

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

ヒト型抗FGF23モノクローナル抗体  
ブロスマブ(遺伝子組換え)製剤

**クリスピータ<sup>®</sup>皮下注 10mg**

**クリスピータ<sup>®</sup>皮下注 20mg**

**クリスピータ<sup>®</sup>皮下注 30mg**

**CRYSViTA<sup>®</sup> Subcutaneous Injection**

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> <small>注)注意-医師等の処方箋により使用すること</small>
規格・含量	クリスピータ <sup>®</sup> 皮下注 10mg 1mL [1バイアル] 中ブロスマブ(遺伝子組換え) 10mg 含有 クリスピータ <sup>®</sup> 皮下注 20mg 1mL [1バイアル] 中ブロスマブ(遺伝子組換え) 20mg 含有 クリスピータ <sup>®</sup> 皮下注 30mg 1mL [1バイアル] 中ブロスマブ(遺伝子組換え) 30mg 含有
一般名	和名：ブロスマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名：Burosumab (Genetical Recombination)(JAN)
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年9月20日 薬価基準収載年月日：2019年11月19日 販売開始年月日：2019年12月6日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.kyowakirin.co.jp/">https://medical.kyowakirin.co.jp/</a>

本IFは2021年12月改訂の添付文書(第3版)の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じで行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	12
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	15
6. RMPの概要	4		
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	42
2. 一般名	5	2. 薬理作用	42
3. 構造式又は示性式	5		
4. 分子式及び分子量	5	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
5. 化学名（命名法）又は本質	6	1. 血中濃度の推移	48
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	2. 薬物速度論的パラメータ	50
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	51
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		4. 吸収	51
1. 物理化学的性質	7	5. 分布	52
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	6. 代謝	52
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	7. 排泄	53
		8. トランスポーターに関する情報	53
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		9. 透析等による除去率	53
1. 剤形	9	10. 特定の背景を有する患者	53
2. 製剤の組成	9	11. その他	53
3. 添付溶解液の組成及び容量	10		
4. 力価	10	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	1. 警告内容とその理由	54
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	2. 禁忌内容とその理由	54
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	54
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	54
9. 溶出性	11	5. 重要な基本的注意とその理由	54
10. 容器・包装	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	55
11. 別途提供される資材類	11	7. 相互作用	57
12. その他	11	8. 副作用	58
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	63
		10. 過量投与	63

11. 適用上の注意	64
12. その他の注意	64
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	66
2. 毒性試験	67
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	70
2. 有効期間	70
3. 包装状態での貯法	70
4. 取扱い上の注意	70
5. 患者向け資材	70
6. 同一成分・同効薬	70
7. 国際誕生年月日	70
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	71
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	71
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	71
11. 再審査期間	71
12. 投薬期間制限に関する情報	71
13. 各種コード	71
14. 保険給付上の注意	71
<b>X I. 文献</b>	
1. 引用文献	73
2. その他の参考文献	74
<b>X II. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	75
2. 海外における臨床支援情報	80
<b>X III. 備考</b>	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	82
2. その他の関連資料	82

## 略語表

略号	略していない用語(意味または日本語)
%CI	% confidence interval (%信頼区間)
ALP	Alkaline phosphatase (アルカリホスファターゼ)
ANCOVA	Analysis of Covariance (共分散分析)
AUC	Area under the curve (濃度-時間曲線下面積)
BALP	Bone-specific alkaline phosphatase (骨特異的アルカリホスファターゼ)
BFR	Bone formation rate (骨形成速度)
BPI	Brief Pain Inventory (簡易疼痛質問票)
BPI-Q3	Brief Pain Inventory Question 3 : 過去 24 時間で最も強い痛み
BPI-SF	Brief Pain Inventory - Short Form
Ca	Calcium (カルシウム)
CTx	Carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen (1型コラーゲン架橋 C-テロペプチド)
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry
ECG	Electrocardiogram (心電図)
EDV	End-diastolic volume (拡張末期容積)
EF	Ejection fraction (駆出率)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (推定糸球体濾過量)
ENS	Epidermal nevus syndrome (表皮母斑症候群)
ePPND	Enhanced pre and post natal development study (胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生)
ESV	end-systolic volume (収縮末期容積)
FAS	Full Analysis Set
FGF23	Fibroblast growth factor 23 (線維芽細胞増殖因子 23)
FGFR	Fibroblast growth factor receptor (線維芽細胞増殖因子受容体)
FITC	Fluorescein isothiocyanate-conjugated (フルオレセインイソチオシアネート標識)
GD	Gestational day (妊娠からの日数)
GEE	Generalized estimating equations (一般化推定方程式)
GFR	Glomerular filtration rate (糸球体濾過量)
HAHA	Human anti-human antibody (ヒト抗ヒト抗体)
HFTC	Hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis (ヒト高リン血症性家族性腫瘍状石灰沈着症)
Ig	Immunoglobulin (免疫グロブリン)
IP	Inorganic phosphate (無機リン)
ITT	Intent-to-treat
IV	Intravenous (静脈内)
MAR	Mineral apposition rate (骨石灰化速度)
MLt	Mineralization lag time (骨石灰化遅延時間)
MS/BS	Mineralizing surface/bone surface (骨石灰化面)
NaPiIIa	Type IIa sodium-phosphate co-transporter (IIa型ナトリウム/リン共輸送担体)
O.Th	Osteoid thickness (類骨幅)
OS/BS	Osteoid surface/bone surface (類骨面)
OV/BV	Osteoid volume/Bone volume (類骨量)
P1NP	Procollagen type 1 N-propeptide (1型プロコラーゲン N プロペプチド)
PD	Pharmacodynamics (薬力学)
PHEX	Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome

略号	略していない用語(意味または日本語)
PK	Pharmacokinetics (薬物動態)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構)
PPK	Population pharmacokinetics (母集団薬物動態)
PRO	Patient-reported outcome (患者報告アウトカム)
PTH	Parathyroid hormone (副甲状腺ホルモン)
Q2W	Once every 2 weeks (2週に1回)
Q4W	Once every 4 weeks (4週に1回)
QOL	Quality of life (生活の質)
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change
RSS	Rickets Severity Score
SC	Subcutaneous (皮下)
SD	Standard deviation (標準偏差)
SE	Standard Error (標準誤差)
SV	Stroke volume (一回拍出量)
TC	Tetracycline (テトラサイクリン)
TIO	Tumor-induced osteomalacia (腫瘍性骨軟化症)
TmP/GFR	Ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate (腎近位尿細管リン再吸収閾値)
TRP	Tubular reabsorption of phosphate (尿細管リン再吸収率)
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
WT	Wild type (野生型)
XLH	X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia (X染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症)

#### 用語の定義

用語	定義
AUC <sub>0-∞</sub>	無限大時間までの血漿 (血清) 中薬物濃度—時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	投与後 t 時間までの血漿 (血清) 中薬物濃度—時間曲線下面積
CL	全身クリアランス
CL/F	みかけの全身クリアランス
DNA	デオキシリボ核酸
ELISA	固相酵素結合免疫測定法
F	生物学的利用率、バイオアベイラビリティ
INT-001/002	KRN23-INT-001 試験のみに参加した被験者及び KRN23-INT-001 試験並びに KRN23-INT-002 試験に参加した被験者を合計した被験者集団
QTc 間隔 (QTcB, QTcF)	心拍数で補正した QT 間隔 (Bazett 法で補正された QTc、Fridericia 法で補正された QTc)
ST	心電図の S 波の終りから T 波の始まりまでの部分
t <sub>1/2</sub>	血漿 (血清) 中消失半減期
t <sub>max</sub>	最高血漿 (血清) 中薬物濃度到達時間
V/F	みかけの分布容積

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1.開発の経緯

線維芽細胞増殖因子 23(FGF23)は体内のリンの恒常性維持において重要な働きを担うホルモンである。その主な働きは、血清リン濃度を低下させることであり、近位尿細管での 2a 型及び 2c 型ナトリウム/リン共輸送担体(NaPi II a/c)の発現低下による腎臓からのリン再吸収の抑制や、1,25-水酸化ビタミン D (1,25(OH)<sub>2</sub>D)の産生を担う 1α-水酸化酵素の発現低下等による 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の低下を介した腸管からのリン吸収の抑制に基づく<sup>1~4)</sup>とされている。

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、遺伝子変異や FGF23 産生腫瘍等による FGF23 の過剰産生を根本原因とする希少な疾患群である。代表的な疾患として、phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (PHEX) 遺伝子変異による X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症 (XLH) 及び間葉系腫瘍が原因となる腫瘍性骨軟化症 (TIO) が挙げられる。

FGF23 の作用過剰は、慢性の低リン血症に伴う骨石灰化障害を引き起こし、小児期では O 脚、X 脚等の長骨の彎脚や成長障害を主徴とするくる病、成人期では骨痛や骨折、偽骨折等の臨床症状を呈する骨軟化症を惹起する。また、傍脊椎線腱附着部症や脊椎靭帯骨化症を含む腱附着部症が合併し、脊椎圧迫症状や疼痛につながる。さらに、関節痛や筋力低下等も臨床所見として認められる。くる病・骨軟化症の進行は、運動機能を制限し、活動範囲に影響を与えることから患者の生活の質 (QOL) にも大きな影響を及ぼす<sup>5,6)</sup>。

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療は、腫瘍が FGF23 を過剰産生する TIO 患者では腫瘍の外科的切除が第一選択となる。一方で、外科的手術が適応とならない TIO 患者や、遺伝子変異による先天性疾患の患者に対しては、尿中に失われるリンを補充するために、経口リン酸製剤や活性型ビタミン D 製剤による対症療法が実施される<sup>7,8)</sup>。FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療目標は、小児患者では骨変形と成人身長<sup>9)</sup>の改善であり、成人患者では、疼痛の緩和、骨軟化症の改善、骨折の治癒又は手術後の回復である。しかし、経口リン酸製剤や活性型ビタミン D 製剤による治療では、十分な改善が認められていない。また、経口リン酸製剤や活性型ビタミン D 製剤による治療では血清リン濃度及び血清カルシウム濃度が大きく変動するため、二次性又は三次性副甲状腺機能亢進症や腎臓の石灰化等の副作用が発現することが、問題点として挙げられている<sup>7)</sup>。

クリースビータ®[一般名：ブロスマブ (遺伝子組換え)：以下本剤]は、FGF23 を標的とするヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であり、協和キリン株式会社により創製された。

本剤は、FGF23 に結合しその作用を阻害することで、血清リン濃度を上昇させる。本剤は FGF23 の作用を阻害することで近位尿細管でのリン再吸収を回復させるとともに、リンの腸管吸収を促進する 1,25(OH)<sub>2</sub>D の産生も増加させる<sup>1~3)</sup>。その結果、血清リン濃度が回復し、骨石灰化が改善されるとともに、骨軟化症、ならびに低リン血症に伴うその他の骨症状及びその他の症状を緩和させるなど、これらの疾患の病態に基づく高い有効性及び安全性が期待される薬剤である。



協和キリン株式会社は、本疾患群に属する疾患のうち、先天性疾患の代表例である XLH 及び後天性疾患の代表例である TIO を対象に本剤の臨床試験を実施してきた。

その結果、小児及び成人の XLH 患者ならびに TIO 患者を対象とした主要な臨床試験で本剤の有効性及び安全性が確認され、2019 年 9 月に「FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症」を効能又は効果として、承認を取得した。なお、本剤は 2018 年 5 月に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定[指定番号：(30 薬) 第 415 号]を受けている。

さらに、2020 年 12 月より、本剤の在宅自己注射が公的医療保険の保険診療として認められ、在宅自己注射が可能となった。

FGF : fibroblast growth factor

## 2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、世界初の線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) を標的とするヒト型 IgG1 モノクローナル抗体である。

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

2. 小児、成人 XLH 患者及び TIO 患者において、本剤は、FGF23 に結合し、その過剰な作用を中和することで、腎臓でのリン再吸収を正常化し、血清リン濃度を上昇させる。

(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

3. 小児 XLH 患者を対象とした非盲検第Ⅲ試験において、本剤は、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤と比較して、くる病の評価指標である RGI-C スコアの改善が認められた。

(「V.5.(4)1)3 小児 XLH 症例を対象としたランダム化非二重盲検第Ⅲ相試験」の項参照)

4. 成人 XLH 患者において、本剤は、プラセボと比較して、関節のこわばりの改善が認められた。また、骨に対しては、類骨量の減少から骨軟化症の改善が示され、骨折の治癒が認められた。

(「V.5.(4)1)1 成人 XLH 患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較国際共同試験」

「V.5.(4)1)2 成人 XLH 症例を対象に骨軟化症に対する効果を評価する第Ⅲ相非盲検試験」の項参照)

5. 安全性

主な副作用は、注射部位反応（発疹・そう痒・疼痛等）、筋骨格痛、下肢不快感であった。

(「VIII.8.副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

外箱開封後は遮光して保存すること。(「X.4.取扱い上の注意」の項参照)

#### 4.適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材・最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	有	「I.6.RMP」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等の一部改正等について（令和2年11月30日保医発1130第6号）（「X.14.保険給付上の注意」の項参照）

本剤は「FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症」を予定効能効果として 2018 年 5 月 24 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定[指定番号: (30 薬) 第 415 号]を受けている。

#### 5.承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 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。（「I.6.RMP の概要」の項参照）
- 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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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。（「V.5.(6)治療的使用」の項参照）

##### (2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

## 6.RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	異所性石灰化 重篤な過敏症反応 生殖発生毒性	長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
長期投与時の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 製造販売後臨床試験（KRN23-002 試験） 製造販売後臨床試験（KRN23-004 試験）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（FGF23 関連低リン血症性 くる病・骨軟化症患者の長期使用に関する調査） 製造販売後臨床試験（KRN23-002 試験） 製造販売後臨床試験（KRN23-004 試験）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1.販売名

(1) 和名：

クリースビータ®皮下注 10 mg

クリースビータ®皮下注 20 mg

クリースビータ®皮下注 30 mg

(2) 洋名：

CRYSViTA® Subcutaneous Injection 10 mg

CRYSViTA® Subcutaneous Injection 20 mg

CRYSViTA® Subcutaneous Injection 30 mg

(3) 名称の由来：

骨の結晶構造を強固に (Crystallize)し、患者の QOL を改善し、生命力 (Vitality)を向上 (Increase)させる。

### 2.一般名

(1) 和名 (命名法)：

ブロスマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)：

Burosumab (Genetical Recombination)(JAN)

burosumab(r-INN)

(3) ステム(stem)：

ヒト型モノクローナル抗体：-umab

### 3.構造式又は示性式

本剤は、447 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 分子及び 213 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 分子で構成される糖タンパク質である。

### 4.分子式及び分子量

分子式： $C_{6388}H_{9904}N_{1700}O_{2006}S_{46}$  (タンパク質部分)

分子量：約 147,000

## 5.化学名（命名法）又は本質

本質：ブロスマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、抗ヒト線維芽細胞増殖因子 23 抗体の可変部、並びにヒト IgG1 の定常部からなる。ブロスマブは、ジヒドロ葉酸レダクターゼを欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により生産される。ブロスマブは、447 個のアミノ酸残基からなる重鎖 ( $\gamma$ 1 鎖) 2 分子及び 213 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 ( $\kappa$  鎖) 2 分子で構成される糖タンパク質である。

## 6.慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：KRN23

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

無色澄明の液

(2) 溶解性：

該当しない

(3) 吸湿性：

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

該当しない

(5) 酸塩基解離定数：

該当しない

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

pH:6.00～6.50

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性<sup>9)</sup>

安定性のまとめ

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果 <sup>a</sup>
長期保存試験	-40±10℃	プラスチック バッグ	36 箇月	・ 規格内
保存安定性試験	2～8℃	プラスチック バッグ	6 箇月	・ 規格内
苛酷試験	25±2℃ 40±5%RH	プラスチック バッグ	1、3、6 箇月	・ 切断体の増加等が認められた ・ 1 箇月まではいずれの項目も規格内であった
	40±2℃ 35±5%RH	プラスチック バッグ	1、2、4 週	・ 重合体の増加等が認められた
光安定性試験	2～8℃白色 蛍光ランプ+ 近紫外蛍光 ランプ	プラスチック バッグ	総照度として 120 万 lx・h + 総近紫外線放射エネルギーとして 200W・h/m <sup>2</sup>	・ 重合体の増加等が認められた
		プラスチック バッグ 遮光		・ 規格内

a：測定項目：性状、pH、純度試験、生物学的活性、タンパク質含量等

### 3.有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：ELISA、ペプチドマップ

有効成分の定量法：紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別：

注射剤（バイアル・溶液）

(2) 製剤の外観及び性状：

無色澄明の液

(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

pH：6.00～6.50

浸透圧比：0.9～1.1（生理食塩液に対する比）

(5) その他：

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

クリースビータ®皮下注は、1 バイアル（1 mL）中に、それぞれ下記の成分を含有する

販売名		クリースビータ 皮下注 10 mg	クリースビータ 皮下注 20 mg	クリースビータ 皮下注 30 mg
容量		1 バイアル 1 mL		
有効成分	プロスマブ （遺伝子組換え）	10 mg	20 mg	30 mg
添加剤	L-ヒスチジン	1.6 mg		
	ポリソルベート 80	0.5 mg		
	L-メチオニン	1.5 mg		
	等張化剤	適量		
	pH 調節剤	適量		

本剤の有効成分プロスマブ（遺伝子組換え）はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない



### 3.添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4.力価

該当しない

### 5.混入する可能性のある夾雑物

重合体、切断体 等

### 6.製剤の各種条件下における安定性<sup>10)</sup>

クリスピータ®10 mg 20 mg 30 mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果 <sup>a</sup>
長期保存試験	2~8℃	ガラスバイアル/紙箱	36 箇月	・経時的に変動する項目があるが、いずれも 36 箇月まで規格内であった
加速試験	25±2℃ 60±5%RH	ガラスバイアル/紙箱	0、1、3、6 箇月	・3 箇月より生物活性の低下等が見られ規格外となった ・1 箇月まではいずれの項目も規格内であった
苛酷試験	40±2℃ 75±5%RH	ガラスバイアル/紙箱	0、1、2、4 週	・2 週間以降、切断体増加に伴うピークの減少等が見られ規格外となった ・1 週間まではいずれの項目も規格内であった
光安定性試験 <sup>b</sup>	2~8℃ 白色蛍光ランプ+近紫外蛍光ランプ	ガラスバイアル	総照度として 120 万 lx·h + 総近紫外放射エネルギーとして 200 W·h/m <sup>2</sup>	・切断体、重合体の増加等が見られ規格外となった
		ガラスバイアル/紙箱		・規格内

a：試験項目：性状、pH、純度試験、生物学的活性、不溶性微粒子、無菌、タンパク質含量等

b：10 mg 及び 30 mg について実施した\*。

\*ブラケット法を適用し、10 mg 及び 30 mg の長期保存試験の結果をもとにした。20 mg の試験を省略している。

### 7.調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

該当しない

溶解後の安定性

該当しない

### 8.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

<参考>

14. 適用上の注意

14.1.3 他剤との混注は行わないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 包装：

クリースビータ®皮下注 10 mg : 1 mL [1 バイアル]

クリースビータ®皮下注 20 mg : 1 mL [1 バイアル]

クリースビータ®皮下注 30 mg : 1 mL [1 バイアル]

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

バイアル：無色透明のガラス

ゴム栓：ブチルゴム製の栓をアルミニウム固定

キャップ：ポリプロピレン樹脂

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

含糖酸化鉄、ポリマルトース鉄の投与に伴う FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対しては、本剤は投与せず、FGF23 過剰の原因となる各薬剤の投与の中止を検討すること。

#### 〔解説〕

含糖酸化鉄、ポリマルトース鉄投与後の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症については、当該薬剤を中止することにより血中 FGF23 濃度は速やかに低下し、血清リン濃度の上昇が考えられる。したがって、本剤の投与対象には該当しないと考え、設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説：

#### 6. 用法及び用量：

##### < FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症（腫瘍性骨軟化症を除く） >

通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として4週に1回1 mg/kg を皮下投与する。ただし、1回投与量は90 mg を超えないこと。血清リン濃度、症状等に応じて適宜減量する。

通常、小児には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として2週に1回0.8 mg/kg を皮下投与する。血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は1回2 mg/kg とする。ただし、1回投与量は90 mg を超えないこと。

##### < 腫瘍性骨軟化症 >

通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として4週に1回0.3 mg/kg を皮下投与する。血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は1回2 mg/kg とする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

日本人の成人 XLH 患者に対する用法及び用量は、海外第 I / II 相臨床試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）及び国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）の結果に基づいて検討した。また、小児 XLH 患者に対する用法及び用量は、海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験及び UX023-CL205 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）の結果に基づいて検討した。なお、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の疾患群のうち、XLH 等のその他の疾患では全身の骨から FGF23 が産

生されるのに対し、TIO では局部腫瘍から異所性に FGF23 が産生される。また、TIO はその他の疾患と比較して血清中 FGF23 濃度が特に高い値を示すことが多く、後天性疾患であることから重症化するまで診断が遅れることも多い。このことから、TIO 患者に対する用法及び用量は、XLH 等のその他疾患とは別に設定することが適切と考え、日韓第Ⅱ相臨床試験（KRN23-002 試験）の結果に基づいて検討した。

・成人 XLH 患者

KRN23-INT-001 試験及び KNR23-INT-002 試験を通し、投与量を漸増するにしたがって血清リン濃度が上昇した。血清リン濃度は各投与サイクルの終了時点に近づくにつれて低下したものの、各投与サイクルの大部分を通して血清リン濃度の上昇は持続した。適正な投与量まで増量した後、血清リン濃度は 28 日間の投与間隔の 25 日目まで基準下限値を超えて推移した。また、4 回目投与以降、個々の被験者の投与量は安定し、60～74%の被験者では 1 mg/kg が投与された結果、血清リン濃度の平均値が基準範囲に維持された。以上より、成人 XLH 患者に対する用法及び用量は、4 週毎に 1.0 mg/kg が適切と考えられた。

・小児 XLH 患者

UX023-CL201 試験では、血清リン濃度をより安定して維持するため、成人 XLH 患者で実施した 4 週間隔に加え、2 週間隔の用法を検討した。その結果、小児 XLH 患者に対する本剤の用法及び用量は、0.8 mg/kg（10 mg の位に四捨五入）・2 週間隔で投与を開始することが適切と考えられた。

・TIO 患者

KRN23-002 試験では、4 週毎に 0.3 mg/kg より投与を開始し、用量調整 2 週間前の血清リン濃度に基づき、適宜用量を増減することとした。その際、最高投与量は 2.0 mg/kg とした。血清リン濃度は、本剤投与後に上昇し、24、48、72、88 週でのベースラインからの変化量はほぼ一定であった。投与量は 36 週頃にプラトーに達したが、個々の被験者の投与量は、成人 XLH 患者と異なり 0.1～2.0 mg/kg の広範囲に分布した。このことから、TIO 患者では患者ごとに適切に用量調整することが重要と考える。なお、0.3 mg/kg から投与を開始した際、ベースライン時の血清リン濃度が基準下限値を下回った被験者では、血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は認められなかったことから、0.3 mg/kg の初回投与量は忍容性に問題がないと考えられた。

<参考> 「V.5.(3)用量反応探索試験」

#### 4.用法及び用量に関連する注意

##### 7.用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与開始にあたっては、経口リン酸製剤又は活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が投与されている場合は、これらの薬剤の投与を中止し、血清リン濃度が基準下限値を下回ったことを確認した後、本剤の投与を開始すること。[10.2 参照]
- 7.2 本剤の開始用量及び用量調節は、以下を参考にする。なお、本剤の投与量は、体重から換算した値を 10 mg の単位に四捨五入した値とすることができる。

### < FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症（腫瘍性骨軟化症を除く） >

通常、成人には、以下の表を参考に患者の体重に応じて投与を開始すること。以降は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜減量すること。

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症（腫瘍性骨軟化症を除く）の成人患者の開始用量

体重	開始用量
35～44 kg	40 mg
45～54 kg	50 mg
55～64 kg	60 mg
65～74 kg	70 mg
75～84 kg	80 mg
85 kg 以上	90 mg

通常、小児には、以下の表を参考に患者の体重に応じて投与を開始すること。以降は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、血清リン濃度が基準下限値を下回るなど、増量が必要な場合は、1回 2 mg/kg 又は 90 mg のいずれか少ない用量の範囲で段階的に増量することができる。ただし、増量は 4 週間以上の間隔をあけて行うこと。

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症（腫瘍性骨軟化症を除く）の小児患者の開始用量

体重	開始用量
7～18 kg	10 mg
19～31 kg	20 mg
32～43 kg	30 mg
44～56 kg	40 mg
57～68 kg	50 mg
69～81 kg	60 mg
82～93 kg	70 mg
94～106 kg	80 mg
107kg 以上	90 mg

### < 腫瘍性骨軟化症 >

通常、成人には、以下の表を参考に患者の体重に応じて投与を開始すること。以降は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、血清リン濃度が基準下限値を下回るなど、増量が必要な場合は、1回 2 mg/kg までの範囲で段階的に増量することができる。[17.1.3 参照]

腫瘍性骨軟化症患者の開始用量

体重	開始用量
17～49 kg	10 mg
50～83 kg	20 mg
84～116 kg	30 mg

- 7.3 本剤の投与を開始及び用量を調節したときは、血清リン濃度が安定するまで、投与毎（2週に1回又は4週に1回）に血清リン濃度を測定すること。
- 7.4 血清リン濃度が基準上限値を超えて上昇した場合は、血清リン濃度が基準下限値を下回るまで休薬すること。投与を再開する場合は、休薬前の投与量の半量を目安に減量し、投与を再開すること。
- 7.5 FGF23 関連低リン血症性くる病の患者に本剤を投与する際に、骨年齢が男性で17歳、女性で15歳に達した場合は、患者の状態に応じて成人の用法及び用量を用いること。

〔解説〕

- 7.1 本剤の有効性は単剤投与により確認されており、他の治療薬と併用した際の有効性及び安全性は確認されていないこと及び経口リン酸製剤又は活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤併用により血清リン濃度が過剰に上昇し、高リン血症等があらわれるおそれがあることから、血清リン濃度が基準下限値を下回ったことを確認した後、本剤の投与を開始することが必要なため設定した。（「Ⅷ.7.(2)」の項参照）
- 7.2 本剤は患者の体重に応じて投与量を定めることから、本剤の開始用量及び用量調整の基準として、臨床試験における投与方法を参考に設定した。（腫瘍性骨軟化症は「Ⅴ.5.(4)1」の項参照）
- 7.3 本剤の投与開始時や用量調節時における血清リン濃度の過度な上昇を早期に把握し、必要以上の上昇を認めた場合には、速やかに適切な処置を講じられるよう設定した。
- 7.4 血清リン濃度の過度な上昇により、高リン血症等があらわれることがあるため、臨床試験における投与量調整の方法を参考に、本剤の休薬、再開の基準を設定した。
- 7.5 小児から成人への移行期の患者では、成長状況を表す指標として一般的に用いられている骨年齢に基づき、治療目標の変更が検討されるが、骨年齢が成人に達する年齢（男性は17歳、女性は15歳が目安）までは、小児と同様の治療が必要とされる。13～17歳のXLH患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、本剤による13～17歳の患者に対する治療は、成人の骨年齢に達する年齢となるまでは、小児の用法及び用量で治療を行い、その後は患者の状態に応じて、適宜成人の用法及び用量へ切り替えることが適切と考え、設定した。

5.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

試験番号 (種類)	実施国	試験デザイン 及び 対象の種類	対象	症例数 (日本人)	試験概要
KRN23-001 第I相 (評価)	【国際共同】 日本、韓国	非盲検 単回投与 用量漸増	成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症 (XLH) 患者 (18 歳以上)	18 例 (10 例)	単回 SC 投与時の安全性及び忍容性の検討。薬物動態、薬力学、抗プロスマブ抗体発現についての検討。

試験番号 (種類)	実施国	試験デザイン 及び 対象の種類	対象	症例数 (日本人)	試験概要
KRN23-US-02 第I相 (評価)	米国	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 単回投与 用量漸増	成人 XLH 患者 (18 歳以上)	プロスマブ：29 例 IV：17 例 SC：12 例 プラセボ：9 例 IV：5 例 SC：4 例	単回 IV 又は SC 投与 したときの安全性及び 忍容性の検討
KRN23- INT-001 第I/II相 (評価)	【国際共同】 米国、カナダ	非盲検試験 非盲検 用量漸増 骨のサブ試験 単盲検 ランダム化 プラセボ対照 用量漸増	非盲検試験 成人 XLH 患者 (18 歳以上) 骨のサブ試験 成人 XLH 患者 (18 歳以上 35 歳 以下)	非盲検試験 プロスマブ：27 例 骨のサブ試験 プロスマブ：1 例 プラセボ：1 例	反復 SC 投与したとき の安全性及び有効性の 評価
KRN23- INT-002 第I/II相 (評価)	【国際共同】 米国、カナダ	非盲検試験 非盲検 継続投与 骨のサブ試験 単盲検 ランダム化 プラセボ対照 継続投与	非盲検試験 KRN23-INT-001 試験を完了した成人 XLH 患者 (18 歳以上) 骨のサブ試験 KRN23-INT-001 試験を完了した成人 XLH 患者 (18 歳以上 35 歳 以下)	非盲検試験 プロスマブ：21 例 骨のサブ試験 プロスマブ：1 例 プラセボ：1 例	長期継続反復 SC 投与 したときの安全性及び 有効性の評価
UX023-CL203 後期第II相 (参考)	米国	非盲検 長期継続投与	KRN23- INT-001/002 試 験を完了した成人 XLH 患者	20 例	長期 SC 投与したとき の安全性及び薬力学の 検討
UX023-CL303 第III相 (評価)	【国際共同】 米国、英国、 フランス、イ タリア、アイ ルランド、日 本、韓国	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 多施設共同	成人 XLH 患者 (18~65 歳)	プロスマブ： 68 例 (6 例) プラセボ： 66 例 (5 例)	血清リン濃度上昇にお ける効果についてプラ セボと比較した検討。
UX023-CL304 第III相 (評価)	【国際共同】 米国、フラン ス、日本	非盲検 単群 固定用量 多施設共同	成人 XLH 患者 (18~65 歳)	14 例(4 例)	類骨量 (OV/BV) で規 定した XLH 関連骨軟 化症の改善に対する効 果の検討
UX023-CL201 第II相 (評価)	【国際共同】 米国、英国、 フランス、オ ランダ	ランダム化 非盲検 コホート別開 始用量漸増 個体内用量 調整 多施設共同	小児 XLH 患者 (5~12 歳)	52 例 Q2W：26 例 Q4W：26 例	薬力学及び安全性の結 果に基づく用法及び用 量の検討
UX023-CL205 第II相 (評価)	米国	非盲検 単群 個体内用量 調整 多施設共同	小児 XLH 患者 (1~4 歳)	13 例	安全性プロファイルの 確立および、薬力学効 果、有効性の検討
KRN23-003 第III相 (評価)	日本	非盲検 個体内用量 調整 多施設共同	小児 XLH 患者 (1~12 歳)	15 例	反復 SC 投与したとき の有効性及び安全性の 評価
UX023-CL301 第III相 (評価)	【国際共同】 米国、カナダ、 英国、スウェ ーデン、豪州、 日本、韓国	非盲検 現行治療対照 ランダム化 個体内用量 調整 多施設共同	小児 XLH 患者 (1~12 歳)	プロスマブ： 29 例 (2 例) 対照薬： 32 例 (3 例)	くる病の改善に対する 効果について対照薬 (経口リン酸製剤及び 活性型ビタミン D 製 剤) と比較評価。

試験番号 (種類)	実施国	試験デザイン 及び 対象の種類	対象	症例数 (日本人)	試験概要
KRN23-002 第Ⅱ相 (評価)	【国際共同】 日本、韓国	非盲検 個体内用量 調整 多施設共同	手術が適応となら ない腫瘍性骨軟化 症 (TIO) 及び表 皮母斑症候群 (ENS) 患者 (18 歳以上)	TIO : 13 例 (9 例)	4 週に 1 回反復 SC 投 与したときの有効性及 び安全性の検討
UX023T- CL201 第Ⅱ相 (参考)	米国	非盲検 個体内用量 調整 多施設共同	手術が適応となら ない TIO 及び ENS 患者 (18 歳以上)	17 例 TIO : 14 例 ENS : 1 例 XLH : 2 例	4 週に 1 回反復 SC 投 与したときの有効性及 び安全性の検討
UX023-CL002 非介入試験 (参考)		後ろ向き観察 研究	小児 XLH 患者 (5~14 歳)	なし	

## (2) 臨床薬理試験 :

### 1. 第Ⅰ相/臨床薬理試験 (試験番号 : KRN23-001) <sup>11)</sup>

日本および韓国の XLH 患者 18 例を対象に、本剤 0.3、0.6、1 mg/kg [0.3 mg/kg 投与群 6 例、0.6 mg/kg 投与群 5 例、1 mg/kg 投与群 7 例] を単回 SC 投与した結果、安全性及び忍容性が確認された。

薬力学について、本剤投与後に、血清リン濃度、血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度、TmP/GFR の上昇が認められた。これらの指標は、血清中プロスマブ濃度の AUC<sub>0-t</sub> の増加に伴い、ベースラインからの変化量の AUC<sub>0-t</sub> が増加した。

### 2. 第Ⅰ相/臨床薬理試験 (試験番号 : KRN23-US-02) <sup>12)</sup>

米国の XLH 患者を対象に単回 IV 及び SC 投与 (IV 投与 17 例、SC 投与 12 例、プラセボ投与 9 例) にした結果、忍容性に問題はなかった。また、抗プロスマブ抗体はいずれの患者でも検出されなかった。

本剤を単回投与した後、血清リン濃度の上昇が認められ、あわせて血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度及び TmP/GFR の上昇が認められた。これらの変化は、IV 投与よりも SC 投与で持続する傾向が認められた。

### 3. QT/QTc 間隔に対する影響 <sup>13)</sup>

本剤は FGF23 に結合し、その活性を阻害する、ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であり、標的分子への特異性が高く分子量が大きいいため、QT 間隔の延長を引き起こすイオンチャンネルには作用しないと考えられる。TIO 又は ENS 患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験 (KRN23-002 試験) において QTcF と血清中プロスマブ濃度の関連性は認められなかった。心電図を評価したその他の試験 (UX023-CL303、UX023-CL304、UX023-CL301 及び KRN23-003 試験) においても、臨床的に問題となる異常な心電図所見は認められなかった。

以上より、本剤は心電図への影響や QT 間隔の延長作用は示さないと考えられた。

## (3) 用量反応探索試験 :

### 1. 成人 XLH 患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相多施設共同非盲検用量漸増試験 (試験番号 : KRN23-INT-001) <sup>14)</sup>

#### 試験デザイン

非盲検、反復投与、用量漸増



## 対象

成人（18歳以上）のXLH患者

## 主な登録基準

事前検査時に下記の基準を満たす患者

- ・血清中 intact FGF23 濃度 $>30$  pg/mL
- ・TmP/GFR $<2.0$  mg/dL
- ・eGFR $\geq 60$  mL/min
- ・補正血清カルシウム濃度 $<10.8$  mg/dL

## 主な除外基準

- ・事前検査来院前及びベースライン検査来院前10日以内に、薬理作用を持つビタミンD代謝物又はその類似物、リン製剤、カルシミメティクス製剤、経口水酸化アルミニウム制酸剤を使用した患者
- ・事前検査来院前及びベースライン検査来院前10日以内及び投与中にリン酸塩、カルシウム及び/又はビタミンDを含むサプリメントを使用した患者

## 試験方法

### [非盲検試験]

本剤は0.05 mg/kgより投与を開始し、個体内漸増法により段階的に増量して(0.05→0.1→0.3→0.6 mg/kg)4週ごとに各用量1回の合計4回SC投与した。なお、血清リン濃度と安全性評価(有害事象、臨床検査値、免疫原性及び身体所見)結果より増量を決定した。投与期間終了後、追跡期間(最大10日)に最終検査を実施した。

### ●主な評価項目

- ・有効性(血清リン濃度のカテゴリーごとの患者数および割合)
- ・薬力学(血清リン濃度、TmP/GFR、1,25(OH)<sub>2</sub>D、骨代謝マーカー等の変化率)

### 症例数(有効性解析対象集団(非盲検試験)、括弧内は安全性解析対象集団)

本剤群:26(28)例

## 結果

### 主要な有効性評価

血清リン濃度カテゴリーごとの患者数および割合

本剤投与開始後、血清リン濃度は上昇し、いずれの治験薬投与においても、投与7日後に最大となった。投与期間中に血清リン濃度が4.5 mg/dLを超えた患者はなかった。

### 薬力学

血清リン濃度は投与7日後に最大値となり、次の投与までに各回の投与前値付近まで低下した。血清リン濃度の最大値と最小値の変動は小さく、4回目投与では、投与前の $2.27\pm 0.32$  mg/dLから最大 $3.03\pm 0.42$  mg/dLまで0.76 mg/dL(33%)上昇した。

TmP/GFRは投与7日後に最大値となり、次の投与までに各回の投与前値付近まで低下した。

血清1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度は投与3日後又は投与7日後までに最大値となり、次の投与までに投与前値付近まで低下した。

骨形成マーカーとして、血清中 P1NP 濃度は 64.1±30.67 ng/mL (投与開始日) から 123.0±75.05 ng/mL (投与後 120 日) に増加し、血清中オステオカルシン濃度は 29.30±17.747 ng/mL (投与開始日) から 42.30±25.679 ng/mL (投与後 120 日) に増加した。血清中 BALP 濃度は 28.29±12.768 µg/L (投与開始日) から 38.12±23.325 µg/L (投与後 120 日) に増加した。

骨吸収マーカーとして、血清中 CTx 濃度は 752.0±389.45 pg/mL (投与開始日) から 947.3±504.73 pg/mL (投与後 120 日) に増加した。

#### 安全性

副作用は本剤群で 28 例中 10 例 (35.7%) に発現したが、プラセボ群では発現しなかった。事象別では「下痢」が最も多く 2 例 (7.1%) に発現した。重篤な副作用は認められなかった。

投与前に抗プロスマブ抗体陽性が 1 例あったが中和活性は認められなかった。本症例を除き、抗プロスマブ抗体陽性は認められなかった。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3.用法及び用量」の項を参照すること

## 2. 成人 XLH 患者を対象とした反復 SC 投与時の長期継続投与試験 (試験番号 : KRN23-INT-002 第 I / II 相)<sup>15)</sup>

### 試験デザイン

非盲検、反復投与、多施設共同、長期継続投与

### 対象

KRN23-INT-001 試験を完了した成人 XLH 患者

### 主な登録基準

事前検査時に下記の基準を満たす患者

- eGFR ≥60 mL/min
- 補正血清カルシウム濃度 <10.8 mg/dL

### 試験方法

#### [非盲検試験]

KRN23-INT-001 試験を完了した成人 XLH 症例のうち試験参加適格と判断された患者は、非盲検下で本剤投与を継続した。

初回投与量は KRN23-INT-001 試験の投与 84 日目の投与量と同じ用量とした。ただし、本試験のベースライン時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL (1.13 mmol/L) 超の場合又は KRN23-INT-001 試験の投与開始から 110 日目までの血清リン濃度の最大値が 4.2 mg/dL (1.35 mmol/L) 以上の場合、用量を 1 段階減量して投与した。投与期間中は 4 週毎に最大 12 回まで本剤を反復 SC 投与した。投与量は、各投与 25 日目の血清リン濃度及び安全性評価に基づき、適宜増減した。

#### ●評価項目

- ・有効性 (血清リン濃度カテゴリーごとの患者数および割合)
- ・薬力学 (血清リン濃度、TmP/GFR、1,25(OH)<sub>2</sub>D 等の変化量)

症例数(有効性解析対象集団 (非盲検試験)、括弧内は安全性解析対象集団)

本剤群 : 21 (22) 例

## 結果

### 主要な有効性評価

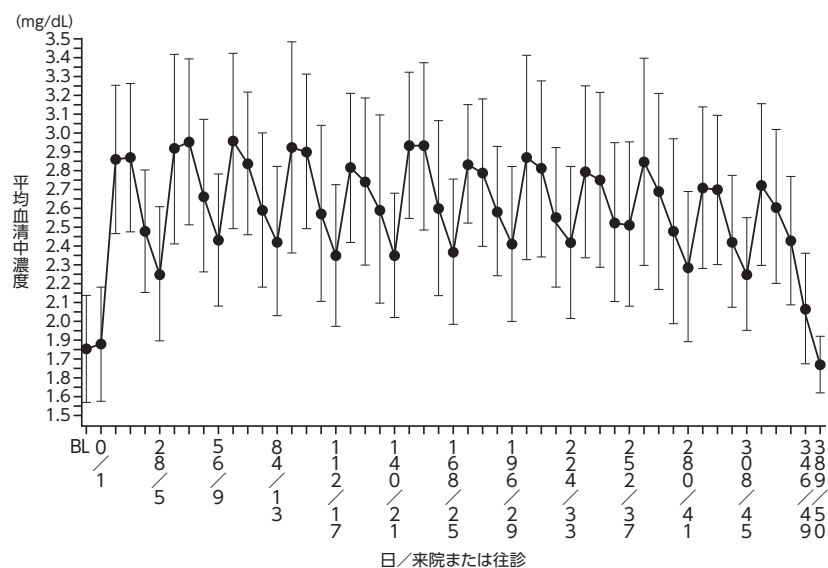
#### 血清リン濃度のカテゴリーごとの患者数および割合

すべての患者において、本剤投与前の血清リン濃度は 2.5 mg/dL 以下であった。本剤群の血清リン濃度は投与 7 日後又は投与 14 日後に最大となり、本剤の初回投与 7 日後では、17 例 (77.3%) で、投与 14 日後では 18 例 (81.8%) で血清リン濃度が目標範囲内である 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下まで上昇した。この効果は 12 ヶ月の投与期間中持続した。いずれの時点においても血清リン濃度が基準上限値である 4.5 mg/dL を超えた患者はいなかった。

### 薬力学

血清リン濃度は投与 7 日後又は投与 14 日後に最大値となり、2 回目投与以降は、次の投与までに各回の投与前値付近まで低下した。本剤投与前の平均血清リン濃度は、ベースライン (KRN23-INT-002 試験の投与開始日) の  $1.88 \pm 0.303$  mg/dL から 1 回目投与の 7 日後及び 14 日後ではそれぞれ  $2.86 \pm 0.392$  mg/dL 及び  $2.87 \pm 0.392$  mg/dL に上昇した。投与後の平均血清リン濃度の最大値は  $2.71 \pm 0.428$  mg/dL から  $2.96 \pm 0.468$  mg/dL の範囲であり、1 回目投与から 6 回目投与までは安定し、7 回目投与から 12 回目投与まではわずかに減少した。

#### 血清リン濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (有効性解析対象集団)



TmP/GFR は各投与において、投与 14 日後までに最大値となり、次の投与までに投与前値付近まで減少した。TmP/GFR はベースライン (KRN23-INT-001 試験の投与開始日) の  $1.564 \pm 0.3012$  mg/dL から投与 14 日後には  $2.408 \pm 0.7205$  mg/dL から  $2.921 \pm 0.5990$  mg/dL まで上昇した。

血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度は投与 7 日後に最大値となり、次の投与までに投与前値付近まで低下した。血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度は、初回投与から最終投与まで経時的に減少する傾向が見られた。

## 安全性

副作用は本剤群で 22 例中 14 例 (63.6%) に発現したが、プラセボ群では発現しなかった。事象別では、「注射部位反応」が最も多く 5 例 (22.7%) に発現し、次いで、「関節痛」が 3 例 (13.6%)、「注射部位疼痛」及び「下肢静止不能症候群」が各 2 例 (9.1%) に発現した。

重篤な副作用は認められなかった。また、試験期間を通じて抗プロスマブ抗体は検出されなかった。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3.用法及び用量」の項を参照すること

### 3. 小児 XLH 患者を対象とした第Ⅱ相ランダム化非盲検用量設定試験 (試験番号 : UX023-CL201) <sup>16)</sup>

#### 試験デザイン

非盲検、ランダム化、多施設共同、用量設定

#### 対象

小児 (5~12 歳) の XLH 患者

#### 主な登録基準

以下のいずれかによって、XLH の診断が支持される患者

- (1) 本人又は X 連鎖遺伝関係を有する血縁家族のいずれかに *PHEX* 遺伝子変異が確認されている
- (2) 血清中 FGF23 濃度が 30 pg/mL 以上

#### 主な除外基準

事前検査前 14 日以内に、ビタミン D の薬理的代謝物又はその類似物を使用した患者

#### 試験方法

初期用量は、投与間隔が 2 週投与群は 0.1、0.2、0.3 mg/kg のいずれかとし、4 週投与群は 0.2、0.4、0.6 mg/kg のいずれかとした。投与量は 4 週ごとに調整することとし、投与後 2 週時点 (ピーク時) の血清リン濃度に基づき、必要に応じて 2 週投与群では 0.3 mg/kg ずつ、4 週投与群では 0.4 mg/kg ずつ、最大 2.0 mg/kg までの増量を可とした。なお、18 週以降は、投与量が 15 mg 未満の場合は 15 mg を投与し、15 mg 以上の場合は 10 mg 単位に四捨五入した。最高投与量は 90 mg とした。

#### ●評価項目

- ・重要な薬力学評価項目 (抜粋)

血清リン濃度

- ・有効性の主要評価項目 (抜粋)

RSS 総スコアによる、くる病重症度のベースラインからの変化

症例数(ITT 解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団)

52 (52) 例

#### 結果

##### 重要な薬力学評価項目 (抜粋)

血清リン濃度 (平均値±標準偏差、以下同様) は、2 週投与群ではベースライン時に 2.38±0.405 mg/dL であったのに対し、投与後 40 週では 3.30±0.396 mg/dL 及

び 64 週では  $3.35 \pm 0.445$  mg/dL であった。4 週投与群では、ベースライン時に  $2.28 \pm 0.299$  mg/dL であったのに対し、投与後 40 週では  $2.85 \pm 0.310$  mg/dL 及び 64 週では  $2.96 \pm 0.320$  mg/dL であった。2 週投与群では、持続的にリン濃度が基準下限値を上回ったのに対し、4 週投与群では、ピークとトラフの差が大きく、ピーク時では基準下限値を上回ったものの、トラフ時では基準下限値を下回っていた。

#### 有効性の主要評価項目（抜粋）

両群ともベースラインに比べて、投与後 40 週及び 64 週で RSS 総スコアの低下が認められた。2 週投与群では、ベースラインでの RSS 総スコア（平均値±標準偏差、以下同様）が  $1.92 \pm 1.172$  であったのに対し、投与後 40 週では  $0.75 \pm 0.552$ 、64 週では  $0.81 \pm 0.601$  であった。GEE モデルを用いて算出した変化量の最小二乗平均値（標準誤差、以下同様）は、それぞれ  $-1.06$  (0.110) 及び  $-1.00$  (0.110) であり、いずれも低下を示した。また、4 週投与群では、ベースラインでの RSS 総スコアが  $1.67 \pm 0.999$  であったのに対し、40 週では  $1.06 \pm 0.535$ 、64 週では  $0.94 \pm 0.516$  であった。GEE モデルを用いて算出した変化量の最小二乗平均値は、それぞれ  $-0.73$  (0.100) 及び  $-0.84$  (0.098) であり、いずれも低下を示した。

#### 安全性

副作用は 2 週投与群で 26 例中 17 例 (65.4%)、4 週投与群で 26 例中 19 例 (73.1%) に発現した。事象別には、2 週投与群で「注射部位紅斑」が最も多く 10 例 (38.5%) に発現した。次いで、「注射部位反応」が 8 例 (30.8%) に、「注射部位腫脹」5 例 (19.2%) に発現した。4 週投与群では、「注射部位反応」が最も多く 11 例 (42.3%) に発現した。次いで、「注射部位紅斑」が 8 例 (30.8%) に、「注射部位そう痒感」及び「ビタミン D 欠乏」が各 4 例 (15.4%) に発現した。重篤な副作用は 4 週投与群の 1 例 (3.8%) に「発熱」および「筋肉痛」が発現した。なお、死亡に至った副作用は発現しなかった。

ベースライン時点で 2 週投与群の 1 例 (3.8%) 及び 4 週投与群の 3 例 (11.5%) で抗プロスマブ抗体が陽性であったが、中和抗体は認められなかった。本剤投与後に抗プロスマブ抗体が陽性となった患者はなかった。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3.用法及び用量」の項を参照すること

#### 4. 小児 XLH 患者を対象とした第 II 相非盲検試験（試験番号：UX023-CL205）<sup>17)</sup>

##### 試験デザイン

非盲検、多施設共同、単群

##### 対象

小児（1～4 歳）の XLH 患者

##### 主な登録基準

両親又は X 連鎖遺伝関係を有する血縁家族のいずれかに *PHEX* 遺伝子変異又は意義不明の変異が確認されている患者

##### 主な除外基準

経口リン製剤及び/又はビタミン D の薬理的代謝物若しくはその類似物の使用を、スクリーニング期及び治験期間に中止できない患者

## 試験方法

初期用量は 0.8 mg/kg とし、2 週間隔で SC 投与した。患者が用量調整基準\*をすべて満たした場合には、いつでも 2 週毎 1.2 mg/kg への増量を可とした。

※用量調整基準

- 1) 2 回の連続した血清リン濃度が基準範囲を下回った場合
- 2) 血清リン濃度のベースラインからの上昇が 0.5 mg/dL 未満の場合
- 3) 本剤の未投与がない場合（未投与の場合は血清リン濃度が低下しうる）

### ●主要評価項目

- ・血清リン濃度のベースラインからの変化

### ●副次評価項目

- ・投与後 40 週及び 64 週における RSS 総スコアのベースラインからの変化
- ・投与後 40 週及び 64 週における RGI-C グローバルスコアによるくる病の変化

症例数(有効性解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団)

13 (13) 例

## 結果

### 有効性

#### ●主要評価項目

血清リン濃度は、投与開始後のすべての時点でベースラインから統計学的に有意な上昇を示した ( $p < 0.0001$ 、GEE モデル)。投与後 40 週では  $3.47 \pm 0.485$  mg/dL であり、ベースラインからの変化量は  $0.96 \pm 0.439$  mg/dL であった。

#### ●副次評価項目

投与後 40 週でベースラインに比べ、RSS スコアの顕著な低下が認められた。ベースラインでの RSS 総スコア（平均値±標準偏差、以下同様）が  $2.92 \pm 1.367$  であったのに対し、40 週では  $1.19 \pm 0.522$  であった。ANCOVA モデルを用いて算出した変化量の最小二乗平均値（標準誤差、以下同様）は、 $-1.73$  (0.132) であり、統計学的に有意な低下を示した ( $p < 0.0001$ )

投与後 40 週での RGI-C グローバルスコアは、すべての患者で +2 以上改善した。ANCOVA モデルで算出した最小二乗平均値は、グローバルスコアが +2.33 (0.080)、手首スコアが +2.26 (0.110)、膝スコアが +2.21 (0.153) であった（いずれも  $p < 0.0001$ ）。

### 安全性

副作用は 13 例中 5 例 (38.5%) に発現した。事象別では、「注射部位紅斑」、「注射部位そう痒感」、「注射部位反応」、「悪心」、「挫傷」、「血中副甲状腺ホルモン増加」、「関節痛」、「骨痛」、「四肢痛」が各 1 例 (7.7%) に発現した。重篤な副作用は認められなかった。また、本試験において、抗ブロスマブ抗体陽性となった患者は認められなかった。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3.用法及び用量」の項を参照すること

#### (4) 検証的試験：

##### 1) 有効性検証試験：

1. 成人 XLH 患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較国際共同試験（試験番号：UX023-CL303）<sup>18)</sup>

##### 試験デザイン

二重盲検、ランダム化、プラセボ対象、多施設共同

##### 対象

成人 XLH 患者（18～65 歳）

##### 主な登録基準

- ・成人 XLH の典型的臨床像（低身長や下肢彎曲等）の裏付けによって XLH と診断されており、スクリーニング時に以下の 1 つ以上が該当する患者
  - 本人又は適切な X 連鎖遺伝を有する血縁関係にある家族のいずれかに *PHEX* 遺伝子変異が認められている患者
  - 血清 FGF23 濃度が 30 pg/mL 超の患者
- ・夜間絶食（8 時間以上）後のスクリーニング 2 回目の来院時に XLH に合致する以下の生化学所見が認められる患者
  - 血清リン濃度 2.5 mg/dL（0.81 mmol/L）未満の患者
  - TmP/GFR 2.5 mg/dL 未満の患者
- ・スクリーニング 1 回目の来院時に BPI-Q3（最も強い痛み）でスコア 4 以上と定義される XLH/骨軟化症に起因する骨痛が認められる患者

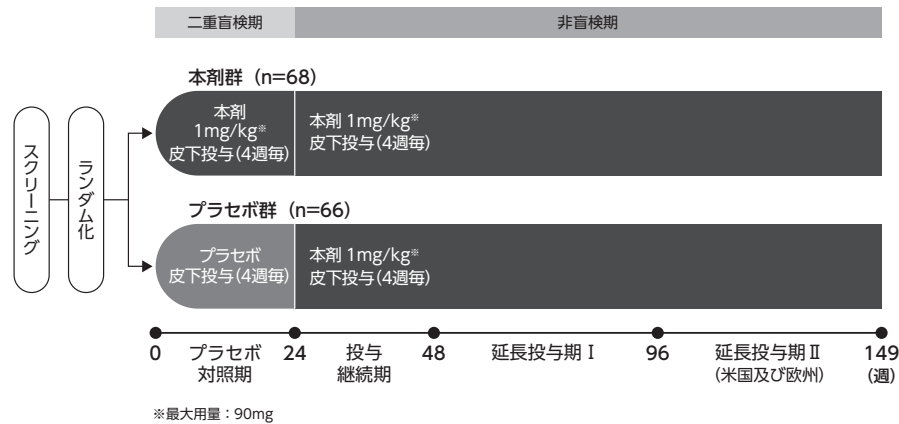
##### 主な除外基準

- ・スクリーニング 2 回目の来院前 14 日以内にビタミン D 代謝物又は類似体を使用している患者
- ・スクリーニング 2 回目の来院前 14 日以内に経口リン酸製剤を使用している患者
- ・スクリーニング 2 回目の来院時の補正血清カルシウム濃度が 10.8 mg/dL（2.7 mmol/L）以上の患者

##### 試験方法

- ・プラセボ対照期  
本剤群とプラセボ群に 1 : 1 でランダムに割り付けを行い、二重盲検下で本剤又はプラセボを 4 週に 1 回、24 週間 SC 投与した。
- ・投与継続期  
投与開始 24 週後にプラセボ群に割り付けられた患者を本剤投与に切り替え、すべての患者に 24 週間（投与後 48 週まで）本剤投与を継続した。  
投与量は、ベースライン体重及び 1 mg/kg 本剤の用量に基づいて算出し（10 mg の位に四捨五入）、最高投与量は 90 mg とした。

## 試験デザイン



### ●主要評価項目

- ・ベースラインから 24 週まで、各投与サイクルの中間時点 (2、6、10、14、18、22 週) での血清リン濃度の平均値が基準下限値 (2.5 mg/dL (0.81 mmol/L)) 超を達成した患者の割合

### ●主な副次評価項目

- ・1 週間毎日記録した日誌スコア及び来院時のスコアの平均を用いた BPI-Q3 (最も強い痛み) スコアのベースラインから 24 週までの変化
- ・WOMAC のこわばりスコアのベースラインから 24 週までの変化
- ・WOMAC の身体機能スコアのベースラインから 24 週までの変化

症例数(主要解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団)

プラセボ群: 66 (66) 例、本剤群: 68 (68) 例

結果

### ●主要評価項目

ベースラインから 24 週まで、各投与サイクルの中間時点 (2、6、10、14、18、22 週) での血清リン濃度の平均値が基準下限値 (2.5 mg/dL (0.81 mmol/L)) 超を達成した患者の割合

ベースラインでの血清リン濃度 (平均値±標準偏差) は、本剤群で 2.03±0.304 mg/dL、プラセボ群で 1.92±0.316 mg/dL であり、両群ともに基準下限値 (2.5 mg/dL) を下回っていた。ベースラインから 24 週まで、各投与サイクルの中間時点 (2、6、10、14、18、22 週) での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った患者の割合 (95%CI) は、プラセボ群では 66 例中 5 例で 7.6% (3.3, 16.5%) であったのに対し、本剤群では 68 例中 64 例で 94.1% (85.8, 97.7%) であり、プラセボ群よりも本剤群の方が有意に高かった (p<0.0001: Cochran-Mantel-Haenszel 検定)

### ●主な副次評価項目

1 週間毎日記録した日誌スコア及び来院時のスコアの平均を用いた BPI-Q3 (最も強い痛み) スコアのベースラインから 24 週までの変化

ベースライン時の BPI-Q3 (最も強い痛み) スコア (平均値±標準偏差、以下同様) は、本剤群が 6.81±1.308 (範囲: 3.0~8.9)、プラセボ群が 6.54±1.433 (範囲: 3.1~9.1) であった。



投与後 24 週では、BPI-Q3（最も強い痛み）スコアは本剤群で  $5.82 \pm 1.916$ 、プラセボ群で  $6.09 \pm 2.013$  であった。ベースラインからの変化量（平均値±標準誤差、以下同様）は本剤群で  $-0.98 \pm 0.191$ 、プラセボ群で  $-0.42 \pm 0.218$  であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差、以下同様）は、本剤群で  $-0.79 \pm 0.211$ 、プラセボ群で  $-0.32 \pm 0.222$  であり、両群の最小二乗平均値の差（±標準誤差、以下同様）は  $-0.46 \pm 0.275$  であった。Hochberg の多重性の調整を用いて有意水準 5% で検定した結果、この差は統計学的に有意ではなかった ( $p=0.0919$ )

#### WOMAC のこわばりスコアのベースラインから 24 週までの変化

ベースライン時の WOMAC のこわばりスコアは、本剤群が  $64.71 \pm 20.253$ （範囲：12.5～100.0）、プラセボ群が  $61.36 \pm 20.770$ （範囲：0～100.0）であった。

投与後 24 週では、本剤群の WOMAC のこわばりスコアは  $53.73 \pm 20.759$  であり、ベースラインからの変化量は  $-10.63 \pm 2.987$  であった。また、プラセボ群の WOMAC のこわばりスコアは  $60.38 \pm 21.827$  であり、ベースラインからの平均変化量は  $-0.77 \pm 2.698$  であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値は、本剤群で  $-7.85 \pm 3.034$ 、プラセボ群で  $0.46 \pm 3.139$  であり、両群の最小二乗平均値の差は  $-8.31 \pm 3.251$  であった。Hochberg の多重性の調整を用いて有意水準 1.67% で検定した結果、この差は統計学的に有意であった ( $p=0.0106$ )。

#### WOMAC の身体機能スコアのベースラインから 24 週までの変化

ベースライン時の WOMAC の身体機能スコアは、本剤群が  $50.79 \pm 19.660$ （範囲：7.4～91.2）、プラセボ群が  $43.89 \pm 19.938$ （範囲：0～97.1）であった。投与後 24 週では、WOMAC の身体機能スコアは本剤群で  $43.43 \pm 19.507$ 、プラセボ群で  $42.65 \pm 22.760$  であった。ベースラインからの変化量は本剤群で  $-6.90 \pm 1.886$ 、プラセボ群で  $-0.97 \pm 1.826$  であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値は、本剤群で  $-3.11 \pm 2.553$ 、プラセボ群で  $1.79 \pm 2.722$  であり、両群の最小二乗平均値の差は  $-4.90 \pm 2.479$  であった。Hochberg の多重性の調整を用いて有意水準 2.5% で検定した結果、この差は統計学的に有意ではなかった ( $p=0.0478$ )。

#### 安全性

データカットオフ日（2017 年 6 月）までの全期間における副作用の発現は、本剤投与例において 134 例中 74 例（55.2%）であった。

最も発現割合が高かった事象は、「下肢静止不能症候群」であり、14 例（10.4%）に発現した。次いで発現割合が高かった事象として、「注射部位反応」が 11 例（8.2%）、「注射部位紅斑」が 8 例（6.0%）、「背部痛」が 6 例（4.5%）、「疼痛」及び「高リン酸塩血症」が各 5 例（3.7%）に発現した。重篤な副作用は認められなかった。投与後 24 週時点では、4000 ng/mL までのブロスマブ存在下で分析した結果、抗ブロスマブ抗体は検出されなかった。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3.用法及び用量」の項を参照すること

## 2. 成人 XLH 症例を対象に骨軟化症に対する効果を評価する第Ⅲ相非盲検試験（試験番号：UX023-CL304）<sup>19)</sup>

### 試験デザイン

非盲検、単一投与群、多施設共同

### 対象

成人 XLH 患者（18～65 歳）

### 主な登録基準

- ・成人 XLH の典型的臨床像（低身長や下肢彎曲等）の裏付けによって XLH と診断されており、スクリーニング時に以下の 1 つ以上が該当する患者
  - 本人又は適切な X 連鎖遺伝を有する血縁関係にある家族に *PHEX* 遺伝子変異が認められている患者
  - 血清 FGF23 濃度が 30 pg/mL 超の患者
- ・夜間絶食（8 時間以上）後に XLH に合致する以下の生化学所見が認められる患者
  - 血清リン濃度 2.5 mg/dL（0.81 mmol/L）未満の患者
  - TmP/GFR 2.5 mg/dL 未満の患者
- ・スクリーニング時に BPI-Q3（最も強い痛み）でスコア 4 以上と定義される XLH/骨軟化症に起因する骨痛が認められる患者
- ・eGFR が 60 mL/min 以上、又はスクリーニング来院時の eGFR が 45 mL/min 以上 60 mL/min 未満で腎機能不全が腎石灰沈着症に起因しないことが確認されている患者

### 主な除外基準

- ・スクリーニング来院前 2 年以内に、経口リン酸製剤、ビタミン D 代謝物、ビスホスホネートの投与を受けた患者
- ・スクリーニング来院時の血清補正カルシウム濃度が 10.8 mg/dL（2.7 mmol/L）以上の患者
- ・スクリーニング来院時の血清 intactPTH が基準上限値の 2.5 倍以上の患者
- ・スクリーニング来院前 60 日以内に PTH を抑制する薬剤を使用している患者

### 試験方法

本剤は 48 週間、4 週毎に SC 投与した。48 週間の非盲検投与期を終了した患者は、48 週間の延長投与期に本剤の投与を継続することとした。ベースライン時及び 48 週に、テトラサイクリン（TC）（またはデメクロサイクリン）の投与を 2 サイクル受けた後、腸骨稜の骨生検を実施した。

初期用量は 1 mg/kg を 10 mg の位に四捨五入した用量とし、4 週毎に SC 投与した。最高投与量は 90 mg とした。

### ●主要評価項目

- ・腸骨稜骨生検の分析に基づく投与後 48 週での OV/BV のベースラインからの変化率

### ●主な副次評価項目

- ・ベースラインから 24 週までの各投与サイクルの中間時点（2、6、14、22 週）で、血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回った患者の割合

●その他の副次評価項目（抜粋）

- ・骨軟化症に関連した追加的な組織形態的指標（O.Th、OS/BS、MLt）のベースラインからの変化率
- ・追加的な組織形態的指標（MS/BS、MAR、BFR）のベースラインからの変化率
- ・骨代謝マーカー（血清中 BALP 濃度、血清中 P1NP 濃度、血清中 CTx 濃度）のベースラインからの変化率

症例数(主要解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団)

11 (14) 例

結果

●主要評価項目

腸骨稜骨生検の分析に基づく投与後 48 週での OV/BV のベースラインからの変化率

ベースラインでは、主要解析対象集団の 11 例すべての患者が腸骨稜の骨生検の評価で決定される骨軟化症を呈し、11 例中 5 例（45.5%）は重度の骨軟化症を示した。ベースラインで重度の骨軟化症を示した 5 例のうち 4 例は、投与後 48 週で軽度へ改善した。

ベースラインの OV/BV（平均値±標準偏差、以下同様）は  $26.12 \pm 12.357\%$  であり、投与後 48 週の OV/BV は  $11.85 \pm 6.596\%$  であった。2 回の骨生検の結果が得られた 10 例では、OV/BV のベースラインからの変化量は  $-14.94 \pm 10.972\%$  であり、変化率の平均値は  $-54.18 \pm 20.211\%$  であった。本剤を 48 週間投与した結果、11 例すべての患者で OV/BV が低下し、投与後 48 週でのベースラインからの変化率は  $-31.2 \sim -83.6\%$  であった。

●主な副次評価項目

ベースラインから 24 週までの各投与サイクルの中間時点（2、6、14、22 週）で、血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回った患者の割合

ベースラインから投与後 24 週の各投与サイクルの中間時点（2、6、14、22 週）で、血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回った患者の割合は、14 例中 13 例（92.9%）であった。

●その他の副次評価項目（抜粋）

骨軟化症に関連した追加的な組織形態的指標

O.Th（平均値±標準偏差、以下同様）はベースラインでは  $17.21 \pm 4.105 \mu\text{m}$ 、投与後 48 週では  $11.55 \pm 3.113 \mu\text{m}$  であり、 $32.21 \pm 11.966\%$  低下した。OS/BS はベースラインでは  $91.73 \pm 3.438\%$ 、投与後 48 週では  $67.82 \pm 13.673\%$  であり、 $26.00 \pm 15.012\%$  低下した。MLt はベースラインでは  $1539.81 \pm 1587.086$  日、投与後 48 週では  $195.50 \pm 77.713$  日であり、 $52.24 \pm 58.487\%$  低下した。

追加的な組織形態的指標

MS/BS（平均値±標準偏差、以下同様）はベースライン時では  $5.99 \pm 4.763\%$ 、投与後 48 週では  $6.98 \pm 3.654\%$  であり、ベースラインからの変化量は  $1.32 \pm 4.365\%$  であった。MAR はベースラインでは

0.58±0.448  $\mu\text{m}/\text{day}$ 、投与後 48 週では 0.62±0.188  $\mu\text{m}/\text{day}$ 、変化量は 0.04±0.506 $\mu\text{m}/\text{day}$  であった。また、BFR/BS はベースラインでは 26.68±19.480  $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{year}$ 、投与後 48 週では 17.17±12.058  $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{year}$ 、変化量は-4.90±27.356  $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{year}$  であった。

#### 骨代謝マーカー

血清中 BALP 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースラインに 20.43±9.288  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、投与後 12 週にピークの 32.38±20.480  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、48 週に 22.77±14.973  $\mu\text{g}/\text{L}$  であった。血清中 P1NP 濃度は、ベースラインに 77.00±33.273  $\text{ng}/\text{mL}$ 、投与後 48 週に 127.31±57.877  $\text{ng}/\text{mL}$  であった。血清中 CTx 濃度は、ベースラインに 646.93±401.641  $\text{pg}/\text{mL}$ 、投与後 48 週に 828.69±420.475  $\text{pg}/\text{mL}$  であった。血清中 CTx 濃度よりも血清中 P1NP 濃度の方がより上昇したことから、本剤投与により、骨リモデリングが増加し、骨吸収と骨形成のバランスは骨形成の方へシフトしたことが示された。

#### **安全性**

副作用は 14 例中 10 例（71.4%）に発現した。事象別では、「注射部位蕁麻疹」が最も多く 3 例（21.4%）に発現した。次いで、「腹痛」、「無力症」、「注射部位疼痛」、「注射部位反応」が各 2 例（14.3%）に発現した。重篤な副作用は認められなかった。4 例で、ベースライン時の抗プロスマブ抗体検査結果が陽性となった。投与後、ベースライン時陽性例を含め、すべての患者で抗プロスマブ抗体は陰性であった。なお、中和活性の測定は実施していない。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3.用法及び用量」の項を参照すること

### 3. 小児 XLH 症例を対象としたランダム化非二重盲検Ⅲ相試験（試験番号：UX023-CL301）<sup>20)</sup>

#### **試験デザイン**

非盲検、ランダム化、多施設共同

#### **対象**

小児 XLH 患者（1～12 歳）

#### **主な登録基準**

- ・中央判定により、RSS の総スコアが 2.0 以上であるくる病の X 線による画像所見を有する 1～12 歳以下の男女
- ・ *PHEX* 遺伝子変異若しくは意義が不明確なバリエーションが本人又は X 連鎖遺伝を有する血縁関係にある家族に認められる患者

#### **主な除外基準**

- ・事前検査前 7 日以内に水酸化アルミニウム制酸薬、全身性コルチコステロイド、アセタゾラミド、サイアザイドの投与を受けた患者
- ・本試験の開始から 40 週の間骨切り術、又はステープル、8 プレート等の金属の植込み若しくは除去を含む整形外科手術を受けることを予定している患者

## 試験方法

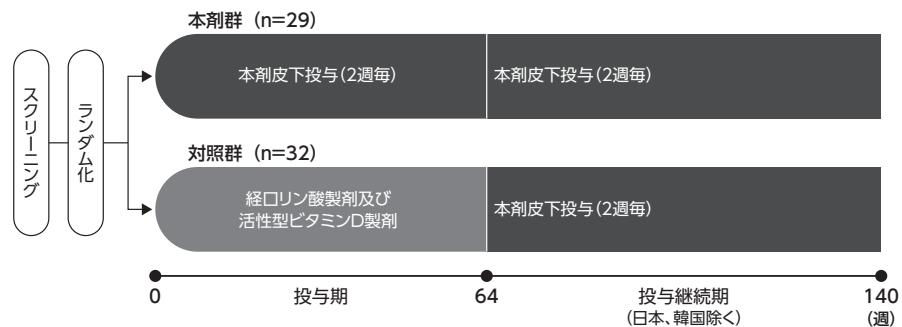
### 投与期（0 週～64 週）

本剤 0.8 mg/kg、2 週毎 SC 投与群又は経ロリン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤連日経口投与群（対照群）に 1 : 1 の比でランダムに割り付け、64 週間投与した。本剤の投与量は投与後の空腹時血清リン濃度に基づいて、1.2 mg/kg に増量することを可とした。対照群に割り付けられた患者には、投与期間を通じて経ロリン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤を医師の調整により 1 日数回、連日経口投与した。

### 継続投与期（64 週～140 週）

投与期終了後、本剤群に割り付けられた患者では、移行時と同じ用法及び用量で本剤を継続投与した。投与期に対照群に割り付けられた患者は、0.8 mg/kg、2 週に 1 回 SC 投与を開始し、投与後の空腹時の血清リン濃度に基づいて、1.2 mg/kg に増量することを可とした。

### 試験デザイン



### 本剤の用法及び用量

開始用量	0.8 mg/kg	用量調整基準 1.血清リン濃度が連続 2 回、基準下限値 (3.2 mg/kg) 未満 2.血清リン濃度のベースラインからの上昇が 0.5 mg/dL 以下 3.本剤の投与機会を逃したことによる血清リン濃度の低下ではない
増量	1.2 mg/kg	
最大用量	90 mg	

### ●主要評価項目

以下の項目を本剤群と対照群で比較する。

- ・ RGI-C 全体スコアにより評価したくる病の変化

### ●主な副次評価項目

以下の項目を本剤群と対照群で比較する。

- ・ RSS 総スコアのベースラインからの変化
- ・ 立位身長/臥位身長の Z スコアのベースラインからの変化
- ・ 血清リン濃度のベースラインからの変化
- ・ ALP のベースラインからの変化

成長関連の評価項目である立位身長/臥位身長の Z スコアのベースラインからの変化は投与後 64 週の評価を主要な評価とした。他の主な副次評価項目は、投与後 40 週の評価を主要な評価とした。いずれの評価項目についても、サンプルサイズが小さいため、多重性の調整は行わなかった。

### 症例数(有効性解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団)

対照群 : 32 (32) 例、本剤群 : 29 (29) 例

## 結果

### ●主要評価項目

#### RGI-C 全体スコアにより評価したくる病の変化

投与後 40 週の RGI-C 全体スコア<sup>b)</sup>は、本剤群で  $1.92 \pm 0.11$ 、対照群で  $0.77 \pm 0.11$  であり、両群の差（本剤群-対照群）は  $1.14$ （95%CI:  $0.83, 1.45$ 、 $p < 0.0001$ , ANCOVA モデル）であった。また、RGI-C 膝スコア及び手首スコアにおいても本剤では対照群と比較して顕著な改善が認められ、両群の差（本剤群-対照群）は、それぞれ  $1.12$ （95%CI:  $0.84, 1.41$ 、 $p < 0.0001$ ）及び  $1.31$ （95%CI:  $0.89, 1.74$ 、 $p < 0.0001$ ）であった。

投与後 64 週においても 40 週と同様に、本剤群では対照群と比較して顕著なくなる病の改善が認められた。64 週の RGI-C 全体スコア<sup>b)</sup>は、本剤群で  $2.06 \pm 0.07$ 、対照群で  $1.03 \pm 0.14$  であり、両群の差（本剤群-対照群）は  $1.02$ （95%CI:  $0.72, 1.33$ 、 $p < 0.0001$ , GEE モデル）であった。また、RGI-C 膝スコア及び手首スコアにおいても本剤群では対照群と比較して顕著な改善が認められ、両群の差（本剤群-対照群）は、それぞれ  $1.01$ （95%CI:  $0.71, 1.30$ 、 $p < 0.0001$ ）及び  $1.15$ （95%CI:  $0.78, 1.51$ 、 $p < 0.0001$ ）であった。

### ●主な副次評価項目

#### RSS 総スコアのベースラインからの変化

投与後 40 週では、本剤群で RSS 総スコア<sup>a)</sup>は  $3.16 \pm 0.99$  から  $1.13 \pm 0.72$  に低下し、ベースラインからの変化量<sup>b)</sup>は  $-2.04 \pm 0.15$  であった。対照群では、RSS 総スコア<sup>a)</sup>は  $3.19 \pm 1.14$  から  $2.47 \pm 1.09$  に低下し、ベースラインからの変化量<sup>b)</sup>は  $-0.71 \pm 0.14$  であった。本剤群のベースラインから投与後 40 週までの変化量は対照群の 2 倍以上であり、両群の差（本剤群-対照群）は  $-1.34$ （95%CI:  $-1.74, -0.94$ 、 $p < 0.0001$ , ANCOVA モデル）であった。

投与後 64 週では、本剤群で RSS 総スコア<sup>a)</sup>は  $3.17 \pm 0.98$  から  $0.95 \pm 0.72$  に低下し、ベースラインからの変化量<sup>b)</sup>は  $-2.23 \pm 0.12$  であった。対照群では、RSS 総スコア<sup>a)</sup>は  $3.19 \pm 1.14$  から  $2.17 \pm 0.95$  に低下し、ベースラインからの変化量<sup>b)</sup>は  $-1.01 \pm 0.15$  であった。ベースラインから 64 週までの変化量の両群の差（本剤群-対照群）は  $-1.21$ （95%CI:  $-1.59, -0.83$ 、 $p < 0.0001$ , GEE モデル）であった。

#### 立位身長/臥位身長の Z スコアのベースラインからの変化

ベースラインにおける本剤群及び対照群の立位身長/臥位身長の Z スコア<sup>a)</sup>は、それぞれ  $-2.32 \pm 1.17$  及び  $-2.05 \pm 0.87$  であった。投与後 40 週における本剤群及び対照群の立位身長/臥位身長の Z スコア<sup>a)</sup>は、それぞれ  $-2.12 \pm 1.22$  及び  $-2.02 \pm 0.85$  であった。立位身長/臥位身長の Z スコアのベースラインから投与後 40 週までの変化量<sup>b)</sup>は、本剤群で  $0.16 \pm 0.05$ 、対照群で  $0.03 \pm 0.03$  であり、両群の差（本剤群-対照群）は  $0.12$ （95%CI:  $0.01, 0.24$ 、 $p = 0.0408$ , GEE モデル）であった。

投与後 64 週における本剤群及び対照群の立位身長/臥位身長の Z スコア<sup>a)</sup>は、それぞれ  $-2.11 \pm 1.11$  及び  $-2.03 \pm 0.83$  であった。立位身長/臥位身長の Z スコアのベースラインから 64 週の変化量<sup>b)</sup>は、本剤群で  $0.17 \pm 0.07$ 、対照

群で  $0.02 \pm 0.04$  であり、両群の差（本剤群-対照群）は  $0.14$ （95%CI:  $0.00, 0.29$ ,  $p=0.0490$ , GEE モデル）であった。

#### 血清リン濃度のベースラインからの変化

ベースラインにおける平均リン濃度<sup>a)</sup>は本剤群で  $2.42 \pm 0.24$  mg/dL、対照群で  $2.30 \pm 0.26$  mg/dL であった。投与開始後（1、4、8、16、24、32、40 週）の平均リン濃度<sup>a)</sup>は本剤群で  $3.38 \pm 0.37$  mg/dL、対照群で  $2.55 \pm 0.29$  mg/dL であった。ベースラインからの変化量<sup>b)</sup>はそれぞれ  $1.00 \pm 0.06$  mg/dL 及び  $0.23 \pm 0.06$  mg/dL であり、変化量の両群の差（本剤群-対照群）は  $0.77$  mg/dL（95%CI:  $0.60, 0.94$ ,  $p < 0.0001$ , ANCOVA モデル）であった。また、投与開始後（1、4、8、16、24、32、40、52、64 週）の平均リン濃度<sup>a)</sup>は本剤群で  $3.36 \pm 0.37$  mg/dL、対照群で  $2.56 \pm 0.30$  mg/dL であった。ベースラインからの変化量<sup>b)</sup>はそれぞれ  $0.98 \pm 0.06$  mg/dL 及び  $0.24 \pm 0.06$  mg/dL であり、変化量の両群の差（本剤群-対照群）は  $0.74$  mg/dL（95%CI:  $0.58, 0.91$ ,  $p < 0.0001$ , ANCOVA モデル）であった。

#### ALP のベースラインからの変化

ベースラインにおける本剤群及び対照群の ALP 濃度は、それぞれ  $510.8 \pm 124.9$  U/L 及び  $523.4 \pm 154.4$  U/L と同様であった。

投与後 40 週における本剤群及び対照群の血清 ALP 濃度<sup>a)</sup>は、それぞれ  $380.8 \pm 99.5$  U/L 及び  $488.7 \pm 189.1$  U/L であった。ベースラインから投与後 40 週までの変化量<sup>b)</sup>は、本剤群で  $-130.7 \pm 12.4$  U/L、対照群で  $-34.8 \pm 18.1$  U/L であり、変化率はそれぞれ  $-24.4 \pm 13.5\%$  及び  $-6.9 \pm 16.5\%$  であった。本剤群のベースラインから投与後 40 週までの変化量は対照群の約 4 倍であり、両群の差（本剤群-対照群）は  $-96.0$  U/L（95%CI:  $-136.1, -55.8$ ,  $p < 0.0001$ , GEE モデル）であった。

投与後 64 週における本剤群及び対照群の血清 ALP 濃度<sup>a)</sup>は、それぞれ  $336.9 \pm 86.1$  U/L 及び  $495.4 \pm 182.1$  U/L であった。ALP のベースラインから 64 週の変化量<sup>b)</sup>は、本剤群で  $-174.6 \pm 13.4$  U/L、対照群で  $-28.1 \pm 20.0$  U/L であり、変化率はそれぞれ  $-32.8 \pm 13.1\%$  及び  $-4.6 \pm 20.7\%$  であった。ベースラインから 64 週までの変化量の両群の差（本剤群-対照群）は  $-146.6$  U/L（95%CI:  $-191.6, -101.5$ ,  $p < 0.0001$ , GEE モデル）であった。

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

※ALP 濃度は IFCC 法（国際臨床化学連合）の測定法による

#### **安全性**

投与期において、副作用は本剤群 29 例中 17 例（58.6%）、対照群 32 例中 7 例（21.9%）に発現した。事象別では、本剤群で「注射部位紅斑」が最も多く 8 例（27.6%）に発現した。次いで、「注射部位反応」及び「四肢痛」が各 7 例（24.1%）、「関節痛」が 6 例（20.7%）、「歯膿瘍」が 4 例（13.8%）、「注射部位そう痒感」、「注射部位発疹」、「注射部位腫脹」が各 3 例（10.3%）、「注射部位蕁麻疹」及び「齧歯」が各 2 例（6.9%）に発現した。対照群では、「関節

痛」が最も多く 4 例 (12.5%) に発現した。その他、複数の患者に発現した事象は認められなかった。また、重篤な副作用は認められなかった。

継続投与期において、対照群から本剤に切り替えた 22 例中 13 例 (59.1%) に副作用が発現した。事象別では、「注射部位紅斑」が最も多く 5 例 (22.7%) に発現した。その他、「嘔吐」、「発熱」、「頭痛」、「歯膿瘍」、「四肢痛」、「耳痛」、「注射部位反応」、「注射部位そう痒感」が各 2 例 (9.1%) に発現した。また、本剤群から継続して本剤を投与した患者において、「注射部位内出血」及び「視神経乳頭浮腫」が各 1 例に発現した。

「視神経乳頭浮腫」は重篤な副作用とされた。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

3 例は、ベースライン時に抗プロスマブ抗体価が陽性を示し、うち 2 例は本剤投与後においても抗体価陽性を示した。いずれの症例も血清リン濃度の上昇を示した。

(2018 年 7 月データカットオフ)

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3.用法及び用量」の項を参照すること

#### 4. 小児 XLH 患者を対象とした非盲検第Ⅲ相試験 (試験番号 : KRN23-003) <sup>21)</sup>

##### 試験デザイン

非盲検、多施設共同

##### 対象

小児 (1~12 歳) の XLH 患者

##### 主な登録基準

- ・ 事前検査時に成長板が閉じていない患者
- ・ XLH と診断され、事前検査時に以下のいずれかを満たす患者
  - a) 本人又は X 連鎖遺伝関係を有する血縁家族のいずれかに *PHEX* 遺伝子変異が確認されている患者
  - b) 事前検査時の血清中 intact FGF23 濃度が 30 pg/mL 以上の患者

##### 主な除外基準

- ・ 事前検査時の年齢に応じた身長が、日本人基準身長の 50 パーセントイル値を超える患者
- ・ 事前検査前 7 日以内に水酸化アルミニウムを含む制酸薬、全身性副腎皮質ステロイド製剤、アセタゾラミド、サイアザイド系利尿薬の投与を受けた患者

##### 試験方法

本剤の開始用量は 0.8 mg/kg とし、2 週間に 1 回最長 88 週間 SC 投与 (最終投与は 86 週) することとした。投与開始後、用量調整基準に従って、用量を変更してもよいこととし、最大用量は 1.2 mg/kg とした。

40 週以降に投与の継続を希望する患者に対しては、延長投与期で投与を継続することができることとした。



●主要評価項目

安全性：有害事象・臨床検査値・バイタルサイン・標準 12 誘導心電図・腎超音波検査・心臓超音波検査

●主な副次評価項目

有効性：各検査時点での以下の項目

-血清リン濃度、1,25(OH)<sub>2</sub>D、ALP、尿中リン、TRP、TmP/GFR のベースラインからの変化量

症例数(有効性解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団)

15 (15) 例

結果

●主要評価項目

安全性

副作用は 15 例中 2 例 (13.3%) に発現した。事象別では、「注射部位そう痒感」及び「血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少」が各 1 例 (6.7%) に発現した。

臨床検査値について、本剤投与開始後に基準範囲を逸脱した患者が散見されたが、一定の傾向がある検査項目は認められなかった。

体重及びバイタルサインについて、一時的に体温が上昇した患者がみられたが、その他には各患者での推移に特筆すべき変動は認められなかった。

標準 12 誘導心電図、心臓超音波検査、腎超音波検査で異常が認められた患者はいなかった。

重篤な副作用は認められなかった。

抗プロスマブ抗体は、投与 0 週 (治験薬投与前) に 1 例 (6.7%) で陽性であったが、治験薬投与開始後に陽性例はいなかった。また、抗プロスマブ抗体が検出された患者において、中和抗体は検出されなかった。

●主な副次評価項目

有効性

血清リン濃度は 2.61±0.32 mg/dL であったが本剤投与開始後に上昇し、投与後 4 週に最高値の 3.73±0.54 mg/dL に達した。そのときのベースラインからの変化量は 1.12±0.41 mg/dL であった。その後、血清リン濃度に大きな変動はなく、投与後 40 週では 3.51±0.45 mg/dL であった。

1,25(OH)<sub>2</sub>D は 24.65±12.70 pg/mL であったが本剤投与開始後に上昇し、投与後 1 週に最高値の 70.81±21.49 pg/mL に達した。そのときのベースラインからの変化量は 46.16±15.55 pg/mL であった。その後、1,25(OH)<sub>2</sub>D に大きな変動はなく、投与後 40 週では 62.19±12.50 pg/mL であった。

ALP は、1589.3±366.9 U/L であったが、投与開始後に経時的に低下し、投与後 40 週では 1131.3±263.6 U/L であった。そのときのベースラインからの変化量は-458.0±288.6 U/L であった。

尿中リンは、患者間の差が大きく推移に一定の傾向は認められなかった。

TRP は 0.8754±0.0505 であったが本剤投与開始後に上昇し、投与後 8 週に最高値の 0.9291±0.0343 に達した。そのときのベースラインからの変化量は

0.0537±0.0459 であった。その後、TRP に大きな変動はなく、投与後 40 週では 0.9141±0.0219 であった。

TmP/GFR は 2.4369±0.4908 mg/dL であったが本剤投与開始後に上昇し、投与後 8 週に最高値の 4.0163±0.7951 mg/dL に達した。そのときのベースラインからの変化量は 1.5795±0.671 mg/dL であった。その後、TmP/GFR に大きな変動はなく、投与後 40 週では 3.6124±0.6072 mg/dL であった。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3.用法及び用量」の項を参照すること

## 5. 腫瘍性骨軟化症 (TIO) 又は表皮母斑症候群 (ENS) 患者を対象とした非盲検第 II 相試験 (試験番号: KRN23-002) <sup>22)</sup>

### 試験デザイン

非盲検、個体内用量調整、多施設共同

### 対象

腫瘍性骨軟化症患者 13 例 (日本人 9 例)

### 主な登録基準

- ・ FGF23 過剰に基づき TIO 又は ENS と診断されている患者のうち、腫瘍/病変の外科的切除ができない患者
- ・ 事前検査時の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満の症患者
- ・ 事前検査時の血清中 FGF23 濃度が 100 pg/mL 以上である患者
- ・ 事前検査時の TmP/GFR が 2.5 mg/dL 未満の患者

### 主な除外基準

- ・ 事前検査前 14 日以内に、ビタミン D の薬理的代謝物又はその類似物、TIO/ENS の治療を目的とした経口リン酸塩製剤、水酸化アルミニウムを含む制酸剤、アセタゾラミド、サイアザイド系利尿薬を使用した患者
- ・ 事前検査前 60 日以内に、PTH 抑制を目的とする薬剤を使用した患者

### 試験方法

本剤の開始用量は 0.3 mg/kg とし、その後は 4 週ごとに SC 投与した。4、8、12、16 週での本剤投与量は投与日の 2 週間前 (2、6、10、14 週) の血清リン濃度の結果に基づき調整した。投与開始 20 週以降は 16 週と同一用量とするが、安全上の懸念がある場合、又は 4 週間前の血清リン濃度より十分な有効性が期待できないと医師が判断する場合は、規定来院時 (20、24、28、32、36、40、44 及び 48 週以降の各来院日) に用量調整することを可とした。増量する場合は、前回投与時からの増量幅を 0.2 mg/kg とするが、0.3 mg/kg で初めて増量する場合に限り次回の用量を 0.6 mg/kg に増量した。また、最大用量は 2.0 mg/kg とした。

### ●主要評価項目

各検査時点における血清リン濃度

### ●主な副次評価項目

血清リン濃度による以下の評価

- ベースラインから投与後 24 週までの各投与サイクルの中間時点 (2、6、10、14、22 週) での血清リン濃度の平均値が基準下限値 (2.5 mg/dL (0.81 mmol/L)) 超を達成したか否か

-48 週までの各投与サイクル終了時（投与後 4 週）の血清リン濃度について、投与サイクル全体での平均値が基準下限値（2.5 mg/dL (0.81 mmol/L)）超を達成したか否か

●探索的評価項目

- $^{99m}\text{Tc}$  標識骨スキャン
- DXA
- 標準 X 線検査

症例数(有効性解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団)

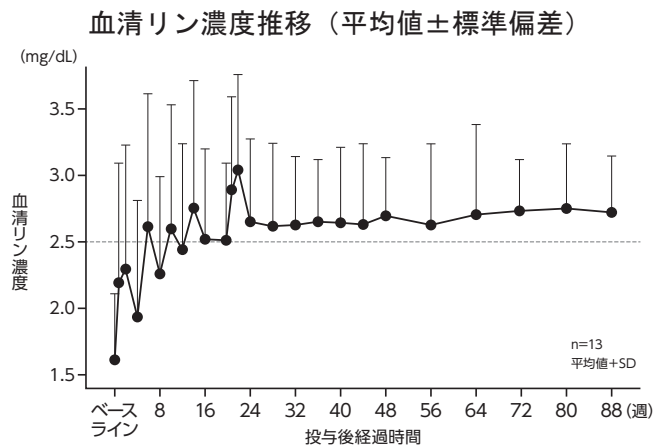
13 (13) 例

結果

●主要評価項目

各検査時点における血清リン濃度

初回投与 (0.3 mg/kg) 後、血清リン濃度はベースライン値 ( $1.62\pm 0.49$  mg/dL : 平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) から上昇した。血清リン濃度は投与開始 2 週でピーク値を示した。24、48、72、88 週の血清リン濃度のベースラインからの変化量は、それぞれ  $0.97\pm 0.68$  mg/dL、 $0.99\pm 0.48$  mg/dL、 $1.05\pm 0.48$  mg/dL、 $1.03\pm 0.51$  mg/dL であり、ほぼ一定であった。



●主な副次評価項目

ベースラインから投与後 24 週までの各投与サイクルの中間時点 (2、6、10、14、22 週) での血清リン濃度の平均値が基準下限値 (2.5 mg/dL (0.81 mmol/L)) 超を達成したか否か

ベースラインから 24 週までの期間で、各投与サイクルの中間時点 (2、6、10、14、22 週) の血清リン濃度の平均値が、基準下限値 (2.5 mg/dL) を上回った患者は、13 例中 9 例 (69.2%) であった。

48 週までの各投与サイクル終了時 (投与後 4 週) の血清リン濃度について、投与サイクル全体での平均値が基準下限値超を達成したか否か

ベースラインから投与後 48 週までの期間で、各投与サイクルの最終時点の血清リン濃度の平均値が、基準下限値 (2.5 mg/dL) を上回った患者は、13 例中 6 例 (46.2%) であった。

## ●探索的評価項目

### <sup>99m</sup>Tc 標識骨スキャン

<sup>99m</sup>Tc 標識骨スキャンの結果、ベースライン時点で骨折又は偽骨折の所見が全症例の合計で 164 ヲ所認められた。この 164 ヲ所を対象に投与後 48 週時点で評価した結果、治癒と判断された所見は骨折及び偽骨折で合計 24 ヲ所、部分的な治癒と判断された所見は骨折及び偽骨折で合計 28 ヲ所であった。

### DXA

特筆すべき変化は認められなかった。

### 標準 X 線検査

現存する骨折の所見が 4 ヲ所に認められた。投与後 12 週で、新たな所見が 2 ヲ所確認された。投与後 48 週では、骨折の所見が 3 ヲ所認められた。そのうち 1 ヲ所は部分的な治癒と判断され、2 ヲ所は悪化と判断された。

### 安全性

データカットオフ時点（2018 年 5 月）で副作用は 13 例中 5 例（38.5%）に発現した。事象別には、「関節痛」、「疲労」、「筋肉痛」、「発疹」、「腹痛」、「白内障」、「眼乾燥」、「緑内障」、「感覚鈍麻」、「注射部位過敏反応」、「不眠症」、「歯痛」、「回転性めまい」が各 1 例（7.7%）に発現した。重篤な副作用は認められなかった。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3.用法及び用量」の項を参照すること

## 2) 安全性試験：

成人 XLH 症例を対象とした第Ⅱ相非盲検長期継続投与試験（試験番号：UX023-CL203）<sup>23)</sup>

### 試験デザイン

非盲検、長期継続投与

### 対象

成人 XLH 患者

### 主な登録基準

- ・ KRN23-INT-001 又は KRN23-INT-002 試験に参加し、少なくとも 2 回本剤が投与された患者
- ・ 事前検査時に eGFR が 60 mL/min 以上又は 45 mL/min 超、60 mL/min 未満であり、腎機能不全が腎石灰沈着症によるものではないと確認されている患者

### 主な除外基準

- ・ 事前検査前 21 日以内又は治験期間中にビタミン D 代謝物、リン酸又は水酸化アルミニウム制酸剤を使用した患者
- ・ 事前検査前 2 ヲ月以内に PTH を抑制する薬剤を使用した患者

### 試験方法

本剤の初回投与量は、KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験の最終投与量（0.3、0.6 又は 1 mg/kg/4 週毎）と同じとし、投与開始時点の体重に基づいて投与することとした。血清リン濃度のトラフ値に基づき、血清リン濃度が基準下限値（2.5 mg/dL）を下回った場合、医師の判断により増量（0.3 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 1 mg/kg）を可とした。増量は 4 週間ごと、投与後 12 週まで可とし、最大投与用量は 1 mg/kg とした。また、いずれかの時点

で血清リン濃度が基準上限値（4.5 mg/dL）を超えた場合、減量（1 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 0.3 mg/kg）を可とした。

注）申請では 48 週の評価を終了した時点でデータカットオフした成績をまとめている。

## 評価項目

### 安全性

有害事象、バイタルサイン、臨床検査、身体的検査、心臓超音波検査、心電図、腎超音波検査、抗プロスマブ抗体検査

### 薬力学（抜粋）

血清リン濃度が基準範囲（2.5～4.5 mg/dL）に到達した患者数及び割合、血清リン濃度が基準範囲外であった患者数及び割合

### 探索的有効性（抜粋）

PRO:WOMAC、BPI-SF 及び SF-36v2 スコアを用いた、痛み、こわばり、身体的及び精神的機能、HRQoL のベースラインからの変化量

### 症例数(有効性解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団)

20 (20) 例

### 結果

#### 安全性

副作用は 20 例中 9 例（45.0%）に発現した。事象別では「注射部位反応」が最も多く 3 例（15.0%）に発現し、次いで、「関節痛」が 2 例（10.0%）に発現した。重篤な副作用として「血管浮腫」が 1 例（5.0%）に発現した。なお、死亡に至った副作用は発現しなかった。

血液学的検査項目、バイタルサインに臨床的に意義のある変化は認められなかった。また、心臓超音波検査、心電図の結果、臨床的に意義のある変化は認められなかった。腎超音波検査の結果、「腎結石症」の合併症を有する患者において、投与後 42 週頃に「腎結石症」の有害事象が認められたが、重症度は軽度であった。抗プロスマブ抗体については本剤投与開始後、HAHA 陰性から HAHA 陽性となった患者は認められなかった。

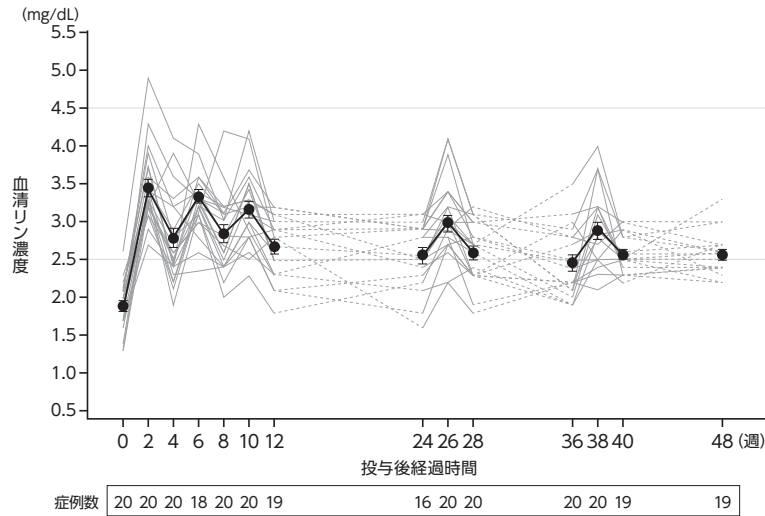
#### 薬力学

血清リン濃度は、本剤投与開始後、ベースラインの 1.89 mg/dL（範囲：1.3～2.6 mg/dL）から上昇した。すべての患者は、本剤の投与期間中に少なくとも 1 回、血清リン濃度が基準範囲（2.5～4.5 mg/dL）に到達し、本剤投与 2 週間後の各時点で、85.0～100.0%の患者が基準範囲内であった。

血清リン濃度の平均値は、ベースラインでは基準下限値（2.5 mg/dL）未満であったが、本剤投与後は投与後 36 週（2.46 mg/dL）を除くすべての評価時点で基準範囲内まで上昇した。

投与後 2、6、10、26 週及び 38 週の血清リン濃度の平均値及びベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ 3.15 mg/dL 及び 1.26 mg/dL であった

血清リン濃度の推移（個体別値及び平均値±標準誤差）



### 探索的有効性

#### ●PRO

- 1) WOMAC : ベースラインでの WOMAC スコアの平均値は、痛みが 40（範囲：5～70）、こわばりが 49.4（範囲：25～75）、身体機能が 40.5（範囲：7～76）であった。投与後 48 週では、痛み、こわばり、身体機能のいずれのスコアも、ベースラインから低下した。
- 2) BPI : ベースラインでの「過去 24 時間で感じた最も強い痛み」のスコアの平均値は 6.6（範囲：3～10）であり、重度の痛み（スコア 7 以上）と報告した患者は 9 例（45.0%）であった。投与後 48 週では、BPI-SF の全 3 項目がベースラインから低下したことから、本剤投与中の BPI-SF スコアの持続的な低下が示された。
- 3) SF-36v2 : ベースラインでは、身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み及び身体的側面のスコアが低かったが、身体的側面の平均スコアは、ベースラインの 33.11（範囲：18.6～52.3）から投与後 48 週では 37.13（範囲：20.1～53.7）まで増加した。更に、投与後 48 週では、身体機能及び体の痛みのスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、いずれも増加を示した。これらの結果から、本剤投与中、身体的側面のスコアの持続的な増加が示された。ベースラインでは、精神的側面の平均スコアはおおむね正常であった。心の健康のスコアは、ベースラインから投与後 48 週まで顕著な変化は認められなかった。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3.用法及び用量」の項を参照すること

#### (5) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

「V.5.(6)2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画書を策定の上、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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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。

・ FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者の長期使用に関する調査

目的：FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象に、本剤を長期投与した際の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。

検討事項：異所性石灰化、重篤な過敏症反応

実施計画案：

実施期間 本剤販売開始から 8 年(予定)

目標症例数 250 例(このうち TIO 患者は 30 例以上とする)。

観察期間 本剤投与開始後 1 年間

実施方法 中央登録方式による全例調査を実施する。

・ 製造販売後臨床試験（KRN23-002 試験）

腫瘍性骨軟化症又は表皮母斑症候群患者を対象とした本剤の有効性及び安全性を評価する非盲検第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅱ相臨床試験から切り替える製造販売後臨床試験

目的：日本で本剤が製造販売承認された後は、投与を継続中の被験者を対象として、本剤を製造販売後臨床試験薬に切替え、承認された用法・用量で投与したときの安全性及び有効性を検討する。

・ 製造販売後臨床試験（KRN23-003 試験）

小児 X 染色体遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした本剤の有効性及び安全性を評価する非盲検第Ⅲ相臨床試験並びに第Ⅲ相臨床試験から切り替える製造販売後臨床試験

目的：投与継続中の患者を対象に、治験薬を製造販売後臨床試験薬に切替え、承認された用法・用量で投与したときの、安全性及び有効性を検討する。

・ 製造販売後臨床試験（KRN23-004 試験）

X 染色体遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした本剤の第Ⅲ相継続長期投与試験及び第Ⅲ相継続長期投与試験から切り替える製造販売後臨床試験

目的：投与継続中の被験者を対象に、本剤を製造販売後臨床試験薬に切り替え、承認された用法・用量で投与したときの、安全性及び有効性を検討する。

(7) その他：  
該当なし



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

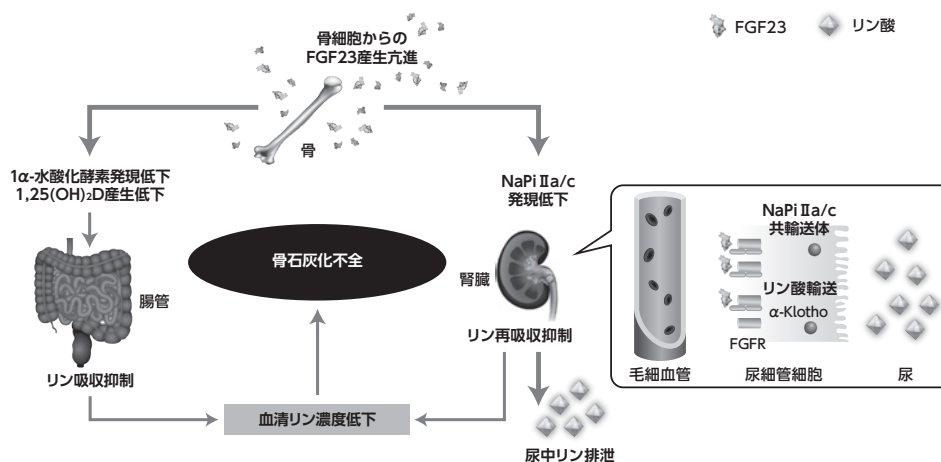
該当しない

### 2. 薬理作用

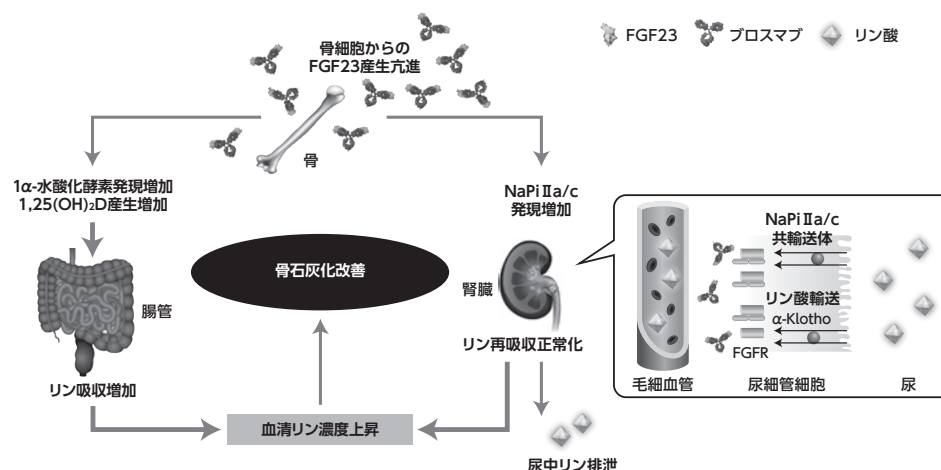
#### (1) 作用部位・作用機序：

FGF23 は、腎臓におけるリン再吸収の抑制と血清  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  濃度の低下に伴う腸管からのリン吸収の抑制により、血清リン濃度を低下させる。本剤は、FGF23 と結合しその過剰な作用を中和することで、血清リン濃度を上昇させる<sup>24~34</sup>。

#### FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症



#### FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症+ブロスマブ



(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) FGF23 への結合親和性 (*in vitro*)<sup>24)</sup>

ブロスマブのヒト、カニクイザル及びウサギ FGF23 に対する解離定数は、約  $10^{-11}$  mol/L であった。

ヒト、カニクイザル及びウサギ FGF23 における結合親和性

解析検体	解離定数 (mol/L)
ヒト FGF23	$3.0 \times 10^{-11} \pm 1.7 \times 10^{-11}$
カニクイザル FGF23	$3.9 \times 10^{-11} \pm 0.97 \times 10^{-11}$
ウサギ FGF23	$6.3 \times 10^{-11}$

n= 3、平均値±標準偏差(ヒト及びカニクイザル)

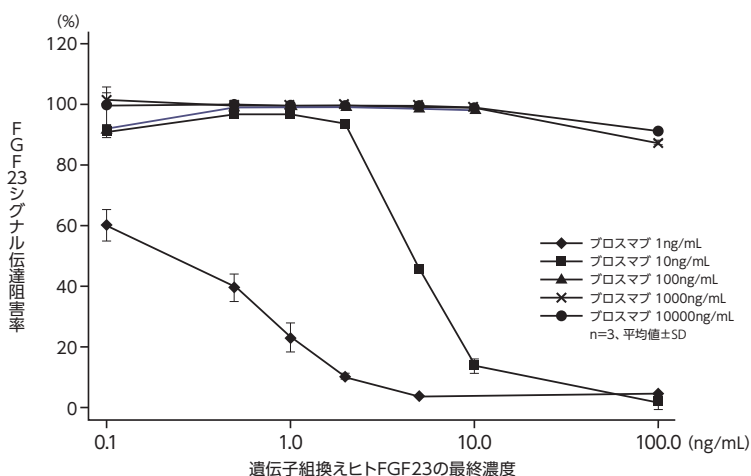
n= 1(ウサギ)

方法：Biacore<sup>TM</sup>T100 を用いて、ブロスマブとヒト、カニクイザル及びウサギ FGF23 の相互作用に関する解離定数を算出し、結合親和性を評価した。

2) FGF23 シグナル伝達に対する阻害活性 (*in vitro*)<sup>27)</sup>

ブロスマブは濃度依存的に FGF23 のシグナル伝達を阻害した。FGF23 の濃度範囲 0.1~100 ng/mL (最終濃度) において、FGF23 のシグナル伝達は、1000 ng/mL (最終濃度) 以上のブロスマブ存在下で阻害された。

ブロスマブによって誘導された FGF23 シグナル伝達阻害



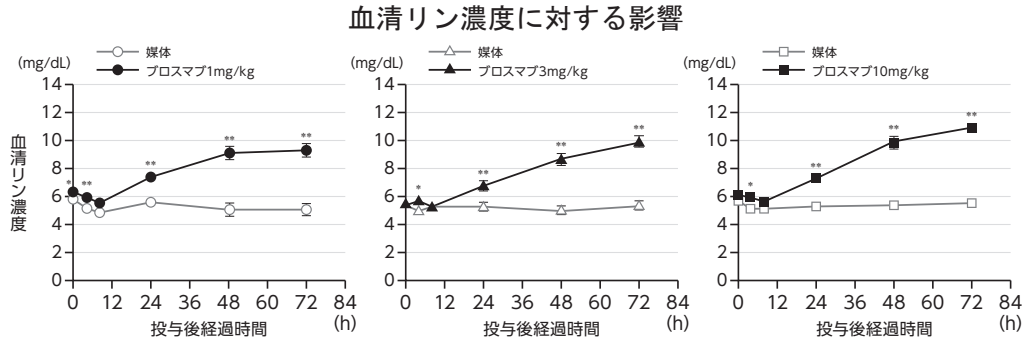
rhFGF23: 遺伝子組み換えヒト FGF23

ブロスマブ 100 ng/mL (遺伝子組換えヒト FGF23 100 ng/mL) 及びブロスマブ 1 ng/mL (遺伝子組換えヒト FGF23 100 ng/mL) の検体は、算出不能のため図から除外した。

方法：セルベースアッセイを用いて、遺伝子組換えヒト FGF23 のシグナル伝達に対するブロスマブの阻害活性を評価した。ヒト Klotho 及び FGFR (線維芽細胞増殖因子受容体) を共発現させ、初期増殖応答因子 1 (Egr - 1) プロモーター領域にルシフェラーゼ遺伝子を導入した細胞によるレポーターアッセイにおいて、ブロスマブ/FGF23 複合体による FGF23 シグナル伝達阻害率を算出した。

### 3) 血清リン濃度上昇作用

- 成熟カニクイザルにプロスマブ 1、3 及び 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血清リン濃度の有意な上昇が投与後 72 時間まで認められた<sup>30)</sup>。



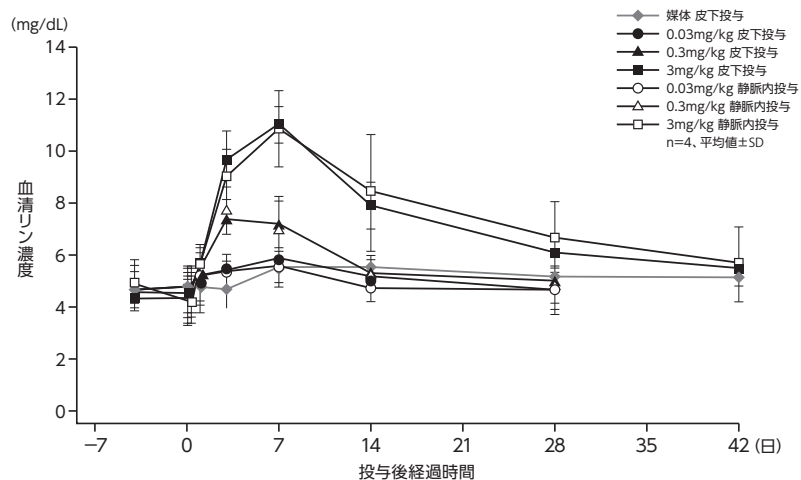
n = 6、平均値±SE

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (vs. 媒体群、対応のある t 検定)

方法：雌雄の成熟カニクイザル（2～3 歳齢）に媒体を 1 週間間隔で 3 回静脈内投与した後、プロスマブ 1、3 及び 10 mg/kg を単回静脈内投与し、血清リン濃度を測定した。

- 成熟カニクイザルにプロスマブ 0.03、0.3 及び 3 mg/kg を単回静脈内又は皮下投与したとき、投与前後の血清リン濃度は図のように推移した<sup>32)</sup>。

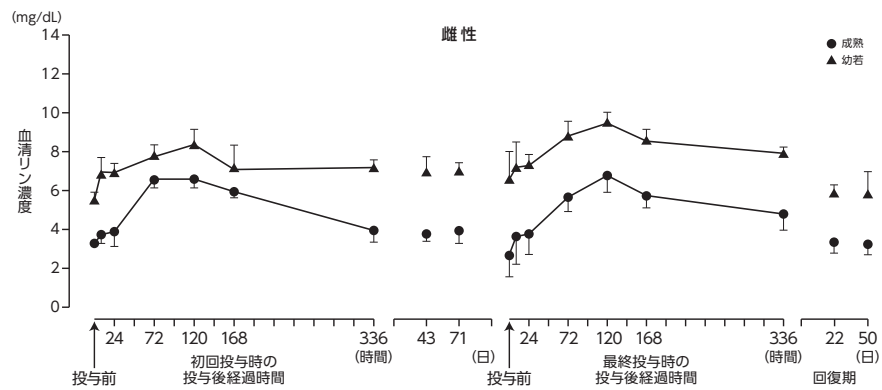
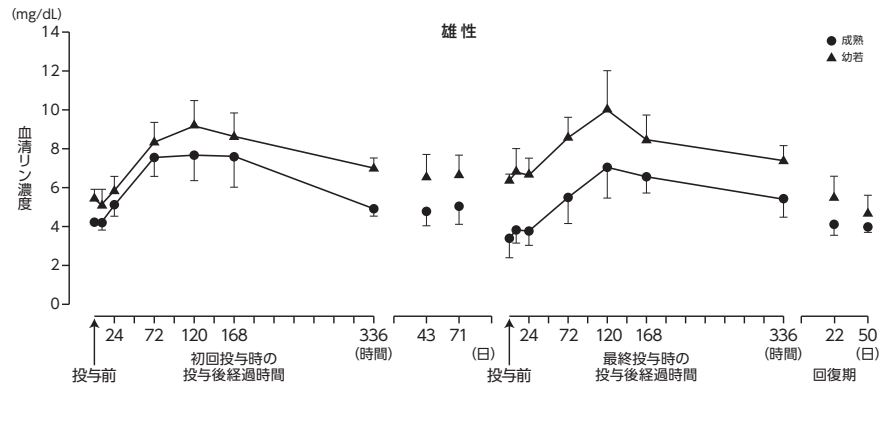
#### プロスマブ単回静脈内又は皮下投与後の血清リン濃度の変化



方法：雄性成熟カニクイザル（3～5 歳齢）にプロスマブ 0.03、0.3 及び 3 mg/kg 又は媒体を単回静脈内又は皮下投与し、血清リン濃度を測定した。

- 幼若及び成熟カニクイザルにプロスマブ 1 mg/kg を 2 週に 1 回、13 週間間歇皮下投与したとき、初回投与後及び最終投与後 28 日目（回復期の 22 日）までの血清リン濃度は図のように推移した<sup>34)</sup>。

### ブロスマブ 13 週間間歇皮下投与後の血清リン濃度の変化



n=4 (各雄及び雌)、平均値±SD

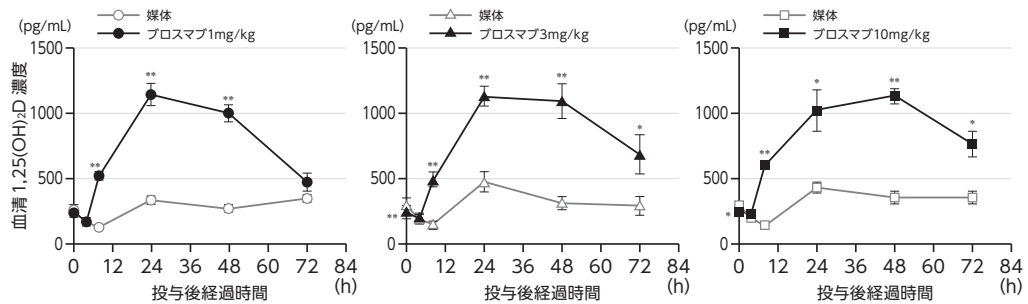
方法：雌雄の幼若カニクイザル（7～8 ヲ月齡）及び成熟カニクイザル（4～6 歳齡）にブロスマブ 1 mg/kg を 2 週間に 1 回、計 7 回皮下投与し、血清リン濃度を測定した。

- ウサギにブロスマブ（3、10 及び 30 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、ブロスマブは、血清リン濃度を上昇させた<sup>29)</sup>。
- 成熟カニクイザルへの単回静脈内投与におけるブロスマブの血清リン濃度に対する最小薬効用量は、0.1 mg/kg と推定された<sup>31)</sup>。
- 幼若カニクイザルにブロスマブ（0.001、0.003、0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、ブロスマブは、0.03 mg/kg 以上の投与量で血清リン濃度を上昇させた<sup>33)</sup>。

#### 4) 血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度上昇作用

- 成熟カニクイザルにブロスマブ 1、3 及び 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の有意な上昇が認められた<sup>30)</sup>。

血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度に対する影響



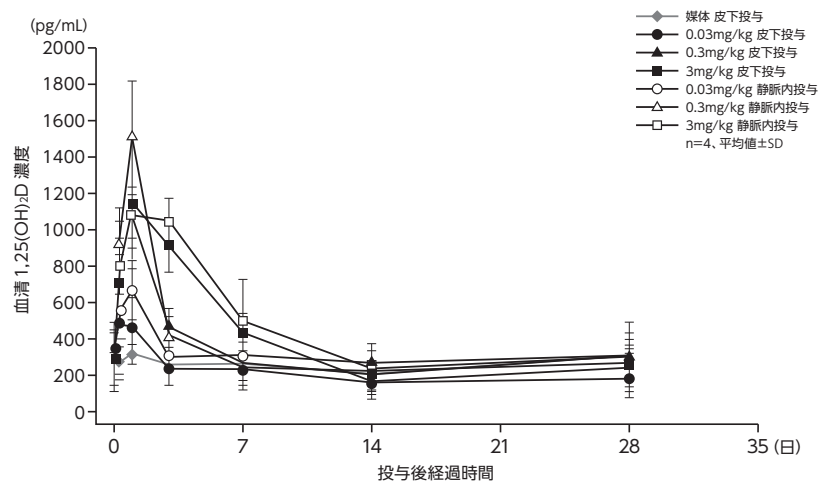
n = 6、平均値 ± SE

\* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01 (vs. 媒体群、対応のある t 検定)

方法：雌雄の成熟カニクイザル（2～3 歳齢）に媒体を 1 週間間隔で 3 回静脈内投与した後、ブロスマブ 1、3 及び 10 mg/kg を単回静脈内投与し、血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度を測定した。

- 成熟カニクイザルにブロスマブ 0.03、0.3 及び 3 mg/kg を単回静脈内又は皮下投与したとき、投与前後の血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度は図のように推移した<sup>32)</sup>。

ブロスマブ単回静脈内又は皮下投与後の血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の変化



方法：雄性成熟カニクイザル（3～5 歳齢）にブロスマブ 0.03、0.3 及び 3 mg/kg 又は媒体を単回静脈内又は皮下投与し、血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度を測定した。

- ウサギにブロスマブ（3、10 及び 30 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、ブロスマブは、1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度を上昇させた<sup>29)</sup>。
- 成熟カニクイザルへの単回静脈内投与におけるブロスマブの血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度に対する最小薬効用量は、0.03 mg/kg と推定された<sup>31)</sup>。
- 幼若カニクイザルにブロスマブ（0.001、0.003、0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、ブロスマブは、0.003 mg/kg 以上の投与量で血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度を上昇させた<sup>33)</sup>。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度：

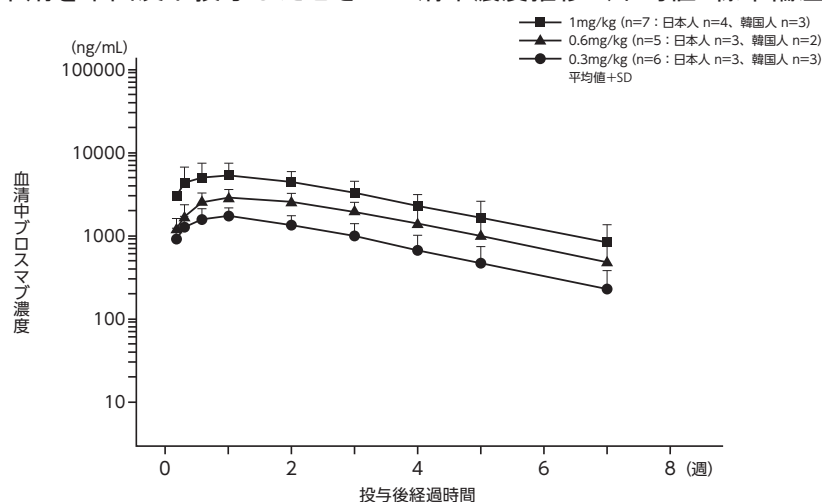
##### 1) 単回投与

#### ■ X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者（成人・外国人データ含む）<sup>11)</sup>

（試験番号：KRN23-001）

日本人及び韓国人の成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象として本剤 0.3、0.6 及び 1 mg/kg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は投与量に比例して増加した。

#### X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者（成人）に 本剤を単回皮下投与したときの血清中濃度推移（平均値+標準偏差）



#### X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者（成人）に 本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	被験者数 (日本, 韓国)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
0.3	6 (3, 3)	166 (46.5-168)	1.71 ± 0.51	1180 ± 370 <sup>a)</sup>	289 ± 121 <sup>a)</sup>
0.6	5 (3, 2)	167 (165-334)	2.95 ± 0.67	2220 ± 920	315 ± 131
1	7 (4, 3)	166 (93.5-168)	5.19 ± 2.12	3770 ± 1670	336 ± 85

平均値±標準偏差、ただし t<sub>max</sub> は中央値（最小値-最大値）

a) 5 例（日本人 3 例及び韓国人 2 例）

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3.用法及び用量」の項を参照すること

## 2) 反復投与

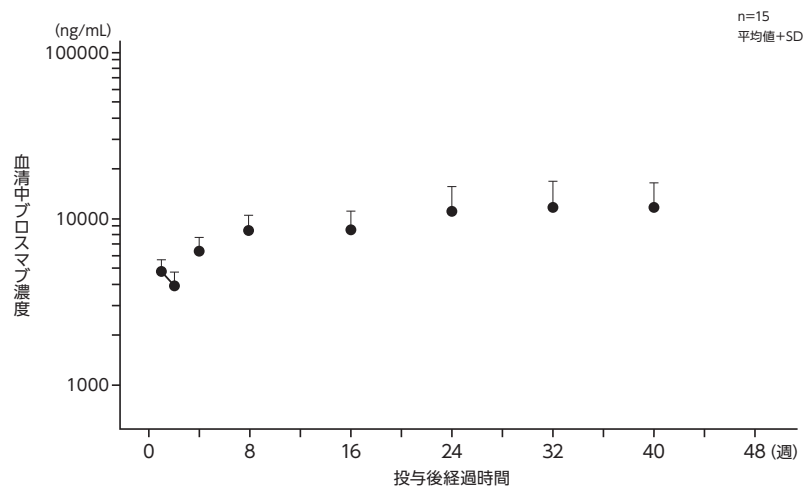
### ■X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者（成人・外国人データ含む）<sup>18)</sup> （試験番号：UX023-CL303）

日本人を含む成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者 68 例（日本人 6 例）を対象として本剤 1 mg/kg を 4 週に 1 回反復皮下投与したときの血清中濃度（平均値±標準偏差）のトラフ値は、初回投与サイクルで 3804±1622 ng/mL、6 回目の投与サイクルで 5832±3434 ng/mL であった。

### ■X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者（小児）<sup>21)</sup> （試験番号：KRN23-003）

日本人の 1～12 歳の小児 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者 15 例を対象として本剤 0.8 mg/kg（投与開始 6 週以降、1.2 mg/kg に増量可）を 2 週に 1 回反復皮下投与したときの血清中濃度推移は以下のとおりであった。

X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者（小児）に  
本剤を 2 週に 1 回反復皮下投与したときの血清中濃度推移<sup>注)</sup>（平均値+標準偏差）



注) 血清中濃度は投与開始後 1 週時点 ( $t_{max}$  付近)、その他の時点では本剤の投与前に測定した。

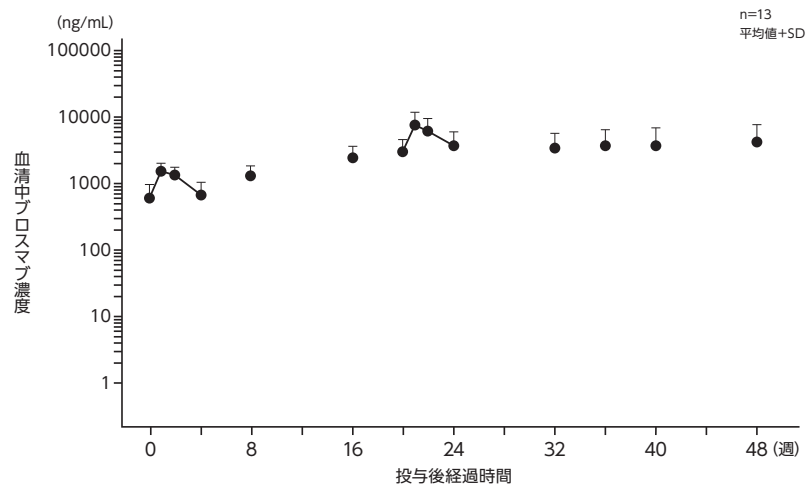
### ■腫瘍性骨軟化症患者（成人・外国人データ含む）<sup>22)</sup>

（試験番号：KRN23-002）

日本人及び韓国人の成人腫瘍性骨軟化症患者 13 例を対象として本剤（開始用量は 0.3 mg/kg、4 週以降は 0.1～2 mg/kg の範囲で調整し、20 週以降は原則として 16 週時と同一用量）を 4 週に 1 回反復皮下投与したときの血清中濃度推移は以下のとおりであった。なお、20 週から 44 週の投与量の平均値は 0.71～0.89 mg/kg であった。



腫瘍性骨軟化症患者に本剤を4週に1回反復皮下投与したときの血清中濃度推移<sup>注)</sup>  
(平均値+標準偏差)



注) 血清中濃度は投与開始後1日時点、1及び21週時点(本剤投与後1週時点)、2及び22週時点(本剤投与後2週時点)、その他の時点では本剤の投与前に測定した。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3.用法及び用量」の項を参照すること

(3) 中毒域 :

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響 :

「VIII.7.相互作用」の項参照

2.薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法<sup>35)</sup> :

PPK解析には一次吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルを採用し、薬物動態パラメータとして $k_a$ 、 $V/F$ 及び $CL/F$ を推定した。 $V/F$ 及び $CL/F$ の個体間変動には指数誤差モデルを、 $k_a$ の個体間変動は考慮しないモデルを用いた。

(2) 吸収速度定数<sup>35)</sup> :

$$k_a^* = 0.380 (\text{day}^{-1})$$

※) PPK解析による推定値

(3) 消失速度定数 :

該当資料なし

(4) クリアランス<sup>35)</sup> :

$$CL/F^* = 0.290 (\text{L/day})$$

※) PPK解析による推定値

(5) 分布容積：

$V/F^* = 8.027$  (L)

※) PPK 解析による推定値

日本人及び韓国人の成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象として本剤 0.3～1 mg/kg を単回皮下投与したときのみかけの分布容積は 107～143 mL/kg であり、血管外への分布は限定的であると考えられる<sup>11)</sup>。

(6) その他：

該当資料なし

### 3.母集団（ポピュレーション）解析<sup>35)</sup>

(1) 解析方法：

「VII.2.(1)解析方法」の項参照

(2) パラメータ変動要因：

成人 XLH 患者を対象とした海外試験（KRN23-US-02、KRN23-INT-001、KRN23-INT-002 及び UX023-CL203）、小児 XLH 患者を対象とした海外試験（UX023-CL201 及び UX023-CL205）及び成人 XLH 患者を対象とした日本を含む国際共同治験（UX023-CL303）で得られた血清中ブロスマブ濃度及び血清リン濃度データを用いて解析を実施した。解析に用いた患者数は小児 65 例（1～12 歳、体重の中央値は 26.4kg）及び成人 115 例（19～68 歳、体重の中央値は 70.2 kg）であった。解析には 0.05～2.0 mg/kg SC 投与（2 週に 1 回又は 4 週に 1 回投与）のデータを用いた。体重が本剤の薬物動態に影響すると考えられたため、V/F 及び CL/F に体重を固定効果として組み込んだ。共変量として、疾患、年齢、年齢区分（成人及び小児）、性別、民族及び人種、試験実施国、試験、抗ブロスマブ抗体の有無、FGF23 のベースライン値及び経時変化、各種臨床検査のベースライン値（アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、クレアチニン及びクレアチニンクリアランス）及び PHEX 遺伝子変異のタイプについて検討したが、いずれも有意な共変量にはならなかった。

### 4.吸収

吸収部位：皮下組織

バイオアベイラビリティ（外国人データ）<sup>12)</sup>：

成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象として本剤 0.1 及び 0.3 mg/kg を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 90%及び 128%と算出された。

## 5.分布

### (1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性<sup>36)</sup>：

<参考：カニクイザル>

妊娠カニクイザルに、ブロスマブを 0.3、3、又は 30 mg/kg の用量で、妊娠からの日数 (GD) 20 日から出産まで 2 週間に 1 回投与した (雌 20～28 匹/群)。

GD 133 日の胎児におけるブロスマブの血清中濃度は、母動物と比較して約 0.25 倍であり、ブロスマブは内因性 IgG と同様に母動物から胎児に胎盤を通じて移行することが示唆された。

出生後日数 5 の出生児における血清中ブロスマブ濃度は投与量に応じて増加し、更に出生後の期間を通じて低下し、 $t_{1/2}$  は 15.2～21.3 日であった。授乳期間中、30 mg/kg 群の母動物 2 匹で抗ブロスマブ抗体が検出されたが、胎児や出生児では検出されなかった。

### (3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性：

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性<sup>36)</sup>：

本剤の分布試験は実施していない。IgG と同様、本剤の分布は細胞外液に限定されていると考えている。

(「VII.2(5)分布容積」の項参照)

### (6) 血漿蛋白結合率：

該当しない

## 6.代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路：

本剤はヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、内因性 IgG と同様にペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率：

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

該当資料なし

7. 排泄<sup>36)</sup>

モノクローナル抗体であるブロスマブの分子サイズを考慮すると、腎又は胆汁から排泄される可能性は低いと考えられる。

8. トランスポーターに関する情報<sup>37)</sup>

本剤に関して、*in vitro* 及び *in vivo* の薬物相互作用試験は実施していない。

本剤はヒト型免疫グロブリン (Ig) G1 モノクローナル抗体であり、主な消失経路はタンパク質代謝であると推察されるため、低分子薬物の薬物動態に関わる代謝酵素やトランスポーターに影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者 [9.2.1 参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 〔解説〕

2.1 本剤は血清リン濃度の上昇作用を有するため、持続的に高リン血症を認めた場合、腎臓等の臓器に石灰化を発現する可能性がある。腎臓に石灰化を生じた場合、腎機能障害を悪化させるおそれがあることから設定した。（「VIII.6.(2)」の項参照）

2.2 薬剤に対する過敏症は、医療用医薬品に共通の注意事項である。本剤の成分（有効成分、添加剤）に対し、過敏症を発現するおそれがあるため、組成を確認すること。（本剤の組成は「IV.2.(1)」の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 高リン酸血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意すること。

8.2 本剤の投与により、高リン酸血症が持続した場合、腎臓等の臓器に石灰化が生じる可能性があるため、必要に応じて超音波検査やPTHの測定等を実施すること。[15.2 参照]

8.3 本剤投与中は、経口リン酸製剤、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤との併用は可能な限り避けること。本剤と経口リン酸製剤、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤を併用した際の安全性及び有効性を指標とした臨床試験は実施されていない。[10.2 参照]

8.4 本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシー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。

- 8.5 本剤は、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。自己投与にあたっては、以下の点に注意すること。
- 8.5.1 自己投与適用の妥当性を医師が慎重に検討し、患者又はその家族に十分な教育訓練を実施したのち、患者又はその家族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。
- 8.5.2 本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合は、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- 8.5.3 患者又はその家族に対し、副作用とその対処法について説明した上で、以下の点を指導すること。
- ・本剤の注射方法の説明書を必ず読むこと。
  - ・本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡すること。
  - ・使用済みの注射器は再使用せず、安全な手段で廃棄を行うこと。

〔解説〕

- 8.1 本剤が血清リン濃度上昇作用を有することから設定した。
- 8.2 本剤の投与により、持続的に高リン血症があらわれた場合、腎臓等の臓器に石灰化が生じる可能性があることから設定した。（「Ⅷ.12.(2)」の項参照）
- 8.3 本剤と経口リン酸製剤、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤を併用した際の安全性及び有効性を指標とした臨床試験は実施していない。本剤、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤は、血清リン濃度を上昇させるおそれがあり、本剤との併用により、血清リン濃度上昇作用が増強される可能性があるため、可能な限り併用を避ける必要があることから設定した。（「Ⅷ.7.(2)」の項参照）
- 8.4 臨床試験において、本剤投与後に、重篤な過敏症反応又はアナフィラキシーの発現は認められていないが、一定の頻度で発疹等の過敏症反応が認められていることから設定した。
- 8.5 自己投与の適用に関する妥当性の判断や、患者又はその家族に対する教育に関する事項について、本剤は患者個人個人に合わせた用量調節が必要であり、直ちに用量変更の必要がないなどを含め総合的に判断するなど十分に留意すべき事項であることから設定した。

6.特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高カルシウム血症の患者

高カルシウム血症が悪化する可能性がある。

〔解説〕

- 9.1.1 本剤は腸管におけるカルシウムの吸収を促進させる活性型ビタミン D の産生を増加させ、高カルシウム血症を悪化させる可能性があることから設定した。

(2) 腎機能障害患者：

**9.2 腎機能障害患者**

高リン血症及び腎臓等の臓器の石灰化が生じるリスクが高い。[15.2 参照]

**9.2.1 重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者**

投与しないこと。これらの患者では高リン血症及び腎臓等の臓器の石灰化が生じるリスクが特に高いおそれがある。これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[2.1 参照]

**9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害患者**

本剤投与中は、定期的に腎機能を確認し投与の適否を検討すること。また、血清リン濃度の変動に注意すること。

〔解説〕

9.2 本剤による血清リン濃度上昇のメカニズムを考慮したとき、腎機能障害患者では、本剤の投与により、高リン血症及び腎臓等の臓器の石灰化が生じるリスクが高くなる可能性があることから設定した。（「Ⅷ.12.(2)」の項参照）

9.2.1 重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者を対象とした臨床試験を実施しておらず、有効性及び安全性が確立していない。当該患者では、本剤の投与により、高リン血症及び腎臓等の臓器の石灰化が生じるリスクが高く、正常な腎機能を有する患者に比べ、急激かつより高値の血清リン濃度を示す可能性も否定できないことから設定した。（「Ⅷ.2.」の項参照）

9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害患者では、本剤の投与により、高リン血症及び腎臓等の臓器の石灰化が生じるリスクが高く、腎機能を悪化させる可能性があることから設定した。

(3) 肝機能障害患者：

設定されていない

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

**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。サルを用いた生殖発生毒性試験において、臨床最大用量での曝露量の3.7倍に相当する用量で早産率の高値、臨床最大用量での曝露量の32倍に相当する用量で胎盤の重量増加及び鉍質沈着並びに流産及び胚・胎児死亡率の増加が認められている。

〔解説〕

9.5 サルを用いた生殖発生毒性試験において、高用量群では過剰な薬理作用に起因すると考えられる早産率の高値、胎盤の重量増加及び鉍質沈着並びに流産及び胚・胎児死亡率の増加が認められていることから設定した。

<参考>

IX.2(5)の項参照のこと

(6) 授乳婦：

**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。本剤の乳汁中への移行は不明である。

〔解説〕

9.6 本剤の乳汁中への移行は不明であることから設定した。

(7) 小児等：

**9.7 小児等**

1歳未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〔解説〕

9.7 1歳未満の小児を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。

(8) 高齢者：

設定されていない

**7.相互作用**

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口リン酸製剤 活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤 カルシトリオール ファレカルシトリオール等 [7.1、8.3 参照]	高リン血症が起こるおそれがある。本剤の投与開始にあたっては、左記薬剤の投与を中止すること。また、本剤投与中も左記薬剤との併用は可能な限り避けること。	左記薬剤は血清リン濃度上昇作用があるので、血清リン濃度の上昇作用が増強される可能性がある。

〔解説〕

10.2 上記薬剤は、血清リン濃度を上昇させるおそれがあり、本剤との併用により、血清リン濃度上昇作用が増強される可能性がある。また、本剤の投与開始にあたっては、上記薬剤を中止する必要がある。また本剤投与中も上記薬剤との併用は可能な限り避ける必要があることから設定した。（「V.4.」「VIII.5.」の項参照）



## 8.副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状：

設定されていない

#### (2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用			
	10%以上	5～10%未満	5%未満
投与部位	注射部位反応（発疹・そう痒・疼痛等）（29.5%）		
筋・骨格	筋骨格痛	下肢不快感	筋痙攣
皮膚			発疹、そう痒、じん麻疹
消化器			悪心、下痢、腹痛、歯膿瘍、歯痛
腎臓			腎結石、腎石灰化、腎超音波検査異常
内分泌・代謝			血中リン増加、ビタミンD異常、ビタミンD欠乏、PTH増加、血中カルシウム減少
その他			倦怠感、頭痛、疼痛、めまい、Al-P増加

#### 〔解説〕

11.2 成人XLH患者を対象とした臨床試験<sup>\*1</sup>、小児XLH患者を対象とした臨床試験<sup>\*2</sup>、TIO患者を対象とした臨床試験<sup>\*3</sup>において発現した副作用に基づき記載した。副作用発現状況は、以下のとおりである。

#### 副作用発現状況一覧

試験・調査区分	承認時までの臨床試験
安全性評価対象例数	298例
副作用発現例数（%）	167例（56.0%）

	成人XLH患者 <sup>*1</sup>	小児XLH患者 <sup>*2</sup>	XLH患者計	TIO患者 <sup>*3</sup>	合計
安全性評価対象例数	176例	109例	285例	13例	298例
副作用発現例数（%）	102（58.0）	60（55.0）	162（56.8）	5（38.5）	167（56.0）

分類・副作用名	成人XLH患者 <sup>*1</sup>		小児XLH患者 <sup>*2</sup>		XLH患者計		TIO患者 <sup>*3</sup>		合計	
	発現例数	(%)	発現例数	(%)	発現例数	(%)	発現例数	(%)	発現例数	(%)
感染症および寄生虫症	1	0.6	7	6.4	8	2.8	0	—	8	2.7

分類・副作用名	成人 XLH 患者※1		小児 XLH 患者※2		XLH 患者 計		TIO 患者※3		合計	
	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)
上咽頭炎	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
膿疱性皮疹	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
歯膿瘍	0	—	5	4.6	5	1.8	0	—	5	1.7
上気道感染	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
代謝および栄養障害	9	5.1	7	6.4	16	5.6	0	—	16	5.4
高カルシウム血症	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
高リン酸塩血症	5	2.8	0	—	5	1.8	0	—	5	1.7
低カルシウム血症	2	1.1	0	—	2	0.7	0	—	2	0.7
低リン酸血症	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
ビタミンD欠乏	0	—	5	4.6	5	1.8	0	—	5	1.7
食欲減退	1	0.6	1	0.9	2	0.7	0	—	2	0.7
精神障害	4	2.3	0	—	4	1.4	1	7.7	5	1.7
うつ病	2	1.1	0	—	2	0.7	0	—	2	0.7
不眠症	1	0.6	0	—	1	0.4	1	7.7	2	0.7
悪夢	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
神経系障害	29	16.5	3	2.8	32	11.2	1	7.7	33	11.1
協調運動異常	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
浮動性めまい	2	1.1	0	—	2	0.7	0	—	2	0.7
頭痛	4	2.3	3	2.8	7	2.5	0	—	7	2.3
感覚鈍麻	1	0.6	0	—	1	0.4	1	7.7	2	0.7
嗜眠	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
片頭痛	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
神経痛	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
失神寸前の状態	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
三叉神経痛	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
下肢静止不能症候群	17	9.7	0	—	17	6.0	0	—	17	5.7
眼障害	0	—	1	0.9	1	0.4	2	15.4	3	1.0
白内障	0	—	0	—	0	—	1	7.7	1	0.3
眼乾燥	0	—	0	—	0	—	1	7.7	1	0.3
眼痛	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
緑内障	0	—	0	—	0	—	1	7.7	1	0.3
耳および迷路障害	1	0.6	1	0.9	2	0.7	1	7.7	3	1.0
耳痛	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
回転性めまい	1	0.6	0	—	1	0.4	1	7.7	2	0.7
血管障害	1	0.6	1	0.9	2	0.7	0	—	2	0.7
潮紅	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
ほてり	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	1.1	1	0.9	3	1.1	0	—	3	1.0
咳嗽	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
鼻出血	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
副鼻腔障害	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3

分類・副作用名	成人 XLH 患者※1		小児 XLH 患者※2		XLH 患者 計		TIO 患者※3		合計	
	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)
胃腸障害	18	10.2	8	7.3	26	9.1	2	15.4	28	9.4
腹部不快感	1	0.6	1	0.9	2	0.7	0	—	2	0.7
腹痛	2	1.1	1	0.9	3	1.1	1	7.7	4	1.3
上腹部痛	2	1.1	1	0.9	3	1.1	0	—	3	1.0
齲齒	0	—	2	1.8	2	0.7	0	—	2	0.7
下痢	5	2.8	2	1.8	7	2.5	0	—	7	2.3
消化不良	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
過敏性腸症候群	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
口唇腫脹	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
口腔内潰瘍形成	1	0.6	1	0.9	2	0.7	0	—	2	0.7
悪心	5	2.8	4	3.7	9	3.2	0	—	9	3.0
歯痛	2	1.1	1	0.9	3	1.1	1	7.7	4	1.3
嘔吐	1	0.6	1	0.9	2	0.7	0	—	2	0.7
肝胆道系障害	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
脂肪肝	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	7	4.0	8	7.3	15	5.3	1	7.7	16	5.4
脱毛症	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
皮膚乾燥	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
紅斑	0	—	2	1.8	2	0.7	0	—	2	0.7
そう痒症	1	0.6	1	0.9	2	0.7	0	—	2	0.7
発疹	2	1.1	2	1.8	4	1.4	1	7.7	5	1.7
全身性皮疹	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
皮膚反応	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
蕁麻疹	1	0.6	2	1.8	3	1.1	0	—	3	1.0
全身性そう痒症	2	1.1	0	—	2	0.7	0	—	2	0.7
筋骨格系および結合組織障害	22	12.5	17	15.6	39	13.7	2	15.4	41	13.8
関節痛	5	2.8	10	9.2	15	5.3	1	7.7	16	5.4
背部痛	8	4.5	2	1.8	10	3.5	0	—	10	3.4
骨痛	2	1.1	2	1.8	4	1.4	0	—	4	1.3
関節腫脹	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
筋痙縮	4	2.3	0	—	4	1.4	0	—	4	1.3
筋骨格痛	4	2.3	1	0.9	5	1.8	0	—	5	1.7
筋肉痛	2	1.1	3	2.8	5	1.8	1	7.7	6	2.0
頸部痛	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
変形性関節症	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
四肢痛	4	2.3	13	11.9	17	6.0	0	—	17	5.7
側弯症	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
関節可動域低下	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
筋骨格硬直	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
四肢不快感	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
腱痛	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3

分類・副作用名	成人 XLH 患者※1		小児 XLH 患者※2		XLH 患者 計		TIO 患者※3		合計	
	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)
脊椎痛	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
腎および尿路障害	10	5.7	1	0.9	11	3.9	0	—	11	3.7
排尿困難	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
血尿	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
高カルシウム尿症	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
腎石灰沈着症	4	2.3	1	0.9	5	1.8	0	—	5	1.7
腎結石症	4	2.3	0	—	4	1.4	0	—	4	1.3
腎仙痛	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
腎臓痛	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	49	27.8	47	43.1	96	33.7	2	15.4	98	32.9
無力症	3	1.7	0	—	3	1.1	0	—	3	1.0
胸部不快感	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
疲労	6	3.4	0	—	6	2.1	1	7.7	7	2.3
インフルエンザ様疾患	2	1.1	0	—	2	0.7	0	—	2	0.7
注射部位内出血	1	0.6	2	1.8	3	1.1	0	—	3	1.0
注射部位びらん	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
注射部位紅斑	10	5.7	27	24.8	37	13.0	0	—	37	12.4
注射部位血腫	2	1.1	1	0.9	3	1.1	0	—	3	1.0
注射部位出血	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
注射部位過敏反応	2	1.1	1	0.9	3	1.1	1	7.7	4	1.3
注射部位硬結	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
注射部位炎症	1	0.6	1	0.9	2	0.7	0	—	2	0.7
注射部位疼痛	6	3.4	4	3.7	10	3.5	0	—	10	3.4
注射部位そう痒感	6	3.4	11	10.1	17	6.0	0	—	17	5.7
注射部位発疹	2	1.1	7	6.4	9	3.2	0	—	9	3.0
注射部位反応	18	10.2	27	24.8	45	15.8	0	—	45	15.1
注射部位蕁麻疹	5	2.8	3	2.8	8	2.8	0	—	8	2.7
局所反応	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
倦怠感	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
疼痛	5	2.8	1	0.9	6	2.1	0	—	6	2.0
発熱	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
末梢腫脹	0	—	2	1.8	2	0.7	0	—	2	0.7
注射部位変色	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
注射部位腫脹	0	—	9	8.3	9	3.2	0	—	9	3.0
注射部位不快感	0	—	2	1.8	2	0.7	0	—	2	0.7
注射部位丘疹	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
臨床検査	23	13.1	6	5.5	29	10.2	0	—	29	9.7
アミラーゼ増加	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
抱合ビリルビン増加	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
血中ビリルビン増加	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
血中カルシウム減少	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3

分類・副作用名	成人 XLH 患者※1		小児 XLH 患者※2		XLH 患者 計		TIO 患者※3		合計	
	発現例数	(%)	発現例数	(%)	発現例数	(%)	発現例数	(%)	発現例数	(%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
血中副甲状腺ホルモン増加	3	1.7	1	0.9	4	1.4	0	—	4	1.3
血圧低下	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
リパーゼ増加	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
好中球数減少	2	1.1	0	—	2	0.7	0	—	2	0.7
腎超音波検査異常	4	2.3	0	—	4	1.4	0	—	4	1.3
体重増加	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
白血球数減少	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
血中リン増加	3	1.7	0	—	3	1.1	0	—	3	1.0
血中1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加	1	0.6	2	1.8	3	1.1	0	—	3	1.0
血中25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	1	0.6	2	1.8	3	1.1	0	—	3	1.0
血中アルカリホスファターゼ増加	3	1.7	0	—	3	1.1	0	—	3	1.0
ビタミンD減少	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
血清1型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加	2	1.1	0	—	2	0.7	0	—	2	0.7
C-テロペプチド増加	2	1.1	0	—	2	0.7	0	—	2	0.7
傷害、中毒および処置合併症	3	1.7	2	1.8	5	1.8	0	—	5	1.7
肉離れ	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
挫傷	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
処置後下痢	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
歯牙破折	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
注射に伴う反応	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3

副作用については、MedDRA/J.バージョン 21.0 基本語 (PT) を使用して集計した。  
また、1 症例で同一副作用 (PT) が複数ある場合は、1 例として集計した。

※1：成人 XLH 患者を対象とした臨床試験 (4 試験)

- ・成人 XLH 患者を対象とした多施設共同非盲検用量漸増試験 (試験番号：KRN23-INT-001)
- ・成人 XLH 患者を対象とした反復 SC 投与時の長期継続投与試験 (試験番号：KRN23-INT-002)
- ・成人 XLH 患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対象二重盲検比較国際共同試験 (試験番号：UX023-CL303) 2017 年 6 月 8 日データカットオフ時点
- ・成人 XLH 患者を対象に骨軟化症に対する効果を評価する第Ⅲ相非盲検試験 (試験番号：UX023-CL304) 2017 年 8 月 30 日データカットオフ時点

※2：小児 XLH 患者を対象とした臨床試験 (4 試験)

- ・小児 XLH 患者を対象とした第Ⅱ相ランダム化非盲検用量設定試験 (試験番号：UX023-CL201) 2016 年 12 月 1 日データカットオフ時点
- ・小児 XLH 患者を対象とした第Ⅱ相非盲検試験 (試験番号：UX023-CL205) 2017 年 4 月 20 日データカットオフ時点
- ・小児 XLH 患者を対象としたランダム化非二重盲検第Ⅲ相試験 (試験番号：UX023-CL301) 2018 年 7 月 30 日データカットオフ時点
- ・小児 XLH 患者を対象とした非盲検第Ⅲ相試験 (試験番号：KRN23-003) 2018 年 6 月 25 日データカットオフ時点

※3：TIO 患者を対象とした臨床試験 (1 試験)

- ・腫瘍性骨軟化症患者又は表皮母斑症候群患者を対象とした非盲検第Ⅲ相試験 (試験番号：KRN23-002) 2018 年 5 月 3 日データカットオフ時点

「その他の副作用」に記載した副作用について、医学的に類似した副作用を含めて、複数の事象をまとめ、発現頻度を算出した（下表参照）。

「その他の副作用」に記載した副作用名

「その他の副作用」に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
注射部位反応（発疹・そう痒・疼痛等）	注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位疼痛、注射部位発疹、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位過敏反応、注射部位内出血、注射部位血腫、注射部位炎症、注射部位不快感、注射部位びらん、注射部位出血、注射部位硬結、注射部位変色、注射部位丘疹、注射に伴う反応
筋骨格痛	四肢痛、関節痛、背部痛、筋肉痛、筋骨格痛、骨痛、頸部痛、腱痛、脊椎痛
下肢不快感	下肢静止不能症候群、四肢不快感
筋痙攣	筋痙縮
発疹	膿疱性皮疹、発疹、全身性皮疹、皮膚反応
そう痒	そう痒症、全身性そう痒症
じん麻疹	蕁麻疹
悪心	悪心
下痢	下痢
腹痛	腹痛、上腹部痛
歯膿瘍	歯膿瘍
歯痛	歯痛
腎結石	腎結石症、血尿、腎仙痛、腎臓痛
腎石灰化	腎石灰沈着症
腎超音波検査異常	腎超音波検査異常
血中リン増加	高リン酸塩血症、血中リン増加
ビタミンD異常	血中1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加、血中25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少
ビタミンD欠乏	ビタミンD欠乏
PTH増加	血中副甲状腺ホルモン増加
血中カルシウム減少	低カルシウム血症、血中カルシウム減少
倦怠感	疲労、無力症、倦怠感
頭痛	頭痛
疼痛	疼痛
めまい	浮動性めまい、回転性めまい
Al-P増加	血中アルカリホスファターゼ増加

## 9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10.過量投与

設定されていない

## 11.適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。
- 14.1.2 投与に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。
- 14.1.3 他剤との混注は行わないこと。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 投与部位は、腹部、上腕部、大腿部又は臀部が望ましい。同一部位へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。
- 14.2.2 注射部位 1箇所あたりの最大投与液量は 1.5 mL とすること。
- 14.2.3 本剤は、1 回限りの使用とし、使用後の残液は使用しないこと。

#### 〔解説〕

- 14.1.1 本剤の貯法は 2～8℃であることから、本剤投与前には事前準備が必要であるため設定した。
- 14.1.2 本剤は投与液量が少なく、適切な注射器の選択が重要であることから設定した。
- 14.1.3 他の薬剤との配合に関するデータはないことから設定した。
- 14.2.1 皮下投与の一般的注意事項として設定した。
- 14.2.2 臨床試験において注射部位 1箇所あたりの最大投与液量を 1.5 mL と設定していることから、同様に設定した。
- 14.2.3 安定性及び無菌性の維持の観点から使用後の残液は廃棄し、再使用や保存しないことが必要のため設定した。

## 12.その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報：

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした国際共同臨床試験及び海外臨床試験において、本剤を投与した成人患者では 134 例中 8 例 (6.0%)、小児患者では 94 例中 8 例 (8.5%) に抗プロスマブ抗体が認められた。このうち小児患者 3 例 (3.2%) に中和抗体が認められた。なお、成人の腫瘍性骨軟化症患者を対象とした国際共同臨床試験及び海外臨床試験において、27 例中 2 例 (7.4%) に抗プロスマブ抗体が認められたが、そのうち中和抗体が認められた患者はいなかった。抗体産生と薬物動態、有効性及び安全性との関連性は明らかではない。

#### 〔解説〕

- 15.1 <追記：2021 年 12 月改訂時（自主改訂）>  
臨床試験結果に基づき設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

15.2 非臨床試験に基づく情報

サルを用いた反復投与毒性試験において、非生理学的な血清リン濃度（8 mg/dL 超）で心筋繊維、心筋血管及び大動脈中膜に異所性鉍質沈着が認められた。[8.2、9.2 参照]

〔解説〕

15.2 サルを用いた反復投与毒性試験の結果に基づき設定した。（「VIII.5.」「VIII.6.(2)」の項参照）



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>38)</sup>：

安全性薬理試験を実施していないが、安全性薬理パラメータ（呼吸数、ECG、血圧及び心機能）を複数の反復投与毒性試験で評価した。

安全性薬理所見の概略

試験表題	試験項目	顕著な所見
カニクイザルにおけるブロスマブの14週間間歇（1回/2週）静脈内投与毒性及びトキシコキネティクス試験並びに6週間回復性試験	血圧、呼吸数、ECG	雄又は雌に静脈内投与（0.03、0.3、3又は30 mg/kg）したとき、投与期間中及び回復期間中において、ブロスマブ投与に関連する血圧、呼吸数又は臓器重量の変化は認められなかった。いずれの投与量においても不整脈は認められず、ブロスマブ投与に起因する ECG 所見の異常も認められなかった。
カニクイザルにおけるブロスマブの40週間間歇（1回/2週）静脈内/皮下投与毒性及びトキシコキネティクス試験並びに13週間回復性試験	血圧、ECG、心機能（回復期の雄のみ）	<p><u>静脈内投与（投与期間中）：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・0.03、0.3、又は3 mg/kg 群において、対照群と比較して、ブロスマブに関連する ECG パラメータの変化は認められなかった。</li> <li>・30 mg/kg 群の雄において、対照群と比較して、39週に心拍数の有意な高値が認められた。</li> <li>・30 mg/kg 群の雄1例において、39週にST降下が認められた。</li> </ul> <p><u>静脈内投与（回復期間中）：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・心拍数の上昇が投与前のレベルに戻り、ST降下も回復した。</li> <li>・30 mg/kg 群において、対照群と比較して、ブロスマブに関連する所見は認められなかった。</li> <li>・30 mg/kg 群の雄2例において、回復期間中の1～13週での左心室 EDV、ESV、SV 又は EF 等の心機能の測定値が、対照群と比較して低かった。</li> </ul> <p><u>皮下投与（投与期間中）：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・30 mg/kg 群では、いずれのパラメータにおいても、30 mg/kg 静脈内投与群と比較して著しい変化は認められなかった。雄3例において13～39週に心拍数が投与前値と比較して上昇した。</li> </ul> <p><u>皮下投与（回復期間中）：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・雄1例において、1及び13週における EDV、ESV 及び SV が対照群と比較して低かった。</li> <li>・30 mg/kg 静脈内投与群と比較して、心機能パラメータの著しい変化は認められなかった。</li> </ul>
幼若カニクイザルにおけるブロスマブの40週間間歇（1回/2週）静脈内/皮下投与毒性及びトキシコキネティクス試験並びに13週間回復性試験	血圧、ECG	雄又は雌に静脈内投与（0.03、0.3、若しくは3 mg/kg）又は皮下投与（3 mg/kg）したとき、投与期間中及び回復期間中において、いずれの投与量においても、ブロスマブに関連する血圧及び ECG の変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験：

該当資料なし

2.毒性試験<sup>39)</sup>

(1) 単回投与毒性試験：

ブロスマブをウサギに単回静脈内投与したとき、3 mg/kg 投与群において雄 1 例が死亡し、死亡原因は腎臓での石灰沈着による腎不全であると考えられた。また、3 mg/kg 投与群では、摂餌量の減少及び異所性鉍質沈着（主に大動脈、心臓、腎臓、肺及び胃）が認められ、平均血清 IP 濃度の最高値は 8 mg/dL を超えていた。血清 IP 及び 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の上昇はブロスマブの薬理作用に関連すると考えられ、0.3 mg/kg 以下では毒性学的に意義のある変化は認められなかった。よって、本試験における致死量は 3 mg/kg であり、無毒性量は 0.3 mg/kg と判断した。

動物種 (性:例数)	投与経路および投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ウサギ (雌雄:各 8~10)	静脈内 0、0.03、0.3、3	3

(2) 反復投与毒性試験：

反復投与毒性は、ウサギを用いた 14 週間反復静脈内投与毒性試験、並びにカニクイザルを用いた 14 週間反復静脈内投与毒性試験及び 40 週間反復投与毒性試験（成熟カニクイザル及び幼若カニクイザル各 1 試験）の計 4 試験で評価した。これらの反復投与毒性試験に共通して認められた主要な毒性所見は、血清 IP 及び 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の上昇による複数の組織における異所性鉍質沈着及び骨過形成であった。ウサギ 14 週間試験では最高用量である 3 mg/kg 投与群で 1 例が死亡し、死因は腎石灰沈着による腎不全と考えられた。更に成熟カニクイザル 40 週間試験では、最高用量の 30 mg/kg 投与群において、1 例で四肢の進行性の異所性鉍質沈着に起因する腫脹が認められ、重度の歩行異常及び側臥位を呈した。これらの所見は、血清 IP 濃度が正常範囲を超えて上昇した動物（血清 IP 濃度：約 13~15 mg/dL）で認められ、ブロスマブの薬理作用が過剰に生じた結果だと考えられた。各試験の無毒性量は、血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 又は IP 濃度の上昇は認められるものの、異所性鉍質沈着には至らなかった用量である 0.03 又は 0.3 mg/kg とした。試験に用いたいずれの動物種でも腎臓が最も影響を受けやすく、各試験で鉍質沈着が散見された。ほとんどの病理組織学的所見は、腎臓、心臓及び骨等の一部を除き、投与期間終了時の同用量の動物と比較して、発現頻度及び程度に回復性が認められた。静脈内投与群と皮下投与群の間に毒性の差は認められなかった。幼若動物に特異的な毒性は認められなかった。また、幼若動物では、同じ用量を投与した成熟動物と比較して、同程度の最大血清 IP 濃度が認められたが、異所性鉍質沈着の程度は低かった。

動物種 (性：例数)	投与期間 (投与頻度)	投与経路及び投与 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
ウサギ (雌雄：各 4)	14 週間 (1 回/2 週)	静脈内 0、0.03、0.3、3	0.3
カニクイザル (雌雄：各 4～6)	14 週間 (1 回/2 週) 6 週間回復	静脈内 0、0.03、0.3、3、30	0.3
カニクイザル (雌雄：各 4～8)	40 週間 (1 回/2 週) 13 週間回復	静脈内 0、0.03、0.3、3、30	静脈内 雄:0.03、雌：0.3
幼若カニクイザル (雌雄：各 4～8)		皮下 30	皮下 <30
		静脈内 0、0.03、0.3、3	静脈内 0.3
		皮下 3	皮下 <3

### (3) 遺伝毒性試験：

他のモノクローナル抗体と同様、ブロスマブは DNA やその他の染色体物質に直接作用する可能性は極めて低いと考えられるため、遺伝毒性試験は実施していない。

### (4) がん原性試験：

ブロスマブはげっ歯類の FGF23 には結合しないため、げっ歯類を用いたがん原性試験は適当ではないと考えられた。そこで、ブロスマブの作用機序、既存の *in vitro* 及び *in vivo* の文献情報、*ex vivo* の増殖性評価並びにブロスマブの反復投与毒性試験における増殖性の変化に基づいてブロスマブのがん原性のリスクを評価した。ヒト高リン血症性家族性腫瘍状石灰沈着症 (HFTC) 患者、FGF23 ノックアウトマウス及び *ex vivo* アッセイによる報告並びに反復投与毒性試験において増殖性の変化が認められず、遺伝毒性の可能性も無いことから、ブロスマブのがん原性リスクは低いと判断した。

### (5) 生殖発生毒性試験：

成熟カニクイザルを用いた 40 週間反復投与毒性試験において、雌生殖臓器又は排卵周期に対し、ブロスマブは影響を及ぼさなかった。雄では精巣網/精細管に鉍質沈着が認められたが、精子検査では精子機能に異常は認められなかった。

ブロスマブの妊娠/授乳中の母動物、胚・胎児の発生及び出生児の成長に及ぼす影響を検討するため、カニクイザルにおける胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生 (ePPND) に関する試験を実施した。ブロスマブを投与した妊娠動物で認められた異所性鉍質沈着の病理組織学的所見及び早産率の増加に基づき、母動物での一般毒性に関するブロスマブの無毒性量は 0.3 mg/kg とした。また、3 及び 30 mg/kg 投与群では妊娠期間が媒体投与群と比べてわずかに短かった。胎児の血清中にブロスマブが検出され、ブロスマブが胎盤を通じて胎児に移行することが示されたが、催奇形性は認められなかった。また、胎児及び出生児に異所性鉍質沈着は認められず、ブロスマブは出生児の生存能を含む出生前及び出生後の発達に影響しなかった。胎児発生期間中に認められた流産及び胚・胎児死亡の発生率の上昇に基づき、胎児並びに出生児における出生前及び出生後の発生に関する無毒性量は 3 mg/kg とした。

動物種 (性：例数)	投与期間、頻度	投与経路及び投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
カニクイザル (妊娠雌：各 20～28)	妊娠 20 日から出産まで 1 回/2 週 (計 9～12 回) ※	静脈内 0、0.3、3、30	0.3 <sup>a)</sup> 3 <sup>b)</sup>

※自然出産、早産および死産が認められた母動物における投与回数

a)母動物での無毒性量

b)胎児並びに出生児における出生前及び出生後の発達に関する無毒性量

#### (6) 局所刺激性試験：

局所刺激性は、反復投与毒性試験において評価した。成熟又は幼若カニクイザルを用いた 40 週間反復投与毒性試験では、静脈内又は皮下投与部位に肉眼的及び病理組織学的異常は認められなかった。

#### (7) その他の特殊毒性：

##### 1. 組織交差反応性試験

ヒト、ウサギ及びカニクイザルの正常組織に対する交差反応性を、フルオレセインイソチオシアネート標識ブロスマブ (FITC-ブロスマブ) を用いて、免疫組織化学染色によって評価した。ヒト、ウサギ及びカニクイザル正常組織では、FITC-ブロスマブの 0.5 及び 2.5 µg/mL のいずれにおいても特異的な陽性反応は認められなかった。

##### 2. XLH の病態モデルにおける試験

正常動物を用いた非臨床試験で認められたブロスマブの薬理作用と考えられる変化について、FGF23 関連低リン血症性くる病及び骨軟化症患者におけるリスクを評価するため、XLH の病態モデルである Hyp マウスを用いた試験を実施した。雄の WT マウス (C57BL/6J) 及び Hyp (B6.Cg-Phex<sup>Hyp</sup>/J) マウスに、抗マウス FGF23 抗体 (ブロスマブのマウス相同体) を 1 週間に 2 回、2 週間皮下投与した。Hyp マウスの血漿 IP の濃度上昇又は上昇期間は同じ用量の抗マウス FGF23 抗体を投与した WT マウスと比較して低い又は短く、Hyp マウスの腎臓、肺、心臓、大動脈弓及び胸部大動脈で認められた異所性鈣質沈着の発現頻度及び程度は、同じ用量の抗マウス FGF23 抗体を投与した WT マウスと比較して低かった。更に、Hyp マウスでは、抗マウス FGF23 抗体が骨形成を促進すること及び骨成長を改善することが確認された。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤：生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：36 箇月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

(「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり（日本語・英語）

その他の患者向け資材：自己注射ガイドブック

(RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)

「X III.2.その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし

同効薬：該当なし

### 7. 国際誕生年月日

2018 年 2 月 19 日

8.製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
クリースピータ® 皮下注 10 mg	2019年9月20日	30100AMX00256000	2019年11月19日	2019年12月6日
クリースピータ® 皮下注 20 mg		30100AMX00257000		
クリースピータ® 皮下注 30 mg		30100AMX00258000		

9.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11.再審査期間

10年：2019年9月20日～2029年9月19日（希少疾病用医薬品）

12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

13.各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
クリースピータ® 皮下注 10 mg	3999452A1024	3999452A1024	199020101	629902001
クリースピータ® 皮下注 20 mg	3999452A2020	3999452A2020	199021801	629902101
クリースピータ® 皮下注 30 mg	3999452A3027	3999452A3027	199022501	629902201

14.保険給付上の注意

- ①本剤の効能又は効果は「FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症」であり、FGF23 の過剰産生により血清リン濃度が低下している患者が対象であることから、FGF23 の過剰を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。  
 なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては必ず実施年月日を記載すること。

②本製剤は、ブロスマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」の在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

(令和2年11月30日 保医発1130第6号)

---

## X I . 文 献

---

1.引用文献	文献請求 No
1)Razzaque MS, et al. : J Endocrinol. 2007; 194: 1-10(PMID:17592015)	029-797
2)Fukumoto S, et al. : Intern Med. 2008; 47: 337-343(PMID:18310961)	029-799
3)Yamazaki Y, et al. : J Bone Miner Res. 2008; 23: 1509-1518(PMID:18442315)	029-798
4)Shimada T, et al. : J Bone Miner Res. 2004; 19: 429-435(PMID:15040831)	029-800
5)Linglart A, et al. : Endocr Connect. 2014; 3: R13-30(PMID:24550322)	029-801
6)Carpenter TO, et al. : J Bone Miner Res. 2011; 26: 1381-1388(PMID:21538511)	029-802
7)原田大輔ほか : CLINICAL CALCIUM. 2016; 26: 91-98	029-803
8)Huang X, et al. : Bone Res. 2013; 1: 120-132(PMID: 26273497)	029-804
9)社内資料 : 原薬安定性(2019年9月20日承認、CTD2.3.S)	
10)社内資料 : 製剤安定性(2019年9月20日承認、CTD2.3.P)	
11)社内資料 : 日本及び韓国の成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした第 I 相試験 (2019年9月20日承認、CTD2.7.6.1)	
12)社内資料 : 米国の成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした第 I 相試験 (2019年9月20日承認、CTD2.7.6.2)	
13)社内資料 : QT/QTc 間隔に対する影響 (2019年9月20日承認、CTD2.7.2.4.2)	
14)社内資料 : 成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした多施設共同第 I/II 相臨床試験 (2019年9月20日承認、CTD2.7.6.5)	
15)社内資料 : 成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした KRN23-INT-001 試験からの長期継続投与試験 (2019年9月20日承認、CTD2.7.6.6)	
16)社内資料 : 5~12 歳の小児 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした第 II 相ランダム化非盲検用量設定試験 (2019年9月20日承認、CTD2.7.6.9)	
17)社内資料 : 1~4 歳の小児 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした第 II 相非盲検試験(2019年9月20日承認、CTD2.7.6.10)	
18)社内資料 : 成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした第 III 相国際共同試験 (2019年9月20日承認、CTD2.7.6.3)	
19)社内資料 : 成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象に骨軟化症に対する効果を評価する第 III 相非盲検試験 (2019年9月20日承認、CTD2.7.6.8)	
20)社内資料 : 小児 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした第 III 相国際共同試験 (2019年9月20日承認、CTD2.7.6.4)	
21)社内資料 : 日本の小児 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした第 III 相試験 (2019年9月20日承認、CTD2.7.6.11)	



- 22) 社内資料：日本及び韓国の成人腫瘍性骨軟化症又は表皮母斑症候群患者を対象とした第Ⅱ相試験（2019年9月20日承認、CTD2.7.6.12）
- 23) 社内資料：成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした第Ⅱ相非盲検長期継続投与試験（2019年9月20日承認、CTD2.7.6.7）
- 24) 社内資料：Biacore による KRN23 のヒト、カニクイザル及びウサギ FGF23 への結合親和性の測定（2019年9月20日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
- 25) 社内資料：サンドイッチ ELISA によるヒト、サル及びマウス FGF23 反応曲線（2019年9月20日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
- 26) 社内資料：サンドイッチ ELISA による各種哺乳動物の血漿中 FGF23 反応曲線（2019年9月20日承認、CTD2.6.2.2.1.3）
- 27) 社内資料：セルベースアッセイによる KRN23 の FGF23 シグナル伝達に対する阻害活性（2019年9月20日承認、CTD2.6.2.2.1.4）
- 28) 社内資料：セルベースアッセイによる KRN23 の各種哺乳動物の FGF23 に対する中和活性（2019年9月20日承認、CTD2.6.2.2.1.5）
- 29) 社内資料：ウサギにおける KRN23 の単回静脈内投与試験（2019年9月20日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
- 30) 社内資料：カニクイザルにおける KRN23 の尿中リン排泄量に対する影響（2019年9月20日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
- 31) 社内資料：カニクイザルにおける KRN23 の最小有効量確認試験（2019年9月20日承認、CTD2.6.2.2.2.3）
- 32) 社内資料：カニクイザルにおける KRN23 単回静脈内/皮下投与の PK/PD 試験（2019年9月20日承認、CTD2.6.2.2.2.4）
- 33) 社内資料：幼若カニクイザルにおける KRN23 の単回静脈内投与薬理試験（2019年9月20日承認、CTD2.6.2.2.2.5）
- 34) 社内資料：成熟及び幼若カニクイザルにおける KRN23 の 13 週間間歇（1 回/2 週）皮下投与の PK/PD 試験並びに 8 週間回復性試験（2019年9月20日承認、CTD2.6.2.2.2.6）
- 35) 社内資料：母集団薬物動態解析（2019年9月20日承認、CTD2.7.2.3.3）
- 36) 社内資料：非臨床薬物動態試験（2019年9月20日承認、CTD2.6.4）
- 37) 社内資料：薬物相互作用（2019年9月20日承認、CTD2.7.2.3.5）
- 38) 社内資料：非臨床薬理試験（2019年9月20日承認、CTD2.6.2）
- 39) 社内資料：非臨床毒性試験（2019年9月20日承認、CTD2.6.6）

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ブロスマブ（遺伝子組換え）は、米国及び欧州諸国等で承認されている（2021年11月現在）。なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における承認状況	
効能又は効果	FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症
用法及び用量	<p>&lt;FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症（腫瘍性骨軟化症を除く）&gt;            通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として4週に1回1 mg/kg を皮下投与する。ただし、1回投与量は90 mg を超えないこと。血清リン濃度、症状等に応じて適宜減量する。            通常、小児には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として2週に1回0.8 mg/kg を皮下投与する。血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は1回2 mg/kg とする。ただし、1回投与量は90 mg を超えないこと。</p> <p>&lt;腫瘍性骨軟化症&gt;            通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として4週に1回0.3 mg/kg を皮下投与する。血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は1回2 mg/kg とする。</p>

以下に、米国での効能又は効果、用法及び用量を示す。

米国添付文書(2020年6月)	
効能又は効果	<p>1.1 X-linked Hypophosphatemia            CRYSVITA is indicated for the treatment of X-linked hypophosphatemia (XLH) in adult and pediatric patients 6 months of age and older.</p> <p>1.2 Tumor-induced Osteomalacia            CRYSVITA is indicated for the treatment of FGF23-related hypophosphatemia in tumor-induced osteomalacia (TIO) associated with phosphaturic mesenchymal tumors that cannot be curatively resected or localized in adult and pediatric patients 2 years of age and older.</p>
用法及び用量	<p>2.1 Important Dosage and Administration Information            Discontinue oral phosphate and/or active vitamin D analogs (e.g. calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol, calcifediol) 1 week prior to initiation of treatment [see <i>Contraindications (4)</i>].            Fasting serum phosphorus concentration should be below the reference range for age prior to initiation of treatment [see <i>Contraindications (4)</i>].            CRYSVITA is administered by subcutaneous injection and should be administered by a healthcare provider.            The maximum volume of CRYSVITA per injection is 1.5 mL. If multiple injections are required, administer at different injection sites</p> <p>2.2 Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (6 months to less than 18 years of age)            For patients who weigh less than 10 kg, the recommended starting dose is 1 mg/kg of body weight, rounded to the nearest 1 mg, administered every two weeks.            For patients who weigh 10 kg and greater, the recommended starting dose regimen is 0.8 mg/kg of body weight, rounded to the nearest 10 mg, administered every two weeks. The minimum starting dose is 10 mg up to a maximum dose of 90 mg.            After initiation of treatment with CRYSVITA, measure fasting serum phosphorus every 4 weeks for the first 3 months of treatment, and thereafter as appropriate. If serum phosphorus is above the lower limit of the reference range for age and below 5 mg/dL, continue treatment with the same dose. Follow dose adjustment schedule below to maintain serum phosphorus within the reference range for age.  <u>Dose Adjustment</u>            Reassess fasting serum phosphorus level 4 weeks after dose adjustment.            Do not adjust CRYSVITA more frequently than every 4 weeks.</p>

用法及び用量

*Dose Increase:*

For patients who weigh less than 10 kg, if serum phosphorus is below the reference range for age, the dose may be increased to 1.5 mg/kg, rounded to the nearest 1 mg, administered every two weeks. If additional dose increases are needed, the dose may be increased to the maximum dose of 2 mg/kg, rounded to the nearest 1 mg, administered every two weeks.

For patients who weigh 10 kg or greater, if serum phosphorus is below the reference range for age, the dose may be increased stepwise up to approximately 2 mg/kg, administered every two weeks (maximum dose of 90 mg) according to the dosing schedule shown in Table 1.

Table 1: XLH Pediatric Dose Schedule for Stepwise Dose Increase for Patients Weighing 10 kg or More

Body Weight (kg)	Starting Dose (mg)	First Dose Increase to (mg)	Second Dose Increase to (mg)
10 - 14	10	15	20
15 - 18	10	20	30
19 - 31	20	30	40
32 - 43	30	40	60
44 - 56	40	60	80
57 - 68	50	70	90
69 - 80	60	90	90
81 - 93	70	90	90
94 - 105	80	90	90
106 and greater	90	90	90

*Dose Decrease:*

If serum phosphorus is above 5 mg/dL, withhold the next dose and reassess the serum phosphorus level in 4 weeks. The patient must have serum phosphorus below the reference range for age to reinitiate CRYSVITA. Once serum phosphorus is below the reference range for age, treatment may be restarted.

For patients who weigh less than 10 kg, restart CRYSVITA at 0.5 mg/kg of body weight, rounded to the nearest 1 mg, administered every two weeks. For patients who weigh 10 kg or more, restart CRYSVITA according to the dose schedule shown in Table 2.

Table 2: XLH Pediatric Dose Schedule for Re-Initiation of Therapy for Patients Weighing 10 kg or More

Previous Dose (mg)	Re-Initiation Dose (mg)
10	5
15	10
20	10
30	10
40	20
50	20
60	30
70	30
80	40
90	40

用法及び用量

After a dose decrease, reassess serum phosphorus level 4 weeks after the dose adjustment. If the level remains below the reference range for age after the re-initiation dose, the dose can be adjusted as outlined under Dose Increase.

**2.3 Adult Patients with X-linked Hypophosphatemia (18 years of age and older)**

The recommended dose regimen in adults is 1 mg/kg body weight, rounded to the nearest 10 mg up to a maximum dose of 90 mg, administered every four weeks. After initiation of treatment with CRYSVITA, assess fasting serum phosphorus on a monthly basis, measured 2 weeks post-dose, for the first 3 months of treatment, and thereafter as appropriate. If serum phosphorus is within the normal range, continue with the same dose.

*Dose Decrease*

Reassess fasting serum phosphorus level 2 weeks after dose adjustment.

Do not adjust CRYSVITA more frequently than every 4 weeks.

If serum phosphorus is above the normal range, withhold the next dose and reassess the serum phosphorus level after 4 weeks. The patient must have serum phosphorus below the normal range to be able to reinitiate CRYSVITA. Once serum phosphorus is below the normal range, treatment may be restarted at approximately half the initial starting dose up to a maximum dose of 40 mg every 4 weeks according to the dose schedule shown in Table 3. Reassess serum phosphorus 2 weeks after any change in dose

Table 3: XLH Adult Dose Schedule for Re-Initiation of Therapy

Previous Dose (mg)	Re-Initiation Dose (mg)
40	20
50	20
60	30
70	30
80 and greater	40

**2.4 Pediatric Patients with Tumor-induced Osteomalacia (2 years to less than 18 years of age)**  
The recommended starting dose for pediatrics is 0.4 mg/kg body weight administered every 2 weeks, rounded to the nearest 10 mg, up to a maximum dose of 2 mg/kg not to exceed 180 mg, administered every 2 weeks.

After initiation of treatment with CRYSVITA, assess fasting serum phosphorus on a monthly basis, measured 2 weeks post-dose, for the first 3 months of treatment, and thereafter as appropriate. If serum phosphorus is within the reference range for age, continue with the same dose. Follow the dose adjustment schedule below to maintain serum phosphorus within the reference range for age.

*Dose Adjustment*

Reassess fasting serum phosphorus level 4 weeks after dose adjustment.

Do not adjust CRYSVITA more frequently than every 4 weeks.

*Dose Increase*

If serum phosphorus is below the reference range for age, the dose should be titrated in accordance with Table 4 up to the maximum dose of 2 mg/kg every 2 weeks. The maximum dose should not exceed 180 mg.

用法及び用量

Table 4: TIO Pediatric Dose Schedule for Stepwise Dose Increase for Patients Weighing 10 kg or more

Body Weight (kg)	Starting Dose (mg)	First Dose Increase to (mg)	Second Dose Increase to (mg)	Third Dose <sup>a</sup> Increase to (mg)
10-14	5	10	15	20
15-18	5	10	20	25
19-31	10	20	25	30
32-43	10	30	40	50
44-56	20	40	50	70
57-68	20	50	70	90
69-80	30	60	80	100
81-93	30	70	100	120
94-105	40	80	110	140
106 and greater	40	90	130	160

<sup>a</sup> The table shows a dose increase up to 1.5 mg/kg. Further dose increases to a maximum of 2 mg/kg not to exceed 180 mg, administered every 2 weeks should be calculated by the physician.

***Dose Decrease***

If serum phosphorus is above the reference range for age, withhold the next dose and reassess the serum phosphorus level in 4 weeks. The patient must have serum phosphorus below the reference range for age to reinitiate CRYSVITA. Once serum phosphorus is below the reference range for age, treatment may be restarted at approximately half the initial starting dose, up to a maximum dose of 180 mg administered every 2 weeks for pediatrics. After a dose decrease, reassess serum phosphorus level 4 weeks after the dose adjustment. If the level remains below the reference range for age after the re-initiation dose, the dose can be adjusted as outlined per Table 4.

***Dose Interruption***

If a patient undergoes treatment of the underlying tumor (i.e., surgical excision or radiation therapy) CRYSVITA treatment should be interrupted and serum phosphorus reassessed after treatment has been completed. CRYSVITA dose should be restarted at the patient's initiation dose if serum phosphorus remains below the lower limit of normal. Follow dose adjustment per Table 4 to maintain serum phosphorus within the reference range for age.

**2.5 Adult Patients with Tumor-induced Osteomalacia (18 years of age and older)**

The recommended starting dose for adults is 0.5 mg/kg body weight administered every 4 weeks, rounded to the nearest 10 mg, up to a maximum dose of 2 mg/kg not to exceed 180 mg, administered every 2 weeks.

After initiation of treatment with CRYSVITA, assess fasting serum phosphorus on a monthly basis, measured 2 weeks post-dose, for the first 3 months of treatment, and thereafter as appropriate. If serum phosphorus is within the normal range, continue with the same dose. Follow the dose adjustment schedule below to maintain serum phosphorus within the reference range.

***Dose Adjustment***

Reassess fasting serum phosphorus level 2 weeks after dose adjustment.

Do not adjust CRYSVITA more frequently than every 4 weeks.

***Dose Increase***

If serum phosphorus is below the normal range, the dose should be titrated in accordance with Table 5 up to the maximum dose of 2 mg/kg not to exceed 180 mg, administered every 2 weeks. For those individuals not reaching a serum phosphorus greater than the lower limit of the normal range, physicians may consider dividing total dose administered every 4 weeks and administering every 2 weeks.

用法及び用量

Table 5: TIO Dose Schedule\* for Stepwise\*\* Dose Increase for Adults (18 years of age and older)

	Starting Dose	First Dose Increase***	Second Dose Increase***	Third Dose Increase***	Fourth Dose Increase	Fifth Dose Increase (maximum dose)
If serum phosphorus 2 weeks post-dose adjustment is below lower limit of normal	0.5 mg/kg every 4 weeks	Increase to: 1 mg/kg every 4 weeks OR 0.5 mg/kg every 2 weeks	Increase to: 1.5 mg/kg every 4 weeks**** OR 0.75 mg/kg every 2 weeks	Increase to: 2 mg/kg every 4 weeks**** OR 1 mg/kg every 2 weeks	Increase to: 1.5 mg/kg not to exceed 180 mg every 2 weeks	Increase to: 2 mg/kg not to exceed 180 mg every 2 weeks

\*Rounded to the nearest 10 mg.

\*\*Do not adjust CRYSVITA more frequently than every 4 weeks.

\*\*\* For those individuals not reaching a serum phosphorus greater than the lower limit of the normal range, physicians may consider dividing total dose administered every 4 weeks and administering every 2 weeks.

\*\*\*\* In patients with high body weight, if the calculated dose is greater than 180 mg every 4 weeks, move to a divided dose every 2 weeks.

#### *Dose Decrease*

If serum phosphorus is above the normal range, withhold the next dose and reassess the serum phosphorus level in 4 weeks. The patient must have serum phosphorus below the reference range to reinitiate CRYSVITA. Once serum phosphorus is below the reference range, treatment may be restarted at approximately half the initial starting dose, up to a maximum dose of 180 mg administered every 2 weeks for adults. After a dose decrease, reassess serum phosphorus level 2 weeks after the dose adjustment. If the level remains below the reference range after the re-initiation dose, the dose can be adjusted as outlined per Table 5.

#### *Dose Interruption*

If a patient undergoes treatment of the underlying tumor (i.e., surgical excision or radiation therapy) CRYSVITA treatment should be interrupted and serum phosphorus reassessed after treatment has been completed. CRYSVITA dose should be restarted at the patient's initiation dose if serum phosphorus remains below the lower limit of normal. Follow dose adjustment per Table 5 to maintain serum phosphorus within the reference range.

#### 2.6 Missed Dose

If a patient misses a dose, resume CRYSVITA as soon as possible at the prescribed dose. To avoid missed doses, treatments may be administered 3 days either side of the scheduled treatment date.

#### 2.7 25-Hydroxy Vitamin D Supplementation

Monitor 25-hydroxy vitamin D levels. Supplement with cholecalciferol or ergocalciferol to maintain 25-hydroxy vitamin D levels in the normal range for age. Do not administer active Vitamin D analogs during CRYSVITA treatment [see *Contraindications (4)*].

#### 2.8 General Considerations for Subcutaneous Administration

Injection sites should be rotated with each injection administered at a different anatomic location (upper arms, upper thighs, buttocks, or any quadrant of abdomen) than the previous injection. Do not inject into moles, scars, or areas where the skin is tender, bruised, red, hard, or not intact. If a given dose on a dosing day requires multiple vials of CRYSVITA, contents from two vials can be combined for injection. The maximum volume of CRYSVITA per injection is 1.5 mL. If multiple injections are required on a given dosing day, administer at different injection sites. Monitor for signs of reactions [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Visually inspect CRYSVITA for particulate matter and discoloration prior to administration. CRYSVITA is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent and colorless to pale brown-yellow solution for subcutaneous injection. Do not use if the solution is discolored or cloudy or if the solution contains any particles or foreign particulate matter.

米国添付文書 (CRYSVITA® : 2020年6月) の詳細は下記を参照のこと

[https://www.ultragenyx.com/wp-content/uploads/2021/08/Crysvita\\_Full\\_Prescribing\\_Information.pdf](https://www.ultragenyx.com/wp-content/uploads/2021/08/Crysvita_Full_Prescribing_Information.pdf)

SmPC (CRYSVITA® : 2021年6月) の詳細は下記を参照のこと

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_en.pdf)

(2021年11月4日アクセス)

## 2.海外における臨床支援情報

### (1)妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

	本邦における承認状況
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。サルを用いた生殖発生毒性試験において、臨床最大用量での曝露量の3.7倍に相当する用量で早産率の高値、臨床最大用量での曝露量の32倍に相当する用量で胎盤の重量増加及び鉍質沈着並びに流産及び胚・胎児死亡率の増加が認められている。
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。本剤の乳汁中への移行は不明である。

出典	記載内容
米国添付文書 (2020年6月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> There are no available data on CRYSVITA use in pregnant women to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In utero, burosumab-twza exposure in cynomolgus monkeys did not result in teratogenic effects. Adverse effects such as late fetal loss and preterm birth were observed in pregnant cynomolgus monkeys, however, these effects are unlikely to indicate clinical risk because they occurred at a drug exposure that was 15-fold higher, by AUC, than the human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 2 mg/kg every 2 weeks and were accompanied by maternal hyperphosphatemia and placental mineralization (see Data). Serum phosphorus levels should be monitored throughout pregnancy [see Dosage and Administration (2.2)]. Report pregnancies to the Kyowa Kirin, Inc. Adverse Event reporting line at 1-888-756-8657. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown; however, the estimated background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> In a reproductive toxicity study in pregnant cynomolgus monkeys, burosumab-twza was administered intravenously once every two weeks from Day 20 of pregnancy to parturition or cesarean section on Day 133, which includes the period of organogenesis, at doses of 0.2-, 2- and 15-fold human exposure at the adult MRHD of 2 mg/kg every 2 weeks. The treatment did not result in teratogenic effects in fetuses or offspring. An increase in late fetal loss, a shortened gestation period, and an increased incidence of preterm births were observed at 15-fold human exposure at the adult MRHD of 2 mg/kg every 2 weeks, concomitant with maternal hyperphosphatemia and placental mineralization. Burosumab-twza was detected in serum from fetuses indicating transport across the placenta. Hyperphosphatemia but no ectopic mineralization was present in fetuses and offspring of dams exposed to 15-fold human exposure at the MRHD of 2 mg/kg dose every 2 weeks. Burosumab-twza did not affect pre- and postnatal growth including survivability of the offspring.</p> <p><b>8.2 Lactation</b> <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of burosumab-twza in human milk, or the effects of burosumab-twza on milk production or the breastfed infant. Maternal IgG is present in breast milk.</p>

出典	記載内容
米国添付文書 (2020年6月)	However, the effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure to burosumab-twza in the breastfed infant are unknown. The lack of clinical data during lactation precludes a clear determination of the risk of CRYSVITA to an infant during lactation. Therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CRYSVITA and any potential adverse effects on the breastfed infant from CRYSVITA or from the underlying maternal condition.

米国添付文書（CRYSVITA®：2020年6月）の詳細は下記を参照のこと

[https://www.ultragenyx.com/wp-content/uploads/2021/08/Crysvita\\_Full\\_Prescribing\\_Information.pdf](https://www.ultragenyx.com/wp-content/uploads/2021/08/Crysvita_Full_Prescribing_Information.pdf)

(2021年11月4日アクセス)

## (2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

	本邦における承認状況
9.7 小児等	1歳未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国添付文書 (2020年6月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>Safety and effectiveness of CRYSVITA have been established in pediatric patients 6 months and older. Safety and effectiveness in pediatric patients 1 year and older with XLH are based on one phase 3, open-label, active control study [61 patients 1–12 years of age (Study 1)] and two open-label studies [52 patients 5 to 12 years of age (Study 2), and 13 patients 1 to 4 years of age (Study 3)] evaluating serum phosphorus and radiographic findings. Safety and effectiveness in patients 6 months to 1 year and adolescents are supported by evidence from the studies in pediatric patients 1 year to less than 13 years of age with additional modeling and simulation of adult and pediatric pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) data to inform dosing [see <i>Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)</i>].</p> <p>Safety and effectiveness for CRYSVITA in pediatric patients with XLH below the age of 6 months have not been established.</p> <p>Safety and effectiveness of CRYSVITA in pediatric patients 2 years and older with TIO are supported by evidence from the studies in adult patients with TIO with additional modeling and simulation of PK data from adult and pediatric XLH patients and adult TIO patients to inform dosing.</p> <p>Safety and effectiveness for CRYSVITA in pediatric patients with TIO below the age of 2 years have not been established.</p>

米国添付文書（CRYSVITA®：2020年6月）の詳細は下記を参照のこと

[https://www.ultragenyx.com/wp-content/uploads/2021/08/Crysvita\\_Full\\_Prescribing\\_Information.pdf](https://www.ultragenyx.com/wp-content/uploads/2021/08/Crysvita_Full_Prescribing_Information.pdf)

(2021年11月4日アクセス)



---

### XIII. 備考

---

#### 1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

#### 2.その他の関連資料

●患者向け説明資料

自己注射ガイドブック

<https://medical.kyowakirin.co.jp/druginfo/detail/>

●医療従事者向け資料

クリースピータ投与ガイド

<https://medical.kyowakirin.co.jp/raredisease/>

協和キリン株式会社

CRV0001ALA21L