

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存する。

有効期間：24箇月

低ホスファターゼ症治療剤
 アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）製剤
 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注

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

STRENSIQ® for Subcutaneous Injection

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	12mg/0.3mL : 22700AMX00702000
	18mg/0.45mL : 22700AMX00703000
	28mg/0.7mL : 22700AMX00704000
	40mg/1mL : 22700AMX00705000
	80mg/0.8mL : 22700AMX00706000
販売開始	2015年8月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

1バイアル中

販売名	ストレンジック 皮下注 12mg/0.3mL	ストレンジック 皮下注 18mg/0.45mL	ストレンジック 皮下注 28mg/0.7mL	ストレンジック 皮下注 40mg/1mL	ストレンジック 皮下注 80mg/0.8mL	
有効成分	アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え） ^注	12mg	18mg	28mg	40mg	80mg
添加剤	塩化ナトリウム	2.63mg	3.94mg	6.13mg	8.76mg	7.01mg
	リン酸水素二 ナトリウム七水 和物	1.65mg	2.48mg	3.85mg	5.50mg	4.40mg
	リン酸二水素 ナトリウム一水 和物	0.19mg	0.28mg	0.43mg	0.62mg	0.50mg

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

3.2 製剤の性状

販売名	ストレンジック 皮下注 12mg/0.3mL	ストレンジック 皮下注 18mg/0.45mL	ストレンジック 皮下注 28mg/0.7mL	ストレンジック 皮下注 40mg/1mL	ストレンジック 皮下注 80mg/0.8mL
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液。半透明又は白色の微粒子を認めることがある。				
pH	pH 7.1～7.5				
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）				

4. 効能又は効果

低ホスファターゼ症

6. 用法及び用量

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

8. 重要な基本的注意

8.1 低カルシウム血症があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血清カルシウム値を測定し、血清カルシウム値の変動や痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。なお、必要に応じてカルシウムやビタミンDの補充を考慮すること。[11.1.1 参照]

- 8.2 本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーショックなど重度のアレルギー反応が起こる可能性がある。異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.3 本剤投与中又は投与当日に、本剤投与に関連する投与時反応（発熱、悪寒、易刺激性、悪心、頭痛等）が発現することが報告されているため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。
- 8.4 本剤投与後、注射部位反応（紅斑、発疹、変色、そう痒感、疼痛、丘疹、結節、萎縮等）が発現することが報告されているため、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。なお、注射部位反応は週3回投与よりも週6回投与で多く報告されているため、週6回投与する場合は注射部位反応の発現により注意すること。[14.2.3 参照]
- 8.5 頭蓋骨縫合早期癒合症及び異所性石灰化は、低ホスファターゼ症患者に認められる合併症であり本剤との因果関係は不明であるが、臨床試験においてこれらの事象が報告されているため、以下の点に注意すること。
- ・5歳未満の患者において頭蓋骨縫合早期癒合症があらわれるおそれがあるので、頭蓋内圧の測定や視神経乳頭浮腫を確認する眼底検査を定期的実施するなど、観察を十分に行うこと。
 - ・眼や腎臓などに異所性石灰化があらわれるおそれがあるので、眼科検査や腎臓の画像検査（超音波検査等）を定期的実施するなど、観察を十分に行うこと。
- 8.6 本剤の自己注射にあたっては、患者又はその保護者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
- 8.6.1 投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
- 8.6.2 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- 8.6.3 本剤の注射方法の説明書を必ず読むよう指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低カルシウム血症（4.2%）

[8.1 参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満
全身障害及び投与部位	発熱、易刺激性、注射部位紅斑、注射部位変色、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位斑、注射部位腫脹、注射部位内出血、注射部位肥厚、注射部位硬結、注射部位反応、注射部位萎縮	悪寒、注射部位結節、注射部位発疹、注射部位丘疹
皮膚	紅斑	脂肪肥大症、皮膚弛緩症、皮膚変色、皮膚障害、皮膚色素減少
胃腸	-	口の感覚鈍麻、悪心
筋骨格	四肢痛	筋肉痛
傷害	挫傷	瘢痕
血管	-	ほてり
血液	-	内出血
感染症	-	注射部位蜂巣炎
神経系	頭痛	-

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

アルカリホスファターゼ（ALP）を含む免疫反応試薬を用いた臨床検査の測定値に影響を与えることがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

*14.1.2 本剤を冷蔵庫から取り出した後は、以下の点に注意すること。

- ・15～30分かけて室温に戻すこと。加熱、加温しないこと。
- ・3時間以内に使用すること。

14.1.3 他剤との混注は行わないこと。

14.1.4 本剤は、一回限りの使用とし、使用後の残液は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位1ヵ所あたりの最大投与液量は、1 mLとすること。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

18歳以上の低ホスファターゼ症患者（6例：乳児型1例、小児型3例、発症年齢不明2例）に本剤3 mg/kgを単回静脈内

投与後（投与1週目）、本剤1 mg/kg又は2 mg/kgを週1回、3週間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。絶対的バイオアベイラビリティ（個々の患者の範囲）は45.8～98.4%であった（外国人データ¹⁾。

本剤皮下投与時の薬物動態パラメータ

	コホート1 (n=3)		コホート2 (n=3)	
投与方法	皮下投与 (1 mg/kg/週)		皮下投与 (2 mg/kg/週)	
測定時期	投与2週	投与4週	投与2週	投与4週
C _{max} (U/L)	514±119	340±206	1081±65.2	1020±326
AUC _τ (U·h/L)	66034±19241	40444 ^{a)}	138595±6958	136109±41875
T _{max} (h)	24.2	35.9	48.0	48.1
T _{1/2} (h)	112.9, 110.8 ^{b)}	120 ^{a)}	97.6, 121.6 ^{b)}	135±27.8

平均値±標準誤差、T_{max}は中央値

a) n=1、b) n=2（個々の値を示す）

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

16.3 分布

マウスにアスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）の¹²⁵I標識体4.3mg/kgを反復皮下投与したとき、投与24時間後に頭蓋冠で最も高い放射能濃度を示し、頭蓋冠、脛骨、大腿骨及び胆嚢は平均滞留時間が60時間以上を示した²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第Ⅱ相国際共同試験（日本人を含む周産期型及び乳児型低ホスファターゼ症患者）

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

ベースラインから投与24週までのくる病の重症度変化を評価したX線画像所見によるRGI-Cスコア（中央値（最小値、最大値））は、全集団で1.67（-1.67, 3.00）であり、ベースラインから有意な改善が認められ、投与120週までベースラインから増加傾向が認められた。

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

本剤投与後の血漿中PPiと血漿中PLPの変化量

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

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

28例中22例（78.6%）（うち日本人5例）に抗アスホターゼ アルファ抗体が認められ、28例中14例（50%）（うち日本人2例）に中和抗体が認められた³⁾。

副作用発現頻度は78.6%（22/28例）であり、主な副作用は注射部位紅斑42.9%（12/28例）、注射部位変色、注射部位硬結の各17.9%（5/28例）であった。

17.1.2 海外第Ⅱ相試験（乳児型及び小児型低ホスファターゼ症患者）

外国人の5歳以上12歳以下の乳児型及び小児型低ホスファターゼ症患者13例を対象に、本剤1回2 mg/kgを週3回、又は1回3 mg/kgを週3回、24週間皮下投与とした非盲検試験が実施された（6 mg/kg/週群6例（乳児型3例、小児型3例）、9 mg/kg/週群7例（乳児型2例、小児型5例））。本剤投与24週後は、本剤1回1 mg/kgを週3回3～9ヵ月間皮下投与とされ、その後、本剤1回1 mg/kgを週6回、又は1回2 mg/kg

を週3回の皮下投与とされた。また、低ホスファターゼ症患者の自然歴データベースから選択された16例が既存対照群とされた。ベースラインから投与24週までのX線画像所見によるRGI-Cスコア（中央値（最小値，最大値））は、本剤全投与群（6 mg/kg/週群と9 mg/kg/週群を併合した群）で2.00（0.0, 2.3）、既存対照群で0.00（-1.3, 2.0）であり、本剤全投与群では既存対照群と比較して有意な改善が認められ、本剤各群のRGI-Cスコアは投与96週までベースラインから増加傾向が認められた。ベースラインから投与24週、48週及び96週における血漿中PPi濃度と血漿中PLP濃度の変化量（平均値±標準偏差）は、下表に示すように、ほぼ全測定時点で減少していた。

本剤投与後の血漿中PPiと血漿中PLPの変化量

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

抗体について評価可能な12例全例に抗アスホターゼ アルファ抗体が認められ、9 mg/kg/週群の2例に中和抗体が認められた⁴⁾。

副作用発現頻度は92.3%（12/13例）であり、主な副作用は注射部位紅斑84.6%（11/13例）、注射部位斑69.2%（9/13例）、注射部位そう痒感53.8%（7/13例）であった。

17.1.3 海外第Ⅱ相試験（乳児型、小児型及び成人型低ホスファターゼ症患者）

外国人の13歳以上65歳以下の乳児型、小児型及び成人型低ホスファターゼ症患者19例を対象に、本剤0.3mg/kg又は0.5mg/kgを1日1回24週間皮下投与とし、本剤非投与例が対照群として設定された非投与対照無作為化非盲検比較試験が実施された（対照群6例（乳児型1例、小児型5例）、本剤群13例（乳児型3例、小児型7例、成人型2例、発症年齢不明1例））。本剤投与24～48週後は、全例に本剤0.5mg/kgを1日1回皮下投与とされ、投与48週以降は本剤1回1 mg/kgを週6回皮下投与とされた。対照群及び本剤全投与群（0.3mg/kg/日群と0.5mg/kg/日群を併合した群）のベースラインから投与24週までの血漿中PPi濃度と血漿中PLP濃度の変化量は、下表に示すように、本剤投与により減少していた。

血漿中PPi (μM) の変化量

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

a) 中央値（最小値，最大値）、b) 平均値±標準偏差

血漿中PLP (ng/mL) の変化量

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

a) 中央値（最小値，最大値）、b) 平均値±標準偏差

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

に中和抗体が認められた⁵⁾。

24週間の本治験期間での副作用発現頻度は、0.3mg/kg/日群57.1%（4/7例）、0.5mg/kg/日群33.3%（2/6例）であり、主な副作用は注射部位紅斑38.5%（5/13例）、注射部位血腫、注射部位疼痛の各30.8%（4/13例）であった。

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 その他

18.2.1 予防的投与の効果

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

18.2.2 治療的投与の効果

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

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

23. 主要文献

- 1) 社内資料：外国人低ホスファターゼ症患者を対象とした臨床薬理試験（ENB-001-08試験）（2015年7月3日承認、CTD 2.7.2.2及び2.7.6.1）
- 2) 社内資料：マウス反復皮下投与時の組織分布試験（2015年7月3日承認、CTD 2.6.4.4）
- 3) 社内資料：5歳以下の乳児型低ホスファターゼ症患者を対象とした国際共同試験（ENB-010-10試験）（2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.5）
- 4) 社内資料：5～12歳の小児型低ホスファターゼ症患者を対象とした国際共同試験（ENB-006-09/ENB-008-10試験）（2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.3）
- 5) 社内資料：13歳以上の小児型及び成人型低ホスファターゼ症患者を対象とした国際共同試験（ENB-009-10試験）（2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.4）
- 6) Whyte MP, Hypophosphatasia. Elsevier (Academic Press), San Diego, CA, USA, 2013 : pp337-360
- 7) 社内資料：Akp2^{-/-}マウスに対するALXN1215の予防的投与試験（ALP-PT-04試験）（2015年7月3日承認、CTD 2.6.6.2）
- 8) 社内資料：Akp2^{-/-}マウスに対するALXN1215の予防的投与試験（ALP-PT-12試験）（2015年7月3日承認、CTD 2.6.6.2）
- 9) 社内資料：Akp2^{-/-}マウスに対するALXN1215の治療的投与試験（ALP-PT-08試験）（2015年7月3日承認、CTD 2.6.6.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アレクシオンファーマ合同会社

メディカル インフォメーション センター

〒150-0013

東京都渋谷区恵比寿一丁目18番14号

恵比寿ファーストスクエア

TEL : 0120-577657

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社

〒150-0013

東京都渋谷区恵比寿一丁目18番14号

恵比寿ファーストスクエア