人まで生存できた患者では、再発性や非治癒性の骨折、脱力、関節炎、骨折部固定器具の取り外し困難（骨折の再発リスクのため）、疼痛、そして歩行補助器具（車

いす、車輪付き歩行器や杖）の必要性など、長期にわたり続発症が生じる。

本申請に記載する HPP の分類には、18 歳未満で発症する未成人の HPP（周産期型 HPP、乳児型 HPP 及び小児型 HPP を含む）と 18 歳以上で症状が現れる成人型 HPP が含まれる[3)]。

診断指針；

低ホスファターゼ症の診断指針は、日本においては厚生労働省の厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）『低フォスファターゼ症の個別最適治療に向けた基礎的・臨床的検討に関する研究；平成 21～23 年度総合研究報告書(研究代表者　大薗恵一)』（平成 24 年 3 月）[7)]の低フォスファターゼ症の診断指針（表 2.5.3.2.1-1）があり、海外では、Mornet ら[8)]および Whyte ら[9)]によって診断指針が報告されている。それらによると、以下の 3 つが本症診断に有用な項目として提案されている。これらは、先の厚生労働省の診断指針と整合していた。

1. 病歴、診察及び X 線写真をもとにした臨床上の兆候
2. 血清アルカリホスファターゼ(ALP)の低値
3. TNSALP の遺伝子検査による病的変異

表 2.5.3.2.1-1　表　低ホスファターゼ症の診断指針

主症状； 1. 骨石灰化障害 骨単純 X 線所見として骨の低石灰化、長管骨の変形、くる病様の骨幹端不整像 2. 乳歯の早期脱落（4 歳未満の脱落）
主検査所見 1. 血清アルカリホスファターゼ（ALP）値が低い（年齢別正常値に注意）
参考症状 1. ビタミン B_6 依存性痙攣 2. 四肢短縮、変形
参考検査所見 1. 尿中フォスホエタノールアミンの上昇（尿中アミノ酸分析の項目にあり） 2. 血清ピロリン酸値の上昇 3. 乳児における高カルシウム血症
遺伝子検査 1. 確定診断、病型診断のために組織非特異的 ALP（TNSALP）遺伝子検査を行う事が望ましい
参考所見 1. 家族歴 2. 両親の血清 ALP 値の低下
診断基準 主症状の一つ以上と血清 ALP 値低値があれば遺伝子検査を行う。参考症状、参考検査所見、参考所見があれば、より確実である。
疾患分類 周産期型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型

標準的治療 確立された治療法はない。対症療法として、人工呼吸、低カルシウムミルク、ビタミン B_6（乳児型ではしばしば高カルシウム血症がみられ、これに対し、低カルシウムミルクを使用する。ビタミン B_6 依存性痙攣に対して、ビタミン B_6 を投与する。）

ただし、TNSALP 遺伝子変異は、既に 200 個以上特定されている [10]が、TNSALP 遺伝子異常と HPP 臨床症状の重症度や症状発現と明確な相関関係が見られていない [11]。このことから TNSALP の遺伝子検査は、確定診断に必ずしも必要ではなく、大薗らの厚生労働省研究班の報告 [6]では、TNSALP 遺伝子検査は行うことが望ましいと記載されている。以上より、1.および 2.項は必須で、3.項は補助診断項目と考えられている [7][8]。

標準的治療：

低ホスファターゼ症の標準的治療は、国内 [7]（表 2.5.3.2.1-1）および海外 [8]とも同様であり、対症療法として、呼吸不全に対して人工呼吸器による呼吸機能の補助、高カルシウム血症・高カルシウム尿症に対する低カルシウムミルクでの栄養管理、ビタミン B_6 依存性痙攣に対するビタミン B_6 の投与などが行われる。

疾患の分類：

表 2.5.3.2.1-1 の疾患分類に示したように、国内外とも同様である [7][8]。

患者数：

本邦では、前述の研究班によると 15 万出生に 1 人の発生で、総数は 100 例から 200 例と推定している [7]。一方本邦の難病情報センターによると最重症例は 10 万出生に 1 人程度で、患者数は症例報告などから数百人程度と考えるとされている [12]。海外では、10 万人に 1 人とも推定され、総数は不明とも言われている [13][14][15]。

2.5.1.5 製品開発の根拠

ALXN1215 は HPP の根本原因である TNSALP 活性の欠損に対処するようデザインされた骨標的酵素補充療法である。ALXN1215 が欠損酵素の機能を補充することで、骨格の石灰化不全を予防又は正常化する。これにより、重篤な病状や人工呼吸器への依存及び小児期での死亡を防ぐ。

2.5.1.6 臨床開発プログラム

本申請書に述べた臨床試験の結果では、ALXN1215 治療により、HPP におけるこれら一連の重篤な病状の臨床的に意味のある改善が示されている。これらの症状は重度の生化学検査値異常、骨の石灰化不全、骨の異常な構造、成長障害、身体機能の低下、身体的障害及び小児期の死亡などである。今後の分析によって、疾患関連パラメータのベースラインからの変化が示されれば、対照となる自然経過との比較が可能となる。

ALXN1215 の臨床開発プログラムには、乳幼児、小児、青少年及び成人のあらゆる年代（生後 1 日～66 歳：主に未成人（周産期型、乳児型及び小児型の患者集団）の HPP 患者を組み入れた。ALXN1215 の提案する適応症を裏付けるデータ解析では、実施中又は終了した 7 つの臨床試験（2 つの延長試験を含む）及び 1 つのレトロスペクティブ観察試験のデータが含まれている。

全体的な解析対象集団には本剤を投与した計 71 例の患者（未成人の HPP 患者 68 例［周産期型／乳児型 48 例、小児型 20 例］、成人型 HPP 2 例、発症時期不明 1 例）が含まれる。治療開始時の年齢範囲は生後 1 日～66 歳までであった。HPP の発症年齢別に統合した有効性解析では、周産期型／乳児型の 44 例と小児型の 8 例を解析集団に含めた（表 2.5.3.2.1-1）。これらの試験は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）が規定した医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の原則に従った。

ALXN1215 の臨床開発プログラムに含まれる臨床試験には、

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

これらの臨床試験では、本疾患のアンメット・メディカルニーズが高いこと、病状が重篤で死亡リスクも高いこと、回復不能な障害が生じる可能性、及び代替療法がないことを考慮し、プラセボや実薬の対照群は設けなかった。主要試験はすべて非盲検デザインである。ENB-002-08/ENB-003-08 試験、ENB-010-10 試験及び ENB-006-09 試験では、未治療患者の自然経過を特定の評価項目の比較に用いた。

ALXN1215 の開発プログラムにおける臨床試験の詳細を表 2.5.3.2.1-1 に示す。

表 2.5.3.2.1-1　終了及び実施中の ALXN1215 臨床試験

項目	試験番号				
	ENB-001-08[a]	**ENB-002-08/ ENB-003-08**[b]	**ENB-010-10**	**ENB-006-09/ ENB-008-10**[c]	**ENB-009-10**
試験デザイン	国際多施設共同 非盲検用量漸増 安全性・有効性、PK、PD 試験	国際多施設共同 非盲検単群 安全性・有効性、PK 試験 （延長あり）	国際多施設共同 非盲検 安全性・有効性、PK 試験	国際多施設共同 非盲検用量比較 並行群自然経過対照 安全性・有効性、PK、PD 試験 （延長あり）	国際多施設共同 無作為化非盲検 用量設定同時対照 安全性・有効性、PK 試験
実施国	カナダ、USA	カナダ、UAE、UK、USA	カナダ、ドイツ、日本、台湾、トルコ、USA	カナダ、USA	カナダ、USA
実施状態	終了	終了／実施中	現在登録・実施中	終了／実施中	実施中
登録患者数	6	11/10	28[d]	13/12	19
終了患者数[c]	6	10/9[e]	24[e][f]	12/12[e]	18[e]
登録時年齢	24～58 歳	0.5～35 ヵ月齢	0[g]～72 ヵ月齢	5～12 歳	13～66 歳
発症年齢別患者数（最初に HPP の徴候／症状が発現した年齢）[d]					
未成人	4[a]	11	28	13	16[a]
周産期型／乳児型（6 ヵ月齢未満）	1	11	28	5	4
小児型（6 ヵ月齢以上 18 歳未満）	3	0	0	8	12
成人型（18 歳以上）	0	0	0	0	2
発症時期不明	2	0	0	0	1
臨床薬理解析	含める	含める	含める	含める	含める
統合有効性解析	含めない	含める	含める	含める	含めない
統合安全性解析	含めない	含める	含める	含める	含める

項目	試験番号				
	ENB-001-08[a)]	ENB-002-08/ ENB-003-08[b)]	ENB-010-10	ENB-006-09/ ENB-008-10[c)]	ENB-009-10
投与法	コホート 1： 3 mg/kg の単回 IV 投与後、1 mg/kg の週 1 回 3 週間の SC 投与 コホート 2： 3 mg/kg の単回 IV 投与後、2 mg/kg の週 1 回 3 週間の SC 投与	2 mg/kg の単回 IV 投与後、治験実施計画書に従い用量を調整する 1 mg/kg の TIW の SC 投与	治験実施計画書に従い用量を調整する 2 mg/kg の TIW 又は 1 mg/kg の週 6 回の SC 投与	治験実施計画書に従い用量を調整する 2 又は 3 mg/kg の TIW の SC 投与、もしくは 1 mg/kg の TIW の SC 投与後、治験実施計画書に従い用量を調整する 2 mg/kg の週 2 回又は 1 mg/kg の週 6 回の SC 投与への切替え	治療なし（対照）又は 0.3 もしくは 0.5 mg/kg の QD の SC 投与 延長期間 1： 治療開始 24 週目に開始する 0.5 mg/kg の QD の SC 投与 延長期間 2： 1.0 mg/kg の週 6 回の SC 投与
CSR 用解析カットオフ日	NA	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
統合解析カットオフ日	NA	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

略語：CSR = 治験総括報告書、HPP = 低ホスファターゼ症、IV = 静脈内、NA = 該当なし、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、QD = 1 日 1 回、SC = 皮下、TIW = 週 3 回、UAE = アラブ首長国連邦、UK = 英国、USA = 米国

a) ENB-001-08 試験は有効性及び安全性の統合解析には含まれない。ENB-001-08 試験に登録した 6 例のうち 4 例は INB-009-10 試験にも登録したので、1 回だけ数えた。
b) ENB-003-08 試験は ENB-002-08 試験の延長試験である。元の試験から延長試験に移った患者は 1 回だけ数えた。
c) ENB-008-10 試験は ENB-006-09 試験の延長試験である。元の試験から延長試験に移った患者は 1 回だけ数えた。
d) ENB-010-10 試験は患者登録を継続中である。
e) 実施中の試験の終了患者数は、統合解析用のカットオフ日時点に本剤による治療を継続していた患者数を反映している。
f) 統合解析用のカットオフ日時点で、ENB-010-10 試験から試験治療下で発現した死亡が 3 件報告された。さらに 1 件、治療前の死亡が報告されている。ENB-010-10 試験の死亡の最新情報については 2.7.4.7.1 項を参照のこと。
g) 患者番号 010-[redacted] は生後 1 日で本剤を初回投与した。

出典：ENB-001-08 CSR; ENB-002-08/ENB-003-08 CSR; ENB-006-09/ENB-008-10 CSR; ENB-009-10 CSR; ENB-010-10 CSR

表 2.5.3.2.1-2　未成人 HPP 患者の自然経過に関するレトロスペクティブ観察試験（周産期型／乳児型サブグループ）

項目	ENB-011-10 試験
試験デザイン	周産期型／乳児型 HPP 患者の自然経過に関する多施設共同レトロスペクティブカルテ調査研究
実施国	オーストラリア、カナダ、ドイツ、スイス、スペイン、台湾、USA
実施状態	終了
登録患者数	48
終了患者数	48
登録時年齢	制限なし
周産期型／乳児型（6 ヵ月齢未満）	48
小児型（6 ヵ月齢以上～18 歳未満）	0
データ抽出用年齢範囲	周産期～5 歳
CSR 用カットオフ日	NA
統合解析カットオフ日	該当なし

略語：CSR = 治験総括報告書、HPP = 低ホスファターゼ症、USA = 米国
出典：ENB-011-10 CSR

2.5.1.7 投与法

ALXN1215 で最も多く使用された用量は 6 mg/kg/週で、複数回に分けて皮下投与された。臨床試験で用いた用量は、AKP2$^{-/-}$マウスにおける 2〜6 週間の薬力学（PD）非臨床試験、ラット及びサルにおける毒性試験（申請書 2.6 項に記載）、及び成人 HPP 患者を対象とした臨床安全性及び忍容性試験（ENB-001-08 CSR）に基づき選定された。薬物動態（PK）曝露-応答（PK-PD）モデルにおいて複数のパラメータを検討するため、複数の試験結果を統合集計した後解析を実施し、未成人 HPP 患者における適切な用量を決定した。本モデル解析の結果、ALXN1215 の 6 mg/kg/週投与が HPP 治療のための適切な用量として選択された。本用量は多くの患者で、ほぼ最大の有効性が得られる最低用量である。有効性（2.7.3.3 項参照）及び安全性（2.7.4.1.2 項参照）の項で述べるように、特定の患者集団における投与法（用量及び投与回数）も検討している。

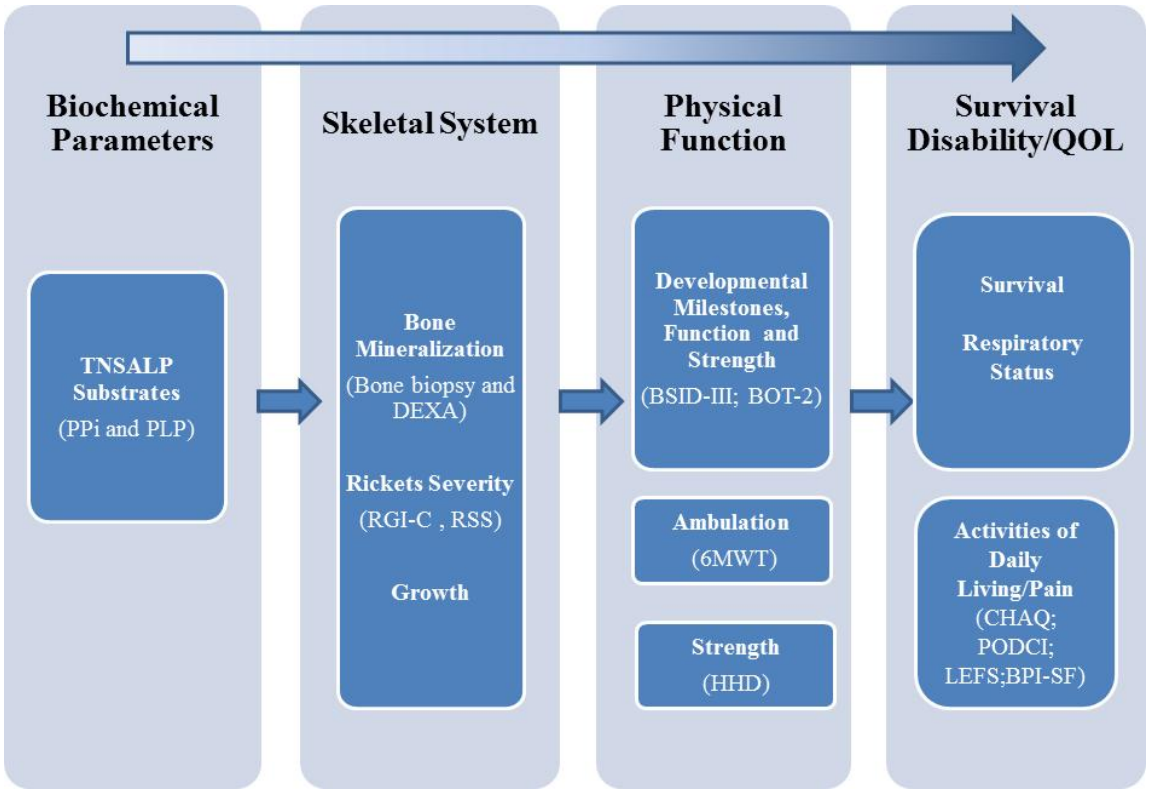
ENB-001-08 試験及び ENB-002-08 試験では、薬物動態及び安全性を評価するため、ALXN1215 を静脈内へ初回投与した。ENB-006-09 試験では開始用量として 6 又は 9 mg/kg/週を投与する 2 群に患者を無作為に割り付けた。ENB-006-09 試験を終了した患者には、全員に延長試験である ENB-008-10 試験へ切り替えた。この延長試験での開始用量は 3 mg/kg/週とし、その後 6 mg/kg/週に増量した。ENB-009-10 試験では開始用量として 2.1 又は 3.5 mg/kg/週を投与する 2 群に患者を無作為に割り付け、その後全員 3.5 mg/kg/週に増量した後、最終的には延長試験の第 1 パート及び第 2 パートにおいて 6 mg/kg/週まで増量した。用量調整は体重変動及び安全性及び有効性を勘案し、すべての試験で許容された。有効性を最適化するため、増量は一般に 5 歳未満の患者で実施された。最も頻度の高かった用量は 6〜9 mg/kg/週であった。臨床試験で用いた ALXN1215 の最高用量は 28 mg/kg/週（1 回 4 mg/kg を週に 7 回投与するなど）であった。

2.5.1.8 安全性及び有効性の評価項目

臨床試験では標準的な安全性評価法を用いて本剤の安全性及び忍容性を評価した。さらに通常の安全性評価には、異所性石灰化の可能性をモニターするため、腎臓の超音波検査及び眼検査（眼底検査を含む）をルーチンに含めた。腎臓及び眼は HPP の影響の可能性があることが知られている。すべてのタンパク質治療薬で起こり得る免疫原性リスクのため、抗薬物（ALXN1215）抗体（ADA）産生のモニターも実施した。

ALXN1215 の有効性については、HPP の病態生理を反映し、未成人 HPP 患者の機能的な複数の健康指標を集合的に評価する相互に関連する一連の評価項目を用いた（図 2.5.3.2.1-1）。ALXN1215 の有効性評価に用いた主要な評価法の詳細は 2.7.3.1.3.2.4 項に記載する。

図 2.5.1.8-1 未成人 HPP 患者の臨床試験における一連の相互関連評価項目



略語 : 6MWT = 6-分間歩行検査、BOT-2 = Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition、BPI-SF = Brief Pain Inventory-Short Form、BSID-III = Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition、CHAQ = Child Health Assessment Questionnaire、DEXA = 二重エネルギー-X 線吸収測定法、HDD = 徒手筋力測定、LEFS = Lower Extremity Functional Scale、PODCI = Pediatric Outcomes Data Collection Instrument、PLP = ピリドキサール-5′-リン酸、PPi = 無機ピロリン酸、QOL = 生活の質、RGI-C = X 線画像所見の全般的変化、RSS = くる病重症度スコア
注 : 5 歳未満の患者では骨生検及び DEXA は実施しなかった。ENB-006-09/ENB-008-10 試験及び ENB-009-10 試験では障害及び生活の質のみ評価した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 剤形

ALXN1215 製剤は、25 mM リン酸ナトリウム緩衝液（pH7.2-7.6）及び 150 mM NaCl に 40 又は 100 mg/mL の ALXN1215 を含有する 2 -mL ガラスバイアル入りの滅菌水溶液として供給される。濃度 40 mg/mL では、各患者の体重に合わせて単回使用できるように、本剤を 12、18、28 及び 40 mg 含有する 0.30、0.45、0.70 及び 1.0 mL 入りとして供給されている。濃度 100 mg/mL では、ALXN1215 を 80 mg 含有する 0.80 mL 容量の 1 回使い切りバイアルとして供給する。

2.5.2.2 組成

濃度 40 及び 100 mg/mL の各製剤の量的及び質的組成を 2.7.1 項の表 2 及び表 3 に示す。本剤に用いる賦形剤は米国薬局方（USP）、欧州薬局方（Ph. Eur.）及び又は日本薬局方（JP）に規定されている。

2.5.2.3 絶対バイオアベイラビリティ及び PK に影響する製剤因子

健常人でのバイオアベイラビリティ試験は実施されなかった。そのため、バイオアベイラビリティ試験報告書は 5.3.1.1 項には含まれていない。ENB-001-08 試験では、HPP 患者での絶対バイオアベイラビリティが評価された（5.3.5.2 項参照）。さらに、HPP 患者における ALXN1215 臨床製剤の絶対バイオアベイラビリティ及び臨床製剤と市販製剤間の相対バイオアベイラビリティが PPK 解析を用いて推定された（5.3.4.2 項参照）。HPP 患者でのバイオアベイラビリティデータは臨床的により重要と考えられる。ALXN1215 の剤型は溶液であり、そのため、皮下投与後の吸収過程に溶出ステップは関与しない。従って、ALXN1215 製剤に関する *in vitro-in-vivo* 関係は検討されず、5.3.1.3 項にも含まれていない。曝露量と製剤中の総シアル酸含量との関係が一連の PPK 解析の中で評価された（5.3.4.2 項参照）。

絶対バイオアベイラビリティ及び PK に影響する製剤因子の評価には、5 つの臨床試験データを用いた（ENB-001-08 試験、ENB-002-08/ENB-003-08 試験、ENB-006-09/ ENB-008-10 試験、ENB-009-10 試験及び ENB-010-10 試験）。延長試験である ENB-003-08 試験及び ENB-008-10 試験は元の試験（それぞれ ENB-002-08 試験及び ENB-006-09 試験）と共に一覧に記載した。母集団薬物動態（PPK）解析及び PK-PD プール解析では、これらの試験を別々の試験としては数えていない。今回の評価には、20[redacted]年[redacted]月までに得られたこれら 5 試験のデータを使用した。

低ホスファターゼ症は TNSALP をエンコードする遺伝子の不活化変異が原因である [3]。HPP の特徴は、PPi 及び PLP などの TNSALP 基質の濃度上昇による、骨基質の石灰化不全に起因する相互関連的な臨床症状である。ALXN1215 は欠損している TNSALP 酵素機能を補充することから、すべての HPP 患者において血清中の ALP 活性を測定した。TNSALP 補充療法である ALXN1215 による治療によって、投与されたすべての未成人 HPP 患者の血清中 ALP 活性が正常値の範囲又はそれ以上まで増加した。

ALXN1215 の初回及び 3 回目の皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは 45.8～98.4%であった。この値は ENB-001-08 試験のデータのノンコンパートメント解析から得られた（ENB-001-08 CSR）。さらに、絶対バイオアベイラビリティを 5 つすべての試験データを用いた PPK 解析により推定した。ここでは総シアル酸含量（TSAC）、体重及び免疫原性など、他の共変量の影響も検討した。本解析より、[redacted]スケール[redacted]で製造した臨床試験用ロットの絶対バイオアベイラビリティは 60.2%と推定された（95%信頼区間［CI］：56.7～63.8%）（2.7.2.3 項参照）。

ALXN1215 の各ロット（2.7.2.3 項参照）の比活性（薬効）は[redacted]～[redacted] U/mg であり、いずれのロットも製品規格に適合した。用量別 PPK モデルにおいて各ロットの比活性を検討した［用量（mg/kg）×活性（U/mg）］。ALXN1215 の PK は活性（U/L）で表した。各ロットの TSAC は[redacted]～[redacted] mol/mol タンパク質であった。TSAC は ALXN1215 のクリアランス（CL）に対する有意な共変量であり、TSAC が高いほど ALXN1215 の曝露量も高く、ロット間で曝露量には約 3 倍の差が認められた（2.7.2.3 項参照）。さらに、各製剤ロットの比活性及び TSAC の曝露量に対する複合的影響について定量的感度評価を実施した（図 2.5.2.3-1 下記及び 2.7.2.4 項参照）。本解析により、臨床試験での曝露量（有効性と関連）とも関連させて、製剤パラメータの変化による曝露量への影響が評価可能となる。

図 2.5.2.3-1 では、3D 等高線プロットによるシミュレーション解析結果を図示化、及び有効性評価項目である 6MWT のベースラインからの変化量に対応した曝露量測定値の範囲（284～2305 U/L）内での、TSAC・比活性と Cavg との関係を影付き領域として示した。この曝露量の範囲は、HPP 患者集団全体で、他の応答変数（血漿中 PPi、血漿中 PLP、X 線画像検査、RGI-C、RSS 及び BOT-2）に基づく有効性と連動している曝露量の範囲でもある。

TSAC・比活性の各組み合わせに対応する Cavg,ss 値（第 3 次元のプロット）を点線で示す。TSAC 値の増加に伴い Cavg,ss が増加（例えば、1000 U/L から 2000 U/L に）し、同様に、比活性の増加によっても Cavg,ss が増加することが示唆される。図中の影付きの領域には、臨床試験で確認された曝露量の範囲（284～2305 U/L）が含まれている。したがって、用量 6 mg/kg/週（影付き領域）としたとき、TSAC 及び比活性が製剤規格内であれば、有効な曝露量（6MWT を改善する曝露量）が得られると考えられる。また、曝露量が 2305 U/L を上回る TSAC・比活性の組み合わせでも有効と思われるが、安全性の目安として、サルを使用した非臨床試験での NOAEL を、Cavg 値 5190 U/L としてプロットした。また、図中の黒枠は、Alexion 社による TSAC（[redacted]～[redacted] mol/mol タンパク質）及び比活性（[redacted]～[redacted] U/mg）の製剤の申請規格に相当する。TSAC・比活性規格の最大値に対応する推定 Cavg,ss 最大値（枠の右上角）は、およそ 4000 U/L であり、NOAEL を十分に下回っている。

図 2.5.2.3-1 曝露量（Cavg）に対する製剤因子の影響



赤実線で示す NOAEL（無毒性量）：サルにおける 26 週間試験（670388 毒性試験報告書[16]：皮下投与）による AUC を用いた Cavg 曝露量（AUC/時間として算出）、破線：シアル酸含量と比活性の組合せから算出した Cavg,ss（U/L）値、灰色部分：6MWT で有効な結果が得られた曝露量（Cavg：試験全体で 284～2,305 U/L）、黒枠内：アレクシオン社の CMC に記載された ALXN1215 ロットのシアル酸（[redacted]～[redacted] mol/mol タンパク質）及び比活性（[redacted]～[redacted] U/mg）の規格

要約：

- 臨床試験で確認された曝露量 284～2305 U/L の範囲で、製剤因子として TSAC 及び比活性を評価したところ、曝露量と 6MWT 改善の関係に有意に働いた。
- TSAC（[redacted]～[redacted] mol/mol）及び比活性（[redacted]～[redacted] U/mg）の化学、製造及び品質管理（CMC）規格の市販予定製剤は、用量 6 mg/kg/週で薬効評価項目において治療前と比べて有効な変化を十分に示す曝露量をもたらす。
- 市販予定製剤の CMC 規格で設定した最大 TSAC 値及び最大比活性値から推定した最大曝露量は約 4000 U/L であり、GLP 毒性試験（サル、26 週間皮下投与）で得た NOAEL 用量での曝露量>5000 U/L を十分に下回る。

結論として、これらのシミュレーション結果は、ALXN1215 の市販用製剤に推奨される比活性及び TSAC の規格を支持している。

2.5.2.4 相対バイオアベイラビリティの評価

ALXN1215 はすべての臨床試験で滅菌水溶液として皮下投与された（ただし、ENB-001-08 試験及び ENB-002-08 試験は例外的に静脈内投与［各試験単回注入］された）。臨床開発中の ALXN1215 のロットサイズが [redacted] から [redacted] にスケールアップされた。これら 2 スケールの製剤が使用された臨床試験全 5 試験を表 2.5.2.4-1 にまとめる。[redacted] スケールで製造された製剤が、市販予定の製剤である。

表 2.5.2.4-1 臨床開発計画で使用された製造スケールの異なる ALXN1215 製剤ロット

製造スケール	臨床試験
[redacted]	ENB-001-08、ENB-002-08/ENB-003-08[a)]、ENB-006-09/ENB-008-10[a)]、ENB-009-10[a)]及び ENB-010-10[b)]
[redacted]	ENB-002-08/ENB-003-08[a)]、ENB-006-09/ENB-008-10[a)]、ENB-009-10[b)]及び ENB-010-10[b)]

a) 実施中の継続投与試験

b) 実施中の試験

PPK 解析では、ALXN1215 の PK に対するすべての有意な共変量及び変量効果の影響をモデルに組み入れることにより、製造スケールが異なる 2 ロット間での相対バイオアベイラビリティを推定することができた。表 2.5.2.4-2 に、[redacted] スケール製剤に対する [redacted] スケール製剤の相対バイオアベイラビリティの推定値を示す。[redacted] スケール製剤の [redacted] スケール製剤に対する相対バイオアベイラビリティ推定値は、0.869（90%CI は 0.800～0.943）であった（2.7.2.3 項参照）。相対バイオアベイラビリティ点推定値の 90%CI は、許容範囲 0.80～1.25 に収まったため、[redacted] スケール製剤（市販予定製剤）の PK、安全性及び有効性は、[redacted] スケール製剤（臨床試験用製剤）と同程度であると考えられる。本解析の結果から、PK 同等性試験を別途実施する必要はないと考え、実施しなかった。

表 2.5.2.4-2 [redacted] スケール製剤に対する [redacted] スケール製剤の相対バイオアベイラビリティの推定

被験製剤	対照製剤	相対バイオアベイラビリティ（点推定値及びその 90% CI）
スケール：[redacted]	スケール：[redacted]	0.869[a)]（0.800～0.943）

a) 結果は PK-PD 報告書 [17)]から引用。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本項に記載する臨床試験及び試験デザインは表 2.5.3.2.1-1 に記載する。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに収集した臨床薬理データ（PK、PD 及び免疫原性）の解析計画及び予備解析結果は、[redacted]に提出済みである[redacted][18)]。本申請では、このデータ解析結果を用いて製剤の臨床薬理及び生物製剤特性を説明する。

2.5.3.1 ALXN1215 の薬理及び PK-PD 関係を解析する評価項目

PPK 及び PD-PD モデリングは、対象 HPP 患者集団における ALXN1215 の用法･用量設定の妥当性を示すために実施した。PD 評価項目として未成人 HPP 患者の TNSALP 基質の PPi 及び PLP 濃度、X 線画像関連評価項目の RGI-C 及び RSS、機能評価項目として 6 分間歩行距離パーセント予測値及び BOT-2 を用いて PK-PD 評価を実施し、申請する用法･用量の妥当性をさらに確認した。周産期型／乳児型 HPP 患者集団における生存期間データを用いた PK-PD 評価も行った。PK-PD 評価に用いた有効性評価項目は、HPP の根本的な病態生理及び臨床的に重要な疾患パラメータを反映する一連の項目の中から特別に選択した（表 2.5.3.1-1）。

表 2.5.3.1-1 HPP 臨床開発計画における臨床薬理学的評価に用いた評価項目

意義	反応	PK/PD の根拠
作用機序証明（標的に対する作用）	血漿中 PPi 及び PLP 濃度	血漿中 PPi 及び PLP 濃度を上昇させる用量の設定
概念証明（疾患の改善）	X 線画像関連評価項目（RGI-C 及び RSS）	ベースラインからの変化が最大となる用量の設定
臨床的有用性証明	6MWT、BOT2、生存期間	有意な歩行改善を示す用量の設定、生存期間を改善する用量の設定

2.5.3.2 ALXN1215 の薬物動態

個々の臨床有効性及び安全性全試験（ENB-002-08/ENB-003-08、 ENB-006-09/ENB-008-10、ENB-009-10、及び ENB-010-10 試験）からのヒト PK データを概括した単独の試験報告書は作成されておらず、従って 5.3.3 項にも含まれていない。これら試験でのヒト PK データは統合され、以下の理由により PPK 解析を用いて評価された。

- ALXN1215 の PK は内因性（体重、免疫原性）及び外因性因子（製剤の比活性及び総シアル酸含量）によって影響されることが判明した。これらの因子は経時変化した。さらに、治療期間中、患者は異なる用法・用量を投与された。

PPK 解析結果を概括する報告書は 5.3.4.2 項に含まれている。PPK 報告書は 5.3.3.5 項には含まれておらず、PK-PD 解析結果は PK-PD 報告書（5.3.4.2 項参照）としてまとめられている。個々の患者のトラフ PK データは個々の試験での患者概要の一部として示された（5.3.5 項参照）。

全ての臨床試験の統合 PK データを用いて PPK モデリング及び共変量解析を実施した。静脈内投与及び皮下投与後の実測 PK データを適切に反映する線形 2-コンパートメント 1 次吸収 PPK モデルを確立した。また、PPK モデル解析に基づき、検討した 28 mg/kg/週までの皮下投与用量におい

て用量比例性が示された[17)]。

吸収：

[redacted]サイズ製剤の皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティ（F[redacted]）は 0.602（95%信頼区間：0.567～0.638）、吸収速度（$K_{a,}$[redacted]）は 0.572（95%信頼区間：0.338～0.967）/日であった。

分布：

中心コンパートメントの分布容積（$V_{2,70kg}$）は 5.66 L（95%信頼区間：2.76～11.6）、末梢コンパートメントの分布容積（$V_{3,70kg}$）は 44.8 L（95%信頼区間：33.2～60.5）であった。以上の結果から、ALXN1215 は投与後主に血管内に暫時存在し、その後血管外に分布すると考えられる。

ALXN1215 は分子量約 200 kDa の二量体構造を持つ融合タンパク質であり、基質に対する高い親和性と標的部位である骨組織への高い移行性（2.6.4.4 項参照）を持つ天然型の ALP エピトープである。そのような分子の特性から、血漿タンパク質結合は、もし存在したとしても、全身曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。そのため、血漿タンパク質結合は評価されず、5.3.2 項にも含まれなかった[19)]。

代謝：

ALXN1215 のような融合タンパク質は通常の異化により小さなペプチドやアミノ酸へと分解されると考えられることから、*in-vitro* 又は *in-vivo* 代謝試験は実施されなかった。現在の規制ガイダンスでは小分子で実施される典型的な生体内変換試験は ALXN1215 のような薬剤には必須とされていない。従って、相当する試験は実施されず、5.3.2 項にも含まれなかった。

HPP 患者が服用する併用薬のほとんどは疼痛、感染症、気管支痙攣、浮腫、及び痙攣発作の治療を目的としている。ALXN1215 は生物製剤であることから、薬物間相互作用が ALXN1215 の PK あるいは併用小分子医薬品の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。そのため、*in-vitro* 又は *in-vivo* 薬物間相互作用試験は実施されず、5.3.2 項にも含まれなかった[20)]。

クリアランス：

中心コンパートメントのクリアランス（CL_{70kg}）は 15.8 L/日（95%信頼区間：13.2～18.9）、末梢コンパートメントのクリアランス（CL_{70kg}）は 51.9 L/日（95%信頼区間：44.0～61.2）であった。平均消失半減期は 2.28 日（1.06～3.62 日、変動係数 25.5%）であり、モデルで推定した吸収半減期（日）よりも長かった。PPK 解析の一貫として評価した腎機能（推算糸球体ろ過量、eGFR）はゼロと有意差がなく、ALXN1215 のクリアランスには影響が見られなかった[17)]。

共変量効果：

処方要因がバイオアベイラビリティに及ぼす影響

臨床試験では[redacted]及び[redacted]（[redacted]、市販予定製剤）の 2 つのバッチサイズの製剤が用いられた。[redacted]サイズへの変更に伴い、[redacted]サイズに対する相対的バイオアベイラビリティがやや低下した（86.9%）。相対バイオアベイラビリティの 90%信頼区間は生物学的同等性の基準となる 0.80～1.25 の範囲内であり、臨床試験用製剤と市販予定製剤の PK は同等であることが示された。また、総シアル酸含量が高くなるとクリアランスが低下した。

人口統計学的特性が分布容積及びクリアランスに及ぼす影響

PPK モデルにより、体重が ALXN1215 のクリアランス及び分布容積パラメータに影響することが示された。体重が増加するにつれ分布容積は直線的に上昇し、クリアランスも上昇した（相対的なスケール指数は 0.872、95%信頼区間：0.803～0.941）。

免疫原性がクリアランスに及ぼす影響

抗薬剤抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）の状態を各時点で変えられるようにすることで、免疫原性の経時変化性（抗体産生の経時的変化）を PPK モデルに組み込んだ。ADA+/NAb-の試料では CL が 9%上昇した（4%～13%）。ADA+/NAb+の試料では CL が 20%上昇した（7%～34%）。全般的に、免疫原性が CL に及ぼす影響は小さかった（2.7.2.4 項参照）。

分析法が PK に及ぼす影響

ALXN1215 の PK 活性データ収集には 2 種類の分析法［[redacted]法及び[redacted]法］が用いられた。クロス･バリデーションにより 2 つの分析法の同等性が示された（2.7.1 項参照）。モデルを使った評価を実施した結果、分析法は PPK パラメータ推定値に影響しないことが示された（2.7.2.3 項参照）。

2.5.3.2.1 シミュレーション

共変量が ALXN1215 の PK に及ぼす影響（Cavg 又は Cavg,ss のシミュレーション）

ALXN1215 の PK（Cavg,ss）に対する共変量効果を検討するため、PPK モデル及びパラメータ推定値を用いてモンテカルロ･シミュレーションを実施した。感度分析として、CL 定数に影響する共変量を 1 つ以外すべて固定し、その 1 つの共変量を変化させたときの Cavg,ss の変化を評価した（図 2.5.3.2.1-1）。市販予定製剤と同じ[redacted]サイズを用いて、体重、シアル酸含量及び免疫原性の複合的影響を評価するために 2 つの極端条件のシミュレーションを実施した。

結果：

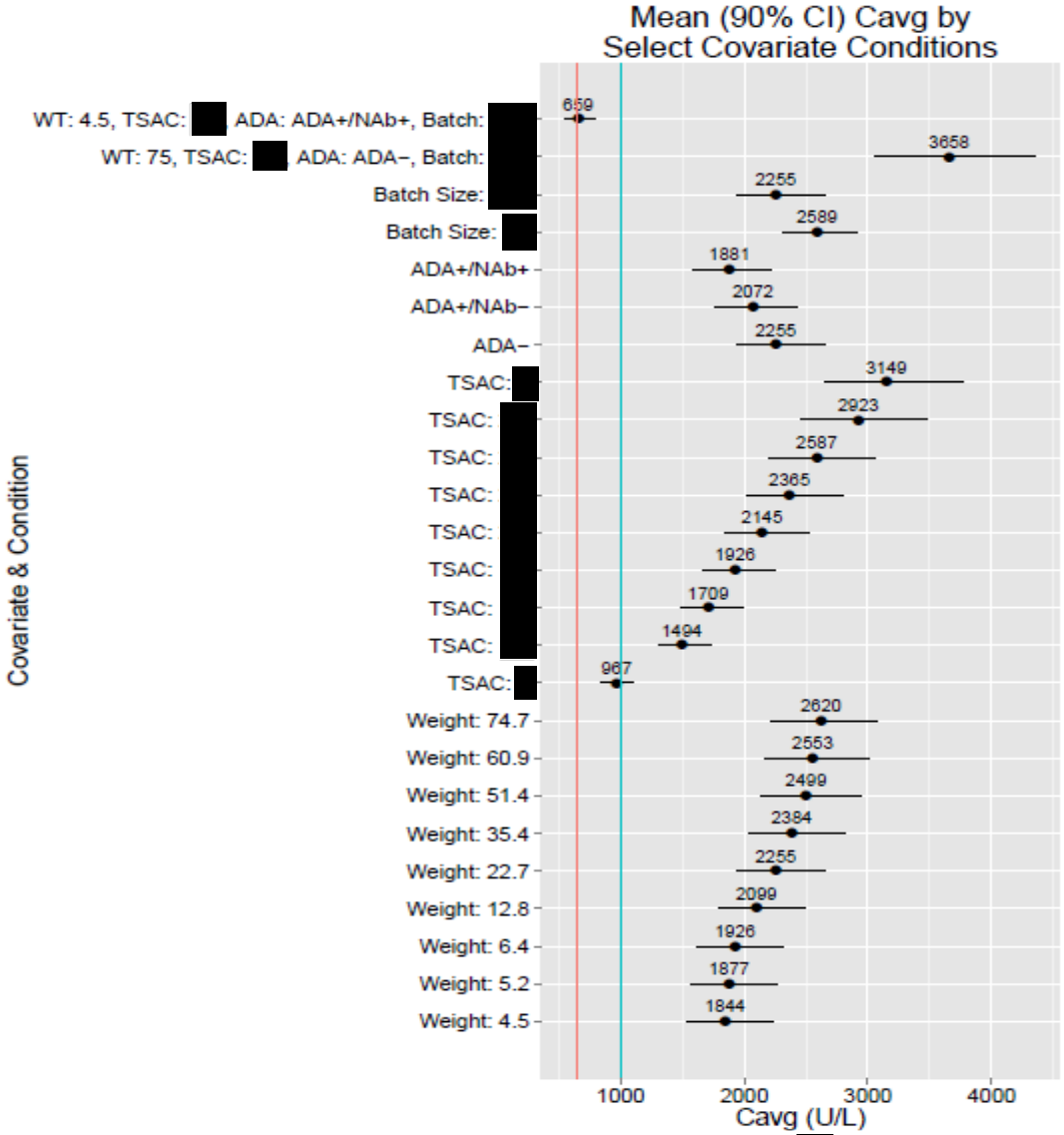
バッチサイズ:[redacted]サイズと[redacted]サイズ製剤の Cavg,ss の 90%信頼区間は重複しており、2 つのバッチサイズの PK は同等であることが示された。

*免疫原性:*Cavg,ss の 90%信頼区間は事前に規定した 3 つの免疫原性分類群間で互いに重複しており、免疫原性は PK に大きく影響しないことが示された。ALXN1215 の PK に対する免疫原性の影響が小さかったのは、抗薬物抗体力価及び中和抗体力価（活性阻害率）として測定した免疫原性反応が弱かったためと思われる。

体重： Cavg,ss のシミュレーション結果では、成人に比べ、若いほど、また体格が小さいほど同じ用量（mg/kg）でも Cavg,ss が低い傾向にあり、相対的なスケール指数を 0.872 として算出した CL と一致した。若くて体格の小さい患者では Cavg,ss が低めだったものの、薬効に必要と思われる閾値濃度は上回っていた。

*シアル酸含量：*総シアル酸含量が高いほど CL が低下し Cavg,ss は上昇した。図 2.5.3.2.1-1 の上から 2 つは、低体重+低 TSAC 及び高体重+高 TSAC の 2 つの極端な条件でのシミュレーションであり、ALXN1215 の PK 活性範囲の両極端を示している。

図 2.5.3.2.1-1 異なる共変量の組み合わせによる Cavg（又は Cavg,ss）のシミュレーション



2 mg/kg を週 3 回投与の用法･用量を想定して Cavg,ss 値を求めた。製剤の比活性は [redacted] U/mg を想定。解析のため変動させる場合を除き、共変量は TSAC[redacted]、体重 22.7 kg、抗薬物抗体陰性、バッチサイズは [redacted] に固定した。青色及び赤色の縦線は非臨床有効性試験における有効曝露量、すなわち臨床試験での目標有効曝露量範囲を示す。

2.5.3.2.2 薬物動態のまとめ

- ノンコンパートメント解析の結果、ALXN1215 を皮下投与した後の T_{max} の中央値は 1～2 日、絶対バイオアベイラビリティは 45.8%～98.4%であった。
- PPK 解析の結果、実際に検討した 28.0 mg/kg/週までの用量範囲内で、ALXN1215 の曝露量は用量に比例して増加した。PPK モデルで求めた消失半減期の平均（± 標準偏差）は 2.28 ± 0.58 日であった。新生児から成人までを含む HPP 患者において、定常状態の見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容量（Vdss/F）を的確に決定した。
- PPK 解析の結果、シアル酸含量、体重及び免疫原性が有意な共変量として特定された。これらの共変量の経時変化を PPK モデルに組み込んだ。ALXN1215 の PK に対する免疫原性の影響は 20%未満であり、よって曝露量に大きく影響しなかった。
- 年齢、性別、腎機能及び肝機能検査値［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）］など他の共変量並びに PK 活性の分析法

の違いは有意に影響しなかった。

2.5.3.3 ALXN1215 の薬物動態･薬力学

2.5.3.3.1 全般的アプローチ

有効性及び安全性試験における PD データのまとめは個々の臨床有効性及び安全性試験総括報告書（5.3.5 項参照）に含まれている。健常人での独立した PD 試験は実施されておらず、従って結果は 5.3.4 項に含まれなかった。ALXN1215 の PK は内因性（体重、免疫原性）及び外因性因子（製剤の比活性及び総シアル酸含量）に影響されることが判明した。これらの因子は経時的に変化した。さらに治療期間中、患者には異なる用法・用量が投与された。結果として、統合データを用いた PK-PD モデリングはデータ解析手法として適切と考えられた。統合 PK-PD 解析結果の報告書を 5.3.4.2 項に含めた。

応答評価項目に関する PK-PD モデリングの関係は、経験的な間接応答 PD モデルに基づいている。間接応答 PD モデルでは、薬剤投与前に応答変数の恒常性が維持されているとみなし、PD 変数が 0 次型の生成及び 1 次型の分解に従うと仮定する。薬効が次の一般的生物学的機序に従うものとし、基本の経験的間接 PD 応答について複数の変化形を検討した。

- 応答の分解阻害又は生成促進により応答が増加する。
- 応答の分解促進又は生成阻害により応答が減少する。

2.5.3.3.2 典型的な患者特性の定義及びシミュレーション条件

すべてのシミュレーションでは、[redacted]サイズ（市販予定バッチサイズ）で製造したシアル酸含量[redacted] mol/mol、比活性[redacted] U/mg の製剤が患者に投与されると想定した。この TSAC 及び製剤の比活性は臨床試験に用いた製剤の代表的な値である。シミュレーションでは ALXN1215 投与後の免疫原性応答もない（ADA 陰性及び NAb 陰性）と仮定した。

発症年齢分類群にはそれぞれ幅広い年齢層の患者が含まれていた。PK 及び曝露量-応答シミュレーションでは、各分類群のシミュレーション集団のベースラインにおける年齢及び体重分布を、解析対照集団と同様に設定した。各分類群の典型的な患者として、固有の共変量である年齢及び体重が中央値の患者を想定した。

2.5.3.3.3 生化学的基質及び臨床評価項目の PK-PD 解析

未成人 HPP 患者集団全体に対する PK-PD 関係を解析するため、周産期型／乳児型 HPP 集団における生体関連 TNSALP 基質（血漿中 PPi 及び PLP 濃度）及び有効性（RSS、RGI-C）のデータ、並びに小児型 HPP 患者集団における TNSALP 基質及び有効性（RSS、RGI-C、BOT-2 及び 6MWT）のデータを用いて解析を行った。周産期型／乳児型患者集団及び小児型患者集団のいずれにおいても、TNSALP 基質濃度及び有効性評価項目のすべてで有意な PK-PD 関係が認められた（2.7.2.3 項参照）。以下に、小児型患者集団における ALXN1215 の用量反応を説明するため、有効性評価項目（BOT-2 及び 6MWT）の PK-PD 関係について記載する。周産期型／乳児型患者集団では、用量／曝露量と全生存期間との間に有意な関係があり、ALXN1215 の臨床的有用性が示された。

2.5.3.3.3.1 Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査第 2 版（BOT-2）及び 6 分間歩行距離パーセント予測値

機能的有効性（BOT-2 及び 6MWT）の複数回測定データを用いて曝露量-応答をモデル解析することにより、経時的な薬効発現機序を推定することができる。

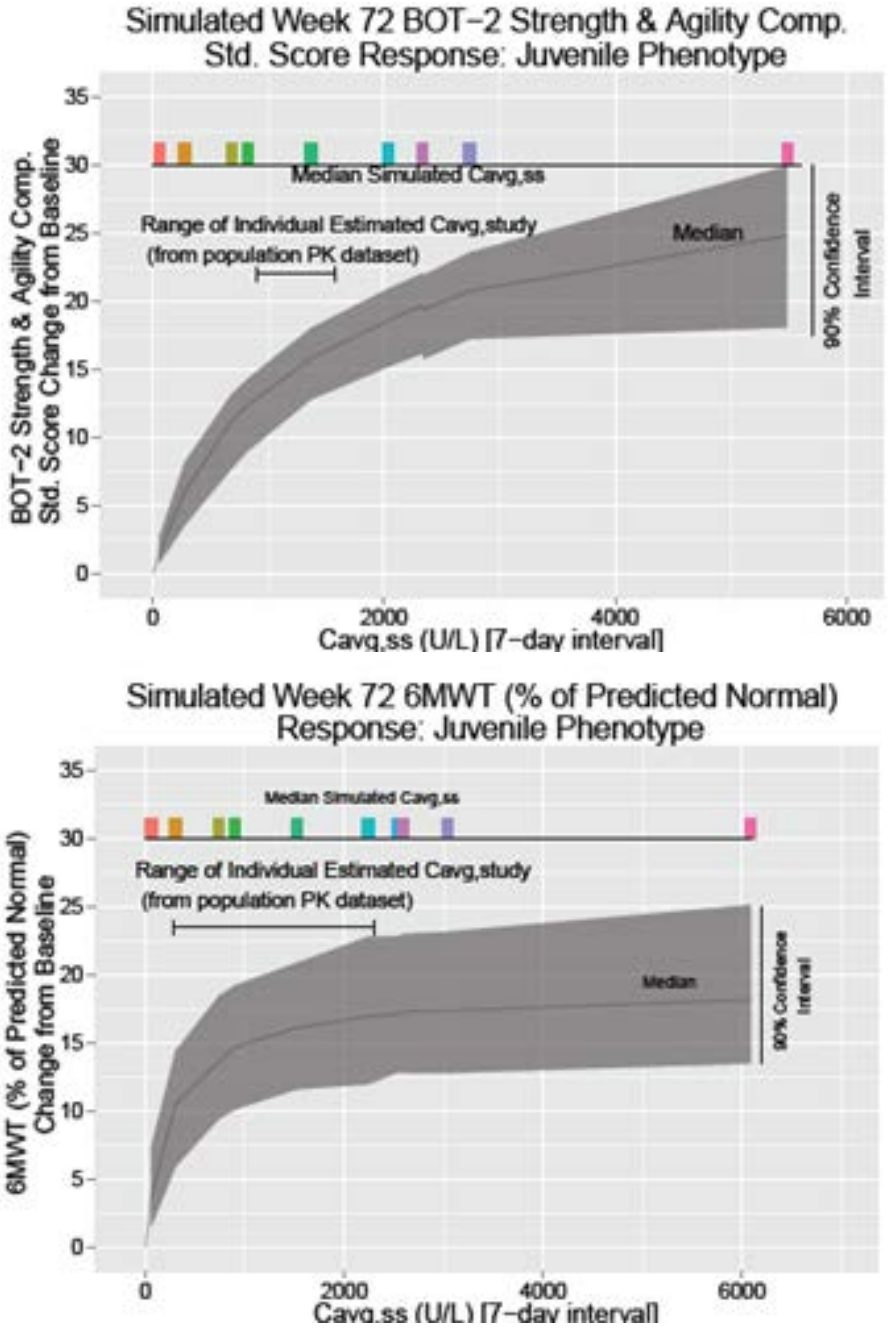
- 機能的有効性評価項目 BOT-2 の複数回測定データでは、ALXN1215 投与期間を通じて強度･敏捷性複合標準スコアが経時的に上昇した。
- 機能的有効性評価項目 6MWT の複数回測定データでは、ALXN1215 投与期間を通じて 6 分間歩行距離パーセント予測値（予測標準値に対する相対比率）が経時的に上昇した。

6MWT 及び BOT-2 データの評価では、K_{in} の促進作用を組み入れた間接 PD 応答モデルを採用した。BOT-2 及び 6MWT データはいずれも乳児型患者と小児型患者の両方で得られているが、PK-PD モデルには小児型患者のデータのみを使用した。

BOT-2 及び 6MWT のシミュレーション

モデルによる診断的シミュレーション（視覚的予測チエック）を行った結果、モデル推定値の中央値とばらつきは実際のデータと一致し、一般的なモンテカルロ･シミュレーションにおけるモデル予測の妥当性が示された。4 歳以上 22 歳未満の小児型 HHP 患者における 72 週目の機能評価項目 BOT-2 の強度･敏捷性複合標準スコア及び 6 分間歩行距離パーセント予測値について曝露量-応答関係のシミュレーションを実施した（図 2.5.3.3.3.1-1）。ベースラインからの変化量を Cavg,ss に対してプロットした結果、いずれの機能評価項目も用量に比例して改善し、約 6 mg/kg（1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回）の高用量で効果はプラトーに達した。

図 2.5.3.3.3.1-1　BOT-2（72 週目）及び 6MWT（72 週目）の曝露量-応答関係のシミュレーション



最終 PK-PD モデルを用いて、さまざまな用法･用量（検討済み及び未検討）で予想される曝露量-応答関係（中央値）をシミュレートした。シミュレーションでは典型的な患者を想定した。網掛け領域は予想される反応の 90%信頼区間であり、PD モデルパラメータ推定値の標準誤差に基づく変動及びシミュレーション中の共変量のみによる PK 変動を含めて算出した。各用法･用量のシミュレーションで得られた Cavg,ss の中央値、及び実測データのモデリングに基づく個々の患者の Cavg,ss 推定値の範囲も示す。*を付けた用法･用量は臨床試験で検討されている。

2.5.3.3.3.2 周産期型／乳児期型 HPP 患者での全生存期間に関する曝露量-応答関係

ALXN1215 の PK 曝露量と全生存期間との関係を評価した。PPK モデルを代数的分析予測法から微分方程式システムに変換し、連続 PK データの数値積分及び初回投与からの濃度平均算出［累積濃度-時間曲線下面積（AUC 累積）／初回投与からの時間＝全試験期間中の Cavg を個々の被験者について計算］を可能にした。個々の Cavg 値を連続共変量とし、さらに「診断年」を予測因子として Cox 比例ハザードモデルで解析した。

ENB-002-08/ENB-003-08 試験及び ENB-010-10 試験の被験者のうち ENB-011-10 試験（自然経過観察試験）の選択基準を満たし、血中薬物濃度データが得られた患者を解析に含めた。既存対照群の平均薬物濃度を 0 U/L とした。既存対照群の被験者では診断年を使用し、治験薬投与群の被験者では診断年齢の記録がなかったため登録年を使用した。

ALXN1215 の PK 活性が 1 U/L 上昇するごとに、全生存期間のハザード比は比例的に（比例係数-0.002）かつ統計学的に有意に減少した（P=0.0104）。Cavg が 1 U/L 上昇するとハザード比は 0.998（95%信頼区間：0.996～0.999）になった（5.3.5.3.4 項、表 2.2.1.1.1.9 参照）。この全生存期間の解析から、用量 6 mg/kg/週（2 mg/kg を週 3 回又は 1 mg/kg を週 6 回）に相当する曝露量は全生存率のオッズ比を有意に改善すると期待される。

2.5.3.3.4 有害事象に関する曝露量-応答関係

モデリング及びシミュレーション計画[17]に従って、特定の有害事象に関する母集団曝露量-応答関係の評価を実施した。ここでは、PK-PD 解析データセットに含まれるすべての試験の投与期間中に発現した異所性石灰化、注射／注入関連反応及び注射部位反応を解析した。上記 3 つの事象は計 552 件報告された。各患者の全試験期間を通じた Cavg を用いて、曝露量別に有害事象発現率（発現件数／時間）を集計した。曝露量を 4 つの四分位範囲に分類した場合、有害事象の発現率に曝露量依存性は認められなかった（本申請書の 2.5.5 項参照）[17]。

2.5.3.4 未成人 HPP 患者における ALXN1215 の用法･用量の妥当性

HPP 患者に対する ALXN1215 の開発における用量及び用量調節は次のように規定した（表 2.5.3.2.1-1 を参照）。

- 周産期型及び乳児型 HPP 患者を対象とした臨床試験（ENB-002-08）では、初回の IV 投与（2 mg/kg）に続き、1 mg/kg を週 3 回皮下投与で予想有効濃度範囲内の低めの血清中濃度（活性ベース）が得られると考えられたため、この用法･用量を皮下投与開始用量として選択した。治験実施計画書に従って用量を漸増し、治療効果に基づき 2 mg/kg 又は 3 mg/kg まで増量した。
- ENB-006-09 試験では、5～12 歳の成長板閉鎖前の小児型 HPP 患者に ALXN1215 を投与した。得られていた臨床 PK データに基づき、この試験の用量は 2 mg/kg 及び 3 mg/kg を週 3 回皮下投与とした。安全性及び有効性勘案した用量調節を認めた。

ENB-002-08 試験及び ENB-006-09 試験の結果から、最も頻度の高かった用量は 6 mg/kg/週（2 mg/kg を週 3 回又は 1 mg/kg を週 6 回）であった。

用法･用量全般にわたる統合曝露量-応答

PD 評価項目（PPi、PLP、X 線画像関連評価項目 RGI-C 及び RSS、機能的有効性評価項目 BOT-2

及び 6MWT）のシミュレーション結果を、乳児型患者集団又は小児型患者集団の用法･用量全般にわたり集計した（2.7.2.3 項参照）。この統合的な用量-曝露量-反応関係では、6 mg/kg/週が乳児型又は小児期型の HPP 患者に対して適切な用量であることを示す一貫した傾向が認められた。

- 評価項目に関わらず、6 mg/kg/週の用量付近ですべての有効性応答がプラトーに近づいた。
- 投与後の早い時期に血漿中 PPi 濃度は一過性に最下値を示したが、投与を継続する中で再び上昇し正常値まで回復した。
- RGI-C の変化量（中央値）が+2.0 を越え、これは事前に規定した有効性基準により臨床的に意味のある変化であった（ENB-002-08/ENB-003-08CSR）。
- 乳児型及び小児型患者集団において、6 mg/kg/週の前後の用量では RSS-膝及び RSS-手首の変化量（中央値）が-1.0 を越えていた。試験期間を通じた-1.0 以上の変化は有意であり、くる病重症度の均一かつ一貫した改善を示す。
- 6 mg/kg/週の用量で BOT-2 及び 6MWT はベースラインからそれぞれ 18 ポイント及び 22 ポイント改善した。試験期間を通じたこの変化は有意であった。

シミュレーション解析で推定した ALXN1215 活性及び PD 応答（PPi、PLP、RGI-C、RSS-手首、RSS-膝、6 分間歩行距離パーセント予測値及び BOT-2）の平均値（95%信頼区間）に明らかな違いは見られなかった。以上、統合 PK-PD 解析の結果から、周産期型／乳児型又は小児型 HPP 患者に対して 6 mg/kg/週（週 3 回投与又は週 2 回投与）の用法･用量が妥当であることが示された。

臨床効果の経時変化予測

曝露量-応答モデルを用いて、2 mg/kg を週 3 回投与の用法･用量におけるシミュレーションを行い、各評価項目の経時的変化（血漿中 PLP 濃度及び PPi 濃度、X 線画像関連評価項目 RGI-C 及び RSS、機能評価項目 6MWT 及び BOT-2 のベースラインからの変化量）を予測した。

シミュレーションの結果、6 mg/kg/週の用量で有意な PK 曝露量に達し、標的に対する作用から機能的臨床有用性までの一連の効果が得られることが示された。

2.5.3.5 曝露量-応答の総括及び用法･用量の妥当性

未成人 HPP 患者における用量設定の根拠となる曝露量と有効性／安全性の関係

- 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、未成人 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、未成人 HPP 患者に対する用量設定の妥当性が示された。

2.5.4 有効性の概括評価

NSALP の生化学的基質、骨構造、身体機能、障害度／QOL 及び生存期間など、ALXN1215 の有効性を解析する相互に関連する一連の評価項目に関して評価を行った（図 2.5.3.2.1-1）。

有効性評価には、6 つの臨床試験にて最長 216 週間まで ALXN1215 の投与を受けた HPP 患者 71 例のデータを用いた（表 2.5.3.2.1-1）。投与開始時の年齢は生後 1 日～66 歳、そのほとんど（96%）が 18 歳より前に発症した「未成人 HPP」患者であった。治験登録時の年齢別並びに HPP 発症時の年齢別に集計した有効性データを記載し（2.5.4.3 項参照）、さらに未治療既存対照患者のデータとの比較を行った（2.5.4.5 項参照）。未成人 HPP 患者のうち乳児型集団では、全生存期間及び侵襲的人工呼吸器未使用生存期間を未治療既存対照患者集団と比較した（2.5.4.5.1 項参照）。この患者集団は発症年齢が最も若く、したがって死亡リスクも最も高い。小児型 HPP 集団では、くる病重症度及び成長における臨床的な改善を、未治療既存対照患者集団のくる病重症度と比較した（2.5.4.5.2 項参照）。乳児型 HPP と小児型 HPP は病態生理が共通しており、ALXN1215 は TNSALP の遺伝的欠損を補って骨石灰化を正常化する酵素補充療法であることを踏まえれば、この 2 つの異なる発症型間でデータを補完することができる。未成人 HPP 患者集団全体を通じて相互に関連する一連の評価項目全般で一貫した結果が得られたことからも、ALXN1215 は未成人 HPP 患者の治療法として有効であるとの結論が支持された（2.5.4.5.3 項参照）。

2.5.4.1 試験の概括評価

ALXN1215 の有効性を検討した臨床試験（ENB-002-08/ENB-003-08 試験、ENB-006-09/ENB-008-10 試験、ENB-009-10 試験及び ENB-010-10 試験）では、主に登録時／治療開始時の年齢に基づいて被験者を組み入れた。ENB-002-08/ENB-003-08 試験及び ENB-010-10 試験は試験開始時の年齢が 5 歳以下、ENB-006-09/ENB-008-10 試験は 5～12 歳、ENB-009-10 は 13～66 歳であった（表 2.5.3.2.1-1）。

ENB-001-08 試験では ALXN1215 の忍容性及び PK を評価したが、有効性解析は行わなかった。

非盲検で実施した主要な試験（ENB-002-08/ENB-003-08 試験、ENB-006-09/ENB-008-10 試験及び ENB-010-10 試験）はいずれも、HPP 治療における ALXN1215 の安全性及び有効性を評価することを主目的とした。

- これらの主要な試験では、RGI-C による X 線画像骨格構造の評価を主要評価項目とした。ベースライン及び／又は既存対照と比較して有意な改善が認められ、主要評価項目の目標が達成された（$p<0.05$）（2.7.3.3.1.2.2.2 項、2.7.3.3.2.3.1.2 項及び 2.7.3.3.3.3.1.2 項参照）。

サポート試験として実施した ENB-009-10 試験では、TNSALP の主要な基質である PPi 及び PLP の血中濃度のベースラインからの変化量を主要評価項目とし、臨床有効性を副次／探索的評価項目に設定した（2.5.4.3.3 項参照）。ENB-011-10 試験は国際共同、非介入、レトロスペクティブ、観察カルテ調査試験であり、重症周産期型／乳児型 HPP 患者を対象として HPP の病因、症状範囲及び臨床的進行に関する追加情報を収集するために実施した。ENB-011-10 試験を除くすべての試験では、PK-PD 解析用の試料採取も行った。解析結果は個々の治験総括報告書に記載する（本申請書の 2.5.5.3 項参照）。

2.5.4.2 有効性の評価方法

ALXN1215 の有効性を図 2.5.3.2.1-1 に記載する方法で検討した。主要評価項目の結果（ベースラインから 24 週目までの変化量）を試験別及び発症年齢別に集計した。試験期間中（48 週目、

72 週目、96 週目など）の有効性の持続性について検討した。臨床的ベネフィトを確認するため、ALXN1215 投与患者と未治療既存対照患者の比較も行った。5 歳未満の HPP 患者では、生存期間（全生存期間及び侵襲的人工呼吸器未使用生存期間）、TNSALP 基質 PLP 及び PPi 濃度の変化、くる病重症度、成長及び身体機能を評価した。5 歳以上の HPP 患者では、PLP 及び PPi 濃度の変化、オステオイド量及びオステオイド厚、全身骨塩量、くる病重症度（成長板閉鎖前の患者）、成長、筋力、身体機能及び障害度を評価した。

ALXN1215 の有効性を評価するために用いた主な評価指標及び有効性評価項目の内容を表 2.5.4.2-1 に示す。詳細は 2.7.3.1.3.2.4 項を参照のこと。

表 2.5.4.2-1　未成人 HPP 患者における有効性評価に用いた主な評価指標

項目	評価	説明
生化学的パラメータ		
TNSALP 基質	血漿中 PPi 及び PLP 濃度	血液試料を採取し、血漿中 PPi 及び PLP 濃度を解析。
骨格系（石灰化、構造及び成長）		
骨石灰化	組織形態	5 歳以上の患者で腸骨間の骨生検を実施し、石灰化されていない骨基質量（オステオイド量及びオステオイド面積）を測定。
	二重エネルギーX 線画像吸収法（DEXA）	DEXA により股関節、腰椎及び全身の骨塩量と骨密度を測定。
くる病重症度	X 線画像所見の全般改善度（RGI-C）	RGI-C スコアにより、HPP の病態生理に関連する骨構造の X 線画像所見を 7 段階で評価。18 歳未満の成長板閉鎖前の全患者で胸部、両手首及び両膝の骨格 X 線画像撮影を行い（試験ごとに撮影部位を規定）、ベースラインからの変化量を小児放射線医師が判定した。RGI-C スコアは-3（HPP に関連したくる病の重度悪化）から+3（HPP に関連したくる病の完全又はほぼ完全な治癒）まで。5 点変化スケール（CGI-C）が初め ENB-002-08 and ENB-006-09A 試験の主要評価項目と記載されたが、その後 7 点の RGI-C スケールにプロトコル修正と共に変更された。
	くる病重症度スコア（RSS）	RSS スコアにより、くる病に関連する骨構造の X 線画像所見を評価。当初は栄養性くる病の評価尺度として開発されたが、HPP の構造的欠損も適切に評価できる。手首及び膝の連続撮影像からくる病の重症度をスコア評価する。手首は最大 4 点、膝は最大 6 点、合計スコアは最大 10 点。10 点（重度のくる病）から 0 点（くる病疾患なし）までの 10 段階評価を行う。
成長	長さ／身長及び体重	ベースライン及び評価来院時に長さ／身長（cm）と体重（kg）を測定し、実測値から Z スコアを求める。
身体機能、歩行及び強度		
機能及び強度	Barley 乳幼児発達尺度第 3 版（BSID-III）	BSID-III により、生後 42 ヵ月までの障害児及び健康児において HPP で最も影響される機能（粗大運動、微細運動及び認知機能）を評価。年齢相応の運動機能発達段階の評価を含む。
	Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査第 2 版（BOT-2）	標準的な運動熟練度検査 BOT-2 により、4～21 歳の正常な小児･青年及び中等度障害を有する小児･青年における運動能力を測定。HPP で最も影響される機能（走行速度･敏捷性及び強度）を評価する。
歩行	6 分間歩行検査（6MWT）	5 歳以上の患者を対象とした臨床試験において 6 分間の歩行距離（メートル）を測定し、ALXN1215 が歩行に及ぼす影響を検討する。性別、年齢及び身長が同じ正常児での標準歩行距離を 100%としたときの相対比率（6 分間歩行距離パーセント予測値）を求める。
強度	携帯型筋力測定器（HHD）	最大筋力を記録する負荷セルを内蔵した携帯型置を用いて筋肉強度を測定する。両側性の筋肉群（握力、膝屈筋･伸筋、股関節屈筋･伸筋･外転筋）で測定を行う。実測値（ポンド）を記録し、既報標準値を 100%としたときの相対比率を求める。
障害度／生活の質		

項目	評価	説明
障害度及び疼痛	小児健康調査質問票（CHAQ）	CHAQ 障害スコアは 8 つの下位尺度（着替え、身仕度、起き上がり、食事、歩行、手伸ばし、握り、活動）に分かれた全 30 項目からなる。各項目につき 0 点（機能的自立）から 3 点（介護者に完全依存）までの段階評価を行う。疼痛（不快）スコアは視覚的アナログ尺度を用いて 0 点から 100 点までの評価を行う（点数が高いほど不快度が強い）。
	北米小児性系外科学会（POSNA）の小児転帰データ収集法（PODCI）	2～18 歳の幼少年における一般健康問題（特に骨･筋肉状態）を PODCI により評価。上肢及び身体機能、移動性及び運動性課題、スポーツ／身体機能、疼痛／不快感などの尺度があり、全般機能尺度は各尺度の「項目平均」の平均からなる。標準スコアは 0～100 点で、点数が低いほど障害度が強い。
	下肢機能尺度（LEFS）	LEFS は下肢の機能障害度を評価する自己評価尺度である。総スコアは 0～80 点で、点数が高いほど下肢機能が高い。
	簡易疼痛調査票-縮小版（BPI-SF）	BPI-SF は疼痛強度及び疼痛が日常機能に及ぼす影響を評価するための質問票。11 項目からなり、質問票記入前の 24 時間における疼痛強度（4 項目)及び疼痛による障害（7 項目）をスコア評価する。点数が低いほど疼痛は弱い。
生存期間		
生存期間	全生存期間及び侵襲的人工呼吸器未使用生存期間	早期死亡リスクの高い乳児期発症型 HPP 患者における全生存期間及び侵襲的人工呼吸器未使用生存期間を、未治療既存対照患者と比較する。

略記：6MWT＝6 分間歩行検査、BOT-2＝Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査第 2 版、BPI-SF＝簡易疼痛調査票-縮小版、BSID-III＝Barley 乳幼児発達尺度第 3 版、CHAQ＝小児健康調査質問票、DEXA＝二重エネルギーX 線吸収法、HHD＝携帯型筋力測定器、LEFS＝下肢機能尺度、PODCI＝小児転帰データ収集法、PLP＝ピリドキサール-5'-リン酸、PPi＝無機ピロリン酸、RGI-C＝X 線画像全般改善度、RSS＝くる病重症度スコア。

2.5.4.3 有効性の結果

未成人 HPP 患者に ALXN1215 を投与した結果、年齢を問わず疾患活動性及び重症化は臨床的に有意に改善した。未成人患者集団全体を通じて一連の相互に関連する評価項目全般で一貫して確実な結果が得られたことからも、ALXN1215 は未成人 HPP 患者の治療法として有効であるとの結論が支持された。

2.5.4.3.1 患者背景及び HPP 関連既往歴 – ALXN1215 投与患者全体

個々の試験の選択基準に基づき、71 例中 68 例（96%）が 18 歳より前に発症した小児型 HPP 患者であった。発症年齢分類別の有効性解析集団には小児型 HPP 患者 52 例が含まれ、このうち 44 例は周産期型／乳児型、8 例は小児型であった（表 2.5.3.2.1-1）。この解析集団における全試験を通した年齢別の患者背景及びベースライン特性を 2.7.3.3.1.1 項に記載する。ALXN1215 の臨床開発計画では個々の試験に幅広い年齢層の患者が登録された（生後 1 ヵ月～66 歳）。全試験を通して、患者の大半（71 例中 61 例、86%）が白人であった。

小児型 HPP 患者集団のベースラインでの既往歴

骨格系

- くる病性骨変形：骨幹端杯状変形、内反変形、外反変形、長骨の弯曲
- 骨基質の未石灰化及び骨塩量減少を示すオステオイド関連指数（オステオイド量及びオステオイド厚）の上昇
- 胸部変形
- 骨折の既往／骨折の治癒遷延
- 身長及び体重の Z スコアが正常未満
- 青少年･成人患者での関節炎及び関節破壊

身体機能、歩行及び強度；障害度及び疼痛；生活の質

- 体重増加不良／成長不全／摂食･嚥下困難
- 粗大運動の遅延
- 歩行遅延／歩行障害
- 歩行補助器具（歩行補助具、車いす、固定具など）の使用
- 疼痛
- 日常生活活動能力の障害

呼吸機能及び生存

- 呼吸障害（呼吸不全までを含む）

その他

- 腎石灰化症
- 乳幼児（5 歳以下）での痙攣発作

2.5.4.3.2 有効性評価項目別の有効性の結果

以下の項に、24 週間の主要評価期間に得られた有効性評価項目の結果を投与開始時年齢別及び HPP 発症年齢別に記載する。

2.5.4.3.2.1 生化学的パラメータ

24 週間の主要評価期間終了時に、TNSALP 基質である PPi 及び PLP の濃度は低下していたこと

から、小児型 HPP 患者における ALXN1215 の活性が確認された。投与開始時の年齢に関わらず結果は一貫しており、血中 PPi 及び PLP 濃度の平均値／中央値の減少は少なくとも 96 週間後まで持続した（2.7.3.3.1.2.1 項参照、下の表 2.5.4.3.2.1-1）。

表 2.5.4.3.2.1-1　12 歳以下の小児型 HPP 患者 52 例における TNSALP 基質（PPi 及び PLP）濃度のベースラインからの変化量

試験	ENB-002-08/ ENB-003-08 11 例	ENB-010-10 28 例	ENB-006-09/ ENB-008-10 13 例
年齢範囲	5 歳以下		5～12 歳
PPi 濃度のベースラインからの変化量 (µM)			
24 週目、例数	7	26	12
平均値 (SD)	-3.300 (3.4788)	-3.107 (2.6900)	-1.883 (0.7285)
中央値 (最小、最大)	-3.690 (-9.43, 0.92)	-2.620 (-10.54, 1.00)	-1.735 (-3.39, -0.66)
P 値	ND	ND	<0.0001[a)b)]
PLP 濃度のベースラインからの変化量			
24 週目、例数	8	17	12
平均値 (SD)	-181.763 (571.1380)	-2185.80 (4091.177)	-164.533 (121.4840)
中央値 (最小、最大)	-281.450 (-850.30, 1089.00)	-603.50 (-13060.9, -30.6)	-147.30 (-463.00, -19.20)
P 値	ND	ND	0.0007[a)b)]

略記：ND＝算出せず、PPi＝無機ピロリン酸、PLP＝ピリドキサール-5'-リン酸、SD＝標準偏差

a) 1 標本 t 検定による、ベースラインからの変化量平均が 0 と異なるか否かの p 値。

b) 6、12、36、48、60、72、96、120、144、168 週目、ENB-006-09 試験の最終来院、総合最終来院でもベースラインからの変化量に有意差が認められた（p<0.05）（ENB-006-09/ENB-008-10CSR、表 14.2.2.6.1）。

引用元：ENB-002-08/ENB-003-08CSR、表 14.2.2.13.1；ENB-010-10CSR、表 14.2.5.1；ENB-006-09/ENB-008-10CSR、表 14.2.2.6.1。

2.5.4.3.2.2　骨格系

TNSALP 基質濃度の変化に伴い、ALXN1215 投与後には以下の効果が認められた。

- 骨基質の石灰化を改善
- 骨塩量の全身的な上昇
- 長骨関節領域及び胸部／胸郭におけるくる病治癒の X 線画像所見（成長板及び骨格構造の正常化）

こうした改善効果は投与 24 週目に認められ、試験期間を通じて持続した。

これらの改善効果に伴い、12 歳以下の小児期発症型 HPP 患者全体（乳児型及び小児期型）で同年齢の健康者と比べて有意な長軸成長が認められた。小児期発症型 HPP 患者集団全体を通じて相互に関連する一連の骨格評価項目全般で一貫して確実な結果が得られたことからも、ALXN1215 は小児期発症型 HPP の治療法として有効であるとの結論が支持された。

2.5.4.3.2.2.1 骨石灰化

小児型 HPP 患者に ALXN1215 を投与した結果、骨石灰化指標が有意かつ一貫して改善した。小児型 HPP 患者患者（5～12 歳）を対象に骨生検及び骨密度測定を実施した。

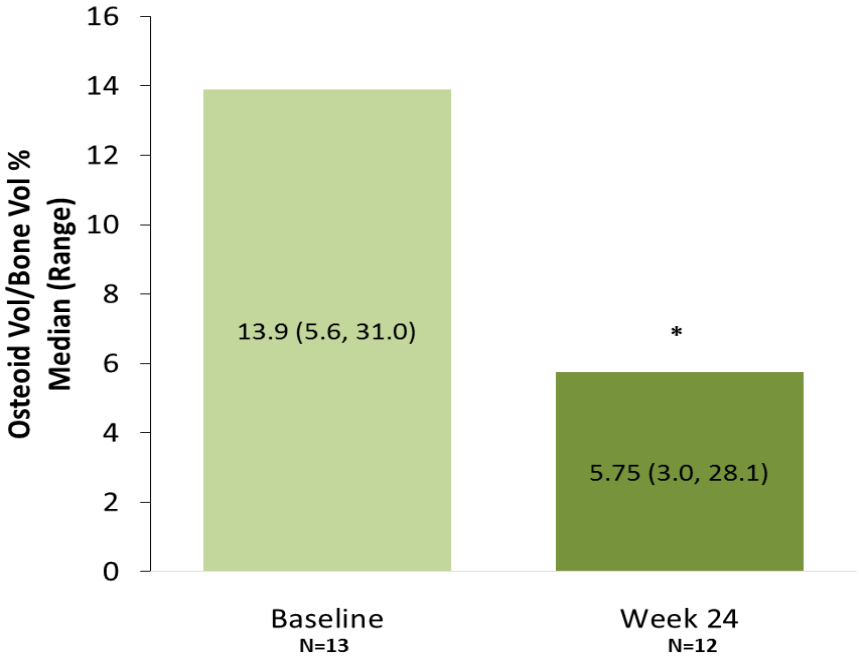
- オステオイド厚の中央値がベースラインの 14.0 µm から投与 24 週間後に 5.450 µm 減少し、有意な改善を示した（p=0.0097）（2.7.3.3.1.2.2 項参照）。
- ALXN1215 の投与によって、全骨量に対する相対オステオイド量（%）の中央値がベースラインから実質的に改善した（図 2.5.4.3.2.2.1-1 A）。相対オステオイド量はベースラインの 13.9%から 24 週目の 5.75%へと約 2 分の 1 に減少した。
- 二重エネルギーX 線吸収法（DEXA）による全身骨塩量はベースラインの 557.6 g から投与 24 週目の 68.26 g へと有意に改善した（p<0.0001）。これらの改善効果は 96 週目まで持続し、96 週目の全身骨塩量は 285.35 g であった（2.7.3.3.1.2.2 項参照）。
- 乳児期発症型及び小児期発症型 HPP 患者集団でのオステオイド指数及び DEXA 測定結果（図 2.5.4.3.2.2.1-1 B）は小児型 HPP 患者集団全体の結果と概ね同様であった。小児型 HPP 患者集団全体を通して、乳児型と小児型の両方で ALXN1215 の投与によりオステオイド量は有意に減少し、投与期間を通じて全身骨塩量が上昇した。

この結果は、乳児型及び小児型 HPP 患者の骨構造を改善し、全身的な骨石灰化を促進するという ALXN1215 の直接的な効果を示している。

小児期発症型患者集団全体を通じて相互に関連する一連の骨石灰化評価項目全般で一貫して確実な結果が得られたことからも、ALXN1215 は小児型 HPP の治療法として有効であるとの結論が支持された。

図 2.5.4.3.2.2.1-1　12 歳以下の小児期発症型（乳児型及び小児型）HPP 患者におけるベースライン及び 24 週目の全骨量に対する相対オステオイド量（%）

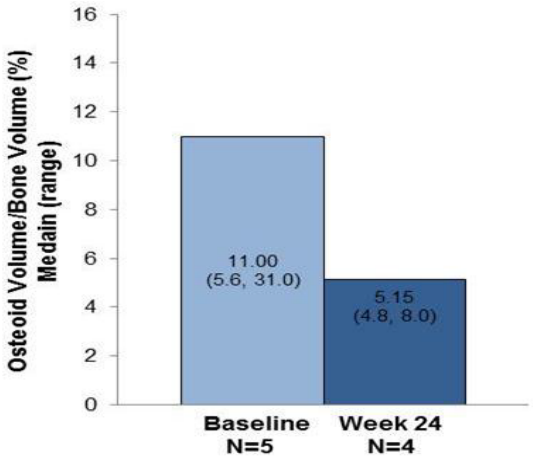
A. 小児期発症型 HPP 患者（13 例）



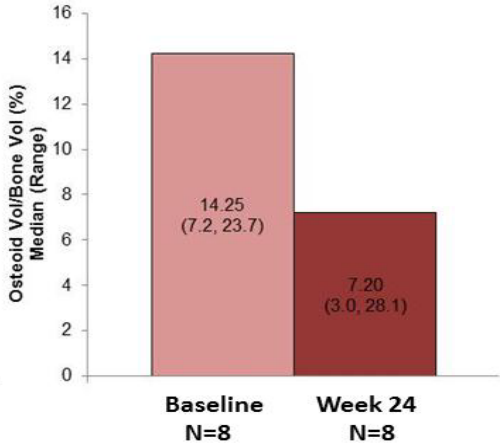
* p=0.0269；Wilcoxon signed-rank test による、ベースラインからの変化量平均が 0 と異なるか否かの p 値。

B. 小児期発症型 HPP 患者の部分集団別

a. **乳児期発症型（5 例）**



b. 小児期発症型（8 例）



注記：棒グラフ内に中央値（最小、最大）を示す。
引用元：5.3.5.3.5 項の表 5.2.8.1.1、2.7.3.3.2.3.1.1 項及び 2.7.3.3.3.3.1.1 項参照。

2.5.4.3.2.2.2　くる病重症度（骨石灰化、構造及び成長）

全試験を通した乳児型患者集団、小児型患者集団及び両者を合わせた小児期発症型患者集団全体で、ベースラインと比べて ALXN1215 の投与後にくる病重症度（成長板及び骨格構造の正常化）が有意に改善した。

RGI-C により巨視的レベルで骨構造の主要評価を行った。RGI-C スコアが 2 点を超えた場合、「くる病の十分な治癒」を示す。小児型 HPP 患者を対象とした重要な有効性試験

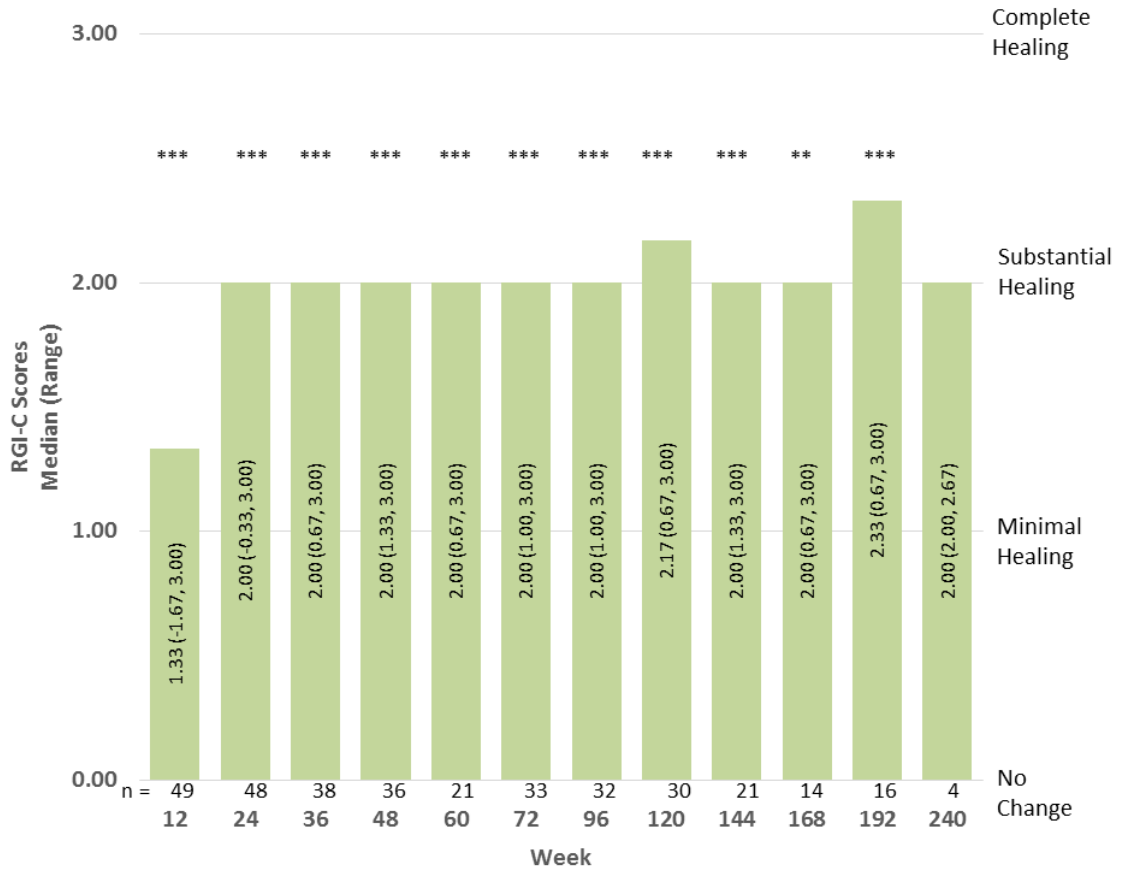
（ENB-002-08/ENB-003-08 試験、ENB-010-10 試験及び ENB-006-09/ENB-008-10 試験）では、RGI-C を主要有効性評価項目とした。

- すべての主要な試験において、24 週間の主要評価期間終了時に RGI-C スコアの中央値がベースラインと比べて有意に改善していた（P<0.005）（2.7.3.3.1.2.2.2 項参照）。
- ALXN1215 投与後、RGI-C スコアは一般に急速に改善しており、2 週目以降はベースラインと比べて有意な改善が認められた（図 2.5.4.3.2.2.2-1 A）。
- 24 週目以降、RGI-C スコアの中央値が 2 以上に改善する「くる病の十分な治癒」が認められ、この効果は 240 週目まで持続した。
- 乳児型及び小児型 HPP 患者集団での RGI-C の結果（図 2.5.4.3.2.2.2-1 B）は、小児型 HPP 患者集団全体の結果と概ね同様であった。乳児型 HPP 患者集団と小児型 HPP 患者集団の両方でくる病重症度が急速に改善し、「くる病の十分な治癒」が投与期間を通して持続した。

小児期発症型患者集団全体を通じて一連の相互に関連する骨変形評価項目全般で一貫して確実な結果が得られたことからも、ALXN1215 は小児型 HPP の治療法として有効であるとの結論が支持された。

図 2.5.4.3.2.2.2-1　12 歳以下の小児期発症型（乳児期発症型及び小児期発症型）HPP 患者におけるくる病重症度（RGI-C）の変化

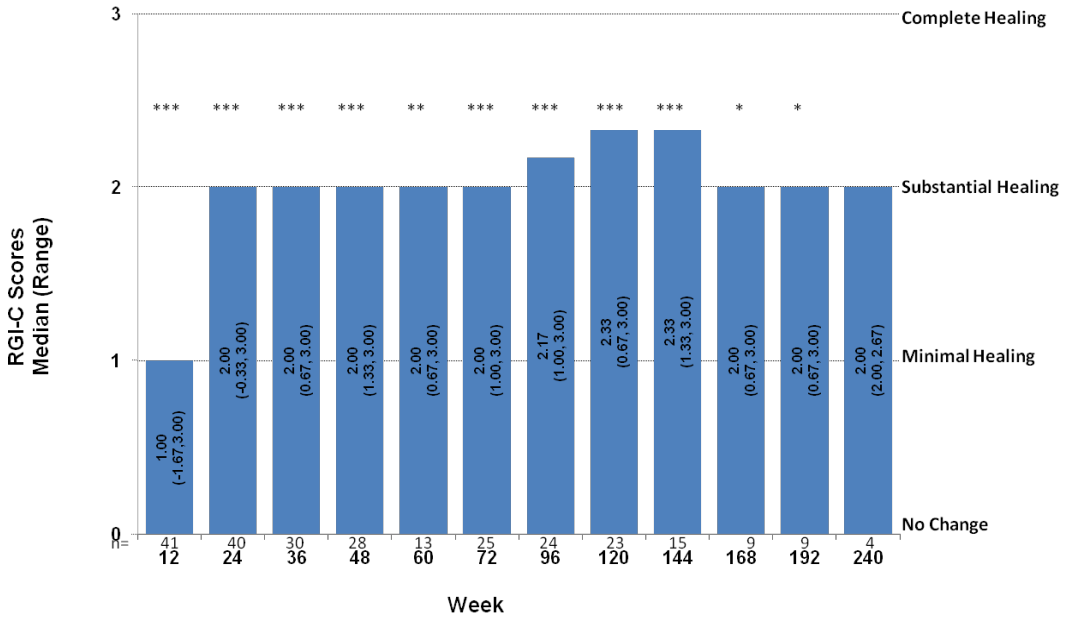
A. 小児期発症型 HPP 患者（52 例）



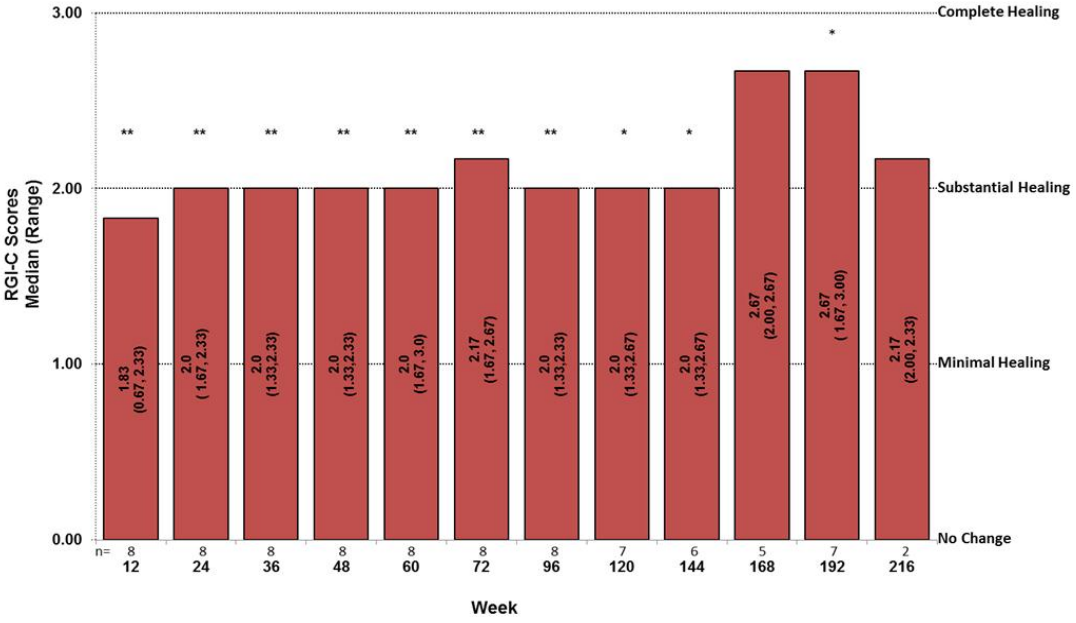
略記：RGI-C＝X 線画像全般改善度。
Wilcoxon signed-rank test による、RGI-C 中央値が 0 と異なるか否かの p 値。
** p=0.0001、*** p<0.0001
注記：棒グラフに中央値（最小、最大）を、その下に症例数を示す。

B. 小児期発症型 HPP 患者の部分集団別

a. 乳児型（44 例）



b. 小児型（8 例）



略記：RGI-C＝X 線画像全般改善度。
Wilcoxon signed-rank test による、ベースラインからの変化量中央値が 0 と異なるか否かの p 値。* p<0.005、** p<0.001、*** p<0.0001
注記：棒グラフ内に中央値（最小、最大）を、その下に症例数を示す。
注記：RGI-C では、X 線画像所見をベースラインと比較して 7 段階評価する。-3（HPP に関連したくる病所見が重度に悪化）から+3（HPP に関連したくる病所見が完全又はほぼ完全に治癒）まで。0 はベースラインから変化なし。
引用元：5.3.5.3.5 項の表 5.2.4.1.1、2.7.3.3.2.3.1.2 項及び 2.7.3.3.3.3.1.2 項参照。

2.5.4.3.2.2.3 成長

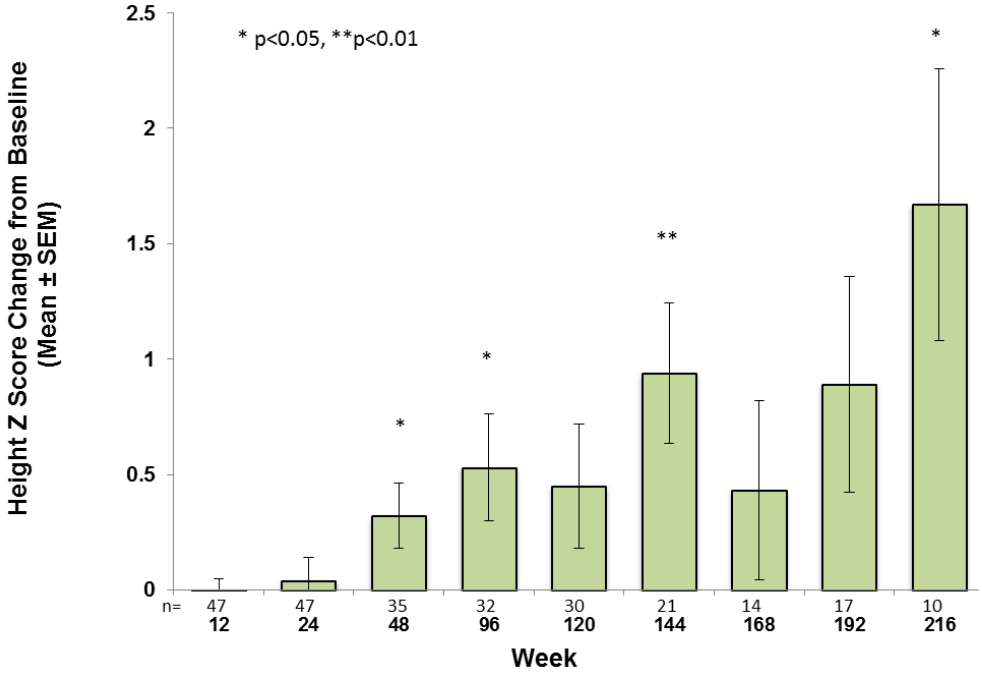
小児型 HPP 患者に ALXN1215 を投与した結果、骨石灰化及び X 線画像所見の改善が認められ、成長の改善が確認された(図 2.5.4.3.2.2.3-1)。すべての重要な有効性試験において成長指標（身長及び体重）のデータを収集した。

- 身長 Z スコアのベースラインからの変化量の平均値及び中央値が投与期間を通して上昇し、48 週目以降には有意な改善が認められ（$p<0.05$）、同年齢の健康者と比較し成長の改善を反映しており、時間とともにさらに上昇した（2.7.3.3 項参照、図 2.5.4.3.2.2.3-1A)。
- 体重 Z スコアのベースラインからの変化量の平均値及び中央値は一般に投与期間を通して上昇した（2.7.3.3.1.2.2.3 項参照）。
- 乳児型及び小児型 HPP 患者集団での身長及び体重の増加（図 2.5.4.3.2.2.3-1B、2.7.3.3.2.3.1.3 項及び 2.7.3.3.3.3.1.3 項参照）は小児期発症型 HPP 患者集団全体の結果と概ね同様であった。成長の改善効果は 216 週目まで持続した。

小児期発症型患者集団全体を通じて相互に関連する一連の成長評価項目全般で一貫した結果が得られたことからも、ALXN1215 は小児型 HPP の治療法として有効であるとの結論が支持された。

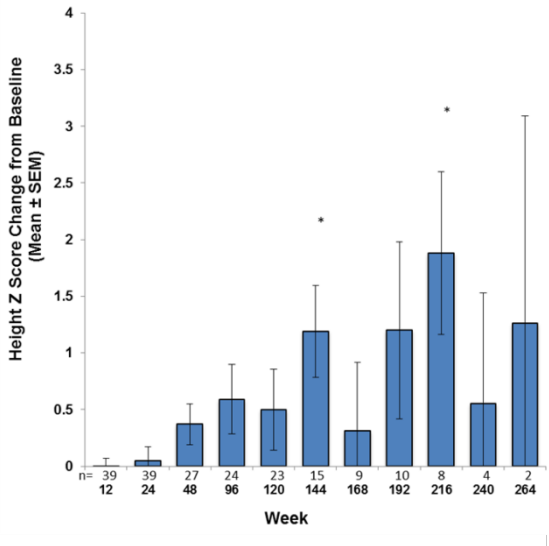
図 2.5.4.3.2.2.3-1　12 歳以下の小児期発症型（乳児型及び小児型）HPP 患者における身長／体重 Z スコアのベースラインからの変化量

A. 小児期発症型 HPP 患者（52 例）

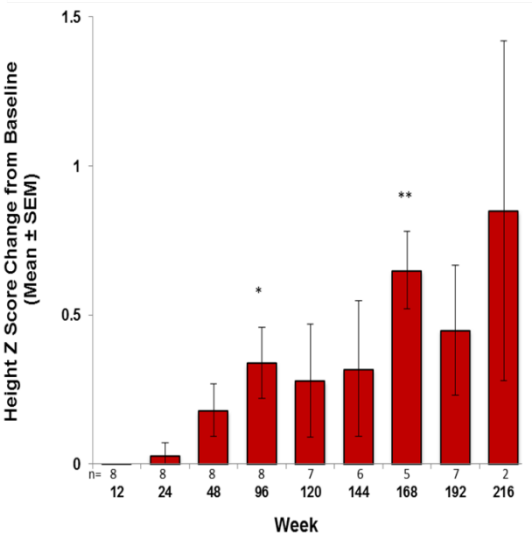


B. 小児期発症型 HPP 患者の部分集団別

a. 乳児型（44 例）



b. 小児型（8 例）



略記：SEM＝平均値の標準誤差。
1 標本 t 検定による、ベースラインからの変化量平均が 0 と異なるか否かの p 値。* p=0.05、** p<0.01
注記：棒グラフの下に症例数を示す。
注記：治験薬初回投与前の最終測定値をベースラインとした。身長 Z スコアは CDC 2000 成長曲線に基づく。生後 36 ヵ月までの患者には 0～36 ヵ月の成長曲線を、生後 36 ヵ月以上の患者には 2～20 歳の成長曲線を用いた。乳児の身長は仰臥位計測。
引用元：5.3.5.3.5 項の表 5.2.6.1.1、2.7.3.3.2.3.1.3 項及び 2.7.3.3.3.3.1.3 項参照。

2.5.4.3.2.3 身体機能、歩行、強度

HPP の病態生理及び ALXN1215 の作用機序から推測されるとおり、小児型 HPP 患者に ALXN1215 を投与した場合、骨石灰化の改善に伴って身体機能、歩行及び強度に関する複数の評価項目で臨床的に有意な改善が速やかかつ持続的に認められた（2.7.3.3.1.2.3 項参照）。評価対象となるすべての有効性試験において身体機能の評価を実施した。使用した評価方法は、評価時の患者の年齢、妥当性／使用目的が検証済みの特殊な年齢層の評価法、及び評価時の患者の身体能力に応じて選択した。

ALXN1215 の投与により身体機能、歩行及び強度は一貫して顕著に改善した。

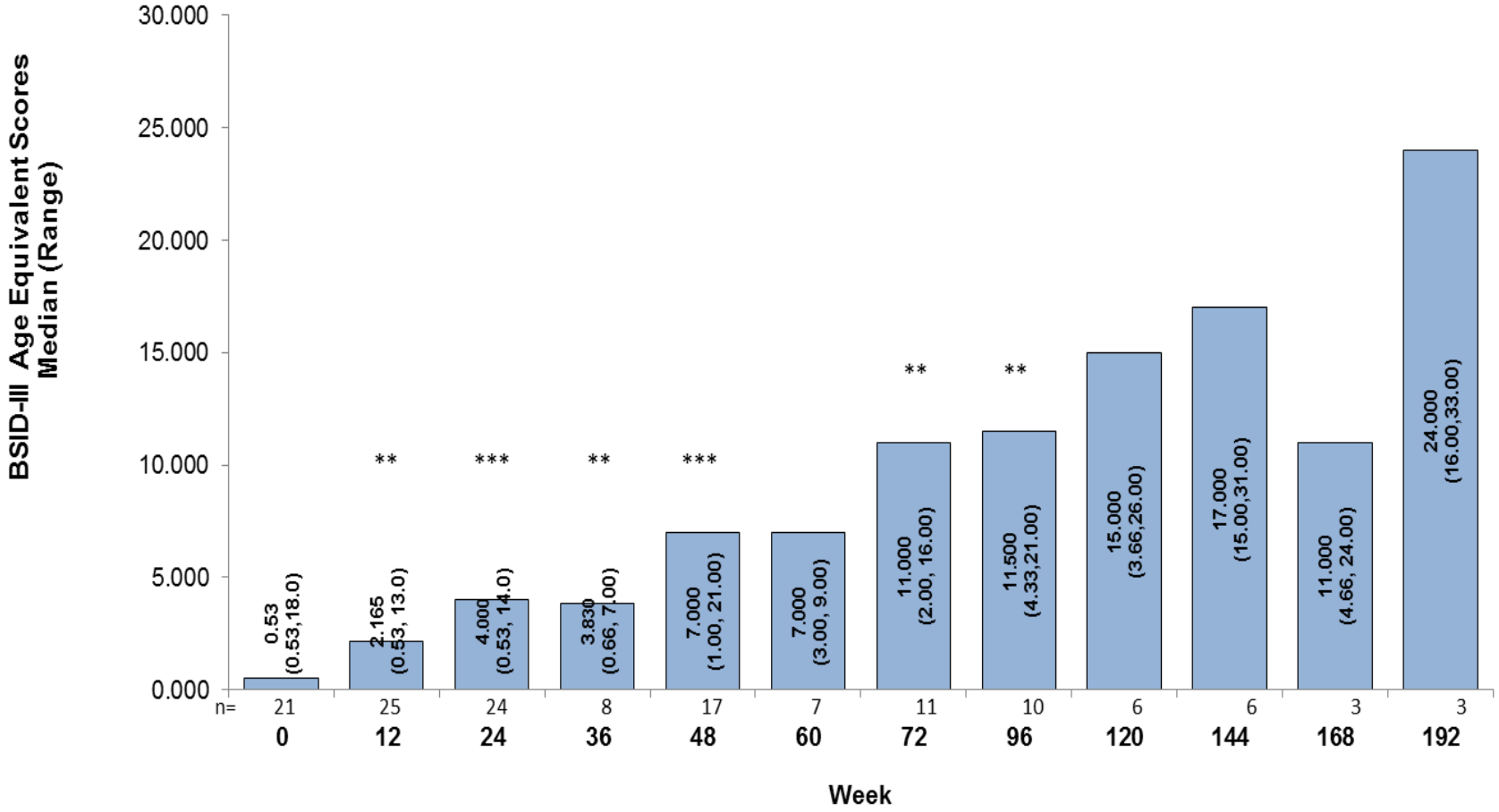
2.5.4.3.2.3.1 BSID-III 粗大運動尺度

生後 42 ヵ月までの小児型 HPP 患者における強度、発達段階及び運動機能を BSID-III 粗大運動尺度により評価した。BSID-III では特に、新たな技能の獲得及び運動機能発達段階を評価する。

- ALXN1215 の投与後、BSID-III 粗大運動尺度年齢対応スコア平均値及び中央値が、臨床的に意味のある、速やかかつ持続的な上昇を示し、粗大運動機能の改善及び新たな技能の獲得（測臥位から仰臥位への寝返り、座位、しゃがみ込み、支持なし歩行など）が示された（図 2.5.4.3.2.3.1-1）。
- 12 週目以降にベースラインからの有意な改善が認められ、この効果（新たな技能の獲得など）は投与期間を通じて持続した。

試験デザイン及び BSID-III 尺度の対応年齢を考慮し、BSID-III の評価は乳児型 HPP 患者集団でのみ実施した（表 2.5.4.2-1）。高年齢患者集団における年齢相応の機能評価（歩行など）を以下に記載する。

図 2.5.4.3.2.3.1-1　ALXN1215 を投与した 5 歳以下の全小児 HPP 患者（39 例）における BSID-III 粗大運動機能年齢対応スコア



注記：棒グラフに中央値（最小、最大）を、その下に症例数を示す。
治験薬初回投与前の最終測定値をベースライン（図では 0 週目）とした。
Wilcoxon signed-rank test による、ベースラインからの変化量中央値が 0 と異なるか否かの p 値。
** p<0.001、*** p<0.0001
引用元：2.7.3.3.2.3.2 項

2.5.4.3.2.3.2 6 分間歩行検査（6MWT）

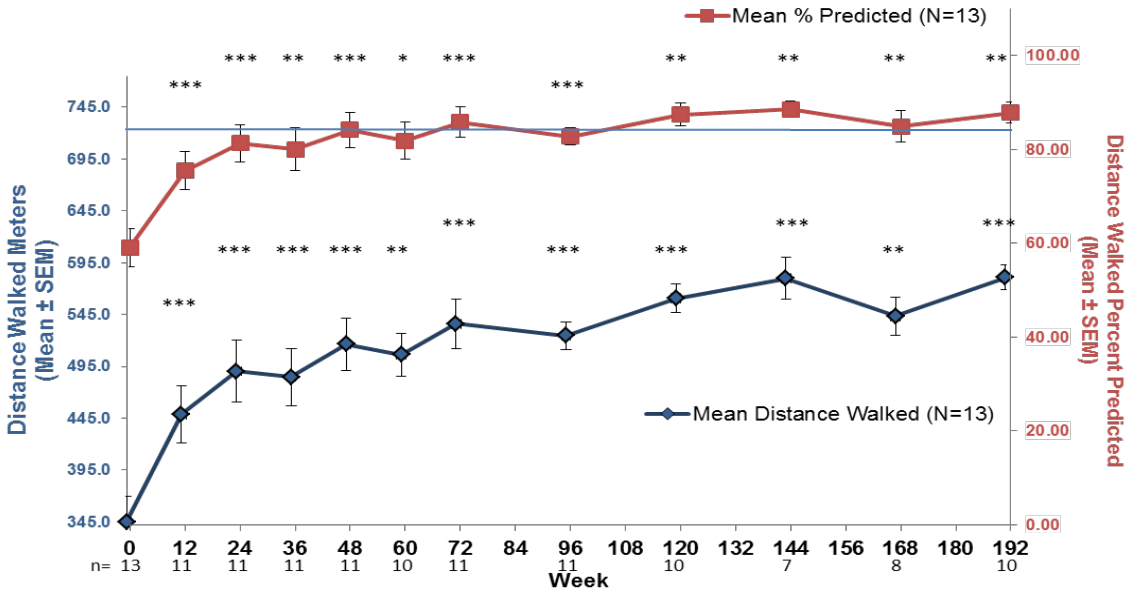
小児型 HPP 患者では、ALXN1215 の投与後に 6MWT による歩行機能が速やかかつ持続的に改善した。5～12 歳の小児期型 HPP 患者における定期的な身体機能評価として 6MWT を実施した。

- ALXN1215 の投与開始後、6MWT による歩行距離（メートル）がベースラインと比べて、臨床的に意味のある、速やかかつ持続的な改善を示した。小児型 HPP 患者ではベースラインから 120 週目までに歩行距離が平均で 189 メートル改善した（図 2.5.4.3.2.3.2-1）。
- ALXN1215 投与開始後、6 分間歩行距離パーセント予測値（%-Predicted 6MWD）はベースラインと比べて 12 週目以降に臨床的に意味のある、速やかかつ持続的な改善を示し、この効果は 192 週目まで持続した。
- 小児型 HPP 患者集団全体を通して歩行能力の正常化が見られた。乳児型及び小児型 HPP 患者集団ではベースラインから 24 週目までに歩行距離が平均で 100 メートル以上改善した。いずれの発症型でも臨床的に意味のある改善が認められた。投与を継続する中で、72、120、144 及び 192 週目（乳児型集団）及び 48 週目（小児型集団）の%-Predicted 6MWD は 84%を超えていた [21]。

小児型患者集団全体を通じて相互に関連する一連の歩行評価項目全般で一貫した結果が得られたことからも（図 2.5.4.3.2.3.2-1 A、図 2.5.4.3.2.3.2-1 B）、ALXN1215 は小児型 HPP の治療法として有効であるとの結論が支持された。

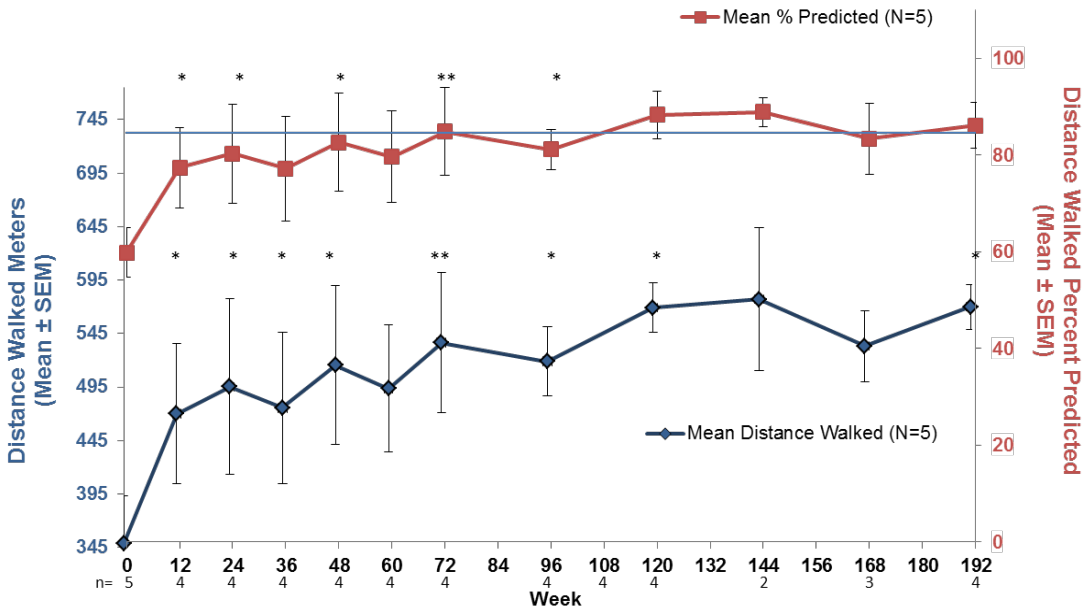
図 2.5.4.3.2.3.2-1 5～12 歳の小児期発症型（乳児型／小児型）HPP 患者における 6MWT 歩行距離及び 6 分間歩行距離パーセント予測値の経時変化

A. **小児型 HPP 患者（13 例）**

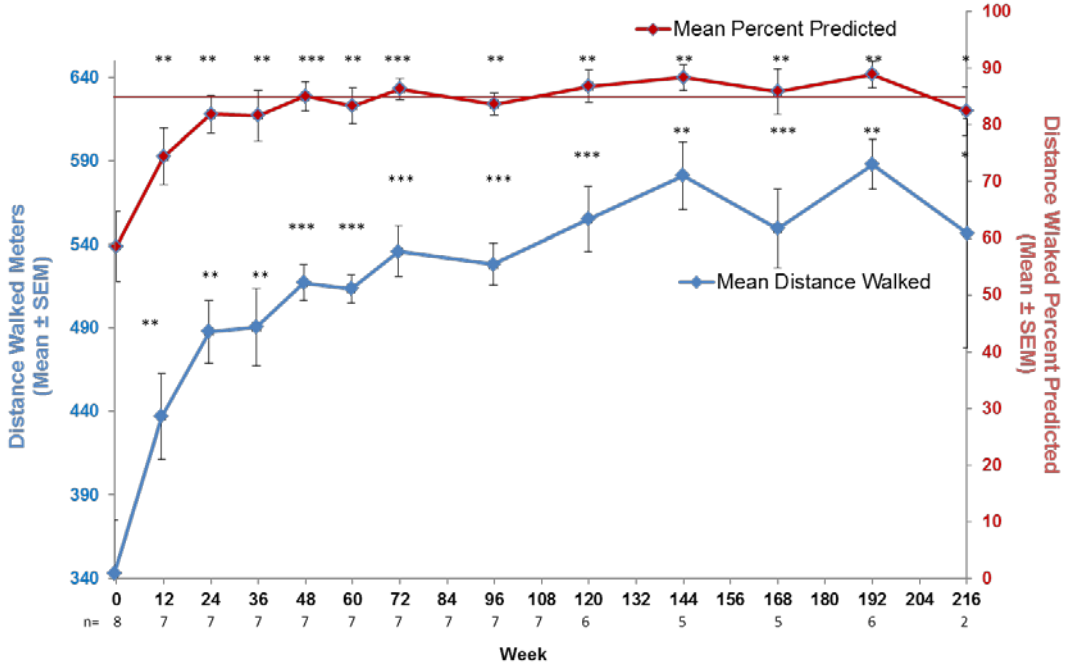


B. 小児期発症型 HPP 患者の部分集団別

a. 乳児型（5 例）



b. 小児期型（8 例）



略記：6MWT＝6 分間歩行検査、SEM＝平均値の標準誤差。
注記：横軸の下に症例数を示す。
性別、年齢及び身長が同じ正常児での標準歩行距離を 100%としたときの相対比率を求めた [22]。84%の横線は標準歩行距離を示す。
1 標本 t 検定による、ベースラインからの変化量平均が 0 と異なるか否かの p 値。
* p<0.05、** p<0.001、*** p<0.0001
引用元：5.3.5.3.5 項の表 5.2.7.1.1、2.7.3.3.2.3.2 項及び 2.7.3.3.3.3.2 項参照。

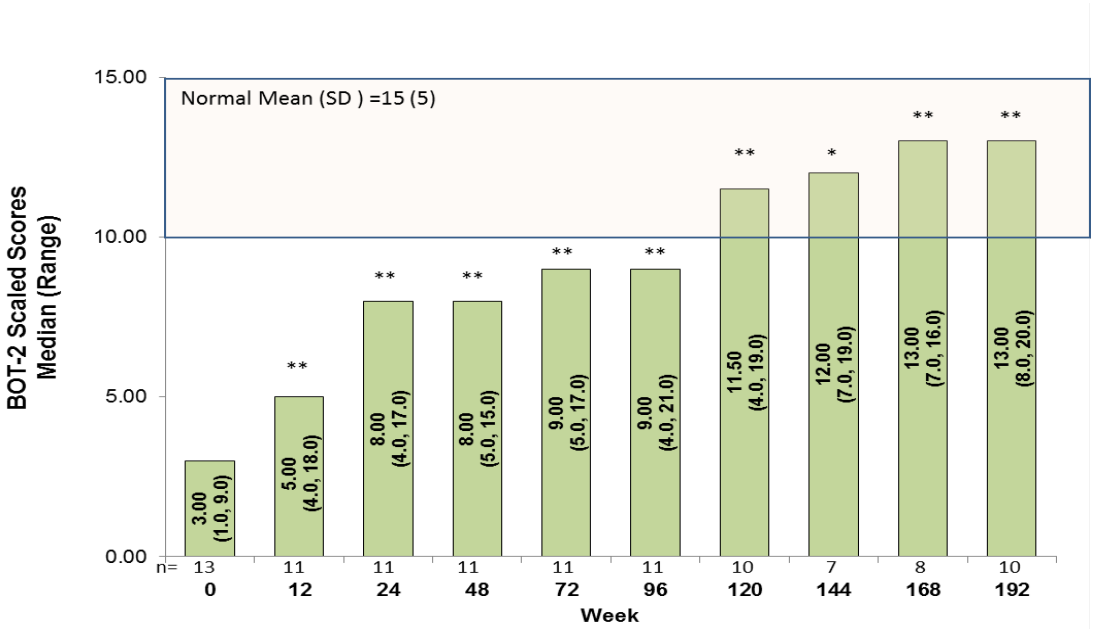
2.5.4.3.2.3.3 BOT-2

BOT-2 は、4～21 歳の HPP 患者における身体機能評価のために一般的に用いられている検査である。評価対象となる有効性試験では、検査の実施が可能な小児型 HPP 患者を対象に BOT-2 による強度及び身体機能の評価を行った。BOT-2 の結果は主に ENB-006-09/ENB-008-10 試験で得られており、他の試験ではベースラインの年齢が若すぎて BOT-2 を実施できない患者が大半を占めた。

- ALXN1215 の投与後、年齢に対応した BOT-2 の走行速度･敏捷性スコア及び強度スコアがベースラインと比べて臨床的に意味のある持続的な改善を示した。投与後 120 週目までに BOT-2 の走行速度･敏捷性スコアは正常値から 1 標準偏差以内に改善した（図 2.5.4.3.2.3.3-1A、2.7.3.3.3.3.2 項参照）。
- 乳児型及び小児型 HPP 患者集団での BOT-2 の結果（図 2.5.4.3.2.3.3-1B）は、小児型 HPP 患者集団全体の結果と概ね同様であった。乳児型 HPP 患者集団と小児型 HPP 患者集団の両方で BOT-2 スコアが速やかに改善し、この効果は投与期間を通して持続した。

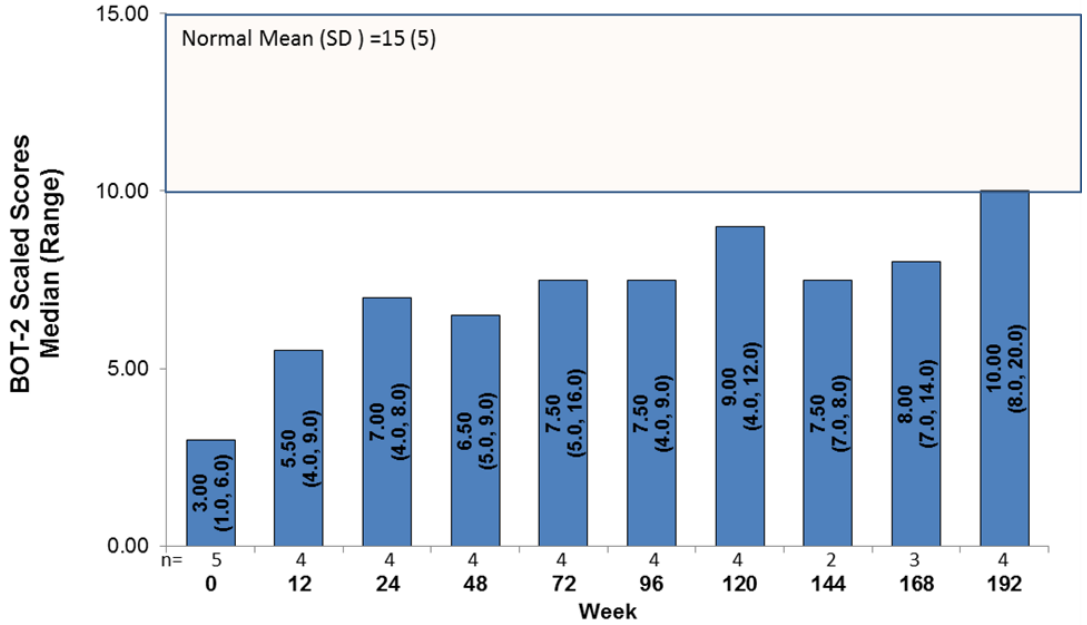
図 2.5.4.3.2.3.3-1　12 歳以下の小児型 HPP 患者における BOT-2 走行速度･敏捷性スコアの経時変化

A. 小児型 HPP 患者（13 例）

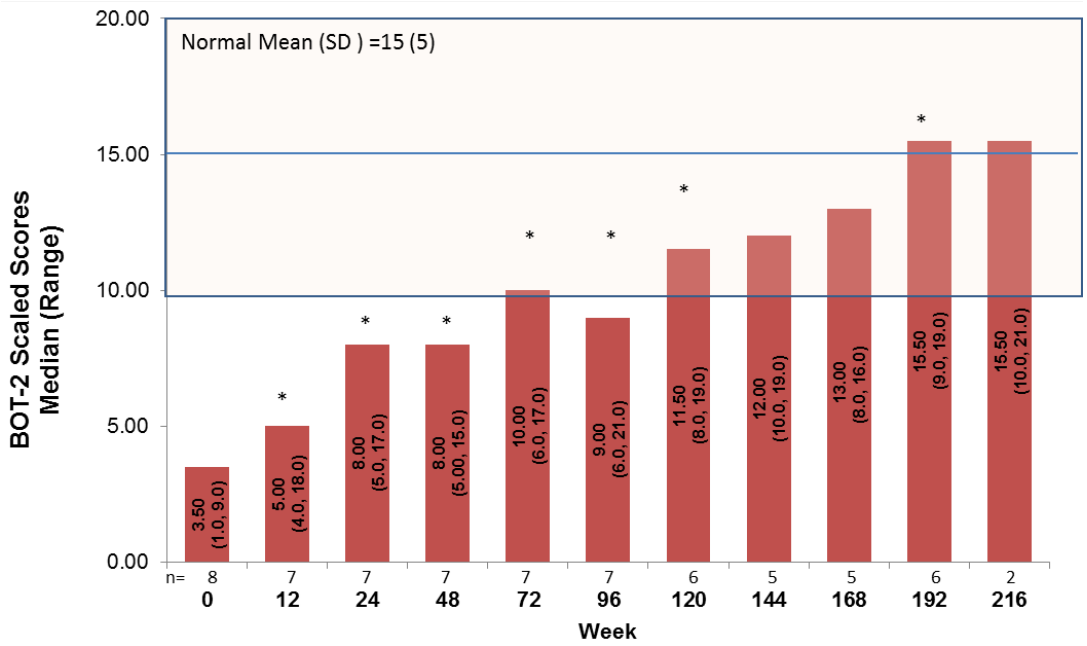


B. 小児型 HPP 患者の部分集団別

a. 乳児型（5 例）



b. 小児期発症型（8 例）



略語：BOT-2＝Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査第 2 版、SD＝標準偏差。
注記：棒グラフに中央値（最小、最大）を、その下に症例数を示す。
* p<0.05、** p<0.01
注記：一般健康集団における標準平均スコアは 15、標準偏差は 5。
引用元：5.3.5.3.5 項の表 5.2.10.1.1.1、2.7.3.3.2.3.2 項及び 2.7.3.3.3.3.2 項参照。

2.5.4.3.2.4 障害度及び疼痛

ALXN1215 投与後の機能回復に伴い、障害度の持続的な低下が認められ、日常生活活動能力が改善した。

2.5.4.3.2.4.1 PODCI 移動性及び運動性

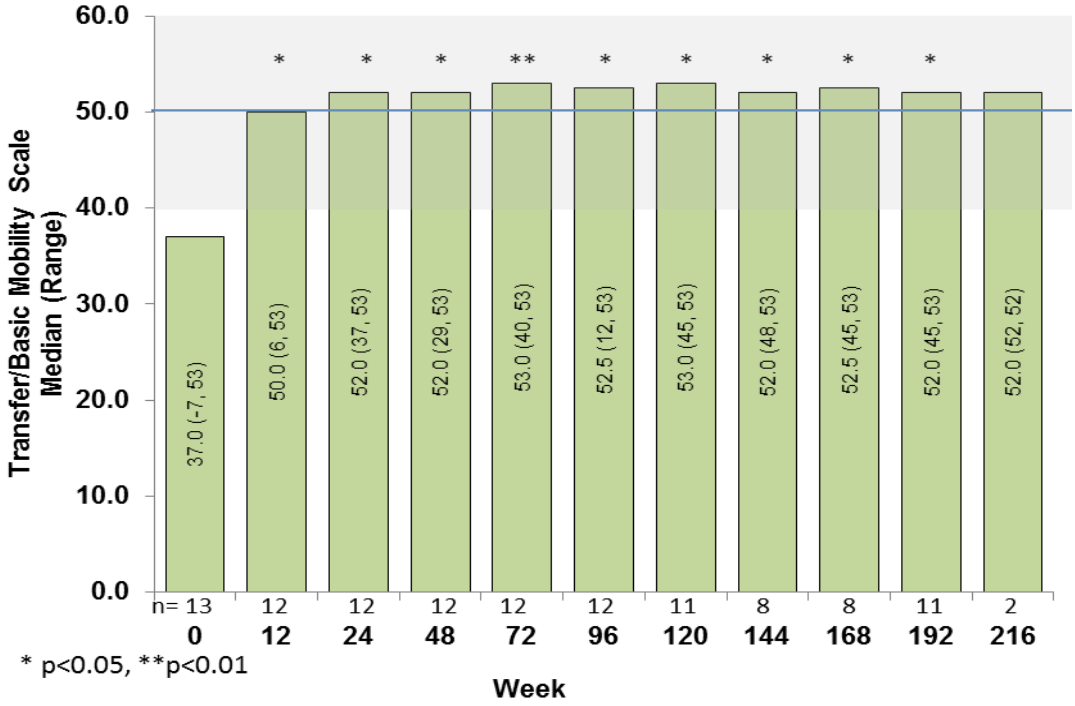
5～12 歳の小児型 HPP 患者に ALXN1215 を投与した結果、PODCI の移動性及び基本運動性スコア並びにスポーツ／身体機能スコアが臨床的に有意かつ持続的に改善した。PODCI は、骨格・筋肉の障害を有する 2～18 歳の幼少年における一般健康状態（生活の質及び障害度）を評価する検証済みの評価尺度である。HPP 患者で多く見られる身体的な制限を考慮すると、PODCI 項目のうち移動性及び基本運動性尺度（起き上がりなどの課題を評価）及びスポーツ／身体機能尺度（自転車、ハイキング、特定のスポーツ、他者を交えたゲームなどの活動への参加を評価）が最も適切と考えられる。

- 小児型 HPP 患者では、投与開始 12 週間目から 192 週目まで PODIC 移動性及び運動性スコア（起き上がり動作や風呂から上がる動作）がベースラインと比べて有意に改善した（下の図 2.5.4.3.2.4.1-1）。スポーツ／身体機能スコアでも同様の結果が得られた（2.7.3.3.1.2.4 項参照）。
- PODCI 移動性及び運動性スコアの改善は、既報の臨床的に意味のある最小変化（MCID）[23)]を大きく上回っていた。
- 乳児型及び小児型 HPP 患者集団での PODCI の結果（図 2.5.4.3.2.4.1-1B）は、小児型 HPP 患者集団全体の結果と概ね同様であった。乳児型 HPP 患者集団と小児期型 HPP 患者集団の両方で PODCI が速やかに改善し、この効果は投与期間を通して持続した。いずれの部分集団でも、投与期間中の改善度は既報の MCID を大きく上回っていた[23)]。

すべての小児期発症型患者集団を通じて相互に関連する一連の障害度・疼痛評価項目全般で一貫して確実な結果が得られたことからも、ALXN1215 は小児型 HPP の治療法として有効であるとの結論が支持された。

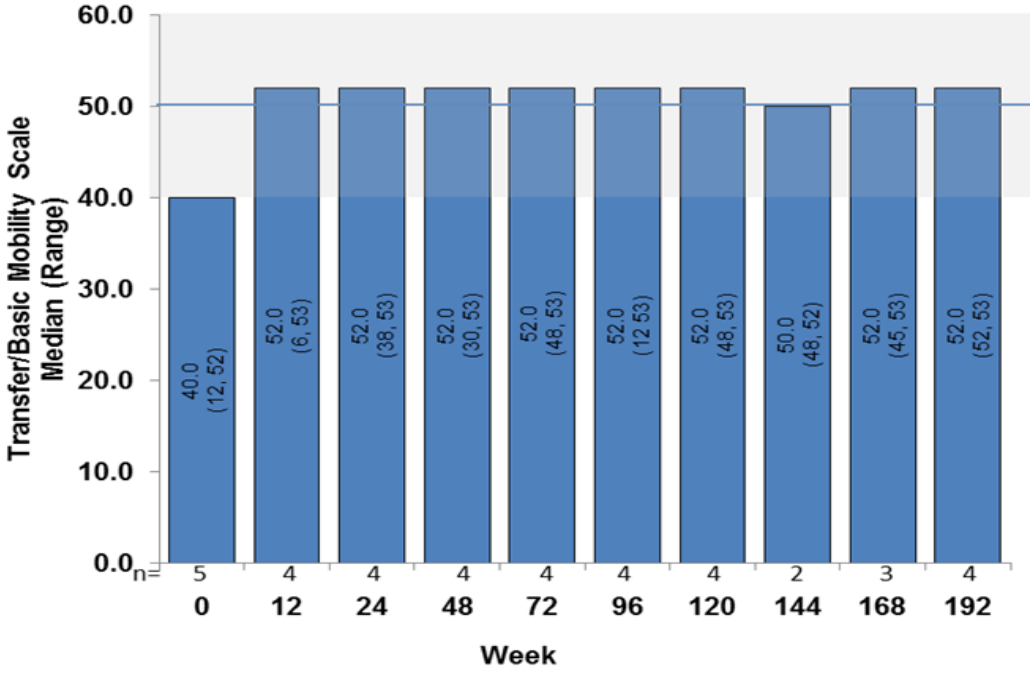
図 2.5.4.3.2.4.1-1　5～12 歳の小児型 HPP 患者における PODCI 移動性及び運動性スコア

A. 小児型 HPP 患者（13 例）

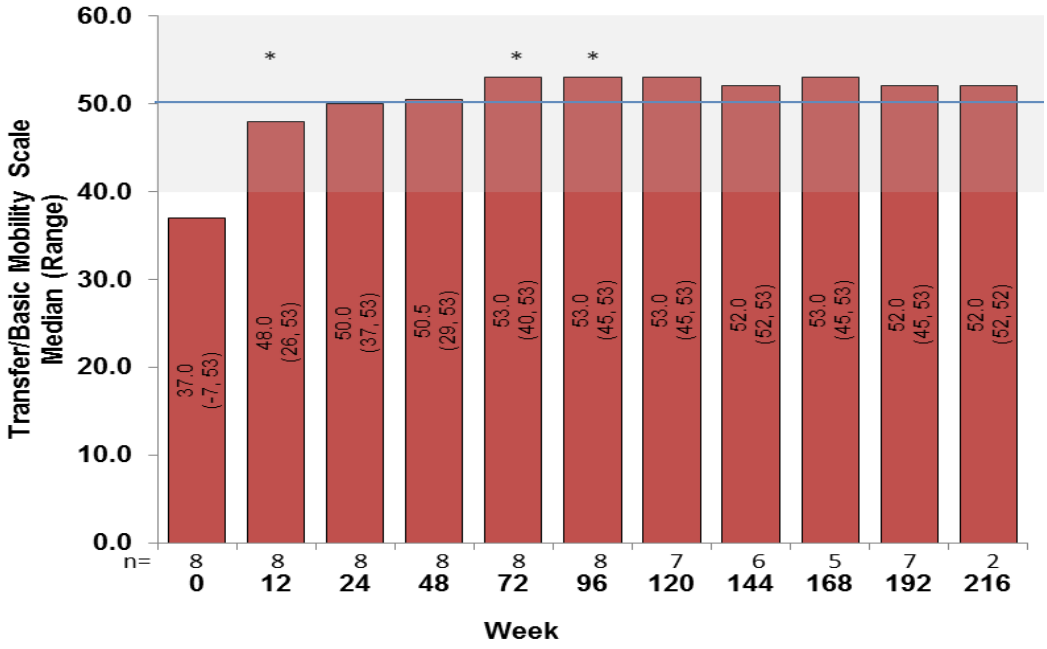


B. 小児型 HPP 患者の部分集団別

a. 乳児型（5 例）



b. 小児型（8 例）



略記：PODCI＝小児転帰データ収集法。
標準スコアは-164～53 の範囲で、-164 が最悪、53 が最良の転機である。一般健康集団における標準平均スコアは 50、標準偏差は 10（患者の親による報告データ）。
Wilcoxon signed-rank test による、ベースラインからの変化量中央値が 0 と異なるか否かの p 値。* p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001
注記：棒グラフに中央値（最小、最大）を、その下に症例数を示す。
引用元：5.3.5.3.5 項の表 5.2.11.2.1、2.7.3.3.2.3.3 項及び 2.7.3.3.3.3.3 項参照。

2.5.4.3.2.4.2 CHAQ 障害度

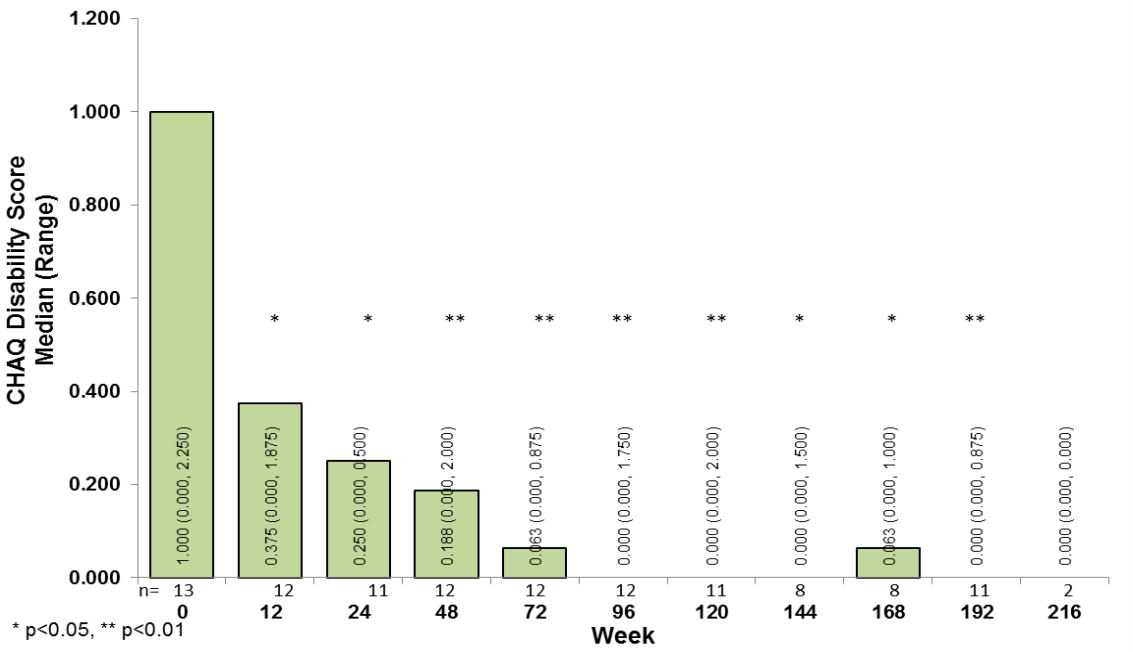
ALXN1215 を投与した 5～12 歳の小児型 HPP 患者では、小児健康調査質問票（CHAQ）障害度スコアが臨床的に意味のある持続的な改善を示した（着替え･身仕度、食事、起き上がり及び歩行を含む課題が改善した）（図 2.5.4.3.2.4.2-1）。CHAQ は、幼少年における生活の質及び障害度を評価する検証済みの評価尺度である。PODCI と同様に、CHAQ でも MCID が報告されている [24]。

- CHAQ スコアは 12 週目以降有意に改善して（p=0.0137）96 週目にはほぼ 0 となり、これが 216 週目まで持続した。
- 投与 48 週目には疼痛（CHAQ 疼痛スコア）もベースラインと比べて有意に軽減した（P=0.0119）（2.7.3.3.1.2.4 項参照）。
- 乳児期発症型及び小児型 HPP 患者集団での CHAQ 障害度及び疼痛スコアの結果（B）は、小児型 HPP 患者集団全体の結果と概ね同様であった（図 2.5.4.3.2.4.2-1B、2.7.3.3.2.3.3 項及び 2.7.3.3.3.3.3 項参照）。乳児型 HPP 患者集団と小児型 HPP 患者集団の両方で CHAQ スコアが速やかに改善し、この効果は投与期間を通して持続した。いずれの部分集団でも、投与期間中の改善度は既報の MCID を大きく上回っていた [23]。

すべての小児期発症型患者集団を通じて相互に関連する一連の障害度･疼痛評価項目全般で一貫して確実な結果が得られたことからも、ALXN1215 は小児型 HPP の治療法として有効であるとの結論が支持された。

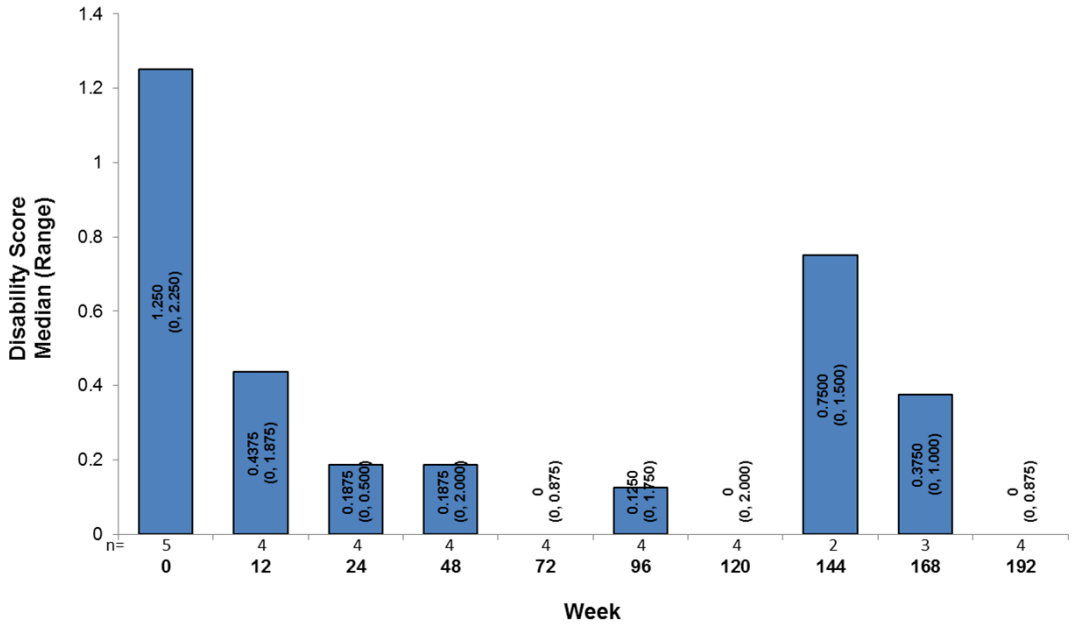
図 2.5.4.3.2.4.2-1　5～12 歳の小児型 HPP 患者における CHAQ 障害度スコア

A. 小児型 HPP 患者（13 例）

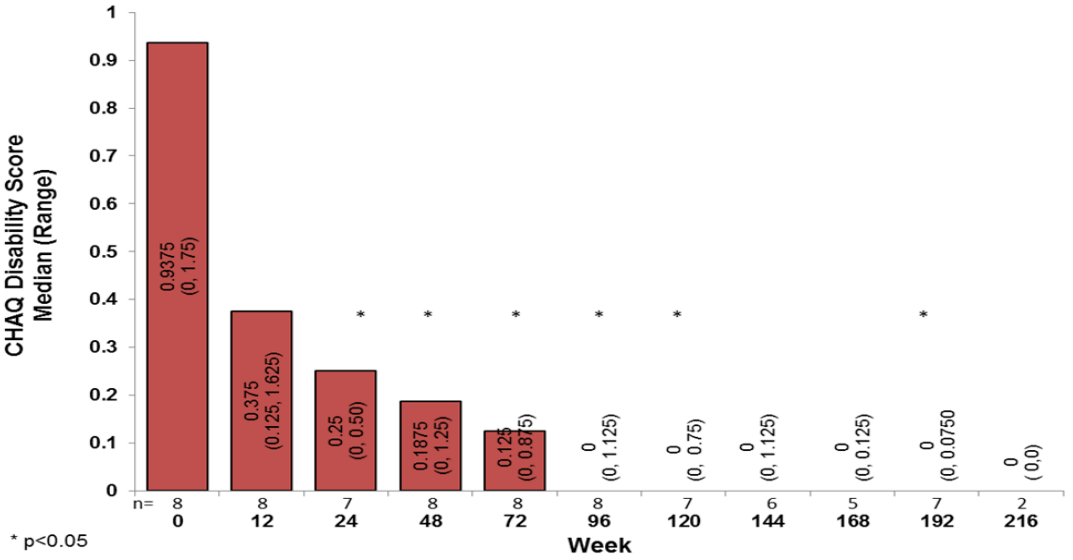


B. 小児型 HPP 患者の部分集団別

a. 乳児型（5 例）



b. 小児型（8 例）



Wilcoxon signed-rank test による、ベースラインからの変化量中央値が 0 と異なるか否かの p 値。
* p<0.05、** p<0.01
注記：棒グラフに中央値（最小、最大）を、その下に症例数を示す。
引用元：5.3.5.3.5 項の表 5.2.11.1.1、2.7.3.3.2.3.3 項及び 2.7.3.3.3.3.3 項参照。

2.5.4.3.3 ENB-009-10 試験（13～66 歳、19 例）における有効性

ENB-009-10 試験には 13～66 歳の患者が登録され、年齢の高い患者に ALXN1215 を長期投与した場合の有効性を評価した。ENB-009-10 試験は統合有効性解析に含めなかったものの（表 2.5.3.2.1-1）、小児型 HPP 患者における ALXN1215 の治療効果を支持する結果が得られている。最初の 24 週間は被験者を ALXN1215 投与群（0.3 mg/kg/日又は 0.5 mg/kg/日）又は対照群に割り付けた。その後 48 週目までは通常 0.5 mg/kg/日を投与し、その後は 1 mg/kg/日に増量した。そのため、主要有効性評価期間に推奨用量（6 mg/kg/週）より低い用量を投与した患者にも、継続期間

で増量を行うことにより有効用量が投与された。

主要有効性評価では、PPi 及び PLP 濃度のベースラインから 24 週目までの変化量を ALXN1215 投与群（0.3 mg/kg/日と 0.5 mg/kg/日の統合）と未投与対照群とで比較した。副次評価項目は主要な試験と同様であった（2.5.4.2 項参照、表 2.5.4.2-1）。

2.5.4.3.3.1 患者背景及び HPP 関連既往歴

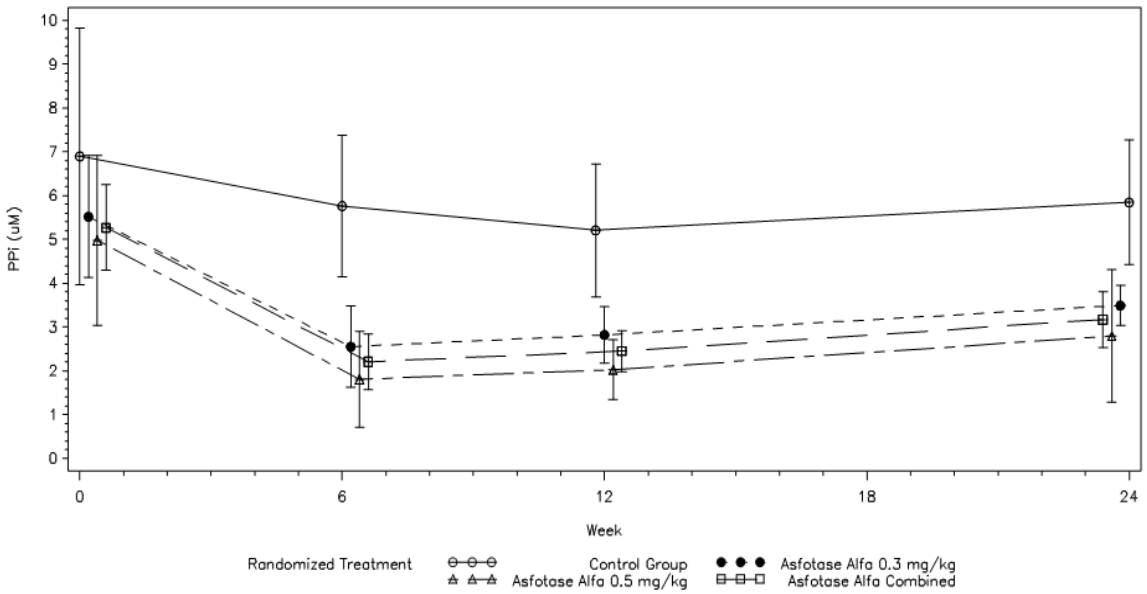
ENB-009-10 試験には 13～66 歳の患者 19 例が登録され、このうち 16 例は小児型 HPP 患者、2 例は成人型 HPP 患者、残る 1 例は発症年齢が不明だった。ほぼ全員に疼痛、骨折、骨折の治癒遷延の既往があった。18 例（94.7%）が骨折を罹患し、18 例（94.7%※）は活動が制限される程度の骨痛を有し、16 例（84.2%）は重度の骨痛を緩和するために鎮痛薬を使用していた。大半は鋼製又はチタン製のロッド（57.9%）やプレート／スクリュー（31.6%）で骨折部を固定しており、5 例はベースラインで歩行補助器具を使用していた。高頻度（>40%）の障害として異常歩行／走行（78.9%）、偽骨折（52.6%）、X 脚（47.4%）及び O 脚（42.1%）が認められた（2.7.3.3.1.1 項、ENB-009-10CSR、11.2 項、11.4.1.5 項参照）。

2.5.4.3.3.2 主要評価項目

生化学的パラメータ

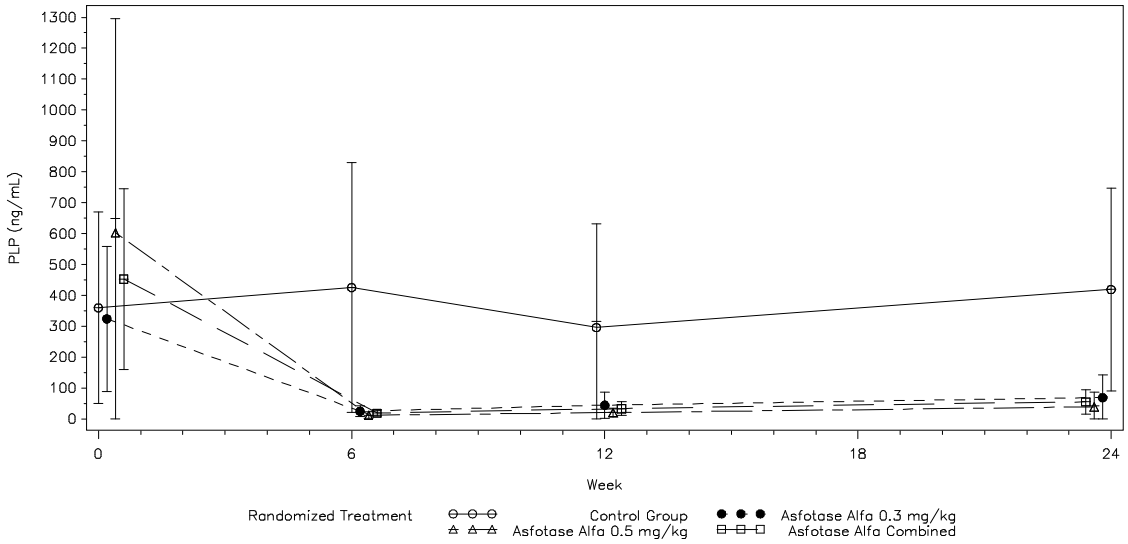
- ALXN1215 投与群では対照群と比べて 24 週目の PPi 濃度が約 2 分の 1 に減少したが、統計学的な有意差はなかった（p=0.0715）。
- ALXN1215 投与群では対照群と比べて 24 週目の PLP 濃度が有意に減少した（p=0.0285）。
- PPi 濃度及び PLP 濃度のベースラインからの減少（平均変化量）は 48 週目以降も維持された（2.7.3.3.1.2.1 項、ENB-009-10CSR、11.2 項、11.4.1.5 項参照）。

図 2.5.4.3.3.2-1　主要投与期間の PPi 濃度平均（μM）の経時変化 – 最大の解析対象集団



13～18 歳の PPi 正常範囲（0.75～4.78 μM）及び 19 歳以上の PPi 正常範囲（1.00～5.82 μM）
バーは平均値の 95%信頼区間を示す。
引用元：ENB-009-10CSR、図 14.2.2.7

図 2.5.4.3.3.2-2　主要投与期間の PLP 濃度平均（ng/mL）の経時変化 – 最大の解析対象集団



5～18 歳の PLP 正常範囲（5.74～61.15 μM）及び 19 歳以上の PLP 正常範囲（2.81～26.70 μM）
バーは平均値の 95%信頼区間を示す。
引用元：ENB-009-10CSR、図 14.2.2.1

2.5.4.3.3.3　副次／探索的評価項目

主要投与期間

骨格系

- 投与 24 週目のオステオイド厚、全骨量に対する相対オステオイド量、DEXA 測定値は投与群間で有意差は認められなかった。

身体機能、歩行及び強度

- 24 週目の 6MWT 歩行距離の中央値は、投与群で 35.0 メートル延長したのに対し、未

投与対照群では 6.5 メートル短縮した。

- BOT-2 走行速度･敏捷性スコアは対照群と比べて投与群で大きく改善した（24 週目のスコア変化量の中央値は投与群が+4.3、対照群が-0.5）。
- 24 週目の BOT-2 強度スコアは投与群と未投与対照群とで違いは認められなかった。

障害度及び生活の質

- 投与群では対照群と比べて下肢機能尺度（LEFS）による障害度の改善がやや大きかった。ベースラインから 24 週目までの変化量の中央値は、投与群が 5、対照群が 2 だった。

継続投与期間

推奨用量である 6 mg/kg/週まで増量を行った 6 週間の継続投与期間中、生化学的パラメータ、骨格系、身体機能、歩行及び強度、障害度は全般的に改善が持続するか又は維持された。

- ALXN1215 の継続投与により、6MWT 歩行距離の中央値が約 60 メートル延長した。
- ベースラインで歩行補助器具（車いす、歩行補助具又は杖）を使用していた 5 例すべてが 96 週目までに一部又は完全に歩行補助器具なしで歩行できるようになった。
- また、LEFS 総スコアは 19 例中 11 例（57.9%）でベースラインと比べて改善し、19 例中 8 例（42.1%）で規定の MCID を上回った（9 点以上）。

2.5.4.3.3.4 ENB-009-10 試験結果の概要

ENB-009-10 試験で高年齢の小児患者に ALXN1215 を投与した結果、評価対象試験において本剤が投与された低年齢の小児型低 HPP 患者と同様の治療効果が見られた。対象とした患者集団全体で、TNSALP 基質濃度の低下に伴う強度、歩行及び身体機能の改善傾向が見られ、障害度が軽減した。

2.5.4.4 有効性全般のまとめ

小児型 HPP 患者に ALXN1215 を投与した結果、投与開始年齢や発症年齢に係らず臨床的に重要な持続的な改善が認められた。特に、生化学的パラメータ又は単一の有効性項目に限らず全般的な臨床効果が得られた。一連の評価項目に関して確実な改善が認められ、TNSALP 基質（PPi 及び PLP）、骨格系（骨の石灰化、構造及び成長）、身体機能、歩行及び強度、及び障害度／生活の質が臨床的に意味のある改善を示した。

根本原因である TNSALP 活性の欠損及び HPP の病態生理、そして ALXN1215 の作用機序を踏まえ、小児期発症型 HPP の部分集団（乳児型又は小児型）でも同様の臨床効果が期待された。本項に示した試験結果から、ALXN1215 は小児型の部分集団で同様の効果を発揮することが確認された。13 歳以上の患者に 6 mg/kg/週を長期投与した場合にも改善効果が確認された。5～12 歳の小児型 HPP 患者と同様、13 歳以上の患者でも 6MWT で顕著な改善が認められた。障害度も臨床的に意味のある改善を示し、LEFS スコアが MCID を上回ったのみならず、歩行補助器具への依存度が低下して自立歩行が可能となったことは注目に値する。

こうした有効性は試験期間を通じて持続した。小児型患者集団全体を通じて相互に関連する一連の評価項目全般で一貫して確実な結果が得られたことからも、ALXN1215 は小児型 HPP の治療法として有効であるとの結論が支持された。

2.5.4.5 ALXN1215 を投与した HPP 患者と未治療既存対照患者との比較解析

乳児型 HPP 患者の全生存期間及び侵襲的人工呼吸器未使用生存期間のデータ、小児型 HPP 患者のくる病重症度データ、そして小児型 HPP 患者の身長及びくる病重症度のデータが既存対照データとして得られている。

早期死亡リスクの高い乳児型 HPP 患者に ALXN1215 を投与した結果、未治療既存対照患者と比較して全生存期間及び侵襲的人工呼吸器未使用生存期間が有意に延長した。死亡率及び重症化に関するリスク因子の多少に関わらず、ALXN1215 投与によって生存期間は一貫して延長した。主要なバイアス要因である対照患者の診断時期／診断年及び ALXN1215 投与患者の登録時年齢について調整を行った場合でも、ALXN1215 投与による全生存期間及び侵襲的人工呼吸器未使用生存期間の延長が認められた（2.7.3.3.4.1.5 項参照）。

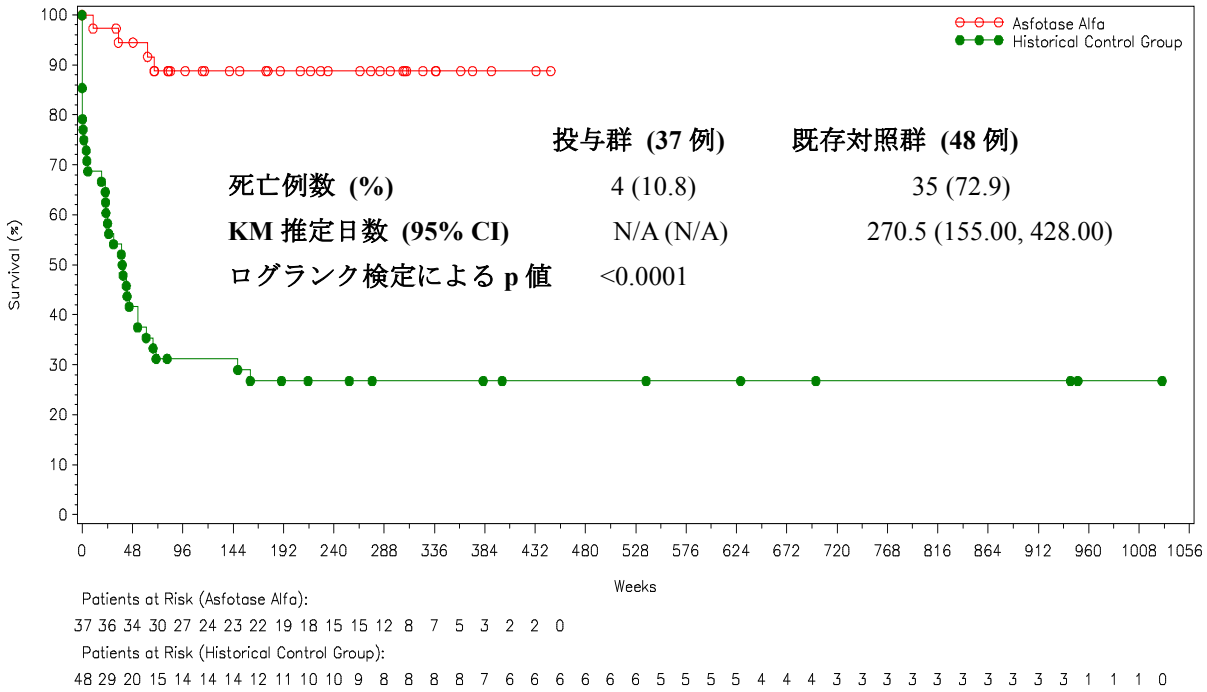
ALXN1215 投与患者では、未治療既存対照患者と比べて骨格構造及び成長が有意に改善していた。

- 未治療既存対照患者と比べて、ALXN1215 を投与した小児型 HPP 患者では 24 週目以降に骨格構造（RGI-C によるくる病重症度）が有意に改善した（p=0.0007、Wilcoxon 順位和検定による投与患者と既存対照患者の比較）。
- RGI-C に基づく骨格構造の改善効果は 96 週目まで持続した。
- 未治療既存対照患者と比べて、ALXN1215 投与患者では 24 週目及び 48 週目に骨格構造（RGI-C によるくる病重症度）及び長軸成長が臨床的に意味のある改善を示した患者の割合が顕著に高かった（投与患者群では 60%強、既存対照群では 0%）。

2.5.4.5.1 重度乳児型 HPP 患者における生存期間

事前に規定した解析で、乳児型 HPP 患者の生存期間を未治療既存対照患者と比較した結果、評価期間の生存率は ALXN1215 投与患者が 37 例中 33 例（89.2%）に対して未治療既存対照患者では 48 例中 13 例（27.1%）と、ALXN1215 の投与によって生存期間が顕著に改善していた（p<0.0001、ログランク検定；2.7.3.3.4.1.4 項参照、図 2.5.4.5.1-1）。未治療患者では生存期間の中央値が 270.5 日であったが、ALXN1215 投与患者ではデータカットオフ以降も半数以上が生存していたために生存期間の中央値を推定できなかった。

図 2.5.4.5.1-1　ALXN1215 投与患者及び既存対照患者における全生存期間



略記：CI＝Brookmeyer-Crowley 信頼区間、KM＝Kaplan-Meier（カプラン･マイヤー）、NA＝該当せず。
引用元：2.7.3.3.4.1.4 項参照

この全生存期間の解析結果は、選択バイアスを生じる可能性のある診断時期及び治療開始年齢／治験登録年齢を考慮した 2 つの追加解析によっても支持された。これらの追加解析では、(1) ALXN1215 投与患者すべて（37 例）の生存期間データを、未治療既存対照患者のうち少なくとも生後 38 週目（投与患者の登録時年齢中央値）まで生存した患者（48 例中 25 例）の生存期間データと比較し、(2) 評価対象の既存対照患者を診断時期によって層別化した［1990 年より前に診断（3 例）、1990 年から 1999 年までの間に診断（7 例）及び 2000 年以降に診断（15 例）］（2.7.3.3.4.1.5 項参照）。診断時期による層別化を行って生存期間の Kaplan-Meier 推定値を求めた結果、ALXN1215 投与患者は診断時期の同じ既存対照患者と比べて生存期間が有意に長かった（対照と比べた p 値は、1990 より前の診断群で p<0.0001、1990～1999 年の診断群で p=0.030、2000 年以降の診断群で p=0.0236）（2.7.3.3.4.1.5 項参照）。

評価期間中に侵襲的人工呼吸器の使用が必要となったのは ALXN1215 投与患者の 25 例中 4 例（16.0%）に対して未治療既存対照患者は 48 例中 36 例（75.0%）と、ALXN1215 の投与によって侵襲的人工呼吸器未使用生存期間も顕著に改善した（p<0.0001、log-rank test 検定；2.7.3.3.4.1.6 項参照）。

早期死亡リスクの高い小児期発症型患者集団において、相互に関連する一連の全生存期間及び侵襲的人工呼吸器未使用生存期間の評価項目全般で一貫して確実な結果が得られたことからも、ALXN1215 は小児期発症型 HPP の治療法として有効であるとの結論が支持された。

2.5.4.5.2　ALXN1215 を投与した小児型 HPP 患者及び既存対照患者におけるくる病重症度

5～12 歳の ALXN1215 投与患者（乳児型 HPP 患者 5 例、小児型 HPP 患者 13 例）における、く

る病重症度及び成長を既存対照患者集団（16 例）と比較した。小児型 HPP 患者に本剤を投与した結果、24 週目以降にくる病重症度（RGI-C スコア）が未治療既存対照患者と比べて統計学的に有意に改善し（Wilcoxon Rank Sum Test、p=0.0007）、96 週目まで ALXN1215 その効果が持続した。ALXN1215 投与群の 24 週目の RGI-C スコア中央値は 2 であり、「くる病の十分な治癒」を示した。一方、既存対照患者群の PRG-C スコアは 0 であった。乳児型及び小児型 HPP 患者におけるベースラインのくる病重症度（RSS スコア）と比較した場合も同様の結果が得られた（2.7.3.3.4.2.1 項参照）。

小児期発症型患者集団において相互に関連する一連の骨変形評価項目全般で一貫して確実な結果が得られたことからも、ALXN1215 は小児期発症型 HPP の治療法として有効であるとの結論が支持された。

2.5.4.5.3 ALXN1215 を投与した小児型 HPP 患者（小児期発症型患者集団）で臨床的に意味のある、くる病重症度改善及び成長改善を認めた割合

RGI-C スコアが改善した患者では成長も有意に改善したかどうかを検証するため、X 線画像所見（RGI-C スコアによるくる病重症度）及び長軸成長（身長 Z スコアのベースラインからの変化量）に実質的改善が認められた患者の割合（奏効率）を検討した（2.7.3.3.4.2.2 項参照）。ALXN1215 を投与した小児期型 HPP 患者と未治療既存対照の小児期型 HPP 患者とを比較した。この解析では、HPP 患者集団での自然成長のばらつきを考慮し、臨床的に意味のある障害度及び機能の改善が確実に検出できるよう、最小限の奏効率を検討した。よって、ベースラインからの変化量が以下の基準を満たす患者の割合を奏効率と定義した。

- 身長 Z スコアが 3 年後に 0.3 以上、かつ
- 24 週目又は 48 週目の RGI-C が 1.5 以上

RGI-C の全体的な結果と同じく、ALXN1215 投与患者では未治療既存対照患者と比べて複合奏効率評価項目の改善が認められた。ALXN1215 投与患者における 24 週目の複合奏効率は 75%（8 例中 6 例）、48 週目の複合奏効率は 62.5%（8 例中 5 例）であった。一方、既存対照患者群ではどの時点でも奏効率は 0%であった（2.7.3.3.4.2.2 項参照）。

小児型患者集団において相互に関連する一連の骨変形評価項目全般で一貫して確実な結果が得られたことからも、ALXN1215 は小児型 HPP の治療法として有効であるとの結論が支持された。

2.5.4.5.4 ALXN1215 を投与した HPP 患者と未治療既存対照患者との比較解析のまとめ

- ALXN1215 によって全生存期間が延長した。
- 死亡リスクの高い患者において、ALXN1215 により侵襲的人工呼吸器未使用生存期間が延長した。
- くる病重症度（RGI-C）が有意に改善した（骨格構造及び成長板の正常化）。
- 臨床的に重要な骨格構造及び成長の改善を認めた患者の割合が有意に増加した。

2.5.4.6 データの関連性及び一般的適用性

HPP 患者の治療法に対する医療ニーズは高いが、HPP の適応を有する承認薬は今のところない。ALXN1215 は骨を標的とした酵素補充療法である。HPP の根本原因である TNSALP 活性の欠損を補うよう設計されており、欠損した生化学的機能を正常化し、石灰化障害、骨構造異常、成長遅

延及び身体機能低下を抑制又は改善することにより、死亡リスクの高い患者の生存期間及び人工呼吸器未使用生存期間を有意に延長する。

2.5.4.7 既存対照との比較

既存対照データと比較した結果、乳児期発症型 HPP 集団では ALXN1215 を投与した患者で全生存期間及び人工呼吸器未使用生存期間の顕著な延長が認められ（2.7.3.3.4.1 項参照）、小児期発症型 HPP 集団では LXN1215 を投与した患者の方がくる病重症度及び成長の複合奏効率が高く（2.7.3.3.4.2.2 項参照）、これにより臨床的有効性のデータがさらに強く支持された。

2.5.4.8 効果持続期間

ALXN1215 の長期投与に対する臨床効果は持続的であり、タキフィラキシーや耐性の兆候は認められなかった。ALXN1215 を長期投与した臨床試験において、臨床的及び機能的評価項目の有意な改善がデータカットオフ時まで持続して認められた（投与期間中央値は 132 週間、56 例が 48 週間以上）（2.7.3.5.1 項参照）。また、29 例が 144 週間以上投与を継続した。

データカットオフ時点で、ENB-002-08/ENB-003-08 試験、ENB-006-09/ENB-008-10 試験、ENB-009-10 試験及び ENB-010-101 試験の被験者 71 例中 63 例が投与を継続していた。

ベースラインより後の抗体データがある 69 例のうち 81.2%で投与期間中のいずれかの時点で抗薬物抗体陽性が検出され、36.2%は中和抗体が検出された（2.5.5.4.2.1.1 項参照）。ただし、中和活性の有無を問わず抗薬物抗体の存在はどの評価項目にも影響を及ぼさなかった。

2.5.4.9 推奨用量に関する臨床情報

2.5.4.9.1 薬物曝露

2.5.4.9.1.1 曝露量-応答関係の解析

非臨床及び臨床試験で得られたデータを用いて PK-PD モデリング及びシミュレーションを実施した。統合解析により、固定及びランダムな変動要因の推定を含む PPK 解析を行った。乳児期発症型及び小児期発症型 HPP 患者集団において、幅広い用量範囲で TNSALP 基質（PLP 及び PPI）濃度、RGI-C 及び RSS による X 線画像 PD 評価項目、BOT-2 及び 6MWT などの機能的評価項目の変化について曝露量-応答関係を検討した結果、薬力学的応答は 6 mg/kg/週の用量でプラトーに達し、週 3 回投与でも週 6 回投与でもほぼ同じ結果が得られた（2.5.3 項、2.7.3.4 項及び 2.7.2 項参照）。

2.5.4.9.2 推奨用量

小児期型 HPP 患者には通常、体重 1 kg あたり 2 mg を週 3 回、又は体重 1 kg あたり 1 mg を週 6 回投与する。

すべての臨床試験で、体重変化や安全性・有効性を考慮した用量調節を認めた。最頻用量は 6 mg/kg/週及び 9 mg/kg/週であった。6 mg/kg/週より低い用量は効果不十分であり（2.5.3.4 項参照）推奨されない。5 歳未満の患者では有効性を高めるために増量されることが多かった。臨床試験で使用された最大用量は 28 mg/kg/週（4 mg/kg を週 7 回）であった。

注射部位は毎回変え、同じ部位に続けて投与しないこと。

腎障害患者に対する用量調節の必要はない。

2.5.4.9.3 効果持続期間

すべての臨床試験において臨床効果は持続的であり、タキフィラキシーの兆候は認められなかった。すべての年齢層及び評価項目を通じて一貫した結果が得られた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性及び忍容性の評価対象の患者集団

統合安全性解析のための安全性データを収集した臨床試験の説明及び一覧をそれぞれ表 2.5.3.2.1-1 及び 2.7.4.1.1.2 項、図 1 に示す。統合安全性解析のための安全性データを収集した 6 つの臨床試験（ENB-002-08、ENB-003-08、ENB-006-09、ENB-008-10、ENB-009-10 及び ENB-010-10）では様々な年齢範囲（生後 1 日～66 歳）及び疾患スペクトラムの患者を登録した。

統合安全性解析（N＝71）の対象集団は小児期発症 HPP 患者（71 例中 68 例[95.8%]）、成人発症 HPP 患者 2 例及び発症時期不明の患者 1 例であった。この理由から、本臨床安全性概要に示すデータの要約及び一覧は集団全体を対象としている。小児期発症 HPP 患者の乳児期発症及び小児期発症サブグループに関する安全性結果を適宜示す。

試験 ENB-001-08 では ALXN1215 の初期用量（3 mg/kg）を IV 投与した後に他の試験より低頻度かつ短期間（週 1 回 3 週間）で 1 又は 2 mg/kg を SC 投与したため、統合安全性解析から除外し、本臨床安全性概要に示すデータの要約及び一覧からも除外した。この試験の安全性結果は、2.7.4 項に示す統合安全性解析の対象集団全体の安全性結果と概ね一致している。試験 ENB-001-08 の患者の安全性結果は ENB-001-08 CSR にも収録されている。

2.5.5.1.1 患者背景因子及び疾患特性

2.5.5.1.1.1 患者背景因子

統合安全性解析の対象患者の背景因子を 2.7.4 項、表 5 に示す。34 例[47.9%]が男性、37 例[52.1%]が女性であり、患者の大半は白人であった。ALXN1215 の初回投与時の年齢中央値は 5.42 歳であったが、乳児期発症 HPP サブグループの非常に低年齢の患者の数が非常に多かったことに大きく影響されていた。乳児期発症及び小児期発症サブグループにおける ALXN1215 の初回投与時の年齢中央値はそれぞれ 2.12 歳（生後 25.46 ヵ月）及び 16.41 歳（196.98 ヵ月）であった。統合安全性解析の対象としたアジア人患者 6 例（5 例は日本の治験実施医療機関で治療）はすべて乳児期発症 HPP サブグループであった。

2.5.5.1.1.2 ベースライン疾患特性

統合安全性解析の対象患者の病歴／手術歴は HPP の症状及び合併症と合致しており、この疾患の患者に認められる併存疾患スペクトラムを反映していた。発生頻度が高かった病歴／手術歴の例は、骨格変形（頭蓋骨縫合早期癒合症、四肢非対称など）；骨折及び骨折の治療；発達障害及び神経障害（発育遅延、成長障害、粗大運動遅延、痙攣など）；筋骨格系障害（歩行障害、関節痛、関節症、筋肉痛、骨痛など）；腎障害（腎石灰沈着症、腎不全など）である。

2.5.5.2 ALXN1215 の曝露の程度

ALXN1215 の患者曝露の概要を表 2.5.5.2-1 に示す。ALXN1215 の曝露期間は 0.1～260.9 週間の範囲であり、全患者の曝露量中央値は 2.53 人年（PY）であった。患者の多く（n＝46）は 120 週間以上の ALXN1215 投与を受けており、29 例は 144 週間以上の投与を受けていた。ALXN1215

への曝露量中央値は、乳児期発症 HPP サブグループ（2.33 PY）と小児期発症 HPP サブグループ（2.76 PY）で同程度であった。

ALXN1215 の 1 週間の用量別の曝露量（PY）を見ると、1 週間の用量が 9 mg/kg 未満であった患者の ALXN1215 への曝露量は 155.64 PY であった。ALXN1215 曝露の大半は 1 週間の用量が 3 mg/kg 以上 9 mg/kg 未満での曝露であった（147.40 PY）。これより高い 1 週間の用量での曝露は少なく、1 週間の用量 9 mg/kg 以上での曝露量は約 13.5 PY であり、1 週間の用量 12 mg/kg 以上での曝露量は 6 PY 未満であった。1 週間の用量が高いのは主に乳児期発症 HPP サブグループであり、このサブグループの患者は HPP の重症度が高く生命を脅かす合併症が多い傾向があることから予想された結果である（2.7.4 項、表 1.3.8.1.3 参照）。

表 2.5.5.2-1　統合安全性解析の対象とした小児期発症 HPP 患者及び患者集団全体の ALXN1215 への曝露の概要

変数 統計量/ カテゴリー	小児期発症（N = 68） 周産期／乳児期発症 （N = 48）	小児期発症 （N = 20）	全患者 （N = 71）
投与期間 [a]（週）			
N	48	20	71
平均（SD）	113.07 (78.098)	150.11 (35.973)	124.46 (68.804)
中央値	121.71	143.86	132.00
Min, Max	0.1, 260.9	95.7, 207.9	0.1, 260.9
Q1, Q3	28.6, 181.4	120.3, 181.3	60.1, 180.9
投与期間（期間別）[a)]（週）			
<24	5 (10.4)	0	5 (7.0)
≥24～<48	10 (20.8)	0	10 (14.1)
≥48～<72	4 (8.3)	0	4 (5.6)
≥72～<96	2 (4.2)	1 (5.0)	3 (4.2)
≥96～<120	0	3 (15.0)	3 (4.2)
≥120～<144	7 (14.6)	7 (35.0)	17 (23.9)
≥144	20 (41.7)	9 (45.0)	29 (40.8)
曝露量（人年）			
N	48	20	71
平均（SD）	2.17 (1.497)	2.88 (0.689)	2.39 (1.319)
中央値	2.33	2.76	2.53
Min, Max	0.0, 5.0	1.8, 4.0	0.0, 5.0
Q1, Q3	0.5, 3.5	2.3, 3.5	1.2, 3.5
合計	104.0	57.5	169.3

略語：Max＝最大値、Min＝最小値、Q1＝25 パーセンタイル、Q3＝75 パーセンタイル、SD＝標準偏差。

a) 投与期間＝ALXN1215 の最終投与日－ALXN1215 の初回投与日＋1 日。試験 ENB-002-08/ENB-003-08 及び ENB-006-09/ENB-008-10 の場合は、最終投与日はそれぞれの継続投与試験の最後の投与日であった。投与中断又は用量調整は計算の際に考慮に入れなかった。

出典：2.7.4 項、表 1.3.8.1.1 参照。

2.5.5.3　安全性及び忍容性の評価方法

ALXN1215 の安全性及び忍容性の評価方法はすべての臨床試験で同様であった。連続的 AE 評価の一環として、全身性及び限局性の ALXN1215 関連反応が疑われる徴候の有無をモニターするように治験責任医師に要請した。臨床試験では、HPP に関連したカルシウム恒常性の障害による影響を受けることが知られている異所性石灰化の有無をモニターするために定期的な腎臓超音波検査及び眼科検査（眼底検査を含む）も行った。ALXN1215 は外因性タンパク質であることから、抗 ALXN1215 抗体及び中和抗体の形成のモニタリングも定期的に実施した。ALXN1215 の臨床試験で実施したその他の一般的な安全性評価は、身体検査、バイタルサイン測定及び定期的な臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）である。安全性評価におけるベースラインから

の臨床的に意味のある変化（既存の疾患のベースラインからの悪化を含む）は AE として報告することとした。

2.5.5.4 安全性結果

2.5.5.4.1 有害事象

2.5.5.4.1.1 有害事象の概括評価

TEAE の概要を 2.7.4.2.1 項、表 2.7.4.2.1-1 に示し、その詳細を表 1.3.1.1.1.1 に示す。統合安全性解析の対象患者すべてが 1 件以上の TEAE を生じた。これらの患者に総数 2706 件の TEAE が報告された。TEAE の多く（71 例中 70 例[98.6%]に報告された 2706 件中 1800 件 の事象）は治験責任医師によって ALXN1215 に関連なしと判定され、大半（71 例中 69 例[97.2%]に報告された 2706 件中 2050 件）の事象は重症度が軽度であった。すべての TEAE のうち約 3 分の 1 は注射部位反応（ISR）又は注射関連反応（IAR）と分類された。ALXN1215 投与に関連すると判定された 906 件の TEAE のうち、866 件（95.6%）が ISR 又は IAR と分類された。ALXN1215 投与を中止し、試験からの脱落の原因となった TEAE は 3 例に 6 件発生した。32 例（45.1%）に 183 件の非致死性の重篤な有害事象（SAE）が報告され、これらの事象のうち 11 件（4 例）以外は治験責任医師によって ALXN1215 に関連なしと判定された。ALXN1215 の臨床試験で 5 件の死亡が発生し、そのうち 4 件は試験治療下での死亡と判定されて統合解析の対象となり、1 件は ALXN1215 投与開始前の患者に報告された。肺炎の TEAE による 1 件の死亡は治験責任医師によって ALXN1215 に関連ありと判定された（酸素供給ラインの問題が原因で自宅にて酸素飽和度低下を生じた患者が同日に心肺停止によって死亡した）。

TEAE の発生件数は乳児期発症 HPP サブグループ（2706 件中 1848 件）のほうが小児期発症 HPP サブグループ（2706 件中 752 件）より多かった。同様に、非致死性 SAE の大半（非致死性 SAE183 件中 172 件）及びすべての致死性 SAE は乳児期発症 HPP サブグループの患者に発生した。これらの結果は、乳児期発症 HPP サブグループが統合安全性解析の対象患者集団の約 3 分の 2 に相当していたことと、このサブグループの患者は HPP の重症度が高く致死性の合併症が多い傾向があることから、予想外の結果ではなかった。

2.5.5.4.1.2 高頻度の有害事象

統合安全性解析の対象患者 71 例に 2706 件の TEAE が報告された。試験治療下で発現した有害事象は HPP の症状及び合併症と概ね合致していたか又は注射関連反応であった。

統合安全性解析の対象患者の 25%以上に報告された TEAE は以下のとおりである。

- 注射部位紅斑（53.5%）
- 上気道感染（39.4%）
- 発熱（29.6%）
- 四肢痛（28.2%）
- 嘔吐（26.8%）

2.5.5.4.1.3 高頻度の有害事象と年齢との関係

実施した統合安全性解析から、患者の暦年齢を考慮した場合に頻度が高い TEAE がいくつかあることが示唆されている。

一部の TEAE は高年齢の患者と比較して低年齢の患者に高頻度で発生する傾向があった。高年

齢の患者より低年齢の患者（特に 2 歳未満の患者）に高頻度で発生する傾向がある TEAE の例として、呼吸関連事象（呼吸窮迫、肺炎など）、痙攣、腎石灰沈着症、頭蓋骨縫合早期癒合症、頭蓋内圧亢進（頭蓋骨癒合症の既知の合併症）などが認められた。これらの結果は、自然経過試験 ENB-011-10（ENB-011-10 CSR、11.2.3 項参照）及び文献[4)5)25)26)]の知見によって確認された乳児期発症 HPP 患者におけるこれらの事象の傾向から予想されたものであった。

逆に、低年齢の患者と比較して高年齢の患者に高頻度で発生する傾向がある TEAE もいくつかあり、その例は疼痛関連事象（注射部位疼痛、四肢痛、関節痛、背部痛、骨痛、筋骨格痛、筋肉痛など）であった。高年齢の患者のほうが一般に疼痛の感覚を的確に伝えることができることから、これは予想外の結果ではなかった。眼球への沈着（異所性石灰化の可能性を示唆する症状）の TEAE の大半も低年齢の患者より高年齢の患者に高頻度で発生した。眼球の異所性石灰化は HPP に関連したカルシウム恒常性の障害による影響を受けることが知られており、HPP との関連を示した文献報告がある[27)]。

年齢別の TEAE 解析からも、ISR 及び IAR の基準を満たす TEAE の多くは 5～12 歳の小児患者及び青年患者のほうが それより低年齢及び高年齢の患者より高頻度で発生することが示唆されている。これらの年齢群の患者は、特に美容上の理由からこれらのタイプの事象（挫傷、変色、肥厚、脂肪肥大など）に対する関心が強いと考えられる。また、高年齢の小児及び青年は週 3 回より週 6 回の用法で ALXN1215 投与を受ける場合が多く、この投与頻度の高さによって ISR が発生しやすくなるとも考えられる。

18 歳以上の小児期発症 HPP 患者における安全性プロファイル（IAR 及び ISR を含む）は患者集団全体と同様であった。

2.5.5.4.1.4 重篤な有害事象

統合安全性解析の対象患者のうち 32 例（45.1%）に 183 件の非致死性 SAE が発生し（2.7.4.2.1.7 項参照）、これらは HPP の症状及び合併症と概ね合致していた。

統合安全性解析の対象患者の 5%以上に報告された非致死性 SAE は以下のとおりである。

- 頭蓋骨癒合症（11.3%）
- 肺炎（7.0%）
- 呼吸障害（5.6%）

非致死性 SAE の大半（183 件中 172 件）は乳児期発症 HPP サブグループの患者に発生した。非致死性 SAE と ALXN1215 の初回投与時の患者の年齢との関係を検討すると、約 84%の非致死性 SAE（183 件中 154 件の非致死性 SAE）が 2 歳未満の患者 19 例に報告され、92%以上の非致死性 SAE（183 件中 169 件の非致死性 SAE）が乳児期発症 HPP サブグループの 4 歳未満の患者 25 例に報告された。この HPP 患者サブグループは一般に重度の疾患関連症状及び生命を脅かす合併症が多い。

治験責任医師によって ALXN1215 に関連ありと判定された非致死性 SAE は 11 件（乳児期発症 HPP 患者 3 例及び小児期発症 HPP 患者 1 例に発生）であった。そのうち 2 例（ENB-010-10 CSR 14.3.3 項の患者 010-[redacted] 及び 2.7.4.2.1.7.1 項の患者 009-[redacted]）は IAR（治験責任医師によって重要な医学的事象と判定された）を生じ、1 例（002-[redacted]、2.5.5.4.1.7.2.5 項及び 2.5.5.4.1.7.2.6 項参照）は頭蓋骨縫合早期癒合症及び伝音難聴を生じた。4 例目の患者（002-[redacted]、2.7.4.2.2 項参照）は慢性肝炎を生じ、事象の発現時にモンテルカストナトリウムの併用投与を受けていた。モンテルカストナトリウムの投与を中止した結果、ALXN1215 投与の中断なしに肝機能検査値は

正常化した。モンテルカストナトリウム投与を受けた患者において肝胆道系障害が過去に報告されている[28]。

2.5.5.4.1.5 死亡

ALXN1215 の臨床試験への参加中に 5 例の患者が死亡した。4 件の死亡は試験期間中での死亡であり、1 件は ALXN1215 投与開始前に発生した（2.7.4 項、表 11 及び 2.7.4 項、一覧表 1.3.1.1.4 参照）。すべての死亡が小児期発症 HPP 患者の乳児期発症 HPP サブグループ内の登録時の年齢が 1 歳未満の患者のうち予後不良に関する予後因子（くる病性胸郭変形、呼吸困難及び／又はビタミン B_6 反応性発作）が 1 つ以上あった患者に発生した[4)5)25)]。死亡前の事象は乳児期発症 HPP の症状及び合併症と概ね合致しており、治験責任医師によって ALXN1215 に関連なしと判定された。1 件の死亡は治験責任医師によって ALXN1215 に関連する可能性があると判定された。ただし、この肺炎の致死例は 3 ヵ月間投与後に酸素供給が停止した後に死亡した乳児（ENB-010-10 CSR、14.3.3 項参照）であったため、この死亡に ALXN1215 との因果関係がある可能性は低い。

統合解析の解析日以降に試験 ENB-010-10 でさらに 2 件の死亡が報告された。2 件の死亡はどちらも ALXN1215 に関連なしと判定された（2.7.4.2.2 項及び 2.7.4.7.1 項参照）。

その他にコンパッショネートユーズプログラムで ALXN1215 投与を受けた患者に 3 件の死亡が報告された。すべての死亡が ALXN1215 に関連なしと判定された。症例経過は 5.3.5.4 項に記載されている。

2.5.5.4.1.6 投与関連有害事象

統合安全性解析の対象患者 71 例に 2706 件の TEAE が報告され、60 例（84.5%）に発生した 906 件の TEAE が治験責任医師によって ALXN1215 に関連ありと判定された。最も頻度が高かったのは限局性の ISR であり、その内訳を以下に示す。

- 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%）
- 注射部位黄斑（15.5%）
- 注射部位腫脹（15.5%）
- 注射部位挫傷（12.7%）
- 注射部位肥厚（12.7%）
- 注射部位硬結（12.7%）
- 注射部位反応（12.7%）
- 注射部位萎縮（11.3%）
- 脂肪肥大（7.0%）

ALXN1215 は多くの場合 SC 投与したことから、これは予想外の結果ではなかった。

ISR 及び IAR と分類された TEAE を除外して TEAE の解析を実施した結果、29 例（40.8%）に発生した 50 件の TEAE が投与に関連すると判定された。これらのうち主な事象（3 例以上に発生）を以下に示す。

- 眼球への沈着（7 例、9.9%）
- 結膜への沈着（6 例、8.5%）

- 腎結石症（3 例、4.2%）
- 四肢痛（3 例、4.2%）

ALXN1215 投与に関連ありと判定されたものの、眼球への沈着、結膜への沈着及び腎結石症は異所性石灰化を示唆する症状である。眼球及び腎臓の異所性石灰化は HPP に関連したカルシウム恒常性の障害による影響を受けることが知られており、HPP との関連を示した文献報告がある[5)27)]。筋骨格痛も HPP に関連することが文献で報告されている[5)]。

投与に関連ありと判定された重篤な有害事象は低頻度であった。投与関連の重篤な有害事象は HPP と概ね合致していたか又は IAR と分類された。投与に関連ありと判定された非致死性 SAE 及び致死性 SAE についてはそれぞれ 2.5.5.4.1.4 項及び 2.5.5.4.1.5 項に記載されている。

2.5.5.4.1.7 その他の重要な有害事象

2.5.5.4.1.7.1 投与中止、投与中断、用量調整の原因となった試験治療下で発現した有害事象

TEAE による ALXN1215 投与中止は低頻度であった。死亡を除くと、TEAE に関連して ALXN1215 投与を中止した患者は 2 例のみであった。1 例の患者（乳児期発症サブグループ）が ALXN1215 の単回 IV 投与に関連した重篤でない IAR（発熱、悪寒、立毛及び易刺激性）を生じた（患者 002-[redacted] ENB-002-08/ENB-003-08 CSR、14.3.3 項及び 2.7.4.2.1.7.1 項参照）。2 例目の患者（小児期発症サブグループの患者 009-[redacted]）は複数の ISR（治験責任医師によって重度と判定された注射部位変色を含む）を生じた後に臨床試験参加の同意を撤回し、投与を中止した（ENB-009-10、12.3.1.3.2 項及び 2.7.4.2.1.8.3 項参照）。

4 例（すべて乳児期発症 HPP サブグループの患者）が臨床試験中の TEAE によって ALXN1215 投与を一時的に中断した。これらの TEAE はいずれも 1 例のみに報告され、ALXN1215 投与に関連なしと判定された（2.7.4.2.1.7.2 項参照）。

7 例（乳児期発症 HPP サブグループの患者 4 例及び小児期発症 HPP サブグループの患者 3 例）が TEAE の結果として 1 回以上の用量調整を受けた。用量調整は主に ISR 及び IAR 若しくは HPP の徴候／症状と合致した TEAE（運動性低下、肋骨骨折及び脛骨骨折、血中アルカリホスファターゼ減少、疲労、筋力低下、歩行障害、呼吸窮迫など）に対して行われた（2.7.4.2.1.7.3 項参照）。

2.5.5.4.1.7.2 特に注目すべき有害事象

ALXN1215 の作用機序、HPP の自然経過に関する最近の知見及び ALXN1215 臨床試験から蓄積された安全性データを考慮して特に注目すべき有害事象（AESI）を特定した。報告された AESI は IAR 及び ISR、脂肪肥大（ISR のサブセットとして）、アナフィラキシー、異所性石灰化、肺炎／呼吸窮迫、伝音難聴、頭蓋骨縫合早期癒合症、慢性肝炎並びに膵炎であり、各事象に関する結果の概要をここに示す。

2.5.5.4.1.7.2.1 注射部位反応及び脂肪肥大

ISR については 2.5.5.4.1.6 項で述べた。

ALXN1215 は多くの場合 SC 投与したことから、注射部位反応は予想外の事象ではなかった。大半は軽度で自然治癒性であり、治験責任医師によって重篤と判定されたものはなかった。2 例（患者 006-[redacted] 及び 009-[redacted]）が ALXN1215 用量の減量の原因となった ISR を生じた（2.5.5.4.1.7 項及び 2.7.4.2.1.8.3 項参照）。

ISR の報告のうち、5 例の患者に 12 件の脂肪肥大の TEAE が報告され、その多くは上肢及び腹部の注射部位に発生し、いずれも治験責任医師によって重篤ではなく重症度が軽度又は中等度と判定された。その他に複数の ISR を生じて ALXN1215 を減量した 1 例（患者 009-[redacted]）が臨床試験参加の同意を撤回し、投与を中止した（2.7.4.2.1.8.3 項参照）。この患者の注射部位の生検検体の組織学的検査の結果、正常な形態の大型脂肪細胞が確認され、脂肪芽細胞、細胞質の増加、その他の異常は認められなかった。

12 件の脂肪肥大の TEAE のうち 10 件は乳児期発症 HPP サブグループの 4 例（8.3%）の患者に発生し、2 件は小児期発症 HPP サブグループの同一患者に発生した。脂肪肥大を生じた患者数は乳児期発症 HPP サブグループのほうが小児期発症 HPP サブグループより多かったが、ALXN1215 の初回投与時の年齢別の解析によって脂肪肥大の多くが 5～17 歳の患者に報告されたことが明らかになった。高年齢の小児及び青年は一般に週 6 回 ALXN1215 投与を受けるため、この結果は投与頻度と脂肪肥大の発生の間に関連があることを示唆している。さらに、インスリンを含む他のタンパク質注射剤でも脂肪肥大が発生しており、タンパク質の皮下沈着と脂肪肥大との関連は以前から確認されている [29)]。

リスク管理計画の一環として、注射部位のローテーションを行うように患者に指示する ALXN1215 投与に関する患者教育資料を作成した。これは注射剤の慢性投与を受ける患者における注射部位反応の管理のための標準的臨床ケアの一部とみなされ、注射部位反応の徴候を綿密にモニターする。

2.5.5.4.1.7.2.2 注入・注射関連反応及びアナフィラキシー

注入・注射関連反応は、外因性タンパク質の投与、特に初期の臨床試験で ALXN1215 を IV 投与したことを考慮すると、予想外の事象ではなかった。IAR と分類された事象のうち、ALXN1215 に関連すると判定された事象 51 件が 16 例（22.5%）の患者に発生した。

統合安全性解析の対象患者の 3 例以上に報告された IAR は以下のとおりである。

- 発熱（5.6%）
- 注射部位紅斑（5.6%）
- 悪寒（4.2%）
- 易刺激性（4.2%）
- 嘔吐（4.2%）

報告された IAR の多くは ALXN1215 の IV 投与に関連したものであり、大半は重症度が軽度であった。1 例が ALXN1215 の IV 投与に関連した重篤でない IAR を生じた後に ALXN1215 投与を中止して試験 ENB-002-08 への参加を中止した（2.5.5.4.1.7.1 項及び 2.7.4.2.1.8.1 項参照）。2 例が ALXN1215 の皮下投与に関連した重篤な IAR を生じたが、投与中断又は用量調整なしに投与を継続した（2.5.5.4.1.4 項参照）。重要な点として、ALXN1215 の SC 投与後にアナフィラキシーに関連する可能性が高い事象は認められなかった。

2.5.5.4.1.7.2.3 異所性石灰化

統合安全性解析の対象患者のうち 22 例に異所性石灰化の可能性がある事象が 25 件発生した。2 例以上に報告された事象は以下のとおりである：眼球への沈着（11.3%）；結膜への沈着及び腎石灰沈着症（それぞれ 8.5%）；角膜への沈着（2.8%）。いずれの事象も重症度が軽度又は中等度であった。1 件の腎石灰沈着症（小児期期発症 HPP サブグループ）が治験責任医師によって

ALXN1215 に関連ありと判定された。眼球の石灰化の多くは ALXN1215 に関連ありと判定された。眼球の石灰化を併発した視覚障害は報告されていない。PPi 及びカルシウムの濃度と異所性石灰化の事象の発生の間に明確な関連はなかった。

眼球の石灰化は HPP に関連したカルシウム恒常性の障害による影響を受けることが知られており、HPP との関連を示した文献報告がある [27)]。同様に、腎石灰沈着症は HPP の既知の合併症である [5)]。これらの結果は HPP 自然経過試験 ENB-011-10（ENB-011-10 CSR、11.2.3 項参照）の結果からも裏付けられている。試験 ENB-011-10 では、周産期から 5 歳時の間の腎石灰沈着症の発生が 51.6%の患者の既往歴に記載されていた（ENB-011-10 CSR、11.2.3 項参照）。総合解析において腎石灰沈着症の HPP 特異的な病歴が 59 例中 20 例（33.9%）に報告されており、試験 ENB-002-08 の患者 11 例中 8 例には腎石灰沈着症の病歴があった（ENB-002-08/ENB-003-08 CSR、14.3.3 項参照）。これらのデータは、異所性石灰化の発生が HPP 患者にまれではなく ALXN1215 投与に特異的に関連したものではないことを示唆している。

2.5.5.4.1.7.2.4 肺炎／呼吸窮迫

統合安全性解析の対象患者のうち 24 例に肺炎／呼吸窮迫の可能性がある事象が 137 件発生した。5 例以上の患者に報告された事象は、肺炎（13 例）、呼吸窮迫（6 例）及び呼吸障害（5 例）であった。報告された 137 件の事象のうち 133 件は乳児期発症 HPP サブグループの患者 20 例（41.7%）に報告され、2 歳未満の患者では発生頻度が高かった。

乳児期発症 HPP 患者における呼吸関連事象については文献で詳しく報告されている [4)5)]。乳児期発症 HPP 患者は胸郭のくる病性変形による動揺胸郭とともに肋骨骨折を有する場合が多く、これによって肺炎及び呼吸困難が生じやすくなる。乳児期発症 HPP では肺合併症が死亡の主因であることが知られている。呼吸器系事象に関する統合解析のデータは HPP 自然経過試験 ENB-011-10 で得られたデータと合致していた。試験 ENB-011-10 では生後 6 ヵ月未満の患者の 47.4%に呼吸不全が確認され、生後 6 ヵ月から 6 歳未満の患者にも呼吸不全が認められた（42.1%）（ENB-011-10 CSR、11.2.3 項参照）。ALXN1215 投与によって呼吸サポートの必要性が経時的に低下すると予想された。この予想と合致して、ALXN1215 投与群では既存対照群と比較して呼吸サポートを必要とした患者は少なかった。また、ALXN1215 投与患者ではすべての呼吸関連事象の約半数が最初の 24 週間に報告された。ALXN1215 への曝露期間中央値が約 2.5 年であったことから、これらのデータは呼吸関連事象の頻度が継続的な ALXN1215 投与によって低下することを示唆している（2.7.4、2.7.3 項参照；ENB-002-08/ ENB-003-08 CSR；ENB-010-10 CSR）[5)6)]。

2.5.5.4.1.7.2.5 伝音難聴

乳児期発症 HPP サブグループの患者 1 例に伝音難聴の TEAE が報告され、これは頭蓋骨縫合早期癒合症の TEAE に関連していると報告された。両事象とも治験責任医師によって重篤で ALXN1215 に関連する可能性があると判定された（2.5.5.4.1.4 項参照）。この患者の症例経過は ENB-002-08/ENB-003-08 CSR、14.3.3 項にも記載されている。文献から伝音難聴が頭蓋骨癒合症に関連していることが示唆されており [30)]、頭蓋骨縫合早期癒合症は未治療の HPP 患者に報告されている [26)]。これらの知見は、HPP 自然経過試験（ENB-011-10 CSR、11.2.3 項参照）における未治療の HPP 患者の難聴及び頭蓋骨縫合早期癒合症の報告によって裏付けられている。

2.5.5.4.1.7.2.6 頭蓋骨縫合早期癒合症

11 例の患者（すべて乳児期発症 HPP サブグループ、多くは 2 歳未満の患者）に 16 件の頭蓋骨縫合早期癒合症の TEAE が発生した。そのうち、治験責任医師によって重篤で ALXN1215 に関連する可能性があると判定された 1 件は前述のように伝音難聴に関連していた（2.5.5.4.1.7.2.5 項参照）。

HPP 自然経過試験 ENB-011-10 では、周産期から 5 歳時の間の頭蓋骨縫合早期癒合症の発生が乳児期発症 HPP サブグループの 61.3%の患者の既往歴に記載されていた（ENB-011-10 CSR、11.2.3 項参照）。低年齢の乳児期発症 HPP 患者に頭蓋骨縫合早期癒合症が発生するというこの結果は文献によっても裏付けられている [26]。自然経過試験では頭蓋骨縫合早期癒合症の発生率が比較的高かったが、ALXN1215 投与患者の統合安全性解析の対象患者のうち頭蓋骨縫合早期癒合症の TEAE を生じた患者は 71 例中 11 例[15.5%]であった。さらに、累積投与経験によって頭蓋骨縫合早期癒合症を生じた患者 11 例のうち 7 例では投与の最初の 24 週間にこの事象が初めて報告されたことから、継続的な ALXN1215 投与によって頻度が低下することが示唆された。

2.5.5.4.1.7.2.7 慢性肝炎及び膵炎

前述のように（2.5.5.4.1.4 項参照）、治験責任医師によって重篤で ALXN1215 に関連する可能性があると判定された慢性肝炎が 1 件発生した（モンテルカストナトリウムの併用投与を受けていた乳児期発症 HPP 患者に発生）。モンテルカストナトリウム投与を受けた患者に肝胆道系障害が過去に報告されている [28]。乳児期発症 HPP サブグループの患者 1 例が治験責任医師によって重篤で ALXN1215 におそらく関連しないと判定された膵炎を生じ、ALXN1215 投与を中断した。この患者は回復し、ALXN1215 投与を再開した結果、膵炎は再発しなかった（ENB-010-10 CSR, 14.3.3 項参照）。

慢性肝炎及び膵炎の AESI の解析の結果から、試験対象の HPP 患者集団全体に安全性上の懸念はないことが示唆された。現有の情報の検討に基づいて、治験依頼者は、慢性肝炎は ALXN1215 に対する有害反応ではないと考える。

2.5.5.4.2 臨床検査所見及び生理学的所見

2.5.5.4.2.1 安全性に関連する臨床検査所見

ALXN1215 投与期間中に定期的な血液学的検査値、血液生化学検査値及び尿検査値に一貫した変化はなかった。アルカリホスファターゼ（ALP）PPi、PLP、血清カルシウム、PTH などの重要な臨床検査値は特にベースラインでは HPP の症状と合致していた。全般的に ALXN1215 投与期間中にこれらの検査値の正常化及び／又は安定化が認められた。好酸球絶対数及び好酸球数／白血球数比の平均及び中央値は初期にはベースラインから増大していたが、Week 24 までにベースラインレベルに戻り、投与期間を通じて比較的安定していた。好酸球数の増加は炎症による慢性呼吸障害のある患者に多く観察される。統合安全性解析の対象患者の一部に呼吸困難、肺炎及び季節性アレルギーの病歴があった。統合安全性解析の対象患者に ALXN1215 投与に起因するアナフィラキシーに関連する可能性が高い事象を生じた患者はいなかった。

2.5.5.4.2.1.1 抗 ALXN1215 抗体及び中和抗体

HPP の臨床試験では抗 ALXN1215 抗体（ADA）及び NAb の形成のモニタリングを定期的に実施した。

ベースライン後の抗体データが得られた統合安全性解析の対象患者 69 例のうち、56 例（81.2%）がベースライン後のどこかの時点で ADA 陽性を示した。ADA 抗体価は概して低く 0～2048 の範囲であり、ピーク抗体価の中央値は 64.0 であった。最初の ADA 陽性結果までの時間の中央値は 37.0 日（範囲： 14～1072 日）であった。ベースライン後のどこかの時点で ADA 陽性を示した患者 56 例のうち、25 例はベースライン後のどこかの時点で NAb 陽性と判定された。

全般的に免疫原性応答の大きさは小さく、患者内で経時的変化があった。重要な点として、ALXN1215 の SC 投与によるアナフィラキシーの徴候は認められなかった。

持続的に ADA 陽性を示した患者（ALXN1215 への曝露期間の長さにかかわらず少なくとも最後の 2 回のベースライン後評価で陽性を示した患者と定義）、ベースライン後に ADA 陽性を示したすべての患者（「ever positive 」）及び 128 を超える ADA を少なくとも 1 回示した患者について実施した解析の結果、ALXN1215 の安全性プロファイルに著しい影響はないことが示唆された。

ADA 及び NAb に関する結果について実施した解析の詳細はそれぞれ 2.7.4.3.4.1 項及び 2.7.4.3.4.2 項に記載されている。

2.5.5.4.2.2 安全性に関するその他の生理学的所見

全般的にバイタルサインは HPP の症状と合致していた。ALXN1215 投与期間中に身体検査所見に一貫した変化はなかった。

一部の患者に ALXN1215 投与期間中（ベースラインを含む）の超音波検査又は眼科検査によって異所性石灰化が認められた。これらの臨床所見は HPP に関連したカルシウム恒常性の障害による影響を受けることが知られている。眼科検査による眼球の異所性石灰化の所見は、HPP 患者における眼球の異所性石灰化が過去に文献で報告されていることから、予想外の結果ではなかった[27)]。腎臓超音波検査による腎石灰沈着症の所見は、腎石灰沈着症が HPP の既知の合併症であることから、予想外の結果ではなかった。この結論は、HPP 自然経過試験 ENB-011-10 （ENB-011-10 CSR、11.2.3 項参照）で観察された腎石灰沈着症の背景発生率によって裏付けられている。眼球の異所性石灰化を生じた患者に視覚障害と合致する TEAE は認められなかった。臨床検査値の検討によって PPi 及びカルシウムの濃度と異所性石灰化の事象の発生率の間に明確な関連がないことが示唆された。

2.5.5.5 ヒトに関係する非臨床所見

非臨床安全性所見（ラットにおける用量依存性及び時間依存性の IV 注射反応並びにサルにおける注射部位の石灰化[異所性石灰化]を伴う肉芽腫性炎症及び単核球浸潤）は、ヒトに認められる安全性所見とほぼ合致していた。

ALXN1215 50 mg/kg（臨床用量より数倍高い用量）を投与した妊娠雌ウサギ 2 羽 に中等度の尿細管石灰化と相関した腎臓の蒼白化の肉眼的所見が認められた。ウサギに固有の生理学的特徴並びにカルシウム及びリンの代謝を考慮すると、限局性の石灰化の偶発的な顕微鏡所見が観察されることは多い。尿細管石灰化の所見は ALXN1215 に関連する可能性はあるが、それはウサギに特有のカルシウム代謝の背景がある場合のみである。

2.5.5.6 薬効群共通の作用

ALXN1215 は、HPP 患者に対する長期酵素補充療法薬として開発されたこのクラスで一番（画期的新薬）の骨標的 TNSALP である。

2.5.5.7 賦形剤の有害作用

ALXN1215 の賦形剤は、塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム七水和物及びリン酸二水素ナトリウム一水和物である。ALXN1215 のバイアル 1 本に含まれるナトリウムは 1 mmol（23 mg）である（ALXN1215 は実質的に「ナトリウムフリー」である）。この点から、賦形剤に関連する有害反応が生じる可能性は無視可能なレベルである。

2.5.5.8 特別な集団及び状況における安全性

2.5.5.8.1 妊娠中の使用

妊婦を対象とした ALXN1215 の評価は実施されていない。

非臨床データから、ALXN1215 が胎児の発育、生存又は形態に明らかな影響を及ぼさないこと及び催奇形性がないことが示唆されている。ヒトへの潜在的リスクは不明である。したがって、ALXN1215 は明確な必要性がない限り妊娠中に使用してはならない。

2.5.5.8.2 授乳中の使用

授乳婦を対象とした ALXN1215 の評価は実施されていない。ALXN1215 がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。一部の薬剤はヒト乳汁中に排泄されるため、ALXN1215 を授乳婦に投与する際は注意を払う必要がある。

2.5.5.8.3 高齢者への使用

65 歳以上の患者における ALXN1215 の安全性及び有効性は確立されていない。

2.5.5.8.4 小児への使用

臨床試験では新生児から 18 歳までの小児患者を対象とした。小児患者に対して特別な用量調整を行う必要はない。

2.5.5.8.5 肝障害のある患者への使用

肝障害のある患者を特に対象とした ALXN1215 の評価は実施されていない。

2.5.5.8.6 腎障害のある患者への使用

腎障害のある患者を特に対象とした ALXN1215 の評価は実施されていない。

2.5.5.8.7 薬物乱用、薬物依存及びリバウンド現象の可能性

薬物乱用、離脱及びリバウンドの可能性の評価は実施されていない。HPP は慢性消耗性疾患であるため、生涯にわたる投与が予想され、治療の臨床ベネフィットは薬物乱用、離脱又はリバウンドのリスクを上回ると考えられる。

2.5.5.8.8 自動車運転及び機械操作に対する影響

ALXN1215 の自動車運転及び機械操作に対する影響の評価は実施されていない。

2.5.5.8.9 過量投与

患者は 28 mg/kg までの用量での ALXN1215 の週 1 回 SC 投与を受けた。これまでに臨床試験で

用量関連の毒性所見は観察されていない。したがって、過量投与のレベルは決定されていない。mg/kg 単位の用量、絶対用量又は血中濃度による高用量での 安全性プロファイルの変化は観察されていない。

2.5.5.9 市販後データ

ALXN1215 は現在いかなる国でも販売されていない。そのため、市販後経験についての報告書はモジュール 5.3.6 に含まれていない。

2.5.5.10 結論

ALXN1215 の臨床開発プログラムで蓄積された安全性情報の検討から、以下の結論が導き出せる。

- ALXN1215 は小児期発症 HPP 患者に安全で忍容性は良好であった。
- 治験責任医師によって ALXN1215 投与に関連ありと判定された TEAE は比較的少数であった。
- 投与に関連ありと判定された高頻度の TEAE は ISR 及び IAR であった。ALXN1215 は多くの場合 SC 注射によって投与したことから、これは予想外の結果ではなかった。
- TEAE（SAE を含む）の発生に主に影響を及ぼしていたのは乳児期発症サブグループ内の患者及び年齢であった。HPP の重度の症状と合致する事象の多くは低年齢の患者（主に乳児期発症 HPP 患者）に認められた。疼痛関連の事象及び眼球の石灰化も HPP と合致するが、これらは高年齢の患者に多く認められた。18 歳以上の小児期発症 HPP 患者における総合的安全性プロファイル（IAR 及び ISR を含む）は小児期発症 HPP 患者集団全体と同様であった。
- ALXN1215 の SC 投与によるアナフィラキシーの徴候は認められず、抗 ALXN1215 抗体の形成又は長期投与による重大な安全性上の懸念は特定されなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

HPP は稀で重篤な死に至る可能性のある疾患であり、既承認の治療法は存在しない。

2.5.6.1 ベネフィットの概要

ALXN1215 投与は小児期発症 HPP 患者に重要かつ持続的な臨床ベネフィットを示した。ALXN1215 の投与は相互に関連する一連の評価項目（TNSALP の生化学的基質、骨格系構造、身体機能、歩行、筋力、日常生活活動、人工呼吸器なしでの生存期間、全生存期間など）の顕著な改善をもたらした。ALXN1215 投与は早期死亡のリスクが高い HPP 患者の全生存期間及び侵襲的人工呼吸器未使用生存期間を著しく改善させた。

ALXN1215 による治療は死に至る可能性のある消耗性疾患に関する重大なアンメット・メディカルニーズに応えるものである。

HPP の病態生理を反映した相互に依存する一連の評価項目並びに重度で消耗性の臨床続発症について、全年齢範囲及び HPP 発症時の年齢別に HPP 患者を対象とした ALXN1215 の評価を実施した。小児期発症 HPP 患者への ALXN1215 の慢性投与は以下に示す明確かつ持続的な臨床ベネフィットをもたらした。

- 生化学的基質である PPi の正常化：ALXN1215 が HPP 患者の石灰化異常に関与する病態生理学的メカニズムに直接影響を及ぼしうることを示している。
- 骨石灰化の改善（骨組織形態計測及び DEXA によって評価）。
- 骨格構造の改善（くる病の十分な治癒）。
- 身体機能、歩行及び筋力の持続的かつ重要な改善。
- 車椅子及び補助器具への依存度の低下などの日常生活活動の臨床的に重要な改善。

未治療の既存対照患者と比較して ALXN1215 による治療は以下の結果をもたらした。

- 死亡のリスクが高い患者の全生存期間の著しい改善。
- 死亡のリスクが高い患者の侵襲的人工呼吸器なしでの生存期間の著しい改善。
- RGI-C で評価したくる病の著しい改善（骨格構造及び成長板の正常化）。
- 骨格構造及び発育の臨床的に重要な改善を示す患者の比率の顕著な上昇。

総合すると、ALXN1215 による治療は小児期発症 HPP 患者における疾患関連の評価項目に関して臨床的に意味のあるベネフィットを示した。小児期発症 HPP のすべてのサブグループにおける相互に関連する一連の評価項目に関する結果の一貫性及び頑健性は、ALXN1215 が小児期発症 HPP 患者の治療に有効であるという結論を強く裏付けている。

2.5.6.2 リスクの概要

HPP 患者を対象とした臨床試験における ALXN1215 の忍容性は良好であった。すべての患者が TEAE を生じたが、TEAE の大半は治験責任医師によって重篤ではなく重症度が軽度又は中等度であり ALXN1215 に関連なしと判定された。治験責任医師によって ALXN1215 に関連ありと判定された TEAE のうち、95.6%が ISR 及び IAR として報告された。その他の投与関連の TEAE は基礎疾患と合致していた（呼吸器感染、頭蓋骨縫合早期癒合症、腎石灰沈着症、眼球の石灰化など）。TEAE の頻度及びタイプは主に年齢による影響を受けていた。

2 例の患者は ALXN1215 関連の反応（ISR 又は IAR）によって試験参加継続の同意を撤回した。その他には安全性に関連する懸念によって ALXN1215 の投与を中止した患者はいなかった。

32 例の 183 件の非致死性 SAE が報告され、それらのほぼすべてが基礎疾患と合致していた。

ALXN1215 臨床試験への参加中に 5 例の患者が死亡した（その他に人道的使用プログラムで投与を受けた患者に 3 件の死亡が報告された）。これらの患者における死亡前の事象は HPP の合併症と概ね合致しており、治験責任医師によって ALXN1215 に関連なしと判定された。1 件の死亡（肺炎の事象が報告された）は治験責任医師によって ALXN1215 に関連する可能性があると判定された。ただし、この患者は酸素供給ラインの問題が原因で自宅にて酸素飽和度低下を生じ、同日に心肺停止によって死亡した。

ALXN1215 の 7 つの臨床試験すべてで抗薬物抗体（ADA）の測定を行った。安全性と ADA 又は中和抗体状態の間に関連は認められなかった。さらに、ALXN1215 の SC 投与によるアナフィラキシーの徴候は認められなかった。

長期投与による重大な安全性上の懸念はなかった。18 歳以上の小児期発症 HPP 患者における安全性プロファイル（IAR 及び ISR を含む）は患者集団全体と同様であった。

潜在的リスク及び特定されたリスクを精査するために、本申請資料には包括的なリスク管理計画を収録した。

2.5.6.3 推奨用法・用量の根拠

ALXN1215 の薬物動態は基本的に線形性であった。統合 PK-PD 解析の結果、ALXN1215 を週 6 mg/kg の用量で週 6 回又は週 3 回投与する用法が年齢にかかわらず小児期発症及び乳児期発症 HPP 患者に有効であり、したがって小児期発症 HPP 患者の治療に適切であることが明らかになった。

異所性石灰化、IAR、ISR などの安全性評価項目に関して重要な曝露量-応答関係は特定されなかった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスクの概要

これまでに収集した臨床データ（3 年間追跡調査を含む）全体があらゆる年齢の小児期発症 HPP 患者の ALXN1215 による治療の良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付けている

2.5.6.5 結論

HPP は稀で生命を脅かし死に至る可能性のある疾患であり、既承認の治療法は存在しない。HPP に対する対症療法では TNSALP 活性の根本的な欠損は解消されない。ALXN1215 は、小児期発症 HPP 患者の骨石灰化異常の正常化及び重度で死に至る可能性のある合併症の予防によって HPP の原因に対処する骨標的酵素補充療法である。

ALXN1215 の臨床試験から得られた有効性及び安全性データは ALXN1215 があらゆる年齢の小児期発症 HPP 患者の治療に大きなベネフィットをもたらすことを裏付けている。ALXN1215 による治療は生化学的 TNSALP 基質パラメータ、骨石灰化、骨構造、発育、身体機能、呼吸状態及び機能障害の改善をもたらした。未治療の既存対照患者と比較して ALXN1215 投与は骨構造、発育、全生存期間及び侵襲的人工呼吸器なしでの生存期間の著しい改善を示した。すべての小児期発症サブグループにおける相互に関連する一連の評価項目に関する結果の一貫性及び頑健性は、ALXN1215 が小児期発症 HPP 患者の治療に有効であるという結論を強く裏付けている。安全性プロファイルは HPP 患者における ALXN1215 の良好な忍容性を示していた。

良好なベネフィット・リスクプロファイルは有効性及び安全性の評価に基づく曝露量-応答関係によって裏付けられており、薬力学的応答から全生存期間に対するベネフィット及び重大な安全

性上の懸念がないこと、までの幅広い範囲にわたる様々な有効性応答指標との間に頑健かつ一貫した関係が認められる。

総合すると、ALXN1215 は HPP 患者の治療を前進させる重要な治療薬である。

小児期発症 HPP 患者における ALXN1215 のベネフィット・リスク関係は、本申請資料に記載した用法・用量での ALXN1215 の承認申請の裏付けとなる。

2.5.7 参考文献

1) Kasugai S, Fujisawa R, Waki Y, Miyamoto K, Ohya K. Selective drug delivery system to bone: small peptide (Asp)6 conjugation. J Bone Miner Res. 2000 May;15(5):936-43.
2) Nishioka T, Tomatsu S, Gutierrez MA, Miyamoto K, Trandafirescu GG, Lopez PL, et al. Enhancement of drug delivery to bone: characterization of human tissue-nonspecific alkaline phosphatase tagged with an acidic oligopeptide. Mol Genet Metab. 2006 Jul; 88(3):244-55.
3) Whyte, MP. Hypophosphatasia. In "Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease". Thakker RV, Whyte MP, Eisman J, Igarashi T (editors). Elsevier (Academic Press), San Diego, CA, pp 337-60, 2013.
4) Caswell AM, Whyte MP, Russell RG. Hypophosphatasia and the extracellular metabolism of inorganic pyrophosphate: clinical and laboratory aspects. Crit Rev Clin Lab Sci. 1991; 28(3):175-232.
5) Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H, editors. Pediatric Bone: Biology and Diseases. London, UK, Academic Press; 2012:771-94.
6) Greenberg CR, Taylor CLD, Haworth JC. Seargeant LE, Phillips S, Triggs-Raine B, et al. A homoallelic Gly317 →ASP mutation in ALPL causes the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Canadian Mennonites. Genomics. 1993 July;17(1):215-7.
7) Ohzono, K. et al. (2012). The comprehensive research report (Research Leader: Keiichi Ohzono) of the Research on Basic and Clinical Investigation toward the Individual Treatment for Hypophosphatasia as an Intractable diseases overcome research project (Research Grants of the Ministry of Health, Labour and Welfare) in March 2012
8) Mornet, E and Nunes, ME (2011). Hypophosphatasia. GeneReview (Internet), November 10
9) Whyte, MP, et al. (2012). Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. N Engl J Med;366:904-13
10) Mornet E "the Tissue nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutation Databese" http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php
11) Rockman-Greenberg,C. (2013) "Hypophosphatasia" Pediatric Endocrinokogy Reviews 10(2):380-388
12) Japan Intractable Diseases Information Center ; http://www.nanbyou.or.jp/entry/791
13) Fraser, D. (1957). "Hypophosphatasia." Am J Med 22(5): 730-746.
14) Chodirker, B. N., A. Evans, et al. (1990). "Hyperphosphatemia in infantile hypophosphatasia." : implications for carrier diagnosis and screening." Am J Hum Genet 46(2): 280-285.
15) Orton, N. C., A. M. Innes, et al. (2008). "Unique disease heritage of the Dutch-German Mennonite population." Am J Med Genet A 146A(8): 1072-1087.
16) [redacted] Toxicology Report. A 6-month multiple dose toxicity bone study of ENB-0040 in the juvenile monkey followed by a 4-week recovery period. 2010.
17) [redacted] Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia. [redacted]
18) [redacted]
19) Deng R1, Jin F, Prabhu S, Iver S. Monoclonal antibodies: what are the pharmacokinetic and pharmacodynamics considerations for drug development? Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012 Feb; 8(2): 141-60. Doi: 10.1517/17425255.2012.643868. Epub 2012 Jan 17.

20) ICH guideline S6 (R1)- preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals June 2011, EMA/CHMP/ICH/731268/1998.

21) Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, Elfring G et al. Percent-Predicted 6-Minute Walk Distance in Duchenne Muscular Dystrophy to Account for Maturational Influences. Version 2. PLoS Curr. 2012 January 25 [revised 2012 February 2]; 4: RRN1297.

22) Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V. Six-minute walk test in Children and Adolescents. J Pediatr. 2007; 150:395-9.

23) Oeffinger D, Bagley A, Rogers S, Gorton G, Kryscio R, Abel M, 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.

24) Dempster H, Porepa M, Young N, Feldman B. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. Arthritis Rheum. 2001:44(8):1768-74.

25) Baumgartner-Sigl S, E. Haberlandt, Mumm S, Scholl-Burgi S, Sergi C, Ryan L, 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.

26) Collmann H, Mornet E, Gattenlohner S, Beck C, Girschick H. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. Childs Nerv Syst. 2009;25(2):217-23.

27) Roxburgh ST. Atypical retinitis pigmentosa with hypophosphatasia. Trans Ophthalmol Soc U K. 1983; 103(Pt. 5):513-6.

28) Singulair® (montelukast sodium). Prescribing Information. Merck & Co, Inc., 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021409s043lbl.pdf Accessed 08 May2014.

29) Humulin® (regular insulin for injection). Prescribing Information. Eli Lilly and Company, 1996. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/018780s132lbl.pdf Accessed 08May2014.

30) de Jong T, Toll MS, de Gier HH, Mathijssen IM. Audiological profile of children and young adults with syndromic and complex craniosynostosis Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Aug; 137(8):775-8.