

審議結果報告書

令和元年9月4日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] クリースビータ皮下注10 mg、同皮下注20 mg、同皮下注
30 mg
[一般名] ブロスマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 平成31年1月7日

[審議結果]

令和元年8月29日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

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。
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。

審査報告書

令和元年 8 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] クリースピータ皮下注 10 mg、同皮下注 20 mg、同皮下注 30 mg
[一 般 名] ブロスマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 協和キリン株式会社（協和発酵キリン株式会社から変更）
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 7 日
[剤形・含量] 1 バイアル（1 mL）中にブロスマブ（遺伝子組換え）10 mg、20 mg 又は 30 mg を含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] ブロスマブは、ヒト線維芽細胞増殖因子 23（FGF23）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ブロスマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ブロスマブは、447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

Burosumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against fibroblast growth factor 23 (FGF23). Burosumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Burosumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 213 amino acid residues each.

[構 造]

アミノ酸配列：

L 鎖

```
AIQLTQSPSS  LSASVGDRVT  ITCRASQGIS  SALVWYQQKP  GKAPKLLIYD
                |-----|
ASSLESGVPS  RFSGSGSGTD  FTLTISSLQP  EDFATYYCQQ  FNDYFTFGPG
                |-----|
TKVDIKRTVA  APSVFIFPPS  DEQLKSGTAS  VVCLLNNFYF  REAKVQWKVD
                |-----|
NALQSGNSQE  SVTEQDSKDS  TYLSSTLTL  SKADYEKHKV  YACEVTHQGL
SSPVTKSFNR  GEC
```

H 鎖	QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	NHYMHWRQA	PGQGLEWMGI
	INPISGSTSN	AQKFQGRVTM	TRDTSTSTVY	MELSSLRSED	TAVYYCARDI
	VDAFDFWGQG	TMVTVSSAST	KGPSVFPLAP	SSKSTSGGTA	ALGCLVKDYF
	PEPVTVSWNS	GALTSGVHTF	PAVLQSSGLY	SLSSVTVPS	SSLGTQTYIC
	NVNHKPSNTK	VDKKVEPKSC	DKTHTCPPCP	APELLGGPSV	FLFPPKPKDT
	LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVKFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQYNSTY
	RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	PIEKTISKAK	GQPREPQVYT
	LPPSRDELTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTTTPVLDS
	DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NVFSCSVMHE	ALHNHYTQKS	LSLSPGK

鎖内ジスルフィド結合：実線

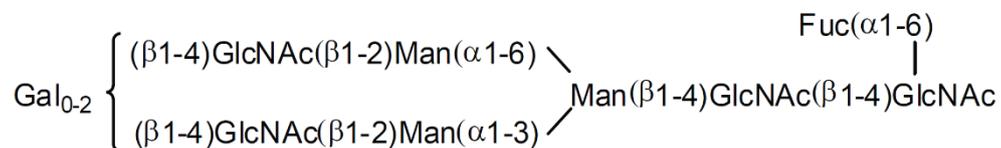
鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C213-H 鎖 C220、H 鎖 C226-H 鎖 C226、H 鎖 C229-H 鎖 C229

部分的ピログルタミン酸：H 鎖 Q1

糖鎖結合：H 鎖 N297

部分的プロセシング：H 鎖 K447

主な糖鎖の推定構造：



Gal：ガラクトース、GlcNAC：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₃₈₈H₉₉₀₄N₁₇₀₀O₂₀₀₆S₄₆（タンパク質部分）

分子量：約 147,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（30 薬）第 415 号、平成 30 年 5 月 24 日付け薬生薬審
発 0524 第 1 号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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]

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。

[承認条件]

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。
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。

審査報告(1)

令和元年6月27日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] クリースピータ皮下注 10 mg、同皮下注 20 mg、同皮下注 30 mg
[一般名] ブロスマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成31年1月7日
[剤形・含量] 1バイアル（1 mL）中にブロスマブ（遺伝子組換え）10 mg、20 mg 又は 30 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

[申請時の用法・用量]

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。以後は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜減量するが、最高用量は1回1 mg/kg 又は 90 mg のいずれか少ない用量とする。

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。以後は、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 又は 90 mg のいずれか少ない用量とする。骨年齢が男性17歳、女性15歳に達した場合は、患者の状態に応じて成人と同じ用法及び用量を用いる。

ただし、腫瘍性骨軟化症の場合は、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0.5 mg/kg を皮下投与する。以後は、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。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	20
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	31
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	77

9. 審査報告（1）作成時における総合評価 77

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、協和発酵キリン株式会社により創製された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。本薬は FGF23 に結合し、FGF23 と 1 回膜貫通型タンパク質である Klotho 及び線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) との複合体の形成を阻害し、FGFR 刺激を介した細胞内シグナル伝達を阻害する。

骨の成長及び石灰化には、ヒドロキシアパタイトの主要構成成分であるカルシウムとリンが必須であり、これらのいずれかが不足すると、骨及び軟骨の石灰化障害により類骨が増加し、骨強度が低下する。類骨の増加に伴い、成長軟骨帯閉鎖以前の場合はくる病、それ以降の場合は骨軟化症を発症する。くる病及び骨軟化症のうち、FGF23 の過剰産生により血清リン濃度が低下して発症するものが FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症と定義されている (日内分泌会誌 2015; 91 (suppl): 1-11)。FGF23 過剰産生の原因には、生殖細胞又は体細胞の遺伝子変異が原因とされる先天性の 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) 等が、また、主に間葉系腫瘍が原因となる後天性の腫瘍性骨軟化症 (TIO) がある。

FGF23 は、Klotho/FGFR と結合して複合体を形成することを介して、①腎近位尿細管での 2a 型及び 2c 型ナトリウム／リン共輸送担体の発現低下によるリン再吸収の抑制、②1,25(OH)₂D の産生を担う 25 水酸化ビタミン D-1α-水酸化酵素の発現低下等による 1,25(OH)₂D 濃度の低下を介した腸管からのリン吸収抑制により、血清リン濃度を低下させる作用を示す。本薬は、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者で認められる過剰な FGF23 の作用を中和することで、これらの患者における低リン血症の改善作用が期待される。

今般、申請者は FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

海外において本剤は、2018 年 4 月に米国で 1 歳以上の XLH に対して、同年 2 月に欧州で 1 歳以上の小児及び青少年の XLH に対して承認され、2019 年 5 月現在、米国及び欧州を含む 35 カ国で XLH を適応症として承認されている。

なお、本剤は FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定 (指定番号: (30 薬) 第 415 号、平成 30 年 5 月 24 日付け薬生薬審発 0524 第 1 号) されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト IgG を産生するトランスジェニックマウスをヒト FGF23 で免疫し、その脾細胞とマウスミエローマ細胞を融合させることによりハイブリドーマ細胞株が作製された。当該ハイブリドーマ細胞株から得られたヒト抗ヒト FGF23 抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片、並びにヒト IgG1 の定常領域を含む発現プラスミドを用いて、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、ICH Q5B 及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、いずれも製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施

された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、前培養、本培養、ハーベスト、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、濃縮・緩衝液置換、薬液調製・充填及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では宿主細胞である CHO 細胞株以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項を参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、マイコプラズマ否定試験、バイオバーデン試験、外来性ウイルス否定試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、これらの試験項目ではウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するマイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験及びマウス微小ウイルス否定試験は、いずれも工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXXXXXXXX			
低 pH ウイルス不活化	XXXXXXXXXX			
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXXXXXXXX			
ウイルス除去ろ過	XXXXXXXXXX			
総ウイルスクリアランス指数	≥18.66	≥11.11	≥17.91	≥12.35

2.1.4 製造工程の開発経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B 及び製法 C、並びに申請製法とする）。なお、第 I 相試験には製法 A、製法 B 及び製法 C、第 I/II 相試験には製法 B 及び製法 C、第 II 相試験及び第 III 相試験には製法 C 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用されている（「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」の項を参照）。

- 製法 A から製法 B：低 pH ウイルス不活化処理後の中和条件、XXXXXXXXXX の変更等
- 製法 B から製法 C：XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX の変更等
- 製法 C から申請製法：XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX の変更等

これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、各製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項を参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、吸光係数、電荷バリエーション、サイズバリエーション
糖鎖構造	N 結合型糖鎖結合部位、糖鎖結合率、N 結合型糖鎖構造解析、糖鎖プロファイル、単糖組成解析
生物学的性質	活性
	FcγRI、FcγRIIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa (V)、FcRn、活性
	活性
	活性 活性

生物学的性質について検討が行われ、主なものは以下のとおりであった。

- 法又は法により、本薬の及びに対する結合活性が評価された。
- 法により、本薬の Fc 領域における FcγRI、FcγRIIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa (V) 及び FcRn への結合活性が評価された。
- 及びを導入した遺伝子組換え細胞株（細胞）を用いて、FGF23 と受容体との結合阻害を指標として本薬の中和活性が評価された。
- 細胞株を標的細胞、細胞に FcγRIIIa (V) を発現させた細胞株をエフェクター細胞として用いて、FGF23 存在下にて本薬の ADCC 活性が確認された。CDC 活性については、FGF23 存在下で、補体及び細胞株を用いて評価され、CDC 活性は認められなかった。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、及びが目的物質関連物質とされた。また、不純物A*及び不純物B*が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤ともに規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、及びが製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA 及びペプチドマップ）、pH、
 純度試験（ HPLC 、 HPLC 、 HPLC 及び HPLC ）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（FGF23 中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。
 なお、 ADCC は、承認申請後の審査過程において設定された（「2.R.1 ADCC 活性の管理について」の項を参照）。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 C	4	$-40 \pm 10^\circ\text{C}$	カ月	容器
	申請製法	5		カ月 ^{a)}	
加速試験	申請製法	5	$5 \pm 3^\circ\text{C}$	カ月	
苛酷試験	申請製法	1	$25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $40 \pm 5\%\text{RH}$	カ月	
	申請製法	1	$40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $35 \pm 5\%\text{RH}$	カ月	
光安定性試験	申請製法	1	$5 \pm 3^\circ\text{C}$	総照度 120 万 lx・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	

a) 1 ロットは 月まで実施、2 ロットは 月まで実施、 月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に変化は認められなかった。

加速試験では、 ADCC における ADCC 並びに ADCC のわずかな変化等が認められた。

苛酷試験（ $\pm^\circ\text{C}$ 、 $\pm\%\text{RH}$ ）では、 ADCC における ADCC の減少、 ADCC における不純物 B1* 及び不純物 B2* の増加傾向並びに ADCC の減少及び ADCC の増加、 ADCC における ADCC の減少及び不純物 B1* の増加、 ADCC における ADCC の増加及び ADCC の減少並びに ADCC の減少傾向、 ADCC の減少傾向等が認められた。

苛酷試験（ $\pm^\circ\text{C}$ 、 $\pm\%\text{RH}$ ）では、苛酷試験（ $\pm^\circ\text{C}$ $\pm\%\text{RH}$ ）で認められた変化に加えて、 ADCC における不純物 A1* の増加傾向、 ADCC における不純物 B1* 及び不純物 B2* の増加、 ADCC の減少等が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は 容器を用いて、遮光下 $\pm^\circ\text{C}$ で保存するとき、
 月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（5 mL）あたり本薬 10 mg、20 mg 又は 30 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、 ADCC 、ポリソルベート 80、L-メチオニン、 ADCC 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬融解、薬液調製、無菌ろ過、充填・打栓・巻締め、表示・包装及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、[] [] 及び []・[]・[] 工程とされている。
 製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 1、製法 2 及び製法 3、並びに申請製法とする）。なお、第 I 相試験には製法 1、製法 2 及び製法 3、第 I/II 相試験には製法 2 及び製法 3、第 II 相試験及び第 III 相試験には製法 3 及び申請製法の製剤が使用されている（「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」の項を参照）。

- 製法 1 から製法 2：[] の変更等
- 製法 2 から製法 3：[] の変更等
- 製法 3 から申請製法：[]、[] の変更等

変更前後において、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項を参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA）、浸透圧比、pH、純度試験（[]-HPLC、[]、[] 及び []-HPLC）、ポリソルベート 80、メチオニン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（FGF23 中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 4 のとおりであり、ブラケットティング法を適用することにより 20 mg 製剤の安定性試験の実施は省略されている。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	10 mg	4	5±3°C	36 カ月	ブチルゴム栓 及び ガラスバイアル
	20 mg	1		24 カ月 ^{b)}	
	30 mg	4		36 カ月	
加速試験	10 mg	4	25±2°C 60±5%RH	6 カ月	
	20 mg	1			
	30 mg	4			
苛酷試験	10 mg	1	40±2°C 75±5%RH	1 カ月	
	20 mg	1			
	30 mg	1			
光安定性試験	10 mg	1	5±3°C	総照度 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	
	30 mg	1			

a) 申請製法で製造された原薬を用いて、申請製法で製造された製剤

b) 36 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、[] における [] の増加傾向、[] の減少傾向等が認められたが、実施期間を通してその他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験及び苛酷試験では、[] における [] の減少、[] における [] の減少及び [] の増加、[] における [] の減少及び不純物 B1* の増加、[]

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.R.1 ADCC 活性の管理について

本薬の特性解析において ADCC 活性が認められた（「2.1.5.1 構造及び特性」の項を参照）。申請者は、本薬の ADCC 活性について、長期保存試験において ADCC 活性やこれと相関する糖鎖プロファイルに明確な変化が認められていないこと、臨床試験等の結果から本薬の ADCC 活性が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること等を理由として、原薬又は製剤における管理は不要としていた。

機構は、本薬の特性解析において認められた ADCC 活性の临床上における有効性及び安全性への寄与の程度は不明であることから、ADCC 活性又は ADCC 活性に関連する糖鎖プロファイル（アフコシル化糖鎖含量）を適切に管理することが必要と判断し、申請者に検討を求めた。

申請者は、ADCC 活性に関連する糖鎖プロファイル（アフコシル化糖鎖含量）を規格及び試験方法に設定し、管理する旨回答した。

機構は、適切に対応されたことを確認し、これを了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vitro* での本薬の FGF23 結合親和性等の作用機序に関する検討、*in vivo* での正常動物及び XLH のモデル動物を用いた血清リン濃度、1,25(OH)₂D 濃度等に対する影響が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する影響が検討された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。以下に、主な試験の成績を記述する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 FGF23 に対する本薬の結合親和性（CTD4.2.1.1-1）

ヒト、カニクイザル及びウサギの FGF23 に対する本薬の結合親和性が検討された結果、ヒト、カニクイザル及びウサギ¹⁾の FGF23 に対する本薬の結合の解離定数は、それぞれ 30、39 及び 63 pmol/L であった。

3.1.1.2 FGF23 シグナル伝達の阻害（CTD4.2.1.1-4、8）

ヒト Klotho 及び FGFR 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 HEK 細胞によるレポーターアッセイにより、本薬とヒト FGF23 の複合体による FGF23 シグナル伝達に対する阻害が検討された。その結果、ヒト FGF23 (0.1~100 ng/mL) によるシグナル伝達は、100 ng/mL 以下の本薬で濃度依存的に阻害され、本薬濃度が 1000 ng/mL 以上では、本薬未添加時に対する阻害率は 85%以上であった。

また、本薬が結合又は阻害しないマウス FGF23 (10 及び 100 ng/mL) における FGF23 のシグナル伝達は、本薬とヒト FGF23 の複合体 (1000~10000 ng/mL) 存在下において、当該複合体濃度に応じて低下した。

¹⁾ ヒト及びカニクイザルについての検討は 3 回の結果の平均値、ウサギについての検討は 1 回の結果

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 カニクイザルにおける単回静脈内投与試験 (CTD4.2.1.1-10~11)

カニクイザル (2~3 歳齢、雌雄各 3 例/群) に本薬 (1、3 及び 10 mg/kg) 及び溶媒²⁾が単回静脈内投与され、溶媒投与時は投与後 72 時間まで、本薬投与時は投与後 168 時間までの血清リン、カルシウム、PTH 及び 1,25(OH)₂D 濃度、尿中リン濃度等が測定された。

その結果、尿中リン濃度は、本薬投与時には溶媒投与時と比較して、大きな変化は認められなかったが、血清リン濃度、TmP/GFR 及び血清 1,25(OH)₂D 濃度については、いずれの群でも投与後 72 時間までの上昇が認められた。また、一部の時点において、血清カルシウムについては、溶媒投与時と比較して 3 及び 10 mg/kg 群でわずかな上昇、血清 PTH については溶媒投与時と比較して 3 及び 10 mg/kg 群でわずかな減少が認められた。

3.1.2.2 カニクイザルにおける単回静脈内投与試験 (CTD4.2.1.1-14)

カニクイザル (6 又は 7 カ月齢、雄 3 例/群) に本薬 (0.001、0.003、0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg) 又は溶媒³⁾を単回静脈内投与され、投与後 28 日目までの血清リン、カルシウム、PTH、1,25(OH)₂D 濃度等が測定された。

その結果、血清リン濃度は、溶媒群と比較して 0.03 mg/kg 以上の投与群において、投与後 24 時間から 14 日目まで上昇傾向が認められた。また、血清 1,25(OH)₂D 濃度は溶媒群と比較して 0.003 mg/kg 以上の投与群において、投与後 8 時間に上昇が認められ、0.003~0.03 mg/kg の投与群では、投与後 1 日目まで上昇が認められ、0.1 mg/kg 投与群では投与後 3 日目まで上昇が認められた。一方、血清カルシウム及び PTH 濃度は、溶媒群と比較していずれの投与群においても変化は認められなかった。

3.1.2.3 カニクイザルにおける 13 週間反復皮下投与試験 (CTD4.2.1.1-15)

カニクイザル (7~8 カ月齢：雌雄各 4 例/群、4~6 歳齢：雌雄各 4 例/群) に本薬 (1 mg/kg) を 2 週に 1 回、13 週間皮下投与され、最終投与後 56 日目までの血清リン濃度等が測定された。

その結果、血清リン濃度は、7~8 カ月齢の雌性カニクイザルにおいて初回投与後 8 時間から上昇し、それ以外では初回投与後 72 時間から上昇した。また、最終投与後の血清リン濃度は、いずれのカニクイザルともに初回投与後とほぼ同様の推移を示し、最終投与後 28 日目までに、血清リン濃度は投与前の濃度に戻った。

3.1.2.4 XLH モデル動物における作用 (CTD4.2.1.1-16 (参考資料))

XLH の病態モデル動物である雄性 Hyp マウス (4 週齢) 及び WT⁴⁾マウスにマウス抗 FGF23 抗体⁵⁾ (4 又は 16 mg/kg) 又は対照抗体⁶⁾が週 1 回、5 週間皮下投与された。投与後の各測定項目の結果は表 5 のとおりであり、マウス抗 FGF23 抗体群において、血清リン濃度は WT 群と同程度以上に上昇し、リン分画排泄率は、Hyp マウス対照抗体群と比較して抗 FGF23 抗体投与量の増加に伴い減少した。

2) 10 mmol/L グルタミン酸ナトリウム、262 mmol/L D-ソルビトール、0.05 mg/mL ポリソルベート 80

3) 10 mmol/L L-ヒスチジン、252 mmol/L D-ソルビトール、0.5 mg/mL ポリソルベート 80、10 mmol/L L-メチオニン

4) ヘテロ *PHEX* 遺伝子欠損雌性マウスと雄性 C57BL/6J マウスを交配し、雄性 Hyp マウスと同一腹仔の雄性正常マウス

5) FN1 (マウス FGF23 の N 末端を認識する IgG1) と FC1 (マウス FGF23 の C 末端を認識する IgG1) を 1 : 1 の割合で混合。本薬はマウス FGF23 に交差反応を示さないため、マウス抗 FGF23 抗体が用いられた。

6) 抗ヒトロンボポエチンマウスモノクローナル抗体 (16 mg/kg)

表5 抗体投与後の各測定項目の結果

項目	測定時点	WT マウス	Hyp マウス		
		対照抗体 16 mg/kg (7 例)	対照抗体 16 mg/kg (7 例)	抗 FGF23 抗体 4 mg/kg (5 例)	抗 FGF23 抗体 16 mg/kg (7 例)
血清リン濃度 (mg/dL)	31 日目	7.6±0.3	5.1±0.2	7.6±0.4	11.6±0.9
血清カルシウム濃度 (mg/dL)	31 日目	8.6±0.3	8.0±0.3	8.2±0.2	9.2±0.1
血清 1,25(OH) ₂ D 濃度 (pg/mL)	29 日目	139±14	137±8	1007±19	901±25
血清 PTH 濃度 (pg/mL)	31 日目	38.8±5.2	72.3±12.0	NC ^{b)}	30.0±1.4
リン分画排泄率 ^{a)} (%)	31 日目	17.7±1.1	38.4±4.8	33.3±3.8	21.4±2.1

平均値±標準誤差、NC：算出せず

a) リンクリアランスをクレアチニンクリアランスで除することにより算出

b) 測定に必要な血清量が採取できず

いずれのマウス抗 FGF23 抗体群でも、Hyp マウス対照抗体群と比較して Hyp マウスの典型的な身体特徴である短尾、肥大かつ変形した骨端及び骨幹が軽減され、大腿骨及び脛骨の伸長も認められた。また、体重増加も認められた。

また、組織学的検査では、いずれのマウス抗 FGF23 抗体群でも、Hyp マウス対照抗体群で認められた近位骨幹端成長板における軟骨細胞の柱状構造の乱れ、肥大軟骨細胞数の増加、成長板構造の異常な肥厚の改善が認められ、脛骨の海綿骨又は皮質骨での類骨の減少及び石灰化骨の増加が観察された。マウス抗 FGF23 抗体 16 mg/kg 群における石灰化速度及び骨形成速度は、WT 群の約 70%であった。

3.1.2.5 XLH モデル動物における作用 (CTD4.2.1.1-17 (参考資料))

雄性 Hyp マウス (21 週齢) にマウス抗 FGF23 抗体⁵⁾ (4 又は 16 mg/kg) 又は対照抗体⁶⁾ が週 1 回、8 週間皮下投与された。投与後の各測定項目の結果は表 6 のとおりであり、いずれのマウス抗 FGF23 抗体群においても、対照抗体群と比較して血清リン、カルシウム及び 1,25(OH)₂D 濃度が上昇し、体重増加抑制の改善も認められた。

表6 抗体投与後の各測定項目の結果

項目	測定時点	WT マウス	Hyp マウス		
		対照抗体 16 mg/kg (9 例)	対照抗体 16 mg/kg (10 例)	抗 FGF23 抗体 4 mg/kg (10 例)	抗 FGF23 抗体 16 mg/kg (10 例)
血清リン濃度 (mg/dL)	50 日目	5.4±0.3	2.3±0.1	5.6±0.2	7.3±0.2
血清カルシウム濃度 (mg/dL)	50 日目	9.4±0.1	8.9±0.1	9.6±0.1	9.9±0.2
血清 1,25(OH) ₂ D 濃度 (pg/mL)	50 日目	172±6	177±10	660±27	474±29
血清 PTH 濃度 (pg/mL)	56 日目	20.4±3.5	37.8±8.8	50.8±7.3	25.8±7.7
体重 (g)	50 日目	35.5±1.3	24.4±0.7	26.8±0.4	27.9±0.7
体重変化量 (g) ^{a)}	—	1.0±0.5	0.3±0.3	3.2±0.4	4.1±0.2

平均値±標準誤差、—：該当せず

a) 投与前から投与 56 日目までの変化量

また、いずれのマウス抗 FGF23 抗体投与群でも、対照抗体群と比較し、脛骨の骨灰量の増加、大腿骨の類骨量の増加、前後肢の握力の増加が認められたが、大腿骨変形、長骨の長さ及び大腿四頭筋の筋重量に改善は認められなかった。

3.2 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、表 7 のとおり、いずれも反復投与毒性試験 (「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照) において評価された。

表7 安全性薬理に関する試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬の用法・用量	投与経路	所見	CTD
心血管系・呼吸系	カニクイザル (雌雄各4例/群)	血圧、心電図、呼吸数	0、0.03、0.3、3、30 mg/kg 1回/2週、14週	静脈内	心血管系及び呼吸系への影響なし	4.2.3.2-3
中枢神経系・心血管系	カニクイザル (雌雄各4例/群)	一般状態観察、血圧、心電図、心機能	0、0.03、0.3、3、30 mg/kg 1回/2週、40週	静脈内	30 mg/kg 群の雄で対照群と比較して39週に心拍数の有意な上昇 ^{a)} が認められたが、回復期間中に回復した。中枢神経系への影響なし	4.2.3.2-4
			30 mg/kg 1回/2週、40週	皮下	心血管系及び中枢神経系への影響なし	
	幼若カニクイザル (雌雄各4例/群)	一般状態観察、血圧、心電図	0、0.03、0.3、3 mg/kg 1回/2週、40週	静脈内	心血管系及び中枢神経系への影響なし	4.2.3.2-5
			3 mg/kg 1回/2週、40週	皮下		

a) 生理的濃度を超える 8 mg/dL 超の血清リン濃度で認められた所見であることから、心筋線維/心筋血管及び大動脈中膜の鈣質沈着に関連すると示唆され、正常動物における本薬に対する過剰な薬理反応に起因するものと判断された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、以下のように説明している。FGF23 は、Klotho/FGFR と結合して複合体を形成することを介して、腎近位尿細管での 2a 型及び 2c 型ナトリウム/リン共輸送担体の発現低下によるリン再吸収の抑制、1,25(OH)₂D の産生を担う 25 水酸化ビタミン D-1 α -水酸化酵素の発現低下等による 1,25(OH)₂D 濃度の低下を介した腸管からのリン吸収抑制により、血清リン濃度を低下させる作用を示す (J Endocrinol 2007; 194: 1-10、J Bone Miner Res 2008; 23: 1509-18 等)。FGF23 に結合するヒト型 IgG1 モノクローナル抗体である本薬は、*in vitro* 試験において、ヒト、サル及びウサギ FGF23 に対する結合親和性 (CTD4.2.1.1-1) を有し、また、本薬と FGF23 との複合体形成によるシグナル伝達阻害作用 (CTD4.2.1.1-4) を有することが示されており、FGF23 に対する中和活性を示した。また、*in vivo* 試験では、ウサギ及びカニクイザルにおいて本薬投与により血清リン濃度及び 1,25(OH)₂D 濃度の上昇が認められ、XLH モデル動物に抗 FGF23 抗体を投与した *in vivo* 試験では、幼若 Hyp マウスにおいて、血清リン濃度の上昇及びリン分画排泄率の低下に加え、大腿骨及び脛骨の伸長の改善、海綿骨及び皮質骨の両方で近位骨幹端成長板における柱状構造の改善、類骨の減少、石灰化骨の増加が示されている。さらに成熟 Hyp マウスにおいて、血清リン、カルシウム及び 1,25(OH)₂D 濃度が上昇し、握力の改善が示された。

以上より、本薬は、XLH で認められる過剰な FGF23 によるシグナル伝達を阻害し、腎臓でのリン再吸収量を増加させ、低リン血症を改善させることにより、XLH の特徴的な異常 (くる病/骨軟化症、筋力低下及び疼痛) の多くを正常化又は改善するものと考えられる。また、Hyp マウスにおいて血清リン濃度の上昇が確認され、XLH に対する有用性が示されたことから、XLH と同様に FGF23 の過剰発現に伴い血清リン濃度が低下する他の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対しても本薬は有用であると考えられた。

機構は、提出された試験から、*in vitro* 試験における本薬の FGF23 に対する中和活性、*in vivo* 試験における本薬投与時の血清リン濃度の上昇、及び XLH モデル動物における抗 FGF23 抗体投与時の血清リン濃度の上昇及び特徴的な異常所見に対する改善作用は示されており、本薬の FGF23 過剰による低リン血症性くる病・骨軟化症に対する有効性は期待されるものと考えられる。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬をウサギ及びサルに単回静脈内又は単回皮下投与したときの薬物動態が検討された。また、ウサギ及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復投与したときの薬物動態が検討された。血清中本薬濃度は、化学発光免疫測定法を用いて測定され、定量下限はウサギで 100 ng/mL、サルで 30 ng/mL であった。抗ブロスマブ抗体は表面プラズモン共鳴法又は ELISA 法で測定された。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.1.1-13、4.2.3.1-1)

雌雄ウサギ及び雄性サルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL ^{a)} (mL/h/kg)	V _{ss} ^{b)} (mL/kg)	F (%)
ウサギ	静脈内	0.03	雄	8	0.770±0.101	127±67	NC	NC	NC	NC	NC
			雌	8	0.857±0.175	52±28	NC	NC	NC	NC	NC
		0.3	雄	8	10.5±3.13	984±114	NC	NC	NC	NC	NC
			雌	8	9.14±1.89	785±165	NC	NC	NC	NC	NC
		3	雄	10	88.5±10.9	6792±1804	NC	NC	NC	NC	NC
			雌	10	81.4±17.1	4645±631	NC	NC	NC	NC	NC
サル	静脈内	0.03	雄	4	1.39±0.06	233±57	NC	186±52	0.135±0.033	37.0±2.7	NC
		0.3		4	11.4±0.7	1570±370	NC	172±47	0.199±0.039	49.1±5.5	NC
		3		4	83.3±11.3	13700±1800	NC	216±17	0.222±0.031	73.9±8.5	NC
	皮下	0.03		4	0.516±0.033	201±48	72±0	219±67	0.156±0.038	46.8±4.3	86.4±20.7
		0.3		4	4.61±0.81	2150±630	60±24	310±61	0.148±0.037	63.6±6.5	136.8±40.3
		3		4	30.9±4.3	10800±900	96±28	259±42	0.279±0.024	104±22	79.1±6.9

平均値±標準偏差、NC：算出せず

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{inf}：投与後 0 時間～無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL：見かけの全身クリアランス、V_{ss}：見かけの分布容積、F：生物学的利用率

a) 皮下投与は CL/F

b) 皮下投与は V_z/F

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2-1~4、4.2.3.5.3-1)

雌雄ウサギ、雌雄サル及び妊娠サルに本薬を 2 週に 1 回反復投与したときの薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。抗ブロスマブ抗体は、雌雄ウサギでは、14 週間の反復投与試験においてはいずれの個体でも発現は認められず、雌雄サルでは、14 週間の反復投与試験において 3 mg/kg 群の雄 2/4 例に認められ、40 週間の反復投与試験において 30 mg/kg 静脈内投与群の雄 1/8 例に認められた。

表9 本薬を2週に1回反復投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	例数	測定時点	C _{max} (µg/mL)		AUC ^{a)} (µg·h/mL)			
					雄	雌	雄	雌		
ウサギ	静脈内	0.03	4	1週目	1.17±0.08	1.25±0.17	123±7	112±29		
				13週目	1.24±0.08	1.17±0.20	112±11	111±27		
		0.3	4	1週目	10.8±0.5	11.0±0.5	1020±98	928±34		
				13週目	12.5±1.3	11.3±1.6	1310±103	1230±225		
		3	4	1週目	96.8±3.8	99.4±3.1	9030±2310	7060±1430		
				13週目	113±2 ^{b)}	109±16	14000±2290 ^{b)}	9750±2620		
サル	静脈内	0.03	4	1週目	0.922±0.071	1.11±0.23	88±10	102±19		
				13週目	1.83±0.21	1.29±0.12	226±38	142±16		
		0.3	4	1週目	13.0±1.6	12.2±1.2	1496±133	1381±282		
				13週目	17.3±1.1	19.3±6.5	2319±479	2601±1172		
		3	4	1週目	142±15	125±14	14201±3025	13318±2430		
				13週目	187, 208 ^{c)}	176±41	19929, 33397 ^{c)}	24955±8929		
		30	6	1週目	1275±184	1259±103	141561±14449	135889±11782		
				13週目	1658±220	1563±225	215835±37286	228007±77567		
		サル	静脈内	0.03	4	1週目	NC	NC	159±7	141±25
						13週目	NC	NC	267±11	232±63
						39週目	NC	NC	376±41	298±100
				0.3	4	1週目	NC	NC	1270±160	1270±90
13週目	NC					NC	1850±160	2850±450		
39週目	NC					NC	2300±390	2910±330		
3	4			1週目	NC	NC	20600±4300	13800±2000		
				13週目	NC	NC	33000±10400	22200±4800		
				39週目	NC	NC	33000±9800	23200±5000		
30	8			1週目	NC	NC	154000±35000	125000±32000		
				13週目	NC	NC	194000±98000	204000±60000		
				39週目	NC	NC	137000±109000 ^{d)}	190000±58000		
30	8			1週目	507±101	348±152	123000±21000	81200±18500		
				13週目	505±197	582±136	120000±40000	142000±37000		
				39週目	432±193	721±179	106000±48000	175000±55000		
妊娠サル	静脈内			0.3	20	1週目	—	11.7±1.1	—	1480±150 ^{e)}
						18	17週目	—	15.4±3.3	—
				3	20	1週目	—	118±21	—	14100±2600 ^{g)}
		16	17週目			—	135±38	—	21300±5900 ^{h)}	
		30	28	1週目	—	1110±200	—	144000±29000 ⁱ⁾		
				20	17週目	—	1220±290	—	185000±24000 ^{j)}	

平均値±標準偏差（例数が2例の場合は個々の値）、NC：算出せず、—：該当せず

C_{max}：最高血清中濃度、AUC：血清中濃度-時間曲線下面積

a) ウサギ：投与開始1日目はAUC_{0-inf}、投与後14週目はAUC_{0-336h}、サル：AUC_{0-336h}

b) 3例、c) 2例、d) 7例、e) 19例、f) 17例、g) 18例、h) 12例、i) 26例、j) 14例

妊娠サル（各群12～26例）に0.3、3及び30 mg/kgを妊娠20日目から出産まで2週に1回反復静脈内投与したとき、30 mg/kg群の妊娠133日目（本薬9回目投与後24時間）における母体の血清中本薬濃度に対する胎児の血清中本薬濃度における比（胎児/母体）（平均値±標準偏差、以下同様）は0.25±0.05倍であった。0.3、3及び30 mg/kg群における出生5～63日目の血清中本薬濃度から算出されたt_{1/2}（平均値±標準偏差、以下同様）は、母体及び出生児でそれぞれ14.6±3.7～16.1±4.8日及び15.2±2.6～21.3±2.2日であった。

抗ブロスマブ抗体について、0.3及び3 mg/kg群のいずれの母動物においても、妊娠中及び授乳中に検出されなかったが、30 mg/kg群（授乳中）の2/14例で検出された。なお、いずれの胎児及び出生児においても、抗ブロスマブ抗体は認められなかった。

4.2 分布

分布に関する試験は実施されていない。

4.3 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

4.4 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められなかったものと判断するが、ヒトでの薬物動態については「6.2 臨床薬理試験」の項で引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（組織交差反応性試験及び病態モデルマウスを用いた2週間反復皮下投与試験）が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

ウサギを用いた単回静脈内投与毒性試験、並びにカニクイザルを用いた反復皮下及び静脈内投与毒性試験における初回投与時の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表10）。

表10 単回投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄 ウサギ (NZW)	静脈内	0 ^{a)} 、0.03、 0.3、3	死亡又は瀕死屠殺 ^{b)} : 3 (雄 1/10 例)、体重減少、自発運動の低下、粘液便、肛門周囲の汚れ、尿中リンの高値、尿 pH・尿中カリウム排泄量の低値、尿潜血、血清総コレステロール・トリグリセリド・グルコース・クレアチニンの高値、血清カルシウムの低値、心内膜の白色物質、肺の白色化・硬化、胃の粘膜の赤色化・壁の肥厚、複数組織の鈣質沈着、心臓の心房内血栓・血管周囲浮腫、肺の肺胞浮腫・炎症性細胞浸潤、気管・胃（粘膜・筋層・血管）の浮腫、気管・胃・胸腺のうっ血・出血、大腿骨の骨吸収亢進・破骨細胞の増加・骨膜の骨線維症・骨髄の壊死・うっ血・出血 ≥0.03: 尿中蛋白の高値、赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度の低値、血清尿素窒素の高値 ≥0.3: 血清クレアチニンの低値、血清リン・1,25(OH) ₂ D の高値 3: 摂餌量の低値、尿中ナトリウム・塩素排泄量の低値、好酸球数の高値、血清α-グロブリン・γ-グロブリンの高値、血清 ALP・塩素・アルブミン・アルブミン/グロブリン比・グルコースの低値、大動脈（中膜）・心臓（筋線維・血管）・腎臓（腎小体・尿細管・血管）・肺（気管支・粘膜・肺胞）・胃（胃底腺）の鈣質沈着、腎臓の血管周囲線維化・尿細管の拡張・再生・尿細管上皮の好塩基性変化、肺の気管支粘膜の多核巨細胞、大動脈（中膜）の多核巨細胞・単核細胞浸潤・浮腫	3	4.2.3.1-1
雌雄 カニクイ ザル	静脈内	30	急性毒性について、14 週間反復静脈内投与毒性試験並びに 40 週間反復静脈内及び皮下投与毒性試験にて評価 摂餌量の低値、血清カルシウム・リン・1,25(OH) ₂ D の高値	>30	4.2.3.2-3 4.2.3.2-4
	皮下	30	急性毒性について、40 週間反復静脈内及び皮下投与毒性試験にて評価 血清カルシウム・リン・1,25(OH) ₂ D の高値	>30	4.2.3.2-4

a) 10 mmol/L グルタミン酸ナトリウム、262 mmol/L D-ソルビトール、0.5 mg/mL ポリソルベート 80 (pH 5.5)

b) 死亡の主な原因は腎臓の石灰沈着による腎不全と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性として、ウサギ及びカニクイザルを用いた最長 40 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 11）。主な所見は、血清リン及び 1,25(OH)₂D 濃度の高値、複数の器官及び組織の異所性鈣質沈着、心臓及び腎臓の変性並びに骨の過形成であった。

成熟カニクイザルに 2 週に 1 回、40 週間投与したときの無毒性量（雄：0.03 mg/kg、雌：0.3 mg/kg）における C_{max}（雄：2.24 µg/mL、雌：17.10 µg/mL）⁷⁾及び AUC_{0-336h}（雄：376 µg・h/mL、雌：2910 µg・h/mL）は、成人 XLH 患者に臨床推奨用量（1 mg/kg を 4 週に 1 回）を皮下投与したときの曝露量⁸⁾と比較して、C_{max} では 0.20（雄）及び 1.54（雌）倍、AUC では 0.13（雄）及び 1.00（雌）倍⁹⁾であった。幼若カニクイザルに 2 週に 1 回、40 週間投与したときの無毒性量（0.3 mg/kg）における C_{max}（12.70 µg/mL）及び AUC_{0-312h}（1870 µg・h/mL）は、小児（1～12 歳）XLH 患者に臨床推奨用量（0.8 mg/kg を 2 週に 1 回）を皮下投与したときの曝露量¹⁰⁾と比較して、C_{max} では 0.59～0.78 倍、AUC では 0.29～0.38 倍であった。

表 11 反復投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
雌雄ウサギ (NZW)	静脈内	14 週間 (1 回/2 週)	0 ^{a)} 、0.03、0.3、3	死亡又は瀕死屠殺 ^{b)} ：3（雄 1/4 例）、単球数・大型非染色細胞数の高値、リンパ球数の低値、血清クレアチンホスホキナーゼ・トリグリセリド・グルコース・尿素窒素・クレアチニン・β-グロブリン・γ-グロブリンの高値、血清カルシウムの低値、肺（気管支粘膜・細気管支・肺胞）・消化管・脾臓・副腎の鈣質沈着、肺のうっ血・出血・肺胞浮腫・気管支上皮の剥離・炎症細胞浸潤、胃の炎症細胞浸潤・粘膜下層浮腫、大腿骨の骨膜の線維化・破骨細胞の増殖 ≥0.03：血清 1,25(OH) ₂ D の高値 ≥0.3：血清リンの高値、腎臓（尿細管）の鈣質沈着 ^{c)} 3：体重・摂餌量の低値、好中球数の高値、ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度の低値、血清総コレステロール・α-グロブリンの高値、血清塩素・アルブミン・アルブミン/グロブリン比の低値、大動脈内膜表面の白色顆粒状変化、大動脈（中膜）・心臓（血管・心筋線維）・腎臓（腎小体・尿細管・血管）の鈣質沈着、大動脈の軟骨性化生・浮腫・炎症細胞浸潤（中膜）・多核巨細胞、心臓の炎症細胞浸潤（血管・中膜・間質）・壊死/変性（心筋線維）、腎臓の線維化・硝子円柱・再生（尿細管）	0.3	4.2.3.2-1
雌雄カニクイザル	静脈内	14 週間 (1 回/2 週) + 回復 6 週間 ^{d)}	0 ^{a)} 、0.03、0.3、3、30	≥0.03：血清 1,25(OH) ₂ D の高値 ≥0.3：血清リンの高値、血清 bALP の低値、腎臓（尿細管）の鈣質沈着 ^{c)} ≥3：血清カルシウム・オステオカルシン・CTx の高値、大動脈・脳（髄膜）・結腸・肺（軟骨・粘膜）・下垂体の鈣質沈着、腎臓の尿細管・尿管上皮の多核細胞 30：体重の低値、体重増加抑制、大腿骨・上腕骨の腫脹、尿中リン濃度・排泄量の高値、ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度の低値、総白血球数・好中球数の高値、筋肉内腫瘍（多核マクロファージ・線維性結合組織を伴う石灰化顆粒物質）、大腿骨・上腕骨の骨膜の骨過形成、副腎（髄質）・骨・脳（髄膜・脈絡叢）・脊髄（硬膜）・眼（結膜）・心臓・坐骨神経・精囊・胃・気管粘膜・膀胱・肺動脈・上皮小体の鈣質沈着、腎臓の線維化・尿細管の変性・再生 回復性：あり（複数の器官・組織の鈣質沈着が認められた）	0.3	4.2.3.2-3

7) 本薬投与 10 分後の血清中濃度

8) 成人 XLH 患者対象 UX023-CL303 試験（CTD5.3.5.1-1～2）において、本剤 1 mg/kg を 4 週に 1 回投与したときの血清中本薬濃度に基づき母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5-1）を用いてベイズ推定した定常状態における C_{max}（平均値）：11.11 µg/mL、AUC_r（平均値）：5808 µg・h/mL

9) 投与頻度の違いを考慮し、成熟カニクイザルを用いた検討（2 週に 1 回）における AUC_{0-336h} に 2 を乗じて臨床推奨用法（4 週に 1 回）と比較した

10) 小児（1～4 歳）XLH 患者対象 UX023-CL205 試験（CTD5.3.5.2-6）及び小児（5～12 歳）XLH 患者対象 UX023-CL201 試験（CTD5.3.5.2-5）において、本剤を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回投与したときの血清中本薬濃度に基づき母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5-1）を用いてベイズ推定した定常状態における C_{max}（平均値）：16.20 及び 21.35 µg/mL、AUC_r（平均値）：4896 及び 6456 µg・h/mL

表 11 反復投与毒性試験の概略 (続き)

雌雄 カニクイ ザル	静脈内	40 週間 (1 回/2 週) + 回復 13 週間 ^{a)}	0 ^{d)} 、 0.03、 0.3、3、 30	死亡又は瀕死屠殺 ^{e)} : 30 (雄 1/8 例)、側臥、尿中タンパク・グルコース濃度の高値 ≥ 0.03 : 血清リン・1,25(OH) ₂ D の高値 ≥ 0.3 : 血清オステオカルシン・CTx の高値、四肢の骨表面周囲の乳白色腫瘍 (雄)、皮下組織・筋肉・関節包の結合組織の鈣質沈着 (雄) ≥ 3 : 四肢の腫脹、ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度の低値、血小板数の高値、肺・精巣 (精巣網/精細管)・気管・腎臓の鈣質沈着、腎臓の変性/壊死・再生 (尿細管)・線維化 (間質)、増加・多核 (上皮)、肺・気管 (軟骨膜細胞) の好塩基性変化、 30 : 歩行異常、体重・摂餌量の低値、心拍数の高値、ST 降下、左室拡張終期・収縮終期容積・一回拍出量・駆出率の低値、尿中リン排泄の高値、赤血球数・MCV・MCH・リンパ球数の低値、好中球数・フィブリノーゲンの高値、PT・APTT の延長、骨髄の有核細胞数の減少、血清アルブミン・総タンパク・アルブミン/グロブリン比・クレアチニン・塩素の低値、血清 bALP の低値 ^{b)} 、血清 ALP・尿素窒素・ β -グロブリン・カルシウムの高値、皮質骨の領域・厚さ・量・密度の増加、総骨密度・類骨量・類骨面の増加、皮下組織内・骨表面周囲・骨格筋内の乳白色腫瘍、骨の肥厚・隆起、骨表面の粗造、大動脈の白質物質の沈着、腎臓・副腎の重量高値、大動脈・眼 (角膜縁・結膜)・心臓・腎臓 (ヘンレ係蹄・集合管)・肝臓 (血管)・肺 (気管支・肺胞)・坐骨神経・骨格筋・脊髄・胃 (血管・胃底腺) の鈣質沈着、骨 (大腿骨・胸骨) の好塩基性変化、海綿骨 (大腿骨・胸骨) の骨量低下、皮質骨のハバース管の拡張、皮質骨の海綿状過形成 ⁱ⁾ 、腎臓の尿細管・乳頭/皮質の炎症細胞浸潤 回復性 : あり (皮質骨、心機能、末梢骨定量的コンピュータ断層撮影による解析、骨強度の変化、長骨・心臓・腎臓等の病理組織学的な変化では明らかな回復性は確認できなかった)	0.03/0.3 (雄/雌)	4.2.3.2-4
	皮下		30	静脈内投与の 30 mg/kg 群と同様の所見が認められた		
雌雄 幼若 カニクイ ザル	静脈内	40 週間 (1 回/2 週) + 回復 13 週間 ^{d)}	0 ^{d)} 、 0.03、 0.3、3	≥ 0.03 : 血清 1,25(OH) ₂ D・CTx の高値、総骨密度の高値、 ≥ 0.3 : 尿中カルシウム/クレアチニン比・カルシウム排泄量の高値、血清 ALP・bALP の低値、血清リン・オステオカルシンの高値、皮質骨密度の高値、 3 : 手足の指・足の腫脹、皮下組織の乳白色腫瘍、皮下組織・筋肉の結合組織の鈣質沈着、尿中クレアチニン・ナトリウム・カリウム・塩素排泄量の高値、長骨の蓄積物質、大腿骨の骨吸収・破骨細胞・骨芽細胞の増加、眼 (角膜縁・結膜)・腎臓 (尿細管)・肺・骨格筋・顎下腺・手足の鈣質沈着 回復性 : あり (腎臓・眼の鈣質沈着が認められた)	0.3	4.2.3.2-5
	皮下		3	静脈内投与の 3 mg/kg 群と同様の所見が認められた		

a) 10 mmol/L グルタミン酸ナトリウム、262 mmol/L D-ソルビトール、0.5 mg/mL ポリソルベート 80 (pH 5.5)

b) 主な死因は腎石灰沈着による腎不全と判断された。c) 極めて軽微であり、病変の程度及び範囲が 3 mg/kg 群で認められた変化とは異なることから、本薬投与に起因した変化ではないと判断された。d) 対照群及び 30 mg/kg 群が設定された。e) 対照群に認められた変化との間で程度に差が認められないことから、自然発生性的変化と判断された。

f) 10 mmol/L L-ヒスチジン、252 mmol/L D-ソルビトール、0.5 mg/mL ポリソルベート 80、10 mmol/L L-メチオニン (pH 6.25)

g) 他の個体と比較して重症度の高い異所性鈣質沈着により四肢が腫脹した結果、歩行異常及び側臥を呈したため、安楽死された。

h) 30 mg/kg 皮下投与群の雄 1 例では血清 bALP の高値が認められており、骨代謝サイクルの雌雄差による所見であると考察されている。

i) 30 mg/kg 群の雌で皮質骨の厚さ及び密度の高値が認められた一方、30 mg/kg 群の一部の雄では皮質骨の密度の低値が認められており、骨代謝サイクルの雌雄差による所見であると考察されている。j) 対照群及び 3 mg/kg 群が設定された。

5.3 遺伝毒性試験

本薬はヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であり、DNA 及びその他の染色体成分に直接作用するとは考えられないと判断されたことから、遺伝毒性試験は実施されなかった。

5.4 がん原性試験

本薬はげっ歯類の FGF23 には結合しないことから、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。本薬のがん原性について、申請者は以下のように説明している。FGF23 阻害作用と造腫瘍性の関連性を示す報告、並びにヒト高リン血症性家族性腫瘍状石灰沈着症患者及び FGF23 ノックアウトマウスに

おける増殖性疾患の報告はなく、また、FGF23 ノックアウトマウスから採取された T 細胞を用いた *ex vivo* アッセイにおいて、増殖性の変化は認められなかった。本薬の一般毒性試験及び遺伝毒性試験においても、本薬と造腫瘍性の関連性を示す所見は認められなかった。本薬の一般毒性試験において、一部の動物で破骨細胞及び骨芽細胞の増加が認められたものの、破骨細胞及び骨芽細胞の増加は血清リン濃度上昇と関連しており、臨床では血清リン濃度がモニターされ、正常範囲が維持されること等から、これらの所見はがん原性のリスクを示すものではないと考える。以上より、本薬のがん原性のリスクは低いと考える。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬はげっ歯類の FGF23 には結合しないことから、カニクイザルを用いて胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生に関する試験が実施され、流産及び胚・胎児死亡率の高値、早産の高値並びに平均妊娠期間の短縮が認められた（表 12）。本試験において過剰な薬理作用に起因すると考えられる胎盤の鈣質沈着が認められていることに関して、申請者は、胎盤の鈣質沈着の亢進が流産及び胚・胎児死亡率の高値、早産の高値並びに平均妊娠期間の短縮として顕在化した可能性は否定できない旨を説明している。なお、胚・胎児における無毒性量 (3 mg/kg) における C_{max} 及び AUC_{0-336h} (135 $\mu\text{g/mL}$ 及び 21300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、成人 XLH 患者に臨床推奨用量 (1 mg/kg を 4 週に 1 回) を皮下投与したときの曝露量⁸⁾と比較して、それぞれ 12.1 及び 7.3¹¹⁾倍であった。

表 12 生殖発生毒性試験の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
胚・胎児発生試験、出生前及び出生後の発生に関する試験	カニクイザル	静脈内	妊娠 20 日～出産 (1 回/2 週)	0 ^{a)} 、0.3、3、30	母動物 ^{b)} ： ≥0.3：尿中リン・カルシウム総排泄量・カルシウム/クレアチニン比の高値、血清リン・1,25(OH) ₂ D・オステオカルシンの高値 3：早産率の高値 ≥3：血清 ALP・bALP の低値、心臓（大動脈中膜）・卵巣（卵胞）・子宮（子宮腺・血管）の鈣質沈着、気管の軟骨膜細胞・気管支軟骨の好塩基性変化、妊娠期間の短縮 30：ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度・MCV・MCH の低値、血清カルシウムの高値、尿中リン酸結晶の頻度・程度の高値、血清 CTx の高値、皮質骨の増加による総骨含有量・密度の高値、腎臓（ヘンレ係路・集合管）・肺（気管支・肺胞）・大動脈・坐骨神経・乳腺・下垂体の鈣質沈着、肺の軟骨膜細胞・気管支軟骨の好塩基性変化、流産・着床後胚・胎児死亡率の高値 胎児 ^{c)} ： 30：胎盤重量の高値、胎盤の鈣質沈着、肺の肺胞腔の鈣物 ^{d)} 、赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度・MCV・リンパ球数・リンパ球比の低値、好中球数・好中球比の高値、血清リンの高値、血清 bALP の低値、皮質骨密度の高値 出生児 ^{e)} ： 30：血清リンの高値	母動物： 0.3 胚・胎児及び出生前後の発達： 3	4.2.3.5.3-1

a) 10 mmol/L L-ヒスチジン、252 mmol/L D-ソルビトール、0.5 mg/mL ボリソルベート 80、10 mmol/L L-メチオニン (pH 6.25)

b) 妊娠 133 日及び授乳期間終了時における対照群及び 30 mg/kg 群の母動物に対する本薬の影響が評価された。

c) 妊娠 133 日における対照群及び 30 mg/kg 群の胎児に対する本薬の影響が評価された。

d) 鈣質沈着は認められなかった。e) 授乳期間終了時における各用量群の出生児に対する本薬の影響が評価された。

11) 投与頻度の違いを考慮し、妊娠カニクイザルを用いた検討 (2 週に 1 回) における AUC_{0-336h} に 2 を乗じて臨床推奨用法 (4 週に 1 回) と比較した。

5.6 その他の試験

5.6.1 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を用いた組織交差反応性試験が実施された（表 13）。その結果、ヒト、ウサギ及びカニクイザルの正常組織において交差反応性は認められなかったことから、本薬が正常組織に直接結合し、毒性を発現するリスクは低いと考えると申請者は説明している。

表 13 組織交差反応性試験の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
ヒト、ウサギ、カニクイザル正常組織	免疫組織化学染色	ヒト、ウサギ及びカニクイザルの正常組織において交差反応性は認められなかった。	4.2.3.7.7-1

5.6.2 野生型及び低リン血症マウスにおける抗 FGF23 抗体の影響

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者における抗 FGF23 抗体の影響を評価することを目的に、Hyp マウスを用いた皮下投与試験が実施された（表 14）。抗 FGF23 抗体の投与による血漿リン濃度並びに異所性鈣質沈着の発現頻度及び程度は、WT マウスと比較して Hyp マウスで低値を示した。低リン血症の疾患状態においては、高リン血症及び異所性高リン血症のリスクは低いと考えると申請者は説明している。

表 14 WT 及び Hyp マウスにおける抗 FGF23 抗体の影響の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
WT 及び Hyp マウス	WT 及び Hyp マウスに 0 ^{a)} 、3、10 及び 30 mg/kg のマウス抗 FGF23 抗体を週 2 回、2 週間皮下投与し、血中リン濃度、1,25(OH) ₂ D 濃度、器官・組織の鈣質沈着等を評価した。	Hyp マウスにおける最大血漿リン濃度は、WT マウスと比較して低かった。 Hyp マウスのマウス抗 FGF23 抗体投与群における 1,25(OH) ₂ D 濃度は、WT マウスのマウス抗 FGF23 抗体投与群と比較して高かった。 WT マウスでは腎臓、肺、心臓、大動脈弓及び胸大動脈に、Hyp マウスでは腎臓及び肺に鈣質沈着が認められた。	参考資料 4.2.3.7.7-2

a) 8 g/L 塩化ナトリウム、200 mg/L 塩化カリウム、1.15 g/L リン酸水素二ナトリウム、200 mg/L リン酸二水素カリウム (pH 7.4)

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の毒性プロファイルについて

申請者は、本薬の毒性プロファイル及び臨床使用における想定されるリスクについて、以下のように説明している。

非臨床毒性試験を踏まえた本薬の主要な毒性所見は、本薬の薬理作用に起因する血清リン濃度及び 1,25(OH)₂D 濃度の高値によると考えられる複数の組織での異所性鈣質沈着及び骨過形成であった。正常動物では FGF23 は過剰となっていないため、正常マウス、ウサギ及びカニクイザルを用いた非臨床試験では、本薬¹²⁾の薬理作用が過剰に発現することが考えられた。本薬の非臨床試験及び臨床試験に基づき異所性鈣質沈着のリスクを評価した結果、異所性鈣質沈着は血清リン濃度が生理学的範囲を超える濃度に到達することで引き起こされることが示唆されたものと考えた。血清リン濃度は本薬による異所性鈣質沈着が発現する可能性を示す直接的な生化学マーカーであると考えられることから、臨床使用においては血清リン濃度が年齢に応じた正常範囲で管理されていれば、異所性鈣質沈着のリスクを低減させることは可能と考える。

¹²⁾ マウスではマウス抗 FGF23 抗体を用いた。

機構は、申請者の説明を了承するが、異所性石灰化を含むヒトにおける安全性については、「7.R.4 安全性について」の項で議論する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 15 のとおりであった。開発過程において、原薬及び製剤の製造工程の変更が行われたが、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、各変更前後の原薬又は製剤の同等性／同質性が確認されている（「2.1.4 製造工程の開発の経緯」及び「2.2.3 製造工程の開発の経緯」の項を参照）。なお、申請製剤は、申請製法の原薬を用いて製造された 10、20 及び 30 mg/mL の製剤であり、第 II 相試験、国内第 III 相試験及び国際共同第 III 相試験では申請製剤が使用された。

表 15 臨床試験で使用された製剤

原薬	製剤	製剤濃度 (mg/mL)	開発の相 (試験名)	
			国内試験 (国内医療機関が参加した国際共同治験を含む)	海外試験
製法 A	製法 1	2	—	第 I 相試験 (KRN23-US-02 試験)
製法 B	製法 2	2、10	—	第 I 相試験 (KRN23-US-02 試験) 第 I/II 相試験 (KRN23-INT-001 試験、KRN23-INT-002 試験)
製法 C	製法 3	2、10、30	第 I 相試験 (KRN23-001 試験 ^{a)} 第 II 相試験 (KRN23-002 試験 ^{a)} 第 III 相試験 (UX023-CL301 試験 ^{a)} 、UX023-CL303 試験 ^{a)} 、UX023-CL304 試験 ^{a)}	第 I/II 相試験 (KRN23-INT-002 試験) 第 II 相試験 (UX023-CL201 試験、UX023-CL203 試験、UX023-CL205 試験、UX023T-CL201 試験)
申請製法	申請製法	10、20、30	第 II 相試験 (KRN23-002 試験 ^{a)} 第 III 相試験 (KRN23-003 試験、UX023-CL301 試験 ^{a)}	第 II 相試験 (UX023T-CL201 試験)

— : 該当なし

a) 国際共同治験

血清中本薬濃度の定量には、ELISA法又はECL法が用いられ、定量下限はELISA法で50 ng/mL、ECL法で36 ng/mL又は50 ng/mLであった。抗プロスマブ抗体はELISA法又はECL法、中和抗体はECL法で測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、7 試験 (KRN23-001 試験、KRN23-002 試験、KRN23-003 試験、KRN23-US-02 試験、UX023-CL301 試験、UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験) の成績並びに母集団薬物動態解析の結果が提出された。参考資料として、海外 1 試験 (UX023T-CL201 試験) の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.2.1 成人 XLH 患者における検討

6.2.1.1 国際共同第 I 相試験 (CTD5.3.4.2-1 : KRN23-001 試験<2014 年 7 月~2015 年 6 月>)

日本人及び外国人¹³⁾の成人 XLH 患者 (目標被験者数 15 例、各群 5 例) を対象に、本剤を単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、非盲検用量漸増試験が実施された。

主な選択基準は、成人の XLH 患者で、事前検査時に血清中 FGF 濃度が 30 pg/mL 以上の患者とされた。また、主な除外基準として、事前検査前 21 日以内及び事前検査以降にビタミン D、その代謝物又は

13) 韓国

その類似物の薬剤を使用した患者、及び事前検査前 10 日以内及び事前検査以降に XLH の治療を目的としたリン酸製剤を使用した患者は除外された。

用法・用量は、各コホート（コホート 1～3）では、本剤 0.3、0.6 又は 1 mg/kg を単回皮下投与とされた。

総投与例 18 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 16 のとおりであった。

表 16 本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	対象	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/kg)	V _z /F (mL/kg)
0.3	全集団	6	1.71±0.51	1180±370 ^{a)}	166 [46.5, 168]	289±121 ^{a)}	0.277±0.096 ^{a)}	107±38 ^{a)}
	日本人	3	1.77±0.22	1180±500	167 [46.5, 168]	295±140	0.291±0.129	107±18
	韓国人	3	1.65±0.77	1040, 1340 ^{b)}	166 [95.9, 166]	180, 378 ^{b)}	0.223, 0.290 ^{b)}	57.9, 158 ^{b)}
0.6	全集団	5	2.95±0.67	2220±920	167 [165, 334]	315±131	0.309±0.123	122±8
	日本人	3	3.13±0.84	2370±1160	167 [166, 167]	340±154	0.299±0.150	125±4
	韓国人	2	2.41, 2.93	1460, 2510	165, 334	186, 370	0.239, 0.410	110, 127
1	全集団	7	5.19±2.12	3770±1670	166 [93.5, 168]	336±85	0.307±0.116	143±49
	日本人	4	5.41±2.07	4040±1950	131 [93.5, 167]	342±115	0.292±0.130	134±47
	韓国人	3	4.91±2.62	3420±1530	166 [94.2, 168]	327±40	0.328±0.118	155±60

平均値±標準偏差（例数が 2 例の場合は個々の値）、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{0-∞}：投与後 0 時間～無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス、V_z/F：見かけの分布容積

a) 5 例

b) 2 例

薬力学的作用について、血清リン濃度の推移は表 17 のとおりであった。

表 17 本剤を単回皮下投与したときの血清リン濃度の推移

用量 (mg/kg)	対象	例数	ベースライン	投与後 2 日目	投与後 3 日目	投与後 5 日目	投与後 8 日目	投与後 15 日目	投与後 22 日目	投与後 29 日目	投与後 36 日目	投与後 50 日目
0.3	全集団	6	1.80±0.24	1.98±0.29	2.17±0.46	2.57±0.31	2.55±0.29	2.52±0.53	2.25±0.36	2.12±0.48	2.05±0.38	1.90±0.24
	日本人	3	1.80±0.10	2.13±0.21	2.40±0.53	2.70±0.36	2.73±0.31	2.63±0.74	2.37±0.49	2.27±0.51	2.23±0.12	2.03±0.15
	韓国人	3	1.80±0.36	1.83±0.31	1.93±0.29	2.43±0.25	2.37±0.12	2.40±0.36	2.13±0.21	1.97±0.50	1.87±0.49	1.77±0.25
0.6	全集団	5	1.92±0.38	2.02±0.41	2.30±0.50	2.52±0.65	2.82±0.61	2.86±0.85	2.38±0.74	2.34±0.75	2.18±0.43	1.90±0.43
	日本人	3	2.17±0.21	2.20±0.44	2.57±0.38	2.83±0.51	3.10±0.44	3.27±0.64	2.73±0.45	2.70±0.62	2.27±0.47	2.00±0.36
	韓国人	2	1.4, 1.7	1.6, 1.9	1.6, 2.2	1.6, 2.5	1.9, 2.9	1.6, 2.9	1.2, 2.5	1.3, 2.3	1.7, 2.4	1.3, 2.2
1	全集団	7	1.63±0.40	2.00±0.46	2.14±0.50	2.40±0.57	2.40±0.42	2.66±0.63	2.44±0.52	2.17±0.54	1.99±0.56	1.71±0.38
	日本人	4	1.70±0.32	2.15±0.26	2.28±0.32	2.60±0.43	2.55±0.17	2.80±0.22	2.48±0.31	2.20±0.34	2.10±0.48	1.80±0.35
	韓国人	3	1.53±0.55	1.80±0.66	1.97±0.71	2.13±0.70	2.20±0.61	2.47±1.01	2.40±0.82	2.13±0.83	1.83±0.72	1.60±0.46

平均値±標準偏差（例数が 2 例の場合は個々の値）、単位：mg/dL

抗体について、本剤投与前及び投与後 50 日目の 2 時点において評価され、0.3 mg/kg 群の 1 例（日本人）で両時点とも抗ブロスマブ抗体が認められたが、中和抗体は認められなかった。

安全性について、有害事象及び副作用は、0.3 mg/kg 群 66.7% (4/6 例) 及び 50.0% (3/6 例)、0.6 mg/kg 群 80.0% (4/5 例) 及び 0% (0/5 例)、1 mg/kg 群 85.7% (6/7 例) 及び 28.6% (2/7 例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値について、本剤の薬力学的作用に関連する検査値の上昇は認められたが、その他に臨床的に意味のある変化は認められなかった。臨床検査値に関する有害事象のうち、0.3 mg/kg 群の 1 例において、白血球数異常が本剤との因果関係が否定できない事象と判断されたが、重症度は軽度であり、処置なしで回復した。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.2-2 : KRN23-US-02 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人¹⁴⁾の成人 XLH 患者 (目標被験者数最大 40 例) を対象に、本剤を単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

主な選択基準は、成人の XLH 患者で、事前検査時に血清中 FGF 濃度が 30 pg/mL 超の患者とされた。また、主な除外基準として、事前検査前 10 日以内及び投与期間中にビタミン D、その代謝物又はその類似物の薬剤、リン酸製剤を使用した患者は除外された。

用法・用量は、静脈内投与のコホートでは、プラセボ又は本剤 0.003、0.01、0.03、0.1 若しくは 0.3 mg/kg を単回静脈内投与とされ、皮下投与のコホートでは、プラセボ又は本剤 0.1、0.3、0.6 若しくは 1 mg/kg を単回皮下投与とされた。

無作為化され治験薬が投与された 38 例 (静脈内投与 22 例 (プラセボ群 5 例、本剤群 17 例)、皮下投与 16 例 (プラセボ 4 例、本剤群 12 例)) 全例が安全性解析対象集団とされ、本剤を投与された 29 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 18 のとおりであり、絶対的 BA ($AUC_{0-\infty}$ の算術平均値の比 (皮下投与/静脈内投与) として算出) は、0.1 mg/kg 及び 0.3 mg/kg 投与時でそれぞれ 90% 及び 128% であった。

表 18 本剤を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	用量 (mg/kg)	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
静脈内	0.003	3	0.0693±0.00712	NC	2.17 [1.17, 2.17]	NC
	0.01	3	0.256±0.016	52.0±15.3	1.17 [1.17, 2.17]	199±83.9
	0.03	3	1.04±0.202	156±28.7	1.17 [0.230, 2.17]	180±98.8
	0.1	5	2.95±0.927	666±144	1.17 [0.170, 2.25]	296±65.9
	0.3	3	9.20±1.83	2170±312	1.18 [1.17, 1.23]	273±29.1
皮下	0.1	3	0.755±0.266	599±157	311 [167, 336]	423±119
	0.3	3	3.00±1.01	2400, 3150 ^{a)}	168 [96.0, 311]	304, 420 ^{a)}
	0.6	3	3.62±1.94	3180±1680	239 [167, 241]	322±40.8
	1	3	7.71±2.07	6590, 7210 ^{a)}	242 [167, 409]	296, 601 ^{a)}

平均値±標準偏差 (例数が 2 例の場合は個々の値)、 t_{max} は中央値 [範囲]、NC : 算出できず

C_{max} : 最高血清中濃度、 $AUC_{0-\infty}$: 投与後 0 時間~無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期

a) 2 例

薬力学的作用について、血清リン濃度の推移は表 19 のとおりであった。なお、本剤の臨床投与経路は皮下投与であることから、当該結果については皮下投与時の結果のみ記載する。

表 19 本剤を単回皮下投与したときの血清リン濃度の推移

用量 (mg/kg)	例数	ベースライン	投与後 2時間	投与後 4時間	投与後 8時間	投与後 12時間	投与後 2日目	投与後 3日目	投与後 4日目	投与後 5日目
0.1	3	2.17±0.51	2.00±0.66	2.03±0.60	2.07±0.25	1.87±0.23	2.10±0.36	2.43±0.31	2.57±0.21	2.37±0.15
0.3	3	1.87±0.42	1.60±0.27	1.73±0.21	2.00±0.20	2.00±0.10	1.97±0.45	2.53±0.55	2.67±0.45	2.73±0.40
0.6	3	1.90±0.76	1.43±0.21	2.03±0.64	2.30±0.56	2.13±0.67	2.13±0.83	2.43±0.99	2.77±0.76	2.77±0.93
1	3	1.80±0.10	1.67±0.15	2.30±0.60	2.33±0.45	2.00±0.53	2.03±0.21	2.53±0.29	2.97±0.23	2.70±0.52
用量 (mg/kg)	例数	投与後 8日目	投与後 12日目	投与後 15日目	投与後 18日目	投与後 22日目	投与後 29日目	投与後 36日目	投与後 50日目	
0.1	3	2.97±0.35	—	2.53±0.35	—	2.50±0.20	2.10±0.46	—	1.90±0.35	
0.3	3	2.83±0.31	—	2.87±0.29	—	2.67±0.38	2.37±0.12	—	2.07±0.35	
0.6	3	3.53±0.40	3.90±1.18	3.37±0.64	3.37±1.12	3.30±0.79	3.00±0.53	2.97±0.64	2.17±0.15	
1	3	3.23±0.35	3.07±0.31	3.43±0.12	3.37±0.31	3.43±0.42	3.27±0.06	2.93±0.21	2.20±0.27	

平均値±標準偏差、単位 : mg/dL、— : 測定せず

14) 米国

抗体について、治験薬投与前のベースライン時から投与後 50 日目までにおいて、抗プロスマブ抗体陽性の被験者は認められなかった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤静脈内投与のプラセボ群 2/5 例及び 0/5 例、0.003 mg/kg 群 3/3 例及び 1/3 例、0.01 mg/kg 群 3/3 例及び 0/3 例、0.03 mg/kg 群 2/3 例及び 1/3 例、0.1 mg/kg 群 4/5 例及び 1/5 例、0.3 mg/kg 群 2/3 例及び 1/3 例、本剤皮下投与のプラセボ群 2/4 例及び 0/4 例、0.1 mg/kg 群 3/3 例及び 0/3 例、0.3 mg/kg 群 2/3 例及び 1/3 例、0.6 mg/kg 群 2/3 例及び 1/3 例、1 mg/kg 群 3/3 例及び 0/3 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、心電図及びバイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6.2.1.3 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-1~2 : UX023-CL303 試験<2015 年 10 月~継続中 (2017 年 6 月データカットオフ) >)

日本人及び外国人の成人 XLH 患者 (目標被験者数 120 例、各群 60 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験及び非盲検継続投与試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.3.1 成人 XLH 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験」の項を参照)。

薬物動態について、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本薬濃度のトラフ値の推移は、表 20 のとおりであった。

表 20 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本薬濃度のトラフ値の推移

プラセボ群 ^{a)}		本剤群			
36 週時	48 週時	4 週時	24 週時	36 週時	48 週時
6.53±2.70 (12 例)	5.99±2.97 (66 例)	3.80±1.62 (68 例)	5.83±3.43 (68 例)	8.10±3.18 (16 例)	5.39±2.88 (62 例)

平均値±標準偏差 (例数)、単位: µg/mL

a) プラセボ群では 24 週時以降に本剤を 4 週に 1 回投与されたため、本剤投与後における測定結果を示す

薬力学的作用について、血清リン濃度の推移は、表 21 のとおりであった。

表 21 本剤 1 mg/kg を 4 週に 1 回反復皮下投与したときの血清リン濃度^{a)}の推移

	ベース ライン	4 週時	12 週時	20 週時	24 週時	28 週時	36 週時	48 週時
プラセボ群 ^{b)}	1.92±0.32 (66 例)	2.02±0.38 (65 例)	2.06±0.36 (64 例)	2.06±0.39 (65 例)	2.07±0.34 (66 例)	2.95±0.61 (66 例)	2.60±0.54 (66 例)	2.47±0.49 (66 例)
本剤群	2.03±0.30 (68 例)	2.99±0.64 (67 例)	2.69±0.57 (67 例)	2.70±0.48 (65 例)	2.53±0.45 (68 例)	2.69±0.51 (67 例)	2.54±0.48 (64 例)	2.47±0.46 (63 例)

平均値±標準偏差 (例数)、単位: mg/dL

a) 本剤投与前における空腹時 (8 時間以上の絶食後) の測定値

b) プラセボ群では 24 週時以降に本剤を 4 週に 1 回投与された

抗体について、治験薬投与前のベースライン時から投与後 24 週時まで評価され、抗プロスマブ抗体陽性の被験者は認められなかった。

6.2.1.4 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.2-4 : UX023-CL304 試験<2015 年 12 月~継続中 (2017 年 8 月データカットオフ) >)

日本人及び外国人の成人 XLH 患者 (目標被験者数 14 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験

成績については「7.3.2 成人 XLH 患者を対象に骨軟化症に対する効果を検討した非盲検試験」の項を参照)。

薬物動態について、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本薬濃度について、4、24 及び 48 週時のトラフ値 (平均値±標準偏差 (例数)) は、それぞれ 3.96±1.61 µg/mL (14 例)、5.15±2.89 µg/mL (14 例) 及び 5.13±1.89 (13 例) µg/mL であった。

薬力学的作用について、本剤 1 mg/kg を 4 週に 1 回反復皮下投与したときの血清リン濃度の推移は、表 22 のとおりであった。

表 22 本剤 1 mg/kg を 4 週に 1 回反復皮下投与したときの血清リン濃度^{a)}の推移

ベースライン	4 週時	12 週時	20 週時	24 週時	28 週時	36 週時	48 週時
2.24±0.40 (14 例)	2.87±0.43 (14 例)	2.72±0.33 (14 例)	2.61±0.31 (14 例)	2.60±0.33 (14 例)	2.60±0.41 (14 例)	2.47±0.31 (13 例)	2.43±0.30 (13 例)

平均値±標準偏差 (例数)、単位: mg/dL

a) 本剤投与前における空腹時 (8 時間以上の絶食後) の測定値

抗体について、本剤投与前のベースライン時から投与後 48 週時まで評価され、14 例中 4 例において、ベースライン時に抗プロスマブ抗体が陽性であったが、本剤投与後に抗体陽性例は認められなかった。

6.2.2 小児 XLH 患者における検討

6.2.2.1 国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.2-7 : KRN23-003 試験<2017 年 7 月～継続中 (2018 年 6 月データカットオフ)>)

日本人の 1~12 歳の XLH 患者 (目標被験者数 10 例以上) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.3.4 日本人小児 XLH 患者を対象とした非盲検試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤を 2 週に 1 回反復皮下投与¹⁵⁾したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移は、表 23 のとおりであった。

表 23 本剤を 2 週に 1 回反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移

2 週時	4 週時	8 週時	16 週時	24 週時	32 週時	40 週時
3.93±0.84 (15 例)	6.38±1.34 (15 例)	8.49±1.92 (15 例)	8.53±2.50 (15 例)	11.05±4.54 (15 例)	11.63±5.15 (15 例)	11.65±4.61 (15 例)

平均値±標準偏差 (例数)、単位: µg/mL

薬力学的作用について、血清リン濃度の推移は、表 24 のとおりであった。

表 24 本剤を 2 週に 1 回反復皮下投与したときの血清リン濃度^{a)}の推移

ベースライン	1 週時	2 週時	4 週時	8 週時	12 週時	16 週時
2.61±0.32 (15 例)	3.67±0.48 (15 例)	3.62±0.52 (15 例)	3.73±0.54 (15 例)	3.63±0.43 (15 例)	3.51±0.52 (15 例)	3.48±0.53 (15 例)
20 週時	24 週時	28 週時	32 週時	36 週時	40 週時	
3.28±0.62 (15 例)	3.41±0.48 (15 例)	3.50±0.46 (15 例)	3.53±0.43 (15 例)	3.47±0.35 (15 例)	3.51±0.45 (15 例)	

平均値±標準偏差 (例数)、単位: mg/dL

a) 空腹時 (4 時間以上の絶食後) の測定値

抗体について、本剤投与前のベースライン時から投与後 40 週目まで評価され、15 例中 1 例において、抗プロスマブ抗体陽性が認められた。また、この 1 例において、中和抗体が検討されたが陰性であった。

¹⁵⁾ 本剤 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回、皮下投与することとされ、投与開始 6 週以降、血清リン濃度に基づく増量基準を満たす場合、1.2 mg/kg に増量可とされた。

6.2.2.2 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-3 : UX023-CL301 試験<2016 年 9 月～継続中 (2018 年 7 月データカットオフ) >)

日本人及び外国人の 1～12 歳の XLH 患者 (目標被験者数 60 例、各群 30 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.3.3 小児 XLH 患者を対象とした非盲検比較試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤を 2 週に 1 回反復皮下投与¹⁵⁾したときの本剤群における血清中本薬濃度のトラフ値の推移は、表 25 のとおりであった。

表 25 本剤を 2 週に 1 回反復皮下投与したときの本剤投与群における血清中本薬濃度のトラフ値の推移

2 週時	4 週時	8 週時	16 週時	24 週時	40 週時	64 週時
4.70±1.23 (26 例)	7.27±3.19 (28 例)	10.06±2.87 (29 例)	10.29±2.42 (29 例)	10.42±2.97 (29 例)	11.48±3.88 (29 例)	10.68±3.36 (29 例)

平均値±標準偏差 (例数)、単位: µg/mL

薬力学的作用について、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤を投与した対照群又は本剤を 2 週に 1 回反復皮下投与した本剤群の血清リン濃度の推移は、表 26 のとおりであった。

表 26 本剤又は経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤を 2 週に 1 回反復皮下投与したときの血清リン濃度^{a)}の推移

	ベースライン	2 週時	4 週時	8 週時	12 週時	16 週時	24 週時	32 週時	40 週時
対照群	2.30±0.26 (32 例)	—	2.51±0.32 (32 例)	2.54±0.35 (32 例)	—	2.58±0.36 (29 例)	2.60±0.42 (32 例)	2.56±0.36 (32 例)	2.53±0.34 (32 例)
本剤群	2.42±0.24 (29 例)	3.52±0.50 (26 例)	3.60±0.56 (29 例)	3.37±0.41 (29 例)	3.40±0.34 (26 例)	3.26±0.38 (29 例)	3.16±0.43 (29 例)	3.31±0.41 (29 例)	3.30±0.43 (29 例)

平均値±標準偏差 (例数)、単位: mg/dL、—: 測定せず

a) 本剤投与前における空腹時 (4 時間以上の絶食後) の測定値

抗体について、本剤投与前のベースライン時から投与後 64 週目まで評価され、本剤群の 29 例中 3 例において、いずれかの評価時点の抗プロスマブ抗体陽性が認められた。この 3 例は、いずれもベースライン時に抗体が陽性であり、本剤投与後も陽性であったのは 2 例であった。また、抗プロスマブ抗体陽性であった 3 例において、中和抗体が検討され、1 例が陽性であった。

6.2.3 TIO 又は ENS 患者における検討

6.2.3.1 国際共同第 II 相試験 (CTD5.3.5.2-8 : KRN23-002 試験<2016 年 5 月～継続中 (2018 年 5 月データカットオフ) >)

日本人及び外国人の成人 TIO 又は ENS 患者 (目標被験者数 6 例以上) を対象に、本剤を反復皮下投与したときの有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については、「7.2.3 TIO 又は ENS 患者を対象とした第 II 相非盲検試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤を 4 週間に 1 回反復皮下投与¹⁶⁾したときの薬物動態パラメータ及び血清中本薬濃度のトラフ値の推移は、表 27 及び表 28 のとおりであった。

¹⁶⁾ 開始用量は 0.3 mg/kg を 4 週に 1 回皮下投与とされ、投与 16 週までは投与日の 2 週間前の血清リン濃度に基づき、0.1～2 mg/kg の範囲で調整された。投与 20 週以降は 16 週時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治験担当医師が判断する場合は、用量調整可とされた。

表 27 本剤を4週に1回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	用量 (mg/kg)	対象	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	t _{max} (h)
初回投与後	0.3±0.0	全集団	12	1.49±0.43	730±234	178 [115, 311]
		日本人	8	1.57±0.49	753±277	168 [115, 309]
		韓国人	4	1.34±0.23	683±133	201 [143, 311]
20週間後	0.7±0.4	全集団	12	7.81±4.31	3620±1860	167 [118, 213]
	0.7±0.4	日本人	8	8.39±3.80	3950±1620	166 [118, 213]
	0.7±0.5	韓国人	4	6.65±5.63	2960±2380	167 [167, 170]

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血清中濃度、AUC_{0-t} : 投与後4週間までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血清中濃度到達時間

表 28 本剤を4週に1回反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移

対象	4週時	8週時	16週時	20週時	24週時	32週時	36週時	40週時	48週時
全集団 (13例)	0.70±0.36 ^{a)} (0.3±0.0)	1.35±0.48 (0.5±0.2)	2.39±1.27 ^{a)} (0.7±0.3)	2.96±1.59 ^{a)} (0.7±0.4)	3.77±2.32 ^{a)} (0.7±0.4)	3.48±2.30 ^{a)} (0.8±0.5)	3.73±2.81 ^{a)} (0.8±0.6)	3.72±3.11 ^{b)} (0.9±0.6)	4.16±3.55 ^{a)} (0.9±0.6)
日本人 (9例)	0.78±0.41 ^{c)} (0.3±0.0)	1.36±0.53 (0.4±0.2)	2.58±1.45 ^{c)} (0.7±0.3)	3.33±1.61 ^{c)} (0.7±0.4)	4.05±2.29 ^{c)} (0.7±0.4)	3.75±2.08 ^{c)} (0.8±0.5)	3.93±2.60 ^{c)} (0.9±0.6)	3.70±2.76 ^{d)} (0.9±0.6)	3.84±2.77 ^{c)} (0.9±0.6)
韓国人 (4例)	0.53±0.21 (0.3±0.0)	1.33±0.38 (0.5±0.2)	2.03±0.89 (0.7±0.3)	2.22±1.45 (0.6±0.4)	3.21±2.63 (0.7±0.5)	2.94±2.97 (0.7±0.5)	3.34±3.59 (0.8±0.6)	3.76±4.13 (0.8±0.6)	4.79±5.25 (0.9±0.5)

上段：血清中本薬濃度 (μg/mL) の平均値±標準偏差

下段：各評価時期の直前における本剤の用量 (mg/kg) の平均値±標準偏差

a) 12例、b) 11例、c) 8例、d) 7例

薬力学的作用について、血清リン濃度の推移は、表 29 のとおりであった。

表 29 本剤を4週に1回反復皮下投与したときの血清リン濃度^{a)}の推移

対象	0週時	4週時	8週時	12週時	16週時	20週時	24週時
全集団 (13例)	1.62±0.49	1.94±0.87 ^{b)} (0.3±0.0)	2.27±0.72 (0.5±0.2)	2.44±0.80 (0.6±0.2)	2.52±0.68 ^{b)} (0.7±0.3)	2.51±0.58 ^{b)} (0.7±0.4)	2.65±0.62 ^{b)} (0.7±0.4)
日本人 (9例)	1.66±0.59	2.04±1.04 ^{c)} (0.3±0.0)	2.22±0.81 (0.4±0.2)	2.39±0.84 (0.6±0.3)	2.48±0.59 ^{c)} (0.7±0.3)	2.58±0.54 ^{c)} (0.7±0.4)	2.78±0.67 ^{c)} (0.7±0.4)
韓国人 (4例)	1.55±0.13	1.75±0.44 (0.3±0.0)	2.38±0.55 (0.5±0.2)	2.55±0.83 (0.6±0.2)	2.60±0.94 (0.7±0.3)	2.38±0.70 (0.6±0.4)	2.40±0.48 (0.7±0.5)
対象	28週時	32週時	36週時	40週時	44週時	48週時	
全集団 (13例)	2.62±0.62 ^{b)} (0.7±0.5)	2.62±0.52 ^{b)} (0.8±0.5)	2.65±0.47 ^{b)} (0.8±0.6)	2.65±0.57 ^{d)} (0.8±0.6)	2.63±0.61 ^{b)} (0.9±0.6)	2.70±0.44 ^{d)} (0.9±0.6)	
日本人 (9例)	2.75±0.66 ^{c)} (0.8±0.5)	2.81±0.48 ^{c)} (0.8±0.5)	2.81±0.43 ^{c)} (0.9±0.6)	2.69±0.67 ^{c)} (0.9±0.6)	2.65±0.68 ^{c)} (0.9±0.6)	2.66±0.45 ^{c)} (0.9±0.6)	
韓国人 (4例)	2.35±0.51 (0.7±0.5)	2.23±0.40 (0.7±0.5)	2.33±0.42 (0.8±0.6)	2.58±0.39 (0.8±0.6)	2.60±0.54 (0.9±0.5)	2.78±0.48 (0.9±0.5)	

上段：血清リン濃度 (mg/dL) の平均値±標準偏差

下段：各評価時期の直前における本剤の用量 (mg/kg) の平均値±標準偏差、-：該当せず

a) 本剤投与前における空腹時 (8時間以上の絶食後) の測定値、b) 12例、c) 8例、d) 11例、e) 7例

抗体について、データカットオフ時点までにおいて、本剤投与前のベースライン時から投与後48週目まで評価され、13例中1例においてベースライン時に抗プロスマブ抗体陽性が認められたが、中和抗体は陰性であった。また、本剤投与開始後に抗プロスマブ抗体陽性例は認められなかった。

6.2.3.2 外国人を対象とした第II相試験 (CTD5.3.5.2-9 : UX023T-CL201 試験<2015年3月~継続中 (2018年1月データカットオフ) 参考資料>)

外国人の成人 TIO 又は ENS 患者 (目標被験者数 15 例) を対象に、本剤を反復皮下投与したときの有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については、「7.2.4 外国人 TIO 又は ENS 患者を対象とした第II相非盲検試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤を4週に1回反復皮下投与¹⁷⁾したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移は、表30のとおりであった。

表30 本剤を4週に1回反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移

4週時	8週時	16週時	20週時	24週時	32週時	36週時	40週時	48週時
1.13±0.63	2.01±1.39 ^{a)}	3.17±2.48	3.72±2.52	4.10±3.26	3.35±2.87 ^{b)}	2.52±0.41 ^{c)}	3.14±1.21 ^{c)}	2.82±1.23 ^{d)}
(0.3±0.0)	(0.4±0.2)	(0.7±0.3)	(0.8±0.3)	(0.8±0.4)	(0.8±0.4)	(0.8±0.5)	(0.8±0.5)	(0.8±0.5)

上段：血清中本薬濃度 (µg/mL) の平均値±標準偏差 (17例)

下段：各評価時期の直前における本剤の用量 (mg/kg) の平均値±標準偏差 (17例)

a) 15例、b) 7例、c) 4例、d) 2例

薬力学的作用について、血清リン濃度の推移は、表31のとおりであった。

表31 本剤を4週に1回反復皮下投与したときの血清リン濃度^{a)}の推移

0週時	4週時	8週時	12週時	16週時	20週時	24週時	28週時
1.59±0.43	2.05±0.83 ^{b)}	2.01±0.54	2.28±0.74	2.29±0.54	2.37±0.74 ^{c)}	2.41±0.56	2.60±0.51 ^{c)}
(—)	(0.3±0.0)	(0.4±0.2)	(0.5±0.2)	(0.7±0.3)	(0.8±0.3)	(0.8±0.4)	(0.8±0.4)
32週時	36週時	40週時	44週時	48週時	60週時	72週時	
2.46±0.58	2.64±0.75 ^{b)}	2.63±0.85 ^{b)}	2.56±0.64 ^{b)}	2.50±0.58 ^{b)}	2.69±0.73 ^{c)}	2.59±0.51 ^{c)}	
(0.8±0.4)	(0.8±0.5)	(0.8±0.5)	(0.8±0.5)	(0.8±0.5)	(0.8±0.5)	(0.8±0.5)	

上段：血清リン濃度 (mg/dL) の平均値±標準偏差 (17例)

下段：各評価時期の直前における本剤の用量 (mg/kg) の平均値±標準偏差 (17例)、—：該当なし

a) 本剤投与前における空腹時 (8時間以上の絶食後) の測定値、b) 16例、c) 15例

抗体について、データカットオフ時点までにおいて、本剤投与前のベースライン時から投与後48週目まで評価され、抗プロスマブ抗体陽性の被験者は認められなかった。

6.2.4 薬物動態解析

6.2.4.1 XLH患者における母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-1)

成人XLH患者を対象に国内外で実施された5試験 (海外第I相: KRN23-US-02、海外第I/II相: KRN23-INT-001試験、KRN23-INT-002試験、海外第II相: UX023-CL203試験、国際共同第III相: UX023-CL303試験) の115例及び小児 (1~12歳) XLH患者を対象に海外で実施された2試験 (第II相: UX023-CL201試験及びUX023-CL205試験) の65例から得られた2262点の血清中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された (使用ソフトウェア: Phoenix NLME v7)。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各被験者背景 (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様) について、小児 (1~12歳) XLH患者では、年齢は8.0 [1.2, 12.0] 歳、BMIは18.8 [14.2, 33.1] kg/m²、身長は115 [77.5, 144] cm、体重は26.4 [9.2, 55.2] kgであり、成人XLH患者では、年齢は41.6 [19.0, 68.0] 歳、BMIは30.2 [19.7, 68.2] kg/m²、身長は151 [122, 176] cm、体重は70.2 [37.1, 139.6] kgであった。

基本モデルとして、一次吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルが構築された。各個体のパラメータ推定値に対する共変量として、年齢、年齢区分¹⁸⁾、性、人種¹⁹⁾及び民族²⁰⁾、試験実施国²¹⁾、試験、抗プロスマブ抗体の有無、FGF23のベースライン値及び経時変化、臨床検査のベースライン値²²⁾及びPHEX

17) 開始用量は0.3 mg/kgを4週に1回皮下投与とされ、投与16週までは投与日の2週間前の血清リン濃度に基づき、最大2 mg/kgの範囲で調整された。投与20週以降は16週時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試験担当医師が判断する場合は、用量調整可とされた。

18) 小児、成人

19) 白人、黒人、アジア人、その他

20) ヒスパニック又はラテン、非ヒスパニック又は非ラテン、不明

21) 米国、カナダ、フランス、英国、アイルランド、イタリア、オランダ、韓国、日本

22) アルブミン、ALP、ALT、クレアチニン及びクレアチニンクリアランス

遺伝子変異のタイプ²³⁾がステップワイズ法により検討され、V/F 及び CL/F の固定効果として体重が組み込まれた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の XLH 患者における薬物動態及び薬力学的作用の比較について

申請者は、日本人及び外国人の XLH 患者における薬物動態及び薬力学的作用について、以下のように説明している。

成人 XLH 患者について、日本人及び外国人(韓国人)の成人 XLH 患者を対象とした第 I 相試験(KRN23-001 試験)において、本剤 0.3、0.6 又は 1 mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 16 のとおりであり、日本人及び外国人で類似していたが、薬力学的作用である血清リン濃度は、本剤 0.6 mg/kg 群では日本人で高値を示した(表 17)。これは、本剤 0.6 mg/kg 群の日本人では、ベースライン時の血清リン濃度が外国人と比較して高かったことが要因と考えられ、ベースラインからの変化量は類似していたことから、薬力学的作用についても類似していると考えられる。次に、当該試験の日本人部分集団と海外第 I 相試験(KRN23-US-02 試験)において、本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータはそれぞれ表 16 及び表 18 のとおりであり、本剤の曝露量(C_{max} 及び AUC_{0-∞}) は外国人と比較して日本人で低値を示す傾向が認められた。薬力学的作用について、本剤 0.3 及び 0.6 mg/kg 群では血清リン濃度の推移は日本人及び外国人との間で大きな違いは認められなかったが、本剤 1 mg/kg 群の日本人では外国人と比較して低値を示す傾向が認められた(表 17 及び表 19)。このように、日本人では外国人と比較して薬物動態及び薬力学的作用の結果の一部が低値を示したが、比較検討した各用量の被験者数が 3 又は 4 例と少なく、個体間変動も大きかったため、厳密な比較は困難であった。

成人 XLH 患者に本剤 1 mg/kg を 4 週に 1 回反復皮下投与した国際共同第 III 相試験である UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験における日本人と外国人の血清中本薬濃度のトラフ値及び血清リン濃度の推移を比較した結果は、表 32 及び表 33 のとおりであった。血清中本薬濃度のトラフ値について、本剤投与開始後 4 週時の結果は、いずれの試験においても日本人と外国人で大きな違いはなく、本剤投与開始後 24 週時の結果は、UX023-CL303 試験では外国人で高値を示したが、UX023-CL304 試験では日本人の方が高値であり、一定の傾向は認められなかった。また、薬力学的作用である血清リン濃度の推移について、いずれの試験においても国内外で大きな違いは認められなかった。

表 32 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本薬濃度のトラフ値の推移 (UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験)

試験名	対象	4 週時	24 週時
UX023-CL303 試験	日本人 (例数)	3.99±1.45 (6 例)	3.48±1.10 (6 例)
	外国人 (例数)	3.79±1.65 (62 例)	6.01±3.50 (62 例)
UX023-CL304 試験	日本人 (例数)	4.43±2.09 (4 例)	6.10±4.39 (4 例)
	外国人 (例数)	3.78±1.46 (10 例)	4.77±2.26 (10 例)

平均値±標準偏差、単位：µg/mL

表 33 本剤 1 mg/kg を 4 週に 1 回反復皮下投与したときの血清リン濃度^{a)}の推移 (UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験)

試験名	対象	ベースライン	4 週時	20 週時	24 週時
UX023-CL303 試験	日本人 (例数)	2.03±0.31 (6 例)	3.18±0.94 (6 例)	2.58±0.46 (6 例)	2.63±0.54 (6 例)
	外国人 (例数)	2.03±0.31 (62 例)	2.97±0.62 (61 例)	2.72±0.48 (59 例)	2.52±0.44 (62 例)
UX023-CL304 試験	日本人 (例数)	1.95±0.53 (4 例)	2.73±0.61 (4 例)	2.60±0.50 (4 例)	2.53±0.43 (4 例)
	外国人 (例数)	2.36±0.28 (10 例)	2.93±0.35 (10 例)	2.62±0.24 (10 例)	2.63±0.29 (10 例)

平均値±標準偏差、単位：mg/dL

a) 本剤投与前における空腹時(8 時間以上の絶食後)の測定値

²³⁾ Pathogenic or likely pathogenic mutation、Variants of uncertain significance、Likely benign or no mutation、No available

小児 XLH 患者に本剤 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回反復皮下投与した国際共同第 III 相試験である UX023-CL301 試験における日本人と外国人の血清中本薬濃度のトラフ値及び血清リン濃度の推移を比較した結果は、表 34 及び表 35 のとおりであった。血清中本薬濃度及び血清リン濃度のいずれについても、日本人が外国人と比較して低値を示した。一方、当該試験における外国人部分集団と国内第 III 相試験（KRN23-003 試験）とを比較した場合、血清中本薬濃度及び血清リン濃度の推移に大きな違いは認められなかった。UX023-CL301 試験における薬物動態及び薬力学的作用の国内外差について、日本人の検討例数が 2 例のみと限られていたことから、厳密な比較は困難であったが、国内第 III 相試験（KRN23-003 試験）における日本人の結果も踏まえると、小児 XLH 患者における日本人と外国人との薬物動態及び薬力学的作用に大きな違いは認められないと考える。

表 34 本剤 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移
(KRN23-003 試験及び UX023-CL301 試験)

試験名	対象	2 週時	4 週時	8 週時	16 週時	24 週時	40 週時
KRN23-003 試験	日本人 (15 例)	3.93±0.84	6.38±1.34	8.49±1.92	8.53±2.50	11.05±4.54	11.65±4.61
UX023-CL301 試験	日本人 (2 例)	3.44, 3.82	4.71, 7.36	7.17, 7.85	7.71, 8.59	6.55, 8.06	7.80, 12.08
	外国人 (27 例)	4.79±1.24 ^{a)}	7.37±3.28 ^{b)}	10.25±2.89	10.45±2.43	10.65±2.94	11.60±3.96

平均値±標準偏差（例数が 2 例の場合は個々の値）、単位：µg/mL
a) 24 例、b) 26 例

表 35 本剤 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回反復皮下投与したときの血清リン濃度^{a)}の推移
(KRN23-003 試験及び UX023-CL301 試験)

試験名	対象	ベースライン	2 週時	4 週時	8 週時	12 週時	16 週時	24 週時	32 週時	40 週時
KRN23-003 試験	日本人 (15 例)	2.61±0.32	3.62±0.52	3.73±0.54	3.63±0.43	3.51±0.52	3.48±0.53	3.41±0.48	3.53±0.43	3.51±0.45
UX023-CL301 試験	日本人 (2 例)	2.0, 2.4	2.6, 2.8	2.6, 3.3	2.5, 3.1	2.7, 3.2	2.5, 2.5	2.5, 2.8	2.5, 2.8	2.2, 3.0
	外国人 (27 例)	2.44±0.24	3.59±0.45 ^{b)}	3.64±0.55	3.41±0.39	3.44±0.32 ^{b)}	3.31±0.32	3.20±0.41	3.36±0.37	3.36±0.38

平均値±標準偏差（例数が 2 例の場合は個々の値）、単位：mg/dL

a) KRN23-003 試験：空腹時（4 時間以上の絶食後）の測定値、UX023-CL301 試験：本剤投与前における空腹時（4 時間以上の絶食後）の測定値、b) 24 例

機構は、成人と小児 XLH 患者のいずれにおいても各試験における検討例数が限られていたことから厳密な比較は困難であるものの、本剤の薬物動態及び薬力学的作用について、日本人と外国人の個別値の範囲に大きな違いはなく、国内外で大きな違いは認められていないとの申請者の説明は受入れ可能であると考える。

6.R.2 国内外の TIO 患者における薬物動態及び薬力学的作用の比較について

申請者は、日本人及び外国人の TIO 患者における薬物動態及び薬力学的作用について、以下のように説明している。

TIO 患者における薬物動態について、日本人及び外国人（韓国人）の TIO 患者等を対象とした第 II 相試験（KRN23-002 試験）において、本剤を 4 週間に 1 回反復投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中本薬濃度のトラフ値の推移は表 27 及び表 28 のとおりであり、本剤の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-t} ）は日本人において、外国人と比較して高値を示したが、日本人の被験者において曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-t} ）の個人差が大きかったことが影響していたと考える。薬力学的作用である血清リン濃度の推移は、日本人及び韓国人で類似していた（表 29）。次に、当該試験の日本人部分集団と海外第 II 相試験（UX023T-CL201 試験）において、本剤を 4 週に 1 回反復投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値及び血清リン

濃度の推移を比較した結果は、表 36 及び表 37 のとおりであり、国内外で大きな違いは認められなかったことから、TIO 患者における国内外の薬物動態及び薬力学的作用は類似していると考えられる。

表 36 日本人^{a)}及び外国人^{b)}TIO 患者等に本剤を 4 週に 1 回反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移

対象	4 週時	8 週時	16 週時	20 週時	24 週時	32 週時	36 週時	40 週時	48 週時
日本人 (9 例)	0.78±0.41 ^{g)} (0.3±0.0)	1.36±0.53 (0.4±0.2)	2.58±1.45 ^{e)} (0.7±0.3)	3.33±1.61 ^{e)} (0.7±0.4)	4.05±2.29 ^{e)} (0.7±0.4)	3.75±2.08 ^{e)} (0.8±0.5)	3.93±2.60 ^{e)} (0.9±0.6)	3.70±2.76 ^{d)} (0.9±0.6)	3.84±2.77 ^{e)} (0.9±0.6)
外国人 (17 例)	1.13±0.63 (0.3±0.0)	2.01±1.39 ^{e)} (0.4±0.2)	3.17±2.48 (0.7±0.3)	3.72±2.52 (0.8±0.3)	4.10±3.26 (0.8±0.4)	3.35±2.87 ^{f)} (0.8±0.4)	2.52±0.41 ^{f)} (0.8±0.5)	3.14±1.21 ^{f)} (0.8±0.5)	2.82±1.23 ^{g)} (0.8±0.5)

上段：血清中本薬濃度 (µg/mL) の平均値±標準偏差

下段：各評価時期の直前における本剤の用量 (mg/kg) の平均値±標準偏差

a) KRN23-002 試験における日本人部分集団の結果

b) UX023T-CL201 試験における結果

c) 8 例、d) 7 例、e) 15 例、f) 7 例、g) 4 例

表 37 日本人^{a)}及び外国人^{b)}TIO 患者等に本剤を 4 週に 1 回反復皮下投与したときの血清リン濃度^{c)}の推移

対象	0 週時	4 週時	8 週時	12 週時	16 週時	20 週時	24 週時
日本人 (9 例)	1.66±0.59 (-)	2.04±1.04 ^{d)} (0.3±0.0)	2.22±0.81 (0.4±0.2)	2.39±0.84 (0.6±0.3)	2.48±0.59 ^{d)} (0.7±0.3)	2.58±0.54 ^{d)} (0.7±0.4)	2.78±0.67 ^{d)} (0.7±0.4)
外国人 (17 例)	1.59±0.43 (-)	2.05±0.83 ^{e)} (0.3±0.0)	2.01±0.54 (0.4±0.2)	2.28±0.74 (0.5±0.2)	2.29±0.54 (0.7±0.3)	2.37±0.74 ^{e)} (0.8±0.3)	2.41±0.56 (0.8±0.4)
対象	28 週時	32 週時	36 週時	40 週時	44 週時	48 週時	
日本人 (9 例)	2.75±0.66 ^{d)} (0.8±0.5)	2.81±0.48 ^{d)} (0.8±0.5)	2.81±0.43 ^{d)} (0.9±0.6)	2.69±0.67 ^{e)} (0.9±0.6)	2.65±0.68 ^{d)} (0.9±0.6)	2.66±0.45 ^{e)} (0.9±0.6)	
外国人 (17 例)	2.60±0.51 ^{e)} (0.8±0.4)	2.46±0.58 (0.8±0.4)	2.64±0.75 ^{f)} (0.8±0.5)	2.63±0.85 ^{f)} (0.8±0.5)	2.56±0.64 ^{f)} (0.8±0.5)	2.50±0.58 ^{f)} (0.8±0.5)	

上段：血清リン濃度 (mg/dL) の平均値±標準偏差

下段：各評価時期の直前における本剤の用量 (mg/kg) の平均値±標準偏差、-：該当せず

a) KRN23-002 試験における日本人部分集団の結果

b) UX023T-CL201 試験における結果

c) 本剤投与前における空腹時 (8 時間以上の絶食後) の測定値

d) 8 例、e) 7 例、f) 16 例、g) 15 例

機構は、以下のように考える。KRN23-002 試験の日本人部分集団と UX023T-CL201 試験の全集団 (外国人集団) における薬物動態の比較について、一部の評価時点で異なる傾向も認められたが、薬力学的作用である血清リン濃度の推移については、本剤投与 48 週時までにおいて、大きな違いは認められていない。いずれの試験においても、検討例数が限られており厳密な判断は困難であるものの、上記の結果等を踏まえ、TIO 患者における薬物動態及び薬力学的作用は国内外で大きな違いは認められていないとの申請者の説明は受入れ可能である。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料及び参考資料として、表 38 に示す試験が提出された。

表 38 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	KRN23-INT-001	I/II	成人 XLH 患者	29	プラセボ又は本剤を 4 週に 1 回 (0.05→0.1→0.3→0.6 mg/kg の漸増)、4 回反復皮下投与	有効性 安全性 薬物動態 薬力学
	海外	KRN23-INT-002	I/II	成人 XLH 患者	23	KRN23-INT-001 試験の投与後 84 日目の用量 (4 回目の用量) と同一用量を 4 週に 1 回、反復皮下投与	有効性 安全性 薬物動態 薬力学
	海外	UX023-CL201	II	小児 XLH 患者 (5~12 歳)	52	用量漸増期: 本剤 (0.1、0.2 又は 0.3 mg/kg) を 2 週に 1 回 (Q2W 群)、又は本剤 (0.2、0.4 又は 0.6 mg/kg) を 4 週に 1 回 (Q4W 群)、16 週間反復皮下投与。血清リン濃度に基づき、必要に応じて 0.3 mg/kg ずつ増量 投与期: 用量漸増期と同一の用量・用量で 48 週間反復投与 延長投与期: 本剤 (Q2W 群: 投与期と同一の用法・用量を継続、Q4W 群: 血清リン濃度に基づき用量を調整) を 2 週に 1 回、96 週間反復投与 なお、いずれの期間においても最高 2 mg/kg まで増量可 (最高用量 90 mg) とした。	有効性 安全性 薬物動態 薬力学
	海外	UX023-CL205	II	小児 XLH 患者 (1~4 歳)	13	本剤 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回、64 週間反復皮下投与。血清リン濃度に基づき、1.2 mg/kg へ増量可とした。	有効性 安全性 薬物動態 薬力学
	国際共同	KRN23-002	II	成人 TIO 又は ENS 患者	13	本剤 0.3 mg/kg を 4 週に 1 回、反復皮下投与。血清リン濃度又は治療担当医師等の判断に基づき、0.1~2 mg/kg の範囲で用量を調整	有効性 安全性
	国際共同	UX023-CL303	III	成人 XLH 患者	134	プラセボ対照期: プラセボ又は本剤 (1 mg/kg) を 4 週に 1 回、24 週間反復皮下投与 投与継続期 (24 週間)、延長投与期 I (48 週間)、延長投与期 II (最長 53 週間): 本剤 1 mg/kg を 4 週に 1 回、反復皮下投与 なお、いずれの期間においても最高用量は 90 mg とした。	有効性 安全性
	国際共同	UX023-CL304	III	成人 XLH 患者	14	本剤 (1 mg/kg) を 4 週に 1 回、最長 96 週間反復皮下投与。最高用量は 90 mg とした。	有効性 安全性
	国際共同	UX023-CL301	III	小児 XLH 患者 (1~12 歳)	61	本剤 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回、反復皮下投与又は対照薬 (経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤) を承認用法・用量にて投与。本剤の用量は血清リン濃度に基づき、1.2 mg/kg へ増量可とした。	有効性 安全性
国内	KRN23-003	III	小児 XLH 患者 (1~12 歳)	15	本剤 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回、86 週間反復皮下投与。用量は血清リン濃度に基づき、1.2 mg/kg へ増量可とした。	有効性 安全性	
参考	海外	UX023T-CL201	II	成人 TIO 又は ENS 患者	17	本剤 0.3 mg/kg を 4 週に 1 回、212 週間反復皮下投与。血清リン濃度に基づき、2 mg/kg までの範囲で用量を調整	有効性 安全性 薬物動態 薬力学
	海外	UX023-CL203	II	成人 XLH 患者	20	KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験の最終用量と同一の用量で、144 週間反復皮下投与	安全性 薬力学 有効性

以下に、主な試験の成績を記述する。

7.1 第 I/II 相試験

7.1.1 外国人成人 XLH 患者を対象とした第 I/II 相用量漸増試験 (5.3.5.2-1: KRN23-INT-001 試験<2011 年 10 月~2013 年 4 月>)

外国人²⁴⁾成人 XLH 患者 (目標被験者数 42 例: 非盲検試験 24 例、骨のサブ試験 18 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するための非盲検用量漸増試験 (非盲検試験)、並びに本剤投与時の骨密度

²⁴⁾ 米国及びカナダ

及び骨質を検討するためのプラセボ対照単盲検試験（骨のサブ試験）が実施された。

主な選択基準は、非盲検試験では、成人 XLH 患者で、事前検査時に血清中 FGF23 濃度が 30 pg/mL 超のものとした。骨のサブ試験では、上記の選択基準に加えて、18 歳以上 35 歳以下で、事前検査時に血清 ALP 濃度 100 U/L 超のものとした。また、事前検査来院前及びベースライン検査来院前 10 日以内にビタミン D、その代謝物又は類似物、リン酸製剤を使用した患者は除外された。

本試験（非盲検試験及び骨のサブ試験）は、事前検査期間（最大 30 日）、投与期間（最大 110 日間）、追跡期間（最大 10 日間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を 4 週に 1 回皮下投与とされた。本剤の開始用量は 0.05 mg/kg とされ、血清リン濃度と安全性評価に基づいて段階的に増量（0.05→0.1→0.3→0.6 mg/kg）し、計 4 回皮下投与された。

治験薬が投与された 29 例全例（非盲検試験：27 例、骨のサブ試験：プラセボ群及び本剤群、各 1 例²⁵⁾）が安全性解析対象集団とされ、治験薬投与 28 日後の評価が得られなかった 1 例を除く 28 例（非盲検試験：26 例、骨のサブ試験：プラセボ群及び本剤群、各 1 例）が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は非盲検試験の 2 例で、中止理由はいずれも有害事象であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与後の血清リン濃度の区分別の被験者割合は表 39 のとおりであった。ベースライン時点では、本剤投与例のほとんどが血清リン濃度が 2.5 mg/dL 以下であったが、本剤投与後 7 日目に最大となった。本剤投与後 7 日目に血清リン濃度が 2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下を示した被験者割合は、投与回数の増加に伴い高くなる傾向が認められた。投与期間中に血清リン濃度が 4.5 mg/dL を超えた被験者はなかった。

表 39 本剤投与後の血清リン濃度区分別の被験者数割合（KRN23-INT-001 試験（本剤投与例）：有効性解析対象集団）

本剤投与回数	用量 ^{a)} (mg/kg)	本剤投与後からの日数 (初回投与からの日数)	血清リン濃度 (mg/dL)			
			2.5 以下	2.5 超 3.5 以下	3.5 超 4.5 以下	4.5 超
1 回目	0.05±0.00	ベースライン時 (0 日目)	96.3 (26)	3.7 (1)	0 (0)	0 (0)
		投与後 7 日目 (7 日目)	85.2 (23)	14.8 (4)	0 (0)	0 (0)
		投与後 26 日目 (26 日目)	96.3 (26)	3.7 (1)	0 (0)	0 (0)
2 回目	0.10±0.01	本剤投与時 (28 日目)	96.3 (26)	3.7 (1)	0 (0)	0 (0)
		投与後 7 日目 (35 日目)	63.0 (17)	37.0 (10)	0 (0)	0 (0)
		投与後 26 日目 (54 日目)	92.6 (25)	7.4 (2)	0 (0)	0 (0)
3 回目	0.28±0.06	本剤投与時 (56 日目)	85.2 (23)	7.4 (2)	0 (0)	0 (0)
		投与後 7 日目 (63 日目)	25.9 (7)	74.1 (20)	0 (0)	0 (0)
		投与後 26 日目 (82 日目)	70.4 (19)	29.6 (8)	0 (0)	0 (0)
4 回目	0.48±0.16	本剤投与時 (84 日目)	66.7 (18)	22.2 (6)	0 (0)	0 (0)
		投与後 7 日目 (91 日目)	11.1 (3)	70.4 (19)	14.8 (4)	0 (0)
		投与後 26 日目 (110 日目)	51.9 (14)	44.4 (12)	0 (0)	0 (0)

被験者割合% (例数)

a) 平均値±標準偏差

骨のサブ試験において、プラセボ群 1 例の血清リン濃度はベースライン時 (1.6 mg/dL) から治験終了時まで、1.5 mg/dL から 2.1 mg/dL の範囲を推移し、ほぼ変化しなかった。

安全性について、有害事象は骨のサブ試験のプラセボ群 100% (1/1 例)、本剤投与例 89.3% (25/28 例) に認められ、本剤投与例で 3 例以上に発現した有害事象の発現状況は、表 40 のとおりであった。副作用は本剤投与例 35.7% (10/28 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。本剤投与例で 2 例以上に発現した副作用は、下痢 2 例であった。

25) 骨のサブ試験については、延長投与試験における腸骨稜の骨生検が必要であり被験者から同意が得られなかったこと、及び選択基準を満たす候補被験者も少なかったことから、2 例が登録した時点で中止された。

表 40 本剤投与例で3例以上に発現した有害事象の発現状況 (KRN23-INT-001 試験：安全性解析対象集団)

事象名	非盲検試験	骨のサブ試験		本剤投与例全体 (28例)
	本剤群 (27例)	プラセボ群 (1例)	本剤群 (1例)	
すべての事象	88.9 (24)	100 (1)	100 (1)	89.3 (25)
鼻咽頭炎	25.9 (7)	100 (1)	100 (1)	28.6 (8)
関節痛	22.2 (6)	0 (0)	100 (1)	25.0 (7)
下痢	18.5 (5)	0 (0)	0 (0)	17.9 (5)
下肢静止不能症候群	18.5 (5)	0 (0)	0 (0)	17.9 (5)
背部痛	14.8 (4)	0 (0)	100 (1)	17.9 (5)
上気道感染	14.8 (4)	0 (0)	0 (0)	14.3 (4)
頭痛	11.1 (3)	100 (1)	100 (1)	14.3 (4)
歯感染	11.1 (3)	0 (0)	0 (0)	10.7 (3)
筋骨格痛	11.1 (3)	0 (0)	0 (0)	10.7 (3)
四肢痛	11.1 (3)	0 (0)	0 (0)	10.7 (3)
消化不良	7.4 (2)	0 (0)	100 (1)	10.7 (3)
尿路感染	7.4 (2)	0 (0)	100 (1)	10.7 (3)
筋肉痛	7.4 (2)	0 (0)	100 (1)	10.7 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.14.0

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤群 1 例（注射部位蕁麻疹）に認められ、当該事象は副作用と判断された。

抗体について、治験薬投与前に 1 例で抗プロスマブ抗体が陽性となったが、中和抗体は認められなかった。本剤投与後に抗体が新たに陽性となった被験者は認められなかった。

バイタルサインについて、本剤群の 1 例においてバイタルサインの異常が認められ、有害事象（高血圧）と判定されたが、重症度は軽度で未処置で回復し、治験薬との因果関係は否定された。心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.1.2 外国人成人 XLH 患者を対象とした継続投与試験 (5.3.5.2-2 : KRN23-INT-002 試験<2012 年 3 月～2013 年 7 月>)

KRN23-INT-001 試験を完了した患者（目標被験者数 35 例）を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、継続投与試験が実施された。

用法・用量は、開始用量は KRN23-INT-001 試験の最終投与時（投与開始後 84 日目）と同一の用量とされた。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 を超えた被験者又は 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 以上であった被験者では、用量を 1 段階（0.6、0.3、0.1、0.05 mg/kg の順）減量して投与することとされた。用量は各投与後 25 日の血清リン濃度及び安全性評価に基づき、0.05～1 mg/kg の範囲で適宜増減するとされ最大 12 回まで 4 週に 1 回回復皮下投与とされた。KRN23-INT-001 試験の骨のサブ試験を完了した被験者は、プラセボ又は本剤投与が継続された。

治験薬が投与された 23 例全例（非盲検試験：21 例、骨のサブ試験：プラセボ群及び本剤群、各 1 例）が安全性及び有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 4 例で、中止理由は 2 例（非盲検試験本剤群）が有害事象、2 例（骨のサブ試験のプラセボ群、本剤群各 1 例）が治験依頼者の判断（骨のサブ試験の中止）であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与後の血清リン濃度の区分別の被験者割合は、表 41 のとおりであった。

表 41 本剤投与後の血清リン濃度区分別の被験者割合 (KRN23-INT-002 試験 (本剤投与例) : 有効性解析対象集団)

本剤投与回数	用量 ^{a)} (mg/kg)	本剤投与後からの日数 (初回投与からの日数)	血清リン濃度 (mg/dL)			
			2.5 以下	2.5 超 3.5 以下	3.5 超 4.5 以下	4.5 超
1 回目	0.54 ± 0.20	本剤投与時 (0 日目)	100 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		投与後 7 日目 (7 日目)	18.2 (4)	77.3 (17)	4.5 (1)	0 (0)
		投与後 14 日目 (14 日目)	18.2 (4)	81.8 (18)	0 (0)	0 (0)
		投与後 25 日目 (25 日目)	68.2 (15)	31.8 (7)	0 (0)	0 (0)
12 回目	0.83 ± 0.28	本剤投与時 (308 日目)	73.7 (14)	26.3 (5)	0 (0)	0 (0)
		投与後 7 日目 (315 日目)	42.1 (8)	47.4 (9)	10.5 (2)	0 (0)
		投与後 14 日目 (322 日目)	47.4 (9)	52.6 (10)	0 (0)	0 (0)
		投与後 25 日目 (333 日目)	63.2 (12)	36.8 (7)	0 (0)	0 (0)

被験者割合% (例数)

a) 平均値 ± 標準偏差

骨のサブ試験において、プラセボ群 1 例の血清リン濃度はベースライン時 (1.6 mg/dL) から治験中止時 (1.8 mg/dL) まで 1.7 mg/dL から 2.0 mg/dL の範囲を推移し、ほぼ変化しなかった。

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤投与例及びプラセボ群全体で 100% (23/23 例) であった。本剤投与例で 3 例以上に発現した有害事象の発現状況は、表 42 のとおりであった。副作用は本剤投与例 63.6% (14/22 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。本剤投与例で 2 例以上に発現した副作用は、注射部位反応 5 例 (22.7%)、関節痛 3 例 (13.6%)、注射部位疼痛及び下肢静止不能症候群、各 2 例 (9.1%) であった。

表 42 本剤投与例で 3 例以上に発現した有害事象 (KRN23-INT-002 試験、安全性解析対象集団)

事象名	非盲検試験	骨のサブ試験		本剤投与例全体 (22例)
	本剤群 (21例)	プラセボ群 (1例)	本剤群 (1例)	
すべての事象	100 (21)	100 (1)	100 (1)	100 (22)
副鼻腔炎	28.6 (6)	0 (0)	0 (0)	27.3 (6)
関節痛	28.6 (6)	0 (0)	0 (0)	27.3 (6)
注射部位反応	23.8 (5)	0 (0)	0 (0)	22.7 (5)
背部痛	23.8 (5)	0 (0)	0 (0)	22.7 (5)
腹部不快感	19.0 (4)	0 (0)	0 (0)	18.2 (4)
四肢痛	19.0 (4)	0 (0)	0 (0)	18.2 (4)
浮動性めまい	19.0 (4)	0 (0)	0 (0)	18.2 (4)
回転性めまい	14.3 (3)	0 (0)	0 (0)	13.6 (3)
上腹部痛	14.3 (3)	0 (0)	0 (0)	13.6 (3)
下痢	14.3 (3)	0 (0)	0 (0)	13.6 (3)
疲労	14.3 (3)	0 (0)	0 (0)	13.6 (3)
歯牙破折	14.3 (3)	0 (0)	0 (0)	13.6 (3)
ウイルス性胃腸炎	14.3 (3)	0 (0)	0 (0)	13.6 (3)
下肢静止不能症候群	14.3 (3)	0 (0)	0 (0)	13.6 (3)
鼻咽頭炎	9.5 (2)	100 (1)	100 (1)	13.6 (3)
頭痛	9.5 (2)	0 (0)	100 (1)	13.6 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.14.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤投与例 3 例 (乳癌、高血圧クリーゼ、頸部脊柱管狭窄症、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係を否定された。投与中止に至った有害事象は本剤投与例 2 例 (腎結石症、下肢静止不能症候群、各 1 例) に認められ、いずれも副作用と判断された。

抗体について、試験期間に抗プロスマブ抗体陽性となった被験者は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.2 第 II 相試験

7.2.1 外国人小児 XLH 患者を対象とした第 II 相非盲検用量設定試験 (5.3.5.2-5 : UX023-CL201 試験< 2014 年 7 月～継続中 (2016 年 12 月データカットオフ) >)

外国人²⁶⁾小児 XLH 患者 (目標被験者数、試験開始時 : 30 例、治験実施計画書変更後 : 50 例) を対象に、本剤の有効性、安全性、薬力学的作用等を検討するため、非盲検用量設定試験が実施された。

主な選択基準は、5～12 歳で、*PHEX* 遺伝子変異が本人又は X 連鎖遺伝を有する血縁家族に認められる、又は血清中 FGF23 濃度が 30 pg/mL 以上で、①2 回目の事前検査時 (本剤投与開始前日)²⁷⁾の血清リン濃度が 2.8 mg/dL 以下、②手首及び膝のくる病所見を含む進行中の骨の病変や、大腿骨又は脛骨の彎曲等の放射線画像所見を有する (又は、試験拡張後では中央測定での膝の RSS²⁸⁾が 1.5 以上) のいずれも満たすものとされた。また、2 回目の事前検査前 14 日以内にビタミン D、その代謝物又はその類似物の薬剤を投与された患者、7 日以内に経口リン酸製剤を使用した患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期 (2～4 週間)、治験薬投与期 (用量漸増期 : 16 週間、投与期 : 48 週間) 及び延長投与期 (最長 96 週間) から構成された。

用法・用量は、治験薬投与期においては、本剤 Q2W 群ではコホート 1 は 0.1 mg/kg、コホート 2 は 0.2 mg/kg、コホート 3 は 0.3 mg/kg を 2 週に 1 回皮下投与より開始し、本剤 Q4W 群ではコホート 1 は 0.2 mg/kg、コホート 2 は 0.4 mg/kg、コホート 3 は 0.6 mg/kg を 4 週に 1 回皮下投与より開始した。用量は 4 週ごとに調整することとし、投与後 2 週時点の血清リン濃度に基づき、必要に応じて本剤 Q2W 群では 0.3 mg/kg ずつ、本剤 Q4W 群では 0.4 mg/kg ずつ、最高 2 mg/kg までの増量が可とされた。なお、投与開始後 18 週以降は、用量が 15 mg 未満の場合は 15 mg を投与し、15 mg 以上の場合は一の位を四捨五入した値の用量で投与することとされ、最高用量は 90 mg とされた。投与部位は、腹部、上腕又は大腿部とされ、投与毎に変更することとされた。延長投与期においては、すべての被験者は 2 週に 1 回投与とされ、本剤 Q2W 群の被験者は治験薬投与期の用量が、本剤 Q4W 群の被験者は血清リン濃度が目標範囲内となるように調整することとされた。

治験薬が投与された 52 例全例 (本剤 Q2W 群、本剤 Q4W 群、各 26 例 : 各投与群ともコホート 1 が 5 例、コホート 2 が 5 例、コホート 3 が 16 例) が安全性解析対象集団、ITT 集団及び PK/PD 解析対象集団とされ、全例が治験薬投与期を完了した。データカットオフ時点 (すべての被験者が 64 週の治験薬の投与が終了した時点) で、全例が投与開始後 64 週まで投与継続中であった。

有効性について、主要評価項目とされた RSS の総スコア及び主な副次評価項目は表 43 のとおりであった。

²⁶⁾ 米国、英国、フランス、オランダ

²⁷⁾ 4 時間以上の絶食下で測定することとされた。

²⁸⁾ 投与開始前及び投与開始後に撮影した手関節及び膝関節の経時的な X 線画像所見について、評価時点及びその他すべての患者情報に対して盲検下に置かれた 1 名の独立した専門評価者が全患者の画像を読影し評価した。手関節の最大スコアを 4 点、膝関節の最大スコアを 6 点として、重度のくる病を 10 点、くる病でない場合を 0 点とされた。当該 RSS スコアは、骨幹端の毛羽立ち、杯状変化の程度及び罹患した成長板の割合に基づき、手関節及び膝関節におけるくる病の重症度を評価するために開発されたものである (J Trop Pediatr, 2000; 46: 132-9)。

表 43 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果 (UX023-CL201 試験 (治験薬投与期 (投与 64 週)) : ITT 集団)

評価項目		評価時期	本剤 Q2W 群 (26 例)	本剤 Q4W 群 (26 例)
RSS 総スコア	ベースライン ^{a)}		1.92±1.17	1.67±1.00
	投与 40 週時 ^{b)}		0.75±0.55	1.06±0.54
			-1.06±0.11	-0.73±0.10
	投与 64 週時 ^{b)}		0.81±0.60	0.94±0.52
RSS 手首スコア	ベースライン ^{a)}		0.71±0.62	0.48±0.52
	投与 40 週時 ^{b)}		0.17±0.24	0.40±0.32
			-0.44±0.05	-0.18±0.06
	投与 64 週時 ^{b)}		0.31±0.32	0.35±0.28
RSS 膝スコア	ベースライン ^{a)}		1.21±0.68	1.19±0.60
	投与 40 週時 ^{b)}		0.58±0.50	0.65±0.34
			-0.63±0.10	-0.55±0.07
	投与 64 週時 ^{b)}		0.50±0.47	0.60±0.38
身長 ^{c)} の Z スコア	ベースライン ^{a)}		-1.72±1.03	-2.05±0.96
	投与 40 週時 ^{b)}		-1.54±1.13	-1.92±0.84
			0.19±0.05	0.12±0.06
	投与 64 週時 ^{b)}		-0.70±0.09	-0.61±0.07
RGI-C スコア ²⁹⁾	グローバルスコア	投与 40 週時 ^{c)}	+1.66±0.09	+1.47±0.14
		投与 64 週時 ^{c)}	+1.56±0.11	+1.58±0.11
	膝スコア	投与 40 週時 ^{c)}	+1.60±0.11	+1.34±0.15
		投与 64 週時 ^{c)}	+1.57±0.10	+1.53±0.10
	手首スコア	投与 40 週時 ^{c)}	+1.63±0.15	+1.46±0.13
		投与 64 週時 ^{c)}	+1.65±0.15	+1.55±0.12
成長速度 (cm/year)	ベースライン ^{a)}		5.45±1.17 ^{g)}	5.24±1.40 ^{g)}
	投与 64 週時 ^{d)}		6.14±1.47 ^{g)}	5.67±1.22 ^{g)}
			+0.73±1.40 ^{g)}	+0.37±2.16 ^{g)}
6MWT (m)	ベースライン ^{a)}		479.92±84.80	486.34±108.55
	投与 64 週時 ^{b)}		533.85±58.70	525.85±89.53
			+52.67±8.82	+40.59±9.57
血清リン濃度 (mg/dL)	ベースライン ^{a)}		2.38±0.41	2.28±0.30
	投与 40 週時 ^{d)}		3.30±0.40	2.85±0.31
			0.92±0.48	0.57±0.27
	投与 64 週時 ^{d)}		3.35±0.45 ^{g)}	2.96±0.32 ^{g)}
			0.99±0.50 ^{g)}	0.69±0.37 ^{g)}

a) 平均値±標準偏差

b) 上段：平均値±標準偏差、下段：ベースラインからの変化量の最小二乗平均値±標準誤差 (経時測定データを利用し一般化推定方程式を用いて算出)

c) 最小二乗平均値±標準誤差 (経時測定データを利用し一般化推定方程式を用いて算出)

d) 上段：平均値±標準偏差、下段：ベースラインからの変化量の平均値±標準偏差

e) 25 例

f) 24 例

g) 23 例

血清リン濃度の推移は図 1 のとおりであり、Q2W 群では持続的にリン濃度が基準下限値とした 3.2 mg/dL を上回ったのに対し、Q4W 群では、トラフ時に基準下限値を下回っていた。

29) くる病の重症度の変化の評価であり、治療前後の X 線検査を用いて -3 点 (くる病又は彎曲が非常に大きく悪化したか重症化した) から +3 点 (非常に大きく改善した。くる病が完全又はほぼ完全に治癒したか、彎曲が著しく改善したことを示す) までの 7 点制の順序尺度により治癒の程度を評価する。本試験とは独立した 3 名の小児放射線専門医 3 名により、盲検化下にて手首、膝、長下肢の X 線画像について評価した。RGI-C グローバルスコアは膝及び手首の X 線画像の変化に基づく総合スコアである。

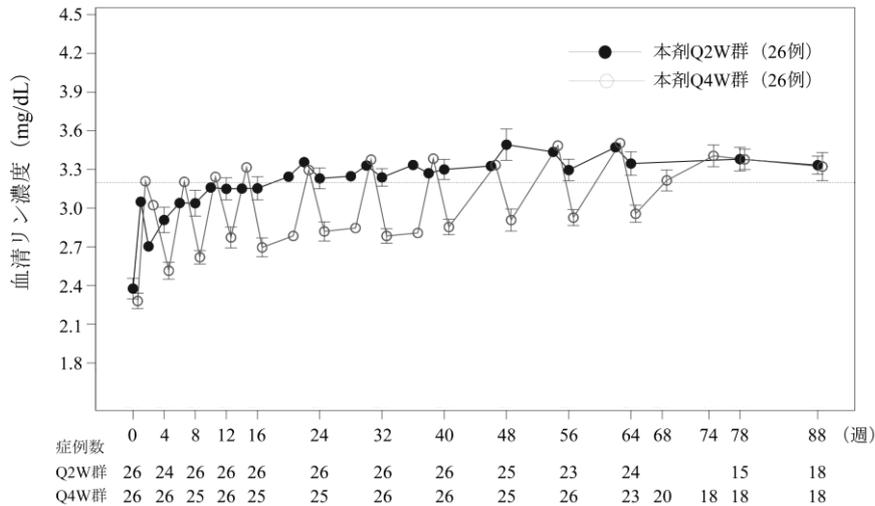


図1 投与88週までの血清リン濃度の推移 (UX023-CL201 試験：PK/PD 解析対象集団、平均値±標準誤差)

安全性について、有害事象の発現割合は本剤 Q2W 群及び本剤 Q4W 群ともに 100% (26/26 例) であり、副作用は本剤 Q2W 群 65.4% (17/26 例)、本剤 Q4W 群 73.1% (19/26 例) であった。いずれかの群で 20%以上に発現した有害事象の発現状況は表 44 のとおりであった。

表 44 いずれかの群で 20%以上に発現した有害事象 (UX023-CL201 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤Q2W群 (26例)	本剤Q4W群 (26例)
すべての事象	100 (26)	100 (26)
頭痛	69.2 (18)	61.5 (16)
咳嗽	65.4 (17)	42.3 (11)
注射部位紅斑	46.2 (12)	30.8 (8)
鼻咽頭炎	42.3 (11)	53.8 (14)
四肢痛	38.5 (10)	53.8 (14)
嘔吐	38.5 (10)	46.2 (12)
上気道感染	38.5 (10)	42.3 (11)
注射部位反応	38.5 (10)	42.3 (11)
発熱	34.6 (9)	38.5 (10)
関節痛	30.8 (8)	46.2 (12)
口腔咽頭痛	30.8 (8)	34.6 (9)
鼻閉	26.9 (7)	26.9 (7)
発疹	26.9 (7)	23.1 (6)
下痢	19.2 (5)	30.8 (8)
季節性アレルギー	19.2 (5)	30.8 (8)
歯痛	19.2 (5)	23.1 (6)
上腹部痛	15.4 (4)	30.8 (8)
鼻漏	15.4 (4)	30.8 (8)
筋肉痛	11.5 (3)	23.1 (6)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.18.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 Q4W 群 1 例 (発熱及び筋肉痛) に認められ、いずれの事象も副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗体について、本剤 Q2W 群の 1 例、本剤 Q4W 群の 3 例でベースライン時に抗プロスマブ抗体が陽性であったが、中和抗体は陰性であった。本剤投与開始後に抗体が新たに陽性となった被験者は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.2.2 外国人小児 XLH 患者を対象とした第 II 相非盲検試験 (5.3.5.2-6 : UX023-CL205 試験<2016 年 5 月～継続中 (2017 年 4 月データカットオフ) >)

外国人³⁰⁾小児 XLH 患者 (目標被験者数 10 例) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、1～4 歳の XLH 患者で、*PHEX* 遺伝子変異又は意義不明の変異が両親又は X 連鎖遺伝を有する血縁家族に認められ、事前検査時²⁷⁾の血清リン濃度が 3.0 mg/dL 未満であり、放射線画像所見でくる病であることが確認されているものとされた。また、スクリーニング期及び治験期間中に経口リン酸製剤及びビタミン D、その代謝物又はその類似物の製剤の使用を中止できない患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期 (最長 6 週間) 及び治験薬投与期 (64 週間) から構成された。

用法・用量について、開始用量は 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回、皮下投与とされ、用量調整基準を満たした場合 (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、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、及び本剤が規定どおり投与されていた場合のいずれも満たす場合) には、1.2 mg/kg を 2 週に 1 回への増量が可能とされた。投与部位は腹部、上腕又は大腿部とされ、投与毎に変更することとされた。

治験薬が投与された 13 例全例が安全性及び有効性解析対象集団とされ、データカットオフ時点 (すべての被験者が 40 週の治験薬の投与を終了した時点) で、全例が投与開始後 40 週まで投与継続中であった。

有効性について、主要評価項目である血清リン濃度のベースラインからの変化量及び主な副次評価項目の結果は、表 45 のとおりであった。

表 45 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果 (UX023-CL205 試験 (治験薬投与期 (投与 40 週)) : FAS)

評価項目		評価時期	本剤群 (13 例)
血清リン濃度 (mg/dL)		ベースライン ^{a)}	2.51±0.28
		投与 40 週時 ^{b)}	3.47±0.49
			0.96±0.44
RSS 総スコア		ベースライン ^{a)}	2.92±1.37
		投与 40 週時 ^{b)}	1.19±0.52
			-1.73±1.20
臥位身長又は立位身長の Z スコア		ベースライン ^{a)}	-1.38±1.19
		投与 40 週時 ^{b)}	-1.65±1.12
			-0.28±0.66
RGI-C スコア	グローバルスコア	投与 40 週時 ^{c)}	+2.33±0.08
	膝スコア	投与 40 週時 ^{c)}	+2.21±0.15
	手首スコア	投与 40 週時 ^{c)}	+2.26±0.11
	長下肢スコア	投与 40 週時 ^{c)}	+1.26±0.14
血清 ALP 濃度 (U/L)		ベースライン ^{a)}	548.5±193.8
		投与 40 週時 ^{b)}	335.4±87.6
			-213.1±132.5

a) 平均値±標準偏差

b) 上段：平均値±標準偏差、下段：ベースラインからの変化量の平均値±標準偏差

c) 最小二乗平均値±標準誤差 (共分散分析モデルを用いて算出)

安全性について、有害事象の発現割合は 100% (13/13 例) であり、3 例以上に発現した有害事象の発現状況は表 46 のとおりであった。副作用は 38.5% (5/13 例) に認められ、その内訳は、関節痛/骨痛/悪心/四肢痛、注射部位紅斑/挫傷、注射部位そう痒感、注射部位反応、血中副甲状腺ホルモン増加、各 1 例であった。

³⁰⁾ 米国

表 46 3 例以上に発現した有害事象 (UX023-CL205 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (13例)
すべての事象	100 (13)
咳嗽	76.9 (10)
発熱	61.5 (8)
上気道感染	53.8 (7)
嘔吐	46.2 (6)
鼻漏	38.5 (5)
下痢	30.8 (4)
レンサ球菌性咽頭炎	30.8 (4)
歯膿瘍	23.1 (3)
鼻閉	23.1 (3)
口腔内痛	23.1 (3)
皮膚擦過傷	23.1 (3)
関節痛	23.1 (3)
四肢痛	23.1 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.18.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例 (歯膿瘍) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗体について、試験期間に抗ブロスマブ抗体が陽性となった被験者は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.2.3 TIO 又は ENS 患者を対象とした第 II 相非盲検試験 (5.3.5.2-8 : KRN23-002 試験<2016 年 5 月～継続中 (2018 年 5 月データカットオフ) >)

日本人及び外国人³¹⁾の TIO 又は ENS 患者 (目標被験者数 6 例以上) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態及び薬力学的作用の結果については、「6.2.3.1 国際共同第 II 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、FGF23 過剰に基づき TIO 又は ENS と診断され、腫瘍/病変の外科的切除ができない成人患者で、事前検査時の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満、血清中 FGF23 濃度が 100 pg/mL 以上のものとされた。また、事前検査前 14 日以内にビタミン D、その代謝物又はその類似物の薬剤、若しくは TIO 又は ENS の治療を目的とした経口リン酸製剤を使用した患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期 (最大 56 日間)、治験薬投与期 (最大 144 週間) から構成された。

用法・用量は、開始用量である本剤 0.3 mg/kg を 4 週に 1 回、腹部、上腕部又は大腿部に皮下投与とされた。投与 16 週までは、本剤投与 (投与 4、8、12 及び 16 週時) の 2 週間前の血清リン濃度の結果に基づき、表 47 の用量調整基準に従い、0.1~2 mg/kg の範囲で調整された。投与開始後 20 週以降は投与 16 週時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を考慮し、治験担当医師が有効性が期待できないと判断する場合は、用量調整が可能とされた。なお、増量する場合、増量幅は 0.2 mg/kg とするが、0.3 mg/kg の投与から初めて増量する場合に限り次回の用量を 0.6 mg/kg に増量することとされた。また、投与開始後 92 週以降は、投与直近の体重及び本剤の用量に基づいて算出された用量 (mg) の一の位を四捨五入して 10 mg 単位で投与することとされた。なお、日本人被験者では、投与開始後 48 週以降は在宅又は医療機関での自己投与が可能とされた。

31) 韓国

表 47 用量調整基準

本剤投与 2 週間前の血清リン濃度 (mg/dL)	用量の調整
2.5 mg/dL 以下	0.2 mg/kg 増量 ^{a)}
2.5 mg/dL 超 4.0 mg/dL 以下	変更なし
4.0 mg/dL 超 4.5 mg/dL 以下	0.2 mg/kg 減量
4.5 mg/dL 超	休薬

a) 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 に増量するとされた。

治験薬が投与された 13 例全例が安全性及び有効性解析対象集団とされた。データカットオフ時点（すべての被験者の 88 週までのデータ）で、原疾患の悪化で治験を中止した 1 例を除く 12 例が投与 88 週時の評価を完了した。

有効性について、主要評価項目とされた血清リン濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は図 2、主要評価項目と主な副次評価項目の結果は表 48 のとおりであった。0.3 mg/kg の初回投与後、血清リン濃度はベースライン値から上昇し、投与 2 週時点でピーク値を示した。その後、48 週、72 週、88 週では血清リン濃度の平均値はいずれも基準下限値とした 2.5 mg/dL を上回った。投与 24 週までの各投与サイクル中間時点の血清リン濃度の平均値が、基準下限値（2.5 mg/dL）を上回った被験者の割合は 69.2%（9/13 例）、投与 48 週までの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）を上回った被験者の割合は 46.2%（6/13 例）であった。

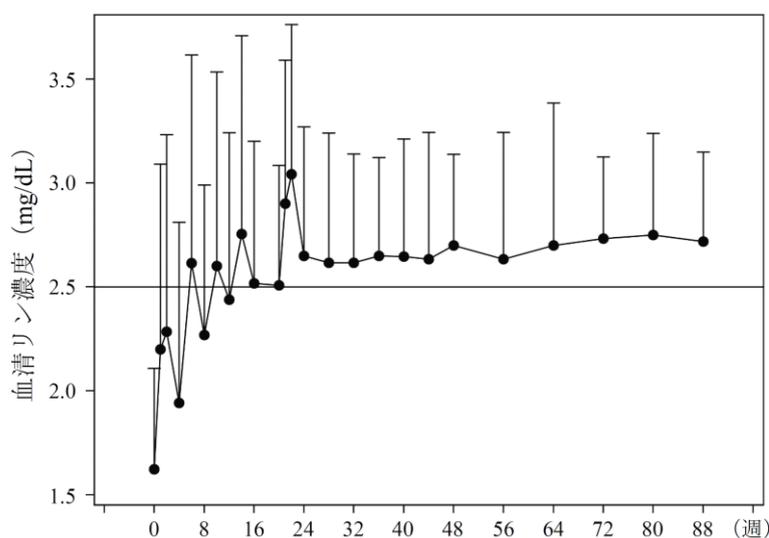


図 2 投与 88 週時までの血清リン濃度の推移（KRN23-002 試験：有効性解析対象集団、平均値+標準偏差）

表 48 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（KRN23-002 試験（治験薬投与期）：FAS）

評価項目	本剤群（13 例）			
	ベースライン	投与 24 週時	投与 48 週時	投与 72 週時
血清リン濃度 (mg/dL)	1.62±0.49	2.65±0.62 ^{a)}	2.70±0.44 ^{b)}	2.73±0.39 ^{a)}
血清 1,25(OH) ₂ D 濃度 (pg/mL)	22.58±11.87	45.29±12.83 ^{a)}	49.29±10.89 ^{b)}	41.34±8.53 ^{a)}
TmP/GFR (mg/dL)	1.148±0.426 ^{a)}	2.304±0.712 ^{a)}	2.303±0.484 ^{b)}	2.291±0.496 ^{a)}
血清 ALP 濃度 (U/L)	424.7±184.8	454.0±249.2 ^{a)}	374.5±152.2 ^{b)}	365.1±142.8 ^{a)}
BPI の最も強い痛みスコア	4.4±2.6	3.0±2.7 ^{a)}	2.9±2.9 ^{a)}	2.9±2.7 ^{a)}
STS	9.9±4.5 ^{a)}	13.3±4.0 ^{b)}	14.1±4.0 ^{b)}	—
6MWT (m)	295.8±96.0	329.2±115.0 ^{a)}	353.7±115.8 ^{a)}	—

平均値±標準偏差、—：評価せず

a) 12 例、b) 11 例

安全性について、有害事象の発現割合は 92.3%（12/13 例）であり、2 例以上に発現した事象の発現状況は表 49 のとおりであった。副作用は 38.5%（5/13 例）に認められ、その内訳は、緑内障/不眠症/回転

性めまい、関節痛/白内障/眼乾燥/疲労/歯痛、腹痛/感覚鈍麻/筋肉痛、発疹、注射部位過敏反応、各 1 例であった。

表 49 2 例以上に発現した有害事象 (KRN23-002 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (13例)
すべての事象	92.3 (12)
上咽頭炎	61.5 (8)
疲労	23.1 (3)
挫傷	23.1 (3)
便秘	15.4 (2)
悪心	15.4 (2)
膀胱炎	15.4 (2)
帯状疱疹	15.4 (2)
敗血症性ショック	15.4 (2)
歯牙破折	15.4 (2)
関節痛	15.4 (2)
筋肉痛	15.4 (2)
頭痛	15.4 (2)
湿疹	15.4 (2)
そう痒症	15.4 (2)
発疹	15.4 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.21.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例に認められ、その内訳は、敗血症性ショック/胃腸炎、敗血症性ショック、帯状疱疹、各 1 例であったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗体について、1 例でベースライン時に抗プロスマブ抗体が陽性であったが、中和抗体は陰性であった。本剤投与開始後に抗体が新たに陽性となった被験者は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.2.4 外国人 TIO 又は ENS 患者を対象とした第 II 相非盲検試験 (5.3.5.2-9: UX023T-CL201 試験<2015 年 3 月～継続中 (2018 年 1 月データカットオフ) >参考資料)

外国人³²⁾TIO 又は ENS 患者 (目標被験者数 15 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態及び薬力学的作用の結果については、「6.2.3.2 外国人を対象とした第 II 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、FGF23 過剰に基づき TIO 又は ENS と診断され、腫瘍/病変の外科的切除不能な成人患者で、事前検査時に血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満、血清中 FGF23 濃度が 100 pg/mL 以上のものとされた。また、事前検査前 2 週間又は試験中にビタミン D、その代謝物又はその類似物の薬剤、若しくは TIO 又は ENS の治療を目的とした経口リン酸製剤を使用した患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期 (4 週間)、治験薬投与期 (48 週間)、投与継続期 (168 週間) 及びフォローアップ期 (8 週間) から構成された。

用法・用量は、開始用量である本剤 0.3 mg/kg を 4 週に 1 回、腹部、上腕部又は大腿部に皮下投与とされ、投与 16 週までは、本剤投与 (投与 4、8、12 及び 16 週時) の 2 週間前の血清リン濃度の結果に基づき、表 50 の用量調整基準に従って調整された。投与開始後 20 週以降は投与 16 週時と同一用量とするが、安全上の懸念がある場合又は投与直前の血清リン濃度に基づき、用量調整が可能とされた。なお、増量する場合、増量幅は 0.2 mg/kg とするが、投与 4 週時において 0.3 mg/kg の投与から初めて増量する

³²⁾ 米国

場合に限り次回の用量を 0.6 mg/kg に増量することとされ、最大用量は 2 mg/kg とされた。投与部位 1 カ所あたりの注射容量は 1.5 mL を超えないこととされ、1.5 mL を超える場合には複数の箇所注射するとされた。

表 50 用量調整基準

本剤投与 2 週間前の血清リン濃度 (mg/dL)	用量の調整 ^{a)}
2.5 mg/dL 以下	0.2 mg/kg 増量 ^{b)}
2.5 mg/dL 超 4.0 mg/dL 以下	変更なし
4.0 mg/dL 超 4.5 mg/dL 以下	0.2 mg/kg 減量
4.5 mg/dL 超	休薬

a) 2 回連続して増量しても血清リン濃度が 0.2 mg/dL 以上増加しなかった場合、それ以降は増量しないこととされた。

b) 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 に増量するとされた。

治験薬が投与された 17 例全例 (TIO : 14 例、ENS : 1 例、XLH : 2 例³³⁾) が FAS とされ、FAS のうちベースライン時及びフォローアップ時に骨生検のデータを有する 13 例が Biopsy Analysis Set とされた。データカットオフ時点 (すべての被験者が 72 週の治験薬の投与を終了した時点) で、治験中止例は 3 例 (治験依頼者の判断、死亡、血清リン濃度の上昇が認められない) であった。

有効性について、主要評価項目とされた、ベースラインから投与 24 週の期間における各投与サイクルの中間時点 (投与 2、6、10、14、18、22 週) の血清リン濃度の平均値が、基準下限値 (2.5 mg/dL) を上回った被験者割合 [95%信頼区間] は、52.9% (9/17 例) [30.96%, 73.83%] であり、各投与サイクルの中間時点の血清リン濃度の推移は図 3 のとおりであった。

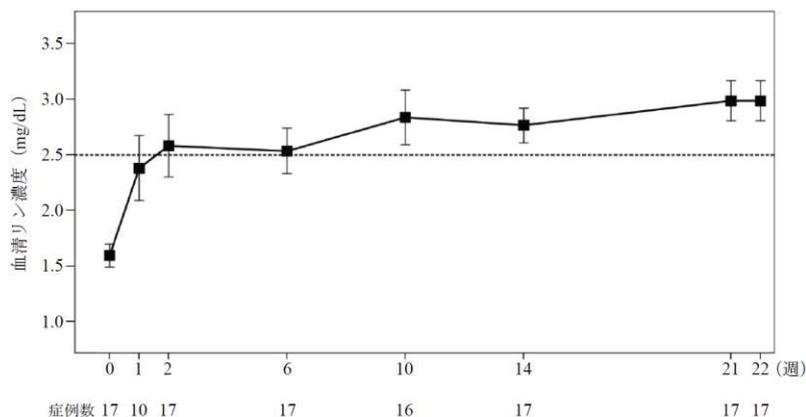


図 3 投与 22 週時までの血清リン濃度の推移 (UX023T-CL201 試験 : FAS、平均値±標準誤差)

また、もう一つの主要評価項目とされた骨生検試料を用いた組織形態的指標について、OV/BV、O.Th、MLt はベースラインに比べて低下する傾向が認められたが、OS/BS は明確な変化は認められなかった (表 51)。

主な副次評価項目について、ベースラインから投与 24 週の期間で、各投与サイクルの終了時点の血清リン濃度の平均値が、基準下限値 (2.5 mg/dL) を上回った被験者の割合は、23.5% (4/17 例) であった。

³³⁾ 当初 TIO 患者として治験に登録されたものの、腫瘍の記録がなく、また小児期にくる病の所見が認められていたことから、PHEX 遺伝子の検査を実施した結果、PHEX 遺伝子の変異が認められたことから、XLH であると新たに診断された。

表 51 骨生検試料を用いた組織形態的指標の結果 (UX023T-CL201 試験 (投与 48 週) : Biopsy Analysis Set)

評価項目	本剤群 (13 例)		
	ベースライン	投与 48 週時	投与 48 週までの変化量 ^{a)}
OV/BV (%)	17.02±18.19	12.19±14.21	-4.82 [-10.27, 0.62]
OS/BS (%)	57.62±30.43	58.77±25.13	1.15 [-10.80, 13.11]
O.Th (µm)	15.72±11.15	11.51±8.42	-4.22 [-8.51, 0.08]
MLt (日)	1856.59±1811.57	852.48±1981.68	-934.53 [-2425.50, 556.45]

平均値±標準偏差

a) 平均値 [95%信頼区間]

安全性について、有害事象の発現割合は 100% (17/17 例) であり、3 例以上に発現した有害事象の発現状況は表 52 のとおりであった。副作用は 41.2% (7/17 例) に認められ、その内訳は、注射部位反応/注射部位腫脹/ビタミン D 欠乏/高リン酸塩血症、ビタミン D 欠乏、高リン酸塩血症、注射部位疼痛、味覚異常、注射部位反応、発疹、各 1 例であった。

表 52 3 例以上に発現した有害事象 (UX023T-CL201 試験 : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (17例)
すべての事象	100 (17)
四肢痛	52.9 (9)
上気道感染	47.1 (8)
関節痛	41.2 (7)
咳嗽	41.2 (7)
鼻咽頭炎	29.4 (5)
筋骨格痛	29.4 (5)
背部痛	23.5 (4)
筋痙縮	23.5 (4)
処置による疼痛	23.5 (4)
疼痛	23.5 (4)
新生物進行	23.5 (4)
悪心	23.5 (4)
気管支炎	17.6 (3)
尿路感染	17.6 (3)
転倒	17.6 (3)
末梢腫脹	17.6 (3)
鼻閉	17.6 (3)
気道うっ血	17.6 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.18.1

死亡例は 1 例 (心停止) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 6 例に認められ、その内訳は、新生物進行 4 例、心停止/腫瘍性圧迫/ピックウィック症候群/急性呼吸不全/胆管炎/膵炎/敗血症性ショック、歯膿瘍及び唾液腺炎各 1 例であったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は 1 例 (新生物進行) であり、治験薬との因果関係は否定された。

抗体について、試験期間中に抗プロスマブ抗体が陽性となった被験者は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.3 第 III 相試験

7.3.1 成人 XLH 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (5.3.5.1-1~2 : UX023-CL303 試験 < 2015 年 10 月~継続中 (2017 年 6 月データカットオフ) >)

日本人及び外国人³⁴⁾の成人 XLH 患者 (目標被験者数 120 例 : プラセボ群 60 例、本剤群 60 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施

³⁴⁾ 米国、英国、フランス、韓国、アイルランド、イタリア

された（薬物動態及び薬力学的作用の結果については、「6.2.1.3 国際共同第 III 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、成人 XLH 患者³⁵⁾で、事前検査時に本人又は適切な X 連鎖遺伝を有する血縁家族のいずれかに *PHEX* 遺伝子変異が認められている、若しくは血清 FGF23 濃度が 30 pg/mL 超であり、2 回目の事前検査時（治験薬投与開始前日）³⁶⁾に血清リン濃度 2.5 mg/dL 未満、1 回目の事前検査時（治験薬投与開始 2～4 週前）に BPI-Q3³⁷⁾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ものとされた。また、2 回目の事前検査前 14 日以内にビタミン D、その代謝物又はその類似物の薬剤、経口リン酸製剤を使用した患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（2～4 週間）、プラセボ対照期（24 週間）、投与継続期（24 週間）、延長投与期（48 週間）から構成された³⁸⁾。

用法・用量は、プラセボ対照期ではプラセボ又は本剤 1 mg/kg を 4 週に 1 回、皮下投与とされ、投与継続期及び延長投与期ではいずれの投与群においても本剤 1 mg/kg を 4 週に 1 回皮下投与とされた。治験薬の用量は、ベースライン時の体重に基づき算出された用量の一の位を四捨五入した値の用量で投与することとされ、最高用量は 90 mg とされた。なお、血清リン濃度が一度でも 5.0 mg/dL を超えた場合は盲検を解除し、用量は半量とした。血清リン濃度が基準上限値とした 4.5 mg/dL 超かつ 5.0 mg/dL 以下の場合は、血清リン濃度が基準上限値を 2 回超えた場合のみ、治験薬割付けの盲検を解除し、用量は半量とした。また、減量した後の漸増の時期及び用量は、治験担当医師及び治験依頼者が選出した医学専門家が協議して決定することとされた。投与部位は腹部、上腕又は大腿部とされ、注射部位は毎回必ず異なる部位とされた。投与部位 1 カ所あたりの注射容量は 1.5 mL を超えないこととされ、1.5 mL を超える場合は複数の箇所注射することとされた。

無作為化された 134 例（プラセボ群 66 例（うち日本人 5 例）、本剤群 68 例（うち日本人 6 例））全例が安全性解析対象集団及び主要解析対象集団とされた。プラセボ対照期における治験中止例は本剤群の 1 例（同意撤回）であった。プラセボ対照期を完了した 133 例（プラセボ群 66 例、本剤群 67 例）が投与継続期に移行した。投与継続期における治験中止例は 7 例（治験実施計画書変更時に中止又は再同意の拒否 5 例、同意撤回 1 例、治験中の妊娠 1 例）であった。投与継続期を完了した 126 例が延長投与期に移行し、データカットオフ時点（すべての被験者が 48 週の治験薬の投与を終了した時点）までにおける中止例は 1 例（その他）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから治験薬投与後 24 週までの各投与サイクルの間時点（投与後 2、6、10、14、18、22 週時点）での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL）を上回った被験者の割合は、表 53 のとおりであり、全集団において、本剤群でプラセボ群に対して有意に高値を示した（ $p < 0.0001$ 、ランダム化に用いた層別因子（BPI-Q3 スコア及び地域）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 5%）。

35) 典型的臨床像（低身長や下肢弯曲等）の裏付けによって XLH と診断された。

36) 夜間絶食（8 時間以上）後に来院することとされた。

37) がんによる骨痛、筋骨格痛、変形性関節症等の疾患及び状態における疼痛評価に用いられ、患者自らによる 24 時間前までの報告に基づく疼痛に特化した PRO 評価。疼痛の重症度（最悪、最小、平均、現在）及び機能に及ぼす影響（一般活動、歩行、仕事、気分、生活の楽しみ、ほかの人々との関係、睡眠に及ぼす疼痛の障害）を評価し、BPI-Q3 では、被験者の 24 時間前からの疼痛で最悪のものを、0（痛くない）から 10（これ以上の痛みは考えられない）までの尺度上で採点した。

38) 米国の治験実施医療機関の被験者は、さらに最長約 53 週間の延長投与期が設定されている。

表53 主要評価項目の結果 (UX023-CL303試験 (プラセボ対照期 (投与24週) : 主要解析対象集団)

評価項目	全集団		日本人部分集団	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値 (2.5 mg/dL) を上回った被験者の割合	5/66	64/68	0/5	6/6
	7.6 [3.3, 16.5]	94.1 [85.8, 97.7]	0 [0, 43.4]	100 [61.0, 100]

上段：例数 (該当例数/評価例数)、下段：割合 [95%信頼区間] %

プラセボ対照期及び投与継続期における主な副次評価項目の結果は、表54及び表55のとおりであった。

表54 主な副次評価項目の結果 (UX023-CL303試験 (プラセボ対照期 (投与24週) + 投与継続期 (投与24週) : 主要解析対象集団)

評価項目	評価時期	全集団		日本人部分集団	
		プラセボ/本剤群 (66例)	本剤/本剤群 (68例)	プラセボ/本剤群 (5例)	本剤/本剤群 (6例)
BPI-Q3の最も強い痛みスコア	ベースライン ^{a)}	6.54±1.43	6.81±1.31	5.55±1.44	6.45±2.13
	投与24週時 ^{b)}	6.09±2.01 ^{c)}	5.82±1.92 ^{d)}	4.03±2.07	5.54±2.32
		-0.42±0.22 ^{c)}	-0.98±0.19 ^{d)}	-1.53±1.36	-0.91±1.68
	投与48週時 ^{b)}	4.91±2.13	5.56±1.90 ^{e)}	4.20±1.51	5.15±2.35
		-1.64±1.85	-1.26±1.72 ^{e)}	-1.35±0.31	-1.31±1.74
WOMACのこわばりスコア	ベースライン ^{a)}	61.36±20.77	64.71±20.25	37.50±23.39	66.67±25.82
	投与24週時 ^{b)}	60.38±21.83 ^{c)}	53.73±20.76 ^{e)}	35.00±18.54	45.83±29.23
		-0.77±2.70 ^{c)}	-10.63±2.99 ^{e)}	-2.50±24.04	-20.83±15.14
	投与48週時 ^{b)}	44.70±22.47	45.27±21.90 ^{e)}	22.50±16.30	43.75±25.92
		-16.67±25.03	-19.32±25.21 ^{e)}	-15.00±29.84	-22.92±28.96
WOMACの身体機能スコア	ベースライン ^{a)}	43.89±19.94	50.79±19.66	18.82±15.12	38.73±24.03
	投与24週時 ^{b)}	42.65±22.76 ^{c)}	43.43±19.51 ^{e)}	18.82±14.54	34.56±21.22
		-0.97±1.83 ^{c)}	-6.90±1.89 ^{e)}	-0.00±7.92	-4.17±11.41
	投与48週時 ^{b)}	34.74±22.62	38.35±18.61 ^{e)}	18.24±16.26	27.94±15.62
		-9.16±18.11	-11.96±15.07 ^{e)}	-0.59±12.24	-10.78±13.82

a) 平均値±標準偏差

b) 上段：平均値±標準偏差、下段：ベースラインからの変化量の平均値±標準偏差

c) 65例、d) 67例、e) 66例

表55 血清リン濃度の結果 (UX023-CL303試験 (プラセボ対照期 (投与24週) + 投与継続期 (投与24週) : 主要解析対象集団)

評価項目	評価時期	全集団		日本人部分集団	
		プラセボ/本剤群 (66例)	本剤/本剤群 (68例)	プラセボ/本剤群 (5例)	本剤/本剤群 (6例)
血清リン濃度 (mg/dL)	ベースライン ^{a)}	1.92±0.32	2.03±0.30	1.90±0.16	2.03±0.31
	投与24週時まで各投与サイクルの中間時点全体の平均値 ^{b)}	2.08±0.30	3.24±0.53	1.92±0.19	3.29±0.71
		0.16±0.27	1.21±0.51	0.02±0.19	1.26±0.77
	投与24週時まで各投与サイクルの終了時点全体の平均値 ^{b)}	2.05±0.30	2.72±0.45	2.02±0.26	2.85±0.69
		0.15±0.35	0.49±0.40	0.12±0.22	0.82±0.75
	投与48週時まで各投与サイクルの中間時点全体の平均値 ^{b)}	3.24±0.55	3.02±0.48 ^{c)}	2.99±0.43	2.93±0.55
		1.32±0.51	0.99±0.47 ^{c)}	1.09±0.39	0.89±0.57
	投与48週時まで各投与サイクルの終了時点全体の平均値 ^{b)}	2.47±0.49	2.47±0.46 ^{d)}	2.56±0.39	2.45±0.37
		0.75±0.44	0.54±0.42 ^{d)}	0.66±0.36	0.42±0.43

a) 平均値±標準偏差

b) 上段：平均値±標準偏差、下段：ベースラインからの変化量の平均値±標準偏差

c) 66例、d) 63例

安全性について、プラセボ対照期における有害事象の発現割合はプラセボ群 92.4% (61/66例)、本剤群 94.1% (64/68例) であり、副作用の発現割合はプラセボ群 39.4% (26/66例)、本剤群 44.1% (30/68例) であった。いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 56 のとおりであった。日本人被験者において、有害事象の発現割合はプラセボ群 3/5例、本剤群 6/6例であった。事象の内訳は、上咽頭炎/頭痛、歯牙破折/結膜沈着物/背部痛、血中副甲状腺ホルモン増加/ビタミン D 欠乏/挫傷/交通事故/皮膚擦過傷/歯冠周囲炎、咽頭炎/汗疹/回転性めまい、上咽頭炎、注射部位反応/倦怠感/血中リン増加、各 1例であり、いずれも非重篤であった。本剤群の注射部位反応/血中リン増加は副作用とされた。

表 56 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(UX023-CL303 試験、プラセボ対照期 (投与 24 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (66例)		本剤群 (68例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	92.4 (61)	39.4 (26)	94.1 (64)	44.1 (30)
背部痛	9.1 (6)	3.0 (2)	14.7 (10)	1.5 (1)
鼻咽頭炎	9.1 (6)	0 (0)	13.2 (9)	0 (0)
歯膿瘍	7.6 (5)	0 (0)	13.2 (9)	0 (0)
頭痛	7.6 (5)	1.5 (1)	13.2 (9)	2.9 (2)
下肢静止不能症候群	6.1 (4)	6.1 (4)	11.8 (8)	11.8 (8)
悪心	9.1 (6)	3.0 (2)	10.3 (7)	4.4 (3)
浮動性めまい	6.1 (4)	3.0 (2)	10.3 (7)	1.5 (1)
関節痛	24.2 (16)	6.1 (4)	8.8 (6)	1.5 (1)
四肢痛	15.2 (10)	1.5 (1)	7.4 (5)	1.5 (1)
口腔咽頭痛	10.6 (7)	1.5 (1)	1.5 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.18.1

データカットオフまでの全期間における有害事象の発現割合はプラセボ/本剤群³⁹⁾95.5% (63/66 例)、本剤/本剤群 100% (68/68 例) であり、副作用の発現割合はプラセボ/本剤群 48.5% (32/66 例)、本剤/本剤群 61.8% (42/68 例) であった。いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は表 57 のとおりであった。日本人被験者において、有害事象の発現割合はプラセボ/本剤群 100% (5/5 例)、本剤/本剤群 100% (6/6 例) であった。プラセボ/本剤群又は本剤/本剤群で 2 例以上に発現した事象は、本剤/本剤群の鼻咽頭炎 5 例、頭痛 2 例であり、いずれも非重篤であった。副作用はプラセボ/本剤群で 2 例 (血中 1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール増加、注射部位そう痒感)、本剤/本剤群で 2 例 (血中リン増加/注射部位反応、注射部位そう痒感) 認められた。

表 57 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(UX023-CL303 試験、データカットオフまでの全期間 : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ/本剤群 ^{a)} (66例)		本剤/本剤群 (68例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	95.5 (63)	48.5 (32)	100 (68)	61.8 (42)
鼻咽頭炎	15.2 (10)	0 (0)	29.4 (20)	1.5 (1)
頭痛	13.6 (9)	0 (0)	26.5 (18)	2.9 (2)
関節痛	22.7 (15)	1.5 (1)	25.0 (17)	1.5 (1)
歯膿瘍	4.5 (3)	0 (0)	22.1 (15)	0 (0)
疲労	9.1 (6)	1.5 (1)	17.6 (12)	4.4 (3)
背部痛	16.7 (11)	6.1 (4)	16.2 (11)	2.9 (2)
筋骨格痛	6.1 (4)	3.0 (2)	14.7 (10)	0 (0)
ビタミンD欠乏	6.1 (4)	0 (0)	14.7 (10)	0 (0)
四肢痛	9.1 (6)	3.0 (2)	13.2 (9)	1.5 (1)
下肢静止不能症候群	9.1 (6)	7.6 (5)	13.2 (9)	13.2 (9)
疼痛	9.1 (6)	3.0 (2)	13.2 (9)	4.4 (3)
歯痛	9.1 (6)	0 (0)	13.2 (9)	2.9 (2)
下痢	4.5 (3)	1.5 (1)	13.2 (9)	0 (0)
悪心	6.1 (4)	1.5 (1)	11.8 (8)	4.4 (3)
上気道感染	3.0 (2)	0 (0)	11.8 (8)	0 (0)
浮動性めまい	3.0 (2)	0 (0)	11.8 (8)	1.5 (1)
筋肉痛	3.0 (2)	0 (0)	10.3 (7)	2.9 (2)
注射部位反応	6.1 (4)	6.1 (4)	10.3 (7)	10.3 (7)
処置による疼痛	6.1 (4)	0 (0)	10.3 (7)	0 (0)
うつ病	3.0 (2)	1.5 (1)	10.3 (7)	1.5 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.18.1

a) 本剤投与開始後に発現した事象

死亡例について、データカットオフまでの全期間において死亡は報告されなかった。データカットオ

³⁹⁾ 本剤投与開始後に発現した事象

フ後に本剤/本剤群の 1 例が交通事故によって死亡した報告があったが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ対照期において、プラセボ群 2 例（上気道感染、浸潤性乳管癌）、本剤群 2 例（過敏性腸症候群、背部痛）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与継続期において、プラセボ/本剤群で 8 例（失神寸前の状態、動悸、関節痛、頸部脊柱管狭窄症、関節可動域低下、歯周病、偽関節、硬膜下血腫）、本剤/本剤群で 5 例（胆石症、大腸炎、処置による悪心/処置による嘔吐、脊椎管狭窄症/脊髄症、筋骨格痛）に認められた。データカットオフまでの全期間に認められた上記以外の重篤な有害事象は胆石症、関節痛、関節可動域低下、各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。日本人被験者では、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗体について、試験期間中に抗プロスマブ抗体陽性例は認められなかった。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、本剤群とプラセボ群との間に、臨床的に意味のある違いは認められなかった。

7.3.2 成人 XLH 患者を対象に骨軟化症に対する効果を検討した非盲検試験（5.3.5.2-4：UX023-CL304 試験<2015年12月～継続中（2017年8月データカットオフ）>）

日本人及び外国人⁴⁰⁾の成人 XLH 患者（目標被験者数 14 例）を対象に、骨軟化症に対する本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態及び薬力学的作用の結果については、「6.2.1.4 国際共同第 III 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、成人 XLH 患者³⁵⁾で、事前検査時に *PHEX* 遺伝子変異が本人又は適切な X 連鎖遺伝を有する血縁家族に認められている、若しくは血清 FGF23 濃度が 30 pg/mL 超であり、事前検査時³⁶⁾に血清リン濃度 2.5 mg/dL 未満、事前検査時に BPI-Q3³⁷⁾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ものとされた。また、事前検査前 2 年以内にビタミン D、その代謝物又はその類似物の薬剤及び経口リン酸製剤を使用している患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（4 週間）、非盲検投与期（48 週間）及び延長投与期（48 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤 1 mg/kg を 4 週に 1 回、皮下投与とされた。用量は、ベースライン時の体重に基づき算出された用量の一の位を四捨五入した値の用量で投与することとされ、最高用量は 90 mg とされた。なお、血清リン濃度が一度でも 5.0 mg/dL を超えた場合は用量を半量とし、血清リン濃度が基準上限値（4.5 mg/dL）超 5.0 mg/dL 以下の場合は、2 回目の血清リン濃度が基準上限値を超えた場合のみ用量を半量とした。また、減量した後の漸増の時期及び用量は、治験担当医師及び治験依頼者が選定した医学専門家が協議して決定することとされた。ベースライン時からの体重変化が 20%超になった場合は、新しい体重に基づいて用量を再計算した。投与部位は、腹部、上腕又は大腿部とされ、注射部位は毎回必ず異なる部位とされた。投与部位 1 カ所あたりの注射容量は 1.5 mL を超えないこととされ、1.5 mL を超える場合は複数の箇所注射することとされた。

治験薬が投与された 14 例（うち日本人 4 例）全例が安全性解析対象集団とされ、このうち、ベースライン時及び投与 48 週時のいずれの時点においても骨生検の結果が得られた 11 例（うち日本人 1 例）が主要解析対象集団とされた。治験薬が投与された 14 例中、治験中止例は 1 例（同意撤回）で、13 例が非盲検投与期（48 週間）を完了し、データカットオフ時点（すべての被験者が 48 週の治験薬の投与を

⁴⁰⁾ 米国、フランス

終了した時点)で投与継続中であった。

有効性について、ベースラインの OV/BV⁴¹⁾ (平均値±標準偏差)は 26.12±12.36%、投与 48 週時では 11.85±6.60%であり、主要評価項目である投与 48 週時におけるベースラインからの OV/BV の変化率の範囲は-14.9±10.97%であった。個々の被験者における投与 48 週時のベースラインからの OV/BV の変化率は-31.2~-83.6%であった。主な副次評価項目の一つである、投与 24 週時までの各投与サイクルの中間時点で、血清リン濃度の平均値が基準下限値 (2.5 mg/dL) を上回った被験者の割合は、92.9% (13/14 例) であった。日本人部分集団において、OV/BV が評価された被験者は、ベースライン時は 4 例中 1 例で 11%であり、投与 48 週時では別の 1 例の結果であるが、18.6%であった。各被験者のベースライン時及び投与 48 週時の血清リン濃度は、それぞれ 2.4 及び 2.6 mg/dL、1.2 及び 2.0 mg/dL、2.0 及び 2.1 mg/dL⁴²⁾、2.2 及び 2.4 mg/dL であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 100% (14/14 例) であり、3 例以上に発現した有害事象の発現状況は表 58 のとおりであった。副作用は 71.4% (10/14 例) に認められ、2 例以上に発現した副作用は注射部位蕁麻疹 3 例 (21.4%)、腹痛、無力症、注射部位疼痛、注射部位反応、各 2 例 (14.3%) であった。日本人被験者について、4 例全例に有害事象 (腹部不快感/上腹部痛/口腔内潰瘍形成/挫傷/上咽頭炎/徐脈/処置による疼痛/疼痛/適用部位発疹、便秘/歯周炎/不眠症、背部痛/ビタミン D 欠乏/咽頭炎、インフルエンザ様疾患/注射部位反応/蕁麻疹、各 1 例) に認められ、副作用は 2 例 (口腔内潰瘍形成、注射部位反応/蕁麻疹、各 1 例) に認められたが、いずれも非重篤であった。

表 58 3 例以上に発現した有害事象
(UX023-CL304 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (14例)
すべての事象	100 (14)
処置による疼痛	50.0 (7)
疼痛	35.7 (5)
関節痛	35.7 (5)
歯膿瘍	28.6 (4)
背部痛	28.6 (4)
筋痙縮	28.6 (4)
鼻咽頭炎	21.4 (3)
注射部位蕁麻疹	21.4 (3)
転倒	21.4 (3)
骨痛	21.4 (3)
変形性関節症	21.4 (3)
便秘	21.4 (3)
感覚鈍麻	21.4 (3)
錯感覚	21.4 (3)
副鼻腔うっ血	21.4 (3)
不眠症	21.4 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.18.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例 (錯感覚、片頭痛、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人被験者では、重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

抗体について、4 例でベースライン時の抗プロスマブ抗体が陽性であったが、本剤投与開始後に抗プロスマブ抗体陽性となった被験者は認められなかった。

41) 類骨組織の蓄積量を総骨量に対する割合として測定する。3 週及び 1 週前にテトラサイクリン又はデメクロサイクリンにより標識し、腸骨を骨生検して算出した。

42) 投与 48 週時には測定しておらず、投与 36 週時の値

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。心電図について、1例で投与24週に臨床的に重要な異常が認められ、投与48週では異常であるが、臨床的に重要ではないと判断された。

7.3.3 小児 XLH 患者を対象とした非盲検比較試験 (5.3.5.1-3 : UX023-CL301 試験<2016年9月～継続中 (2018年7月データカットオフ) >)

日本人及び外国人⁴³⁾の小児 XLH 患者 (目標被験者数 60 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤による治療を対照とした無作為化非盲検比較試験が実施された (薬物動態及び薬力学的作用の結果については、「6.2.2.2 国際共同第 III 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、1歳以上12歳以下の小児 XLH 患者で、①中央判定により、RSS²⁸⁾の総スコアが2.0以上で、くる病の X 線による画像所見を有する、②PHEX 遺伝子変異が本人又は X 連鎖遺伝を有する血縁関係にある家族に認められる、③事前検査時及びベースライン来院時²⁷⁾に血清リン濃度が 3.0 mg/dL 未満、④ベースライン来院時7日以前に経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤を使用⁴⁴⁾のいずれも満たすものとされた。

本試験は、スクリーニング期 (最長 8 週間)、治験薬投与期 (64 週間) 及び継続投与期⁴⁵⁾ (76 週間) から構成された。

用法・用量は、治験薬投与期では、本剤 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回、皮下投与又は経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤を、治験担当医師が個々に調整して投与することとされた。本剤の用量調節について、①血清リン濃度が 2 回連続して年齢別の基準値下限未満、②直近の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血清リン濃度の低値の原因が、治験薬の投与忘れではない、のいずれも満たす場合、1.2 mg/kg に増量可とされた。用量は、投与前直近の体重に基づき算出され、最大用量は 90 mg とされた。投与部位は腹部、上腕、大腿部又は臀部とされ、投与毎に変更するとされた。継続投与期では、治験薬投与期に本剤群に割り付けられた被験者には治験薬投与期と同一の用量が、対照群に割り付けられた被験者には治験薬投与期の本剤群と同様の用法・用量で本剤を投与することとされた。

無作為化された 61 例 (本剤群 29 例 (うち日本人 2 例)、対照群 32 例 (うち日本人 3 例)) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験薬が投与された全例が治験薬投与期を完了し、データカットオフ時点 (すべての被験者が 64 週の治験薬の投与を終了した時点) で、本剤群 25 例及び対照群 26 例が継続投与期に移行した。

有効性について、主要評価項目である投与 40 週時の RGI-C グローバルスコア²⁹⁾の群間差 [95%信頼区間] (本剤群-対照群) は、1.14 [0.83, 1.45] であり、本剤群において、対照群と比較して有意な改善が認められた ($p < 0.0001$ 、ベースラインのくる病重症度及び年齢を共変量とした共分散分析、有意水準両側 5%)。

主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は、表 59 のとおりであった。

43) 米国、カナダ、英国、オーストラリア、韓国、スウェーデン

44) 3歳以上の患者では12カ月間以上の使用、3歳未満の患者では6カ月間以上使用しているものとされた。

45) 日本及び韓国では継続投与期は設定されていない。

表 59 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果 (UX023-CL301 試験、治験薬投与期 (投与 64 週) : FAS)

評価項目		評価時期	本剤群 (29 例)	対照群 (32 例)
RGI-C スコア	グローバルスコア	投与 40 週時 ^{a), b)}	+1.92±0.11	+0.77±0.11
		投与 64 週時 ^{a), c)}	+2.06±0.07	+1.03±0.14
	手首スコア	投与 40 週時 ^{a), b)}	+2.07±0.15	+0.76±0.15
		投与 64 週時 ^{a), c)}	+2.14±0.12	+0.99±0.14
	膝スコア	投与 40 週時 ^{a), b)}	+1.83±0.10	+0.71±0.10
		投与 64 週時 ^{a), c)}	+2.03±0.06	+1.03±0.14
長下肢スコア	投与 40 週時 ^{a), b)}	+0.62±0.12	+0.21±0.12	
	投与 64 週時 ^{a), c)}	+1.25±0.17	+0.29±0.12	
臥位身長又は立位身長の Z スコア		ベースライン ^{d)}	-2.32±1.17 ^{g)}	-2.05±0.87
		投与 40 週時 ^{c), e)}	-2.12±1.22	-2.02±0.85
			0.16±0.05	0.03±0.03
		投与 64 週時 ^{c), e)}	-2.11±1.11	-2.03±0.83
RSS 総スコア		ベースライン ^{d)}	3.16±0.99 ^{g)}	3.19±1.14
		投与 40 週時 ^{b), e)}	1.13±0.72 ^{g)}	2.47±1.09
			-2.04±0.15	-1.71±0.14
		投与 64 週時 ^{c), e)}	0.95±0.72	2.17±0.95
血清リン濃度 (mg/dL)		ベースライン ^{d)}	2.42±0.24	2.30±0.26
		投与 40 週時 ^{f)}	3.30±0.43	2.53±0.34
			0.88±0.42	0.23±0.39
		投与 64 週時 ^{f)}	3.29±0.42	2.54±0.39
血清 ALP 濃度 (U/L)		ベースライン ^{d)}	510.76±124.90	523.44±154.42
		投与 40 週時 ^{f)}	380.76±99.46	488.69±189.07
			-130.00±78.38	-34.75±99.07
		投与 64 週時 ^{f)}	336.86±86.13	495.41±182.07
			-173.90±89.12	-28.03±116.66

- a) 最小二乗平均値±標準誤差
 b) 共分散分析モデルを用いて算出
 c) 経時測定データを利用し一般化推定方程式を用いて算出
 d) 平均値±標準偏差
 e) 上段：平均値±標準偏差、下段：ベースラインからの変化量の最小二乗平均値±標準誤差
 f) 上段：平均値±標準偏差、下段：ベースラインからの変化量の平均値±標準偏差
 g) 28 例

血清リン濃度の推移は、図4のとおりであった。

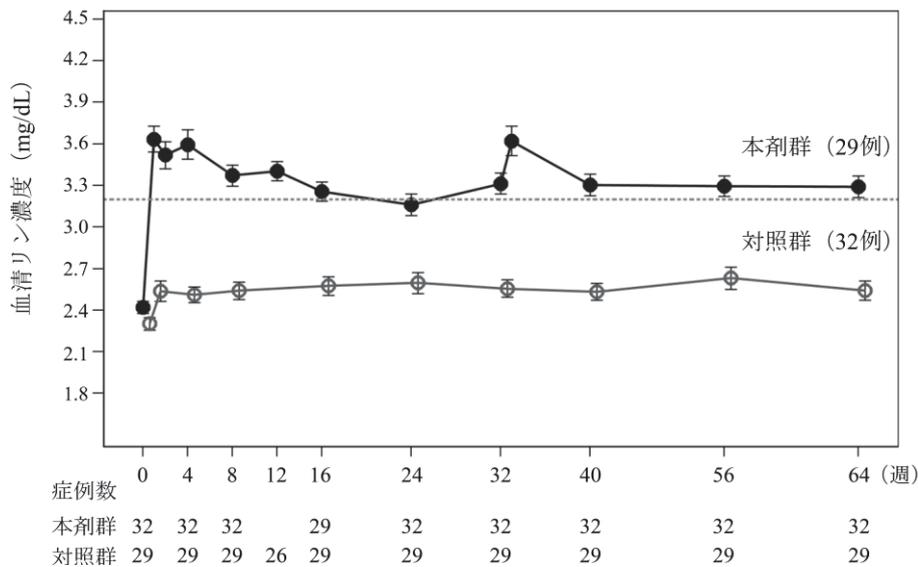


図4 投与64週時までの血清リン濃度の推移 (UX023-CL301試験：有効性解析対象集団、平均値±標準誤差)

日本人被験者（本剤群2例、対照群3例）における背景及び有効性評価項目の結果は、表60及び表61のとおりであった。

表 60 個々の被験者背景^{a)} (UX023-CL301 試験、日本人部分集団)

	本剤群		対照群		
	被験者番号				
	1	2	3	4	5
性別	男	男	女	男	男
年齢 (歳)	1.8	10.6	7.4	11.8	10.4
立位身長 (cm)	77.00	124.90	112.90	132.70	125.00
身長Zスコア	-2.77	-2.58	-2.25	-2.25	-2.47
体重 (kg)	9.79	22.90	21.20	38.40	30.60

a) ベースライン時 (スクリーニング来院時 (治験薬投与開始 8 週間以内))

表61 個々の被験者の有効性評価項目の結果 (UX023-CL301試験、日本人部分集団)

評価項目		評価時期	被験者番号				
			1	2	3	4	5
RGI-Cスコア	グローバルスコア	投与40週時	+1	+1	+1.3	+1	0
		投与64週時	+1.3	+1	+1.3	+1	+1
	長下肢スコア	投与40週時	-0.3	0	0	0	-0.7
		投与64週時	+1	0	0	0	+0.7
	手首スコア	投与40週時	+1	+1	0	-0.7	0
		投与64週時	+1.3	+1	+1	+0.3	+0.7
	膝スコア	投与40週時	+0.7	+1	+1.3	+1	0
		投与64週時	+1.3	+1.3	+1.3	+1	+1
臥位身長又は立位身長のZスコア	ベースライン	-2.77	-2.58	-2.25	-2.25	-2.47	
	投与24週時	-2.92	-2.49	-2.20	-2.18	-2.33	
	投与40週時	-3.26	-2.50	-2.21	-2.09	-2.20	
	投与64週時	-3.46	-2.48	-1.99	-2.02	-2.10	
RSS総スコア	ベースライン	6.5	2	2	2.5	3	
	投与40週時	4	1.5	0.5	3	3.5	
	投与64週時	3.5	1	0.5	2	2.5	
血清リン濃度 (mg/dL)	ベースライン	2	2.4	2.4	2.5	2.0	
	投与1週時	2.4	2.8	2.4	2.8	2.1	
	投与2週時	2.6	2.8	-	-	-	
	投与4週時	2.6	3.3	2.8	2.6	3.3	
	投与8週時	2.5	3.1	2.7	2.8	2.0	
	投与16週時	2.5	2.5	2.7	2.7	2.0	
	投与24週時	2.5	2.8	2.5	2.6	2.0	
	投与40週時	2.2	3.0	2.6	2.8	2.4	
	投与52週時	2.7	2.9	2.5	2.6	2.5	
血清ALP濃度 (U/L)	ベースライン	570	430	520	559	1179	
	投与40週時	378	391	435	841	1356	
	投与64週時	275	285	421	824	1304	

安全性について、治験薬投与期における有害事象の発現割合は、本剤群 100% (29/29 例)、対照群 84.4% (27/32 例) であり、副作用の発現割合は本剤群 58.6% (17/29 例)、対照群 21.9% (7/32 例) であった。いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 62 のとおりであった。日本人被験者について、本剤群の 2 例 (瘰孔/発熱/下痢/手足口病/歯周炎/上気道感染、上咽頭炎/皮膚乾燥/季節性アレルギー/インフルエンザ、各 1 例)、対照群の 1 例 (不正咬合) に有害事象が認められたが、いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 62 いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(UX023-CL301 試験、投与 64 週時点：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (29例)		対照群 (32例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (29)	58.6 (17)	84.4 (27)	21.9 (7)
発熱	55.2 (16)	0 (0)	18.8 (6)	0 (0)
咳嗽	51.7 (15)	0 (0)	18.8 (6)	0 (0)
関節痛	44.8 (13)	20.7 (6)	31.3 (10)	12.5 (4)
嘔吐	41.4 (12)	0 (0)	25.0 (8)	0 (0)
鼻咽頭炎	37.9 (11)	0 (0)	43.8 (14)	0 (0)
四肢痛	37.9 (11)	24.1 (7)	31.3 (10)	3.1 (1)
頭痛	34.5 (10)	3.4 (1)	18.8 (6)	0 (0)
注射部位紅斑	31.0 (9)	27.8 (8)	0 (0)	0 (0)
齲齒	31.0 (9)	6.9 (2)	6.3 (2)	0 (0)
歯膿瘍	27.6 (8)	13.8 (4)	9.4 (3)	0 (0)
下痢	24.1 (7)	0 (0)	6.3 (2)	1 (3.1)
注射部位反応	24.1 (7)	24.1 (7)	0 (0)	0 (0)
鼻漏	24.1 (7)	0 (0)	6.3 (2)	0 (0)
ビタミンD減少	20.7 (6)	0 (0)	3.1 (1)	0 (0)
ビタミンD欠乏	17.2 (5)	0 (0)	3.1 (1)	0 (0)
口腔咽頭痛	17.2 (5)	0 (0)	3.1 (1)	0 (0)
便秘	17.2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻閉	17.2 (5)	0 (0)	3.1 (1)	0 (0)
インフルエンザ	13.8 (4)	0 (0)	18.8 (6)	0 (0)
季節性アレルギー	13.8 (4)	0 (0)	6.3 (2)	0 (0)
耳痛	13.8 (4)	0 (0)	3.1 (1)	0 (0)
喘息	13.8 (4)	0 (0)	3.1 (1)	0 (0)
歯痛	13.8 (4)	3.4 (1)	3.1 (1)	0 (0)
挫傷	13.8 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	10.3 (3)	3.4 (1)	3.1 (1)	0 (0)
上腹部痛	10.3 (3)	0 (0)	9.4 (3)	0 (0)
発疹	10.3 (3)	0 (0)	6.3 (2)	0 (0)
上気道感染	10.3 (3)	3.4 (1)	9.4 (3)	0 (0)
注射部位そう痒感	10.3 (3)	10.3 (3)	0 (0)	0 (0)
注射部位発疹	10.3 (3)	10.3 (3)	0 (0)	0 (0)
注射部位膨張	10.3 (3)	10.3 (3)	0 (0)	0 (0)
転倒	10.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.18.1

治験薬投与期において、死亡例は報告されなかった。重篤な有害事象は、本剤群 3 例 (頭蓋骨癒合症、ウイルス感染、片頭痛)、対照群 1 例 (血尿/頭蓋骨癒合症/膝関節変形) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人被験者では重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗体について、本剤群の 3 例でベースライン時の抗プロスマブ抗体が陽性であり、うち 1 例は本剤投与後に陰性となった。2 例は本剤投与後も陽性で、うち 1 例は 6 回の測定時点ですべて陽性であり、そのうち 2 回で中和抗体陽性であった。もう 1 例は 6 回の測定時点のうち 2 回で陽性であり、中和抗体は陰性であった。なお、いずれの被験者でも血清リン濃度は上昇し、RGI-C スコア及び RSS スコアで評価するくる病の所見に関する評価項目の改善が認められ、過敏症関連の有害事象は認められなかった。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.3.4 日本人小児 XLH 患者を対象とした非盲検試験 (5.3.5.2-7 : KRN23-003 試験<2017 年 7 月～継続中 (2018 年 6 月データカットオフ) >)

日本人小児 XLH 患者 (目標被験者数 10 例以上) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態及び薬力学的作用の結果については、「6.2.2.1 国内第 III 相

試験」の項を参照)。

主な選択基準は、1～12歳の小児 XLH 患者で、①事前検査時に成長板が閉じていない、②PHEX 遺伝子変異が本人又は X 連鎖遺伝を有する血縁家族に認められる、若しくは事前検査時の血清中 FGF23 濃度が 30 pg/mL 以上、③事前検査時の単純 X 線画像評価で、くる病変化（骨幹端の杯状陥凹、骨端線の拡大や毛羽立ち等）又はくる病臨床症状（X 脚、O 脚等）が認められると治験担当医師に判断される、④事前検査時に血清リン濃度が 3.0 mg/dL 未満のいずれも満たすものとされた。

本試験は、スクリーニング期、投与期（40 週間）及び延長投与期（44 週間又は製造販承認取得のいずれか早い段階まで）から構成された。

用法・用量は、本剤 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回、皮下投与することとされた。投与開始 6 週以降、①血清リン濃度が 2 回連続して年齢別の基準値下限未満、②直近の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本剤が規定どおり投与されていた場合のいずれも満たす場合、1.2 mg/kg に増量可とされた。また、有害事象による安全性上の懸念がある場合は、治験担当医師等の判断により 0.2 mg/kg 単位で減量が可能とされた。なお、減量後に上記①～③の増量基準をすべて満たした場合は、0.2 mg/kg 単位で増量が可能とされた。用量は、投与前直近の体重に基づき算出され、最大用量は 1.2 mg/kg とされた。投与部位は腹部、上腕、大腿部、臀部とされ、投与毎に変更するとされた。なお、投与 4 週以降は病院内での自己投与が許容され、病院内で 1 回以上自己投与を実施し、かつ治験担当医師により適切に自己投与が可能と判断された場合には投与 10 週以降の自宅での自己投与が可能とされた。

治験薬が投与された 15 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。データカットオフ時点（すべての被験者の投与 40 週までのデータ）で治験薬が投与された全例が 40 週間の投与を終了した。

有効性について、主な有効性評価項目の結果は、表 63 のとおりであった。

表 63 主な有効性評価項目の結果 (KRN23-003 試験 (投与 40 週) : FAS)

評価項目	本剤群 (15 例)		
	ベースライン	投与 40 週時	投与 40 週時までの変化量
血清リン濃度 (mg/dL)	2.61±0.32	3.51±0.45	0.90±0.30
1,25(OH) ₂ D 濃度 (pg/mL)	24.65±12.70	62.19±12.50	37.53±12.88
血清 ALP 濃度 (U/L)	1589.3±366.9	1131.3±263.6	-458.0±288.6
TmP/GFR (mg/dL)	2.4369±0.4908	3.6124±0.6072	1.1755±0.5221
RSS 総スコア	1.29±1.17 ^{a)}	0.62±0.58 ^{b)}	-0.77±0.99 ^{b)}
RGI-C スコア	グローバルスコア	-	+1.51±0.80
	膝スコア	-	+1.61±0.91
	手首スコア	-	+1.40±0.92
	長下肢スコア	-	+0.73±0.85
身長 Z スコア	-1.651±0.869	-1.694±0.756	-0.043±0.225
6MWT (m)	425.0±81.3	437.6±77.3	12.6±75.5

平均値±標準偏差、-：該当なし

a) 14 例、b) 13 例

安全性について、データカットオフ時点における有害事象の発現割合は 93.3% (14/15 例) であった。2 例以上に発現した有害事象は、インフルエンザ及び上気道感染各 3 例、上咽頭炎、齲歯及び中耳炎各 2 例であった。副作用の発現割合は 13.3% (2/15 例) で、注射部位そう痒感、血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少、各 1 例であった。また、本試験では自己投与が 15 例すべてで実施され、そのうち 12 例は投与開始後 8 週までに自己投与が開始された。自己投与開始後の有害事象の発現割合は 80.0% (12/15 例) に認められ、2 例以上に発現した有害事象は、インフルエンザ及び上気道感染各 3 例、齲歯及び中耳炎各 2 例であった。副作用は血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少が 1 例認められた。

死亡例は報告されなかった。重篤な有害事象は1例（扁桃炎）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗体について、1例でベースライン時に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。本剤投与開始後に抗体が新たに陽性となった被験者は認められなかった。

バイタルサイン及び12誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、FGF23 の過剰産生による体内のリンの喪失が原因で起こる骨及び軟骨の石灰化障害で、骨折、疼痛、歩行障害等の運動機能の制限を引き起こす。本疾患の診断は、「くる病・骨軟化症の診断マニュアル」（日内分泌会誌. 2015;91 (suppl):1-11.）の鑑別フローチャートにおいて、低リン血症を呈し、血中 FGF23 濃度が 30 pg/mL 以上のくる病・骨軟化症が FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症と鑑別される。

治療法については、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。外科的手術が適応とならない TIO 患者や、遺伝子変異が原因となる疾患では、尿中から失われるリンを補充するため、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤を頻回投与する対症療法が行われる。しかしながら、現行の経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 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可能性がある。これらの副作用が原因で、血清リン濃度を基準範囲内に維持するために必要なリン酸製剤の投与を継続することは困難となり、海外の XLH に対する治療ガイドでは、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤による治療では血清リン濃度の正常化は治療目標とすべきではないとされている（J Bone Miner Res. 2011;26: 1381-8.）。また現行の治療では、経口リン酸製剤は可能な限り頻回に服用することが望ましいとされるが、服薬コンプライアンスが不良となることが多く、その効果は限定的である。

本剤は FGF23 に結合し、FGF23/Klotho/FGFR 複合体形成による細胞内シグナル伝達を阻害する。本剤投与によって、低リン血症の原因となる過剰な FGF23 の作用を中和することから、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対する根本的な治療薬となりうる。本剤は、血清リン濃度及び血清カルシウム濃度を急激に変化させることなく、血清リン濃度を基準範囲内に維持することで、骨の石灰化障害、成長障害、運動機能及び QOL の改善、並びに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を回避することが期待される。以上より、本剤を医療現場に提供する意義は大きいと考える。

機構は、本剤は FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の原因となる過剰な FGF23 の作用を中和する新規作用機序を有する薬剤であることから、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の症状を改善させるための治療選択肢として、医療現場に提供する意義はあると考える。

7.R.2 本剤の審査方針について

機構は、以下のように考える。FGF23 過剰産生の原因として、遺伝子変異が原因となる代表的な疾患である XLH は、骨格の変形や成長の遅延等の臨床所見、単純 X 線検査における骨幹端の杯状変化や骨幹線の毛羽立ち等のくる病所見、血清中 FGF23 濃度の高値、臨床検査での低リン血症及び尿中へのリン

の過剰排泄の所見等や家族歴に基づいて診断され、当該診断方法に国内外で大きな違いはない。また、XLHによる低リン血症に対するリン補充を目的とした対症療法として、国内外ともにリン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤を経口投与する治療法も実施される。本剤の薬物動態については、成人及び小児 XLH 患者において、日本人と外国人で大きな違いは認められなかった（「6.R.1 国内外の XLH 患者における薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照）。成人及び小児 XLH 患者を対象とした本剤の第 III 相試験（UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験及び UX023-CL301 試験）はいずれも国際共同試験として実施されているが、上記を踏まえると、本剤投与により得られる結果に対する外因性及び内因性民族的要因の影響は限定的である。また、FGF23 過剰産生を伴う後天性疾患である TIO は、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に関する家族歴を有しておらず、低リン血症及び尿中へのリンの過剰排泄、血清中 FGF23 濃度の高値等の生化学所見、筋力低下及び骨痛等の臨床所見が認められた場合に、一般的な画像検査に加え、ソマトスタチン受容体に対する画像診断等を用いた原因病変の同定により診断され、当該診断方法に国内外で大きな違いはない。治療法についても、国内外ともに TIO の原因病変が明らかな場合は腫瘍病変の外科切除が行われ、原因病変の完全切除が困難な場合等は、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤による治療が選択され、同様に国内外で大きな違いはない。TIO 患者における本剤の薬物動態についても、日本人と外国人で大きな違いは認められなかった（「6.R.2 国内外の TIO 患者における薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照）。TIO 患者に対する有効性及び安全性を検討した本剤の第 II 相試験（KRN23-002 試験）は日本と韓国での国際共同試験として実施され、また、TIO 患者等を対象とした海外第 II 相試験（UX023T-CL201 試験）の結果も提出されているが、上記を踏まえると、XLH と同様に、本剤投与により得られる結果に対する外因性及び内因性民族的要因の影響は限定的である。

以上を踏まえ、本剤の有効性及び安全性については、成人及び小児 XLH 患者を対象とした国際共同及び国内第 III 相試験（UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験、UX023-CL301 試験及び KRN23-003 試験）、並びに TIO 患者等を対象とした国際共同及び海外第 II 相試験（KRN23-002 試験及び UX023T-CL201 試験）の結果等を中心に、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項で議論する。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 成人 XLH 患者における有効性について

申請者は、以下のように説明している。成人 XLH 患者対象の国際共同第 III 相試験（UX023-CL303 試験）において、主要評価項目であるベースラインから治験薬投与後 24 週までの各投与サイクルの中間時点⁴⁶⁾での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL）を上回った被験者の割合 [95%信頼区間] は、プラセボ群 7.6% [3.3%, 16.5%]（5/66 例）、本剤群 94.1% [85.8%, 97.7%]（64/68 例）であり、本剤群でプラセボ群に対して有意に高かった（表 53）。投与継続期においては、本剤継続群で治験薬投与 48 週まで基準下限値以上の濃度を維持した。また、同様に成人 XLH 患者対象の国際共同第 III 相試験（UX023-CL304 試験）における、ベースラインから投与 24 週時までの各投与サイクルの中間時点⁴⁶⁾での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL）を上回った被験者の割合は 92.9%（13/14 例）であった。

骨に対する影響について、UX023-CL303 試験において、ベースライン時に実施した全身骨の X 線検査では、「進行中（治癒していない）」と評価された骨折はプラセボ群 12.1%（8/66 例）及び本剤群 11.8%（8/68 例）、「進行中（治癒していない）」と評価された偽骨折はプラセボ群 51.5%（34/66 例）及び本剤

⁴⁶⁾ 投与後 2、6、10、14、18、22 週時点

群 42.6% (29/68 例) に認められた。「進行中 (治癒していない)」と評価された骨折/偽骨折は、プラセボ群で合計 91 カ所、本剤群で合計 65 カ所であった。試験期間中、既存の骨折/偽骨折に対しては、「不変」、「部分的に治癒」、「治癒」、「悪化」のいずれかに分類して評価された。その結果、ベースライン時に「進行中 (治癒していない)」と評価された骨折/偽骨折のうち各評価時点で治癒と評価された骨折/偽骨折の割合は、プラセボ群では投与開始後 12 週時及び 24 週時はいずれも 7.7% (7/91 カ所) であったが、投与開始後 48 週時点 (本剤切替え後 24 週時点) では 35.2% (32/91 カ所) に増加した。本剤群では治癒と評価された割合は経時的に増加した (投与開始後 12 週時 : 20.0% (13/65 カ所)、24 週時 : 43.1% (28/65 カ所)、48 週時 : 63.1% (41/65 カ所))。UX023-CL304 試験では、主要評価項目である腸骨稜骨生検に基づく骨量 OV/BV⁴¹⁾のベースラインから投与 48 週時までの変化率の範囲は -31.2% ~ -83.6% であり、減少が認められた。また、骨軟化症に関連した他の組織形態的指標 (類骨幅 O.Th、類骨面 OS/BS、骨石灰化遅延時間 MLt) も減少が認められた。

骨軟化症に関する臨床症状 (患者報告に基づく疼痛、運動機能及び身体機能) について、UX023-CL303 試験において副次評価項目とされた BPI-Q3 スコアのベースラインからの変化量、WOMAC の身体機能スコア及びこわばりスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して改善傾向を示した (表 54)。

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験のベースラインの被験者背景は表 64 のとおりであり、全集団と比較して日本人部分集団では低体重で、BMI が小さい傾向が認められたが、その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな差異はなかった。

表 64 ベースラインの被験者背景 (UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験 : FAS)

項目	UX023-CL303 試験				UX023-CL304 試験		
	日本人部分集団		全集団		日本人部分集団 (4 例)	全集団 (14 例)	
	プラセボ群 (5 例)	本剤群 (6 例)	プラセボ群 (66 例)	本剤群 (68 例)			
年齢 (歳)	32.0±14.9	42.6±14.6	38.7±12.8	41.3±11.6	45.6±6.1	40.1±8.7	
性別 ^{a)}	男性	40.0 (2)	50.0 (3)	34.8 (23)	35.3 (24)	50.0 (2)	85.7 (12)
	女性	60.0 (3)	50.0 (3)	65.2 (43)	64.7 (44)	50.0 (2)	14.3 (2)
身長 (cm)	149.00±10.06	148.85±5.75	152.69±11.84	152.15±9.49	143.95±10.89	150.42±8.98	
体重 (kg)	50.78±16.73	51.62±10.49	71.27±18.89	70.06±19.00	58.98±13.16	70.26±22.00	
BMI (kg/m ²)	22.47±4.56	23.17±3.75	30.60±7.79	29.98±7.49	28.31±4.20	30.80±8.47	
血清リン濃度 (mg/dL)	1.90±0.16	2.03±0.31	1.92±0.32	2.03±0.30	1.95±0.53	2.24±0.40	

平均値±標準偏差

a) 割合% (例数)

体重差が本剤の有効性評価に及ぼす影響を検討した結果、UX023-CL303 試験の主要評価項目について、65 kg 以上の部分集団ではプラセボ群 9.5% (4/42 例) 及び本剤群 92.3% (36/39 例)、65 kg 未満の部分集団ではプラセボ群 4.2% (1/24 例) 及び本剤群 96.6% (28/29 例) であり、両部分集団で同様の結果であった。

以上の臨床試験成績から、本剤投与時の成人 XLH 患者に対する有効性が確認されたと考える。

機構は、以下のように考える。UX023-CL303 試験において、主要評価項目であるベースラインから試験薬投与後 24 週までの各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値 (2.5 mg/dL) を上回った被験者割合について、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高く、長期投与した際も血清リン濃度が維持される傾向にあり、UX023-CL304 試験の結果は UX023-CL303 試験の本剤群と同程度であった。骨軟化症に関連した組織形態的指標、臨床症状 (疼痛、運動機能及び身体機能) 並びに骨折/偽

骨折所見についても改善傾向が認められている。以上より、成人 XLH 患者に対する本剤の有効性は示されていると判断する。

7.R.3.2 小児 XLH 患者における有効性について

申請者は、以下のように説明している。1～12 歳の小児 XLH 患者対象の国際共同第 III 相試験 (UX023-CL301 試験) において、主要評価項目である投与 40 週時の RGI-C グローバルスコア²⁹⁾ (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤群で+1.92±0.11、対照群 (経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤による治療) で+0.77±0.11 であった。群間差 [95%信頼区間] (本剤群-対照群) は 1.14 [0.83, 1.45] であり、本剤群において、対照群と比較して有意な改善が認められた (p<0.0001、ベースラインのくる病重症度及び年齢を共変量とした共分散分析、有意水準両側 5%)。主な副次評価項目について、RGI-C 長下肢スコア、臥位身長又は立位身長の Z スコア、RSS 総スコア²⁸⁾、血清リン濃度のベースラインからの変化、血清 ALP 濃度のベースラインからの変化は、いずれも本剤群で対照群に比較して改善傾向であった (表 59)。また、投与 64 週時においても、RGI-C グローバルスコアは本剤群で+2.06±0.07、対照群で 1.03±0.14 であり、副次評価項目も投与 40 週時と同様の結果であった。

UX023-CL301 試験における日本人部分集団及び全集団のベースラインの被験者背景は表 65 のとおりであり、全集団と比較して日本人部分集団では対照群の年齢及び身長が高く、体重が重い傾向が認められたが、その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな差異はなかった。

表 65 ベースラインの被験者背景 (UX023-CL301 試験 : FAS)

項目	日本人部分集団		全集団		
	本剤群 (2 例)	対照群 (3 例)	本剤群 (29 例)	対照群 (32 例)	
年齢 (歳)	1.8, 10.6	9.87±2.25	5.83±3.43	6.34±3.24	
性別 ^{a)}	男性	100 (2)	66.7 (2)	44.8 (13)	43.8 (14)
	女性	0 (0)	33.3 (1)	55.2 (16)	56.3 (18)
身長 (cm)	77.0, 124.9	123.53±9.98	102.60±20.01	106.48±19.76	
体重 (kg)	9.79, 22.9	30.07±8.61	19.59±8.98	21.55±8.91	
BMI (kg/m ²)	14.68, 16.51	19.34±2.60	18.00±2.45	18.22±2.16	
血清リン濃度 (mg/dL)	2.0, 2.4	2.30±0.27	2.42±0.24	2.30±0.26	

平均値±標準偏差、日本人部分集団における本剤群 (2 例) は個々の値

a) 割合% (例数)

組み入れられた日本人は少数であったため、厳密な検討はできないが、日本人部分集団では、本剤群では対照群と比較して RGI-C グローバルスコア及び長下肢スコアに顕著な差は認められなかったが、RSS 総スコアでは本剤群で改善傾向が認められた。(表 61)。

また、1～12 歳の日本人小児 XLH 患者対象の国内第 III 相試験 (KRN23-003 試験) において、投与 40 週時の RGI-C スコアはいずれも改善傾向を示した (表 63)。また、血清リン濃度については、本剤投与開始後に上昇し、投与 4 週後に最高値に到達した後、大きな変動はなく投与 40 週まで維持された。

1～4 歳の小児 XLH 患者対象の海外第 II 相試験 (UX023-CL205 試験) においても、主要評価項目である血清リン濃度は本剤投与開始後にベースラインから上昇し、投与 40 週まで維持された。副次評価項目について、投与 40 週時の RSS 総スコア、RGI-C スコアにおいて改善傾向が認められた (表 45)。臥位身長又は立位身長の Z スコアでは成長への影響を明確にすることはできなかったが、低年齢の患者を対象としたこと及び本剤の曝露期間が短かったことが原因と考えられた。

以上の臨床試験成績から、本剤投与時の小児 XLH 患者に対する有効性が確認されたと考える。

機構は、以下のように考える。1～12歳の小児XLH患者を対象とした国際共同UX023-CL301試験において、くる病の所見に関する評価項目である、主要評価項目の投与40週時のRGI-Cグローバルスコアは、対照群（経口リン酸製剤及び活性型ビタミンD₃製剤による治療）と比較して本剤群で有意な改善が認められている。また、血清リン濃度についても、対照群ではすべての測定時点で平均値が基準下限値を超えていなかった一方、本剤群ではほとんどの測定時点で平均値が基準下限値を超えていた。以上の結果は、投与64週まで維持されており、現時点で得られている結果からは、長期投与時にも有効性が維持されるものと期待できる。また、日本人小児XLH患者対象の国内KRN23-003試験においても投与40週時のRGI-Cグローバルスコア及び血清リン濃度について、改善傾向が認められている。低年齢の患者における検討についても、1～4歳のXLH患者を対象とした海外UX023-CL205試験において、RGI-Cグローバルスコア及び血清リン濃度において改善を認めている。以上より、小児XLH患者に対する本剤の有効性は示されていると判断する。

7.R.3.3 TIO患者における有効性について

申請者は、以下のように説明している。TIO患者数は極めて少なく、比較試験の実施は困難と考えたことから、TIOに関する試験は非対照試験として実施し、有効性を評価した。TIO患者等を対象としたKRN23-002試験において、主要評価項目である血清リン濃度は、本剤投与後に上昇し、投与24週以降の平均値は基準下限値（2.5 mg/dL）を上回って推移した（図2）。副次評価項目について、患者報告アウトカムであるBPIの最も強い痛みスコア及び運動機能でも改善傾向が示された（表48）。骨軟化症に関連した組織形態について、骨生検試料の測定結果が得られた3例はベースライン時に重症と判断されたが、投与48週時に2例は軽症と診断された。骨折／偽骨折所見は、^{99m}Tc標識骨スキャンで評価した結果、ベースライン時に全被験者で合計164カ所に認められたが、投与48週時に24カ所で治癒と評価され、28カ所で部分治癒と評価された。悪化又は新たな骨折／偽骨折所見は認められなかった。データカットオフ後の投与96週時点では、治癒が53カ所、部分治癒が37カ所であった。悪化又は新たな骨折／偽骨折所見は認められなかった。

同様にTIO患者等を対象とした海外UX023T-CL201試験において、主要評価項目とされたベースラインから投与24週の期間における各投与サイクルの中間時点⁴⁶⁾の血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL）を上回った被験者割合は52.9%（9/17例）であった。本剤0.3 mg/kgから投与を開始し、以降漸増したところ、投与22週では血清リン濃度が基準下限値を上回った被験者割合は82.4%であり、血清リン濃度の上昇は投与後72週まで維持された。もう一つの主要評価項目である骨軟化症に関連した組織形態的指標について、投与48週時にOS/BS以外はいずれも改善傾向が認められ（表51）、ベースライン時点で骨軟化症が認められた11例においては、表51に示したすべての指標の低下が認められた。副次評価項目について、運動機能等でも改善傾向が示された。

以上の臨床試験成績から、本剤投与時のTIO患者に対する有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。TIO患者に対する有効性について、本来はプラセボ又は既存治療を対照群とした比較試験で評価することが望ましいが、一方でTIOの患者数はXLHの患者数と比較しても少なく、実施可能性の観点で比較試験の実施が困難であったことは理解できる。さらにTIOは、XLHと比べてFGF23過剰産生の原因は異なるが、FGF23の過剰産生に伴う低リン血症による骨石灰化障害を主徴とすることは同様であることも踏まえると、実施された非対照試験に基づいてTIOに関する有効性を評価

することはやむを得ないと考える。KRN23-002試験及びUX023T-CL201試験では、本剤投与開始後に血清リン濃度の平均値が上昇し、用量調節することで基準下限値を上回って推移していることに加え、骨軟化症に関連した組織形態所見、及び運動機能等に関する骨軟化症の臨床症状も改善傾向が認められている。以上より、TIO患者に対する本剤の有効性は期待できると判断する。

7.R.4 安全性について

機構は、成人及び小児XLH患者並びにTIO患者に対する本剤投与時の安全性について、以下の7.R.4.1～7.R.4.3項で各臨床試験成績を踏まえた検討を行った結果、臨床試験における有害事象の発現状況に関する適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、許容可能と考える。ただし、臨床試験での日本人検討例数は限られていることから、製造販売後も引き続き本剤投与時の安全性情報等の収集をする必要があると考える（「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項を参照）。また、個別の事象に関する検討については、7.R.4.4～7.R.4.8項においてさらに検討を行った。

7.R.4.1 成人 XLH 患者における安全性について

申請者は、以下のように説明している。成人XLH患者対象の各臨床試験における有害事象の発現状況の概要を表66に示す。

表 66 成人 XLH 患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	UX023-CL303 試験			UX023-CL304 試験	KRN23-INT-001/002 試験 ^{a)}
	プラセボ群 (66 例)	本剤群 (68 例)	本剤投与全体 ^{b)} (134 例)	本剤群 (14 例)	本剤群 (28 例)
すべての有害事象	92.4 (61)	94.1 (64)	97.8 (131)	100 (14)	96.4 (27)
すべての副作用	39.4 (26)	44.1 (30)	55.2 (74)	71.4 (10)	64.3 (18)
重篤な有害事象	3.0 (2)	2.9 (2)	11.2 (15)	14.3 (2)	10.7 (3)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.7 (3)
治験中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grade 3 以上の有害事象	13.6 (9)	11.8 (8)	21.6 (29)	0 (0)	17.9 (5)

発現割合%（発現例数）

a) KRN23-INT-001試験のみに参加した被験者、KRN23-INT-001試験及びKRN23-INT-002試験のいずれも参加した被験者を含む

b) データカットオフ時までの本剤群及びプラセボ群における本剤開始投与後の結果

UX023-CL303試験のプラセボ対照期において、プラセボ群及び本剤群のいずれもSOC「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が多く発現した。各事象のSOC別の発現状況を比較したところ、本剤群ではプラセボ群と比較してSOC「神経系障害」に属する事象（本剤群：38.2%、プラセボ群：24.2%）の発現割合が10%以上高かった。プラセボ群と比較して本剤群の発現割合が10%以上高かった事象は認められず、本剤群と比較してプラセボ群の発現割合が10%以上高かった事象は、関節痛（プラセボ群24.2%、本剤群8.8%）であった（PT別の有害事象の発現状況については、表56を参照）。

重篤な有害事象は、プラセボ対照期において、プラセボ群2例（上気道感染、浸潤性乳管癌）、本剤群2例（過敏性腸症候群、背部痛）に認められ、データカットオフまでの全投与期で15例に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。UX023-CL304試験では重篤な有害事象が2例（片頭痛、錯感覚）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重症度について、UX023-CL303試験のプラセボ対照期において、各群で2例以上に発現したGrade 3の有害事象は、歯膿瘍3例（本剤群3例）であった。Grade 3の副作用は本剤群の四肢痛1例であった。データカットオフまでの全投与期では、2例以上に発現したGrade 3の有害事象は背部痛4例、関節痛及び歯膿瘍各3例、頭痛及び筋痙縮各2例に認められ、Grade 3の副作用は背部痛2例、四肢痛及び腎仙痛各1例に認められた。UX023-CL304試験では、Grade 3の有害事象は関節痛、錯感覚、片頭痛、子宮出血各1例に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。両試験においてGrade 4の事象は認められなかった。

UX023-CL303試験及びUX023-CL304試験の併合データにおける発現時期別の有害事象の発現状況は表67のとおりであり、特定の時期に発現割合が高くなる傾向は認められなかった。事象別の比較では、0～11週で発現割合の高い事象が認められ、0～11週で発現割合が高かった事象は、背部痛（0～11週：11.5%、12～23週：3.4%、24～35週：2.7%、36週以降：3.7%）、下肢静止不能症候群（0～11週：6.8%、12～23週：1.4%、24～35週：1.4%、36週以降：1.9%）、筋痙縮（0～11週：7.4%、12～23週：2.0%、24～35週：2.0%、36週以降：1.9%）、悪心（0～11週：7.4%、12～23週：3.4%、24～35週：2.7%、36週以降：0.9%）であった。

表 67 発現時期別の有害事象の発現状況（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験の併合データ）

	0～11 週 (148 例)	12～23 週 (148 例)	24～35 週 (147 例)	36 週以降 (107 例)
すべての有害事象	79.1 (117)	68.9 (102)	69.4 (102)	75.7 (81)
	1260.7 [424]	887.6 [302]	1139.6 [323]	347 [660.8]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：100人・年あたりの発現件数 [発現件数]

UX023-CL303試験の日本人部分集団では、有害事象はプラセボ対照期の本剤群で6例全例、プラセボ群で5例中3例に認められた。データカットオフまでの全期間では、有害事象は11例全例に認められた。副作用はプラセボ対照期の本剤群で6例中1例に認められ、プラセボ群では認められなかった。データカットオフまでの全期間では、副作用は11例中4例（36.4%）に認められた。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

UX023-CL304試験の日本人部分集団では、有害事象は4例全例に、副作用は4例中2例に発現した。死亡例、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

試験において、全集団と日本人部分集団で有害事象の発現プロファイルに特段の違いはなかった。また、日本人部分集団で重症度が高い事象等、特筆すべき事象も認められなかった。

以上、成人XLH患者対象のUX023-CL303試験において、有害事象の発現割合にプラセボ群と本剤群で大きな差は認められず、UX023-CL303試験及びUX023-CL304試験において、本剤長期投与時の安全性に特段の問題は認められなかった。両試験において全集団と日本人部分集団での安全性に大きな違いはなく、本剤投与時の安全性が確認されたと考える（UX023-CL303試験及びUX023-CL304試験における本剤投与時の安全性に関する概要は、「7.3.1 成人XLH患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験」及び「7.3.2 成人XLH患者を対象に骨軟化症に対する効果を検討した非盲検試験」の項を参照）。

7.R.4.2 小児 XLH 患者における安全性について

申請者は、以下のように説明している。小児XLH患者対象の各臨床試験における有害事象の発現状況の概要を表68に示す。

表 68 小児 XLH 患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	UX023-CL301 試験		KRN23-003 試験		UX023-CL201 試験		UX023-CL205 試験
	本剤群 (29 例)	対照群 (32 例)	全体	自己注射開始後	Q2W 群 (26 例)	Q4W 群 (26 例)	Q2W 群 (13 例)
			本剤群 (15 例)	本剤群 (15 例)			
すべての有害事象	100 (29)	84.4 (27)	93.3 (14)	80.0 (12)	100 (26)	100 (26)	100 (13)
すべての副作用	58.6 (17)	21.9 (7)	13.3 (2)	6.7 (1)	65.4 (17)	73.1 (19)	38.5 (5)
重篤な有害事象	10.3 (3)	9.4 (3)	6.7 (1)	6.7 (1)	0 (0)	3.8 (1)	7.7 (1)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.8 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grade 3 以上の有害事象	13.8 (4)	9.4 (3)	6.7 (1)	6.7 (1)	3.8 (1)	3.8 (1)	7.7 (1)

発現割合% (発現例数)

1～12歳の小児 XLH 患者を対象とした UX023-CL301 試験において、本剤群における有害事象の内容、重症度はいずれも特段問題となるものではなかった。経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤が投与された対照群と比較して本剤群で有害事象の発現割合は高い傾向が認められたが、本剤群で多く認められた事象 (SOC) は「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、各薬剤の投与方法の違い (皮下投与と経口投与) によるものと考えられた。本剤群で最も多く発現した事象は発熱であったが、いずれの事象も Grade 1 又は 2 であり、臨床的に問題とされないと考えられた (PT 別の有害事象の発現状況については、表 62 を参照)。重篤な有害事象は本剤群 3 例 (頭蓋骨癒合症、ウイルス感染、片頭痛)、対照群 3 例 (血尿、頭蓋骨癒合症、膝関節変形) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。Grade 3 の有害事象は、本剤群 4 例 (関節痛、排尿困難、ウイルス性胃腸炎、尿中ケトン体陽性)、対照群 3 例 (関節痛、食物アレルギー、頭蓋骨癒合症) に認められ、本剤群の関節痛のみ副作用とされた。Grade 4 の事象は認められなかった。UX023-CL301 試験に組み入れられた日本人被験者において、有害事象は本剤群で 2 例中 2 例、対照群で 3 例中 1 例に発現し、副作用及び重篤な有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

1～12歳の日本人小児 XLH 患者を対象とした KRN23-003 試験において、UX023-CL301 試験の安全性プロファイルと大きな違いはなかった。なお、自己投与開始後に特筆すべき有害事象の報告はなく、本剤の自己投与は特段の問題なく実施できたと考えられた。

1～4歳の小児 XLH 患者を対象とした UX023-CL205 試験、5～12歳の小児 XLH 患者を対象に Q2W と Q4W を検討した UX023-CL201 試験においても、有害事象の発現状況に特段の問題は認められなかった。UX023-CL301 試験及び KRN23-003 試験における発現時期別の有害事象の発現状況は表 69 のとおりであり、特定の時期に発現割合が高くなる傾向は認められなかった。事象別では、UX023-CL301 試験において、0～11 週又は 36 週以降で発現割合の高い事象が認められ、0～11 週で発現割合が高かった事象は注射部位反応 (0～11 週 : 13.8%、12～23 週 : 3.4%、24～35 週 : 3.4%、36 週以降 : 3.4%) であり、36 週以降で発現割合が高かった事象は、関節痛 (0～11 週 : 13.8%、12～23 週 : 6.9%、24～35 週 : 20.7%、36 週以降 : 34.5%)、齲歯 (0～11 週 : 6.9%、12～23 週 : 6.9%、24～35 週 : 3.4%、36 週以降 : 17.2%)、転倒 (0～11 週 : 0%、12～23 週 : 0%、24～35 週 : 0%、36 週以降 : 10.3%)、ビタミン D 減少 (0～11 週 : 3.4%、12～23 週 : 3.4%、24～35 週 : 0%、36 週以降 : 13.8%) であった。36 週以降の期間には投与 36 週から 64 週までの 28 週間の発現状況が含まれていることから、これらの事象の発現リスクが 36 週以降で明らかな増加傾向は認められなかったと判断した。KRN23-003 試験では、特定の時期に発現割合が高い事象は認められなかった。

表 69 発現時期別の有害事象の発現状況 (UX023-CL301 試験及び KRN23-003 試験：安全性解析対象集団)

	UX023-CL301 試験 ^{a)}				KRN23-003 試験 ^{b)}			
	0～11 週	12～23 週	24～35 週	36 週以降	0～11 週	12～23 週	24～35 週	36 週以降
すべての有害事象	93.1 (27)	86.2 (25)	89.7 (26)	96.6 (28)	53.3 (8)	60.0 (9)	46.7 (7)	13.3 (2)
	2003.0 [132]	1589.3 [106]	1634.3 [109]	981.1 [215]	322.7 [11]	492.8 [17]	260.9 [9]	404.0 [5]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 29 例、b) 15 例

以上より、小児 XLH 患者を対象とした各臨床試験において認められた安全性プロファイルに、臨床上の特段の問題は認められなかった。また、UX023-CL301 試験において全集団と日本人部分集団での安全性に大きな違いはなく、日本人を対象とした KRN23-003 試験結果からも本剤投与時の安全性が確認されたと考える (各臨床試験における本剤投与時の安全性に関する概要は、「7.3.3 小児 XLH 患者を対象とした非盲検比較試験」、「7.3.4 日本人小児 XLH 患者を対象とした非盲検試験」の項等を参照)。

7.R.4.3 TIO 患者における安全性について

申請者は、以下のように説明している。TIO患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況を表70に示す。

表 70 TIO 患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	KRN23-002 試験	UX023T-CL201 試験
	本剤群 (13 例)	本剤群 (17 例)
すべての有害事象	92.3 (12)	100 (17)
すべての副作用	38.5 (5)	41.2 (7)
重篤な有害事象	23.1 (3)	35.3 (6)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)
死亡	0 (0)	5.9 (1)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	5.9 (1)
治験中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)
Grade 3 以上の有害事象	23.1 (3)	47.1 (8)

発現割合% (発現例数)

日本人及び韓国人TIO患者を対象としたKRN23-002試験において副作用は5例に認められたが、いずれの事象もGrade 1又は2であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は3例(敗血症性ショック/胃腸炎、敗血症性ショック、帯状疱疹)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。さらに、日本人被験者4例を対象に自己投与を行った結果、自己投与後に発現した有害事象は上咽頭炎3例、インフルエンザ、直腸炎、挫傷、歯牙破折、各1例であり、副作用は認められず、特段の懸念は認められなかった。

KRN23-002 試験における発現時期別の有害事象の発現状況は表 71 のとおりであり、特定の時期に発現割合が高くなる傾向や、特定の時期に発現割合が高い事象は認められなかった。

表 71 発現時期別の有害事象の発現状況 (KRN23-002 試験：安全性解析対象集団)

	0～11 週 (13 例)	12～23 週 (13 例)	24～35 週 (12 例)	36 週以降 (12 例)
すべての有害事象	61.5 (8)	53.8 (7)	50.0 (6)	91.7 (11)
	744.7 [22]	533.0 [15]	362.4 [10]	490.0 [59]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

外国人TIO患者を対象としたUX023T-CL201試験において、死亡例が1例報告され、認められた事象は心停止であった。当該被験者は、胆石性膵炎のため内視鏡的逆行性胆管膵造影とバルーン抜去を伴う胆道括約筋切開術を施行されたが、術後に急性呼吸不全と敗血症性ショックを発症し、心停止を来して死

亡した症例であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は6例に認められ、新生物進行が4例であったが、その他に2例以上で発現した事象はなく、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上、TIO患者を対象とした各臨床試験の安全性プロファイルに関して、特段の懸念は認められていないと考えられた（KRN23-002試験及びUX023T-CL201試験における本剤投与時の安全性に関する概要は、「7.2.3 TIO又はENS患者を対象とした第II相非盲検試験」及び「7.2.4 外国人TIO又はENS患者を対象とした第II相非盲検試験」の項を参照）。

7.R.4.4 過敏症

申請者は、以下のように説明している。成人XLH患者を対象とした臨床試験において、UX023-CL303試験のプラセボ対照期では、過敏症関連⁴⁷⁾の有害事象の発現割合はプラセボ群6.1% (4/66例)、本剤群5.9% (4/68例)であり、両群間で同程度であった。事象別では、プラセボ群で発疹が3例、蕁麻疹が1例に認められ、本剤群では接触皮膚炎、注射部位発疹、湿疹、接触蕁麻疹が各1例に認められた。本剤群の注射部位発疹の1例は副作用と判断された。データカットオフまでの全投与例では、過敏症関連の有害事象の発現割合は11.2% (15/134例)であった。2例以上に発現した過敏症関連の有害事象は発疹が3例、接触皮膚炎、蕁麻疹、注射部位過敏反応が各2例であり、注射部位過敏反応2例、注射部位蕁麻疹、注射部位発疹、発疹各1例は副作用と判断された。プラセボ対照期及びデータカットオフまでに発現した過敏症関連事象は、いずれもGrade 1又は2であった。UX023-CL304試験では、過敏症関連の有害事象は57.1% (8/14例)に認められた。2例以上に認められた事象は、注射部位蕁麻疹が3例、発疹、薬物過敏症、歯肉腫脹が各2例であった。いずれの事象も重症度はGrade 1又は2であり、副作用は注射部位蕁麻疹3例、発疹及び蕁麻疹各1例であった。

小児XLH患者を対象としたUX023-CL301試験における過敏症関連の有害事象の発現割合は、本剤群37.9% (11/29例)、対照群18.8% (6/32例)であった。事象別では、各群で2例以上認められた事象は、本剤群では注射部位発疹及び発疹が各3例、注射部位蕁麻疹及びアレルギー性鼻炎が各2例に認められた。対照群では、発疹及び過敏症が各2例に認められた。いずれの事象もGrade 1又は2であった。本剤群の注射部位発疹3例、注射部位蕁麻疹2例、注射部位過敏反応、全身性皮疹及び注射に伴う反応各1例は、副作用と判断された。KRN23-003試験では過敏症関連事象の発現割合は13.3% (2/15例)であった。事象別では、発疹及び蕁麻疹が各1例に認められた。これらの事象の重症度はGrade 1であり、治験薬との因果関係は否定された。また、いずれも自己投与開始後に認められた事象であった。

TIO患者を対象とした臨床試験において、KRN23-002試験では、過敏症関連事象の発現割合は23.1% (3/13例)であった。事象別では、湿疹及び発疹が各2例、薬疹及び注射部位過敏反応が各1例に認められた。このうち、発疹及び注射部位過敏反応の各1例が副作用とされた。いずれの事象も重症度はGrade 1又は2であった。UX023T-CL201試験では、過敏症関連事象の発現割合は11.8% (2/17例)であった。事象別では、適用部位発疹及び発疹が各1例に認められ、発疹の1例が副作用と判断された。いずれの事象も重症度はGrade 1であった。

KRN23-INT-001試験において、注射部位蕁麻疹が認められた1例が投与中止に至った。当該被験者は本剤の3回目の投与日に本事象を発現し、本剤の投与中止及び薬物治療によって回復した。重症度はGrade 2であり、副作用と判断された。喘鳴等のアナフィラキシーの徴候は認められなかった。

⁴⁷⁾ SMQ「過敏症（狭域）」に属する基本語

以上の臨床試験結果から、過敏症反応関連の有害事象の発現割合はプラセボ投与時と大きく変わるものではなく、Grade 3以上の事象もなかった。投与中止に至った過敏症反応関連の事象はKRN23-INT-001試験における注射部位蕁麻疹の1例のみであり、本剤の投与中止及び薬物治療によって回復し、アナフィラキシーの徴候は認められなかった。しかしながら、重篤な過敏症反応が発生する可能性は否定できないため、添付文書で注意喚起を行い、製造販売後においても発現状況を注視する。

機構は、以下のように考える。臨床試験においては、アナフィラキシー等の重篤な過敏症は認められておらず、プラセボ対照で実施された成人XLH患者対象のUX023-CL303試験において過敏症に関連する事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であったこと等から、本剤の投与にあたり、過敏症に関するリスクは許容できるものと考え。申請者の説明のとおり、臨床試験において認められた過敏症に関連する事象の発現状況等について、添付文書等において注意喚起することが適切と考える。

7.R.4.5 高リン血症関連事象

申請者は、以下のように説明している。本薬は、FGF23に結合してその作用を中和することで血清リン濃度を増加させることから、本薬の薬理作用により高リン血症を生じさせる可能性があるため、高リン血症関連事象について検討した。成人XLH患者を対象としたUX023-CL303試験のプラセボ対照期では、高リン血症関連（MedDRAのPT「高リン酸塩血症」及び「血中リン増加」）の有害事象の発現割合はプラセボ群0%（0/66例）、本剤群5.9%（4/68例）であった。データカットオフまでの全投与期での発現割合は6.0%（8/134例）であった。いずれの事象も副作用と判断されたが、いずれもGrade 1又2であった。UX023-CL304試験では、高リン血症関連の有害事象は認められなかった。小児XLH患者を対象としたUX023-CL301試験及びKRN23-003試験、並びにTIO患者を対象としたKRN23-002試験において、高リン血症関連の有害事象は認められなかった。TIO患者を対象としたUX023T-CL201試験において、高リン血症関連の有害事象が2例（11.8%）に認められ、いずれも副作用と判断されたが、いずれもGrade 1であった。

血清リン濃度について、臨床試験において6.5 mg/dL以上となった被験者は認められなかった。成人XLH患者を対象としたUX023-CL303試験では、プラセボ対照期に1回以上基準上限値を上回った症例は本剤群で9例（13.2%）であり、うち5例は本剤の減量を必要としたが、減量後は、血清リン濃度が速やかに低下し基準範囲内となった。プラセボ群では基準上限値を上回った被験者は認められなかったが、投与継続期において、プラセボ/本剤群の8例（12.1%）で基準上限値を上回る血清リン濃度の上昇が認められ、うち4例は本剤の減量を必要としたが、減量後は血清リン濃度が速やかに低下し基準範囲内となった。UX023-CL304試験では、基準上限値を上回る血清リン濃度の上昇は認められなかった。小児XLH患者を対象としたUX023-CL301試験及びKRN23-003試験で血清リン濃度が基準上限値を上回った症例は認められなかった。

以上の臨床試験成績から、本剤投与時に高リン血症関連の有害事象の発現が認められたものの、重症度の高いものではなく、血清リン濃度が基準上限値を上回る被験者は一部認められたものの、減量等により血清リン濃度は管理可能であった。以上より、血清リン濃度の上昇を早期に把握し、減量等の適切な対応をとることで、本リスクは許容可能と考える。したがって、定期的な血清リン濃度の測定に関する注意喚起を添付文書に記載する予定である。

機構は、各臨床試験において本剤投与時に高リン血症関連事象が認められているが、重症度の高いものではなく、本剤の用量調節により管理可能であったことから、定期的な血清リン濃度の測定等、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、当該リスクは許容可能と考える。

7.R.4.6 異所性石灰化関連事象

申請者は、以下のように説明している。成人XLH患者を対象とした臨床試験において、UX023-CL303試験のプラセボ対照期では、異所性石灰化関連の有害事象⁴⁸⁾は認められず、データカットオフまでの全期間では9例(6.7%)に認められた。事象の内訳は腎石灰沈着症が6例、腎結石症が3例であった。いずれの事象も重症度はGrade 1又は2であった。腎石灰沈着症の2例以外は副作用と判断された。UX023-CL304試験では、異所性石灰化関連事象は認められなかった。小児XLH患者を対象としたUX023-CL301試験及びKRN23-003試験、並びにTIO患者を対象としたKRN23-002試験では、異所性石灰化関連の有害事象は認められなかった。外国人TIO患者を対象としたUX023T-CL201試験では異所性石灰化関連の有害事象⁴⁹⁾は2例(11.8%)に認められ、事象の内訳は膀胱結石及び腎結石症各1例であり、いずれの事象もGrade 1又は2であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

超音波検査により、腎臓の石灰化をScore 0(正常)～4(結石)の5段階で評価した。その結果、成人XLH患者を対象としたUX023-CL303試験のプラセボ対照期では、ベースライン時では本剤群の50.0%(34/68例)、プラセボ群の40.9%(27/66例)がScore 0であり、投与24週時まで本剤群では33.8%(23/68例)、プラセボ群では27.3%(18/66例)がScore 0を維持した。また、ベースライン時で本剤群の33.8%(23/68例)、プラセボ群の48.5%(32/66例)がScore 1(腎錐体の境界に微かなエコー所見)であり、本剤群の26.5%(18/68例)、プラセボ群の39.4%(26/66例)がScore 1を維持した。また、UX023-CL304試験において、ベースライン時では42.9%(6/14例)がScore 0であり、35.7%(5/14例)の被験者では、投与48週時までScore 0を維持した。ベースライン時にScore 1だった被験者割合は50.0%(7/14例)であり、42.9%(6/14例)がScore 1を維持した。UX023-CL303試験及びUX023-CL304試験において、本剤投与後にScoreが2段階以上変化した被験者は認められなかった。超音波検査により、心臓石灰化の所見をGrade 0(所見なし)～8(広範囲の石灰沈着)の9段階で評価した結果、成人XLH患者を対象としたUX023-CL303試験のプラセボ対照期では、ベースライン時では本剤群の88.2%(60/68例)、プラセボ群の89.4%(59/66例)がGrade 0であり、本剤群の82.4%(56/68例)、プラセボ群の75.8%(50/66例)が投与24週時までGrade 0を維持した。UX023-CL304試験において、ベースライン時では92.9%がGrade 0であり、いずれの症例も投与48週時までGrade 0を維持した。UX023-CL303試験及びUX023-CL304試験において本剤投与後にGradeが2段階以上変化した被験者は認められなかった。小児XLH患者を対象としたUX023-CL301試験では、いずれの時点においても、異所性石灰化の所見が認められた被験者はなかった。KRN23-003試験においては超音波検査により、腎臓の石灰化を上記の5段階で評価した結果、ベースライン時には15例のいずれの被験者でもScore 0であり、13例が投与40週時までScore 0を維持し、Scoreが2段階以上変化した被験者は認められなかった。また、いずれの時点においても、心臓超音波検査、腎超音波検査で異常が認められた被験者はいなかった。TIO患者を対象としたKRN23-002試験ではスコア評価は実施されなかったが、1例で本剤投与前に認められなかった腎臓の石灰化が中止時検査で認められた。当該被験者は原疾患の悪化のため治験を中止されており、eGFRの低下は認められず、腎機能への影響はないと考えられた。心臓超音波検査

48) 申請者が異所性石灰化に関連する事象として定義した事象を集計

49) MedDRA PTのうち、“calcification”で検索した結果を集計

では投与開始後に新たな石灰化所見を認めた被験者はなかった。UX023T-CL201試験では、腎超音波検査による腎石灰化スコア、心臓超音波検査による異所性石灰化に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

以上の臨床試験結果から、異所性石灰化関連の有害事象の発現は少なく、超音波検査において臨床的に意味のある異所性石灰化に関する変化は認めなかったことから、本剤投与による異所性石灰化が発現する可能性は低いと考えられる。しかしながら、本事象が発現した場合には、臨床的に重要であり、また経口リン酸製剤及び活性型ビタミンD₃製剤による現行の治療時にも発現することが報告されていることから（J Bone Miner Res 2011; 26: 1381-8）、必要に応じて画像検査及びintact PTH測定を実施する旨の注意喚起を、添付文書に記載する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.7 下肢静止不能症候群（レストレスレッグス症候群）

申請者は、以下のように説明している。下肢静止不能症候群は、遺伝的要素、糖尿病、腎不全、甲状腺疾患及び電解質の不均衡を含む様々な慢性状態の他、透析患者における慢性高リン血症に関連する。また、本剤の開発初期に実施した成人XLH患者を対象としたKRN23-INT-001試験において「下肢静止不能症候群」が18.5%（5/27例）に、KRN23-INT-002試験においては14.3%（3/21例）に認められ、KRN23-INT-002試験における1例はGrade 3の事象であり、治験中止に至ったことから、「下肢静止不能症候群」を注目すべきリスクとして評価した。

成人XLH患者を対象としたUX023-CL303試験のプラセボ対照期では、下肢静止不能症候群関連の有害事象はプラセボ群で4例（6.1%）、本剤群で8例（11.8%）に認められ、いずれの事象も副作用と判断された。データカットオフまでの全期間では15例に認められ、1例を除き、いずれも副作用とされたが、いずれの事象もGrade 1又は2であった。UX023-CL304試験では1例に発現し、副作用と判断され、Grade 2であった。小児XLH患者を対象としたUX023-CL301試験、KRN23-003試験では下肢静止不能症候群関連事象は認められなかった。TIO患者を対象とした臨床試験について、KRN23-002試験では下肢静止不能症候群関連の有害事象は認められなかったが、UX023T-CL201試験では2例（11.8%）に認められた。UX023-CL303試験、UX023-CL304試験及びUX023T-CL201試験で認められた下肢静止不能症候群関連の有害事象のうち、投与中止に至った事象はなかった。

以上のとおり、下肢静止不能症候群関連有害事象は、成人患者を対象とした臨床試験において一定の割合で認められたが、UX023-CL303試験のプラセボ対照期では、両群で発現割合に大きな差はなく、本剤投与で特有に認められる事象とは考えられなかった。また、発現した事象はいずれもGrade 1又は2であり、下肢静止不能症候群関連事象を発現した被験者には、下肢静止不能症候群に関する家族歴を有する被験者も含まれていた。

以上より、本剤投与時の下肢静止不能関連事象の臨床的な重要性は低いと考え、当該リスクは本剤投与により着目すべきリスクとは判断しなかった。ただし、成人XLH患者において下肢静止不能症候群様の症状が一定数発現していることから、添付文書のその他の副作用の項に、臨床試験において報告された事象を踏まえて「下肢不快感」を記載して注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。成人XLH患者対象のUX023-CL303試験のプラセボ対照期での下肢静止不能関連事象の発現割合はプラセボ群に比較して本剤群で高い傾向が認められるものの、KRN23-INT-002試験の治験中止に至った1例を除き重症例は認められなかったこと等から、現時点では、本剤投与時に下肢静止不能関連事象が臨床的に大きな問題となる可能性は低く、申請者の予定する対応で差し支えないと考える。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。骨の成長及び石灰化には、ヒドロキシアパタイトの主要構成成分であるカルシウムとリンが必須であり、これらのいずれかが不足すると、骨及び軟骨の石灰化障害により類骨が増加し、骨強度が低下する。類骨の増加に伴い、成長軟骨帯閉鎖以前の場合にはくる病、それ以降の場合は骨軟化症を発症する。くる病・骨軟化症のうち、FGF23の過剰(血中FGF23濃度が30 pg/mL以上)産生により血清リン濃度が低下して発症するものがFGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症と定義されている(日内分泌会誌. 2015; 91 (suppl): 1-11)。

FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症は希少な疾患であり、日本国内の患者数について、日本小児内分泌学会の調査によると、持続性低リン血症の患者数は135例であり、そのうち126例が遺伝性低リン血症性疾患であった(Clin Pediatr Endocrinol 2013; 22: 9-14)。また、ホルモン受容機構異常に関する研究班の調査によると、FGF23関連低リン血症性疾患の患者数は2005～2009年の5年間で311例、2009年の1年間に新たに報告された患者数は63例であった。本調査の二次調査から、回答が得られた84例の患者のうち、遺伝性低リン血症性疾患は41例、TIOは35例であり、遺伝性低リン血症性疾患と報告された患者のうち、36例がXLHであった(Endocrinine J 2015; 62: 811-6)。

成人XLH患者を対象としたUX023-CL303試験におけるプラセボ群との比較結果、小児XLH患者を対象としたUX023-CL301試験における対照群(経口リン酸製剤及び活性型ビタミンD₃製剤による治療)との比較結果、TIO患者を対象としたKRN23-002試験等の結果等から、成人及び小児XLH患者、並びにTIO患者に対する本剤の有効性が確認され、安全性は許容可能と考える。

また、FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症のうち、XLH及びTIO以外の疾患には、XLHと同様に生殖細胞変異による遺伝性疾患(常染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症(ADHR)、常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症1、2 (ARHR1, 2)、Raine症候群、Jansen型骨幹端軟骨異形成症及び骨空洞性骨異形成症(OD))、体細胞変異による疾患(McCune-Albright症候群(MAS)／繊維性骨異形成症(FD)、皮膚骨低リン血症症候群(CSHS)／表皮母斑症候群(ENS))、並びに後天性の含糖酸化鉄、ポリマルトース鉄投与後のFGF23関連低リン血症が含まれる。後天性の含糖酸化鉄、ポリマルトース鉄投与後のFGF23関連低リン血症及びTIOを除く疾患については、XLHと同様に遺伝子変異⁵⁰⁾が原因となってFGF23過剰により低リン血症を認め、TmP/GFRも低下する。また、血清1,25(OH)₂D濃度は基準範囲よりも低値を示す場合がある一方で、血清カルシウム濃度やPTH濃度はおおむね基準範囲内であり、これらの生化学的所見は、XLH及びTIOと同様である。生殖細胞変異による疾患については遺伝性であり、通常小児期から発症し、体細胞変異によるMAS／FD及びCSHS／ENSについても、胎児期には遺伝子変異が確立しているため、遺伝性疾患と同様に通常小児期から発症する。また、含糖酸化鉄、ポリマルトース鉄投与後のFGF23関連低リン血症以外の疾患については、XLHと同様に、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン

⁵⁰⁾ 原因遺伝子：XLHは *PHEX*、ADHRは *FGF23*、ARHR1, 2は *DMP1* 及び *ENPP1*、Raine症候群は *FAM20C*、Jansen型骨幹端軟骨異形成症は *PTHRI*、ODは *FGFR1*、MAS及びFDは *GANS*、CSHS及びENSは *HRAS*、*NRAS* 及び *KRAS*

ンD₃製剤により治療されている。さらに、臨床症状としては、XLH患者又はTIO患者と同様に、血清リン濃度の低下に伴う骨の石灰化異常に起因して、小児期ではO脚、X脚等の長骨の弯脚や成長障害が、成長板閉鎖後の成人期では、骨折及び偽骨折やそれに伴う骨痛、腱付着部症に伴う疼痛が認められる。以上より、臨床試験に組み入れられなかったFGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症に含まれる各疾患について、認められる所見や臨床症状はXLH又はTIOと類似性が高いと考えられる。

XLH及びTIO以外の疾患に対して経口リン酸製剤及び活性型ビタミンD₃製剤等の現行治療を長期間実施した際の、最終身長や成人患者の疼痛、運動機能に及ぼす効果に関するエビデンスは乏しいものの、FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症の疾患間で認められる所見や臨床症状の類似性は高いことから、XLH及びTIO以外の各疾患に対しても同様に本剤の有効性が期待できると考えられる。したがって、本剤はFGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対して広く有用であると考えられる。ただし、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を認めることから、本剤の投与対象とは考えていない。

以上より、本剤の効能・効果を「FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症」と設定した。

機構は、以下のように考える。本剤の効能・効果を「FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症」とすることに関して、XLH 及び TIO については、本剤の各臨床試験で有効性が示されており（「7.R.3 有効性について」の項を参照）、安全性も許容可能と考える（「7.R.4 安全性について」の項を参照）ことから、本剤の効能・効果に含めることは適切と考える。次に、XLH 及び TIO 以外の臨床試験で検討されていない疾患については、いずれの疾患も FGF23 の過剰産生に伴う血清リン濃度の低下による骨の石灰化異常を主徴としており、本剤が過剰な FGF23 を中和するという薬理作用を有することを踏まえると、本剤投与による一定の有効性は期待できる。また、XLH 及び TIO 以外の疾患については、XLH 及び TIO と比較してさらに患者数が限られ、臨床試験の実施可能性は低いと判断できることも考慮すると、本剤の効能・効果は、申請者の説明のとおり「FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症」と設定することが適切と考える。ただし、XLH 及び TIO 以外の患者について、本剤投与時の安全性及び有効性に関する情報が得られていないことから、製造販売後にはこれらの患者に本剤を投与した際の安全性及び有効性について確認する必要がある（「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項を参照）。なお、含糖酸化鉄、ポリマルトース鉄投与後の FGF23 関連低リン血症は本剤の投与対象ではない旨を添付文書で注意喚起する必要があると考える。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 XLH 患者における用法・用量について

7.R.6.1.1 成人 XLH 患者における用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。成人 XLH 患者対象の KRN23-INT-001 試験において、本剤を 4 週に 1 回皮下投与した結果、用量の漸増に伴って血清リン濃度が上昇する結果が得られた（表 39）。当該試験の継続投与試験である KRN23-INT-002 試験では、本剤の初回用量（平均値±標準偏差、以下同様）は KRN23-INT-001 試験の最終投与時と同一の用量とする規定であったことから 0.54 ± 0.20 mg/kg であったが、KRN23-INT-002 試験での投与開始後 4～12 回目の平均用量は 0.81～0.88 mg/kg の間で推移し、60

～74%の被験者に 1 mg/kg が投与された。血清リン濃度は各投与サイクルの大部分で上昇した値が継続し、投与期間を通して血清リン濃度が基準上限値とした 4.5 mg/dL を超えた被験者は認められなかった。

これらの臨床試験の結果から、成人 XLH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験) では、1 mg/kg Q4W (ベースライン時の体重に基づき算出された用量の一の位を四捨五入した値の用量、最高用量は 90 mg) で投与を開始することと設定した。なお、血清リン濃度が一度でも 5.0 mg/dL を超えた場合、用量を半量とすることとし、血清リン濃度が 4.5 mg/dL 超 5.0 mg/dL 以下となった場合、再度血清リン濃度が 4.5 mg/dL を超えた場合のみ用量を半量とすることとした。

UX023-CL303 試験では、主要評価項目であるベースラインから治験薬投与後 24 週までの各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値とした 2.5 mg/dL を上回った被験者の割合は、プラセボ群 (7.6%) と比較して本剤群 (94.1%) で有意に高かった。プラセボ対照期 (投与開始後 24 週間) において、本剤群の 9 例 (13.2%) で血清リン濃度が基準上限値とした 4.5 mg/dL を超え、このうち 5 例が用量を半量にした。当該 5 例のうち 4 例で、減量後に血清リン濃度が基準範囲で維持され、1 例では更なる減量を行った結果、0.2 mg/kg で血清リン濃度が基準範囲で維持された。血清リン濃度が基準値を超えた 9 例において、重篤な有害事象は認められておらず、投与中止例は同意撤回の 1 例のみであった。

UX023-CL304 試験では、本剤投与により骨軟化症に関連した組織形態的指標の改善が示され、また、ベースラインから投与 24 週時までの各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値 (2.5 mg/dL) を上回った被験者の割合は 92.9% (13/14 例) であった。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。

以上の結果から、成人 XLH 患者の用法・用量として、本剤 1 mg/kg (ベースライン時の体重に基づき算出された用量の一の位を四捨五入した値の用量、最高用量 90 mg) Q4W を開始用量とし、血清リン濃度、症状等に応じて用量を適宜減量することが適切と考える。

7.R.6.1.2 小児 XLH 患者における用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。小児では、骨の成長にリンを必要とし、成人に比較して骨代謝回転が速いことから、小児の血清リン濃度の基準値は 12 歳で 3.6～5.8 mg/dL と成人と比較して高く定められている。したがって、小児 XLH 患者対象の UX023-CL201 試験においては、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 Q4W に加え、Q2W の用法を検討した。開始用量は、Q4W 群では 0.2、0.4、0.6 mg/kg のいずれか、Q2W 群では 0.1、0.2、0.3 mg/kg のいずれかとした。用量は 4 週ごとに調整し、投与 2 週時の血清リン濃度に基づき、必要に応じて Q2W 群では 0.3 mg/kg ずつ、Q4W 群では 0.4 mg/kg ずつ、最大 2 mg/kg までの増量を可とし、最高用量は 90 mg とした。その結果、血清リン濃度は Q4W 群と比較して Q2W 群では変動が少なく、より安定して上昇した (図 1)。成長に関する評価指標についても Q4W 群に比較して Q2W 群でより良い改善が認められた。有害事象の発現状況は両群で大きな差異は認められなかった。本剤の用量は Q2W 群では投与 24 週時には約 0.8 mg/kg で推移し、投与 40～64 週時では約 1 mg/kg で推移した (表 43)。

以上の結果から、国際共同第 III 相試験 (UX023-CL301 試験) では、0.8 mg/kg Q2W より投与を開始した。なお、血清リン濃度に十分な上昇が認められない被験者では 1.2 mg/kg への増量を可とし、最高用量は 90 mg とした。

主要評価項目である投与 40 週における RGI-C グローバルスコアは、本剤群では対照群と比較して有意な改善が認められ、血清リン濃度は本剤群では投与開始後に上昇し、投与 40 週時までのほとんどの検査時点で平均値が基準下限値とした 3.2 mg/dL を超えたが、対照群では基準下限値を超えなかった（表 43）。UX023-CL301 試験と同様の用法・用量で検討された国内 KRN23-003 試験において、血清リン濃度は、ベースラインから投与開始後に上昇し、投与 4 週時にピークに達した後、大きな変動はなく投与 40 週まで維持された。なお、UX023-CL301 試験及び KRN23-003 試験では、本剤投与後、血清リン濃度が基準上限値とした 6.1 mg/dL を超えた被験者は認められなかった。

以上の結果から、小児 XLH 患者の用法・用量として、本剤 0.8 mg/kg Q2W を開始用量とし、その後、血清リン濃度、症状等に応じて用量を適宜増減することが適切と考える。最高用量については、UX023-CL201 試験において Q2W 群、Q4W 群ともに最高用量を 2 mg/kg（最高用量として 90 mg）とした結果、1 例の被験者で「血清リン増加」の有害事象が発現したが、実際の血清リン濃度は基準範囲であり、いずれの検査時点でも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、2 mg/kg まで増量された 8 例において 2 mg/kg 投与中に高リン血症関連事象及び異所性石灰化関連事象は発現せず、1 例において重篤な有害事象として「発熱」及び「筋肉痛」が発現したが、本剤の用量を変更することなく回復したことから、2 mg/kg（最高用量は 90 mg まで）とすることが適切と考える。

なお、小児 XLH 患者を対象とした各臨床試験では 12 歳以下の患者を組入れ対象とし、成人 XLH 患者を対象とした各臨床試験では 18 歳以上の患者を組入れ対象としていたため、13～17 歳の XLH 患者に対する有効性及び安全性は検討されていない。しかしながら、1～12 歳の小児 XLH 患者及び成人 XLH 患者を対象とした各臨床試験では、それぞれ成長軟骨帯閉鎖前後の患者で、本剤投与時の有効性が確認され、安全性は許容可能である。このため、成長軟骨帯の閉鎖状況が異なる患者が含まれる 13～17 歳の患者でも、血清リン濃度に基づき本剤の用量を調節することで 1～12 歳の小児 XLH 患者又は成人 XLH 患者と同様の有効性及び安全性が期待できると考える。また、臨床試験から得られた血清中本薬濃度及び血清リン濃度のデータを用いて、母集団薬物動態解析モデル（「6.2.4.1 XLH 患者における母集団薬物動態解析」を参照）及び母集団薬物動態／薬力学解析⁵¹⁾モデルを構築し、小児 XLH 患者の用法・用量（0.8 mg/kg Q2W）及び成人 XLH 患者の用法用量（1 mg/kg Q4W）を 12～17 歳の青少年 XLH 患者に投与した場合の定常状態における血清中本薬濃度及び血清リン濃度を推定した⁵²⁾。その結果、0.8 mg/kg Q2W で皮下投与及び 1 mg/kg Q4W で皮下投与した際の、定常状態における血清リン濃度のピーク値（中央値、以下同様）はそれぞれ 3.34 及び 3.30 mg/dL、最低濃度はそれぞれ 3.18 及び 2.93 mg/dL、血清リン濃度のピーク値が 5.0 mg/dL 超となる被験者の割合は、それぞれ 2.9 及び 3.3%と推定された。以上より、13～17 歳の XLH 患者に対し、0.8 mg/kg Q2W 皮下投与及び 1 mg/kg Q4W 皮下投与のいずれであっても、一定の範囲での血清リン濃度の上昇が期待できると考えられた。

XLH の治療目標は小児と成人で異なり、小児では成長障害や骨変形、運動機能障害の改善であるのに対し、成人では疼痛の緩和、骨軟化症及び運動機能障害の改善、骨折治癒である。小児から成人への移

⁵¹⁾ 母集団薬物動態/薬力学解析モデルには、Phoenix NLME v7 を使用した。体重を固定効果として組み込んだ以下のシグモイド E_{max} モデルが適用された。 $Phosp = E0 + \frac{(simC_{KRN23}^\gamma \cdot E_{max})}{EC_{50}^\gamma + simC_{KRN23}^\gamma}$
Phosp: 血清リン濃度、E0: ベースラインの血清リン濃度、 EC_{50} : 50%有効濃度の血清中本薬濃度、 E_{max} : 最大作用を示す濃度、 $simC_{KRN23}$: 血清中本薬濃度の推定値、 γ : ヒル係数

⁵²⁾ 1～12 歳の小児及び成人 XLH 患者の体重のベースライン値を基に、12～17 歳における体重分布のモデルを作成し、12～17 歳の XLH 患者の仮想集団 100 例について、体重をランダムに発生させ、90%信頼区間に含まれる体重を 12～17 歳の XLH 患者の仮想集団として、100 例ずつ各用法用量を投与した場合のシミュレーション。

行期の XLH 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、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。したがって、本剤についても、小児から成人への移行期の XLH 患者については、成人の骨年齢に達する年齢となるまでは、小児の用法・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・用量へ切り替えることが適切と考える。

機構は、7.R.6.1.1 及び 7.R.6.1.2 を踏まえ、成人及び小児 XLH 患者における用法・用量について、以下のように考える。臨床試験結果から、本剤の用法・用量を、成人 XLH 患者については、本剤 1 mg/kg（ベースライン時の体重に基づき算出された用量の一の位を四捨五入した値の用量、最高用量 90 mg）Q4W で投与を開始し、血清リン濃度、症状等に応じて用量を適宜減量すること、小児 XLH 患者については、本剤 0.8 mg/kg Q2W で投与を開始し、以降は血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減を行い、最高用量は 2 mg/kg（最高用量は 90 mg まで）と設定することは可能である。また、臨床試験で検討されていない小児から成人への移行期の XLH 患者については、小児期の XLH に対する治療として成長への影響に着目することは重要であること、また、母集団薬物動態／薬力学解析に基づくシミュレーション結果から、小児に対する用法・用量と成人に対する用法・用量のいずれを用いても一定の範囲での血清リン濃度の上昇が期待できることを踏まえると、申請者も説明するように、成人の骨年齢に達する年齢を考慮して小児に対する用法・用量から成人に対する用法・用量に切り替える旨の注意喚起をすることが適切と考える。

なお、「7.R.5 効能・効果について」の項で記載したとおり、本剤の投与対象としては、XLH や TIO 以外の FGF23 過剰産生の原因となる疾患も含めて、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の患者とすることは可能と考えるが、申請者は、臨床試験が実施されていない XLH 及び TIO 以外の疾患に対する用法・用量について、以下の理由等を踏まえ、TIO 以外の遺伝子変異を伴う疾患に対する用法・用量は XLH と同様とすることが適切であると説明している。

- XLH を含む、TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、小児期から発症する遺伝子変異による先天性疾患に分類され、その治療には XLH と同様、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤が用いられていること。
- TIO は後天性疾患で多くは成人期に発症し、その他の疾患よりも FGF23 濃度が高く、重症化することが多い等、その他の先天性疾患による FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症と異なる特徴を有していること。

当該申請者の説明について一定の理解は可能であることから、TIO 以外の遺伝子変異を伴う疾患に対して、XLH と同様の用法・用量設定とすることは可能である。ただし、製造販売後にはこれらの患者に対して本剤を投与した際の情報を収集し、得られた情報から当該患者における本剤投与時の安全性及び有効性等について確認する必要があると考える（「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項を参照）。

7.R.6.2 TIO 患者における用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。TIO は後天性の疾患であり、局部腫瘍から異所性に FGF23 が産生され、XLH 等の先天性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いことから、XLH 等の疾患とは異なる用法・用量を検討することが重要であると考え。TIO 患者を対象として初めて実施した UX023T-CL201 試験では、用法は成人 XLH 患者と同様に 4 週に 1 回投与とするものの、

XLH と比べて本剤の反応性の個体間差が大きい可能性を考え、被験者の安全を考慮して開始用量は 0.3 mg/kg、血清リン濃度に応じて 0.2 又は 0.3 mg/kg ずつ増減することとした。最高用量は 2 mg/kg とした。続いて実施した KRN23-002 試験においても、日本人及び韓国人の TIO 患者に対する初めての臨床試験であることから、海外試験と同様に被験者の安全を考慮して開始用量を 0.3 mg/kg として実施した。KRN23-002 試験において、主要評価項目である各評価時点における血清リン濃度は、本剤投与後に上昇し、投与 24 週以降でのベースラインからの変化量はほぼ一定に推移した（図 2）。UX023T-CL201 試験においても同様の結果であった（図 3）。

血清リン濃度が基準値上限 (4.5 mg/dL) を上回った被験者は、KRN23-002 試験において 1 例認められ、血清リン濃度が投与 6 週時に 4.6 mg/dL を示した。当該被験者は、次回投与（投与 8 週）を休薬したが、投与 12 週時では基準範囲内であったことから、0.1 mg/kg に減量して投与を再開した。なお、当該被験者のベースライン時の血清リン濃度は 2.7 mg/dL であり、基準下限値 (2.5 mg/dL) を上回っていた。

KRN23-002 試験での用量は、投与 36 週頃にほぼプラトーに達した。その後も用量の調整を継続した結果、投与 64 週以降の用量は平均約 1 mg/kg で推移し、成人 XLH 患者の開始用量と同様であったが、個々の被験者の用量は、成人 XLH 患者と異なり 0.1~2.0 mg/kg の広範囲に分布し、半数以上の被験者で 1 mg/kg 以上であった（表 72）。

表 72 KRN23-002 試験^{a)}における用量の推移

評価時期	用量 (mg/kg)										
	0	0.1	0.3	0.6	0.8	1.0	1.2	1.4	1.6	1.8	2.0
0 週	0 (0)	0 (0)	100 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4 週	0 (0)	0 (0)	46.2 (6)	53.8 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
12 週	0 (0)	7.7 (1)	15.4 (2)	30.8 (4)	15.4 (2)	30.8 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
24 週	0 (0)	15.4 (2)	7.7 (1)	23.1 (3)	7.7 (1)	23.1 (3)	7.7 (1)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)
36 週	0 (0)	7.7 (1)	15.4 (2)	23.1 (3)	7.7 (1)	15.4 (2)	7.7 (1)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	7.7 (1)
48 週	0 (0)	7.7 (1)	15.4 (2)	15.4 (2)	15.4 (2)	7.7 (1)	0 (0)	15.4 (2)	7.7 (1)	0 (0)	7.7 (1)
64 週	0 (0)	7.7 (1)	15.4 (2)	15.4 (2)	0 (0)	23.1 (3)	0 (0)	7.7 (1)	15.4 (2)	0 (0)	7.7 (1)
88 週	7.7 (1)	7.7 (1)	15.4 (2)	7.7 (1)	0 (0)	15.4 (2)	7.7 (1)	7.7 (1)	0 (0)	15.4 (2)	7.7 (1)

被験者割合% (被験者数)

a) 13 例

TIO は後天性疾患であり、他の病態（癌等）も伴うことや鑑別疾患の多さから、診断までに時間を要し、重症化することも多い疾患であり、その臨床症状は多様性を示す。したがって、可能な限り高用量から投与を開始し、速やかに適切な用量へ調整する必要がある。KRN23-002 試験において、13 例中 10 例で増量が必要とされたが、段階的に増量を行った際の血清リン濃度の上昇幅は非常に小さかった。また、1 例では血清リン濃度の上昇が認められずに原疾患が増悪し、用量が十分となるまで増量する前に治験中止に至った。また、2 例においても段階的な増量を行った結果、血清リン濃度が 2.0 mg/dL に達するまでにそれぞれ 30 週間、34 週間を要した。したがって、0.3 mg/kg を開始用量とし、その後 0.2 又は 0.3 mg/kg ごとの増量とした場合、高用量が必要となる患者では、至適用量に到達するまで時間を要することから、血清リン濃度及び骨代謝の改善が遅延し、症状の悪化につながる懸念がある。

以上より、安全上の懸念が生じない範囲で、KRN23-002 試験の初回用量よりも可能な限り高い用量を開始用量として設定するとともに、速やかな増量を可能とすることが望ましいと考える。一方で、KRN23-

002 試験では 1 mg/kg 未満が至適用量とされた被験者も少なからず認められたことから、開始用量は成人 XLH 患者と同様の用量とするのではなく、ある程度低用量から投与を開始することが望ましいと考える。

TIO 患者に対する開始用量について、KRN23-002 試験の結果から 0.3 mg/kg は忍容性に問題がないと考えられる。成人 XLH 患者を対象とした KRN23-001 試験では、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、1 mg/kg 投与後のベースラインからの血清リン濃度の上昇幅の最大値はそれぞれ 0.77 mg/dL、0.94 mg/dL、1.03 mg/dL であり、これらの用量の差異が血清リン濃度の過上昇につながる可能性は低く、低リン血症を呈する患者において開始用量として 0.3 mg/kg 以上を投与した際に基準上限値を超える血清リン濃度の上昇が頻発する可能性は低いと考えられた。また、成人 XLH 患者を対象とした KRN23-INT-002 試験では 0.6 mg/kg 以下の低用量から投与し、適宜用量調整した結果、投与 48 週時における本剤用量は 19 例中 6 例で 1 mg/kg 未満であった一方、開始用量として一律に 1 mg/kg が投与された成人 XLH 患者対象の UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では、投与 48 週時までに減量が必要であった被験者は UX023-CL303 試験で本剤が投与された 134 例中 11 例（うち血清リン濃度の上昇による減量は 9 例）のみであり、UX023-CL304 試験では減量を必要とした被験者は認められなかった。したがって、開始用量が一部の患者にとっては至適用量を超える用量であったとしても、基準上限値を超える血清リン濃度の上昇が頻発する可能性は低いと考えられた。なお、KRN23-002 試験で増量が行われた 10 例の血清リン濃度の推移において、0.6 mg/kg、1 mg/kg、1.6 mg/kg、2 mg/kg を投与後の血清リン濃度の上昇の程度に大きな差異は認められなかった。また、UX023T-CL201 試験において 0.6 mg/kg の投与後に 1 mg/kg の投与を行った被験者が 1 例認められたが、当該増量時の血清リン濃度について過度の上昇は認められなかった。そのため、血清リン濃度が基準値以内に到達していない患者に 0.2 mg/kg 以上の増量幅で増量した場合でも、血清リン濃度が基準上限値を超える懸念は小さいと考えられた。このことから、TIO 患者に対して増量幅を 0.5 mg/kg と設定することに安全上の問題はないと考えられる。なお、初回投与の実績がない開始用量を設定することにより、血清リン濃度が過度に上昇する患者が増加する可能性は懸念されるが、UX023-CL303 試験において血清リン濃度が基準値以上となり、休薬又は減量された 9 例においても、その後は血清リン濃度は基準範囲内に維持され、一時的な高リン血症に伴う他の有害事象の発現も認められておらず、安全性の確保は可能であった。したがって、当該懸念については、投与初期に血清リン濃度をモニタリングすることで管理可能と考える。

以上より、TIO 患者に対する本剤の用法・用量は、0.5 mg/kg Q4W を開始用量とし、その後、血清リン濃度、症状等の患者の状態に応じて適宜増減するが、最大用量は 2 mg/kg とすることが適切と判断した。また、増量幅は 0.5 mg/kg とすることで、重症度の高い TIO 患者に対して速やかに必要とされる用量での投与をすることが可能になると考えた。

機構は、以下のように考える。TIO 患者を対象とした臨床試験成績から、本剤の臨床試験で設定された開始用量よりも高用量が必要な患者が一定程度存在し、臨床試験で規定した用法・用量では症状が改善せず、治験中止に至った患者も認められたことから、TIO 患者の中には治療開始早期から本剤の高用量の投与が必要となる患者が存在する可能性はある。一方、低用量で管理可能な患者も一定数存在しており、また、申請者は、XLH 患者を対象とした臨床試験結果を根拠に、本剤の用量が仮に過量であったとしても血清リン濃度の上昇に対する管理は可能である旨を説明しているが、XLH と比較して重症度の個体間での差が大きいと考えられる TIO 患者に対し、XLH 患者を対象とした臨床試験結果を用いて開

始用量を設定することは適切ではない。以上より、本剤の TIO 患者に対する開始用量として申請者の説明する 0.5 mg/kg を設定できる合理性は乏しく、TIO 患者を対象とした臨床試験において 0.3 mg/kg を開始用量として試験が実施され、当該試験により本剤の TIO 患者における有効性及び安全性が確認されていることから、本剤の TIO 患者に対する開始用量は 0.3 mg/kg と設定することが適切である。また、同様に、増量幅についても、TIO 患者を対象とした臨床試験で規定されていない 0.5 mg/kg の幅とする根拠は乏しいと考える。ただし、TIO 患者を対象とした臨床試験で規定された本剤の増減幅である 0.2 mg/kg では、症状等の改善に時間を要する患者も一定数存在していたことから、増減幅を一律に 0.2 mg/kg とすること規定することにも一定の課題がある。したがって、臨床試験において設定された用量調節方法を情報提供しつつ、血清リン濃度をモニタリングし、患者の状態に応じて慎重に増量する旨を添付文書に注意喚起することが適切と考える。ただし、TIO 患者における本剤の投与経験は限られることから、製造販売後において TIO 患者において当該用法・用量で投与した際の安全性及び有効性等に関する情報を収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.3 経ロリン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤の併用について

申請者は、本剤と経ロリン酸製剤や活性型ビタミン D₃ 製剤との併用について、以下のように説明している。現行治療である経ロリン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤は、FGF23 により排泄されるリンを補充するのみに留まるが、本剤は、過剰な FGF23 活性を中和することで低リン血症を改善する作用を有し、実際に各臨床試験において本剤単独投与により有効性及び安全性が確認されている。FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者に本剤と経ロリン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤を併用した場合、本剤により FGF23 の作用を中和することでリン排泄に関する機能が改善している状況下で、更にリンを補充することになるため、高リン血症が生じる潜在的リスクがある。また、持続的に高リン血症を認めた場合には、異所性石灰化等の合併症を認める可能性がある。本剤と経ロリン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤を併用した際の血清リン濃度の上昇の程度の予測は困難であり、本剤と経ロリン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤を併用した臨床試験は実施しておらず、併用時の有効性及び安全性は確立されていない。本剤の臨床試験に組み入れられた患者の多くは、経ロリン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤による治療で効果が不十分であったが、本剤に切り替えることで有効性及び安全性が認められている。以上より、本剤と経ロリン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤の併用は推奨されないものとする。

機構は、以下のように考える。本剤の各臨床試験においては、本剤単独投与により有効性及び安全性が確認されており、本剤と経ロリン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤を併用した際の有効性及び安全性については臨床試験で検討されていない。また、申請者も説明するとおり、本剤と経ロリン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤を併用した際の血清リン濃度の上昇の程度を予測することは困難であること、高リン血症が持続した場合には異所性石灰化の懸念があることから、本剤は基本的には単独投与により治療することが適切と考える。一方で、高リン血症の持続による異所性石灰化に関する懸念は、血清リン濃度及び intact PTH 濃度等の測定、並びに画像検査によるモニタリングでリスク管理が可能と考えられることも考慮した上で、本剤と経ロリン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤の併用に関する注意喚起の方策を検討すべきと考える。当該注意喚起の方策については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 特別な背景を有する患者集団について

7.R.7.1 腎機能障害患者

機構は、腎機能障害を有する患者における本剤投与時の有効性及び安全性等について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。軽度及び中等度の腎機能障害患者に関しては、成人 XLH 患者対象の UX023-CL303 試験及び TIO 患者対象の KRN23-002 試験に組み入れられており、腎機能障害の程度別（ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) が正常：90 以上、軽度障害：60 以上 90 未満、中等度障害：30 以上 60 未満）の有効性及び安全性を以下のとおり検討した。なお、成人 XLH 患者対象の UX023-CL304 試験、小児 XLH 患者対象の UX023-CL301 試験では、ベースラインの eGFR が測定されたすべての患者が正常であり、腎機能障害の程度別の検討はできなかった。

UX023-CL303 試験の本剤群において、正常の患者は 62 例、軽度障害の患者は 6 例であった。中等度障害の患者はなかった。血清リン濃度の推移及びベースラインからの変化量の推移は、腎機能障害の程度で大きな違いはなかった。安全性について、全期間で本剤が投与された患者において、正常の患者は 121 例、軽度障害の患者は 13 例であり、有害事象及び副作用の発現割合は、それぞれ 97.5% (118/121 例) 及び 53.7% (65/121 例)、100% (13/13 例) 及び 69.2% (9/13 例) であり、大きな違いはなかった。一方、重篤な有害事象の発現割合は正常の患者で 9.9% (12/121 例)、軽度障害の患者で 23.1% (3/13 例) であり、軽度障害の患者で高かった。同様に、高リン血症関連事象及び異所性石灰化関連事象も軽度障害の患者で高く、正常の患者ではいずれも 5.0% (6/121 例) であったのに対し、軽度障害の患者ではそれぞれ 15.4% (2/13 例) 及び 23.1% (3/13 例) であった。

KRN23-002 試験では、正常の患者は 5 例、軽度障害の患者は 4 例、中等度障害の患者は 3 例であった。血清リン濃度は、中等度障害の患者では、他のカテゴリーに比べて低値を示したが、変化量の推移は同様であった。安全性について、正常、軽度障害及び中等度障害の患者における有害事象及び副作用の発現割合は、それぞれ 80.0% (4/5 例) 及び 40.0% (2/5 例)、100% (4/4 例) 及び 40.0% (2/5 例)、100% (3/3 例) 及び 33.3% (1/3 例) であり、大きな違いはなかったが、重篤な有害事象の発現割合は正常の患者で 0% (0/5 例) であったのに対し、軽度障害の患者で 50.0% (2/4 例) 及び中等度障害の患者で 33.3% (1/3 例) であり、軽度障害及び中等度障害の患者で正常の患者と比較して高かった。高リン血症関連事象及び異所性石灰化関連事象はいずれのカテゴリーにおいても発現しなかった。

以上の検討から、有効性については、血清リン濃度の推移に、わずかに差は認められたものの、ベースラインからの変化量に差がなかったことから、腎機能障害の程度によって有効性に差はないと考えられる。一方、腎機能障害別の安全性については、UX023-CL303 試験及び KRN23-002 試験とともに軽度及び中等度障害により重篤な有害事象の発現割合が高かったものの、差はわずかであり、投与に際して注意を要するものではないと考えられた。また、UX023-CL303 試験では軽度障害で、高リン血症関連事象及び異所性石灰化関連事象の発現割合が高かった。このうち、高リン血症関連事象に関して、有効性として評価された血清リン濃度に基づいて検討したところ、eGFR の軽度低下に伴って血清リン濃度が上昇する傾向は認められなかったことから、投与に際して直ちに注意を要するものではないと考えられた。一方、異所性石灰化関連事象の発現割合は増加しており、本剤投与に際して注意を要すると考えるが、重篤な有害事象及び投与中止に至った事象は認められていないため、異所性石灰化に対する適切な注意喚起をした上で投与していくことが適切と考えられる。

重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者においては、多くの場合、尿量の減少に伴いリン排泄が低下するため、高リン血症を呈していると考えられる。したがって、重度の腎機能障害又は末期腎不全を有する FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者は多くはないと想定はするものの、仮に当該患者に対して本剤を投与した場合、正常な腎機能を有しないことから、高リン血症を生じる潜在的风险がある。高リン血症が持続した場合、腎臓等に異所性石灰化を来すことで、腎機能障害を悪化させるおそれがある。重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者では本剤の投与経験がないものの、軽度障害であっても異所性石灰化関連事象の発現割合が増加していることを踏まえると、重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者に対して、本剤投与は避けるべきであると考ええる。

機構は、以下のように考える。腎機能障害患者における安全性について、臨床試験において組み入れられた軽度及び中等度障害を有する患者は極めて限られるものの、得られた結果からは大きな安全性の懸念は認められていないものと考ええる。ただし、UX023-CL303 試験において、腎機能障害患者で異所性石灰化関連事象の発現割合がわずかに増加していることを踏まえると、異所性石灰化について注意喚起を行うことが適切と考える。重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者については、臨床試験に組み入れられていないことから安全性及び有効性が検討できず、また、血清リン濃度の上昇を来しやすく、高リン血症が持続した場合は異所性石灰化の懸念があることは理解する。一方で、高リン血症の持続による異所性石灰化に対する懸念は、血清リン濃度及び intact PTH 濃度等の測定、並びに画像検査によるモニタリングでリスク管理が可能と考えられること、当該患者が FGF23 関連の低リン血症を発症した場合、腎石灰化による腎機能悪化リスクがある経口リン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤により治療される実態があることも考慮する必要があると考える。以上を踏まえ、腎機能障害患者に対する注意喚起の方策については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤が投与された日本人症例数は限られていることから、本剤が投与された全症例を対象に安全性及び有効性を検討する目的で、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。調査期間は本剤販売開始から 8 年を想定し、1 症例あたりの観察期間は 1 年とする。XLH 患者を対象とした各臨床試験では、有害事象の初回発現時期の多くは本剤投与開始後 11 週以内であったこと、有効性の指標となる血清リン濃度は 24 週までに基準下限値を上回り安定していたことから、観察期間は 1 年と設定する。なお、現在も継続されている各臨床試験において、成人 XLH 患者では最長 208 週、小児 XLH 患者では最長 160 週、TIO 患者では最長 216 週の長期投与時の結果が取得される見込みである。

機構は、以下のように考える。FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の患者数は限られている。したがって、申請者が説明するとおり、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者に対してより早期に本剤の安全性及び有効性を把握するために、本剤が投与された全症例に対する製造販売後調査を実施することが適切である。また、臨床試験では、特に TIO に対する安全性及び有効性に関する情報は限られており、また、XLH 及び TIO を除く疾患に対する本剤投与時の情報は得られていない。したがって、当該製造販売後調査においては、上記の患者層に対する適切な情報収集を実施することを考慮した計画とする必要があると考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は FGF23 を標的とするヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であり、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 8 月 7 日

申請品目

[販 売 名] クリースビータ皮下注 10 mg、同皮下注 20 mg、同皮下注 30 mg
[一 般 名] ブロスマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 協和キリン株式会社 (協和発酵キリン株式会社から変更)
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 7 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対する薬剤による治療法は、現時点では経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤の頻回投与による対症療法のみであり、既存治療には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安全性や服薬コンプライアンスに関する課題があると考えられる。本剤は FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の原因となる過剰な FGF23 の作用を中和する新規作用機序を有する薬剤であることから、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の症状を改善させるための治療選択肢として、医療現場に提供する意義はあると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 有効性について

1.2.1 成人 XLH 患者における有効性について

機構は、以下のように考えた。成人 XLH 患者を対象とした国際共同 UX023-CL303 試験において、主要評価項目であるベースラインから治験薬投与後 24 週までの各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値 (2.5 mg/dL) を上回った被験者割合について、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高く、長期投与した際も血清リン濃度が維持される傾向が認められていること、臨床症状 (疼痛、運動機能及び身体機能) 並びに骨折/偽骨折所見についても改善傾向が認められていること等を踏まえ、成人 XLH 患者に対する本剤の有効性は示されていると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2.2 小児 XLH 患者における有効性について

機構は、以下のように考えた。1～12 歳の小児 XLH 患者を対象とした国際共同 UX023-CL301 試験において、くる病の所見に関する評価項目である、主要評価項目の投与 40 週時の RGI-C グローバルスコアは、対照群（経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤による治療）と比較して本剤群で有意な改善が認められており、血清リン濃度についても、対照群ではすべての測定時点で平均値が基準下限値を超えていなかった一方、本剤群ではほとんどの測定時点で平均値が基準下限値を超える結果が得られ、これらの結果は、投与 64 週まで維持されていた。非盲検非対照試験として実施された日本人小児 XLH 患者対象の国内 KRN23-003 試験においても、本剤投与により、投与 40 週時の RGI-C グローバルスコア及び血清リン濃度について、改善傾向が認められたこと等から、小児 XLH 患者に対する本剤の有効性は示されていると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2.3 TIO 患者における有効性について

機構は、以下のように考えた。TIO の患者数は XLH の患者数と比較しても少なく、実施可能性の観点で比較試験の実施が困難であったものと考え、及び TIO は FGF23 の過剰産生に伴う低リン血症による骨石灰化障害を主徴とすることは、XLH と同様であることも踏まえると、非対照試験として実施された国際共同 KRN23-002 試験及び海外 UX023T-CL201 試験に基づいて TIO に関する有効性を評価することはやむを得ないと判断した。これらの試験では、本剤投与開始後に血清リン濃度の平均値が上昇し、用量調節することで基準下限値を上回って推移していることに加え、骨軟化症に関連した組織形態所見、及び運動機能等に関する骨軟化症の臨床症状も改善傾向が認められていること等も踏まえると、TIO 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 安全性について

機構は、以下のように考えた。成人 XLH 患者対象の UX023-CL303 試験において、有害事象の発現割合にプラセボ群と本剤群で大きな差は認められず、UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験において、本剤長期投与時の安全性に特段の問題は認められなかった。1～12 歳の小児 XLH 患者を対象とした UX023-CL301 試験においては、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤が投与された対照群と比較して本剤群で有害事象の発現割合は高い傾向が認められたものの、各薬剤の投与方法の違い（皮下投与と経口投与）によるものと考えられ、本剤群における有害事象の内容、重症度はいずれも特段問題となるものではない。また、TIO 患者を対象とした各臨床試験の安全性プロファイルに関しても、特段の懸念は認められていないものと判断した。本剤の作用機序、国内外の臨床試験成績から本剤投与時に注目すべき有害事象に関して、過敏症、高リン血症関連事象、異所性石灰化関連事象、下肢静止不能症候群（レストレスレッグス症候群）についても、安全性に係る注意喚起等の適切な対応がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。本剤の効能・効果を「FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症」とすることに関して、XLH 及び TIO については、本剤の各臨床試験で有効性が示されており、安全性も許容可能と考えることから、本剤の効能・効果に含めることは適切である。FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に含まれる疾患のうち、XLH 及び TIO 以外の臨床試験で検討されていない疾患については、いずれの疾患も FGF23 の過剰産生に伴う血清リン濃度の低下による骨の石灰化異常を主徴としており、本剤が過剰な FGF23 を中和するという薬理作用を有することを踏まえると、本剤投与による一定の有効性は期待できるものとする。さらに、XLH 及び TIO 以外の疾患については、XLH 及び TIO と比較してさらに患者数が限られ、臨床試験の実施可能性は低いと判断できることも考慮すると、本剤の効能・効果を「FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症」と設定することが適切と判断した。ただし、XLH 及び TIO 以外の患者について、本剤投与時の安全性及び有効性に関する情報が得られていないことから、製造販売後にはこれらの患者に本剤を投与した際の安全性及び有効性について確認する必要があると考える。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5 用法・用量について

1.5.1 XLH 患者等における用法・用量について

機構は、以下のように考えた。成人及び小児 XLH 患者を対象に実施された臨床試験で設定された用法・用量及びその結果から、本剤の用法・用量を、成人 XLH 患者については、本剤 1 mg/kg（最高用量 90 mg）を 4 週に 1 回で投与を開始し、血清リン濃度、症状等に応じて用量を適宜減量すること、小児 XLH 患者については、本剤 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回で投与を開始し、以降は血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減を行い、最高用量は 2 mg/kg（最高用量は 90 mg まで）と設定することは可能と判断した。また、臨床試験で検討されていない小児から成人への移行期（13～17 歳）の XLH 患者については、小児期の XLH に対する治療として成長への影響に着目することは重要であること、及び小児に対する用法・用量と成人に対する用法・用量のいずれを用いても一定の範囲での血中リン濃度の上昇が期待できるとの申請者の説明を踏まえると、用法・用量に関連する注意において、成人の骨年齢に達する年齢を考慮して小児に対する用法・用量から成人に対する用法・用量に切り替える旨の注意喚起をすることが適切と判断した。

臨床試験が実施されていない XLH 及び TIO 以外の疾患に対する用法・用量については、申請者が説明するとおり、XLH を含む、TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、小児期から発症する遺伝子変異による先天性疾患に分類され、その治療には XLH と同様、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤が用いられている一方で、TIO は後天性疾患で多くは成人期に発症し、その他の疾患よりも FGF23 濃度が高く、重症化することが多い等、その他の先天性疾患による FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症と異なる特徴を有していること等を踏まえ、TIO 以外の遺伝子変異に伴う疾患に対して、XLH と同様の用法・用量設定とすることは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5.2 TIO 患者における用法・用量について

機構は、以下のように考えた。TIO 患者を対象とした臨床試験においては、開始用量は 0.3 mg/kg、血清リン濃度に応じて 0.2 又は 0.3 mg/kg ずつ増減し、最高用量は 2 mg/kg とする設定とされていた一方、申請者は、TIO は重症化することも多い疾患であり、その臨床症状は多様性を示すことから、可能な限り高用量から投与を開始し、速やかに適切な用量へ調整する必要があること等を理由に、開始用量を 0.5 mg/kg、増量幅を 0.5 mg/kg とする用法・用量を設定して申請された。開始用量について、実施された臨床試験成績からは、本剤の臨床試験で設定された用量よりも高用量が必要な患者が一定数存在し、臨床試験で規定した用法・用量では症状が改善せず、治験中止に至った患者も認められたことから、TIO 患者の中には治療開始早期から本剤の高用量の投与が必要となる患者が存在する可能性はあるものと考えられる。しかしながら、TIO 患者を対象とした臨床試験において 0.3 mg/kg を開始用量として試験が実施され、当該試験により本剤の TIO 患者における有効性及び安全性が確認されており、低用量で管理可能な患者も一定数存在していることから、本剤の TIO 患者に対する開始用量として 0.5 mg/kg を設定できる合理性は乏しく、本剤の TIO 患者に対する開始用量は臨床試験における設定どおり 0.3 mg/kg と設定することが適切と判断した。

また、増量幅についても、TIO 患者を対象とした臨床試験で規定されていない 0.5 mg/kg の幅とする根拠は乏しいものの、TIO 患者を対象とした臨床試験で規定された本剤の増減幅である 0.2 mg/kg では、症状等の改善に時間を要する患者も一定数存在していたことを考慮すると、増減幅を一律に 0.2 mg/kg とすること規定することにも一定の課題がある。したがって、添付文書では、臨床試験において設定された用量調節方法を情報提供しつつ、血清リン濃度をモニタリングし、患者の状態に応じて慎重に増量する旨を注意喚起することが適切と判断した。ただし、TIO 患者における本剤の投与経験は限られることから、製造販売後において TIO 患者において当該用法・用量で投与した際の安全性及び有効性等に関する情報を収集する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、1.5.1 及び 1.5.2 項での議論を踏まえ、用法・用量を以下のように変更し、用法・用量に関連する注意を以下のように記載するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・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。

[用法・用量に関連する注意（一部抜粋）]

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 歳に達した場合には、患者の状態に応じて成人の用法及び用量を用いること。

1.5.3 経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤の併用について

機構は、以下のように考えた。本剤の各臨床試験においては、本剤単独投与により有効性及び安全性が確認されており、本剤と経口リン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤を併用した際の有効性及び安全性については臨床試験で検討されていない。また、本剤と経口リン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤を併用した際の血清リン濃度の上昇の程度を予測することは困難であり、高リン血症が持続した場合には異所性石灰化の懸念があることを踏まえると、本剤は基本的には単独使用が想定される。一方で、高リン血症の持続による異所性石灰化に関する懸念は、血清リン濃度及び intact PTH 濃度等の測定、並びに画像検査によるモニタリングでリスク管理は可能と考えられることを考慮し、併用禁忌としないことも一案とした上で、本剤と経口リン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤の併用に関する注意喚起の方策を検討することが適切と考える。

専門協議において、当該注意喚起の方策について、専門委員より以下の意見等が示された。

- 経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤の本剤との併用は高リン血症を惹起しうること、及び臨床試験では有効性及び安全性は検討されていないことから、これらの薬剤との併用は推奨できないものの、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤が使用されていた症例において、これらの薬剤の投与を中止し、本剤へ切り替えて低用量から漸増する場合、本剤投与による血清リン濃度の上昇が十分ではなく、症状が悪化する可能性もあり、治療の切替え時には一時的な併用は必要となる場合があると考えられる。
- 本剤は基本的には単独使用が想定されるものの、臨床現場では本剤と経口リン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤の併用が必要となる患者が存在する可能性も否定できないと考える。
- 本剤との併用により高リン血症及び異所性石灰化の懸念があるものの、特に TIO 患者では、病態に個人差が存在するため、本剤単独での管理が困難な症例が存在する可能性があることから、申請者が添付文書案で提示した併用禁忌とはせず、併用された場合であっても、高リン血症の持続による異所性石灰化に対する注意喚起、及び血清リン濃度と intact PTH の測定、画像検査でのモニタリングに関する注意喚起等を踏まえ、適切なモニタリングが実施される必要がある。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤の本剤との併用については可能な限り避ける旨、臨床試験では併用については検討されていない旨、併用時に高リン血症が起ころおそれがある旨等を添付文書において注意喚起することを申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。

1.6 特別な背景を有する患者集団（腎機能障害患者）について

機構は、以下のように考えた。臨床試験に組み入れられた軽度及び中等度腎機能障害を有する患者は極めて限られるものの、得られた結果からは大きな安全性の懸念は認められていない。ただし、成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験において、腎機能障害を有さない患者と比較し、腎機能障害患者で異所性石灰化関連事象の発現割合がわずかに増加していることを踏まえると、腎機能障害患者に対して

異所性石灰化について注意喚起を行うことが適切と判断した。重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者については、臨床試験に組み入れられていないことから安全性及び有効性を検討することができず、また、これらの患者では血清リン濃度の上昇を来しやすく、高リン血症が持続した場合は異所性石灰化の懸念があると考えられる。一方で、高リン血症の持続による異所性石灰化に対する懸念は、血清リン濃度及び intact PTH 濃度等の測定、並びに画像検査によるモニタリングでリスク管理は可能と考えられることに加え、当該患者が FGF23 関連の低リン血症を発症した場合、腎石灰化による腎機能悪化リスクがある経口リン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤により治療される実態があることも考慮した上で、腎機能障害患者に対する注意喚起の方策を検討することが適切と考える。

専門協議において、当該注意喚起の方策について、専門委員より、腎機能障害を有する患者でも本剤の適用となる場合はあり得ると考えるので、重度の腎機能障害を有する患者でも、血清リン濃度、intact PTH、画像検査の十分なモニタリングを必須とした上で、一律に禁忌とはせず、臨床現場で有益性と危険性を考慮して使用できるようにすることが望ましいとする意見が示された。また、その一方、UX023-CL303 試験の結果からも支持されるとおり正常な腎機能を有しない患者では高リン血症のリスクが高く、本剤投与により異所性石灰化が発現する可能性が高いことや、重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者においては予期せぬ生理反応が起こらないとも限らないことから、申請者が設定するのとおり、これらの患者は禁忌とすることが適切との意見も示された。

以上を踏まえ、機構は、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者のうち、重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者がどの程度存在すると推測されるのか、また、これらの患者に対して本剤を投与した際のリスクとベネフィットのバランスを考察した上で、当該患者を禁忌とすることの適切性を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者においては、多くの場合、腎機能低下に伴う尿量の減少によりリン排泄が低下し、高リン血症を呈することから、重度腎機能障害又は末期腎不全を呈する FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者が存在する可能性は極めて低い。仮に、重度腎機能障害又は末期腎不全を呈する FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者が存在したとしても、当該患者は既に高リン血症を呈する程度まで血清リン濃度が高いと想定されることから、当該患者への本剤投与のベネフィットはほとんどないと考える。また、当該患者では、本剤投与により臨床試験で対象とした患者集団よりも急激、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、当該患者は正常な腎機能を有さないことから、本剤による血清リン濃度上昇のメカニズムを考慮すると、本剤の投与により高リン血症及び腎臓等の臓器への異所性石灰化発現のリスクがより高くなる可能性がある。現行治療法である経口リン酸製剤又は活性型ビタミン D₃ 製剤の投与が可能であることも踏まえると、重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者への本剤投与は禁忌とすべきと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

1.7 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 73 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 74 及び表 75 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 73 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・異所性石灰化 ・重篤な過敏症反応 ・生殖発生毒性 	<ul style="list-style-type: none"> ・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		

表 74 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 ・製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

a) 継続中の KRN23-002 試験、KRN23-003 試験及び KRN23-004 試験（国際共同 UX023-CL301 試験、UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験を完了した被験者のうち、日本人及び韓国人の被験者を対象として継続して実施）を本剤の承認取得後に製造販売後臨床試験に読み替えて実施。

表 75 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者
観察期間	1 年間
予定症例数	本剤が投与された全症例（調査予定症例数：250 例（うち、TIO 患者として 30 例以上））
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、有害事象、血清リン濃度

以上を踏まえ機構は、本剤の製造販売後の安全性及び有効性に係る検討を適切に行うよう申請者に指示し、申請者は適切に検討すると説明した。

1.8 品質に関する資料について

適合性書面調査結果において、品質に関する記録の一部が適切に保存されていなかったことについて（「2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断」の項を参照）、機構は、当該データを除いても審査報告（1）での結論に影響しないことを確認した。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、CTD3.2.P.5.4 及び 3.2.P.8.3 において、記録の一部が適切に保存されていなかったことが確認された。このため、提出された承認申請資料から該当するデータを除外する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-2、CTD5.3.5.1-3、CTD5.3.5.2-7、CTD5.3.5.2-8）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められたため、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者（治験国内管理人）

- 対照薬の実施医療機関への交付及び管理に係る不備

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

[用法・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。以後は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜減量するが、最高用量は1回1 mg/kg 又は90 mg のいずれか少ない用量とする。

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。以後は、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 又は90 mg のいずれか少ない用量とする。ただし、1回投与量は90 mg を超えないこと。骨年齢が男性17歳、女性15歳に達した場合は、患者の状態に応じて成人と同じ用法及び用量を用いる。

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0.50.3 mg/kg を皮下投与する。以後は、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。

（申請時より取消線部削除、下線部追加）

[承認条件]

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。
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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	Antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BMI	Body mass index	体格指数
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	医薬品製造のために <i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	Capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリー電気泳動
CEX-HPLC	Cation exchange-high pressure liquid chromatography	陽イオン交換高速液体クロマトグラフィー
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ENS	Epidermal nevus syndrome	表皮母斑症候群
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FGF23	Fibroblast growth factor 23	繊維芽細胞増殖因子 23
FGFR	Fibroblast growth factor receptor	繊維芽細胞増殖因子受容体
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
		－
Hyp マウス	Hypophosphatemic mouse	X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症の病態モデルマウス
ICH	International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R1) ガイドライン	－ (該当なし)	「『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』について」(平成 12 年 2 月 22 日付け 医薬審第 329 号)
ICH Q5B ガイドライン	－ (該当なし)	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」(平成 10 年 1 月 6 日付け 医薬審第 3 号)

ICH Q5D ガイドライン	— (該当なし)	「『生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品 / 生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」 (平成 12 年 7 月 14 日付け 医薬審第 873 号)
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	Intent-to-treat	—
		—
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
		—
MLt	Mineralization lag time	骨石灰化遅延時間
OS/BS	Osteoid surface/bone surface	類骨面
OV/BV	Osteoid volume/bone volume	類骨量
O.Th	Osteoid thickness	類骨幅
PT	Preferred terms	基本語
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
QbD	Quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
QOL	Quality of life	生活の質
RGI-C	Radiographic global impression of change	—
RSS	Rickets severity score	—
SE-HPLC	Size exclusion - high pressure liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
STS	Sit-to-stand (test)	椅子立ち上がり (テスト)
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
t _{1/2}	Elimination half life	血清中消失半減期
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
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
1,25(OH) ₂ D	1,25-dihydroxy vitamin D	1,25-ジヒドロキシビタミン D
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D	25-ヒドロキシビタミン D
6MWT	Six-minute walk test	6 分間歩行テスト
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	— (該当なし)	クリースビータ皮下注 10 mg、同皮下注 20 mg、同皮下注 30 mg
本薬	— (該当なし)	ブロスマブ (遺伝子組換え)