# HPP モニタリングガイダンスの紹介と国内での活用のために

作成　2021 年 11 月 1 日

# 内容

1. HPP 診療ガイドラインとモニタリングガイダンスの位置づけ

2. エキスパートパネルメンバーと著作権

3. HPP モニタリングガイダンスから

3.1. モニタリング実施上のエッセンス

3.2. イントロダクション

3.3. オリジナル文献のモニタリングガイダンス作成方法

3.4. 診断

3.5. 遺伝子診断

3.6. 多職種によるマネジメント

3.7. HPP の臨床的、生化学的、放射線学的特徴

3.8. 治療ゴール設定

3.9. モニタリングの推奨-臨床検査値評価-

3.10. モニタリングの推奨事項-周産期/乳児期

3.11. モニタリングの推奨事項-小児期

3.12. モニタリングの推奨事項-成人期

3.13. アスホターゼアルファの投与に関する推奨事項

3.14. 有害事象のモニタリングおよび管理に関する推奨事項

4. 考察

5. 結語

## 1. HPP 診療ガイドラインとモニタリングガイダンスの位置づけ

- HPP に関しては、診療医に本疾患の標準的医療を示し、臨床決断を支援することを目的とした診療ガイドラインが作成・公開されている。
- 診療ガイドラインとは「健康に関する重要な課題について、医療利用者と提供者の意思決定を支援するために、システマティックレビューによりエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを勘案して、最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義されている。
- 我が国では、質の高い診療ガイドラインの普及を通じて医療の質の向上を図るため、日本医療機能評価機構により、厚生労働省委託事業として Minds (Medical Information Distribution Service) 事業が行われている。
- HPP 診療ガイドラインは「Minds 診療ガイドライン作成の手引き」に準拠して作成され、2019 年に日本小児内分泌学会ウェブサイトで公表された。同年、Minds ガイドラインライブラリにも収載されている。
- HPP 診療ガイドラインには 21 のクリニカルクエスチョン（CQ）に対する推奨が解説とともに掲載されているが、そのうち、CQ17 が ALP 酵素補充療法中のモニタリング項目に関するものである。この中に推奨の根拠として Kishnani らによるモニタリングガイダンスの論文が引用されている。

> CQ17: ALP 酵素補充療法中のモニター項目には何が推奨されるか。
> 【推奨】
> HPP に対する ALP 酵素補充療法中には、有効性と安全性をモニターする必要がある。年齢に応じて、生化学検査、骨 X 線検査、呼吸機能評価、成長の評価、痛みや運動機能の評価、生活の質の評価、歯科的評価、異所性石灰化の有無の評価などを定期的に行うことが提案される。（推奨グレード 2、エビデンスレベル C）
> 【解説】
> HPP に対する酵素補充療法中にモニターすべき項目や評価の頻度については、まだ充分な検討がなされているとはいえないが、2017 年に国際的なエキスパートパネルによるガイダンスが発表されており(Kishnani, et al.: *Mol Genet Metab,* 2017; 122: 4-17. )、患者の年齢に応じた集学的チームによるフォローアップを推奨している。生化学検査や骨 X 線検査に加え、呼吸機能や成長、痛み、運動機能、歩行、筋力、生活の質などを定期的に評価する。また、この論文では、生化学的検査項目としては、血中 ALP 活性、PLP、ピロリン酸、尿中 PEA、カルシウム、リン酸、PTH、腎機能関連項目、アスホターゼアルファ中和抗体などを挙げている。放射線学的には、骨単純 X 線に加えて、年長児や成人では骨密度検査（DXA）を行う。歯科的評価、眼や腎臓などの異所性石灰化の有無の評価も必要となる。運動機能の評価には 6 分間歩行検査などを行う。痛みや QOL の評価には質問紙を使用する。

## 2. エキスパートパネルメンバーと著作権

- 診療ガイドラインの CQ17 に対する推奨の根拠となった Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa（Kishnani et al.: *Mol Genet Metab,* 2017; 122: 4-17. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.07.010）は HPP 患者に対するモニタリングを行う上で参考になると考えられるが、必ずしも本邦の医療の現状に合わない記載もみられる。
- そこで、この論文のモニタリングガイダンスを本邦で活用するための方法を提案するため、HPP に造詣の深いエキスパートが参集して議論を行った。

＜議論に参加したエキスパートメンバー＞

伊東　伸朗（東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科）

大薗　恵一（大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学）

鬼頭　浩史 （あいち小児保健医療総合センター 整形外科）

杉山　裕一朗 （日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院　小児科）

竹谷　健（島根大学　医学部　小児科）

仲野　和彦（大阪大学大学院 歯学研究科　小児歯科学）

藤原　幾磨（仙台市立病院　小児科）

道上　敏美（大阪母子医療センター　研究所 骨発育疾患研究部門）

（五十音順、敬称略）

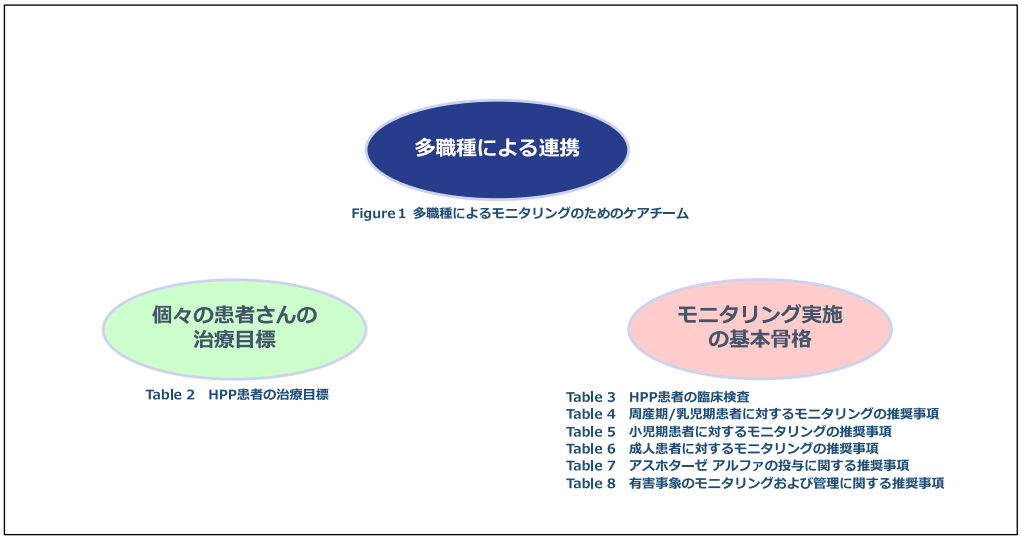
- エキスパートパネルは前述の Kishnani らの論文（以下、オリジナル文献と記載）に基づいて議論を交わし、モニタリングガイダンスを本邦で活用するための改変・追加・削除を行って、その結果を本文書にまとめた。
- 本文書においては、Kishnani らのオリジナル文献からの変更や追記、削除等がわかるように記載しているが、必要に応じオリジナル文献も参照いただきたい。なお、本文書の「3．HPP モニタリングガイダンスから」の 3.2. 以降の項目においては、オリジナル文献の記載の和訳については黒字で、エキスパートメンバーでの議論により日本版として改変・追加した個所はアンダーライン付きのオレンジの文字で表示した。

## 3. HPP モニタリングガイダンスから

### 3.1. モニタリング実施上のエッセンス

- Kishnani らによるオリジナル文献は、①それぞれの患者さんの治療目標の設定、②多職種による連携、③モニタリング実施に基本骨格、をモニタリング実施上の軸としてまとめている。
- また、オリジナル文献では、基本的にはアスホターゼアルファ治療中の患者を対象としているが、モニタリングの進め方は、酵素補充治療を行なっていない HPP 患者においても参考となる。

図：モニタリング実施上のエッセンスとなる 3 つの軸



## 3.2. イントロダクション

- オリジナル文献においては、アスホターゼアルファによる治療を受けている HPP 患者のモニタリング項目について議論するために国際的な医師パネルが召集された。この議論においては、アスホターゼアルファによる治療がすでに決定されていることを前提としている。他の可能な治療アプローチ、他の治療法による症状管理、HPP の一般的な管理については議論されておらず、論文の範囲外とされた。しかし、アスホターゼアルファによる治療がされていない症例における疾患管理としても有用なモニタリング項目も含まれるため、未治療の HPP 患者においても、必要に応じて本ガイダンスを参照することが推奨される。
- また、アスホターゼアルファの投与環境は、国によって異なることにも留意する必要がある。なお、治療中止の判断は複雑であり、ガイダンスの範囲外としている。この判断は多因子的であり、患者、家族、医師の話し合いと理解に基づき、個々の症例に応じて検討されるべきである。
- オリジナル文献の目的は アスホターゼアルファによる治療を受けている HPP 患者のモニタリングに関するガイダンスを提供することであり、その中には臨床検査、有効性、安全性の評価に関する臨床上の推奨事項および治療期間中に実施すべき頻度を含む。
-

※オリジナル文献の Introduction から HPP の疾患概要に関する記載を割愛し、第 6 パラグラフについてのみ抜粋して記載した。

※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

### 3.3. オリジナル文献のモニタリングガイダンス作成方法

- オリジナル文献のモニタリングガイダンスは国際的な医師パネルのディスカッションに基づいて作成された。パネルディスカッションに参加した医師は全員、HPP の管理経験を有し、専門分野は小児科、代謝性骨疾患、内分泌、消化器、遺伝、臨床生化学、整形外科など多岐に渡った。また、会議後、アスホターゼ アルファの投与経験のある看護師に推奨される注射法について意見が求められた。
- パネルディスカッションでは、アスホターゼ アルファを投与された乳幼児、小児、成人の HPP 患者のモニタリングについて参加者の意見が一致し、各年齢層における評価の重要性に優先順位が付けられた。アスホターゼ アルファの臨床試験から得られたエビデンスも、推奨を導くのに適切な場合には使用された。また HPP の診断と遺伝子検査に関する基盤を確立するために、文献の包括的なレビューが行われた。著者全員がこれらの推奨事項を検討し、全会一致で承認した。
- これらの推奨事項はモニタリング方法の基本骨格を提供するが、HPP の徴候、症状、および合併症は患者によって大きく異なる。したがって、治療およびモニタリングは、最終的には、病歴、臨床症状、臨床医の専門的な判断に基づき、患者に合わせて調整する必要がある。

※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

### 3.4. 診断

- 診断に関する考察はオリジナル文献のパネルディスカッションの主な焦点ではなかった。
- 簡潔に言えば、HPP は、患者の年齢にかかわらず、特徴的な徴候、症状、合併症（Table 1）と、ALP 活性低下をきたす他の原因や類似した症状を呈する骨疾患の除外した後に、一貫して血清 ALP 活性が年齢および性別を合わせた基準値に比べて低いことに基づいて診断される。
- ALP 活性の正常下限値は年齢と性別によって異なるため、測定値は患者に適した下限値や範囲と比較する必要がある。多くの施設は日常的には ALP 活性低下に対して警告を出しておらず、過って成人の ALP 基準範囲をすべての年齢の患者に適用してしまっている可能性があることに注意すべきである。年齢と性別を調整した ALP 基準範囲は、HPP の正確な診断を行う上で非常に重要である。
- ALP の骨型アイソフォーム活性の測定は一般的に必要ではなく、有用とは考えられていないが、年齢と性別を調整した基準範囲に比べて低いことが予想される。さらに、ALP の基質、すなわち血漿ピロリン酸（pyrophosphate; PPi)、血漿ピリドキサール-5′リン酸(pyridoxal-5′phosphate; PLP)、尿中ホスホエタノールアミン(phosphoethanolamine; PEA)などの上昇は、すべての年齢層で診断の裏付けとなる可能性があるが、天然基質の上昇は患者によってさまざまである。

※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

### 3.5. 遺伝子診断

- 組織非特異型アルカリホスファターゼ（Tissue non-specific alkaline phosphatase; TNSALP)酵素をコードする *ALPL* 遺伝子には、オリジナル文献の発表当時で 330 以上の異なる変異が確認されている。*ALPL* 変異の遺伝学的検査は、診断が不確実な場合の確認や他の家族への遺伝リスクに関するカウンセリング、疾患の理解を深めるために有用である。
- 結果の解釈には、臨床遺伝専門医の関与が必要である。
- 推奨される最初の検査は *ALPL* 遺伝子配列解析であり、結果が正常であれば、欠失/重複解析に進むことが推奨される。サンガーシーケンシングまたは次世代シーケンシングによる *ALPL* 遺伝子の配列決定は、すべてのエクソンを含み、スプライスサイト領域にまで及ぶべきである。
- 現在までのところ、この方法により既知の *ALPL* 変異の約 95%を検出することができる。*ALPL* を含む遺伝子パネルも，特に診断に不確実性がある場合に使用可能である。次世代シーケンシング技術や全エクソームシーケンシングを使用する場合、カバー率の低い領域に検出されない病原性変異が存在する可能性があるため、検査依頼医はカバー領域のシーケンス深度（depth)に注意すべきである。遺伝学的検査に関する推奨は、研究の進展とともに変化していくと考えられる。

※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

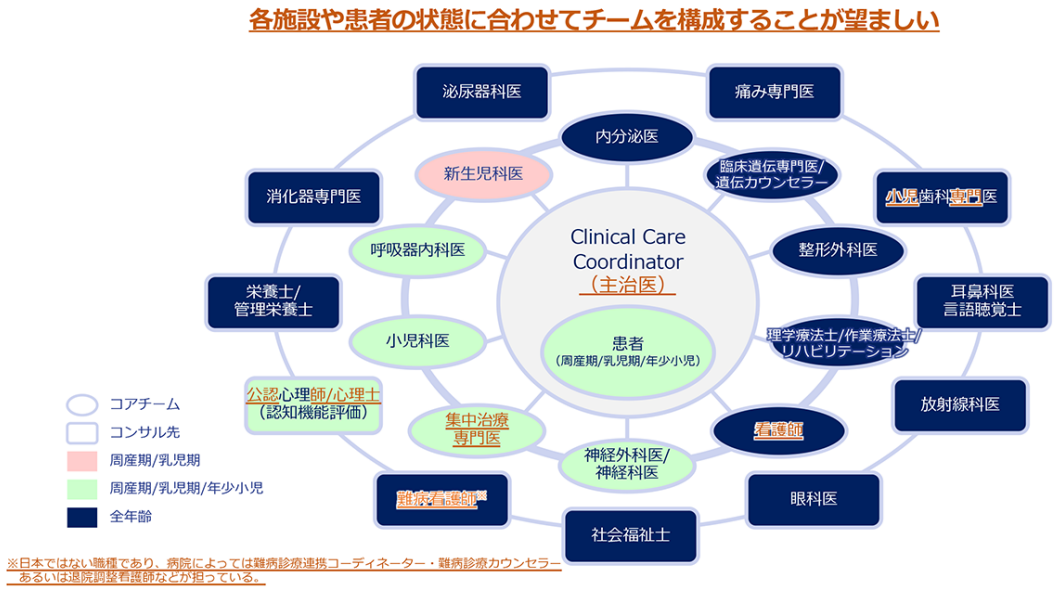
### 3.6. 多職種によるマネジメント

- HPP の症状・兆候には異質性があるため、患者は様々な医療従事者に相談する可能性がある。そのため、HPP 患者の効果的な管理のためには、選択された治療法や管理方法にかかわらず、連携チームによるアプローチが必須である。
- 多職種チームには、疾患の管理を担当するケア・コーディネーターとしての役割を果たす個人と、コアとなるケア・チームを含むことが望ましい（Figure 1：多職種ケアチームによるモニタリング）。
  - ➢ ケア・コーディネーターがネットワークの中心となるため、「誰が継続的にケア・コーディネーターの役割を担うのか」がネットワーク構築の鍵となると考えられる。
- コア・ケア・チームは患者のケアにおける様々な側面の管理を頻回に行い、患者の年齢に応じて変化する。一方、専門家については、症状による変化がより大きいであろう。
- 乳幼児や小児の HPP 患者の場合、コア・ケア・チームには、内分泌医、臨床遺伝専門医、小児科医、および小児の代謝性骨疾患を専門とするその他の医療専門家が含まれることが推奨され、HPP 患者のケアの調整や管理における課題を監督する責任を負う。
- HPP の小児患者が成人し、異なるサービスを必要とするようになれば、筋骨格系疾患/障害の専門家や代謝性疾患の専門家による新たな治療チームを確立する必要が出てくる。
  - ➢ 単一医療機関内でのチームの結成が必ずしも容易ではない場合には、外部医療機関への依頼という形も検討する必要があり、地域で集学的連携を組むことも選択肢の一つとなり得る。
- ケアのコーディネートの方法は、国、地域、センター、利用可能なリソースにより異なる。
- HPP に精通した歯科医師、看護師、関連する医療専門家（例えば、ソーシャルワーカー、遺伝カウンセラー、理学療法士、作業療法士）は、患者教育や家族支援においても重要な役割を果たし得る。

※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

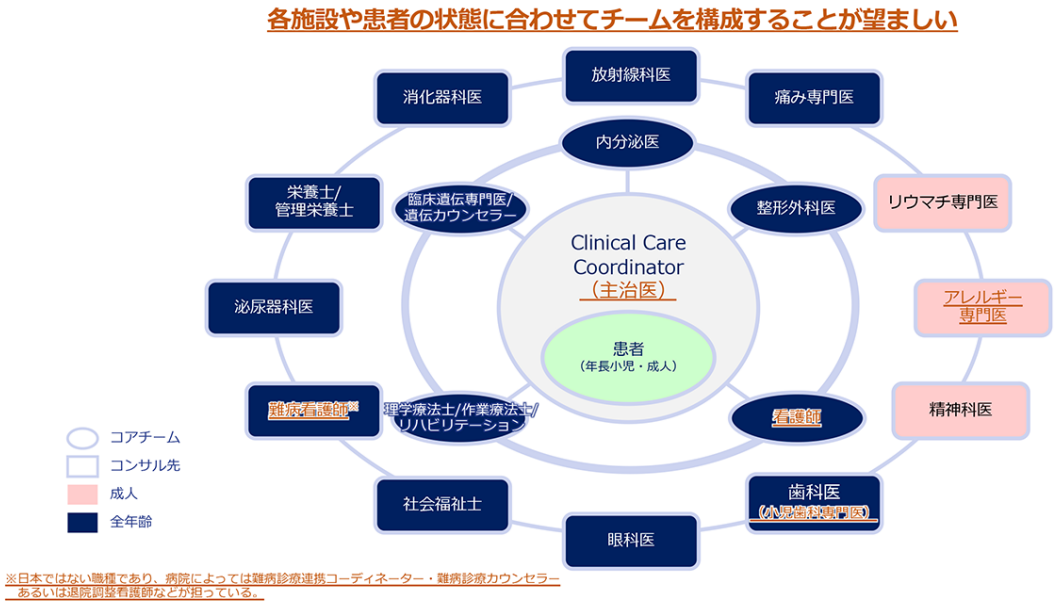
Figure 1:　多職種ケアチームによるモニタリング

- 周産期・乳児期・年少児 -




※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

- 年長児・成人期 -




※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

## 3.7. HPP の臨床的、生化学的、放射線学的特徴

Table 1. HPP の臨床的、生化学的、放射線学的特徴

| 周産期/乳児期<br>（子宮内～生後6ヵ月未満） | 小児期<br>（6ヵ月以上18歳未満） | 成人<br>（18歳以上） |
|---|---|---|
| • 死産<br>• 呼吸不全または補助を必要とする呼吸機能不全<br>• 重度の胸郭変形（肋骨念珠、脆弱な肋骨、肋骨骨折、狭胸郭）<br>• 重篤な骨低石灰化または骨塩量低下<br>• 骨軟骨性の骨棘<br>• くる病様病変<br>• 骨幹端のX線透亮像<br>• 骨折を伴う、あるいは伴わない骨彎曲変形<br>• 四肢短縮<br>• 低緊張性の筋力低下<br>• 頭蓋内出血<br>• けいれん（ビタミンB6依存性）<br>• 頭蓋内圧亢進をもたらす頭蓋骨縫合早期癒合症<br>• 難聴<br>• 発育不全<br>• 高カルシウム尿症<br>• 腎石灰沈着症<br>• 眼の石灰化 | • 骨石灰化不良<br>• 骨彎曲変形<br>• くる病様病変<br>• 骨幹端のX線透亮像<br>• 骨折<br>• 歩行開始の遅れ<br>• 動揺性歩行<br>• 筋力低下<br>• 運動発達遅延<br>• 疼痛とこわばり<br>• 低身長<br>• 頭蓋内圧亢進をもたらす頭蓋骨縫合早期癒合症<br>• 難聴<br>• 発育不全<br>• 高カルシウム尿症<br>• 腎石灰沈着症<br>• 眼の石灰化<br>• 完全な歯根を保持した歯の早期脱落<br>• 歯の形成不全 | • 繰り返す骨折または遷延治癒（中足骨疲労骨折、大腿骨転子下の偽骨折）<br>• 関節脱臼<br>• 慢性的筋痛または骨痛<br>• 筋力低下<br>• 易疲労感<br>• 不動<br>• 骨関節痛<br>• 骨軟化症<br>• 偽痛風/CPPD沈着症/結晶性関節症<br>• 軟骨石灰症<br>• 腎石灰沈着症<br>• 眼の石灰化のリスク<br>• 永久歯の動揺・脱落<br>• 歯の形成不全 |

※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

## 3.8. 治療ゴール設定

- HPP 患者におけるアスフォターゼアルファ投与の治療目標においては、良好な健康状態を達成することに重点が置かれている。

Table 2. アスホターゼアルファ投与中 HPP 患者の治療目標

| 周産期/乳児期<br>（子宮内～生後6ヵ月未満） | 小児期<br>（6ヵ月以上18歳未満） | 成人<br>（18歳以上） |
|---|---|---|
| • 生存<br>• 呼吸状態の改善（換気補助）<br>• 骨格の改善<br>• 代謝の制御、腎不全の予防<br>• 成長、身体発育の改善（体重増加など）<br>• 運動機能の改善<br>• 頭蓋骨縫合早期癒合症の治療<br>• けいれん発作のコントロール<br>• 退院<br>• 疼痛の軽減<br>• 口腔内衛生<br>• QOLの改善 | • 移動機能の改善<br>• 骨格の改善<br>• X線所見の改善（舌様低石灰化領域の減少）<br>• 成長の改善<br>• 発達指標の到達<br>• 腎石灰化沈着症の予防<br>• 疼痛の軽減<br>• 口腔内衛生<br>• QOLの改善 | ＜骨折がある患者＞<br>• 骨折治癒の改善<br>• 骨折頻度の減少<br>• 偽骨折/不完全骨折の減少と予防<br>• 臨床症状の悪化をもたらす治療の回避（ビスホスホネート等）<br>＜骨折の有無にかかわらず全ての患者＞<br>• 身体機能の改善<br>　持久力<br>　筋力<br>　歩容/歩行<br>• 易疲労感の軽減<br>• 脱臼の軽減<br>• 関節症状の改善<br>• 関節痛の軽減<br>• 骨質の改善<br>• 疼痛の軽減<br>• 口腔内衛生<br>• QOLの改善 |

※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

### 3.9. モニタリングの推奨-臨床検査値評価-

- すべての年齢の患者に対する検査値モニタリングの推奨を Table 3 に示す。
- ALP 活性の測定は診断に必須であり、アスホターゼアルファ投与中のすべての患者において最低限の必須測定項目である。
- 治療開始後、ALP 活性をモニタリングすることは、患者、両親、養護者との治療コンプライアンスに関する話し合いに有用であり、また、免疫反応に関する知見を得ることができる可能性がある（例えば、ALP 活性が継続的に上昇しているにもかかわらず臨床的な改善が見られない患者は、中和抗体が原因である可能性がある）。
- アスホターゼアルファは、ALP を酵素結合体として定量する、酵素結合免疫吸着法（ELISA）と相互作用する可能性がある。このような干渉の可能性があるため、アスホターゼアルファによる治療を受けている患者には、ALP 結合体を含まないアッセイを使用することが推奨される。
- アスホターゼアルファによる治療を受けている患者の臨床検査結果に異常が見られる場合、検査機関や臨床医は、臨床化学者や病理学部門と緊密に連携することが推奨される。

Table 3. アスホターゼアルファ治療を受けている HPP 患者における臨床検査

| 項目 | BL | 1M | 3M | 6M | 9M | 12M | その後 | 保険 | オリジナル記載（日本語訳） | 日本版 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ALP活性 | ○ | 小・成※1 | ○ | ○ | | ○ | 周産期/乳児：6ヵ月毎<br>小児/成人：1年毎 | ○ | - 診断に不可欠<br>- 年齢や性別の基準値を使用しているか確認<br>- 明らかな変化があった場合は要精査<br>- コンプライアンスの検証に有用<br>- 可能であれば、正確な値を得るために、希釈すること検査依頼書に記載 | - 診断に不可欠<br>- 年齢や性別の基準値を使用しているか確認<br>- 2020年からIFCC法へ切り替えが開始されており、結果は留意して確認<br>- 明らかな変化があった場合は要精査<br>- アドヒアランスの検証に有用<br>- 可能であれば、正確な値を得るために、希釈すること検査依頼書に記載 |
| 血漿PLP | ○ | 周・乳 | ○ | 周・乳 | | 周・乳 | ○1年毎 | NA | - 活性型ビタミンB6<br>- ビタミンB6サプリメントは結果に影響を与える可能性がある<br>- アスホターゼアルファ投与中のサンプルでは、レバミソールなどのALP阻害剤を添加しなければ採血管内で分解されてしまう | - 活性型ビタミンB6<br>- ビタミンB6サプリメントは結果に影響を与える可能性がある<br>- アスホターゼアルファ投与中のサンプルでは、レバミソールなどのALP阻害剤を添加しなければ採血管内で分解されてしまう<br>- 本邦での測定は研究対応※2 |
| 血漿PPi | ○ | | | | | | | NA | - 商業上では測定できない<br>- アスホターゼアルファの臨床試験プログラムにおいて、PPiレベルが測定された。投与6～12週間以内に減少が見られたが、減少の程度は臨床的なアウトカムと相関しなかった。この測定の臨床的有用性は、実臨床における検証はされていない。 | - 本邦での測定は研究対応※3 |
| 尿中PEA | ○ | 周・乳 | ○ | ○ | | 周・乳 | ○1年毎（来院毎/6ヵ月毎※4） | ○ | - 診断の補助となる | - 診断の補助となる<br>- 保険名称　特殊分析/アミノ酸/5種類以上<br>- 蓄尿あるいは随時尿（要クレアチニン補正）で測定可能（尿中アミノ酸分析として保険適応） |
| Ca | ○ | 周・乳 | ○ | 周・乳 | | 周・乳 | ○1年毎<br>周産期/乳児はコントロールできるまで必要に応じ測定 | ○ | - アルブミン補正を行う<br>- イオン化Ca（望ましい、信頼性が高い）<br>- 高Ca血症は診断時に明らかなことがある<br>- 治療中に低Ca血症が生じることがある。アスホターゼアルファ投与中には、補充が必要となることがある<br>- 治療中に改善が認められない場合は、測定を高頻度に実施<br>- 成人ではCaが異常値を示すことは少なく、基準値上限付近を示す<br>- 施設で測定でき、診察中に結果が得られる | - アルブミン補正を行う<br>- イオン化Ca（望ましい、信頼性が高い）<br>- 高Ca血症は診断時に明らかなことがある<br>- 治療中に低Ca血症が生じることがある。アスホターゼアルファ投与中には、補充が必要となることがある<br>- 治療中に改善が認められない場合は、測定を高頻度に実施<br>- 成人ではCaが異常値を示すことは少なく、基準値上限付近を示す<br>- 施設で測定できる |
| PTH | ○ | Ca代謝に応じて、個々の患者ごとに定期的に測定する | | | | | | ○※5 | - 骨ミネラル代謝の変化を検出するために測定<br>- 長期的なCa値と関連<br>- Ca値に問題がある場合に測定<br>- 施設で測定でき、診察中に結果が得られる | - 骨ミネラル代謝の変化を検出するために測定<br>- 長期的なCa値と関連<br>- Ca値に問題がある場合に測定<br>- whole/intact PTH いずれでも可<br>- 施設で測定できる場合もある |
| ビタミンD（25-ヒドロキシビタミンD） | ○ | 周・乳 | ○ | ○ | | ○ | ○1年毎（正常に達するまで） | ○※6 | - 石灰化障害をきたす他の原因を除外するために測定<br>- 治療中におけるビタミンD値が十分であることを確認<br>- ビタミンDが不足している場合は、補充を行い、定期的に測定<br>- 施設で測定でき、診察中に結果が得られる | - 石灰化障害をきたす他の原因を除外するために測定<br>- 治療中におけるビタミンD値が十分であることを確認<br>- ビタミンDが不足している場合は、補充を行い、定期的に測定 |
| リン酸 | ○ | 周・乳 | ○ | 周・乳 | | 周・乳 | ○1年毎（来院毎/6ヵ月毎） | ○ | - 血清リン値のモニタリング（臨床試験においては、アスホターゼアルファ投与に応答した治療初期の血清リン値の変化は様々であり、上昇を示す患者が存在した一方、低下を示す患者もみられた。しかし、投与の継続により値は正常化した。血清リン値の低下は、投与初期の数週間における血清Ca値の低下と同時に認められる場合があり、骨石灰化の増加によると考えられた。）<br>- 治療中に改善が認められない場合は、より頻繁に測定<br>- 施設で測定でき、診察中に結果が得られる | - 血清リン値のモニタリング（臨床試験においては、アスホターゼアルファ投与に応答した治療初期の血清リン値の変化は様々であり、上昇を示す患者が存在した一方、低下を示す患者もみられた。しかし、投与の継続により値は正常化した。血清リン値の低下は、投与初期の数週間における血清Ca値の低下と同時に認められる場合があり、骨石灰化の増加によると考えられた。）<br>- 治療中に改善が認められない場合は、より頻繁に測定<br>- 施設で測定でき、診察中に結果が得られる |
| 一般的な血液検査 | ○ | | 周・乳 | ○ | 周・乳 | | ○1年毎（来院毎/6ヵ月毎）<br>周産期/乳児は急性期は安定するまで注意 | ○ | - 血算<br>- 肝機能（ビリルビン、ALT、AST）<br>- 電解質 | - 血算<br>- 肝機能（ビリルビン、ALT、AST）<br>- 電解質 |
| 腎機能 | ○ | | 周・乳 | ○ | 周・乳 | 周・乳 | 周産期/乳児はその後3ヵ月毎（安定するまで）<br>小児/成人は1年毎 | ○ | - クレアチニン、BUN<br>- eGFR（成人）<br>- 尿Ca/Cr（腎石灰化症のモニターのため） | - クレアチニン、BUN<br>- eGFR（成人）<br>- 尿Ca/Cr（腎石灰化症のモニターのため） |
| ADA（抗アスホターゼアルファ抗体） | 臨床上必要に応じて実施する | | | | | | | NA | - 商業上では測定されない<br>- 現在は研究用にのみ利用可能。HPPレジストリ（www.hppregistry.com）を通じて利用可能。<br>- 理想的には、ADAに中和抗体が含まれるかの情報も含まれるとよい<br>- 結果の解釈と患者の管理への影響については、今後検討する必要がある | - 商業上では測定されず、現在はアスホターゼアルファの効果減弱時に測定<br>- 理想的には、ADAに中和抗体が含まれるかの情報も含まれるとよい<br>- 結果の解釈と患者の管理への影響については、今後検討する必要がある |

○全て（周産期/乳児期、小児期、成人期）

※1：小児期/成人期：2 週間後の測定　※2：PLP 国内測定可能先：岡山大学大学院 発達神経病態学 秋山倫之先生、北海道医療大学 薬学部 小林大祐先生

※3：東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 伊東伸朗先生　※4：成人において病態が安定している場合 6 か月が望ましい　※5：通常は 3 ヶ月に 1 回程度測定する

※6：ビタミン D 欠乏性くる病若しくはビタミン D 欠乏性骨軟化症の診断時又はそれらの疾患に対する治療中に測定した場合にのみ算定できる。ただし、診断時においては 1 回を限度とし、その後は 3 月に 1 回を限度として算定する。

※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

## 3.10. モニタリングの推奨事項-周産期/乳児期

Table 4. アスホターゼアルファ治療を受けている HPP 周産期/乳児期患者におけるモニタリングの推奨事項

| 項目 | BL | 1M | 3M | 5M | 6M | 9M | 12M | その後 | オリジナル記載（日本語訳） | 日本版 | 連携可能先 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| X線像 | ○ | | ○ | | ○ | | ○ | 手首：1年毎<br>膝：2年毎 | - 診断に重要<br>- 全身骨X線検査<br>- 胸部、手首、膝のX線像は治療効果のモニタリングに使用<br>- 薬効欠如の他の原因がなく、6ヵ月以上の治療後でも改善が認められない場合は、用量の調整を考慮<br>- 3ヵ月後のデータは治験のデータと比較可能 | - 診断に重要<br>- 全身骨X線検査<br>- 胸部、手首、膝のX線像は治療効果のモニタリングに使用<br>- X線撮影し詳細な鑑別を行う際の部位としては脊椎の正面と側面、頭の側面、両下肢の正面、両手の正面　計5枚を最低限撮影する。また、他にも所見がありそうであれば、その部位を撮影する<br>- ベビーグラムを用いる場合も、骨折の有無、骨格の変形の有無についての情報を得る。また必要に応じてX線検査を追加で実施する<br>- 薬効欠如の他の原因がなく、6ヵ月以上の治療後でも改善が認められない場合は、用量の調整を考慮（本邦では最大用量6mg/kg/週まで）<br>- 3ヵ月後のデータは治験のデータと比較可能 | 放射線科医<br>整形外科医<br>など |
| 呼吸 | ○ | 臨床上必要に応じて実施 | | | | | | | - 周産期/乳児期の患者では評価/診察が極めて重要<br>- 補助方法：酸素補助、非侵襲的呼吸補助、CPAP、BiPAP、機械的換気、気管切開<br>- 退院前、および正常になるまで肺の診察ごとに睡眠時検査を実施<br>- 飛行機に搭乗する前に呼吸および肺機能検査を実施-低酸素高度シミュレーション試験 | - 周産期/乳児期の患者では評価/診察が極めて重要<br>- 補助方法：酸素補助、非侵襲的呼吸補助、CPAP、BiPAP、機械的換気、気管切開<br>- 退院前、および正常になるまで肺の診察ごとに睡眠時検査を実施<br>- 診断時または退院前までに、上気道狭窄・閉そく性無呼吸について確認する<br>- 呼吸障害を認める場合、気管・気管支軟化症に留意する(気管支鏡での検査が望ましい)<br>- 呼吸管理をしている場合、必要に応じ静脈ガスで二酸化炭素を確認し管理する | 耳鼻科医<br>呼吸器科医<br>呼吸を専門とする<br>新生児科医<br>など |
| 痙攣 | ○ | (○) | ○ | | ○ | | ○ | 1年毎 | | - 3ヵ月毎に1歳くらいまで。また必要に応じて脳波検査を行い、小児神経科医師の確認を得る。あるいは、診断時に痙攣がないことを確認し、少なくとも半年か1歳の時点でてんかんのスクリーニングとして脳波検査を実施する | 小児神経科医<br>など |
| 成長 | ○ | | ○ | | ○ | ○ | | 4歳まで3ヵ月毎<br>その後は6ヵ月毎 | - 体長（2歳まで）、身長（2歳以降）、体重、頭囲<br>- 主治医が定期的に実施 | - 体長（2歳まで）、身長（2歳以降）、体重、頭囲<br>- 主治医が定期的に実施 | 内分泌科医<br>など |
| 聴力 | ○ | | | | | | | 1年毎 | | - ベースライン時の状態に応じて定期的に実施する | 耳鼻科医<br>など |
| 運動機能 | ○ | | ○ | | ○ | | ○ | 1年毎 | - PT/OTが実施（BSID-Ⅲ）<br>- AIMSやGMFMを使用することも可能<br>- 診察時の会話から変化を推し量ることもできる | - PT/OTが実施（BSID-Ⅲ）<br>- BSIDは英語のみであるため、日本における手法としては「形態測定（四肢長・周径）」および10m歩行テスト実施も考慮<br>- AIMSやGMFM（GMFCS）を使用することも可能<br>- 診察時の会話から変化を推し量ることもできる | リハビリ科医<br>PT/OT<br>整形外科医<br>など |
| 精神発達 | | | | | | | | 1.5歳、3歳を目安に | | - 新版K式発達検査2001※1、Vineland-II適応行動尺度※2など | 臨床心理士<br>など |
| 疼痛 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | 3ヵ月毎 | - 来院時のモニタリング<br>- NIPSなどのツールの使用も検討 | - 来院時のモニタリング<br>- NIPSなどのツールの使用も検討 | 痛み専門医<br>など |
| (QOL) | ○ | | | | | | | 1年毎 | - 可能であれば PedsQL Infant ScalesやEQ-5D-5L（保護者を対象とした調査票）などのツールの活用を検討 | - (可能であれば PedsQL Infant Scales や EQ-5D-5L（保護者を対象とした調査票）などのツールの活用を検討) | |
| 栄養 | 必要に応じて栄養評価を実施 | | | | | | | | | - 栄養面で課題があるか検討し、集学的な管理を行う。 | 栄養士/<br>管理栄養士<br>など |
| 安全性 | Table 8 参照 | | | | | | | | | | |

※1, 2：心理や医療、福祉、教育、保健の現任者でトレーニングを受けた者が実施

※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

## 3.11. モニタリングの推奨事項-小児期

Table 5. アスホターゼアルファ治療を受けている HPP 小児患者におけるモニタリングの推奨事項

| 項目 | BL | 1M | 3M | 6M | 9M | 12M | その後 | オリジナル記載（日本語訳） | 日本版 | 連携可能先 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| X線像 | ○ | | | ○ | | ○ | 手首は1年毎<br>膝は2年毎<br>また、臨床的に必要な際 | - 必要に応じて、診断時に包括的な骨格の検査を実施<br>- 歯乃の手首、膝が治療のモニタリングに重要<br>- くる病様病変の改善を追跡するには、RSSが有用 | - 必要に応じて、診断時に包括的な骨格の検査を実施<br>- X線撮影し詳細な能別を行う際の部位としては脊椎の正面と側面、頭の側面、歯下肢の正面、歯手の正面 計5枚を撮影撮影する<br>また、他にも所見がありそうであれば、その部位を撮影する<br>- 症状の消えがなくとも脊椎については適宜確認する<br>- 歯乃の手首、膝が治療のモニタリングに重要<br>- くる病様病変の改善を追跡するには、RSSが有用<br>- 身長差について確認し、早期に小児整形外科に相談する | 整形外科医<br>放射線科医<br>など |
| DXA | 医師の判断により測定、少なくとも2年毎 | | | | | | | - 3歳未満の小児については利用可能な基準値はないが、BMDの絶対値は経時的変化を評価するために使用できる | - 3歳未満の小児については利用可能な基準値はないが、BMDの絶対値は経時的変化を評価するために使用できる | 整形外科医<br>など |
| 呼吸 | ○ | ベースラインおよび臨床的に必要な場合に実施 | | | | | | - 上気道閉塞が疑われる場合、年長児（5歳以上）であれば、耳鼻咽喉科による評価を実施<br>- 下気道や肺機能に疑いがある場合は、肺機能検査を実施<br>- ベースラインでは呼吸補助レベルが重要<br>- 気管軟化症、喉頭軟化症を合併する場合は1年毎に実施 | - 上気道閉塞が疑われる場合、年長児（5歳以上）であれば、耳鼻咽喉科による評価を実施<br>- 下気道や肺機能に疑いがある場合は、肺機能検査を実施<br>- ベースラインでは呼吸補助レベルが重要<br>- 気管軟化症、喉頭軟化症を合併する場合は1年毎に実施 | 耳鼻科医<br>など |
| 歯科 | ○ | ベースラインおよび通常の歯科ケアとして実施 | | | | | | - 歯の萌出後 | - 歯の萌出後、歯科医に紹介<br>- 変化が観察された場合に評価（4歳以下での乳歯の早期脱落・動揺、歯列異常、う蝕など）<br>- アスホターゼアルファによる治療が開始された場合には、歯科医に情報共有する | 小児歯科専門医<br>など |
| 成長 | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | 4歳まで3ヵ月毎<br>それ以降は<br>6ヵ月毎 | - 体長、身長、体重、頭囲<br>- 主治医が定期的に実施 | - 体長、身長、体重、頭囲<br>- 主治医が定期的に実施 | 内分泌科医<br>など |
| 運動機能 | ○ | | | ○ | | ○ | 6ヵ月毎 | - PT/OTが実施（年齢に応じてBSID-ⅢまたはPDMS-2を推奨） | - PT/OTが実施（年齢に応じてBSID-ⅢまたはPDMS-2を推奨）<br>- 関節可動域を整形外科医により確認することが望ましい | リハビリ医<br>PT/OT<br>整形外科医<br>など |
| 精神発達 | | | | | | | 6歳、9歳を目安に必要時 | | - Vineland-Ⅱ適応行動尺度※2, WISC-Ⅳ (登録の時点で6歳以上の被験者)※3、鈴木ビネー知能検査及びWPPSI-Ⅲ知能検査※4など | 臨床心理士<br>など |
| 移動性 | ○ | | ○ | | | | 1年毎 | - 6MWT（歩行可能なら5歳以上）<br>- AIMS*GMFMも実施可能<br>- 可能であれば動画を撮影し比較する | - 6MWT（歩行可能なら5歳以上）<br>- AIMS*GMFMも実施可能<br>- 可能であれば動画を撮影し比較する<br>- 測定に頼りすぎず、歩行可能か、杖や装具、車椅子など補助具の使用の有無などの評価も意識する | リハビリ医<br>PT/OT<br>整形外科医<br>など |
| 歩容/歩行 | ○ | | | ○ | | ○ | 1年毎 | - 12ヵ月後の検査に加える | - 12ヵ月後の検査に加える | リハビリ医<br>PT/OT<br>整形外科医<br>など |
| 筋力 | ○ | | | ○ | | ○ | 1年毎 | - 徒手筋力検査が使用可能 | - 徒手筋力検査が使用可能：可能であれば握力を測定 | リハビリ医<br>PT/OT<br>整形外科医<br>など |
| 疼痛 | ○ | | | ○ | | ○ | 1年毎 | - CHAQ 、PODCI などのツールの使用も検討<br>- 初回の検査で痛みがある場合、12ヵ月以内に検査を実施（すなわち、痛みがほぼ認められない場合には追加検査は不要）。 | - CHAQ 、PODCI などのツールの使用も検討<br>- 初回の検査で痛みがある場合、12ヵ月以内に検査を実施（すなわち、痛みがほぼない場合には追加検査は不要）。 | 痛み専門医<br>など |
| QOL | ○ | | | ○ | | | 1年毎 | - HPP特異的なスケールが必要 | - HPP特異的なスケールとして利用可能なもの現時点では存在せず、一般的な指標であるPEDIなどの利用が考慮される<br>- PEDI (pediatric evaluation of disability inventory/子供の能力低下評価法) | |
| 消化器 | ○ | | | ○ | | ○ | 1年毎 | - 胃食道逆流、誤嚥（再発する窒息、肺炎）のモニタリング | - 胃食道逆流、誤嚥（再発する窒息、肺炎）のモニタリング | 消化器科医<br>など |
| 栄養 | ○ | | | | | | 1年毎 | - Ca、ビタミン、ビタミンDの摂取量をふくめた栄養学的評価 | - Ca、ビタミン、ビタミンDの摂取量をふくめた栄養学的評価 | 栄養士/<br>管理栄養士<br>など |
| 安全性 | Table8参照 | | | | | | | | | |

※1, 2, 3, 4：心理や医療、福祉、教育、保健の現任者でトレーニングを受けた者が実施

※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

## 3.12. モニタリングの推奨事項-成人期

Table 6. アスホターゼアルファ治療を受けている HPP 成人患者におけるモニタリングの推奨事項

| 項目 | BL | 1M | 3M | 6M | 9M | 12M | その後 | オリジナル記載（日本語訳） | 日本版 | 連携可能先 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| X線像 | ○ | | | | | ○ | 臨床的に必要な場合 | - ベースラインおよび必要に応じて全身骨X線検査を実施<br>- 骨系統疾患診断の経験豊富な放射線科医が評価<br>- 偽骨折/脆弱性骨折を検出 | - ベースラインおよび必要に応じて全身骨X線検査を実施<br>- 骨系統疾患診断の経験豊富な放射線科医が評価<br>- 偽骨折/脆弱性骨折を検出（整形外科の医師に紹介することも重要）<br>- 現状で骨折がなければ、痛みが出現してから検査を実施する | 放射線科医<br>整形外科医<br>など |
| DXA | ○医師判断（少なくとも5年に一回）<br>※可能であれば1年毎 | | | | | | | - HPP以外の骨折リスク初期に評価する<br>- BMDの絶対値にて経時変化を評価 | - HPP以外の骨折リスクを初期に評価する<br>- BMDの絶対値にて経時変化を評価 | 整形外科医<br>など |
| MRI | ○臨床上必要な時期 | | | | | | | - 圧迫または脆弱性骨折、骨髄浮腫の早期発見<br>- 関節のモニタリング | - 圧迫または脆弱性骨折、骨髄浮腫の早期発見<br>- 関節のモニタリング | 放射線科医<br>整形外科医<br>など |
| 骨シンチ | ○ | | | | | | | | - 現状で骨折がなければ、痛みが出現してから検査を実施する | 放射線科医<br>整形外科医<br>など |
| 骨生検 | ○ | ベースラインや治療経過観察中に骨代謝マーカーにより適応とされる場合に、臨床医の判断で実施 | | | | | | - 特に付加的な骨症状の危険因子を有する患者<br>- 生検部位の骨折リスクの可能性を考慮<br>- 代謝性骨疾患の経験豊富なチームにより検体採取、処理、診断を実施 | - 特に付加的な骨症状の危険因子を有する患者<br>- 生検部位の骨折リスクの可能性を考慮<br>- 代謝性骨疾患の経験豊富なチームにより検体採取、処理、診断を実施 | 整形外科医<br>など |
| 歯科評価 | ○ | | | | | | 定期的な歯科受診 | - 変化が観察された場合（歯の早期脱落、歯列異常、う蝕、歯髄腔の拡大など）、またはアスホターゼアルファによる治療が開始された場合には、歯科医に注意を喚起する | - 変化が観察された場合（歯の早期脱落および動揺、歯列異常、う蝕~~、歯髄腔の拡大~~など）、またはアスホターゼアルファによる治療が開始された場合には、歯科医に情報共有する<br>- ベースラインとその後の定期的な歯科受診（歯周管理も含む） | 歯科医<br>（小児歯科専門医）<br>など |
| 移動機能 | ○ | | ○ | ○ | | ○ | 一年毎 | - 骨生検と併用しない（生検による疼痛が歩行に影響を及ぼす可能性があるため）<br>- 6MWT | - 骨生検と併用しない（生検による疼痛が歩行に影響を及ぼす可能性があるため）<br>- 6MWT<br>- 適宜リハビリテーション科と連携して評価<br>- 関節機能評価 | 整形外科医<br>PT/OT<br>リハビリ医 |
| 筋力 | ○ | | ○ | ○ | | ○ | 一年毎 | - 徒手筋力検査 | - 徒手筋力検査、握力 | 整形外科医<br>PT/OT<br>リハビリ医 |
| 歩容/歩行 | ○ | | ○ | ○ | | ○ | 一年毎 | - 録画し、可能であればGAITRiteを使用して歩容/歩行の解析を実施。あるいは観察的な歩行分析を行う | - 録画し、可能であればGAITRiteを使用して歩容/歩行の解析を実施。あるいは観察的な歩行分析を行う | 整形外科医<br>PT/OT<br>リハビリ医 |
| 精神症状 | 臨床的に必要な場合 | | | | | | | | - 症状に応じて専門医に相談する | 臨床心理士<br>精神科医 |
| 疼痛 | ○ | | ○ | ○ | | ○ | 一年毎 | - Wong-Baker FACES疼痛評価尺度；0から10の数値的疼痛評価尺度<br>- 鎮痛薬の使用や、効果の消失について聴取 | - Wong-Baker FACES疼痛評価尺度；0から10の数値的疼痛評価尺度<br>- 鎮痛薬の使用や、効果の消失について聴取<br>- 骨・関節痛については整形外科が介入する。それ以外の痛みについてはリウマチ医、神経内科医に相談する<br>- 偽骨折・骨折による骨痛、変形性関節症、カルシウムピロリン酸沈着症（CPPD disease）などの可能性を考慮 | 痛み専門医<br>整形外科医<br>リウマチ専門医 |
| QOL | ○ | | | ○ | | | 一年毎 | - EQ-5D-5Lの推奨<br>- フォローするためにSF-36などを推奨 | - EQ-5D-5Lの推奨<br>- フォローするためにSF-36などを推奨 | |
| 消化器 | 臨床的に必要な場合 | | | | | | | - 嚥下障害などの自然歴があるのか検討<br>- 消化器科への相談が必要な場合がある | - 嚥下障害などの自然歴があるのか検討<br>- 消化器科への相談が必要な場合がある | 消化器科医 |
| 栄養 | ○ | | | | | | 一年毎 | - 全ての患者に必要ではない | - 全ての患者に必要ではない | 栄養士/<br>管理栄養士 |
| 安全性 | Table8参照 | | | | | | | | - 異所性石灰化（眼瞼結膜を含む）の有無を、患者の痛みの程度もみながら確認する | |

※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

## 3.13. アスホターゼアルファの投与に関する推奨事項

Table 7. アスホターゼアルファの投与に関する推奨事項

| 留意点 | オリジナル記載（日本語訳） | 日本版 |
|---|---|---|
| 注射前の準備 | - アスホターゼアルファを室温に戻す（注射の15分以上前に冷蔵庫から取り出す）<br>- 冷蔵庫から取り出してから1時間以内に投与<br>- 適切な無菌操作を行う（注射前にその部位をアルコール綿で拭く。常に新しい注射器と針を使う）<br>- 皮膚の準備処置：エチレングリコールまたはリドカインスプレーは痛みを軽減させうる。<br>- 投与前に皮膚をつまむ | - アスホターゼアルファを室温に戻す（15分～30分かけて室温に戻す）<br>- 冷蔵庫から取り出してから3時間以内に投与<br>- 適切な無菌操作を行う（注射前にその部位をアルコール綿で拭く。常に新しい注射器と針を使う）<br>- 皮膚の準備処置：リドカイン･プロピトカイン配合貼付剤/クリームは痛みを軽減させうる。また、あらかじめ皮膚を冷却し、痛みを軽減する<br>- 投与前に皮膚をつまむ |
| シリンジ・注射針 | - バイアルから薬剤を吸引するために太い針（例：21-27G）を使用する<br>- 細い針（例：29-31G）に変更して投与する | - バイアルから薬剤を吸引するために太い針（例：21-27G）を使用する<br>- 細い針（例：29-31G）に変更して投与する |
| 注射時の留意点 | - 皮膚ではなく必ず皮下組織に投与する（皮下注射）<br>- 45度または90度の角度で刺入する（脂肪の少ない患者には45度の角度で刺入する）<br>- アスホターゼアルファは、腹部、大腿、三角筋の3箇所に投与可能<br>• 腹部：常に臍から≧2インチ離れた場所に注射する<br>• 大腿：両大腿の前面または外側の側面、膝より≧４インチ上で最上部より４インチ下の部分に注射する。大腿の内側面は絶対に避ける<br>• 両上腕の上部または外側面：しっかりとつまむのに十分な皮下組織がないかもしれないため、ここに注射することは難しいかもしれない | - 皮膚ではなく必ず皮下組織に投与する（皮下注射）<br>- 刺入の角度は約30度。刺入の深さは1/2から1/3程度<br>家族が注射する場合は上腕、大腿、臀部に注射する。自己注射の場合は大腿あるいは腹部に注射する（ストレンジック®皮下注自己注射マニュアル参照） |
| 頻度 | - アスホターゼアルファ投与回数を週6回から2mg/kg 週3回に減らすことにより、注射部位反応の頻度が減少する可能性がある<br>- 用量が多い場合（1mL以上）、2本の注射器に分割し、2か所に注射する | - アスホターゼアルファ投与回数を週6回(1回1mg/kg）から週3回（1回２mg/kg）に減らすことにより、注射部位反応の頻度が減少する可能性がある<br>- 用量が多い場合（1mL以上）、2本の注射器に分割し、2か所に注射する |
| 注射部位ローテーション | - 熱感、発赤、炎症、肥厚、硬化、腫脹がみられる部位には注射しないこと<br>- 投与部位をローテーションする：ローテーションの一貫性を確保するため、ローテーション表を使用する<br>- ローテーション部位を確実に把握するために、常に記録をつけておく<br>- 全く同じ場所への注射を避けるため、同じ４分割部位でも異なる箇所に注射する（細かく場所を示した型紙のようなものを使用するのも有用） | - 熱感、発赤、炎症、肥厚、硬化、腫脹がみられる部位には注射しないこと<br>- 投与部位をローテーションする：ローテーションの一貫性を確保するため、ローテーション表を使用する<br>- ローテーション部位を確実に把握するために、常に記録（日誌）をつけておく<br>- 全く同じ場所への注射を避けるため、同じ４分割部位でも異なる箇所に注射する |

※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

## 3.14. 有害事象のモニタリングおよび管理に関する推奨事項

Table 8. アスホターゼアルファの投与を受けている HPP 患者における有害事象のモニタリングおよび管理に関する推奨

| 有害事象 | 詳細 | オリジナル記載（日本語訳） | 日本版 |
|---|---|---|---|
| 過敏反応 | - 呼吸困難、窒息感、悪心、眼高周囲浮腫、めまいを含むアナフィラキシーの徴候や症状がアスホターゼアルファ投与数分以内に生じる。1年以上、治療を行なっている症例においても生じうる。<br>- 嘔吐、発熱、頭痛、顔面潮紅、易刺激性、悪寒、皮膚紅斑、発疹、そう痒、口腔内感覚鈍麻などの他の過敏症反応も報告されている。 | - 来院毎に教育、話し合いを行う<br>- 同日に発熱あるいは知覚麻痺がある場合は、投与を避ける<br>- 同日のワクチン接種は避ける（患者が毎日アスホターゼアルファを投与されている場合、1回飛ばす）<br>- 重篤な過敏症反応が生じた場合は、アスホターゼアルファの投与を中断し、以下の治療を考慮する<br>• エピネフリンの投与<br>• 抗ヒスタミン剤の投与<br>• コルチコステロイドの静注<br>• 点滴により体液量/低血圧を管理する<br>• 呼吸症状については β作動薬（arbuterol）を吸引器、ネブライザーで投与する<br>• 重度の呼吸困難、チアノーゼ、喘鳴については、鼻カニューレやマスクからの酸素投与<br>• 必要に応じて心肺蘇生を開始<br>- 重篤な反応が観察された後のアスホターゼアルファ再投与のリスクとベネフィットを考慮する。再開する場合、重篤な過敏性反応の再発のモニタリングを行い、患者がエピネフリンやその他の前処置が可能となるよう準備する | - 来院毎に教育、話し合いを行う<br>- 同日に発熱あるいは知覚麻痺がある場合は、投与を避ける<br>- 同日のワクチン接種は避ける（患者が毎日アスホターゼアルファを投与されている場合、1回飛ばす）<br>- 重篤な過敏症反応が生じた場合は、アスホターゼアルファの投与を中断し、以下の治療を考慮する<br>• エピネフリンの投与<br>• 抗ヒスタミン剤の投与<br>• コルチコステロイドの静注<br>• 点滴により体液量/低血圧を管理する<br>• 呼吸症状については β作動薬（サルブタモールなど）を吸引器、ネブライザーで投与する<br>• 重度の呼吸困難、チアノーゼ、喘鳴については、鼻カニューレやマスクからの酸素投与<br>• 必要に応じて心肺蘇生を開始<br>- 重篤な反応が観察された後のアスホターゼアルファ再投与のリスクとベネフィットを考慮する。再開する場合、重篤な過敏性反応の再発のモニタリングを行い、患者がエピネフリンやその他の前処置が可能となるよう準備する |
| 注射部位反応 | - 投与部位の皮膚紅斑、発疹、変色、そう痒、疼痛、丘疹、結節、萎縮<br>- これらは一般的に重篤ではなく、軽度から中等度で、治療を要することは少ない | - 臨床評価のたびにモニターを行う<br>- 患者に投与手技や注射部位のローテーションについて助言する<br>- 患者に注射部位反応が生じた記録のための日誌をつけるように依頼する<br>- 軽度から中等度の注射部位反応、あるいは反復する軽度の注射部位反応に対しては、以下の方法を推奨する（投与1時間前に実施）。<br>• 抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン、ハイドロキシジン、クロルフェニラミン）＋アセトアミノフェン、イブプロフェンの使用<br>- 必要に応じて皮膚科を受診<br>- 重篤な反応の場合、アスホターゼアルファの投与を中断し、適切な医療処置を行う | - 臨床評価のたびにモニターを行う<br>- 患者に投与手技や注射部位のローテーションについて助言する<br>- 患者に注射部位反応が生じた記録のための日誌をつけるように依頼する<br>- 軽度から中等度の注射部位反応、あるいは反復する軽度の注射部位反応に対しては、以下の方法を推奨する（投与1時間前に実施）。<br>• 抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン、ハイドロキシジン、クロルフェニラミン）＋アセトアミノフェン、イブプロフェンの使用<br>- 必要に応じて皮膚科を受診<br>- 重篤な反応の場合、アスホターゼアルファの投与を中断し、適切な医療処置を行う |
| リポジストロフィー | - 治験時には、数人の患者において、投与後数ヵ月経過した時点で投与部位に脂肪萎縮や脂肪変性が認められた | - 臨床評価のたびにモニターを行う<br>- 患者に投与手技や注射部位のローテーションについて助言する | - 臨床評価のたびにモニターを行う<br>- 患者に投与手技や注射部位のローテーションについて助言する |
| 高Ca血症/低Ca血症 | - HPP患者において、高Ca血症を回避するためにしばしばCa制限が推奨されるが、いったんアスホターゼアルファ投与が開始されれば、Ca制限は中止され、PTH値を基準値内に維持するためにCa補充が必要となる場合がある | - 急性の高Ca血症がコントロールされるまでは、血清PTH、Ca、リン、25-ヒドロキシビタミンD値を必要に応じてモニタリングする<br>- 周産期/乳児期の患者においては、アスホターゼアルファの投与開始後、Ca値を非常に綿密にモニタリングすることが望ましい<br>- 治療中、CaとビタミンDの補充が必要になる場合がある | - 急性の高Ca血症がコントロールされるまでは、血清PTH、Ca、リン、25-ヒドロキシビタミンD値を必要に応じてモニタリングする<br>- 周産期/乳児期の患者においては、アスホターゼアルファの投与開始後、Ca値を非常に綿密にモニタリングすることが望ましい<br>- 治療中、CaとビタミンDの補充が必要になる場合がある |
| 頭蓋骨縫合早期癒合症 | - 頭蓋内圧上昇をもたらす<br>- 治験では、頭蓋骨縫合早期癒合症（投与前から存在していたものの悪化も含めて）が5歳以下のHPP患者で報告されている<br>- アスホターゼアルファ投与と頭蓋骨縫合早期癒合症の進行との因果関係を示すデータは不充分 | - ベースライン、投与一年間は3ヵ月毎、3歳までは6ヵ月毎、3歳以上は1年毎に評価し、その後は臨床上必要に応じてモニタリングを実施<br>- 頭蓋骨の変形、泉門の早期閉鎖、隆起、浮腫、石灰化、頭囲をモニタリングする<br>- 眼科検診を実施（乳頭浮腫の兆候を調べるための眼底検査）<br>- 神経学的検査を実施<br>- 頭蓋骨縫合早期癒合症が疑われた際は、臨床上必要に応じて、頭部CTを実施<br>- 5歳未満の患者においては、頭蓋骨内圧上昇に対して迅速な対応を行う | - ベースライン、投与一年間は3ヵ月毎、3歳までは6ヵ月毎、3歳以上は1年毎に評価し、その後は臨床上必要に応じてモニタリングを実施（5歳以上の場合、頭囲測定では癒合に気づきにくいため、レントゲンでの評価も検討し、骨縫が閉鎖するまで管理を継続する）<br>- 頭蓋骨の変形、泉門の早期閉鎖、隆起、浮腫、石灰化、頭囲をモニタリングする<br>- 眼科検診を実施（乳頭浮腫の兆候を調べるための眼底検査）<br>- 神経学的検査を実施<br>- 頭蓋骨縫合早期癒合症が疑われた際は、臨床上必要に応じて、頭部CTを実施<br>- 5歳未満の患者においては、頭蓋骨内圧上昇に対して迅速な対応を行う |
| 眼の異所性石灰化 | - 治験で、HPP患者に眼（結膜と角膜）の異所性石灰化が認められた<br>- アスホターゼアルファ投与と眼の異所性石灰化との因果関係を示すデータは不充分 | - ベースラインと1年毎、あるいは臨床上の必要に応じて眼科検診を実施 | - ベースラインと1年毎、あるいは臨床上の必要に応じて眼科検診を実施 |
| 腎石灰化症 | - 治験で、HPP患者において、腎石灰化症が認められた<br>- アスホターゼアルファ投与と腎石灰化症との因果関係を示すデータは不充分 | - ベースラインと6ヵ月毎、あるいは臨床上の必要性に応じて腎臓の超音波検査と尿中Ca/Cr測定を実施<br>- 急性期においては、安定するまでモニタリングを実施<br>- 周産期/乳児期の患者では、ベースラインと3ヵ月毎、小児期/成人期の患者では、ベースライン、6ヵ月毎、その後は1年毎に評価 | - ベースラインと6ヵ月毎、あるいは臨床上の必要性に応じて腎臓の超音波検査と尿中Ca/Cr測定を実施<br>- 急性期においては、安定するまでモニタリングを実施<br>- 周産期/乳児期の患者では、ベースラインと3ヵ月毎、小児期/成人期の患者では、ベースライン、6ヵ月毎、その後は1年毎に評価 |

※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

## 4. 考察

- HPP は全身性の代謝性疾患であり、発症時期は胎児期から成人期まで幅広く、さまざまな臨床症状や合併症を有する。
- アスホターゼアルファ投与による酵素補充療法が HPP の治療として承認されている。骨症状を治療するという治療の主要目的は、成長や運動能力の向上、呼吸状態の改善、生存など、骨症状の後遺症に関連する目的にまで広がる（Table 2）。
- このモニタリングガイダンスにおける推奨は、治療を行うことを決定した HPP 患者をモニタリングするための基本的枠組みである。しかし、HPP 患者の治療とモニタリングは、病歴と臨床症状に基づいて患者に合わせて調整されるべきであり、国によって異なる可能性がある。
- アスホターゼアルファ投与を受けている HPP 患者の評価には、いくつかの課題も残されている。たとえば、HPP の総合的な管理において臨床的に有用であると考えられる標準化された PPi 測定系、PLP の直接測定系、免疫原性の検査は現時点（2017 年時）では市販されていない。さらに、QOL を評価するための HPP に特化したツールが必要である。
- アスホターゼアルファと HPP に関するデータが蓄積されていることから、この文献が示したモニタリングガイダンスは進化し続けるであろう。
  - ➢ 本邦においても適切な管理について継続して検討していくことが望ましいと考えられる。
- HPP の自然歴をより深く理解し、アスホターゼアルファの長期的な治療効果をモニタリング・評価するために、HPP レジストリ（www.hppregistry.com）が作られている。日本国内では特定使用成績調査（PMS)を中心としたデータの集積が重要である。

※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）

## 5. 結語

- オリジナル文献のモニタリングガイダンスに記載されている推奨は、HPP の管理に経験のある医師の専門的な意見に基づいており、治療の決定がなされた HPP 患者のモニタリングの基本骨格となることを意図している。
- しかしながら、モニタリング評価は、病歴、特定の臨床症状、および臨床医の専門的な判断に応じて個々の患者に合わせて調整する必要がある。また、臨床医は、より多くの科学的情報が得られることに伴い、推奨が進化することを念頭に置くべきである。

※ Kishnani PS, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17.より改変（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）