

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

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

アレクシオンファーマ合同会社

目次

	頁
略号一覧表.....	5
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法	9
2.7.1.1 背景および概観	9
2.7.1.1.1 製剤の剤形と組成並びに相対バイオアベイラビリティ評価の論拠.....	9
2.7.1.1.1.1 剤形	9
2.7.1.1.1.2 組成	9
2.7.1.1.1.3 絶対バイオアベイラビリティ及び PK に影響を及ぼす製剤因子	10
2.7.1.1.1.4 相対バイオアベイラビリティの評価	13
2.7.1.1.2 分析法の一覧.....	14
2.7.1.1.3 PK 評価のための ALXN1215 活性分析法.....	16
2.7.1.1.3.1 概略	16
2.7.1.1.3.2 分析法の開発／導入の経緯	16
2.7.1.1.3.3 分析法の原理	18
2.7.1.1.3.4 ■■■ が実施する ALXN1215 活性分析	18
2.7.1.1.3.5 分析法	19
2.7.1.1.3.6 ■■■ の分析法バージョン 1 のバリデーション（試験 VAL-2008-498VR） 19	
2.7.1.1.3.7 ■■■ の分析法バージョン 2 のバリデーション（■■■ 試験 CB-001059 Amendment 3）	21
2.7.1.1.3.7.1 分析法.....	21
2.7.1.1.3.7.2 精度及び真度	21
2.7.1.1.3.7.3 高希釈倍率での直線性	22
2.7.1.1.3.7.4 試験内 QC 試料での精度及び真度.....	22
2.7.1.1.3.8 ■■■ 実施の薬物動態分析（■■■■■）	23
2.7.1.1.3.9 ■■■ の分析法のバリデーション（■■■■■）	24
2.7.1.1.3.10 ALXN1215 活性の両分析法のクロスバリデーション	25
2.7.1.1.3.11 臨床試験報告書における分析法の一覧	26
2.7.1.1.3.11.2 投与後試料の再分析	29
2.7.1.1.4 PPI 定量法	29
2.7.1.1.4.1 概略	29
2.7.1.1.4.2 PPI 定量法開発の経緯.....	30
2.7.1.1.4.3 PPI 定量法の原理.....	31
2.7.1.1.4.4 Enobia の PPI 定量法	31
2.7.1.1.4.5 ■■■ の定量法（■■■ 試験 315267）	32
2.7.1.1.4.6 ■■■ の PPI 定量法のバリデーション.....	32
2.7.1.1.4.7 臨床開発中の試料採取法の変遷	35
2.7.1.1.4.8 Enobia 及び ■■■ の PPI 測定方法の同等性試験.....	35
2.7.1.1.4.9 臨床試験報告書に関する分析の一覧	36
2.7.1.1.5 PLP 定量法	40

2.7.1.1.5.1	概略	40
2.7.1.1.5.2	PLP 定量法の開発／導入の経緯	40
2.7.1.1.5.3	[REDACTED] 及び [REDACTED] でバリデートした分析法の PLP の基準範囲	42
2.7.1.1.5.4	[REDACTED] でバリデートされた PLP 定量法 (REA、ORT4028)	42
2.7.1.1.5.4.1	分析法の原理	42
2.7.1.1.5.4.2	分析法	43
2.7.1.1.5.5	[REDACTED] の LC/MS/MS による PLP 定量法 (BAM310 に記載)	43
2.7.1.1.5.6	[REDACTED] の LC/MS/MS による PLP 定量法のバリデーション	44
2.7.1.1.5.7	REA 法 ([REDACTED]) と LC/MS/MS 法 ([REDACTED]) の同等性	47
2.7.1.1.5.8	臨床試験報告書における分析の概要	47
2.7.1.1.6	抗薬物抗体 (ADA) の分析	48
2.7.1.1.6.1	分析法開発の経緯	49
2.7.1.1.6.2	現行の ADA 分析法 ([REDACTED] 試験 KGV2)	49
2.7.1.1.6.3	ADA 分析法の原理	49
2.7.1.1.6.3.1	分析法 (ICDIM 86 Version 2.02)	50
2.7.1.1.6.3.2	スクリーニング分析	50
2.7.1.1.6.3.3	確認分析	51
2.7.1.1.6.3.4	滴定法	51
2.7.1.1.6.3.5	特性分析	51
2.7.1.1.6.4	抗 ALXN1215 抗体分析のバリデーション	52
2.7.1.1.6.5	臨床試験報告書における分析の一覧	53
2.7.1.1.7	NAb 分析 ([REDACTED] 試験番号 MYY2)	54
2.7.1.1.7.1	中和抗体分析法のバリデーション ([REDACTED] 試験 MYY2)	55
2.7.1.1.7.2	臨床試験報告書における分析一覧	56
2.7.1.2	個々の試験結果の要約	58
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析	59
2.7.1.4	参考文献	60

表一覧

表 2.7.1.1.1.2-1	ALXN1215 40 mg/mL 製剤の組成	10
表 2.7.1.1.1.2-2	ALXN1215 100 mg/mL 製剤の組成	10
表 2.7.1.1.1.4-1	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	13
表 2.7.1.1.1.4-2	[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 ティの推定値	14
表 2.7.1.1.2-1	分析法の一覧	14
表 2.7.1.1.2-2	日本人患者 ENB-010-[REDACTED]、ENB-010-[REDACTED]、ENB-010-[REDACTED]、 ENB-010-[REDACTED] および ENB-010 [REDACTED] から試験サンプル分析法の一覧	15
表 2.7.1.1.3.2-1	バリデーション及び試料分析に使用した ALXN1215 標準物質	17
表 2.7.1.1.3.2-2	[REDACTED] 及び [REDACTED] で得られた PK データの一覧	18
表 2.7.1.1.3.6-1	[REDACTED] の分析法バージョン 1 のバリデーション結果の一覧	20
表 2.7.1.1.3.7-1	検量線用標準試料 (標準物質ロット [REDACTED]) の濃度	21

表 2.7.1.1.3.7.2-1	の分析法バージョン 2 のバリデーションの一覧	22
表 2.7.1.1.3.7.4-1	試験内 QC 試料分析の精度及び真度の一覧	23
表 2.7.1.1.3.8-1	バリデーション用両標準物質で調製した検量線用標準試料の濃度及び対応する活性	23
表 2.7.1.1.3.8-2	健康人血清で調製した QC 試料の濃度及び活性	24
表 2.7.1.1.3.9-1	の分析法のバリデーション結果 () の一覧	25
表 2.7.1.1.3.10-1	クロスバリデーション結果の概要： 及び の分析法	26
表 2.7.1.1.3.11-1	PK 分析の一覧	27
表 2.7.1.1.3.11.2-1	で実施した ISR の一覧	29
表 2.7.1.1.4.2-1	全試験の PPi データ	30
表 2.7.1.1.4.2-2	が設定した PPi の基準範囲	31
表 2.7.1.1.4.6-1	バリデーション結果の一覧	34
表 2.7.1.1.4.7-1	PPi 定量用血漿採取法	35
表 2.7.1.1.4.8-1	Enobia と の分析法を比較した同等性試験の結果の一覧	36
表 2.7.1.1.4.9-1	PPi 定量法の一覧	37
表 2.7.1.1.5.2-1	現地検査機関、 及び による全試験の PLP データ	41
表 2.7.1.1.5.3-1	の REA 法 ORT 4028 (CLIA/CAP) での基準範囲	42
表 2.7.1.1.5.3-2	の LC/MS/MS 法の基準範囲	42
表 2.7.1.1.5.6-1	の PLP 定量法のバリデーション結果の概要	46
表 2.7.1.1.5.8-1	PLP 定量法の一覧	48
表 2.7.1.1.6.4-1	ADA 分析のバリデーション結果の概要	53
表 2.7.1.1.6.5-1	ADA 分析一覧	54
表 2.7.1.1.7.1-1	中和抗体分析法のバリデーション結果の概要	56
表 2.7.1.1.7.2-1	NAb 分析の一覧	57
表 2.7.1.3-1	スケールで製造した製剤に対する スケールで製造した製剤の相対バイオアベイラビリティ推定値	59

図一覧

図 2.7.1.1.3.1-1	総シアル酸含量 (TSAC) が ALXN1215 曝露量 [活性 (Cavg, ss) で表した定常 (ss) 平均濃度の推定値] に及ぼす影響	11
図 2.7.1.1.3.2	曝露量 (Cavg) に対する製剤因子の影響	12
図 2.7.1.1.3.3-1	ALXN1215 活性分析の反応スキーム	18
図 2.7.1.1.4-1	PPi の構造	29
図 2.7.1.1.4.3-1	PPi 定量法の反応スキーム	31
図 2.7.1.1.5-1	PLP の構造	40
図 2.7.1.1.5.4.1-1	によりバリデートされた PLP 定量法 REA の反応スキーム	43
図 2.7.1.1.6-1	投与後発現した抗薬物抗体 (ADA) の検出及び特性解析のフロー図	49
図 2.7.1.1.6.3-1	抗 ALXN1215 抗体により形成されるブリッジ複合体	50

略号一覧表

■	■	■
■	■	■
6MWT	6 minute walk-test	6 分間歩行テスト
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADA+	anti-drug antibody positive	抗薬物抗体陽性
ADA-	anti-drug antibody negative	抗薬物抗体陰性
ALAG	absorption lag time	吸収のラグタイム
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
■	■	
B-asfotase	biotin-labelled asfotase alfa	ビオチン標識アスホターゼ アルファ
BDS	bulk drug substance	バルク原薬
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
CAP	College of American Pathologists	米国臨床病理医協会
Cavg (or CAVG)	average asfotase alfa serum concentration	平均 ALXN1215 血清濃度
Cavg,ss	simulated steady-state of average asfotase alfa serum concentration	定常状態での平均 ALXN1215 血清濃度推定値
■	■	
■	■	
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	臨床検査改善修正法
CMC	chemistry, manufacturing and controls	化学、製造及び品質管理
Conc	concentration	濃度
CPM	counts per minute	カウント数/分
■	■	
CRO	contract research organization	開発業務受託機関
% CV	percent coefficient of variation	変動係数 (%)
D10	deca aspartic acid peptide	デカアスパラギン酸ペプチド
DP	drug product	製剤
ϵ	extinction coefficient	比吸光度
e_0	enzyme concentration	酵素濃度
ECL	electrochemiluminescent	電気化学発光
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
F	subcutaneous dosing	皮下投与

FcD10	Fc domain of immunoglobulin G ₁ and a deca-aspartate peptide	免疫グロブリン G ₁ の Fc 領域とデカアスパラギン酸ペプチド
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
G*-6-P	[³ H]-glucose-6-phosphate	[³ H]- グルコース-6-リン酸
G-6-P	glucose-6-phosphate	グルコース-6-リン酸
H	hemolysis	溶血
HDPE	high density polyethylene	高密度ポリエチレン
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPP	hypophosphatasia	低ホスファターゼ症
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IS	internal standard	内部標準物質
ISR	incurred sample reanalysis	投与後試料の再分析
IV	intravenous	静脈内
JP	Japanese Pharmacopeia	日本薬局方
K ₂ EDTA	di-potassium ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸二カリウム
k _a	absorption rate constant	吸収速度定数
KAc	potassium acetate buffer	酢酸カリウム緩衝液
k _{cat}	catalytic constant	触媒定数
K _M	Michaelis constant; substrate concentration at which the reaction rate is half of V _{max}	ミカエリス定数：反応速度が V _{max} の 1/2 となる基質濃度
l	light path	光路
L	liter	リットル
λ _{abs}	absorbance wavelength	吸収波長
LC/MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectroscopy	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LiH	lithium heparin	ヘパリンリチウム
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
M	month	月
mAbs/min	milli absorbance units per minute	ミリ吸光度単位/分
■	■	
mg	milligram	ミリグラム
MgCl ₂	magnesium chloride	塩化マグネシウム
mL	milliliter	ミリリットル
mM	millimolar	ミリモル
MRD	minimum required dilution	最小必要希釈度
MS/MS	tandem mass spectrometry	タンデム質量分析法
■	■	
■-SA	■ streptavidin coated plate	■ ストレプトアビジンプレート
NA	not applicable	該当しない

NAb	neutralizing antibody assay	中和抗体アッセイ
NAb +	neutralizing antibody positive	中和抗体陽性
NAb -	neutralizing antibody negative	中和抗体陰性
NaCl	sodium chloride	塩化ナトリウム
NADP	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NC	negative control	陰性対照
NOAEL	no observed adverse event level	無毒性量
nm	nanometers	ナノメートル
OC	oral contraceptives	経口避妊薬
OTC	over the counter	一般用医薬品
PC	positive control	陽性対照
PD	pharmacodynamic	薬力学
Ph. Eur.	European Pharmacopeia	欧州薬局方
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK-PD	pharmacokinetic-pharmacodynamic	薬物動態・薬力学
PL	pyridoxal	ピリドキサル
PLP	pyridoxal-5'-phosphate	ピリドキサル 5'-リン酸
pNP	para-nitrophenol	p-ニトロフェノール
pNPP	para-nitrophenyl phosphate	p-ニトロフェニルリン酸
Pop-PK	population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PPi	inorganic pyrophosphate	無機ピロリン酸
Q	inter-compartmental clearance	コンパートメント間のクリアランス
QC	quality control	品質管理
Q.S.	quantity sufficient	適量
% RE	relative error or % recovery as detailed in section	相対誤差又は回収率。詳細は該当する項に記載。
r	correlation coefficient	相関係数
R ²	coefficient of determination	決定係数
REA	radioenzymatic assay	放射酵素測定法
Rev.	revision	改訂
RLU	relative luminescence units	相対発光強度
RS	reference standard	標準物質
Ru-asfotase	Ruthenium labelled asfotase alfa	ルテニウム標識アスホターゼ アルファ
[S]	substrate concentration	基質濃度
SC	subcutaneous	皮下
SC1	sample collection method 1: using lithium heparin coagulant	試料採取法 1: 抗凝固剤としてヘパリンリチウムを使用
SC2	sample collection method 2: using K ₂ EDTA	試料採取法 2: 抗凝固剤として K ₂ EDTA

	coagulant with levamisole added manually	を使用し、レバミゾールを手作業にて添加
SC3	sample collection method 3: using K ₂ EDTA coagulant with levamisole contained in vacutainer	試料採取法 3 : 抗凝固剤 K ₂ EDTA とレバミゾールの入ったバキュテナーを使用
SD	standard deviation	標準偏差
S/N	signal to noise	シグナル対ノイズ
ss	steady-state	定常状態
STD	calibration standard or calibrator	検量線用標準試料
TCP	titration cut-point	滴定終点
TNSALP	tissue non-specific alkaline phosphatase	組織非特異的アルカリホスファターゼ
TSAC	total sialic acid content	総シアル酸含量
U	activity unit	活性単位
μCi	microcurie	マイクロキュリー
UDP	uridine diphosphate	ウリジン二リン酸
UDP-G*	uridine diphosphate [³ H]-glucose	ウリジン二リン酸[³ H]-グルコース
UDPG-PP	uridine diphosphate-glucose pyrophosphorylase	ウリジン二リン酸グルコースピロホスホリラーゼ
μL	microliter	マイクロリットル
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
μM	micromolar	マイクロモル
v	initial rate of reaction	反応初速度
V ₂	central volume of distribution	中央分布容積
V ₃	peripheral volume of distribution	末梢分布容積
V _{max}	maximum reaction velocity (mAbs/min)	最大反応速度 (mAbs/分)
wk	week	週
WT	body weight	体重
ZnCl ₂	zinc chloride	塩化亜鉛

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景および概観

ALXN1215 は、組換えヒト組織非特異的アルカリホスファターゼ-Fc-デカアスパラギン酸融合たん白質である。本薬は 726 個のアミノ酸からなる可溶性たん白であり、ヒト TNSALP（組織非特異的アルカリホスファターゼ）の触媒ドメイン（Swiss-Prot、[P04871](#)）、ヒト免疫グロブリン（Ig）G1 の Fc 領域（Swiss-Prot、[P01861](#)、精製を容易にするため）、及び骨を標的としたデカアスパラギン酸ペプチドドメイン ¹⁾²⁾ から成る。ALXN1215 は、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株で発現し、内在的折り畳み、局在性、ジスルフィド結合及び N-結合型糖鎖を保持する。ALXN1215 は、低ホスファターゼ症（HPP）治療のための酵素補充療法である。HPP 患者では、TNSALP をコードする遺伝子の不活性化変異により、TNSALP 酵素活性の障害が生じ、無機ピロリン酸（PPi）やピリドキサル 5'-リン酸（PLP）といった TNSALP 基質の血中濃度が上昇する。HPP 患者に ALXN1215 を投与することで、PPi を分解し、無機リン酸塩が遊離してカルシウムと結合し、ハイドロキシアパタイト結晶の形成及び骨石灰化を促し、骨格の形態を正常に戻す。

2.7.1.1.1 製剤の剤形と組成並びに相対バイオアベイラビリティ評価の論拠

2.7.1.1.1.1 剤形

本製剤は、25 mM リン酸ナトリウム、150 mM 塩化ナトリウム緩衝液中、40 mg/mL 又は 100 mg/mL 濃度の ALXN1215 を含有する水溶液を、2 mL のガラス製バイアルに充てんした皮下投与用無菌注射液として供給する。40 mg/mL 製剤は、ALXN1215 をそれぞれ 12、18、28 及び 40 mg 含む 0.30、0.45、0.70 及び 1.0 mL 容量、100 mg/mL 製剤は ALXN1215 を 80 mg 含む 0.80 mL 容量のシングルユースバイアルとしてそれぞれ供給する。

2.7.1.1.1.2 組成

40 mg/mL 及び 100 mg/mL 製剤の定量的及び定性的組成を、[表 2.7.1.1.1.2-1](#) 及び [表 2.7.1.1.1.2-2](#) に示す。添加剤は、米国薬局方（USP）、欧州薬局方（Ph. Eur.）又は日本薬局方（JP）に従い検定されている。

表 2.7.1.1.1.2-1 ALXN1215 40 mg/mL 製剤の組成

成分 (製剤処方濃度)	品質基準	機能	各バイアル容量当たりの含有量			
			0.30 mL	0.45 mL	0.70 mL	1.0 mL
ALXN1215 (40 mg/mL)	In-house	有効成分	12 mg	18 mg	28 mg	40 mg
150 mM 塩化ナトリウム (8.76 mg/mL)	USP, Ph. Eur., JP	浸透圧調 整剤	2.63 mg	3.94 mg	6.13 mg	8.76 mg
20.5 mM リン酸水素ナトリウ ム、7 水和物 (5.50 mg/mL)	USP, Ph. Eur.	pH buffer	1.65 mg	2.48 mg	3.85 mg	5.50 mg
4.5 mM リン酸二水素ナトリ ウム・1 水和物 (0.62 mg/mL)	USP, Ph. Eur.	pH buffer	0.19 mg	0.28 mg	0.43 mg	0.62 mg
水（注射剤用）	USP, Ph. Eur., JP	溶媒	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.

表 2.7.1.1.1.2-2 ALXN1215 100 mg/mL 製剤の組成

成分 (製剤処方濃度)	品質基準	機能	各バイアル容量当たりの含 有量
			0.80mL
ALXN1215 (100 mg/mL)	In-house	有効成分	80 mg
150 mM 塩化ナトリウム (8.76 mg/mL)	USP, Ph. Eur., JP	浸透圧調整剤	7.01 mg
20.5 mM リン酸水素ナトリウ ム・7 水和物 (5.50 mg/mL)	USP, Ph. Eur.	pH buffer	4.40 mg
4.5 mM リン酸二水素ナトリウ ム・1 水和物 (0.62 mg/mL)	USP, Ph. Eur.	pH buffer	0.50 mg
水（注射剤用）	USP, Ph. Eur., JP	溶媒	Q.S.

2.7.1.1.1.3 絶対バイオアベイラビリティ及び PK に影響を及ぼす製剤因子

臨床試験 5 試験（ENB-001-08、ENB-002-08/ENB-003-08、ENB-006-09/ENB-008-10、ENB-009-10 及び ENB-010-10）のデータを使用し、絶対バイオアベイラビリティ及び PK に影響を及ぼす製剤因子を評価した。

ENB-003-08 及び ENB-008-10 は、ENB-002-08 及び ENB-006-09 の継続投与試験として統合し、母集団 PK（Pop-PK）及び PK-PD 併合解析では 1 つの試験として扱った。本評価では、20 年 月までに得られたこれら 5 試験のデータを使用した。なお、いずれの試験でも ALXN1215 は、皮下（SC）に投与したが、ENB-001-08 及び ENB-002-08 試験では静脈内（IV）ボーラス投与も併せて行った。

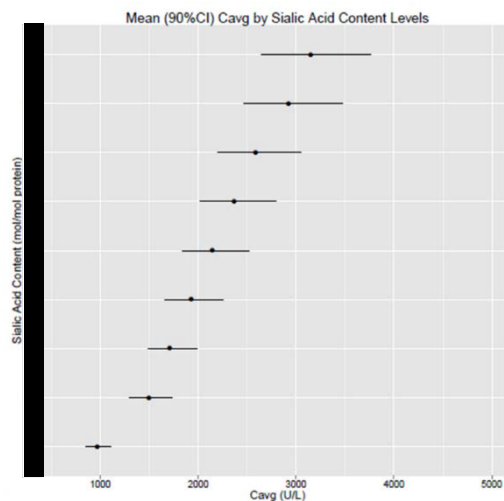
ENB-001-08 試験のデータを用いてノンコンパートメント解析で算出した 1 回目及び 3 回目の SC 投与時の ALXN1215 の絶対バイオアベイラビリティは、45.8～98.4%であった。また、全 5 試験のデータを用いた総シアル酸含量（TSAC）、体重及び免疫原性など他の共変量の影響を考慮に

入れた Pop-PK 解析による絶対バイオアベイラビリティは、XXXXXXXXXX スケールで製造した臨床試験用ロットでは、60.2% (95%CI : 56.7~63.8%) であった (2.7.2.3 項参照)。

ALXN1215 の比活性 (力価) は、XXXXXX ~ XXXXXX U/mg であり、いずれのロットも製剤規格に適合した。比活性は、Pop-PK モデルにおいて投与量 [用量 (mg/kg) × 活性 (U/mg)] で表される。ALXN1215 の PK 値は、活性 (U/L) で表した。ALXN1215 の TSAC (XXXXXX ~ XXXXXX mol/ mol たん白) 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 の曝露量も高かった。臨床試験で使用したロットでは、TSAC の値に対応して定常状態 (ss) の ALXN1215 曝露量 (Cavg,ss) に最大で約 3 倍の差が認められた (図 2.7.1.1.1.3-1 及び 2.7.2.3 項参照)。

また、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、製剤因子が及ぼす程度を明らかにした (図 2.7.1.1.1.3-2 及び 2.7.2.4 項参照)。

図 2.7.1.1.1.3-1 総シアル酸含量 (TSAC) が ALXN1215 曝露量 [活性 (Cavg, ss) で表した定常 (ss) 平均濃度の推定値] に及ぼす影響



最終 Pop-PK モデルのフォーマットで、Cavg,ss の平均値 (90% CI) の理論値を推定した。本 Pop-PK モデルの他の共変量は、2 mg/kg を週 3 回投与、体重 22.7 kg、ロットサイズ XXXXXXXXXX、免疫原性なし [抗薬物抗体 (ADA) 陰性及び中和抗体 (NAb) 陰性] に固定した。

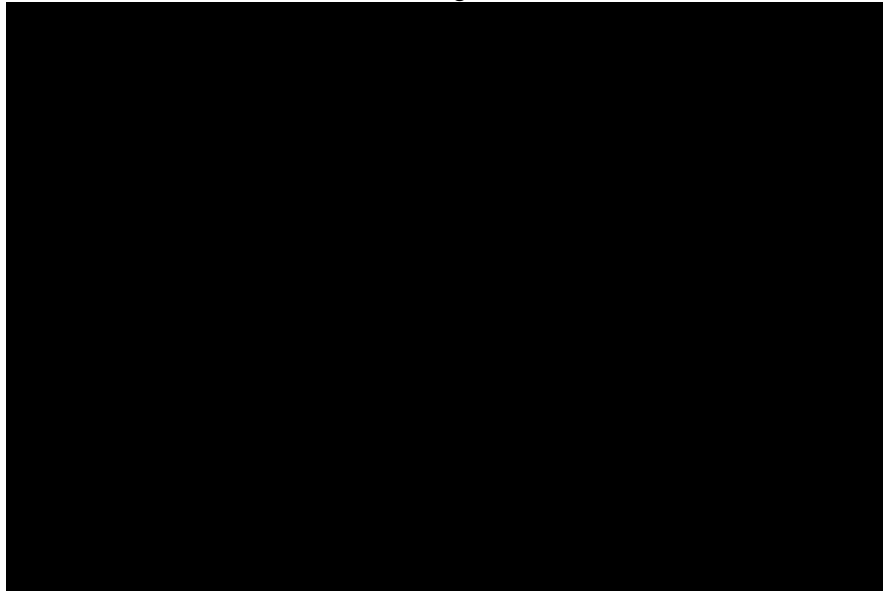
製剤因子である TSAC 及び比活性は設定された製剤規格の範囲内でロット間差があるため、モデルを使用したシミュレーション解析を実施し、曝露量の変動の程度及び有効性への影響を評価した。本シミュレーション解析の目的は以下の通りである。

- 1) TSAC 及び比活性の同時変動による曝露量への影響の評価法を開発すること。
- 2) 臨床試験で確認された曝露量 (有効性に関連) に基づき、製剤パラメータの変化に起因する曝露量の変化量を推定すること。

TSAC 値 XXXXXX ~ XXXXXX mol/mol たん白 (XXXXXX mol 間隔) 及び比活性値 XXXXXX ~ XXXXXX U/mg (XXXXXX U/mg 間隔) の組み合わせ、本シミュレーション解析に使用した。各 TSAC 値と比活性値の組み合わせにおいて、曝露量 (平均定常状態濃度) を Pop-PK モデルにより推定した。また、これらの結果を用いて、TSAC・比活性の変化と曝露量との関連性を三次元 (3D) 面として示すことができた。本シミュレーション解析のその他の条件としては、用量 6 mg/kg/週、体重 22.7kg 及び免疫原性反応が無いなどが含まれた。有効性を示す曝露量測定値範囲内の、製剤パラメータの変化による曝露量の変化量を評価するため、機能評価項目である 6 分間歩行テスト (6MWT) に関する薬物動態・薬力学 (PK-PD) に基づき、曝露量-応答シミュレーションを実施した。

図 2.7.1.1.1.3-2 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 C_{avg} 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、他の反応変数（血漿中 PPI、血漿中 PLP、X 線検査、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。

図 2.7.1.1.1.3-2 曝露量（ C_{avg} ）に対する製剤因子の影響



無毒性量 (NOAEL): 赤色の実線は、26 週間サル試験 (資料 2.6.4 項の表 2.6.4.8.4-1 参照); C_{avg} 5,190 U/L = AUC_{0-168h} ss 872,000 U·h/L/168h であり、点線は、シアル酸及び比活性の組合せから算出した $C_{avg,ss}$ (U/L) 値を表し、影付きの領域は、6MWT の改善を指標とした有効性が認められた曝露量 (C_{avg} 、全試験での範囲 = 284～2305 U/L) を表す。黒枠で囲まれた領域は、Alexion 社の ALXN1215 における TSAC (■～■ mol/mol たん白) 及び比活性 (■～■ U/mg) の CMC 規格範囲に相当する。

TSAC・比活性の各組み合わせに対応する $C_{avg,ss}$ 値 (第 3 次元のプロット) を点線で示す。TSAC 値の増加に伴い $C_{avg,ss}$ 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 $C_{avg,ss}$ 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 を上回るに 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、 C_{avg} 値 5190 U/L としてプロットした。また、図中の黒枠は、Alexion による TSAC (■～■ mol/mol たん白) 及び比活性 (■～■ 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 $C_{avg,ss}$ 最大値 (枠の右上角) は、およそ 4000 U/L であり、NOAEL を下回っている。

要約すると、

- 1) 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。
- 2) TSAC (■～■ mol/mol) 及び比活性 (■～■ 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/週で十分な有効性を示す曝露量をもたらす。そのため、臨床試験で観察されたように、機能改善によって 6MWT のベースラインから変化が見られ、有効性が示されたと考えられる。また、この曝露量範囲において、試験に参加し

た HPP 患者集団全体で他の反応変量（血漿中 PPi、血漿中 PLP、X 線検査、RGI-C、RSS 及び BOT-2）を指標とした有効性とも関連している。

- 3) 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。

2.7.1.1.1.4 相対バイオアベイラビリティの評価

ALXN1215 製剤は、すべての臨床試験で無菌水溶液として皮下投与された。同製剤は、承認後市販される予定である。臨床開発中、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 2.7.1.1.1.4-1 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 2.7.1.1.1.4-1 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

ALXN1215 製剤製造スケール	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 ^{b)} 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) 進行中の継続投与試験。

b) 進行中の試験。

製剤ロット間では、製剤の規格範囲内で TSAC 及び比活性に差がある。さらに、HPP 患者の体重及び免疫原性 [抗薬物抗体 (ADA) が、陽性 (ADA+) か陰性 (ADA-) か、及び中和抗体 (NAb) が陽性 (NAb+) か陰性 (NAb-) か] は時間で変動する。また、患者は、投与期間にわたって異なる用量及びレジメンを受けていた。Pop-PK 法では、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、2 つの製剤ロットスケール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。これは、2 つの製剤のロットスケール間で試験された HPP 患者のすべてにわたって 1 試験内の単純 PK 比較又は安全性/有効性の比較が ALXN1215 の PK を反映する因子の時間変動性や各試験での少ない患者数及び PK-PD データの不足によって不可能であったことに注目すべきである。表 2.7.1.1.1.4-2 は [REDACTED] から製造されたスケール製剤が対照となって [REDACTED] から製造されたスケール製剤に対する推定相対バイオアベイラビリティを表している [REDACTED] から製造されたスケール製剤に対する相対バイオアベイラビリティは、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 2.7.1.1.1.4-2 ████████ スケール製剤に対する ████████ スケール製剤の相対バイオアベイラビリテ
イの推定値

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 90% CI)
Scale = 	Scale = 	0.869 ^{a)} (0.800 to 0.943)

a) PK-PD 報告書 ([REDACTED] AXN100102, 20 [REDACTED]) から得られた結果。

2.7.1.1.2 分析法の一覧

ALXN1215の臨床開発においてHPP患者を対象とする臨床試験で使用した分析試験及び本モジュールに記載した分析法を、表 2.7.1.1.2-1 にまとめる。

表 2.7.1.1.2-1 分析法の一覧

分析対象 (マトリックス)	評価タイプ	分析法 1	分析法 2	分析法 3	参照項
ALXN1215 (血清)	薬物動態 (PK)	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	NA	2.7.1.1.3
PPi (血漿)	薬力学 (PD) マーカー	Enobia Pharma Inc. ^{c)}	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	NA	2.7.1.1.4
PLP (血漿)	薬力学 (PD) マーカー	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] (LC/MS/MS)	2.7.1.1.5
ADA: 抗薬物 抗体 (血清)	免疫原性	[REDACTED]	[REDACTED]	NA	2.7.1.1.6
NAb: 中和抗 体 (血清)	免疫原性	[REDACTED]	NA	NA	2.7.1.1.7

a) [redacted] の旧称は、[redacted] である。

b) の旧称は、である。

c) は、 の権利承継者である。

d) PLP 分析は、() (USA) を介して に外部委託された。

e) の旧称は、 である。

f) 〇〇〇〇の分析法〇〇〇〇を使用し、すべての試料を再分析・報告した。

NA = 該当しない。

特に、日本（ENB-010-XXXXXXXXXX、ENB-010-XXXXXXXXXX、ENB-010-XXXXXXXXXX、ENB-010-XXXXXXXXXX および ENB-010-XXXXXXXXXX）における臨床試験施設からの患者に対する試験サンプルの分析に利用した分析方法が、表 2.7.1.1.2-2 に示されている。

表 2.7.1.1.2-2 日本人患者 ENB-010-XXXXXXXXXX、ENB-010-XXXXXXXXXX、ENB-010-XXXXXXXXXX、
ENB-010-XXXXXXXXXX および ENB-010-XXXXXXXXXX からの試験サンプル分析法の一覧

分析対象 (マトリックス)	評価タイプ	分析法 1	分析法 2	分析法 3	参照項
ALXN1215 (血清)	薬物動態 (PK)	NA	XXXXXXXXXX XXXXXX	NA	2.7.1.1.3
PPi (血漿)	薬力学 (PD) マーカー	NA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	NA	2.7.1.1.4
PLP (血漿)	薬力学 (PD) マーカー	NA	NA	XXXXXXXXXX (LC/MS/MS)	2.7.1.1.5
ADA: 抗薬物 抗体 (血清)	免疫原性	NA	XXXXXX	NA	2.7.1.1.6
NAb: 中和抗 体 (血清)	免疫原性	NA	NA	NA	2.7.1.1.7

a) XXXXXXXXXX の旧称は、XXXXXXXXXX である。

b) XXXXXXXXXX の旧称は、XXXXXX である。

NA = 該当しない。

ALXN1215 活性を指標とした薬物動態 (PK) の評価は、同一の原理及び同様なプロセスの 2 方法を用いて行った ([2.7.1.1.3](#) 項参照)。薬力学 (PD) マーカー、PPi、PLP 及び抗薬物抗体 (ADA) の特性分析のための生体試料分析法は、順次改良された。改良の経緯については、[2.7.1.1.4](#) 項から [2.7.1.1.6](#) 項に記載した。

表 2.7.1.1.2-1 に示す通り、PK、PPi 及び PLP 試料の分析には、複数の方法を使用した。Pop-PK 及び統合 PK-PD 解析に異なる分析法から得たデータを使用するため、クロスバリデーション (PK、[2.7.1.1.3.10](#) 項参照) 及び同等性試験 (PPi、[2.7.1.1.4.8](#) 項参照) により分析法の同等性を評価した。PLP については、XXXXXXXXXX が以前の分析法を破棄したため、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の両法の同等性の検討は実施できなかったため、両分析法で得られたデータを使用した回帰/相関分析によりデータを比較した ([2.7.1.1.5.7](#) 項参照)。

PK 試料の分析には、異なる分析機関でそれぞれバリデートされた 2 法のうちの 1 法を使用した。分析法の移管時のクロスバリデーションは行わなかった。2 法で得たデータに差がないことを確認するため、回顧的なクロスバリデーションを実施した。両データは、米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンス³⁾及び欧州医薬品庁 (EMA) のガイダンス⁴⁾が要求する同等性を示した ([2.7.1.1.3.10](#) 項参照)。生体試料分析法が Pop-PK 解析において共変量でないことが確認された ([2.7.2.3](#) 項参照、[図 2.7.1.1.4.3-1](#)) ため、両法を使用して得た PK データは補正することなく、ALXN1215 の Pop-PK 解析及び統合 PK-PD 解析に使用した。

PPi 測定の前試料は 2 機関で分析したが、試料の分析法及び採取法に違いがあった ([2.7.1.1.4](#) 項参

照)。両機関で評価した結果、これらの分析法が同等であると結論付けられた (2.7.1.1.3.10 項参照)。したがって、両機関で分析された試料から得た PPi データを、PK-PD 有効性併合解析に使用した。

また、PLP 測定用試料は 2 機関 (■と■) 及び臨床試験施設と提携の現地機関により分析された (2.7.1.1.5 項参照)。■及び■の分析法により得たデータには、回帰相関性が確認された (2.7.1.1.5.7 項参照)。確認された相関関係を基に、■データを「■に対応するデータ」に補正して、統合 PK-PD 解析に使用した。現地機関で得られたデータは分析法に関する詳細な情報の報告がなく、■及び■の両法で得られたデータの同等性を確認できなかったため、PK-PD 有効性併合解析には使用しなかった。

酸による分解ステップを含む電気化学発光法 (ECL) を利用した ADA の分析法は、■においてバリデートした後、すべての試験試料の分析に使用した (2.7.1.1.6 項参照)。また、ADA による ALXN1215 の酵素活性阻害の評価には、バリデートされた抗 ALXN1215 中和抗体 (NAb) 分析法を用いた (2.7.1.1.7 項参照)。

上述の通り、生体試料中の PK、PPi、PLP 及び ADA の分析法は ALXN1215 の臨床開発期間中にそれぞれ発展した。日本人患者から採取したサンプルの分析に使用したこれらの方法は、現在のバリデートされた方法である。以下では、分析法の改善点、Alexion が報告に採用した方法、並びに Pop-PK 解析及び PK-PD 有効性併合解析への組み入れについて記載する。

2.7.1.1.3 PK 評価のための ALXN1215 活性分析法

2.7.1.1.3.1 概略

ALXN1215 の PK データは、■ [■、旧称 ■, USA] 及び ■ [■、旧称 ■, USA] の両機関の構成及び手順が同様の分析法で得た。両分析法のレトロスペクティブなクロスバリデーション (2.7.1.1.3.10 項参照) では、両法が FDA のガイダンス³⁾及び EMA のガイダンス⁴⁾が要求する同等性要件を満たすことが示された (■試験 ■)。生体試料分析法が Pop-PK 解析の共変量でないことが確認できた (2.7.2.3 項参照、図 2.7.1.1.4.3-1) ので、両法を使用して得た PK データを補正することなく、ALXN1215 の Pop-PK 解析及び統合 PK-PD 解析に使用した。日本人患者から採取したサンプルの分析に使用した PK 法は、■でバリデートされた現測定法である。

2.7.1.1.3.2 分析法の開発／導入の経緯

当初、ALXN1215 の分析法開発及び試料分析は■で実施 (20■年■月～20■年■月) した。その後、本法は■に移管 (20■年■月) され、改良後に再バリデーションされた。分析法の移管中、測定試料は■で保管され、■での分析が可能となった後に■に送付した。各分析法の手順及び性能の概略を、2.7.1.1.3.4～2.7.1.1.3.9 項に記載する。バリデーション及び試料分析に使用した ALXN1215 標準物質を、表 2.7.1.1.3.2-1 に示す。

表 2.7.1.1.3.2-1 バリデーション及び試料分析に使用した ALXN1215 標準物質

標準物質ロット ^{a)}	製造日	再分析日	比活性 (U/mg)	ロット使用期間	CRO	試験のタイプ
						分析法の移管とバリデーション
						バリデーション： ENB-001-08, ENB-002-08, ENB-003-08
						バリデーション： ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-006-09, ENB-008-10, ENB-010-10
						安定性評価及びクロスバリデーション： ENB-003-08, ENB-008-10, ENB-009-10, ENB-010-10
						クロスバリデーション

- a) [REDACTED]
- b) ロット [REDACTED]。ロット [REDACTED] の安定性試験は、それに対応する製剤 [REDACTED] ロット [REDACTED] を使用して実施した。
- c) Alexion 及び [REDACTED] は、対応する DP ロット [REDACTED] の比活性 [REDACTED] U/mg を適用した。
- d) [REDACTED]。ロット [REDACTED] の安定性試験は、それに対応する DP ロット [REDACTED] を使用して実施した。
- e) 分析証明書の比活性は、[REDACTED] U/mg であった。比活性 [REDACTED] U/mg は、[REDACTED] において、改良された分析法で再測定した結果である。

PK-PD 報告書 ([REDACTED] AXN100102, 20[REDACTED]) に記載された Pop-PK 解析及び統合 PK-PD 解析の全 PK 試料の内訳を表 2.7.1.1.3.2-2 にまとめる。PK 試料の大半 (73%) が、[REDACTED] 法により分析された。

表 2.7.1.1.3.2-2 及び で得られた PK データの一覧

臨床試験	法	法	合計
ENB-001-08	206	0	206
ENB-002-08/ENB-003-08	151	120	271
ENB-006-09/ENB-008-10	0	267	267
ENB-009-10	0	375	375
ENB-010-10	0	200	200
総数	357	962	1319
割合	27%	73%	100%

引用先：PK-PD 報告書 () AXN100102, 20) に記載されたデータ。

2.7.1.1.3.3 分析法の原理

ALXN1215 の分析法は、定常状態で分子 TNSALP 領域の触媒活性を利用して行う。定常状態での基質との反応速度は、下記のミカエリス-メンテン式により説明できる。

$$v = \frac{V_{\max} [S]}{K_M + [S]}$$

なお、 v は初期反応速度、 $[S]$ は初期基質濃度、 $V_{\max}$ は最大反応速度、 K_M は反応速度が $V_{\max}$ の 1/2 となる基質濃度に対応する定数。 $V_{\max}$ は、酵素濃度 (e_0) 及び触媒定数 k_{cat} に比例 ($V_{\max} = k_{\text{cat}} \times e_0$)。酵素飽和条件下では、 $[S]$ が K_M を大幅に上回り、初期反応速度 (v) は $V_{\max}$ に等しい。

$V_{\max}$ の測定値は、酵素濃度に正比例する。たん白濃度 (ng/mL) とその結果から換算した活性単位 (U/L) について、検量線を作成した。たん白質濃度 (ng/mL) を活性単位 (U/L) に換算する式は、以下の通り。

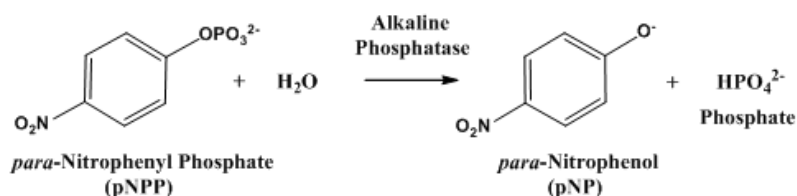
酵素活性 = 酵素濃度 × ALXN1215 の比活性

酵素活性 (U/L) = 酵素濃度 (ng/mL) × 比活性 (U/mg) × (1 mg/1,000,000 ng) × (1000 mL/L)

1 活性単位(U)は、1 分間に p-ニトロフェニルリン酸 (pNPP) から p-ニトロフェノール (pNP) 1 μmol を生成する速度に対応する。

基質の pNPP の飽和濃度 (1 mM) とし、観察期間中 $V_{\max}$ で反応を進めた。この酵素反応を、図 2.7.1.1.3.3-1 に図示する。分解生成物 (pNP) は、最大吸収波長が 405 nm の黄色物質である。

図 2.7.1.1.3.3-1 ALXN1215 活性分析の反応スキーム



2.7.1.1.3.4 が実施する ALXN1215 活性分析

は、ALXN1215 活性を 2 つのバージョンの分析法でバリデートしている。バージョン 1 ()

及び Rev.2 に記載) では、プレートの検量線用標準試料を使用しなかった (試験 VAL-2008-498VR 及び 試験 CB-001059 Amendment 1)。Rev. 2 (改訂 2) には、本分析法に関係しない変更 () が含まれる。

また、本法のバージョン 2 (Rev.3、 Rev.4 及び Rev.5 に記載) では、分析法の頑健性を改善するために検量線が追加された (試験 CB-001059 Amendment 3)。Rev. 4 及び 5 には、本分析法に関係のない変更 (バージョン 2 の Rev.3) が含まれる。試料の分析は の Rev.4 及び Rev.5 に従い実施した。

2.7.1.1.3.5 分析法

分析法バージョン 1 の測定範囲は、標準物質ロット を使用した場合、 ~ U/L (~ ng/mL) であった。また、試料の分析に使用した分析法バージョン 2 の検量線の範囲は、標準物質ロット を使用した場合、 ~ ng/mL (~ U/L) であった。検量線用標準試料は分析用希釈液 [ウシ血清アルブミン (BSA) を含む緩衝液 (C, pH) : mM , mM , mM , μM 及び mg/mL BSA] で調製した。

分析用希釈液で、一連の品質管理 (QC) 試料を調製した。これとは別に内因性アルカリホスファターゼ活性を加熱低下させた非働化血清を、試験試料と同様に分析用希釈液で希釈し、QC 試料を調製した。検量線用標準試料、QC 試料及び試験試料を含むすべての試料を、2 枚ずつのプレートに添加した。

基質混液 (1 mM の pNPP を含む分析用緩衝液) を添加することにより、反応を開始した。カイネティック測定では、ALXN1215 が pNPP を pNP に加水分解している間、37°C で吸収波長 (λ abs) 405 nm でプレートリーダーにより吸光度 (ミリ吸光度単位、mAbs) を測定した。カイネティックモードで測定し、30 秒間隔で 1200 秒 (20 分) 間データを取得し、最初にラグタイム 300 秒を設けた。V_{max} は、連続する 41 データポイントのうち 20 データポイントの線形により求めた。各検量線用標準試料での基質の変換率に基づき、V_{max} 対たん白質濃度の回帰曲線を作成した。QC 試料及び試験試料の V_{max} 値を同曲線から補間することにより、対応するたん白質濃度を求めた。

2.7.1.1.3.6 の分析法バージョン 1 のバリデーション (試験 VAL-2008-498VR)

本法バージョン 1 () では、検量線を使用したデータの補間を行わず、pNP の比吸光度 (ε_{405nm}) を適用し、以下のように V_{max} データを U/L に換算した。

$$\text{活性 (U/L)} = (V_{\max} \times \text{反応量}) / (\text{試料量} \times \epsilon_{405\text{nm}} \times l) = V_{\max} \times 1.002$$

ただし、1 は光路長。

バリデーションに用いた QC 試料の ALXN1215 濃度は 20、50 及び 80 ng/mL であり、それぞれ V_{max} 理論値 16、40 及び 62 mAbs/分に相当した。バリデーション報告書では濃度を ng/μL 単位で報告したが、本概要では統一のため ng/mL で表す。たん白質濃度単位のデータは、以下の式により、標準物質の比活性を用いて活性単位 (U/L) に換算した。

$$\text{活性 (U/L)} = [\text{補間後濃度の平均値 (ng/mL)}] \times [\text{標準物質又は本剤の比活性 (U/mg)}]$$

バリデーションのためのパラメータは、分析用希釈液の日間精度及び真度、ヒト血清の日間精

度、日内精度及び真度、回帰曲線の直線性、分析用希釈液の希釈直線性、定量範囲、感度並びに安定性であった。これらのパラメータの判定基準を、以下に詳述する。

- 日内精度、日間精度及び真度：精度 変動係数 (CV) $\leq 20\%$ 、真度 理論値の $100 \pm 20\%$ 以内。
- LLOQ (感度)：取得された試料データの決定係数 (R^2) が ≥ 0.99 。
- 直線性：加熱により非働化した血清試料を用い濃度 2~150 ng/mL に調製したとき、決定係数 (R^2) ≥ 0.95 の直線性。
- 定量範囲 (5~150 ng/mL 又は 4~116 mAbs/分で試験)：精度 $\leq 20\%CV$ 。得られる曲線の $R^2 \geq 0.95$ 。
- 分析用希釈液の希釈直線性：回収率が理論値の $100 \pm 20\%$ 以内。
- 安定性：回収率が 0 日目の結果の $100 \pm 20\%$ 以内。

バリデーションの結果、すべてのパラメータは、事前に設定された判定基準を満たした (表 2.7.1.1.3.6-1)。

表 2.7.1.1.3.6-1 の分析法バージョン 1 のバリデーション結果の一覧

分析パラメータ	結果概要				
方法	酵素活性試験法				
分析対象	ALXN1215 活性				
マトリックス	血清				
分析可能範囲	4 ~ 116 mAbs/min ^{a)} (5 ~ 150 ng/mL)				
感度 (LLOQ)	4 mAbs/min (5 ng/mL)				
QC1, QC2, QC3	16, 40, 62 mAbs/min (20, 50 and 80 ng/ml)				
QC 日内統計 (血清中)	レベル	活性 (mAbs/min)	濃度 (ng/mL)	精度 (% CV)	真度 (% Recovery)
	QC1	16	20	5.0	100.6
	QC2	40	50	0.9	102.5
	QC3	62	80	1.3	107.1
QC 日間統計 (血清中)	レベル	活性 (mAbs/min)	濃度 (ng/mL)	精度 (% CV)	真度 (% Recovery)
	QC1	16	20	3.5	87.5
	QC2	40	50	3.6	86.5
	QC3	62	80	4.8	89.7
QC 日間統計 (分析用希釈液中)	レベル	活性 (mAbs/min)	濃度 (ng/mL)	精度 (% CV)	真度 ^{b)} (% Recovery)
	QC1	16	20	4.3	88.1
	QC2	40	50	5.1	90.3
	QC3	62	80	4.1	93.5
安定性 (4°C)	最長 3 週間				
凍結/融解時の安定性	最大 3 サイクル				
凍結保存時の安定性	最長 3 週間 (-20°C)				
希釈直線性	最大 16 倍希釈				

- a) 1.6 mAbs/分 (2 ng/mL) でも感度基準に適合したが、この試料では回収率が理論濃度の 138%であったため、Alexion は 4.0 mAbs/分 (5 ng/mL) の感度を採用することにした。
- b) 分析用希釈液で調製した QC 試料の真度データは、バリデーション報告書 (VAL-2008-498VR) に提示しなかった。上記データは、バリデーション報告書に提示したデータから算出した。

2.7.1.1.3.7 ■■■ の分析法バージョン 2 のバリデーション(■■■ 試験 CB-001059 Amendment 3)

■■■ はバリデート済みの分析法バージョン 1 の分析性能をさらに改善するために、各アッセイプレート内の検量線を用いて試料の測定値を補間することにした。表 2.7.1.1.3.7-1 に示す通り、検量線用標準試料 15~100 ng/mL を調製し、各検量線用標準試料の $V_{\max}$ (mAbs/分) 対たん白質濃度の直線的回帰曲線を作成したことで、比吸光度を使用して得た測定値と比較して測定値のばらつきが減少した。2.7.1.1.3.7.2 項に記載した通り、分析法バージョン 2 の分析性能を、精度及び真度について確認した。

表 2.7.1.1.3.7-1 検量線用標準試料（標準物質ロット■■■）の濃度

検量線標準試料	濃度 (ng/mL)	活性 (U/L)
1	0.0	0.0
2	15.0	11.8
3	25.0	19.6
4	37.5	29.4
5	50.0	39.3
6	60.0	47.1
7	70.0	55.0
8	85.0	66.7
9	100.0	78.5

2.7.1.1.3.7.1 分析法

分析法バージョン 2 に変更はなく(2.7.1.1.3.5 項参照)、バージョン 1 との違いは検量線が追加したことのみであった。検量線は検量線用標準試料の $V_{\max}$ 対たん白質濃度のプロットからデータを線形回帰 ($y = ax + b$) により作成し、検量線からの補間によりすべてのデータを得た。分析法の変更は、■■■ Rev.3 及び分析法バリデーション報告書■■■ 試験 CB-001059 Amendment 3 に記載した。

2.7.1.1.3.7.2 精度及び真度

日間精度及び真度のさらなる評価からも検量線による補間の妥当性が明らかになった [表 2.7.1.1.3.7.2-1 並びに■■■ 試験 CB-001059 Amendment 3 (14.12.3.1、14.12.3 項及び表 2.7.1.1.3.11-1、表 2.7.1.1.3.11.2-1) 及び Amendment 4 (14.12.3.5 項から表 2.7.1.1.4.7-1、表 2.7.1.1.4.9-1)]。また、QC 試料の精度及び真度評価の結果、日間精度分析用希釈液で調製した場合は、判定基準 ($\leq 20\%CV$ 及び理論値の $100 \pm 20\%$ 以内) に適合したが、血清で調製した場合は、精度は判定基準 ($\leq 20\%CV$) に適合したが、真度は判定基準 (理論値の $100 \pm 20\%$ 以内) には適合しなかった。

無希釈の血清試料では、マトリックス効果のため真度が低下したと考えられるが、測定値は理論値の $100 \pm 30\%$ であり許容された。追加検討により、2 倍以上の希釈によって血清 QC 試料での真度が改善し、最小希釈倍率である 2 倍で回収率 $100 \pm 20\%$ の真度が得られることが分かった(■■■

試験 CB-001059 Amendment 3、14.12.3.2 項及び表 2.7.1.1.4.2-1)。実際の分析性能に則して QC 試料の判定基準の更新は行っていないが、試験試料の大多数は希釈して測定されていた。

表 2.7.1.1.3.7.2-1 ■■■ の分析法バージョン 2 のバリデーションの一覧

分析パラメータ	結果概要				
方法	酵素活性試験法				
分析対象	ALXN1215 活性				
マトリックス	ヒト血清				
分析可能範囲	10～100 ng/mL				
感度 (LLOQ)	10 ng/mL				
QC1, QC2, QC3	16、40 及び 62 mAbs/min (20、50 及び 80 ng/ml にそれぞれ相当)				
QC 日間統計 (ヒト血清中) (%)	レベル	活性 (U/L)	濃度 (ng/mL)	精度 (% CV)	真度 % 回収率
	QC1	15.4	20	4.4	74
	QC2	38.6	50	3.6	80
	QC3	61.7	80	2.8	80
QC 日間統計 (分析希釈液中) (%)	レベル	活性 (U/L)	濃度 (ng/mL)	精度 (% CV)	真度 % 回収率
	QC1	15.4	20	3.1	97
	QC2	38.6	50	5.1	98
	QC3	61.7	80	4.1	99
希釈直線性	最大 1000 倍 (分析希釈液中) (2.7.1.1.3.7.3 項参照)				

2.7.1.1.3.7.3 高希釈倍率での直線性

臨床試料中 ALXN1215 濃度を校正範囲内に収めるには、分析用希釈液で最高 1000 倍まで試料を希釈する必要があることが判明したため、個々の分析で、血清により試験試料と同一の希釈倍率で希釈した「試験内希釈 QC 試料」を調製し、その希釈直線性を評価した (■■■試験 CB001059 Amendment 3、14.12.3.4 項及び表 2.7.1.1.4.6-1)。その結果、1～1000 倍希釈により調製した QC 試料の 91%で、回収率が理論値の 100±20%以内であることが示された。これにより、分析用希釈液で希釈した ALXN1215 の直線性が確認され、高希釈された臨床試料の結果が許容可能であることが示された。

2.7.1.1.3.7.4 試験内 QC 試料での精度及び真度

分析法バージョン 2 の精度及び真度は、希釈液及び血清で調製した試験内 QC 試料のデータ解析でも支持された (■■■試験 CB-001059 Amendment 4 : 14.12.3.7 項及び表 2.7.1.1.4.9-1)。試験内 QC 試料は、臨床試料分析中に分析された QC 試料と定義した。収集された試験内 QC の 60 回分の測定データは、本分析法の精度及び真度が、全体として CV≤20%、回収率 100±20%以内であることを示した (表 2.7.1.1.3.7.4-1)。バリデーションデータから、本分析法が意図された目的に適用することが示された。本分析法のバージョン 2 は、臨床試験試料の分析に用いられた。

表 2.7.1.1.3.7.4-1 試験内 QC 試料分析の精度及び真度の一覧

QC 試料 (ng/mL)	希釈 QC (n=60)		血清 QC ^{a)} (n=60)	
	% CV	平均 % 回収率	% CV	平均 % 回収率
20	6.1	92	10.1	88
50	4.0	95	6.4	92
80	3.8	95	6.2	93

a) 試験試料の希釈と同様に、QC 試料を様々な希釈倍率で調製した。

2.7.1.1.3.8 実施の薬物動態分析 ()

で開発された本法バージョン 2 は に移管され、20 年 月にバリデートされた。

が実施した分析法 (PBA10-119.8 に記載) は、以下の点を除き、の分析法バージョン 2 と同様であった。1) QC 試料を健康人血清で調製し、-80°C で保存した。2) 分析用希釈液による QC 試料及び試験試料の最小必要希釈度 (MRD) が 10 倍とした。3) カイネティック測定では、ラグタイムを設けず、 V_{max} は全 41 データポイントの線形当てはめにより求めた。

バリデーションに使用した標準物質 2 ロット () 及び () を用いて調製した検量線用標準試料及び QC 試料を、表 2.7.1.1.3.8-1 及び

表 2.7.1.1.3.8-2 に示す。これら標準物質 2 ロットの同等性については、バリデーション試験で確認し、記録した (試験 、8.9 項及び 試験 Amendment 3、表 2.7.1.1.3.7-1 及び表 2.7.1.1.4.2-1)。

表 2.7.1.1.3.8-1 バリデーション用両標準物質で調製した検量線用標準試料の濃度及び対応する活性

検量線標準試料	たん白濃度 (ng/mL)	活性 (ロット) (U/L)	活性 (ロット) (U/L)
1	0.0	0.00	0.00
2	15.0	12.68	12.06
3	25.0	21.13	20.10
4	37.5	31.69	30.15
5	50.0	42.25	40.20
6	60.0	50.70	48.24
7	70.0	59.15	56.28
8	85.0	71.83	68.34
9	100.0	84.50	80.40

表 2.7.1.1.3.8-2 健康人血清で調製した QC 試料の濃度及び活性

QC レベル	たん白濃度 ^{a)} (ng/mL)	活性 ^{a)} (ロット [REDACTED]) (U/L)	活性 ^{a)} (ロット [REDACTED]) (U/L)
LC	300.0	253.50	241.20
MC	450.0	380.25	361.80
HC	750.0	633.75	603.00

a) QC 試料を本分析法の MRD まで希釈してから、プレートに添加した。

2.7.1.1.3.9 [REDACTED] の分析法のバリデーション ([REDACTED])

本法 ([REDACTED]) のバリデーションでは、日間精度、日内精度及び真度、感度、希釈直線性、選択性、全体的検量線解析並びに安定性などのパラメータを評価した ([REDACTED] 試験報告書 [REDACTED]、[REDACTED] Amendment 1、Amendment 2 及び Amendment 3)。判定基準は、以下のよう

に設定した。

- 日内精度、日間精度及び真度：精度 $\leq$ 20% CV、真度 相対誤差 (RE) $\pm$ 20%以内。
- LLOQ (感度)：精度 $\leq$ 20% CV、真度 $\pm$ 20% RE 以内。
- 検量線：精度 $\leq$ 20% CV (LLOQ では $\leq$ 25% CV)、真度 $\pm$ 20%RE 以内 (LLOQ では $\pm$ 25% RE 以内)。
- 選択性／特異性：10 ロット中 7 ロットの健康人血清で以下の基準を満たす。
 - 無希釈血清：逆算により求めた濃度 $<$ LLOQ。
 - ALXN1215 300 ng/mL 添加血清：精度 $\leq$ 20% CV、真度 $\pm$ 25% RE 以内
- 分析用希釈液で希釈した血清試料の直線性：精度 $\leq$ 20% CV、真度 $\pm$ 20% RE 以内。
- 安定性：精度 $\leq$ 20% CV、真度は、安定性規格結果の $\pm$ 20% RE 以内。

全ての結果が判定基準に適合した (表 2.7.1.1.3.9-1)。一覧また、以下の条件での安定性結果も判定基準に適合した。

- 凍結融解 6 サイクル以下
- 氷上で 6 時間以上
- 長期安定性：ALXN1215 常用原液 (0.967 mg/mL) は-70°C で最長 455 日間 (すなわち 15 ヶ月間)。

また、ALXN1215 はヒト血清中で-20°C 及び-70°C でそれぞれ最長 6 及び 9 ヶ月間安定であることが示された。全ての臨床試料 (2 試料を除く) は、血清中で ALXN1215 の安定性が確認されている期間内に分析された。この 2 試料のために、より長期の保存期間での安定性を確認する目的で追加的安定性評価を現在実施している。

表 2.7.1.1.3.9-1 ■■■■ の分析法のバリデーション結果 (■■■■) の一覧

パラメータ	結果概要			
方法	酵素活性試験法 (PBA10-119.8)			
分析対象	ALXN1215 活性			
マトリックス	血清			
検量線範囲	15 ～ 100 ng/mL			
最少必要希釈度 (MRD) での有効検量線範囲	150 ～ 1000 ng/mL			
感度 (LLOQ)	150 ng/mL [126.8 U/L (ロット ██████████), 120.6 U/L (ロット ██████████)]			
QC 日内統計	レベル	濃度 (ng/mL)	精度 (% CV)	真度 (as %RE)
	LLOQ	150	2.22	-2.41
	Low	300	1.33	-2.61
	Mid	450	3.15	-2.16
	High	750	2.20	-3.75
QC 日間統計	Low	150	7.19	3.95
	Mid	300	6.29	6.48
	High	450	4.79	2.21
融解マトリックス試料安定性	最長 6 時間 (湿った氷上)			
凍結/融解時の安定性	最大 6 サイクル			
凍結マトリックス試料の保存安定性	最長 9 ヶ月間 (-70°C) 最長 6 ヶ月間 (-20°C)			
Working Stock (0.967 mg/mL) の保存安定性	最長 15 ヶ月間 (-70°C)			
希釈直線性	最大 250 倍 (分析用希釈液中)			
選択性	10 ロットは全て判定基準に適合			
特異性	10 ロットは全て判定基準に適合			
投与後試料再分析 (2.7.1.1.3.11.2 項参照)	以下 3 臨床試験について 67 %以上の試料が適合と判定。 ENB-002-08, ██████████ ENB-006-09, ██████████ ENB-009-10, ██████████			

2.7.1.1.3.10 ALXN1215 活性の両分析法のクロスバリデーション

〇から〇にALXN1215のPK分析法を移管する際に、Enobiaは両機関の分析法の同等性を正式に検討しなかった。Alexionは、両分析法の回顧的クロスバリデーションを要請し、〇及び〇は20〇〇年〇月に各々の方法によりクロスバリデーションを実施した。〇では、クロスバリデーションの前にシステム適合性試験を実施した（〇試験CB-001059 Amendment 2）。両機関／方法によるQC試料及び試験試料の分析結果を、〇試験〇に詳述する。

- 1) ALXN1215 臨床試験から得た投与後試料のうち、試料安定性データがある 51 試料。
- 2) プールされた健康志願者の血清に、種々の濃度で ALXN1215 を添加した 30 試料。

$$\left(\frac{\text{〇〇〇〇}}{\text{〇〇〇〇} \text{ 及び } \text{〇〇〇〇} \text{ の平均値}} \right) \times 100\%$$

表 2.7.1.1.3.10-1 クロスバリデーション結果の概要： 及び の分析法

試料	分析した 総試料数	差が認められ なかった試料 数	差が認められ た試料数 ^{a)}	差が 30%以下 の試料数	差が 30%以 下の試料の 割合	判定
投与後試 料	51	5	46	43	93	適合
QC 試料	30	3	27	25	93	適合
総計	81	8	73	68	93	適合

2.7.1.1.3.11 臨床試験報告書における分析法の一覧

ALXN1215 臨床試験の検討項目に含まれる薬物動態に関する分析法の関連情報、精度等（検量線用標準試料及び品質管理試料等）の一覧を表 2.7.1.1.3.11-1 に示す。

表 2.7.1.1.3.11-1 PK 分析の一覧

臨床試験プロトコール番号	実施機関	実施機関試験番号	報告日	分析日	検量線標準試料及び QC 試料のまとめ ^{a)}	分析結果のまとめ
ENB-001-08					Summary Tables from Amendment 1: STD: Table 2 QC: Tables 3 and 4 Report Text from Amendment 1: Section 11	Summary Table from Amendment 1: Table 7
ENB-002-08/ ENB-003-08					Summary Tables: STD: Table 2 QC: Tables 3 and 4 Report Text: Section 11	Summary Table: Table 6
ENB-002-08					Summary Tables: STD: Table 3 QC: Table 4 Report Text: Sections 9.2 and 9.3	Summary Table: Table 1
ENB-003-08					Summary Tables: STD: Tables 3 and 4 QC: Tables 5 and 6 Report Text: Sections 9.2 and 9.3	Summary Table: Table 1
ENB-006-09					Summary Tables: STD: Table 3 QC: Table 4 Report Text: Sections 9.2 and 9.3	Summary Table: Table 1
ENB-009-10					Summary Tables: STD: Tables 3 QC: Tables 4 Report Text: Sections 9.2 and 9.3	Summary Table: Table 1

臨床試験プロトコル番号	実施機関	実施機関試験番号	報告日	分析日	検量線標準試料及び QC 試料のまとめ ^{a)}	分析結果のまとめ
ENB-010-10					Summary Tables: STD: Tables 3 and 4 QC: Tables 5 and 6 Report Text: Sections 9.2 and 9.3	Summary Table: Table 1

a) 特に明記しない限り、表及び項は報告書の初版について記載したものであり、報告書の改訂版について記載したものではない。

b) このレポートで利用可能なデータのうち、臨床薬理データ解析 (2.7.2 項) は、20 年 月 日までに収集されたサンプルからのデータを含む日本人患者 ENB-010-、ENB-010-、ENB-010-、ENB-010- および ENB-010- を除いて 20 年 月 日までに採取されたサンプルに基づいている。

STD—検量線用標準試料

2.7.1.1.3.11.2 投与後試料の再分析

各臨床試験で実施された投与後試料の再分析（ISR）結果は、以下の █████ 試験報告書に記録された。

- ENB-002-08、████ 試験番号 █████ (9.5 項及び表 7)
- ENB-006-09、████ 試験番号 █████ (9.5 項及び表 6)
- ENB-009-10、████ 試験番号 █████ (9.5 項及び表 6)

ISR が適合と判定されるには、試験試料の 67%以上で、元の結果と ISR の結果の差 (%) が 30% 以下でなければならないが、全 3 試験の ISR 評価は適合と判定された (表 2.7.1.1.3.11.2-1)。

表 2.7.1.1.3.11.2-1 █████ で実施した ISR の一覧

臨床試験番号	対象母集団	試験試料総数	再分析試料数	元の分析結果との差が 30%以下であった再分析試料数 ^{a)}
ENB-002-08	乳幼児	56	20	20
ENB-006-09	小児	184	20	20
ENB-009-10	成人	375	40 ^{b)}	27

a) 元の結果と ISR の結果が共に LLOQ 以下の試料も含む。

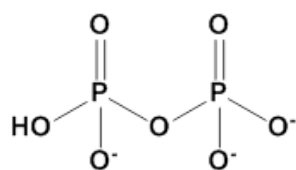
b) 39 の試料から ISR の結果が得られた。1 つの試料で定量上限を上回った。

2.7.1.1.4 PPI 定量法

TNSALP は PPI および複数の内因性物質を加水分解するため、PPI は ALXN1215 臨床試験で PD バイオマーカーとして分析された。Enobia はこの PD バイオマーカーを評価するため定量法を開発し、バリデートせず使用した。

その後、定量法の性能の綿密で経時的なモニタリングのため、引き続き █████ (████, CANADA) で PPI 定量法のバリデーションを実施して、進行中の臨床試験から試料分析に本法を用いた。PPI の構造を図 2.7.1.1.4-1 に示す。

図 2.7.1.1.4-1 PPI の構造



Pyrophosphate (PPI)

2.7.1.1.4.1 概略

臨床試験 (ENB-001-08、ENB-002-08/ENB-003-08、ENB-006-09/ENB-008-10 及び ENB-010-10) から得た試料は、以下に示す 3 通りの試料採取法及び 2 通りの PPI 分析法 (Enobia 及び █████) で測定された。

- 試料採取法 1 (SC1) : レバミゾールを使用せずヘパリンリチウム (LiH) 中に血液を採取し、血漿を分離

- 試料採取法 2 (SC2) : K₂EDTA を用いて血液を採取し、採取直後 (2 分以内) にレバミゾール (最終血中濃度:10 mM 及び 20 mM) を手作業で添加
- 試料採取方法 3 (SC3) : K₂EDTA、レバミゾール入りバキュテナーを使用して血液を採取し、血漿を分離

ENB-009-10 試験では、すべての血漿試料を SC3 法で採取し、XXXXXXXXXX で分析した。

なお、Alexion は PK-PD 有効性の併合解析には、SC3 法で採取した試料の PPi データのみを使用した。日本人患者からのサンプルは、SC3 を使用して収集し、検証された方法を使用して XXXXXXXXXX で分析した。

2.7.1.1.4.2 PPi 定量法開発の経緯

Enobia は、Cheung CP らの方法⁵⁾に基づき、血漿中の PPi 測定用の分析法を開発した。正式なバリデーションは実施せず、2008 年から 2011 年まで、本分析法を試料分析に使用した。2010 年後半に、本法は XXXXXXXXXX に移管され、そこで変更を加えられた後、バリデートされた。

SC3 法 (2.7.1.1.4.1 項参照) で採取し、両機関で分析された試料を使用し、分析法の同等性評価が実施された。その結果から、これらの分析法が同等であると結論付けられた (Enobia の PPi 分析法比較及び XXXXXXXXXX 試験 XXXXXXXXXX で報告)。

表 2.7.1.1.4.2-1 では、全試験の PPi データを採取法別 (SC1~3) にまとめ、PK-PD 報告書 (XXXXXXXXXX AXN100102, 20 XXXXXX) に記載された PK-PD 併合解析でのデータの取り扱いを示す。得られた PPi データ全体の 86% が PK-PD 併合解析に組み入れられ、14% が除外された。

表 2.7.1.1.4.2-1 全試験の PPi データ

	Enobia での分析			XXXXXXXXXX での分析	合計 サン プル 数	PK-PD 解析 に利用可能 なサンプル 数 ^{a)}
臨床試験	SC1 (Lithium Heparin w/o Levamisole)	SC2 (K ₂ EDTA, Levamisole Added Manually)	SC3 (K ₂ EDTA, Levamisole in Vacutainer)	SC3 (K ₂ EDTA, Levamisole in Vacutainer)		
ENB-001-008	27	22	0	0	49	0 (0%)
ENB-002-08 /ENB-003-08	2	34	85	19	140	104 (74%)
ENB-006-09/EN B-008-10	0	0	96	36	132	132 (100%)
ENB-009-10	0	0	0	158	158	158 (100%)
ENB-010-10	0	0	18	101	119	119 (100%)
総数	29	56	199	314	598	513(86%)
割合	5%	9%	33%	53%	100%	86%
採用/除外	除外 ^{b)}	除外 ^{c)}	採用	採用		

a) 表の最後の行に記載されているように、いくつかのサンプルは、分析的理由 (不適切なマトリックス) により除外した。

b) 除外、不適切なマトリックス、ヘパリンリチウム。

c) 除外、不適切なマトリックス、レバミゾールを手動で追加。

出典 : PK-PD 報告書 (XXXXXXXXXX AXN100102, 20 XXXXXX) に記載されたデータ。

また [REDACTED] は、バリデートした PPI 定量法を使用して血漿中 PPI の基準範囲を設定した ([REDACTED] 試験 [REDACTED])。本試験で設定された基準範囲を表 2.7.1.1.4.2-2 にまとめる。

表 2.7.1.1.4.2-2 [REDACTED] が設定した PPI の基準範囲

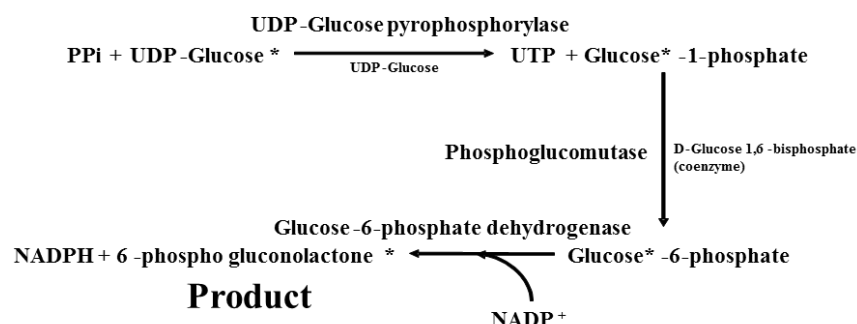
分類	年齢	試料数(N)	基準範囲 ^{a)} (μM)
乳幼児及び小児	<12	100	1.33 - 5.71
青少年	13-18	120	<0.75 - 4.78
成人	>18	120	1.00 - 5.82

d) 範囲は、2.5～97.5 パーセンタイルに相当する。

2.7.1.1.4.3 PPI 定量法の原理

本定量法は、Cheung CP らの方法⁵⁾に基づいた特異的酵素触媒反応を応用し、図 2.7.1.1.4.3-1 に示した放射性同位元素標識体を利用した 3 ステップで定量する。最初の標識化反応とそれに続く反応により、可逆反応が平衡状態に達し、当量の生成物が生じる。

図 2.7.1.1.4.3-1 PPI 定量法の反応スキーム



ステップ 1：トリチウム標識したグルコース（以下、グルコース*および G*）含むウリジン二リン酸 [³H]-グルコース（UDP-G*）に、UDP-グルコースピロホスホリラーゼ（UDP-G-PP）酵素が結合し、ピロリン酸（PPI）分子からリン酸を 1 つ取り、グルコース*-1-リン酸（G*-1-P）を生成する。続く 2 つの反応（ステップ 2 及び 3）では、可逆的平衡状態から当量の生成物の生成にシフトする。

ステップ 2：D-グルコース 1, 6-二リン酸を補基質として使用し、ホスホグルコムターゼにより G*-1-P をグルコース*-6-リン酸（G*-6-P）に変換する。

ステップ 3：補因子として NADP⁺を使用し、グルコース-6-リン酸（G-6-P）デヒドロゲナーゼにより、G*-6-P を 6-ホスホグルコノラクトン*に変換する。

反応混合液を活性炭で処理し、余分な未反応 UDP-G*を吸着する。遠心分離後、上澄液中の 6-ホスホグルコノラクトン*のシンチレーション計数法により分析した。

2.7.1.1.4.4 Enobia の PPI 定量法

PPI（Sigma-Aldrich, St. Louis, MO）の検量線は、PPI 濃度ゼロ（0.0 μM）及び 0.625 μM から 8.75

μM までの 6 濃度を用い、一方、QC 試料には濃度 1.25、3.75 及び 8.0 μM を調製した。検量線用標準試料及び QC 試料を超純水に添加し、それを血漿に加えた。

試験試料は、内在する ALXN1215 の触媒活性を不活性化し PPi の加水分解を阻害するため、血漿マトリックス（検量線および QC 用）及び試験試料を、定量前に 65°C で 10 分間熱処理した。

UDP-G-PP (0.00118 U/μL)、ホスホグルコミターゼ (0.0 U/μL)、G-6-P デヒドロゲナーゼ (0.00348 U/μL) のほか、補基質として UDP-G* (約 6.56 μM、0.00017 μCi/μL)、D-グルコース 1,6-二リン酸 (16.17 μM)、NADP⁺ (3.48 μM) を 0.5 M トリス-酢酸緩衝液 (pH 8.0) に加え、反応用混合緩衝液（反応用混合液）を調製した。

検量線用標準試料、QC 試料及び試験試料を反応用混合液に加え、反応を開始してインキュベートした後、3%の活性炭を加え未反応の UDP-G* を吸着させた。遠心分離により活性炭を分離し、上澄液をシンチレーションカクテルに加えた。放射能を、カウント数毎分 (CPM) 単位で 1 分間測定した。また、バックグラウンド測定として、UDP-G-PP を含まない反応混合液でも、0 μM 及び 8.75 μM の検量線用標準試料、並びに QC 試料と試験試料を測定した。このバックグラウンド測定値で、検量線用標準試料、QC 試料及び試験試料の測定値を補正した。また、検量線用標準試料及び QC 試料の測定値は、それらの調製に使用した血漿プールの内因性 PPi 含量でも補正した。

バックグラウンド値により補正した検量線用標準試料の測定値を用い、放射能 (CPM) 対 PPi 濃度 (μM) の重み付けのない線形回帰曲線を作成した。QC 試料及び試験試料の PPi 濃度は、検量線から補間して求めた。

上述のとおり、Enobia は定量法のバリデーションを行っていないため、██████ において分析法のバリデーションの一環として、試料中 PPi の安定性が正式に評価された。Alexion は、分析法の原理及びマトリックスが同一であるため、██████ の安定性データを用いて Enobia で分析された試料の安定性を確認しているとしても問題ないと考えた。よって Enobia では、██████ で安定性が確認された保存期間及び取扱いの許容範囲内で、すべての試験試料の分析を行った (2.7.1.1.4.6 項参照)。

2.7.1.1.4.5 ████████ の定量法 (██████ 試験 315267)

検量線には、PPi 濃度 0.0 μM 及び 0.75~12 μM までの 8 濃度の PPi 水溶液を調整した。既知 PPi 濃度 1.25、5.0 及び 9.0 μM の QC 試料は、レバミゾール含有ヒト血漿で調製し、-80°C で保存したものをその都度使用した。

Enobia と ████████ との分析法の違いは、Enobia では試料及び内因性マトリックスの調製で、熱による不活性化ステップを設けていたが、██████ で不要であることが確認されたため、省略された。また、UDP-G-PP を含まない反応についてのバックグラウンド補正も不要であることが確認され、省略された。また、シンチレーションカクテルの量の変更、計測時間の変更 (1 分間から 2 分間に延長) などの軽微な変更が行われた。

2.7.1.1.4.6 ████████ の PPi 定量法のバリデーション

██████ の分析法 (AP.315267.PPL.14) のバリデーションで評価したパラメータは、特異性、選択性、検量線、日内精度、日間精度、真度、希釈直線性、並びに溶血や脂肪血症の測定への影響であった。すべての結果 (表 2.7.1.1.4.6-1 に要約) は、事前に設定された判定基準を満たしたが、溶血度が H++以上の試料は、基準を満たさなかったため報告しなかった。これらのパラメータの

判定基準は、下記のとおりである。

- 検量線 (0.75~12 μM) : 検量線用標準試料の精度 $\leq 20\%$ CV (LLOQ と ULOQ では $\leq 25\%$ CV)、真度 理論値の $100 \pm 20\%$ 以内 (LLOQ と ULOQ では理論値の $100 \pm 25\%$ 以内) および相関係数 (r) ≥ 0.99 。
- 日内精度、日間精度、真度 : 精度 $\leq 20\%$ CV (LLOQ と ULOQ では $\leq 25\%$ CV)。真度 理論値の $100 \pm 20\%$ 以内 (LLOQ と ULOQ では理論値の $100 \pm 25\%$ 以内)。
- 最終目標濃度 5 μM となるよう PPI を添加したヒト血漿 (K_2EDTA) で評価された選択性 : 10 ロット中 8 ロット以上で、精度 $\leq 20\%$ CV、真度 理論値の $100 \pm 20\%$ 以内。
- 希釈直線性 : 精度 $\leq 20\%$ CV、真度理論値の $100 \pm 20\%$ 以内。
- 溶血 : 溶血試料 3 つのうち 2 つで、回収率が対照試料の $100 \pm 25\%$ 以内。
- 脂肪血症 : 脂肪血症試料 3 つのうち 2 つで、回収率が対照試料の $100 \pm 25\%$ 以内。

ヒト試料中での安定性評価では、低濃度 (1.25 μM) 及び高濃度 (9.00 μM) の QC 試料を使用し、試料の処理時及び保存時の安定性を確認した。安定性の判定基準に適合するには、指定された安定性対照の結果との差が 25% として評価したが、ヒト血漿中の PPI は、以下の条件下で安定であることが示された。

- 室温で最長 6 時間、及び 4°C で最長 24 時間。
- -80°C 冷凍庫に保存し、凍結融解を最大 5 サイクル。
- -80°C 冷凍庫で最長 128 日間、及び -20°C 冷凍庫で最長 194 日間保存後 -80°C 冷凍庫に移して最長 121 日間。
- 4°C で最長 2 週間保存後、-20°C で最長 61 日間、それから -80°C へ移して最長 71 日間。
- 4°C で最長 2 週間保存後、-20°C で最長 152 日間、それから -80°C で最長 35 日間。
- 4°C で最長 2 週間保存後、-20°C で最長 210 日間、-80°C で最長 34 日間。
- -80°C 冷凍庫で最長 205 日間。

ALXN1215 (最高 7500 U/L) を含むヒト血漿中の PPI は、-80°C で約 96 時間、及び -20°C で最長 189 日間、及び -80°C でさらに 124 日間保存しても、安定であることが示された。

PPI 原液 (10 mM) は、4°C で最長 296 日間安定であることが示された。

表 2.7.1.1.4.6-1 バリデーション結果の一覧

パラメータ	結果概要			
分析法	酵素カップリング法 (AP.315267.PPL.14)			
分析対象	無機ピロリン酸 (PPi)			
マトリックス	K ₂ EDTA 血漿 (レバミソール含有)			
検量線範囲	0.75 ~ 12.00 µM			
LLOQ-1 及び -2	0.75 及び 0.99 µM			
ULOQ	11.99 µM			
Low, Mid, High QC	1.24, 4.99, 8.99µM			
QC 日内統計 ^{a)}	レベル	濃度 (µM)	精度 (% CV)	真度 (% 回収率)
	LLOQ-1	0.75	0.0-17.0	78.2-114.2
	LLOQ-2	0.99	3.9-34.5 ^{b)}	80.1-122.9
	Low	1.24	1.4-5.4	87.4-110.8
	Mid	5.00	0.6-9.9	98.1-117.0
	High	9.00	1.2-9.6	99.2-121.5 ^{c)}
	ULOQ	12.00	0.7-6.4	102.1-124.4
QC 日間統計	レベル	濃度 (µM)	精度 (%CV)	真度 (% recovery)
	LLOQ-1	0.75	12.7	104.1
	LLOQ-2	0.99	14.6	104.0
	Low	1.24	9.9	101.5
	Mid	5.00	8.0	109.3
	High	9.00	7.4	108.9
	ULOQ	12.00	8.1	114.1
融解マトリックス試料安定性	室温で最長 6 時間、4°C で最長 2 週間			
凍結/融解時の安定性	最大 5 サイクルまで			
凍結マトリックス試料保存安定性 ^{d)}	最長 194 日間 (-20°C)			
	最長 205 日間 (-80°C)			
希釈直線性	最大 4.29 倍希釈 (超純水中)			
特異性	個別ドナーからの 10 ロット試料の回収率は判定基準に適合			
溶血	H++ ^{e)} 以下の溶血度試料は判定基準に適合			
脂肪血症	全ての程度の脂肪血症試料は判定基準に適合			

- a) アッセイ内の記述範囲は、6 回以上の測定で得られた測定値を代表する。
b) 1 回の測定で、ばらつきが大きかった (CV=34.5%)。この値を除外した結果は、3.9~9.5%である。
c) 6 回のアッセイ内測定値のうち 5 回分が判定基準 80~120%に適合した。
d) 追加的安定性評価については、2.7.1.1.4.6 項に記載した。
e) 血度の影響は、なし(N)から最高 (H+++)までの範囲で評価した。溶血度 (N~H+++) の異なる試料は [REDACTED] ([REDACTED]) から購入した。

2.7.1.1.4.7 臨床開発中の試料採取法の変遷

ENB-001-08（最初の臨床試験）では手順書に従い、SC1 法で PPI 分析用の臨床試料を採取（20 年 月 日～ 月 日）していたが、SC1 法を使用した場合、試験試料に含まれる ALXN1215 が PPI を加水分解するため、PPI が過少検出される可能性が出てきた。その後、血液採取法を SC1 法から、血液試料採取直後 2 分以内に TNSALP 阻害薬レバミゾールを加える SC2 法に変更した（20 年 月 日～20 年 月 日）。さらに、20 年 月 日以降の臨床試験（ENB-006-09、ENB-008-10、ENB-009-10、ENB-010-10）では、予めレバミゾールの入ったバキュテナーを使用する SC3 法により血液試料を採取した。試料採取の方法を表 2.7.1.1.4.7-1 に記載する。

表 2.7.1.1.4.7-1 PPI 定量用血漿採取法

臨床試験番号	試料採取法	マトリックスの妥当性 (Yes/No)
ENB-001-08	SC1	No
	SC2	No
ENB-002-08	SC2	No
	SC3	Yes
ENB-003-08	SC2	No
	SC3	Yes
ENB-006-09 ENB-008-10 ENB-009-10 ENB-010-10	SC3	Yes

2.7.1.1.4.8 Enobia 及び の PPI 測定方法の同等性試験

Enobia で使用した分析法 1 と でバリデートした分析法 2 との同等性試験を、20 年 月から 20 年 月まで実施した。この結果から、両測定法で得られる測定値が同等であることが示され、試料の 95.8%（24 試料中 23 試料）で、差が±25%以内であった。本同等性試験の結果は、試験 315305 及び Enobia PPI 分析法比較（20 年 月 日）で報告した。結果を表 2.7.1.1.4.8-1 にまとめる。

表 2.7.1.1.4.8-1 Enobia と ■■■ の分析法を比較した同等性試験の結果の一覧

実施施設	実施施設及び分析方法	分析試料数 ^{a)}	分析法間での差が 30%以下であった試料の割合%
Enobia	Enobia - Methods 1 及び 2	8 ^{b)}	100%
Enobia / ■■■	Enobia – Method 1	13 ^{c)d)}	92.3%
	■■■ Method 2		
Enobia / ■■■	Enobia – Method 2	3 ^{e)}	100%
	■■■ Method 2		
総合的比較結果		24	95.8%

- a) 評価したすべての血漿試料は、SC3 により採取した。
- b) 3 つの異なる血漿プールの試料と、1 つの血漿プールに PPI を添加した 5 つの QC 試料。
- c) 健康人から SC3 により採取した 10 ロットの血漿。
- d) ENB-003-08 及び ENB-010-10 試験で採取した、7 つの血漿試料。■■■ 及び Enobia の一方又は両方の試料 4 つで、LLOQ を下回る濃度が報告された。これら 4 つの試料については、差 (%) を求めなかった。
- e) ■■■ で SC3 により採取したヒト血漿で 3 濃度を調製し、盲検下で Enobia に送付された PPI QC 試料。これらの試料は、両機関で測定した。

2.7.1.1.4.9 臨床試験報告書に関する分析の一覧

ALXN1225 臨床試験の評価項目として実施した PK 試料分析、検量線用標準試料及び品質管理試料の一覧を表 2.7.1.1.4.9-1 に示す。

表 2.7.1.1.4.9-1 PPI 定量法の一覧

臨床試験プロトコル 番号	実施機関	実施機関試験 番号	報告日	分析日	検量線標準試料及び QC 試料のま とめ ^{a)}	分析結果のまとめ
ENB-002-08/ ENB-003-08	Enobia ^{b)}				Summary Tables: STD: Table 3 QC: Table 4 Report Text: STD: Section 6.1 QC: Section 6.2	NA
ENB-003-08					Summary Tables: STD: Table 1 QC: Table 2 Report Text: STD: Section 13.1 QC: Section 13.2	Summary Table: Table 3 Report Text: Section 13.3
ENB-006-09/ ENB-008-10	Enobia ^{b)}				Summary Tables: STD: Table 2 QC: Table 3 Report Text: STD: Section 6.1 QC: Section 6.2	NA

臨床試験プロトコル 番号	実施機関	実施機関試験 番号	報告日	分析日	検量線標準試料及び QC 試料のま とめ ^{a)}	分析結果のまとめ
ENB-008-10	■	■			Summary Tables: STD: Table 1 QC: Table 2 Report Text: STD: Section 13.1 QC: Section 13.2	Summary Table: Table 3 Report Text: Section 13.3
ENB-009-10	■				Summary Tables: STD: Table 1 QC: Table 2 Report Text: STD: Section 13.1 QC: Section 13.2	Summary Table: Table 3 Report Text: Section 13.3
ENB-010-10	Enobia ^{b)}				Summary Tables: STD: Table 2 QC: Table 3 Report Text: Section 6 Section 6 Section 6	NA

臨床試験プロトコル 番号	実施機関	実施機関試験 番号	報告日	分析日	検量線標準試料及び QC 試料のま とめ ^{a)}	分析結果のまとめ
ENB-010-10	■				Summary Tables: STD: Table 1 QC: Table 2 Report Text: STD: Section 13.1 QC: Section 13.2	Summary Table: Table 3 Report Text: Section 13.3

- a) 表及び項は報告書の初版について記載したものであり、報告書の改訂版について記載したものではない。
- b) Enobia の報告書は、Alexion 名義で作成し、完成させた。
- c) このレポートで利用可能なデータのうち、臨床薬理データ解析（[2.7.2](#) 項）は、20■年 ■月 ■日までに収集されたサンプルからのデータを含む日本人患者 ENB-010-■、ENB-010-■、ENB-010-■、ENB-010-■ および ENB-010-■ を除いて 20■年 ■月 ■日までに採取されたサンプルに基づいて
いる。

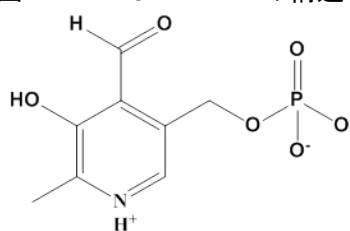
NA:なし。
STD:検量線用標準試料

2.7.1.1.5 PLP 定量法

PLP（ピリドキサル 5'-リン酸）は、TNSALP の内因性基質であり、ALXN1215 の PD バイオマーカーとして測定した。

本 PD バイオマーカーを評価には、[REDACTED]（[REDACTED] USA）が開発した CLIA 放射酵素測定法（REA）を用いた。本法の開発は、[REDACTED]（[REDACTED] USA）を介して [REDACTED] に委託された。分析性能を経時的に厳密にモニタリングするため、引き続き PLP の液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC/MS/MS）を [REDACTED] でバリデートし、進行中の試験で得た試料の分析に使用した。PLP の構造を図 2.7.1.1.5-1 に示す。

図 2.7.1.1.5-1 PLP の構造



Pyridoxal 5'-Phosphate (PLP)

2.7.1.1.5.1 概略

PLP 測定の試料は、2 つの主要機関（[REDACTED] 及び [REDACTED]）並びに複数の現地機関で実施した。[REDACTED] と他機関との間の分析法の同等性は、20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月に [REDACTED] が本分析法を破棄したため、実施できなかった。したがって、[REDACTED] の分析法で得たデータから「[REDACTED] 同等」値への変換は、[REDACTED] の REA 及び [REDACTED] の分析法で得たデータを回帰／相関分析で比較した（2.7.1.1.5.7 項に記載）。よって、PK-PD 有効性併合解析では、両機関（[REDACTED] と [REDACTED]）のデータセットを使用した。日本人患者から得られた試験サンプルのみ [REDACTED] で分析した。以下の項では、様々な分析法／分析業者から得られた PLP データセットを使用するために、Alexion がとった方法を詳述する。

- 1) PK-PD 有効性併合解析では、PLP 測定用試料が両機関で分析されていた場合、[REDACTED] のデータを使用。
- 2) [REDACTED] のデータしか利用できない場合、PK-PD 有効性併合解析には、変換後の「[REDACTED] 同等」値を使用した。

ENB-002-08 臨床試験の試料のほとんど、及び ENB-003-08 試験の試料の一部は、現地の委託検査機関で分析された。これらの現地検査機関から得られたデータは報告されたが、PK-PD 有効性併合解析には使用されなかった。なぜなら、これらの分析法に関する詳細情報が得られず、[REDACTED] 及び [REDACTED] の分析法に対するこれらの分析法のデータの同等性を確認できなかったためである。

2.7.1.1.5.2 PLP 定量法の開発／導入の経緯

臨床試験から得た K₂EDTA 血漿試料中の PLP 定量は、当初、[REDACTED] が REA 法により 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月から ENB-001-08 について開始した。その後の ENB-002-08、ENB-003-08、ENB-006-09、ENB-008-10、ENB-009-10 及び ENB-010-10 についても同社が分析を実施、報告した。ENB-009-10 については、スクリーニング時点の試料は [REDACTED] が、他の全ての時点の試料は [REDACTED] がそれぞれ分析した。20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月、[REDACTED] は REA 法を破棄し、代わりに LiH を使用して血漿の採取が必

要な HPLC 法に切り替えた。しかし、LiH のみでは試験試料中の ALXN1215 により PLP が加水分解され、PLP 濃度が過小評価される可能性があった (Biotrial R&D0277)。の REA 法は既に使用できないため、で液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (LC/MS/MS) の開発及びバリデーションを行った (試験番号 VAL 310、, Canada)。

ENB-002-08 臨床試験の殆どの試料及び ENB-003-08 臨床試験の試料の一部は、現地の委託機関で分析されたため、Alexion は分析法の詳細な情報を得られておらず、現地機関で得られた PLP データと で得たデータと比較することができなかった。したがって、現地機関から報告された PLP データは、PK-PD 有効性併合解析には使用しなかった。

の REA 法で分析された ENB-003-08、ENB-008-10 及び ENB-010-10 の試料のほとんどは、でバリデートされた LC/MS/MS 法で再分析した。しかし、ENB-003-08 及び ENB-008-10 に参加した患者の薬剤投与前のベースライン PLP は、現地機関 (ENB-002-08 から治験に参加した ENB-003 の患者) 又は の REA 法 (ENB-006-09 から治験に参加した ENB-008-10 の患者) で定量されたデータであった。ENB-003-08 のベースライン時点は ENB-002-08 の 24 ヶ月目 (M24) 来院時に、ENB-008-10 のベースライン時点は ENB-006-09 の M24 来院時にそれぞれ相当した。

及び の両分析法で分析された試料のデータを使用し、Alexion は回顧的相関分析を実施し、と の分析法により得られたデータの関係性を確認した。この関係性から の分析法で得た値を「での対応する」値に変換した。PK-PD 有効性併合解析では、データソースの違いも因子として組み込んだ。PK-PD 報告書 (AXN100102, 20) に記載した PK-PD 解析に組み入れた PLP 定量用試料データ数を表 2.7.1.1.5.2-1 にまとめる。PLP データの大多数 (計 73%) が、PK-PD 解析に使用され、27%は、現地試験施設のデータのため又は分析に不適切な試料マトリックスを使用していた、あるいはサンプルが、法を使用して再分析されたため除外した。

表 2.7.1.1.5.2-1 現地検査機関、及び による全試験の PLP データ

	サンプル結果 ^{a)}						
臨床試験	現地検査機関					総サンプル数	PK-PD 解析に対して利用可能なサンプル数 n(%) ^{b)}
		K ₂ EDTA (REA)		Lithium Heparin (HPLC)			
ENB-001-008	0	17	0	0	0	17	17 (100%)
ENB-002-08/ ENB-003-08	56	14	24	27	72	133	91 (68%)
ENB-006-09/ ENB-008-10	16	46	45	37	94	168	152 (90%)
ENB-009-10	0	19	0	0	158	177	177 (100%)
ENB-010-10	0	9	5	3	102	111	111 (100%)
総数	72	105	74	67	426	606	548 (90%)
採用/除外	除外	採用 ^{c)}	除外 ^{d)}	除外 ^{e)}	採用		

a) サンプル結果は、すべての分析結果を表す。いくつかの例では、アンブルは、1 回以上の測定で分析された。1 つの結果以上が、1 つのアンブルに対して存在する。

b) 表の最後の行に記載されているように、いくつかのサンプルは、分析理由により除外した。

c) プール PK-PD 解析に用いる アッセイ値は、「等価」ソース値に変換した。

臨床試験	サンプル結果 ^{a)}			総サンプル数	PK-PD 解析に対して利用可能なサンプル数 n(%) ^{b)}
	現地検査機関	K ₂ EDTA (REA)	Lithium Heparin (HPLC)		

d) 除外され、サンプルは [REDACTED] で分析された。

e) 除外され、ヘパリンリチウムは、不適切な基質であった。

出典：PK-PD 報告書 ([REDACTED] AXN100102, 20 [REDACTED]) に記載されたデータ。

2.7.1.1.5.3 [REDACTED] 及び [REDACTED] でバリデートした分析法の PLP の基準範囲

[REDACTED] および [REDACTED] でバリデートした分析法の PLP の基準範囲をそれぞれ表 2.7.1.1.5.3-1 及び表 2.7.1.1.5.3-2 に示す。

表 2.7.1.1.5.3-1 [REDACTED] の REA 法 [REDACTED] での基準範囲

分類	年齢 (才)	基準範囲 (ng/mL)
[REDACTED] での基準範囲 ([REDACTED] ~ [REDACTED])		
成人	>18	5 - 30
[REDACTED] での基準範囲 ([REDACTED] ~ [REDACTED])		
乳幼児/小児/青少年/成人	全年齢	< 60

表 2.7.1.1.5.3-2 [REDACTED] の LC/MS/MS 法の基準範囲

分類	年齢 (才)	試料数 (N)	基準範囲 ^{a)} (ng/mL)
乳幼児及び 5 才以下の小児	<5	50	11.76 – 68.37
5 才以上の小児及び青少年	5-18	100	5.74 – 61.15
成人	>18	50	2.81 – 26.70

a) 範囲は、2.5~97.5 パーセンタイルに相当する。

2.7.1.1.5.4 [REDACTED] でバリデートされた PLP 定量法 ([REDACTED])

[REDACTED] は、[REDACTED] 臨床検査機関であり、CLIA（臨床検査改善修正法）／CAP（米国臨床病理医協会）の認定を受けた標準検査機関でもある。

[REDACTED] での分析は、[REDACTED] を介して委託され、[REDACTED] の Quality Assurance Audit Program により適格性を確認されている。[REDACTED] でバリデートされた PLP 定量法は、Camp らの方法 ⁶⁾に基づいており、[REDACTED] はこの分析法を大きく変更していない。

2.7.1.1.5.4.1 分析法の原理

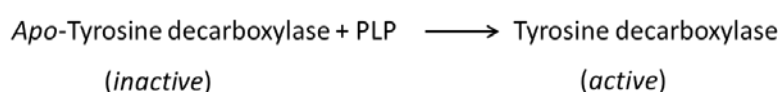
Camp らが報告 ⁶⁾した本分析法は 2 ステップの反応からなり、その特異性は第 1 ステップの反応機序にあり、PLP がチロシンデカルボキシラーゼ酵素 (*Streptococcus faecalis* 由来、EC 4.1.1.25) の補因子である事に基づいている。つまり、補因子 PLP は不活性アポ酵素に非常に特異的に結合し、活性ホロ酵素を生成する。PLP と類縁性の高い化合物でも検討したが、活性ホロ酵素は生成されなかった。特に、PLP の天然誘導体であるピリドキサル、ピリドキシン、ピリドキサミン

及びピリドキサミンリン酸はいずれも、アポ-チロシンデカルボキシラーゼを活性化しなかった。したがって、このアポ酵素を血漿に加えた時に生じるカルボキシラーゼ活性は、PLP 濃度と相関すると考えられた。

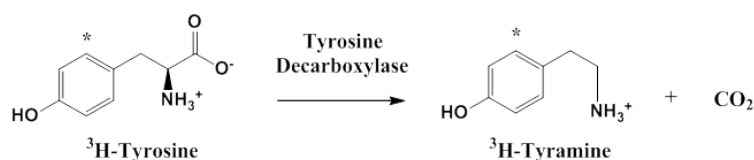
生じた酵素活性は、酵素の基質としてトリチウム標識チロシン (^3H -チロシン) を用いた高感度な分析法で測定した。生成物である ^3H -チラミンを、液/液抽出により反応液から酢酸エチル中に抽出し、 ^3H -チラミンの放射エネルギーを β シンチレーションカウンターにより測定した。本反応を図 2.7.1.1.5.4.1-1 に示す。

図 2.7.1.1.5.4.1-1 によりバリデートされた PLP 定量法 REA の反応スキーム

ステップ 1



ステップ 2



*放射能標識位置を示し、 β 粒子を放出する [^3H] を表す。

2.7.1.1.5.4.2 分析法

分析法の手順及びバリデーションの概要は、に記載した。

酢酸カリウム (KAc) 緩衝液で調製した濃度ゼロの検量線用標準試料 (0.0 nmol/L) 及び 0.625 ~ 20 nmol/L の 6 つの検量線用標準試料を含む 7 濃度の検量線用標準試料から PLP 検量線を作成した。PLP の分子量は 247.14 g/mol であり、血漿 1 mL あたり 0.15 ~ 4.99 ng の校正範囲に対応している。低濃度 (4 ~ 6 ng/mL) 及び高濃度 (25 ~ 35 ng/mL) 凍結乾燥血清 QC 試料は、ClinCheck® から取得した。

血漿試料及び QC 試料を、EDTA を含む KAc 緩衝液で 20 倍に希釈したのち、アポ-チロシンデカルボキシラーゼを KAc 緩衝液で希釈した反応混合液を、検量線用標準試料、QC 試料及び試験試料に加えた。これらの混合液を振とうインキュベーションしたのち、試料を約 4°C まで冷却、 ^3H -チロシンを添加、混和後、再度インキュベートした。反応停止にホウ酸緩衝液、塩化ナトリウム (NaCl) 及び酢酸エチルを加え、振とうインキュベーションした。その後、遠心分離し、上清の一定量をシンチレーション液入りのバイアルに移し、混合した後、計数した。また、酢酸エチル層をシンチレーション液入りのバイアルへ移し、混合した後、計数した。

生成した ^3H -チロシン ($\mu\text{mol/L}$) 対 PLP 添加量 (nmol/L) のデータを線形回帰して検量線を作成した。データは線形回帰モデルにフィットしており、検量線から試料濃度を逆算した。

2.7.1.1.5.5 の LC/MS/MS による PLP 定量法 (に記載)

測定試料中の内因性 PLP を不活化するため、 K_2EDTA 血漿を ALXN1215 (10 U/mL) 及び UV

照射で処理をし、「ブランクマトリックス」とした。また、検量線用標準試料を調製する前に、レバミゾールを「ブランクマトリックス」に加えた。QC 試料は、レバミゾールを含む未処理のヒト K₂EDTA 血漿で調製した。

の分析法では、最初の試料精製ステップとしてたん白質沈殿法による除たん白を行い、その後インライン式の液体クロマトグラフィータンデム MS/MS (LC/MS/MS)法により測定を行う。実際には、検量線用標準試料、QC 試料及び試験試料に内標準物質 (IS) の重水素化 PLP (PLP-d₃) を含む 5%トリクロロ酢酸を加え、たん白質を沈殿させた。混合及び超音波処理後、試料を遠心分離し、上清を LC/MS/MS システムに注入した。PLP 及び PLP-d₃ について、それぞれ m/z 値 248->150 及び 251->153 でイオントランジション (プリカーサーとフラグメントのペア) をモニターした。定量は、検量線用標準試料濃度対ピーク面積比 (分析対象物質/IS) の線形 1/x 重み付き回帰によって行った。

2.7.1.1.5.6 の LC/MS/MS による PLP 定量法のバリデーション

の PLP 定量法では、レバミゾールを含む PPi 分析用に採取した血漿を PLP 定量にも使用するため、バリデートした。K₂EDTA 血漿、及び K₂EDTA+レバミゾールで採取した血漿は、ともに ALXN1215 を含むヒト血漿試料中の PLP 濃度測定に適したマトリックスであることが示された (試験 R&D0277)。

本法のバリデーションで検討したパラメータは、日間精度、日内精度、真度、選択性、マトリックス効果、マトリックス因子評価、抽出回収率、希釈の妥当性、キャリーオーバー及び様々な条件下での安定性などであった。判定基準に関する詳細を以下に記載する。

- 日内精度、日間精度、真度：精度 ≤ 15% (LLOQ では ≤ 20%)、真度理論値の 100 ± 15% 以内 (LLOQ では 100 ± 20% 以内)。
- 選択性は、PLP を含まない UV 処理血漿マトリックス中の IS の保持時間を評価して判定した。被験ロットの 90% でレスポンスが LLOQ の ≤ 5%。
- 一般用医薬品 (OTC)、経口避妊薬 (OC) 及びピリドキサル (PL) やピリドキシンなどの代謝物に対する選択性：
 - PLP を含まないマトリックスではレスポンスが LLOQ の ≤ 20%、IS の ≤ 5%。
 - 別の成分を添加された QC 試料では、許容可能な精度 (≤ 15% CV) 及び真度 (理論濃度 ± 15% 以内) が示された。
- マトリックス効果：被験ロットの 85% で、精度 ≤ 15% CV、真度 理論値の 100 ± 15% 以内。
- マトリックス因子：平均正規化 IS 精度 ≤ 15%。
- 2 名以上のヒト血漿で評価した溶血及び脂肪血症：精度 ≤ 15% CV、真度 理論値の 100 ± 15% 以内。
- 抽出回収率 (分析対象物質及び IS)：回収率の結果の精度 ≤ 15% CV。
- ブランクマトリックスでの希釈直線性：精度 ≤ 15% CV、真度理論値の 100 ± 15% 以内。
- QC 試料 (最高濃度 85000 ng/mL) のキャリーオーバー：次のブランク試料でのレスポンスが LLOQ の ≤ 20%。

は、試験試料の取扱い時、処理時及び抽出時の PLP の安定性を、レバミゾールの有無、及び 7500 U/L の ALXN1215 の有無で評価した。適合基準を、血清で調製した低濃度 (7.5 ng/mL) 及び高濃度 (150 ng/mL) の QC 試料で理論濃度の 100 ± 20% 以内、精度 ≤ 15% と設定し、次の条件下での安定性評価で基準に適合した。

- レバミゾールを含む K₂EDTA 血漿の凍結融解を最大 5 サイクル、-20°C で、遮光して行う。なお、融解は氷水浴中で行う。また、レバミゾールを含まない K₂EDTA 血漿の凍結融解を最大 4 サイクル。
- レバミゾールを含み、7500 U/L ALXN1215 を含む又は含まない K₂EDTA 血漿の凍結融解を最大 6 サイクル、-80°C で、遮光して行う。なお、融解は氷水浴中で行う。
- レバミゾールを含む K₂EDTA 試料を、-20°C で最長 117 日間保存、-80°C で最長 413 日間保存、-20°C で最長 218 日間に続き-80°C で 279 日間保存、-20°C で最長 146 日間に続き-80°C で 294 日間保存。
- レバミゾール及び 7500 U/L ALXN1215 を含む K₂EDTA 血漿を、-80°C で最長 327 日間保存、-20°C で最長 120 日間、-20°C で 120 日間から-80°C で 329 日間保存に移行、-20°C で 202 日間から-80°C で 241 日間保存に移行。
- レバミゾールを含まない K₂EDTA 中に採取された試料を、-20°C で 218 日間保存に続き、-80°C で最長 281 日間及び／又は-20°C で最長 378 日間保存。
- レバミゾールを含み、7500 U/L ALXN1215 を含む又は含まない K₂EDTA 試料を、-80°C で保存した後、最長 18.5 時間氷水浴中に遮光して保存。
- レバミゾールを含まない K₂EDTA 試料を、-20°C で保存した後、最長 9.3 時間氷水浴中に遮光して保存。
- ドライアイス-エタノールにより急速凍結して 35 分間。
- 処理（IS 添加後）、及び氷水浴中での最長 2.4 時間の遮光保存。
- 処理及び抽出された試料を 4°C で保存し、調製直後（0.0 時間）及び 86.4 時間後に分析。
- オートサンプラーで試料を再注入したところ、一度分析した試料でも 4°C で最長 71.4 時間保存後に再分析しても問題ない。
- 精製水で 1.00 mg/mL（-20°C で 1 年間及び室温で 19 時間以上）及び 250 ng/mL（-20°C で 110 日間及び室温で 19 時間以上）に希釈した PLP 標準原液の安定性試験。
- 精製水で 1.00 mg/mL（-20°C で 1 年間及び室温で 19 時間）及び 20 µg/mL（-20°C で 1 年間及び 19 時間以上の RT）に希釈した PLP 標準原液の安定性試験。
- 採取直後又は 2 時間後に新たに調製した血液を、遮光して氷水浴中に保存。
- PPI レムナント試料については、熱処理（56°C で 1 時間）を以下のいずれかと併用。
 - 凍結融解 6 サイクル。
 - 氷水浴中（遮光）で最長 19 時間、及び-80°C で 23 日間保存後、-20°C で 57 日間。
 - レバミゾール及び 7500 U/L ALXN1215 を含む K₂EDTA 試料を、-20°C 保存 57 日間の後、-80°C 保存 329 日間に移行。

バリデーションデータから、本分析法が XXXXXXXXXX 報告書 VAL310.R4 に記載された PLP 濃度測定に適していることが示された。バリデーションの結果を、表 2.7.1.1.5.6-1 に示す。

表 2.7.1.1.5.6-1 ■■■ の PLP 定量法のバリデーション結果の概要

	結果のまとめ			
方法	インライン液体クロマトグラフィータンデム MS/MS (LC/MS/MS) (BAM 310)			
分析対象	Pyridoxal-5'-phosphate			
内部標準物質	重水素化 PLP			
マトリックス	K ₂ EDTA 血漿 (レバミソール含有)			
検量線範囲	2.5-200 ng/mL			
感度 (LLOQ)	2.5 ng/mL			
ULOQ	200 ng/mL			
QC1, QC2, QC3	7.5, 50, 150 ng/mL			
QC 日内統計	レベル	濃度 (ng/mL)	精度 (%)	真度 (%)
	LLOQ	2.5	9.1	98.4
	Low	7.5	6.9	94.1
	Mid	50	2.9	97.8
	High	150	3.3	99.3
	ULOQ	200	1.6	99.0
QC 日間統計	LLOQ	2.5	11.5	99.6
	Low	7.5	4.8	98.9
	Mid	50	4.7	104.0
	High	150	3.6	100.7
	ULOQ	200	2.9	104.5
試料処理中の安定性	最長 2.4 時間 (4°C)			
処理後試料の安定性	最長 86.4 時間 (4°C)			
オートサンプラーでの安定性 (再注入)	最長 71.4 時間 (4°C)			
凍結/融解時の安定性 ^{a)}	最大 6 サイクル (-80°C で遮光保存)			
凍結マトリックス試料の保存安定性 ^{a)}	最長 117 日間 (-20°C)			
	最長 413 日間 (-80°C)			
希釈直線性	最大 85000 ng/mL (1:500 dilution) (ブランク PLP free matrix 中)			
キャリーオーバー ^{b)}	4000 ng/mL までの高度濃縮試料において干渉は認められなかった。キャリーオーバーは 85000 ng/mL まで評価された。			
選択性	OTC 薬、経口避妊薬、前駆体 (pyridoxine 及び pyridoxal) を添加した low 及び high QC 試料の真度 (理論値の±15% 以内) 及び精度 (≤15% CV) は判定基準に適合した。			
マトリックス効果及びマトリックス因子	少なくとも 6 名のドナーからのマトリックスにおいて、内部標準で標準化したマトリックス因子の精度は判定基準に適合した。			
溶血	最大 1.1 g/dL までの溶血程度で干渉は認められなかった。			
脂肪血症	脂肪血症による干渉は認められなかった。			

a) その他の安定性評価は、2.7.1.1.5.6 項に記載する。

b) 4000 ng/mL を上回るキャリーオーバーの結果は、本文中に詳述する。

2.7.1.1.5.7 REA 法 () と LC/MS/MS 法 () の同等性

REA 法と LC/MS/MS の両分析法の直接比較は、行わなかった。ENB-003-08、ENB-008-10 及び ENB-009-10 から得られた試料の一部は、両分析法で分析し、分析法間の換算係数の設定に使用した。 の LC/MS/MS 法をベンチマークとして扱い、 REA の結果しか得られていない場合に、 の LC/MS/MS 法での対応する値を求めるための式として、データに最も近似したのはパワーモデル式であった。得られた式は以下の通り。

$$\text{ の LC/MS/MS の値} = 2.2297 \times (\text{ の REA の値})^{0.8355}$$

R^2 は、0.8581 であった。この式は、 の REA 法でのデータを の「LC/MS/MS と等価」データに換算するために使用された。

2.7.1.1.5.8 臨床試験報告書における分析の概要

ALXN1215 臨床試験において、 で実施した試料分析、検量線用標準試料及び品質管理試料の一覧の一覧を表 2.7.1.1.5.8-1 に示す。

表 2.7.1.1.5.8-1 PLP 定量法の一覧

臨床試験プロトコル番号	試験番号	報告日	分析日	検量線標準試料及びQC 試料のまとめ	分析結果のまとめ
ENB-003-08	P11158_DAN			Summary Tables: STD: Table 3 QC: Table 4 Report Text: STD: Section 4.1 QC: Section 4.2	Summary Table: Table 1
ENB-008-10	P11157_DAM			Summary Tables: STD: Table 3 QC: Table 4 Report Text: STD: Section 4.1 QC: Section 4.2	Summary Table: Table 1
ENB-009-10	P11138_CSZ			Summary Tables: STD: Table 3 QC: Table 4 Report Text: STD: Section 4.1 QC: Section 4.2	Summary Table: Table 1
ENB-010-10	P11156_DAL			Summary Tables: STD: Table 3 QC: Table 4 Report Text: STD: Section 4.1 QC: Section 4.2	Summary Table: Table 1

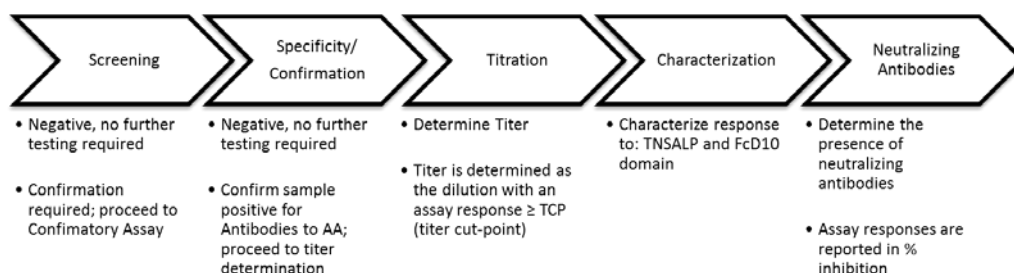
- a) この報告で利用可能なデータのうち、臨床薬理データ解析 (2.7.2 項参照) は、20 年 月 日までに採取された試料から得られるデータを含む日本の患者 ENB-010-、ENB-010-、ENB-010-、ENB-010- および ENB-010- を除く 20 年 月 日までに採取された試料に基づく。

STD—検量線用標準試料

2.7.1.1.6 抗薬物抗体 (ADA) の分析

Enobia は、20 年 月にリスクベースドアプローチにより免疫原性評価法を導入した。本方式による免疫原性試験では、図 2.7.1.1.6-1 に示すバリデートされた一連の分析法を使用して ALXN1215 の免疫原性を検出し、その特性を解析する。

図 2.7.1.1.6-1 投与後発現した抗薬物抗体（ADA）の検出及び特性解析のフロー図



2.7.1.1.6.1 分析法開発の経緯

当初、Enobia は比色法によるブリッジング ADA アッセイ法を開発した（XXXXXXXXXX）。本法は、試験プロトコル [VAL-2008-169](#) 及び [Amendment](#) に従い、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX, USA）でバリデートされた（20XXXX年XX～XX月、試験 [VAL-2008-502VR](#)）。本法は感度が低く、ADA 陽性例を検出できなかったため、開発途中（日本人患者登録前）で 사용을断念した。なお、比色法で分析した全例を、現行の免疫原性分析法により再分析した。

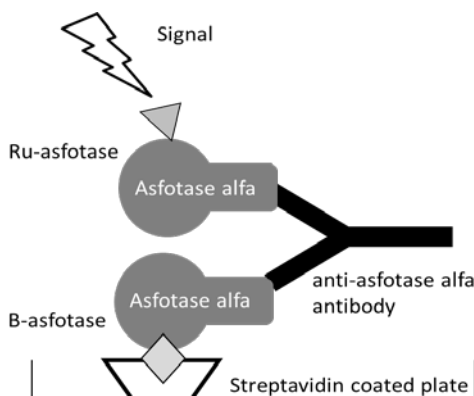
2.7.1.1.6.2 現行の ADA 分析法（XXXX試験XXXX）

現行の ADA 分析法は、XXXXXXXXXX試験及びその追加試験 [KGV2 Addendum 1](#)（XXXXXXXXXX, USA）として、20XXXX年XX～XX月に当時の最良の免疫原性分析バリデーション法によりバリデートし、XXXXXXXXXXに記載した。本 ADA 分析法は、液相電気化学発光（ECL）ブリッジングアッセイ（[2.7.1.1.6.3](#)項に記載）で、薬物-抗体複合体を解離させ、生成した「遊離」ADA のアッセイ系での競合度を高めることで感度を上げるために、試料の酸性化ステップが追加した。本分析に使用した陽性対照（PC）は、ALXN1215 で過免疫したウサギで産生し、アフィニティー精製したポリクローナル抗体（ロット XXXXXXXXXX、Enobia）であった。本法では、各プレートに PC として高（5000 及び 500 ng/mL）、中（100 ng/mL）及び低（15.0 ng/mL）濃度血清並びにマトリックスブランク陰性対照（NC）をおき、分析した。

2.7.1.1.6.3 ADA 分析法の原理

本法は、固定化抗原（ビオチン標識薬物）及び発光抗原（ルテニウム標識薬物）を抗薬物抗体（ADA）に修飾する。ブリッジ複合体を[図 2.7.1.1.6.3-1](#)に示す。複合体をビオチン標識 ALXN1215（B-アスホターゼ）によりアッセイプレートに固定し、電気刺激を加えることでし、ルテニウム標識 ALXN1215（Ru-アスホターゼ）から発生する化学発光シグナルを検出する。

図 2.7.1.1.6.3-1 抗 ALXN1215 抗体により形成されるブリッジ複合体



2.7.1.1.6.3.1 分析法 (ICDIM 86 Version 2.02)

血清試料を 300 mM 酢酸で 8 倍希釈 (12.5% v/v、この希釈度を最小必要希釈度、MRD とする) し、酸処理を行う。酸性条件下で、ALXN1215 は ADA から分離し、変性させる。この酸希釈血清を室温でインキュベートした後、1.5M Trizma®塩基を添加し、中和した。その後、B-アスホターゼ及び Ru-アスホターゼを含む溶液を加え、一晩インキュベートするして ADA は B-アスホターゼ及び Ru-アスホターゼの両方と結合し、抗体ブリッジ複合体 (図 2.7.1.1.6.3-1) が生成する。インキュベートした血清試料を、ブロッキングした MSD-ストレプトアビジン (MSD-SA) プレーートのウェルに加え、インキュベートした。ストレプトアビジンプレートに固定された B-アスホターゼ/ADA/Ru-アスホターゼ複合体は、アッセイプレートに電圧をかけられると、化学発光シグナルを発する。プレートのリーダーとして、Sector Imager 6000 Plate Reader, Meso-Scale Discovery (MSD, Rockville, MD) を使用した。

2.7.1.1.6.3.2 スクリーニング分析

すべての患者試料を、スクリーニング分析の対象とした。スクリーニング分析のカットポイントは、薬物未使用健康ドナー50 例を 3 回ずつ分析して設定した。偽陽性率が 5%となるよう、統計解析で求めた上位 95 パーセンタイルを使用し、固定カットポイント (CP.V) を設定した。

アッセイシグナルの経時的ばらつきに対処するため、以下の式により、浮動又は正規化カットポイント係数 (NCF) を算出した。

$$NCF = CP.V - NC.V$$

ただし、CP.V = 固定カットポイントの算出値

NC.V = 全バリデーションプレートのマトリックスブランクの平均値

正規化カットポイント係数 (5.93) を使用し、以下の式により、各分析での浮動スクリーニングアッセイカットポイント (ACP) を算出した。

$$ACP = NC.IS + NCF,$$

ただし、NC.IS = その分析でのマトリックスブランク NC 試料の平均値

試料の生データが、スクリーニングアッセイカットポイント未満であれば ADA 陰性と判断した。生データが分析カットポイント以上の試料は、陽性の可能性ありと判断し、確認分析の対象とした。

2.7.1.1.6.3.3 確認分析

スクリーニングステップで陽性の可能性ありと判断された試料を、確認分析で更に分析した。本試験は、2.7.1.1.6.3.1 項に記載した手順と同一の手順で行ったが、ADA に結合する B-アスホターゼ及び Ru-アスホターゼの競合阻害剤として、過剰量の ALXN1215 (150 µg/mL) を使用した。インキュベーション終了後、ストレプトアビジンプレートに固定された B-アスホターゼ/ADA/Ru-アスホターゼ複合体を、MSD Sector Imager 6000 Plate Reader で測定した。試料ごとの阻害剤 ALXN1215 による阻害率 (%) を以下の式により算出した。

阻害率 (%) = $[1 - (\text{阻害された試料の反応} / \text{阻害されなかった試料の反応の平均値})] \times 100$

確認分析のカットポイントは、遊離 ALXN1215 を加えて又は加えず試験した薬物未使用の健康被験者 50 例から得られたデータを統計解析して設定した。偽陽性率が 0.1% となるよう、統計解析で求めた上位 99.9 パーセンタイルを使用し、確認分析カットポイント (阻害率 21.4%) を設定した。阻害率が確認分析のカットポイント (21.4%) 以上である場合、試料の抗 ALXN1215 抗体陽性が確認される。

確認分析で陽性と確認された試料は、陽性と報告し、滴定法及び特性解析それぞれで更に評価した。確認分析で阻害率のカットポイント未満であった試料は、「陰性」と報告し、それ以上試験しなかった。

2.7.1.1.6.3.4 滴定法

陽性と確認された試料を、滴定法で更に評価した。本法では、NC プールで血清試料を 2 倍系列で希釈した。これらの希釈試料は 2.7.1.1.6.3.1 項に記載と同一の手順に従い分析した。滴定終点 (TCP) として設定された閾値を上回る反応が得られた最高希釈倍率を、試料の力価として報告した。

初期の ADA 滴定結果の解析では、既定滴定閾値 (TCP = ACP = NC + 5.93 RLU) としてスクリーニングアッセイカットポイント (ACP) を使用して力価を報告した。ENB-001-08、ENB-002-08、ENB-003-08、ENB-006-09、ENB-008-10、ENB-009-10 及び ENB-010-10 試験 (それぞれ ■ -OUV、-NUV、-VUV、-YWV、-IEW、-FYW 及び -INW 試験に対応) で得られた臨床試験試料の結果を解析したところ、このような戦略では、滴定値の異常な上昇や、ばらつきが大きくなる可能性があることが分かった。この誤差は対象患者でのシグナルに比べて、NC (健康人の血清プール) 特有のシグナルのばらつきによるものと考えられた。HPP は稀な疾患であるため、薬物未投与の HPP 患者の血液を NC プールとすることはできなかった。

NC シグナルのばらつきを評価するため、分析法のバリデーション (■ KGV2 試験) 及び ALXN1215 臨床試験における抗 ALXN1215 抗体の全分析 (n=238) での NC 試料の分析結果を使用し、標準偏差 (SD ; 17.4 RLU) を算出した。保守的な措置として、6 つの外れ値を統計解析から除外した。まず、Alexion は TCP = NC + 4SD (99.997%) を採用し、さらに、リスクベース手法に依り、TCP を 99.0%信頼区間の上限に相当する TCP = NC + 2.33SD とした (■ KGV3 試験)。この比較的保守的な方法により、ADA の力価が過小評価されないことが保証された。

2.7.1.1.6.3.5 特性分析

特性分析では、確認分析と同一のフォーマットを使用した (2.7.1.1.6.3.3 項参照)。TNSALP 領域及び FcD10 領域を、各領域に特異的な ADA の阻害剤として分析に使用した。本分析で使用し

た TNSALP 濃度 (100 µg/mL) 及び FcD10 濃度 (50 µg/mL) は、確認分析で使用された ALXN1215 濃度と化学量論的に等しい。

TNSALP 及び FcD10 は、ALXN1215 をパパイン分解し、精製したものである ()。

TNSALP 阻害及び FcD10 阻害の両方について、阻害率 (%) を報告した。

2.7.1.1.6.4 抗 ALXN1215 抗体分析のバリデーション

スクリーニング、確認分析、滴定及び特性分析では、上記の通り同一のフォーマットを使用した。分析法の性能は、ポリクローナル抗 ALXN1215 PC ロット () を陽性対照として用いて () でバリデートした (2.7.1.1.6.2 項に記載)。

評価したパラメータは、感度、選択性、精度、真度、特異性、薬物耐性／干渉及び試料安定性であった。() 試験 KGV2 及び KGV4 で報告されたバリデーションの結果を 2.7.1.1.6.4 にまとめる。判定基準を以下に詳述する。

- 日内精度：≤20%CV。
- 日間精度：シグナル対ノイズ比の≤ 20%CV。
- 薬物干渉：最高薬物濃度で陽性反応。
- 感度：PC 濃度の全 6 回の分析で陽性反応。
- 選択性：試験ロットの 80%が以下の基準を満たす。
 - 無希釈試料：スクリーニング陰性（分析法のカットポイント未満）。
 - PC 添加：同一濃度の PC の反応の 100±20%以内。
- 安定性：回収率 100±20%以内。

表 2.7.1.1.6.4-1 ADA 分析のバリデーション結果の概要

パラメータ	結果			
方法	酸解離を用いた液相 ECL ブリッジングアッセイ			
分析対象	抗 ALXN1215 抗体			
マトリックス	血清			
感度	≤ 3.13/mL			
PC	ウサギで産成し、精製した抗 ALXN1215 ポリクローナル抗体の ALXN1215 に対する親和性			
PC 濃度	15.0, 100, 150, 5000 ng/ml			
PC 日内統計 ^{a)}	レベル	濃度 (ng/mL)	精度 (% CV; RLU)	
			分析 1	分析 2
	PC 1	15.0	8.41	7.60
	PC 2	100	8.32	6.77
	PC 3	150	14.0	5.83
	PC 4	5000	16.1	4.74
PC 日間統計	レベル	濃度 (ng/mL)	精度 (%CV; S/N)	
	PC 1	15.0	15.6	
	PC 2	100	18.3	
	PC 3	150	19.0	
	PC 4	5000	19.1	
融解マトリックス中の安定性	最長 24 時間（室温）			
凍結融解時の安定性	最大 15 サイクル（室温で融解）（ study KGV3)			
薬物干渉	6.25 ng/mL 濃度の PC は ALXN1215 濃度 100,000 ng/mL (80,400 U/L)で陽性を示した。（ study KGV4).			
回収率	10 ロット試料全てが Low 及び High PC レベルで判定基準に適合した。			

a) 日間精度は、2 回の分析で評価した。両分析のデータを示す。

2.7.1.1.6.5 臨床試験報告書における分析の一覧

ALXN1215 臨床試験で実施した試料分析、陽性対照に関する一覧を表 2.7.1.1.6.5-1 に示す。

表 2.7.1.1.6.5-1 ADA 分析一覧

臨床試験プロトコル番号	試験番号	報告日	分析日	PC 試料のまとめ	分析結果のまとめ
ENB-001-08	OUV			Summary Tables: Tables 4, 5 and 6 Report Text: Assay Acceptance Criteria	Summary Table: Table 3
ENB-002-08	NUV			Summary Tables: Tables 4, 5 and 6 Report Text: Assay Acceptance Criteria	Summary Table: Table 3
ENB-003-08	VUV			Summary Tables: Tables 4, 5 and 6 Report Text: Assay Acceptance Criteria	Summary Table: Table 3
Table ENB-006-09	YVW			Summary Tables: Tables 4, 5 and 6 Report Text: Assay Acceptance Criteria	Summary Table: Table 3
ENB-008-10	IEW			Summary Tables: Tables 4, 5 and 6 Report Text: Assay Acceptance Criteria	Summary Table: Table 3
ENB-009-10	FYW			Summary Tables: Tables 4, 5 and 6 Report Text: Assay Acceptance Criteria	Summary Table: Table 3
ENB-010-10	INW/INW2			Summary Tables: Tables 4, 5 and 6 Report Text: Assay Acceptance Criteria	Summary Table: Table 3

a) この報告で利用可能なデータのうち、臨床薬理データ解析 (2.7.2 項参照) は、20 年 月 日までに採取された試料から得られるデータを含む日本の患者 ENB-010-、ENB-010-、ENB-010-、ENB-010- および ENB-010- を除く 20 年 月 日までに採取された試料に基づく。

2.7.1.1.7 NAb 分析 (試験番号 MYY2)

ADA 確認分析で陽性であった患者の試料は、20 年 月に (, USA) での 試験 MYY2 でバリデートされた NAb 分析の対象とされた。

本分析法の陽性対象 (PC) は、 で産生され、ALXN1215 の TNSALP 領域を標的 (抗 TNSALP) とするアフィニティー精製抗アスホターゼポリクローナル中和抗体 () である。PC 試料は、NC ヒトプール血清に抗 を添加して µg/mL (PC1)、 µg/mL (PC2) 及び µg/mL (PC3) 濃度となるようそれぞれ調製した。

に記載された ALXN1215 中和抗体の有無を確認するための NAb 分析は、PK の項に記載の酵素触媒定常状態反応速度分析に基づき、pNPP の加水分解が酵素活性と比例す

る。NAb 分析では、試料を酸処理することで ALXN1215 と結合した抗体を分離し、試料中の ALXN1215 を変性、不活性化するため、酵素活性分析を行う前に NC、PC 及び試験試料のいずれも $\blacksquare$ M グリシン-HCl ($\blacksquare$ %v/v) で処理した。試料を中和したのち、ALXN1215 活性を分析した。

ALXN1215 ($\blacksquare$ ng/mL) $\blacksquare$ μ L を各ウェルに加え、インキュベーション後、反応緩衝液 ($\blacksquare$ mM $\blacksquare$ mM $\blacksquare$ mM $\blacksquare$ μ M $\blacksquare$ mg/mL BSA、pH $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ °C) に pNPP (最終濃度 $\blacksquare$ mM) を添加して反応を開始した。NAb を含む試験試料では、本分析法の陰性対照に比べ pNPP の代謝が阻害される。各試料に含まれた抗体による ALXN1215 活性の阻害率 ($V_{\max}$) は、以下の式により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - (\text{試料 } V_{\max} / \text{平均陰性対照 } V_{\max})] \times 100$$

中和アッセイのカットポイントは、薬物未服用のヒトから得た血清試料 50 例を 6 回ずつ分析して設定した。カットポイント 4.478% は、統計学的に求めたものであり、反応速度 ($V_{\max}$) の阻害率の上位 99.9 パーセンタイルに相当する。阻害率がこのカットポイント未満であった試料は、NAb 陰性と判断し、阻害率がこのカットポイント以上であった試料は、NAb 陽性と報告した。

2.7.1.1.7.1 中和抗体分析法のバリデーション ($\blacksquare$ 試験 MYY2)

評価したパラメータは、精度、感度、選択性 (回収率)、薬物干渉、前地帯、融解安定性及び凍結融解安定性であった。バリデーション結果を表 2.7.1.1.7.1-1 にまとめる。これらパラメータについての判定基準は以下の通りであった。

- 日内及び日間精度 : $V_{\max}$ の $\leq 20\%$ CV。
- 感度 : PC 濃度での全 12 回の分析で陽性反応。
- 薬物干渉 : 最高薬物濃度で陽性反応。
- 選択性 : 試験ロットの 80% が以下の基準を満たす。
 - 無希釈試料 : スクリーニング陰性 (分析法のカットポイント未満)。
 - PC 添加 : 同一濃度の PC での反応の $100 \pm 20\%$ 以内。
- 安定性 : 回収率 $100 \pm 20\%$ 以内。

表 2.7.1.1.7.1-1 中和抗体分析法のバリデーション結果の概要

パラメータ	結果のまとめ		
方法	酸解離を用いた酵素活性試験法 [REDACTED]		
分析対象	酵素活性を阻害する抗 ALXN1215 抗体		
マトリックス	血清		
感度	≤ 2.00µg/mL		
PC anti-TNSALP [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] で産成され、精製された中和抗 ALXN1215 ポリクローナル抗体の ALXN1215 の TNSALP ドメインに対する親和性		
PC 濃度	2.00, 3.00, 30.0µg/mL		
PC 日内統計	レベル		濃度 (µg/mL)
	PC Low 1	PC 1	2.00
	PC Low 2	PC 2	3.00
	PC High	PC 3	30.0
PC 日間統計	レベル		濃度 (µg/mL)
	PC Low 1	PC 1	2.00
	PC Low 2	PC 2	3.00
	PC High	PC 3	30.0
融解マトリックス中の安定性	最長 48 時間 (室温)		
凍結/融解時の安定性	最大 12 サイクル (室温で融解)		
薬物干渉	10000 ng/mL (8040U/L) 濃度の ALXN1215 (検討した最大薬物濃度) の存在下で 2 µg/mL 濃度の抗体を検出。		
回収率	Low 及び High PC レベルにおいて、10 ロット試料全てが判定基準に適合。		

2.7.1.1.7.2 臨床試験報告書における分析一覧

ALXN1215 臨床試験において実施した試料分析、陽性対照の一覧を表 2.7.1.1.7.2-1 に示す。

表 2.7.1.1.7.2-1 NAb 分析の一覧

臨床試験プロ トコル番号	■ 試 験番号	報告日	分析日	PC 試料のまとめ	分析結果のまと め
ENB-001-08/ ENB-009-10	PYY			Summary Tables: Table 3 Report Text: Assay Acceptance Criteria	Summary Table: Table 2
ENB-002-08/ ENB-003-08	NY Y			Summary Tables: Table 3 Report Text: Assay Acceptance Criteria	Summary Table: Table 2
ENB-006-09/ ENB-008-10	OYY			Summary Tables: Table 3 Report Text: Assay Acceptance Criteria	Summary Table: Table 2
ENB-010-10	QYY			Summary Tables: Table 3 Report Text: Assay Acceptance Criteria	Summary Table: Table 2

- a) この報告で利用可能なデータのうち、臨床薬理データ解析 (2.7.2 項参照) は、20 年 月 日までに採取された試料から得られるデータを含む日本の患者 ENB-010-、ENB-010-、ENB-010-、ENB-010- および ENB-010- を除く 20 年 月 日までに採取された試料に基づく。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

ALXN1215 製剤は、臨床開発計画の全過程を通じて無菌水溶液として皮下投与された。臨床開発中、本剤のロットサイズを [REDACTED] から [REDACTED] にスケールアップした。[REDACTED] スケールで製造された製剤が、市販予定製剤である。薬物動態データは、すべての臨床試験で間歇的血液採取により集積した。[REDACTED] スケールロットの製剤は、進行中の臨床試験の途中から使用されたため、多くの HPP 患者から 2 つのスケールロットの製剤による PK データが得られた。得られた PK データを母集団 PK 解析法により解析し、2 つのスケールロットの製剤の相対バイオアベイラビリティを評価した。[REDACTED] スケールロットを対照製剤としたときの [REDACTED] スケールロットの製剤の推定相対バイオアベイラビリティは 0.869、90%CI は 0.800～0.943 であった。PK 同等性試験は、別途実施しなかった。相対バイオアベイラビリティは、全試験で得たデータを母集団 PK 解析することで推定し、その推定値の詳細は、[2.7.1.3](#) 項に記載した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ALXN1215 の臨床開発中、本製剤のロットサイズを [REDACTED] から [REDACTED] にスケールアップし、[REDACTED] スケールで製造された製剤が、市販予定の製剤である。

すべての臨床試験から間歇的血液採取により集積した薬物動態データを、母集団 PK 解析法で解析した。Pop-PK 解析の結果の全一覧を 2.7.2.3 項、及びモジュール 5 に記載した PK-PD 報告に示す。2 つのスケール [REDACTED] で製造された製剤の相対バイオアベイラビリティの評価も、母集団 PK 解析の目的の 1 つとした。

PK モデリングは、一次吸収を伴う 2 コンパートメント代謝モデルを使用し、パラメータに CL、中央コンパートメント分布容積 (V2)、末梢コンパートメント分布容積 (V3)、コンパートメント間のクリアランス (Q)、皮下投与後の絶対バイオアベイラビリティ (F)、吸収速度定数 (ka) 及び吸収のラグタイム (ALAG) を選び解析を行った。個体間の変量効果分布は、独立した変量効果 CL、V2、V3 及び ka を組み込んだ指数関数的分散モデルを使用してモデル化した。本最終モデルは、相対成長スケールによる体重 (WT)、TSAC、抗薬物抗体及び中和抗体が CL に及ぼす影響、相対成長スケールによる WT が V2、V3 及び Q に及ぼす影響、ロットサイズ（又は製造スケール）が相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響及び及び ka を組み込んだ。

[REDACTED] スケールロットを対照製剤としたときの [REDACTED] スケールロットの製剤の推定相対バイオアベイラビリティを表 2.7.1.3-1 にまとめる。製造スケールロットの異なる製剤間では、製剤規格内で TSAC 及び比活性 (U/mg 単位で測定される力価) に差があることに留意すべきである。両製剤の PK データも様々な体重や免疫原性 [ADA 及び Nab が陽性・陰性 (+vs・-ve)] を示す HPP 患者から得ており、患者の体重及び免疫原性は時間で変動する。この複雑性（すなわち、ALXN1215 の PK がいくつかの共変量の影響を受けること）を考慮に入れた母集団 PK 法によって、異なるスケールで製造された製剤の相対バイオアベイラビリティを適切に推定することができる。Pop-PK 法により、他の全ての有意な共変量の影響及び変量効果を考慮に入れ、[REDACTED] スケールロットを対照製剤としたときの、[REDACTED] スケールロット製剤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 2.7.1.3-1 [REDACTED] スケールで製造した製剤に対する [REDACTED] スケールで製造した製剤の相対バイオアベイラビリティ推定値

被検製剤	対照製剤	相対バイオアベイラビリティ (点推定値及び 90% CI of point estimate)
Scale = [REDACTED]	Scale = [REDACTED]	0.869 (0.800 to 0.943)

CI:信頼区間

結論として、[REDACTED] スケールロットを対照製剤としたとき、市販予定の [REDACTED] スケールで製造した製剤の相対バイオアベイラビリティは 0.869、90%CI は 0.800~0.943 と推定された。市販予定製剤は、初期の臨床試験で使用の小規模 [REDACTED] で製造した製剤と同等／同質であると推測された。

2.7.1.4 参考文献

- 1) Kasugai, et al. Selective Drug Delivery System to Bone: Small Peptide (Asp) 6 Conjugation*. *J Bone Miner Res* 2000; 15:936 –943.
 - 2) Nishioka, et al. Enhancement of drug delivery to bone: Characterization of human tissue-nonspecific alkaline phosphatase tagged with an acidic oligopeptide. *Mol Genet Metab.* 2006 July; 88(3): 244–255.
 - 3) Guidance for Industry: Draft Guidance, Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Sep 2013.
 - 4) Guideline on Bioanalytical Method Validation. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 21-Jul-2011.
 - 5) Cheung CP and RJ Suhadolnik. Analysis of inorganic pyrophosphate at the picomole level. *Analytical Biochemistry.* 1977; 83 p 61-63.
 - 6) Camp VM, J Chipponi and BA Faraj. Radioenzymatic assay for direct measurement of Plasma pyridoxal-5'-phosphate. *Clin Chem.* 1983; 29 (4) p642-644.
-

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

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

アレクシオンファーマ合同会社

目次

	頁
略号一覧表.....	6
2.7.2 臨床薬理試験	9
2.7.2.1 背景及び概観	9
2.7.2.1.1 背景.....	9
2.7.2.1.2 臨床薬理に関する概要.....	10
2.7.2.1.2.1 疾患の発症機序及び生物学	10
2.7.2.1.2.2 臨床薬理研究に関する試験	10
2.7.2.1.2.3 ALXN1215 の薬理及び PK-PD 関係を解析する評価項目	11
2.7.2.1.2.4 曝露量-応答データの臨床薬理学的評価	11
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	12
2.7.2.2.1 ENB-001-08 試験：成人 HPP 患者を対象として本剤の安全性、忍容性及び薬理を評価した多施設共同非盲検用量漸増試験	12
2.7.2.2.2 ENB-002-08/ENB-003-08 試験：重度の乳児型 HPP 患者を対象として本剤の安全性、忍容性及び薬理を評価する多施設共同非盲検試験及びその継続試験	15
2.7.2.2.3 ENB-006-09/ENB-008-10 試験：5～12 歳の HPP 患者（乳児型及び若年型 HPP 患者）を対象として本剤の安全性、忍容性及び薬理を評価する多施設共同非盲検試験及びその継続試験	17
2.7.2.2.4 ENB-009-10 試験：青年及び成人 HPP 患者を対象とした本剤の安全性、忍容性及び薬理を評価する多施設共同非盲検用量設定同時対照試験	19
2.7.2.2.5 ENB-010-10 試験：5 歳未満の乳幼児 HPP 患者を対象とした本剤の安全性、有効性及び薬理を評価した多施設共同非盲検試験	21
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析	22
2.7.2.3.1 ヒトに対する用量設定のための前臨床試験	22
2.7.2.3.2 臨床試験統合母集団解析	24
2.7.2.3.2.1 本剤の薬物動態	27
2.7.2.3.2.1.1 モデリング結果	27
2.7.2.3.2.1.2 シミュレーション	35
2.7.2.3.2.1.3 薬物動態のまとめ	36
2.7.2.3.2.2 本剤の薬物動態・薬力学	37
2.7.2.3.2.2.1 PK-PD モデリング	37
2.7.2.3.2.2.1.1 バイオマーカー（PPi 及び PLP）のモデリング	38
2.7.2.3.2.2.1.2 RGI-C（X 線全般改善度）	40
2.7.2.3.2.2.1.3 RRS（くる病重症度スコア）	41
2.7.2.3.2.2.1.4 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	42
2.7.2.3.2.2.1.5 出生時／乳児型 HPP 患者での全生存期間に関する曝露量-応答関係	44
2.7.2.3.2.2.1.6 有害事象に関する曝露量-応答関係	45

2.7.2.3.2.2.1.7	結論	46
2.7.2.3.2.3	用法・用量の妥当性を示すシミュレーション	47
2.7.2.3.2.3.1	典型的な患者特性の定義及びシミュレーションの条件	47
2.7.2.3.2.3.2	PLP 及び PPI 濃度に関する曝露量-応答シミュレーション	47
2.7.2.3.2.3.3	X 線関連評価項目に関する曝露量-応答のシミュレーション	49
2.7.2.3.2.3.4	機能的有効性評価項目 BOT-2 及び 6MWT	49
2.7.2.3.3	周産期型／乳児型及び若年型 HPP 患者における本剤の用法・用量の妥当性	52
2.7.2.3.3.2	PK のばらつき -2 つの用法・用量のシミュレーション	58
2.7.2.3.3.3	臨床反応の経時変化予測	60
2.7.2.3.4	PK、曝露量-応答の総括及び用法・用量の妥当性	62
2.7.2.4	特別な試験	63
2.7.2.4.1	免疫原性のパターン、分類及び PK／有効性／安全性に及ぼす影響の評価	63
2.7.2.4.1.1	免疫原性の検討に使用したデータ	63
2.7.2.4.1.2	免疫原性分類の定義	63
2.7.2.4.1.3	PK に及ぼす免疫原性の影響の評価方法	64
2.7.2.4.1.4	個々の患者レベルの有効性及び安全性に及ぼす免疫原性の影響の視 覚的評価	64
2.7.2.4.1.5	結果	65
2.7.2.4.1.5.1	本剤に対する免疫原性	65
2.7.2.4.1.5.2	個々の患者レベルでの免疫原性の視覚的評価	69
2.7.2.4.1.5.3	免疫原性の PK に及ぼす影響の Pop-PK モデルによる説明	72
2.7.2.4.1.5.4	免疫原性解析における Pop-PK モデルの性能	73
2.7.2.4.1.6	結論	77
2.7.2.4.2	製品規格の妥当性	78
2.7.2.4.2.1	方法	78
2.7.2.4.2.2	結果	79
2.7.2.4.2.3	結論	80
2.7.2.4.3	日本人と外国人間での PK 及び PK-PD の比較	80
2.7.2.4.4	ALXN1215 の催不整脈可能性の評価	84
2.7.2.5	参考文献	90

表一覧

表 2.7.2.1.2.2-1	HPP の分類	10
表 2.7.2.1.2.2-2	ALXN1215 HPP 開発計画における PK-PD 及び免疫原性データのカットオフ日	11
表 2.7.2.1.2.4-1	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	12
表 2.7.2.2.1-1	NB-001-08 試験の用量設定及び試料採取スケジュール	13
表 2.7.2.2.1-2	ENB-001-08 試験に参加した HPP 患者における PK パラメータ	15
表 2.7.2.2.2-1	ENB-002-08 試験の用量設定及び試料採取スケジュール	16
表 2.7.2.2.2-2	ENB-003-08 試験の用量設定及び試料採取スケジュール	17
表 2.7.2.2.3-1	ENB-006-09 試験の用量設定及び試料採取スケジュール	18

表 2.7.2.2.3-2	ENB-008-10 試験の用量設定及び試料採取スケジュール	19
表 2.7.2.2.4-1	ENB-009-10 試験の用量設定及び試料採取スケジュール	20
表 2.7.2.2.5-1	ENB-010-10 試験の用量設定及び試料採取スケジュール	21
表 2.7.2.3.2-1	HPP 患者を対象とした本剤の臨床試験のデザイン	24
表 2.7.2.3.2-2	モデル作成に用いた臨床データの概要	26
表 2.7.2.3.2.1.1-1	最終 Pop-PK モデルによる体重 70 kg の被験者でのパラメータ推定値 (解析番号 522008)	31
表 2.7.2.3.2.1.1-2	体重 (年齢) が V_{ss}/F 及び CL/F に及ぼす影響	33
表 2.7.2.3.2.2.1.6-1	小児期発現 HPP 患者における本剤曝露量 (全試験期間中の C_{avg}) 別の有害事象発現率	46
表 2.7.2.3.2.3.1-1	用量設定のための曝露量-応答シミュレーション	47
表 2.7.2.3.3-1	安全性に関する用量-応答の予測: 乳児型患者集団	54
表 2.7.2.3.3-2	有効性評価項目に関する用量-応答の予測: 乳児型患者集団	55
表 2.7.2.3.3-3	安全性評価項目に関する用量-応答の予測: 若年性患者集団	56
表 2.7.2.3.3-4	有効性評価項目に関する用量-応答の予測: 若年性患者集団	57
表 2.7.2.4.1.5.1-1	試験別の全免疫原性データの概要	65
表 2.7.2.4.1.5.1-2	群免疫原性の結果 -ADA+/-群の内訳	65
表 2.7.2.4.3-1	ALXN1215 の PK-PD 特性に基づいた民族的要因による影響の受けやすさの評価	81
表 2.7.2.4.4-1	完了した治験及び現在実施中の治験の概要	86

図一覧

図 2.7.2.2.1-1	ENB001-08 試験における血清中平均 ALXN1215 活性 (U/L) の経時的変化	14
図 2.7.2.3.1-1	$Akp2^{-/-}$ マウスに本剤を 1 日 1 回皮下投与した時の用量-応答関係	23
図 2.7.2.3.2.1.1-1	静脈内投与後の実測 PK データ及びモデルの予測性能	29
図 2.7.2.3.2.1.1-2	皮下投与後の実測 PK データ及びモデルの予測性能	30
図 2.7.2.3.2.1.1-3	分析法で得られた PK データを Pop-PK モデルに含めた場合の影響	34
図 2.7.2.3.2.1.2-1	異なる共変量の組み合わせによる C_{avg} (又は $C_{avg,ss}$) のシミュレーション	36
図 2.7.2.3.2.2.1.1-1	血漿中 PPi 濃度の実測値及びモデルの予測性能	39
図 2.7.2.3.2.2.1.1-2	血漿中 PLP 濃度の実測値及びモデルの予測性能	40
図 2.7.2.3.2.2.1.2-1	RGI-C スコアの実測値及びモデルの予測性能	41
図 2.7.2.3.2.2.1.3-1	RSS-手首スコア及び RSS-膝スコアの実測値及びモデルの予測性能	42
図 2.7.2.3.2.2.1.4-1	BOT-2 の実測値及びモデルの予測性能	43
図 2.7.2.3.2.2.1.4-2	6MWT の実測値及びモデルの予測性能	44
図 2.7.2.3.2.3.2-1	PPi 濃度 (7 週目) 及び PLP 濃度 (24 週目) の曝露量-応答関係のシミュレーション	48
図 2.7.2.3.2.3.4-1	RGI-C (72 週目) 及び RSS (72 週目) の曝露量-応答関係のシミュレーション	51
図 2.7.2.3.2.3.4-2	BOT-2 (72 週目) 及び 6 分間歩行距離パーセント予測値 (72 週目) の曝露量-応答関係のシミュレーション	52

図 2.7.2.3.3.2-1 定常状態における本剤活性の経時変化のシミュレーション	58
図 2.7.2.3.3.2-2 2つの用法・用量 (1 mg/kg を週 6 回及び 2 mg/kg を週 3 回) での PPI 濃度、PLP 濃度、PGI-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 に関する PD 応答のシミュレーション特別な試験.....	59
図 2.7.2.3.3.3-1 2 mg/kg を週 3 回 72 週間投与時の PK 及び PD 応答の経時変化のシミュレーション.....	61
図 2.7.2.4.1.5.1-1 免疫原性反応 (ADA+) の経時的変化	67
図 2.7.2.4.1.5.1-2 ADA 力価と NAb 力価 (活性阻害率) の関係.....	68
図 2.7.2.4.1.5.2-1 個々の患者レベルでの免疫原性が PK に及ぼす影響の評価	69
図 2.7.2.4.1.5.3-1 免疫原性状態が ALXN1215 の $C_{avg,ss}$ に及ぼす影響.....	73
図 2.7.2.4.1.5.4-1 患者レベルでの個々の PK 活性の免疫原性分類群別 Pop-PK モデル解析.....	74
図 2.7.2.4.1.5.4-2 母集団レベルでの PK 活性の免疫原性分類群別 Pop-PK モデル解析.....	76
図 2.7.2.4.1.5.4-3 母集団レベルでの抗体価の影響評価	77
図 2.7.2.4.2.1-1 製剤の特性が PK 曝露量 (C_{avg} 、U/L) に及ぼす影響	79
図 2.7.2.4.3-1 ALXN1215 PK のモデルに基づく評価：外国人と日本人の比較	82
図 2.7.2.4.3-2 血漿中 PPI 濃度、RGIC、RSS-手首、及び RSS-膝評価項目に関する PK-PD 関係モデルに基づく評価：外国人と日本人の比較.....	83

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
ADA+	anti-drug antibody positive	抗薬物抗体陽性
ADA-	anti-drug antibody negative	抗薬物抗体陰性
AE	adverse event	有害事象
AIC	Akaike information criterion	赤池情報量基準
ALAG	absorption lag time	吸収ラグタイム
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	serum alanine transaminase in U/L	血清アラニントランスアミナーゼ（U/L）
AST	serum aspartate transaminase in U/L	血清アスパラギン酸トランスアミナーゼ（U/L）
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
B ₆	vitamin B ₆	ビタミン B ₆
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition	Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査、第 2 版
Cavg	average concentration after time since first dose calculated as AUCcumulative/time after first dose	初回投与後の平均濃度、初回投与後の累積 AUC／時間として算出
Cavg,ss	average concentration during the dosing interval at steady-state	定常状態における投与間隔内の平均濃度
■	■	
CL	clearance	クリアランス
CL=F	apparent clearance after extravascular dosing	血管外投与後の見かけのクリアランス
C _{max}	maximum concentration in the dosing interval	投与間隔内の最高濃度
C _{max,ss}	maximum concentration in the dosing interval at steady-state	定常状態における投与間隔内の最高濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
Conc	concentration	濃度
% CV	percent coefficient of variation	変動係数（%）
CWRES	conditional weighted residual	条件付き重み付き残差
D10	deca aspartic acid peptide	アスパラギン酸デカペプチド
df	degrees of freedom	自由度
EC50	concentration resulting in 50 percent of maximum effect	最大効果の 50%の効果をもたらす濃度
E _{max}	maximum effect	最大効果

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
ETP	extension treatment period	継続投与期間
F	absolute bioavailability	絶対バイオアベイラビリティ
HPP	Hypophosphatasia	低ホスファターゼ症
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IV	intravenous	静脈内
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
kg	kilogram	キログラム
L	liter	リットル
mg	milligram	ミリグラム
mL	milliliter	ミリリットル
MSP	modeling and simulation plan	モデリング・シミュレーション計画
NA	not applicable	該当せず
NAb	neutralizing antibody assay	中和抗体アッセイ
NAb +	neutralizing antibody positive	中和抗体アッセイ陽性
NAb -	neutralizing antibody negative	中和抗体アッセイ陰性
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PK-PD	pharmacokinetic-pharmacodynamic	薬物動態・薬力学
PLP	pyridoxal-5'-phosphate	ピリドキサル-5'-リン酸
PTP	primary treatment period	主要投与期間
PPi	inorganic pyrophosphate	無機ピロリン酸
POC	proof of concept	概念証明
POCB	proof of clinical benefit	臨床的有用性証明
Pop-PK	population pharmacokinetic	母集団薬物動態
POM	proof of mechanism	作用機序証明
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
RGI-C	radiographic global impression of change	X線全般改善度
RSS	rickets severity scale	くる病重症度評価尺度
SC	subcutaneous	皮下
SCR	serum creatinine	血清クレアチニン
SD	standard deviation	標準偏差
ss	steady-state	定常状態
$t_{1/2}$	elimination half-life	排出半減期
t_{max}	time of maximum concentration in the dosing interval	投与間隔内の最高濃度到達時間
TSAC	total sialic acid content	総シアル酸含量
U	activity unit	活性単位
V	volume of distribution	分布容積

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
V2	central volume of distribution	中心分布容積
V2=F	apparent central volume of distribution after extravascular dosing	血管外投与後の見かけの中心分布容積
V3	peripheral volume of distribution	末梢分布容積
V3=F	apparent peripheral volume of distribution after extravascular dosing	血管外投与後の見かけの末梢分布容積
Vss =F	apparent steady-state volume of distribution after extravascular dosing	血管外投与後の見かけの定常状態分布容積
WRES	weighted residual	重み付き残差
WT	body weight	体重
wk	week	週
■	■	

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 背景

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）が欠損又は機能しない稀な遺伝的疾患である。遺伝様式や変異の違いによって症状の発現する年齢や疾患の重症度は異なるが、TNSALP 欠損に起因する骨基質の石灰化不全が、HPP 患者に共通した主要な病態生理学的異常である。乳幼児及び小児でのこうした異常は単独又は関連する代謝障害とともに骨の変形、成長障害、運動能低下などを引き起こす。また、肋骨のくる病性変化に伴う換気障害による呼吸器不全など、重要臓器に進行性の損傷が起きる可能性もある。現在、HPP に対して承認されている有効な治療法はない。緩和ケア及び対症的処置が治療の中心となっている。

TNSALP は全身で発現しているものの、主な発現部位は肝臓、腎臓及び骨組織である。骨組織では、前骨芽細胞の表面全体並びに骨芽細胞の側底細胞膜に TNSALP が局在する。軟骨内の肥大細胞上にも局在する。また、TNSALP は骨芽細胞及び成長板軟骨細胞から放出される基質小胞膜に固定されている¹⁾²⁾。

ALXN1215 は、ヒト組織非特異的アルカリホスファターゼ、Fc 領域及びアスパラギン酸デカペプチドを融合した組み換えタンパク質である。アミノ酸残基 726 個からなる可溶性糖タンパク質であり、TNSALP の触媒ドメイン（Swiss-Prot、XXXXXXXXXX）、G1 クラスのヒト免疫グロブリン Fc 領域（Swiss-Prot、XXXXXXXXXX）及びアスパラギン残基が 10 個連続したデカペプチド（骨標的化配列）からなる⁹⁾¹⁰⁾。内在性のフォールディング、ソーティング、ジスルフィド結合及び N-結合グリコシル化機能が維持された遺伝子組み換えチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株で発現する。

ALXN1215 は HPP の酵素補充療法に用いられる。HPP 患者では、TNSALP をコードする遺伝子の不活性化変異により TNSALP 酵素活性の欠乏が生じ、その結果として無機ピロリン酸（PPi）やピリドキサル-5'-リン酸（PLP）といった TNSALP 基質の血中濃度が上昇する。HPP 患者に ALXN1215 を投与すると、PPi が分解されて無機リン酸が産生し、これがカルシウムとともにヒドロキシアパタイトの結晶形成及び骨の石灰化を促進し、正常な骨格構造が回復すると期待される。

TNSALP の内在性基質としては他に PLP やホスホエタノールアミン（PEA）が知られている³⁾⁴⁾。PLP はビタミン B₆ の主要循環型である。PLP が組織に移行し血管脳関門を通過するためには TNSALP によって脱リン酸化される必要があり、そこで再度リン酸化されるかピリドキサミン-5'-リン酸に変換されてさまざまな酵素反応の補酵素として機能する⁵⁾。PEA の役割は完全に解明されていないが、TNSALP その他多くの細胞表面タンパク質に結合するホスファチジルイノシトール-グリカン結合装置の構成成分として機能すると考えられる。TNSALP を持続注入すると低ホスファターゼ症は改善するが HPP の X 線所見は改善しないことが報告されており、TNSALP が機能を発揮するためには細胞膜に結合する必要があると思われる⁶⁾⁷⁾⁸⁾。ALXN1215 は HPP 患者に対する骨標的酵素補充療法として期待される。

患者における安全性評価では、TNSALP を含む血清中の総アルカリホスファターゼ（ALP）活性の測定には CLIA（臨床検査室改善修正条項）に則った標準的な臨床化学パネルアッセイを用いる。ALXN1215 の薬物動態アッセイ（PK アッセイ）では、ALXN1215 の多点検量線を用いて活性を測定する。ALXN1215 の PK アッセイは、生物試料分析法バリデーションに関す

る FDA²⁴⁾及び EMA²⁵⁾の業界ガイドラインに準拠してバリデーション済みである。両アッセイ法は、緩衝液の組成や pH など、酵素活性の測定に影響する重要な点が異なっており、アッセイ結果を直接比較することはできない。測定条件に違いがあるため、ALXN1215 活性を U/L と表記しても、血清 ALP 活性 (U/L) と同等と見なすことができない。

2.7.2.1.2 臨床薬理に関する概要

2.7.2.1.2.1 疾患の発症機序及び生物学

HPP は TNSALP をコードする遺伝子の機能欠失型変異を原因とし、結果として PPi など複数の TNSALP 基質の濃度が上昇する。細胞外 PPi 濃度が上昇するとヒドロキシアパタイト結晶の成長が抑制されて骨の石灰化が障害され、石灰化していない骨基質が蓄積する結果、乳幼児や小児ではくる病、骨端線閉鎖後には骨軟化症の病態を生じる。HPP による骨変形に伴う骨格構造の変化はさらに腱・靱帯の付着や筋機能に影響を及ぼし、これらすべてが関連して成長期の子供の身体障害を引き起こす。多くの患者は、肋軟骨接合部の数珠、O 脚又は X 脚、手首・膝・足首の骨幹端杯状変形、筋機能障害などのくる病変形によって、低身長、運動機能障害、歩行障害などが生じ、結果として日常生活活動や生活の質が低下する。こうした病態に対する有効な治療法として、TNSALP 酵素補充療法が PPi 濃度を正常化し、骨の石灰化を改善し、くる病及び骨軟化症を治癒する可能性がある。疾患の根底にある骨の病変を治療することによって、治療前と比べて成長遅延や身体能力が改善すると期待される。

2.7.2.1.2.2 臨床薬理研究に関する試験

HPP は疾患の初発兆候・症状の発症年齢によって周産期型、乳児型、幼児型（若年型）及び成人型の 4 つに分類される（表 2.7.2.1.2.2-1）⁴⁾。臨床試験では、この発症年齢によって HPP 患者を分類している。

表 2.7.2.1.2.2-1 HPP の分類

病型	初発兆候・症状の発症年齢
周産期型	子宮内
乳児型	生後 6 ヶ月未満
小児型（若年型）	生後 6 ヶ月以上 18 歳以下
成人型	19 歳以上

ALXN1215 の介入臨床試験 5 試験（表 2.7.2.3.2-1）（ENB-001-08、ENB-002-08/003-08、ENB-006-09/008-10、ENB-009-10 及び ENB-010-10）が実施中、1 試験（ENB-001-08）が完了している。ENB-003-08 試験は ENB-002-08 試験の継続試験であり、ENB-008-10 試験は ENB-006-09 試験の継続試験である。ENB-011-10 試験は自然経過観察試験で、周産期型／乳児型 HPP 患者集団の対照データとして用いられた（表 2.7.2.3.2-1）。各病型は発症時期に基づいてのみ分類されているため、それぞれ幅広い年齢層の患者が各病型に含まれる。例えば、5 試験に組み入れられた周産期型／乳児型 HPP 患者及び若年型 HPP 患者のサブグループのベースライン来院時の平均年齢 $\pm$ SD（範囲）は 5.5 ± 10.0 歳（0.003～56.2 歳）、及び 29.2 ± 22.3 歳（6.2～58.8 歳）であった。開発の初期段階では、発症年齢とは関係なく登録時の年齢によって HPP 患者を層別化していた。その結果、例えば ENB-006-09/ENB-008-10 試験では乳児型 HPP 患者と若年型 HPP

患者の両方が登録された。20[]年[]月[]日までに得られた臨床薬理データ（PK、PD 及び免疫原性データ、表 2.7.2.1.2.2-2）の解析は、EMA（[]）²⁶⁾及び[]
[]、資料 5.4.95 []
[]との合意に基づいて実施した。EMA からの要請 []
[]に応じて、20[]年[]月までの追加データを本申請書に含め、2.7.4 項に記載した。
ALXN1215 に対する抗体産生性は20[]年[]月までのデータを用いて検討しており、これが2.7.4
項に記載されている。なお、2.7.2.4 項に記載したモデルを用いた免疫原性評価では、20[]年[]
月[]日までの臨床薬理データを用いている。

表 2.7.2.1.2.2-2 ALXN1215 HPP 開発計画における PK-PD 及び免疫原性データのカットオフ
目

試験	PK-PD データ収集期間	統合解析の PK-PD データ カットオフ日
ENB-002-08/003-08	最長 42 カ月	20 年 月 日
ENB-006-09/008-10	最長 30 カ月	20 年 月 日
ENB-009-10	最長 30 カ月	20 年 月 日
ENB-010-10	最長 30 カ月	20 年 月 日
ENB-001-08	全症例	全データ

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

血漿中の PPi 及び PLP などアルカリホスファターゼの主要基質が本剤の投与により減少したことから、本剤の作用機序に関する科学的根拠が確認された。生検を実施した HPP 患者のデータ (ENB-006-09/008-10 試験) から、本剤投与が類骨量及び類骨厚を正常化し、骨の石灰化を改善することが示唆され、酵素の主な基質減少の有益性が明らかになった。相互に関連している一連の臨床評価項目を、X 線全般改善度 (RGI-C) 及びくる病重症度評価尺度 (RSS) によるくる病の X 線所見にまで上げた (表 2.7.2.1.2.4-1)。HPP の臨床症状は多様で、健康上のさまざまな側面に影響を及ぼす。臨床効果を反映する次の段階の相互依存的な臨床評価項目として、6 分間歩行距離パーセント予測値検査 (6MWT)、Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査第 2 版 (BOT-2)、小児健康調査質問票 (CHAQ)、小児転帰データ収集法 (PODCI) など一連の機能評価項目を用いた。PK 試料は全試験で採取した。PD 評価のためのバイオマーカー、血漿中 PPi 及び PLP 濃度、X 線画像による RGI-C 及び RSS、及び機能評価データをそれぞれ該当する試験で集めた。生存期間に関するデータは周産期型／乳児型 HPP 患者集団で収集した。母集団 PK (Pop-PK) 及び PD-PD モデリングは、周産期型／乳児型及び若年型 HPP 患者集団における本剤の用法・用量設定の妥当性を示すために実施した。確立したモデルを用いて、応答評価項目ごとに曝露量-応答関係のシミュレーションを行った。全応答評価項目を通した個々の曝露量-応答関係を総合して、HPP 患者における本剤の用量に関する情報を得た。

2.7.2.1.2.4 曝露量-応答データの臨床薬理学的評価

Pop-PK 解析及び統合 PK-PD 解析を実施し、血漿中 PLP 及び PPi 濃度、X 線による RGI-C 及び RSS による PD の評価項目、BOT-2 及び 6 分間歩行距離パーセント予測値などの機能的有効

性評価項目の変化について個々の曝露量-応答関係の特性を検討した。これらの応答評価項目を用いて、表 2.7.2.1.2.4-1 に示したように HPP 患者における本剤の有効性を段階的に評価する。標的に対する作用から臨床の有用性までの生物学的に相互依存的な一連の階層的評価項目によって評価される曝露量-応答関係は、HPP 患者に対する本剤の有効性の強力なエビデンスとなる。Pop-PK 及び PD-PD モデリングは、対象集団である周産期型／乳児型又は若年型 HPP 患者集団における本剤の用法・用量設定の妥当性を示すために実施した。

表 2.7.2.1.2.4-1 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

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ENB-001-08 試験：成人 HPP 患者を対象として本剤の安全性、忍容性及び薬理を評価した多施設共同非盲検用量漸増試験

ENB-001-08 試験は成人 HPP 患者を対象としてヒトで初めて本剤を投与した (FIH) 1 ヶ月間の多施設共同非盲検用量漸増試験である。主要目的は、本剤を単回静脈内持続投与後に反復皮下投与した場合の安全性及び忍容性を評価することであった。副次目標には、PK 及びバイオアベイラビリティの評価が含まれた。探索的目標として、反復投与後の本剤の PD 及び本剤が HPP の臨床兆候・症状に及ぼす影響を評価した。

ENB-001-08 試験の用量設定及び試料採取スケジュールを表 2.7.2.2.1-1 に示す。コホート 1 (3 例) では 1 週目に本剤 3 mg/kg を静脈内投与した後、2～4 週目には 1 mg/kg を週 1 回皮下投与した。コホート 2 (3 例) では 1 週目に本剤 3 mg/kg を静脈内投与した後、2～4 週目には 2 mg/kg を週 1 回皮下投与した。アルカリホスファターゼ活性測定のための PK 試料並びに血漿中 PPi 及び PLP 濃度測定のための PD 試料を投与前後で試験期間を通じて採取した。

表 2.7.2.2.1-1 NB-001-08 試験の用量設定及び試料採取スケジュール

用量設定及び試料採取スケジュール ^{a)}	
患者群	成人
用法・用量	3 mg/kg を静脈内投与×1 回；1 又は 2 mg/kg を週 1 回皮下投与×3 回
アルカリホスファターゼ活性	持続静注投与前、投与中及び終了時、投与 0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72 時間後；初回皮下投与前、投与 6、12、24、48、72 時間後；2 回目皮下投与前及び 24 時間後、3 回目皮下投与前、投与 6、12、24、48、72、168 時間後；8 週目
PLP	スクリーニング時、ベースライン、25 日目
PPi	ベースライン、1、2、8、15、22 及び 25 日目
RGI-C	該当せず
RSS	該当せず
BOT-2	該当せず
6MWT	該当せず
抗 ALXN1215 抗体検査	投与前、1 日目、25 日目、8 週目

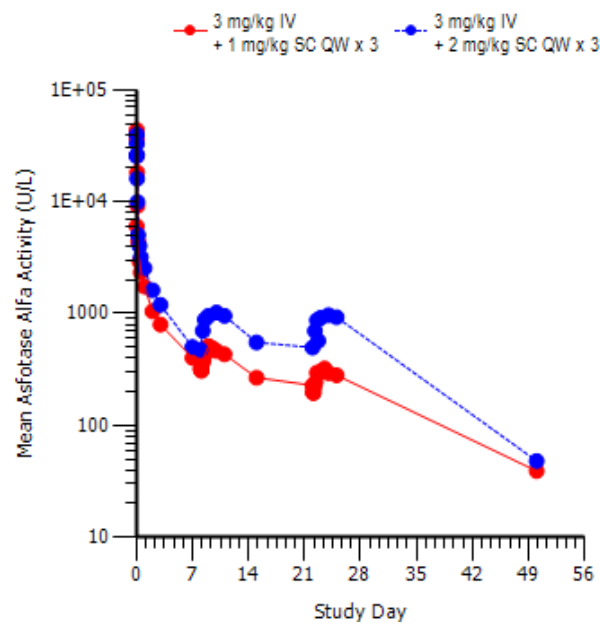
a) 用量設定及び試料採取スケジュールは ENB-001-08 治験計画書から抜粋。

白人患者 6 例が試験に登録し、うち 4 例は女性、2 例は男性で、平均年齢 ($\pm$ SD) は 44.8 ± 12.6 歳、平均体重 ($\pm$ SD) は 70.6 ± 16.5 kg であった。HPP 診断時の年齢は出生時から成人期までさまざまであった。全被験者に HPP と関連した臨床症状の既往があった。また、ベースラインの血清中 ALP 活性は低く、血漿中 PPi 及び PLP 濃度は高かった。遺伝子の変異解析により HPP の診断を確定し、6 例すべてが複合ヘテロ接合体であった。

安全性については、本剤の忍容性は一般に良好であった。2 例が抗 ALXN1215 抗体陽性となり (ADA+)、陽性転化率は 33% (6 例中 2 例) であった。ただし、中和抗体 (Nab+) はすべて陰性であった。

コホート別の血清中 ALXN1215 活性平均の経時的変化を図 2.7.2.2.1-1 に示す。

図 2.7.2.2.1-1 ENB001-08 試験における血清中平均 ALXN1215 活性 (U/L) の経時的変化



ENB-001-08 試験に参加した HPP 患者: コホート 1 では 3 mg/kg を静脈内投与した後で 1 mg/kg を週 1 回皮下投与×3 回、コホート 2 は 3 mg/kg を静脈内投与した後で 2 mg/kg を週 1 回皮下投与×3 回

ノンコンパートメント解析で求めた PK パラメータを表 2.7.2.2.1-2 に示す。本剤 3 mg/kg を 1.08 時間かけて持続静注投与した後の $t_{\max}$ の中央値は 1.25~1.50 時間、 $C_{\max}$ の平均値は 42694~46890 U/L であった。初回及び 3 回目の皮下投与後の絶対バイオアベイラビリティは 45.8~98.4%、 $t_{\max}$ の中央値は 24.2~48.1 時間であった。皮下投与後の見かけの消失半減期 ($t_{1/2}$) は約 5 日 (コホート別の平均は 112~135 時間) であった。本試験では症例数及びデータが少なかつたため、ノンコンパートメント PK パラメータの線形性を評価する統計解析は正式に実施しなかった。初回皮下投与後の PK パラメータの平均値から、本剤の PK は用量に比例するとみられる。2 週目及び 4 週目の皮下投与後の $C_{\max}$ 平均は、1 mg/kg 投与群ではそれぞれ 514 U/L 及び 340 U/L、2 mg/kg 投与群ではそれぞれ 1081 U/L 及び 1020 U/L であった。

表 2.7.2.2.1-2 ENB-001-08 試験に参加した HPP 患者における PK パラメータ

PK パラメータ ^{a)}	コホート 1 (3 例)			コホート 2 (3 例)		
	IV (3 mg/kg)	SC (1 mg/kg) 週 1 回 x 3		IV (3 mg/kg)	SC (2 mg/kg) 週 1 回 x 3	
	1 週目	2 週目	4 週目	1 週目	2 週目	4 週目
C _{max} (U/L)	42694 (8443)	514 (119)	340 (206)	46890 (6635)	1081 (65.2)	1020 (326)
t _{max} (時間)	1.25	24.2	35.9	1.50	48.0	48.1
AUC _∞ (h*U/L)	265798 (95160)	報告なし	報告なし	368978 (16615)	報告なし	報告なし
AUC _t (h*U/L)	232571 (88022)	66034 (19241)	40444 ^{b)}	327737 (15937)	138595 (6958)	136109 (41875)
絶対バイオ アベイラビ リティ(%)	該当せず	範囲 62.9%~ 98.4%	61.6% ^{b)}	該当せず	範囲 54.2%~ 71.3%	範囲 45.8%~ 90.3%
半減期 (時間)	72.8 (8.75)	112 (1.54) ^{c)}	120 ^{b)}	58.8 (7.88)	109.6 ^{d)}	135 (27.8)

a) PK パラメータは ENB-001-08 治験総括報告書から抜粋。t_{max} は中央値、その他は平均値 (± SD) を示す。

b) n=1

c) n=2 患者データ: 患者 [] 及び患者 [] 患者 [] の半減期 = 112.93 時間; 患者 [] の半減期 = 110.75 時間

d) n=2 患者データ: 患者 [] 及び患者 [] 患者 [] の半減期 = 97.61 時間; 患者 [] の半減期 = 121.58 時間

血漿中 PPi 濃度のデータは、本剤を含有する試料に対して適切な処置を行っていなかった (採血管に TNSALP 阻害剤を入れていなかった) ため、報告していない。血漿中 PLP 濃度は 6 例中 5 例で本剤投与後に低下したが、残る 1 例では定量不能だった。

2.7.2.2.2 ENB-002-08/ENB-003-08 試験: 重度の乳児型 HPP 患者を対象として本剤の安全性、忍容性及び薬理を評価する多施設共同非盲検試験及びその継続試験

ENB-002-08 試験は、生後 6 ヶ月以前に HPP を発症した生後 36 ヶ月までの重度の乳幼児 HPP 患者を対象として本剤の安全性、忍容性及び薬理を評価した 24 週間の国際多施設共同非盲検試験である。ENB-002-08 試験の被験者は周産期型又は乳児型 HPP 患者である。ENB-002-08 試験の用量設定及び試料採取スケジュールを表 2.7.2.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2.2-1 ENB-002-08 試験の用量設定及び試料採取スケジュール

用量設定及び試料採取スケジュール ^{a)}	
被験者	乳幼児
用法・用量	2 mg/kg を静脈内投与；1 週間後からは 1 mg/kg を週 3 回皮下投与、1 ヶ月後からは 2 mg/kg を週 3 回、3 ヶ月後からは最大 3 mg/kg を週 3 回、用量調節可
アルカリホスファターゼ活性	持続静注投与前及び 1、4、12、24、48、96 時間後；皮下投与前及び 6、12、18、24、36、48 時間後；2～5 回目皮下投与の投与前のみ；6 回目以降の皮下投与の投与前及び 6、12、18、24、36、48 時間後。6 回目（以降）の皮下投与では投与前が 3 日あれば 72 時間後の PK 試料も採取。4、12、18、24 週目の投与前
PLP	スクリーニング時、12 及び 24 週目
PPi	1 週目の 1 日目、2 週目の 8 日目、12、18、24 週目
RGI-C	スクリーニング時（又はベースライン）、4、12、24 週目
RSS	スクリーニング時（又はベースライン）、4、12、24 週目
BOT-2	該当せず
6MWT	該当せず
抗 ALXN1215 抗体検査	投与前、1 週目の 1 日目、4、8、12、18、24 週目

a) 用量設定及び試料採取スケジュールは ENB-002-08 治験計画書から抜粋。

被験者の平均年齢（±SD）は 58.8 ± 59.2 週齢であった。全被験者（11 例）に本剤 2 mg/kg を単回持続静注投与し、その後は 1 mg/kg を週 3 回皮下投与、24 週間にわたり臨床反応に合わせて用量調節した。投与開始 1 ヶ月後から用量調節を認め、以下の 3 つの効果不十分の基準のうち 2 つが当てはまる場合に皮下投与用量を 2 mg/kg に増量可能とした。

- くる病の X 線所見に改善が見られない
- 肺機能低下
- 成長不全の悪化

投与開始 3 ヶ月後、

- 上記の 3 つの基準のうち 1 つが当てはまる場合は用量を 2 mg/kg に増量可能とした。
- 上記の 3 つの基準のうち 2 つが当てはまる場合は用量を 3 mg/kg に増量可能とした。

骨格 X 線所見の改善度の判定には、4、12 及び 24 週目の定量的 X 線全般改善度（RGI-C）スコア及びくる病重症度評価尺度（RSS）を用いた。RGI-C は、-3（HPP に関連したくる病所見が非常に悪化又は重度に悪化）から +3（HPP に関連したくる病所見が非常に改善又は完全／ほぼ完全に治癒）までの 7 段階評価である。RSS は栄養性くる病の評価尺度として開発されたもので ¹¹⁾、10 点（重度）から 0 点（疾患なし）までの 10 段階評価を行う。試験期間を通じて成長及び呼吸機能の評価も行った。

ENB-003-08 試験（表 2.7.2.2.2-2）は ENB-002-08 試験を無事完了した被験者を対象として長期の安全性及び有効性データを収集するために実施した。

表 2.7.2.2.2-2 ENB-003-08 試験の用量設定及び試料採取スケジュール

用量設定及び試料採取スケジュール ^{a)}	
被験者	乳幼児
用法・用量	ENB-002-08 試験の最終用量を週 3 回皮下投与、最大 40 mg まで用量調節可
アルカリホスファターゼ活性	該当せず
PLP	ベースライン、3、6、9、12、18、24、30、36、42、48、54、60 ヶ月目
PPi	ベースライン、3、6、9、12、18、24、30、36、42、48、54、60 ヶ月目
RGI-C	ベースライン、3、6、9、12、18、24、30、36、48、60 ヶ月目
RSS	ベースライン、3、6、9、12、18、24、30、36、48、60 ヶ月目
BOT-2	ベースライン、6、12、18、24、30、36、42、48、54、60 ヶ月目
6MWT	該当せず
抗 ALXN1215 抗体検査	ベースライン、3、6、9、12、18、24、30、36、42、48、54、60 ヶ月目

a) 用量設定及び試料採取スケジュールは ENB-003-08 治験計画書から抜粋。

ENB-002-08 試験に参加した 11 例中 10 例が試験を完了し、継続試験への参加に同意した。残る 1 例は ENB-002-08 試験で持続投与に関連する反応があり、親の同意が撤回された (2.7.4 項参照)。ENB-003-08 試験は現在実施中で、低頻度の試料採取により PK/PD/免疫原性データを収集している。長期の安全性及び有効性データも収集している。

これらの試験データを含めた統合 Pop-PK 解析及び PK-PD 解析を実施しており、その結果は 2.7.2.3 項に記載する。免疫原性データの統合解析については 2.7.2.4 項に記載する。これらの解析にはすべての臨床試験で得られた PK、PD 及び免疫原性データを含めており、その大半は低頻度の試料採取スケジュールで得られている。したがって、試験ごとの PK、PD 及び免疫原性データは記載しない。

2.7.2.2.3 ENB-006-09/ENB-008-10 試験：5～12 歳の HPP 患者（乳児型及び若年型 HPP 患者）を対象として本剤の安全性、忍容性及び薬理を評価する多施設共同非盲検試験及びその継続試験

ENB-006-09 試験は、5～12 歳の小児 HPP 患者（13 例：乳児型 HPP 5 例、若年型 HPP 8 例）を対象として本剤の安全性、有効性、PK 及び PD を評価した 24 週間の国際多施設共同非盲検既存対照試験である。手首・膝の骨格 X 線で HPP に関連したくる病所見が認められる成長板閉鎖前の患者を対象とした。

ENB-006-09 試験の用量設定及び試料採取スケジュールを表 2.7.2.2.3-1 に示す。ENB-006-09 試験では 24 週間の投与期間を設定した。ENB-006-09 試験を完了した被験者を対象とする ENB-008-10 試験では 36 ヶ月間（144 週間）の投与継続期間を設定した。被験者 13 例を 2 mg/kg 又は 3 mg/kg 週 3 回投与群（6 又は 9 mg/kg/週）に無作為割り付けし、24 週間の皮下投与を行

った。ENB-008-10 継続試験では、全被験者（12 例）に開始用量 3 mg/kg/週を投与し、その後は 6 mg/kg/週まで増量した。被験者の平均年齢（±SD）は 8.8 ± 2.2 歳であった。

表 2.7.2.2.3-1 ENB-006-09 試験の用量設定及び試料採取スケジュール

用量設定及び試料採取スケジュール ^{a)}	
被験者	幼少年
用法・用量	2 mg/kg 又は 3 mg/kg を週 3 回皮下投与
アルカリホスファターゼ活性	ベースライン及び 6 週目の投与前及び 6、12、24、32、48 時間後； 12、18、24 週目の投与前のみ
PLP	ベースライン、6、12 週目では投与前のみ；24 週目
PPi	ベースライン、6、12 週目では投与前のみ；24 週目
RGI-C	スクリーニング時、6、12、24 週目の投与前
RSS	スクリーニング時、6、12、24 週目の投与前
6MWT	スクリーニング時、ベースライン、12、24 週目の投与前
BOT-2	スクリーニング時、ベースライン、12、24 週目の投与前
抗 ALXN1215 抗体検査	ベースラインの投与前；6、12 週目の投与前；18、24 週目

a) 用量設定及び試料採取スケジュールは ENB-006-09 治験計画書から抜粋。

試験期間を通じて、アルカリホスファターゼ活性測定用の PK 試料、PPi 及び PLP 濃度測定用の PD 試料（低頻度）、抗薬物抗体（ADA）検査用の免疫原性試料（低頻度）を採取した。

各種指標を用いて骨石灰化の改善度を検討することにより、本剤の有効性を評価した。具体的には、腸骨間の骨生検（ENB-006-09 試験のみ）、手首・膝の X 線によるくる病重症度、成長（身長及び体重）、6MWT による歩行能、BOT-2 による全般運動機能、携帯型筋力測定器（HHD）による筋力、小児健康調査質問票（CHAQ）による疼痛及び障害度、北米小児性系外科学会（POSNA）の小児転帰データ収集法（PODCI）による各種身体機能を検討した。

ENB-006-09 試験の終了時点で、試験を完了した 12 例に長期非盲検継続試験 ENB-008-10（表 2.7.2.2.3-2）への参加を打診した。ENB-008-10 試験は現在実施中で、低頻度の試料採取により PK/PD/免疫原性データを収集している。長期の安全性及び有効性データも収集している。

表 2.7.2.2.3-2 ENB-008-10 試験の用量設定及び試料採取スケジュール

用量設定及び試料採取スケジュール ^{a)}	
被験者	幼少年
用法・用量	1 mg/kg を週 6 回皮下投与又は 2 mg/kg を週 3 回皮下投与
アルカリホスファターゼ活性	ベースライン、3、6、9 ヶ月目、及びその後 6 ヶ月ごとの投与前
PLP	ベースライン、3、6、9 ヶ月目、及びその後 6 ヶ月ごと
PPi	ベースライン、3、6、9 ヶ月目、及びその後 6 ヶ月ごと
RGI-C	ベースライン、3、6、9 ヶ月目、及びその後 6 ヶ月ごと
RSS	ベースライン、3、6、9 ヶ月目、及びその後 6 ヶ月ごと
6MWT	ベースライン、3、6、9 ヶ月目、及びその後 6 ヶ月ごと
BOT-2	ベースライン、3、6、9 ヶ月目、及びその後 6 ヶ月ごと
抗 ALXN1215 抗体検査	ベースライン、3、6、9 ヶ月目、及びその後 6 ヶ月ごと

a) 用量設定及び試料採取スケジュールは ENB-008-10 治験計画書から抜粋。

これらの試験データを含めた統合 Pop-PK 解析及び PK-PD 解析を実施しており、その結果は 2.7.2.3 項に記載する。免疫原性データの統合解析については 2.7.2.4 項に記載する。これらの解析にはすべての臨床試験で得られた PK、PD 及び免疫原性データを含めており、その大半は低頻度の試料採取スケジュールで得られている。したがって、試験ごとの PK、PD 及び免疫原性データは記載しない。

2.7.2.2.4 ENB-009-10 試験: 青年及び成人 HPP 患者を対象とした本剤の安全性、忍容性及び薬理を評価する多施設共同非盲検用量設定同時対照試験

ENB-009-10 試験は、13～66 歳の青年 HPP 患者（6 例）及び成人 HPP 患者（13 例）を対象として本剤の安全性、忍容性及び薬理を評価する多施設共同非盲検同時対照試験である。ベースラインでの平均年齢（±SD）は 40.9 ± 20.1 歳であった。最初の 24 週間の投与期間は被験者を 3 群に無作為割り付けした。24 週間の初期投与期間後は、非盲検継続投与期間への移行を可能とした。ENB-009-10 試験の用量設定及び試料採取スケジュールを表 2.7.2.2.4-1 に示す。未投与対照群の患者が継続投与期間に移行する場合（投与対照群）、ベースライン評価は初期投与期間の最終来院時に実施した。

表 2.7.2.2.4-1 ENB-009-10 試験の用量設定及び試料採取スケジュール

用量設定及び試料採取スケジュール ^{a)}	
被験者	青年及び成人
用法・用量	最初の 24 週間は 0.3 mg/kg/日を皮下投与、0.5 mg/kg/日を皮下投与、又は未投与；その後 24 週間は 0.5 mg/kg/日を皮下投与；さらに 48 週間は 1 mg/kg/日を週 6 回皮下投与
アルカリホスファターゼ活性	ベースライン；3、12、24 週目の投与前、2、4、8、12、16、24 時間後；6 週目の投与前
PLP	スクリーニング時、ベースライン、6、12、24、30（対照群のみ）、36、48 週目、及びその後 6 ヶ月ごと
PPi	ベースライン、6、12、24、30（対照群のみ）、36、48 週目、及びその後 6 ヶ月ごと
RGI-C	スクリーニング時、24、48 週目、及びその後 6 ヶ月ごと
RSS	スクリーニング時、24、48 週目、及びその後 6 ヶ月ごと
6MWT	スクリーニング時、ベースライン、12、24、36（対照群のみ）、48 週目、及びその後 6 ヶ月ごと
BOT-2	スクリーニング時、ベースライン、12、24、36（対照群のみ）、48 週目、及びその後 6 ヶ月ごと
抗 ALXN1215 抗体検査	ベースライン、3、6、12、24、27（対照群のみ）、30（対照群のみ）、36、48 週目、及びその後 6 ヶ月ごとの投与前

a) 用量設定及び試料採取スケジュールは ENB-009-10 治験計画書から抜粋。

初期投与期間中は、0.3 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与（計 2.1 mg/kg/週）、0.5 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与（計 3.5 mg/kg/週）又は未投与（未投与対照群）の 3 群に無作為割り付けした。継続投与期間では開始用量の 0.5 mg/kg/日（計 3.5 mg/kg/週）を約 24 週間投与した後、PPi 濃度の低下が見られなければ 1 mg/kg を週 6 回（計 6 mg/kg/週）48 週間継続した。

安全性及び有効性評価指標の改善に必要と考えられる場合、体重変化に基づき治験責任医師の判断で用量調節を行った。初期投与期間及び継続投与期間中の最大 1 日用量は 80 mg としたが、治験責任医師及び治験協力者によって増量前に規定された場合はこの限りでない。

試験期間を通じて、アルカリホスファターゼ活性測定用の PK 試料、PPi 及び PLP 濃度測定用の PD 試料（低頻度）、ADA 検査用の免疫原性試料（低頻度）を採取した。

各種指標を用いて骨石灰化の改善度を検討することにより、本剤の有効性を評価した。具体的には、腸骨間の骨生検、手首・膝の X 線によるくる病重症度、二重エネルギー X 線吸収 (DXA) による骨塩量及び骨密度、成長（身長及び体重）、6MWT による歩行能、BOT-2 による全般運動機能、HHD による筋力、歯の評価、各種の疼痛及び障害度指標を検討した。

ENB-009-10 試験の継続投与期間は現在実施中で、低頻度の試料採取により PK/PD/免疫原性データを収集している。長期の安全性及び有効性データも収集している。

これらの試験データを含めた統合 Pop-PK 解析及び PK-PD 解析を実施しており、その結果は 2.7.2.3 項に記載する。免疫原性データの統合解析については 2.7.2.4 項に記載する。これらの解

析にはすべての臨床試験で得られた PK、PD 及び免疫原性データを含めており、その大半は低頻度の試料採取スケジュールで得られている。したがって、試験ごとの PK、PD 及び免疫原性データは記載しない。

2.7.2.2.5 ENB-010-10 試験：5 歳未満の乳幼児 HPP 患者を対象とした本剤の安全性、有効性及び薬理を評価した多施設共同非盲検試験

ENB-010-10 試験は、5 歳未満の乳幼児 HPP 患者を対象として本剤の安全性、有効性及び PK を評価した多施設共同非盲検試験である。ベースラインでの平均年齢 ($\pm$ SD) は 115 ± 119 週齢であった。生後 6 ヶ月以前に HPP の兆候・症状を発症した周産期型／乳児型 HPP 患者 (15 例) を対象とした。ENB-010-10 試験の用量設定及び試料採取スケジュールを表 2.7.2.2.5-1 に示す。各被験者に 1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回 (合計 6 mg/kg/週) 皮下投与した。体重増加もしくは安全性及び有効性の改善に必要と考えられる場合、用量調節を行った。

表 2.7.2.2.5-1 ENB-010-10 試験の用量設定及び試料採取スケジュール

用量設定及び試料採取スケジュール ^{a)}	
被験者	5 歳未満の乳幼児
用法・用量	1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回 (最大用量 40 mg)
アルカリホスファターゼ活性	ベースライン及び 6 週目の投与前及び 6、12、24、32、48 時間後；3、6、9、12、15、18、24、30、32、36、42、48 ヶ月目の投与前
PLP	スクリーニング時、ベースライン、6 週目、3、6、9、12、15、18、24、30、36、42、48 ヶ月目
PPi	ベースライン、6 週目、3、6、9、12、15、18、24、30、36、42、48 ヶ月目
RGI-C	スクリーニング時、3、6、9、12、15、18、24、30、36、42、48 ヶ月目
RSS	スクリーニング時、3、6、9、12、15、18、24、30、36、42、48 ヶ月目
6MWT	該当せず
BOT-2	ベースライン、3、6、9、12、15、18、24、30、36、42、48 ヶ月目
抗 ALXN1215 抗体検査	ベースライン、3 週目、6 週目、3、6、9、12、15、18、24、30、36、42、48 ヶ月目の投与前

a) 用量設定及び試料採取スケジュールは ENB-010-10 治験計画書から抜粋。

試験期間を通じて、アルカリホスファターゼ活性測定用の PK 試料、PPi 及び PLP 濃度測定用の PD 試料、ADA 検査用の免疫原性試料を採取した。

各種指標を検討することにより本剤の有効性を評価した。具体的には、くる病重症度 (RGI-C 及び RSS スコア)、呼吸状態、全生存期間、成長指標、歯の評価、及び運動・認知機能 [Barley 乳幼児発達尺度第 3 版、BSID-III)、Peabody 発達運動尺度第 2 版 (PDMS-2)、BOT-2] を検討した。ENB-010-10 試験は現在実施中で、低頻度の試料採取により PK/PD/免疫原性データを収集している。長期の安全性及び有効性データも収集している。

個別試験の PK、PD 及び免疫原性の結果： 個別の臨床的有効性/安全性試験 (ENB-002-08/ENB-003-08、ENB-006-09/ENB-008-10、ENB-009-10 及び ENB-010-10 試験) から

得られたヒトの PK、PD および免疫原性のデータをまとめた個々の報告書は、作成されておらず、5.3.3.1 項、5.3.3.2 項または 5.3.4 項にも含まれていない。これらの試験の横断的ヒトの PK、PD および免疫原性データは、プールされ、以下の Pop-PK 解析法を用いて解析された。

- PK、PD、および免疫原性データの大部分は、まばらな採取スケジュールで収集された。ALXN1215 の PK は、内因性（体重、免疫原性）及び外因性（製剤比活性及び総シアル酸含有量）要因によって影響されることが見出された。これらの因子は、本質的に時間変動性であった。さらに、患者は、投与期間にわたって異なる用量およびレジメンを受けていた。

Pop-PK 解析からの結果をまとめた報告書は、PKPD 試験報告書¹⁹⁾（資料 5.3.4.2.1 : Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia）に含まれている。この Pop-PK 報告書は、Pop-PK 及び PK-PD 解析が 1 つの PK-PD 報告書¹⁹⁾（資料 5.3.4.2.1 : Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia）にまとめられている CTD-M5.3.3.5.1 項に含まれていないことに留意すべきである。各患者の観察トラフ PK データは、各臨床的有効性及び安全性試験（CTD-M5.3.5 項）に患者サマリーの一部として提供されている。

これらの試験データを含めた統合 Pop-PK 解析及び PK-PD 解析を実施しており、その結果は 2.7.2.3 項に記載する。免疫原性データの統合解析については 2.7.2.4 項に記載する。

個別の臨床的有効性と安全性試験（ENB-002-08/ENB-003-08、ENB-006-09/ENB-008-10、ENB-009-10、及び ENB-010-10 試験）からヒトの PK、PD および免疫原性データをまとめている個々の報告書は作成されていないことから、これらの試験の PK、PD および免疫原性データの試験特有の概要は、この項に含まれていない。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ヒトに対する用量設定のための前臨床試験

全般的アプローチ

ENB-001-08 試験はヒトで初めて本剤を投与した（FIH）試験であり、可能な用量と前臨床薬効モデル（*Akp2*^{-/-}ノックアウトマウスモデル）で得られた曝露量-応答データとを関連付け、小児期発症 HPP 患者における用量設定を行うために実施した。

ENB-001-08 試験及びその後実施した HPP 臨床試験での用量設定の根拠として、以下の前臨床及び毒性試験データを用いた。

- *Akp2*^{-/-}マウスでの前臨床有効性及び PK-PD モデリング試験
- 幼若ラットでの 4 週間 GLP 静脈内投与毒性試験及び 4 週間 GLP 皮下投与毒性試験
- 幼若サルでの 4 週間 GLP 静脈内投与毒性試験及び 6 ヶ月 GLP 皮下投与毒性試験

HPP 成人患者を対象とした FIH 試験（ENB-001-08）

本試験の開始用量は、幼若ラット及び幼若カニクイザルで実施した 4 週間及び 6 ヶ月毒性試験の結果に基づいて選択した。組織非特異的アルカリホスファターゼ（TNSALP、標的酵素）のアミノ酸配列がヒトとラット及びカニクイザルとで類似しており、TNSALP の作用機序及び生物活性（PPi 及び PLP を含む複数基質に対する酵素活性）は動物種間で共通していることから、ラットとカニクイザルを被験動物として選択した。毒性試験に用いた両動物種を比較すると、ラットの方が感受性が高いと考えられる（静脈内投与後の NOAEL が 30 mg/kg/用量）。得られた毒性試験データに基づき、3 mg/kg の静脈内投与を 1 回、続いて 1 又は 2 mg/kg を週 1 回

ずつ3回皮下投与することで適切な安全域が確保できると考えられたことから、この用法・用量を HPP 患者を対象とした FIH 試験に採用した。

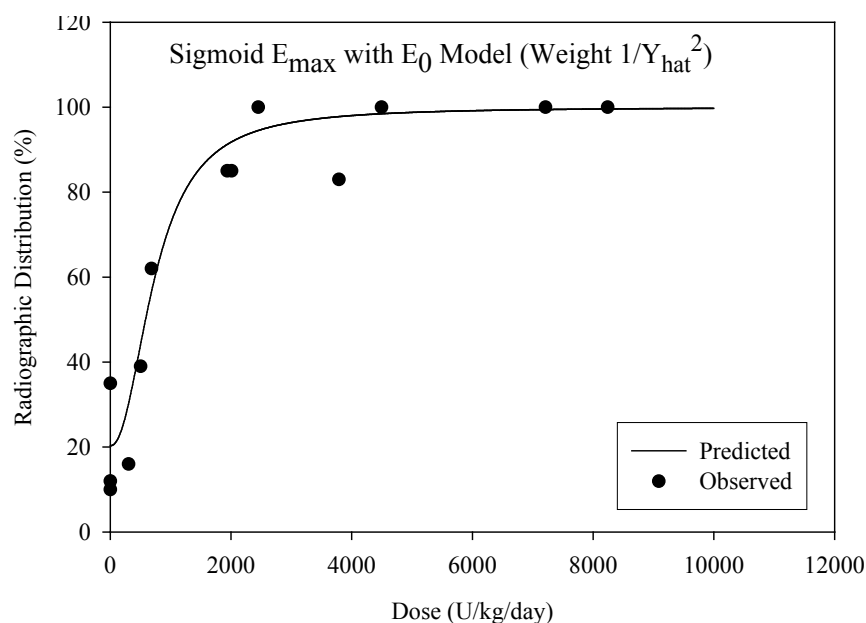
生後6ヵ月以前に HPP を発症した生後36ヵ月までの重度の乳幼児 HPP 患者を対象とした最初の試験 (ENB-002-08 試験)

本試験では段階的に用量設定を行った：

- 最初に、 $Akp2^{-/-}$ マウスでの6つの前臨床薬理有効性試験（以下を参照）で得られたデータを使って前臨床目標有効用量を検討した。
- 次に、2つの非臨床マウス試験、単回投与 PK 試験 (Enobia Report ALP-PC-25¹⁴⁾, 資料 4.2.2.2.3- In Vivo Pharmacokinetic Study of Asfotase Alfa cGMP3 Lot [REDACTED] Administered SC to $AKP2^{-/-}$ and WT Juvenile Mice)、及び反復投与試験 (Enobia Report ALP-PT-13¹⁵⁾, 資料 4.2.2.7.4- Evaluation of a bolus subcutaneous injection regimen of cGMP ENB-0040 on Plasma osteopontin in a short term study in $Akp2^{-/-}$ mice) に基づき、前臨床目標有効用量での定常状態の薬物濃度範囲を推定した。
—この前臨床の定常状態薬物濃度範囲をヒト臨床試験の予想有効薬物濃度範囲とした。
- 最後に、ヒトで予想有効薬物濃度範囲を達成するために必要な用量を ENB-001-08 試験の PK データを使ってシミュレートした。

$Akp2^{-/-}$ マウスでの前臨床薬理有効性試験の結果から、骨の石灰化不全の改善に関する用量-応答関係を確立した。用量-応答モデリング (シグモイド E_{max} モデル) に基づき、85%有効量 ED_{85} (ベースライン未補正、前臨床レベルで社内合意) は 1451 U/kg/日であった (図 2.7.2.3.1-1)。

図 2.7.2.3.1-1 $Akp2^{-/-}$ マウスに本剤を1日1回皮下投与した時の用量-応答関係



この評価に基づき、約 650~1000 U/L の定常状態薬物濃度範囲をヒトでの治療有効量とみなした。本剤 2071~13390 U/kg を低頻度で (3 日に 1 回) 皮下投与したマウスでも、骨の石灰化不全は効果的に抑制された (Enobia Report ALP-PT-05¹⁶⁾, 資料 4.2.1.1.3 - Evaluation of the efficacy of two dosing intervals of ENB-0040 in $Akp2^{-/-}$ Mice 及び ALP-PT-06¹⁷⁾, 資料 4.2.1.1.4 - Evaluation of

the efficacy of three dosing intervals of ENB-0040 in *Akp2*^{-/-} Mice)。

ヒト ENB-001-08 試験データの PK モデリングから、ALXN1215 1 mg/kg/日を 1 日 1 回皮下投与もしくは 2.3 mg/kg を 3 日に 1 回皮下投与した場合の ALXN1215 の血中濃度は約 1,000 U/L であり (Alexion report, CPR-0006¹²⁾, 資料 4.2.2.7.3 - Estimating from animal data the target minimal effective concentrations of ENB-0040 in humans)、これは *Akp2*^{-/-} マウスモデル用いて予測した治療有効薬物濃度範囲の上限に近かった。

2.7.2.3.2 臨床試験統合母集団解析

臨床試験及びデータ収集

HPP 患者を対象とした 5 つの臨床試験 (ENB-001-08 試験、ENB-002-08/003-08 試験、ENB-006-09/008-10 試験、ENB-009-10 試験及び ENB-010-10 試験) を実施し、本剤の PK、PD、免疫原性、安全性及び有効性データを収集した。この 5 試験及び既存対照試験 (ENB011-10 試験) の概要を表 2.7.2.3.2-1 に示す。

表 2.7.2.3.2-1 HPP 患者を対象とした本剤の臨床試験のデザイン

試験	001-08	002-08/ 003-08	006-09/ 008-10	009-10	010-10	011-10
治験デザイン	MC/OL/ 用量漸増 FIH 試験	MC/OL 試験及び継 続試験	MC/OL/HC 試験及び継 続試験	無作為化 MC/OL 試 験	MC/OL 試験	NH 対照
実施国	国際	国際	米国、 カナダ	米国、 カナダ	国際	国際
登録年齢	成人	3 歳未満	5～12 歳	13 歳以上	5 歳以下	生後 6 ヶ月 未満
症例数	6	11	13	19 ^{a)}	15	48
周産期型 ／乳児型 ^{b)}	1	11	5	4	15	48
若年型 ^{b)}	3	0	8	12	0	0
成人型 ^{b)}	0	0	0	2	0	0
不明 ^{c)}	2	0	0	1	0	0
追跡期間	該当せず	36 ヶ月以上	36 ヶ月以上	18 ヶ月以上	12 ヶ月以上	該当せず
用法・用量	コホート 1 : 3 mg/kg を IV 投与×1 回の 後、1 mg/kg を週 1 回 SC 投与×3 回 コホート 2 : 3 mg/kg を IV 投与×1 回の 後、2 mg/kg を週 1 回 SC 投与×3 回	2 mg/kg を IV 投与×1 回の 後、1 mg/kg を週 3 回 SC 投与、随時用 量調節	2 mg/kg を週 3 回 SC 投与 又は 3 mg/kg 週 3 回 SC 投 与、随時用量 調節	0.3 mg/kg 又 は 0.5 mg/kg を 1 日 1 回 SC 投与又は 未投与、全被 験者が 24 週 目から 0.5 mg/kgma 又は 1.0 mg/kg を 1 日 1 回 SC 投 与	2 mg/kg を週 3 回 SC 又は 1 mg/kg 週 6 回、随時用量 調節	該当せず

a) 4 例が ENB-001-08 試験から移行

b) 発症年齢分類

c) これら被験者は登録時に成人だったが、発症年齢は不明

試験	001-08	002-08/ 003-08	006-09/ 008-10	009-10	010-10	011-10

MC=多施設共同；OL=非盲検；NH=自然経過観察；HPP=低ホスファターゼ症；IV=静脈内；SC=皮下

HPP は TNSALP 機能の欠如が原因である。本剤は HPP に対する酵素補充療法として TNSALP 活性を還元することによりその機能を発揮する。本剤の治療効果を評価するため、臨床試験で応答データを収集した。この応答データは、標的に対する作用から臨床的有用性までの生物学的に相互依存的な一連の階層的な評価項目からなる。

収集した応答データは階層構造に従って分類される。第 1 段階は作用機序証明 (POM)、すなわち想定される薬剤標的又は標的に対する作用を示すバイオマーカーのデータである。第 2 段階は概念証明 (POC)、すなわち第 1 段階のバイオマーカーのデータに、1 つ以上の PD 評価項目又は疾患の改善を示すデータが加わる。第 3 段階は臨床的有用性証明 (POCB)、すなわち第 1～2 のバイオマーカー及び PD 評価項目のデータに、臨床的有効性の評価項目又は臨床的有用性を示すデータが加わる。したがって、収集した応答データ (表 2.7.2.3.2-2) のうち PLP (655 例) 及び PPi (598 例) は POM、RGI-C (315 例) 及び膝・手首の RSS (337 例) は POC、BOT-2 (260 例) 及び 6MWT (253 例) は POCB に分類される。これらの応答評価項目で認められる統計的に有意な相関は、機能評価項目による骨組織形態計測の全身的・生物学的な相互関連性を反映している。

モデルによる定量的評価

試験で得られた曝露量データと応答データを効果的に関連付けるため、本剤投与による用量-濃度関係及び濃度-作用関係を記述する母集団コンパートメントモデリングを実施した。このモデリングは、対象集団である周産期型／乳児型又は若年型 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。

Pop-PK 及び PK-PD モデリングでは、用量と PK (活性ベース) の関係を示すパラメータ、PK と PD 評価項目の関係を示すパラメータ、そしてパラメータの不確実性並びに残差を解析した。Pop-PK モデルには PK パラメータの変化に関与する要因 (共変量) を組み込んだ。PK を PD データと関連付けることにより、機能評価項目によるバイオマーカー応答データの解析を行った。確立したモデルを用いて、応答評価項目ごとに曝露量-応答関係のシミュレーションを行った。これらの関係を総合して、HPP 患者における本剤の用量に関する情報が得られた。

モデル解析には、非線形混合効果モデリング (NONMEM®) ソフトウェア Ver.7.2 (ICON Development Solutions、Hanover、メリーランド州) を使用した。複数コンピュータノードでのグリッド・コンピューティングによりモデルを作成した。各ノードには Linux オペレーティング・システムと Intel®フォートラン・コンパイラ ver.12.0 を使用した。NMQual 8.1.5 を用いてすべてのコードパッチ／オプションを追跡し、NONMEM®ソフトウェアをインストールした。モデル入力／出力の前後処理スクリプト及び解析スクリプトのプログラミングには Ver.2.15.3 以降の統計解析ソフト R (<http://www.r-project.org>) を使用した。バージョン管理システム Subversion (<http://subversion.tigris.org/>) を用いて全コードソースを管理した。

臨床試験データベース及び PK 試験データベースをもとに、Pop-PK 及び PK-PD モデル用のデータセットを作成した。血清中 ALXN1215 活性 (PK) 及び血漿中 PLP/PPi 濃度に関する生物試料分析の詳細及びデータセットの内訳は 2.7.1 項に記載する。モデリング及びシミュレーション用の NONMEM®データセットを作成したデータ処理 (PK-PD 理由による試料除外) の

全詳細は、PK-PD 報告書¹⁹⁾ (資料 5.3.4.2.1- Population Pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia) に記載されている。モデリングに使用したデータの概要を表 2.7.2.3.2-2 に示し、PD データを得た症例数と PD データをモデリングに使用した症例数を表 2.7.2.3.2-3 に示す。生後 1 日から 66.8 歳までの HPP 患者 60 例（女性 31 例、男性 29 例）のデータが得られている。治験参加時の体重は 2.1~96.4 kg の範囲だった。PK データには静脈内投与後のデータ（135 測定値）と皮下投与後のデータ（1048 測定値）が両方含まれていた。PK データは 2 種類の分析法（ 法及び 法）によるデータが含まれていた。モデリングに用いた 1183 の PK 測定値のうち %は 分析法（2.7.1 項参照）で、残りは現行の 分析法で得られていた。

表 2.7.2.3.2-2 モデル作成に用いた臨床データの概要

項目	症例数	PK ^{a)}	PLP ^{b)}	PPI ^{b)}	RSS ^{c)}	RGIC ^{c)}	BOT-2 ^{d)}	6MWT ^{d)}
測定数 ^{e)}	60	1318	655	598	337	315	260	253
分析データ数 ^{f)}	57	1183	436 ^{g)}	481	155	130	64	161
分析データ率 (%)	95	90	67	80	46	41	25	64

- a) PK-PD 報告書¹⁹⁾の図 9 を参照（資料 5.3.4.2.1 - Population Pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia）
b) PK-PD 報告書¹⁹⁾の図 10 を参照（資料 5.3.4.2.1 - Population Pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia）
c) PK-PD 報告書¹⁹⁾の図 12 を参照（資料 5.3.4.2.1 - Population Pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia）
d) PK-PD 報告書¹⁹⁾の図 13 を参照（資料 5.3.4.2.1 - Population Pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia）
e) 収集したデータ総数
f) モデリングに使用したデータ数
g) ビタミン B₆を併用した患者で得られた 63 測定値を除外した。

表 2.7.2.3.2-3 PD エンドポイントのモデリングに使用した症例数の要約

症例数						
PD エンドポイント	PPI	PLP	RSS	RGIC	BOT-2	6MWT
PD データを得た症例数	60	58	42	43	34	32
PD データをモデリングに 使用した症例数	60	51	17	15	10	20

症例の選択あるいは除外の基準については Metrum research group No. AXN100102 の図 10、12、13 を参照

以下の項では、統合解析及び曝露量-応答関係の要点及び HPP 患者における本剤用法・用量のシミュレーションを中心に記載する。詳細は PK-PD 報告書¹⁹⁾ (資料 5.3.4.2.1 - Population Pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia) のモデリング及びシミュレーション計画を参照のこと。統合解析で得られた所見に基づき、申請用法・用量を提案する。

2.7.2.3.2.1 本剤の薬物動態

ノンコンパートメント解析

ノンコンパートメント解析を実施するのに十分な PK データが得られているのは ENB-001-08 試験のみであった (表 2.7.2.2.1-2)。試験結果に基づき、初回及び 3 回目の皮下投与後の絶対バイオアベイラビリティは 45.8~98.4%、 $t_{\max}$ の中央値は 24.2~48.1 時間であった。皮下投与後の見かけの消失半減期 ($t_{1/2}$) は約 5 日 (平均は 112~135 時間) であった。本試験では症例数及びデータが少なかったため、ノンコンパートメント PK パラメータの線形性を評価する統計解析は正式に実施しなかった。初回皮下投与後の PK パラメータの平均値から、ALXN1215 の PK は用量に比例すると考えられる。

コンパートメントモデル解析

モデルの想定投与量の計算には製剤ロットの比活性を用い [用量 (mg/kg) × 活性 (U/mg)]、投与時間は特に記載のない限り基準の投与時間を用いた。ロットの比活性 (薬力価) を用いて共変量を作成した。新たなロットが実施施設に供給された場合、投与量は新ロットの薬力価を用いて計算した。ただし、症例報告書には実際に投与した製剤のロット番号が記載されていないことも多く、記載がない場合には実施施設に新ロットが納品された日時を新ロット使用開始日時とみなした。複数ロットが納品されていた場合、比活性及びシアル酸含量の平均値をモデル解析に使用した。ロットによってはロット番号の末尾に包装番号 (P0x) が付与されているがロット規格とは無関係なため、包装番号は区別せずに各ロットの製造時の比活性及びシアル酸含量を使用した。

全試験の統合 PK データを用いて Pop-PK モデリングを実施した。生理学的指標であるクリアランス (CL) 及び分布容積 (V) をパラメータ化し、1 次吸収過程のあるコンパートメント分布モデルを用いてモデリングを行った。用量入力には吸収速度定数 (k_a) 及びバイオアベイラビリティ (F) を用いた。該当するモデルパラメータに関して患者間のばらつきを適切に記述する変量効果を含めた。残差のサブモデルを使って、測定誤差及びモデル設定誤差をモデルに組み込んだ。

事前に規定した共変量が本剤の CL に及ぼす影響を検討し、CL 推定を改善して、投与後の曝露量予測性能の向上を図った。年齢、体重、抗薬物抗体及び中和抗体の存在、製剤ロットのシアル酸含量 (TSAC) を共変量として規定した。次に、投与後の PK のばらつきの原因を探索的にグラフで解析し、モデルで検討すべき共変量を評価した。血清アラニントランスアミナーゼ (ALT、U/L)、血清アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST、U/L) 及び血清クレアチニン (SCR、mg/dL) を探索的共変量とし、相関プロットの視覚的検査により CL に対する影響を事後的に検討した。完全を期するため、年齢調整計算式で求めた推算糸球体ろ過量 (eGFR) を Pop-PK モデル内の CL に対する共変量として評価した。

2.7.2.3.2.1.1 モデリング結果

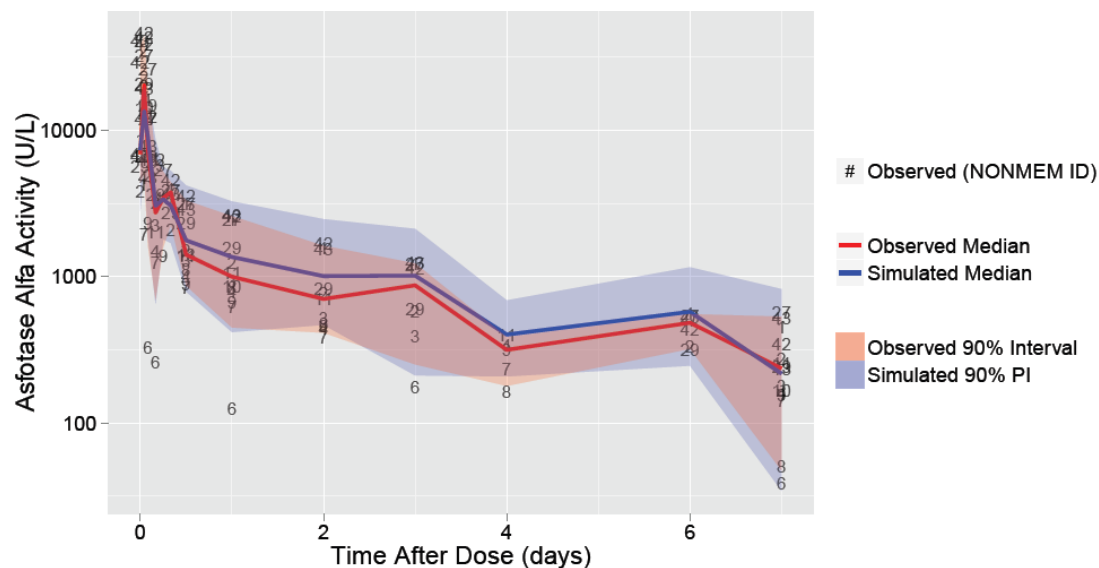
最終 Pop-PK モデルで静脈内投与データ及び皮下投与データを同時解析し、皮下投与後の 1 次吸収過程、2-コンパートメント分布及び中心コンパートメントからの消失を含む最終 PK モデルが得られた。

本剤の活性を予測する PK モデルの妥当性

モデルで予測した活性平均値／中央値の 90% 予測区間 (PI) に実測データがどの程度当てはまるのか視覚的予測チェック (VPC) を行って、PK モデルの妥当性を検討した。PK モデルに

よるモンテカルロ・シミュレーションを実施し、予測区間を求めた。静脈内投与後の実測活性と予測活性について実施したモデル検証を [図 2.7.2.3.2.1.1-1](#) に示す。

図 2.7.2.3.2.1.1-1 静脈内投与後の実測 PK データ及びモデルの予測性能

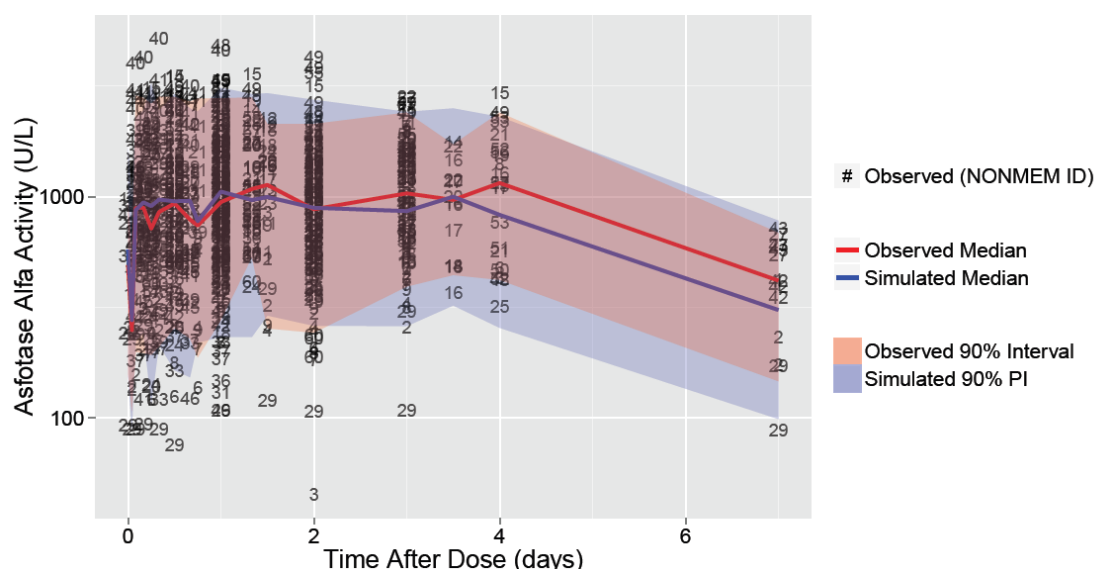


臨床試験の被験者番号と NONMEM の ID 番号の対応表は [PK-PD 報告書^{19\)}](#) (資料 5.3.4.2.1 - Population Pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia)の Table 10 に記載する。

青色の中央値プロットと赤色の中央値プロットはよく一致しており、モデル予測はやや過剰予測の傾向があるものの実測値（赤色）を適切に反映していた。実測データ（及び 90%実測区間）の大半が 90%予測区間内に含まれていた。90%予測区間（水色の領域）でも、モデル予測活性がやや過剰予測の傾向があることが示された。

皮下投与後の VPC を図 2.7.2.3.2.1.1-2 に示す。実測データとシミュレーションの中央値及び 90%予測区間から、やはり PK モデルは実測値を適切に反映していた。静脈内投与のシミュレーションで見られた過剰評価傾向が皮下投与では認められず、静脈内投与後よりも皮下投与後の方が活性の解析精度が優れていた。シミュレーションの 90%予測区間は、図 2.7.2.3.2.1.1-1 と図 2.7.2.3.2.1.1-2 において実測データの 90%予測区間を含んでおり、個々の SC 投与後 3 日の実測データと予測データの間で PK の中心傾向におけるわずかなシフトがあるが、PK データの大部分は週 3 回または週 6 回の投与レジメンの結果として、個々の SC 投与後 3 日以内に収集されている事実に基づいている。限定的データが、個々の SC 投与後 3 日の Pop-PK モデリングに対して利用可能であり、IV 投与に対しては、個々の投与後 2 日の限定的データが、Pop-PK モデリングに対して利用可能であった。

図 2.7.2.3.2.1.1-2 皮下投与後の実測 PK データ及びモデルの予測性能



臨床試験の被験者番号と NONMEM の ID 番号の対応表は PK-PD 報告書¹⁹⁾ (資料 5.3.4.2.1 - Population Pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia) の Table10 に記載する。

また、Pop-PK モデルの性能は、個々の患者モデルの適合性とモデル診断プロットを検討することによって評価された。これらの評価は、PK-PD 報告書¹⁹⁾ (資料 5.3.4.2.1 - Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Asfotase Alfa in Patients with hypophosphatasia) で提供されている。全体的には、実測データを説明する Pop-PK モデルの性能は、個々の患者モデル適合性、診断プロットとシミュレーションベースのモデル診断の視覚的予測チェックに基づいて許容できると考えられた (図 2.7.2.3.2.1.1-1 と図 2.7.2.3.2.1.1-2 を参照)。

モデルにより推定した PK パラメータ及び共変量効果

静脈内投与及び皮下投与後の実測 PK データを適切に記述する線形 2-コンパートメント 1 次吸収 Pop-PK モデルを確立した。これまで得られている静脈内投与データ及び皮下投与データをモデルに適用することにより、吸収及び消失速度定数を適切に推算することができた。また、Pop-PK モデル解析に基づき、検討した皮下投与用量の 28.0 mg/kg/週まで用量比例性が示された。

以下の最終 Pop-PK モデルでは、CL パラメータに対する共変量の影響を解析した。

$$CL_i = \exp(\theta_1) \cdot \left(\frac{WT_i(kg)}{70(kg)} \right)^{\theta_{13}} \cdot \exp(\theta_8)^{ABIND1} \cdot \exp(\theta_9)^{ABIND2} \cdot \left(\frac{TSAC_i}{1.7} \right)^{\theta_{10}} \cdot \exp(\eta_{1i}) \quad (1)$$

式中、ABIND1 は抗薬物抗体 (ADA) 陽性かつ中和抗体 (Nab) 陰性であれば 1、それ以外は 0 とし、ABIND2 は ADA 陽性かつ Nab 陽性であれば 1、それ以外は 0 とした。これにより、免疫原性の経時変化性をモデルに組み込んだ。最終モデルのパラメータを表 2.7.2.3.2.1.1-1 に記載する。

表 2.7.2.3.2.1.1-1 最終 Pop-PK モデルによる体重 70 kg の被験者でのパラメータ推定値
(解析番号 522008)

PK パラメータ (単位)	NONMEM	推定値	95%信頼区間*
CL _{70kg,ADA-,TSAC=1.7} (L/日)	exp (θ_1)	15.8	(13.2, 18.9)
V _{2, 70 kg} (L)	exp (θ_2)	5.66	(2.76, 11.6)
V _{3, 70kg} (L)	exp (θ_3)	44.8	(33.2, 60.5)
Q _{70kg} (L/日)	exp (θ_4)	51.9	(44.0, 61.2)
K _{a, ■} (日 ⁻¹)	exp (θ_5)	0.572	(0.338, 0.967)
F _■	exp (θ_6)	0.602	(0.567, 0.638)
ALAG (日)	exp (θ_7)	0.130	(0.0669, 0.252)
CL~ADA+, Nab-	exp (θ_8)	1.09	(1.04, 1.13)
CL~ADA+, Nab+	exp (θ_9)	1.20	(1.07, 1.34)
CL~TSAC	θ_{10}	-1.07	(-1.19, -0.956)
K _{a, ■} ~Batchsize _■	exp (θ_{11})	0.739	(0.524, 1.04)
F _■ ~Batchsize _■	exp (θ_{12})	0.869	(0.800, 0.943)
CL~AllometricExponent	θ_{13}	0.872	(0.803, 0.941)
IIV CL (ω^2_{CL})	$\Omega_{1,1}CL$ (η_1)	0.103 (%CV=33)	(0.0519, 0.154)
IIV V ₂ (ω^2_{V2})	$\Omega_{2,2}V_2$ (η_2)	0.500 (%CV=80.6)	(-0.117, 1.12)
IIV V ₃ (ω^2_{V3})	$\Omega_{3,3}V_3$ (η_3)	0.162 (%CV=41.9)	(0.00, 0.427)
IIV k _a (ω^2_{Ka})	$\Omega_{4,4}K_a$ (η_4)	0.887 (%CV=119)	(0.399, 1.37)
Res _{additive} ($\sigma^2_{additive}$)	$\Sigma_{1,1, additive}(\epsilon_1)$	0.134 (SD=0.4)	(0.126, 0.142)

CI=信頼区間、IIV=個人間変動 (分散、 ω^2) ; Res_{additive}=付加残差変動 (分散、 σ^2) ; TSAC =投与したロットのシアル酸含量 ; Batchsize=本剤バッチサイズ ; F_■=_■ サイズのロットを皮下投与した際の絶対バイオアベイラビリティ ; F_■ ~Batchsize_■=_■ サイズに対する_■ サイズの相対バイオアベイラビリティ ; 付加 (a) 残差の推定値は対数スケール。対数領域での θ モデリングの推定値は累乗し表に記載した。NONMEM \$COVARIANCE ステップで得られた標準誤差から 95%CI を求めた。

*バッチサイズに関連した 2 つのパラメータについては 90%CI を記載。

モデリング用に使用したデータセットには静脈内投与と血管外投与（皮下投与）の両方のデータが含まれていたため、皮下投与に関しては絶対バイオアベイラビリティだけでなく 2 つのバッチサイズ間の相対バイオアベイラビリティも求めることができた。データセットには原薬バッチサイズのデータ（_■又は_■）が含まれていたため、吸収 PK パラメータ F 及び K_a に対するバッチサイズの影響を推定することができた。体重の違い及びバッチサイズの違いを説明するため、PK パラメータ（CL、V₂、V₃及びQ）に関しては基準点が必要となった。典型的な成人男性の体重を 70 kg と仮定し、これを基準体重とした。臨床試験に用いたロットの 93% が_■ サイズだったため、_■ をバッチサイズの基準とした。

吸収：

■ サイズでの皮下投与後の絶対バイオアベイラビリティ (F■) は 0.602 (95%信頼区間：0.567~0.638)、吸収速度定数 (K_{a, ■}) 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しておそらく骨格

組織などに移行することが示された。

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。最終的な Pop-PK パラメータ推定値を用いて、2-コンパートメントモデルの消失半減期を計算した。臨床試験で得られている PK データに基づく消失半減期の平均は 2.28 日 (変動係数 25.5%)、範囲は 1.06～3.62 日であった。静脈内投与データ及び皮下投与データを用いて推定した消失半減期は、ENB-001-08 試験の豊富な濃度-時間データ及びモデル推定平均吸収半減期 (1.2 日) を用いて求めた実測値と一致した。Pop-PK 解析の中で評価した場合、腎機能 (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 (PK-PD 修正報告書²⁰⁾, Module 5.3.4.2.2 - Renal function and Asfotase alfa clearance)。ヒトの臨床試験及び動物実験で得られている PK、PD 及び免疫原性データ、並びに in vitro 情報及び構造情報から、ALXN1215 の分布は他の Fc-融合タンパク質と同様の分布機構によるものと考えられる (Alexion 報告書 CPR-0002²¹⁾, Module 4.2.2.4.1 - Elimination pathways of Asfotase alfa)。分子量が 70 kD より大きな分子は腎臓から排泄されないことから、腎機能は本剤のクリアランスに影響しないと考えられる。

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 ■■ 及び ■■ の 2 つのバッチサイズが用いられた。臨床試験に用いた ■■ ■■ ■■ サイズは市販製剤の予定バッチサイズでもある。■■ ■■ ■■ サイズへの変更に伴い、■■ ■■ ■■ サイズに対する相対バイオアベイラビリティ $F_{■■} \sim \text{Batchsize}■■$ は 86.9%、絶対バイオアベイラビリティは ■■ ■■ ■■ サイズの 60.2%から ■■ ■■ ■■ サイズでは 52.3%に低下した。■■ ■■ ■■ サイズに対する ■■ ■■ ■■ サイズの相対バイオアベイラビリティの 90%信頼区間は 80.0～94.3%で、標準的な生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。この結果は、臨床試験バッチと市販予定バッチの PK 同等性を示している。シアル酸含量 (TSAC) はクリアランスに大きく影響し、TSAC が高いほどクリアランスは低下した。

人口統計学的特性がクリアランス及び分布容積に及ぼす影響

Pop-PK モデルにより、体重が本剤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パラメータは直線的に上昇し、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)。この結果から、曝露量は体重とともに増加すると考えられる。体重 (年齢) が V_{ss}/F 及び CL/F に及ぼす影響を表 2.7.2.3.2.1.1-2 に示す。

表 2.7.2.3.2.1.1-2 体重（年齢）が V_{ss}/F 及び CL/F に及ぼす影響

年齢範囲	体重 (kg)	$C_{avg,ss}$ (U/L)	CL/F (L/日)	V_{ss}/F (L)	$CL/F/kg^{a)}$ (L/日/kg)	$V_{ss}/F/kg^{a)}$ (L/kg)
生後1ヵ月未満	2.89 (2.10, 3.70)	1720 (1650, 1770)	1.43 (1.08, 1.77)	3.99 (2.90, 5.11)	0.495	1.381
生後1ヵ月～ 2歳未満	6.61 (2.54, 10.9)	1910 (1690, 2040)	2.93 (1.27, 4.54)	9.12 (3.51, 15.0)	0.443	1.380
2歳～12歳未満	20.3 (8.10, 65.8)	2210 (1960, 2570)	7.80 (3.50, 21.8)	28.0 (11.2, 90.8)	0.384	1.379
12歳～16歳 未満	48.8 (19.0, 77.2)	2470 (2190, 2620)	16.8 (7.37, 25.0)	67.4 (26.2, 107)	0.344	1.381
16歳以上	72.2 (40.2, 96.7)	2600 (2410, 2700)	23.6 (14.2, 30.4)	99.6 (55.5, 133)	0.327	1.380

a) CL/F 又は V_{ss}/F の平均値を各年齢群の平均体重で除して、体重に対する標準化を行った。定常状態での見かけの分布容積 (V_{ss}/F) = $V_2/F + V_3/F$ 。CL、 V_2 、 V_3 及び F_1 の母集団 PK モデル式を用いて求めた典型的なパラメータ値を示す。各年齢群の HPP 解析データセットにおける体重の最低値、平均値及び最大値を示す。シアル酸含量が $\blacksquare$ mol/mol、 $\blacksquare$ サイズ、抗薬物抗体陰性を想定して PK パラメータを求めた。活性 $\blacksquare$ U/mg の製剤 2 mg/kg を週 3 回投与することを想定して $C_{avg,ss}$ を求めた。

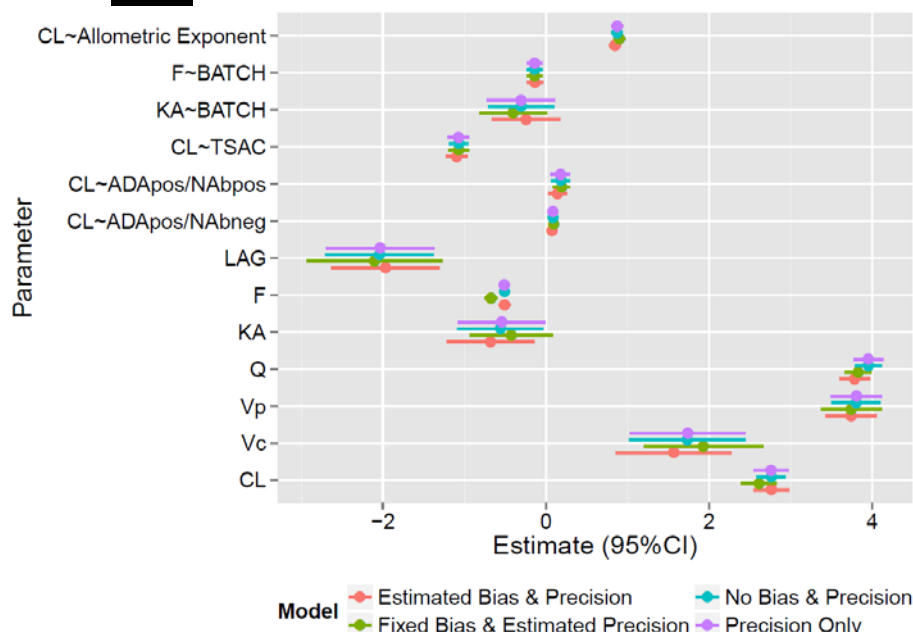
免疫原性がクリアランスに及ぼす影響

抗薬物抗体 (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) をモデルに組み込んだ。ADA 陰性 (ADA-) を CL_{70kg} 算出の基準とした。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。ALXN1215 の PK は経時変化する複数の共変量 (体重、ロットの比活性及び TSAC、免疫原性) の影響を受けるため、PK に対する免疫原性の影響を評価する Pop-PK 解析手法は適切と考えられた。2.7.2.4 項に記載したとおり、最終 Pop-PK モデルを用いて診断的プロット (条件付き重み付き残差プロットなど) を作成し、Pop-PK 解析モデルの妥当性を確認した。

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 ($\blacksquare$ 法及び $\blacksquare$ 法) が用いられた。2 つの分析法で得られたデータに差がないことを確認するため、クロス・バリデーションを実施し、規制ガイドライン²⁴⁾²⁵⁾の要件に従って両分析法の同等性を確認した。

図 2.7.2.3.2.1.1-3 分析法で得られた PK データを Pop-PK モデルに含めた場合の影響



のデータとのデータを異なるバイアス及び精度の分析法で得られたものとして扱ったモデル（推定バイアス・精度モデル）。のデータとのデータに異なるバイアス及び精度、すなわちクロス・バリデーションで得られたそれぞれの値を適用したモデル（固定バイアス・精度モデル）。のデータとのデータを同等に扱ったモデル、すなわちすべてのデータに対して1つの誤差モデル（バイアス・精度なしモデル）。のデータとのデータを分析法間でばらつきのみが違うものとして扱ったモデル（精度のみのモデル）。

さらに、Pop-PK モデルのパラメータ推定値に及ぼす分析法の影響を、モデルを使って比較した（図 2.7.2.3.2.1.1-3）。評価は以下の3段階で実施した。1) データに対するバイアス及び精度で データが記述できるものとして 分析法と 分析法の関係を確立、2) バイアス及び精度の情報を異なる組み合わせで組み入れられる4つのPop-PKモデルを作成、3) 4つのモデルのそれぞれで得られたPop-PKパラメータに違いがあるか比較した。パラメータが4つのモデル間で同様だった場合、法と法に有意な違いはないと考えもっとも単純なモデルを使用する。

モデリングに対する データの影響を検討するために以下の4つのモデルを作成した。

- のデータと のデータを異なるバイアス及び精度の分析法で得られたものとして扱ったモデル（推定バイアス・精度モデル、図 2.7.2.3.2.1.1-3、赤色）
- のデータと のデータに異なるバイアス及び精度、すなわちクロス・バリデーションで得られたそれぞれの値を適用したモデル（固定バイアス・精度モデル、図 2.7.2.3.2.1.1-3、緑色）
- のデータと のデータを同等に扱ったモデル、つまりすべてのデータに対して1つの誤差モデル（バイアス・精度なしモデル、図 2.7.2.3.2.1.1-3、青色）
- のデータと のデータを分析法間でばらつきのみが違うものとして扱ったモデル（精度のみのモデル、図 2.7.2.3.2.1.1-3、紫色）

法と法とのバイアス及びばらつきを組み入れたこの4つのモデル間でPKパラメータ点推定値及び信頼区間を比較した結果、いずれの場合も分析法の影響は小さいことが判明した。このことから、Pop-PKモデルでは分析法の違いを考慮する必要はないと考え

られた。

2.7.2.3.2.1.2 シミュレーション

共変量が本剤の 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、Pop-PK 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。感度分析を実施した。すなわち 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 2.7.2.3.2.1.2-1)。市販予定製剤と同じ █████ █████ 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。

バッチサイズ:

モデルによるパラメータ推定値と同様に、████ █████ サイズと █████ █████ サイズの両製剤の 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:

Pop-PK モデルでは免疫原性(抗体産生の有無)が有意な共変量として特定されたが、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)の大きさとして測定した免疫原性応答が弱かったためである。また、被験者集団では免疫応答が持続せず、経時変化が見られた。

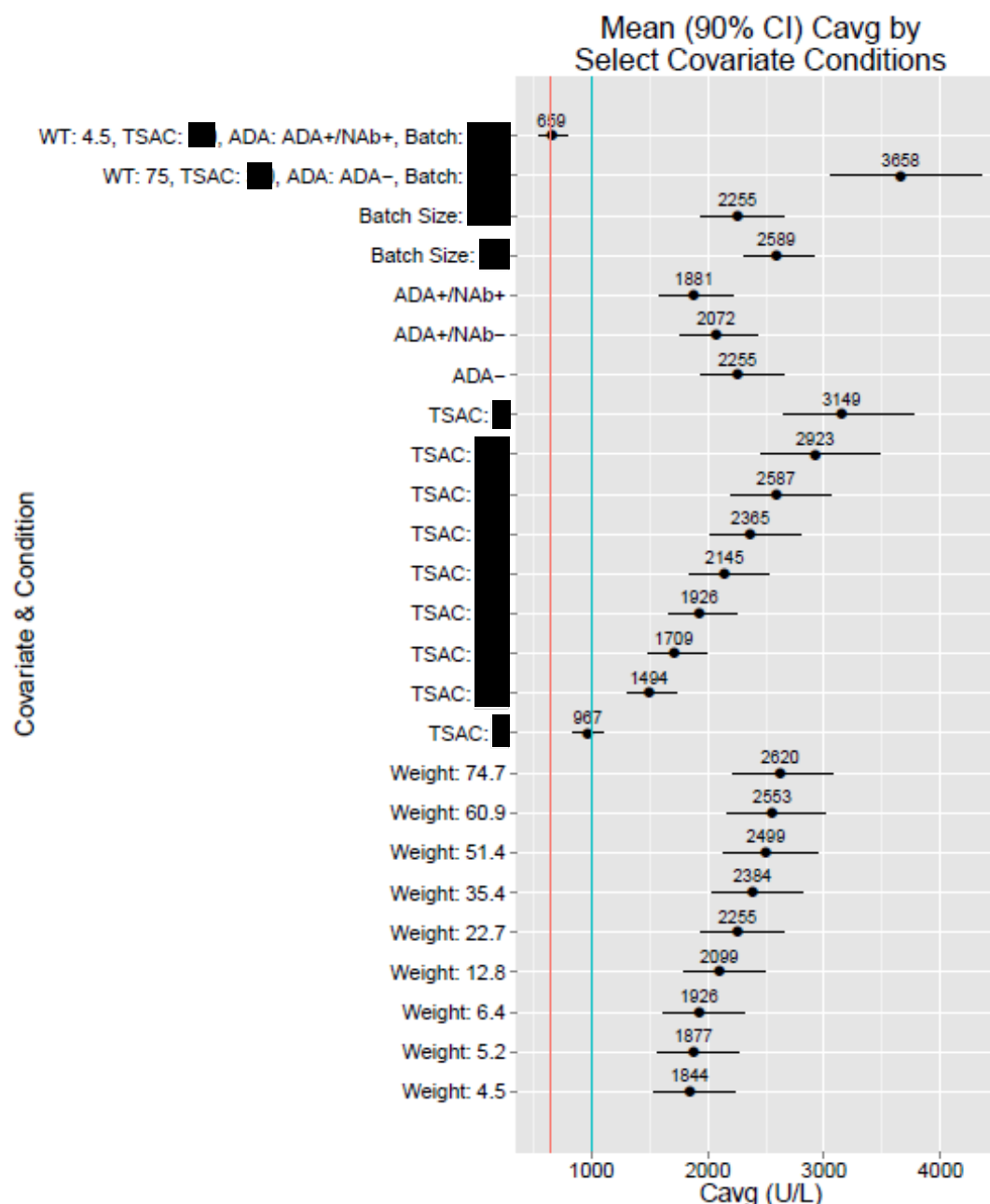
体重:

モデルによるパラメータ推定値と同様、Cavg,ss のシミュレーション結果では、年齢が若く標準成人より小さな患者では同じ用量 (mg/kg) での Cavg,ss が低くなる傾向にあり、これは相対的なスケール指数を 0.872 として算出した CL と完全に一致した。

総シアル酸含量:

製剤ロット間での TSAC の変動も CL 及び Cavg,ss の変化に関連しており、TSAC が高いほど CL は低下し、その結果 Cavg,ss は上昇した。臨床試験で使用した製剤ロットの TSAC 範囲内で、定常状態の曝露量 (Cavg,ss) 推定値は約 3 倍変動した。本剤の PK 活性に対する TSAC と体重の複合効果も図 2.7.2.3.2.1.2-1 に示す。図 2.7.2.3.2.1.2-1 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る。高体重+高 TSAC の極端なシナリオに対して予測される Cavg,ss は、サルにおける毒性試験で推定されたトキシコキネティクス NOAEL 閾値 5190 U/L よりも低い 3658 U/L であった。それゆえに、異なる製剤ロットにわたる TSAC の変動による ALXN1215 の PK 曝露における潜在的変動についての安全性の危惧はない。

図 2.7.2.3.2.1.2-1 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 回投与の想定で Cavg,ss 値を求めた。製剤活性は ■ 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 ■、体重 22.7 kg、抗薬物抗体陰性、バッチサイズは ■ 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。

2.7.2.3.2.1.3 薬物動態のまとめ

- 皮下投与後の高頻度試料採取で得られた PK データ (ENB-001-08 試験) をノンコンパートメント解析した結果、 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。
- 静脈内投与及び皮下投与後の実測 PK データを適切に記述する線形 2-コンパートメント 1 次吸収 Pop-PK モデルを確立した。これまで得られている静脈内投与データ及び皮下投与データをモデルに適用することにより、吸収及び消失速度定数を適切に

推定することができた。Pop-PK モデル解析に基づき、検討した皮下投与用量の 28.0 mg/kg/週まで用量比例性が示された。Pop-PK モデルで求めた消失半減期の平均 (±SD) は 2.28 ± 0.58 日であった。■ ■ ■ サイズの絶対バイオアベイラビリティ推定値は 60.2%、■ ■ ■ サイズの絶対バイオアベイラビリティ推定値は 52.3%であった。

- Pop-PK モデリングの結果、年齢分類別の平均体重での見かけのクリアランス (CL/F) は生後 1 ヶ月未満が 1.43 L/日、生後 1 ヶ月から 2 歳未満が 2.93 L/日、2 歳から 12 歳未満が 7.80 L/日、12 歳から 16 歳未満が 16.8 L/日、16 歳以上が 23.6 L/日であった。同様に、定常状態の見かけの分布容積 (Vdss/F) は生後 1 ヶ月未満が 3.99 L、生後 1 ヶ月から 2 歳未満が 9.12 L、2 歳から 12 歳未満が 28.0 L、12 歳から 16 歳未満が 67.4 L、16 歳以上が 99.6 L であった。
- Pop-PK モデルではシアル酸含量 (TSAC)、体重及び免疫原性が有意な共変量として特定された。臨床試験で使用した製剤ロットの TSAC 範囲内で、定常状態の曝露量 (Cavg,ss) 推定値は約 3 倍変動した。ALXN1215 の PK に対する免疫原性の全般的影響度は 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 (AST 及び 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。
- この PK モデルを使って、特定の応答評価項目に関する曝露量-応答関係を把握するための PK-PD モデリングを実施することができる。

2.7.2.3.2.2 本剤の薬物動態・薬力学

2.7.2.3.2.2.1 PK-PD モデリング

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

最初に、応答評価項目に対する総合効果を記述する $E_{\max}$ モデルを用いて、ALXN1215 の濃度を間接 PD 応答モデルに組み込んだ。

$$PD_{CAA} = \frac{Emax * C_{AA}}{EC_{50} + C_{AA}}$$

式中、 PD_{CAA} は本剤の実測活性 (C_{AA}) に基づく PD 効果、 $E_{\max}$ は本剤の最大 PD 効果、 EC_{50} は最大効果の半分の効果を示す ALXN1215 の活性、 C_{AA} は血清試料中の本剤の活性である。

検討した間接応答モデルの式を以下に示す²³⁾。

応答の発生促進により応答が増加	応答の分解促進により応答が減少
$\frac{dR}{dt} = K_{in}(1 + PD_{CAA}) - K_{out} * R$ $R_0 = \frac{K_{in}}{K_{out}}$	$\frac{dR}{dt} = K_{in} - K_{out}(1 + PD_{CAA}) * R$ $R_0 = \frac{K_{in}}{K_{out}}$
<u>RGI-C, BOT-2, 6MWT</u>	PPI, PLP
応答の発生阻害により応答が減少	
$\frac{dR}{dt} = K_{in}(1 - PD_{CAA}) - K_{out} * R$ $R_0 = \frac{K_{in}}{K_{out}}$	
RSS-手首, RSS-膝関節	

R は応答評価項目、R₀ はベースラインの応答評価項目、K_{in} は 0 次型の応答入力（合成）速度、K_{out} は 1 次型の応答出力（代謝回転）速度定数、PD_{CAA} は本剤の濃度に対する PD 効果である。

2.7.2.3.2.2.1.1 バイオマーカー（PPI 及び PLP）のモデリング

以下の結果概要は、HPP 患者集団から得られる血漿 PPI 及び PLP データ（2.7.2.2.1 項から 2.7.2.2.5 項に要約）と、PK-PD モデリング方法論（2.7.2.3.2 項および 2.7.2.3.2.2.1 項に要約）に基づいている。モデル選定に関する付加的詳細は、PK-PD 報告書¹⁹⁾（資料 5.3.4.2.1-Module 5.3.4.2 - Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia）及び以下に適切に記載されている。採取した血漿試料の一部（PPI 14%と PLP 9%）は、生物分析的理由（2.7.1.1.4.2 項及び 2.7.1.1.5.2 項）で受け入れられないと考えられ、データとして考慮されなかった。PK-PD モデリング解析は、生物分析的評価によって適格化されたすべての利用可能なデータで公平な方法で行われた。

PPI:

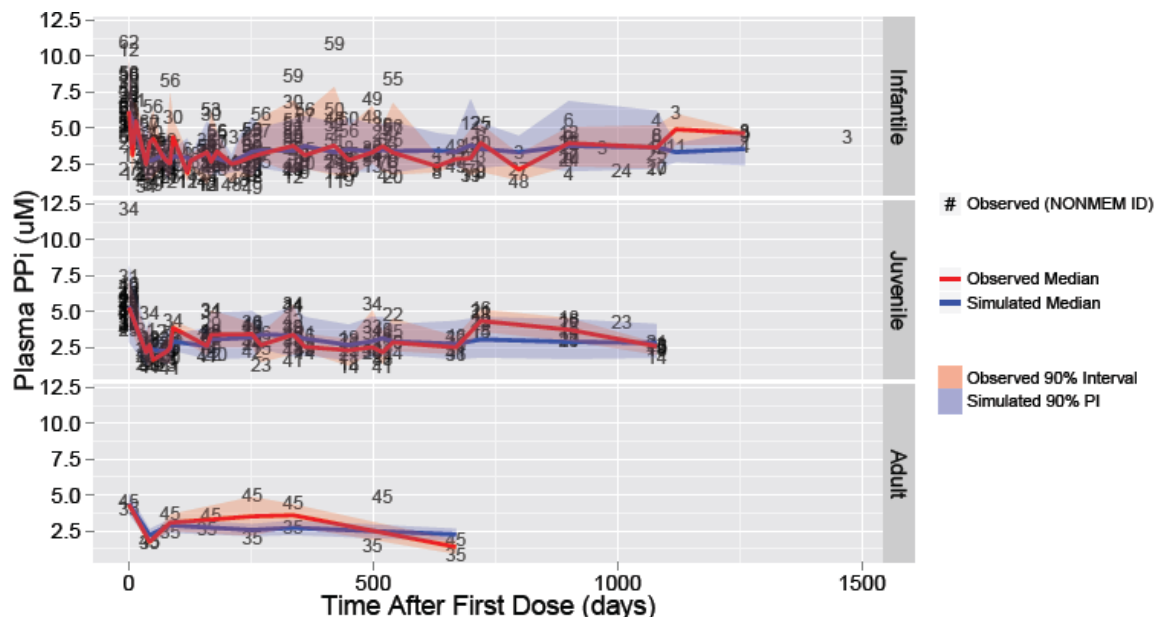
PD バイオマーカーである血漿中 PPI 濃度の繰り返し測定データでは、ALXN1215 投与による治療開始に伴う強い応答が認められた。血漿中 PPI 濃度の経時変化は、投与開始から濃度が急速に減少し、6～8 週間内に最下点に達した後は上昇して概ね正常範囲内に維持されるという特徴が見られた。ベースライン近くにまで上昇する場合もあった。

単純な間接 PD 応答モデルではこの実測データを適切に記述することはできなかった。この応答モデルに間接的なフィードバック応答（0 次型のフィードバック生成及び 1 次型のフィードバック分解、現在のフィードバック応答及び PPI ベースライン値に対する PPI 応答の比に依存）を追加することにより、実測データを適切に記述することができた。モデルで予測した ALXN1215 活性の連続経時的変化を間接 PD 応答モデルと関連付け、フィードバック効果が 0 次型の PPI 生成を制御し、本剤の効果は PPI 分解促進を介するものとした。実測 PPI データの特徴、及びモデルによって PPI データが記述できることを図 2.7.2.3.2.2.1.1-1 に示す。この VPC に示されるとおり、PK-PD モデルによって実測データの中心傾向を記述することができた。

PLP :

バイオマーカーである血漿中 PPi 濃度の繰り返し測定データのデータでは、ALXN1215 投与開始に伴う強い応答が認められ、ビタミン B₆ 併用の有無を問わずベースラインから急速に濃度が減少した。ベースラインの PLP 濃度は個人差が大きかったが、B₆ 併用患者のほうが一般に高めだった。投与開始から濃度が急速に減少し、6～8 週間内に最下点に達するという特徴が見られた。

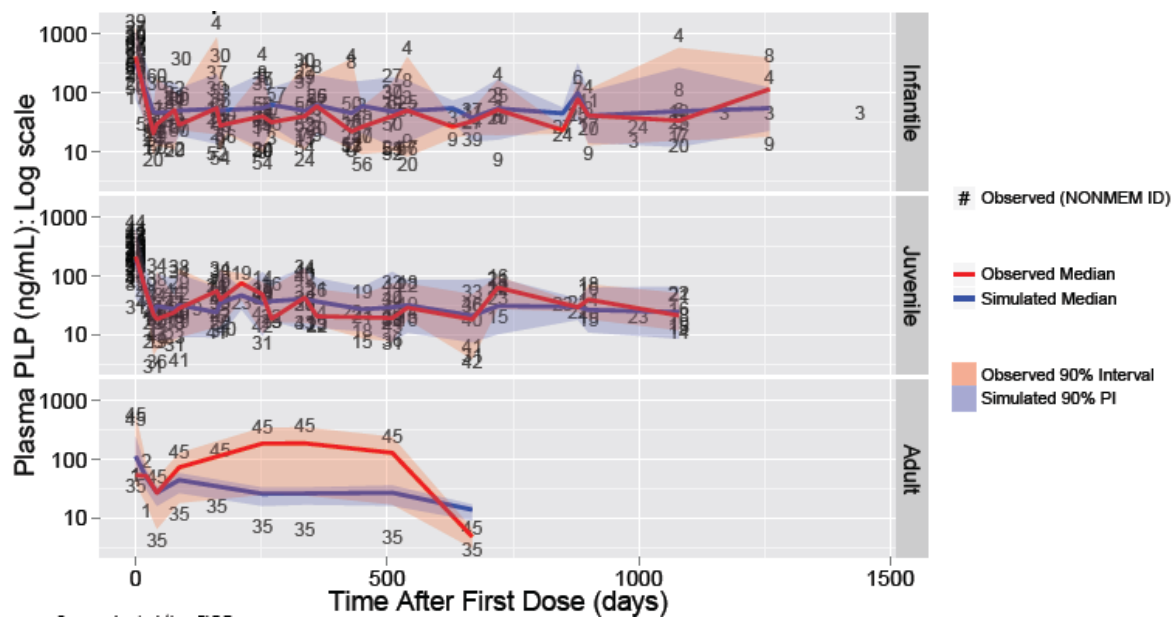
図 2.7.2.3.2.2.1.1-1 血漿中 PPi 濃度の実測値及びモデルの予測性能



臨床試験の被験者番号と NONMEM の ID 番号の対応表は PKPD 報告書¹⁹⁾の Table10(資料 5.3.4.2.1 - Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia)に記載する。

単純な間接 PD 応答モデル (0 次型の PPi 生成、1 次型の PLP 分解に対する本剤の促進作用)により実測データを適切に記述することができた。モデルで予測した ALXN1215 PK 曝露量の連続経時的変化を間接 PD 応答モデルと関連付けた。当初、B₆ 併用患者を含めたモデルの作成を試みた。B₆ 併用患者を含めるとモデルが不安定となり典型的なパラメータ推定値の一貫性が損なわれたことから、最終的には B₆ 併用患者をデータベースから除外した。この VPC (図 2.7.2.3.2.2.1.1-2) に示されるとおり、PK-PD モデルによって B₆ 併用患者除外後の実測 PLP データの中心傾向を予測することができた。

図 2.7.2.3.2.2.1.1-2 血漿中 PLP 濃度の実測値及びモデルの予測性能



臨床試験の被験者番号と NONMEM の ID 番号の対応表は PKPD 報告書¹⁹⁾の Table10(資料 5.3.4.2.1 - Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia) に記載する。

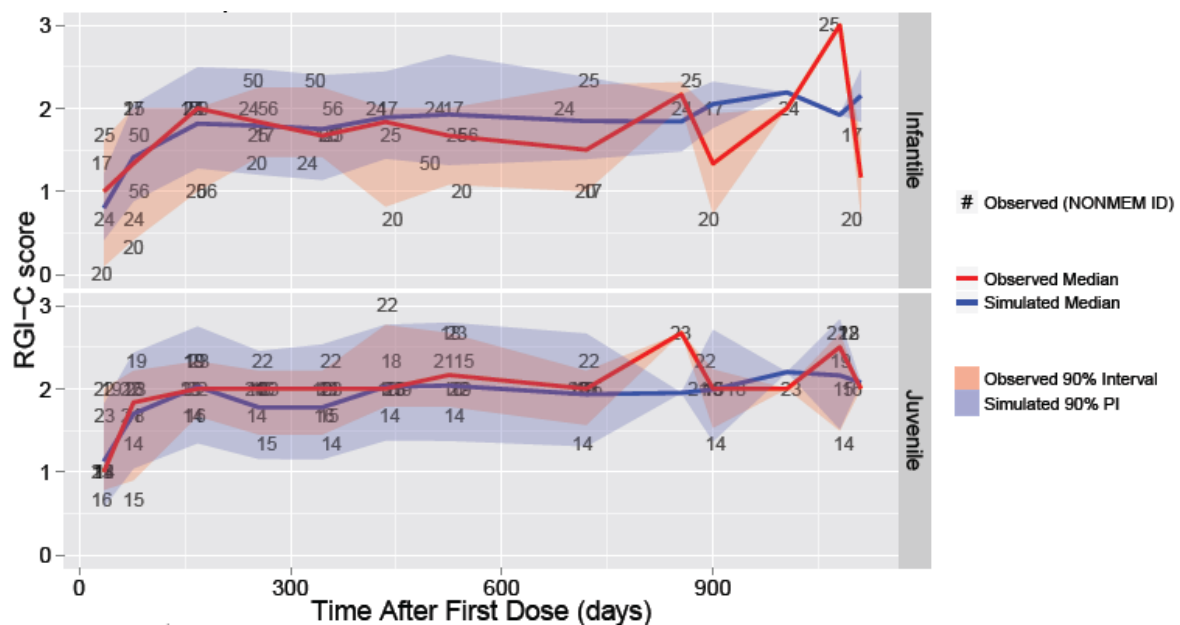
2.7.2.3.2.2.1.2 RGI-C (X 線全般改善度)

以下の結果概要は、HPP 患者集団から得られる RGI-C データ (2.7.2.2.1 項から 2.7.2.2.5 項に要約) と、PK-PD モデリング方法論 (2.7.2.3.2 項および 2.7.2.3.2.2.1 項に要約) に基づいている。モデル選定に関する付加的詳細は、PK-PD 報告書¹⁹⁾ (資料 5.3.4.2.1, Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia) 及び以下に適切に記載されている。

既存対照群の RGI-C データを用いることにより、特定の HPP 年齢範囲及び発症年齢分類における疾患の自然進行を評価した。既存対照群の繰り返し測定データを同一患者内で対応させ、ベースライン値とベースライン後の値とを照合した。ベースライン値を再使用することにより同一患者内で複数の照合対を行った。照合ごとに、ベースラインから評価時点までの RGI-C の変化量をその経過時間で割った傾きを計算した。グラフ及び混合効果モデルによる解析の結果、既存対照群では RGI-C 値に経時変化は認められなかった。結果として、乳児型及び若年型 HPP 患者に関する RGI-C の PK-PD モデルには疾患の自然進行による RGI-C 変化を組み込まなかった。したがって、曝露量と RGI-C 応答の関係はいずれも薬効を反映している。疾患の自然進行における X 線評価項目の変化は、既存対象群患者年齢範囲 (4 歳以上 13 歳未満) でしか得られていないため、4 歳未満、または 13 歳以上の患者での疾患の自然進行における X 線評価項目の変化は推定できなかった。

RGI-C の VPC 結果 (図 2.7.2.3.2.2.1.2-1) に示されるとおり、単純な間接 PD 応答モデルによって実測データを適切に記述することができた。このモデルの特徴は、0 次型の RGI-C 増加と K_{in} に対する ALXN1215 の促進作用である。事前に規定した発症年齢分類の共変量効果を K_{in} (薬剤の骨形成促進作用を示すモデル内のパラメータ) の調節因子としてモデルに組み込み、乳児型の K_{in} は基準となる若年型の 70.5%と推定された。図 2.7.2.3.2.2.1.2-1 に示されるとおり、PK-PD モデルによって実測 RGI-C データの中心傾向を予測することができた。

図 2.7.2.3.2.2.1.2-1 RGI-C スコアの実測値及びモデルの予測性能



臨床試験の被験者番号と NONMEM の ID 番号の対応表は PKPD 報告書¹⁹⁾の Table10(資料 5.3.4.2.1 - Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia) に記載する。

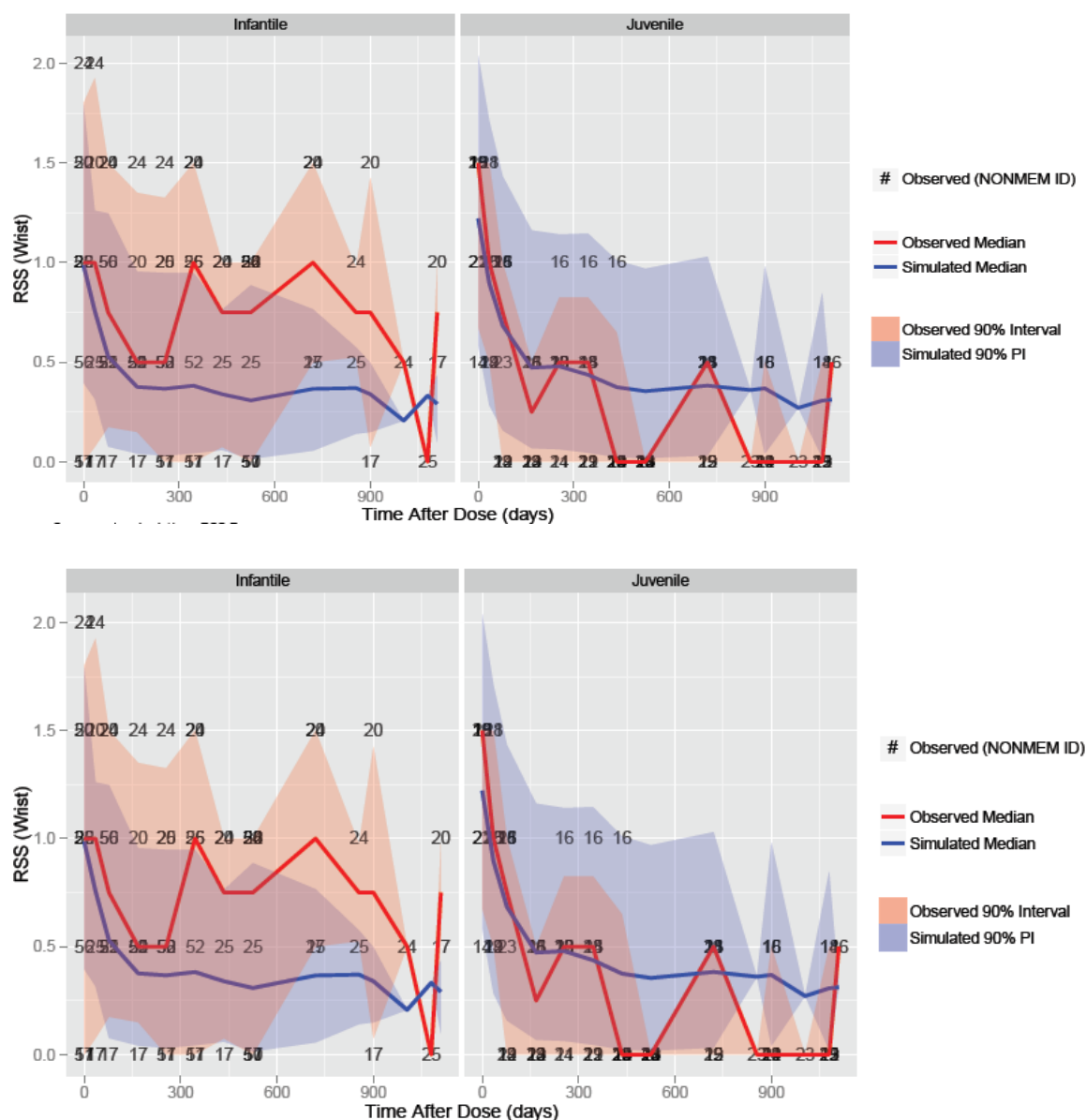
2.7.2.3.2.2.1.3 RRS（くる病重症度スコア）

以下の結果概要は、HPP 患者集団から得られる RRS データ（2.7.2.2.1 項から 2.7.2.2.5 項に要約）と、PK-PD モデリング方法論（2.7.2.3.2 項および 2.7.2.3.2.2.1 項に要約）に基づいている。モデル選定に関する付加的詳細は、PK-PD 報告書¹⁹⁾（資料 5.3.4.2.1, Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia）及び以下に適切に記載されている。

RRS の繰り返し測定データの解析では、総スコアを RRS-手首と RRS-肘の 2 つの成分に分割した。既存対照データでは RRS の経時変化が認められたが、一定の傾向は見られなかった。線形混合効果モデルによる解析の結果、手首及び膝に関して経時的な疾患進行はゼロと有意差がなかった。このことから、投与後のデータを解析する際に経時的な疾患進行は考慮しなかった。実薬投与データでは、手首及び膝の RRS 実測値に経時的な減少傾向が認められた。RRS スコアが低いほど、患者の状態の改善度が高いことを示す。疾患の自然進行における X 線評価項目の変化は、既存対象群患者年齢範囲（4 歳以上 13 歳未満）でしか得られていないため、4 歳未満、または 13 歳以上の患者での疾患の自然進行における X 線評価項目の変化は推定できなかった。

本剤濃度による応答生成の阻害作用（ K_{in} に対する阻害作用を示す E_{max} モデルなど）を組み入れた間接 PD 応答モデルを採用した。若年型分類と比べて乳児型分類の R_0 に対する相加効果は小さく、95%信頼区間にゼロが含まれており、RRS データセットでは発症年齢分類間の差が小さいことが示された。このモデルによって個々のデータを十分に記述することができた。この VPC（図 2.7.2.3.2.2.1.3-1）に示されるとおり、PK-PD モデルによって実測 RRS データの中心傾向を予測することができた。若年性 HPP 患者での RRS データの中心傾向は適切に記述されたが、乳児型 HPP 患者は症例数が少なかったため RRS 予測精度が低かった。

図 2.7.2.3.2.2.1.3-1 RSS-手首スコア及び RSS-膝スコアの実測値及びモデルの予測性能



臨床試験の被験者番号と NONMEM の ID 番号の対応表は PKPD 報告書¹⁹⁾の Table10 (資料 5.3.4.2.1 - Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia)に記載する。

2.7.2.3.2.2.1.4 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

以下の結果概要は、HPP 患者集団から得られる BOT-2 及び 6MWT データ (2.7.2.2.1 項から 2.7.2.2.5 項に要約) と、PK-PD モデリング方法論 (2.7.2.3.2 項および 2.7.2.3.2.2.1 項に要約) に基づいている。モデル選定に関する付加的詳細は、PK-PD 報告書¹⁹⁾ (資料 5.3.4.2.1 Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia) 及び以下に適切に記載されている。

機能的有効性 (BOT-2 及び 6MWT) の繰り返し測定データ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 の繰り返し測定データでは、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。ベ

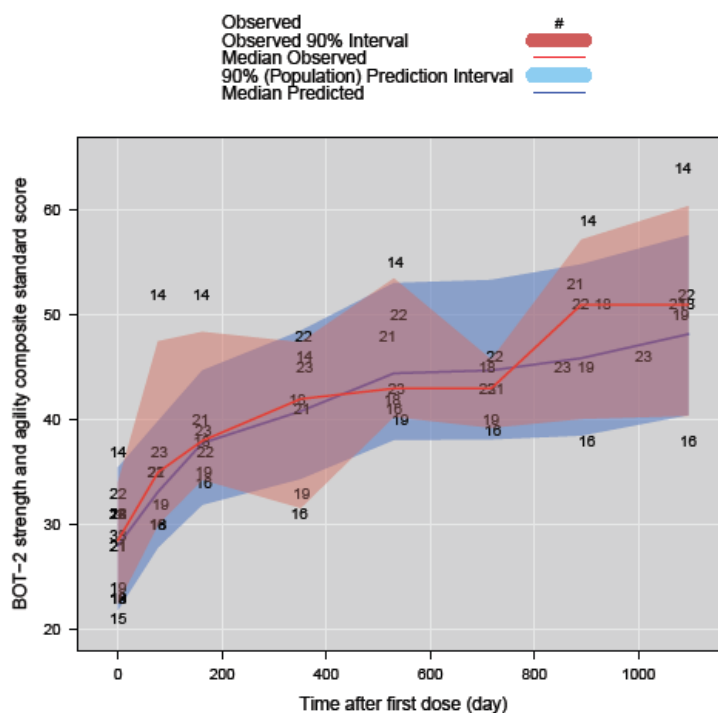
ースラインから試験終了までスコア約 60 で推移した 1 例を除き、BOT-2 の改善度は被験者間で比較的一致していた。この評価尺度でスコア 60 は正常範囲内であり、この被験者は試験開始時に BOT-2 の障害がなかったと考えられる。そのため、この症例（被験者番号 ENB-006-XXXXXXXXXX）は PK-PD 解析から除外した。

機能的有効性評価項目である 6 分間歩行距離検査（6MWT）の繰り返し測定データでは、本剤投与期間を通じて 6 分間歩行距離パーセント予測値（性別、年齢及び身長が同じ正常児で予測される標準歩行距離を 100%としたときの相対比率）が経時的に上昇した。本剤を投与した被験者の大半はベースラインの 6 分間歩行距離パーセント予測値が予測標準値の約 60%であったが、2 例はベースライン値がほぼゼロであった（被験者番号 ENB-009-XXXXXXXXXX 及び ENB-009-XXXXXXXXXX）。これは、試験によってベースラインの選択基準に違いがあったことが原因である。

6MWT 及び BOT-2 データの評価について 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 HPP 患者と若年性 HPP 患者の両方で得られているが、乳児型 HPP 患者での主要機能評価項目は生存期間であったため、PK-PD モデルには若年性 HPP 患者のデータのみを使用した。結果として、6MWT 及び BOT-2 データの PK-PD 関係では発症年齢分類の共変量は評価しなかった。6MWT データでは、ベースライン値の明らかなクラスター化を補正するため、ベースライン値がゼロに近かった 2 例には別の固定効果パラメータを使用した。

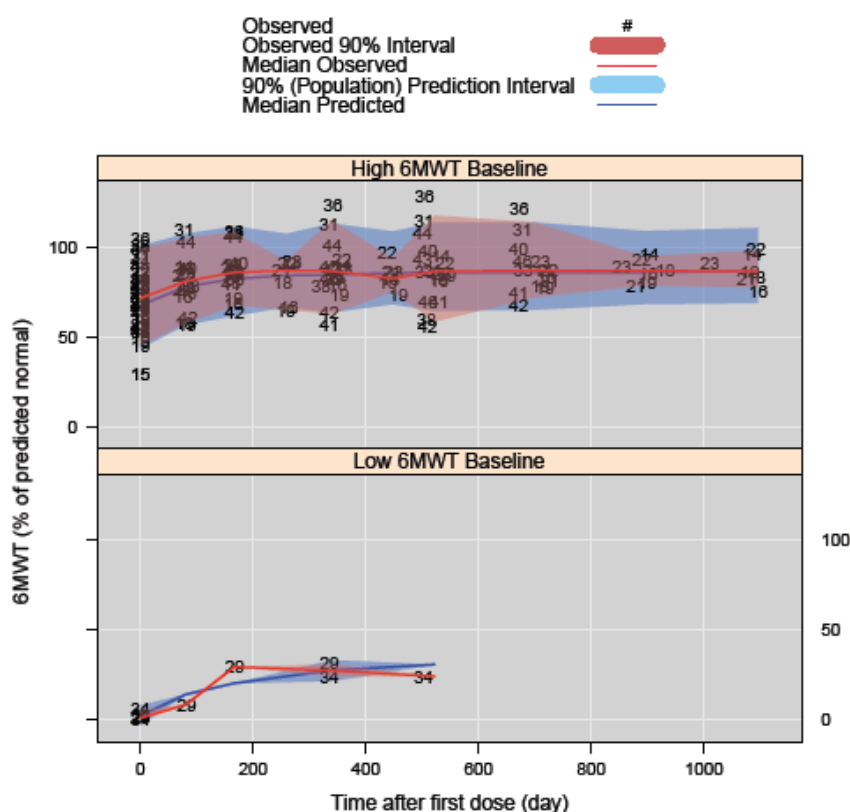
BOT-2（[図 2.7.2.3.2.2.1.4-1](#)）及び 6MWT（[図 2.7.2.3.2.2.1.4-2](#)）の VPC に示されるとおり、いずれも PK-PD モデルによって実測データの中心傾向を予測することができた。

図 2.7.2.3.2.2.1.4-1 BOT-2 の実測値及びモデルの予測性能



臨床試験の被験者番号と NONMEM の ID 番号の対応表は PKPD 報告書¹⁹⁾の Table10（資料 5.3.4.2.1-Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia）に記載する。

図 2.7.2.3.2.2.1.4-2 6MWT の実測値及びモデルの予測性能



臨床試験の被験者番号と NONMEM の ID 番号の対応表は PKPD 報告書¹⁹⁾の Table10(資料 5.3.4.2.1- Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia) に記載する。

2.7.2.3.2.2.1.5 出生時／乳児型 HPP 患者での全生存期間に関する曝露量-応答関係

Pop-PK 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。全生存期間エンドポイントは、HPP 周産期/小児発症患者のサブグループに適用可能である。それゆえ、Cox 比例ハザードモデル解析は、この患者サブグループを対象とした。データおよび解析方法については、以下に示す。

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。治験薬投与群で死亡していなかった被験者は、最終記録評価時をデータカット日とした。経過観察対照群（既存対照群）で死亡していなかった被験者は、データ抽出時をデータカット日とした。既存対照群でデータ抽出時に生死不明だった被験者は、最終連絡時をデータカット日とした。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 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）かつ統計的に有意に (P=0.0104) 減少した。Cavg が 1 U/L 上昇するとハザード比は 0.998 (95%CI : 0.996~0.999) になった (CTD-M5.3.5.3.4 項参照、Table 2.2.1.1.1.9)。この全生存期

間の解析から、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。

ただし、この全生存期間の解析には限界がある。ALXN1215 PK 活性（C_{avg}）の上昇と生存期間との関係は、C_{avg} を 0 U/L とした自然経過観察群でより多くの事象が発現したことにより解釈が難しくなる。また、既存対照被験者と治験参加被験者が同様の平均寿命を有すると仮定したことも解析を複雑にした。本解析で使用したデータカットに基づく 2 事象のみの Cox 比例ハザードモデルでは C_{avg} の影響に関して意義のある情報が得られないため、ALXN1215 投与被験者のデータのみを使用した生存期間の解析は実施しなかった。

2.7.2.3.2.2.1.6 有害事象に関する曝露量-応答関係

以下の結果概要は、HPP 患者集団から得られる安全性データ（[2.7.2.2.1 項](#)から [2.7.2.2.5 項](#)に要約）に基づかれており、データ解析方法論が、以下にまとめられている。

PKPD 報告書¹⁹⁾のモデリング及びシミュレーション計画（MSP）に従って、特定の有害事象に関する母集団曝露量-応答関係の詳細評価を実施した。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。各被験者の全試験期間を通じた C_{avg} 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（PKPD 報告書¹⁹⁾ 資料 5.3.4.2.1 - Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia）曝露量を四分位に分類した場合、有害事象の発現率に曝露量依存性は認められなかった（表 [2.7.2.3.2.2.1.6-1](#)）。

表 2.7.2.3.2.2.1.6-1 小児期発現 HPP 患者における本剤曝露量（全試験期間中の Cavg）別の有害事象発現率

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

a) 年平均発現率（件／年）及び 95%信頼区間

b) 全弛緩期間中の Cavg

2.7.2.3.2.2.1.7 結論

PK-PD 併合解析の目的は、本剤活性で表される PK 曝露量と有効性／安全性評価項目との関係进行评估することであった。有効性評価項目は、標的に対する作用から臨床的有用性までの生物学的に相互依存的な一連の階層的な評価項目からなる。また、この統合 PK-PD 解析を用いてリスク-ベネフィット比の最適化も行った。

- 用量-曝露量-応答の解析において PLP 及び PPI 濃度の一貫した減少が認められ、この曝露量-応答関係のプラトー付近で標的に対する作用が示された。
- 用量-曝露量-応答の解析において RGI-C 及び RSS の一貫した改善が認められ、この曝露量-応答関係のプラトー付近で作用機序証明が示された。
- 用量-曝露量-応答解析において機能評価項目 6MWT 及び BOT-2 の一貫した改善が認められ、この曝露量-応答関係のプラトー付近で有効性証明が示された。
- 以上、標的に対する作用から有効性証明まで一貫した用量-曝露量-応答関係が示されたことから、生物学的に相互依存的な一連の階層的反応による臨床的有効性が確立され、偶然には起こりえないことが確認された。FDA ガイダンス「曝露量-応答関係—試験デザイン、データ解析及び承認申請」（2003 年）に示されているとおり、このような曝露量-応答関係は適切な対照試験を意味し、有効性の実質的証拠となる。
- Cox 比例ハザード解析で示されたように、ALXN1215 PK 活性（Cavg）が上昇するにつれ生存期間は延長した。この解析では、Cavg を 0 U/L とした自然経過観察群でより多くの事象が発現したことに留意すべきである。また、既存対照被験者と治験参加被験者が同様の平均寿命を有すると仮定したことも解析を複雑にした。
- 周産期型／乳児型又は若年型 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）との間に特定の傾向は認められなかった。

2.7.2.3.2.3 用法・用量の妥当性を示すシミュレーション

2.7.2.3.2.3.1 典型的な患者特性の定義及びシミュレーションの条件

すべてのシミュレーションは、[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 の製剤を投与するものと想定した。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数値である。シミュレーションでは ALXN1215 投与後の免疫原性応答もない（抗薬物抗体陰性及び中和抗体陰性）と仮定した。

PK 及び曝露量-応答シミュレーションでは、検討する評価項目ごとに適切な発症年齢分類の患者集団（主に周産期型／乳児型及び若年型）を含めた。各発症年齢分類群は発症時期のみに基づいているため、それぞれ幅広い年齢層の患者が含まれる。例えば、ベースライン来院時の平均年齢 $\pm$ SD（幅）は周産期型／乳児型 HPP 患者集団が 5.5 ± 10.0 歳（0.003～56.2 歳）、若年型 HPP 患者集団が 29.2 ± 22.3 歳（6.2～58.8 歳）であった（5 試験の集計）。

各発症年齢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。各分類群のシミュレーション集団は、ベースラインの年齢及び体重分布が解析集団と同様だった。

曝露量-応答のシミュレーション計画

評価項目ごとに作成した PK-PD モデルを用いて、本剤の用法・用量が異なるとそれぞれの応答がどのように変化するか検討した。表 2.7.2.3.2.3.1-1 に示した典型的患者の基準及びシミュレーション計画に従って、本剤投与中の一連の応答を予測した。

表 2.7.2.3.2.3.1-1 用量設定のための曝露量-応答シミュレーション

反応	単位	モデル	期間 (週)	発症年齢 分類	年齢 ^{a)} (歳)	体重 ^{a)} (kg)
PPi ^{b)}	μ M	応答の分解促進により 応答が減少	7	乳児型	4.18	13.2
				若年型	13.8	42.1
PLP ^{b)}	ng/mL	応答の分解促進により 応答が減少	24	乳児型	4.18	13.2
				若年型	13.8	42.1
RSS-手首 ^{c)} RSS-膝		応答の発生阻害により 応答が減少	72	乳児型	7.79	22.1
				若年型	7.76	22.1
RGI-C ^{c)}		応答の発生促進により 応答が増加	72	乳児型	7.77	22.1
				若年型	7.76	22.0
BOT-2 ^{d)}		応答の発生促進により 応答が増加	72	若年型	9.67	27.6
6MWT ^{d)}	6 分間歩行距離 パーセント 予測値	応答の発生促進により 応答が増加	72	若年型	18.2	61.7

a) シミュレーションに使用したベースラインの年齢及び体重の中央値

b) 0 歳以上 80 歳未満の HPP 患者のシミュレーション

c) 4 歳以上 13 歳未満の HPP 患者のシミュレーション

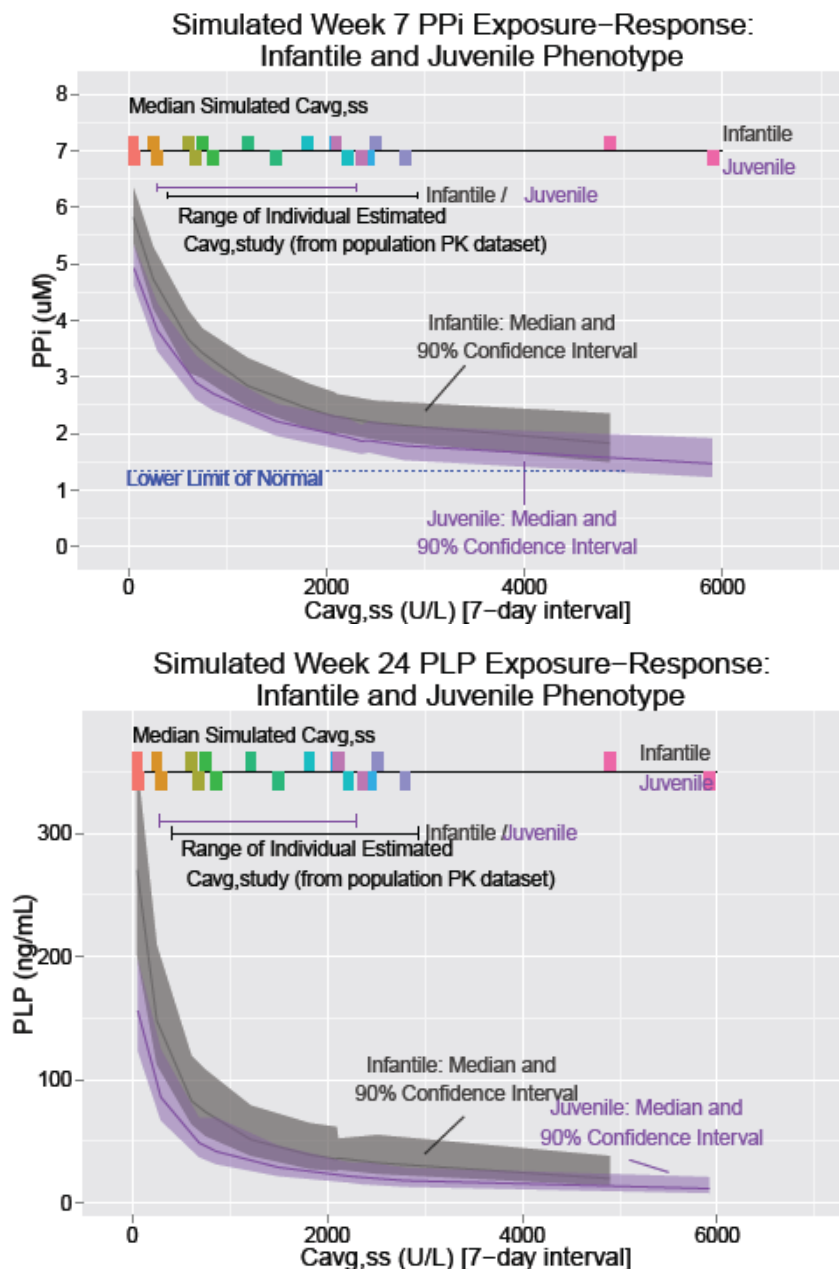
d) 4 歳以上 22 歳未満の HPP 患者のシミュレーション

2.7.2.3.2.3.2 PLP 及び PPi 濃度に関する曝露量-応答シミュレーション

0 歳から 80 歳未満の乳児型、若年型及び成人型（PK-PD 報告書¹⁹⁾の Table120-122 に示されている成人データ、資料 5.3.4.2.1- Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia）の各患者集団において、バイオマーカーである血漿中 PPi 濃度及び血漿中 PLP 濃度に関する曝露量-応答関係のシミュレーションを

実施した (PPi は 7 週間及び 24 週間、PLP は 24 週間)。ALXN1215 投与中の PPi 濃度に関する曝露量-応答関係の経時的変化 (全般的な形状、最下点及びリバウンド) を明らかにするため、7 週目及び 24 週目 (PK-PD 報告書¹⁹⁾ の Table121 に示されている 24 週目シミュレーション、資料 5.3.4.2.1, Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia) の PPi 濃度のシミュレーションを行った。7 週目の一時的最小 PPi 応答は、24 週間以内に生理学的正常濃度に回復した。PPi 応答の初期の低下は、安全性の観点から重要であった。Cavg,ss に対して PPi 濃度及び PLP 濃度をプロットした結果、用量に比例した PPi 濃度及び PLP 濃度の低下が認められ、いずれの発症年齢分類でも高用量ではプラトーに達した (図 2.7.2.3.2.3.2-1)。シミュレーションでは典型的な患者を想定した。約 6 mg/kg (1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回) の用量で効果がプラトーに達した。

図 2.7.2.3.2.3.2-1 PPi 濃度 (7 週目) 及び PLP 濃度 (24 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。

2.7.2.3.2.3.3 X 線関連評価項目に関する曝露量-応答のシミュレーション

ベースラインの年齢が 4 歳以上 13 歳未満の小児型 HPP 患者における 72 週目の X 線関連有効性評価項目（RGI-C、RSS-手首、RSS-膝）に関する曝露量-応答関係をシミュレートした（[図 2.7.2.3.2.3.4-1](#)）。Cavg,ss に対してベースラインからの変化量をプロットした結果、すべての有効性評価項目が用量に比例して改善しており、高用量ではプラトーに達した。シミュレーションでは典型的な患者を想定している。約 6 mg/kg（1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回）の用量で効果がプラトーに達した。

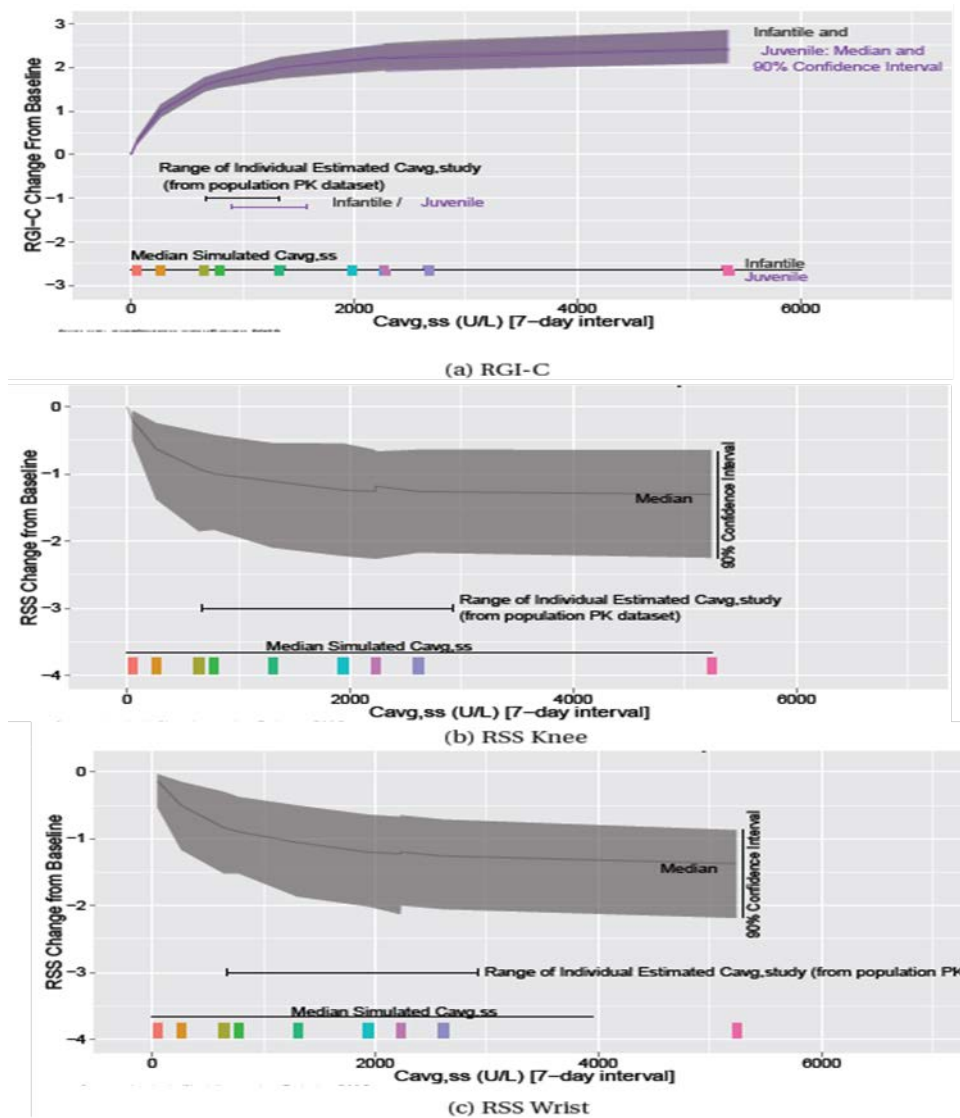
発症年齢分類は X 線関連有効性評価項目の PD パラメータ（ E_{max} 及び EC_{50} ）に対して有意な共変量ではなかった。したがって、X 線評価項目（RGI-C 及び RSS）に関する曝露量-応答関係に発症年齢分類は影響しないと考えられる。RGI-C に関しては、発症年齢分類は K_{in} （応答生成速度）に対してのみ有意な共変量であったことから、発症年齢分類別にデータを集計した。RSS に関しては、発症年齢分類は Ro （ベースライン）に対してのみ有意な共変量であり評価項目はベースラインからの変化量であることから、発症年齢分類別のデータ集計は行わなかった（周産期型／乳児型及び若年型を合わせてシミュレートした）。

2.7.2.3.2.3.4 機能的有効性評価項目 BOT-2 及び 6MWT

4 歳以上 22 歳未満の若年型 HPP 患者における 72 週目の機能評価項目である BOT-2 の強度・敏捷性複合標準スコア及び 6 分間歩行距離パーセント予測値に関する曝露量-応答関係をシミュレートした（[図 2.7.2.3.2.3.4-2](#)）。72 週目を選択したのは、ベースラインからの応答の変化を評価するのに十分な期間と考えられること、及び 72 週目まで（及びこれ以降）のデータが十分得られていることが理由である（[図 2.7.2.3.2.2.1.4-1](#) 及び

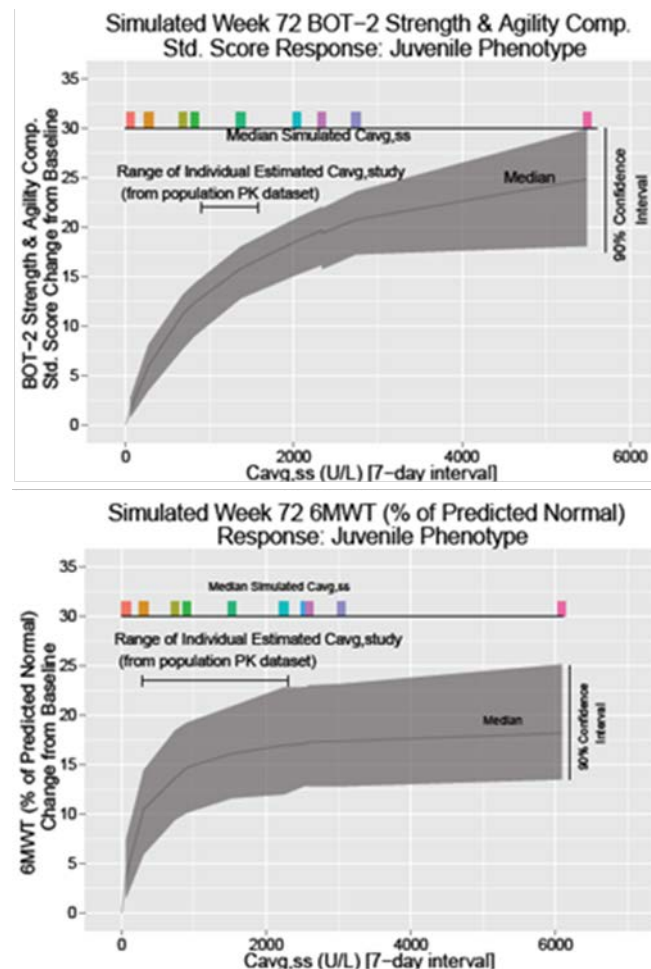
図 2.7.2.3.2.2.1.4-2)。Cavg,ss に対してベースラインからの変化量をプロットした結果、いずれの機能評価項目も用量に比例して改善しており、6MWT は高用量でプラトーに達した。シミュレーションでは典型的な患者を想定したが、約 6 mg/kg (1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回) の用量で効果はプラトーに達した。

図 2.7.2.3.2.3.4-1 RGI-C (72 週目) 及び RSS (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。

図 2.7.2.3.2.3.4-2 BOT-2（72 週目）及び 6 分間歩行距離パーセント予測値（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 Cavq.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 Cavq.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。

2.7.2.3.3 周産期型／乳児型及び若年型 HPP 患者における本剤の用法・用量の妥当性

HPP 患者に対する本剤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。

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、1 mg/kg を週 3 回皮下投与で予想有効濃度に近い血清中濃度（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。この患者集団では医療上必要な処置として、最初に 2 mg/kg を静脈内投与した。用量調節は、有効性評価に基づき以下のように規定した。

皮下投与開始用量は 1 mg/kg を週 3 回とする。

- 投与開始 1 ヶ月後、以下の 3 つの効果不十分の基準のうち 2 つが当てはまる場合に SC 用量を 2 mg/kg に増量可能とした。

くる病の X 線所見に改善が見られない

肺機能低下

成長不全の悪化

- 投与開始 3 ヶ月後、上記の 3 つの基準のうち 1 つが当てはまる場合は SC 用量を 2 mg/kg に増量可能とした。
- 投与開始 3 ヶ月後、上記の 3 つの基準のうち 2 つが当てはまる場合は SC 用量を 3 mg/kg に増量可能とした。

ENB-006-09 試験では、5～12 歳の成長板閉鎖前の HPP 小児患者に ALXN1215 を投与した。得られた臨床 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。安全性及び有効性に基づいた用量調節を許容した。

ENB-002-08 試験及び ENB-006-09 試験の結果から、HPP 患者での最頻用量は 6 mg/kg/週 (2 mg/kg を週 3 回又は 1 mg/kg を週 6 回) であった。PK-PD 統合解析の主目的の 1 つは、HPP 患者の全般的な用量-応答関係と比較して、検討した用量範囲がどのあたりに位置するのかを調べることであった。PK-PD 関係を組み合わせることによって全体的な用量-曝露量-応答関係が明らかになる。したがって、統合解析で確立した PK-PD 関係 (有効性及び安全性) と比較することにより、HPP 患者の臨床試験における最頻用量の適切性を評価することができる。この評価はすべての PD 応答評価項目の最終 PK-PD モデルを用いて実施し、複数の用法・用量 (臨床開発中に使用したすべての用法・用量及び非臨床試験で評価した曝露量範囲を再現する仮定上の用法・用量を含む) における曝露量-応答関係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 (定義は前述のとおり)。不確実性 (予想される反応の 90%信頼区間) は、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。患者集団全体の用量-応答のシミュレーションは、典型的な患者のシミュレーションと同様であるものと仮定した。

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若年型患者集団の用法・用量全般にわたり集計した (図 2.7.2.3.2.3.2-1、図 2.7.2.3.2.3.4-1、及び図 2.7.2.3.2.3.4-2)。この統合的な用量-曝露量-応答関係では、6 mg/kg/週が 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。

- 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 濃度は一過的に最下値を示したが、投与の継続で再度上昇し正常値まで回復した。ほとんどの用法・用量及び発症年齢分類で PPi が正常範囲の下限を下回る可能性は低く、臨床試験及びシミュレーションで検討した用法・用量全般にわたり、血漿中 PPi 濃度は投与開始後一時的に低下した後は正常範囲内に維持され则认为られる。
- 乳児型及び若年型患者集団において、6 mg/kg/週の前後の用量では RGI-C の変化量 (中央値) が 2.0 を越えていた。試験期間を通じた RGI-C の 2.0 以上の改善は、臨床的意義のある有意な有益性とみなされる。これは ENB-002-08 試験で事前に規定した有効性基準である。
- 乳児型及び若年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

意とみなされ、くる病重症度の均一で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 19 ポイント及び 17 ポイント改善した。試験期間を通じたこの変化は有意とみなされた。

表 2.7.2.3.3-1 安全性に関する用量-応答の予測：乳児型患者集団

用量 (mg/kg)	用法	7 週目 PPi<LLN の確率 ^{a)}	24 週目 PPi<LLN の確率 ^{a)}
		0%	0%
		0%	0%
		0%	0%
		0%	0%
		0%	0%
		0%	0%
1	週 6 日投与	0%	0%
2	週 3 日投与	0%	0%
		0%	0%
		0.4%	0%

a) PPi<LLN の確率＝典型的な PPi 濃度が正常範囲の下限を下回る確率。PPi 濃度が正常範囲の下限を下回ると異所性石灰化が起こるおそれあり。

表 2.7.2.3.3-2 有効性評価項目に関する用量-応答の予測：乳児型患者集団

用量 (mg/kg)	用法	72 週目 CFB RGI-C 中央値 (90%CI)	72 週目 CFB RSS-膝 中央値 (90%CI) ^{a)}	72 週目 CFB RSS-手首 中央値 (90%CI) ^{a)}
		0.297 (0.232～0.358)	-0.203 (-0.503～-0.0632)	-0.14 (-0.536～-0.0352)
		1.01 (0.857～1.16)	-0.628 (-1.38～-0.244)	-0.503 (-1.16～-0.150)
		1.59 (1.45～1.76)	-0.927 (-1.86～-0.373)	-0.834 (-1.52～-0.300)
		1.71 (1.54～1.87)	-0.999 (-1.83～-0.422)	-0.898 (-1.52～-0.378)
		1.99 (1.75～2.24)	-1.11 (-2.10～-0.543)	-1.06 (-1.86～-0.503)
		2.15 (1.88～2.44)	-1.24 (-2.22～-0.550)	-1.2 (-2.01～-0.642)
1	週 6 日投与	2.22 (1.93～2.51)	-1.26 (-2.26～-0.645)	-1.22 (-2.13～-0.671)
2	週 3 日投与	2.21 (1.94～2.55)	-1.18 (-2.27～-0.668)	-1.2 (-2.00～-0.651)
		2.29 (1.95～2.61)	-1.26 (-2.17～-0.640)	-1.26 (-2.05～-0.714)
		2.43 (2.10～2.85)	-1.31 (-2.25～-0.645)	-1.37 (-2.18～-0.871)

a) RSS-手首及び RSS-膝の曝露量-応答関係に対する発症年齢分類の共変量効果はほとんど見られなかったことから、乳児型と若年型のシミュレーションデータを統合して要約統計量を求めた。
CFB＝ベースラインからの変化量；CI＝信頼区間；RGI＝X 線全般改善度；RSS＝くる病重症度評価尺度

表 2.7.2.3.3-3 安全性評価項目に関する用量-応答の予測：若年性患者集団

用量 (mg/kg)	用法	7 週目 PPi<LLN の確率 ^{a)}	24 週目 PPi<LLN の確率 ^{a)}
		0%	0%
		0%	0%
		0%	0%
		0%	0%
		0%	0%
		0%	0%
1	週 6 日投与	0%	0%
2	週 3 日投与	0%	0%
		0%	0%
		18.4%	0%

a) PPi<LLN の確率＝典型的な PPi 濃度が正常範囲の下限を下回る確率。PPi 濃度が正常範囲の下限を下回ると異所性石灰化が起こるおそれあり。

表 2.7.2.3.3-4 有効性評価項目に関する用量-応答の予測：若年性患者集団

用量 (mg/kg)	用法	72 週目 CFB RGI-C 中央値 (90%CI)	72 週目 CFB RSS-膝 中央値 (90%CI) ^{a)}	72 週目 CFB RSS-手首 中央値 (90%CI) ^{a)}	72 週目 CFB BOT-2 SACSS 中央値 (90%CI)	72 週目 CFB 6MWT 相対 比率 (%) 中央値 (90%CI)
		0.293 (0.231～ 0.372)	-0.203 (-0.503～ -0.0632)	-0.14 (-0.536～ -0.0352)	1.46 (0.748～2.65)	3.77 (1.53～7.43)
		1.01 (0.882～1.13)	-0.628 (-1.38～ -0.244)	-0.503 (-1.16～-0.150)	5.97 (3.52～8.13)	10.5 (5.95～14.4)
		1.6 (1.45～1.78)	-0.927 (-1.86～ -0.373)	-0.834 (-1.52～-0.300)	11.2 (7.67～13.1)	13.6 (9.43～18.5)
		1.7 (1.54～1.89)	-0.999 (-1.83～ -0.422)	-0.898 (-1.52～-0.378)	12.3 (8.97～14.3)	14.7 (10.1～19.2)
		1.99 (1.78～2.21)	-1.11 (-2.10～ -0.543)	-1.06 (-1.86～-0.503)	15.8 (12.8～18.0)	16.1 (11.6～20.9)
		2.17 (1.91～2.44)	-1.24 (-2.22～ -0.550)	-1.2 (-2.01～-0.642)	18.6 (15.2～20.9)	16.9 (12.0～22.8)
1	週 6 日投与	2.24 (1.99～2.55)	-1.26 (-2.26～ -0.645)	-1.22 (-2.13～-0.671)	19.7 (16.2～22.0)	17.1 (12.9～22.8)
2	週 3 日投与	2.2 (1.89～2.53)	-1.18 (-2.27～ -0.668)	-1.2 (-2.00～-0.651)	19.4 (15.7～21.9)	17.3 (12.8～23.0)
		2.23 (1.93～2.55)	-1.26 (-2.17～ -0.640)	-1.26 (-2.05～-0.714)	20.7 (17.2～23.6)	17.4 (12.8～23.2)
		2.41 (2.10～2.86)	-1.31 (-2.25～ -0.645)	-1.37 (-2.18～-0.871)	24.8 (18.1～29.9)	18.2 (13.5～25.1)

a) RSS-手首及び RSS-膝の曝露量-応答関係に対する発症年齢分類の共変量効果はほとんど見られなかったことから、乳児型と若年型のシミュレーションデータを統合して要約統計量を求めた。

6MWT=6 分間歩行検査 (6 分間歩行距離パーセント予測値) ; BOT-2=Bruininks-Oseretsky 運動熟練度検査第 2 版 ; BOT-2 SACSS=BOT-2 強度・敏捷性複合標準スコア ; CFB=ベースラインからの変化量 ; CI=信頼区間 ; RGI=X 線全般改善度 ; RSS=くる病重症度評価尺度

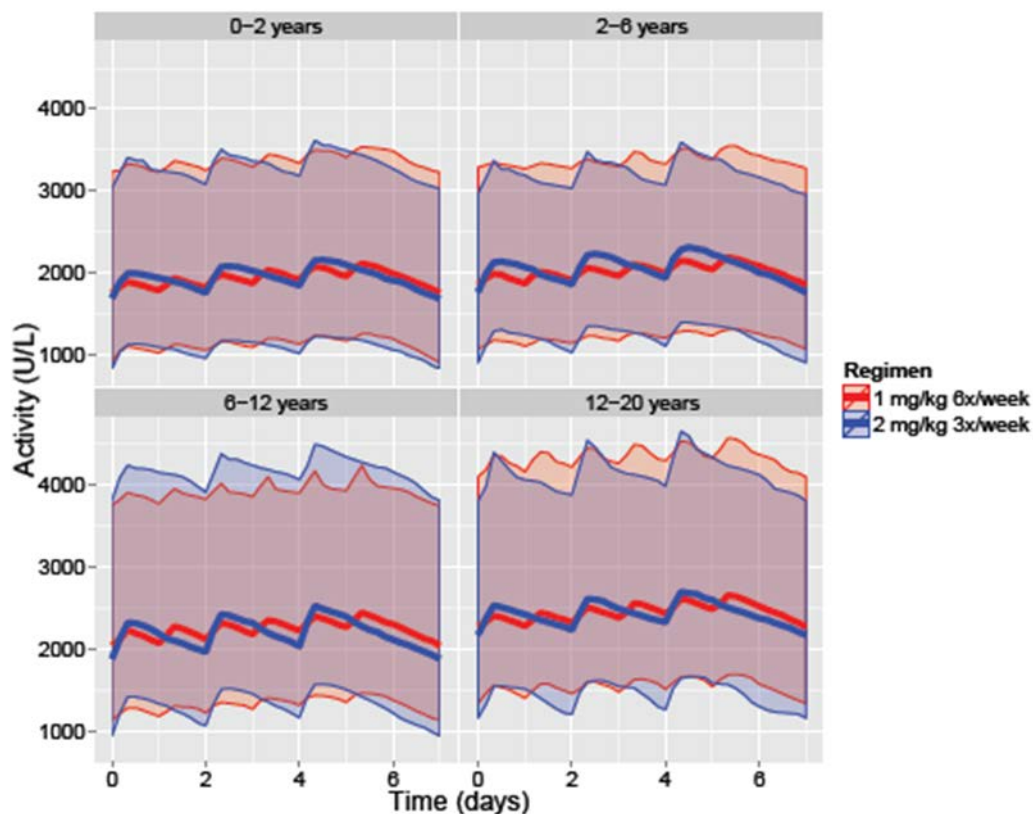
統合 PK-PD 解析の結果から、周産期型／乳児型又は若年型 HPP 患者に対して本剤 6 mg/kg/週（週 3 回投与又は週 2 回投与）の用法・用量が妥当であることが示された。

2.7.2.3.3.2 PK のばらつき – 2 つの用法・用量のシミュレーション

用法・用量間の PK 曝露量の比較

本剤の活性予測に対するばらつきの影響を把握するため、2 種類の用法・用量（1 mg/kg を週 6 回及び 2 mg/kg を週 3 回）を用いてモンテカルロ・シミュレーションを実施した（[図 2.7.2.3.3.2-1](#)）。最終 Pop-PK モデル及びパラメータ推定値を用いた。いずれの用法・用量でも（[図 2.7.2.3.3.2-1](#) の青色及び赤色）、本剤の平均活性は年齢群間で同様だった。ただし、95%予測区間に違いが見られ、年齢の低い群よりも年齢の高い群の方が予測区間は大きかった（[図 2.7.2.3.3.2-1](#)）。年齢の高い患者では活性予測が高かったが、6 mg/kg/週はまだ安全量と考えられ、この用量は応答評価項目全般で有効性を示す。

図 2.7.2.3.3.2-1 定常状態における本剤活性の経時変化のシミュレーション

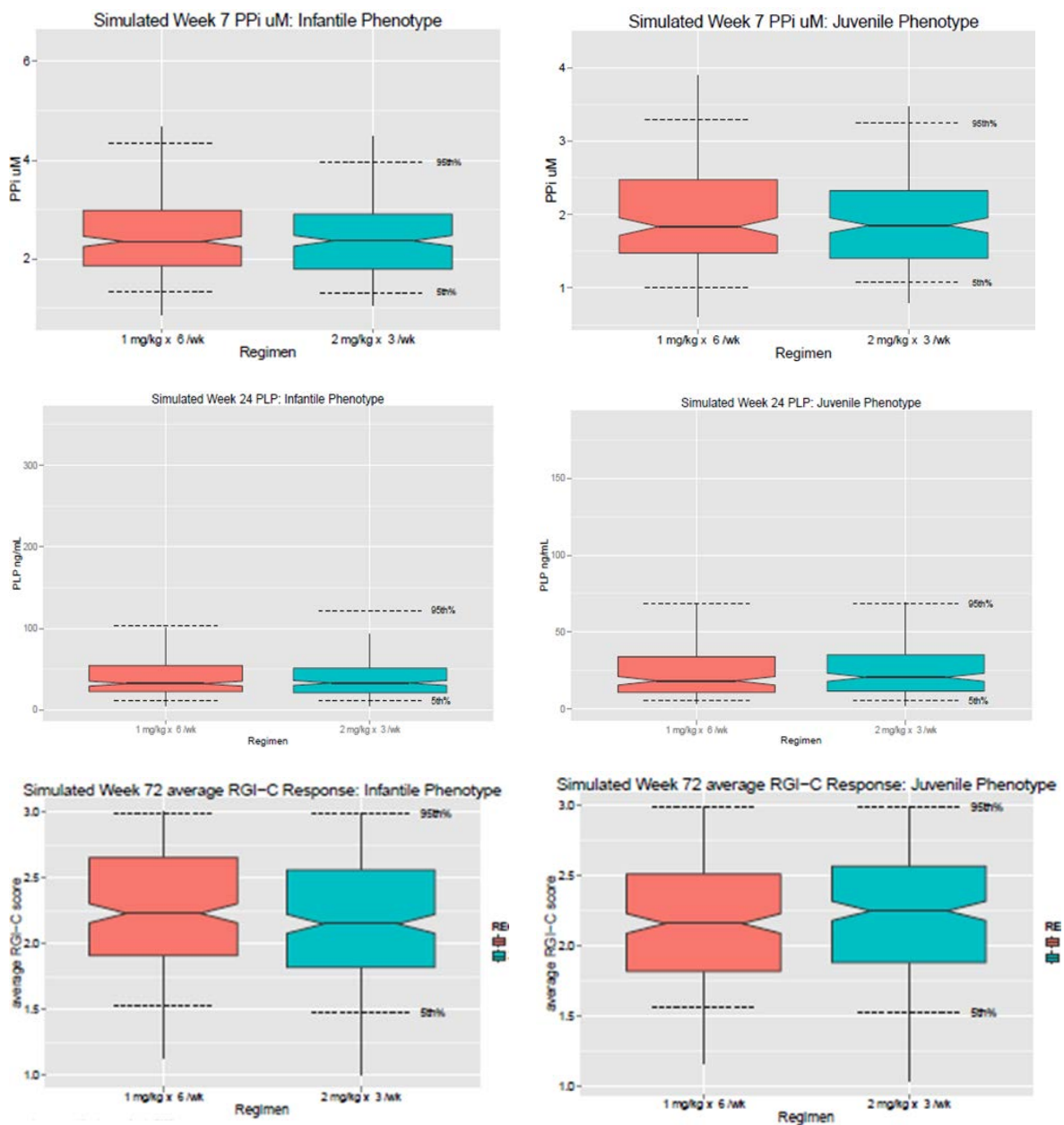


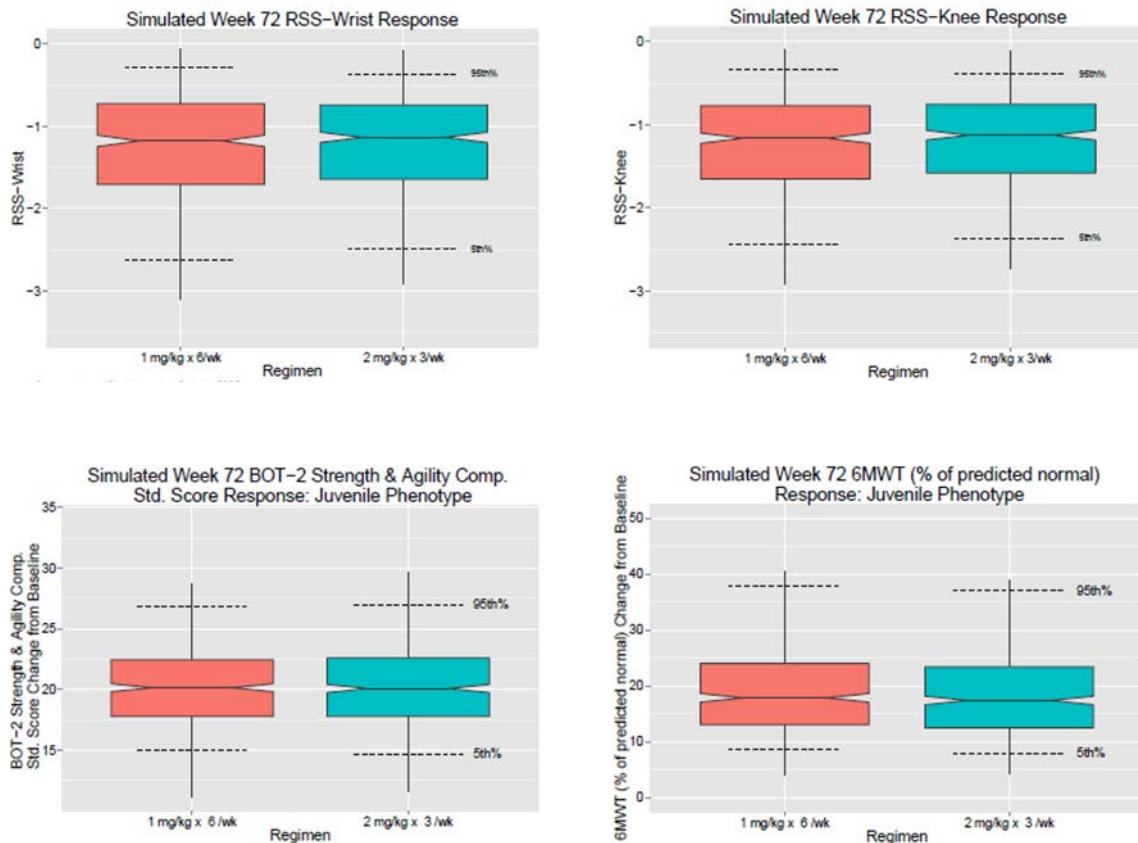
このシミュレーションでは、[図 2.7.2.3.3.2-1](#) サイズで製造したシアル酸含量 [図 2.7.2.3.3.2-1](#) mol/mol、活性 [図 2.7.2.3.3.2-1](#) U/mg の製剤を投与するものと想定した。抗薬物抗体の影響は想定しなかった。各シミュレーションにおける患者の代表的な年齢は、臨床試験被験者集団での年齢範囲及び相対頻度に基づいた。体重は、この患者集団の年齢-体重関係のアルゴリズムから求めた（PKPD 報告書¹⁹、資料 5.3.4.2.1- Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia）。

用法・用量間の応答評価項目の比較

2 つの用法・用量（1 mg/kg を週 6 回及び 2 mg/kg を週 3 回）で、PPi 濃度、PLP 濃度、PGI-C、RSS-手首、RSS-膝、6MWT 相対比率及び BOT-2 に関する PD 応答に明らかな違いは見られなかった。シミュレーション結果を表 [2.7.2.3.3-1](#) に示す。

図 2.7.2.3.3.2-2 2つの用法・用量（1 mg/kg を週 6 回及び 2 mg/kg を週 3 回）での PPI 濃度、PLP 濃度、PGI-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 に関する PD 応答のシミュレーション特別な試験





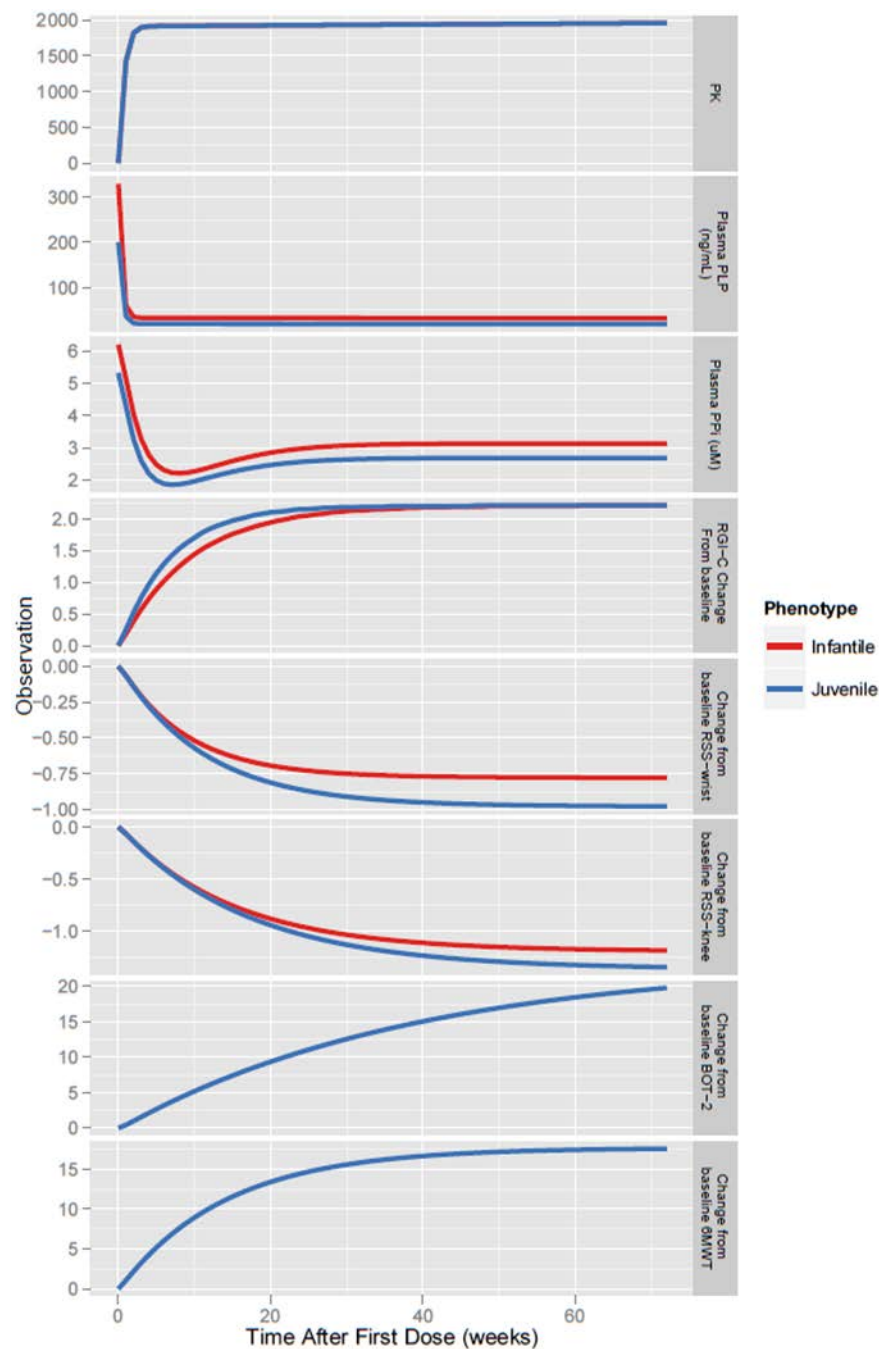
ボックスの中心を通る縦線は「25 百分位数 $-1.5 \times \text{IQR}$ 」から「75 百分位数 $+1.5 \times \text{IQR}$ 」までを示し、IQR は 25 百分位数と 75 百分位数の距離である。ボックスの切り込みは 50 百分位数（中央値）の概算 95%信頼区間、水平破線は母集団反応の 90%予測区間を示す。

2.7.2.3.3.3 臨床反応の経時変化予測

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变化（血漿中 PLP 濃度及び PPi 濃度、形態的評価項目 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。

図 2.7.2.3.3.3-1 に示したシミュレーション結果から、6 mg/kg/週の用量で有意な PK 変化と連続した応答が得られることが示された。

図 2.7.2.3.3.3-1 2 mg/kg を週 3 回 72 週間投与時の PK 及び PD 応答の経時変化のシミュレーション



典型的な患者をベースラインの体重 17.45 kg、年齢 6 歳と定義し、免疫原性の影響はなく、活性 ■■■ U/mg、シアル酸含量 ■■■ mol/mol の製剤を投与するものと想定した。最終 PK モデルには発症年齢分類の影響が含まれていないため、このシミュレーションでは典型的な乳児型患者と若年型患者が一致する。BOT-2 及び 6MWT の最終モデルは若年型患者でのみ作成された。このシミュレーションでは、72 週目の体重の中央値が 68.02 kg、年齢の中央値が 19.38 歳であった。この他の体重範囲及び年齢の HPP 患者に関するシミュレーションを [PKPD 報告書^{19\)}](#)に記載する（資料 5.3.4.2.1- Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia）。

2.7.2.3.4 PK、曝露量-応答の総括及び用法・用量の妥当性

Pop-PK 解析の結果、本剤の PK について以下の知見が得られた。

- 皮下投与後の高頻度試料採取で得られた PK データ (ENB-001-08 試験) を非コンパートメント解析した結果、 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。
- Pop-PK モデル解析に基づき、検討した皮下投与用量の 28.0 mg/kg/週まで用量比例性が示された。Pop-PK モデルで求めた消失半減期の平均 ($\pm$ SD) は 2.28 ± 0.58 日であった。■ ■ ■ サイズでの絶対バイオアベイラビリティ推定値は 60.2%、■ ■ ■ ■ ■ サイズの絶対バイオアベイラビリティ推定値は 52.3% であった。
- Pop-PK モデリングの結果、年齢分類別の平均体重での見かけのクリアランス (CL/F) は生後 1 ヶ月未満が 1.43 L/日、生後 1 ヶ月から 2 歳未満が 2.93 L/日、2 歳から 12 歳未満が 7.80 L/日、12 歳から 16 歳未満が 16.8 L/日、16 歳以上が 23.6 L/日であった。同様に、定常状態の見かけの分布容積 (V_{dss}/F) は生後 1 ヶ月未満が 3.99 L、生後 1 ヶ月から 2 歳未満が 9.12 L、2 歳から 12 歳未満が 28.0 L、12 歳から 16 歳未満が 67.4 L、16 歳以上が 99.6 L であった。
- Pop-PK モデルではシアル酸含量 (TSAC)、体重及び免疫原性が有意な共変量として特定された。臨床試験で使用した製剤ロットの TSAC 範囲内で、定常状態の曝露量 ($C_{avg,ss}$) 推定値は約 3 倍変動した。本剤の PK に対する免疫原性の全般的影響は 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 (AST 及び ALT) など他の共変量並びに PK 活性の分析法の違いは有意な影響がなかった。

統合解析の結果、曝露量と有効性／安全性の関係に関して以下の知見が得られた。

- 周産期型／乳児型 HPP 患者集団のバイオマーカー (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、本剤 PK 活性 (C_{avg}) が上昇するにつれ生存期間は延長した。自然経過観察群でより多くの事象が発現したことから、この関係の解釈は困難だった。
- 若年型 HPP 患者集団のバイオマーカー (PPi、PLP) 及び有効性 (RSS、RGI-C、BOT-2、6MWT 相対比率) のデータに関して有意な PK-PD 関係が示された。
- 周産期型／乳児型及び若年型 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・用量と応答の関係から、周産期型／乳児型及び若年型 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。これは、HPP 患者の両方患者を対象とした臨床試験で多く使用された用量である。

- 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 に大きく影響しないことが示された。

用量-曝露量-応答関係の解析では、6 mg/kg/週の用量で有効性応答がプラトーに近づいており、有害事象の発現率は曝露量に依存しなかったことから、この用量におけるベネフィット・リスクバランスは適正であることが示された。

検討した全反応評価項目の曝露量-応答関係は一貫しており、6 mg/kg/週 (1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回) の用量付近でプラトーに近づいた。FDA ガイダンス「曝露量-応答関係—

試験デザイン、データ解析及び承認申請¹⁸⁾」に示されているとおり、上述のような曝露量-応答関係は適切な対照試験を意味しており、有効性の実質的証拠となる。

以上、統合 PK-PD 解析により、標的に対する作用から臨床的有用性までの生物学的に相互依存的な一連の 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-応答関係が見られ、6 mg/kg/週で確実な有効性が認められたことから、HPP 小児患者に対する用量設定の妥当性が示された。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性のパターン、分類及び PK／有効性／安全性に及ぼす影響の評価

すべてのタンパク質治療薬と同様、本剤は免疫原性を示す可能性がある。すべての臨床試験において、FDA（[\[REDACTED\]](#)）及び EMA（[\[REDACTED\]](#)）が妥当と判断したバリデート済みのアッセイを複数組み合わせ、本剤に対する免疫原性を測定している。本剤の PK と免疫原性の関連性を検討するため、十分な期間（最長 3 年）にわたって HPP 患者における免疫原性及び PK データを収集した。モデルによる解析法（PKPD 報告書¹⁹⁾、資料 5.3.4.2.1 - Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia）及び視覚的評価法（資料 5.3.5.3.6 - Patient Level Immunogenicity Plots – Clinical Pharmacology）により免疫原性の影響を検討した。

安全性及び有効性に対する免疫原性評価の詳細は、個々の治験統括報告書及び臨床的安全性の概要（2.7.4 項参照）に記載する。ここでは、試料ごとに PK 測定値を解析し、本剤投与中の曝露量の変動に免疫原性が関与するかどうかを調べた。PK 試料に免疫原性状態（抗体陽性又は陰性）の経時的な変化を関連付けることにより、免疫原性の経時変化性が把握できる。以下の観点から免疫原性の検討を行った。

- 免疫原性の経時変化性
- 免疫原性の状態：ADA 陽性／陰性、NAb 陽性／陰性
- 応答の大きさ：ADA 高力価／低力価、NAb 高力価／低力価

2.7.2.4.1.1 免疫原性の検討に使用したデータ

PK に対する免疫原性の影響の説明及び免疫原性の視覚的評価に関連することから、モデル予測性能を最終 Pop-PK モデルの出力結果を用いて評価した。用いたカットオフデータ（データは 2013 年 1 月までに収集）は日本人患者データを含まなかった。

2.7.2.4.1.2 免疫原性分類の定義

抗体産生の影響を評価するため、抗体陽転に関する免疫原性情報（ADA 及び NAb 陽性化）に従って患者を分類した。次に、分類群間で PK を比較し、PK に対する免疫原性の影響を評価した。

免疫原性を評価する際に、患者を抗体陽性群と抗体陰性群に分ける方法がある。例えば、ALXN1215 投与開始後のいずれかの時点で ADA 陽性と判定された患者を抗体陽性と定義する。この患者は ADA+群（全試験期間で 1 回以上 ADA 陽性）に振り分ける。ADA 抗体が 1 度も検出されなかった患者は ADA-群（全試験期間を通じて ADA 陰性）に振り分ける。個々の治験統

括報告書及び 2.7.2.4 項の臨床的安全性の概要では、患者レベルでの免疫原性状態の評価を用いた。

免疫応答の経時変化性をより詳細に把握するため、個々の患者の PK 試料採取時点ごとに免疫原性を検討した。各 PK 試料採取時点では、ADA- (ADA 陰性かつ NAb 陰性)、ADA+/NAb+ (ADA 陽性かつ NAb 陽性)、ADA+/NAb- (ADA 陽性かつ NAb 陰性) の 3 群に分類した。これは Pop-PK 解析で使用した分類定義と同じである (PKPD 報告書¹⁹⁾、資料 5.3.4.2.1 - Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia)。

2.7.2.4.1.3 PK に及ぼす免疫原性の影響の評価方法

Pop-PK モデリング及び視覚的評価法を用いて PK に対する免疫原性の影響を評価した。Pop-PK モデルの構築にあたり、異なるモデルを比較して本剤の体内分布を適切に記述できるモデルを選択した。標準的な統計モデル評価基準 (目的機能の最小値、MVOF) を用いて異なるコンパートメント及び共変量モデルの比較を行い、標準的な適合度検定診断を用いてモデルの PK データ適合度を評価した。詳細は PK-PD 報告書¹⁹⁾(資料 5.3.4.2.1 - Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia) に記載する。

最終 Pop-PK モデルでは、CL パラメータに関する共変量のサブモデルの一貫として PK に対する免疫原性の影響を解析した。

$$CL_i = \exp(\theta_1) \cdot \left(\frac{WT_i(kg)}{70(kg)}\right)^{\theta_{13}} \cdot \exp(\theta_8)^{ABIND1} \cdot \exp(\theta_9)^{ABIND2} \cdot \left(\frac{TSAC_i}{1.7}\right)^{\theta_{10}} \cdot \exp(\eta_{1i}) \quad (1)$$

式中、ABIND1 は ADA 陽性かつ NAb 陰性であれば 1、それ以外は 0 とし、ABIND2 は ADA 陽性かつ NAb 陽性であれば 1、それ以外は 0 とした。こうして、モデルに免疫原性の経時変化性を組み込んだ。ADA-の試料は、標準的な CL パラメータ推定値となった。

経時変化する免疫原性が PK に及ぼす影響の解析に関するバイアスは、実測 PK データの条件付き重み付き残差 (活性予測誤差) のプロット及び Pop-PK モデルで得られた CL の母集団逸脱率 (CLeta) で評価した。同様の方法を ADA 力価と NAb 力価 (活性阻害率) に用いて、抗体価の大きさをモデルに組み込む必要があるかどうか評価した。Pop-PK モデリングには PK に対する他の経時変化要因の影響 (体重、シアル酸含量など) を組み込み、免疫原性のみに起因する PK 変化を推定した。

2.7.2.4.1.4 個々の患者レベルの有効性及び安全性に及ぼす免疫原性の影響の視覚的評価

各患者のデータ内の関係性を容易に視覚化するため、患者ごとに用量、曝露量、免疫原性、有効性及び安全性データを併合した複合プロファイルを作成した。個々の患者の複合プロファイルを、各治験総括報告書に添付された当該患者の症例叙述と関連付けた (資料 5.3.5 関連患者の治験総括報告書 付録 16.3)。作成した複合プロファイルを用いて、用量、PK、免疫原性の個々の患者レベルでの傾向を解析する。複合プロファイルは、有効性/安全性評価項目の変化に大きく関与する曝露量の重要性を理解するために使用するのに加え、免疫原性と有効性/安全性データとの間の傾向も重要である。個々のプロットにはバイオマーカー及び有効性/安全

性データをプロットした各患者の用量、PK 及び免疫原性の情報が含まれているため、その患者での有効性及び安全性が免疫原性の影響を受けたかどうかを視覚的に評価することもできる。

2.7.2.4.1.5 結果

2.7.2.4.1.5.1 本剤に対する免疫原性

表 2.7.2.4.1.5.1-1 は、患者レベルでの試験別の免疫原性データの要約を示す。2.7.2.4.1.1 項で述べたように、免疫原性評価に用いるためのカットオフデータは 20 年 月 月までに収集されたデータであった。合計 58 例の患者の免疫原性データがあった。4 例の患者が ENB-001 試験に参加し、その後、ENB-009 試験にも再び参加したことは注目すべき事象であった。これらの患者は、総患者数に一回カウントした。

表 2.7.2.4.1.5.1-1 試験別の全免疫原性データの概要

	ENB-001	ENB-002/003	ENB-006/008	ENB-009	ENB-010	Total
被験者数	6 ¹⁾	11(10) ²⁾	13(12) ²⁾	19 ¹⁾	15	58
測定数	18	134	143	173	113	582

¹⁾: 4 例は、ENB-001 試験と ENB-009 試験で登録されて、一度だけカウントされている。

²⁾: ENB-002- 患者と ENB-006- 患者は、投与後 ADA サンプルがなく、この概要に含まれていない。

母集団レベルでの免疫原性の結果（分類群別の患者の割合及び試料の割合）を表 2.7.2.4.1.5.1-2 に示す。ALXN1215 を投与した被験者 58 例のうち、78%が投与期間中に 1 回以上 ADA 陽性を記録した。その大半は NAb 陰性だった（71%）。本剤の治験中に採取し抗体アッセイを実施した計 582 試料のうち ADA+/NAb+は 15%のみだった。表 2.7.2.4.1.5.1-2 に記載した免疫原性の結果は、20 年 月 日までに得られたデータを用いており、これは EMA () 及び FDA () の合意を得ている。EMA からの要請 () に応じて、20 年 月までの追加データを本申請書に含め、2.7.4 項に記載している。ALXN1215 に対する抗体産生の割合は 20 年 月までのデータを用いて算出しており、これが 2.7.4 項に記載されている。

表 2.7.2.4.1.5.1-2 群免疫原性の結果 – ADA+/-群の内訳

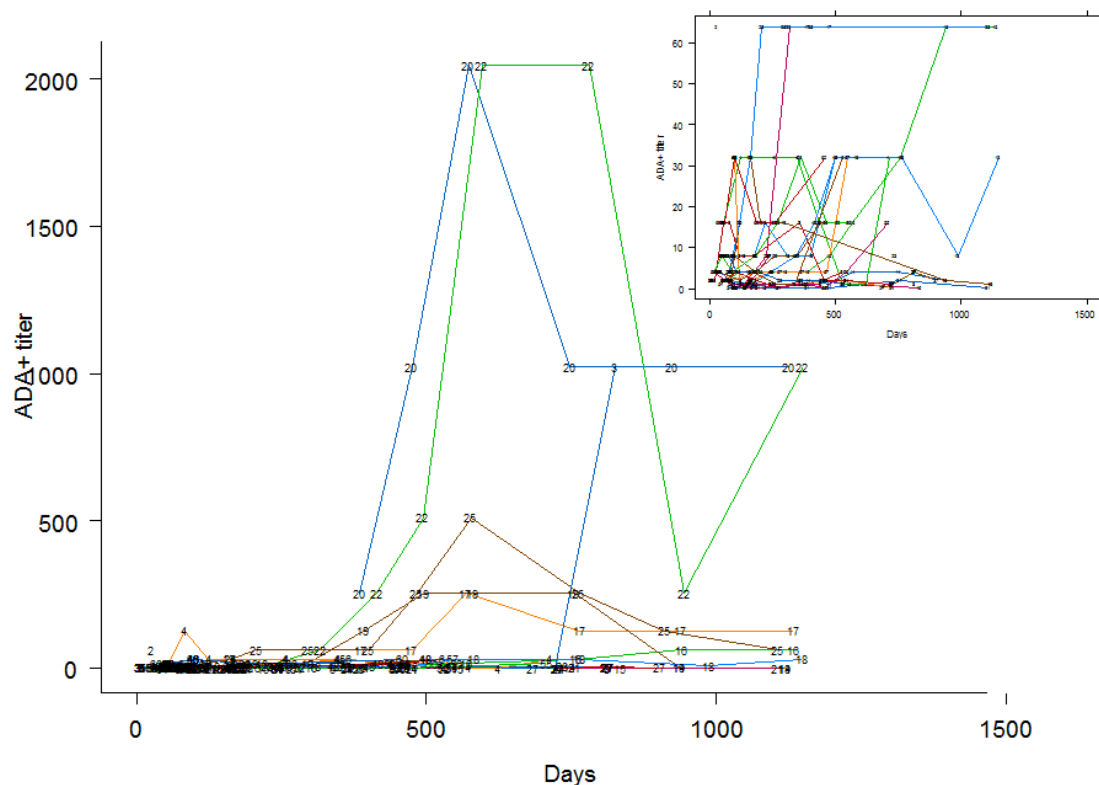
群	抗体アッセイ	分類	割合（例数又は試料数）
全被験者	ADA	ADA+ (1 回以上)	78% (45)
		ADA-のみ	22% (13)
			100% (58)
	ADA+/ NAb	NAb+	29% (13)
		NAb-	71% (32)
			100% (45)
全試料	ADA	ADA+	45% (262)
		ADA-	55% (320)
			100% (582)

	ADA+/ NAb	NAb+	15% (39)
		NAb-	85% (223)
			100% (262)

表 2.7.2.4.1.5.1-2 に示したとおり、多くの被験者で ADA が検出された（78%）。

表 2.7.2.4.1.5.1-1 に ADA 力価の経時的変化を示す。このデータから、少数の被験者では長期間にわたり ADA 力価が 500 を越えていたことが分かる。ほとんどの被験者で ADA 力価は低かった。また、多くの被験者では ADA 力価が低く、陽性と陰性の間で変動が見られた。

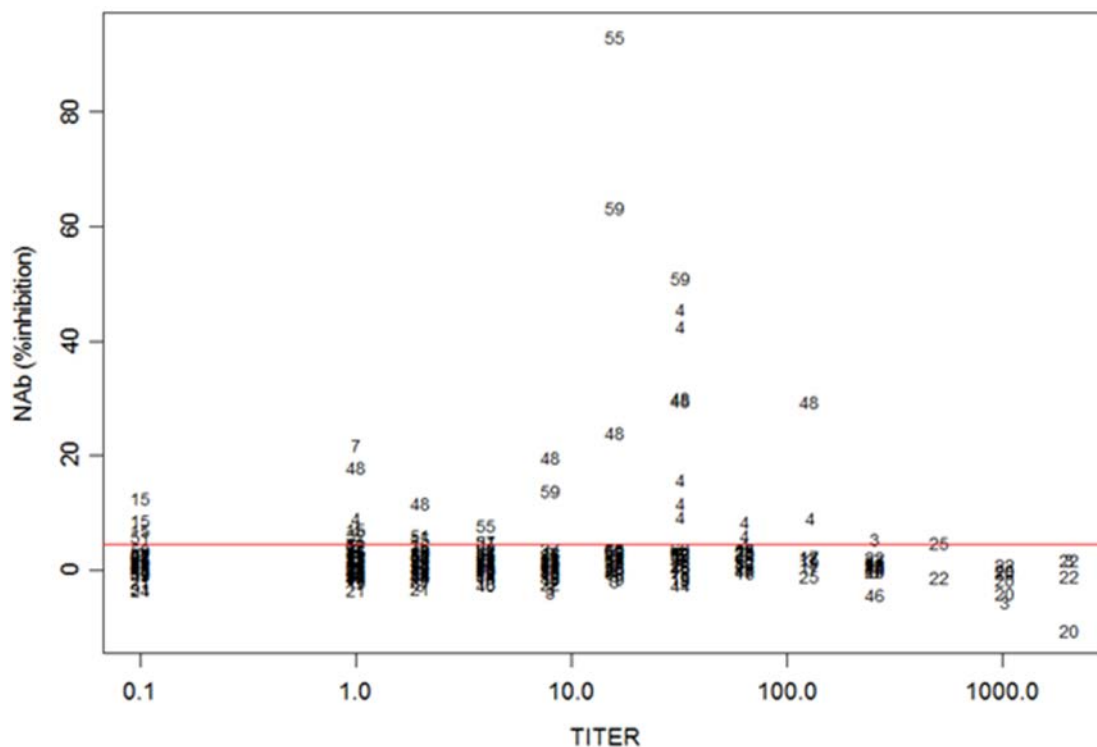
図 2.7.2.4.1.5.1-1 免疫原性反応（ADA+）の経時的変化



臨床試験の被験者番号と NONMEM の ID 番号の対応表は PKPD 報告書¹⁹⁾の Table10(資料 5.3.4.2.1- Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia) に記載する。

免疫原性反応の経時変化に加え、ADA 力価と NAb 力価の相関性も検討した。ADA 力価に対して NAb 力価（活性阻害率）をプロットしたグラフを図 2.7.2.4.1.5.1-2 に示す。このプロットで関連性は見られなかった。ADA+の力価の平均は 75 単位、中央値は 4 単位（0～2048 単位の範囲）であった。NAb+の力価（活性阻害率）の平均は 17.47%、中央値は 9.24%（4.58～93.20%の範囲）であった。いずれも平均値より中央値の方が小さく、ADA+と NAb+の両方でデータ分布に偏りがある（高力価のデータ数が少ない）ことが示された。図 2.7.2.4.1.5.1-2 でも同様の傾向が認められ、NAb-（4.478%未満）のデータ数より NAb+（4.478%以上）のデータ数の方が少ない。同様に、ADA+でも高力価のデータ数が少なかった。

図 2.7.2.4.1.5.1-2 ADA 力価と NAb 力価（活性阻害率）の関係



横軸の 0.1 は ADA+で力価ゼロ（力価アッセイの最小必要希釈倍率が 0 倍）の PK 試料。横赤線は NAb の閾値（4.478%）を示す。臨床試験の被験者番号と NONMEM の ID 番号の対応表は PKPD 報告書¹⁹⁾の Table10 に記載する（資料 5.3.4.2.1, Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia）。

20 年 月までのデータ（2.7.4.3.4.1 項及び 2.7.4.3.4.2 項参照）を使用して計算された ALXN1215 に対する抗体形成比率の概要は、以下の通りであった。

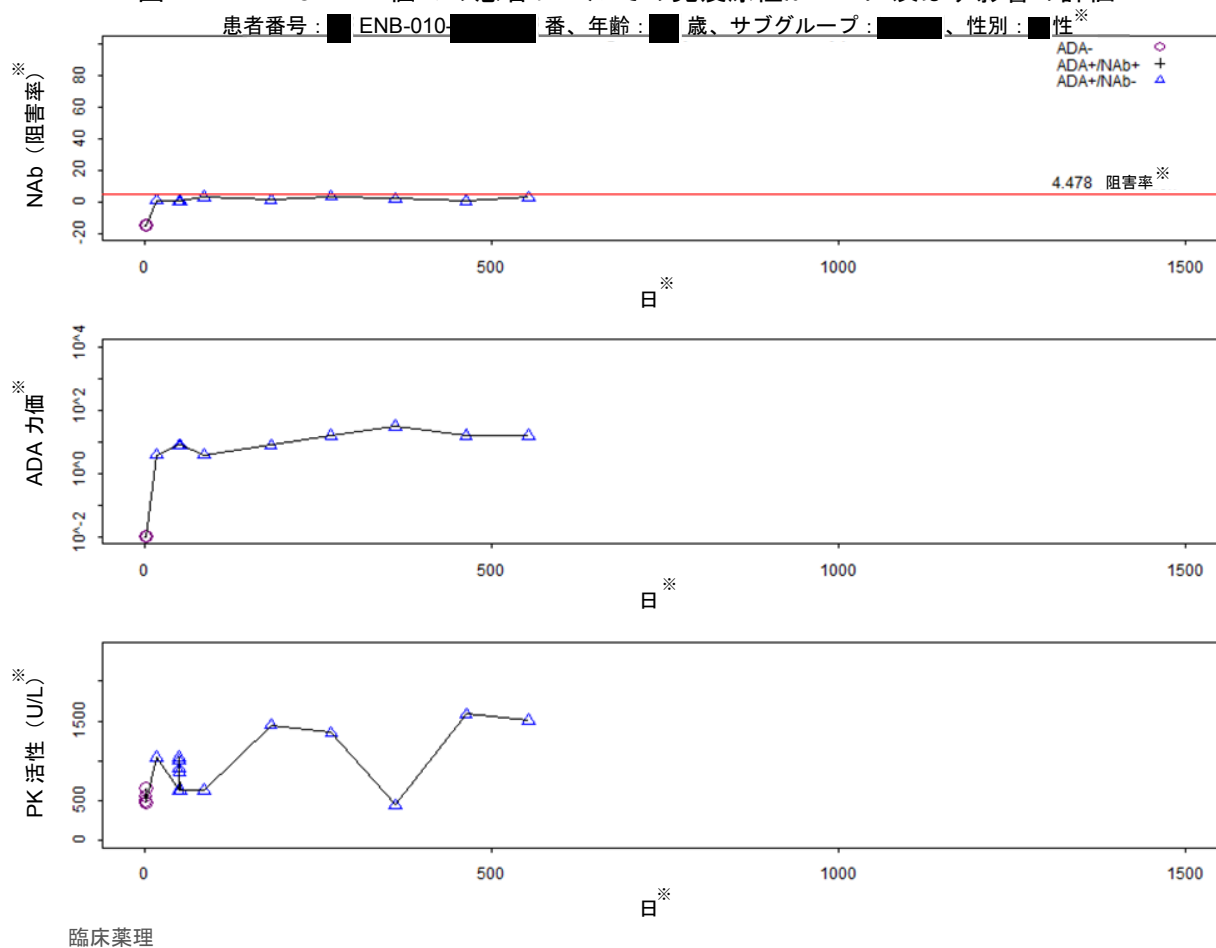
- ベースライン後の抗体のデータが入手できた 69 人の患者のうち 56 例（81.2%）がベースライン後のある時点の ADA が陽性であった。一般的に、ADA 力価は低く、0 から 2048 までの範囲（中央値ピーク力価 64.0）であった。最初 ADA 陽性結果までの期間の中央値は 37.0 日間（14 から 1072 日の範囲）であった。注目すべきは、ベースライン後 ADA 陽性のすべて患者が、最初の陽性結果の後に、これらの抗体が一貫して陽性のままであるというわけではなかった。
- プールされた安全データセットの 69 人の患者は、NAb に対する分析に含まれた。これらの患者うち 25 例は、ベースライン後のいくつかの時点で NAb 陽性であった（すなわち、>4.478%の NAb の阻害結果）。ADA のように、ベースライン後どこかの時点で NAb 陽性の患者は、最初の陽性の結果が出た後 NAb が一貫して陽性ではなかった。かつて ADA 陽性であった 56 例中の NAb のピーク阻害値の中央値は、5.696%から 16.868%の範囲で、3.870%であった。

2.7.2.3.2.1.2 項、2.7.2.3.2.1.3 項及び 2.7.2.4 項に記載されている PK、PD 及び免疫原性の評価は、20 年 月 日までに収集されたデータに基づかれている（ ）。EMA の要求（ ）に基づく 20 年 月までの追加のデータは、この申請に含まれ、2.7.4.3.4 項に記載されている。これらの 2 つのデータカットの違いは、ENB-010-10 試験の 13 例の新規 HPP 患者と進行中試験の継続試験期間における既存 HPP 患者において収集された追加のデータである。これらの追加の PK 及び免疫原性のデータは、全体データの約 16%を占めているが、2.7.2.3.2.1.2 項、2.7.2.3.2.1.3 項および 2.7.2.4 項に記載した結論の変更は予測されていない。

2.7.2.4.1.5.2 個々の患者レベルでの免疫原性の視覚的評価

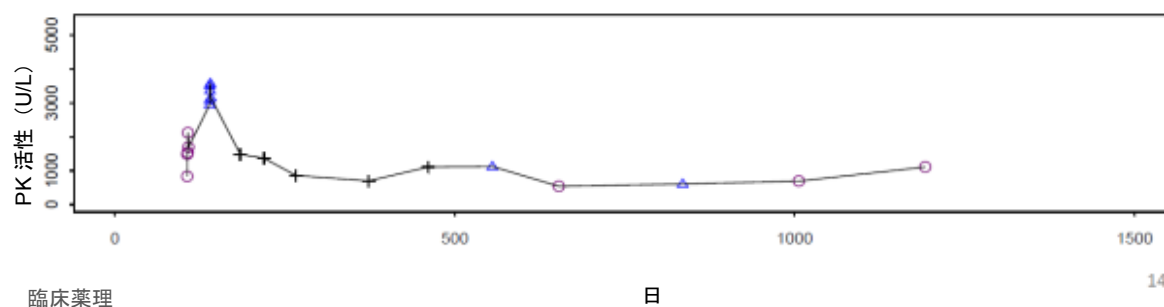
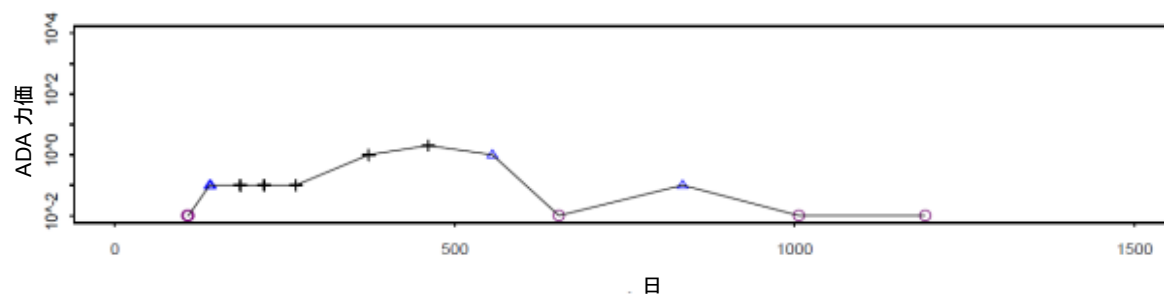
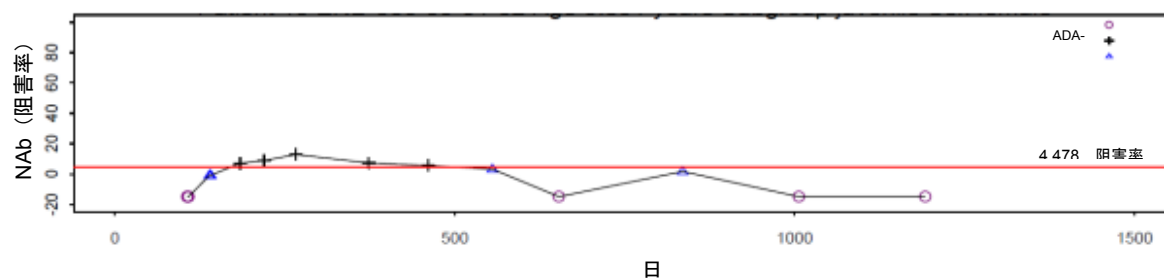
免疫原性を縦断的に評価するため、個々の患者の PK 活性の経時変化、ADA 力価の経時変化及び NAb 力価の経時変化を資料 5.3.5.3.6 (Patient Level Immunogenicity Plots – Clinical Pharmacology) に記載する。患者レベルでの視覚的評価の例を図 2.7.2.4.1.5.2-1 に示す。

図 2.7.2.4.1.5.2-1 個々の患者レベルでの免疫原性が PK に及ぼす影響の評価

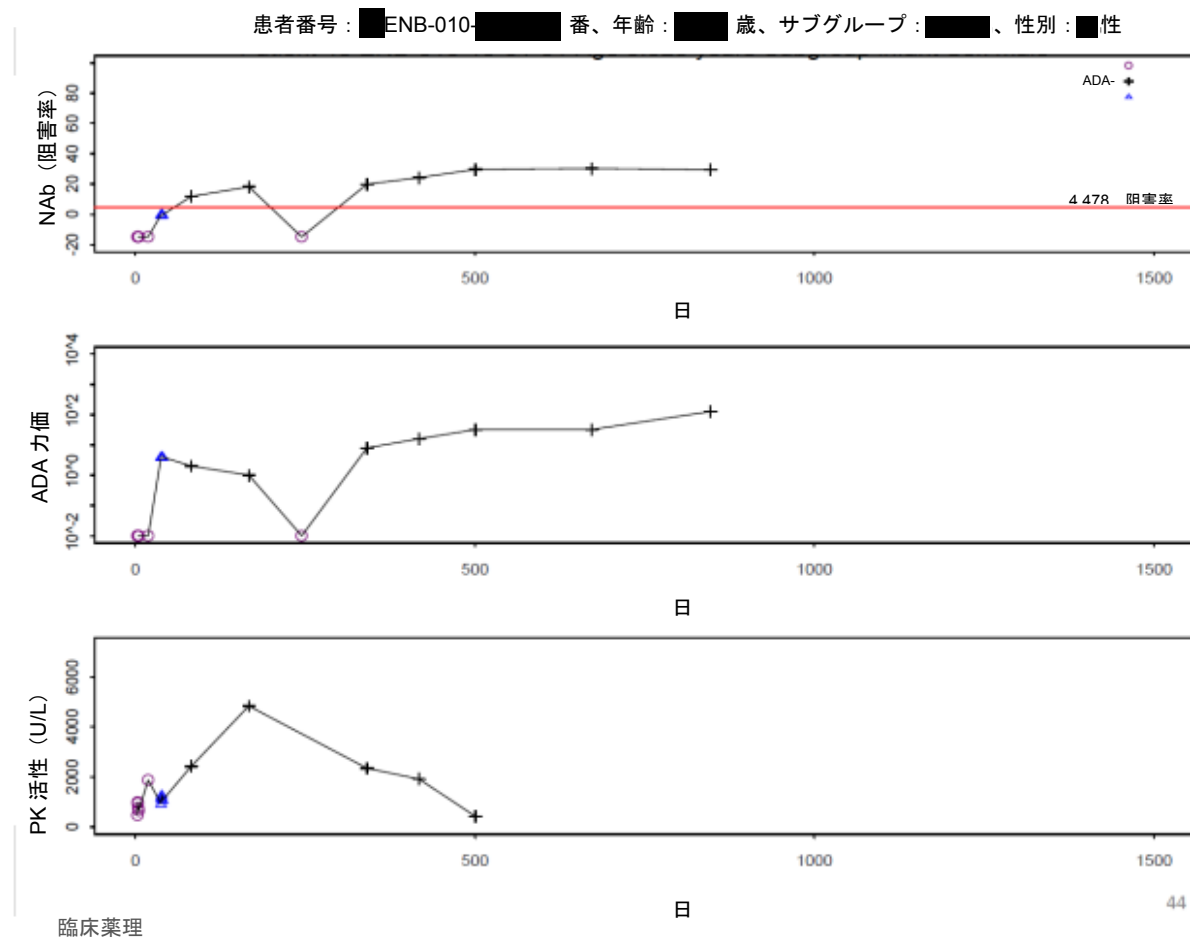


*公表時修正

患者番号 : ■ENB-006■■■■ 番、年齢 : ■■■ 歳、サブグループ : ■■■■、性別 : ■性



臨床薬理



ADA-試料は NAb 及び力価アッセイを実施せず、視覚的評価のために NAb を-15%、ADA 力価を 0.01 としてプロットした。ADA+試料で力価がゼロの場合は 0.1 としてプロットした。横赤線は NAb の閾値 (4.478%) を示す。

ENB-010- 患者では、ADA 状態 (中央パネル) は、投与前の時点では陰性 (ADA-) であったが、ALXN1215 投与後の初回サンプリング時点で ADA+となり、最終サンプリング時点、すなわち 600 日前後まで ADA+の状態が持続した。その NAb 状態 (上段パネル) は、投与前から最終サンプリング時点までの全時点で陰性 (NAb-) であった。ALXN1215 の血清濃度-時間プロファイル (下段パネル) は、ALXN1215 濃度と ADA 又は NAb 状態の間の明らかな関連性を示さなかった。

ENB-006- 患者では、ADA 状態 (中段パネル) は投与前の時点では陰性 (ADA-) であったが、ALXN1215 投与後の初回サンプリング時点で陽性 (ADA+) となり、600 日前後のサンプリング時点まで ADA+の状態が持続した。その次のサンプリング時点では ADA-となり、いったん ADA+となった後、最後の 2 回のサンプリング時点では再び ADA-に戻った。NAb 状態 (上段パネル) は、最初の 2 回のサンプリング時点では陰性であったが (NAb-)、3 回目のサンプリング時点、すなわち ALXN1215 投与後 2 回目のサンプリング時点で陽性に転じ (NAb+)、500 日よりわずかに前のサンプリング時点まで NAb+の状態が持続した。その次のサンプリング時点 (600 日前後) では、NAb-となり、最終サンプリング時点まで NAb-の状態が持続した。

ALXN1215 の血清濃度－時間プロファイル（下段）は、ALXN1215 濃度と ADA 又は NAb 状態との明らかな関連性を示さなかった。

ENB-010-XXXXXXXXXX の患者では、ADA 状態（中段パネル）は投与前の時点で陰性（ADA-）であり、ALXN1215 の投与後数日まで ADA-の状態が持続した。次の ALXN1215 の投与前後のサンプリング時点で陽性（ADA+）となり、200 日前後まで ADA+の状態が持続した後、次のサンプリング時点（250 日前後）で ADA-に戻ったが、その次のサンプリング時点では再び ADA+となり、そのまま最終サンプリング時点まで ADA+の状態が持続した。その NAb の状態（上段）は、最初の数回のサンプリング時点で陰性（NAb-）でしたが、100 日前後のサンプリング時点で陽性（NAb+）となり、200 日前後のサンプリング時点まで NAb+が持続した。次のサンプリング時点（250 日前後）で NAb-となったが、その次のサンプリング時点では再び NAb+となり、最終サンプリング時点まで NAb+の状態が持続した。ALXN1215 の血漿濃度－時間プロファイル（下段）は、ALXN1215 の濃度と ADA 又は NAb 状態との間に明らかな関連性はないことを示していた。

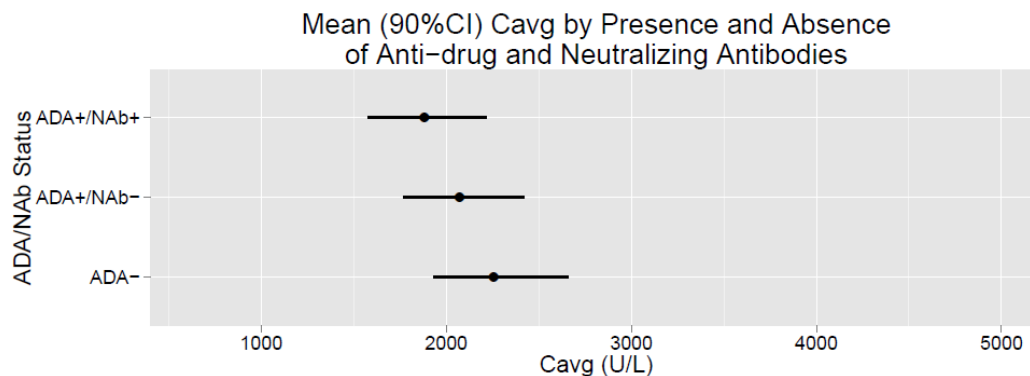
要約すると、これら 3 例から、個々の患者の ADA 及び NAb の状態は多くの異なるパターンで経時的に変化することが明らかになった。3 例のうち ENB-010-XXXXXXXXXX の患者は単純なパターンを示し、ENB-006-XXXXXXXXXX 及び ENB-010-XXXXXXXXXX の患者ははるかに複雑なパターンを示した。結論として、個々の濃度／NDA／NAb－時間プロファイルの目視検査により免疫原性の状態（ADA 又は NAb の状態）の影響を識別及び評価することは極めて難しいため、ALXN1215 の PK に対する免疫原性の影響を評価するために、母集団 PK モデルを適用した。

2.7.2.4.1.5.3 免疫原性の PK に及ぼす影響の Pop-PK モデルによる説明

2.7.2.4.1.3 項の CL 計算式 (1) に示したとおり、PK モデルには免疫原性データを経時変化性的カテゴリカル共変量（ADA-、ADA+/NAb-、ADA+/NAb+）として入力した。つまり、最新の試料が例えば ADA+の場合、前回の試料採取後すぐに免疫原性状態が変化（ADA-から ADA+）したと想定する。

CL 計算式には経時変化する他の要因も組み込まれ、これらの要因の免疫原性に対する影響も検討可能である。2.7.2.3 項に記載したモデルのパラメータ推定値では、ADA+/NAb-は ADA-と比べて CL が 9% (95%CI: 4~13%) 高く、ADA+/NAb+は ADA-と比べて CL が 20% (95%CI: 7~34%) 高くなった。2 mg/kg を週 3 回皮下投与したときの定常状態における平均濃度 (C_{avg,ss}) のシミュレーションにより（図 2.7.2.4.1.5.3-1）、免疫原性の影響をさらに評価した。

図 2.7.2.4.1.5.3-1 免疫原性状態が ALXN1215 の Cavg,ss に及ぼす影響



免疫反応が ADA+/NAb- 又は ADA+/NAb+ の場合は Cavg,study の推定値がやや低くなるが、90%信頼区間は大きく重なっていることから、本剤の PK 曝露量に対する免疫反応の影響は小さいと考えられる。PK に対する免疫原性の影響を最大に見積もったとしても (図 2.7.2.4.1.5.3-1 の ADA+/NAb+)、典型的な患者の Cavg,ss は本剤を投与された全 HPP 患者の平均 (1180±563 U/L、PKPD 報告書¹⁹⁾ (資料 5.3.4.2.1, Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia) よりもかなり高く、ADA+/NAb+ でも治療濃度範囲内に維持され、免疫原性が有効性に対して臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.7.2.4.1.5.4 免疫原性解析における Pop-PK モデルの性能

ADA の ALXN1215 の PK に対する影響を Pop-PK モデルを用いて評価した。この評価の目標は、Pop-PK モデルが個々のデータを免疫原性の存在下でバイアスなく記述できるかどうかを個々のデータレベルで検討することであった。この検討では、CWRES (条件付き重み付き残差、本剤活性の実測値と予測値の差を見ることで適合度を評価する指標) が真にランダムなのか ADA の有無と関連するのかを評価した。

実測値は誤差を含まないと仮定して、CWRES がゼロならばモデルは完全に適合、CWRES が大きな負の値ならば実測値の過大評価 (又は基礎的なクリアランスの過小評価)、CWRES が大きな正の値ならば実測値の過小評価 (又は基礎的なクリアランスの過大評価) を意味する。用量や試料採取時間の記載の正確性だ、活性測定法の精度/真度の変動などにより、すべての実測値には何らかの誤差が含まれる。

このため、ADA 状態で分類 (ADA-、ADA+/NAb- 又は ADA+/NAb+) したときに、ゼロに近づく中心傾向 (通常は -2 ~ 2) を有するランダム分布の CWRES (ゼロを中心として上下に無作為に分布) が見られれば、PK に対する ADA 状態の影響が Pop-PK モデルに組み込まれていることを示している。

一方、ADA 状態で分類したときに、ゼロから逸脱する中心傾向 (2 以上又は -2 以下) を有する CWRES の明確なパターン (ほとんどの場合に一貫してゼロの上又は下) が見られれば、PK に対する ADA 状態の影響が Pop-PK モデルに組み込まれていないことを示している。

患者別評価として図 2.7.2.4.1.5.4-1 に、資料 5.3.5.3.6 (Patient Level Immunogenicity Plots – Clinical Pharmacology) に記載した患者レベルの評価の 3 例を示す。図 2.7.2.4.1.5.4-1 で左 3 つの図は代表 3 例の ALXN1215 活性の観測値及びモデル予測値の対時間プロファイルで (上: 患者 ENB-006-XXXXXXXXXX; 中: ENB-010-XXXXXXXXXX; 下: ENB-010-XXXXXXXXXX)、直線は母集団 PK モデルから予測した ALXN1215 活性を表し、マークは ALXN1215 活性の観測値を表す。右 3 つの図は、左 3 つの図の代表 3 例それぞれの予測エラー [条件付重みつき残差 エラー (CWRES)]

の対時間プロファイルである。左・右図の3つのマークは ADA- (○)、ADA+/NAb- (△)、ADA+/NAb+ (+) を表す。

患者 ENB-006- [REDACTED] (上図) を例にとると、ALXN1215 観察濃度の ADA 状況は時間とともに変化し、初回投与後すぐに ADA は ADA- (赤の○)、次に ADA+/NAb- (青の△) になり、その後長時間 ADA+/NAb- を示し、600 日目あたりで ADA+/NAb+ に変わり、再度 ADA+/NAb- に戻り、サンプル収集終了時まで続いた。ADA 状況に関係なく観察濃度データがモデル予測曲線と近似しており、濃度 (ADA 状況は様々) 対時間プロファイルは母集団 PK モデルで適切に記述できることが示された。対応する予測エラー (CWRES) 対時間プロファイルを右上図に示す。この患者の場合、ADA 状況に関係なく、予測エラー対時間のプロット点はランダムに分布し、値は全て -2~2 の範囲で、ゼロに近づく中心傾向があった。したがって左右上図は、患者 ENB-006- [REDACTED] の PK に対する ADA 状況の影響を母集団 PK モデルが正確に記述できたことを示している。残り 2 例 ENB-010- [REDACTED] (中図) 及び ENB-010- [REDACTED] (下図) についても同じ結論が出せる。

以上、上記結果から各濃度で ADA 状況が PK に与える影響は母集団 PK モデルで十分予測できることが示された。

図 2.7.2.4.1.5.4-1 患者レベルでの個々の PK 活性の免疫原性分類群別 Pop-PK モデル解析

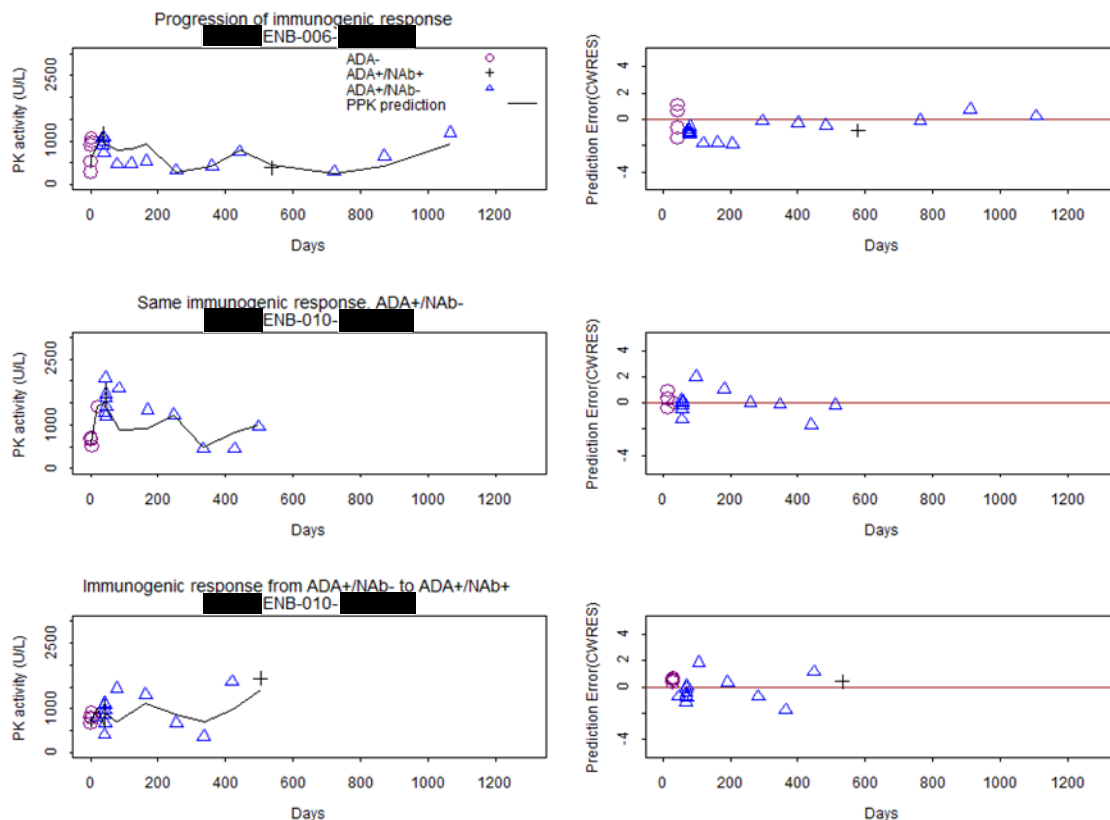
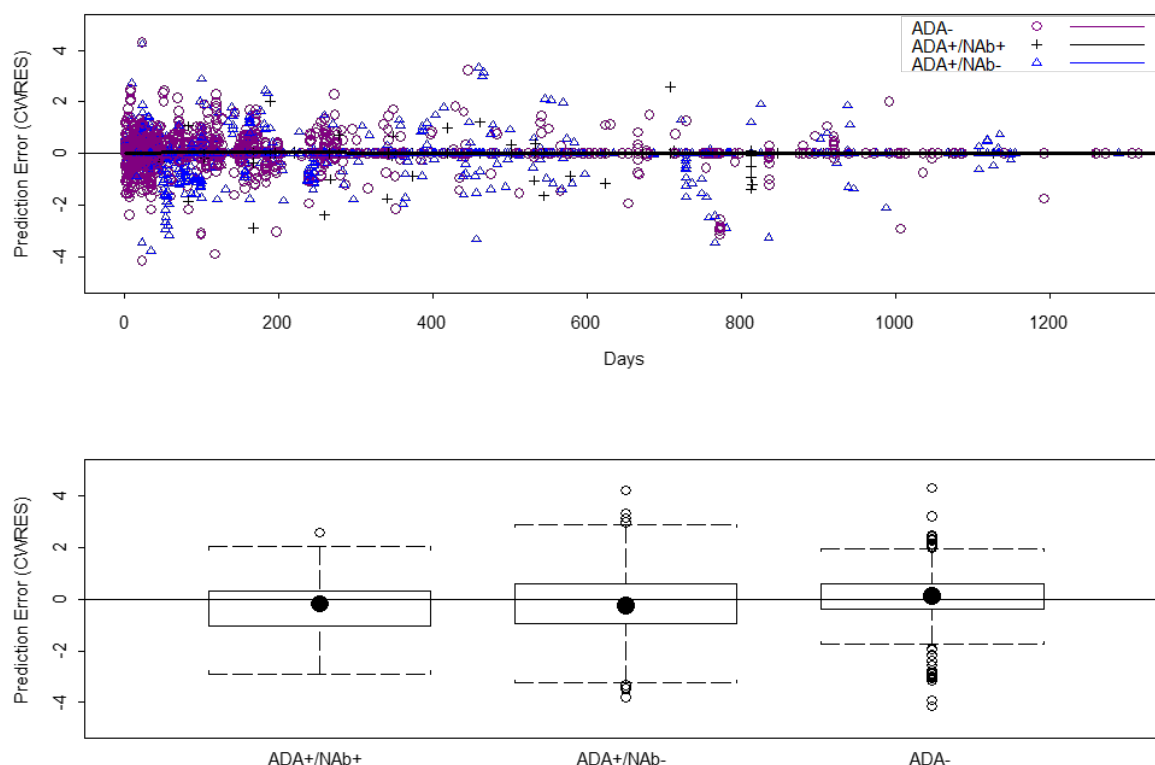


図 2.7.2.4.1.5.4-2 に示した母集団レベルのグラフは、患者レベルの経時変化データ (図 2.7.2.4.1.5.4-1 CWRES プロット) を統合したものである。LOESS 平滑化法で求めた免疫原性分

類群別のデータ傾向を直線で示す (図 2.7.2.4.1.5.4-2 上)。免疫原性分類別に CWRES データを集計し、ボックスプロットを作成した (図 2.7.2.4.1.5.4-2 下)。上のグラフでは、CWRES がゼロを中心として上下に無作為に分布しており、ADA-、ADA+/NAb+及び ADA+/NAb-の傾向を示す3本の線はゼロに限りなく近いことから、モデルで予測した活性の経時変化はバイアスをほとんど含まないことが示された。

下のグラフでは、CWRES の中央値 (ボックス内の黒丸) がゼロに近く、いずれのボックスも概ねゼロを中心として同様の幅をもち、中心を通る縦線の範囲も同様である。以上の結果から、モデルには ADA 及び NAb の状態が PK に及ぼす影響が適切に組み込まれているといえる。

図 2.7.2.4.1.5.4-2 母集団レベルでの PK 活性の免疫原性分類群別 Pop-PK モデル解析

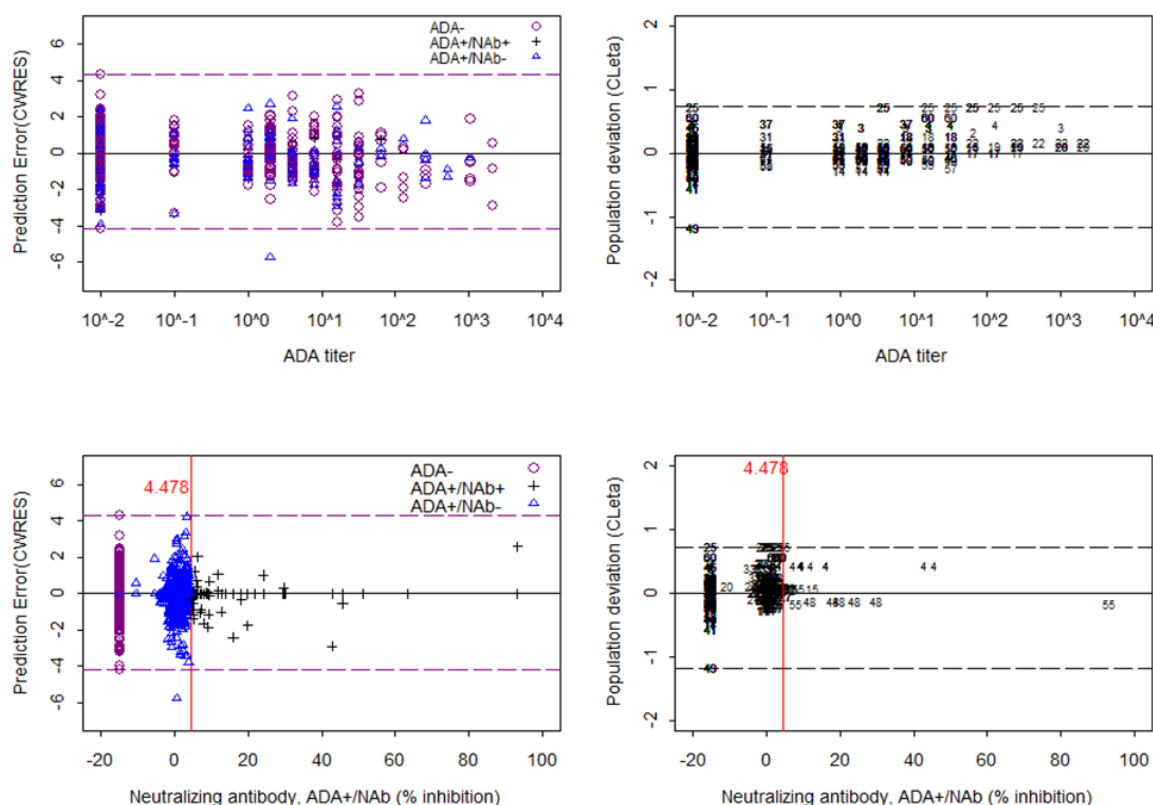


CWRES : 条件付き重み付き残差

図 2.7.2.4.1.5.4-3 に CWRES と ADA 力価の関係 (左上)、CWRES と NAb の関係 (左下)、個々の患者の CLeta と ADA 力価中央値の関係 (右上) 及び個々の患者の CLeta と NAb 力価中央値の関係 (右下) を示す。ADA 力価及び NAb 力価の中央値をそれぞれ用いて、患者ごとに単一の CLeta 値のみを算出し、患者集団全体に対する寄与度を抗体価に対してプロットした。

4 つのプロットのうちいずれかで関連性が認められた場合は、免疫原性の存在下に測定された PK データを Pop-PK モデルで記述する際にバイアスが存在する可能性を示している。ADA+/NAb-群及び ADA+/NAb+群の CWRES 範囲は、ADA-群の CWRES 範囲内 (2 本の破線の間) に完全に含まれていた。NAb のプロットでも同じ結果が得られた (左下のグラフ)。CLeta のプロットでも同様の結果だった。CLeta のプロットでは、ADA-群の CLeta 範囲 (2 本の破線の間) を外れていたのは 2 症例 (NONMEM ID 番号 ■/被験者番号 ENB-006-■ ■ 及び NONMEM ID 番号 ■/被験者番号 ENB-010-■ ■) のみであった。この 2 症例の複合データプロットを再検討したところ、有効性及び安全性に特定の傾向はなかった。以上、CWRES 及び CLeta と ADA 力価、CWRES 及び CLeta と NAb 力価との間に関連性は認められなかった。

図 2.7.2.4.1.5.4-3 母集団レベルでの抗体価の影響評価



水平破線は ADA-試料での CWRES 範囲又は CLeta 範囲を示す。もし ADA+の CWRES 又は CLeta が破線の範囲内にあれば、PK の変化が小さい (ADA+の値が ADA-と同じ範囲内にある) と予想される。CWRES プロットは個々のデータ点、CLeta プロットは各免疫原性分類群又は各患者のデータ点を示す。ADA-試料は NAb 及び力価アッセイを実施せず、視覚的評価のために NAb を -15%、ADA 力価を 0.01 としてプロットした。ADA+試料で力価がゼロの場合は 0.1 としてプロットした。臨床試験の被験者番号と NONMEM の ID 番号の対応表は PKPD 報告書¹⁹⁾の Table10 に記載する (資料 5.3.4.2.1, Population pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling and simulation of Asfotase alfa in patients with hypophosphatasia)。

以上の結果から、本剤の長期投与中に ADA が産生されると考えられるが、曝露量に影響を及ぼす他の要因 (シアル酸含量) と比べるとその影響度は低いと考えられた。免疫原性の経時変化性を適切に記述できるよう、免疫原性状態の分類型を組み込んだ Pop-PK モデルを確立した。Pop-PK モデルの診断的解析を行い、免疫原性をはじめとした経時変化する共変量の影響をバイアスなしに記述できることを確認した。

2.7.2.4.1.6 結論

- ADA 陽性率 (ADA 陽性を 1 回以上記録した患者の割合) は 78%と高かったが、このうち NAb 陽性は 29%のみだった。ADA+の力価の平均は 75 単位、中央値は 4 単位 (0~2048 単位の範囲) であった。NAb+の力価 (in vitro 活性阻害率) の平均は 17.47%、中央値は 9.24% (4.58~93.20%の範囲) であった。ALXN1215 の PK に対する免疫原性の影響は小さかったことから、抗体の反応性は低いと考えられる。さらに、ADA 力価と NAb 力価 (活性阻害率) との間に関連は認められなかった。
- ADA の経時変化性は、抗体陽性/陰性の状態 (ADA-、ADA+/NAb-、ADA+/NAb+) の経時的な変化として表される。
- Pop-PK モデルによって、経時変化する免疫原性の本剤の PK に対する影響は適切に

記述される。解析の結果、免疫原性状態が ALXN1215 のクリアランスに及ぼす影響は小さいと考えられた（クリアランスの上昇は 20%以下）。免疫原性がクリアランスに及ぼす影響をシミュレーションした結果、定常状態における平均曝露量の 90%信頼区間は免疫原性分類群で互いに重複しており、ALXN1215 の皮下投与後の PK に対する免疫原性の全般的な影響は小さいことが示された。

- PK に対する免疫原性の影響は小さく、6 mg/kg/週 の投与で曝露量-有効性関係がプラトーに近づくことから、免疫原性は有効性及び安全性に影響しないと考えられる。このことは、免疫原性と有効性／安全性の関係を中心に個々の患者の複合データを再検討して確認している（CTD-M5.3.5 の各試験総括報告書付録 16.3 に添付されている個別患者概要）；利用可能なデータのレビューは、ADA またはの NAb の個別の患者レベルの存在性で、製剤因子における変動が主な原因となる場合、実質的に PK、有効性又は安全性に影響を与えないことを示した。

2.7.2.4.2 製品規格の妥当性

曝露量-応答関係に影響を及ぼす製剤規格項目は、TSAC（タンパク質 1 モルに含まれるシアル酸のモル数）及び比活性(U/mg、力価)の 2 つである。作成した Pop-PK モデル(図 2.7.2.3.2.1.2-1)を用いて実施した共変量の感度分析から、HPP 患者での曝露量に TSAC が有意な影響を及ぼすことが判明した（シアル酸含量が高くなると曝露量が上昇）。

TSAC 及び比活性は製剤規格の範囲内でロットごとに異なることから、モデルを使ったシミュレーション解析を実施して、TSAC 及び比活性の変動により PK 曝露量がどのように変化するか、その結果として有効性にどのような影響があるかを評価した。このシミュレーション解析は次のように実施した。

- TSAC と比活性を同時に変化させて曝露量に対する影響を評価する方法を確立。
- 製剤の TSAC 及び比活性の変化に伴う PK 曝露量の変化を、臨床試験で検討した PK 曝露量に当てはめる（有効性と関連させる）。

2.7.2.4.2.1 方法

シミュレーションに基づいて解析を行った。これには、1) Pop-PK モデルに入力するデータセットを作成し、2) Pop-PK モデルから曝露量を推定（出力）し、3) 曝露量推定値を有効性及び用量設定と関連付けるための評価基準を定義する必要があった。

データセットを作成するには、何が出力として必要かを明確にする必要があった。曝露量を評価することから、出力値は Cavg,ss が適切であり、さらに TSAC や薬力価の変化に伴い Cavg,ss がどのように変化するか評価する。したがって、異なる組み合わせの TSAC と薬力価をデータセットに含める必要があった。TSAC は ■■■ ～ ■■■ mol/mol (■■■ ずつ増加) の範囲、薬力価は ■■■ ～ ■■■ U/mg (■■■ ずつ増加) の範囲とした。それぞれの TSAC 値で、薬力価を変化させて評価を行った。こうして全部で 312 の組み合わせ (TSAC 24 点×薬力価 13 点) のシミュレーションを実施し、各組み合わせから 312 の Cavg,ss 推定値を得た。この結果を用いて、TSAC／薬力価の変化と曝露量を関連付ける 3 次元の応答曲面を得た。

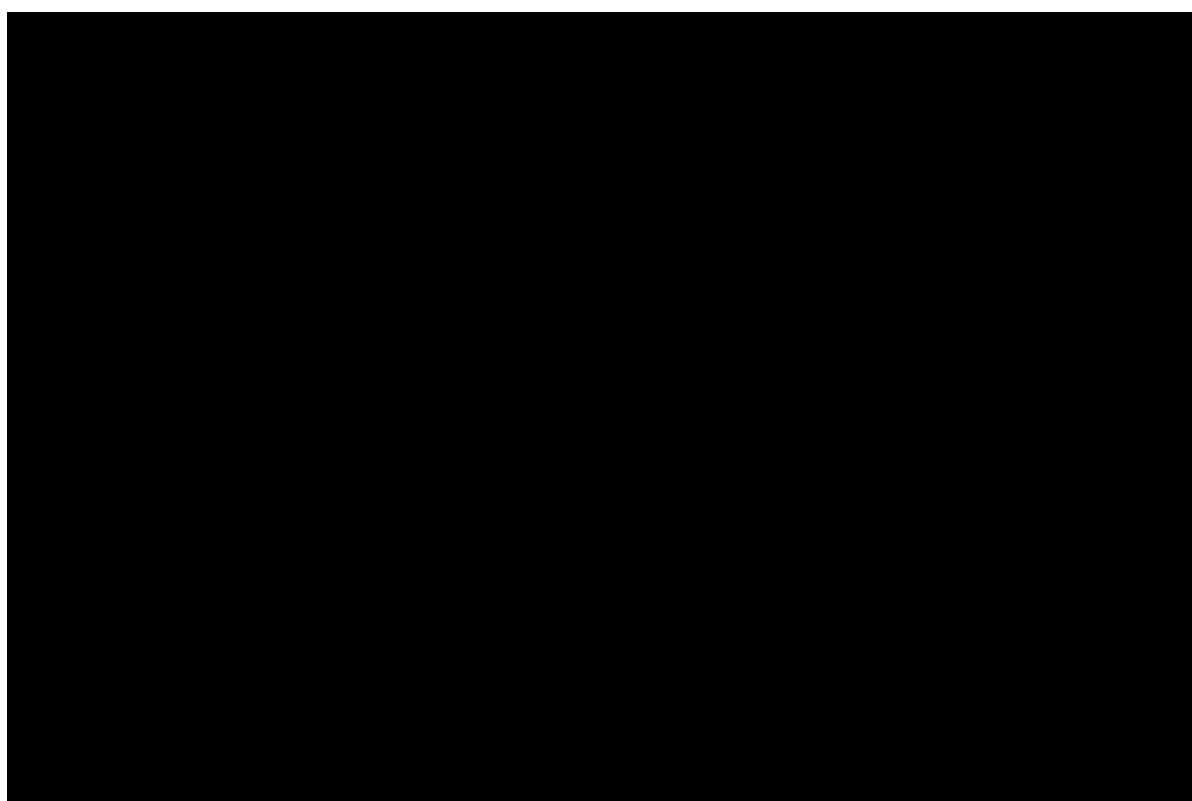
すべてのシミュレーションで用量は 6 mg/kg/週 に設定した。シミュレーションでは製剤のバッチサイズ、体重及び抗体の有無に関する共変量も設定する必要があった。バッチサイズは、臨床試験で現在使用されている製剤と同じ ■■■ を選択した。体重は、感度分析で使用した体重

範囲の中点である 22.7 kg を選択した (図 2.7.2.3.2.1.2-1)。24 週間の投与期間中、ADA は陰性であると想定した。

曝露量を有効性と関連付けるため、機能評価項目 6MWT の曝露量-応答シミュレーションを用いた (図 2.7.2.3.2.3.4-2)。この図では、Cavg の実測範囲に対して予測される有効性 (6MWT のベースラインからの変化量)、すなわち「全試験期間を通した個々の Cavg 推定値の範囲 (Pop-PK-6MWT データセット)」は 12.5~22.5% (反応中央値、y 軸) であった。Cavg の範囲は 284~2305 U/L (x 軸) であり、これを製剤特性に起因する曝露量変化が有効性にどう影響するかを評価するため、有効性に関連付けた。

曝露量を安全性と関連付けるため、26 週間のサルでの試験 (2.6.4 項、表 2.6.4.8.4-1) から得られる非臨床試験データが使用された。NOAEL での投与 26 週間後の定常状態 AUC は、定常状態 Cavg 値を計算するために使用された、すなわち、プロット上の比較で 872,000 U*h/L/168 h=5,190 U/L である。

図 2.7.2.4.2.1-1 製剤の特性が PK 曝露量 (Cavg、U/L) に及ぼす影響



NOAEL=無毒性量、実線はサルの 26 週間皮下投与試験³¹⁾(2.6.4 項、表 2.6.4.8.4-1); Cavg 5,190 U/L = AUC_{0-168h, ss} 872,000 U*h/L / 168 h; の AUC データを用いて算出した Cavg 曝露量 (AUC/時間として算出)、破線はシアル酸含量及び比活性の組み合わせにより算出した Cavg,ss (U/L)、灰色の領域は 6MWT で有効性が認められる曝露量 (全試験期間を通した Cavg=284~2305 U/L)、黒枠内は Alexion 社 CMC の規格範囲 (シアル酸含量 ■~ ■ mol/mol、比活性 ■~ ■ U/mg)。

2.7.2.4.2.2 結果

シミュレーション解析の結果を 3 次元等高線プロットにして図 2.7.2.4.2.1-1 に示す。これは TSAC/薬力価と Cavg,ss の関係を示しており、影付きの領域は 6MWT のベースラインからの変化量で有効性が認められる曝露量範囲 (284~2305 U/L) である。この曝露量範囲では、検討した HPP 患者集団全体において他の応答評価項目 (血漿中 PPi 濃度、結晶中 PLP 濃度、X 線、

RGI-C、RSS 及び BOT-2) でも有効性が認められている。

TSAC と比活性の組み合わせごとに $C_{avg,ss}$ を破線で示してあり (3 次元目のプロット)、TSAC が高くなるほど $C_{avg,ss}$ は増加する (1000 から 2000 U/L へ)。同様に、比活性が高くなるほど $C_{avg,ss}$ は増加する。

プロット上の影付きの領域には、臨床試験で検討した曝露量範囲 (284~2305 U/L) が含まれる。よって、影付きの領域内にある 6 mg/kg/週の用量では、いずれの TSAC と比活性の組み合わせでも有効曝露量が得られると期待される (確認済みの PK 曝露量と 6MWT の関係に基づく)。PK 曝露量が 2305 U/L を超える TSAC/比活性の組み合わせでも、これらの曝露量は、有効性が臨床試験で証明されてきた曝露量より大きいので有効性が期待される。安全性に関する目安として、サルの前臨床試験で得られる NOAEL が、 C_{avg} 値 5190 U/L としてプロットされる。

図中の長方形枠は、Alexion 社によって提案されている CMC 規格の比活性 (■から■ U/mg) と TSAC の範囲 (■から■ mol/mol) を表す。言い換えれば、製品を販売するときの CMC 規格内の TSAC 及び比活性の何らかの組み合わせによる ALXN1215 剤形に対する PK 曝露量 ($C_{avg,ss}$) は、図 2.7.2.4.2.1-1 に示される四角形内に存在している。CMC 規格の最高 TSAC/比活性での製品に対する予測 $C_{avg,ss}$ (箱の右上隅) は、NOAEL を下回る~4000 U/L である。これらの結果は、ALXN1215 の長期投与後の典型的な患者において、6mg/ kg /週の推奨用量での平均 PK 曝露量は、最高 TSAC/比活性の CMC 規格で製品が患者に投与される場合でさえ■ U/L のトキシコキネティクスマージンを下回っていることを証明している。

2.7.2.4.2.3 結論

- 確認済みの PK 曝露量と 6MWT 応答の関係に基づいた有効曝露量 (284~2305 U/L) の範囲内で、製剤特性要因 TSAC 及び比活性の影響を評価した。
- 市販製剤の予定規格は TSAC ■~■ mol/mol、比活性 ■~■ U/mg であり、この範囲であれば 6 mg/kg/週の用量で機能評価項目 6MWT 応答に有効性が認められる十分な曝露量が得られる。この曝露量範囲では、検討した HPP 患者集団全体において他の応答評価項目 (血漿中 PPI 濃度、結晶中 PLP 濃度、X 線、RGI-C、RSS 及び BOT-2) でも有効性が認められている。
- 市販製品の予定規格内での最大 TSAC と最大比活性の組み合わせで予想される最大曝露量 4000 U/L は、サルを用いた 26 週間 GLP 毒性試験での NOAEL に相当する曝露量 5000 U/L よりも低い。

2.7.2.4.3 日本人と外国人間での PK 及び PK-PD の比較

ICH E5 指針³²⁾ (ICH guideline E5 (R1): Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data, 1998)は、臨床試験データの重複の最小化を目的として外国人臨床データの承認申請への受け入れ可能性を判断するに際して、民族的要因の影響を評価するための基本的な考え方を示している。この基本的考え方の要点は、医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ、及び民族的要因が医薬品の安全性、有効性、及び用量反応に影響する可能性を評価することである。

- ICH-E5 指針³²⁾においては、民族的要因を内因性と外因性の双方に関連した要因と定義する。
- 外因性民族的要因は住民が住居する地域における環境及び文化に関連する要因である。

- 内因性民族要因は 1 つの住民集団を定義又は特定するに役立つ要因であり、異なる住民集団への外挿可能性へ影響する可能性のある要因である。

民族的要因による影響を受けやすい特性を評価するに際しての医薬品の重要な特性が ICH E5 指針（補遺 D）に挙げられている。これらの重要な特性を指標に、ALXN1215 の特性を表 2.7.2.4.3-1 にまとめた。ALXN1215 の PK-PD 特性プロファイルは民族的要因に影響される可能性が低いことが示唆された。

表 2.7.2.4.3-1 ALXN1215 の PK-PD 特性に基づいた民族的要因による影響の受けやすさの評価

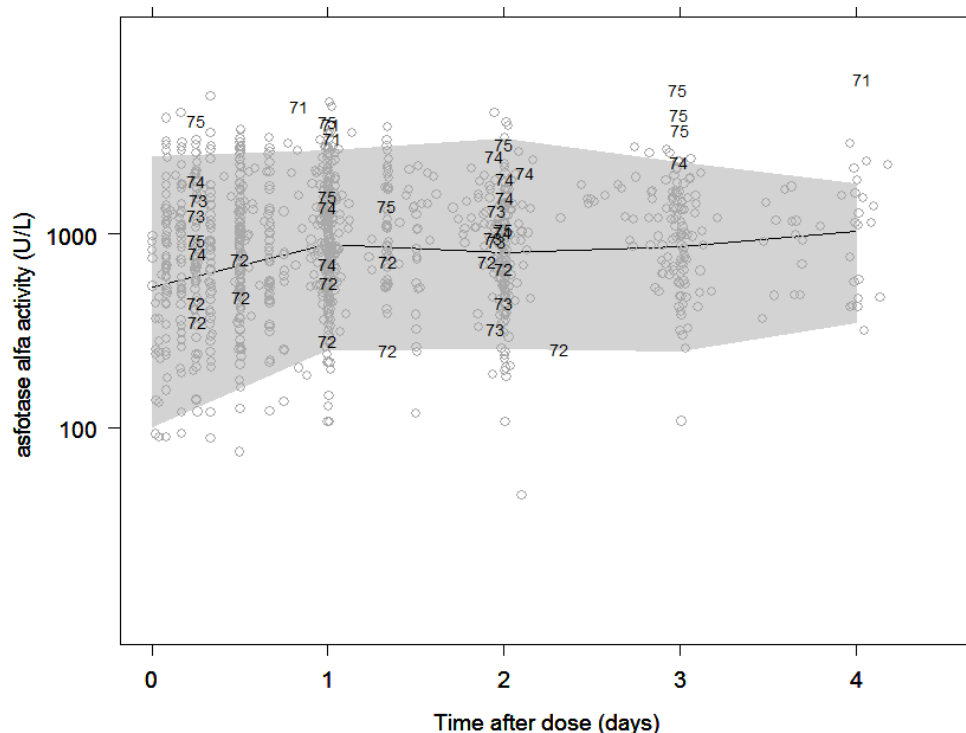
民族的要因に影響される可能性評価に関連する特性（ICH E5 補遺 D）	ALXN1215 PK-PD 特性	民族的要因に影響される可能性
線形又は非線形 PK	線形 PK	小
安全性及び有効性に関する、急な、又は平坦な薬物濃度-応答曲線。広い治療用量範囲	急な薬物濃度-応答曲線を示さない。広い治療用量範囲を示す安全性プロファイル	小
薬物は最小限、又は高度に代謝されるか？	薬物は生物学的製剤（融合タンパク質）であり、高度には代謝されない。	小
薬物は遺伝子多形を示す酵素によって代謝されるか？	代謝されない	小
薬物は民族的に異なる酵素変換を受ける可能性があるプロドラッグとして投与されるか？	プロドラッグではない	小
高い、又は低いバイオアベイラビリティ及び個体間変動	高いバイオアベイラビリティ及び低い個体間変動	小
薬物間相互作用の可能性	低い	小
複数の併用薬との服用の可能性	低リスク	小
不適切な服用の可能性	低リスク	小

ALXN1215 の臨床開発には HPP 患者へ ALXN1215 が投与された 5 つの臨床試験（ENB-001-08、ENB-002-08/003-08、ENB-006-09/008-10、ENB-009-10 及び ENB-010-10）が含まれ、PK、PD、免疫原性、安全性及び有効性データが集められた。日本人患者の PK、PD、免疫原性、安全性及び有効性データは ENB-010-10 試験から得た。

- 臨床データ：20[]年[]月までに収集された 60 例の HPP 患者（全て外国人）を含むデータを用いて Pop-PK 及び PK-PD 解析を実施した。日本人と外国人の比較のための日本人 HPP 患者（5 例、ENB-010-10 試験）のデータを含めるために、2 度目のデータカットオフを 20[]年[]月に実施した。2 度目のデータカットオフには ENB-010-10 試験から 5 例の日本人 HPP 患者が含まれた。日本人と外国人の比較のため、この 5 例の日本人 HPP 患者のデータを 60 例の外国人 HPP 患者のデータと統合した。
- 民族的要因による影響の受けやすさの評価：20[]年[]月までに収集された外国人 HPP 患者データを用いて構築された最終 PK 及び PK-PD モデル、並びに最終パラメータ推定値を、患者間変動を特徴付けるためのシミュレーションに用い、結果を日本人 PK 及び PK-PD データと比較した。患者及び製剤特性のデータをシミュレーションに用いた（Alexion report, CPR-0008³³, Comparison of exposure and response following asfotase alfa administration between Japanese and non-Japanese patient populations）。
- シミュレーションの結果を用いて、シミュレーションデータの平均値／中央値の周囲に 90%予測区間（PI）が構築された。次いで、日本人及び外国人双方からの実測の有効性評価項目データを PK 実測値と重ね合わせ、90%PI の範囲を評価した。このアプローチは異なる患者集団のデータを評価するには有用であるが、日本人患者データは 5 例しか得られておらず、明確な結論を得るのは困難であることに留意する必要がある。

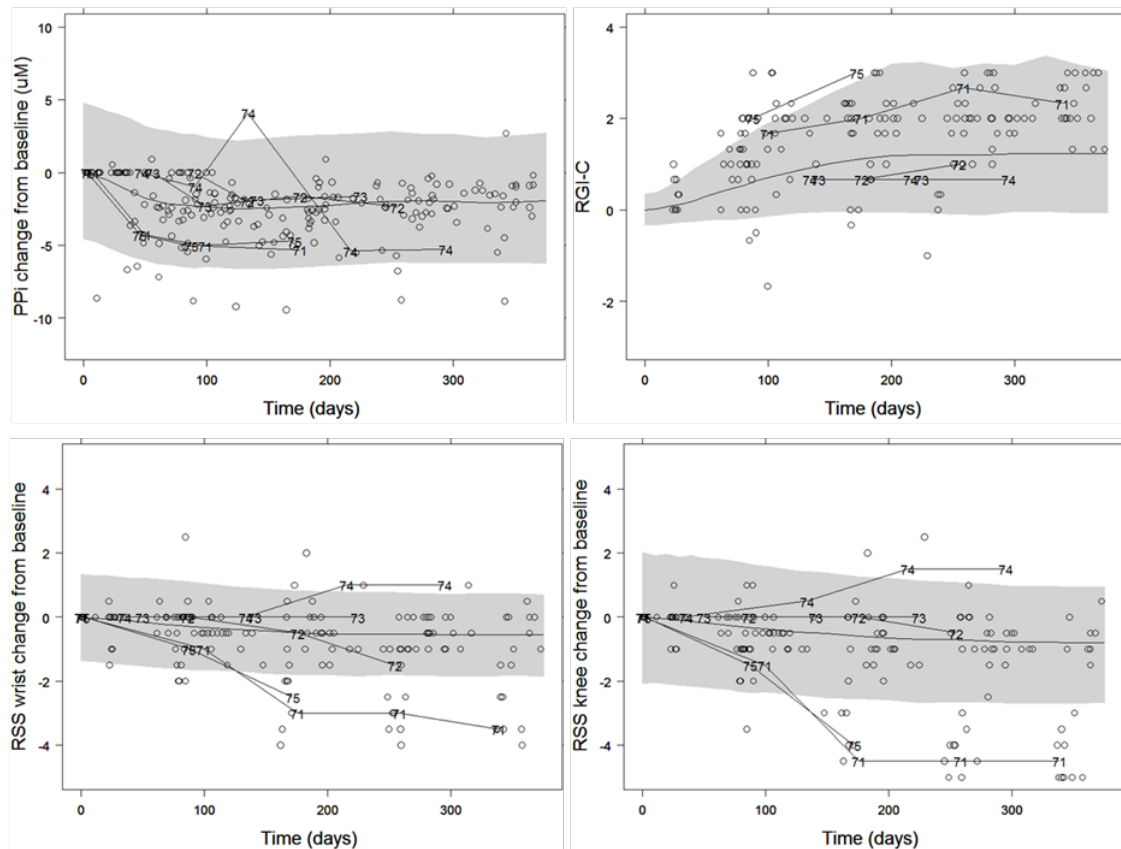
外国人データで構築した Pop-PK 及び PK-PD モデル（血漿中 PPi、RGI-C、RSS-手首及び RSS-膝）を用いて、日本人患者の PK 及び PD データを記述するシミュレーションを実施した結果を図 2.7.2.4.3-1 及び図 2.7.2.4.3-2 に示す。

図 2.7.2.4.3-1 ALXN1215 PK のモデルに基づく評価：外国人と日本人の比較



白抜き丸 (○) は実測の外国人データ；灰色部分は 90%予測範囲 (PI)；黒線はシミュレーションデータにおける平均 ALXN1215 活性 (U/L)；プロットされた数字は NONMEM データセット中の個々の日本人患者データ（71=ENB-010-[]、72=ENB-010-[]、73=ENB-010-[]、74=ENB-010-[]、75=ENB-010-[]）

図 2.7.2.4.3-2 血漿中 PPI 濃度、RGIC、RSS-手首、及び RSS-膝評価項目に関する PK-PD 関係モデルに基づく評価：外国人と日本人の比較



白抜き丸 (○) は実測の外国人データ；灰色部分は 90% 予測範囲 (PI)；黒線はシミュレーションデータにおける平均 ALXN1215 活性 (U/L)；プロットされた数字は NONMEM データセット中の個々の日本人患者データ (71=ENB-010-■■■■■, 72=ENB-010-■■■■■, 73=ENB-010-■■■■■, 74=ENB-010-■■■■■, 75=ENB-010-■■■■■)

外国人のみのデータを用いて構築された Pop-PK 及び PK-PD モデルが日本人患者の PK 及び PD を記述し得るかを評価した結果、以下のとおりであった。

- 日本人患者 71 及び 75 に関する幾つかのデータポイントを除いて、日本人患者の ALXN1215 活性レベルの実測値 (PK) は Pop-PK モデル予測 (90%PI) の範囲内であり、外国人患者の実測値の範囲内であった。
- 日本人患者の実測 PD 評価項目データの大多数は PK-PD モデル予測 (90%PI) の範囲内であった。

5 例の日本人患者はサンプルサイズとして非常に小さいものの、これらの PK 及び PK-PD 評価結果は外国人データのみを用いて構築したモデルが日本人患者の実測値を適切に記述することを示唆している。

これらの外国人と日本人の PK 及び PK-PD の比較評価結果から、ALXN1215 は民族的要因に影響を受ける可能性が低いことが示された。従って、外国人 HPP 患者集団に対する推奨用法・用量 (週 6 mg/kg の用量で週 3 回又は週 6 回投与) は日本人患者集団に対しても適切と考えられた。

2.7.2.4.4 ALXN1215 の催不整脈可能性の評価

QT/QTc 間隔延長と催不整脈可能性のリスクに関する ALXN1215 の潜在的影響の評価の必要性を評価するための一般的フレームワークは、ICH E14 ガイドライン³⁴⁾に基づかれていた。ガイドラインでは、次のように記述されている：

「健康な志願者もしくは患者において試験が実施不可能である場合、薬剤の試験方法および使用方法（例えば、継続的なモニタリング下で投与する場合）、あるいは非臨床試験の成績などによっては、この種の試験を行う必要性は軽減される可能性がある。」

薬分子の物理化学的な特性や以下に記述する利用可能な非臨床及び臨床データに基づいて、ALXN1215 の臨床開発計画では独立型の完全な QTc 試験を実行しないことが決定された。

ALXN1215 の心血管系への安全性は、カニクイザルの 26 週間反復投与毒性試験で評価された。試験では ALXN1215 を幼若サルに 1 日 1 回皮下投与経路にて 6 ヶ月間投与した。使用された ALXN1215 の用量は、0、0.43、2.14 及び 10mg/kg/日であった。

心血管系への影響は、ECG 測定も含め、投与開始前及び第 1 週及び第 26 週に評価した。ECG 記録は、投与前、投与後 6 日目、そして、26 週目に 15 分、4 時間、12 時間及び 24 時間に四肢誘導の I、II、III、aVR、aVL 及び aVF 誘導を用いて収集された。記録は、認定循環器専門獣医がその変化を読み評価した。得られたデータからは、本剤による QT 間隔の延長やその他生物学的に有意な ECG 異常は認められなかった。ECG 測定は、ENB-001-08 試験（18 歳以上の患者）及び ENB-009-10 試験（13 歳以上の患者）で実施された。HPP 患者で QT/QTc 間隔または催不整脈効果の延長についての臨床的に意義のある安全性状の所見は、認められなかった。

注目すべきは、ENB-001-08 試験において、最初の用量は、42694±8443 から 46890±6635 の血清中の平均（±SD）最大 ALXN1215 濃度（C_{max}）を有する 3 mg / kg の静脈内（IV）投与として与えられ（2 つの研究のコホート上）、これらの値は、母集団 PK モデルが、HPP の臨床試験全体で検討された体重範囲にわたって 6mg/ kg /週の申請用量に対して 2082 から 2862 U / L(PK-PD report¹⁹⁾)の平均 C_{max} を推定よりも 16～22 倍以上高かったことである。

ALXN1215 は、ヒト組換え組織非特異性のアルカリホスファターゼ-Fc-デカ-アスパラギン酸融合タンパク質であり、726 のアミノ酸からなる可溶性糖タンパク質である。

体循環において、ALXN1215 は~200 kDa の分子量の二量体として存在する。

大きな分子量の治療薬は、hERG チャネル上の細胞外または細胞内（ポア）ドメインと相互作用する可能性が極めて低いと考えられ、そしてその分子量の大きさから標的とする特異的結合特性に基づいて hERG チャネル活性を阻害する可能性は非常に低いと考えられる。

さらに、その大きな分子量のおかげで、ALXN1215 は原形質膜を通過することができない。それゆえ、hERG チャネルの雑多な内孔に結合し、それを遮断することはないと考えられる。その結果、HPP 患者において QT/QTc 間隔の延長や催不整脈作用といった臨床的に意義のある安全性上の知見は得られませんでした。

さらに、心臓安全研究コンソーシアム（Cardiac Safety Research Consortium）による“モノクローナル抗体や融合タンパク質のような治療用タンパク質の臨床心電図評価として、TQT 試験は必要ないと考えられる”という結論も重要です³⁵⁾。

要約すると、以下に示す試験結果に基づき、ALXN1215 が HPP 患者において QT/QTc 間隔の延長あるいは催不整脈作用を惹起する可能性はないと考えられます。

- 分子量の大きさから ALXN1215 そのものはプラズマ膜を通過せず、よって、

QT 間隔の延長につながる hERG チャンネル内部の雑多なポア領域との結合及び遮断を惹起することはないと考えられる。

- 非臨床試験の ECG 検査において、QT 間隔の延長あるいはその他生物学的に有意な ECG 異常は認められなかった。

臨床試験において QT/QTc 間隔の延長や催不整脈作用といった臨床的に意義のある安全性上の知見は得られなかった。

表 2.7.2.4.4-1 完了した治験及び現在実施中の治験の概要

治験/ プロトコル番号 実施国 ^{a)}	製品番号/ ロット番号 ^{b)}	目的	治験デザイン	症例数 (男性/女性)	HV/P 年齢平均 (SD) ^{c)}	用法・用量	PK パラメータ平均 (SD)			免疫原性の 発現率 ^{d)}
							Cavg 平均 (SD) (U/L) ^{f)} 平均投与期間(SD)(週)			
ENB-001-08 カナダ 米国		安全性、 有効性、 PK、PD	多施設共同、 国際、非盲 検、用量漸増	登録 6 例、 完了 6 例 (男 2 例/ 女 4 例)	P 44.8 (12.6)歳	3 mg/kg を単 回静脈内投 与後、皮下投 与 3 回 (コホ ート 1 : 3 例、 1 mg/kg/週)	PK ^{g)}	Cmax (U/L)	AUCτ (h*U/L)	2 (33)/ 0
							1 週目	42694 (8443)	232571 (88022)	
							2 週目	514 (119)	66034 (19241)	
							4 週目	340 (206)	40444 ^{s)}	
						3 mg/kg を単 回静脈内投 与後、皮下投 与 3 回 (コホ ート 2 : 3 例、 2 mg/kg/週)	1 週目	46890 (6635)	327737 (15937)	
							2 週目	1081 (65.2)	138595 (6958)	
							4 週目	1020 (326)	136109 (41875)	
ENB-002-08 ¹⁾ カナダ UAE 英国 米国		安全性、 有効性	多施設共同、 国際、非盲 検、単群	登録 11 例、 完了 10 例 (男 4 例/ 女 7 例)	P 58.8 (59.2) 週齢	2 mg/kg を単 回静脈内投 与後、 1mg/kg を週 3 回 23 週間 皮下投与	1060 (444) 139(59)			6 (60)/ 4 (67)
ENB-003-08 ¹⁾ UAE、英国、 米国		安全性、 有効性	多施設共同、国 際、非盲検、単 群、 ENB-002-08 試 験の継続試験	登録 10 例、 治験薬投与 9 例 (男 4 例/ 女 6 例)		ENB-002-08 試験の最終 用量にて皮 下投与週 3 回				

治験/ プロトコル番号 実施国 ^{a)}	製品番号/ ロット番号 ^{b)}	目的	治験デザイン	症例数 (男性/女性)	HV/P 年齢平均 (SD) ^{c)}	用法・用量	PK パラメータ平均 (SD)	免疫原性の 発現率 ^{d)}
							Cavg 平均 (SD) (U/L) ^{f)} 平均投与期間(SD)(週)	ADA+(%)/ NAb+(%) ^{e)}
ENB-006-09 ^{f)} カナダ、米国		安全性、 有効性、 PK、PD	多施設共同、国 際、非盲検、用 量比較、併行群 間、既存対照	登録 13 例、 完了 12 例 (男 11 例/ 女 2 例)	P 8.8 (2.2)歳	2 mg/kg を週 3 回又は 3 mg/kg を週 3 回皮下投 与、最長 24 週間	1282 (375) 142(42)	12 (100)/ 2 (17)
ENB-008-10 ^{f)} カナダ、米国		安全性、 有効性 PK、PD	多施設共同、国 際、非盲検、用 量比較、併行群 間、既存対照、 ENB-006-09 試 験の継続試験	登録 12 例、 治験薬投与 12 例 (男 10 例/ 女 2 例)		1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回皮下投与		

治験/ プロトコル番号 実施国 ^{a)}	製品番号/ ロット番号 ^{b)}	目的	治験デザイン	症例数 (男性/女性)	HV/P 年齢平均 (SD) ^{c)}	用法・用量	PK パラメータ平均 (SD)	免疫原性の 発現率 ^{d)}
							Cavg 平均 (SD) (U/L) ^{h)} 平均投与期間(SD)(週)	ADA+(%)/ NAb+(%) ^{e)}
ENB-009-10 カナダ、米国		安全性、 有効性、 PK	無作為化、非盲 検、多施設共 同、国際、用量 設定、同時対照	登録 19 例、 非盲検継続 投与期に治 験薬投与 18 例 (男 7 例/ 女 12 例)	P 40.9 (20.1)歳	0.3 mg/kg を 1 日 1 回皮下 投与、最長 24 週間継続 投与期： 0.5 mg/kg を 1 日 1 回皮下 投与、その後 1 mg/kg を週 6 回に移行	711(220) ^{l)} 24(NA)	15 (79)/ 2 (13)
						0.5 mg/kg を 1 日 1 回皮下 投与、最長 24 週間継続 投与期： 0.5 mg/kg を 1 日 1 回皮下 投与、その後 1 mg/kg を週 6 回に移行	1513(681) ^{m)} 24(NA)	
						初期投与期 間は投与な し。継続投与 期：0.5 mg/kg を 1 日 1 回皮 下投与、その 後 1 mg/kg を 週 6 回に移 行	0(NA) ⁿ⁾ 24(NA)	

治験/ プロトコル番号 実施国 ^{a)}	製品番号/ ロット番号 ^{b)}	目的	治験デザイン	症例数 (男性/女性)	HV/P 年齢平均 (SD) ^{c)}	用法・用量	PK パラメータ平均 (SD)	免疫原性の 発現率 ^{d)}
							Cavg 平均 (SD) (U/L) ^{f)} 平均投与期間(SD)(週)	ADA+(%)/ NAb+(%) ^{e)}
ENB-0010-10 カナダ、米国 ドイツ		安全性、有 効性、PK	非盲検、多施 設共同、国際	登録 15 例、 治験薬投与 12 例 (男 8 例/ 女 7 例)	P 115 (119)歳	1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回皮下投与	1479 (662) 74(27)	11 (73)/ 5 (45)

略語：ADA＝抗薬物抗体、Nab＝中和抗体、HV＝健康被験者、P＝HPP 患者、PD＝薬力学、PK＝薬物動態、UAE＝アラブ首長国連邦

a) 本表のデータカットは表 2.7.2.1.2.2-2 と同じ。

b) [REDACTED]

c) 年齢の平均及び標準偏差 (SD) は治験総括報告書から抜粋。

d) ADA+は投与開始後のいずれかの時点で ADA 陽性と判定された被験者数 (割合)、NAb+は中和抗体が検出された被験者数 (割合)。

e) 活性阻害率が 4.478%以上であれば中和抗体陽性とみなした。NAb の割合は、NAb 陽性症被験者数を ADA 陽性被験者数 (試験別又は全体) で割って求めた。

f) PKPD 報告書のシミュレーションから抜粋した血清中濃度の平均 (標準偏差)。

g) PK パラメータは ENB001-08 治験総括報告書から抜粋。

h) ENB-001-08 治験総括報告書にはロット [REDACTED] のみ記載されているが、両ロットとも治験実施施設に送付された。

i) Cavg、年齢及び免疫原性の発現率は ENB-002-08 試験と ENB-003-08 試験に共通。

l) 1 例が ENB-001-08 試験に参加。

m) 1 例が ENB-001-08 試験に参加。

n) 1 例は、ENB-009-10 試験の前に ENB-001-08 試験に参加していた。Cavg 値は、ENB-009-10 試験の初回投与から 24 週までの平均濃度である。

o) 1 例は、ENB-009-10 試験の前に ENB-001-08 試験に参加していた。Cavg 値は、ENB-009-10 試験の初回投与から 24 週までの平均濃度である。

p) 1 例は、ENB-009-10 試験の前に ENB-001-08 試験に参加していた。Cavg 値は、ENB-009-10 試験の初回投与から 24 週までの平均濃度である。

q) [REDACTED]

r) Cavg、年齢及び免疫原性の発現率は ENB-006-09 試験と ENB-008-10 試験に共通。

s) n=1

2.7.2.5 参考文献

- 1) Morris DC, Masuhara K, Takaoka K et al. Immunolocalization of alkaline phosphatase in osteoblasts and matrix vesicles of human fetal bone. *Bone Miner* 19:287-298, 1992
- 2) Bernard GW, Ultrastructural localization of alkaline phosphatase in initial intramembranous osteogenesis. *Clin Orthop Relat Res* 218-225, 1978
- 3) Whyte MP. Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. In: *Endocr Rev.* 1994;15(4):439-61.
- 4) Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H, editors. *Pediatric Bone: Biology and Diseases*. London, UK, Academic Press; 2012: pp. 771-94.
- 5) Waymire, KG, Mice lacking tissue non-specific alkaline phosphatase die from seizures due to defective metabolism of vitamin B-6: *Nature Genetics*, Vol 11:45-51, 1995
- 6) Whyte MP, Valdes R, Ryan LM 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
- 7) Whyte MP, McAlister WH, Patton LS et al. Enzyme replacement therapy for infantile hypophosphatasia attempted by intravenous infusion of alkaline phosphatase-rich Paget plasma: results in three additional patients. *J Pediatr* 105:926-933, 1984
- 8) Weninger M, Stinson RA, Plenk H et al. Biochemical and morphological effects of human hepatic alkaline phosphatase in a neonate with hypophosphatasia. *Acta Pediatr Scand Suppl* 360:154-160, 1989
- 9) Kasugai S, Fujisawa R, et al. Selective drug delivery system to bone: small peptide (Asp)₆ conjugation. *J Bone Miner Res.* 2000;15(5):936-43.
- 10) Nishioka T, Tomatsu S, 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.
- 11) Thacher, T. D., P. R. Fischer, et al. (2000). Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* 46(3):132-139
- 12) Estimating from animal data the target minimum effective concentrations of ENB-0040, CPR-0006, Alexion report, 2011.
- 13) Conceptual model selection for dose response analysis of ENB-0040, Pharsight report, 2013
- 14) In vivo pharmacokinetic study of ENB-0040 lot [REDACTED] administered SC in *Akp2^{-/-}* and WT juvenile mice. ALP-PC-25, Enobia Pharma, 2011.
- 15) Evaluation of a bolus subcutaneous injection regimen of cGMP ENB-0040 on Plasma osteopontin in a short term study in *Akp2^{-/-}* mice. ALP-PT-13, Enobia Pharma, 2011.
- 16) Evaluation of the efficacy of two dosing intervals of ENB-0040 in *Akp2^{-/-}* mice. Study ALP-PT-05, Enobia Pharma, 2011.
- 17) Evaluation of the efficacy of three dosing intervals of ENB-0040 in *Akp2^{-/-}* mice. ALP-PT-06, Enobia Pharma, 2011.
- 18) FDA Guidance for Industry: Exposure-response relationships - study design, data analysis, and regulatory applications, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics

Evaluation and Research (CBER), April 2003

- 19) Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation of asfotase-alfa in patients with hypophosphatasia. [REDACTED], 20 [REDACTED]
- 20) Renal function and asfotase alfa clearance, [REDACTED], PKPD report addendum, [REDACTED] 20 [REDACTED]
- 21) Elimination pathway of asfotase alfa, CPR-0002, Alexion report, 20 [REDACTED]
- 22) ENB-001-08 final clinical study report, 20 [REDACTED]
- 23) Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. J Pharmacokinet Biopharm. 1993; Aug; 21(4):457-78.
- 24) Guidance for Industry: Draft Guideline Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Sep 2013.
- 25) Guideline on Bioanalytical Method Validation. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 21-Jul-2011.
- 26) [REDACTED]
- 27) [REDACTED]
- 28) [REDACTED]
- 29) [REDACTED]
- 30) [REDACTED]
- 31) A 6-month multiple dose toxicity bone study of ENB-0040 in the juvenile monkey followed by a 4-week recovery period. Study 670388 report, 20 [REDACTED]
- 32) ICH guideline E5 (R1): Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data, 1998.
- 33) Comparison of exposure and response following asfotase alfa administration between Japanese and non-Japanese patient populations, Alexion report, CPR-0008, 20 [REDACTED]
- 34) 平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1 号, 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価, ICH E14, 「2.1 QT/QTc 間隔への薬剤の作用の評価方法の概要」
- 35) Rodriguez, I. et al: (2010) “Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins—scientific discussion” Am Heart J 160(4):627-634

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

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

アレクシオンファーマ合同会社

目次

	頁
略号一覧表.....	5
2.7.3 臨床的有効性	7
2.7.3.1 背景および概観	7
2.7.3.1.1 低ホスファターゼ症の概要	7
2.7.3.1.2 化学名及び化学構造	9
2.7.3.1.3 ALXN1215 開発プログラムの概要	10
2.7.3.1.3.1 臨床試験	10
2.7.3.1.3.2 試験デザインの根拠	15
2.7.3.1.3.2.1 非盲検デザイン	15
2.7.3.1.3.2.2 投与量	15
2.7.3.1.3.2.3 有効性の評価項目及び測定項目	15
2.7.3.1.3.2.4 ALXN1215 の有効性評価に用いた主な評価指標	20
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	24
2.7.3.2.1 5歳以下の乳児型低ホスファターゼ症患者を登録した試験	25
2.7.3.2.2 5～12歳の若年発症型（乳児型及び小児型を含む）低ホスファターゼ症患者を登録した試験	29
2.7.3.2.3 若年発症型及び成人型低ホスファターゼ症を有する12歳を超える患者を対象とした試験	31
2.7.3.2.4 重症の周産期型及び乳児型低ホスファターゼ症患者の自然経過についてのレトロスペクティブ観察試験	34
2.7.3.3 全試験の結果の比較と解析	35
2.7.3.3.1 投与開始時年齢別にみたALXN1215の有効性	37
2.7.3.3.1.1 ALXN1215 投与開始時年齢別患者集団	37
2.7.3.3.1.2 ALXN1215 投与開始時年齢別にみた有効性	40
2.7.3.3.1.2.1 投与開始時年齢別にみた低ホスファターゼ症の生化学的基質の改善	40
2.7.3.3.1.2.2 投与開始時年齢別にみた骨格構造の改善	42
2.7.3.3.1.2.2.1 骨石灰化：投与開始時年齢	42
2.7.3.3.1.2.2.2 くる病重症度（骨石灰化、構造及び成長）投与開始時年齢	43
2.7.3.3.1.2.2.3 成長：投与開始時年齢	45
2.7.3.3.1.2.3 投与開始時年齢別にみた身体機能、歩行及び筋力の改善	46
2.7.3.3.1.2.4 投与開始時年齢別にみた障害及び生活の質の改善	50
2.7.3.3.2 若年発症型の部分集団：乳児型低ホスファターゼ症患者におけるALXN1215の有効性	53
2.7.3.3.2.1 患者集団-乳児型低ホスファターゼ症患者	53
2.7.3.3.2.2 乳児型HPP患者の試験参加状況及び曝露状況	55
2.7.3.3.2.3 乳児型低ホスファターゼ症患者における有効性	57
2.7.3.3.2.3.1 乳児型低ホスファターゼ症患者の骨格構造の改善	57
2.7.3.3.2.3.1.1 骨石灰化：乳児型部分集団	57

2.7.3.3.2.3.1.2	くる病重症度（骨石灰化、構造及び成長）乳児型部分集団	59
2.7.3.3.2.3.1.3	成長：乳児型部分集団	61
2.7.3.3.2.3.2	乳児型低ホスファターゼ症患者における身体機能、歩行及び筋力の改善	63
2.7.3.3.2.3.3	乳児型低ホスファターゼ症患者の障害及び生活の質の改善	67
2.7.3.3.3	若年発症型の部分集団：小児型低ホスファターゼ症患者における ALXN1215 の有効性	71
2.7.3.3.3.1	被験者集団-小児型低ホスファターゼ症患者	71
2.7.3.3.3.2	小児型 HPP 患者の試験参加状況及び曝露状況	73
2.7.3.3.3.3	小児型低ホスファターゼ症患者における有効性	73
2.7.3.3.3.3.1	小児型低ホスファターゼ症患者の骨格構造の改善	73
2.7.3.3.3.3.1.1	骨石灰化：小児型部分集団	73
2.7.3.3.3.3.1.2	くる病重症度（骨石灰化、構造及び成長）小児型部分集団	75
2.7.3.3.3.3.1.3	成長：小児型部分集団	77
2.7.3.3.3.3.2	小児型低ホスファターゼ症患者における身体機能、歩行及び筋力の改善	79
2.7.3.3.3.3.3	小児型低ホスファターゼ症患者の能力障害及び生活の質の改善	80
2.7.3.3.4	ALXN1215 の有効性 - 低ホスファターゼ症の ALXN1215 投与群と非治療既存対照群との比較：生存及び骨構造と機能の評価	83
2.7.3.3.4.1	重度の乳児型低ホスファターゼ症患者の生存期間及び侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間を指標とする ALXN1215 群と非治療既存対照群の比較	83
2.7.3.3.4.1.1	患者集団	83
2.7.3.3.4.1.2	方法	87
2.7.3.3.4.1.3	診断時期と年齢が生存期間に与える影響	87
2.7.3.3.4.1.4	全生存期間の結果	88
2.7.3.3.4.1.5	既存対照患者の診断年度及び ALXN1215 投与例の組入れ時年齢を同時調整した全生存期間の感度分析	88
2.7.3.3.4.1.5.1	予後因子が生存に与える影響	90
2.7.3.3.4.1.6	侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間	90
2.7.3.3.4.1.7	既存対照患者の診断年度及び ALXN1215 投与例の組入れ時年齢を同時調整した侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間の感度分析	91
2.7.3.3.4.2	若年発症型低ホスファターゼ症の ALXN1215 投与例と既存対照患者におけるくる病重症度及び成長の比較	93
2.7.3.3.4.2.1	くる病重症度の改善を指標とした ALXN1215 投与群と既存対照群の比較既存対照患者	94
2.7.3.3.4.2.2	ALXN1215 投与群のうち、くる病の重症度と成長に臨床的意義のある改善が認められた小児型低ホスファターゼ症患者の割合	95
2.7.3.3.5	ALXN1215 の有効性に関する全体要約	97
2.7.3.3.6	部分集団における ALXN1215 の効果	99

2.7.3.3.6.1	若年発症型低ホスファターゼ症患者の性別、年齢、投与量、投与頻度及び抗体の有無が ALXN1215 の有効性に与える影響	99
2.7.3.3.6.2	ENB-009-10 試験での青少年及び成人 HPP 患者に対する ALXN1215 の効果	100
2.7.3.4	投与推奨事項に関する臨床情報の解析	101
2.7.3.4.1	投与方法の妥当性を裏づけるためのシミュレーション	104
2.7.3.4.2	投与に関する推奨事項の要約	106
2.7.3.4.2.1	若年発症型 HPP	106
2.7.3.4.2.2	用量漸増	106
2.7.3.4.2.3	用量調整	106
2.7.3.5	有効性の持続及び／又は耐性の影響	106
2.7.3.5.1	奏効持続期間	106
2.7.3.5.1.1	乳児型 HPP	106
2.7.3.5.1.2	小児型 HPP	107
2.7.3.5.1.3	成人期発症型 HPP	108
2.7.3.5.2	耐性の影響	108
2.7.3.5.2.1	抗体反応	108
2.7.3.6	付 録	109
2.7.3.7	参考文献	115

略号一覧表

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
6MWT	Six-Minute Walk Test	6 分間歩行試験
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALPL	Alkaline phosphatase, liver/bone/kidney	アルカリホスファターゼ、肝／骨／腎
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ATS	American Thoracic Society	米国胸部学会
BiPAP	Biphasic positive airway pressure	2 相式気道内陽圧
BMC	Bone mineral content	骨塩量
BMD	Bone mineral density	骨塩密度
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition	Bruininks-Oseretsky 運動技能検査第 2 版
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form	簡易疼痛質問票
BSID-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition	Bayley 乳幼児発達尺度第 3 版
CDC	Centers for Disease Control	米国疾病対策センター
CFB	Change from baseline	ベースラインからの変化量
CHAQ	Child Health Assessment Questionnaire	小児健康評価質問票
CI	Confidence interval	信頼区間
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CPAP	Continuous positive airway pressure	持続的気道陽圧
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
DMD	Duchenne muscular dystrophy	Duchenne 型筋ジストロフィー
ETP	Extension treatment period	継続投与期間
EU	European Union	欧州連合
FA set	Full analysis set	最大の解析対象集団
FIH	First-in-human	First-in-human
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HHD	Hand-held dynamometry	徒手筋力測定
HPP	Hypophosphatasia	低ホスファターゼ症
IAR	Injection-associated reaction	注射関連反応
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IV	Intravenous	静脈内
KM	Kaplan-Meier	カプラン・マイヤー
LEFS	Lower Extremity Functional Scale	下肢機能尺度
max	Maximum	最大

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
MCID	Minimum clinically important difference	臨床的に意義のある最小変化量
min	Minimum	最小
Mo	Month	月
Nab	Neutralizing antibodies	中和抗体
O ²	Oxygen	酸素
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PDMS-2	Peabody Developmental Motor Scales, Second Edition	Peabody 運動発達尺度第 2 版
PEA	Phosphoethanolamine	ホスホエタノールアミン
PPS	Per Protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
Pi	Inorganic phosphate	無機リン酸
PL	Pyridoxal	ピリドキサル
PLP	Pyridoxal-5'-phosphate	ピリドキサル-5'-リン酸
POSNA PODCI	Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument	北米小児整形外科学会議 小児転帰調査指標
PPi	Inorganic pyrophosphate	無機ピロリン酸
PTP	Primary treatment period	主要投与期間
QD	Once daily	1 日 1 回
QoL	Quality of life	生活の質
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change	X 線画像所見による全般的改善度変化
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
SEM	Standard error of the mean	平均値の標準偏差
TNSALP	Tissue-nonspecific alkaline phosphatase	組織非特異型アルカリホスファターゼ
UAE	United Arab Emirates	アラブ首長国連邦
UK	United Kingdom	英国
USA	United States of America	アメリカ合衆国
wk(s)	Week(s)	週
yr	Year	年

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景および概観

低ホスファターゼ症（HPP）は、組織非特異型アルカリホスファターゼ（TNSALP）をエンコードする遺伝子の不活化変異に起因する、死に至る可能性がある稀で重篤な遺伝性疾患である。ALXN1215 は骨を標的とする酵素補充療法であり、欠乏酵素を補充し、骨格の石灰化障害を予防又は回復させることにより、HPPの基礎原因であるTNSALP活性の欠乏を解決し、重篤な合併症、人工呼吸器への依存リスク及び早期死亡を予防すること目的としている。

ALXN1215（STRENSIQTM）の申請適応は以下を予定している。

STRENSIQTM（ALXN1215）は、低ホスファターゼ症を適応とする。

HPP 患者に ALXN1215 を投与することにより、蓄積していた無機ピロリン酸（PPi）が加水分解され、無機リン酸（Pi）が放出される。Pi はカルシウムと結合し、ヒドロキシアパタイトの結晶が形成され、骨石灰化が促進されている。これにより骨軟化症が改善し、くる病、成長遅延、身体機能障害及びその他の HPP による持続症状が改善することが期待される。

本概要では、ALXN1215 を投与された患者 71 例（若年発症型 HPP68 例[周産期型／乳児型 HPP48 例、小児型 HPP20 例]、成人型 HPP2 例、形態不明の HPP1 例）の有効性データを記載する。投与開始時の患者の年齢は、生後 1 日～66 歳であった。HPP 発症年齢ごとに有効性の併合解析を行うため、対象集団は、周産期型／乳児型 HPP 患者 44 例と小児型 HPP 患者 8 例とした（表 2.7.3.1.3.1-1）。これらの試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）によって定義された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」に従って実施された。

実年齢に基づいて患者を組入れた個々の試験で得られた有効性の結果を 2.7.3.2 項に示す。2.7.3.3 項では、まず全試験結果を比較することにより、年齢を通して ALXN1215 の有効性を検討し、次いで各試験における若年発症型 HPP 患者のデータを併合し、生後 6 カ月未満で症状がみられた患者（周産期型／乳児型 HPP、又は単に乳児型 HPP）と 6 カ月以降 18 歳未満で症状がみられた患者（小児型 HPP）とを分けて検討した。ALXN1215 の推奨投与法に関連する臨床情報の分析を 2.7.3.4 項に示す。また、ALXN1215 の長期的効果を裏付けるデータについて 2.7.3.5 項で考察する。

2.7.3.1.1 低ホスファターゼ症の概要

HPP は、TNSALP をエンコードする遺伝子の不活化変異に起因する、死に至る可能性がある稀で重篤な遺伝性疾患である¹⁾。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 及びピリドキサル-5-リン酸（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 B₆（ピリドキサル）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、胸部のくる病様変化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、小児患者の主な死亡原因は呼吸不全である。最も重度の小児患者における死亡率は 50%～100%である^{2), 3), 4)}。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型 HPP（周産期、乳児期及び小児型 HPP）と 18 歳以上で症状が現れる成人型 HPP である¹⁾。

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 大藺恵一)』（平成 24 年 3 月）⁵⁾の低フォスファターゼ症の診断指針（表 2.7.3.1.1-1）があり、海外では、Mornet ら^{6), 7)}および Whyte ら^{3), 8)}によって診断指針が報告されており、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 2.7.3.1.1-1 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. 血清アルカリフォスファターゼ(ALP)値が低い（年齢別の正常値に注意）
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. 尿中フォスフォ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⁶⁾が、HPP の臨床症状の重症度や症状発現と TNSALP 遺伝子異常との明確な相関関係は、認められない^{3), 8)}。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、大藺らの厚生労働省研究班の報告⁵⁾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^{5), 6)}。

標準的治療

低ホスファターゼ症の標準的治療は、国内⁵⁾（表 2.7.3.1.1-1）および海外⁶⁾とも同様であり、対症療法として、呼吸不全に対しては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しては低カルシウムミルクでの栄養管理、ビタミン B₆ 依存性痙攣に対するビタミン B₆ 投与などが行われる。

疾患の分類

表 2.7.3.1.1-1 の疾患分類に示したように、国内外とも同様である^{5), 6)}。

患者数

本邦では、15 万出生に 1 人の発生で、総数は 100 例から 200 例と推定されている⁵⁾。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られている⁹⁾。海外では、10 万人に 1 人と推定されているが、総数は不明とされている^{10), 11), 12)}。

2.7.3.1.2 化学名及び化学構造

ALXN1215 は、Enobia Pharma 社によって開発された TNSALP の骨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██年██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、ヒト TNSALP の触媒領域 (Swiss-Prot、P05186)、ヒト免疫グロブリン (Ig) の G1 Fc 領域 (Swiss-Prot、P01857) (精製を促進するため) 及び骨の標的化に用いるデカ-アスパラギン酸ペプチド領域で構成される、726 個のアミノ酸からなる可溶性糖蛋白質である ^{13), 14)}。ALXN1215 は、細胞内での折り畳み、局在化、ジスフィルド架橋及び 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に発現させた蛋白質である。

2.7.3.1.3 ALXN1215 開発プログラムの概要

ALXN1215 は、欧州連合 (EU)、米国、スイス及びオーストラリア等の国々で希少疾病用医薬品の指定を受けている。なお、本邦でも平成 26 年 8 月 21 日に希少疾病医薬品に指定された。以下の各項で現在までに実施された臨床試験 (主要試験及び補足試験) について記載する (2.7.3.1.3.1 項)。評価項目の選択を含む試験デザインの根拠についても考察する (2.7.3.1.3.2 項)。

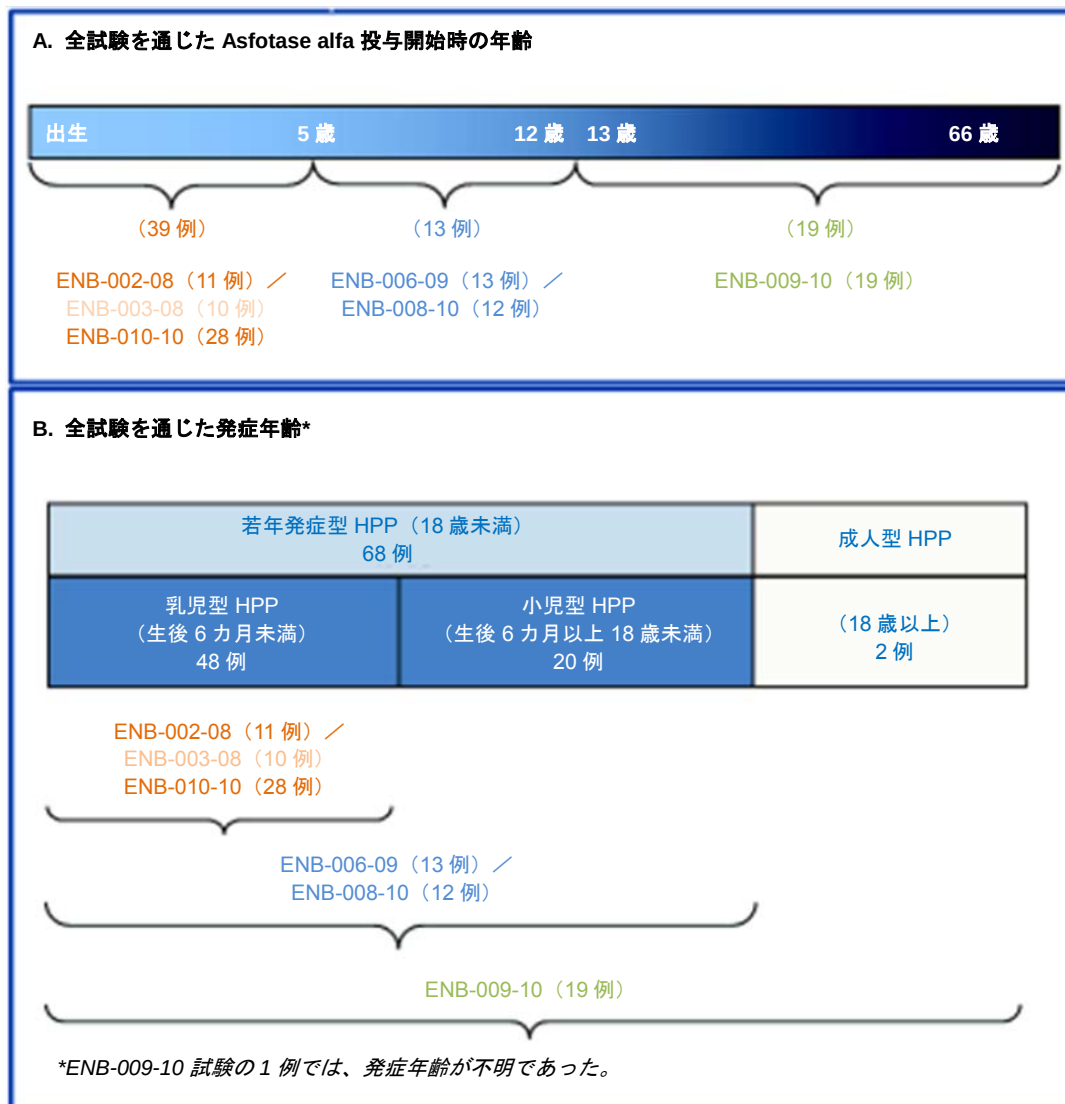
2.7.3.1.3.1 臨床試験

HPP 患者におけるアンメットメディカルニーズに対応するため、Alexion 社は、全年齢の患者と、若年発症型 HPP と成人型 HPP の部分集団を対象に、ALXN1215 の有効性及び安全性試験 6 試験を実施した (図 2.7.3.1.3.1-1)。

- 非盲検の主要臨床試験である ENB-002-08 試験とその継続試験である ENB-003-08 試験 (実施中) では、生後 6 カ月未満 (乳児型部分集団) で発症した 3 歳以下の小児患者を組み入れた。
- 非盲検の主要臨床試験である ENB-010-10 試験 (実施中) では、生後 6 カ月未満 (乳児型部分集団) で発症した 5 歳以下の小児患者を組み入れた。
- 非盲検の主要臨床試験である ENB-006-09 試験とその継続試験である ENB-008-10 (実施中) では、生後 6 カ月以上で発症した 5～12 歳の小児患者 (乳児期及び小児型部分集団) を組み入れた。
- また、非盲検対照補足臨床試験である ENB-009-10 試験 (実施中) では、発症時の年齢 (小児型及び成人型) にかかわらず、小児及び成人患者 (13～66 歳) を組み入れた。

これらの介入試験に加えて、周産期型／乳児型 HPP 患者の自然経過を検討したレトロスペクティブ国際共同観察試験 (ENB-011-010) が完了している。早期死亡リスクのある ALXN1215 投与例 (ENB-002-08/ENB-003-08 試験及び ENB-010-10 試験) で得られた生存期間又は侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間との比較のため、本試験で得られた既存対照データを用いた。

図 2.7.3.1.3.1-1 投与開始時年齢別及び発症時年齢別の ALXN1215 プログラム



略語：HPP = 低ホスファターゼ症

A 図：濃青色のグラフで示す通り、ALXN1215 投与開始時の年齢は試験によって異なっていた。B 図：若年発症型 HPP 患者の症状発現年齢は、ENB-002-08/ENB-003-08 試験及び ENB-010-10 試験（橙色）ではすべて生後 6 カ月未満（乳児型）であったが、ENB-006-09/ENB-008-10 試験（青色）では 18 歳未満（乳児型及び小児型）であった。ENB-009-10 試験（緑色）では、HPP の発症年齢によって登録を制限せず、若年発症型 HPP 患者及び成人型 HPP 患者を組入れた。

HPP の成人患者 6 例を対象に第 1 相試験（ENB-001-08）を行い、ALXN1215 の安全性及び忍容性を評価した。表 2.7.3.1.3.1-1 に ALXN1215 の全臨床試験の概要表を示し、表 2.7.3.1.3.1-2 に完了した乳児型 HPP 患者の自然経過のレトロスペクティブ試験について示した。

表 2.7.3.1.3.1-1 終了又は実施中の ALXN1215 の臨床試験

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	多施設共同、国際共同、非盲検、用量漸増、安全性及び有効性、PK、PD	多施設共同、国際共同、非盲検、単群割付け、安全性及び有効性、PK、継続試験あり	多施設共同、国際共同、非盲検、安全性及び有効性、PK	多施設共同、国際共同、非盲検、用量比較、並行割付け、既存対照、安全性及び有効性、PK、PD、継続試験あり	無作為化、多施設共同、国際共同、非盲検、用量設定、同時対照、安全性及び有効性、PK
国名	カナダ、米国	カナダ、UAE、UK、米国	カナダ、ドイツ、日本、台湾、トルコ、米国	カナダ、米国	カナダ、米国
試験実施状況	完了	完了／実施中	現在登録中で実施中	完了／実施中	実施中
登録例数	6	11/10	28 ^d	13/12	19
完了例数 e	6	10/9 ^e	25 ^{e,f}	12/12 ^e	18 ^e
Tourokuzinenrei	24～58 歳	0.5～35 カ月	0～72 カ月	6～12 歳	13～66 歳
疾患発症時年齢（HPP の最初の徴候及び／又は症状が発現した年齢）別患者数					
若年発症型	4 a	11	28	13	16
乳児型（生後 6 カ月未満）	1	11	28	5	4
Tourokuzinenrei	3	0	0	8	12
成人型（18 歳以上）	0	0	0	0	2
発症年齢不明	2	0	0	0	1
総括的有效性解析の対象か否か	対象ではない	対象である	対象である	対象である	対象である
投与方法	コホート 1：3 mg/kg を単回静脈内投与後、1 mg/kg を週 1 回 3 週間皮下投与				

2.7.3 臨床的有効性

ALXN1215

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
	コホート 2 : 3 mg/kg を単回静脈内投与後、2 mg/kg を週 1 回 3 週間皮下投与	2 mg/kg を単回静脈内投与後、1 mg/kg を週 3 回皮下投与し、治験実施計画書に従って用量調節を行う	2 mg/kg を週 3 回又は 1 mg/kg を週 6 回皮下投与し、治験実施計画書に従って用量調節を行う	2 mg/kg を週 3 回皮下投与又は 3 mg/kg を週 3 回皮下投与し、治験実施計画書に従って用量調節を行う／1 mg/kg を週 3 回皮下投与し、その後 2 mg/kg の週 3 回皮下投与へ変更、あるいは 1 mg/kg を週 6 回皮下投与し、治験実施計画書に従って用量調節を行う	投与せず（対照）、あるいは 0.3 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与又は 0.5 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与 継続期 1 : Week 24 から 0.5 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与 継続期 2 : 1.0 mg/kg を週 6 回皮下投与
CSR の解析カットオフ日	NA	20 年 月 日	20 年 月 日	20 年 月 日	20 年 月 日
総括的解析の解析カットオフ日	NA	20 年 月 日	20 年 月 日	20 年 月 日	20 年 月 日

略語：CSR = 治験総括報告書、HPP = 低ホスファターゼ症、NA = 該当せず、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、UAE = アラブ首長国連邦、UK = 英国

^a ENB-001-08 試験は有効性及び安全性の併合解析の対象とせず、当該試験の結果については別途考察する。ENB-001-08 試験に登録された患者 6 例中 4 例は ENB-009-10 試験にも登録された。

^b ENB-003-08 試験は ENB-002-08 試験の継続試験である。主試験から継続試験に移行した患者は、1 回のみカウントした。

^c ENB-008-10 試験は ENB-006-09 試験の継続試験である。主試験から継続試験に移行した患者は、1 回のみカウントした。

^d ENB-010-10 試験は患者の登録中である。

^e 実施中の試験については、完了例数は、総括的解析の解析カットオフ日の時点で ALXN1215 の投与を継続していた患者数を反映している。

^f 総括的解析の解析カットオフ日の時点で、ENB-010-10 試験において、治療下で発現した死亡が 3 件報告されている。その他、同意したがスクリーニングされず、したがって投与されなかった患者 1 例の死亡が認められた（解析カットオフ日以降）（ENB-010-10 試験における最新の死亡状況については 2.7.4.7.1 を参照のこと）。注：実施中の試験については、完了例数は、総括的解析の解析カットオフ日の時点で ALXN1215 の投与を継続していた患者数を反映している。

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 2.7.3.1.3.1-2 若年発症型 HPP 患者（周産期型／乳児型部分集団）の自然経過に関するレトロスペクティブ観察試験（終了）

項目	ENB-011-10
試験デザイン	重度の周産期／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、カルテレビュー試験
国名	オーストラリア、カナダ、ドイツ、スイス、スペイン、台湾、米国
試験実施状況	完了
登録例数	48
完了例数	48
登録時年齢	無制限
周産期／乳児期（生後 6 カ月未満）	48
小児期（生後 6 カ月以上 18 歳未満）	0
データ抽出対象とした年齢の範囲	生後 5 年まで

略語：HPP = 低ホスファターゼ症、NA = 該当せず

出典：[ENB-011-10 CSR](#)

2.7.3.1.3.2 試験デザインの根拠

2.7.3.1.3.2.1 非盲検デザイン

ALXN1215 の試験はすべて非盲検とした。アンメットメディカルニーズが極めて高いこと、深刻な病的状態及び死亡リスクがあること、回復不能な障害を発症する可能性があること、その他に根本的治療法がないことを考慮し、乳児及び小児を対象とした試験では、プラセボ及び実薬対照を採用しなかった。ただし、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、特定の評価項目の評価に既存対照を用いた。

- ENB-011-10 試験は重度の周産期／乳児型 HPP 患者の自然経過に関するレトロスペクティブな非介入疫学臨床試験である。周産期／乳児型 HPP を有し、条件を満たした 5 歳以下の小児患者の医療記録からデータを抽出し、ENB-002-08/ENB-003-08 試験及び ENB-010-10 試験の生存解析における非同時対照群として使用した。
- ENB-006-09/ENB-008-10 試験では、くる病重症度スコアの確認に使用可能な骨格の X 線画像所見が入手が可能だった既存対照患者を組入れた。

なお、対象患者の年齢がより高い ENB-009-10 試験では、最初の 24 週間は並行群として非治療対照群を設定した。24 週の時点で、対照群の患者に ALXN1215 の投与を開始し、試験期間中は投与を継続した。

2.7.3.1.3.2.2 投与量

ALXN1215 の投与量として、6～9 mg/kg/週の分割皮下投与が最も多く用いられた。臨床試験で用いた投与量は、Akp2^{-/-}マウスを用いた 2～6 週間の非臨床薬力学試験、ラット及びサル毒性試験（申請資料 2.6 項に記載）、並びに成人の 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）に基づいて選択された。若年発症型 HPP 患者に対する適切な投与量を確認するため、複数のパラメータを評価し、反応に対する薬物動態的曝露量の（PK-PD）モデリングによる併合解析を行った。このモデリングによる解析の結果から、ほとんどの患者にほぼ最大の効果が認められる最低用量として、ALXN1215 6 mg/kg/週の投与が適切であると判明した。投与量に関する臨床情報については、本文書の 2.7.3.4 項及び臨床薬理の概要（2.7.2 項参照）で考察する。

2.7.3.1.3.2.3 有効性の評価項目及び測定項目

ALXN1215 の有効性の評価は、HPP の病態生理を反映した相互に関連する一連の評価項目を通じて行い、また若年発症型 HPP 患者の機能的な生活状態に関わる臨床的に重要な複数の疾患パラメータを総合して判定した（図 2.7.3.1.3.2.3-1）。HPP の臨床的症状は TNSALP 活性の一次欠損によって生じる。この欠損は、生化学的、構造的及び機能的レベルで連鎖的な異常を引き起こし、それらのすべてがさまざまな影響を及ぼして病的状態及び死亡に至る。図 2.7.3.1.3.2.3-1 に、疾患に関する一連の因果関係を示す。図上部の矢印は、左の根本原因から右に向かって進行し、臨床的影響がより蓄積することを表している。ALXN1215 による TNSALP 活性の補充は、根本原因である TNSALP の欠損に対し効果を示し、蓄積した臨床的異常を段階的に正常化する。この正常化は時間依存的であり、TNSALP の欠損に直接影響される異常は、続発症カスケードの矢印下流に位置する高次の異常よりも速やかに正常化する。TNSALP の薬物動態特性から予測されるように、臨床試験において、TNSALP 活性の正常化は ALXN1215 治療の開始直後に認められている。基質正常化の時間的経過を 2.7.2 項及び ENB-001-08 CSR に示す。PPi は ALXN1215 治療開始後の

早期 Day 8 に正常化し、週 1 回の皮下投与によって正常範囲内に維持された。PLP はベースライン及び Day 25 に測定し、Day 25 までに PLP 値は正常化した。

生化学的な正常化の結果として、DEXA、骨生検及び骨 X 線画像によって骨石灰化を測定した場合に改善が予測される。放射線曝露及び侵襲的処置を最小限に抑えるため、これらの評価はベースライン後に 1 回に限定して実施した。腸骨稜生検の侵襲的な特性を考慮し、Week 24 に組織形態計測サンプルを 1 個だけ採取した。その結果、Week 24 までにオステオイド幅及びオステオイド量はいずれも有意に減少した。Week 24 を初回として、以後 6 カ月ごとに長期間にわたって DEXA を評価したところ、骨密度の回復は生化学的パラメータよりも遅かったが、初回(Week 24)の評価で有意な改善が認められ、その後、Week 96 までの各時点において正常化の進展が認められた(表 2.7.3.3.1.2.2.1-1)。同様に、X 線画像所見に基づいて RGI-C 及び RSS を評価すると、初回(Week 12)の評価時点までに改善を示したうえで、Week 24 までさらなる改善が認められ、この改善は本試験全体を通じて維持された。

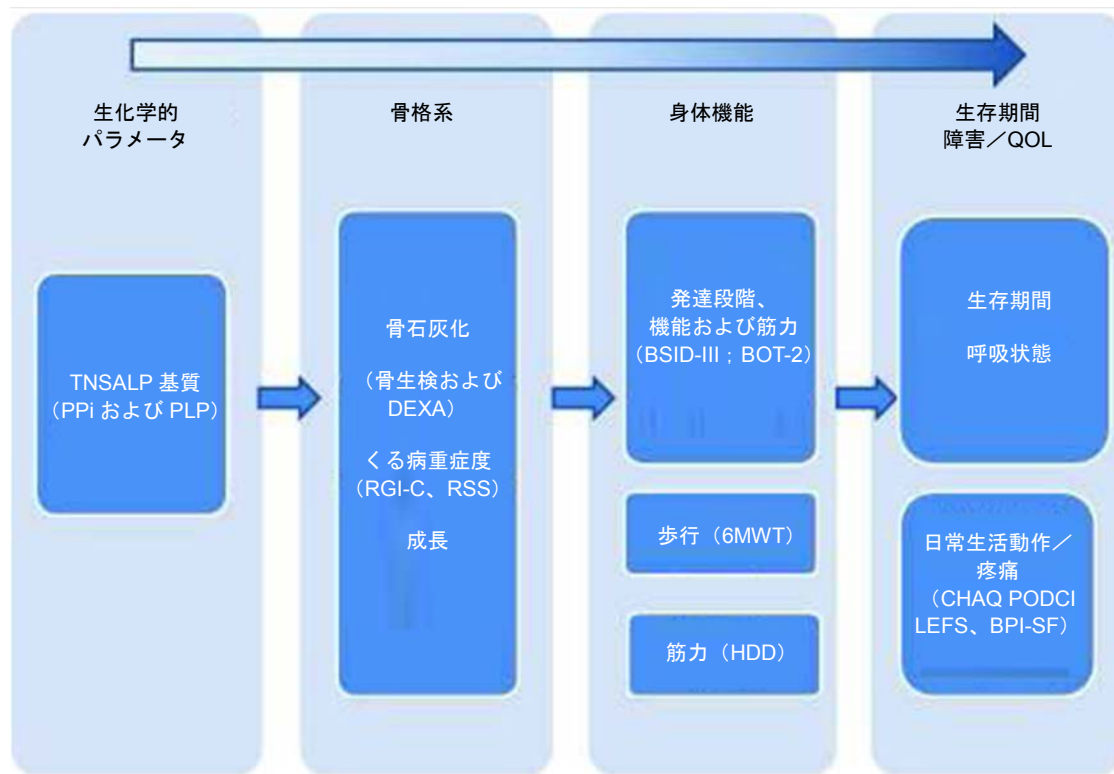
骨石灰化の改善は成長の正常化をもたらす。成長には骨構造の局所的な改善から全体構造の一般的な改善への転換が必要であるため、成長の正常化にはより長い期間を要すると予測される。身長 Z スコアは Week 48 に有意な改善を示し始めた。Week 216 の最終評価時点まで継続して効果の増加が認められた。

運動機能的能力は成長と同様に矢印下流の評価項目であり、複数の身体的要素にわたる改善が一体化した結果として認められる。したがって、改善の発現には一部の上流の評価項目よりも長い期間を要する。BOT-2 の改善は早ければ Week 12 に認められ、その後の時点でも追加的な改善が認められた。持続的な改善は Week 168 において認められた。同じように、CHAQ の改善は Week 12 から Week 96 まで継続的に認められ、Week 96 において障害スコアの中央値が 0 に達した。

投与開始時に生後 1 日～66 歳であった若年発症型 HPP 患者を対象に、HPP の広範囲にわたる重篤な合併症に関する評価項目を評価することにより、これらの臨床データから、ALXN1215 は死亡リスクの高い患者の生存率を改善するのみならず、生化学的な重度の異常、骨石灰化障害、骨構造異常及び成長遅延を改善し、これらの改善は、若年発症型 HPP の症状発現年齢に関わらず、臨床的に意味のある身体機能、並びに障害/QOL の改善をもたらすことが示される。

検討した各年齢及び基礎的な疾患病理全体を通じて、各試験(既存対照試験である ENB-011-10 試験を含む)で用いた重要な評価指標を表 2.7.3.1.3.2.3-1 に示す。主な評価指標の概要を 2.7.3.1.3.2.4 項に示す。また、これらの評価指標及び HPP における ALXN1215 の有効性評価に用いたその他の手法に関するより詳細な情報については、モジュール 5 に示す各試験総括報告書に記載する。

図 2.7.3.1.3.2.3-1 若年発症型 HPP 患者を対象とした臨床試験で用いた相互に関連した評価項目



略語：6MWT = 6 分間歩行試験；BOT-2 = Bruininks-Oseretsky 運動技能検査第 2 版；BPI-SF = 簡易疼痛質問票；BSID-III= Bayley Scales of Infant and Toddler Development；CHAQ = 小児健康評価質問票；DEXA= 二重エネルギー X 線吸収測定法；HHD = 握力測定；HPP = 低ホスファターゼ症；LEFS = 下肢機能評価尺度；PODCI= 小児転帰調査指標；PLP= ピリドキサル-5'-リン酸；PPi = 無機ピロリン酸；QOL = 生活の質；RGI-C = X 線画像所見による変化の全般的印象；RSS = くる病重症度スコア；

注：骨生検、DEXA 並びに障害及び QOL の評価は ENB-006-09/ENB-008-10 試験及び ENB-009-10 試験（すなわち、5 歳以上の患者）で実施した。

表 2.7.3.1.3.2.3-1 全試験を通じた主要有効性評価項目の症状発現時年齢別及び治療別の要約—全投与例（71 例）

	試験						
	ENB-002-08/ ENB-003-08 ^a	ENB-010-10	ENB-006-09/ENB-008-10		ENB-009-10		
治験実施計画書に規定された組入れ時の年齢	5 歳以下		5～12 歳		13～65 歳 ^b		
HPP 発症	若年発症型 HPP						成人期/不明 ^c
	乳児型 11 例	乳児型 28 例	乳児型 5 例	小児型 8 例	乳児型 4 例	小児型 12 例	
組入れ患者数							
TNSALP 基質							
PPi 及び PLP	X	X	X	X	X	X	X
骨格評価							
骨生検に基づくオステオイド幅及びオステオイド量	---	---	X	X	X	X	X
骨塩量／密度（DEXA）	---	---	X	X	X	X	X
骨格 X 線画像所見に基づくくる病重症度（RGI-C 及び RSS）	X	X	X	X	X	X	---
成長：体長／身長及び体重	X	X	X	X	X	X	---
身体機能、歩行及び筋力							
歩行能力（6MWT）	---	---	X	X	X	X	X
身体機能（BSID-III）	X	X	---	---	---	---	---
身体機能（BOT-2）	X	X	X	X	X	X	X
筋力（HDD）	---	---	X	X	X	X	X
生存期間、障害及び QOL							
全生存期間	X	X	---	---	---	---	---
侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間	X	X	---	---	---	---	---
呼吸補助の必要性	X	X	---	---	---	---	---
障害及び疼痛（CHAQ、POSNA PODCI）	---	---	X	X	---	---	---

2.7.3 臨床的有効性

ALXN1215

	試験						
	ENB-002-08/ ENB-003-08 ^a	ENB-010-10	ENB-006-09/ENB-008-10		ENB-009-10		
治験実施計画書に規定された組入れ時の年齢	5 歳以下		5～12 歳		13～65 歳 ^b		
HPP 発症	若年発症型 HPP						
組入れ患者数	乳児型 11 例	乳児型 28 例	乳児型 5 例	小児型 8 例	乳児型 4 例	小児型 12 例	成人期/不明 ^c 3 例
障害及び疼痛（LEFS、BPI-SF）	---	---			X	X	X

略語：6MWT = 6 分間歩行試験；BPI-SF = 簡易疼痛質問票；BSID-III = Bayley 乳幼児発達尺度第 3 版；BOT-2 = Bruininks-Oseretsky 運動技能検査第 2 版；CHAQ = 小児健康評価質問票；DEXA = 二重エネルギー X 線吸収測定法；HHD = 握力測定；HPP = 低ホスファターゼ症；LEFS = 下肢機能評価尺度；POSNA PODCI = 北米小児整形外科学会議 小児転帰調査指標 PPI = 無機ピロリン酸；PLP = ピリドキサル-5'-リン酸；QOL = 生活の質；RGI-C = X 線画像所見による変化の全般的印象；RSS = くる病重症度スコア；TNSALP = 組織非特異型アルカリホスファターゼ

^a ENB-002-08 試験では、登録時の年齢は 3 歳以下であった。

^b ENB-009-10 試験の 1 例は登録時に 66 歳であった。

^c ENB-009-10 試験の患者 009-XXXXXXXXXX の症状発現年齢は不明であったため、当該被験者の HPP 表現型は確認できなかった。当該被験者の ALXN1215 投与開始時の年齢は 64 歳であった。

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

2.7.3.1.3.2.4 ALXN1215 の有効性評価に用いた主な評価指標

低ホスファターゼ症の生化学的基質の評価

ベースライン及び特定の試験来院時に、血漿中 PPi 及び PLP 濃度測定用血液試料を採取し、これら既知の TNSALP 基質に対する ALXN1215 の作用を評価した（方法に関する詳細は 2.7.1 項を参照のこと）。

骨格評価

骨石灰化

骨生検は侵襲的であり、痛みを伴うことが考えられる処置であり、DEXA は放射線曝露を必要とすることから、非常に若い患者においてこの評価項目は不適當であると判断した。ALXN1215 の骨石灰化に対する効果を検討するため、ENB-006-09/ENB-008-10 試験及び ENB-009-10 試験の 5 歳以上の患者に骨生検と DEXA を実施した。

腸骨稜の生検

ENB-006-09/ENB-008-10 試験及び ENB-009-10 試験のスクリーニング時／ベースライン並びに Week 24 又は Week 48 に腸骨稜生検を行い、非石灰化骨基質量（オステオイド量及びオステオイド面積）を測定した。ベースラインにおける骨生検の結果を用いて、投与開始前の HPP による石灰化障害の組織学的程度を含め、骨の構造及び組成を分析した。その後、これらの結果を ALXN1215 投与の Week 24 又は Week 48 の組織学的結果（オステオイド幅及びオステオイド量）と比較した。また、HPP 患者の組織形態計測値を、可能な限り同じ範囲の年齢の健常被験者集団で得られた値と比較した^{15), 16)}。

二重エネルギー X 線吸収測定法 (DEXA) を用いた骨塩密度評価

二重エネルギー X 線吸収測定法 (DEXA) は、骨格のミネラル含有量測定法として実地臨床で広く使用されている。ENB-006-09/ENB-008-10 試験及び ENB-009-10 試験では、ベースラインと ALXN1215 投与中の試験ごとに異なる様々な時点で、大腿骨頸部、腰椎及び全身の骨塩量 (BMC) 及び骨塩密度を DEXA により測定した。

くる病重症度

HPP を有する乳児及び小児では、骨基質の石灰化障害は、O 脚又は X 脚、骨端線の拡大による手関節、膝関節及び足関節の腫大、肋骨軟骨接合部の念珠様変化などのくる病として発現する。HPP 患者で典型的に認められる成長障害及び機能障害の根底にある上記の骨格異常に及ぼす HPP の影響を客観的に測定するため、成長板閉鎖前の全小児患者から、ALXN1215 の投与開始前に得られた骨格 X 線像と、ベースライン後に得られた骨格 X 線像を比較した。

X 線画像所見による変化の全般的印象

投与開始前及び投与開始後に撮影した胸部、両手関節及び両膝関節（試験により異なる）の骨格 X 線像を 3 名の独立した放射線医（トレーニング及び経験により適格性を確認）が比較した。放射線医は、いずれの X 線画像所見がベースラインで撮影されたものかを知らされたが、ベースライン後の画像取得時点及びその他の患者情報に対しては盲検下に置かれた。また、各放射線医に対して、治験依頼者が開発した X 線画像所見による変化の全般的改善度変化尺度 (RGI-C) と

呼ばれる 7 点評価尺度を用いて、くる病におけるベースラインからの変化を評価するよう依頼した。評価する項目は、成長板のくる病所見及び骨形態の判定などとした。各患者に対して、この手順を各時点で繰り返した。以下に示す通り、RGI-C スコアは-3～+3 であった。

- -3 = 重度の悪化（極めて大きく悪化、すなわち、HPP によるくる病の一層の悪化）
- -2 = 中程度の悪化（大きく悪化、すなわち、HPP によるくる病の中程度の悪化）
- -1 = わずかな悪化（わずかに悪化、すなわち、HPP によるくる病のわずかな悪化）
- 0 = 変化なし（不変）
- +1 = わずかな改善（わずかに改善、すなわち、HPP によるくる病がわずかに改善）
- +2 = かなりの改善（大幅に改善、すなわち、HPP によるくる病のかなりの改善）
- +3 = 完全な又は完全に近い改善（極めて大幅に改善、すなわち、HPP によるくる病の完全な又は完全に近い改善）

ベースライン後の各時点における各患者の RGI-C スコアは、3 名の評価者の平均スコアとした。

くる病重症度スコア (RSS)

手関節及び膝関節の経時的な X 線画像所見について、くる病重症度スコア (RSS) を用いたくる病の重症度評価も実施した。本尺度は、骨幹端の毛羽立ち及び杯状変化の程度、並びに罹患した成長板の割合に基づき、手関節及び膝関節における栄養性くる病の重症度を評価するため過去に開発されたものである¹⁷⁾。RSS の最大合計スコアは 10 点であり、手関節の最大スコアが 4 点、膝関節の最大スコアが 6 点である。スコアが 10 点であれば重度のくる病を示し、スコアが 0 点であればくる病ではないことを示す。評価時点及びその他すべての患者情報に対して盲検下に置かれた 1 名の独立した専門評価者が全患者の X 線画像を読影し、RSS 評価を実施した。

成長

乳児及び小児（18 歳未満）の体長／身長及び体重を定期的に記録し、米国疾病管理センター (CDC) の成長曲線及び評価方法に基づいて、観測値に Z スコアを割付けた¹⁸⁾。小児の身長はスタジオメータを用いて測定した。

身体機能、歩行及び筋力の評価

全試験を通じて広範な年齢層の患者が登録されたことから、年齢に応じた測定法を用いて、身体機能及び筋力に及ぼす ALXN1215 の効果を評価した。

Bayley 乳幼児発達尺度第 3 版 (BSID-III)

Bayley 乳幼児発達尺度第 3 版 (BSID-III) は、乳幼児における機能発達の評価に広く使用され、十分にバリデートされた指標である¹⁹⁾。本尺度は 5 つの下位尺度からなり、生後 1～42 カ月の障害児及び健常児を対象として開発（基準設定及びバリデート）された。各尺度は年齢に応じたさまざまな評価によって構成される。5 歳未満の患者を対象とした試験（すなわち ENB-002-08/ENB-003-08 試験及び ENB-010-10 試験）では、治験実施施設において、訓練を受け資格を有する試験スタッフが BSID-III を実施した。分析は、粗大運動、微細運動及び認知の検査といった、HPP によって最も影響を受ける機能を評価する検査を中心に行った。

- 粗大運動の検査項目は、直立して頭をコントロールする、側位から仰臥位への回転、補助なしで座り物を持つ、足踏み動作をする、体重を支える、補助なしでしゃがむ、協調して走るなどとした。
- 微細運動の検査項目は、目でリングを追う、スプーン又はブロックを中央の線まで運ぶ、コップを手で持ち上げる、ブロックで電車をつくる、紙をはさみで切る、線の上を切る、丸の形に切るなどとした。
- 認知検査の項目は、物の3秒間の認知、物体間の区別、自らの手の観察、ブロックを持ち上げる、隠した物を見つける、物の分類などとした。認知尺度は、小児がどの様に思考、反応し、周囲の状況を探るかを評価する項目によって構成される。評価項目は患者の年齢によって異なる。例えば、乳児の場合、新しい物に対する興味や見慣れた物及び見慣れない物に対する注意を測定する項目を評価する。幼児では、新しい玩具及び経験に対する探索方法、問題解決の方法、並びにパズルを解く能力を調査する項目を評価する。就学前児童では、ブロックを組み立てる、色を合わせる、数を数える、及びより複雑なパズルを解くといった、いわゆる「ごっこ遊び」や活動を測定する項目を評価する。詳細については参考文献 11 を参照のこと。注：HPP は通常、認知障害を伴わないため、認知下位尺度の結果については本文書では考察しない（ただし、個々の CSR で考察する）

各検査では、生スコア、尺度化スコア、複合スコア（尺度化スコアの合計）、%ランクスコア、年齢相当スコア及び成長スコアを記録した。なお、年齢相当スコアとは、患者が所定の尺度で示した生スコアを健常児が通常達成する平均年齢を示す（例えば、粗大運動検査での生スコアが 44 である場合、健常児がこのスコアを達成する平均年齢は 13 カ月であることから、年齢相当スコアは 13 カ月となる）。一方、尺度化スコアは 1~19 の範囲（平均値は 10、標準偏差（SD）は 3）であり、健康な同年齢児と比較した患者の機能を示す。

Bruininks-Oseretsky 運動技能検査第 2 版 (BOT-2)

Bruininks-Oseretsky 運動技能検査第 2 版 (BOT-2) は運動技能の検査として広く使用され、標準化された検査であり、4~21 歳の健常並びに中程度の障害を有する小児~若年者を対象に、様々な能力を測定することを目的とし、注意を惹きつける目標志向活動を採用している²⁰⁾。本検査は、米国 38 州 1,520 名の基準サンプルに基づいており、精神測定学的特徴が強い。ALXN1215 投与試験では、治験実施施設で、訓練を受け資格を有する試験スタッフが BOT-2 を実施した。分析は、走る速度や敏捷性の検査、筋力検査といった、HPP の影響が最も大きい機能の検査を中心に行った。

- 走る速度及び敏捷性の検査項目は、シャトルラン、平均台上の横歩き、片脚その場跳び、片脚横跳び及び両脚横跳びなどとした。
- 筋力検査項目は、立ち幅跳び、腕立て伏せ（通常／膝付き）、腹筋運動、壁を使った空気椅子及び V 字腹筋運動などとした。

各検査について、合計スコア、尺度化スコア及び年齢相当スコアを記録した。BSID-III と同様、年齢相当スコアは、患者が所定の尺度で示した生スコアを健常児が通常達成する平均年齢を示す。一方、尺度化スコアは健康な同年齢児と比較した患者の機能を示す。BOT-2 尺度化スコアの健常者の平均スコア（SD）は 15（5）である。

6 分間歩行試験 (6MWT)

ALXN1215 が臨床機能に及ぼす影響を評価するため 6 分間歩行試験 (6MWT) を選択した。くる病による変形、筋力低下及び疼痛による歩行障害が HPP の臨床症状のひとつであり、ALXN1215 の骨、下肢力及び疼痛の軽減に対する有益な作用により、歩行運動及び歩行効率に測定可能な改善がもたらされると仮定した。6MWT は実施が容易であり、多様な患者集団で再現性のある結果が得られ、障害を有する幼児でも通常は忍容性が良好である。また、その再現性、判別の妥当性及び変化に対する感度は、Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 患者を含む幼児 (4 歳以上) を対象とした多くの試験で示されており^{21), 22), 23), 24)}、他の条件下の筋骨格系疾患を特徴とする小児に対しても有用性が裏付けられている。

5 歳以上の患者を登録した ALXN1215 の試験 (すなわち、ENB-006-09/ENB-008-10 試験及び ENB-009-10 試験) では、治験薬投与及びあらゆる骨生検評価 (該当する場合) の実施前に、米国胸部学会 (ATS) ガイドライン (2002)²⁵⁾ に従い、訓練を受け資格を有する試験スタッフが 6MWT を実施した。主な測定項目は歩行距離 (単位: m) であった。各患者の 6MWT の観測距離を、基準サンプルで性別、年齢及び身長を一致させた健康者の観測距離に対する割合として示すことにより、6MWT% 予測値を算出した²⁶⁾。

握力測定 (HHD)

筋力は、ロードセルを内蔵し、最大筋力を記録する手持ち式装置を使用する、一般に用いられる筋力尺度である握力測定により評価した²⁷⁾。握力測定には、低コスト、実施が容易、臨床条件に対して調整しやすい等、他の筋力測定方法と比較して潜在的な利点がある。5 歳以上の患者を登録した ALXN1215 の試験 (すなわち、ENB-006-09/ENB-008-10 試験及び ENB-009-10 試験) では、握力、膝の屈筋及び伸筋、並びに股関節の屈筋、伸筋、及び外転筋の各筋群 (両側) の検査を行った。訓練を受け資格を有する試験スタッフが評価を行った。

障害、疼痛、生活の質 (QOL) 及び生存期間の評価

小児健康評価質問票 (CHAQ)

障害及び疼痛の評価のために小児健康評価質問票 (CHAQ) を選択した理由は、本質問票は適用範囲が広く、筋骨格系障害を有する小児患者に対して、もっともよく検討され、バリデートされた尺度のひとつである^{28), 29), 30), 31), 32)}。さらに、筋骨格系障害 (関節炎) を有する小児患者における CHAQ の臨床的に重要な最小変化が報告されている³²⁾。CHAQ の障害指数は 8 つの下位尺度 [着衣、身繕い、立ち上がり (例えば、低い椅子又は床から立ち上がる、ベッドへの出入り)、食事、歩行、手伸ばし行動、把持及び活動] の中に、30 個の評価項目から構成される。障害スコアは 0~3 であり、スコアが高いほど障害が著しいことを示す。障害指数は 8 つの下位尺度のそれぞれの「項目の平均」の平均とした。疼痛 (不快感指数) スコアは 0~100 (視覚アナログ尺度に基づく) であり、スコアが高いほど不快感が大きいことを示す。ENB-006-09/ENB-008-10 試験では、各患者の親/保護者が CHAQ に記入した。

北米小児整形外科学会議の小児転帰データ収集指標 (POSNA PODCI)

PODI は 2~18 歳の小児及び青少年における一般的な健康状態 (特に骨及び筋肉の状態) の評価を目的にデザインされている。尺度として、上肢及び身体機能の評価、移動及び可動性、スポーツ/身体機能及び疼痛/安楽、並びにこれらの各尺度の「項目の平均」値の平均値から成る全般

機能尺度がある。標準化スコアは 0～100 であり、スコアが低いほど障害が著しいことを示す。CHAQ と同様、PODCI もバリデートされた指標³³⁾であり、小児患者における臨床的に意義のある最小変化量 (MCID) 値が報告されていることから選択された³⁴⁾。HPP 患者では身体的制約があることが多いため、移動及び可動性尺度 (ベッドや浴槽から出るといった動作を評価する) 及びスポーツ／身体機能尺度 (自転車に乗る、ハイキングをする、他者とピックアップスポーツやゲームをするなどの活動への参加を評価する) については、特別な注意を払った。ENB-006-09/ENB-008-10 試験では、登録時年齢が 10 歳以下の小児の場合、親又は法定代理人が小児版患者向け質問票に記入し、11 歳以上の患者は青少年向け自己報告用質問票に自ら記入した。結果の解析は、親の報告による評価に基づいて行った。

下肢機能評価尺度 (LEFS)

LEFS は、下肢の機能障害の評価を目的にデザインされた自己報告式尺度である。LEFS は多様な医学的及び整形外科的条件下でバリデートされ、過去に MCID も規定されている³⁵⁾。合計スコアは 0～80 であり、スコアが高いほど下肢の機能点が良好であることを示す。治験薬投与及び骨生検手順 (該当する場合) の実施前に、訓練を受け資格を有する試験スタッフがインタビュー形式で本評価を行った。

簡易疼痛質問票 (BPI-SF)

BPI-SF は、疼痛及び疼痛が日常機能に及ぼす影響を評価するようデザインされた、自己報告式質問票である³⁶⁾。本質問法は、質問票の実施前 24 時間における疼痛の程度 (4 項目) 及び疼痛による干渉 (7 項目) を評価する数値化尺度を用いた 11 項目からなる。疼痛スコアが低いほど、疼痛が少ないことを示す。治験薬投与及び骨生検手順 (該当する場合) の実施前に、訓練を受け資格を有する試験スタッフが改変版 BPI-SF を実施した。

全生存期間及び侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間の評価

早期死亡のリスクが高い乳児型 HPP 患者を対象に、ALXN1215 が生存期間 (全生存期間及び侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間) に及ぼす影響について、比較可能な非治療の既存対照患者群から得られたデータと比較し、検討した。ALXN1215 投与例には、ENB-002-08/ENB-003-08 試験及び ENB-010-10 試験に組入れられた患者を含めた。非治療の非同時既存対照患者は、周産期型／乳児型 HPP 患者の自然経過に関するレトロスペクティブ国際共同観察試験 (ENB-011-10 試験) の患者とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本申請に用いた有効性データが得られたすべての試験の一覧を表 2.7.3.1.3.1-1 及び表 2.7.3.1.3.1-2 に示し、その要約を 2.7.3.2.1 項 (乳児型 HPP を有する 5 歳以下の患者を対象とした試験)、2.7.3.2.2 項 (乳児型及び小児型の 12 歳以下の患者を対象とした試験)、2.7.3.2.3 項 (HPP の形態を問わず、12 歳超の患者を対象とした試験) 及び 2.7.3.2.4 項 (重症の周産期型／乳児型 HPP 患者の自然経過観察試験) に示した。要約として、各試験のデザイン及び有効性の結果の概要を示す。各試験のより総合的な情報は、モジュール 5 に示す該当する CSR を参照のこと。第 1 相試験である ENB-001-08 試験について、付録 2.7.3.6-1 に示した。

前述の通り、ALXN1215 開発プログラムを構成する各試験では、様々な年齢の患者を組入れた。

- 主要非盲検臨床試験である ENB-002-08 試験とその継続試験である ENB-003-08（実施中）では、生後 6 カ月未満に症状を発現した 3 歳以下の若年発症患者（乳児型部分集団）を組入れた。
- 主要非盲検臨床試験である ENB-010-10 試験（実施中）では、生後 6 カ月未満に症状を発現した 5 歳以下の小児患者（乳児型部分集団）を組入れた。
- 主要非盲検臨床試験である ENB-006-09 試験とその継続試験である ENB-008-10（実施中）では、生後 6 カ月以上に症状を発現した 5～12 歳の小児患者（乳児型及び小児型部分集団）を組入れた。
- 非盲検臨床試験である ENB-009-10 試験（実施中）では、症状発現時の年齢にかかわらず、青少年患者及び成人患者（13～66 歳）を組入れた（若年発症型及び成人型 HPP）。
- HPP 患者の自然経過観察試験である ENB-011-10 試験では、5 歳までのデータ抽出が可能で、死亡リスクの高い乳児型 HPP 患者を組入れた。

自然経過試験を例外として、各試験の主要目的は、HPP 治療における ALXN1215 の安全性及び有効性の評価であった。したがって、標準的な安全性評価（2.7.4 項で考察）に加えて、すべての試験で、図 2.7.3.1.3.2.3-1 に示す HPP の基礎的病態生理を反映した相互依存的な評価項目全体を通じ ALXN1215 の効果を検討した。これら一連の評価は、生化学的活性の標的として骨組織形態計測及び DEXA を用いた骨石灰化の直接評価から始まり、くる病重症度の放射線学的評価及び成長の評価へ続き、年齢に応じた身体機能、歩行及び障害の評価で完了した。

ENB-011-10 試験を除く全試験で、PK/PD 用試料を採取した。これらの解析の結果を個々の試験の CSR に示す。また、投与法を裏付ける PK/PD 関係の確立のために実施した、併合データの母集団薬物動態解析を 2.7.2 項に示す。

ENB-011-10 試験（自然経過のレトロスペクティブ試験）を除くすべての試験が現在実施中であるため、以下に示す個々の試験の要約は、各試験で計画された中間 CSR 解析カットオフ日の時点で得られている全データに基づく（表 2.7.3.2-1）。なお、本文書の 3.2 項、3.3 項及び 3.4 項に示す若年発症型 HPP 患者における症状発現時年齢別の ALXN1215 の有効性解析のまとめは、追加の追跡データを加えられるように、より最近の解析カットオフ日を基準とした。

表 2.7.3.2-1 治験中間報告書及び有効性データの統合解析のカットオフ日

臨床試験番号	解析カットオフ日	
	中間 CSR	有効性データの統合解析
ENB-002-08/ENB-003-08	20 年 月 日	20 年 月 日
ENB-010-10	20 年 月 日	20 年 月 日
ENB-006-09/ENB-008-10	20 年 月 日	20 年 月 日
ENB-009-10	20 年 月 日	20 年 月 日

略語：CSR = 治験総括報告書

2.7.3.2.1 5 歳以下の乳児型低ホスファターゼ症患者を登録した試験

ENB-002-08 試験と継続試験 ENB-003-08（表 2.7.3.2.1-1）は、重度の乳児型 HPP を有する 3 才以下の乳児及び小児に、ALXN1215 を週 3 回皮下投与した時の安全性及び有効性を評価するようデザインされた。ENB-002-08 の結果は、実施中の継続試験である ENB-003-08 試験の中間結果と併合した。

ENB-010-10 試験（表 2.7.3.2.1-2）は乳児型 HPP を有する 5 歳以下の乳児及び小児を対象に、ALXN1215 の有効性、安全性及び薬物動態を評価するようデザインされた、実施中の試験である。

なお、上記 2 試験で早期死亡リスクの上昇が確認された患者部分集合（特定の疾患特性の存在に基づく）を用いて比較解析を行い、2.7.3.3.4.1 項に記載した全生存期間及び侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間に及ぼす ALXN1215 の影響を検討した。

表 2.7.3.2.1-1 ENB-002-08 試験及び延長試験 ENB-003-08：重症の乳児型低ホスファターゼ症患者最大 10 例を対象とする、ALXN1215 の安全性、忍容性及び薬理の多施設共同、非盲検試験

状況：ENB-002-08 は 2008 年 10 月 日に開始され、20 年 月 日に終了した。継続試験 ENB-003-08 は 20 年 月 日に開始され、実施中である。中間 CSR の解析カットオフ日は 20 年 月 日である。中間解析は、ENB-003-08 試験（合計 36 カ月）で 30 カ月を完了した全患者を対象に実施した。
試験デザイン：重度の乳児型 HPP の確定診断がなされ、それ以外は医学的に安定している 36 カ月未満の男女の患者を組入れに適格とした。患者は、子宮内又は生後 6 カ月未満で、HPP の徴候と共に、アルカリホスファターゼ（ALP）値が正常値未満、PLP が正常値超、放射線学的に立証された HPP（例：骨幹端の毛羽立ち及び不整、重度の全身性骨減少症）、くる病様胸部変形及び／又はビタミン B₆ 反応性痙攣、成長障害、並びに 1 つ以上の HPP 関連所見（出生後の非外傷性骨折又は骨折治癒遅延、血清カルシウムの増加、頭囲の成長低下を伴う頭蓋骨癒合症、腎石灰沈着症又は呼吸障害の既往又は現病歴）が認められることとした。
初回投与として ALXN1215 2 mg/kg を静脈内投与（薬物動態データ収集用）し、その後 ALXN1215 1 mg/kg を週 3 回皮下投与した。体重の変化及び／又は安全上の懸念、あるいは有効性の欠如に対する用量調節は、皮下注射 1 回当たり 40 mg まで可能とした。ENB-002-08 を問題なく完了した患者は、ENB-003-08 試験において、ENB-002-08 完了時と同じ用量で ALXN1215 の投与を継続した。くる病重症度、呼吸補助状態、全生存期間、成長（身長及び体重）及び運動機能におけるベースラインからの変化量を検討することにより、有効性を評価した。
主要評価項目：本試験の主要有効性評価項目は、24 週時点での RGI-C スコアであった。
主な副次的有効性評価項目：くる病の重症度における変化量（全時点における 7 点 RGI-C 及び 10 点 RSS）；成長；呼吸補助；全生存期間；骨格発達；粗大運動、微細運動及び認知の発達
ベースライン特性：20 年 月 日の時点で、米国の 6 施設、英国の 2 施設、カナダ及びアラブ首長国連邦（UAE）の各 1 施設（合計 10 施設）で合計 11 例の患者が登録され、全 11 例が ALXN1215 を投与された。10 例が ENB-002-08 試験を完了し、継続試験 ENB-003-08 に登録された。その後 1 例が敗血症で死亡し、残り 9 例がカットオフ日の時点で ALXN1215 の投与を継続していた。 乳児型 HPP の診断と一致して、本試験の患者ではベースラインでの罹病率が高かった。多くの患者が胸部変形（11 例中 6 例、54.5%）、体重増加困難、成長障害及び／又は摂食／嚥下困難の既往（11 例中 10 例、90.9%）、並びに／あるいは呼吸補助を要した既往（11 例中 9 例、81.8%）を有していた。患者の半数以上（11 例中 6 例、54.5%）に骨折の既往があった。ベースラインでの RSS スコア平均値（SD）は 8.25（1.736）であり、重度のくる病が認められた。また、平均体長／身長及び体重は 0 パーセンタイルの範囲であった。疾患が機能性に及ぼす影響は大きく、ほとんどの患者（11 例中 9 例、81.8%）が BSID-III の粗大運動において顕著な運動遅滞を示した [例：粗大運動の尺度化スコアが 1、すなわち、年齢をマッチさせた健常児における平均値（SD）10（3）よりも 3 SD 低い]。

有効性の結果：全 11 例 (100.0%) が最大の解析対象集団 (FAS) 及び安全性解析対象集団に含まれた。ENB-002-08 試験では、主な有効性評価項目とした、Week 24 における RGI-C で測定した骨格 X 線画像所見でのくる病の重症度改善が満たされ、ベースラインからの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。FAS の患者の多く (11 例中 7 例、63.6%) で Week 24 の時点における 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。

主な副次的評価項目は、RGI-C により測定される、くる病重症度のベースラインからベースライン後の全来院時までの変化量であった。RGI-C スコア中央値により、早くも Week 12 においてくる病重症度の改善 (中央値 : 1.17、最小値及び最大値 : -1.00 及び 2.00、P 値 = 0.0313) が示され、この改善は経時的に持続した。Week 48 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。これら 8 例のうち 3 例が最高スコアの 3 に到達した。Week 144 の時点で、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ることが示唆された。

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 1 例は、ENB-002-08/ENB-003-08 試験中いずれの時点においても呼吸補助を必要とせず、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 (O₂)] を必要とした。これら 8 例中 7 例 (87.5%) は、ALXN1215 の投与中に呼吸補助が不要となり、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。1 例は、Week 168 における最終評価の時点で人工呼吸器から離脱し、酸素補充器を装着していた。本試験に組入れられた 11 例中残りの 2 例のうち、1 例は初回静脈内投与後に注射関連反応 (IAR) により投与を中止し、他の 1 例は Week 32 頃に敗血症 (投与との関連なしと判定) により死亡した。ALXN1215 の投与により、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 (すなわち、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。

有効性の結論：概して、ベースラインの X 線画像所見で HPP 関連の骨異常が認められた患者は、ALXN1215 の投与開始後 24~48 週間以内に疾患の臨床症状全体を通じて好ましい変化 (例 : 骨石灰化の改善) を示し、投与期間全体を通じて改善が持続した。ALXN1215 の投与により、くる病、呼吸機能、成長の改善及び臨床的に重要な成長が認められた。現在得られている結果から、乳児型 HPP 患者の治療における ALXN1215 の良好な有効性プロファイルが示されている。

出典 : ENB-002-08/ENB-003-08 CSR

表 2.7.3.2.1-2 ENB-010-10 : 低ホスファターゼ症 (HPP) を有する 5 歳以下の乳児及び小児を対象とする、ALXN1215 の安全性、有効性及び薬物動態の非盲検、多施設、国際共同試験

状況：ENB-010-10 は 2010 年 7 月 ■ 日に開始され、現在も実施中であり、中間 CSR の解析カットオフ日は 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日である。患者の多く (登録例 28 例中 15 例 [53.6%]) が 12 カ月以上投与され、1 例は約 40 カ月投与されていた。1 例は試験登録に同意したが、スクリーニングされず、治験薬を投与されることなく 2 日後に呼吸不全で死亡した。試験中に 3 例が死亡した。1 例は心肺

停止により死亡し、1 例は肺炎で死亡し、3 例目の患者は ALXN1215 を 2 回投与された後、治験薬との因果関係は低いと判定された合併症のために試験を中止し、その後死亡した。解析カットオフ日の時点で、25 例が ALXN1215 の投与を継続していた。

試験デザイン：適格患者は、5 歳以下で、生後 6 カ月未満で HPP の徴候／症状が発現した周産期又は乳児型 HPP を有することと規定した。患者は、1 mg/kg を週 6 回、あるいは 2 mg/kg を週 3 回、合計 6 mg/kg/週を皮下投与された。体重の変化、安全上の懸念、あるいは有効性が認められない場合の用量調節は、皮下注射 1 回当たり 40 mg まで可能とした。

主要評価項目：ベースラインから Week 24 までのくる病重症度（7 点 RGI-C）における変化量また、患者を有効例又は非有効例に分類することにより、主要転帰を検討した。Week 24 における RGI-C スコアが 2 以上の場合に（RGI-C のスコア「2」は、「HPP によるくる病のかんりの改善」に該当する）、患者を「有効例」とみなした。

主な副次的評価項目及び探索的有効性評価項目：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。

ベースライン特性：20 年 月 日現在、28 例が米国、カナダ、ドイツ、トルコ及び日本の 10 施設で登録され、ALXN1215 の投与を受けていた。乳児型 HPP の診断と一致して、ベースライン時患者は重症化していた。初発症状発現時の平均年齢 (SD) は生後 1.31 (1.695) カ月であり、ほとんどの患者は胸部変形 (28 例中 22 例、78.6%)、成長障害／体重増加不良、摂食嚥下困難 (28 例中 25 例、89.3%)、並びに呼吸障害の既往 (28 例中 20 例、71.4%) を有していた。患者の 3 分の 1 以上がベースラインで呼吸補助を必要とし (28 例中 12 例、42.9%)、痙攣発作の既往を有し (28 例中 11 例、39.3%)、4 分の 1 以上が骨折の既往を有し (28 例中 8 例、28.6%) ており、最初の骨折時の平均年齢は生後 16.5 (20.01) カ月であった。ベースラインにおける平均 (SD) RSS は 5.33 (3.402) であり、中等度のくる病を示していた。また、平均体長／身長及び体重は 2 パーセンタイル値未満であった。

有効性の結果：全 28 例 (100%) が、追跡不能となったか又は何らかの理由により試験を中止したかにかかわらず、ALXN1215 治療を受けた全患者からなる FAS に含まれた。一方、FAS の全患者のうち治療に影響を与える可能性のある重大な治験実施計画書違反がなかった患者 24 例が Per Protocol Set (PPS) に含まれた。

Week 24 の時点で、統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるくる病重症度の改善が FAS 及び PPS の両方で認められ、本試験はその主要な有効性評価項目を満たした。Week 24 の RGI-C 中央値 (範囲) は、FAS では 1.67 (−1.67, 3.00 ; $P < 0.0001$)、PPS では 1.83 (−1.67, 3.00 ; $p < 0.0001$) であった (P 値は Wilcoxon signed-rank test に基づく)。主要有効性解析における患者の多く (28 例中 21 例、FAS の 75%) で RGI-C スコアが 1 以上となり、少なくとも「くる病のわずかな治癒」が示された。また、28 例中 4 例 (FAS の 14.3%) ではスコアが 3 となり、「くる病の完全な又は完全に近い治癒」が示された。ALXN1215 を 48 週間投与され、評価可能なデータがある患者では、RGI-C の高スコアが持続した [FAS: 中央値 (範囲) = 2.00 (0.00, 3.00)、 $P < 0.0001$; PPS: 中央値 (範囲) = 2.00 (0.00, 3.00)、 $P = 0.0001$]。Week 48 のデータが得られた 15 例中 14 例 (補完したスコアを除く、93.3%) で、HPP によるくる病のかんりの改善 (RGI-C スコアが 2 以上) が認められ、有効例と判断された。Week 48

で到達された RGT-C スコアは、その後試験期間中を通じて維持された。全体として、RSS スコアのベースラインからの変化量の平均値（中央値）の大きさは、Week 12 の-0.94（-1.00）及び Week 24 の-1.86（-1.00）から Week 48 では-4.46（-4.00）と試験期間全体を通じて増大し、試験の進行に伴って、患者の X 線画像所見によるくる病重症度の低下がみられた。

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、3 例目の患者は Week 24 に酸素補充に移行した。1 例は試験を中止し、その後死亡した。ベースラインで呼吸補助が不要であった 16 例の多く（16 例中 12 例、75%）は試験期間全体を通じて呼吸補助不要の状態が維持された。2 例は一時的に補助を要したが、その後離脱でき、最終評価時には呼吸補助不使用であった。一方、3 例目の患者はベースラインで呼吸窮迫状態であったが、登録時には呼吸補助を使用せず、早期に呼吸補助を開始したものの、Week 60 の来院時まで酸素補充に移行した。1 例は Week 15 から死亡時まで、肺炎のため呼吸補助を要した。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。重要な点として、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。

有効性の結論：ALXN1215 の投与 24 週の時点で、くる病重症度に統計学的に有意な改善が認められ、その後の評価においても、良好な改善が維持され、あるいはさらなる改善が認められた。ALXN1215 の投与中、呼吸機能、成長及び運動機能にも改善が認められた。この結果から、乳児型 HPP 患者の治療における ALXN1215 の良好な有効性プロファイルが示された。

出典：ENB-010-10 CSR

2.7.3.2.2 5～12 歳の若年発症型（乳児型及び小児型を含む）低ホスファターゼ症患者を登録した試験

ENB-006-09 試験とその継続試験 ENB-008-10（表 2.7.3.2.2-1）は、HPP の臨床診断が確定され、くる病又は HPP による骨格異常が認められた 5～12 歳の HPP 患者を対象に、ALXN1215 の有効性、安全性及び PK/PD を評価することを目的にデザインされた。上記試験では、自然経過データベースから既存対照群を組入れた。

表 2.7.3.2.2-1 ENB-006-09 及び継続試験 ENB-008-10：低ホスファターゼ症を有する小児を対象とする、ALXN1215（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融合蛋白質）の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学の無作為化、非盲検、多施設、国際共同、用量設定、既存対照群試験

状況：ENB-006-09 試験は、2009 年 9 月 ■ 日に開始され、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日に終了した。継続試験 ENB-008-10 は 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日に開始され現在実施中であり、中間 CSR の解析カットオフ日は 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日である。データカットオフの時点で、13 例中 12 例が ENB-006-09 試験で無作為割付けされた投与量で 24 週間の投与を完了しており（1 例はあらかじめ計画されていた手術のため中止）、その後、継続試験 ENB-008-10 では、6 mg/kg/週の用量で ALXN1215 の投与を 30 カ月以上継続した。

試験デザイン：本試験は、乳児型 HPP（初回症状が生後 6 カ月未満）又は小児型 HPP（初回症状が生後 6 カ月以降～18 歳未満）を有する小児を対象に、ALXN1215 の安全性、有効性、PK 及び PD を評価するようデザインされた。HPP が骨格症状に及ぼす影響（くる病重症度）について、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。

投与例

HPP の診断が確認された 5 歳以上 12 歳以下の男女の患者を組入れた。ENB-006-009 試験では、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（2011 年 2 月 1 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。体重の変化又は有効性が認められない場合、あるいは安全性上の懸念に対して、用量調節が可能であった。

既存対照

HPP 患者の自然経過データベースから、匿名化された既存対照患者を選択した。治験実施計画書に従い、既存対照は 5～12 歳の間に撮影された手関節及び膝関節の両側 X 線画像所見が 2 セット以上得られ、成長板閉鎖前であり、血清 ALP 低値、血漿 PLP 高値、血清カルシウム及びビリンの正常値が確認され、ビスホスホネート投与歴又は骨髄移植の既往歴がないこととした。既存対照データは、既治療の患者との主な有効性の比較を目的として収集した。

主要評価項目：本試験の主要有効性評価項目は、RGI-C により測定した、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 Week 24（ENB-006-09 試験）までの変化量であった。また、患者を有効例又は非有効例に分類することにより、主要転帰を検討した。Week 24 における RGI-C スコアが 2 以上の場合に（RGI-C のスコア「2」は、「HPP によるくる病のかなりの改善」に該当する）、患者を「有効例」とみなした。また、ALXN1215 投与例のくる病重症度における変化量を既存対照における変化量と比較した。

主な副次的評価項目及び三次的有効性評価項目：ALXN1215 投与例の主な副次的評価項目は、RGI-C 及び RSS 評価の両者を用いたベースラインからベースライン後の全来院時までの骨格 X 線画像所見上のくる病重症度の変化量とした。その他の主な副次的評価項目は、骨軟化症（腸骨稜生検）及び成長における変化などとした。三次的評価項目は、DEXA による骨塩密度及び骨塩量；Panorex X 線画像所見；歩行能力及び心血管持久力の評価；筋力；粗大運動機能、肺機能、障害及び疼痛の変化などとした。

ベースライン特性：

投与例

2 施設（米国 1 施設、カナダ 1 施設）で 13 例の患者が登録され、2 つの ALXN1215 投与群（6 mg/kg/週 [13 例中 6 例、46.2%] 又は 9 mg/kg/週 [13 例中 7 例、53.8%]）のうちのいずれかに割り付けられた。ALXN1215 投与患者 13 例では、HPP 症状発現時の年齢の中央値は生後 12 カ月（範囲：1～22 カ月）であった。5 例（38.5%）は乳児型 HPP（HPP 徴候／症状の発現が生後 6 カ月未満と定義）、8 例（61.5%）は小児型 HPP（HPP 徴候／症状の発現が生後 6 カ月以降～18 歳以下と定義）を有していた。13 例すべてに歩行異常（100%）及び乳歯の早期喪失（100%）がみられ、多くの患者に歩行遅延（13 例中 11 例、84.6%）、X 脚（13 例中 10 例、76.9%）、筋力低下（13 例中 8 例、61.5%）がみられた。また、ほぼ半数の患者（13 例中 6 例、46.2%）に胸部変形、骨痛、摂食／嚥下困難、体重増加不良、運動機能亢進、関節痛又は筋痛が認められた。試験の登録基準と一致して、本試験のすべての患者で、ベースラインにおける骨格 X 線画像所見でくる病が認められた。

既存対照

既存対照群は 16 例とした。HPP 症状発現時の年齢の中央値は、生後 6 カ月（範囲：0～40 カ月）で

あった。7 例 (43.8%) が乳児発症型 HPP、9 例 (56.3%) が小児型 HPP を有していた。

結果：ALXN1215 を 24 週間投与したところ、オステオイド幅の縮小とオステオイド量の減少が認められた。ベースラインでのオステオイド幅平均値は 13.386 (3.2525) μm であり、ベースラインから Week 24 までの平均 (SD) 変化量は -3.858 (4.2784) μm であった ($P=0.0097$)。平均オステオイド量は 13.753% (7.2277)、ベースラインから Week 24 までの変化量の平均値 (SD) は -4.225% (7.5582) ($P=0.0789$) であった。Week 24 までの RGI-C スコアの中央値 (範囲) は 2 (1.0, 2.3) であり、「かなりの治癒」と一致し、この改善は Week 96 まで持続した。さらに、Week 6 から Week 96 までに評価を行った全時点で、スコア中央値におけるベースラインからの統計学的に有意 ($P\leq 0.05$) な改善が認められた。

持続的な改善は、発達の測定に適した指標である 6MWT 及び BOT-2 の成長、並びに歩行、筋力及び速度及び俊敏性に認められた。全評価項目を通じて、全患者又はほぼすべての患者で改善が示された。改善は投与開始後 6~12 週の間にみられ、投与期間全体を通じて持続した。さらに、その改善は統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるものであった。

投与例と既存対照の比較

ALXN1215 投与例は、非治療の既存対照患者と比較して、早くも Week 24 の時点でくる病重症度 (RGI-C により測定) は統計学的に有意な改善を示し (投与例対既存対照 : $P=0.0007$ 、Wilcoxon 順位和検定)、その後も群間差が継続的にみられた。Week 24 の時点で、ALXN1215 投与例のスコアの中央値は 2 であり、くる病の「かなりの改善」と一致していた。一方、既存対照群の RGI-C スコアの中央値は 0.0 であった。

試験の結論：ALXN1215 の投与により、5~12 歳の HPP 患者での骨石灰化 (腸骨稜生検で評価) の改善及びくる病の持続的改善 (X 線画像所見の評価) 効果が認められた。また同時に、これら骨所見の改善は、成長、歩行、筋力及び俊敏性における持続的な改善をもたらした。

出典：ENB-006-09/ENB-008-10 CSR

2.7.3.2.3 若年発症型及び成人型低ホスファターゼ症を有する 12 歳を超える患者を対象とした試験

ENB-009-10 試験 (表 2.7.3.2.3-1) では、あらかじめ HPP と診断された青少年及び成人患者を対象に、ALXN1215 の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。ENB-009-10 試験では、最初の 24 週間は非治療の同時対照群を設定した。本試験の患者集団は均質ではなかった。患者のベースライン時の年齢は 13~66 歳、症状発現時の年齢は 0~36 歳であり、ほとんどの患者 (19 例中 12 例、63.2%) が小児型 HPP であった。本試験の患者の多くは、すでに成長期を終えていた。このような患者では、骨折、関節破壊及び疼痛といった疾患関連の合併症の経時的な蓄積が顕著にみられた。そのため、ALXN1215 の効果発現の速さ及び改善の程度が制限されることが予想された。成人の骨格では骨形成の進行が少ないため、より高齢の患者では、骨に対する効果が低く、ALXN1215 投与の効果が制限されることも予想された。ENB-009-10 試験における患者の臨床的及び生理学的特徴が 12 歳未満の患者とは異なることに加え、本試験で用いた ALXN1215 の開始用量 (2.1 又は 3.5 mg/kg/週) は、12 歳未満の患者の主要試験で用いた開始用量 (3~9 mg/kg/週) よりも低かった。

効果において投与例の間で大きな変動があったものの、患者の多くは機能評価において改善を示した。6MWT におけるベースラインから Week 96 までの延長の中央値は 61 m であった。また、これらの効果が認められた状況は重要である。5 例 (そのうち 2 例はベースラインでほとんど歩

行不能であった)は、ALXN1215 投与後、部分的又は完全に歩行補助器具(車椅子、歩行器又は杖)を離脱することができた。解析カットオフ前の最終の試験評価時点では、これらの患者のうち4例(80%)は、補助器具の使用を中止したのみならず、ベースラインよりも98~217 m 長く歩行が可能であった。5 例目の患者は、車付き歩行器から杖に移行したが、ベースラインから歩行距離はほとんど伸びなかった(最終評価時は杖を使用して 290 m、ベースラインでは歩行器を使用して 300 m)。ベースラインでほとんど歩行不能であった2 例は、最終評価時には補助器具を使用せずにそれぞれ 150 m の歩行が可能であった(患者 009- が 204 m、患者 009- が 157 m)。

表 2.7.3.2.3-1 ENB-009-10: 低ホスファターゼ症を有する青少年及び成人を対象とする、ALXN1215 の安全性、有効性及び薬物動態の無作為化、非盲検、多施設、国際共同、用量設定、同時対照試験

状況: 本試験は 2010 年 6 月 日に開始され、現在実施中であり、中間 CSR の解析カットオフ日は 20 年 月 日である。全 19 例が 24 週間の主要投与期間及び最短 48 週間の継続期間を完了し、19 例中 13 例(68.4%)が継続期間中に 96 週間以上の投与を完了した。1 例(5.3%)が治験薬と関連のない HPP の合併症により試験を中止した。 試験デザイン: ENB-009-10 試験は、青少年及び成人の HPP 患者を対象に、ALXN1215 の安全性、有効性及び薬物動態を評価する、実施中の非盲検、多施設、国際共同、用量設定、同時対照試験である。骨生検で骨軟化症が確認された 13 歳以上 65 歳以下の HPP と診断された患者とし、治験手順及び来院スケジュールを遵守することを十分理解した患者を組入れた。患者はまず 24 週間の 3 つの投与群、ALXN1215 0.3 mg/kg の 1 日 1 回皮下投与(合計 2.1 mg/kg/週)、ALXN1215 0.5 mg/kg の 1 日 1 回皮下投与(合計 3.5 mg/kg/週)、あるいは投与なし(対照群)のいずれかに無作為化割付けられた。 24 週間の主要投与期間(PTP)の完了時に、すべての患者は非盲検継続投与期間(ETP)への移行に適格とされ、全患者が当該期間に ALXN1215 を投与された。ETP に移行時の非治療対照群の患者のベースラインでの評価は、PTP の最終来院時と一致していた。
主要有効性評価項目: 本試験の複数の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) までの変化量であった。 主な副次的評価項目: 本試験の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オステオイド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。
ベースライン特性: 3 施設で 19 例が登録され、FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。PPS には 17 例(89.5%)が含まれた。全投与群を通じた登録時の平均年齢は、40.9 歳であり、ベースラインの年齢は 13~66 歳であった。非治療対照群の年齢の中央値は、ALXN1215 全投与群の年齢よりも大幅に低かった(それぞれ 21.0 歳[範囲: 13、58]、55 歳[範囲: 14、66]) ことにより、一部の解析結果の解釈が複雑となった。患者の多くは白人(19 例中 18 例、94.7%)、女性(19 例中 12 例、63.2%)、18 歳以上の成人(19 例中 13 例、68.4%)であった。登録年齢は HPP の症状発現時の年齢(HPP 表現型)によって制限しなかった。HPP 症状発現時の年齢は 0~36 歳、平均年齢は 4.9 歳で

あった。多くの患者 (12/19, 63.2%) が小児型 HPP、19 例中 4 例 (21.1%) が乳児型、19 例中 2 例 (10.5%) が成人型 HPP を有していた。ALXN1215 0.3 mg/kg 投与群の 19 例中 1 例 (5.3%) では、症状発現時の年齢が確認できなかったため、表現型が確定できなかった。ベースラインでは、19 例中 18 例 (94.7%) は活動が制限される程度の骨痛の経験及び骨折の既往を有し、19 例中 16 例 (84.2%) が重度の骨痛のために鎮痛薬を要していた。

40%を超える患者に発現した主な症状は、歩行／走行時の歩調異常 (19 例中 15 例、78.9%)、偽骨折 (19 例中 10 例、52.6%)、X 脚 (19 例中 9 例、47.4%)、下肢湾曲及び頭部変形 (各 19 例中 8 例、42.1%) であった。患者の多くはスチール製又はチタン製ロッド (19 例中 11 例、57.9%) 又はプレート及びネジ (19 例中 6 例、31.6%) による骨折固定術を要していた。

有効性の結果：

血漿中無機ピロリン酸 (PPi) ー投与 6 週間後、両 ALXN1215 投与群 (0.3 mg/kg 及び 0.5 mg/kg) において対照群と比較して正常基準範囲方向への顕著な減少が認められ、投与中の Week 6～Week 24 の PPi 値は概ね安定していた。投与 24 週間後、すべての ALXN1215 投与群で、PPS 及び FAS (患者 009-XXXXXXXXXX はビスホスホネート投与歴及び 49 回分の投与中止のため除外) について統計学的に有意な PPi 値の減少が認められた。全 ALXN1215 投与群のベースラインから Week 24 までの血漿中 PPi 濃度における平均変化量 (SD) は、PPS について、対照群 (0.106 μ M [0.8009]) と比較して、-2.218 μ M (1.3196) であった ($P < 0.05$)。PPS における両 ALXN1215 投与群 (0.3 及び 0.5 mg/kg) では、対照群と比較して、PPi 濃度の低下幅が有意に大きかった ($P < 0.05$)。ETP では、対照群における非治療患者において、血漿中 PPi 濃度の正常範囲への低下が認められ、Week 96 まで持続した。

ピリドキサル-5'-リン酸 (PLP) ー投与開始後早くも Week 6 の時点で、すべての ALXN1215 投与群において正常基準範囲への PLP 濃度の大幅な低下が認められ、Week 6～Week 24 の期間中、PLP 濃度は低下を維持していた。非治療対照群の患者では、血漿中 PLP 濃度平均値は Week 24 までの期間を通じて高値を維持していた。Week 24 の時点で、ALXN1215 投与群の FAS では非治療対照群と比較して、統計学的に有意な PLP 濃度の差が認められた。FAS については、全 ALXN1215 投与群における血漿中 PLP 濃度の平均変化量 (SD) は -397.72 (455.249) であり、対照群 (平均変化量：3.13 ng/mL) と比較して統計学的に有意な減少 ($P = 0.0285$) が認められた。ETP までの PLP 濃度における平均変化量から、かつて非治療対照群であった患者を含め、すべての ALXN1215 投与例において大幅な血漿中 PLP 濃度の低下が Week 96 まで維持されたことが示された。

腸骨稜生検 ー投与 48 週間後、オステオイド量におけるベースラインからの平均変化量は、非治療対照群 (ベースラインでの平均 [SD]：11.589 [4.5315]、Week 48 で平均変化量 [SD]：0.200 [4.7679]) と比較して、ALXN1215 0.5 mg/kg で最大であった (ベースラインでの平均 [SD]：6.549 [3.4848]、Week 48 で平均変化量 [SD]：-2.845 [2.3769])。全 ALXN1215 投与群では、投与に伴うオステオイド量の減少もみられた (ベースラインでの平均 [SD] は 6.537 [3.9464]、Week 48 での平均変化量 [SD] は -0.816 [3.4434])。本項目については、ALXN1215 0.3 mg/kg 投与群では、対照群と比較した改善は認められなかった。両 ALXN1215 投与群で、健常群の平均値に対する割合として、石灰化遅延時間の中央値の短縮が認められた。オステオイド幅の減少は、0.5 mg/kg 投与群においても認められたが、その他の群では悪化 (すなわち、オステオイド幅の増加) しているか、より小幅な減少であった。

DEXA ーALXN1215 の投与により、投与後 48 週における全身のミネラル量の増加はみられなかった。全身のミネラル量における平均変化の群内比較から、全 ALXN1215 投与群では Week 24 にわずかな減少が示されたと考えられるものの、各群の間で被験者間変動が大きくなっていることから、これ

らの所見の臨床的重要性は小さい。

6MWT—投与 24 週後に、非治療対照群の患者では中央値として-6.6 m（範囲：-46、113）の悪化がみられたのに対し、ALXN1215 併合投与群の患者では中央値として 35.0 m（範囲：-2、182）の改善が認められた。投与例と非治療対照患者の差に統計学的有意差は認められなかった。

試験の有効性の結論：ALXN1215 は、HPP 患者の治療において良好な有効性プロファイルを示した。ALXN1215 は TNSALP 基質濃度、PPi 及び PLP 濃度を低下させ、想定された生物学的活性と一致していた。さらに、投与例は、非治療対照群と比較して、投与 48 週後に組織形態計測項目におけるわずかな改善（オステオイド量、%オステオイド幅及び石灰化遅延時間）を示した。DEXA の結果では投与例と対照例の間に明確な差はなかったが、投与例では、ALXN1215 投与 24、48 及び 96 週後に、わずかではあるが統計学的に有意なベースラインからの腰椎の骨塩密度（BMD）の改善が認められた。検討を行った集団を通じて、筋力、歩行及び身体機能の改善傾向に関連した生物学的効果が認められた。より重要なことは、ベースラインにおいて HPP の症状が重症であった患者の部分集団では、臨床的に意味のある効果が認められ、歩行補助器具からの離脱が可能となっている。その結果、歩行及び日常生活活動を行う能力に対して直接関連する形で、大幅な機能改善が認められた。

出典：ENB-009-10 CSR

2.7.3.2.4 重症の周産期型及び乳児型低ホスファターゼ症患者の自然経過についてのレトロスペクティブ観察試験

ENB-011-10 試験（表 2.7.3.2.4-1）は、国際共同、非介入、レトロスペクティブ、カルテ調査試験であり、周産期／乳児型 HPP（すなわち、初発症状の発現がそれぞれ子宮内又は生後 6 カ月未満の患者と定義）を対象に、HPP の病因、症状の範囲、臨床的進行に関する追加情報の収集を目的として計画された。これらの患者により、非同時既存対照群を設定し、非盲検試験 ENB-002-08/ENB-003-08 及び ENB-010-10 の乳児型 HPP 患者の部分集団と比較した。

表 2.7.3.2.4-1 ENB-011-10：重症の周産期及び乳児型低ホスファターゼ症（HPP）患者の自然経過に関するレトロスペクティブ、非介入、観察試験

状況：研究は 20 年 月 日に開始され、最終患者のデータ抽出は 20 年 月 日であった。
試験デザイン：レトロスペクティブなカルテ調査を行い、HPP の診断が確認され、HPP の徴候発現が生後 6 カ月未満であり、以下に示す臨床転帰が不良の周産期型又は乳児型 HPP の 1 つ以上の症状がみられた生存患者及び死亡患者の医療記録から、データを収集した：呼吸障害、ビタミン B ₆ 反応性痙攣、くる病様胸部変形。
主要評価項目：全生存期間
主な副次的評価項目：侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間また、本試験では、病因、臨床症状の範囲及び臨床的進行についても情報収集を行った。
ベースライン特性：米国、カナダ、ドイツ、オーストラリア、スペイン、スイス及び台湾の 12 施設で 48 例が登録された。出生児の平均（SD）在胎期間は 37.9（2.61）週であった。登録患者の男女比は同程度（48 例中 26 例 [54.2%] が男性、48 例中 22 例 [45.8%] が女性）であり、患者のほとんどは白人（48 例中 40 例、83.3%）、北米出身（48 例中 33 例、68.8%）であった。 周産期型又は乳児型 HPP の診断と一致して、本試験の患者の既往歴として、症状の重症化が認められた。入手されたデータに基づき、各評価項目の記述統計（例数、平均値、中央値、SD、最小値及

び最大値、頻度及び割合)を示した。患者の約3分の1(48例中14例、29.2%)で、子宮内でHPPの症状が確認された。HPPの症状発現時の平均年齢は生後34.2日であった。ほとんどの患者に成長障害(37例中28例、75.7%)、くる病様胸部変形(48例中40例、83.3%)、呼吸障害の既往(48例中40例、83.3%)が認められた。ビタミンB₆反応性痙攣は、48例中10例(20.8%)に記録されていた。呼吸不全は36例中26例(72.2%)に認められ、呼吸不全又はビタミンB₆反応性痙攣が記録された全患者は、データ抽出時には減少していた。診断時のX線画像所見として、データが得られた患者で複数の骨の異常が認められ、内容は、骨減少症(37例中33例、89.2%)、骨幹端の毛羽立ち及び不整[それぞれ28例中19例(67.9%)及び30例中20例(66.7%)]、長骨湾曲(29例中14例、48.3%)などであった。データが得られた患者のほぼ4分の1(30例中7例、23.3%)に骨折の既往、一部又はすべての骨の欠損がみられた。患者の既往歴におけるその他の重大な臨床症状として、腎石灰沈着症(31例中16例、51.6%)及び頭蓋骨縫合早期癒合症(31例中19例、61.3%)などがみられた。運動発達の遅延が27例中24例(88.9%)にみられた。

投与期間：NA

結果：登録患者48例中、35例(72.9%)がデータ抽出時に死亡していた。出生から死亡までの平均日数(95信頼区間[CI])は、270.5(155.0、428.0)日であった。」全生存率は生後1年目に急速に低下し、3カ月では0.688であったが、12カ月では0.417であった。侵襲的人工呼吸器不使用の生存患者の割合は1年目に急速に低下し、人工呼吸器不使用の生存率は3カ月及び12カ月でそれぞれ0.625及び0.313であった。HPP診断時期により、1990年より前(13例)、1990～1999年(14例)、2000年以降(21例)の患者に分類した。診断時期が最近になるほど、生存患者の割合が高くなるため、2000年以降に生まれた患者で生存率が高かった。3つの診断時期の患者の5年生存率はそれぞれ0、0.286及び0.423であった。

試験の結論：本試験によって、乳児型HPP患者の症状の重症化及び死亡率とともに、呼吸障害、くる病様胸部変形、ビタミンB₆反応性痙攣の臨床像の特徴が明らかになった。2000年以降に生まれた患者の生存率はそれ以前の患者よりも高かったが、診断時期に関係なく、全般に生存率は低かった。

出典：ENB-011-10 CSR

2.7.3.3 全試験の結果の比較と解析

本剤の対症集団である「若年発症型HPP患者」の全年齢範囲及び全HPP部分集団を対象にALXN1215の有効性を調べるために、子宮内から成人期までに発症し、生後1日目から66歳までにALXN1215治療を開始した患者71例の有効性データを2通りの方法で評価した。ALXN1215臨床開発プログラムを構成する試験は、試験によって組入れ患者の年齢が異なるという利点を活かし(ENB-002-08試験は3歳以下、ENB-010-10試験は5歳以下、ENB-006-09試験は5～12歳、ENB-009-10試験は12歳より上の患者)、2.7.3.3.1項でALXN1215投与開始時年齢別に有効性を評価した。次に全試験のデータを併合し、発症時年齢別に調べた。これらの解析結果として、若年発症型患者の2つの部分集団である乳児型及び小児型の有効性をそれぞれ2.7.3.3.2項及び2.7.3.3.3項に示す。上記に加えて、2.7.3.3.4項では特定の評価項目について治療患者及び非治療対照患者の比較に基づき、ALXN1215の有効性を評価した。

なお、試験ENB-009-10は治験デザイン及び被験者集団が主要試験と大きく異なるため、この試験のデータは投与開始時年齢別の有効性解析(2.7.3.3.1項)には含めたが、発症時年齢別の有効性解析(2.7.3.3.2項及び2.7.3.3.3項)には含めなかった。例えば、ENB-009-10試験で使用した

ALXN1215 の開始用量 (2.1 又は 3.5 mg/kg/週) は、12 歳以下の患者を対象にした主要試験 (3～9 mg/kg/週) よりも低かった。さらに、自立歩行の可能な患者から車椅子生活者や歩行用補助器具を要する患者まで、この試験には多様な被験者が組入れられた。

ENB-009-10 試験には高齢患者も組入れられ (平均 40.9 歳、範囲 13～66 歳)、年齢及び罹患期間の長さから、こうした患者は骨折しやすく、骨代謝回転が遅いうえに、障害が重大になることが予想された。実際、ENB-009-10 試験ではベースラインに患者 19 例中 18 例 (94.7%) に骨折の既往歴があり、19 例中 11 例 (57.9%) にスチール製又はチタン製ロッドが埋め込まれており、19 例中 6 例 (31.6%) は補助器具 (車椅子、歩行器、松葉杖又は杖) を使用していた (2.7.3.2.3 項ならびに ENB-009-10 CSR, Section 11.2 及び 11.4.1.5 項を参照)。こうした問題はあるものの、ENB-009-10 試験からは若年発症型 HPP の小児及び成人患者における ALXN1215 のベネフィットについて重要な情報が得られた。本グループのデータは 2.7.3.3.1 項で考察する。

以下の項に示すように、治療開始年齢 (2.7.3.3.1 項) 並びに発症時年齢 (2.7.3.3.2 及び 2.7.3.3.3) に関係なく、ALXN1215 治療によって、遺伝的変異による生化学的異常の是正から、患者が経験する一連の臨床的ベネフィットまで、本剤の作用機序を詳細に表すすべての相互に関連する評価項目に好ましい変化がみられた。したがって、ALXN1215 治療はすべての患者層に、下記のような明白かつ持続的な臨床的有用性を示した。

生化学パラメータの改善

- TNSALP の生化学的基質である PPi の正常化。ALXN1215 が HPP の骨石灰化障害の原因である病態生理学的機序に直接作用することを示している。

骨格系の改善

- 骨石灰化の改善
- くる病の改善を示す X 線像 (成長板の正常化及び骨格構造の改善)
- 身長 Z スコア及び体重 Z スコアの増加。健康な同年齢の一般集団と比較して成長の改善を表す。
- 非治療の既存対照と比較し、5～12 歳の患者のくる病重症度の有意な低下 (2.7.3.3.4 項)
- 非治療の既存対照と比較し、5～12 歳の患者のくる病重症度及び経時的成長を評価する複合的評価項目の有意な改善 (2.7.3.3.4 項)

身体機能、歩行及び筋力の改善

- 新しい技能 (側位から仰臥位への回転、座る、しゃがむ、補助なしで歩くなど) の獲得を示す 5 歳以下の患者での BSID-III 粗大運動尺度の年齢相当スコアの増加
- 5～66 歳の患者の 6MWT の絶対歩行距離及び予測値に対する % の改善
- 5～66 歳の患者の BOT-2/走る速度や敏捷性スコア並びに BOT-2/筋力スコアの改善

障害／生活の質及び生命予後の改善

- 5～12 歳の患者での CHAQ 障害スコアの改善 (着衣と身繕い、食事、立ち上がり及び歩行に関する動作の改善を示す) 並びに PODCI/移動及び可動性スコアの改善 (ベッドや浴槽から出るなどの動作の改善を示す)
- 13～66 歳の患者での LEFS スコアの改善

- 13～66 歳の患者における補助器具（車椅子、歩行器及び杖）の部分又は完全離脱の能力
- 疾患の重症化及び死亡の危険因子の数に関係なく、対照よりも一貫して高い ALXN1215 治療患者の生存率（2.7.3.3.4 項）
- バイアスの 2 つの主原因である対照患者の診断時期／年及び治療患者の組入れ時の年齢を調整して解析での ALXN1215 治療患者における生存期間及び侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間の改善（2.7.3.3.4 項）

これらの結果から、ALXN1215 は死亡リスクの高い患者の生命予後を改善するとともに、あらゆる年齢の若年発症型 HPP 患者において呼吸補助からの離脱の促進、身体機能及び歩行の改善並びに疼痛及び機能障害の軽減により、臨床パラメータを有意義に改善する可能性があることがわかった。

2.7.3.3.1 投与開始時年齢別にみた ALXN1215 の有効性

以下の項では、これまでに特定されている重要な有効性評価項目に対する ALXN1215 の効果を試験間及び年齢グループ間で比較評価する。

2.7.3.3.1.1 ALXN1215 投与開始時年齢別患者集団

各試験の組入れ基準に基づき、患者 71 例中 68 例（95.8%）が発症時年齢 18 歳未満の若年発症型 HPP であった。各試験の人口統計学的データ及びベースライン特性を年齢別に（表 2.7.3.3.3.1-1）に示す。試験組入れ時及び最初の症状発生時の患者の年齢は、各試験の選択基準と一致していた。発症時年齢と同じく、男女の分布も試験間に差があった。いずれの試験も患者の大部分は白人（71 例中 61 例、85.9%）であった。

表 2.7.3.3.1.1-1 人口統計学的データ-全投与例（71 例）

年齢範囲	5 歳以下		5～12 歳	13～66 歳	5～66 歳 計
臨床試験	ENB-002-08/ ENB-003-08 N = 11	ENB-010-10 N = 28	ENB-006-09/ ENB-008-10 N = 13	ENB-009-10 N = 19 ^a	N = 71
試験組入れ時年齢					
平均 (SD)	58.79 (59.23) wk	118.24 (113.466) wk	8.8 (2.21) yr	40.9 (20.1) yr	ND
中央値	29.57 wk	66.86 wk	8.6 yr	53.0 yr	ND
Min, Max	2.9, 158.1 wk	0.1, 309.9 wk	6, 12 yr	13, 66 yr	0.1 wk-66 yr
HPP 発症時年齢					
平均 (SD)	ND ^b	1.31 (1.695) mo	10.5 (7.0) mo	4.9 (10.34) yr	ND
中央値	ND ^b	1.00 mo	12.0 mo	2.0 yr	ND
Min, Max	ND ^b	0.0, 5.5 mo	1, 22 mo	0.0, 36 yr	0.0 mo-36 yr
性別					
男、n (%)	4 (36.4%)	12 (42.9%)	11 (84.6%)	7 (36.8%)	34 (47.9%)
女、n (%)	7 (63.6%)	16 (57.1%)	2 (15.4%)	12 (63.2%)	37 (52.1%)
人種、n (%)					
白人、n (%)	10 (90.0%)	21 (75.0%)	12 (92.3%)	18 (94.7%)	61 (85.9%)

年齢範囲	5 歳以下		5～12 歳	13～66 歳	5～66 歳 計
臨床試験	ENB-002-08/ ENB-003-08 N = 11	ENB-010-10 N = 28	ENB-006-09/ ENB-008-10 N = 13	ENB-009-10 N = 19 ^a	N = 71
アジア系、n (%)	0.0	6 (21.4%)	0.0	0.0	6 (8.5%)
黒人又はアフリカ系					
アメリカ人、n (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他、n (%)	1 (9.1%)	1 (3.6%)	1 (7.7%)	1 (5.3%)	4 (5.6%)

略語：max = 最大値；min = 最小値；mo = 月齢；ND = 求めず；SD = 標準偏差；wk = 週齢；yr = 年齢

^a ENB-009-10 試験の患者 1 例の HPP 発症時年齢が不明であったため、この人口統計学的パラメータについては n = 18 とした。

^b ENB-002-08/ENB-003-08 試験では正確な HPP 発症時年齢の情報を収集しなかったが、この試験の組入れ基準により、生後 6 カ月未満に発症した乳児型 HPP の確定診断が全患者にされていた。

(ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の 10.2 項の「アルカリホスファターゼ適格性基準」を参照のこと)。

出典：ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の表 14.1.1.1.1；ENB-010-10 CSR の表 14.1.1 及び表 14.1.3.2；ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.1.1.1.1；ENB-009-10 CSR の表 14.1.1

全試験の HPP 関連障害を年齢別に表 2.7.3.3.1-2 に示した。HPP の診断と合致して、5 歳以下の患者の大部分に胸部変形、呼吸障害の既往歴、体重増加不良／成長障害及び／又は摂食／嚥下困難並びに歩行遅延／障害が存在した。これらの患者の多くは骨折／骨折治癒遅延の既往歴もあり、ベースラインに呼吸補助を必要とした。5～12 歳の患者はほぼ半数に胸部変形が存在し、大部分に疼痛及び歩行遅延／障害の既往歴が存在した。13～66 歳の患者では、ほぼ全例に疼痛並びに骨折又は骨折治癒遅延が記録され、1/4 から 1/2 の患者に胸部変形、体重増加不良／成長障害又は摂食／嚥下困難、歩行遅延／障害並びに歩行用補助器具（歩行器、車椅子、装具など）の使用が存在した。

表 2.7.3.3.1-2 HPP 関連病歴-全投与例（71 例）

年齢範囲	5 歳以下		5～12 歳	13～66 歳
臨床試験	ENB-002-08/ ENB-003-08 N = 11	ENB-010-10 N = 28	ENB-006-09/ ENB-008-10 N = 13	ENB-009-10 ^a N = 19
胸部変形、n%	6 (54.5)	22 (78.6)	6 (46.2)	5 (26.3)
呼吸障害（呼吸不全までを含む）の既往歴、n%	10 (90.9)	20 (71.4)	ND	ND
ベースラインの呼吸補助使用、n%	5 (45.5)	12 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
侵襲的、n%	3 (27.3)	9 (32.1)	NA	NA
非侵襲的、n%	2 (18.2)	3 (10.7)	NA	NA
痙攣	1 (9.1)	11 (39.3)	2 (15.4)	0 (0.0)
体重増加不良、成長障害及び／又は摂食／嚥下困難	10 (90.9)	25 (89.3)	6 (46.2)	9 (47.4)
骨折及び／又は骨折治癒遅延	6 (54.5)	8 (28.6)	3 (23.1)	18 (94.7)
疼痛 ^b	ND	ND	9 (69.2)	18 (94.7)
歩行遅延／障害／粗大運動遅延 ^c	9 (81.8)	13 (86.7)	11 (84.6)	5 (26.3)

年齢範囲	5 歳以下		5～12 歳	13～66 歳
	ENB-002-08/ ENB-003-08 N = 11	ENB-010-10 N = 28	ENB-006-09/ ENB-008-10 N = 13	ENB-009-10 ^a N = 19
臨床試験				
ベースラインの歩行用補助器具の使用	ND	ND	ND	6 (31.6)

略語：NA = 該当せず；ND = 求めず

^a 試験開始後 24 週間は ALXN1215 投与患者 13 例と非治療患者 6 例を含む。24 週間経過後は全患者に ALXN1215 が投与された。

^b ベースラインに骨痛（ENB-009-10 試験の患者）又は疼痛（CHAQ 疼痛スコアを用いた ENB-006-09/ENB-008-10 試験の患者）の既往のある患者を含む。

^c ENB-002-08 試験及び ENB-010-10 試験では、ベースライン又は初回測定時の BSID-III 及び／又は PDMS-2 の結果を用いて、「粗大運動遅延」を評価した。

出典：ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の表 14、表 23、11.2.2 項及び 11.4.1.2.8 項；ENB-010-10 CSR の表 10、表 11 及び 11.4.1.2.7 項；ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 11、11.4.2.9 項並びに一覧表 16.2.6.12.0 項；ENB-009-10 CSR の表 15、11.4.2.9 項及び 11.4.1.5 項

各試験／年齢群の HPP 関連ベースラインデータを表 2.7.3.3.1.1-3 にまとめる。HPP 患者に予想される通り、0 歳から 18 歳未満の患者にくる病（ベースライン RSS スコア>1 で示される）が認められた（成長板の閉鎖していない 18 歳未満の患者のみを対象に、RSS を用いてくる病を評価した）。さらに、若年発症型 HPP の既知の症状（石灰化障害による成長板への有害作用及び成長障害など）を反映するように、全年齢群で身長及び体重の Z スコアは正常値を下回った。さらに、5 歳以上の患者でオステオイド指標（オステオイド幅、オステオイド量／骨量など）が高く、非石灰化骨基質の存在が確認されたうえ、こうした結果はこれらの患者の低骨塩量によっても裏付けられた。

表 2.7.3.3.1.1-3 HPP 関連ベースラインデータ-全投与例（71 例）

年齢範囲	5 歳以下		5～12 歳	13～66 歳
	ENB-002-08/ ENB-003-08 N = 11	ENB-010-10 N = 28	ENB-006-09/ ENB-008-10 N = 13	ENB-009-10 N = 19
臨床試験				
オステオイド幅 (μm), ^a N	ND	ND	13	13
平均 (SD)	—	—	13.386 (3.2525)	9.067 (4.5403)
中央値(min, max)	—	—	14.0 (7.70, 18.50)	8.4 (4.37, 18.43)
オステオイド量／骨 量(%) ^a	ND	ND	13	13
平均 (SD)	—	—	13.753 (7.2277)	6.537 (3.9464)
中央値(min, max)	—	—	13.9 (5.60, 30.98)	5.26 (2.44, 13.92)
全身 BMC (g) ^a	ND	ND	13	17
平均 (SD)	—	—	640.75 (232.684)	2255.27 (667.460)
中央値(min, max)	—	—	557.6 (344.8, 1172.1)	2211.1 (915.5, 3720.6)
RSS スコア ^b	10	27	13	4 ^c
平均 (SD)	8.25 (1.736)	5.33 (3.402)	2.77 (1.333)	3.63 (3.473)
中央値(min, max)	8.25 (5.50, 10.00)	4.50 (0.0, 10.0)	3.00 (0.5, 6.0)	3.5 (0.0, 7.5)

年齢範囲	5 歳以下		5～12 歳	13～66 歳
臨床試験	ENB-002-08/ ENB-003-08 N = 11	ENB-010-10 N = 28	ENB-006-09/ ENB-008-10 N = 13	ENB-009-10 N = 19
身長 Z スコア	11	27	13	6 ^d
平均 (SD)	-4.14 (2.220)	-3.28 (2.406)	-1.94 (1.818)	-3.06 (2.244)
中央値(min, max)	-3.72 (-9.2, -0.7)	-2.92 (-10.1, 0.2)	-1.26 (-6.6, -0.0)	-2.84 (-6.10, -0.37)
体重 Z スコア	11	28	13	6 ^d
平均 (SD)	-3.40 (1.542)	-3.84 (4.653)	-1.64 (2.365)	-1.42 (2.208)
中央値(min, max)	-3.84 (-5.4, -0.5)	-2.41 (-23.8, -0.0)	-1.21 (-8.2, 2.3)	-0.58 (-5.46, 0.47)

略語：BMC = 骨塩量；max = 最大値；min = 最小値；NA = 該当せず；ND = 求めず；SD = 標準偏差；RSS = くる病重症度スコア

^a ENB-006-09/ENB-008-10 試験では骨生検及び DEXA を実施しなかった。

^b RSS は 10 点評価尺度であり、スコア 10 は重度のくる病、0 はくる病なしを示す。

^c RSS は成長板が閉鎖していない 18 歳未満の患者のみを対象に評価した。4 例中 3 例は本試験の開始後 24 週間は非治療対照であったため、これらの患者は記述統計量の計算に Week 24 の値を使用した。

^d 身長及び体重は 18 歳未満の患者でのみ評価した。

出典: ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の表 14.2.2.16.1 及び表 14.2.2.12.1; ENB-010-10 CSR の表 14.1.1 及び表 14.2.2.9; ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.1.1.1.1、表 14.2.4.3.1、表 14.2.4.4.1 及び表 14.2.4.5.1; ENB-009-10 CSR の表 14.1.1、表 14.2.3.1、表 14.2.2.3.1 及び表 14.2.2.6.1

各試験の患者の試験参加状況及び曝露状況のデータは、2.7.3.2 項に含める各試験の結果の要約に記載した。

2.7.3.3.1.2 ALXN1215 投与開始時年齢別にみた有効性

2.7.3.3.1.2.1 投与開始時年齢別にみた低ホスファターゼ症の生化学的基質の改善

PPi 及び PLP などのアルカリホスファターゼ (ALP) 活性低下の生化学的基質は、TNSALP 遺伝子の不活化変異により、HPP 患者では典型的に増加する。

PPi の高値は骨石灰化を阻害し、骨格変形及び過剰な非石灰化基質 (オステオイド) の蓄積を引き起こす一方、PLP の高値は一部の患者でビタミン B₆ 反応性痙攣と関連があることが認められている。

表 2.7.3.3.1.2.1-1 に示すように、ALXN1215 の 24 週間治療によって、PPi 及び PLP の血漿中濃度の平均/中央値が低下し、これらの低下は患者の年齢に関係なく、96 週間以上の治療期間を通して維持された。

表 2.7.3.3.1.2.1-1 HPP 生化学的基質 (PPi 及び PLP) に対する ALXN1215 の効果-全投与例 (71 例)

年齢範囲	5 歳以下		5～12 歳	13～66 歳
臨床試験	ENB-002-08/ ENB-003-08 N = 11	ENB-010-10 N = 28	ENB-006-09/ ENB-008-10 N = 13	ENB-009-10 N = 19
PPi のベースラインからの変化量(μM)				
Week 24、N	7	26	12	19 ^c
平均 (SD)	-3.300 (3.4788)	-3.107 (2.6900)	-1.883 (0.7285)	-1.952 (1.2377)

年齢範囲	5 歳以下		5～12 歳	13～66 歳
	ENB-002-08/ ENB-003-08 N = 11	ENB-010-10 N = 28	ENB-006-09/ ENB-008-10 N = 13	ENB-009-10 N = 19
臨床試験				
中央値 (min, max)	-3.690 (-9.43, 0.92)	-2.620 (-10.54, 1.00)	-1.735 (-3.39, -0.66)	-2.090 (-4.40, 0.32)
P 値	ND	ND	<0.0001 ^{a,b}	ND
Week 48、N	7	15	12	19 ^d
平均 (SD)	-2.961 (3.0433)	-2.212 (2.4106)	-2.186 (0.7053)	-1.417 (1.4032)
中央値 (min, max)	-2.370 (-8.84, 0.22)	-1.100 (-5.79, 2.68)	-2.010 (-3.68, -1.12)	-1.320 (-4.00, 1.42)
P 値	ND	ND	<0.0001 a,b	ND
Week 96、N	7	11	12	13 ^e
平均 (SD)	-2.607 (1.6145)	-0.264 (7.0043)	-0.533 (0.8817)	-2.349 (2.6829)
中央値 (min, max)	-2.720 (-5.15, -0.87)	-2.250 (-5.30, 20.14)	-0.280 (-2.20, 0.44)	-2.350 (-6.88, 4.05)
P 値	ND	ND	0.0604 ^{a,b}	ND
PLP のベースラインからの変化量(ng/mL)				
Week 24、N	8	17	12	19 ^e
平均値 (SD)	-181.763 (571.1380)	-2185.80 (4091.177)	-164.533 (121.4840)	-341.85 (409.972)
中央値 (min, max)	-281.450 (-850.30, 1089.00)	-603.50 (-13060.9, -30.6)	-147.300 (-463.00, -19.20)	-161.20 (-1467.0, -1.1)
P 値	ND	ND	0.0007 ^{a,b}	ND
Week 48、N	7	11	11	17 ^d
平均値 (SD)	-282.014 (313.6073)	-1644.78 (2787.546)	-186.755 (133.6080)	-342.76 (387.839)
中央値 (min, max)	-234.700 (-840.20, 119.00)	-278.50 (-8600.0, -32.6)	-179.700 (-501.90, -20.20)	-210.00 (-1411.0, -2.0)
P 値	ND	ND	0.0009 ^{a,b}	ND
Week 96、N	6	9	12	13 ^e
平均値 (SD)	-356.117 (270.3420)	-3916.59 (6039.605)	-152.925 (122.8375)	-432.05 (481.890)
中央値 (min, max)	-294.400 (-839.40, -72.00)	-344.4 (-15974.0, -84.6)	-134.000 (-464.30, -11.20)	-248.80 (-1573.6, -24.3)
P 値	ND	ND	0.0012 ^{a,b}	ND

略語：max = 最大値；min = 最小値；ND = 求めず；PPi = 無機ピロリン酸；PLP = ピリドキサル-5'-リン酸；SD = 標準偏差

a 一標本 t 検定に基づき、各来院のベースラインからの平均変化量が 0 と異なるかどうかを評価する p 値

b ベースラインからの変化量 ($p < 0.05$) は、Week 6、12、24、36、48、60、72、96、120、144 及び 168 に記録された (ENB-006-09/ENB-008-10 CSR, Table 14.2.2.6.1)。

c 24 週間曝露の結果である。

d 48 週間曝露の結果である。

e 96 週間曝露の結果である。

出典：ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の表 14.2.2.13.1；ENB-010-10 CSR の表 14.2.5.1；ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.2.6.1；ENB-009-10 CSR の表 14.2.2.1.1.1 及び表 14.2.2.2.1.1

2.7.3.3.1.2.2 投与開始時年齢別にみた骨格構造の改善

2.7.3.3.1.2.2.1 骨石灰化：投与開始時年齢

特定骨格領域の非石灰化骨基質の程度を定量するために腸骨間骨生検を実施し、全身骨格の BMC を求めるために DEXA を用いて、5～66 歳の患者（32 例）を対象に、HPP による石灰化障害に対する ALXN1215 の効果を評価した。ENB-002-08/ENB-003-08 試験及び ENB-010-10 試験の患者の多くが低年齢であり、医学的に不安定であること（例えば、2.7.3.2.1 項並びに ENB-002-08/ENB-003-08 CSR 及び ENB-010-10 CSR の試験概要に記載したように、ベースラインに人工呼吸器を必要とする患者が多かった）を考慮し、これらの 2 試験では骨生検及び DEXA を実施しなかった。

24 週間又は 48 週間の ALXN1215 治療により、患者の年齢に関係なく、オステオイド幅及びオステオイド量の平均／中央値が低下した（表 2.7.3.3.1.2.2.1-1）。これと一致して、Week 24 までに BMC の増加が観察され、Week 96 まで持続した。評価した 5～12 歳の患者で、オステオイド幅は Week 24 に、BMC は Week 24、48 及び 96 に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。

表 2.7.3.3.1.2.2.1-1 骨石灰化に対する ALXN1215 の作用-ENB-006-09／ENB-008-10 試験および ENB-009-10 試験の全投与例（32 例）

年齢範囲	5～12 歳	13～66 歳
臨床試験	ENB-006-09/ENB-008-10 N = 13	ENB-009-10 N = 19
オステオイド幅のベースラインからの変化量(μm)		
Week 24 (ENB-006-09) 又は Week 48 (ENB-009-10)、N	12	12
平均 (SD)	-3.858 (4.2784)	-0.764 (3.0229)
中央値(min, max)	-5.450 (-9.20, 7.10)	-0.936 (-4.91, 6.76)
P 値	0.0097 ^a	ND
オステオイド量／骨量のベースラインからの変化量(%)		
Week 24 (ENB-006-09) 又は Week 48 (ENB-009-10)、N	12	12
平均 (SD)	-4.225 (7.5582)	-0.816 (3.4434)
中央値(min, max)	-3.250 (-15.50, 14.20)	-0.973 (-6.20, 7.01)
P 値	0.0789 ^a	ND
全身 BMC のベースラインからの変化量(g)		
Week 24、N	12	12
平均 (SD)	81.64 (36.678)	4.514 (43.5228)
中央値(min, max)	68.26 (41.8, 167.7)	6.895 (-49.65, 59.79)

年齢範囲	5～12 歳	13～66 歳
P 値	<0.0001 ^{a,b}	ND
Week 72、N	12	7
平均 (SD)	223.80 (140.033)	39.070 (69.2934)
中央値(min, max)	211.67 (-19.3, 568.7)	49.820 (-78.76, 129.94)
P 値	0.0002 ^{a,b}	ND
Week 96、N	12	12
平均 (SD)	298.49 (170.898)	29.232 (84.9438)
中央値(min, max)	285.35 (-24.6, 700.0)	30.155 (-73.32, 196.30)
P 値	<0.0001 ^{a,b}	ND

略語：BMC = 骨塩量；max = 最大値；min = 最小値；ND = 求めず；SD = 標準偏差

^a 一標本 t 検定に基づき、各来院のベースラインからの平均変化量が 0 と異なるかどうかを評価する p 値

^b ベースラインからの変化量（p<0.05）は、Week 24、72、96、120、144 及び 168 にも記録された（ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.4.5.1）。

出典：ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.2.6.1、表 14.2.4.3.1 及び表 14.2.4.5.1；ENB-009-10 CSR の表 14.2.2.3.1

2.7.3.3.1.2.2.2 くる病重症度（骨石灰化、構造及び成長）投与開始時年齢

乳児及び小児の HPP は非石灰化骨基質の領域が大きく、くる病を伴う。2 種の測定法 RGI-C 及び RSS を用いた連続 X 線画像の盲検分析により、くる病に対する ALXN1215 の効果を評価した（測定法の詳細は 2.7.3.1.3.2.4 項を参照）。

表 2.7.3.3.1.1-3 に示すように、ベースラインの RSS スコアの平均値及び中央値は 12 歳以下の患者で 1 以上であり、これらの集団におけるくる病の存在が確認された。特筆すべき所見として、ALXN1215 治療により RSS スコアは有意に低下した一方、Week 24、Week 48 及び Week 96 の RGI-C スコアの中央値は全般に 2 以上で、スコア 0 と有意差が認められ、これらの患者での「くる病のかなりの治癒」が示された（表 2.7.3.3.1.2.2.2-1）。13 歳以上の患者のほとんどは成長板が閉鎖しており、RGI-C 又は RSS による評価ができないことから、これらの患者の記述統計量を求めなかった。

表 2.7.3.3.1.2.2.2-1 くる病重症度（RGI-C 及び RSS）に対する ALXN1215 の効果—全投与例（71 例）

年齢範囲	5 歳以下		5～12 歳	13～66 歳
	ENB-002-08/ ENB-003-08 N = 11	ENB-010-10 N = 28	ENB-006-09/ ENB-008-10 N = 13	ENB-009-10 N = 19
臨床試験				
RGI-C スコア ^j				
Week 24	10	26	12	6^e
平均 (SD)	1.83 (0.689)	1.69 (0.894)	1.94 (0.372)	ND
中央値 (min, max)	2.00 (0.00, 2.33)	1.83 (-0.33, 3.00)	2.00 (1.0, 2.3)	ND
P 値 ^a	0.0039 ^b	0.0001 ^c	0.0005 ^d	ND
Week 48	9	15	12	6^e
平均 (SD)	2.41 (0.596)	2.27 (0.440)	1.78 (0.296)	ND

年齢範囲	5 歳以下		5～12 歳	13～66 歳
臨床試験	ENB-002-08/ ENB-003-08 N = 11	ENB-010-10 N = 28	ENB-006-09/ ENB-008-10 N = 13	ENB-009-10 N = 19
中央値 (min, max)	2.67 (1.33, 3.00)	2.00 (1.67, 3.00)	1.67 (1.3, 2.3)	ND
P 値 ^a	0.0039 ^b	0.0001 ^c	0.0005 ^d	ND
Week 96	9	11	12	3^e
平均 (SD)	2.41 (0.494)	2.45 (0.601)	1.83 (0.461)	ND
中央値 (min, max)	2.00 (2.00, 3.00)	2.67 (1.67, 3.00)	2.00 (1.0, 2.3)	ND
P 値 ^a	0.0039 ^b	0.0010 ^c	0.0005 ^d	ND
RSS スコアのベースラインからの変化^k				
Week 24	9	25	12	3ⁱ
平均 (SD)	-3.67 (2.634)	-1.86 (2.995)	-1.71 (0.916)	ND
中央値 (min, max)	-4.00 (-8.0, 0.0)	-1.00 (-7.5, 4.0)	-1.50 (-3.5, -0.5)	ND
P 値 ^a	0.0156 ^f	0.0029 ^g	0.0005 ^h	ND
Week 48	9	12	12	3ⁱ
平均 (SD)	-5.78 (3.212)	-4.46 (3.769)	-1.50 (0.977)	ND
中央値 (min, max)	-6.50 (-10.0, 0.0)	-4.00 (-9.5, -0.5)	-1.25 (-3.0, 0.0)	ND
P 値 ^a	0.0078 ^f	0.0005 ^g	0.0010 ^h	ND
Week 96	9	11	12	NA
平均 (SD)	-5.72 (3.183)	-1.91 (2.606)	-1.71 (1.137)	-
中央値 (min, max)	-6.50 (-10.0, 0.0)	-1.50 (-8.0, 1.5)	-2.00 (-3.5, 0.5)	-
P 値 ^a	0.0078 ^f	0.0273 ^g	0.0020 ^h	-

略語：max = 最大値；min = 最小値；NA = 該当せず；ND = 求めず；

RGI-C = X 線画像所見による変化の全般的印象；RSS = くる病重症度スコア；SD = 標準偏差

^a Wilcoxon signed-rank test に基づく P 値

^b Week 12、24、36、48、60、72、96、120 及び 144 に観察されたベースラインからの変化 (p<0.05) (ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の表 14.2.2.3.1)

^c Week 12、24、36、48、72、96 及び 120 に観察されたベースラインからの変化 (p<0.05) (ENB-010-10 CSR の表 14.2.2.1.1)

^d Week 6、12、36、48、60、72、96、120 及び 144 に観察されたベースラインからの変化 (p<0.05) (ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.1.10.1)

^e 本試験に組み入れた患者の年齢により、成長板の閉鎖していない 6 例からしかデータが得られず、このうち 3 例は試験開始から 24 週間後まで非治療対照であった。このため、本探索的評価項目については記述統計量を求めなかった。

^f Week 24、36、48、60、72、96、120 及び 144 に観察されたベースラインからの変化 (p<0.05) (ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の表 14.2.2.10.1)

^g Week 12、24、36、48、72 及び 120 に観察されたベースラインからの変化 (p<0.05) (ENB-010-10 CSR の表 14.2.2.5.1)

^h Week 24、48 及び 96 に観察されたベースラインからの変化 (p<0.05) (ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.2.1.1)

ⁱ 本試験に組み入れた患者の年齢により、成長板の閉鎖していない 3 例からしかデータが得られず、これら全例が試験開始から 24 週間後まで非治療対照であった。このため、本探索的評価項目については記述統計量を求めなかった。試験開始後 24 週間に非治療に割り付けられた患者は、データカットオフ (Week 96 の来院終了) の時点で 72 週間しか本剤を使用していなかったことから、Week 96 のデータは存在しない

^j RGI-C は、-3 (HPP によるくる病の重度の悪化) から +3 (HPP によるくる病の完全又はほぼ完全な改善) までの 7 段階評価尺度であり、スコア 0 はベースラインからの変化がないことを意味する。

^k RSS は 10 点評価尺度であり、スコア 10 は重度のくる病、0 はくる病なしを示す。

出典：ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の表 14.2.2.3.1 及び表 14.2.2.10.1;ENB-010-10 CSR の表 14.2.2.1.1 及び表 14.2.2.5.1;ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.1.10.1 及び表 14.2.2.1.1;ENB-009-10 CSR の一覧表 16.2.6.4.1 及び一覧表 16.2.6.4.2

2.7.3.3.1.2.2.3 成長：投与開始時年齢

非石灰化骨基質の蓄積を伴う HPP の骨格成長板に対する作用は、成長障害及び低身長を引き起こすことが多い¹⁾。これを反映して、ベースラインの身長 Z スコアの平均値及び中央値は、全年齢群で正常値を下回っていた (表 2.7.3.3.1.1-3)。

12 歳以下の患者で、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は、全般に ALXN1215 治療期間を通して増加し、同年齢の健康集団と比較して経時的成長の改善が示され、体重でも同様の結果が観察された (表 2.7.3.3.1.2.2.3-1)。身長 Z スコアのベースラインからの増加は、2 例の評価可能データしかなかった Week 96 を除き、ENB-009-10 試験で解析した 13～16 歳の少数集団 (6 例) にも観察された。

表 2.7.3.3.1.2.2.3-1 成長に対する ALXN1215 の作用-18 歳未満の全投与例 (58 例)

年齢範囲	5 歳以下		5～12 歳	13～66 歳
臨床試験	ENB-002-08/ ENB-003-08 N = 11	ENB-010-10 N = 28	ENB-006-09/ ENB-008-10 N = 13	ENB-009-10 N = 6 ^g
身長(cm)Z スコアのベースラインからの変化、N				
Week 24、n	10	25	12	6 ^d
平均 (SD)	0.18 (1.096)	-0.00 (0.651)	0.01 (0.141)	0.15 (0.273)
中央値 (min, max)	0.28 (-1.4, 2.2)	-0.03 (-1.9, 1.1)	0.04 (-0.3, 0.2)	0.05(-0.01, 0.70)
P 値	NA	NA	0.7570 ^{a,b}	ND
Week 48、n	9	14	12	6 ^e
平均 (SD)	0.62 (1.168)	0.27 (0.916)	0.16 (0.293)	0.39 (1.049)
中央値 (min, max)	1.16 (-1.0, 1.9)	0.34 (-1.4, 1.8)	0.22 (-0.3, 0.6)	0.04 (-0.25, 2.51)
P 値	ND	ND	0.0834 ^{a,b}	ND
Week 96、n	9	11	12	2 ^f
平均 (SD)	1.00 (1.852)	0.31 (1.457)	0.38 (0.403)	0.05 (0.337)
中央値 (min, max)	1.48 (-1.5, 3.8)	0.50 (-2.9, 2.6)	0.43 (-0.4, 1.1)	0.05 (-0.19, 0.29)
P 値	NA	NA	0.0078 ^{a,b}	ND
体重 Z スコアのベースラインからの変化				
Week 24、N	10	26	12	6 ^d
平均 (SD)	-0.53 (1.157)	0.57 (1.911)	0.40 (0.426)	-0.30 (0.819)
中央値 (min, max)	-0.37 (-2.5, 1.3)	0.38 (-2.6, 6.4)	0.50 (-0.5, 1.0)	-0.07 (-1.88, 0.38)
P 値	ND	ND	0.0077 ^{a,c}	ND
Week 48、N	9	15	12	6 ^e
平均 (SD)	0.32 (1.684)	-0.08 (1.861)	0.45 (0.471)	-0.38 (0.708)
中央値 (min, max)	0.60 (-2.1, 3.2)	0.23 (-3.6, 4.5)	0.50 (-0.5, 1.2)	-0.15 (-1.80, 0.12)
P 値	ND	ND	0.0067 ^{a,c}	ND

Week 96、N	9	11	12	2 ^f
平均 (SD)	1.03 (2.161)	0.14 (1.871)	0.82 (0.548)	-0.16 (1.032)
中央値 (min, max)	1.03 (-3.2, 4.5)	0.61 (-4.5, 2.1)	0.79 (-0.2, 1.6)	-0.16 (-0.89, 0.57)
P 値	ND	ND	0.0003 ^{a,c}	ND

略語：max = 最大値；min = 最小値；NA = 該当せず；ND = 求めず；SD = 標準偏差

^a ベースラインからの平均変化量が 0 と異なるかどうかを評価する群内 Wilcoxon signed-rank test に基づく P 値

^b 身長 Z スコアのベースラインからの変化 (p<0.05) は Week 72、96 及び 168 に観察された (ENB-006-09/ENB 008-10 CSR の表 14.2.4.3.1)。

^c 体重 Z スコアのベースラインからの変化 (p<0.05) は Week 12、24、36、48、60、72、96、120、144 及び 168 に観察された (ENB-006-09/ENB 008-10 CSR の表 14.2.4.3.1)。

^d 24 週間曝露の結果である。

^e 48 週間曝露の結果である。

^f 96 週間曝露の結果である。

^g ENB-009-10 試験では、18 歳未満の患者しか成長のデータを解析しなかった。

出典：ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の表 14.2.2.12.1；ENB-010-10 CSR の表 14.2.2.9；ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.4.3.1；ENB-009-10 CSR の表 14.2.3.1

2.7.3.3.1.2.3 投与開始時年齢別にみた身体機能、歩行及び筋力の改善

HPP 患者に特徴的に観察されるくる病様変形及び筋力低下は身体機能、歩行及び筋力の著明な障害を引き起こすことが多い。

これを裏付けるように、12 歳以下の HPP 患者の多くにベースラインに歩行障害／粗大運動遅延が存在し、骨折／骨折治癒遅延の既往歴のある患者も多かった (表 2.7.3.3.1.1-3)。13～66 歳の患者では、ほぼ全例で疼痛、骨折及び／又は骨折治癒遅延が記録され、4 分の 1 の患者に歩行遅延／障害が、3 分の 1 の患者に歩行器、車椅子及び装具などの歩行用補助器具の使用が認められた (表 2.7.3.3.1.1-3)。

全試験で患者の年齢及び機能に大きなばらつきがあることを考慮し、年齢に応じた数種の測定法を用いて、身体機能に対する ALXN1215 の作用を評価した。これらの測定法は BSID-III (生後 1～42 カ月の乳幼児用)、BOT-2 (4～21 歳の患者用) 及び 6MWT (一般に 4 歳以上の患者に適する；測定法の詳細は 2.7.3.1.3.2.4 項を参照のこと) であった。使用する測定法は、評価時の患者の年齢、評価の有効性が確認されているか使用の対象とされている特定の年齢層及び評価時の患者の身体能力に基づいて決定した。ちなみに、ENB-002-08/ENB-003-08 試験及び ENB-010-10 試験では、生後 43～71 カ月の患者に Peabody 運動発達尺度第 2 版 (PDMS-2) を使用する予定であったが、これらの試験の患者のほとんどは、PDMS-2 評価を実施するにはベースラインの年齢が低すぎたことから、本臨床的有効性の概要には PDMS-2 の結果を記載しない。

5 歳未満の患者の身体機能に対する ALXN1215 の作用の評価には、BSID-III の運動に関する 2 つの下位試験、粗大運動尺度及び微細運動尺度を最も多く使用した。表 2.7.3.3.1.2.3-1 に示すように、ALXN1215 治療によって、この患者集団における両測定尺度の年齢相当スコア (平均値及び中央値) はベースラインから急速かつ持続的に増加し、ALXN1215 治療の期間中に患者は新しい技能 (側位から仰臥位への回転、座る、しゃがむ、補助なしで歩くなど；2.7.3.1.3.2.4 項の BSID-III 尺度の説明を参照) を獲得したことが示された。各患者が新たに獲得した具体的な技能は、ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の 14.4 項及び ENB-010-10 CSR の 14.4 項に患者別に要約する。

5 歳以上の患者の身体機能は、主に BOT-2 の 2 つの下位試験と 6MWT を用いて評価し、筋力は HHD を用いて評価した。5～12 歳の患者では、Week 12 から全般に BOT-2/走る速度や俊敏さの年齢相当スコア、BOT-2/筋力の年齢相当スコア、6MWT の歩行距離及び予測値に対する割合(%)の

改善が観察された（表 2.7.3.3.1.2.3-1）。同時に Week 12 から股関節伸展力の改善も観察された。新たに獲得した具体的な技能（BOT-2 尺度に基づく）及び 6MWT 結果の改善は、ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の 14.4 項の患者別要約表に示す。

同じく ENB-009-10 試験では、13～66 歳の患者に身体機能及び筋力の改善傾向が認められた（表 2.7.3.3.1.2.3-1）。特に、6MWT による評価では、ベースラインに補助器具（車椅子、歩行器、杖など）を使用していた患者 5 例中 5 例が、ALXN1215 治療により補助器具からの部分又は完全離脱が可能となった（上述のように、ENB-009-10 試験ではベースラインに 6 例が補助器具を使用していたが、1 例は 6MWT による評価ができなかった）。最終評価の時点で、このうち 4 例（80%）は補助器具の使用をやめ、歩行距離は治療前ベースラインよりも 98～217 m 延長した。試験中に骨折を経験した 5 例目の患者は、歩行器から杖に改善し、歩行器から離脱したにもかかわらず、歩行距離はベースラインとほぼ等しかった（ベースラインの 300 m に対して最終評価 290 m）。ベースラインにほとんど歩行できなかった 2 例は、最終評価で補助器具を使用せずにそれぞれ 150 m 以上歩くことができた（患者 009-XXXXXXXXXX : 204 m ; 患者 009-XXXXXXXXXX : 157 m）。ALXN1215 治療期間中の 13 歳以上の各患者の身体機能の変化は、ENB-009-10 CSR の 14.4 項に患者別に示した。

表 2.7.3.3.1.2.3-1 身体機能及び筋力に対する ALXN1215 の効果- 全投与例（71 例）

年齢範囲	5 歳以下		5～12 歳	13～66 歳
臨床試験	ENB-002-08/ ENB-003-08 N=11	ENB-010-10 N=28	ENB-006-09/ ENB-008-10 N=13	ENB-009-10 N=19
BSID-III 粗大運動年齢相当スコアのベースラインからの変化（月）				
Week 24	4	11	ND	ND
平均（SD）	2.568 (2.5923)	2.808 (2.5519)	—	—
中央値（min, max）	2.735 (0.00, 4.80)	2.330 (0.00, 7.00)	—	—
P 値	ND	ND	—	—
Week 48	4	7	ND	ND
平均（SD）	8.188 (2.1196)	4.717 (3.3124)	—	—
中央値（min, max）	8.470 (5.34, 10.47)	4.670 (0.47, 10.47)	—	—
P 値	ND	ND	—	—
Week 96	4	3	ND	ND
平均（SD）	15.938 (4.4982)	7.203 (3.0010)	—	—
中央値（min, max）	17.470 (9.34, 19.47)	8.340 (3.80, 9.47)	—	—
P 値	ND	ND	—	—
BSID-III 微細運動年齢相当スコアのベースラインからの変化（月）				
Week 24	4	11	ND	ND
平均（SD）	4.620 (1.3672)	4.256 (1.6395)	—	—
中央値（min, max）	4.570 (3.00, 6.34)	4.000 (2.00, 7.00)	—	—
P 値	ND	ND	—	—
Week 48	4	7	ND	ND
平均（SD）	11.120 (2.9330)	9.469 (5.1575)	—	—

中央値 (min, max)	10.570 (8.34, 15.00)	8.470 (3.00, 16.00)	–	–
P 値	ND	ND	–	–
Week 96	4	3	ND	ND
平均 (SD)	23.870 (3.7647)	12.493 (2.6396)	–	–
中央値 (min, max)	25.335 (18.34, 26.47)	13.670 (9.47, 14.34)	–	–
P 値	ND	ND	–	–
BOT-2 走る速度や俊敏さの年齢相当スコアのベースラインからの変化 (歳)				
Week 24	ND	ND	11	11^a
平均 (SD)	–	–	1.16 (1.105)	0.349 (0.5689)
中央値 (min, max)	–	–	0.88 (0.0, 4.2)	0.000 (0.00, 1.75)
P 値	–	–	0.0059 ^{a, b}	ND
Week 48	ND	ND	11	14^b
平均 (SD)	–	–	1.57 (1.082)	0.556 (1.4145)
中央値 (min, max)	–	–	1.21 (0.4, 3.7)	0.000 (0.00, 5.37)
P 値	–	–	0.0007 ^{a, b}	ND
Week 96	ND	ND	11	13ⁱ
平均(SD)変化量	–	–	3.22 (3.536)	0.708 (1.3280)
中央値 (min, max)	–	–	2.33 (0.4, 13.1)	0.000 (–0.50, 4.37)
P 値	–	–	0.0130 ^{a, b}	ND
BOT-2 筋力年齢相当スコアのベースラインからの変化 (歳)				
Week 24	ND	ND	11	14^e
平均 (SD)	–	–	2.19 (1.278)	0.724 (1.2569)
中央値 (min, max)	–	–	2.08 (0.0, 4.5)	0.500 (–1.20, 4.00)
P 値	–	–	0.0002 ^{a, c}	ND
Week 48	ND	ND	11	15^b
平均 (SD)	–	–	2.87 (1.487)	–0.060 (2.4636)
中央値 (min, max)	–	–	3.13 (0.0, 5.7)	0.000 (–8.00, 2.75)
P 値	–	–	<0.0001 ^{a, c}	ND
Week 96	ND	ND	10	12ⁱ
平均 (SD)	–	–	4.38 (1.864)	0.364 (3.5588)
中央値(min, max)	–	–	4.90 (0.4, 6.4)	0.690 (–9.92, 4.29)
P 値	–	–	<0.0001 a, c	ND
右股関節伸展 (優位側) HHD 値の予測値に対する%のベースラインからの変化				
Week 24	ND	ND	10	10^e
平均 (SD)	–	–	16.86 (18.643)	8.14 (9.038)
中央値 (min, max)	–	–	17.95 (–21.6, 44.8)	7.95 (–12.6, 19.5)
P 値	–	–	0.0188 ^{a, d}	ND
Week 48	ND	ND	10	11^b
平均 (SD)	–	–	25.26 (23.753)	7.94 (9.925)

中央値 (min, max)	–	–	21.65 (0.3, 64.1)	4.90 (-1.7, 27.7)
P 値	–	–	0.0083 ^{a, d}	ND
Week 96	ND	ND	10	10ⁱ
平均 (SD)	–	–	31.04 (27.587)	7.39 (16.094)
中央値 (min, max)	–	–	30.25 (-0.7, 72.6)	7.25 (-24.1, 31.2)
P 値	–	–	0.0061 ^{a, d}	ND
6MWT 歩行距離のベースラインからの変化(m)				
Week 24	ND	ND	11	17^e
平均 (SD) 変化量	–	–	125.36 (65.896)	64.7 (60.32)
中央値 (min, max)	–	–	124.00 (42.0, 230.0)	40.0 (-2, 182)
P 値	–	–	<0.0001 ^{a, c}	ND
Week 48	ND	ND	11	18^h
平均 (SD)	–	–	151.36 (56.694)	61.5 (78.21)
中央値 (min, max)	–	–	161.00 (69.0, 220.0)	48.5 (-123, 197)
P 値	–	–	<0.0001 ^{a, c}	ND
Week 96	ND	ND	11	13ⁱ
平均 (SD)	–	–	159.64 (62.394)	60.7 (84.04)
中央値(min, max)	–	–	180.00 (49.0, 239.0)	61.0 (-70, 217)
P 値	–	–	<0.0001 ^{a, c}	ND
6MWT 歩行距離の予測値に対する%のベースラインからの変化				
Week 24	ND	ND	11	15^e
平均 (SD)	–	–	19.38 (10.506)	9.75 (9.237)
中央値 (min, max)	–	–	17.66 (5.4, 34.0)	6.90 (0.0, 32.0)
P 値	–	–	0.0001 ^{a, f}	ND
Week 48	ND	ND	11	14^h
平均 (SD)	–	–	22.20 (9.120)	8.50 (13.213)
中央値 (min, max)	–	–	23.35 (8.1, 33.9)	7.05 (-23.1, 29.8)
P 値	–	–	<0.0001 ^{a, f}	ND
Week 96	ND	ND	11	11ⁱ
平均 (SD)	–	–	20.80 (10.520)	12.79 (13.198)
中央値 (min, max)	–	–	22.68 (4.8, 35.2)	11.80 (-8.6, 38.1)
P 値	–	–	<0.0001 ^{a, f}	ND

略語：6MWT = 6 分間歩行試験；BOT-2 = Bruininks-Oseretsky 運動技能検査第 2 版；BSID-III = Bayley 乳幼児発達尺度第 3 版；HHD = 握力測定；max = 最大値；min = 最小値；ND = 求めず；SD = 標準偏差

^a t 検定に基づき各来院の平均値が 0 かどうかを調べる p 値

^b ベースラインからの変化 (p<0.05) は Week 24、48、72、96、120、144 及び 168 に観察された (ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.4.10.1)。

^c ベースラインからの変化 (p<0.05) は Week 12、24、48、72、96、120、144 及び 168 に観察された (ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.4.10.1)。

^d ベースラインからの変化 (p<0.05) は Week 12、24、36、48、60、72、96、120、144 及び 168 に観察された (ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.4.8.1)。

^e ベースラインからの変化 (p<0.05) は Week 12、24、36、48、60、72、96、120、144 及び 168 に観察された (ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.4.6.1)。

^f ベースラインからの変化 ($p<0.05$) は Week 12、24、36、48、60、72、96、120、144 及び 168 に観察された (ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.4.6.1)。

^g 24 週間曝露の結果である。

^h 48 週間曝露の結果である。

ⁱ 96 週間曝露の結果である。

出典：ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の表 14.2.3.13.1；ENB-010-10 CSR の表 14.2.3.1；ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.4.10.1、表 14.2.4.8.1 及び表 14.2.4.6.1；ENB-009-10 CSR の表 14.2.4.2.1、表 14.2.4.1 及び表 14.2.4.1.1

2.7.3.3.1.2.4 投与開始時年齢別にみた障害及び生活の質の改善

上述の技能の獲得により、障害の持続的な軽減とこれに伴う日常生活活動の実施能力の改善が得られた。表 2.7.3.3.1.2.4-1 に示すように、5～12 歳の患者は Week 12 以降に CHAQ 障害スコア（着衣と身繕い、食事、立ち上がり及び歩行にかかわる動作の改善を表す）、PODCI 移動及び可動性スコア（ベッドや浴槽から出るなどの動作の改善を表す）及び PODCI スポーツ／身体機能スコア（自転車に乗る、ハイキングをする、他者とピックアップスポーツやゲームをするなどの動作の改善又は参加の増加を表す）のベースラインからの増加がみられた（CHAQ 及び PODCI の詳細は 2.7.3.1.3.2.4 項参照）。さらに、Week 24、Week 48 及び Week 96 のベースラインからの変化量の平均値及び中央値は、発表されている各種評価尺度の臨床的に意義のある最小変化量 (MCID)（CHAQ：-0.13）²⁸⁾；PODCI 移動及び可動性尺度：(4.0～4.5) 29,26；PODCI スポーツ／身体機能尺度：(5.7) 26 をすべて上回った。

若年性関節炎及び Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の症状は HPP と同様に筋骨格系に影響を及ぼすことから、これらの疾患はいずれも HPP に対する比較対照集団として適切である。若年性関節炎患者では骨痛及び関節痛が生じる。また、HPP と同様に筋力低下を生じる廃用性萎縮も発現することがある。DMD 患者では、HPP 患者と同様に近位筋力低下が生じる。多様な形態の若年性関節炎を呈する小児を対象とした試験において CHAQ の MCID を測定した²⁸⁾。同試験では若年性関節炎患者 136 例を組入れた。患者又はその親のいずれかが CHAQ 評価を実施した後、患者又は親に対して、仮定のシナリオとして「最低限の効果が認められる」程度に子供の状態が改善する状況を想像し、そのためには CHAQ のどの活動がどの程度改善する必要があるかを示すように依頼した。次に、最低限の悪化を想像し、同様の評価を実行するように依頼した。その結果、同試験は 0.13 の低下が MCID に相当すると結論付けた。年齢 4～12 歳の DMD 患者 24 例及び健康な対照 36 例を対象とした試験において PODCI の MCID を測定した³⁹⁾。MCID は、DMD 群のベースラインにおける標準偏差の 1/3 と定義した。この方法により、MCID として 4.5 が求められた。追加的な整合性チェックとして、治験責任医師が、十分に確立された DMD の機能的指標である 6MWT に対して MCID の回帰分析を実施した。典型的なベースラインの機能障害を呈する仮想的な DMD 患者に関して、PODCI の変化量 4.5 が 6MWT の 36 m 延長に相当すると考えられ、この結果は 6MWT で認められた MCID に近かった³⁹⁾。

5～12 歳の患者では、ALXN1215 治療によって疼痛もベースラインから軽減した（CHAQ 疼痛尺度に基づく）。

13 歳以上の患者では、Week 24、Week 48 及び Week 96 に障害の改善（LEFS スコアに基づく）及び疼痛の軽減（BPI-SF に基づく）が観察された。さらに、19 例中 11 例 (57.9%) はベースラインから最終来院までに総 LEFS スコアの増加(改善)が得られた。しかも、このうち 8 例 (72.7%) は臨床的に意味のある改善 (9 ポイント以上³⁵⁾) を示した (ENB-009-10 CSR の一覧表 16.2.6.4.5)。

表 2.7.3.3.1.2.4-1 障害及び疼痛に対する ALXN1215 の作用-ENB-006-09/ENB-008-10 試験及び
ENB-009-10 試験の全投与例 (32 例)

年齢範囲	5~12 歳	13~66 歳
臨床試験	ENB-006-09/ENB-008-10 N = 13	ENB-009-10 N = 19
CHAQ 障害スコアのベースラインからの変化		
Week 24	11	ND
平均 (SD)	-0.6364 (0.62112)	ND
中央値(min, max)	-0.5000 (-1.750, 0.375)	ND
P 値	0.0068 ^{a,b}	ND
Week 48	12	ND
平均 (SD)	-0.5313 (0.49176)	ND
中央値(min, max)	-0.4375 (-1.625, 0.125)	ND
P 値	0.0033 ^{a,b}	ND
Week 96	12	ND
平均 (SD)	-0.6042 (0.51631)	ND
中央値(min, max)	-0.5000 (-1.625, 0.250)	ND
P 値	0.0019 ^{a,b}	ND
PODCI 移動及び可動性スコアのベースラインからの変化 ^f		
Week 24	12	ND
平均 (SD)	13.2 (18.73)	ND
中央値(min, max)	6.0 (-5, 59)	ND
P 値	0.0331 ^{a,c}	ND
Week 48	12	ND
平均 (SD)	12.4 (15.26)	ND
中央値(min, max)	9.0 (-3, 46)	ND
P 値	0.0167 ^{a,c}	ND
Week 96	12	ND
平均 (SD)	13.8 (17.68)	ND
中央値(min, max)	11.5 (0, 59)	ND
P 値	0.0209 ^{a,c}	ND
PODCI スポーツ/身体機能スコアのベースラインからの変化 ^f		
Week 24	12	ND
平均 (SD)	24.9 (16.20)	ND
中央値(min, max)	30.0 (-13, 43)	ND
P 値	0.0002 ^{a,d}	ND
Week 48	12	ND
平均 (SD)	21.0 (10.51)	ND
中央値(min, max)	24.0(4, 37)	ND

年齢範囲	5～12 歳	13～66 歳
	ENB-006-09/ENB-008-10	ENB-009-10
臨床試験	N = 13	N = 19
P 値	<0.0001 ^{a,d}	ND
Week 96	12	ND
平均 (SD)	21.8 (14.86)	ND
中央値(min, max)	22.5 (-5, 43)	ND
P 値	0.0003 ^{a,d}	ND
LEFS スコアのベースラインからの変化		
Week 24	ND	17^g
平均 (SD)	ND	8.1 (13.93)
中央値(min, max)	ND	5.0 (-15, 40)
P 値	ND	ND
Week 48	ND	18^h
平均 (SD)	ND	5.9 (13.84)
中央値(min, max)	ND	5.5 (-26, 31)
P 値	ND	ND
Week 96	ND	13ⁱ
平均 (SD)	ND	5.8 (13.45)
中央値(min, max)	ND	0.0 (-12, 33)
P 値	ND	ND
CHAQ 疼痛スコアのベースラインからの変化		
Week 24	11	ND
平均 (SD)	-16.45 (28.211)	ND
中央値(min, max)	-12.00 (-72.0, 26.0)	ND
P 値	0.0818 ^{a,e}	ND
Week 48	12	ND
平均 (SD)	-21.92 (25.232)	ND
中央値(min, max)	-19.00 (-72.0, 3.0)	ND
P 値	0.0119 ^{a,e}	ND
Week 96	12	ND
平均 (SD)	-20.42 (25.660)	ND
中央値(min, max)	-19.00 (-72.0, 14.0)	ND
P 値	0.0187 ^{a,e}	ND
BPI-SF スコアのベースラインからの変化		
Week 24	ND	18^g
平均 (SD)	ND	-2.7 (7.41)
中央値(min, max)	ND	-2.0 (-17, 16)
P 値	ND	ND

年齢範囲	5～12 歳	13～66 歳
	ENB-006-09/ENB-008-10	ENB-009-10
臨床試験	N = 13	N = 19
Week 48	ND	19 ^h
平均 (SD)	ND	-2.2 (7.37)
中央値(min, max)	ND	-1.0 (-21, 8)
P 値	ND	ND
Week 96	ND	13 ⁱ
平均 (SD)	ND	-1.9 (6.02)
中央値(min, max)	ND	-2.0 (-13, 11)
P 値	ND	ND

略語：6MWT = 6 分間歩行試験；BOT-2 = Bruininks-Oseretsky 運動技能検査第 2 版；BPI-SF = 簡易疼痛質問票；BSID-III = Bayley 乳幼児発達尺度第 3 版；CHAQ = 小児健康評価質問票；HHD = 握力測定；LEFS = 下肢機能尺度；max = 最大値；min = 最小値；ND = 求めず；SD = 標準偏差

^a t 検定に基づき各来院の平均値が 0 かどうかを調べる p 値

^b ベースラインからの変化 (p<0.05) は Week 12、24、48、72、96、120 及び 144 に観察された (ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.4.13.1)。

^c ベースラインからの変化 (p<0.05) は Week 12、24、48、72、96、120 及び 144 に観察された (ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.4.15.1)。

^d ベースラインからの変化 (p<0.05) は Week 12、24、48、72、96、120 及び 144 に観察された (ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.4.15.1)。

^e ベースラインからの変化 (p<0.05) は Week 12、36、48、60、72、96、120 及び 144 に観察された (ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.4.13.1)。

^f データは親から報告された評価に基づく normative score である。

^g 24 週間曝露の結果である。

^h 48 週間曝露の結果である。

ⁱ 96 週間曝露の結果である。

出典：ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の表 14.2.4.13.1 及び表 14.2.4.15.1；ENB-009-10 CSR の表 14.2.4.3.1 及び表 14.2.4.4.1

2.7.3.3.2 若年発症型の部分集団：乳児型低ホスファターゼ症患者における ALXN1215 の有効性

若年発症型 HPP 患者 68 例のうち、主要 HPP 臨床試験 ENB-002-08/ENB-003-08、ENB-010-10 及び ENB-006-09/ENB-008-10 の乳児型 HPP 部分集団計 44 例を下記の解析に含めた。ENB-009-10 試験と ALXN1215 臨床開発プログラムを構成するその他の試験では、治験実施計画にかなりの相違があることから、ENB-009-10 試験で ALXN1215 を投与した 13 歳以上の乳児型 HPP 患者 4 例はこれらの解析に含めなかった (2.7.3.3 項参照)。このため、この乳児型 HPP 解析の患者はすべて ALXN1215 治療の開始年齢が 12 歳以下であった。

2.7.3.3.2.1 患者集団-乳児型低ホスファターゼ症患者

ENB-002-08/ENB-003-08 試験、ENB-010-10 試験及び ENB-006-09/ENB-008-10 を併合した乳児型 HPP 部分集団の ALXN1215 投与患者 (44 例) の人口統計学的データ及びベースラインデータを表 2.7.3.3.2.1-1 に示す。全患者が生後 6 カ月までに HPP の徴候/症状を呈し、多く (79.5%) が白人、男女比はほぼ半々 (男児 47.7%) であり、ベースラインの平均年齢は生後 33.32 カ月であった。

表 2.7.3.3.2.1-1 人口統計学的データ-12 歳以下の乳児型 HPP 患者、全投与例（44 例）

パラメータ	12 歳以下の乳児型 HPP 患者 (N = 44)
試験組み入れ時年齢（月齢）、n	44
平均（SD）	33.32 (37.505)
中央値(min, max)	17.22 (0.0, 148.9)
HPP 発症時年齢（月齢） ^a 、n	33
平均（SD）	1.57 (1.817)
中央値(min, max)	1.00 (0.0, 5.5)
性別	
男、n（%）	21 (47.7)
女、n（%）	23 (52.3)
人種、n(%)	
白人、n（%）	35 (79.5)
アジア系、n（%）	6 (13.6)
黒人又はアフリカ系アメリカ人、n（%）	0 (0.0)
その他、n(%)	3 (6.8)

略語：HPP = 低ホスファターゼ症；max = 最大値；min=最小値；SD = 標準偏差

a ENB-002-08/ENB-003-08 試験では正確な HPP 発症時年齢の情報を収集しなかったが、本試験の組み入れ基準により、生後 6 カ月未満に発症した乳児型 HPP の確定診断が全患者に存在した。

出典：表 2.1.1.1.1

予想された通り、乳児型 HPP 患者はベースラインの罹患率が高かった（表 2.7.3.3.3.2-1）。ほとんどの患者に胸部変形（75.0%）、呼吸障害の既往歴（70.4%）、成長障害／体重増加不良及び／又は摂食／嚥下困難（88.6%）並びに筋力低下（77.3%）が存在した。また、多くの患者（30%～60%）に骨折、歩行遅延、痙攣及び腎石灰沈着症も存在した。

表 2.7.3.3.2.1-2 HPP 関連病歴-12 歳以下の乳児型 HPP 患者、全投与例（44 例）

パラメータ	12 歳以下の乳児型 HPP 患者 (N = 44)
胸部変形	33 (75.0%)
呼吸障害（呼吸不全までを含む）の既往歴	31 (70.4%)
痙攣	14 (31.8%)
体重増加不良、成長障害及び／又は摂食／嚥下困難	39 (88.6%)
骨折（椎骨骨折を含む）及び／又は骨折治癒遅延	15 (34.1%)
骨／関節痛 ^a	16 (48.5%)
歩行遅延（最初の歩行が生後 15 カ月以降） ^b	26 (59.1%)
筋力低下	34 (77.3%)
腎石灰沈着症／腎結石症	26 (59.1%)

a ENB-002-08 試験では骨／関節痛を評価しなかったため、患者の総数は 44 例ではなく 33 例である。

b ENB-002-08 試験では、「歩行遅延」の代わりに「粗大運動遅延」の情報を収集した。

患者数はすべて HPP 歴（収集した場合）、一般的な病歴聴取、身体検査（該当する場合）及び服薬／治療歴に基づいて求めた。

出典：ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の一覧表 16.2.4.1.0、一覧表 16.2.4.5.1.0、一覧表 16.2.4.5.2.0、一覧表 16.2.4.5.3.0 及び一覧表 16.2.8.3.1.0；ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の一覧表 16.2.4.2.3.0、一覧表 16.2.4.2.4.0、一覧表 16.2.4.6.1.0、

一覧表 16.2.4.6.3.0 及び一覧表 16.2.8.3.1.0; ENB-010-10 CSR の一覧表 16.2.4.2.1、一覧表 16.2.4.2.2、一覧表 16.2.4.2.3、一覧表 16.2.4.4.1、一覧表 16.2.4.5.1、一覧表 16.2.4.5.2、一覧表 16.2.4.5.3、一覧表 16.2.8.1.2 及び一覧表 16.2.8.8.1

ベースラインの HPP 関連データを表 2.7.3.3.2.1-3 に要約する。乳児型 HPP の既知の骨格徴候に基づいて予想された通り、ベースラインの平均 RSS 5.7 は中等度のくる病を示しており、身長及び体重の Z スコアの平均値及び中央値は正常値を大きく下回っていた。さらに、乳児型 HPP の 5~12 歳の患者ではオステオイド指標が高く、非石灰化骨基質が多いことが確認され、こうした結果はこれらの患者の低骨塩量によっても裏付けられた。

表 2.7.3.3.2.1-3 HPP 関連ベースラインデータ-12 歳以下の乳児型 HPP 患者、全投与例(44 例)

パラメータ	乳児型 HPP 患者 12 歳以下 (N = 44)
オステオイド幅(μm)、 n	5
平均 (SD)	11.86 (3.938)
中央値 (min, max)	13.60 (7.7, 16.3)
オステオイド量/骨量(%), n	5
平均 (SD)	13.92 (10.165)
中中央値 (min, max)	11.00 (5.6, 31.0)
全身 BMC (g)、 n	5
平均 (SD)	689.612 (316.7260)
中央値 (min, max)	564.110 (344.76, 1172.10)
RSS スコア、 n	42
平均 (SD)	5.70 (3.359)
中央値 (min, max)	6.0 (0,10)
体重 Z スコア(kg)、 n	44
平均 (SD)	-3.58 (3.905)
中央値 (min, max)	-2.42 (-23.8, 0.0)
身長 Z スコア(cm)、 n	43
平均 (SD)	-3.42 (2.359)
中央値 (min, max)	-3.12 (-10.1, 0.2)

中央値 (min, max)

2.7.3.3.2.2 乳児型 HPP 患者の試験参加状況及び曝露状況

これらの解析に含めた乳児型 HPP 患者は全例 (44 例) が ALXN1215 の投与を最低 1 回受け、38 例(86.4%)は解析に使用したカットオフ日(20 年 月 日から同月 日)の時点で ALXN1215 治療を継続していた (表 2.7.3.3.2.2-1)。中止した 6 例のうち 1 例 (ENB-002-) は、立毛、易刺激性、発熱及び悪寒などの中等度の反応により、ALXN1215 の単回静脈内投与後に治療を中止した。これらの反応はすべて明らかに治験薬に関連するとみなされた。別の 1 例 (ENB-002- ENB-003-) は試験開始から 30 週間後に敗血症性ショックにより死亡した (治験薬に関連しないと判断された)。1 例 (ENB-006-) は予定されていた側弯症の手術のため

に、治験薬開始後 31 日目に試験の参加を中止した (表 2.7.3.3.2.2-1 には「その他」として表示)。別の 1 例 (ENB-010-) は、頭部 MRI により低酸素症による病変及び脳症が認められ、ALXN1215 の投与を 2 回受けた時点で家族/医師の同意により試験の参加を中止したが (治験薬に関連する可能性の低い重篤な有害事象 [SAE] と判断)、治験薬に関連しないとみなされた「呼吸不全及び脳死」の発生から 1 週間以内に死亡した。患者 ENB-010- は、治験薬に関連しないとみなされた心肺停止の SAE により、ALXN1215 治療開始後 436 日目に試験を中止し、その後死亡した。患者 ENB-010- は、ALXN1215 治療開始後 94 日目に治験薬に関連する可能性があると思なされた肺炎を発症し、これにより治験薬の投与を中断したが (21 回分の投与中止)、その後、治験薬開始後 204 日目に死亡するまで治療を継続した。これら全 6 例の安全性の症例検討を各 CSR のモジュール 5 及び臨床安全性概括書に示す (2.7.4 項)。

表 2.7.3.3.2.2-1 患者の試験参加状況-12 歳以下の乳児型 HPP 患者、全投与例 (44 例)

状況	乳児型 HPP 患者 12 歳以下 (N = 44)
組入れ患者数	44
治療患者数	44 (100.0)
治療継続患者数	38 (86.4)
試験中止患者数	6 (13.6)
有害事象	3 (6.8)
被験者による中止	1 (2.3)
死亡	1 (2.3)
その他	1 (2.3)

出典：表 2.1.2.1.1

乳児型 HPP 患者の ALXN1215 の曝露状況を表 2.7.3.3.2.2-2 に示した。ALXN1215 の平均用量は 6.60 mg/kg/週であり、平均 (SD) 治療期間 2 年以上、曝露人年 2.11 年であったちなみに、これらの曝露データは、試験中の各患者の体重変化又は有効性の問題に対応するための用量変更を考慮していない。

表 2.7.3.3.2.2-2 ALXN1215 の曝露状況-12 歳以下の乳児型 HPP 患者、全投与例 (44 例)

曝露データ	乳児型 HPP 患者 12 歳以下 (N = 44)
平均 1 週間総用量 (mg/kg)	
平均 (SD)	6.60 (1.800)
中央値 (min, max)	5.92 (4.0, 12.9)
治療期間 (週)	
平均 (SD)	110.06 (80.838)
中央値 (min, max)	120.14 (0.1, 260.9)

曝露データ	乳児型 HPP 患者 12 歳以下 (N = 44)
曝露人年 ^b	
平均 (SD)	2.11 (1.549)
中央値 (min, max)	2.30 (0.0, 5.0)

略語：max = 最大値；min = 最小値；SD = 標準偏差

^a 治療期間 (週) = (ALXN1215 最終投与日 - ALXN1215 初回投与日 + 1) / 7 ENB-002-08/ENB-003-08 試験及び ENB-006-09/ENB-008-10 試験では、最終投与日はそれぞれの継続試験のカットオフ日時点での最終投与日である。この計算には投与の中断又は用量調節を考慮に入っていない。

^b 曝露人年 = 各患者の既知の初回投与日からカットオフ日時点での最終投与までの総期間 (年換算)

出典：表 2.1.4.1.1.1

2.7.3.3.2.3 乳児型低ホスファターゼ症患者における有効性

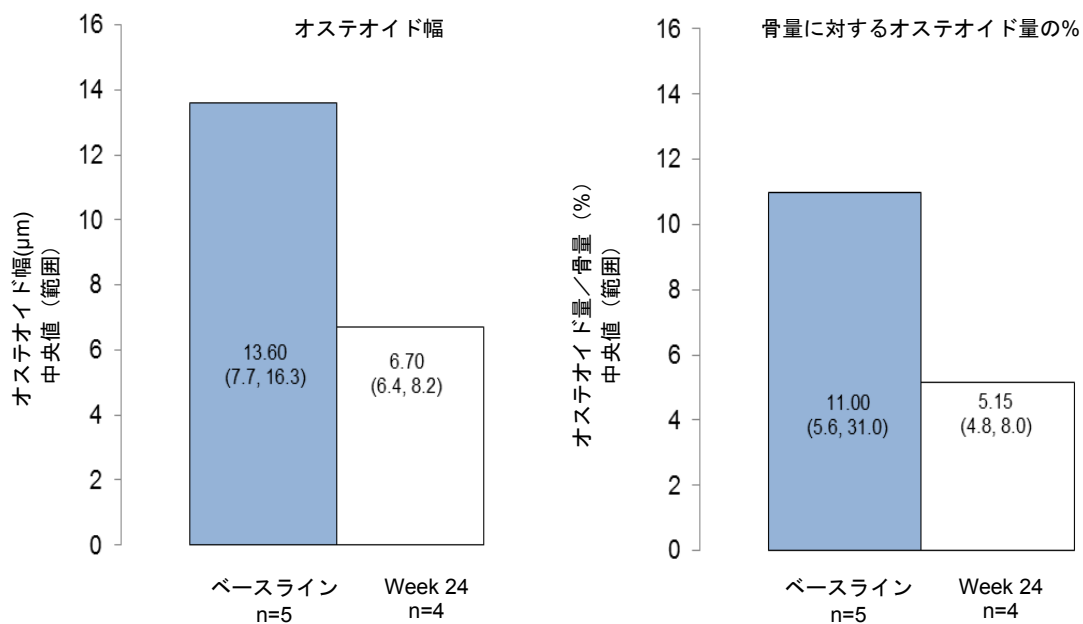
発症時年齢別有効性解析にも、全年齢群の ALXN1215 の評価に使用したものと同一の手法を使用し (2.7.3.3.1 項)、一連の相互依存評価項目 (図 2.7.3.1.3.2.3-1) に基づいて有効性を評価した。乳児型 HPP 患者における ALXN1215 の PPI 低下作用は、2.7.2.3.2.3.2 項、ENB-010-10 CSR の 11.5.2.1 項及び ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の 11.5.2.1 項に記載しており、本項では割愛する。表示データは正規分布に従わないと予測されたため、プロットでは平均値の代わりに中央値を用いて結果を示す。さらに、平均値の標準誤差 (SEM) はノンパラメトリックなデータの広がりを示す指標として不適当であることから、プロットでは各変数の範囲を示す。

2.7.3.3.2.3.1 乳児型低ホスファターゼ症患者の骨格構造の改善

2.7.3.3.2.3.1.1 骨石灰化：乳児型部分集団

ENB-006-09/ENB-008-10 試験ではベースライン及び 24 週間治療後に腸骨稜生検を施行し、乳児型 HPP による石灰化障害への ALXN1215 の作用を評価した。ベースラインの平均 (SD) オステオイド幅 11.86 μm (3.938)、オステオイド量 13.92% (10.165) は、健康児の平均値に比べて著明に高かった (健康児標準平均値に対する%の平均値 [SD] = それぞれ 192.90% [68.481] 及び 539.48% [388.924]) (表 2.2.8.1.1)。24 週間の ALXN1215 治療により、オステオイド幅及びオステオイド量の中央値は 50%以上低下した (図 2.7.3.3.2.3.1.1-1)。

図 2.7.3.3.2.3.1.1-1 オステオイド指標に対する ALXN1215 の作用-ENB-006-09/ENB-008-10 試験の 12 歳以下の乳児型 HPP 患者（5 例）



注：各バーの中に中央値（最小値、最大値）を示す。
出典：表 2.2.8.1.1

こうした所見に一致して、平均 BMC は ALXN1215 治療中にほぼ 2 倍に増加し、乳児型 HPP 患者の全身骨格の石灰化に対する ALXN1215 の作用が確認された（表 2.7.3.3.2.3.1.1-1）。骨塩密度にもベースラインからの改善が観察された（表 2.2.13.1.1）。

特に、乳児型 HPP 患者のオステオイド指標及び BMC に対する ALXN1215 の作用は、ENB-006-09/ENB-008-10 試験若年発症型 HPP 集団全体の所見と一致していた。HPP 集団全体でもオステオイド幅及びオステオイド量は Week 24 にベースラインからの同様の变化を示し（それぞれ $p = 0.0097$ 及び $p = 0.0789$ ；表 2.7.3.3.2.3.1.1-1）、BMC のベースラインからの変化量は Week 24、Week 48 及び Week 96 に有意に達したことから（すべて p 値 ≤ 0.0002 ）、発症時年齢に依存しない作用の一貫性が裏付けられた。

表 2.7.3.3.2.3.1.1-1 ALXN1215 治療後の全身骨塩量の変化-ENB-006-09/ENB-008-10 試験の 12 歳以下の乳児型 HPP 患者（5 例）

来院	統計量	実測値 (g)	ベースラインからの変化 ベースライン
ベースライン ^a	n	5	
	平均 (SD)	689.612 (316.7260)	
	中央値	564.110	
	min, max	344.76, 1172.10	

Week 24	n	4	4
	平均 (SD)	798.820 (367.5462)	77.833 (28.3831)
	中央値	753.075	81.145
	min, max	411.31, 1277.82	43.32, 105.72
	p 値 ^b		0.1250
Week 96	n	4	4
	平均 (SD)	991.608 (524.1967)	270.620 (205.4803)
	中央値	1061.190	329.410
	min, max	320.12, 1523.93	-24.64, 448.30
	p 値 ^b		0.2500
Week 192	n	4	4
	平均 (SD)	1314.475 (594.9008)	593.488 (271.2599)
	中央値	1396.980	690.020
	min, max	544.34, 1919.60	199.58, 794.33
	p 値 ^b		0.1250

略語：max = 最大値；min = 最小値；SD = 標準偏差

^a ベースラインは治験薬の初回投与以前の最終測定値と定義する。

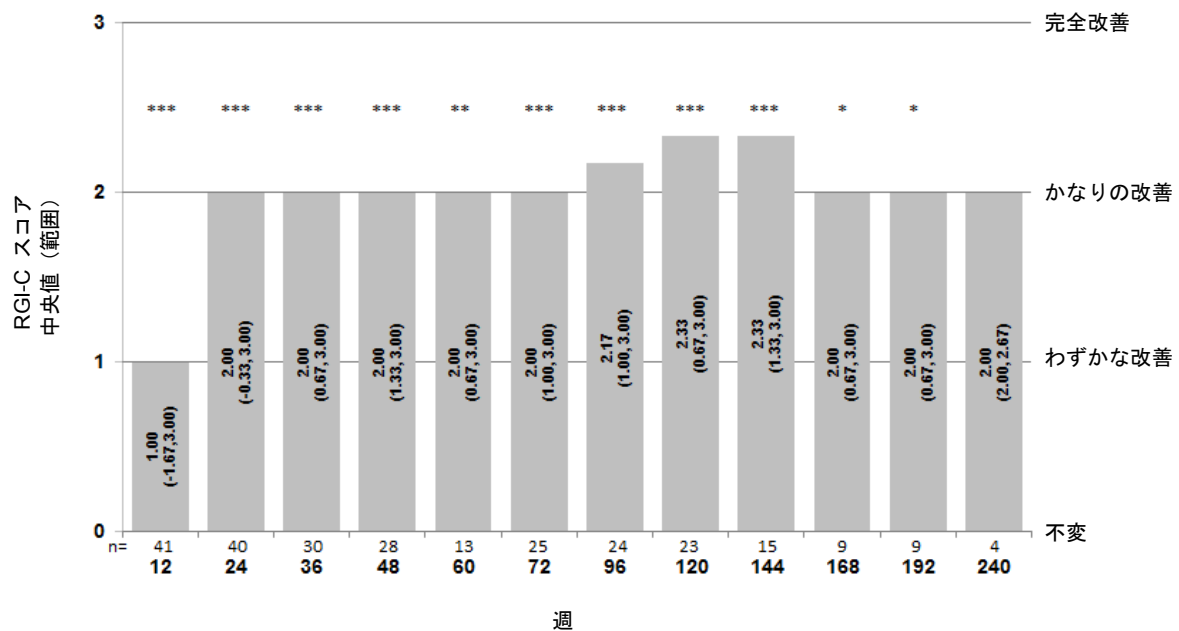
^b ベースラインからの変化量の中央値が 0 と有意に異なるかどうかを評価する Wilcoxon signed-rank test に基づく p 値。

出典：表 2.2.13.1.1

2.7.3.3.2.3.1.2 くる病重症度（骨石灰化、構造及び成長）乳児型部分集団

2.7.3.2 項に記載の各試験で観察された所見と同じく、ALXN1215 治療によって、乳児型 HPP 患者のくる病が継続的に改善したことが、Week 24 以降の 2 以上の RGI-C スコアによって示された（図 2.7.3.3.2.3.1.2-1）。併せて、急速（治療開始後 12 週間以内）かつ持続的な RSS スコアの低下も観察された（図 2.7.3.3.2.3.1.2-2）。

図 2.7.3.3.2.3.1.2-1 くる病に対する ALXN1215 の作用 (RGI-C)-12 歳以下の乳児型 HPP 患者、
全投与例 (44 例)



略語：RGI-C=X線画像所見による変化の全般的印象

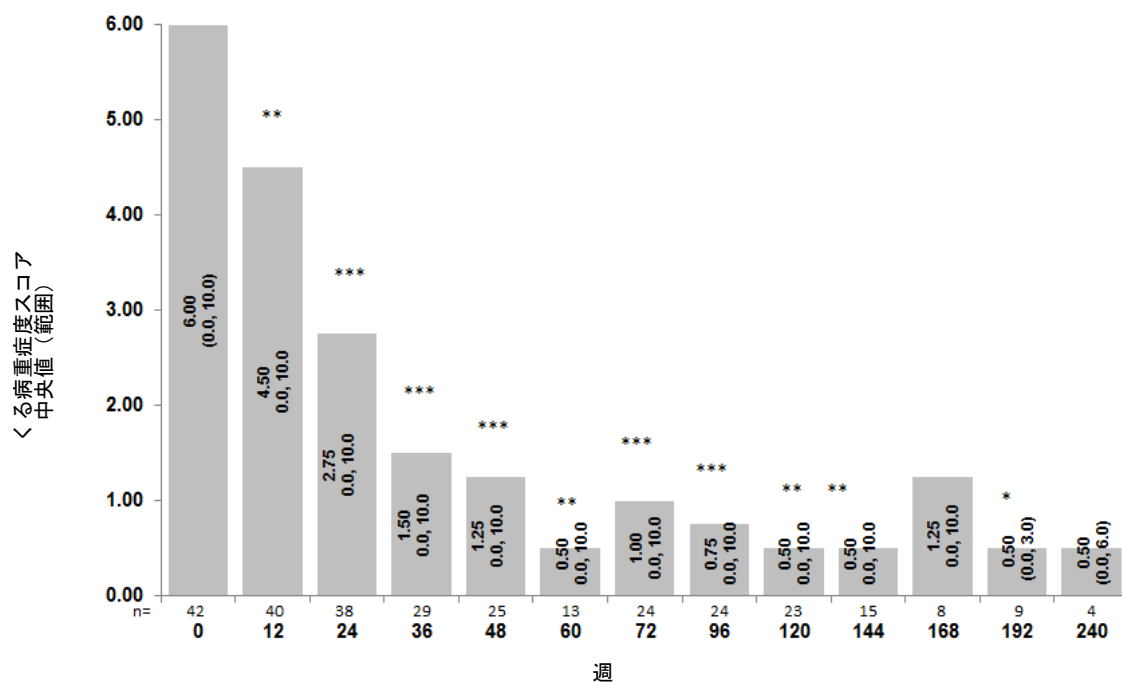
注：中央値（最小値、最大値）をバーの中に、患者数をバーの下に示す。

注：RGI-Cは、ベースライン後のX線像をベースラインと比較するのに用いる7段階評価尺度である。評価尺度の範囲は-3（HPPによるくる病の重度悪化）から+3（HPPによるくる病の完全又はほぼ完全な改善）であり、スコア0はベースラインからの変化がないことを意味する。

中央値が0と有意に異なるかどうかを評価する Wilcoxon signed-rank test に基づく p 値、* p<0.005 ** p<0.001 ***<0.0001

出典：表 2.2.4.1.1

図 2.7.3.3.2.3.1.2-2 くる病に対する ALXN1215 の作用 (RSS) -12 歳以下の乳児型 HPP 患者、全投与例 (44 例)



略語：RSS=くる病重症度スコア

注：中央値（最小値、最大値）をバーの中に、患者数をバーの下に示す。

注：RSS は 10 点評価尺度であり、最大スコアは手関節の 4 点及び膝関節の 6 点であり、10 点は重度くる病を、0 点はくる病の不在を表す。

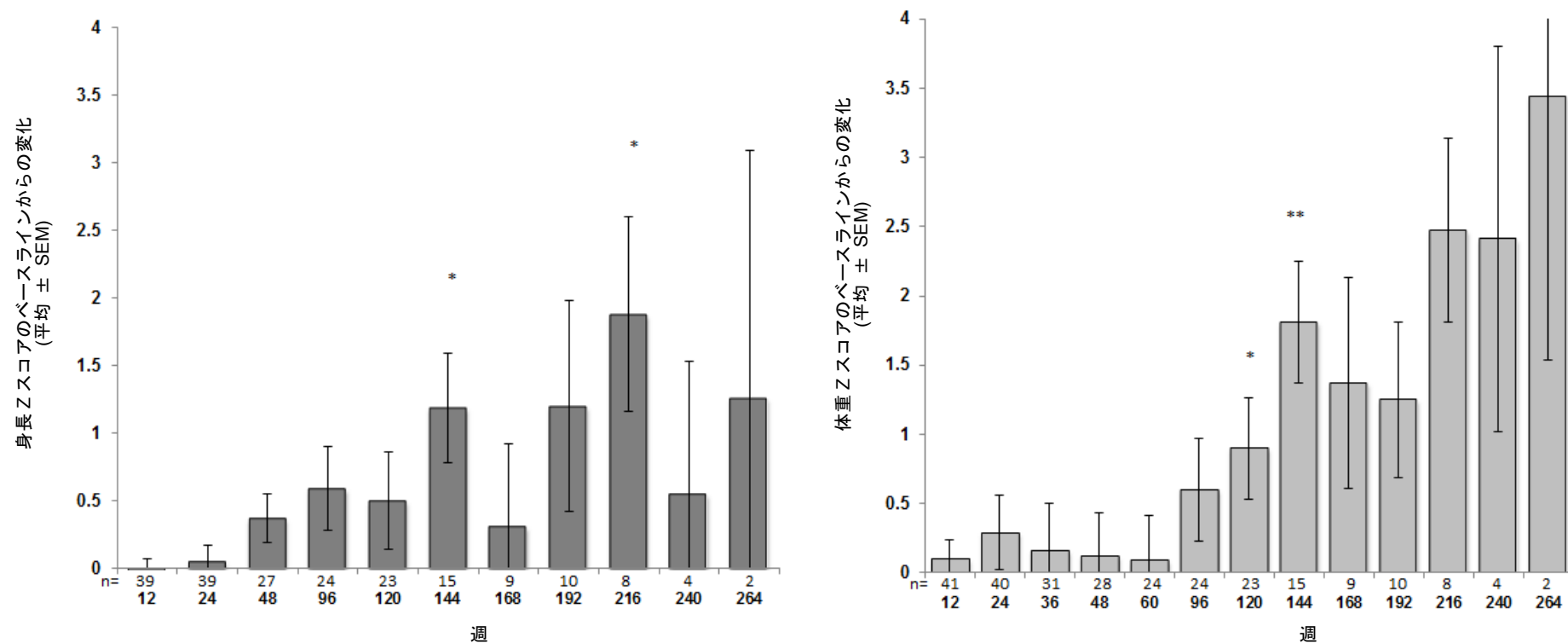
ベースラインからの変化量の中央値が 0 と有意に異なるかどうかを評価する Wilcoxon signed-rank test に基づく p 値、* p<0.005 ** p<0.001 ***<0.0001

出典：表 2.2.5.1.1、表 2.2.5.1.2

2.7.3.3.2.3.1.3 成長：乳児型部分集団

乳児型 HPP 患者に観察された骨石灰化及びくる病の改善により、緩徐ではあるが持続的な身長及び体重の増加が得られた（表 2.2.6.1.1；ENB-002-08/ENB-003-08 試験、ENB-006-09/ENB-008-10 試験及び ENB-010-10 試験の患者の CDC 成長曲線に基づく年齢別身長及び年齢別体重を示した図 1.2.6.1.1 及び図 1.2.6.1.3 も参照のこと）。さらに、2.7.3.3.1.2.2.3 項に示した全試験の解析でみられたように、身長及び体重の Z スコアのベースラインからの平均変化量は全般に時間とともに増加し（データを利用できる患者数が減少した数回の評価時を除く）、健康児と比較して全体的な成長の改善が示された（図 2.7.3.3.2.3.1.3-1）。

図 2.7.3.3.2.3.1.3-1 身長及び体重の Z スコアに対する ALXN1215 の作用-12 歳以下の乳児型 HPP 患者、全投与例（44 例）



略語：SEM = 平均の標準誤差

注：患者数をバーの下に示す。

注：ベースラインは治験薬の初回投与日以前の最終測定値と定義する。身長及び体重の Z スコアはすべて CDC 2000 成長曲線に基づく。出生時から生後 36 カ月の患者には出生時から生後 36 カ月のグラフを使用し、生後 36 カ月を超えている患者には 2~20 歳のグラフを使用した。

ベースラインからの平均変化量が 0 と有意に異なるかどうかを評価する一標本 t 検定に基づく p 値、* p<0.05 ** p<0.01

出典：表 2.2.6.1.1

2.7.3.3.2.3.2 乳児型低ホスファターゼ症患者における身体機能、歩行及び筋力の改善

乳児型 HPP 患者の骨石灰化、くる病及び成長に対する ALXN1215 の好ましい作用に伴い、身体機能及び筋力の測定可能な持続的改善が得られた。前述の通り、身体機能に対する ALXN1215 の作用を評価するため、年齢に応じた数種の測定法を使用した。これらの測定法は BSID-III（生後 1～42 カ月の乳幼児用）、BOT-2（4～21 歳の患者用）及び 6MWT（一般に 4 歳以上の患者に適する）であった。使用した測定法は、評価時の患者の年齢及び機能的能力のほか、試験によっても異なっていた（ENB-002-08/ENB-003-08 試験又は ENB-010-10 試験では、6MWT を実施しなかった）。

5 歳以下の乳児型 HPP 患者では、身体機能に対する ALXN1215 の作用の評価に BSID-III が最も多く使用された。図 2.7.3.3.2.3.2-1 に示すように、ALXN1215 治療により、粗大運動及び微細運動の年齢相当スコアが増加し、ALXN1215 治療中に患者は発達の目安に到達し、新しい技能（側位から仰臥位への回転、座る、しゃがむ、補助なしで歩くなど）を獲得したことが示された。各患者が獲得した具体的な新規技能及び発達の目安を ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の 14.4 項及び ENB-010-10 CSR の 14.4 項に患者別に示した。粗大運動スコア及び微細運動スコアの平均値は時間とともに変化した（ベースラインからのわずかな増減を示した）ことから、患者は改善しているものの、同年齢の正常発達児と同じ速度で一貫して発達していたわけではなかった（表 2.2.10.2.1.1）。BSID-III 認知尺度でも同様の結果が観察された（表 2.2.10.2.1.1）。

図 2.7.3.3.2.3.2-1 BSID-III 粗大運動 (A) 及び微細運動 (B) 機能に対する ALXN1215 の作用-12 歳以下の乳児型 HPP 患者、全投与例 (44 例) (1)

A.

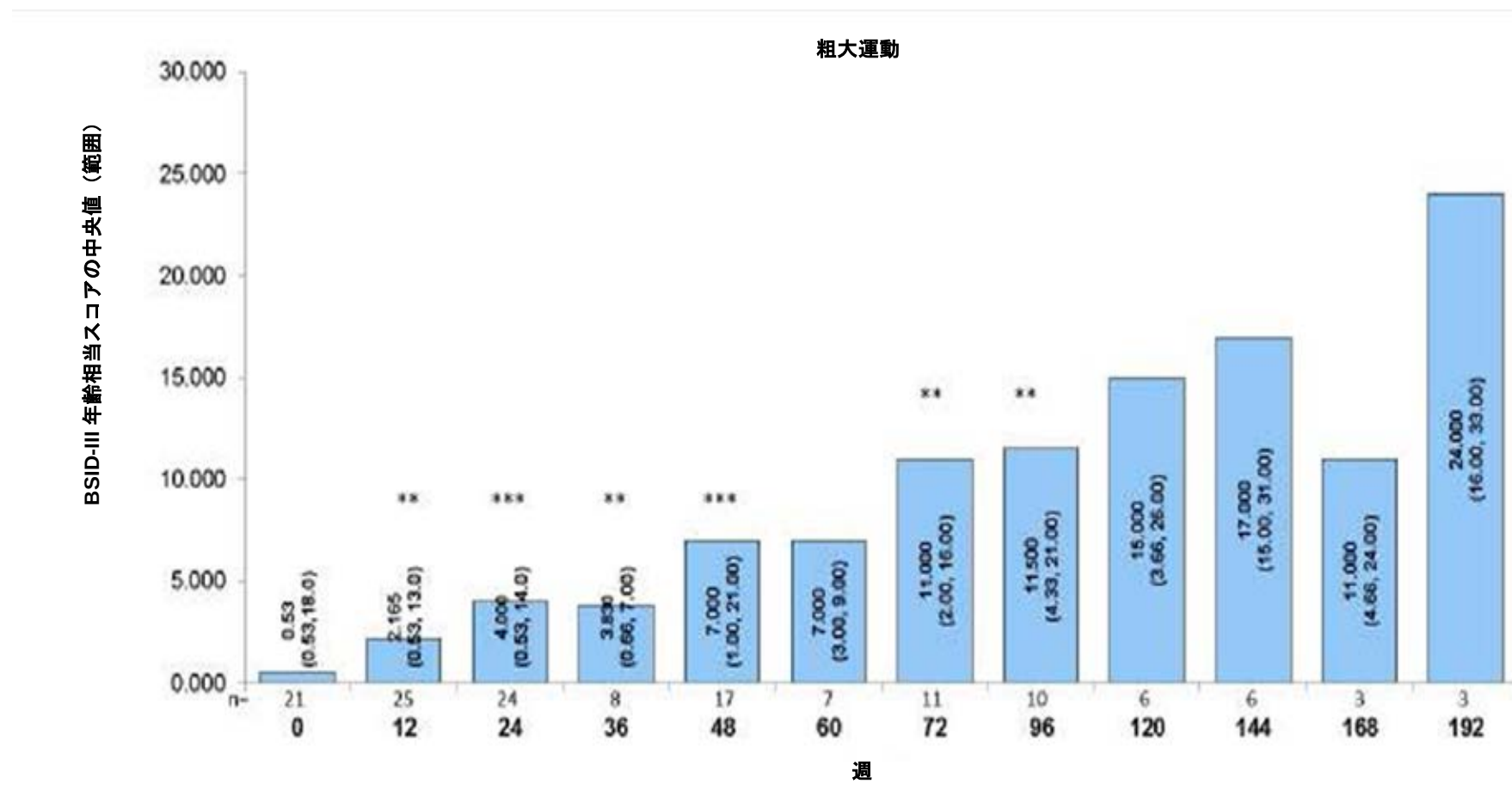
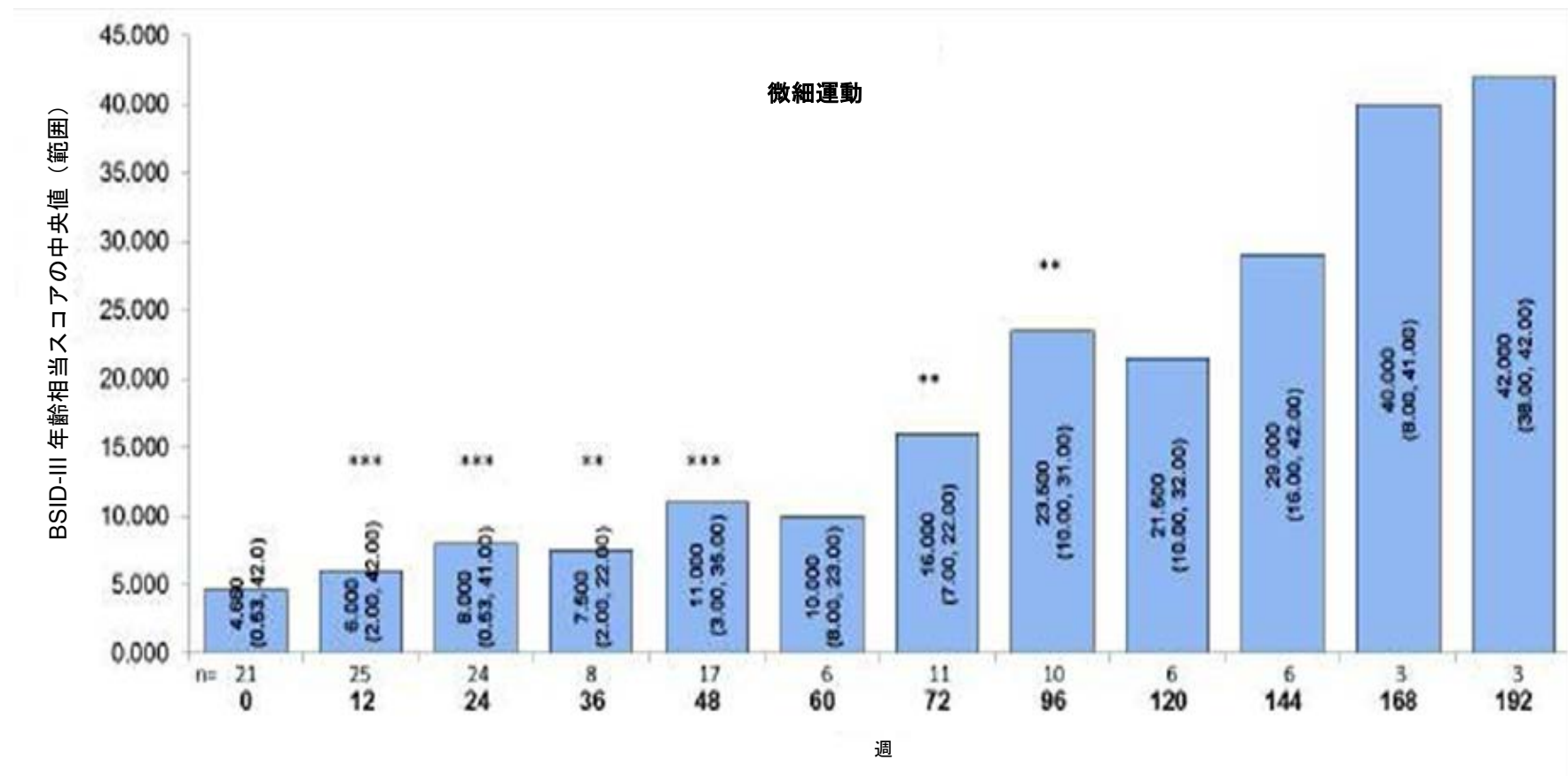


図 2.7.3.3.2.3.2-1 BSID-III 粗大運動（A）及び微細運動（B）機能に対する ALXN1215 の作用-12 歳以下の乳児型 HPP 患者、全投与例（44 例）（2）
B.



注：中央値（最小値、最大値）をバーの中に、患者数をバーの下に示す。

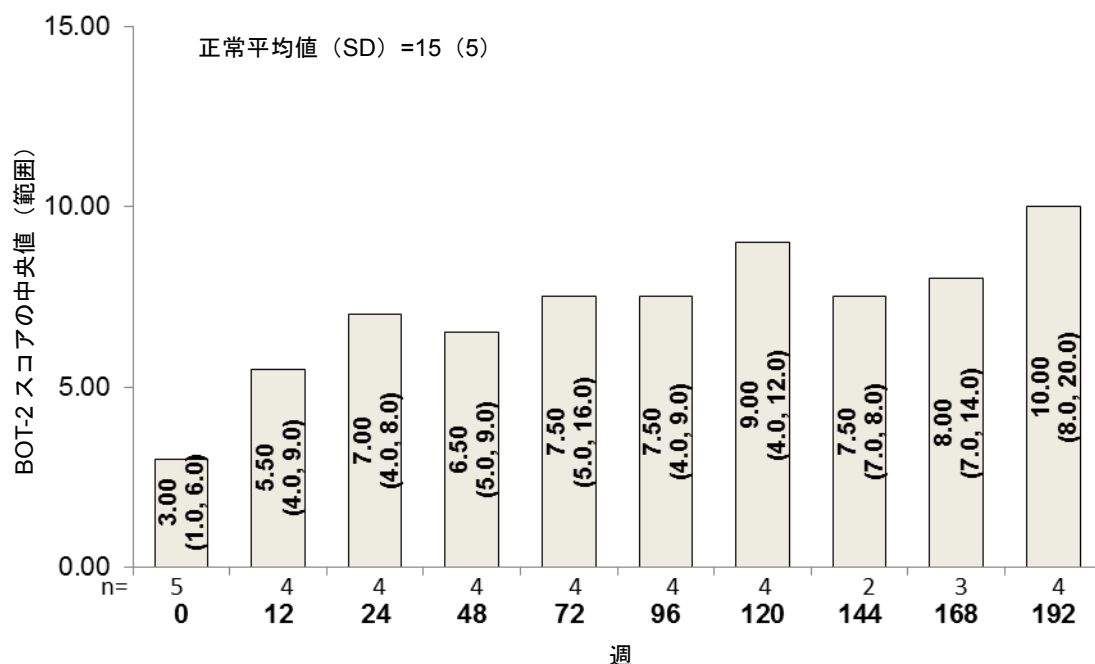
ベースラインは治験薬の初回投与以前の最終測定値と定義する。

ベースラインからの変化量の中央値が 0 と有意に異なるかどうかを評価する Wilcoxon signed-rank test に基づく p 値、

* p<0.005 ** p<0.001 ***<0.0001 出典：表 2.2.10.2.1.1

5～12 歳の乳児型 HPP 患者（5 例）の身体機能の評価でも同様の結果が得られた。シャトルラン、平均台上の横歩き、片脚その場跳び、片脚横跳び及び両脚横跳びの成績を評価する BOT-2 走る速度や敏捷性尺度では、ベースライン（又は初回評価時）のスコアの中央値 3.00 は、正常平均値 15（SD = 5）よりも 2 SD 以上低く、身体機能の障害が示された。中央値スコアは治療開始から 12 週間後に早くも増加し、Week 192 までに正常平均値の 1 SD 以内又はこれに近いレベルに達したことから、ALXN1215 治療中に健康児と比較して身体機能がほぼ正常に達したと考えられる（図 2.7.3.3.2.3.2-2）。

図 2.7.3.3.2.3.2-2 BOT-2 走る速度や敏捷性スコアに対する ALXN1215 の作用
-ENB-006-09/ENB-008-10 試験の 12 歳以下の乳児型 HPP 患者（5 例）



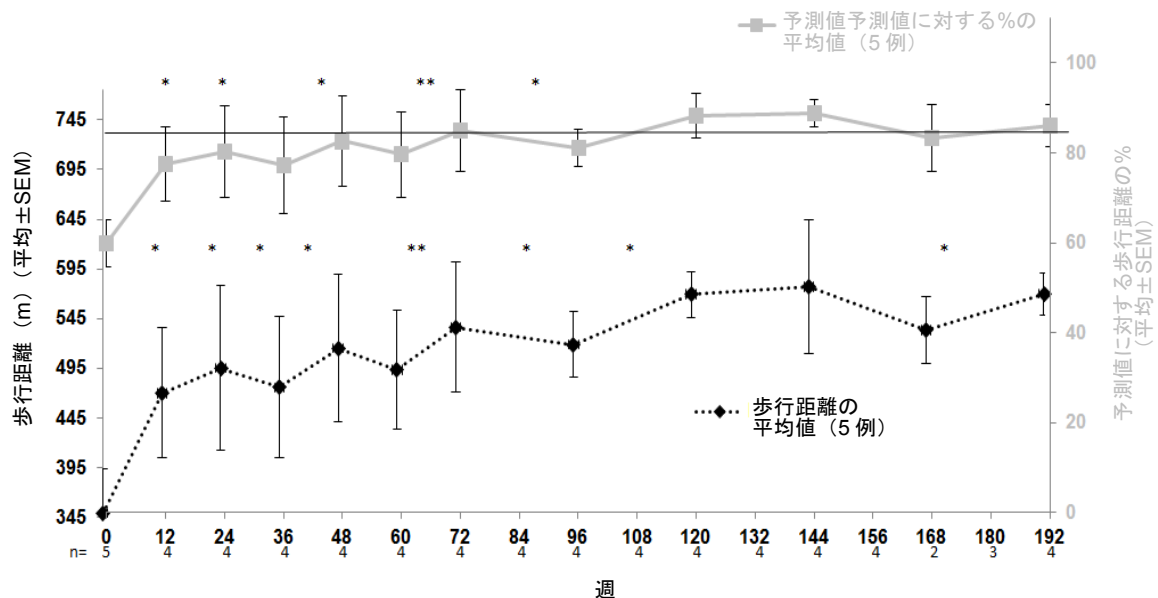
略語：BOT-2 = Bruininks-Oseretsky 運動技能検査第 2 版；SD = 標準偏差注：中央値（最小値、最大値）をバーの中に、患者数をバーの下に示す。

注：各スコアの基準を標準平均スコア 15、SD 5 の一般健康集団とする。

出典：表 2.2.10.1.1.1

5～12 歳の乳児型 HPP 患者では歩行も評価した。これらの集団では、ALXN1215 治療により急速かつ持続的な歩行の改善が得られ、6MWT（図 2.7.3.3.2.3.2-3）による平均歩行距離は治療開始後 12 週間で 104.3 m 延長し（破線と菱形）、これは推定 MCID の 30 m^{22), 38)} の 3 倍以上であった。6MWT の成績に影響を与えることが知られる因子（年齢、性別及び身長）を調整するために、歩行距離を予測値に対するパーセンテージ（実線と四角）に換算した場合も、同様の結果が観察された。予想通り、予測値に対するパーセンテージのベースライン平均値は 58.55%であり、歩行障害を反映していたが、このパラメータは ALXN1215 治療の開始後速やかに上昇し、Week 72、120、144 及び 192 に 84%以上に達したことから、ALXN1215 治療中の歩行の正常化が示された（4～12 歳の健康な男児 22 人を対象にした別の試験で、6MWT 結果の予測値に対するパーセンテージは 84～112%であった）³⁹⁾。

図 2.7.3.3.2.3.2-3 6MWT 歩行距離及び予測値に対する%に対する ALXN1215 の作用
-ENB-006-09/ENB-008-10 試験の 12 歳以下の乳児型 HPP 患者（5 例）



略語：6MWT＝6 分間歩行試験；SEM＝平均値の標準誤差

注：患者数を x 軸の下に示す。

6MWT の予測値に対するパーセンテージは、各患者の 6MWT 歩行距離を性別、年齢及び身長が同じ基準標本 (Geiger 2007) ²⁶⁾ の健康児の歩行距離に対する割合として算出した。

予測値に対するパーセンテージの平均値 84%を示す実線は、歩行の正常化を示す ⁴⁰⁾。

p 値はすべてベースラインからの平均変化量が 0 に等しいかどうかを評価する一標本 t 検定に基づく。

* p<0.05 ** p<0.01

出典：表 2.2.7.1.1

5～12 歳の患者における骨格の石灰化及び身体機能の改善は、筋力の増加を伴い、BOT-2 筋力尺度の腕立て伏せ、腹筋運動及び V 字腹筋運動などの特定動作の成績 (表 2.2.10.1.1.1) 並びに HHD による各筋群の測定結果に反映された (表 2.2.9.1.1)。乳児型 HPP 患者における身体機能及び筋力に対する ALXN1215 の作用は、2.7.3.3.1.2.3 項に記載した試験で観察された所見と一致していた。

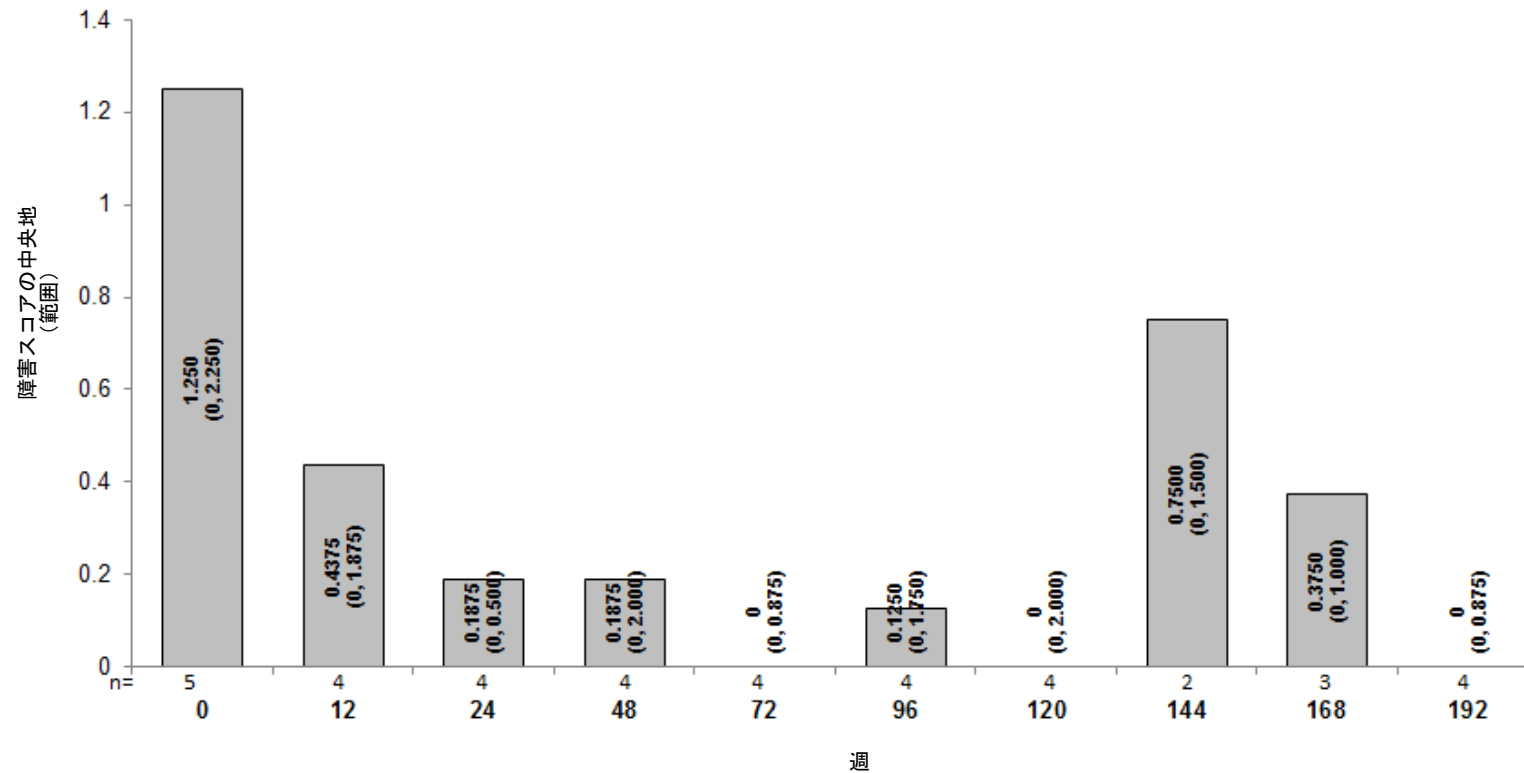
2.7.3.3.2.3.3 乳児型低ホスファターゼ症患者の障害及び生活の質の改善

上述の機能的改善に一致して、5～12 歳の乳児型 HPP 患者は CHAQ 障害スコアも持続的に上昇し、着衣と身繕い、食事、立ち上がり及び歩行などの日常生活活動の履行能力の改善が示された (図 2.7.3.3.2.3.3-1)。

PODCI の移動及び可動性及びスポーツ／身体機能尺度によるベースラインの平均基準スコアは、それぞれ 36.8 及び 14.2 であり、正常平均値 (SD) の 50 (10) よりも 1 SD 以上低く、ベッドや浴槽から出るなどの移動を実行する能力や、自転車に乗る、ハイキングをする、他者とピックアップスポーツやゲームをするなどの普段の動作及び活動的な動作に参加する能力が低いことが示された。図 2.7.3.3.2.3.3-2 に示すように、乳児型 HPP 患者では ALXN1215 治療中に両評価尺度の基準スコアが急速かつ持続的に増加し、平均スコアは Week 12 又は Week 24 までに正常平均値の 1 SD の範囲に達し、全般にそのレベルが維持された。

ENB-006-09/ENB-008-10 試験の患者全体にみられた所見 (2.7.3.3.1.2.4 項参照) と同じく、3 つの評価尺度すべてのベースラインからの変化量中央値が、発表されている MCID (CHAQ : -0.1320 ; PODCI 移動及び可動性尺度 : 4.0~4.5^{37), 34)} ; PODCI スポーツ／身体機能尺度 : 5.7)³⁴⁾ を上回った。

図 2.7.3.3.2.3.3-1 CHAQ 障害スコアに対する ALXN1215 の作用-ENB-006-09/ENB-008-10 試験の 12 歳以下の乳児型 HPP 患者、全投与例（5 例）



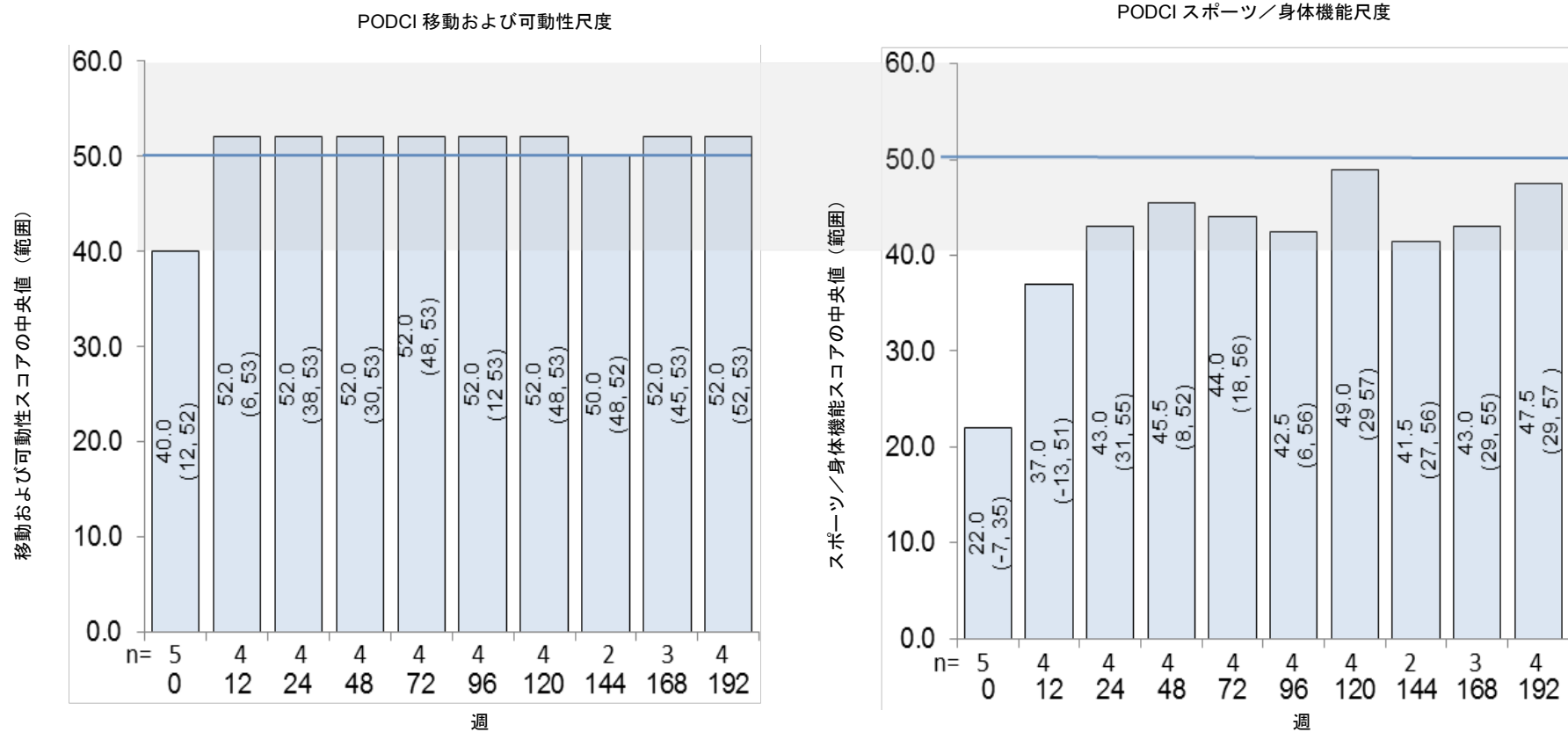
略語：CHAQ = 小児健康評価質問票

注：中央値（最小値、最大値）をバーの中に、患者数をバーの下に示す。

障害スコアの範囲は、着衣と身繕い、立ち上がり、食事、歩行、衛生、手伸ばし行動、把持並びにお使い、用事、遊びに関する動作について、機能的自立を表す 0 から介護者への完全依存を表す 3 までである。

出典：表 2.2.11.1.1.1

図 2.7.3.3.2.3.3-2 PODCI の移動及び可動性及びスポーツ／身体機能の normative score に対する ALXN1215 の作用-ENB-006-09/ENB-008-10 試験の 12 歳以下の乳児型 HPP 患者、全投与例（5 例）



略語：PODCI=小児転帰調査指標

注：中央値（最小値、最大値）をバーの中に、患者数をバーの下に示す。

基準スコアの範囲は 0～100 であり、0 は最悪の転帰、100 は考え得る最良の転帰を表す。平均スコア 50、SD 10 の一般健康集団を基準とする（親から報告されたデータを示す）。

出典：表 2.2.11.2.1.1

2.7.3.3.3 若年発症型の部分集団：小児型低ホスファターゼ症患者におけるALXN1215の有効性

若年発症型 HPP 患者 68 例のうち、ENB-006-09/ENB-008-10 試験（5～12 歳の患者を組入れた）の小児型 HPP 患者 8 例を下記の解析に含めた。ENB-009-10 試験には 13 歳以上の小児型 HPP 患者が 12 例存在したが、ENB-009-10 試験と ALXN1215 臨床開発プログラムを構成するその他の試験では、治験実施計画にかなりの相違があることから、これらの患者は以下の解析に含めなかった（2.7.3.3 項参照）。

2.7.3.3.3.1 被験者集団-小児型低ホスファターゼ症患者

ENB-006-09/ENB-008-10 試験で ALXN1215 を投与した小児型 HPP 患者（8 例）の人口統計学的データ及びベースラインデータを表 2.7.3.3.3.1-1 に示す。HPP の最初の徴候／症状の発生時期は、すべての患者で生後 6 カ月以降であり、発症時年齢は生後 12～22 カ月の範囲であった。すべて白人で、多く（75%）が男児であり、ベースラインの平均年齢は生後 101.7 カ月（8.475 歳）であった。

表 2.7.3.3.3.1-1 人口統計学的データ-5～12 歳の小児型 HPP 患者、全投与例（8 例）

パラメータ	5～12 歳の小児型患者 (8 例)
試験組入れ時年齢（月齢）、n	8
平均（SD）	101.70 (23.936)
中央値（Min, Max）	100.35 (72.3, 144.5)
HPP 発症時年齢（月齢）、n	8
平均（SD）	15.25 (4.027)
中央値（Min, Max）	13.50 (12.0, 22.0)
性別	
男、n(%)	6 (75.0)
女、n(%)	2 (25.0)
人種、n(%)	
白人、n(%)	8 (100.0)
アジア系、n(%)	0

略語：HPP = 低ホスファターゼ症；max = 最大値；min=最小値；SD = 標準偏差

出典：表 3.1.1.1

HPP 関連病歴を表 2.7.3.3.3.1-2 に示す。ほとんどの患者に胸部変形（75.0%）、成長障害／体重増加不良及び／又は摂食／嚥下困難（62.5%）、筋力低下（62.5%）並びに歩行遅延（75.0%）が存在した。

表 2.7.3.3.3.1-2 HPP 関連病歴-5～12 歳の小児型 HPP 患者、全投与例（8 例）

パラメータ	5～12 歳の小児型患者 (8 例)
胸部変形	6 (75.0%)
呼吸障害（呼吸不全までを含む）の既往歴	2 (25.0%)
ビタミン B ₆ 反応性痙攣	0 (0.0%)
体重増加不良、成長障害及び／又は摂食／嚥下困難	5 (62.5%)
骨折（椎骨骨折を含む）及び／又は骨折治癒遅延	2 (25.0%)
骨／関節痛	4 (50.0%)
歩行遅延（最初の歩行が生後 15 カ月以降）	6 (75.0%)
筋力低下	5 (62.5%)
腎石灰沈着症／腎結石症	0 (0.0%)

注：患者数はすべて HPP 歴（収集した場合）、一般的な病歴聴取、身体検査（該当する場合）及び服薬／治療歴に基づいて求めた。

出典: ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の一覧表 16.2.4.2.3.0、一覧表 16.2.4.2.4.0、一覧表 16.2.4.6.1.0、一覧表 16.2.4.6.1.0、一覧表 16.2.4.6.3.0 及び一覧表 16.2.8.3.1.0

ベースラインの HPP 関連データを表 2.7.3.3.3.1-3 に要約する。ベースラインの平均 (SD) RSS 2.88 (0.694) により、くる病の存在が確認され、身長及び体重の Z スコアの平均値及び中央値は正常値を下回っていた。さらに、オステオイド指標からも非石灰化骨の存在が示され、くる病の診断が裏付けられた。

表 2.7.3.3.3.1-3 HPP 関連ベースラインデータ-5～12 歳の小児型 HPP 患者、全投与例（8 例）

パラメータ	5～12 歳の小児型患者 (8 例)
オステオイド幅 (μm) , n	8
平均 (SD)	14.34 (2.565)
中央値 (min, max)	14.80 (11.4, 18.5)
オステオイド量／骨量 (%), n	8
平均 (SD)	13.65 (5.521)
中央値 (min, max)	14.25 (7.2, 23.7)
全身 BMC (g), n	8
平均 (SD)	610.209 (180.8863)
中央値 (min, max)	533.270 (442.20, 892.63)
RSS スコア, n	8
平均 (SD)	2.88 (0.694)
中央値 (min, max)	3.00 (1.5, 3.5)
体重 Z スコア (kg), n	8
平均 (SD)	-1.09 (1.736)
中央値 (min, max)	-1.18 (-3.5, 2.3)

パラメータ	5～12 歳の小児型患者 (8 例)
身長 Z スコア(cm)、n	8
平均 (SD)	-1.51 (1.261)
中央値 (min, max)	-1.13 (-3.8, 0.0)

略語：BMC = 骨塩量；RSS = くる病重症度スコア；max = 最大値；min = 最小値；

SD = 標準偏差

出典：表 3.2.1.3.1.4、3.2.6.1.1 項、3.2.8.1.1 項、3.2.13.1.1 項

2.7.3.3.3.2 小児型 HPP 患者の試験参加状況及び曝露状況

ENB-006-09/ENB-008-10 試験の小児型 HPP 患者 8 例は、すべて本解析のカットオフ日 (20 年 月 日) の時点で ALXN1215 治療を継続していたこれら 8 例の ALXN1215 の平均用量は 5.7 mg/kg/週であった。平均治療期間 189.2 週間、曝露人年 3.63 年であった (表 2.7.3.3.3.2-1)。

表 2.7.3.3.3.2-1 ALXN1215 の曝露状況-5～12 歳の小児型 HPP 患者、全投与例 (8 例)

曝露データ	5～12 歳の小児型患者 (N=8), n (%)
平均 1 週間総用量 (mg/kg)	
平均 (SD)	5.70 (0.258)
中央値(min, max)	5.77 (5.3, 6.0)
治療期間 (週)	
平均 (SD)	189.20 (11.973)
中央値(min, max)	182.00 (180.0, 207.9)
曝露人年 ^b	
平均 (SD)	3.63 (0.229)
中央値(min, max)	3.49 (3.4, 4.0)

略語：max = 最大値；min = 最小値；SD = 標準偏差

^a 治療期間 (週) = (ALXN1215 最終投与日 - ALXN1215 初回投与日 + 1) / 7 最終投与日は継続試験のカットオフ日時点の最終投与日である。この計算には投与の中断又は用量調節を考慮に入れていない。

^b 曝露人年 = 各患者の既知の初回投与日からカットオフ日時点での最終投与までの総期間 (年換算)

出典：表 3.1.4.1.1.1

2.7.3.3.3.3 小児型低ホスファターゼ症患者における有効性

発症時年齢別有効性解析にも、全年齢群の ALXN1215 の評価に使用したものと同一の手法を使用し (2.7.3.3.1 項参照)、一連の相互依存評価項目 (図 2.7.3.1.3.2.3-1) に基づいて有効性を評価した。小児型 HPP 患者における ALXN1215 の PPI 低下作用は、2.7.2.3.2.3.2 項に記載しており、本項では割愛する。小児型 HPP 患者のくる病重症度及び成長に対する ALXN1215 の作用は、非治療既存対照のデータとも比較した。これらの解析の結果は 2.7.3.3.4.2 項に別途表示する。

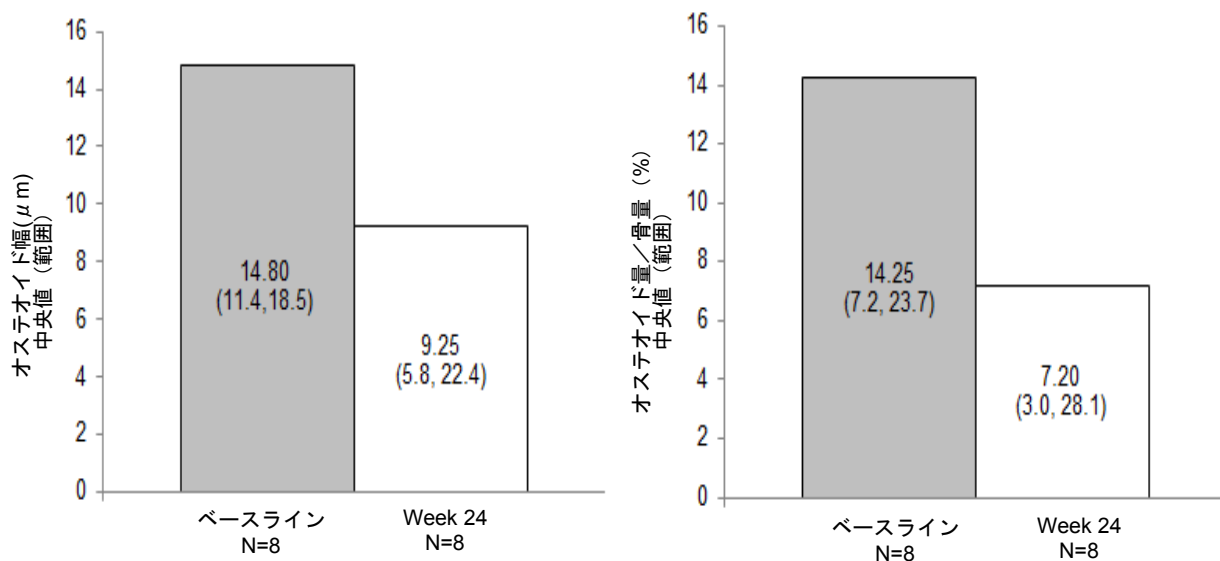
2.7.3.3.3.3.1 小児型低ホスファターゼ症患者の骨格構造の改善

2.7.3.3.3.3.1.1 骨石灰化：小児型部分集団

ベースラインと 24 週間治療後に実施した骨生検により、ALXN1215 治療によるオステオイド指標の著明な低下が認められた。HPP 診断に基づいて予想された通り、ベースラインの平均オス

テオイド幅 (14.80 μm) 及びオステオイド量 (14.25%) は、健康児の平均値に比べて著明に高かった (ベースラインの健康児標準平均値に対する%の平均値 [SD] はそれぞれ 239.84% [40.911] 及び 484.19%[219.726]) (表 3.2.8.1.1)。図 2.7.3.3.3.1.1-1 からわかるように、24 週間の ALXN1215 治療によって、オステオイド幅の中央値は 37.5%、オステオイド量の中央値は 49.5%低下した。

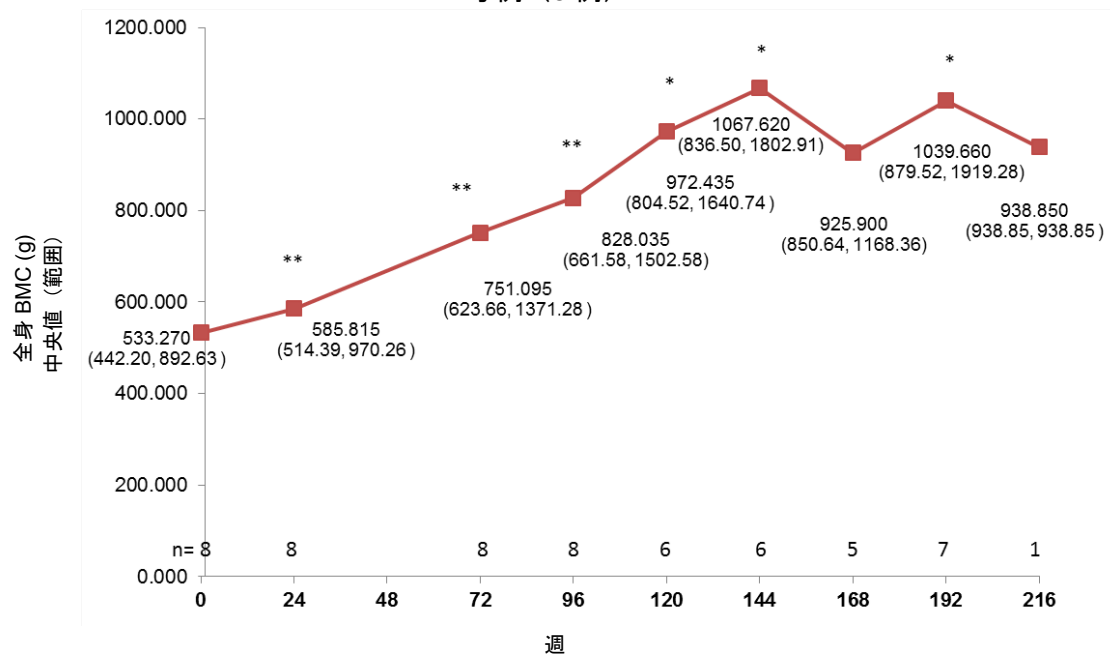
図 2.7.3.3.3.1.1-1 オステオイド指標に対する ALXN1215 の作用-5~12 歳の小児型 HPP 患者、全投与例 (8 例)



注：各バーの中に中央値（最小値、最大値）を示す。
出典：表 3.2.8.1.1

こうした結果に一致して、全身 BMC は ALXN1215 治療中にほぼ 2 倍に増加し (ベースラインの中央値 533.270 g から Week 144 に 1067.620 g) (図 2.7.3.3.3.1.1-2)、小児型 HPP 患者の全身骨格の再石灰化に対する ALXN1215 の作用が裏付けられた。さらに、小児型 HPP 患者の骨生検及び DEXA の結果は、ENB-006-09/ENB-008-10 試験の HPP 集団全体の所見と一致していた。HPP 集団全体でもオステオイド幅及びオステオイド量は Week 24 にベースラインからの同様の変化を示し (それぞれ $p = 0.0097$ 及び $p = 0.0789$)、BMC のベースラインからの変化量は Week 24、Week 48 及び Week 96 に有意に達したこと (すべて $p \leq 0.0002$)、発症時年齢に依存しない作用の一貫性が裏付けられた (表 2.7.3.3.1.2.2.1-1)。乳児型 HPP 患者のグループでも同様な所見が観察されたことは、前述の通りである (2.7.3.3.2.3.2 項)。

図 2.7.3.3.3.1.1-2 全身骨塩量に対する ALXN1215 の作用-5～12 歳の小児型 HPP 患者、全投与例（8 例）



略語：BMC = 骨塩量

注：中央値（最小値、最大値）を各データポイントの下に示し、患者数を x 軸の上に示す。p 値は、ベースラインからの変化量の中央値が 0 に等しいかどうかを評価する Wilcoxon signed-rank test に基づく。

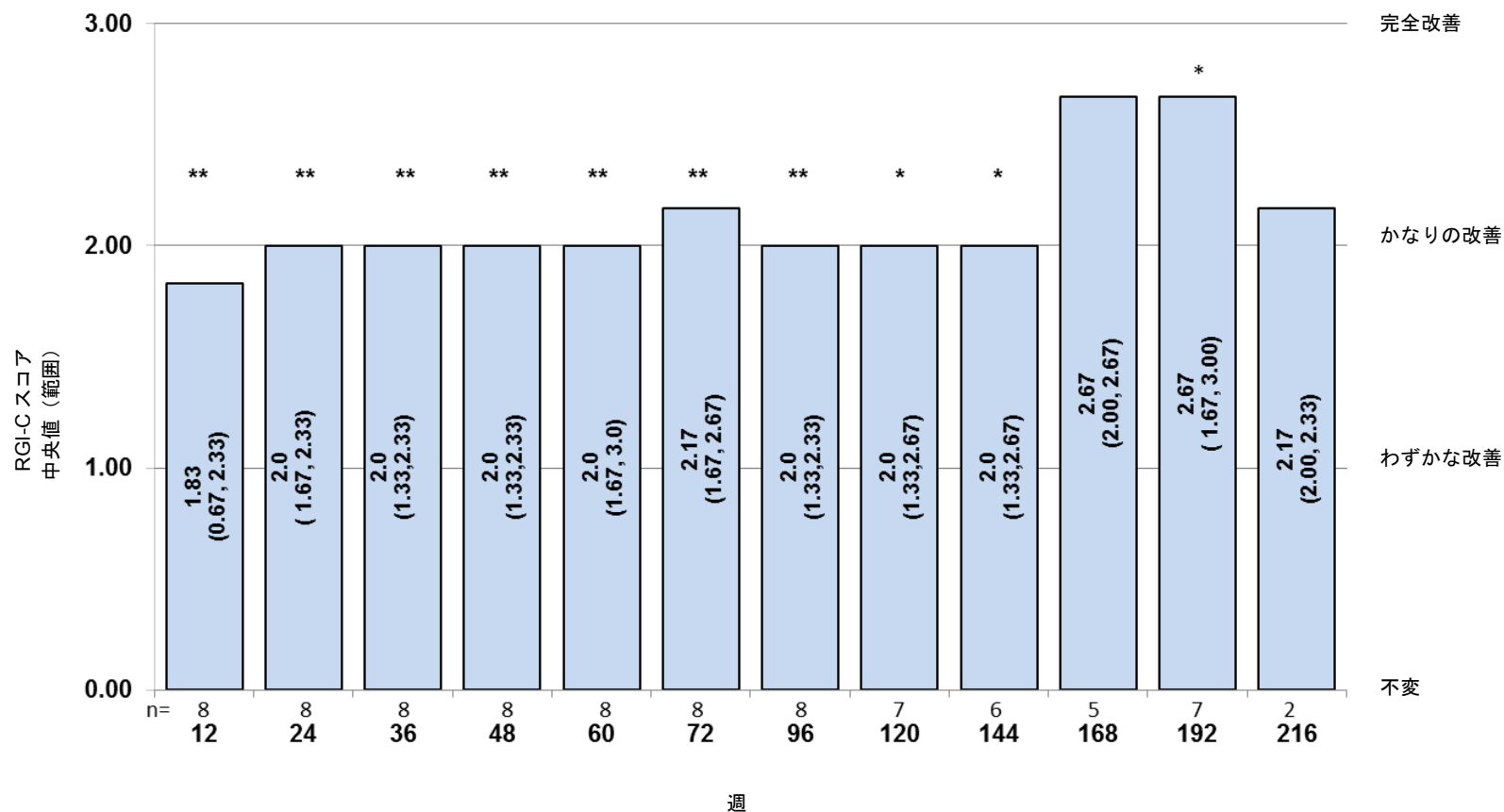
* p<0.05、** p<0.01

出典：表 3.2.13.1.1

2.7.3.3.3.1.2 くる病重症度（骨石灰化、構造及び成長）小児型部分集団

小児型 HPP 患者の骨石灰化に対する作用（2.7.3.3.3.1 項）と整合して、ALXN1215 治療により RGI-C（図 2.7.3.3.3.1.2-1）及び RSS（図 2.7.3.3.3.1.2-2）の評価尺度に基づくくる病重症度も急速かつ持続的に改善した。全試験（2.7.3.3.1.2.2 項）及び乳児型 HPP 患者の部分集団（2.7.3.2.3.1.2 項）に観察された所見と同じく、RGI-C スコアは Week 24 以降の全評価時に 2 以上を示した（スコア 2 はくる病のかなりの改善を表す）。

図 2.7.3.3.3.1.2-1 くろ病に対する ALXN1215 の作用 (RGI-C) -5~12 歳の小児型 HPP 患者、全投与例 (8 例)



略語：RGI-C = X 線画像所見による変化の全般的印象

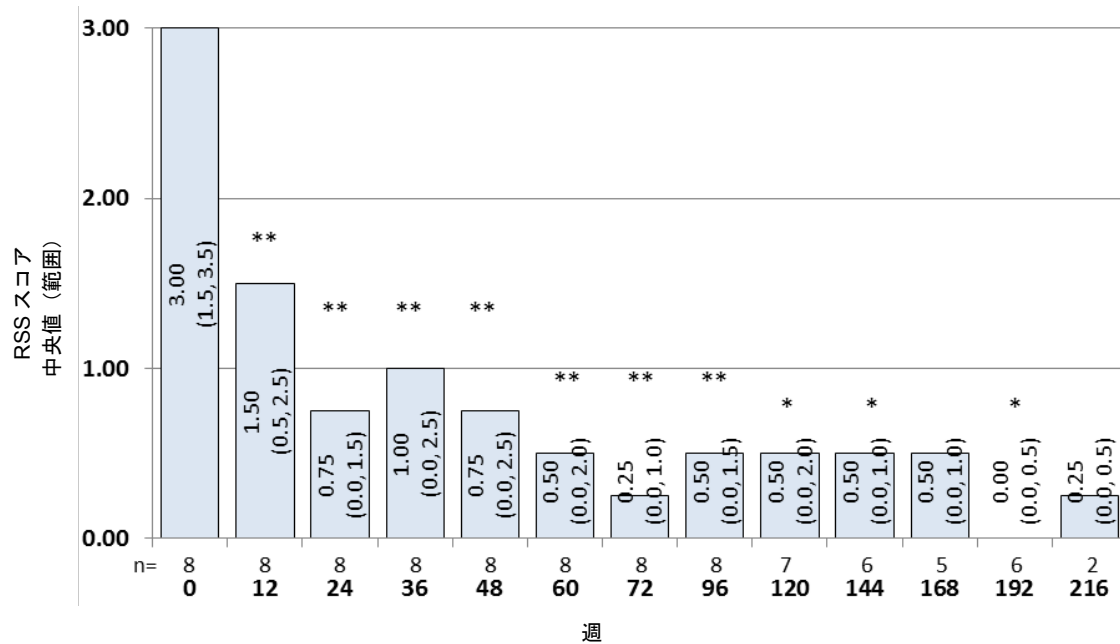
中央値（最小値、最大値）をバーの中に、患者数をバーの下に示す。

注：RGI-C は、ベースライン後の X 線像をベースラインと比較するのに用いる 7 段階評価尺度である。評価尺度の範囲は-3（HPP によるくろ病の重度悪化）から+3（HPP によるくろ病の完全又はほぼ完全な改善）であり、スコア 0 はベースラインからの変化がないことを意味する。

p 値は、ベースラインからの変化量の中央値が 0 に等しいかどうかを評価する Wilcoxon signed-rank test に基づく。* p<0.05、** p<0.001

出典：表 3.2.4.1.1

図 2.7.3.3.3.1.2-2 くる病に対する ALXN1215 の作用 (RSS) -5~12 歳の小児型 HPP 患者、全投与例 (8 例)



略語：RSS=くる病重症度スコア

注：中央値（最小値、最大値）をバーの中に、患者数をバーの下に示す。

注：RSS は 10 点評価尺度であり、最大スコアは手関節の 4 点及び膝関節の 6 点であり、10 点は重度くる病を、0 点はくる病の不在を表す。

p 値は、ベースラインからの変化量の中央値が 0 に等しいかどうかを評価する Wilcoxon signed-rank test に基づく。

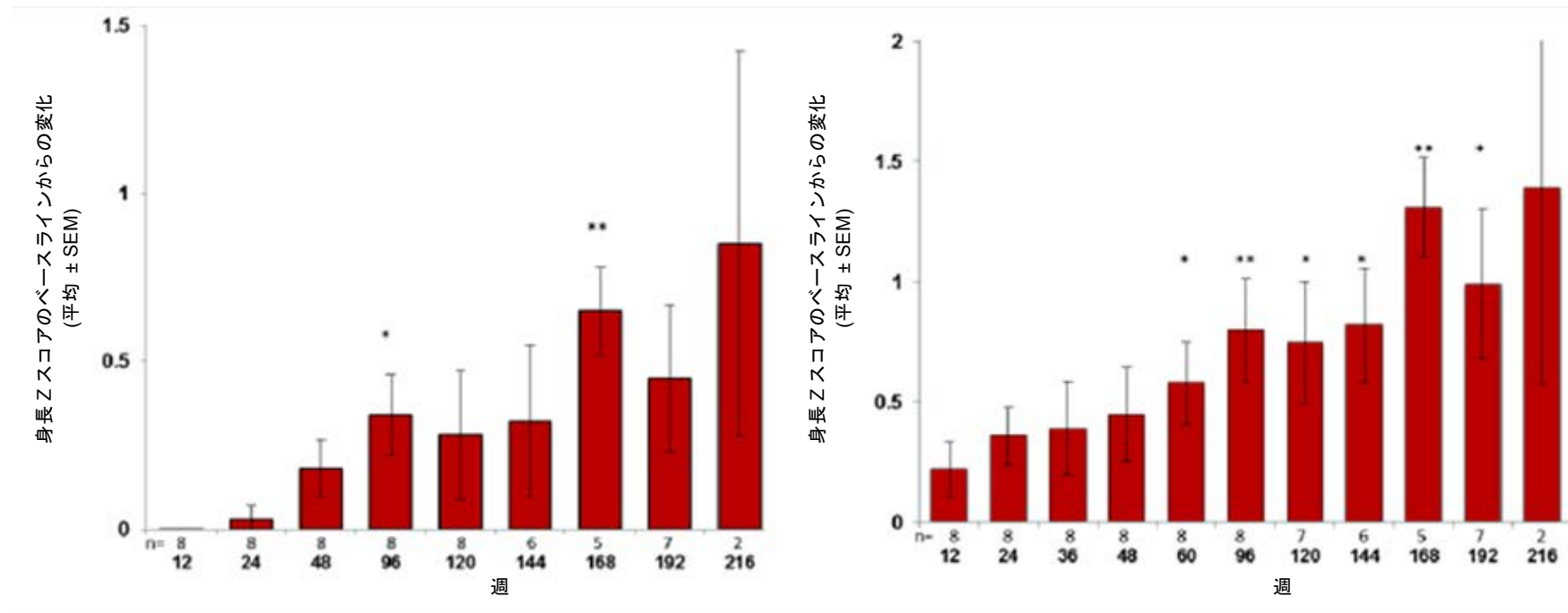
* p<0.05、** p<0.001

出典：表 3.2.5.1.2

2.7.3.3.3.1.3 成長：小児型部分集団

小児型 HPP 患者に観察された骨石灰化及びくる病の改善により、身長及び体重の増加が得られた（表 2.2.6.1.1；ENB-002-08/ENB-003-08 試験、ENB-006-09/ENB-008-10 試験及び ENB-010-10 試験の患者の CDC 成長曲線に基づく年齢別身長及び年齢別体重を示した図 1.2.6.1.1 及び図 1.2.6.1.3 も参照のこと）。さらに、2.7.3.3.1.2.2.3 項に示した全試験の解析及び乳児型 HPP 患者の解析（2.7.3.3.2.3.1.3 項）でみられたように、身長及び体重の Z スコアのベースラインからの平均変化量は全般に時間とともに増加し（データを利用できる患者数が減少した数回の評価時を除く）、健康児と比較して全体的な成長の改善が示された（図 2.7.3.3.3.1.3-1）。

図 2.7.3.3.3.1.3-1 身長及び体重の Z スコアに対する ALXN1215 の作用-5~12 歳の小児型 HPP 患者、全投与例（8 例）



略語：SEM = 平均の標準誤差

注：患者数をバーの下に示す。

身長及び体重の Z スコアは CDC 2000 成長曲線に基づく。

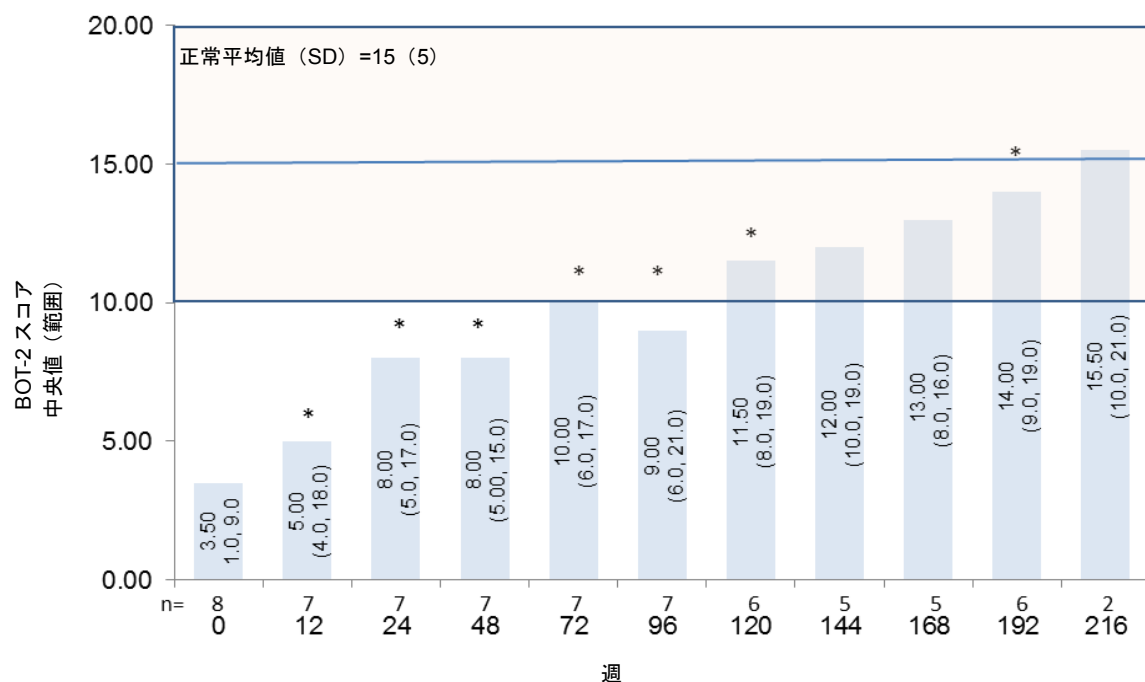
p 値は、ベースラインからの変化量の中央値が 0 に等しいかどうかを評価する一標本 t 検定に基づく。* p<0.05, **P<0.01

出典：表 3.2.6.1

2.7.3.3.3.2 小児型低ホスファターゼ症患者における身体機能、歩行及び筋力の改善

骨石灰化、くる病重症度及び成長に対する ALXN1215 の有益な作用は、身体機能、歩行及び筋力の測定可能な持続的改善に結びついていた。BOT-2 走る速度や敏捷性尺度（シャトルラン、平均台上の横歩き、片脚その場跳び、片脚横跳び及び両脚横跳びの成績を評価）では、ベースライン（すなわち初回評価時）のスコアの中央値 3.50 は、正常平均値 15（SD = 5）よりも 2 SD 以上低く、身体機能の障害が示された。ALXN1215 治療の開始からわずか 12 週間でスコアの中央値が増加し、その後も試験期間を通して増加を続け、Week 72 から Week 216 まで正常平均値の 1 SD 以内にあったことから、健康児との比較に基づき身体機能の正常化が示された（図 2.7.3.3.3.2-1）。こうした結果は、ENB-006-09/ENB-008-10 試験の若年発症型 HPP 患者の集団全体（2.7.3.3.1.2.3 項）及び同試験の乳児型 HPP 患者の部分集団（2.7.3.3.2.3.2 項）に観察された所見と類似していた。

図 2.7.3.3.3.2-1 BOT-2 走る速度や敏捷性スコアに対する ALXN1215 の作用- 5～12 歳の小児型 HPP 患者、全投与例（8 例）



略語：BOT-2 = Bruininks-Oseretsky 運動技能検査第 2 版；SD = 標準偏差注：中央値（最小値、最大値）をバーの中に、患者数をバーの下に示す。

各スコアの基準を標準平均スコア 15、SD 5 の一般健康集団とする。

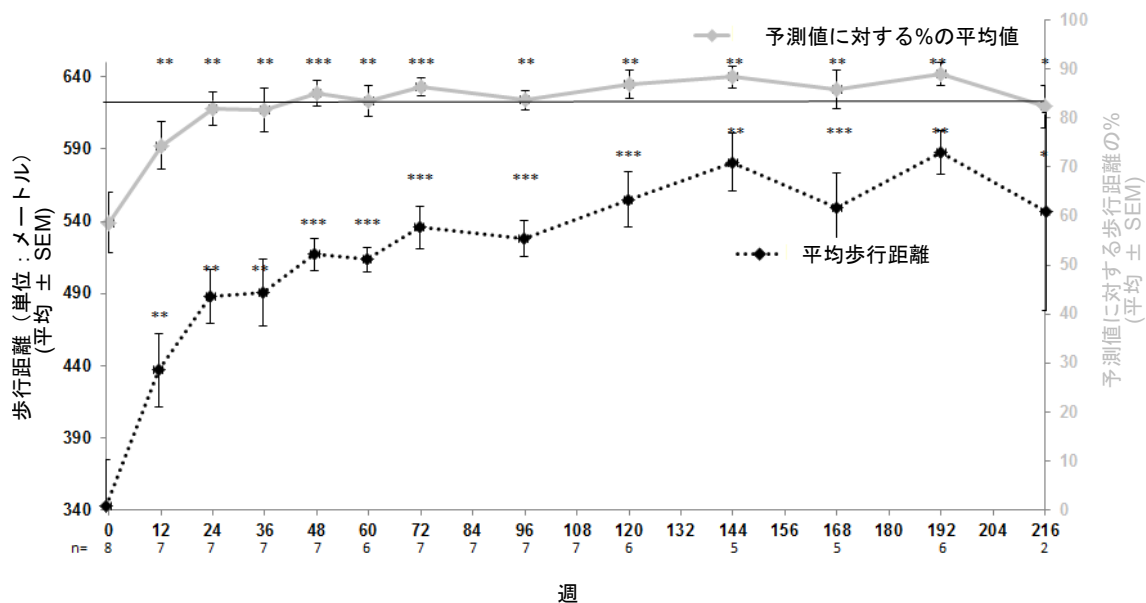
p 値は、ベースラインからの変化量の中央値が 0 に等しいかどうかを評価する Wilcoxon signed-rank test に基づく。

* p<0.05

出典：表 3.2.10.1.1.1

こうした所見のほか、ENB-006-09/ENB-008-10 試験の患者集団全体（2.7.3.3.1.2.3 項）及び同試験の乳児型 HPP 患者の部分集団（2.7.3.3.2.3.2 項）に観察された所見と同じく、6MWT の実測歩行距離(m) 及び予測値に対するパーセンテージのベースラインからの改善が Week 12 から Week 216 まで観察された（図 2.7.3.3.3.2-2）。実際、6MWT の予測値に対するパーセンテージは Week 24 から Week 216 まで 84%以上を維持し、治療期間中の歩行能力の正常化が示された³⁹⁾。

図 2.7.3.3.3.2-2 6MWT の歩行距離にみる ALXN1215 の効果 -5~12 歳の小児型患者、全投与例（8 例）



略語：6MWT = 6 分間歩行試験；SEM = 平均値の標準誤差

注：患者数を x 軸の下に示す。

6MWT の予測値に対するパーセンテージは、各患者の 6MWT 歩行距離を性別、年齢及び身長が同じ基準標本 (Geiger 2007)²⁶⁾ の健康児の歩行距離に対する割合として算出した。予測値に対するパーセンテージの平均値 84%を示す実線は、歩行の正常化を示す³⁹⁾。

p 値はすべてベースラインからの平均変化量が 0 に等しいかどうかを評価する一標本 t 検定に基づく。**p<0.01、***p<0.001

出典：表 3.2.7.1.1

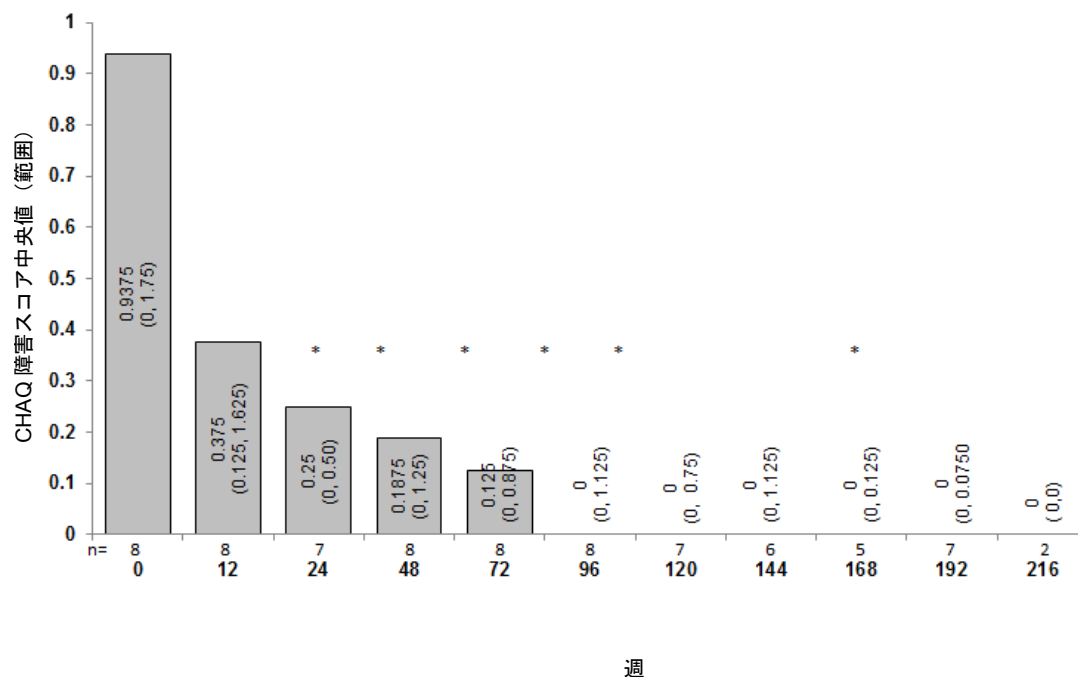
骨石灰化及び身体機能の改善は、筋力の増加を伴い、BOT-2 筋力尺度の腕立て伏せ、腹筋運動及び V 字腹筋運動などの特定動作の成績（表 3.2.10.1.1.1）並びに HHD による各筋群の評価結果（表 3.2.9.1.1）に反映された。

2.7.3.3.3.3 小児型低ホスファターゼ症患者の能力障害及び生活の質の改善

ALXN1215 投与後の歩行及び筋力にみられる機能的利得に加えて（2.7.3.3.2.3.2 項）、小児型 HPP 患者に測定可能な障害の軽減が認められた。図 2.7.3.3.3.3-1 に提示したとおり、CHAQ 障害スコア中央値がベースラインから Week 12 までの間に 200%以上低下したことは、身繕い、着衣、食事、立ち上がり及び歩行などの活動に改善が得られたことを反映している。さらに、Week 96 から Week 216 までの障害スコア中央値が 0 であったことから、障害のほぼ完全な回復が示唆された。

CHAQ 疼痛尺度でも同様の結果が観察され（データ未提示）、VAS 疼痛スコア中央値（範囲）がベースライン時の 19（0、48）mm から Week 12 時点で 0 にまで低下し、その後は Week 192 まですべての評価時点で維持された（表 3.2.11.2.1.1）。

図 2.7.3.3.3.3-1 CHAQ 障害スコアにみる ALXN1215 の効果 - 5～12 歳の小児型患者、全投与例（8 例）



略語：CHAQ = 小児健康評価質問票

注：中央値（最小値、最大値）をバーの中に、患者数をバーの下に示す。

Wilcoxon signed-rank test に基づく p 値、ベースラインからの変化量中央値が 0 に等しいかどうかを検証している。

* p<0.05

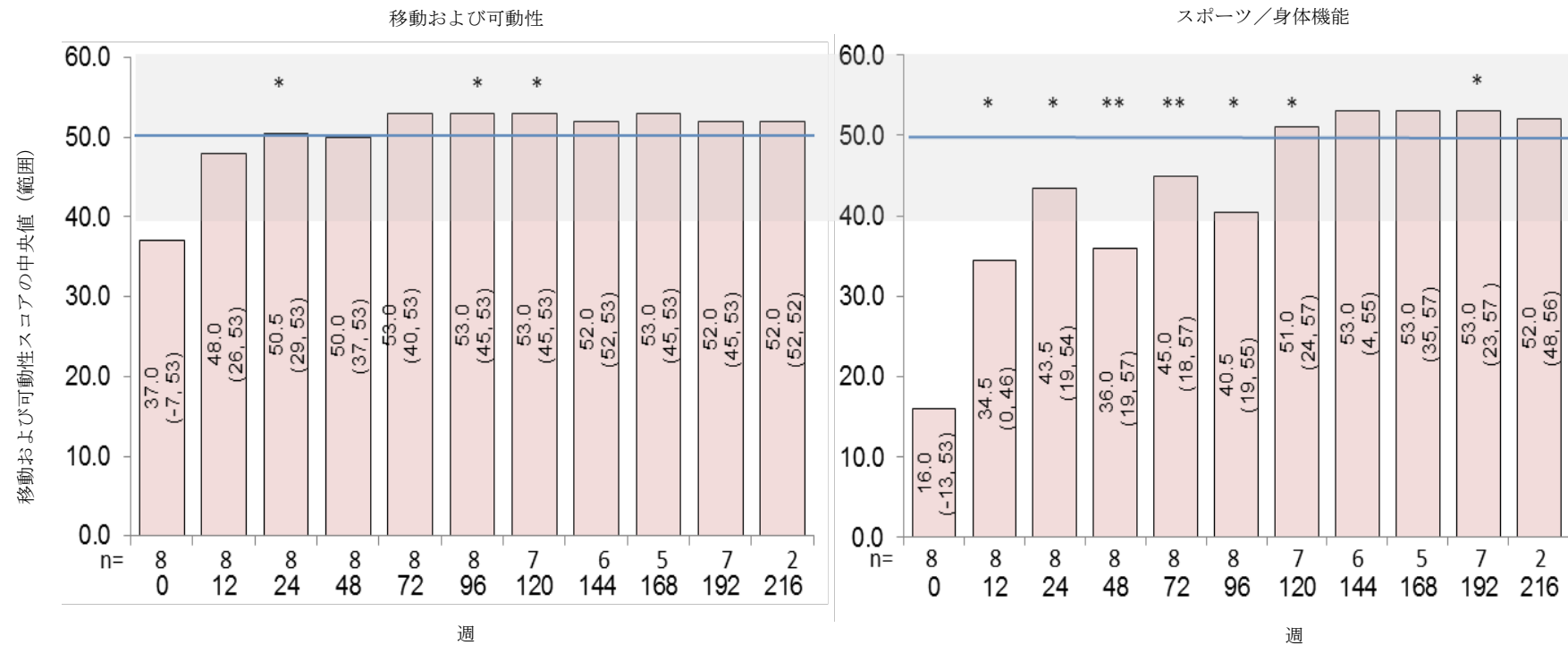
障害スコアの範囲は、着衣と身繕い、立ち上がり、食事、歩行、衛生、手伸ばし行動、把持並びにお使い、用事、遊びに関する動作について、機能的自立を表す 0 から介護者への完全依存を表す 3 までである。

出典：表 3.2.11.1.1.1

PODCI の移動及び可動性尺度及びスポーツ／身体機能尺度のスコア中央値も経時的に増加したことは、ベッドや浴槽の出入りなどの課題実行能力改善のほか、自転車に乗る、ハイキング及び他人と簡単なスポーツやゲームをするなどの活動参加の向上／増加をそれぞれ反映している（図 2.7.3.3.3.3-2）。留意すべき点として、双方の評価尺度スコアがベースライン時の正規化平均よりも 1 SD 以上低い値から、治療後 12 週間又は 24 週間後に正規化平均から 1 SD 以内にまで増加し、ほとんどの評価時点で正規化平均から 1 SD 以内に維持されたことが挙げられる。

重要なことは、3 つの評価尺度すべてのベースラインからの変化量中央値が、公表されている MCID（CHAQ：-0.13²⁸⁾；PODCI の移動及び可動性尺度：4.0～4.5^{29,26)}；PODCI スポーツ／身体機能尺度：5.7³⁴⁾）を上回っていたことである。ENB-006-09/ENB-008-10 試験の患者集団全体（2.7.3.3.1.2.4 項）及び乳児型 HPP を検討した試験の患者部分集団（2.7.3.3.2.3.3 項）でも、これらの障害評価項目に対して ALXN1215 による同様の効果が観察された。

図 2.7.3.3.3.3-2 PODCI 移動及び可動性及びスポーツ／身体機能尺度スコアにみる ALXN1215 の効果 - 5～12 歳の小児型患者、全投与例（8 例）



略語：PODCI = 小児転帰調査指標

注：中央値（最小値、最大値）をバーの中に、患者数をバーの下に示す。

Wilcoxon signed-rank test に基づく p 値、ベースラインからの変化量中央値が 0 に等しいかどうかを検証している。*p<0.05、**p<0.01

基準スコアの範囲は 0～100 であり、0 は最も不良な転帰、100 が可能な限り最も良好な転帰を示している；スコアは一般的な健康者集団を基準としており、基準スコア平均値が 50、SD が 10 である。

出典：表 3.2.11.2.1.1

2.7.3.3.4 ALXN1215 の有効性 - 低ホスファターゼ症の ALXN1215 投与群と非治療既存対照群との比較：生存及び骨構造と機能の評価

HPP は稀な疾患であり、代替の根本治療薬がなく、重症かつ生命を脅かす可能性があるという本疾患の特性を考慮した場合、乳幼児や小児を対象とする試験でプラセボ群や実薬対照群を設けることが適切であるとは考えられない。そこで、既存対照データを収集して、以下の重要な評価項目を評価した：

- 死亡リスクが高い患者の生存期間及び侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間
- くる病重症度及び複合的評価項目により、くる病重症度と成長に対して臨床的に重要な改善が得られた患者の割合を評価する。

これらの評価項目に対する比較分析の結果を以下の 2.7.3.3.4.1 項及び 2.7.3.3.4.2 項で考察する。

2.7.3.3.4.1 重度の乳児型低ホスファターゼ症患者の生存期間及び侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間を指標とする ALXN1215 群と非治療既存対照群の比較

Alexion は、ENB-002-08/ENB-003-08 試験及び ENB-010-10 試験から蓄積した乳児型 HPP 患者の生存について事前に規定した解析を行い、HPP の自然経過情報を収集した ENB-011-10 試験の登録患者の生存率と比較した。ENB-002-08/ENB-003-08 試験及び ENB-010-10 試験に関するこれらの解析のデータカットオフ日は、20 年 月 日であった。解析結果から、全生存期間及び侵襲的人工呼吸器不使用生存期間は ALXN1215 投与群の方が非治療既存対照群よりも有意に長かった。バイアスと考えられる 2 つの因子である対照患者の診断時期／年及び治療患者組入れ時の年齢について調整して解析した場合でも、生存期間及び侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間は、ALXN1215 治療患者で有意に改善した。

2.7.3.3.4.1.1 患者集団

文献の調査したところ、乳児型 HPP 患者に一貫して不良な転帰が認められたため（死亡及び呼吸不全に至る重大な呼吸障害）、既存対照群と ALXN1215 投与例の比較解析における評価項目をプロスペクティブに定義した^{1), 40), 41), 42), 43), 44)}。その結果、ベースライン時点の臨床的に重要な患者特性に基づいて評価項目を選択した。これらの評価項目は、HPP の根底にある病態生理学を反映しており、生存期間及び侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間評価項目に関連のある予後指標であると考えられる。これらの評価項目には、くる病様胸部変形、呼吸障害及びビタミン B₆ 反応性痙攣が含まれており、FDA および EMA の規制当局と事前に協議した。

HPP の最も重症なタイプ（子宮内又は出生後まもなく HPP の徴候を発症する）の患者は生命を脅かす疾患に罹患しており、肺低形成による呼吸不全とくる病様病変による胸部の機械的な障害が原因で死亡することが多い^{2), 3)}。HPP の根底にある病態生理が原因で、特に肋骨をはじめとして重度の骨低石灰化を来し、以下の 2.7.3.3 項目に続発する呼吸器合併症を発症するに至る：(1) 胸部変形がみられる場合の肺活量低下 (2) 菲薄化した脆弱な肋骨による呼吸機構の障害 (3) 頻発する胸郭骨折による胸部変形の増大。生後 6 カ月までの間に HPP 症状を発現する患者は、肋骨骨折とともにくる病様胸部変形に起因するフレイルチェストを伴う可能性があるため、肺炎や呼吸障害を発症しやすい。HPP の乳児にみられる呼吸機能の悪化は進行性である。ALXN1215 治療は、この過程を回復させるのに時間がかかるため、治療開始から 3 カ月間は呼吸器系合併症の状態を評価するとともに、これらの合併症に基づく患者予後を評価することが重要である。

ビタミン B₆ 反応性痙攣も、臨床状態を悪化させ、不良な転帰を招く。痙攣発作が HPP の最初の徴候である可能性があり、X 線画像所見に明確な徴候が認められない場合であっても痙攣発作が起こる可能性がある。新生児発作を来し、生後 18 カ月以内に死亡した患者の文献報告から、ビタミン B₆ 反応性痙攣が致命的転帰の指標であることが示唆される^{41), 42), 45)}。

ENB-002-08/ENB-003-08 試験及び ENB-010-10 試験で ALXN1215 を投与した 37 例と既存対照の患者 48 例が事前に規定した判定基準を満たしていたため生存期間の比較解析に組み入れたほか、ALXN1215 投与例 25 例と既存対照患者 48 例を侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間解析に組み入れた。両群の患者は、以下の項目に 1 つ以上該当していたため、HPP と診断されていた：

- ALPL（アルカリホスファターゼ、肝／骨／腎）遺伝子突然変異の確認が得られている。
- 血清 ALP が年齢を調整した基準値範囲を下回っており、PLP 又は尿中ホスホエタノールアミン（PEA）が正常上限値を上回っている。
- 血清 ALP が年齢を調整した基準値範囲を下回っており、X 線撮影で X 線画像所見に HPP 関連の異常が認められる。

なおかつ

両群の患者は、生後 6 カ月までに HPP の徴候を呈し、以下に挙げる周産期型及び乳児型 HPP の特性が 1 つ以上確認されている。

- 呼吸補助法導入の必要性、症状管理のための薬物治療の必要性又は他の呼吸器系合併症（肺炎、気道感染など）の併存を認める呼吸障害（最終的に呼吸不全に至る）。
- ピリドキシン（ビタミン B₆）反応性痙攣
- くる病様胸部変形

表 2.7.3.3.4.1.1-1 に ALXN1215 投与例と既存対照患者の人口統計学的及びベースライン特性を示した。発症時年齢、男女比、民族性及び人種分布に類似性がみられる。両群とも患者の男女別分布は等しく、大半の患者が白人であった。既存対照患者のうち、スクリーニング不適格患者と全登録患者の人口統計学的特性はほぼ同様であった（データ未提示、出典 ENB-011-10 CSR）。

表 2.7.3.3.4.1.1-1 生存解析に組み入れた ALXN1215 投与例と既存対照患者の人口統計学的及びベースライン特性

パラメータ	生存解析対象集団	
	乳児型 ALXN1215 投与群 (N = 37)	乳児型既存対照群 (N = 48)
組入れ時の年齢（月齢） ^a 、n	37	ND
平均（SD）	22.52 (23.817)	NA
中央値	8.94	NA
Min, Max	0.0, 71.3	NA

パラメータ	生存解析対象集団	
	乳児型 ALXN1215 投与群 (N = 37)	乳児型既存対照群 (N = 48)
HPP 発症時年齢 (月齢)^b、n	26	47
平均 (SD)	1.42 (1.719)	1.12 (1.665)
中央値	1.00	0.03
Min, Max	0.0, 5.5	0.0, 5.9
男女比、n (%)		
男	16 (43.2)	26 (54.2)
女	21 (56.8)	22 (45.8)
民族性、n (%)		
ヒスパニック又はラテン系	1 (2.7)	1 (2.1)
非ヒスパニック又は非ラテン系	36 (97.3)	41 (85.4)
人種、n (%)		
白人	29 (78.4)	40 (83.3)
アジア人	6 (16.2)	2 (4.2)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	3 (6.3)
アメリカインディアン又は アラスカネイティブ	0 (0.0)	1 (2.1)
ネイティブハワイアン又はその他の パシフィックアイランダー	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	2 (5.4)	2 (4.2)

略語：HPP = 低ホスファターゼ症；max = 最大値；min = 最小値；NA = 該当せず；ND = 求めず；SD = 標準偏差

^a 大半の症例がデータ抽出時点で死亡していたため、既存対照患者については年齢を算出していない。

^b ENB-002-08/ENB-003-08 試験の登録患者については、HPP 臨床症状発現時年齢の正式な収集を行わなかった。

出典：表 2.1.1.17.1

表 2.7.3.3.4.1.1-2 に提示したように、両群の病歴から合併症の併存率が高いことがわかる。両群とも患者の 73%以上にくる病様胸部変形又は呼吸障害の病歴が記録されているのに対し、ビタミン B₆ 反応性痙攣が確認されている患者は両群とも 36%未満であった。生存期間短縮及び侵襲的換気療法依存に関連する 3 つの予後指標すべてに該当する患者の割合は、両群ともほぼ同様であった（ALXN1215 投与群及び既存対照群がそれぞれ 37 例中 8 例及び 48 例中 8 例）。

ALXN1215 投与群の 50%以上に、成長障害及び／又は体重増加不良、発育遅延、筋力低下及び腎石灰沈着症などの合併症が認められた。32%以上の患者に骨折及び骨痛の病歴が認められた。文書資料の入手が可能な範囲で既存対照患者の病歴を確認したところ、患者の 23%～76%にこれらの合併症が記録されていた。

表 2.7.3.3.4.1.1-2 生存解析に組み入れた ALXN1215 投与例と既存対照患者の HPP 関連病歴

予後指標	解析対象集団	
	乳児型 ALXN1215 投与群 N = 37	乳児型既存対照群 N = 48
胸部変形	n (%)	
	30 (81.1)	40 (83.3)
呼吸障害（呼吸不全までを含む）の既往歴		
	27 (73.0)	40 (83.3)
ビタミン B ₆ 反応性痙攣		
	13 (35.1)	10 (20.8)
3 つの予後指標すべてに該当		
	8 (21.6)	8 (16.7)
その他の疾患パラメータ		
体重増加不良、成長障害及び／又は摂食／嚥下困難		
あり	33 (89.2)	28 (75.7)
なし	4 (10.8)	9 (24.3)
データ欠落	-	11
骨折（脊椎骨折含む）及び／又は骨折治癒遅延		
あり	12 (32.4)	7 (23.3)
なし	15 (67.6)	23 (76.7)
データ欠落	-	18
骨／関節痛 ^a		
あり	11 (42.3)	NA
なし	15 (57.7)	NA
歩行遅延（生後 15 カ月以降で歩き始め） ^b		
あり	19 (51.35)	10 (37.0)
なし	18 (48.64)	17 (63.0)
データ欠落	-	21
筋力低下		
あり	28 (75.7)	NA
なし	9 (24.3)	NA
腎石灰沈着症／腎結石症		
あり	24 (64.9)	16 (51.6)
なし	13 (35.1)	15 (48.4)
データ欠落	-	17

略語：NA = 該当せず

^a ENB-002-08 試験では、骨／関節痛を評価しなかった。

^b ENB-002-08 試験及び ENB-011-10 試験では、「歩行遅延」ではなく「粗大運動遅延」データを収集した。

HPP 病歴（データが収集されている場合）、標準的な病歴、身体的診察（該当する場合）及び薬物治療／療法歴の評価に基づいてすべての数値を算出した。

出典：表 2.1.1.1.17.2；ENB-011-10 CSR、表 14.1.3.5；ENB-002-08/ENB-003-08 CSR、一覧表 16.2.4.1.0、一覧表 16.2.4.5.1.0、一覧表 16.2.4.5.2.0、一覧表 16.2.4.5.3.0、及び一覧表 16.2.8.3.1.0；ENB-010-10 CSR、

一覧表 16.2.4.2.1、一覧表 16.2.4.2.2、一覧表 16.2.4.2.3、一覧表 16.2.4.4.1、一覧表 16.2.4.5.1、一覧表 16.2.4.5.2、一覧表 16.2.4.5.3、一覧表 16.2.8.1.2、及び一覧表 16.2.8.8.1

2.7.3.3.4.1.2 方法

全生存解析にあたり、生存している ALXN1215 投与例は評価項目が最後に記録された時点で打ち切った。生存していた既存対照患者はデータ抽出日の時点で打ち切ったほか、データ抽出日時点で生存状況が不明の患者については、最後に患者との接触が確認された時点で打ち切った。

侵襲的人工呼吸器は挿管又は気管切開による機械的呼吸器と定義した；侵襲的人工呼吸器に至る前に死亡した場合も事象として集計した（ENB-003-08 及び ENB-010-10 試験では、治験来院時に呼吸補助データを取得したため、当該来院時点における呼吸補助の状態を示しているにすぎない；ENB-002-08 試験は当初、記録簿からすべての呼吸補助データを収集していたが、後に ENB-003-08 試験及び ENB-010-10 試験と同じ手法を採用した）。すべての侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間解析において、ALXN1215 投与例の生存例又は侵襲的人工呼吸器使用例については、人工呼吸器使用の状況に関する評価が最後に記録された時点で打ち切った。既存対照患者の生存例又は侵襲的人工呼吸器使用例についてはデータ抽出時点で打ち切ったほか、データ抽出時点で状況が不明であった患者については、患者との接触が最後に確認された時点で打ち切った。ALXN1215 投与群のうち、ベースライン時点で侵襲的人工呼吸器使用を使用していた患者は解析から除外した。

すべての当該事象については、年齢が記録されている日付（正確な年月日がわかる場合もあれば、年月日の一部が欠落している場合もある）から生存期間を算出した。年齢データを入手できない場合、欠落日（day）には「15 日」を代入し、欠落月（month）には「6 月」を代入した。

Kaplan-Meier (KM) ログランク検定により、ALXN1215 投与例と既存対照患者の生存推定値を比較した。分散に対して Greenwood の計算式を用いて、生存推定値の信頼区間を求めた。二項分布の正規近似によって割合に対する信頼区間を求め、KM プロットを提示した。p 値が 0.05 未満であり、ALXN1215 を支持する生存データが得られた場合には、疾患進行に関して既存対照群に優る優越性が確認されたことになる。

2.7.3.3.4.1.3 診断時期と年齢が生存期間に与える影響

全生存解析で全生存期間を検討したところ、HPP 患者の ALXN1215 治療群と非治療既存対照群との間に統計学的及び臨床的な有意差が確認された（図 2.7.3.3.4.1.4-1）。しかし、この解析では、診断時期及び治療／治験登録時の患者年齢の 2 つの潜在的な選択バイアスについて説明が行われていない。

診断時期バイアス

既存対照患者集団の生存期間は診断年度による影響を受けており、診断年度が最近の患者ほど生存期間が長かった（ENB-011-10 CSR、11.4.5 項参照）。したがって、この変数が ALXN1215 投与例の生存期間に与える影響を評価した。

年齢バイアス

ALXN1215 投与例の組入れ時の年齢中央値は、生後 38 週であった。ENB-011-10 試験に登録された既存対照患者の 30%超が、この週齢までにすでに死亡していた。一方、72 週以降まで生存し

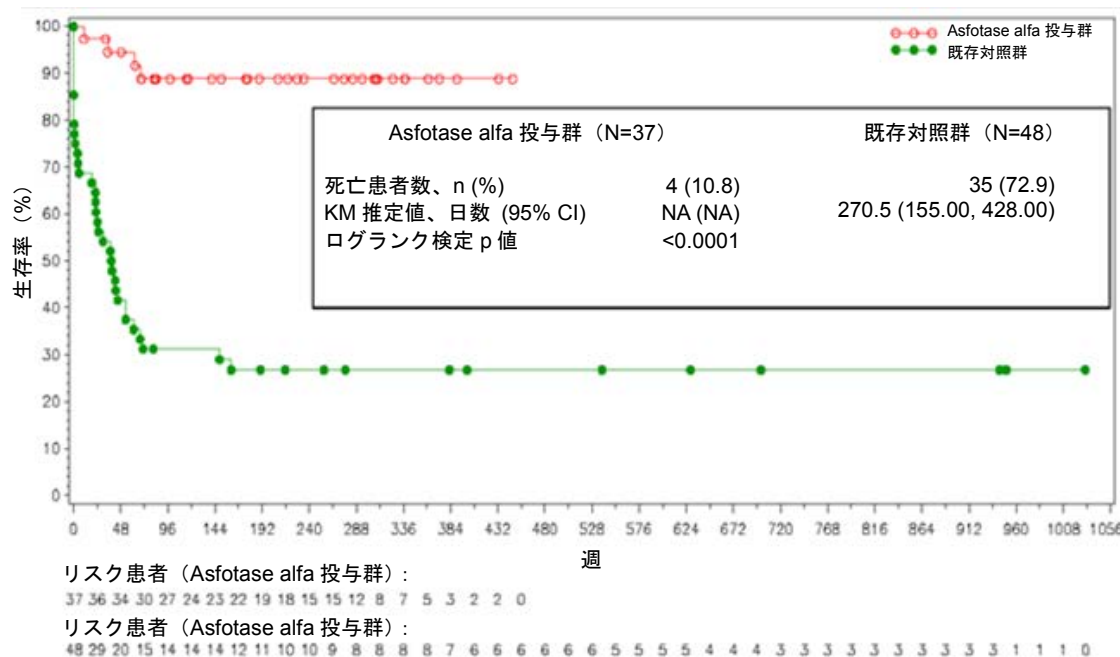
ていた既存対照患者は、死亡リスクが大幅に低減した。このため、感度分析を実施し、ALXN1215 投与例の組入れ時の年齢と既存対照患者の寿命を明らかにした。

厳密性の異なる一連の感度分析を実施し、これらの潜在的バイアスを個別又は同時に調整した。双方のバイアスを調整した KM ログランク検定の結果を 2.7.2.3.4.1.5 項（全生存期間）及び 2.7.3.3.4.1.7 項（侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間）に提示し、すべての感度分析の手法と要約を付録 2.7.3.6-2 に提示する。

2.7.3.3.4.1.4 全生存期間の結果

ALXN1215 投与群は、非治療既存対照患者の観察データと比べて生存確率が著しく改善し、評価期間中に死亡した患者数は ALXN1215 投与群が 37 例中 4 例（10.8%）にとどまったのに対し、非治療患者は 48 例中 35 例（72.9%）であった（ $p < 0.0001$ ；図 2.7.3.3.4.1.4-1）。非治療患者の生存期間中央値は 270.5 日であった；一方、ALXN1215 投与群については、半数以上の患者がデータカットオフ日以降も生存していたため、生存期間中央値は推定しなかった。

図 2.7.3.3.4.1.4-1 ALXN1215 投与例と既存対照患者の全生存期間



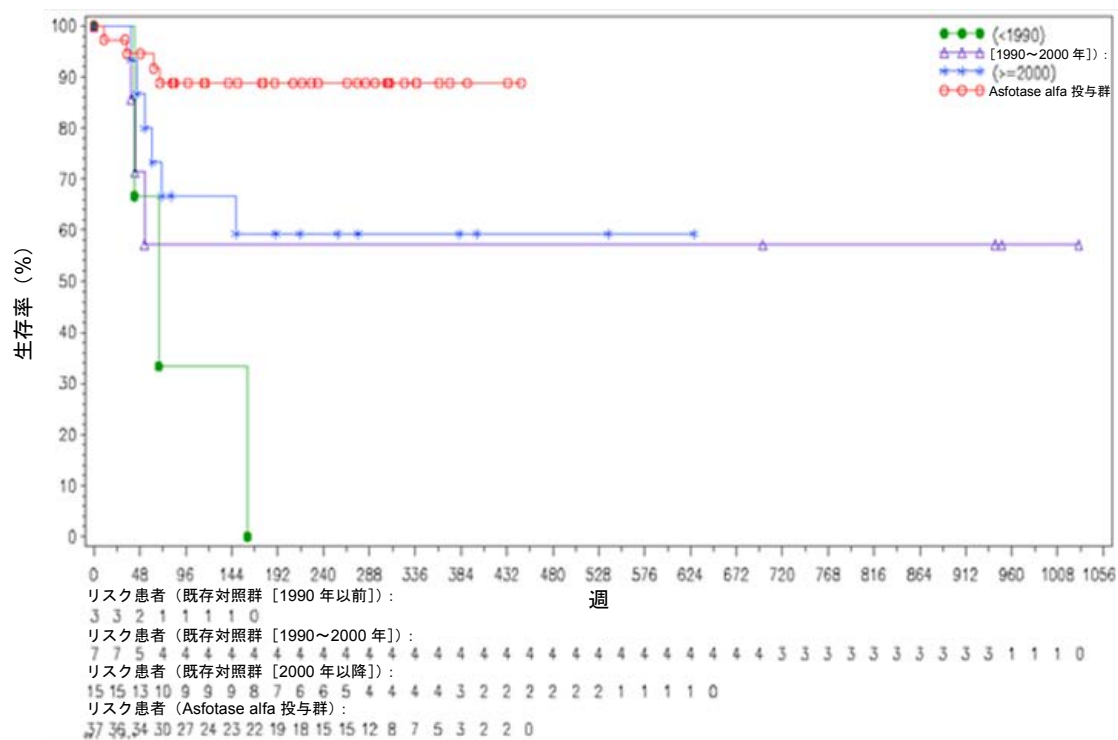
略語: CI = Brookmeyer-Crowley の信頼区間; KM = Kaplan-Meier; NA = 該当せず出典: 図 2.2.1.1.1.1 及び表 2.2.1.1.1.1

2.7.3.3.4.1.5 既存対照患者の診断年度及び ALXN1215 投与例の組入れ時年齢を同時調整した全生存期間の感度分析

全 ALXN1215 投与例（37 例）の生存データと少なくとも生後 38 週時点で生存していた既存対照患者（48 例中 25 例）の生存データを比較した。生後 38 週というのは、ALXN1215 投与例の登録時年齢中央値である。評価可能な既存対照患者を診断時期別に層別化した（診断時期が 1990 年以前 [3 例]、1990～1999 年 [7 例] 及び 2000 年以降 [15 例]）。図 2.7.3.3.4.1.5-1 に Kaplan-Meier グラフを提示し、表 2.7.3.3.4.1.5-1 に出生後の生存期間中央値の推定値を提示する。

ALXN1215 の正の効果をさらに裏づけるデータとして、どの診断時期であっても、ALXN1215 投与例の生存期間は既存対照患者よりも有意に長かった (1990 年以前、1990～1999 年及び 2000 年以降に診断された対照患者に対して、それぞれ $p = <0.0001$ 、 $p = 0.030$ 及び $p = 0.0236$)。

図 2.7.3.3.4.1.5-1 ALXN1215 投与例と既存対照患者の全生存期間生存解析に組入れた ALXN1215 投与例と既存対照患者の全生存期間比較：既存対照群は少なくとも生後 38 週時点で生存していた患者とし、診断時期別に層別化（1990 年以前、1990～2000 年及び 2000 年以降）



出典：図 2.2.1.1.1.6

表 2.7.3.3.4.1.5-1 生存解析に組入れた ALXN1215 投与例と既存対照患者の全生存期間に対するKaplan Meier 推定値の比較: 既存対照群は少なくとも生後38週時点で生存していた患者とし、診断時期別に層別化

ALXN1215 投与例、n	37
死亡患者数、n (%)	4 (10.8)
出生後の生存期間中央値に対する KM 推定値（日数）（中央値に対する 95% CI ^a ）	NA (NA)
1990 年以前に診断された対照患者、n	3
死亡患者数、n (%)	3 (100.0)
出生後の生存期間中央値に対する KM 推定値（日数）（中央値に対する 95% CI ^a ）	474.0 (295, 1123)
p 値 ^b	<0.0001
1990～2000 年に診断された対照患者、n	7
死亡患者数、n (%)	3 (42.9)
出生後の生存期間中央値に対する KM 推定値（日数）（中央値に対する 95% CI ^a ）	NA (273, -)
p 値 ^b	0.0300

2000 年以降に診断された対照患者、n	15
死亡患者数、n (%)	6 (40.0)
出生後の生存期間中央値に対する KM 推定値（日数）（中央値に対する 95% CI ^a ）	NA (371, -)
p 値 ^b	0.0236

略語：CI = 信頼区間；KM = Kaplan-Meier；NA = 該当せず

^a 中央値に対する Brookmeyer-Crowley の信頼区間

^b 既存対照患者と ALXN1215 投与例を比較したログランク検定の p 値

出典：表 2.2.1.1.1.6.

2.7.3.3.4.1.5.1 予後因子が生存に与える影響

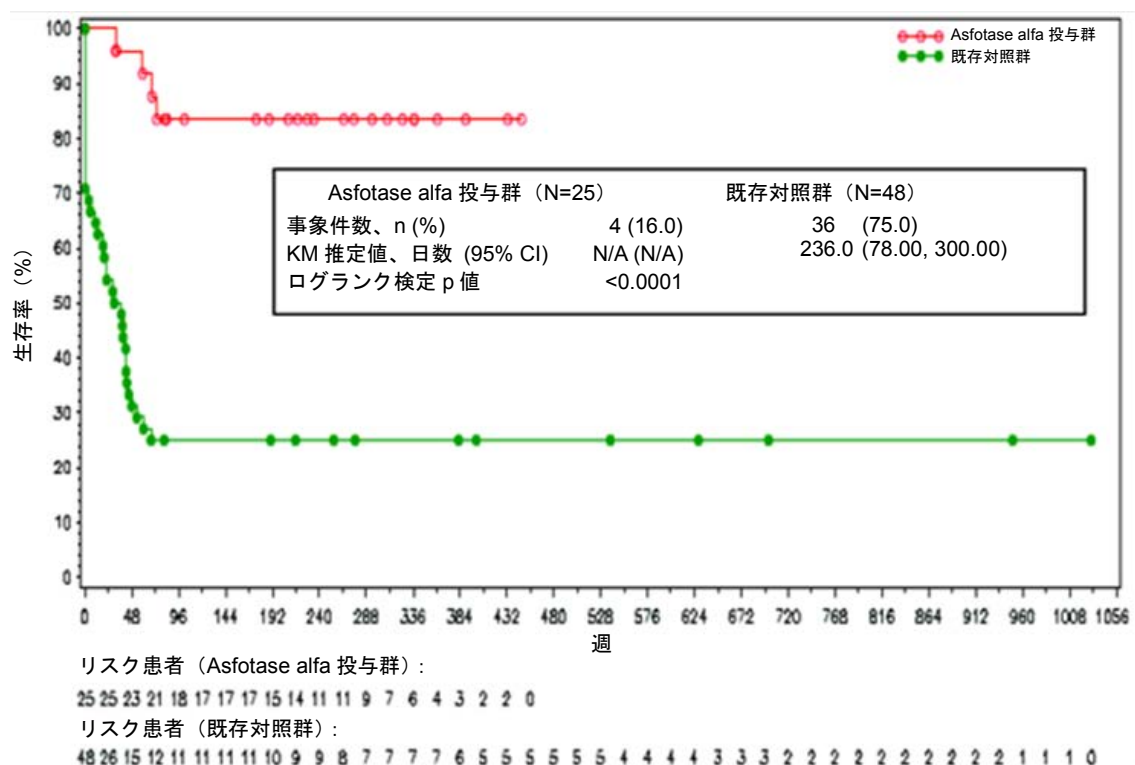
HPP 患者の死亡リスクを増加させることが知られている予後因子が 1 つ以上該当するかどうかを問わず、生存していた ALXN1215 投与群の生存例の比率はほぼ同様であった（表 2.1.1.17.2）。表 2.7.3.3.4.1.1-2 に提示したとおり、ALXN1215 投与群と対照群のほとんどの患者（70%超）にくる病様胸部変形と呼吸障害が認められたが、これに比べてビタミン B₆ 反応性痙攣を認めた患者の割合は両群とも低率であった（ALXN1215 投与群及び対照群がそれぞれ 35.1%及び 20.8%）。

呼吸困難な患者のうち、ALXN1215 投与群 27 例中 3 例（11.1%）及び対照群 40 例中 33 例（82.5%）が死亡し、さらにくる病様胸部変形を伴っていた死亡例の割合は ALXN1215 投与群が 30 例中 3 例（10%）、対照群が 40 例中 27 例（67.5%）であった。ビタミン B₆ 反応性痙攣を呈した患者のうち、死亡した患者の割合は ALXN1215 投与群が 13 例中 2 例（15.4%）、対照群が 10 例中 10 例（100%）であった。3 つの特性すべてを認めた患者のうち、死亡した患者の割合は ALXN1215 投与群が 8 例中 1 例（12.5%）、対照群が 8 例中 8 例（100%）であった。

2.7.3.3.4.1.6 侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間

ALXN1215 投与群は、非治療既存対照群よりも侵襲的人工呼吸器不使用生存の確率も顕著に改善し、評価期間中に侵襲的人工呼吸器を要した患者の割合は、ALXN1215 投与群が 25 例中 4 例（16.0%）にとどまったのに対し、非治療群は 48 例中 36 例（75.0%）であった（ $p < 0.0001$ ；図 2.7.3.3.4.1.6-1）。ALXN1215 投与群の初回投与日から起算した侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間と既存対照群の出生日から起算した侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間とを比較した場合も、結果は同様であった（表 2.2.1.2.1.9）。

図 2.7.3.3.4.1.6-1 ALXN1215 投与群と既存対照群の侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間比較

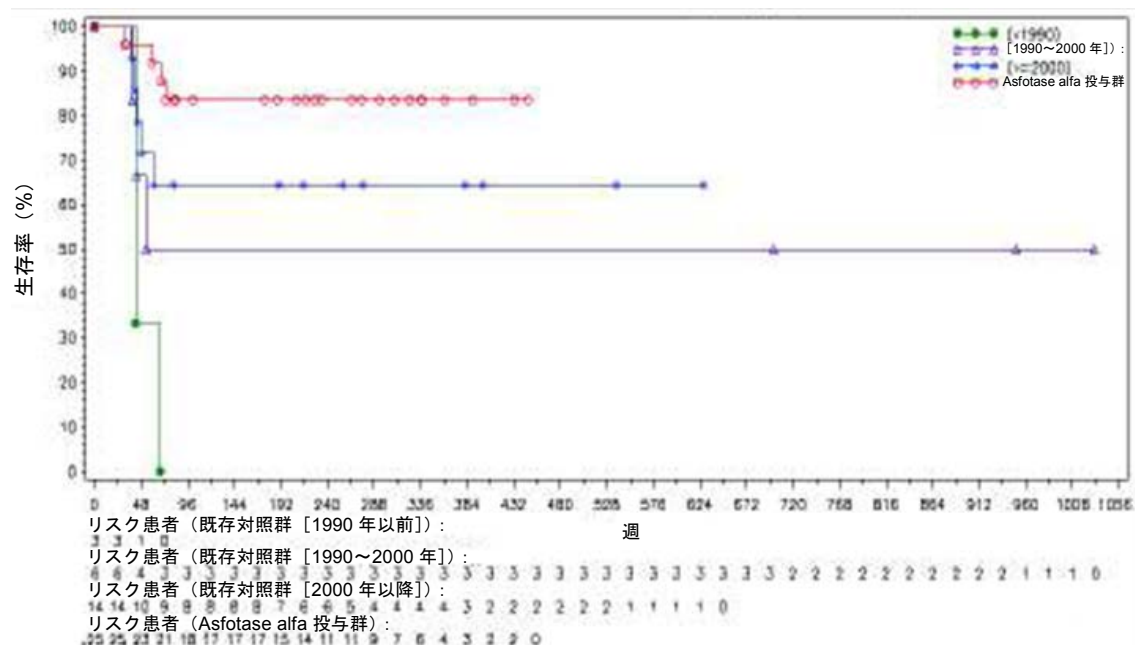


略語：CI = Brookmeyer-Crowley の信頼区間；KM = Kaplan-Meier
出典：図 2.2.1.2.1.1 及び表 2.2.1.2.1.1

2.7.3.3.4.1.7 既存対照患者の診断年度及び ALXN1215 投与例の組入れ時年齢を同時調整した侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間の感度分析

全生存期間解析と同様に、感度分析を行って診断時期と年齢を同時調整した。ALXN1215 投与群 (25 例) と既存対照群 (23 例) の比較によって、侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間に対する ALXN1215 の正の効果がさらに裏づけられた。既存対照群は、少なくとも生後 38 週 (ALXN1215 投与群の組入れ時年齢中央値) 時点で生存しており、既存対照患者の診断時期別に層別化した (診断時期 1990 年以前 [3 例]、1990～1999 年 [6 例]、2000 年以降 [14 例])。診断時期 1990 年以前及び 1990～2000 年に着目した場合、ALXN1215 投与例は既存対照患者よりも統計学的に有意に優れた侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間が観察されたが、診断時期 2000 年以降については有意差が認められなかった (図 2.7.3.3.4.1.7-1 及び表 2.7.3.3.4.1.7-1)。

図 2.7.3.3.4.1.7-1 ALXN1215 投与群と既存対照群の侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間比較
ALXN1215 投与例と既存対照患者の侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間比較：既存対照群は侵襲的人工呼吸器を使用せずに少なくとも生後 38 週時点で生存していた患者とし、診断時期別に層別化（1990 年以前、1990～2000 年及び 2000 年以降）



出典：図 2.2.1.2.1.6

表 2.7.3.3.4.1.7-1 ALXN1215 投与例と既存対照患者の侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間に対する Kaplan Meier 推定値の比較：既存対照群は少なくとも生後 38 週時点で生存していた患者とし、診断時期別に層別化（1990 年以前、1990～2000 年、2000 年以降）

ALXN1215 投与例、n	25
死亡患者数、n (%)	4 (16.0)
出生後の生存期間中央値に対する KM 推定値（日数）（中央値に対する 95% CI ^a ）	NA (NA)
1990 年以前に診断された患者、n	3
死亡患者数、n (%)	3 (100.0)
出生後の生存期間中央値に対する KM 推定値（日数）（中央値に対する 95% CI ^a ）	295 (295.00, 474.00)
p 値 ^b	<0.0001
1990～2000 年に診断された患者、n	6
死亡患者数、n (%)	3 (50.0)
出生後の生存期間中央値に対する KM 推定値（日数）（中央値に対する 95% CI ^a ）	NA (273.00, -)
p 値 ^b	0.0450
2000 年以降に診断された患者、n	14
死亡患者数、n (%)	5 (37.5)
出生後の生存期間中央値に対する KM 推定値（日数）（中央値に対する 95% CI ^a ）	NA (314.00, -)
p 値 ^b	0.1495

略語：CI = 信頼区間；KM = Kaplan-Meier；NA = 該当せず

^a 中央値に対する Brookmeyer-Crowley の信頼区間

^b 既存対照患者と ALXN1215 投与例を比較したログランク検定の p 値
出典：表 2.2.1.2.1.6.

2.7.3.3.4.2 若年発症型低ホスファターゼ症の ALXN1215 投与例と既存対照患者におけるくる病重症度及び成長の比較

ENB-006-09/ENB-008-10 試験では、5～12 歳の乳児型又は小児型 HPP 患者を登録した。これらの試験では、治験参加施設の 1 カ所で保守管理されている HPP 患者の経時的自然経過データベースから既存対照群（16 例）を組入れた。対照患者 16 例中 7 例が乳児型 HPP、残る 9 例が小児期型 HPP であった。この 16 例は同時非並行ではなく実施した対照群としての役割を果たしており、ALXN1215 を投与した 5～12 歳の HPP 患者 13 例（内訳は、5 例が乳児型 HPP、8 例が小児型 HPP）とくる病重症度及び成長を比較した。

2.7.3.2.2 項に、ALXN1215 投与群及び既存対照群全体の人口統計学的特性とベースライン特性を提示する。表 2.7.3.3.4.2-1 に、ALXN1215 投与群及び非治療既存対照群の人口統計学的特性とベースライン特性を HPP 発症年齢別に要約する。ALXN1215 投与群及び対照群のいずれも、HPP 発症時年齢はほぼ同じであった（平均値は、乳児型患者が生後 1.6～3 カ月、小児型患者が生後 12～15 カ月であった）。乳児型既存対照群以外は、どの患者群も男の割合が高かった。

表 2.7.3.3.4.2-1 くる病重症度及び身長解析に組入れた ALXN1215 投与例と既存対照患者の人口統計学的及びベースライン特性

パラメータ	解析対象集団			
	乳児型 ALXN1215 投与群 (N=5)	乳児型既存対照群 (N=7) ^a	小児型 ALXN1215 投与群 (8 例)	小児型既存対照群 (N=9) ^a
組入れ時の年齢（月齢） ^b 、n	5	ND	8	ND
平均（SD）	111.66 (32.077)	NA	101.70 (23.936)	NA
中央値	120.48	NA	100.35	NA
Min, Max	71.3, 148.9	NA	72.3, 144.5	NA
HPP 発症時年齢（月齢）、n	5	7	8	9
平均（SD）	3.00 (2.000)	1.57 (1.272)	15.25 (4.027)	11.89 (10.741)
中央値	3.00	1.00	13.50	8.00
Min, Max	1.0, 5.0	0.0, 4.0	12.0, 22.0	6.0, 40.0
性別				
男、n(%)	5 (100.0)	3 (42.9)	6 (75.0)	8 (88.9)
女、n(%)	0 (0.0)	4 (57.1)	2 (25.0)	1 (11.1)

略語：max = 最大値；min = 最小値；NA = 該当せず；ND = 求めず；SD = 標準偏差

^a 既存対照患者は 5～12 歳の時期に手関節及び膝関節の両側骨 X 線画像所見を 2 セット以上撮影し、成長板が閉鎖していないことを裏づけるエビデンスが得られており、血漿 PLP 値が正常上限値の 2 倍以上であった。

^b 大半の患者がデータ抽出時点で死亡していたという理由で、既存対照患者については年齢を算出しなかった。

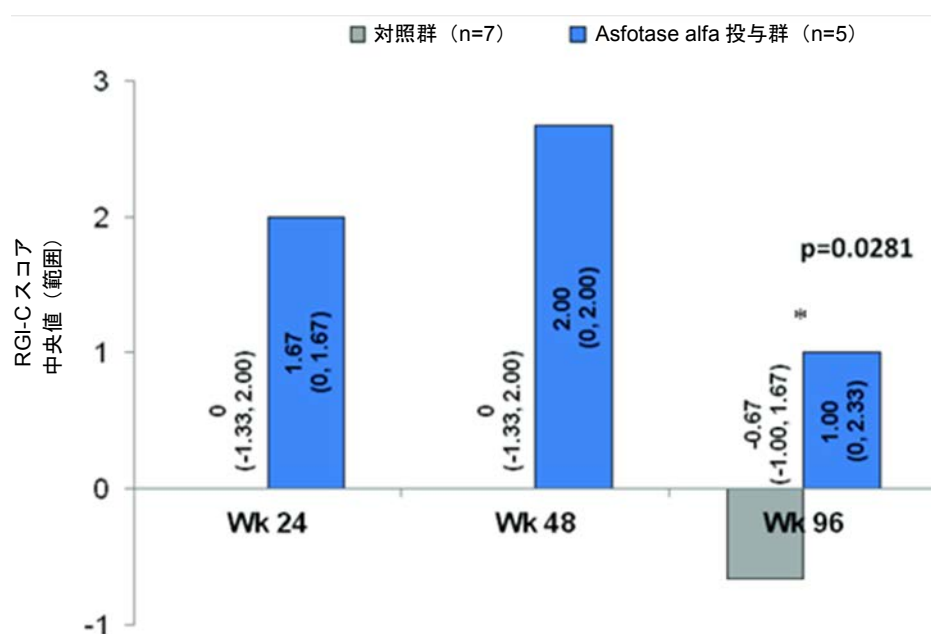
出典：表 2.1.1.2 及び表 3.1.1.1

2.7.3.3.4.2.1 くる病重症度の改善を指標とした ALXN1215 投与群と既存対照群の比較既存対照患者

5～12 歳の患者集団全体を検討したところ、Week 24、48 及び 96 時点で、統計学的に有意なくる病重症度の改善が認められた (2.7.3.2.2 項)。くる病の重症度 (RGI-C に基づく評価) を指標とした場合、Week 24 という早期に若年発症型 HPP の ALXN1215 投与群は非治療既存対照群よりも統計学的に有意な改善を示し (ALXN1215 投与群と既存対照群の比較で $p = 0.0007$ 、Wilcoxon 順位和検定)、Week 96 まで群間差が維持された。Week 24 時点における ALXN1215 投与群の中央値スコアは 2 であり、くる病の「かなりの治癒」に一致している。一方、既存対照群の RGI-C スコア中央値は 0 であった。

乳児型患者の場合 (図 2.7.3.3.4.2.1-1)、ALXN1215 投与群 (5 例) の Week 24 における RGI-C スコア中央値は 1.67 であり、くる病の中等度以上の改善に相当する。これに対して、既存対照群 (7 例) の RGI-C スコア中央値は 0 であり、くる病が改善していないことを示していた。群間差が経時的に維持され、Week 96 時点で統計学的な有意性が検出されるに至った ($p = 0.0281$)。

図 2.7.3.3.4.2.1-1 Week 24、48 及び 96 の RGI-C スコアを指標とした乳児型低ホスファターゼ症の ALXN1215 投与群と既存対照群の比較



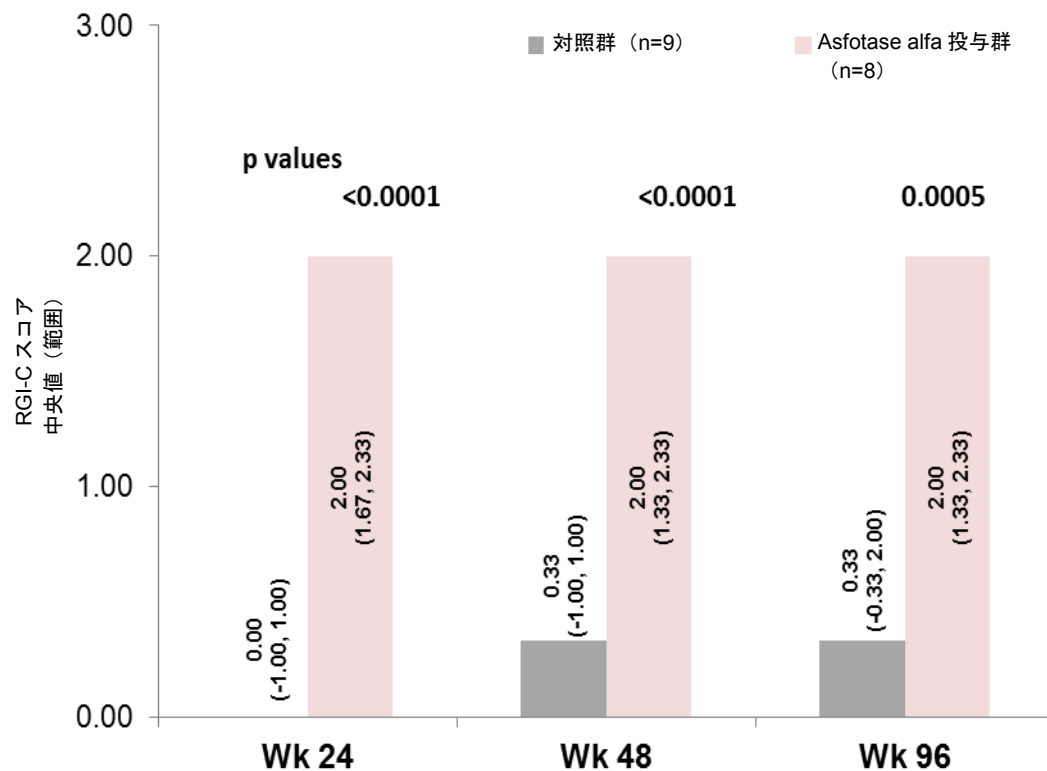
注：各バーに中央値 (最小値、最大値) を表示する。負の RGI-C スコアはくる病の増悪を示している；正のスコアはくる病の改善を示している。

Wilcoxon 順位和検定の p 値 (厳密法)、ALXN1215 投与群と既存対照群の中央値スコアを比較。last-observation-carried-forward (LOCF) 法を用いて欠測値に代入した；ベースライン後評価を実施しなかった患者は、「変化なし」に帰属させた。依然として試験に参加しており、フォローアップ期間が 24 カ月未満の患者は、本解析から除外した。* $p < 0.05$

出典：表 2.2.1.3.1.1、表 2.2.1.3.1.2、表 2.2.1.3.1.3

小児型 HPP の ALXN1215 投与例 (8 例) の場合 (図 2.7.3.3.4.2.1-2)、Week 24、48 及び 96 の RGI-C スコア中央値が 2 であり、くる病のかなりの改善が示唆されるのに対し、既存対照群 (9 例) のスコア中央値は 0.33 以下であり、変化なしに相当する。3 つの評価時点すべてにおいて、両群間にきわめて有意な差が認められた (図 2.7.3.3.4.2.1-2)。

図 2.7.3.3.4.2.1-2 小児型低ホスファターゼ症の ALXN1215 投与群と既存対照群の Week 24、48 及び 96 における RGI-C スコア



注：各バーに中央値（最小値、最大値）を表示する。

Wilcoxon 順位和検定に基づく p 値（厳密法）、ALXN1215 投与群と既存対照群の RGI-C スコア中央値を比較。

出典：表 3.2.1.3.1.1、表 3.2.1.3.1.2、表 3.2.1.3.1.3。

乳児型及び小児型 HPP 患者のベースラインくる病重症度（RSS による測定評価）を調整した解析でも、同様の結果が観察された。Week 96 時点で、乳児型患者の ALXN1215 投与群と非治療対照群との間に統計学的な有意差が観察された（p 値 = 0.0493 [CHM2 行平均スコア検定を用いたランク ANCOVA（共分散分析）における治療効果の検定に基づく]；表 2.2.1.3.1.6）。本解析で得られた Week 24 及び Week 48 の結果を表 2.2.1.3.1.5 及び表 2.2.1.3.1.4 にそれぞれ提示する。小児型患者も同様の結果が得られ、Week 24、48 及び 96 時点で統計学的な有意差が観察された（表 3.2.1.3.1.6、表 3.2.1.3.1.5 及び表 3.2.1.3.1.4）。

2.7.3.3.4.2.2 ALXN1215 投与群のうち、くる病の重症度と成長に臨床的意義のある改善が認められた小児型低ホスファターゼ症患者の割合

複合有効例解析を行い、HPP の骨症状発現に対する ALXN1215 の効果を評価するとともに、骨石灰化の改善に対する臨床効果を評価した。くる病重症度の改善（RGI-C に基づく判定）及び身長発育の改善（ベースラインからの身長 Z スコア変化量に基づく判定）の同時評価を評価項目に含め、RGI-C によって確認された骨構造の改善に伴って臨床的に意味のある成長改善が認められることを保証した。

本解析において、反応最小値を選択して HPP 患者集団にみられる成長の自然変動を調整し、観察された改善度が臨床的意義のある障害及び機能の改善度に一致することを保証した。したがって、有効例はベースラインから正の変化を示した患者とした：

- 3年後の身長 Z スコアが 0.3 以上

身長 Z スコアと臨床的意義のある変化の報告データを入手できる 3 つの評価項目 (CHAQ 障害指数、PODCI 移動及び可動性尺度基準スコア及び 6MWT を含む) との関係性を評価した線形方程式に基づき、身長 Z スコア改善度として 0.3 という値を選択した^{20),29)}。

なおかつ

- Week 24 又は Week 48 時点の RGI-C スコアが 1.5 以上

RGI-C については、盲検下に置かれた評価者 3 名中 2 名がスコア 2 を指定したことに基き、1.5 というカットポイントを選択した (RGI-C スコアは盲検状態にある評価者 3 名の平均値とする)。定義によれば、スコア 2 はくる病のかかなりの改善 (すなわち、臨床的意義のある奏効) を示している。

表 2.7.3.3.4.2.2-1 に示したとおり、Week 24 及び Week 48 時点における ALXN1215 投与群の有効例割合は、それぞれ 8 例中 6 例 (75%) 及び 8 例中 5 例 (62.5%) であった。一方、既存対照群は、どの評価時点でも有効例に分類された患者がいなかった。

表 2.7.3.3.4.2.2-1 ALXN1215 が小児型低ホスファターゼ症患者の成長及びくる病重症度 (RGI-C) という複合評価項目に与える効果

パラメータ	小児型患者集団	
	治療患者数 (8 例)	既存対照群 (N=9)
Week 24 時点の解析、n (%)		
ベースラインから 3 年後までの身長 Z スコア変化量 ^a		
≥0.3	6 (75.0)	1 (11.1)
<0.3	2 (25.0)	8 (88.9)
Week 24 時点の RGI-C		
≥1.5	8 (100.0)	0 (0.0)
<1.5	0 (0.0)	9 (100.0)
Week 24 時点の複合評価項目有効例^b		
あり	6 (75.0)	0 (0.0)
なし	2 (25.0)	9 (100.0)
p 値 ^c		0.0023
Week 48 時点の解析		
ベースラインから 3 年後までの身長 Z スコア変化量 ^a		
≥0.3	6 (75.0)	2 (22.2)
<0.3	2 (25.0)	7 (77.8)
Week 48 時点の RGI-C		
≥1.5	7 (87.5)	0 (0.0)
<1.5	1 (12.5)	9 (100.0)

パラメータ	小児型患者集団	
	治療患者数 (8 例)	既存対照群 (N=9)
Week 48 時点の複合評価項目有効例 ^b		
あり	5 (62.5)	0 (0.0)
なし	3 (37.5)	9 (100.0)
p 値 ^c		0.0090

略語：RGI-C =X 線画像所見による変化の全般的印象

^a 身長初の測定値（ベースライン）と既存対照患者の各評価時点で使用するベースライン X 線像セットとを一致させるため、Week 24 と Week 48 の身長測定値ペアに対して異なる「ベースライン値」が用いられた。

^b Week 24 又は Week 48 時点の RGI-C が 1.5 以上であり、ベースライン（既存対照群の場合は初期成績）から 3 年後までの身長 Z スコア変化量が 0.3 以上の場合には、患者を有効例と判断した。

^c Fisher の直接確率検定に基づく P 値

出典：表 3.2.1.5.1.1、表 3.2.1.5.1.2

2.7.3.3.5 ALXN1215 の有効性に関する全体要約

すべての HPP 患者は同様な障害が発現しており、PPi 濃度上昇に起因する骨基質の石灰化障害が認められる。PPi 値の上昇によって骨石灰化が阻害され、非石灰化骨基質の顕著な蓄積が生じるため、乳幼児や小児にはくる病が発症し、あらゆる年齢層の患者に骨軟化症が発症する。くる病様変形や筋機能の変化によって成長障害、長骨の湾曲及び身体機能と歩行の障害を来すに至り、日常生活動作や生活の質が障害される。

HPP の診断に一致して、ALXN1215 臨床試験の登録患者は、組み入れ時や発症時の年齢を問わず、ベースライン時点で重症な病的状態を呈していた。症状及び徴候として、くる病様胸部変形、呼吸障害、成長障害、低身長、歩行遅延／粗大運動遅延、歩行障害、骨折、骨折治癒障害及び疼痛などが認められた。文献に記載されているとおり、最も早期に発症した患者は、侵襲的呼吸補助への依存及び早期死亡に伴う特性を示す傾向が強かった^{1), 2), 42), 46)}。

申請対象の標的患者集団「あらゆる年齢層の若年発症型 HPP 患者」に期待される年齢範囲と表現型における ALXN1215 の有効性を効果的に検討するため、子宮内～成人期まで発症時期を問わず、生後 1 日～66 歳までの最大 71 例の ALXN1215 投与例から有効性データを取得し、以下の 2 つの異なる解析方法を用いて検討した。すなわち、治療開始時の年齢別の解析、及び症状発現年齢別の解析であった。

解析方法の違いを問わず、本疾患の根底にある病態を反映する相互依存的で関連のある評価項目について有効性を評価した。

解析に組入れた 71 例のうち 68 例（95.8%）が若年発症型 HPP であり、ALXN1215 投与によって相互依存的な評価項目に改善の変化が見られたことから、本剤の作用機序を説明することができる。若年発症型 HPP 患者に ALXN1215 を長期投与したところ、以下を含めた明確に持続的な臨床的有用性が認められた：

生化学パラメータの改善

- 生化学的基質である PPi の正常化。ALXN1215 は、HPP の石灰化障害の原因となる病態生理学的機序に直接作用することを示している。

骨格系の改善

- 骨石灰化の改善
- くる病の改善を裏付ける X 線像（成長板の正常化及び骨格構造の改善）
- 身長 Z スコア及び体重 Z スコアの増加。健康な同年齢の一般集団との比較に基づき成長の改善を表す。
- 非治療既存対照群と比較した 5～12 歳の患者のくる病重症度の有意な低下
- 非治療既存対照群と比較した 5～12 歳の患者のくる病重症度及び経時的成長を評価する複合的評価項目の有意な改善

身体機能、歩行及び筋力の改善

- 新しい技能（側位から仰臥位への回転、座る、しゃがむ、補助なしで歩くなど）の獲得を示す 5 歳以下の患者での BSID-III 粗大運動評価尺度の年齢相当スコアの増加
- 5～66 歳の患者の 6MWT の絶対歩行距離及び予測値に対する%の改善
- 5～66 歳の患者の BOT-2 走る速度や敏捷性のスコア並びに BOT-2 筋力スコアの改善

障害／生活の質及び生命予後

- 5～12 歳の患者での CHAQ 障害スコアの改善（着衣と身繕い、食事、立ち上がり及び歩行に関する動作の改善を示す）並びに PODCI 移動及び可動性スコアの改善（ベッドや浴槽から出るなどの動作の改善を示す）
- 13～66 歳の患者での LEFS スコアの改善
- 13～66 歳の患者における補助器具（車椅子、歩行器及び杖）の部分又は完全離脱の能力
- 罹患及び死亡の危険因子の数に関係なく、対照よりも一貫して高い ALXN1215 投与例の生存率
- バイアスの 2 つの主原因である対照患者の診断時期／年及び治療患者の組入れ時の年齢を調整して解析した場合の ALXN1215 治療患者における生存期間及び侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間の改善

上記のとおり、発症年齢を問わずデータ全体が若年発症型 HPP 患者に対する ALXN1215 の有効性を示している。内因性 TNSALP を補充することにより、ALXN1215 は死亡リスクの高い HPP 患者の寿命を延長するほか、呼吸補助からの離脱を促し、身体機能と歩行を向上させ、疼痛と障害を軽減することにより、QOL の有意義な改善をもたらす可能性がある。以上の結果は、ALXN1215 による酵素補充療法が HPP の根底にある生化学的な原因を是正し、すべての HPP 患者に共通する骨石灰化障害に取り組むことにより、本疾患の重度かつ生命を脅かす合併症を潜在的に防止又は回復させることを示している。若年発症型部分集団全体及び HPP の根底にある病態生理を反映する相互関連評価項目について、数種類の解析を行ったところ、同様な結果が得られたことから、ALXN1215 が若年発症型 HPP の治療に有効であるという結論を強く支持している。

2.7.3.3.6 部分集団における ALXN1215 の効果

2.7.3.3.6.1 若年発症型低ホスファターゼ症患者の性別、年齢、投与量、投与頻度及び抗体の有無が ALXN1215 の有効性に与える影響

くる病の重症度

乳児型 HPP 患者を対象とする部分集団解析で、RGI-C 又は RSS による測定評価を実施したところ、ALXN1215 のくる病重症度改善能力に対する性別の影響は認められなかった（表 2.2.4.8.1、表 2.2.5.8.1、表 2.2.5.8.2）。43 例中 42 例（97.7%）の患者が ALXN1215 の投与を週 3 回受けていたため、投与頻度の影響に関する解釈は実施できなかった（表 2.2.4.2.1、表 2.2.5.2.1、表 2.2.5.2.2）。投与量（表 2.2.4.3.1、表 2.2.5.3.1、表 2.2.5.3.2）、呼吸補助の必要性（呼吸補助なし、非侵襲的補助及び侵襲的補助表 2.2.4.11.1、表 2.2.5.11.1、表 2.2.5.11.2）、ICH 年齢グループ（乳幼児と 2～11 歳の小児）（表 2.2.4.10.1、表 2.2.5.10.1、表 2.2.5.10.2）又は 5 歳未満の患者と 5 歳以上の患者比較（表 2.2.4.9.1、表 2.2.5.9.1、表 2.2.5.9.2）を検討したところ、識別可能な影響は認められなかった。ただし、一部の部分集団内の患者分布が不均一なことを考慮した場合、これらの変数がかかる病重症度に与える影響について確固とした結論を出すことはできない。抗薬物抗体陽性と判定されたことがある患者と常に陰性の患者（表 2.2.4.12.1、表 2.2.5.12.1、表 2.2.5.12.2）並びに中和抗体陽性と判定されたことがある患者と常に陰性の患者（表 2.2.4.13.1、表 2.2.5.13.1、表 2.2.5.13.2）は、（RGI-C 及び RSS で測定評価した）くる病重症度の改善度が同等であると考えられた。同様に、抗体力価がかかる病重症度の改善に与える影響も認められなかった（表 2.2.4.19.1、表 2.2.5.19.1、表 2.2.4.19.2）。重度の乳児型患者部分集団（37 例）とグループ全体（43 例）とを比較したところ、くる病重症度の改善に差は見出されなかった（表 2.2.4.17.1、表 2.2.5.17.1、表 2.2.5.17.2）。

小児型 HPP 患者にも、同様の所見が観察された。RGI-C 及び RSS に基づいてこれらの患者を評価した場合、ALXN1215 のくる病重症度改善能力に対する性別（表 3.2.4.8.1、表 3.2.5.8.1、表 3.2.5.8.2）、投与量（表 3.2.4.3.1、表 3.2.5.3.1、表 3.2.5.3.2）又は中和抗体の有無（表 3.2.4.13.1、表 3.2.5.13.1、表 3.2.5.13.2）の影響は認められなかった。同様に、くる病重症度の改善に対する抗体力価カテゴリーの識別できる影響は認められなかった（表 3.2.4.19.1、表 3.2.5.19.1、表 3.2.5.19.2）。投与頻度（表 3.2.4.2.1、表 3.2.5.2.1、表 3.2.5.2.1）及び抗薬物抗体の有無（表 3.2.4.12.1、表 3.2.5.12.1、表 3.2.5.12.2）の場合は 1 グループのみであった；したがって、結果は全体成績と同一であった。ICH 年齢グループの場合、8 例中 7 例（87.5%）が 2～11 歳であったため、年齢の影響を評価することができなかった（表 3.2.4.10.1、表 3.2.5.10.1、表 3.2.5.10.2）。

成長

身長及び体重に有意な差は見出されなかった。5 歳未満の患者（39 例）と 5 歳以上の患者（5 例）の身長及び体重 Z スコアのベースラインからの変化量から、活発な成長期に ALXN1215 投与を受けた患者は一般に身長と体重が経時的に増加することが観察された（表 2.2.6.9.1）。重症乳児型患者部分集団（37 例）の成長プロファイルは、全体集団（43 例）のプロファイルとほぼ同様であった（表 2.2.6.17.1）。

身体機能

BSID-III で評価測定した乳児型 HPP 患者の部分集団解析で、ALXN1215 の身体機能改善能力に対する性別の影響は認められなかった（表 2.2.10.2.8.1）。同様に、部分集団解析では投与量による明確な影響が示唆されなかった（表 2.2.10.2.3.1）。抗薬物抗体陽性と判定されたことがある患

者と常に陰性であった患者（表 2.2.10.2.12.1）及び中和抗体陽性と判定されることがある患者と常に陰性であった患者（表 2.2.10.2.13.1）並びに抗体力価カテゴリーが低力価の患者と高力価の患者（表 2.2.10.2.19.1）では、身体機能の改善が同等であると考えられた。ただし、一部の部分集団内の患者分布が不均一なことを考慮した場合、これらの変数が身体機能に与える影響について確固とした結論を導出することはできない。ベースライン時の呼吸補助の必要性に基づく部分集団解析の結果（表 2.2.10.2.11）から、侵襲的呼吸補助が必要な小児（12 例）は呼吸補助を必要としたことがない小児（22 例）よりも頑健な身体機能改善度が低いことがわかる。重度乳児型患者部分集団（31 例）と全体集団（43 例）とを比較したところ、身体機能の改善度はほぼ同様であった（表 2.2.10.2.17.1）。最終的に、データが不足していたため、投与頻度（表 2.2.10.2.2.1）及び ICH 年齢グループ（表 2.2.10.2.10.1）の影響に関して結論を導出することができなかった。

標本数が少なく、グループ間の患者分布が不均一であったため、乳児型 HPP 患者の歩行能力に対する性別（すべて男児）（表 2.2.7.8.1）、投与頻度又は投与量（表 2.2.7.2.1、表 2.2.7.3.1）、抗薬物抗体の有無（表 2.2.7.12.1）、中和抗体の有無（表 2.2.7.13.1）又は抗体力価（表 2.2.7.19.1）の影響については、結論を導出することができなかった。

小児型 HPP 患者の部分集団解析で、ALXN1215 の歩行能力改善作用に対する性別の影響は認められなかったが（表 3.2.7.8.1）、患者の男女分布が不均一であり、女子患者はベースラインスコアと予測値に対するパーセンテージの値が高かった。すべての患者が週 3 回投与群であったため、投与頻度の影響に関して結論を導出することができなかったほか（表 3.2.7.2.1）、患者全員が陽性であったため、抗薬物抗体に関して結論を導くことができなかった（表 3.2.7.12.1）。中和抗体の有無（表 3.2.7.13.1）、抗体力価カテゴリー（表 3.2.7.19.1）又は投与量（表 3.2.7.3.1）にかかわらず、6MWT 結果に同等の改善が観察された。

生存期間

全生存期間を検討したところ、ALXN1215 投与患者の死亡例はすべて男であり（表 2.2.1.1.8.1、図 2.2.1.1.8.1）、4 例中 3 例がベースライン時点で侵襲的呼吸補助を受けていた（表 2.2.2.11.1）。部分集団解析では、生存期間に対する投与頻度（週 3 回 [37 例] と週 6 回 [1 例]）の比較、表 2.2.2.2.1、図 2.2.2.2.1）又は投与量（6 mg/kg/週未満 [28 例] と 6 mg/kg/週以上 [10 例]）との比較、表 2.2.2.3.1 及び図 2.2.2.3.1）の明確な影響は示唆されなかった。ただし、ALXN1215 投与群の死亡者数が少なく（4 例）、一部の部分集団解析（投与頻度など）において部分集団内の患者分布が不均一であったことを考慮した場合、これらの変数が生存期間に与える影響に関して確固とした結論を導出することはできない。

侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間の部分集団解析で、侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間に対する性別（男 1 例及び女 3 例に事象が認められた）（表 2.2.3.8.1 及び図 2.2.1.2.8.1）又は投与量（6 mg/kg/週未満 [22 例] と 6 mg/kg/週以上 [5 例]、表 2.2.3.3.1、図 2.2.3.3.1）の明確な影響は示唆されなかった。患者全員（27 例）が週 3 回の ALXN1215 投与を受けていたため（表 2.2.3.2.1、図 2.2.3.2.1）、投与頻度に関する結論を導出することができなかった。

2.7.3.3.6.2 ENB-009-10 試験での青少年及び成人 HPP 患者に対する ALXN1215 の効果

ENB-009-10 試験のデータを用いて、成人（13 例）及び青少年（6 例）患者に対する ALXN1215 の効果を解析した。試験の全体成績（2.7.3.2.3 項及び ENB-009-10 CSR に記載）に一致して、

ALXN1215 群の成人患者は Week 24 時点の PPI 値及び PLP 値が非治療対照群よりも統計学的に有意に低下することが確認された。また、6MWT のベースラインから Week 24 までの変化量は、ALXN1215 群の成人患者の方が対照群よりも大きかった。ALXN1215 群の成人患者は、非治療対照群よりも BOT-2 走る速度や敏捷性の検査、股関節近位筋の筋力（HHD による測定値）及び下肢機能（LEFS に基づく測定値）の改善度が大きいという傾向もみられた。評価項目全体に対して評価可能なデータをもつ患者数が少なかったため、青少年期の患者部分集団は、結果の解釈が困難であった。

2.7.3.4 投与推奨事項に関する臨床情報の解析

全体のアプローチ

ENB-001-08 試験は ALXN1215 の first-in-human (FIH) 試験であり、利用可能な用量及び曝露量と非臨床有効性モデル (Akp2^{-/-}ノックアウトマウスモデル) から得られた反応性データとの比較をブリッジング (橋渡し) し、若年発症型 HPP 患者への投与量を選択した。

以下の非臨床及び毒性データを用いて、ENB-001-08 試験及びその後実施されたその他の HPP 試験に対する用量選択の妥当性を裏づけた (2.7.2 項参照)：

- Akp2^{-/-}マウスを用いた非臨床有効性試験及び PK-PD モデリング試験
- 幼若ラットを用いた 4 週間 GLP (医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準) 静脈内投与試験及び皮下投与毒性試験
- 幼若サルを用いた 4 週間 GLP 静脈内投与試験及び 6 カ月 GLP 皮下投与毒性試験

HPP 成人患者を対象とする First-in-Human 試験 (ENB-001-08)

本 FIH 試験での ALXN1215 開始投与量は、幼若ラット及びカニクイザルを用いた亜慢性 (4 週間) 及び慢性 (6 カ月) 毒性試験に基づいて選択した。これらの種とヒトは TNSALP (標的酵素) の蛋白質アミノ酸配列が類似しており、TNSALP の作用機序と生物学的活性 (PPI 及び PLP を含む数種類の基質に対する酵素活性) が種に依存しないという理由に基づき、これらの種を選択した。毒性試験で検討した 2 種類の種から得られた所見を比較したところ、ラットの方が種の感受性が高いと考えられ、静脈内投与後の最大無毒性量 (NOAEL) は 30-mg/kg/dose であった。これらの毒性試験データに基づき、3 mg/kg 静脈内投与後に 1 mg/kg 又は 2 mg/kg を週 3 回皮下投与するという投与方法が適切な安全域 (safety margin) を有すると判断し、HPP 患者に ALXN1215 を投与する FIH 試験で用いた。

生後 6 カ月以前に HPP の徴候を発現した生後 36 カ月以下の重症乳幼児を対象とした初回試験 (ENB-002-08 試験)

ENB-002-08 試験の用量選択は、ステップワイズアプローチを用いて開発した。

- まず、6 件の Akp2^{-/-}マウスを用いた非臨床薬理学的有効性試験のデータを用いて、非臨床標的有效量を特徴付けた。
- 次に、2 件の非臨床マウス試験、1 件の単回投与 PK 試験 (Enobia 報告書、ALP-PC-2539) 及び 1 件の反復投与試験 (Enobia 報告書、ALP-PT-1340) に基づいて、非臨床標的有效量の定常状態濃度範囲を推定した。
- この非臨床試験での定常状態濃度範囲は、ヒト試験向けに期待される有効濃度範囲と定義した。

- 最終段階として、ENB-001-08 試験から入手可能な ALXN1215 薬物動態の臨床データを用いて、ヒトに対して期待される有効濃度範囲を獲得するための用量をシミュレートした。

Akp2^{-/-}マウスを用いた非臨床薬理学的有効性試験を用いて、骨石灰化障害の改善に関する用量反応関係を確立した。用量反応モデリング (S 字状 Emax モデル) に基づけば、反応の 85%を達成できる用量 (ベースライン未調整; 非臨床試験レベルで社内合意が得られている)、すなわち ED 85 は 1451 単位/kg/日であった。

この評価に基づき、約 650~1000 単位/L という定常状態の濃度範囲がヒトに対する治療濃度として有効であると考えられた。とりわけ、ALXN1215 を 2071~13390 単位/kg 用量で低頻度 (3 日に 1 回) に皮下投与した動物は、骨石灰化障害も有効に予防できた (Enobia 報告書 ALP-PT-0541 及び LP-PT-06⁵⁰⁾)。

ENB-001-08 試験で得られたヒトデータの早期 PK モデリングから、ALXN1215 1 mg/kg/日 (皮下投与) 又は 2.3 mg/kg (皮下投与) を週 3 回行うと、約 1000 単位/L (Alexion 報告書、CPR-0006⁵¹⁾) の血清 ALXN1215 濃度 (活性) が得られることが示唆されたが、これは Akp2^{-/-}マウスモデルを用いて予測した治療上有効な濃度範囲の上限値である。

ALXN1215 試験での投与データを表 2.7.3.4-1 に示した。

表 2.7.3.4-1 HPP 患者を対象とする ALXN1215 臨床試験及び周産期型／乳児型 HPP 患者を対象とする既存対照試験の試験デザイン特性

臨床試験	ENB-001-08	ENB-002-08/ENB-003-08	ENB-006-09/ENB-008-10	ENB-009-10	ENB-010-10	ENB-011-10
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増	多施設共同、非盲検試験及び継続試験	多施設共同、非盲検試験及び継続試験（既存対照群を設定）	無作為化、多施設共同、非盲検試験（対照群を設定）	多施設共同、非盲検	自然経過対照
地域	米国、カナダ	世界各国	米国、カナダ	米国、カナダ	世界各国	世界各国
組入れ時の年齢	24～58 歳	3 歳未満	6～12 歳	12 歳超	5 歳以下	生後 6 カ月未満
患者数	6	11	13	19 a	15 b	48
若年発症型	4	11	13	16	15	48
乳児型 ^c	1	11	5	4	15	48
小児型 ^c	3	0	8	12	0	0
成人型 ^c	0	0	0	2	0	0
発症型不明 ^d	2	0	0	1	0	0
フォローアップ期間 (CSR カットオフ日)	NA	36 カ月以上	36 カ月以上	18 カ月以上	12 カ月以上	NA
投与レジメン	コホート 1: 3 mg/kg IV 単回投与後に 1 mg/kg SC 投与を週 1 回の割合で 3 週間実施。 コホート 2: 3 mg/kg IV 単回投与後に 2 mg/kg SC 投与を週 1 回の割合で 3 週間実施。	2 mg/kg IV 単回投与後に 1 mg/kg SC 投与を週 3 回行い、治験実施計画書に従って投与量を調整。	2 mg/kg SC 投与を週 3 回又は 3 mg/kg SC 投与を週 3 回行い、治験実施計画書に従って投与量を調整。	0.3 mg/kg SC QD 又は 0.5 mg/kg SC QD 又は非治療対照群を設定； 継続試験 1: 0.5 mg/kg SC QD を Week 24 時点から開始 継続試験 2: 1.0 mg/kg SC 投与を週 6 回	2 mg/kg SC 投与を週 3 回又は 1 mg/kg SC 投与を週 6 回行い、治験実施計画書に従って投与量を調整。	NA

CAN = カナダ；HPP = 低ホスファターゼ症；IV = 静脈内；QD = 1 日 1 回；SC = 皮下；USA = 米国；NA = 該当せず；wk = 週

^a 4 例は ENB-001-08 試験の患者^b 以下に提示したデータモデリング結果のデータ解析カットオフ日は、20 年 月 日であった；したがって、ENB-010-10 試験の患者 15 例のデータを入手することができたため、これらの解析に用いた。^c 発症時期別部分集団又は発症時年齢^d これらの患者は登録時点で成人であったが、発症時年齢は不明。

2.7.3.4.1 投与方法の妥当性を裏づけるためのシミュレーション

それぞれの反応評価項目に関する PK-PD モデルを開発し、異なる ALXN1215 投与方法によって各反応にどれだけ差が生じるのかを検証するために使用した。これらの解析結果を 2.7.2 項に詳しく報告するとともに、表 2.7.3.4.1-1 に示した。

これらの PK-PD 関係のまとめデータは、ALXN1215 の全体的な用量-曝露-反応関係を表している。したがって、併合解析によって表された PK-PD 関係（有効性及び安全性）によって、HPP プログラムで最もよく検討されている用量の適切性を評価することができる。

表 2.7.3.4.1-1 若年発症型低ホスファターゼ症患者の有効性評価項目に対して予測される用量
反応の要約

用量 (mg/kg)	投与方法の日数 ／週数	Week 72 時点のベース ラインからの 変化量 RGI-C 中央値 (90%CI)	Week 72 時点の ベースラインからの 変化量 RSS-膝関節 中央値 (90%CI) ^a	Week 72 時点の ベースラインからの 変化量 RSS-手関節 中央値 (90%CI) ^a
乳児型 HPP 患者（初回症状発現が生後 6 カ月未満）				
0.02	7	0.297 (0.232,0.358)	-0.203 (-0.503, -0.0632)	-0.14 (-0.536, -0.0352)
0.1	7	1.01 (0.857,1.16)	-0.628 (-1.38, -0.244)	-0.503 (-1.16, -0.150)
0.25	7	1.59 (1.45,1.76)	-0.927 (-1.86, -0.373)	-0.834 (-1.52, -0.300)
0.3	7	1.71 (1.54,1.87)	-0.999 (-1.83, -0.422)	-0.898 (-1.52, -0.378)
0.5	7	1.99 (1.75,2.24)	-1.11 (-2.10, -0.543)	-1.06 (-1.86, -0.503)
0.75	7	2.15 (1.88,2.44)	-1.24 (-2.22, -0.550)	-1.2 (-2.01, -0.642)
1	6	2.22 (1.93,2.51)	-1.26 (-2.26, -0.645)	-1.22 (-2.13, -0.671)
2	3	2.21 (1.94,2.55)	-1.18 (-2.27, -0.668)	-1.2 (-2.00, -0.651)
1	7	2.29 (1.95,2.61)	-1.26 (-2.17, -0.640)	-1.26 (-2.05, -0.714)
2	7	2.43 (2.10,2.85)	-1.31 (-2.25, -0.645)	-1.37 (-2.18, -0.871)

若年発症型 HPP 患者（初回症状発現が生後 6 カ月以降～18 歳未満）						
用量 (mg/kg)	投与方法の日 数/週数	Week 72 時点の ベースラインか らの変化量 RGI-C 中央値 (90%CI)	Week 72 時点の ベースラインか らの変化量 RSS-膝関節 中央値(90%CI)a	Week 72 時点の ベースラインか らの変化量 RSS-手関節 中央値(90%CI)a	Week 72 時点の ベースラインか らの変化量 BOT-2 SACSS 中央値 (90%CI)	Week 72 時点の ベースラインか らの変化量 6MWT の予測値 に対する% 中央値(90%CI)
0.02	7	0.293 (0.231,0.372)	-0.203 (-0.503,-0.0632)	-0.14 (-0.536, -0.0352)	1.46 (0.748,2.65)	3.77 (1.53,7.43)
0.1	7	1.01 (0.882,1.13)	-0.628 (-1.38,-0.244)	-0.503 (-1.16,-0.150)	5.97 (3.52,8.13)	10.5 (5.95,14.4)
0.25	7	1.6 (1.45,1.78)	-0.927 (-1.86,-0.373)	-0.834 (-1.52,-0.300)	11.2 (7.67,13.1)	13.6 (9.43,18.5)
0.3	7	1.7 (1.54,1.89)	-0.999 (-1.83,-0.422)	-0.898 (-1.52,-0.378)	12.3 (8.97,14.3)	14.7 (10.1,19.2)
0.5	7	1.99 (1.78,2.21)	-1.11 (-2.10,-0.543)	-1.06 (-1.86,-0.503)	15.8 (12.8,18.0)	16.1 (11.6,20.9)
0.75	7	2.17 (1.91,2.44)	-1.24 (-2.22,-0.550)	-1.2 (-2.01,-0.642)	18.6 (15.2,20.9)	16.9 (12.0,22.8)
1	6	2.24 (1.99,2.55)	-1.26 (-2.26,-0.645)	-1.22 (-2.13,-0.671)	19.7 (16.2,22.0)	17.1 (12.9,22.8)
2	3	2.2 (1.89,2.53)	-1.18 (-2.27,-0.668)	-1.2 (-2.00,-0.651)	19.4 (15.7,21.9)	17.3 (12.8,23.0)
1	7	2.23 (1.93,2.55)	-1.26 (-2.17,-0.640)	-1.26 (-2.05,-0.714)	20.7 (17.2,23.6)	17.4 (12.8,23.2)
2	7	2.41 (2.10,2.86)	-1.31 (-2.25,-0.645)	-1.37 (-2.18,-0.871)	24.8 (18.1,29.9)	18.2 (13.5,25.1)

CFB = ベースラインからの変化量；CI = 信頼区間； RGI-C = X 線画像所見による変化の全般的印象；
 RSS = くる病重症度スコア；6MWT = 6 分間歩行試験（予測正常値に対する割合）；BOT-2 = Bruininks-Oseretsky
 運動技能検査第 2 版；BOT-2 SACSS = BOT-2 筋力及び敏捷性複合標準スコア
 a RSS 手関節及び膝関節の E-R 関係に対する部分集団の共変量効果は、無視できるほど小さかった；したがって、
 乳児型患者と小児型患者双方の部分集団についてシミュレートしたデータを併合し、記述統計量を算出した。

併合データの PK-PD 解析を実施したところ、6 mg/kg/週を週 6 回又は週 3 回投与する投与方法は乳児型及び小児型 HPP 患者集団の治療に適切であることが確認された。

若年発症 HPP 患者間での一般化を考慮すれば、乳児型及び小児型サブタイプは PK-PD 反応がほぼ同じである。

2.7.3.4.2 投与に関する推奨事項の要約

2.7.3.4.2.1 若年発症型 HPP

若年発症型 HPP 患者に対する申請対象の ALXN1215 投与方法は、計 6 mg/kg/週 の皮下注射である。患者は、ALXN1215 1 mg/kg 週 6 回投与又は ALXN1215 2 mg/kg 週 3 回投与を受けることができる。一回の注射部位への投与量は 1 mL 以下とする。投与頻度を週 3 回又は週 6 回のどちらにするかは、患者本人又は親／保護者に一任する。週 3 回投与の方が便利に思われるが、多くの患者が 1 回量を投与するために複数回の注射を行う必要があるため、投与頻度が多くても注射回数が少ない方を希望すると思われる。

2.7.3.4.2.2 用量漸増

体重が変化した場合及び有効性の最適化という理由に該当する場合、すべての試験で用量漸増が許可されていた。6～9 mg/kg/週 という用量が最もよく用いられていた。

5 歳未満の患者では、用量の増量がよく認められた。臨床試験で用いられた ALXN1215 の最高用量は 28 mg/kg/週（例：1 回量 4 mg/kg を週 7 回投与）であった。

若年発症型患者の大半が 6 mg/kg/週 の分割投与に対して十分な奏効を示した。6 mg/kg/週 未満の用量では十分な有効性が得られなかったため（2.7.2 項参照）、推奨されていない。

2.7.3.4.2.3 用量調整

腎機能障害患者に対する用量調整は推奨されていない。未だ検討が行われていないため、肝機能障害患者に対する ALXN1215 用量調整は推奨されていない。

2.7.3.5 有効性の持続及び／又は耐性の影響

2.7.3.5.1 奏効持続期間

全試験において ALXN1215 投与に対する若年発症型患者の臨床奏効は経時的持続性がきわめて大きく、タキフィラキシーを裏づける根拠は認められなかった。各年齢群及び評価項目全体において、奏効の持続性が一貫して認められた。さらに重要な点として、すべての臨床評価項目ですべての患者におなじように高い効果が観察された。以下の項で重要な評価項目を示す。

2.7.3.5.1.1 乳児型 HPP

ENB-002-08/ENB-003-08 試験、ENB-006-09/ENB-008-10 試験及び ENB-010-10 試験に登録した乳児型 HPP 患者のデータが、最長 240 週間にわたり集計されている。試験期間中に複数の評価項目に改善が認められ、フォローアップ期間を通じてすべての改善が維持された。

- RGI-C に従って評価したところ、くる病の改善 ($p < 0.05$) が Week 12 という早期に認められた。24 週間が経過するまでに RGI-C が 2.0 に到達し、くる病の「かなりの改善」が示されたほか、本試験期間を通じて約 2 の RGI-C スコアが維持されたことから、効果の持続が明確に示されている（2.7.3.3.2.3.1.2 項参照）。
- RSS の改善と並行して RGI-C に奏効が認められ、ベースラインから Week 12 時点で顕著な差を認めるに至った。患者はその後にも改善を示し、Week 60 までにくる病のほぼ完全な治癒が観察された (RSS = 0.50)。この治療効果は維持され、フォローアップ期間中に、この顕著な奏効レベルからの軽微な逸脱を認めるにとどまった（2.7.3.3.2.3.1.2 項参照）。

- 治療開始後に身長と体重が徐々に改善し、身長は 144 週時点、体重は 120 週時点で顕著な変化 ($p<0.05$) が認められた。この正常化は、フォローアップ期間終了まで持続した。フォローアップ期間終了までに、身長の Z スコアが 1.26 (中央値) 増加した；体重の Z スコアは 3.44 (中央値) 増加した。以上のデータをまとめると、ALXN1215 治療コース期間中に身長と体重が改善することが明らかになった (2.7.3.3.2.3.1.3 項及び表 2.2.6.1.1 参照)。
- 乳児型患者に観察された ALXN1215 による骨格への正の効果は、BSID-III 及び BOT-2 に基づく評価によって機能的評価項目の持続的改善に置き換えられた。BSID-III の粗大運動及び微細運動評価尺度の年齢相応スコアは経時的な改善を示しており、粗大運動尺度スコアはベースライン時の 0.53 から Week 192 時点で 24 に増加したほか、微細運動尺度スコアはベースライン時の 4.66 から Week 192 時点で 42.00 に増加した (2.7.3.3.2.3.2 項参照)。BOT-2 走る速度や敏捷性の検査スコア (中央値) がベースライン時の 3.00 から Week 192 時点で 10.00 に増加し、基準平均 (normative mean) を 2 SD 超下回る値から 1 SD 以内にまで改善した (2.7.3.3.2.3.2 項参照)。したがって、乳児型 HPP 患者は体力テストで顕著な改善を示し、獲得された効果は試験期間中継続した。

2.7.3.5.1.2 小児型 HPP

ENB-006-09/ENB-008-10 試験の小児型 HPP 患者を最長 207.9 週間にわたり追跡した。試験期間中に複数の評価項目に改善が認められ、フォローアップ期間を通じてすべての改善が維持した。

- 12 週間が経過するまでに RGI-C 及び RSS 双方に改善が認められ ($p<0.05$)、フォローアップ期間を通じて維持された。Week 24 までに RGI-C スコア値 2 が達成され (くる病のかなりの改善を示している)、フォローアップ期間が終了するまで 2 以上のスコアが維持されたため、持続的な疾患の改善が認められた (2.7.3.3.3.3.1.2 項参照)。
- RSS スコア中央値がベースライン時の 3.00 から Week 12 時点で 1.50 にまで改善し、その後もスコア中央値が経時的に低下し続け、Week 60 以降は 0~0.50 の変動を示したことから、くる病がほぼ改善したことがわかる。一般に、改善がフォローアップ終了時まで維持されたため、くる病の持続的な改善が示された (2.7.3.3.3.3.1.2 項参照)。
- 石灰化の改善に伴って身長と体重の増加が認められた。Week 96 (身長) 及び Week 60 (体重) 時点で、Z スコアの顕著な増加 ($p<0.05$) が観察された。フォローアップ期間を通じて、Z スコアの正の値がますます増大した。216 週間が経過するまでに、身長 Z スコア中央値がベースラインから 0.85 増加し、体重 Z スコア中央値がベースラインから 1.39 増加した。つまり、身長と体重の Z スコアが経時的に改善し続けた (2.7.3.3.3.3.1.3 項及び表 3.2.6.1.1 参照)。
- BOT-2 及び 6MWT 双方の結果がほぼ正常化したことに反映されているように、運動と歩行の経時的な改善が認められた。BOT-2 走る速度や敏捷性の検査スコア中央値がベースライン時の 3.50 から Week 216 時点で 15.50 に増加したことから、平均値を 2 SD 超下回る値から年齢の平均値をやや上回る値にまで経時的な持続的改善が示された。同様に、6MWT 歩行距離にも連続的かつ持続的な改善が認められた：ベースライン時は予測値に対するパーセンテージが 58.55%であったが、Week 216 時点で 82.43%にまで改善した (2.7.3.3.3.3.2 項及び表 3.2.7.1.1 及び表 3.2.10.1.1.1 参照)。CHAQ 及び PODCI に基づいて測定評価したところ、筋力と歩行の改善に伴って障害の軽減が得られた。ベースライン時の CHAQ スコア中央値 0.9375 が Week 96 までに 0 にまで低下したことから、障害の完全消失が指摘さ

れる。フォローアップ期間が終了するまで CHAQ スコア中央値が 0 のまま維持された。PODCI の移動及び可動性尺度及びスポーツ／身体機能下位尺度の測定値が標準を良好に下回るようになった：移動及び可動性については標準値を 1 SD 超下回り、スポーツ／身体機能については標準値を 3 SD 超下回った。72 週間（移動及び可動性）及び 120 週間（スポーツ／身体機能）が経過するまでに中央値スコアが基準平均を上回り、フォローアップ期間が終了するまで基準平均を上回る状態が維持された。したがって、他の評価項目と同様に、機能及び障害の改善が経時的に維持された（2.7.3.3.3.3 項参照）。

2.7.3.5.1.3 成人期発症型 HPP

希少性が高いことから、ENB-009-10 試験における成人期発症型 HPP の経験は患者 2 例にとどまる。HPP プログラム全体では年齢 18 歳以上の患者合計 13 例を登録した。これらの患者の年齢は 26～66 歳であり、総じて病的状態が進んだ異質的な群を構成した。

- ベースラインにおける骨折歴は最小 4 回、最大 30 回であった。正常値に対する割合として示すベースラインの 6MWT は、歩行不能から 101%までの範囲であった。
- ALXN1215 治療後において患者集団全体と類似した生化学的反応が認められ、PPi 及び PLP がいずれも有意に低下した。
- 患者集団全体と同様に、ALXN1215 治療を実施した成人患者では、機能的評価項目に関して臨床的に有意義な改善が認められた。ALXN1215 投与患者では Week 24 において 6MWT 歩行距離の延長が認められ、中央値が 39 m の延長であったのに対して、非治療患者の中央値は 20 m の短縮であった。Week 24 において BOT-2 走る速度や俊敏さ尺度の平均値も 4.0 の改善を示したのに対して、対照群では 0.5 低下した。筋力スコアについては同様の差異は認められず、対照群の改善が 4.0 であったのに対して、投与患者の改善は 3.1 であった。ただし、対照群に組み入れた患者がわずか 3 例であったため、以上の結果を慎重に解釈する必要がある。
- 成人患者は成長板が閉鎖し、もはや成長が認められないことから、RGI-C 及び RSS などの骨格パラメータの比較は無意味である点に留意する必要がある。

成人患者の全結果を ENB-009-10CSR に示した。

2.7.3.5.2 耐性の影響

いずれの試験も、耐性を裏づけるエビデンスは認められなかった。

2.7.3.5.2.1 抗体反応

ベースライン後の抗体データを入手できた 69 例のうち 56 例（81.2%）が抗体陽性であり、25 例（36.2%）に何らかの時点で中和抗体を裏づけるエビデンスが認められた（2.7.4 項、表 1.3.3.1.3）。抗薬物抗体力価（ADA）と中和抗体（Nab）（抑制率）値との間に、相関性は観察されなかった。抗体反応は（中和抗体の有無を問わず）本質的に時間差異が認められ、ALXN1215 の PK に対する影響度が小さいことに基づいて低いと考えられる。抗体反応が PK に与える影響が小さく、6 mg/kg/週の用量を投与した患者は曝露量と有効性の関係がほぼプラトーに達することを考慮した場合、免疫原性が有効性と安全性に影響を与えることは見込まれない。このことは、免疫原性と有効性／安全性との関係に着目した個々の患者を対象とする複合データのレビューに基づいて確認が得られている。

2.7.3.6 付 録

付録 2.7.3.6-1 本承認申請のためのデータカットオフ時点で完了していたが、本申請書類には有効性データが記載されていない ALXN1215 臨床試験

第 1 相 ENB-001-08 試験：低ホスファターゼ症の成人患者を対象に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融合蛋白質（ALXN1215）の安全性、忍容性及び薬理を検討した多施設共同、非盲検、用量漸増試験

状況： 本試験は、20 年 月 日に開始し、20 年 月 日に完了した。
試験デザイン： ENB-001-08 臨床試験は、成人 HPP 患者（6 例）に ALXN1215 を投与した 1 カ月間の多施設共同（2 施設）、非盲検、用量漸増試験であった。主要目的は、ALXN1215 単回静脈内投与後に反復皮下注射を行い、本剤の安全性と忍容性を評価することであった。副次目的には、ALXN1215 の PK 及びバイオアベイラビリティの評価が含まれていた。本試験では 2 つのコホートを設けた；双方のコホートに、(PK データ収集のため) 3 mg/kg を静脈内投与した後、1 mg/kg（3 例）又は 2 mg/kg（3 例）の週 1 回皮下投与を 3 週間行った。
主要評価項目： 安全性
重要な副次的／探索的評価項目： 骨痛（視覚アナログ尺度に基づく測定）、DEXA に基づく骨塩密度と骨量、骨折、偽骨折及び軟骨石灰化症の数と質（99Tc 骨スキャン）並びに骨 X 線像に描出される骨異常の程度を指標とするベースラインからの変化量を検討することにより、ALXN1215 の PK、PD 及び予備試験での有効性を評価した。
ベースライン特性 すべての患者（6 例）が白人であり、ベースライン時の平均年齢は 44.8 歳（範囲 24～58 歳）であった。全員に、非外傷性骨折又は骨折治癒不良、X 線所見に基づく骨減少症及び歯の早期脱落といった既往歴が認められた。病歴として、小児期くる病及び機能性の頭蓋骨癒合症に対する頭蓋骨部分切除（2 例）並びに腎石灰沈着症（2 例）などが認められた。血清 APL 値は 20 単位/L 未満であった（基準値範囲 30～120 単位/L）；PLP 値は 100 ng/mL 超（n = 5）又は 44 ng/mL であった（基準値範囲 5～30 ng/mL）。
治療期間： 4 週間
結果： ALXN1215 の推定消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は、皮下投与後約 5 日であった。コホート 1 及びコホート 2 の ALXN1215 血清トラフ濃度範囲はそれぞれ、88～423 単位/L 及び 350～600 単位/L であった。コホート 1 及びコホート 2 のピーク値範囲はそれぞれ、119～528 単位/L 及び 741～1378 単位/L であった。したがって、コホート 2 の患者は、血清中 ALXN1215 濃度が有効性の期待される濃度範囲（650～1000 単位/L、HPP マウスモデルから得られた前臨床データに準拠）に近いが、範囲内に収まる値が獲得された。

試験の結論：

検討した用量で静脈内投与又は皮下投与した場合、ALXN1215 は安全で忍容性に優れていた。低カルシウム血症又は抗 ALXN1215 抗体の誘導を裏づけるエビデンスは認められなかった。

皮下投与した ALXN1215 のバイオアベイラビリティは高く、2 mg/kg を皮下投与した場合、期待される治療濃度範囲に近い値又は範囲内に収まる値の血清 ALXN1215 濃度が得られた。

出典：ENB-001-08 CSR 及び ENB-001-08 CSR 補遺 1

付録 2.7.3.6-2 全生存期間及び侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間の感度解析

2.7.3.3.4.1 項に示した生存解析で、全生存期間及び侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間を検討したところ、ALXN1215 投与 HPP 患者と非治療既存対照 HPP 患者との間に統計学的及び臨床的な有意差が認められた。一連の感度解析において、診断時期及び年齢という評価項目に影響を与える可能性のある 2 つの潜在的バイアスを調整した。

診断時期バイアス

既存対照患者集団の生存期間は診断年度による影響を受けており、診断時期が遅い患者ほど生存期間が長かった (ENB-011-10 CSR)。したがって、この変数が ALXN1215 投与例の生存期間及び侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間に与える影響を評価した。

年齢バイアス

ALXN1215 投与例の組入れ時の年齢中央値は、生後 38 週であった。ENB-011-10 試験に登録された既存対照患者の 30%超が、この週齢までにすでに死亡していた。既存対照患者の死亡リスクは生後 2 週間までが最も高く、72 週間以上生存している患者は死亡リスクが大幅に低かった。このため、感度分析を実施し、ALXN1215 投与例の組入れ時の年齢と既存対照患者の寿命を明らかにした。

ログランク検定を行い、ALXN1215 投与例と年齢を調整して診断時期別に層別化した既存対照患者の転帰を比較したところ、ALXN1215 投与例は生存率及び侵襲的人工呼吸器不使用の生存率が高い状態が維持された (2.7.3.3.4.1.5 項及び 2.7.3.3.4.1.7 項)。これらのバイアスの影響を個別又は同時に評価するため、Cox 比例ハザードモデル又はログランク検定を用いて追加実施した感度解析の結果を以下の項に記載する。

生存感度解析の結果

年齢のみを調整した解析を行い、既存対照データ全体に基づいて非治療患者のカプランマイヤー推定による生存関数を求めた。この関数を用いて、治療が行われていないと仮定した場合の登録時の実年齢に基づいて各 ALXN1215 投与例の生存期間中央値を推定した。**ALXN1215 投与後の実測生存期間は、非治療患者の推定生存期間よりも有意に延長した**(ログランク検定、 $p = 0.0127$) (表 2.2.1.1.1.2 及び図 2.2.1.1.1.3)。

別の解析では、Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて診断年度のみを調整し、既存対照の診断年度という項を連続変数として含めた。診断年度にかかわらず、**ALXN1215 投与例は非治療既存対照群よりも生存期間が 6 倍長いと考えられた** (ハザード比 = 6.348 ; 95% CI = 2.055、19.614 ; $p = 0.0013$) (表 2.2.1.1.1.3)。

Cox 比例ハザード回帰モデルを用いた感度解析を行い、診断時年齢と登録時年齢の双方を調整した後に、ALXN1215 投与例の実測生存期間と推定生存期間とを比較した。モデルには診断年度の項を組入れ、非治療患者の所定の診断年度に対して推定生存関数を求めた。診断年度に対する係数推定は -0.03905 であり、ゼロとの間に有意差が認められたことから ($p = 0.0041$)、既存対照患者は診断年度が遅いほど生存期間が長いことがわかる。次に、患者の診断年度を基盤とし、治療を受けていないと仮定した場合の登録時の実年齢に基づく適切な推定生存関数を用いることに

より、各 ALXN1215 投与例の（治療を受けていないと仮定した場合の）推定生存期間中央値を求めた。フォローアップ期間が限定されており、ALXN1215 投与例の死亡例が少数であったため、ALXN1215 投与例 37 例中 33 例（89.2%）は実測生存期間中央値と推定生存期間中央値との関係が不明であったという理由から、実測生存期間中央値と推定生存期間中央値の比較によって実測生存期間が推定生存期間よりも長いかどうかを判断することができなかった（表 2.2.1.1.1.4）。

一連の厳格さを増す解析でログランク検定を行い、登録年齢（ALXN1215 投与群）及び生存年齢（非治療の既存対照群）に基づき ALXN1215 投与例と対照患者の部分集団から得られた KM 曲線を比較した。

- ALXN1215 投与例の登録時年齢中央値は生後 38 週であった。したがって、少なくとも生後 38 週まで生存していた既存対照患者のみ（25 例）を比較解析に含めた。ALXN1215 投与例の生存率は、既存対照群よりも有意に優れていた（ $p = 0.0021$ ）；評価期間中に死亡した患者の割合は、ALXN1215 群が 10.8%（37 例中 4 例）であったのに対し、既存対照群は 48.0%（25 例中 12 例）であった。両群とも、出生時からの推定生存期間中央値を見積もることはできなかった（表 2.2.1.1.1.5、図 2.2.1.1.1.5）。
- 既存対照患者の場合、出生時から最初の 2 週間が経過するまでの死亡リスクが高く、72 週以降まで生存していた患者は死亡リスクが大幅に低下すると考えられた。したがって、二次比較では、少なくとも生後 14 日時点で生存していた既存対照群の患者のみを生後 72 週までに登録した ALXN1215 投与例（生後 72 週以降に登録した患者は除外）と比較した。これらの調整により、生存率に関して潜在的に有利な対照患者 36 例（生後 2 週以降も生存している患者）と ALXN1215 投与例の高リスク群に属する可能性のある 21 例（生後 72 週以前の患者）とを比較した。この解析でも、ALXN1215 投与例の生存率は、既存対照群よりも有意に優れていた（ $p=0.0035$ ）；評価期間中に死亡した患者の割合は、ALXN1215 投与例が 19.0%（21 例中 4 例）であったのに対し、非治療患者は 63.9%（36 例中 23 例）であった。非治療患者の出生時からの推定生存期間中央値は 399.5 日であった；一方、ALXN1215 投与群の生存期間中央値を見積もることはできなかった（表 2.2.1.1.1.7、図 2.2.1.1.1.7）。
- 最も厳格な解析において、少なくとも生後 38 週まで生存していた既存対照群の患者のみを生後 72 週までに登録した ALXN1215 投与例（生後 72 週以降に登録した患者は除外）と比較した。ALXN1215 投与例と既存対照患者の生存比較による群間差から、ALXN1215 投与例に有益な点推定が示された；ただし、群間差に統計学的有意性は見出されず（ $p = 0.1049$ ）、評価期間中に死亡した患者の割合は、ALXN1215 投与例が 19.0%（21 例中 4 例）であったのに対し、非治療患者が 48.0%（25 例中 12 例）であった。両群とも、出生時からの推定生存期間中央値を見積もることができなかった（表 2.2.1.1.1.8、図 2.2.1.1.1.8）。

全生存期間に関する感度解析の要約と結論

実施した一連の感度解析では、診断年度／時期及び登録時年齢という潜在的バイアスを調整した。解析に供することができる十分なデータが存在した場合、ALXN1215 投与例と非治療患者の登録時年齢の差を調整するとともに、既存対照患者が診断された時期を調整したところ、ALXN1215 投与例の生存期間が有意に延長した。

侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間の感度解析結果

同様に一連の感度解析を行い、年齢及び診断時期が侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間に与える影響を評価した。

- Cox 比例ハザード回帰モデルに診断年度の項を組入れ、ALXN1215 投与例と非治療既存対照患者の侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間を評価した。双方の変数を調整したところ、ALXN1215 投与例は非治療既存対照患者よりも侵襲的人工呼吸器に依存しない生存期間が長いと考えられた (Cox 比例ハザード比 = 5.069 ; 95% CI = 1.652、15.554 ; $p = 0.0046$; 表 2.2.1.2.1.3)。Cox 比例ハザードモデルを用いて、ALXN1215 投与例の初回投与時から起算した診断／登録年度が果たす役割を調整した場合、出生時から起算した対照患者とほぼ同様な結果が得られた (表 2.2.1.2.1.10)。
- 年齢を調整することにより、全体の既存対照データに基づいて非治療既存対照患者の KM 推定による侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間関数を求め、これを用いて、各 ALXN1215 投与例が登録時年齢まで侵襲的人工呼吸器を使用せずに生存していたという事実を必要条件とした場合の侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間推定値 (中央値) を求めた。ALXN1215 投与例の実測侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間が治療を受けていないと仮定した場合の推定期間を有意に上回ることは確認されておらず (表 2.2.1.2.1.2、図 2.2.1.2.1.2 及び図 2.2.1.2.1.3)、25 例中 8 例 (32%) は実測生存期間が推定期間中央値を上回っており、25 例中 4 例 (16%) は生存期間が推定期間中央値を下回っており、25 例中 13 例 (52%) は実測期間と推定期間の関係が不明であった。
- 診断時年齢と登録時年齢の双方を調整した解析において、Cox 比例ハザードモデルに既存対照群の侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間データを使用し、診断年度を共変量として、非治療患者の所定の診断年度に対する推定生存関数を求めた。次に、診断年度をこの関数に代入し、登録時年齢までの侵襲的人工呼吸器に依存しない生存率を調整することにより、各 ALXN1215 投与例の (治療を受けていないと仮定した場合の) 推定生存期間中央値を求めた。フォローアップ期間が限定されており、事象件数が少なかったため、実測生存期間中央値と推定生存期間中央値との確定的な比較を行うことができたのは 25 例中わずか 4 例であったため、統計学的な有意差は観察されなかった (表 2.2.1.2.1.4)。

一連の厳格さを増す解析でログランク検定を行い、ALXN1215 投与例と非治療既存対照患者の部分集団から得られた KM 曲線を比較した。

- 第 1 段階において、少なくとも生後 38 週まで侵襲的人工呼吸器に依存せずに生存していた既存対照群の患者 (23 例) のみを ALXN1215 投与例 (25 例) と比較したところ、ALXN1215 投与例は既存対照群よりも侵襲的人工呼吸器不使用の生存率が有意に高く ($p = 0.0156$)、評価期間中に侵襲的人工呼吸器を必要とした患者又は死亡した患者の割合は、ALXN1215 投与群が 16.0% (25 例中 4 例) であったのに対し、非治療既存対照群は 47.8% (23 例中 11 例) であった。両群とも、推定侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間中央値を算出することができなかった (表 2.2.1.2.1.5、図 2.2.1.2.1.5)。
- 第 2 段階として、少なくとも生後 14 日まで侵襲的人工呼吸器に依存せずに生存していた非治療既存対照群の患者 (34 例) のみを生後 72 週までに登録した ALXN1215 投与例 (14 例) と比較した。この比較解析でも、ALXN1215 投与例の侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間は非治療既存対照群よりも有意に延長し ($p = 0.0194$)、評価期間中に侵襲的人工呼吸

器を必要とした患者又は死亡した患者の割合は、ALXN1215 投与群が 28.6% (14 例中 4 例) であったのに対し、非治療既存対照群が 64.7% (34 例中 22 例) であった。非治療既存対照群の推定侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間中央値は 307 日であり、ALXN1215 投与群については見積もることができなかった (表 2.2.1.2.1.7、図 2.2.1.2.1.7)。

- 最も厳格な解析において、少なくとも生後 38 週まで侵襲的人工呼吸器に依存せずに生存していた非治療既存対照群の患者 (23 例) のみを生後 72 週までに登録した ALXN1215 投与例 (14 例) と比較した。侵襲的人工呼吸器不使用の生存率を指標とした場合、ALXN1215 投与例と非治療既存対照患者との間に統計学的な有意差は検出されなかったが ($p=0.2526$)、評価期間中に侵襲的人工呼吸器を必要とした患者又は死亡した患者の割合は、ALXN1215 投与群が 14 例中 4 例 (28.6%) であったのに対し、既存対照群は 23 例中 11 例 (47.8%) であった。両群とも、推定侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間中央値を見積もることができなかった (表 2.2.1.2.1.8、図 2.2.1.2.1.8)。

侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間に関する感度解析の要約と結論

実施した一連の感度解析では、診断年度／時期及び登録時年齢という潜在的バイアスを調整した。ALXN1215 投与例と非治療患者の評価時年齢の差を調整するとともに、非治療患者が診断された時期を調整したところ、ALXN1215 投与例に侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間の延長が観察された。

2.7.3.7 参考文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H, editors. Pediatric bone; biology and diseases. London, UK: Academic Press; 2012. p 771-94.
- 4) 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.
- 5) Ohzono, K. et al. 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.
- 6) Mornet, E and Nunes, ME. Hypophosphatasia. GeneReview [Internet], Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014.
- 7) Mornet E. Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutation Database. http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php
- 8) Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, Van Sickle BJ, Simmons JH, Edgar TS, Bauer ML, Hamdan MA, Bishop N, Lutz RE, McGinn M, Craig S, Moore JN, Taylor JW, Cleveland RH, Cranley WR, Lim R, Thacher TD, Mayhew JE, Downs M, Millán JL, Skrinar AM, Crine P, Landy H. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. N Engl J Med 2012;366:904-13.
- 9) Japan Intractable Diseases Information Center; <http://www.nanbyou.or.jp/entry/791>
- 10) Fraser, D. Hypophosphatasia. Am J Med 1957;22⁽⁵⁾: 730-746.
- 11) Chodirker B, Evans JA, Seargeant LE, Cheang MS, Greenberg CR. Hyperphosphatemia in infantile hypophosphatasia: implications for carrier diagnosis and screening. Am J Hum Genet 1990;46(2):280-285.
- 12) Orton NC, Innes AM, Chudley AE, Bech-Hansen NT. Unique disease heritage of the Dutch-German Mennonite population. Am J Med Genet A 2008;146A(8):1072-1087.
- 13) 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;15(5):936-43.
- 14) Nishioka T, Tomatsu S, Gutierrez M, Miyamoto K, Trandafirescu G, Lopez P, 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.
- 15) Recker RR, Kimmel DB, Parfitt MA, Davies MK, Keshawarz N, Hinders S. Static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females. J Bone Min Res. 1988;3(2):133-44.
- 16) Glorieux, FH, Travers R, Taylor A, Bowen JR, Rauch F, Norman M, et al. Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children. Bone. 2000;26(2):103-9.

- 17) Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*. 2000 Jun;46(3):132-9.
- 18) Center for Disease Control: Growth Charts. CDC website. http://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm. Accessed 4 May 4, 2014.
- 19) Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development-Third Edition. San Antonio, Tx: Harcourt Assessment (2006). Available on Request.
- 20) Bruininks RH, Bruininks BD. Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). San Antonio, Tx: Pearson Assessments; 2005.
- 21) McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2010;41(4):500-10.
- 22) McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Atkinson L, et al. The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations. *Muscle Nerve*. 2010;42(6):966-74.
- 23) Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Vasco G, et al. 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.
- 24) Mazzone E, Vasco G, Sormani MP, Torrente Y, Berardinelli A, Messina S, et al. Neurology. Functional changes in Duchenne muscular dystrophy: a 12-month longitudinal cohort study. 2011;77(3):250-6.
- 25) ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-7.
- 26) Geiger R, Strasak A, Trembl B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. *J Pediatr*. 2007;150:395-399.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1761-9.
- 30) Huber AM, Hicks JE, Lachenbruch PA, Perez MD, Zemel LS, Rennebohm RM, et al, for the Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Validation of the Childhood Health Assessment Questionnaire in the juvenile idiopathic myopathies. *J Rheumatol*. 2001;28:1106-11.
- 31) Feldman BM, Ayling-Campos A, Luy L, Stevens D, Silverman ED, Laxer RM. Measuring disability in juvenile dermatomyositis: validity of the Childhood Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 1995;22:326-31.
- 32) Meiorin S, Pistorio A, Ravelli A, Iusan SM, Filocamo G, Trail L, et al. Validation of the Childhood Health Assessment Questionnaire in active juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;59:1112-9.
- 33) Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, Goldberg MJ. The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. Pediatric Outcomes Instrument Development Group. Pediatric Orthopaedic Society of North America. *J Pediatr Orthop*. 1998 Sep-Oct;18(5):561-71.

- 34) 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.
- 35) Binkley JM, Stratford PW, Lott SA, Riddle DJ. The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): Scale Development, Measurement Properties, and Clinical Application. *Phys Ther*. 1999;79:371-83.
- 36) Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23:129-38.
- 37) Henricson E, Abresch R, Han J, Nicorici A, Goude Keller E, de Bie E, et al. 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. *Natural History and Outcome Measures*. PLoS Curr. 2013 Jul 8. Edition 1.
- 38) McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve*. 2013 Sep;48(3):357-68.
- 39) 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 Maturation Influences. Version 2. PLoS Curr. 2012 January 25 [revised 2012 February 2]; 4: RRN1297.
- 40) Deeb AA, Bruce SN, Morris AAM, Cheethan TD. Infantile hypophosphatasia: disappointing results of treatment. *Acta Paediatr*. 2000;89(6):730-3.
- 41) Litmanovitz I, Reish O, Dolfen T, Arnon S, Regev R, Grinshpan G, et al. Glu274Lys/Gly309Arg mutation of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in neonatal hypophosphatasia associated with convulsions. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25:35-40.
- 42) Millan JL, Plotkin H. Hypophosphatasia, pathophysiology and treatment. *Actual Osteol*. 2012;8(3):164-82.
- 43) Nunes M, Mugnol, Bica I, Fiori RM. Peridoxine-dependent seizures associated with hypophosphatasia in a newborn. *J Child Neurol*. 2002;17(3):222-4.
- 44) Rodriguez E, Bober MB, Davey L, Zamora A, Li Puma AB, Chidekel A, et al. Respiratory mechanics in an infant with perinatal lethal hypophosphatasia treated with human recombinant enzyme replacement therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(9):917-22.
- 45) Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, Scholl-Burgi S, Sergi C, Ryan L, et al. Vitamin B6-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.
- 46) Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10(2):380-8.
- 47) In Vivo Pharmacokinetic Study of ALXN1215 Lot [REDACTED] Administered SC in Akp2^{-/-} and WT juvenile mice. Study ALP-PC-25: Final Report. Enobia Pharma Inc. 2014
- 48) Evaluation of a Bolus Subcutaneous Injection Regimen of cGMP ALXN1215 on Plasma Osteopontin in a Short Term Study in Akp2^{-/-} Mice. Study ALP-PT-13: Final Report. Enobia Pharma Inc. 2014
- 49) Evaluation of the Efficacy of Two Dosing Intervals of ALXN1215 in Akp2^{-/-} Mice. Study ALP-PT-05: Final Report. Enobia Pharma Inc. 2014

- 50) Evaluation of the Efficacy of Three Dosing Intervals of ALXN1215 in Akp2^{-/-} Mice. Study ALP-PT-06; Final Report. Enobia Pharma Inc. 2014
- 51) Estimating from animal data the target minimum effective concentrations of ALXN1215. Alexion report, CPR-0006. 2014

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

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

アレクシオンファーマ合同会社

目 次

	頁
略号一覧表.....	6
2.7.4 臨床的安全性	8
2.7.4.1 医薬品への曝露	8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述	10
2.7.4.1.1.1 緒 言	10
2.7.4.1.1.1.1 低ホスファターゼ症	10
2.7.4.1.1.1.2 ALXN1215	10
2.7.4.1.1.2 ALXN1215 の治験の概観	10
2.7.4.1.1.3 ALXN1215 の各臨床試験の概要	12
2.7.4.1.1.3.1 ENB-001-08 試験	12
2.7.4.1.1.3.2 ENB-002-08 試験および ENB-003-08 試験	13
2.7.4.1.1.3.3 ENB-006-09 試験および ENB-008-10 試験	13
2.7.4.1.1.3.4 ENB-009-10 試験	14
2.7.4.1.1.3.5 ENB-010-10 試験	15
2.7.4.1.1.4 安全性解析およびデータの統合	16
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況	19
2.7.4.1.2.1 ALXN1215 累積曝露－統合安全性解析集団	19
2.7.4.1.2.2 発症年齢ごとの ALXN1215 曝露－統合安全性解析集団	21
2.7.4.1.2.3 ENB-001-08 試験における ALXN1215 曝露	21
2.7.4.1.2.4 用量調節およびその他の考慮事項	22
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性	22
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性	22
2.7.4.1.3.1.1 統合安全性解析集団	22
2.7.4.1.3.1.2 発症年齢ごと	24
2.7.4.1.3.1.3 ENB-001-08 試験	24
2.7.4.1.3.2 ベースライン疾患特性	24
2.7.4.1.3.2.1 統合安全性解析集団	24
2.7.4.1.3.2.2 発症年齢ごと	26
2.7.4.1.3.2.3 ENB-001-08 試験	27
2.7.4.1.3.3 前投与薬および前治療	28
2.7.4.1.3.3.1 統合安全性解析集団	28
2.7.4.1.3.3.2 発症年齢ごと	29
2.7.4.1.3.3.3 ENB-001-08 試験	29
2.7.4.2 有害事象	30
2.7.4.2.1 有害事象の解析	30
2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象	32
2.7.4.2.1.1.1 統合安全性解析集団	32
2.7.4.2.1.1.2 発症年齢ごと	33

2.7.4.2.1.1.3	ENB-001-08 試験	36
2.7.4.2.1.2	ALXN1215 との因果関係ありと判定された有害事象	37
2.7.4.2.1.2.1	統合安全性解析集団	37
2.7.4.2.1.2.2	発症年齢ごと	39
2.7.4.2.1.2.3	ENB-001-08 試験	42
2.7.4.2.1.3	重症度別の有害事象	42
2.7.4.2.1.3.1	統合安全性解析集団	42
2.7.4.2.1.3.2	発症年齢ごと	44
2.7.4.2.1.3.3	ENB-001-08 試験	44
2.7.4.2.1.4	ALXN1215 曝露期間の長さ別の有害事象	44
2.7.4.2.1.4.1	統合安全性解析集団	44
2.7.4.2.1.4.2	発症年齢ごと	45
2.7.4.2.1.4.3	ENB-001-08 試験	46
2.7.4.2.1.5	用量カテゴリー別の有害事象	47
2.7.4.2.1.5.1	総週間用量ごと	47
2.7.4.2.1.5.2	投与スケジュールごと	48
2.7.4.2.1.5.3	最高 1 日用量カテゴリーごと	49
2.7.4.2.1.5.4	投与変更ごと	49
2.7.4.2.1.6	死 亡	50
2.7.4.2.1.6.1	治験中の患者死亡	50
2.7.4.2.1.6.2	ENB-001-08 試験	53
2.7.4.2.1.6.3	その他の死亡報告	53
2.7.4.2.1.7	その他の重篤な有害事象	53
2.7.4.2.1.7.1	統合安全性解析集団	53
2.7.4.2.1.7.2	発症年齢ごと	56
2.7.4.2.1.7.3	ENB-001-08 試験	57
2.7.4.2.1.7.4	その他の報告	57
2.7.4.2.1.8	その他の重要な有害事象ー統合安全性解析集団	58
2.7.4.2.1.8.1	治験薬中止または治験中止に至った有害事象	58
2.7.4.2.1.8.2	治験薬の投与中断に至った有害事象	60
2.7.4.2.1.8.3	治験薬の投与変更に至った有害事象	60
2.7.4.2.1.8.4	他の潜在的に重要な有害事象ー統合安全性解析集団	62
2.7.4.2.1.8.4.1	特に注目すべき有害事象	62
2.7.4.2.1.8.4.2	アナフィラキシー	73
2.7.4.2.1.9	器官別または症候群別有害事象の解析	74
2.7.4.2.1.9.1	全身障害および投与局所様態	74
2.7.4.2.1.9.2	感染症および寄生虫症	74
2.7.4.2.1.9.3	呼吸器、胸郭および縦隔障害	74
2.7.4.2.1.9.4	傷害、中毒および処置合併症	74
2.7.4.2.1.9.5	筋骨格系および結合組織障害	74
2.7.4.2.1.9.6	神経系障害	75

2.7.4.2.1.9.7	免疫系障害	75
2.7.4.2.2	個別有害事象の文章による説明	75
2.7.4.3	臨床検査値の評価	78
2.7.4.3.1	血液学的検査	78
2.7.4.3.2	血液学的検査及び生化学的検査	79
2.7.4.3.2.1	経時変化	80
2.7.4.3.2.1.1	統合安全性解析対象集団	80
2.7.4.3.2.1.2	疾患発症時の年齢別	80
2.7.4.3.2.2	ベースラインからの変化－全体および発症時の年齢別	81
2.7.4.3.2.3	臨床的に重要な可能性のある結果－全体および疾患発症時の年齢別	82
2.7.4.3.2.4	ENB-001-08 試験	83
2.7.4.3.3	その他の注目すべき臨床検査値	84
2.7.4.3.3.1	経時変化	84
2.7.4.3.3.1.1	統合安全性解析対象集団	84
2.7.4.3.3.1.2	疾患発症時の年齢別	85
2.7.4.3.3.2	ベースラインからの変化－全体および発症時の年齢別	86
2.7.4.3.3.3	臨床的に重要な可能性のある結果－全体および疾患発症時の年齢別	86
2.7.4.3.4	抗 ALXN1215 抗体および中和抗体	87
2.7.4.3.4.1	抗薬物抗体分析	87
2.7.4.3.4.1.1	概 要	87
2.7.4.3.4.1.1.1	統合安全性解析対象集団	87
2.7.4.3.4.1.1.2	疾患発症時の年齢別	87
2.7.4.3.4.1.2	持続的な抗薬物抗体陽性か否か	88
2.7.4.3.4.1.2.1	統合安全性解析対象集団	88
2.7.4.3.4.1.2.2	疾患発症時の年齢別	89
2.7.4.3.4.1.3	1 度でも抗薬物抗体陽性となったか、常に抗薬物抗体陰性であったか－全体および疾患発症時の年齢別	90
2.7.4.3.4.1.4	ピーク時の抗体価カテゴリー別－全体および疾患発症時の年齢別	91
2.7.4.3.4.2	中和抗体分析	92
2.7.4.3.4.2.1	概 要	92
2.7.4.3.4.2.1.1	統合安全性解析対象集団	92
2.7.4.3.4.2.1.2	疾患発症時の年齢別	92
2.7.4.3.4.2.2	1 度でも中和抗体陽性となったか、常に中和抗体陰性であったか	93
2.7.4.3.4.2.2.1	統合安全性解析対象集団	93
2.7.4.3.4.2.3	疾患発症時の年齢別	93
2.7.4.3.4.3	ENB-001-08 試験	94
2.7.4.4	バイタルサイン、身体的所見、および安全性に関連するその他の観察所見	95
2.7.4.4.1	バイタルサイン	95
2.7.4.4.1.1	経時変化	95
2.7.4.4.1.1.1	統合安全性解析対象集団－全体および発症時の年齢別	95
2.7.4.4.1.1.2	血圧および心拍数の異常	95

2.7.4.4.1.1.3	臨床的に重要なバイタルサイン事象	97
2.7.4.4.1.2	ENB-001-08 試験	98
2.7.4.4.2	身体的診察所見	98
2.7.4.4.2.1	全 般	98
2.7.4.4.2.2	ENB-001-08 試験	99
2.7.4.4.3	身長、体重、およびボディ・マス・インデックス	99
2.7.4.4.4	その他の測定値	99
2.7.4.4.4.1	呼吸／肺機能検査	99
2.7.4.4.4.2	腎臓超音波検査および眼底鏡検査	100
2.7.4.4.4.2.1	眼底鏡検査	100
2.7.4.4.4.2.2	腎臓超音波検査	100
2.7.4.4.4.3	骨石灰化の評価	101
2.7.4.5	特別な患者集団および状況下における安全性	102
2.7.4.5.1	内因性要因	102
2.7.4.5.1.1	初回投与時の年齢	102
2.7.4.5.1.2	性 別	104
2.7.4.5.1.3	人 種	106
2.7.4.5.1.4	ベースラインの疾患特性	107
2.7.4.5.2	外因性要因	108
2.7.4.5.2.1	地理的地域	108
2.7.4.5.2.2	食事との相互作用	110
2.7.4.5.3	薬物相互作用	110
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用	110
2.7.4.5.5	過量投与	110
2.7.4.5.6	薬物乱用	110
2.7.4.5.7	離脱症状および反跳現象	110
2.7.4.5.8	自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害	110
2.7.4.6	市販後データ	111
2.7.4.7	付録	112
2.7.4.7.1	最新安全性情報	112
2.7.4.7.2	引用文献	113
2.7.4.7.3	本文末の表および図	114

略号一覧表

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
25-OH vitamin D	25-hydroxy vitamin D	25-ヒドロキシビタミン D
ADA	Antidrug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
Alexion-defined age groups	Age groups defined by the Sponsor that align more closely with the enrollment criteria of the clinical studies	治験の組入れ基準によく合致するように治験依頼者が規定した年齢集団
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
BMI	Body mass index	ボディ・マス・インデックス
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CLIA	Chemical Laboratory Improvement Amendments	臨床検査改善修正法
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CPAP	Continuous positive airway pressure	持続的気道陽圧
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
DBil	Direct bilirubin	直接ビリルビン
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ERT	Enzyme replacement therapy	酵素補充療法
FDA	Food and Drug Administration (US)	食品医薬品局（米国）
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
Hct	Hematocrit	ヘマトクリット
HEENT	Head, eyes, ears, nose, and throat	頭・眼・耳・鼻・咽喉
Hgb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HPP	Hypophosphatasia	低ホスファターゼ症
IAR	Injection- or infusion-associated reaction	注射／注入関連反応
IBil	Indirect bilirubin	間接ビリルビン
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
Infantile-onset HPP subgroup	A subgroup of patients with pediatric-onset HPP; patients in this subgroup experienced their first symptoms of HPP at <6 months of age	乳児型 HPP 患者の部分集団；HPP の最初の症状発現が 6 ヶ月齢未満であった患者
ISR	Injection site reaction	注射部位反応
Juvenile-onset HPP subgroup	A subgroup of patients with pediatric-onset HPP; patients in this subgroup experienced their first symptoms of HPP at ≥6 months but <18 years of age	HPP の最初の症状発現が 6 ヶ月齢以上 18 歳未満であった小児型患者
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
Pediatric-onset HPP	Patients whose first symptoms of HPP occurred at <18 years of age	HPP の最初の症状発現が 18 歳未満であった患者
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PLP	Pyridoxal-5'-phosphate	ピリドキサル-5'-リン酸
PPi	Inorganic pyrophosphate	無機ピロリン酸
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
PY	Patient-year	人年
QD	Once daily	1 日 1 回
ROW	Rest of the world (geographically, not Asia, Europe, or the US/Canada)	他の地域（アジア、欧州、米国／カナダ以外の地理的地域）
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class (MedDRA)	器官別大分類（MedDRA）
TBil	Total bilirubin	総ビリルビン
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TIW	Three times weekly	週 3 回
TNSALP	Tissue-nonspecific alkaline phosphatase	組織非特異型アルカリホスファターゼ
ULN	Upper limit of the normal range	基準値上限
US	United States	米国

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

要 旨

ALXN1215 は、若年発症型低ホスファターゼ症 (HPP) 患者における長期酵素補充療法 (ERT) 薬である。投与方法として 6 mg/kg/週の皮下投与が予定されている。患者に ALXN1215 1 mg/kg を週 6 回、または 2 mg/kg を週 3 回投与する。

治験に組み入れた全患者は 71 例で、内訳は若年発症型 HPP 患者 68 例 (周産期型または乳児型 HPP 患者 48 例 [以後、乳児型 HPP 部分集団と称する]) と小児型 HPP 患者 20 例)、成人型 HPP の患者 2 例、HPP 発症年齢不明の患者 1 例であった。治験に組み入れた患者は、病歴およびベースライン時の特性から、症状が、多岐に渡っており、一般的に HPP の症状が広範囲であることと同様であった。

本開発プログラムを通じ、治験組入れ時の患者年齢によって治験をまとめた (2.5.1.6 項、表 2.7.4.1.1.4-1 参照) ENB-002-08/ENB-003-08 試験および ENB-010-10 試験は、出生時から 5 歳までの患者を組み入れており、すべての患者が乳児型 HPP 患者であった。ENB-006-09/ENB-008-10 試験は 5~12 歳の患者を組み入れており、乳児型 HPP 患者と小児期型 HPP 患者が概ね半々であった。2 例が成人型 HPP、1 例が HPP 発症年齢不明であった。これらの患者の詳細な考察は行わない。

文献報告^{1),2)}と同様に、治験に組み入れた全患者 (安全性解析集団と称する) のベースライン時の特性が示すように、乳児型 HPP 患者が最も重度の HPP であり、治験治療下で発現した有害事象 (TEAE) は、主に原疾患による合併症のために乳児型 HPP 患者で多く見られた。

安全性解析集団のすべての患者における曝露中央値は 2.53 人年で、大多数の患者が少なくとも 120 週の投与を受けた。ALXN1215 曝露は計 169.17 人年で、6 mg/kg/週以上の投与を受けた患者における曝露が 97.50 人年、9 mg/kg/週未満の投与を受けた患者における曝露が 155.64 人年であった。若年発症型 HPP 患者の場合、薬物動態 (PK ; 個々の患者における平均 ALXN1215 濃度) と特に注目すべき安全性に関する事象 (異所性石灰化、注射/注入関連反応 [IAR]、または注射部位反応 [ISR] ; 2.7.2.3.2.2.2 項参照) との間に何の相関性も見られなかった。

ALXN1215 皮下投与に多く観察された安全性の事象は局所 ISR で、以下に限るものではないが、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位変色、注射部位そう痒感、注射部位斑、注射部位腫脹、脂肪肥大症、注射部位萎縮、注射部位内出血、注射部位硬結、注射部位反応 (NOS)、および注射部位結節などであった。定義上、これらの事象は治験薬投与部位に限局され、治験担当医師によって治験薬との因果関連性ありと判定され、治験参加期間中いずれの時期にも発現した。ほかに全身徴候/症状 (発熱、悪寒など) を含む IAR が報告された。定義上、IAR は治験薬投与と時間的な関連があり、治験担当医師によって治験薬との因果関係ありと判定された。薬物関連 TEAE の約 95%が ISR または IAR であった。TEAE の多くが非重篤で軽度または中等度と判定された。

IAR および ISR を除く TEAE では、HPP に典型的な事象が多く報告された (呼吸関連および疼痛関連の事象など)。報告される TEAE のタイプは一般に患者の年齢によって異なり、乳幼児ではある種の呼吸器事象、消化器事象および神経学的事象が多く認められたのに対し、それより年長の患者および成人では疼痛および眼部石灰化の報告が多い傾向があった。結果的に、これらの事象は基礎にある疾患の HPP の状況と整合し、投与開始後早期に報告される傾向があった。これらの事象の発現は、投与開始から最初の 24 週間に最も多かった。24 週間を過ぎると TEAE の発現は減少傾向を示し、患者の身体状態の総合的な改善を反映したと考えられた。

重篤な有害事象（SAE）の多くは乳児型 HPP 患者に発現し、ほとんどが 5 歳未満の患者に発現した。そうした事象は一般に基礎疾患である HPP の徴候／症状および合併症と合致し、乳児型 HPP 患者で報告されている典型的な事象であり、ALXN1215 との因果関係はなしと判定された。治験担当医師によって因果関係関連性ありと判定された SAE には、頭蓋骨縫合早期癒合症、慢性肝炎、伝音難聴、および肺炎があった。患者 2 例において、ALXN1215 の皮下投与に関連して悪寒（rigors としても報告された事象も含む）、発熱、頭痛、口唇のしびれ感、および四肢痛の SAE も報告された。頭蓋骨縫合早期癒合症および伝音難聴の SAE は治験担当医師によって ALXN1215 投与と関連性ありと判定されたが、これらの事象は過去に無投与の HPP 患者で観察されている³⁾。さらに頭蓋骨縫合早期癒合症および呼吸関連事象は、乳児型 HPP 患者だけを組み入れた ENB-011-10 レトロスペクティブ観察試験において、患者の病歴に高い頻度で報告されていた。

解析用カットオフ日（2.5.1.6 項、表 2.7.4.1.1.4-1 参照）までで ALXN1215 治験参加中の患者が 5 例死亡し、うち 1 例は ALXN1215 投与開始前の死亡であった。これらの患者の死亡に先立つ事象は基礎疾患である HPP の合併症に一致し、ALXN1215 との因果関係はなしと判定された。しかし肺炎による 1 死亡例は治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係を否定できないと判定された。ほかに救済目的使用（compassionate use）において 3 例の死亡が報告されている。

これらの 3 例には治験薬中止に至る TEAE が発現した。うち 1 例は ALXN1215 の静脈内投与に付随する IAR 発現後に投与を中止し、1 例は投与中止理由とされた致死的事象の発現当日に死亡した。

ALXN1215 の皮下投与後に合理的にアナフィラキシーと関連づけられる事象を発現した患者はいなかった。投与期間中のいずれかの時点で抗薬物抗体検査陽性または中和抗体検査陽性となった患者とこれらの抗体が常に陰性であった患者とで安全性プロファイルが異なることを示唆する所見はなかった。

臨床検査値およびバイタルサインは一般に、基礎にある、特にベースライン時の HPP の徴候／症状に一致していた。総じて ALXN1215 投与期間にわたってこれらの検査値の正常化または安定化が認められ、一部の所見は骨石灰化プロセスに付随する変化を示した。

ALXN1215 の安全性に関する結論は以下のようにまとめられる。

- ISR および IAR が最も多く報告された TEAE であった。本薬を皮下投与したことから、これは予想の範囲内であった。
- ISR および IAR を除くほとんどの TEAE が HPP の徴候／症状に一致した事象であった。
- 治験担当医師によって ALXN1215 と関連ありと判定された TEAE は相対的に少なかった。
- SAE を含む TEAE の発現には、主に患者の年齢が影響した。通常、HPP の多くの重度徴候／症状に一致する事象は乳幼児患者（5 歳未満）に認められ、疼痛および眼部石灰化といった事象は相対的に年長の患者に多く認められた。これらの所見は HPP の連続的な疾患の進行状況と一致した。
- SAE を含む TEAE の発現頻度は ALXN1215 の継続投与に伴って低下し、骨石灰化プロセスの回復に伴う HPP 患者の総合的な改善を反映した。
- ALXN1215 皮下投与に伴うアナフィラキシーの兆候はなく、長期投与で明らかになった安全上の重大な懸念はなかった。
- ALXN1215 は HPP 患者に対する安全な治療薬である。

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 緒言

2.7.4.1.1.1.1 低ホスファターゼ症

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）をエンコードする遺伝子の不活化変異に起因する、死に至る可能性がある稀で重篤な遺伝性疾患である⁴⁾。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 及びピリドキサル-5-リン酸（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 B₆（ピリドキサル）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、胸部のくる病様変化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、小児患者の主な死亡原因は呼吸不全である。最も重度の小児患者における死亡率は 50%～100%である^{5), 6), 7)}。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型 HPP（周産期、乳児期及び小児型 HPP）と 18 歳以上で症状が現れる成人型 HPP である⁴⁾。

2.7.4.1.1.1.2 ALXN1215

ALXN1215 はヒト遺伝子組換え TNSALP-Fc-デカアスパラギン酸融合タンパク質である。ヒト TNSALP の触媒ドメイン（Swiss-Prot, P01856）、ヒト免疫グロブリン G1 Fc ドメイン（Swiss-Prot, P01857；精製促進用）および骨を標的とするためのデカアスパラギン酸ペプチドドメインからなるアミノ酸 726 個の可溶性糖タンパク質である^{8), 9)}。ALXN1215 は遺伝子操作したチャイニーズハムスター卵巣細胞株内で発現され、内因性のフォールディング、ソーティング、ジスルフィド架橋、および N 結合型糖鎖形成を維持している。

2.7.4.1.1.2 ALXN1215 の治験の概観

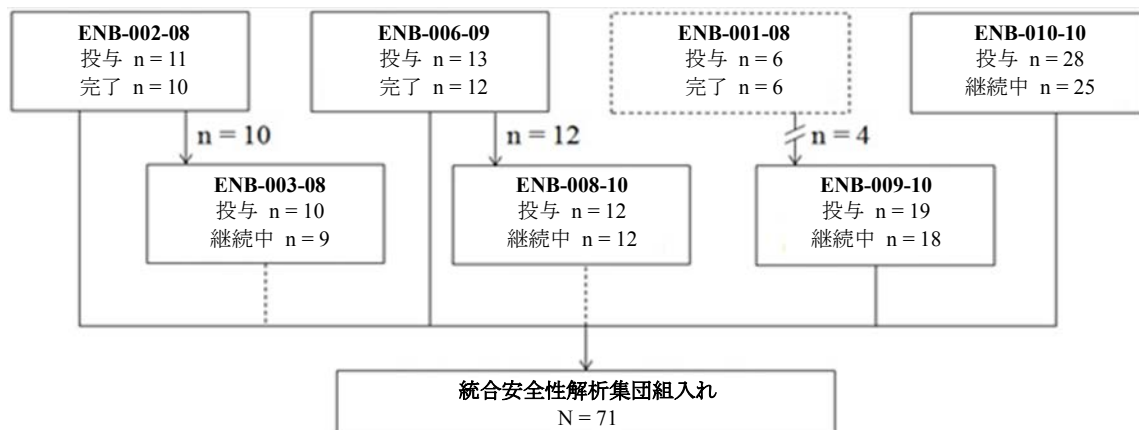
ALXN1215 の臨床プログラムには、2.5.1.6 項、表 2.7.4.1.1.4-1 に示した解析カットオフ日時点で継続中のまたは完了した 7 つの治験が含まれる。最新の解析カットオフ日時点で、71 例を統合安全性解析集団とした。（図 2.7.4.1.1.2-1）。ほかに救済目的使用（compassionate use）で患者 11 例に投与が行われている。

治験デザインおよび患者集団には複数の相違点があり、それが個々の治験のデータに反映されていて、治験間の安全性データの比較を困難にしている（2.5.1.6 項、表 2.7.4.1.1.4-1 参照）。

- 各治験内の患者年齢の違いは、観察される安全性プロファイルに部分的な差をもたらした。たとえば、ENB-002-08/ENB-003-08 試験および ENB-010-10 試験は 5 歳以下の患者を組み入れた（ENB-002-08 試験における登録時の最高年齢は 3 歳であった）。非常に若齢の患者は疼痛、脱力、不快感といった症状を適切に言葉で表現できなかったため、そうした患者を組み入れた治験とをもって年長の小児や成人を組み入れた治験とでは報告された有害事象の数やタイプが異なる可能性があった。
- 部分集団間の HPP 発症時期の差も、観察される事象のタイプに影響した。最若齢患者は乳児型 HPP 部分集団（HPP 発症時期カテゴリーの定義については表 2.7.4.1.1.4-1 参照）で、呼吸機能不全（呼吸不全、肺炎、呼吸器感染など）や発作などの最も重い徴候／症状を示す傾向があった。乳児型 HPP 患者に組入れを限った治験（ENB-002-08/ENB-003-08 試験および ENB-010-10 試験）では、小児期型または成人型 HPP 患者を組み入れた治験に比べて SAE および重症（AE）の発現割合が高かった。
- 治験における投与法も各治験の安全性プロファイルの比較に影響を及ぼした（2.7.2.3.2 項参照）。一部の例を挙げる。
 - ENB-001-08 試験および ENB-002-08 試験では ALXN1215 初回投与を静脈投与で行った（PK および安全性評価のため）のに対し、他の治験では皮下投与であった。
 - ENB-006-09 試験では開始用量 6 mg/kg/週または 9 mg/kg/週に患者を無作為に割り付け、高用量に割り付けられた患者 2 例の用量がその後 ISR 発現を理由に減量された。ENB-006-09 試験を完了した患者全例に ENB-008-10 延長試験への参加が提案された。この延長試験における開始用量は 3 mg/kg/週で、後に 6 mg/kg/週に増量された。
 - ENB-009-10 試験の投与の最初の 24 週間（主要投与期間）における ALXN1215 用量は 2.1 mg/kg/週または 3.5 mg/kg/週で、他の試験の主要投与期間中に使用された用量よりやや低かった。この試験の延長試験では患者全例にまず 3.5 mg/kg/週が投与され、その後 6 mg/kg/週に増量された。
 - ENB-001-08 試験における ALXN1215 投与期間は他の治験に比べてかなり短かった。そのため、この治験は統合安全性解析に含めなかった。
- 治験によって追跡期間の長さが異なった。そのため、各治験の累積安全性データは対象期間の長さが異なっており、治験間の直接比較ができなかった。たとえば、ENB-002-08/ENB-003-08 試験の追跡期間は 36 ヶ月以上だったのに対し、ENB-009-10 試験の追跡期間は 18 ヶ月以上であった。

本文書では、統合解析の結果を利用して安全性データを考察しており（2.7.4.1.1.4 項参照）、特に記述のない限り解析中の患者全例（統合安全性解析集団）のデータおよび HPP 発症年齢（表 2.7.4.1.1.4-1）ごとのデータを示した。

図 2.7.4.1.1.2-1 治験から統合安全性解析集団への患者の流れ



各治験から統合安全性解析集団に組み入れた患者数を太字で示した。

ENB-001-08 試験を除くすべての治験で ALXN1215 投与を受けた患者の安全性情報を統合解析に含めた。ENB-001-08 試験に参加した 4 例がその後 ENB-009-10 試験への参加を許可された。しかし ENB-001-08 試験におけるこれらの患者の安全性情報は統合解析に含めなかった。ENB-001-08 試験の安全性の結果は別に考察する。

重度乳児型 HPP 患者を対象にした HPP 自然経過に関する非介入レトロスペクティブ観察試験である ENB-011-10 試験は統合解析に含めていない。しかし介入試験および統合解析の知見を支持するため、適切なところでこの自然経過に関する治験のデータに言及する。

2.7.4.1.1.3 ALXN1215 の各臨床試験の概要

2.7.4.1.1.3.1 ENB-001-08 試験

低ホスファターゼ症の成人を対象とした ALXN1215 の安全性、忍容性および薬理を検討する多施設共同、非盲検、用量漸増試験

患者 6 例を組み入れ、全例が治験を完了した。コホート 1 (n = 3) に ALXN1215 3 mg/kg を静脈投与し、その後 1 週間おきに 3 週間 1 mg/kg を皮下投与した。コホート 2 (n = 3) に ALXN1215 3 mg/kg を静脈投与し、その後 1 週間おきに 2 mg/kg を 3 回皮下投与した。治験デザインおよび患者集団の詳細は ENB-001-08 治験総括報告書 (CSR) に記す。2.5.1.6 項、表 2.7.4.1.1.4-1 も参照のこと。

ALXN1215 の忍容性は良好であった。5 例 (コホート 1 の 2 例及びコホート 2 の 3 例) が計 50 件の TEAE を報告し、それらのすべてが軽度または中等度であった。報告された主な TEAE は頭痛および悪心であった。50 件の TEAE のうち中等度 TEAE 7 件中 6 件を含む 21 件 (42%) が ALXN1215 の単回静脈投与に関連したと判定された。治験担当医師が少なくとも ALXN1215 との因果関係を否定できないと判定した TEAE 29 件のうち 17 件が ALXN1215 の単回静脈投与に関連づけられた。治験中の死亡、SAE、重度 TEAE はなかった。2 例において ALXN1215 皮下投与後に軽度紅斑を主な特徴とする ISR が発現した。5 例において頭痛および悪心を主な特徴とする軽～中等度の IAR が発現した。

低カルシウム血症の所見はなく、ビタミン B₆ 毒性はみられなかった。2 例において静脈投与中に一過性の「ピリピリ感」が発現したが、皮下投与に伴う再発はなかった。臨床検査値 (カルシウムおよびリン酸を含む)、バイタルサイン、身体的診察、心電図に臨床的に重要な個々の変化はなく、これらのどの安全性データの平均経時変化量も臨床的に重要でなかった。

2.7.4.1.1.3.2 ENB-002-08 試験および ENB-003-08 試験

最大 10 例の乳児型低ホスファターゼ症（HPP）患者重症例を対象に ALXN1215 の安全性、忍容性および薬理を検討する多施設共同、非盲検試験）

および

低ホスファターゼ症（HPP）の乳幼児および小児重症患者を対象に ALXN1215 を検討する延長試験

ENB-002-08 試験では患者に ALXN1215 2 mg/kg を単回静脈投与し、その後 1 mg/kg を週 3 回皮下投与した。X 線検査で改善が見られない場合または呼吸機能低下や成長障害といった HPP の他の臨床徴候／症状がある場合（治験実施計画書の定める基準に基づく）に用量調節を認めた。ENB-003-08 試験に継続参加した患者への ALXN1215 投与は、彼らが ENB-002-08 試験で投与されていた用量で開始された。この延長試験は継続中で、20 年 月 日の解析カットオフ日時点で得られている結果を後述する。治験デザインおよび患者集団の詳細は [ENB-002-08/ENB-003-08 CSR](#) に記す（[2.5.1.6 項](#)、[表 2.7.4.1.1.4-1](#) も参照のこと）。

これらの治験に参加した 11 例における ALXN1215 の忍容性は一般に良好であった。2 例が治験を中止した。中止理由は 1 例が投与第 1 日の IAR（ALXN1215 静脈投与関連）、1 例が疾患悪化であった。疾患悪化を理由に治験を中止したこの 1 例がこの治験における唯一の死亡例で、死因は敗血症であり、治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係はなしと判定された（[2.7.4.2.1.6.1 項](#)および [ENB-002-08/ENB-003-08 CSR](#)、[14.3.3 項](#)の文章による説明も参照のこと）。TEAE の多くは軽度（73.2%）または中等度（20.9%）で、ALXN1215 とは因果関係なしと判定された（82.0%）。8 例（72.7%）が計 31 件の重度 TEAE を報告した。最も多くみられた TEAE は、上気道感染および皮下注射部位に局限する ISR（紅斑、腫脹および血腫など）であった。2 例に発現した 6 件の中等度の ISR を除き、ISR はすべて軽度であった。治験を継続した 10 例で 64 件の SAE が報告され、そのほとんどが基礎にある HPP によるものと判定された。治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係ありと判定された SAE は 3 件だけであった（1 例における頭蓋骨縫合早期癒合症および伝音難聴ならびに別の 1 例における慢性肝炎；[2.7.4.2.1.7 項](#)の非致死性の SAE の考察、[2.7.4.2.1.8.4.1.7 項](#)の頭蓋骨縫合早期癒合症の考察、[2.7.4.2.1.8.4.1.6 項](#)の伝音難聴の考察、及び [2.7.4.2.1.8.4.1.5 項](#)の慢性肝炎の考察も参照のこと）。患者の 10%以上で報告されたが治験薬とは関係ないと判定されたその他の SAE は、頭蓋骨縫合早期癒合症（5 例；45.5%）、肺炎（3 例；27.3%）、呼吸窮迫、痙攣、頭蓋内圧上昇および低酸素症（各 2 例；18.2%）であった。

臨床検査値、眼底鏡検査、腎臓超音波検査、バイタルサイン、身体的診察および抗 ALXN1215 抗体検査を含む安全性評価の結果からは、ALXN1215 投与の結果として生じる臨床的に重要な問題（患者に異所性石灰化のリスクがあることを示した結果など）はほかに認められなかった。

2.7.4.1.1.3.3 ENB-006-09 試験および ENB-008-10 試験

低ホスファターゼ症（HPP）小児患者を対象に ALXN1215 の安全性、有効性、薬物動態および薬力学を検討する無作為化、非盲検、国際多施設共同、用量設定、レトロスペクティブ観察試験および

低ホスファターゼ症（HPP）小児患者を対象に ALXN1215 の長期安全性および有効性を検討する ENB-006-09 試験の延長試験

これらの治験は同時対照群を設けなかった。その代わり、長期自然経過データベースからの小児 HPP 患者の X 線像を利用して主要有効性評価項目を比較した。治験適合性確認後、各治験実

施設設の患者を ALXN1215 2 mg/kg または 3 mg/kg を週 3 回（それぞれ 6 mg/kg/週または 9 mg/kg/週）24 週間の皮下投与に無作為に割り付けた。ENB-006-09 試験終了時、完了した患者は ENB-008-10 試験へ組み入れた。ENB-008-10 試験では当初 ALXN1215 1 mg/kg を週 3 回（3 mg/kg/週）が皮下投与されたが、一部の患者における疼痛の頻発、獲得機能の退行及び X 線検査に基づく病所見改善の停滞の報告を受けてのちに 6 mg/kg/週まで増量された。ENB-008-10 試験は継続中で、20 年 月 日の解析カットオフ日時点で得られている治験結果を後述する。治験デザインおよび患者集団の詳細は ENB-006-09/ENB-008-10 CSR に記す（2.5.1.6 項、表 2.7.4.1.1.4-1 も参照のこと）。

13 例が ENB-006-09 試験で ALXN1215 投与を受け、12 例が当該治験を完了し、ENB-008-10 試験に組み入れられた。患者全例に 1 件以上の TEAE が発現し、そのほとんどが軽度（392/453 件；86.5%）または中等度（63/456 件；13.8%）であった。約半数（229/456 件；50.2%）が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係ありと判定され、そのうちのほとんど（220/229 件）が 12 例で報告された ISR であった。主な TEAE は注射部位紅斑（70/220 件；31.8%）および注射部位斑（63/220 件；28.6%）の限局性 ISR であった。すべての ISR が軽度または中等度と判定された。4 例に計 10 件の IAR が発現し、そのすべてが軽度であった。CSR 用の解析カットオフ日までに重篤な IAR や全身性の IAR は認められなかった。一部の患者において、投与期間中に複数の測定時点以上で生化学検査、血液学的検査または尿検査の値が基準範囲外の値が見られた。しかしベースラインからの変動は一過性であった。4 例で異所性石灰化が認められた。これらは細隙灯顕微鏡検査で認められた（すなわち日常的な検査ではみることができなかった）結膜沈着物で、軽度で臨床的に重要でないと判定された。5 例に 13 件の脂肪肥大症が発現した。いずれも重篤または重度とみなされず、ALXN1215 用量の調節に至らなかった。12 例（92.3%）が抗薬物抗体（ADA）検査陽性となった。ピーク抗体価中央値は来院ごとに 2~20 であった。2 例が 1 測定時点以上で NAb 検査陽性になった。

2.7.4.1.1.3.4 ENB-009-10 試験

低ホスファターゼ症青少年および成人患者を対象とした ALXN1215 の安全性、有効性、及び薬物動態を検討する無作為化、非盲検、多施設共同、国際共同、用量設定、同時対照試験

本治験は組入れを完了しているが、現在も継続中である。乳児型、小児型又は成人型 HPP と診断され、骨生検により骨軟化症が確認された 13~65 歳の青少年および成人患者 19 例を対象にした。治験参加への適格性が確認された患者を、まず ALXN1215 0.3 mg/kg 1 日 1 回皮下投与、0.5 mg/kg 1 日 1 回皮下投与または無投与（対照）の 3 種類のうちいずれかの 24 週間主要投与期投与に無作為に割り付けた。主要投与期完了をもって非盲検延長投与期への継続参加に適格とし、ALXN1215 0.5 mg/kg 1 日 1 回（3.5 mg/kg/週）の皮下投与を実施し、さらに 1 mg/kg 週 6 回（6.0 mg/kg/週）の皮下投与を 48 週間（または PPi レベル低下のないことを条件に本剤の市販まで）継続する。ENB-001-08 試験完了後の患者 4 例を組み入れた。治験デザイン、患者集団および 20 年 月 日までのデータの詳細は ENB-009-10 CSR に記す（2.5.1.6 項、表 2.7.4.1.1.4-1 も参照のこと）。

治験期間中を通じ、投与を受けた 19 例全員が、概して ALXN1215 の忍容性は良好であった。全例に 1 件以上 TEAE が発現し、その多くが軽度であった。ほとんどの TEAE が注射部位紅斑、注射部位血腫、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位変色および注射部位腫脹といった ISR であった。4 例に計 6 件の SAE が発現し、すべてが治験担当医師によって ALXN1215 との因果

関係がおおそくなしまたはなしと判定され、いずれも用量調節を必要としなかった。SAE の多くは後遺症もなく解消し、SAE の発現が ALXN1215 累積曝露とともに増加するようには思われなかった。治験中止に至る TEAE はなく、1 例が自発的に治験を中止した。6 例に異所性石灰化（報告者の用語）が発現し、そのすべてが軽度で、治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係が否定できない又はおそらくありと判定された。臨床検査値、眼底鏡検査、腎臓超音波検査、バイタルサイン、身体的診察、心電図および ADA 検査を含む安全性評価の結果からは、ALXN1215 投与の結果として生じる臨床的に重要な安全上の問題はほかに認められなかった。評価可能患者 19 例中 15 例（78.9%）が ADA 検査陽性で、観察された最高抗体価は 256 であった。評価可能患者 19 例中 2 例（10.5%）が NAb 検査陽性であった。

2.7.4.1.1.3.5 ENB-010-10 試験

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型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

本治験には乳児型 HPP と診断されており、それ以外は医学的に安定であると判断される患者を組み入れた。治験への適格性が確認された患者に ALXN1215 6 mg/kg/週を、1 mg/kg 週 6 回または 2 mg/kg 週 3 回として 24 週間以上または承認取得まで皮下投与する。

どちらの投与方法を選択するかは治験担当医師および治験依頼者が決めた。本治験は現在も実施中である。治験デザイン、患者集団および 20 年 月 日までのデータの詳細は ENB-010-10 CSR に記す（2.5.1.6 項、表 2.7.4.1.1.4-1 も参照のこと）。

CSR 用の解析カットオフ日時点で患者 28 例が組み入れられていた。ALXN1215 の忍容性は一般に良好であった。患者全例に 1 件以上の TEAE が発現し、そのほとんどが軽度（557/796 件；70.0%）または中等度（185/796 件；23.2%）であった。796 件の TEAE 中、12 例で報告された 54 件（6.8%）が重度で、主な重度 TEAE は呼吸障害、呼吸困難および無呼吸であった。TEAE の多く（602/796 件；75.6%）が治験担当医師によって ALXN1215 とは関係なしと判定された。15 例（53.6%）が ISR を、3 例（10.7%）が IAR を報告した。17 例（60.7%）に SAE が発現し、そのうちの 2 件（悪寒および発熱）だけが治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係ありと判定された。本治験中に 3 例が死亡した。1 例の死亡は治験中止後の呼吸不全および脳死（報告者の用語）によるもので、ALXN1215 との因果関係はおおそくなしと判定された。心停止による 1 例の死亡は ALXN1215 と関係なしと判定され、肺炎による 1 例の死亡は治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係を否定できないと判定された。4 例の臨床検査値が治験担当医師によって臨床的に重要と判定された。1 例の第 6 週における低血糖、1 例の第 120 週における高カルシウム値、1 例では貧血の複数の TEAE に付随してヘモグロビン（Hgb）低値およびヘマトクリット（Hct）低値が認められ、1 例では血清カルシウムレベル、ALP レベル、芽球／白血球比および好酸球／白血球比の上昇が認められた。血清ビタミン D レベルにおける臨床的に重要な異常はなかった。治験中のいずれかの時点における腎臓超音波検査で腎石灰沈着症所見の得られた患者 16 例中 17 件には、ベースライン時点で腎石灰沈着症所見があった。投与期間中に ADA 検査陽性となった患者が 23 例（81.1%）、NAb 検査陽性となった患者が 14 例（50.0%）いた。ほとんどの患者で ADA 抗体価は低かった（128 以下）。ADA の存在と TEAE の発現との間に明らかな相関はなく、免疫の介在またはタキフィラキシーを示唆する TEAE はなかった。

2.7.4.1.1.4 安全性解析およびデータの統合

本文書に記述するすべての安全性データについて、評価可能患者（ALXN1215 投与を 1 回以上受けた患者）を治験間で統合し（全体集団）、HPP の最初の徴候または症状の発現年齢に応じて表 2.7.4.1.1.4-1 に示したように患者を部分集団に分けた。ENB-001-08 試験（用量漸増試験）の患者は統合データに含めなかった。この治験の安全性データは別に示す。

表 2.7.4.1.1.4-1 低ホスファターゼ症発症時期カテゴリーおよび安全性データ統合対象治験の概要

HPP 発症時期			
カテゴリー	部分集団	最初の徴候／症状発現年齢	統合データに含まれる治験
若年発症型	乳児型	6 ヶ月齢未満	ENB-002-08/ENB-003-08
			ENB-006-09/ENB-008-10
			ENB-009-10
			ENB-010-10
	小児型	6 ヶ月齢以上 18 歳未満	ENB-006-09/ENB-008-10
			ENB-009-10
成人型	NA	18 歳以上	ENB-009-10
不明	NA	発症年齢不明	ENB-009-10

HPP = 低ホスファターゼ症；NA = 該当なし

出典：2.7.4 用統合安全性解析計画

ここでは、全体集団および HPP 発症年齢別の TEAE および SAE の発現を中心に安全性解析を提示し、ISR、IAR およびその他の特に注目すべき AE（AESI）についての追加的解析も示す。総合的な安全性プロファイルの検討には ALXN1215 初回投与時の年齢が有用なことが明らかになった。

ALXN1215 投与開始後は AE とみなされるか否かにかかわらず、医薬品の使用に時間的に関連づけられる望ましくなく意図しない徴候（臨床検査異常などを含む）、症状または疾患を有害事象と定義した。なお、ALXN1215 投与開始後は、ALXN1215 の循環レベル（定常状態の薬物濃度を 650～1000U/L に設定した）から考えて、ALP が正常範囲を超えて上昇するが有害事象とは見なさなかった。ALXN1215 投与期間中に発現し、投与前になかった、または投与前に比べて悪化した有害事象を試験治療下で発現した有害事象と定義した。

以下に挙げるいずれかの基準を満たす AE を SAE として記録した。用量を問わず、以下のいずれかの意図しない医学的出来事を SAE とした。

- 死に至った
- 生命を脅かした
- 入院加療または入院期間の延長を要した
- 持続的なまたは重大な障害／機能障害に至った
- 先天性異常／欠損
- 重要な医学的事象と判定された

以下の3つの基準すべてを満たすAEを注射部位反応と定義した。

- 治験薬投与部位に限局された
- 治験参加中のいずれかの時点で発現した
- 治験担当医師によって治験薬との因果関係を否定できない、おそらく因果関係あり、または明確な因果関係ありと判定された

以下の基準を満たすAEを注射／注入関連反応（静脈投与または皮下投与関連）と定義した。

- 全身性の徴候／症状／所見（全身性の蕁麻疹またはそう痒、低血圧、呼吸窮迫）
- 治験担当医師によって治験薬との因果関係を否定できない、おそらく因果関係あり、または明確な因果関係ありと判定された

IAR も ISR も、電子的症例報告書での治験担当医師による割当てに基づいて最初の特定を行った。Alexion 社 Medical Monitoring and Pharmacovigilance 要員がすべての AE の報告者の用語および ICH 国際医薬用語集（MedDRA）コード化基本語の臨床的審査を実施し、包括的な解析を保証した。この臨床的審査では、投与関連事象だけを考慮の対象とした。報告者の用語および MedDRA 基本語のうち Alexion 社の臨床的審査で ISR または IAR の可能性ありと判定されたものすべてをアルファベット順に一覧表 1.3.1.9.1 に示した。

ALXN1215 の作用機序、HPP の自然経過、および安全性データの審査に基づいて特に注目すべき有害事象を特定した。ALXN1215 の安全性プロファイルの特性解明を支援する目的でこれらの事象についての追加的な安全性解析を実施した。IAR および ISR（すでに定義）、脂肪肥大症（ISR の一部として）、異所性石灰化、膵炎、肺炎／呼吸窮迫、慢性肝炎、伝音難聴、ならびに頭蓋骨縫合早期癒合症をあらかじめ AESI と規定した。AESI に関する Alexion 社の臨床的審査で特定されたすべての MedDRA 基本語を一覧表 1.3.1.9.1（IAR および ISR）、一覧表 1.3.1.14.3（脂肪肥大症）、一覧表 1.3.1.10.1（異所性石灰化）、一覧表 1.3.1.14.2（膵炎）、一覧表 1.3.1.14.4（肺炎／呼吸窮迫）、一覧表 1.3.1.14.5（慢性肝炎）、一覧表 1.3.1.14.6（伝音難聴）および一覧表 1.3.1.14.7（頭蓋骨縫合早期癒合症）に示した。

Kaplan-Meier 解析を実施し、各 AESI の最初の発現までの時間をグラフ化した。治験薬中止前または治験完了前に AESI が発現しなかった患者については、記録された最後の来院日または連絡日で治験参加時間を打ち切った。事象ごとに各時点でその発現リスクのある患者における発現時期を表す Kaplan-Meier 曲線を描いた。それにより、事象発現時期についての推測が得られ、その事象の発現が早い時期に多いのか、遅い時期に多いのか、投与期間を通じて変わらないのかなどがわかる。Kaplan-Meier 曲線は患者にその事象が発現する総合的な確率を表すものではなく、事象発現の総合的なリスクに関する結論をもたらすと解釈すべきでない。

外因性タンパク質を投与することから、アナフィラキシーの可能性のあるすべての有害事象が発現することも懸念された。治験担当医師に対し、アナフィラキシーにあたる事象の診断および治験依頼者への報告を依頼した。アナフィラキシーに関係する可能性のあるすべての AE が確実に観察されるように、米国（US）食品医薬品局（FDA）の 2013 年のタンパク質製剤の免疫原性評価に関する業界向けガイダンス案および文献に由来する追加的ガイダンス 10 に示されたアナフィラキシー診断基準を利用して、Alexion 社の Medical Monitoring と Pharmacovigilance 要員が特有の AE に関するすべての報告者の用語および MedDRA 基本語を審査した。Alexion 社の Medical Monitoring と Pharmacovigilance 要員は前述のアナフィラキシー基準を満たす基本語の一覧表を生

成し、低血圧に付随する可能性のあるバイタルサインの一覧表と併せて審査し、未診断のアナフィラキシー事象を特定した。アナフィラキシーに付随する可能性のある事象についての審査結果を2.7.4.2.1.8.4.2 項に示した。

必要に応じていくつかの部分集団解析も実施し、考察した。内因性要因および外因性要因ごとの解析に加え、以下の部分集団解析を実施した。

- 年齢集団ごと 2 種類の解析を実施した：
 - 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) ガイドライン E11 に基づく初回投与年齢ごと
 - 治験の組入れ基準に近くなるように Alexion 社が規定した年齢集団に基づく初回投与年齢ごと
- ADA の状態ごと (ADA データの利用が可能な患者だけが対象)。以下のアプローチ／解析を実施した：
 - ADA 陽性が連続した患者 (ALXN1215 曝露期間にかかわらず、ベースライン後の利用可能な 2 回以上の評価で陽性と定義) か、連続しなかった患者か。ADA 陽性が連続しなかった患者の場合、ALXN1215 投与期間中に 1 回以上断続的な陽性結果が得られていた可能性があることに注意した。
 - ベースライン後に ADA 陽性になったことがある患者 (「陽性経験者」) か、ベースライン後に ADA 陽性になったことがない患者 (「常時陰性者」) か。ADA 陽転前に発現した TEAE (常時陰性者を含む) および最初の陽転後に発現した TEAE の要約を示した。
 - ベースライン後に ADA 陽性で抗体価が 1 回以上 128 を超えた患者か、ベースライン後に ADA 陽性で抗体価が常に 128 以下だった患者か (ADA 常時陰性者を含まない)。
- NAb の状態ごと：ベースライン後に NAb 陽性になったことがある患者 (「陽性経験者」) か、ベースライン後に NAb 陽性になったことがない患者 (「常時陰性者」) か。ADA 陽性患者に限って NAb の有無を評価したことに注意する。ADA 陰性患者は NAb 陰性であるとみなし、NAb 検査を実施しなかった。
- 生存部分集団カテゴリーごと。生存部分集団解析には、ENB-002-08/ENB-003-08 試験又は ENB-010-10 試験に参加した乳児型 HPP 部分集団の患者を組み入れた。この解析は、2.7.3.3.4.1.1 項で規定した生存部分集団について TEAE を調べるために実施した。カテゴリーは以下の 2 つであった。
 - 呼吸機能障害、ビタミン B₆ 反応性発作、またはくる病胸の病歴を有する患者を生存部分集団に組み入れた (「あり」)。
 - 呼吸機能障害、ビタミン B₆ 反応性発作、またはくる病胸の病歴の無い患者を生存部分集団に組み入れなかった (「なし」)。
- 乳児型および小児型 HPP 部分集団の患者を対象に、臨床プログラムを通じて探索した各種投与方法の安全性を検討する解析を実施した。投与に関する解析は以下の 4 種類であった。
 - 投与スケジュールごと：週 3 回か週 6 回か。投与の最初の 24 週間および累積投与期間で優勢な投与のカテゴリーに患者を分けた (患者によっては最初の 24 週間と累積投与期間とで優勢な投与のカテゴリーが異なる可能性があることに注意する)。
 - 平均総週間用量ごと：6 mg/kg/週未満か 6 mg/kg/週以上か。投与の最初の 24 週間および累積投与期間で優勢な投与のカテゴリーに患者を分けた (患者によっては最初の 24

週間と累積投与期間とで優勢な投与のカテゴリーが異なる可能性があることに注意する)。

- 1 日最大用量カテゴリーごと：1 mg/kg/日以下か、1 mg/kg/日超 2 mg/kg/日以下か、2 mg/kg/日超か。最初の 24 週間における 1 日最大用量のカテゴリーおよび累積投与期間における 1 日最大用量カテゴリーに患者を割り当てた。
- 投与変更ごと：用量増量か、用量減量か、投与頻度増加か。累積投与期間だけを対象にし、用量増量を経験した患者を「用量増量」、用量減量を経験した患者を「用量減量」、投与頻度増加を経験した患者を「投与頻度増加」に割り当てた。患者 1 例が複数の投与変化カテゴリーに割り当てられることもあった。

一部の臨床検査およびバイタルサインの結果の推移を要約し、シフト表に示した。

本申請資料中で示した安全性解析の完全な詳細を 2.7.4 用統合安全性解析計画に示した。本申請資料中で示した統合安全性解析用に作成した安全性のすべての表、一覧表および図の目次を 5.3.5.3 項に示した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

統合解析用解析カットオフ日 (2.5.1.6 項、表 2.7.4.1.1.4-1 参照) までに 71 例に ALXN1215 を投与し (統合安全性解析集団)、継続中の治験で 64 例に投与を続けていた (表 1.1.2.1.1)。71 例中 68 例が若年発症型 HPP (乳児型 HPP 部分集団 48 例および小児期型 HPP 部分集団 20 例)、2 例が成人型 HPP、1 例が HPP 発症時期不明であった。この HPP 発症時期不明患者は統合安全性解析集団を対象にした解析には有用なデータを提供したが、発症時期カテゴリー別の安全性プロファイルの検討には役立たない。そのため、HPP 発症年齢ごとの安全性データの考察からこの患者を除外した。また、成人型 HPP 患者は 2 例だけだったため、この部分集団における安全性プロファイルの考察は限定的であった。

2.7.4.1.2.1 ALXN1215 累積曝露－統合安全性解析集団

統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに要約した ALXN1215 曝露を表 2.7.4.1.2.1-1 に示し、表 1.3.8.1.1 に追加的な詳細を示した。ALXN1215 曝露は 0.1～260.9 週間であった。統合安全性解析集団全体の曝露中央値は 2.53 人年であった。患者の多く (n = 42) が 120 週以上投与を受け、29 例では 144 週以上に達した。HPP はまれな疾患で、治験に患者を組み入れて投与することが難しいため、曝露が 3 年を超える患者のデータは限られていた。

表 2.7.4.1.2.1-1 統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとの ALXN1215 曝露の要約

変数統計量/ カテゴリー	若年発症型 (N = 68)		成人型 (N = 2)	発症時期不明 (N = 1)	患者全体 (N = 71)
	周産期/乳児型 (N = 48)	小児型 (N = 20)			
投与期間 ^a (週)					
n	48	20	2	1	71
平均値 (SD)	113.07 (78.098)	150.11 (35.973)	131.64 (16.061)	143.86 (NA)	124.46 (68.804)
中央値	121.71	143.86	131.64	143.86	132.00
min, max	0.1, 260.9	95.7, 207.9	120.3, 143.0	143.9, 143.9	0.1, 260.9
Q1, Q3	28.6, 181.4	120.3, 181.3	120.3, 143.0	143.9, 143.9	60.1, 180.9
投与期間カテゴリー ^a (週)					
24 未満	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
24 以上 48 未満	10 (20.8)	0	0	0	10 (14.1)
48 以上 72 未満	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
72 以上 96 未満	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
96 以上 120 未満	0	3 (15.0)	0	0	3 (4.2)
120 以上 144 未満	7 (14.6)	7 (35.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	17 (23.9)
144 以上	20 (41.7)	9 (45.0)	0	0	29 (40.8)
曝露人年					
n	48	20	2	1	71
平均値 (SD)	2.17 (1.497)	2.88 (0.689)	2.52 (0.308)	2.76 (NA)	2.39 (1.319)
中央値	2.33	2.76	2.52	2.76	2.53
min, max	0.0, 5.0	1.8, 4.0	2.3, 2.7	2.8, 2.8	0.0, 5.0
Q1, Q3	0.5, 3.5	2.3, 3.5	2.3, 2.7	2.8, 2.8	1.2, 3.5
計	104.0	57.5	5.0	2.8	169.3

max = 最大値、min = 最小値、NA = 該当なし、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 最終投与日マイナス ALXN1215 初回投与日プラス 1 日。ENB-002-08/ENB-003-08 試験および ENB-006-09/ENB-008-10 試験の最終投与日は、各延長試験の入手可能な最終投与日であった。この計算では投与中断および用量調節を考慮しなかった。

出典：表 1.3.8.1.1

表 2.7.4.1.2.1-2 に週間総用量ごとの ALXN1215 曝露人年を要約した。ALXN1215 曝露は計 169.17 人年で、6 mg/kg/週以上の投与を受けた患者における曝露が 97.50 人年、9 mg/kg/週未満の投与を受けた患者における曝露が 155.64 人年であった。1 週間の用量がそれより多い曝露は限られており、9 mg/kg/週以上の曝露は約 13.5 人年、12 mg/kg/週以上の曝露は 6 人年未満であった。曝露経験の多くが 3 mg/kg/週以上 9 mg/kg/週未満 (147.40 人年) で、これは主に患者が当初 24 週間の主要投与期間にわたって低用量 (3 mg/kg/週) 投与を受けたのちに用量増量となされる (6 mg/kg/週) という治験デザインによるものであった (2.5.1.6 項、表 2.7.4.1.1.4-1 も参照のこと)。

表 2.7.4.1.2.1-2 統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとの総週間用量別 ALXN1215 曝露
人年

用量(mg/kg/週)	若年発症型 (N = 68)、人年(n)		成人型	発症時期不明	患者全体
統計量/ カテゴリー	周産期/乳児型 (N = 48)	小児型 (N = 20)	(N = 2) 人年、n	(N = 1) 人年、n	(N = 71) 人年、n
0 超 3 未満	1.33 (24)	5.09 (11)	0.91 (2)	0.92 (1)	8.24 (38)
3 以上 6 未満	32.23 (46)	27.99 (20)	1.40 (2)	1.82 (1)	63.44 (69)
6 以上 9 未満	57.62 (44)	23.59 (19)	2.74 (2)	0 (0)	83.96 (66)
9 以上 12 未満	7.19 (13)	0.80 (5)	0 (0)	0 (0)	8.00 (18)
12 以上 15 未満	3.87 (6)	0.07 (3)	0 (0)	0 (0)	3.94 (9)
15 以上 18 未満	0.58 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.58 (2)
18 以上 30 以下	1.02 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.02 (1)
計	103.84 (47) ^a	57.54 (20)	5.05 (2)	2.76 (1)	169.17 (70)
6 未満の計	33.56 (47)	33.07 (20)	2.31 (2)	2.74 (1)	71.68 (70)
6 以上の計	70.28 (46)	24.46 (19)	2.74 (2)	0.02 (1)	97.50 (68)

PYs = patient-years.

ALXN1215 用量変更のあった患者は複数の総週間用量カテゴリーに含まれている可能性がある。したがって患者数の和は各表現型における患者数を超える。

^a 乳児型 HPP 部分集団の患者 1 例が最初の ALXN1215 静脈投与中に治験を中止し、皮下投与を受けなかった。そのため曝露の要約からこの患者を除外している。

出典：表 1.3.8.1.3

2.7.4.1.2.2 発症年齢ごとの ALXN1215 曝露—統合安全性解析集団

各治験の解析カットオフ日時点における ALXN1215 曝露中央値は、乳児型 HPP 部分集団の 2.33 人年から小児型 HPP 部分集団の 2.76 人年であった(表 2.7.4.1.2.1-1)。各 HPP 発症時期カテゴリーの多くの患者が 120 週以上 ALXN1215 投与を受けた。総合的に、HPP 発症時期カテゴリー間の曝露の差は最小限であった。

曝露 169.17 人年のうち 161.38 人年が若年発症型 HPP 患者における曝露で、そのうち 103.84 人年および 57.54 人年がそれぞれ乳児型および小児型 HPP 部分集団の患者における曝露であった(表 2.7.4.1.2.1-2)。相対的に高い週間用量 (12 mg/kg/週以上 30 mg/kg/週以下) における限られた曝露は、主に乳児型 HPP 部分集団の患者における曝露であった (相対的に高い週間用量における総曝露 5.54 人年中 5.47 人年)。

2.7.4.1.2.3 ENB-001-08 試験における ALXN1215 曝露

投与第 1 週にはコホート 1 の患者 (n = 3) およびコホート 2 の患者 (n = 3) に ALXN1215 3 mg/kg を静脈投与した。実際の投与量はコホート 1 が 135~284 mg、コホート 2 が 167~280 mg であった (ENB-001-08 CSR、7.1 項参照)。その後の 3 週間はコホート 1 の患者に ALXN1215 1 mg/kg/週を、コホート 2 の患者に ALXN1215 2 mg/kg/週を皮下投与した。皮下投与 3 週間中の ALXN1215 投与量の平均値±標準偏差 (SD) および範囲は、コホート 1 がそれぞれ 69.2 ± 18.6 mg および 47.7 ~ 80 mg、コホート 2 がそれぞれ 137.9 ± 25.8 mg および 109.6 ~ 160 mg であった。

2.7.4.1.2.4 用量調節およびその他の考慮事項

多くの患者が 6 mg/kg/週で投与を開始するか、投与の最初の 24 週間中に総週間用量 6 mg/kg に達した。しかし患者の安全を危険にさらすことなく有効性を最大化する努力の結果、臨床開発プログラム進行中に投与法が変更された。

ENB-001-08 試験（HPP 患者を対象にした最初の治験で、ALXN1215 の PK および安全性プロファイルの評価を主な目的に実施された）では、まず ALXN1215（3 mg/kg）が静脈投与され、その後皮下投与（1 または 2 mg/kg）が行われたが、皮下投与期間は他の治験に比べてかなり短期間であった（2.5.1.6 項、表 2.7.4.1.1.4-1 も参照のこと）。そのため、この治験のデータは統合解析に含めなかった（この治験の曝露の要約を 1.2.3 項に示した）。ENB-002-08/ENB-003-08 試験の患者（3 歳以下の乳児型 HPP 患者）には ALXN1215 2 mg/kg を静脈投与し、1 週間観察して主に安全性を評価した。それから 3 mg/kg/週の皮下投与を開始したが、治験実施計画書によってその後用量増量が認められ、皮下投与を開始した患者全例の用量が治験期間中に増量された（7 例で 6 mg/kg/週まで増量され、2 例が最高 9 mg/kg/週、1 例が最高 12 mg/kg/週の投与を受けた）。ENB-006-09/ENB-008-10 試験の患者（5～12 歳の小児型 HPP 患者）では、6 または 9 mg/kg/週で皮下投与を開始した。しかし臨床プログラム中に集積したデータを考慮し、のちに 3 mg/kg/週を投与してから 6 mg/kg/週を投与するように治験実施計画書が改訂された。さらに、治験実施計画書によって有効性または安全性を理由とする用量変更も認められた。ENB-009-10 試験の患者（青少年および成人の HPP 患者）は、最初の 24 週間（主要投与期間）の 2.1 または 3.5 mg/kg/週皮下投与に無作為に割り付けられた。しかし主要投与期間完了後は無作為化患者全例が 3.5 mg/kg/週皮下投与を受け、延長投与期には 6 mg/kg/週皮下投与を受けた。このときも有効性または安全性を理由とする用量変更が認められた。ENB-010-10 試験の患者（5 歳までの乳児型 HPP 患者）は一般に 6 mg/kg/週で皮下投与を開始したが、有効性または安全性を理由とする用量変更が認められており、実際 1 例が組入れ時の疾患重症度を理由に 14 mg/kg/週で投与を開始した。

投与法が異なったため、ALXN1215 曝露についての追加解析を実施し、投与スケジュールおよび投与方法ごとの曝露を要約した。統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとの各投与部分集団の患者数を表 1.1.2.1.3 に示した。乳児型および小児型 HPP 患者における曝露を要約した投与解析の結果をそれぞれ以下に示した：表 2.3.8.2.1 および表 3.3.8.2.1（投与スケジュールごと）；表 2.3.8.3.1 および表 3.3.8.3.1（総週間用量ごと）；表 2.3.8.4.1 および表 3.3.8.4.1（最高 1 日用量カテゴリーごと）；表 2.3.8.7.1 および表 3.3.8.7.1（投与変更ごと）。提案する ALXN1215 投与方法を支持するために実施した投与解析の詳細な結果を 2.7.2.3.2.1 項および 2.7.2.3.3 項に示した。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

2.7.4.1.3.1.1 統合安全性解析集団

統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに要約した人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3.1.1-1 に示し、表 1.1.1.1.1 に追加的な詳細を示した。総合的に統合安全性解析集団は性の偏りがなく、男性 34 例（47.9%）、女性 37 例（52.1%）であった。患者の多くが白人で（61 例；85.9%）、ヒスパニックまたはラテン系はわずか 2 例（2.8%）であった。ENB-010-10 試験に 6 例（8.5%）のアジア人患者が組み入れられ、そのうちの 5 例が日本の施設で投与を受けた。統合安全性解析集団における初回投与時の年齢中央値（5.17 歳）は、乳児型 HPP 部分集団に多い非常に若齢の患者の影響を大きく受けていた。

表 2.7.4.1.3.1.1-1 統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとの患者人口統計学的特性

変数統計量/ カテゴリー	若年発症型 (N = 68)			発症時期 不明 (N = 1)	患者全体 (N = 71)
	周産期/乳児期型	小児型	成人型		
	(N = 48)	(N = 20)	(N = 2)		
初回投与時の年齢（歳）					
n	48	20	2	1	71
平均値（SD）	4.69 (8.683)	29.33 (22.3.11)	55.75 (15.575)	64.24 (NA)	13.91 (20.042)
中央値	2.13	16.86	55.75	64.24	5.42
min, max	0.0, 56.2	6.2, 59.3	44.7, 66.8	64.2, 64.2	0.0, 66.8
初回投与時の月齢（月）					
n	48	20	2	1	71
平均値（SD）	56.25 (104.192)	351.98 (267.729)	668.96 (186.897)	770.92 (NA)	166.88 (240.502)
中央値	25.61	202.30	668.96	770.92	65.02
min, max	0.1, 674.5	74.2, 711.2	536.8, 801.1	770.9, 770.9	0.1, 801.1
性、n（%）					
男性	23 (47.9)	10 (50.0)	0	1 (100.0)	34 (47.9)
女性	25 (52.1)	10 (50.0)	2 (100.0)	0	37 (52.1)
人種、n（%）					
アジア人	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
白人	39 (81.3)	19 (95.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	61 (85.9)
その他	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
民族、n（%）					
ヒスパニック またはラテン	1 (2.1)	1 (5.0)	0	0	2 (2.8)
非ヒスパニック またはラテン	47 (97.9)	19 (95.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	69 (97.2)

max = 最大値、min = 最小値、NA = 該当なし、SD = 標準偏差。

出典：表 1.1.1.1.1

各 HPP 発症時期カテゴリーにおける患者の人種および民族は一般に統合安全性解析集団全体と同じパターンに従っていた。しかしアジア人患者 6 例はすべて乳児型 HPP 部分集団の患者であった (表 2.7.4.1.3.1.1-1 ; 1.3.1.1 項も参照のこと)。ALXN1215 初回投与時の年齢中央値は、乳児型 HPP 部分集団の患者が 2.13 歳 (25.61 ヲ月)、小児型 HPP 部分集団の患者が 16.86 歳 (202.30 ヲ月)、成人型 HPP 患者が 55.75 歳 (668.96 ヲ月) であった。総合的に、HPP 発症時期カテゴリーを通じて性の偏りはなかった。組入れ時の年齢および ALXN1215 初回投与時の年齢が HPP 発症年齢と必ずしも直接関連しなかったこと、成人患者の一部が若年発症型 HPP であったことを考慮する必要がある。

乳児型および小児型 HPP 部分集団の患者における人口統計学的特性および投与についての追加情報をそれぞれ表 2.1.1.2.1 および表 3.1.1.2.1 (投与スケジュールごと) 表 2.1.1.3.1 および表

3.1.1.3.1 (総週間用量ごと) ; 表 2.1.1.4.1 および表 3.1.1.4.1 (最高 1 日用量カテゴリーごと) ; 表 2.1.1.7.1 および表 3.1.1.7.1 (投与変更ごと) に示した。

2.7.4.1.3.1.2 発症年齢ごと

各 HPP 発症時期カテゴリーにおける患者の人種および民族は一般に統合安全性解析集団全体と同じパターンに従っていた。しかしアジア人患者 6 例はすべて乳児型 HPP 部分集団の患者であった (表 2.7.4.1.3.1.1-1 ; 1.3.1.1 項も参照のこと)。ALXN1215 初回投与時の年齢中央値は、乳児型 HPP 部分集団の患者が 2.13 歳 (25.61 ヲ月)、小児型 HPP 部分集団の患者が 16.86 歳 (202.30 ヲ月)、成人型 HPP 患者が 55.75 歳 (668.96 ヲ月) であった。総合的に、HPP 発症時期カテゴリーを通じて性の偏りはなかった。組入れ時の年齢および ALXN1215 初回投与時の年齢が HPP 発症年齢と必ずしも直接関連しなかったこと、成人患者の一部が若年発症型 HPP であったことを考慮する必要がある。

乳児型および小児型 HPP 部分集団の患者における人口統計学的特性および投与についての追加情報をそれぞれ表 2.1.1.2.1 および表 3.1.1.2.1 (投与スケジュールごと) 表 2.1.1.3.1 および表 3.1.1.3.1 (総週間用量ごと) ; 表 2.1.1.4.1 および表 3.1.1.4.1 (最高 1 日用量カテゴリーごと) ; 表 2.1.1.7.1 および表 3.1.1.7.1 (投与変更ごと) に示した。

2.7.4.1.3.1.3 ENB-001-08 試験

ENB-001-08 試験に組み入れた患者 6 例の年齢は 24~58 歳であった。年齢の平均値及び中央値はコホート 1 (1 mg/kg/週 SC) がそれぞれ 40 歳および 38 歳、コホート 2 (2 mg/kg/週 SC) がそれぞれ 50 歳および 52 歳であった (ENB-001-08 CSR、7.1 項参照)。患者全例が白人で、6 例中 2 例が男性であった。

2.7.4.1.3.2 ベースライン疾患特性

2.7.4.1.3.2.1 統合安全性解析集団

統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに要約したベースライン疾患特性を表 2.7.4.1.3.2.1-1 に示し、表 1.1.1.1.1 および表 1.1.3.2.1.1 に追加的な詳細を示した (ENB-002-08/ENB-003-08 試験ではベースライン疾患特性データを収集しなかったことに注意する)。HPP 発症年齢、初めて骨折した年齢、骨折回数は統合安全性解析集団内で異なっており、統合解析に組み入れた患者が広範囲に及ぶことを示した。この解析に含めた患者 60 例中 15 例にはすでに HPP と診断された血縁者がいた。

表 2.7.4.1.3.2.1-1 統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとのベースライン疾患特性

変数統計量	若年発症型 (N = 68)		成人型 (N = 2)	発症時期不明 (N = 1)	患者全体 (N = 60)
	周産期/乳児型	小児型			
	(N = 37) ^a	(N = 20)			
低ホスファターゼ症発症年齢 (歳)					
n	37	20	2	0	59
平均値 (SD)	0.13 (0.145)	1.71 (0.938)	33.00 (4.243)	--	1.78 (5.997)
中央値	0.08	1.54	33.00	--	0.25
min, max	0.0, 0.5	0.5, 4.0	30.0, 36.0	--	0.0, 36.0
低ホスファターゼ症発症月齢 (月)					
n	37	20	2	0	59
平均値 (SD)	1.54 (1.738)	20.55 (11.260)	396.00 (50.912)	--	21.35 (71.964)
中央値	1.00	18.50	396.0	--	3.00
min, max	0.0, 5.5	6.0, 48.0	360.0, 432.0	--	0.0, 432.0
初めて骨折した月齢 (月)					
n	11	13	2	0	26
平均値 (SD)	32.73 (42.219)	128.31 (76.113)	396.00 (50.912)	--	108.46 (113.755)
中央値	12.00	120.00	396.00	--	78.00
min, max	0.0, 132.0	12.0, 240.0	360.0, 432.0	--	0.0, 432.0
患者あたりの骨折回数					
n	12	13	2	1	28
平均値 (SD)	3.3 (2.99)	7.9 (7.27)	9.5 (6.36)	30.0 (NA)	6.8 (7.44)
中央値	2.0	6.0	9.5	30.0	4.5
min, max	1, 9	1, 25	5, 14	30, 30	1, 30

max = 最大値、min = 最小値、NA = 該当なし、SD = 標準偏差。

^a この解析には ENB-002-08/ENB-003-08 試験を含めていない。

出典：表 1.1.1.1.1 および表 1.1.3.2.1.1

統合安全性解析集団の患者における病歴を表 1.1.3.1.1.1 に示した。HPP に特異的な病歴を表 1.1.3.2.1.2 に示した。報告者の用語が MedDRA でコード化されておらず、HPP 病歴が分けて収集されなかったために、ENB-002-08/ENB-003-08 試験（乳児型 HPP 患者のみ）の内科／外科病歴データを統合病歴解析に含めなかった。ENB-002-08/ENB-003-08 試験の患者における総合的な病歴を表 1.1.3.1.1.2 に別に示した。病歴に関する追加的な詳細を各 CSR の付録 14.4 の患者要約に示した。病歴情報収集が治験を通じて一貫していなかったことに注意すべきである。

統合安全性解析集団の患者における病歴は、HPP に付随する事象／状態に一致し、HPP 患者には種々の合併症があることが示した。合併症の多くは乳児型 HPP 部分集団の患者で報告された（1.3.2.2 項も参照のこと）。比較的多く報告された事象／状態の例を以下に示した。

- 変形（アーノルド・キアリ奇形、頭蓋骨縫合早期癒合症、舟状頭蓋症、胸郭変形、足変形、膝関節変形、四肢の変形、頭部変形、四肢非対象、弯足など）
- 骨折および骨折治療（骨折、骨折治療、骨折内固定、髄内釘挿入など）

- 筋骨格系の状態（歩行障害、低リン血症性くる病、関節痛、関節症、筋力低下、筋硬直、筋肉痛、変形性関節症、骨減少症、筋緊張低下、痛風、過剰可動性症候群、装具使用者など）
- 発育および神経学的状態（発育遅延、成長障害、体重増加不良、粗大運動遅延、発達性会話障害、痙攣、頭痛など）
- 歯の状態（齲歯、歯の発育障害、歯の脱落、歯内療法、歯膿瘍など）
- 胃腸の事象および状態（便秘、胃食道逆流性疾患、嚥下障害など）
- 腎臓の状態（腎石灰沈着症、腎不全、腎結石症など）
- 異常な臨床検査値（貧血、血中カルシウム異常、血中カルシウム増加、血中リン増加、尿中結晶陽性、低カリウム血症）

総合的な病歴に記されたそれ以外の状態には、呼吸困難、肺炎、慢性副鼻腔炎、高血圧、甲状腺機能低下症、季節性アレルギー、過敏症、うつ病、および不安があったが、これらに限るものではない。

統合安全性解析集団の HPP 特異的病歴を表 1.1.3.2.1.2 に示した（この要約は ENB-002-08/ENB-003-08 試験の患者を含まないことに注意する）。統合安全性解析集団で報告された主な HPP 特異的病歴は、筋力低下、膝関節変形、歯の脱落、歩行障害、骨痛、関節痛、胸郭変形、体重増加不良、発育遅延、血中カルシウム増加、骨折、頭部変形、筋肉痛、過剰可動性症候群、腎石灰沈着症、嚥下障害、血中リン増加、呼吸困難、齲歯、四肢の変形、および肺炎であった。

有効性解析に組み入れた患者の追加的な HPP 特異的病歴を 2.7.3.3.1.1 項、表 2.7.4.2.1.3.1-1 に示した。この解析は、統合安全性解析集団の多くの患者に胸部形状異常、呼吸機能障害歴、ベースライン時点での呼吸補助の必要、ビタミン B₆ 反応性発作など（これらに限るものではない）の重度合併症歴があったことを表している。

統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに要約した異常な身体的診察所見を表 1.1.3.3.1.1 に示し、患者別に一覧表 1.3.5.1 を示した。統合安全性解析集団の患者全 71 例にベースライン時点で異常な身体的診察所見があり、総合的にそれらは病歴中で特定された上記 HPP 関連合併症に整合した。統合安全性解析集団の患者 10 例以上で異常な身体的診察所見が記述された器官系は、皮膚；胃腸；全身外見；頭・眼・耳・鼻・咽喉（HEENT）；筋骨格系；神経系および肺であった。

統合安全性解析集団における特に注目すべきベースライン時点の臨床検査値を表 2.7.4.7.3-9 および表 1.3.2.1.1.1 に示した。ベースライン時点で ALP レベルの平均値及び中央値は基準値下限より低く、PPi レベルの平均値及び中央値は基準値上限に近い傾向があり、PLP レベルの平均値及び中央値は変動が大きくて基準値上限に近かった。また副甲状腺ホルモン（PTH）レベルの平均値及び中央値には変動があった（3.3.1.1 項の ALP アッセイに関する記述も参照のこと）。これらの臨床検査所見は、広範囲の未治療 HPP 患者に典型的に認められる所見と整合した。

2.7.4.1.3.2.2 発症年齢ごと

総合的に成人型 HPP 患者では、若年発症型 HPP 患者に比べ、HPP 発症年齢、患者が初めて骨折した年齢、骨折回数のすべてが高値で、小児型 HPP 部分集団患者は乳児型 HPP 部分集団の患者に比べて骨折回数が多かった（表 2.7.4.1.3.2.1-1）。各 HPP 発症時期カテゴリ内の患者年齢中央値からみて、これらの所見は当然であった（表 2.7.4.1.3.1.1-1 も参照のこと）。

乳児型 HPP 部分集団の患者は生後非常に早い時期に発症した (HPP 発症月齢中央値 1 ヶ月) (表 2.7.4.1.3.2.1-1)。この部分集団の患者における初めての骨折は 0 ヶ月齢から 11 歳までと幅があったが、中央値は 12 ヶ月であった。乳児型 HPP 部分集団の患者における骨折回数も 1~9 回と幅があった。乳児型 HPP 部分集団の患者が多かったため、一般にこの部分集団の患者における合併症が統合安全性解析集団における合併症に影響した (表 1.1.3.1.1.1 および表 1.1.3.1.1.2; 1.3.2.1 参照)。乳児型 HPP 部分集団の患者全例にベースライン時点で異常な身体的診察所見があった (表 1.1.3.3.1.1)。乳児型 HPP 部分集団の患者におけるベースライン時の ALP レベルは 9~122 U/L、平均値 $\pm$ SD は 27.6 ± 18.69 U/L、中央値は 18.5 U/L であった (表 1.3.2.1.1.1)。ベースライン時の PPi レベルは 2.2~12.4 μ M、平均値 $\pm$ SD は 6.29 ± 2.153 μ M、中央値は 5.97 μ M であった。ベースライン時の PLP レベルは 47.5~24600.0 ng/mL、平均値 $\pm$ SD は 3106.83 ± 5824.991 ng/mL、中央値は 509.10 ng/mL であった。PLP および PPi の基準値は年齢に依存する。基準値を 3.3.1.1 項に示した。

一般に小児型 HPP 部分集団の患者は 1 歳の誕生日から 2 歳の誕生日までに HPP と診断された (表 2.7.4.1.3.2.1-1)。この部分集団の患者が初めて骨折した年齢は 1~20 歳と幅があったが、中央値は約 10 歳であった。小児型 HPP 部分集団の患者における骨折回数も 1~25 回と幅があった。この部分集団の患者と乳児型 HPP 部分集団の患者とで病歴に著明な差はなかった (表 1.1.3.1.1.1 および表 1.1.3.1.1.2)。小児型 HPP 部分集団の患者における主な合併症は、胃食道逆流性疾患、歯の脱落、発育遅延、歩行障害、低リン血症性くる病、足変形、膝関節変形、筋力低下、骨減少症、および高血圧であったが、これらに限るものではない。小児型 HPP 部分集団の患者全例にベースライン時点で異常な身体的診察所見があった (表 1.1.3.3.1.1; 1.3.2.1 項の短い考察も参照のこと)。小児型 HPP 部分集団の患者におけるベースライン時の ALP レベルは 18~65 U/L、平均値 $\pm$ SD は 32.7 ± 15.49 U/L、中央値は 28.0 U/L であった (表 1.3.2.1.1.1)。ベースライン時の PPi レベルは 3.7~7.4 μ M、平均値 $\pm$ SD は 5.23 ± 1.095 μ M、中央値は 5.12 μ M であった。ベースライン時の PLP レベルは 28.8~820.0 ng/mL、平均値 $\pm$ SD は 249.66 ± 193.613 ng/mL、中央値は 189.00 ng/mL であった。

成人型 HPP 患者は 2 例とも 30 代に発症した。1 例が 30 歳、もう 1 例が 36 歳であった (表 2.7.4.1.3.2.1-1)。各患者の HPP 発症年齢は初めて骨折した年齢でもあった。治験組入れ時点で 1 例は計 5 回、もう 1 例は 14 回の骨折を経験していた。HPP に関係する可能性のある状態 (肺炎、半月板損傷、関節鏡検査、椎間板突出、坐骨神経痛、歯内療法、骨折内固定、髄内釘挿入など) を除けば、成人型 HPP 患者の病歴に目立つ点はなかった (表 1.1.3.1.1.1 および表 1.1.3.2.1.2)。どちらの患者にもベースライン時点で異常な身体的診察所見があった (表 1.1.3.3.1.1)。成人型 HPP 患者両例におけるベースライン時のアルカリホスファターゼ値は 20 U/L 未満であった (表 1.3.2.1.1.1)。両例におけるベースライン時の PPi 値は 4.6 μ M 以下であった。ベースライン時の PLP 値は 1 例が 34.5 ng/mL、もう 1 例が 577.0 ng/mL であった。

2.7.4.1.3.2.3 ENB-001-08 試験

ENB-001-08 試験における診断時の患者年齢は出生時から成人期までの範囲であった (ENB-001-08 CSR、6.4 項参照)。患者全例に非外傷性骨折歴または骨折治癒不良歴があった。小児期くる病および頭蓋骨縫合早期癒合症に対する頭蓋骨部分切除が各 2 例で報告された。患者全例においてベースライン時の血清 ALP が 20 U/L 以下であった。CSR で報告された PLP および PPi のデータはこの治験にしか該当せず、より広範囲の集団との比較は適切でない。PPi および PLP

アッセイの詳細については2.7.1.1.4 項および2.7.1.1.5 項を、この治験に特異的な結果についてはENB-001-08 CSR、9.1 項を参照のこと。

2.7.4.1.3.3 前投与薬および前治療

2.7.4.1.3.3.1 統合安全性解析集団

報告された主な前投与薬を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 2.7.4.1.3.3.1-1 に示した。収集された前投与薬情報は、同意書への署名から ALXN1215 初回投与までに投与された薬剤だけであることを注意する。

統合安全性解析集団の患者 47 例（66.2%）が同意書への署名から ALXN1215 初回投与までの薬剤使用を報告した。一般に統合安全性解析集団の患者における前投与薬に目立つ点はなく、疼痛管理のために使用される薬剤（オピオイド、鎮痛薬など）、神経学的障害管理のために使用される薬剤（抗てんかん薬など）および HPP の管理または評価に関係する処置のために使用される薬剤（麻酔薬、静脈溶液、テトラサイクリン [骨標識用]）を反映していた。

表 2.7.4.1.3.3.1-1 統合安全性解析集団の患者 3 例以上で報告された統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとの前投与薬

WHO ATC 分類一般名	若年発症型 (N = 68)、n(%)		成人型 (N = 2) n (%)	発症時期不明 (N = 1) n (%)	患者全体 (N = 71) n (%)
	周産期/ 乳児型 (N = 48)	小児型 (N = 20)			
すべての前投与薬	29 (60.4)	16 (80.0)	2 (100.0)	0	47 (66.2)
麻酔薬、全身	6 (12.5)	3 (15.0)	1 (50.0)	0	10 (14.1)
フェンタニル	3 (6.3)	3 (15.0)	1 (50.0)	0	7 (9.9)
プロポフォール	3 (6.3)	3 (15.0)	1 (50.0)	0	7 (9.9)
麻酔薬、局所	1 (2.1)	3 (15.0)	1 (50.0)	0	5 (7.0)
リドカイン	0	2 (10.0)	1 (50.0)	0	3 (4.2)
鎮吐薬と制嘔吐薬	2 (4.2)	6 (30.0)	1 (50.0)	0	9 (12.7)
オンダセトロン	2 (4.2)	6 (30.0)	1 (50.0)	0	9 (12.7)
抗てんかん薬	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
フェノバルビタール	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
抗炎症及び抗リウマチ製剤、					
非ステロイド系	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
イブプロフェン	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
抗不安薬	3 (6.3)	1 (5.0)	1 (50.0)	0	5 (7.0)
ジアゼパム	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
ループ利尿薬	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
フロセミド	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
睡眠薬と鎮静薬	5 (10.4)	3 (15.0)	1 (50.0)	0	9 (12.7)
ミダゾラム	2 (4.2)	3 (15.0)	1 (50.0)	0	6 (8.5)

WHO ATC 分類一般名	若年発症型 (N = 68)、n(%)		成人型 (N = 2) n (%)	発症時期不明 (N = 1) n (%)	患者全体 (N = 71) n (%)
	周産期/ 乳児型 (N = 48)	小児型 (N = 20)			
静脈溶液	7 (14.6)	6 (30.0)	0	0	13 (18.3)
乳酸リンゲル液	1 (2.1)	5 (25.0)	0	0	6 (8.5)
Flebobag ring lact	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
オピオイド	7 (14.6)	10 (50.0)	1 (50.0)	0	18 (25.4)
Vicodin	3 (6.3)	5 (25.0)	0	0	8 (11.3)
モルヒネ	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
Oxycocet	0	2 (10.0)	1 (50.0)	0	3 (4.2)
その他の鎮痛薬と解熱薬	8 (16.7)	7 (35.0)	0	0	15 (21.1)
パラセタモール	8 (16.7)	6 (30.0)	0	0	14 (19.7)
その他のベータラクタム系抗菌薬	2 (4.2)	4 (20.0)	0	0	6 (8.5)
セファゾリン	0	4 (20.0)	0	0	4 (5.6)
テトラサイクリン	3 (6.3)	8 (40.0)	2 (100.0)	0	13 (18.3)
テトラサイクリン	3 (6.3)	7 (35.0)	2 (100.0)	0	12 (16.9)
デメクロサイクリン	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)

WHO ATC = 世界保健機関解剖治療化学分類。

WHO ドラッグディクショナリ 2010 年 3 月版を使って医薬品をコード化した。

前投与薬は、同意書への署名から ALXN1215 初回投与までに使用した薬剤だけを含む。

WHO ATC 分類内の 1 つの薬剤が統合安全性解析集団全体中 3 例以上で報告された分類だけを含む。

1 例による同じ分類の複数の使用記録は、その分類で 1 回だけカウントした。同様に、1 例による同じ薬剤の複数の使用記録はその分類および薬剤で 1 回だけカウントした。

出典：表 1.1.3.3.1.3

2.7.4.1.3.3.2 発症年齢ごと

乳児型 HPP 部分集団の患者 29 例 (60.4%)、小児型 HPP 部分集団の患者 16 例 (80.0%) および成人型 HPP 患者両例 (100%) が同意書への署名から ALXN1215 初回投与までの薬剤使用を報告した (表 2.7.4.1.3.3.1-1)。総合すると、HPP 発症時期カテゴリー間で前投与薬のタイプに目立つ差はなく、すべての薬剤が統合安全性解析集団全体で使用された薬剤を反映した (1.3.3.1 項も参照のこと)。

2.7.4.1.3.3.3 ENB-001-08 試験

ENB-001-08 試験の患者 6 例中 5 例 (83.3%) が同意書への署名から ALXN1215 初回投与までの薬剤使用を報告した。一般に、前投与薬および前治療は HPP 症状の管理または治験対象集団の年齢に使用される薬剤に整合した (ENB-001-08 CSR、一覧表 16.2.5.1 および一覧表 16.2.9.5)。各 4 例が疼痛管理用の薬剤 (鎮痛薬、非ステロイド抗炎症薬、オピオイドなど) ならびにビタミンまたはミネラルサプリメント (マルチビタミンなど) を使用し、3 例が降圧薬を使用していた。3 例が車椅子 (2 例)、歩行器および杖 (1 例) といった歩行補助または移動用の器具を使用していた。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

統合安全性解析集団において 32 例 (45.1%) に非致死的な SAE が 183 件報告され、11 件 (4 例) を除くすべてが治験担当医師によって ALXN1215 とは無関係と判定された (表 2.7.4.2.1-1)。1 件の非致死 SAE が投与中止および治験中止に至った (表 1.3.1.1.1.1)。SAE として報告された ISR はなかった (2.1.8.4.1 項も参照のこと)。臨床データベースに 5 例の死亡が報告された。4 死亡例は試験治療下で発現したとみなされ、統合解析に含めた (2.7.4.2.1.6 項も参照のこと)。1 死亡例の報告は ALXN1215 初回投与前であった。統合解析に含まれない解析カットオフ日以降の安全性情報 (死亡または SAE) については 2.7.4.7.1 項を参照のこと。死亡患者、SAE 発現患者または投与中止／治験中止に至った患者の文章による説明を 2.7.4.2.2 項に列挙する。

表 2.7.4.2.1-1 統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとの試験治療下で発現した有害事象の概観

[illegible]

AE カテゴリー サブカテゴリー	若年発症型 (N = 68)				成人型 (N = 2)		発症時期不明 (N = 1)		患者全体 (N = 71)	
	周産期/乳児型 (N = 48)		小児型 (N = 20)							
	n ^a	n (%) ^b	n ^a	n (%) ^b	n ^a	n (%) ^b	n ^a	n (%) ^b	n ^a	n (%) ^b
死亡 ^g	4	4 (8.3)	0	0	0	0	0	0	4	4 (5.6)

SAE = 重篤な有害事象、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象。

^a 事象件数

^b 患者数およびパーセンテージ

^c 治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係がなしまたはおそらくなしと判定された。

^d 治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係が否定できない、おそらく因果関係あり、または明確な因果関係ありと判定された

^e 治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係ありと判定されなかった ISR が 3 件あり、内訳は乳児型 HPP 部分集団の患者 1 例における 1 件および小児型 HPP 部分集団の患者 1 例における 2 件であった。定義上、ISR は ALXN1215 との因果関係ありとみなされると思われた。

^f ALXN1215 投与開始から 24 週間に発現した事象と定義する。

^g 臨床データベース中の試験治療下で発現した死亡。ほかに投与前の死亡が 1 例あり、さらに統合解析用データベースのロック後の死亡もある。2.1.6 項参照。

試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 初回投与日以降に始まった事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験における事象はすべて試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 初回投与日以降に発現した事象だけを含めた。

出典：表 1.3.1.1.1.1

乳児型 HPP 部分集団の患者で報告された TEAE (1848/2706 件) は、小児型 HPP 部分集団の患者 (752/2706 件) や成人 HPP 患者 (26/2706 件) に比べて多かった (表 2.7.4.2.1-1)。乳児型 HPP 部分集団の患者 (n = 48) は統合安全性解析集団 (n = 71) の半数以上を占め、HPP 徴候/症状がより重症である傾向があることから、この結果は当然であった。乳児型 HPP 部分集団の患者における TEAE の多く (1371/1848 件) が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係なしと判定されたのに対し、小児型 HPP 部分集団の患者では TEAE の約半数 (347/752 件) および成人型 HPP 患者では TEAE の約 3 分の 1 (9/26 件) が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係なしと判定された。因果関係ありの TEAE のうち、乳児型 HPP 部分集団の患者における 449/477 件、小児型 HPP 部分集団の患者における 385/405 件および成人型 HPP 患者における 15/17 件が ISR または IAR として報告された (表 1.3.1.1.1.11 ; 表 1.3.1.1.1.15 ; 2.1.8.4.1 項も参照のこと)。乳児型 HPP 部分集団で重度 TEAE が発現した患者の割合 (50.0%) は、小児型 HPP 部分集団の患者 (20.0%) や成人 HPP 患者 (0%) に比べて高かった。投与中止および治験中止に至った TEAE が発現した患者 3 例は、すべて乳児型 HPP 部分集団に属していた (2.1.8.1 項参照)。乳児期、小児期および成人型 HPP の患者では、TEAE のそれぞれ 44.6%、56.4%および 46.2%が投与の最初の 24 週間に発現した (早期発症事象と定義)。

報告された非致死性 SAE の多く (172/183 件) は、乳児型 HPP 部分集団の患者 27 例 (56.3%) に発現し、小児型 HPP 部分集団における非致死性 SAE は 5 例 (25.0%) の 11 件にすぎず、成人型 HPP 患者には発現しなかった (表 2.7.4.2.1-1)。乳児型 HPP 部分集団の患者に発現した非致死性 SAE は、5 件を除くすべてが治験担当医師によって ALXN1215 と因果関係なしとみなされ、小児型 HPP 部分集団の患者では約半数 (5/11 件) が因果関係なしと判定された。乳児型 HPP 部分集団の患者 1 例における 1 件の非致死性 SAE が投与中止および治験中止に至った (表 1.3.1.1.1.1)。治験中に報告された試験治療下で発現した死亡は、すべて乳児型 HPP 部分集団の患者の死亡であった。

乳児型および小児型 HPP 部分集団の患者における TEAE の概観および投与情報についての追加情報をそれぞれ表 2.3.1.1.2.1 および表 3.3.1.1.2.1 (投与スケジュールごと) 表 2.3.1.1.3.1 および表 3.3.1.1.3.1 (総週間用量ごと) ; 表 2.3.1.1.4.1 および表 3.3.1.1.4.1 (最高 1 日用量カテゴリーごと) ; 表 2.3.1.1.7.1 および表 3.3.1.1.7.1 (投与変更ごと) に示した。

ENB-001-08 試験では、患者 5/6 例 (83.3%) に TEAE が発現し、うち 2/3 例 (66.7%) がコホート 1 (1 mg/kg/週 SC)、3/3 例 (100%) がコホート 2 (2 mg/kg/週 SC) であった (ENB-001-08 CSR、表 2.7.4.1.3.3.1-1 ; 表 1.3.1.1.1.101 も参照のこと)。患者の約半数、すなわちコホート 1 の 1/3 例 (33.3%) およびコホート 2 の 2/3 例 (66.7%) に発現した TEAE が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係ありと判定された。TEAE はすべて軽度または中等度であった。この治験では SAE および死亡の報告がなかった。

2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 統合安全性解析集団

ALXN1215 との因果関係を問わず、主な TEAE (統合安全性解析集団の患者 3 例以上で報告) を表 2.7.4.7.3-1 に示し、追加的な詳細を表 1.3.1.1.1.3 に示した。ALXN1215 との因果関係を問わず、発現率が 5 件/ALXN1215 曝露 100 人年以上だった TEAE を表 1.3.1.1.1.8 に示した。

統合安全性解析集団の患者 (n = 71) に発現した TEAE は 2706 件で、総合的な発現率は 1597.9 件/ALXN1215 曝露 100 人年であった。患者の 50%以上が報告した TEAE の器官別大分類 (SOC) は以下のとおりであった。

- 全身障害および投与局所様態 (88.7%)
- 感染症および寄生虫症 (76.1%)
- 胃腸障害 (73.2%)
- 傷害、中毒および処置合併症 (70.4%)
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害 (57.7%)
- 筋骨格系および結合組織障害 ; 皮膚および皮下組織障害 (各 56.3%)

多くの ISR および IAR が SOC 全身障害および投与局所様態の基本語としてコード化されたことを考慮すると、多くの患者 (88.7%) がこの SOC の TEAE を報告したことは当然であった (それぞれ 2.7.4.2.1.8.4.1.1 項および 2.7.4.2.1.8.4.1.2 項にある ISR および IAR の考察も参照のこと)。

患者の 25%以上が報告した試験治療下で発現した AE (基本語) は以下のとおりであった (多い順)。

- 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%)

発現率が 25 件/ALXN1215 曝露 100 人年以上の基本語は以下のとおりであった。

- 注射部位紅斑 (160.0 件/100 人年)
- 上気道感染 (70.3 件/100 人年)
- 注射部位変色 (48.4 件/100 人年)
- 注射部位斑 (44.3 件/100 人年)

- 四肢痛 (37.8 件／100 人年)
- 発熱 (35.4 件／100 人年)
- 注射部位疼痛 (30.1 件／100 人年)
- 頭痛および注射部位そう痒感 (各 27.2 件／100 人年)

皮下投与薬では ISR または IAR が予想されるため、それらを除いた TEAE の解析も実施した。ISR または IAR として報告されたものを除いた主な TEAE (統合安全性解析集団の患者 3 例以上で報告) を表 2.7.4.7.3-2 に示し、追加的な詳細を表 1.3.1.1.1.10 に示した。ISR および IAR を除く TEAE の発現割合、ISR または IAR として報告されたものを除いた発現率 5 件／ALXN1215 曝露 100 人年以上の TEAE の要約を表 1.3.1.1.1.18 に示した。

解析から ISR および IAR を除くと、統合安全性解析集団における TEAE は患者 69 例 (97.2%) における 1847 件で、総合的な発現率は 1090.6 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。ISR および IAR を除いて患者の 50%以上が報告した TEAE の SOC は以下のとおりであった。

- 感染症および寄生虫症 (76.1%)
- 胃腸障害 (71.8%)
- 傷害、中毒および処置合併症 (70.4%)
- 全身障害および投与局所様態；筋骨格系および結合組織障害；呼吸器、胸郭および縦隔障害 (各 56.3%)

ISR および IAR を除いて患者の 25%以上が報告した TEAE (基本語) は以下のとおりであった。

- 上気道感染 (39.4%)
- 四肢痛 (28.2%)
- 発熱 (26.8%)

ISR および IAR を除いて発現率が 25 件／ALXN1215 曝露 100 人年以上の基本語は以下のとおりであった。

- 上気道感染 (70.3 件／100 人年)
- 四肢痛 (37.8 件／100 人年)
- 発熱 (33.1 件／100 人年)
- 頭痛 (25.4 件／100 人年)

2.7.4.2.1.1.2 発症年齢ごと

乳児型 HPP 部分集団の患者 48 例 (100.0%) で 1848 件の TEAE が報告され、発現率は 1776.7 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった (表 1.3.1.1.1.3 および表 1.3.1.1.1.8)。総合すると、乳児型 HPP 部分集団の患者に発現した TEAE の件数およびタイプは統合安全性解析集団のデータに影響した。これは主にこの部分集団が統合安全性解析集団の半分以上を占め、この部分集団における HPP の徴候／症状が他の表現型より重い傾向があるためであった。乳児型 HPP 部分集団の患者の 50%以上で報告された TEAE の SOC は以下のとおりであった (表 2.7.4.7.3-1)。

- 全身障害および投与局所様態 (85.4%)
- 胃腸障害 (79.2%)
- 感染症および寄生虫症 (75.0%)

- 皮膚および皮下組織障害 (66.7%)
- 傷害、中毒および処置合併症 (64.6%)
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害 (58.3%)
- 臨床検査 (50.0%) 多くの ISR および IAR が SOC 全身障害および投与局所様態の基本語にコード化されたことを考慮すると、多くの患者 (85.4%) がこの SOC の TEAE を報告したことは当然であった (それぞれ 2.7.4.2.1.8.4.1.1 項および 2.7.4.2.1.8.4.1.2 項にある ISR および IAR の考察も参照のこと)。乳児型 HPP 部分集団の患者の 25%以上で報告された試験治療下で発現した AE (基本語) は以下のとおりであった。
- 注射部位紅斑 (45.8%)
- 発熱 (43.8%)
- 上気道感染および歯の脱落 (各 35.4%)
- 嘔吐 (31.3%)
- 便秘 (29.2%)
- 肺炎および鼻咽頭炎 (各 25.0%)

乳児型 HPP 部分集団における発現率が 25 件／ALXN1215 曝露 100 人年以上の基本語は以下のとおりであった。

- 注射部位紅斑 (153.8 件／100 人年)
- 上気道感染 (84.6 件／100 人年)
- 発熱 (57.7 件／100 人年)
- 注射部位変色 (52.9 件／100 人年)
- 頭痛 (36.5 件／100 人年)
- 注射部位硬結 (32.7 件／100 人年)
- 歯の脱落および嘔吐 (各 31.7 件／100 人年)

TEAE の総合解析から ISR および IAR を除くと、乳児型 HPP 部分集団の患者 46 例 (95.8%) で 1398 件の TEAE が報告され、発現率は 1344.1 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった (表 1.3.1.1.1.10 および表 1.3.1.1.1.18)。乳児型 HPP 部分集団の患者の 50%以上で報告された TEAE (ISR および IAR を除く) の SOC は以下のとおりであった (表 2.7.4.7.3-2)。

- 胃腸障害 (79.2%)
- 感染症および寄生虫症 (75.0%)
- 傷害、中毒および処置合併症 (64.6%)
- 全身障害および投与局所様態；皮膚および皮下組織障害 (各 58.3%)
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害 (56.3%)
- 臨床検査 (50.0%)

乳児型 HPP 部分集団の患者の 25%以上で報告された試験治療下で発現した AE (ISR および IAR を除く基本語) は以下のとおりであった。

- 発熱 (39.6%)
- 上気道感染および歯の脱落 (各 35.4%)
- 便秘 (29.2%)

- 嘔吐 (27.1%)
- 鼻咽頭炎および肺炎 (各 25.0%)

乳児型 HPP 部分集団における発現率が 25 件／ALXN1215 曝露 100 人以上の AE (基本語) (ISR および IAR を除く) は以下のとおりであった。

- 上気道感染 (84.6 件／100 人年)
- 発熱 (53.8 件／100 人年)
- 頭痛 (34.6 件／100 人年)
- 歯の脱落 (31.7 件／100 人年)
- 嘔吐 (28.8 件／100 人年)

小児型 HPP 部分集団の患者 20 例 (100.0%) で 752 件の TEAE が報告され、発現率は 1307.0 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった (表 1.3.1.1.1.3 および表 1.3.1.1.1.8)。小児型 HPP 部分集団の患者の 50%以上で報告された TEAE の SOC は以下のとおりであった (表 2.7.4.7.3-1)。

- 全身障害および投与局所様態 (95.0%)
- 筋骨格系および結合組織障害 (90.0%)
- 傷害、中毒および処置合併症 (85.0%)
- 感染症および寄生虫症 (80.0%)
- 胃腸障害 (70.0%)
- 眼障害 (65.0%)
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害；神経系障害 (各 60.0%)

小児型 HPP 部分集団の患者の 25%以上で報告された試験治療下で発現した AE (基本語) は以下のとおりであった。

- 注射部位紅斑 (70.0%)
- 上気道感染 (55.0%)
- 四肢痛 (50.0%)
- 関節痛 (45.0%)
- 注射部位疼痛 (40.0%)
- 注射部位変色、注射部位そう痒感、注射部位斑、および咳嗽 (各 35.0%)
- 注射部位腫脹、処置による疼痛、骨痛、頭痛、および眼沈着物 (各 30.0%)
- 注射部位肥厚、注射部位反応、口腔咽頭痛、背部痛、筋骨格痛、および挫傷 (各 25.0%)

小児型 HPP 部分集団における発現率が 25 件／ALXN1215 曝露 100 人以上の AE (基本語) は以下のとおりであった。

- 注射部位紅斑 (186.0 件／100 人年)
- 注射部位斑 (86.9 件／100 人年)
- 注射部位反応 (55.6 件／100 人年)
- 上気道感染 (53.9 件／100 人年)
- 注射部位変色 (46.9 件／100 人年)
- 注射部位疼痛 (45.2 件／100 人年)

- 注射部位そう痒感および紅斑（各 43.5 件／100 人年）
- 四肢痛（36.5 件／100 人年）
- 挫傷および注射部位腫脹（各 26.1 件／100 人年）

TEAE の総合解析から ISR および IAR を除くと、小児型 HPP 部分集団の患者 20 例（100.0%）で 365 件の TEAE が報告され、発現率は 634.4 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。小児型 HPP 部分集団の患者の 50%以上で報告された TEAE（ISR および IAR を除く）の SOC は以下のとおりであった（表 2.7.4.7.3-2）。

- 筋骨格系および結合組織障害（90.0%）
- 傷害、中毒および処置合併症（85.0%）
- 感染症および寄生虫症（80.0%）
- 胃腸障害および眼障害（各 65.0%）
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害（60.0%）
- 全身障害および投与局所様態および神経系障害（各 55.0%）

患者の 25%以上で報告された試験治療下で発現した AE（ISR および IAR を除く基本語）は以下のとおりで、さまざまな疼痛報告に関連づけられることが多かった。

- 上気道感染（55.0%）
- 四肢痛（50.0%）
- 関節痛（45.0%）
- 咳嗽（35.0%）
- 処置による疼痛、眼沈着物、および骨痛（各 30.0%）
- 頭痛、背部痛、筋骨格痛、および口腔咽頭痛（各 25.0%）

小児型 HPP 部分集団における発現率が 25 件／ALXN1215 曝露 100 人以上の基本語（ISR および IAR を除く）は以下のとおりであった。

- 上気道感染（53.9 件／100 人年）
- 四肢痛（36.5 件／100 人年）

成人型 HPP 患者 2 例によって 26 件の TEAE が報告され、うち 15 件の SOC が全身障害および投与局所様態であった。成人型 HPP 患者両例によって報告された TEAE（基本語）は、注射部位内出血だけであった。TEAE の総合解析から ISR および IAR を除くと、成人型 HPP 患者両例で 11 件の TEAE が報告され、両例で報告された基本語はなかった。

2.7.4.2.1.1.3 ENB-001-08 試験

ENB-001-08 試験において計 50 件の TEAE が報告され、ALXN1215 の静脈投与に付随する一般に軽度で自然治癒する IAR が TEAE 全体の半分近くを占めた（ENB-001-08 CSR、7.2 項；表 1.3.1.1.1.101 も参照のこと）。患者 2 例以上に発現した TEAE は、頭痛（4 例）、悪心（3 例）、ならびに悪寒、注入部位疼痛、および傾眠（各 2 例）であった。TEAE が発現したコホート 1（1 mg/kg/週 SC）では、2 例によって報告された TEAE が頭痛だけであった。コホート 2（2 mg/kg/週 SC）の患者 3 例では、2 例によって報告された TEAE が悪心、頭痛および傾眠だけであった。それ以

外の TEAE はすべて各 1 例によって報告された。アレルギー反応または低カルシウム血症の徴候および症状を呈した患者はいなかった。

2.7.4.2.1.2 ALXN1215 との因果関係ありと判定された有害事象

2.7.4.2.1.2.1 統合安全性解析集団

治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係ありと判定された主な TEAE（統合安全性解析集団の患者 3 例以上で報告）を表 2.7.4.7.3-3 に示し、追加的な詳細を表 1.3.1.1.1.11 および表 1.3.1.2.1.4 に示した。薬物関連 TEAE の発現率（ALXN1215 曝露 100 人年あたり）を表 1.3.1.1.1.12 に示した。

統合安全性解析集団の患者 60 例（84.5%）に発現した薬物関連 TEAE は 906 件で、総合的な発現率は 535.0 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。患者の 50%以上が報告した薬物関連 TEAE の SOC は全身障害および投与局所様態（77.5%）だけで、この SOC で報告された 764 件が統合安全性解析集団における薬剤関連 TEAE 全体の 85%近くを占めた。多くの ISR および IAR がこの SOC の基本語にコード化され（一覧表 1.3.1.9.1 も参照のこと）、ISR および IAR が定義上 ALXN 1215 との因果関係ありとみなされることを考慮すると、これらの知見は当然であった（それぞれ 2.7.4.2.1.8.4.1.1 項および 2.7.4.2.1.8.4.1.2 項にある ISR および IAR の考察も参照のこと）。統合安全性解析集団の患者の 5%以上に報告された薬物関連 TEAE のその他の SOC は以下のとおりであった。

- 皮膚および皮下組織障害（22.5%）
- 眼障害（19.7%）
- 胃腸障害（9.9%）
- 筋骨格系および結合組織障害（8.5%）
- 傷害、中毒および処置合併症；血管障害；腎および尿路障害（各 5.6%）

患者の 15%以上が報告した薬物関連 TEAE（基本語）は以下のとおりであった。

- 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%）
- 注射部位斑および注射部位腫脹（各 15.5%）

発現率が 15 件／ALXN1215 曝露 100 人年以上の基本語は以下のとおりであった。

- 注射部位紅斑（159.4 件／100 人年）
- 注射部位変色（47.2 件／100 人年）
- 注射部位斑（44.3 件／100 人年）
- 注射部位疼痛（30.1 件／100 人年）
- 注射部位そう痒感（27.2 件／100 人年）
- 注射部位反応（23.6 件／100 人年）
- 注射部位硬結（23.0 件／100 人年）
- 注射部位腫脹（20.1 件／100 人年）
- 注射部位肥厚（17.1 件／100 人年）

- 紅斑（16.5 件／100 人年）

皮下投与薬では ISR または IAR が予想されることから、薬物関連事象のプロファイルのもっと有用な全体像を得るために、ISR または IAR として報告されたものを除いて薬物関連 TEAE の解析を実施した。ISR または IAR として報告されたものを除いた主な TEAE（統合安全性解析集団の患者 3 例以上で報告）を表 2.7.4.2.1.2.1-1 に要約し、追加的な詳細を表 1.3.1.1.1.15 に示した。ISR および IAR を除いた薬物関連 TEAE の発現率を表 1.3.1.1.1.19 に示した。この解析によると、統合安全性解析集団の患者 29 例（40.8%）に 50 件の薬物関連 TEAE が発現し、総合的な発現率は 29.5 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。患者 3 例以上が報告した薬物関連 TEAE（ISR および IAR を除く）の SOC は以下のとおりであった。

- 眼障害（19.7%）
- 筋骨格系および結合組織障害（8.5%）
- 腎および尿路障害（5.6%）
- 胃腸障害；皮膚および皮下組織障害（各 4.2%）

患者 3 例以上が報告した薬物関連 TEAE（ISR および IAR を除く基本語）は以下のとおりであった。

- 眼沈着物（9.9%）
- 結膜沈着物（8.5%）
- 四肢痛および腎結石症（各 4.2%）

発現率が 3.0 件／100 人年以上の基本語（ISR および IAR を除く）は、眼沈着物および結膜沈着物であった（各 4.1 件／100 人年）。

ISR および IAR の詳細な考察を 2.7.4.2.1.8.4.1.1 項および 2.7.4.2.1.8.4.1.2 項に示した。

表 2.7.4.2.1.2.1-1 統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとの患者 3 例以上で報告された治験治療下で発現した薬物関連の有害事象（注射部位反応および注射／注入関連反応を除く）

MedDRA SOC 基本語	若年発症型 (N = 68)、n(%)		成人型	発症時期不明	患者全体
	周産期/乳児型	小児型	(N = 2)	(N = 1)	(N = 71)
	(N = 48)	(N = 20)	n (%)	n (%)	n (%)
すべての薬物関連有害事象 (ISR および IAR を除く)					
	14 (29.2)	14 (70.0)	1 (50.0)	0	29 (40.8)
眼障害	2 (4.2)	11 (55.0)	1 (50.0)	0	14 (19.7)
眼沈着物	0	6 (30.0)	1 (50.0)	0	7 (9.9)
結膜沈着物	2 (4.2)	4 (20.0)	0	0	6 (8.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.3)	3 (15.0)	0	0	6 (8.5)
四肢痛	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)

MedDRA SOC 基本語	若年発症型 (N = 68)、n(%)		成人型 (N = 2)	発症時期不明 (N = 1)	患者全体 (N = 71)
	周産期/乳児型	小児型			
	(N = 48)	(N = 20)	n (%)	n (%)	n (%)
腎および尿路障害	1 (2.1)	3 (15.0)	0	0	4 (5.6)
腎結石症	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)

IAR = 注射／注入関連反応、ISR = 注射部位反応、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類
試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 初回投与日以降に始まった事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験における事象はすべて試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 初回投与日以降に発現した事象だけを含めた。

薬物関連有害事象とは、治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係を否定できない、おそらく因果関係あり、または明確な因果関係ありと判定された事象であった。

1 つの基本語が統合安全性解析集団の患者 3 例以上で報告された SOC だけを含めた。

特定の SOC または基本語について 2 件以上の事象を発現した患者の発現回数は、当該 SOC または基本語で 1 回だけカウントした。

各患者集団の総例数に基づいて患者のパーセンテージを算出した。

出典：表 1.3.1.1.1.15

2.7.4.2.1.2.2 発症年齢ごと

乳児型 HPP 部分集団の患者 37 例 (77.1%) で 477 件の薬物関連 TEAE が報告され、発現率は 458.6 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった (表 1.3.1.2.1.4、表 1.3.1.1.1.11 および表 1.3.1.1.1.12)。総合すると、乳児型 HPP 部分集団の患者に発現した薬物関連 TEAE の件数およびタイプは統合安全性解析集団のデータに影響した。これは主にこの部分集団が統合安全性解析集団の半分以上を占め、結果としてこの部分集団における薬物関連 TEAE 477 件は統合安全性解析集団における薬物関連 TEAE 全体の半数以上を占めたためであった表 2.7.4.7.3-3。乳児型 HPP 部分集団の患者の 50%以上が報告した薬物関連 TEAE の SOC は全身障害および投与局所様態 (68.8%) だけで、この SOC で報告された 410 件が統合安全性解析集団における薬剤関連 TEAE 全体の 85%超を占めた。多くの ISR および IAR がこの SOC の基本語にコード化され (一覽表 1.3.1.9.1 も参照のこと)、ISR および IAR が定義上 ALXN1215 との因果関係ありとみなされることを考慮すると、これらの知見は当然であった (それぞれ 2.7.4.2.1.8.4.1.1 項および 2.7.4.2.1.8.4.1.2 項にある ISR および IAR の考察も参照のこと)。乳児型 HPP 部分集団の患者の 5%以上で報告された薬物関連 TEAE の他の SOC は以下のとおりであった。

- 皮膚および皮下組織障害 (18.8%)
- 胃腸障害 (10.4%)
- 感染症および寄生虫症；呼吸器、胸郭および縦隔障害；筋骨格系および結合組織障害；血液およびリンパ系障害 (各 6.3%)

乳児型 HPP 部分集団の患者の 5%以上で報告された薬物関連 TEAE (基本語) は以下のとおりであった。

- 注射部位紅斑 (43.8%)
- 注射部位変色 (20.8%)
- 注射部位疼痛 (14.6%)
- 注射部位そう痒感および注射部位硬結 (各 12.5%)
- 注射部位腫脹 (10.4%)

- 発熱、注射部位斑、注射部位内出血、注射部位肥厚、注射部位萎縮、注射部位発疹および脂肪肥大症（各 8.3%）
- 注射部位反応、易刺激性、注射部位丘疹および嘔吐（各 6.3%）

乳児型 HPP 部分集団における発現率が 5 件／ALXN1215 曝露 100 人以上の薬物関連 TEAE（基本語）は以下のとおりであった。

- 注射部位紅斑（152.9 件／100 人年）
- 注射部位変色（52.9 件／100 人年）
- 注射部位硬結（32.7 件／100 人年）
- 注射部位斑（24.0 件／100 人年）
- 注射部位疼痛（21.2 件／100 人年）
- 注射部位そう痒感および注射部位腫脹（各 18.3 件／100 人年）
- 注射部位肥厚（15.4 件／100 人年）
- 注射部位萎縮（10.6 件／100 人年）
- 脂肪肥大症（9.6 件／100 人年）
- 注射部位内出血（6.7 件／100 人年）
- 注射部位血腫および挫傷発生の増加傾向（各 5.8 件／100 人年）

薬物関連 TEAE の総合解析から ISR および IAR を除くと、乳児型 HPP 部分集団の患者 14 例（29.2%）で 28 件の薬物関連 TEAE が報告され、発現率は 26.9 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった（表 1.3.1.1.1.15 および表 1.3.1.1.1.19）。乳児型 HPP 部分集団の患者の 5%以上で報告された薬物関連 TEAE（ISR および IAR を除く）SOC は、筋骨格系および結合組織障害、および胃腸障害であった（各 6.3%）。

乳児型 HPP 部分集団で報告された ISR および IAR を除く薬物関連 TEAE（基本語）は、どれも各 2 例（7.2%）以下で報告された。乳児型 HPP 部分集団における発現率が 5 件／ALXN1215 曝露 100 人以上の薬物関連 TEAE はなかった。

小児型 HPP 部分集団の患者 20 例（100.0%）で 405 件の薬物関連 TEAE が報告され、発現率は 703.9 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった（表 1.3.1.2.1.4、表 1.3.1.1.1.11 および表 1.3.1.1.1.12）。小児型 HPP 部分集団の患者の 50%以上で報告された薬物関連 TEAE の SOC は以下のとおりであった。

- 全身障害および投与局所様態（95.0%）
- 眼障害（55.0%）

SOC 全身障害および投与局所様態で報告された薬物関連 TEAE の多くが、定義上すべて ALXN1215 関連とみなされる ISR または IAR であった（それぞれ 2.1.8.4.1.1 および 2.1.8.4.1.2 にある ISR および IAR の考察も参照のこと）。小児型 HPP 部分集団の患者の 15%以上で報告された薬物関連 TEAE の他の SOC は以下のとおりであった。

- 皮膚および皮下組織障害（25.0%）
- 筋骨格系および結合組織障害；傷害、中毒および処置合併症；腎および尿路障害（各 15.0%）

小児型 HPP 部分集団の患者の 3 例以上で報告された薬物関連 TEAE（基本語）は以下のとおりであった。

- 注射部位紅斑（70.0%）
- 注射部位疼痛（40.0%）
- 注射部位変色、注射部位そう痒感、および注射部位斑（各 35.0%）
- 注射部位腫脹および眼沈着物（各 30.0%）
- 注射部位肥厚および注射部位反応（各 25.0%）
- 注射部位萎縮および結膜沈着物（各 20.0%）
- 注射部位内出血、注射部位硬結、紅斑、および挫傷（各 15.0%）

小児型 HPP 部分集団における発現率が 15 件／ALXN1215 曝露 100 人年以上の薬物関連 TEAE（基本語）は以下のとおりであった。

- 注射部位紅斑（186.0 件／100 人年）
- 注射部位斑（86.9 件／100 人年）
- 注射部位反応（55.6 件／100 人年）
- 注射部位疼痛（45.2 件／100 人年）
- 注射部位変色、注射部位そう痒感、および紅斑（各 43.5 件／100 人年）
- 注射部位腫脹（26.1 件／100 人年）
- 注射部位肥厚および注射部位内出血（各 22.6 件／100 人年）
- 挫傷（20.9 件／100 人年）
- 注射部位萎縮（15.6 件／100 人年）

薬物関連 TEAE の総合解析から ISR および IAR を除くと、小児型 HPP 部分集団の患者 14 例（70.0%）で 20 件の薬物関連 TEAE が報告され、発現率は 34.8 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった（表 1.3.1.1.1.15 および表 1.3.1.1.1.19）。小児型 HPP 部分集団の患者の 15%以上で報告された薬物関連 TEAE（ISR および IAR を除く）の SOC は以下のとおりであった。

- 眼障害（55.0%）
- 筋骨格系および結合組織障害；腎および尿路障害（各 15.0%）

小児型 HPP 部分集団の患者の 3 例（15.0%）以上で報告された薬物関連 TEAE（ISR および IAR を除く基本語）は以下のとおりであった。

- 眼沈着物（30.0%）
- 結膜沈着物（20.0%）

小児型 HPP 部分集団における発現率が 5.0 件／ALXN1215 曝露 100 人年以上の薬物関連 TEAE（基本語）は以下のとおりであった。

- 眼沈着物（10.4 件／100 人年）
- 結膜沈着物（8.7 件／100 人年）

成人型 HPP 患者 2 例によって 17 件の薬物関連 TEAE が報告され、うち 15 件の SOC が全身障害および投与局所様態であった。成人型 HPP 患者両例によって報告された薬物関連 TEAE（基本

語) は、注射部位内出血だけであった。薬物関連 TEAE の解析から ISR および IAR を除くと、眼沈着物 1 件、皮膚色素過剰 1 件の計 2 件が 1 例で報告された。

2.7.4.2.1.2.3 ENB-001-08 試験

ENB-001-08 試験の患者 6 例中 3 例に発現した AE が治験担当医師によって ALXN1215 投与と因果関係ありと判定された (ENB-001-08 CSR、7.2.2 項; 表 1.3.1.1.1.103 または表 1.3.1.1.1.104 の参照のこと)。コホート 1 (1 mg/kg/週 SC) の 1 例に薬物関連 TEAE の悪心、悪寒および頭痛が発現した。TEAE が発現したコホート 2 (2 mg/kg/週 SC) の患者 2 例では、両例によって報告された薬物関連 TEAE が傾眠だけであった。報告された 29 件の薬物関連 TEAE のうち、17 件 (58.6%) が ALXN1215 静脈投与に関連づけられた (すなわち IAR)。

2.7.4.2.1.3 重症度別の有害事象

2.7.4.2.1.3.1 統合安全性解析集団

統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに 2 例以上の患者で報告された重度 TEAE を表 2.7.4.2.1.3.1-1 にそれぞれ要約し、表 1.3.1.3.1.1 に追加的な詳細を示した。重度 TEAE の発現率 (ALXN1215 曝露 100 人年あたり) を表 1.3.1.1.1.20 に示した。統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに 2 例以上の患者で報告された重度 TEAE を、軽度または中等度として報告された事象とともにそれぞれ表 2.7.4.7.3-4 および表 2.7.4.7.3-5 に示した。

統合安全性解析集団の患者 29 例 (40.8%) に 127 件の重度 TEAE が発現し、総合的な発現率は 75.0 件/ALXN1215 曝露 100 人年であった。約半数 (63 件) が SAE としても報告された (2.7.4.2.1.7 項も参照のこと)。統合安全性解析集団の患者 3 例 (4.2%) 以上で報告された重度 TEAE (基本語) は肺炎 (患者割合 7.0%; 発現率 3.0 件/100 人年)、呼吸障害 (4.2%; 2.4 件/100 人年)、および頭蓋骨縫合早期癒合症 (4.2%; 2.4 件/100 人年) であった。

表 2.7.4.2.1.3.1-1 統合安全性解析集団の患者 2 例以上で報告された統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとの試験治療下で発現した重度有害事象

MedDRA SOC 基本語	若年発症型 (N = 68)、n(%)		成人型 (N = 2)	発症時期不明 (N = 1)	患者全体 (N = 71)
	周産期/乳児型 (N = 48)	小児型 (N = 20)	n (%)	n (%)	n (%)
すべての重度有害事象	24 (50.0)	4 (20.0)	0	1 (100.0)	29 (40.8)
感染症および寄生虫症	12 (25.0)	0	0	1 (100.0)	13 (18.3)
肺炎	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
敗血症	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (20.8)	0	0	0	10 (14.1)
呼吸障害	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
呼吸困難	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
無呼吸	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
閉塞性気道障害	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
呼吸不全	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)

MedDRA SOC 基本語	若年発症型 (N = 68)、n(%)		成人型 (N = 2)	発症時期不明 (N = 1)	患者全体 (N = 71)
	周産期/乳児型	小児型			
	(N = 48)	(N = 20)	n (%)	n (%)	n (%)
全身障害および投与局所様態	4 (8.3)	2 (10.0)	0	1 (100.0)	7 (9.9)
医療機器位置異常	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.2)	2 (10.0)	0	1 (100.0)	5 (7.0)
背部痛	0	1 (5.0)	0	1 (100.0)	2 (2.8)
四肢痛	0	1 (5.0)	0	1 (100.0)	2 (2.8)
神経系障害	3 (6.3)	1 (5.0)	0	1 (100.0)	5 (7.0)
頭痛	1 (2.1)	0	0	1 (100.0)	2 (2.8)
臨床検査	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
酸素飽和度低下	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
代謝および栄養障害	3 (6.3)	0	0	1 (100.0)	4 (5.6)
乳児および小児期早期の哺育障害	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
頭蓋骨縫合早期癒合症	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類。

試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 初回投与日以降に始まった事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験における事象はすべて試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 初回投与日以降に発現した事象だけを含めた。

1 つの基本語が統合安全性解析集団の患者 2 例以上で報告された SOC だけを含めた。

特定の SOC または基本語について 2 件以上の事象を発現した患者の発現回数は、当該 SOC または基本語で 1 回だけカウントした。

各患者集団の総例数に基づいて患者のパーセンテージを算出した。出典：表 1.3.1.1.1.1 および表 1.3.1.3.1.1

5 例に発現した重度 TEAE が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係ありと判定された (表 1.3.1.2.1.3 および表 1.3.1.2.1.6)。

- 患者 002- [REDACTED] (乳児型 HPP) に発現した 1 件の重度頭蓋骨縫合早期癒合症および 1 件の伝音難聴が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係を否定できないと判定された。これらの事象は SAE とも判定された (2.7.4.2.1.7 項も参照のこと)。2.7.4.2.1.8.4.1.7 項において頭蓋骨縫合早期癒合症を詳しく考察する。2.7.4.2.1.8.4.1.6 項において伝音難聴を詳しく考察する。ENB-002-08/ ENB-003-08 CSR、14.3.3 項の患者 002- [REDACTED] にこの患者についての文章による説明がある。
- 患者 002- [REDACTED] (乳児型 HPP) に発現した 1 件の重度慢性肝炎が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係を否定できないと判定された。この事象は SAE としても報告された (2.7.4.2.1.7 項も参照のこと)。この患者についての文章による説明は以下のリンクで入手可能である：患者 002- [REDACTED] (更新)。
- 患者 009- [REDACTED] (小児型 HPP) に発現した 1 件の重度注射部位変色が治験担当医師によって ALXN1215 との明確な因果関係ありと判定された。この事象は ISR で、2.7.4.2.1.8.4.1.1 項においてこれらの事象をまとめて考察する。
- 患者 010- [REDACTED] (乳児型 HPP) に ALXN1215 投与開始からほぼ 2 年後に発現した 1 件の重度脊柱後弯症 (報告者の用語：腰椎後弯の悪化) が治験担当医師によって ALXN1215

との因果関係を否定できないと判定された。この患者は非薬物療法を受け、201 日後に事象は解消した（[一覧表 1.3.1.1.2](#)）。

- 患者 010-XXXXXXXXXX（乳児型 HPP）に 1 件の重度肺炎および 1 件の重度呼吸停止が発現し、どちらも治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係を否定できないと判定された。この患者は後に死亡した（2.7.4.2.1.6.1 項も参照のこと）。[ENB-010-10 CSR](#)、[14.3.3 項の患者 010-XXXXXXXXXX](#)にこの患者についての文章による説明がある。

2.7.4.2.1.3.2 発症年齢ごと

重度 TEAE を発現した患者 29 例中 24 例が乳児型 HPP 部分集団、4 例が小児型 HPP 部分集団に属しており、1 例の HPP 発症時期が不明であった（[表 2.7.4.2.1.3.1-1](#)）。

乳児型 HPP 部分集団の患者に認められた重度 TEAE は、肺炎、敗血症、呼吸障害、呼吸困難、無呼吸、閉塞性気道障害、呼吸不全、大腿骨骨折、酸素飽和度低下、乳児および小児期早期の哺育障害、および頭蓋骨縫合早期癒合症など（ただしこれらに限るものではない）、一般に HPP 徴候／症状を有する乳児型 HPP 患者に予想される事象であった（[表 1.3.1.3.1.1](#)）。治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係ありと判定された重度 TEAE が発現した患者 5 例中 4 例（頭蓋骨縫合早期癒合症および伝音難聴発現の 1 例；肺炎および呼吸停止発現の 1 例、慢性肝炎発現の 1 例；および脊柱後弯症発現の 1 例）が乳児型 HPP 部分集団に属していた（2.7.4.2.1.3.1 項も参照のこと）。

小児型 HPP 部分集団の患者に認められた重度 TEAE も、医療機器による疼痛、四肢痛、背部痛および神経痛など（ただしこれらに限るものではない）、一般に HPP の合併症および徴候／症状を有する小児型 HPP 患者に予想される事象であった。小児型 HPP 部分集団の患者 1 例に発現した 1 件の重度 TEAE（注射部位変色）が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係ありと判定された。

小児型 HPP 部分集団の患者 1 例（患者 009-XXXXXXXXXX）に発現した 1 件の重度注射部位変色を除き、治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係ありと判定された重度 TEAE はすべて乳児型 HPP 部分集団の患者に発現した（2.7.4.2.1.3.1 項に示した薬物関連重度 TEAE の一覧参照）。

2.7.4.2.1.3.3 ENB-001-08 試験

ENB-001-08 試験における TEAE 43/50 件（86.0%）が軽度、7/50 件（14.0%）が中等度で、重度 TEAE は報告されなかった（ENB-001-08 CSR、7.2.1 項参照）。TEAE 21/50 件（42.0%；中等度 AE 7 件中 6 件を含む）が ALXN1215 静脈投与に関連づけられた。

2.7.4.2.1.4 ALXN1215 曝露期間の長さ別の有害事象

2.7.4.2.1.4.1 統合安全性解析集団

ALXN1215 投与の最初の 24 週間に発現した主な TEAE（統合安全性解析集団の患者 3 例以上で報告）を[表 2.7.4.7.3-6](#)に示し、追加的な詳細を[表 1.3.1.1.1.9](#)に示した。ALXN1215 投与の最初の 24 週間に発現した ISR および IAR を除く TEAE を[表 1.3.1.1.1.16](#)に示した。ALXN1215 投与の最初の 24 週間に発現した ISR および IAR を除く TEAE の発現率（ALXN1215 曝露 100 人年あたり）を[表 1.3.1.1.1.21](#)に示した。

ALXN1215 投与の最初の 24 週間に統合安全性解析集団の患者 71 例で 1314 件の TEAE が発現し、累積投与期間に報告された TEAE の約半数を占めた。患者あたりの ALXN1215 曝露期間中

中央値が約 2.5 年（表 2.7.4.1.2.1-1 参照）であったことから、これらのデータは TEAE の発現頻度が ALXN1215 投与継続に伴って低下することを示唆するように思われ、患者の状態が投与期間を通じて改善し、HPP 関連 TEAE が少なくなることが予想された。

ALXN1215 投与の最初の 24 週間に発現した TEAE を累積投与期間で発現した TEAE と比べたところ、以下の一般的な知見が得られた。

- 全身障害および投与局所様態の SOC では、事象の約 3 分の 2（606/904 件）が投与の最初の 24 週間に報告され、最初の数週間における ISR および IAR（主にこの SOC に含まれる）の報告がその後の期間に比べて多かった。（それぞれ 2.7.4.2.1.8.4.1.1 および 2.7.4.2.1.8.4.1.2 にある ISR および IAR の考察も参照のこと。）
- 感染症および寄生虫症の SOC では、事象の約 25%（105/416 件）が投与の最初の 24 週間に報告された。特記事項として、敗血症 2/2 件、気管支炎 3/4 件、および肺炎 12/21 件が投与の最初の 24 週間に報告された。
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害の SOC では、事象の約半数（91/184 件）が投与の最初の 24 週間に報告された。特記事項として、それ以降に呼吸窮迫を発現した患者はいなかった。（2.7.4.2.1.8.4.1.4 項にある肺炎／呼吸窮迫の考察も参照のこと。）
- 眼障害の SOC では、投与の最初の 24 週間に 14 例で事象 16 件が報告され、累積投与期間には 30 例で 58 件が報告された。特記事項として、投与の最初の 24 週間に眼沈着物の報告はなかった。（2.7.4.2.1.8.4.1.3 項にある異所性石灰化の考察も参照のこと。）
- 腎石灰沈着症の半数が投与の最初の 24 週間に発現した。
- 投与の最初の 24 週間に報告された基本語脂肪肥大症の事象はなかった。（2.7.4.2.1.8.4.1.1 項にある脂肪肥大症の考察も参照のこと。）
- 累積投与期間中に頭蓋骨縫合早期癒合症が発現した 11 例のうち、7 例が投与の最初の 24 週間にこれらの事象が報告された。（2.7.4.2.1.8.4.1.7 項にある頭蓋骨縫合早期癒合症の考察も参照のこと。）

ALXN1215 投与の最初の 24 週間に発現した ISR および IAR を除く主な TEAE（統合安全性解析集団の患者 3 例以上で報告）を表 2.7.4.7.3-8 に示し、追加的な詳細を表 1.3.1.1.1.16 に示した。ISR および IAR を解析から除くと、統合安全性解析集団の患者の 67 例（94.4%）で 739 件の TEAE が報告され、累積投与期間に報告された TEAE（ISR および IAR を除く）の約 40%（739/1847 件；表 1.3.1.1.1.10 も参照のこと）を占めた（統合安全性解析集団における曝露期間中央値が 2.53 年〔表 2.7.4.1.2.1-1〕であったことから、ISR および IAR を除く TEAE の約 40%が累積投与期間中央値の 20%未満の期間に報告された）。これらのデータも、患者の状態が投与継続に伴って改善することで TEAE が少なくなるという傾向を示していた。全身障害および投与局所様態の SOC で報告された事象数の大幅な減少（ISR および IAR を含む 606 件；ISR および IAR を除く 78 件）を除くと、投与の最初の 24 週間に認められた ISR および IAR を除く事象のタイプ及びパターンは、ISR および IAR を含む解析と類似していた。

2.7.4.2.1.4.2 発症年齢ごと

統合安全性解析集団で ALXN1215 投与の最初の 24 週間に報告された TEAE 1314 件のうちほぼ 3 分の 2（824 件）が乳児型 HPP 部分集団の患者に報告された（表 1.3.1.1.1.9）。統合安全性解析集団の患者の多くがこの部分集団の患者であり、一般に乳児型 HPP 部分集団患者の HPP の徴候／症状はより重症であることから、この知見は当然であった。乳児型 HPP 部分集団の患者で投与

の最初の 24 週間に報告された 824 件は、この部分集団において累積投与期間に報告された事象の約 45%を占めた（表 1.3.1.1.1.3 も参照のこと）。乳児型 HPP 部分集団の患者における ALXN1215 曝露期間中央値は 2.33 人年であった（表 1.3.8.1.1 参照）ことから、これはこの部分集団の患者で報告された TEAE の半数近くがこの部分集団における累積投与期間の最初の約 20%に発現したことを意味する。統合安全性解析集団における事象の総合的なパターンおよびタイプは主に乳児型 HPP 部分集団の患者における報告に影響されており、これらの集団間に事象のパターンおよびタイプの著明な差はなかった。

解析から ISR および IAR を除くと、統合安全性解析集団における TEAE 739 件中 538 件が乳児型 HPP 部分集団の患者に報告された（表 1.3.1.1.1.16 項参照）。乳児型 HPP 部分集団の患者で投与の最初の 24 週間に報告された 538 件は、累積投与期間に報告された事象の約 38%を占めた（表 1.3.1.1.1.10 項も参照のこと）。乳児型 HPP 部分集団の患者における ALXN1215 曝露期間中央値は 2.33 人年であったことから、これはこの部分集団の患者で報告された ISR および IAR を除く TEAE の 3 分の 1 超がこの部分集団における累積投与期間の最初の約 20%に発現したことを意味する。

ALXN1215 投与の最初の 24 週間に統合安全性解析集団で報告された TEAE 1314 件の約 3 分の 1（424 件）が小児型 HPP 部分集団の患者によって報告された（表 1.3.1.1.1.9）。小児型 HPP 部分集団の患者で投与の最初の 24 週間に報告された 424 件は、この部分集団において累積投与期間に報告された事象の約 56%を占めた（表 1.3.1.1.1.3 も参照のこと）。小児型 HPP 部分集団の患者における ALXN1215 曝露期間中央値は 2.76 人年であったことから、これはこの部分集団の患者で報告された TEAE の半数超がこの部分集団における累積投与期間の最初の約 17%に発現したことを意味する。

解析から ISR および IAR を除くと、統合安全性解析集団における TEAE 739 件中 144 件が小児型 HPP 部分集団の患者に報告された（1.3.1.1.1.16 項参照）。小児型 HPP 部分集団の患者で投与の最初の 24 週間に報告された 144 件は、この部分集団において累積投与期間に報告された事象の約 40%を占めた（表 1.3.1.1.1.10 も参照のこと）。小児型 HPP 部分集団の患者における ALXN1215 曝露期間中央値は 2.76 人年であったことから、これはこの部分集団の患者で報告された TEAE の 40%がこの部分集団における累積投与期間の最初の約 17%に発現したことを意味する。

投与の最初の 24 週間に統合安全性解析集団で報告された TEAE 1314 件のうち 12 件が成人型 HPP 患者 2 例によって報告された（表 1.3.1.1.1.9）。これら 12 件は、この HPP 発症時期カテゴリーの患者において累積投与期間中に報告された 26 件のほぼ半数を占めた（表 1.3.1.1.1.9 も参照のこと）。3 件（1 例で報告された食物アレルギー 2 件、および咳嗽 1 件）を除くこれらの事象すべてが ISR または IAR であった。

発症年齢にかかわらず ALXN1215 投与の最初の 24 週間に TEAE が多く報告されたことは、投与継続に伴って TEAE の発現が減って患者の全体的な状態が時間を追って改善すること、すなわち、HPP の徴候／症状に典型的な事象の発現が減ることを示唆していると考ええる。

2.7.4.2.1.4.3 ENB-001-08 試験

ENB-001-08 試験では投与期間および追跡期間が短かったため、早期発現 TEAE の解析を実施しなかった（2.5.1.6 項、表 2.7.4.1.1.4-1 も参照のこと）。

2.7.4.2.1.5 用量カテゴリー別の有害事象

各投与期間において優勢な総週間用量、投与スケジュール、および最高用量ごとに解析を実施した（すなわち投与の最初の 24 週間、累積投与期間の順に優勢な投与に基づいて患者を投与スケジュールカテゴリーまたは総週間用量カテゴリーに組み入れた）。安全性評価目的で実施した投与解析を 2.7.4.1.1.4 項で簡潔に説明している。これらの解析の詳しい説明を 2.7.4 項用統合安全性解析計画に示した。

2.7.4.2.1.5.1 総週間用量ごと

統合安全性解析集団における TEAE 発現患者の割合を総週間用量ごとに表 1.3.1.1.3.3 に示した。統合安全性解析集団における TEAE の発現率を総週間用量ごとに表 1.3.1.1.3.11 に示した。以下に示した考察は累積投与期間に焦点を絞っており、出典の表に投与の最初の 24 週間の投与経験に関する追加的な詳細を示した。

相対的に重症の HPP 徴候／症状を呈する非常に若齢の患者は小児、青少年および成人（6 mg/kg/週未満になりがち）に比べて高い週間用量（6 mg/kg/週以上）の投与を受ける傾向があったため、投与解析は総合的に初回投与年齢と相互に関係するらしかった。年齢集団ごとの TEAE の詳しい考察（Alexion 社定義）を 2.7.4.5.1.1 項に示した。多くの患者が ALXN1215 を 6 mg/kg/週で投与していることから（6 mg/kg/週未満か 6 mg/kg/週以上か）、以下の知見が得られた。

- 6 mg/kg/週未満の投与を受けた患者では、6 mg/kg/週以上の投与を受けた患者に比べ、頭痛などの疼痛関連および傷害関連事象の数が多かった。
- 眼沈着物および結膜沈着物はすべて 6 mg/kg/週未満の投与を受けた患者で発現した。
- 6 mg/kg/週以上の投与を受けた患者では、6 mg/kg/週未満の投与を受けた患者に比べ、肺炎およびその他の重度呼吸関連事象（呼吸障害、呼吸困難、酸素飽和度低下など）の件数が多かった。
- 6 mg/kg/週以上の投与を受けた患者では、6 mg/kg/週未満の投与を受けた患者に比べ、高血圧が高い割合で報告された。
- 6 mg/kg/週以上の投与を受けた患者では、6 mg/kg/週未満の投与を受けた患者に比べ、腎石灰沈着症が高い割合で報告された。主に 6 mg/kg/週以上の投与を受けた患者 2 例には、ベースライン時点で腎石灰沈着症歴があった。
- 6 mg/kg/週以上の投与を受けた患者では、6 mg/kg/週未満の投与を受けた患者に比べ、頭蓋骨縫合早期癒合症が高い割合で報告された。

統合安全性解析集団における重度 TEAE 発現患者の割合を総週間用量ごとに表 1.3.1.1.3.8 に示した。6 mg/kg/週以上の投与が累積投与期間で優勢であった患者では重度 TEAE を報告する割合（73.3%）が 6 mg/kg/週未満の投与が優勢であった患者（32.7%）に比べて高かった。総合的な TEAE（5.1.1 項も参照のこと）と同様に重度 TEAE にも初回投与年齢が大きく影響し、6 mg/kg/週以上の投与を受けた患者（非常に若齢の患者）では、6 mg/kg/週未満の投与を受けた患者に比べ、肺炎、呼吸障害、乳児および小児期早期の哺育障害、および頭蓋骨縫合早期癒合症の重度 TEAE の発現割合が著明に高かった。

統合安全性解析集団における非致死性 SAE 発現患者の割合を総週間用量ごとに表 1.3.1.1.3.5 に示した。すべての TEAE の解析とたがわず、6 mg/kg/週以上の投与が多かった患者では非致死性 SAE の発現割合（93.3%）が 6 mg/kg/週未満の投与が多かった患者（32.7%）に比べて高かった。6 mg/kg/週未満の投与を受けた患者に比べ、6 mg/kg/週以上の投与が多かった患者の方が 10%以上

多く発現した基本語は、呼吸障害、気胸、呼吸窮迫、肺炎、上気道感染、気管支炎、ウイルス感染、頭蓋骨縫合早期癒合症、発熱、易刺激性、栄養補給管合併症、食物不耐性、および乳児および小児期早期の哺育障害であった。

乳児型および小児型 HPP 部分集団における TEAE 発現患者の割合を総週間用量ごとにそれぞれ表 2.3.1.1.3.4 および表 3.3.1.1.3.4 に示した。乳児型および小児型 HPP 部分集団における重度 TEAE 発現患者の割合を総週間用量ごとにそれぞれ表 2.3.1.1.3.6 および表 3.3.1.1.3.6 に示した。乳児型および小児型 HPP 部分集団における非致命的 SAE 発現患者の割合を総週間用量ごとにそれぞれ表 2.3.1.1.3.5 および表 3.3.1.1.3.5 に示した。乳児型および小児型 HPP 部分集団における TEAE の発現率を総週間用量ごとにそれぞれ表 2.3.1.1.3.12 および表 3.3.1.1.3.13 に示した。統合安全性解析集団についての知見は、乳児型 HPP 部分集団にもあてはまった。小児型 HPP 部分集団には、累積投与期間中に 6 mg/kg/週以上の投与が多かった患者がいなかった。しかし投与の最初の 24 週間では 6 例において 6 mg/kg/週以上の投与が多かった。6 mg/kg/週以上を投与した小児型 HPP 部分集団の患者は少数で、その投与期間も短かった (24 週以下) ため、この部分集団における TEAE の発現について結論を出すことは困難であった。

2.7.4.2.1.5.2 投与スケジュールごと

統合安全性解析集団、乳児型 HPP 部分集団および小児型 HPP 部分集団における TEAE 発現患者の割合を投与スケジュールごとにそれぞれ表 1.3.1.1.2.3、表 2.3.1.1.2.4 および表 3.3.1.1.2.4 に示した。統合安全性解析集団、乳児型 HPP 部分集団および小児型 HPP 部分集団における重度 TEAE 発現患者の割合を投与スケジュールごとにそれぞれ表 1.3.1.1.2.8、表 2.3.1.1.2.6 および表 3.3.1.1.2.6 に示した。統合安全性解析集団、乳児型 HPP 部分集団および小児型 HPP 部分集団における非致命的 SAE 発現患者の割合を投与スケジュールごとにそれぞれ表 1.3.1.1.2.5、表 2.3.1.1.2.5 および表 3.3.1.1.2.5 に示した。統合安全性解析集団、乳児型 HPP 部分集団および小児型 HPP 部分集団における TEAE 発現率を投与スケジュールごとにそれぞれ表 1.3.1.1.2.11、表 2.3.1.1.2.12 および表 3.3.1.1.2.13 に示した。

投与頻度 (週 3 回か週 6 回か) の観点から、以下の知見が得られた。

- 投与頻度は ISR の発現に最も大きな影響を与えると考えられた。これは、投与頻度が増すにつれて ISR 発現機会が増えるためと考えられる。
- 6 mg/kg/週以上の投与が優勢であった非常に若齢の患者の多くが週 3 回スケジュールであった、6 mg/kg/週未満の投与が大多数であった小児、青少年および成人が週 6 回投与スケジュールであったため、総週間用量に関して認められた年齢関連の傾向の多くが投与頻度ごとの解析でも同様であった。これは TEAE 全体、重度 TEAE、および非致命的 SAE で明らかであった。
- 乳児型 HPP 部分集団では累積投与期間中の ALXN1215 投与に週 3 回スケジュールを利用した患者 (n = 40) が週 6 回スケジュールを利用した患者 (n = 7) より多かった。このため、この部分集団内では慎重にこれら 2 つの投与カテゴリーを比較すべきである。
- 小児型 HPP 部分集団で累積投与期間中の投与に主に週 3 回スケジュールを利用した患者はわずか 2 例であった。このため、この部分集団内でこれらの投与カテゴリーの有益な比較を行うことはできなかった。

2.7.4.2.1.5.3 最高 1 日用量カテゴリーごと

統合安全性解析集団、乳児型 HPP 部分集団および小児型 HPP 部分集団における TEAE 発現患者の割合を最高用量カテゴリーごとにそれぞれ表 1.3.1.1.4.3、表 2.3.1.1.4.4 および表 3.3.1.1.4.4 に示した。統合安全性解析集団、乳児型 HPP 部分集団および小児型 HPP 部分集団における重度 TEAE 発現患者の割合を最高用量カテゴリーごとにそれぞれ表 1.3.1.1.4.8、表 2.3.1.1.4.5 および表 3.3.1.1.4.6 に示した。統合安全性解析集団、乳児型 HPP 部分集団および小児型 HPP 部分集団における非致死性 SAE 発現患者の割合を最高用量カテゴリーごとにそれぞれ表 1.3.1.1.4.5、表 2.3.1.1.4.5 および表 3.3.1.1.4.5 に示した。統合安全性解析集団、乳児型 HPP 部分集団および小児型 HPP 部分集団における TEAE 発現率を最高用量カテゴリーごとにそれぞれ表 1.3.1.1.4.11、表 2.3.1.1.4.12 および表 3.3.1.1.4.13 に示した。

総合すると、6 mg/kg/週以上の投与が大多数であった患者における事象のタイプおよびパターンが最高用量の相対的に高いカテゴリー（2 mg/kg/日超）に含まれる患者にもあてはまった。具体的に言うと、最高用量が 2 mg/kg/日超のカテゴリーでは ALXN1215 投与の最初の 24 週間および累積投与期間のどちらにおいても TEAE の総合的な発現率（それぞれ 1440.4 および 1423.6 件／100 人年）が 1 mg/kg/日以下のカテゴリー（どちらも 1615.7 件／100 人年）や 1 mg/kg/日超 2 mg/kg/日以下カテゴリー（それぞれ 1675.2 および 1735.9 件／100 人年）に比べて低かった。

また乳児型 HPP 部分集団において非致死性 SAE が発現した患者の多くで最高用量が 2 mg/kg/日超であり、これらのデータは若齢患者（HPP の重度徴候／症状を有する）ほど高用量の ALXN1215 投与を受け、SAE が発現しやすいという当然の結果を示唆していた。

小児 HPP 部分集団のほとんどの患者（n = 12）における最高用量が 1 mg/kg 日以下だったのに対し、1 mg/kg/日超 2 mg/kg/日以下は 3 例、2 mg/kg/日超は 5 例であった。最高用量が相対的に高いカテゴリーの患者が少ないため、比較は慎重にすべきである。

2.7.4.2.1.5.4 投与変更ごと

統合安全性解析集団、乳児型 HPP 部分集団および小児型 HPP 部分集団における TEAE 発現患者の割合を投与変更ごとにそれぞれ表 1.3.1.1.7.3、表 2.3.1.1.7.4 および表 3.3.1.1.7.4 に示した。統合安全性解析集団、乳児型 HPP 部分集団および小児型 HPP 部分集団における重度 TEAE 発現患者の割合を投与変更ごとにそれぞれ表 1.3.1.1.7.8、表 2.3.1.1.7.6 および表 3.3.1.1.7.6 に示した。統合安全性解析集団、乳児型 HPP 部分集団および小児型 HPP 部分集団における非致死性 SAE 発現患者の割合を投与変更ごとにそれぞれ表 1.3.1.1.7.5、表 2.3.1.1.7.5 および表 3.3.1.1.7.5 に示した。統合安全性解析集団、乳児型 HPP 部分集団および小児型 HPP 部分集団における TEAE 発現率を投与変更ごとにそれぞれ表 1.3.1.1.7.11、表 2.3.1.1.7.12 および表 3.3.1.1.7.13 に示した。統合安全性解析集団、乳児型 HPP 部分集団および小児型 HPP 部分集団における投与変更前後の TEAE 発現患者の割合をそれぞれ表 1.3.1.6.1.7、表 2.3.1.6.1.7 および表 3.3.1.6.1.7 に示した。統合安全性解析集団、乳児型 HPP 部分集団および小児型 HPP 部分集団における投与変更前後の TEAE 発現率をそれぞれ表 1.3.1.6.1.8、表 2.3.1.6.1.8 および表 3.3.1.6.1.8 に示した。

一般に投与頻度または総週間用量の変更は、脂肪肥大症を除く TEAE の発現に影響しないと考えられた。用量増量前に 1 例で 2 件の脂肪肥大症が報告され、用量増量後は 5 例で 10 件の脂肪肥大症が報告された（2.1.8.4.1.1 項の考察も参照のこと）。

1 回以上用量を増量した乳児 HPP 部分集団の患者で非致死性 SAE 発現患者の割合が高かった。これらのデータは他の投与解析に整合し、HPP 徴候／症状がより重症の非常に若齢の患者では

SAE が多く発現する傾向があり、同時に、このような集団では用量が増量されやすいため、用量の増量があった集団での非致死性 SAE 発現患者の割合が高くなる結果になったと考えられる。投与変更およびその前後を問わず、小児型 HPP の患者における事象に著明なパターンはなかった。

2.7.4.2.1.6 死 亡

2.7.4.2.1.6.1 治験中の患者死亡

統合解析用解析カットオフ日前までに ALXN1215 の治験に参加中の患者 5 例が死亡した (2.5.1.6 項、表 2.7.4.1.1.4-1)。1 例の死亡は ALXN1215 投与前であった (表 2.7.4.2.1.6.1-1 ; 追加的な詳細を一覧表 1.3.1.1.4 に示した)。2.7.4.7.1 項に示した解析カットオフ日以降の安全性情報も参照のこと。

死亡したのはすべて組入れ時に 1 歳未満だった乳児型 HPP 部分集団の患者で、全例に 1 つ以上の予後不良因子 (くる病胸変形、呼吸機能障害またはビタミン B₆ 反応性発作) があった^{4),7),11)}。3 例が投与開始から約 8 ヶ月以内に死亡し、うち 1 例の死亡は投与開始から約 3 週間以内であった。2 例が疾患関連管理のために ALXN1215 6 mg/kg/週超の投与を、1 例が組入れ時の全般的な疾患重症度を理由に投与開始時点で 14 mg/kg/週の投与を受け、高カルシウム血症を理由に 1 例で 9 mg/kg/週への用量増量が行われた (致死的事象発現時の各患者における用量を表 2.7.4.2.1.6.1-1 に示した)。一般に死亡前の事象は基礎にある乳児型 HPP の合併症に整合し、治験担当医師によって ALXN1215 とは関係なしと判定された。肺炎による 1 例の死亡が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係を否定できないと判定された。

表 2.7.4.2.1.6.1-1 死亡の要約

患者番号	HPP 発症時期 カテゴリー	治験登録時の 週齢／性	初回投与から事象発現まで (死亡まで) の日数	事象発現時の用量 (mg/kg) / 投与頻度	報告者の用語／基本語	ALXN1215 との 因果関係 ^a
002-██████	乳児型	2.9 週／男性	214 日 (221 日)	2 mg/kg/ 週 3 回	敗血症性ショック／敗血症性ショック	因果関係なし
010-██████	乳児型	0.1 週／男性	436 日 (436 日)	2 mg/kg/ 7×/週	死に至る心肺停止／心肺停止	因果関係なし
010-██████	乳児型	6.6 週／男性	7 日 (22 日)	2 mg/kg/ 週 3 回	異常な神経学的所見／神経学的検査異常	おそらく 因果関係なし
010-██████	乳児型	38.9 週／男性	94 日 (203 日)	3 mg/kg/ 週 3 回	肺炎／肺炎	因果関係を 否定できない
010-██████ ^b	乳児型	33.4 週／男性	未投与	NA	呼吸不全／呼吸不全	因果関係なし

HPP = 低ホスファターゼ症、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、TIW = 週 3 回。

^a 治験担当医師による判定。

^b 患者 010-██████ は治験登録から 2 日後、投与開始前に死亡した。この患者はスクリーニング不合格と判定された。

出典：一覽表 1.3.1.1.4、ENB-002-08/ENB-003-08 CSR、14.3.3 項、および ENB-010-10 CSR の 14.3.3 項（患者 002-██████、010-██████、010-██████ および 010-██████）；
ファーマコビジュランスデータベースおよび ENB-010-10 CSR、一覽表 16.2.4.1.2（患者 010-██████）。

患者 002- [REDACTED] は2週齢の男児で、未熟児、両側脛骨骨折、右大腿骨骨折、頭蓋骨縫合早期癒合症、頭蓋骨骨化不全、肺炎、気管切開孔を介した機械的換気を要する出生時からの呼吸窮迫、腎石灰沈着症、および高カルシウム尿症の重大な病歴を有していた。治験期間を通じ、肺炎を含む重篤な感染症を繰り返した。ALXN1215 投与開始から 214 日後、患者は呼吸窮迫で入院し、その後敗血症性ショックと診断され、ALXN1215 投与を中断した。患者は集中治療を受けたが臨床経過が思わしくなく、その後敗血症で死亡した。敗血症は治験担当医師によって ALXN1215 投与とは関係なしと判定された。ENB-002-08/ENB-003-08 CSR、14.3.3 項の患者 002- [REDACTED] にこの患者についての文章による完全な説明がある。

患者 010- [REDACTED] は1週齢未満の男児で、出生時からの重度 HPP、肺低形成、深刻な気道障害（虚脱）、深刻な進行性肺実質疾患、肺高血圧症の重要な病歴を有していた。治験期間を通じ、肺虚脱、急性呼吸不全および心肺停止などの重篤な呼吸器系事象および心事象を繰り返した。患者はその後進行性呼吸不全を発現し、徐脈を伴う最終的な重度酸素飽和度低下を起こして死亡した。死亡は心肺停止によるもので、心肺停止は治験担当医師によって ALXN1215 とは関係なしと判定された。ENB-010-10 CSR、14.3.3 項の患者 010- [REDACTED] にこの患者についての文章による完全な説明がある。

患者 010- [REDACTED] は6週齢の男児で、ビタミン B₆ 反応性発作、発作に関係する重度低酸素症状、ならびに挿管および換気を要する呼吸機能障害（ALXN1215 初回投与前の週の重度発作および低酸素発作を含む）の重要な病歴を有していた。ALXN1215 初回投与のために治験実施施設に到着したとき、この患者には反応がなかった。ALXN1215 の注射投与を2回受けたところで脳の MRI 検査により低酸素症による損傷および脳症が明らかになり、患者は治験参加を中止した。治験中止から5日後、患者は呼吸不全および脳死により死亡した。異常な神経学的所見は、治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係はおそらくなしと判定された。ENB-010-10 CSR、14.3.3 項の患者 010- [REDACTED] にこの患者についての文章による完全な説明がある。

患者 010- [REDACTED] は38週齢の男児で、ピリドキシン依存性発作、成長遅延、軽度突背変形、大泉門膨隆、眼球突出症、高尿酸血症、および高カルシウム血症（ステロイドによる治療）の重要な病歴を有していた。ALXN1215 投与開始から 94 日後、患者は肺炎で入院した。入院中の臨床経過は思わしくなく、肺炎によると思われる好酸球数増加および断続的な呼吸不全エピソード（呼吸停止など）を合併した。換気補助、ステロイド（用量調節を伴うメチルプレドニゾロンを含む）ならびに ALXN1215 投与の中断およびその後の用量減量といった是正処置／治療が行われた。患者の状態は安定し、ALXN1215 およびメチルプレドニゾロンの投与を継続したまま退院して自宅に戻った。退院の2日後、酸素供給ラインの問題により自宅で酸素飽和度低下を起こし、同日呼吸不全で死亡した。治験担当医師の第一印象では肺炎は ALXN1215 と無関係であったが、のちに因果関係を否定できないに変更し、患者の呼吸がステロイド依存状態であったと述べた。ENB-010-10 CSR、14.3.3 項の患者 010- [REDACTED] にこの患者についての文章による完全な説明がある。

患者 010- [REDACTED] は33週齢の男児で、ALXN1215 投与開始前に死亡した（スクリーニング不適格と判定された）。この患者には肺炎、低出生体重、および低出生身長 of の重要な病歴があった。死亡前に発熱していた。無反応になって救急部に運ばれ、その後発作および酸素飽和度低下を起こし、進行性呼吸不全により死亡した。ENB-010-10 CSR、14.3.3 項の患者 010- [REDACTED] にこの患者についての文章による完全な説明がある。

2.7.4.2.1.6.2 ENB-001-08 試験

ENB-001-08 試験では死亡の報告がなかった (ENB-001-08 CSR、7.3.1 項参照)。

2.7.4.2.1.6.3 その他の死亡報告

20 年 月 日現在、救済目的使用(compassionate use)に基づいて以下の国々で患者 11 例が ALXN1215 の投与を受けた：日本 (4 例)；英国 (アルゼンチンで投与を開始し、のちに英国に移った 1 例を含む 3 例)；オーストラリア (1 例)；ドイツ (1 例)；オランダ (1 例)；南アフリカ (1 例)。これらのプログラムでは、投与患者に発現したすべての SAE を (ALXN1215 との因果関係にかかわらず) 治験依頼者に報告するよう主治医に要請している。

投与を受けた患者 11 例中 3 例 (日本、オランダおよび南アフリカの各 1 例) が死亡した。報告された 3 死亡例についての文章による説明を以下に簡約する。5.3.5.4 項に文章による完全な説明を示した。

日本の 14 ヶ月齢の女性患者には、高アンモニア血症、肺低形成、肺高血圧症、慢性肺疾患、多発性ブラ、および気管切開の重要な病歴を有していた。2 mg/kg 週 3 回の ALXN1215 投与が開始された。ALXN1215 投与開始後、患者の骨格の状態は改善したと報告されたが、既存の肺の状態が悪化して長期の人工呼吸が必要になり、のちに気圧性外傷を起こした。患者は緊張性気胸から心タンポナーデを発現し、蘇生の試みは成功しなかった。死因は巨大ブラおよび慢性肺疾患と報告され、主治医はこれらを ALXN1215 投与とは無関係とみなした。

オランダの 7 ヶ月齢の男性患者には、出生時から人工呼吸器に依存する呼吸困難の重要な病歴があった。約 1 ヶ月齢から ALXN1215 2 mg/kg 週 3 回投与が開始され、その後 3 mg/kg 週 3 回に増量された。患者の臨床状態が改善しないため、約 6 ヶ月齢で ALXN1215 用量が 4 mg/kg 週 7 回に増量された。約 1 ヶ月後の 7 ヶ月齢で酸素飽和度低下を伴う重度呼吸不全が発現し、患者は死亡した。呼吸不全による患者の死亡は、主治医によって ALXN1215 投与との因果関係はおそらくなしと判定された。

南アフリカの 4 ヶ月齢の男性患者には、換気補助および気管切開を要する重度乳児型 HPP の重要な病歴があった。2 mg/kg 週 3 回の ALXN1215 投与が開始された。約 7 週間の ALXN1215 投与後、嘔吐エピソードによる二次性の重度低酸素性脳損傷を起こし、人工呼吸中止の決定が下された。主治医によると、嘔吐エピソードが重度急性気道合併症を引き起こしたとみられ、残念ながらこれを適時に回復させることができなかった。この患者では死亡前に特に肋骨における石灰化改善、呼吸機能改善およびカルシウムレベルの正常化がみられた。主治医は、急性気道閉塞として報告したこの致死的事象が ALXN1215 投与とは無関係とみなした。

2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.7.1 統合安全性解析集団

統合安全性解析集団の患者 2 例以上で報告された非致死性 SAE を表 2.7.4.2.1.7.1-1 に要約し、追加的な詳細を表 1.3.1.1.5 に示した。非致死性 SAE の発現率 (ALXN1215 曝露 100 人年あたり) を表 1.3.1.1.7 に示した。非致死性 SAE を患者ごとに一覧表 1.3.1.1.3 に示した。

統合安全性解析集団の患者 32 例 (45.1%) に発現した非致死性 SAE は 183 件で、総合的な発現率は 108.1 件/ALXN1215 曝露 100 人年であった。患者の 10%以上で報告された非致死性 SAE の SOC は以下のとおりであった。

- 呼吸器、胸郭および縦隔障害（22.5%）
- 感染症および寄生虫症（21.1%）
- 神経系障害（12.7%）
- 臨床検査；先天性、家族性および遺伝性障害（各 11.3%）

統合安全性解析集団の患者 5%超で報告された非致死の SAE（基本語）は以下のとおりであった。

- 頭蓋骨縫合早期癒合症（11.3%）
- 肺炎（7.0%）
- 呼吸障害（5.6%）

発現率が 3 件／ALXN1215 曝露 100 人以上の基本語は以下のとおりであった。

- 頭蓋骨縫合早期癒合症（5.3 件／100 人年）
- 肺炎（4.7 件／100 人年）
- 呼吸困難（4.1 件／100 人年）
- 呼吸障害および栄養補給管合併症（各 3.5 件／100 人年）

一般に統合安全性解析集団に認められた非致死の SAE のタイプは、より重症の HPP 徴候／症状に整合した。

表 2.7.4.2.1.7.1-1 統合安全性解析集団の患者 2 例以上で報告された統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとの試験治療下で発現した重篤な非致死の有害事象

MedDRA SOC 基本語	若年発症型 (N = 68)、n(%)		成人型 (N = 2)	発症時期不明 (N = 1)	患者全体 (N = 71)
	周産期/乳児型 (N = 48)	小児型 (N = 20)	n (%)	n (%)	n (%)
すべての重篤な非致死の有害事象	27 (56.3)	5 (25.0)	0	0	32 (45.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (33.3)	0	0	0	16 (22.5)
呼吸障害	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
低酸素症	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
閉塞性気道障害	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
気胸	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
呼吸窮迫	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
呼吸不全	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
拘束性肺疾患	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
感染症および寄生虫症	15 (31.3)	0	0	0	15 (21.1)
肺炎	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
上気道感染	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
細気管支炎	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
敗血症	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
ウイルス感染	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)

MedDRA SOC	若年発症型 (N = 68)、n(%)		成人型 (N = 2)	発症時期不明 (N = 1)	患者全体 (N = 71)
	周産期/乳児型 (N = 48)	小児型 (N = 20)			
基本語	(N = 48)	(N = 20)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害	7 (14.6)	2 (10.0)	0	0	9 (12.7)
痙攣	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
頭蓋内圧上昇	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
先天性、家族性および遺伝性障害	8 (16.7)	0	0	0	8 (11.3)
頭蓋骨縫合早期癒合症	8 (16.7)	0	0	0	8 (11.3)
臨床検査	8 (16.7)	0	0	0	8 (11.3)
CSF 圧	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
酸素飽和度低下	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
全身障害および投与局所様態	6 (12.5)	1 (5.0)	0	0	7 (9.9)
発熱	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
悪寒	1 (2.1)	1 (5.0)	0	0	2 (2.8)
医療機器位置異常	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
易刺激性	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
傷害、中毒および処置合併症	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
栄養補給管合併症	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
代謝および栄養障害	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
食物不耐性	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
乳児および小児期早期の哺育障害	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.2)	2 (10.0)	0	0	4 (5.6)
四肢痛	0	2 (10.0)	0	0	2 (2.8)
外科および内科処置	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
気管切開チューブ除去	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
血管障害	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
深部静脈血栓症	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類。

試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 初回投与日以降に始まった事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験における事象はすべて試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 初回投与日以降に発現した事象だけを含めた。

1 つの基本語が統合安全性解析集団の患者 2 例以上で報告された SOC だけを含めた。

特定の SOC または基本語について 2 件以上の事象を発現した患者の発現回数は、当該 SOC または基本語で 1 回だけカウントした。

各患者集団の総例数に基づいて患者のパーセンテージを算出した。

出典：表 1.3.1.1.1.5

ALXN1215 との因果関係（治験担当医師による判定）ごとの非致死性 SAE を表 1.3.1.2.1.2 に示した。患者ごとの非致死性 SAE を一覧表 1.3.1.1.3 に示した。4 例に発現した非致死性 SAE が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係ありと判定された。

患者 002- [REDACTED]（乳児型）に発現した慢性肝炎の 1 件の重度非致死性 SAE が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係を否定できないと判定された。この SAE は、ALXN1215 投与開始から 675 日後に発現し、統合解析用解析カットオフ日時点で継続中であった。患者はその時も

投与を続けていた。慢性肝炎に関連する可能性のある事象の考察およびこの患者における慢性肝炎事象についての追加的な詳細を 2.7.4.2.1.8.4.1.5 項に示した。この患者についての文章による説明は以下のリンクで提示している：患者 002-XXXXXXXXXX (更新)。

患者 002-XXXXXXXXXX (乳児型) に発現した頭蓋骨縫合早期癒合症および伝音難聴の重度非致死の SAE が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係を否定できないと判定された。頭蓋骨縫合早期癒合症は ALXN1215 投与開始から 128 日後に発現し、94 日後に解消した。伝音難聴は ALXN1215 投与開始から 198 日後に発現した。これらの事象は敗血症性ショックによる患者の死亡時点で継続中であった (2.7.4.2.1.6.1 項も参照のこと)。頭蓋骨縫合早期癒合症および伝音難聴に関連する可能性のある事象を 2.7.4.2.1.8.4.1.7 項および 2.7.4.2.1.8.4.1.6 項でそれぞれ考察する。ENB-002-08/ENB-003-08 CSR、14.3.3 項の患者 002-XXXXXXXXXX にこの患者についての文章による説明を示した。

患者 010-XXXXXXXXXX (乳児型) に発現した悪寒および発熱の中等度非致死の SAE が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係を否定できないと判定された。これらの事象はどちらも ALXN1215 投与開始から 122 日後に発現し、10 日後に解消した。[ENB-010-10 CSR](#)、[14.3.3 項の患者 010-XXXXXXXXXX](#) にこの患者についての文章による説明を示した。

患者 009-XXXXXXXXXX (小児型) に発現した口の感覚鈍麻、四肢痛、悪寒 (3 件) および頭痛の中等度非致死の SAE のすべてが治験担当医師によっておそらく ALXN1215 との因果関係ありと判定された。口の感覚鈍麻、四肢痛、および 1 件の悪寒は ALXN1215 投与開始から 806 日後に発現し、翌日に解消した。頭痛および 2 件の悪寒は ALXN1215 投与開始から 830 日後に発現し、同日に解消した。この患者についての文章による説明は以下のリンクで提示している：[患者 009-XXXXXXXXXX \(新\)](#)

2.7.4.2.1.7.2 発症年齢ごと

統合安全性解析集団の患者 32 例 (45.1%) で報告された非致死の SAE 183 件中 172 件は乳児型 HPP 部分集団の患者 27 例 (56.3%) に発現し、発現率は 165.4 件/ALXN1215 曝露 100 人年であった ([表 1.3.1.1.1.5](#) および [表 1.3.1.1.1.7](#))。これらの患者における HPP の徴候/症状から見て、この知見は予想の範囲内であった。乳児型 HPP 部分集団の患者 5 例以上で報告された非致死の SAE の SOC は以下のとおりであった。

- 呼吸器、胸郭および縦隔障害 (33.3%)
- 感染症および寄生虫症 (31.3%)
- 先天性、家族性および遺伝性障害；臨床検査 (各 16.7%)
- 神経系障害 (14.6%)
- 全身障害および投与局所様態；傷害、中毒および処置合併症；代謝および栄養障害 (各 12.5%)

乳児型 HPP 部分集団の患者 3 例以上で報告された非致死の SAE (基本語) は以下のとおりであった。

- 頭蓋骨縫合早期癒合症 (16.7%)
- 肺炎 (10.4%)
- 呼吸障害 (8.3%)
- 上気道感染、発熱、および食物不耐性 (各 6.3%)

発現率が 3.0 件／ALXN1215 曝露 100 人以上の基本語は以下のとおりであった。

- 頭蓋骨縫合早期癒合症（8.7 件／100 人年）
- 肺炎（7.7 件／100 人年）
- 呼吸困難（6.7 件／100 人年）
- 呼吸障害および栄養補給管合併症（各 5.8 件／100 人年）
- 呼吸窮迫、呼吸不全、発熱および食物不耐性（各 3.8 件／100 人年）

治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係ありと判定された非致命的 SAE が発現した患者 4 例中 3 例が乳児型 HPP の患者で、事象は慢性肝炎、頭蓋骨縫合早期癒合症、伝音難聴、悪寒および発熱であった（2.7.4.2.1.7.1 項の考察も参照のこと）。慢性肝炎、頭蓋骨縫合早期癒合症、および伝音難聴は AESI とみなされ、それぞれ 2.7.4.2.1.8.4.1.5 項、2.7.4.2.1.8.4.1.7 項および 2.7.4.2.1.8.4.1.6 項、でさらに詳しく考察する。

小児型 HPP 部分集団の患者 5 例で計 11 件の非致命的 SAE が発現した（表 2.7.4.2.1.7.1-1）。これらの非致命的 SAE（基本語）は以下のとおりであった（表 1.3.1.1.1.5）。

- 悪寒 3 件
- 四肢痛 2 件
- 痙攣、頭痛、筋力低下、口の感覚鈍麻、鼓膜穿孔、および副腎腺腫各 1 件

2 例以上で非致命的 SAE として報告された基本語は四肢痛だけで、2 例に報告された。小児型 HPP 部分集団の患者 1 例に発現した非致命的 SAE が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係ありと判定された。この薬物関連の非致命的 SAE は悪寒（3 件）ならびに口の感覚鈍麻、四肢痛および頭痛（各 1 件）であった（2.7.4.2.1.7.1 項の考察も参照のこと）。

非致命的 SAE が発現した成人型 HPP 患者はいなかった。

SAE が発現した患者についての文章による説明一覧は 2.7.4.2.2 項参照。

2.7.4.2.1.7.3 ENB-001-08 試験

ENB-001-08 試験では SAE の報告がなかった（ENB-001-08 CSR、7.3.1 項；表 1.3.1.1.1.102 参照）。

2.7.4.2.1.7.4 その他の報告

20 年 月 日現在、救済目的使用(compassionate use)に基づいて患者 11 例が ALXN1215 の投与を受けた（2.7.4.2.1.6.3 項も参照のこと）。これら 11 例中 2 例における非致命的 SAE が治験依頼者に報告された。

アルゼンチンの 6 ヶ月齢の男性患者には気管支肺異形成症の重要な病歴があった。投与開始から約 4 ヶ月後、患者は呼吸努力増加、頻呼吸および喘鳴を発現し、RS ウイルス細気管支炎の SAE で入院した。ALXN1215 投与には何の措置も講じられず、患者は SAE 発現から 11 日後に退院した。医師はこの事象を ALXN1215 とは関係なしと判定した。この患者についての文章による説明は以下のリンクで提示している：5.3.5.4 項、6 ヶ月齢、男性、アルゼンチン。

英国の 3 ヶ月齢の女性患者には未熟児の病歴があった。投与開始から約 2 ヶ月後、基礎にある肺低形成、肺高血圧症、および慢性肺疾患による可能性のある気管切開孔閉塞から来る二次性の重度心肺停止の SAE を発現した。基礎にあるこれらの状態は患者の病歴に記されていた。患者は

蘇生処置を受けて回復したが、後遺症が残った。医師はこの事象をおそらく ALXN1215 との関係なしと判定したが、この事象を理由に ALXN1215 投与が控えられた。今までのところ主治医からの追加情報を受領しておらず、患者が投与を再開したかは不明である。この患者についての文章による説明は以下のリンクで提示している：5.3.5.4 項、3 ヶ月齢、女性、UK。

SAE が発現した患者についての文章による説明一覧は 2.7.4.2.2 項参照。

2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象－統合安全性解析集団

2.7.4.2.1.8.1 治験薬中止または治験中止に至った有害事象

治験薬中止に至った TEAE が 3 例に発現した。3 例はすべて乳児型 HPP 部分集団に属していた（表 1.3.1.5.1.3；一覧表 1.3.1.1.6）。治験薬中止とされ、表 1.3.1.5.1.3 に含まれる患者がもう 1 例いた（肺炎を発現した患者 002-██████）が、この患者はのちに投与を再開した。この初期の治験の症例報告書は、デザイン上、治験担当医師が注記欄にしか投与中断を記録できなかった。この患者では治験薬投与が中断されたが、永続的に中止されたわけではないため、2.7.4.2.1.8.2 項で彼のことをもっと詳しく考察する。

ENB-002-08 試験で ALXN1215 静脈投与に伴い立毛、易刺激性、発熱、および悪寒が発現したのちに投与を中止した患者 002-██████ についての文章による説明を、ENB-002-08/ENB-003-08 CSR、14.3.3 項の患者 002-██████ に示した。

ENB-010-10 CSR、14.3.3 項に患者 010-██████ についての文章による説明を示した（2.1.6.1 項も参照のこと）。この患者は、心肺停止を起こして同日死亡した。この致死的事象（心肺停止）が投与中止理由としても挙げられた。

敗血症性ショックのために投与を中止し、その後死亡した患者 002-██████ についての文章による説明を、ENB-002-08/ENB-003-08 CSR、14.3.3 項の患者 002-██████ に示した（2.1.6.1 項も参照のこと）。

治験薬との因果関係にかかわらず、治験薬中止に至った事象の発現率を 5.3.5.3 項 Primary Tables for Safety Summary 1, 表 1.3.1.5.1.5 に示した。

表 2.7.4.2.1.8.1-1 試験治療下で発現した有害事象を理由に試験薬を中止し試験を中止した統合安全性解析集団の患者の要約

患者番号	HPP 発症時期カテゴリー	月齢／性	発現日	基本語	報告者の用語	ALXN1215 との因果関係 ^a
002-██████	乳児型	18.0 ヲ月/F	1	立毛 ^b	注入反応：鳥肌	明確な因果関係あり
			1	易刺激性 ^b	注入反応：易刺激性	明確な因果関係あり
			1	発熱 ^b	注入反応：微熱	明確な因果関係あり
			1	悪寒 ^b	注入反応：悪寒	明確な因果関係あり
002-██████	乳児型	0.0 ヲ月/M	214	敗血症性ショック	敗血症性ショック ^c	因果関係なし
010-██████	乳児型	0.0 ヲ月/M	436	心肺停止	死に至る心肺停止	因果関係なし

F = 女性、HPP = 低ホスファターゼ症、M = 男性。

^a 試験担当医師による判定。^b ALXN1215 の静脈内注入に伴って発現。^c これは致死的事象であった。

出典：表 1.3.1.5.1.3 および一覧表 1.3.1.1.6

2.7.4.2.1.8.2 治験薬の投与中断に至った有害事象

乳児型 HPP 患者 4 例に ALXN1215 投与の中断に至る TEAE が発現した（表 1.3.1.6.1.5；一覧表 1.3.1.1.2；ENB-002-08 試験の患者 002-██████ に関する 2.7.4.2.1.8.1 項の記述も参照のこと）。ALXN1215 投与を中断した患者についての追加情報を個々の CSR の 14.4 項の個々の患者の要約に示した（ENB-001-08 試験を除く）。

患者 010-██████ は乳児型 HPP の 3.4 ヶ月齢の男性患者で、ビタミン B₆ 反応性発作歴を有しており、2 件の神経学的症状を発現した。1 件目（報告者の用語：複数回の激越エピソードを伴う神経学的状態変化）は ALXN1215 初回投与の 296 日後、2 件目（報告者の用語：複数回の重度激越エピソードを伴う神経学的状態変化）は ALXN1215 初回投与の 307 日後に発現した。さらにこの患者には、2 回目の神経学的症状発現と同日に発熱が発現した。これらの事象はすべて中等度で、治験担当医師によっておそらく ALXN1215 との因果関係はなしと判定された。神経学的症状の 2 回目の TEAE が解消したのちに投与が再開された。

患者 010-██████ は乳児型 HPP の 14.7 ヶ月齢の女性患者で、第 64 日に血尿、第 65 日に肝酵素上昇および肺炎、第 74 日に呼吸障害、第 77 日に食物不耐性を発現した。血尿を除くこれらの事象はすべて中等度で、治験担当医師によって ALXN1215 とは無関係とみなされ、第 92 日またはそれより前に解消した。血尿は軽度で、治験担当医師によって ALXN1215 とは無関係とみなされ、統合解析用カットオフ日時点で継続中であった。

患者 009-██████ は乳児型 HPP の 14 歳女性患者で、第 16 日に臨床検査干渉（報告者の用語：臨床検査エラー 血清中ベータ hCG 値の境界値への復帰）を発現した。第 20 日に再検査が行われ、陰性に戻った。この事象は治験担当医師によって ALXN1215 とは無関係と判定された。

患者 002-██████ は乳児型 HPP の男性新生児患者で、ALXN1215 初回投与の 95 日後に重度肺炎を発現した。この事象は治験担当医師によって治験薬とは無関係とみなされ、3 日後に投与が再開された。

治験薬投与の中断に至った事象の発現率を表 1.3.1.6.1.2 に示した。治験薬投与の中断または変更に至った事象の発現率を表 1.3.1.6.1.3 に示した。

2.7.4.2.1.8.3 治験薬の投与変更に至った有害事象

ALXN1215 投与の変更に至った TEAE を表 2.7.4.2.1.8.3-1 および表 1.3.1.6.1.4 に示した。すべての TEAE の患者ごとの一覧表を一覧表 1.3.1.1.2 に示した。6 例において ALXN1215 投与の変更に至った TEAE の発現が報告された。

患者 002-██████ は乳児型 HPP 部分集団に属する 30 ヶ月齢の男性患者で、第 1 日の ALXN1215 静脈投与中に発熱、口内炎、頻脈、頻呼吸、および嘔吐の IAR を発現した。そのため静脈投与が途中で打ち切られた。これらの事象はすべて中等度で、（定義上）治験担当医師によって治験薬との明確な因果関係ありと判定された。

患者 002-██████ は乳児型 HPP 集団に属する男性新生児患者で、第 1 日（ALXN1215 静脈投与日）に中等度嘔吐を発現した。この事象は治験担当医師によって治験薬との明確な因果関係ありと判定された。この IAR を受けて静脈投与の注入速度を遅らせた。この患者は、第 702 日の運動性低下、第 830 日の肋骨骨折および脛骨骨折、第 842 日の血中アルカリホスファターゼ減少という ALXN1215 用量増量に至る 4 件の TEAE も発現した。ALXN1215 用量が 6 mg/kg/週から 12 mg/kg/週に増量された。これらの TEAE は中等度で、治験担当医師によって治験薬とは無関係と判定された。

患者 010-XXXXXXXXXX は乳児型 HPP 部分集団に属する 8.9 ヶ月齢の男性患者で、第 94 日に重度肺炎を発現した。この事象は治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係を否定できないとみなされ、SAE として報告された (2.7.4.2.1.7 項も参照のこと)。この患者への ALXN1215 9 mg/kg/週投与が約 1 ヶ月中断され、その後用量 1 mg/kg/週で再開された。ENB-010-10 CSR、14.3.3 項の患者 010-XXXXXXXXXX にこの患者についての文章による説明を示した。

患者 006-XXXXXXXXXX は小児型 HPP 部分集団に属する 10 歳の男性患者で、第 34 日にビタミン B₆ 減少を発現した。この事象は治験担当医師によって治験薬との明確な因果関係ありと判定された。ALXN1215 用量が 9 mg/kg/週から 6 mg/kg/週に減量された。

患者 006-XXXXXXXXXX は小児型 HPP 部分集団に属する 12 歳の男性患者で、第 13 日に注射部位紅斑および第 104 日に注射部位斑の ISR を発現し、ALXN1215 用量が 9 mg/kg/週から 4.5 mg/kg/週に減量された。しかしその後 6 mg/kg/週に増量された。これらの ISR は軽度で、(定義上) 治験担当医師によって治験薬との明確な因果関係ありと判定された。この患者は ENB-006-09 試験完了時に ENB-008-10 試験に組み入れられ、初回用量 ALXN1215 3 mg/kg/週の投与が開始された。この治験でも第 194 日に疲労、第 213 日に筋力低下、第 227 日に歩行障害が発現し、ALXN1215 用量が (3 事象すべてを理由に 3 mg/kg/週から 6 mg/kg/週に) 増量された。ALXN1215 用量の増量に至ったこれらの事象はすべて中等度で、治験担当医師によって治験薬とは無関係と判定された。

患者 009-XXXXXXXXXX は小児型 HPP 部分集団に属する 16 歳の女性患者で、第 235 日に注射部位変色、第 288 日に注射部位萎縮、第 336 日に注射部位そう痒感、第 343 日に注射部位反応を発現し、ALXN 1215 用量が 3.5 mg/kg/週から 1.5 mg/kg/週に減量された。これらの ISR は軽度または中等度で、(定義上) 治験担当医師によって治験薬との明確な因果関係ありと判定された。この被験者はのちに同意を撤回し、治験を中止した。

表 2.7.4.2.1.8.3-1 統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとの ALXN1215 投与変更に至った試験治療下で発現した有害事象

MedDRA SOC 基本語	若年発症型 (N = 68)、n(%)		成人型 (N = 2) n(%)	発症時期不明 (N = 1) n(%)	患者全体 (N = 71) n(%)
	周産期乳児型 (N = 48)	小児型 (N = 20)			
投与変更に至ったすべての有害事象	3 (6.3)	3 (15.0)	0	0	6 (8.5)
全身障害および投与局所様態	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)
疲労	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
歩行障害	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
注射部位萎縮	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
注射部位変色	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
注射部位紅斑	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
注射部位斑	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
注射部位そう痒感	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
注射部位反応	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
発熱	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
胃腸障害	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
嘔吐	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)

MedDRA SOC 基本語	若年発症型 (N = 68)、n(%)		成人型 (N = 2)	発症時期不明 (N = 1)	患者全体 (N = 71)
	周産期乳児型 (N = 48)	小児型 (N = 20)	n(%)	n(%)	n(%)
口内炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
臨床検査	1 (2.1)	1 (5.0)	0	0	2 (2.8)
血中アルカリホスファターゼ異常	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
ビタミン B ₆ 減少	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	1 (5.0)	0	0	2 (2.8)
運動性低下	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
筋力低下	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
心臓障害	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
頻脈	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
肺炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
肋骨骨折	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
脛骨骨折	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
頻呼吸	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類。

試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 初回投与日以降に始まった事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験における事象はすべて試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 初回投与日以降に発現した事象だけを含めた。

特定の SOC または基本語について 2 件以上の事象を発現した患者の発現回数は、当該 SOC または基本語で 1 回だけカウントした。

各患者集団の総例数に基づいて患者のパーセンテージを算出した。

出典：表 1.3.1.6.1.4

ほかに表 1.3.1.6.1.4 にデータがない 1 例で TEAE を理由に ALXN1215 の用量調節が行われた。患者 002-XXXXXXXXXX は小児型 HPP の 7 ヶ月齢女性患者で、第 17 日に重度呼吸窮迫を発現した（一覧表 1.3.1.1.2）。ALXN 1215 用量が 3 mg/kg/週から 6 mg/kg/週に増量された（一覧表 1.3.1.1.2）。この TEAE は当初投与の変更には至らないと記録された。しかし統合解析用解析カットオフ日後、患者の記録が投与変更を正しく反映するように更新された。

治験薬投与の変更に至った事象の発現率を表 1.3.1.6.1.1 に示した。治験薬投与の中断または変更に至った事象の発現率を表 1.3.1.6.1.3 に示した。

2.7.4.2.1.8.4 他の潜在的に重要な有害事象－統合安全性解析集団

2.7.4.2.1.8.4.1 特に注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.8.4.1.1 注射部位反応

ISR の発現の解析に使用した基本語の一覧を一覧表 1.3.1.9.1 に示した。ISR の解析に含まれる TEAE の要約を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.8.1.1 に示した。ISR の解析に含まれる TEAE の発現率を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.8.1.2 に示した。ISR の解析に含まれる統合安全性解析集団における事象のフォレスト・プロットを図 1.3.1.8.1

に示した。ISR の解析に含まれる乳児型および小児型 HPP 部分集団の患者における事象のフォレスト・プロットをそれぞれ図 2.3.1.8.1 および図 3.3.1.8.1 に示した。

統合安全性解析集団の患者 52 例（73.2%）に 815 件の ISR が発現し、総合的な発現率は 481.3 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。患者 5%以上で報告された ISR の基本語は以下のとおりであった。

- 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%）
- 注射部位斑および注射部位腫脹（各 15.5%）
- 注射部位内出血、注射部位肥厚、注射部位硬結、および注射部位反応（各 12.7%）
- 注射部位萎縮（11.3%）
- 脂肪肥大症（7.0%）
- 注射部位結節（5.6%）

発現率が 20 件／ALXN1215 曝露 100 人年以上の基本語は以下のとおりであった。

- 注射部位紅斑（159.4 件／100 人年）
- 注射部位変色（48.4 件／100 人年）
- 注射部位斑（44.3 件／100 人年）
- 注射部位疼痛（30.1 件／100 人年）
- 注射部位そう痒感（27.2 件／100 人年）
- 注射部位反応（23.6 件／100 人年）
- 注射部位硬結（23.0 件／100 人年）
- 注射部位腫脹（20.1 件／100 人年）

ISR の大多数は軽度かつ自然治癒し、SAE として報告されたものはなかった（一覧表 1.3.1.1.2 および一覧表 1.3.1.1.3）。2 例に ALXN1215 用量の減量に至る ISR が発現した（患者 006-XXXXXXXXXX および患者 009-XXXXXXXXXX；2.7.4.2.1.8.3 項も参照のこと）。

乳児型 HPP 部分集団の患者 29 例（60.4%）で 413 件の ISR が発現し、発現率は 397.1 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。アジア人患者における ISR 件数が他の人種集団に比べて過度に多かった（2.7.4.5.1.3 項も参照のこと）。これは主に、日本の治験実施施設で投与を受けた患者 2 例（患者 010-XXXXXXXXXX および患者 010-XXXXXXXXXX）で報告された ISR が多かったことによるものであった。これらの患者に発現した ISR はそれぞれ 35 件および 26 件で、この部分集団で報告された ISR 全体の約 15%を占めた（一覧表 1.3.1.1.2）。日本の患者は、治験実施施設で責任医師による治験薬投与を受けるよう実施計画書で定められていた。そのため ISR を診察する頻度が他の国の施設より多かったことが考えられ、このことが ISR の報告を多くした一因かもしれない。

小児型 HPP 部分集団の患者 20 例すべてが ISR を報告した。この部分集団における ISR の発現率は 660.5 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。小児型 HPP 部分集団の患者におけるこの高い ISR 発現率は、おそらく年長患者における投与頻度が多かったためであろう。年長患者が ALXN1215 の週 6 回投与を受けたのに対し、乳児（主に乳児型 HPP 部分集団）への投与は週 3 回スケジュールで行われた。投与頻度の増加は ISR 発現機会を増やす可能性がある。

成人型 HPP 患者 2 例で計 15 件の ISR が発現し、発現率は 297.3 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。

最初の ISR が発現するまでの時間についての Kaplan-Meier 解析は、小児型 HPP 部分集団の患者の多くで ALXN1215 投与開始から 1 ヶ月以内に最初の ISR が発現するのに対し、乳児型 HPP 部分集団の患者の多くでは ALXN1215 投与開始から約 2 年後まで最初の ISR が発現しないことを示した（図 2.7.4.7.3-1）。（AESI に関する Kaplan-Meier 解析の説明を 2.7.4.1.1.4 項に示した。）

ALXN1215 注射部位における脂肪肥大症の発現の解析に使用した基本語（広義の脂肪肥大症と判定された事象）の一覧を一覧表 1.3.1.14.3 に示した。広義の脂肪肥大症に含まれる TEAE の要約を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.14.1.2 に示した。広義の脂肪肥大症に含まれる TEAE の発現率を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.14.1.7 に示した。広義の脂肪肥大症に含まれる事象の部位を表 1.3.1.14.1.12 に示した。広義の脂肪肥大症に含まれる統合安全性解析集団における事象のフォレスト・プロットを図 1.3.1.14.10 に示した。脂肪肥大症の解析に含まれる乳児型および小児型 HPP 部分集団の患者における事象のフォレスト・プロットをそれぞれ図 2.3.1.14.10 および図 3.3.1.14.10 に示した。

統合安全性解析集団の患者 26 例（36.6%）に広義の脂肪肥大症に含まれる TEAE が計 72 件発現し、発現率は 42.5 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった（表 2.7.4.2.1.8.4.1.1-1、表 1.3.1.14.1.2 および表 1.3.1.14.1.7）。脂肪肥大症の基本語に特異的にコードされた事象は統合安全性解析集団の患者 5 例（7.0%）に発現した 12 件で、発現率は 7.1 件／100 人年であった。脂肪肥大症の基本語に特異的にコードされた事象の部位は腕および腹部であった。脂肪肥大症の基本語にコードされた事象は軽度または中等度で、重度と報告されたものはなかった（一覧表 1.3.1.1.2）。ほかに皮膚変色（注射部位の皮膚の紫色への変色とされた）の ISR が複数回発現した患者 1 例（患者 09-XXXXXXXXXX；小児型 HPP）がのちに同意を撤回して投与を中止した。生検が行われ、注射部位における複数の大きな脂肪細胞が明らかになった。そのため、この患者にもおそらく注射部位における脂肪肥大症が発現したと考えられた。

乳児型 HPP 部分集団の患者 13 例（27.1%）に広義の脂肪肥大症に含まれる事象が 35 件発現し、発現率は 33.7 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。脂肪肥大症の基本語に特異的にコードされた事象 12 件のうち 10 件が乳児型 HPP 部分集団の患者 4 例（8.3%）に発現し、発現率は 9.6 件／100 人年であった。脂肪肥大症の基本語に特異的にコードされた事象は主に乳児型 HPP の患者に発現したが、初回投与年齢ごとの解析はこれらの事象が 5～17 歳の患者に多く報告されることを示した（2.7.4.5.1.1 項も参照のこと）。この年齢集団の患者は一般に週 6 回の ALXN1215 投与を受けたため、これは投与頻度と脂肪肥大症発現との間に関連性があることを示唆する。

小児型 HPP 部分集団の患者 12 例（60.0%）に広義の脂肪肥大症に含まれる事象が 33 件発現し、発現率は 57.4 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。脂肪肥大症の基本語に特異的にコードされた事象はそのうちの 2 件（どちらも同じ患者に発現した）で、発現率は 3.5 件／100 人年であった。

成人型 HPP 患者では広義の脂肪肥大症に含まれる事象の報告がなかった。

表 2.7.4.2.1.8.4.1.1-1 統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとの広義の脂肪肥大症に含まれる試験治療下で発現した有害事象

MedDRA SOC 基本語	若年発症型 (N = 68)、n(%)		成人型 (N = 2)	発症時期不明 (N = 1)	患者全体 (N = 71)
	周産期乳児型 (N = 48)	小児型 (N = 20)	n(%)	n(%)	n(%)
広義の脂肪肥大症に含まれるすべての事象	13 (27.1)	12 (60.0)	0	1 (100.0)	26 (36.6)
全身障害および投与局所様態	9 (18.8)	11 (55.0)	0	0	20 (28.2)
注射部位肥厚	4 (8.3)	5 (25.0)	0	0	9 (12.7)
注射部位変色	2 (4.2)	2 (10.0)	0	0	4 (5.6)
注射部位硬結	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
注射部位結節	1 (2.1)	1 (5.0)	0	0	2 (2.8)
注射部位反応	0	2 (10.0)	0	0	2 (2.8)
注射部位萎縮	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
注射部位腫瘍	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
注射部位発疹	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	4 (8.3)	1 (5.0)	0	1 (100.0)	6 (8.5)
脂肪肥大症	4 (8.3)	1 (5.0)	0	0	5 (7.0)
皮膚弛緩症	0	0	0	1 (100.0)	1 (1.4)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類。

試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 初回投与日以降に始まった事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験における事象はすべて試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 初回投与日以降に発現した事象だけを含めた。

特定の SOC または基本語について 2 件以上の事象を発現した患者の発現回数は、当該 SOC または基本語で 1 回だけカウントした。

各患者集団の総例数に基づいて患者のパーセンテージを算出した。

出典：表 1.3.1.14.1.2

広義の脂肪肥大症に含まれる最初の事象が発現するまでの時間についての Kaplan-Meier 解析は、これらの事象の発現が投与期間全体に分散しており、乳児型 HPP 部分集団と小児型 HPP 部分集団とで発現時期に差がないことを示した (図 2.7.4.7.3-2)。(AESI に関する Kaplan-Meier 解析の説明を 2.7.4.1.1.4 項に示した。)

2.7.4.2.1.8.4.1.2 注射／注入関連反応

IAR の発現の解析に使用した基本語の一覧を一覧表 1.3.1.9.1 に示した。IAR の解析に含まれる TEAE の要約を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.9.1.1 に示した。IAR の解析に含まれる AE の発現率を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.9.1.2 に示した。IAR の解析に含まれる統合安全性解析集団における事象のフォレスト・プロットを図 1.3.1.9.1 に示した。IAR の解析に含まれる乳児型および小児型 HPP 部分集団の患者における事象のフォレスト・プロットをそれぞれ図 2.3.1.9.1 および図 3.3.1.9.1 に示した。

統合安全性解析集団の患者 16 例 (22.5%) に 51 件の IAR が発現し、総合的な発現率は 30.1 件／ALXN 1215 曝露 100 人年であった。患者 3 例以上で報告された IAR の基本語は以下のとおりであった。

- 注射部位紅斑および発熱 (各 5.6%)
- 悪寒、易刺激性、および嘔吐 (各 4.2%)

発現率が 3 件／ALXN1215 曝露 100 人年以上の基本語は以下のとおりであった。

- 挫傷発生の増加傾向 (3.5 件／100 人年)
- 悪寒 (3.0 件／100 人年)

1 例が ALXN 1215 静脈投与に関連する立毛、易刺激性、発熱および悪寒の IAR 発現後、投与を中止して治験を中止した (表 2.7.4.2.1.8.1-1 ; 2.7.4.2.1.8.1 項も参照のこと)。1 例が発熱、口内炎、頻脈、頻呼吸および嘔吐の IAR 発現後に静脈投与の注入速度を遅らせ、後に静脈投与を中止した。別の 1 例が嘔吐発現後に静脈投与の注入速度を遅らせた (2.7.4.2.1.8.3 項も参照のこと)。実際、報告された IAR の多くが ALXN1215 静脈投与に関係し、ほとんどが軽度であった。

乳児型 HPP 部分集団の患者 13 例 (27.1%) に計 40 件の IAR が発現し、発現率は 38.5 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。この部分集団で報告された 40 件の IAR は統合安全性解析集団で報告された IAR の約 80%を占め、一般に ALXN1215 静脈投与に関係していた。乳児型 HPP 部分集団の患者 2 例以上で報告された IAR は以下のとおりであった。

- 発熱 (8.3%)
- 易刺激性および嘔吐 (各 6.3%)
- 注射部位紅斑、悪寒、および紅斑 (各 4.2%)

発現率が 2 件／ALXN1215 曝露 100 人年以上の IAR は以下のとおりであった。

- 挫傷発生の増加傾向 (5.8 件／100 人年)
- 発熱 (3.8 件／100 人年)
- 易刺激性、紅斑、および嘔吐 (各 2.9 件／100 人年)

IAR 発現を理由に投与／治験を中止したまたは ALXN1215 静脈投与を早期に中止した患者 2 例は、どちらも乳児型 HPP 部分集団の患者であった (2.7.4.2.1.8.1 項および 2.7.4.2.1.8.3 項も参照のこと)。

小児型 HPP 部分集団の患者 3 例 (15.0%) で 11 件の IAR が発現し、発現率は 19.1 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。複数の患者に報告された IAR は注射部位紅斑だけであった (2 例)。発現率が 2 件／ALXN1215 曝露 100 人年以上の IAR は悪寒 (5.2 件／100 人年) および注射部位紅斑 (3.5 件／100 人年) であった。

IAR が発現した成人型 HPP 患者はいなかった。

最初の IAR が発現するまでの時間についての Kaplan-Meier 解析は、最初の発現が一般に投与の最初の 24 週間以内で、多くが投与のごく初期に発現することを示した (図 1.3.1.9.2)。これらの知見は、ほとんどの IAR が ALXN1215 静脈投与に関係するという所見に整合し、静脈投与は ENB-002-03 試験の最初の投与経路であった (2.7.4.2.5.1.6 項、表 2.7.4.1.1.4-1 も参照のこと)。(AESI に関する Kaplan-Meier 解析の説明を 2.7.4.1.1.4 項に示した。)

2.7.4.2.1.8.4.1.3 異所性石灰化

異所性石灰化の発現の解析に使用した基本語（広義の異所性石灰化と判定された事象）の一覧を一覧表 1.3.1.10.1 に示した。広義の異所性石灰化に含まれる TEAE の要約を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.10.1.1 に示した。広義の異所性石灰化に含まれる TEAE の発現率を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.10.1.2 に示した。広義の異所性石灰化に含まれる統合安全性解析集団における事象のフォレスト・プロットを図 1.3.1.10.1 に示した。広義の異所性石灰化に含まれる乳児型および小児型 HPP 部分集団の患者における事象のフォレスト・プロットをそれぞれ図 2.3.1.10.1 および図 3.3.1.10.1 に示した。

統合安全性解析集団の患者 22 例に広義の異所性石灰化に含まれる事象が計 25 件発現し、発現率は 14.8 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。統合安全性解析集団の患者 2 例以上に報告された広義の異所性石灰化に含まれる基本語は以下のとおりであった。

- 眼沈着物（11.3%）
- 結膜沈着物および腎石灰沈着症（各 8.5%）
- 角膜沈着物（2.8%）

発現率が 2 件／ALXN1215 曝露 100 人年以上の広義の異所性石灰化に含まれる基本語は以下のとおりであった。

- 眼沈着物（4.7 件／100 人年）
- 結膜沈着物（4.1 件／100 人年）
- 腎石灰沈着症（3.5 件／100 人年）

広義の異所性石灰化に含まれるすべての事象が軽度または中等度であった（表 1.3.1.3.1.1）。腎石灰沈着症 1 件（小児型 HPP）が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係ありと判定された。眼部石灰化のほとんどが ALXN1215 との因果関係ありと判定された（表 1.3.1.1.1.11）。ベースライン時点で複数の患者に腎石灰沈着症または眼部石灰化があった（2.7.4.4.4.2 項も参照のこと）。

眼沈着物の基本語に対応する報告者の用語は、異所性石灰化、両眼；異所性石灰化、眼；異所性石灰化、左眼；および異所性石灰化 OU であった。結膜沈着物の基本語に対応する報告者の用語は両目の結膜上の石灰化；結膜上のカルシウム沈着物：OU；カルシウム、点状沈着物、結膜 OU；カルシウム、点状沈着物、鼻側結膜 OD；カルシウム、点状沈着物、耳側結膜 OS；結膜 OD 上の軽度カルシウム沈着；および結膜 OD>OS 上の軽度カルシウム沈着であった。角膜沈着物の基本語に対応する報告者の用語は両眼角膜上の石灰化；および異所性石灰化、角膜であった。

乳児型 HPP 部分集団の患者 10 例に広義の異所性石灰化に含まれる事象が計 11 件発現し、発現率は 10.6 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。乳児型 HPP 部分集団の患者 2 例以上に報告された広義の異所性石灰化に含まれる基本語は以下のとおりであった。

- 腎石灰沈着症（10.4%）
- 結膜沈着物および角膜沈着物（各 4.2%）

乳児型 HPP 部分集団における発現率が 2 件／ALXN1215 曝露 100 人年以上の基本語は腎石灰沈着症だけであった（4.8 件／100 人年）。

小児型 HPP 部分集団の患者 10 例に広義の異所性石灰化に含まれる事象が計 12 件発現し、発現率は 20.9 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。小児型 HPP 部分集団の患者 2 例以上に報告された広義の異所性石灰化に含まれる基本語は以下のとおりであった。

- 眼沈着物 (30.0%)
- 結膜沈着物 (20.0%)

発現率が 2 件／ALXN1215 曝露 100 人年以上の基本語は以下のとおりであった。

- 眼沈着物 (10.4 件／100 人年)
- 結膜沈着物 (8.7 件／100 人年)

成人型 HPP 患者が 2 例とも広義の異所性石灰化に含まれる事象を発現した。1 例に眼沈着物、もう 1 例に乳房石灰化（報告者の用語：良性の右外側乳房石灰化）が発現した。

広義の異所性石灰化に含まれる事象の年齢ごとの審査は、報告された腎石灰沈着症 6 件中 4 件が 2 歳未満の患者に発現し、眼沈着物および結膜沈着物のすべてが 5 歳以上の患者に発現したことを示した（表 2.7.4.7.3-12；2.7.4.5.1.1 項の年齢に関する事象の考察も参照のこと）。

HPP の徴候／症状は生命を脅かすことが多く、ALXN1215 の治験に長期同時対照群を設けることはできないが、重症の乳児型 HPP の自然経過を調べるために実施したレトロスペクティブな ENB-011-10 試験から乳児型 HPP 患者に典型的な事象の背景発現割合を入手することができる。ENB-011-10 試験では、51.6%の患者の病歴に出生時から 5 歳までの腎石灰沈着症発現が記録された（ENB-011-10 CSR、11.2.3 項参照）。統合解析では患者 59 例中 20 例（33.9%）で腎石灰沈着症の HPP 特異的病歴が報告され（表 1.1.3.2.1.2）、ENB-002-08 試験の患者 11 例中 8 例に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）。また、文献で眼部石灰化の発現が報告されている¹²⁾。これらのデータは、異所性石灰化が ALXN1215 投与を受けたことのない HPP 患者にめずらしくないことを示す。

レトロスペクティブ観察試験における腎石灰沈着症の有病率が比較的高いのに対し、乳児型 HPP 患者における腎石灰沈着症の発現率は比較的低かった（4.8 件／100 人年）。治験では眼底鏡検査を患者評価に含めた。眼沈着物、結膜沈着物および角膜沈着物の基本語の発現率は、統合安全性解析集団でそれぞれ 4.7、4.1 および 1.2 件／100 人年、小児型 HPP 部分集団の患者でそれぞれ 10.4、8.7 および 0.0 件／100 人年、乳児型 HPP 部分集団の患者でそれぞれ 1.0、1.9 および 1.9 件／100 人年であった。視覚障害に潜在的に関係する TEAE は報告されなかった。

広義の異所性石灰化に含まれる最初の事象が発現するまでの時間についての Kaplan-Meier 解析は、これらの事象の発現が投与期間全体に分散しており、乳児型 HPP 部分集団と小児型 HPP 部分集団とで発現時期に差がないことを示した（表 2.7.4.1.3.1.1-1）。ENB-006-09 試験ではベースライン時の眼底鏡検査が義務づけられなかった。そのため、この治験後に ENB-008-10 試験に参加した患者に広義の異所性石灰化に含まれる TEAE が発現しても、それがベースライン時に存在したかは不明であった。（AESI に関する Kaplan-Meier 解析の説明を 2.7.4.1.1.4 項に示した。）

2.7.4.2.1.8.4.1.4 肺炎／呼吸窮迫

肺炎／呼吸窮迫の発現の解析に使用した基本語（広義の肺炎／呼吸窮迫と判定された事象）の一覧を一覧表 1.3.1.14.4 に示した。広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる TEAE の要約を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.14.1.3 に示した。広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる

TEAE の発現率を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.14.1.8 に示した。広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる統合安全性解析集団における事象のフォレスト・プロットを図 1.3.1.14.1.11 に示した。広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる乳児型および小児型 HPP 部分集団の患者における事象のフォレスト・プロットをそれぞれ図 2.3.1.14.1.11 および図 3.3.1.14.1.11 に示した。

統合安全性解析集団の患者 24 例に広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる事象が計 137 件発現した。広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれ、統合安全性解析集団において主に報告された事象を表 2.7.4.2.1.8.4.1.4-1 に示した。広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる TEAE の発現率は、80.9 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。発現率が 5 件／ALXN1215 曝露 100 人年以上の基本語は以下のとおりであった。

- 肺炎 (12.4 件／100 人年)
- 呼吸困難 (9.4 件／100 人年)
- 呼吸窮迫 (5.3 件／100 人年)

乳児型 HPP 部分集団の患者 20 例 (41.7%) に広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる事象が 133 件報告され、統合安全性解析集団で報告された肺炎／呼吸窮迫に潜在的に関連する事象全体の約 97% を占めた。広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる TEAE の小児型 HPP 部分集団における発現率は、127.9 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。乳児型 HPP 部分集団における発現率が 5 件／100 人年以上の基本語は以下のとおりであった。

- 肺炎 (19.2 件／100 人年)
- 呼吸困難 (15.4 件／100 人年)
- 呼吸窮迫 (8.7 件／100 人年)
- 無気肺および呼吸障害 (各 7.7 件／100 人年)
- 下気道感染 (5.8 件／100 人年)

年齢ごとの解析は、広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる事象が乳児型 HPP 部分集団に多いという知見に整合し、2 歳未満の患者で呼吸器関連事象が多い傾向があった (表 2.7.4.7.3-12 ; 2.7.4.5.1.1 の Alexion 社が規定した年齢集団ごとの TEAE の考察も参照のこと)。

小児型 HPP 部分集団の患者 4 例 (20.0%) に広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる事象が 4 件発現し、総合的な発現率は 7.0 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。

成人型 HPP 患者では広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる事象が報告されなかった。

統合解析のデータは、レトロスペクティブ観察試験 (乳児型 HPP 患者) で得られたデータに整合した。ENB-011-10 試験では 6 ヶ月齢未満の患者の 47.4% で呼吸不全が記録され、6 ヶ月齢から 3 歳までの患者 (42.1%) で記録され続けた (ENB-011-10 CSR、11.2.3 項参照)。臨床に関係する呼吸状態の記録とたがわず、この治験の患者には呼吸器関連事象が一般的で (患者の 41%～67% で記録された)、その内訳は気道感染、肺炎、頻呼吸、および酸素飽和度低下であった。呼吸困難および肺炎は、統合安全性解析集団の患者の病歴中で最も頻繁に報告された状態でもあった (2.7.4.1.3.2.1 項も参照のこと)。さらに呼吸器関連事象の約半数が ALXN1215 投与の最初の 24 週間に報告されており、ALXN1215 の曝露期間中央値が約 2.5 年であったことから、これらのデータは投与継続に伴ってこれらの事象の発現頻度が低下することを示唆する (2.7.4.2.1.4 項も参照のこと)。総合するとこれらのデータは、広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる事象が HPP 患者、特に

乳児型 HPP の患者に予想されるものであり、ALXN1215 の投与継続に伴ってその発現頻度が低下することを示す。

表 2.7.4.2.1.8.4.1.4-1 統合安全性解析集団の患者 2 例以上に発現した統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとの広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる試験治療下で発現した有害事象

MedDRA SOC 基本語	若年発症型 (N = 68)、n(%)		成人型 (N = 2) n(%)	発症時期不明 (N = 1) n(%)	患者全体 (N = 71) n(%)
	周産期/乳児型 (N = 48)	小児型 (N = 20)			
広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる すべての事象	20 (41.7)	4 (20.0)	0	0	24 (33.8)
感染症および寄生虫症	16 (33.3)	3 (15.0)	0	0	19 (26.8)
肺炎	12 (25.0)	1 (5.0)	0	0	13 (18.3)
下気道感染	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
気道感染	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
ウイルス性気道感染	1 (2.1)	1 (5.0)	0	0	2 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (35.4)	1 (5.0)	0	0	18 (25.4)
呼吸窮迫	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
呼吸障害	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
呼吸困難	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
急性呼吸不全	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
無気肺	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
気胸	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
呼吸不全	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
拘束性肺疾患	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
頻呼吸	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
臨床検査	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
酸素飽和度低下	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類。

試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 初回投与日以降に始まった事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験における事象はすべて試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 初回投与日以降に発現した事象だけを含めた。

特定の SOC または基本語について 2 件以上の事象を発現した患者の発現回数は、当該 SOC または基本語で 1 回だけカウントした。

各患者集団の総例数に基づいて患者のパーセンテージを算出した。

出典：表 1.3.1.14.1.3

広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる最初の事象が発現するまでの時間についての Kaplan-Meier 解析は、これらの事象が特に乳児型 HPP 部分集団の患者で投与の効果が十分現れる前の最初の 12 週間以内に発現することを示した（表 2.7.4.1.3.2.1-1；2.7.3 項も参照のこと）。（AESI に関する Kaplan-Meier 解析の説明を 2.7.4.1.1.4 項に示した。）

2.7.4.2.1.8.4.1.5 慢性肝炎

慢性肝炎の発現の解析に使用した基本語（広義の慢性肝炎と判定された事象）の一覧を一覧表 1.3.1.14.5 に示した。広義の慢性肝炎に含まれる TEAE の要約を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.14.1.4 に示した。広義の慢性肝炎に含まれる TEAE の発現率を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.14.1.9 に示した。広義の慢性肝炎に含まれる統合安全性解析集団における事象のフォレスト・プロットを図 1.3.1.14.12 に示した。広義の慢性肝炎に含まれる乳児型および小児型 HPP 部分集団の患者における事象のフォレスト・プロットをそれぞれ図 2.3.1.14.12 および図 3.3.1.14.12 に示した。

統合安全性解析集団の患者 11 例、いずれも乳児型 HPP 部分集団の患者に広義の慢性肝炎に含まれる事象が計 19 件発現し、発現率は 11.2 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。患者 2 例以上で報告された広義の慢性肝炎に含まれる事象の基本語は以下のとおりであった（統合安全性解析集団；乳児型 HPP 部分集団）。

- アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（5.6%；8.3%）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.2%；6.3%）
- 肝腫大（2.8%；4.2%）

発現率が 2 件／ALXN1215 曝露 100 人年以上の基本語は以下のとおりであった（統合安全性解析集団；乳児型 HPP 部分集団）。

- アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（3.5 件／100 人年；5.8 件／100 人年）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.4 件／100 人年；3.8 件／100 人年）

アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は一般に一過性であった（一覧表 1.3.1.1.2）。一部の患者ではベースライン時点でも肝酵素レベル上昇が認められた（表 2.7.4.7.3-8）。

慢性肝炎の基本語に特異的にコードされた事象は 1 件だけであった。この重度事象は SAE として報告され、治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係を否定できないと判定された（2.7.4.2.1.7.1 項も参照のこと）。この患者はこの事象発現時にモンテルカストナトリウムを併用していた。モンテルカストナトリウム投与を受けた患者で肝胆道系障害が報告されている¹³⁾。患者はその後モンテルカストの使用を中止したが、ALXN1215 投与は継続された。治験担当医師との電話連絡（統合解析用解析カットオフ日後）で、治験依頼者はこの患者の状態が改善し、最新の肝酵素レベルが基準値の範囲内にあるとの報告を受けた。この患者についての文章による説明は以下のリンクで提示している：患者 002-XXXXXXXXXX（更新）。

広義の慢性肝炎に含まれる最初の事象が発現するまでの時間についての Kaplan-Meier 解析は、これらの事象が乳児型 HPP 部分集団の患者で ALXN1215 投与開始から 1 年以内に発現する傾向があり、その後は投与期間全体に分散することを示した。小児型 HPP 部分集団の患者には発現しなかった（図 1.3.1.14.7）。（AESI に関する Kaplan-Meier 解析の説明を 2.7.4.1.1.4 項に示した。）

2.7.4.2.1.8.4.1.6 伝音難聴

伝音難聴の発現の解析に使用した基本語（広義の伝音難聴と判定された事象）の一覧を一覧表 1.3.1.14.6 に示した。広義の伝音難聴に含まれる TEAE の要約を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.14.1.5 に示した。広義の伝音難聴に含まれる TEAE の発現率を統合安全性解

析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.14.1.10 に示した。広義の伝音難聴に含まれる統合安全性解析集団における事象のフォレスト・プロットを図 1.3.1.14.13 に示した。広義の伝音難聴に含まれる乳児型および小児型 HPP 部分集団の患者における事象のフォレスト・プロットをそれぞれ図 2.3.1.14.13 および図 3.3.1.14.13 に示した。

統合安全性解析集団の患者 2 例、いずれも乳児型 HPP 部分集団の患者に広義の伝音難聴に含まれる事象が発現した。1 例で伝音難聴が 1 件、もう 1 例で中耳障害が 1 件報告された。広義の伝音難聴に含まれる TEAE の発現率は、統合安全性解析集団で 1.2 件／ALXN1215 曝露 100 人年、乳児型 HPP 部分集団で 1.9 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった。

伝音難聴は患者 002-XXXXXXXXXX によって報告された。この患者は第 128 日に頭蓋骨縫合早期癒合症の SAE を発現し、これは第 222 日の患者死亡時点で継続していた（死因は敗血症性ショック；2.7.4.2.1.6.1 項、一覧表 1.3.1.1.2 および ENB-002-08/ENB-003-08 CSR、14.3.3 項の患者 002-XXXXXXXXXX に示したこの患者についての文章による説明も参照のこと）。伝音難聴は第 198 日に始まり、患者の死亡時時点で継続していた。中耳障害は患者 002-XXXXXXXXXX によって第 576 日に報告された。この患者は第 142 日に頭蓋骨縫合早期癒合症を発現し、これは統合解析用解析カットオフ日時点で継続していた。第 222 日には頭蓋内圧上昇が発現した（頭蓋骨縫合早期癒合症に対する手術として報告された）。文献は伝音難聴が頭蓋骨縫合早期癒合症に付随する可能性を示唆しており¹⁴⁾、未治療 HPP 患者で過去に難聴が認められている³⁾。

広義の伝音難聴に含まれる最初の事象が発現するまでの時間についての Kaplan-Meier 解析は、これらの事象が乳児型 HPP 部分集団の患者で投与期間全体に分散することを示した。小児型 HPP 部分集団の患者には発現しなかった（図 1.3.1.14.8）。（AESI に関する Kaplan-Meier 解析の説明を 2.7.4.1.1.4 項に示した。）

2.7.4.2.1.8.4.1.7 頭蓋骨縫合早期癒合症

頭蓋骨縫合早期癒合症の発現の解析に使用した基本語（広義の頭蓋骨縫合早期癒合症と判定された事象）の一覧を一覧表 1.3.1.14.7 に示した。広義の頭蓋骨縫合早期癒合症に含まれる TEAE の要約を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.14.1.6 に示した。広義の頭蓋骨縫合早期癒合症に含まれる TEAE の発現率を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.14.1.11 に示した。広義の頭蓋骨縫合早期癒合症に含まれる統合安全性解析集団における事象のフォレスト・プロットを図 1.3.1.14.14 に示した。広義の頭蓋骨縫合早期癒合症に含まれる乳児型および小児型 HPP 部分集団の患者における事象のフォレスト・プロットをそれぞれ図 2.3.1.14.14 および図 3.3.1.14.14 に示した。

統合安全性解析集団の患者 16 例、いずれも乳児型 HPP 部分集団の患者に広義の頭蓋骨縫合早期癒合症に含まれる事象が計 30 件発現した（表 1.3.1.14.1.6 および表 1.3.1.14.1.11）。11 例に頭蓋骨縫合早期癒合症が 16 件、5 例に頭蓋内圧上昇が各 1 件、4 例に視神経乳頭浮腫が計 5 件、2 例に水頭症が各 1 件、2 例に CSF 圧が各 1 件発現した。8 例における 9 件の頭蓋骨縫合早期癒合症、2 件の頭蓋内圧上昇、両方の CSF 圧、および 1 件の水頭症が SAE として報告された（表 1.3.1.1.1.5；2.1.7 の非致死性の SAE の考察も参照のこと）。

3 例における 4 件の頭蓋骨縫合早期癒合症、1 件の視神経乳頭浮腫、および 1 件の水頭症が重度であった（表 1.3.1.1.1.6；2.7.4.2.1.3 項の重度 TEAE の考察も参照のこと）。広義の頭蓋骨縫合早期癒合症に含まれる事象 1 件だけ（患者 002-XXXXXXXXXX における頭蓋骨縫合早期癒合症の SAE）が治験担当医師によって ALXN1215 との因果関係ありと判定された。累積投与期間中に頭蓋骨縫

合早期癒合症が発現した 11 例のうち、7 例が投与の最初の 24 週間にこれらの事象を初めて報告した（2.7.4.2.1.4 項も参照のこと）。

自然経過に関する ENB-011-10 試験（小児型 HPP 患者対象）において、61.3%の患者の病歴に出生時から 5 歳までの間の頭蓋骨縫合早期癒合症報告が記録された（ENB-011-10 CSR、11.2.3 項参照）。これは文献によっても支持されている³⁾。自然経過試験における頭蓋骨縫合早期癒合症有病率が比較的高かったのに対し、統合安全性解析集団でこれらの事象を発現した患者の割合は低く、広義の頭蓋骨縫合早期癒合症の統合解析に含まれる事象の発現率は、統合安全性解析集団で 17.7 件／ALXN1215 曝露 100 人年、乳児型 HPP 部分集団で 28.8 件／ALXN1215 曝露 100 人年であった（表 1.3.1.14.1.11）。これらのデータは、HPP の重度徴候／症状を有する患者における頭蓋骨縫合早期癒合症が ALXN1215 投与と無関係であることを示す。

広義の頭蓋骨縫合早期癒合症に含まれる最初の事象が発現するまでの時間についての Kaplan-Meier 解析は、これらの事象の多くが乳児型 HPP 部分集団の患者で投与の最初の 24～36 週間に初めて発現することを示した（図 1.3.1.14.9）。小児型 HPP 部分集団の患者には頭蓋骨縫合早期癒合症が発現しなかった。頭蓋縫合は通常 2～3 歳までに閉じるため、3 歳超の患者に頭蓋骨縫合早期癒合症は予想されない¹⁵⁾。（AESI に関する Kaplan-Meier 解析の説明を 2.7.4.1.1.4 項に示した。）

2.7.4.2.1.8.4.1.8 腭 炎

腭炎の発現の解析に使用した基本語（広義の腭炎と判定された事象）の一覧を一覧表 1.3.1.14.2 に示した。広義の腭炎に含まれる TEAE の要約を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.11.1.1 に示した。広義の腭炎に含まれる TEAE の発現率を統合安全性解析集団全体および発症年齢ごとに表 1.3.1.11.1.2 に示した。広義の腭炎に含まれる統合安全性解析集団における事象のフォレスト・プロットを図 1.3.1.14.1 に示した。広義の腭炎に含まれる乳児型および小児型 HPP 部分集団の患者における事象のフォレスト・プロットをそれぞれ図 2.3.1.14.1 および図 3.3.1.14.1 に示した。

乳児型 HPP の患者 1 例（患者 010-XXXXXXXXXX）に中等度腭炎 1 件が発現し、治験担当医師によって ALXN1215 とは無関係と判定された。この事象は ALXN1215 投与の中断に至った（2.7.4.2.1.8.2 項も参照のこと）。

乳児型 HPP 部分集団の患者 1 例（患者 009-XXXXXXXXXX）に上腹部痛 1 件が発現した。56 歳の女性患者に発現したこの軽度事象は治験担当医師によって治験薬とは無関係と見なされ、ALXN1215 用量を変えることなくその後解消した（一覧表 1.3.1.1.2）。この患者には腎石灰沈着症歴があり、2 件の血尿も発現した。1 件の血尿は上腹部痛発現時であり、もう 1 件は上腹部痛解消直後であった。

広義の腭炎に含まれる最初の事象が発現するまでの時間についての Kaplan-Meier 解析は、これらの事象が乳児型 HPP 部分集団の患者で投与の最初の 1 年以内に発現する傾向のあることを示した。小児型 HPP 部分集団の患者にはこれらの事象が発現しなかった（図 1.3.1.14.3）。（AESI に関する Kaplan-Meier 解析の説明を 2.7.4.1.1.4 項に示した。）

2.7.4.2.1.8.4.2 アナフィラキシー

US FDA の業界向けガイダンス「タンパク質製剤の免疫原性評価」に基づいて TEAE およびバイタルサインの一覧の完全な審査を実施し、アナフィラキシーに整合する事象を特定した。アナ

フィラキシーに潜在的に関係すると特定された用語の一覧を一覧表 1.3.1.14.9 に示した。一覧表 1.3.1.14.9 に含まれる事象を発現した患者によって報告された TEAE を患者ごとに一覧表 13.1.14.8 に示した。

統合安全性解析集団において、ALXN1215 の皮下投与後に合理的にアナフィラキシーと関連づけられる事象を発現した患者はいなかった。この結論は、2.7.2.3.2.2.2 項で考察した知見によって支持された。

2.7.4.2.1.9 器官別または症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.9.1 全身障害および投与局所様態

統合安全性解析集団の患者によって報告された全身障害および投与局所様態の SOC における事象の多くは ISR または IAR で、これらは皮下投与薬の使用に伴って発現することが予想される (表 1.3.1.1.1.1 および表 1.3.1.1.1.3)。この事象のパターンは、乳児型および小児型 HPP 部分集団の患者にも認められた。ISR の考察を 2.7.4.2.1.8.4.1.1 項に、IAR の考察を 2.7.4.2.1.8.4.1.2 項に示した。

2.7.4.2.1.9.2 感染症および寄生虫症

統合安全性解析集団の患者によって報告された感染症および寄生虫症の SOC における事象の多くは呼吸器感染に関係していた。これらは乳児型 HPP 部分集団の患者に発現した事象に大きく影響されており、通常 2 歳未満の患者に発現した (表 1.3.1.1.1.3 および表 1.3.1.1.10.3.3)。これらのタイプの事象は、特に HPP の徴候／症状がより重い患者で予想される。広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる TEAE の考察を 2.7.4.2.1.8.4.1.4 項に示した。ALXN1215 初回投与年齢ごとの TEAE の考察を 2.7.4.5.1.1 項に示した。

2.7.4.2.1.9.3 呼吸器、胸郭および縦隔障害

統合安全性解析集団の患者によって報告された呼吸器、胸郭および縦隔障害の SOC における事象の多くは、乳児型 HPP 部分集団に属する通常 2 歳未満の患者に発現し、多くの場合 HPP の呼吸器に関係した重度徴候／症状を反映する事象に関連づけられた (表 1.3.1.1.1.3)。広義の肺炎／呼吸窮迫に含まれる TEAE の考察を 2.7.4.2.1.8.4.1.4 項に示した。ALXN1215 初回投与年齢ごとの TEAE の考察を 2.7.4.5.1.1 項に示した。

2.7.4.2.1.9.4 傷害、中毒および処置合併症

統合安全性解析集団の患者によって報告された傷害、中毒および処置合併症の SOC における事象の多くは、骨折、傷害 (挫傷を含む)、および処置関連または医療機器関連の事象 (処置による疼痛、処置合併症など) に関連づけられた。これらの事象は青少年および成人患者に高頻度で報告される傾向があった (表 1.3.1.1.1.3)。これらのタイプの事象は HPP 患者に予想される。ALXN1215 初回投与年齢ごとの TEAE の考察を 2.7.4.5.1.1 項に示した。

2.7.4.2.1.9.5 筋骨格系および結合組織障害

統合安全性解析集団の患者によって報告された筋骨格系および結合組織障害の SOC における事象のほとんどは、疼痛、関節痛、筋肉痛、および類似する事象に関連づけられた (表 1.3.1.1.1.3)。

これらの事象は青少年および成人に高い割合で報告され、HPP 患者に予想される。ALXN 1215 初回投与年齢ごとの TEAE の考察を 5.1.1 項に示した。

2.7.4.2.1.9.6 神経系障害

神経系障害の SOC において TEAE が 91 件報告され、そのうちの 71 件が乳児型 HPP 部分集団の患者で報告された (表 1.3.1.1.1.3)。この SOC 内の TEAE として 5 例 (乳児型 HPP 4 例 ; 小児型 HPP 1 例) で痙攣が、各 1 例 (すべて乳児型 HPP 部分集団) で熱性痙攣、間代、ミオクロヌス、およびジスキネジーが報告された。治験組入れ前の発作歴を有する患者 010- [REDACTED] で第 9 日にミオクロヌスが発現し (継続中)、第 107 日に痙攣およびジスキネジーが発現した (一覧表 1.3.1.1.2)。問い合わせの際、治験担当医師はジスキネジーは暫定的な診断と述べたが、追跡検査でこの診断を確認することはできなかった (ファイルにデータあり)。この患者には、頭蓋内圧上昇および頭蓋骨縫合早期癒合症も発現し、治験中に発作の治療および予防目的でビタミン B₆ 投与を受けた (ENB-010-10 CSR、14.3.3 項の患者 010- [REDACTED] に示したこの患者についての文章による説明も参照のこと)。痙攣 (報告者の用語 : 発作) が発現した患者 010- [REDACTED] で熱性痙攣 (報告者の用語 : 熱性発作) も発現した。この患者はその後てんかんと診断された。痙攣 (報告者の用語 : ビタミン B₆ 反応性発作) が発現した患者 002- [REDACTED] で頭蓋内圧上昇および頭蓋骨縫合早期癒合症も発現した。HPP 患者における発作はめずらしくない。

2.7.4.2.1.9.7 免疫系障害

免疫系障害の SOC で報告された事象は少なかった (表 1.3.1.1.1.3)。2.7.4.2.1.8.4.2 項で述べたようにアナフィラキシーに潜在的に関連するすべての事象を徹底的に審査した。全例とも乳児型 HPP 部分集団の患者で 4 例に過敏症の TEAE (環境アレルギー (2 件) ; そう痒、涙目ー環境アレルギー ; アレルギー症状の報告者の用語を含む) が発現した。乳児型 HPP 部分集団の患者 1 例に薬物過敏症の TEAE が発現した。報告者の用語は Zyrtec® 投与に対するアレルギー反応 (発疹) であった。統合安全性解析集団において、合理的にアナフィラキシーと関連づけられる事象を発現した患者はいなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

文章による説明 (理由を含む) がある患者の一覧を以下に示した。

患者 ID	文章による説明を行った理由			
	死亡	その他の SAE	DC に至った AE	追加情報
002- [REDACTED] (更新)		X		
002- [REDACTED] (新)		X		
002- [REDACTED]			X	
002- [REDACTED]		X		
002- [REDACTED] (更新および新)		X		
002- [REDACTED] (更新)		X		慢性肝炎の薬物関連 SAE
002- [REDACTED] (更新)		X		

患者 ID	文章による説明を行った理由			追加情報
	死亡	その他の SAE	DC に至った AE	
002-██████	X	X	X	頭蓋骨縫合早期癒合症および伝音難聴の薬物関連 SAE。治験薬とは無関係の敗血症性ショックによる死亡。
002-██████		X		統合解析において治験薬中止とされたが、投与は再開された。
002-██████ (新)		X		
002-██████		X		
009-██████ (新)		X		口の感覚鈍麻、四肢痛、悪寒 (3 件)、および頭痛の薬物関連 SAE
009-██████		X		
009-██████		X		
009-██████		X		
009-██████		X		
009-██████ (新)		X		
010-██████		X		
010-██████		X		
010-██████	X	X	X	
010-██████		X		
010-██████		X		
010-██████		X		
010-██████	X			投与開始前の死亡
010-██████		X		
010-██████		X		
010-██████		X		
010-██████		X		
010-██████	X	X		解析カットオフ日以降の死亡
(解析カットオフ日以降)				
010-██████	X			解析カットオフ日以降の死亡
(解析カットオフ日以降)				
010-██████	X	X		
010-██████		X		
010-██████		X		
010-██████		X		悪寒および発熱の薬物関連 SAE

患者 ID	文章による説明を行った理由			追加情報
	死亡	その他の SAE	DC に至った AE	
4 ヶ月齢、男性、南アフリカ	X			救済目的使用(compassionate use)
7 ヶ月齢、男性、オランダ	X			救済目的使用(compassionate use)
14 ヶ月齢、女性、日本	X			救済目的使用(compassionate use)
3 ヶ月齢、女性、UK		X		救済目的使用(compassionate use)
6 ヶ月齢、男性、アルゼンチン		X		救済目的使用(compassionate use)

AE = 有害事象、DC = 治験薬中止、SAE = 重篤な有害事象、UK = 英国。

出典：一覧表 1.3.1.1.3、一覧表 1.3.1.1.4、一覧表 1.3.1.1.6；Alexion 社ファーマコビジランスデータベース

個々の患者の要約において ALXN1215 投与を受けた患者の多くのベースライン特性、投与情報、選別安全性データ（SAE、IAR、ISR、異所性石灰化、中等度および重度の薬物関連 TEAE、並びに ADA 検査結果）、有効性データに関する寸評を提供する。ENB-001-08 試験（短期治験）に参加した患者および患者 002-XXXXXXXXXX（静脈投与時に反応が発現し、ENB-002-08 試験を早期に中止）については患者の要約を作成しなかった。

患者の文章による説明の添付場所を以下に示した。

- ENB-002-08/ENB-003-08 CSR、14.4
- ENB-006-09/ENB-008-10 CSR、14.4
- ENB-009-10 CSR、14.4
- ENB-010-10 CSR、14.4

ALXN1215 投与戦略の安全性を評価するために個々の患者の文章による説明も作成した。これらは各 CSR の付録 14.4 に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

ALXN 1215 の全臨床試験で評価した血液学的臨床検査値には、全血球計算（Hct、Hgb、血小板数、赤血球数、白血球数）、および白血球分画が含まれた。安全性の統合解析では、好酸球数および好酸球：白血球の比のみを要約した。これらの検査については 2.7.4.3.3 項を参照。解析のカットオフ日（2.7.4.2.5.1.6 項、表 2.7.4.1.1.4-1 参照）の時点での個々の臨床試験の血液学的臨床検査所見の簡潔な要約を以下に示した。

ENB-001-08 試験では、包括的な一連の血液学的検査を予定通り実施した（ENB-001-08 CSR、表 2.7.4.1.2.1-2）。治験期間を通して、評価した血液学的検査についてベースラインからの有意な変化およびベースラインからの識別可能な変化は認められなかった。これらの所見と一致して、評価した血液学的検査についてベースラインからの臨床的に重要な変化が認められた患者はいなかった（ENB-001-08 CSR、7.4.1 項参照）。

ENB-002-08/ENB-003-08 試験では、包括的な一連の血液学的検査を予定通り実施した（ENB-002-08/ENB-003-08 CSR、表 2.7.4.1.3.1.1-1 [ENB-002-08 試験] および表 2.7.4.1.3.2.1-1 [ENB-003-08 試験]）。治験期間を通して、一部の患者に一過性の異常な血液学的臨床検査値結果が認められたが、これらは全般に、臨床的に重要とはみなされなかった。臨床的に重要な血液学的臨床検査値結果が認められたのは 2 例のみであり、いずれもベースライン時に報告された（1 例の患者の好中球増加ともう 1 例の患者の Hct および Hgb 減少）。2 例とも、これらの検査の結果はその後、治験期間中に正常範囲内に戻った。なお、この他に 3 例の患者に TEAE としてのヘモグロビン減少が計 7 件、2 例の患者に TEAE としての貧血が計 3 件、治験期間中に報告された。これらの TEAE の大多数は本質的に一過性であり、ALXN1215 の投与との因果関係ありと判定されたものはなかった（ENB-002-08/ENB-003-08 CSR、12.4.2.1.4 項、12.4.2.2 項、および 12.4.2.3 項参照）。

ENB-006-09/ENB-008-10 試験では、包括的な一連の血液学的検査を予定通り実施した（ENB-006-09/ENB-008-10 CSR、表 2.7.4.1.3.1.1-1 [ENB-006-09 試験] および表 2.7.4.1.3.2.1-1 [ENB-008-10 試験]）。治験期間を通して、一部の患者に範囲外の血液学的臨床検査値結果が 1 つ以上の時点で認められた。しかし、これらは一過性であり、いずれも臨床的に重要なベースラインからの変化とはみなされなかった（ENB-006-09/ENB-008-10 CSR、12.3.2.1.4 項、12.3.2.2 項、および 12.3.2.3 項参照）。

ENB-009-10 試験では、包括的な一連の血液学的検査を予定通り実施した（ENB-009-10 CSR、表 2.7.4.1.3.1.1-1、表 2.7.4.1.3.2.1-1、および表 2.7.4.1.3.3.1-1）。治験期間を通して、一部の患者に範囲外の血液学的臨床検査値結果が 1 つ以上の時点で認められた。しかし、認められたベースラインからの変化は大部分が本質的に一過性であり、変化の解析の結果、ALXN1215 を投与された患者に安全上の懸念の全般的傾向は認められなかった。1 例の患者に臨床的に重要な赤血球、Hct、および Hgb の減少が認められ、これについて TEAE としての貧血が報告された（ALXN1215 との因果関係はなしと判定された）。この他には、CSR の解析カットオフ日の時点で臨床的に重要な異常な血液学的臨床検査結果が認められた患者はいなかった（ENB-009-10 CSR、12.4.2.2 項、12.4.2.4 項、および 12.4.2.5 項）。

ENB-010-10 試験では、包括的な一連の血液学的検査を予定通り実施した（ENB-010-10 CSR、表 2.7.4.1.3.1.1-1）。治験期間を通して、一部の患者に範囲外の血液学的臨床検査値結果が 1 つ以上の時点で認められた。しかし、認められたベースラインからの変化は大部分が本質的に一過性

であり、軽度であった。2例の患者に臨床的に重要な Hct および Hgb の低値が認められたが、これらはベースライン来院時に認められたものであったため、いずれも ALXN1215 の投与との因果関係はなしと判定された。この他には、CSR の解析カットオフ日の時点で臨床的に重要な異常な血液学的臨床検査結果が認められた患者はいなかった (ENB-010-10 CSR、12.4.2.1.4 項、12.4.2.2 項、および 12.4.2.3 項参照)。

統合安全性解析対象集団 (Pooled Safety Set) の患者に認められた異常な血液学的臨床検査結果と潜在的に関連する TEAE の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に表 2.7.4.3.1-1 に示した。表 2.7.4.3.1-1 に示した事象のうち、治験責任医師により ALXN1215 との因果関係ありと判定された事象は好中球減少症のみであった (表 1.3.1.1.1.11)。

表 2.7.4.3.1-1 統合安全性解析対象集団の患者における異常な血液学的臨床検査結果と潜在的に関連する試験治療下で発現した有害事象－全体および疾患発症時の年齢別

MedDRA 基本語	若年発症型(N=68)、n (%)		成人型 (N=2) n (%)	発症時期不明 (N=1) n (%)	全患者 (N=71) n (%)
	周産期/ 乳児型 (N=48)	小児型 (N=20)			
ヘモグロビン減少	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
貧血	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
リンパ球数増加	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
好中球数増加	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
好中球減少症	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
血小板増加症	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
白血球数増加	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

出典：表 1.3.1.1.1.3

統合安全性解析対象集団では、異常な血液学的臨床検査結果と潜在的に関連する事象であって、SAE として報告されたものはなかった (表 1.3.1.1.1.5)。

2.7.4.3.2 血液学的検査及び生化学的検査

統合解析では、特定の血液学的検査及び生化学的検査を、統合安全性解析対象集団全体について、および疾患発症時の年齢別に要約した。これらの検査には、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 値、アルカリホスファターゼ (ALP) 値、総ビリルビン (TBil) 値、直接ビリルビン (DBil) 値、間接ビリルビン (IBil) 値、血中尿素窒素 (BUN) 値、クレアチニン値、尿中カルシウム／クレアチニン比、アルブミン値、カリウム値、カルシウム値、リン値、25-ヒドロキシビタミン D (25-OH ビタミン D) 値、PTH 値、PLP 値、および PPI 値が含まれた。これらの検査の一部にみられる特有の性質ならびに有効性および安全性のその他の面との潜在的な関連性から、ALP 値、カルシウム値、PTH 値、PLP 値、および PPI 値 (ならびに好酸球および好酸球／白血球比) を注目すべき臨床検査と考えた。これらについて以降の項で考察する。

2.7.4.3.2.1 経時変化

統合安全性解析対象集団の患者の経時的な臨床検査結果の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に表 1.3.2.1.1.1 に示した。統合安全性解析対象集団内の潜在的な Hy's Law 症例の要約を表 1.3.2.1.1.2 に示した。統合安全性解析対象集団における経時的な臨床検査結果の平均値を、全体について、および疾患発症時の年齢別に図 1.3.2.2 に示した。統合安全性解析対象集団の臨床検査結果の患者別一覧表を一覧表 1.3.2.2 に示した。

2.7.4.3.2.1.1 統合安全性解析対象集団

ベースラインから 24 週目まで、およびベースラインから最終来院までの血液生化学的検査の結果（注目すべき臨床検査値を除く）の変化の要約を、統合安全性解析対象集団に含まれる患者全体について表 2.7.4.7.3-8 に示し、詳しい補足説明を表 1.3.2.1.1.1 に示した。

全般に、肝機能と関連した血液生化学的検査結果（ALT 値、AST 値、TBil 値、DBil 値、および IBil 値）の平均値および中央値は経時的に比較的安定していた（図 1.3.2.2 も参照）。全体として、血清トランスアミナーゼの平均値はベースライン時にはばらつきを示したが、治験薬投与期間を通して安定化したようであり、24 週目および最終来院時に認められたばらつきは少なかった。ベースラインから 24 週目まで、および最終来院までの変化の中央値に臨床的意義はなかった。ALT 値および AST 値の中央値は、解析したベースライン後のすべての時点で、それぞれ 25.0 U/L 未満および 40.0 U/L 以下であった（表 1.3.2.1.1.1）。治験薬投与期間を通して異常な肝機能検査結果が認められた患者は、しばしばベースライン時の結果が異常であった（一覧表 3.2.13）。統合安全性解析対象集団には、臨床検査結果が Hy's Law の基準を満たした患者はいなかった（表 1.3.2.1.1.2）。

血清中 BUN およびクレアチニンの平均値および中央値はベースラインから 24 週目までに低下する傾向を示したが、最終来院時にはこれらの値はベースライン値よりわずかに高かった。治験責任医師により臨床的に重要であると判定されたクレアチニン値はなかった（一覧表 1.3.2.13；2.7.4.3.2.3 項も参照）。そのため、血清クレアチニン値の経時的な変化は臨床的に意義があるとはみなされなかった。1 件の血清中 BUN 増加が非致死的な SAE として報告された（表 2.7.4.3.2.3-1 参照）。尿中カルシウム／クレアチニン比の低下の平均値および中央値は血清カルシウム値の低下と一致していた（2.7.4.3.3.1 項も参照）。さらに、血清アルブミンの平均値および中央値に顕著な経時変化はみられなかった。

カリウム値、リン値、25-OH ビタミン D 値などのその他の血液生化学的検査の経時変化には臨床的意義はなかった。25-OH ビタミン D 値にみられたばらつきは、一部の患者によるビタミン D サプリメントの併用を反映したものと思われる。

2.7.4.3.2.1.2 疾患発症時の年齢別

血液生化学的検査結果には HPP 発症時期カテゴリー（onset category）内でしばしばばらつきが認められ、最も大きなばらつきが認められたのは通常、乳児型 HPP サブグループの患者のベースライン時の結果であった。このサブグループの患者の何例かはベースライン時に新生児または非常に重篤であったため、このばらつきは予期しないものではなかった。さらに、一部の臨床検査値の正常範囲は年齢に依存するため、これらの検査のばらつきは乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループに含まれる広範な年齢によるものである可能性がある。全般に、HPP

発症時期カテゴリー内の臨床検査値のベースラインからの顕著な経時的変化は以下の通りであった（表 1.3.2.1.1.1 および図 1.3.2.2）。

- AST および ALT の平均値のベースラインからの上昇が、特に乳児型 HPP サブグループの患者において、いくつかの時点で認められた。しかし、平均値および中央値は継続投与により正常化・安定化する傾向を示した。
- DBil の平均値のばらつきが、乳児型 HPP サブグループの患者に約 24 週目まで認められた。しかし、DBil の平均値および中央値は継続投与により安定化する傾向を示した。
- クレアチニンの平均値は全般に、各 HPP 発症時期カテゴリー内で経時的に安定していた。
- BUN の平均値は、ベースライン時にはすべての HPP 発症時期カテゴリーでばらつきを示す傾向があったが、経時的に次第に正常化・安定化するようであった。
- 尿中カルシウム／クレアチニン比の平均値は、乳児型 HPP サブグループの患者においてベースライン時および投与約 24 週目まで上昇する傾向を示した。その後、これらの値は安定化する傾向を示した。
- 血清アルブミンおよびカリウムの平均値および中央値は、疾患発症時の年齢に関係なく、経時的におおむね安定していた。
- 血清リンの平均値はすべての HPP 発症時期カテゴリーで 24 週目までばらつきを示す傾向があったが、その後は継続投与によって正常化・安定化するようであった。血清リン値の低下の一部は、投与開始後数週間の血清カルシウム値の低下と同時に生じたようであり、これは投与初期に発生した著しい骨ミネラル化によるものである可能性が高い。
- 25-OH ビタミン D の平均値は成人型 HPP の患者が他の HPP 発症時期カテゴリーの患者より一貫して高かった。しかし、これらの値は経時的にわずかに低下し、また、成人型 HPP の患者は 2 例しかいなかったため、これらの結果は慎重に解釈する必要がある。その他の HPP 発症時期カテゴリーでは、25-OH ビタミン D の平均値および中央値は経時的に比較的一定であった。

2.7.4.3.2.2 ベースラインからの変化－全体および発症時の年齢別

統合安全性解析対象集団に含まれる患者の（正常参照範囲を基準とした）臨床検査結果のベースラインからの経時的変化を表 1.3.2.2.1.1 に示した。統合安全性解析対象集団の患者に認められた臨床検査の経時的な最悪、最大の結果の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に表 1.3.2.2.1.2 に示した。統合安全性解析対象集団の患者の経時的な（ベースラインから最終評価時までの）潜在的、持続的な顕著な異常の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に表 1.3.2.2.1.3 に示した。

血液生化学的検査値の意義のある変化は下記の通りである（表 1.3.2.2.1.1；表 1.3.2.1.1.1 および図 1.3.2.2 に示した各検査のベースラインからの変化の要約も参照）。

- ALT 値：14 例の患者（乳児型 11 例；小児型 3 例）に、ベースライン時の正常値から治験薬投与中に高値への変化が認められた。これらの患者のうち 2 例（乳児型 1 例；小児型 1 例）のみが最終来院時に高値であった。
- AST 値：23 例の患者（乳児型 19 例；小児型 4 例）に、ベースライン時の低値または正常値から治験薬投与中に高値への変化が認められた。これらの患者のうち 4 例（乳児型 3 例；小児型 1 例）のみが最終来院時に高値であった。

- DBil 値：1 例の患者（乳児型）に、ベースライン時の正常値から治験薬投与中に高値への変化が認められた。最終来院時まで値は正常に戻っていた。
- BUN 値：8 例の患者（乳児型 4 例；小児型 3 例；発症時期不明 1 例）に、ベースライン時の低値または正常値から治験薬投与中に高値への変化が認められた。これらの患者のうち 2 例（乳児型 1 例；発症時期不明 1 例）のみが最終来院時に高値であった。
- クレアチニン値：8 例の患者（乳児型 4 例；小児型 2 例；成人型 1 例；発症時期不明 HPP 1 例）に、ベースライン時の正常値から治験薬投与中に高値への変化が認められた。これらの患者のうち 3 例（乳児型 1 例；小児型 1 例；発症時期不明 1 例）のみが最終来院時に高値であった。
- アルブミン値：6 例の患者（乳児型 5 例；小児型 1 例）に、ベースライン時の正常値から治験薬投与中に低値への変化が認められた。これらの患者のうち 1 例（乳児型）のみが最終来院時に低値であった。
- カリウム値：9 例の患者（乳児型 7 例；小児型 1 例；成人型 1 例）に、ベースライン時の正常値から治験薬投与中に低値への変化が認められ、ベースライン時に低値または正常値であった 12 例の患者（すべて乳児型 HPP）に治験薬投与中に高値への変化が認められた。最終来院時には、正常値または高値から低値への変化が認められた患者はなく、1 例（乳児型）のみが正常値から高値への変化を示した。
- リン値：3 例の患者（乳児型）に、ベースライン時の正常値から治験薬投与中に低値への変化が認められ、ベースライン時に低値または正常値であった 21 例の患者（乳児型 15 例；小児型 5 例；成人型 1 例）に治験薬投与中に高値への変化が認められた。最終来院時には、正常値または高値から低値への変化が認められた患者はなく、5 例（乳児型）が正常値から高値への変化を示した。

2.7.4.3.2.3 臨床的に重要な可能性のある結果－全体および疾患発症時の年齢別

治験責任医師により臨床的に重要であると判定された臨床検査結果の患者別の一覧表を[一覧表 1.3.2.13](#) に示した。統合安全性解析対象集団の患者であって、正常範囲の上限（ULN）の 2 倍以上の異常な臨床検査結果が持続した（7 日以上の間隔をあけた 2 回の連続する評価で認められた）患者の患者別一覧表を、[一覧表 1.3.2.14](#) に示した。統合安全性解析対象集団の患者における異常な血液生化学的検査値と潜在的に関連する TEAE の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に[表 2.7.4.3.2.3-1](#) に示した。

小児型 HPP サブグループの患者に発現した 1 件のビタミン D 増加の事象を除き、統合解析に含めた血液生化学的検査と潜在的に関連する TEAE はすべて、乳児型 HPP サブグループの患者に発現したものであった。

表 2.7.4.3.2.3-1 統合安全性解析対象集団の患者における異常な血液生化学的検査結果と関連する試験治療下で発現した有害事象－全体および疾患発症時の年齢別

MedDRA 基本語	若年期発症型 (N=68)、n (%)		成人型	発症時期不明	全患者
	周産期/乳児型 (N=48)	小児型 (N=20)	(N=2) n (%)	(N=1) n (%)	(N=71) n (%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
尿中カルシウム／クレアチニン比増加	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
高リン血症	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
低カリウム血症	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
低ナトリウム血症	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
ビタミン D 減少	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
ビタミン D 増加	1 (2.1)	1 (5.0)	0	0	2 (2.8)
血中 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール減少	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
血中 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール減少	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
血中 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
血中カリウム減少	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
血中尿素増加	1 (2.1) ^a	0	0	0	1 (1.4)
血中ナトリウム減少	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
肝酵素上昇	1 (2.1) ^a	0	0	0	1 (1.4)
代謝性アシドーシス	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
代謝性アルカローシス	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
低リン酸血症	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
低血糖症	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
慢性肝炎	1 (2.1) ^a	0	0	0	1 (1.4)
膵炎	1 (2.1) ^a	0	0	0	1 (1.4)
腎不全	1 (2.1) ^a	0	0	0	1 (1.4)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

^a 致死的な重篤な有害事象として報告された。
患者の割合は各欄の患者の総数に基づいて算出した。
出典：表 1.3.1.1.1.3

表 2.7.4.3.2.3-1 に示した異常な血液生化学的検査と潜在的に関連する TEAE のうち、5 件（血中尿素増加、肝酵素上昇、慢性肝炎、膵炎、および腎不全）は SAE として報告された（2.1.7 の非致死的な SAE についての考察および 2.1.8.4.1.5 項の慢性肝炎についての考察も参照）。

2.7.4.3.2.4 ENB-001-08 試験

ENB-001-08 試験では、個別の臨床検査値に臨床的に意義のある変化はなく、ベースラインからの有意な変化もみられず、経時的な識別可能な変化も認められなかった。予想通り、ALP 値は

ALXN1215 の投与により上昇した。2 例の患者の血糖値が正常範囲の上限をわずかに上回った。しかし、血液試料は患者を絶食状態にして採取したものではなく、その後の血糖値は正常であった (ENB-001-08 CSR、7.4.1 項参照)。

ビタミン D 値は、患者 2 (コホート 1) を除くすべての患者でベースラインおよび試験期間を通して正常範囲内であった。患者 2 ではベースラインの値は低かったが、試験終了までに補給により正常化した (ENB-001-08 CSR、7.4.2 項参照)。

2.7.4.3.3 その他の注目すべき臨床検査値

2.7.4.3.3.1 経時変化

統合安全性解析対象集団の患者の経時的な臨床検査結果の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に表 1.3.2.1.1.1 に示した。統合安全性解析対象集団における経時的な臨床検査結果の平均値を、全体について、および疾患発症時の年齢別に図 1.3.2.2 に示した。統合安全性解析対象集団の臨床検査結果の患者別一覧表を一覧表 1.3.2.2 に示した。

2.7.4.3.3.1.1 統合安全性解析対象集団

ベースラインから 24 週目まで、およびベースラインから最終来院までの注目すべき臨床検査値の平均変化量の要約を、統合安全性解析対象集団に含まれる患者全体について表 2.7.4.7.3-9 に示し、詳しい補足説明を表 1.3.2.1.1.1 に示した。

好酸球絶対数および好酸球／白血球比の平均値および中央値は、最初はベースラインから増加したが、その後、24 週目までにベースライン値に戻り、治験薬投与期間を通して比較的安定した状態を保った (図 1.3.2.2 も参照)。好酸球数の増加は、炎症に反応した慢性呼吸症状を有する患者でしばしば観察される。呼吸困難、肺炎、および季節性アレルギーが統合安全性解析対象集団の数例の患者の病歴に認められた (2.7.4.1.3.2 項も参照)。統合安全性解析対象集団には、ALXN1215 の投与に起因するアナフィラキシーと合理的に関連する可能性のある事象が発現した患者はいなかった (2.7.4.2.1.8.4.2 項も参照)。

ALP の平均値および中央値はベースライン時には正常範囲を下回っていた。これは未治療の HPP の主な特徴である。ALXN 1215 の投与により、ALP の平均値および中央値は大幅に上昇したが、結果はばらつきを示した (図 1.3.2.2 も参照)。この治療効果も予想されたものであった。血清 ALP アッセイで、標準的な Chemical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 血液生化学的検査パネルアッセイを用いて患者安全性モニタリングのため ALP 活性を測定した。なお、ALXN1215 の PK アッセイでは、ALXN1215 マルチポイント検量線を用いて本剤の活性を測定した。ALXN1215 の PK アッセイは、米国 FDA および欧州医薬品庁 (EMA) の生物分析法バリデーションに関する業界ガイドラインに従ってバリデーションを行った。これら 2 つのアッセイは、緩衝液組成および pH などの酵素活性の測定に影響する主要な面で異なっていた。このため、結果の直接的な比較を行うことはできない。注目すべきこととして、ALXN 1215 活性の結果は、U/L 単位で示されるが、測定条件が異なるため、血清 ALP 活性 (U/L) と同じ尺度として解釈してはならない。

血清カルシウム値は、ベースライン時には 1.92~4.03 mmol/L の範囲でばらつきを示した。治験薬投与期間を通してカルシウムの平均値および中央値の変化は顕著ではなかったが、カルシウム値は安定化の傾向を示し、ばらつきは小さくなった (図 1.3.2.2 も参照)。カルシウム値は 24 週目

には 1.82～2.80 の範囲であり、最終来院時には 2.12～3.67 の範囲であった (表 1.3.2.1.1.1)。正常範囲を上回るカルシウム値の上昇は全般に小さく、上昇がみられる場合、最も顕著なのはベースライン時であり、(X 線で認められる) 骨のカルシウム沈着増加とともに ALXN1215 の投与期間を通して正常化する傾向を示した (2.7.3 項も参照)。

PTH の平均値および中央値は投与により上昇する傾向を示し、最も顕著であったのは投与の最初の 12 週間であった (図 1.3.2.2 も参照)。これは、ALXN1215 投与に関連した骨ミネラル化プロセスの増加に続発する生理学的反応に起因する可能性が高い。ベースライン時および治験薬投与期間を通して認められた PTH 値のばらつきは、年齢、ボディ・マス・インデックス (BMI)、血清クレアチニン値、血清カルシウム値、および 25-OH ビタミン D 値など (これらに限定されるものではない)、PTH の値に影響を及ぼす要因による可能性が高い。そのため、個々の患者についてのこれらの結果の解釈は慎重に行う必要がある。

PLP 値の正常範囲は年齢に依存し、年齢 5 歳未満の者では 11.76～68.37 ng/mL、年齢 5～18 歳の者では 5.74～61.15 ng/mL、年齢 18 歳以上の者では 2.81～26.70 ng/mL である。ベースライン時には、ほとんどの患者で PLP 値が上昇しており、ばらつきの程度が高かった。PLP の平均値および中央値は、予想通り、ALXN1215 の投与により大幅に上昇したが、ベースライン時に認められたばらつきは比較的一定した状態を保った (図 1.3.2.2 も参照)。この治療効果は ALXN1215 の活性および有効性を評価するために一般に使用された。これについては 2.7.2.3.2.2.1.1 項および 2.7.3.3.1.2.1 項で詳しく考察する。

PPi 値の正常範囲は年齢に依存し、年齢 12 歳未満の者では 1.33～5.71 μ M、年齢 12～18 歳の者では 0.75～4.78 μ M、年齢 18 歳超の者では 1.00～5.82 μ M である。PPi の平均値および中央値はベースライン時にはおおむね正常範囲以上であったが、いくらかのばらつきが認められた。全般に、予想通り、PPi 値は ALXN1215 の投与により低下した (図 1.3.2.2 も参照)。全体として、値はばらつきを示したが、継続投与により正常化するようであった。PPi 値およびカルシウム値と異所性石灰化に潜在的に関連する事象の発現との間に明白な関連性は認められなかった (2.7.4.2.1.8.4.1.3 項も参照)。

2.7.4.3.3.1.2 疾患発症時の年齢別

全般に、注目すべき臨床検査値について経時的に統合安全性解析対象集団で認められたパターンが、乳児型 HPP、小児型 HPP、または成人型 HPP の患者のサブセットにも認められた (表 1.3.2.1.1.1 ; 2.7.4.3.3.1.1 項も参照)。注目すべき点を以下に示した。

- 全般に、約 12 週目までに認められた好酸球数および好酸球/白血球比の高い平均値は、主として乳児型 HPP サブグループの患者に認められた高い結果の影響を受けたものであった。これらの値は 24 週目までにベースライン値へと戻った。注目すべきこととして、好酸球数が増加した一部の患者には、時間的に関連した感染/炎症性事象 (肺炎、クロストリジウム・ディフィシル感染、各種の消化管感染など) またはアレルギー症状 (アレルギー性皮膚炎、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎、季節性アレルギーなど) が認められた。
- 乳児型 HPP サブグループの患者には全般にカルシウム値の小さな上昇が認められた。カルシウム値は治験薬投与中に正常化する傾向を示した。
- PTH の平均値および中央値は、乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者において投与の最初の 12 週間ではその後の時点と比べて顕著に高く、これは骨ミ

ネラル化のプロセスと関連している可能性が高かった。成人型 HPP 患者における PTH の平均値は、約 72 週目まで、他の HPP 発症時期カテゴリーで認められる値より低い傾向を示した。しかし、成人型 HPP 患者は 2 例のみであったため、また、PTH 値に影響を及ぼす可能性のあるいくつかの変数が存在するため（年齢、BMI、血清カルシウム値、クレアチニン値、および 25-OH ビタミン D 値など）、これらの比較は慎重に行う必要がある。

- PLP 値と PPi 値は大きく年齢に依存しており、結果は各 HPP 発症時期カテゴリー内での患者の年齢分布に照らして検討する必要がある。

2.7.4.3.3.2 ベースラインからの変化－全体および発症時の年齢別

統合安全性解析対象集団に含まれる患者の臨床検査結果のベースラインからの経時的変化を表 1.3.2.2.1.1 に示した。統合安全性解析対象集団の患者に認められた臨床検査の経時的な最悪、最大の結果の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に表 1.3.2.2.1.2 に示した。統合安全性解析対象集団の患者の経時的な（ベースラインから最終評価時までの）持続的な（7 日以上の間隔をあけた 2 回の連続する評価で認められた）顕著な異常の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に表 1.3.2.2.1.3 に示した。

注目すべき臨床検査値の意義のある変化は下記の通りである（表 1.3.2.2.1.1）。

- 好酸球絶対数：24 例の患者（乳児型 17 例；小児型 6 例；発症時期不明 1 例）に、ベースライン時の正常値から治験薬投与中に高値への変化が認められた。11 例の患者（乳児型 10 例；小児型 1 例）に、最終来院時に高値が認められた。
- 好酸球／白血球比：26 例の患者（乳児型 17 例；小児型 8 例；発症時期不明 1 例）に、ベースライン時の正常値から治験薬投与中に高値への変化が認められた。9 例の患者（乳児型）に、最終来院時に高値が認められた。
- カルシウム値：5 例の患者（乳児型 4 例；小児型 1 例）にベースライン時の正常値から治験薬投与中に低値への変化が認められ、ベースライン時に正常値であった 16 例の患者（乳児型 13 例；小児型 3 例）に治験薬投与中に高値への変化が認められた。最終来院時には、正常値または高値から低値への変化が認められた患者はなく、8 例の患者（乳児型 7 例；小児型 1 例）に正常値から高値への変化が認められた。

ALP 値、PLP 値、および PPi 値について予想される治療効果を考えると、これらの検査の変化の解釈は難しい。また、疾患発症時の年齢別の各カテゴリー内で個々の患者における PTH 値に影響を及ぼすと思われるすべての変数を考慮すると、PTH の変化の解釈は難しい。

2.7.4.3.3.3 臨床的に重要な可能性のある結果－全体および疾患発症時の年齢別

治験責任医師により臨床的に重要であると判定された臨床検査結果の患者別の一覧表を一覧表 1.3.2.13 に示した。統合安全性解析対象集団の患者であって、ULN の 2 倍以上の異常な臨床検査結果が持続した患者の患者別一覧表を、一覧表 1.3.2.14 に示した。統合安全性解析対象集団の患者における異常な注目すべき臨床検査値に潜在的に関連する TEAE の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に表 2.7.4.3.3.3-1 に示した。

異常な注目すべき臨床検査値に潜在的に関連する TEAE の大部分は、乳児型 HPP サブグループの患者に発現したものであった。

表 2.7.4.3.3.3-1 統合安全性解析対象集団の患者における異常な注目すべき臨床検査値と潜在的に関連する試験治療下で発現した有害事象－全体および疾患発症時の年齢別

MedDRA 基本語	若年発症型 (N=68)、n (%)		成人型 (N=2) n (%)	発症時期不明 (N=1) n (%)	全患者 (N=71) n (%)
	周産期/乳児型 (N=48)	小児型 (N=20)			
高カルシウム血症	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
低カルシウム血症	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)
血中アルカリホスファターゼ異常	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
ビタミン B ₆ 減少	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

患者の割合は各欄の患者の総数に基づいて算出した。

出典：表 1.3.1.1.1.3

統合安全性解析対象集団では、異常な注目すべき臨床検査値と潜在的に関連する事象であって、SAE として報告されたものはなかった（表 1.3.1.1.1.5）。

2.7.4.3.4 抗 ALXN1215 抗体および中和抗体

2.7.4.3.4.1 抗薬物抗体分析

試験試料の分析には、酸解離ステップを伴う電気化学発光技術を用いたバリデーション済みの ADA アッセイを使用した。最低限必要な希釈は 1:8 であった（2.7.1.1.6 項参照）。免疫原性反応が ALXN1215 の PK に及ぼす影響の評価については 2.7.2.4.1 項で考察する。

2.7.4.3.4.1.1 概 要

統合安全性解析対象集団の患者のベースライン後の ADA 状態の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に、表 1.3.3.1.1 に示した。統合安全性解析対象集団の患者の各来院時の ADA 状態の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に、表 1.3.3.1.2 に示した。

2.7.4.3.4.1.1.1 統合安全性解析対象集団

ベースライン後の抗体データが得られた 69 例の患者のうち、56 例（81.2%）がベースライン後のある時点で ADA 検査陽性であった。全般に、ADA 抗体価は低く、0～2048 の範囲であった（ピーク時の抗体価の中央値は 64.0）。初めて ADA 陽性結果となるまでの期間の中央値は 37.0 日（範囲：14～1072 日）であった。なお、ベースライン後に ADA 検査陽性であった患者の全員が、最初に陽性結果となった後、これらの抗体について一貫して陽性を示し続けたわけではない。

2.7.4.3.4.1.1.2 疾患発症時の年齢別

ベースライン後の抗体データが得られた乳児型 HPP サブグループの 46 例の患者のうち、36 例（78.3%）がベースライン後のある時点で ADA 検査陽性であった。全般に、ADA 抗体価は低く、0～2048 の範囲であった（ピーク時の抗体価の中央値は 64.0）。初めて ADA 陽性結果となるまでの期間の中央値は 22.5 日（範囲：14～1072 日）であった。ベースライン後の抗体データが得られ

た小児型 HPP サブグループの 20 例の患者のうち、18 例 (90.0%) がベースライン後のある時点で ADA 検査陽性であった。全般に、ADA 抗体価は低く、0~2048 の範囲であった (ピーク時の抗体価の中央値は 64.0)。初めて ADA 陽性結果となるまでの期間の中央値は 78.5 日 (範囲: 21~711 日) であった。

成人型 HPP 患者は 2 例とも、ベースライン後のある時点で ADA 検査陽性であった。抗体価は低く、範囲は 0~32 であった (ピーク時の抗体価の中央値は 16.5)。最初に ADA 陽性結果となるまでの期間の中央値は 252.0 日 (範囲: 251~253 日) であった。

2.7.4.3.4.1.2 持続的な抗薬物抗体陽性か否か

患者を持続的 ADA 陽性に分類する条件は、治験薬投与中の一連の ADA 測定で ADA 陽性となり、最後の ADA 測定まで途切れることなく陽性が持続することとした。少なくとも、治験薬投与中の最後の 2 回の ADA 測定で陽性でなければならない (すなわち、最後の測定でのみ陽性の場合、持続的陽性とみなすには不十分である)。

2.7.4.3.4.1.2.1 統合安全性解析対象集団

持続的 ADA 陽性か否かによる TEAE の概要を表 1.3.1.1.19.2 に示した。持続的 ADA 陽性か否かによる TEAE の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に、表 1.3.1.1.19.3 に示した。患者が持続的 ADA 陽性となる前または後に発現した TEAE の発現率を表 1.3.1.1.19.10 に示した。

統合安全性解析対象集団のうち 27 例 (39.1%) の患者が持続的陽性とならなかった (表 1.3.1.1.19.2)。このグループには、1 度も ADA 陽性とならなかった患者、ならびに治験薬投与中のある時点で ADA 陽性となったが持続的陽性の分類基準を満たさなかった患者が含まれた。

治験責任医師により ALXN1215 との因果関係ありと判定された TEAE が発現した患者の割合は、持続的 ADA 陽性に分類された患者 (92.9%) の方が持続的 ADA 陽性ではないと分類された患者 (74.1%) と比べて多かった。この結果は主に、持続的 ADA 陽性に分類された患者の方が ISR および IAR が発現した患者の割合が大きかったことの影響である。持続的 ADA 陽性に分類された患者では 34 例 (81.0%) に 613 件の ISR が発現したのに対し、持続的 ADA 陽性ではないと分類された患者では 18 例 (66.7%) に 202 件の ISR が発現した。また、持続的 ADA 陽性に分類された患者では 11 例 (26.2%) に 41 件の IAR が発現したのに対し、持続的 ADA 陽性ではないと分類された患者では 3 例 (11.1%) に 5 件の IAR が発現した。

重度の TEAE および重度の非致死的な SAE が発現した患者の割合は、持続的 ADA 陽性に分類された患者の方が持続的 ADA 陽性ではないと分類された患者と比べて少なかった。持続的 ADA 陽性に分類された患者では 10 例 (23.8%) に 26 件の重度の TEAE が発現したのに対し、持続的 ADA 陽性ではないと分類された患者では 19 例 (70.4%) に 101 件の重度の TEAE が発現した。また、持続的 ADA 陽性に分類された患者では 7 例 (16.7%) に 18 件の重度の非致死的な SAE が発現したのに対し、持続的 ADA 陽性ではないと分類された患者では 10 例 (37.0%) に 45 件の重度の非致死的な SAE が発現した。

統合安全性解析対象集団で 3 例以上の患者に報告された TEAE の要約を、ADA 状態 (持続的 ADA 陽性か否か) 別に表 2.7.4.7.3-10 に示し、詳しい補足説明を表 1.3.1.1.19.3 に示した。事象を報告した患者の割合が、持続的 ADA 陽性に分類された患者 (47.6%) の方が持続的 ADA 陽性ではないと分類された患者 (37.0%) より 10%以上多かった SOC は「眼障害」のみであった。ただし、この SOC 内の単一の基本語がこの不均衡の主な原因となったわけではない。TEAE を報告し

た患者の割合が、持続的 ADA 陽性に分類された患者の方が持続的 ADA 陽性ではないと分類された患者より 10%以上多かった基本語は、注射部位紅斑 (64.3%対 37.0%)、注射部位疼痛 (31.0%対 11.1%)、注射部位そう痒感 (26.2%対 11.1%)、注射部位斑および注射部位腫脹 (それぞれ 21.4%対 7.4%)、歯の脱落 (33.3%対 11.1%)、および筋肉痛 (14.3%対 3.7%) であった。これとは逆に、TEAE が発現した患者の割合が、持続的 ADA 陽性ではないと分類された患者の方が持続的 ADA 陽性に分類された患者より 10%以上多かった SOC および基本語がいくつかあった。これらのデータから、ISR および IAR を除き、持続的 ADA 陽性の患者の方が持続的 ADA 陽性ではない患者と比べて TEAE 発現のリスクが高かったわけではないことが示唆される。

全体として、持続的 ADA 陽性となる前に患者に発現した TEAE の発現率 (ALXN1215 への曝露 100 PY あたりの事象数 1938.8 件) は、持続的 ADA 陽性となった後で患者に発現した TEAE の発現率 (1144.1 件/100 PY) より高かった (表 1.3.1.1.19.10)。注射部位斑および歯の脱落を除き、上記の基本語 (持続的 ADA 陽性に分類された患者の方が持続的 ADA 陽性ではないと分類された患者より 10%以上多かった基本語) はすべて、患者が持続的 ADA 陽性となる前の発現率の方が、患者が持続的 ADA 陽性となった後より高かった。これらの事象の発現率は以下の通りである。

- 注射部位紅斑 (174.6 件/100 PY 対 139.6 件/100 PY)
- 注射部位疼痛 (44.7 件/100 PY 対 10.9 件/100 PY)
- 注射部位そう痒感 (37.4 件/100 PY 対 13.7 件/100 PY)
- 注射部位斑 (40.5 件/100 PY 対 49.3 件/100 PY)
- 注射部位腫脹 (27.0 件/100 PY 対 10.9 件/100 PY)
- 歯の脱落 (10.4 件/100 PY 対 31.5 件/100 PY)
- 筋肉痛 (6.2 件/100 PY 対 1.4 件/100 PY)

これらのデータから示唆されることは、一般に ISR と関連する事象を報告した患者の割合は持続的 ADA 陽性に分類された患者の方が高いが、これらの事象の発現率は、持続的 ADA 陽性に分類された患者の方が持続的 ADA 陽性ではないと分類された患者より概して高いわけではない、ということである。

2.7.4.3.4.1.2.2 疾患発症時の年齢別

ADA 状態別の患者の ALXN1215 曝露量の要約を、乳児型 HPP サブグループについて表 2.3.8.12.1 に、小児型 HPP サブグループについて表 3.3.8.12.1 に示した。持続的 ADA 陽性か否かによる TEAE の概要を、乳児型 HPP サブグループについて表 2.3.1.1.19.2 に、小児型 HPP サブグループについて表 3.3.1.1.19.2 に示した。持続的 ADA 陽性か否かによる TEAE の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に、表 1.3.1.1.19.3 に示した。患者が持続的 ADA 陽性となる前または後に発現した TEAE の発現率を、乳児型 HPP サブグループについて表 2.3.1.1.19.10 に、小児型 HPP サブグループについて表 3.3.1.1.19.10 に示した。初めて持続的 ADA 陽性状態となるまでの期間の Kaplan-Meier 分析を、疾患発症時の年齢別に図 1.3.1.14.17 に示した。

ベースライン後の抗体データが得られた乳児型 HPP サブグループの 46 例の患者のうち、28 例が持続的 ADA 陽性に分類され、18 例が持続的 ADA 陽性ではないと分類された (表 2.3.1.1.19.2)。治験責任医師により ALXN1215 との因果関係ありと判定された TEAE が発現した患者の割合は、乳児型 HPP サブグループで持続的 ADA 陽性に分類された患者 (89.3%) の方が持続的陽性ではないと分類された患者 (61.1%) と比べて多かった。この結果は主に、ISR および IAR が発現した患者の割合が、持続的 ADA 陽性に分類された患者 (それぞれ 71.4%および 32.1%) の方が持続

的陽性ではないと分類された患者（それぞれ 50.0%および 11.1%）より大きかったことの影響である。

乳児型 HPP サブグループで持続的 ADA 陽性に分類された患者では、乳児型 HPP サブグループで持続的 ADA 陽性ではないと分類された患者と比べて、重度の TEAE が発現した患者（28.6%対 88.9%）、非致命的な SAE が発現した患者（53.6%対 66.7%）、あるいは広く肺炎の潜在的事象とみなされる TEAE が発現した患者（32.1%対 61.1%）または広く慢性肝炎の潜在的事象とみなされる TEAE が発現した患者（10.7%対 44.4%）の割合が少なかった。

乳児型 HPP サブグループで持続的 ADA 陽性に分類された患者に発現した TEAE の発現率は、統合安全性解析対象集団の発現率とおおむね同じパターンであった（表 2.3.1.1.19.10）。全体として、TEAE の発現率は持続的 ADA 陽性となる前の方が高く、ほぼ例外なく、一般に ISR と関連する事象の発現率は通常、患者が持続的陽性となる前の方が持続的 ADA 陽性となった後より高かった。

小児型 HPP サブグループで持続的 ADA 陽性に分類された患者は 2 例のみであったため、持続的 ADA 陽性に分類された患者と持続的 ADA 陽性ではないと分類された患者の間の TEAE の発現率に関して結論を下すことはできなかった（表 3.3.1.1.19.2）。

特に成人型 HPP 患者を対象とした抗薬物抗体分析は実施しなかった。

2.7.4.3.4.1.3 1 度でも抗薬物抗体陽性となったか、常に抗薬物抗体陰性であったかー全体および疾患発症時の年齢別

1 度でも ADA 陽性となった患者と 1 度でも ADA 陽性とならなかった患者の TEAE の概要を、統合安全性解析対象集団、乳児型 HPP サブグループ、および小児型 HPP サブグループについて、それぞれ表 1.3.1.1.12.3、表 2.3.1.1.12.1、および表 3.3.1.1.12.2 に示した。1 度でも ADA 陽性となった患者と 1 度でも ADA 陽性とならなかった患者の TEAE の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に、表 1.3.1.1.12.1 に示した。ADA 陽性となる前および後に患者に発現した TEAE の発現率を、統合安全性解析対象集団、乳児型 HPP サブグループ、および小児型 HPP サブグループについて、それぞれ表 1.3.1.1.12.2、表 2.3.1.1.12.2、および表 3.3.1.1.12.2 に示した。

ベースライン後の抗体データが得られた 69 例の患者のうち、56 例（81.2%）が治験薬投与中のある時点で ADA 陽性であり、内訳は乳児型 HPP サブグループの患者 36 例（78.3%）、小児型 HPP サブグループの患者 18 例（90.0%）、および成人型 HPP の 2 例であった（表 1.3.3.1.1）。

治験責任医師により ALXN1215 との因果関係ありと判定された TEAE が発現した患者の割合は、1 度でも ADA 陽性となった患者（89.3%）の方が常に ADA 陰性であった患者（69.2%）より多かった（表 1.3.1.1.12.3）。この結果は主に、1 度でも ADA 陽性となった患者の方が ISR および IAR が発現した患者の割合が大きかったことの影響である。1 度でも ADA 陽性となった患者では 44 例（78.6%）に 768 件の ISR が発現したのに対し、常に ADA 陰性であった患者では 8 例（61.5%）に 47 件の ISR が発現した。また、1 度でも ADA 陽性となった患者では 12 例（21.4%）に 42 件の IAR が発現したのに対し、常に ADA 陰性であった患者では 2 例（15.4%）に 4 件の IAR が発現した。広く異所性石灰化の潜在的事象とみなされる事象が発現した割合も、1 度でも ADA 陽性となった患者（19 例 [33.9%] に 22 件）の方が、常に ADA 陰性であった患者（3 例 [23.1%] に 3 件）より多かった。

重度の TEAE および重度の非致命的な SAE が発現した患者の割合は、1 度でも ADA 陽性となった患者の方が常に ADA 陰性であった患者と比べて少なかった。1 度でも ADA 陽性となった患者

では 18 例 (32.1%) に 44 件の重度の TEAE が発現したのに対し、常に ADA 陰性であった患者では 11 例 (84.6%) に 83 件の重度の TEAE が発現した。また、1 度でも ADA 陽性となった患者では 23 例 (41.1%) に全体として 125 件の非致死的な SAE が発現したのに対し (10 例 [17.9%] に発現した 31 件の重度の非致死的な SAE を含む)、常に ADA 陰性であった患者では、9 例 (69.2%) に 58 件の非致死的な SAE が発現した (7 例 [53.8%] に発現した 32 件の重度の非致死的な SAE を含む)。肺炎および頭蓋骨縫合早期癒合症の潜在的事象に広く含まれる事象が発現した割合も、1 度でも ADA 陽性となった患者 (それぞれ 16 例 [28.6%] に 65 件および 10 例 [17.9%] に 20 件) の方が、常に ADA 陰性であった患者 (それぞれ 8 例 [61.5%] に 72 件および 6 例 [46.2%] に 10 件) より少なかった。

TEAE の発現率は全般に、患者が ADA 陽性となる前の方が、患者が ADA 陽性となった後より高かった (表 1.3.1.1.12.2)。ISR の基本語の多くがコード化される SOC「全身障害および投与局所様態」の発現率は、患者が ADA 陽性となる前は (常に ADA 陰性であった患者を含む) ALXN1215 への曝露 100 PY あたりの事象数 856.5 件であり、患者が ADA 陽性となった後は 387.9 件/100 PY であった。SOC「眼障害」の発現率は、ADA 陽性となった後の患者 (40.1 件/100 PY) の方が、ADA 陽性となる前の患者 (21.2 件/100 PY) より高かった。しかし、これは主に、結膜炎の発現率の不均衡によるものであった (ADA 陽性となった後では 6.0 件/100 PY、ADA 陽性となる前は 1.9 件/100 PY)。

全体として、統合安全性解析対象集団で認められた事象の全般的パターンが、乳児型 HPP 患者のサブグループでも認められた。小児型 HPP サブグループの患者では、常に ADA 陰性であった患者は 2 例のみであった。そのため、1 度でも陽性となった患者と常に陰性であった患者の間の TEAE の種類または頻度の差に関して結論を下すことはできなかった。

2.7.4.3.4.1.4 ピーク時の抗体価カテゴリー別—全体および疾患発症時の年齢別

ピーク時の ADA 抗体価カテゴリー別 (1 度でも 128 を超えたか、常に 128 以下であったか) の患者の TEAE の概要を、統合安全性解析対象集団、乳児型 HPP サブグループ、および小児型 HPP サブグループについて、それぞれ表 1.3.1.1.21.2、表 3.1.1.21.2、および表 3.3.1.1.21.2 に示した。ピーク時の ADA 抗体価カテゴリー別の TEAE の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に表 1.3.1.1.21.6 に示した。ピーク時の ADA 抗体価カテゴリー別の患者の TEAE の発現率を、統合安全性解析対象集団、乳児型 HPP サブグループ、および小児型 HPP サブグループについて、それぞれ表 1.3.1.1.21.11、表 2.3.1.1.21.11、および表 3.3.1.1.21.11 に示した。ピーク時の ADA 抗体価カテゴリー別の分析は、1 度でも ADA 陽性となった患者 56 例についてのみ行った。

全体として、ISR が発現した患者は、ADA 抗体価が 1 度でも 128 を超えた患者の方が、ADA 抗体価が 128 以下であった患者より多かった (91.7%対 75.0%)。しかし、ADA 抗体価が 1 度でも 128 を超えた患者の数は少なかった (N = 12) (表 1.3.1.1.21.2)。ISR の基本語の多くがコード化される SOC「全身障害および投与局所様態」では、事象が発現した患者の割合は、ADA 抗体価が 1 度でも 128 を超えた患者と ADA 抗体価が常に 128 以下であった患者で同程度であった (91.7%対 90.9%) (表 1.3.1.1.21.6)。基本語レベルでは、一般的に ISR として報告される事象には、ADA 抗体価が 1 度でも 128 を超えた患者の方が報告の割合が高いものもあれば (注射部位紅斑、注射部位そう痒感など)、ADA 抗体価が常に 128 以下であった患者の方が報告の割合が高いものもあった (注射部位腫脹、注射部位反応など)。また、SOC「全身障害および投与局所様態」内では、発

熱が発現した患者の割合は、ADA 抗体価が常に 128 以下であった患者の方が、ADA 抗体価が 1 度でも 128 を超えた患者より高かった (31.8%対 8.3)。

全体として、統合安全性解析対象集団で認められた事象の全般的パターンが、乳児型 HPP 患者のサブグループでも認められた。しかし、ADA 抗体価が 1 度でも 128 を超えた患者と ADA 抗体価が常に 128 以下であった患者の比較は、これらのカテゴリーの患者数の不均衡 (それぞれ N=8 および N=28) を考慮する必要があること、および ADA 抗体価が 1 度でも 128 を超えた患者は少数であったことから、慎重に行わなければならない (表 2.3.1.1.21.2 および表 1.3.1.1.21.6)。小児型 HPP サブグループの患者では、ADA 抗体価が 1 度でも 128 を超えた患者は 4 例のみであり、ADA 抗体価が常に 128 以下であった患者は 14 例であった。そのため、このサブグループにおける TEAE の種類または頻度の差に関して結論を下すことはできなかった (表 3.3.1.1.21.2)。

2.7.4.3.4.2 中和抗体分析

バリデーション済みの別個の NAb アッセイを使用して、ADA 陽性試料における ALXN 1215 の *in vitro* 酵素活性の抑制を評価した。抑制値が 4.478%を超えた場合、NAb が「陽性」と判断した (2.7.1.1.7 項参照)。カットオフ値の 4.478%は統計学的に設定したものであり、50 名の正常ドナーから得た試料の 6 回のアッセイでの反応の 99.9%上限値である。なお、抑制率は、このアッセイにおける ADA による ALXN 1215 活性の抑制の割合を示すものである (すなわち、*ex vivo* 活性の指標である)。免疫原性反応が ALXN1215 の PK に及ぼす影響の評価については 2.7.2.4.1 項で考察する。

2.7.4.3.4.2.1 概 要

2.7.4.3.4.2.1.1 統合安全性解析対象集団

統合安全性解析対象集団の患者のベースライン後の NAb 状態の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に、表 1.3.3.1.3 に示した。統合安全性解析対象集団の患者の各来院時の NAb 状態の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に、表 1.3.3.1.4 に示した。

抗体データが得られた統合安全性解析対象集団の 69 例の患者のうち、56 例 (81.2%) がベースライン後のある時点で ADA 検査陽性であり、NAb 分析の対象とした。このうち 25 例がベースライン後のある時点で NAb 陽性であった (NAb 抑制結果が 4.478%を超えた) (表 1.3.3.1.3)。ADA の場合と同様、ベースライン後のある時点で NAb 検査陽性であった患者は、最初に陽性結果となった後一貫して NAb 陽性だったわけではない。1 度でも ADA 陽性となった患者 56 例における NAb のピーク抑制値の中央値は 3.870%であり、範囲は 5.696%~16.868%であった。

2.7.4.3.4.2.1.2 疾患発症時の年齢別

抗体データが得られた乳児型 HPP サブグループの 46 例の患者のうち、36 例 (78.3%) がベースライン後のある時点で ADA 検査陽性であり、NAb 分析の対象とした。このうち 20 例がベースライン後のある時点で NAb 陽性であった (NAb 抑制結果が 4.478%を超えた) (表 1.3.3.1.3)。1 度でも ADA 陽性となった患者 36 例における NAb のピーク抑制値の中央値は 4.785%であり、範囲は 0.95%~93.20%であった。

抗体データが得られた小児型 HPP サブグループの 20 例の患者のうち、18 例がベースライン後のある時点で ADA 検査陽性であり、NAb 分析の対象とした。このうち 4 例がベースライン後の

ある時点で NAb 陽性であった (表 1.3.3.1.3)。1 度でも ADA 陽性となった患者 18 例における NAb のピーク抑制値の中央値は 3.400%であり、範囲は 2.678%~5.173%であった。

成人型 HPP 患者は 2 例とも、ベースライン後のある時点で ADA 検査陽性であった (表 1.3.3.1.3)。これらの患者における NAb のピーク抑制値の中央値は 4.485%であり、範囲は 3.35%~5.62%であった。

2.7.4.3.4.2.2 1 度でも中和抗体陽性となったか、常に中和抗体陰性であったか 2.7.4.3.4.2.2.1 統合安全性解析対象集団

統合安全性解析対象集団の患者のうち 1 度でも NAb 陽性となった患者および常に NAb 陰性であった患者の TEAE の概要を表 1.3.1.1.13.2 に示した。1 度でも NAb 陽性となった患者と常に NAb 陰性であった患者の TEAE の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に、表 1.3.1.1.13.1 に示した。NAb 陽性となる前および後に統合安全性解析対象集団の患者に発現した TEAE の発現率を表 1.3.1.1.12.2 に示した。

治験責任医師により ALXN1215 との因果関係ありと判定された TEAE が発現した患者の割合は、1 度でも NAb 陽性となった患者の方が、常に NAb 陰性であった患者より多かった (92.0%対 81.8%) (表 1.3.1.1.13.2)。これは主に、IAR (本質的に、常に ALXN1215 との因果関係ありとみなされる) が発現した患者の割合の影響であった。1 度でも NAb 陽性となった患者では 10 例 (40.0%) に 32 件の IAR が発現したのに対し、常に NAb 陰性であった患者では 4 例 (9.1%) に 14 件の IAR が発現した。広く頭蓋骨縫合早期癒合症の潜在的事象とみなされる事象が発現した割合も、1 度でも NAb 陽性となった患者 (8 例 [32.0%] に 18 件) の方が、常に NAb 陰性であった患者 (8 例 [18.2%] に 12 件) より多かった。これとは対照的に、広く異所性石灰化の潜在的事象とみなされる事象が発現した割合は、常に NAb 陰性であった患者 (16 例 [36.4%] に 18 件) の方が、1 度でも NAb 陽性となった患者 (6 例 [24.0%] に 7 件) より多かった。

最初に NAb 陽性となった後で患者に発現した TEAE 全体の発現率 (ALXN1215 への曝露 100 PY あたりの事象数 1198.4 件) は、最初に NAb 陽性となる前の発現率 (1691.5 件/100 PY) より低かった (なお、これには常に ADA 陰性であった患者に発現したすべての事象が含まれている) (表 1.3.1.1.12.2)。この不均衡は SOC 「全身障害および投与局所様態」で顕著であった。「全身障害および投与局所様態」の TEAE の発現率は、NAb 陽性となる前の患者では 607.1 件/100 PY であり、これは NAb 陽性となった後の患者の TEAE 発現率 (219.0 件/100 PY) のほぼ 3 倍であった。しばしば IAR に含まれる基本語、紅斑、頭痛、および挫傷発生の増加傾向の発現率は、患者が最初に NAb 陽性となる前 (それぞれ 26.4、33.7、および 4.4 件/100 PY) の方が、患者が NAb 陽性となった後 (それぞれ 6.1、0.0、および 0.0 件/100 PY) より高かった。さらに、NAb 陽性となる前の患者の頭蓋骨縫合早期癒合症の発現率は NAb 陽性となった後と同程度であった (それぞれ 9.5 件/100 PY および 9.1 件/100 PY)。

2.7.4.3.4.2.3 疾患発症時の年齢別

乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループについて、1 度でも NAb 陽性となった患者と常に NAb 陰性であった患者の TEAE の概要を、それぞれ表 2.3.1.1.13.1 および表 3.3.1.1.13.1 に示した。1 度でも NAb 陽性となった患者と常に NAb 陰性であった患者の TEAE の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に、表 1.3.1.1.13.1 に示した。ADA 陽性とな

る前および後に患者に発現した TEAE の発現率を、乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者について、それぞれ表 2.3.1.1.12.2 および表 3.3.1.1.12.2 に示した。

乳児型 HPP サブグループでは、治験責任医師により ALXN1215 との因果関係ありと判定された TEAE が発現した患者の割合は、1 度でも NAb 陽性となった患者 (90.0%) の方が常に NAb 陰性であった患者 (69.2%) より多かった (表 2.3.1.1.13.1)。この結果は主に、IAR が発現した患者の割合が、1 度でも NAb 陽性となった患者 (45.0%) の方が常に NAb 陰性であった患者 (7.7%) より大きかったことの影響である。乳児型 HPP サブグループでは、肺炎または頭蓋骨縫合早期癒合症の潜在的事象に広く含まれる事象が発現した割合は、1 度でも NAb 陽性となった患者 (それぞれ 50.0%および 40.0%) の方が常に NAb 陰性であった患者 (それぞれ 38.5%および 30.8%) より多かった。

乳児型 HPP サブグループでは、重度の TEAE が発現した患者の割合は、常に NAb 陰性であった患者と比べて、1 度でも NAb 陽性となった患者の方が少なかった (45.0%対 57.7%)。非致死的な SAE が発現した患者の割合は、1 度でも NAb 陽性となった患者と常に NAb 陰性であった患者で同程度であった。統合安全性解析対象集団について述べたように、NAb 陽性となる前に患者に発現した TEAE の発現率は、全般に、患者が NAb 陽性となった後で発現した事象の発現率と同程度か、それより高かった。

小児型 HPP サブグループの患者では、1 度でも NAb 陽性となった患者は 4 例のみであり、常に NAb 陰性であった患者は 16 例であった (表 3.3.1.1.13.1)。そのため、このサブグループにおける TEAE の種類または頻度の差に関して結論を下すことはできなかった。

2.7.4.3.4.3 ENB-001-08 試験

2 例の患者の試料が ADA 抗体陽性と確認された。これらの患者のうち 1 例は、1 日目の投与前にも ADA 抗体陽性であった。残りの 4 例の試料はすべての時点で ADA 陰性であった。

ADA 抗体アッセイで陽性だった 2 例の患者の試料について NAb の分析を行った。ベースライン試料および投与後に分析したこれら 2 例の患者のその他の確認済み陽性試料はすべて ADA 陰性であった。

存在する場合、ADA 抗体価は全般に低かった (32 以下)。1 度でも ADA 陽性となった患者に認められた試験治療下で発現した AE は、1 例の患者に発現した頭痛、および、もう一例に発現した頭痛、悪心、副鼻腔ドレナージであった。ADA 陽性患者には、免疫媒介または過敏症を示唆する TEAE (発疹、蕁麻疹、アナフィラキシーなど) は発現せず、タキフィラキシーのエビデンスも認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見、および安全性に関連するその他の観察所見

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 経時変化

2.7.4.4.1.1.1 統合安全性解析対象集団－全体および発症時の年齢別

ALXN1215 の臨床試験期間を通して、ルーチンの安全性モニタリングの一環としてバイタルサインの測定を行った。臨床的に重要なバイタルサインの測定値は AE として記録するものとした。バイタルサインを患者別に [一覧表 1.3.4.1](#) に示した。統合安全性解析対象集団におけるバイタルサインのベースラインからの経時変化の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に [表 1.3.4.1.1](#) に示した。

統合安全性解析対象集団の患者に認められたベースラインから最終治験来院までの変化の要約を [表 2.7.4.7.3-11](#) に示した。全体として、ベースラインから最終来院までに収縮期血圧、心拍数、および呼吸数の平均値および中央値の低下が認められた。拡張期血圧および体温の変化には臨床的意義はなかった。

統合安全性解析対象集団における収縮期血圧のベースラインから最終来院までの変化にはばらつきが認められ、54 mmHg の低下から 39 mmHg の上昇までの範囲であった。認められた変化は主に、乳児型の患者（変化量の平均値-5.7 mmHg；変化量の中央値-5.5 mmHg）および成人型の患者（変化量の平均値および中央値はそれぞれ-27.0 mmHg）の影響によるものであった（[表 1.3.4.1.1](#)）。統合安全性解析対象集団における心拍数のベースラインから最終来院までの減少は、主に、乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループにおける変化の影響であり、この 2 つのサブグループでは心拍数の中央値がそれぞれ 19.5 bpm および 6.5 bpm 減少した。呼吸数のベースラインから最終来院までの変化には、特に乳児型 HPP サブグループの患者において、大きなばらつきが認められ、範囲は 334 回/分の低下（1 例の患者がベースライン時に high-frequency jet ventilator を使用していた）から 16 回/分の増加までであった。全 HPP 発症時期カテゴリーでの呼吸数の低下の中央値には臨床的意義はなかった。

2.7.4.4.1.1.2 血圧および心拍数の異常

バイタルサインの顕著な持続的異常の分析を行い、高血圧、心拍数増加、または心拍数減少が認められた患者の数および割合を評価した。顕著な持続的異常は、7 日以上の間隔をあけた 2 回の最悪、最大（または最小）の結果の平均値に割り付けられたカテゴリー（高血圧についてはグレード 0～3+；心拍数減少については 2.5 パーセンタイル以下；心拍数増加については 97.5 パーセンタイル以上）により定めた。低血圧（収縮期血圧）が認められた患者の数および割合も求めた。統合安全性解析対象集団において経時的に持続的な、臨床的に意義のある高血圧または異常な心拍数が認められた患者の割合の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に、それぞれ [表 1.3.4.1.2](#) および [表 1.3.4.1.4](#) に示した。また、低血圧が認められた患者の割合の要約を [表 1.3.4.1.3](#) に示した。

統合安全性解析対象集団の 12 例（16.9%）の患者に、ベースライン後に持続的なグレード 2 または 3+の収縮期血圧が認められた（[表 1.3.4.1.2](#)）。

- 乳児型 HPP サブグループの 3 例（6.3%）、小児型 HPP サブグループの 5 例（25.0%）、および成人型 HPP サブグループの 1 例（50.0%）に、持続的なグレード 2 の収縮期血圧（140～159 mmHg）が認められた。

- 乳児型 HPP サブグループの 1 例 (2.1%)、小児型 HPP サブグループの 1 例 (5.0%)、および HPP 発症時期不明の患者 1 例 (100.0%) に、持続的なグレード 3+ の収縮期血圧 (160 mmHg 以上) が認められた。
- 4 例の患者 (すべて乳児型 HPP サブグループ) はこの解析用のデータが欠測であった。
- 統合安全性解析対象集団の 11 例 (15.5%) の患者に、ベースライン後に持続的なグレード 2 または 3+ の拡張期血圧が認められた (表 1.3.4.1.2)。
- 乳児型 HPP サブグループの 5 例 (10.4%) および小児型 HPP サブグループの 5 例 (25.0%) に、持続的なグレード 2 の拡張期血圧 (90~99 mmHg) が認められた。
- 乳児型 HPP サブグループの 1 例 (2.1%) に、持続的なグレード 3+ の拡張期血圧 (100 mmHg 以上) が認められた。
- 4 例の患者 (すべて乳児型 HPP サブグループ) はこの解析用のデータが欠測であった。

低血圧は、収縮期血圧値が 70 mmHg 未満またはベースラインからの 30% を超える低下 (年齢 1 歳未満)、70 mmHg + 2 × 年齢未満またはベースラインからの 30% を超える低下 (年齢 1~10 歳)、90 mmHg 未満またはベースラインからの 30% を超える低下 (年齢 11 歳以上) と定義した。これらの基準を用いると、統合安全性解析対象集団の 33 例 (46.5%) の患者に、ベースライン後に低血圧が認められた (表 1.3.4.1.3)。しかし、統合安全性解析対象集団において TEAE として報告された低血圧はなかった (表 1.3.1.1.1.3)。

- 乳児型 HPP サブグループの 24 例 (50.0%)。
 - 一覧表 1.3.4.16 を検討すると、真に低血圧を示す収縮期血圧は散発的であり、持続的ではないことがわかった。
 - 乳児型 HPP サブグループの患者の大多数はベースライン時に高血圧であり、治験薬投与中にベースラインからの 30% を超える低下の基準を満たしたため低血圧と記録された。これらの患者は、実際には ALXN1215 の投与により正常血圧となったものである。
 - 低血圧の基準を満たした 9 例の患者は腎石灰沈着症の既往歴を有していた。
- 小児型 HPP サブグループの 7 例 (35.0%)。
 - 小児型 HPP 患者において低血圧を示した収縮期血圧値は散発的であり、持続的ではなかった。
- 成人型 HPP 患者 1 例 (50.0%)。この患者はベースライン時に高血圧であり (149 mmHg)、30% を超える収縮期血圧の低下という基準を散発的に満たした。
- HPP 発症時の年齢不明の患者 1 例 (100.0%)。この患者はベースライン時に高血圧であり (174 mmHg)、30% を超える収縮期血圧の低下という基準を散発的に満たした。
- 1 例の患者 (乳児型) はこの解析用のデータが欠測であった。

統合安全性解析対象集団の 10 例 (14.1%) の患者に、ベースライン後に持続的な心拍数減少 (2.5 パーセントイル以下) が認められた (表 1.3.4.1.4)。

- 乳児型 HPP サブグループの 8 例 (16.7%)。
- 小児型 HPP サブグループの 1 例 (5.0%)。
- 成人型 HPP サブグループの 1 例 (50.0%)。
- 3 例の患者 (すべて乳児型 HPP サブグループ) はこの解析用のデータが欠測であった。

統合安全性解析対象集団の 31 例 (43.7%) の患者に、ベースライン後に持続的な心拍数増加 (97 パーセントイル以上) が認められた (表 1.3.4.1.4)。

- 乳児型 HPP サブグループの 21 例 (43.8%)。
- 小児型 HPP サブグループの 10 例 (50.0%)。
- 3 例の患者 (すべて乳児型 HPP サブグループ) はこの解析用のデータが欠測であった。

2.7.4.4.1.1.3 臨床的に重要なバイタルサイン事象

統合安全性解析対象集団の患者における異常なバイタルサインと潜在的に関連する TEAE の要約を、全体について、および疾患発症時の年齢別に表 2.7.4.4.1.1.3-1 に示した。異常なバイタルサインと潜在的に関連する TEAE は、2 件を除いてすべて、乳児型 HPP サブグループの患者に発現したものであった。このサブグループの患者では一般的に HPP の症状がより重度であることを考えると、この所見は予期しないものではなかった。その他の 2 件の事象は小児型 HPP サブグループの患者に発現したものであった。

表 2.7.4.4.1.1.3-1 統合安全性解析対象集団の患者における異常なバイタルサインと潜在的に関連する試験治療下で発現した有害事象—全体および疾患発症時の年齢別

MedDRA 基本語	若年発症型(N=68)、n (%)		成人型 (N=2) n(%)	発症時期不明 (N=1) n(%)	全患者 (N=71) n(%)
	周産期/乳児型	小児型			
	(N=48)	(N=20)			
発熱	21 (43.8)	0	0	0	21 (29.6)
呼吸窮迫	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
高血圧	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
徐脈	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
頻脈	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
呼吸困難	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
急性呼吸不全	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
無呼吸	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
呼吸不全	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
拘束性肺疾患	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
睡眠時無呼吸症候群	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
頻呼吸	2 (4.2)	0	0	0	2 (2.8)
急性呼吸窮迫症候群	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
無呼吸発作	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
不整脈	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
喘息	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
血圧上昇	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
息こらえ	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
心停止	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
心肺停止	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
熱性痙攣	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)

MedDRA 基本語	若年発症型(N=68)、n (%)		成人型 (N=2) n(%)	発症時期不明 (N=1) n(%)	全患者 (N=71) n(%)
	周産期/乳児型	小児型			
	(N=48)	(N=20)			
心拍数異常	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
心拍数減少	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
心拍数増加	0	1 (5.0)	0	0	1 (1.4)
低体温	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
肺高血圧症	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
呼吸停止	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
呼吸抑制	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
呼吸数増加	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
右室収縮期圧増加	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)
二次性高血圧	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.4)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

出典：表 1.3.1.1.1.3

異常なバイタルサインと潜在的に関連する TEAE のうち (表 2.7.4.4.1.1.3-1)、呼吸困難、無呼吸、および呼吸不全の事象各 2 件と、徐脈、急性呼吸不全、拘束性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、不整脈、心停止、心肺停止、肺高血圧症、呼吸停止、および呼吸抑制の事象各 1 件は重度と判定された (表 1.3.1.3.1.1 ; 2.7.4.2.1.3 項も参照)。

異常なバイタルサインと潜在的に関連する TEAE のうち (表 2.7.4.4.1.1.3-1)、発熱の事象 3 件、呼吸窮迫、呼吸不全、拘束性肺疾患、および心肺停止の事象各 2 件、ならびに呼吸困難、急性呼吸不全、無呼吸、睡眠時無呼吸症候群、急性呼吸窮迫症候群、無呼吸発作、不整脈、喘息、熱性痙攣、肺高血圧症、呼吸抑制、および呼吸数増加の事象各 1 件は SAE として報告された (表 1.3.1.1.1.5 ; 2.7.4.2.1.7 項も参照)。

2.7.4.4.1.2 ENB-001-08 試験

ENB-001-08 試験では、経時的なバイタルサインにも個別の患者にも臨床的に重要な変化は認められなかった (ENB-001-08 CSR、7.5.1 項参照)。

2.7.4.4.2 身体的診察所見

2.7.4.4.2.1 全 般

統合安全性解析対象集団におけるベースライン時の異常な身体的診察所見を、全体について、および疾患発症時の年齢別に表 1.1.3.3.1.1 に要約し、患者別に一覧表 1.3.5.1 に示した。ベースライン時の異常な身体的診察所見は HPP に関連した併存疾患と一致していた (2.7.4.1.3.2.1 項も参照)。身体的診察はルーチン的には行われず、ベースライン時に実施されたもの以外は臨床検査で記録されなかった。臨床試験中の一部の評価は制限されたが、身体的診察所見の変化は TEAE として報告するものとした (表 1.3.1.1.1.3 参照)。

2.7.4.4.2.2 ENB-001-08 試験

ENB-001-08 試験に参加した患者には、身体的診察所見の臨床的に重要な変化は認められなかった (ENB-001-08 CSR、7.5.2 項参照)。

2.7.4.4.3 身長、体重、およびボディ・マス・インデックス

各臨床試験で身長および体重を収集し、特に若齢患者において、主として有効性の指標として使用した。BMI は適宜算出した。これらの指標は骨ミネラル化プロセスの改善とともに上昇すると予想され、これらのデータによって達することのできる安全性の結論は非常に限られている。小児型 HPP の治療における ALXN1215 の有効性と関連した身長および体重の変化の詳細な考察は 2.7.3 項に示した。

2.7.4.4.4 その他の測定値

2.7.4.4.4.1 呼吸／肺機能検査

大部分の臨床試験には、有効性および全般的な患者の改善の評価として呼吸／肺機能検査の測定が含まれた。たとえば、ENB-006-09/ENB-008-10 試験および ENB 009-10 試験では標準的な肺活量測定法を用いた努力性肺活量 (FVC) が記録され、ENB-002-08/ENB-003-08 試験および ENB-010-10 試験では呼吸補助の使用 (呼吸補助の種類および持続期間ならびに関連検査など) が記録された。

ENB-002-08 への登録時に、11 例の患者のうち 9 例に呼吸補助使用の既往歴があり、5 例は呼吸補助の使用を継続した。このうち 3 例は人工呼吸器に依存し、1 例は持続陽圧呼吸療法 (CPAP) を受けており、1 例は鼻カニューレによる酸素投与を受けていた。ENB-002-08/ENB-003-08 試験の期間を通して、呼吸補助の必要性に一過性の変化が認められ、これらの変化は SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」として報告された TEAE におおむね反映された (呼吸窮迫、呼吸抑制、呼吸不全など)。しかし、CSR の解析カットオフ日の時点で、継続して ENB-003-08 試験に参加した 9 例のうち 8 例は呼吸補助を必要としておらず、残りの 1 例は侵襲的な人工呼吸から離脱して引き続き酸素補給を受けていた。(ENB-002-08/ENB003-08 CSR、11.4.1.2.4 項および CSR 表 14.2.3.1.1. も参照)

ENB-006-09 試験で必要とされた肺機能検査は、延長試験である ENB-008-10 試験では中止された。ENB-006-09 試験では、肺機能、特に FVC および%予測 FVC のベースラインの測定値は正常範囲内であった。治験薬投与期間を通して、肺機能検査結果には基本的に変化はなかった。(ENB-006-09/ENB-008-10 CSR、11.4.1.3.6 項も参照)

ENB-009-10 試験のベースライン時には、無作為割り付けされた全投与群で、肺機能、特に FVC および%予測 FVC の測定値は正常範囲内であった。この試験の主要投与期間中、ALXN1215 併用投与群では対照群と比べて肺機能の測定値にわずかな改善が認められた。治験期間を通して、その他の臨床的に重要な変化は認められなかった。(ENB-009-10 CSR、11.4.1.6.6 項も参照)。

ENB-010-10 試験では、28 例の患者のうち 12 例がベースライン時に呼吸補助を受けていた。このうち 10 例は人工呼吸を受けており、2 例は酸素補給を受けていた。この試験の治験薬投与期間を通して、呼吸補助の必要性に一過性の変化が認められた (4 例の患者における呼吸補助の開始など)。観察されたこれらの変化は主に、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」として報告された TEAE に反映された (無呼吸、呼吸困難、呼吸障害など)。CSR の解析カットオフ日の時点で、試験中に (ベースライン時を含む) 呼吸補助を受けた 16 例の患者のうち 5 例は呼吸補助を必要とし

ておらず、別の 1 例の患者が人工呼吸から離脱してデータカットオフの最後の評価では酸素補助を受けていた。(ENB-010-10 CSR、11.4.1.2.3 項および CSR 表 14.3.1.2.2 も参照)

2.7.4.4.4.2 腎臓超音波検査および眼底鏡検査

異所性石灰化は HPP に関連したカルシウム恒常性障害 (disturbance in calcium homeostasis) による影響を受けることが知られているため、開発プログラムの後期に開始された ALXN1215 の臨床試験では、異所性石灰化 (腎石灰沈着症を含む) のモニタリングのために眼底鏡検査および腎臓超音波検査がベースライン時およびその後は 6 ヶ月間隔で行われた。ENB-001-08 試験では、眼底鏡検査および腎臓超音波検査は行われなかった。ENB-002-08 試験では、治験実施計画書の改訂 1.C の承認まで腎臓超音波検査結果は収集されなかった。したがって、ENB-002-08/ENB-003-08 試験の全患者についてベースラインの腎臓超音波検査結果は得られていない。さらに、ENB-006-09 試験では眼底鏡検査は実施されなかった。これらの検査が最初に実施されたのは、延長試験である ENB-008-10 試験における参加患者の登録の時点であり、これらの試験の患者についてはベースラインの眼底鏡検査結果は得られていない。

異所性石灰化については 2.7.4.2.1.8.4.1.3 項でより詳細に考察する。

2.7.4.4.4.2.1 眼底鏡検査

統合安全性解析対象集団の眼底鏡検査所見の患者別一覧表を一覧表 1.3.6.1 に示した。それぞれの CSR の解析カットオフ日までの眼底鏡検査所見の要約を、ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の 12.5.3 項、ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の 12.4.4 項、ENB-009-10 CSR の 12.5.3 項、および ENB-010-10 CSR の 12.5.4 項に示した。

統合安全性解析対象集団の患者の約 3 分の 1 に、試験参加中の 1 回以上の時点で眼部の異所性石灰化と一致する所見が記録された。これらの患者のうち約 3 分の 1 に、ベースライン (または初回) 評価時に眼部の異所性石灰化と一致する所見が認められた。主に結膜および角膜の所見が、広範な年齢の若年発症型 HPP 患者および成人型 HPP 患者の両方に報告された。これらの所見は概して治験責任医師により臨床的に重要ではないと判定された。これらの石灰化について患者は無症候性であると報告され、視力は影響を受けなかった。HPP 患者における眼部の異所性石灰化は文献で報告されていることから、これらの所見は予期しないものではなかった¹²⁾。

2.7.4.4.4.2.2 腎臓超音波検査

統合安全性解析対象集団の腎臓超音波検査所見の患者別一覧表を一覧表 1.3.7.1 に示す。それぞれの CSR の解析カットオフ日までの腎臓超音波検査所見の要約を、ENB-002-08/ENB-003-08 CSR の 12.5.4 項、ENB-006-09/ENB-008-10 CSR の 12.4.5 項、ENB-009-10 CSR の 12.5.4 項、および ENB-010-10 CSR の 12.5.5 項に示した。

統合安全性解析対象集団の患者の約 40% に、試験参加中の 1 回以上の時点の腎臓超音波検査で腎石灰沈着症が記録された。患者の大多数に、ベースライン (または初回) 評価時に腎石灰沈着症が広くされた。これらの患者のうち 2 例には、関連する臨床的に重要な所見として代償性腎不全が認められた。ベースライン/初回腎臓超音波検査で腎石灰沈着症が認められた患者はすべて若年発症型 HPP 患者であり、その大多数は乳児型 HPP サブグループに含まれ、試験登録時に 5 歳以下であった。腎石灰沈着症の所見は概して治験責任医師により臨床的に重要ではなく、HPP に関連したものであると判定された。腎石灰沈着症は HPP の既知の合併症であることから、腎臓

超音波検査での腎石灰沈着症の所見は予期しないものではなかった。この結論は、HPP の自然経過に関する ENB-011-10 試験で認められた背景率により確認された ([ENB-011-10 CSR](#)、[11.2.3 項](#) 参照)。

2.7.4.4.3 骨石灰化の評価

臨床試験の期間中、骨石灰化の変化を評価するためのさまざまな検査も実施された。これには、骨格 X 線画像、腸骨稜骨生検、および二重エネルギー X 線吸収測定法などが含まれるが、これらに限定されるものではない。これらの検査はすべて、ALXN1215 による治療の有効性を評価するために用いられた。詳しくは [2.7.3 項](#) で考察する。個々の試験の詳細な結果は、それぞれの CSR の適切な項に示した。

2.7.4.5 特別な患者集団および状況下における安全性

注記のある場合を除き、統合安全性解析対象集団全体について内因性要因および外因性要因別の安全性の考察を示した。疾患発症時の年齢による解析が得られており、各項内で相互参照する。

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 初回投与時の年齢

ICH ガイドライン E11 に定義された年齢群を用いて安全性解析を実施した。ICH の定義による年齢群内の患者の分布は均衡がとれていなかったため、これらの解析の有用性は限られている可能性がある。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者の人口統計学的データの要約を、ICH の年齢群別に、それぞれ表 1.1.1.10.1.2、表 2.1.1.10.1.2、および表 3.1.1.10.1.2 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した TEAE の概要を、ICH の年齢群別に、それぞれ表 1.3.1.1.10.1.2、表 2.3.1.1.10.1.1、および表 3.3.1.1.10.1.1 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した TEAE の要約を、ICH の年齢群別に、それぞれ表 1.3.1.1.10.1.3、表 2.3.1.1.10.1.4、および表 3.3.1.1.10.1.4 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した重度の TEAE の要約を、ICH の年齢群別に、それぞれ表 1.3.1.1.10.1.8、表 2.3.1.1.10.1.9、および表 3.3.1.1.10.1.10 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した非致死的な SAE の要約を、ICH の年齢群別に、それぞれ表 1.3.1.1.10.1.5、表 2.3.1.1.10.1.6、および表 3.3.1.1.10.1.7 に示した。

二次解析では、臨床試験の登録基準とより一致させるため、Alexion 社が定義した年齢群（2 歳未満の乳幼児 [infant/toddler]、2～4 歳の小児、5～12 歳の小児、13～17 歳の青少年 [adolescent]、および 18 歳以上の成人）を使用した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者の人口統計学的データの要約を、Alexion 社が定義した年齢群別に、それぞれ表 1.1.1.10.3.2、表 2.1.1.10.3.2、および表 3.1.1.10.3.2 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した TEAE の概要を、Alexion 社が定義した年齢群別に、それぞれ表 1.3.1.1.10.3.2、表 2.3.1.1.10.3.2、および表 3.3.1.1.10.3.2 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した TEAE の要約を、Alexion 社が定義した年齢群別に、それぞれ表 1.3.1.1.10.3.3、表 2.3.1.1.10.3.4、および表 3.3.1.1.10.3.4 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した重度の TEAE の要約を、それぞれ表 1.3.1.1.10.3.8、表 2.3.1.1.10.3.9、および表 3.3.1.1.10.3.10 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した非致死的な SAE の要約を、それぞれ表 1.3.1.1.10.3.5、表 2.3.1.1.10.3.6、および表 3.3.1.1.10.3.7 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した TEAE の発現率を、Alexion 社が定義した年齢群別に、それぞれ表 1.3.1.1.10.3.11、表 2.3.1.1.10.3.12、および表 3.3.1.1.10.3.13 に示した。全年齢群を通した TEAE を検討する際には、これらの年齢群は必ずしも疾患発症時の年齢と一致していない（すなわち、年齢が高い患者が乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループに含まれていた）ことに留意する必要がある。ただし、ALXN1215 の初回投与時の

年齢が4歳以下の患者はすべて乳児型 HPP サブグループの患者であった(表 1.3.1.1.10.3.3 および表 2.3.1.1.10.3.4)。

Alexion 社の定義による年齢群を用いて TEAE を検討したところ、以下に示したようなある種の事象については、若齢患者、特に年齢2歳未満の患者における発現の割合が、年齢の高い患者と比べて高い傾向があることが認められた(表 2.7.4.7.3-12)。

- 呼吸器関連の特定の事象。これには呼吸障害、呼吸窮迫、肺炎、下気道感染、および酸素飽和度低下が含まれるが、これらに限定されるものではない(2.7.4.2.1.8.4.1.4 項も参照)。乳児型 HPP 患者におけるこれらの事象の傾向を考えると、この所見は予期されるものであった。
- 嘔吐、下痢、便秘などの特定の胃腸事象。これらの事象は乳幼児および若齢小児で非常によくみられる。
- 痙攣や頭蓋内圧上昇などの、SOC「神経系障害」に属する特定の事象(2.7.4.2.1.9.6 項も参照)。乳児型 HPP 患者におけるこれらの事象の傾向を考えると、この所見は予期されるものであった。
- 発疹、湿疹、皮膚乾燥、および過剰肉芽組織などの特定の皮膚症状。これらの事象のほとんどは乳幼児および若齢小児で非常によくみられる。
- 異常な臨床検査結果に関連した特定の事象。これにはヘモグロビン減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高カルシウム血症、および低カルシウム血症が含まれるが、これらに限定されるものではない。注目すべきこととして、ヘモグロビン減少が0~7ヵ月齢の新生児3例に認められ、AST および ALT 上昇が認められた1例の患者が胆石と診断された。
- 腎石灰沈着症および血尿を含む、特定の腎臓事象。乳児型 HPP サブグループの数例の患者が腎石灰沈着症の既往歴を有していた(2.7.4.2.1.8.4.1.3 項も参照)。
- 徐脈および頻脈を含む、特定の心臓事象。心臓関連の事象は、胸郭のくる病性変形(rachitic chest)を有する患者では珍しくない。
- (基本語「頭蓋骨縫合早期癒合症」に加えて)視神経乳頭浮腫および頭蓋内圧上昇を含む、頭蓋骨縫合早期癒合症の潜在的な事象に広く含まれるほとんどの事象。頭蓋骨縫合早期癒合症は若齢 HPP 患者において多くの記録がある(2.7.4.2.1.8.4.1.7 項も参照)。
- 同様に、以下に示したような一部の事象は、年齢の高い患者において若齢の患者と比べて高い割合で発現する傾向を示した。
- 特定の疼痛関連事象。これには注射部位疼痛、処置による疼痛、四肢痛、関節痛、背部痛、骨痛、筋骨格痛、筋肉痛、および頭痛が含まれるが、これらに限定されるものではない。年齢の高い患者ほど、疼痛感をより効果的に伝えることができるため、この所見は予期しないものではなかった。
- 眼沈着物の事象の大部分(2.7.4.2.1.8.4.1.3 項も参照)。眼の石灰化はしばしば HPP の予期される経過/進行の一部であると考えられ、文献で報告されてきた12。
- 年齢群内で認められたその他の観察所見を以下に示した。
- ISR および IAR に関連した事象、特に SOC「全身障害および投与局所様態」に属する事象の多くは、5~12歳の小児および青少年において、その他の年齢群の患者より高い割合で報告された(2.7.4.2.1.8.4.1.1 項および 2.7.4.2.1.8.4.1.2 項も参照)。これらの年齢群の患者は、特に美容上の理由から、これらの種類の事象を特に気にする可能性がある(注射部

位変色、注射部位斑、注射部位そう痒感、注射部位肥厚など)。さらに、小児および青少年はしばしば週 3 回ではなく週 6 回 ALXN1215 の投与を受けた。

- 脂肪肥大症を報告した患者のほとんどは小児／青少年であった。この場合も、これらの患者は美容上の理由からこれらの種類の事象をより気にする可能性があり、これらの患者の投与スケジュールは通常、週 6 回であった (2.7.4.2.1.8.4.1.1 項も参照)。
- 乳幼児および 2～4 歳の小児で発熱を報告した患者の割合は、その他の年齢群の患者より高かった。発熱は、乳幼児および若齢小児において、なかでも側頭に関連する感染症を有する者でよくみられる事象である。

統合安全性解析対象集団の患者に発現した 127 件の重度の TEAE のうち、約 3 分の 2 (127 件中 83 件 ; 65.4%) は 2 歳未満の 18 例の患者が報告したものであり、残りの重度の事象の多く (127 件中 36 件 ; 28.3%) は 5 例の成人患者が報告したものであった (表 1.3.1.1.10.3.8)。全体として、重度の TEAE の発現パターンは、Alexion 社が定義したさまざまな年齢群内で TEAE 全体に認められたパターンと同じであった (呼吸器関連事象のほとんどが 2 歳未満の患者に認められたこと、ほとんどの疼痛関連事象は 13 以上の患者に認められたことなど)。

統合安全性解析対象集団の患者に発現した 183 件の非致死的な SAE のうち、約 84% (183 件中 154 件) は 2 歳未満の 19 例の患者が報告したものであり、92%以上 (183 件中 169 件) は 4 歳以下の 25 例の患者が報告したものであった (表 1.3.1.1.10.3.5)。4 歳以下の患者は全員が乳児型 HPP サブグループの患者であったため、これらの年齢群、特に 2 歳未満の患者で認められた SAE のパターンは、乳児型 HPP サブグループの患者全体に認められたパターンとおおむね同じであった (2.7.4.2.1.7.2 項も参照)。

上に述べた年齢に関連した傾向の多くは、いくつかの投与解析、特に 1 週間の総投与量および投与スケジュール (頻度) による解析でも明白であった。これらのトピックについては 2.1.5 で考察する。

2.7.4.5.1.2 性 別

統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者の人口統計学的データの要約を、性別ごとに、それぞれ表 1.1.1.8.2、表 2.1.1.8.1、および表 3.1.1.8.1 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した TEAE の概要を、性別ごとに、それぞれ表 1.3.1.1.8.2、表 2.3.1.1.8.1、および表 3.3.1.1.8.1 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した TEAE の要約を、性別ごとに、それぞれ表 1.3.1.1.8.3、表 2.3.1.1.8.4、および表 3.3.1.1.8.4 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した重度の TEAE の要約を、性別ごとに、それぞれ表 1.3.1.1.8.8、表 2.3.1.1.8.9、および表 3.3.1.1.8.10 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した非致死的な SAE の要約を、性別ごとに、それぞれ表 1.3.1.1.8.5、表 2.3.1.1.8.6、および表 3.3.1.1.8.7 に示した。統合安全性解析対象集団ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者の発現率を、性別ごとに、それぞれ表 1.3.1.1.8.11、表 2.3.1.1.8.12、および表 3.3.1.1.8.13 に示した。

1207 件の TEAE が統合安全性解析対象集団の 34 例の男性患者に報告され、1499 件の TEAE が 37 例の女性患者に報告された。発現率は、男性患者では 1454.7 件/100 PY、女性患者では 1735.4 件/100 PY であった。

TEAE を報告した男性患者が女性患者より 10%以上多かった SOC を以下に示した。

- 「筋骨格系および結合組織障害」(男性 61.8%；女性 51.4%)
- 「精神障害」(男性 29.4%；女性 18.9%)

TEAE を報告した男性患者が女性患者より 10%以上多かった基本語を以下に示した。

- 注射部位そう痒感 (男性 26.5%；女性 13.5%)
- 注射部位斑 (男性 23.5%；女性 8.1%)
- 注射部位肥厚 (男性 20.6%；女性 5.4%)
- 上気道感染 (男性 47.1%；女性 32.4%)
- 処置による疼痛 (男性 26.5%；女性 13.5%)
- 関節腫脹 (男性 17.6%；女性 5.4%)
- 頭痛 (男性 32.4%；女性 10.8%)
- 季節性アレルギー (男性 14.7%；女性 2.7%)
- 徐脈 (男性 11.8%；女性 0.0%)

TEAE を報告した女性患者が男性患者より 10%以上多かった SOC を以下に示した。

- 「胃腸障害」(女性 81.1%；男性 64.7%)
- 「眼障害」および「臨床検査」(いずれの SOC についても女性 48.6%；男性 35.3%)
- 「生殖系および乳房障害」(女性 18.9%；男性 5.9%)
- 「血液およびリンパ系障害」(女性 18.9%；男性 2.9%)
- 「外科および内科処置」(女性 13.5%；男性 0.0%) TEAE を報告した女性患者が男性患者より 10%以上多かった基本語を以下に示した。
- 注射部位内出血 (女性 24.3%；男性 2.9%)
- 注射部位反応 (女性 18.9%；男性 5.9%)
- 便秘 (女性 27.0%；男性 14.7%)
- 足骨折 (女性 13.5%；男性 2.9%)
- 口腔咽頭痛 (女性 16.2%；男性 5.9%)
- 紅斑 (女性 18.9%；男性 2.9%)
- 眼沈着物 (女性 18.9%；男性 2.9%)
- 貧血 (女性 10.8%；男性 0.0%)

その他の観察所見を以下に示した。

- SOC「心臓障害」に属する事象として発現した 17 件のうち、15 件は男性患者に発現したものであった (4 例に発現した 7 件の徐脈、3 例に発現した 3 件の頻脈、1 例に発現した 3 件の心肺停止を含む)。
- 12 件の脂肪肥大症のうち、9 件は 4 例の男性患者に報告され、3 件は 1 例の女性患者に報告された (2.7.4.2.1.8.4.1.1 項も参照)。

- 頭痛の事象が発現した割合は男性患者（34 例中 11 例；32.4%）の方が女性患者（37 例中 4 例；10.8%）より高かったが、11 例の男性患者に発現した頭痛は合計 19 件であったのに対し、4 例の女性患者に発現した頭痛は合計 27 件であった。
- SOC「臨床検査」に属する事象が発現した割合は女性患者（37 例中 18 例；48.6%）の方が男性患者（34 例中 12 例；35.3%）より高かったが、この不均衡を説明する傾向のある単一の基本語または事象のパターン／集まりはなかった。
- SOC「生殖系および乳房障害」に属する事象が発現した割合は女性患者（37 例中 7 例；18.9%）の方が男性患者（34 例中 2 例；5.9%）より高かったが、この不均衡を説明する傾向のある単一の基本語または事象のパターン／集まりはなかった。
- SOC「外科および内科処置」に属する TEAE はすべて、女性患者に報告されたものであった（37 例中 5 例；13.5%）。これには、基本語の中心静脈カテーテル除去、気管切開チューブ除去、待期的手術、および予防が含まれた。

重度の TEAE を報告した患者の割合は、男性患者（34 例中 16 例；47.1%）の方が女性患者（37 例中 13 例；35.1%）より多かった。男性患者が報告した重度の TEAE は 96 件であったのに対し、女性患者が報告した重度の TEAE は 31 件であった。この不均衡は主に、SOC「感染症および寄生虫症」（男性患者 9 例に 13 件；女性患者 4 例に 7 件）、「代謝および栄養障害」（男性患者 4 例に 13 件；女性患者に 0 件）、および「心臓障害」（男性患者 1 例に 6 件；女性患者に 0 件）の事象によるものであった。

非致死的な SAE を報告した患者の割合は、女性患者（37 例中 19 例；51.4%）の方が男性患者（34 例中 13 例；38.2%）より多かった。これは主に、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SAE の影響によるものであり、この SOC に属する SAE を報告した患者は女性患者では 29.7%であったのに対し、男性患者では 14.7%であった。この SOC に属する SAE の不均衡を説明すると思われる特定の基本語はなかった。

全体として、ALXN1215 の投与を受けた男性患者と女性患者の安全性プロファイルには、臨床的に意義のある差はないようであった。

2.7.4.5.1.3 人 種

統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者の人口統計学的データの要約を、人種別に、それぞれ表 1.1.1.20.2、表 2.1.1.20.1、および表 3.1.1.20.1 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した TEAE の概要を、人種別に、それぞれ表 1.3.1.1.20.2、表 2.3.1.1.20.2、および表 3.3.1.1.20.2 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した TEAE の要約を、人種別に、それぞれ表 1.3.1.1.20.3、表 2.3.1.1.20.4、および表 3.3.1.1.20.4 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した重度の TEAE の要約を、人種別に、それぞれ表 1.3.1.1.20.8、表 2.3.1.1.20.9、および表 3.3.1.1.20.10 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した非致死的な SAE の要約を、人種別に、それぞれ表 1.3.1.1.20.5、表 2.3.1.1.20.6、および表 3.3.1.1.20.7 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者の発現率を、人種別に、それぞれ表 1.3.1.1.20.11、表 2.3.1.1.20.12、および表 3.3.1.1.20.13 に示した。

統合安全性解析対象集団では 61 例 (85.9%) の患者が白人、6 例 (8.5%) がアジア人であり、4 例は「その他」の人種であった (表 2.7.4.1.3.1.1-1 も参照)。これらの患者に発現した TEAE は、それぞれ 2571 件、103 件、および 32 件であった。TEAE の発現率はアジア人患者で最も高く (ALXN1215 への曝露 100 PY あたりの事象数 2372.1 件)、これに対して白人患者では 1580.8 件/100 PY、「その他」の人種の患者では 1352.8 件/100 PY であった。アジア人患者および「その他」の人種の患者は少数であったため、人種間の比較は慎重に行う必要がある。

アジア人患者は、全員が乳児型 HPP サブグループであり、その他の人種群と比べて ISR の数が不釣り合いに多かった。この変則的状況については 2.7.4.5.2.1 項で詳細に考察する。その他の点では、全体として、白人患者および「その他」の人種の患者に認められた事象の種類および発現率のパターンは、重度の SAE および非致死的な SAE を含めて、統合安全性解析対象集団全体に認められた全般的パターンと同じであった。

2.7.4.5.1.4 ベースラインの疾患特性

2.7.3 項で要約した有効性解析では、HPP の症状がより重度な一部の患者を含む乳児型 HPP サブグループの患者の有効性を実証するため、生存に関するサブグループ解析を実施した。これらの解析では、ENB-002-08/ENB-003-08 試験および ENB-010-10 試験に参加した患者を対象とし、以下の 2 つのカテゴリーに分けた: 呼吸器系障害、発作、または胸郭のくる病性変形 (rachitic chest) の既往歴を有する患者 (「あり」カテゴリー; 以降、生存サブグループと呼ぶ)、および、これらの特定の HPP 症状の既往歴がない患者 (「なし」カテゴリー)。この患者集団についての理解をより完全なものとするため、全体の TEAE を生存サブグループのカテゴリー別に要約した。これを用いて、HPP の症状がより重度な患者における ALXN1215 の安全性を記述する。なお、ENB-006-09/ENB-008-10 試験および ENB-009-10 試験の患者で、生存サブグループの基準を満たした可能性のある患者が、統合安全性解析対象集団および乳児型 HPP サブグループ (全体) のみに含まれる。したがって、生存サブグループとこれらのより大規模な患者集団との比較は慎重に行う必要がある。

生存サブグループの人口統計学的データを表 2.1.1.17.1 に示した。生存サブグループの 1 週間の総投与量別の治験薬投与および PY による曝露量の要約を、それぞれ表 2.3.8.17.1 および表 2.3.8.17.3 に示した。生存サブグループの TEAE の概要を表 2.3.1.1.17.2 に示した。生存サブグループの TEAE の要約を表 2.3.1.1.17.4 に示した。生存サブグループの重度の TEAE の要約を表 2.3.1.1.17.9 に示した。生存サブグループの非致死的な SAE の要約を表 2.3.1.1.17.6 に示した。乳児型 HPP サブグループ全体 (表 1.3.1.1.1.1) を生存サブグループと比較したところ、以下のような観察所見が認められた。

- SOC「感染症および寄生虫症」では、TEAE が発現した乳児型 HPP サブグループの 36 例の患者のうち 29 例は生存サブグループの患者であった。注目すべきこととして、乳児型 HPP サブグループにおける肺炎、下気道感染、気管支炎、および気管炎の事象はすべて、生存サブグループの患者に発現したものであった。さらに、上気道感染が発現した乳児型 HPP サブグループの 17 例の患者のうち 12 例は生存サブグループの患者であった。
- SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では、TEAE が発現した乳児型 HPP サブグループの 28 例の患者のうち 24 例は生存サブグループの患者であった。注目すべきこととして、呼吸障害、呼吸窮迫、喘鳴、および呼吸困難が発現した乳児型 HPP サブグループの患者はすべて生存サブグループの患者であった。

- SOC「神経系障害」では、痙攣または頭蓋内圧上昇が発現した乳児型 HPP サブグループの患者はすべて生存サブグループの患者であった。
- SOC「眼障害」では、眼沈着物または視神経乳頭浮腫が発現した乳児型 HPP サブグループの患者はすべて生存サブグループの患者であった。
- SOC「腎および尿路障害」では、腎石灰沈着症が発現した乳児型 HPP サブグループのすべての患者および統合安全性解析対象集団の 6 例のうち 5 例は、生存サブグループの患者であった。
- SOC「臨床検査」では、血中副甲状腺ホルモン増加を除き、統合安全性解析対象集団で 3 例以上の患者に発現した TEAE（基本語）はすべて、生存サブグループの患者が報告したものであった。
- SOC「代謝および栄養障害」、「先天性、家族性および遺伝性障害」、および「心臓障害」では、統合安全性解析対象集団で 3 例以上の患者に発現した TEAE（基本語）はすべて、生存サブグループの患者が報告したものであった。

統合安全性解析対象集団で 3 例以上の患者に報告された TEAE について、それらの事象が発現した生存サブグループの患者および乳児型 HPP サブグループの患者の割合を示す要約を表 2.7.4.7.3-13 に示し、詳しい補足説明を表 1.3.1.1.1.3 および表 2.3.1.1.17.4 に示した。生存サブグループの 20 例（54.1%）の患者に 85 件の重度の TEAE が発現し、これは、乳児型 HPP サブグループの患者に発現した重度の TEAE の約 93%を占めた（表 1.3.1.1.1.6 および表 2.3.1.1.17.9）。生存サブグループで 3 例以上の患者に発現した重度の TEAE は、肺炎（37 例中 5 例；13.5%）、呼吸障害（37 例中 3 例；8.1%）、および頭蓋骨縫合早期癒合症（37 例中 3 例；8.1%）を含め、より重度な HPP の症状で認められた事象と一致した。

驚くことではないが、これらの解析の対象とした患者が報告した非致死的な SAE はすべて、生存サブグループの患者に発現したものであった（表 2.3.1.1.17.6）。さらに、乳児型 HPP サブグループの患者が報告した非致死的な SAE 172 件のうち 170 件（98.8%）を生存サブグループが占めた（表 2.7.4.2.1-1 も参照）。

ベースライン時の PPI カテゴリー（低値、正常、高値）別の TEAE の概要を表 1.3.1.1.16.2 に示した。乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者のベースライン時の PPI カテゴリー別の TEAE の概要を、表 2.3.1.1.16.1 および表 3.3.1.1.16.1 に示した。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 地理的地域

統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの人口統計学的データの要約を、地理的地域別に、それぞれ表 1.1.1.15.2、表 2.1.1.15.1、および表 3.1.1.15.1 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した TEAE の概要を、地理的地域別に、それぞれ表 1.3.1.1.15.2、表 2.3.1.1.15.1、および表 3.3.1.1.15.1 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した TEAE の要約を、地理的地域別に、それぞれ表 1.3.1.1.15.3、表 2.3.1.1.15.4、および表 3.3.1.1.15.4 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した重度の TEAE の要約を、それぞれ表 1.3.1.1.15.8、表 2.3.1.1.15.9、および表 3.3.1.1.15.10 に示した。統合

安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した非致命的な SAE の要約を、地理的地域別に、それぞれ表 1.3.1.1.15.5、表 2.3.1.1.15.6、および表 3.3.1.1.15.7 に示した。統合安全性解析対象集団全体ならびに乳児型 HPP サブグループおよび小児型 HPP サブグループの患者に発現した TEAE の発現率を、地理的地域別に、それぞれ表 1.3.1.1.15.11、表 2.3.1.1.15.12、および表 3.3.1.1.15.13 に示した。

統合安全性解析対象集団の患者の大多数 (71 例中 54 例 ; 76.1%) は米国／カナダの治験実施施設で投与を受け、9 例は欧州の施設で、5 例はアジア (具体的には日本) の施設で、3 例は世界のその他の地域 (ROW) の施設で投与を受けた。これらの患者には、それぞれ 2251 件、179 件、89 件、および 187 件の TEAE が発現した。TEAE の発現率は、ROW の施設で投与を受けた患者が最も高かった (ALXN1215 への曝露 100 PY あたりの事象数 3460.1 件)。続いて、アジア (3004.4 件/100 PY)、米国／カナダ (1542.3 件/100 PY)、および欧州 (1190.5 件/100 PY) の順で高かった。米国／カナダ以外の臨床試験に参加した患者の数は少なかったため、地域間の比較は慎重に行う必要がある。

臨床データベースのレビューの結果、ROW の施設で投与を受けた 3 例の患者のうち、トルコでそれぞれ約 6 ヶ月間の投与を受けた 2 例の患者に合計で 6 件の TEAE が発現し、残りの TEAE (181 件) はアラブ首長国連邦で約 4.5 年間の投与を受けた乳児型 HPP サブグループの 1 例 (患者 002-██████) に発現したことがわかった (一覽表 1.3.1.1.2 参照)。この患者には、複数件の ISR、挫傷のエピソード、感染 (通常は上気道感染、インフルエンザ、および胃腸炎)、および概して HPP の症状に関連したさまざまな事象が発現した。

アジアで投与を受けた 5 例の患者 (全て日本人) はすべて乳児型 HPP サブグループの患者であり、その他の地理的地域と比べて ISR の数が不釣り合いに多かった。たとえば、日本の患者における注射部位紅斑の発現率は、ROW の施設で投与を受けた患者に認められた発現率のほぼ 4 倍であり、米国／カナダで投与を受けた患者に認められた発現率の 7 倍以上であり、欧州で投与を受けた患者に認められた発現率の 27 倍以上であった。日本の患者における注射部位硬結の発現率は、米国／カナダで投与を受けた患者に認められた発現率の 64 倍以上であり、欧州または ROW の施設で投与を受けた患者にはこの事象を報告した患者はいなかった。日本で投与されていた患者では ISR の発現率は、他の地域に比較して高かったが、ISR を発現した患者の割合 (2 例 (40%)) は、ヨーロッパの患者の割合 (6 例 (66.7%)) やアメリカとカナダの患者の割合 (20 例 (64.5%)) より低かった (表 2.3.1.1.15.1)。同様に、注射部位紅斑を発現した日本人患者の割合 (2 例 (40%)) は、アメリカとカナダの患者の割合 (15 例 (48.4%)) やヨーロッパの患者の割合 (4 例 (44.4%)) と比較して低かった。注射部位硬結を発現した患者の割合は、日本では 1 例 (20%) で、アメリカとカナダでは 5 例 (16.1%) と、ほぼ同程度であった (表 2.3.1.1.15.4)。注目すべきこととして、日本の患者は治験実施施設で治験責任医師により ALXN1215 の注射を受けなければならなかったのに対し、それ以外の地理的地域で投与を受けた患者は ALXN1215 の自己投与または介護者による皮下注射を受けることができた。治験薬を投与する方法の差が日本での ISR の発現頻度を多くした可能性があるかもしれない。ISR についての考察を 2.7.4.2.1.8.4.1.1 項に示した。

全体として、米国／カナダおよび欧州の施設で投与を受けた患者に認められた事象の種類および発現率のパターンは、重度の SAE および非致命的な SAE を含めて、統合安全性解析対象集団全体に認められた全般的パターンと同じであった。

2.7.4.5.2.2 食事との相互作用

ALXN1215 は皮下投与される。ALXN1215 に対する食事の影響を調べるためにデザインされた試験は実施されていない。投与経路が皮下であることから、食事の影響は予想されない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ALXN1215 との相互作用試験は実施されていない。その構造と PK を踏まえると、ALXN1215 はチトクローム P450 を介した相互作用の候補であるとは考えにくい。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中または授乳中の女性を対象とした ALXN1215 の試験は実施されていない。

予備的な非臨床データから、ALXN1215 は胎児の発育、生存、または形態に明確な影響を及ぼさず、催奇性はないようであることが示唆される。ヒトに対する潜在的リスクは知られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

患者には 28 mg/kg/週までの用量の ALXN1215 を皮下投与した。現在までの臨床試験において用量関連毒性は認められていない。したがって、過量投与レベルは定められていない。mg/kg、絶対用量、または血清濃度により投与量を増量しても、安全性プロファイルに変化は認められていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用の可能性は ALXN1215 のヒト試験において検討されておらず、報告もされていない。

2.7.4.5.7 離脱症状および反跳現象

離脱症状および反跳現象の可能性の試験は行われていない。HPP は慢性の衰弱性疾患であるため、生涯にわたる治療が予想され、治療の臨床的ベネフィットが離脱症状または反跳現象のリスクを上回ると思われる。

2.7.4.5.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

自動車運転および機械操作に対する ALXN1215 投与の影響または ALXN1215 の投与が精神機能を障害するかどうかの試験は行われていない。

2.7.4.6 市販後データ

該当なし。ALXN1215 は現在、いずれの国でも市販されていない。

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 最新安全性情報

治験依頼者は、統合解析の解析カットオフ日の後、最新報告書のカットオフ日（20 年 月 日）までに ENB-010-10 試験における 2 件の死亡の追加報告を受け取った。

患者 010- は女性患者で、ALXN1215 の初回投与の時点で約 7 ヶ月齢であり、重要な既往歴としてくる病数珠（rachitic rosary）、嚥下障害、首のすわりが悪いことによる発育遅延、高カルシウム血症、腎石灰沈着症、および泉門膨隆を有していた。この患者は、6 週目の来院の途中、自動車のシートで反応しないところを発見された。蘇生の試みは成功しなかった。剖検により、この死亡は HPP の合併症に起因することが確認された。

患者 010- は女性患者で、ALXN1215 の初回投与の時点で約 20.5 ヶ月齢であり、ALXN1215 の初回投与の約 10.5 ヶ月後に、発熱および呼吸不全を伴う肺炎の SAE のため入院した。数日後に、治験依頼者は、この患者が呼吸不全のため死亡した（日付は不明）との報告を受け取った。呼吸不全は治験責任医師により、ALXN1215 との因果関係の可能性は低いと判断された。

これらの患者についての最新の事象の叙述を、20 年 月 日のカットオフ日までに得られた情報を含めて、以下のリンク先に示した：[患者 010- \(最新\)](#) および [患者 010- \(最新\)](#)。

2.7.4.7.2 引用文献

- 1) Fraser D. Hypophosphatasia. *Am J Med.* 1957;22(5):730-46.
- 2) Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10 Suppl 2:380-8.
- 3) Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, et al. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst.* 2009;25(2):217-23.
- 4) Whyte, MP. Hypophosphatasia. In Thakker RV, Whyte MP, Eisman J, Igarashi T, editors. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease.* . San Diego, CA, Academic Press;2013:337-60.
- 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 CL, Haworth JC, 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.
- 7) 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.
- 8) Kasugai S, Fujisawa R, Waki Y, et al. Selective drug delivery system to bone: small peptide (Asp)6 conjugation. *J Bone Miner Res.* 2000;15(5):936-43.
- 9) Nishioka T, Tomatsu S, Gutierrez MA, 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.
- 10) Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. 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. *Ann Emerg Med.* 2006;47(4):373-80.
- 11) Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm 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.
- 12) Roxburgh ST. Atypical retinitis pigmentosa with hypophosphatasia. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1983;103(Pt 5):513-6.
- 13) Singulair [prescribing information]. 2012;Whitehouse Station, NJ:Merck Sharpe & Dohme Corp.
- 14) de Jong T, Toll MS, de Gier HH, et al. Audiological profile of children and young adults with syndromic and complex craniosynostosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(8):775-8.
- 15) National Institutes of Health, MedlinePlus. Craniosynostosis. Last update: 07 November 2014. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001590.htm>. Last accessed: 17 April 2014.

2.7.4.7.3 本文末の表および図

表 2.7.4.7.3-1 統合安全性解析対象集団で3例以上の患者に報告された試験治療下で発現した有害事象 — 全体および疾患発症時の年齢別

MedDRA SOC 基本語	若年発症型 (N=68)、n (%)		成人型 (N=2)	発症時期不明 (N=1)	全患者 (N=71)
	周産期/乳児型 (N=48)	小児型 (N=20)	n (%)	n (%)	n (%)
すべての有害事象	48 (100.0)	20 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	71 (100.0)
全身障害および投与局所様態	41 (85.4)	19 (95.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	63 (88.7)
注射部位紅斑	22 (45.8)	14 (70.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	38 (53.5)
発熱	21 (43.8)	0	0	0	21 (29.6)
注射部位変色	10 (20.8)	7 (35.0)	0	0	17 (23.9)
注射部位疼痛	7 (14.6)	8 (40.0)	1 (50.0)	0	16 (22.5)
注射部位そう痒感	6 (12.5)	7 (35.0)	0	1 (100.0)	14 (19.7)
注射部位斑	4 (8.3)	7 (35.0)	0	0	11 (15.5)
注射部位腫脹	5 (10.4)	6 (30.0)	0	0	11 (15.5)
注射部位内出血	5 (10.4)	3 (15.0)	2 (100.0)	0	10 (14.1)
注射部位肥厚	4 (8.3)	5 (25.0)	0	0	9 (12.7)
注射部位硬結	6 (12.5)	3 (15.0)	0	0	9 (12.7)
注射部位反応	3 (6.3)	5 (25.0)	1 (50.0)	0	9 (12.7)
易刺激性	8 (16.7)	1 (5.0)	0	0	9 (12.7)
注射部位萎縮	4 (8.3)	4 (20.0)	0	0	8 (11.3)
疲労	2 (4.2)	4 (20.0)	0	0	6 (8.5)
疼痛	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
注射部位結節	2 (4.2)	2 (10.0)	0	0	4 (5.6)
注射部位発疹	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
末梢性浮腫	1 (2.1)	3 (15.0)	0	0	4 (5.6)
悪寒	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
歩行障害	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)
注射部位丘疹	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
局所腫脹	0	2 (10.0)	0	1 (100.0)	3 (4.2)
浮腫	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
感染症および寄生虫症	36 (75.0)	16 (80.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	54 (76.1)
上気道感染	17 (35.4)	11 (55.0)	0	0	28 (39.4)
鼻咽頭炎	12 (25.0)	2 (10.0)	1 (50.0)	0	15 (21.1)
肺炎	12 (25.0)	1 (5.0)	0	0	13 (18.3)
胃腸炎	8 (16.7)	3 (15.0)	0	0	11 (15.5)
中耳炎	8 (16.7)	2 (10.0)	0	0	10 (14.1)
副鼻腔炎	4 (8.3)	4 (20.0)	0	0	8 (11.3)

MedDRA SOC	若年発症型 (N=68)、n (%)		成人型	発症時期不明	全患者
	周産期/乳児型	小児型	(N=2)	(N=1)	(N=71)
基本語	(N=48)	(N=20)	n (%)	n (%)	n (%)
咽頭炎	4 (8.3)	2 (10.0)	0	0	6 (8.5)
ウイルス感染	4 (8.3)	2 (10.0)	0	0	6 (8.5)
細気管支炎	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
ウイルス性胃腸炎	2 (4.2)	2 (10.0)	0	0	4 (5.6)
インフルエンザ	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
下気道感染	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
尿路感染	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
ウイルス性上気道感染	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
急性副鼻腔炎	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
気管支炎	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
医療機器関連感染	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
麦粒腫	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
扁桃炎	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
気管炎	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
水痘	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
胃腸障害	38 (79.2)	14 (70.0)	0	0	52 (73.2)
嘔吐	15 (31.3)	4 (20.0)	0	0	19 (26.8)
歯の脱落	17 (35.4)	0	0	0	17 (23.9)
便秘	14 (29.2)	1 (5.0)	0	0	15 (21.1)
下痢	11 (22.9)	2 (10.0)	0	0	13 (18.3)
齲齒	6 (12.5)	1 (5.0)	0	0	7 (9.9)
胃食道逆流性疾患	2 (4.2)	4 (20.0)	0	0	6 (8.5)
弛緩歯	3 (6.3)	2 (10.0)	0	0	5 (7.0)
悪心	2 (4.2)	3 (15.0)	0	0	5 (7.0)
歯痛	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
腹痛	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
鼓腸	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
生歯	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	31 (64.6)	17 (85.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	50 (70.4)
処置による疼痛	8 (16.7)	6 (30.0)	0	0	14 (19.7)
挫傷	7 (14.6)	5 (25.0)	0	0	12 (16.9)
転倒	7 (14.6)	1 (5.0)	0	1 (100.0)	9 (12.7)
足骨折	2 (4.2)	4 (20.0)	0	0	6 (8.5)
栄養補給管合併症	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
四肢損傷	3 (6.3)	2 (10.0)	0	0	5 (7.0)
処置後局所反応	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)

MedDRA SOC	若年発症型 (N=68)、n (%)		成人型	発症時期不明	全患者
	周産期/乳児型	小児型	(N=2)	(N=1)	(N=71)
基本語	(N=48)	(N=20)	n (%)	n (%)	n (%)
橈骨骨折	2 (4.2)	2 (10.0)	0	0	4 (5.6)
節足動物咬傷	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
裂傷	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
靱帯捻挫	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
外傷後疼痛	0	2 (10.0)	0	1 (100.0)	3 (4.2)
肋骨骨折	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
脛骨骨折	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (58.3)	12 (60.0)	1 (50.0)	0	41 (57.7)
咳嗽	5 (10.4)	7 (35.0)	1 (50.0)	0	13 (18.3)
口腔咽頭痛	3 (6.3)	5 (25.0)	0	0	8 (11.3)
鼻閉	2 (4.2)	4 (20.0)	0	0	6 (8.5)
呼吸窮迫	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
呼吸障害	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
鼻出血	2 (4.2)	2 (10.0)	0	0	4 (5.6)
アレルギー性鼻炎	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
鼻漏	2 (4.2)	2 (10.0)	0	0	4 (5.6)
喘鳴	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
呼吸困難	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
副鼻腔うっ血	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	21 (43.8)	18 (90.0)	0	1 (100.0)	40 (56.3)
四肢痛	9 (18.8)	10 (50.0)	0	1 (100.0)	20 (28.2)
関節痛	6 (12.5)	9 (45.0)	0	1 (100.0)	16 (22.5)
背部痛	5 (10.4)	5 (25.0)	0	1 (100.0)	11 (15.5)
骨痛	3 (6.3)	6 (30.0)	0	0	9 (12.7)
関節腫脹	4 (8.3)	3 (15.0)	0	1 (100.0)	8 (11.3)
筋骨格痛	1 (2.1)	5 (25.0)	0	1 (100.0)	7 (9.9)
筋肉痛	5 (10.4)	2 (10.0)	0	0	7 (9.9)
頸部痛	2 (4.2)	1 (5.0)	0	1 (100.0)	4 (5.6)
筋力低下	0	3 (15.0)	0	0	3 (4.2)
筋骨格硬直	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)
側弯症	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
腱炎	0	3 (15.0)	0	0	3 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	32 (66.7)	6 (30.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	40 (56.3)
紅斑	4 (8.3)	3 (15.0)	0	1 (100.0)	8 (11.3)
発疹	8 (16.7)	0	0	0	8 (11.3)
脂肪肥大症	4 (8.3)	1 (5.0)	0	0	5 (7.0)

MedDRA SOC	若年発症型 (N=68)、n (%)		成人型 (N=2) n (%)	発症時期不明 (N=1) n (%)	全患者 (N=71) n (%)
	周産期/乳児型 (N=48)	小児型 (N=20)			
基本語					
おむつ皮膚炎	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
皮膚乾燥	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
湿疹	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
蕁麻疹	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
ざ瘡	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
接触性皮膚炎	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
過剰肉芽組織	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
嵌入爪	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
皮膚障害	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
神経系障害	19 (39.6)	12 (60.0)	0	1 (100.0)	32 (45.1)
頭痛	8 (16.7)	6 (30.0)	0	1 (100.0)	15 (21.1)
浮動性めまい	3 (6.3)	4 (20.0)	0	0	7 (9.9)
痙攣	4 (8.3)	1 (5.0)	0	0	5 (7.0)
頭蓋内圧上昇	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
眼障害	16 (33.3)	13 (65.0)	1 (50.0)	0	30 (42.3)
眼沈着物	1 (2.1)	6 (30.0)	1 (50.0)	0	8 (11.3)
結膜沈着物	2 (4.2)	4 (20.0)	0	0	6 (8.5)
結膜炎	4 (8.3)	2 (10.0)	0	0	6 (8.5)
視神経乳頭浮腫	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
視神経萎縮	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
臨床検査	24 (50.0)	6 (30.0)	0	0	30 (42.3)
ヘモグロビン減少	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
酸素飽和度低下	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
アラニン・ アミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)
尿中カルシウム/ クレアチニン比増加	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
代謝および栄養障害	17 (35.4)	0	0	1 (100.0)	18 (25.4)
食物不耐性	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
高カルシウム血症	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
低カルシウム血症	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
腎および尿路障害	13 (27.1)	5 (25.0)	0	0	18 (25.4)
腎石灰沈着症	5 (10.4)	1 (5.0)	0	0	6 (8.5)

MedDRA SOC	若年発症型 (N=68)、n (%)		成人型	発症時期不明	全患者
	周産期/乳児型	小児型	(N=2)	(N=1)	(N=71)
基本語	(N=48)	(N=20)	n (%)	n (%)	n (%)
腎結石症	3 (6.3)	2 (10.0)	0	0	5 (7.0)
血尿	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
精神障害	13 (27.1)	4 (20.0)	0	0	17 (23.9)
激越	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
不安	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
薬物依存	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	14 (29.2)	1 (5.0)	0	0	15 (21.1)
頭蓋骨縫合早期癒合症	11 (22.9)	0	0	0	11 (15.5)
免疫系障害	9 (18.8)	2 (10.0)	1 (50.0)	0	12 (16.9)
季節性アレルギー	4 (8.3)	2 (10.0)	0	0	6 (8.5)
過敏症	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
血管障害	8 (16.7)	2 (10.0)	0	0	10 (14.1)
高血圧	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
血液およびリンパ系障害	7 (14.6)	1 (5.0)	0	0	8 (11.3)
貧血	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
心臓障害	7 (14.6)	0	0	0	7 (9.9)
徐脈	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
頻脈	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類

試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験の事象はすべて、試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象のみを含めた。

SOC に属する基本語が統合安全性解析対象集団全体で 3 例以上の患者に報告された場合にのみ、当該 SOC を含めた。

特定の SOC または基本語の事象が 1 例の患者に 2 件以上発現した場合、その患者は当該 SOC または基本語について 1 回のみ計上した。

患者の割合は各欄の患者の総数に基づいて算出した。

出典：表 1.3.1.1.1.3

表 2.7.4.7.3-2 統合安全性解析対象集団で 3 例以上の患者に報告された試験治療下で発現した有害事象（注射部位反応および注射または注入関連反応を除く）－全体および疾患発症時の年齢別

MedDRA SOC	若年発症型 (N=68)、n (%)		成人型	発症時期不明	全患者
	周産期/乳児型	小児型	(N=2)	(N=1)	(N=71)
基本語	(N=48)	(N=20)	n, (%)	n (%)	n (%)
すべての有害事象 (ISR および IAR を除く)	46 (95.8)	20 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	69 (97.2)
感染症および寄生虫症	36 (75.0)	16 (80.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	54 (76.1)
上気道感染	17 (35.4)	11 (55.0)	0	0	28 (39.4)
鼻咽頭炎	12 (25.0)	2 (10.0)	1 (50.0)	0	15 (21.1)

MedDRA SOC	若年発症型 (N=68)、n (%)		成人型	発症時期不明	全患者
	周産期/乳児型	小児型	(N=2)	(N=1)	(N=71)
基本語	(N=48)	(N=20)	n, (%)	n (%)	n (%)
肺炎	12 (25.0)	1 (5.0)	0	0	13 (18.3)
胃腸炎	8 (16.7)	3 (15.0)	0	0	11 (15.5)
中耳炎	8 (16.7)	2 (10.0)	0	0	10 (14.1)
副鼻腔炎	4 (8.3)	4 (20.0)	0	0	8 (11.3)
咽頭炎	4 (8.3)	2 (10.0)	0	0	6 (8.5)
ウイルス感染	4 (8.3)	2 (10.0)	0	0	6 (8.5)
細気管支炎	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
ウイルス性胃腸炎	2 (4.2)	2 (10.0)	0	0	4 (5.6)
インフルエンザ	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
下気道感染	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
尿路感染	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
ウイルス性上気道感染	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
急性副鼻腔炎	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
気管支炎	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
医療機器関連感染	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
麦粒腫	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
扁桃炎	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
気管炎	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
水痘	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
胃腸障害	38 (79.2)	13 (65.0)	0	0	51 (71.8)
歯の脱落	17 (35.4)	0	0	0	17 (23.9)
嘔吐	13 (27.1)	4 (20.0)	0	0	17 (23.9)
便秘	14 (29.2)	1 (5.0)	0	0	15 (21.1)
下痢	11 (22.9)	2 (10.0)	0	0	13 (18.3)
齲歯	6 (12.5)	1 (5.0)	0	0	7 (9.9)
胃食道逆流性疾患	2 (4.2)	4 (20.0)	0	0	6 (8.5)
弛緩歯	3 (6.3)	2 (10.0)	0	0	5 (7.0)
歯痛	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
腹痛	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
鼓腸	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
悪心	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)
生歯	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	31 (64.6)	17 (85.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	50 (70.4)
処置による疼痛	8 (16.7)	6 (30.0)	0	0	14 (19.7)
挫傷	7 (14.6)	2 (10.0)	0	0	9 (12.7)

MedDRA SOC	若年発症型 (N=68)、n (%)		成人型	発症時期不明	全患者
	周産期/乳児型	小児型	(N=2)	(N=1)	(N=71)
基本語	(N=48)	(N=20)	n, (%)	n (%)	n (%)
転倒	7 (14.6)	1 (5.0)	0	1 (100.0)	9 (12.7)
足骨折	2 (4.2)	4 (20.0)	0	0	6 (8.5)
栄養補給管合併症	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
四肢損傷	3 (6.3)	2 (10.0)	0	0	5 (7.0)
処置後局所反応	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
橈骨骨折	2 (4.2)	2 (10.0)	0	0	4 (5.6)
節足動物咬傷	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
裂傷	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
靱帯捻挫	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
外傷後疼痛	0	2 (10.0)	0	1 (100.0)	3 (4.2)
肋骨骨折	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
脛骨骨折	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
全身障害および投与局所様態	28 (58.3)	11 (55.0)	0	1 (100.0)	40 (56.3)
発熱	19 (39.6)	0	0	0	19 (26.8)
疲労	2 (4.2)	4 (20.0)	0	0	6 (8.5)
易刺激性	5 (10.4)	1 (5.0)	0	0	6 (8.5)
疼痛	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
歩行障害	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)
局所腫脹	0	2 (10.0)	0	1 (100.0)	3 (4.2)
浮腫	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
末梢性浮腫	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	21 (43.8)	18 (90.0)	0	1 (100.0)	40 (56.3)
四肢痛	9 (18.8)	10 (50.0)	0	1 (100.0)	20 (28.2)
関節痛	6 (12.5)	9 (45.0)	0	1 (100.0)	16 (22.5)
背部痛	5 (10.4)	5 (25.0)	0	1 (100.0)	11 (15.5)
骨痛	3 (6.3)	6 (30.0)	0	0	9 (12.7)
関節腫脹	4 (8.3)	3 (15.0)	0	1 (100.0)	8 (11.3)
筋骨格痛	1 (2.1)	5 (25.0)	0	1 (100.0)	7 (9.9)
筋肉痛	4 (8.3)	2 (10.0)	0	0	6 (8.5)
頸部痛	2 (4.2)	1 (5.0)	0	1 (100.0)	4 (5.6)
筋力低下	0	3 (15.0)	0	0	3 (4.2)
筋骨格硬直	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)
側弯症	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
腱炎	0	3 (15.0)	0	0	3 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (56.3)	12 (60.0)	1 (50.0)	0	40 (56.3)

MedDRA SOC	若年発症型 (N=68)、n (%)		成人型	発症時期不明	全患者
	周産期/乳児型	小児型	(N=2)	(N=1)	(N=71)
基本語	(N=48)	(N=20)	n, (%)	n (%)	n (%)
咳嗽	5 (10.4)	7 (35.0)	1 (50.0)	0	13 (18.3)
口腔咽頭痛	3 (6.3)	5 (25.0)	0	0	8 (11.3)
鼻閉	2 (4.2)	4 (20.0)	0	0	6 (8.5)
呼吸窮迫	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
呼吸障害	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
鼻出血	2 (4.2)	2 (10.0)	0	0	4 (5.6)
アレルギー性鼻炎	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
鼻漏	2 (4.2)	2 (10.0)	0	0	4 (5.6)
喘鳴	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
呼吸困難	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
副鼻腔うっ血	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	28 (58.3)	4 (20.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	34 (47.9)
発疹	8 (16.7)	0	0	0	8 (11.3)
おむつ皮膚炎	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
皮膚乾燥	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
湿疹	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
蕁麻疹	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
ざ瘡	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
接触性皮膚炎	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
紅斑	2 (4.2)	0	0	1 (100.0)	3 (4.2)
過剰肉芽組織	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
嵌入爪	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
神経系障害	19 (39.6)	11 (55.0)	0	1 (100.0)	31 (43.7)
頭痛	8 (16.7)	5 (25.0)	0	1 (100.0)	14 (19.7)
浮動性めまい	3 (6.3)	4 (20.0)	0	0	7 (9.9)
痙攣	4 (8.3)	1 (5.0)	0	0	5 (7.0)
頭蓋内圧上昇	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
眼障害	16 (33.3)	13 (65.0)	1 (50.0)	0	30 (42.3)
眼沈着物	1 (2.1)	6 (30.0)	1 (50.0)	0	8 (11.3)
結膜沈着物	2 (4.2)	4 (20.0)	0	0	6 (8.5)
結膜炎	4 (8.3)	2 (10.0)	0	0	6 (8.5)
視神経乳頭浮腫	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
視神経萎縮	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
臨床検査	24 (50.0)	0	0	0	30 (42.3)
ヘモグロビン減少	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)

MedDRA SOC	若年発症型 (N=68)、n (%)		成人型	発症時期不明	全患者
	周産期/乳児型	小児型	(N=2)	(N=1)	(N=71)
基本語	(N=48)	(N=20)	n, (%)	n (%)	n (%)
酸素飽和度低下	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
アラニン・ アミノトランスフェラーゼ増加	4*(8.3)	0	0	0	4 (5.6)
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)
尿中カルシウム／クレアチニン比増加	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
代謝および栄養障害	17 (35.4)	0	0	1 (100.0)	18 (25.4)
食物不耐性	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
高カルシウム血症	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
低カルシウム血症	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
腎および尿路障害	13 (27.1)	5 (25.0)	0	0	18 (25.4)
腎石灰沈着症	5 (10.4)	1 (5.0)	0	0	6 (8.5)
腎結石症	3 (6.3)	2 (10.0)	0	0	5 (7.0)
血尿	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
精神障害	12 (25.0)	4 (20.0)	0	0	16 (22.5)
激越	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
不安	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
薬物依存	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	14 (29.2)	1 (5.0)	0	0	15 (21.1)
頭蓋骨縫合早期癒合症	11 (22.9)	0	0	0	11 (15.5)
免疫系障害	9 (18.8)	2 (10.0)	1 (50.0)	0	12 (16.9)
季節性アレルギー	4 (8.3)	2 (10.0)	0	0	6 (8.5)
過敏症	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
血液およびリンパ系障害	7 (14.6)	1 (5.0)	0	0	8 (11.3)
貧血	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
血管障害	7 (14.6)	0	0	0	7 (9.9)
高血圧	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
心臓障害	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
徐脈	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
頻脈	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)

IAR = 注射または注入関連反応、ISR = 注射部位反応、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類
試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象である。延長試験である
ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験の事象はすべて、試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験
の対照群の患者については、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象のみを含めた。
SOC に属する基本語が統合安全性解析対象集団全体で 3 例以上の患者に報告された場合にのみ、当該 SOC を含め
た。

特定の SOC または基本語の事象が 1 例の患者に 2 件以上発現した場合、その患者は当該 SOC または基本語について 1 回のみ計上した。

患者の割合は各欄の患者の総数に基づいて算出した。

出典：表 [1.3.1.1.1.10](#)

表 2.7.4.7.3-3 統合安全性解析対象集団で3例以上の患者に報告された因果関係を否定できない試験治療下で発現した有害事象－全体および疾患発症時の年齢別

MedDRA SOC 基本語	若年発症型 (N=68)、n (%)		成人型 (N=2)	発症時期不明 (N=1)	全患者 (N=71)
	周産期／乳児型 (N=48)	小児型 (N=20)	n (%)	n (%)	n (%)
因果関係を否定できない すべての有害事象	37 (77.1)	20 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	60 (84.5)
全身障害および投与局所様態	33 (68.8)	19 (95.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	55 (77.5)
注射部位紅斑	21 (43.8)	14 (70.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	37 (52.1)
注射部位変色	10 (20.8)	7 (35.0)	0	0	17 (23.9)
注射部位疼痛	7 (14.6)	8 (40.0)	1 (50.0)	0	16 (22.5)
注射部位そう痒感	6 (12.5)	7 (35.0)	0	1 (100.0)	14 (19.7)
注射部位斑	4 (8.3)	7 (35.0)	0	0	11 (15.5)
注射部位腫脹	5 (10.4)	6 (30.0)	0	0	11 (15.5)
注射部位内出血	4 (8.3)	3 (15.0)	2 (100.0)	0	9 (12.7)
注射部位肥厚	4 (8.3)	5 (25.0)	0	0	9 (12.7)
注射部位硬結	6 (12.5)	3 (15.0)	0	0	9 (12.7)
注射部位反応	3 (6.3)	5 (25.0)	1 (50.0)	0	9 (12.7)
注射部位萎縮	4 (8.3)	4 (20.0)	0	0	8 (11.3)
注射部位結節	2 (4.2)	2 (10.0)	0	0	4 (5.6)
注射部位発疹	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
発熱	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
悪寒	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
注射部位丘疹	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
易刺激性	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	9 (18.8)	5 (25.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	16 (22.5)
紅斑	2 (4.2)	3 (15.0)	0	0	5 (7.0)
脂肪肥大症	4 (8.3)	1 (5.0)	0	0	5 (7.0)
眼障害	2 (4.2)	11 (55.0)	1 (50.0)	0	14 (19.7)
眼沈着物	0	6 (30.0)	1 (50.0)	0	7 (9.9)
結膜沈着物	2 (4.2)	4 (20.0)	0	0	6 (8.5)
胃腸障害	5 (10.4)	2 (10.0)	0	0	7 (9.9)
嘔吐	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.3)	3 (15.0)	0	0	6 (8.5)
四肢痛	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1)	3 (15.0)	0	0	4 (5.6)
挫傷	1 (2.1)	3 (15.0)	0	0	4 (5.6)
腎および尿路障害	1 (2.1)	3 (15.0)	0	0	4 (5.6)
腎結石症	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類

試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験の事象はすべて、試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象のみを含めた。

因果関係を否定できない有害事象とは、ALXN1215 との因果関係があるかもしれない、おそらくある、または明らかにあると治験責任医師が判断した有害事象を指す。

SOC に属する基本語が統合安全性解析対象集団全体で 3 例以上の患者に報告された場合にのみ、当該 SOC を含めた。

特定の SOC または基本語の事象が 1 例の患者に 2 件以上発現した場合、その患者は当該 SOC または基本語について 1 回のみ計上した。

患者の割合は各欄の患者の総数に基づいて算出した。

出典：表 1.3.1.2.1.4 および表 1.3.1.1.1.11

表 2.7.4.7.3-4 統合安全性解析対象集団で 2 例以上の患者に報告された試験治療下で発現した
重度の有害事象（重症度別の内訳も示す）－全体

MedDRA SOC 基本語	全患者 (N=71) n (%)		
	軽度	中等度	重度
すべての有害事象	69 (97.2)	64 (90.1)	29 (40.8)
感染症および寄生虫症	20 (28.2)	21 (29.6)	13 (18.3)
肺炎	4 (5.6)	4 (5.6)	5 (7.0)
敗血症	0	0	2 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (28.2)	11 (15.5)	10 (14.1)
呼吸障害	0	2 (2.8)	3 (4.2)
呼吸困難	0	1 (1.4)	2 (2.8)
無呼吸	0	0	2 (2.8)
閉塞性気道障害	0	0	2 (2.8)
呼吸不全	0	0	2 (2.8)
全身障害および投与局所様態	30 (42.3)	26 (36.6)	7 (9.9)
医療機器位置異常	0	0	2 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	18 (25.4)	17 (23.9)	5 (7.0)
背部痛	7 (9.9)	2 (2.8)	2 (2.8)
四肢痛	14 (19.7)	4 (5.6)	2 (2.8)
神経系障害	17 (23.9)	10 (14.1)	5 (7.0)
頭痛	12 (16.9)	1 (1.4)	2 (2.8)
臨床検査	14 (19.7)	12 (16.9)	4 (5.6)
酸素飽和度低下	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.8)
代謝および栄養障害	8 (11.3)	6 (8.5)	4 (5.6)
乳児および小児期早期の哺育障害	0	0	2 (2.8)
先天性、家族性および遺伝性障害	4 (5.6)	8 (11.3)	3 (4.2)
頭蓋骨縫合早期癒合症	2 (2.8)	6 (8.5)	3 (4.2)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類

試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験の事象はすべて、試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象のみを含めた。

SOC に属する基本語が統合安全性解析対象集団全体で 2 例以上の患者に報告された場合にのみ、当該 SOC を含めた。

特定の SOC または基本語の事象が 1 例の患者に 2 件以上発現した場合、その患者は当該 SOC または基本語について 1 回のみ計上した。

患者の割合は全体の患者総数に基づいて算出した。

出典：表 1.3.1.1.1.1 および表 1.3.1.3.1.1

MedDRA SOC	若年発症型 (N=68)、n (%)						成人型			発症時期不明		
	周産期／乳児型			小児型			(N=2)			(N=1)		
	(N=48)			(N=20)			n (%)			n (%)		
基本語	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
代謝および栄養障害	8 (16.7)	6 (12.5)	3 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)
乳児および小児期早期の哺育障害	0	0	2 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	4 (8.3)	7 (14.6)	3 (6.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋骨縫合早期癒合症	2 (4.2)	6 (12.5)	3 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類

試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験の事象はすべて、試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象のみを含めた。

SOC に属する基本語が統合安全性解析対象集団全体で 2 例以上の患者に報告された場合にのみ、当該 SOC を含めた。

患者の割合は各欄の患者の総数に基づいて算出した。

出典：表 1.3.1.3.1.1

表 2.7.4.7.3-6 試験薬投与の最初の 24 週間に統合安全性解析対象集団の 3 例以上の患者に報告された試験治療下で発現した有害事象－全体および疾患発症時の年齢別

MedDRA SOC 基本語	若年発症型 (N=68)、n (%)		成人型 (N=2)	発症時期不明 (N=1)	全患者 (N=71)
	周産期/乳児型 (N=48)	小児型 (N=20)	n (%)	n (%)	n (%)
最初の 24 週間のすべての有害事象	48 (100.0)	20 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	71 (100.0)
全身障害および投与局所様態	39 (81.3)	16 (80.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	57 (80.3)
注射部位紅斑	20 (41.7)	12 (60.0)	1 (50.0)	0	33 (46.5)
注射部位疼痛	7 (14.6)	8 (40.0)	1 (50.0)	0	16 (22.5)
発熱	15 (31.3)	0	0	0	15 (21.1)
注射部位そう痒感	6 (12.5)	7 (35.0)	0	0	13 (18.3)
注射部位斑	3 (6.3)	7 (35.0)	0	0	10 (14.1)
注射部位変色	4 (8.3)	5 (25.0)	0	0	9 (12.7)
注射部位腫脹	3 (6.3)	6 (30.0)	0	0	9 (12.7)
易刺激性	7 (14.6)	1 (5.0)	0	0	8 (11.3)
注射部位内出血	3 (6.3)	2 (10.0)	1 (50.0)	0	6 (8.5)
注射部位硬結	5 (10.4)	1 (5.0)	0	0	6 (8.5)
注射部位発疹	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
疼痛	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
疲労	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)
浮腫	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
感染症および寄生虫症	29 (60.4)	11 (55.0)	0	0	40 (56.3)
上気道感染	7 (14.6)	5 (25.0)	0	0	12 (16.9)
肺炎	8 (16.7)	0	0	0	8 (11.3)
鼻咽頭炎	5 (10.4)	1 (5.0)	0	0	6 (8.5)
副鼻腔炎	3 (6.3)	3 (15.0)	0	0	6 (8.5)
中耳炎	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
尿路感染	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
細気管支炎	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
胃腸障害	31 (64.6)	8 (40.0)	0	0	39 (54.9)
嘔吐	10 (20.8)	3 (15.0)	0	0	13 (18.3)
便秘	11 (22.9)	0	0	0	11 (15.5)
歯の脱落	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
下痢	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
悪心	1 (2.1)	3 (15.0)	0	0	4 (5.6)
鼓腸	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
胃食道逆流性疾患	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
生歯	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)

MedDRA SOC 基本語	若年発症型 (N=68)、n (%)		成人型 (N=2)	発症時期不明 (N=1)	全患者 (N=71)
	周産期/乳児型 (N=48)	小児型 (N=20)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (47.9)	10 (50.0)	1 (50.0)	0	34 (47.9)
咳嗽	2 (4.2)	4 (20.0)	1 (50.0)	0	7 (9.9)
口腔咽頭痛	2 (4.2)	5 (25.0)	0	0	7 (9.9)
呼吸窮迫	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
鼻閉	1 (2.1)	3 (15.0)	0	0	4 (5.6)
呼吸困難	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
呼吸障害	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	21 (43.8)	10 (50.0)	0	1 (100.0)	32 (45.1)
処置による疼痛	6 (12.5)	5 (25.0)	0	0	11 (15.5)
転倒	6 (12.5)	0	0	1 (100.0)	7 (9.9)
挫傷	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
栄養補給管合併症	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
四肢損傷	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	11 (22.9)	13 (65.0)	0	1 (100.0)	25 (35.2)
四枝痛	3 (6.3)	6 (30.0)	0	1 (100.0)	10 (14.1)
背部痛	2 (4.2)	4 (20.0)	0	1 (100.0)	7 (9.9)
関節痛	4 (8.3)	1 (5.0)	0	1 (100.0)	6 (8.5)
関節腫脹	3 (6.3)	2 (10.0)	0	1 (100.0)	6 (8.5)
骨痛	2 (4.2)	3 (15.0)	0	0	5 (7.0)
筋肉痛	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
頸部痛	1 (2.1)	1 (5.0)	0	1 (100.0)	3 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	20 (41.7)	4 (20.0)	0	1 (100.0)	25 (35.2)
紅斑	4 (8.3)	1 (5.0)	0	1 (100.0)	6 (8.5)
おむつ皮膚炎	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
皮膚乾燥	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
発疹	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
臨床検査	16 (33.3)	5 (25.0)	0	0	21 (29.6)
ヘモグロビン減少	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
酸素飽和度低下	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
神経系障害	14 (29.2)	4 (20.0)	0	0	18 (25.4)
頭痛	5 (10.4)	2 (10.0)	0	0	7 (9.9)
痙攣	4 (8.3)	1 (5.0)	0	0	5 (7.0)
頭蓋内圧上昇	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
代謝および栄養障害	14 (29.2)	0	0	1 (100.0)	15 (21.1)
高カルシウム血症	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)

MedDRA SOC	若年発症型 (N=68)、n (%)		成人型	発症時期不明	全患者
	周産期/乳児型	小児型	(N=2)	(N=1)	(N=71)
基本語	(N=48)	(N=20)	n (%)	n (%)	n (%)
食物不耐性	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
低カルシウム血症	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
精神障害	9 (18.8)	1 (5.0)	0	0	10 (14.1)
激越	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
薬物依存	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	8 (16.7)	0	0	0	8 (11.3)
頭蓋骨縫合早期癒合症	7 (14.6)	0	0	0	7 (9.9)
腎および尿路障害	7 (14.6)	1 (5.0)	0	0	8 (11.3)
腎石灰沈着症	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
心臓障害	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
徐脈	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
頻脈	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
免疫系障害	4 (8.3)	1 (5.0)	1 (50.0)	0	6 (8.5)
季節性アレルギー	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
血管障害	5 (10.4)	1 (5.0)	0	0	6 (8.5)
高血圧	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
血液およびリンパ系障害	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
貧血	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類

試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験の事象はすべて、試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象のみを含めた。

SOC に属する基本語が統合安全性解析対象集団全体で 3 例以上の患者に報告された場合にのみ、当該 SOC を含めた。

特定の SOC または基本語の事象が 1 例の患者に 2 件以上発現した場合、その患者は当該 SOC または基本語について 1 回のみ計上した。

患者の割合は各欄の患者の総数に基づいて算出した。

出典：表 1.3.1.1.1.9

表 2.7.4.7.3-7 試験薬投与の最初の 24 週間に統合安全性解析対象集団の 3 例以上の患者に報告された試験治療下で発現した有害事象（注射部位反応および注射または注入関連反応を除く）－全体および疾患発症時の年齢別

MedDRA SOC 基本語	若年発症型(N=68)、n (%)		成人型 (N=2) n (%)	発症時期不明 (N=1) n (%)	全患者 (N=71) n (%)
	周産期/乳児型	小児型			
	(N=48)	(N=20)			
最初の 24 週間のすべての有害事象 (ISR と IAR を除く)	45 (93.8)	19 (95.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	67 (94.4)
感染症および寄生虫症	29 (60.4)	11 (55.0)	0	0	40 (56.3)
上気道感染	7 (14.6)	5 (25.0)	0	0	12 (16.9)
肺炎	8 (16.7)	0	0	0	8 (11.3)
鼻咽頭炎	5 (10.4)	1 (5.0)	0	0	6 (8.5)
副鼻腔炎	3 (6.3)	3 (15.0)	0	0	6 (8.5)
中耳炎	3 (6.3)	1 (5.0)	0	0	4 (5.6)
尿路感染	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
細気管支炎	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
胃腸障害	30 (62.5)	7 (35.0)	0	0	37 (52.1)
便秘	11 (22.9)	0	0	0	11 (15.5)
嘔吐	7 (14.6)	3 (15.0)	0	0	10 (14.1)
歯の脱落	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
下痢	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
鼓腸	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
胃食道逆流性疾患	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
生歯	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (43.8)	10 (50.0)	1 (50.0)	0	32 (45.1)
咳嗽	2 (4.2)	4 (20.0)	1 (50.0)	0	7 (9.9)
口腔咽頭痛	2 (4.2)	5 (25.0)	0	0	7 (9.9)
呼吸窮迫	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
鼻閉	1 (2.1)	3 (15.0)	0	0	4 (5.6)
呼吸困難	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
呼吸障害	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	21 (43.8)	9 (45.0)	0	1 (100.0)	31 (43.7)
処置による疼痛	6 (12.5)	5 (25.0)	0	0	11 (15.5)
転倒	6 (12.5)	0	0	1 (100.0)	7 (9.9)
栄養補給管合併症	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
挫傷	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
四肢損傷	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
全身障害および投与局所様態	23 (47.9)	5 (25.0)	0	1 (100.0)	29 (40.8)
発熱	11 (22.9)	0	0	0	11 (15.5)

MedDRA SOC	若年発症型(N=68)、n (%)		成人型	発症時期不明	全患者
基本語	周産期/乳児型	小児型	(N=2)	(N=1)	(N=71)
	(N=48)	(N=20)	n (%)	n (%)	n (%)
易刺激性	4 (8.3)	1 (5.0)	0	0	5 (7.0)
疼痛	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
疲労	1 (2.1)	2 (10.0)	0	0	3 (4.2)
浮腫	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	11 (22.9)	13 (65.0)	0	1 (100.0)	25 (35.2)
四肢痛	3 (6.3)	6 (30.0)	0	1 (100.0)	10 (14.1)
背部痛	2 (4.2)	4 (20.0)	0	1 (100.0)	7 (9.9)
関節痛	4 (8.3)	1 (5.0)	0	1 (100.0)	6 (8.5)
関節腫脹	3 (6.3)	2 (10.0)	0	1 (100.0)	6 (8.5)
骨痛	2 (4.2)	3 (15.0)	0	0	5 (7.0)
頸部痛	1 (2.1)	1 (5.0)	0	1 (100.0)	3 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	18 (37.5)	3 (15.0)	0	1 (100.0)	22 (31.0)
おむつ皮膚炎	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
皮膚乾燥	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
紅斑	2 (4.2)	0	0	1 (100.0)	3 (4.2)
発疹	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
臨床検査	16 (33.3)	5 (25.0)	0	0	21 (29.6)
ヘモグロビン減少	6 (12.5)	0	0	0	6 (8.5)
酸素飽和度低下	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
神経系障害	13 (27.1)	4 (20.0)	0	0	17 (23.9)
頭痛	4 (8.3)	2 (10.0)	0	0	6 (8.5)
痙攣	4 (8.3)	1 (5.0)	0	0	5 (7.0)
頭蓋内圧上昇	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
代謝および栄養障害	14 (29.2)	0	0	1 (100.0)	15 (21.1)
高カルシウム血症	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
食物不耐性	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
低カルシウム血症	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
精神障害	8 (16.7)	1 (5.0)	0	0	9 (12.7)
激越	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
薬物依存	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	8 (16.7)	0	0	0	8 (11.3)
頭蓋骨縫合早期癒合症	7 (14.6)	0	0	0	7 (9.9)
腎および尿路障害	7 (14.6)	1 (5.0)	0	0	8 (11.3)
腎石灰沈着症	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
免疫系障害	4 (8.3)	1 (5.0)	1 (50.0)	0	6 (8.5)

MedDRA SOC 基本語	若年発症型(N=68)、n (%)		成人型	発症時期不明	全患者
	周産期/乳児型	小児型	(N=2)	(N=1)	(N=71)
	(N=48)	(N=20)	n (%)	n (%)	n (%)
季節性アレルギー	2 (4.2)	1 (5.0)	0	0	3 (4.2)
心臓障害	5 (10.4)	0	0	0	5 (7.0)
徐脈	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
血液およびリンパ系障害	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
貧血	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)
血管障害	4 (8.3)	0	0	0	4 (5.6)
高血圧	3 (6.3)	0	0	0	3 (4.2)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類

試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験の事象はすべて、試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象のみを含めた。

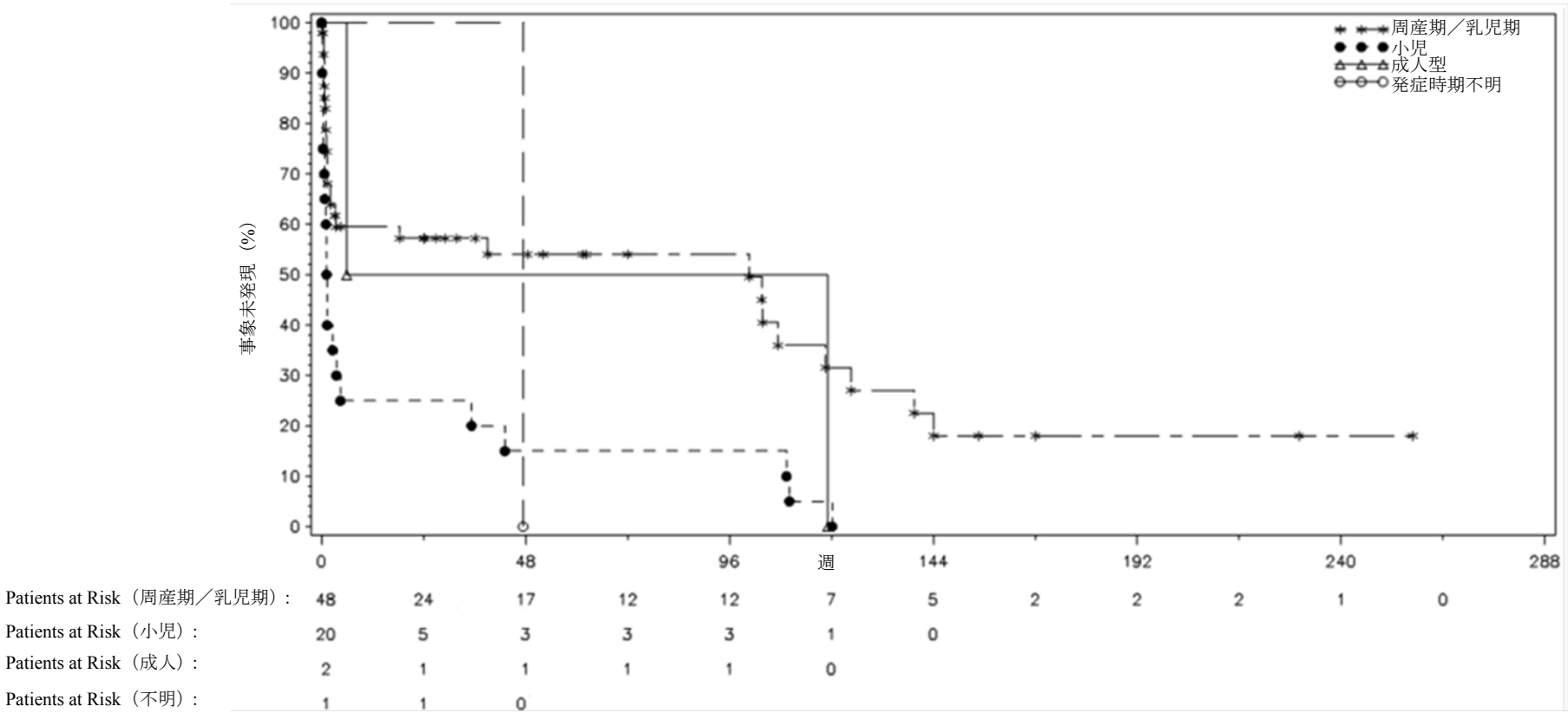
SOC に属する基本語が統合安全性解析対象集団全体で 3 例以上の患者に報告された場合にのみ、当該 SOC を含めた。

特定の SOC または基本語の事象が 1 例の患者に 2 件以上発現した場合、その患者は当該 SOC または基本語について 1 回のみ計上した。

患者の割合は各欄の患者の総数に基づいて算出した。

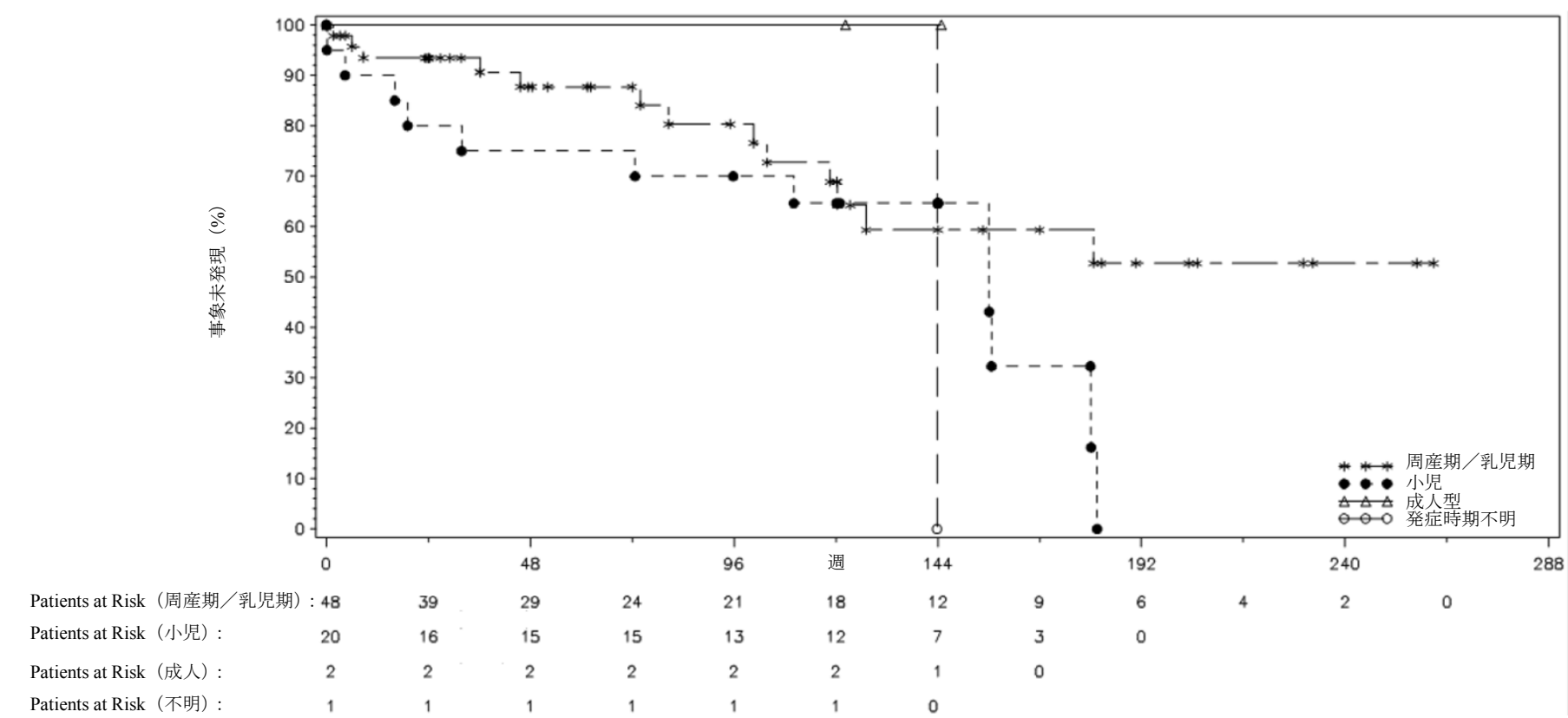
出典：表 1.3.1.1.1.16

図 2.7.4.7.3-1 最初の注射部位反応までの期間の Kaplan-Meier プロット（疾患発症時の年齢別）－ 統合安全性解析対象集団



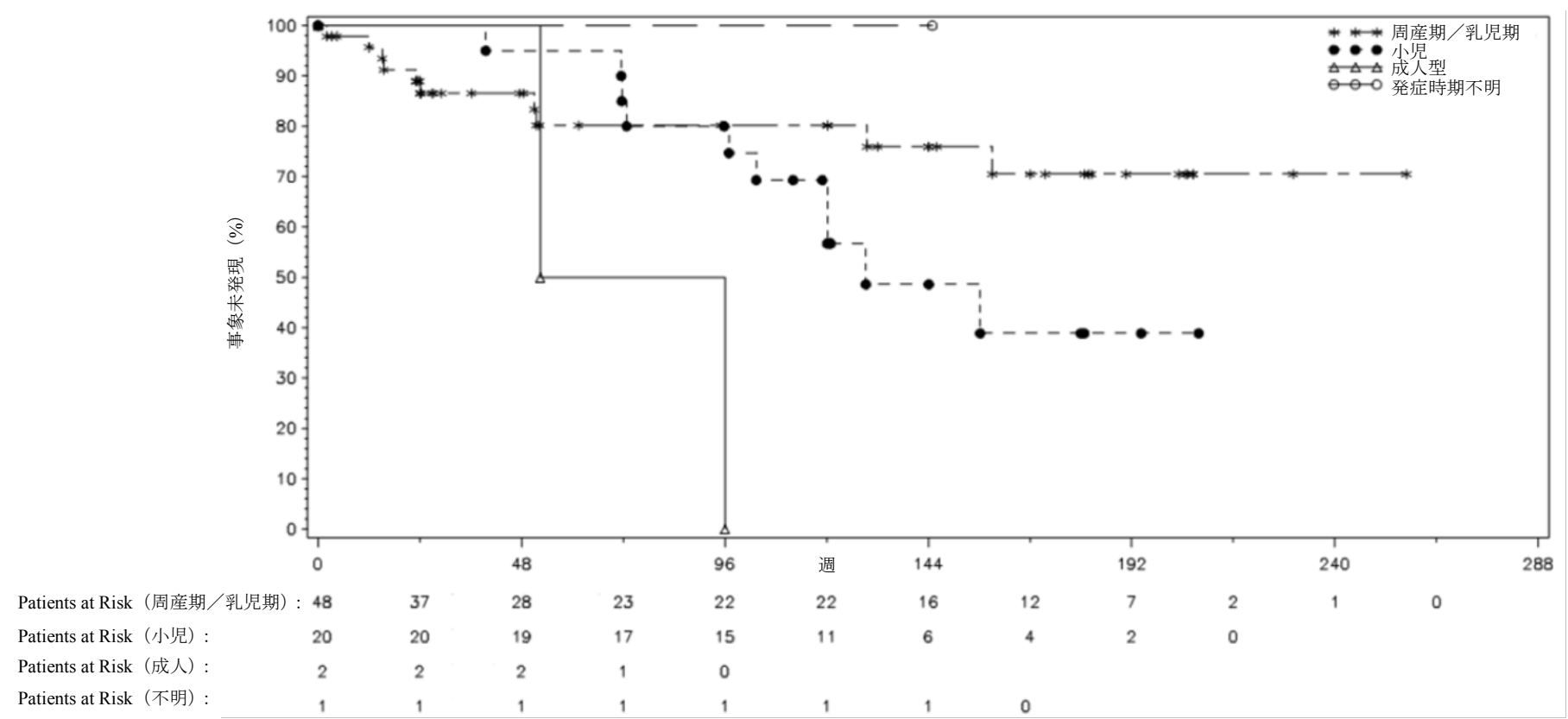
特に注目すべき有害事象について実施した Kaplan-Meier 分析の説明については、2.7.4.1.1.4 項を参照。
この分析の対象とした基本語については一覧表 1.3.1.9.1 を参照。
出典：図 1.3.1.8.1.2

図 2.7.4.7.3-2 脂肪肥大症の潜在的事象に広く含まれる最初の事象までの期間の Kaplan-Meier プロット（疾患発症時の年齢別）－ 統合安全性解析
対象集団



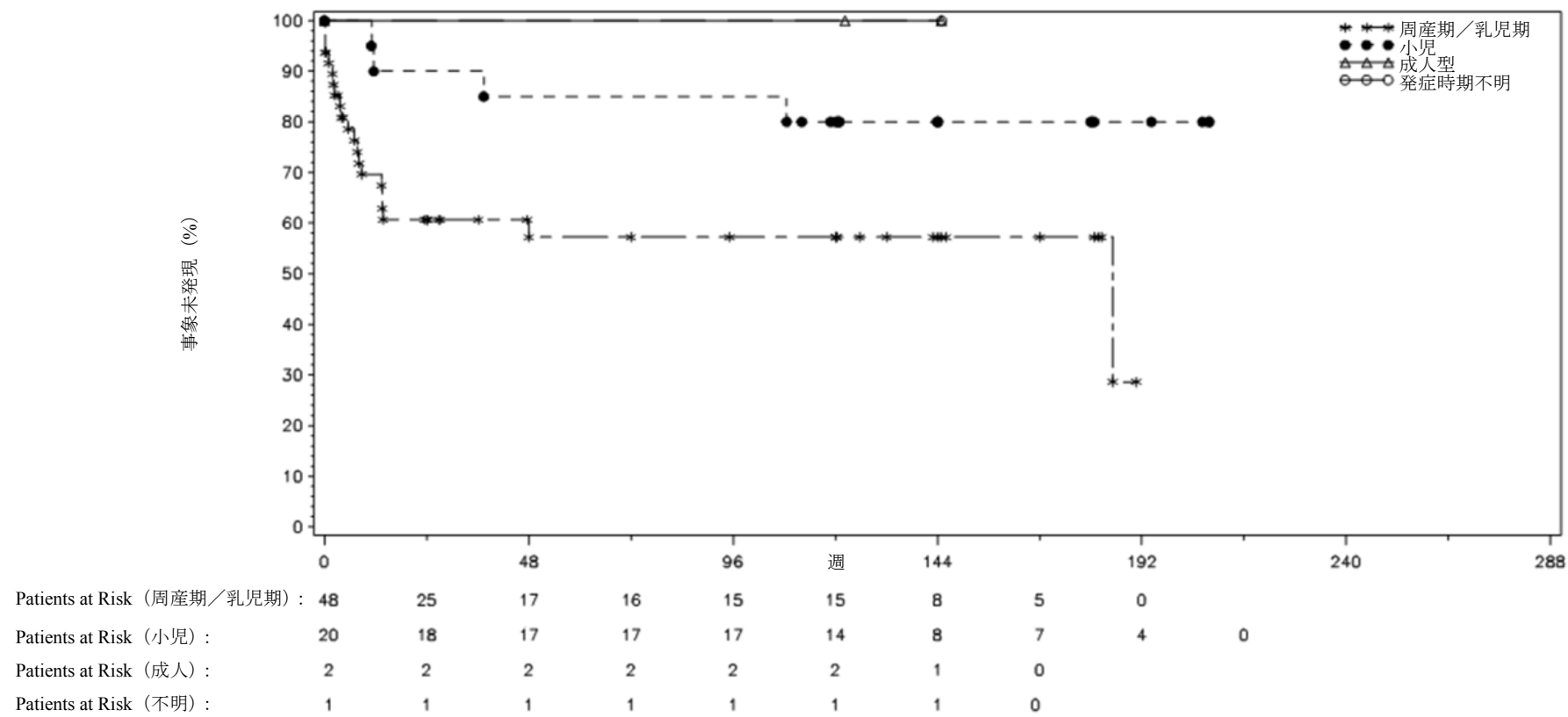
特に注目すべき有害事象について実施した Kaplan-Meier 分析の説明については、2.7.4.1.1.4 項を参照。
この分析の対象とした基本語については一覧表 1.3.1.14.3 を参照。出典：図 1.3.1.14.5

図 2.7.4.7.3-3 潜在的な異所性石灰化の事象に広く含まれる最初の事象までの期間の Kaplan-Meier プロット（疾患発症時の年齢別）－ 統合安全性
解析対象集団



特に注目すべき有害事象について実施した Kaplan-Meier 分析の説明については、2.7.4.1.1.4 項を参照。
この分析の対象とした基本語については一覧表 1.3.1.10.1 を参照。出典：図 1.3.1.10.2

図 2.7.4.7.3-4 肺炎／呼吸窮迫の潜在的事象に広く含まれる最初の事象までの期間の Kaplan-Meier プロット（疾患発症時の年齢別）－ 統合安全性
解析対象集団



特に注目すべき有害事象について実施した Kaplan-Meier 分析の説明については、2.7.4.1.1.4 項を参照。
この分析の対象とした基本語については一覧表 1.3.1.14.4 を参照。出典：図 1.3.1.14.6

表 2.7.4.7.3-8 血液生化学的検査検査のベースラインから 24 週目までおよび最終来院までの平均変化量 — 統合安全性解析対象集団全体

検査	ベースラインから		ベースラインから	
統計値	ベースライン時	24 週目	24 週目までの変化	最終来院 最終来院までの変化
アラニン・アミノトランスフェラーゼ (U/L)				
n	69	63	61	70
平均値 (SD)	26.1 (42.99)	22.3 (18.19)	-3.7 (47.68)	22.2 (11.60)
中央値	18.0	18.0	1.0	19.0
範囲	6, 366	10, 150	-336, 132	11, 73
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (U/L)				
n	68	61	59	70
平均値 (SD)	34.2 (16.44)	35.8 (17.41)	2.1 (19.09)	32.6 (13.96)
中央値	30.0	33.0	0.0	30.0
範囲	14, 118	11, 102	-91, 67	13, 83
総ビリルビン (μmol/L)				
n	69	62	60	70
平均値 (SD)	7.5 (9.04)	5.3 (2.68)	-1.2 (2.67)	5.8 (3.30)
中央値	6.0	5.0	-1.0	5.0
範囲	3, 77	2, 14	-10, 7	3, 21
直接ビリルビン (μmol/L)				
n	67	56	55	70
平均値 (SD)	2.1 (0.74)	2.0 (0.67)	-0.1 (0.53)	2.1 (0.41)
中央値	2.0	2.0	0.0	2.0
範囲	0, 4	0, 5	-2, 2	0, 3

2.7.4 臨床的安全性

ALXN1215

検査	ベースライン時		ベースラインから		ベースラインから	
統計値	ベースライン時	24 週目	24 週目までの変化	最終来院	最終来院までの変化	
間接ビリルビン (μmol/L)						
n	64	54	51	70	63	
平均値 (SD)	5.3 (2.64)	4.6 (1.56)	-0.7 (2.44)	4.9 (2.40)	-0.3 (2.87)	
中央値	5.0	5.0	0.0	5.0	0.0	
範囲	2, 16	2, 9	-12, 4	2, 17	-11, 12	
血中尿素窒素 (mmol/L)						
n	68	62	59	70	67	
平均値 (SD)	5.00 (1.980)	4.83 (1.944)	-0.11 (1.632)	5.43 (2.313)	0.48 (2.296)	
中央値	5.00	4.55	0.00	5.00	0.00	
範囲	1.1, 9.6	1.4, 10.7	-3.9, 3.2	2.1, 19.3	-3.2, 10.7	
クレアチニン (μmol/L)						
n	68	61	58	70	67	
平均値 (SD)	44.2 (24.27)	41.5 (26.63)	-2.7 (11.12)	46.7 (27.24)	3.2 (17.65)	
中央値	35.0	35.0	0.0	36.0	2.0	
範囲	9, 106	9, 133	-38, 27	13, 159	-62, 54	
尿中カルシウム／クレアチニン比 (mmol/mmol)						
n	57	56	53	68	56	
平均値 (SD)	1.086 (1.3577)	0.853 (1.4954)	-0.032 (1.2837)	0.766 (1.0265)	-0.361 (1.0987)	
中央値	0.600	0.490	-0.030	0.420	-0.215	
範囲	0.03, 6.86	0.03, 10.70	-3.16, 6.12	0.03, 6.17	-3.16, 3.08	

2.7.4 臨床的安全性

ALXN1215

検査	ベースラインから		ベースラインから	
統計値	ベースライン時	24 週目	24 週目までの変化	最終来院 最終来院までの変化
アルブミン (g/L)				
n	69	63	61	70
平均値 (SD)	39.0 (4.90)	40.3 (3.89)	0.9 (5.11)	41.2 (3.65)
中央値	40.0	40.0	0.0	41.5
範囲	26, 48	28, 46	-11, 15	25, 48
カリウム (mmol/L)				
n	69	64	62	70
平均値 (SD)	4.19 (0.554)	4.38 (0.411)	0.16 (0.700)	4.35 (0.428)
中央値	4.20	4.40	0.10	4.20
範囲	2.0, 6.0	3.3, 5.6	-1.6, 3.0	3.7, 5.6
リン (mmol/L)				
n	70	63	62	70
平均値 (SD)	1.814 (0.3922)	1.900 (0.3520)	0.090 (0.3962)	1.771 (0.2967)
中央値	1.870	1.970	0.025	1.760
範囲	0.42, 2.74	0.90, 2.50	-0.51, 1.49	1.00, 2.50
25-ヒドロキシビタミン D (pmol/mL)				
n	68	65	63	67
平均値 (SD)	76.5 (28.99)	86.2 (33.58)	9.8 (35.56)	78.3 (25.08)
中央値	77.0	80.7	4.0	75.0
範囲	17, 169	23, 212	-54, 135	18, 179

NA = 該当なし、SD = 標準偏差

出典：表 1.3.2.1.1.1

表 2.7.4.7.3-9 注目すべき臨床検査値のベースラインから最終来院までの変化 — 統合安全性解析対象集団全体

検査	ベースラインから 24 週目		ベースラインから最終来院	
統計値	ベースライン時	24 週目	までの変化	までの変化
好酸球 ($\times 10^9$ cells/L)				
n	68	65	63	66
平均値 (SD)	0.252 (0.2656)	0.269 (0.1600)	0.015 (0.2531)	0.279 (0.2009)
中央値	0.165	0.230	0.050	0.220
範囲	0.00, 1.56	0.00, 0.61	-1.33, 0.51	0.03, 1.25
好酸球／白血球 (%)				
n	68	65	63	66
平均値 (SD)	3.03 (2.291)	3.49 (2.101)	0.43 (2.447)	3.62 (2.576)
中央値	2.40	3.00	0.80	2.80
範囲	0.0, 11.5	0.0, 10.0	-9.2, 8.0	0.7, 17.0
アルカリホスファターゼ (U/L)				
n	69	58	56	70
平均値 (SD)	28.7 (17.56)	4518.6 (3833.52)	4407.8 (3869.29)	6377.3 (3909.84)
中央値	20.0	3664.5	3556.5	5597.5
範囲	9, 122	82, 22770	37, 22752	313, 22770
カルシウム (mmol/L)				
n	71	64	64	70
平均値 (SD)	2.540 (0.2727)	2.487 (0.1580)	-0.055 (0.2459)	2.504 (0.2109)
中央値	2.500	2.485	-0.025	2.470
範囲	1.92, 4.03	1.82, 2.80	-1.33, 0.38	2.12, 3.67

2.7.4 臨床的安全性

ALXN1215

検査	ベースラインから 24 週目		ベースラインから最終来院	
統計値	ベースライン時	24 週目	までの変化	までの変化
副甲状腺ホルモン (pmol/L)				
n	57	61	51	56
平均値 (SD)	2.68 (1.813)	3.41 (3.848)	0.86 (4.230)	0.73 (2.406)
中央値	2.40	2.50	0.50	0.45
範囲	0.6, 8.0	0.6, 27.9	-6.2, 26.7	-4.4, 7.8
ピリドキサル-5'-リン酸 (ng/mL)				
n	65	59	55	61
平均値 (SD)	2096.35 (4862.517)	357.63 (1919.344)	-842.15 (2425.616)	-1335.64 (3678.584)
中央値	306.00	40.60	-225.20	-288.46
範囲	28.8, 24600.0	2.5, 14700.0	-13060.9, 1089.0	-21690.0, 2800.0
無機ピロリン酸 (μM)				
n	68	67	64	66
平均値 (SD)	5.95 (1.941)	3.25 (1.645)	-2.56 (2.222)	-2.71 (2.413)
中央値	5.52	3.30	-2.19	-2.65
範囲	2.2, 12.4	0.8, 11.2	-10.5, 1.0	-10.5, 5.4

SD = 標準偏差

出典：表 1.3.2.1.1.1

表 2.7.4.7.3-10 統合安全性解析対象集団の3例以上の患者に報告された試験治療下で発現した有害事象－抗薬物抗体の状態別

MedDRA SOC 基本語	ベースライン後の抗薬物抗体の状態		
	持続的陽性	非持続的陽性	統合安全性解析対象集団
	(N=42) n (%)	(N=27) n (%)	(N=71) n (%)
すべての有害事象	42 (100.0)	27 (100.0)	71 (100.0)
全身障害および投与局所様態	37 (88.1)	24 (88.9)	63 (88.7)
注射部位紅斑	27 (64.3)	10 (37.0)	38 (53.5)
発熱	9 (21.4)	11 (40.7)	21 (29.6)
注射部位変色	9 (21.4)	8 (29.6)	17 (23.9)
注射部位疼痛	13 (31.0)	3 (11.1)	16 (22.5)
注射部位そう痒感	11 (26.2)	3 (11.1)	14 (19.7)
注射部位斑	9 (21.4)	2 (7.4)	11 (15.5)
注射部位腫脹	9 (21.4)	2 (7.4)	11 (15.5)
注射部位内出血	6 (14.3)	4 (14.8)	10 (14.1)
注射部位肥厚	6 (14.3)	3 (11.1)	9 (12.7)
注射部位硬結	7 (16.7)	2 (7.4)	9 (12.7)
注射部位反応	6 (14.3)	3 (11.1)	9 (12.7)
易刺激性	5 (11.9)	3 (11.1)	9 (12.7)
注射部位萎縮	5 (11.9)	3 (11.1)	8 (11.3)
疲労	3 (7.1)	3 (11.1)	6 (8.5)
疼痛	2 (4.8)	4 (14.8)	6 (8.5)
注射部位結節	2 (4.8)	2 (7.4)	4 (5.6)
注射部位発疹	4 (9.5)	0	4 (5.6)
末梢性浮腫	3 (7.1)	1 (3.7)	4 (5.6)
悪寒	2 (4.8)	0	3 (4.2)
歩行障害	3 (7.1)	0	3 (4.2)
注射部位丘疹	2 (4.8)	1 (3.7)	3 (4.2)
局所腫脹	1 (2.4)	2 (7.4)	3 (4.2)
浮腫	0	3 (11.1)	3 (4.2)
感染症および寄生虫症	33 (78.6)	21 (77.8)	54 (76.1)
上気道感染	18 (42.9)	10 (37.0)	28 (39.4)
鼻咽頭炎	9 (21.4)	6 (22.2)	15 (21.1)
肺炎	5 (11.9)	8 (29.6)	13 (18.3)
胃腸炎	8 (19.0)	3 (11.1)	11 (15.5)
中耳炎	6 (14.3)	4 (14.8)	10 (14.1)
副鼻腔炎	5 (11.9)	3 (11.1)	8 (11.3)
咽頭炎	5 (11.9)	1 (3.7)	6 (8.5)
ウイルス感染	4 (9.5)	2 (7.4)	6 (8.5)

MedDRA SOC 基本語	ベースライン後の抗薬物抗体の状態		
	持続的陽性	非持続的陽性	統合安全性解析対象集団
	(N=42) n (%)	(N=27) n (%)	(N=71) n (%)
細気管支炎	1 (2.4)	3 (11.1)	4 (5.6)
ウイルス性胃腸炎	4 (9.5)	0	4 (5.6)
インフルエンザ	3 (7.1)	1 (3.7)	4 (5.6)
下気道感染	4 (9.5)	0	4 (5.6)
尿路感染	3 (7.1)	1 (3.7)	4 (5.6)
ウイルス性上気道感染	4 (9.5)	0	4 (5.6)
急性副鼻腔炎	1 (2.4)	2 (7.4)	3 (4.2)
気管支炎	1 (2.4)	2 (7.4)	3 (4.2)
医療機器関連感染	1 (2.4)	2 (7.4)	3 (4.2)
麦粒腫	3 (7.1)	0	3 (4.2)
扁桃炎	3 (7.1)	0	3 (4.2)
気管炎	1 (2.4)	2 (7.4)	3 (4.2)
水痘	3 (7.1)	0	3 (4.2)
胃腸障害	31 (73.8)	21 (77.8)	52 (73.2)
嘔吐	13 (31.0)	6 (22.2)	19 (26.8)
歯の脱落	14 (33.3)	3 (11.1)	17 (23.9)
便秘	6 (14.3)	9 (33.3)	15 (21.1)
下痢	9 (21.4)	4 (14.8)	13 (18.3)
齲歯	4 (9.5)	3 (11.1)	7 (9.9)
胃食道逆流性疾患	3 (7.1)	3 (11.1)	6 (8.5)
弛緩歯	2 (4.8)	3 (11.1)	5 (7.0)
悪心	2 (4.8)	3 (11.1)	5 (7.0)
歯痛	3 (7.1)	1 (3.7)	4 (5.6)
腹痛	2 (4.8)	1 (3.7)	3 (4.2)
鼓腸	0	3 (11.1)	3 (4.2)
生歯	2 (4.8)	1 (3.7)	3 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	31 (73.8)	19 (70.4)	50 (70.4)
処置による疼痛	10 (23.8)	4 (14.8)	14 (19.7)
挫傷	6 (14.3)	6 (22.2)	12 (16.9)
転倒	6 (14.3)	3 (11.1)	9 (12.7)
足骨折	2 (4.8)	4 (14.8)	6 (8.5)
栄養補給管合併症	2 (4.8)	3 (11.1)	5 (7.0)
四肢損傷	4 (9.5)	1 (3.7)	5 (7.0)
処置後局所反応	2 (4.8)	2 (7.4)	4 (5.6)
橈骨骨折	3 (7.1)	1 (3.7)	4 (5.6)
節足動物咬傷	3 (7.1)	0	3 (4.2)

MedDRA SOC 基本語	ベースライン後の抗薬物抗体の状態		
	持続的陽性	非持続的陽性	統合安全性解析対象集団
	(N=42) n (%)	(N=27) n (%)	(N=71) n (%)
裂傷	3 (7.1)	0	3 (4.2)
靱帯捻挫	1 (2.4)	2 (7.4)	3 (4.2)
外傷後疼痛	1 (2.4)	2 (7.4)	3 (4.2)
肋骨骨折	1 (2.4)	2 (7.4)	3 (4.2)
脛骨骨折	1 (2.4)	2 (7.4)	3 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (50.0)	20 (74.1)	41 (57.7)
咳嗽	8 (19.0)	5 (18.5)	13 (18.3)
口腔咽頭痛	5 (11.9)	3 (11.1)	8 (11.3)
鼻閉	3 (7.1)	3 (11.1)	6 (8.5)
呼吸窮迫	2 (4.8)	4 (14.8)	6 (8.5)
呼吸障害	2 (4.8)	3 (11.1)	5 (7.0)
鼻出血	3 (7.1)	1 (3.7)	4 (5.6)
アレルギー性鼻炎	2 (4.8)	2 (7.4)	4 (5.6)
鼻漏	2 (4.8)	2 (7.4)	4 (5.6)
喘鳴	1 (2.4)	3 (11.1)	4 (5.6)
呼吸困難	2 (4.8)	1 (3.7)	3 (4.2)
副鼻腔うっ血	2 (4.8)	1 (3.7)	3 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	24 (57.1)	16 (59.3)	40 (56.3)
四肢痛	12 (28.6)	8 (29.6)	20 (28.2)
関節痛	8 (19.0)	8 (29.6)	16 (22.5)
背部痛	5 (11.9)	6 (22.2)	11 (15.5)
骨痛	3 (7.1)	6 (22.2)	9 (12.7)
関節腫脹	5 (11.9)	3 (11.1)	8 (11.3)
筋骨格痛	2 (4.8)	5 (18.5)	7 (9.9)
筋肉痛	6 (14.3)	1 (3.7)	7 (9.9)
頸部痛	1 (2.4)	3 (11.1)	4 (5.6)
筋力低下	3 (7.1)	0	3 (4.2)
筋骨格硬直	0	3 (11.1)	3 (4.2)
側弯症	1 (2.4)	2 (7.4)	3 (4.2)
腱炎	1 (2.4)	2 (7.4)	3 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	22 (52.4)	17 (63.0)	40 (56.3)
紅斑	5 (11.9)	3 (11.1)	8 (11.3)
発疹	3 (7.1)	5 (18.5)	8 (11.3)
脂肪肥大症	3 (7.1)	2 (7.4)	5 (7.0)
おむつ皮膚炎	2 (4.8)	2 (7.4)	4 (5.6)
皮膚乾燥	1 (2.4)	3 (11.1)	4 (5.6)

MedDRA SOC 基本語	ベースライン後の抗薬物抗体の状態		
	持続的陽性	非持続的陽性	統合安全性解析対象集団
	(N=42) n (%)	(N=27) n (%)	(N=71) n (%)
湿疹	2 (4.8)	2 (7.4)	4 (5.6)
蕁麻疹	3 (7.1)	1 (3.7)	4 (5.6)
ざ瘡	3 (7.1)	0	3 (4.2)
接触性皮膚炎	3 (7.1)	0	3 (4.2)
過剰肉芽組織	1 (2.4)	2 (7.4)	3 (4.2)
嵌入爪	2 (4.8)	1 (3.7)	3 (4.2)
皮膚障害	2 (4.8)	1 (3.7)	3 (4.2)
神経系障害	15 (35.7)	17 (63.0)	32 (45.1)
頭痛	9 (21.4)	6 (22.2)	15 (21.1)
浮動性めまい	1 (2.4)	6 (22.2)	7 (9.9)
痙攣	1 (2.4)	4 (14.8)	5 (7.0)
頭蓋内圧上昇	2 (4.8)	3 (11.1)	5 (7.0)
眼障害	20 (47.6)	10 (37.0)	30 (42.3)
眼沈着物	4 (9.5)	4 (14.8)	8 (11.3)
結膜沈着物	5 (11.9)	1 (3.7)	6 (8.5)
結膜炎	5 (11.9)	1 (3.7)	6 (8.5)
視神経乳頭浮腫	4 (9.5)	1 (3.7)	5 (7.0)
視神経萎縮	2 (4.8)	1 (3.7)	3 (4.2)
臨床検査	13 (31.0)	17 (63.0)	30 (42.3)
ヘモグロビン減少	1 (2.4)	5 (18.5)	6 (8.5)
酸素飽和度低下	3 (7.1)	2 (7.4)	5 (7.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	3 (11.1)	4 (5.6)
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	2 (7.4)	3 (4.2)
血中副甲状腺ホルモン増加	2 (4.8)	1 (3.7)	3 (4.2)
尿中カルシウム／クレアチニン比増加	2 (4.8)	1 (3.7)	3 (4.2)
代謝および栄養障害	6 (14.3)	12 (44.4)	18 (25.4)
食物不耐性	2 (4.8)	2 (7.4)	4 (5.6)
高カルシウム血症	0	4 (14.8)	4 (5.6)
低カルシウム血症	1 (2.4)	2 (7.4)	3 (4.2)
腎および尿路障害	9 (21.4)	9 (33.3)	18 (25.4)
腎石灰沈着症	4 (9.5)	2 (7.4)	6 (8.5)
腎結石症	2 (4.8)	3 (11.1)	5 (7.0)
血尿	1 (2.4)	2 (7.4)	3 (4.2)
精神障害	8 (19.0)	9 (33.3)	17 (23.9)
激越	2 (4.8)	2 (7.4)	4 (5.6)

MedDRA SOC 基本語	ベースライン後の抗薬物抗体の状態		
	持続的陽性	非持続的陽性	統合安全性解析対象集団
	(N=42) n (%)	(N=27) n (%)	(N=71) n (%)
不安	0	3 (11.1)	3 (4.2)
薬物依存	0	3 (11.1)	3 (4.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	8 (19.0)	7 (25.9)	15 (21.1)
頭蓋骨縫合早期癒合症	5 (11.9)	6 (22.2)	11 (15.5)
免疫系障害	8 (19.0)	4 (14.8)	12 (16.9)
季節性アレルギー	5 (11.9)	1 (3.7)	6 (8.5)
過敏症	3 (7.1)	1 (3.7)	4 (5.6)
血管障害	4 (9.5)	6 (22.2)	10 (14.1)
高血圧	2 (4.8)	3 (11.1)	5 (7.0)
血液およびリンパ系障害	5 (11.9)	3 (11.1)	8 (11.3)
貧血	2 (4.8)	2 (7.4)	4 (5.6)
心臓障害	3 (7.1)	4 (14.8)	7 (9.9)
徐脈	1 (2.4)	3 (11.1)	4 (5.6)
頻脈	3 (7.1)	1 (3.7)	4 (5.6)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類

抗薬物抗体データが欠測の 2 例の患者は ADA 状態別のデータに含まれていない。

試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験の事象はすべて、試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象のみを含めた。

SOC に属する基本語が統合安全性解析対象集団全体で 3 例以上の患者に報告された場合にのみ、当該 SOC を含めた。

特定の SOC または基本語の事象が 1 例の患者に 2 件以上発現した場合、その患者は当該 SOC または基本語について 1 回のみ計上した。

患者の割合は各欄の患者の総数に基づいて算出した。

出典：表 1.3.1.1.1.3 および表 1.3.1.1.19.3

表 2.7.4.7.3-11 バイタルサインのベースラインから 24 週目までおよび最終治験来院までの変化 — 統合安全性解析対象集団全体

検査	ベースラインから		ベースラインから		
統計値	ベースライン時	24 週目	24 週目までの変化	最終治験来院	最終来院までの変化
収縮期血圧 (mmHg)					
n	69	62	62	70	69
平均値 (SD)	109.6 (19.18)	107.8 (17.03)	-2.5 (13.36)	105.5 (17.54)	-3.9 (17.78)
中央値	108.0	104.5	-2.5	103.5	0.0
範囲	59, 174	82, 172	-31, 32	68, 154	-54, 39
拡張期血圧 (mmHg)					
n	69	61	61	70	69
平均値 (SD)	66.4 (13.37)	64.5 (10.43)	-2.4 (12.17)	65.9 (12.22)	-0.4 (14.62)
中央値	65.0	63.0	-3.0	64.0	0.0
範囲	38, 107	48, 89	-50, 25	31, 93	-47, 37
心拍数 (bpm)					
n	71	65	65	71	71
平均値 (SD)	113.7 (32.49)	104.5 (29.14)	-6.4 (20.08)	100.6 (26.15)	-12.9 (23.64)
中央値	114.0	102.0	-3.0	98.0	-13.0
範囲	45, 186	46, 168	-56, 60	56, 163	-65, 55
呼吸数 (回/分)					
n	71	65	65	71	71
平均値 (SD)	34.8 (42.16)	28.9 (12.67)	-5.3 (37.72)	24.7 (8.95)	-10.1 (41.12)
中央値	24.0	24.0	0.0	22.0	-2.0
範囲	14, 360	12, 68	-292, 18	12, 48	-334, 16

検査	ベースラインから		ベースラインから		
統計値	ベースライン時	24 週目	24 週目までの変化	最終治験来院	最終来院までの変化
体温 (°C)					
n	71	65	65	71	71
平均値 (SD)	36.70 (0.538)	36.68 (0.404)	0.01 (0.589)	36.68 (0.433)	0.00 (0.560)
中央値	36.70	36.60	0.00	36.70	-0.10
範囲	35.2, 38.6	35.7, 37.7	-1.3, 1.9	35.3, 37.8	-1.2, 1.4

SD = 標準偏差

出典：表 1.3.4.1.1

表 2.7.4.7.3-12 統合安全性解析対象集団の 3 例以上の患者に報告された試験治療下で発現した有害事象－初回投与時の Alexion 社の定義による年齢カテゴリー別

MedDRA SOC 基本語	Alexion 社の定義による年齢カテゴリー、n (%)				
	2 歳未満の 乳幼児	2~4 歳の 小児	5~12 歳の 小児	13~17 歳の 青少年	18 歳以上の 成人
	(N=24)	(N=10)	(N=18)	(N=6)	(N=13)
すべての有害事象	24 (100.0)	10 (100.0)	18 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)
全身障害および投与局所様態	18 (75.0)	10 (100.0)	17 (94.4)	6 (100.0)	12 (92.3)
注射部位紅斑	6 (25.0)	6 (60.0)	16 (88.9)	4 (66.7)	6 (46.2)
発熱	13 (54.2)	6 (60.0)	1 (5.6)	1 (16.7)	0
注射部位変色	2 (8.3)	3 (30.0)	6 (33.3)	5 (83.3)	1 (7.7)
注射部位疼痛	3 (12.5)	1 (10.0)	6 (33.3)	3 (50.0)	3 (23.1)
注射部位そう痒感	0	1 (10.0)	8 (44.4)	3 (50.0)	2 (15.4)
注射部位斑	0	1 (10.0)	9 (50.0)	1 (16.7)	0
注射部位腫脹	0	3 (30.0)	4 (22.2)	3 (50.0)	1 (7.7)
注射部位内出血	3 (12.5)	1 (10.0)	0	1 (16.7)	5 (38.5)
注射部位肥厚	2 (8.3)	0	7 (38.9)	0	0
注射部位硬結	4 (16.7)	1 (10.0)	2 (11.1)	0	2 (15.4)
注射部位反応	2 (8.3)	1 (10.0)	0	1 (16.7)	5 (38.5)
易刺激性	7 (29.2)	1 (10.0)	1 (5.6)	0	0
注射部位萎縮	2 (8.3)	0	4 (22.2)	2 (33.3)	0
疲労	0	0	3 (16.7)	0	3 (23.1)
疼痛	3 (12.5)	1 (10.0)	1 (5.6)	1 (16.7)	0
注射部位結節	1 (4.2)	1 (10.0)	1 (5.6)	0	1 (7.7)
注射部位発疹	2 (8.3)	1 (10.0)	1 (5.6)	0	0
末梢性浮腫	1 (4.2)	0	1 (5.6)	0	2 (15.4)
悪寒	1 (4.2)	1 (10.0)	0	0	1 (7.7)
歩行障害	0	0	3 (16.7)	0	0
注射部位丘疹	1 (4.2)	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0
局所腫脹	0	0	0	0	3 (23.1)
浮腫	3 (12.5)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	19 (79.2)	8 (80.0)	13 (72.2)	5 (83.3)	9 (69.2)
上気道感染	9 (37.5)	4 (40.0)	9 (50.0)	4 (66.7)	2 (15.4)
鼻咽頭炎	5 (20.8)	3 (30.0)	3 (16.7)	1 (16.7)	3 (23.1)
肺炎	10 (41.7)	2 (20.0)	1 (5.6)	0	0
胃腸炎	4 (16.7)	1 (10.0)	4 (22.2)	2 (33.3)	0
中耳炎	5 (20.8)	2 (20.0)	2 (11.1)	0	1 (7.7)
副鼻腔炎	2 (8.3)	1 (10.0)	2 (11.1)	0	3 (23.1)
咽頭炎	2 (8.3)	2 (20.0)	1 (5.6)	1 (16.7)	0

MedDRA SOC 基本語	Alexion 社の定義による年齢カテゴリー、n (%)				
	2 歳未満の 乳幼児 (N=24)	2~4 歳の 小児 (N=10)	5~12 歳の 小児 (N=18)	13~17 歳の 青少年 (N=6)	18 歳以上の 成人 (N=13)
ウイルス感染	3 (12.5)	1 (10.0)	1 (5.6)	0	1 (7.7)
細気管支炎	3 (12.5)	0	0	1 (16.7)	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (10.0)	2 (11.1)	0	1 (7.7)
インフルエンザ	2 (8.3)	2 (20.0)	0	0	0
下気道感染	2 (8.3)	1 (10.0)	0	1 (16.7)	0
尿路感染	4 (16.7)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	3 (12.5)	1 (10.0)	0	0	0
急性副鼻腔炎	2 (8.3)	1 (10.0)	0	0	0
気管支炎	3 (12.5)	0	0	0	0
医療機器関連感染	3 (12.5)	0	0	0	0
麦粒腫	0	2 (20.0)	1 (5.6)	0	0
扁桃炎	1 (4.2)	1 (10.0)	1 (5.6)	0	0
気管炎	2 (8.3)	1 (10.0)	0	0	0
水痘	2 (8.3)	1 (10.0)	0	0	0
胃腸障害	16 (66.7)	10 (100.0)	14 (77.8)	4 (66.7)	8 (61.5)
嘔吐	7 (29.2)	4 (40.0)	7 (38.9)	1 (16.7)	0
歯の脱落	7 (29.2)	5 (50.0)	5 (27.8)	0	0
便秘	11 (45.8)	1 (10.0)	1 (5.6)	2 (33.3)	0
下痢	5 (20.8)	3 (30.0)	3 (16.7)	0	2 (15.4)
齲歯	2 (8.3)	3 (30.0)	2 (11.1)	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (8.3)	0	2 (11.1)	0	2 (15.4)
弛緩歯	0	1 (10.0)	0	1 (16.7)	3 (23.1)
悪心	1 (4.2)	0	1 (5.6)	2 (33.3)	1 (7.7)
歯痛	1 (4.2)	1 (10.0)	2 (11.1)	0	0
腹痛	0	2 (20.0)	1 (5.6)	0	0
鼓腸	3 (12.5)	0	0	0	0
生歯	1 (4.2)	1 (10.0)	1 (5.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	17 (70.8)	5 (50.0)	12 (66.7)	5 (83.3)	11 (84.6)
処置による疼痛	3 (12.5)	0	7 (38.9)	2 (33.3)	2 (15.4)
挫傷	4 (16.7)	1 (10.0)	2 (11.1)	0	5 (38.5)
転倒	1 (4.2)	2 (20.0)	3 (16.7)	0	3 (23.1)
足骨折	0	0	0	1 (16.7)	5 (38.5)
栄養補給管合併症	4 (16.7)	1 (10.0)	0	0	0
四肢損傷	0	0	4 (22.2)	0	1 (7.7)
処置後局所反応	2 (8.3)	1 (10.0)	0	1 (16.7)	0

MedDRA SOC 基本語	Alexion 社の定義による年齢カテゴリー、n (%)				
	2 歳未満の 乳幼児 (N=24)	2~4 歳の 小児 (N=10)	5~12 歳の 小児 (N=18)	13~17 歳の 青少年 (N=6)	18 歳以上の 成人 (N=13)
橈骨骨折	2 (8.3)	0	1 (5.6)	0	1 (7.7)
節足動物咬傷	1 (4.2)	0	2 (11.1)	0	0
裂傷	1 (4.2)	1 (10.0)	1 (5.6)	0	0
靱帯捻挫	1 (4.2)	0	0	0	2 (15.4)
外傷後疼痛	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	1 (7.7)
肋骨骨折	2 (8.3)	1 (10.0)	0	0	0
脛骨骨折	2 (8.3)	0	0	0	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (70.8)	6 (60.0)	9 (50.0)	3 (50.0)	6 (46.2)
咳嗽	1 (4.2)	4 (40.0)	4 (22.2)	1 (16.7)	3 (23.1)
口腔咽頭痛	1 (4.2)	0	3 (16.7)	2 (33.3)	2 (15.4)
鼻閉	1 (4.2)	1 (10.0)	2 (11.1)	1 (16.7)	1 (7.7)
呼吸窮迫	5 (20.8)	0	1 (5.6)	0	0
呼吸障害	5 (20.8)	0	0	0	0
鼻出血	1 (4.2)	1 (10.0)	2 (11.1)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (4.2)	2 (20.0)	1 (5.6)	0	0
鼻漏	0	1 (10.0)	2 (11.1)	1 (16.7)	0
喘鳴	3 (12.5)	1 (10.0)	0	0	0
呼吸困難	3 (12.5)	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	1 (10.0)	1 (5.6)	1 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (37.5)	3 (30.0)	11 (61.1)	6 (100.0)	11 (84.6)
四肢痛	1 (4.2)	3 (30.0)	5 (27.8)	2 (33.3)	9 (69.2)
関節痛	0	1 (10.0)	4 (22.2)	3 (50.0)	8 (61.5)
背部痛	0	1 (10.0)	1 (5.6)	3 (50.0)	6 (46.2)
骨痛	2 (8.3)	0	0	4 (66.7)	3 (23.1)
関節腫脹	1 (4.2)	0	2 (11.1)	2 (33.3)	3 (23.1)
筋骨格痛	0	0	0	1 (16.7)	6 (46.2)
筋肉痛	0	1 (10.0)	4 (22.2)	2 (33.3)	0
頸部痛	0	0	1 (5.6)	2 (33.3)	1 (7.7)
筋力低下	0	0	2 (11.1)	0	1 (7.7)
筋骨格硬直	0	0	1 (5.6)	2 (33.3)	0
側弯症	3 (12.5)	0	0	0	0
腱炎	0	0	0	0	3 (23.1)
皮膚および皮下組織障害	16 (66.7)	7 (70.0)	7 (38.9)	4 (66.7)	6 (46.2)
紅斑	1 (4.2)	3 (30.0)	0	0	4 (30.8)
発疹	6 (25.0)	2 (20.0)	0	0	0

MedDRA SOC 基本語	Alexion 社の定義による年齢カテゴリー、n (%)				
	2 歳未満の 乳幼児 (N=24)	2~4 歳の 小児 (N=10)	5~12 歳の 小児 (N=18)	13~17 歳の 青少年 (N=6)	18 歳以上の 成人 (N=13)
脂肪肥大症	0	1 (10.0)	0	4 (66.7)	0
おむつ皮膚炎	3 (12.5)	1 (10.0)	0	0	0
皮膚乾燥	2 (8.3)	1 (10.0)	0	0	1 (7.7)
湿疹	2 (8.3)	1 (10.0)	1 (5.6)	0	0
蕁麻疹	2 (8.3)	1 (10.0)	1 (5.6)	0	0
ざ瘡	1 (4.2)	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0
接触性皮膚炎	0	0	3 (16.7)	0	0
過剰肉芽組織	2 (8.3)	1 (10.0)	0	0	0
嵌入爪	0	0	2 (11.1)	1 (16.7)	0
皮膚障害	2 (8.3)	0	0	0	1 (7.7)
神経系障害	11 (45.8)	2 (20.0)	7 (38.9)	4 (66.7)	8 (61.5)
頭痛	2 (8.3)	1 (10.0)	7 (38.9)	3 (50.0)	2 (15.4)
浮動性めまい	0	0	1 (5.6)	2 (33.3)	4 (30.8)
痙攣	4 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0
頭蓋内圧上昇	5 (20.8)	0	0	0	0
眼障害	7 (29.2)	3 (30.0)	8 (44.4)	4 (66.7)	8 (61.5)
眼沈着物	0	0	1 (5.6)	0	7 (53.8)
結膜沈着物	0	0	4 (22.2)	2 (33.3)	0
結膜炎	2 (8.3)	1 (10.0)	2 (11.1)	0	1 (7.7)
視神経乳頭浮腫	4 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0
視神経萎縮	0	0	1 (5.6)	2 (33.3)	0
臨床検査	17 (70.8)	4 (40.0)	3 (16.7)	2 (33.3)	4 (30.8)
ヘモグロビン減少	6 (25.0)	0	0	0	0
酸素飽和度低下	5 (20.8)	0	0	0	0
アラニン・ アミノトランスフェラーゼ増加	4 (16.7)	0	0	0	0
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	3 (12.5)	0	0	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (4.2)	0	0	0	2 (15.4)
尿中カルシウム／クレアチニン比増加	1 (4.2)	2 (20.0)	0	0	0
代謝および栄養障害	13 (54.2)	3 (30.0)	1 (5.6)	0	1 (7.7)
食物不耐性	3 (12.5)	1 (10.0)	0	0	0
高カルシウム血症	4 (16.7)	0	0	0	0
低カルシウム血症	2 (8.3)	1 (10.0)	0	0	0

MedDRA SOC 基本語	Alexion 社の定義による年齢カテゴリー、n (%)				
	2 歳未満の 乳幼児 (N=24)	2~4 歳の 小児 (N=10)	5~12 歳の 小児 (N=18)	13~17 歳の 青少年 (N=6)	18 歳以上の 成人 (N=13)
腎および尿路障害	8 (33.3)	2 (20.0)	3 (16.7)	1 (16.7)	4 (30.8)
腎石灰沈着症	4 (16.7)	1 (10.0)	0	0	1 (7.7)
腎結石症	1 (4.2)	1 (10.0)	2 (11.1)	1 (16.7)	0
血尿	2 (8.3)	0	0	0	1 (7.7)
精神障害	6 (25.0)	3 (30.0)	4 (22.2)	2 (33.3)	2 (15.4)
激越	3 (12.5)	1 (10.0)	0	0	0
不安	1 (4.2)	0	2 (11.1)	0	0
薬物依存	3 (12.5)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	12 (50.0)	0	3 (16.7)	0	0
頭蓋骨縫合早期癒合症	11 (45.8)	0	0	0	0
免疫系障害	3 (12.5)	2 (20.0)	5 (27.8)	1 (16.7)	1 (7.7)
季節性アレルギー	1 (4.2)	0	5 (27.8)	0	0
過敏症	1 (4.2)	1 (10.0)	1 (5.6)	1 (16.7)	0
血管障害	6 (25.0)	1 (10.0)	0	0	3 (23.1)
高血圧	4 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	5 (20.8)	2 (20.0)	0	0	1 (7.7)
貧血	2 (8.3)	1 (10.0)	0	0	1 (7.7)
心臓障害	5 (20.8)	2 (20.0)	0	0	0
徐脈	4 (16.7)	0	0	0	0
頻脈	2 (8.3)	2 (20.0)	0	0	0

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類

試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験の事象はすべて、試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象のみを含めた。

SOC に属する基本語が統合安全性解析対象集団全体で 3 例以上の患者に報告された場合にのみ、当該 SOC を含めた。

特定の SOC または基本語の事象が 1 例の患者に 2 件以上発現した場合、その患者は当該 SOC または基本語について 1 回のみ計上した。

患者の割合は各欄の患者の総数に基づいて算出した。

出典：表 1.3.1.1.10.3.3

表 2.7.4.7.3-13 統合安全性解析対象集団の3例以上の患者に報告された試験治療下で発現した有害事象 – 生存分析サブグループ別

MedDRA SOC 基本語	生存分析サブグループ		周産期／乳児型の全患者 (N=48) n (%)	全患者 (N=71) n (%)
	n (%)			
	あり (N=37)	なし (N=2)		
すべての有害事象	37 (100.0)	2 (100.0)	48 (100.0)	71 (100.0)
全身障害および投与局所様態	31 (83.8)	1 (50.0)	41 (85.4)	63 (88.7)
注射部位紅斑	15 (40.5)	1 (50.0)	22 (45.8)	38 (53.5)
発熱	19 (51.4)	0	21 (43.8)	21 (29.6)
注射部位変色	5 (13.5)	1 (50.0)	10 (20.8)	17 (23.9)
注射部位疼痛	3 (8.1)	1 (50.0)	7 (14.6)	16 (22.5)
注射部位そう痒感	2 (5.4)	0	6 (12.5)	14 (19.7)
注射部位斑	1 (2.7)	0	4 (8.3)	11 (15.5)
注射部位腫脹	4 (10.8)	0	5 (10.4)	11 (15.5)
注射部位内出血	4 (10.8)	0	5 (10.4)	10 (14.1)
注射部位肥厚	2 (5.4)	0	4 (8.3)	9 (12.7)
注射部位硬結	6 (16.2)	0	6 (12.5)	9 (12.7)
注射部位反応	2 (5.4)	1 (50.0)	3 (6.3)	9 (12.7)
易刺激性	8 (21.6)	0	8 (16.7)	9 (12.7)
注射部位萎縮	2 (5.4)	0	4 (8.3)	8 (11.3)
疲労	0	0	2 (4.2)	6 (8.5)
疼痛	4 (10.8)	0	6 (12.5)	6 (8.5)
注射部位結節	2 (5.4)	0	2 (4.2)	4 (5.6)
注射部位発疹	4 (10.8)	0	4 (8.3)	4 (5.6)
末梢性浮腫	1 (2.7)	0	1 (2.1)	4 (5.6)
悪寒	2 (5.4)	0	2 (4.2)	3 (4.2)
歩行障害	0	0	1 (2.1)	3 (4.2)
注射部位丘疹	1 (2.7)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
局所腫脹	0	0	0	3 (4.2)
浮腫	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
感染症および寄生虫症	29 (78.4)	1 (50.0)	36 (75.0)	54 (76.1)
上気道感染	12 (32.4)	1 (50.0)	17 (35.4)	28 (39.4)
鼻咽頭炎	9 (24.3)	0	12 (25.0)	15 (21.1)
肺炎	12 (32.4)	0	12 (25.0)	13 (18.3)
胃腸炎	5 (13.5)	0	8 (16.7)	11 (15.5)
中耳炎	7 (18.9)	0	8 (16.7)	10 (14.1)
副鼻腔炎	3 (8.1)	0	4 (8.3)	8 (11.3)

MedDRA SOC 基本語	生存分析サブグループ		周産期／乳児型の全患者 (N=48)	全患者 (N=71)
	n (%)			
	あり (N=37)	なし (N=2)	n (%)	n (%)
咽頭炎	4 (10.8)	0	4 (8.3)	6 (8.5)
ウイルス感染	4 (10.8)	0	4 (8.3)	6 (8.5)
細気管支炎	3 (8.1)	0	4 (8.3)	4 (5.6)
ウイルス性胃腸炎	1 (2.7)	0	2 (4.2)	4 (5.6)
インフルエンザ	4 (10.8)	0	4 (8.3)	4 (5.6)
下気道感染	3 (8.1)	0	3 (6.3)	4 (5.6)
尿路感染	4 (10.8)	0	4 (8.3)	4 (5.6)
ウイルス性上気道感染	4 (10.8)	0	4 (8.3)	4 (5.6)
急性副鼻腔炎	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
気管支炎	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
医療機器関連感染	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
麦粒腫	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
扁桃炎	2 (5.4)	0	2 (4.2)	3 (4.2)
気管炎	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
水痘	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
胃腸障害	30 (81.1)	1 (50.0)	38 (79.2)	52 (73.2)
嘔吐	12 (32.4)	0	15 (31.3)	19 (26.8)
歯の脱落	15 (40.5)	1 (50.0)	17 (35.4)	17 (23.9)
便秘	13 (35.1)	0	14 (29.2)	15 (21.1)
下痢	9 (24.3)	0	11 (22.9)	13 (18.3)
齲歯	4 (10.8)	1 (50.0)	6 (12.5)	7 (9.9)
胃食道逆流性疾患	2 (5.4)	0	2 (4.2)	6 (8.5)
弛緩歯	1 (2.7)	0	3 (6.3)	5 (7.0)
悪心	1 (2.7)	0	2 (4.2)	5 (7.0)
歯痛	3 (8.1)	0	4 (8.3)	4 (5.6)
腹痛	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
鼓腸	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
生歯	2 (5.4)	0	2 (4.2)	3 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	21 (56.8)	2 (100.0)	31 (64.6)	50 (70.4)
処置による疼痛	3 (8.1)	0	8 (16.7)	14 (19.7)
挫傷	5 (13.5)	0	7 (14.6)	12 (16.9)
転倒	3 (8.1)	0	7 (14.6)	9 (12.7)
足骨折	0	0	2 (4.2)	6 (8.5)
栄養補給管合併症	5 (13.5)	0	5 (10.4)	5 (7.0)

MedDRA SOC 基本語	生存分析サブグループ		周産期／乳児型の全患者 (N=48)	全患者 (N=71)
	n (%)			
	あり (N=37)	なし (N=2)	n (%)	n (%)
四肢損傷	0	0	3 (6.3)	5 (7.0)
処置後局所反応	3 (8.1)	0	4 (8.3)	4 (5.6)
橈骨骨折	2 (5.4)	0	2 (4.2)	4 (5.6)
節足動物咬傷	1 (2.7)	0	2 (4.2)	3 (4.2)
裂傷	2 (5.4)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
靱帯捻挫	1 (2.7)	0	2 (4.2)	3 (4.2)
外傷後疼痛	0	0	0	3 (4.2)
肋骨骨折	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
脛骨骨折	2 (5.4)	0	2 (4.2)	3 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (64.9)	0	28 (58.3)	41 (57.7)
咳嗽	5 (13.5)	0	5 (10.4)	13 (18.3)
口腔咽頭痛	1 (2.7)	0	3 (6.3)	8 (11.3)
鼻閉	2 (5.4)	0	2 (4.2)	6 (8.5)
呼吸窮迫	6 (16.2)	0	6 (12.5)	6 (8.5)
呼吸障害	5 (13.5)	0	5 (10.4)	5 (7.0)
鼻出血	2 (5.4)	0	2 (4.2)	4 (5.6)
アレルギー性鼻炎	3 (8.1)	0	3 (6.3)	4 (5.6)
鼻漏	1 (2.7)	0	2 (4.2)	4 (5.6)
喘鳴	4 (10.8)	0	4 (8.3)	4 (5.6)
呼吸困難	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
副鼻腔うっ血	1 (2.7)	0	2 (4.2)	3 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	13 (35.1)	0	21 (43.8)	40 (56.3)
四肢痛	4 (10.8)	0	9 (18.8)	20 (28.2)
関節痛	1 (2.7)	0	6 (12.5)	16 (22.5)
背部痛	1 (2.7)	0	5 (10.4)	11 (15.5)
骨痛	2 (5.4)	0	3 (6.3)	9 (12.7)
関節腫脹	1 (2.7)	0	4 (8.3)	8 (11.3)
筋骨格痛	0	0	1 (2.1)	7 (9.9)
筋肉痛	1 (2.7)	0	5 (10.4)	7 (9.9)
頸部痛	0	0	2 (4.2)	4 (5.6)
筋力低下	0	0	0	3 (4.2)
筋骨格硬直	0	0	1 (2.1)	3 (4.2)
側弯症	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
腱炎	0	0	0	3 (4.2)

MedDRA SOC 基本語	生存分析サブグループ		周産期／乳児型の全患者 (N=48)	全患者 (N=71)
	n (%)			
	あり (N=37)	なし (N=2)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害	25 (67.6)	1 (50.0)	32 (66.7)	40 (56.3)
紅斑	4 (10.8)	0	4 (8.3)	8 (11.3)
発疹	7 (18.9)	1 (50.0)	8 (16.7)	8 (11.3)
脂肪肥大症	1 (2.7)	0	4 (8.3)	5 (7.0)
おむつ皮膚炎	4 (10.8)	0	4 (8.3)	4 (5.6)
皮膚乾燥	2 (5.4)	1 (50.0)	3 (6.3)	4 (5.6)
湿疹	2 (5.4)	1 (50.0)	3 (6.3)	4 (5.6)
蕁麻疹	3 (8.1)	0	3 (6.3)	4 (5.6)
ざ瘡	1 (2.7)	0	2 (4.2)	3 (4.2)
接触性皮膚炎	1 (2.7)	0	2 (4.2)	3 (4.2)
過剰肉芽組織	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
嵌入爪	0	0	2 (4.2)	3 (4.2)
皮膚障害	2 (5.4)	0	2 (4.2)	3 (4.2)
神経系障害	13 (35.1)	0	19 (39.6)	32 (45.1)
頭痛	3 (8.1)	0	8 (16.7)	15 (21.1)
浮動性めまい	0	0	3 (6.3)	7 (9.9)
痙攣	4 (10.8)	0	4 (8.3)	5 (7.0)
頭蓋内圧上昇	5 (13.5)	0	5 (10.4)	5 (7.0)
眼障害	11 (29.7)	0	16 (33.3)	30 (42.3)
眼沈着物	1 (2.7)	0	1 (2.1)	8 (11.3)
結膜沈着物	0	0	2 (4.2)	6 (8.5)
結膜炎	3 (8.1)	0	4 (8.3)	6 (8.5)
視神経乳頭浮腫	5 (13.5)	0	5 (10.4)	5 (7.0)
視神経萎縮	0	0	2 (4.2)	3 (4.2)
臨床検査	20 (54.1)	1 (50.0)	24 (50.0)	30 (42.3)
ヘモグロビン減少	6 (16.2)	0	6 (12.5)	6 (8.5)
酸素飽和度低下	5 (13.5)	0	5 (10.4)	5 (7.0)
アラニン・	4 (10.8)	0	4 (8.3)	4 (5.6)
アミノトランスフェラーゼ増加				
アスパラギン酸	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
アミノトランスフェラーゼ増加				
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (2.7)	0	1 (2.1)	3 (4.2)
尿中カルシウム／クレアチニン比増加	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)

MedDRA SOC 基本語	生存分析サブグループ		周産期／乳児型の全患者 (N=48)	全患者 (N=71)
	n (%)			
	あり (N=37)	なし (N=2)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害	16 (43.2)	0	17 (35.4)	18 (25.4)
食物不耐性	4 (10.8)	0	4 (8.3)	4 (5.6)
高カルシウム血症	4 (10.8)	0	4 (8.3)	4 (5.6)
低カルシウム血症	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
腎および尿路障害	11 (29.7)	0	13 (27.1)	18 (25.4)
腎石灰沈着症	5 (13.5)	0	5 (10.4)	6 (8.5)
腎結石症	2 (5.4)	0	3 (6.3)	5 (7.0)
血尿	2 (5.4)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
精神障害	9 (24.3)	0	13 (27.1)	17 (23.9)
激越	4 (10.8)	0	4 (8.3)	4 (5.6)
不安	1 (2.7)	0	2 (4.2)	3 (4.2)
薬物依存	3 (8.1)	0	3 (6.3)	3 (4.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	14 (37.8)	0	14 (29.2)	15 (21.1)
頭蓋骨縫合早期癒合症	11 (29.7)	0	11 (22.9)	11 (15.5)
免疫系障害	6 (16.2)	0	9 (18.8)	12 (16.9)
季節性アレルギー	2 (5.4)	0	4 (8.3)	6 (8.5)
過敏症	2 (5.4)	0	4 (8.3)	4 (5.6)
血管障害	7 (18.9)	0	8 (16.7)	10 (14.1)
高血圧	4 (10.8)	0	5 (10.4)	5 (7.0)
血液およびリンパ系障害	6 (16.2)	1 (50.0)	7 (14.6)	8 (11.3)
貧血	3 (8.1)	0	3 (6.3)	4 (5.6)
心臓障害	7 (18.9)	0	7 (14.6)	7 (9.9)
徐脈	4 (10.8)	0	4 (8.3)	4 (5.6)
頻脈	4 (10.8)	0	4 (8.3)	4 (5.6)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類

試験治療下で発現した有害事象とは、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象である。延長試験である ENB-003-08 試験および ENB-008-10 試験の事象はすべて、試験治療下で発現したと判定された。ENB-009-10 試験の対照群の患者については、ALXN1215 の初回投与日以降に発現した事象のみを含めた。

SOC に属する基本語が統合安全性解析対象集団全体で 3 例以上の患者に報告された場合にのみ、当該 SOC を含めた。

特定の SOC または基本語の事象が 1 例の患者に 2 件以上発現した場合、その患者は当該 SOC または基本語について 1 回のみ計上した。

患者の割合は各欄の患者の総数に基づいて算出した。

出典：表 1.3.1.1.1.3 および表 2.3.1.1.17.4

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

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

目次

	頁
2.7.5 参考文献	3
2.7.5.1 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要で引用した参考文献	3
2.7.5.2 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献	3
2.7.5.3 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献	3
2.7.5.4 2.7.4 臨床的安全性で引用した文献	3
2.7.5.5 2.7.6 個々の試験のまとめで引用した文献	3

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要で引用した参考文献

「2.7.1.4 参考文献」参照

2.7.5.2 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献

「2.7.2.5 参考文献」参照

2.7.5.3 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献

「2.7.3.7 参考文献」参照

2.7.5.4 2.7.4 臨床的安全性で引用した文献

「2.7.4.7.2 参考文献」参照

2.7.5.5 2.7.6 個々の試験のまとめで引用した文献

該当なし

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

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

アレクシオンファーマ合同会社

目次

	頁
2.7.6.1 ENB-001-08 試験：成人型低ホスファターゼ症患者を対象とした ALXN1215 の安全性、忍容性及び薬効薬理作用を検討する多施設共同、非盲検、用量漸増試験	4
2.7.6.1.1 試験の妥当性.....	8
2.7.6.1.2 患者の内訳.....	8
2.7.6.1.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性.....	9
2.7.6.1.4 予備的な有効性の結果.....	10
2.7.6.1.5 薬物動態の結果.....	11
2.7.6.1.6 薬力学の結果.....	13
2.7.6.1.7 安全性の結果.....	18
2.7.6.1.8 結論.....	24
2.7.6.2 ENB-002-08/ENB-003-08 試験：最大 10 例の乳児型低ホスファターゼ症（HPP）患者重症例を対象に ALXN1215 の安全性、忍容性及び薬効薬理を検討する多施設共同、非盲検試験 及び 乳児型低ホスファターゼ症（HPP）患者重症例を対象に ALXN1215 を検討する延長試験	25
2.7.6.2.1 要約及び結論.....	31
2.7.6.2.2 患者の内訳.....	31
2.7.6.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性.....	33
2.7.6.2.4 有効性の結果.....	35
2.7.6.2.5 薬力学的評価（PD）の結果.....	50
2.7.6.2.6 安全性の結果.....	54
2.7.6.2.7 考察及び全般的結論.....	68
2.7.6.3 ENB-006-09/ENB-008-10：小児型低ホスファターゼ症（HPP）患者を対象とした ALXN1215 の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を検討する無作為化、非盲検、多施設共同、国際共同、用量設定、既存対照試験 及び 小児型低ホスファターゼ症（HPP）患者を対象とした ALXN1215 の長期安全性及び有効性を検討する ENB-006-09 の延長試験.....	71
2.7.6.3.1 患者の内訳.....	76
2.7.6.3.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性.....	79
2.7.6.3.3 有効性の結果.....	84
2.7.6.3.4 安全性の結果.....	93
2.7.6.3.5 考察及び全般的結論.....	111
2.7.6.4 ENB-009-10 試験：小児型及び成人型低ホスファターゼ症（HPP）患者を対象とした ALXN1215 の安全性、有効性、及び薬物動態を検討する無作為化、非盲検、多施設共同、国際共同、用量設定、同時対照試験	114
2.7.6.4.1 要約及び結論.....	118
2.7.6.4.2 患者の内訳.....	119
2.7.6.4.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性.....	123
2.7.6.4.4 有効性の結果.....	129
2.7.6.4.5 安全性の結果.....	141

2.7.6.4.6	考察及び全般的結論.....	159
2.7.6.5	ENB-010-10 : 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 ALXN1215 の安全性、有効性および薬物動態を検討する非盲検、多施設共同、国際 共同治験	161
2.7.6.5.1	患者の内訳.....	165
2.7.6.5.2	人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性.....	169
2.7.6.5.3	有効性の結果.....	172
2.7.6.5.4	薬物動態 (PK) および薬力学 (PD) の結果.....	186
2.7.6.5.5	安全性の結果.....	190
2.7.6.5.6	考察および全般的な結論.....	206
2.7.6.5.7	日本人患者の 1 年投与時の安全性の結果について.....	209
2.7.6.6	ENB-011-10 試験の概要 : 重症の周産期型及び乳児型低ホスファターゼ症 (HPP) 患者の自然経過についてのレトロスペクティブ観察試験 (非介入試験)	221
2.7.6.6.1	試験の妥当性.....	223
2.7.6.6.2	患者の内訳.....	223
2.7.6.6.3	人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性.....	224
2.7.6.6.4	生存に関する評価項目の結果.....	232
2.7.6.6.5	安全性の評価.....	236
2.7.6.6.6	結論.....	236
2.7.6.7	医師主導試験の概要 : 低ホスファターゼ症 (HPP) 患者を対象とした ALXN1215 の安全性、有効性を検討する多施設共同治験 (参考資料)	238
2.7.6.7.1	背景.....	241
2.7.6.7.2	患者の内訳.....	241
2.7.6.7.3	安全性の評価.....	242
2.7.6.7.4	安全性の結論.....	244

2.7.6.1 ENB-001-08 試験：成人型低ホスファターゼ症患者を対象とした ALXN1215 の安全性、忍容性及び薬効薬理作用を検討する多施設共同、非盲検、用量漸増試験

治験の標題	成人型低ホスファターゼ症患者を対象とした ALXN1215 の安全性、忍容性及び薬効薬理作用を検討する多施設共同、非盲検、用量漸増試験
治験責任医師名及び 治験実施施設	北米の 2 箇所の治験実施施設（付録 16.1.4）
公表文献（引用文献）	Rockman-Greenberg C, Kishnani P, Landy H, et al. Hypophosphatasia: Enzyme replacement with ALXN1215, a bone-targeted human recombinant tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) fusion protein. American College of Medical Genetics, 16th Annual Clinical Genetics Meeting, 25-29 March 2009: Tampa FL [低ホスファターゼ症：骨を標的とするヒト遺伝子組換え組織非特異型アルカリフォスファターゼ（TNSALP）融合タンパク質である ALXN1215 による酵素補充療法。2009 年 3 月 25 日～29 日、フロリダ州タンパにおける米国臨床遺伝学会（ACMG）第 16 回臨床遺伝学会]（付録 16.1.11）
治験期間（年数）	最初の患者の無作為割付日：20 年 月 日 治験実施計画書に規定された有害事象モニタリングの終了日：20 年 月 日
開発のフェーズ	第 I 相
目的 <u>主要目的：</u> 単回静脈内投与後に 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。	
<u>副次目的：</u> 単回静脈内投与後に 1 週間隔で 3 回反復皮下投与したときの ALXN1215 の薬物動態（PK）及びバイオアベイラビリティを評価する。	
<u>探索的目的：</u> 単回静脈内投与後に 1 週間隔で 3 回反復皮下投与したときの ALXN1215 の薬力学評価のほか、本剤反復皮下投与後の低ホスファターゼ症（HPP）の臨床徴候及び症状に対する効果を評価する。	
治験方法 本治験は多施設共同、非盲検、用量漸増、単回及び反復投与第 I 相試験であった。3 例からなる最初の cohorts が単回静脈内投与後に 1 週間隔で 3 回の皮下投与を受けた。この最初の cohorts の安全性及び薬物動態データをデータ安全性モニタリング委員会（DSMB）がレビューした後、別の 3 例からなる 2 番目の cohorts の投与を開始した。Cohort 1 の静脈注入速度は 1 mg/kg/h から 4 mg/kg/h に、さらに 7 mg/kg/h まで、30 分ごとに 3 mg/kg/h ずつ漸増した。静脈注入速度 4 mg/kg/h	

で軽度の注射関連反応（IAR：infusion-associated reaction）が認められた。
このため、DSMB はコホート 2 における静脈注入速度を 1 mg/kg/h から 30 分後に漸増し、最高静脈注入速度を 3 mg/kg/h に減らすよう指示した。また、コホート 2 では 1 週間隔の皮下投与量を 1.5 mg/kg から 2 mg/kg に増量した。

患者数（計画時及び解析時）

計画時：成人の HPP 患者 6 例

解析時：成人の HPP 患者 6 例。合計 6 例が本試験に登録された。

症例数の決定：

1 コホートあたり 3 例の被験者数は、がん治療薬の第 I 相試験デザインと同様とした。用量漸増は、段階的に安全性を確認しながら慎重に進めた。

合計 6 例が本試験に登録された。患者 1 例あたり 3 回皮下投与され、合計 18 回投与が行われると仮定すると、本試験において有害事象又は IAR と投与との間に関連があり、5%の割合で発現する有害事象が検出される確率は 60%であり、10%の割合で発現する有害事象が検出される確率は 85%であった。

診断及び主要な組入れ基準

選択基準：

以下の基準をすべて満たした患者を本試験に組入れた。

- 本試験への参加前に個人情報保護に関する許諾を含めて、同意を取得した患者
- 妊娠の可能性のある女性は、“妊娠の可能性のある女性に関する同意書補遺”に署名し、認められた避妊法を使用しなければならないとした。不妊手術（子宮全摘、両側卵管卵巣摘除、又は卵管結紮）を施行したか閉経後（45 歳以降、1 年以上月経が完全停止と定義する）の女性は、妊娠の可能性がないと判断し組み入れることとした。すべての女性は登録前、スクリーニング時に実施される血清妊娠検査を受け、検査結果は陰性でなければならない。
- 同意取得時に年齢 18 歳以上 80 歳以下である患者
- 以下に示される基準に該当し、HPP と診断された患者
 - 血清 ALP 値が年齢調整平均値を 3 標準偏差（SD）以上上回る
 - 骨減少症又は骨軟化症の X 線画像所見を認める
 - 以下の HPP 関連所見のうち 2 つ以上に該当する
 - i 血漿 PLP が平均値を 2.5 SD 以上上回る（測定前 1 週間以上にわたりビタミン B₆製剤を投与していないこと）
 - ii 以下のいずれかの既往歴がある
 - 非外傷性骨折
 - 偽性骨折
 - 治癒していない骨折
 - iii くる病の病歴
 - iv 乳歯の早期脱落歴
 - v 骨軟化症又はくる病の既往歴に一致する骨変形
- 試験責任医師が医学的に安定していると判断した患者
- 試験手順及び来院スケジュールの遵守に協力的な患者

除外基準：

以下の基準のいずれかに該当する患者は治験に組入れなかった。

- 妊婦又は授乳婦
- 治験薬のいずれかの成分に対する過敏症の既往歴がある患者
- 血清カルシウム、マグネシウム又はリンが低値である患者
- 血清 25(OH)-ビタミン D 値が 9.2 ng/mL を下回る患者
- 血清クレアチニン又は副甲状腺ホルモンが高値である患者
- HPP 以外の低リン血症の原因が確認されている患者
- 臨床的に重要な心疾患、内分泌疾患、血液学的疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝性疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経性疾患、皮膚疾患、精神病、腎疾患及び／又は治験参加を妨げるその他の重大な疾患に罹患しているか、上記疾患の既往歴ありと治験責任医師によって判断された患者
- 本治験薬投与開始前 6 ヶ月以内にビスホスホネート又は副甲状腺ホルモンによる治療を受けている患者
- 治験参加前 30 日以内に治療介入試験又は治験薬に関する試験に参加したことのある患者
- 別の治験薬に関する試験に参加している患者

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号

ALXN1215、静脈内投与後皮下投与、ロット番号 XXXXXXXXXX

静脈内投与：患者の体重及び割り付けられたコホートの用量に基づいて、薬剤師が使用バイアル数を決定した。用量を算出するのに用いた最大体重は 80 kg であった。適切な投与量を 0.9%塩化ナトリウム溶液中で希釈し、段階的に増量する方法で投与した。投与開始時の静脈注入速度は 1 mg/kg/h とし、30 分ごとに 3 mg/kg/h ずつ増加し、IAR が発現しなければ、最大 7 mg/kg/h まで増加した。コホート 1 の静脈注入速度は 1 mg/kg/h から 4 mg/kg/h に、さらに 7 mg/kg/h に、30 分ごとに 3 mg/kg/h ずつ漸増したが、4 mg/kg/h で軽度の IAR が認められたため、コホート 2 における最高静脈注入速度は 3 mg/kg/h とし、投与開始 30 分後に 1 mg/kg/h から 3 mg/kg/h に増加した。

皮下投与：バイアル数は、薬剤師又は指名を受けた者が患者の体重及び割り付けられたコホートの用量に基づいて決定した。皮下投与 1 回あたりの最高投与液量は 1 mL とした。1 mL を上回る投与が必要な場合、2 回以上の注射を調製した。用量を算出するのに用いた最大体重は 80 kg であった。

投与期間

3 例からなる 2 つのコホートにおいて ALXN1215 を単回静脈内投与として 1 週目に投与し、2 週目～4 週目に週 1 回皮下投与とした。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

該当なし

評価基準

主要評価項目（安全性）：

安全性評価として、自発報告による有害事象 (AE)、注射関連反応 (IAR: infusion-/injection-associated reaction)、バイタルサイン、身体的検査、12 誘導心電図 (ECG)、臨床検査値、抗 ALXN1215 抗体検査、併用薬及び併用療法の変更の評価を行った。

副次的評価項目（薬物動態）：

静脈内投与後の薬物動態は、血清中 ALXN1215 濃度を投与前、静脈注入速度の各変更時、投与後

0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48 及び 72 時間の時点で測定することにより評価した。皮下投与後の薬物動態は、血清中 ALXN1215 濃度を投与前、投与後 0.5、1、2、4、8、12、24、36、48 及び 72 時間、並びに初回投与後 1 週間の時点で測定することにより評価し、2 回目及び 3 回目の皮下投与後に追加のサンプルを採取した。DSMB はコホート 1 のデータを評価した後に、より完全な薬物動態が把握することができるようサンプル採取時点を修正した。コホート 2 の薬物動態サンプルは 2 週目及び 4 週目の期間中、皮下投与前、投与後 6、12、24、48、72 時間及び 4 週目のみ 168 時間の時点で採取し、3 週目には皮下投与前及び投与後 24 時間の時点で採取した。コホート 1 において軽度の IAR が認められたため、DSMB は補体及びトリプターゼの検査を追加するよう要請した。補体 (C3、C4 及び CH50) 検査に用いる血液サンプルは、治験薬投与前及び投与後 1 時間の時点で採取し、トリプターゼ検査に用いる血液サンプルは、静脈内投与前及び投与後 4 時間の時点で採取した。

探索的評価項目：

薬力学的マーカーは、ベースライン時、静脈内投与後及び皮下投与後の血漿中無機ピロリン酸 (PPi) 及びオステオポンチンの測定値とし、尿中 PPi は、静脈内投与及び皮下投与の投与前及び投与後に測定した。PLP は、投与開始前及び投与終了時に測定した。骨代謝回転に及ぼす影響は、骨形成マーカーである血清中オステオカルシン (OC)、並びに骨吸収マーカーである血清中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTX)、尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) 及び尿中デオキシピリジノリン (DPD) を投与前及び投与後に測定した。

予備的有効性は、以下の評価項目のベースラインからの変化量により評価した：a) 視覚アナログ尺度 (VAS) による骨痛、b) 二重エネルギー X 線吸収測定法 (DEXA) による骨密度及び骨量、c) ⁹⁹Tc による骨スキャンによる骨折、偽性骨折及び軟骨石灰化症、及び d) 骨格 X 線画像による骨の異常。

この患者集団の特性をより詳細に明らかにするために、全患者を対象として、ベースライン時に遺伝子変異解析を実施し、コホート 2 において静脈内投与を開始する前に腸骨稜生検を実施して、骨軟化症重症度を定量化した。

PK/PD 評価項目：

静脈内投与後の薬物動態の検討に用いるサンプルは、静脈内投与前、注入速度の各変更時、静脈内投与終了時、及びあらかじめ規定された投与後の時点で採取した。2 週目及び 4 週目の期間中、皮下投与後の薬物動態の検討に用いるサンプルは、投与前、及びあらかじめ規定された投与後の時点で採取し、これ以外のサンプルはすべて来院日の午前中に採取した。

統計手法

統計検定では有意水準 0.05 を用い、特に記載のない限り、通常、両側検定とした。安全性評価項目についてはすべて、投与後のすべての時点におけるベースラインからの変化量に対して両側 95%信頼区間を示した。

主要評価項目 (安全性／忍容性)：

各コホートに対して、以下の手法を適用した。治験中の有害事象は表にまとめ、重症度、重篤性、治験薬との因果関係及び投与レジメン (dosage regimen) 別に要約した。異常な病歴、前治療薬及び併用薬は各時点で要約した。有害事象と併用薬および併用療法の変更を要約した。用量及び時間の影響は、治験対象患者数に関する 2 値データのリンク関数及びイベント数に対するポアソン分布・リンク関数を規定した一般化推定方程式モデルを用いて推定した。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の変化量を、各変数、各コホート及び各時点について記述

統計量を用いて要約し、表にまとめた。コホート及び時間の推移における傾向を反復測定分散分析により推定した。

副次的評価項目（薬物動態）：

ALXN1215の単回静脈内投与及び反復皮下投与の薬物動態パラメータ並びにALXN1215の皮下投与におけるバイオアベイラビリティを、各コホート及び各時点について記述統計量を用いて要約した。平均反応に関してコホート全体での傾向を検討し、反復皮下投与に対する平均反応は定常状態特性で検討した。

探索的評価項目：

薬力学的評価項目に関して、血漿中 PPi 濃度、血漿中オステオポンチン濃度、尿中 PPi 濃度及び骨代謝マーカー（血清中 OC 及び CTX、尿中 NTX 及び DPD）は、薬物動態パラメータと相関しており、コホート別に要約した。また、反応に関してコホート全体での傾向を検討した。

予備的有効性評価項目に関して、バリデートされた VAS による骨痛強度、骨密度及び骨量（DEXA スキャン）のベースラインからの変化量、並びに骨折、偽性骨折又は軟骨石灰化症（⁹⁹Tc による骨スキャン）をコホート及び時点により要約し、両コホートを通じた傾向を検討した。コホート及び時間の影響を反復測定値分散分析により推定した。

患者集団を特徴付ける評価項目に関して、くる病又は骨減少症（骨格 X 線画像）の既往歴のある患者、又は骨軟化症（コホート 2 におけるテトラサイクリン標識による腸骨稜生検）患者、及び各 TNSALP 遺伝子変異を有する患者の症例数及び割合をコホート別に表にまとめた。また、抗体が形成された治験対象患者の患者数及び割合を両コホートについて表にまとめ、セロコンバージョンまでの期間及び抗体の有無と個々の有害事象との相関について評価した。

2.7.6.1.1 試験の妥当性

ラット及びサルを用いた週 1 回投与による 1 ヶ月静脈内投与毒性試験に基づき、コホート 1 における静脈内投与を開始した。最も感受性の高い動物種（ラット）における静脈内投与の NOAEL が 30 mg/kg であることを踏まえ、アロメトリック・スケーリング（体表面積を指標とした換算法）（100 kDa を超える分子）は適用せず、NOAEL の 1/10 量で、本治験における静脈内投与の開始用量は 3 mg/kg の単回投与とした。

コホート 1 における皮下投与の用量は、ラット及びサルにおけるブリッジング毒性試験に基づき、1 週間隔で 1 mg/kg の 3 回投与とした。検討した最高用量（ラットにおける 1 ヶ月間にわたる 25 mg/kg/日及びサルにおける 11 週間にわたる 10 mg/kg/日）では毒性は認められなかった。

非臨床毒性試験から、ALXN1215 は静脈内投与又は皮下投与を問わず、1 ヶ月間にわたる週 1 回投与が妥当であると考えられた。

2.7.6.1.2 患者の内訳

患者 6 例が本試験に登録され、本試験を完了した。

治験実施計画書からの逸脱

本治験期間全体を通じて認められた 28 件の治験実施計画書からの逸脱のうち、8 件が重要な逸脱であると判断された（表 2.7.6.1.2-1）。

コホート 1 において、患者 1 例に関して血清クレアチニン又は副甲状腺ホルモンの増加が認められないことが記録されていなかったが、8 日目（Day 8）の副甲状腺ホルモンは 26 pg/mL（基準

値：11～72 pg/mL）であった。また、コホート 1 では患者 2 例において、PPi 測定用のベースライン尿サンプルが予定よりも 1 日早く採取された。

コホート 2 では、患者 1 例において PPi 測定用のベースライン尿サンプルが予定よりも 1 日早く採取された。また、コホート 2 では、要件とされるスクリーニング時の妊娠検査が、妊娠の可能性のない（子宮摘除／閉経）女性 2 例に対して治験終了時まで実施されなかった。

表 2.7.6.1.2-1 重要な治験実施計画書からの逸脱

重要な治験実施計画書からの逸脱	コホート 1 (n = 3)	コホート 2 (n = 3)	合計 (n = 6)
重要な治験実施計画書からの逸脱が認められた患者	3	3	6
重要な治験実施計画書からの逸脱			
選択基準	1	1	2
手順の実施時期	2	2	4

出典：14.1 項、表 14.1.1、付録 16.2.2

解析したデータセット

患者数の少ない本第 I 相試験において、患者 6 例全例が治験実施計画書に従って本治験を完了し、この 6 例を対象として解析が行われた。

2.7.6.1.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性

6 例の患者は、24 歳以上 58 歳以下であり、すべて白人で、女性 4 例、男性 2 例であった。男性 2 例はいずれもコホート 1 の患者であった（表 2.7.6.1.3-1）であった。コホート 1 及びコホート 2 の平均年齢は、それぞれ、40 ± 17 歳及び 50 ± 6 歳であった。

診断時の年齢範囲は、新生児期～成人期であった。すべての患者に、非外傷性骨折又は治癒不良の骨折、X 線所見による骨減少症、及び歯の早期脱落の既往歴があった（付録 16.2、一覧表 16.2.1.1）。病歴には、小児期のくる病と頭蓋骨縫合早期癒合症に対する頭蓋骨切除術（2 例）及び腎石灰沈着症（2 例）があった（付録 16.2、一覧表 16.2.1.1 及び 16.2.9.1）。血清中 ALP は、すべての患者で 20 U/L 以下であった（正常範囲 30～120 U/L）（付録 16.2、一覧表 16.2.8.1.1）。PLP は、5 例が 100 ng/mL を超えており、1 例は 44 ng/mL であった（正常範囲 5～30 ng/mL）（付録 16.2、一覧表 16.2.8.6.2）。

表 2.7.6.1.3-1 人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性

特性	コホート 1 (n=3)	コホート 2 (n=3)	合計 (n=6)
性別（女性／男性）	1 / 2	3 / 0	4 / 2
年齢（歳）			
平均値（SD）	40.0 (17.0)	49.7 (5.9)	44.8 (12.6)
中央値	38.0	52.0	47.5
範囲	24, 58	43, 54	24, 58
身長（cm）			

特性	コホート 1 (n=3)	コホート 2 (n=3)	合計 (n=6)
平均値 (SD)	167.4 (10.2)	156.1 (10.9)	161.8 (11.3)
中央値	170.1	155.0	161.8
範囲	156, 176	146, 168	146, 178
体重 (kg)			
平均値 (SD)	72.1 (21.1)	69.1 (14.8)	70.6 (16.5)
中央値	82.1	73.0	77.3
範囲	47.7, 86.5	52.7, 81.5	47.7, 86.5
歯の早期脱落	3/3	3/3	6/6
アルカリフォスファターゼ (U/L) ^a			
平均値 (SD)	15.7 (4.0)	17.7 (2.5)	16.7 (3)
最小値、最大値	11, <18	15, 20	11, 20
ピリドキサル-5'-リン酸 (ng/mL)			
>100	2 / 3	3 / 3	5 / 6
44	1 / 3		1 / 6

^a アルカリフォスファターゼ測定値が 18 U/L 未満の場合は 18 U/L とした。

SD = 標準偏差

出典: [Section 14.1 項](#)、[表 14.1.2](#)、[付録 16.2.1](#)、[一覧表 16.2.1.1](#)、[16.2.4.1](#)、[16.2.8.1.1](#)、[16.2.9.1](#)

患者集団の特性

骨軟化症：ベースラインにおける前腸骨稜からの腸骨生検により、検討した患者 3 例（コホート 2 のみ）すべてにおいて重度の HPP に起因する骨軟化症が明らかになり、類骨の表面積の z スコアは+4.0～+6.5、類骨の体積の z スコアは+3.2～+5.0 であった。単一標識部位及び二重標識部位は大幅に減少するか又は認められなかった。この著明な石灰化欠損によって石灰化付着速度（MAP：mineral apposition rate）及び石灰化遅延時間（MLT）の算出が妨げられた。2 例では骨芽細胞数の減少が認められた（[付録 16.2.8](#)、[一覧表 16.2.8.8.1](#) 及び [16.2.8.8.2](#)）。

遺伝子変異：患者 6 例すべてが複合ヘテロ接合体であると判定された。コホート 1 の患者 3 例すべてに、1 アレルの E174K 遺伝子変異（c.571G>A）及びもう一方のアレルの G317D 遺伝子変異（c.1001G>A）を有する、カナダのマニトバ州のメノー派信徒に特有の遺伝子型が認められた。コホート 2 の 2 例にも 1 アレルの E174K 遺伝子変異（c.571G>A）が認められたが、もう一方のアレルの遺伝子変異は異なっていた（[付録 16.2.8](#)、[一覧表 16.2.8.8.1](#)）。

併用薬

併用薬を[表 14.1.4](#)に記載する。

2.7.6.1.4 予備的な有効性の結果

疼痛強度に関する視覚アナログ尺度

ベースライン時にコホート 1 の患者に対する本評価ツールの実施方法に誤りがあったため、本評価の価値が十分示されなかった。コホート 2 の患者では、軽微かつ一貫性のない変化がみられたにとどまった。

X 線画像所見

骨格 X 線画像にはベースラインから一貫した変化は認められなかった。

骨密度及び骨量

骨密度及び骨量の DEXA 評価から、両パラメータはベースライン時にやや高値であったが、投与期間中に若干低下したことが示唆された。

テクネチウムによる骨スキャン

⁹⁹Tc による骨スキャンでは、ベースラインから一貫した変化は認められなかった。

2.7.6.1.5 薬物動態の結果

薬物動態パラメータは、各コホート及び各時点について記述統計量を用いて要約した。平均反応に関して、コホート全体での傾向について検討し、反復皮下投与に対する平均反応に関して、定常状態特性について検討した。

患者数が少ないことを考慮すると、ALXN1215 3 mg/kg 静脈内投与後、コホート間の変動は明らかであった。C_{max} 平均値は両コホートで同等であったが（表 2.7.6.1.5-1）、CL、V_z 及び t_{1/2} の平均値は、コホート 1 の方がコホート 2 よりも高く、このような差はコホートの個々の患者についても認められた（付録 16.2）。

皮下投与後、T_{max} 中央値は 24～48 時間であり、コホート間で C_{max} 及び AUC_{0-168h} の平均値に用量依存性の増加が認められた。変動がみられ、患者数が少ないという制限があるものの、初回及び 3 回目の皮下投与後の C_{max} は両コホートで同等であった。AUC_{0-168h} は 4 週目にコホート 1 の 1 例についてのみ推定できたことから、比較を行うことはできなかった。皮下投与後の平均 t_{1/2} は、コホート間及び 2 週目と 4 週目の間で比較的一貫していた。個々の患者の値は、111～166 時間であった。皮下投与後の t_{1/2} が長いのは、皮下投与部位の吸収が緩徐であることによる可能性が高いと考えられる。

コホート 1 では、3 回目の皮下投与前の ALXN1215 濃度のトラフ値は、88～423 U/L であり、3 回目の皮下投与後のピーク値は 119～528 U/L であった。コホート 2 では、3 回目の皮下投与前の ALXN1215 濃度のトラフ値は、350～600 U/L であり、3 回目の皮下投与後のピーク値は 741～1378 U/L であった。コホート 2 の患者 ■ は、両時点で予測される有効性の範囲内（600～1,500 U/L）であった（表 2.7.6.1.5-2、図 2.7.6.1.5-1）。

ALXN1215 の皮下投与後のバイオアベイラビリティは、ALXN1215 1 mg/kg の初回投与後には 62.9%～98.4% であり、ALXN1215 2 mg/kg の初回投与後には 54.2%～71.3% であった（表 2.7.6.1.5-3）。

患者数が少ないことから、用量の影響に関して結論を導くことはできない。しかし、コホート 2 において、3 回目の皮下投与後のバイオアベイラビリティは初回皮下投与後とおおむね一致した。

表 2.7.6.1.5-1 静脈内投与後又は皮下投与後の薬物動態

	コホート 1	コホート 2
	3 mg/kg IV, 1 mg/kg SC x 3	3 mg/kg IV, 2 mg/kg SC x 3
1 週目 静脈内投与		

	コホート 1	コホート 2
	3 mg/kg IV, 1 mg/kg SC x 3	3 mg/kg IV, 2 mg/kg SC x 3
$C_{\max}$ (U/L)	42,694 ± 8,443	46,890 ± 6,635
$T_{\max}$ (h)	1.25	1.50
AUC_{0-t} (h·U/L)	232,571 ± 88,022	327,737 ± 15,937
$AUC_{\inf}$ (h·U/L)	265,798 ± 95,160	368,978 ± 16,615
AUC_{0-168h} (h·U/L)	232,571 ± 88,022	327,737 ± 15,937
λ_z (h ⁻¹)	0.0096 ± 0.0011	0.0119 ± 0.0017
$t_{1/2}$ (h)	72.8 ± 8.75	58.8 ± 7.88
CL (mL/min/kg)	11.4 ± 2.23	7.90 ± 1.79
V_z (L/kg)	71.0 ± 12.6	39.7 ± 8.11
2 週目 皮下投与		
$C_{\max}$ (U/L)	514 ± 119	1,081 ± 65.2
$T_{\max}$ (h)	24.2	48.0
AUC_{0-t} (h·U/L)	66,034 ± 19,241	153,884 ± 9,844
AUC_{0-168h} (h·U/L)	66,034 ± 19,241	138,595 ± 6,958
λ_z (h ⁻¹)	0.0062 ± 0.0001 ^a	--- ^c
$t_{1/2}$ (h)	112 ± 1.54 ^a	--- ^c
4 週目 皮下投与		
$C_{\max}$ (U/L)	340 ± 206	1,020 ± 326
$T_{\max}$ (h)	35.9	48.1
AUC_{0-t} (h·U/L)	20,884 ± 13,030	284,926 ± 79,652
AUC_{0-168h} (h·U/L)	40,444 ^b	136,109 ± 41,875
λ_z (h ⁻¹)	0.0058 ^b	0.0053 ± 0.0010
$t_{1/2}$ (h)	120 ^b	135 ± 27.8

データは $T_{\max}$ (中央値) を除き、平均値 (SD) として示す。
^a n = 2、^b n = 1、^c パラメータを算出することができなかった。
 出典：16.1 項

表 2.7.6.1.5-2 血清中 ALXN1215 濃度 (3 回目の皮下投与)

	血清中 ENB-0040 濃度 (U/L)	
	トラフ値	ピーク値
コホート 1		
患者 ■	422.8	528.3
患者 ■	88.2	119.3
患者 ■	174.0	372.3
コホート 2		
患者 ■	350.1	939.9
患者 ■	600.2	1378.1
患者 ■	543.3	741.1

出典：16.1 項

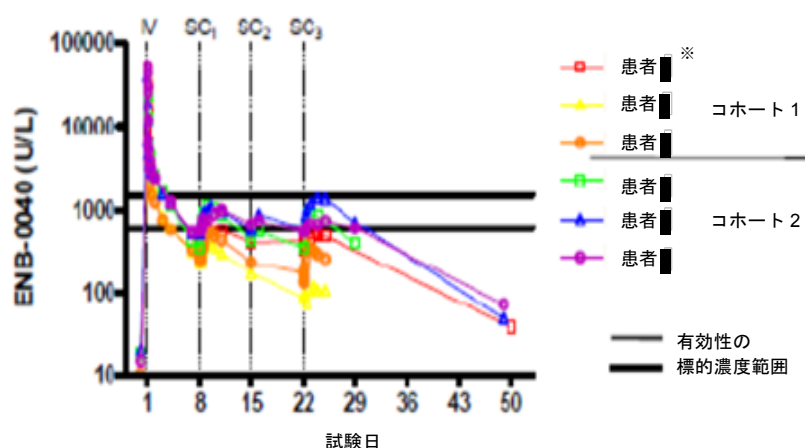
表 2.7.6.1.5-3 静脈内投与後又は皮下投与後のバイオアベイラビリティ

	静脈内投与	皮下投与	
		AUC _{0-168h} (バイオアベイラビリティ、%)	
		2 週目	4 週目
コホート 1			
患者 ■	375,208	85,980 (88.0)	--- (---) ^a
患者 ■	219,898	47,585 (62.9)	--- (---) ^a
患者 ■	202,287	64,537 (98.4)	40,444 (61.6)
コホート 2			
患者 ■	364,263	131,675 (54.2)	111,211 (45.8)
患者 ■	355,230	145,589 (71.3)	184,455 (90.3)
患者 ■	387,440	138,520 (56.6)	112,662 (46.0)

a パラメータを算出することができなかった。

出典：16.1 項

図 2.7.6.1.5-1 血清中 ALXN1215 濃度



出典：16.1 項

2.7.6.1.6 薬力学の結果

TNSALP の既知の基質である PPi 及び PLP に対する ALXN1215 の効果について、投与前及び投与期間中に評価した。データを[一覧表 16.2.8.6.1](#) 及び [16.2.8.6.2](#) に要約する。骨代謝マーカーに及ぼす ALXN1215 の作用についても検討したが、骨に対する TNSALP の主たる作用は石灰化促進であることから、いずれのマーカーに対する作用も予測されていないが、骨、マトリックス又はコラーゲンの吸収又は生成に対する作用の有無については明らかではない。

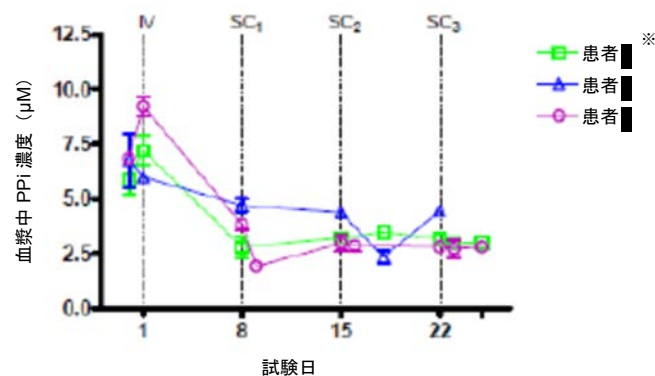
無機ピロリン酸

血漿中 PPi は、投与開始前に 2 回、2 日目、8 日目、15 日目、22 日目および 25 日目に測定することとした。ALXN1215 の高い血漿中濃度は、コホート 1 において十分不活性化されなかったため、結果は不正確であると判断された。このため、コホート 2 のサンプルには、サンプル採取後、短時間のうちに酵素阻害剤が添加された。コホート 2 の 3 例すべてにおいて、血漿中 PPi のベ-

スラインからの低下が認められた。

尿中 PPI は、ベースライン、1 日目および 22 日目に測定したが、患者 ■ (コホート 1) は 22 日目のサンプルがなかった。コホート 1 とコホート 2 ではベースライン値に相当な差があり、コホート 1 の 2 例は、投与期間中のデータから、尿中 PPI にほとんど変化がないことが示された。これに対して、コホート 2 の 3 例ではすべての患者に 37%~68%の低下が認められた。コホート 2 の患者は皮下投与において 2 倍の投与量を受けたことから、これは用量反応効果である可能性が考えられる。

図 2.7.6.1.6-1 血漿中無機ピロリン酸 (PPI) 濃度



出典：一覧表 16.2.8.6.1

ビタミン B₆ (ピリドキサル-5'-リン酸)

血漿中ビタミン B₆ は、スクリーニング時、ベースライン時および 25 日目に測定した。患者 5 例のうち 4 例はベースライン値が 100 ng/mL を超えており、1 例は 44.1 ng/mL であった (正常範囲 5~30 ng/mL)。血漿中ビタミン B₆ は、5 例において投与後に低下したが、1 例では両測定時点で 100 ng/mL を超える濃度が維持された。サンプルが不十分であるため、実際の血漿中濃度を測定することはできなかった (表 2.7.6.1.6-1)。

表 2.7.6.1.6-1 ビタミン B₆ 減少

	血漿中ビタミン B ₆ 濃度 (ng/mL)	
	ベースライン	25 日目
コホート 1		
■	44.1	8.5
■	>100.0	67.0
■	--- a	84.0
コホート 2		
■	>100.0	43.7
■	>100.0	27.2
■	>100.0	>100.0

a パラメータを算出することができなかった。

出典：16.1 項、一覧表 16.2.8.6.2

オステオポンチン

血清オステオポンチンは、投与前、及び投与中に一定の間隔で測定した。一部の患者では、静脈内投与後に上昇したが、変化は概して小さく、一貫していなかった。

骨代謝マーカー

骨形成マーカーである血清中 OC には、ベースラインからの一貫した変化は認められなかった。

骨吸収マーカーである血清中 CTX には、ベースラインからの小さい、一貫性のない変化が認められた。

骨吸収マーカーである DPD は、コホート 2 の 1 例を除く全例でベースライン値が基準値上限を上回った。コホート 1 では投与期間中にわずかに低下したが、依然として高値であった。コホート 2 では、値が上昇し、22 日目 (Day 22) に患者 3 例すべてにおいて基準値上限を上回った。

骨吸収マーカーである NTX には、ベースラインからの一貫した変化は認められなかった。

表 2.7.6.1.6-2 尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド濃度

	尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) 濃度 (nmol BCE/L)		
	ベースライン	1 日目	22 日目
コホート 1			
患者 ■	81.8	102.0	327.4
患者 ■	1615.3	1002.5	1729.2
患者 ■	136.6	178.1	403.5
コホート 2			
患者 ■	63.1	66.2	41.4
患者 ■	615.2	426.5	220.0
患者 ■	81.5	77.2	56.6

BCE = 骨コラーゲン当量

出典：付録 16.2.8、一覧表 16.2.8.7.3

投与経路及び用量別 PK,PD

投与経路及び用量別 PK,PD をそれぞれ表 2.7.6.1.6-3、表 2.7.6.1.6-4 及び表 2.7.6.1.6-5 に示す。

表 2.7.6.1.6-3 投与経路、来院日及び時点による ENB-001-08 試験の ALXN1215 濃度集計

試験	投与経路	来院日	時点	N	平均 (SD) (U/L)
ENB-001-08	IV	DAY 1	投与前	6	BLQ (BLQ)
ENB-001-08	IV	DAY 1	0 時間	5	41374 (14204)
ENB-001-08	IV	DAY 1	0.25 時間	6	34639 (13833)

試験	投与 経路	来院日	時点	N	平均 (SD) (U/L)
ENB-001-08	IV	DAY 1	0.5 時間	6	26165 (12097)
ENB-001-08	IV	DAY 1	注入速度変更 1	6	15804 (15398)
ENB-001-08	IV	DAY 1	注入速度変更 2	1	40292 (NC)
ENB-001-08	IV	DAY 1	1 時間	7	17022 (9159)
ENB-001-08	IV	DAY 1	2 時間	6	9592 (4466)
ENB-001-08	IV	DAY 1	4 時間	6	4726 (1479)
ENB-001-08	IV	DAY 1	8 時間	6	3479 (907)
ENB-001-08	IV	DAY 1	12 時間	6	2764 (729)
ENB-001-08	IV	DAY 1	24 時間 (DAY 2)	6	2147 (592)
ENB-001-08	IV	DAY 1	48 時間 (DAY 3)	5	1276 (446)
ENB-001-08	IV	DAY 1	72 時間 (DAY 4)	6	999 (317)
ENB-001-08	IV	DAY 8	DAY 7	6	453 (108)
ENB-001-08	IV	DAY 8	投与前	6	399 (132)
ENB-001-08	SC	DAY 8	3 週目 24 時間	3	718 (172)
ENB-001-08	SC	DAY 8	0.5 時間	3	313 (111)
ENB-001-08	SC	DAY 8	1 時間	3	317 (136)
ENB-001-08	SC	DAY 8	2 時間	3	308 (113)
ENB-001-08	SC	DAY 8	4 時間	3	353 (117)
ENB-001-08	SC	DAY 8	6 時間	3	703 (94)
ENB-001-08	SC	DAY 8	8 時間	3	382 (102)
ENB-001-08	SC	DAY 8	12 時間	6	657 (261)

試験	投与 経路	来院日	時点	N	平均 (SD) (U/L)
ENB-001-08	SC	DAY 8	24 時間 (DAY 9)	6	735 (281)
ENB-001-08	SC	DAY 8	36 時間 (DAY 9)	3	489 (92)
ENB-001-08	SC	DAY 8	48 時間 (DAY 10)	6	743 (321)
ENB-001-08	SC	DAY 8	72 時間 (DAY 11)	6	694 (302)
ENB-001-08	SC	DAY 15	DAY 15	6	410 (192)
ENB-001-08	SC	DAY 22	投与前	6	363 (202)
ENB-001-08	SC	DAY 22	0.5 時間	3	199 (145)
ENB-001-08	SC	DAY 22	1 時間	3	197 (149)
ENB-001-08	SC	DAY 22	2 時間	3	196 (130)
ENB-001-08	SC	DAY 22	4 時間	3	219 (134)
ENB-001-08	SC	DAY 22	6 時間	3	701 (142)
ENB-001-08	SC	DAY 22	8 時間	3	244 (154)
ENB-001-08	SC	DAY 22	12 時間	6	584 (365)
ENB-001-08	SC	DAY 22	24 時間 (DAY 23)	6	610 (390)
ENB-001-08	SC	DAY 22	36 時間 (DAY 23)	3	323 (205)
ENB-001-08	SC	DAY 22	48 時間 (DAY 24)	6	632 (452)
ENB-001-08	SC	DAY 22	72 時間 (DAY 25)	6	606 (436)
ENB-001-08	SC	DAY 22	168 時間	3	571 (165)
ENB-001-08	SC	8 週目 (試験の終了)	8 週目	6	31 (29)

BQL 値は、集計計算で 0 と考えられた。

表 2.7.6.1.6-4 投与経路及び来院日による ENB-001-08 試験の PLP 及び PPi 濃度の集計

試験	投与経路	来院日	PLP (ng/mL)		PPi (μM)	
			N	平均 (SD)	N	平均 (SD)
ENB-001-08	IV	スクリーニング	4	88.4 (23.2)	-	-
ENB-001-08	IV	ベースラインベースライン	6	92.1 (19.31)	6	6.02 (0.945)
ENB-001-08	IV	DAY 1	-	-	6	5.98 (1.212)
ENB-001-08	IV	DAY 8	-	-	3	5.58 (3.297)
ENB-001-08	SC	DAY 9	-	-	1	1.93 (NC)
ENB-001-08	SC	DAY 15	-	-	3	3.52 (0.758)
ENB-001-08	SC	DAY 16	-	-	1	2.85 (NC)
ENB-001-08	SC	DAY 18	-	-	2	2.91 (0.799)
ENB-001-08	SC	DAY 22	-	-	3	3.55 (0.771)
ENB-001-08	SC	DAY 23	-	-	3	2.69 (0.296)
ENB-001-08	SC	DAY 25	6	61 (33.44)	3	2.53 (0.656)

集計計算では、<100 の結果に対して、100 が使用された。 -表記 は、集計が計画されてなかったことを示す。 .

2.7.6.1.7 安全性の結果

治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

投与 1 週目に、各患者に ALXN1215 3 mg/kg を単回静脈内投与した。実際の投与量はコホート 1 では 135~284 mg、コホート 2 では 167~280 mg であった (付録 16.2.5、一覧表 16.2.5.1)。

これに続く 3 週間に、各患者に ALXN1215 を 1 週間間隔で 3 回皮下投与した。コホート 1 の患者では用量 1 mg/kg/週で投与し、実際の投与量は 47.7~80 mg、平均値 (SD) は 69.2 (18.6) mg であった。コホート 2 の患者では用量 2 mg/kg/週で投与し、実際の投与量は 109.6~160 mg、平均値 (SD) は 137.9 (25.8) mg であった (14.1 項、表 14.1.5、付録 16.2.5、一覧表 16.2.5.1)。

有害事象

治療により発現した有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象はいずれも報告されなかった。ほとんどの有害事象は軽度であり、治験薬投与との因果関係を否定できない事象であった。静脈内投与に伴う IAR は概して軽度であり、自然治癒性で、有害事象の半数近くが IAR であった。複数の患者に報告された有害事象は、頭痛（4 例）、悪心（3 例）、悪寒（2 例）及び傾眠（2 例）のみであった。アレルギー反応又は低カルシウム血症の徴候及び症状を発現した患者の報告はなかった。

表 2.7.6.1.7-1 有害事象の概要

患者数 (%)	コホート 1 (n = 3)	コホート 2 (n = 3)	合計 (N = 6)
有害事象が発現した被験者	2 (67)	3 (100)	5 (83)
投与に関連のある有害事象	1 (33)	2 (67)	3 (50)
重度の有害事象	0	0	0
投与に関連のある重度の有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象が認められた被験者	0	0	0
投与に関連のある重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0

「投与に関連のある」とは、治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師が判断したことを意味する。

出典：14.1 項、表 14.3.2.2、14.3.2.3、14.3.2.4、付録 16.2、一覧表 16.2.7.2

有害事象の重症度及び発現頻度

重度の有害事象は報告されなかった（表 2.7.6.1.7-2）。5 例（コホート 1 の 2 例及びコホート 2 の 3 例）に計 50 件の有害事象が報告されており、このうちの 43 件が軽度、7 件が中等度であった。50 件中 21 件の有害事象（42%、中等度と判定された 7 件中 6 件の有害事象を含む）は静脈内投与に伴って認められた。最も頻度が高い症状は、頭痛（各コホート 2 例ずつ）であり、悪心（3 例）がこれに続いた。悪寒及び傾眠がそれぞれ 2 例に認められ、いずれもコホート 2 で認められた。これ以外の有害事象は患者 1 例ずつに認められた。

コホート 1 の 2 例では、頭痛が両例に報告された唯一の有害事象であり、悪心、悪寒、注入部位疼痛、上気道感染、及び鼻閉がそれぞれ 1 例に認められた。コホート 2 では悪心及び傾眠がそれぞれ 2 例に認められ、上腹部痛、下痢、悪寒、疲労、異常感、熱感、注射部位疼痛、血圧低下、関節痛、筋痙縮、筋骨格痛、四肢痛、浮動性めまい、薬物離脱性頭痛、錯感覚、緊張性頭痛、咳嗽、鼻閉、後鼻漏、くしゃみ及び潮紅がそれぞれ 1 例に認められた。

表 2.7.6.1.7-2 治療により発現した有害事象

器官別大分類 基本語、n (%)	コホート 1 (n = 3)	コホート 2 (n = 3)	合計 (N = 6)
有害事象が発現した患者	2 (67)	3 (100)	5 (83)
耳および迷路障害			

器官別大分類 基本語、n (%)	コホート 1 (n = 3)	コホート 2 (n = 3)	合計 (N = 6)
鼓膜充血	1 (33)	0	1 (17)
眼障害			
結膜炎	1 (33)	0	1 (17)
眼刺激	0	1 (33)	1 (17)
胃腸障害			
上腹部痛	0	1 (33)	1 (17)
下痢	0	1 (33)	1 (17)
悪心	1 (33)	2 (67)	3 (50)
一般・全身障害および投与部位の状態			
悪寒	1 (33)	1 (33)	2 (33)
疲労	0	1 (33)	1 (17)
異常感	0	1 (33)	1 (17)
熱感	0	1 (33)	1 (17)
注入部位疼痛	1 (33)	1 (33)	2 (33)
注射部位疼痛	0	1 (33)	1 (17)
感染症および寄生虫症			
上気道感染	1 (33)	0	1 (17)
臨床検査			
血圧低下	0	1 (33)	1 (17)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	0	1 (33)	1 (17)
筋痙縮	0	1 (33)	1 (17)
筋骨格痛	0	1 (33)	1 (17)
四肢痛	0	1 (33)	1 (17)
神経系障害			
浮動性めまい	0	1 (33)	1 (17)
薬物離脱性頭痛	0	1 (33)	1 (17)
頭痛	2 (67)	2 (67)	4 (67)
錯感覚	0	1 (33)	1 (17)
傾眠	0	2 (67)	2 (33)
緊張性頭痛	0	1 (33)	1 (17)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	0	1 (33)	1 (17)
鼻閉	1 (33)	0	1 (17)
後鼻漏	0	1 (33)	1 (17)
くしゃみ	0	1 (33)	1 (17)
血管障害			

器官別大分類 基本語、n (%)	コホート 1 (n = 3)	コホート 2 (n = 3)	合計 (N = 6)
潮紅	0	1 (33)	1 (17)

データは、有害事象の発現件数ではなく、患者数 (%) として提示。患者の割合は各コホートの患者数に基づく。
出典：14.1 項、表 14.3.2.2

治療により発現した有害事象

患者 6 例のうち 3 例に、治験薬投与との因果関係が否定できないと判定された有害事象が発現した。悪心、悪寒及び頭痛がそれぞれコホート 1 の患者 1 例に認められたのに対し、コホート 2 では患者 2 例に治験薬投与と関連があるかもしれないと判定された有害事象が発現した。治験薬投与との因果関係が否定できないと判定された 29 件の有害事象のうち 17 件は、静脈内投与に伴う事象であった。

表 2.7.6.1.7-3 治験薬と関連がある有害事象

器官別大分類 基本語、n (%)	コホート 1 (n = 3)	コホート 2 (n = 3)	合計 (N = 6)
治験薬と関連がある有害事象が発現した患者	1 (33)	2 (67)	3 (50)
胃腸障害			
悪心	1 (33)	1 (33)	
上腹部痛	0	1 (33)	1 (17)
一般・全身障害および投与部位の状態			
悪寒	1 (33)	1 (33)	2 (33)
異常感	0	1 (33)	1 (17)
熱感	0	1 (33)	1 (17)
注入部位疼痛	0	1 (33)	1 (17)
注射部位疼痛	0	1 (33)	1 (17)
臨床検査			
血圧低下	0	1 (33)	1 (17)
筋骨格系および結合組織障害			
筋骨格痛	0	1 (33)	1 (17)
四肢痛	0	1 (33)	1 (17)
神経系障害			
浮動性めまい	0	1 (33)	1 (17)
頭痛	1 (33)	1 (33)	2 (33)
錯感覚	0	1 (33)	1 (17)
傾眠	0	2 (67)	2 (33)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	0	1 (33)	1 (17)
血管障害			
潮紅	0	1 (33)	1 (17)

データは、有害事象の発現件数ではなく、患者数 (%) として提示。患者の割合は各コホートの患者数に基づく。

出典：14.1 項、表 14.3.2.4

Adverse Events of Interest (注目すべき有害事象)

注射関連反応 (IAR)

酵素補充療法に伴う一般的な IAR が認められ、アレルギー性及び非特異的 IAR のいずれも認められた。静脈内投与に伴う IAR (21 件) は特徴として、概ね一過性、軽度又は中等度の頭痛、軽度の悪心、軽度又は中等度の悪寒がみられ、ほとんどの患者 (6 例中 5 例) に認められた。コホート 2 の患者 ■ に軽度の血圧低下が認められた。ほとんどの IAR (21 件中 17 件) は、ALXN1215 と関連があるかもしれない、又はおそらく関連あり (ALXN1215 との因果関係を否定できない) と判定され、ほとんど (21 件中 15 件) は軽度であり、6 件が中等度であった。静脈内投与に伴う IAR は、頭痛に対してアセトアミノフェン 325 mg を投与した 1 件 (コホート 1 の患者 ■) を除き、自然治癒性であった (付録 16.2.9、一覧表 16.2.9.5)。

これに対して、皮下投与に伴う IAR は 6 例中 2 例にのみに認められた。注射時の灼熱感及び注射部位圧痛の両 IAR は、いずれも軽度であった。

Allergic and Immunological Events (アレルギー反応及び免疫反応の有害事象)

あらゆるタンパク質投与と同様に、抗体形成の問題を起こす可能性がある。いずれの時点においても抗体形成が認められた患者はいなかった。ときに軽度の補体異常が認められることがあったが、トリプターゼの異常は認められなかった。ALXN1215 に対するアレルギー反応の徴候又は症状を呈した患者はいなかった (付録 16.2.8、一覧表 16.2.8.9)。

血清カルシウム及び血清リン値への影響

ALP は骨石灰化の主要な酵素であるため、血清カルシウム及び血清リン値に対する ALXN1215 の影響を検討した。本治験期間中、血清カルシウム及び血清リン値の異常が散見されたに過ぎず、低カルシウム血症の臨床徴候又は症状が認められた患者はいなかった (付録 16.2.7、一覧表 16.2.7.2)。

ビタミン B₆ 毒性

HPP 患者の PLP 値は高く、ALP によって PLP が、血液-脳関門を通過する PL にリン酸化されることから、ALXN1215 投与によりビタミン B₆ に起因する末梢性ニューロパチーが引き起こされる懸念が多少ある。概して、これは、高用量ビタミン B₆ の長時間曝露と関連する。

静脈内投与中、患者 2 例に一過性の「頭部、頸部及び手のピリピリ感」及び「右手の指及び両足の異様感」の症状が認められた。これらの感覚は持続せず、本治験の皮下投与期にはこのような症状は発現しなかった (付録 16.2.7、一覧表 16.2.7.2)。

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象はいずれも報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

臨床検査値の評価

臨床検査値

臨床的に重要な個々の臨床検査値の異常、ベースラインからの重要な変化、認識可能な経時的な変動は認められなかった。ALP 値は、ALXN1215 の投与を反映して上昇した。2 例（症例番号 02-002 及び 03-002）では血糖値が基準値上限をわずかに上回ったが、空腹時にはこのような上昇は認められず、以降の値は正常であった（付録 16.2.8、一覧表 16.2.8.1）。

各臨床検査項目の評価

ビタミン D (25-OH-ビタミン D)

ビタミン D 値は、コホート 1 の患者 ■ を除き、すべての患者においてベースライン及び本治験期間全体を通じて基準範囲内であった。この患者 ■ は、ベースライン値が低値であったが、ビタミン D 補給により治験終了時まで正常値となった（付録 16.2、一覧表 16.2.8.5）。

バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図、及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン

治験期間を通して、個々の患者におけるバイタルサインには、臨床的に重要な変化は認められなかった（付録 16.2.9、一覧表 16.2.9.6）

身体的所見

身体的所見には、臨床的に重要な変化は認められなかった（付録 16.2.9、一覧表 16.2.9.3）

心電図

コホート 2 の患者 ■ を除き、心電図パラメータの異常は認められなかった。この患者 ■ は QTc 間隔値が 450 ms を超え、ベースライン時に 455 ms、静脈内投与後に 469 ms、最後の皮下投与後に 462 ms であった（付録 16.2.9、一覧表 16.2.9.7）。

抗 ALXN1215 抗体

抗 ALXN1215 抗体を評価するため、総合的な方法を取った。まず、6 例全例から得られた検体について ECL ブリッジング法を使って評価した。その後 ECL ブリッジング法で陽性になった検体だけを抗体価の評価と ALXN1215 の薬剤構造に特化して反応するかを検討した。さらに中和抗体についても評価を実施した。投与経路および来院日による免疫原性の結果をに表 2.7.6.1.7-4 示した

6 例中 2 例で抗体陽性となり、陽性転化率は 33%（6 例中 2 例）であった。中和抗体は陽転した患者の検体を測定したところ、2 例とも、中和抗体は陰性であった。（M5.3.5.2.1）

表 2.7.6.1.7-4 投与経路及び来院日による ENB-001-08 試験の免疫原性の集計

試験	投与 経路	来院日	ADA-	ADA+		
			N	N	NAb (%) 平	力価

					均(SD)	平均(SD)
ENB-001-08	IV	DAY 1	5	1	3.4 (NC)	1 (NC)
ENB-001-08	SC	DAY 25	4	2	1.6 (0.4)	32.5 (44.55)
ENB-001-08	SC	8 週目(試験の終了)	4	2	2.6 (0.87)	4.5 (4.95)

有害事象の簡潔な要約

ほとんどの有害事象は軽度であり、治験薬投与との因果関係を否定できない事象であった。静脈内投与に伴う IAR は概して軽度であり、自然治癒性で、有害事象の半数近くが IAR であった。複数の患者に報告された有害事象は、頭痛、悪心、悪寒及び傾眠のみであった。死亡、その他の重篤な有害事象及び重度の有害事象はいずれも報告されなかった。

安全性の要約

ALXN1215 は全ての患者において忍容性が良好であった。ほとんどの有害事象は軽度であり、治験薬投与との因果関係を否定できない事象であった。静脈内投与に伴う IAR は概して軽度であり、自然治癒性で、有害事象の半数近くが IAR であった。複数の患者に報告された有害事象は、頭痛、悪心、悪寒及び傾眠のみであった。死亡、その他の重篤な有害事象、重度の有害事象及び早期中止はいずれも認められなかった。2 例の患者において抗体は検出されたが、ALXN1215 に対するアレルギー反応の徴候及び症状が発現した患者はなかった。また、低カルシウム血症の臨床徴候又は症状が認められた患者はなかった。ビタミン B₆ 毒性は認められなかった。静脈内投与中、2 例に末梢性ニューロパチーの可能性のある徴候が報告されたが、一過性であり、皮下投与中には認められなかった。臨床検査パラメータ（血清カルシウム及びリン酸を含む）、バイタルサイン、身体的所見又は心電図（ECG）に臨床的に重要な変化は認められなかった。た。

2.7.6.1.8 結論

本治験の所見から、以下の結論が導かれた。

- 検討した用量で、ALXN1215 は静脈内投与又は皮下投与したとき、いずれの投与においても安全であり忍容性が良好であった。低カルシウム血症と見られる所見は認められず、抗 ALXN1215 抗体は 2 例から検出されたが、中和抗体は陰性であった。
- ALXN1215 の皮下投与におけるバイオアベイラビリティは、ALXN1215 1 mg/kg の初回投与後には 62.9%~98.4%であり、ALXN1215 2 mg/kg の初回投与後には 54.2%~71.3%であった（いずれも予測された治療域に近い又は治療域内であった）。
- 関連のバイオマーカーの傾向から、用量依存性の治療効果が得られることが示唆された。
- くる病、骨軟化症、及び HPP に起因する徴候及び症状に対する ALXN1215 の効果を評価するために、他の患者部分集団を対象とした長期試験を実施する必要がある。

報告書の日付：20 年 月 日

2.7.6.2 ENB-002-08/ENB-003-08 試験：最大 10 例の乳児型低ホスファターゼ症（HPP）患者重症例を対象に ALXN1215 の安全性、忍容性及び薬効薬理を検討する多施設共同、非盲検試験及び乳児型低ホスファターゼ症（HPP）患者重症例を対象に ALXN1215 を検討する延長試験

治験の標題	<i>ENB-002-08</i> : 最大 10 例の乳児型低ホスファターゼ症（HPP）患者重症例を対象に ALXN1215 の安全性、忍容性及び薬効薬理を検討する多施設共同、非盲検試験） <i>ENB-003-08</i> : 乳児型低ホスファターゼ症（HPP）患者重症例を対象に ALXN1215 を検討する延長試験
治験責任医師及び 治験実施施設	██████████ ██ ████████████████ ██ ████████████████████████████████ ████████████████████████████████ ████████████████████ ██ ██████████ ████████████████ ██ ████████████████ ██ ████████████████████ ██ ████████████████ ████████████████████████████████ ████████████████████ ██ ██████████ ████████████████████ ██ ██████████
公表文献（引用文献）	Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. N Engl J Med. 2012 Mar;366:904-13.生命を脅かす低ホスファターゼ症にお

	ける酵素補充療法（著者：Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D ら、N Engl J Med. 2012 Mar;366:904-13） 注：48 週のデータを基に発表された。なお、最初の 24 週（ENB-002-08 試験）で得られた X 線画像データは、2012 年に Whyte らによって発表されている。治験実施計画書に従って当該データを収集しているか確認するために、2012 年後半及び 2013 年初期に、以前に評価されていた X 線画像を再評価した。本報告書では、再評価したデータを提示している。
治験期間（年数）	最初の患者の登録日（ENB-002-08）：2008 年 10 月 ■ 日 最終の患者の治験完了日（ENB-002-08）：20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 最初の患者の登録日（ENB-003-08）：20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 解析のカットオフ日：20 ■ 年 ■ 月 ■ 日
開発のフェーズ	第 II 相
目的 本治験の全般的な目的は、36 月齢以下の周産期又は乳児型 HPP の乳児又は小児患者を対象として、ALXN1215 の安全性、有効性及び薬効薬理を評価する。 <u>主要目的</u>： ENB-002-08 の主要目的： 以下の点を確認する。 ● 乳児型 HPP の骨格病変の治療における ALXN1215 の有効性 ● ALXN1215 の単回静脈内（IV）投与及び反復皮下投与における安全性及び忍容性 ENB-003-08 の主要目的： 以下の点を確認する。 ● ALXN1215 の皮下投与における長期忍容性 ● 乳児型及び小児型患者のくる病症状治療における ALXN1215 の長期有効性 <u>副次目的</u>： ENB-002-08 の副次目的： 以下の点を確認する。 ● ALXN1215 の単回 IV 投与及び反復皮下投与における薬物動態（PK） ● ALXN1215 の皮下投与におけるバイオアベイラビリティ ENB-003-08 の副次目的： 以下の点を確認する。 ● ALXN1215 の皮下投与における長期の薬力学（PD） ● 乳児型及び小児型 HPP 患者における、成長及び発達、死亡率及びその他の臨床徴候及び臨床症状に対する ALXN1215 の皮下投与の効果	
治験方法 ENB-002-08 試験及びその延長試験 ENB-003-08 は、36 月齢以下の周産期型又は乳児型 HPP 患者を対象として、ALXN1215 の安全性、有効性及び薬効薬理を評価する多施設共同、非盲検、国際共同試験であった。致死性で重症の周産期又は乳児型 HPP（子宮内にいた時期から生後 6 カ月までに最初の徴候/症状が認められた HPP と定義した。以下、乳児型 HPP と記載）に罹患している患者を組	

入れた。ENB-002-08 試験の試験期間は 6 カ月間（24 週間）であり、ENB-003-08 試験への登録に適合した患者には、治験薬を最長で 60 カ月間延長投与できるものとした。延長試験は、重症 HPP 患者における ALXN1215 の皮下投与の長期安全性及び有効性を評価する目的で実施された。

患者数（計画時及び解析時）

登録患者数として最大で 10 例を組み入れる計画をした。

ENB-002-08 試験：

11 例を登録し、10 例が試験を完了した。

ENB-003-08 試験：

10 例を登録し、現在のところ、9 例が 30 カ月（ENB-002-08 と併せて全試験期間は 36 カ月）の投与期間を経過している。

11 例全例（100.0%）を最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。7 例を治験実施計画書に適合した（PP）対象集団に含めた。

症例数の決定：

栄養性くる病の評価に 10 ポイントくる病重症度スケール (RSS) が用いられた公表済みの研究では、RSS と疾患重症度との間に良好な相関関係が認められている。X 線画像上で評価したくる病スコアのばらつきは、約 0.75 ポイントであった。したがって、同一の読影者が RSS で X 線画像を評価した場合に、RSS スコアが変化したとみなすためには、0.75 ポイントを超える差を必要とする。本治験（ENB-002-08 及び ENB-003-08）でも RSS スコア（n=6 として）に同程度のばらつきが生じると仮定すると、投与前後での X 線画像評価により評価した RSS スコア差としては、統計学的有意差の検出において 70%の検出力を得るためには 1.7 ポイント以上、80%の検出力を得るためには 1.9 ポイント以上を必要とする。この数値を目標症例数として最大 10 例と設定し、11 例を本治験に登録した。

診断及び主要な選択基準

選択基準：

以下の基準をすべて満たした患者を、ENB-002-08 試験に組入れた：

- (1) すべての治験手順の実施前に、患者の法的保護者から同意を取得した患者。
- (2) 以下に示される項目に該当し、重症の HPP と診断された患者。
 - 1) 血清 ALP 値が、年齢調整平均を 3SD 以上、下回っていた
 - 2) ピリドキサル-5'-リン酸 (PLP) 値が正常上限の 4 倍以上であった
 - 3) 以下の項目によって特徴付けられる HPP の X 線所見
 - a) 骨幹端のフレアリング（拡大）及びフレイング（毛羽立ち）
 - b) 重度の全身性骨減少症
 - c) 成長板が開いていた
 - 4) 以下の HPP 関連所見のうち 1 つ以上該当する患者
 - a) 以下の所見を認めるか既往歴があった
 - 1.出生後の非外傷性骨折
 - 2.骨折治癒遅延
 - b) 血清カルシウム値上昇歴

- c) 頭囲成長遅延を伴う機能上の頭蓋骨縫合早期癒合症
- d) 腎石灰沈着症
- e) 呼吸器系障害
- 5) 胸郭のくる病性変形及び/又はビタミン B₆ 依存性痙攣発作
- 6) 成長障害
- (3) 生後 6 カ月までに HPP の徴候が認められた患者
- (4) 36 月齢以下の患者
- (5) その他の点では医学的に安定していた患者（患者には、人工呼吸器による呼吸補助歴があってもよいものとした）
- (6) 患者の法的保護者が、本治験実施計画書の遵守に協力的であった患者
さらに、以下の基準を満たす患者を、ENB-003-08 試験に組入れた
- (7) 患者のコンプライアンスが良好で、満足のいく状態（治験依頼者及び治験責任医師の見解による）で ENB-002-08 試験を完了した
- (8) 予定されているすべての治験手順の実施前に、患者の父母のいずれか又はそれ以外の法的保護者から同意を取得した
- (9) 患者の父母のいずれか又はそれ以外の法的保護者が、本治験の要件に従うことに協力的で、これを実施できた

除外基準：

以下の基準のいずれかに該当する患者は、ENB-002-08 試験に組入れなかった。

1. 治験薬のいずれかの成分に対する過敏症の既往歴がある患者
 2. 臨床的に重要な心血管疾患、内分泌疾患、血液学的疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝性疾患、感染性疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経性疾患、皮膚疾患、腎疾患及び/又はその他の主要な疾患に罹患しているか、上記疾患の既往歴ありと治験責任医師によって判断された患者。
 3. 本治験薬の投与開始前 1 カ月以内に、他の治験薬の投与を受けていた患者。
 4. HPP 患者を対象とした他の治験薬（IND）、医療機器又は治療（例えば、骨髄移植）に関する他のいずれかの治験に参加している患者。
 5. 血清カルシウム値、血清リン値又は 25（OH）（血清 25 ヒドロキシ）ビタミン D 値が低値である患者。
 6. 治療可能なくる病所見が認められていた患者。
 7. ビスホスホネートの投与歴のある患者。
- さらに、以下の基準のいずれにも該当しない患者を、ENB-003-08 試験参加に適合とした。
8. 患者には、本治験薬のいずれかの成分に対する過敏症の既往歴があった。
 9. 治験責任医師により、患者が治験への参加を妨げる臨床的に重要な疾患に罹患していると判断された。
 10. 患者が、HPP 患者を対象とした他の治験薬、医療機器又は治療（例えば、骨髄移植）に関するいずれかの治験に登録されていた。

治験薬、用量及び投与方法

ENB-002-08 試験に組入れられた患者に、IV 投与により 2 mg/kg の ALXN1215 を投与した。なお、IV 注入速度は 1 mg/kg/hr で、30 分まで続けて実施する。インフュージョンリアクションが見られない場合には、点滴終了までに点滴速度を 2 mg/kg/hr まで上げることが可能とした。1 週間の観察期

間後、患者に皮下投与により、週 3 回 1 mg/kg の用量（全量で 3 mg/kg/週）で ALXN1215 を投与した。1 カ月以上経過後は、体重変化に応じて及び/又は安全上の懸念から、もしくは有効性の欠如に対応するために、1 回の皮下投与あたり最大で 40 mg まで用量調節できるものとした。ENB-003-08 試験に組入れられた患者の ALXN1215 の初回量は、ENB-002-08 試験の 24 週目の来院時の投与量と同量とした。

投与期間

患者は、ENB-002-08 試験で 24 週（6 カ月）まで本治験薬を投与され、その後、最長で 60 カ月間（ENB-002-08 試験での最初の 6 カ月間を含む）の延長試験（ENB-003-08）に参加することができた。ENB-002-08 試験は、2008 年 10 月 ■ 日に開始し、20■年 ■ 月 ■ 日に完了した。ENB-003-08 試験は、20■年 ■ 月 ■ 日に開始し、現在も実施中である。

本治験の中間解析には、ENB-002-08 試験から得られた患者の最終データ及び ENB-003-08 試験への参加に同意し、当該延長試験で 30 カ月（全期間としては 36 カ月）の投与期間が経過した患者から 20■年 ■ 月 ■ 日の解析のカットオフの時点で利用可能であったすべてのデータを含む。中間解析には、治験薬の投与を早期に中止した 2 例の患者から得られたデータも含む。ENB-003-08 試験において、すべての患者の全期間のフォローアップが完了し次第、最終解析を実施し、最終治験総括報告書（CSR）を作成予定である。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

該当なし。

評価基準

有効性：

乳児型 HPP のベースラインから 24 週目（6 カ月目）までの骨格病変の変化を、X 線画像所見の全般的改善度変化スケール（RGI-C）を用いて、有効性を評価した。RGI-C は、胸部、両側の手関節及び両側の膝関節を X 線画像で評価するために、治験依頼者が作成した 7 ポイント評価スケールである。各評価時に、3 名の読影者が X 線画像を評価し、患者の RGI-C 平均スコアを得た。得られたスコアから、奏効率も求めた。

その他の評価項目は、ENB-003-08 試験の治験期間を通しての RGI-C、RSS（くる病の重症度を評価する 10 ポイントスケール）の経時変化、呼吸補助の状況、全生存期間、成長に関する測定値及び粗大運動、身体機能及び発達の程度（Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Edition III [BSID-III]によって 43 月齢未満の患者を測定）の経時変化であった。ENB-003-08 試験には、Peabody Developmental Motor Scales, Second Edition [PDMS-2]（該当する月齢 [月齢 43 カ月から 71 カ月] の患者の身体機能及び発達の評価スケールとして用いた）、歯に関する評価、栄養評価及び理学療法に対する評価（患者の個々の必要性に基づき、必要に応じて評価）も含めた。

薬物動態/薬力学：

ENB-002-08 試験での薬力学及び薬物動態（PK）の評価として、ALP 基質である血清又は血漿中の無機ピロリン酸（PPi）及び PLP、夜間尿中 PPi（尿中カルシウム：クレアチニン比とともに測定）及び血清副甲状腺ホルモン（PTH）の測定を行った。ENB-003-08 試験の一部として、尿中 PPi 及び PK 評価用の試料も採取した。

安全性：

報告された有害事象（注射/注入関連反応 [IAR] 及び注射部位反応 [ISR] を含む AE）、バイタルサイン、身体的診察所見（眼底鏡検査結果を含む）、臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検

査、尿検査、カルシウム値、リン値及び 25 (OH) ビタミン D 値)、腎臓超音波検査及び抗 ALXN1215 抗体検査の結果を含む安全性パラメータのベースラインからの変化を評価した。各来院時に、併用薬及び併用療法についても記録した。

統計手法

ENB-002-08 試験から得られた 24 週間（6 カ月間）の最終データを用いた。必要に応じて、本データは進行中の ENB-003-08 試験から得られた中間データ（最低限 30 カ月間のフォローアップデータ）と統合して、ENB-002-08/ENB-003-08 試験の統合解析（すなわち、全体として 36 カ月間のフォローアップの解析）を実施した。

当該解析集団には以下の集団が含まれる。

- 最大の解析（FA）対象集団：この集団には、追跡不能又は本治験からの脱落とは関係なく、ALXN1215 の投与を受けたすべての患者が含まれる。
- 治験実施計画書に適合した対象集団：この集団には、ALXN1215 の投与を受け、治療効果に影響を及ぼす可能性ありと考えられる治験実施計画書からのいかなる重大な逸脱も認められなかったすべての患者が含まれる。
- 安全性解析対象集団：この集団には、追跡不能又は本治験からの脱落とは関係なく、ALXN1215 の投与を受けたすべての患者が含まれる。

有効性の主要な解析：

有効性の主要な解析項目は、骨格 X 線画像に基づいて測定したベースラインから 24 週目までのくる病重症度の変化であった。患者の情報及び治験に関する来院について全く知らされず、試験に関与していない 3 名の放射線科医により採点された RGI-C スコアの平均値により、患者を評価した。主要な解析では、両側 0.05 の α 水準で Wilcoxon signed-rank test を実施した。RGI-C スコアの中央値がプラスかつ p 値が 0.05 未満であった場合、RGI-C スコアのプラスのベースラインからの変化は有意であるとした。

さらに、患者を奏効例又は非奏効例に分類することにより主要転帰を検討した。24 週の時点での RGI-C スコアの平均値が 2 以上で、HPP 関連のくる病の実質的な治癒を示した患者は、奏効例と判断した。

薬物動態/薬力学：

- 薬物動態解析：ALXN1215 活性の結果については、別の報告書に記載する。
- 薬力学解析：血漿中 PPi 値、血漿中 PLP 値及び血清中 PTH 値の変化については、記述統計量を用いて要約した。

安全性：

治験期間を通じて収集した安全性データを一覧表に要約した。

有効性の主要評価項目：

ENB-002-08 試験での主要評価項目は、骨格 X 線画像に基づき RGI-C スケールにより測定したベースラインから 24 週目までのくる病重症度の変化であった。読影者の評価から得られるスコアには、7 ポイントスケールを用いた。

副次評価項目：

副次評価項目は、データを収集したすべての測定時点及び最終的に得られた評価時点での RGI-C（ENB-002-08 試験又は ENB-003-08 試験で得られたデータ）、RSS、呼吸補助の状況、全生存期間、成長に関する評価、歯に関する評価、骨格発達、運動発達、認知発達、栄養評価、ならびに PD 及

び PK の転帰であった（ALXN1215 活性の結果については、別の報告書に記載する）。

2.7.6.2.1 要約及び結論

ベースライン時に骨の特異的異常が X 線所見にて認められたほとんどの患者が、ALXN1215 の投与開始から 24～48 週間以内に HPP の臨床症状全般において明確な変化（例えば、骨石灰化の改善）を示し、治験薬投与期間を通して、継続して改善が認められた。ALXN1215 投与により、くる病、呼吸機能、成長及び臨床的に重要な運動機能の発達も改善した。現在得られている結果から、乳児型 HPP 患者の治療に対して ALXN1215 投与が望ましい効果を示すことが示唆された。

2.7.6.2.2 患者の内訳

本解析のカットオフ日（20 年 月 日）の時点で、10 カ所の治験実施施設（米国の 6 施設、英国の 2 施設、カナダ及びアラブ首長国連邦の各 1 施設）にて計 11 例の患者が本治験に組入れられ、少なくとも 1 回の ALXN1215 投与を受けた。最初の ALXN1215 静脈投与（IV）中に注射/注入関連反応（IAR）を発現したために、治験薬の投与を中止し ENB-002-08 試験から脱落した患者 002- を除くすべての患者が、本解析のカットオフ日まで少なくとも 24 週間（6 カ月間）の ALXN1215 投与を受けた。残りの 10 例は、ENB-002-08 試験を完了し、続いて ENB-003-08 試験に参加した（表 14.1.2.2.0 及び一覧表 16.2.4.7.1.0）。患者 002- が、ENB-003-08 試験参加中に、敗血症により死亡した（一覧表 16.2.7.7.0）結果、本中間解析のカットオフ日の時点で、9 例が現在も延長試験を継続中である。ENB-002-08 試験/及び ENB-003-08 試験に参加した全例の内訳を表 2.7.6.2.2-1 に示した。

表 2.7.6.2.2-1 ENB-002-08/ENB-003-08 試験の患者の内訳

内訳	ALXN1215 (N = 11) n (%)
登録患者	11
治験薬の投与を受けた患者	11 (100.0)
ENB-002-08 試験を中止した患者	
有害事象 ^a により試験を中止した患者	1 (9.1)
ENB-002-08 試験を完了した患者	10 (90.9)
ENB-003-08 試験を中止した患者	
死亡 ^b により試験を中止した患者	1 (9.1)
ENB-003-08 試験 ^c に参加中の患者	9 (81.8)

IAR = 注射/注入関連反応、IV = 静脈内

ENB-002-08/ENB-003-08 試験に登録された患者総数に基づいて百分率を算出した（両試験における全般的な患者の内訳を示した）

a 患者 002- : 最初の IV 投与中に IAR を発現したため治験薬の投与を中止し、ENB-002-08 試験から脱落した。

b 患者 002- : ENB-002-08 試験を完了したが、ENB-003-08 試験中に治験薬の投与を中止後、ほぼ 32 週目に敗血症により死亡した。全投与期間は約 7 カ月間（約 30 週間）であった

c 治験実施施設 02、05、06、07 及び 09 で各 1 例（9.1%）が参加中。治験実施施設 04 及び 10 で、各 2 例（18.2%）が継続中。

出典：表 14.1.2.1.1 及び 14.1.2.2.0、一覧表 16.2.4.7.1.0 及び 16.2.4.7.2.0

治験実施計画書からの逸脱

承認された治験実施計画書から外れた行為は、治験実施計画書からの逸脱とみなした。重大な逸脱は、患者の権利、福祉又は安全及び/又は本治験データの完全性に影響を及ぼす可能性があるものとした。その他についてはすべて、軽度の逸脱とみなした。治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた患者については、この逸脱が治療効果に影響を及ぼす可能性ありと判定された場合、治験実施計画書に適合した対象集団から除外した（付録 16.1.9.1 の統計解析計画書 [SAP] を参照のこと）。

本解析のカットオフ日（20 年 月 日）までに認められた治験実施計画書からの逸脱を表 2.7.6.2.2-2 に示した。

表 2.7.6.2.2-2 治験実施計画書からの逸脱

分類 逸脱の種類	ALXN1215 (N = 11)	
	件数, n	患者数, n (%)
重大な逸脱	25	8 (72.7)
同意文書の手順の不遵守 ^a	5	4 (36.4)
評価/手順の未実施 ^b	4	4 (36.4)
AE の記録/報告の手順の不遵守 ^c	7	3 (27.3)
適格基準を満たさなかった ^d	3	3 (27.3)
評価/手順の 規定期間外での実施 ^e	3	2 (18.2)
治験薬の誤投与 ^f	2	2 (18.2)
評価/手順の誤実施 ^g	1	1 (9.1)
軽度の逸脱	248	11 (100.0)
評価/手順の未実施	144	11 (100)
評価/手順の規定期間外での実施	72	10 (90.9)
治験薬の未投与	9	6 (54.5)
同意文書の手順の不遵守	7	5 (45.5)
評価/手順の誤実施	6	2 (18.2)
治験薬の誤投与	8	3 (27.3)
規定期間外での治験薬の投与	1	1 (9.1)
患者が来院しなかった	1	1 (9.1)

a 患者 002-、002-、002- 及び 002-

b 患者 002-、002-、002- 及び 002-

c 患者 002-、002- 及び 002-

d これにより、患者 002-、002- 及び 002- を PP 対象集団から除外した。

e 患者 002- 及び 002-

f これにより、患者 002- 及び 002- を PP 対象集団から除外した。

g 患者 002-

N (ALXN1215 投与群の患者総数) に基づいて百分率を算出した。

注：重大な逸脱は、患者の権利、福祉又は安全及び/又は本治験データの完全性に影響を及ぼす可能性があったものとした。その他についてはすべて、軽度の逸脱とみなした。

出典：表 14.1.2.4.0 及び一覧表 16.2.2.1.0

解析したデータセット

有効性解析はすべて、全 11 例 (100.0%) からなる最大の解析 (FA) 対象集団に対して実施した。解析結果について指摘があった場合には、7 例 (63.6%) からなる治験実施計画書に適合した (PP) 対象集団に対して、有効性解析を繰り返し実施することが可能とした。3 例はすべての登録基準を満たさず、2 例は治験薬を誤って投与された。その結果、4 例を PP 対象集団から除外した (表 14.1.2.3.0 及び一覧表 16.2.3.1.1.0) (表 2.7.6.2.2-2)。

全 11 例を FA 対象集団と同一の安全性解析対象集団に含めた。

2.7.6.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

ENB-002-08/ENB-003-08 試験に参加した患者の治験薬初回投与時の平均週齢は、59 週 (範囲：2.9 週～158.1 週) であった。女性が半数を超えており (11 例中 7 例 [63.6%])、1 例を除く全例が白人であった。ベースライン時に、5 例 (45.5%) が呼吸補助を、3 例が人工呼吸を、1 例が持続的気道陽圧法 (CPAP) を必要とし、1 例が鼻カニューレによる酸素補給を受けていた。くる病重症度スケール (RSS) の平均スコア 8.25 は、本治験に参加した患者が重度のくる病に罹患していたことを示唆しており、基本的な HPP 診断と一致していた。ベースライン時の患者の身長及び体重の Z スコアも著しく低く、Z スコアの平均値はそれぞれ、-4.14 (0.00 パーセンタイル) 及び 3.40 (0.03 パーセンタイル) であった (表 2.7.6.2.3-1)。

組織非特異型アルカリホスファターゼ (TNSALP) 基質である PPi 及び PLP の血清中濃度又は尿中濃度の上昇を伴う、循環血中アルカリホスファターゼ濃度の低値は、HPP の生化学的特徴である。HPP の診断結果及び選択基準 2a と一致して、適用された個々の患者の参照範囲に基づく ENB-002-08 試験のベースライン時に 11 例中 8 例 (72.7%) で ALP 値が低値であった。患者 002-XXXXXXXXXX については、ALXN1215 の初回投与を受けるまで ALP 値を検査しなかった。このため、当該患者の初回検査結果は正常値を超えており、当該患者を PP 対象集団から除外した。患者 002-XXXXXXXXXX のスクリーニング結果は正常と考えられるが、ALP 値以外の臨床検査値の参照範囲が「8 U/L」であるのに対して、ALP 値の参照範囲の最小値は、明らかに正常範囲未満とみなされる「0」に設定されていた (一覧表 16.2.8.1.4.0)。患者 002-XXXXXXXXXX のスクリーニング時の ALP 値の結果は、臨床データベースに保存されていなかったが、治験実施施設の臨床検査報告書により、ENB-002-08 試験の選択基準の範囲内であることが確認された。

また、HPP 診断と一致して、一部の患者で PPi の最高値が上昇し、全例で PLP 値が上昇しており、このことは選択基準 2b と一致していた。両者 (PPi 及び PLP) は、TNSALP 基質である。HPP 患者においては、カルシウム値及びリン酸塩値も上昇する可能性がある。ENB-002-08 試験では、全例でベースライン時のカルシウム値が WNL (正常範囲内) であるか、高く設定された参照範囲をわずかに上回っていた。ベースライン時のリン酸塩値は、1 例 (患者 002-XXXXXXXXXX、リン酸塩値 = 0.87183 mmol/L [正常範囲：1.45305 mmol/L～2.09885 mmol/L]、4.5 mg/dL) を除く全例で正常値又は高値として記録された。 (一覧表 14.2.8.1.1.0)。

ENB-002-08/ENB-003-08 試験に参加した患者の人口統計学的情報及びその他のベースライン特性を表 2.7.6.2.3-1 に示した。患者ごとの人口統計学的データを一覧表 16.2.4.1.1.0 に示した。

表 2.7.6.2.3-1 ENB-002-08/ENB-003-08 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性（最大の解析対象集団）

特性 変数及び統計量	ALXN1215 (N = 11)
週齢（週） ^a	
平均値（SD）	58.79 (59.227)
中央値（min, max）	29.57 (2.9, 158.1)
性別	
男性, n（%）	4 (36.4)
女性, n（%）	7 (63.6)
民族性	
ヒスパニック又はラテン, n（%）	1 (9.1)
非ヒスパニック又はラテン, n（%）	10 (90.9)
人種,	
白人, n（%）	10 (90.9)
その他, n（%）	1 (9.1)
ベースライン時の人工呼吸の状況	
呼吸補助なし, n（%）	6 (54.5)
O ₂ 補給, n（%）（人工呼吸なし）	0 (0.0)
CPAP, n（%）	1 (9.1)
侵襲的な人工呼吸, n（%）	3 (27.3)
BiPAP, n（%）	0 (0.0)
その他, n（%） ^b	1 (9.1)
ベースライン時の RSS スコア（n = 10）	
平均値（SD）	8.25 (1.736)
中央値（min, max）	8.25 (5.5, 10.0)
ベースライン時の Z スコア（身長）（n = 11） ^c	
平均値（SD）	-4.14 (2.220)
中央値（min, max）	-3.72 (-9.2, -0.7)
ベースライン時の Z スコア（体重）（n = 11） ^c	
平均値（SD）	-3.40 (1.542)
中央値（min, max）	-3.84 (-5.4, -0.5)
ベースライン時のアルカリホスファターゼ値（U/L）（n = 9）	
平均値（SD）	26.8 (12.47)
中央値（min, max）	21 (9, 46)
ベースライン時の血漿中 PPI 値（μM）（n = 8） ^d	
平均値（SD）	5.590 (2.2648)
中央値（min, max）	5.170 (2.91, 10.48)
ベースライン時の PLP 値（ng/mL）（n = 9） ^e	

特性 変数及び統計量	ALXN1215 (N = 11)
平均値 (SD)	380.0 (256.65)
中央値 (min, max)	421.0 (100, 880)
ベースライン時のカルシウム値 (mmol/L) (n = 11) ^f	
平均値 (SD)	2.571 (0.2514)
中央値 (min, max)	2.550 (2.20, 3.10)

BiPAP = 二相性気道内陽圧、CPAP = 持続的気道陽圧法、max = 最大値、min = 最小値、O₂ = 酸素、PPi = 無機ピロリン酸、PLP = ピリドキサル-5'-リン酸、RSS = くる病重症度スケール、SD = 標準偏差

治験薬投与群のうち、欠測値のない患者数に基づいて百分率を算出した。

ベースライン値は、ENB-002-08 試験における治験薬の初回投与日又はそれ以前の最新の値と定義する。

a 週齢は、治験薬の初回投与時のものである。

b 鼻カニューレによる酸素補給（患者 002-XXXXXXXXXX、一覧表 16.2.6.3.4.0）。

c 身長及び体重の Z スコアは、CDC2000 成長チャートに基づく。生後 36 カ月までの患者には、生後 36 カ月までを対象とした成長チャートを用い、生後 36 カ月を超える患者には、2 歳～20 歳を対象とした成長チャートを用いた。

d PPi の正常な参照範囲 = 1.33～5.71 μ M（XXXXXXXXXX 試験 315307 を参照）

e PLP の正常な参照範囲 = 11.76～68.37 ng/mL（XXXXXXXXXX 社の報告書 P11186_Dan を参照）

f カルシウム値の正常範囲 は、臨床検査施設により異なっていた（患者ごとの範囲については、一覧表 16.2.8.1.1.0 を参照のこと）

出典：表 14.1.1.1.1、14.2.2.12.1 及び 14.2.3.1.1

組織非特異型アルカリホスファターゼ遺伝子変異解析

HPP 診断と一致して、全 11 例（100.0%）に TNSALP 遺伝子変異が認められた。変異については、複合ヘテロ接合体（10 例）とホモ接合体（1 例）に分類された。患者ごとの TNSALP 遺伝子突然変異の分類及び ENB-002-08 試験のベースライン時の評価結果を一覧表 16.2.4.2.1.0 に示した。

2.7.6.2.4 有効性の結果

骨格 X 線画像に基づいて X 線画像所見の全般的改善度変化スケール（RGI-C）により測定したベースラインから 24 週目までのくる病重症度の変化

ENB-002-08 試験は、24 週の時点で骨格 X 線画像に基づき RGI-C により測定した結果、くる病重症度の改善という有効性の主要目的を満たしていた。表 2.7.6.2.4-1 に示したように、24 週の時点での RGI-C スコアの中央値は 2 であり、この変化は統計学的に有意であった（ $p = 0.0039$ [FA 対象集団について Wilcoxon signed-rank test に基づく p 値]）。FA 対象集団の患者の大半（11 例中 7 例 [63.6%]）が、24 週の時点で、ベースライン時の X 線画像と比較して少なくとも「HPP 関連のくる病の実質的な治癒」を示唆する RGI-C スコア 2 以上 3 未満を達成した。

表 2.7.6.2.4-1 ENB-002-08 試験におけるベースラインから 24 週目までの X 線画像所見の全般的改善度変化（RGI-C）（最大の解析対象集団及び治験実施計画書に適合した対象集団）

統計値	最大の解析対象集団 (N = 11)	治験実施計画書に適合した 対象集団 (N = 7)
平均値 (SD)	1.67 (0.856)	1.48 (1.034)
中央値	2.00	2.00
min, max	0.00, 2.33	0.00, 2.33

統計値	最大の解析対象集団 (N = 11)	治験実施計画書に適合した 対象集団 (N = 7)
p 値 a	0.0039	0.0625
RGI-C の区間		
-3 以上-2 未満, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
-2 以上-1 未満, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
-1 以上 0 未満, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 以上 1 未満, n (%)	2 (18.2)	2 (28.6)
1 以上 2 未満, n (%)	2 (18.2)	1 (14.3)
2 以上 3 未満, n (%)	7 (63.6)	4 (57.1)
3, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

max = 最大値、min = 最小値、RGI-C = X 線画像所見の全般的変化、SD = 標準偏差
解析に含めた患者数に基づいて百分率を算出した。本解析に含めた患者のうち 24 週のデータが欠測していた者については、24 週目以前の欠測値のない最新の評価データを用いた。ベースライン後に未評価の患者については、変化なしとしてデータを補完した。

a p 値は、Wilcoxon signed-rank test に基づく。

出典：表 14.2.1.1.1 及び 14.2.1.1.2

ENB-002-08 試験及び ENB-003-08 試験の RGI-C スコアの詳細を患者ごとにそれぞれ、[一覧表 16.2.6.1.1.0](#) 及び [16.2.6.1.2.0](#) に示した

骨格 X 線画像に基づいて RGI-C により測定したくる病重症度の経時変化

RGI-C スケールにより測定した ENB-002-08 試験のベースラインからベースライン後のすべての来院時までのくる病重症度の変化は、有効性の重要な副次評価項目であった。表 2.7.6.2.4-2 及び表 2.7.6.2.4-3 に示したように、RGI-C スコアの中央値（中央値：1.17、min：-1.00、max：2.00、p 値 = 0.0313）から、12 週目という早期にくる病重症度が改善することが明らかになり、その改善は治験期間を通して持続した。48 週目までに、9 例中 8 例（88.9%）の RGI-C スコアが 2 以上となった。144 週の時点で 6 例の RGI-C スコアが 2 以上で維持されていた（表 14.2.2.7.1）。さらに、各来院時に得られた RGI-C スコアの平均値は、反復測定による線形混合モデル解析から得られた推定値と非常に類似していた。このような所見と一致して、高い RGI-C スコア（すなわち、1 以上、2 以上など）を示した患者の割合も経時的に増加した（[一覧表 16.2.6.1.1.0](#)）。

PP 対象集団についてこれらの解析を繰り返し実施した際にも同様の結果が得られ、36 週目から最終評価時にかけてくる病重症度は改善した（両時点での RGI-C スコアについての p 値 = 0.0313、表 14.2.2.3.2 を参照のこと）。PP 対象集団（N = 7）における区間ごとの RGI-C スコアの変化量から、FA 対象集団で解析した場合と同程度のくる病重症度の改善が明らかになった（表 14.2.2.5.2）。

表 2.7.6.2.4-2 ENB-002-08 試験における治験期間を通しての X 線画像所見の全般的変化スコア
(4 週目から 72 週目まで) (最大の解析対象集団)

パラメータ	ALXN1215 N = 11						
	4 週目	12 週目	24 週目	36 週目	48 週目	60 週目	72 週目
N	10	10	10	9	9	8	9
平均値 (SD)	0.30 (0.367)	0.83 (0.920)	1.83 (0.689)	2.15 (0.603)	2.41 (0.596)	2.25 (0.707)	2.26 (0.494)
中央値	0.17	1.17	2.00	2.00	2.67	2.33	2.00
min, max	0.00, 1.00	-1.00, 2.00	0.00, 2.33	1.00, 3.00	1.33, 3.00	1.00, 3.00	1.67, 3.00
p 値 ^a	0.0625	0.0313	0.0039	0.0039	0.0039	0.0078	0.0039
線形混合モデル 解析から得られ た推定値 ^b	0.30	0.83	1.83	2.17	2.43	2.26	2.28
95% CI	(-0.11, 0.71)	(0.43, 1.24)	(1.43, 2.24)	(1.76, 2.58)	(2.01, 2.84)	(1.83, 2.68)	(1.87, 2.70)
p 値 ^c	0.1387	0.0004	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
RGI-C の区間 : n, (%) ^d							
N	10	10	10	9	9	8	9
-3 以上-2 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-2 以上-1 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-1 以上 0 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 以上 1 未満	9 (90.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 以上 2 未満	1 (10.0)	5 (50.0)	2 (20.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (25.0)	2 (22.2)
2 以上 3 未満	0 (0.0)	1 (10.0)	7 (70.0)	6 (66.7)	5 (55.6)	4 (50.0)	6 (66.7)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (25.0)	1 (11.1)

CI = 信頼区間、max = 最大値、min = 最小値、RGI-C = X 線画像所見の全般的変化、SD = 標準偏差

a p 値は、Wilcoxon signed-rank test に基づく。

b 反復測定による線形混合モデルに基づいて求めた各来院時での RGI-C の推定値 (患者内相関について、固定効果及び複合対称型共分散構造として測定時点で調整)

c 反復測定による線形混合モデルに基づき、各来院時の推定値が 0 であるかどうかを検定する p 値。

d 各来院時での X 線画像所見の全般的変化について、欠測値のない患者数に基づいて百分率を算出した。データの補完は行わなかった。

出典 : 表 14.2.2.3.1 及び 14.2.2.5.1

表 2.7.6.2.4-3 ENB-002-08 試験における治験期間を通しての X 線画像所見の全般的変化スコア
(96 週目から 216 週目まで) (最大の解析対象集団)

パラメータ	ALXN1215 N = 11						
	96 週目	120 週目	144 週目	168 週目	192 週目	216 週目	最終評価 ^a
n	9	9	8	5	1	1	10

パラメータ	ALXN1215 N = 11						
	96 週目	120 週目	144 週目	168 週目	192 週目	216 週目	最終評価 ^a
平均値 (SD)	2.41 (0.494)	2.44 (0.471)	2.42 (0.584)	2.00 (0.913)	2.33 (NA)	2.67 (NA)	2.13 (0.773)
中央値	2.00	2.67	2.50	2.00	2.33	2.67	2.00
min, max	2.00, 3.00	1.67, 3.00	1.67, 3.00	0.67, 3.00	2.33, 2.33	2.67, 2.67	0.67, 3.00
p 値 ^b	0.0039	0.0039	0.0078	0.0625	1.0000	1.0000	0.0020
線形混合モデル 解析から得られ た推定値 ^c	2.43	2.47	2.37	2.10	2.06	2.39	—
95% CI	(2.01, 2.84)	(2.05, 2.88)	(1.95, 2.79)	(1.63, 2.57)	(1.21, 2.91)	(1.54, 3.24)	—
p 値 ^d	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	—
RGI-C の区間： n, (%) ^e							
n	9	9	8	5	1	1	10
-3 以上-2 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-2 以上-1 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-1 以上 0 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 以上 1 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
1 以上 2 未満	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (25.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (30.0)
2 以上 3 未満	6 (66.7)	6 (66.7)	3 (37.5)	2 (40.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	3 (30.0)
3	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (37.5)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (30.0)

CI = 信頼区間、max = 最大値、min = 最小値、SD = 標準偏差

a 最終評価は、ENB-002-08 試験及び ENB-003-08 試験において、ベースライン後の最新の評価と定義する。

b p 値は、Wilcoxon signed-rank test に基づく。

c 反復測定による線形混合モデルに基づいて求めた各来院時での RGI-C の推定値（患者内相関について、固定効果及び複合対称型共分散構造として測定時点で調整）

d 反復測定による線形混合モデルに基づき、各来院時の推定値が 0 であるかどうかを検定する p 値。

e 各来院時での X 線画像所見の全般的変化について、欠測値のない患者数に基づいて百分率を算出した。データの補完は行わなかった。

出典：表 14.2.2.3.1 及び 14.2.2.5.1

ENB-003-08 試験のデータについても、当該試験のベースラインの定義を用いて別途解析した。解析結果を表 14.2.2.4.1、14.2.2.4.2、14.2.2.6.1 及び 14.2.2.6.2 に示した。

くる病重症度スケールの経時変化

10 ポイントの評価スケールである RSS（RSS スコア 10 は重度のくる病、0 はくる病が認められないことを示す。RSS スコアの経時変化がマイナスである場合、くる病の改善を示す）による手関節及び膝関節の評価によっても、くる病重症度の経時変化を評価した。

ベースライン時の RSS 総スコアの全般的平均値（中央値）は 8.25（8.25）であった。このスコアは、患者が重度のくる病であることを示唆しており、基本的な HPP 診断結果と一致していた。1 例（患者 002-XXXXXXXXXX）のスコアが、毎回の来院時で 10 であった（一覧表 16.2.6.2.1.0）。当該患者

には、4 週の時点で骨化がほとんど認められず、24 週の時点で骨格の石灰化がほとんど認められなかった（一覧表 16.2.8.6.5.0）。しかし、全対象集団のベースラインからの RSS スコアの変化の大きさの平均値（中央値）は、治験薬投与期間を通して増加しており（各患者について、12 週の時点で-0.85 [-1.00]、72 週の時点で-5.94 [-7.00]、最終評価来院時で-4.60 [-5.25]）、これまでの項で報告した RGI-C の改善所見と一致している。このことは、ALXN1215 の継続治療により、くる病が継続的に改善されることを示唆している。24 週目という早期にくる病が改善されたことが明らかになった（ $p = 0.0156$ ）（表 2.7.6.2.4-4）。

反復測定による線形混合モデルから推定される 24 週時点での RSS スコアの変化量は、上記結果と一致していた（ $p = 0.0021$ 、表 2.7.6.2.4-4）。さらに、評価可能な有効性データが得られた 10 例で、4 週目までに個々の手関節及び膝関節の RSS 総スコアが改善したことが明らかになり（手関節の RSS スコア変化量：平均値 [標準偏差{SD}] = -0.25 [0.717]、膝関節の RSS スコア変化量：-0.15 [0.669]）、ALXN1215 の継続投与につれて継続して RSS スコアが改善した（144 週の時点 [n = 8] で、手関節の RSS スコア変化量：-2.19 [1.438]、膝関節の RSS スコア変化量：-3.75 [1.732]）（表 14.2.3.9.1）

PP 対象集団について、上記解析を繰り返し実施した場合にも、36 週目という早期に RSS スコアの変化の大きさが増加するという同様の傾向が認められた（ $p = 0.0238$ 、表 14.2.2.10.2）。

表 2.7.6.2.4-4 ENB-002-08 試験のベースラインから各来院時までのくる病重症度スケールの変化（最大の解析対象集団）

パラメータ	ALXN1215 N = 11							
	ベース ライン時	12 週目	24 週目	36 週目	48 週目	72 週目	144 週目	最終 評価 ^a
n	10	10	9	9	9	9	8	10
平均値 (SD)	8.25(1.736)	-0.85(1.987)	-3.67(2.634)	-5.61(3.170)	-5.78(3.212)	-5.94(3.157)	-5.94(2.896)	-4.60(3.886)
中央値	8.25	-1.00	-4.00	-6.00	-6.50	-7.00	-6.25	-5.25
min, max	5.5, 10.0	-4.0, 3.5	-8.0, 0.0	-9.5, 0.0	-10.0, 0.0	-9.5, 0.0	-9.5, 0.0	-10.0, 3.0
p 値 ^b		0.2031	0.0156	0.0078	0.0078	0.0078	0.0156	0.0117
線形混合モデル 解析から得られ た推定値 ^c		-0.81	-3.71	-5.60	-5.77	-5.93	-5.38	
95% CI		(-2.91, 1.28)	(-5.82, -1.60)	(-7.71, -3.48)	(-7.88, -3.65)	(-8.05, -3.82)	(-7.52, -3.24)	
p 値 ^d		0.4159	0.0021	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

CI = 信頼区間、max = 最大値、min = 最小値、SD = 標準偏差

Thatcher reading method に基づいて、くる病重症度スケールを算出。

ベースライン値は、治験薬の初回投与日又はそれ以前の最新の値と定義する。

a 最終評価は、ENB-002-08 試験及び ENB-003-08 試験において、ベースライン後の最新の評価（すなわち、個々の患者の現時点までの最終評価）と定義する。1 週目に本治験から脱落したため、有効性データが得られなかった患者 002-XXXXXXXXXX については、カウントしていない。

b p 値は、Wilcoxon signed-rank test に基づく。

c 反復測定による線形混合モデルに基づいて求めた各来院時のベースラインからの RSS スコア変化の推定値（患者内相関について、固定効果及び複合対称型共分散構造として測定時点及びベースライン時のスコアで調整）

d 反復測定による線形混合モデルに基づき、各来院時のベースラインからの RSS スコア変化量が 0 であるかどうかを検定する p 値。

出典：表 14.1.1.1.1 及び 14.2.2.10.1

ENB-002-08 試験のベースライン時から 24 週目までの RSS スコアの変化を表 14.2.2.9.1 (FA 対象集団) 及び 14.2.2.9.2 (PP 対象集団) に示した。ENB-003-08 試験のベースライン時から以後の各来院時までの RSS スコアの変化を表 14.2.2.11.1 (FA 対象集団) 及び 14.2.2.11.2 (PP 対象集団) に示した。来院ごとの RSS スコアの概要表を表 14.2.2.16.1 (FA 対象集団) 及び 14.2.2.16.2 (PP 対象集団) に示した。RSS 所見を患者及び来院ごとに一覧表 16.2.6.2.1.0 に記載する。

ENB-002-08 試験のベースライン時から各来院時及び ENB-003-08 試験のベースライン時から各来院時までの個々の RSS 所見 (すなわち、大腿骨 (乗数)、大腿骨、橈骨、脛骨、尺骨、膝関節全体、脛骨 (乗数) 及び手関節全体についての RSS スコア) の変化の概要表をそれぞれ、表 14.2.3.9.1 及び 14.2.3.10.1 に示した。

呼吸補助の状況

ベースライン時に、11 例中 5 例が呼吸補助を必要とした。人工呼吸器依存患者 3 例についてはこれを継続し、1 例に新たに CPAP による呼吸補助を開始し、1 例が継続して鼻カニューレによる酸素補給を必要とした。残りの 6 例は、ベースライン時に呼吸補助を必要としなかった (表 2.7.6.2.4-5)。

ENB-002-08/ENB-003-08 試験中に、11 例中 10 例があらゆる時点で何らかの形式の呼吸補助を必要とした。24 週目 (ENB-002-08 試験の完了時) までについてみると、3 例が依然として人工呼吸を受けており、10 例中 5 例は酸素補給のみを必要としており、10 例中 2 例は呼吸補助を必要としていなかった。ENB-003-08 試験に継続して参加中の 9 例中 8 例が、試験中に何らかの呼吸補助を必要とした。

解析のカットオフ日の時点で、ENB-003-08 に継続参加中の 9 例の最終評価時の経過期間の範囲は 144 週～216 週であった。ENB-003-08 試験期間中に呼吸補助を必要とした 8 例中 7 例については、治験薬投与中に呼吸補助を中止し、最終評価の時点でも呼吸補助を必要としない状態が継続しており、残りの 1 例は、侵襲的な人工呼吸から離脱し、168 週目の最終評価の時点まで酸素補給のみを必要とした (表 2.7.6.2.4-6)。この結果は、最初に重度の呼吸器系障害に罹患していた患者に臨床的に重要な改善がみられたことを示している。

表 2.7.6.2.4-5 ENB-002-08/ENB-003-08 試験におけるベースラインから各患者の最終評価時点までの呼吸補助の状況の変化

呼吸補助の種類	試験前の 呼吸補助歴 N = 11 n (%)	ベースライン時 N = 11 n (%)	24 週目 N = 10 n (%)	各患者の 最終評価時 N = 9 n (%)
呼吸補助なし	2 (18.2)	6 (54.5)	2 (20.0)	8 (88.9)
酸素補給	3 (27.3)	0 (0.0)	5 (50.0)	1 (11.1) ^a
CPAP	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
侵襲的な人工呼吸	3 (27.3) ^b	3 (27.3) ^b	3 (30.0) ^c	0 (0.0)

呼吸補助の種類	試験前の 呼吸補助歴 N = 11 n (%)	ベースライン時 N = 11 n (%)	24 週目 N = 10 n (%)	各患者の 最終評価時 N = 9 n (%)
BiPAP	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他 ^d	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

BiPAP = 二相性気道内陽圧、CPAP = 持続的気道陽圧法

a 患者 002-████

b 患者 002-████、002-████ 及び 002-████

c 患者 002-████、002-████ 及び 002-████

d 鼻カニューレによる酸素補給を継続中と報告されている（患者 002-████、一覧表 16.2.6.3.3.0 を参照のこと）

出典：表 14.2.3.1.1 及び表 2.7.6.2.4-6

各患者の呼吸補助を必要とした状況（患者の呼吸補助歴、ベースライン時の呼吸補助の状況、治験中の呼吸補助の状況、及び本中間治験総括報告書（CSR）作成のための解析のカットオフ日の時点での最終評価時の呼吸補助の状況を含む）を表 2.7.6.2.4-6 に示した。

表 2.7.6.2.4-6 ENB-002-08/ENB-003-08 試験における全患者の呼吸補助の状況の要約

患者	呼吸補助歴	治験登録時の 週齢 ^a	ベースライン時の 呼吸補助の状況	治験中の呼吸補助の状況 (解析した週)
002-████	非侵襲的な BiPAP、睡眠時の低流量の O ₂ 補給	3 █████ 週 (7. █████ カ月)	呼吸補助なし	BiPAP 及び/又は CPAP (3 週目～21 週目)。呼吸補助なし (24 週目～最終評価時 [216 週目]) まで。
002-████	慢性的に侵襲的な人工呼吸を必要とした	14 █████ 週 (32. █████ カ月)	侵襲的な人工呼吸	侵襲的な人工呼吸 (144 週目まで)。36 カ月の時点 (168 週目) で呼吸補助なし。
002-████	呼吸不全、気管切開、人工呼吸に依存していた	8 █████ 週 (1. █████ カ月)	侵襲的な人工呼吸	侵襲的な人工呼吸。1 週目に ENB-002-08 試験から脱落。
002-████	呼吸補助なし	13 █████ 週 (30. █████ カ月)	呼吸補助なし	最終評価時点 (144 週目) まで呼吸補助なし。
002-████	O ₂ 補給による呼吸補助	2 █████ 週 (6. █████ カ月)	呼吸補助なし	CPAP 及び O ₂ 補給 (4 週目)。O ₂ 補給 (12 週目～24 週目)。呼吸補助なし (36 週目～最終評価時 [144 週目])。
002-████	O ₂ 補給による呼吸補助、気管切開	2 █████ 週 (6. █████ カ月)	CPAP	侵襲的な人工呼吸 (4 週目～72 週目)。O ₂ 補給 (96 週目～最終評価時 [168 週目])。
002-████	鼻カニューレによる O ₂ 補給	15 █████ 1 週 (3 歳)	NC による O ₂ 補給	NC による O ₂ 補給 (36 週目まで)。呼吸補助なし (48 週目～最終評価時 [168 週目])。

患者	呼吸補助歴	治験登録時の 週齢 ^a	ベースライン時の 呼吸補助の状況	治験中の呼吸補助の状況 (解析した週)
002-████	出生時から人工呼吸に 依存	2.████週 (████カ月未満)	侵襲的な人工呼吸	最終評価時 (24 週目) まで侵襲的な人工呼吸 (ほぼ 32 週目に敗血症により死亡)。
002-████	経鼻 CPAP	5.████週 (1.████カ月)	呼吸補助なし	NC による O ₂ 補給 (12 週目～24 週目)。呼吸補助なし (36 週目～最終評価時 [168 週目])。
002-████	呼吸補助なし	11.████週 (2.████カ月)	呼吸補助なし	O ₂ 補給 (4 週目～96 週目)。呼吸補助なし (120 週目～最終評価時 [144 週目])。
002-████	O ₂ 補給	21.████週 (4.████カ月)	呼吸補助なし	O ₂ 補給 (12 週目～36 週目)。呼吸補助なし (48 週目～最終評価時 [144 週目])。

AE = 有害事象、BiPAP = 二相性気道内陽圧、CPAP = 持続的気道陽圧法、IV = 静脈内、NC = 鼻カニューレ、O₂ = 酸素

a () 内の治験登録時の月齢は、「週齢÷4.33」として計算した。

出典：一覧表 16.2.4.1.1.0、16.2.4.5.3.0、16.2.4.7.1.0、16.2.5.1.1.0、16.2.6.2.4、16.2.6.3.3.0、16.2.6.3.4.0、16.2.8.3.1.0

FA 対象集団での ENB-002-08 試験のベースライン時の呼吸補助について、その状況ごとに表 14.2.3.1.1 に示した。FA 対象集団での呼吸補助について、来院ごと及び吸気圧又は呼気圧ごとに表 14.2.3.2.1 に示した。呼吸補助の詳しい補足説明を患者及び来院ごとに一覧表 16.2.6.3.3.0 に示した。ENB-002-08 試験に参加した全例の呼吸補助の状況及び種類について、患者ごとに一覧表 16.2.6.3.4.0 に示した。

治験期間を通しての各患者の呼吸補助の状況を図 14.2.3.3.1 に示した。

生存期間

本中間解析の実施までに、1 例 (患者 002-████) が死亡した (詳細情報については、死亡に関する項で後述する)。

全生存期間を示す Kaplan Meier (KM) プロットを図 14.2.3.1.1 に示し、対応する解析結果を表 14.2.3.11.1 に詳述する。

人工呼吸を受けることなく患者が生存していた期間 (Ventilator-free Survival) (CPAP、二相性気道内陽圧 [BiPAP]、人工呼吸及び死亡に関するデータを含む) 及び侵襲的な人工呼吸を受けることなく患者が生存していた期間 (invasive ventilator-free survival) (人工呼吸及び死亡に関するデータを含む) のデータも解析した。解析結果をそれぞれ、表 14.2.3.3.1 及び 14.2.3.12.1 に示した。

Ventilator-free Survival の KM プロットも図 14.2.3.2.1 に示した。

成長

身長、体重、ボディ・マス・インデックス (BMI) 及び頭囲の Z スコア及びベースラインからの Z スコアの変化量を表 2.7.6.2.4-7 に示した。指極 (アームスパン) 及び胸囲についても記録した。全例の成長に関するすべての測定値を患者及び来院ごとに一覧表 16.2.6.2.2.0 に示した。各値が年齢/性別をマッチさせた正常平均値から低下しており、Z スコアは、この場合の SD (標準

偏差)を反映している。

治験薬投与期間を通して、身長、体重及び頭囲のZスコアの平均値及び中央値は上昇する傾向にあり、身長、体重及び頭囲のベースラインからのZスコアの変化量の平均値及び中央値も次第に上昇しプラスに転じており、健康集団と比較して成長の程度が改善したことを反映していた。治験薬投与期間を通して、BMIのZスコアの平均値及び中央値は低下した。同様に、ベースラインからのBMIのZスコアの変化量の平均値及び中央値は次第に低下していた。これはおそらく、一部の患者において身長の伸びの方が体重の増加よりも顕著であったという事実によるものと推定される。

表 2.7.6.2.4-7 ENB-002-08/ENB-003-08 試験における身長、体重、ボディ・マス・インデックス及び頭囲のZスコアのベースラインからの変化（最大の解析対象集団）

パラメータ	ALXN1215 N = 11				
	ベースライン ^a n = 11	24 週目 n = 10	48 週目 n = 9	72 週目 n = 9	120 週目 n = 9
身長 (cm) : Z スコア ^b					
平均値 (SD)	-4.14 (2.220)	-4.06 (2.090)	-3.45 (2.305)	-3.17 (2.608)	-2.93 (2.349)
中央値	-3.72	-3.62	-2.85	-2.00	-2.44
min, max	-9.2, -0.7	-8.2, -1.8	-9.2, -1.2	-9.5, -1.2	-8.6, -0.9
身長 : CFB					
平均値 (SD)	-	0.18 (1.096)	0.62 (1.168)	0.91 (1.763)	1.14 (1.867)
中央値	-	0.28	1.16	1.30	2.02
min, max	-	-1.4, 2.2	-1.0, 1.9	-1.6, 3.6	-1.6, 3.9
体重 (kg) : Z スコア					
平均値 (SD)	-3.40 (1.542)	-4.08 (1.576)	-3.31 (1.321)	-2.71 (1.244)	-2.02 (1.507)
中央値	-3.84	-4.35	-3.30	-2.96	-1.93
min, max	-5.4, -0.5	-6.4, -1.5	-6.3, -1.7	-5.3, -0.9	-4.2, 0.5
体重 : CFB					
平均値 (SD)	-	-0.53 (1.157)	0.32 (1.684)	0.92 (1.922)	1.61 (2.226)
中央値	-	-0.37	0.60	0.80	1.94
min, max	-	-2.5, 1.3	-2.1, 3.2	-2.5, 4.5	-2.1, 5.9
BMI (kg/m ²) : Z スコア					
平均値 (SD)	8.07 (8.606)	4.34 (3.443)	3.16 (3.329)	2.89 (2.405)	2.27 (2.245)
中央値	6.20	4.97	4.81	3.32	2.53
min, max	-2.9, 30.6	-4.0, 9.3	-3.9, 5.6	-1.4, 5.8	-1.3, 5.3
BMI : CFB					
平均値 (SD)	-	-4.56(7.515)	-5.19(7.770)	-5.45(7.636)	-6.08(8.006)
中央値	-	-1.61	-2.50	-3.94	-4.73
min, max	-	-24.1, 0.0	-25.2, 0.1	-24.8, 1.5	-25.9, 1.6
頭囲 (cm) : Z スコア					

パラメータ	ALXN1215 N = 11				
	ベースライン ^a n = 11	24 週目 n = 10	48 週目 n = 9	72 週目 n = 9	120 週目 n = 9
平均値 (SD)	-1.64 (1.648)	-2.07 (1.468)	-1.26 (1.524)	-1.54 (1.369)	-0.88 (1.393)
中央値	-1.01	-2.08	-0.52	-1.24	-0.62
min, max	-4.0, 0.8	-4.2, 0.4	-4.1, 0.3	-3.6, 0.4	-3.7, 1.1
頭囲 : CFB					
平均値 (SD)	—	-0.22 (0.665)	0.51 (1.065)	0.23 (0.946)	0.63 (1.050)
中央値	—	-0.48	0.14	0.16	0.67
min, max	—	-1.0, 1.0	-0.4, 3.1	-1.1, 1.8	-1.5, 1.9

BMI = ボディ・マス・インデックス、CFB = Z スコアのベースラインからの変化量、max = 最大値、min = 最小値、SD = 標準偏差

a ベースライン値は、ENB-002-08 試験における治験薬の初回投与日又はそれ以前の最新の値と定義する。

b 身長及び体重の Z スコアは、CDC2000 成長チャートに基づく。生後 36 カ月までの患者には、生後 36 カ月までを対象とした成長チャートを用い、生後 36 カ月を超える患者には、2 歳～20 歳を対象とした成長チャートを用いた。

出典：表 14.2.2.12.1

運動機能及び認知機能

Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Edition III (BSID-III)

ベースライン時又は初回評価時に、11 例中 9 例 (81.8%) の粗大運動スケールのスコアは 1 であり、年齢をマッチさせた健康集団と比較して著明な発育遅延を示していた (参照集団の粗大運動スケールのスコア平均値 [SD] は 10 [3] である。したがって、粗大運動スケールのスコア 1 は、正常平均値を 3 SD 以上、下回っている)。患者 002-XXXXXXXXXX 及び 002-XXXXXXXXXX のベースライン時又は初回評価時の粗大運動スケールのスコアはそれぞれ 8 及び 9 であったが、この 2 例はベースライン時、非常に若齢 (それぞれ生後 2. XX カ月及び 1. XX カ月) であり、明らかな粗大運動障害は認められなかった (表 2.7.6.2.4-8)。

11 例中 9 例 (患者 002-XXXXXXXXXX 及び 002-XXXXXXXXXX を除く全例) について、BSID-III による経時的評価を実施した。9 例全例 (100%) で、経時的に粗大運動の年齢相当スコアは増加し、ALXN1215 投与中に新たな粗大運動技能を獲得したことが示された。さらに、半数以上の患者 (9 例中 5 例 [56%]) で、経時的に粗大運動スケールのスコアは増加し、年齢をマッチさせた集団よりも速く、新たな (粗大運動) 技能を獲得したことが示された。最終評価までに、2 例 (患者 002-XXXXXXXXXX 及び 002-XXXXXXXXXX) で、粗大運動スケールのスコアが、年齢をマッチさせた健康集団の正常範囲内である正常基準値の平均値の 1 SD 以内となった (表 2.7.6.2.4-8)。粗大運動スケールのスコアが増加しなかった 4 例のうち、2 例 (患者 002-XXXXXXXXXX 及び 002-XXXXXXXXXX) は、ベースライン時又は初回評価時に高い粗大運動スケールのスコアを示しているが、これは少なくとも一部の結果は若齢であったためである。残りの 2 例については、暦年齢が本治験参加の年齢上限を超えた 48 週目以降 (患者 002-XXXXXXXXXX) 及び 24 週目以降 (患者 002-XXXXXXXXXX)、粗大運動スケールのスコアを算出しなかった。

微細運動及び認知に関する下位スケールの両方に基づく、ほとんどの患者 (それぞれ、11 例中 9 例 [81.8%] と 11 例中 7 例 [63.6%]) で、ベースライン時又は初回評価時に得られた下位スケール評価スコアは、正常平均値を 1 SD 以上、下回っていたが、障害の程度は、粗大運動に関する評価ほど重度ではなかった。経時的評価を実施した 9 例全例で、年齢相当スコアは経時的に

増加しており、ALXN1215 投与により新たな微細運動技能及び認知技能を獲得したことが示された。さらに、この 2 つの評価では、半数以上の患者（9 例中 5 例 [55.5%]）で、粗大運動機能の獲得と同じく、年齢をマッチさせた集団よりも速く、新たな微細運動技能及び認知技能を獲得したことが示された（[一覧表 16.2.6.3.5.0](#)）。

治験期間を通しての全例の BSID-III の粗大運動、微細運動及び認知に関するスケールスコア及び発達年齢相当スコアを[表 2.7.6.2.4-8](#) に示した。

表 2.7.6.2.4-8 ENB-002-08 試験期間を通しての全例の BSID-III の粗大運動、微細運動、及び認知に関するスケールスコア及び年齢相当スコア

患者 ID	初回投与日	初回評価日	登録時の 月 齢 (月)	下位 スケー ル	BSID スケール (年齢相当スコア [月:日]) ^a					最終評価の 週
					ベースライン時 又は初回評価時 ^b	24 週目 ENB-002-08	48 週目	72 週目	最終評価 ^c	
002- ■■■■	20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	8 ■■	GM	1 (<0:16)	1 (<0:16)	1 (9:00)	3 (13:00)	8 (31:00)	144 週目
				FM	3 (5:00)	6 (8:00)	10 (20:00)	8 (22:00)	13 (>42:00)	
				Cog	4 (5:00)	5 (8:00)	6 (14:00)	9 (24:00)	11 (40:00–42:00)	
002- ■■■■ [*]	20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	3 ■■	GM	1 (<0:16)	1 (1:20)	– (1:20)	– (2:00)	– (4:20)	168 週目
				FM	1 (4:00)	1 (7:00)	– (7:00)	– (7:00)	– (8:00)	
				Cog	1 (5:00)	1 (7:00)	– (7:00)	– (7:00)	– (7:00)	
002- ■■■■ ^d	20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	2 ■■	GM	1 (<0:16)	–	–	–	–	ベースライ ンの週
				FM	1 (5:10)	–	–	–	–	
				Cog	1 (6:00)	–	–	–	–	
002- ■■■■ ^{*,d}	20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	3 ■■	GM	1 (9:00)	1 (10:00)	4 (21:00)	–	–	48 週目
				FM	7 (25:00)	7 (27:00)	8 (35:00)	–	–	
				Cog	8 (25:00)	10 (35:00)	11 (>42:00)	–	–	
002- ■■■■	20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	7 ■■	GM	1 (<0:16)	1 (5:10)	2 (9:00)	5 (16:00)	7 (26:00)	120 週目
				FM	1 (3:10)	5 (8:00)	7 (15:00)	7 (20:00)	8 (32:00)	

2.7.6 個々の試験のまとめ

ALXN1215

患者 ID	初回投与日	初回評価日	登録時の 月 齢 (月)	下位 スケ ー ル	BSID スケール (年齢相当スコア [月:日]) ^a					最終評価の 週
					ベースライン時 又は初回評価時 ^b	24 週目 ENB-002-08	48 週目	72 週目	最終評価 ^c	
					Cog	1 (3:00)	3 (7:00)	4 (12:00)	8 (21:00)	9 (31:00)
002-■■■*	20■■年■■月■■日	20■■年■■月■■日	6.■■	GM	1 (<0:16)	1 (4:20)	1 (8:00)	3 (12:00)	6 (23:00)	120 週目
				FM	5 (6:00)	6 (8:00)	6 (12:00)	9 (22:00)	8(31:00)	
				Cog	2 (5:00)	6 (8:00)	3 (11:00)	6 (18:00)	8(29:00)	
002-■■■*.d	20■■年■■月■■日	20■■年■■月■■日	3.■■	GM	1 (7:00)	1 (11:00)	—	—	—	24 週目
				FM	7 (28:00)	10 (40:00–42:00)	—	—	—	
				Cog	11 (40:00–42:00)	13 (>42:00)	—	—	—	
002-■■■*.d	20■■年■■月■■日	20■■年■■月■■日	0.■■	GM	—	1 (<0:16)	—	—	—	24 週目
				FM	—	10 (4:10)	—	—	—	
				Cog	—	2 (3:00)	—	—	—	
002-■■■*	20■■年■■月■■日	20■■年■■月■■日	1.■■	GM	9 (0:20)	1 (3:20)	3 (7:00)	4 (11:00)	—	168 週目
				FM	13 (3:00)	6 (5:00)	9 (11:00)	8 (16:00)	6 (27:00)	
				Cog	13 (2:20)	9 (6:00)	8 (10:00)	9 (17:00)	3 (18:00)	
002-■■■	20■■年■■月■■日	20■■年■■月■■日	2.■■	GM	8 (1:20)	1 (2:10)	1 (7:00)	1 (8:00)	2 (15:00)	144 週目
				FM	8 (<0:16)	4 (5:00)	6 (10:00)	8 (16:00)	7 (29:00)	

患者 ID	初回投与日	初回評価日	登録時の 月 齢 (月)	下位 スケ ー ル	BSID スケール (年齢相当スコア [月:日]) ^a					最終評価の 週
					ベースライン時 又は初回評価時 ^b	24 週目 ENB-002-08	48 週目	72 週目	最終評価 ^c	
					Cog	9 (2:00)	3 (4:20)	6 (10:00)	11 (20:00)	8 (31:00)
002-████	20██年██月██日	20██年██月██日	5.██	GM	1 (<0:16)	1 (5:10)	5 (11:00)	5 (14:00)	6 (27:00)	144 週目
				FM	5 (3:20)	10 (10:00)	7 (12:00)	8 (18:00)	7 (29:00)	
				Cog	1 (3:00)	6 (7:00)	6 (12:00)	ND	7 (30:00)	

AE = 年齢相当、BSID-III = Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Edition III、Cog = 認知、FM = 微細運動、GM = 粗大運動、ID = 識別番号、PDMS-2 = Peabody Developmental Motor Scales, Second Edition、SD = 標準偏差

a 年齢をマッチさせた集団の粗大運動、微細運動及び認知に関するスケールスコアの平均値 (SD) は 10 (3) である。

b ベースライン値は、治験薬の初回投与日又はそれ以前の最新の値と定義する。初回評価は、必ずしもベースライン時に実施したものではなかった。

43 月齢未満の患者について、BSID-III による評価を完了した。患者の暦年齢及び機能的能力に基づいて評価を実施した。

c Last = 72 週目以降の本解析のカットオフ日 (20██年██月██日) 前に、最終評価を実施した。

d 本治験を早期に中止したか (002-████)、PDMS-2 による評価への移行中であったか (002-████ 及び 002-████)、本治験中に死亡した (002-████) ため、患者 002-████、002-████、002-████ 及び 002-████ の BSID-III による評価結果は限定的なものであった。

* ALXN1215 投与後 (すなわち、ベースライン時ではない) に初回評価を実施した。患者 002-████ については、ベースライン時の BSID-III による評価には、粗大運動、微細運動及び認知に関する評価は含まれていない。

出典：一覧表 16.2.6.3.5.0

PDMS-2

月齢が 43 カ月から 71 カ月の患者の評価に PDMS-2 を用いた。この中間 CSR 作成のために設定した解析のカットオフ日の時点で、PDMS-2 による評価への移行に適した月齢に達していた患者は 4 例（患者 002-████、002-████、002-████ 及び 002-████ [初回評価時の月齢はそれぞれ、5 █████ カ月、5 █████ カ月、5 █████ カ月及び 5 █████ カ月]）のみであった。本治験で実施した PDMS-2 による 3 つの下位検査のうち、歩行運動に関する下位検査（ある場所から他の場所へ移動するために起こす行動について測定。測定項目として匍匐、速歩き、プルトーイを用いた後ろ歩き及び 10 フィート走行を含む）が、評価として最も適切であると考えられた。その理由は、HPP の特徴が歩行困難であること、そして歩行運動検査において BSID-III との同時妥当性が最も高いためである。歩行運動に関する下位検査の正常な標準スコア平均値（SD）は、10（3）に相当する。

患者 002-████ 及び患者 002-████ は、それぞれ 192 週目（36 カ月目）及び 168 週目（36 カ月目）の時点で 1 回のみ評価を実施した。この 2 例では、歩行運動に関する標準スコア（それぞれ、6 と 5）及び年齢相当スコアから、歩行運動機能発達遅延が明らかになった。

患者 002-████ について 72 週目、96 週目及び 120 週目で、患者 002-████ について 72 週目、120 週目及び 144 週目で、PDMS-2 による経時的評価を実施した。この 2 例でも同じく、歩行運動に関する年齢相当スコア及び標準スコアから歩行運動機能発達遅延が明らかになったが、この 2 例では、継続して運動技能の獲得及び標準スコアの増加が認められ、年齢をマッチさせた集団で予測されるよりも速く、新たな運動技能を獲得したことが示された。

PDMS-2 スコア（試験 ENB-003-08 に参加した全例のスコア[利用可能なスコア]）を表 2.7.6.2.4-9 に要約し、患者及び来院ごとに一覧表 16.2.6.2.7.0 に示した。

表 2.7.6.2.4-9 ENB-002-08/ENB-003-08 試験期間を通しての PDMS-2 の歩行運動に関する年齢相当スコア及び標準スコア（最大の解析対象集団）

年齢相当スコア（月）	ALXN1215 N = 11					
	72 週目	96 週目	120 週目	144 週目	168 週目	192 週目
n	2	1	2	1	1	1
平均値（SD）	24.0 (1.41)	32.0 (NA)	26.5 (2.12)	35.0 (NA)	29.0 (NA)	37.0 (NA)
中央値	24.0	32.0	26.5	35.0	29.0	37.0
min, max	23, 25	32, 32	25, 28	35, 35	29, 29	37, 37
標準スコア ^a						
n	2	1	2	1	1	1
平均値（SD）	4.0 (0.00)	5.0 (NA)	4.0 (0.00)	5.0 (NA)	5.0 (NA)	6.0 (NA)
中央値	4.0	5.0	4.0	5.0	5.0	6.0
min, max	4, 4	5, 5	4, 4	5, 5	5, 5	6, 6

PDMS-2 = Peabody Developmental Motor Scales、SD = 標準偏差。

月齢 43 カ月から 71 カ月の患者について、PDMS-2 による評価を完了した。

a 年齢及び性別をマッチさせた健康集団の平均値（SD）標準スコアは、10（3）である。

出典：表 14.2.3.14.1

2.7.6.2.5 薬力学的評価 (PD) の結果

来院ごとの薬力学的パラメータ

PPi と PLP は両方とも、TNSALP 基質である。PD データの解析結果から、ALXN1215 投与により PPi 値及び PLP 値が顕著に低下し、投与開始後数週間の期間中に最大の効果が認められたことが示唆される。

ベースライン時に 8 例の PPi 値を評価した。評価した 8 例のうち、患者 002-XXXXXXXXXX、002-XXXXXXXXXX、002-XXXXXXXXXX 及び 002-XXXXXXXXXX で PPi 値は高値であった (中央値 [min, max] = 5.170 μ M [2.91, 10.48]、正常範囲: 1.33~5.71 μ M)。しかし、12 週目までに、8 例全例で PPi 平均値は、正常範囲内 (WNL) 又は正常範囲未満に低下した (中央値 [min, max] = 2.580 μ M [1.00, 4.39])。ENB-002-08 試験のベースラインから 12 週目までの平均変化量は、-3.200 μ M であった。解析のカットオフ日前の他の評価においても PPi 値は、個々の患者の極端な例 (患者 002-XXXXXXXXXX の 168 週目の数値、患者 002-XXXXXXXXXX の 18 週目の数値、患者 002-XXXXXXXXXX の 144 週目及び 168 週目の数値) を除き、正常範囲内又は正常範囲未満であった。

ベースライン時に 9 例のピリドキサル-5' リン酸 (PLP) 値を評価した。9 例全例で、PLP 値は高値であった (平均値 = 380.022 ; 中央値 [min, max] = 421.000 ng/mL [100.00, 880.00]、バイオトリアル社が実施した試験に基づく正常値範囲: 11.76~68.37 ng/mL)。24 週目までに PLP 中央値は WNL に低下し (n = 10; 中央値: 47.550 ng/mL [min, max = 16.40, 1510.00]、患者 002-XXXXXXXXXX の 1 件の外れ値により最大値は 1510.00 ng/mL であった)、72 週目及び 120 週目を除き、WNL を維持した。しかし、本試験への参加から最終評価までの期間を通して主として患者 02-XXXXXXXXXX (範囲: 128~960 ng/mL)、002-XXXXXXXXXX (範囲: 95.0~428 ng/mL) 及び 002-XXXXXXXXXX (範囲: 81.7~391 ng/mL) の数値が断続的に正常値を超えたために、PLP 平均値は正常値を超えていた。本報告書作成のために設定した解析のカットオフ日の時点で試験期間として最長の 216 週が経過していた 1 例 (患者 002-XXXXXXXXXX) の最終評価時点での数値は WNL (44.400 ng/mL) であった。

FA 対象集団 についての PD パラメータ平均値及び中央値ならびにベースラインからの変化量の平均値及び中央値を来院ごとに表 14.2.2.13.1 に示した。PD の結果の詳細を患者及び来院ごとに一覧表 16.2.6.3.6.0 に示した。

抗薬物抗体価、PD パラメータ及び有効性パラメータの変化における関連性

抗薬物抗体価、PD 評価、RGI-C 及び RSS の平均値の時間的な変化を患者ごとに図 14.3.4.4.1.1 に示した。抗薬物抗体価の上昇が試験薬の有効性に影響を及ぼしたか否かを評価するために、これらのパラメータをグラフ表示する。患者 002-XXXXXXXXXX は最初の IV 投与中に試験薬投与を中止し ENB-002-08 試験から脱落したため、以降の本文中では、当該患者のデータについては考察しない。

10 例中 4 例 (患者 002-XXXXXXXXXX、002-XXXXXXXXXX、002-XXXXXXXXXX 及び 002-XXXXXXXXXX) が、本解析のカットオフ日の時点で依然として抗 ALXN1215 抗体陰性であり、2 例 (患者 002-XXXXXXXXXX、002-XXXXXXXXXX) が、試験期間を通して比較的安定した抗体価を維持した。抗体価と PD 測定値又は X 線画像評価のいずれかとの間に一貫した関係は認められなかったため、症例数が少ないことを考慮すると、確固たる結論は得られない。

なお、投与経路及び用量別 PK 及び免疫原性データをそれぞれ表 2.7.6.2.5-1 及び表 2.7.6.2.5-2 に示す。

表 2.7.6.2.5-1 投与経路、来院日及び時点による ENB-002-08/ENB-003-08 試験の ALXN1215 濃度集計

試験	投与経路	来院日	時点	N	平均 (SD) (U/L)
ENB-002-08	IV	単回単回 IV	投与前	10	BLQ (BLQ)
ENB-002-08	IV	単回単回 IV	投与後 0 時間	1	14246 (NC)
ENB-002-08	IV	単回単回 IV	投与後 15 分	2	6791 (9137)
ENB-002-08	IV	単回単回 IV	投与後 1 時間	3	2848 (1255)
ENB-002-08	IV	単回 IV	投与後 4 時間	7	1377 (648)
ENB-002-08	IV	単回 IV	投与後 12 時間	8	993 (456)
ENB-002-08	IV	単回 IV	投与後 18 時間	1	127 (NC)
ENB-002-08	IV	単回 IV	投与後 24 時間	7	824 (149)
ENB-002-08	IV	単回 IV	投与後 48 時間	6	498 (110)
ENB-002-08	IV	単回 IV	投与後 72 時間	2	283 (151)
ENB-002-08	IV	単回 IV	投与後 96 時間	5	290 (91)
ENB-002-08	IV	反復反復 SC WEEK 2	投与前	10	184 (116)
ENB-002-08	IV	反復 SC 2 週目	投与後 18 時間	1	BLQ (NC)
ENB-002-08	SC	単回 IV	投与後 12 時間	1	786 (NC)
ENB-002-08	SC	単回 IV	投与後 24 時間	1	696 (NC)
ENB-002-08	SC	反復 SC 2 週目		8	406 (245)
ENB-002-08	SC	反復 SC 2 週目	投与前	7	640 (217)
ENB-002-08	SC	反復 SC 2 週目	投与後 1 時間	1	282 (NC)
ENB-002-08	SC	反復 SC 2 週目	投与後 4 時間	1	312 (NC)

試験	投与経路	来院日	時点	N	平均 (SD) (U/L)
ENB-002-08	SC	反復 SC 2 週目	投与後 6 時間	4	320 (243)
ENB-002-08	SC	反復 SC 2 週目	投与後 12 時間	7	327 (221)
ENB-002-08	SC	反復 SC 週目 2	投与後 18 時間	4	362 (302)
ENB-002-08	SC	反復 SC 2 週目	投与後 24 時間	9	494 (258)
ENB-002-08	SC	反復 SC 2 週目	投与後 36 時間	3	424 (291)
ENB-002-08	SC	反復 SC 2 週目	投与後 48 時間	7	328 (193)
ENB-002-08	SC	反復 SC 2 週目	投与後 72 時間	2	422 (133)
ENB-002-08	SC	反復 SC 3 週目		2	489 (134)
ENB-002-08	SC	反復 SC 3 週目	投与前	8	621 (231)
ENB-002-08	SC	反復 SC 3 週目	投与後 6 時間	5	918 (578)
ENB-002-08	SC	反復 SC 3 週目	投与後 12 時間	7	833 (406)
ENB-002-08	SC	反復 SC 3 週目	投与後 18 時間	5	787 (307)
ENB-002-08	SC	反復 SC 3 週目	投与後 24 時間	8	735 (337)
ENB-002-08	SC	反復 SC 3 週目	投与後 36 時間	3	951 (280)
ENB-002-08	SC	反復 SC 週目 3	投与後 48 時間	2	895 (325)
ENB-002-08	SC	反復 SC 3 週目	投与後 72 時間	2	612 (84)
ENB-002-08	SC	反復 SC 4 週目		9	583 (278)
ENB-002-08	SC	反復 SC 4 週目	投与前	1	401 (NC)
ENB-002-08	SC	反復 SC 12 週目		10	817 (390)
ENB-002-08	SC	反復 SC 18 週目		10	1264 (594)
ENB-002-08	SC	反復 SC 24 週目		10	1167 (505)

試験	投与経路	来院日	時点	N	平均 (SD) (U/L)
ENB-003-08	SC	ベースライン スライン	投与後 24 時間	1	2220 (NC)
ENB-003-08	SC	3 ヶ月目	投与前	9	1410 (632)
ENB-003-08	SC	3 ヶ月目	投与後 24 時間	7	1575 (894)
ENB-003-08	SC	6 ヶ月目	投与前	9	1474 (733)
ENB-003-08	SC	6 ヶ月目	投与後 24 時間	7	1491 (750)
ENB-003-08	SC	9 ヶ月目	投与前	8	1059 (555)
ENB-003-08	SC	9 ヶ月目	投与後 24 時間	7	1279 (788)
ENB-003-08	SC	12 ヶ月目	投与前	6	1151 (498)
ENB-003-08	SC	12 ヶ月目	投与後 24 時間	3	1631 (674)
ENB-003-08	SC	15 ヶ月目	投与前	4	1583 (520)
ENB-003-08	SC	18 ヶ月目	投与前	4	1562 (397)

BQL 値は、集計計算で 0 と考えられた。

表 2.7.6.2.5-2 投与経路及び来院日による ENB-002-08/003-08 試験の免疫原性の集計

試験	投与経路	来院日	AD A-	ADA+		
			N	N	NAb (%) 平均(SD)	力価 平均(SD)
ENB-002-08	IV	単回 IV	9	1	0.6 (NC)	1 (NC)
ENB-002-08	SC	単回 IV	1	0	. (NC)	. (NC)
ENB-002-08	SC	反復 SC 4 週目	8	2	2.5 (1.85)	9 (9.9)
ENB-002-08	SC	反復 SC 8 週目	8	2	0.2 (1.37)	8 (0)

ENB-002-08	SC	反復 SC 12 週目	7	3	4 (5.55)	16.3 (15.5)
ENB-002-08	SC	反復 SC 18 週目	6	4	10.6 (23.46)	5.5 (7.19)
ENB-002-08	SC	反復 SC 24 週目	6	4	11.2 (21.22)	6 (6.93)
ENB-003-08	SC	3 カ月目	7	2	9.3 (9.52)	8.5 (10.61)
ENB-003-08	SC	6 カ月目	6	3	3.5 (5.3)	8.3 (7.51)
ENB-003-08	SC	9 カ月目	5	3	1.8 (1.63)	5.7 (8.96)
ENB-003-08	SC	12 カ月目	6	3	2.3 (4.68)	6 (8.66)
ENB-003-08	SC	15 カ月目	1	2	5.9 (4.78)	0.5 (0.71)
ENB-003-08	SC	18 カ月目	6	3	5.9 (5.25)	13.7 (16.26)
ENB-003-08	SC	21 カ月目	0	2	-0.8 (6.4)	256 (362.04)
ENB-003-08	SC	24 カ月目	5	4	3.1 (1.24)	268.3 (503.99)
ENB-003-08	SC	30 カ月目	4	5	7.9 (8.41)	35.4 (53.38)
ENB-003-08	SC	36 カ月目	2	2	4 (3.07)	48 (22.63)
ENB-003-08	SC	42 カ月目	0	1	0.1 (NC)	128 (NC)

2.7.6.2.6 安全性の結果

治験薬が投与された症例数、期間及び用量

ENB-002-08/ENB-003-08 試験中、11 例が ALXN1215 の投与を受けた。皮下（皮下）注射により ALXN1215 の投与を受けた 10 例全例が、ENB-002-08 試験の 24 週間の投与期間を完了した。解析のカットオフ日の時点での ALXN1215 の総投与期間は 26.69 人年であった（表 2.7.6.2.6-1 及び一覧表 16.2.5.1.1.0）。

表 2.7.6.2.6-1 ENB-002-08/ENB-003-08 試験における治験薬投与の要約（安全性解析対象集団）

	ALXN1215 (N = 11)
投与期間（日） ^a	
n	11
平均値（SD）	886.4 (490.78)
中央値	1072.0
Min, max	1, 1483

	ALXN1215 (N = 11)
Q1, Q3	507.0, 1259.0
投与期間 : a n (%) ^b	
3 カ月未満	1 (9.1)
3 カ月以上 6 カ月未満	0 (0.0)
6 カ月以上 9 カ月未満	1 (9.1)
9 カ月以上 12 カ月未満	0 (0.0)
12 カ月以上 24 カ月未満 ^c	2 (18.2)
24 カ月以上 36 カ月未満 ^d	2 (18.2)
36 カ月以上 48 カ月未満	4 (36.4)
48 カ月以上 60 カ月以下	1 (9.1)
総投与期間 (人年) ^e	26.69

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 投与期間は、初回投与から最終投与までの日数と定義する。

b 治験薬投与群のうち、欠測値のない患者数に基づいて百分率を算出した。

c 当該施設のフォローアップ情報から、患者 002-XXXXXXXXXX 及び 002-XXXXXXXXXX が、それぞれ 72 週目（患者 002-XXXXXXXXXX）及び 76 週目（患者 002-XXXXXXXXXX）から、本治験のために施設内に来院する予定日より前に自宅で注射による治験薬投与を受けていたことが確認された。したがって、自宅での注射については、当該施設で記録されておらず、臨床データベースには含まれていない。

d 患者 002-XXXXXXXXXX 及び 002-XXXXXXXXXX はそれぞれ、34.99 カ月及び 35.21 カ月の時点で投与を完了した。したがって、この 2 例の投与期間は、24 カ月以上 36 カ月未満に分類されているが、投与 36 カ月目の来院期間に達していた。

e 総投与期間 (人年) は、すべての患者の投与期間 (日数) の合計を 365.25 で除した値と定義する。

出典 : 表 14.3.1.1.1.3

患者 002-XXXXXXXXXX は最初の IV 投与のみを受け、その後、立毛、易刺激性、発熱及び悪寒を含む IAR（すべて、重症度は中等度で治験薬との因果関係ありと判定された）を発現したために ENB-002-08 試験を中止した。患者 002-XXXXXXXXXX は PK 解析を目的とした ALXN1215 の最初の IV 投与を受けなかった。その理由は、当該患者が、痙攣発作の治療としてピリドキシンの投与を受けた結果、血漿中 PLP 値がさらに上昇し、ALP 活性の急激な増加がビタミン B₆ による中枢神経系毒性をもたらすという懸念が生じたためである。

体重 1 キログラムあたりの総投与量は、治験責任医師の判断で、患者ごとに体重増加に基づいて調整するものとした。本治験では、用量調節は主要治験責任医師によって許可された。したがって、ENB-002-08 試験を完了した 10 例全例で、治験期間中のある時点で投与量が増加された。

全例の治験薬投与の詳細を患者ごとに一覧表 16.2.5.1.1.0 に示した。ENB-003-08 試験での用量調節及び投与量の欠落に関する情報を、患者ごとにそれぞれ一覧表 16.2.5.1.2.0 及び 16.2.5.1.3.0 に示した。

有害事象 (AE)

試験治療下以外で発現した有害事象 (non-TEAE) の要約

2 例が、ALXN1215 の投与開始前に 9 件の AE を発現した (患者 002-XXXXXXXXXX が 8 件、患者 002-XXXXXXXXXX が 1 件の AE を発現した)。non-TEAE の詳細を患者ごとに一覧表 16.2.7.1.0 に示した。

有害事象の解析

登録した 11 例の患者で、計 534 件の試験治療下で発現した有害事象 (TEAE) が報告された (表

2.7.6.2.6-2)。患者の大半（すなわち、発現率 50%超）が器官別大分類（SOC）として「感染症及び寄生虫症」、「全身障害及び投与局所様態」、「胃腸障害」、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」、「皮膚及び皮下組織障害」、「傷害、中毒及び処置合併症」、「臨床検査」及び「精神障害」に属する TEAE を発現した。

最も多くみられた有害事象は、発現率の順に、発熱、上気道感染、中耳炎及び頭蓋骨縫合早期癒合症、嘔吐、肺炎及び便秘、ヘモグロビン減少、鼻咽頭炎、発疹及び易刺激性であった（表 2.7.6.2.6-2）。頭蓋骨縫合早期癒合症の 3 件及び肺炎の 4 件を除き、これらの有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。

11 件の頭蓋骨縫合早期癒合症のうち 6 件は、患者 002- に発現した軽度から中等度、そして重度の重篤有害事象（SAE）へと段階的に重症度が増した 2 件を反映していた。11 件の頭蓋骨縫合早期癒合症のうち 1 件は、非重篤で重症度は中等度であった（患者 002- に発現した治験薬との因果関係のない有害事象であり、現在も進行中である）。

最もよく報告された基本語（PT）は、上気道感染、注射部位紅斑、四肢痛、中耳炎、発熱、頭蓋骨縫合早期癒合症、副鼻腔炎、ヘモグロビン減少、肺炎、胃腸炎及び嘔吐であった。患者の発現率が 10%を超えたすべての TEAE を表 2.7.6.2.6-2 に示した。

上気道感染（URI）のほぼ半数は、1 例（患者 002-、24 件を発現）で報告されたものであった。患者 002- に発現した中等度の 3 件の事象及び患者 002- に発現した中等度の 1 件の事象を除き、上気道感染の重症度はすべて軽度と報告された。URI はすべて、治験薬との因果関係なしと判定され、すべて消失したと報告された。発現した URI のうち 1 件のみが、SAE として報告された（患者 002-）。

試験治療下で発現した AE のうち ENB-002-08 試験の 1 週目（静脈内注入期間）に発現したものを表 14.3.1.2.5.3 に示した。すべての TEAE を患者ごとに一覧表 16.2.7.2.0 に示した。

表 2.7.6.2.6-2 MedDRA の器官別大分類及び基本語別に分類した、ENB-002-08/ENB-003-08 試験治療下で発現した有害事象（全カテゴリーのうち、発現率が 10%超の軽度、中等度又は重度の AE）の発現率：（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	ALXN1215 (N=11)	
	発現件数	患者数 (%)
発現件数及び発現した患者数	534	11 (100.0)
感染症及び寄生虫症	163	10 (90.9)
上気道感染	50	6 (54.5)
中耳炎	12	6 (54.5)
肺炎	9	5 (45.5)
鼻咽頭炎	6	4 (36.4)
副鼻腔炎	11	3 (27.3)
気管炎	4	3 (27.3)
胃腸炎	9	2 (18.2)
インフルエンザ	5	2 (18.2)

器官別大分類 基本語	ALXN1215 (N=11)	
	発現件数	患者数 (%)
咽頭炎	5	2 (18.2)
急性副鼻腔炎	3	2 (18.2)
水痘	3	2 (18.2)
下気道感染	3	2 (18.2)
H1N1 インフルエンザ	2	2 (18.2)
ウイルス感染	2	2 (18.2)
全身障害及び投与局所様態	78	10 (90.9)
発熱	11	7 (63.6)
易刺激性	4	4 (36.4)
注射部位血腫	6	3 (27.3)
注射部位紅斑	18	2 (18.2)
注射部位腫脹	5	2 (18.2)
注射部位結節	3	2 (18.2)
注射部位熱感	3	2 (18.2)
疼痛	3	2 (18.2)
カテーテル留置部位発疹	2	2 (18.2)
胃腸障害	53	9 (81.8)
嘔吐	11	5 (45.5)
便秘	6	5 (45.5)
歯の脱落	6	3 (27.3)
下痢	5	3 (27.3)
齲歯	2	2 (18.2)
鼓腸	2	2 (18.2)
歯肉炎	2	2 (18.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	47	9 (81.8)
呼吸窮迫	6	3 (27.3)
喘鳴	5	3 (27.3)
咳嗽	3	2 (18.2)
低酸素症	2	2 (18.2)
アレルギー性鼻炎	2	2 (18.2)
皮膚及び皮下組織障害	26	8 (72.7)
発疹	5	4 (36.4)
過剰肉芽組織	2	2 (18.2)
皮膚刺激	2	2 (18.2)
傷害、中毒及び処置合併症	23	8 (72.7)
転倒	3	3(27.3)

器官別大分類 基本語	ALXN1215 (N=11)	
	発現件数	患者数 (%)
処置による疼痛	2	2 (18.2)
処置後局所反応	2	2 (18.2)
臨床検査	23	8 (72.7)
ヘモグロビン減少	9	4 (36.4)
尿中カルシウム／クレアチニン比増加	4	3 (27.3)
酸素飽和度低下	3	2 (18.2)
精神障害	12	7 (63.6)
薬物依存	3	3 (37.3)
激越	3	2 (18.2)
先天性、家族性及び遺伝性障害	14	6 (54.5)
頭蓋骨縫合早期癒合症	11	6 (54.5)
神経系障害	11	5 (45.5)
頭痛	6	3 (27.3)
痙攣	2	2 (18.2)
頭蓋内圧上昇	2	2 (18.2)
代謝及び栄養障害	10	5 (45.5)
低カルシウム血症	2	2 (18.2)
心臓障害	4	4 (36.4)
頻脈	2	2 (18.2)
筋骨格系及び結合組織障害	28	4 (36.4)
四肢痛	17	2 (18.2)
側弯症	3	2 (18.2)
腎及び尿路障害	10	4 (36.4)
腎結石症	3	2 (18.2)
水腎症	2	2 (18.2)
腎石灰沈着症	2	2 (18.2)
眼障害	11	3 (27.3)
結膜炎	4	2 (18.2)
外科及び内科処置	6	3 (27.3)
中心静脈カテーテル除去	2	2 (18.2)
血液及びリンパ系障害	3	2 (18.2)
貧血	3	2 (18.2)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、PT = 基本語、SOC = 器官別大分類

有害事象は、a) SOC 及び b) PT 別に 発現率の降順に記載した。

有害事象は、MedDRA Version 13.0 を用いてコード化した。

試験治療下で発現した AE とは、治験薬の初回投与日又はそれ以後に発現した有害事象を指す。

同一 SOC の事象が 1 件以上発現した患者は、その SOC における患者数 (%) は、1 例と集計した。また、同一患者において同一の PT の事象が 1 件以上発現した患者は、その PT における患者数 (%) は、1 例と集計した。

治験薬投与群の患者総数に基づいて患者の発現率を算出した。

出典：表 14.3.1.2.2.3

重症度別にみた試験治療下で発現した有害事象

計 534 件の TEAE のうち、10 例 (90.9%) で報告された 391 件が軽度、11 例全例で報告された 112 件が中等度と判定された。8 例 (72.7%) で、31 件の重度の TEAE の発現が報告された。重度の TEAE のうち 1 件 (患者 002-01-01 に発現した重度の視神経乳頭浮腫) を除くすべての事象が SAE と判定された。重度の TEAE のうち 3 件が、治験責任医師により、治験薬との因果関係ありと判定された。

治験薬との因果関係別にみた試験治療下で発現した有害事象 (TEAE)

ENB-002-08/ENB-003-08 試験に参加した 11 例中 10 例で、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定された TEAE が計 96 件発現した。治験薬との因果関係ありと判定された TEAE のうち、SAE と判定された前述の重度の慢性肝炎 (患者 002- に発現) ならびに SAE と判定された重度の頭蓋骨縫合早期癒合症及び重度の伝音難聴 (両事象は患者 002- に発現) を除くすべての事象は、軽度から中等度と判定された。

患者 002- の慢性肝炎に関して、治験薬との因果関係についての評価は治験依頼者と治験責任医師とで一致したが、当該患者の併用薬の 1 つであるモンテルカストも、当該事象の原因と判断され当薬剤投与に伴う薬剤誘発性肝炎について文献に報告されているため、投与を中止した。当該患者のアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 値及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 値は、継続して異常高値を示したが、中間解析のカットオフ日前の最終評価の時点 (168 週目、20 年 月 日) では、正常値に戻っていた (ALT = 26 U/L [参照範囲：6 ~ 34 U/L]、AST = 39 U/L [参照範囲：10 ~ 56 U/L])。

複数の患者に発現した薬物関連性の TEAE は、嘔吐 (3 例)、易刺激性 (3 例)、発熱 (3 例)、低カルシウム血症 (2 例) 及び IAR/ISR であった。TEAE を治験薬との因果関係別に、表 14.3.1.2.7.3 に示した。一覧表 16.2.7.2.0 に記載した患者ごとの AE 一覧表にも、治験薬との因果関係を示した。

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡

最終の中間解析の期間中に 1 件の死亡が確認された。以下に詳細を説明する。患者 002- は、最初に ALXN1215 の IV 投与を受け、その後 24 週目まで、計 67 回の ALXN1215 の皮下投与を受けて ENB-002-08 試験を完了した。患者は、引き続き ENB-003-08 試験に参加し、さらに 21 回の治験薬の投与を受けた。患者は、出生時に侵襲的な人工呼吸を受けており、死亡するまで継続して人工呼吸を受けた。治験薬投与期間を通して患者は、SAE と判定された重度の肺炎及び気管炎を含む複数の感染症を発現した。治験薬の投与開始から 214 日 (約 30 週) の時点で患者の状態は悪化し、重度の敗血症性ショックを発現したことが報告された。患者は、治験薬の投与を中止され、病院に移送され、肺炎と敗血症性ショックの合併症により 9 日後に死亡した (一覧表 16.2.7.7.0)。

その他の重篤な有害事象

試験治療下で発現した SAE を MedDRA SOC 別に表 2.7.6.2.6-3 に示した。また、10%以上の患者に発現した SAE を PT 別に表 2.7.6.2.6-4 に示した。11 例中 10 例 (90.9%) に、計 64 件の

試験治療下で発現した SAE が観察された。当該事象のの大半（64 件中 61 件）は、治験薬との因果関係なしとみなされ、重度の有害事象と判定されたのは半数未満（64 件中 30 件）であった（[一覧表 16.2.7.3.0](#)）。治験責任医師により、治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は、重度の慢性肝炎（患者 002-XXXXXXXXXX に発現）ならびに重度の頭蓋骨縫合早期癒合症及び重度の伝音難聴（両事象は患者 002-XXXXXXXXXX に発現）であった（[表 14.3.1.2.9.3](#)）。肝炎が発現した原因は依然として不明であり、患者 002-XXXXXXXXXX に発現した伝音難聴については、早産児であったことに関連する可能性がある。治験薬の投与中止に至った SAE は、敗血症性ショック（患者 002-XXXXXXXXXX に発現、治験薬の投与を恒久的に中止し、その後死亡）及び肺炎（患者 002-XXXXXXXXXX に発現、4 日間、治験薬の投与を一時的に中止）であった（[表 14.3.1.2.10.3](#) 及び [一覧表 16.2.7.3.0](#)）。発現が継続中の 2 件を除くすべての SAE は、治療により消失した。解析のカットオフ日の時点で発現が継続中の SAE は、慢性肝炎（患者 002-XXXXXXXXXX に発現中）及び頭蓋骨縫合早期癒合症（患者 002-XXXXXXXXXX に発現中）である。

最も多く認められた SAE（PT 別）は、SOC として「感染症及び寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」に属する事象であり、それぞれ 11 例中 6 例（54.5%）で報告された。最も多く報告された感染は、肺炎（患者 002-XXXXXXXXXX、002-XXXXXXXXXX 及び 002-XXXXXXXXXX の 3 例で計 5 件発現）であった。

SOC として「先天性、家族性及び遺伝性障害」に属し、HPP に関連し、共通して認められる SAE である頭蓋骨縫合早期癒合症 6 件が 5 例で報告された。当該事象 6 件のうち 3 件は、治験薬との因果関係なしと報告された。他の患者では、頭蓋骨縫合早期癒合症の病歴は報告されなかった（[一覧表 16.2.4.4.1.0](#)、[16.2.7.2.0](#) 及び [16.2.7.3.0](#)）。

3 例で、SAE として 4 件の神経系障害が報告された。このうち、2 件は 2 例に発現した頭蓋内圧上昇（患者 002-XXXXXXXXXX 及び 002-XXXXXXXXXX に発現、2 例ともに頭蓋骨縫合早期癒合症を伴った）であり、2 件は 2 例（患者 002-XXXXXXXXXX 及び 002-XXXXXXXXXX）で報告された痙攣であった（[一覧表 16.2.4.4.1.0](#)）。

すべての SAE の詳細を患者ごとに [一覧表 16.2.7.3.0](#) に示した。

表 2.7.6.2.6-3 MedDRA 器官別大分類別に分類した、ENB-002-08/ENB-003-08 試験治療下で発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類	ALXN1215 (N=11)	
	発現件数	患者数 (%)
発現件数及び発現した患者数	64	10 (90.9)
感染症及び寄生虫症	17	6 (54.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	16	6 (54.5)
先天性、家族性及び遺伝性障害	6	5 (45.5)
神経系障害	4	3 (27.3)
臨床検査	3	3 (27.3)
外科及び内科処置	5	2 (18.2)
傷害、中毒及び処置合併症	3	2 (18.2)
代謝及び栄養障害	2	1 (9.1)
腎及び尿路障害	2	1 (9.1)

器官別大分類	ALXN1215 (N=11)	
	発現件数	患者数 (%)
心臓障害	1	1 (9.1)
耳及び迷路障害	1	1 (9.1)
全身障害及び投与局所様態	1	1 (9.1)
肝胆道系障害	1	1 (9.1)
筋骨格系及び結合組織障害	1	1 (9.1)
血管障害	1	1 (9.1)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、SOC = 器官別大分類

SOC は、患者の発現率及び発現件数の降順に記載した。

有害事象は、MedDRA Version 13.0 を用いてコード化した。

試験治療下で発現した AE とは、治験薬の初回投与日又はそれ以後に発現した有害事象を指す。

同一 SOC の事象が 1 件以上発現した患者は、その SOC における患者数 (%) は、1 例と集計した。

治験薬投与群の患者総数に基づいて患者の発現率を算出した。

出典：表 14.3.1.2.8.3

表 2.7.6.2.6-4 MedDRA 基本語別に分類した、ENB-002-08/ENB-003-08 試験治療下で患者の 10%超に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

基本語	ALXN1215 N = 11	
	発現件数	患者数 (%)
発現件数及び発現した患者数	64	10 (90.9)
頭蓋骨縫合早期癒合症	6	5 (45.5)
肺炎	5	3 (27.3)
呼吸窮迫	4	2 (18.2)
痙攣	2	2 (18.2)
頭蓋内圧上昇	2	2 (18.2)
低酸素症	2	2 (18.2)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、PT = 基本語

PT は、それぞれ患者の発現率及び発現件数の降順に記載した。

試験治療下で発現した AE とは、治験薬の初回投与日又はそれ以後に発現した有害事象を指す。

同一患者において同一の PT の事象が 1 件以上発現した患者は、その PT における患者数 (%) は、1 例と集計した。治験薬投与群の患者総数に基づいて患者の発現率を算出した。

有害事象は、MedDRA Version 13.0 を用いてコード化した。

出典：表 14.3.1.2.8.3

他の重要な有害事象

注射/注入関連反応

表 14.3.1.2.3.3 に要約したように、11 例中 7 例 (63.6%) で、24 件の IAR の発現が報告された。

3 例で嘔吐、易刺激性及び発熱が 1 件ずつ報告された。その他の事象はすべて、各 1 例で発現した。当該事象はすべて、軽度又は中等度として報告された。最初の IV 投与が完了する前に、立毛、易刺激性、発熱及び悪寒が発現し始めた（すべての事象が 1 日目に発現）ため、1 例（患者 002-XXXXXXXXXX）が ENB-002-08 試験から脱落した（一覧表 16.2.7.5.0）。最初の IV 投与が部分的に行われるに至った他の事象は、発熱、頻脈、頻呼吸及び嘔吐であった（患者 002-XXXXXXXXXX において、

すべての事象が1日目に発現) (一覧表 16.2.7.4.0)。治験実施計画書に従い、患者 002-■■■■ 及び 002-■■■■ について、血中補体価の検査を実施したが、2例とも、臨床的に重要な結果は得られなかった (一覧表 16.2.8.1.7.0)。ENB-002-08/ENB-003-08 試験中、解析のカットオフ日の時点で、重篤な IAR は観察されなかった。

注射部位反応

試験治療下で発現した ISR を表 2.7.6.2.6-5 に示した。11 例中 6 例 (54.5%) に、51 件の ISR が発現した。当該事象は、中等度と判定された 6 件 (注射部位反応 [原文のまま、患者 002-■■■■ に発現]、注射部位そう痒感、注射部位発疹、注射部位腫脹、注射部位紅斑及び注射部位熱感 [すべて患者 002-■■■■ に発現]) を除き、軽度であった。ENB-002-08/ENB-003-08 試験中、解析のカットオフ日の時点で重篤な ISR は観察されなかった。

ISR のほとんどは、MedDRA SOC の「全身障害及び投与局所様態」に分類された。最も多くみられた ISR は、注射部位紅斑 (51 件中 18 件)、注射部位血腫及び注射部位腫脹 (51 件中各 5 件) であった。2 例が 3 件の注射部位結節 (すべて軽度であり、1~2 週間以内に消失) を発現し、1 例が 3 件の注射部位蜂巣炎を発現した (一覧表 16.2.7.5.0)。

解析のカットオフ日及び患者と連絡をとった最終時点で、6 例中 4 例の ISR は、消失しておらず、すべて軽度と判定された。

表 2.7.6.2.6-5 MedDRA 器官別大分類及び基本語別に分類した、試験治療下で発現した注射部位反応 (安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	ALXN1215 (N=11)	
	発現件数	患者数 (%)
発現件数及び発現した患者数	51	6 (54.5)
全身障害及び投与局所様態	47	5 (45.5)
注射部位石灰化	1	1 (9.1)
注射部位変色	1	1 (9.1)
注射部位紅斑	18	2 (18.2)
注射部位血腫	5	2 (18.2)
注射部位硬結	2	1 (9.1)
注射部位炎症	1	1 (9.1)
注射部位結節	3	2 (18.2)
注射部位疼痛	1	1 (9.1)
注射部位丘疹	1	1 (9.1)
注射部位そう痒感	2	1 (9.1)
注射部位発疹	2	1 (9.1)
注射部位反応	2	1 (9.1)
注射部位腫脹	5	2 (18.2)
注射部位熱感	3	2 (18.2)
感染症及び寄生虫症	3	1 (9.1)

器官別大分類 基本語	ALXN1215 (N=11)	
	発現件数	患者数 (%)
注射部位蜂巣炎	3	1 (9.1)
皮膚及び皮下組織障害	1	1 (9.1)
脂肪肥大症	1	1 (9.1)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、PT = 基本語、SOC = 器官別大分類

有害事象は、MedDRA Version 13.0 を用いてコード化した。

試験治療下で発現した AE とは、治験薬の初回投与日又はそれ以後に発現した有害事象を指す。

同一 SOC の事象が 1 件以上発現した患者は、その SOC における患者数 (%) は、1 例と集計した。また、同一患者において同一の PT の事象が 1 件以上発現した患者は、その PT における患者数 (%) は、1 例と集計した。

治験薬投与群の患者総数に基づいて患者の発現率を算出した。

AE からコード化された用語と報告者が使用した文言の固有の組み合わせを医療スタッフがすべて照査し、ISR の可能性がある事象にフラグを立てた。これらの用語のうち、記録担当の臨床医によって（試験治療との）との関連性ありと明記された事象は、ISR とみなした。

出典：表 14.3.1.2.4.3

ISR の詳細を患者ごとに一覧表 16.2.7.5.0 に示した。本治験（ENB-002-08/ENB-003-08 試験）で発現した各 ISR を説明した用語の完全なまとめを一覧表 16.2.7.6.0 に示した。

異所性石灰化

ENB-002-08/ENB-003-08 試験において眼部の異所性石灰化の発現が報告された患者はいなかった。TEAE として腎石灰沈着症の発現が 2 例（患者 002-XXXXXXXXXX 及び 002-XXXXXXXXXX）で報告された（表 2.7.6.2.6-6）。この 2 例には、週 3 回、2 mg/kg の用量で ALXN1215 が皮下投与されていた（一覧表 16.2.8.6.3.0、一覧表 16.2.4.4.1.0、一覧表 16.2.8.6.3.0、一覧表 16.2.8.1.4.0 及び一覧表 16.2.4.5.2.0）。2 例に発現した腎石灰沈着症はどちらも、治験薬との因果関係なしと報告された。

表 2.7.6.2.6-6 ENB-002-08/ENB-003-08 試験において TEAE として腎石灰沈着症を発現した患者の一覧表

患者 ID/ 有害事象発 現時の 投与法	性別/有害事 象発現時の 年齢/人種	有害事象 (基本語/報告者 が使用した文言)	AE の発現 開始日/ 発現期間(日)/ 消失日 ^a	臨床検査結果 ^b			重症度/ 治験薬 との 因果関係	講じた 措置
				PPi 値測定日 (μM)	Ca ²⁺ 値 測定日 (mmol)	カルシウム: クレアチニ ン比 (mmol: mmol) 測定日		

患者 ID/ 有害事象発 現時の 投与法	性別/有害事 象発現時の 年齢/人種	有害事象 (基本語/報告者 が使用した文言)	AE の発現 開始日/ 発現期間(日)/ 消失日 ^a	臨床検査結果 ^b			重症度/ 治験薬 との 因果関係	講じた 措置
				PPi 値測定日 (μM)	Ca ²⁺ 値 測定日 (mmol)	カルシウム: クレアチニ ン比 (mmol: mmol) 測定日		
002- XXXXXXXXXX / 2 mg/kg の 用量で 週 3 回投与	女性/1.5 歳/ 白人	腎石灰沈着症/ ベースライン時 よりも著明な両 側性の腎石灰沈 着症 (6 カ月目の 腎超音波検査 [ultrasound renal tract] により判 定)	2009 年 9 月 29 日/ 357 日間/ 進行中	2009 年 9 月 28 日 (3.24; WNL)	2009 年 9 月 28 日 (2.44; WNL)	未測定	中等度/ 因果関係 なし	用量 変更 なし
002- XXXXXXXXXX / 2 mg/kg の 用量で 週 3 回投与	女性/6 歳/ 白人	腎石灰沈着症/ 腎石灰沈着症	2012 年 2 月 28 日/ 1114 日間/ 進行中	2012 年 1 月 22 日 (3.67; WNL)	2012 年 1 月 22 日 (2.56; WNL)	2012 年 1 月 22 日 (0.93; 高値)	軽度/ 因果関係 なし	用量 変更 なし

PPi = 無機ピロリン酸

a 解析のカットオフ日の時点での事象の消失状況

b 当該 AE 発現日に臨床検査結果は得られていなかったため、この一覧表では当該事象発現前に得られた最新の利用可能な値を報告する。

出典：一覧表 16.2.4.1.1.0、16.2.5.1.1.0、16.2.6.3.6.0、16.2.7.2.0、16.2.8.1.1.0 及び 16.2.8.1.2.0

治験薬の投与中止に至った有害事象

3 例が、ALXN1215 投与中止に至った 6 件の TEAE を発現した (表 14.3.1.2.10.3)。

患者 002-XXXXXXXXXX で、1 日目に立毛、易刺激性、発熱及び悪寒を呈した IAR (すべて中等度) の発現が報告され、患者はアセトアミノフェンによる治療を受けた。IAR が発現した結果、同日に患者の両親は治験参加の同意を撤回した (一覧表 16.2.4.7.4.0 及び 16.2.4.5.2.0)。ほぼ 30 週の時点で患者 002-XXXXXXXXXX が、SAE として敗血症性ショックを発現した。併用療法の実施にもかかわらず、患者は衰弱し続けたため、治験薬の投与を中止して入院したが、その後、死亡した。ほぼ 13 週の時点で、患者 002-XXXXXXXXXX が、SAE として肺炎を発現したことが報告された。治験薬の投与を一時的に中断し、患者は直接作用型抗ウイルス薬、セフトリアキソン、バンコマイシン及びフロセミドによる治療を受けた。中断から 4 日後に治験薬の投与を再開した (一覧表 16.2.7.2.0、16.2.4.5.2.0 及び 16.2.5.1.1.0)。

臨床検査値の評価

血液生化学的検査

ベースライン時及び ENB-002-08/ENB-003-08 試験期間を通して、臨床検査として包括的な一連の血液生化学的検査を予定通り実施した。各患者の血液生化学的プロファイルは比較的正常であ

り、ほとんどが個々の患者に示された参照範囲内であり、臓器機能に対する特別な懸念は認められなかった。臨床検査として実施した血液生化学的検査の結果及び検査値のベースラインからの経時変化について表 14.3.4.1.1.3 に示した。また、ENB-002-08 試験及び ENB-003-08 試験におけるベースラインからの検査値の状態の変化（正常値から高値、低値への変化など）をそれぞれ、表 14.3.4.1.2.3 及び 14.3.4.1.3.3 に示した。

アルカリホスファターゼ（ALP）値、カルシウム値及びマグネシウム値は、骨形成及び骨格強度に關与するため、特に注目される臨床検査値であった。ベースライン時の ALP 平均値（SD）は、26.8 U/L（12.47 U/L）であり、個々の臨床検査施設が設定した正常参照範囲を十分に下回っていた。予想通り、2 日目という早期に（すなわち、ALXN1215 の最初の IV 投与後に）、ALP 平均値（SD）は、正常値を十分に超えて 3761.4 U/L（2591.08 U/L）まで上昇し、平均値は、投与期間を通じて高値を維持しており、継続中の ALXN1215 投与の効果を反映している（一覽表 16.2.8.1.4.0）。

カルシウム値の変化は、ENB-002-08/ENB-003-08 試験において特に注目される項目であった。ベースライン時及びそれ以後の評価の時点で、ほとんどの患者（11 例中 8 例 [72.7%]）のカルシウム値が WNL であったことが報告されたが、ENB-002-08/ENB-003-08 試験中のいずれかの時点で 11 例全例のカルシウム値及び/又はリン酸塩値が高値を示した。ベースライン時の 2 回の評価のうち 1 回以上で WNL ではないカルシウム値及び/又はリン酸塩値はすべて高値であった（一覽表 16.2.8.1.1.0）。

副甲状腺ホルモン（PTH）値は、患者 002-████、002-████、002-████ 及び 002-████ で全般的に低下したことを除くと、ほとんどの患者で比較的安定していた（一覽表 16.2.6.3.6.0）。

尿中カルシウム:クレアチニン比

治験薬の投与により骨形成にカルシウムが利用されるため、尿中カルシウム:クレアチニン比が低下する傾向が予測された。すべて（n=2）又は 1 回を除くすべて（n=1）の評価において、評価可能な 9 例中 3 例（33.3%）の尿中カルシウム:クレアチニン比は正常値であった（年齢が 1 歳未満、1 歳以上 2 歳未満、2 歳以上 5 歳未満及び 5 歳以上 10 歳未満の患者について、それぞれ確立されたカットオフ値 1.50、1.25、1.00 及び 0.70 mmol/mmol に基づいて判定）。カルシウム:クレアチニン比のベースライン平均値（SD）は 1.145 mmol/mmol（0.5303 mmol/mmol）であった（ただし、この値は、ベースライン時に 2 例のみから試料を採取、分析して得られた値であった）。この 2 例の平均値は、11 日目にみられた極端な増加を除き、予想通りベースラインから 24 週目まで低下した。ENB-003-08 試験の最終評価時に 5 例（患者 002-████、002-████、002-████、002-████ 及び 002-████）の尿中カルシウム:クレアチニン比が増加していた。治験責任医師により臨床的に重要であると考えられる、尿中カルシウム:クレアチニン比の異常が認められた患者はいなかった（一覽表 16.2.8.1.2.0）。

3 例（患者 002-████、002-████ [2 件発現] 及び 002-████）が、TEAE として尿中カルシウム:クレアチニン比増加を 4 件発現した。TEAE として報告された結果のうち、臨床的に重要であると判定されたものはなかった。

安全性解析対象集団について解析した、尿中カルシウム:クレアチニン比及びそのベースラインからの経時変化を表 14.3.4.4.4.3 に示した。

血液学的検査

包括的な一連の血液学的検査を予定通り実施した。得られたデータから、一部の患者の検査結果が一過性の異常を示したことが明らかになった。しかし、臨床的に重要な異常が認められたのは2例においてのみであった。

4例(11例中4例[36.4%])で、TEAEとして9件のヘモグロビン減少が報告された(患者002-██████、002-██████ 及び 002-██████ [各2件を発現]、患者002-██████ [3件を発現])。当該事象はすべて、軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係なしと判定された。各患者は赤血球輸血による治療を受け、当該事象のほとんどは1~2日以内に消失した。ENB-002-08試験の1日目から22日目まで、患者002-██████ でヘモグロビン値の低値が継続して認められた。

2例(患者002-██████ 及び 002-██████)で、TEAEとして3件の貧血が報告されたが、すべて速やかに消失した。当該事象はすべて、治験薬との因果関係なしと判定された。

血液学的検査の結果が臨床的に重要であると判定されたのは、2例(002-██████ 及び 002-██████)においてのみであり、このような異常は、ベースライン時にのみ認められた。

血液学的パラメータを来院ごとに表 14.3.4.2.1.3 に示した。また、ENB-002-08 試験及び ENB-003-08 試験のベースライン時からの血液学的検査値の変化を来院ごとにそれぞれ、表 14.3.4.2.2.3 及び 14.3.4.2.3.3 に示した。各患者の血液学的検査の結果を一覧表 16.2.8.1.5.0 に示した。

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察所見

バイタルサイン

バイタルサインデータについて投与前からの変化量及びベースラインからの変化量の要約をそれぞれ来院ごとに、表 14.3.5.1.1.3 及び 14.3.5.1.2.3 に示した。治験薬投与期間を通して、注射前又は注射後のバイタルサインについてベースラインからの一貫した変化は認められなかった。バイタルサインの変化のほとんどは、収縮期平均血圧及び拡張期平均血圧の変動などの一過性のわずかな変動であった。血圧は、おおむね ENB-002-08 試験のベースライン時よりも低く、ENB-003-08 試験のベースライン時よりも高い傾向が認められたが、ENB-003-08 試験での症例数は減少していたため、血圧の経時変化に関して有意な結論は得られない。ENB-002-08 試験と ENB-003-08 試験の両方で、患者の心拍数及び呼吸数は、ベースライン値よりも低値である傾向も認められたが、時間的パターンは観察されなかった。

患者002-██████ が、TEAEとして骨痛に続発する中等度の高血圧をほぼ8週目から発現した。当該TEAEについては、治験薬との因果関係なしと判定された。当該患者は、高血圧の発現と同時に中等度の徐脈を発現した。当該事象の発現期間は1日のみであった。注目すべき点としては、当該患者は、TEAEとして、軽度の心房中隔欠損症(報告者が使用した用語:卵円孔開口)も発現したことであった。当該事象は、ほぼ3週目に発現し201日後に消失した。当該患者は、TEAEとして発現した高血圧に対してエナラプリル、メサドン、モルヒネ及びアセトアミノフェンによる治療を受け、当該事象は117日後に消失した。患者002-██████ は、一過性の事象として頻脈(2日目に発現し1日で消失)を発現した。当該事象も、軽度であり治験薬との因果関係なしと判定された(一覧表 16.2.7.2.0)。バイタルサインの詳細について、患者及び来院ごとに一覧表 16.2.8.2.1.0 に示した。

身体的診察

ベースライン時の身体的診察の結果は、おおむね HPP のさまざまな症状及び合併症を反映して

いた。11 例全例で、ベースライン時の筋骨格系に異常所見が認められ、8 例で頭部、眼、耳、鼻及び咽頭（HEENT）ならびに肺系統のそれぞれに異常所見が認められ、この傾向は治験期間を通して持続した。ベースライン時又は ENB-002-08/ENB-003-08 試験中のいずれの時点でも、解析のカットオフ日までに、患者の心血管系、免疫系及び精神系に異常所見、各器官系に腫瘍性又はアレルギー性の異常所見は認められなかった。

身体的診察結果異常について器官系及び来院ごとに表 14.3.5.2.1.3 に示した。また、身体的診察所見の詳細について患者ごとに一覧表 16.2.8.3.1.0 に示した。

眼底鏡検査

ベースライン時又は 1 週目の時点で、11 例中 10 例（90.9%）の眼底鏡検査の結果は正常であった。患者 002-■■■■■ については、ベースライン時に両側性の慢性視神経乳頭浮腫及び眼球突出を印象づける浅い眼窩という異常所見が認められた。腫脹は経時的に減少し、120 週目（24 カ月目）までに患者の眼底鏡検査の結果は正常として報告された。ベースライン時に検査結果が正常であった 2 例（10 例中 2 例 [20.0%]）に、ALXN1215 投与開始後に眼底検査の異常所見が認められたが、ENB-002-08/ENB-003-08 試験中のいずれの時点でも、解析のカットオフ日までに患者に眼部の異所性石灰化の所見は認められなかった。

患者 002-■■■■■ に、72 週目の時点で臨床的に重要な両側性の視神経乳頭腫脹が発現した。当該事象は、重度の TEAE である頭蓋骨縫合早期癒合症（報告者が使用した用語：頭蓋骨縫合早期癒合症 [頭蓋内圧上昇の特徴である視神経乳頭浮腫の発現から明らかなように、本事象は重症度が増加しつつある]）として報告された。当該患者は、神経外科的治療を受けた。96 週目（15 カ月目）の時点で患者の眼底鏡検査所見は正常であり、視神経乳頭腫脹は認められなかった。最終評価来院（168 週目 [36 カ月目]）時、患者 002-■■■■■ に軽度の視神経乳頭萎縮（臨床的に重要ではない）が認められた。当該患者の視神経乳頭萎縮は、TEAE である視神経障害として報告された。当該事象は、治験薬との因果関係なしとみなされ、時間とともに消失した（一覧表 16.2.7.2.0 及び 16.8.6.2.0）。

眼底鏡検査所見の詳細を患者及び来院ごとに一覧表 16.2.8.6.2.0 に示した。

腎臓超音波検査

腎臓超音波検査を実施した 10 例中 2 例（20.0%、患者 002-■■■■■ 及び 002-■■■■■）の検査所見は、初回評価時に正常であり、解析のカットオフ日前の最終評価時まで正常であった。臨床的に重要であると報告された所見はなかった（一覧表 16.2.8.6.3.0）。

初回評価時に腎異常が認められた 2 例（患者 002-■■■■■ 及び患者 002-■■■■■）で、TEAE として腎石灰沈着症の発現が報告された。

腎臓超音波検査所見の詳細を患者及び来院ごとに一覧表 16.2.8.6.3.0 に示した。

抗 ALXN1215 抗体検査

評価可能な 10 例中 6 例（60.0%）が、治験薬投与期間を通して抗薬物抗体陽性（抗体価の最高値:2048）であり、この 6 例のうち 4 例（66.6%、患者 002-■■■■■、002-■■■■■、002-■■■■■ 及び 002-■■■■■）が、中和抗体陽性を示した。治験薬を継続投与したところ、ENB-002-08/ENB-003-08 試験中でこれまで抗体陽性を示していた 6 例中 2 例が、解析のカットオフ日前の最終評価の時点では抗体陰

性を示した。患者 002-■■■■ については、最初の IV 投与を不完全に受けたのみで、その後 ENB-002-08 試験を中止し、治験薬投与中の抗体検査用試料が採取されなかったため、本検査ではカウントしなかった（表 2.7.6.2.6-7 及び一覧表 16.2.8.1.8.0）。

中和抗体の検査結果について、一覧表に記載した抑制率は、in vitro アッセイで観察された抑制量を示しており、in vivo で予測される抑制の程度を反映するものではない。抑制率が 4.478%を超えた場合のみ、「陽性」と判断した（表 2.7.6.2.6-7 及び一覧表 16.2.8.1.8.0）。

表 2.7.6.2.6-7 全例の ALXN1215 抗体検査の結果

患者	ALXN1215 抗体			中和抗体
	常に陽性 (はい/いいえ)	ピーク時の 抗体価 (週)	最終評価時の 抗体価 (週)	常に陽性 (はい/いいえ) a
002-■■■■	Y	2048 (144)	256 (216)	Y
002-■■■■	Y	128 (12)	64 (168)	Y
002-■■■■	N	NA	NA (1)	NA
002-■■■■	Y	32 (72, 96, 120, 144)	32 (144)	Y
002-■■■■	Y	1 (144)	1 (144)	Y
002-■■■■	Y	1 (120)	NA (168)c	N
002-■■■■	Y	2 (120)	NA (144)d	N
002-■■■■	N	NA	NA (24)	NA
002-■■■■	N	NA	NA (168)	NA
002-■■■■	N	NA	NA (144)	NA
002-■■■■	N	NA	NA (144)	NA

a 抑制率が 4.478%を超えた場合のみ、「陽性」と判断した。

b 当該患者は、ENB-002-08 試験から脱落するまでに最初の IV 投与による投与しか受けていなかったため、抗薬物抗体発現率及び中和抗体発現率の全般的な計算からは除外した（表 14.3.4.4.8.3）。

c 患者 002-■■■■ は、最終評価時（168 週目）、抗体陰性であった。

d 患者 002-■■■■ は、最終評価時（168 週目）、抗体陰性であった。

出典：一覧表 16.2.8.1.8.0

2.7.6.2.7 考察及び全般的結論

乳幼児期発症型 HPP の診断と一致して、本治験に参加した患者のベースライン時の HPP 症状は重かった。ENB-002-08/ENB-003-08 試験に参加した患者の治験薬の初回投与時の平均週齢は 59 週（範囲：2.9～158.1 週）であった。患者全員に生後 6 カ月未満の時期に HPP の最初の徴候が認められており、本治験参加前に 1 つ以上の筋骨格異常（例えば、骨変形、骨折、骨減少症及び/又はその他のくる病所見）が認められた。11 例中 10 例に、呼吸器系障害の既往歴（肺炎の既往歴、呼吸補助歴 [酸素補給、CPAP、BiPAP 又は侵襲的な人工呼吸]、気管切開、呼吸仕事量増加、喘鳴又は肋骨下の陥没呼吸、無気肺、呼吸障害、呼吸窮迫及び/又は呼吸不全、肺高血圧症及び/又は慢性肺疾患の既往歴）が認められた。11 例中 10 例には、体重増加困難、成長障害及び/又は摂食困難及び嚥下困難も認められた。骨折、腎石灰沈着症及び機能上重度の発育遅延の既往歴も多く認められた。11 例中 3 例には、本治験前に頭蓋骨縫合早期癒合症も認められ、1 例には、痙攣発作の既往歴も認められた。ベースライン時の RSS の平均スコア 8.25 は、中等度から重度の

くる病を示唆しており、ベースライン時の平均身長及び平均体重（の Z スコアの平均）は 0 パーセンタイルに位置していた。本疾患（HPP）が運動機能に及ぼす影響も著明であり、BSID-III による評価に基づく、ほとんどの患者（10 例中 8 例）に重大な粗大運動遅延が認められた。

ENB-002-08 試験及び ENB-003-08 試験中、11 例に ALXN1215 を投与し、ALXN1215 の皮下投与を受けた 10 例全例が、ENB-002-08 試験の 24 週間の投与期間を完了した。9 例が、本中間解析の時点で ENB-003-08 試験にて治験薬の投与を継続中であり、9 例全例が、ほぼ 36 カ月間以上、治験薬の投与を受けている。

有効性の結果

本中間解析結果は、ALXN1215 の投与が、くる病、呼吸機能、成長及び臨床的に重要な運動機能発達の改善に関連したことを示している。有効性の主要評価項目（骨格 X 線画像に基づき RGI-C を用いて評価したベースラインから 24 週目までのくる病重症度の変化[FA 対象集団について $p = 0.0039$]) に対する統計学的に有意で臨床的に意義のある結果は、本試験における有効性の主要目的を満たすものであった。

副次的評価項目についても、同様の結果が得られた。RGI-C スコアから、12 週目という早期にくる病重症度が改善したことが明らかになった（中央値: 1.17; min, max: -1.00, 2.00; P 値 = 0.0313）。48 週目までに、9 例中 8 例（88.9%）が、2 以上の RGI-C スコア（HPP 関連のくる病の実質的な治癒及び/又は完全治癒、ほぼ完全な治癒）を示したため、奏効例と判定された。奏効例 8 例中 3 例は、最高スコアである 3 を達成した。144 週目の時点で 6 例が、2 以上の RGI-C スコアを維持しており、継続中の ALXN1215 投与によって、さらにくる病重症度が改善することが示唆された。

これらの結果と一致して、ベースライン時の RSS 平均スコア 8.25（重度のくる病を示唆する）からの改善も認められた。ベースライン時からの RSS 平均スコアの変化量の平均値（SD）は、24 週の時点で -3.67（2.634）（ $p = 0.0156$ ）、48 週目の時点で -5.78（3.212）（ $p = 0.0078$ ）であった。

HPP の骨格病変（胸郭を含む）の改善は、呼吸状態における有益な効果を伴った。ENB-002-08 試験への登録前には、11 例中 9 例が何らかの形式の呼吸補助を必要としていた。ベースライン時には、11 例中 5 例が呼吸補助（侵襲的な人工呼吸から酸素補給のみを必要とするものまでさまざまな呼吸補助）を受けていた。ENB-002-08/ENB-003-08 試験中には、11 例中 10 例が、あらゆる時点で何らかの呼吸補助を必要とした。解析のカットオフ日前の患者の最終評価時において、いずれの時点でも呼吸補助の必要がなかった患者は、評価可能な患者 9 例のうち 1 例のみであったが、呼吸補助を必要とした 8 例中 7 例が、最終的には、呼吸補助がいなくなった（このなかには侵襲的な人工呼吸から呼吸補助なしの状態に移行した 2 例が含まれる）。呼吸補助を必要としていた 8 例中 1 例も、最終的には侵襲的な人工呼吸から離脱し、最終評価時点では酸素補給を必要とするのみとなった。このような結果は、ENB-002-08/ENB-003-08 試験以前及び/又は試験中に呼吸補助を必要とした患者における臨床的に重要な改善を示している。

患者には、ALXN1215 投与による成長及び身体機能上の改善も認められた。身長及び体重の Z スコアの平均値及び中央値は、治験薬投与期間を通して増加する傾向にあり、健常集団と比較して成長の程度が改善したことを示していた。BSID-III による評価結果から、経時的に粗大運動、微細運動機能及び認知機能が実質的に改善したことが明らかになった。ベースラインの状況とは関係なく、経時的評価を実施した全例（9 例中 9 例）で、全 3 回の検査において初回評価からの年齢相当スコアの経時的な増加が認められ、ALXN1215 の投与開始後に、患者の年齢に予測されるよりも速く、新たな微細運動技能及び認知技能を獲得したことが示された。

薬物動態及び薬力学の結果

PD データの解析結果から、ALXN1215 の投与により、治験薬投与期間を通して TNSALP 基質である PPi 及び PLP) の高値が顕著に低下して正常値に戻り、投与開始後数週間の期間中に PPi の低下に対して最大の効果が認められたことが示唆された。PLP の中央値は、24 週目までに正常範囲内 (WNL) に低下した (n = 10、中央値 : 47.550 ng/mL [min, max = 16.40, 1510.00])。PPi と PLP の中央値はともに、治験期間を通して正常範囲内又は正常範囲未満であった。

安全性の結果

ENB-002-08/ENB-003-08 試験に参加した 11 例における ALXN1215 の忍容性はおおむね良好であった。ENB-002-08/ENB-003-08 試験を中止したのは、2 例のみであり、1 例が治験薬投与初日に静脈内注入関連反応により、1 例が疾患進行により治験を中止した。本治験への参加から約 7.5 カ月後に疾患進行 (敗血症 [治験薬との因果関係なし] を発現) が認められた患者が、本治験における唯一の死亡例であった。11 例中 8 例 (72.7%) で計 31 件の重度の TEAE が報告されたが、TEAE の大半は、軽度 (73.2%) 又は中等度 (20.9%) であり、治験薬との因果関係なし (82.0%) と判定された。最も多くみられた TEAE は、上気道感染及び皮下注射部位に局限する ISR (紅斑、腫脹及び血腫など) であった。2 例に発現した 6 件の中等度の ISR を除き、ISR はすべて軽度であった。ENB-003-08 試験に継続して参加した 10 例全例で、それぞれ 1 件以上の SAE (計 64 件) の発現が報告されたが、ALXN1215 との因果関係ありと判定された SAE は 3 件 (頭蓋骨縫合早期癒合症及び伝音難聴 [両者とも 1 例に発現] 及び慢性肝炎 [1 例に発現]) のみであった。SAE の大半は、HPP の基礎疾患の特徴に起因する可能性がある。発現が継続中の 2 件の SAE (慢性肝炎と頭蓋骨縫合早期癒合症が各 1 例に発現、解析のカットオフ日の時点で発現が継続中である) を除くすべての SAE は消失した。患者の 10%以上で報告されたが治験薬との因果関係なしと判定されたその他の SAE は、頭蓋骨縫合早期癒合症 (5 例 [45.5%] に発現)、肺炎 (3 例 [27.3%] に発現)、呼吸窮迫、痙攣、頭蓋内圧上昇及び低酸素症 (それぞれ、2 例 [18.2%] に発現) であった。

臨床検査、眼底鏡検査、腎臓超音波検査、バイタルサイン、身体的診察及び抗 ALXN1215 抗体検査を含む安全性評価の結果からは、ALXN1215 投与の結果として生じるさらなる臨床的に重要な問題 (患者に異所性石灰化のリスクがあることを示す結果など) は認められなかった。

報告日 : 20 年 月 日

2.7.6.3 ENB-006-09/ENB-008-10：小児型低ホスファターゼ症（HPP）患者を対象とした ALXN1215 の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を検討する無作為化、非盲検、多施設共同、国際共同、用量設定、既存対照試験及び小児型低ホスファターゼ症（HPP）患者を対象とした ALXN1215 の長期安全性及び有効性を検討する ENB-006-09 の延長試験

治験の標題	ENB-006-09 小児型低ホスファターゼ症（HPP）患者を対象とした ALXN1215 の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を検討する無作為化、非盲検、多施設共同、国際共同、用量設定、既存対照試験 ENB-008-10 小児型低ホスファターゼ症（HPP）患者を対象とした ALXN1215 の長期安全性及び有効性を検討する ENB-006-09 の延長試験
治験責任医師及び 治験実施施設	2 カ所の治験実施施設（米国とカナダにの各 1 施設）が、本治験に参加した。治験責任医師は以下の通りである。 [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted]
公表文献（引用文献）	本治験総括報告書（CSR）作成の時点で公表文献はない。
治験期間（年数）	最初の患者の登録日（ENB-006-09）：2009 年 9 月 [Redacted] 日 最終の患者の治験完了日（ENB-006-09）：20[Redacted] 年 [Redacted] 月 [Redacted] 日 最初の患者の登録日（ENB-008-10）：20[Redacted] 年 [Redacted] 月 [Redacted] 日 解析のカットオフ日（ENB-008-10）：20[Redacted] 年 [Redacted] 月 [Redacted] 日
開発のフェーズ	第 II 相
目的 本治験の全般的な目的は、5 歳以上 12 歳以下の小児型 HPP 患者を対象として、ALXN1215 の安全性、有効性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価することであった。 <u>主要目的：</u> ENB-006-09 試験の主要目的は、以下の点を確認する。 1.X 線画像所見の臨床的変化スケール（CGI-C）を用いて、HPP 関連のくる病の治療における ALXN1215 の有効性を既存対照と比較評価（手関節及び膝関節の骨格 X 線画像により評価）する。 2.ALXN1215 の週 3 回皮下投与における安全性及び忍容性を評価する。 ENB-008-10 試験の主要目的は、以下の通りであった。	

1. ALXN1215 の皮下投与における長期忍容性を評価する。
2. X 線画像所見の全般的改善度変化スケール (RGI-C) を用いて、ENB-006-09 試験のベースラインから ENB-008-10 試験の終了時までの、くる病重症度の X 線画像上の変化を示す ALXN1215 投与患者の割合 (手/手関節及び膝関節の骨格 X 線画像により評価) を評価する。

副次目的:

ENB-006-09 試験の副次目的は、以下の点を確認する。

1. 骨軟化症の変化 (腸骨稜骨生検で測定) を評価する。
2. 身長の変化 (Z スコア) を評価する。
3. ALXN1215 の PK を評価する。
4. 血漿中の無機ピロリン酸 (PPi) 及びピリドキサル-5-リン酸 (PLP) の測定により、ALXN1215 活性のバイオマーカーの変化を評価する。
5. ALXN1215 を投与した際の安全性、PK 及び PD を 2 つの用量で比較する。

ENB-008-10 試験の副次目的は、以下の点を確認する。

1. ALXN1215 の皮下投与における長期 PK を評価する。
2. 血漿中 PPi 及び血漿中 PLP の低下に対する ALXN1215 の皮下投与の効果を評価する。
3. 以下の項目に対する ALXN1215 の皮下投与の効果を評価する。
 - a. 身長 (Z スコア)
 - b. 歩行能力 (6 分間歩行テスト [6 MWT] により測定)
 - c. 粗大運動機能 (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition [BOT-2] により測定)
 - d. 筋力 (徒手筋力測定 [HHD] により測定)
 - e. ボディ・マス・インデックス (BMI) 及び指極 (アームスパン) (Z スコア)
 - f. 骨密度及び骨塩量 (二重エネルギー X 線吸収法 [DEXA] により測定)
 - g. 障害及び疼痛 (Pediatric Orthopedic Society of North America [POSNA]、Pediatric Outcomes Data Collection Instrument [PODCI] 及び Child Health Assessment Questionnaire [CHAQ] により測定)

治験方法

ENB-006-09 試験は、5 歳以上 12 歳以下の乳児型 HPP 又は小児型 HPP 患者を対象として ALXN1215 の安全性、有効性、PK 及び PD を検討する、24 週間の無作為化、国際共同、多施設共同、用量設定、非盲検試験であった。ENB-008-10 試験は、ENB-006-09 試験下で ALXN1215 の投与を受け、当該試験を完了した 12 例を対象とした ALXN1215 の非盲検延長試験であり、現在も実施中である。

患者数 (計画時及び解析時)

2 カ所の治験実施施設で ENB-006-09 試験において ALXN1215 投与群に 13 例を無作為に割り付けた。当該治験を完了した 12 例を ENB-008-10 延長試験に登録した。16 例の既存対照患者 (Shriners' s Hospitals for Children (St. Louis, Missouri) で維持管理されている HPP 患者の自然歴データベースから選択) も本治験の最大の解析 (FA) 対象集団に含め、骨格 X 線画像に基づいて評価した。ALXN1215 投与群の 13 例全例 (100.0%) を FA 対象集団及び安全性解析対象集団に含め、そのうち 10 例を治験実施計画書に適合した (PP) 対象集団に含めた。

症例数の決定：

最終的に用いた 7 ポイント RGI-C スケールよりも 5 ポイント CGI-C スケールに基づいて、症例数を決定した。ALXN1215 の投与歴がある乳児型及び小児型 HPP 患者の結果に基づくと、24 週の時点で ALXN1215 の投与を受ける患者のうち、1/3 の CGI-C スコアが 0 (変化なし)、1/3 のスコアが 1 (わずかに改善)、1/3 のスコアが 2 (かなり改善) となることが予想された。HPP の潜在的既存対照群の X 線検査結果に基づくと、24 週の時点で 1/3 のスコアが 1 (わずかに改善)、1/3 のスコアが 0 (変化なし)、1/3 のスコアが -1 (わずかに悪化) となることが予想された。上記の仮定に基づき、症例数として 20 例の既存対照患者と 12 例の ALXN1215 投与患者を本試験に含めれば、既存対照群と全 ALXN1215 投与群 (ALXN1215 の 2 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群に無作為に割付けられた患者) の CGI-C の分布を比較する normal scores test (両側 $\alpha = 0.05$ とする) では、約 88% の検出力が得られる。

診断及び主要な選択基準

選択基準：

以下の基準を満たした患者を、ENB-006-09 試験へ組み入れた。

1. 試験関連の手順を実施する前に、患者の父母のいずれか又は法的保護者から同意を取得した患者。
2. 試験登録時に骨端部成長板が開いていた 5 歳以上 12 歳以下の患者
3. タナー分類が、思春期前を示す 2 以下であった患者
4. 以下に示される HPP に関する既往歴が記録されていた患者
 - a. 骨格 X 線撮影に基づく HPP 関連のくる病所見があった
 - b. 血清中 ALP 値が、年齢別基準値の正常範囲未満であった。
 - c. 血漿中 PLP 値が、正常上限の 2 倍以上であった
5. 血清 25(OH)-ビタミン D 値が 20 ng/mL 以上であった。
6. 患者、患者の父母のいずれか (両親) 又は患者の法的保護者が、本試験実施計画書を遵守することに協力的であった。

ENB-008-10 試験での試験薬の継続投与に適格であるために、以下の基準を満たした患者を組入れた。

1. 患者が、コンプライアンスが良好で、満足のいく状態 (試験依頼者及び試験責任医師の見解による) で ENB-006-09 試験を完了した患者
2. 予定されているすべての試験手順の実施前に、患者の父母のいずれか又はそれ以外の法的保護者から同意を取得した患者。
3. 患者の父母のいずれか又はそれ以外の法的保護者が、本試験の要件に従うことに協力的であった患者。

除外基準：

以下の基準に該当する患者は、ENB-006-09 試験へは組入れなかった。

1. 試験薬のいずれかの成分に対する過敏症の既往歴がある患者
2. 試験責任医師により、すべての所定の評価及びフォローアップを含む試験の遵守に著しく支障を来した可能性がある と判断された医学的状況、重篤な併発症又は他の酌量すべき状況の患者
3. 本試験薬の投与開始前 1 カ月以内に、他の試験薬の投与を受けていた患者

- 4.HPP 患者を対象とした他の治験薬、医療機器又は治療（例えば、骨髄移植）に関する他のいずれかの治験に参加している患者
- 5.血清カルシウム値又はリン値が、年齢別基準値の正常範囲未満であった患者
- 6.治療可能なく病所見が認められた患者
- 7.ビスホスホネートの投与歴のある患者
- 8.治験責任医師により、過去 12 カ月以内の骨折又は整形外科的手術が、治験対象患者の本治験実施計画書を遵守する能力を妨げると判断された患者

- 9.HPP 関連以外の重大な先天異常を有する患者

以下の基準に該当する患者は、ENB-008-10 試験に組入れなかった。

- 1.治験責任医師により、治験への参加を妨げる臨床的に重要な疾患に罹患していると判断された患者。
- 2.ALXN1215 以外の他の治験薬の投与を受けていた患者
- 3.HPP 患者を対象とした他の治験薬、医療機器又は治療（例えば、骨髄移植）に関するいずれかの治験に参加していた患者。

患者の治療又は評価の打ち切り

以下のいずれかの理由により、患者の ENB-006-09 試験への参加を中止することがあった。

- 有害事象
- 治験実施計画書からの逸脱
- 同意の撤回
- 追跡不能
- 登録基準を満たしていないか満たさなくなった。
- その他

上記の理由及び治験依頼者による本治験の中止により、患者の ENB-008-10 試験への参加を中止することがあった。ENB-006-09 及び ENB-008-10 試験から早期に脱落したすべての患者に、試験の最終評価のために再度来院してもらうためにあらゆる努力をするように治験実施施設に依頼した。治験依頼者の裁量で、ENB-006-09 試験での治験薬の投与開始後に参加を中止した患者の補充は可能であった。

治験薬、用量及び投与方法

ENB-006-09 試験では、計 13 例を 24 週間、ALXN1215 を 2 mg/kg 又は 3 mg/kg の用量で週 3 回（すなわち、6 mg/kg/週又は 9 mg/kg/週）皮下投与する 2 つの用量群に無作為に割り付けた。ENB-008-10 延長試験での ALXN1215 開始用量については、全例（n=12）で 3 mg/kg/週とし、その後、治験に参加した全例での用量調節（治験実施計画書改訂第 4 版 [2011 年 2 月 1 日改訂]）に従って、計 6 mg/kg/週に増量した。

投与期間

本中間報告の対象となる治験薬の投与期間は、最長 168 週間（3 年超）であった。

ENB-006-09 試験の投与期間は、24 週間であった。ENB-006-09 試験の投与期間に加えて、本中間報告の対象となる ENB-008-10 延長試験（ENB-006-09 試験を完了した患者が参加中）の ALXN1215 の投与期間は 30 カ月間であった。

本中間解析のデータカットオフ日（20 年 月 日）の時点で、ENB-008-10 延長試験に参加中

の全例が、3 年間（36 カ月間）以上、ALXN1215 投与を受けている。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

該当なし

評価基準

有効性：

くる病重症度（RGI-C 及びくる病重症度スケールスコア [RSS] により測定）、骨石灰化（DEXA 及び骨生検により評価）、成長に関する測定値、歩行能力、筋力、運動機能、疼痛及び障害の経時変化ならびに FVC（努力肺活量、PFT により測定）を検討することにより、有効性を評価した。

薬物動態（PK）・薬力学（PD）：

PK 評価用ならびに血漿中 PPi 値、血漿中 PLP 値及び副甲状腺ホルモン（PTH）値測定用の血液検体を、必要とされる来院時に採取した。

安全性：

注射関連反応（IAR）及び注射部位反応（ISR）を含む有害事象（AE）の収集により、安全性のモニタリングを行った。さらに、バイタルサイン、身体的診察、臨床検査評価（基質 [PPi 及び PLP] の評価を含む）及び抗 ALXN1215 抗体検査の結果を評価した。眼底鏡検査を実施した。また、腎超音波検査 を実施して、腎石灰沈着症の有無を評価した。

統計手法

同一の解析計画書に従い、ENB006-09 試験と ENB008-10 試験を合わせて治験総括報告書を作成するために、両試験のデータを統合して解析を行った。

当該解析集団には以下の集団が含まれる。

- 最大の解析対象集団（FA）：この集団には、2 つの用量群に無作為に割り付けられて ALXN1215 投与を受けたすべての患者（本治験実施中に治験を中止したか追跡不能となった患者も含む）及び既存対照患者が、必要に応じて含まれる。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PP）：この集団には、ALXN1215 投与を受け、治療効果に影響を及ぼす可能性ありと考えられる治験実験計画書からのいかなる重大な逸脱も認められなかったすべての患者が含まれる。
- 安全性解析対象集団：この集団には、ALXN1215 の投与を受けたすべての患者が含まれる。

有効性の主要な解析：

ENB-006-09 試験の治験実施計画書に規定された主要な有効性の解析は、手関節及び膝関節の骨格 X 線画像に基づき RGI-C により測定したベースラインから 24 週目までのくる病重症度の変化であった。試験に関与していない 3 名の放射線科医により採点された RGI-C スコアの平均値により、ALXN1215 投与群と既存対照群の両方の患者を評価した。

16 例の既存対照群では、5 歳以上 12 歳以下の X 線画像が得られた。各撮影時点での一連の X 線画像をそれ以後に撮影された一連の X 線画像と比較した。フォローアップ時の一連の X 線画像が複数利用可能であった場合には、24 週のフォローアップ間隔に最も近い X 線画像を用いた。撮影時点の異なる一対の X 線画像の撮影間隔が約 2 年を超えなかった場合、この一対の X 線画像によって RGI-C スコアの測定が可能であるとした。既存対照群から得られた X 線画像の撮影間隔とさらに厳密にマッチさせる場合には、既存対照群で得られた利用可能な X 線画像の撮影間隔に基づき、主要な解析及び関連するすべての感度解析を本治験の別の時点で繰り返して実施してもよいものとした。

治験薬の 2 つの用量群のそれぞれと既存対照群の RGI-C スコアの平均値を、記述統計量を用いて示した。Wilcoxon rank sum test により、治験薬の 2 つの用量群を統合した投与群（ALXN1215 全投与群）と既存対照群とで RGI-C スコアの中央値を比較した。さらに、Hodges-Lehman-Sen 推定値及び Moses 検定の信頼限界を用いて、治験薬の 2 つの用量群を統合した投与群（ALXN1215 全投与群）と既存対照群における RGI-C スコアの平均値の変化及び 95%信頼区間を算出した。p 値が 0.05 未満で Hodges-Lehman-Sen 推定値について ALXN1215 投与群の方が優れていた場合、疾患進行について、ALXN1215 群には既存対照群よりも優位性があるものとした。

薬物動態及び薬力学の解析：

治験薬の投与群別、2 つの用量群を統合した投与群（ALXN1215 全投与群）について、各測定時点での血漿中 PPi 値、血漿中 PLP 値及び血清中 PTH 値を示した。個々の用量及び血清中 ALXN1215 濃度を表にまとめ、PK パラメータを別の報告書（CTD モジュール 2.7.2）に記載した。

安全性の解析：

治験期間を通じて収集した安全性の項目は、AE（ISR 及び IAR を含む）、死亡、臨床検査値（ビタミン D 値を含む）、バイタルサイン、身体的診察の結果、眼底検査の結果、腎超音波検査の結果及び抗薬物抗体測定の結果を含めた。安全性の結果を一覧表に示した。

有効性の主要評価項目：

主要評価項目は、骨格 X 線画像に基づき RGI-C スケールにより測定したベースラインから 24 週目までのくる病重症度の変化であった。

副次評価項目：

副次評価項目は、データを収集したすべての測定時点及び最終的に得られた評価時点での RGI-C（ENB-006-09 又は ENB-008-10 試験で得られたデータ）、RSS スコア、骨生検の結果、PD の転帰、成長であった。PK の転帰については、別の報告書に記載する。

2.7.6.3.1 患者の内訳

無作為に割り付けができた患者の内訳を表 2.7.6.3.1-1 に示した。ENB-006-09 試験では、13 例を 2 mg/kg 週 3 回（n=6）又は 3 mg/kg 週 3 回（n=7）の用量群に無作為に割り付けて ALXN1215 を投与した。HPP 患者の自然歴データベースから選択した 16 例の既存対照患者についても、以下の内訳の表に含めた。

ALXN1215 投与群の計 12 例が、ENB-006-09 試験での 24 週間の投与期間を完了し、その後、ENB-008-10 試験（ENB-006-09 試験の延長試験）に登録された。3 mg/kg 群に無作為に割り付けた 1 例（患者 006-XXXXXXXXXX）が、事前に予定されていた側弯症の矯正手術のため、4 週目の投与完了後に早期に治験から脱落した。ENB-008-10 延長試験に参加した ALXN1215 投与群は全例、治験実施計画書（PP）に従い、同一用量の投与を受けたため、延長試験での患者の内訳については、ALXN1215 全投与群としてのみ、表 2.7.6.3.1-1 に示した。ENB-008-10 に登録された全例（n=12）が、本中間解析のデータ解析カットオフ日（20XXXX年XX月XX日）の時点で本治験を継続中である。無作為に割り付けたすべての患者の内訳を一覧表 16.2.2.1.0 に示した。

表 2.7.6.3.1-1 患者の内訳 (FA 対象集団)

内訳	既存対照群 n (%)	ALXN1215 2 mg/kg 群 n (%)	ALXN1215 3 mg/kg 群 n (%)	ALXN1215 全投与群 n (%)
ENB-006-09 試験				
スクリーニングを受けた患者		6	7	13
登録された患者	16	6	7	13
無作為に割り付けた患者	-	6	7	13
治験薬の投与を受けた患者	-	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)
ENB-006-09 試験を完了した患者	-	6 (100.0)	6 (85.7)	12 (92.3)
ENB-006-09 試験に参加中の患者	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ENB-006-09 試験を中止した患者	-	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.7)
その他 ^a	-	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.7)
ENB-008-10 試験				
登録された患者				12
治験薬の投与を受けた患者				12 (100.0)
ENB-008-10 試験を完了した患者				0 (0.0)
ENB-008-10 試験に参加中の患者				12 (100.0)
ENB-008-10 試験を中止した患者				0 (0.0)

a 予定されていた側弯症の手術のために 1 例が、本治験から脱落した (一覧表 16.2.4.6.3.0)。
ENB-006-09 又は ENB-008-10 試験に登録された患者総数に基づいて、適宜、割合を算出した。
出典：表 14.1.2.1.1

治験実施施設ごとの患者の内訳の説明を表 14.1.2.2.5 に示した。

治験実施計画書からの逸脱

承認された治験実施計画書から外れた行為はすべて、治験実施計画書からの逸脱とみなした。重大な逸脱は、患者の権利、福祉又は安全及び／又は本治験データの完全性に影響を及ぼす可能性があるものとした。その他についてはすべて、軽度の逸脱とみなした。治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた患者については、この逸脱が治療効果に影響を及ぼしうると判定された場合、PP 対象集団から除外した。

治験実施計画書からの逸脱を表 2.7.6.3.1-2 に示し、患者ごとに一覧表 16.2.2.2.0 に示した。7 例 (53.8%) で、重大な逸脱が記録されていた。最も頻度の高かった重大な逸脱は、4 例が該当した「適格基準を満たさなかった」であった。3 例 (患者 006-、006- 及び 006-) が「スクリーニング時の 25(OH)-ビタミン D 値が 20 ng/mL 超」という選択基準を満たさず、1 例 (患者 006-) が、アスペルガー症候群のために本治験で予定された機能的評価を確実に実施できなかった。最も頻度の高かった軽度の逸脱は、「評価又は手順の誤実施」であり、その中で最も多くみられたものは、治験実施計画書に規定されていない治験来院時に評価が実施されたことであった。

重大な逸脱 (患者 006-、006- 及び 006-) がみられた 3 例を PP 対象集団から除外した。3 例全例が、「スクリーニング時の 25(OH)-ビタミン D 値が 20 ng/mL 超である」ことを

要件とする登録基準を満たさないにもかかわらず、本治験に登録されていた。患者 006-XXXXXXXXXX と患者 006-XXXXXXXXXX は両方とも、選択基準を満たす検査値が過去にあったため、治験依頼者が、その過去検査値の結果に基づいて、当該患者を本治験に含むことができることに合意していた。患者 006-XXXXXXXXXX は、アスペルガー症候群を併発しており、機能的評価を確実に実施できなかったが、本治験の主要評価項目が X 線画像による評価に基づいていたため、PP 対象集団から除外されなかった。

表 2.7.6.3.1-2 治験実施計画書からの逸脱（FA 対象集団）

治験実施計画書からの逸脱	ALXN1215 2 mg/kg 群 (n=6)	ALXN1215 3 mg/kg 群 (n=7)	ALXN1215 全投与群 (n=13)
重大な逸脱 n (%)	3 (50.0)	4 (57.1)	7 (53.8)
適格基準を満たさなかった	1 (16.7)	3 (42.9)	4 (30.8)
同意文書の手順の不遵守	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (15.4)
治験薬の誤投与	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (15.4)
評価／手順の規定期間外での実施	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
評価／手順の未実施	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
軽度の逸脱 n (%)	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)
評価／手順の誤実施	6 (100.0)	6 (85.7)	12 (92.3)
評価／手順の規定期間外での実施	5 (83.3)	6 (85.7)	11 (84.6)
治験薬の未投与	5 (83.3)	4 (57.1)	9 (69.2)
評価／手順の未実施 ^a	4 (66.7)	3 (42.9)	7 (53.8)
同意文書の手順の不遵守	3 (50.0)	2 (28.6)	5 (38.5)
治験薬の誤投与	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (15.4)

^a 表 14.1.2.4.1 に記載された 2 つの行のタイトルのカテゴリーがともに「評価／手順の未実施」であったため、1 行にまとめた（一覧表 16.2.2.2.0）。

治験薬投与群の患者総数に基づいて百分率を算出した。

出典：表 14.1.2.4.1.

解析したデータセット

有効性解析はすべて、主として ALXN1215 投与群の全 13 例からなる FA 対象集団に対して実施した。解析結果について、指摘があった場合には、10 例 (76.9%) からなる PP 対象集団に対して、有効性解析を繰り返し実施することも可能とした。ビタミン D 値に関する登録基準を満たさなかった 3 例（患者 006-XXXXXXXXXX、006-XXXXXXXXXX 及び 006-XXXXXXXXXX）を PP 対象集団から除外した。3 例はすべて、試験期間を通してさまざまな時点でビタミン D 補給剤の投与を受けており（一覧表 16.2.4.6.2.0）、PP 対象集団から除外した（表 14.1.2.3.0 及び一覧表 16.2.3.1.1.0）。

FA 対象集団と同一の安全性解析対象集団について、治験薬への曝露及び他の安全性パラメータの解析を実施した。

2.7.6.3.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

ALXN1215 投与群

ENB-006-09 試験に組入れられた 13 例のうち 11 例が男性で、2 例が女性であった。また組入れられた患者の平均年齢は 8.8 歳（年齢範囲：6～12 歳）であった（表 2.7.6.3.2-1）。ヒスパニック／ラテン系の 1 例を除く全例が白人であった。HPP に関する症状の発症月齢の中央値は、生後 12 カ月（範囲：1～22 カ月）であった。5 例が乳児型 HPP（HPP の徴候／症状が生後 6 カ月未満で発現したものと定義）に分類され、8 例が小児型 HPP（HPP の徴候／症状が生後 6 カ月以上 18 歳未満で発現したものと定義）と分類された。

ALXN1215 投与患者集団の HPP に特異的な症状について、表 2.7.6.3.2-2 に示した。患者の大半に、歩行異常（100%）、早期の歯の脱落（100%）、歩行遅延（84.6%）、外反膝（76.9%）、筋力低下（61.5%）及び P 高値（53.8%）の病歴が認められた。さらに、患者の約半数（46.2%）に、摂食困難／嚥下困難、体重増加困難、過可動性（きわめて柔軟な関節）、関節痛、筋肉痛、胸郭の奇形及び骨痛（動作に支障を来すほど重症）などの病歴が認められた。

既存対照群

既存対照群（n=16、男性 11 例、女性 5 例）から得られた人口統計学的特性は、ALXN1215 投与群で観察されたものと同様であった。既存対照群の HPP の症状の発症月齢の中央値は、生後 6 カ月（範囲：生後 0～40 カ月）であった。7 例が、乳児型 HPP 患者で、9 例が小児型 HPP 患者であった。既存対照群の初回評価時の平均年齢は（6.0 歳）は、治験薬投与群の平均年齢（8.8 歳）と比較して、わずかに若齢であった。また、治験薬投与群と比較して、PLP 値は高値で、ALP 値は低値であった。

本治験で用いた既存対照群の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 2.7.6.3.2-1 に示した。

表 2.7.6.3.2-1 人口統計学的特性及びベースライン特性（FA 対象集団）

変数	統計値／ カテゴリー	既存対照群 (n=16)	ALXN1215 2 mg/kg 群 (n=6)	ALXN1215 3 mg/kg 群 (n=7)	ALXN1215 全投与群 (n=13)
登録時の年齢（歳）	n	16	6	7	13
	平均値（SD）	6.0（1.78）	8.4（2.21）	9.1（2.33）	8.8（2.21）
	中央値	5.5	8.1	10.0	8.6
	min, max	4, 11	6, 12	6, 12	6, 12
登録時の年齢群	小児（2～11 歳）	16（100.0）	5（83.3）	6（85.7）	11（84.6）
	青年（12～17 歳）	0（0.0）	1（16.7）	1（14.3）	2（15.4）
性別, n（%）	男性	11（68.8）	5（83.3）	6（85.7）	11（84.6）
	女性	5（31.3）	1（16.7）	1（14.3）	2（15.4）
民族性, n（%）	ヒスパニック又はラテン系	NA	1（16.7）	0（0.0）	1（7.7）
	非ヒスパニック又はラテン系		5（83.3）	7（100.0）	12（92.3）
人種, n（%）	白人		6（100.0）	6（85.7）	12（92.3）
	その他		0（0.0）	1（14.3）	1（7.7）
HPP 表現型, n（%）	乳児型（生後 6 カ月未満）	7（43.8）	3（50.0）	2（28.6）	5（38.5）
	小児型（生後 6 カ月以上 18 歳未満）	9（56.3）	3（50.0）	5（71.4）	8（61.5）
HPP 発症時の月齢（月）	N	16	6	7	13
	平均値（SD）	7.4（9.49）	10.8（8.66）	10.3（5.99）	10.5（7.02）
	中央値	6.0	8.5	12.0	12.0
	min, max	0, 40	1, 22	1, 17	1, 22
タナー分類, n（%）	1	NA	5（83.3）	4（57.1）	9（69.2）
	2		1（16.7）	2（28.6）	3（23.1）
	不明		0（0.0）	1（14.3）	1（7.7）

変数	統計値／ カテゴリー	既存対照群 (n=16)	ALXN1215 2 mg/kg 群 (n=6)	ALXN1215 3 mg/kg 群 (n=7)	ALXN1215 全投与群 (n=13)
ベースライン時の RSS	N	--	6	7	13
	平均値 (SD)		2.67 (1.966)	2.86 (0.556)	2.77 (1.333)
	中央値		2.25	3.00	3.00
	min, max		0.5, 6.0	2.0, 3.5	0.5, 6.0
ベースライン時の PPI 値 (μM) 参照範囲：0.75～5.71 μM 未満; (min, max は年齢により異なる)	N	NA	6	7	13
	平均値 (SD)		4.573 (0.6658)	5.390 (1.0805)	5.013 (0.9736)
	中央値		4.585	5.450	4.860
	min, max		3.74, 5.48	4.13, 6.96	3.74, 6.96
ベースライン時の PLP 値 (ng/mL) 参照範囲：5.74～61.15 ng/mL	N	16	6	7	13
	平均値 (SD)	322.84 (177.686)	217.45 (163.835)	211.83 (98.364)	214.42 (126.611)
	中央値	327.54	184.50	245.00	218.00
	min, max	85.0, 726.0	76.2, 527.0	84.3, 333.0	76.2, 527.0
ベースライン時の ALP 値 (U/L) 参照範囲：51～385 U/L (min, max は年齢により異なる)	N	16	6	7	13
	平均値 (SD)	28.3 (12.46)	45.0 (14.99)	47.3 (12.89)	46.2 (13.35)
	中央値	24.0	43.5	49.0	49.0
	min, max	15, 62	29, 68	27, 65	27, 68
ベースライン時の血清カルシウム値 (mmol/L) 参照範囲：2.1～2.57 mmol/L	n	16	6	7	13
	平均値 (SD)	2.495 (0.0997)	2.513 (0.1025)	2.479 (0.0921)	2.495 (0.0946)
	中央値	2.513	2.510	2.450	2.500
	min, max	2.35, 2.78	2.37, 2.67	2.40, 2.64	2.37, 2.67
ベースライン時のリン値 (mmol/L) 参照範囲：1.03～1.97 mmol/L	n	16	6	7	13
	平均値 (SD)	2.020 (0.1655)	2.067 (0.2101)	2.047 (0.1572)	2.056 (0.1757)
	中央値	2.050	2.015	2.030	2.030
	min, max	1.78, 2.29	1.78, 2.36	1.81, 2.32	1.78, 2.36

変数	統計値／ カテゴリー	既存対照群 (n=16)	ALXN1215 2 mg/kg 群 (n=6)	ALXN1215 3 mg/kg 群 (n=7)	ALXN1215 全投与群 (n=13)
ベースライン時の%予測歩行距離, n (%)	25%未満	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	25%以上 75%以下		5 (83.3)	6 (85.7)	11 (84.6)
	75%超		1 (16.7)	1 (14.3)	2 (15.4)

略語：HPP = 低ホスファターゼ症、max = 最大値、 μ M = マイクロモル、L = ミリリットル、min = 最小値、mmol/L = 1 リットルあたりのミリモル、NA = 入手不可、ng/mL = 1 ミリリットルあたりのナノグラム、PPi = 無機ピロリン酸、PLP = ビリドキサール-5-リン酸、RSS = くる病重症度スケール、SD = 標準偏差、U/L = 1 リットルあたりのユニット

治験薬投与群の患者総数に基づいて百分率を算出した。

出典：表 14.1.1.1.1.

表 2.7.6.3.2-2 HPP に特異的な病歴 (FA 対象集団)

病歴 n (%)	ALXN1215 2 mg/kg 群 (n=6)	ALXN1215 3 mg/kg 群 (n=7)	ALXN1215 全投与群 (n=13)
歩行異常又は歩き方／走り方の異常	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)
早期の歯の脱落	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)
歩行遅延 (生後 15 カ月以降に初めて歩行した)	5 (83.3)	6 (85.7)	11 (84.6)
外反膝	5 (83.3)	5 (71.4)	10 (76.9)
筋力低下	5 (83.3)	3 (42.9)	8 (61.5)
血中 P 高値	3 (50.0)	4 (57.1)	7 (53.8)
摂食困難／嚥下困難	4 (66.7)	2 (28.6)	6 (46.2)
体重増加困難 (乳児／小児として、哺乳困難／摂食困難が認められた)	3 (50.0)	3 (42.9)	6 (46.2)
きわめて柔軟な関節 (過可動性)	3 (50.0)	3 (42.9)	6 (46.2)
関節痛 (頸部、肩部、肘関節、手関節、股関節、膝関節、足関節)	4 (66.7)	2 (28.6)	6 (46.2)
筋肉痛	3 (50.0)	3 (42.9)	6 (46.2)
胸部の奇形 (胸郭の異常)	3 (50.0)	3 (42.9)	6 (46.2)
骨痛 (上肢、肋骨、背骨、下肢、足部) (動作に支障を来すほど重症)	3 (50.0)	3 (42.9)	6 (46.2)
骨痛 (上肢、肋骨、背骨、下肢、足部) (鎮痛薬を必要とするほど重症)	4 (66.7)	1 (14.3)	5 (38.5)
下肢の彎曲 (下肢のくる病)	2 (33.3)	3 (42.9)	5 (38.5)
頭部 (頭蓋骨) の奇形	3 (50.0)	1 (14.3)	4 (30.8)
空洞が過剰にみられた	2 (33.3)	2 (28.6)	4 (30.8)
血中カルシウム高値	2 (33.3)	2 (28.6)	4 (30.8)
歯膿瘍	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (23.1)
肺炎	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (23.1)
頭蓋骨手術歴	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (23.1)
その他の外科手術歴	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (23.1)
上肢の彎曲 (上肢のくる病)	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (15.4)
偽骨折 (不完全骨折又は亀裂)	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (15.4)
会話遅延 (発語障害)	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (15.4)
痙攣発作	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (15.4)
関節腫脹	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (15.4)

治験薬投与群の患者総数に基づいて百分率を算出した。

出典：表 14.1.3.2.1.

患者の人口統計学的特性を表 14.1.1.1.1 に示した。また、患者ごとの人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を一覧表 16.2.4.1.1.0 に示した。全例の病歴及び手術歴を SOC 別及び PT 別に 表 14.1.3.1.1 に示し、患者ごとに (報告者が使用した文言を含めて) 一覧表 16.2.4.2.3.0 に示した。病歴及び手術歴は、HPP に特異的な病歴と一致し、HPP の合併症を反映していた。低ホスファターゼ症に特異的な病歴を表 14.1.3.2.1 に示し、患者ごとに一覧表 16.2.4.2.4.0 に示した。

組織非特異型アルカリホスファターゼ（TNSALP）遺伝子変異解析

登録した 13 例全例に、TNSALP 遺伝子変異解析を実施した。患者の大半（13 例中 11 例）の遺伝子型は、複合ヘテロ接合型であると判定された。患者 006-XXXXXXXXXX の遺伝子型は、おそらく優性突然変異のヘテロ接合型と判定された。患者 006-XXXXXXXXXX については、病因性突然変異は検出されなかった。TNSALP 遺伝子変異解析の結果を患者ごとに[一覧表 16.2.4.2.1.0](#)に示した。

2.7.6.3.3 有効性の結果

本報告書では、最長 168 週間（42 カ月間）、ALXN1215 の投与を受けた HPP 患者 13 例の有効性の結果を示した。試験期間は、ENB-006-09 試験で 24 週間（6 カ月間）、ENB-008-10 試験でさらに最長 144 週間（ENB-006-09 試験からさらに 36 カ月）である（両試験を通して試験期間（週）を連続でカウントしている）。有効性データについては、HPP 表現型（乳児型／小児型）及び ALXN1215 の用量群全体で統合した。治験責任医師が用量調節をしない限り、患者は ENB-006-09 試験中に無作為に割り付けられた 2 mg/kg 週 3 回（6 mg/kg/週）又は 3 mg/kg 週 3 回（9 mg/kg/週）の用量で治験薬の投与を受けたが、PP 対象集団の用量群については、患者が ENB-008-10 試験に移行した時点で（すなわち、24 週目以降は）、用量群は維持されなかった。

144 週目（36 カ月目）以降の患者症例数が減少した（すなわち、データ解析のカットオフ日の時点で、全例が 168 週目の評価を受けていたわけではなかった。）ため、有効性の結果については、ベースライン時から 144 週目までの選択した来院時のものを以下の項で示した。ただし、要約表及び一覧表には、得られたデータすべてを含める。

有効性の主要な解析

24 週の時点での骨格 X 線画像に基づく、くる病重症度の変化

本試験の有効性の主要評価項目は、骨格 X 線画像に基づいて RGI-C により測定したベースラインから 24 週目までのくる病重症度の変化であった。RGI-C は、-3（HPP 関連のくる病の高度の増悪を示す）から +3（HPP 関連のくる病の完全治癒、ほぼ完全な治癒を示す）で表される 7 ポイント評価スケールである。[表 2.7.6.3.3-1](#) に示したように、既存対照群と比較して 24 週の時点で、ALXN1215 投与群のくる病重症度に統計学的に有意な改善が認められた（ $p=0.0007$ ）。24 週の時点での ALXN1215 の 2 つの用量群のスコアは同程度であった（[表 14.2.1.1.1](#)）。

患者の大半（13 例中 9 例 [69%]）は、24 週の時点でのくる病の「実質的な治癒」と判定される RGI-C スコア +2 以上を達成した。ALXN1215 投与群で、6 週目という早期に、ベースラインからの統計学的に有意なくる病重症度の改善（ $p<0.0001$ ）が認められ、その改善は治験期間を通して持続した（[表 14.2.1.10.1](#)）。

一方、既存対照群の RGI-C スコアの中央値は 24 週の時点で 0 であり、くる病が治癒していないことを示していた。24 週目の評価について、既存対照群の（RGI-C 測定に用いた）撮影時点の異なる一対の X 線画像の撮影間隔の中央値は、69.5 週（範囲：40.1～109.9 週）であった（[表 14.2.1.20.1](#)）。

PP 対象集団についての有効性の主要な解析の結果も、FA 対象集団での結果と一致した（[表 14.2.1.1.2](#)）。

患者ごとの RGI-C スコアを[一覧表 16.2.6.6.0](#)に示した。

表 2.7.6.3.3-1 24 週の時点での X 線画像所見の全般的改善度変化 (RGI-C) スコア (FA 対象集団)

変数	既存対照群 ^a (N=16)	ALXN1215 全投与群 (N=13)
RGI-C スコア		
中央値	0.00	+2.00
min, max	-1.3, +2.0	0.0, +2.3
p 値 ^b		0.0007
推定値 ^c		+1.67
95% CI		(1.00, 2.33)
RGI-C の区間		
-3 以上-2 未満, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
-2 以上-1 未満, n (%)	1 (6.3)	0 (0.0)
-1 以上 0 未満, n (%)	5 (31.3)	0 (0.0)
0 以上 1 未満, n (%)	5 (31.3)	1 (7.7)
1 以上 2 未満, n (%)	4 (25.0)	3 (23.1)
2 以上 3 未満, n (%)	1 (6.3)	9 (69.2)
3, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

CI = 信頼区間、min = 最小値、max = 最大値、RGI-C=X 線画像所見の全般的改善度変化スケール

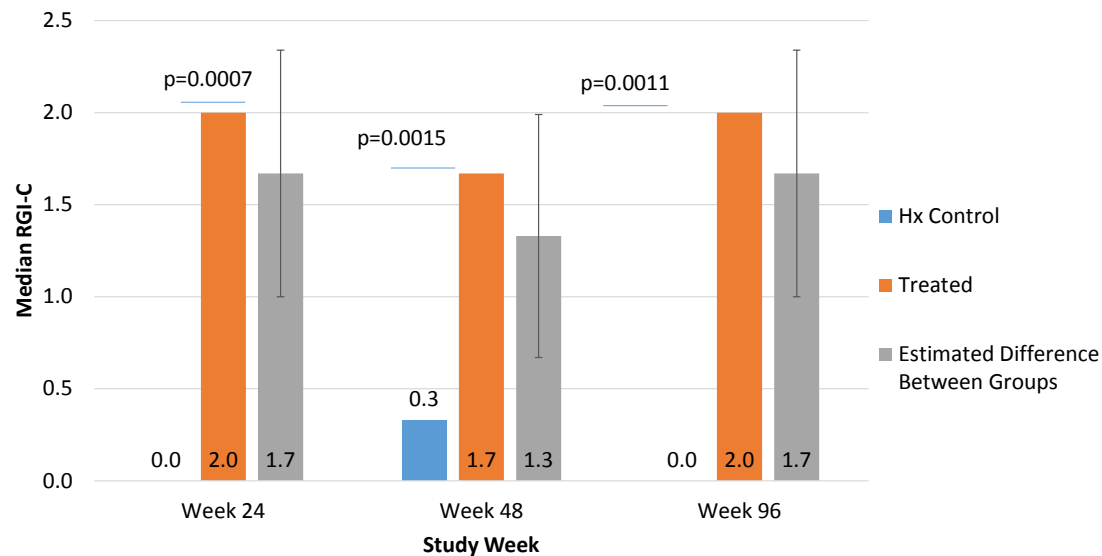
^a既存対照群の撮影時点の異なる一対の X 線画像の撮影間隔の中央値は、69.5 週（範囲：40.1～109.9 週）であった（表 14.2.1.20.1）。

^bALXN1215 全投与群と既存対照群の RGI-C スコアの中央値を比較する Wilcoxon rank sum test に基づく p 値

^c推定値及び Moses 検定の信頼限界は、治験薬の 2 つの用量群を統合した投与群（ALXN1215 全投与群）と既存対照群間の RGI-C スコア分布の位置パラメータのシフトを求める Hodges-Lehmann-Sen 型の推定方法から算出した。
出典：表 14.2.1.1.1.

図 2.7.6.3.3-1 及び表 2.7.6.3.3-2 に示したように、24 週の時点で、既存対照群と比較して ALXN1215 投与群に認められたくる病重症度の統計学的に有意な改善は、48 週及び 96 週の時点でも維持されていた。ALXN1215 投与群の RGI-C スコアの中央値は、48 週及び 96 週の時点でそれぞれ、1.67 及び 2.0 であり、「くる病の実質的な治癒」を示唆していた。一方、既存対照群の 24 週目及び 96 週目の RGI-C スコアの中央値が 0 であった。

図 2.7.6.3.3-1 24 週、48 週及び 96 週の時点での既存対照群及び ALXN1215 投与群の RGI-C スコア、ならびに両群間の差（推定値）及び信頼区間（FA 対象集団）



24 週目の解析のために選択した既存対照群の RGI-C 測定用の撮影時点の異なる一対の X 線画像の撮影間隔(週)の中央値は、69.50 週であった。

48 週目の解析のために選択した既存対照群の RGI-C 測定用の撮影時点の異なる一対の X 線画像の撮影間隔(週)の中央値は、69.50 週であった。

96 週目の解析のために選択した既存対照群の RGI-C 測定用の撮影時点の異なる一対の X 線画像の撮影間隔(週)の中央値は、103.71 週であった。

治験薬の 2 つの用量群を統合した投与群 (ALXN1215 全投与群) と既存対照群とを比較する Wilcoxon rank sum test に基づく p 値。両群間の差の推定値及び Moses 検定の信頼限界は、治験薬の 2 つの用量群を統合した投与群 (ALXN1215 全投与群) と既存対照群間の RGI-C スコア分布の位置パラメータのシフトを求める Hodges-Lehmann-Sen 型の推定方法から算出した。

出典：表 14.2.1.1.1 及び表 14.2.1.20.1

表 2.7.6.3.3-2 治験期間を通しての X 線画像所見の全般的改善度変化 (RGI-C) スコア (FA 対象集団)

変数	24 週目		48 週目		96 週目	
	既存対照群 ^a (N=16)	ALXN1215 全投与群 (N=13)	既存対照群 ^b (N=16)	ALXN1215 全投与群 (N=13)	既存対照群 ^c (N=16)	ALXN1215 全投与群 (N=13)
RGI-C スコア						
中央値	0.00	2.00	0.33	1.67	0.00	2.00
min, max	-1.3, 2.0	0.0, 2.3	-1.3, 2.0	0.0, 2.3	-1.0, 2.0	0.0, 2.3
p 値 ^d	--	0.0007	--	0.0015	--	0.0011
推定値 ^e	--	1.67	--	1.33	--	1.67
95% CI	--	(1.00, 2.33)	--	(0.67, 2.00)	--	(1.00, 2.33)
RGI-C の区間						
-3 以上-2 未満, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-2 以上-1 未満, n (%)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

変数	24 週目		48 週目		96 週目	
	既存対照群 ^a (N=16)	ALXN1215 全投与群 (N=13)	既存対照群 ^b (N=16)	ALXN1215 全投与群 (N=13)	既存対照群 ^c (N=16)	ALXN1215 全投与群 (N=13)
-1 以上 0 未満, n (%)	5 (31.3)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	7 (46.7)	0 (0.0)
0 以上 1 未満, n (%)	5 (31.3)	1 (7.7)	7 (43.8)	1 (7.7)	4 (26.7)	1 (7.7)
1 以上 2 未満, n (%)	4 (25.0)	3 (23.1)	4 (25.0)	7 (53.8)	3 (20.0)	3 (23.1)
2 以上 3 未満, n (%)	1 (6.3)	9 (69.2)	1 (6.3)	5 (38.5)	1 (6.7)	9 (69.2)
3, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CI = 信頼区間、min = 最小値、max = 最大値、RGI-C = X 線画像所見の全般的改善度変化スケール

^a24 週目の RGI-C を測定するために選択した既存対照群の RGI-C 測定用の撮影時点の異なる一対の X 線画像の撮影間隔 (週) の中央値は、69.50 週であった。

^b48 週目の RGI-C を測定するために選択した既存対照群の RGI-C 測定用の撮影時点の異なる一対の X 線画像の撮影間隔 (週) の中央値は、69.50 週であった。

^c96 週目の RGI-C を測定するために選択した既存対照群の RGI-C 測定用の撮影時点の異なる一対の X 線画像の撮影間隔 (週) の中央値は、103.71 週であった。

^dALXN1215 全投与群と既存対照群の RGI-C スコアの中央値を比較する Wilcoxon rank sum test に基づく p 値

^e推定値及び Moses 検定の信頼限界は、ALXN1215 全投与群と既存対照群間の RGI-C スコア分布の位置パラメータのシフトを求める Hodges-Lehmann-Sen 型の推定方法から算出した。

出典：表 14.2.1.1.1、表 14.2.1.2.1、表 14.2.1.3.1 及び表 14.2.1.20.1

有効性の副次解析

各来院時の X 線画像所見の全般的改善度変化 (RGI-C)

ALXN1215 投与群のベースライン時からベースライン後のすべての来院時までのくる病重症度の変化 (RGI-C スケールにより測定) は、有効性の副次評価項目であった。表 2.7.6.3.3-3 に示したように、RGI-C スコアの中央値から、くる病重症度が 6 週目から有意に改善したことが明らかになった。RGI-C スコアは 24 週目まで上昇し、その後治験期間を通して持続した。各来院時に得られた RGI-C スコアの平均値は、反復測定による線形混合モデル解析から得られた推定値と非常に類似していた。PP 対象集団についてこれらの解析を繰り返し実施しても同様の結果が得られた (表 14.2.1.10.2)。

表 2.7.6.3.3-3 ALXN1215 投与群における各来院時の X 線画像所見の全般的改善度変化 (RGI-C) スコア (FA 対象集団)

パラメータ	6 週目 (N=12)	12 週目 (N=12)	24 週目 (N=12)	48 週目 (N=12)	96 週目 (N=12)
平均値 (SD)	1.17 (0.595)	1.56 (0.656)	1.94 (0.372)	1.78 (0.296)	1.83 (0.461)
中央値	1.00	1.83	2.00	1.67	2.00
min, max	0.0, 2.0	0.3, 2.3	1.0, 2.3	1.3, 2.3	1.0, 2.3
p 値 ^a	0.0010	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005

パラメータ	6 週目 (N=12)	12 週目 (N=12)	24 週目 (N=12)	48 週目 (N=12)	96 週目 (N=12)
線形混合モデル 解析から得られ た推定値 ^b	1.17	1.56	1.94	1.78	1.83
95% CI	(0.87, 1.46)	(1.26, 1.85)	(1.65, 2.24)	(1.48, 2.07)	(1.54, 2.13)
p 値 ^c	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

CI = 信頼区間、max = 最大値、min = 最小値、SD = 標準偏差

^a p 値は、Wilcoxon signed-rank test に基づく。

^b 制限付き最尤法 (REML) に基づく反復測定による混合モデル (患者内相関について、カテゴリカルな固定効果及び無構造の共分散構造として投与*時点で調整) に基づいて、各来院時の推定値を算出した。

^c 反復測定による混合モデルに基づき、各来院時のベースラインからの RGI-C スコア変化量が 0 であるかどうかを検定する p 値。

出典: 表 14.2.1.10.1

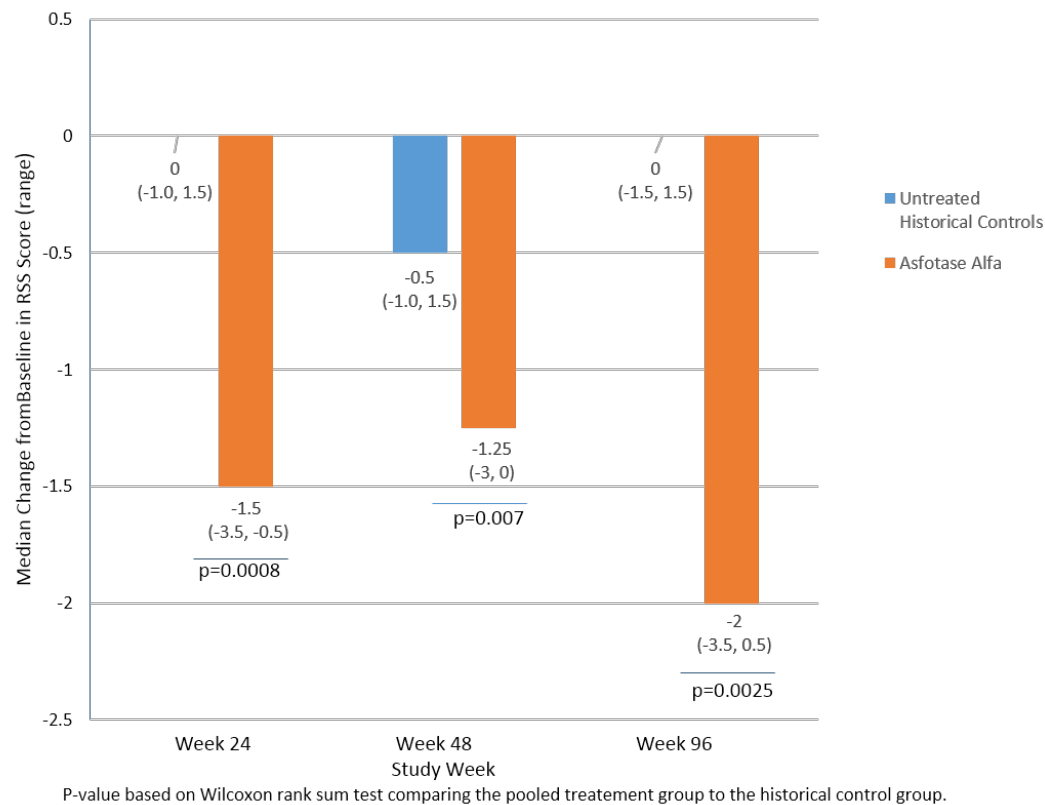
くる病重症度スケール (RSS) スコアの経時変化

手関節及び膝関節での骨端部成長板の異常に関する RSS スコア (10 ポイント評価スケールであり、RSS スコア 10 は重度のくる病、0 はくる病が認められないことを示す。スコアの低下は症状の改善を示す) を用いて、くる病重症度の経時変化も評価した。

RGI-C によるくる病重症度の評価結果と同様に、RSS スコアは経時的に低下し、ベースラインからの RSS スコアの変化量の中央値は、既存対照群で観察された値と比較してすべての測定時点で統計学的に有意であった (図 2.7.6.3.3-2 及び表 2.7.6.3.3-4)。

RSS 所見を患者及び来院ごとに一覧表 16.2.6.8.0 に示した。

図 2.7.6.3.3-2 ベースラインからの RSS スコアの変化の中央値（FA 対象集団）



注：括弧内の値は、最小値及び最大値である。

表 2.7.6.3.3-4 ベースラインからの RSS スコアの経時変化（既存対照群との比較）（FA 対象集団）

変数	24 週目		48 週目		96 週目	
	既存対照群 (N=16)	ALXN1215 全 投与群 (N=13)	既存対照 群 (N=16)	ALXN1215 全 投与群 (N=13)	既存対照群 (N=16)	ALXN1215 全投与群 (N=13)
ベースライン時の RSS						
N	16	12	16	12	15	12
平均値 (SD)	1.44 (0.964)	2.75 (1.390)	1.44 (0.964)	2.75 (1.390)	1.37 (1.125)	2.75 (1.390)
中央値	1.00	2.75	1.00	2.75	1.00	2.75
min, max	0.0, 3.5	0.5, 6.0	0.0, 3.5	0.5, 6.0	0.5, 3.5	0.5, 6.0
ベースライン時からの RSS の変化						
N	16	12	16	12	15	12
平均値 (SD)	-0.13 (0.719)	-1.71 (0.916)	-0.25 (0.775)	-1.50 (0.977)	0.07 (0.904)	-1.71 (1.137)
中央値	0.00	-1.50	-0.50	-1.25	0.00	-2.00
min, max	-1.0, 1.5	-3.5, -0.5	-1.0, 1.5	-3.0, 0.0	-1.5, 1.5	-3.5, 0.5

変数	24 週目		48 週目		96 週目	
	既存対照群 (N=16)	ALXN1215 全 投与群 (N=13)	既存対照 群 (N=16)	ALXN1215 全 投与群 (N=13)	既存対照群 (N=16)	ALXN1215 全投与群 (N=13)
p 値 ^a	0.4048	0.0005	0.1592	0.0010	0.8262	0.0020
既存対照群との比較						
p 値 ^b	--	0.0008	--	0.0070	--	0.0025
推定値 ^c	--	-1.50	--	-1.50	--	-2.00
95% CI ³	--	(-2.00, -1.00)	--	(-2.00, -0.50)	--	(-2.50, -1.00)

CI = 信頼区間、min = 最小値、max = 最大値、RSS=くる病重症度スケール、SD = 標準偏差

^a p 値は、ベースラインからの変化量の平均値が 0 かどうかを検定する群内での Wilcoxon signed-rank test に基づく。

^b 治験薬の 2 つの用量群を統合した投与群 (ALXN1215 全投与群) と既存対照群とを比較する Wilcoxon rank sum test に基づく p 値

^c 推定値及び Moses 検定の信頼限界は、治験薬の 2 つの用量群を統合した投与群 (ALXN1215 全投与群) と既存対照群間の RSS スコア分布の位置パラメータのシフトを求める Hodges-Lehmann-Sen 型の推定方法から算出した。

出典: 表 14.2.2.1.1.

腸骨稜骨生検

腸骨稜骨生検で得られた標本の評価から、ALXN1215 投与開始から 24 週間後に骨石灰化が有意に改善したことが明らかになった。表 2.7.6.3.3-5 に示したように、オステオイドの厚さ、及びオステオイドの体積／骨の体積などの骨石灰化の指標はベースライン時に高値を示しており（健常人の骨生検標本における平均値の 200% 超）、すべての標本が骨軟化症を示していた。ALXN1215 投与開始から 24 週間後、オステオイドの平均厚さが 13.4 μm から 9.3 μm に有意に低下した。オステオイドの平均厚さの低下は、オステオイドの体積／骨の体積の低下を伴い、オステオイドの厚さとオステオイドの表面積／骨の表面積との積を表している。ベースライン時に参照範囲の平均値を超えていた石灰化遅延時間の平均値は、ALXN1215 投与により、あまり変化しなかった。しかし患者ごとにみた場合、ベースライン後 (24 週目) の結果が得られている 12 例中 7 例 (83%) で石灰化遅延時間が短縮し、2 例 (16.7%) では、ベースライン時と 24 週目の結果はほぼ同じであり、2 例 (16.7%) で 20 日未満の石灰化遅延時間の延長がみられた。1 例 (8.3%) の結果は、外れ値であった（患者 006-01-08 の石灰化遅延時間は、ベースライン時で 87.2 日、24 週の時点で 750 日であった）（一覽表 16.2.6.2.0）。

オステオイドの厚さの変化（平均値）を、健常人の骨生検標本における平均値に対する割合として表 14.2.4.4.1 に示した。

表 2.7.6.3.3-5 腸骨稜骨生検に基づく組織形態計測パラメータのベースラインからの 24 週目までの変化 (FA 対象集団)

パラメータ	統計値	ベースライン時	24 週目	ベースラインからの変化
オステオイドの厚さ (μm)				
未処理の値 (生データ)	n	13	12	12
	平均値 (SD)	13.386 (3.2525)	9.283 (4.6567)	-3.858 (4.2784)

パラメータ	統計値	ベースライン時	24 週目	ベースラインからの変化
	中央値	14.000	7.700	-5.450
	min, max	7.70, 18.50	5.80, 22.40	-9.20, 7.10
	p 値 ^a	--	--	0.0097
健常人の骨生検標本における平均値に対する割合 (%) ^b	n	13	12	12
	平均値 (SD)	221.78 (55.717)	152.88 (82.083)	-64.34 (72.924)
	中央値	237.30	123.25	-84.60
	min, max	114.9, 313.6	86.6, 386.2	-156.0, 122.4
	p 値 ¹	--	--	0.0109
オステオイドの体積/骨の体積 (%)				
未処理の値 (生データ)	n	13	12	12
	平均値 (SD)	13.753 (7.2277)	8.092 (6.7268)	-4.225 (7.5582)
	中央値	13.900	5.750	-3.250
	min, max	5.60, 30.98	3.00, 28.10	-15.50, 14.20
	p 値 ^a	--	--	0.0789
健常人の骨生検標本における平均値に対する割合 (%) ^b	n	13	12	12
	平均値 (SD)	505.45 (281.723)	284.48 (169.103)	-165.29 (239.073)
	中央値	440.80	271.25	-131.90
	min, max	183.9, 1173.6	105.8, 707.8	-587.1, 357.7
	p 値 ¹	--	--	0.0355
石灰化遅延時間 (日)				
未処理の値 (生データ)	n	13	12	12
	平均値 (SD)	150.432 (247.7267)	103.850 (205.1273)	20.392 (208.9814)
	中央値	87.200	37.750	-15.800
	min, max	24.60, 954.12	16.50, 750.40	-167.10, 663.20
	p 値 ^a	--	--	0.7417
健常人の骨生検標本における平均値に対する割合 (%) ^b	n	13	12	12
	平均値 (SD)	1048.12 (1763.361)	658.19 (1221.107)	86.63 (1276.749)
	中央値	531.70	250.85	-110.00
	min, max	147.3, 6766.8	117.0, 4493.4	-1185.1, 3971.2
	p 値 ¹	--	--	0.8185

min = 最小値、max = 最大値、SD = 標準偏差

^a t-test に基づき、ベースラインからの変化量の平均値が 0 か否かを検定する p 値

^b 健常人の骨生検標本における平均値に対する割合は、(実測値/健常人の骨生検標本における平均値) × 100 とし

て計算した。なお、健康人の骨生検標本における平均値は、Glorieux (2000) に記載されている値を用いた。
出典：表 14.2.4.4.1.

すべての骨生検の結果(構造の変化、静的な骨形成及び動的な変化のパラメータを追加で含む)を患者ごとに一覧表 16.2.6.2.0 に示した。

成長

身長、体重及び BMI の記録、そして Z スコア (各値が、年齢/性別をマッチさせた正常平均値から低下する場合の SD (標準偏差) を反映するスコア) の算出により、成長を評価した。HPP の小児患者に予測されたように、身長及び体重の平均値及び中央値は、治験薬投与期間を通して、上昇する傾向にあった。それだけでなく、Z スコアのベースラインからの変化の平均値及び中央値も、次第に上昇しプラスに転じており (表 2.7.6.3.3-6)、同年齢の健康集団と比較して成長の程度が改善したことを反映していた。BMI の Z スコアの中央値は、ベースライン時の-0.57 (範囲-1.4 ~+2.4) から治験全体の最終来院時の+0.61 (範囲-0.1~+1.5) に変化した (p=0.0005)。これらの成長に関する所見を表 14.2.4.3.1 に示した。

指極 (アームスパン) 及び胸囲についても記録し、成長に関する全測定値の患者ごとの一覧表を一覧表 16.2.6.5.0 に示した。

表 2.7.6.3.3-6 身長及び体重の Z スコア (ベースライン時のスコア及び経時的スコア) 及び各 Z スコアのベースラインからの変化 (FA 対象集団)

治験の週 パラメータ	ALXN1215 全投与群 (N=13)		
		実際の値	ベースラインからの変化
身長の Z スコア			
ベースライン時	n	13	--
	平均値 (SD)	-1.94 (1.818)	--
	中央値	-1.26	--
	min, max	-6.6, -0.0	--
24 週目	n	12	12
	平均値 (SD)	-1.80 (1.892)	0.01 (0.141)
	中央値	-1.11	0.04
	min, max	-6.9, -0.1	-0.3, 0.2
	p 値	--	0.7570
48 週目	n	12	12
	平均値 (SD)	-1.65 (1.895)	0.16 (0.293)
	中央値	-1.03	0.22
	min, max	-6.9, -0.2	-0.3, 0.6
	p 値	--	0.0834
96 週目	n	12	12
	平均値 (SD)	-1.44 (1.842)	0.38 (0.403)
	中央値	-0.78	0.43

治験の週 パラメータ	ALXN1215 全投与群 (N=13)		
		実際の値	ベースラインからの変化
	min, max	-6.5, -0.0	-0.4, 1.1
	p 値	--	0.0078
体重の Z スコア			
ベースライン	n	13	--
	平均値 (SD)	-1.64 (2.365)	--
	中央値	-1.21	--
	min, max	-8.2, 2.3	--
24 週目	n	12	12
	平均値 (SD)	-1.30 (2.324)	0.40 (0.426)
	中央値	-0.71	0.50
	min, max	-7.7, 1.8	-0.5, 1.0
	p 値	--	0.0077
48 週目	n	12	12
	平均値 (SD)	-1.25 (2.437)	0.45 (0.471)
	中央値	-0.59	0.50
	min, max	-7.8, 1.9	-0.5, 1.2
	p 値	--	0.0067
96 週目	n	12	12
	平均値 (SD)	0.14 (0.945)	0.54 (0.506)
	中央値	-0.04	0.36
	min, max	-1.1, 2.3	-0.1, 1.9
	p 値	--	0.0035

min = 最小値、max = 最大値、SD = 標準偏差
身長及び体重の Z スコアは、CDC 2000 成長チャートに基づく。
出典：表 14.2.4.3.1

2.7.6.3.4 安全性の結果

治験薬が投与された症例数、期間及び用量

本治験中に 13 例が ALXN1215 の投与を受けた。ENB-006-09 試験への登録時に、患者を用量群 1 (2 mg/kg 週 3 回 (6 mg/kg/週)) 又は用量群 2 (3 mg/kg 週 3 回 [9 mg/kg/週]) に無作為に割り付けた。24 週間の治験期間中、全例は最初に、無作為に割り付けられた用量の投与を受けた。2 例について用量調節を行った (後述する)。1 例 (患者 006-02-04) が、約 1 カ月間投与を受けた後に、本治験から脱落し、予定されていた側弯症の矯正手術 (登録時に治験実施施設スタッフにはその旨を知らせていなかった) を受けた (一覽表 16.2.4.6.3.0)。他の全例 (12 例) は、24 週間にわたって ALXN1215 の投与を受け、延長試験 (ENB-008-10 試験) に参加した。

延長試験では、全例が最初に 3 mg/kg/週の用量で ALXN1215 の投与を受けた。ENB-006-09 試験の結果を解析後、用量を 6 mg/kg/週に変更した (ENB-008-10 治験実施計画書改訂第 4 版 [2011 年 2 月 1 日発行])。その結果、延長試験では、全例が 3~9 カ月間の範囲で、用量変更前よりも低用量 (3 mg/kg/週) で ALXN1215 の投与を受けた (一覽表 16.2.5.1.1.0)。ENB-008-10 治験実施計

画書改訂第4版の発行後、全例は、6 mg/kg/週（治験責任医師の判断で、2 mg/kg 週3回又は1 mg/kg 週6回を投与）の用量で ALXN1215 の投与を受けた

ENB-006-09 試験（24 週間）での ALXN1215 投与期間及び ENB-006-09/ENB-008-10 試験を通じての治験薬投与期間の要約を表 2.7.6.3.4-1 に示した。ENB-006-09/ENB-008-10 試験を通じての、患者への治験薬投与期間の中央値は 1087 日（範囲：31～1098 日）であった。ほぼすべての患者（13 例中 12 例 [92.3%]）が、36 カ月間以上、治験薬の投与を受けた。

本治験中に、2 例について用量を減量した。患者 006-XXXXXXXXXX は、軽度の ISR の発現中に 2 回、用量を減量した。患者 006-XXXXXXXXXX は、ビタミン B₆ 低値のために 1 回、用量を減量した（一覧表 16.2.7.2.0 を参照のこと）。

表 2.7.6.3.4-1 治験薬投与期間の要約（安全性解析対象集団）

変数	ALXN1215 2 mg/kg 群 (n=6)	ALXN1215 3 mg/kg 群 (n=7)	ALXN1215 全投 与群 (n=13)
ENB-006-09 試験での治験薬投与（24 週間）			
投与期間 ^a （日）			
平均値（SD）	88.9（17.21）	77.8（27.22）	83.3（22.5）
中央値	100.0	83.3	100.0
min, max	67, 100	33, 100	33, 100
ENB-006-09 試験（24 週間）及び ENB-008-10 試験（延長試験）を通じての総投与期間			
投与期間 ^a （日）			
平均値（SD）	994.9（291.23）		
中央値	1087.0		
min, max	31, 1098		
投与期間 ^a			
3 カ月未満	1（7.7）		
36 カ月以上	12（92.3）		
総投与期間（人年） ^b			
35.41			
用量変更			
治験実施計画書改訂第 4 版（2011 年 2 月 1 日発行） に従い、治験に参加した全例での用量調節 ^c	6（100.0）	6（85.7）	12
注射部位反応による用量変更	0	1（14.3） ^d	2
その他の理由による用量変更		1（14.3） ^d	

^a 投与期間は、初回投与から最終投与までの日数と定義する。

^b 総投与期間（人年）は、すべての患者の投与期間（日数）の合計を 365.25 で除した値と定義する。

^c 延長試験で予定されていた用量は 3 mg/kg/週であった。ENB-006-09 試験から得られた 24 週間のデータの解析後に、用量を 6 mg/kg/週に変更した。

^d 患者 006-XXXXXXXXXX については、軽度の ISR の発現中に 2 回、用量を減量した。

治験薬投与群の患者総数に基づいて百分率を算出した。

患者 006-XXXXXXXXXX については、ビタミン B₆ 低値のために 1 回、用量を減量した。

出典：表 14.3.1.1.1.3 及び 14.3.1.1.2.3、一覧表 16.2.5.1.1.0 及び 16.2.5.1.2.0

有害事象

試験治療前に発現した有害事象の要約

同意を取得した後、ALXN1215 の投与開始前に、10 例が計 18 件の AE を発現した。試験治療前に発現した AE のうち、治験責任医師が重度又は重篤と評価した事象はなかった。試験治療前に発現した AE のうち、最も多くみられた事象は、処置による疼痛（9 例が発現）であり、スクリーニング時に実施した腸骨稜骨生検による事象であった。これらの有害事象の大半は中等度と評価され、全例が、疼痛管理のための投薬治療を受けた（一覧表 16.2.4.6.1.0）。1 例が、骨生検前に用いたテトラサイクリン標識と関連する上腹部痛、生検手技後の悪心及び 6MWT の実施と関連する疼痛を発現した。試験治療前に発現した AE を患者ごとに一覧表 16.2.7.1.0 に示した。

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の解析

治験に登録した 13 例で、計 456 件の TEAE が報告された。TEAE の概要を表 2.7.6.3.4-2 に示した。ほぼすべての TEAE が、治験責任医師によって軽度（392 件[86.0%]）又は中等度（63 件[13.8%]）と判定された。TEAE 全件の約半数が治験薬との因果関係なし（227 件 [49.8%]）と判定された。高頻度に発現した TEAE（50 件超）は、MedDRA SOC（器官別大分類）として「全身障害及び投与局所様態」（13 例で 220 件が発現）及び「感染症及び寄生虫症」（10 例で 58 件が発現）に属する事象であった。当該 TEAE の大半は、治験薬投与と関連する ISR 又は、既知の HPP の合併症及び／又は若齢及び評価時に健康を損なったことによる事象であった（表 14.3.1.2.2.3）。

表 2.7.6.3.4-2 無作為に割り付けられた投与群別にみた、試験治療下で発現したすべての有害事象の概要（安全性解析対象集団）

有害事象のカテゴリー	ALXN1215 2 mg/kg 群 (n=6)		ALXN1215 3 mg/kg 群 (n=7)		ALXN1215 全投与群 (n=13)	
	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)
有害事象（AE）	246	6 (100.0)	210	7 (100.0)	456	13 (100.0)
治験薬との因果関係が認められない AE	128	6 (100.0)	99	7 (100.0)	227	13 (100.0)
治験薬との因果関係が認められる AE	118	6 (100.0)	111	6 (85.7)	229	12 (92.3)
軽度の AE	218	6 (100.0)	174	7 (100.0)	392	13 (100.0)
中等度の AE	27	6 (100.0)	36	6 (85.7)	63	12 (92.3)
重度の AE	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	1	1 (7.7)
治験薬の投与中止に至った AE	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
ISR	114	6 (100.0)	106	6 (85.7)	220	12 (92.3)
IAR	5	1 (16.7)	5	3 (42.9)	10	4 (30.8)
異所性石灰化	2	2 (33.3)	2	2 (28.6)	4	4 (30.8)
重篤な有害事象（SAE）	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
死亡	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

有害事象のカテゴリー	ALXN1215 2 mg/kg 群 (n=6)		ALXN1215 3 mg/kg 群 (n=7)		ALXN1215 全投与群 (n=13)	
	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)
有害事象 (AE) による治験中止	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

治験薬投与群の患者総数に基づいて百分率を算出した。

出典：表 14.3.1.2.1.3 及び一覧表 16.2.7.2.0。

重症度別にみた試験治療下で発現した有害事象 (TEAE)

TEAE の要約を重症度別に表 2.7.6.3.4-3 に示した。13 例及び 12 例が、軽度及び中等度の TEAE を発現し、1 例が重度の TEAE を発現した。重度の 1 件を除く TEAE はすべて、軽度又は中等度であったため、軽度及び中等度のみの TEAE (重度 TEAE を除く) の要約を表 2.7.6.3.4-3 に示した。

ALXN1215 全投与群において、中等度の TEAE のほとんどは、MedDRA SOC として「全身障害及び投与局所様態」(7 例が発現)、「傷害、中毒及び処置合併症」(7 例が発現)及び「筋骨格系及び結合組織障害」(4 例が発現)に属する事象であった。中等度と評価された TEAE のうち、最も多くみられた事象は、基本語別に、「処置による疼痛」(6 例が発現)、「注射部位紅斑」(4 例が発現)及び「脂肪肥大症」(3 例が発現)であった。他の中等度の TEAE は 2 例以下に発現した事象であった。

ISR を除く中等度の TEAE のほとんどの発現率は、2 つの用量群間で同程度であった。治験に参加した患者の総数が少なかったが、3 mg/kg 群の患者に、中等度の ISR が多く発現した。

1 件の TEAE が重度と評価された。

11 日目に、患者 006-02-02 で齲歯による疼痛 (報告者が使用した用語) が悪化した。当該 TEAE は、治験責任医師によって重度で治験薬との因果関係なしと判定され、19 日目までに消失した (一覧表 16.2.7.2.0)。

表 2.7.6.3.4-3 無作為に割り付けた投与群、MedDRA 器官別大分類、基本語別にみた、試験治療下で 2 例以上に発現した軽度又は中等度の有害事象 (安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	ALXN1215 2 mg/kg 群 (n=6)		ALXN1215 3 mg/kg 群 (n=7)		ALXN1215 全投与群 (n=13)	
	軽度	中等度	軽度	中等度	軽度	中等度
発現した患者数	6 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (85.7)	13 (100.0)	12 (92.3)
全身障害及び投与局所様態	6 (100.0)	2 (33.3)	7 (100.0)	5 (71.4)	13 (100.0)	7 (53.8)
注射部位紅斑	5 (83.3)	1 (16.7)	7 (100.0)	3 (42.9)	12 (92.3)	4 (30.8)
注射部位斑	4 (66.7)	0 (0.0)	5 (71.4)	0 (0.0)	9 (69.2)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (28.6)	1 (14.3)	6 (46.2)	2 (15.4)
注射部位疼痛	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	2 (28.6)	6 (46.2)	2 (15.4)
注射部位変色	3 (50.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	4 (30.8)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	ALXN1215 2 mg/kg 群 (n=6)		ALXN1215 3 mg/kg 群 (n=7)		ALXN1215 全投与群 (n=13)	
	軽度	中等度	軽度	中等度	軽度	中等度
疲労	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (7.7)	2 (15.4)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (28.6)	1 (7.7)	2 (15.4)
注射部位萎縮	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (23.1)	1 (7.7)
注射部位腫脹	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (15.4)	2 (15.4)
損傷,中毒及び処置合併症	5 (83.3)	4 (66.7)	6 (85.7)	3 (42.9)	11 (84.6)	7 (53.8)
処置による疼痛	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (14.3)	2 (28.6)	2 (15.4)	6 (46.2)
転倒	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23.1)	0 (0.0)
四肢損傷	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)
節足動物咬傷	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
擦過傷=	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
感染症及び寄生虫症	5 (83.3)	1 (16.7)	5 (71.4)	1 (14.3)	10 (76.9)	2 (15.4)
上気道感染	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (57.1)	1 (14.3)	8 (61.5)	2 (15.4)
胃腸炎	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	4 (30.8)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
中耳炎	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
筋骨格系及び結合組織障害	5 (83.3)	1 (16.7)	3 (42.9)	3 (42.9)	8 (61.5)	4 (30.8)
四肢痛	4 (66.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	5 (38.5)	0 (0.0)
関節痛	3 (50.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	4 (30.8)	0 (0.0)
筋肉痛	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	3 (23.1)	1 (7.7)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (15.4)
胃腸障害	5 (83.3)	0 (0.0)	4 (57.1)	1 (14.3)	9 (69.2)	1 (7.7)
嘔吐	5 (83.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	6 (46.2)	0 (0.0)
齲歯 ^a	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.7)
下痢	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (57.1)	1 (14.3)	8 (61.5)	2 (15.4)
咳嗽	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (28.6)	0 (0.0)	3 (23.1)	1 (7.7)
口腔咽頭痛	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (23.1)	1 (7.7)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (15.4)	1 (7.7)
鼻閉	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
眼障害	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (42.9)	0 (0.0)	7 (53.8)	1 (7.7)
結膜沈着物	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	4 (30.8)	0 (0.0)
結膜炎=	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	ALXN1215 2 mg/kg 群 (n=6)		ALXN1215 3 mg/kg 群 (n=7)		ALXN1215 全投与群 (n=13)	
	軽度	中等度	軽度	中等度	軽度	中等度
視神経障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
神経系障害	3 (50.0)	0 (0.0)	4 (57.1)	0 (0.0)	7 (53.8)	0 (0.0)
頭痛	3 (50.0)	0 (0.0)	4 (57.1)	0 (0.0)	7 (53.8)	0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (28.6)	2 (28.6)	5 (38.5)	3 (23.1)
脂肪肥大症	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (28.6)	3 (23.1)	3 (23.1)
接触性皮膚炎	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
免疫系障害免疫系障害	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	4 (30.8)	0 (0.0)
季節性アレルギー	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	4 (30.8)	0 (0.0)
精神障害	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (23.1)	1 (7.7)
不安	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.7)	1 (7.7)
良性、悪性及び詳細不明の新生物	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)

AE = 有害事象、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、PT = 基本語、SOC = 器官別大分類

^a 重度の齲歯（患者 006-XXXXXXXXXX）が 1 件発現したが、当該事象は表中には記載しなかった。

有害事象は、MedDRA Version 13.0 を用いてコード化した。

同一 SOC の事象が 1 件以上発現した患者は、その SOC における患者数 (%) は、1 例と集計した。また、同一患者において同一の PT の事象が 1 件以上発現した患者は、その PT における患者数 (%) は、1 例と集計した。

試験薬投与群の患者総数に基づいて患者の百分率を算出した。

試験治療下で発現した AE とは、試験薬の初回投与日又はそれ以後に発現した有害事象を指す。

出典：表 14.3.1.3.8.3 及び一覧表 16.2.7.2.0

試験薬との因果関係別にみた試験治療下で発現した有害事象

13 例中 12 例が、試験責任医師によって試験薬との因果関係ありと評価された計 229 件の TEAE を発現した。試験薬との因果関係ありと判定された TEAE はすべて、軽度又は中等度と判定され、SAE と判定された事象はなかった。試験薬との因果関係ありと判定された TEAE のうち、最も発現頻度が高かったのは、注射部位紅斑（11 例が発現）及び注射部位斑（9 例が発現）であった。試験治療下で発現した AE を試験薬との因果関係別に表 14.3.1.4.7.3 に示した。一覧表 16.2.7.2.0 に記載した患者ごとの AE 一覧表にも、試験薬との因果関係を示した。ISR ではない試験薬との因果関係のある TEAE が発現したために、1 例で試験薬の用量を減量した。

試験薬の投与中止に至った有害事象 (AE)

ALXN1215 投与の中止に至った TEAE は、発現しなかった（一覧表 16.2.7.2.0）。前述したように、1 例（患者 006-XXXXXXXXXX）が、約 1 カ月間 ALXN1215 の投与を受けた後に本試験から脱落し、予定されていた側弯症の矯正手術を受けた（一覧表 16.2.4.6.3.0）。

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡

本試験中、解析のカットオフ日までに死亡は発現しなかった（一覧表 16.2.7.7.0）。

その他の重篤な有害事象

本治験中、解析のカットオフ日までに SAE は発現しなかった（一覧表 16.2.7.3.0）。

他の重要な有害事象

注射関連反応（IAR）

IAR を発現した患者の一覧表を表 2.7.6.3.4-4 に示した。4 例（13 例中 4 例 [30.8%]）が 1 件以上の IAR を発現した（計 10 件を発現）。4 例のうち、1 例が 2 mg/kg/週群、3 例が 3 mg/kg/週群の患者であった。3 例が、治験責任医師によって、治験薬投与との因果関係が「あるかもしれない」、又は「明らかにあり」と判定された事象を発現した。1 例が治験薬との因果関係なしと判定された有害事象を 1 件発現した。

本治験の最初の 1 カ月の間に、上記の 4 例全例が IAR を発現し、IAR はすべて、治験責任医師によって軽度と評価された。当該事象のうち 9 件は消失し、1 件はデータ解析のカットオフの時点で発現継続中であった。本治験中、重篤又は全身性の IAR は認められなかった。いずれの IAR に対しても、治験責任医師による用量変更はなかった。

1 例（患者 006-XXXXXXXXXX）が、注射部位に関連した腫脹及び紅斑に加えて、末梢浮腫及び悪心を発現した

表 2.7.6.3.4-4 試験治療下で発現した注射関連反応（IAR）の一覧表（安全性解析対象集団）

患者 ID／ 無作為に割り付け た用量群	基本語	発現した AE の件 数／消失した AE の件数	重症度／治験薬との 因果関係	講じた措置
006- XXXXXXXXXX ／ 2 mg/kg/日	悪心	8／8	軽度／あるかもしれ ない	用量変更なし
	末梢性浮腫	23／26	軽度／明らかにあり	用量変更なし
	注射部位腫脹	23／26	軽度／明らかにあり	用量変更なし
	注射部位紅斑	34／35	軽度／明らかにあり	用量変更なし
	注射部位 疼痛	34／35	軽度／明らかにあり	用量変更なし
006- XXXXXXXXXX ／ 3 mg/kg/日	注射部位紅斑	2／16	軽度／明らかにあり	用量変更なし
006- XXXXXXXXXX ／ 3 mg/kg/日	注射部位疼痛	8／8	軽度／明らかにあり	用量変更なし
	注射部位そう痒感	10／10	軽度／明らかにあり	用量変更なし
	注射部位紅斑	10／26	軽度／明らかにあり	用量変更なし
006- XXXXXXXXXX ／ 3 mg/kg/日	注射部位紅斑	5／発現継続中	軽度／関連なし	用量変更なし

IAR 及び ISR の概要については、一覧表 16.2.7.6.0 を参照のこと。

出典：表 14.3.1.2.3.3 及び一覧表 16.2.7.4.0

注射部位反応（ISR）

試験治療下で発現した ISR の要約を表 2.7.6.3.4-5 に示した。12 例（13 例中 12 例 [92.3%]）が、計 220 件の ISR を発現した。最も多くみられた ISR は、注射部位紅斑（220 件中 70 件 [31.8%]）及び注射部位斑（220 件中 63 件 [28.6%]）であった。これらの ISR は、3 mg/kg 群でわずかに多

く発現した。5 例が、計 13 件の脂肪肥大症を発現した。当該 ISR については、表 2.7.6.3.1-15 でさらに詳述している。

ISR の大半は、軽度（220 件中 197 件 [89.5%]）であり、約 10%（220 件中 23 件）が中等度であった（既出の表 2.7.6.3.1-12 を参照のこと）。患者の半数（12 例中 6 例）に発現した ISR は、中等度であった。4 例に発現した 9 件の中等度 ISR（8 件が脂肪肥大症、1 件が注射部位萎縮）は、データ解析のカットオフの時点で発現継続中であった。その他の中等度 ISR はすべて、消失した（一覧表 16.2.7.5.0）。重度又は重篤と評価された ISR は発現しなかった。ISR を発現した 12 例中 1 例で、治験薬の用量を減量した。

一部の患者は、ISR に対して主として抗ヒスタミン薬、抗炎症薬及び／又は鎮痛薬による前治療及び／又は急性治療を受けた。

表 2.7.6.3.4-5 MedDRA 器官別大分類及び基本語別に分類した、試験治療下で発現した注射部位反応（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	ALXN1215 2 mg/kg 群 (n=6)		ALXN1215 3 mg/kg 群 (n=7)		ALXN1215 全投与群 (n=13)	
	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)
発現件数及び発現した患者数	114	6 (100.0)	106	6 (85.6)	220	12 (92.3)
全身障害及び投与局所様態	108	6 (100.0)	99	6 (85.7)	207	12 (92.3)
注射部位紅斑	31	5 (83.3)	39	6 (85.7) ^a	70	11 (84.6)
注射部位斑	29	4 (66.7)	34	5 (71.4)	63	9 (69.2)
注射部位そう痒感	20	4 (66.7)	3	3 (42.9)	23	7 (53.8)
注射部位疼痛	11	3 (50.0)	7	3 (42.9)	18	6 (46.2)
注射部位変色	8	3 (50.0)	4	1 (14.3)	12	4 (30.8)
注射部位萎縮	3	2 (33.3)	3	1 (14.3)	6	3 (23.1)
注射部位腫脹	3	1 (16.7)	9	2 (28.6)	12	3 (23.1)
注射部位硬結	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	1	1 (7.7)
注射部位結節	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	1	1 (7.7)
注射部位丘疹	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	1	1 (7.7)
皮膚及び皮下組織障害	6	2 (33.3)	7	3 (42.9)	13	5 (38.5)
脂肪肥大症	6	2 (33.3)	7	3 (42.9)	13	5 (38.5)

AE = 有害事象、MedDRA = ICH 国際医薬用語集

有害事象は、MedDRA Version 13.0 を用いてコード化した。

同一 SOC の事象が 1 件以上発現した患者は、その SOC における患者数 (%) は、1 例と集計した。また、同一患者において同一の PT の事象が 1 件以上発現した患者は、その PT における患者数 (%) は、1 例と集計した。治験薬投与群の患者総数に基づいて患者の百分率を算出した。

試験治療下で発現した AE とは、治験薬の初回投与日又はそれ以後に発現した有害事象を指す。

注射関連反応には、症例報告書に IAR として記載されたすべての AE を含む。さらに、コード化された用語と報告者が使用した語句のすべてを医療スタッフが照査し、IAR の可能性がある事象には追加のフラグを立てた。

出典：表 14.3.1.2.4.3 及び一覧表 16.2.7.5.0。IAR 及び ISR の概要については、一覧表 16.2.7.6.0 を参照のこと。

脂肪肥大症

表 2.7.6.3.4-6 に示したように、5 例が 13 件の脂肪肥大症（ALXN1215 注射部位近傍での皮下脂肪沈着）を発現した。5 例中 3 例が 6 mg/kg/週（1 mg/kg 週 6 回）の用量で、2 例が同じく 6 mg/kg/週（2 mg/kg 週 3 回）の用量で ALXN1215 の投与を受けていた。13 件中 9 件の当該事象は、治験責任医師によって中等度と判定された。中等度と判定された 9 件の当該事象はすべて、データ解析のカットオフの時点で継続して発現中であった。脂肪肥大症を発現した 5 例のいずれについても、用量調節を行わなかった。

表 2.7.6.3.4-6 試験治療下で発現した脂肪肥大症の一覧表

患者 ID／無作為に割り付けた用量群	HPP 表現型／性別／年齢 ^a ／人種	脂肪肥大症の発現部位 (必要であれば、大きさも記載)	AE 発現日／消失日	重症度／講じた措置	試験中に発現した他の注射部位反応
006- XXXX ／ 2 mg/kg 週 3 回（無作為に割り付け） （脂肪肥大症発現前の用量：1 mg/kg 週 6 回）	小児期／男性／ 8 歳／白人	臍周囲左腹部 (2×3 cm)	1093 日目／継続中	軽度／ 用量変更なし	8 日目に発現し継続中の ISR：紅斑、そう痒症、疼痛、変色、斑（162 日の時点で継続中）。すべて、軽度と判定された。.
		臍周囲右腹部 (未測定)	1093 日目／継続中	軽度 用量変更なし	
006- XXXX ／ 2 mg/kg 週 3 回（無作為に割り付け） （253 日目の発現前の用量：1 mg/kg 週 3 回、446 日目の発現前の用量：1 mg/kg 週 6 回）	乳児期／男性／12 歳 ／白人	左腹部 (8×6 cm)	253 日目／継続中	中等度 用量変更なし	5 日目に発現し継続中又は再発した ISR：紅斑、そう痒症、疼痛、変色、斑（166 日の時点で継続中）。すべて、軽度と判定された。
		右腹部 (7×5 cm)	253 日目／継続中	軽度 用量変更なし	
		左腕 (1×4 cm)	446 日目／継続中	中等度 用量変更なし	
		右腕伸筋 (示されず)	446 日目／継続中	軽度 用量変更なし	
006- XXXX ／ 3 mg/kg 週 3 回 （113 日目の発現前の用量：2 mg/kg 週 3 回、268 日目の発現前の用量：1 mg/kg 週 3 回）	小児期／男性／ 10 歳／白人	左腕伸筋 (示されず)	113 日目／継続中	中等度 用量変更なし	2 日目～9 日目に発現し継続中又は再発した ISR：紅斑、そう痒症、斑（159 日目）。7 日目に発現した紅斑及びそう痒症は、中等度と判定された。その他の事象はすべて、軽度と判定された。
		右腕伸筋 (示されず)	267 日目／継続中	中等度 用量変更なし	
		臍周囲左腹部 (示されず)	268 日目／継続中	中等度 用量変更なし	
		臍周囲右腹部 (示されず)	268 日目／継続中	中等度 用量変更なし	

2.7.6 個々の試験のまとめ

ALXN1215

患者 ID／無作為に割り付けた用量群	HPP 表現型／性別／年齢 ^a ／人種	脂肪肥大症の発現部位 (必要であれば、大きさも記載)	AE 発現日／消失日	重症度／講じた措置	試験中に発現した他の注射部位反応
006- ／ 3 mg/kg 週 3 回 (脂肪肥大症発現前の用量：2 mg/kg 週 3 回)	小児期／男性／ 8 歳／白人	臍周囲左腹部 (示されず)	1097 日目／継続中	中等度 用量変更なし	5～8 日目に発現し継続中又は再発した ISR：紅斑、疼痛、腫脹、変色及び斑（117 日目の時点で継続中）。8 日目に発現した紅斑、腫脹及び疼痛は、中等度と判定された。その他の事象はすべて、軽度と判定された。さらに、171～901 日目に軽度の ISR が報告された。
		臍周囲右腹部 (示されず)	1097 日目／継続中	中等度 用量変更なし	
006- ／ 3 mg/kg 週 3 回 (脂肪肥大症発現前の用量：1 mg/kg 週 6 回)	小児期／女性／ 6 歳 ／白人	左腕 (未測定)	1093 日目／継続中	軽度 用量変更なし	24～139 日目に発現し継続中又は再発した ISR：紅斑、変色及び斑。当該事象はすべて軽度と判定された。

^a 治験登録時の年齢

出典：表 14.3.1.2.4.3 及び一覽表 16.2.7.5.0。IAR 及び ISR の概要については、一覽表 16.2.7.6.0 を参照のこと。

異所性石灰化

TEAE として異所性石灰化の発現が報告された患者の一覧表を表 2.7.6.3.4-7 に示した。4 件（各用量群で 2 件ずつ）の異所性石灰化が発現した。結膜へのカルシウム沈着と記載された 4 件はすべて、眼への細隙灯顕微鏡検査により検出され、治験責任医師によって軽度と判定された。4 件すべてが、データ解析のカットオフの時点で症状が継続していた。当該事象を発現した 4 例全例の血漿 PPi 値、血清カルシウム値、及び尿中 Ca/Creatinine 比の値は、眼科検査の時点で正常範囲内であった。いずれの事象に対しても、用量調節は行わなかった。

本治験では、TEAE として腎石灰沈着症は報告されなかった。12 週目の腎超音波検査の結果、1 例（患者 006-████）に「左腎下極に非常に軽微で臨床的に重要ではない腎石灰沈着症の初期徴候」が認められた。それ以後 144 週目（最終観察時）まで、当該患者の腎超音波検査の結果はすべて正常であった。腎超音波検査の各時点で、血漿 PPi 値、血清カルシウム値、及び尿中 Ca/Creatinine 比の値は、すべて正常範囲内であった。当該患者の結果を以下の表に示した。

表 2.7.6.3.4-7 異所性石灰化を発現した患者の一覧表

患者 ID/ 用量群	表現型/ 性別 年齢 ^a /人 種	有害事象（基本語 ／報告者が使用 した用語）	AE 発現 日／消 失日	臨床検査結果			重症度／ 治験薬と の因果関 係	講じた措 置
				PPi 値（ μM）	Ca 値 （mm ol/L）	Ca/Creatinine 比 （mmol: mmol）		
006-████／ 2 mg/kg 週 3 回	小児期／女 性／8 歳／ 白人	結膜沈着物／ 両眼の結膜への 点状のカルシウ ム沈着	905 日／ 継続中	3.64	2.35	0.51	軽度／お そらく関 連あり	用量変更 なし
006-████／ 2 mg/kg 週 3 回	小児期／男 性／8 歳／ 白人	結膜沈着物／左 眼の結膜への点 状のカルシウム 沈着	1094 日 ／継続 中	2.3	2.42	0.17	軽度／お そらく関 連あり	用量変更 なし
006-████／ 3 mg/kg 週 3 回	小児期／男 性／12 歳 ／白人	結膜沈着物／右 眼の結膜への軽 度のカルシウム 沈着	277 日／ 継続中	2.39	2.52	NA	軽度／あ るかもし れない	用量変更 なし
006-████／ 3 mg/kg 週 3 回	小児期／女 性／6 歳／ 白人	結膜沈着物／ 両眼の結膜への 点状のカルシウ ム沈着	724 日／ 継続中	4.74	2.47	0.11	軽度／あ るかもし れない	用量変更 なし

患者 ID/ 用量群	表現型/ 性別 年齢 ^a /人 種	有害事象(基本語 / 報告者が使用 した用語)	AE 発現 日 / 消 失日	臨床検査結果			重症度/ 治験薬と の因果関 係	講じた措 置
				PPi 値 (μM)	Ca 値 (mmol/L)	Ca/Creatinine 比 (mmol: mmol)		
006- / 2 mg/kg 週 3 回	小児期/男 性/7 歳/ 白人	AE としては報告 されていない/ 左腎下極に非常 に軽微で臨床的 に重要ではない 腎石灰沈着症の 初期徴候	82 日目	1.31	2.50	0.41	該当なし	該当なし

AE = 有害事象、NA = 入手不可

^a 治験登録時に報告された年齢

^b 有害事象としては報告されていない

出典: 一覧表 16.2.7.8.0、16.2.6.1.0、16.2.8.1.6.0、16.2.8.1.1.0、16.2.8.1.2.0

臨床検査値の評価

血液生化学的検査

ベースライン時及び本治験期間を通して、臨床検査として計画書に規定された血液生化学的検査を予定通り実施した。各患者の血液生化学的プロファイルは比較的正常であり、個々の検査値はほとんどが個々の患者に示された参照範囲内であった。臨床検査として実施した血液生化学的検査の結果及び ENB-006-09 試験のベースラインから 168 週目までの経時変化を、表 14.3.4.4.21.3

(ALP 値)、表 14.3.4.4.17.3 (血清リン値)、表 14.2.2.6.1 (血漿 PTH 値)、表 14.3.4.1.1.3 (血清 Creatinine 値及び血清マグネシウム値) 及び表 14.3.4.4.13.3 (血清カルシウム値) に示した。また ENB-006-09 試験のベースラインから 168 週目までの状態の変化 (正常値から高値、低値への変化など) を表 14.3.4.1.3.3 に示した。

ALP 値、カルシウム値及びマグネシウム値は、骨代謝に関与するため、特に関心のある臨床検査値であった。ベースライン時の ALP の平均値 (SD) は、正常範囲 (69~325 U/L) を下回っており、2 mg/kg 群 [45.0 (14.99) U/L] と 3 mg/kg 群 [47.3 (12.89) U/L] とで同程度であった。ALXN1215 の投与開始から 6 週間後に、ALP の平均値は、2 mg/kg 群 [5368 (1790.18) U/L] 及び 3 mg/kg 群 [5852.4 (3029.32) U/L] でそれぞれ上昇し、平均値は、投与期間を通じて高値を維持しており、継続中の ALXN1215 投与の効果を反映している。最終的に得られた評価時点 (20 年 月 日のデータ解析のカットオフの時点) での延長試験参加中の ALXN1215 全投与群 (12 例) の ALP の平均値 (SD) は、5123.9 (1482.21) U/L であった。上記の各 ALP 値は、非 GLP (医薬品の安全性試験の実施に関する基準) でバリデートされている市販の血液生化学的検査パネルアッセイ (患者の安全性のモニタリングのために実施) により得られた。ALXN1215 に起因する酵素活性の検討により ALXN1215 の PK を評価するために、治験依頼者は、GLP バリデーションのガイドラインに準拠する別のアッセイを実施した。血液生化学的検査用の市販の ALP アッセイによる測定値は、バリデートされた ALXN1215 活性のアッセイから得られる測定値よりも高い可能性があるため、2 つのアッセイ間の評価は避けるべきである。

ベースライン時の血清リン値の平均値 (SD) は、正常範囲 (1.03~1.97 mmol/L) をわずかに上

回っており、2 mg/kg 群 [2.067 (0.2101) mmol/L] と 3 mg/kg 群 [2.047 (0.1572) mmol/L] とで同程度であった。このような正常範囲内での平均値のわずかな変動が、治験期間を通じて認められた。(ベースライン時以降、) P の平均値 (SD) は、正常範囲内である 1.802 (0.1412) mmol/L に低下した。

ベースライン時の血漿 PTH 値の平均値 (SD) は、正常範囲内 (1~5 pmol/L) であり、2 mg/kg 群 [2.38 (1.261) pmol/L] と 3 mg/kg 群 [3.15 (1.974) pmol/L] とで同程度であった。ベースライン時以降、PTH 平均値 (SD) は、4.26 (2.434) pmol/L に上昇したが、正常範囲内であった。

ベースライン時の血清クレアチニンの平均値 (SD) は、正常範囲内 (14~57 μ mol/L) であり、2 mg/kg 群 [39.7 (9.16) μ mol/L] と 3 mg/kg 群 [40.1 (4.81) μ mol/L] とで同程度であった。ベースライン時以降、クレアチニンの平均値 (SD) は 53 (12.73) μ mol/L に上昇したが、正常範囲内であった。

ベースライン時の血清カルシウムの平均値 (SD) は、正常範囲内 (2.1~2.57 mmol/L) であり、2 mg/kg 群 [2.513 (0.1025) mmol/L] と 3 mg/kg 群 [2.479 (0.0921) mmol/L] とで同程度であった。ベースライン時以降、血清カルシウムの平均値 (SD) は、2.473 (0.0921) であった。

ベースライン時の血清マグネシウムの平均値 (SD) は、正常範囲内 (0.66~0.9 mmol/L) であり、2 mg/kg 群 [0.833 (0.0484) mmol/L] と 3 mg/kg 群 [0.831 (0.0682) mmol/L] とで同程度であった。ベースライン時以降、血清マグネシウムの平均値 (SD) は 0.830 (0.0346) であった。

尿中カルシウム:クレアチニン比 (尿中 Ca/Creatinine 比)

安全性解析対象集団における尿中 Ca/Creatinine 比の結果及びベースラインからの経時変化を表 14.3.4.3.1.3 に示した。尿中 Ca/Creatinine 比の結果の正常範囲は、臨床検査等の中央測定施設から入手できなかったため、本治験中、治験責任医師は一律にはこれらの結果の臨床的重要性を評価していなかった。本報告のために、公表されている正常範囲を用いて、本治験の結果が正常範囲内であるか否かを判断した。5~12 歳の小児に対して本治験で用いたカットオフ参照値は、0.70 mmol/mmol (すなわち、カットオフ値 0.70 mmol/mmol を上回る尿中 Ca/Creatinine 比は、異常とみなされた) であった。

治験薬の投与により骨形成にカルシウムが利用されるため、尿中 Ca/Creatinine 比は低下する傾向が予測された。ベースライン時の尿中 Ca/Creatinine 比の平均値 (SD) は、2 mg/kg 用量群で 0.670 (0.3987) mmol/mmol、3 mg/kg 群で 0.594 (0.2050) mmol/mmol であった。平均値は各測定時点でわずかに低下した。24 週の時点で、平均値 (SD) は、2 mg/kg 用量群で 0.615 (0.4147) mmol/mmol、3 mg/kg 群で 0.478 (0.1816) mmol/mmol であった。延長試験の最終的に得られた評価時点での ALXN1215 全投与群 (12 例) の尿中 Ca/Creatinine 比の平均値 (SD) は、0.378 (0.2980) mmol/mmol であった。

血液学的検査

計画書に規定された血液学的検査を予定通り実施した。得られたデータから、一部の患者の検査結果が一過性の異常を示したが、臨床的に重要な異常は認められなかった。安全性解析対象集団における血液学的検査の結果及びベースラインからの経時変化を表 14.3.4.2.1.3 に示し、ENB-006-09 試験のベースラインから各来院時までの変化 (正常値から高値、低値への変化など) を表 14.3.4.2.3.3 に示した。各患者の血液学的検査の結果を一覧表 16.2.8.1.5.0 に示した。

尿検査

安全性解析対象集団における尿検査の結果及びベースラインからの経時変化を表 14.3.4.3.1.3 に示し、ENB-006-09 試験のベースラインから各来院時までの変化（正常値から高値、低値への変化など）を表 14.3.4.3.3.3 に示した。治験期間を通じて、尿中 Ca 値及び尿中白血球値が、わずかに変動した。本治験中、いずれの患者にも、臨床的に重要な尿検査値は認められなかった。各患者の尿検査の結果を一覧表 16.2.8.1.6.0 に示した。

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察所見

バイタルサイン

ALXN1215 投与患者のバイタルサインのデータの要約を表 14.3.5.1.1.3 に示した。治験期間を通じて、注射前又は注射後のバイタルサインのベースラインからの一貫した変化は認められなかった。バイタルサインの変化のほとんどは、一過性のわずかな変動であった。患者ごとのバイタルサインの結果は、一覧表 16.2.8.2.1.0 に示した。

身体的診察

ベースライン時の身体的診察の結果は概ね、HPP のさまざまな症状及び合併症を反映していた。治験薬投与期間を通して、13 例中 12 例に、新たな異常所見又は異常所見の悪化が認められた。一般的な所見は、注射部位での発赤又は変色及び乳歯の脱落であった。身体的診察により認められた各器官系の異常について、来院ごとに表 14.3.5.2.1.3 に示し、身体的診察により認められた状態について、患者ごとに一覧表 16.2.8.3.1.0 に示した。

眼底鏡検査

ENB-006-09 試験のベースライン時には、眼科検査を実施しなかった。ENB-008-10 延長試験のベースライン時に、最初の眼科検査を実施したため、ALXN1215 投与前の眼底鏡検査の結果はない。眼科検査では、4 例（13 例中 4 例 [30.8%]）において結膜に異所性のカルシウム沈着が認められることが明らかになった。この事象はすべて TEAE として報告され、治験責任医師によって軽度と判定され、臨床的に重要又は重篤と報告された事象はなかった。眼科検査中、治験責任医師が臨床的に重要と評価した異常所見は、いずれの患者にも認められなかった。

162 日目の眼科検査中、1 例（患者 006-XXXXXXXXXX）が、視神経（左眼）の石灰化が「示唆」されるという指摘を受け（一覧表 16.2.8.6.3.0）、軽度の TEAE として報告された（一覧表 16.2.7.2.0）。眼科医からの連絡を受けて、当該事象について報告者が使用した用語は、「左眼の視神経頭のドルーゼン」（基本語「視神経乳頭ドルーゼン」、転帰：発現継続中）であった。視神経乳頭ドルーゼンは、視神経乳頭又はその近傍にみられる良性の石灰化した沈着物である。このような用語の違い（報告者が使用した用語と基本語の違い）は、本中間治験総括報告書の文面には反映されていないが、最終治験総括報告書には反映される予定である。

眼底鏡検査の結果を患者ごとに一覧表 16.2.8.6.3.0 に示した。

腎超音波検査

ベースライン時に、そして治験薬投与期間を通じて定期的に腎超音波検査を実施して、腎石灰沈着症の有無を確認した（一覧表 16.2.8.6.4.0）。本治験期間を通じて、8 例（61.5%）の腎超音波検査の結果は正常であった。4 例に異常所見が認められた（1 例に腎石灰沈着症が認められた）。

抗薬物抗体検査

12 例で抗薬物抗体についての評価が可能であった。12 例全例（100%）が、抗薬物抗体陽性であった。24 週までの各来院時（この期間中は、全例が無作為に割り付けられた用量の投与を受けた）、48 週の時点及び延長試験の最終来院時の抗薬物抗体の有無の要約を用量群別に表 2.7.6.3.4-8 に示した。表中に示したように、3 mg/kg 群の 6 例中 5 例が、6 週目までに抗体陽性を示し、12 週目の時点で全例が抗体陽性を示した。2 mg/kg 群では、6 週目までに 1 例が抗体陽性を示し、48 週目までに 5 例が抗体陽性を示した。

表 2.7.6.3.4-8 各来院時の抗 ALXN1215 抗体の有無の要約（安全性解析対象集団）

来院の週／パラメータ	ALXN1215 2 mg/kg 群	ALXN1215 3 mg/kg 群	ALXN1215 全投与群
ENB-006-09 試験のベースライン時	N=6	N=7	N=13
来院時、抗体陰性	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)
来院時、抗体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6 週目	n=6	n=6	n=12
来院時、抗体陰性	5 (83.3)	1 (16.7)	6 (50.0)
来院時、抗体陽性	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (50.0)
抗体価	n=1	n=5	n=6
中央値	8.0	2.0	2.0
min, max	8, 8	0, 4	0, 8
12 週目	n=6	n=6	n=12
来院時、抗体陰性	5 (83.3)	0 (0.0)	5 (41.7)
来院時、抗体陽性	1 (16.7)	6 (100.0)	7 (58.3)
抗体価	n=1	n=6	n=7
中央値	8.0	2.5	4.0
min, max	8, 8	0, 16	0, 16
18 週目	n=6	n=6	n=12
来院時、抗体陰性	5 (83.3)	0 (0.0)	5 (41.7)
来院時、抗体陽性	1 (16.7)	6 (100.0)	7 (58.3)
抗体価	n=1	n=6	n=7
中央値	8.0	4.0	4.0
min, max	8, 8	0, 32	0, 32
24 週目	n=6	n=6	n=12
来院時、抗体陰性	5 (83.3)	0 (0.0)	5 (41.7)
来院時、抗体陽性	1 (16.7)	6 (100.0)	7 (58.3)
抗体価	n=1	n=6	n=7
中央値	16.0	6.0	8.0
min, max	16, 16	0, 64	0, 64
48 週目	n=6	n=6	n=12

来院の週／パラメータ	ALXN1215 2 mg/kg 群	ALXN1215 3 mg/kg 群	ALXN1215 全投与群
来院時、抗体陰性	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
来院時、抗体陽性	5 (83.3)	6 (100.0)	11 (91.7)
抗体価	n=5	n=6	n=11
中央値	8.0	34.0	8.0
min, max	0, 256	0, 256	0, 256
延長試験 (ENB-008-10 試験) の最終 来院時	n=6	n=6	n=12
来院時、抗体陰性	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
来院時、抗体陽性	4 (66.7)	5 (83.3)	9 (75.0)
抗体価	n=6	n=6	n=12
中央値	20.0	32.5	20.0
min, max	0, 1024	0, 1024	0, 1024

治験薬投与群の患者総数に基づいて割合を算出した。

出典：表 14.3.4.4.25.3 及び一覧表 16.2.8.6.2.0

なお、投与経路及び用量別 PK 及び免疫原性データをそれぞれ表 2.7.6.3.4-9 及び表 2.7.6.3.4-10 に示す。

表 2.7.6.3.4-9 投与経路、来院日及び時点による ENB-006-09/ENB-008-10 試験の ALXN1215 濃度集計

試験	投与 経路	来院日 VISIT	時点	N	平均 (SD) (U/L)
ENB-006-09	SC	1 週目	投与前	12	BLQ (BLQ)
ENB-006-09	SC	1 週目	投与後 6 時間	12	356 (271)
ENB-006-09	SC	1 週目	投与後 12 時間	13	661 (421)
ENB-006-09	SC	1 週目	投与後 24 時間	13	749 (393)
ENB-006-09	SC	1 週目	投与後 32 時間	13	933 (483)
ENB-006-09	SC	1 週目	投与後 48 時間	13	824 (349)
ENB-006-09	SC	6 週目 (DAY 1)	投与前	12	1480 (650)
ENB-006-09	SC	6 週目 (DAY 1)	投与後 6 時間	12	1775 (700)
ENB-006-09	SC	6 週目 (DAY 1)	投与後 12 時間	12	1981 (798)

試験	投与経路	来院日 VISIT	時点	N	平均 (SD) (U/L)
ENB-006-09	SC	6 週目 (DAY 1)	投与後 24 時間	12	1811 (743)
ENB-006-09	SC	6 週目 (DAY 1)	投与後 32 時間	12	1925 (767)
ENB-006-09	SC	週目 6 (DAY 1)	投与後 48 時間	12	1556 (706)
ENB-006-09	SC	12 週目 (DAY 1)	投与前	12	1475 (411)
ENB-006-09	SC	週目 18 (DAY 1)	投与前	12	1349 (350)
ENB-006-09	SC	24 週目 (DAY 1)	投与前	12	1257 (557)
ENB-008-10	SC	3 カ月目	投与前	12	762 (387)
ENB-008-10	SC	6 カ月目	投与前	12	950 (313)
ENB-008-10	SC	9 カ月目	投与前	12	1573 (782)
ENB-008-10	SC	12 カ月目	投与前	11	1332 (756)
ENB-008-10	SC	18 カ月目	投与前	12	601 (359)
ENB-008-10	SC	24 カ月目	投与前	12	1225 (477)
ENB-008-10	SC	30 カ月目	投与前	12	1543 (406)

BQL 値は、集計計算で 0 と考えられた。

表 2.7.6.3.4-10 投与経路及び来院日による ENB-006-09/008-10 試験の免疫原性の集計

Studyid	Route	Visit	ADA-	ADA+		
			N	N	NAb (%) Mean (SD)	力価 Mean (SD)
ENB-006-09	SC	ベースラインベ スライン	13	0	. (NC)	. (NC)
ENB-006-09	SC	6 週目 (DAY -1)	6	6	-0.3 (2.04)	3 (2.76)

ENB-006-09	SC	12 週目 (DAY -1)	5	7	1.1 (3.16)	6.6 (6.97)
ENB-006-09	SC	18 週目 (DAY 1)	5	7	0.7 (3.79)	11.6 (14.19)
ENB-006-09	SC	24 週目 (DAY 1)	5	7	2.6 (4.76)	15.4 (22.44)
ENB-008-10	SC	3 カ月目	6	6	1.8 (3.38)	26.2 (29.73)
ENB-008-10	SC	6 カ月目	1	11	0.9 (1.88)	71.4 (99.86)
ENB-008-10	SC	9 カ月目	1	11	1.3 (1.56)	196 (320.06)
ENB-008-10	SC	12 カ月目	2	9	-0.6 (4.18)	574.9 (852.1)
ENB-008-10	SC	18 カ月目	0	12	0.5 (1.69)	315.8 (617.58)
ENB-008-10	SC	24 カ月目	4	8	1.3 (1.91)	201.5 (343.56)
ENB-008-10	SC	30 カ月目	3	9	0.2 (2.35)	259.8 (435.23)

2.7.6.3.5 考察及び全般的結論

有効性データから、治験登録時に 5～12 歳であった乳児型又は小児型 HPP 患者に ALXN1215 を投与した結果、くる病の X 線像に改善が認められた。本治験で用いた 2 つのくる病重症度スケール（7 ポイント RGI-C スケール及び 10 ポイント RSS スケール）の結果から、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実質的に治癒し、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。同様に、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。ALXN1215 の忍容性もおおむね良好であった。本治験では、重篤又は重度の有害事象の発現は認められなかった。本治験 (ENB-006-09 試験及び ENB-008-10 延長試験) の結果から、5～12 歳の乳児型又は小児型 HPP 患者の治療における ALXN1215 投与は望ましいと考えられる。

有効性の結果

有効性データから、治験登録時に 5～12 歳であった乳児期又は小児型 HPP 患者に ALXN1215 を投与した結果、くる病の X 線像に改善が認められた。本治験で用いた 2 つのくる病重症度スケール（7 ポイント RGI-C スケール及び 10 ポイント RSS スケール）の結果から、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実質的に治癒し、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。

24 週の時点の RGI-C スコアの中央値は、それぞれ ALXN1215 投与群で +2.00、既存対照群で 0.00 であった ($p=0.0007$)。ALXN1215 投与群の大半 (13 例中 9 例 [69%]) が、24 週の時点で、「くる病の実質的な治癒」を示唆する +2 以上の RGI-C スコアを達成した。一方、既存対照群で同レ

ベルの改善が認められたのは、16 例中 1 例 (6.3%) のみであった。24 週の時点で、2 つの用量群間で ALXN1215 の有効性に有意差は認められなかった。RGI-C の結果と一致して、総 RSS スコアは経時的に低下し、ベースラインからの変化量の平均値は、既存対照群で観察される値と比較するとすべての時点で統計学的に有意であった。

ALXN1215 投与期間を通して、同年齢の健康集団と比較して、成長に関するすべてのパラメータ（すなわち、身長、体重及び BMI）が上昇した。ベースラインから 96 週目までの各値の Z スコアの変化の平均値は、統計学的に有意であった。Z スコアの変化の平均値はそれぞれ、身長については+0.38 ($p=0.0078$)、体重については+0.82 ($p=0.0003$)、BMI については+0.54 ($p=0.0035$) であった。

ALXN1215 投与群において、歩行運動 (6MWT [%予測値で示される] により評価) の統計学的に有意で臨床的に重要な改善が示されたように、粗大運動機能の上昇が認められ、走る速さ、跳躍距離及び他の強度測定値 (BOT-2 の Running Speed and Agility and the Strength 下位スケールにより評価) に顕著な変化が認められた。標準スコア平均値及びパーセンタイル順位スコアの平均値のベースラインからの変化の程度から、ALXN1215 投与患者が正常な発達において予想されるよりも速く身体技能を獲得し、本治験期間を通して継続して運動機能が改善したことが示唆された。注目すべき点は、強度及び敏捷性の複合標準スコアのベースラインからの上昇の平均値が、12 週目から 144 週目までのすべての評価時点において統計学的に有意であり、これに対応するパーセンタイル順位スコアのベースラインからの上昇の平均値も同じく、統計学的に有意であったことである。

努力依存性機能検査でみられた改善結果は、患者が報告した疼痛及び障害 (CHAQ により評価) ならびにさまざまな身体機能 (POSNA PODCI により評価) の変化によって裏付けられた。これらの評価結果のベースラインからの変化は、日常生活動作を行う能力によって評価されたように臨床的に意義があるものであり、ALXN1215 投与群において一貫したものであった。臨床転帰の改善から、患者の独立性が高まり、QOL が改善したことが示唆される。

薬物動態学的評価及び薬力学的評価の結果

薬物動態学的評価の結果をモジュール 2.7.2 に示した。

PD データの解析結果から、ALXN1215 投与により血漿中 PPi 値及び血漿中 PLP 値が顕著に低下することが認められた。(ベースライン時、) PPi の平均値 ($5.01 \mu\text{M}$) は、正常範囲 ($0.75 \sim 5.71 \mu\text{M}$ 、参照範囲は年齢によって異なる) の中でも高値であった。6 週目及び 12 週目の時点で、PPi の平均値は、正常範囲の中でも低値 (それぞれ、 $2.15 \mu\text{M}$ 及び $2.50 \mu\text{M}$) まで低下した。PLP の平均値は、ベースライン時、 214.42 ng/mL で正常範囲 (正常範囲: $5.74 \sim 61.15 \text{ ng/mL}$) を上回っていた。6 週目の時点で、PLP の平均値は、 12.62 ng/mL に低下した。PPi と PLP の平均値はともに、本治験の遅い時点でわずかに上昇したが、依然として正常範囲内であった。

安全性の結果

本治験に組入れた 13 例において、ALXN1215 の忍容性はおおむね良好であった。ほぼ全例 (13 例中 12 例 [92.3%]) が 36 カ月以上の ALXN1215 の投与を受けた。全例が 1 件以上の TEAE を発現したが、そのうちほぼすべての TEAE が軽度 (456 件中 392 件 [86%]) 又は中等度 (456 件中 63 件 [13.8%]) であった。当該事象の半数 (456 件中 229 件 [50.2%]) は、治験薬との因果関係ありとみなされ、このうちのほとんど (229 件中 220 件) は、12 例で報告された ISR であった。

最も多くみられた TEAE は、紅斑 (220 件中 70 件 [31.8%]) 及び注射部位斑 (220 件中 63 件 [28.6%]) などの注射部位に限局する ISR であった。ISR はすべて、治験責任医師によって軽度から中等度と評価された。一部の患者は、ISR に対して主として抗ヒスタミン薬、抗炎症薬及び／又は鎮痛薬による前治療及び／又は急性治療を受けた。4 例が IAR (計 10 件) を発現した。当該 IAR はすべて、治験責任医師によって軽度と評価された。本治験期間中に、重篤又は全身性の IAR の発現は認められなかった。

本治験では、TEAE による SAE、死亡又は治験中止はみられなかった。

治験期間を通じて、臨床検査パラメータを慎重にモニタリングし、患者の安全を確保した。一部の患者に、治験薬投与期間を通じて 1 つ以上の時点で、正常範囲外の血液生化学的検査パラメータ、血液学的検査パラメータ及び／又は尿検査パラメータがみられた。しかし、観察されたベースラインからの各パラメータの変化は一過性であり、軽微であった。

1 例が、12 週目の時点で腎超音波検査に基づき、腎石灰沈着症が「示唆」されるという指摘を受けた。しかし、それ以後の腎超音波検査の結果は、最終的に得られた観察時点である 144 週目まで正常であった。この腎石灰沈着症は、治験責任医師により、有害事象とは報告されなかった。4 例に異所性石灰化が認められた。この 4 件はすべて、眼科検査によって発見された結膜への沈着物であり、治験責任医師によって軽度で臨床的に重要ではないと評価された。

5 例が、有害事象として 13 件の脂肪肥大症 (ALXN1215 注射部位近傍の皮下脂肪沈着) を発現した。当該事象のうち、重篤又は重度とみなされた事象はなかった。5 例のいずれについても当該事象に対して、用量調節を行わなかった。

13 例中 12 例 (92%) が、抗 ALXN1215 抗体陽性と判定された。この 12 例中 2 例 (16.7%) が、1 つ以上の検査時点で中和抗体陽性を示した。

報告日: 20 年 月 日

2.7.6.4 ENB-009-10 試験：小児型及び成人型低ホスファターゼ症（HPP）患者を対象とした ALXN1215 の安全性、有効性、及び薬物動態を検討する無作為化、非盲検、多施設共同、国際共同、用量設定、同時対照試験

治験の標題	小児型及び成人型低ホスファターゼ症(HPP)患者を対象とした ALXN1215 の安全性、有効性、及び薬物動態を検討する無作為化、非盲検、多施設共同、国際共同、用量設定、同時対照試験
治験責任医師及び 治験実施施設	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
公表文献（引用文献）	なし
治験期間（年数）	最初の患者の登録日： 2010 年 6 月 29 日 解析のカットオフ日： 20XX 年 XX 月 XX 日
開発のフェーズ	第 II 相
目的 本治験の全般的な目的は、小児型及び成人型 HPP 患者を対象として ALXN1215 の有効性、安全性及び薬物動態（PK）を検討する。 <u>主要目的：</u> 本治験の主要目的は、以下の通りであった。 HPP 患者における血漿中無機ピロリン酸（PPi）及び血漿中ピリドキサル-5'-リン酸（PLP）の上昇に対する ALXN1215 の効果を評価する。 ALXN1215 の連日皮下投与における忍容性を評価する。 <u>副次目的：</u> 以下の項目に対する ALXN1215 の効果を評価する。 HPP 関連の骨軟化症の変化（腸骨稜骨生検で測定） 骨塩量及び骨密度の変化（二重エネルギーX線吸収法 [DEXA] で測定） 歩行能力の変化（6分間歩行テスト [6MWT] で測定）	
治験方法	本治験は、13～65 歳の小児型及び成人型 HPP 患者を対象として ALXN1215 の安全性、有効性及び薬効薬理作用を検討する国際共同、多施設共同、非盲検、同時対照試験であり、現在も実施中である。選択／除外基準に定められた HPP の診断が事前に確定しており、腸骨稜骨生検に基づく骨軟化

症の所見が認められ、本治験手順及び来院スケジュールに従うことに協力的である患者を組入れた。最初に、24 週間の本治験期間の 3 つの投与群（未投与対照群 [ALXN1215 未投与]、ALXN1215 0.3 mg/kg/日投与群又は ALXN1215 0.5 mg/kg/日投与群）のうちのいずれかに患者を無作為に割り付けた。

本治験を完了した患者はすべて、本治験の非盲検延長投与期間に移行して治療を継続した。なおこの延長投与期間では、すべての患者が ALXN1215 の投与を受けた。延長投与期間に移行した未投与対照群（以後、ALXN1215 投与対照群とする）のベースライン時の評価結果は、本治験の最終来院時の評価結果と一致していた。

患者数（計画時及び解析時）

本治験では、22 例の小児型及び成人型 HPP 患者を、3 群のいずれかに無作為に割り付けた。3 カ所の治験実施施設にて 19 例が登録された。19 例全例（100.0%）を最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団に含め、17 例を治験実施計画書に適合した（PP）対象集団に含めた。本中間報告の時点で、19 例全例が本治験期間を完了し、延長投与期間にて 48 週間以上の投与を受けており、13 例（本治験期間中に未投与対照群に割り付けた患者を除く全例）が、延長投与期間中に 96 週間以上の ALXN1215 投与を完了した。本治験には、以前に第 I 相試験（ENB-001-08 試験）に登録され、これを完了した 4 例も含まれた。

症例数の決定

統計的検出力を考慮するよりもむしろ、治験対象患者を確保できる可能性に基づき、本治験の症例数を 19 例に決定した。13 例を 2 つの ALXN1215 投与群（7 例を 0.3 mg/kg 群に、6 例を 0.5 mg/kg 群に）に、6 例を未投与対照群に無作為に割り付けた。組織非特異型アルカリホスファターゼ（TNSALP）の各基質の評価項目（PPi 値と PLP 値）について個々に検討した結果、（このように症例数を設定した場合、）ALXN1215 全投与群（0.3 mg/kg 群と 0.5 mg/kg 群を統合した用量群）と 6 例からなる未投与対照群とで当該評価項目について比較する際に、TNSALP 基質である PPi 値及び PLP 値の変化の差を検出するための検出力は、それぞれ 95%超及び 70%である。

診断及び主要な選択基準

選択基準：

以下の基準を満たす患者を、ENB-009-10 試験へ組入れた。

すべての治験手順の実施前に、患者又はその法定代理人から同意を取得した患者。

治験組入れ時の年齢が、13 歳以上 65 歳以下であった患者。

妊娠可能な女性患者及び性的に成熟した男性患者は、医学的に許容できる避妊法を実施することに同意することとした。本治験への参加にあたっては、外科手術による不妊処理（すなわち、子宮全摘出術、両側卵管卵巣摘除術又は卵管結紮）を受けているか、45 歳以降で月経が 1 年以上なく完全停止していると考えられる閉経後の女性については、妊娠可能ではないとみなした。

以下に示される基準に該当し、HPP と診断された患者。

- ・血清中 ALP 値が年齢調整正常範囲未満であった。
- ・血漿中 PLP 値が正常上限の 2 倍以上であった（PLP 値の測定前、1 週間以上、ビタミン B₆ を服用していない状態での値について）
- ・骨格 X 線画像に基づき、骨減少症又は 骨軟化症の所見が認められていた。

腸骨稜骨生検に基づき MLT の z スコアが +2 以上で、骨軟化症を発症していることが確認された患

者（必要に応じて、ENB-001-08 試験の結果を用いた）。
治験手順及び本治験の来院スケジュールに従うことに協力的な患者。

除外基準：

以下の基準のいずれかに該当した患者は、本治験から除外した。

妊婦又は授乳婦

テトラサイクリンに対する過敏症の既往歴がある患者

血清中のカルシウム値又はリン値が正常範囲未満であった患者。

血清 25 (OH) ビタミン D 値が 20 ng/mL 未満であった患者。

血清クレアチニン値又は副甲状腺ホルモン (PTH) 値が、正常範囲を上回っていた患者。

治験責任医師により、すべての所定の評価及びフォローアップを含む治験の遵守に著しく支障を来した可能性があるかと判断されたか、重篤な併発症又は他の酌量すべき状況にある患者

治験登録前 12 カ月以内に、本治験の運動機能評価を実施する能力に支障を来すおそれのある整形外科手術を受けた患者

期間に関係なく本治験登録から 2 年以内、又は過去に 2 年を超えるビスホスホネートの投与歴のある患者。ただし、ビスホスホネートの投与歴がある患者が本治験に参加するためには、骨吸収マーカーである血清 CTX 及び尿中 NTX 又は尿中デオキシピリジノリンが、これまで正常範囲内であるか高値であった患者。

ALXN1215 投与開始前 6 カ月以内に PTH による治療を受けた患者。

本治験参加前 30 日以内に、介入試験又は他の治験薬に関する試験に参加した患者。

注：25 (OH) ビタミン D 値が低値であったためにスクリーニングで治験参加不適格となった患者は、治験責任医師の判断で、ビタミン D 補給開始後に再度スクリーニングを受けることができた。

患者の治療又は評価の打ち切り：

治験依頼者及び治験責任医師の判断で、以下のいずれかの理由により、患者の本治験への参加を中止することがあった。

有害事象 (AE)

治験実施計画書からの逸脱

同意の撤回

追跡不能

登録基準を満たしていないか満たさなくなった

その他

理由にかかわらず、本治験を早期に中止したすべての組入れ患者の最終評価が実施されるよう、最大限の努力を払った。

治験薬、用量及び投与方法

本治験期間中、患者を以下の 3 つの投与群のうちのいずれかに無作為に割り付けた。ALXN1215 0.3 mg/kg の連日皮下投与群 (2.1 mg/kg/週)、ALXN1215 0.5 mg/kg の連日皮下投与群 (3.5 mg/kg/週)、又は ALXN1215 未投与群 (以後、未投与対照群という)。

延長投与期間では、全例に ALXN1215 を 0.5 mg/kg/日 (3.5 mg/kg/週) の用量で約 24 週間投与した後、さらに 48 週間にわたって用量を 1 mg/kg 週 6 回 (6 mg/kg/週) に増量して投与したほか、PPi

値が抑制されていない場合に限り、本剤の市販製剤が入手できるようになるまで投与を継続することとした。治験実施計画書改訂版の実施時期により、一部の患者には延長投与期間に入ってからさらに 24～48 週間、3.5 mg/kg/週の用量で ALXN1215 を投与した。

1 週間の目標用量を維持するために、治験実施計画書に従い、3 カ月ごとに体重変化に応じて用量調節できるものとした。事前に治験責任医師及びメディカルモニターによって指示されないかぎり、本治験期間又は延長投与期間中 ALXN1215 の最大 1 日量は 80 mg を超えないものとした。

投与期間

本治験は、2010 年 6 月 29 日に開始され、現在も実施中である。本中間治験総括報告書（CSR）には、本治験への参加に同意し 2013 年 1 月 29 日以前に ALXN1215 投与を受けたすべての患者から得た利用可能なすべてのデータを含めた。本治験期間中、患者は 24 週間の投与を受けた。本治験を完了した患者は、非盲検延長投与期間に移行して継続投与を受けた。

本中間報告の時点で、19 例全例が本治験を完了しており、延長投与期間において 48 週間以上、投与を受けた。13 例（未投与対照群を除く全例）が、延長投与期間において 96 週間以上の ALXN1215 投与を完了した。延長投与期間終了時の来院を完了するか、延長投与期間での投与を早期に中止したすべての患者のデータベースがロックされた後に、本治験の最終統計解析を実施予定である。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

該当なし

評価基準

ベースライン時及び治験期間を通して予定された来院時に、以下に要約する安全性、有効性、PK 及び薬力学（PD）の評価を実施した。独立したデータ・安全性モニタリング委員会（DSMB）／データモニタリング委員会（DMC）が、ルーチンに安全性の評価を実施した。

有効性：

有効性の評価は、血漿中 PPi 値及び血漿中 PLP 値、腸骨稜骨生検の結果、DEXA の結果、成長に関する測定（小児型のみ、タナー分類を含む）の結果、6MWT の結果、そして、運動機能、強度、障害及び疼痛の追加評価の結果（それぞれ、Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency, second edition [BOT-2]、徒手筋力測定 [HHD]、lower extremity functional scale [LEFS] 及び brief pain inventory-short form [BPI-SF] により測定）、肺機能（FVC [努力肺活量]）、歯に関する評価結果（歯の脱落）及び骨格異常（骨格 X 線画像による評価）の経時変化を含めた。

薬物動態／薬力学：

本治験期間を通じて必要とされる来院時に PK 測定値の評価用の血液検体を採取した。薬物動態／薬力学の結果は、別の報告書に要約する。

安全性：

安全性の変数には、AE（注射関連反応 [IAR] 及び注射部位反応 [ISR] を含む）、臨床検査評価の結果、バイタルサイン、身体的診察の結果、眼底鏡検査の結果、腎超音波検査の結果、治験実施前の投薬及び併用薬、12 誘導心電図（ECG）、栄養評価の結果ならびに抗薬物抗体検査の結果を含め、これら进行评估した。

統計手法

本治験の解析集団には以下の集団が含まれる。

最大の解析（FA）対象集団：この集団には、無作為に割り付けたすべての患者が含まれる。無作為に割り付けられて実際に投与を受けた投与群ごとに患者を解析するものとした。実際にすべての患

者が、割り付けられた投与を受けていた。

治験実施計画書に適合した（PP）対象集団：この集団には、ALXN1215 の投与を受け、投与後のデータを有し、治療効果に影響を及ぼす可能性があると考えられる治験実験計画書からのいかなる重大な逸脱も認められなかったすべての患者が含まれる。

安全性解析対象集団：この集団には、追跡不能又は本治験からの脱落したものもすべて含めて ALXN1215 の投与を受けたすべての患者が含まれる。安全性解析では、データの補完は行わなかった。実際に投与を受けた投与群ごとに患者を解析するものとした。実際にすべての患者が、本人に割り付けられた投与を受けていた。

有効性の主要な解析：

有効性の主要な解析では、TNSALP に対する ALXN1215 の薬力学的効果を検討した。TNSALP 基質パラメータである PPi 値及び PLP 値が、本解析の主要評価項目であった。主要な解析は、本治験のベースラインから 24 週目までの血漿中 PPi 値の変化及び血漿中 PLP 値の変化について、ALXN1215 投与群の 2 用量群に無作為に割りつけたすべての患者と未投与対照群の患者とを比較することであった。各パラメータについて両側 0.05 の有意水準で正確な Wilcoxon rank-sum test により、各評価項目を ALXN1215 の 2 つの用量群を統合した投与群（ALXN1215 全投与群）と未投与対照群との間で比較した。

p 値が 0.05 未満で Hodges-Lehman-Sen 推定値について ALXN1215 投与群の方が未投与対照群よりも優れていた場合（例えば、ベースラインからの PPi 値及び PLP 値の変化の群間差が ALXN1215 投与群の方が良好であることを示すような負の値を Hodges-Lehman-Sen 推定値が示した場合）、ALXN1215 投与群には未投与対照群よりも優位性が認められるものとした。ALXN1215 の各投与群において、有効性の主要な解析について、未投与対照群との比較を繰り返して実施した。

安全性の解析：

安全性解析対象集団について、すべての安全性の評価を実施した。AE 発現率、そして臨床検査パラメータ（血液生化学的検査値、血液学的検査値及び尿検査値を含む）、バイタルサイン、ECG パラメータ、身体的診察の結果、眼底鏡検査の結果、腎超音波検査の結果及び抗薬物抗体価の変化によって、安全性を評価した。安全性の結果を一覧表に要約して示した。

有効性の主要評価項目：

有効性の主要評価項目は、ベースライン時、6 週目、12 週目及び 24 週目の時点で採取した血液検体の分析に基づく PPi 値及び PLP 値のベースラインから 24 週目までの変化であった。

副次評価項目：

有効性の副次的解析には、PPi 値及び PLP 値のベースラインから各測定時点までの変化、骨塩量及び骨密度（DEXA により測定）のベースラインから 48 週目までの変化、歩行能力（6MWT により測定）のベースラインから 48 週目までの変化、HPP 関連の骨軟化症（腸骨稜骨生検で測定）のベースラインからの変化を含めた。本治験期間、そして延長投与期間の適切な各時点での各パラメータの結果を報告した。本治験の 24 週目までの有効な来院時に上記項目について、未投与対照群と ALXN1215 の 2 つの用量群を統合した投与群（ALXN1215 全投与群）との間で比較した。

2.7.6.4.1 要約及び結論

小児型及び成人型低ホスファターゼ症（HPP）患者を対象とした ALXN1215 投与は好ましいベネフィット・リスク・プロファイルを示した。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。検討した患者集団全体において、この作用は、強度、歩行能力及び身体機能の改善傾向に関連した。さらに重要なことは、ベースライン時に HPP の状態が著しく重症であると認められた患者サブグループには、補助的な歩行器具を用いなくてもよくなるという臨床的に重要な反応が認められたことである。結果的に、当該サブグループには、歩行能力及び日常生活動作を行う能力に直接関連して、運動機能評価の顕著な改善が認められた。

2.7.6.4.2 患者の内訳

本治験に参加したすべての患者の内訳を表 2.7.6.4.2-1 に示した。22 例のスクリーニング実施と無作為割り付けを計画し、22 例にスクリーニングを行ったが、そのうち 3 例は無作為割り付けが実施されなかった（一覧表 16.2.1）。異なる 3 カ所の施設（米国の 2 施設及びカナダの 1 施設）にて、19 例を各投与群に無作為に割り付けた。19 例全例（100.0%）を安全性解析対象集団に含めた。本治験期間中、無作為割り付けの計画に従って全例が、無作為に割り付けられた ALXN1215 投与群又は、未投与対照群にて所定の投与を受け、延長投与期間中には、全例が ALXN1215 の投与を受けた。解析のカットオフ日（20 年 月 日）の時点で、1 例（5.3%）（患者 009 ）が 96 週目以降に同意を撤回したため、治験を中止していた。さらに、1 例（患者 009- 、対照群）が、本治験期間中に施設を移動した（カナダの施設 01 から米国の施設 02 に移動）。この施設移動によって、本治験への参加に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

本治験中の患者の内訳を患者ごとに一覧表 16.2.1 に示した。

表 2.7.6.4.2-1 患者の内訳（安全性解析対象集団）

内訳	未投与対照群 n (%)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 n (%)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 n (%)	ALXN1215 全投与群 n (%)	全患者 n (%)
スクリーニングを受けた患者	6	7	6	13	22
無作為に割り付けた患者	6	7	6	13	19
投与を受けた患者	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)
本治験期間を完了した患者	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)
延長投与期間を完了した患者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験に参加中の患者	6 (100.0)	6 (85.7)	6 (100.0)	12 (92.3)	18 (94.7)
24 週間の ALXN1215 投与を完了した患者	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)

内訳	未投与対 照群 n (%)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 n (%)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 n (%)	ALXN1215 全投与群 n (%)	全患者 n (%)
48 週間の ALXN1215 投与を完了した患者	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)
96 週間の ALXN1215 投与を完了した患者	0 (0.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)	13 (68.4)
治験を中止した患者	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)
本人の意志により治験を中止した患者	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)

各投与群において、無作為割り付けされた患者総数に基づいて百分率を算出した。

出典：表 14.1.2.1 及び一覧表 16.2.1

施設ごとの患者の内訳の要約を表 14.1.2.2 に示した。施設 01（カナダ）では、8 例（42.1%）に投与を実施し、解析のカットオフ日の時点で 7 例（36.8%）に投与を継続中であった。施設 02（米国）では、4 例（21.1%）に投与を実施し、施設 03（米国）では 7 例（36.8%）に投与を実施した。3 施設すべてで、解析のカットオフ日（20 年 月 日）の時点で患者は本治験を継続していた。

治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からはずれた行為はすべて、治験実施計画書からの逸脱とみなした。重大な逸脱は、患者の権利、福祉又は安全性に影響を及ぼす可能性のあるもの又は本治験データの完全性に影響を及ぼす可能性があるものとした。その他についてはすべて、軽度の逸脱とみなした。治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた患者については、この逸脱が本治験の結果の科学的側面及び解釈を危うくする又は治療効果に影響を及ぼしうるとみなされた場合、治験実施計画書に適合した（PP）対象集団から除外した。

20 年 月 日までにみられた治験実施計画書からの逸脱を表 2.7.6.4.2-2 に要約した。15 例（78.9%）に重大な逸脱が認められ、19 例全例（100.0%）に軽度の逸脱が認められた。最も頻度の高かった重大な逸脱は、「適格基準を満たさなかった」であり、12 例（63.2%）で 14 件が報告された。満たされなかった適格基準のうち最も多くみられたものは、「HPP を示唆する腸骨稜骨生検の結果が治験実施計画書の厳格な要件を満たさなかった」及び「患者にビスホスホネートの使用歴があった」（3 例〔患者 009-、009- 及び 009-〕にみられた）であった（一覧表 16.2.2）。

治験実施計画書の初版及び改訂第 1 版では、いかなるビスホスホネートの使用歴も除外基準であったが、改訂第 2 版では、この基準は（期間の長さに関係なく）本治験登録前 2 年以内又は過去に 2 年を超えるビスホスホネートの投与歴のある患者を除外するというように変更された。ビスホスホネートの使用について治験実施計画書からの逸脱が報告された 3 例はすべて、ALXN1215 投与前に 2 年以上ビスホスホネートの使用を中止していたため、改訂第 2 版に従うと、本治験への登録に適格であった。しかし、この 3 例のうち 2 例（患者 009- 及び 009-）については、改訂第 1 版に従って登録され、治験 1 日目に（改訂第 2 版の実施前、それぞれの施設で 20 年 月 日及び 20 年 月 日に）来院したため、重大な逸脱として報告された。

患者 009-■■■■ については、改訂第 1 版に従って登録された（ICF の提出日：20■■年■■月■■日）が、治験 1 日目（20■■年■■月■■日）の評価前に改訂第 2 版に同意したため、軽度の逸脱として報告された。本報告書作成のためのカットオフ日の時点で、治験実施計画書初版（2010 年 4 月 1 日に発行）は 5 回改訂されている。治験実施計画書初版及び 5 つの改訂版すべてならびに対応する変更を要約した文書を付録 16.1.1.1 に記載した。

最も多くみられた軽度の逸脱は、「評価又は手順の規定期間外での実施」であり、18 例（19 例中 18 例 [94.7%]）で 54 件が報告された。治験実施計画書からの他の軽度の逸脱は、「評価又は手順の未実施」であり、19 例中 15 例（78.9%）で 69 件が報告された。

治験実施計画書からの逸脱を患者ごとに一覧表 16.2.2 に示した。

表 2.7.6.4.2-2 治験実施計画書からの逸脱（最大の解析対象集団）

逸脱の分類 種類	未投与対照群 (N=6)		ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)		ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)		ALXN1215 全投与群 (N=13)		全患者 (N=19)	
	逸脱の件数	患者数	逸脱の件数	患者数	逸脱の件数	患者数	逸脱の件数	患者数	逸脱の件数	患者数
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
重大な逸脱	10	6 (100.0)	6	3 (42.9)	6	6 (100.0)	12	9 (69.2)	22	15 (78.9)
適格基準を満たさなかった	5	4 (66.7)	4	3 (42.9)	5	5 (83.3)	9	8 (61.5)	14	12 (63.2)
評価／手順の未実施	3	3 (50.0)	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (7.7)	4	4 (21.1)
治験薬の未投与	2	2 (33.3)	1	1 (14.3)	0	0 (0.0)	1	1 (7.7)	3	3 (15.8)
治験薬の誤投与	0	0 (0.0)	1	1 (14.3)	0	0 (0.0)	1	1 (7.7)	1	1 (5.3)
軽度の逸脱	59	6 (100.0)	57	7 (100.0)	53	6 (100.0)	110	13 (100.0)	169	19 (100.0)
評価／手順の規定期間外での実施	9	5 (83.3)	26	7 (100.0)	19	6 (100.0)	45	13 (100.0)	54	18 (94.7)
評価／手順の未実施	32	5 (83.3)	19	6 (85.7)	18	4 (66.7)	37	10 (76.9)	69	15 (78.9)
評価／手順の誤実施	17	5 (83.3)	10	4 (57.1)	12	5 (83.3)	22	9 (69.2)	39	14 (73.7)
治験薬の誤投与	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	2	2 (33.3)	2	2 (15.4)	3	3 (15.8)
適格基準を満たさなかった	0	0 (0.0)	1	1 (14.3)	1	1 (16.7)	2	2 (15.4)	2	2 (10.5)
治験薬の未投与	0	0 (0.0)	1	1 (14.3)	1	1 (16.7)	2	2 (15.4)	2	2 (10.5)

各投与群において、無作為割り付けされた患者総数に基づいて百分率を算出した。

出典：表 14.1.2.4

解析したデータセット

すべての患者 19 例 (100.0%) からなる最大の解析 (FA) 対象集団に対して、すべての有効性解析を実施した。指摘があった場合には、17 例 (89.5%) からなる PP 対象集団に対して、有効性解析を繰り返し実施してもよいものとした (表 14.1.2.3 及び一覽表 16.2.3)。患者 009-XXXXXXXXXX を除く FA 対象集団に対して、さらに追加の有効性解析を実施した。患者集団に関しては FA 対象集団と同一である安全性解析対象集団に対して、人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の解析を実施した。

2.7.6.4.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

組入れられた患者の年齢範囲は、13 歳～66 歳であった。登録時の平均年齢は、40.9 歳であった。しかし、未投与対照群と ALXN1215 投与群との間でその平均年齢には偏りがみられた。未投与対照群の年齢の中央値 (21.0 歳 [範囲: 13, 58]) は、ALXN1215 全投与群 (55 歳 [範囲: 14, 66]) よりも、はるかに低かった。ほとんどの患者は、白人 (94.7%) で、女性 (63.2%) が多く、18 歳以上の成人が約 2/3 (68.4%、成人患者数は、未投与対照群の 3 例、ALXN1215 の 2 つの投与群の各 5 例の計 13 例) であった。本治験への登録は、HPP 発症時の年齢によって制限されず、発症時の年齢範囲は、0～36 歳 (平均年齢: 4.9 歳) であった。患者の大半 (19 例中 12 例) は、小児型 HPP 患者であり、4 例が乳児型 HPP 患者、2 例が、成人型 HPP 患者であった。1 例 (患者 009-XXXXXXXXXX、ALXN1215 0.3 mg/kg 群) については、発症時の年齢を確認できなかったため、発症年齢は不明であった。FA 対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.4.3-1 に示した。

ベースライン時の PPi 値及び PLP 値の平均値 (標準偏差 [SD]) は、それぞれ 5.781 (2.1261) μ M 及び 422.98 (427.466) ng/mL であった。ベースライン時のアルカリホスファターゼ (ALP) の平均値 (SD) は、22.6 (7.97) U/L であった。ベースライン時の 6 分間歩行テスト (6MWT) に基づく %予測歩行距離は、ばらつきが大きく、%予測歩行距離が 25%から 75%の間であった割合は、未投与対照群では 16.7%であったのに対して、ALXN1215 0.3 mg/kg 群で 57.1%、ALXN1215 0.5 mg/kg 群で 33.3%であった。しかし、未投与対照群の 6 例のうち 3 例については、ベースライン時に 6 分間完全には歩行しなかったため、その %予測歩行距離は計算されなかった。患者の大半は、ベースライン時に 18 歳以上であった。小児型患者 6 例のベースライン時のタナー分類の内訳は、1 例が第 1 ステージ、3 例が第 4 ステージ、2 例が不明であった。FA 対象集団のベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.6.4.3-2 に示し、HPP 特異的な特性 (年齢、HPP 表現型、遺伝子変異のクラス及び血漿中 PPi 値、血漿中 PLP 値及び ALP 値を含む) の患者ごとの一覽表を表 2.7.6.4.3-3 に示した。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を患者ごとに一覽表 16.2.4.1 に示した。

表 2.7.6.4.3-1 人口統計学的特性の要約（最大の解析対象集団）

変数	統計値	未投与対照群 (N=6)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)	ALXN1215 全投与群 (N=13)	全患者 (N=19)
登録時の年齢（歳）	N	6	7	6	13	19
	平均値（SD）	30.2（20.58）	43.7（21.36）	48.5（16.47）	45.9（18.63）	40.9（20.14）
	中央値	21.0	45.0	55.0	55.0	53.0
	min, max	13, 58	14, 66	15, 57	14, 66	13, 66
年齢群, n（%）	小児（12～18 歳）	3（50.0）	2（28.6）	1（16.7）	3（23.1）	6（31.6）
	成人（18 歳以上）	3（50.0）	5（71.4）	5（83.3）	10（76.9）	13（68.4）
発症時の年齢（歳）	N	6	6	6	12	18
	平均値（SD）	1.7（1.63）	11.5（16.78）	1.7（1.37）	6.6（12.46）	4.9（10.34）
	中央値	1.5	1.5	2.0	2.0	2.0
	min, max	0, 4	0, 36	0, 3	0, 36	0, 36
発症時の月齢（月）	N	6	6	6	12	18
	平均値（SD）	21.3（18.05）	139.5（200.12）	20.2（16.15）	79.8（149.02）	60.3（123.57）
	中央値	18.0	18.5	24.0	24.0	24.0
	min, max	2, 48	2, 432	0, 36	0, 432	0, 432
HPP 表現型 ^a , n（%）	乳児型（生後 6 カ月未満）	1（16.7）	1（14.3）	2（33.3）	3（23.1）	4（21.1）
	小児型（生後 6 カ月以上 18 歳未満）	5（83.3）	3（42.9）	4（66.7）	7（53.8）	12（63.2）
	成人型（18 歳以上）	0（0.0）	2（28.6）	0（0.0）	2（15.4）	2（10.5）
	不明	0（0.0）	1（14.3）	0（0.0）	1（7.7）	1（5.3）
性別, n（%）	男性	4（66.7）	1（14.3）	2（33.3）	3（23.1）	7（36.8）
	女性	2（33.3）	6（85.7）	4（66.7）	10（76.9）	12（63.2）
民族性, n（%）	ヒスパニック又はラテン系	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

2.7.6 個々の試験のまとめ

ALXN1215

変数	統計値	未投与対照群 (N=6)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)	ALXN1215 全投与群 (N=13)	全患者 (N=19)
	非ヒスパニック又はラテン系	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)
人種 ^b , n (%)	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア系	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	黒人系アメリカ人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白人	5 (83.3)	7 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)	18 (94.7)
	その他	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)

max = 最大値、min = 最小値、N/A = 該当なし、HPP = 低ホスファターゼ症

^a 小児型の表現型については、発症時期が生後 6 カ月以上 18 歳未満、成人型の表現型については、発症時期が 18 歳以降と定義する。^b 患者の人種については、複数表示可とした。各投与群の患者数に基づいて百分率を算出した。

出典：表 14.1.1、一覧表 16.2.4.1 及び一覧表 16.2.4.2

表 2.7.6.4.3-2 ベースライン時の疾患特性の要約（最大の解析対象集団）

変数	統計値	未投与対照群 (N=6)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)	ALXN1215 全投与群 (N=13)	全患者 (N=19)
タナー分類, n (%)	第 1 ステージ	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
	第 2 ステージ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	第 3 ステージ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	第 4 ステージ	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)	3 (15.8)
	第 5 ステージ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

2.7.6 個々の試験のまとめ

ALXN1215

変数	統計値	未投与対照群 (N=6)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)	ALXN1215 全投与群 (N=13)	全患者 (N=19)
	N/A (患者が 18 歳以上)	3 (50.0)	5 (71.4)	5 (83.3)	10 (76.9)	13 (68.4)
	不明	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (10.5)
ベースライン時のアルカリ ホスファターゼ値 (U/L) ^{a,b}	n	6	7	6	13	19
	平均値 (SD)	28.0 (10.70)	19.4 (3.36)	20.8 (6.94)	20.1 (5.12)	22.6 (7.97)
	中央値	23.5	18.0	18.0	18.0	18.0
	min, max	18, 45	18, 27	18, 35	18, 35	18, 45
ベースライン時の PPi 値 (μM) ^{a,c}	n	6	7	6	13	19
	平均値 (SD)	6.895 (2.7868)	5.516 (1.5093)	4.975 (1.8455)	5.266 (1.6238)	5.781 (2.1261)
	中央値	6.200	5.100	5.095	5.100	5.230
	min, max	4.17, 12.10	4.06, 8.20	2.15, 7.40	2.15, 8.20	2.15, 12.10
ベースライン時の PLP 値 (ng/mL) ^{a,d}	n	6	7	6	13	19
	平均値 (SD)	359.33 (295.184)	323.50 (254.057)	602.68 (660.123)	452.35 (484.587)	422.98 (427.466)
	中央値	237.00	171.00	318.50	267.00	267.00
	min, max	106.0, 906.0	34.5, 673.0	28.8, 1590.0	28.8, 1590.0	28.8, 1590.0
ベースライン時の%予測歩 行距離 (算出値) n (%) ^{a,e}	25%以上 75%以下	1 (16.7)	4 (57.1)	2 (33.3)	6 (46.2)	7 (36.8)
	75%超	2 (33.3)	2 (28.6)	4 (66.7)	6 (46.2)	8 (42.1)
ベースライン時に 6 分間歩 行可能であった (はい, n)	n	3	7	6	13	16

ALP = アルカリホスファターゼ、max = 最大値、min = 最小値、N/A = 該当なし、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 ベースライン値は、未投与対照群についてはベースライン来院日又はそれ以前の最新の値、ALXN1215 投与群については治験薬の初回投与日又はそれ以前の最新の値と定義する。^b 年齢別及び性別の ALP 値の正常範囲：男性の場合：10 歳以上 15 歳未満 (95~385 U/L)、15 歳以上 18 歳未満 (50~250 U/L)、18 歳以上 50 歳未満 (31~129 UL)、50 歳以上 60 歳未満 (35~131 U/L)、60 歳以上 70 歳未満 (35~125 U/L)。女性の場合、10 歳以上 15 歳未満 (51~300 U/L)、15 歳以上 18 歳未満 (31~110 U/L)、18 歳以上 50 歳未満 (31~106 U/L)、50 歳以上 70 歳未満 (35~123 U/L)

2.7.6 個々の試験のまとめ

- ^c 年齢カテゴリー別の PPI 値の正常範囲：13～18 歳 (<0.75～4.78 μM)、18 歳超 (1.00～5.82 μM)
- ^d 年齢カテゴリー別の PLP 値の正常範囲：5～18 歳 (5.74～61.15 ng/mL)、18 歳超 (2.81～26.70 ng/mL)
- ^e 患者が 6 分間完全に歩行した場合のみ、%予測歩行距離を計算した。

出典：表 14.1.1、一覧表 16.2.4.2 及び一覧表 16.2.6.2.2

表 2.7.6.4.3-3 患者ごとの HPP 特異的な特性の要約（安全性解析対象集団）

患者 ID/ 登録時の年齢 (歳)	HPP 表現型	遺伝子変異のクラス ^a	骨折歴 (骨折回数)	PPi 値 (μM) ^{b,c}	PLP 値 (ng/mL) ^{b,d,e}	ALP 値 (U/L) ^{b,f}
未投与対照群						
009-████/26	小児型	常染色体劣性型	6	6.55	199	<18
009-████/13	乳児型	複合ヘテロ接合型	N/A	7.47	906	37
009-████/14	小児型	ヘテロ接合型	8	12.10	106	45
009-████/16	小児型	低ホスファターゼ症、 複合ヘテロ接合型	1	4.17	275	21
009-████/54	小児型	低ホスファターゼ症、 複合ヘテロ接合型	6	5.23	196	26
009-████/58	小児型	低ホスファターゼ症、 複合ヘテロ接合型	4	5.85	474	21
ALXN1215 投与群 (0.3 mg/kg/日)						
009-████/64	不明	常染色体劣性型	30	8.20	171	<18
009-████/16	小児型	常染色体劣性型	N/A	4.27	141	<18
009-████/44	成人型	ヘテロ接合型	5	4.06	34.5 ^e	19
009-████/14	乳児型	低ホスファターゼ症、 複合ヘテロ接合型	1	5.10	673	<18
009-████/45	小児型	低ホスファターゼ症、 複合ヘテロ接合型	19	6.85	508	<18
009-████/66	成人型	低ホスファターゼ症 ^g	14	4.60	577	<18
009-████/57	小児型	低ホスファターゼ症、 ヘテロ接合型	13	5.53	160	27
ALXN1215 投与群 (0.5 mg/kg/日)						
009-████/56	乳児型	複合ヘテロ接合型	9	2.15	1270	<18
009-████/57	小児型	ヘテロ接合型	5	7.40	28.8 ^e	35
009-████/55	小児型	常染色体劣性型	4	6.30	370	<18
009-████/15	乳児型	低ホスファターゼ症、 複合ヘテロ接合型	1	5.21	1590	<18
009-████/55	小児型	低ホスファターゼ症 ^g	25	4.98	267	<18
009-████/53	小児型	低ホスファターゼ症、 ヘテロ接合型	10	3.81	90.3	<18

ALP = アルカリホスファターゼ、N/A = 該当なし、PPi = 血漿中の無機ピロリン酸、PLP = 血漿中のピリドキサル-5-リン酸

a 特異的な遺伝子突然変異については、一覧表 16.2.4.2 を参照のこと。

b 測定値は、ベースライン値（未投与対照群については、無作為割り付けした日又はそれ以前の最新の値、ALXN1215 投与群については治験薬の初回投与日又はそれ以前の最新の値と定義）を示した。

c 年齢カテゴリー別の PPi 値の正常範囲：13～18 歳 (<0.75～4.78 μM)、18 歳超 (1.00～5.82 μM)

d 年齢カテゴリー別の PLP 値の正常範囲：5～18 歳 (5.74～61.5 ng/mL)、18 歳超 (2.81～26.70 ng/mL)

e 患者 009-████ の PLP 値 (277 nmol/L) は、20██年██月██日に得られた既存値であった。患者 009-████ の PLP 値 (66.4 ng/mL) は、本治験の 77 日前（スクリーニング時）に得られた値であった。これらの値に基づき、こ

の2名の患者は本試験に組み入れられた。
f 年齢別及び性別にみた ALP 値の正常範囲：男性の場合：10 歳以上 15 歳未満（95～385 U/L）、15 歳以上 18 歳未満（50～250 U/L）、18 歳以上 50 歳未満（31～129 UL）、50 歳以上 60 歳未満（35～131 U/L）、60 歳以上 70 歳未満（35～125 U/L）。女性の場合：10 歳以上 15 歳未満（51～300 U/L）、15 歳以上 18 歳未満（31～110 U/L）、18 歳以上 50 歳未満（31～106 U/L）、50 歳以上 70 歳未満（35～123 U/L）。
g 記述（特異性は必要とされていなかった）として得られた情報。特異的な遺伝子変異解析の報告については、[一覧表 16.2.4.2](#) に示した。
出典：[一覧表 16.2.4.1](#)、[一覧表 16.2.4.2](#)、[一覧表 16.2.4.3.3](#) 及び [一覧表 16.2.8.1.1](#)

組織非特異型アルカリホスファターゼ遺伝子変異解析

HPP の疾患特性に関して既知の遺伝情報と一致して、19 例全例（100.0%）に TNSALP 遺伝子変異が認められた（[一覧表 16.2.4.2](#)）。TNSALP 遺伝子変異の分類について、10 例（19 例中 10 例 [52.6%]）は、「ヘテロ接合型」、「低ホスファターゼ症、ヘテロ接合型」又は「低ホスファターゼ症、複合ヘテロ接合型」を含む遺伝子変異のクラスとして特異的に報告された。さらに 4 例（19 例中 4 例 [21.1%]）の遺伝子変異のクラスは、常染色体劣性変異として分類された。

2.7.6.4.4 有効性の結果

有効性についての主要評価項目は、ベースラインから本試験 24 週目までの血漿中 PPi 値（ μM ）及び血漿中 PLP 値（ ng/mL ）の変化であった。有効性の主要な解析集団は、FA 対象集団であった。PP 対象集団及び、患者 009-XXXXXXXXXX [未投与対照群] を除外した調整済みの最大の解析対象集団（本報告書では、FA 対象集団 [ただし、患者 009-XXXXXXXXXX を除く] と呼ぶこととする）についても、有効性解析を実施した。患者 009-XXXXXXXXXX については、ベースライン時の PPi 値及び PLP 値測定用の血液試料の採取前に 23 日間、高用量のビタミン D [25,000 IU] を摂取したため除外した。PPi 値及び PLP 値の年齢別の正常範囲を [表 2.7.6.4.4-1](#) に示した。

表 2.7.6.4.4-1 血漿中の無機ピロリン酸値及びピリドキサル-5-リン酸値の年齢別正常範囲

バイオマーカー	年齢（歳）	N	参照範囲
PPi 値（ μM ）	0～12	100	1.33 – 5.71
	13～18	120	<0.75 – 4.78
	18 超	120	1.00 – 5.82
PLP 値（ ng/mL ）	0～5	50	11.76 – 68.37
	5～18	100	5.74 – 61.15
	18 超	50	2.81 – 26.70

PPi = 血漿中の無機ピロリン酸、PLP = ピリドキサル-5-リン酸

出典：XXXXXXXXXX 試験 315304 及び XXXXXXXXXX 社の報告書 P11137-CZR

ベースラインから本試験期間 24 週目までの血漿中無機ピロリン酸値の変化

血漿中 PPi の平均値は、ベースラインから本試験期間 24 週目までに、未投与対照群では $-1.052 \mu\text{M}$ 低下したのに対して、ALXN1215 の各投与群及び ALXN1215 全投与群では、 $-2.0 \mu\text{M}$ を超えて低下した。Hodges-Lehmann-Sen 型の推定方法から得られた推定値の負の値が示すように、ベースラインから本試験期間 24 週目までに PPi 値は平均して、未投与対照群よりも ALXN1215 投与群の方が大きく低下したが、FA 対象集団においては、ALXN1215 の各投与群又は ALXN1215 全投与群と未投与対照群との間に統計的有意差は認められなかった。このことは、患者 009-XXXXXXXXXX

のベースライン時の PPi 高値 (12.1 μM) に起因する可能性があった。未投与対照群のベースライン時の PPi の平均値 (SD) は、FA 対象集団全体では 6.895 μM (2.7868) であったのに対し、FA 対象集団 [ただし、患者 009-XXXXXXXXXX を除く] では 5.845 μM (1.2571) であった。2 つの ALXN1215 投与群及び ALXN1215 全投与群のベースライン時の PPi 値は、FA 対象集団 [ただし、患者 009-XXXXXXXXXX を除く] における値 (範囲: 4.975~5.516 μM) に近かった (表 2.7.6.4.4-2)。

PP 対象集団及び FA 対象集団 [ただし、患者 009-XXXXXXXXXX を除く] について、24 週の時点で未投与対照群と比較して ALXN1215 の各投与群の PPi 値に 統計学的に有意な低下が認められた (表 2.7.6.4.4-2)。ALXN1215 全投与群におけるベースラインから本治験期間 24 週目までの血漿中 PPi 値の平均変化量 (SD) は、PP 対象集団では、

-2.218 μM (1.3196)、FA 対象集団 [ただし、患者 009-XXXXXXXXXX を除く] では、

-2.100 μM (1.3335) であったのに対して、未投与対照群においては、PP 対象集団と FA 対象集団 [ただし、患者 009-XXXXXXXXXX を除く] の両方で 0.106 μM (0.8009) であった ($p<0.05$)。PP 対象集団及び FA 対象集団 [ただし、患者 009-XXXXXXXXXX を除く] については、ALXN1215 の両投与群 (0.3 mg/kg 群及び 0.5 mg/kg 群) の方が未投与対照群よりも PPi 値は大きく低下した ($p<0.05$) (表 2.7.6.4.4-2)。

24 週目の PPi 値が欠落した患者はいなかった。したがって、last observation carried forward (LOCF) 解析と未投与対照群から得られた中央値 (以後、MOCG という) を用いて欠測値を補完する感度解析の結果は同一のものであった (表 14.2.1.2.1.1、表 14.2.1.2.1.1.a、表 14.2.1.2.2.1 及び表 14.2.1.2.3.1)。

表 2.7.6.4.4-2 ベースラインから本治験期間 24 週目までの
血漿中無機ピロリン酸値 (μM) の変化

解析集団 ^a	統計値	対照群 (N=6)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)	ALXN1215 全 投与群 (N=13)
最大の解析対象集団					
ベースライン 時	n	6	7	6	13
	平均値 (SD)	6.895 (2.7868)	5.516 (1.5093)	4.975 (1.8455)	5.266 (1.6238)
	95% CI ^c	(3.970, 9.820)	(4.120, 6.912)	(3.038, 6.912)	(4.285, 6.247)
	中央値	6.200	5.100	5.095	5.100
	min, max	4.17, 12.10	4.06, 8.20	2.15, 7.40	2.15, 8.20
24 週目	n	6	7	6	13
	平均値 (SD)	5.843 (1.3507)	3.489 (0.4918)	2.790 (1.4385)	3.166 (1.0557)
	95% CI ^c	(4.426, 7.261)	(3.034, 3.943)	(1.280, 4.300)	(2.528, 3.804)
	中央値	5.575	3.580	2.795	3.340
	min, max	4.15, 8.20	2.61, 4.20	0.75, 5.02	0.75, 5.02
ベースライン から 24 週目ま での変化	n	6	7	6	13
	平均値 (SD)	-1.052 (2.9248)	-2.027 (1.4381)	-2.185 (1.3304)	-2.100 (1.3335)
	中央値	-0.180	-1.450	-2.685	-2.190
	min, max	-6.84, 1.07	-4.40, -0.68	-3.18, 0.32	-4.40, 0.32

解析集団 ^a	統計値	対照群 (N=6)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)	ALXN1215 全 投与群 (N=13)
	p 値 ^b	–	0.1014	0.1797	0.0715
	推定値 ^c	–	-1.530	-2.210	-1.825
	95% CI ^c	–	(-3.530, 2.440)	(-3.720, 3.660)	(-3.210, 0.230)

CI = 信頼区間、LOCF = last observation carried forward、min = 最小値、max = 最大値、PPi = 血漿中の無機ピロリン酸、SD = 標準偏差

^a スクリーニング時の結果とベースライン時の結果の両方が欠落していた患者については本解析から除外した。24 週目の来院時の欠測値については、LOCF により補完した。

^b 正確なウィルコクソンの順位和検定に基づいて ALXN1215 の各投与群と対照群とを比較する p 値

^c 推定値及び正確な CI は、ALXN1215 投与群と未投与対照群間の血漿中無機ピロリン酸値の分布の位置パラメータのシフトを求める Hodges-Lehmann-Sen 型の推定方法から算出した。

出典：表 14.2.2.1.1.1、表 14.2.2.1.1.2、表 14.2.2.1.1.1.a、表 14.2.1.1.1.1、表 14.2.1.1.1.2 及び表 14.2.1.1.1.a

ベースラインからデータ解析の延長投与期間中のカットオフ日までの血漿中無機ピロリン酸値の変化

FA 対象集団について、未投与対照群の PPi の平均値は、延長投与期間中 ALXN1215 投与開始から 24 週間後、48 週間後にそれぞれ -1.630 μ M、-1.472 μ M 低下した（表 14.2.2.1.1.1）。

FA 対象集団 [ただし、患者 009- を除く] について、ALXN1215 投与後の未投与対照群の PPi 値は、ALXN1215 投与群と同程度に変化した。すなわち、未投与対照群の PPi の平均値は、延長投与での ALXN1215 投与開始から 24 週間後に -1.930 μ M 低下したのに対して、ALXN1215 投与群では本治験期間の投与開始から 24 週間で -2.027 μ M ~ -2.185 μ M の範囲で低下した（表 14.2.2.1.1.1.a）。

3 つのすべての解析対象集団において ALXN1215 投与開始から 48 週間、96 週間まで、PPi 値は持続的に低下した。ALXN1215 全投与群のベースラインからの PPi 値の変化量の平均値の範囲は、ALXN1215 投与開始から 48 週間後（全例を対象）で -1.417 μ M（FA 対象集団について） ~ -1.581 μ M（PP 対象集団について）であり、ALXN1215 投与開始から 96 週間後（ALXN1215 投与群に無作為に割り付けた患者のみを対象）で、-2.349 μ M（FA 対象集団について） ~ -2.456 μ M（PP 対象集団について）であった。2 例（患者 009- 及び 009- ）には、120 週間以上、ALXN1215 を投与し、120 週目まで PPi 値の持続的な低下が認められた（図 14.2.2.12、一覧表 16.2.6.1）。

延長投与期間における未投与対照群のベースライン値が本治験（この期間中、未投与対照群の患者は ALXN1215 の投与を受けなかった）の 24 週の時点での最新の値であった。したがって、未投与対照群では、ALXN1215 投与に関して 48 週間のデータが得られている。FA 対象集団、PP 対象集団及び、FA 対象集団 [ただし、患者 009- を除く] についてのベースラインから 96 週目までの血漿中 PPi 値（ μ M）の経時変化（LOCF 解析による）をそれぞれ、表 14.2.2.1.1.1、表 14.2.2.1.1.2 及び表 14.2.2.1.1.1.a に示した。

本治験及び延長投与期間中の個々の患者の血漿中 PPi 値の平均値をグラフ表示して、それぞれ、図 14.2.2.11 及び図 14.2.2.12 に示した。患者ごとの血漿中 PPi 値を一覧表 16.2.6.1 に示した。

ベースラインから本治験期間の 24 週目までの血漿中ピリドキサル-5-リン酸値の変化

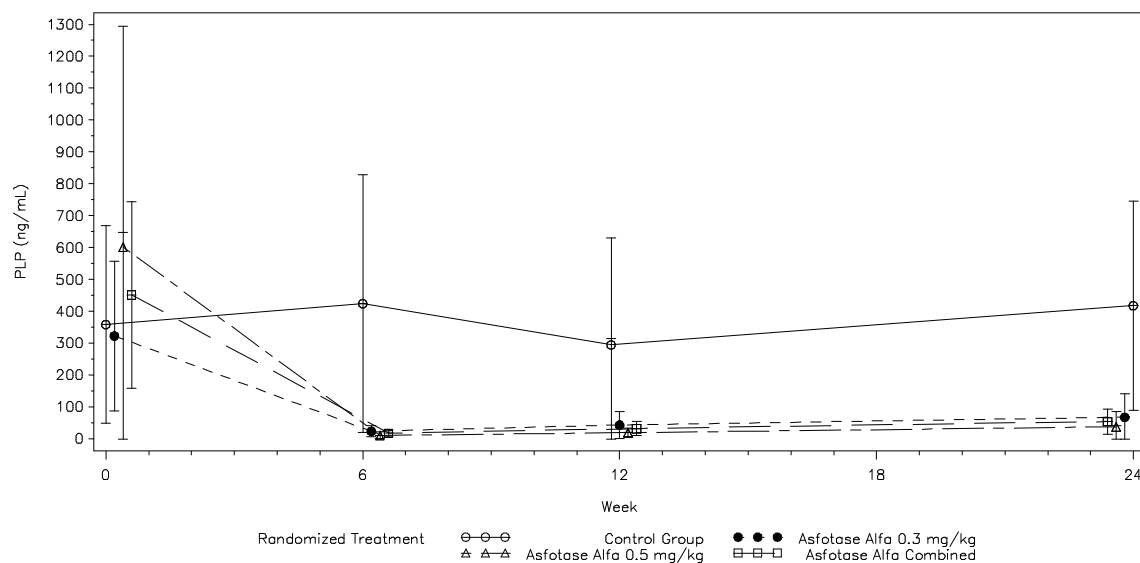
すべての ALXN1215 投与群で、ALXN1215 投与開始から 6 週間後という早期に PLP 平均値の

低下が認められた。ALXN1215 投与群において、低下した PLP 値は、6 週目から 24 週目まで維持された。一方、未投与対照群では、24 週目まで血漿中 PLP の平均値は、高値が維持された（[図 2.7.6.4.4-1](#)）。

主要な解析（FA 対象集団に対する LOCF 解析）では、ALXN1215 全投与群の患者では、24 週の時点で PLP の平均値（SD）が -397.72 ng/mL（455.249）低下したのに対して、未投与対照群では 3.13 ng/mL（242.721）上昇した。PLP 値の変化について、ALXN1215 全投与群と未投与対照群との間で統計学的有意差が認められた（ $p < 0.05$ ）（[表 2.7.6.4.4-3](#)）。

FA 対象集団に対する LOCF 解析では、PLP 値の変化について、ALXN1215 0.3 mg/kg 投与群も ALXN1215 0.5 mg/kg 投与群も、未投与対照群との間に統計学的有意差は認められなかったが、MOCG を用いた感度解析では、ALXN1215 の各投与群、ALXN1215 全投与群ともに未投与対照群と比較して 24 週の時点で PLP 値の有意な低下が認められた（ $p < 0.05$ ）。LOCF 解析と MOCG を用いた解析におけるこのような差は、24 週目の PLP 値が得られなかった未投与対照群の 1 例（患者 009-01-04）についての補完値（LOCF 解析では 83.8 ng/mL を用いたのに対して、MOCG を用いた解析では 336.00 ng/mL を用いた）によるものであった。MOCG を用いた解析の結果を[表 14.2.1.2.1.1](#) 及び[表 14.2.1.2.1.1.a](#) に要約した。

図 2.7.6.4.4-1 本試験期間中の血漿中 PLP の平均値 (ng/mL) の経時変化 (最大の解析対象集団)



CI = 信頼区間、PLP = ピリドキサル-5-リン酸
年齢別の PLP 値 (ng/mL) の正常範囲：5～18 歳（5.74～61.15）、18 歳超（2.81～26.70）
縦棒は、平均値の 95% CI を示す。
出典：[図 14.2.2.1](#)

表 2.7.6.4.4-3 ベースラインから 24 週目までの血漿中ピリドキサル-5-リン酸値 (ng/mL) の変化

解析集団 ^a	統計値	未投与対照群 (N=6)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)	ALXN1215 全投与群 (N=13)
最大の解析対象集団					
ベースライ	n	6	7	6	13

解析集団 ^a	統計値	未投与対照群 (N=6)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)	ALXN1215 全投与群 (N=13)
ン時	平均値 (SD)	359.33 (295.184)	323.50 (254.057)	602.68 (660.123)	452.35 (484.587)
	95% CI ^c	(49.56, 669.11)	(88.54, 558.46)	(0.00, 1295.44)	(159.52, 745.19)
	中央値	237.00	171.00	318.50	267.00
	min, max	106.0, 906.0	34.5, 673.0	28.8, 1590.0	28.8, 1590.0
24 週目	n	5	7	6	13
	平均値 (SD)	418.20 (264.949)	68.54 (79.632)	38.42 (44.569)	54.64 (65.136)
	95% CI ^c	(89.22, 747.18)	(0.00, 142.19)	(0.00, 85.19)	(15.28, 94.00)
	中央値	336.00	35.30	23.15	33.80
	min, max	148.0, 820.0	9.8, 218.0	2.5, 123.0	2.5, 218.0
ベースライ ンから 24 週目までの 変化	n	6	7	6	13
	平均値 (SD)	3.13 (242.721)	-254.96 (196.206)	-564.27 (624.009)	-397.72 (455.249)
	中央値	11.00	-161.20	-288.70	-254.50
	min, max	-374.0, 346.0	-486.4, -18.8	-1467.0, -17.2	-1467.0, -17.2
	p 値 ^b	—	0.0513	0.0931	0.0285
	推定値 ^c	—	-253.65	-364.05	-302.05
	95% CI ^c	—	(-528.40, 1.20)	(-1376.20, 27.40)	(-626.40, -59.20)

CI = 信頼区間、LOCF = last observation carried forward、min = 最小値、max = 最大値、PLP = ピリドキサル-5-リン酸、PPI = 無機ピロリン酸、SD = 標準偏差

^a スクリーニング時の結果とベースライン時の結果の両方が欠落していた患者については本解析から除外した。24 週目の来院時の欠測値については、LOCF により補完した。

^b 正確なウィルコクソンの順位検定に基づいて ALXN1215 の各投与群と未投与対照群とを比較する p 値

^c 推定値及び正確な信頼区間は、ALXN1215 投与群と未投与対照群間の血漿中ピリドキサル-5-リン酸値の分布の位置パラメータのシフトを求める Hodges-Lehmann-Sen 型の推定方法から算出した。

出典：表 14.2.2.1.1.1、表 14.2.2.1.1.2、表 14.2.2.1.1.1.a、表 14.2.1.1.1.1、表 14.2.1.1.1.2 及び表 14.2.1.1.1.a

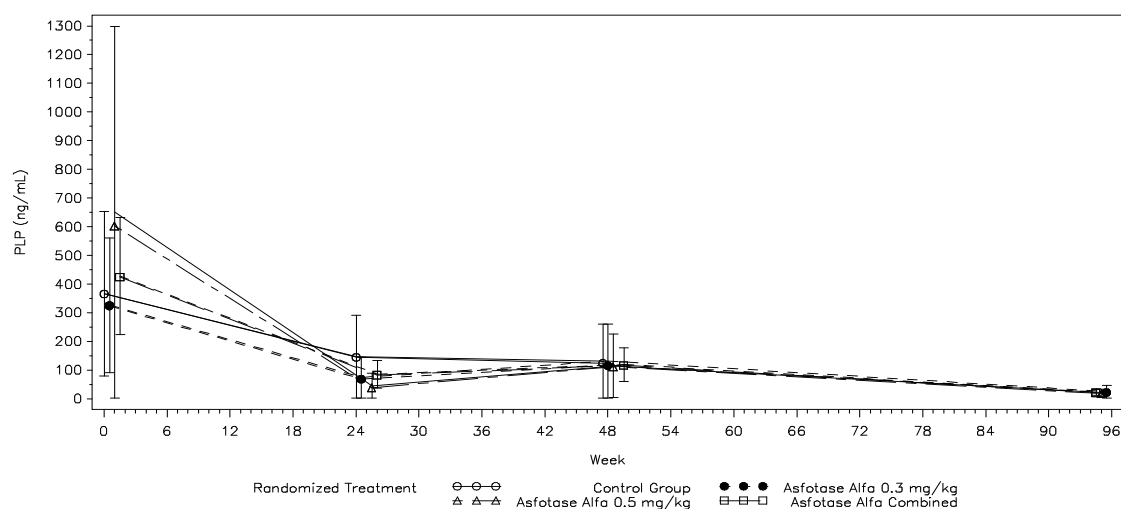
ベースラインからデータ解析のカットオフ日（延長投与期間を含む）までの血漿中ピリドキサル-5-リン酸値の変化

未投与対照群では、本治験の最初の 24 週間で、ベースラインからの PLP 平均値の低下がみられなかったが、延長投与期間に移行し ALXN1215 投与を受けると、本治験の ALXN1215 投与群にみられたのと同程度の PLP 値の低下が認められた（図 2.7.6.4.4-2）。ALXN1215 投与を受けたすべての患者で、解析カットオフ日まで血漿中 PLP 値が大幅に低下した状態が維持された（図 2.7.6.4.4-2 及び図 2.7.6.4.4-3）。3 つのすべての解析対象集団において ALXN1215 投与開始から 48 週間、96 週間まで、PLP 値は持続的に低下し、ALXN1215 全投与群のベースラインからの PLP 値の変化量の平均値の範囲は、ALXN1215 投与開始から 48 週間後（全例を対象）で、-342.76 ng/mL（FA 対象集団について）～-382.50 ng/mL（PP 対象集団について）であり、ALXN1215 投与開始から 96 週間後（ALXN1215 投与群に無作為に割り付けた患者のみを対象）で、-432.05 ng/mL（FA

対象集団について) ~460.92 ng/mL (PP 対象集団について) であった。2 例 (患者 009-XXXXXXXXXX 及び 009-XXXXXXXXXX) には、120 週間以上、ALXN1215 を投与し、120 週目まで PLP 値は持続的に低下した (図 14.2.2.6、一覧表 16.2.6.1)。

延長投与における未投与対照群のベースライン値が本治験 (この期間中、未投与対照群の患者は ALXN1215 の投与を受けなかった) の 24 週の時点での最新の値であった点に注意する必要がある。したがって、未投与対照群では、ALXN1215 投与に関して 48 週間分のデータが得られている。FA 対象集団、PP 対象集団及び、FA 対象集団 [ただし、患者 009-XXXXXXXXXX を除く] についてのベースラインから 96 週目までの血漿中 PLP 値 (ng/mL) の経時変化 (LOCF 解析による) をそれぞれ、表 14.2.2.1.1.1、表 14.2.2.1.1.2 及び表 14.2.2.1.1.1.a に示した。

図 2.7.6.4.4-2 ALXN1215 投与開始後の血漿中ピリドキサル-5-リン酸 (PLP) 値 (ng/mL) の平均値 (ALXN1215 を投与したすべての患者^aについての値) (最大の解析対象集団)



CI = 信頼区間、PLP = ピリドキサル-5-リン酸。

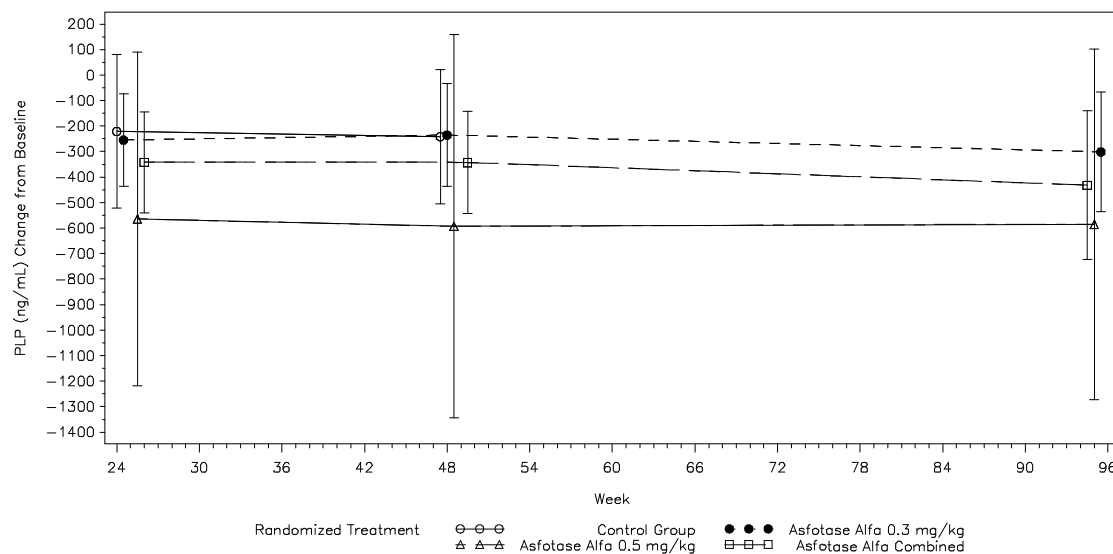
年齢別の PLP 値 (ng/mL) の正常範囲、5~18 歳 (5.74~61.15)、18 歳超 (2.81~26.70)

縦棒は、平均値の 95% CI を示す。

^a 未投与対照群に無作為に割り付けた患者については、上図の 0 週目の値は ALXN1215 投与前の本治験 24 週目の時点のベースライン値を示し、上図の 24 週目及び 48 週目の値は、ALXN1215 の投与開始から 24 週間後及び 48 週間後の結果 (すなわち、本治験の 48 週目及び 72 週目の結果) を示す。

出典: 図 14.2.2.2.

図 2.7.6.4.4-3 ALXN1215 投与開始後のベースラインからの血漿中ピリドキサル-5-リン酸値 (ng/mL) の変化の平均値 (ALXN1215 を投与したすべての患者^aについての値) (最大の解析対象集団)



CI = 信頼区間、PLP = ピリドキサル-5-リン酸

年齢別の PLP 値 (ng/mL) の正常範囲: 5~18 歳 (5.74~61.15)、18 歳超 (2.81~26.70)

縦棒は、平均値の 95% CI を示す。

^a 未投与対照群に無作為に割り付けた患者については、上図の 0 週目の値は ALXN1215 投与前の本治験 24 週目の時点のベースライン値を示し、上図の 24 週目及び 48 週目の値は、ALXN1215 の投与開始から 24 週間後及び 48 週間後の結果 (すなわち、本治験の 48 週目及び 72 週目の結果) を示す。

出典: 図 14.2.2.4.

本治験及び延長投与期間中の個々の患者の血漿中 PLP 値をグラフ表示して、それぞれ、図 14.2.2.5 及び図 14.2.2.6 に示した。患者ごとの PLP 値を一覧表 16.2.6.1 示した。

腸骨稜骨生検

ALXN1215 の投与開始から 48 週後に、(ALXN1215 投与群における) 骨石灰化の評価に関連する組織形態計測パラメータの変化について評価し、ALXN1215 投与開始から 24 週後の未投与対照群における変化と比較した。ALXN1215 投与群と未投与対照群とで観察時期にこのような差があるのは、未投与対照群では、24 週目の来院以後に実薬群に移行するという本治験のデザインによるものと考えられた。ALXN1215 の 2 つの投与群における治験デザインの差は、最初の 24 週間の用量 (0.3 mg/kg/日と 0.5 mg/kg/日) のみであった。24 週目の来院以降は 48 週目まで、患者には 0.5 mg/kg/日の用量で投与したため、ALXN1215 全投与群と未投与対照群との比較が可能であった。4 例については、ALXN1215 の以前の試験 (ENB-001-08 試験。患者 009-██████ は ALXN1215 0.5 mg/kg 群に、患者 009-██████ は ALXN1215 0.3 mg/kg 群に、患者 009-██████ 及び 009-██████ は、ともに未投与対照群に割り付けられていた) に参加しており、以前の試験で得られたベースライン時の腸骨稜骨生検の結果を本治験での解析に用いた。

ALXN1215 0.5 mg/kg 群のベースライン時のオステオイドの体積/骨の体積 (%) の平均値は、6.549 (3.4848) であり、48 週の時点では、3.704 (2.1770) に低下した。ALXN1215 投与開始から 48 週間後のベースラインからの変化の平均値 [SD] は、未投与対照群 (0.200 [4.7679]) と比較して ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (-2.845 [2.3769]) において最も大きく (表 2.7.6.4.4-4)、ALXN1215

全投与群 (-0.816 [3.4434]) においても、非石灰化骨の減少が認められた。ALXN1215 0.3 mg/kg 群では、未投与対照群に比べて本パラメータに改善は認められなかった。治験期間を通しての投与群別のオステオイドの体積／骨の体積 (%) について、実測値として図 14.2.2.19.2 及び図 14.2.2.22.2 (平均データ) に、健常人の腸骨稜骨生検標本における平均値に対する割合として図 14.2.2.21.2 及び図 14.2.2.24.2 に示した。1.5 歳～22.9 歳の男女と 45 歳～74 歳の閉経後女性についての参照値のみが入手可能であったことに注意する必要がある。

表 2.7.6.4.4-4 ベースラインからのオステオイドの体積／骨の体積 (%) の変化 (最大の解析対象集団)

来院	パラメータ	未投与対照群 (N=6)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)	ALXN1215 全投与群 (N=13/19)
ベースライン時 ^a	n	6	7	6	13
	平均値 (SD)	11.589 (4.5315)	6.527 (4.5856)	6.549 (3.4848)	6.537 (3.9464)
	中央値	11.654	5.255	5.629	5.255
	min, max	6.16, 18.67	2.44, 13.92	3.13, 12.66	2.44, 13.92
ALXN1215 投与 24 週目 (未投与対照群の場合) 又は ALXN1215 投与 48 週目 (ALXN1215 投与群の場合) ^b	n	6	6	6	12
	平均値 (SD)	11.789 (7.8160)	8.390 (4.8102)	3.704 (2.1770)	6.047 (4.3199)
	中央値	10.117	8.924	3.027	5.799
	min, max	5.28, 26.59	1.09, 13.68	0.81, 6.46	0.81, 13.68
ベースラインから ALXN1215 投与 24 週目 (未投与対照群の場合) 又は ALXN1215 投与 48 週目 (ALXN1215 投与群の場合) までの変化 ^b	n	6	6	6	12
	平均値 (SD)	0.200 (4.7679)	1.213 (3.2488)	-2.845 (2.3769)	-0.816 (3.4434)
	中央値	-1.590	-0.107	-2.237	-0.973
	min, max	-5.06, 7.92	-1.54, 7.01	-6.20, -0.21	-6.20, 7.01

max = 最大値、min = 最小値、SD = 標準偏差

^a ベースライン値は、未投与対照群についてはベースライン来院日又はそれ以前の最新の値、ALXN1215 投与群については治験薬の初回投与日又はそれ以前の最新の値と定義する。

^b ベースラインからの変化については、未投与対照群では ALXN1215 投与 24 週目まで、ALXN1215 投与群では ALXN1215 投与 48 週目までを示す。

出典: 表 14.2.2.3.1

FA 対象集団についてのベースライン時のオステオイドの厚さの平均値 (SD) は、ALXN1215 0.3 mg/kg 群と ALXN1215 0.5 mg/kg 群とで同程度(それぞれ、9.095 μm [4.4077] と 9.034 μm [5.1146]) であり、一方、未投与対照群のベースライン時の平均値 (SD) は、12.658 μm (1.7489) であった (表 2.7.6.4.4-5)。ALXN1215 0.5 mg/kg 群の患者のベースラインから ALXN1215 投与開始後 48 週までのオステオイドの厚さの変化の平均値 (平均値 [SD] : -1.516 μm [2.3556]) は、未投与対照群 (-1.132 μm [6.0884]) よりも大きく、ALXN1215 投与により、骨石灰化が改善されたことを示唆する。

ALXN1215 0.3 mg/kg 群のベースラインからのオステオイドの厚さの変化は、わずか (ALXN1215 投与開始から 48 週の時点でのベースラインからの変化の平均値 [SD] : -0.013 μm [3.6333]) であった。未投与対照群の 1 例 (患者 009-01-05) で、ALXN1215 投与の 24 週間を通してオステオイドの厚さが大きく増加したことが認められた (ベースライン時 : 14.812492 μm 、ALXN1215 投与 24 週目 : 25.360587 μm)。治験期間を通しての投与群別のオステオイドの厚さについて、実測値として図 14.2.2.19.1 及び図 14.2.2.22.1 (平均値) に、健常人の腸骨稜骨生検標本における平均値に対する割合として図 14.2.2.21.1 及び図 14.2.2.24.1 (個々の患者について) に示した。

表 2.7.6.4.4-5 ベースラインからのオステオイドの厚さ (μm) の変化 (最大の解析対象集団)

来院	パラメータ	未投与対照群 (N=6)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)	ALXN1215 全投与群 (N=13)
ベースライン 時 ^a	n	6	7	6	13
	平均値 (SD)	12.658 (1.7489)	9.095 (4.4077)	9.034 (5.1146)	9.067 (4.5403)
	中央値	12.618	8.444	8.247	8.443
	min, max	10.76, 14.81	4.66, 18.34	4.37, 18.43	4.37, 18.43
ALXN1215 投 与 24 週目 (未 投与対照群の 場合) 又は ALXN1215 投 与 48 週目 (ALXN1215 投 与群の場合)	n	6	6	6	12
	平均値 (SD)	11.526 (6.8700)	9.531 (5.7026)	7.519 (3.4369)	8.525 (4.6103)
	中央値	9.474	7.879	6.523	7.347
	min, max	7.40, 25.36	4.32, 18.63	3.81, 13.53	3.81, 18.63
ベースライン から ALXN1215 投与 24 週目 (未 投与対照群の	n	6	6	6	12
	平均値 (SD)	-1.132 (6.0884)	-0.013 (3.6333)	-1.516 (2.3556)	-0.764 (3.0229)
	中央値	-2.863	-0.833	-1.609	-0.936

来院	パラメータ	未投与対照群 (N=6)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)	ALXN1215 全投与群 (N=13)
場 合) 又 は ALXN1215 投 与 48 週 目 (ALXN1215 投 与群の場合) ま での変化 ^b	min, max	-5.97, 10.55	-4.03, 6.76	-4.91, 1.06	-4.91, 6.76

max = 最大値、min = 最小値、SD = 標準偏差

^aベースライン値は、未投与対照群についてはベースライン来院日又はそれ以前の最新の値、ALXN1215 投与群については治験薬の初回投与日又はそれ以前の最新の値と定義する。

^bベースラインからの変化については、未投与対照群では ALXN1215 投与 24 週目まで、ALXN1215 投与群では ALXN1215 投与 48 週目までを示す。

出典：表 14.2.2.3.1

ベースライン時の石灰化遅延時間の平均値は、すべての投与群で長かった（範囲：226.337 日 [未投与対照群] ～998.519 日 [ALXN1215 0.3 mg/kg 群]）（表 14.2.2.3.1）。ALXN1215 0.5 mg/kg 群と未投与対照群のベースライン時の平均値は同程度（それぞれ、257.778 日と 226.337 日）であった。本パラメータについては、ベースライン値にかなりの患者間変化がみられた（治験対象集団のパラメータ値の範囲：31.46～3277.12 日、一覧表 16.2.6.2.1）ため、各投与群で得られた当該パラメータの中央値を比較した。

値のばらつきにもかかわらず、未投与対照群と比較して、ALXN1215 投与群の患者に石灰化遅延時間の短縮が認められ（表 14.2.2.3.1）、骨石灰化が改善したことが示唆された。本パラメータの中央値の比較により、ALXN1215 投与開始から 48 週後、ALXN1215 0.3 mg/kg 群で石灰化遅延時間が最も短縮し、ベースラインからの変化の中央値は 48 週の時点で-457.584 日であった。ただし、本群の石灰化遅延時間のベースライン値についても最も長かった。ALXN1215 0.5 mg/kg 群では、石灰化遅延時間のベースラインからの変化の中央値は ALXN1215 投与 48 週目の時点で-79.388 日であった。一方、未投与対照群では、石灰化遅延時間は ALXN1215 投与開始から 24 週後、わずかに延長した（変化の中央値：65.463 日）。

すべての腸骨稜骨生検の結果（構造の変化、静的な骨形成及び動的な変化のパラメータを追加で含む）を患者ごとに一覧表 16.2.6.2.1 に示した。

骨塩量及び骨密度（DEXA により測定）の変化

ベースライン時及びそれ以後の時点（24、48、72 及び 96 週）で、DEXA により、各患者の大腿骨頸部（又は股関節頸部）、頸部、腰椎及び全身の骨塩量及び骨密度を評価した。最大の解析対象集団における DEXA の結果を表 14.2.2.6.1.1 に要約し、患者ごとの DEXA の結果を一覧表 16.2.6.2.3 に示した。一部にはベースライン値のばらつきにより、DEXA の結果には、（投与群間で）統計学的有意差は認められなかった。

本中間報告書作成のためにデータベースがロックされた後で、ベースライン時の DEXA の結果に 2 カ所の誤りが確認された（患者 009- のベースライン時の腰椎の BMD [682 g/cm²] は誤りであったが、施設に問い合わせたところ、正しい値は 0.682 g/cm²であることが確認された。患

者 009-■■■■ のベースライン時の全身の BMD [369 g/cm^2] は誤りであったが、施設に問い合わせたところ、正しい値は 1.369 g/cm^2 であることが確認された。)。腰椎及び全身の BMD データすべてを再解析した結果を表 14.2.2.6.1.1.b に示した。腰椎の BMD データについては、24 週の時点で、ALXN1215 投与群と未投与対照群との間で統計学的有意差は認められなかった。しかし、ALXN1215 全投与群の患者には、腰椎の BMD について、ALXN1215 投与開始から 24 週後（ベースラインからの変化の平均値 [SD] = $0.0312 [0.02137]$ ）、48 週後（ベースラインからの変化の平均値 [SD] = $0.0820 [0.05232]$ ）及び 96 週後（ベースラインからの変化の平均値 [SD] = $0.0473 [0.04698]$ ）にわずかであるが統計学的に有意な（腰椎の BMD の変化の 95% CI が 0 を含んでいない）ベースラインからの増加が認められた。全身の BMD については、ALXN1215 投与群と未投与対照群との間で統計学的有意差は認められず、治験期間を通して ALXN1215 投与群に、全身の BMD の有意な改善も認められなかった。

歩行能力の評価（6MWT）

歩行障害（骨折固定及び骨折安定化 [ステープルによる成長板固定を含む]、筋力低下及び疼痛による）は、小児型及び成人型 HPP の古典的臨床症状の一つであるため、6MWT を選択して臨床的機能に対する ALXN1215 の効果を評価した。

計 19 例（ALXN1215 投与群の 13 例と未投与対照群の 6 例）が、6MWT に参加した。評価可能であった 5 例（未投与対照群の 2 例、ALXN1215 0.3 mg/kg 群の 2 例及び ALXN1215 0.5 mg/kg 群の 1 例）が、ベースライン時、骨折固定用に取り付けられた器具又はステープルによる成長板固定のため、歩行補助器具（車椅子、歩行器、松葉杖又は杖）を使用していた。ALXN1215 投与後、この 5 例のうち 1 例（患者 009-■■■■）が、車椅子から松葉杖の使用に、1 例（患者 009-■■■■）が歩行器から杖の使用に、1 例（患者 009-■■■■）が歩行器の使用から独立歩行に、2 例（患者 009-■■■■ 及び 009-■■■■）が、杖の使用から独立歩行に移行することができた。このように、実薬治療開始後の 5 例全例で歩行能力の改善が認められた（一覧表 16.2.6.2.2）。

未投与対照群の 3 例は、身体的に制約があったため、ベースライン時に 6 分間歩行することができなかった（一覧表 16.2.6.2.2）。

ベースライン時と 24 週目の両方で 6MWT のデータは、未投与対照群では 6 例中 4 例（66.7%）から得られたにすぎなかったが、ALXN1215 投与群に無作為に割り付けられた 13 例では、全例（100%）から得られた。

ALXN1215 投与開始から 24 週後、ALXN1215 全投与群では、6MWT の歩行距離について、35.0 メートル（中央値、範囲：-2, 182）改善した一方、未投与対照群では 24 週の時点で -6.5 メートル（中央値、範囲：-46, 113）低下した。6MWT の歩行距離の点推定値については、ALXN1215 全投与群（44 メートル、Hodges-Lehmann-Sen 型の推定方法による）の方が優れていたが、ALXN1215 投与群と未投与対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。ALXN1215 全投与群と未投与対照群の両方で、ベースライン値及び投与効果にかなりの不均一性がみられた（一覧表 16.2.6.2.2）。少ない症例数であったことと、このような不均一性がおそらく、6MWT の点推定値について、ALXN1215 全投与群と未投与対照群との間に統計学的有意差が認められなかった原因であると考えられた。

ベースラインから 24 週目までの歩行距離について、ALXN1215 0.3 mg/kg 群と ALXN1215 0.5 mg/kg 群ではともに、ALXN1215 全投与群と同程度の改善が認められた（変化の中央値は、それぞれ、35.0 メートル [1, 182] と 31.5 メートル [-2, 121]）。すべての投与群において、ベースラ

イン時の%予測歩行距離の平均値と中央値はともに、正常値未満（85%未満）であったが、24 週の時点で、ALXN1215 0.5 mg/kg 群と ALXN1215 全投与群において、正常範囲内への改善が認められた（表 2.7.6.4.4-6）。

表 2.7.6.4.4-6 ベースラインから 24 週目までの 6 分間歩行テスト結果の変化（最大の解析対象集団）

来院	パラメータ	未投与対照群 (N=6)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)	ALXN1215 全投与群 (N=13)
歩行距離 (m)					
ベースライン 時 ^a	N	6	7	6	13
	平均値 (SD)	217.8 (218.87)	380.3 (158.32)	444.5 (118.26)	409.9 (139.53)
	中央値	220.5	315.0	447.5	402.0
	min, max	6, 440	223, 620	300, 598	223, 620
24 週目	N	4	7	6	13
	平均値 (SD)	327.8 (220.94)	445.0 (131.30)	488.0 (116.57)	464.8 (121.57)
	中央値	387.5	445.0	504.0	450.0
	min, max	13, 523	241, 640	319, 623	241, 640
ベースライン から 24 週目ま での変化	N	4	7	6	13
	平均値 (SD)	13.5 (69.77)	64.7 (73.04)	43.5 (43.18)	54.9 (59.71)
	中央値	-6.5	35.0	31.5	35.0
	min, max	-46, 113	1, 182	-2, 121	-2, 182
	p 値 ^b	–	–	–	0.1303
	推定値 ^c	–	–	–	44.0
	95% CI	–	–	–	(-73.0, 114.0)
%予測歩行距離 (計算値) ^d					
ベースライン 時 ^a	n	3	6	6	12
	平均値 (SD)	76.93 (16.656)	65.90 (21.540)	80.75 (16.483)	73.33 (19.863)
	中央値	79.10	58.55	81.10	72.50
	min, max	59.3, 92.4	42.4, 98.7	57.9, 101.3	42.4, 101.3
24 週目	n	3	6	6	12
	平均値 (SD)	78.33 (9.390)	74.68 (20.069)	89.52 (18.032)	82.10 (19.771)
	中央値	75.90	76.05	90.70	85.05
	min, max	70.4, 88.7	46.0, 102.3	61.9, 109.0	46.0, 109.0
ベースライン から 24 週目ま での変化	n	3	6	6	12
	平均値 (SD)	1.40 (13.399)	8.78 (11.566)	8.77 (8.944)	8.78 (9.857)
	中央値	-3.70	4.50	5.85	4.70
	min, max	-8.7, 16.6	0.9, 32.0	0.0, 25.0	0.0, 32.0
	p 値 ^b	–	–	–	0.2945
	推定値 ^c	–	–	–	8.90

来院	パラメータ	未投与対照群 (N=6)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)	ALXN1215 全投与群 (N=13)
	95% CI ²	—	—	—	(-12.80, 20.80)

CI = 信頼区間、max = 最大値、min = 最小値、SD = 標準偏差

^a ベースラインは、未投与対照群についてはベースライン来院日又はそれ以前の最新の値、ALXN1215 投与群については治験薬の初回投与日又はそれ以前の最新の値と定義する。

^b 正確なウィルコクソンの順位和検定に基づいて、ALXN1215 全投与群と未投与対照群とを比較する P 値

^c 推定値及び正確な信頼区間は、ALXN1215 全投与群と未投与対照群間の歩行距離及び%予測歩行距離（計算値）のベースラインから 24 週目までの変化の分布の位置パラメータのシフトを求める Hodges-Lehmann-Sen 型の推定方法から算出した。

^d 6 分間完全に歩行した患者についてのみ、%予測歩行距離を計算した。

出典：表 14.2.2.4.1.

全体的に見て、ALXN1215 投与開始から 48 週目及び 96 週目まで、6MWT の歩行距離に持続的な改善が認められた。ベースラインから投与開始後 48 週までの歩行距離の変化の中央値（範囲）（全例、n=18）は、48.5 メートル（-123, 197）であり、投与開始後 96 週までの歩行距離の変化の中央値（範囲）（ALXN1215 投与群に無作為に割り付けた患者のみを対象、n=13）は、61 メートル（-70, 217）であった（表 14.2.2.4.1）。6MWT の結果について、1 例（患者 009-XXXXXXXXXX、16 歳男性）を除外した。当該患者については、6MWT の歩行距離に漸増と漸減がみられたことから投与（及び投与前）の経過が複雑になり、最終評価（96 週目）時に評価者が、6MWT に当該患者が最大限の努力を払っていないと考えられるとコメントした（一覽表 16.2.6.2.2）。

本治験期間中及び延長投与期間を通しての 6MWT 歩行距離の平均値及び個々の患者の値を、それぞれ図 14.2.2.25 及び図 14.2.2.26（平均値）、図 14.2.2.29 及び図 14.2.2.30（個々の患者の値）に示した。患者ごとの 6MWT の結果を一覽表 16.2.6.2.2 に示した。

2.7.6.4.5 安全性の結果

治験薬が投与された症例数、期間及び用量

ALXN1215 の総投与量の平均値（SD）（mg/kg）は、未投与対照群（84.82 mg/kg [1.823]）と ALXN1215 全投与群（71.42 mg/kg [17.002]）とで、同程度であった（表 2.7.6.4.5-1）。患者への ALXN1215 の投与期間が、24 週間（n=19）から 48 週間（n=19）、96 週間（n=13）へと長くなるにつれて、投与期間ごとの ALXN1215 の総投与量の平均値（SD）（mg/kg）は累積され、それぞれ、72.09 mg/kg [16.614]、164.94 mg/kg [35.461]、399.65 mg/kg [51.240] となった。（表 14.3.1.1.2 及び一覽表 16.2.5.1）。

治験実施計画書初版の改訂実施時期によって、一部の患者は、24 週間以上、3.5 mg/kg/週の用量で ALXN1215 の投与を受けた。3.5 mg/kg/週の用量での投与期間の範囲は、一部の患者で 24～48 週間であった（一覽表 16.2.5.1）。

表 2.7.6.4.5-1 本治験期間及び投与開始から最初の間の 24 週間の治験薬投与の要約 (投与群別)
(安全性解析対象集団)

	統計値	未投与対照群 (N=6)	ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)	ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)	ALXN1215 の 投与を受けた 全患者 (N=19)
総 投 与 量 (mg/kg)	n	6	7	6	19
	平均値 (SD)	84.82 (1.823)	49.93 (2.004)	83.08 (2.691)	71.42 (17.002)
	中央値	84.00	50.40	83.50	83.50
	min, max	83.5, 88.4	46.2, 52.5	80.0, 87.5	46.2, 88.4
	Q1, Q3	84.0, 85.0	48.6, 51.0	80.5, 83.5	50.4, 84.0
平 均 1 日 量 (mg/kg/日)	n	6	7	6	19
	平均値 (SD)	0.507 (0.0121)	0.300 (0.0000)	0.500 (0.0000)	0.428 (0.1010)
	中央値	0.500	0.300	0.500	0.500
	min, max	0.50, 0.53	0.30, 0.30	0.50, 0.50	0.30, 0.53
	Q1, Q3	0.50, 0.51	0.30, 0.30	0.50, 0.50	0.30, 0.50

min = 最小値、max = 最大値、Q1=25 パーセンタイル、Q3=75 パーセンタイル

本治験期間中の ALXN1215 の初回投与日から最終投与日当日までの期間から、投与量を算出した。ただし、未投与対照群については、延長投与期間の最初の 24 週間から投与量を算出した。

出典：表 14.3.1.1.1.

有害事象

試験治療前に発現した有害事象の要約

本治験に登録した 19 例中計 11 例 (57.9%) が治験薬の投与開始前に 29 件の有害事象 (AE) を発現した。試験治療前に発現した AE のうち、最も多く報告された事象は、術後痛、術後悪心及び呼吸器疾患であった。試験治療前に発現した AE はすべて、軽度から中等度であり、重度又は重篤と評価された AE はなかった。

試験治療前に発現した AE を患者ごとに一覧表 16.2.7.1 に示した。

試験治療下で発現した有害事象 (TEAE) の要約

本治験期間中、全例が 1 件以上の TEAE を発現した。本治験期間中、ALXN1215 全投与群の 13 例が計 314 件の TEAE を発現したのに対して、未投与対照群では全 6 例が計 46 件の TEAE を発現した。TEAE の大半は、軽度であり (ALXN1215 全投与群で発現した 314 件中 229 件 [73%])、治験薬との因果関係なし (ALXN1215 全投与群で発現した 314 件中 172 件 [55%]) とみなされた。さらに、延長投与期間の最初の 24 週間で ALXN1215 の投与を受けた未投与対照群の全例が、計 77 件の TEAE を発現した (表 2.7.6.4.5-2)。

未投与対照群の 1 例に対して、ALXN1215 全投与群の 6 例が、治験薬投与との因果関係ありとみなされる TEAE を発現した。当該 TEAE の大半は、注射部位反応 (ISR) であり、治験責任医師によって軽度又は中等度と評価された。重度の TEAE の発現率について、未投与対照群の患者 (6 例中 3 例 [50.0%]) の方が、延長投与期間中の ALXN1215 投与対照群の患者 (6 例中 1 例 [16.7%]) 及び ALXN1215 全投与群 (4 例 [30.8%]) よりも高かったことは注目すべき点である。小児型又

は成人型患者について、年齢群別にみた場合の TEAE の治験薬との因果関係又は重症度について意味のある差異は認められなかった（表 14.3.1.2.1.2 及び表 14.3.1.2.1.3）。

治験薬との因果関係ありとみなされた TEAE を発現した患者の割合は、ALXN1215 投与開始から 24 週後で 76.9%（13 例中 10 例）、投与開始から 48 週後で 68.4%（19 例中 13 例）、投与開始から 96 週後で 76.9%（13 例中 10 例）であった（表 14.3.1.4.2.1）。当該 TEAE の大半は ISR であり、その大半（234 件中 177 件 [75.6%]）が、ALXN1215 投与開始から最初の 24 週以内に発現した。本治験期間を通じて、いずれの患者においても注射関連反応（IAR）は報告されなかった。ALXN1215 投与期間中に、6 例が軽度の異所性石灰化（MedDRA、報告者が使用した用語による、表 14.3.1.2.2.1）を発現し、報告によると、48 週の時点で眼底検査により、さらに 1 例で異所性石灰化（HPP に続発した、結膜と角膜両方の初期の石灰化）が確認された。小児型又は成人型患者について、ALXN1215 の投与量別、年齢群別にみた場合の TEAE の治験薬との因果関係又は重症度について意味のある差異は認められなかった（表 14.3.1.2.2.2 及び表 14.3.1.2.2.3）。

本治験中に死亡した患者、TEAE により本治験から離脱した患者はいなかった。本治験期間中、ALXN1215 全投与群の 2 例で、試験治療下で発現した SAE が 1 件ずつ報告され、2 件とも中等度で治験薬との因果関係なしとみなされた。治験薬の累積投与後に 4 例が重篤な有害事象（SAE）を発現した。当該 SAE の大半は、中等度であり、SAE により死亡した患者又は本治験から離脱した患者はいなかった（表 14.3.1.2.1.1 及び表 14.3.1.2.2.1）。

一覧表 16.2.7.2 に TEAE の患者ごとの一覧表を示した。

表 2.7.6.4.5-2 試験治療下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）

有害事象の分類	本試験期間								延長投与期間の最初の 24 週間	
	未投与対照群 (N=6)		ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)		ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)		ALXN1215 全投与群 (N=13)		未投与対照群 (N=6)	
	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)
発現件数及び発現した患者数	46	6 (100.0)	234	7 (100.0)	80	6 (100.0)	314	13 (100.0)	77	6 (100.0)
有害事象	46	6 (100.0)	234	7 (100.0)	80	6 (100.0)	314	13 (100.0)	77	6 (100.0)
治験薬との因果関係が認められない有害事象	45	6 (100.0)	104	7 (100.0)	68	6 (100.0)	172	13 (100.0)	20	5 (83.3)
治験薬との因果関係が認められる有害事象	1	1 (16.7)	130	4 (57.1)	12	2 (33.3)	142	6 (46.2)	57	4 (66.7)
軽度の有害事象	21	6 (100.0)	174	7 (100.0)	55	5 (83.3)	229	12 (92.3)	69	5 (83.3)
中等度の有害事象	17	4 (66.7)	39	5 (71.4)	23	5 (83.3)	62	10 (76.9)	5	3 (50.0)
重度の有害事象	8	3 (50.0)	21	2 (28.6)	2	2 (33.3)	23	4 (30.8)	3	1 (16.7)
治験薬の投与中止に至った AE	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
注射部位反応	1	1 (16.7)	130	4 (57.1)	12	2 (33.3)	142	6 (46.2)	59	4 (66.7)
注射関連反応	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
異所性石灰化	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
重篤な有害事象 (SAE)	4	2 (33.3)	1	1 (14.3)	1	1 (16.7)	2	2 (15.4)	2	1 (16.7)
治験薬との因果関係が認められない SAE	4	2 (33.3)	1	1 (14.3)	1	1 (16.7)	2	2 (15.4)	2	1 (16.7)
治験薬との因果関係が認められる SAE	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
軽度の SAE	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

2.7.6 個々の試験のまとめ

ALXN1215

有害事象の分類	本治験期間								延長投与期間の最初の 24 週間	
	未投与対照群 (N=6)		ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)		ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)		ALXN1215 全投与群 (N=13)		未投与対照群 (N=6)	
	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)
中等度の SAE	0	0 (0.0)	1	1 (14.3)	1	1 (16.7)	2	2 (15.4)	0	0 (0.0)
重度の SAE	4	2 (33.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	1 (16.7)
治験薬の投与中止に至った SAE	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
注射部位反応	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
注射関連反応	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
異所性石灰化	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
死亡		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)

AE = 有害事象、CRF = 症例報告書、IAR = 注射関連反応、ISR = 注射部位反応、SAE = 重篤な有害事象、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象

本治験期間中の試験治療下で発現した AE とは、治験薬の初回投与日（未投与対照群については、無作為割付けした日）又はそれ以後に発現した有害事象を指す。

未投与対照群で延長投与期間中に試験治療下で発現した AE とは、ALXN1215 の初回投与日又はそれ以後に発現した有害事象を指す。

各投与群の患者総数に基づいて患者の百分率を算出した。

治験薬との因果関係が認められる AE については、関連があるかもしれない、おそらく関連あり、明らかに関連ありと判定された AE と定義する。治験薬との因果関係が認められない AE については、関連なし、関連があるとは考えにくいと判定された AE と定義する。

AE からコード化された用語と報告者が使用した文言の固有の組み合わせを医療スタッフがすべて照査し、注射関連反応又は異所性石灰化の可能性のある事象にフラグを立てた。これらの用語のうち、記録担当の臨床医によって（試験治療との）関連ありと明記された事象は、IAR 又は異所性石灰化とみなした。

注射部位反応には、CRF に ISR と明記されたすべての AE を含めた。さらに、コード化された用語と報告者が使用した文言の固有の組み合わせを医療スタッフがすべて照査し、注射部位反応の可能性のある追加の事象にフラグを立てた（IAR 又は ISR として分類された基本語を一覧表 16.2.7.7 に示した）。

出典：表 14.3.1.2.1.1

治験薬との因果関係別にみた試験治療下で発現した有害事象

本治験期間中、治験薬との因果関係のある TEAE のうち最も多く発現したのは、器官別大分類 (SOC) の「全身障害及び投与局所様態」に属する事象であり、ALXN1215 全投与群の 13 例中 6 例 (46.2%)、そして ALXN1215 を投与していないにもかかわらず、未投与対照群の 6 例中 1 例 (16.7%) で、治験薬との因果関係のある TEAE (注射部位紅斑) の発現が 1 件報告された (表 14.3.1.4.1.1)。ALXN1215 投与開始から 24、48 及び 96 週後に発現した、治験薬との因果関係のある TEAE の大半は、本治験期間の場合と同じく、SOC の「全身障害及び投与局所様態」に属する事象 (それぞれ、19 例中 9 例 [47.4%]、19 例中 12 例 [63.2%]、13 例中 9 例 [69.2%] が発現) であった。この SOC の基本語 (PT) には、ISR 又は IAR の用語 (注射部位紅斑、注射部位血腫、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位変色及び注射部位腫脹など) が含まれる。SOC 別及び PT 別にみた治験薬との因果関係のある TEAE の発現頻度について、小児型患者又は成人型患者について年齢群別で、意味のある差異は認められなかった (表 14.3.1.4.1.2 及び表 14.3.1.4.1.3)。

SOC 別及び PT 別にみた治験薬との因果関係のある TEAE の発現頻度は、ALXN1215 を累積投与された投与群全体で同程度であった (表 14.3.1.4.2.1)。SOC 別及び PT 別にみた、ALXN1215 累積投与による治験薬との因果関係のある TEAE の発現頻度について、小児型患者又は成人型患者の年齢群別で、意味のある差異は認められなかった (表 14.3.1.4.2.2 及び表 14.3.1.4.2.3)。

一覧表 16.2.7.2 に TEAE の患者ごとの一覧表を示した。

重症度別にみた試験治療下で発現した有害事象

本治験期間中に発現した TEAE の大半は、治験責任医師によって軽度又は中等度と評価された。当該 TEAE の重症度の内訳は、ALXN1215 全投与群については、3 例が軽度、6 例が中等度であり、一方、未投与対照群については、1 例が軽度、2 例が中等度であった。症例数は少なかったが、治験責任医師が重度とみなした TEAE を発現した患者の割合は、ALXN1215 全投与群 (13 例中 4 例 [30.8%]) よりも、未投与対照群 (6 例中 3 例 [50%]) の方が高かった (表 14.3.1.3.1.1)。

ALXN1215 の投与を受けた全患者 19 例中 7 例 (36.8%) が、重度の TEAE を発現した。

報告された軽度及び中等度の TEAE の大半は、PT として ISR (注射部位紅斑、注射部位血腫、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位変色及び注射部位腫脹など) を含む事象であった。

ALXN1215 全投与群で、最も多く報告された重度の TEAE は、SOC として「筋骨格系及び結合組織障害」に属する事象 (3 例が発現) であり、当該 TEAE には、PT として背部痛、四肢痛、関節痛及び骨痛が含まれた。

注目すべき点としては、未投与対照群の小児型患者の方が、同年齢のサブグループの ALXN1215 投与患者と比較して重度の TEAE を多く発現し (表 14.3.1.3.1.2)、当該 TEAE には治験薬投与との関連なしと評価された胃腸炎及び感染症が含まれたことである。ALXN1215 投与を受けた成人型患者の方が、同年齢群の未投与対照患者と比較して重度の TEAE を多く発現し (表 14.3.1.3.1.3)、当該 TEAE には、PT として HPP の症状でもある四肢痛、関節痛及び骨痛が含まれた。

SOC 別及び PT 別にみた重度の TEAE の発現頻度は、ALXN1215 を累積投与した投与群間で同程度であった (表 14.3.1.3.2.1)。ALXN1215 の累積投与を受けた成人型患者における重度の TEAE の発現率は、小児型患者と比較して高かった (表 14.3.1.3.2.2 及び表 14.3.1.3.2.3)。しかし、ALXN1215 の累積投与を受けた成人年齢群で報告された重度の TEAE については、SOC の「筋骨格系及び結合組織障害」に属する事象が最も多く、当該事象には、前述した HPP の症状でもある PT (四肢痛、背部痛、関節痛及び骨痛) が含まれた。

すべての TEAE を患者ごとに一覧表 16.2.7.2 に示した。

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡

本試験期間中に死亡した患者はいなかった（表 14.1.2.1、一覧表 16.2.7.2 及び一覧表 16.2.7.8）。

その他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団について、5 例で計 10 件の試験治療下で発現した SAE が報告された（表 2.7.6.4.5-3）。本試験期間中に未投与対照群の 2 例が、4 件の SAE を発現し（患者 009- が 1 件、患者 009- が 3 件を発現）、本試験期間中（患者 009- ）又は延長投与期間中（患者 009-、009- 及び 009- ）に ALXN1215 の投与を受けた 4 例が 6 件の SAE を発現した。SAE はすべて、試験責任医師によって、試験薬との因果関係なし、又は試験薬との因果関係があるとは考えにくいと評価された。用量調節の必要はなく、当該 SAE の大半は後遺症なく回復した。本試験期間中及び延長投与の最初の 24 週の間に試験治療下で発現した SAE を SOC 別及び PT 別に表 14.3.2.2.1.1 に要約する。

SAE を発現した患者のほとんどは小児型であった（表 14.3.2.2.1.2 及び表 14.3.2.2.1.3）。ALXN1215 の累積投与によって、SAE の発現は増加することはないと考えられた（表 14.3.2.2.2.1、表 14.3.2.2.2.2 及び表 14.3.2.2.2.3）。

表 2.7.6.4.5-3 試験治療下で発現した重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）

患者番号	基本語	発現日 ^a ／ 投与期間	発 現 時 の 用 量 (mg/kg/ 日)	重症度	試験薬と の因果関 係	試験薬に ついて講 じた措置	転帰
未投与対照群							
009-	ブドウ球菌 感染	94 日目／ PTP	0.0	重度	関連なし	該当なし	回復
	ブドウ球菌 感染	308 日目 ／ETP	0.5	重度	関連なし	変更なし	回復したが 後遺症あり
	医療機器位 置異常 ^b	308 日目 ／ETP	0.5	重度	関連なし	変更なし	回復
009-	上腕骨骨折	102 日目 ／PTP	0.0	重度	関連なし	該当なし	回復
	大腿骨骨折	102 日目 ／PTP	0.0	重度	関連なし	該当なし	回復
	胃腸炎	172 日目 ／PTP	0.0	重度	関連なし	該当なし	回復
ALXN1215 投与群 (0.3 mg/kg/日)							
009-	痙攣	148 日目 ／PTP	0.3	中等度	関連は考 えにくい	変更なし	回復

患者番号	基本語	発現日 ^a ／ 投与期間	発 現 時 の 用 量 (mg/kg/ 日)	重症度	治験薬と の因果関 係	治験薬に ついて講 じた措置	転帰
ALXN1215 投与群 (0.5 mg/kg/日)							
009-████	四肢痛	210 日 目 ／ETP	0.5	中等度	関連なし	変更なし	回復
	筋力低下	210 日 目 ／ETP	0.5	中等度	関連なし	変更なし	回復
009-████	副腎腺腫	119 日 目 ／ETP	0.5	中等度	関連なし	変更なし	回復

AE = 有害事象、ETP = 延長投与期間、PT = 基本語、PTP = 本治験期間、SOC = 器官別大分類

有害事象は、MedDRA Version 13.0 を用いてコード化した。

本治験期間中に試験治療下で発現した AE とは、延長投与期間中の治験薬の初回投与前ではなく、治験薬の初回投与日（未投与対照群については、無作為割付けした日）又はそれ以後に発現した有害事象を指す。

未投与対照群で延長投与期間中に試験治療下で発現した AE とは、ALXN1215 の初回投与開始日又はそれ以後に発現した有害事象を指す。

同一 SOC の事象が 1 件以上発現した患者は、その SOC における患者数 (%) は、1 例と集計した。また、同一患者において同一の PT の事象が 1 件以上発現した患者は、その PT における患者数 (%) は、1 例と集計した。各投与群の患者総数に基づいて患者の百分率を算出した。

^a 発現日は、未投与対照群では 無作為割付け日からの経過日数、ALXN1215 投与群では、治験薬の初回投与日からの経過日数として計算した。

^b 報告者が報告に使用した用語は、「骨盤の両側固定器具 (VEPTR[®]) の位置の移動」であった。

出典：一覧表 16.2.7.3.

他の重要な有害事象

注射関連反応 (IAR)

試験治療下で発現した IAR の報告はなかった (表 14.3.1.2.5.1、表 14.3.1.2.5.2、表 14.3.1.2.5.3、表 14.3.1.2.6.1、表 14.3.1.2.6.2 及び表 14.3.1.2.6.3、一覧表 16.2.7.4)。

一覧表 16.2.7.7 に、IAR、ISR 及び異所性石灰化について説明した包括的な一覧表を示した。

注射部位反応 (ISR)

ALXN1215 全投与群の 6 例が 142 件の ISR を、ALXN1215 投与対照群の 4 例が 59 件の ISR を発現した。未投与対照群では 6 例中 1 例が 1 件の ISR を発現した (表 2.7.6.4.5-4)。ALXN1215 全投与群に発現した ISR の大半 (6 例全例が発現した 142 件の ISR 中 138 件 [97.2%]) は、SOC の「全身障害及び投与局所様態」に属する事象であった。ALXN1215 投与対照群に発現した ISR の大半 (6 例中 2 例に発現した 59 件中 37 件 [62.7%]) は、SOC の「皮膚及び皮下組織障害」に属する事象であった。SOC 別及び PT 別にみた、試験治療下で発現した ISR の発現頻度には、年齢カテゴリー別で意味のある差異は認められなかった (表 14.3.1.2.7.2 及び表 14.3.1.2.7.3)。

試験治療下で発現した ISR の発現頻度は、ALXN1215 投与開始から 24 週後では 19 例中 10 例 (52.6%) で 201 件、投与開始から 48 週後では 19 例中 13 例 (68.4%) で 242 件、投与開始から 96 週後では 19 例中 9 例 (69.2%) で 193 件であった (表 14.3.1.2.8.1)。18 歳未満の患者と 18 歳以上の患者において、ALXN1215 投与開始から 48 週後及び 96 週後に ISR の発現頻度のわずかな増加が認められた (表 14.3.1.2.8.2 及び表 14.3.1.2.8.3)。

表 2.7.6.4.5-4 MedDRA 器官別大分類及び基本語別にみた、本治験期間中及び延長投与期間の最初の 24 週間の試験治療下で発現した注射部位反応の投与群別の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類, 基本語	本治験期間								延長投与期間の最初の 24 週間	
	未投与対照群 (N=6)		ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)		ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)		ALXN1215 全投与群 (N=13)		未投与対照群 (N=6)	
	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)
発現件数及び発現した患者数	1	1 (16.7)	130	4 (57.1)	12	2 (33.3)	142	6 (46.2)	59	4 (66.7)
全身障害及び投与局所様態	1	1 (16.7)	130	4 (57.1)	8	2 (33.3)	138	6 (46.2)	18	3 (50.0)
注射部位紅斑	0	0 (0.0)	61	3 (42.9)	5	2 (33.3)	66	5 (38.5)	2	2 (33.3)
注射部位血腫	0	0 (0.0)	14	3 (42.9)	2	1 (16.7)	16	4 (30.8)	0	0 (0.0)
注射部位疼痛	0	0 (0.0)	17	4 (57.1)	0	0 (0.0)	17	4 (30.8)	4	2 (33.3)
注射部位そう痒感	0	0 (0.0)	16	3 (42.9)	0	0 (0.0)	16	3 (23.1)	0	0 (0.0)
注射部位変色	0	0 (0.0)	9	2 (28.6)	0	0 (0.0)	9	2 (15.4)	6	2 (33.3)
注射部位腫脹	0	0 (0.0)	10	2 (28.6)	0	0 (0.0)	10	2 (15.4)	2	2 (33.3)
注射部位硬結	0	0 (0.0)	3	1 (14.3)	0	0 (0.0)	3	1 (7.7)	0	0 (0.0)
注射部位丘疹	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)	1	1 (7.7)	0	0 (0.0)
注射部位萎縮	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)
注射部位反応	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
腫瘍	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	1 (16.7)
疼痛	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)
傷害、中毒及び処置合併症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	1 (16.7)	4	1 (7.7)	0	0 (0.0)
挫傷	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	1 (16.7)	4	1 (7.7)	0	0 (0.0)

器官別大分類, 基本語	本試験期間								延長投与期間の最初の 24 週間	
	未投与対照群 (N=6)		ALXN1215 0.3 mg/kg 群 (N=7)		ALXN1215 0.5 mg/kg 群 (N=6)		ALXN1215 全投与群 (N=13)		未投与対照群 (N=6)	
	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)	発現件数	患者数 (%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞、ポリープを含む）	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)
新生物	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (16.7)
皮膚及び皮下組織障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	37	2 (33.3)
紅斑	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	15	1 (16.7)
斑状皮疹	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	1 (16.7)
丘疹性皮疹	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	20	1 (16.7)
血管障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	1 (16.7)
ほてり	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	1 (16.7)

AE = 有害事象、PT = 基本語、SOC = 器官別大分類

有害事象は、MedDRA Version 13.0 を用いてコード化した。

本試験期間中に試験治療下で発現した AE とは、延長投与期間中の治験薬の初回投与前ではなく、治験薬の初回投与日（未投与対照群については、無作為割付けした日）又はそれ以後に発現した有害事象を指す。

未投与対照群で延長投与期間中に試験治療下で発現した AE とは、ALXN1215 の初回投与開始日又はそれ以後に発現した有害事象を指す。

同一 SOC の事象が 1 件以上発現した患者は、その SOC における患者数 (%) は、1 例と集計した。また、同一患者において同一の PT の事象が 1 件以上発現した患者は、その PT における患者数 (%) は、1 例と集計した。

各投与群の患者総数に基づいて患者の百分率を算出した。注射部位反応には、症例報告書に ISR として記載されたすべての AE を含む。さらに、コード化された用語と報告者が使用した文言の固有の組み合わせを医療スタッフがすべて照査し、ISR の可能性がある追加の事象にフラグを立てた。

出典：表 14.3.1.2.7.1

3 例（患者 009-■■■■、009-■■■■、009-■■■■）で、脂肪肥大症を PT とする 6 件の ISR（各例ごとに 2 件ずつ）が報告された。当該 ISR のうち、SAE とみなされたものはなかった。解析のカットオフ日（20■■年■■月■■日）の時点で、当該 ISR はすべて、進行中である。

一覧表 16.2.7.5 に試験治療下で ISR を発現した患者の一覧表を患者ごとに示した。

異所性石灰化

計 6 例に、治験薬投与後に発現した AE として異所性石灰化（報告者が使用した用語）が認められた。このうち、SAE とみなされた事象はなかった。当該 AE を発現した患者の内訳は、ALXN1215 投与対照群の 2 例、ALXN1215 0.3 mg/kg 群の 2 例、ALXN1215 0.5 mg/kg 群の 2 例であった。異所性石灰化はすべて、眼科検査中に確認され、発現部位は結膜又は角膜であった。当該事象は、24 週の時点で発現した 1 例を除き、ALXN1215 投与開始から 72 週後に発現した。本治験の後期では、当該事象はすべて、50 歳超の患者に発現した。当該事象はすべて、軽度で非進行性と記録された。当該事象の大半（6 例中 5 例）は、施設 3（米国）にて発現し、発現時の血清カルシウム値は、全例で正常範囲内であった。発現時に近い時点での PPi 値は、6 例全例で正常範囲内であり、臨床的に重要な所見は認められなかった。当該事象はすべて、治験責任医師によって軽度で治験薬投与との因果関係について関連があるかもしれない（5 件）、又はおそらく関連あり（1 件）とみなされた。当該事象の発現により、用量調節を必要とした患者はいなかった。解析のカットオフ日（20■■年■■月■■日）の時点で、当該事象はすべて、進行中であった。

報告によると、さらに 1 例（患者 009-■■■■、延長投与期間中に ALXN1215 の投与を受けた対照群の 13 歳男性）で、48 週の時点で眼底検査によって、異所性石灰化（HPP に続発する結膜と角膜両方の初期の石灰化）が確認された。当該事象については、72 週及び 96 週の時点でも同様に観察されている。本所見は、ベースライン時には認められていなかった（一覧表 16.2.8.7）。眼底検査所見が認められた近い時点で、当該患者の PPi 値及び PLP 値は、ともに正常範囲を上回っており、カルシウム値は正常範囲内であった。

未投与対照群では、ベースライン時（治験 1 日目）に患者 009-■■■■ が TEAE として異所性石灰化（報告者が使用した用語：両眼の結膜の石灰化）を発現した。当該事象は、軽度とみなされ、現在進行中である（一覧表 16.2.7.2）。さらに、報告によると、患者 009-■■■■（ALXN1215 0.3 mg/kg 群の 14 歳の女性）で、ベースライン時に眼底検査によって、異所性石灰化（初期の帯状角膜症及び結膜への軽度のカルシウム沈着）が確認された。当該事象については、本治験中を通じて観察された。

腎超音波検査に基づき、2 例で腎石灰沈着症の発現が報告された。患者 009-■■■■ については、ベースライン時に腎石灰沈着症が認められた。一方、患者 009-■■■■ についても、48 週の時点で当該事象が認められたが、これについては放射線科医によって「おそらく以前から発現しており、48 週目の時点で新規に発現したものではない」と判定された。上記の所見は 2 例とも、臨床的に重要ではなく、基礎疾患に関連すると報告された（一覧表 16.2.8.8）。TEAE として腎石灰沈着症は報告されなかった（一覧表 16.2.7.2）。

一覧表 16.2.7.7 に、IAR、ISR 及び異所性石灰化について説明した用語の包括的な一覧表を示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象

TEAE により本治験を中止した患者はいなかった（表 14.3.2.3.1.1、表 14.3.2.3.1.2、表 14.3.2.3.1.3、表 14.3.2.3.2.1、表 14.3.2.3.2.2 及び表 14.3.2.3.2.3、一覧表 16.2.7.2）。

臨床検査値の評価

血液生化学的検査

ベースライン時及び本試験期間を通して、臨床検査として包括的な一連の血液生化学的検査を予定通り実施した。ALP 値及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値を除く血液生化学的検査パラメータに、ベースラインから本治験の 24 週目まで経時的に平均してわずかな変化 (SD) が認められたが、臨床的に特記すべきものではなかった (表 14.3.4.1.1.1)。

ALXN1215 0.3 mg/kg 群及び ALXN1215 0.5 mg/kg 群のベースライン時の ALP 平均値 (SD) は、正常な参照範囲 (69~325 U/L) 未満 (ベースライン実測値は、それぞれ 19.4 [3.36] U/L 及び 20.8 [6.94] U/L) であり、ALXN1215 投与開始から本治験期間中の 3 週目までに顕著に (それぞれ、3581.6 [1450.78] U/L 及び 7677.2 [4617.40] U/L に) 上昇した。予想通り、ALXN1215 投与群では、本治験の 24 週目まで ALP 値の顕著な上昇が維持された、未投与対照群では、ALP 平均値は、ベースライン値から低下した (-2.0 [3.46] U/L)。延長投与期間に移行した ALXN1215 全投与群 (13 例) の ALP 平均値 (SD) は、ALXN1215 投与開始から 96 週後では、5358.9 (2753.03) U/L であった。患者の安全性のモニタリングを目的として、臨床検査室改善法 (CLIA) に準拠した標準的な血液生化学的検査パネルアッセイにより、血清 ALP 値を測定した。ALXN1215 の薬物動態の測定には、複数点での校正及び広範囲の血清中濃度をモニターできる能力が必要である。このようなアッセイを、ALXN1215 の検量線を用いて開発し、業界のガイドラインに従ってバリデートした。PK に関する別の報告書に、本アッセイから得られたデータを記載する。上記の 2 つのアッセイは類似しているが、それぞれのアッセイの目的とする用途は異なるため、データの直接的な比較は避ける必要がある。

すべての投与群の ALT の平均値は、ベースライン時、正常範囲 (6~43 U/L) 内であり、本治験の 24 週間の投与期間にわたり、ALXN1215 投与群すべてで、ALT 値及び AST 値の変化はわずかであった。ALT 平均値の変化 (SD) は、ALXN1215 投与開始から 24 週後、ALXN1215 全投与群の患者で -1.5 (7.32) U/L であったのに対し、未投与対照群では、71.3 U/L (155.03) であった。未投与対照群の患者 009-XXXXXXXXXX の ALT 値は、ベースライン時に高値 (治験 1 日目、63 U/L) であり、24 週目の実測値は 366 U/L であった。このことが、実測された ALT 平均値の変化が大きくなった原因である可能性がある (一覽表 16.2.8.1.1)。当該患者の AST も、24 週の時点で高値であった (118 U/L、参照範囲は 11~36 U/L)。しかし、当該患者の ALT 値及び AST 値は、27 週の時点では正常範囲内 (それぞれ、43 U/L 及び 28 U/L) であり、それ以後は、ALXN1215 の投与を受けた延長投与期間中に 1 回 (72 週目の ALT 値 : 98 U/L) を除くすべての評価時点で正常範囲内であった。

ベースライン時のカルシウム平均値は、正常な参照範囲内であり、ALXN1215 投与群はすべて同程度であった。

治験期間を通して ALXN1215 投与開始から 96 週目までに測定した血液生化学的検査に関する臨床検査パラメータ及びその変化の平均値についての完全な結果を表 14.3.4.1.1.1 に、年齢サブグループとして小児型患者と成人型患者ごとに、それぞれ表 14.3.4.1.1.2 及び表 14.3.4.1.1.3 に示した。治験期間を通して、小児型又は成人型患者のサブグループの血液生化学的検査パラメータに、臨床的に注目すべき平均値の経時的変化は認められなかった。

血液生化学的検査パラメータのシフト解析の結果から、患者の大半で、ベースライン後にほとんどのパラメータは、正常範囲内に留まり、治験期間を通してある傾向又は悪化 (正常値から高値又は低値への変化など) はみられないと考えられた (表 14.3.4.1.2.1)。予想通り、ALXN1215

の投与開始から 24 週後にアルカリホスファターゼ (ALP) 値の変化が認められた。すなわち、(ベースライン時の) ALP が低値を示していた 6 例で、ALXN1215 の投与開始から 24 週後に ALP 値の正常値 [1 例] 又は高値 [5 例] への変化が認められた。年齢カテゴリーとは関係なく、成人型及び小児型患者のサブグループで、同様の变化が認められた (表 14.3.4.1.2.2 及び表 14.3.4.1.2.3)。

血液生化学的検査の臨床結果の患者別一覧表を来院ごとに一覧表 16.2.8.1.1 に示した。

血液学的検査

全体的に見て、ALXN1215 投与群において、ベースラインから本治験の 24 週目までの血液学的検査パラメータの平均値に顕著な変化は認められなかった (表 14.3.4.2.1.1)。すべての投与群において、赤血球数、血小板数及び好酸球数は、ベースライン時、正常範囲内であり、ベースラインから 24 週目までに観察されたこれらのパラメータの平均値の変化は、ALXN1215 投与群の患者で最小であった。小児型患者の数が少ないことから、小児型患者サブグループについて、血液学的検査の結果を投与群間で経時的に比較することはできなかった (表 14.3.4.2.1.2)。ALXN1215 投与群の成人のサブグループにおいて、ベースラインから本治験の 24 週目までに、血液学的検査パラメータの平均値に注目すべき変化は認められなかった (表 14.3.4.2.1.3)。

治験期間を通しての血液学的検査パラメータのベースラインからの経時変化について表 14.3.4.2.2.1 に要約する。患者の大半で、ベースライン後に血液学的検査パラメータは、正常範囲内に留まり、経時的にある傾向又は悪化 (正常値から高値又は低値への変化など) はみられないと考えられた。年齢カテゴリー別に血液学的検査パラメータの変化を解析した際にも、同様の結果がみられた (表 14.3.4.2.2.2 及び表 14.3.4.2.2.3)。

血液学的検査の結果の患者別一覧表を来院ごとに一覧表 16.2.8.1.5 に示した。

尿検査

ベースラインから本治験の 24 週目までに、尿中カルシウム値の平均値及び尿中クレアチニン値の平均値の低下が認められた。ALXN1215 投与後の患者と未投与対照群とを比較して、パラメータの大半に臨床的に注目すべき差異は認められなかった (表 14.3.4.3.1.1)。年齢カテゴリー別のサブグループ解析では、ALXN1215 を投与した成人型患者よりも小児型患者において、ベースラインから本治験の 24 週目までに、2 つのパラメータの平均値が大きく低下することが明らかになった (表 14.3.4.3.1.2 及び表 14.3.4.3.1.3)。

本治験期間中の尿検査パラメータの経時変化について、表 14.3.4.3.2.1 に示した。患者の大半で、ベースライン後の尿検査パラメータは、本治験の 24 週目まで同程度の値を示して同じカテゴリーに留まり、経時的にある傾向又は悪化 (正常値から高値又は低値への変化など) はみられないと考えられた。年齢カテゴリーとは関係なく、小児型患者及び成人型患者のサブグループにおいても、同様の結果が認められた (表 14.3.4.3.2.2 及び表 14.3.4.3.2.3)。

尿検査の結果の患者別一覧表を来院ごとに一覧表 16.2.8.1.6 に示した。

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察所見

バイタルサイン

バイタルサインの平均値の変化については、わずかであり一過性であると考えられ、いずれの投与群においても臨床的に重要な変化は認められなかった (表 14.3.5.1.1.1)。収縮期血圧 (SPB) 及び拡張期血圧 (DPB) のパラメータの平均値は、治験期間を通じてこれらのパラメータの平均

値がわずかに低下した成人型患者（n=10）に対して、小児型患者（ALXN1215 全投与群、n=3）では、わずかに上昇する傾向が認められた。このような所見は、臨床的な意義はないと考えられた（表 14.3.5.1.1.2 及び表 14.3.5.1.1.3）。

ALXN1215 投与群について、本治験の 24 週目までの各治験来院時に ALXN1215 投与の前後でバイタルサインのパラメータを測定した。その結果、臨床的に重要な所見は認められなかった（表 14.3.5.1.2.1、表 14.3.5.1.2.2 及び表 14.3.5.1.2.3）。

バイタルサインの結果についての患者別一覧表を来院ごとに一覧表 16.2.8.2 に示した。

身体的診察

年齢カテゴリーとは関係なく、治験期間を通じて、身体的診察の所見について、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（表 14.3.5.2.4.1、表 14.3.5.2.4.2、表 14.3.5.2.4.3 及び一覧表 16.2.8.3）。

身体的診察の結果についての患者別一覧表を来院ごとに一覧表 16.2.8.3 に示した。

眼底鏡検査

治験薬の投与期間中、19 例中 16 例で、眼底鏡検査の結果に異常が認められた。これらの異常所見のうち、臨床的に重要とみなされたものはなかった。異常所見の大半は、成人型患者にみられ、軽度の白内障、結膜の異所性石灰化、わずかな石灰化、角膜症、毛様体筋麻痺性屈折及び眼内レンズ挿入眼であった。1 例で、左眼に網膜瘢痕が、1 例で右眼角膜下方に瘢痕が認められた。これらの所見はともに、診査者により、治験薬の投与以前から存在していたものと評価された。本治験期間を通して視神経乳頭浮腫についての評価結果は、全例で正常であった。

眼底鏡検査所見についての患者ごとの一覧表を来院ごとに一覧表 16.2.8.7 に示した。

腎超音波検査

ベースライン時に、そして治験期間を通して定期的に腎超音波検査を実施して、腎石灰沈着症の有無を確認した。ベースライン以降、11 例に腎超音波検査の異常所見が認められた。異常所見の大半は評価者により、臨床的に重要ではなく、患者の基本的な HPP 診断とは関連しないとみなされた（一覧表 16.2.8.8）。

心電図（ECG）

シフト解析の結果から、ALXN1215 全投与群の患者の大半において、ベースライン時及び治験期間を通じてベースライン以降の心電図所見が正常であった（表 14.3.5.3.3.1）。また、心電図所見には、経時的にある傾向又は悪化（正常値から高値又は低値への変化など）はみられないと考えられた。心電図所見の変化は、年齢カテゴリーとは関係なく、同程度であった（表 14.3.5.3.3.2 及び表 14.3.5.3.3.3）。

未投与対照群と比較して ALXN1215 投与群に、QT 間隔の平均値の増加が認められた。しかし、このような増加は、ALXN1215 投与群の患者の心拍数の低下に起因する可能性があり、心拍数で補正後の QT 間隔には、臨床的に意義がある変化は認められなかった。ALXN1215 のすべての投与群で、心拍数（ECG により測定）は、未投与対照群よりも低下し、ベースラインから本治験期間中の 24 週目までの心拍数の変化の平均値（SD）は、ALXN1215 全投与群で -10.8 (10.95) bpm、未投与対照群で 4.8 (13.38) bpm であった（表 14.3.5.3.1.1）。QT 間隔の変化の平均値（SD）につ

いては、未投与対照群ではわずかしき変化しなかった (-4.5 ミリ秒 [35.27]) のに対して、ALXN1215 全投与群の患者では増加 (25.6 ミリ秒 [18.65]) が認められた。ALXN1215 の低用量群 (0.3 mg/kg 群) の患者において、QT 間隔の変化は最大であった (変化の平均値: 30.8 ミリ秒 [21.15]) (表 14.3.5.3.1.1)。年齢カテゴリーとは関係なく、各患者には同様の結果が観察された (表 14.3.5.3.1.2 及び表 14.3.5.3.1.3)。

Fridericia の補正 (QTcF) により、ベースラインから本治験の 24 週目までの QT 間隔の変化の平均値を解析した。全体的に見て、ALXN1215 投与群と未投与対照群との間で、QTcF に臨床的に意義がある差は認められなかった。QTcF の変化の平均値及び中央値は、ALXN1215 全投与群と未投与対照群とで同程度であったが、ALXN1215 0.5 mg/kg 群の QTcF の変化の平均値及び中央値は、未投与対照群よりも低値であった。

ALXN1215 の投与を受けた全患者 19 例中 4 例 (患者 009- [0.5 mg/kg 群]、患者 009- [0.3 mg/kg 群]、患者 009- [未投与対照群] 及び患者 009- [未投与対照群]) で、本治験中の同一のいくつかの測定時点で、ベースラインからの 30 ミリ秒を超える QTcF の変化が観察され、これらはすべて、治験責任医師により臨床的に重要ではないとみなされた (表 14.3.5.3.3.1、表 14.3.5.3.2 及び一覧表 16.2.8.4)。

その他に 2 例 (患者 009- 及び患者 009-) で、治験薬の投与後に、女性患者の正常範囲 (460 ミリ秒未満) 内ではあるが 450 ミリ秒を超える QTcF が観察された。患者 009- (ALXN1215 0.3 mg/kg 群) には、ALXN1215 投与以前に QT 延長の病歴があり、当該患者のベースライン時の QTcF は 437.1 ミリ秒であった。患者 009- (ALXN1215 0.5 mg/kg 群) のベースライン時の QTcF は、435.6 ミリ秒であった (一覧表 16.2.8.4)。

栄養評価

治験期間を通しての栄養評価データを投与群別に表 14.3.5.4.1 に示した。カロリー摂取量の平均値は、ベースライン時及び本治験を通して投与群間で同程度であった。栄養評価の結果についての患者別一覧表を来院ごとに一覧表 16.2.8.5 に示した。

抗薬物抗体検査

評価が可能であった 19 例中 15 例 (78.9%) が、抗薬物抗体陽性を示し、当該患者における最大抗体価は 256 であった。ENB-001-08 試験で ALXN1215 の投与を以前に受けていた 4 例 (患者 009-、患者 009-、患者 009- 及び患者 009-) は、ベースラインの時点では、抗薬物抗体陰性を示していた。ALXN1215 投与群の 1 例 (患者 009-) が、ベースライン時に抗薬物抗体陽性を示していた。患者 009- もベースライン時に抗薬物抗体陽性を示していたが、本治験では未投与対照群に無作為に割り付けられていた。当該患者は、ALXN1215 投与開始前の 24 週の時点では抗薬物抗体陰性を示した。ベースライン時におけるこのような 2 例の抗薬物抗体陽性判定は、ALXN1215 に対して交差反応性を有する抗体を反映していると考えられた。患者 009- を除いて、未投与対照群で抗薬物抗体陽性を示した患者はすべて、ALXN1215 の投与を開始した後、本治験の延長投与期間中にも同じく抗薬物抗体陽性を示した。

評価可能な 19 例中 2 例 (10.5%、患者 009- 及び 009-) が、中和抗体陽性を示した。

治験期間を通して、抗薬物抗体が陰性又は陽性を示した患者の数及び割合、ならびに抗薬物抗体陽性を示した患者における抗体価の分布について、表 14.3.6.1 に示した。抗薬物抗体及び中和抗体の検査結果を患者ごとに一覧表 16.2.8.6 に示した。中和抗体の検査結果について、一覧表に

記載した抑制率は、*in vitro* アッセイで観察された抑制量を示しており、*in vivo* で予測される抑制の程度を反映するものではない。抑制率が 4.478%を超えた場合のみ、「陽性」と判断した。抗薬物抗体に常に陰性又は常に陽性を示した患者の数及び割合、ならびに本治験期間において常に抗薬物抗体陽性を示した患者における最終及びピーク時の抗体価の記述統計量の要約については表 14.3.6.2 に示した。また、本治験全体を通じての安全性解析対象集団についての要約は、表 14.3.6.3 に示した。

なお、投与経路及び用量別 PK 及び免疫原性データをそれぞれ表 2.7.6.4.5-5 及び表 2.7.6.4.5-6 に示す。また、PD データは ENB-009-10 試験の治験総括報告書（モジュール 5.3.5.1.2）中の Table14.2.2.1.1.1 に記載した。

表 2.7.6.4.5-5 投与経路、来院日及び時点による ENB-009-10 試験の ALXN1215 濃度集計

試験	投与経路	来院日	時点	N	平均(SD) (U/L)
ENB-009-10	SC	ベースラインベースライン DAY 1	投与前	14	BLQ (BLQ)
ENB-009-10	SC	ベースライン DAY 1	投与後 2 時間	13	BLQ (BLQ)
ENB-009-10	SC	ベースライン DAY 1	投与後 4 時間	13	9 (34)
ENB-009-10	SC	ベースライン DAY 1	投与後 8 時間	13	48 (97)
ENB-009-10	SC	ベースライン DAY 1	投与後 12 時間	13	66 (134)
ENB-009-10	SC	ベースライン DAY 1	投与後 16 時間	2	172 (243)
ENB-009-10	SC	ベースライン DAY 2	投与後	13	100 (135)
ENB-009-10	SC	ベースライン DAY 2	投与後 16 時間	10	78 (147)
ENB-009-10	SC	3 週目 DAY 2	投与後	12	1493 (866)
ENB-009-10	SC	3 週目 DAY 1	投与前	12	1472 (1192)
ENB-009-10	SC	3 週目 DAY 1	投与後 2 時間	12	1407 (1097)
ENB-009-10	SC	3 週目 DAY 1	投与後 4 時間	12	1485 (1120)
ENB-009-10	SC	3 週目 DAY 1	投与後 8 時間	12	1564 (1389)
ENB-009-10	SC	3 週目 DAY 1	投与後 12 時間	12	1159 (770)

試験	投与経路	来院日	時点	N	平均(SD) (U/L)
ENB-009-10	SC	3 週目 DAY 1	投与後 16 時間	2	669 (268)
ENB-009-10	SC	3 週目 DAY 2	投与後 16 時間	9	1274 (1010)
ENB-009-10	SC	6 週目 DAY 1	投与前	16	984 (700)
ENB-009-10	SC	12 週目 DAY 2	投与後	13	1225 (641)
ENB-009-10	SC	12 週目 DAY 1	投与前	16	962 (732)
ENB-009-10	SC	12 週目 DAY 1	投与後 2 時間	13	1207 (616)
ENB-009-10	SC	12 週目 DAY 1	投与後 4 時間	13	1174 (663)
ENB-009-10	SC	12 週目 DAY 1	投与後 8 時間	13	1168 (677)
ENB-009-10	SC	12 週目 DAY 1	投与後 12 時間	12	1119 (612)
ENB-009-10	SC	12 週目 DAY 2	投与後 12 時間	1	1466 (NC)
ENB-009-10	SC	12 週目 DAY 1	投与後 16 時間	2	948 (576)
ENB-009-10	SC	12 週目 DAY 2	投与後 16 時間	10	1164 (651)
ENB-009-10	SC	24 週目 DAY 2	投与後	13	938 (749)
ENB-009-10	SC	24 週目 DAY 1	投与前	16	776 (810)
ENB-009-10	SC	24 週目 DAY 2	投与前	1	BLQ (NC)
ENB-009-10	SC	24 週目 DAY 1	投与後 2 時間	13	998 (802)
ENB-009-10	SC	24 週目 DAY 1	投与後 4 時間	12	972 (782)
ENB-009-10	SC	24 週目 DAY 1	投与後 8 時間	12	1001 (800)
ENB-009-10	SC	24 週目 DAY 1	投与後 12 時間	11	951 (817)
ENB-009-10	SC	24 週目 DAY 1	投与後 16 時間	2	524 (425)
ENB-009-10	SC	24 週目 DAY 2	投与後 16 時間	9	1046 (812)

試験	投与経路	来院日	時点	N	平均(SD) (U/L)
ENB-009-10	SC	27 週目 DAY 1	投与前	2	965 (424)
ENB-009-10	SC	36 週目 DAY 1	投与前	1	1352 (NC)

BQL 値は、集計計算で 0 と考えられた。

表 2.7.6.4.5-6 投与経路及び来院日による ENB-009-10 試験の免疫原性の集計

			ADA-	ADA+		
			N	N	NAb (%) 平均 (SD)	力価 平均 (SD)
ENB-009-10	SC	ベースライン DAY 1	15	2	0 (1.55)	0 (0)
ENB-009-10	SC	3 週目 DAY 1	10	2	0.1 (0.8)	8 (11.31)
ENB-009-10	SC	6 週目 DAY 1	16	3	0.9 (3.46)	0 (0)
ENB-009-10	SC	12 週目 DAY 1	14	3	0.1 (1.67)	0.7 (0.58)
ENB-009-10	SC	120 週目 DAY 1	2	0	. (NC)	. (NC)
ENB-009-10	SC	24 週目 DAY 1	15	4	2.7 (1.98)	2.3 (1.26)
ENB-009-10	SC	27 週目 DAY 1	5	1	-0.1 (NC)	4 (NC)
ENB-009-10	SC	30 週目 DAY 1	5	1	0.5 (NC)	1 (NC)
ENB-009-10	SC	36 週目 DAY 1	10	9	1 (2.04)	2.4 (5.25)
ENB-009-10	SC	48 週目 DAY 1	7	12	0.7 (1.77)	2.3 (4.49)
ENB-009-10	SC	72 週目 DAY 1	13	6	1.1 (2.02)	9 (12.74)
ENB-009-10	SC	96 週目 DAY 1	10	9	0.8 (1.9)	29.6 (55.87)

2.7.6.4.6 考察及び全般的結論

有効性の結果

有効性の主要評価項目：

主要評価項目は PPi 及び PLP（両者ともアルカリホスファターゼの基質である）の値のベースラインから 24 週目までの変化についての ALXN1215 全投与群と未投与対照群間での比較であった。両側 0.05 の有意水準で正確な Wilcoxon rank-sum test を用い、LOCF により欠測値を補完することにより、FA 対象集団について解析を実施した。ALXN1215 投与群は、未投与対照群と比べて 24 週の時点で、PLP 値は有意に低下した ($p=0.0285$)。24 週の時点で ALXN1215 投与群の患者の PPi 値は、未投与対照群よりも約 2 倍大きく低下した (PPi 値の変化の平均値は、未投与対照群の $-1.052 \mu\text{M}$ に対して、ALXN1215 投与群では $-2.100 \mu\text{M}$) が、両群で有意差は認められなかった ($p=0.0715$)。これは、高用量のビタミン B₆ の投与を受け、ベースライン時の PPi 値 ($12.1 \mu\text{M}$) が高値を示した未投与対照群の 1 例 (患者 009-██████) の PPi 値が 24 週の時点で低下したことに起因する可能性が最も高いと考えられた。その後、当該患者を除外した FA 対象集団に対する解析では、ALXN1215 投与群において未投与対照群よりも PPi 値が有意に大きく低下していた ($p=0.0044$)。ALXN1215 投与開始から 48 週後及び 96 週後まで、PPi 及び PLP の観察値が持続的に低下したことは重要である。ALXN1215 の投与開始から 48 週後及び 96 週後、PPi 値はそれぞれ、 $-1.417 \mu\text{M}$ 及び $2.349 \mu\text{M}$ 低下し、PLP 値はそれぞれ、 -342.76 ng/mL 及び 432.05 ng/mL 低下した。PP 対象集団に対して実施した有効性の主要な解析の結果は、FA 対象集団で得られた結果を裏づけるものであった。

副次評価項目：

HPP 診断と一致して、ベースライン時に、3 群すべての患者に、顕著に高いオステオイドの体積／骨の体積、及び顕著に長い石灰化遅延時間が認められた。ベースライン時のオステオイドの厚さには、患者間で大きなばらつきがみられた。投与開始から 48 週後、ALXN1215 投与群には、未投与対照群と比較して 3 つの組織形態計測パラメータすべてにおいてわずかな改善が認められた。ALXN1215 投与群と未投与対照群との間で DEXA の結果に明確な差は認められなかった。これは、おそらくベースライン値のばらつきが大きいことによると考えられる。しかし、ALXN1215 群には、ALXN1215 の投与開始から 24、48 及び 96 週後に、腰椎の BMD ベースラインからわずかなではあるが、統計学的に有意な改善が認められた。

副次評価項目及び探索的評価項目である、機能及び障害に関する測定において、未投与対照群よりも ALXN1215 投与群に大きな臨床的改善がみられる傾向が、概ね認められた。ALXN1215 全投与群では、24 週の時点で 6MWT の歩行距離について、35.0 メートル (中央値) 改善した一方、未投与対照群では 6.5 メートル (中央値) 低下した。

安全性の結果

本治験期間を通じて ALXN1215 の投与を受けた 19 例全例について、ALXN1215 の忍容性は概ね良好であった。全例が 1 件以上の TEAE を発現したが、TEAE の大半は、軽度であり、ほとんどの TEAE は、ISR (注射部位紅斑、注射部位血腫、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位変色及び注射部位腫脹を含む) であった。ALXN1215 の投与を受けた 4 例が、計 6 件の SAE を発現した。当該 SAE はすべて、治験薬との因果関係は考えにくい、又は治験薬との因果関係なしとみなされ、用量調節を必要としなかった。SAE の大半は、後遺症なく回復した。ALXN1215 の

暴露量が増加しても、SAE の発現は増加しないと考えられた。本治験の中止に至った TEAE は発現せず、死亡例は認められなかった。1 例が、本治験から自発的に脱落した。6 例が、TEAE として異所性石灰化（報告者が使用した用語）を発現した。当該事象はすべて、治験責任医師により、軽度で、治験薬との因果関係について、関連あるかもしれない又は、おそらく関連ありと判断された。安全性の評価（臨床検査パラメータ、眼底鏡検査、腎超音波検査、バイタルサイン、身体的診察、ECG 及び抗薬物抗体検査を含む）からは、ALXN1215 投与の結果として、臨床的に重要な追加の安全性の問題はみられなかった。評価可能な 19 例中 15 例（78.9%）が、抗薬物抗体陽性を示し、当該患者における最大抗体価は 256 であった。19 例中 2 例（評価可能な患者の 10.5%）が、中和抗体陽性を示した。

報告日：20 年 月 日

2.7.6.5 **ENB-010-10 : 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 ALXN1215 の安全性、有効性および薬物動態を検討する非盲検、多施設共同、国際共同治験**

治験の標題	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 ALXN1215 の安全性、有効性および薬物動態を検討する非盲検、多施設共同、国際共同治験
治験責任医師名及び 治験実施施設	[REDACTED]
公表文献（引用文献）	なし
治験期間（年数）	最初の患者の組入れ日：2010 年 7 月 [REDACTED] 日 解析カットオフ日：20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日（日本人 48 週の安全性データ）
開発のフェーズ	第 II 相
目的： 治験の全般的な目的は、5 歳以下の乳児型 HPP 患者を対象として、ALXN1215 の有効性、安全性および薬物動態（PK）を検討する。	

主要目的：

以下の事項を検討する：

- ・全般的改善度変化スケール（RGI-C）を用いて評価した HPP の骨病変に対する ALXN1215 の効果
- ・ALXN1215 の反復皮下（SC）投与の安全性および忍容性

副次目的：

以下の事項を検討する：

- ・組入れ時に機械的換気を受けていなかった患者に対する、年齢を一致させた過去の対照群と比較した時の、ALXN1215 投与後に生存していて機械的換気を受けていなかった患者の割合
- ・全治療症例に対する、人工呼吸器使用状況、呼吸補助使用時間（人工呼吸器使用時間または酸素補給時間を含む）、人工呼吸器による換気回数および酸素量、人工呼吸器の圧力、並びに吸入気酸素濃度（FiO₂）を用いて評価した呼吸機能に対する ALXN1215 の効果
- ・全治療症例に対する、体重、身長、指端距離、頭囲および胸囲を用いて評価した身体的発育に対する ALXN1215 投与の影響
- ・全治療症例に対する、歯の脱落に対する ALXN1215 投与の影響
- ・ALXN1215 の薬物動態学的特性
- ・血漿中 PPi および血漿中 PLP）に対する ALXN1215 の影響
- ・血清中 PTH に対する ALXN1215 の影響

治験方法

本治験は、5 歳以下の乳児型 HPP 患者を対象とした ALXN1215 の安全性、有効性および PK に関する非盲検、多施設共同、国際共同治験であり、2014 年 9 月現在も継続中である。本治験は、周産期または乳児期に HPP と診断された患者を対象とした。なお、周産期または乳児期に HPP と診断された患者とは、HPP に関する徴候または/症状が生後 6 カ月以前に発現していることとした。以後、これを乳児型 HPP と呼ぶ

患者数（計画時及び解析時）

継続中の本治験には、5 歳以下の乳児型 HPP 患者約 60 例を組入れる予定とした。本中間解析では、10 施設 28 例の患者を最大の解析 (FA) 対象および安全性解析対象とし、同 28 例のうち 5 例 (17.9%) は日本国内の 5 施設において登録した。日本の全患者 5 例を含め、試験対象集団全体で患者 24 例を治験実施計画書に適合した対象集団 (PP) に組入れた（一覧表 16.2.1）。

症例数の決定

一定の形式によった症例数の算出はしなかった。

診断及び主要な組入れ基準：

選択基準：

以下のすべての基準を満たした患者を本治験に組入れた。

1. 親または法定後見人から、治験の手順を実施する前に同意を取得し、治験で定められている手順を遵守することに協力的な患者。
2. 以下に示した所見から HPP の確定診断がされている患者
 - ・血清 ALP が、年齢調整正常値範囲未満であった
 - ・血漿 PLP が正常値範囲の上限を超えている（患者が痙攣発作に対してピリドキシンの投与を受けていない場合）

- 以下の特徴を有する HPP の X 線所見が認められる患者
 - ・ 骨端部の拡大および骨端部辺縁不整
 - ・ 重度の全身性骨減少症
 - ・ 成長板拡大
 - ・ X 線透過像または硬化像
 - 以下の HPP の関連所見のうち 2 つ以上の所見が認められる患者
 - ・ 以下の既往または合併疾患がある：
 - ♦ 出生後の非外傷性骨折
 - ♦ 骨折治癒の遅延
 - ・ 腎石灰沈着症または血清カルシウム増加の既往歴
 - ・ 機能性頭蓋骨縫合早期癒合症
 - ・ 呼吸困難またはくる病性胸郭変形
 - ・ ビタミン B₆ 反応性痙攣発作
 - ・ 成長障害
3. 生後 6 カ月以前に症状が発現している患者
4. 暦年齢（または在胎 37 週以下の早産児については調整した年齢）が 5 歳以下である患者
5. その他の点では医学的に安定した状態にあると治験責任医師または治験依頼者が判断した患者

除外基準：

以下の除外基準のいずれかに該当する患者は、本治験の組入れ対象から除外した。

1. 治験責任医師または治験依頼者が治験参加の妨げとなると考えられる臨床的に重要な疾患を有する患者
2. 血清カルシウムまたは血清リンが正常範囲未満である患者
3. 血清 25 ヒドロキシ [25(OH)]ビタミン D が 20 ng/mL 未満である患者
4. 治療可能なく病と考えられる患者
5. 過去にビスホスホネートによる治療を受けていた患者
6. ALXN1215 の投与開始前 1 カ月以内に治験薬による治療を受けていた患者
7. 新医薬品、医療機器、または HPP の治療に関わる他の治験に参加している患者（例：骨髄移植）

ドイツの治験実施施設の治験実施計画書では、上記 1 の基準について、「臨床的に重要な疾患」には「C 型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）など、治験責任医師または治験依頼者が治験参加の妨げとなるとみなしたすべての」疾患が含まれると明記している。

ドイツの治験実施施設の治験実施計画書にはさらに以下の 3 つの除外基準も含まれている：

- 治験薬またはその賦形剤に対する不耐性がある患者
- 過去に同じ治験に参加している患者
- 治験責任医師と親しい関係にある患者

注：患者の適格性を判断するため、過去の血清 PLP 値を用いている例もある。25(OH)ビタミン D 値が低い患者は、ビタミン D の補給により同値を補正した後に参加可能とした。

患者の治療または評価の打ち切り：

本治験に参加する患者においては、治験依頼者および治験責任医師の裁量で以下のいずれかの理由により治験を中止する場合があります：

- 有害事象
- 治験実施計画書からの逸脱
- 同意の撤回
- 追跡不能
- 組入れ基準を満たしていない、または満たせなくなった
- 治験依頼者による治験の中止
- その他

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号

ALXN1215 は、1 mg/kg の週 6 回投与または 2 mg/kg の週 3 回投与のいずれかの用法・用量で、総投与量 6 mg/kg/週を皮下注射により投与した。体重の変化に応じた用量調節/または安全性および有効性の改善のための用量調節を行うことも可能とした。日本人患者は、全員が 2 mg/kg の週 3 回の投与方法を実施した（一覧表 16.2.5.1）。

投与期間

最長 171 週とした。本治験は 2010 年 7 月 ■ 日に開始され、現在も実施中である。本治験の中間解析には、治験の参加に同意し、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日までに ALXN1215 の投与を 3 カ月以上受けた患者全員から入手できたデータすべてが含まれている。また、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日までに治験参加に同意したが、早期に治験を中止した患者のデータも含まれている。日本の解析には少なくとも 6 カ月の投与を受けた日本人患者が含まれている。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号

該当なし

評価基準：

有効性：

有効性は、治験期間中の RGI-C スケールと RSS（くる病重症度分類）で評価したくる病の重症度の変化、生存率、成長測定と歯の状態の変化を評価した。

主要有効性評価項目：

本試験の主要有効性評価項目は、RGI-C 尺度で評価したベースラインから 24 週目までの骨 X 線像におけるくる病の重症度の変化とした。

副次評価項目：

RGI-C 尺度で評価したベースラインからベースライン以降の各来院日までのくる病の重症度の変化を重要な副次有効性評価項目とした。

薬物動態/薬力学：

薬物動態（PK）の評価並びに血漿 PPI、PLP、および PTH 濃度の測定のため、治験スケジュールに規定された来院日に血液サンプルを採取した。

安全性：

注射に伴う反応（IAR）および注射部位反応（ISR）など、有害事象（AE）を収集することで、安全性を監視した。また、バイタルサイン、身体検査所見、臨床検査値および抗 ALXN1215 抗体検査値を評価した。眼底検査および腎超音波検査も実施した。

探索的：

運動機能および認知機能発達を探索的評価評価として測定した。なお探索的評価の結果は、本概要には記載していないが、要約表および患者別一覧表はモジュール 5 に含めた。

統計手法

試験全体の解析の母集団には以下の集団を含む：

- 最大の解析対象集団（FA 集団）－ ALXN1215 の投与を 3 カ月以上受けた患者全員を対象とする。投与を受けたが治験を中止した患者は治療継続期間を問わず対象に含めた。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PP 集団）－ FA 集団に含まれており、治療効果に影響を与える可能性がある治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者はすべて対象とした。
- 安全性対象集団－ ALXN1215 の投与を受けた全患者を対象とし、追跡不能、または治験から脱落したかどうかは問わなかった。安全性解析ではデータの補完は行わなかった。

さらに、日本の解析集団は、日本人患者と日本人以外の患者の結果を比較するため、日本人患者と日本人以外の患者に、分割した 6 つの解析集団を含んでいる。すべての主要および副次的有効性評価の解析は FA 集団で実施した。日本人患者集団は、FA 集団も PP 集団も同一であった（PP 集団ではどの日本人患者も除外されなかった。）

有効性の主要解析：

主要解析は、RGI-C で評価したベースラインから 24 週目までのくる病の重症度の変化とした。3 名の独立した放射線科専門医により、各患者ごとに RGI-C スコアがつけられ、その 3 つの評点から平均値が算出された。この 3 名の専門医は、ベースライン時に得られた放射線所見についてはどの患者のものかを把握していたが、それ以外の患者情報および来院日の情報は提供されなかった。主要解析では $\alpha = 0.05$ とした両側検定による Wilcoxon signed-rank test を行った。P 値が 0.05 未満で RGI-C スコアの中央値が正の場合、ベースラインからの有意に良好な変化を認めるとした。

また、主要評価項目は、患者を有効例と無効例のいずれかに分類して評価した。24 週目の RGI-C スコアの平均値が 2 以上の場合（RGI-C スコア 2 は「かなりの治癒 [かなり改善した、すなわち HPP 関連のくる病がかなり治癒した]」に相当）、有効例とみなした。さらに、欧州医薬品庁 (EMA) の要請により、特別な評価項目として、骨 X 線所見に基づくベースラインから 48 週目までのくる病の重症度の変化も評価した。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の変化量を、各変数、各コホート及び各時点について記述統計量を用いて要約し、表にまとめた。コホート及び時間の推移における傾向を繰り返し測定値による分散分析により推定した。

薬力学および薬物動態学的解析：

薬物動態学的解析 - ALXN1215 活性の結果は別の報告書内に記載した。

薬力学的解析 - 血漿 PPI、PLP および血清 PTH は記述統計により要約した。

安全性解析：

治験期間中に収集する安全性評価項目には、投与量（可能であれば）、AE（ISR および IAR）、死亡、臨床検査値（ビタミン D 値およびカルシウム-クレアチニン比を含む）、バイタルサイン、身体検査所見、眼底検査結果、腎超音波検査結果および抗薬物抗体値を含む。安全性の結果の概要を一覧表に示した。

2.7.6.5.1 患者の内訳

解析のカットオフ日である 20 年 月 日の時点で、10 施設から計 28 例の患者が組入れられ、3 カ月以上 ALXN1215 の投与を受けていた（または本治験を中止していた）。28 例の患者の

うち 5 例（17.9%）が日本の施設から組入れられた。

さらに 1 例の患者（010-XXXXXXXXXX：日本人ではない）が治験参加に同意したが、スクリーニング検査で不適格となり、2 日後、治験薬の投与を受ける前に呼吸不全のため死亡した。3 例（全例日本人ではない）が本治験中に死亡した。患者 010-XXXXXXXXXX は、治験薬投与 62 週後の 20XXXX 年XX 月XX 日に心肺停止のため死亡し（一覧表 16.2.7.7）、患者 010-XXXXXXXXXX は、治験薬投与 29 週後の 20XXXX 年XX 月XX 日に肺炎と心肺停止のため死亡した。患者 010-XXXXXXXXXX は、ALXN1215 の投与を 2 回だけ受けた後、内科的合併症のため治験を中止し、その後死亡した。上記 3 件の死亡例は、治験責任医師によって、治験薬との因果関係があるとは考えにくい、または治験薬との因果関係なしと評価された。進行中の本治験にて、解析のカットオフ日の時点で、日本人全 5 例を含む 25 例（89.3%）が継続して Asfotase alfa の投与を受けていた。解析カットオフ日の時点で、本治験において 25 例の患者（89.3%）が ALXN1215 の投与を継続して受けていた。本治験に組入れた患者の内訳を表 2.7.6.5.1-1 に示した。

表 2.7.6.5.1-1 患者の内訳 - 最大の解析（FA）対象集団

内訳	ALXN1215 投与		
	日本人 (N=5) n (%)	日本人以外 (N=23) n (%)	投与例全例 (N=28) n (%)
組入れられた症例数	5	23	28
治験薬の投与を受けた症例数	5(100.)	23(100.0)	28 (100.0)
治験終了症例数	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)
治験継続症例数	5(100.)	20(87.0)	25 (89.3)
治験中止症例数	0(0.0)	3(13.0)	3 (10.7) ^a
有害事象	0(0.0)	2(8.7)	2 (7.1)
患者理由による脱落	0(0.0)	1(4.3)	1 (3.6)

治験薬を投与した患者総数に基づいて百分率を算出した。

^a 日本人ではない 2 例が有害事象により死亡した：患者 010-XXXXXXXXXX は心肺停止により死亡、患者 010-XXXXXXXXXX は肺炎および心配停止により死亡した。患者 010-XXXXXXXXXX は治験から脱落后、医学的合併症により死亡した。

出典: 表 14.1.2.1.1(日本人)、表 14.1.2.1.2(日本人以外)、表 14.1.2.1(投与全例)、一覧表 16.2.7.7、および一覧表 16.2.1

日本の 5 施設は、それぞれ 1 例（3.6%（1/28））ずつ組入れ（施設番号 20、21、22、23、24；表 14.1.2.2.1）、日本の施設以外では、施設 01 では、7 例（25.0%（7/28））の患者が組入れられ、このうち 6 例（21.4%（6/28））が治験継続中である。施設 13 では 4 例（14.3%（4/28））を組入れ、全員が治験継続中である。施設 16 では 7 例（25.0%（7/28））に投与し、6 例（21.4%（6/28））が治験継続中である。施設 18 では 3 例（10.7%（3/28））が治療を受け、全員が治療継続中である。施設 19 では 2 例（7.1%（2/28））が治療を受け、1 例（3.6%（1/28））が治療継続中である。（表 14.1.2.2.2）

治験実施計画書からの逸脱

承認された治験実施計画書に反するものは、すべて治験実施計画書からの逸脱とみなした。患者の権利、福祉または安全、および/または治験データの完全性に影響を与える可能性があるものを重大な逸脱とし、それ以外はすべて軽微な逸脱とみなした。重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた場合、当該逸脱が科学的側面および治験結果の解釈に悪影響をもたらすか、または治療効果に影響する可能性があるかとみなされた場合、治験実施計画書に適合した（PP）対象集団からのみ除外した。

20 年 月 日までに発生した治験実施計画書からの逸脱を下記の表 2.7.6.5.1-2 にまとめ、患者別に一覧表 16.2.2 に示した。最も発生頻度が高かった重大な逸脱は、評価または手順の欠落（すなわち「評価/手順の未実施」）であり、このうち最も多かったものは尿検査、バイタルサイン、眼底検査、血液生化学検査の評価であった。発生頻度が高かった他の重大な逸脱は、治験薬の誤投与であり、このうちの大半で用量調節が（体重増加に対して）正しく行われていないか、不正確な体重記録に基づいて用量が調節されていた。日本人患者では、1 つの重大な逸脱があり、それは AE の記録および報告手順の不順守であった。

日本人以外の患者で見られた発生頻度が高かった軽微な逸脱は、評価や手順が実施されなかったり（19/23 ; 82.6%）、規定された時間枠以外で評価や手順が行われていた（13/23 ; 56.5%）ことであり、このうち最も多かったものはバイタルサインの収集であった。これらの 2 つ軽微な逸脱は、日本人患者では、ごく少数しか報告されておらず、1/5（20%）と 2/5（40%）であった。

治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 4 例の患者を PP 集団から除外した（表 14.1.2.3.2 及び 14.1.2.3、一覧表 16.2.3）。日本人患者は 1 例も除外されなかった。4 例中 3 例は、組入れ基準をすべて満たしていたわけではなかったが、本治験に組入れられていた。患者 010- は、スクリーニング時にリン値が正常範囲未満であったが（組入れ基準 2 の違反）本治験に組入れられた。また、本患者には、重大な逸脱である「治験薬の誤投与」も認められた。患者 010- は、呼吸不全のため組入れ基準 5（医学的に安定していること）を満たせず、ビタミン D 値が正常範囲未満（除外基準 3 の違反）であったため、本治験から除外した。特筆すべき点として、本患者は出生前に診断が下されており、出生した日に ALXN1215 の投与を受けていた。3 人目の患者 010- は、アルカリホスファターゼ（ALP）値が除外基準に該当する値であり、組入れ基準 2 に違反していた。しかし、本患者は、過去に組入れ基準を満たした数値が認められており、治験依頼者は以前の数値に基づき、本治験への参加を認めた。

もう 1 例は患者 010- であり、本治験に組入れられたが、肺炎のため 20 年 月 日（13 週目頃）に入院となり、20 年 月 日（16 週目）から 20 年 月 日（23 週目頃）まで治験薬の投与を受けていなかった。このため、本患者も PP 集団から除外された（一覧表 16.2.5.3 および 16.2.2）。その後、本患者は重症肺炎の重篤な有害事象（SAE）が持続し、呼吸不全が発現したため死亡した（一覧表 16.2.7.7）。

表 2.7.6.5.1-2 プロトコル逸脱 - 全患者

分類 逸脱の種類	日本 (N=5)		日本人以外 (N=23)		全例 (N=28)	
	発生事象 数	患者数 (%) ^a	発生事象 数	患者数 (%) ^a	発生事象 数	患者数 (%) ^a
重大な逸脱 ^b	1	1(20.0)	71	16(69.6)	72	17 (60.7)
評価／手順の未実施	--	--	40	11(47.8)	40	11 (39.3)
治験薬の誤投与	--	--	11	7(30.4)	11	7 (25.0)
誤って行われた評価／ 手順	--	--	7	4(17.4)	7	4 (14.3)
規定期間外で実施され た評価／手順	--	--	3	3(13.0)	3	3 (10.7)
適格基準（選択基準）の 不適合	--	--	3	3(13.0)	3	3 (10.7)
インフォームドコンセ ントの実施手順の不適 合	--	--	3	3(13.0)	3	3 (10.7)
治験薬の不投与	--	--	2	2(8.7)	2	2 (7.1)
有害事象記録／報告手 続の不適合	1	1(20.0)	2	1(4.3)	3	2 (7.1)
軽微な逸脱	4	2(40.0)	90	22(95.7)	94	24 (85.7)
評価／手順の未実施	2	1(20.0)	39	19(82.6)	41	20 (71.4)
規定期間外で実施され た評価／手順	2	2(40.0)	33	13(56.5)	35	15 (53.6)
誤って行われた評価／ 手順	--	--	9	6(26.1)	9	6 (21.4)
治験薬投与の不投与	--	--	5	5(21.7)	5	5 (17.9)
治験薬の誤投与	--	--	4	3(13.0)	4	3 (10.7)

^a パーセンテージ (%) は治療群カラム内に記載の患者総数を基に求めた。

^b 注：重大な逸脱とは、患者の権利、福祉、または安全および/または本治験データの整合性に影響を与える可能性のあるものをいう。それ以外は全て軽微な逸脱とみなした。

出典：表 14.1.2.4.1(日本)、表 14.1.2.4.2(日本人以外)、表 14.1.2.4(全例)

解析したデータセット

28 例 (100.0%) の患者から成る最大の解析 (FA) 対象集団、5 例の日本人患者および 23 例の日本人以外のサブ解析集団について、それぞれすべての有効性解析を行った。FA 集団での 24 週目の主要有効性解析は、治療を 6 カ月以上受けた患者または治療を中止した患者を対象とし、48 週目の主要有効性解析には、治療を 12 カ月以上受けた患者または治療を中止した患者を対象とした。なお、日本人患者は 24 週の主要有効性解析に全員組み込まれた。一方 48 週の主要有効性解析には 1/5 例 (20.0%) が組込まれた。

また、主要有効性解析は 24 例 (85.7%) の患者から成る PP 集団についても行った (PP 集団か

ら除外された患者に関する記述は「治験実施計画書からの逸脱」の項を参照)。日本人患者は PP 集団から除外されなかった (表 14.1.2.3.1、表 14.1.2.3.2、表 14.1.2.3; 一覧表 16.2.1、一覧表 16.2.2、一覧表 16.2.3)

安全性対象集団について、人口統計学的特性および他のベースライン特性を解析した結果、日本人 FA 対象集団、日本人以外の FA 対象集団および全例の FA 対象集団と一致していた。

2.7.6.5.2 人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性

本治験の患者全体のスクリーニング時の平均年齢が 118.24 週齢 (範囲 : 0.1~309.9) であった。5 例の日本人患者の平均年齢は、日本人以外の患者と比較して高かった。全患者の約半数が女児 (28 例中 16 例、57.1%) であり、この男女比は日本人集団と日本人以外の集団で同様であった。大半が白人であった。6 例 (28 例中 6 例 21.4%) がアジア系であり、このうち 5 例が日本人であった (患者 010-████、010-████、010-████、010-████ および 010-████)。

全患者のうち、12 例の患者がベースライン時に呼吸補助を受けていた。このうち 10 例がベースライン時に機械的換気が必要としていた (9 例 [32.1%] が侵襲的機械的換気、1 例 [3.6%] が非侵襲的な経鼻的持続的気道陽圧 [CPAP] を受けていた)。日本人患者 5 例全例が、侵襲的機械的換気を受けていた。日本人ではない 2 例の患者 (7.1%) が酸素補給を受けていた。ベースライン時のくる病の重症度スケールの全患者の平均スコアは 5.33 で、中等度のくる病であることを示唆しており、原疾患である HPP の診断に一致する所見であった。地域別では、5 例の日本人患者のベースライン時のくる病の重症度スケール (RSS) の平均スコア (6.80) は 23 例の日本人以外の患者の平均スコア (5.00) と比較して、若干悪かった。

全患者の身長および体重は正常値未満であり、HPP で高頻度に見られる症状である成長障害に一致する所見であった。ベースライン時の全患者の身長および体重の Z スコアの平均値はそれぞれ -3.28 および -3.84 であり、身長では 0.05 パーセンタイル、体重では 0.01 パーセンタイルに位置していた。RSS のスコアと同じように、5 例の日本人患者の身長と体重の Z スコアは、23 例の日本人以外の患者の Z スコアより悪かった (日本人 ; -6.12 と -9.15、日本人以外 ; -2.63 と -2.68) 組織非特異型アルカリホスファターゼ (TNSALP) の基質である血漿 PPi および血漿 PLP の増加が全患者でベースライン時に認められ、HPP の診断と一致していた。血漿 PPi の正常値範囲は 1.33 ~ 5.71 μ M (████ Study 315304) であり、ベースライン時の全患者の血漿 PPi の平均値は 6.821 μ M であり、日本人患者と日本人以外の患者の平均は同様であった。血漿 PLP の正常値範囲は 11.76 ~ 68.37 ng/mL (████ Report P11137 CZR) であり、ベースライン値の全患者の血漿 PLP は 5083.3ng/ml で、日本人患者集団の平均値が日本人以外の患者集団より極めて高かった (日本人 ; 9487.6ng/ml、日本人以外 ; 4202.5ng/ml)。表 2.7.6.5.2-1 に日本人患者及び日本人以外の患者の人口統計学的特性およびその他のベースライン時の特性を示した。

表 2.7.6.5.2-1 人口統計学的特性及びベースライン特性-最大の解析 (FA) 対象集団

特性 分類および統計値	日本人 (N=5)	日本人以外 (N=23)	全患者 (N=28)
年齢 (週齢)			
平均値 (SD)	143.06(123.713)	112.85(113.346)	118.24 (113.466)
中央値 (min, max)	144.86(17.4, 269.9)	64.29(0.1, 309.9)	66.86 (0.1, 309.9)
性別			
男-n (%)	2(40.0)	10(43.5)	12 (42.9)
女-n (%)	3(60.0)	13(56.5)	16 (57.1)
民族/人種			
アジア人 - n (%)	5(100.0)	1(4.3)	6 (21.4)
白人-n (%)	0(0.0)	21(91.3)	21 (75.0)
その他	0(0.0)	1(4.3)	1 (3.6)
ベースライン時の換気状態			
補助なし - n (%)	0(0.0)	16(69.6)	16 (57.1)
なんらかの補助あり -n(%)	5(100.0)	7(30.4)	12(42.9)
酸素補給-n (%)	0(0.0)	2(8.7)	2 (7.1)
機械的換気-n (%)	5(100.0)	4(17.4)	9 (32.1)
その他 ^a	0(0.0)	1(4.3)	1 (3.6)
ベースライン時の身長 Z スコア,n	5	22	27
平均値 (SD)	-6.12(3.266)	-2.63(1.666)	-3.28 (2.406)
中央値 (min, max)	-5.41(-10.1,-2.1)	-2.66(-5.9,0.2)	-2.92 (-10.1,0.2)
ベースライン時の体重 Z スコア,n	5	23	28
平均値 (SD)	-9.15(9.182)	-2.68(1.849)	-3.84 (4.653)
中央値 (min, max)	-5.87(-23.8, 0.0)	-2.29(-8.2, -0.5)	-2.41 (-23.8, -0.0)
ベースライン時の RSS スコア,n	5	22	27
平均値 (SD)	6.80(3.012)	5.00(3.461)	5.33 (3.402)
中央値 (min, max)	7.00(2.0, 10.0)	4.00(0.0, 10.0)	4.50 (0.0, 10.0)
ベースライン時の PPI 値 (μM),n ^b	5	23	28
平均値 (SD)	6.384(0.6487)	6.917(2.3527)	6.821 (2.1484)
中央値 (min, max)	6.510(5.44, 7.11)	6.410(3.55, 12.38)	6.415 (3.55,12.38)
ベースライン時の PLP 値 (ng/mL) ^{c,d}	4	20	24
平均値 (SD)	9487.5(7022.61)	4202.5(6990.22)	5083.3 (7130.63)
中央値 (min, max)	10495.0(1560, 15400)	694.0(48, 24600)	798.5 (48, 24600)

max = 最大値、min = 最小値、PPI = 無機ピロリン酸、PLP = ピリドキサル-5'-リン酸、RSS = くる病重症度分類、SD = 標準偏差

^a 患者 010- のベースライン時のその他の呼吸補助とは、非侵襲的経鼻持続的気道陽圧法 (CPAP) であった (一覧表 16.2.4.5.3)。

^b PPI 正常値範囲 = 1.33 ~ 5.71 μM (Study 315304)

^c PLP 正常値範囲 = 11.76 ~ 68.37 ng/mL (Report P11137 CZR)

^d 患者 010- および 010- のベースライン時の PLP の結果は得られなかったため、適格性を裏付けるデータとして過去のデータ (依頼ベースで入手可能) を使用した。患者 010- および 010- は、ピリド

キシリン/ビタミン B₆ の 補給を受けていたため、PLP の検査は実施しなかった。
出典：表 14.1.1、表 14.2.2.9、一覧表 16.2.6.4、および一覧表 16.2.4.1.1

表 2.7.6.5.2-2 に全患者の疾患特異的な病歴を示した。本治験の組入れ基準のとおり、いずれの患者も生後 6 カ月までに HPP の徴候や症状が発現しており、HPP の確定診断がなされていた。全患者の徴候や症状発現時の平均年齢は 1.31 カ月であり、早期乳児期発症の HPP では予測される通り、患者の大半に体重増加不良、成長障害、摂食・嚥下困難（89.3%）、胸部形成異常（78.6%）および呼吸困難の病歴（71.4%）が認められた。患者の 1/3 以上（39.3%）に痙攣発作の病歴が認められ、1/4 以上（8 例、28.6%）に骨折の病歴があり、初回骨折発症時の平均年齢は 16.5 カ月齢であった（表 14.1.3.2）。カルシウム増加および腎石灰沈着症の発現率も高く、それぞれ患者の 78.6%および 60.7%で認められた。日本人患者における HPP 特異的な既往歴は、日本人患者 5 例中 2 例（40.0%）に腎石灰沈着症が見られていたことと、骨折の既往を持った日本人患者がいなかったこと以外は、日本人以外の患者や全患者と同様であった。

表 2.7.6.5.2-2 低ホスファターゼ症の特異的な病歴 - 最大の解析対象集団

パラメータ	要約統計量	日本 (N=5)	日本以外 (N=23)	全体 (N=28)
HPP の最初の兆候が見られた年齢（月齢）				
	n	5	23	28
	平均値 (SD)	0.60 (0.894)	1.47 (1.800)	1.31 (1.695)
	中央値 (min, max)	0.00 (0.0, 2.0)	1.00 (0.0, 5.5)	1.00 (0.0, 5.5)
0～6 カ月齢未満	n (%)	5 (100.0)	23 (100.0)	28 (100.0)
6 カ月齢以上～5 歳	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部形成異常				
有	n (%)	3 (60.0)	19 (82.6)	22 (78.6)
無	n (%)	2 (40.0)	4 (17.4)	6 (21.4)
呼吸困難の病歴（呼吸不全も含む）^a				
有	n (%)	5 (100.0)	16 (69.6)	21 (75.0)
無	n (%)	0 (0.0)	7 (30.4)	7 (25.0)
痙攣発作				
有	n (%)	3 (60.0)	8 (34.8)	11 (39.3)
無	n (%)	2 (40.0)	15 (65.2)	17 (60.7)
体重増加不良、成長障害およびまたは摂食・嚥下困難				
有	n (%)	5 (100.0)	20 (87.0)	25 (89.3)
無	n (%)	0 (0.0)	3 (13.0)	3 (10.7)
血清カルシウム濃度の高値				
有	n (%)	3 (60.0)	19 (83.0)	22 (78.6)
無	n (%)	2 (40.0)	4 (17.4)	6 (21.4)
腎石灰沈着症				
有	n (%)	2 (40.0)	15 (65.2)	17 (60.7)

パラメータ	要約統計量	日本 (N=5)	日本以外 (N=23)	全体 (N=28)
無	n (%)	3 (60.0)	8 (34.8)	11 (39.3)
骨折（脊椎を含む）およびまたは骨折治癒の遅延				
有	n (%)	0 (0.0)	8 (34.8)	8 (28.6)
無	n (%)	5 (100.0)	15 (65.2)	20 (71.4)

HPP＝低ホスファターゼ症、max＝最大値、min＝最小値、SD＝偏差

a 呼吸困難の定義は、呼吸補助の処置が可能な施設を必要とする、症状管理のための薬物療法を必要とする、および/またはその他の呼吸困難（例：肺炎、気道感染）に関連する呼吸器系の徴候/症状

出典：表 14.1.1.1、表 14.1.1.2、表 14.1.3.2(全体)、表 14.1.3.1.1、表 14.1.3.2.1（日本人）、並びに表 14.1.3.1.2、表 14.1.3.2.2（日本人以外）一覧表 16.2.4.2.1、一覧表 16.2.4.2.2、一覧表 16.2.4.2.3、一覧表 16.2.4.4、一覧表 16.2.6.2.4

日本人患者、日本人以外の患者及び全患者の人口統計学的情報を表 14.1.1.1、表 14.1.1.2 及び表 14.1.1 にそれぞれ要約し、患者別の人口統計学的特性およびその他のベースライン特性を一覧表 16.2.4.1.1 及び表 16.2.4.1.2 に示した。日本人患者、日本人以外の患者及び全患者の病歴および手術歴を器官別大分類（SOC）および基本語（PT）別に表 14.1.3.1.1、表 14.1.3.1.2 及び表 14.1.3.1 に要約し、患者別一覧（医師記載語を含む）を一覧表 16.2.4.4 に示した。低ホスファターゼ症に特異的な病歴を表 14.1.3.2.1、表 14.1.3.2.2 及び表 14.1.3.2 に要約し、患者別の HPP 関連の病歴、疾患、骨折歴及び呼吸補助歴をそれぞれ一覧表 16.2.4.2.1、16.2.4.2.2、16.2.4.2.3 および 16.2.6.2.4 に示した。

組織非特異型アルカリホスファターゼ遺伝子変異の解析

28 例中 27 例（96.4%）に HPP の診断に一致する TNSALP 遺伝子の変異が認められた。患者 010-16-06（日本人ではない）の TNSALP 遺伝子変異結果は得られなかった。この患者はベースライン時に PLP 増加（628 mg/mL）、ALP 低値（18 U/L）が認められ、RSS のスコアが 3.5 で、HPP の診断に一致していた。患者別の TNSALP 遺伝子の変異の解析結果を一覧表 16.2.4.2 に示した。

2.7.6.5.3 有効性の結果

主要有効性解析

24 週目の骨 X 線像におけるくる病重症度の変化

本試験の主要有効性評価項目は、X 線画像所見の RGI-C スケールを用いて評価したベースラインから 24 週目までの骨 X 線像におけるくる病の重症度変化とした。RGI-C は、-3（HPP に伴うくる病の重度増悪を意味する）から +3（HPP に伴うくる病の完全な治癒もしくはほぼ完全な治癒を意味する）までの 7 段階の評価スケールである。

表 2.7.6.5.3-1 に示したように、24 週目の時点で全患者（N=28）及び日本人以外の患者（n=23）集団におけるくる病重症度の統計的に有意な改善が認められた。全日本人患者は 24 週時点でのくる病重症度が改善を示していた（RGI-C スコアが +0.67 から +3.0 になった）。しかしこの結果は、症例数が少なかったため、統計学的に有意にはならなかった（ $p=0.06245$ ）。24 週時点の RGI-C スコアの中央値は、日本人患者で +1.0、日本人以外の患者で +1.67、全患者で +1.67 であった。このスコアはくる病重症度が少なくとも“わずかな改善”を示していた。この結果と一致するように、日本人患者の FA 集団では 5 例中 3 例（60%）、日本人以外の患者の FA 集団では 23 例中 18 例（78%）、全患者の FA 集団では 28 例中 21 例（75%）と半分以上の患者が 24 週時点で RGI-C スコアが 1

以上になっていた。同様の結果は 3 つの患者集団の PP 集団でも認められた（表 14.2.1.1.2.1（日本人患者）、表 14.2.1.1.2.2（日本人以外の患者）、表 14.2.1.1.2（全患者））

一覧表 16.2.6.1 に患者別の RGI-C スコアを示した。

表 2.7.6.5.3-1 24 週目の X 線画像所見の全般的改善度変化スケール（RGI-C）のスコア — 最大の解析対象集団

	日本人 ^a (N=5)	日本人以外 ^a (N=23)	最大の解析対象集団 ^a (N=28)
RGI-C スコア			
中央値	+1.00	+1.67	+1.67
min, max	+0.67, +3.00	-1.67, +3.00	-1.67, 3.00
P 値 ^b	0.0625	<0.0001	<0.0001
RGI-C スコア区分			
-3 ～ -2 未満、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-2 ～ -1 未満、n (%)	0 (0.0)	1(4.3)	1 (3.6)
-1 ～ 0 未満、n (%)	0(0.0)	1(4.3)	1 (3.6)
0 ～ 1 未満、n (%)	2(40.0)	3(13.0)	5 (17.9)
1 ～ 2 未満、n (%)	1(20.0)	7(30.4)	8 (28.6)
2 ～ 3 未満、n (%)	1(20.0)	8(34.8)	9 (32.1)
3、n (%)	1(20.0)	3(13.0)	4 (14.3)

max＝最大値、min＝最小値、RGI-C＝線画像所見の全般的改善度変化スケール

a 追跡期間が 127 日（来院期間で調整後の 24 週目）に達しない治験継続中の患者は解析から除外した。（注：現在治験中の全患者の追跡期間が 127 日以上であったため、この理由により除外された患者はいなかった）。パーセンテージ（%）は解析対象患者数を基に算出している。24 週目のデータがない解析対象患者については、24 週目直前の測定値を適用している。データがない患者については、変化なしとして分類した。

bP 値は、Wilcoxon signed-rank test により求めた。

出典：表 14.2.1.1.1.1（日本）、表 14.2.1.1.1.2（日本以外）、および表 14.2.1.1.1（全患者）

副次有効性解析

経時的な X 線画像所見の全般的改善度変化

RGI-C スケールで評価したベースラインからベースライン以降の各来院日までのくる病の重症度の変化を重要な副次有効性評価項目とした。本解析は入手可能なデータに厳密に基づいており、入手できたデータはすべて含め、データの補完はしなかった。表 2.7.6.5.3-2 に示したとおり、RGI-C スコアの平均値及び中央値は、日本人患者、日本人以外の患者及び全患者集団の 12 週目以降にくる病の重症度が有意に改善したことを示しており、RGI-C スコアは経時的に増加傾向にあり、治療を継続することで今後もさらに改善することが示唆された。3 つの全患者集団において、経時的な RGI-C スコアの平均値は、ベースラインからの改善を示した反復測定データの線形混合モデル解析から得た推定値と同様であり、日本人以外の患者集団と全患者集団では、各来院日の P 値は 0.05 未満であった。これらの所見に一致して、RGI-C スコアが高い患者（すなわち 1 以上、2 以上等）の割合も経時的に日本人患者集団、日本人以外の患者集団及び全患者集団で増加していた（表 14.2.2.2.1）。この解析を 3 つの患者集団の PP 集団で行った際にも同様の結果が得られた（表 14.2.2.1.2.1、表 14.2.2.2.2.1（日本人患者）、表 14.2.2.1.2.2 及び表 14.2.2.2.2.2（日本人以外の

患者、表 14.2.2.1.2、表 14.2.2.2.2（全患者）。なお、日本の施設からの患者データは、試験が始まってから 2 年経過するまで日本の患者は組入れられなかったため、少なくとも 24 週間までのデータに限られていた。

表 2.7.6.5.3-2 経時的な X 線画像所見の全般的改善度変化のスコア — 最大の解析（FA）対象集団

パラメータ	12 週目 (N=27)	24 週 目 (N=26)	48 週 目 (N=15)	72 週 目 (N=12)	96 週 目 (N=11)	120 週 目 (N=10)
日本人 (N=5)	N=5	N=5	N=1	N=0	N=0	N=0
平均値 (SD)	1.13(0.650)	1.47(1.017)	2.33(NA)	—	—	—
中央値	0.67	1.00	2.33	—	—	—
min, max	0.67, 2.00	0.67, 3.00	2.33, 2.33	—	—	—
P 値 ^a	0.0625	0.0625	1.000	—	—	—
モデル予測値 ^b	1.13	1.47	1.69	—	—	—
95% CI	(0.05, 2.21)	(0.39, 2.55)	(0.46, 2.93)	—	—	—
P 値 ^c	0.0430	0.0181	0.0130	—	—	—
スコア区分 ^d						
-3 ～ -2 未満	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—	—	—
-2 ～ -1 未満	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—	—	—
-1 ～ 0 未満	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—	—	—
0 ～ 1 未満	3(60.0)	2(40.0)	0(0.0)	—	—	—
1 ～ 2 未満	1(20.0)	1(20.0)	0(0.0)	—	—	—
2 ～ 3 未満	1(20.0)	1(20.0)	1(100.0)	—	—	—
3	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	—	—	—
日 本 人 以 外 (N=23)	N=22	N=21	N=14	N=12	N=11	N=10
平均値 (SD)	1.12(1.271)	1.75(0.881)	2.26(0.456)	2.17(0.674)	2.45(0.601)	2.43(0.498)
中央値	1.00	2.00	2.00	2.17	2.67	2.50
min, max	-1.67, 3.00	-0.33, 3.00	1.67, 3.00	1.00, 3.00	1.67, 3.00	1.67, 3.00
P 値 ^a	0.0007	<0.0001	0.0001	0.0005	0.0010	0.0020
モデル予測値 ^b	1.12	1.69	2.18	2.07	2.24	2.18
95% CI	(0.77, 1.48)	(1.33, 2.05)	(1.77, 2.58)	(1.64, 2.50)	(1.80, 2.69)	(1.72, 2.64)
P 値 ^c	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
スコア区分 ^d						
-3 ～ -2 未満	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
-2 ～ -1 未満	1(4.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
-1 ～ 0 未満	2(9.1)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
0 ～ 1 未満	4(18.2)	2(9.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
1 ～ 2 未満	8(36.4)	7(33.3)	1(7.1)	4(33.3)	3(27.3)	1(10.0)

パラメータ	12 週目 (N=27)	24 週目 (N=26)	48 週目 (N=15)	72 週目 (N=12)	96 週目 (N=11)	120 週目 (N=10)
2 ～ 3 未満	4(18.2)	8(38.1)	10(71.4)	5(41.7)	3(27.3)	6(60.0)
3	3(13.6)	3(14.3)	3(21.4)	3(25.0)	5(45.5)	3(30.0)
全患者(N=28)	N=27	N=26	N=15	N=12	N=11	N=10
平均値 (SD)	1.12 (1.170)	1.69 (0.894)	2.27 (0.440)	2.17 (0.674)	2.45 (0.601)	2.43 (0.498)
中央値	1.00	1.83	2.00	2.17	2.67	2.50
min, max	-1.67, 3.00	-0.33, 3.00	1.67, 3.00	1.00, 3.00	1.67, 3.00	1.67, 3.00
P 値 ^a	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0005	0.0010	0.0020
モデル予測値 ^b	1.12	1.65	2.14	2.04	2.21	2.15
95% CI	0.80, 1.45	1.32, 1.97	1.75, 2.52	1.62, 2.45	1.79, 2.64	1.71, 2.59
P 値 ^c	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
スコア区分 ^d						
-3 ～ -2 未満	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
-2 ～ -1 未満	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
-1 ～ 0 未満	2(7.4)	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
0 ～ 1 未満	7(25.9)	4(15.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
1 ～ 2 未満	9(33.3)	8(30.8)	1(6.7)	4(33.3)	3(27.3)	1(10.0)
2 ～ 3 未満	5(18.5)	9(34.6)	11(73.3)	5(41.7)	3(27.3)	6(60.0)
3	3(11.1)	4(15.4)	3(20.0)	3(25.0)	5(45.5)	3(30.0)

CI = 信頼区間、max = 最大値、min = 最小値、RGI-C = X 線画像所見の全般的改善度変化、SD = 標準偏差
ベースライン値は、初回投与日またはその直前の値とした。

^aP 値は、Wilcoxon signed-rank test により求めた。

^b各来院時の RGI-C 予測値は線形混合モデル - 反復測定において推定し、固定効果として時点 (time point) を、患者内相関については共分散構造に複合対称型構造を指定して調整を行った。

^c各来院時におけるベースラインからの変化が 0 か否かを判断する P 値は、線形混合モデル - 反復測定により求めた。

^d各来院時の RGI-C スコアがある患者の割合を算出した。なおデータの補完はしていない。

出典: 表 14.2.2.1.1.1、表 14.2.2.2.1.1 (日本人)、表 14.2.2.1.1.2、表 14.2.2.2.1.1.2 (日本人以外)、表 14.2.2.1.1、表 14.2.2.2.1 (全患者)

経時的なくる病の重症度分類の変化

くる病の重症度の経時的な変化は、RSS でも評価した。RSS は 10 段階の評価スケールで、スコア 10 は重度のくる病、スコア 0 はくる病の所見なしを示しており、スコアの経時的な減少はくる病が改善していることを示している。ベースライン時の平均 (中央値) RSS スコアは日本人患者、日本人以外の患者および全患者で、それぞれ 6.80(7.0)、5.00(4.0)、5.33 (4.50) で (表 2.7.6.5.3-3)、中等度のくる病を示しており、HPP の原疾患の診断に一致していた。表 2.7.6.5.3-3 に示したとおり、RSS スコアのベースラインからの平均 (中央値) 変化量は 3 つの患者集団ともに、時間の経過とともに増加傾向にあり、前述の RGI-C 所見と一致しており、ALXN1215 療法を継続すると、くる病が継続的に改善することを示唆していた。3 つの患者集団の PP 集団を対象に解析を実施しても、RSS スコアの変化が増加する傾向は同じように見られた。(表 14.2.2.5.2.1 (日本)、表 14.2.2.5.2.2 (日本人以外)、表 14.2.2.5.2 (全患者)) なお、日本の施設からの患者データは、他の地域よりも遅く日本で本試験が開始されたため、少なくとも 24 週間までのデータに限られてい

た。(表 2.7.6.5.3-3)。

患者別の RSS の結果は一覧表 16.2.6.2 に患者別に示した。

表 2.7.6.5.3-3 くる病の重症度分類のスコアのベースライン値およびベースラインからの経時的変化 — 最大の解析対象集団

パラメータ	ベースライン ^a	12 週目	24 週目 ^b	48 週目	72 週目	96 週目	120 週目
日本人(N=5))	N=5	N=5	N=5	N=1	N=0	N=0	N=0
平均値 (SD)	6.80(3.012)	-1.00(1.414)	-2.70(4.251)	-8.00(NA)	—	—	—
中央値	7.00	-0.50	-2.00	-8.00	—	—	—
min, max	2.0, 10.0	-2.5, 0.5	-7.5, 2.5	-8.0, -8.0	—	—	—
P 値 ^c	NA	0.3750	0.3750	1.000	—	—	—
予測モデル ^d	NA	-0.94	-2.64	-4.65	—	—	—
95% CI	NA	(-5.11, 3.24)	(-6.81, 1.54)	(-10.85, 1.55)	—	—	—
P 値 ^e	NA	0.5761	0.1587	0.1218	—	—	—
日本人以外(N=23)	N=22	N=21	N=20	N=11	N=11	N=11	N=10
平均値 (SD)	5.00(3.461)	-0.93(1.832)	-1.65(2.700)	-4.14(3.776)	-2.18(2.473)	-1.91(2.606)	-2.65(3.083)
中央値	4.00	-1.00	-1.00	-1.50	-1.50	-1.50	-1.50
min, max	0.0, 10.0	-5.5, 3.5	-7.0, 4.0	-9.5, -0.5	-7.0, 1.0	-8.0, 1.5	-8.5, 0.0
P 値 ^c	NA	0.0155	0.0060	0.0010	0.0068	0.0273	0.0078
予測モデル ^d	NA	-1.02	-1.66	-3.57	-2.92	-2.64	-3.42
95% CI	NA	(-2.08, 0.04)	(-2.73, -0.59)	(-4.81, -2.33)	(-4.16, -1.67)	(-3.89, -1.40)	(-4.70, -2.14)
P 値 ^e	NA	0.0577	0.0032	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
全患者(N=28)	N=27	N=26	N=25	N=12	N=11	N=11	N=10
平均値 (SD)	5.33 (3.402)	-0.94 (1.734)	-1.86 (2.995)	-4.46 (3.769)	-2.18 (2.473)	-1.91 (2.606)	-2.65 (3.083)
中央値	4.50	-1.00	-1.00	-4.00	-1.50	-1.50	-1.50
min, max	0.0, 10.0	-5.5, 3.5	-7.5, 4.0	-9.5, -0.5	-7.0, 1.0	-8.0, 1.5	-8.5, 0.0
P 値 ^c	NA	0.0035	0.0029	0.0005	0.0068	0.0273	0.0078
予測モデル ^d	NA	-0.95	-1.80	-3.66	-2.96	-2.69	-3.46
95% CI	NA	(-1.92,0.02)	(-2.78,-0.82)	(-4.85,-2.47)	(-4.18,-1.73)	(-3.91,-1.46)	(-4.72,-2.20)

パラメータ	ベースライン ^a	12 週目	24 週目 ^b	48 週目	72 週目	96 週目	120 週目
P 値 ^c	NA	0.0544	0.0006	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

CI = 信頼区間、max = 最大値、min = 最小値、NA = not applicable、SD = 標準偏差

くる病の重症度分類は Thacher の画像読み取り法に準拠した。

a ベースライン値は、初回投与日またはその直前の値とした。

b 追跡期間が 127 日（来院期間で調整後の 24 週目）に達しない治験継続中の患者は解析から除外した。

cP 値は、Wilcoxon signed-rank test により求めた。

d 各来院時の予測値は線形混合モデル - 反復測定において推定し、固定効果として時点（time point）を、患者内相関については共分散構造に複合対称型構造を指定して調整を行った。

e 各来院時におけるベースラインからの変化が 0 か否かを判断する P 値は、線形混合モデル（反復測定）により求めた。

出典：表 14.1.1.1 と表 14.2.2.5.1.1(日本)、表 14.1.1.2 と表 14.2.2.5.1.2（日本人以外）、表 14.1.1 と表 14.2.2.5.1（全患者）

呼吸補助

治験に組入れられた 28 例の患者のうち、12 例 (42.9%) がベースライン時に何らかの呼吸補助を必要とした (一覧表 16.2.6.2.4)。内訳は 10 例が機械的換気 (挿管または気管切開、もしくは経鼻的 CPAP による)、2 例が酸素補給のみを要した (表 2.7.6.5.3-4)。ベースライン時に侵襲的な機械的換気を受けていた患者 10 例のうち 5 例が日本人患者であった (患者 010-■■■■、患者 010-■■■■、患者 010-■■■■、010-■■■■、010-■■■■)。この 5 例のうち、3 例は解析カットオフ日の解析前まで、侵襲的な機械的換気を実施していた (患者 010-■■■■ と患者 010-■■■■ は 24 週目まで、患者 010-■■■■ は 36 週まで)。一方患者 010-■■■■ は、24 週までに完全に呼吸補助から離脱することができ、患者 010-■■■■ は 24 週時に酸素補給に移行した。残りの 5 例の日本人以外の患者で、ベースライン時に侵襲的な機械的換気を受けていた患者のうち、1 例 (010-■■■■) は 36 週目に完全に呼吸補助から離脱した。別の患者 010-■■■■ は、60 週目に CPAP に切り替えられたが、72 週目の時点で再び機械的換気を受けていることが判明し、これは 144 週目の最終評価時まで継続された。3 番目の患者 (010-■■■■) は解析カットオフ日直前の最終評価時点で機械的換気を受け続けていた。そして残りの 2 例の患者 (010-■■■■ と 010-■■■■) は、出生時から死亡するまで機械的換気を受け続けていた (死亡に関する項を参照)。ベースライン時に酸素補給を受けていた 2 例の患者のうち 1 例 (010-■■■■) は、3 週目から 72 週目の最後の評価まで呼吸補助なしであった。残りの患者 (010-■■■■) は 6 週時に機械的換気が必要となり 12 週目から CPAP となり、解析カットオフ直近の 48 週目の評価時には、酸素補給に戻った。

ベースライン時に呼吸補助を受けていなかった 16 例のうち、4 例は試験中に補助を要した (この 4 例は日本人ではない)。このうち 2 例 (010-■■■■ および 010-■■■■) には呼吸困難の病歴があり、ベースライン時の身体検査ではそれぞれ 鳩胸/奇異性/異常な胸壁運動および呼吸窮迫が認められていた。(一覧表 16.2.8.8)。ベースライン時に呼吸補助を受けておらず、試験中に呼吸補助を要した 4 例のうち、2 例 (010-■■■■ および 010-■■■■) は、後に呼吸補助から離脱し、別の 1 例 (010-■■■■) は 12~48 週目に CPAP、解析カットオフ直近の 60 週目には酸素補給を要した。本患者は肺炎の SAE も発現した。患者 010-■■■■ は、ベースラインから 12 週目まで呼吸補助を必要としなかったが、20■■年■■月■■日 (15 週目) から 20■■年■■月■■日 (16 週目) まで肺炎のため機械的換気を要した。本患者は 20■■年■■月■■日 (17 週目) から 20■■年■■月■■日まで経鼻的 CPAP を受け、20■■年■■月■■日 (29 週目頃、死亡の項を参照) に肺炎及び心肺停止のため死亡した。

表 2.7.6.5.3-4 ベースライン時または本試験中において呼吸補助を必要とした患者に対する補助の概要

患者	ベースライン時の補助	試験中の呼吸補助 ^a	注記
010- XXXXXXXXXX (日本以外)	なし	24 週目において BiPAP を使用／36 週目から 168 週目の最新評価時まで呼吸補助なし	一覧表 16.2.8.8 によると、患者は 24 週目の身体的診察時に呼吸仕事量増加を伴う頻呼吸であったが、36 週目の身体的診察時に回復が認められた。
010- XXXXXXXXXX (日本以外)	人工呼吸： 気管一覧表内	ベースライン時から 12 週目まで人工呼吸を使用／24 週目に酸素補給を使用／36 週目から 144 週目の最新評価時まで呼吸補助なし	--
010- XXXXXXXXXX (日本以外)	人工呼吸： 気管内	ベースライン時から 60 週目の最新評価時まで人工呼吸を使用	患者は肺炎および心肺停止により死亡した（死亡に関する項を参照）。
010- XXXXXXXXXX (日本以外)	なし	3 週目から 24 週目まで酸素補給を使用／36 週目から 60 週目まで BiPAP を使用／60 週目において酸素補給を使用／72 週目から 144 週目の最新評価時まで呼吸補助なし	一覧表 16.2.4.2.1、16.2.4.4、および 16.2.8.8 によると、患者は呼吸困難／呼吸窮迫／呼吸に伴う胸壁運動異常の既往歴があり、ベースライン時において胸壁運動、奇異性胸壁運動／胸壁運動異常が認められた。
010- XXXXXXXXXX (日本以外)	酸素補給	3 週目から 72 週目の最新評価時まで補助なし	--
010- XXXXXXXXXX (日本以外)	人工呼吸： 気管内	ベースライン時から 48 週目まで人工呼吸を使用／60 週目において CPAP を使用／72 週目から 120 週目の最新評価時まで人工呼吸を使用	--
010- XXXXXXXXXX (日本以外)	人工呼吸： 気管内	ベースライン時から 3 週目の最新評価時まで人工呼吸を使用	患者は呼吸不全および脳死により死亡した（死亡に関する項を参照）。

患者	ベースライン時の補助	試験中の呼吸補助 ^a	注記
010- ■■■■ (日本以外)	なし	6 週目において酸素補給を使用／12 週目から 48 週目まで CPAP を使用／60 週目において酸素補給を使用	一覧表 16.2.4.2.1 および 16.2.8.8 によると、患者は試験参加時に呼吸困難の既往歴を有し、ベースライン時の身体的診察において呼吸窮迫が認められた。 一覧表 16.2.7.2 によると、患者は 20 ■■ 年 ■ 月 ■ 日（7 週目）に肺炎のため入院し、20 ■■ 年 ■ 月 ■ 日（13 週目）の気管洗浄の結果、ニューモシスチス・ジロベシ陽性が認められた。
010- ■■■■ (日本以外)	酸素補給	ベースライン時から 3 週目まで酸素補給を使用／6 週目において人工呼吸を使用／12 週目から 36 週目まで CPAP を使用／48 週目の最新評価時に酸素補給を使用	--
010- ■■■■ (日本以外)	経鼻 CPAP	ベースライン時から 3 日目まで経鼻 CPAP を使用；3 週目においてその他の呼吸補助を使用／6 週目において BiPAP を使用／12 週目において人工呼吸を使用／24 週目から 36 週目までその他の呼吸補助を使用／48 週目において人工呼吸を使用	一覧表 16.2.6.2.4 によると、患者は 20 ■■ 年 ■ 月 ■ 日（ベースライン前）に挿管した。一覧表 16.2.4.5.3 によると、患者は 20 ■■ 年 ■ 月 ■ 日から 20 ■■ 年 ■ 月 ■ 日まで〔ベースライン時～3 日目〕経鼻 CPAP を使用した。また、一覧表 16.2.8.8 によると、患者はベースライン時（20 ■■ 年 ■ 月 ■ 日；0 週目）に挿管による人工呼吸を行っていたが、20 ■■ 年 ■ 月 ■ 日（ベースライン時）に抜管し、非侵襲的人工呼吸を行った。24、36、および 48 週目の身体診察において気管切開チューブが認められた。

BiPAP = 二相式陽圧呼吸、CPAP = 非侵襲的経鼻持続的気道陽圧法、SAE = 重篤な有害事象

^a 呼吸補助の使用に関するデータは治験スケジュールで規定された来院日に収集した。

出典：一覧表 16.2.4.2.1、16.2.4.4、16.2.4.5.3、16.2.6.2.4、16.2.7.3、および 16.2.8.8

呼吸補助に関するデータを表 14.2.2.6.1、表 14.2.2.6.2、表 14.2.2.6 に要約した。呼吸補助を受けた患者における使用期間と量に関する情報を表 14.2.2.7.1、表 14.2.2.7.2、表 14.2.2.7 にまとめた。各患者の経時的な呼吸補助状況は図 14.2.2.5.1、図 14.2.2.5.2、図 14.2.2.5 に示した。患者別の全呼吸補助データを一覧表 16.2.6.2.4 に示した。

人工呼吸器非使用の生存率

生存率の推定値は Kaplan-Meier (KM) 法を用いて数値化した。人工呼吸器非使用の生存率の解析では、死亡の発生率、CPAP、二相式陽圧呼吸 (BiPAP) および挿管または気管切開による侵襲的機械的換気の評価した。呼吸補助に関するデータでは、来院日時点での呼吸補助の状況について報告した。

日本人と日本人以外の患者集団別に人工呼吸器非使用の生存率の KM プロットを図 14.2.2.2.1 及び図 14.2.2.2.2 に示した。しかし日本人患者においては、患者全員がベースライン時に機械的呼吸換気を受けていたと報告されたため、該当する患者が存在しなかった。リスクを有する患者 (ベースライン時に何れの種類の呼吸補助も受けていなかった患者、28 例中 16 例) の人工呼吸器非使用の生存率を示した KM プロットを図 14.2.2.2 に示した。ベースライン時に呼吸補助を受けていなかった 16 例中、11 例は 24 週目の来院時も引き続き人工呼吸器を使用していなかった (何れの呼吸器による補助も受けていない) (推定生存率：87%、2 件の事象および 3 例が打ち切り) (表 14.2.2.8)。

侵襲的人工呼吸器非使用の生存率解析では、来院時の呼吸補助データを用いて死亡の発生率、挿管または気管切開による機械的換気の評価した。リスクを有する患者における侵襲的人工呼吸器非使用の生存率に関する KM プロットを図 14.2.2.6 に示した。ベースライン時に呼吸補助を受けていなかった 16 例の患者のうち、13 例は 24 週目の来院時も引き続き侵襲的人工呼吸器を使用していなかった (何れの侵襲的機械的換気も使用していない) (推定生存率：100%、0 件の事象および 3 例が打ち切り) (表 14.2.2.15)。

全生存率

患者 010-■■■■ は、治験参加に同意したが、スクリーニング検査で不適格となり、治験薬の投与を受ける前に死亡した。本治験に組入れられて治療を受けた 3 例の患者が、本中間報告書 (CSR) が対象とする治験期間中に死亡した (患者 010-■■■■、010-■■■■、010-■■■■) その他のそれぞれの患者の情報は下記の死亡の項に記載した。本試験に組入れられた日本人患者 5 例全例は、解析カットオフの時点で生存していた。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。

全生存率を示す KM プロットを図 14.2.2.1 に、対応する解析の詳細を表 14.2.2.14、表 14.2.2.16 にそれぞれ示した。

成長

成長の評価には、身長、体重、ボディ・マス・インデックス (BMI) および頭囲を使用し、各測定値が属する年齢/性別に適合させた正規分布の平均値からの乖離幅を表す標準偏差数を示す Z スコアを算出した。全患者集団および日本人以外の患者集団において、身長および体重の Z スコアの平均値および中央値は、治験の経過に伴い増加する傾向にあり、ベースラインからの Z スコアの変化量の中央値は正の値であり (表 2.7.6.5.3-5)、健康な子供達と比較して成長面での改善

を示していた。身長 Z スコアの改善には 24 週を超える投与を要したが、このパラメータでは予測できることである。BMI の Z スコアの平均値および中央値は治験の経過に伴いわずかに減少し、ベースラインからの BMI の Z スコアの変化量の平均値と中央値は負の値となったが、これは一部の患者で身長の改善度が体重増加を上回ったためと考えられる。(BMI の結果は表 14.2.2.9.1、表 14.2.2.9.2 及び表 14.2.2.9 に要約した。)

日本人患者集団においては、いずれの成長評価項目においても、ある一定の傾向が見られなかった。これは、本集団におけるデータ収集期間が比較的短かったためであると考えられる。(1 例だけが 48 週間のデータを持っていた。)

頭囲、指端距離および胸囲も記録し、患者別に全成長測定値を一覧表 16.2.6.2.2 に示した。

表 2.7.6.5.3-5 身長および体重のベースライン時および経時的 Z スコアとベースライン時からの経時的変化 - 最大の解析対象集団

	日本人		日本人以外		全患者	
治験週数 パラメータ	実測値 (N=28)	ベースライン時か らの変化(N=28)	実測値 (N=28)	ベースライン時か らの変化(N=28)	実測値 (N=28)	ベースライン時か らの変化(N=28)
身長 Z スコア ^b						
ベースライン ^a , n	5	--	22	--	27	--
平均値 (SD)	-6.12(3.266)	--	-2.63(1.666)	--	-3.28 (2.406)	--
中央値 (min, max)	-5.41(-10.1, -2.1)	--	-2.66(-5.9, 0.2)	--	-2.92 (-10.1, 0.2)	--
24 週目、n	5	5	21	20	26	25
平均値 (SD)	-6.21(3.499)	-0.09(0.619)	-2.93(1.943)	0.02(0.673)	-3.56 (2.592)	0.00 (0.651)
中央値 (min, max)	-5.60(-10.6, -2.6)	-0.25(-0.5, 1.0)	-2.74(-7.4, 0.3)	0.10(-1.9, 1.1)	-3.08 (-10.6, 0.3)	-0.03 (-1.9, 1.1)
48 週目、n	1	1	14	13	15	14
平均値 (SD)	-2.7(NA)	-0.59(NA)	-3.05(3.233)	0.33(0.918)	-3.03 (3.116)	0.27 (0.916)
中央値 (min, max)	-2.71(-2.7, -2.7)	-0.59(-0.6, -0.6)	-2.59(-13.0, 0.1)	0.36(-1.4, 1.8)	-2.71 (-13.0, 0.1)	0.34 (-1.4, 1.8)
72 週目、n	--	--	12	12	12	12
平均値 (SD)	--	--	-2.43 (1.669)	0.19 (1.013)	-2.43 (1.669)	0.19 (1.013)
中央値 (min, max)	--	--	-2.48 (-5.1, 0.2)	0.38 (-2.4, 1.4)	-2.48 (-5.1, 0.2)	0.38 (-2.4, 1.4)
96 週目、n	--	--	11	11	11	11
平均値 (SD)	--	--	-2.27(1.812)	0.31(1.457)	-2.27(1.812)	0.31(1.457)
中央値 (min, max)	--	--	-2.01(-5.6, 0.4)	0.50(-2.9, 2.6)	-2.01(-5.6, 0.4)	0.50(-2.9, 2.6)
120 週目、n	--	--	10	10	10	10
平均値 (SD)	--	--	-2.61(2.275)	-0.11(1.685)	-2.61(2.275)	-0.11(1.685)
中央値 (min, max)	--	--	-2.27(-6.8, 0.3)	0.32(-4.0, 1.3)	-2.27(-6.8, 0.3)	0.32(-4.0, 1.3)
体重 Z スコア ^b						
ベースライン ^a , n	5	--	23	--	28	--

2.7.6 個々の試験のまとめ

ALXN1215

	日本人		日本人以外		全患者	
治験週数 パラメータ	実測値 (N=28)	ベースライン時か らの変化(N=28)	実測値 (N=28)	ベースライン時か らの変化(N=28)	実測値 (N=28)	ベースライン時か らの変化(N=28)
平均値 (SD)	-9.15(9.182)	--	-2.68(1.849)	--	-3.84 (4.653)	--
中央値 (min, max)	-5.87(-23.8, 0.0)	--	-2.29(-8.2, -0.5)	--	-2.41 (-23.8, -0.0)	--
24 週目、 n	5	5	21	21	26	26
平均値 (SD)	-7.52(5.825)	1.63(3.671)	-2.51(1.711)	0.32(1.233)	-3.47 (3.438)	0.57 (1.911)
中央値 (min, max)	-6.46(-17.3, -2.6)	0.61(-2.6, 6.4)	-1.69(-6.0, 0.0)	0.28(-2.5, 3.9)	-2.29 (-17.3, 0.0)	0.38 (-2.6, 6.4)
48 週目、 n	1	1	14	14	15	15
平均値 (SD)	-2.52(NA)	-2.47(NA)	-2.41(1.693)	0.09(1.806)	-2.42 (1.632)	-0.08 (1.861)
中央値 (min, max)	-2.52(-2.5, -2.5)	-2.47(-2.5, -2.5)	-1.88(-5.9, -0.0)	0.32(-3.6, 4.5)	-2.22 (-5.9, -0.0)	0.23 (-3.6, 4.5)
72 週目、 n	--	--	12	12	12	12
平均値 (SD)	--	--	-2.04(1.681)	-0.04(1.446)	-2.04 (1.681)	-0.04 (1.446)
中央値 (min, max)	--	--	-1.47(-5.1, -0.4)	0.19(-3.5, 1.9)	-1.47 (-5.1, -0.4)	0.19 (-3.5, 1.9)
96 週目、 n	--	--	11	11	11	11
平均値 (SD)	--	--	-1.89(1.909)	0.14(1.871)	-1.89((1.909)	0.14(1.871)
中央値 (min, max)	--	--	-1.18(-6.1, -0.1)	0.61(-4.5, 2.1)	-1.18(-6.1, -0.1)	0.61(-4.5, 2.1)
120 週目、 n	--	--	10	10	10	10
平均値 (SD)	--	--	-1.77(1.744)	0.19(1.422)	-1.77(1.744)	0.19(1.422)
中央値 (min, max)	--	--	-1.24(-4.5, 0.3)	0.26(-2.9, 2.3)	-1.24(-4.5, 0.3)	0.26(-2.9, 2.3)

Max = 最大値、min = 最小値、SD = 標準偏差

^a ベースライン値とは、初回投与日またはその直前の値とした。^b 身長および体重の Z スコアは CDC 2000 Growth Charts に基づいている。誕生から月齢 36 カ月の患児には月齢 0～36 カ月用のチャートを適用し、月齢 > 36 カ月の患児には 2 歳～20 歳用のチャートを適用した。

出典：表 14.2.2.9.(全患者)、表 14.2.2.9.1.(日本人患者)、表 14.2.2.9.2.(日本人以外の患者)、

歯科評価

HPP を有する小児では、歯のセメント質の形成不全、低形成、異形成のため、乳歯早期脱落（5 歳以前）が高頻度に発現する。このため、治験期間中の歯牙萌出および歯の脱落を記録した。3 例の日本人患者【3/5 例、60%】に、解析カットオフ日時までに、歯の脱落を認め、脱落した歯の本数は平均 2 本（最大 4 本、最小 2 本）だった。また、解析カットオフ日時時点で 12 例の日本人以外の患者（28 例中 15 例、53.6%）に歯の脱落が認められ、歯の脱落の総数の平均値は 2.4（範囲：1～7 本）であった。これらの事象については、日本人患者、日本人以外の患者および全患者のまとめを表 14.2.2.10.1、表 14.2.2.10.2 及び表 14.2.2.10、にそれぞれ示した。患者別の歯科評価結果は一覧表 16.2.6.2.3 に示した。

2.7.6.5.4 薬物動態（PK）および薬力学（PD）の結果

薬物動態の結果

ALXN1215 活性の結果は、20 年 月 日付けの報告 10-322 に記載する。

薬力学的結果

各来院時の薬力学的パラメータ

全患者集団における PPi の平均値は、正常値範囲（1.33～5.71 μM 、治験 315304）に対してベースライン時には 6.821 μM まで増加していたが、6 週目および 12 週目までには正常値範囲内（それぞれ 3.840 μM および 3.987 μM ）まで減少した。PPi 値は、その後治験中にわずかに上昇したが、それらの値は、ほとんどの測定時点で正常範囲内であった（表 14.2.5.1）。5 例の日本人患者でも同様の結果が観察され、ベースライン時に PPi の平均値は 6.384 μM であったが、試験が進むにつれ、6 週目から正常範囲内に減少した（表 14.2.5.1.1）。

ベースラインの全患者集団での PLP の平均値は 5083.32 ng/mL とかなり増加していたが（正常値範囲 11.76～68.37 ng/mL、報告 P11137 CZR）、6 週目までにはベースラインから 91.7% 減少し、424.15 ng/mL となり、PLP の平均値は、その後も引き続きベースラインを下回っていた（表 14.2.5.1）。5 例の日本人患者でも同様の結果が観察され、ベースライン時に PLP の平均値は 9487.50ng/mL であったが、6 週までに 162.50ng/mL に減少し、入手できた最後の評価時点である 36 週目までベースラインを下回っていた（表 14.2.5.1.1）。患者別の PD パラメータを一覧表 16.2.6.4 に示した。

PPi および PLP が最初に大幅に減少し、その後わずかに増加したことは、石灰化されていない骨が石灰化する際、加水分解された PPi からリンが急速に生成され、その後 Pi と PPi の均衡が正常化していく過程で予測される変動が生じたことを示している可能性がある。骨が治癒するにつれて必然的にミネラル吸収が減少するため、経時的に TNSALP の基質が増加する。特筆すべき点として、最近ビタミン B₆ 補給を受けた患者を除外してこれらのデータの全患者集団を対象に詳細に検討したところ、PLP 値はベースラインから 6 週目までに同様に減少していることが明らかになり（ベースライン：1778.10 ng/mL [SD=3890.892]、6 週目：377.67 ng/mL [SD=1168.008]）、その後に観察されていた PLP 値の増加はみられなかった（60 週目：44.03 ng/mL [SD=16.835]）（表 14.2.5.1）。

副甲状腺ホルモン (PTH) の平均値は、全患者集団でも日本人患者集団でもベースラインから一時的に増加した (表 14.2.5.1、表 14.2.5.1.1)。

薬力学的パラメータおよびX線画像所見の全般的改善度変化とくる病の重症度分類スコアとの関連性

線形回帰混合効果モデル法を用いて評価したところ、RGI-C 値と PLP 値の変化との間に明らかな関連性は認められなかった (図 14.2.2.3 および表 14.2.5.2 (全患者集団))。線形回帰混合効果モデル法を用いたところ、平均 PTH 値の減少と RGI-C の改善との間の相関が認められた (相関係数 = -0.0994、 $p < 0.0001$)。

図 14.2.2.3 に、RSS に対する PD パラメータを患者別に示した。これらの結果の概略分析を表 14.2.5.3 に示した (全患者集団)。ベースライン後のいずれの来院時においても RSS の改善と PPI または PLP 値の平均値との間に明らかな関連性は認められなかった。PTH 値の変化は RGI-C で観察された変化と一致しており、PTH 値の減少は、血清カルシウム値の正常化による RSS の改善と相関していた (相関係数 = 0.1692、 $p = 0.0004$)。

抗薬物抗体価の変化、薬力学的パラメータおよび有効性パラメータの間にみられる関連性

22 例の患者 (22/28 ; 78.6%、5 例の日本人患者全員を含む) において、投与開始後、抗薬物抗体 (ADA) 陽性反応を示した。また 28 例中 13 例の患者 (6.4%、1 例の日本人患者を含む) において、治験薬投与中に中和抗体 (NAb) 陽性となった。しかし抗体価として測定した免疫原性は低く、時間とともに変化した。ADA 陽性を示した 22 例の患者のうち 19 例の抗体価は、解析カットオフ日までの治験期間中 128 倍希釈未満であった (5 例の日本人全患者を含む)。なお最大の抗体価は 1024 倍希釈倍率であった。

抗体価のピーク値が 128 を超え、中和抗体の存在も認められた患者 3 例では (010- 、010- 、010- ; 全員日本人以外の患者である)、本剤の有効性に悪影響を及ぼす可能性について探索的な評価を行うことを考慮した (図 14.2.2.4)。

要約すれば、高感度アッセイで ADA および NAb が陽性と検出されても直接的な臨床上の関連性はないとみられるが、データが限られており、この探索的解析の結果に基づいて有効性に対する免疫原性の影響について結論を出すことは不可能である。

投与経路及び用量別 PK, PD 及び免疫原性データ

投与経路及び用量別 PK 及び免疫原性データをそれぞれ表 2.7.6.5.4-1 及び表 2.7.6.5.4-2 に示す。また、PK データは、ENB-010-10 試験の治験総括報告書 (モジュール 5.3.5.2.3) 中の Table 14.2.5.1 に記載した。

表 2.7.6.5.4-1 投与経路、来院日及び時点による ENB-010-10 ALXN1215 濃度集計

試験	投与経路	来院日	時点	N	平均(SD) (U/L)
ENB-010-10	SC	ベースライン DAY 1	投与前	10	BLQ (BLQ)
ENB-010-10	SC	ベースライン DAY 1	6 HOURS POST-DOSE	11	687 (550)
ENB-010-10	SC	ベースライン DAY 1	12 HOURS POST-DOSE	9	972 (842)
ENB-010-10	SC	ベースライン DAY 2	24 HOURS POST-DOSE	9	992 (921)
ENB-010-10	SC	ベースライン DAY 2	32 HOURS POST-DOSE	10	933 (690)
ENB-010-10	SC	ベースライン DAY 3	48 HOURS POST-DOSE	10	736 (413)
ENB-010-10	SC	3 週目 DAY 1	投与前	11	1387 (909)
ENB-010-10	SC	6 週目 DAY 1	投与前	11	1076 (514)
ENB-010-10	SC	週目 6 DAY 1	6 HOURS POST-DOSE	11	1578 (783)
ENB-010-10	SC	6 週目 DAY 1	12 HOURS POST-DOSE	11	1558 (779)
ENB-010-10	SC	6 週目 DAY 2	24 HOURS POST-DOSE	12	1587 (776)
ENB-010-10	SC	6 週目 DAY 2	32 HOURS POST-DOSE	10	1444 (804)
ENB-010-10	SC	6 週目 DAY 3	48 HOURS POST-DOSE	10	1104 (588)
ENB-010-10	SC	3 カ月目 DAY 1	投与前	12	1412 (604)
ENB-010-10	SC	6 カ月目 DAY 1	投与前	11	1942 (1204)

試験	投与経路	来院日	時点	N	平均(SD) (U/L)
ENB-010-10	SC	9 ヲ月目 DAY 1	投与前	10	1740 (1378)
ENB-010-10	SC	12 ヲ月目 DAY 1	投与前	11	1409 (1099)
ENB-010-10	SC	15 ヲ月目 DAY 1	投与前	9	1652 (776)
ENB-010-10	SC	18 ヲ月目 DAY 1	投与前	9	1307 (586)
ENB-010-10	SC	24 ヲ月目 DAY 1	投与前	2	2554 (139)

BQL 値は、集計計算で 0 と考えられた。

表 2.7.6.5.4-2 投与経路及び来院日による ENB-010-10 試験の免疫原性の集計

試験	投与経路	来院日	ADA-	ADA+		
			N	N	NAb (%) 平均 (SD)	力価 平均 (SD)
ENB-010-10	SC	ベースライン DAY 1	12	0	. (NC)	. (NC)
ENB-010-10	SC	3 週目 DAY 1	8	6	2.4 (1.7)	2.8 (2.86)
ENB-010-10	SC	6 週目 DAY 1	7	6	1.6 (1.74)	4.2 (5.95)
ENB-010-10	SC	3 ヲ月目 DAY 1	4	11	3.1 (3.3)	2.8 (4.62)
ENB-010-10	SC	6 ヲ月目 DAY 1	3	9	5.8 (6.13)	2.7 (2.4)
ENB-010-10	SC	9 ヲ月目 DAY 1	5	7	9.4 (18.55)	5.3 (5.74)
ENB-010-10	SC	12 ヲ月目 DAY 1	3	9	11.2 (20.45)	5.7 (6.26)
ENB-010-10	SC	15 ヲ月目 DAY 1	3	7	5 (8.57)	4 (3.79)
ENB-010-10	SC	18 ヲ月目 DAY 1	2	7	7.5 (10.12)	9 (11.53)
ENB-010-10	SC	24 ヲ月目 DAY 1	1	2	61.7 (44.55)	12 (5.66)

2.7.6.5.5 安全性の結果

治験薬が投与された症例数、期間および用量

本治験期間中に 28 例の患者（5 例の日本人患者を含む）が ALXN1215 に曝露した。治験薬の投与期間の中央値は 393.0 日で、範囲は 3～1199 日であった。15/28 [53.6%] 例のは、12 カ月以上の投与を受けた（表 2.7.6.5.5-1）。5 例の日本人患者の投与期間の中央値（169.0 日）は 23 例の日本人以外の患者の投与期間（504.0 日）より短かった（表 2.7.6.5.5-1）。この日本人集団と日本人以外の集団の投与期間の差は、日本人患者の組入れの 2 年前より本治験が実施されているためであると考えられる。

なお、1 例の患者（患者 010-XXXXXXXXXX）は、治験薬の投与を 2 回受けたが、核磁気共鳴画像（MRI）スキャンにより低酸素症による病変および脳症（治験責任医師により SAE とされ、治験薬とおそらく関連なし [unlikely related]）と評価された。死亡の項を参照）が認められ、その後、家族/医師らの同意により治験から脱落した。

総曝露患者-年は 39.62 年であった。患者別の曝露の詳細を一覧表 16.2.5.1 に示した。一覧表 16.2.5.2、16.2.5.3 および 16.2.5.4 に、用量調節、服薬忘れ、および薬剤使用記録に関する追加情報を示した。

表 2.7.6.5.5-1 治験薬曝露状況の概要 安全性解析対象集団

治療期間（日数） ^a	日本の患者 ^b (N=5)	日本以外の患者 (N=23)	全患者 (N=28)
n	5	23	28
平均値 (SD)	216.4 (73.20)	582.1 (373.11)	516.8 (366.84)
中央値	169.0	504.0	393.0
Min, Max	165, 332	3 ^c , 1199	3, 1199
Q1, Q3	169.0, 247.0	185.0, 924.0	176.0, 852.0
3 カ月未満	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)
3 カ月～6 カ月未満	3 (60.0)	3 (13.0)	6 (21.4)
6 カ月～9 カ月未満	1 (20.0)	3 (13.0)	4 (14.3)
9 カ月～12 カ月未満	1 (20.0)	1 (4.3)	2 (7.1)
12 カ月～24 カ月未満	0 (0.0)	5 (21.7)	5 (17.9)
24 カ月～36 カ月未満	0 (0.0)	9 (39.1)	9 (32.1)
36 カ月以上	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)
曝露の患者-年 ^b	2.96	36.65	39.62

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 期間は初回投与から中間解析のカットオフ日現在の最終投与までの日数をさす。

^b 治験開始 2 年後まで日本の患者は組み入れられなかった。

^c 1 例の患者（患者 010-XXXXXXXXXX）は、治験薬の投与を 2 回受けたが、脳磁気共鳴画像（MRI）スキャンにより低酸素症による病変および脳症（治験責任医師により SAE とされ、治験薬とおそらく関連なし [unlikely related]）と評価された。死亡の項を参照）が認められ、その後、家族/医師らの同意により治験から脱落した。

^d 曝露の患者-年は、全患者の治療期間の合計日数を 365.25 で割った数値と定義する。

出典：表 14.3.1.1 (患者全体)、14.3.1.1.1 (日本の患者)、表 14.3.1.1.2 (日本以外の患者)

有害事象

投与開始前の有害事象の概要

ALXN1215 の投与開始前に 18 例で 40 件の有害事象 (AE) が認められた。18 例のうち 2 例の日本人患者で ALXN1215 の投与開始前に 4 件の AE (すべて軽度) が報告された。全患者集団で投与前の AE の大半は重症度が軽度または中等度であった。4 件の重度の AE が投与前に日本人以外の患者で報告された。このうち 3 件は 1 例の患者 (010-) で発現したものであった。もう 1 件の重度の事象は患者 010- により報告されたものであり、本患者は投与前に心肺不全の SAE を発現し、薬物療法、入院および心肺蘇生を要した。投与前の AE の患者別一覧表は、一覧表 16.2.7.1 に示した。一覧表 16.2.7.1 には以下のようなデータの誤りがあり、解析のカットオフ日時点以降に修正された。すなわち、患者 010- (日本の患者) で投与前に ISR が認められたと報告されたが、実際には治験薬の投与を開始後に ISR が発現した。したがって、この段落における集計と考察にこの患者は含まれていない。

治験治療下で発現した有害事象の解析

治験治療下で発現した有害事象 (TEAE) の概要を表 2.7.6.5.5-2 に示した。組入れられた 28 例の患者で計 796 件の TEAE が報告された。TEAE の大多数の重症度は、治験責任医師により軽度 (557 [70.0%]) または中等度 (185 [23.2%]) と判定され、治験薬との関連なし (602 [75.6%]) と判定された。また、日本の患者 5 例で 89 件の TEAE が報告された。全患者集団と同様、日本人患者および日本人以外の患者の両方で TEAE の大多数の重症度は軽度または中等度と判定された。日本以外の患者の大多数の TEAE は治験薬と関連なし (unrelated) と判定されたが、日本の患者における大多数の TEAE は治験薬と関連あり (related) とされた (関連性の判定に使用した地域の基準は問わず)。この差は日本の患者の症例数が日本以外の患者と比較して少ないこと、または、おそらく、報告の慣行の地域的な差に起因する可能性がある。全患者集団および患者全体の大多数を占める日本以外の患者で発現した TEAE は主に、国際医学用語集 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) の「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に該当するものであった。日本の患者 5 例で発現した TEAE も主に MedDRA SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」および「胃腸障害」であった (表 2.7.6.5.5-2)。3 群のすべてにおいて、TEAE の大多数は治験薬投与に伴う注射部位反応 (ISR)、または HPP または治験評価段階の患者の健康状態が不良であることによる既知の合併症に関連するものであった (表 14.3.1.2.2)。

表 2.7.6.5.5-2 治験治療下で発現した全ての有害事象 - 安全性解析対象集団

有害事象分類	日本の患者 (N=5)		日本以外の患者 (N=23)		患者全体 (N=28)	
	事象数 n	患者数 n (%) ^a	事象数 n	患者数 n (%) ^a	事象数 n	患者数 n (%) ^a
事象発現患者	--	5 (100.0)	--	23 (100.0)	--	28 (100.0)
TEAE ^b	89	5 (100.0)	707	23 (100.0)	796	28 (100.0)
治験薬と関連性のない AE ^c (US/EU)	24	5 (100.0)	578	23 (100.0)	602	28 (100.0)

有害事象分類	日本の患者 (N=5)		日本以外の患者 (N=23)		患者全体 (N=28)	
	事象数 n	患者数 n (%) ^a	事象数 n	患者数 n (%) ^a	事象数 n	患者数 n (%) ^a
治験薬と関連性のない AE ^d (日本)	24	5 (100.0)	550	22 (95.7)	574	27 (96.4)
治験薬と関連性のある AE ^c (US/EU)	65	3 (60.0)	129	16 (69.6)	194	19 (67.9)
治験薬と関連性のある AE ^d (日本)	65	3 (60.0)	157	19 (82.6)	222	22 (78.6)
ISRs ^{c,e} (US/EU)	61	2 (40.0)	119	13 (56.5)	180	15 (53.6)
ISR ^{d,e} (日本)	61	2 (40.0)	119	13 (56.5)	180	15 (53.6)
IAR ^{c,f} (US/EU)	2	1 (20.0)	2	2 (8.7)	4	3 (10.7)
IAR ^{d,f} (日本)	2	1 (20.0)	16	7 (30.4)	18	8 (28.6)
軽度	80	5 (100.0)	477	22 (95.7)	557	27 (96.4)
中等度	8	3 (60.0)	177	19 (82.6)	185	22 (78.6)
重度	1	1 (20.0)	53	11 (47.8)	54	12 (42.9)
治験中止に至った AE	0	0 (0.0)	1	1 (4.3)	1	1 (3.6)
重篤な有害事象	5	3 (60.0)	100	14 (60.9)	105	17 (60.7)
治験薬と関連性のない SAE ^c (US/EU)	3	2 (40.0)	99	14 (60.9)	102	16 (57.1)
治験薬と関連性のない SAE ^d (日本)	3	2 (40.0)	83	13 (56.5)	86	15 (53.6)
治験薬と関連性のある SAE ^c (US/EU)	2	1 (20.0)	1	1 (4.3)	3	2 (7.1)
治験薬と関連性のある SAE ^d (日本)	2	1 (20.0)	17	7 (30.4)	19	8 (28.6)
ISR ^{c,e} (US/EU)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
ISR ^{d,e} (日本)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
IAR ^{c,f} (US/EU)	2	1 (20.0)	0	0 (0.0)	2	1 (3.6)
IAR ^{d,f} (日本)	2	1 (20.0)	9	5 (21.7)	11	6 (21.4)
軽度	2	2 (40.0)	25	5 (21.7)	27	7 (25.0)
中等度	2	1 (20.0)	41	12 (52.2)	43	13 (46.4)
重度	1	1 (20.0)	34	9 (39.1)	35	10 (35.7)
治験中止に至った SAE	0	0 (0.0)	1	1 (4.3)	1	1 (3.6)
死亡	--	0 (0.0)	--	3 (13.0)	--	3 (10.7)
最も多く発現した SOC^g						
一般・全身障害および投与部位の状態	66	3 (60.0)	183	18 (78.3)	249	21 (75.0)
感染症および寄生虫症	3	2 (40.0)	101	18 (78.3)	104	20 (71.4)
胃腸障害	8	4 (80.0)	70	18 (78.3)	78	22 (78.6)
皮膚および皮下組織障害	5	4 (80.0)	38	12 (52.2)	43	16 (57.1)

AE = 有害事象、IAR = 注入に伴う反応、ISR = 注入部位反応、SAE = 重篤な有害事象、SOC = 器官別大分類、TEAEs = 治験治療下で発現した AE

^a 患者の割合 (%) は治療群列内に記載の患者総数を基に求めた。

^b 治療下で発現した有害事象とは、治験薬の初回投与時またそれ以降に発現した事象を指す。

^c US/EU の関連性の基準

治験薬と関連性のない有害事象とは、関連なし (unrelated) またはおそらく関連なし (unlikely related) を指す。
治療薬と関連性のある有害事象とは、関連の可能性がある (possible)、おそらく関連あり (probable)、確実に
関連あり (definitely related) を指す。

- ^d 日本の関連性の基準
治験薬と関連性のない有害事象とは、関連なし (not related) を指す。
治療薬と関連性のある有害事象とは、おそらく関連なし (unlikely related)、関連の可能性はある (possible)、おそらく関連あり (probable)、確実に関連あり (definitely related) を指す。
- ^e 注入部位反応(ISR)には、症例報告書上で ISR と記載された全ての有害事象が含まれる。さらに、コード化された用語と報告者が用いた用語の組み合わせが特殊なものはすべて医療関係者が再確認し、記録した臨床医によって「関連あり」にマークされた用語を ISR とみなした。
- ^f コード化された用語と報告者が用いた用語の組み合わせが特殊なものはすべて医療関係者が再確認し、IAR の可能性がある追加事象としてフラグを立てた。治験実施施設で記録した臨床医によって「関連あり」にマークされた用語を IAR とみなす。
- ^g 各群 (日本の患者、日本以外の患者および患者全体) で有害事象が最も多く発現した 3 つの MedDRA SOC
出典: 表 14.3.1.2.1 および 14.3.1.2.2 (患者全体)、表 14.3.1.2.1.1 および 14.3.1.2.2.1 (日本の患者)、表 14.3.1.2.1.2 および 14.3.1.2.2.2 (日本以外の患者)。

重症度別の治験治療下で発現した有害事象

TEAE の重症度は、ほとんどが軽度 (全事象の 70.0%) 又は中等度 (全事象の 23.2%) と判定された (表 2.7.6.5.5-2)。重度の TEAE (54/796、全事象の 6.8%) は 12 例 (42.9%) の患者に発現し、その多くは SOC の「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」(7 例) 及び「感染症及び寄生虫症」(6 例) に該当するものであった。日本人患者ではこれらの SOC のいずれにおいても重度の TEAE は発現しなかった。重度の TEAE の多くは (35/54 [65%]) は SAE と判定された。日本人患者 5 例のうちの 1 例のみで重度の TEAE (水頭症) が発現した。また、この事象は SAE と評価され、ALNX1215 の投与と関連なしと判定された。

重症度が中等度と判定された TEAE が全患者中 22 例 (78.6%) で発現し、その多くは SOC の「感染症及び寄生虫症」(患者全体で 8 例、日本人患者で 1 例) と「一般・全身障害及び投与部位の状態」(患者全体で 7 例、日本人患者で 2 例) に該当するものであった。日本人患者で報告された重症度が中等度の事象も、SOC の「胃腸障害」、「皮膚及び皮下組織障害」及び「眼障害」に該当するものであった (各 1 例)。

TEAE を重症度別に表 14.3.1.3.1 (患者全体)、表 14.3.1.3.1.1 (日本人患者) 及び表 14.3.1.3.1.2 (日本人以外の患者) にまとめた。

治験薬との因果関係別による治験治療下で発現した有害事象

日本の関連性の定義を用いて、治験責任医師によって治験薬と関連あり (related) と判定された TEAE が、本治験で計 28 例の患者中 22 例 (78.6%) で 222 件発現した (表 2.7.6.5.5-2)。最も高頻度で発現した治験薬と関連性がある TEAE は注射部位紅斑 (12 例、そのうち 2 例は日本人サブグループの患者)、注射部位変色 (5 例、そのすべてが日本人以外のサブグループの患者) 及び注射部位硬結 (5 例、そのうち 1 例は日本人サブグループの患者) であった。

最も高頻度で発現した治験薬と関連性がある TEAE が該当する MedDRA の SOC は「一般・全身障害及び投与部位の状態」であり、治験薬と関連あり (related) と判定された TEAE が日本人患者 5 例中 3 例 (60.0%) と日本人以外の患者 23 例中 15 例 (65.2%) で発現した。治験薬と関連あり (related) と判定され、1 例以上の日本人患者で報告された TEAE の要約を表 2.7.6.5.5-3 に示す。

表 2.7.6.5.5-3 治験治療下で 1 例以上の日本人患者で報告され、治験薬と関連ありと判定された有害事象 - 安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語 (PT) ^{a,b}	日本人患者 (N=5)		日本人以外の患者 (N=23)		患者全体 (N=28)	
	事象数 n	患者数 n (%) ^c	事象数 n	患者数 n (%) ^c	事象数 n	患者数 n (%) ^c
関連性のある ^d すべての有害事象	65	3 (60.0)	157	19 (82.6)	222	22 (78.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	63	3 (60.0)	124	15 (65.2)	187	18 (64.3)
注射部位紅斑	32	2 (40.0)	63	10 (43.5)	95	12 (42.9)
悪寒	1	1 (20.0)	0	0 (0.0)	1	1 (3.6)
注射部位硬結	22	1 (20.0)	10	4 (17.4)	32	5 (17.9)
注射部位疼痛	3	1 (20.0)	6	2 (8.7)	9	3 (10.7)
注射部位そう痒感	1	1 (20.0)	0	0 (0.0)	1	1 (3.6)
注射部位腫脹	3	1 (20.0)	2	1 (4.3)	5	2 (7.1)
発熱	1	1 (20.0)	3	3 (13.0)	4	4 (14.3)
感染症及び寄生虫症	2	1 (20.0)	3	3 (13.0)	5	4 (14.3)
麦粒腫	2	1 (20.0)	0	0 (0.0)	2	1 (3.6)

^a 治験治療下で発現した有害事象とは、治験薬の初回投与後に発現した事象を指す。

^b MedDRA バージョン 13.0 を用いてコード化された有害事象。同一 SOC の事象が 1 件以上発現した患者は、その SOC における患者数 (%) は、1 例と集計した。また、同一患者において同一の PT の事象が 1 件以上発現した患者は、その PT における患者数 (%) は、1 例と集計した。

^c 患者の割合 (%) は治療群列内に記載の患者総数を基に求めた。

^d 日本人基準を用いて治験薬との関連性を定義するが、この場合、治療薬と関連性のある有害事象とは、おそらく関連なし (unlikely related)、関連の可能性がある (possible)、おそらく関連あり (probable)、確実に関連あり (definitely related) を指す。

出典：表 14.3.1.4.2.2.1 及び 14.3.1.4.4.1.1 (日本人患者)、表 14.3.1.4.2.2.2 及び 14.3.1.4.4.1.2 (日本人以外の患者)、(患者全体)

治験治療下で発現した AE を MedDRA SOC 別及び基本語 (PT) 別にまとめ、US/EU の関連性基準別に表 14.3.1.4.1.1.1 及び 14.3.1.4.3.1.1 (日本人患者)、表 14.3.1.4.1.1.2 及び 14.3.1.4.3.1.2 (日本人以外の患者)、表 14.3.1.4.5 (患者全体) に示す。

治験薬に関連ありとされた TEAE の重症度は、ほぼすべてが治験責任医師により軽度又は中等度と評価された。2 例の患者 (いずれも日本人以外の患者) で、治験薬との関連ありと評価された重度の有害事象が発現した。

- 患者 010-■■■■ で 707 日目 (投与期間 202 日) に脊椎後わん症 (報告者が用いた用語：腰椎後わん症の悪化) が認められ、治験責任医師により重度及び治験薬と関連の可能性あり (possibly related) と評価された。治験責任医師はこの事象を SAE とみなさなかった。患者は装具を装着された。この事象のために用量調節を行うことはなかった。
- 患者 010-■■■■ が 94 日目 (投与期間 111 日) に肺炎 (報告者が用いた用語：肺炎) を発症し、治験責任医師により重度かつ重篤であり、治験薬と関連の可能性あり (possibly related) と評価された。患者はこの事象のため入院し、入院期間中、治験実施施設で 21 回治験薬が投与されなかった。108 日目に患者は呼吸停止 (報告者が用いた用語：呼吸停止) を発現し、治験責任医師により重度 (重篤ではない) で治験薬と関連の可能性ありと評価された (死亡の項

を参照)。

死亡、その他の重篤な有害事象、およびその他の重要な有害事象

死亡

日本人患者で死亡は発生しなかった。治験参加に同意が得られていた生後7カ月の日本人以外の男児1例(患者010-)がスクリーニング検査で不適格となり、その2日後、治験薬の投与を受ける前に死亡した(一覧表 16.2.4.1.2)。本患者には重要な病歴として、肺炎、低出生体重及び身長があった。死亡する前、患者は発熱を発現しており、その後反応がないことが認められた。引き続いて、痙攣発作及び酸素飽和度低下を発現し、進行性の呼吸不全のため死亡した。

20 年 月 日の解析カットオフ日時点で治験中に、組入れられ投与を受けた患者28例中3例の死亡例が発生した。3例はすべて日本人以外の患者であった。これらの事象を以下に簡潔にまとめて示す。

- 患者010- は、ALXN1215の初回投与直前に、低酸素症のエピソードを合併した痙攣発作を発現した。患者は治験薬の投与を2回受け、脳MRIで低酸素症による病変及び脳症(治験責任医師により治験薬とおそらく関連なし(unlikely related) SAEと評価された)が認められた後、家族/医師らの同意により治験から脱落した。その後患者は1週間もたたないうちに「呼吸不全及び脳死」のため死亡し、本事象は治験責任医師により治験薬とおそらく関連なし(unlikely related)と評価された。
- 患者010- は、出生時に持続的な侵襲的機械的換気を要し、出生の翌日にALXN1215の投与を受け始めた。患者は生存中ずっと入院したままであった。治験期間中、患者に不整脈、無気肺、気胸、急性呼吸不全、肺高血圧症及び呼吸不全の重篤(医学的に重大)な事象が報告された。死亡時には、ALXN1215の投与は約14カ月(62週間)に及んでいた。死亡する2週間前、患者は重度の徐脈及び心肺停止を伴う重度の急性呼吸不全を3回発現し、心肺蘇生(CPR)を要した。患者は436日目に心肺停止のため死亡した。治験責任医師は、この心肺停止は治験薬との関連はないが、肺の低形成、高終末呼気陽圧(PEEP)での14カ月にわたる積極的な換気、FiO2高値及び慢性疾患の進行性の肺病変を伴う既存の重度のHPPに関連しているとみなした。
- 患者010- は、治験開始から約13週間後にウイルス性肺炎及びロタウイルス胃腸炎を発現した。患者は酸素投与、静脈内補液、オセルタミビル及びセフトロキシムの投与を受け始め、翌日に入院となった。その後4カ月間にわたり、患者にチアノーゼ、呼吸停止、肺ラ音、高カルシウム血症及び血中好酸球数増加などの有害事象が続けて発現した。患者はこの4カ月間にわたってCPAP治療を受け続けた。死亡する前日、患者は激越のため再受診した。6時間観察し、便秘の治療を行った後、密に電話で連絡をとることとして帰宅となった。翌日、患者の母親から電話があり、酸素補給装置の一部が壊れているとのことであった。患者の酸素飽和度が低下し始め、病院に到着するところには心停止状態に陥っていた。蘇生を施したところ奏効し、患者は集中治療室(ICU)に入院となったが、同日(204日目)に、再び心停止を呈して死亡した。治験責任医師は、重度の肺炎のSAEが結果的に、おそらく線維化のためと考えられる、慢性肺機能不全をもたらし、死亡時まで経鼻CPAP治療や経鼻胃管栄養を要したと報告した。治験責任医師の第一印象では、肺炎の事象はALXN1215との関連はない

とされたが、その後、この因果関係評価は「関連の可能性がある (possible)」に変更となり、治験責任医師は、患者はステロイド依存性呼吸状態を呈していたとの印象を持っていた。

死亡例に関する追加の詳細情報は、元の試験 ENB-010-10 の CSR の 14.3.3 項の安全性の記述に記載する。

他の重篤な有害事象

ALXN1215 の投与開始後、28 例中 17 例 (60.7%) の患者で計 105 件の SAE が認められ、大多数が治験責任医師により治験薬と関連なし (not related) と評価された (US/UE 及び日本の関連性基準による、表 2.7.6.5.5-2 を参照)。

表 2.7.6.5.5-4 は、治験に組入れられた患者全体で 2 例以上において、又は日本人患者で少なくとも 1 例において治験治療下で発現した SAE を MedDRA の SOC 及び PT 別にまとめたものである。患者全体で、SAE の多くは、MedDRA SOC の「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」(28/105 件、[26.7%]) 又は「感染症及び寄生虫症」(23/105 件、[21.9%]) に該当する事象であった。3 例の日本人患者 (60.0%) に MedDRA SOC の「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」、「傷害、中毒及び処置合併症」、「一般・全身障害及び投与部位の状態」及び「神経系障害」に該当する計 5 件の SAE が発現した。

5 例の日本人以外の患者に、MedDRA SOC の「代謝及び栄養障害」に該当する SAE が発現した。これらは HPP に伴う事象として通常知られた事象であり、食物不耐性 (3 例) 及び脱水、成長障害、栄養補給障害、水分過負荷 (各 1 例) などが含まれていた。重篤な AE の一覧を患者別に一覧表 16.2.7.3 に示した。

表 2.7.6.5.5-4 MedDRA 器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT) 別ごとの治験治療下において 2 例以上の患者又は 1 例以上の日本人患者で発現した有害事象 – 安全性解析対象集団

SOC 基本語 (PT) ^{a,b}	日本人患者 (N=5)		日本人 以外の患者 (N=23)		患者全体 (N=28)	
	事象数 n	患者数 n (%) ^c	事象数 n	患者数 n (%) ^c	事象数 n	患者数 n (%) ^c
SAE 合計	5	3 (60.0)	100	14 (60.9)	105	17 (60.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	1 (20.0)	27	8 (34.8)	28	9 (32.1)
上気道の炎症	1	1 (20.0)	0	0 (0.0)	1	1 (3.6)
呼吸器系障害	0	0 (0.0)	6	4 (17.4)	6	4 (14.3)
感染症及び寄生虫症	0	0 (0.0)	23	8 (34.8)	23	8 (28.6)
肺炎	0	0 (0.0)	4	3 (13.0)	4	3 (10.7)
細気管支炎	0	0 (0.0)	2	2 (8.7)	2	2 (7.1)
上気道感染	0	0 (0.0)	2	2 (8.7)	2	2 (7.1)
ウイルス感染	0	0 (0.0)	2	2 (8.7)	2	2 (7.1)
傷害、中毒及び処置合併症	1	1 (20.0)	11	4 (17.4)	12	5 (17.9)
機械的換気合併症	1	1 (20.0)	0	0 (0.0)	1	1 (3.6)

SOC 基本語 (PT) ^{a,b}	日本人患者 (N=5)		日本人 以外の患者 (N=23)		患者全体 (N=28)	
	事象数 n	患者数 n (%) ^c	事象数 n	患者数 n (%) ^c	事象数 n	患者数 n (%) ^c
栄養補給管合併症	0	0 (0.0)	6	2 (8.7)	6	2 (7.1)
代謝及び栄養障害	0	0 (0.0)	8	5 (21.7)	8	5 (17.9)
食物不耐性	0	0 (0.0)	4	3 (13.0)	4	3 (10.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態	2	1 (20.0)	7	3 (13.0)	9	4 (14.3)
悪寒	1	1 (20.0)	0	0 (0.0)	1	1 (3.6)
発熱	1	1 (20.0)	3	2 (8.7)	4	3 (10.7)
易刺激性	0	0 (0.0)	2	2 (8.7)	2	2 (7.1)
先天性、家族性及び遺伝性障害	0	0 (0.0)	3	3 (13.0)	3	3 (10.7)
頭蓋骨縫合早期癒合症	0	0 (0.0)	3	3 (13.0)	3	3 (10.7)
神経系障害	1	1 (20.0)	3	3 (13.0)	4	4 (14.3)
水頭症	1	1 (20.0)	0	0 (0.0)	1	1 (3.6)

MedDRA = 薬品規制用語集、SAE = 重篤な有害事象、SOC = 器官別大分類

^a 治療下で発現した有害事象とは、治験薬の初回投与日またそれ以降に発現した事象を指す。

^b MedDRA バージョン 13.0 を用いてコード化された有害事象。同一 SOC の事象が 1 件以上発現した患者は、その SOC における患者数 (%) は、1 例と集計した。また、同一患者において同一の PT の事象が 1 件以上発現した患者は、その PT における患者数 (%) は、1 例と集計した。

^c 患者の割合 (%) は治療群列内に記載の患者総数を基に求めた。

出典：表 14.3.2.2.1 (患者全体)、表 14.3.2.2.1.1 (日本人患者) 及び表 14.3.2.2.1.2 (日本人以外の患者)

その他の重要な有害事象

注射に伴う反応

注射に伴う反応を、治験薬投与後 3 時間以内に発現し、治験責任医師により (US/EU の関連性基準により) 治験薬と関連の可能性がある (possibly)、おそらく関連あり (probably) 又は確実に関連あり (definitely) と評価された全身性徴候、症状、所見 (例えば、全身性蕁麻疹やそう痒感、低血圧、呼吸窮迫など) と定義した。コード化された用語と報告者が用いた用語の組み合わせが特殊なものはすべて医療関係者が再確認し、ISR の可能性がある事象としてフラグを立て、記録した臨床医によって「関連あり」にマークされた用語を IAR とみなした。3 例の患者 (3/28 [10.7%]) に 1 件以上の IAR (計 4 件) が発現した。重症度は 2 件が軽度で 2 件が中等度であった。中等度の 2 件は 1 例の患者 (日本人患者 010 [REDACTED]) で発現し、治験責任医師により SAE であり、また治験薬と関連の可能性がある (possibly) と評価された。これらの事象はすべて消失した。いずれの IAR に対しても治験責任医師による投与量変更はなかった。

より範囲が広い「関連あり」(related) に分類される「治験薬とおそらく関連なし」(unlikely) と判定された事象を含む、より保守的な日本の関連性基準では、8 例の患者 (28.6%、前述した日本人患者 1 例を含む) で 18 件の IAR が発現し、そのすべてが日本の基準により治験薬と関連ありと判定された。18 件の IAR のうちの 3 件 (日本人以外の患者における) の重症度は重度であり、8 件は中等度であった。残りの 7 件は軽度であった。日本人患者における 2 件の事象を含む 18 件の IAR のうちの 11 件は SAE であると報告された。治験薬と関連あり (related) と判定された (日

本の基準により) IAR が発現した患者の一覧を表 2.7.6.5.5-5 に示す。

表 2.7.6.5.5-5 治験治療下で発現した注入に伴う反応の一覧 - 安全性解析対象集団

患者 ID	基本語 (PT) a	AE 開始治験日 b / 持続期間 c	重症度/関連性	治験薬に関してとられた措置	SAE (yes/no)
010- 日本人以外	呼吸器系障害	101/126	重度/おそらく関連なし (unlikely)	投与量変更なし	Yes
	ジスキネジア	107/4	軽度/おそらく関連なし (unlikely)	投与量変更なし	Yes
	酸素飽和度低下	107/4	中等度/おそらく関連なし (unlikely)	投与量変更なし	Yes
010- 日本人以外	注射部位発疹	6/1	軽度/関連の可能性はある (possible)	投与量変更なし	No
	呼吸困難	13/13	重度/おそらく関連なし (unlikely)	投与量変更なし	Yes
	易刺激性	232/20	中等度/おそらく関連なし (unlikely)	投与量変更なし	Yes
	発熱	454/1	軽度/おそらく関連なし (unlikely)	投与量変更なし	No
010- 日本人以外	紅斑	123/4	軽度/おそらく関連あり (probable)	投与量変更なし	No
010- 日本人以外	発熱	2/1	軽度/おそらく関連なし (unlikely)	投与量変更なし	No
	ALT 増加	360/持続中	軽度/おそらく関連なし (unlikely)	投与量変更なし	No
	AST 増加	360/持続中	軽度/おそらく関連なし (unlikely)	投与量変更なし	No
010- 日本人以外	神経学的症状	296/12	中等度/おそらく関連なし (unlikely)	投与を中断した	No
	発熱	307/24	中等度/おそらく関連なし (unlikely)	投与を中断した	Yes
	神経学的症状	307/7	中等度/おそらく関連なし (unlikely)	投与を中断した	Yes
010- 日本人以外	神経学的検査異常	7/16	重度/おそらく関連なし (unlikely)	該当せず	Yes
010- 日本人以外	肝酵素上昇	65/13	中等度/おそらく関連なし (unlikely)	投与を中断した	Yes
010- 日本人	悪寒	122/11	中等度/関連の可能性はある (possible)	投与量変更なし	Yes
	発熱	122/11	中等度/関連の可能性はある (possible)	投与量変更なし	Yes

AE = 有害事象、ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、SAE = 重篤な有害事象

a IARs に対応付けされた用語、一覧表 16.2.7.6.1

b AE 開始日は初回投与日 (1 日目) を基準とした試験日である。

c 有害事象の持続期間 (日)

出典: 一覧表 16.2.7.4.2

IAR を US/EU の関連性基準に基づいて表 14.3.1.2.3.1.1 及び表 14.3.1.2.3.1.2 に要約し、また日本の関連性基準に基づいて表 14.3.1.2.3.2.1 及び表 14.3.1.2.3.2.2 に要約した (それぞれ、日本人患者及び日本人以外の患者)。IAR を US/EU の関連性基準に基づいて一覧表 16.2.7.4.1 に示した。

注射部位反応

注射部位反応を、治験薬の投与開始後いずれかの時点で発現した治験薬投与部位に局在する、治験責任医師により（US/EU の関連性基準により）治験薬と関連の可能性がある（possibly）、おそらく関連あり（probably）又は確実に関連あり（definitely）と判定された TEAE と定義した。治験治療下で発現した ISR を表 2.7.6.5.5-6 に示す。全体として 15 例の患者（28 例中 15 例[53.6%]）に 180 件の ISR が発現し、それらのすべてが治験責任医師により治験薬と関連の可能性がある（possibly）、おそらく関連あり（probably）又は確実に関連あり（definitely）に分類された。すなわち、日本の関連性基準を適用した場合と発現率に差は認められなかった。ISR を発現した患者の割合は日本人患者（5 例中 2 例、40%）と日本人以外の患者（23 例中 13 例、56.5%）で類似していた。

これらの ISR は MedDRA SOC の「一般・全身障害及び投与部位の状態」に分類した。日本人患者と日本人以外の患者で最も発現頻度の高い ISR は、注射部位紅斑と注射部位硬結であり、硬結の事象の大部分は 2 例の患者で報告され、次いで注射部位変色であり、注射部位変色は日本人以外の患者に限り報告された。注射部位の脂肪肥大症の報告はなかった。

ISR の重症度は大多数が軽度（174/180 [96.7%]）であり、3.3%（6/180）が中等度であった。重度又は重篤と評価された ISR はなかった。ISR が発現した 15 例の患者のうち、ISR が原因で投与量を減量した患者はいなかった。

表 2.7.6.5.5-6 MedDRA 器官別大分類（SOC）、基本語（PT）別ごとの、治験治療下で発現した注入部位反応 - 安全性解析対象集団

SOC 基本語（PT） ^{a,b,c}	日本人患者 (N=5)		日本人以外の患者 (N=23)		患者全体 (N=28)	
	事象数 n	患者数 n (%) ^d	事象数 n	患者数 n (%) ^d	事象数 n	患者数 n (%) ^d
ISR 計	61	2 (40.0)	119	13 (56.5)	180	15 (53.6)
一般・全身障害及び 投与部位の状態	61	2 (40.0)	119	13 (56.5)	180	15 (53.6)
注射部位紅斑	32	2 (40.0)	63	10 (43.5)	95	12 (42.9)
注射部位硬結	22	1 (20.0)	10	4 (17.4)	32	5 (17.9)
注射部位変色	0	0 (0.0)	16	5 (21.7)	16	5 (17.9)
注射部位疼痛	3	1 (20.0)	6	2 (8.7)	9	3 (10.7)
注射部位血腫	0	0 (0.0)	7	3 (13.0)	7	3 (10.7)
注射部位腫脹	3	1 (20.0)	2	1 (4.3)	5	2 (7.1)
注射部位蕁麻疹	0	0 (0.0)	5	1 (4.3)	5	1 (3.6)
注射部位委縮	0	0 (0.0)	4	1 (4.3)	4	1 (3.6)
注射部位発疹	0	0 (0.0)	2	2 (8.7)	2	2 (7.1)
注射部位反応	0	0 (0.0)	2	2 (8.7)	2	2 (7.1)
注射部位出血	0	0 (0.0)	1	1 (4.3)	1	1 (3.6)
注射部位斑	0	0 (0.0)	1	1 (4.3)	1	1 (3.6)

SOC 基本語 (PT) ^{a,b,c}	日本人患者 (N=5)		日本人以外の患者 (N=23)		患者全体 (N=28)	
	事象数 n	患者数 n (%) ^d	事象数 n	患者数 n (%) ^d	事象数 n	患者数 n (%) ^d
注射部位そう痒感	1	1 (20.0)	0	0 (0.0)	1	1 (3.6)

MedDRA = 薬品規制用語集、SOC = 器官別大分類

^a 治験治療下で発現した有害事象とは、治験薬の初回投与日またそれ以降に発現した事象を指す。

^b 注入部位反応 (ISR) には、症例報告書上で ISR として記載された全ての有害事象が含まれる。さらに、コード化された用語と報告者が用いた用語の組み合わせが特殊なものはすべて医療関係者が再確認し、記録した臨床医によって「関連あり」にマークされた用語を ISR とみなした。

^c MedDRA バージョン 13.0 を用いてコード化された有害事象。同一 SOC の事象が 1 件以上発現した患者は、その SOC における患者数 (%) は、1 例と集計した。また、同一患者において同一の PT の事象が 1 件以上発現した患者は、その PT における患者数 (%) は、1 例と集計した。

^d 患者の割合 (%) は治療群列内に記載の患者総数を基に求めた。

出典：表 14.3.1.2.4 (患者全体)、表 14.3.1.2.4.2.1 (日本人患者)、表 14.3.1.2.4.2.2 (日本人以外の患者)

US/EU の関連性基準に基づいて ISR を表 14.3.1.2.4.1.1 及び表 14.3.1.2.4.1.2 (それぞれ、日本人患者及び日本人以外の患者) に要約した。ISR を US/EU の関連性基準に基づいて一覧表 16.2.7.5.1 に示し、日本の関連性基準に基づいて一覧表 16.2.7.5.2 に示した。ISR に対応付けされた用語を一覧表 16.2.7.6.1 (US/EU の関連性基準) 及び一覧表 16.2.7.6.2 (日本の関連性基準) に示す。

異所性石灰化

異所性石灰化が認められた患者の一覧を表 2.7.6.5.5-7 に示した。全体として、すべて日本人以外の患者 6 例で異所性石灰化が 6 件認められ、そのうちの 5 件は TEAE と報告された。TEAE であると報告されなかった 1 件は軽度の、明らかな視神経乳頭浮腫であり、解析のカットオフ日時点で持続しており、臨床的に重要ではなかった。5 件の TEAE はすべて治験薬に関連なし (unrelated) と評価された。

眼底検査により 2 件の TEAE が認められ、このうち 1 件 (患者 010- [REDACTED] [PT: 角膜沈着物]) は、治験責任医師により臨床的に重要と評価された。2 件の TEAE は治験責任医師により軽度と評価され、データ解析カットオフ時点においていずれの事象も持続していた。

残り 3 例の異所性石灰化は腎石灰沈着症の TEAE (3 例で各 1 件) であり、そのうちの 2 例は腎臓の超音波検査で確認された。この 3 例のうち、1 例 (患者 010- [REDACTED]) の患者ではベースライン時に腎石灰沈着症が認められている。

表 2.7.6.5.5-7 異所性石灰化患者一覧

患者 ID	性別 月齢 ^a / 人種	事象 (基本語(PT)/報告者が用いた用語)	AE 発現 開始/終了 治験日#	検査結果			重症度/ 治験薬との 関連性
				PPi µM	Ca2+ mmol/L	カルシウム: クレアチニン mmol : mmol	
010- [REDACTED] ^b	女兒/ 3.8 カ月/ 白人	AE として報告されなかった。眼科検査にて明らかな視神経	72 週目の眼科検査で報告された	1.82 (12 週目) 1.07 (24 週目)	3.17 (12 週目) 2.47 (24 週目)	4.37 (12 週目) 0.62 (36 週目)	眼科検査では臨床的に重要ではないと報

患者 ID	性別 月齢 ^a / 人種	事象（基本語(PT)/報告者が用いた用語）	AE 発現 開始/終了 治験日#	検査結果			重症度/ 治験薬との 関連性
				PPi μM	Ca2+ mmol/L	カルシウム： クレアチニン mmol : mmol	
		乳頭ドレーゼンが認められた。					告された。
010- ██████	男児/ 0.14 カ月/ 白人	腎石灰沈着症/腎石灰沈着症	14/437	7.67（ベースライン） ^d 1.22（6 週目）	1.92（ベースライン） 1.60（22 日目）	0.31 （22 日目） ^d	軽度/関連なし （not related）
010- ██████	男児/ 4.7 カ月/ 白人	腎石灰沈着症/腎石灰沈着症の悪化	84/持続中	3.06（6 週目） 1.56（12 週目）	2.50（41 日目） 2.47（84 日目）	0.17（41 日目） 0.48（84 日目）	軽度/関連なし （not related）
010- ██████	男児/ 69.8 カ月/ 白人	眼沈着物/眼の異所性石灰化	907/持続中	4.87(736 日目) 4.20(907 日目)	2.22（736 日目） 2.37（907 日目）	0.54（736 日目） 0.68（907 日目）	軽度/関連なし （unrelated）
010- ██████	男児/ 2 カ月/ アジア系 （日本人以外）	角膜沈着物/角膜の異所性石灰化	360/持続中	4.49(281 日目) 4.70(360 日目)	2.67(281 日目) 2.50(360 日目)	0.06(281 日目) 0.06(360 日目)	軽度/関連性なし （unrelated）
010- ██████	男児/ 3.4 カ月/ 白人	腎石灰沈着症/腎石灰沈着症	108/184	4.15（78 日目） 1.67(253 日目)	2.32（78 日目） 3.36（253 日目） ^e	0.53（78 日目） 10.70（183 日目）	軽度/関連なし （not related）

AE = 有害事象、PPi = 無機ピロリン酸、TEAE = 治験治療下で発現した有害事象

^a 治験参加時に報告された年齢。

^b 有害事象として報告されなかった。

^c 腎臓超音波検査に伴う結果としての報告ではない。TEAE としてのみ報告された。

^d 22 日目以前の検査結果は入手不可能。

^e 183 日目（24 週目）のカルシウム値は報告されなかった。

出典：一覧表 16.2.6.4、16.2.7.7、16.2.8.2、16.2.8.4、及び 16.2.8.11。

治験薬の投与中止に至った有害事象

日本人以外の患者 1 例（患者 010-██████）が心肺停止のため死亡し、この心肺停止は治験薬との関連なし（unrelated）と評価された。しかし、治験責任医師は、治験薬に対して取られた措置について「投与中止」（表 14.3.2.3.1、一覧表 16.2.7.2）と記載した。本患者における事象については死亡の項に記載する。

臨床検査値の評価

生化学検査

ベースライン時、及び治験期間中に予定に従って包括的な化学検査分析を実施した。各患者の化学プロファイルは比較的正常であり、ほとんどがそれぞれ指示された基準範囲内にあった。

表 14.3.4.1.1 に臨床化学検査の結果及びベースライン時からの経時的変化を表 14.3.4.1.1（患者全体）、表 14.3.4.1.1.1（日本人患者）及び表 14.3.4.1.1.2 に示した。表 14.3.4.1.2（患者全体）、表

14.3.4.1.2.1（日本人患者）及び表 14.3.4.1.2.2 に示した。

骨形成、骨の強度及び硬度に影響を及ぼす、アルカリホスファターゼ（ALP）、カルシウム及びマグネシウムの数値について特に注目した。

患者全体でベースライン時の血清 ALP の平均値（SD）は 26.2（20.56）U/L で、正常値範囲（124～341 U/L）を大きく下回っていた。予測されたとおり、ALXN1215 を 3 週間投与した後の平均 ALP 値は 3459.7（2002.47）まで増加しており、投与期間中は終始高値が持続し、ALXN1215 の投与継続を反映していた。日本人患者 5 例における ALP の結果は患者集団全体の結果と一致しており、ベースライン値の平均（SD）は 18.0（0.0）U/L であったが、3 週目に 3461.2（3064.53）U/L まで上昇し、その後投与期間を通じて高値がみられた。

患者の安全性を監視するため、臨床検査改善修正法案（CLIA）に基づく標準的な臨床化学検査パネルを用いて、血清 ALP 検査でアルカリホスファターゼ活性を測定した。ALXN1215 の PK 検査では、ALXN1215 の多点検量線を用いて本剤の活性を測定し、FDA 及び EMA の化学分析法のバリデーションに関する業界向けガイドラインに従ってバリデーションを行った。本検査データは別紙の PK 報告及び元の試験 ENB-010-10 の CSR の 14.4 項の患者別のまとめに記載する。この 2 つの検査は、緩衝液の組成や pH など、酵素活性の測定に影響する重要な点が異なっているため、これらの検査結果を直接比較することは不可能である。特に、ALXN1215 活性の結果は U/L 単位で示されているものの、測定条件が異なるため、血清 ALP 活性（U/L）と同じ測定と解釈してはならないことに注意しなければならない。

本治験で特に注目した点はカルシウム値の変化であった。全体として、ベースライン時のカルシウムの平均値（SD）は 2.607（0.3884）mmol/L（患者全体）及び 2.470（0.1355）（日本人患者）で正常値範囲（2.25～2.74 mmol/L）内であった。1 例のみ（010-████、3.6% [日本人以外の患者]）、ベースラインのカルシウム値が低値であったが、他の 5 例（17.9%、010-████、010-████、010-████及び 010-████ [日本人以外の患者]、並びに 010-████ [日本人患者]）では、ベースライン時の評価時点でカルシウム値が増加していた。

試験全体を通じてベースラインの平均値の変動は極めて小さかった。その後のほとんどの評価で多くの患者（28 例中 20 例、71.4%）のカルシウム値は正常範囲内にあった。カルシウムのベースライン値が正常であった日本人患者 4 例のうち、3 例の値は 24 週目（5 例すべてのデータが得られた最終来院時）に正常範囲内にあったが、1 例では正常値上限を超えて増加が認められた。5 例目の患者ではベースラインのカルシウム値の増加がみられたが、その後 24 週目には正常範囲内にあった。

1 例のみ（患者 010-████、日本人以外の患者）、ベースライン時には認められなかった臨床的に重要なカルシウム増加が認められた。患者 010-████ では、カルシウム値がベースライン時には正常値範囲内であり、治験期間中には変動が認められたものの、120 週目（3.09 mmol/L [基準範囲：2.1～2.57]、データカットオフ日直前の臨床検査結果）まで臨床的に重要な変動にはならなかった（一覧表 16.2.8.4）。本患者には続発性副甲状腺機能亢進症が認められた。

全般的にみて、ベースライン時のマグネシウムの平均（SD）値は 0.915（0.1135）mmol/L であり、この結果も正常値範囲（0.78～0.98 mmol/L）内であった。治験治療期間中、平均マグネシウ

ム値に若干の変動が認められたものの、そのほとんどは指示された基準範囲内であった。日本人患者の結果も同様であった。日本人患者 5 例におけるベースライン時のマグネシウム値は正常範囲上限の値であり (0.98 mmol/L)、平均値 (SD) は 0.984 (0.1019) mmol/L であった。投与期間中、24 週目にマグネシウムの平均値が患者全体で 0.958 (0.0918) mmol/L までわずかに減少したが、全体としては一定の傾向は認められなかった (ベースライン値が正常であった 3 例中 2 例で 24 週目に正常値を上回ったが、1 例では正常範囲内にあった。また、ベースライン時に正常値を上回った 2 例中 1 例は 24 週目に正常値を示し、もう 1 例では正常値よりも高い値がみられた)。

尿中カルシウム/クレアチニン比

安全性解析対象集団の尿中カルシウム/クレアチニン比の結果とベースライン時からの経時的変化を表 14.3.4.4.3 (患者全体)、表 14.3.4.4.3.1 (日本人患者) 及び表 14.3.4.4.3.2 (日本人以外の患者) にまとめた。治療中は骨形成のためにカルシウムが利用されることから、尿中カルシウム/クレアチニン比の減少傾向は予測されたことである。

患者全体でベースライン時の平均 (SD) カルシウム/クレアチニン比は 1.870 (1.7333) mmol/mmol であった。3、12、24、48 及び 72 週目の平均値はそれぞれ 1.263 (1.3846)、1.209 (1.2010)、1.418 (2.1378)、0.925 (1.1687) 及び 0.547 (0.3933) mmol/mmol であった。患者集団全体とは異なり、日本人患者では尿中カルシウム/クレアチニン比の平均値の経時的な減少はみられなかった。ベースライン時の平均値 (SD) は 1.128 (0.5927) mmol/mmol であったが、3 週目には 0.648 (0.2627) mmol/mmol まで減少した。しかし、その後の各来院時には増加し、24 週目には 1.480 (1.2057) mmol/mmol まで増加した。日本人患者の例数が少ないことを考慮すると、変化の中央値の方がより重要であると思われる。ベースライン時からの変化の中央値は、3、6 及び 24 週目に減少がみられ、12 週目に軽度な増加 (0.045 mmol/mmol) がみられただけであった。

各患者の尿中カルシウム/クレアチニン比の結果を一覧表 16.2.8.2 に示した。

ビタミン D

基礎疾患としての栄養性くる病による X 線所見と交絡する可能性を回避するため、治験参加前に 25(OH)ビタミン D 値が 20 ng/mL 以上であることを治験参加の要件とした。また、治験期間中に 25(OH)ビタミン D 値が 20 ng/mL 未満になった患者には、ビタミン D 400~800 単位/日を補給することとした。安全性解析対象集団のビタミン D の結果とベースラインからの経時的変化を表 14.3.4.4.1 (患者全体)、14.3.4.4.1.1 (日本人患者) 及び 14.3.4.4.1.2 (日本人以外の患者) にまとめた。

全体のビタミン D の平均値 (SD) は、ベースライン時に 67.6 (26.27) pmol/mL であり、治験期間中は概ね継続してこの値を上回っていた。日本人患者では、ビタミン D の平均値 (SD) は、ベースライン時に 47.5 (16.13) pmol/mL であり、24 週目には 61.2 (29.06) pmol/mL であった。患者 010-XXXXXXXXXX (日本人以外の患者) は、出生日に ALXN1215 の投与を開始しており、治験参加時のビタミン D 値は正常値範囲を下回っていた。本患者は、初回投与から数日以内にビタミン D の投与を受け始め、ベースライン時に 27 pmol/mL であったビタミン D 値は、72 週目の最終評価時には 95 pmol/mL まで増加した (この値も正常値ではないが、臨床的に重要な異常ではない) (一

覧表 16.2.8.3)。

血液検査

予定に従い、包括的な血液検査を実施した。検査データから一部の患者で一過性の異常値が認められ、臨床的に重要な異常が治験薬投与開始後に 2 例で認められ、そのいずれも日本人以外の患者であった（患者 010-██████ 及び患者 010-██████）。これらの異常は 24 週目までに正常値範囲内に回復した。

表 14.3.4.2.1（患者全体）、表 14.3.4.2.1.1（日本人患者）及び表 14.3.4.2.1.2（日本人以外の患者）に安全性解析対象集団における血液検査結果及びベースラインからの経時的変化を要約した。表 14.3.4.2.2（患者全体）、表 14.3.4.2.2.1（日本人患者）及び表 14.3.4.2.2.2（日本人以外の患者）にベースラインから投与後までの状態の変化（正常から高値、低値への変化等）を要約した。各患者の血液検査の結果は一覧表 16.2.8.5 に示した。

尿検査

表 14.3.4.3.1（患者全体）、表 14.3.4.3.1.1（日本人患者）及び表 14.3.4.3.1.2（日本人以外の患者）に、安全性解析対象集団における尿検査の結果とベースラインからの経時的変化をまとめた。表 14.3.4.3.2（患者全体）、表 14.3.4.3.2.1（日本人患者）及び表 14.3.4.3.2.2（日本人以外の患者）にベースラインから投与後の状態の変化（正常から高値、低値への変化等）を要約した。

尿中カルシウム及び白血球値は治験期間中わずかに変動していた。2 例の患者（いずれも日本人以外の患者 010-██████ 及び患者 010-██████）で尿検査結果が治験責任医師により臨床的に重要であると評価された。これら 2 つの重要な変化を一覧表 16.2.7.2 及び一覧表 16.2.8.6 に示す。

各患者の尿検査の結果は一覧表 16.2.8.6 に示した。

バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン

バイタルサインの投与前値からの変化を表 14.3.5.1.1（患者全体）、表 14.3.5.1.1.1（日本人患者）及び表 14.3.5.1.1.2（日本人以外の患者）にまとめた。この解析データが得られている日本人患者はなかった。ベースラインからの変化を表 14.3.5.1.2（患者全体）、表 14.3.5.1.2.1（日本人患者）及び表 14.3.5.1.2.2（日本人以外の患者）にまとめた。

治験期間中、注射投与前及び投与後のバイタルサインにベースラインからの一貫した変化は認められなかった。バイタルサインの変化の多くは軽微で一過性の変動であった。17 例の患者に 1 件以上のバイタルサインの異常値が認められており、この大多数は治験責任医師により臨床的に重要ではないと評価されていた。この 17 例の患者のうち 3 例（患者 010-██████、010-██████ 及び 010-██████、すべて日本人以外の患者）で、治験責任医師により臨床的に重要であるとみなされた検査値異常又は異常所見が治験薬投与開始後に認められた。患者別のバイタルサインの結果は一覧表 16.2.8.9 に示した。

身体検査

ベースラインの身体検査結果は、全般的に HPP のさまざまな症状及び合併症を反映していた。治験期間中に、28 例中 22 例の患者に新たな異常又は増悪所見が判明した（一覧表 16.2.8.8）。治

験薬投与開始後に高頻度に認められた所見として、注射部位の発赤又は変色、及び HPP の症状又は合併症があった。

来院日ごとに器官別の身体検査異常を表 14.3.5.2 (患者全体)、表 14.3.5.2.1 (日本人患者) 及び表 14.3.5.2.2 (日本人以外の患者) にまとめた。身体検査の患者別の結果を一覧表 16.2.8.8 に示した。

眼底検査

28 例の患者のうち 16 例 (57.1%) では、ベースライン時も治験期間中も眼科検査の結果が正常であった (一覧表 16.2.8.11)。眼科検査で 3 例の患者 (すべて日本人以外の患者) に異所性石灰化のエビデンスが認められ、このうち 2 例で TEAE として報告された (異所性石灰化の項を参照)。4 例の患者 (すべて日本人以外の患者) で、眼底検査所見について臨床的に重要であると評価された。眼底検査に関する患者別の説明及び結果を一覧表 16.2.8.11 に示した。

腎超音波検査

腎石灰沈着症の有無を判定するため、ベースライン時及び投与期間中に定期的に腎超音波検査を実施した。11 例の患者 (39.3 %) で、治験期間中を通して (ベースライン時及び治験薬投与開始後) 腎超音波検査所見は正常であり、17 例 (60.7 %) では、1 回以上の評価時点で腎石灰沈着症のエビデンスが認められた。この 17 例のうち 1 例 (患者 010- [日本人以外の患者]) を除くすべての患者でベースライン時、すなわち治験薬投与開始前に腎石灰沈着症が認められていた。3 例 (患者 010- [日本人以外の患者] と 010- [日本人患者] 及び 010- [日本人患者]) では、ベースライン時に腎石灰沈着症が認められていたものの最終評価時には認められなかった。患者 010- では、48 週目の評価まで腎石灰沈着症のエビデンスは認められなかったが 120 週目 (最終評価) の時点では依然として認められており、治験責任医師によって臨床的に重要 (原疾患である HPP 及び腎機能不全に関連するもの) と評価された。

腎超音波検査結果の患者別一覧の完全版を一覧表 16.2.8.12 に示した。

抗 ALXN1215 抗体検査

3 例の患者 (患者 010- : 抗体価 = 0 及び 010- : 抗体価 = 1 [2 例とも日本人以外の患者]、患者 010- : 抗体価 = 0 [日本人患者]) を除き、患者は全員、予想どおりベースライン時には ADA 陰性であった。これらの患者でベースライン時の結果が陽性であったことは、ALXN1215 に交差反応すると考えられる血清マトリックス中の蛋白質を反映していると考えられた。特に、患者 010- では、その後の評価で常に陰性であったことから、投与により発現した抗体は存在しなかったと考えられる。22 例 (28 例中 22 例、78.6%、日本人患者 5 例を含む) で投与期間中に ADA が発現したが、抗体価で評価したところ免疫原性は低く、時間とともに変化しており、患者全体での最大抗体価は 1024 であった。

NAb の結果については、一覧表に示した阻害率は *in vitro* 検査で認められた阻害量を示すものであり、*in vivo* で予測される阻害の程度を示すものではない。阻害率が 4.478 %を超えた場合のみ「陽性」とみなした。日本人患者 010- を含め、28 例中 13 例 (46.4%) が NAb 陽性であった。しかし 2 例 (患者 010- [日本人以外の患者] 及び患者 010- [日本人患者]) では陽

性反応が認められたのはベースライン時のみであり、この2例は投与後の NAb の数と割合の解析から除外された。

ADA 陰性及び陽性の患者の経時的な数と割合及び ADA 陽性患者における抗体価の分布を表 14.3.5.4 (患者全体)、表 14.3.5.4.1 (日本人患者) 及び表 14.3.5.4.2 (日本人以外の患者) にまとめた。一覧表 16.2.8.10 に ADA と NAb の結果を患者別に示した。治験薬投与開始後に抗 ADA 陰性又は陽性であった患者の数と割合をまとめた。また常に陽性であった患者の最後の抗体価と抗体価のピーク値は表 14.3.5.5 (患者全体)、表 14.3.5.5.1 (日本人患者) 及び表 14.3.5.5.2 (日本人以外の患者) で確認できる。ADA 抗体価の変化、選択した PD の変化、及び有効性の結果を患者別に図 14.2.2.4 に示した。

2.7.6.5.6 考察および全般的な結論

有効性の結果

主要有効性評価項目

本治験の主要評価項目は、RGI-C で評価したベースラインから 24 週目までのくる病の重症度の変化であった。24 週目に、患者集団全体 (N=28) の FA 及び PP 集団の双方で RGI-C スコアの中央値が統計的に有意な改善を示していた (RGI-C = 1.67 [$p < 0.0001$] 及び 1.83 [$p < 0.0001$])。さらに 3/4 の患者 (28 例中 21 例、FA 集団の 75 %) では、RGI-C のスコアが、少なくとも「くる病の最小限の治癒」を示す 1 以上に達した。日本人全患者 5 例でも 24 週目にくる病の重症度の改善を示したが (RGI-C スコアが +0.67 ~ +3.0 の範囲、中央値が +1.0)、症例数が少ないため、統計的に有意にならなかった ($p = 0.0625$)。

副次的評価項目

副次的評価項目でも同様の良好な結果が認められた。患者集団全体 (N=28) における RSS スコアのベースラインからの変化量の平均値 (中央値) は、12 週目に -0.94 (-1.00)、24 週目に -1.86 (-1.00)、48 週目に -4.46 (-4.00) と治験期間を通じて増加し、X 線所見では、治験が進行するにつれてくる病の重症度が低下していることが示された。日本人患者 5 例でも、24 週目 (n=5)、36 週目 (n=2) 及び 48 週目 (n=1) (この中間解析の CSR の解析カットオフ日の前にいずれかの日本人患者の評価が得られる最終時点) まで同様な結果が認められた。

呼吸に関するデータの解析では、概ね ALXN1215 の呼吸機能への良好な効果と一致する結果が得られた。本治験に参加した患者 28 例中 12 例 (42.8%) はベースライン時に何らかの形の呼吸補助を要し、12 例中 10 例は機械的換気を要した。治験開始時に侵襲的機械的換気を要した患者 10 例中 5 例は日本人患者であった。これらの 5 例中 3 例は解析カットオフ日前の最終評価時まで侵襲的機械的換気を継続したが、1 例は 24 週目までに完全に呼吸補助から離脱し、もう 1 例は 24 週目に酸素補給に移行した。治験開始時に侵襲的な機械的換気を受けていた残りの (日本人以外の) 患者 5 例のうち、1 例は 36 週目までに完全に呼吸補助から離脱し、2 例は最終評価時点で機械的換気を受けており、他の 2 例は出生から死亡まで機械的換気を受けていた。成長に関しては、患者集団全体の身長及び体重はいずれも一貫して経時的に増加しており、Z スコアは治験期間中に一般集団の平均値に近づいていた。日本人患者 5 例では、いずれの成長パラメータについても一貫性のある傾向は認められなかった。しかし、これはこの患者集団における追跡調査期間が相対的に短いことに起因すると考えられる。

薬物動態および薬力学的結果

ALXN1215 活性の結果については別の報告に記載する。PD データの解析では、ALXN1215 の投与により PPi 及び PLP 値が顕著に減少したことが示された。最も大きな効果は投与 1 週目に観察された。患者集団全体で PPi の平均値はベースライン時には増加していたが (6.821、正常値範囲 = 1.33~5.71 μM)、6 週目までに PPi 値が正常値範囲まで減少した。24 週目以降に若干の変動が観察された (PPi が 6 週目の平均値をわずかに上回った)。日本人患者 5 例でも同様な結果が認められ、PPi の平均値が治験開始時に 6.384 μM であったが、6 週目以降、正常値範囲をわずかに上回るか又は正常値の範囲内まで減少した。

患者集団全体で PLP の平均値もベースライン時には増加していたが (5083.32 ng/mL、正常値範囲 = 11.76~68.37 ng/mL)、6 週目までにはかなり減少し (424.15 ng/mL)、その後、治験中に 6 週目の平均値を上回りはしたものの、治験期間中はベースライン値を下回ったままであった。6 週目の平均値を上回った原因は、一部の患者にビタミン B₆ を補給したためと考えられる。日本人患者 5 例でも同様な結果が認められ、PLP の平均値が治験開始時に 9487.50 ng/mL であったが、6 週目までに 1362.50 ng/mL まで減少し、36 週目の最終評価時まで持続的にベースライン値を下回った。

安全性の結果

本中間報告の対象となった患者 28 例では ALXN1215 の忍容性は概して良好であった。組入れた患者 28 例で計 796 件の TEAE が報告され、その大多数は治験責任医師により、重症度は軽度又は中等度で、治験薬と関連なし (unrelated) と判定された。796 件の TEAE のうち 89 件は日本人患者 5 例で報告された。患者集団全体と同様、日本人患者における TEAE の大多数が、重症度を軽度又は中等度と判定された。日本人患者 1 例のみに重度の TEAE (水頭症) が発現した。この事象は SAE であるともみなされ、ALXN1215 の投与と関連なし (unrelated) と判定された。日本以外の患者での TEAE の大多数は治験薬と関連なし (unrelated) と判定されたが、日本人患者における事象の大多数は関連あり (related) と判定された (関連性の判定に使用した地域的基準は問わず)。この差は日本人患者の症例数が日本人以外の患者の症例数と比較して少ないこと、又は、おそらく報告方法に関する地域差に起因する可能性が考えられた。

日本人患者及び日本人以外の患者の双方で最も高頻度で発現した TEAE は、MedDRA SOC の「一般・全身障害及び投与部位の状態」、「感染症及び寄生虫症」及び「胃腸障害」に該当するものであった。全般的にみて、TEAE の大多数は治験薬投与に伴う注射部位反応 (ISR)、又は HPP の合併症、又は治験評価段階の患者の健康状態が不良であることによる既存の合併症に関連するものであった。

特に注目した TEAE は IAR、ISR 及び異所性石灰化であった。注射に伴う反応は、治験薬投与後 3 時間以内に発現し、治験責任医師により (US/EU の関連性基準により) 治験薬と関連の可能性がある (possibly)、おそらく関連あり (probably) 又は確実に関連あり (definitely) と評価された全身性徴候、症状、所見 (例えば、全身性蕁麻疹やそう痒感、低血圧、呼吸窮迫など) と定義した。より範囲が広い「関連あり」の分類により「治験薬とおそらく関連なし」(unlikely) と判定された事象を含む、より保守的な日本の関連性基準では、8 例の患者 (28.6%、前述した日本人患者 1 例を含む) で 18 件の IAR が発現し、そのすべてが日本の基準で治験薬と関連ありと判定された。18 件の IAR のうちの 3 件 (日本人以外の患者における) の重症度は重度であり、8 件は中等度であった。残りの 7 件は軽度であった。日本人患者における 2 件の事象を含む 18 件の IAR

のうちの 11 件は SAE と報告された。

注射部位反応は、治験薬の投与開始後いずれかの時点で発現した治験薬投与部位に局在する、治験責任医師により（US/EU の関連性基準により）治験薬と関連の可能性がある（possibly）、おそらく関連あり（probably）又は確実に関連あり（definitely）と判定された TEAE と定義した。患者全体のうちの 15 例（53.6%）で 180 件の ISR が報告され、そのうちのすべてが治験責任医師により治験薬と関連の可能性がある（possibly）、おそらく関連あり（probably）又は確実に関連あり（definitely）と判定された。これらは、日本の関連性基準を適用した場合と発現率に差は認められなかった。180 件の事象のうち 61 件の ISR は日本人患者 2 例で報告された。大多数の ISR の重症度は軽度であり、重度又は重篤な事象は認められなかった。日本人及び日本人以外の患者の両方で最も多く認められた ISR は注射部位紅斑と注射部位硬結であった。

全体のうち、患者 6 例（すべて日本以外の患者）で異所性石灰化が認められ、そのうちの 5 例は TEAE と報告された。2 例の TEAE は眼底検査で確認され、そのうちの 1 例は治験責任医師により臨床的に重要であると判定された。この 2 例の眼の TEAE の重症度はいずれも治験責任医師により軽度と判定され、データ解析のカットオフ時点で持続的に認められていた。残り 3 例の異所性石灰化の TEAE は軽度な、関連性のない腎石灰沈着症（患者 3 例で各 1 件）であり、これらのうちの 2 例は腎超音波により確認された。3 例中 1 例ではベースライン時に腎石灰沈着症が認められていた。

全体として、28 例の患者中の 17 例（60.7%）で計 105 件の SAE が報告され、そのうち日本人患者 5 例中 3 例（60.0%）で計 5 件の SAE が報告された。US/EU の関連性基準により 105 件中 3 件の SAE（<3%）が治験薬と関連ありと判定された（日本人以外の患者 1 例における肺炎の報告 1 件、日本人患者 1 例における IAR の報告 2 件）。日本の関連性基準を用いて 8 例（日本人患者 1 例及び日本人以外の患者 7 例）の患者における 19 件の事象が治験薬の投与と関連ありと判定された。

日本人以外の 1 例の患者（010-██████）が治験参加に同意したが、スクリーニングで不適格となり、その 2 日後、治験薬の投与を受ける前に呼吸不全で死亡した。患者 3 例が治験期間中に死亡した（すべて日本人以外の患者）。死亡例 1 例（患者 010-██████、「呼吸不全及び脳死」により死亡）は治験責任医師により治験薬とおそらく関連なし（unlikely related）と判定された。患者 010-██████の死因は、治験薬と関連なし（unrelated）と判定された。患者 010-19-01 の死因は当初、治験薬と関連なし（unrelated）と判定されたが、患者がステロイド依存性呼吸状態を呈していることが確認された後に、治験責任医師は死因を治験薬と関連の可能性がある（possibly related）に変更した。剖検は実施されなかった。

治験期間中、患者の安全確保のため臨床検査パラメータを慎重にモニタリングした。患者全体で、もしくは日本人以外の患者又は日本人患者サブグループで臨床的に重要な傾向は認められなかった。

28 例中 22 例（78.6 %）の患者が、治験薬投与開始後、常に ADA 陽性を示し、28 例中 13 例（46.4 %）が治験治療下で発現した NAb が常に陽性であった。日本人患者 5 例中 1 例がベースライン時に ADA 陽性を示し、他の 4 例の患者が投与期間中に ADA を発現した。しかし、抗体価により測定した免疫原性は低く、時間とともに変化しており、患者全体での最大抗体価は 1024 であった。ADA と AE との間に明らかな関連性はなく、免疫系の介在又はタキフィラキシーを示唆する AE

もなかった。

要約及び結論

乳児型低ホスファターゼ症 (HPP) 患者を対象とした現在継続中の本試験では、大半の患者が、ALXN1215 の投与開始から 24 週~48 週以内に臨床症状全般に良好な変化を示し、投与期間を通して改善が持続した。ALXN1215 の投与により、くる病、成長、並びに粗大運動機能及び発達に有意な改善がもたらされた。呼吸補助への依存低下など、呼吸機能の改善も認められた。

報告日：20 年 月 日

2.7.6.5.7 日本人患者の 1 年投与時の安全性の結果について

試験薬が投与された症例数、期間および用量

20 年 月 日のデータカット日までで、5 例の日本人患者は、平均 384.6 日（中央値 340.0 日）の試験薬の投与を受けていた。日本人患者全例が最低 48 週間の投与を受けており、1 例（症例番号 010- ）は 60 週間、別の 1 例（症例番号 010- ）は 72 週間の投与を受けていた。患者総曝露期間-年は 5.26 年であった（表 2.7.6.5.7-1）。

表 2.7.6.5.7-1： 試験薬曝露状況の概要 –安全性解析対象集団（日本人患者のみ）

治療期間	ALXN1215 (N=5)
治療期間 (日) ^a	
平均 (SD)	384.6 (73.67)
中央値	340.0
Min, Max	330, 501
Q1, Q3	337.0, 415.0
治療期間 (予定来院日毎)	
最低 48 週間投与患者数(n [%]) ^b	5 (100.0)
最低 60 週間投与患者数(n [%]) ^b	2 (40.0)
最低 72 週間投与患者数(n [%]) ^b	1 (20.0)
患者総曝露期間-年 ^c	
患者総曝露期間-年 (患者-年)	5.26

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 期間は初回投与から中間解析のカットオフ日現在の最終投与までの日数をさす。

^b 日本人患者全例が最低 48 週間の投与を受けており、1 例（症例番号 010- ）は 60 週間、別の 1 例（症例番号 010- ）は 72 週間の投与を受けていた。

^c 曝露患者-年は、365.25 で除した治療期間の総和とした。

出典：表 14.3.1.1.1

5 例の日本人患者全例が、2 mg/kg の週 3 回の投与方法で試験を開始し（一覽表 16.2.5.1）、データカットオフ日までの期間を通じて開始時と同様の試験薬の投与量と投与方法が維持され（一覽表 16.2.5.2）、誤って無投与になった症例は皆無であった（一覽表 16.2.5.3）。

なお、日本人患者は施設で試験薬の投与を受けたが、日本以外の患者は十分な自己投与の訓練

を受け、本治験薬に対する忍容性があることが確認された後、自己投与又は保護者による投与を許可した。このような治験薬の投与方法は本中間報告書のデータカットオフ日まで継続していた。患者別の治験薬曝露量は[一覧表 16.2.5.1](#) に示した。

有害事象

有害事象の概要

治験治療下で発現した有害事象（TEAE）の概要を[表 2.7.6.5.7-2](#) に示した。組入れられた 5 例の患者で計 117 件の有害事象が報告された。前回の最低 6 ヶ月までのデータでは 89 件であった。6 ヶ月までの報告と同様に、大多数の有害事象が、治験責任医師により軽度または中等度と判定され(116 件/117 件 [99%]、なお 6 か月までは 88 件/89 件 [99%])、また、各国各地域における、治験薬と有害事象との因果関係の有無の判定基準の違いを考慮しても、治験薬に関連する有害事象が 68 件/117 件 [58%]、（なお 6 ヶ月までは 65 件/89 件 [73%]）と、他地域のそれと比較して大多数が関連ありと判定された。大多数の因果関係ありの有害事象は注射部位反応(63 件、6 か月時 61 件)であった。新たな注射に伴う反応（IAR）や重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬の中止に至るような有害事象や死亡も発現しなかった。

表 2.7.6.5.7-2： 治験治療下で発現した有害事象（6 ヶ月までのデータとの比較）-安全性解析集団（日本）

有害事象分類	日本人患者 (N=5)			
	6 ヶ月データカット時		1 年データカット時	
	事象数 n	患者数 n (%)	事象数 n	患者数 n (%)
有害事象を発現した患者数	--	5 (100.0)	---	5 (100.0)
有害事象（TEAE） ^a	89	5 (100.0)	117	5 (100.0)
治験薬と関連性のない AE ^b (US/EU)	24	5 (100.0)	49	5 (100.0)
治験薬と関連性のない AE ^c (日本)	24	5 (100.0)	49	5 (100.0)
治験薬と関連性のある AE ^b (US/EU)	65	3 (60.0)	68	3 (60.0)
治験薬と関連性のある AE ^c (日本)	65	3 (60.0)	68	3 (60.0)
ISRs ^{b,d} (US/EU)	61	2 (40.0)	63	2 (40.0)
ISR ^{c,d} (日本)	61	2 (40.0)	63	2 (40.0)
IAR ^{b,e} (US/EU)	2	1 (20.0)	2	1 (20.0)
IAR ^{c,e} (日本)	2	1 (20.0)	2	1 (20.0)
軽度	80	5 (100.0)	102	5 (100.0)
中等度	8	3 (60.0)	14	4 (80.0)
重度	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
治験中止に至った AE	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
重篤な有害事象	5	3 (60.0)	11	4 (80.0)

有害事象分類	日本人患者 (N=5)			
	6 ヶ月データカット時		1 年データカット時	
	事象数 n	患者数 n (%)	事象数 n	患者数 n (%)
治験薬と関連性のない SAE ^b (US/EU)	3	2 (40.0)	9	3 (60.0)
治験薬と関連性のない SAE ^c (日本)	3	2 (40.0)	9	3 (60.0)
治験薬と関連性のある SAE ^b (US/EU)	2	1 (20.0)	2	1 (20.0)
治験薬と関連性のある SAE ^c (日本)	2	1 (20.0)	2	1 (20.0)
ISR ^{b,d} (US/EU)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
ISR ^{c,d} (日本)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
IAR ^{b,e} (US/EU)	2	1 (20.0)	2	1 (20.0)
IAR ^{c,e} (日本)	2	1 (20.0)	2	1 (20.0)
軽度	2	2 (40.0)	5	3 (60.0)
中等度	2	1 (20.0)	5	3 (60.0)
重度	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
治験中止に至った SAE	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
死亡	--	0 (0.0)	---	0 (0.0)

AE = 有害事象、IAR = 注入に伴う反応、ISR = 注入部位反応、SAE = 重篤な有害事象、SOC = 器官別大分類、TEAEs = 治験治療下で発現した AE

^a治療下で発現した有害事象とは、治験薬の初回投与時またそれ以降に発現した事象を指す。

^bUS/EU の関連性の基準

治験薬と関連性のない有害事象とは、関連なし (unrelated) またはおそらく関連なし (unlikely related) を指す。治療薬と関連性のある有害事象とは、関連の可能性がある (possible)、おそらく関連あり (probable)、確実に関連あり (definitely related) を指す。

^c日本の関連性の基準

治験薬と関連性のない有害事象とは、関連なし (not related) を指す。治療薬と関連性のある有害事象とは、おそらく関連なし (unlikely related)、関連の可能性がある (possible)、おそらく関連あり (probable)、確実に関連あり (definitely related) を指す。

^d注入部位反応(ISR)には、症例報告書上で ISR と記載された全ての有害事象が含まれる。さらに、コード化された用語と報告者が用いた用語の組み合わせが特殊なものはすべて医療関係者が再確認し、記録した臨床医によって「関連あり」にマークされた用語を ISR とみなした。

^eコード化された用語と報告者が用いた用語の組み合わせが特殊なものはすべて医療関係者が再確認し、IAR の可能性がある追加事象としてフラグを立てた。治験実施施設で記録した臨床医によって「関連あり」にマークされた用語を IAR とみなす。

出典: 表 14.1.2.1.1, 表 14.3.1.2.1.1, 表 14.3.2.3.1.1, 一覧表 16.2.1, Section 2.7.6.5.1

発現した有害事象は 6 ヶ月データとほぼ同様であった。 (ENB-10-10 CSR, Section 2.7.6.5.1). しかし、大多数の有害事象(89 件/117 件 [76%])は、6 ヶ月データの集計時に報告した事象であり治療開始初期に発現すると考えられる。さらに、治験薬との因果関係がありと判定されたほとんどの有害事象は、6 ヶ月集計時に報告した事象(65 件/68 件[96%])であった。このような傾向は治験に参加した全患者 71 例を統合して集計した場合と同様であった。この結果を踏まえると、有害事象は、最初 24 週間の治療後には減少する傾向にあり、治験期間を通して、忍容性が改善し、患者の状態が改善されることになると考えられた。 (Section 2.7.4.2.1.4).

治験治療下で発現した有害事象の解析

日本人患者に対して本剤を投与した 1 年間で、主に発現した有害事象は、国際医学用語集 (MedDRA) の器官別大分類(SOCs)で、「胃腸障害」(11 件が 5 例 [100%]に発現)、「感染症及び寄生虫症」(12 件が 4 例 [80%]に発現)、「皮膚及び皮下組織障害」(12 件が 4 例[80%] に発現)、「一般・全身障害および投与部位の状態」(68 件が 3 例[60%]に発現)に分類される事象であった。6 ヶ月時点では少なくとも 2 例から注射部位紅斑と抜歯(2 [40%] 例)の有害事象が報告された。今回の時期でも同様に、少なくとも 2 例から注射部位紅斑と抜歯と同様に上咽頭炎と発熱が有害事象として報告された (2 [40%] 患者それぞれ)。注射部位紅斑が 1 年目までの集計で減少しているが、これは、責任医師が「注射部位腫脹」に変更したためである。また肉芽腫の発現頻度も減少したのは、責任医師が「皮膚肉芽腫 (granuloma skin)」に変更したためである。6 ヶ月までと同様、大多数の有害事象は (6 ヶ月集計後に報告された 3/28 件の有害事象を含む) 治験薬投与に関する ISR (例えば、注射部位紅斑、注射部位硬結、と注射部位腫脹)であった。その他の有害事象(6 ヶ月集計後に報告された 25/28 件の有害事象を含む)は、HPP の合併症として知られている事象(例えば、抜歯、気道感染や合併症)や乳児型 HPP 患者に診られる身体症状とほぼ一致していた (表 2.7.6.5.7-3)。

表 2.7.6.5.7-3: MedDRA 器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT) 別ごとの有害事象 (6 ヶ月までのデータとの比較) – 安全性解析対象集団 (日本)

SOC PT ^a	治療を受けた日本人患者 (N=5)			
	6 ヶ月データカット時		1 年データカット時	
	事象数 n	患者数 n (%)	事象数 n	患者数 n (%)
有害事象数^b	89	5 (100.0)	117	5 (100.0)
胃腸障害	8	4 (80.0)	11	5 (100.0)
歯の脱落	4	2 (40.0)	6	2 (40.0)
便秘	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
下痢	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
弛緩歯	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
舌潰瘍	---	---	1	1 (20.0)
嘔吐	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
感染症および寄生虫症	3	2 (40.0)	12	4 (80.0)
鼻咽頭炎	1	1 (20.0)	5	2 (40.0)
気管支炎	---	---	1	1 (20.0)
麦粒腫	2	1 (20.0)	3	1 (20.0)
インフルエンザ	---	---	1	1 (20.0)
上気道感染	---	---	2	1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	5	4 (80.0)	12	4 (80.0)
接触性皮膚炎	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
失神	---	---	1	1 (20.0)
紅斑	1	1 (20.0)	3	1 (20.0)
皮膚肉芽腫	---	---	2	1 (20.0)

SOC PT ^a	治療を受けた日本人患者 (N=5)			
	6 ヶ月データカット時		1 年データカット時	
	事象数 n	患者数 n (%)	事象数 n	患者数 n (%)
あせも	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
発疹	1	1 (20.0)	3	1 (20.0)
くも状母斑	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	66	3 (60.0)	68	3 (60.0)
注射部位紅斑	32	2 (40.0)	31	2 (40.0)
発熱	1	1 (20.0)	2	2 (40.0)
悪寒	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
肉芽種	1	1 (20.0)	---	---
注射部位硬結	22	1 (20.0)	24	1 (20.0)
注射部位疼痛	3	1 (20.0)	3	1 (20.0)
注射部位そう痒感	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
注射部位腫脹	3	1 (20.0)	4	1 (20.0)
腫脹	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
ワクチン接種反応	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	2	1 (20.0)	3	2 (40.0)
切開孔合併症	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
機械的換気合併症	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
熱傷	---	---	1	1 (20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2 (40.0)	4	2 (40.0)
湿性咳	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
上気道の炎症	1	1 (20.0)	3	1 (20.0)
眼障害	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
結膜充血	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
免疫系障害	---	---	1	1 (20.0)
季節性アレルギー	---	---	1	1 (20.0)
臨床検査	---	---	1	1 (20.0)
核磁気共鳴画像法	---	---	1	1 (20.0)
神経系障害	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
水頭症	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
腎および尿路障害	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
尿路結石	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
生殖系および乳房障害	---	---	1	1 (20.0)
亀頭包皮炎	---	---	1	1 (20.0)
外科および内科処置	---	---	1	1 (20.0)
気道手術	---	---	1	1 (20.0)

^aMedDRA バージョン 13.0 を用いてコード化された有害事象。同一 SOC の事象が 1 件以上発現した患者は、その SOC における患者数 (%) は、1 例と集計した。また、同一患者において同一の PT の事象が 1 件以上発現した患者は、その PT における患者数 (%) は、1 例と集計した。

^b 治験治療下で発現した有害事象とは、治験薬の初回投与日またはそれ以降に発現した事象を指す。

出典: 表 14.3.1.2.1.1, 表 14.3.1.2.2.1, 一覧表 16.2.7.2, Section 2.7.6.5.1

重症度別の治験治療下で発現した有害事象

6 ヶ月データと同様に、1 年投与によって発現した有害事象の大多数は軽度 (102 件) 又は中等度 (14 件) と判定された (表 14.3.1.2.1.1 と表 14.3.1.3.1.1)。1 例(症例番号 010-)において重度と判定された有害事象 (水頭症) が発現した。この有害事象は 6 ヶ月の時点でも報告しており、重篤と判断され、因果関係はなしと判定されている。この重度で重篤と判定された事象の詳細は ENB-010-10 CSR (Section 14.3.3)と CTD 2.7.6.5.1 に記載した。

治験薬との因果関係別による治験治療下で発現した有害事象

因果関係ありと判定された有害事象の発現件数とこのような有害事象を発現した患者の割合は、6 ヶ月データと 1 年間データでほぼ同様であり、3 例[60%]に発現した 68 件の 有害事象が、因果関係あり (この基準は日本の判定基準であり、「確実に関連あり (definitely)」、「おそらく関連あり (probably)」、「関連の可能性がある (possibly)」、「おそらく関連なし (unlikely)」を「因果関係あり」とした) と判定された。一方 6 ヶ月データでは 3 例[60%]に発現した 65 件の有害事象が発現している(表 2.7.6.5.7-4)。集計された期間において、因果関係ありと判定された有害事象のほとんど (65 件/68 件) が IAR (2 件/68 件、201 頁「注射に伴う反応」項を参照) か ISR (63 件/68 件、201 頁「注射部位反応」項を参照) のいずれかであった。6 ヶ月データ期間後に報告された 4 件の因果関係ありの有害事象のうち、3 件は ISR であった (1 例の患者に 2 件の注射部位硬結と 1 件の注射部位腫脹が発現した)。3 件で発現した麦粒腫のうち 1 件は因果関係ありと判断され、中等度と判断されている (症例番号 010-)。

この症例は併用薬を使用して症状が回復した。発現した 3 件の麦粒腫は、重篤と判定されておらず治験薬の投与量の変更や中断はされなかった。

表 2.7.6.5.7-4: MedRA 器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT) 別毎の日本の判断基準で因果関係ありと判定された有害事象一覧 (6 ヶ月までのデータとの比較) – 安全性解析対象集団 (日本)

SOC 基本語 (PT) ^a	治療を受けた日本人患者(N=5)			
	6 ヶ月データカット時		1 年データカット時	
	事象数 n	患者数 n (%)	事象数 n	患者数 n (%)
因果関係ありの有害事象 ^{b,c}	65	3 (60.0)	68	3 (60.0)
感染症および寄生虫症	2	1 (20.0)	3	1 (20.0)
麦粒腫	2	1 (20.0)	3	1 (20.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	63	3 (60.0)	65	3 (60.0)
注射部位紅斑	32	2 (40.0)	31	2 (40.0)
発熱	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
注射部位硬結	22	1 (20.0)	24	1 (20.0)
注射部位腫脹	3	1 (20.0)	4	1 (20.0)

SOC 基本語 (PT) ^a	治療を受けた日本人患者(N=5)			
	6 ヶ月データカット時		1 年データカット時	
	事象数 n	患者数 n (%)	事象数 n	患者数 n (%)
注射部位疼痛	3	1 (20.0)	3	1 (20.0)
悪寒	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
注射部位そう痒感	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)

^a MedDRA バージョン 13.0 を用いてコード化された有害事象。同一 SOC の事象が 1 件以上発現した患者は、その SOC における患者数 (%) は、1 例と集計した。また、同一患者において同一の PT の事象が 1 件以上発現した患者は、その PT における患者数 (%) は、1 例と集計した。SOC 用語は SOC 用語内の TEAE を発現した患者の割合が多い順に表示した。同様に SOC 内の PT 用語も発現した患者の割合が多い順に表示した。

^b 有害事象とは、試験薬の初回投与日またそれ以降に発現した事象を指す。

^c 日本における因果関係判断基準:

「因果関係なし」は「因果関係なし」とした

「因果関係あり」は「確実にあり」、「おそらくあり」、「関連の可能性あり」と「おそらく関連なし」とした。

出典: 表 14.3.1.2.1.1, 表 14.3.1.4.2.2.1, 表 14.3.1.4.4.1.1, 2.7.6.5.1 項

死亡

1 年データの cutoff 日までに、死亡した日本人患者はいなかった (表 14.3.1.2.1.1)。

その他の重篤な有害事象

1 年データの cutoff 日までに、4 例(80%)に 11 件の有害事象が発現し、重篤と判定された (表 2.7.6.5.7-5)。IAR と判断された発熱と振戦の重篤な有害事象を除いて (201 頁「注射に伴う反応」項参照)、重篤な有害事象は乳児型 HPP の症状や合併症と同様の症状であり、試験薬との因果関係はなしと判定された。

表 2.7.6.5.7-5 : MedDRA 器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT) 別ごとの、重篤な有害事象 (6 ヶ月までのデータとの比較) - 安全性解析対象集団 (日本)

SOC 基本語 (PT) ^a	治療を受けた日本人患者(N=5)			
	6 ヶ月データカット時		1 年データカット時	
	事象数 n	患者数 n (%)	事象数 n	患者数 n (%)
重篤な有害事象 ^b	5	3 (60.0)	11	4 (80.0)
感染症および寄生虫症	---	---	2	2 (40.0)
気管支炎	---	---	1	1 (20.0)
インフルエンザ	---	---	1	1 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	1 (20.0)	2	1 (20.0)
発熱	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
悪寒	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
機械的換気合併症	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
臨床検査	---	---	1	1 (20.0)

SOC 基本語 (PT) ^a	治療を受けた日本人患者(N=5)			
	6 ヶ月データカット時		1 年データカット時	
	事象数 n	患者数 n (%)	事象数 n	患者数 n (%)
核磁気共鳴画像法	---	---	1	1 (20.0)
神経系障害	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
水頭症	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (20.0)	3	1 (20.0)
上気道の炎症	1	1 (20.0)	3	1 (20.0)
外科および内科処置	---	---	1	1 (20.0)
気道手術	---	---	1	1 (20.0)

^a MedDRA バージョン 13.0 を用いてコード化された有害事象。同一 SOC の事象が 1 件以上発現した患者は、その SOC における患者数 (%) は、1 例と集計した。また、同一患者において同一の PT の事象が 1 件以上発現した患者は、その PT における患者数 (%) は、1 例と集計した。SOC 用語は SOC 用語内の TEAE を発現した患者の割合が多い順に表示した。同様に SOC 内の PT 用語も発現した患者の割合が多い順に表示した。

^b 有害事象とは、治験薬の初回投与日またそれ以降に発現した事象を指す。

出典: 表 14.3.1.2.1.1、表 14.3.2.2.1.1、一覧表 16.2.7.3、2.7.6.5.1 項

その他の重要な有害事象

注射に伴う反応

注射に伴う反応は、治験薬投与後 3 時間以内に発現し、治験責任医師により (US/EU の関連性基準により) 治験薬と関連の可能性がある (possibly)、おそらく関連あり (probably) 又は確実に関連あり (definitely) と判定された全身性徴候、症状、所見 (例えば、全身性蕁麻疹やそう痒感、低血圧、呼吸窮迫など) と定義した。コード化された用語と報告者が用いた用語の組み合わせが特殊なものはすべて医療関係者が再確認し、ISR の可能性のある事象としてフラグを立て、記録した臨床医によって「関連あり」にマークされた用語を IAR とみなした。(一覧表 16.2.7.6.2).

上記の手順に沿ったレビューに基づき、1 年間データまでの期間では、新しい IAR は報告されなかった。6 ヶ月目までのデータでは、日本人 1 例の患者 (症例番号 010-) で、発熱と悪寒が IAR として報告され、これらの事象は治験薬と因果関係があり、中等度で、重篤な有害事象であると判定された。これらの IAR は回復し、治験薬投与量の変更も投与中断もなかった (Section 2.7.6.5.1)。1 年までの期間で、それ以外の日本人患者で IAR は観察されなかった (表 14.3.1.2.1.1、表 14.3.1.2.3.2.1、一覧表 16.2.7.4.2)。

注射部位反応

注射部位反応を、治験薬の投与開始後いずれかの時点で発現した治験薬投与部位に局在する、治験責任医師により (日本の関連性基準により) 治験薬と関連性がおそらくなし (unlikely)、治験薬と関連の可能性がある (possibly)、おそらく関連あり (probably) 又は確実に関連あり (definitely) と判定された有害事象と定義した。症例記録に ISR と記載されたすべて事象は ISR に含めた。さらに、コード化された用語と報告者が用いた用語の組み合わせが特殊なものはすべて ISR と判定した医療関係者が再確認した。症例記録にチェックされ治験責任医師によって「関連性あり」にマークされた有害事象を ISR と考えた(一覧表 16.2.7.6.2).

1 年までの期間で、2 例[40%]に計 63 件の ISR が観察された。これらの ISR のうち頻度が多かった事象は注射部位紅斑(2 例[40%]で 31 件)と注射部位硬結 (1 例[20%]で 24 件)であった (表 2.7.6.5.7-6)。大部分の ISR(61 件)は 6 ヶ月までで報告されており、治験薬の継続により ISR の発現頻度が減少している傾向が認められる。重度や重篤と判定された ISR はなく、治験薬の投与量の変更や投与を中断する ISR はなかった。

表 2.7.6.5.7-6 : MedDRA 器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT) 別ごとの、因果関係あり (日本判断基準) と判定された注射部位反応 (ISR) (6 ヶ月までのデータとの比較) – 安全性解析対象集団 (日本)

SOC 基本語 (PT) ^a	治療を受けた日本人患者(N=5)			
	6 ヶ月データカット時		1 年データカット時	
	事象数 n	患者数 n (%)	事象数 n	患者数 n (%)
ISR 数 ^b	61	2 (40.0)	63	2 (40.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	61	2 (40.0)	63	2 (40.0)
注射部位紅斑	32	2 (40.0)	31	2 (40.0)
注射部位硬結	22	1 (20.0)	24	1 (20.0)
注射部位疼痛	3	1 (20.0)	3	1 (20.0)
注射部位そう痒感	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)
注射部位腫脹	3	1 (20.0)	4	1 (20.0)

ISR = 注射部位反応

^aMedDRA バージョン 13.0 を用いて有害事象をコード化した。同一 SOC の事象が 1 件以上発現した患者は、その SOC における患者数 (%) は、1 例と集計した。また、同一患者において同一の PT の事象が 1 件以上発現した患者は、その PT における患者数 (%) は、1 例と集計した。PT 用語は発現した患者の割合が多い順に表示した。

^b 日本の関連性の基準

治験薬と関連性のない有害事象とは、関連なし (not related) を指す。

治療薬と関連性のある有害事象とは、おそらく関連なし (unlikely related)、関連の可能性がある (possible)、おそらく関連あり (probable)、確実に関連あり (definitely related) を指す。

出典: 表 14.3.1.2.1.1、表 14.3.1.2.4.2.1、一覧表 16.2.7.5.2、2.7.6.5.1 項

治験薬の投与中止に至った有害事象

1 年までのデータカットオフ日までで、治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった(表 14.3.1.2.1.1、一覧表 16.2.7.2)。

臨床検査値の評価

患者の安全性を観察するため臨床検査評価として生化学検査、血液学的検査、尿検査と伴に尿中カルシウム・クレアチニン比と 25(OH)ビタミン D を測定した。

1 年目までのデータにおいて、臨床検査値において、ベースラインからの臨床的に意味のある一貫性のある変化は認められなかった。ただし酵素補充療法として ALP 融合蛋白を投与しているため、血清 ALP 値は持続的に増加していた。ほとんどの変化は、軽微で一過性の変動であり、治験責任医師より臨床的に有意であると判定された項目はなかった。

骨形成や強度、剛性に関与するため副甲状腺ホルモン(PTH)と同様に血清カルシウム値は特に関心のある検査であった。上記検査と同様、1 年目までのデータにおいて、臨床的に意味のある

一貫性のあるベースラインからの変化は、血清カルシウム値と血清 PTH 値においては認められなかった(例えば、身体症状副反応や他の続発症と関係した変化)(表 14.3.1.2.2.1 と一覧表 16.2.7.2)。

臨床生化学検査、血液学的検査及び尿検査のベースラインからの変化は、表 14.3.4.1.1.1、表 14.3.4.2.1.1、表 14.3.4.3.1.1 にそれぞれ示した。生化学検査、血液学的検査および尿検査のベースラインから投与後の変動は、それぞれ表 14.3.4.1.2.1、表 14.3.4.2.2.1、表 14.3.4.3.2.1、に示した。尿中カルシウム・クレアチニン比のベースラインからの経時的変化は表 14.3.4.4.3.1 に示し、ベースラインから投与後の変動は表 14.3.4.4.4.1 に示した。25(OH)ビタミン D は、ベースラインからの変化を表 14.3.4.4.1.1 に示し、ベースラインからの変動を表 14.3.4.4.2.1 に示した。患者ごとの生化学検査、血液学的検査および尿検査の結果は一覧表 16.2.8.4、一覧表 16.2.8.5、一覧表 16.2.8.6 にそれぞれ示した。患者ごとの尿中カルシウム・クレアチニン比は一覧表 16.2.8.2 に示し、25(OH)ビタミン D は一覧表 16.2.8.3 に示した。また患者ごとの PTH は一覧表 16.2.6.4 に示した。

バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン

1 年までのデータカットオフ日までで、ベースラインから一貫した変化は認められなかった。バイタルサインの変化の多くは軽微で一過性の変動であった。治験責任医師により臨床的に重要と判断された事象はなかった(表 14.3.5.1.1.1、表 14.3.5.1.2.1、一覧表 16.2.8.9)。

身体検査

ベースライン時の身体検査所見は、全般的に HPP の症状及び合併症を反映していた。データカットオフ日までに 5 例には、身体検査で臨床的に意味のある変化は認められなかった(表 14.3.5.2.1、一覧表 16.2.8.8)。

腎超音波検査

腎石灰沈着症の有無を判定するため、ベースライン時及び投与期間中に定期的に腎超音波検査を実施した。5 例のうち 3 例(症例番号 010-■■■■, 010-■■■■ と 010-■■■■)はベースライン時に、腎石灰沈着症を疑う所見が認められた。1 年までの期間でこの 3 例の腎超音波所見には著名な変化は認められなかった。残りの 2 例にも、腎石灰沈着症に関する所見は認められなかった(一覧表 16.2.8.12)。

眼底検査

日本人患者 5 例には、ベースライン時から 1 年のデータベースカットオフ日までで臨床的に有意な眼底検査の異常は観察されなかった(一覧表 16.2.8.11)。

抗 ALXN1215 抗体検査

1 例(症例番号 010-■■■■ 抗体価: 0)を除いて、予想されたようにベースライン時の抗薬物抗体(antidrug antibody; ADA)は陰性であった。症例番号 010-■■■■ で、ベースライン時の抗体価が陽性であったのは、交差反応するタンパク質が存在したと考えられる。全 5 例の患者は 6 ヶ月までの期間報告では、試験期間を通じて ADA が陽性であった。この中間解析のための最後の来院時期では、1 例(症例番号 010-■■■■)が ADA 陰性を示した。残り 4 例の患者は、ADA 抗体が

陽性であり、その濃度は1～512の範囲であった。今回の投与期間までで、抗体価として測定された免疫原の強度は弱く、時間的に変化し、最大の抗体価は全患者を通していても、1024であった(表 2.7.6.5.7-7)(一覧表 16.2.8.10)。

中和抗体検査の結果に関して、一覧表(一覧表 16.2.8.10)に示した阻害率は、in vitro で観察された阻害率を示しており、in vivo で期待される阻害率を反映しているわけではない。4.478%を超えた阻害率を陽性とした。これまでの投与期間において、1例(症例番号 010-)がベースラインで中和抗体の陽性を示し、この患者では陽性と判定されたのはこの時点だけだった。そして2例(症例番号 010- と 010-)において、投与後中和抗体が陽性になった。残りの2例は投与期間を通じて、中和抗体が陽性にはならなかった(表 2.7.6.5.7-7)。

表 2.7.6.5.7-7 : 抗薬物抗体と中和抗体の結果– 安全性解析集団 (日本)

患者	抗薬物抗体			中和抗体
	陽転の有無 (Y/N) ^a	最高値 (週)	最後の測定値 (週)	陽転の有無 (Y/N) ^{a,b}
010-20-01	Y	4 (6, 12)	NA ^c (72)	N
010-21-01	Y	128 (24, 36, 48)	128 (48)	Y
010-22-01	Y	1024 (36)	512 (48)	Y
010-23-01	Y	64 (36)	8 (60)	N
010-24-01	Y	1 (12, 24, 48)	1 (48)	N ^d

^a 陽転の有無は投与開始後のいずれかの時点で1回でも「陽性」になった場合とした。

^b 4.478%を超える阻害率を「陽性」とした。

^c 症例番号 010- は今回のデータカット日以内で最後の測定日(72週時)に、ADAが陰性であった。

^d 症例番号 010- はベースライン時に中和抗体が陽性になっただけだった。

出典:一覧表 16.2.8.10

有害事象の検討の結果、本治験薬の皮下注射による過敏症やアナフィラキシーを示す兆候はなかった。ADA全体状況と来院時期によるADAの状況の概要は表 14.3.5.5.1 と表 14.3.5.4.1 にそれぞれ示した。ADAの患者ごとの結果は図 14.2.2.4.1 と一覧表 16.2.8.10 に示した。

考察と全般的な結論

少なくとも48週間の治験薬投与を受けた乳児型HPP日本人患者では、本治験薬の安全性が示された。この中には60週間投与した1例および72週間投与した1例の患者データも含まれる。

患者総曝露期間の5.26年の治験薬の曝露により、5例の登録患者から計117件の有害事象(TEAE)が報告された。それらの大多数が治験責任医師により非重篤で、重症度では軽度または中等度と判定され、因果関係はありと判定された。6ヵ月間投与した時のデータと比較すると、1年間投与した時に発現した有害事象は、質的な変化はなかった。1年間のデータカットオフまでに報告された有害事象の大部分が、治験薬投与と関係のあるISRであった(計63件の有害事象が2例[40%]の患者で発現した)。最も一般的な有害事象は注射部位紅斑(31件のISRが2例[40%]の患者で発現)と注射部位硬結(24件のISRが1例[20%]の患者で発現)であった。重篤や重症と判定されたISRはなく、これらの有害事象により治験薬の投与量を変更したり、中断するようなことも

なかった。ISR は本治験薬の皮下注射による予期できない事象ではなかった。その他の有害事象は HPP の合併症として知られている事象（例えば、抜歯、気道感染などの合併症）または乳児型 HPP 患者で見られる健康障害と一致していた。

これまでの投与期間において、4 例（80%）の患者に 11 件の有害事象が発現し、重篤と判定された。発熱と振戦の重篤な有害事象（SAE）を除いて、その他の SAE は、乳児型 HPP の症状や合併症と一致しており、治験薬との因果関係はないと判定された。

この同じ期間に、死亡の報告はなかった。

これまでの投与期間において、治験薬を中止するような有害事象もなかった。

臨床検査値は、安全性を確認するために治験期間を通して実施された。ALP の持続的な上昇を除いて、臨床検査値のベースラインからの一貫性のある臨床的に意味のある変化は認められなかった。同様に、バイタルサインや、身体検査、腎超音波検査や眼底検査にも一貫性のある変化は認められなかった。

全 5 例の患者が投与開始後いずれかの時点で ADA が陽性となり、2 例（40%）で中和抗体が治験期間中陽性にあった。しかし免疫原性の強度は弱く、時間的に変化し、過敏症やアナフィラキシーを示すことはなかった。

少なくとも 48 週間の治験薬の投与を受けた日本の施設に登録された 5 例の患者が示す安全性データは、少なくとも 24 週間の治験薬の投与を受けた時に示した安全性データと概ね同等であった。ただし、有害事象は治療経過とともに減少し、一部の患者では、治験薬の注射の忍容性が改善する傾向を示した。本治験で観察されたこの臨床的特性は、他国の患者を含めた本治験薬の投与を受けた全 71 例の患者を対象とした解析で得られた、「有害事象の発現頻度は最初の 24 週間では、その後の期間と比較して高いが、それ以降は治療時間の経過とともに、治験薬に対する忍容性や患者の状態が改善する傾向にある」という所見に矛盾しない。

少なくとも 48 週間の投与を受けた日本の施設に登録された 5 例の患者が示した安全性データは、概ね ENB-010-10 の中間解析による総括報告書に記載されている安全性解析集団と本 CTD に記載されている全体集計された安全性解析集団（CTD モジュール 2.7.4.1）が示す安全性データとほぼ同様の結果であった。ただ、各国各地域において、多少の治験薬と有害事象との因果関係の有無の判定基準の違いがあることを考慮しても、この ENB-010-10 中間解析総括報告書にある全体の安全性解析集団に発現した有害事象の大部分が、治験薬と因果関係なしと判定された一方で、日本で治療された患者の大部分の有害事象が治験薬と因果関係があると判定された点が、著しく異なっていた。この判定の相違が発現した理由は、他の地域（23 例）に比較して、日本では治験を受けた患者の人数（5 例）が少ないことと実務的な臨床報告の仕方に地域差があったことに起因するかもしれないと考えられた。

2.7.6.6 ENB-011-10 試験の概要：重症の周産期型及び乳児型低ホスファターゼ症（HPP）患者の自然経過についてのレトロスペクティブ観察試験（非介入試験）

治験の標題	重症の周産期型および乳児型低ホスファターゼ症（HPP）患者の自然経過 についてのレトロスペクティブ観察試験（非介入試験）
治験責任医師及び 治験実施施設	
公表文献（引用文献）	なし
治験期間（年数）	最初の患者のデータ収集日：20██年█月█日 最後の患者のデータ収集日：20██年█月█日
開発のフェーズ	非介入試験
目的 <u>主要目的：</u> 本試験の目的は、重症の周産期型及び乳児型低ホスファターゼ症（HPP）患者の自然経過の特徴を明らかにすることであった。主要評価項目は、生存期間である。	

副次目的：

副次目的は、Invasive Ventilator フリー生存期間（侵襲的な人工呼吸を受けることなく患者が生存していた期間と定義）を確認することであった。

治験方法

本試験は、重症の周産期及び乳幼児期型 HPP 患者の自然経過について検討した多施設、国際共同レトロスペクティブ試験であった。

患者数（計画時及び解析時）

可能な限り多くの患者のデータをレトロスペクティブに収集した。7 カ国 12 施設にて 65 例をスクリーニングし、48 例を本試験に登録した。

症例数の決定：

該当なし。重症の HPP 患者の自然経過の特徴を明らかにするには、一般的に多くのデータが必要であると考えられたため、症例数を限定しなかった。

診断及び主要な組入れ基準

選択基準：

1. 以下のすべての基準を満たし、データ収集前に患者またはその法的保護者から同意を取得した患者
 - ・ 既に死亡している
 - ・ 独立した治験審査委員会／独立した倫理委員会／試験倫理委員会（IRB/IEC/REB）が、死亡した患者のレトロスペクティブなデータの収集に関しては、患者の同意を必要としないことが、明文化されていた。
 - ・ 規制当局に対する提出書類の内容を裏付けるために治験依頼者が、収集データを解析し使用できる旨の確認書を IRB/IEC/REB から、受領済みであった。
2. 以下にあげる項目の 1 つ以上に該当し、HPP 診断が記録されていた患者
 - ・ ALP 遺伝子変異の記録
 - ・ 血清 ALP が、年齢調整正常範囲未満であり、血漿中 PLP または尿中 PEA が 正常上限を超えていた
 - ・ 血清 ALP が年齢調整正常範囲未満であり、かつ X 線画像に HPP 関連の異常所見が認められていた
3. 患者に生後 6 カ月目までに HPP の徴候が認められ、周産期／乳児期型 HPP の特徴である以下の項目の 1 つ以上に該当する記録があった患者
 - ・ 最も重度の高い障害として呼吸不全を含む呼吸器系障害のうち、呼吸補助処置の開始、投薬治療を必要とした徴候またはその他の呼吸器合併症（肺炎、気道感染など）を伴った徴候。
 - ・ ピリドキシン（ビタミン B₆）反応性痙攣発作
 - ・ 胸郭のくる病性変形

除外基準：

1. データ収集前に、既に ALXN1215 の投与を受けていた患者
2. 臨床的に重要な他の疾患を発症していた患者

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号 該当なし。本試験は、非介入試験であった。
投与期間 該当なし。
評価基準 本試験では、有効性または安全性データを収集しなかった。病院の診療録から過去にさかのぼって、周産期／乳児期型 HPP 患者の自然経過に関するデータを収集した。 <u>主要評価項目：</u> 主要評価項目は、生存期間（出生から死亡までの期間と定義）とした。 <u>副次的評価項目：</u> 副次的評価項目は、Invasive Ventilator フリー生存期間（侵襲的な人工呼吸を受けることなく患者が生存していた期間と定義）とした。なお、本試験での侵襲的な人工呼吸とは、挿管または気管切開による人工呼吸と定義した。呼吸補助の種類についてもデータを収集した。 <u>三次的評価項目：</u> 三次的評価項目は、人工呼吸を受けることなく患者が生存していた期間及び呼吸補助を受けることなく患者が生存していた期間及び、呼吸補助を必要とした患者の割合（すなわち、侵襲的な人工呼吸、持続的気道陽圧法 [CPAP]、二相性気道内陽圧 [BiPAP] または酸素補給を必要とした患者数）とした。
統計手法 利用可能なすべてのデータを解析に用いた。生存の主要評価項目について、データ収集日の時点で死亡していなかった患者のデータは、中途打ち切りとした。データ収集の時点で状態が不明であった患者のデータは、確認された最後の連絡の時点で中途打ち切りとした。すべての重要な事象について、症例報告書に記録されていた日付が完全な場合には、この日付を用いて生存期間のデータを得た。日付が不完全または記録されていないが年齢が記録されていた場合には、これを用いて生存期間のデータを算出した。また、年齢欄に記録がなく、日付のデータも不完全にしか記録されていない場合は、 事前に取り決めたデータ補完ルールに従って、生存期間を算出した。

2.7.6.6.1 試験の妥当性

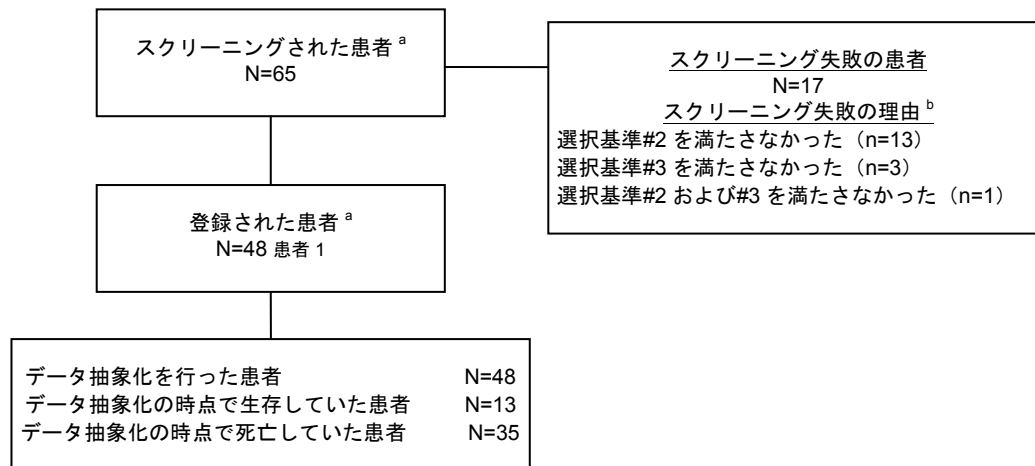
既に報告されている予後不良を示唆する徴候（呼吸器系障害、胸郭のくる病性変形及び／またはビタミン B₆ 反応性痙攣発作など）を呈した周産期／乳児期型 HPP 患者を本試験に登録した。選択基準として用いたこれらの予後不良を示唆する徴候は、周産期／乳児期型 HPP 患者において臨床的に重大な障害となり、生存率の低下に関連することが多かった。一般的に稀少疾患ではその病態が明確になっていないことがあり、HPP 患者の自然経過についても明確になっているわけではない。そのため、このような周産期／乳児期型 HPP 患者において HPP の病因、病態に関する情報を得るために、本試験を実施した。本試験で得られたデータは、同様の患者集団を対象として ALXN1215 を投与した非盲検臨床試験で収集したデータと比較するための同時並行ではない対照群のデータとして用いた。

2.7.6.6.2 患者の内訳

スクリーニングされた患者の内訳を図 2.7.6.6.2-1 に示した。本試験に登録された患者は、計 48

例であり、米国 6 施設の 26 例、カナダ 1 施設の 11 例、ドイツ 2 施設の 6 例、オーストラリア 1 施設の 2 例、スペイン、スイス及び台湾各 1 施設の 1 例であった。このうち、データ収集の時点で 35 例（72.9%）が死亡しており、13 例（27.1%）が生存していた。

図 2.7.6.6.2-1 患者の内訳



^a スクリーニング実施のために当初 67 例が特定され、このうち 50 例が当初登録された。しかし、記録のレビューにより、1 施設で 2 例の重複記録が確認された。重複記録については、このうち、最も完全なものを収集データとして使用した。

^b 基準 2：ALP 遺伝子変異の確認及び／または血清 ALP が年齢調整正常範囲未満であり、血漿中 PLP または尿中 PEA が正常上限を超えており、及び／または血清 ALP が年齢調整正常範囲未満であり、かつ X 線画像における HPP 関連の異常所見により HPP の診断が記録されていた。基準 3：患者には生後 6 カ月までに HPP の徴候が認められ、かつ呼吸器系障害及び／またはピリドキシン（ビタミン B₆）反応性痙攣発作及び／または胸郭のくる病変形の記録があった。

出典：表 14.1.2、表 14.2.1 及び一覧表 16.2.1

解析したデータセット

本試験は、レトロスペクティブなデータを収集した試験であった。したがって、すべての登録患者（N = 48）のすべての情報が収集され、患者の転帰についてデータの欠落はなかった。

2.7.6.6.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性

登録患者の人口統計学的特性を表 2.7.6.6.3-1 に示した。データ収集時に生存していた患者（n = 13）の平均週齢（標準偏差 [SD]）は、506.9 週（319.24 週）[1 年を 53 週とすると約 9.6 歳となる]であった。登録患者の男女比は同等であった。患者の大半は、白人（48 例中 40 例、83.3%）、北米人（48 例中 33 例、68.8%）、非ヒスパニック／ラテン系（48 例中 41 例、85.4%）であった。一覧表 16.2.2 に患者ごとの人口統計学的特性及びベースライン時の特性の一覧表を示した。

表 2.7.6.6.3-1 人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性

特性 カテゴリまたは統計量	登録患者 N = 48
出生時の在胎週数（週）	n = 36
平均値（SD）	37.9 (2.61)
中央値（min,max）	39.0 (30,41)

特性 カテゴリーまたは統計量	登録患者 N = 48
データ収集時の週齢（生存していた場合）（週）	n = 13
平均値（SD）	506.9 (319.24)
中央値（min,max）	400.7 (81,1030)
性別,n（%）	
男性	26 (54.2)
女性	22 (45.8)
人種,n（%）	
アメリカインディアンまたはアラスカ先住民	1 (2.1)
アジア人	2 (4.2)
黒人系アメリカ人またはアフリカ系アメリカ人	3 (6.3)
白人	40 (83.3)
その他	2 (4.2)
民族性,n（%）	
ヒスパニックまたはラテン	1 (2.1)
非ヒスパニックまたはラテン	41 (85.4)
不明	6 (12.5)
出生地域,n（%）	
中東	1 (2.1)
北米	33 (68.8)
欧州	8 (16.7)
アジア	1 (2.1)
オーストラリア	2 (4.1)
不明	3 (6.3)

SD = 標準偏差; min = 最小値; max = 最大値
n / (登録患者総数) × 100 により、%を計算した。
出典：表 14.1.1 及び一覧表 16.2.2

診断歴

登録患者の診断歴及び HPP 診断の確定に用いた検査内容を表 2.7.6.6.3-2 に示した。一覧表 16.2.3 に患者ごとの特性の一覧表を示した。

HPP の徴候が認められた平均日齢は、約 1 カ月（平均値 [SD] は 34.2 日 [50.7 日]）であり、患者の HPP 診断時の平均週齢（SD）は 22.5 週（40.5 週）であった。患者の約 1/3（29.2%）には、子宮内で HPP の徴候が認められた。

患者の大部分は、血清 ALP 値（85.4%）、X 線所見（79.2%）ならびに HPP の徴候及び症状（52.1%）により HPP と診断された。

表 2.7.6.6.3-2 登録患者の診断歴

診断歴 カテゴリーまたは統計量	登録患者 (N = 48)
HPP 発症時の日齢 (日)	n = 47
平均値 (SD)	34.2 (50.69)
中央値 (min,max)	1.0 (0,179)
子宮内での HPP の徴候の有無,n (%)	n = 48
あり	14 (29.2)
なし	15 (31.3)
不明	19 (39.6)
HPP 診断時の週齢 (週)	n = 47
平均値 (SD)	22.5 (40.5)
中央値 (min,max)	8.6 (0 – 178)
HPP と診断された時期,n (%)	n = 48
1990 年以前	13 (27.1)
1990 年～1999 年	14 (29.2)
2000 年以降	21 (43.8)
HPP 診断の確定に用いた検査内容,n (%)	
血清 ALP	41 (85.4)
X 線所見	38 (79.2)
関連する徴候／症状 a	25 (52.1)
TNSALP 遺伝子変異解析の結果	17 (35.4)
血漿中 PLP	13 (27.1)
尿中 PEA	12 (25.0)
その他	3 (6.3)

HPP = 低ホスファターゼ症、max = 最大値、min = 最小値、PEA = phenolethanolamine (尿中ホスホエタノールアミン)、PLP = ピリドキサル-5'-リン酸; SD = 標準偏差; TNSALP = 組織非特異型アルカリホスファターゼ

a 徴候及び症状 については、後述の [病歴](#) の項にて考察。

出典：表 14.1.3.1、表 14.1.3.5.5 及び一覧表 16.2.3

登録患者が HPP と診断された時期は 30 年に渡り、患者特性をよりよく理解するために、患者を 3 つの診断時期（1990 年以前、1990 年～1999 年、2000 年以降）に層別した。診断時期ごとの患者分布割合は、初期の 2 つの診断時期ではほぼ同数であったが（それぞれ 27.1%、29.2%）、2000 年以降の診断時期については、わずかに高かった（43.8%）。

病歴

登録された患者について、年齢区間によって分類し、出生から 5 歳までの期間で記録されていた最も一般的な病歴を表 2.7.6.6.3-3 に示した。

すべての登録患者のうち 70%以上の患者では、出生から 5 歳までの期間で、胸郭の変形、呼吸窮迫、呼吸不全、成長障害及びカルシウム値の上昇が記録されていた。これらの疾患症状の多くは、生後 6 カ月までの患者で記録されており、継続して 5 歳までの患者に記録がみられた。80.0%～95.7%の患者にいずれかの年齢区間において、周産期／乳児期型 HPP の顕著な特徴である胸郭

の変形が記録されていた。

周産期／乳児期型 HPP において生命を脅かす症状である呼吸不全が、生後 6 カ月未満の患者のほぼ半数 (47.4%) で記録され、継続して生後 6 カ月から 3 歳までの患者 (42.1%) に記録がみられた。記録されていた臨床的に重要な呼吸器障害と一致して、呼吸器関連事象が多く認められた (患者の 41%～67%で記録されていた)。当該事象には、気道感染、肺炎、頻呼吸及び酸素飽和度低下が含まれていた。

出生から 5 歳までの期間で記録されていた HPP に関連するその他の重要な臨床症状は、腎石灰沈着症 (51.6%) 及び頭蓋骨縫合早期癒合症 (61.3%) であった。すべての年齢区間において、大部分の患者 (約 1/3～3/4) で腎石灰沈着症及び頭蓋骨縫合早期癒合症が記録されていた。

20%の患者で、ビタミン B₆ 反応性痙攣発作が記録されており、全例が 3 歳未満の患者での発症であった。

広範囲の症状と一致して、出生から 5 歳までのいずれかの時点で、75.7%の患者に成長障害が記録されていた。また、成長障害はすべての年齢区間で記録されていた。

登録患者の 20%以下であるが、原因不明の発熱、骨折治癒遅延、血清リン低値、血清カルシウム低値、25 (OH) ビタミン D 低値及び難聴が記録されていた (表 14.1.3.5)。設定した年齢区間中の高齢区間では、多くの (70%超の) 患者で、歯の早期脱落が記録されていた。

表 2.7.6.6.3-3 年齢区間により層別した登録患者の病歴
(いずれかの年齢区間で 5 例以上記録されていた病歴)

	登録患者 N = 48			
病歴	出生から 5 歳まで N = 48 ^a	生後 6 カ月まで N = 48 ^a	生後 6 カ月から 3 歳以下 N = 27 ^a	3 歳から 5 歳まで N = 13 ^a
胸郭の変形	39/43 (90.7) ^b	28/35 (80.0)	22/23 (95.7)	10/12 (83.3)
呼吸窮迫	30/39 (76.9)	25/39 (64.1)	10/20 (50.0)	2/11 (18.2)
成長障害	28/37 (75.7)	24/36 (66.7)	19/21 (90.5)	7/11 (63.6)
呼吸不全	26/36 (72.2)	18/38 (47.4)	8/19 (42.1)	0/11 (0.0)
血清中または尿中カルシウム値の上昇	28/39 (71.8)	26/38 (68.4)	14/19 (73.7)	2/11 (18.2)
酸素飽和度低下	22/33 (66.7)	16/30 (53.3)	10/19 (52.6)	0/10 (0.0)
気道感染	21/33 (63.6)	13/31 (41.9)	15/19 (78.9)	5/11 (45.5)
頻呼吸	20/32 (62.5)	17/32 (53.1)	8/17 (47.1)	2/11 (18.2)
頭蓋骨縫合早期癒合症	19/31 (61.3)	15/30 (50.0)	14/19 (73.7)	7/11 (63.6)
腎石灰沈着症	16/31 (51.6)	11/31 (35.5)	10/16 (62.5)	4/10 (40.0)
歯の早期脱落	10/23 (43.5)	0/24 (0.0)	10/14 (71.4)	7/9 (77.8)
肺炎	15/36 (41.7)	6/34 (17.6)	10/20 (50.0)	2/11 (18.2)
ビタミン B ₆ 反応性痙攣発作	7/35 (20.0)	6/36 (16.7)	3/21 (14.3)	0/11 (0.0)
血清リン酸塩低値	5/25 (20.0)	2/29 (6.9)	3/17 (17.6)	0/10 (0.0)
原因不明の発熱	5/29 (17.2)	4/30 (13.3)	4/16 (25.0)	0/10 (0.0)
骨折治癒遅延	5/28 (17.9)	2/26 (7.7)	4/15 (26.7)	1/11 (9.1)

- ^a 設定した年齢区間の下端において生存していた患者を含めた。
^b 病歴のある患者数 (n) を、利用可能なデータを有していた患者数 (N*) で除し、100 を乗じて計算した。状態が「不明」または、データが欠落していた患者は含めなかった。
出典：表 14.1.3.5

患者転帰に対する病歴の潜在的影響を検討するために、データ収集時の患者の状態（生存または死亡）により、病歴の記録を層別した。生存または死亡していた患者の割合を病歴の記録とともに、表 14.1.3.5.1 に示した。利用可能なデータを有していた患者のうち、5 例以上で記録されていた病歴を表 2.7.6.6.3-4 に示した。

ほとんどすべての死亡例に、呼吸不全（96.3%）及び呼吸窮迫（89.7%）を含む呼吸器系障害の病歴が認められた。一方、生存例には呼吸不全の記録はなく、その 40%に呼吸窮迫の病歴が認められた。酸素飽和度低下及び頻呼吸を含むその他の呼吸器関連事象が記録されていた割合は、死亡例（それぞれ、78.3%と 73.9%）の方が生存例（それぞれ、40.0%と 33.3%）よりも高かった。さらに、死亡例に比べて生存例で高頻度に記録されていた病歴は、気道感染（80.0% vs. 56.5%）及び成長障害（100% vs. 65.4%）であった。

同様の割合で死亡例及び生存例に、胸郭の変形、腎石灰沈着症及び頭蓋骨縫合早期癒合症の病歴が認められた。呼吸不全、ビタミン B₆ 反応性痙攣発作及び血清リン低値の病歴があった全例が、データ収集時点で死亡していた。

表 2.7.6.6.3-4 死亡例及び生存例で多く認められた病歴
(いずれかの群で 5 例以上記録されていた病歴)

病歴	死亡 N = 35	生存 N = 13
	n/N* (% ^a)	
呼吸不全	26/27 (96.3)	0/9
呼吸窮迫	26/29 (89.7)	4/10 (40.0)
胸郭の変形	26/30 (86.7)	13/13 (100.0)
酸素飽和度低下	18/23 (78.3)	4/10 (40.0)
血清中または尿中カルシウム値の上昇	21/28 (75.0)	7/11 (63.6)
頻呼吸	17/23 (73.9)	3/9 (33.3)
成長障害	17/26 (65.4)	11/11 (100.0)
気道感染	13/23 (56.5)	8/10 (80.0)
腎石灰沈着症	11/21 (52.4)	5/10 (50.0)
頭蓋骨縫合早期癒合症	10/19 (52.6)	9/12 (75.0)
肺炎	11/25 (44.0)	4/11 (36.4)
ビタミン B ₆ 反応性痙攣発作	7/25 (28.0)	0/10 (0.0)
血清リン低値	5/20 (25.0)	0/5 (0.0)
歯の早期脱落	0/12 (0.0)	10/11 (90.9)

^a (n/N*) × 100 により、%を計算した (n は、該当する所見を発現した死亡例または生存例の数、N*は、該当する所見について利用可能なデータを持っていた死亡例または生存例の総数である)。該当する所見について、「あり」と報告されていたことがあるか常に「なし」と報告されていた患者のデータは利用可能であるとみなした。状態が「不明」または、データが欠落していた患者は含めなかった。

出典：表 14.1.3.5.1

呼吸補助を必要とした状況

呼吸器系障害は、本試験への患者の適格性を確認する HPP の 3 つの特徴のうちの 1 つであり、登録患者 48 例中 40 例 (83.3%) で記録されていた。利用可能なデータを有していた登録患者の大半 (39 例中 30 例 [76.9%]) で、呼吸窮迫が記録されており、36 例中 26 例 (72.2%) で、呼吸不全が発現していた (表 2.7.6.6.3-3)。

全例、死亡例及び生存例について、実施された呼吸補助及び最大の呼吸補助について記録されていた割合を表 2.7.6.6.3-5 に示した。必要とされた呼吸補助に関する患者ごとのデータを一覧表 16.2.11 に示した。

呼吸補助に関するデータは、48 例中 45 例で利用可能であり、3 例の状態は不明であった。45 例中 29 例 (64.4%) が呼吸補助を必要とした。ほとんどの死亡例 (32 例中 26 例 [81.2%]) で呼吸補助を必要としたことが記録されていたが、生存例では 13 例中 3 例 (23.1%) で記録されていただけであった。

呼吸補助を必要とした 29 例のうち、19 例 (65.5%) が最大の呼吸補助として侵襲的な人工呼吸を必要とし、9 例 (31.0%) が酸素補給を必要とした。

29 例の患者が必要とした最初及び最終の呼吸補助について表 14.2.6 に示した。最初の呼吸補助として、患者のほぼ半数 (48.3%) が酸素補給を必要とし、患者の 37.9% が侵襲的な人工呼吸を必要とした。最終の呼吸補助として、患者の 58.6% で侵襲的な人工呼吸の実施が記録され、患者の 37.9% で酸素補給の実施が記録されていた。

死亡例では、32 例中 26 例 (81.2%) で呼吸補助を必要としたことが記録され、その大半 (26 例中 18 例 [69.2%]) で、最大の呼吸補助として侵襲的な人工呼吸の実施が記録されていた。一方、生存例のうち呼吸補助の実施が記録されていたのは、25%未満 (13 例中 3 例) であり、このうち、最大の呼吸補助として、3 例中 2 例 (66.7%) で酸素補給の実施が記録されていた。

表 2.7.6.6.3-5 5 歳までの登録患者の呼吸補助を必要とした状況

カテゴリー	登録患者 N = 48		
	すべての患者 N = 48	死亡例 N = 35	生存例 N = 13
	n/N* (%) ^a		
呼吸補助を必要とした患者	29/45 (64.4)	26/32 (81.2)	3/13 (23.1)
必要とした最大の呼吸補助の内訳	n*/n (%) ^b		
侵襲的な人工呼吸	19/29 (65.5)	18/26 (69.2)	1/3 (33.3)
酸素補給	9/29 (31.0)	7/26 (26.9)	2/3 (66.7)
CPAP	1 (3.4)	1 (3.8)	0
BiPAP	0	0	0

BiPAP = 二相性気道内陽圧、CPAP = 持続的気道陽圧法。侵襲的な人工呼吸には、挿管または気管切開による人工呼吸を含めた。

^a 呼吸補助を必要とした全例数、死亡例数または生存例数 (n) を利用可能なデータを有していた患者数 (N*) で除し、100 を乗じて%を計算した。状態が「不明」またはデータが欠落していた患者は含めなかった。

^b 最大の呼吸補助の各カテゴリーの全例数、死亡例数または生存例数 (n*) を、最大の呼吸補助を必要とした患者数 (n) で除し、100 を乗じて%を計算した。

出典: 表 14.2.6

X 線画像所見

利用可能なデータを有していた登録患者の HPP 診断時の X 線画像所見を表 2.7.6.6.3-6 に示した。該当する所見によって、20 例～37 例でデータの利用が可能であった（表 14.1.3.3、患者ごとのデータについては一覧表 16.2.6 に示した）。

予測されたように、HPP 患者には複数の骨異常の病歴が多く認められた。データの利用が可能であった患者の大部分（85%超）で、骨減少症及び胸郭のくる病性変形が記録されていた。頻繁に記録されていたその他の骨異常は、骨幹端（長管骨）の異常（患者の 60%超）、骨端軟骨の拡大、長管骨の内反（患者のほぼ半数）であった。薄く細い骨及び非癒合性骨折は、HPP の一般的な合併症であり、利用可能なデータを有していた患者のそれぞれ 41%と 23%で記録されていた。周産期型 HPP では骨欠損が多く記録されており、利用可能なデータを有していた患者 30 例中 7 例（23%）で骨欠損が記録されていた。この 7 例中 5 例で、出生時または出生から 1 日以内に HPP の徴候及び症状の発現が記録されていた（一覧表 16.2.3 の患者ごとのデータを参照）。

表 2.7.6.6.3-6 登録患者の診断時の X 線所見

	登録患者 N=48
X 線所見	n/N* (%) ^a
骨減少症	33/37 (89.2)
胸郭のくる病性変形／肋骨の変形	32/37 (86.5)
骨幹端のフレイング（毛ばたち）	19/28 (67.9)
骨幹端のフレアリング（拡大）	20/30 (66.7)
骨幹端の X 線透過性（舌）	15/24 (62.5)
骨端軟骨の拡大	12/22 (54.5)
長管骨の内反	14/29 (48.3)
薄く細い骨	12/27 (44.4)
硬化症	6/20 (30.0)
骨棘	6/23 (26.1)
骨折（非癒合性）	7/30 (23.3)
一部の骨の欠損／すべての骨の欠損	7/30 (23.3)

^a 該当する所見が認められた患者数 (n) を、利用可能なデータを有していた患者数 (N*) で除し、100 を乗じて % を計算した。状態が「不明」または、データが欠落していた患者は含めなかった。

出典：表 14.1.3.3.

HPP 診断に最も近い時期に得られた重要な臨床検査結果

診断時に記録されていた利用可能な臨床検査結果を表 2.7.6.6.3-7（表 14.1.3.2、個々の患者データについては、一覧表 16.2.5 に示した）に示した。すべての地域の臨床検査施設が同じ正常範囲を用いているとは限らないため、本既存対照試験の臨床検査の結果については解釈に注意が必要である。それでも、値の完全性ゆえに、本試験では各種臨床検査値を示している。

利用可能なデータを有していた患者 41 例の結果から、利用可能な年齢調整血清 ALP 値の平均値は 18.13 U/L (15.44 U/L [範囲：0～55 U/L]) であり、一般に正常値として見なされる正常範囲を十分に下回っていた。ALP 値の正常値は臨床検査施設及び年齢によって異なるが、医学文献に

記載されている 5 歳までの健康な小児の ALP 値の平均値の範囲は 485～746 U/L である。表 2.7.6.6.3-2 に示されているように、患者の 85%において、HPP の診断は血清 ALP 低値によって確定された。

予測される正常範囲外の平均値を示したその他の臨床検査値のうち、臨床的に意義があるとみなされたものは、PLP（上昇）、血清カルシウム（上昇）及びクレアチニン（上昇）であった。PLP 値の上昇は、本試験において血清 ALP 低値と同時に満たすべき選択基準であり、表 2.7.6.6.3-2 に示されているように、PLP 値の上昇によって患者の 27%の HPP の診断が確定された。

表 2.7.6.6.3-7 診断時の臨床検査値

	登録患者 N=48	
検査項目（単位）	利用可能なデータを 有していた患者数	平均値（SD）
ALP（U/L）	41	18.13 (15.440)
PLP（ng/mL）	6	623.3 (1153.60)
PTH（ng/L）	13	27.72 (22.355)
カルシウム（mmol/L）	32	10.128 (39.801)
リン（mmol/L）	29	1.958 (0.4483)
25-(OH)ビタミン D（nmol/L）	3	84.781 (13.4699)
BUN（mmol/L）	22	5.143 (3.3769)
クレアチニン（mmol/L）	23	136.629 (325.5179)
ALT（U/L）	13	24.5 (9.67)
AST（U/L）	16	45.7 (24.92)

ALP = アルカリホスファターゼ、ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BUN = 血中尿素窒素、PLP = ピリドキサル-5' リン酸、PTH = 副甲状腺ホルモン

出典：表 14.1.3.2

組織非特異型アルカリホスファターゼ（TNSALP）遺伝子変異解析

個々の患者のヌクレオチド及びアミノ酸の変異について一覧表 16.2.3 に示した。この一覧表から、HPP 患者にみられる遺伝子変異にかなりのばらつきがあることがわかる。TNSALP をコードする遺伝子において 260 を超える変異が特定されていることを考慮すれば、大きな問題とはならないと考えられる。

TNSALP 遺伝子変異解析の結果を表 14.1.3.1 に示した。21 例（21/48、35.4%）で、遺伝子変異解析の結果が記録されていた。21 例中 19 例（90.5%）で変異が特定され、変異の大半（21 例中 12 例、57.1%）は、複合ヘテロ接合体に分類されていた。

発育歴

HPP 患者集団では運動発達遅滞が多く認められ、その大半は粗大運動遅延であった。登録患者 48 例のうち 27 例（56.3%）で、運動発達に関するデータが利用可能であった（表 14.1.3.4）。この 27 例中 24 例（88.9%）に、5 歳までに運動発達遅滞が認められた。27 例中 3 例（11.1%）には、運動発達遅滞は認められなかった。上記 24 例のうち、23 例（95.8%）に粗大運動遅延が、10 例

(41.7%) に歩行遅延が、2 例 (8.3%) に微細運動遅延が認められた。

登録患者 48 例のうち 19 例 (39.6%) で、認知発達に関するデータが利用可能であった。この 19 例のうち 3 例 (15.8%) に、5 歳までに発育中の認知遅延が認められた (表 14.1.3.4、一覧表 16.2.4 を参照)。

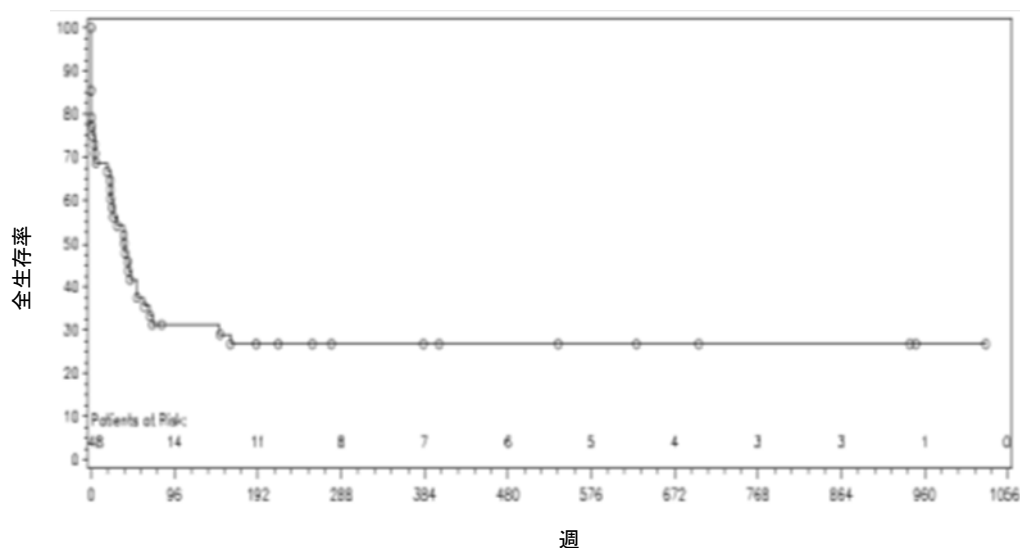
2.7.6.6.4 生存に関する評価項目の結果

生存に関する主要評価項目：生存期間

主要評価項目は、出生から死亡までの期間と定義して測定した生存期間であった。データ収集日の時点で死亡していなかった患者のデータは、中途打ち切りとした。データ収集の時点で状態が不明であった患者のデータは、確認された最後の連絡の時点で中途打ち切りとした。試験対象期間の全生存率曲線の Kaplan Meier (KM) プロットを図 2.7.6.6.4-1 に示した。登録患者 48 例のうち、データ収集の時点で 35 例が死亡しており、生存していた 13 例についてはデータをこの時点で中途打ち切りとした。生存率は、出生後 3 カ月以内に急速に低下し、3 カ月の時点での生存率は 70%未満であった。出生後 12 カ月までに、生存率は 42%未満に低下した。192 週以降の全生存率が一定であることから、192 週以降を省略した KM の経時プロットを示して、出生後 1 年までのデータをより明確に表示した (図 2.7.6.6.4-2)。

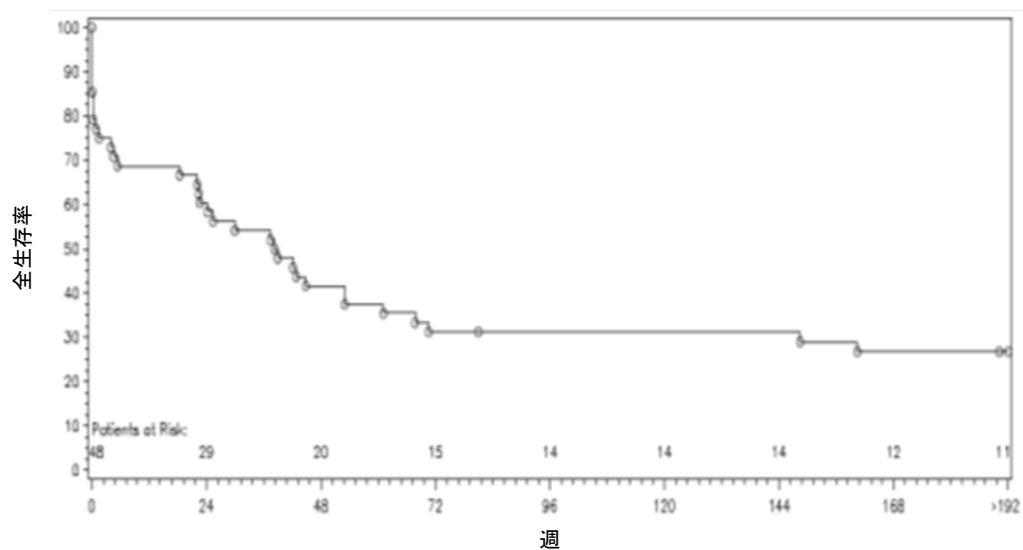
患者ごとの全生存率のデータを表 16.2.10 に示した。出生から死亡までの日数の中央値 (95%信頼区間 [CI]) は、270.5 日 (155.0 日、428.0 日) であった (表 14.2.1)。出生後 3~60 カ月までの累積生存率 (95% CI) を表 2.7.6.6.4-1 に示した。

図 2.7.6.6.4-1 登録患者の全生存率の Kaplan Meier プロット



出典：表 14.2.1 及び一覧表 16.2.10、図 14.2.8

図 2.7.6.6.4-2 登録患者の全生存率の Kaplan Meier プロット（192 週まで）



図は 192 週以降を省略している。すべての測定時点については、図 2.7.6.6.4-1 を参照のこと。
出典：表 14.2.1 及び一覧表 16.2.10、図 14.2.1

表 2.7.6.6.4-1 登録患者の累積生存率

期間（月）	生存率（95% CI）
3	0.688 (0.536,0.798)
6	0.563 (0.412,0.689)
9	0.479 (0.333,0.611)
12	0.417 (0.277,0.550)
18	0.313 (0.189,0.444)
24	0.313 (0.189,0.444)
36	0.290 (0.170,0.421)
48	0.268 (0.152,0.398)
60	0.268 (0.152,0.398)

CI = 信頼区間

出典：表 14.2.1

生存に関する副次的評価項目：Invasive Ventilator フリー生存期間

患者の大半に、呼吸器系障害が認められた（表 2.7.6.6.3-3）。呼吸補助の種類を表 2.7.6.6.3-5 に示した。表 2.7.6.6.3-5 に示されているように、必要とされた最大の呼吸補助は主として侵襲的な人工呼吸（すなわち、挿管または気管切開による人工呼吸）であった。

Invasive Ventilator フリー生存期間（侵襲的な人工呼吸を受けることなく患者が生存していた期間と定義）について、表 14.2.2 に示した。患者ごとのデータを一覧表 16.2.11 に示した。36 例が、侵襲的な人工呼吸を受けたか死亡し、生存していた 12 例についてはデータを中途打ち切りとした。出生から侵襲的な人工呼吸を受けたか死亡するまでの日数の中央値（95% CI）は、236 日（78 日、300 日）であった。出生後 1 年間で、侵襲的な人工呼吸を受けることなく生存していた患者の割合は急速に低下した。出生後 3～60 カ月までの Invasive Ventilator フリー累積生存率（95% CI）を表 2.7.6.6.4-2 に示した。

表 2.7.6.6.4-2 登録患者の Invasive Ventilator フリー累積生存率

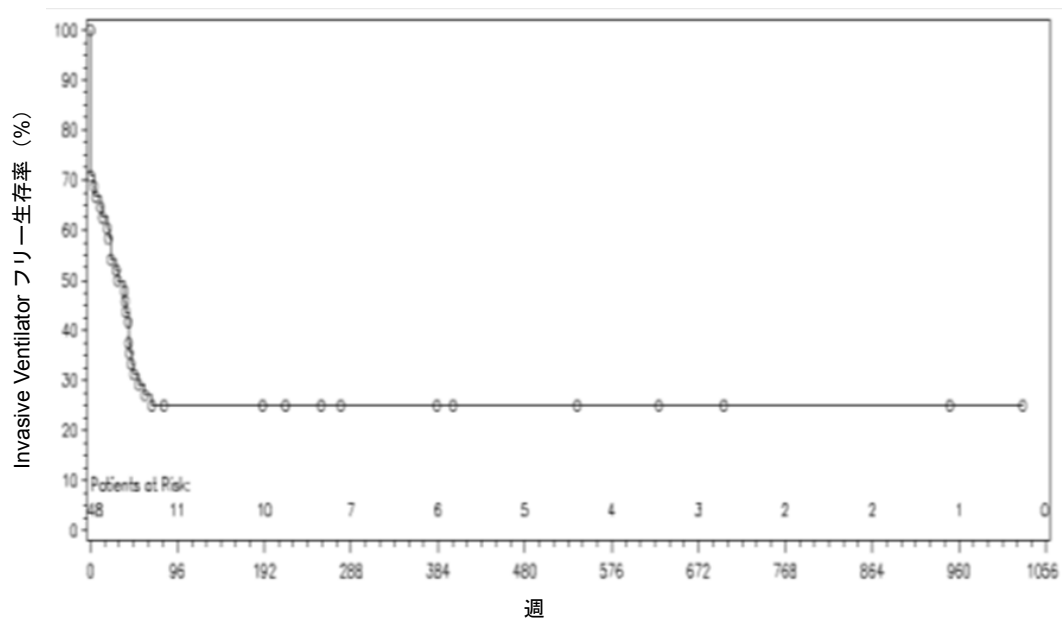
期間 (月)	生存率 (95% CI)
3	0.625 (0.473,0.745)
6	0.542 (0.392,0.670)
9	0.428 (0.296,0.571)
12	0.313 (0.189,0.444)
18	0.250 (0.139,0.378)
24	0.250 (0.139,0.378)
36	0.250 (0.139,0.378)
48	0.250 (0.139,0.378)
60	0.250 (0.139,0.378)

CI = 信頼区間

出典: 表 14.2.2

図 2.7.6.6.4-3 は、Invasive Ventilator フリー生存率の KM プロットである。全生存率と同様に、192 週以降の生存率は一定であった。したがって、192 週までの Invasive Ventilator フリー生存率の KM プロットを図 2.7.6.6.4-4 に示して、出生後 1 年までのデータをより明確に表示した。

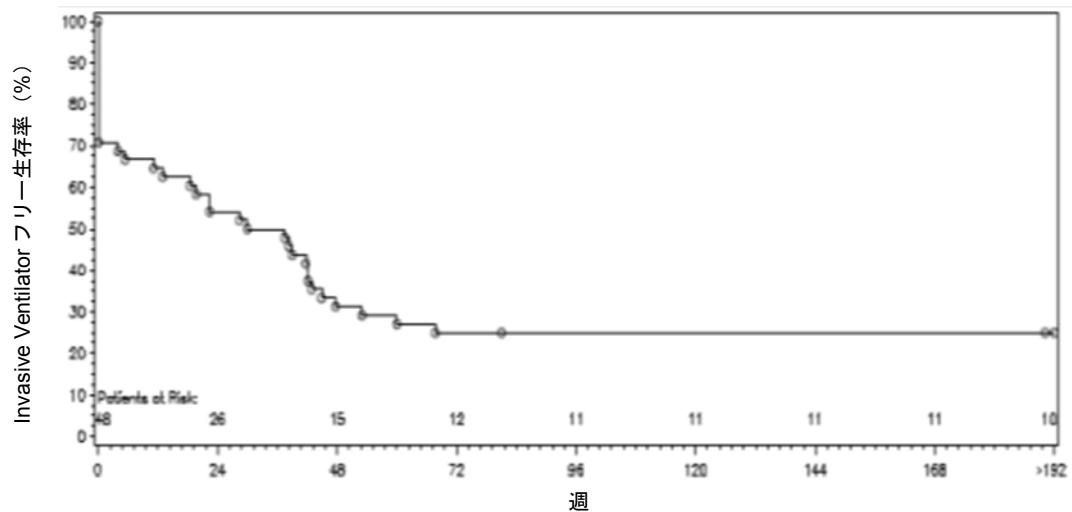
図 2.7.6.6.4-3 登録患者の Invasive Ventilator フリー生存率の Kaplan Meier プロット



侵襲的な人工呼吸は、挿管または気管切開による人工呼吸と定義した。

出典: 表 14.2.2 及び一覧表 16.2.10、図 14.2.9

図 2.7.6.6.4-4 登録患者の Invasive Ventilator フリー生存率の Kaplan Meier プロット（192 週まで）



侵襲的な人工呼吸は、挿管または気管切開による人工呼吸と定義した。
図は 192 週以降を省略している。すべての測定時点については、[図 2.7.6.6.4-3](#) を参照のこと。
出典：表 14.2.2 及び一覧表 16.2.10、[図 14.2.2](#)

生存に関する三次的評価項目

人工呼吸を受けることなく患者が生存していた期間（Ventilator-free Survival）及び呼吸補助を受けることなく患者が生存していた期間（Respiratory Support-free Survival）

人工呼吸（すなわち、BiPAP 及び CPAP などの人工呼吸、侵襲的な人工呼吸）を受けることなく生存していた期間及び侵襲的または非侵襲的なものにかかわらず呼吸補助を受けることなく生存していた期間についての結果は、Invasive Ventilator フリー生存期間と同程度であった。これは、呼吸補助の実施が記録されていた患者の大半（29 例中 19 例 [65.5%]）が、侵襲的な人工呼吸を必要としたためであった。

人工呼吸を受けることなく生存していた期間についての結果を[表 14.2.4](#)に、呼吸補助を受けることなく生存していた期間についての結果を[表 14.2.3](#)に示した。人工呼吸を受けることなく生存していた期間及び呼吸補助を受けることなく生存していた期間の生存率曲線の KM プロットをそれぞれ、[図 14.2.11](#) 及び [図 14.2.10](#) に示した。

生存分析の要約

一次、二次及び三次生存分析における、各イベント発現までの日齢の中央値及び出生後 12 カ月間イベントフリーである累積確率を[表 2.7.6.6.4-3](#)に示した。生存に関する評価項目とは関係なく、イベント発現までの日齢の中央値は、1 年未満であり、出生後の 12 カ月間イベントフリーである累積確率は 0.50 未満であった。

表 2.7.6.6.4-3 生存分析の要約

	出生からイベント発現 までの日齢の中央値 (日) (95% CI)	出生後 12 カ月間 イベントフリーである 累積確率 (95% CI)	出生後 60 カ月間 イベントフリーである 累積確率 (95% CI)
生存期間	270.5 (155.0,428.0)	0.417 (0.277,0.550)	0.268 (0.152,0.398)
Invasive Ventilator フリー生存期間	236.0 (78.0,300.0)	0.313 (0.189,0.444)	0.250 (0.139,0.378)
人工呼吸を受けることな く生存していた期間	236.0 (8.0,300.0)	0.313 (0.189,0.444)	0.250 (0.139,0.378)
呼吸補助を受けることな く生存していた期間	147.0 (1.0,268.0)	0.250 (0.139,0.378)	0.208 (0.108,0.332)

CI = 信頼区間

出典: 表 14.2.1、14.2.2、14.2.3 及び 14.2.4

2.7.6.6.5 安全性の評価

該当なし。この非介入試験では、安全性データについては収集しなかった。

2.7.6.6.6 結論

- 登録患者には、医学文献に記載されている周産期型／乳児型 HPP の予後不良を示唆する
と考えられる 1 つ以上の特徴的な徴候及び症状（呼吸器系障害、胸郭のくる病性変形及び
／またはビタミン B₆ 反応性痙攣発作）が認められた。
- ほとんどすべての死亡例（35 例中 33 例 [94.3%]）に、呼吸不全（27 例中 26 例 [96.3%]）
及び呼吸窮迫（29 例中 26 例 [89.7%]）を含む呼吸器系障害の既往歴が認められた。一方、
生存例では、呼吸不全は記録されておらず、10 例中 4 例（40%）に呼吸窮迫の既往歴が認
められた。
- 全体として、48 例中 10 例（20.8%）でビタミン B₆ 反応性痙攣発作が記録されていた。ビ
タミン B₆ 関連痙攣発作が記録されていたすべての患者が死亡していた。
- データ収集時の生存例 13 例中 7 例（53.8%）で、呼吸器系障害が記録されており、すべて
の生存例で、胸郭のくる病性変形が記録されていた。
- 利用可能なデータを有していたすべての患者の大半（45 例中 29 例 [64.4%]）に呼吸補助
の既往歴が認められ、これらの患者の大半が、最大の呼吸補助として侵襲的な人工呼吸を
必要とした。死亡例の 80% 超（32 例中 26 例）で呼吸補助の実施が記録されていたが、生
存例では 13 例中 3 例（23.1%）で記録されていたのみであった。
- 出生から 5 歳までの間のいずれかの時点で患者の病歴として記録されていた HPP に関連
するその他の重要な臨床症状は、腎石灰沈着症（31 例中 16 例 [51.6%]）及び頭蓋骨縫合
早期癒合症（31 例中 19 例 [61.3%]）であった。
- 広範囲の病状と一致して、37 例中 28 例（75.7%）で出生から 5 歳までのいずれかの時点
で成長障害が記録されていた。成長障害は、すべての年齢区間で持続し、生後 6 カ月から
3 歳までの患者に特に多く認められた（21 例中 19 例 [90.5%]）。利用可能なデータを有し
ていたすべての生存例で成長障害が記録されていた。
- HPP 患者には、複数の骨異常の病歴が多く認められた。患者の大半（37 例中 33 例 [89.2%]）

で骨減少症が記録されており、患者の 60%超で骨幹端(長管骨)の異常が報告されていた。患者の 20%以上で記録されていた異常には、薄く細い骨、骨折及び一部またはすべての骨の欠損が含まれていた。患者には運動発達遅滞の病歴が多く認められ、その大半は粗大運動遅延であった。

- 主要評価項目は、出生から死亡までの期間として測定した生存期間であった。登録患者 48 例のうち、患者の大半が死亡していた (35 例が死亡しており、生存していた 13 例についてはデータを中途打ち切りとした)。全生存率は、出生後 1 年間で急速に低下した。出生から死亡までの日数の中央値 (95%信頼区間 [CI]) は、270.5 日 (155.0 日, 428.0 日) であり、出生後 12 カ月までの生存率は 0.417 (0.277, 0.550) であった。
- 副次評価項目は、Invasive Ventilator フリー生存期間であった。36 例が、侵襲的な人工呼吸を受けたか死亡しており、生存していた 12 例については、データを中途打ち切りとした。出生から侵襲的な人工呼吸を受けたか死亡するまでの日数の中央値 (95% CI) は、236 日 (78 日、300 日) であった。出生後 12 カ月までの累積生存率は、0.313 (0.189, 0.444) であった。
- 人工呼吸 (すなわち、BiPAP 及び CPAP などの人工呼吸、侵襲的な人工呼吸) を受けることなく生存していた期間及び侵襲的または非侵襲的なものにかかわらず呼吸補助を受けることなく生存していた期間についての結果は、Invasive Ventilator フリー生存期間と同程度であった。これは、呼吸補助の実施が記録されていた患者の大半 (29 例中 19 例 [65.5%]) が、侵襲的な人工呼吸を必要としたためであった。

報告日：20 年 月 日

2.7.6.7 医師主導試験の概要：低ホスファターゼ症（HPP）患者を対象とした ALXN1215 の安全性、有効性を検討する多施設共同治験（参考資料）

治験の標題	低ホスファターゼ症（HPP）患者を対象とした ALXN1215 の安全性、有効性を検討する多施設共同治験
治験調整医師	大藺 恵一 大阪大学医学部部族病院 小児科 教授
治験責任医師及び 治験実施施設	
公表文献（引用文献）	なし
目的	低ホスファターゼ症（HPP）と診断された患者を対象として、Asfotase Alfa (ALXN1215)の安全性、有効性を検討する。
治験方法	本治験は多施設共同医師主導治験で、HPP 患者を最大 20 例組入れ Asfotase Alfa (ALXN1215)を投与したときの安全性および有効性を検討する。治験責任医師等は、HPP 患者または親／法的保護者からインフォームドコンセントを得て、スクリーニングを実施し、治験への参加が適格であるかを評価する。 患者は、総量として 6 mg/kg/週の Asfotase Alfa (ALXN1215)の皮下注射を受ける。週 3 回の分割投与を基本とし、注射 1 回あたりの最大注射液量を 1 ml とする。 すでに本治験以外で Asfotase Alfa (ALXN1215)を投与されている被験者を除き、本治験に登録

する患者は、疾患の重症度を問わず、治験薬投与開始時から、1 週間の入院を要する。また、患者が生後 6 ヶ月未満であり、登録後すぐに呼吸器系の機能障害および／または痙攣発作による重篤な影響が認められる場合には、当該患児は本治験開始から最低 24 週間が経過するまで治験実施医療機関に入院しなければならない。

治験薬投与開始時および治験期間中に予定されている定期検査時に、安全性、有効性の評価を行う。Asfotase Alfa (ALXN1215)投与開始から治験終了までの全治験期間を通じ、有害事象および併用薬／併用治療を継続的に記録する。

患者数（計画時及び解析時）

HPP 患者を最大 20 例の登録を目標とする。

診断及び主要な組入れ基準

選択基準：

被験者を本治験に登録するためには、以下の「1」、「2」、「3」のいずれかの選択基準を満たし、かつ「4」の選択基準を満たさなければならない。なお、本治験では治験の目的と疾患の特異性を鑑みて、年齢は不問とする。：

1. 本治験外で Asfotase Alfa (ALXN1215)をすでに投与している患者
2. 低ホスファターゼ症と診断されている患者
3. 以下に示した(1)～(6)の項目の全て若しくは一部を満たし、医師が HPP の可能性が高いと判断する患者：
 - (1) 血清中総 ALP が治験実施医療機関の施設基準値下限を下回っている。
 - (2) 胎児エコーにて
 - 1) 著明な四肢短縮（妊娠中後期における FL(大腿骨骨幹長)が-4SD 以下）
 - 2) 骨幹端の拡大像（大腿骨骨幹端長／FL 比＞0.33）
 - 3) 頭蓋瘍（プローブによる軽度の圧迫による頭蓋骨の変形）
 - 4) 胸郭低形成（胸郭周囲／腹囲比＜0.6）
 - (3) 胎児 CT にて
 - 1) 全身の著明な骨化不全
 - 2) 長管骨の極端な短縮
 - 3) 胸郭低形成
 - (4) 以下の特徴を有する HPP のレントゲン画像所見を有する：
 - 1) 骨幹端のフレアおよび摩耗
 - 2) 重度かつ全身性の骨減少症
 - 3) 成長軟骨帯拡大
 - 4) X 線透過像または硬化の領域
 - (5) 以下の HPP 関連所見に 2 項目以上当てはまる：
 - 1) 以下の既往歴または現病歴：
 - ① 出生後の非外傷性骨折

② 骨折治癒遅延

- 2) 腎石灰沈着症または血清中カルシウム濃度上昇の既往
- 3) 機能的な頭蓋骨縫合早期癒合症
- 4) 呼吸器系の機能障害またはくる病性胸郭変形
- 5) ビタミン B₆ 依存性痙攣発作
- 6) 成長障害
- 7) 乳歯の早期脱落

(6) 組織非特異的 ALP 遺伝子の変異が確認されている

4. 被験者本人もしくは代諾者から書面による同意取得が可能な患者

除外基準：

以下の除外基準のいずれかに該当する患者は、本治験の登録から除外する：

1. ビタミン D 欠乏によるくる病や HPP 以外を原因とするくる病と診断される患者。
2. 血清 Ca と P が治験実施医療機関の施設基準値下限を下回る患者。
3. 妊娠している患者又は授乳中の患者。
4. 治験期間中に適切な避妊法を実施することができない、妊娠する可能性のある女性患者と男性患者
5. スクリーニング日以前 2 年以内にビスホスホネート製剤の治療歴がある患者。
6. Asfotase Alfa (ALXN1215) の成分に過敏症の既往歴を持つ患者。
7. 現在、HPP 治療のための治験薬、医療機器または治療法（骨髄移植など）を使用する他の治験に参加している患者。

自ら治験を実施する者の判断のもと、治験参加が不可能と判断される臨床的に重大な疾患がある患者。

評価項目：

安全性：

- 有害事象 (adverse event)
- 注射に伴う反応 (Injection Associated Reaction) と注射部位反応 (Injection Site Reaction) と特に関心のある有害事象
- 身体的診察
- バイタルサイン (心拍数、呼吸数、血圧および体温)
- 臨床検査 (生化学検査、血液検査、尿検査)
- 腎超音波検査
- 眼科検査
- 前治療薬および併用薬

副次的評価項目：

- 生存率

- Ricket severity scale を用いたレントゲン画像に基づく骨の評価
- Asfotase Alfa (ALXN1215)の初回投与時点で人工呼吸療法を実施していない被験者については、本剤投与後に人工呼吸器を使用せずに生存している症例比率
- 人工呼吸器のステータス、呼吸サポート時間（人工呼吸器使用時間または酸素吸入時間を含む）、人工呼吸器の換気回数または酸素流量、人工呼吸器の圧および吸入酸素濃度（FiO₂）に基づく評価を行い、呼吸機能に対する本剤の効果を前後比較する。
- 体重、身長、アームスパン（両上肢をいっばいに広げた時の距離）、頭囲および胸囲に基づく評価を行い、身体発育に対する本剤の効果を評価する。
- 粗大運動指標チェックリストを用いて記録された粗大運動発達を評価する。

統計手法：

Asfotase Alfa (ALXN1215)の安全性・有効性を探索的に確認するため、本剤投与後の自然経過を記述的に集計し、必要に応じて推測的手法を用いた解析を行う。なお、本治験では、安全性と有効性を検証するための仮説の設定および結果の解析は行わない。

2.7.6.7.1 背景

日本における本剤の開発については、製造販売承認を目指した企業治験が実施されている。

しかしながら、HPP は重篤で致死的な疾患であるが、国際共同治験の選択・除外基準に抵触し治験に参加できない患者が存在する。本剤の投与によって、これらの患者の生命に危機が回避できる可能性が考えられ、かつ、HPP の患者数は非常に少なく、本剤が市販された時の安全性データが十分であるとは言い難い状況であることから、HPP のような超希少疾患の安全性データを本治験において収集することは非常に重要であると考えられたことから、これらの患者の救済措置を含め、「医療上必要性が高い未承認医薬品・医療機器へのアクセス」に関する議論を参考にして大阪大学医学部附属病院小児科 大菌 恵一教授らによる医師主導治験が実施された。

2.7.6.7.2 患者の内訳

本治験において治験薬が投与され、平成■■年■■月■■日までに電子症例報告システムにデータ登録のできている7例についての安全性データが収集できた患者一覧を表 2.7.6.7.2-1 に示した。

表 2.7.6.7.2-1 安全性データが収集できた患者一覧

登録番号	性別	人種	登録日	ベースライン体重 (Kg)	投与開始日
■■■■	■性	日本人	20■■年■■月■■日	■■	20■■年■■月■■日
■■■■	■性	日本人	20■■年■■月■■日	■■	20■■年■■月■■日
■■■■	■性	日本人	20■■年■■月■■日	■■	20■■年■■月■■日
■■■■	■性	日本人	20■■年■■月■■日	■■	20■■年■■月■■日
■■■■	■性	日本人	20■■年■■月■■日	■■	20■■年■■月■■日
■■■■	■性	日本人	20■■年■■月■■日	■■	20■■年■■月■■日
■■■■	■性	日本人以外	20■■年■■月■■日	■■	20■■年■■月■■日

2.7.6.7.3 安全性の評価

有害事象の簡潔な要約

最もよく見られた有害事象は局所注射部位反応（ISR）であり、4例（67％）に観察された。橈尺骨の遠位端にレントゲン所見上、彎曲を1例（17％）で認めた。呼吸不全、循環不全のため尿量減少を認めた症例が1例（17％）あった。治療経過中に低カルシウム血症および痙攣を1例（17％）に認めた。上気道炎等の感染症が3例で認められた。すべての有害事象は、重症度の判定が軽度から中等度であり、治験薬投与を中止する症例は認めなかった

治験薬投与との因果関係を否定できないと判定された有害事象

表 2.7.6.7.3-1 に治験薬との因果関係を否定できないと判定された有害事象を示した。

最もよく見られた有害事象は局所注射部位反応（ISR）であり、4例（57％）に観察された。これらは主に注射部位紅斑によって特徴づけられ、本質的に一過性であった。硬結、そう痒感を伴う症例が各々2例（29％）、1例（14％）に認めたが、同様に一過性であった。橈尺骨の遠位端にレントゲン所見上、彎曲を1例（14％）で認めた。治験薬投与により石灰化がすすむことで、彎曲として顕著になってきていると考えられ、新たな骨折やその治癒変形による影響ではない。石灰化は均一に起こるわけではないために治癒過程として認めているものである可能性が考えられる。直近のレントゲンでは骨変形はほとんど目立たなくなっている。呼吸不全、循環不全のため尿量減少を認めた症例が1例（14％）あった。治験薬投与により胸郭の骨石灰化がすすむことで、呼吸管理の設定レベルの軽減に伴い、循環動態も安定化が図れ、尿量低下も改善した。治療経過中に低カルシウム血症および痙攣を1例（14％）に認めた。治験薬投与により石灰化が進む経過ではカルシウムの骨への沈着が増加するため、カルシウムの必要量が増加する。カルシウム投与量の調整過程で相対的な不足が起きたために低カルシウム血症が生じたものと考えられる。また、痙攣については低カルシウム血症に随伴して生じたものと考えられた。

表 2.7.6.7.3-1 治験薬投与との因果関係を否定できないと判定された有害事象

MedDRA 器官別大分類	MedDRA 基本語	治験薬投与を受けた患者の合計数 (N=7)	
		事象 N	患者 n (%)
関連 TEAE ¹⁾	---	31	6 (86)
一般・全身障害および投与部位の状態	全事象	24	4 (57)
	注射部位発赤	13	4 (57)
	注射部位硬結	6	2 (29)
	注射部位搔痒感	5	1 (14)
筋骨格系および結合組織障害	全事象	1	1 (14)
	骨変形	1	1 (14)
臨床検査	全事象	3	2 (29)
	尿量減少	1	1 (14)
	AST 増加	1	1 (14)

	ALT 増加	1	1 (14)
腎および尿路障害	全事象	1	1 (14)
	腎尿細管障害	1	1 (14)
代謝および栄養障害	全事象	1	1 (14)
	低カルシウム血症	1	1 (14)
神経系障害	全事象	1	1 (14)
	痙攣	1	1 (14)
TEAE: treatment-emergent adverse event (治療下で発現した有害事象)			
脚注 :			
1) 関連 TEAE とは、治験薬投与との因果関係を否定できない (関連があるかもしれない、おそらく関連あり、明らかに関連あり) と治験責任医師によって分類された TEAE を指す。			

治験薬投与との因果関係なしと判定された有害事象

表 2.7.6.7.3-2 に治験投与との因果関係なしと判定された有害事象を示した。

最もよく見られた有害事象は感染症であり 3 例 (43%) に認められた。上気道感染および気管支炎等の呼吸器系の感染症が多く、いずれの感染症も特殊な治療を要することなく通常の治療により軽快している。熱傷については、パルスオキシメーターのプロープ装着部位に生じたものであり、軟膏による治療にて軽快している。

表 2.7.6.7.3-2 治験薬投与との因果関係なしと判定された有害事象

MedDRA 器官別大分類	MedDRA 基本語	治験薬投与を受けた患者の合計数 (N=7)	
		事象 N	患者 n (%)
---	---	24	4 (57)
感染症および寄生虫症	全事象	16	3 (43)
	上気道感染	7	3 (43)
	急性上気道感染	1	1 (14)
	気道感染	1	1 (14)
	気管支炎	1	1 (14)
	急性鼻炎	1	1 (14)
	感冒	1	1 (14)
	蜂巣炎	1	1 (14)
	鵝口瘡	1	1 (14)
	突発性発疹	2	2 (29)
胃腸障害	全事象	2	2 (29)
	急性腸炎	2	2 (29)
血液およびリンパ系障害	全事象	1	1 (14)
	鉄欠乏性貧血	1	1 (14)

耳および迷路障害	全事象	1	1 (14)
	混合性難聴	1	1 (14)
皮膚および皮下組織障害	全事象	2	1 (14)
	おむつ皮膚炎	2	1 (14)
傷害、中毒および処置合併症	全事象	2	2 (29)
	熱傷	1	1 (14)
	虫刺傷	1	1 (14)

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験期間中、死亡した症例はない。また、表 2.7.6.7.3-3 にその他重篤な有害事象を示した。

表 2.7.6.7.3-3 重篤な有害事象一覧

登録番号	年齢	性別	有害事象名	備考
■	日齢 28	■性	痙攣	
■	日齢 23	■性	低カルシウム血症	
■	7 ヶ月	■性	混合性難聴	補聴器装着
■	1 歳 3 ヶ月	■性	急性上気道炎	

登録番号 ■ で低カルシウム血症を発現している。本剤投与により石灰化が進む経過でカルシウムの骨への沈着が増加するために、カルシウムの必要量は増加する。本症例では、低カルシウム血症出現前にカルシウム製剤を変更しており、変更後に服用していた炭酸カルシウムは水溶性が低いため吸収が悪く、カルシウム投与量の調整過程で相対的な不足が起きたために低カルシウム血症が生じたものと考えられる。また、痙攣については低カルシウム血症に随伴して生じたものと考えられる。

また混合性難聴は、生後約 7 ヶ月目の聴性脳幹反応により認められた。CT スキャンによる画像検査では、耳小骨の低形成と融合、および内耳の低形成が疑われた。

2.7.6.7.4 安全性の結論

様々な有害事象が認められているが今回の中間データ収集の段階においては、治験薬の用量変更、投与中止を要する事象は発生しておらず、治験薬の投与を継続できている。治験薬開始早期に注射部位反応を認めている症例は多いが、連投による増悪、再燃を認めていない。治療開始後、石灰化不全の改善によりカルシウム値の変動が生じるため、血中カルシウム濃度をモニタリングしながらカルシウムの補充を適正に行うことが必要である。

報告日：20■年■月■日