クリースビータ皮下注１０ｍｇ
クリースビータ皮下注２０ｍｇ
クリースビータ皮下注３０ｍｇ
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協和キリン株式会社にあります。本資料を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

協和キリン株式会社

KRN23

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
%CI	% confidence interval（%信頼区間）
$1,25(OH)_2D$	1,25-dihydroxyvitamin D（1,25-ジヒドロキシビタミン D）
6MWT	Six-Minute Walk Test（6 分間歩行テスト）
ADHR	Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomlacia（常染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症）
ARHR1	Autosomal recessive hypophosphatemic rickets/osteomalacia type 1（常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症 1）
ARHR2	Autosomal recessive hypophosphatemic rickets/osteomalacia type 2（常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症 2）
BPI	Brief Pain Inventory
BPI-Q3	Brief Pain Inventory Question 3：最も強い痛み
CNS	Central nervous system（中枢神経系）
CSHS	Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome（皮膚骨低リン血症症候群）
CTx	Carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen（1 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド）
DMP1	Dentin matrix protein 1
EMA	European Medicines Agency
ENPP1	Ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1
ENS	Epidermal nevus syndrome（表皮母斑症候群）
ePPND	Enhanced pre and post natal development study（胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生）
FAM20C	Family with sequence similarity 20, member C
FD	Fibrous dysplasia（線維性骨異型性）
FDA	Food and Drug Administration
FGF23	Fibroblast growth factor 23（線維芽細胞増殖因子 23）
FGFR	Fibroblast growth factor receptor（線維芽細胞増殖因子受容体）
GNAS	Guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating gene
HHRH	Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria（高カルシウム尿症を伴う遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症）
HRAS	Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
Hyp	Hypophosphatemia（低リン血症）
Ig	Immunoglobulin（免疫グロブリン）
IV	Intravenous（静脈内）
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
MAS	McCune-albright syndrome（McCune-Albright 症候群）
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
MLt	Mineralization lag time（骨石灰化遅延時間）
NRAS	Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog
OD	Osteoglophoric dysplasia（骨空洞性骨異形成症）
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）
P1NP	Procollagen type 1 N-propeptide（1 型プロコラーゲン N プロペプチド）
PHEX	Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）
POC	Proof of concept

略号	略していない用語
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
PTHR	Parathyroid hormone receptor（副甲状腺ホルモン受容体）
Q2W	Once every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q4W	Once every 4 weeks（4 週に 1 回）
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change
RSS	Rickets Severity Score
SC	Subcutaneous（皮下）
TIO	Tumor induced osteomalacia（腫瘍性骨軟化症）
TK	Toxicokinetics（トキシコキネティクス）
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）
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
WT	Wild type（野生型）
XLH	X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia（X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症）

用語の定義

用語	定義
DNA	デオキシリボ核酸
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	医薬品規制調和国際会議
QOL	Quality of life（生活の質）
SF-36	36 item short form health survey

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 5
1.5.1 起原又は発見の経緯 5
1.5.1.1 KRN23 について 5
1.5.1.2 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症 5
1.5.1.3 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療 8
1.5.2 開発の経緯 10
1.5.2.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯 12
1.5.2.2 非臨床試験の経緯 12
1.5.2.3 臨床試験の経緯 13
1.5.3 KRN23 の特徴及び有用性 22
1.5.3.1 ベネフィット 22
1.5.3.2 リスク 25
1.5.3.3 ベネフィット・リスク評価 27
1.5.4 参考文献 30

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 KRN23 について

KRN23（一般名：ブロスマブ（遺伝子組換え））は、協和キリン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免疫グロブリン（Ig）G1 モノクローナル抗体である。KRN23 は FGF23 に結合し、FGF23/Klotho/線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）複合体形成による細胞内シグナル伝達を阻害する。この作用に基づいて、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、腎臓でのリン再吸収を正常化する。また、1α-水酸化酵素活性を回復させることから、血清 1,25-水酸化ビタミン D（1,25$(OH)_2$D）濃度が上昇し、その結果腸管からのリン吸収が改善することが期待される。これらの作用により、低リン血症の改善が期待される。

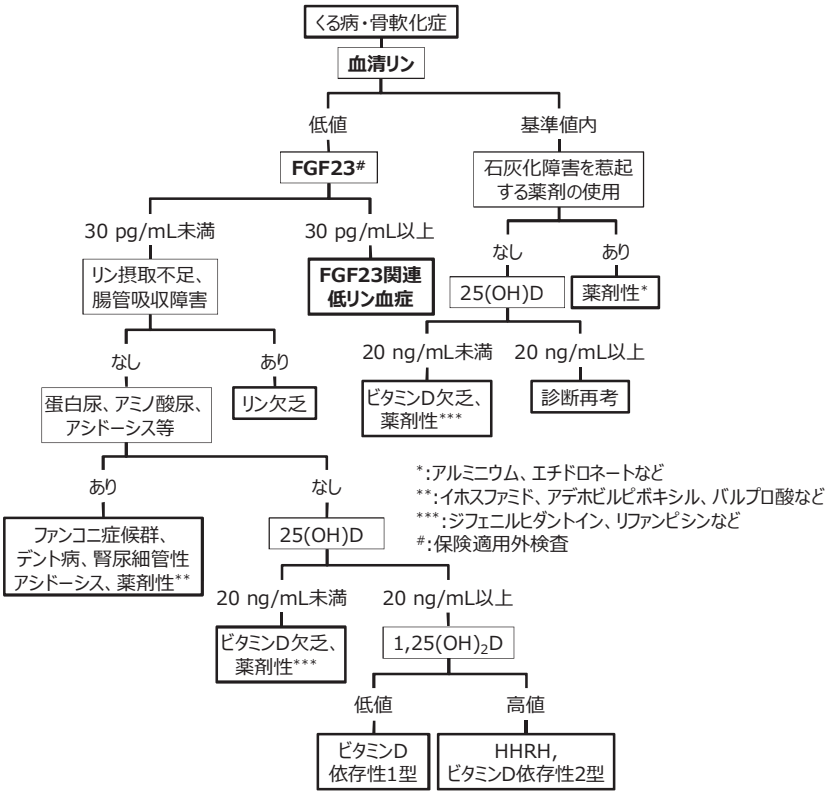
1.5.1.2 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

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る。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。類骨の増加に伴って、成長軟骨帯閉鎖以前であればくる病を、成長軟骨帯閉鎖以降であれば骨軟化症を発症する（道上, 2009）。くる病・骨軟化症のうち、血中の FGF23 が過剰となることで血清リン濃度が低下し、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。本疾患の診断は、日本内分泌学会、日本骨代謝学会及び厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　ホルモン受容機構異常に関する調査研究班が共同で作成した「くる病・骨軟化症の診断マニュアル」の鑑別フローチャートに沿って実施され、低リン血症を呈し、血中 FGF23 濃度が 30 pg/mL 以上を FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症と鑑別する（Figure 1.5.1.2-1、診断マニュアル, 2015）。

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、希少疾患である。日本国内の患者数は、日本小児内分泌学会（Fujiwara et al, 2013）及びホルモン受容機構異常に関する調査研究班（Endo et al, 2015）の調査により、報告されている。日本小児内分泌学会は、2009 年 11 月～2010 年 5 月の期間に、68 施設を対象として、持続性低リン血症の患者数の調査を行った（Fujiwara et al, 2013）。その結果、28 施設より「患者あり」との回答が得られ、その患者数は 135 名であった。このうち、遺伝性低リン血症性疾患が多数（126 名（93%））であった。また、ホルモン受容機構異常に関する研究班は、2010 年に 2895 施設を対象に、FGF23 関連低リン血症性疾患の患者数の調査を行った（Endo et al, 2015）。その結果、95 施設より「患者あり」との回答が得られた。その患者数は 2005 年～2009 年の 5 年間で 311 名であり、2009 年の 1 年間に新たに報告された患者数は 63 名であった。この結果に基づく年間発症患者数の推定値は、117 名（95%信頼区間（95%CI）：75 名, 160 名）であった（Endo et al, 2015）。いずれの調査結果からも、患者数が少ないことが示されている。更に、ホルモン受容機構異常に関する研究班が実施した疾患の病因に関する二次調査から、回答が得られた 84 名の患者のうち、遺伝性低リン血症性疾患が 41 名、腫瘍性骨軟化症（TIO）が 35 名であった。遺伝性低リン血症性疾患と報告された患者のうち、36 名が X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症（XLH）であり、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の大部分は XLH 及び TIO であることが確認された（Endo

et al, 2015）。なお、海外において、XLH の年間の発症率は 20000 人に 1 人と報告されており（Carpenter, 1997）、ホルモン受容機構異常に関する研究班の患者数調査より推定された日本国内の年間の発症率は、海外の調査結果と同様と考えられた。

Figure 1.5.1.2-1　くる病・骨軟化症病因鑑別フローチャート



Source: 診断マニュアル, 2015 より一部改変
HHRH=高カルシウム尿症を伴う遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症

FGF23 は、Klotho 及び FGFR との結合を介して、体内のリン恒常性の維持に重要な働きを担うホルモンである。FGF23 の主な作用は 2 つ挙げられる。1 つは、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である。もう 1 つは、$1,25(OH)_2D$ の産生を担う 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である。腎でのリン再吸収抑制による尿中へのリンの喪失及び腸管からのリン吸収抑制によって、FGF23 は生体内での血清リン濃度を低下させる作用を示す（Razzaque and Lanske, 2007; Fukumoto, 2008; Yamazaki et al, 2008; Shimada et al, 2004）。

FGF23 の過剰産生を伴うくる病・骨軟化症である FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、FGF23 過剰産生の原因が異なる複数の疾患から構成される（Table 1.5.1.2-1）。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疾患としては、phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome（*PHEX*）遺伝子変異による XLH、*FGF23* 遺伝子変異による常染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症（ADHR）、dentin matrix protein 1（*DMP1*）遺伝子変異による常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症 1（ARHR1）、ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1（*ENPP1*）遺伝子変異による常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症 2（ARHR2）等が挙げられる。また、後天性疾患としては主に間葉系腫瘍が原因となる TIO が挙げられる。

Table 1.5.1.2-1 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の病因

分類	疾患名（略語）	原因遺伝子／その他病因
生殖細胞変異	X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症（XLH）	*PHEX*
	常染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症（ADHR）	*FGF23*
	常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症 1、2（ARHR1、2）	*DMP1*、*ENPP1*
	Raine 症候群	*FAM20C*
	Jansen 型骨幹端軟骨異形成症	*PTHR1*
	骨空洞性骨異形成症（OD）	*FGFR1*
体細胞変異	McCune-Albright 症候群（MAS）／繊維性骨異型性（FD）	*GNAS*
	皮膚骨低リン血症症候群（CSHS）／表皮母斑症候群（ENS）	*HRAS*、*NRAS*、*KRAS*
後天性疾患	腫瘍性骨軟化症（TIO）	腫瘍での FGF23 過剰産生
	含糖酸化鉄、ポリマルトース鉄投与	鉄剤投与

Source: 古家 et al, 2017, Fukumoto, 2018 より一部改変
PHEX=phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome, FGF23=Fibroblast growth factor 23, DMP1=Dentin matrix protein 1, ENPP1=ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1, FAM20C=Family with sequence similarity 20, member C, PTHR=Parathyroid hormone receptor, FGFR=Fibroblast growth factor receptor, GNAS=Guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating gene, HRAS=Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog, NRAS=Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS=Kirsten rat sarcoma viral ocogene homolog.

上記のとおり、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は複数の疾患からなり、かつ FGF23 産生が過剰となる原因は様々である。しかし、その臨床上の特徴は共通している（Huang et al, 2013; Goldsweig and Carpenter, 2015; 診断マニュアル, 2015）。生化学的所見としては、いずれも血清 FGF23 濃度が高値であり、その結果、腎近位尿細管でのリン再吸収能の指標となる腎近位尿細管リン再吸収閾値（TmP/GFR）は低下する。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。これによって、血清リン濃度の低下が惹起されるが、一方で、血清カルシウム濃度や血清副甲状腺ホルモン（PTH）濃度等はおおむね基準範囲内である。これらの生化学的所見は、その他のくる病・骨軟化症と比較したときにも特徴的な変化となる。

血中の過剰な FGF23 が引き起こす血清リン濃度の低下は、骨の石灰化異常の原因となり、くる病・骨軟化症で認められる様々な臨床所見を引き起こす。小児期では、成長板での石灰化障害により、O 脚、X 脚等の長骨の弯脚や成長障害が認められる。また、これら骨形成の障害に伴い、歩行開始時期の遅れや歩行障害が認められる。成長板が閉鎖した成人期では、骨痛、骨折及び偽骨折が認められる。また、傍脊椎線腱付着部症や脊椎靭帯骨化症を含む腱付着部症が合併し、脊椎圧迫症状や疼痛につながる。更に、関節痛や筋力低下等も臨床所見として認められる（Linglart et al, 2014; Carpenter et al, 2011）。

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症のなかで、TIO は、他の遺伝子変異を伴う疾患と比べて、血清中 FGF23 濃度が高値を示す。ホルモン受容機構異常に関する研究班が行った全国調査の結果から、TIO 患者 35 名の血清中 FGF23 濃度の平均値（最小値, 最大値、以下同様）は、1304.1 pg/mL（44.0, 18286.4 pg/mL）であり、遺伝性 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者 41 名の血清中 FGF23 濃度の平均値 325.2 pg/mL（40.3, 4540.0 pg/mL）よりも高値であった（Endo et al, 2015）。TIO 患者は、遺伝子変異が原因となる FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者に比べて、骨病変が重症化する傾向がある。すなわち、骨軟化症に起因する筋力低下、骨痛が生じ、最終的には長骨、椎骨、肋骨の骨折に至ることがある（Dadoniene

et al, 2016）。これらの骨病変の重症化には、FGF23 濃度が高値であることが関係している可能性がある。

以上のように、くる病・骨軟化症の進行は、運動機能を制限し、活動範囲に影響を与えることから患者の QOL にも大きな影響を及ぼす重篤な疾患とされている。

1.5.1.3 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療は、腫瘍が FGF23 を過剰産生する TIO 患者では腫瘍の外科的切除が第一選択となる。一方で、外科的手術が適応とならない TIO 患者や、遺伝子変異による先天性疾患の患者に対しては、尿中に失われるリンを補充するために、経口のリン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤による対症療法が実施される（原田 and 難波, 2016; Huang et al, 2013）。

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療目標は、成長に伴って変化する。小児患者の治療目標は骨変形と成人身長の改善であり、診断時から成長終了まで継続した活性型ビタミン D 製剤とリン酸製剤の経口投与を行う（原田 and 難波, 2016）。活性型ビタミン D 製剤として、アルファカルシドール 0.05～0.10 μg/kg/day を 1 日 1 回又はカルシトリオール 0.025～0.05 μg/kg/day を 1 日 2～3 回に分けて投与する。リン酸製剤は、リンとして 20～40 mg/kg/day を 1 日 3～5 回に分けて投与する（原田 and 難波, 2016）。これらは患者の状態を見ながら調整する必要がある。成人身長の改善のためには、低年齢での治療開始が好ましいとされ、更に成長の終了を確認するまでは小児期の治療を継続することが必要である。成長の終了の目安は、骨年齢として男性が約 17 歳とされ、女性が約 15 歳とされていることから（佐藤, 2008）、この骨年齢に達するまでは小児期と同じ治療を行う。一方、成人患者の治療目標は、疼痛の緩和、骨軟化症の改善、骨折の治癒又は手術後の回復であり、小児と同様に、活性型ビタミン D とリン酸製剤の投与を行う（原田 and 難波, 2016）。一般的な薬物治療は、活性型ビタミン D 製剤として、アルファカルシドール 1.0～1.5 μg/day を 1 日 1 回で投与を開始する。1 週間後にリン酸製剤を、リンとして、250 mg/day で開始し、段階的に 750～1000 mg/day まで増量し、1 日 3～4 回に分けて投与する（原田 and 難波, 2016）。

しかし、現行治療では、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（原田 and 難波, 2016）。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のに必要なリン酸製剤を処方することは困難であり、海外 XLH 治療ガイドでは、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（Carpenter et al, 2011）。また現行治療では、腎臓からのリン過剰排泄は改善されず、摂取されたリンは速やかに尿中に排泄されるため、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。しかし、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（原田 and 難波, 2016）。実際、小児患者では、成長とともに骨変形やくる病所見がしばしば悪化する。更に、成長の改善は認められるものの、成人身長は、標準的な身長の−1.7～−1.9SD の範囲にとどまるとの報告もある（Beck-Nielsen et al, 2010; Miyamoto et al, 2000）。また、成人に対しては、多くの患者で認められる腱付着部症の予防は、現行治療ではできないとされている（Connor et al, 2015）。このため、運動機能障害や QOL の低下に対しては、十分な改善が認められない。

以上より、副甲状腺機能亢進症や腎臓の石灰化を発現せず、血清リン濃度を安定的に基準域内で維持し、骨の石灰化異常に伴う成長障害、運動機能障害及び QOL の低下を改善することが可能な新たな薬剤の開発が望まれている。

KRN23 は、低リン血症の原因となる血中の過剰な 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。また、KRN23 は抗体であり、体内に長期間とどまることから FGF23 の中和作用が持続することが期待される。このため、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、血清リン濃度を安定して回復させることができる。したがって、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、QOL の改善に寄与することが期待される。また、現行治療の課題である、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事象を回避することが期待される。

1.5.2 開発の経緯

KRN23 の開発の経緯図を Figure 1.5.2-1 に示す。

Figure 1.5.2-1　KRN23 の開発経緯図

試験項目	実施時期													
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
品質	[redacted]													
薬理試験														
薬物動態														
毒性														
第 I 相試験														
第 I/II 相試験														
第 II 相試験														
第 III 相試験														
その他の試験														

丸数字は月を表す。
a) データカットオフ時点

1.5.2.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯

本剤は皮下投与される注射剤であり、バイアル製剤として開発した。原薬及び製剤について製造施設での管理方法も考慮して適切な規格及び試験方法を設定した。原薬及び製剤の貯法及び有効期間は、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験の結果に基づきそれぞれ設定した。

1.5.2.2 非臨床試験の経緯

KRN23 の作用機序を理解し、Proof of concept（POC）による有効性の根拠を確立するため、*in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験を実施した。KRN23 の FGF23 に対する結合親和性について、結合の特徴及び種特異性を検討する *in vitro* 試験を実施した。また、KRN23 による FGF23/Klotho/FGFR 複合体形成に伴う細胞内シグナル伝達阻害効果を *in vitro* における細胞を用いたアッセイ系で検討した。これらの試験の結果、ウサギ及びカニクイザルが、KRN23 に対する薬理及び毒性を評価するための適切な動物種であることが確認された。

In vivo 薬理試験では、KRN23 の最小有効用量を設定することを目的として、ウサギ及びカニクイザルを用いて KRN23 による血清リン及び $1,25(OH)_2D$ 濃度上昇の用量依存性を検討した。Hyp マウスを用い、抗 FGF23 モノクローナル抗体が XLH に伴う病態を改善又は回復させるという仮説について検証を行った。この試験では、KRN23 がマウスの FGF23 には結合しないため、マウス抗 FGF23 モノクローナル抗体を用いた。安全性薬理試験の評価項目として、反復投与毒性試験において KRN23 が心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響を評価した。更に、毒性試験での一般状態観察評価により、中枢神経系（CNS）への影響を評価した。

KRN23 に関連する毒性及びその回復性を明らかとする目的で、ウサギ及びカニクイザルを用いた、単回投与及び反復投与（最長 40 週間）毒性試験を実施した。正常な動物を用いた試験は KRN23 の薬理及び毒性プロファイルを明らかにするために有用であるが、FGF23 関連低リン血症性くる病及び骨軟化症の患者のような過剰量の FGF23 が存在しないため、FGF23 関連低リン血症性くる病及び骨軟化症患者におけるリスクを評価する場合には、感受性の違いを考慮する必要がある。XLH 患者への外挿性及び KRN23 投与による異所性鉱質沈着のリスクについて評価するために、Hyp マウス及びその野生型（WT）マウスを用いて血清中のリン増加及び異所性鉱質沈着の評価を行った。また、異所性鉱質沈着の総合的なリスク評価も行った。

KRN23 の薬物動態及び曝露量と毒性の関連性を明らかにするために、トキシコキネティクス（TK）及び薬物動態試験を実施した。反復投与毒性試験において、生殖器官への潜在的な影響についても評価を実施し、雌雄の生殖器官の標準的な病理組織検査及び月経周期又は精子機能の評価を行った。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生（ePPND）に関する試験は、妊娠中の KRN23 反復曝露が、母動物、胎児及び出生児に及ぼす有害作用の可能性を評価するために実施した。

また、KRN23 に特異的な毒性を予測するために、KRN23 の特定の組織又は器官への結合性を評価することを目的とした組織交差反応性試験を実施した。ICH S6(R1)ガイダンス（バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価）に従い、遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施しなかった。モノクローナル抗体は、DNA 又は他の遺伝物質と相互に直接作用しないと予測されるため、KRN23 においても、遺伝毒性試験の実施は妥当ではないと考えられた。また、げっ歯類を用いた標準的ながん原性試験は KRN23 に対しては妥当ではないものの、別途、KRN23 のがん原性リスクに関する評価を実施した。モノクローナル抗体の代謝及び排出

経路は十分に理解されていること、KRN23 はモノクローナル抗体の典型的な薬物動態学的特性を示したことから、KRN23 の代謝、分布及び排泄の更なる検討は必要でないと判断した。

主要な毒性試験は、Food and Drug Administration（FDA）の GLP（21 CFR Part 58）及び厚生労働省の医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令 21 号）に準拠して実施した。

1.5.2.3 臨床試験の経緯

KRN23 の開発は、国内での患者数が非常に少ないことから、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の中でも比較的患者数の多い XLH を代表疾患として、米国で臨床試験を開始した。また、TIO 患者を対象とした臨床試験もあわせて実施した。なお、XLH 及び TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者は、XLH に比べて極めて患者数が少ないため、これらの患者を対象とした臨床試験を実施することは困難であると判断し、実施しなかった。

1.5.2.3.1 欧米開発の経緯

20[redacted]年に米国で成人 XLH 患者を対象とした第 I 相単回投与試験（KRN23-US-02 試験）を開始した。その後第 I/II 相反復投与試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）を実施し、KRN23 投与により血清リン濃度が長期間基準範囲内に維持されることが確認され、あわせて長期投与時の安全性も確認された。20[redacted]年[redacted]月に Ultragenyx Pharmaceutical Inc.（Ultragenyx 社）と欧米での開発・販売に関する契約を締結し、以降欧米での臨床開発は Ultragenyx 社と共同で進められた。201[redacted]年には、FDA 及び Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency（MHRA）との相談を実施したうえで、5～12 歳の小児 XLH 患者を対象とした第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験）を開始した。20[redacted]年[redacted]月に FDA との Type C meeting を実施後、第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験）をプラセボ対照二重盲検比較試験として実施し、更に骨生検により骨軟化症の改善を評価する単群非盲検試験（UX023-CL304 試験）を実施した。また、20[redacted]年[redacted]月に小児 XLH 患者を対象とした第 III 相臨床試験計画について FDA と End of Phase 2 meeting を実施し、その後、主要評価項目をくる病所見の画像評価とした、非盲検現行治療比較試験（UX023-CL301 試験）を実施した。更に、1～4 歳の小児 XLH 患者を対象とした第 II 相臨床試験（UX023-CL205 試験）、及び初期に実施した臨床試験（KRN23-US-02 試験、KRN23-INT-001 試験、KRN23-INT-002 試験）に参加した被験者に対し KRN23 を継続投与する第 II 相臨床試験（UX023-CL203 試験）を実施した。一方、TIO 及び ENS 患者を対象とした臨床試験については、20[redacted]年[redacted]月に米国で第 II 相臨床試験（UX023T-CL201 試験）を開始した。

KRN23 の承認申請に関する FDA 及び European Medicines Agency（EMA）との相談の結果、[redacted]との見解を得た。このことから、2016 年 11 月に EMA に対し販売承認申請を行い、2018 年 2 月 19 日付で、X 線画像で骨疾患を認める 1 歳以上の小児及び成長期にある青年期の XLH 患者の治療薬として、条件付き販売承認を取得している。また、2017 年 8 月に FDA に対し新薬承認申請を行い、2018 年 4 月 17 日付で、成人及び 1 歳以上の小児 XLH 患者の治療薬として、承認を取得している。

1.5.2.3.2 国内臨床開発の経緯

国内開発は、成人 XLH 患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）により、持続的な血清リン濃度の上昇が認められたことから、20[redacted]年より臨床試験を開始した。日本人の XLH 患者数が少ないことから、同じ東アジアに属し、治療法等の医療環境が近い韓国の成人 XLH 患者も含めて、欧米人との民族差を確認することを目的とした、単回投与試験（KRN23-001 試験）を開始した。その後、小児 XLH 患者を対象とした臨床試験を日本で実施するにあたり、20[redacted]年[redacted]月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品第 II 相臨床試験終了後相談（#P[redacted]）を実施した。この中で、「[redacted]、かつ海外臨床試験の結果、成人 XLH 患者と小児 XLH 患者との間で安全性及び忍容性に大きな差がないと判断される場合には日本人小児 XLH 患者を対象とした臨床試験を開始することは受け入れ可能と考える」との見解が示された。更に、[redacted]との見解も示された。これらの見解を受けて、[redacted]、また、海外第 II 相臨床試験の結果より、成人 XLH 患者と小児 XLH 患者の間に顕著な差がなく、小児 XLH 患者に対する安全性の懸念がなかったことから、小児 XLH 患者を対象とする第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）に、日本及び韓国の XLH 患者を組み入れることとした。あわせて、成人 XLH 患者を対象とした第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）に対しても、日本及び韓国の XLH 患者を組み入れることとした。

20[redacted]年より日本及び韓国の TIO 又は ENS 患者を対象とした第 II 相臨床試験（KRN23-002 試験）を開始した。また、20[redacted]年より、UX023-CL301 試験の対象とならなかった患者を含めた日本人小児 XLH 患者の有効性及び安全性を検討する第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）を開始した。更に、第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験、UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験）に参加した日本及び韓国の XLH 患者を対象に、KRN23 を継続投与する臨床試験（KRN23-004 試験）を実施している。KRN23-002 試験、KRN23-003 試験、KRN23-004 試験では、患者本人又は家族による KRN23 の投与（自己投与）も実施した。

その後、欧米では小児 XLH 患者を対象とした[redacted]及び成人 XLH 患者を対象とした[redacted]の結果に基づいて承認申請することが認められた。この状況を踏まえ、更に TIO 患者を対象とした臨床試験（KRN23-002 試験）成績を含めた FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症を対象疾患とした早期の承認申請の可能性について、PMDA と医薬品申請前相談（#P[redacted]）を実施した。この中で、成人 XLH 患者に対する評価については、[redacted]の結果に基づいて評価することは受け入れ可能との見解が示された。一方、小児 XLH 患者に対する評価では、[redacted]を含めて承認申請する必要があるとの見解が示された。更に、[redacted]について、説明が必要との見解が示された。

これらの点について再度検討し、KRN23-003 試験及び UX023-CL301 試験の主要な有効性評価の結果が得られたことから、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.2.3.3 承認申請に用いる臨床データパッケージ

本承認申請に添付した試験の一覧を Table 1.5.2.3.3-1 に示す。

Table 1.5.2.3.3-1 国内承認申請に用いた臨床試験の一覧

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量（計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
KRN23-001 第 I 相 日本、韓国	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	非盲検 単回投与 用量漸増	成人 XLH 患者 （18 歳以上）	KRN23：0.3、0.6、1.0 mg/kg を単回皮下（SC）投与	18 名	単回	完了 完全な報告書	評価 5.3.4.2-1
KRN23-US-02 第 I 相 米国	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 単回投与 用量漸増	成人 XLH 患者 （18 歳以上）	プラセボ KRN23： 静脈内（IV）投与：0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/kg を単回投与 SC 投与：0.1、0.3、0.6、1.0 mg/kg を単回投与	KRN23： IV 投与：17 名 SC 投与：12 名 プラセボ：9 名 IV 投与：5 名 SC 投与：12 名	単回	完了 完全な報告書	評価 5.3.4.2-2
UX023-CL303 第 III 相 国際共同（米国、英国、フランス、イタリア、アイルランド、日本、韓国）	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 多施設共同	成人 XLH 患者 （18～65 歳）	プラセボ（Week 24 に KRN23 に切り替え） KRN23：1.0 mg/kg を 4 週に 1 回（Q4W）で SC 投与 血清リン濃度が一度でも 5.0 mg/dL を超えた場合、投与量を半量とする。血清リン濃度が 4.5 mg/dL 超、5.0 mg/dL 以下となった場合、2 回目の血清リン濃度が 4.5 mg/dL を超えた場合のみ投与量を半量とする。最高投与量は 90 mg。	KRN23：68 名 プラセボ：66 名	プラセボ対照期：24 週間 投与継続期：24 週間 延長投与期 I：48 週間 延長投与期 II：最長約 53 週間（米国のみ）	実施中 （2017 年 6 月 8 日データカットオフ） 中間報告書	評価 5.3.5.1-1 5.3.5.1-2

Table 1.5.2.3.3-1 国内承認申請に用いた臨床試験の一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
UX023-CL301 第 III 相 国際共同（米国、カナダ、英国、スウェーデン、豪州、日本、韓国）	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 現行治療対照 ランダム化 個体内用量調整 多施設共同	小児 XLH 患者 （1～12 歳）	KRN23：0.8 mg/kg より投与開始、2 週に 1 回（Q2W）で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 1.2 mg/kg まで増量可。 対照薬：経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤を 1 日複数回、連日経口投与	KRN23：29 名 対照薬：32 名	日本及び韓国：64 週間 米国、カナダ、英国、スウェーデン、豪州：140 週間	実施中 （2018 年 7 月 30 日データカットオフ） 中間報告書	評価 5.3.5.1-3
KRN23-INT-001 第 I/II 相 米国、カナダ	非盲検試験 安全性 有効性 薬物動態 薬力学 骨のサブ試験 骨密度及び骨の質をプラセボ群と比較する。	非盲検試験 非盲検 用量漸増 骨のサブ試験 単盲検 ランダム化 プラセボ対照 用量漸増	非盲検試験 成人 XLH 患者 （18 歳以上） 骨のサブ試験 成人 XLH 患者 （18 歳以上 35 歳以下）	非盲検試験 KRN23：0.05 mg/kg より投与を開始し、個体内漸増法により段階的に増量（0.05→0.1→0.3→0.6 mg/kg）し、Q4W で各用量 1 回、合計 4 回 SC 投与 骨のサブ試験 プラセボ KRN23：0.05 mg/kg より投与を開始し、個体内漸増法により段階的に増量（0.05→0.1→0.3→0.6 mg/kg）し、Q4W で各用量 1 回、合計 4 回 SC 投与	非盲検試験 KRN23：27 名 骨のサブ試験 KRN23：1 名 プラセボ：1 名	110 日間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.2-1

Table 1.5.2.3.3-1 国内承認申請に用いた臨床試験の一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
KRN23-INT-002 第 I/II 相 米国、カナダ	非盲検試験 安全性 有効性 薬物動態 薬力学 骨のサブ試験 骨密度、骨の質、組織形態的指標をプラセボ群と比較する。	非盲検試験 非盲検 継続投与 骨のサブ試験 単盲検 ランダム化 プラセボ対照 継続投与	非盲検試験 INT-001 試験を完了した成人 XLH 患者 (18 歳以上) 骨のサブ試験 INT-001 試験を完了した成人 XLH 患者 (18 歳以上 35 歳以下)	非盲検試験 KRN23：0.05、0.1、0.3、0.6 又は 1.0 mg/kg を Q4W で最大 12 回 SC 投与 骨のサブ試験 プラセボ KRN23：0.05、0.1、0.3、0.6 又は 1.0 mg/kg を Q4W で最大 12 回 SC 投与 初回投与量は KRN23-INT-001 試験の Day 84 の投与量と同量。本治験のベースライン時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 超の場合又は KRN23-INT-001 試験の投与開始から 110 日目までの血清リン濃度の最大値が 4.2 mg/dL 以上の場合は、1 段階減量して投与。	非盲検試験 KRN23：21 名 骨のサブ試験 KRN23：1 名 プラセボ：1 名	約 11 ヵ月	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.2-2

Table 1.5.2.3.3-1 国内承認申請に用いた臨床試験の一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
UX023-CL203 後期第 II 相 米国	安全性 薬力学 有効性	非盲検 長期継続投与	KRN23-INT-001/002 試験を完了した成人 XLH 患者	KRN23：0.3、0.6、1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与 初回投与量は KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験の最終投与量と同用量。 血清リン濃度が基準下限値（2.5 mg/dL）を下回った場合、増量（0.3 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 1.0 mg/kg）可。増量は 4 週間ごと、Week 12 まで可。血清リン濃度が基準上限値（4.5 mg/dL）を超えた場合、減量（1.0 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 0.3 mg/kg）可。 最大投与用量は 1.0 mg/kg。	20 名	144 週間	実施中 （2016 年 8 月 18 日データカットオフ） 中間報告書	参考 5.3.5.2-3
UX023-CL304 第 III 相 国際共同（米国、フランス、日本）	有効性 薬物動態 安全性	非盲検 単群 固定用量 多施設共同	成人 XLH 患者 （18～65 歳）	KRN23：1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与 血清リン濃度が一度でも 5.0 mg/dL を超えた場合、投与量を半量とする。血清リン濃度が 4.5 mg/dL 超、5.0 mg/dL 以下となった場合、2 回目の血清リン濃度が 4.5 mg/dL を超えた場合のみ投与量を半量とする。最高投与量は 90 mg。	14 名	非盲検投与期：48 週間 延長投与期 I：48 週間 延長投与期 II：最長 45 週間（米国のみ）	実施中 （2017 年 8 月 30 日データカットオフ） 中間報告書	評価 5.3.5.2-4

Table 1.5.2.3.3-1 国内承認申請に用いた臨床試験の一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
UX023-CL201 第 II 相 米国、英国、フランス、オランダ	薬力学 安全性 有効性 薬物動態	ランダム化 非盲検 コホート別開始用量漸増 個体内用量調整 多施設共同	小児 XLH 患者 (5～12 歳)	KRN23： Q2W 群：0.1、0.2、0.3 mg/kg より投与開始、0.1～2.0 mg/kg を Q2W SC 投与 Q4W 群：0.2、0.4、0.6 mg/kg より投与開始、0.2～2.0 mg/kg を Q4W で SC 投与 投与量は 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 Q2W 群では 0.3 mg/kg ずつ、Q4W 群では 0.4 mg/kg ずつ、最高 2.0 mg/kg まで増量可。Week 18 以降、投与量が 15 mg 未満の場合は 15 mg を投与し、15 mg 以上の場合は 10 mg 単位に四捨五入。最高投与量は 90 mg。	52 名 Q2W：26 名 コホート 1：5 名 コホート 2：5 名 コホート 3：16 名 Q4W：26 名 コホート 1：5 名 コホート 2：5 名 コホート 3：16 名	用量漸増期：16 週間 投与期：48 週間 延長投与期：96 週間	実施中 (2016 年 12 月 1 日データカットオフ) 中間報告書	評価 5.3.5.2-5
UX023-CL205 第 II 相 米国	安全性 薬力学 薬物動態 有効性	非盲検 単群 個体内用量調整 多施設共同	小児 XLH 患者 (1～4 歳)	KRN23：0.8 mg/kg より投与開始、Q2W で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 1.2 mg/kg まで増量可。	13 名	64 週間	実施中 (2017 年 4 月 20 日データカットオフ) 中間報告書	評価 5.3.5.2-6
KRN23-003 第 III 相 日本	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 個体内用量調整 多施設共同	小児 XLH 患者 (1～12 歳)	KRN23：0.8 mg/kg より投与開始、Q2W で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 1.2 mg/kg まで増量可。	15 名	投与期：40 週間 延長投与期：48 週間	実施中 (2018 年 6 月 25 日データカットオフ) 中間報告書	評価 5.3.5.2-7

Table 1.5.2.3.3-1 国内承認申請に用いた臨床試験の一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
KRN23-002 第II相 日本、韓国	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 個体内用量調整 多施設共同	手術が適応とならない TIO 及び ENS 患者 (18 歳以上)	KRN23 : 0.3 mg/kg より投与開始、Q4W で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 2.0 mg/kg まで増量可。	TIO : 13 名	144 週間	実施中 (2018 年 5 月 3 日データカットオフ) 中間報告書	評価 5.3.5.2-8
UX023T-CL201 第II相 米国	有効性 薬力学 薬物動態 安全性	非盲検 個体内用量調整 多施設共同	手術が適応とならない TIO 及び ENS 患者 (18 歳以上)	KRN23 : 0.3 mg/kg より投与開始、Q4W で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 2.0 mg/kg まで増量可。	17 名 TIO : 14 名 ENS : 1 名 XLH : 2 名	投与期 : 48 週間 延長投与期 : 168 週間	実施中 (2018 年 1 月 10 日データカットオフ) 中間報告書	参考 5.3.5.2-9
UX023-CL002 非介入試験	小児患者のヒストリカルデータの収集	後ろ向き観察研究	小児 XLH 患者 (5〜14 歳)	なし	なし	なし	実施中 (2016 年 8 月 9 日データカットオフ) 中間報告書	参考 5.3.5.4-1

1.5.3 KRN23 の特徴及び有用性

1.5.3.1 ベネフィット

TIO 患者を除く FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者のベネフィットは、血清中 FGF23 濃度、臨床症状、現行の治療方法等が同様であることから（Huang et al, 2013; Goldsweig and Carpenter, 2015; 診断マニュアル, 2015; 原田 and 難波, 2016）、当該疾患の中で比較的患者数の多い XLH 患者での有効性の結果から検討した。また、遺伝子変異が原因となる FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に比べて、FGF23 の濃度が高く重症化する傾向がある TIO 患者に対するベネフィットは、TIO 患者を対象とした臨床試験の有効性の結果から評価した。以下に、成人及び小児の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者並びに TIO 患者に対するベネフィット評価結果を示す。

1.5.3.1.1 成人 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者

1）血清リン濃度の上昇が維持される

UX023-CL303 試験より、ベースラインから Week 24 までの各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、18、22）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、KRN23 群では 94.1%（95%CI: 85.8, 97.7%）であり、プラセボ群（7.6%（95%CI: 3.3, 16.5%））に比べて統計的に有意に高かった（p<0.0001）。同様に、各投与サイクルの終了時点（Week 4、8、12、16、20、24）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、KRN23 群では 67.6%（95%CI: 55.8, 77.6%）であり、プラセボ群（6.1%（95%CI: 2.4, 14.6%））に比べて顕著に高かった。血清リン濃度は Week 24 以降も持続してベースラインよりも高値を示し、投与サイクルの中間時点の平均血清リン濃度は、基準下限値よりも高値を持続した。これらの変化とあわせて、TmP/GFR や血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度といった、腎臓での再吸収や腸管でのリン吸収に関連する指標も、KRN23 投与後にはベースラインから上昇した。一方でいずれの指標もプラセボ投与群ではベースラインから上昇しなかった。TmP/GFR や血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度の変化は FGF23 を抑制したときに認められる作用であることから、これらの変化は血清リン濃度の上昇に寄与していると考えられる。KRN23 投与後の血清リン濃度、TmP/GFR、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度の上昇は、成人 XLH 患者を対象とした他の臨床試験でも一貫した結果が得られている。

これらの結果より、KRN23 の投与によって血清リン濃度の上昇と継続したリンの恒常性の回復が期待される。

2）骨軟化症の所見が改善する

UX023-CL304 試験で得られた、成人 XLH 患者の骨生検試料を用いて測定した類骨量（OV/BV）、類骨幅（O.Th）、類骨面（OS/BS）、骨石灰化遅延時間（MLt）といった組織形態的指標は、KRN23 の 48 週間投与によりいずれも低下した。また、UX023-CL304 試験では、骨生検試料より重度な骨軟化症であることが明らかとなった被験者 5 名のうち、48 週間の KRN23 投与後に 4 名は軽度となった。これらの結果から、骨軟化症が改善することが示された。また、carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen（CTx）、procollagen type 1 N-propeptide（P1NP）等骨代謝マーカーの改善が認められ、骨リモデリングの増加が認められた。更に、成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験では、X 線検査によってベースライ

ンで認められた進行性の骨折又は偽骨折のうち、24 週間の KRN23 投与によって 43.1%の所見が治癒したと判断された。一方で、プラセボ群では 7.7%であった。

これらの結果から、骨リモデリングの増加より、骨軟化症患者の特徴である類骨が減少し、骨折等の臨床所見が改善することが期待される。

3）QOL や運動機能が改善する

UX023-CL303 試験の結果より、Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index（WOMAC）のこわばりスコアはプラセボ群に比べて KRN23 群では有意な低下を示した（ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差（KRN23 群−プラセボ群）：−8.31、p=0.0106（有意水準 0.0167））。その他、WOMAC の身体機能スコア及び Brief Pain Inventory question 3（BPI-Q3）スコアもプラセボ群に対して改善する傾向が認められた。運動機能の評価指標である Six-Minute Walk Test（6MWT）の結果、プラセボ群に比べて KRN23 投与群で歩行距離が増加した（ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差（KRN23 群−プラセボ群）±標準誤差：19.93±7.94 m）。

これらの結果から、KRN23 の投与により QOL や運動機能の改善が期待できる。

1.5.3.1.2 小児 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者

1）血清リン濃度の上昇が維持される

UX023-CL301 試験より、KRN23 投与群では投与後に血清リン濃度の平均値は上昇し、投与期間をとおして基準下限値（3.2 mg/dL）を上回った。一方、現行治療（経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤）を用いた対照群では、投与後の採血時点では血清リン濃度の平均値の上昇は認められず、基準範囲の下限値を上回った時点はなかった。また、TmP/GFR 及び血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度についても、KRN23 群では投与後に上昇が認められた。一方対照群では、上昇が認められない、又は KRN23 群に比べて上昇幅は小さかった。KRN23 投与群で認められた、血清リン濃度、TmP/GFR、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度の上昇は、他に実施した小児 XLH 患者を対象とした試験でも一貫した結果が得られている。

これらの結果から、KRN23 の投与により、現行治療と比較して血清リン濃度の上昇と継続したリン恒常性の回復が期待できる。

2）くる病の臨床所見が改善する

UX023-CL301 試験より、KRN23 群では対照群と比較して顕著な Radiographic Global Impression of Change（RGI-C）グローバルスコアによるくる病の改善が認められている。本試験の主要評価項目の評価時点である Week 40 での最小二乗平均値の差（KRN23 群−対照群）は 1.14（95%CI：0.83, 1.45、p<0.0001）であった。長下肢スコアも同様に改善傾向が認められた。くる病所見の改善は、Rickets Severity Score（RSS）総スコアの結果からも得られている。KRN23 群及び対照群ともに、RSS スコアは低下したものの、変化量の差（KRN23 群−対照群）は−1.34（95%CI：−1.74, −0.94）であり、KRN23 群の低下が顕著であった。これらの結果から、Week 64 時点でも同様に、対照群に比べて KRN23 群で、くる病の改善が認められた。また、RGI-C グローバルスコアによるくる病の改善及び RSS 総スコアの低下は、その他の小児 XLH 患者を対象とした試験でも一貫した結果が認められた。

UX023-CL301 試験より、KRN23 投与による成長への影響は、身長、身長の Z スコア、成長速度、成長速度の Z スコアにより評価した。いずれの指標でも、対照群に比べて KRN23 群の変化量が大きく、成長への影響が認められた。

これらの結果から、KRN23 の投与により、現行治療に比べてくる病の骨所見が改善し、更に成長の改善も期待できる。

3）QOL や運動機能が改善する

UX023-CL301 試験より、Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS）の疼痛関連障害、身体機能／運動能、疲労スコアの変化を検討した。その結果、Week 64 時点で、疼痛関連障害スコアの差（KRN23−対照群）は−2.26（95%CI：−6.61, 2.09）、身体機能／運動能スコアの差（KRN23−対照群）は 1.90（95%CI：−1.80, 5.59）、疲労スコアの差（KRN23−対照群）は−1.08（95%CI：−6.21, 4.06）であり、いずれも改善傾向が認められた。

UX023-CL301 試験より、6MWT の歩行距離の変化の差（KRN23−対照群）は、+43.20 m（95%CI：+2.33, +84.07 m）であり、対照群に比べて KRN23 群で歩行距離が延長する傾向が認められた。

これらの結果から、KRN23 の投与により、現行治療に比べて痛み、身体機能、疲労といった QOL のスコアの改善が認められ、それに伴って運動機能も改善することが期待される。

1.5.3.1.3 TIO 患者

1）血清リン濃度の上昇が維持される

KRN23-002 試験より、血清リン濃度は KRN23 の投与後にベースラインから上昇した。血清リン濃度の平均値は、Week 20 以降は Week 88 まで、各投与サイクルの最終時点（Week 20、24、48、72、88）でも基準下限値（2.5 mg/dL）を上回った。また、TmP/GFR 及び血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度も、ベースラインから上昇した。

これらの結果から、KRN23 の投与により、血清リン濃度の上昇と継続したリン恒常性の回復が期待できる。

2）骨軟化症の臨床所見が改善する

KRN23-002 試験より、^{99m}Tc 標識骨スキャンで、ベースライン時点に 164 ヵ所の進行中の骨折又は偽骨折が認められた。これらのうち、KRN23 投与後に 14.6%（24 ヵ所）が治癒と判断された。骨代謝マーカーのうち P1NP 及び CTx は、投与後にベースライン値から上昇し、投与後 72 週まで継続した。更に、3 名より得られた骨生検試料を用いた検討より、ベースラインではすべて重症の骨軟化症であると診断されたが、投与後ではこのうち 2 名が軽症と診断された。このうちの 1 名では組織形態的指標はいずれも改善が認められた。

これらの結果から、KRN23 の投与により、骨軟化症によって認められる骨の臨床所見が改善することが期待できる。

3）QOL や運動機能が改善する

KRN23-002 試験より、BPI-Q3 スコア（平均値±標準偏差、以下同様）は KRN23 投与後に改善し、ベースライン時点では 4.4±2.6 であったが、投与開始後 72 週時点では 2.9±2.7 となった。SF36 の痛み及び身体機能の T スコアも KRN23 の投与後に改善が認められた。痛みの T スコアはベースラインの 35.89±7.71 から投与開始後 72 週時点で 43.30±11.17 となった。また、身体機

能の T スコアはベースラインの 32.30±11.43 から投与開始後 72 週時点で 42.30±14.86 となった。また、6MWT の歩行距離は、ベースラインの 295.8±96.0 m から投与後 48 週時点で 353.7±115.8 m に増加する傾向が認められた。

これらの結果から、KRN23 の投与により、TIO 患者の QOL が改善し、更に運動機能が改善することが期待できる。

1.5.3.1.4 ベネフィットのまとめ

以上の結果より、成人及び小児の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者では、いずれも血清リン濃度の上昇と持続的なリンの恒常性の改善が期待される。このリンの恒常性の改善により、くる病・骨軟化症で認められる骨の臨床所見の改善と、小児では成長の改善も期待できる。更に、成人及び小児のいずれも QOL や運動機能の改善が期待できる。これらの変化は、成人患者を対象としたプラセボとの比較から、KRN23 のベネフィットとして特徴づけられ、また小児を対象とした現行治療との比較結果から、現行治療を上回るベネフィットが得られることが期待される。

TIO 患者でも、その他の成人及び小児 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者と同様に、血清リン濃度の上昇と持続的なリンの恒常性の改善、骨の臨床所見の改善、QOL や運動機能の改善が期待され、その他の成人及び小児 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者と同様のベネフィットが得られることが期待される。

これら血清リン濃度の上昇と持続的なリン恒常性の維持、骨所見の改善、QOL や運動機能の改善は長期間（48～88 週間）維持されることが示されており、継続投与によるベネフィットが得られることが期待される。

1.5.3.2 リスク

成人及び小児の XLH 患者並びに TIO 患者を対象とした全治験の結果及び KRN23 が持つ薬理学的な特徴から、注射部位反応を特定されたリスクとし、重篤な過敏症反応及び異所性石灰化を重要な潜在的リスクとした。これらのリスクのうち、注射部位反応及び重篤な過敏症反応は、KRN23 のようなタンパク製剤の注射時に広く認められる反応であり、異所性石灰化は、KRN23 のリン濃度上昇作用による高リン血症によって生じるリスクであると考えられる。XLH 及び TIO 並びにその他 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、共通した生化学的特徴及び臨床所見を有し、同様の現行治療を用いていることから（Huang et al, 2013; Goldsweig and Carpenter, 2015; 診断マニュアル, 2015; 原田 and 難波, 2016）、これらのリスクは共通するものと考えられる。

臨床試験の中で当該リスクに関連する有害事象、検査結果、その他の事象を用いてリスク評価を実施した。

- 注射部位反応関連の有害事象は、成人及び小児を問わず、安全性の評価に用いたすべての臨床試験で認められた。成人 XLH を対象とした UX023-CL303 試験では全 KRN23 投与被験者の 20.1%（134 名中 27 名）に発現したが、いずれも Grade 1 又は 2 であり Grade 3 以上の事象はなかった。同試験のプラセボ対照期での比較でも、プラセボ群と KRN23 群の発現割合は、順に 12.1%（66 名中 8 名）及び 11.8%（68 名中 8 名）であった。また、小児 XLH 患者を対象とした UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）では、KRN23 投与群の 51.7%（29 名中 15 名）に発現したが、いずれも Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。TIO 患者を対象とした KRN23-002 試験では 15.4%（13 名

中 2 名）に発現したが、いずれも Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。これらのことから、注射部位反応関連事象は、KRN23 の使用によって発現する可能性があるものの、いずれも重症なものではなく、投与の中止を要するものではなかった。以上より、当該リスクは許容できるものであると判断した。

- 過敏症反応関連の有害事象は、成人及び小児を問わず、安全性の評価に用いたすべての臨床試験で認められた。成人 XLH を対象とした UX023-CL303 試験では全 KRN23 投与被験者の 11.2%（134 名中 15 名）に発現したが、いずれも Grade 1 又は 2 であり Grade 3 以上の事象はなかった。同試験のプラセボ対照期での比較でも、プラセボ群と KRN23 群の発現割合は、順に 6.1%（66 名中 4 名）及び 5.9%（68 名中 4 名）であった。また、小児 XLH 患者を対象とした UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）では、KRN23 投与群の 37.9%（29 名中 11 名）及び対照薬群の 18.8%（32 名中 6 名）に発現したが、いずれも Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。TIO 患者を対象とした KRN23-002 試験では 23.1%（13 名中 3 名）に発現したが、いずれも Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL203 試験で、1 名に「血管浮腫」の重篤な有害事象は認められているものの、併用薬であるリシノプリルに関連すると考えられる。これらのことから、過敏症反応関連の有害事象は、いずれも重症なものではなく、投与の中止を要するものではなかった。また、発現割合はプラセボ投与時と変わらないことから、KRN23 の投与に際して特別注意を要する事象ではないと考えられる。以上より、重篤な過敏症反応の発現可能性は低いと判断した。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、早期に当該リスクに関連する事象を把握することで、リスクを低減することとした。
- 高リン血症関連の有害事象は、主に成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験で認められ、全 KRN23 投与被験者の 6.0%（134 名中 8 名）に発現した。いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。同試験のプラセボ対照期で有害事象の発現割合を比較すると、プラセボ群では発現せず、KRN23 群では 5.9%（68 名中 4 名）に発現した。また、UX023-CL303 試験では、血清リン濃度が基準上限値（4.5 mg/dL）を超えた被験者が複数認められたが、いずれも用量制限毒性とした 6.5 mg/dL を下回った。このうちの多くは、投与量の減量により投与を継続することが可能であった。このように、KRN23 の投与によって、高リン血症関連の有害事象が散見されたが、重症なものではなく、また血清リン濃度が基準範囲の上限値を超える被験者が散見されたが、減量によって血清リン濃度を管理しながら投与を継続することができた。これらのことから、血清リン濃度の上昇を早期に確認し、減量等適切な対応をとることで、本リスクは許容可能であると考える。このため、投与開始後の 3 ヵ月間は、定期的に血清リン濃度を測定することを添付文書に記載する予定である。
- 異所性石灰化関連の有害事象は、主に成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験で認められ、全 KRN23 投与被験者の 6.7%（134 名中 9 名）に発現した。いずれも Grade 1 又は Grade 2 の有害事象であり、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。同試験のプラセボ対照期では、当該事象は認められておらず、プラセボ群との比較は困難であった。また、小児 XLH 患者を対象とし UX023-CL301 試験では、異所性石灰化関連事象は認められておらず、現行治療との比較はできなかった。KRN23 の治験では、異所性石灰化の有無を検討するために、心臓及び腎臓の超音波検査を実施した。これらの検査結果から、心臓の石

灰化スコア及び腎結石スコアの変化は、KRN23、プラセボ、現行治療のいずれの投与でも、最大で 1 段階であり、これらは臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。これらのことから、KRN23 の投与による異所性石灰化が発現する可能性は低いと判断した。しかしながら、当該事象発現時の重要性を考慮し、また現行治療で報告されている事象であることから、必要に応じて超音波検査を実施すること、及び intact PTH を測定することを、添付文書に記載する予定である。

1.5.3.3 ベネフィット・リスク評価

成人 XLH 患者を対象としたプラセボとの比較、小児 XLH 患者を対象とした現行治療（経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D の投与）との比較、TIO 患者を対象とした治験の結果から、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者では、KRN23 の投与によりいずれも血清リン濃度の上昇と持続的なリンの恒常性の改善、くる病・骨軟化症で認められる骨の臨床所見の改善、小児患者の成長の改善、QOL や運動機能の改善といったベネフィットが得られることが期待される。したがって KRN23 は、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者に対し、現行治療では得ることのできない治療効果をもたらす、新たな治療法を提供することができる。一方、KRN23 の特定されたリスクとして注射部位反応が、重要な潜在的リスクとして重篤な過敏症反応及び異所性石灰化があげられるが、これらの事象については、発現時の重症度が低い若しくは適切な対応をとることで十分対処可能であること、又はプラセボや現行治療と比較しても発現割合が高くないことから、KRN23 の投与によって得られるベネフィットを上回ることはないと考えられた。しかしながら、血清リン濃度の上昇及び異所性石灰化を早期に発見するために、添付文書にて、血清リン濃度の測定、超音波検査、intact PTH 濃度の測定を実施することを記載し、更なるリスクの低減に努めることとした。また、重篤な過敏症反応の発現については、添付文書内で注意喚起することとした。

TIO 患者は血清中の FGF23 濃度の範囲が広く、リン濃度の上昇に必要な投与量の範囲が広かった。これらのことから、TIO 患者では投与初期の急激な血清リン濃度の上昇を抑え、かつリン上昇が不十分な患者に対し、より高用量で投与できることが必要であると考えた。このことから、XLH 患者に比べて低用量で投与を開始し、かつ高用量まで増量を可能とすることで、TIO 患者のリスクを低減し、KRN23 のベネフィットを得ることができると考えた。

KRN23 の開発では、XLH 患者又は TIO 患者を対象として治験を実施し、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に含まれるその他の疾患に対しては KRN23 の投与を実施していない。しかしながら、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、XLH 及び TIO 以外の疾患を含め、いずれの疾患も過剰な FGF23 の産生が病因であり、主な臨床症状や検査値は同様である（Huang et al, 2013; Goldsweig and Carpenter, 2015; 診断マニュアル, 2015; 原田 and 難波, 2016）。このことから、XLH 又は TIO 患者で得られたベネフィットは、その他の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者でも期待できる。また、TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、いずれも遺伝子の変異を有し、小児期から発症する先天性の疾患に分類される。その治療には XLH と同様、経口リン製剤及び活性型ビタミン D 製剤が用いられている。一方、TIO は後天性疾患であり、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など、その他の 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。以上より、TIO については、XLH とは異なる用法・用量の設定が適切と考えられるが、XLH を含むその他の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対しては、

その用法・用量を XLH と同様とすることで、KRN23 投与によるベネフィットを十分に得られると考えた。

KRN23 の臨床試験では、1〜12 歳の小児 XLH 患者又は 18 歳以上の成人 XLH 若しくは TIO 患者を対象としており、これまでに 13〜17 歳の患者を対象とした試験を実施していない。FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療方針は小児を含む成長期と成人では異なる。小児では骨変形、成長障害、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（原田 and 難波, 2016）。小児から成人への移行期に XLH の治療に影響を与える重要な要因は、成長の有無であり、成長の指標として骨年齢が用いられている。このことから、KRN23 の治療方針についても、骨年齢に基づき変更を検討することが適切と考えられる。一般的に、骨年齢が成人に達する目安は、男性は 17 歳、女性は 15 歳とされている（佐藤, 2008）。したがって、骨年齢が成人に達するまでは小児の用量を投与し、骨年齢が成人に達したと考えられる患者では成人の用量を投与することにより、KRN23 投与によるベネフィットを十分に得られると考えた。

臨床試験で投与していない疾患や年齢層においても、主な臨床症状や検査値は同様であることから、KRN23 のリスクは 1.5.3.2 に示したものと変わらないと考える。したがって、XLH 又は TIO 患者以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者及び 13〜17 歳の患者に対しても、KRN23 の投与によるベネフィットはリスクを上回ると考えられる。

以上の評価に基づいて、以下の効能・効果及び用法・用量を予定している。

【効能・効果】

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

【用法・用量】

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 歳に達した場合には、患者の状態に応じて成人と同じ用法・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。

なお、審査の過程において TIO 患者に対する KRN23 の用法・用量を再度検討し、予定される用法・用量は以下とした。

【予定される用法・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。

1.5.4 参考文献

Beck-Nielsen et al, 2010
Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, Brixen K, Brock-Jacobsen B, Poulsen MR, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. Calcif Tissue Int. 2010;87:108-19.

Carpenter, 1997
Carpenter TO. New Perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatr Clin North Am. 1997;44:443-66.

Carpenter et al, 2011
Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res. 2011;26:1381-8.

Connor et al, 2015
Connor J, Olear EA, Insogna KL, Katz L, Baker S, Kaur R, et al. Conventional therapy in adults with X-linked hypophosphatemia: effects on enthesopathy and dental disease. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:3625-32.

Dadoniene et al, 2016
Dadoniene J, Miglinas M, Miltiniene D, Vajauskas D, Seinin D, Butenas P, et al. Tumor-induced osteomalacia: a literature review and case report. World J Surg Oncol. 2016;14:4.

Endo et al, 2015
Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)- related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. Endocr J. 2015;62:811-6.

Fujiwara et al, 2013
Fujiwara M, Namba N, Ozono K, Arisaka O, Yokoya S, Committee on Drugs, Japanese Society for Pediatric Endocrinology. Treatment of hypophosphatemic rickets with phosphate and active vitamin D in Japan: A questionnaire-based survey. Clin Pediatr Endocrinol. 2013;22:9-14.

Fukumoto, 2008
Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism -pivotal role of fibroblast growth factor 23-. Intern Med. 2008;47:337-43.

Fukumoto, 2018
Fukumoto S. Targeting fibroblast growth factor 23 signaling with atibodies and inhibitors, is there a rationale? Front Endocrinol. 2018;9:48

Goldsweig and Carpenter, 2015
Goldsweig BK, Carpenter TO. Hypophosphatemic rickets: lessons from disrupted FGF23 control of phosphorus homeostasis. Curr Osteoporos Rep. 2015;13:88-97.

Huang et al, 2013
Huang X, Jiang Y, Xia W. FGF23 and phosphate wasting disorders. Bone Res. 2013;1:120-32.

Linglart et al, 2014
Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Estrerle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. Endocr Connect. 2014;3:R13-30.

Miyamoto et al, 2000
Miyamoto J, Koto S, Hasegawa Y. Final height of Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets: effect of vitamine D and phosphate therapy. Endocr J. 2000;47:163-7.

Razzaque and Lanske, 2007
Razzaque MS, Lanske B. The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. J Endocrinol. 2007;194:1-10.

Shimada et al, 2004
Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. J Bone Miner Res. 2004;19:429-35.

Yamazaki et al, 2008
Yamazaki Y, Tamada T, Kasai N, Urakawa I, Aono Y, Hasegawa H, et al. Anti-FGF23 neutralizing antibodies show the physiological role and structural features of FGF23. J Bone Miner Res. 2008;23:1509-18.

佐藤, 2008
佐藤 真理. 骨診療の知識 A 骨年齢の評価. In: 田中 弘之. 小児の骨の発達とその異常性. 東京: 診断と治療社. 2008. p. 34-9.

診断マニュアル, 2015
一般社団法人日本内分泌学会、日本骨代謝学会、厚生労働省難治性疾患克服研究事業　ホルモン受容機構異常に関する調査研究班. くる病・骨軟化症の診断マニュアル. 日本内分泌学会雑誌. 2015;91 suppl.November:1-11.

原田 and 難波, 2016
原田 大輔, 難波 範行. FGF23 関連低リン血症性くる病の現行治療と問題点. CLINICAL CALCIUM. 2016;26:91-8.

古家 et al, 2017
古家 美菜絵, 小林 寛, 伊東 伸朗. FGF23 過敏症の運動器障害. 整・災外. 2017;60:1599-608.

道上, 2009
道上 敏美. 低リン血症性くる病. In. 日本小児内分泌学会. 小児内分泌学. 東京: 診断と治療社. 2009. p. 439-42.

KRN23

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

協和キリン株式会社

目次

目次 2
1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国における許可及び使用状況 3
1.6.2 KRN23 の米国添付文書の邦訳 5
1.6.3 KRN23 の欧州添付文書の邦訳 22

添付資料 1 KRN23 の米国添付文書
添付資料 2 KRN23 の欧州添付文書

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における許可及び使用状況

KRN23（一般名：ブロスマブ（遺伝子組換え））は、2019 年 5 月現在、米国及び欧州諸国を含む計 35 ヵ国において承認を取得している。表 1.6.1-1 に各国の承認取得状況を示す。

表 1.6.1-1 KRN23 の外国における承認取得状況

国名	承認日	適応症
アイスランド	2018 年 2 月 19 日 （中央審査方式）	X 線画像診断で骨疾患所見を有し、成長期にある 1 歳以上の小児および青少年における X 染色体連鎖性低リン血症の治療
アイルランド		
イギリス		
イタリア		
エストニア		
オーストリア		
オランダ		
キプロス		
ギリシャ		
クロアチア		
スペイン		
スウェーデン		
スロバキア		
スロベニア		
チェコ		
デンマーク		
ドイツ		
ノルウェー		
ハンガリー		
フィンランド		
フランス		
ブルガリア		
ベルギー		
ポーランド		
ポルトガル		
マルタ		
ラトビア		
リトアニア		
リヒテンシュタイン		
ルーマニア		
ルクセンブルク		
米国	2018 年 4 月 17 日	1 歳以上の小児および成人における X 染色体連鎖性低リン血症の治療
カナダ	2018 年 12 月 5 日	
ブラジル	2019 年 3 月 21 日	
UAE	2019 年 2 月 4 日	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
コロンビア	申請中	—
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
韓国	申請中	—
サウジアラビア	申請中	—
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.6.2 KRN23 の米国添付文書の邦訳

全処方情報

1 効能・効果

CRYSVITA は、成人患者及び年齢 1 歳以上の小児患者における X 染色体連鎖性低リン血症（XLH）の治療を適応とする。

2 用法・用量

CRYSVITA は、皮下注射により医療提供者が投与すること。

投与開始 1 週前に、経口リン酸塩及び活性型ビタミン D 類似体の服用を中止すること。投与開始前に、空腹時の血清中リン濃度は、年齢別の基準範囲を下回っていること。

2.1 小児の X 染色体連鎖性低リン血症患者（年齢 1 歳以上 18 歳未満）

投与開始時には、用量 0.8 mg/kg（10 mg 単位に四捨五入）を 2 週毎に投与することが推奨される。最小開始用量は 10 mg、最大用量は 90 mg とする。

CRYSVITA の投与開始後、最初の 3 ヵ月の投与期間中は 4 週毎、その後は適宜、空腹時の血清中リン濃度を測定すること。空腹時の血清中リン濃度が年齢別の基準範囲の下限値を上回っており、5 mg/dL 未満である場合は、同じ用量での投与を継続する。血清中リン濃度を年齢別の基準範囲内に維持するため、下記の用量調節スケジュールに従うこと。

用量調節

用量調節の 4 週後に、空腹時の血清中リン濃度を再度測定すること。

CRYSVITA の用量調節は、4 週毎を上回る頻度で行わないこと。

*増量：*血清中リン濃度が年齢別の基準範囲を下回っている場合は、下記の表 1 に示す投与スケジュールに従い、2 週毎の約 2 mg/kg まで段階的に増量を行ってよい（最大用量 90 mg）。

表 1： 段階的増量を行う際の小児向け投与スケジュール

体重（kg）	開始用量（mg）	1 回目の増量（mg）	2 回目の増量（mg）
10～14	10	15	20
15～18	10	20	30
19～31	20	30	40
32～43	30	40	60
44～56	40	60	80
57～68	50	70	90
69～80	60	90	90
81～93	70	90	90
94～105	80	90	90
106 以上	90	90	90

*減量：*血清中リン濃度が 5 mg/dL を上回っている場合は、次回の投与を控え、4 週以内に血清中リン濃度を再度測定すること。CRYSVITA の投与を再開するには、患者の血清中リン濃

度が年齢別の基準範囲を下回っていなければならない。血清中リン濃度が年齢別の基準範囲を下回れば、表 2 に示す投与スケジュールに従い、投与を再開してよい。用量調節の 4 週後に、血清中リン濃度を再度測定すること。血清中リン濃度が年齢別の基準範囲を下回る状態が続いた場合は、表 1 に従って用量を調節できる。

表 2： 投与を再開する際の小児向け投与スケジュール

以前の用量（mg）	再開時の用量（mg）
10	5
15	10
20	10
30	10
40	20
50	20
60	30
70	30
80	40
90	40

2.2 成人の X 染色体連鎖性低リン血症患者（年齢 18 歳以上）

成人に対しては、用量 1 mg/kg（10 mg 単位に四捨五入）を 4 週毎に投与することが推奨される。最大用量は 90 mg とする。

CRYSVITA の投与開始後、最初の 3 ヵ月の投与期間中は投与の 2 週後、その後は適宜、空腹時の血清中リン濃度を測定し、毎月評価を行うこと。血清中リン濃度が正常範囲内である場合は、同じ用量を維持すること。

減量

用量調節の 2 週後に、空腹時の血清中リン濃度を再度測定すること。

CRYSVITA の用量調節は、4 週毎を上回る頻度で行わないこと。

血清中リン濃度が正常範囲を上回っている場合は、次回の投与を控え、4 週後に血清中リン濃度を再度測定すること。CRYSVITA の投与を再開するには、患者の血清中リン濃度が正常範囲を下回っていなければならない。血清中リン濃度が正常範囲を下回れば、表 3 に示す投与スケジュールに従い、開始時の約半分の用量（最大用量 40 mg）で、4 週毎の投与を再開してよい。 用量を変更した場合は、2 週後に血清中リン濃度を再度測定すること。

表 3： 投与を再開する際の成人向け投与スケジュール

以前の用量（mg）	再開時の用量（mg）
40	20
50	20
60	30
70	30
80 以上	40

2.3 投与が行われなかった場合

投与が行われなかった場合は、先に処方された用量で、可能な限り速やかに CRYSVITA の投与を再開すること。

2.4 皮下投与に関する全般的留意事項

注射部位は、注射ごとに前回の注射部位とは異なる部位（上腕、大腿上部、臀部又は腹部 4 区分のいずれか）へと順番に変更すること。ほくろ、瘢痕又は皮膚が柔らかい場所、挫傷、赤みのある場所、皮膚が硬い場所、皮膚に損傷のある場所には注射しないこと。各注射部位での CRYSVITA の最大投与量は 1.5 mL である。所定の投与日に 1.5 mL を超える用量での投与が必要となった場合には、CRYSVITA の全量を分割し、2 ヵ所の異なる注射部位に投与すること。反応の徴候をモニタリングすること。

CRYSVITA に粒子状物質が含まれていないか、変色がないかを投与前に目視で確認すること。CRYSVITA は、無菌の保存料無添加溶液であり、透明ないしわずかに乳白色、無色ないし帯微褐色／黄色の皮下注射用溶液である。溶液に変色若しくは混濁がみられる場合、又は溶液に粒子若しくは粒子状の異物が含まれている場合には、CRYSVITA を使用しないこと。

3 剤形及び含量

注射剤：10 mg/mL、20 mg/mL 又は 30 mg/mL の透明ないしわずかに乳白色、無色ないし帯微褐色／黄色の単回投与バイアル入り溶液。

4 禁忌

CRYSVITA を経口リン酸塩及び活性型ビタミン D 類似体と併用しないこと。

血清中リン濃度が年齢別の正常範囲内であるか、これを上回っている場合には、CRYSVITA の投与を開始しないこと。

重度の腎機能障害及び末期の腎疾患は、無機質代謝の異常と関連があるため、CRYSVITA は重度の腎機能障害又は末期の腎疾患を有する患者には禁忌である。

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症

CRYSVITA の投与を受けた患者で過敏症反応（例：発疹、蕁麻疹）が報告されている。重篤な過敏症反応が発現した場合には、CRYSVITA の投与を中断し、適切な医学療法を開始すること*［副作用（6.1）を参照］*。

5.2 高リン酸血症及び腎石灰化症のリスク

正常範囲の上限値を上回る血清中リン濃度の上昇は、腎石灰化症のリスク上昇と関連があると考えられる。すでに CRYSVITA の投与を受けている患者については、患者の血清中リン濃度に応じて投与の中断又は減量が必要となる場合がある*［用法・用量（2）を参照］*。

5.3 注射部位反応

CRYSVITA の投与により、局所注射部位反応が生じる可能性がある。重度の注射部位反応が発現した場合には、CRYSVITA の投与を中断し、適切な医学療法を施すこと*［副作用（6.1）を参照］*。

6 副作用

次の副作用について、本書の以降の箇所及びラベル表示に記載する。

- 過敏症 *［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*
- 高リン酸血症及び腎石灰化症のリスク *［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*
- 注射部位反応 *［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*

6.1 臨床試験での経験

臨床試験はそれぞれ大幅に異なる条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率と直接比較することはできない。また、臨床試験で認められた副作用の発現率は、実臨床での発現率を反映したものではない可能性もある。

小児の XLH 患者における副作用

下記の安全性データは、64 週以上にわたり曝露された 52 名（試験 1）及び 40 週以上にわたり曝露された 13 名（試験 2）から成る小児 XLH 患者 65 名における CRYSVITA への曝露を反映したデータである。全体として、小児 XLH 患者は、平均 108 週（最短 40.9 週、最長 150.0 週）にわたり CRYSVITA に曝露された。CRYSVITA について、小児を対象とする 2 件の非盲検第 II 相試験が実施された（試験 1 は、年齢 5 歳～12 歳の患者、n=52。試験 2 は、年齢 1 歳以上 5 歳未満の患者、n=13）。全体として、患者集団は、年齢 1 歳～12 歳（平均年齢 7.4 歳）、男児 51%、白人 89%であり、XLH と診断された患者で構成された。試験 1 では、患者 26 名に対し 2 週毎に CRYSVITA が投与され、64 週目の平均用量は 1.05 mg/kg（範囲 0.4～2.0 mg/kg）であった。残りの患者 26 名に対しては、4 週毎に CRYSVITA が投与された。試験 2 では、患者に対し 2 週毎に CRYSVITA が投与され、40 週目の平均用量は 0.89 mg/kg（範囲 0.8～1.2 mg/kg）であった。試験 1 及び試験 2 で CRYSVITA の投与を受けた患者の 10%超で報告された副作用を表 4 に示す。

表 4： 試験 1 及び試験 2 で CRYSVITA の投与を受けた小児患者の 10%超で報告された副作用

副作用	試験 1 (N=52) n（%）	試験 2 (N=13) n（%）	全体 (N=65) n（%）
頭痛	38 (73)	1 (8)	39 (60)
注射部位反応 [1]	35 (67)	3 (23)	38 (59)
嘔吐	25 (48)	6 (46)	31 (48)
発熱	23 (44)	8 (62)	31 (48)
四肢痛	24 (46)	3 (23)	27 (42)
ビタミン D 減少 [2]	19 (37)	2 (15)	21 (32)
発疹 [3]	14 (27)	1 (8)	15 (23)
歯痛	12 (23)	2 (15)	14 (22)
筋肉痛	9 (17)	1 (8)	10 (15)
歯膿瘍	8 (15)	3 (23)	11 (17)
めまい [4]	8 (15)	0 (0)	8 (12)

n = 事象が発現した患者の数。N = CRYSVITA の投与を少なくとも 1 回受けた患者の総数

[1] 注射部位反応には、注射部位反応、注射部位の紅斑、注射部位のそう痒、注射部位の腫脹、注射部位の疼痛、注射部位の発疹、注射部位内出血、注射部位の変色、注射部位の不快感、注射部位の血腫、注射部位の出血、注射部位の硬結、注射部位斑、注射部位の蕁麻疹が含まれる。

[2] ビタミン D 減少には、ビタミン D 欠乏、血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少、ビタミン D 減少が含まれる。

[3] 発疹には、発疹、そう痒性皮疹、斑状丘疹性皮疹、膿胞性皮疹が含まれる。

[4] めまいには、めまい、労作性めまいが含まれる。

過敏症反応

小児患者で特に高頻度で認められた過敏症は、発疹（22%）、注射部位の発疹（6%）及び蕁麻疹（5%）であった。

高リン酸血症

小児を対象とする試験では、高リン酸血症に関する事象は報告されなかった。

注射部位反応（ISR）

小児を対象とする試験では、患者の約 58%で CRYSVITA の注射部位に局所反応が発現した（例：注射部位の蕁麻疹、紅斑、発疹、腫脹、挫傷、疼痛、そう痒及び血腫）。注射部位反応は、概して軽度であり、注射後 1 日以内に発現し、約 1 日～3 日持続したが、治療を要することなくほぼすべての患者で消失した。

成人の XLH 患者における副作用

下記の安全性データは、年齢 20 歳～63 歳（平均年齢 41 歳）の成人 XLH 患者 68 名における CRYSVITA への曝露を反映したデータである。これらの患者の大半が白人（81%）、女性（65%）であった。これらの患者は、成人の XLH 患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照第 III 相試験（試験 3：CRYSVITA 投与群 68 名、プラセボ投与群 66 名）に登録され、4 週毎に CRYSVITA の皮下投与を受けた。24 週目の平均用量は、0.95 mg/kg（範囲 0.3～1.2 mg/kg）であった。試験 3 の 24 週プラセボ対照部分において、CRYSVITA を投与された患者の 5%超で報告された副作用及び発現した患者数がプラセボ投与群より 2 名以上多かった副作用を表 5 に示す。

表 5： 試験 3 で CRYSVITA の投与を受けた成人患者の 5%超で報告された副作用及び発現した患者数がプラセボ投与群より 2 名以上多かった副作用

副作用	CRYSVITA (N=68) n（%）	プラセボ (N=66) n（%）
背部痛	10 (15)	6 (9)
頭痛 [1]	9 (13)	6 (9)
歯感染症 [2]	9 (13)	6 (9)
下肢静止不能症候群	8 (12)	5 (8)
ビタミン D 減少 [3]	8 (12)	3 (5)
めまい	7 (10)	4 (6)
便秘	6 (9)	0 (0)
血中リン濃度上昇 [4]	4 (6)	0 (0)

n = 事象が発現した患者の数。N = CRYSVITA 又はプラセボの投与を少なくとも 1 回受けた患者の総数

[1] 頭痛には、頭痛、頭部不快感が含まれる

[2] 歯感染症には、歯膿瘍、歯感染症が含まれる

[3] ビタミン D 減少には、ビタミン D 欠乏、血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少、ビタミン D 減少が含まれる

[4] 血中リン濃度上昇には、血中リン濃度上昇、高リン酸血症が含まれる

過敏症反応

試験 3 の二重盲検期間では、CRYSVITA 投与群及びプラセボ投与群のいずれにおいても、患者の約 6%で過敏症が発現した。上記の事象は、軽度又は中等度であり、投与を中止する必要はなかった。

高リン酸血症

試験 3 の二重盲検期間において、CRYSVITA 投与群患者の 7%で、治験実施計画書の定める減量基準［5.0 mg/dL を上回る血清中リン濃度が 1 回測定されること又は 4.5 mg/dL（正常範囲の上限値）を上回る血清中リン濃度が 2 回測定されること］に該当する高リン酸血症が発現した。高リン酸血症は、減量により管理された。治験実施計画書の定める基準に該当するすべての患者について、用量を 50%減量した。患者 1 名では、高リン酸血症が継続したため、2 回目の減量が必要となった。

注射部位反応（ISR）

試験 3 の二重盲検期間では、CRYSVITA 投与群及びプラセボ投与群のいずれにおいても、患者の約 12%で注射部位に局所反応が発現した（例：注射部位反応、紅斑、発疹、挫傷、疼痛、そう痒及び血腫）。注射部位反応は、概して軽度であり、注射後 1 日以内に発現し、約 1 日～3 日持続したが、治療を要することなくほぼすべての患者で消失した。

下肢静止不能症候群（RLS）

試験 3 の二重盲検期間では、CRYSVITA 投与群患者の約 12%でベースライン時の下肢静止不能症候群（RLS）が悪化するか、軽度から中等度の RLS が新たに発現したが、これらの事象により投与を中止することはなかった。非重篤な RLS が、成人の XLH 患者を対象とした別の反復投与試験でも報告されている。症例 1 件では、ベースライン時の RLS の悪化により投与が中止されたが、同事象はその後消失した。

脊柱管狭窄

成人の XLH 患者では脊柱管狭窄が多くみられ、脊髄圧迫も報告されている。成人の XLH 患者（合計 N=176）を対象とした CRYSVITA の第 II 相試験及び第 III 相試験では、合計 6 名の患

者に対し脊髄手術が行われた。これらの症例の大半では、既存の脊柱管狭窄が進行していた。CRYSVITA 療法によって脊柱管狭窄又は脊髄圧迫が悪化するかどうかは不明である。

6.2 免疫原性

他のあらゆる治療用タンパク質と同様に、CRYSVITA は免疫原性を有すると考えられる。抗体産生の検出は、アッセイの感度及び特異性に大きく依存する。また、アッセイで認められる抗体（中和抗体を含む）の陽性率は、試験方法、サンプルの取扱い、サンプル収集の時期、併用薬、基礎疾患など、様々な因子の影響を受ける可能性がある。これらの理由から、下記の試験における burosumab-twza に対する抗体の発現率を他の試験における抗体発現率又は他の製品に対する抗体発現率と比較する際には、誤解が生じるおそれがある。

臨床試験では、初めて CRYSVITA を投与する前に抗薬物抗体（ADA）が最大 10%の患者で検出されている。ADA は、投与開始時に抗体陰性であった患者では検出されなかった。しかし、ADA の測定に使用されるアッセイは、血清中の burosumab-twza の干渉を受けるため、抗体産生率が過小評価される可能性がある。試験条件の限界により、burosumab-twza に対する抗体の臨床上の影響は不明である。

8 特定集団に対する使用

8.1 妊娠

リスクの概要

妊婦に対する CRYSVITA の使用に関し、薬剤に関連した発生に対する有害作用のリスクを示すデータは得られていない。カニクイザルにおいて、子宮内での burosumab-twza 曝露による催奇形性は認められなかった。妊娠中のカニクイザルでは、後期胎児死亡や早産などの有害な影響が認められたが、これらは 1 mg/kg で 4 週毎の投与を行ったときのヒト曝露の 64 倍（AUC）の薬物曝露量で生じ、XLH に罹患していないサルの母体の高リン酸血症及び胎盤石灰化に関連するものであったため（「データ」を参照）、これらの影響が臨床上のリスクを示唆するものとは考えにくい。妊娠中は、血清中リン濃度を継続的にモニタリングすること *[用法・用量（2.2）を参照]*。妊娠については、Kyowa Kirin, Inc. の有害事象報告ライン（1-888-756-8657）まで連絡すること。

対象集団における主要な先天異常及び流産の背景リスクは不明であるが、米国の一般集団で臨床的に妊娠が認められた女性に対し推計される背景リスクは、主要な先天異常が 2%～4%、流産が 15%～20%である。

データ

動物データ

XLH に罹患していない妊娠中のカニクイザルを用いて実施した生殖毒性試験では、妊娠 20 日目から分娩又は 133 日目の帝王切開までの間（器官形成期を含む）、ヒト成人における 4 週毎 1 mg/kg の用量での曝露量の 1 倍、7 倍、64 倍の用量で、burosumab-twza を 2 週に 1 回静脈内投与した。胎児及び児動物に投与による催奇形性は認められなかった。ヒト成人における 4 週毎 1 mg/kg の用量の 64 倍の曝露量で、母体の高リン酸血症及び胎盤石灰化とともに、後期胎児死亡の増加、妊娠期間の短縮、及び早産率の上昇が認められた。また、胎児の血清中から burosumab-twza が検出され、ブロスマブが胎盤を介して胎児に輸送されたことが示された。ヒ

ト成人における 4 週毎 1 mg/kg の用量の 64 倍の曝露量で投与が行われた母動物の胎児及び児動物では、高リン酸血症が認められたが、異所性石灰化は認められなかった。児動物の生存性を含め、出生前及び出生後の成長に burosumab-twza は影響を及ぼさなかった。

8.2 授乳婦

リスクの概要

人乳中における burosumab-twza の存在に関する情報や母乳産生又は母乳を摂取した乳児に対する burosumab-twza の影響に関する情報は得られていない。母体の IgG は母乳中に存在する。しかし、母乳を摂取した乳児における burosumab-twza の局所的な胃腸曝露及び限定的な全身曝露の影響は不明である。授乳期間中の臨床データが得られていないため、授乳中の乳児に対する CRYSVITA のリスクを明確に判断することはできない。そのため、母乳栄養の発生上のベネフィット及び健康上のベネフィットについては、CRYSVITA に対する母体の臨床的必要性のほか、CRYSVITA の投与又は母体の基礎疾患により母乳を摂取した乳児に生じうる有害作用を併せて検討すること。

8.4 小児に対する使用

年齢 1 歳以上の小児患者では、CRYSVITA の安全性及び有効性が確立されている。年齢 1 歳以上の XLH 小児患者における有効性は、年齢 5 歳～12 歳の XLH 小児患者 52 名を対象とした非盲検試験（試験 1）及び年齢 1 歳～4 歳の XLH 小児患者 13 名を対象に血清中リン濃度及び X 線画像所見を評価した非盲検試験（試験 2）に基づく。青年における有効性は、年齢 13 歳未満の小児患者を対象とした試験により裏付けられている。この年齢層の集団における用量は、成人及び小児の PK 及び PD データのモデリング及びシミュレーションに基づき決定した。

年齢 1 歳未満の XLH 小児患者における CRYSVITA の安全性及び有効性は、確立されていない［副作用（*6.1*）及び臨床試験（*14*）を参照］。

8.5 高齢者に対する使用

CRYSVITA の臨床試験では、年齢 65 歳以上の患者数が不十分であったため、これらの患者が若年患者と異なる反応を示すかどうかについて判断することはできない。他に報告されている臨床成績では、高齢患者と若年患者における反応差は示されていない。一般に高齢患者では、肝機能、腎機能又は心機能の低下及び合併症が高頻度でみられるほか、他の薬物療法が行われている場合が多いことを考慮し、用量範囲の下限値から投与を開始するなど、用量選択は慎重に行うこととする。

10 過量投与

CRYSVITA の過量投与は報告されていない。CRYSVITA は、小児を対象とする臨床試験において 2 週毎に 2 mg/kg までの用量（最大用量 90 mg）で用量制限毒性が発現することなく投与されている。成人を対象とする臨床試験でも、1 mg/kg までの用量又は最大用量 128 mg の 4 週毎の投与で用量制限毒性は認められていない。XLH に罹患していないウサギ及びカニクイザルでは、血清中リン酸塩濃度が超生理的な水準に達する burosumab-twza の用量で、複数の組織及び器官に異所性石灰化がみられた。ヒト曝露を上回る曝露量では、骨密度、骨石灰化及び骨強度の低下など、骨に対する有害作用がみられた［*非臨床毒性（13.2）を参照*］。

過量投与が発生した場合は、血清中リン濃度、血清カルシウム値及び腎機能をただちに測定し、正常値／ベースライン値に回復するまで定期的にモニタリングすることが推奨される。高リン酸血症が発現した場合はCRYSVITAの投与を控え、適切な医学療法を開始すること。

11 組成・性状

Burosumab-twzaは、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた組換えDNA技術により産生される抗ヒト線維芽細胞増殖因子23（FGF23）抗体、ヒト免疫グロブリンGサブクラス1（IgG1）である。Burosumab-twzaは、2つの重鎖（γ1鎖）分子及び2つの軽鎖（κ鎖）分子から成る。各重鎖は、アスパラギン297（Asn297）にN結合型炭水化物を有する。質量分析法により測定したburosumab-twzaの分子量は、約147,000である。

CRYSVITA（burosumab-twza）皮下投与用注射剤は、無菌、保存料無添加の透明ないしわずかに乳白色、無色ないし帯微褐色／黄色の単回投与バイアル入り溶液として提供される。

溶液1 mLにつき、10 mg、20 mg又は30 mgのburosumab-twza（ブロスマブ）、L-ヒスチジン（1.55 mg）、L-メチオニン（1.49 mg）、ポリソルベート80（0.5 mg）、D-ソルビトール（45.91 mg）を米国薬局方注射用水に含有する。塩酸を使用してpHを6.25に調整することができる。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

X染色体連鎖性低リン血症は、腎尿細管におけるリン酸塩の再吸収及び1,25-ジヒドロキシビタミンDの腎産生量を抑制する過剰な線維芽細胞増殖因子23（FGF23）により引き起こされる。Burosumab-twzaはFGF23に結合し、その生物活性を阻害することにより、腎臓でのリン酸塩の再吸収を回復させ、1,25-ジヒドロキシビタミンDの血清中濃度を高める。

12.2 薬力学

XLH患者への皮下投与後、burosumab-twzaの血清中濃度が高くなるにつれて血清中リン濃度が上昇した。血清中リン濃度の上昇は可逆的であり、全身のburosumab-twzaが消失するとともに血清中リン濃度はベースライン値に回復した。

糸球体濾過率に対する腎尿細管の最大リン再吸収閾値の比（TmP/GFR）は、ベースラインから用量依存的に上昇した［*臨床試験（14）を参照*］。

Burosumab-twzaの投与開始後、血清中の総FGF23の上昇が認められたが、その臨床上の意味は明らかでない。

12.3 薬物動態

他に規定がない限り、下記の薬物動態パラメータは承認された推奨開始用量を体重70 kgのXLH患者に投与したときに得られたものである。

0.1～1 mg/kg までの用量範囲（70 kg の患者に承認された最大推奨用量の 0.08～0.8 倍）で皮下投与を行ったところ、burosumab-twza は線形の薬物動態を示した。

定常状態における burosumab-twza の平均（±標準偏差）トラフ濃度は、成人患者で 5.8（± 3.4）mcg/mL であった。

吸収

Burosumab-twza の平均 T_{max} 値は 8 日～11 日であった。

分布

Burosumab-twza の見かけの分布容積は 8L である。

排泄

見かけのクリアランスは 1 日あたり 0.290 L である。Burosumab-twza の半減期は約 19 日である。

代謝

Burosumab-twza の正確な代謝経路は明らかになっていない。Burosumab-twza は、異化経路により小さなペプチド及びアミノ酸に分解されると予想される。

特定集団

Burosumab-twza の薬物動態に関し、臨床的に意義のある年齢による差は認められなかった。

Burosumab-twza の薬物動態に対する腎障害又は肝障害の影響は不明である。

小児患者

定常状態における平均トラフ濃度は、年齢 5 歳～12 歳の患者で 15.8（± 9.4）mcg/mL、年齢 1 歳～4 歳の患者で 11.2（± 4.6）mcg/mL であった。

体重

Burosumab-twza のクリアランス及び分布容積は、体重とともに増加する。

薬物相互作用試験

CRYSVITA に関する薬物相互作用試験は実施されていない。

13 非臨床毒性

13.1 発がん性、変異原性、受胎能の障害

Burosumab-twza のがん原性については、長期の動物試験での検討が行われていない。

Burosumab-twza の変異原性を評価する試験は実施されていない。

生殖能に対する burosumab-twza の影響を評価するための動物試験は実施されていない。

XLH に罹患していないカニクイザルを用いて最大 40 週の期間で実施した burosumab-twza の毒性試験では、4 週毎 1 mg/kg の用量におけるヒト曝露の最大 65 倍の用量で投与を行っても、雌の生殖器官に対する重大な有害作用は認められなかった。雄のサルでは、ヒト曝露の 11～37 倍の曝露量において、高リン酸血症に関連した精巣網又は精細管の軽微な石灰化が認められた。しかし、精子検査では有害な作用は認められなかった。

13.2 動物における毒性又は薬理

ウサギ及びカニクイザルでは、burosumab-twza による FGF23 シグナル伝達の抑制によって、血清中のリン酸塩濃度及び 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度が上昇した。XLH に罹患していない動物では、血清中リン酸塩濃度が生理学的な水準を超えるレベルに達する burosumab-twza の用量で、複数の組織及び器官に異所性鉱質沈着がみられた。野生型（WT）マウス及び低リン血症（Hyp）マウス（XLH のマウスモデル）を用いた試験では、低リン血症（Hyp）マウスで異所性鉱質沈着が著しく少なかった。

成熟カニクイザルでは、4 週毎 1 mg/kg の用量におけるヒト曝露の 37～65 倍の用量での burosumab-twza の投与により骨代謝回転が亢進し、ミネラル含有量、骨密度及び皮質骨厚も増加した。4 週毎 1 mg/kg の用量におけるヒト曝露の 37～65 倍の曝露量では、骨密度、骨石灰化及び骨強度の低下など、骨に対する有害作用が認められた。

幼若カニクイザルでは、小児における臨床曝露量の 0.5～5 倍での burosumab-twza の投与により骨代謝回転が亢進し、ミネラル含有量、骨密度及び皮質骨厚も増加した。小児の 5 倍の曝露量で、雄のサルに骨石灰化の低下がみられたが、骨強度に影響はなかった。幼若のサルでは、小児における曝露量の 5 倍までの用量において、burosumab-twza による骨形成への影響は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 小児における X 染色体連鎖性低リン血症

小児の XLH 患者 65 名を対象に CRYSVITA の評価が行われている。

試験 1（NCT 02163577）は、年齢 5～12 歳の思春期前の XLH 患者 52 名を対象に実施したランダム化、非盲検試験であり、CRYSVITA の 2 週毎投与及び 4 週毎投与を比較検討した。最初の 16 週にわたる用量漸増期に続き、患者に対し 2 週毎の CRYSVITA 投与を 48 週間行った。52 名の全患者が少なくとも 64 週の試験を完了した。試験を中止した患者はいなかった。投与日の空腹時のリン濃度に基づき、空腹時の血清中リン濃度の目標を 3.5～5.0 mg/dL とし、burosumab-twza の用量を調節した。患者 52 名のうち 26 名に対し、最大用量 2 mg/kg で 2 週毎に CRYSVITA が投与された。平均用量は、16 週目が 0.73 mg/kg（範囲 0.3～1.5 mg/kg）、40 週目が 0.98 mg/kg（範囲 0.4～2.0 mg/kg）、60 週目が 1.04 mg/kg（範囲 0.4～2.0 mg/kg）であった。残りの患者 26 名に対しては、4 週毎に CRYSVITA が投与された。試験登録時の患者の平均年齢は 8.5 歳であり、46%が男児であった。患者の 96%が平均 7（標準偏差 2.4）年にわたり経口リン酸塩及びビタミン D 類似体を摂取していた。経口リン酸塩及び活性型ビタミン D 類似体の服用は、試験登録前に中止された。患者の 94%がベースライン時にくる病の X 線所見を呈していた。

試験 2（NCT 02750618）は、年齢 1 歳～4 歳の XLH 小児患者 13 名を対象として 64 週にわたり実施した非盲検試験である。患者に対し、血清中リン濃度の測定結果に基づき、2 週毎 0.8 mg/kg の用量を最大 1.2 mg/kg まで漸増して CRYSVITA が投与された。全患者が少なくとも 40 週の試験を完了した。試験を中止した患者はいなかった。試験登録時の患者の平均年齢は 2.9 歳であり、69%が男児であった。すべての患者がベースライン時にくる病の X 線画像所見を呈し、平均 16.9 ヵ月（標準偏差 13.9 ヵ月）にわたり経口リン酸塩及びビタミン D 類似体

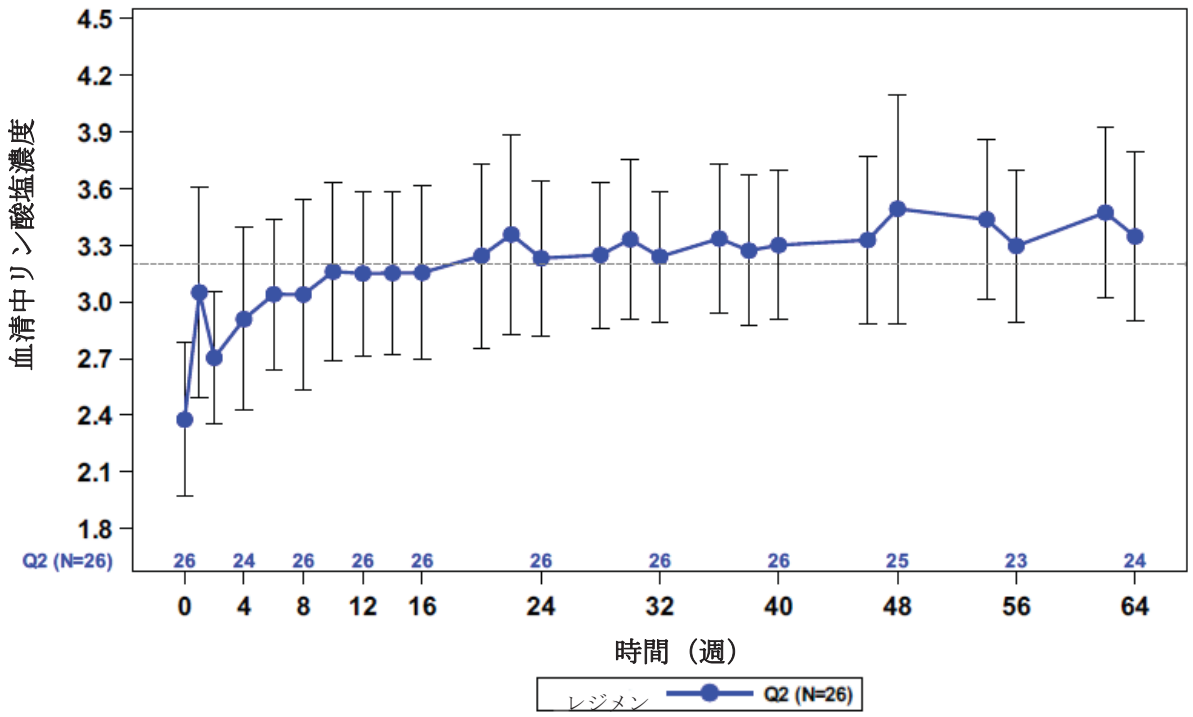
を摂取していた。経口リン酸塩及び活性型ビタミン D 類似体の服用は、試験登録前に中止された。

血清中リン

試験 1 において、2 週毎の投与を受けた患者では、CRYSVITA の投与により血清中リン濃度がベースライン時の平均 2.4（標準偏差 0.40）mg/dL から 40 週目には平均 3.3（標準偏差 0.40）mg/dL、64 週目には平均 3.4（標準偏差 0.45）mg/dL へと上昇した（図 1）。これらの患者において、糸球体濾過率に対する腎尿細管の最大リン酸塩再吸収閾値の比（TmP/GFR）は、ベースライン時の平均 2.2（標準偏差 0.49）mg/dL から 40 週目には平均 3.3（標準偏差 0.60）mg/dL、64 週目には平均 3.4（標準偏差 0.53）mg/dL へと上昇した。

試験 2 では、CRYSVITA の投与により血清中リン濃度がベースライン時の平均 2.5（標準偏差 0.28）mg/dL から 40 週目には平均 3.5（標準偏差 0.49）mg/dL まで上昇した。

図 1： 試験 1 で CRYSVITA を 2 週毎に投与した年齢 5 歳～12 歳の小児における血清中リン濃度（mg/dL）の経時的変化 [a]



a) 血清中リン濃度（mg/dL）（平均±標準偏差）－Q2W。試験 1 の患者の正常範囲下限値（3.2 mg/dL）を点線で示す。

くる病の X 線画像評価

10 点制の Thacher くる病重症度スコア（RSS）及び 7 点制の X 線画像所見の全般的変化（RGI-C）を用いて、試験 1 で CRYSVITA の投与を受けた XLH 患者 52 名及び試験 2 の患者 13 名の X 線画像を検討し、XLH 関連のくる病を評価した。くる病重症度スコア（RSS）は、単一時点の手首及び膝の画像に基づき採点し、スコアが高いほどくる病の重症度が高いことを示す。RGI-C スコアは、2 時点の手首及び膝の X 線画像を比較して採点し、スコアが高いほど

くる病の X 線画像所見の改善が大きいことを意味する。RGI-C スコア+2.0 を、十分な治癒を示す X 線画像所見と定義した。

試験 1 において、ベースライン時の RSS は、CRYSVITA の投与を 2 週毎に受けた患者で平均 1.9（標準偏差 1.17）であった。40 週にわたる CRYSVITA の投与後、ベースライン時の RSS は平均 1.9 から 0.8 まで低下した（表 6 を参照）。40 週にわたる CRYSVITA の投与後、RGI-C スコアは、2 週毎に CRYSVITA の投与を患者で平均+1.7 であった。患者 26 名のうち 18 名で、RGI-C スコア+2.0 以上が達成された。表 6 に示すとおり、これらの所見は 64 週目まで維持された。

試験 2 において、患者 13 名のベースライン時の RSS は、平均 2.9（標準偏差 1.37）であった。40 週にわたる CRYSVITA の投与後、RSS は平均 2.9 から 1.2 まで低下し、RGI-C スコアは平均+2.3（標準誤差 0.08）であった。13 名の全患者全員で RGI-C スコア+2.0 以上が達成された。立位の長下肢 X 線画像を用いて RGI-C により評価した下肢の変形は、平均+1.3（標準誤差 0.14）であった（表 6 を参照）。

表 6： 試験 1 及び試験 2 で CRYSVITA を投与した年齢 1 歳～12 歳の小児におけるくる病の反応

評価項目 時点	**CRYSVITA の 2 週毎投与**	
	試験 1 **（N=26）**	**試験 2** **（N=13）**
RSS 合計スコア		
ベースライン時平均（標準偏差）	1.9 (1.17)	2.9 (1.37)
ベースライン時からの合計スコア [a] の LS 平均変化（低下は改善を示す）（95%信頼区間）		
40 週目	-1.1 (-1.28, -0.85)	-1.7 (-2.03, -1.44)
64 週目	-1.0 (-1.2, -0.79)	
RGI-C Global Score		
LS 平均スコア [a]（正は治癒を示す）（95%信頼区間）		
40 週目	+1.7 (+1.48, +1.84)	+2.3 (+2.16, +2.51)
64 週目	+1. 6 (+1.34, +1.78)	

a) LS 平均及び 95%信頼区間（CI）の推定値は、試験 1 についてはベースライン時の RSS、来院、レジメン及びその相互作用を説明する一般化推定方程式モデル、試験 2 については年齢及びベースライン時の RSS を説明する共分散分析（ANCOVA）モデルから求めた。

血清アルカリホスファターゼ活性

試験 1 において、CRYSVITA の投与を 2 週毎に受けた患者における血清中の総アルカリホスファターゼ活性は、ベースライン時に平均 462（標準偏差 110）U/L であったが、64 週目には平均 354（標準偏差 73）U/L まで低下した（-23%、p＜0.0001）。

試験 2 において、血清中の総アルカリホスファターゼ活性は、ベースライン時に平均 549（標準偏差 194）U/L であったが、40 週目には平均 335（標準偏差 88）U/L まで低下した（平均変化率：-36%）。

成長

試験 1 では、64 週にわたる CRYSVITA の投与により、2 週毎に CRYSVITA の投与を受けた患者において立位での身長の Z スコアがベースライン時の平均-1.72（標準偏差 1.03）から-1.54（標準偏差 1.13）まで上昇した［LS 平均変化+0.19（95%信頼区間 0.09～0.29）］。

14.2 成人における X 染色体連鎖性低リン血症

試験 3（NCT 02526160）は、XLH 患者 134 名を対象に実施したランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。試験 3 は、24 週にわたるプラセボ対照投与期から構成された。4 週毎 1 mg/kg の用量で CRYSVITA が投与された。試験登録時の患者の平均年齢は 40 歳（範囲 19 歳～66 歳）であり、35%が男性であった。ベースライン時、XLH／骨軟化症に関連した骨痛がすべての患者に認められた。ベースラインの血清中リン濃度は平均 1.98（標準偏差 0.31）mg/dL であり、正常範囲の下限値を下回っていた。当該試験期間中、経口リン酸塩及び活性型ビタミン D 類似体の服用は許可されなかった。CRYSVITA 投与群の患者 1 名が試験投与を中止した。

試験 4（NCT 02537431）は、XLH 成人患者 14 名を対象とし、腸骨稜骨生検の組織学的評価及び組織形態計測的評価により、骨軟化症の改善に対する CRYSVITA の効果を評価した 48 週間の非盲検単一群試験である。患者に対し、4 週毎に 1 mg/kg の用量で CRYSVITA が投与された。試験登録時の患者の平均年齢は 40 歳（範囲 25 歳～52 歳）であり、43%が男性であった。当該試験期間中、経口リン酸塩及び活性型ビタミン D 類似体の服用は許可されなかった。

血清中リン

試験 3 において、ベースライン時の血清中リン濃度は、プラセボ投与群が平均 1.9（標準偏差 0.32）mg/dL、CRYSVITA 投与群が平均 2.0（標準偏差 0.30）mg/dL であった。最初の 24 週にわたる投与期間中、投与間隔の中間時点（投与 2 週後）の血清中リン濃度は、プラセボ投与群が平均 2.1（標準偏差 0.30）mg/dL、CRYSVITA 投与群が平均 3.2（標準偏差 0.53）mg/dL であり、投与間隔の終盤における血清中リン濃度は、プラセボ投与群が平均 2.0（標準偏差 0.30）mg/dL、CRYSVITA 投与群が平均 2.7（標準偏差 0.45）mg/dL であった。

24 週目までに CRYSVITA の投与を受けた患者の 94%で、血清中リン濃度が正常範囲の下限値（LLN）を上回ったのに対し、プラセボ投与群で血清中リン濃度が LLN を上回った患者は 8%であった（表 7）。

表 7： 試験 3 において投与間隔の中間時点で平均血清中リン濃度が LLN を上回った成人患者の割合

	プラセボ（N = 66）	CRYSVITA（N = 68）
24 週目までに投与間隔の中間点で平均血清中リン濃度が LLN を上回った患者－n（%）	5 (8%)	64 (94%)
95%信頼区間	(3.3, 16.5)	(85.8, 97.7)
p 値 [a]		< 0.0001

95%信頼区間（CI）は、Wilson 法により計算する。

[a] P 値は、主要評価項目の達成と投与群との関連性について、コクラン-マンテル -ヘンツェル（CMH）検定により計算し、ランダム割付けの層別化を考慮して調整する。

ベースライン時、糸球体濾過率に対する腎尿細管の最大リン酸塩再吸収閾値の比（TmP/GFR）は、プラセボ投与群が平均 1.60（標準偏差 0.37）mg/dL、CRYSVITA 投与群が平均 1.68（標準偏差 0.40）mg/dL であった。22 週目（投与間隔の中間時点）の TmP/GFR は、プラセボ投与群が平均 1.69（標準偏差 0.37）mg/dL、CRYSVITA 投与群が平均 2.73（標準偏差 0.75）mg/dL であった。24 週目（投与間隔の終盤）の TmP/GFR は、プラセボ投与群が平均 1.73（標準偏差 0.42）mg/dL、CRYSVITA 投与群が平均 2.21（標準偏差 0.48）mg/dL であった。

骨軟化症の X 線画像評価

試験 3 では、骨軟化症に関連した骨折及び偽骨折を特定するために、ベースライン時に全骨格検査が実施された。骨軟化症に関連した骨折は、両方の骨皮質にわたる非外傷性の透亮像と定義する。偽骨折は、1 つの骨皮質にわたる非外傷性の透亮像と定義する。ベースライン時に、患者の 52%で未治癒の骨折（12%）又は未治癒の偽骨折（47%）のいずれかが認められた。これらの骨折及び偽骨折は、主に大腿骨、脛骨／腓骨及び中足骨にみられた。これらの未治癒の骨折／偽骨折が認められた部位を 24 週目に評価したところ、表 8 に示すとおり、CRYSVITA 投与群ではプラセボ投与群と比較して完全治癒率が高いことがわかった。24 週までの投与期間中に、CRYSVITA 投与群の患者 68 名で新たな骨折又は偽骨折が 6 件認められたのに対し、プラセボ投与群の患者 66 名では新たな異常が 8 件認められた。

表 8： 試験 3 における CRYSVITA 投与群及びプラセボ投与群の骨折治癒の比較

	未治癒の骨折		未治癒の偽骨折		骨折合計	
	プラセボ n（%）	CRYSVITA n（%）	プラセボ n（%）	CRYSVITA n（%）	プラセボ n（%）	CRYSVITA n（%）
ベースライン時の骨折数	13	14	78	51	91	65
24 週目に治癒	0 (0%)	7 (50%)	7 (9%)	21 (41%)	7 (8%)	28 (43%)

骨組織形態計測

試験 4 では、48 週にわたる投与後に 10 名の患者において、類骨量／骨量（OV/BV）がベースライン時の平均 26%（標準偏差 12.4）から平均 11%（標準偏差 6.5）まで低下したことから

（変化率-57%）、骨軟化症の治癒が認められた。類骨厚（O.Th）は、患者 11 名で平均 17（標準偏差 4.1）マイクロメートルから平均 12（標準偏差 3.1）マイクロメートルまで低下した（変化率-33%）。骨石灰化遅延時間（MLt）は、患者 6 名で平均 594（標準偏差 675）日から平均 156（77）日まで短縮した（変化率-74%）。

16 供給／貯法及び取扱い方法

CRYSVITA（burosumab-twza）皮下投与用注射剤は、無菌、保存料無添加の透明ないしわずかに乳白色、無色ないし帯微褐色／黄色の溶液として提供される。本品は、次の含有量で、1 箱につき単回投与用バイアル 1 個が提供される。

10 mg/mL （NDC# 69794-102-01）

20 mg/mL （NDC# 69794-203-01）

30 mg/mL （NDC# 69794-304-01）

CRYSVITA のバイアルは、使用時まで元の箱に入れた状態で、36°F～46°F （2°C～8°C）の冷蔵条件下で保管すること。光から保護するために、CRYSVITA のバイアルは使用時まで元の箱に入れた状態で保管すること。

CRYSVITA を冷凍したり、振ったりしないこと。

紙箱に記載されている使用期限を過ぎた CRYSVITA は使用しないこと。

CRYSVITA バイアルは、単回投与専用である。未使用品は廃棄すること。

17 患者カウンセリング情報

過敏症反応

CRYSVITA の投与により、発疹、注射部位の発疹、蕁麻疹などの過敏症が発現する可能性があることを患者に知らせること。このような反応が生じた場合には、医師に相談するよう患者に指示すること［*副作用を参照（6.1）*］。

注射部位反応

CRYSVITA の注射部位に注射部位反応（例：紅斑、発疹、腫脹、挫傷、疼痛、そう痒、蕁麻疹、血腫）が発現した例があることを患者に知らせること。このような反応が生じた場合には、医師に相談するよう患者に指示すること［*副作用を参照（6.1）*］。

下肢静止不能症候群

CRYSVITA の投与により、下肢静止不能症候群（RLS）が発現したり、既存の RLS の症状が悪化したりする可能性があることを患者に知らせること。このような反応が生じた場合には、医師に相談するよう患者に指示すること［*副作用を参照（6.1）*］。

妊娠

妊娠については、Kyowa Kirin, Inc. の有害事象報告ライン（1-888-756-8657）まで連絡すること［*特定集団に対する使用を参照（8.1）*］。

製造元：

Kyowa Kirin, Inc.

Bedminster, NJ 07921

米国での業許可番号 2077

販売元：
Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
Novato, CA 94949 USA

1.6.3 KRN23 の欧州添付文書の邦訳

1. 医薬品の名称

CRYSVITA 10 mg 注射剤

CRYSVITA 20 mg 注射剤

CRYSVITA 30 mg 注射剤

2. 定性的及び定量的組成

CRYSVITA 10 mg 注射剤

各バイアルには、1 mL の溶液中にブロスマブが 10 mg 含有されている。

CRYSVITA 20 mg 注射剤

各バイアルには、1 mL の溶液中にブロスマブが 20 mg 含有されている。

CRYSVITA 30 mg 注射剤

各バイアルには、1 mL の溶液中にブロスマブが 30 mg 含有されている。

ブロスマブは、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り、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来の培養哺乳動物細胞を用いた組換え DNA 技術により産生される。

既知の作用を有する賦形剤

各バイアルには、ソルビトール 45.91 mg が含有されている。

賦形剤の全一覧は、セクション 6.1 を参照すること。

3. 剤形

注射液（注射）。

透明ないしわずかに乳白色、無色ないし帯微褐色～黄色の溶液。

4. 臨床事項

4.1 治療上の適応

CRYSVITA は、X 線画像診断で骨疾患所見を有し、成長期にある 1 歳以上の小児および青少年における X 染色体連鎖性低リン血症の治療を適応とする。

4.2 用法及び用量

代謝性骨疾患患者の管理経験を有する医師が治療を開始すること。

用量

投与開始 1 週前に、経口リン酸塩及びビタミン D 類似体の服用を中止すること。投与開始時、空腹時の血清中リン酸塩濃度は、年齢別の基準範囲を下回っていること（セクション 4.3 を参照）。

推奨開始用量は 0.4 mg/kg、通常の維持用量は、2 週毎にブロスマブ 0.8 mg/kg とする。最大用量は 90 mg である。用量はすべて、四捨五入して 10 mg 単位とする。

ブロスマブの投与開始後、最初の 1 ヵ月間は 2 週毎、2 ヵ月目及び 3 ヵ月目は 4 週毎、その後は適宜、空腹時の血清中リン酸塩濃度を測定すること。空腹時の血清中リン酸塩濃度は、用量調節の 4 週後にも測定すること。血清中リン酸塩濃度が年齢別の基準範囲内であった場合は、同じ用量を維持すること。

異所性石灰化のリスクを低減するため、空腹時の血清中リン酸塩濃度については、年齢別の正常基準範囲の下限を目標とすることが推奨される（セクション 4.4 を参照）。

増量
空腹時の血清中リン酸塩濃度が年齢別の基準範囲を下回っている場合は、0.4～2.0 mg/kg までの用量で段階的に増量を行ってよい（最大用量 90 mg）。用量調節の 4 週後に、空腹時の血清中リン酸塩濃度を測定すること。ブロスマブの用量調節は、4 週毎を上回る頻度で行わないこと。

減量
空腹時の血清中リン酸塩濃度が年齢別の基準範囲を上回っている場合は、次回の投与を控え、4 週以内に空腹時の血清中リン酸塩濃度を再度測定すること。前回の用量の約半分の用量でブロスマブの投与を再開するには、患者の空腹時の血清中リン酸塩濃度が年齢別の基準範囲を下回っていなければならない。

投与が行われなかった場合
投与が行われなかった場合は、先に処方された用量で、可能な限り速やかにブロスマブの投与を再開すること。

特定集団

腎機能障害
腎機能障害患者に対するブロスマブの研究は行われていない。重度又は末期の腎疾患患者に対しては、ブロスマブを投与してはならない（セクション 4.3 を参照）。

小児集団
年齢 1 歳未満の小児におけるブロスマブの安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータは得られていない。

投与方法

皮下投与

ブロスマブは、腕、腹部、臀部又は大腿に注射すること。各注射部位での最大投与量は 1.5 mL である。所定の投与日に 1.5 mL を超える用量での投与が必要となった場合には、本剤の全量を分割し、2 ヵ所の異なる注射部位から投与すること。注射部位は順番に変更し、考えられる反応の徴候が発現しないか慎重にモニタリングすること（セクション 4.4 を参照）。

投与前のブロスマブの取扱いについては、セクション 6.6 を参照すること。

4.3 禁忌

活性物質又はセクション 6.1 に記載する賦形剤のいずれかに対する過敏症。

経口リン酸塩、ビタミン D 類似体との同時投与（セクション 4.5 を参照）。

高リン酸血症のリスクにより、年齢別の正常基準範囲を上回る空腹時の血清中リン酸塩濃度（セクション 4.4 を参照）。

重度の腎機能障害又は末期の腎疾患を有する患者。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

異所性石灰化

経口リン及びビタミン D 類似体の投与を受けた X 染色体連鎖性低リン血症（XLH）患者では、腎石灰化症を呈する異所性石灰化が認められている。これらの医薬品は、ブロスマブの投与開始の少なくとも 1 週間前には使用を中止すること（セクション 4.2 を参照）。

腎超音波検査などによる腎石灰化症の徴候及び症状のモニタリングは、投与開始時、投与後最初の 12 ヵ月間は 6 ヵ月毎、その後は年 1 回、実施することが推奨される。血漿アルカリホスファターゼ、カルシウム、PTH 及びクレアチニンのモニタリングは、6 ヵ月毎（1 歳～2 歳の小児については 3 ヵ月毎）又は指示に従い実施することが推奨される。
尿カルシウム及びリン酸塩のモニタリングは、3 ヵ月毎に実施することが推奨される。

高リン酸血症

高リン酸血症のリスクを考慮し、患者の空腹時の血清中リン酸塩濃度をモニタリングすること。異所性石灰化のリスクを低減するため、空腹時の血清中リン酸塩濃度については、年齢別の正常基準範囲の下限を目標とすることが推奨される。投与中断又は減量が必要となる場合もある（セクション 4.2 を参照）。食後の血清中リン酸塩濃度を定期的に測定することが推奨される。

血清副甲状腺ホルモン

XLH 患者の一部では、ブロスマブの投与中に血清副甲状腺ホルモン濃度の上昇が認められている。血清副甲状腺ホルモン濃度を定期的に測定することが推奨される。

注射部位反応

ブロスマブの投与により、局所注射部位反応が生じる可能性がある。重度の注射部位反応が患者に発現した場合は投与を中断し（セクション 4.8 を参照）、適切な医学療法を実施すること。

過敏症

重篤な過敏症反応が発現した場合には、ブロスマブの投与を中断し、適切な医学療法を開始すること。

既知の作用を有する賦形剤

本剤は、各バイアルにソルビトール 45.91 mg を含有し、これは 45.91 mg/mL に相当する。

4.5 他の医薬品との相互作用及び他の形態の相互作用

経口リン酸塩及びビタミン D 類似体との併用によるブロスマブの同時投与は、高リン酸血症及び高カルシウム血症のリスクを上昇させる可能性があるため、禁忌とする（セクション 4.3 を参照）。

ブロスマブをカルシウム受容体作動薬（カルシウム受容体を活性化することにより、組織に対するカルシウムの作用と類似した作用を発揮する薬剤）と併用する場合には注意すること。上記の医薬品の同時投与は、臨床試験で検討されておらず、低カルシウム血症を悪化させる可能性がある。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊娠中の女性におけるブロスマブの使用に関するデータはない、又は限られている。

動物試験では、生殖毒性が示されている（セクション 5.3）。

妊娠中の女性や避妊を行っていないために妊娠の可能性がある女性への CRYSVITA の使用は推奨されない。

授乳

ブロスマブ／代謝産物が人乳中に排泄されるかどうかは不明である。

新生児／乳児に対するリスクは除外できない。

小児に対する授乳のベネフィット及び女性に対する治療のベネフィットを考慮し、授乳を中止するかどうか、又は CRYSVITA 療法を中止するかどうかを決定しなければならない。

受胎能

動物試験では、雄性生殖器に対する影響が示されている（セクション 5.3）。ヒトの生殖能に対するブロスマブの影響に関し、臨床データは得られていない。動物の生殖能に対するブロスマブの影響を検討した試験は実施されていない。

4.7 機械の運転及び使用能力に対する影響

ブロスマブは、機械の運転及び使用能力に対し軽微な影響を及ぼす可能性がある。ブロスマブの投与後には、めまいが生じる可能性がある。

4.8 好ましくない影響

安全性プロファイルの概要

64週目までに小児患者で報告された主な副作用（ADR）は、注射部位反応（57%）、頭痛（54%）、四肢痛（42%）、ビタミンD減少（28%）、発疹（23%）、歯痛（19%）、歯膿瘍（14%）、筋肉痛（14%）及びめまい（11%）であった（セクション4.4及び下記の「選択された副作用の説明」を参照）。

副作用一覧

臨床試験で認められた副作用を表1に示す。副作用は、器官別大分類及び発現頻度により示し、きわめて高頻度（≧1/10）、高頻度（≧1/100～＜1/10）、低頻度（≧1/1000～＜1/100）、まれ（≧1/10,000～＜1/1000）、きわめてまれ（＜1/10,000）、不明（得られたデータから推計不能）の基準で分類する。各頻度グループで、重篤性の高い順に好ましくない影響を示す。

表 1： XLH 小児患者（n=65）で報告された副作用

MedDRA器官別大分類	発現頻度	副作用
感染症および寄生虫症	きわめて高頻度	歯膿瘍
神経系障害	きわめて高頻度	頭痛
	きわめて高頻度	めまい
胃腸障害	きわめて高頻度	歯痛
皮膚および皮下組織障害	きわめて高頻度	発疹
筋骨格系および結合組織障害	きわめて高頻度	筋肉痛
	きわめて高頻度	四肢痛
一般・全身障害および投与部位の状態	きわめて高頻度	注射部位反応
臨床検査	きわめて高頻度	ビタミンD減少

選択された副作用の説明

注射部位反応

注射部位での局所反応が認められている（例：注射部位の蕁麻疹、紅斑、発疹、腫脹、挫傷、疼痛、そう痒及び血腫）。小児を対象とする試験では、患者の約57%に注射部位反応が発現した。注射部位反応は、概して軽度であり、薬剤投与後1日以内に発現し、約1日～3日持続したが、治療を要することなくほぼすべての患者で消失した。

皮膚反応

小児患者で特に高頻度で認められた過敏症は、発疹（22%）、注射部位の発疹（6%）及び蕁麻疹（4%）であった。上記の事象の重症度は、軽度又は中等度であった。

免疫原性
ブロスマブの投与を受けた患者の一部で抗薬物抗体（ADA）が検出されたが、これらの患者は投与前にもADA陽性と判定されており、当該所見と関連のある有害事象及び有効性の減弱は認められなかった。

副作用と疑われる事象の報告

本医薬品の承認取得後に、副作用と疑われる事象の報告を行うことが重要である。これにより、本医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、Appendix Vに記載する国内報告システムにより、副作用と疑われる事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

ブロスマブの過量投与の症例はない。ブロスマブは、小児を対象とする臨床試験において 2 週毎に 2.0 mg/kg までの用量（最大用量 90 mg）で用量制限毒性が発現することなく投与されている。成人を対象とする臨床試験でも、1.0 mg/kg までの用量又は最大用量 128 mg の 4 週毎の投与で用量制限毒性は認められていない。

管理

過量投与が発生した場合には、ブロスマブの投与を中止し、生化学反応をモニタリングすることが推奨される。

5. 薬理学的性質

5.1 薬力学的性質

薬物療法的分類：骨疾患治療薬、その他骨構造及び石灰化に影響を及ぼす薬物、ATC コード：M05BX05。

作用機序

ブロスマブは、線維芽細胞増殖因子23（FGF23）に結合し、その活性を阻害する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。FGF23を阻害することにより、ブロスマブは、腎臓でのリン酸塩の尿細管再吸収を亢進させ、1,25-ジヒドロキシビタミンDの血清中濃度を高める。

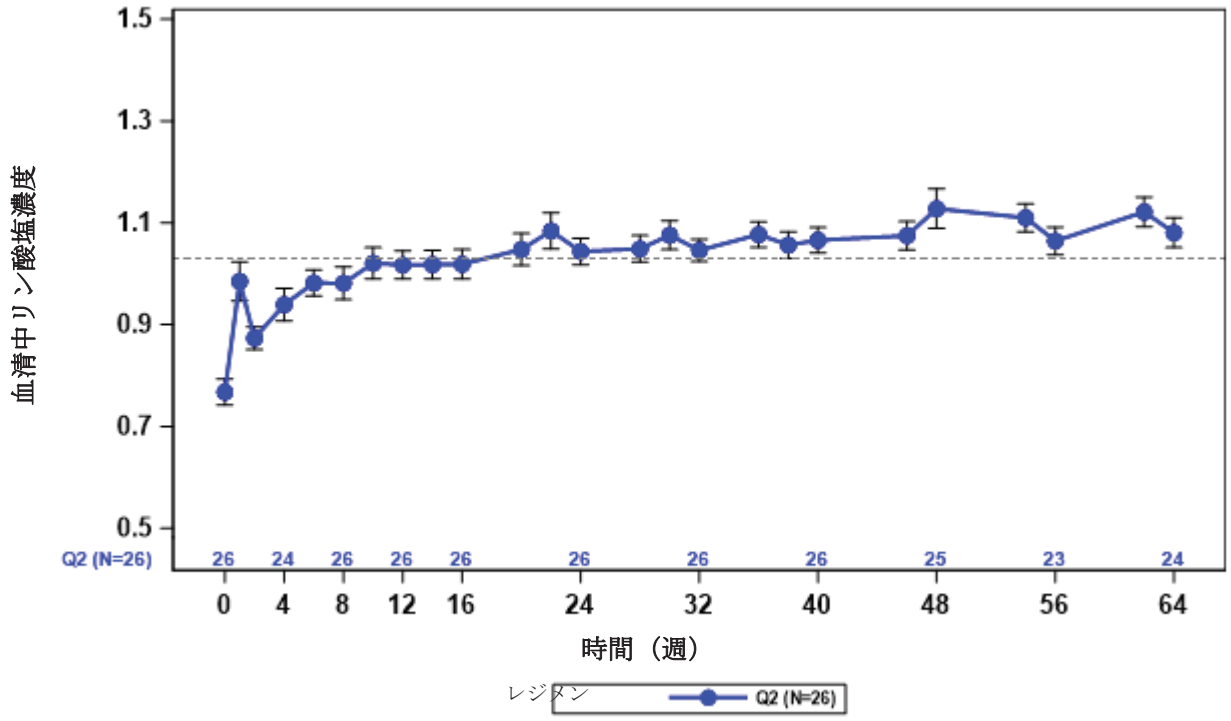
臨床上の有効性及び安全性

UX023-CL201 試験

小児を対象とした UX023-CL201 試験では、年齢 5 歳～12 歳の XLH 小児患者 52 例（平均 8.5 歳、標準偏差 1.87）に対し、64 週にわたり投与が行われた。ほぼすべての患者がベースライン時にくる病の X 線所見を呈し、平均 7（標準偏差 2.4）年にわたり経口リン酸塩及びビタミン D 類似体を摂取していた。この既存療法は、ブロスマブの投与開始 2 週～4 週前までに中止された。空腹時の血清中リン濃度の目標を 1.13～1.62 mmol/L とし、ブロスマブの用量を調節した。患者 52 例中 26 例に対し、ブロスマブを 4 週毎に投与した（Q4W）。患者 52 例のうち残りの 26 例に対しては、最大用量 2.0 mg/kg、平均用量は 16 週目に 0.73 mg/kg（最小 0.3 mg/kg、最大 1.5 mg/kg）、40 週目に 0.98 mg/kg（最小 0.4 mg/kg、最大 2.0 mg/kg）及び 60 週目に 1.04 mg/kg（最小 0.4 mg/kg、最大 2.0 mg/kg）で、ブロスマブを 2 週毎に投与した（Q2W）。

ブロスマブの投与により、血清中リン酸塩濃度及び TmP/GFR は上昇した。血清中リン酸塩濃度の経時的変化を図 1 に示す。ブロスマブを 2 週毎に投与した群では、血清中リン酸塩濃度が平均 0.77 （標準偏差 0.13）mmol/L（ベースライン）から平均 1.07（標準偏差 0.13）mmol/L（40 週目）まで上昇し、64 週目には平均 1.08（標準偏差 0.14）mmol/L で維持された。

図 1： 第 II 相小児試験でブロスマブを 2 週毎（Q2W）に投与した年齢 5 歳～12 歳の小児における血清中リン酸塩濃度（mmol/L）の経時的変化



血清アルカリホスファターゼ活性

血清中の総アルカリホスファターゼ活性は、ベースライン時に平均 459（標準偏差 105）U/L であったが、64 週目には平均 369（標準偏差 76）U/L まで低下した（-19.6%、$p<0.0001$）。

骨由来の血清アルカリホスファターゼ含有量は、ベースライン時が平均 165（標準偏差 52）µg/L、64 週目には平均 115（標準偏差 31）µg/L であった（平均変化率：-28.5%）。

くる病重症度スコア（RSS）

UX023-CL201 試験における小児くる病の重症度は、くる病重症度スコア（RSS）を用いて評価した。くる病重症度スコア（RSS）は、骨幹端の損傷、杯状陥凹の程度及び影響を受けた骨端軟骨板の割合に基づき、手首及び膝の栄養性くる病の重症度を評価するために開発された放射線学的採点法である。UX023-CL201 試験では、事前に規定された尺度を用いて手首及び膝の特定の異常を評価し、くる病重症度スコア（RSS）を採点した。結果を表 2 に要約する。くる病重症度スコアの負の変化は、くる病の X 線画像所見の消失を意味する。

X 線画像所見の全般的変化（RGI-C）

RGI-C は、UX023CL201 試験で小児くる病の重症度を評価する際に RSS を補完するために用いる相対評価スケールであり、患者のくる病を 7 点制の順序尺度により治療前後で比較し、RSS で評点した異常の変化を評価する。スコアの範囲は、-3（重度のくる病悪化）から+3（くる病の完全な治癒）までである。結果を表 2 に要約する。RGI-C スコアの正の変化は、くる病の X 線画像所見の消失を意味する。

表 2： UX023-CL201 試験でブロスマブを投与した年齢 5 歳～12 歳の小児におけるくる病の反応

評価項目	ブロスマブの投与期間（週）	効果の大きさ	
		Q2W（N=26）	Q4W（N=26）
RSS 合計スコア			
ベースライン時平均（標準偏差）	40	1.92 (1.2) -1.06 (0.1) (p<0.0001)	1.67 (1.0) -0.73 (0.1) (p<0.0001)
ベースライン時からの合計スコア[a]の LS 平均変化（標準誤差）（RSS スコアの低下は、くる病重症度の改善を示す）	64	-1.00 (0.1) (p<0.0001)	-0.84 (0.1) (p<0.0001)
RGI-C Global スコア	40	+1.66 (0.1) (p<0.0001)	+1.47 (0.1) (p<0.0001)
LS 平均変化（標準誤差）[a]（正は治癒を示す）	64	+1.56 (0.1) (p<0.0001)	+1.58 (0.1) (p<0.0001)

b) LS 平均値および P 値の推定値は、ベースライン時の RSS、来院、レジメン及びその相互作用を説明する一般化推定方程式モデルから求めた。

内反膝顆頭間距離及び外反膝果間距離は、ベースライン時から 64 週目まで変化しなかった。

<u>UX023-CL205 試験</u>

小児を対象とした UX023-CL205 試験では、年齢 1 歳～4 歳（平均 2.9 歳、標準偏差 1.1）までの XLH 患者 13 例において、40 週にわたりブロスマブの検討が行われた。すべての患者がベースライン時にくる病の X 線画像所見を呈し、患者 12 例が平均 16.7（標準偏差 14.4）年にわたり経口

リン酸塩及びビタミン D 類似体を摂取していた。この既存療法は、ブロスマブの投与開始 2 週～6 週前までに中止された。患者は 0.8 mg/kg の用量で 2 週間毎にブロスマブの投与を受けた。

UX023-CL205 試験では、空腹時の血清中リン酸塩濃度がベースライン時の平均 0.81（標準偏差 0.092）mmol/L から 40 週目には平均 1.12（標準偏差 0.158）mmol/L まで上昇した。

血清アルカリホスファターゼ活性
血清中の総アルカリホスファターゼ活性は、ベースライン時に平均 549（標準偏差 193.8）U/L であったが、40 週目には平均 335（標準偏差 87.6）U/L まで低下した（平均変化率：-36.3%）。

くる病重症度スコア（RSS）
40 週にわたるブロスマブの投与後、合計 RSS の平均は、ベースライン時の 2.92（1.367）から 1.19（0.522）まで改善し、ベースライン時からの LS 平均変化-1.73（標準誤差 0.132）に対応していた（$p<0.0001$）。

X 線画像所見の全般的変化（RGI-C）
40 週にわたるブロスマブの投与後、LS 平均 RGI-C Global スコアは、13 例の全患者で+2.33（標準誤差 0.08）であり、くる病の治癒が示された（$p<0.0001$）。13 例の全患者が RGI-C Global スコア≧+2.0 の RGI-C レスポンダーと判定された。

欧州医薬品庁により、X染色体連鎖性低リン血症治療における小児集団の1つ又は複数のサブセットでのCRYSVITAの試験結果を提出する義務は延長された。小児への投与に関する情報は、4.2を参照すること。

本医薬品は、いわゆる「条件付き承認」制度の下で承認されている。すなわち、本医薬品に関するさらなるエビデンスの提示が要求されている。
欧州医薬品庁は、本医薬品に関する新たな情報を少なくとも年 1 回レビューする。本 SmPC は、必要に応じて更新する。

5.2 薬物動態特性

吸収

皮下注射部位から血液循環までのブロスマブの吸収はほぼ完全である。皮下注射後のブロスマブの最高血清中濃度到達時間（T_{max}）は約 5 日～10 日である。ブロスマブの最高血清中濃度（C_{max}）及び血清中濃度・時間曲線下面積（AUC）は、0.1～2.0 mg/kg までの用量範囲で用量比例性を示した。

分布

XLH 患者で観察されたブロスマブの分布容積は、血漿の容積に近似しており、血管外分布が限定的であることを示唆している。

生体内変化

ブロスマブは、天然免疫グロブリンとしてアミノ酸及び炭水化物のみで構成されており、肝代謝の機序により消失する可能性は低い。その代謝及び消失は、免疫グロブリンのクリアランス経路を辿り、小さなペプチド及び各アミノ酸への分解に至ると予想される。

排泄

分子の大きさから、ブロスマブが直接排泄されることは考えられない。ブロスマブのクリアランスは体重により変動し、標準的な成人（70 kg）及び小児（30 kg）の XLH 患者でそれぞれ 0.290 L/day 及び 0.136 L/day であり、血清中における半減期（t1/2）は約 19 日間であると推定される。

線形／非線形

ブロスマブは皮下投与用量 0.1～0.2 mg/kg の範囲で、用量に対し線形の薬物動態を示し、時間による変化は認められない。

薬物動態／薬力学的関係

皮下投与経路では、血清中ブロスマブ濃度と血清中リン酸塩濃度の上昇との間に直接的な PK/PD 関係が認められ、E_{max}/EC_{50} モデルにより表現できる。血清中ブロスマブ濃度及び血清中リン酸塩濃度、並びに TmP/GFR は同時に増減し、各投与後にはほぼ同時点で最高値に達しており、直接的な PK-PD 関係が裏付けられた。血清中リン酸塩濃度、TmP/GFR 及び $1,25(OH)_2D$ のベースラインからの変化に対する AUC は、ブロスマブの AUC の増加に伴い直線的に増加した。

小児 PK/PD

成人集団での PK/PD と比較して、小児患者での薬物動態及び薬力学的作用には有意差が認められなかった。ブロスマブのクリアランス及び分布容積は、体重に依存する。

5.3 前臨床安全性データ

正常な動物を用いた非臨床試験において、血清中リン酸塩濃度が正常範囲を上回る程度までにブロスマブが暴露された際に有害反応が認められた。当該作用は、正常な濃度域の FGF23

が阻害されることによる過剰反応と一致しており、血清中リン酸塩濃度は正常範囲の上限を超えて生理的に異常なレベルまでに上昇した。

ウサギ並びに成体及び幼若のカニクイザルを用いた試験では、血清中リン酸塩濃度及び 1,25 $(OH)_2D$ の用量依存的な上昇が示され、これらの種におけるブロスマブの薬理作用が確認された。ブロスマブを投与した正常な動物の数例では、高リン酸血症により、複数の組織及び器官（腎臓、心臓、肺及び大静脈など）の異所性鉱質沈着及びこれに関連した二次的影響（腎石灰化症など）が認められ、試験動物の血清中リン酸塩濃度は約 2.58 mmol/L を上回った。XLH のマウスモデルでは、同等の血清中リン酸塩濃度において異所性石灰化の発生率の有意な低下が認められ、FGF23 が過剰に存在する場合に鉱質沈着のリスクが低くなることが示唆された。

成体及び幼若のサルにおいて、骨代謝マーカーの変化、皮質骨の肥厚化及び骨密度の上昇、総骨密度の上昇、長骨の肥厚化などの骨における作用がみられた。これらの変化は、血清中リン酸塩濃度が正常値を上回った結果として生じたものであり、その結果、骨代謝回転が促進され、成体動物では骨膜性骨増殖及び骨強度の低下も認められたが、幼若動物の各用量群では認められなかった。幼若動物では大腿骨長及び骨強度の変化は認められなかったことから、ブロスマブは異常な骨の発達を促進しなかったと考えられる。骨の変化は、ブロスマブの薬理作用並びに骨の石灰化、代謝及び代謝回転におけるリン酸塩の役割と整合していた。

カニクイザルを用いて最長 40 週にわたり実施した反復投与毒性試験では、雄のサルで精巣網／精細管の石灰化が観察された。しかし、精子検査では変化が認められなかった。これらの試験では、雌の生殖器に有害作用は認められなかった。

妊娠カニクイザルを対象として実施された生殖・発生毒性試験では、30 mg/kg のブロスマブを投与した妊娠サルにおいて中等度の胎盤の硬質沈着が認められたが、鉱質沈着が発生したのは最高血清中リン酸塩濃度が約 2.58 mmol/L を上回る動物であった。妊娠期間の短縮及び早産率の上昇が 0.3 mg/kg 以上の用量で投与を行った妊娠サルで認められたが、この用量は、臨床で予想される投与量の 0.875～1.39 倍のブロスマブ曝露量に相当する。また、胎児の血清中からブロスマブが検出されたため、ブロスマブが胎盤を通って胎児に到達することが示された。催奇形性は認められなかった。胎児及び出生仔に異所性鉱質沈着は認められず、出生仔の生存性を含め、出生前及び出生後の成長にブロスマブは影響を及ぼさなかった。

前臨床試験では、血清中リン酸塩濃度が 2.58 mmol/L を上回る用量でブロスマブの投与を受けた正常動物において異所性鉱質沈着が認められており、その頻度は腎臓が最も高かった（セクション 5.3 を参照）。ブロスマブの投与を受け、正常な血清中リン酸塩濃度に達した XLH 患者の臨床試験では、新規の又は臨床的に意義のある腎石灰化症の悪化及び異所性石灰化は認められていない。

6. 製薬関連事項

6.1 賦形剤一覧

L-ヒスチジン
D-ソルビトール E420
ポリソルベート 80
L-メチオニン
塩酸、10%（pH 調整）
注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験が実施されない限り、本医薬品を他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

2 年間

6.4 保管に関する特別な注意

冷蔵庫に保管すること（2°C～8°C）。冷凍しないこと。

光から保護するために、元の包装のまま保管すること。

6.5 容器の性質及び容量

ブチルゴム栓及びアルミシール付き透明ガラスバイアル。

1 バイアルのパックサイズ。

6.6 処分その他の取扱いに関する特別な注意

各バイアルは、1 回のみ使用すること。

使用前にバイアルを振らないこと。

ブロスマブの投与は、無菌の使い捨て注射器及び注射針を使用して無菌操作により行うこと。

未使用の医薬品や廃棄物は、現地の要求事項に従って処分すること。

7. 製造販売業者

Kyowa Kirin Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
United Kingdom
+44 (0)1896 664000
medinfo@kyowakirin.com

8. 製造販売承認番号

EU/1/17/1262/001
EU/1/17/1262/002
EU/1/17/1262/003

9. 最初の承認日／承認更新日

最初の承認日：

10. 本文改訂日

本医薬品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイトで確認できる http://www.ema.europa.eu。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use CRYSVITA safely and effectively. See full prescribing information for CRYSVITA.

CRYSVITA® (burosumab-twza) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2018

----------INDICATIONS AND USAGE----------
CRYSVITA is a fibroblast growth factor 23 (FGF23) blocking antibody indicated for the treatment of X-linked hypophosphatemia (XLH) in adult and pediatric patients 1 year of age and older. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
For subcutaneous use only (2)
- Pediatric XLH: Starting dose regimen is 0.8 mg/kg of body weight rounded to the nearest 10 mg, administered every two weeks. The minimum starting dose is 10 mg up to a maximum dose of 90 mg. (2.1)
  Dose may be increased up to approximately 2 mg/kg (maximum 90 mg), administered every two weeks to achieve normal serum phosphorus. (2.1)
- Adult XLH: Dose regimen is 1 mg/kg body weight rounded to the nearest 10 mg up to a maximum dose of 90 mg administered every four weeks. (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Injection: 10 mg/mL, 20 mg/mL, or 30 mg/mL in a single-dose vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
- Do not use CRYSVITA with oral phosphate and active vitamin D analogs. (4)
- Do not initiate CRYSVITA if serum phosphorus is within or above the normal range for age. (4)
- CRYSVITA is contraindicated in patients with severe renal impairment or end stage renal disease. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Hypersensitivity: Discontinue CRYSVITA if serious hypersensitivity reactions occur and initiate appropriate medical treatment. (5.1)
- Hyperphosphatemia and Risk of Nephrocalcinosis: For patients already taking CRYSVITA, dose interruption and/or dose reduction may be required based on a patient's serum phosphorus levels. (5.2)
- Injection Site Reactions: Administration of CRYSVITA may result in local injection site reactions. Discontinue CRYSVITA if severe injection site reactions occur and administer appropriate medical treatment. (5.3, 6.1)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (≥25%) in pediatric XLH patients are: headache, injection site reaction, vomiting, pyrexia, pain in extremity, vitamin D decreased. (6.1)

Most common adverse reactions (≥5% and in at least 2 patients more than placebo) in adult XLH patients are: back pain, headache, tooth infection, restless leg syndrome, vitamin D decreased, dizziness, constipation, blood phosphorus increased. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Kyowa Kirin, Inc. at 1-888-756-8657 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 09/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (1 to less than 18 years of age)
2.2 Adult Patients with X-linked Hypophosphatemia (18 years of age and older)
2.3 Missed Dose
2.4 General Considerations for Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity
5.2 Hyperphosphatemia
5.3 Injection Site Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Pediatric X-linked Hypophosphatemia
14.2 Adult X-linked Hypophosphatemia
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

CRYSVITA is indicated for the treatment of X-linked hypophosphatemia (XLH) in adult and pediatric patients 1 year of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

CRYSVITA is administered by subcutaneous injection and should be administered by a healthcare provider.

Discontinue oral phosphate and active vitamin D analogs 1 week prior to initiation of treatment. Fasting serum phosphorus concentration should be below the reference range for age prior to initiation of treatment.

2.1 Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (1 to less than 18 years of age)

The recommended starting dose regimen is 0.8 mg/kg of body weight, rounded to the nearest 10 mg, administered every two weeks. The minimum starting dose is 10 mg up to a maximum dose of 90 mg.

After initiation of treatment with CRYSVITA, measure fasting serum phosphorus every 4 weeks for the first 3 months of treatment, and thereafter as appropriate. If serum phosphorus is above the lower limit of the reference range for age and below 5 mg/dL, continue treatment with the same dose. Follow dose adjustment schedule below to maintain serum phosphorus within the reference range for age.

Dose Adjustment

Reassess fasting serum phosphorus level 4 weeks after dose adjustment.

Do not adjust CRYSVITA more frequently than every 4 weeks.

Dose Increase: If serum phosphorus is below the reference range for age, the dose may be increased stepwise up to approximately 2 mg/kg, administered every two weeks (maximum dose of 90 mg) according to the dosing schedule shown in Table 1.

Table 1: Pediatric Dose Schedule for Stepwise Dose Increase

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

Dose Decrease: If serum phosphorus is above 5 mg/dL, withhold the next dose and reassess the serum phosphorus level in 4 weeks. The patient must have serum phosphorus below the reference range for age to reinitiate CRYSVITA. Once serum phosphorus is below the reference range for age, treatment may be restarted according to the dose schedule shown in Table 2. Reassess serum phosphorus level 4 weeks after dose adjustment. If the level remains below the reference range for age after the re-initiation dose, the dose can be adjusted according to Table 1.

Table 2: Pediatric Dose Schedule for Re-Initiation of Therapy

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

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

The recommended dose regimen in adults is 1 mg/kg body weight, rounded to the nearest 10 mg up to a maximum dose of 90 mg, administered every four weeks.

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

Dose Decrease

Reassess fasting serum phosphorus level 2 weeks after dose adjustment.

Do not adjust CRYSVITA more frequently than every 4 weeks.

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

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

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

2.3 Missed Dose

If a patient misses a dose, resume CRYSVITA as soon as possible at the prescribed dose.

2.4 General Considerations for Subcutaneous Administration

Injection sites should be rotated with each injection administered at a different anatomic location (upper arms, upper thighs, buttocks, or any quadrant of abdomen) than the previous injection. Do not inject into moles, scars, or areas where the skin is tender, bruised, red, hard, or not intact.
The maximum volume of CRYSVITA per injection site is 1.5 mL. If more than 1.5 mL is required on a given dosing day, the total volume of CRYSVITA should be split and administered at two different injection sites. Monitor for signs of reactions.

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 10 mg/mL, 20 mg/mL, or 30 mg/mL clear to slightly opalescent and colorless to pale brown-yellow solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

Do not use CRYSVITA with oral phosphate and active vitamin D analogs.

Do not initiate CRYSVITA treatment if serum phosphorus is within or above the normal range for age.

CRYSVITA is contraindicated in patients with severe renal impairment or end stage renal disease because these conditions are associated with abnormal mineral metabolism.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity

Hypersensitivity reactions (e.g. rash, urticaria) have been reported in patients with CRYSVITA. Discontinue CRYSVITA if serious hypersensitivity reactions occur and initiate appropriate medical treatment *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.2 Hyperphosphatemia and Risk of Nephrocalcinosis

Increases in serum phosphorus to above the upper limit of normal may be associated with an increased risk of nephrocalcinosis. For patients already taking CRYSVITA, dose interruption and/or dose reduction may be required based on a patient's serum phosphorus levels *[see Dosage and Administration (2)]*.

5.3 Injection Site Reactions

Administration of CRYSVITA may result in local injection site reactions. Discontinue CRYSVITA if severe injection site reactions occur and administer appropriate medical treatment *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Hypersensitivity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hyperphosphatemia and Risk of Nephrocalcinosis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Injection Site Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse Reactions in Pediatric Patients with XLH

The safety data described below reflect exposure to CRYSVITA in 65 pediatric XLH patients that included 52 exposed for at least 64 weeks (Study 1) and 13 exposed for at least 40 weeks (Study 2). Overall, pediatric XLH patients have been exposed to CRYSVITA for a mean duration of 108 weeks (min 40.9, max 150.0). CRYSVITA was studied in two pediatric open-label phase 2 studies (Study 1, ages 5 to 12 years, n = 52; Study 2, ages ≥ 1 to < 5 years, n = 13). Overall, the patient population was 1-12 years (mean age 7.4 years), 51% male, and 89% white/Caucasian and diagnosed with XLH. In Study 1, 26 of the patients received CRYSVITA at a mean dose of 1.05 mg/kg (range 0.4 – 2.0 mg/kg) every 2 weeks at Week 64; the other 26 patients received CRYSVITA every 4 weeks. In Study 2, patients received CRYSVITA at a mean dose of 0.89 mg/kg (range 0.8 – 1.2 mg/kg) every 2 weeks at Week 40. Adverse reactions reported in more than 10% of CRYSVITA-treated patients from Studies 1 and 2 are shown in Table 4.

Table 4: Adverse Reactions Reported in More Than 10% of Pediatric Patients Receiving CRYSVITA in Studies 1 and 2

Adverse Reaction	Study 1 (N=52) n (%)	Study 2 (N=13) n (%)	Overall (N=65) n (%)
Headache	38 (73)	1 (8)	39 (60)
Injection site reaction[1]	35 (67)	3 (23)	38 (59)
Vomiting	25 (48)	6 (46)	31 (48)
Pyrexia	23 (44)	8 (62)	31 (48)
Pain in extremity	24 (46)	3 (23)	27 (42)
Vitamin D decreased[2]	19 (37)	2 (15)	21 (32)
Rash[3]	14 (27)	1 (8)	15 (23)
Toothache	12 (23)	2 (15)	14 (22)
Myalgia	9 (17)	1 (8)	10 (15)
Tooth abscess	8 (15)	3 (23)	11 (17)
Dizziness[4]	8 (15)	0 (0)	8 (12)

n = number of patients with an event; N = total number of patients who received at least one dose of CRYSVITA
[1] Injection site reaction includes: injection site reaction, injection site erythema, injection site pruritus, injection site swelling, injection site pain, injection site rash, injection site bruising, injection site discoloration, injection site discomfort, injection site hematoma, injection site hemorrhage, injection site induration, injection site macule, and injection site urticaria
[2] Vitamin D decreased includes: vitamin D deficiency, blood 25-hydroxycholecalciferol decreased, and vitamin D decreased
[3] Rash includes: rash, rash pruritic, rash maculopapular, and rash pustular
[4] Dizziness includes: dizziness, and dizziness exertional

Hypersensitivity Reactions

In pediatric patients, the most frequent potential hypersensitivity events were rash (22%), injection site rash (6%), and urticaria (5%).

Hyperphosphatemia

In pediatric studies, there were no events of hyperphosphatemia reported.

Injection Site Reactions (ISR)

In pediatric studies, approximately 58% of the patients had a local reaction (e.g. injection site urticaria, erythema, rash, swelling, bruising, pain, pruritus, and hematoma) at the site of CRYSVITA injection. Injection site reactions were generally mild in severity, occurred within 1 day of injection, lasted approximately 1 to 3 days, required no treatment, and resolved in almost all instances.

Adverse Reactions in Adult Patients with XLH

The safety data described below reflect exposure to CRYSVITA in 68 adult XLH patients, age 20-63 years (mean age 41 years), of whom most were white/Caucasian (81%) and female (65%). These patients were enrolled in a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study in adults with XLH (Study 3: CRYSVITA = 68, Placebo = 66), in which patients received CRYSVITA at a mean dose of 0.95 mg/kg (range 0.3 – 1.2 mg/kg) subcutaneously every 4 weeks at Week 24. Adverse reactions reported in more than 5% of CRYSVITA-treated patients and 2 patients or more than with placebo from the 24-week placebo-controlled portion of Study 3 are shown in Table 5.

Table 5: Adverse Reactions Occurring in More Than 5% of CRYSVITA-Treated Adult Patients and in at Least 2 Patients More Than with Placebo in Study 3

Adverse Reaction	CRYSVITA (N=68) n (%)	Placebo (N=66) n (%)
Back pain	10 (15)	6 (9)
Headache[1]	9 (13)	6 (9)
Tooth infection[2]	9 (13)	6 (9)
Restless legs syndrome	8 (12)	5 (8)
Vitamin D decreased[3]	8 (12)	3 (5)
Dizziness	7 (10)	4 (6)
Constipation	6 (9)	0 (0)
Blood phosphorus increased[4]	4 (6)	0 (0)

n = number of patients with an event; N = total number of patients who received at least one dose of CRYSVITA or placebo
[1] Headache includes: headache, and head discomfort
[2] Tooth infection includes: tooth abscess, and tooth infection
[3] Vitamin D decreased includes: vitamin D deficiency, blood 25-hydroxycholecalciferol decreased, and vitamin D decreased
[4] Blood phosphorus increased includes: blood phosphorus increased, and hyperphosphatemia

Hypersensitivity Reactions

In the double-blind period of Study 3, approximately 6% of patients in both the CRYSVITA and placebo treatment groups experienced a hypersensitivity event. The events were mild or moderate and did not require discontinuation.

Hyperphosphatemia

In the double-blind period of Study 3, 7% of patients in the CRYSVITA treatment group experienced hyperphosphatemia meeting the protocol-specified criteria for dose reduction (either a single serum phosphorus greater than 5.0 mg/dL or serum phosphorus greater than 4.5 mg/dL [the upper limit of normal] on two occasions). The hyperphosphatemia was managed with dose reduction. The dose for all patients meeting the protocol-specified criteria was reduced 50 percent. A single patient required a second dose reduction for continued hyperphosphatemia.

Injection Site Reactions (ISR)

In the double-blind period of Study 3, approximately 12% of patients in both the CRYSVITA and placebo treatment groups had a local reaction (e.g. injection site reaction, erythema, rash, bruising, pain, pruritus, and hematoma) at the site of the injection. Injection site reactions were generally mild in severity, occurred within 1 day of injection, lasted approximately 1 to 3 days, required no treatment, and resolved in almost all instances.

Restless Leg Syndrome (RLS)

In the double-blind period of Study 3, approximately 12% of the CRYSVITA treatment group had worsening of baseline restless leg syndrome (RLS) or new onset RLS of mild to moderate severity; these events did not lead to dose discontinuation. Nonserious RLS has also been reported in other repeat dose adult XLH studies; in one case, worsening baseline RLS led to drug discontinuation and subsequent resolution of the event.

Spinal Stenosis

Spinal stenosis is prevalent in adults with XLH and spinal cord compression has been reported. In the CRYSVITA phase 2 and phase 3 studies of adults with XLH (total N=176), a total of 6 patients underwent spinal surgery. Most of these cases appeared to involve progression of a pre-existing spinal stenosis. It is unknown if CRYSVITA therapy exacerbates spinal stenosis or spinal cord compression.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to burosumab-twza in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Pre-existing anti-drug antibodies (ADA) have been detected in up to 10% of patients in clinical studies. ADA was not detected in patients who were antibody negative at the start of treatment. However, the assay used to measure ADA is subject to interference by serum burosumab-twza, possibly resulting in an underestimation of the incidence of antibody formation. Due to the limitation of the assay conditions, the potential clinical impact of antibodies to burosumab-twza is not known.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on CRYSVITA use in pregnant women to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In utero, burosumab-twza exposure in cynomolgus monkeys did not result in teratogenic effects. Adverse effects such as late fetal loss and preterm birth were observed in pregnant cynomolgus monkeys, however, these effects are unlikely to indicate clinical risk because they occurred at a drug exposure that was 64-fold higher, by AUC, than the human exposure at 1 mg/kg every 4 weeks and were accompanied in the non-XLH monkeys by maternal hyperphosphatemia and placental mineralization (*see Data*). Serum phosphorus levels should be monitored throughout pregnancy *[see Dosage and Administration (2.2)].* Report pregnancies to the Kyowa Kirin, Inc. Adverse Event reporting line at 1-888-756-8657.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown; however, the estimated background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies.

Data

Animal Data

In a reproductive toxicity study in pregnant cynomolgus monkeys without XLH, burosumab-twza was administered intravenously once every two weeks from Day 20 of pregnancy to parturition or cesarean section on Day 133, which includes the period of organogenesis, at doses of 1-, 7- and 64-fold human exposure at the adult human dose of 1 mg/kg every 4 weeks. The treatment did not result in teratogenic effects in fetuses or offspring. An increase in late fetal loss, a shortened gestation period, and an increased incidence of preterm births were observed at 64-fold the human exposure at the adult human dose of 1 mg/kg every 4 weeks, concomitant with maternal hyperphosphatemia and placental mineralization. Burosumab-twza was detected in serum from fetuses indicating transport across the placenta. Hyperphosphatemia but no ectopic mineralization was present in fetuses and offspring of dams exposed to 64-fold human exposure at the 1 mg/kg dose every 4 weeks. Burosumab-twza did not affect pre- and postnatal growth including survivability of the offspring.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of burosumab-twza in human milk, or the effects of burosumab-twza on milk production or the breastfed infant. Maternal IgG is present in breast milk. However, the effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure to burosumab-twza in the breastfed infant are unknown. The lack of clinical data during lactation precludes a clear determination of the risk of CRYSVITA to an infant during lactation. Therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CRYSVITA and any potential adverse effects on the breastfed infant from CRYSVITA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of CRYSVITA have been established in pediatric patients 1 year and older. Efficacy in pediatric patients 1 year and older with XLH is based on open label studies of 52 pediatric

patients 5 to 12 years of age with XLH (Study 1), and in 13 pediatric patients 1 to 4 years of age with XLH (Study 2) evaluating serum phosphorus and radiographic findings. Efficacy in adolescents is supported by studies in pediatric patients less than 13 years of age. Dosing in this age group was derived using modeling and simulation of adult and pediatric PK and PD data.

Safety and efficacy for CRYSVITA in pediatric patients with XLH below the age of 1 have not been established *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)].*

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of CRYSVITA did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

10 OVERDOSAGE

There have been no reports of overdose with CRYSVITA. CRYSVITA has been administered in pediatric clinical trials without dose limiting toxicity using doses up to 2 mg/kg body weight with a maximal dose of 90 mg, administered every two weeks. In adult clinical trials, no dose limiting toxicity has been observed using doses up to 1 mg/kg or a maximal total dose of 128 mg every 4 weeks. In non-XLH rabbits and cynomolgus monkeys, ectopic mineralization in multiple tissues and organs was observed at doses of burosumab-twza that resulted in supra-physiologic serum phosphate levels. Adverse effects on bone including reductions in bone mineral density, bone mineralization and bone strength were also observed at exposure greater than human exposure [*see Nonclinical Toxicology (13.2)*].

In case of overdose, it is recommended that serum phosphorus levels, serum calcium levels and renal function be measured immediately and monitored periodically until resolution to normal/baseline levels. In case of hyperphosphatemia, withhold CRYSVITA and initiate appropriate medical treatment.

11 DESCRIPTION

Burosumab-twza is a human immunoglobulin G subclass 1 (IgG1), anti-human fibroblast growth factor 23 (FGF23) antibody produced by recombinant DNA technology using Chinese hamster ovary cells. Burosumab-twza is composed of two heavy chain (γ1-chain) molecules and two light chain (κ-chain) molecules. Each heavy chain has an N-linked carbohydrate moiety at asparagine 297 (Asn297). The molecular weight of burosumab-twza determined by mass spectrometry is approximately 147,000.

CRYSVITA (burosumab-twza) injection for subcutaneous administration is supplied as a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent and colorless to pale brown-yellow solution in a single-dose vial.

Each 1 mL of solution contains 10 mg, 20 mg or 30 mg of burosumab-twza, L-histidine (1.55 mg), L-methionine (1.49 mg), polysorbate 80 (0.5 mg), D-sorbitol (45.91 mg) in Water for Injection, USP. Hydrochloric acid may be used to adjust to a pH of 6.25.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

X-linked hypophosphatemia is caused by excess fibroblast growth factor 23 (FGF23) which suppresses renal tubular phosphate reabsorption and the renal production of 1,25 dihydroxy vitamin D. Burosumab-twza binds to and inhibits the biological activity of FGF23 restoring renal phosphate reabsorption and increasing the serum concentration of 1,25 dihydroxy vitamin D.

12.2 Pharmacodynamics

Following SC administration in XLH patients, higher burosumab-twza concentrations were associated with greater increase of serum phosphorus levels. The increase in serum phosphorus was reversible and returned to baseline with elimination of systemic burosumab-twza.

Ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate (TmP/GFR) showed dose-dependent increases from baseline *[see Clinical Studies (14)].*

Elevation in serum total FGF23 was observed after initiation of burosumab-twza treatment, however, the clinical implication is unknown.

12.3 Pharmacokinetics

The following pharmacokinetic parameters were observed in patients with XLH administered the approved recommended starting dosage based on a 70 kg patient, unless otherwise specified.

Burosumab-twza exhibited linear pharmacokinetics following SC injections within the dose range of 0.1 to 1 mg/kg (0.08 to 0.8 times the maximum approved recommended dosage based on a 70 kg patient).

The steady-state trough mean (± SD) concentration of burosumab-twza was 5.8 (± 3.4) mcg/mL in adult patients.

Absorption

The burosumab-twza mean T_{max} values ranged from 8 to 11 days.

Distribution

The apparent volume of distribution of burosumab-twza is 8 L.

Elimination

The apparent clearance is 0.290 L/day. The half-life of burosumab-twza is approximately 19 days.

Metabolism

The exact pathway for burosumab-twza metabolism has not been characterized. Burosumab-twza is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways.

Specific Populations

No clinical significant difference in burosumab-twza pharmacokinetics was observed based on age.

The effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of burosumab-twza is unknown.

Pediatric Patients

The steady-state trough concentration was 15.8 (± 9.4) mcg/mL in patients aged 5-12 years, and 11.2 (± 4.6) mcg/mL in patients aged 1-4 years.

Body Weight

Clearance and volume of distribution of burosumab-twza increases with body weight.

Drug Interaction Studies

No drug interaction studies have been conducted with CRYSVITA.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The carcinogenic potential of burosumab-twza has not been evaluated in long term animal studies.

Studies have not been performed to evaluate the mutagenic potential of burosumab-twza.

No specific fertility studies have been performed in animals to evaluate the effects of burosumab-twza.

Toxicology studies with burosumab-twza of up to 40 weeks duration in non-XLH cynomolgus monkeys did not show significant adverse effects on female reproductive organs at doses up to 65-fold human exposure at the dose of 1 mg/kg every 4 weeks. In male monkeys, minimal mineralization of the rete testis or seminiferous tubules associated with hyperphosphatemia was observed at 11- to 37-fold human exposure, but semen analysis did not show any adverse effects.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In rabbits and cynomolgus monkeys, inhibition of FGF23 signaling by burosumab-twza increased serum phosphate and 1,25 dihydroxy vitamin D. Ectopic mineralization in multiple tissues and organs was observed at doses of burosumab-twza that resulted in supra-physiologic serum phosphate levels in the non-XLH animals. In a study in wild type (WT) and hypophosphatemic Hyp mice, a murine model of XLH, ectopic mineralization was markedly less in Hyp mice.

In adult cynomolgus monkeys, burosumab-twza increased bone turnover, mineral content and/or mineral density and cortical thickness at 37- to 65-fold human exposure at the dose of 1 mg/kg every 4 weeks. Adverse effects on bone including reductions in bone mineral density, bone mineralization and bone strength were observed in adult male monkeys at 37- to 47-fold human exposure at the dose of 1 mg/kg every 4 weeks.

In juvenile cynomolgus monkeys, burosumab-twza increased bone turnover, mineral content and/or mineral density and/or cortical thickness at 0.5- to 5-fold clinical pediatric exposure. Bone mineralization was decreased in a male monkey at 5-fold pediatric exposure but there was no effect on bone strength. Burosumab-twza did not affect bone development in juvenile monkeys at doses up to 5-fold pediatric exposure.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Pediatric X-linked Hypophosphatemia

CRYSVITA has been evaluated in 65 pediatric patients with XLH.

Study 1 (NCT 02163577) is a randomized, open-label study in 52 prepubescent XLH patients, 5 to 12 years old, which compared treatment with CRYSVITA administered every 2 weeks versus every 4 weeks. Following an initial 16-week dose titration phase, patients completed 48-weeks of treatment with CRYSVITA every 2 weeks. All 52 patients completed at least 64 weeks on study; no patient discontinued. Burosumab-twza dose was adjusted to target a fasting serum phosphorus concentration of 3.5 to 5.0 mg/dL based on the fasting phosphorus level the day of dosing. Twenty-six of 52 patients received CRYSVITA every two weeks up to a maximum dose of 2 mg/kg. The average dose was 0.73 mg/kg (range: 0.3, 1.5) at week 16, 0.98 mg/kg (range: 0.4, 2.0) at week 40 and 1.04 mg/kg (range: 0.4, 2.0) at week 60. The remaining 26 patients received CRYSVITA every four weeks. At study entry, the mean age of patients was 8.5 years and 46% were male. Ninety-six percent had received oral phosphate and active vitamin D analogs for a mean (SD) duration of 7 (2.4) years. Oral phosphate and active vitamin D analogs were discontinued prior to study enrollment. Ninety-four percent of patients had radiographic evidence of rickets at baseline.

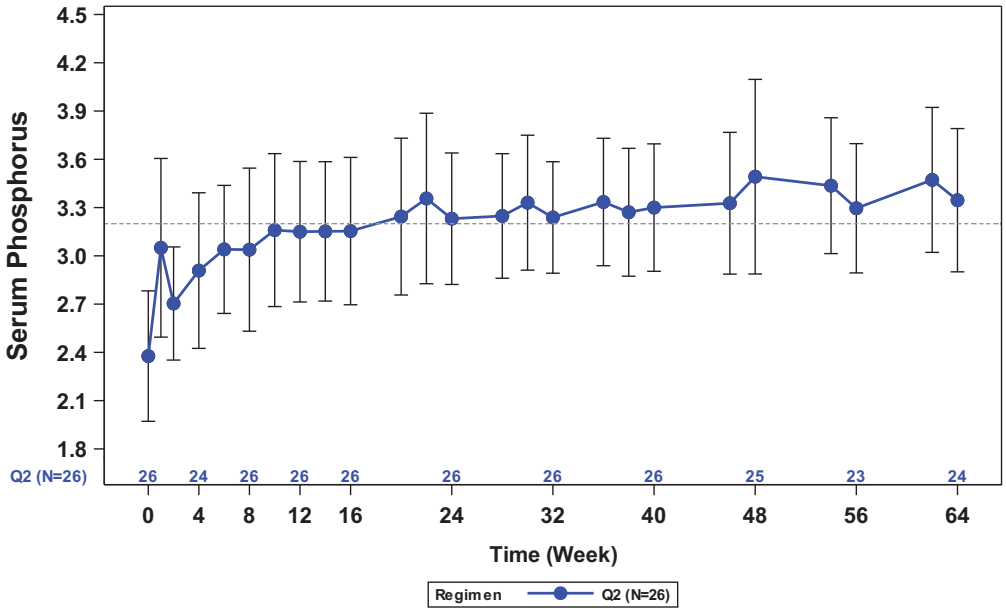
Study 2 (NCT 02750618) is a 64-week open-label study in 13 pediatric XLH patients, 1 to 4 years old. Patients received CRYSVITA at a dose of 0.8 mg/kg every two weeks with titration up to 1.2 mg/kg based on serum phosphorus measurements. All patients completed at least 40 weeks on study; no patients discontinued. At study entry, the mean age of patients was 2.9 years and 69% were male. All patients had radiographic evidence of rickets at baseline and had received oral phosphate and active vitamin D analogs for a mean (SD) duration of 16.9 (13.9) months. Oral phosphate and active vitamin D analogs were discontinued prior to study enrollment.

Serum Phosphorus

In Study 1, CRYSVITA increased mean (SD) serum phosphorus levels from 2.4 (0.40) at baseline to 3.3 (0.40) and 3.4 (0.45) mg/dL at week 40 and week 64 in the patients who received CRYSVITA every 2 weeks (Figure 1). The ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate (TmP/GFR) increased in these patients from mean (SD) of 2.2 (0.49) at baseline to 3.3 (0.60) and 3.4 (0.53) mg/dL at week 40 and week 64.

In Study 2, CRYSVITA increased mean (SD) serum phosphorus levels from 2.5 (0.28) mg/dL at baseline to 3.5 (0.49) mg/dL at week 40.

Figure 1: Serum Phosphorus Levels (mg/dL) Over Time in Children 5-12 Years Receiving CRYSVITA Every 2 Weeks in Study 1[a]



a) Serum Phosphorus Level (mg/dL) (Mean ±SD) - Q2W. The dotted line represents the lower limit of normal (3.2 mg/dL) for patients in Study 1.

Radiographic Evaluation of Rickets

Radiographs from 52 CRYSVITA-treated XLH patients in Study 1 and 13 patients in Study 2 were examined to assess XLH-related rickets using the 10-point Thacher Rickets Severity Score (RSS) and the 7-point Radiographic Global Impression of Change (RGI-C). The RSS score is assigned based on images of the wrist and knee from a single timepoint, with higher scores indicating greater rickets severity. The RGI-C score is assigned based on side-by-side comparisons of wrist and knee radiographs from two timepoints, with higher scores indicating greater improvement in radiographic evidence of rickets. A RGI-C score of +2.0 was defined as radiographic evidence of substantial healing.

In Study 1, baseline mean (SD) RSS total score was 1.9 (1.17) in patients receiving CRYSVITA every two weeks. After 40 weeks of treatment with CRYSVITA, mean total RSS decreased from 1.9 to 0.8 (see Table 6). After 40 weeks of treatment with CRYSVITA, the mean RGI-C Global score was +1.7 in patients receiving CRYSVITA every two weeks. Eighteen out of 26 patients achieved an RGI-C score of ≥ +2.0. These findings were maintained at week 64 as shown in Table 6.

In Study 2, baseline mean (SD) total RSS was 2.9 (1.37) in 13 patients. After 40 weeks of treatment with CRYSVITA, mean total RSS decreased from 2.9 to 1.2 and the mean (SE) RGI-C Global score was +2.3 (0.08). All 13 patients achieved a RGI-C global score ≥ +2.0. The mean (SE) lower limb deformity as assessed by RGI-C, using standing long leg radiographs, was +1.3 (0.14) (see Table 6).

Table 6: Rickets Response in Children 1-12 Years Receiving CRYSVITA Every 2 Weeks in Study 1 and Study 2

Endpoint Timepoint	**CRYSVITA Every 2 Weeks**	
	Study 1 (N=26)	**Study 2 (N=13)**
RSS Total Score		
Baseline Mean (SD)	1.9 (1.17)	2.9 (1.37)
LS Mean change from baseline in total score[a] (reduction indicates improvement) with 95% CI		
Week 40	-1.1 (-1.28, -0.85)	-1.7 (-2.03, -1.44)
Week 64	-1.0 (-1.2, -0.79)	
RGI-C Global Score		
LS Mean score[a] (positive indicates healing) with 95% CI		
Week 40	+1.7 (+1.48, +1.84)	+2.3 (+2.16, +2.51)
Week 64	+1.6 (+1.34, +1.78)	

a) The estimates of LS means and 95% CI (confidence interval) are from the generalized estimation equation model accounting for baseline RSS, visits and regimen and its interaction for Study 1 and from ANCOVA model accounting for age and baseline RSS for Study 2.

Serum Alkaline Phosphatase Activity

For Study 1, mean (SD) serum total alkaline phosphatase activity was 462 (110) U/L at baseline and decreased to 354 (73) U/L at Week 64 (-23%, $p < 0.0001$) in the patients who received CRYSVITA every 2 weeks.

For Study 2, mean (SD) serum total alkaline phosphatase activity was 549 (194) U/L at baseline and decreased to 335 (88) U/L at Week 40 (mean change: -36%).

Growth

In Study 1, CRYSVITA treatment for 64 weeks increased standing mean (SD) height Z score from -1.72 (1.03) at baseline to -1.54 (1.13) in the patients who received CRYSVITA every two weeks (LS mean change of +0.19 (95% CI: 0.09 to 0.29).

14.2 Adult X-linked Hypophosphatemia

Study 3 (NCT 02526160) is a randomized, double-blind, placebo-controlled study in 134 adult XLH patients. The study comprises a 24-week placebo-controlled treatment phase. CRYSVITA was administered at a dose of 1 mg/kg every 4 weeks. At study entry, the mean age of patients was 40 years (range 19 to 66 years) and 35% were male. All patients had skeletal pain associated with XLH/osteomalacia at baseline. The baseline mean (SD) serum phosphorus concentration was below the lower limit of normal at 1.98 (0.31) mg/dL. Oral phosphate and active vitamin D analogs were not allowed during the study. One patient in the CRYSVITA group discontinued treatment.

Study 4 (NCT 02537431) is a 48-week, open-label, single-arm study in 14 adult XLH patients to assess the effects of CRYSVITA on improvement of osteomalacia as determined by histologic and histomorphometric evaluation of iliac crest bone biopsies. Patients received 1 mg/kg CRYSVITA every four weeks. At study entry, the mean age of patients was 40 years (range 25 to 52 years) and 43% were male. Oral phosphate and active vitamin D analogs were not allowed during the study.

Serum Phosphorus

In Study 3 at baseline, mean (SD) serum phosphorus was 1.9 (0.32) and 2.0 (0.30) mg/dL in the placebo and CRYSVITA groups respectively. During the initial 24 weeks of treatment, mean (SD) serum phosphorus across the midpoints of dose intervals (2 weeks post dose) was 2.1 (0.30) and 3.2 (0.53) mg/dL in the placebo and CRYSVITA groups, and mean (SD) serum phosphorus across the ends of dose intervals was 2.0 (0.30) and 2.7 (0.45) mg/dL in the placebo and CRYSVITA groups.

A total of 94% of patients treated with CRYSVITA achieved a serum phosphorus level above the lower limit of normal (LLN) compared to 8% in the placebo group through week 24 (Table 7).

Table 7: Proportion of Adult Patients Achieving Mean Serum Phosphorus Levels Above the LLN at the Midpoint of the Dose Interval in Study 3

	Placebo (N = 66)	CRYSVITA (N = 68)
Achieved Mean Serum Phosphorus > LLN Across Midpoints of Dose Intervals Through Week 24 - n (%)	5 (8%)	64 (94%)
95% CI	(3.3, 16.5)	(85.8, 97.7)
p-value[a]		< 0.0001

The 95% CIs are calculated using the Wilson score method.

[a] P-value is from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testing for association between achieving the primary endpoint and treatment group, adjusting for randomization stratifications.

At baseline, the mean (SD) ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate (TmP/GFR) was 1.60 (0.37) and 1.68 (0.40) mg/dL in the placebo and CRYSVITA groups respectively. At week 22 (midpoint of a dose interval), mean (SD) TmP/GFR was 1.69 (0.37) and 2.73 (0.75) mg/dL in the placebo and CRYSVITA groups. At week 24 (end of a dose interval), mean (SD) TmP/GFR was 1.73 (0.42) and 2.21 (0.48) mg/dL in the placebo and CRYSVITA groups.

Radiographic Evaluation of Osteomalacia

In Study 3, a skeletal survey was conducted at baseline to identify osteomalacia-related fractures and pseudofractures. Osteomalacia-related fractures are defined as atraumatic lucencies extending across both bone cortices and pseudofractures are defined as atraumatic lucencies extending across one cortex. There were 52% of patients who had either active (unhealed) fractures (12%) or active pseudofractures (47%) at baseline. The active fractures and pseudofractures were predominantly located in the femurs, tibia/fibula, and metatarsals of the feet. Assessment of these active fracture/pseudofracture sites at week 24 demonstrated a higher rate of complete healing in the CRYSVITA group compared to placebo as shown in Table 8. During treatment through week 24, a total of 6 new fractures or pseudofractures appeared in 68 patients receiving CRYSVITA, compared to 8 new abnormalities in 66 patients receiving placebo.

Table 8: Comparison of Fracture Healing with CRYSVITA vs Placebo in Study 3

	Active Fractures		Active Pseudofractures		Total Fractures	
	Placebo n (%)	CRYSVITA n (%)	Placebo n (%)	CRYSVITA n (%)	Placebo n (%)	CRYSVITA n (%)
No. of fractures at baseline	13	14	78	51	91	65
Healed at week 24	0 (0%)	7 (50%)	7 (9%)	21 (41%)	7 (8%)	28 (43%)

Bone Histomorphometry

In Study 4, after 48 weeks of treatment, healing of osteomalacia was observed in ten patients as demonstrated by decreases in Osteoid volume/Bone volume (OV/BV) from a mean (SD) score of 26% (12.4) at baseline to 11% (6.5), a change of -57%. Osteoid thickness (O.Th) declined in eleven patients from a mean (SD) of 17 (4.1) micrometers to 12 (3.1) micrometers, a change of -33%. Mineralization lag time (MLt) declined in 6 patients from a mean (SD) of 594 (675) days to 156 (77) days, a change of -74%.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

CRYSVITA (burosumab-twza) injection for subcutaneous administration is supplied as a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent and colorless to pale brown-yellow solution. The product is available as one single-dose vial per carton in the following strengths:

10 mg/mL (NDC# 69794-102-01)

20 mg/mL (NDC# 69794-203-01)

30 mg/mL (NDC# 69794-304-01)

CRYSVITA vials must be stored in the original carton until the time of use under refrigerated conditions at 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Keep CRYSVITA vial in the original carton to protect from light until time of use.

Do not freeze or shake CRYSVITA.

Do not use CRYSVITA beyond the expiration date stamped on the carton.

CRYSVITA vials are single-dose only. Discard any unused product.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Hypersensitivity Reactions

Advise patients that CRYSVITA may cause hypersensitivity events such as rash, injection site rash and urticaria. Instruct the patients to contact their physician if such reactions occur [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Injection Site Reactions

Inform patients that injection site reactions (e.g. erythema, rash, swelling, bruising, pain, pruritus, urticaria, and hematoma) have occurred at the site of CRYSVITA injection. Instruct the patients to contact their physician if such reactions occur [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Restless Leg Syndrome

Advise patients that CRYSVITA can induce RLS or worsen the symptoms of existing RLS. Instruct the patients to contact their physician if such a reaction occurs [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Pregnancy

Report pregnancies to the Kyowa Kirin, Inc. Adverse Event reporting line at 1-888-756-8657 *[see Use in Specific Populations (8.1)].*

Manufactured by:
Kyowa Kirin, Inc.
Bedminster, NJ 07921
U.S. License No. 2077

Distributed by:
Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
Novato, CA 94949 USA

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CRYSVITA 10 mg solution for injection

CRYSVITA 20 mg solution for injection

CRYSVITA 30 mg solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

CRYSVITA 10 mg solution for injection

Each vial contains 10 mg of burosumab in 1 ml solution.

CRYSVITA 20 mg solution for injection

Each vial contains 20 mg of burosumab in 1 ml solution.

CRYSVITA 30 mg solution for injection

Each vial contains 30 mg of burosumab in 1 ml solution.

Burosumab is a recombinant human monoclonal IgG1 antibody for FGF23 and is produced by recombinant DNA technology using Chinese hamster ovary (CHO) mammalian cell culture.

Excipient with known effect

Each vial contains 45.91 mg sorbitol.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Clear to slightly opalescent, colourless to pale brownish-yellowish solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

CRYSVITA is indicated for the treatment of X-linked hypophosphataemia with radiographic evidence of bone disease in children 1 year of age and older and adolescents with growing skeletons.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by a physician experienced in the management of patients with metabolic bone diseases.

Posology

Oral phosphate and vitamin D analogues should be discontinued 1 week prior to initiation of treatment. At initiation, fasting serum phosphate concentration should be below the reference range for age (see section 4.3).

The recommended starting dose is 0.4 mg/kg of body weight and the normal maintenance dose is 0.8 mg/kg burosumab given every two weeks. The maximum dose is 90 mg. All doses should be rounded to the nearest 10 mg.

After initiation of treatment with burosumab, fasting serum phosphate should be measured every 2 weeks for the first month of treatment, every 4 weeks for the following 2 months and thereafter as appropriate. Fasting serum phosphate should also be measured 4 weeks after any dose adjustment. If fasting serum phosphate is within the reference range for age, the same dose should be maintained.

To decrease the risk for ectopic mineralisation, it is recommended that fasting serum phosphate is targeted in the lower end of the normal reference range for age (see section 4.4).

Dose increase
If fasting serum phosphate is below the reference range for age, the dose may be increased stepwise by 0.4 mg/kg up to a maximum dose of 2.0 mg/kg (maximum dose of 90 mg). Fasting serum phosphate should be measured 4 weeks after dose adjustment. Burosumab should not be adjusted more frequently than every 4 weeks.

Dose decrease
If fasting serum phosphate is above the reference range for age, the next dose should be withheld and the fasting serum phosphate reassessed within 4 weeks. The patient must have fasting serum phosphate below the reference range for age to restart burosumab at approximately half of the previous dose.

Missed dose
If a patient misses a dose, burosumab should be resumed as soon as possible at previously prescribed dose.

Special populations

Renal impairment
Burosumab has not been studied in patients with renal impairment. Burosumab must not be given to patients with severe or end stage renal disease (see section 4.3).

Paediatric population
The safety and efficacy of burosumab in children aged less than one year have not been established. No data are available.

Method of administration

For subcutaneous use.

Burosumab should be injected in the arm, abdomen, buttock or thigh. The maximum volume of medicinal product per injection site is 1.5 ml. If more than 1.5 ml is required on a given dosing day, the total volume of medicinal product should be split and should be administered at two different injection sites. Injections sites should be rotated and carefully monitored for signs of potential reactions (see section 4.4).

For handling of burosumab before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Concurrent administration with oral phosphate, vitamin D analogues (see section 4.5).

Fasting serum phosphate above the normal range for age due to the risk of hyperphosphatemia (see section 4.4).

Patients with severe renal impairment or end stage renal disease.

4.4 Special warnings and precautions for use

Ectopic mineralisation

Ectopic mineralisation, as manifested by nephrocalcinosis, has been observed in patients with XLH treated with oral phosphorous and vitamin D analogues; these medicinal products should be stopped at least 1 week prior to initiating burosumab treatment (see section 4.2).

Monitoring for signs and symptoms of nephrocalcinosis, e.g. by renal ultrasonography, is recommended at the start of treatment and every 6 months for the first 12 months of treatment, and annually thereafter. Monitoring of plasma alkaline phosphatases, Calcium, PTH and creatinine is recommended every 6 months (every 3 months for children 1- 2 years) or as indicated. Monitoring of urine calcium and phosphate is suggested every 3 months.

Hyperphosphataemia

Patient's fasting serum phosphate level should be monitored due to the risk of hyperphosphatemia. To decrease the risk for ectopic mineralisation, it is recommended that fasting serum phosphate is targeted in the lower end of the normal reference range for age. Dose interruption and/or dose reduction may be required (see section 4.2). Periodic measurement of post prandial serum phosphate is advised.

Serum parathyroid hormone

Increases in serum parathyroid hormone have been observed in some XLH patients during treatment with burosumab. Periodic measurement of serum parathyroid hormone is advised.

Injection site reactions

Administration of burosumab may result in local injection site reactions. Administration should be interrupted in any patient experiencing severe injection site reactions (see section 4.8) and appropriate medical therapy administered.

Hypersensitivity

Burosumab must be discontinued if serious hypersensitivity reactions occur and appropriate medical treatment should be initiated.

Excipient with known effect

This medicine contains 45.91 mg of sorbitol in each vial which is equivalent to 45.91 mg/ml.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concurrent administration of burosumab with oral phosphate and vitamin D analogues is contraindicated as it may cause an increased risk of hyperphosphatemia and hypercalcaemia (see section 4.3).

Caution should be exercised when combining burosumab with calcimimetic medicinal products (i.e. agents that mimic the effect of calcium on tissues by activating the calcium receptor). Co-administration of these medicinal products has not been studied in clinical trials and could potentially exacerbate hypocalcaemia.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of burosumab in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

CRYSVITA is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether burosumab/metabolites are excreted in human milk.

A risk to newborns/infants cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from CRYSVITA therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Studies in animals have shown effects on male reproductive organs (see section 5.3). There are no clinical data available on the effect of burosumab on human fertility. No specific fertility studies in animals with burosumab were conducted.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Burosumab may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Dizziness may occur following administration of burosumab.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse drug reaction (ADR) reported in paediatric patients up to 64 weeks was injection site reactions (57%), headache (54%), pain in extremity (42%), vitamin D decreased (28%), rash (23%), toothache (19%), tooth abscess (14%), myalgia (14%), and dizziness (11%) (See section 4.4 and 'Description of selected adverse reactions' below).

Tabulated list of adverse reactions

Table 1 gives the adverse reactions observed from clinical trials. The adverse reactions are presented by system organ class and frequency categories, defined using the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1000); very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions reported in paediatric patients with XLH (N=65)

MedDRA System Organ Class	Frequency category	Adverse reaction
Infections and infestations	Very common	Tooth abscess
Nervous system disorder	Very common	Headache
	Very common	Dizziness
Gastrointestinal Disorders	Very common	Toothache
Skin and subcutaneous tissue disorder	Very common	Rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Myalgia
	Very common	Pain in extremity
General disorders and administration site conditions	Very common	Injection site reaction
Investigations	Very common	Vitamin D decreased

Description of selected adverse reactions

Injection site reactions
Local reactions (e.g. injection site urticaria, erythema, rash, swelling, bruising, pain, pruritus, and haematoma) have occurred at the site of injection. In the paediatric studies, approximately 57% of the patients had an injection site reaction. The injection site reactions were generally mild in severity, occurred within 1 day of medicinal product administration, lasted approximately 1 to 3 days, required no treatment, and resolved in almost all instances.

Skin reactions
In paediatric patients, the most frequent potential hypersensitivity events were rash (22%), injection site rash (6%), and urticaria (4%). The events were mild or moderate in severity.

Immunogenicity
Anti-drug antibodies (ADA) have been detected in a small percentage of patients receiving burosumab who had also tested positive for ADA prior to dosing; no adverse events or loss of efficacy was associated with these findings.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no experience with overdose of burosumab. Burosumab has been administered in paediatric clinical trials without dose limiting toxicity using doses up to 2.0 mg/kg body weight with a maximal dose of 90 mg every two weeks. In adult clinical trials no dose limiting toxicity has been observed using doses up to 1.0 mg/kg or a maximal total dose of 128 mg every 4 weeks.

Management

In case of overdose, it is recommended to stop burosumab and to monitor biochemical response.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for the treatment of bone diseases, other drugs affecting bone structure and mineralisation, ATC code: M05BX05.

Mechanism of action

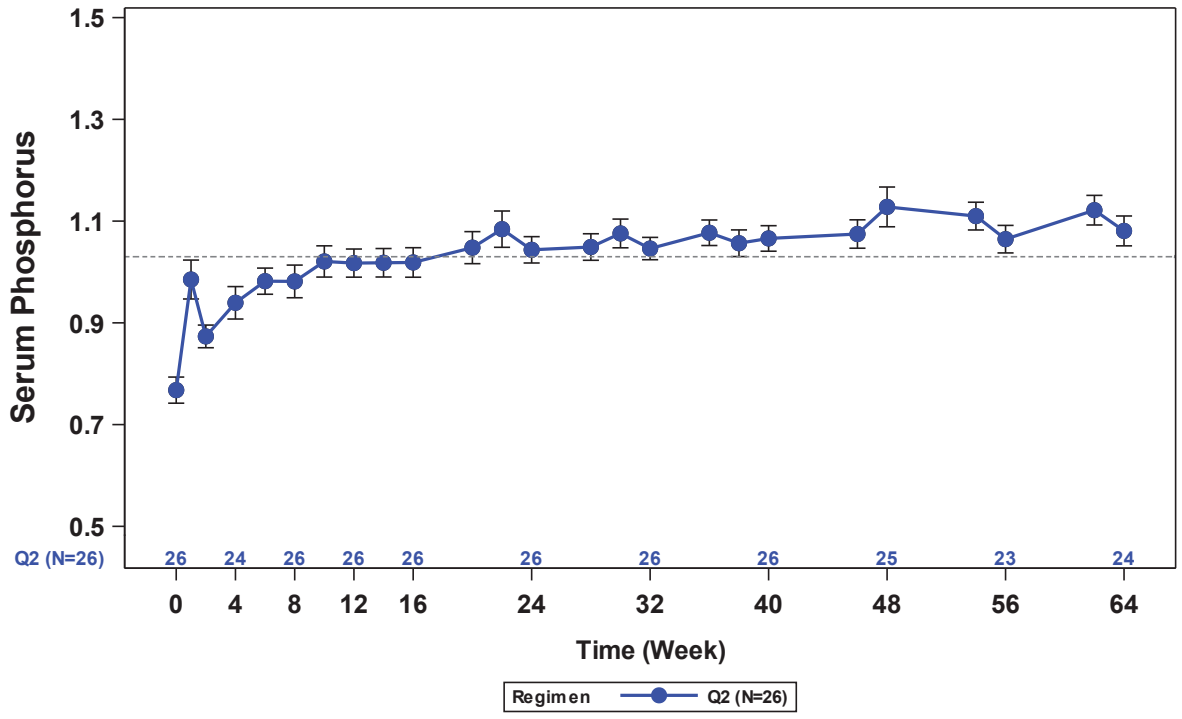
Burosumab is a recombinant human monoclonal antibody (IgG1) that binds to and inhibits the activity of fibroblast growth factor 23 (FGF23). By inhibiting FGF23, burosumab increases tubular reabsorption of phosphate from the kidney and increases serum concentration of 1, 25 dihydroxy-Vitamin D.

Clinical efficacy and safety

Study UX023-CL201
In paediatric Study UX023-CL201, 52 paediatric patients aged 5 to 12 years (mean 8.5 years; SD 1.87) with XLH were treated for 64 weeks. Nearly all patients had radiographic evidence of rickets at baseline and had received prior oral phosphate and vitamin D analogues for a mean (SD) duration of 7 (2.4) years. This conventional therapy was discontinued 2-4 weeks prior to burosumab initiation. The burosumab dose was adjusted to target a fasting serum phosphorous concentration of 1.13 to 1.62 mmol/L. Twenty six of 52 patients received burosumab every 4 weeks (Q4W). Twenty six of 52 patients received burosumab every two weeks (Q2W) at an average dose (min, max) of 0.73 (0.3, 1.5), 0.98 (0.4, 2.0) and 1.04 (0.4, 2.0) mg/kg at weeks 16, 40 and 60 respectively, and up to a maximum dose of 2.0 mg/kg.

Burosumab increased serum phosphate concentration and increased TmP/GFR). Changes in serum phosphate concentration over time are shown in Figure 1. In the group that received burosumab every 2 weeks, mean (SD) serum phosphate concentration increased from 0.77 (0.13) mmol/L at baseline, to 1.07 (0.13) mmol/L at Week 40 and was maintained to Week 64 at 1.08 (0.14) mmol/L.

Figure 1: Serum Phosphate Concentration (mmol/L) over Time in the Phase 2 Paediatric Study in Children 5-12 years Receiving Burosumab Every 2 Weeks (Q2W)



Serum alkaline phosphatase activity
Mean (SD) serum total alkaline phosphatase activity was 459 (105) U/L at baseline and decreased to 369 (76) U/L at Week 64 (-19.6%, $p < 0.0001$).

Bone-derived serum alkaline phosphatase content was 165 (52) µg/L [mean (SD)] at Baseline and 115 (31) µg/L at Week 64 (mean change: -28.5%).

Rickets Severity Score (RSS)
The severity of paediatric rickets in Study UX023-CL201 was measured using the RSS, a radiographic scoring method developed originally to assess the severity of nutritional rickets in the wrists and knees based on the degree of metaphyseal fraying, concavity, and the proportion of the growth plate affected. In Study UX023-CL201, the RSS was scored using a predefined scale looking at specific abnormalities in the wrists and knees. Results are summarised in table 2. The negative change in the Rickets Severity Score reflects resolution of the x-ray appearance of rickets.

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)
As a complement to the RSS system to assess the severity of paediatric rickets in Study UX023CL201, the RGI-C is a relative rating scale that compares a patient's rickets before and after treatment utilising a 7-point ordinal scale to evaluate change in the same abnormalities rated in the RSS. Scores range from -3 (indicating severe worsening of rickets) to +3 (indicating complete healing of rickets). Results are summarised in Table 2. The positive change in the RGI-C score reflects resolution of the x-ray appearance of rickets.

Table 2: Rickets Response in Children 5-12 years Receiving Burosumab in Study UX023-CL201

Endpoint	**Duration of Burosumab (week)**	**Effect Size**	
		Q2W (N=26)	**Q4W (N=26)**
RSS Total Score			
Baseline Mean (SD)		1.92 (1.2)	1.67 (1.0)
LS Mean change (SE) from baseline in total score[a] (reduced RSS score indicates improvement in rickets severity)	40	-1.06 (0.1) ($p<0.0001$)	-0.73 (0.1) ($p<0.0001$)
	64	-1.00 (0.1) ($p<0.0001$)	-0.84 (0.1) ($p<0.0001$)
RGI-C Global Score LS Mean score (SE)[a] (positive indicates healing)	40	+1.66 (0.1) ($p<0.0001$)	+1.47 (0.1) ($p<0.0001$)
	64	+1.56 (0.1) ($p<0.0001$)	+1.58 (0.1) ($p<0.0001$)

a) The estimates of LS means and p-values are from the generalized estimation equation model accounting for baseline RSS, visits and regimen and its interaction.

Genu varum inter-condylar distance and genu valgum inter-malleolar distance did not change from Baseline up to Week 64.

Study UX023-CL205
In paediatric Study UX023-CL205, burosumab was evaluated in 13 XLH patients, aged 1 to 4 years (mean 2.9 years; SD 1.1) for 40 weeks. All patients had radiographic evidence of rickets at baseline and twelve patients had received oral phosphate and vitamin D analogues for a mean (SD) duration of 16.7 (14.4) months. This conventional therapy was discontinued 2-6 weeks prior burosumab initiation. Patients received burosumab at a dose of 0.8 mg/kg every two weeks.

In Study UX023-CL205, mean (SD) fasting serum phosphate concentration increased from 0.81 (0.092) mmol/L at baseline to 1.12 (0.158) mmol/L at Week 40.

Serum alkaline phosphatase activity
Mean (SD) serum total alkaline phosphatase activity was 549 (193.8) U/L at baseline and decreased to 335 (87.6) U/L at Week 40 (mean change: -36.3%).

Rickets Severity Score (RSS)
After 40 weeks of treatment with burosumab, mean total RSS improved from 2.92 (1.367) at baseline to 1.19 (0.522), corresponding to a change from baseline in LS mean (SE) change of -1.73 (0.132) ($p<0.0001$).

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)
After 40 weeks of treatment with burosumab, the LS mean (SE) RGI-C Global score was +2.33 (0.08) in all 13 patients ($p < 0.0001$) demonstrating healing of rickets. All 13 patients were considered RGI-C responders as defined by RGI-C global score ≥ +2.0.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with CRYSVITA in one or more subsets of the paediatric population in treatment of X-linked hypophosphataemia. See 4.2 for information on paediatric use.

This medicinal product has been authorised under a so-called 'conditional approval' scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited.
The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Burosumab absorption from subcutaneous injection sites to blood circulation is nearly complete. Following subcutaneous administration, the time to reach maximum serum concentrations (T_{max}) of burosumab is approximately 5-10 days. The peak serum concentration (C_{max}) and area under the concentration-time curve (AUC) of serum burosumab is dose proportional over the dose range of 0.1-2.0 mg/kg.

Distribution

In XLH patients, the observed volume of distribution of burosumab approximates the volume of plasma, suggesting limited extravascular distribution.

Biotransformation

Burosumab is composed solely of amino acids and carbohydrates as a native immunoglobulin and is unlikely to be eliminated via hepatic metabolic mechanisms. Its metabolism and elimination are expected to follow the immunoglobulin clearance pathways, resulting in degradation to small peptides and individual amino acids.

Elimination

Due to its molecular size, burosumab is not expected to be directly excreted. The clearance of burosumab is dependent on body weight and estimated to be 0.290 L/day and 0.136 L/day in a typical adult (70 kg) and paediatric (30 kg) XLH patient, respectively, with corresponding disposition half-life (t1/2) in the serum of approximately 19 days.

Linearity/non-linearity

Burosumab displays time-invariant pharmacokinetics that is linear to dose over the subcutaneous dose range of 0.1 to 2.0 mg/kg.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

With the subcutaneous route of administration, a direct PK-PD relationship between serum burosumab concentrations and increases in serum phosphate concentration is observed and well described by an E_{max}/EC_{50} model. Serum burosumab and phosphate concentrations, as well as TmP/GFR, increased and decreased in parallel and reached maximum levels at approximately the same time point after each dose, supporting a direct PK-PD relationship. The AUC for the change from baseline in serum phosphate, TmP/GFR and $1,25(OH)_2D$ increased linearly with increasing burosumab AUC.

Paediatric PK/PD

No significant difference has been observed in paediatric patient pharmacokinetics or pharmacodynamics as compared with PK/PD in the adult population. Burosumab clearance and volume of distribution are body weight dependent.

5.3 Preclinical safety data

Adverse reactions in non-clinical studies with normal animals were observed at exposures which resulted in serum phosphate concentration greater than normal limits. These effects were consistent with an exaggerated response to the inhibition of normal FGF23 levels resulting in a supraphysiologic increase in serum phosphate beyond the upper limit of normal.

Studies in rabbits and adult and juvenile cynomolgus monkeys demonstrated dose-dependent elevations of serum phosphate and $1,25\ (OH)_2D$ confirming the pharmacologic actions of burosumab in these species. Ectopic mineralisation of multiple tissues and organs (e.g. kidney, heart, lung, and aorta), and associated secondary consequences (e.g. nephrocalcinosis) in some cases, due to hyperphosphataemia, was observed in normal animals at doses of burosumab that resulted in serum phosphate concentrations in animals greater than approximately 2.58 mmol/L. In a murine model of XLH, a significant reduction in the incidence of ectopic mineralisation was observed at equivalent levels of serum phosphate, suggesting that the risk of mineralisation is less in the presence of excess FGF23.

Bone effects seen in adult and juvenile monkeys included changes in bone metabolism markers, increases in thickness and density of cortical bone, increased density of total bone and thickening of long bone. These changes were a consequence of higher than normal serum phosphate levels, which accelerated bone turnover and also led to periosteal hyperostosis and a decrease in bone strength in adult animals, but not in juvenile animals at the doses tested. Burosumab did not promote abnormal bone development, as no changes in femur length or bone strength were noted in juvenile animals. Bone changes were consistent with the pharmacology of burosumab and the role of phosphate in bone mineralization, metabolism and turnover.

In repeat-dose toxicology studies of up to 40 weeks duration in cynomolgus monkeys, mineralisation of the rete testis/seminiferous tubules was observed in male monkeys; however, no changes were observed in semen analysis. No adverse effects on female reproductive organs were observed in these studies.

In the reproductive and developmental toxicology study performed in pregnant cynomolgus monkeys, moderate mineralisation of the placenta was seen in pregnant animals given 30 mg/kg of burosumab and occurred in animals with peak serum phosphate concentration greater than approximately 2.58 mmol/L. Shortening of the gestation period and associated increased incidence of premature births were observed in pregnant monkeys at doses of ≥ 0.3 mg/kg which corresponded to burosumab exposures that are ≥0.875- to 1.39-fold anticipated clinical levels. Burosumab was detected in serum from fetuses indicating that burosumab was transported across the placenta to the fetus. There was no evidence of teratogenic effects. Ectopic mineralisation was not observed in foetuses or offspring and burosumab did not affect pre- and postnatal growth including survivability of the offspring.

In preclinical studies, ectopic mineralisation has been observed in normal animals, most frequently in the kidney, given burosumab at doses that resulted in serum phosphate concentrations greater than 2.58 mmol/L (see section 5.3). Neither new or clinically meaningful worsening of nephrocalcinosis nor ectopic mineralisation have been observed in clinical trials of patients with XLH treated with burosumab to achieve normal serum phosphate levels.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-histidine
D-sorbitol E420
Polysorbate 80
L-methionine
Hydrochloric acid, 10% (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C). Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Clear glass vial with butyl rubber stopper, and aluminium seal.

Pack size of one vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Each vial is for single use only.

Do not shake the vial before use.

Burosumab should be administered using aseptic technique and sterile disposable syringes and injection needles.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Kyowa Kirin Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
United Kingdom
+44 (0)1896 664000
medinfo@kyowakirin.com

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1262/001
EU/1/17/1262/002
EU/1/17/1262/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

1.7 同種同効品一覧表

KRN23 は、線維芽細胞増殖因子 23（FGF23）を標的とするヒト型モノクローナル抗体であり、低リン血症の原因となっている過剰な FGF23 の作用を抑制することにより、腎臓におけるリン再吸収及び $1,25(OH)_2$ ビタミン D 濃度の増加を介して腸管からのリン吸収を正常化し、慢性低リン血症を改善させることが期待される。

本剤は FGF23 の過剰作用を中和することによる病因に即した治療となるため、本剤と同様の臨床的位置付けを有する既承認薬は存在しない。参考として、本剤と同様にくる病・骨軟化症の治療に使用される経口リン酸製剤である「ホスリボン配合顆粒」及び活性型ビタミン D 製剤のうち「フルスタン錠」について記載する。（表 1.7-1）

当該品目の最新の添付文書を添付する。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（KRN23）

販売名	クリースビータ皮下注 10 mg クリースビータ皮下注 20 mg クリースビータ皮下注 30 mg	ホスリボン配合顆粒	フルスタン錠 0.15 フルスタン錠 0.3
一般名	ブロスマブ（遺伝子組換え）	リン酸二水素ナトリウム一水和物・無水リン酸水素二ナトリウム	ファレカルシトリオール
会社名	協和キリン株式会社	ゼリア新薬工業株式会社	大日本住友製薬株式会社
効能又は効果	FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症	低リン血症	○ 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 ○ 副甲状腺機能低下症（腎不全におけるものを除く）における低カルシウム血症とそれに伴う諸症状（テタニー、けいれん、しびれ感、知覚異常等）の改善 ○ クル病・骨軟化症（腎不全におけるものを除く）に伴う諸症状（骨病変、骨痛、筋力低下）の改善
添付文書改訂日	2019 年 7 月 作成案	2016 年 3 月（第 4 版）	2016 年 4 月（第 7 版）

2016年３月改訂（第4版，承認条件削除に伴う改訂）
2014年３月改訂（第3版，投薬期間制限解除に伴う改訂）

5509

経口リン酸製剤
処方箋医薬品注）

ホスリボン®配合顆粒

Phosribbon® Combination Granules

日本標準商品分類番号
87322

承認番号	22400AMX01502000
薬価収載年月	2013年２月
販売開始年月	2013年３月

貯　　法　室温保存
開封後は湿気を避けて保存すること。

使用期限　包装に表示の使用期限内に使用すること。

注）注意－医師等の処方箋により使用すること。

■警告

本剤と同一成分である腸管洗浄剤 ビジクリア® 配合錠で、急性腎不全、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）が報告されている。本剤の用法・用量はビジクリア® 配合錠の用法・用量とは異なるものの、腎不全、リン酸腎症の発現に注意すること。
特に、重度の腎機能障害を有する患者に投与する場合には、くる病・骨軟化症の治療に十分な知識を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される場合にのみ使用すること（「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照）。

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	ホスリボン配合顆粒
成分・含量	本剤は１包（0.48g）中に、リンとして100mg、成分としてリン酸二水素ナトリウム一水和物330mg及び無水リン酸水素二ナトリウム119mgを含有する。
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
性状	白色～微黄白色の顆粒剤
識別コード	ZP85

■効能・効果

低リン血症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
1. くる病や骨軟化症をきたす低リン血症の患者（原発性低リン血症性くる病・骨軟化症、Fanconi症候群、腫瘍性骨軟化症、未熟児くる病等）に投与すること。
2. 本剤の投与により腎不全、リン酸腎症が生じる可能性があるため、重度の腎機能障害を有する患者への投与にあたっては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

■用法・用量

通常、リンとして１日あたり20～40mg/kgを目安とし、数回に分割して経口投与する。以後は患者の状態に応じて適宜増減するが、上限はリンとして１日あたり3,000mgとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
1. 血清リン濃度は服用１～２時間後に最高に達し、その後急激に低下することから、血清リン濃度を保つためには本剤の投与を分割し、１日あたりの投与回数を増やすことが望ましい。
2. 血清リン値、血清及び尿中カルシウム値、血清ALP値、血清PTH値、血清クレアチニン値等を定期的に測定し、年齢、体重、患者の状態（食事量、食事内容、臨床症状、臨床検査値、併用薬等）を十分に考慮して、用法・用量の調節を行うこと。
3. 胃腸障害が出現した場合には、１回あたりの投与量を減量し、投与回数を増やすことを考慮すること。

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（1）腎機能障害のある患者［本剤の投与により腎臓に石灰化が生じる可能性がある（「2. 重要な基本的注意」の項参照）。］
（2）副甲状腺機能亢進症の患者［本剤の投与により悪化する可能性がある。］
（3）ナトリウム摂取制限を要する患者［本剤１包中にナトリウムを94mg含有するため、本剤投与により、血清ナトリウムが上昇する可能性がある。］

2. 重要な基本的注意

（1）本剤の投与により、腎臓に石灰化が生じる可能性があるため、必要に応じて超音波検査等を実施することが望ましい。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルミニウム含有製剤	同時に服用することにより、本剤の効果を減弱させるおそれがある。	アルミニウムは消化管内においてリンと結合し、その吸収を阻害すると考えられる。

4. 副作用

国内４施設で原発性低リン血症性くる病患者16例を対象に実施した臨床試験において、２例（12.5%）に副作用が認められ、その内訳は腹痛１例（6.3%）２件、下痢１例（6.3%）１件、及びアレルギー性皮膚炎が１例（6.3%）１件であった。（承認時）

(1) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上
過敏症	アレルギー性皮膚炎
消化器	腹痛、下痢

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。［使用経験はない。］

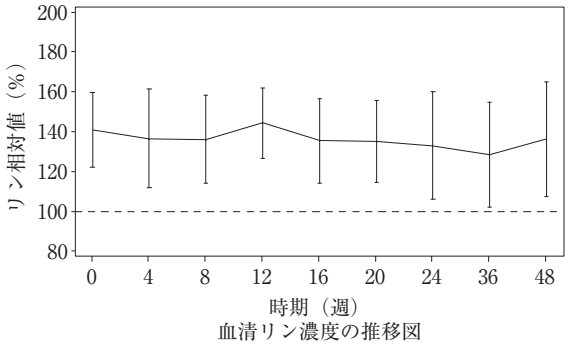
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

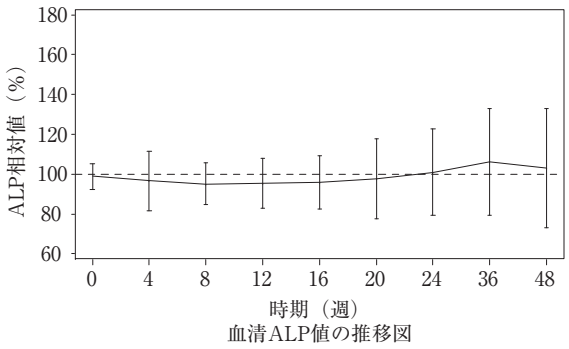
(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[母乳中への移行については不明である。]

■臨床成績[1)]

国内4施設で原発性低リン血症性くる病患者16例（3～14歳：平均8.1歳）を対象に実施した臨床試験において、1日投与量として20～40mg/kg/日を目安として300～3,000mgを3回又は4回に分けて48週間経口投与した。その結果、血清リン濃度（平均値）は3.58mg/dL以上の値で推移し、観察期の平均値である2.86mg/dLを上回った。また、観察期に測定した本剤投与前値を100%とした場合の相対値の平均値［95%信頼区間］は、128.52［114.46, 142.58］～144.31［134.89, 153.73］%で推移した。血清ALP値（平均値）について、観察期に測定した本剤投与前値を100%とした場合の相対値の平均値［95%信頼区間］は、95.19［89.68, 100.69］～106.21［91.86, 120.55］%で推移した。なお、治験薬の1日あたりの投与量は治験期間を通じて400～2,000mgであった。



血清リン濃度の推移図



血清ALP値の推移図

■薬効薬理

低リン血症改善作用[2),3),4)]

家族性（遺伝性）低リン血症性くる病の動物モデルとして知られるHypophosphatemicマウス（Hypマウス）の低リン血症の改善作用を示した。またそれに伴い、骨形成障害の改善作用が認められた。

■有効成分に関する理化学的知見

1. 化学名：リン酸二水素ナトリウム一水和物
Monobasic sodium phosphate monohydrate
分子式：$NaH_2PO_4 \cdot H_2O$
分子量：137.99
性　状：無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末で、水に溶けやすく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。本品は潮解性がある。

2. 化学名：無水リン酸水素二ナトリウム
Dibasic sodium phosphate anhydrous
分子式：Na_2HPO_4
分子量：141.96
性　状：白色の粉末で、水に溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。水溶液（1→100）のpHは9.0～9.4で、吸湿性がある。

■包装

200包（2包×20枚×5）

■取扱い上の注意

1. アルミ包装開封後は、防湿に留意すること。[本剤は吸湿性があるため。]
2. アルミ包装中で凝集することがあるが、成分等に影響はない。

■主要文献

1) K. Ozono et al.:Clin Pediatr Endocrinol, 2014;23(1):9-15.
2) Eicher EM et al.:Proc Natl Acad Sci U S A, 1976;73(12):4667-71.
3) Ecarot B et al.:J Bone Miner Res, 1992;7(5):523-30.
4) Marie PJ et al.:J Clin Invest, 1981;67(3):911-4.

■文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ゼリア新薬工業株式会社　お客様相談室
〒103-8351　東京都中央区日本橋小舟町10-11
TEL（03）3661-0277　FAX（03）3663-2352
受付時間 9:00～17:50（土日祝日・弊社休業日を除く）

製造販売元
ゼリア新薬工業株式会社
東京都中央区日本橋小舟町10-11

**2016年4月改訂（第7版）
*2011年5月改訂

貯法：遮光、気密容器、室温保存
使用期限：組箱に記載

日本標準商品分類番号
873112

	錠0.15	錠0.3
承認番号	21300AMZ00392	21300AMZ00391
薬価収載	2001年6月	2001年6月
販売開始	2001年8月	2001年8月
再審査結果	2010年6月	2010年6月
国際誕生	2001年4月	2001年4月

劇薬

活性型ビタミンD$_3$製剤

フルスタン®錠0.15
フルスタン®錠0.3
FULSTAN®

ファレカルシトリオール製剤

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	フルスタン錠0.15			フルスタン錠0.3		
有効成分（1錠中）	ファレカルシトリオール 0.15μg			ファレカルシトリオール 0.3μg		
添加物	D-マンニトール 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース ポビドン ジブチルヒドロキシトルエン ステアリン酸マグネシウム			D-マンニトール 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース ポビドン ジブチルヒドロキシトルエン ステアリン酸マグネシウム		
色・剤形	白色の素錠			白色の割線入り素錠		
外形						
** 大きさ	直径（mm）	厚さ（mm）	重さ（mg）	直径（mm）	厚さ（mm）	重さ（mg）
	約7	約3.5	約140	約7	約3.5	約140
識別コード	◆212			◆213		

【効能・効果】

○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
○副甲状腺機能低下症（腎不全におけるものを除く）における低カルシウム血症とそれに伴う諸症状（テタニー、けいれん、しびれ感、知覚異常等）の改善
○クル病・骨軟化症（腎不全におけるものを除く）に伴う諸症状（骨病変、骨痛、筋力低下）の改善

【用法・用量】

○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の場合
通常、成人には1日1回ファレカルシトリオールとして0.3μgを経口投与する。
ただし、年齢、症状により適宜減量する。
○副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症の場合
通常、成人には1日1回ファレカルシトリオールとして0.3～0.9μgを経口投与する。
ただし、年齢、症状、病型により適宜増減する。

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 本剤投与中にあらわれる副作用は高カルシウム血症及びそれに基づくと考えられる症状が多いので、過量投与を防ぐため、本剤投与中は、血清カルシウム値を定期的（投与初期及び増量時には少なくとも2週に1回）に測定すること。血清カルシウム値に関しては、疾患、施設の基準値等に応じた適正範囲を維持するよう、患者毎に投与量を調節すること。
高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。投与を再開する場合は、血清カルシウム値が適正範囲に回復したことを確認した後に、減量して行うこと。
低アルブミン血症（血清アルブミン値が4.0g/dL未満）の場合には補正値を指標に用いることが望ましい。
補正カルシウム値算出方法：
補正カルシウム値（mg/dL）
＝血清カルシウム値(mg/dL)－血清アルブミン値(g/dL)＋4.0

(2) 血清カルシウム値と血清リン値の積が高値の場合、異所性石灰化の増悪をきたすと報告[1)～3)]されているので、血清カルシウム値及び血清リン値を定期的に測定し、血清カルシウム値と血清リン値の積が異常高値を認めた場合には、投与量を調節することが望ましい。

(3) 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に投与する場合、血清PTH値、血清Al-P値の抑制が過大に発現した場合は減量するなど、投与量を調節すること。

(4) 副甲状腺機能低下症及びクル病・骨軟化症の患者に投与する場合、尿中カルシウム値、尿中クレアチニン値を定期的に測定し、尿中カルシウム／クレア

チニン比が正常域を超えないよう投与量を調節すること。

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴　高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

⑵　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、 授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

⑶　小児（「小児等への投与」の項参照）

2．重要な基本的注意

⑴　高リン血症のある患者に投与する場合には、リン酸結合剤を併用し、血清リン値を下げること。

⑵　本剤の使用に際しては、他のビタミンD及びその誘導体の製剤の併用の有無を確認し、本剤と併用する場合には注意すること（「相互作用」の項参照）。

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム製剤 乳酸カルシウム 炭酸カルシウム 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
ビタミンD 及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
* PTH製剤 テリパラチド	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
マグネシウム含有製剤 酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム 等	高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。	腸管でのマグネシウムの吸収を促進させる。透析中の患者［腎からのマグネシウムの排泄が低下している。］
ジギタリス製剤 ジゴキシン 等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれるおそれがある。	高カルシウム血症が発症した場合、ジギタリス製剤の作用が増強される。

4．副作用

承認時までの臨床試験における安全性評価対象例452例中、54例(11.9％)に副作用が認められた。その主なものは高カルシウム血症23件(5.1％)、そう痒感11件(2.4％)であった。また、臨床検査値異常変動の主なものは、尿沈渣異常3.2％(3/94例)、 尿pH上昇2.6％(3/114例)、ALT(GPT)上昇1.9％(8/423例)、γ-GTP上昇1.9％(5/270例)、LDH上昇1.2％(4/334例)、好酸球の増加1.1％(4/370例)であった。

市販後の特定使用成績調査における安全性評価対象例1,253例中、248例(19.8％)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。その主なものは高カルシウム血症179件(14.3％)、高リン血症42件(3.4％)であった。(再審査終了時)

⑴　重大な副作用

1）高カルシウム血症(11.8％)

本剤は血清カルシウム上昇作用を有するため、高カルシウム血症があらわれることがある。

高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。投与を再開する場合は、血清カルシウム値が適正範囲に回復したことを確認した後に、減量して行うこと。

また、高カルシウム血症に基づくと思われる臨床症状（そう痒感、いらいら感等）の発現にも注意すること。

2）腎結石(0.1％)、**尿管結石**(0.1％)

腎結石、尿管結石があらわれることがある。

3）肝機能障害(0.1％)、**黄疸**(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑵　その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて、適切な処置を行うこと。

	1.0％以上	1.0％未満
精神神経系		頭痛、眠気、いらいら感、パーキンソニズム
消化器		下痢、下血、嘔気、嘔吐、胃部不快感、 食欲不振、口渇感
循環器		胸部違和感、徐脈
血液		好酸球の増加、白血球数増多、単球の増加、桿状核球の増加、好中球の増加、好中球の減少、リンパ球の減少
代謝異常	高リン血症	尿酸上昇、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、総タンパク低下、アルブミン低下
皮膚	そう痒感	蕁麻疹、皮疹
肝臓		ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、AST(GOT)上昇
腎臓		尿pH上昇、尿沈渣異常、BUN上昇、 尿タンパク異常、尿潜血
骨		関節周囲又は皮下の石灰化、骨痛、関節痛
その他		肩こり、女性型乳房、顔面紅潮

各副作用の頻度は承認時までの臨床試験及び市販後の特定使用成績調査の合算に基づく。

5．高齢者への投与

低用量から開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[承認時までの臨床試験において、高齢者に高カルシウム血症等の副作用の発現率が高い傾向が認められている。]

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[胎児及び妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット、ウサギ)で胎盤移行、胎児化骨遅延等が認められている。]

⑵ 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[乳児に対する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で未変化体及び代謝物の乳汁移行が認められている。]

7．小児等への投与

⑴ 低出生体重児、新生児、乳児、幼児への安全性は確立していない。[使用経験がない。]

⑵ 小児に投与する場合には、血清カルシウム値等の観察を十分に行い、少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならないよう慎重に投与すること。[使用経験が少ない。]

8．適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤は、PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9．その他の注意

⑴ ラットの生殖試験において黄体数の減少が見られた。

⑵ ラット(F344系) に5～20ng/kgを104週間経口投与したがん原性試験において、雌の高用量(20ng/kg)で良性の副腎髄質褐色細胞腫が6/55例に見られた(対照群：2/55例)。

【薬物動態】

1．血中濃度

健常成人に0.3μgを単回経口投与した時、血清中濃度は投与後4時間にC_{max} 4.98pg/mLに達した後、半減期52.7時間で消失する[4]。血清中濃度には食事の影響は認められない。

健常成人及び慢性腎不全のため血液透析を受けている患者に1日1回0.3μgを反復投与した時､最終投与日のC_{max}の平均値は単回投与時の2.3～3.3倍に上昇し、10～11日で定常状態に達する。透析による除去は認められない[5]。

健常成人に単回及び反復経口投与した時のパラメーター

	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (pg･hr/mL)
単回(n＝6)	4.98±1.09	4.0±1.8	52.7	248.5±32.0
反復(n＝6)	11.67±1.44	5.7±2.0	62.2	235.8±28.0

AUC：単回投与時　$AUC_{0\sim\infty}$
反復投与時　$AUC_{0\sim24}$

血液透析患者に単回及び反復経口投与した時のパラメーター

	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (pg･hr/mL)
単回(n＝5)	3.84±0.90	5.2±1.8	61.1	237.1±40.3
反復(n＝5)	12.70±2.37	6.0±2.3	87.5	236.6±40.8

AUC：単回投与時　$AUC_{0\sim\infty}$
反復投与時　$AUC_{0\sim24}$

2．代謝・排泄

(参考)動物における成績[6)～9)]

ラット、イヌ及びマウスに経口投与した時、いずれの動物種においても血清中には主に未変化体として存在する。

標的組織である副甲状腺、小腸、腎臓及び骨には未変化体と薬理活性を有する23位水酸化体が存在し、持続的な推移を示す。

本剤は側鎖の酸化及びグルクロン酸抱合などにより代謝された後、主として胆汁を介して糞中から排泄される。

【臨床成績】

国内204施設において実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の評価対象総計481例における有効性は次のとおりである。

疾　患　名	有効率(%)【有効以上】
維持透析下の 二次性副甲状腺機能亢進症[10)～14)]	51.4％（167/325）
副甲状腺機能低下症[15)～17)]	90.9％（ 90/ 99）
クル病・骨軟化症[18), 19)]	71.9％（ 41/ 57）

【薬効薬理】

本剤は、活性型ビタミンD_3の誘導体であり、小腸、副甲状腺及び骨等の標的組織に分布する受容体への結合により以下の作用を発揮する。

1．カルシウム代謝調節作用[20), 21)]

⑴ ビタミンD欠乏ラット：ファレカルシトリオールの静脈内投与によって、小腸カルシウム吸収及び骨吸収（骨カルシウム動員）の促進作用が認められた。

⑵ 培養骨組織：ファレカルシトリオールはマウス頭頂骨器官培養系において骨吸収促進作用を示した。

05 CH
09-JJ

2．慢性腎不全における二次性副甲状腺機能亢進症に対する作用[22]

腎不全病態モデルである5/6腎摘除ラットにおいて、ファレカルシトリオールの経口投与によって、血中副甲状腺ホルモン（PTH）の上昇及び副甲状腺におけるPTHのメッセンジャーRNA発現の亢進が抑制された。また、類骨の増加、線維性骨炎及び石灰化異常等の骨病変の改善が認められた。

3．副甲状腺機能低下症に対する作用[20]

副甲状腺機能低下症の病態モデルである副甲状腺摘出ラットにおいて、ファレカルシトリオールの経口投与によって、低下した血中カルシウムの上昇が認められた。

4．抗クル病作用[23]

⑴　ビタミンD欠乏性クル病ラット：ファレカルシトリオールの経口投与によって、ビタミンD欠乏性クル病ラットの骨灰分減少が改善され、またその発症が抑制された。

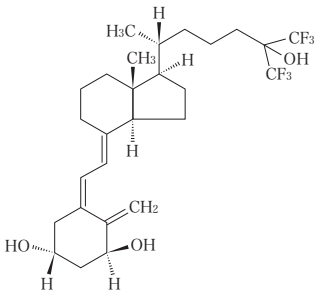
⑵　低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病マウス：家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病のモデルと考えられるHypophosphatemicマウスにおいて、ファレカルシトリオールの皮下投与によって、低下したリン濃度の上昇が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ファレカルシトリオール(JAN)
falecalcitriol(JAN、INN)

化学名：(＋)-(5Z,7E)-26,26,26,27,27,27-hexafluoro-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1α,3β,25-triol

構造式：



分子式：$C_{27}H_{38}F_6O_3$

**分子量：524.58

性　状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、テトラヒドロフランに極めて溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。
熱又は光によって変化する。

融　点：約143℃

**【包装】

フルスタン錠0.15：PTP100錠(10×10)
フルスタン錠0.3　：PTP100錠(10×10)

【主要文献】

1）揖場和子： 透析と腎性骨異栄養症， 中外医学社, 176, (1994)
2）井上聖士ほか：透析患者の骨病変−その見方と考え方−, 日本メディカルセンター, 249, (1988)
3）Velentzas, C. et al.：Can. Med. Assoc. J., 118, 45, (1978)
4）角尾道夫：臨床医薬, 13, 1907, (1997)
5）浅野泰ほか：臨床医薬, 13, 2559, (1997)
6）小室勢津子ほか：薬物動態, 11, 505, (1996)
7）小室勢津子ほか：薬物動態, 11, 530, (1996)
8）小室勢津子ほか：基礎と臨床, 30, 2915, (1996)
9）小室勢津子ほか：薬物動態, 11, 518, (1996)
10）森井浩世ほか：腎と透析, 42, 697, (1997)
11）森井浩世ほか：日本透析医学会誌, 30, 895, (1997)
12）森井浩世ほか：腎と透析, 43, 271, (1997)
13）森井浩世ほか：J. Bone Miner. Metab., 16, 34, (1998)
14）森井浩世ほか：J. Bone Miner. Metab., 16, 44, (1998)
15）松本俊夫ほか：ホルモンと臨床, 45, 595, (1997)
16）松本俊夫ほか：ホルモンと臨床, 45, 693, (1997)
17）松本俊夫ほか：ホルモンと臨床, 45, 789, (1997)
18）吉川靖三ほか：診療と新薬, 34, 331, (1997)
19）吉川靖三ほか：診療と新薬, 34, 359, (1997)
20）勝又隆ほか：基礎と臨床, 30, 2955, (1996)
21）Harada, M. et al.：Bone Miner., 18, 41, (1992)
22）津島直美ほか：基礎と臨床, 30, 2963, (1996)
23）勝又隆ほか：基礎と臨床, 30, 2975, (1996)

【文献請求先】

キッセイ薬品工業株式会社　くすり相談センター
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号
TEL. 03-3279-2304　フリーダイヤル 0120-007-622

販売元
キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号
製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

Ⓡ：登録商標

05 CH
09-JJ

KRN23

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

協和キリン株式会社

略号の定義一覧

略号

略号	略していない用語
$1,25(OH)_2D$	1,25-dihydroxyvitamin D（1,25-ジヒドロキシビタミン D）
6MWT	Six-Minute Walk Test（6 分間歩行テスト）
BPI	Brief Pain Inventory
ENPP1	Ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1
ENS	Epidermal nevus syndrome（表皮母斑症候群）
FAM20C	Family with sequence similarity 20, member C
FGF23	Fibroblast growth factor 23（線維芽細胞増殖因子 23）
OV/BV	Osteoid volume/Bone volume（類骨量）
PHEX	Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome
PRO	Patients reported ourtcome（患者報告アウトカム）
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
Q2W	Once every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q4W	Once every 4 weeks（4 週に 1 回）
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change
RSS	Rickets Severity Score
SC	Subcutaneous（皮下）
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）
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）

目次

略号の定義一覧 2
目次 3
1.8 添付文書（案） 4
1.8.1 添付文書（案） 4
1.8.2 設定根拠 12
1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠 12
1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠 15
1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠 23
1.8.3 参考文献 29

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

20XX 年 XX 月作成（部会前改訂版）

日本標準商品分類番号
873999

貯法：2～8℃で保存
有効期間：36 箇月
規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

	10 mg	20 mg	30 mg
承認番号			
販売開始			

ヒト型抗 FGF23 モノクローナル抗体
ブロスマブ（遺伝子組換え）製剤

クリースビータ皮下注 10 mg
クリースビータ皮下注 20 mg
クリースビータ皮下注 30 mg

CRYSVITA Subcutaneous Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2.　禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1　重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者［9.2.1 参照］
2.2　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.　組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

販売名	クリースビータ皮下注 10 mg	クリースビータ皮下注 20 mg	クリースビータ皮下注 30 mg
性 状	無色澄明の液		
pH	6.00～6.50		
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）		

4.　効能又は効果

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

5.　効能又は効果に関連する注意

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

6.　用法及び用量

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

7.　用法及び用量に関連する注意

7.1　本剤の投与開始にあたっては、経口リン酸製剤又は活性型ビタミン D_3 製剤が投与されている場合は、これらの薬剤の投与を中止し、血清リン濃度が基準下限値を下回ったことを確認した後、本剤の投与を開始すること。［10.2 参照］
7.2　本剤の開始用量及び用量調節は、以下を参考にすること。なお、本剤の投与量は、体重から換算した値を 10 mg の単位に四捨五入した値とすることができる。
＜FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症（腫瘍性骨軟化症を除く）＞
通常、成人には、以下の表を参考に患者の体重に応じて投与を開始すること。以降は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜減量すること。
FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症（腫瘍性骨軟化症を除く）の成人患者の開始用量

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

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

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

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

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

腫瘍性骨軟化症患者の開始用量

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

7.3 本剤の投与を開始及び用量を調節したときは、血清リン濃度が安定するまで、投与毎（2 週に 1 回又は 4 週に 1 回）に血清リン濃度を測定すること。

7.4 血清リン濃度が基準上限値を超えて上昇した場合は、血清リン濃度が基準下限値を下回るまで休薬すること。投与を再開する場合は、休薬前の投与量の半量を目安に減量し、投与を再開すること。

7.5 FGF23 関連低リン血症性くる病の患者に本剤を投与する際に、骨年齢が男性で 17 歳、女性で 15 歳に達した場合は、患者の状態に応じて成人の用法及び用量を用いること。

8. 重要な基本的注意

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

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

8.3 本剤投与中は、経口リン酸製剤、活性型ビタミン D_3 製剤との併用は可能な限り避けること。本剤と経口リン酸製剤、活性型ビタミン D_3 製剤を併用した際の安全性及び有効性を指標とした臨床試験は実施されていない。［10.2 参照］

8.4 本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーなど重度のアレルギー反応が起こる可能性がある。異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8.5 本剤は、医療施設において、必ず医師により投与開始、又は医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。自己投与にあたっては、以下の点に注意すること。

- 自己投与適用の妥当性を医師が慎重に検討し、患者又はその保護者に十分な教育訓練を実施したのち、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
- 高リン血症等、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合は、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- 患者又はその保護者に、副作用とその対処法について説明すること。副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう指導すること。
- 患者又はその保護者に、使用済みの注射器を再使用しないように注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- 患者又はその保護者に、本剤の注射方法の説明書を必ず読むよう指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高カルシウム血症の患者

高カルシウム血症が悪化する可能性がある。

9.2 腎機能障害患者

高リン血症及び腎臓等の臓器の石灰化が生じるリスクが高い。［15.2 参照］

9.2.1 重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者

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

9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルを用いた生殖発生毒性試験において、臨床最大用量での曝露量の 3.7 倍に相当する用量で早産率の高値、

臨床最大用量での曝露量の 32 倍に相当する用量で胎盤の重量増加及び鉱質沈着並びに流産及び胚・胎児死亡率の増加が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口リン酸製剤 活性型ビタミン D_3 製剤 カルシトリオール ファレカルシトリオール等 ［7.1、8.3 参照］	高リン血症が起こるおそれがある。本剤の投与開始にあたっては、左記薬剤の投与を中止すること。また、本剤投与中も左記薬剤との併用は可能な限り避けること。	左記薬剤は血清リン濃度上昇作用があるので、血清リン濃度の上昇作用が増強される可能性がある。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

14.1.2 投与に必要な液量を正確に吸引できるよう、適切な小容量注射器を選択すること。

14.1.3 他剤との混注は行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位は、腹部、上腕部、大腿部又は臀部が望ましい。同一部位へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.2 注射部位 1 箇所あたりの最大投与液量は 1.5 mL とすること。

14.2.3 本剤は、1 回限りの使用とし、使用後の残液は使用しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

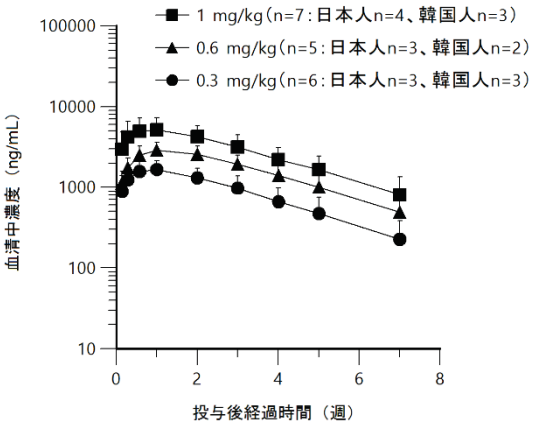
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者（成人）

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



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

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

投与量 (mg/kg)	被験者数 (日本,韓国)	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.3	6 (3, 3)	166 (46.5-168)	1.71 ±0.51	1180[a] ±370[a]	289[a] ±121[a]
0.6	5 (3, 2)	167 (165-334)	2.95 ±0.67	2220 ±920	315 ±131
1	7 (4, 3)	166 (93.5-168)	5.19 ±2.12	3770 ±1670	336 ±85

平均値±標準偏差、ただし t_{max} は中央値（最小値－最大値）
a) 5 例（日本人 3 例及び韓国人 2 例）

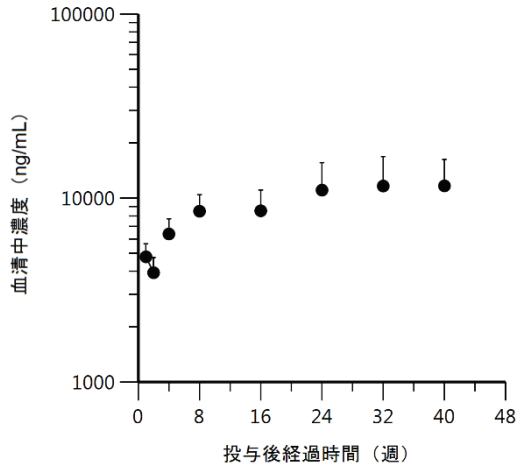
16.1.2 反復投与

(1) X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者（成人）

日本人を含む成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者 68 例（日本人 6 例）を対象として本剤 1 mg/kg を 4 週に 1 回反復皮下投与したときの血清中濃度（平均値±標準偏差）のトラフ値は、初回投与サイクルで 3804±1622 ng/mL、6 回目の投与サイクルで 5832±3434 ng/mL であった[2]。

(2) X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者（小児）

日本人の 1～12 歳の小児 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者 15 例を対象として本剤 0.8 mg/kg（投与開始 6 週以降、1.2 mg/kg に増量可）を 2 週に 1 回反復皮下投与したときの血清中濃度推移は以下のとおりであった[3]。

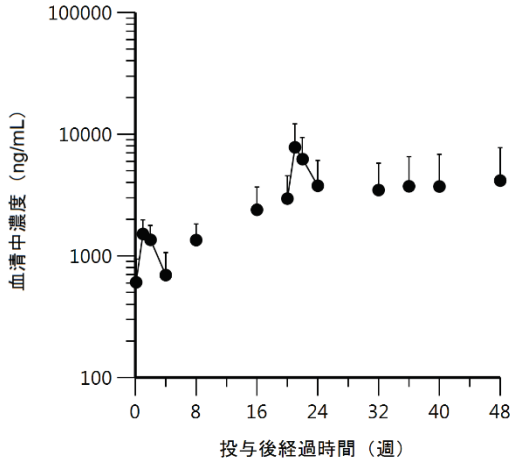


X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者（小児）に本剤を 2 週に 1 回反復皮下投与したときの血清中濃度推移[注)]（平均値+標準偏差）

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

(3) 腫瘍性骨軟化症患者（成人）

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



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

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

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ（外国人データ）

成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象として本剤 0.1 及び 0.3 mg/kg を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 90%及び 128%と算出された[5]。

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症〉

17.1.1 国際共同第 III 相試験（成人）

成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者 134 例（日本人 11 例）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤 1 mg/kg（最大 90 mg）又はプラセボを 4 週に 1 回、24 週間投与した

（プラセボ対照期）。その後、全患者に本剤 1 mg/kg を 4 週に 1 回、24 週間投与した（継続投与期）。主要評価項目とされたプラセボ対照期の投与 24 週後までの血清リン濃度の平均値[注 1)]が基準下限値を上回った被験者の割合は、本剤群 94.1%（64/68 例）、プラセボ群 7.6%（5/66 例）であり、本剤群の方がプラセボ群よりも有意に高かった（p<0.0001）。BPI [注 2)]-Q3（最も強い痛み）スコア、WOMAC [注 3)]のこわばりスコア及び WOMAC の身体機能スコアの投与 24 週後までの変化は以下のとおりであった。

	本剤群（68 例）	プラセボ群（66 例）
BPI-Q3（最も強い痛み）スコア		
ベースライン [a)]	6.81±1.31	6.54±1.43
投与 24 週後 [a)]	5.82±1.92	6.09±2.01
変化量 [b)]	−0.79 ±0.21	−0.32 ±0.22
WOMAC のこわばりスコア		
ベースライン [a)]	64.71±20.25	61.36 ±20.77
投与 24 週後 [a)]	53.73±20.76	60.38±21.83
変化量 [b)]	−7.85±3.03	0.46±3.14
WOMAC の身体機能スコア		
ベースライン [a)]	50.79±19.66	43.89±19.94
投与 24 週後 [a)]	43.43±19.51	42.65±22.76
変化量 [b)]	−3.11±2.55	1.79 ±2.72

a) 平均値±標準偏差
b) 最小二乗平均値±標準誤差

2017 年 6 月のデータカットオフ時点の本剤投与患者の副作用発現頻度は、55.2%（74/134 例）であった。主な副作用は、下肢静止不能症候群 10.4%（14/134 例）、注射部位反応 8.2%（11 /134 例）、注射部位紅斑 6.0%（8/134 例）、背部痛 4.5%（6/134 例）、疼痛及び高リン酸塩血症 各 3.7%（5/134 例）であった [2)]。

注 1) 投与 2、6、10、14、18、22 週後の血清リン濃度の平均値
注 2) 簡易疼痛質問表（Brief Pain Inventory）
注 3) Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

17.1.2 国際共同第 III 相試験（小児）

1～12 歳の小児 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者 61 例（日本人 5 例）を対象とした実薬対照非盲検比較試験において、本剤[注 1)]又は対照薬[注 2)]を 64 週間投与した。主要評価項目とされた投与 40 週後の RGI-C [注 3)]全体スコア（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群で 1.92±0.11、対照薬群で 0.77±0.11 であり、両群の差（本剤群−対照薬群）（95%信頼区間）は 1.14（0.83～1.45）であった（p< 0.0001）。RSS [注 4)]総スコア、立位身長／臥位身長の Z スコア、血清リン濃度及び血清アルカリフォスファターゼ濃度の投与 40 週後の変化は以下のとおりであった。

	本剤群（29 例）	対照薬群（32 例）
RSS 総スコア		
ベースライン [a)]	3.16±0.99	3.19±1.14
投与 40 週後 [a)]	1.13±0.72	2.47±1.09
変化量 [b)]	−2.04±0.15	−0.71±0.14
立位身長／臥位身長の Z スコア		
ベースライン [a)]	−2.32±1.17	−2.05±0.87
投与 40 週後 [a)]	−2.12±1.22	−2.02±0.85
変化量 [b)]	0.16±0.05	0.03±0.03
血清リン濃度		
ベースライン [a)]	2.42±0.24	2.30±0.26
投与 40 週後 [a,c)]	3.38±0.37	2.55±0.29
変化量 [b)]	1.00±0.06	0.23±0.06
血清アルカリフォスファターゼ濃度		
ベースライン [a)]	510.76±124.90	523.44±154.42
投与 40 週後 [a)]	380.76±99.46	488.69±189.07
変化量 [b)]	−130.72±12.37	−34.78±18.13

a) 平均値±標準偏差
b) 最小二乗平均値±標準誤差
c) 投与 1、4、8、16、24、32、40 週後の平均値

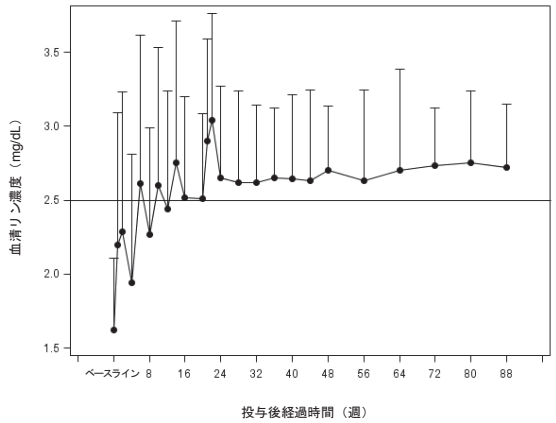
2018 年 7 月のデータカットオフ時点の本剤群の副作用発現頻度は、58.6%（17/29 例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑 27.6%（8/29 例）、注射部位反応及び四肢痛 各 24.1%（7/29 例）、関節痛 20.7%（6/29 例）、歯膿瘍 13.8%（4/29 例）、注射部位そう痒感、注射部位発疹及び注射部位腫脹 各 10.3%（3/29 例）、注射部位じん麻疹及び齲歯 各 6.9%（2/29 例）であった [6)]。

注 1) 0.8 mg/kg （1.2 mg/kg に増量可能（1 回投与量は最大 90 mg））を 2 週に 1 回投与
注 2) 経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤を医師の調整により投与
注 3) Radiographic Global Impression of Change
注 4) Rickets Severity Scoring

〈腫瘍性骨軟化症〉

17.1.3 国際共同第 II 相試験（成人）

腫瘍性骨軟化症患者 13 例（日本人 9 例）を対象とした非盲検試験において、本剤（開始用量は 0.3 mg/kg、4 週以降は必要に応じて 0.2 mg/kg の幅（ただし、0.3 mg/kg から初めて増量する場合に限り次回の用量を 0.6 mg/kg）で 0.1～2 mg/kg の範囲で調整）を 4 週に 1 回、88 週間投与したときの血清リン濃度の推移は以下のとおりであった。



腫瘍性骨軟化症患者に本剤を 4 週に 1 回反復皮下投与したときの血清リン濃度の推移（平均値+標準偏差）

2018 年 5 月のデータカットオフ時点の副作用発現頻度は、38.5%（5/13 例）であった。関節痛、疲労、筋肉痛、発疹、腹痛、白内障、眼乾燥、緑内障、感覚鈍麻、注射部位過敏反応、不眠症、歯痛及び回転性めまいが各 7.7%（1 例）に発現した [4]。［7.2 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

FGF23 は、腎臓におけるリン再吸収の抑制と血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の低下に伴う腸管からのリン吸収の抑制により、血清リン濃度を低下させる。本剤は、FGF23 と結合しその過剰な作用を中和することで、血清リン濃度を上昇させる [7)~17)]。

18.2 作用・効果

18.2.1 血清リン濃度上昇作用

本剤は、ウサギ又は成熟及び幼若カニクイザルへの単回静脈内及び皮下投与並びに反復皮下投与により、血清リン濃度を上昇させた [12)~17)]。

18.2.2 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度上昇作用

本剤は、ウサギ又は成熟及び幼若カニクイザルへの単回静脈内及び皮下投与により、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度を上昇させた [12)~16)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ブロスマブ（遺伝子組換え）
(Burosumab (Genetical Recombination))
分子量：約 147,000
本　質：ブロスマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、抗ヒト線維芽細胞増殖因子 23 抗体の可変部、並びにヒト IgG1 の定常部からなる。ブロスマブは、ジヒドロ葉酸レダクターゼを欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により生産される。ブロスマブは、447 個のアミノ酸残基からなる重鎖（γ1 鎖）2 分子及び 213 個のアミノ酸残基からなる軽鎖（κ 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、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。

22. 包装

〈クリースビータ皮下注 10 mg〉
1 mL［1 バイアル］
〈クリースビータ皮下注 20 mg〉
1 mL［1 バイアル］
〈クリースビータ皮下注 30 mg〉
1 mL［1 バイアル］

23. 主要文献

1) 社内資料：日本及び韓国の成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした第 I 相試験（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.1）
2) 社内資料：成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした第 III 相国際共同試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.3）
3) 社内資料：日本の小児 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした第 III 相試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.11）
4) 社内資料：日本及び韓国の成人腫瘍性骨軟化症又は表皮母斑症候群患者を対象とした第 II 相試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.12）
5) 社内資料：米国の成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした第 I 相試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.2）
6) 社内資料：小児 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした第 III 相国際共同試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.4）
7) 社内資料：Biacore による KRN23 のヒト、カニクイザル及びウサギ FGF23 への結合親和性の測定（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1.1）

8) 社内資料：サンドイッチ ELISA によるヒト、サル及びマウス FGF23 反応曲線（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
9) 社内資料：サンドイッチ ELISA による各種哺乳動物の血漿中 FGF23 反応曲線（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1.3）
10) 社内資料：セルベースアッセイによる KRN23 の FGF23 シグナル伝達に対する阻害活性（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1.4）
11) 社内資料：セルベースアッセイによる KRN23 の各種哺乳動物の FGF23 に対する中和活性（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1.5）
12) 社内資料：ウサギにおける KRN23 の単回静脈内投与試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
13) 社内資料：カニクイザルにおける KRN23 の尿中リン排泄量に対する影響（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
14) 社内資料：カニクイザルにおける KRN23 の最小有効量確認試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.2.3）
15) 社内資料：カニクイザルにおける KRN23 単回静脈内／皮下投与の PK/PD 試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.2.4）
16) 社内資料：幼若カニクイザルにおける KRN23 の単回静脈内投与薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.2.5）
17) 社内資料：成熟及び幼若カニクイザルにおける KRN23 の 13 週間間歇（1 回／2 週）皮下投与の PK/PD 試験並びに 8 週間回復性試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.2.6）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100－0004 東京都千代田区大手町 1－9－2
電話 0120－850－150
受付時間　9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町 1-9-2

1.8.2 設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠

4. 効能又は効果 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

【設定根拠】

1.8.2.1.1 成人 X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症（XLH）患者における有効性

国際共同第 III 相臨床試験である UX023-CL303 試験では、主要評価項目である、ベースラインから Week 24 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を上回った被験者の割合は、プラセボ群と比較して KRN23 群で有意に高かった。血清リン濃度、血清 1,25-水酸化ビタミン D（1,25$(OH)_2$D）濃度、腎近位尿細管リン再吸収閾値（TmP/GFR）は、いずれもプラセボ群と比較し KRN23 群で改善し、KRN23 によるリン恒常性の改善効果が示された。また、骨に対する臨床的評価では、KRN23 群では骨代謝マーカーの改善及び骨折／偽骨折の治癒が認められた。更に、患者報告アウトカム（PRO）及び運動機能に関する評価ではプラセボ群と比較して KRN23 群で良好な変化を示す傾向が認められた。プラセボ対照期において、KRN23 群の 9 名（13.2%）では、血清リン濃度が基準上限値を超え、このうち 5 名が投与量を半量にした。これら 5 名のうち 4 名では、減量後に血清リン濃度が基準範囲で維持され、1 名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。

国際共同第 III 相臨床試験である UX023-CL304 試験では、主要評価項目であるベースラインからの類骨量（OV/BV）の変化より、類骨量が減少し、骨軟化症に関連した追加的な組織形態的指標が改善したことから、KRN23 投与による骨軟化症の組織学的な改善効果が示された。また、14 名中 13 名（92.9%）の被験者は、ベースラインから Week 24 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を上回った。血清リン濃度、血清 1,25$(OH)_2$D 濃度、TmP/GFR はいずれも KRN23 投与後に改善し、リン恒常性の改善効果が示された。また、骨に対する臨床的評価では、骨代謝マーカーの改善が認められ、骨折／偽骨折の治癒に対して臨床的に意味のある効果が示された。更に、PRO 及び運動機能に関する評価では、Brief Pain Inventory（BPI）スコアの改善が認められた。KRN23 投与後、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。

1.8.2.1.2 小児 XLH 患者における有効性

国際共同第 III 相臨床試験である UX023-CL301 試験では、主要評価項目とした、くる病の評価指標である Radiographic Global Impression of Change（RGI-C）グローバルスコアは、Week 40 で KRN23 群では対照群と比較して顕著な改善が認められた。主な副次評価項目とした、Rickets Severity Score（RSS）総スコアのベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化について、KRN23 群では、いずれの時点でも対照群と比較して顕著な改善が認められた。また、KRN23 群では、投与開始後血清リン濃度が上昇し、Week 64 までのほとんどの検査時点で平均値が基準下限値（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。身長の Z スコア及び成長速度のベースラインから Week 40 までのデータでは、KRN23 群及び対照群ともに改善したため、KRN23 群と対照群に差があることは明確にできなかったが、成長の主要評価時点である Week 64 までのデータによる解析では、KRN23 群は対照群と比較して改善が

認められた。また、運動機能の指標である Six-Minute Walk Test（6MWT）は、KRN23 群で改善する可能性が示された。

国内第 III 相臨床試験である KRN23-003 試験では、血清リン濃度は、ベースライン時から投与開始後に上昇した。血清リン濃度は Week 4 にピークに達した後、大きな変動はなかった。くる病の評価指標である RGI-C グローバルスコア及び RSS スコアは、いずれも Week 40 でベースラインからの改善が認められた。また、運動機能の指標である 6MWT も KRN23 投与後に改善傾向が認められた。身長の Z スコアを指標とした成長に対する明確な効果は認められなかった。

1.8.2.1.3 腫瘍性骨軟化症（TIO）患者における有効性

日韓第 II 相臨床試験である KRN23-002 試験では、主要評価項目である各検査時点における血清リン濃度は、KRN23 投与後に上昇し、Week 24、48、72、88 でのベースラインからの変化量はほぼ一定であった。また、組織形態的指標に示される骨軟化症の改善傾向が認められ、骨折／偽骨折も治癒の傾向が認められた。更に、PRO 及び運動機能でも改善傾向が示された。これらの結果は、米国で実施中の UX023T-CL201 試験（参考資料）でカットオフ時に得られたデータを用いて中間解析した結果と一致した。

1.8.2.1.4 XLH 及び TIO 以外の線維芽細胞増殖因子 23（FGF23）関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者における有効性

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、XLH 及び TIO 以外の疾患を含め、いずれの疾患も過剰な FGF23 の産生が病因であり、主な臨床症状・検査値は同様である（診断マニュアル, 2015; Huang et al, 2013; Goldsweig and Carpenter, 2015）。このことから、XLH 及び TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対しても、KRN23 は低リン血症を改善し、くる病・骨軟化症所見を改善することが期待できると考える。これまでの臨床試験では、XLH 及び TIO 患者を対象に実施した。臨床試験全体を通して XLH 患者を対象とした試験では、XLH の診断根拠となる phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome（*PHEX*）遺伝子変異が同定されていない被験者が含まれ、UX023-CL303 試験では、Family with sequence similarity 20, member C（*FAM20C*）遺伝子又は ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1（*ENPP1*）遺伝子にヘテロ接合体の変異が認められた被験者が含まれている。これらの被験者の中に、XLH 患者以外が組み入れられている可能性はあるものの、KRN23 の有効性に顕著な差は認められていない。以上より、KRN23 は XLH 及び TIO 以外の疾患に対しても XLH 及び TIO と同様の有効性が期待できると考えた。

1.8.2.1.5 13～17 歳の青少年 XLH 患者における有効性

XLH 患者を対象に実施した KRN23 の臨床試験では、1～12 歳の小児 XLH 患者又は 18 歳以上の成人 XLH 患者を対象としており、13～17 歳の青少年 XLH 患者を対象とした試験は実施していない。しかしながら、1～12 歳の小児 XLH 患者及び 18 歳以上の成人 XLH 患者を対象とした臨床試験では、それぞれ成長軟骨帯閉鎖前後の患者で、KRN23 の投与により血清リン濃度の上昇に伴う臨床的有効性が示されている。また、血清リン濃度の過度な上昇を避けることで、安全上の懸念は認められていない。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用法・用量を設定することで 1～12 歳の小

児 XLH 患者及び 18 歳以上の成人 XLH 患者と同様の臨床的有効性及び安全性が期待できると考えた。

1.8.2.1.6　まとめ

成人 XLH 患者を対象としたプラセボとの比較、小児 XLH 患者を対象とした現行治療（経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D の投与）との比較、TIO 患者を対象とした治験の結果から、本剤の有効性が確認された。また、臨床試験で投与していない XLH 及び TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者並びに 13～17 歳の青少年 XLH 患者年齢層においても同様の有効性が期待できると考えた。

以上より、KRN23 の効能・効果を設定した。

1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠

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

【設定根拠】

1.8.2.2.1 用法及び用量の設定

日本人の成人 XLH 患者に対する用法・用量は、海外第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）及び国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）の結果に基づいて検討した。また、小児 XLH 患者に対する用法・用量は、海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験及び UX023-CL205 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）の結果に基づいて検討した。

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

KRN23 の開発では、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症のうち、XLH 及び TIO 以外の疾患の患者を対象とした臨床試験は実施していない。しかしながら、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、いずれも病因及び主な臨床症状・検査値は同様であることから、XLH 及び TIO 以外の疾患に対しても KRN23 の有効性が期待できると考え、当該疾患の患者に対する用法・用量を検討した。

1.8.2.2.1.1 成人 XLH 患者

KRN23-INT-001 試験では、0.05 mg/kg（4 週に 1 回（Q4W））より皮下（SC）投与を開始し、個体内漸増法により段階的に増量し（0.05→0.1→0.3→0.6 mg/kg）、Q4W で合計 4 回投与した。KRN23-INT-002 試験は、KRN23-INT-001 試験を完了した被験者を対象とし、KRN23-INT-001 試験の Day 84 の投与量と同用量から SC 投与を開始した。投与量は血清リン濃度に基づいて適宜調整し、0.05、0.1、0.3、0.6、1.0 mg/kg（Q4W）を最大 12 回反復投与した。KRN23-INT-002 試験では、最大投与量は 1.0 mg/kg とした。

KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験を通し、投与量を漸増するにしたがって血清リン濃度が上昇した。KRN23-INT-002 試験では、KRN23 の初回投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は 0.54±0.20 mg/kg であった。2 回目及び 3 回目の投与量はそれぞれ 0.77±0.27 mg/kg、0.73±0.28 mg/kg であり、4～12 回目の投与量は 0.81～0.88 mg/kg の間で安定していた。また、4

～12 回目投与における個々の被験者の投与量も安定しており、60～74%の被験者には 1.0 mg/kg を投与した。血清リン濃度は各投与間隔の終了時点に近づくにつれ低下したものの、各投与間隔の大部分を通して血清リン濃度の上昇は持続した。また、投与期間を通して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。

KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験に参加した被験者を対象とした UX023-CL203 試験（参考資料）では、KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験の最終投与量に相当する用量（0.3、0.6、1.0 mg/kg）から SC 投与を開始した。血清リン濃度に基づいて投与量を適宜調整し、0.3、0.6、1.0 mg/kg を Q4W で投与した結果、いずれの被験者も血清リン濃度が基準範囲に上昇した。

KRN23-INT-001 試験、KRN23-INT-002 試験、UX023-CL203 試験で、血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は、UX023-CL203 試験の 1 名のみであった。当該被験者は、Week 2 に血清リン濃度が基準上限値を超える 4.9 mg/dL まで上昇したが、Week 4 に KRN23 を減量した後は基準上限値を超えることはなかった。

以上、KRN23-INT-001 試験及び KNR23-INT-002 試験を通し、投与量を漸増するにしたがって血清リン濃度が上昇した。血清リン濃度は各投与サイクルの終了時点に近づくにつれて低下したものの、各投与サイクルの大部分を通して血清リン濃度の上昇は持続した。適正な投与量まで増量した後、血清リン濃度は 28 日間の投与間隔の 25 日目まで基準下限値を超えて推移した。また、4 回目投与以降、個々の被験者の投与量は安定し、60～74%の被験者では 1.0 mg/kg が投与された結果、血清リン濃度の平均値が基準範囲に維持された。以上より、成人 XLH 患者に対する用法・用量は、1.0 mg/kg Q4W が適切と考えた。

これらの海外臨床試験の結果より、成人 XLH 患者に対する用法・用量は、1.0 mg/kg Q4W が適切と考え、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）では、1.0 mg/kg Q4W で投与を開始した。投与量はベースラインの体重及び 1.0 mg/kg KRN23 用量に基づいて算出し（10 mg の位に四捨五入）、最高投与量は 90 mg とした。なお、血清リン濃度が一度でも 5.0 mg/dL を超えた場合、投与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、2 回目の血清リン濃度が 4.5 mg/dL を超えた場合のみ投与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 Week 24 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を上回った被験者の割合は、プラセボ群と比較して KRN23 群で有意に高かった。血清リン濃度、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度、TmP/GFR は、いずれもプラセボ群と比較し KRN23 群で改善し、KRN23 によるリン恒常性の改善効果が示された。また、骨に対する臨床的評価では、KRN23 群では骨代謝マーカーの改善及び骨折／偽骨折の治癒が認められた。更に、PRO 及び運動機能に関する評価ではプラセボ群と比較して KRN23 群で良好な変化を示す傾向が認められた。プラセボ対照期において、KRN23 群の 9 名（13.2%）では、血清リン濃度が基準上限値を超え、このうち 5 名が投与量を半量にした。これら 5 名のうち 4 名では、減量後に血清リン濃度が基準範囲で維持され、1 名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。

UX023-CL304 試験では、主要評価項目であるベースラインからの OV/BV の変化より、類骨量が減少し、骨軟化症に関連した追加的な組織形態的指標が改善したことから、KRN23 投与による骨軟化症の組織学的な改善効果が示された。また、14 名中 13 名（92.9%）の被験者は、ベースラインから Week 24 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を上回った。血清リン濃度、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度、TmP/GFR はいずれも KRN23 投与後に

改善し、リン恒常性の改善効果が示された。また、骨に対する臨床的評価では、骨代謝マーカーの改善が認められ、骨折／偽骨折の治癒に対して臨床的に意味のある効果が示された。更に、PRO 及び運動機能に関する評価では、BPI スコアの改善が認められた。KRN23 投与後、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、成人 XLH 患者に KRN23 1.0 mg/kg（10 mg の位に四捨五入、最高用量 90 mg）Q4W で投与を開始し、その後、投与量を適宜調整した際、KRN23 の有効性が確認できた。

1.8.2.2.1.2　小児 XLH 患者

UX023-CL201 試験では、血清リン濃度をより安定して維持するため、成人 XLH 患者で実施した Q4W に加え、2 週に 1 回（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。投与量は 4 週ごとに調整し、投与後 2 週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 2.0 mg/kg までの増量を可とした。なお、Week 18 以降は投与量が 15 mg 未満の場合、15 mg を投与し、15 mg 以上の場合は 10 mg 単位に四捨五入した。最高投与量は 90 mg とした。

KRN23 投与後、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。いずれの群でも、くる病の評価指標である RGI-C スコア及び RSS スコアは改善し、成長についても改善が認められたが、Q4W 群よりも Q2W 群の方がより良い改善が認められた。安全性評価に関し、有害事象及び副作用の発現状況に両群で大きな差異は認められなかった。KRN23 は、血清リン濃度に基づいて漸増した。Q2W 群では Week 24 頃に投与量はプラトーに達し、約 0.8 mg/kg で推移した。その後も投与量の調整を継続した結果、Week 40～64 では投与量は約 1.0 mg/kg で推移した。Q2W 群、Q4W 群ともに最高投与量を 2.0 mg/kg とした結果、1 名の被験者で「血清リン増加」の有害事象が発現したものの、実際の血清リン濃度は基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）の 5.2 mg/dL 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。

以上より、小児 XLH 患者に対する KRN23 の用法・用量は、0.8 mg/kg（10 mg の位に四捨五入）Q2W で投与を開始することが適切と考え、国際共同第 III 相臨床試験である 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、最大投与量は 90 mg とした。なお、血清リン濃度が年齢に相応した基準上限値を超えて上昇した場合は休薬することとし、投与再開時の投与量は、休薬前の用量の半量とした。

主要評価項目とした、くる病の評価指標である RGI-C グローバルスコアは、Week 40 で KRN23 群では対照群と比較して顕著な改善が認められた。主な副次評価項目とした、RSS 総スコアのベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化について、KRN23 群では、いずれの時点でも対照群と比較して顕著な改善が認められた。また、KRN23 群では、投与開始後血清リン濃度が上昇し、Week 64 までのほとんどの検査時点で平均値が基準下限値（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。身長の Z スコア及び成長速度のベースラインから Week 40 までのデータでは、KRN23 群及び対照群ともに改善したため、KRN23 群と対照群に差があることは明確にできなかったが、成長の主要評価時点である Week 64 までのデータによる解析では、KRN23 群は対照群と比較して改善が認められた。また、運動機能の指標である 6MWT は、KRN23 群で改善する可能性が示された。

国内第 III 相臨床試験である KRN23-003 試験では、UX023-CL301 試験と同様に 0.8 mg/kg Q2W より投与を開始した。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 への増量を可とした。有害事象により安全上の懸念がある場合は、0.2 mg/kg ごとの減量を可とし、減量後、増量基準をすべて満たした場合は、0.2 mg/kg 単位の増量を可とした。また、血清リン濃度が年齢に相応した基準上限値を超えて上昇した場合、休薬することとし、投与再開時の投与量は休薬前の用量の半量とした。

血清リン濃度は、ベースライン時から投与開始後に上昇した。血清リン濃度は Week 4 にピークに達した後、大きな変動はなかった。くる病の評価指標である RGI-C グローバルスコア及び RSS スコアは、いずれも Week 40 でベースラインからの改善が認められた。また、運動機能の指標である 6MWT も KRN23 投与後に改善傾向が認められた。身長の Z スコアを指標とした成長に対する明確な効果は認められなかった。

なお、UX023-CL301 試験及び KRN23-003 試験では、KRN23 投与後、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、小児 XLH 患者に KRN23 0.8 mg/kg（10 mg の位に四捨五入）Q2W で投与を開始し、その後投与量を適宜増減した際の、KRN23 の有効性が確認された。

1.8.2.2.1.3 TIO 患者

KRN23-002 試験では、0.3 mg/kg Q4W より投与を開始し、用量調整 2 週間前の血清リン濃度に基づき、以下のとおり、適宜用量を増減することとした。最高投与量は 2.0 mg/kg とした。

- 2.5 mg/dL 以下：0.2 mg/kg 増量※
- 2.5 mg/dL 超 4.0 mg/dL 以下：前回と同用量
- 4.0 mg/dL 超 4.5 mg/dL 以下：0.2 mg/kg 減量
- 4.5 mg/dL 超：休薬

※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 とした。

主要評価項目である各検査時点における血清リン濃度は、KRN23 投与後に上昇し、Week 24、48、72、88 でのベースラインからの変化量はほぼ一定であった。また、組織形態的指標に示される骨軟化症の改善傾向が認められ、骨折／偽骨折も治癒の傾向が認められた。更に、PRO 及び運動機能でも改善傾向が示された。これらの結果は、米国で実施中の UX023T-CL201 試験（参考資料）でカットオフ時に得られたデータを用いて中間解析した結果と一致した。

安全性に関して、本治験では 1 名の被験者で血清リン濃度が Week 6 に基準上限値（4.5 mg/dL）を上回る 4.6 mg/dL を示した。当該被験者は Week 8 の投与を休薬したが、Week 12 では基準範囲内であったことから、KRN23 を 0.1 mg/kg に減量し、投与を再開した。その他、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。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。

本治験での投与量は Week 36 頃にプラトーに達した。その後も投与量の調整を継続した結果、Week 64 以降は約 1.0 mg/kg で推移し、成人 XLH 患者の初回投与量と同様であったが、個々の被験者の投与量は、成人 XLH 患者と異なり 0.1～2.0 mg/kg の広範囲に分布した。このことから、TIO 患者では患者ごとに適切に用量調整することが重要と考える。なお、0.3 mg/kg から投与を開始した際、ベースライン時の血清リン濃度が基準下限値を下回った被験者では、血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は認められなかったことから、0.3 mg/kg の初回投与量は忍容性に問題がないと考えられる。

先述のとおり、TIO は後天性疾患であることから診断まで時間を要し、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。TIO 患者に対しては、安全上の懸念が生じない範囲で、KRN23-002 試験の初回投与量よりも可能な限り高い用量を初回投与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、本治験では 1.0 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、TIO 患者に対する初期投与量は成人 XLH 患者と同様に一律に高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。これらの考えに基づき、KRN23-002 試験、成人 XLH 患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-002 試験）、第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）の結果から、TIO 患者に対する初回投与量を検討した。先述のとおり、KRN23-002 試験の結果から 0.3 mg/kg の初回投与量は忍容性に問題がないと考えられる。KRN23-INT-002 試験では 0.6 mg/kg 以下の低用量から投与を開始し、適宜用量調整した結果、Week 48 時点で 19 名中 6 名の被験者は 1.0 mg/kg 未満が投与された。一方、初回投与量として一律に 1.0 mg/kg が投与された UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では、減量が必要であった被験者は UX023-CL303 試験の 134 名中 11 名（8.2%）（血清リン濃度の上昇による減量：9 名、その他による減量：2 名）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。このことから、初回投与量として 0.3 mg/kg 又は 0.5 mg/kg を投与した場合、血清リン濃度の上昇に顕著な差が生じる可能性は低く、安全上の懸念は生じないと考えられた。なお、本治験において 0.6 mg/kg 以上の用量を反復投与中の被験者で、用量調整基準に基づいて 3 回増量（合計 0.6 mg/kg）した結果、血清リン濃度の急激な上昇は認められなかった。また、TIO/表皮母斑症候群（ENS）患者を対象とした UX023T-CL201 試験で 0.4 mg/kg 増量した被験者でも、血清リン濃度の過度な上昇等、安全上の懸念は認められなかった。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問題はないと考えられる。

以上より、TIO 患者に対する KRN23 の用法・用量は、0.5 mg/kg Q4W とし、最大投与量は KRN23-002 試験と同様に 2.0 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、最大投与量である 2.0 mg/kg までの範囲で、速やかに適切な投与量を投与することが可能になると考えた。

1.8.2.2.1.4 XLH 及び TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、XLH 及び TIO 以外の疾患を含め、いずれの疾患も過剰な FGF23 の産生が病因であり、主な臨床症状・検査値は同様である（診断マニュアル, 2015; Huang et al, 2013; Goldsweig and Carpenter, 2015）。このことから、XLH 及び TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対しても、KRN23 は低リン血症を改善し、くる病・骨軟化症所見を改善することが期待できると考える。XLH を含めた 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、経口リン製剤及び活性型ビタミン D 製剤が用いられている。一方、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 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。このことから、TIO 以外の遺伝子変異を伴う疾患は XLH と類似性が高いと考えることが妥当である。これまでの臨床試験では、XLH 及び TIO 患者を対象に実施した。臨床試験全体を通して XLH 患者を対象とした試験では、XLH の診断根拠となる *PHEX*

遺伝子変異が同定されていない被験者が含まれ、UX023-CL303 試験では、*FAM20C* 遺伝子又は *ENPP1* 遺伝子にヘテロ接合体の変異が認められた被験者が含まれている。これらの被験者の中に、XLH 患者以外が組み入れられている可能性はあるものの、KRN23 の有効性に顕著な差は認められていない。

安全性に関して、成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験では、KRN23 群の 9 名で 24 週間のプラセボ対照期中に血清リン濃度が基準上限値を超えたものの、KRN23 の減量後に血清リン濃度は基準範囲まで速やかに低下した。小児 XLH 患者を対象とした試験では、基準上限値を超えた被験者は認められなかった。一時的な血清リン濃度の上昇による安全上の懸念はなく、KRN23 を投与した際に血清リン濃度の上昇以外の安全上の懸念は想定されないことから、XLH 及び TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対し、初回投与量として XLH 患者と同用量から投与を開始した場合でも、血清リン濃度に注意して適宜用量を調整することで、安全上の問題は生じないと考えた。

1.8.2.2.1.5　13～17 歳の青少年 XLH 患者

XLH 患者を対象に実施した KRN23 の臨床試験では、1～12 歳の小児 XLH 患者又は 18 歳以上の成人 XLH 患者を対象としており、13～17 歳の青少年 XLH 患者を対象とした試験は実施していない。しかしながら、1～12 歳の小児 XLH 患者及び 18 歳以上の成人 XLH 患者を対象とした臨床試験では、それぞれ成長軟骨帯閉鎖前後の患者で、KRN23 の投与により血清リン濃度の上昇に伴う臨床的有効性が示されている。また、血清リン濃度の過度な上昇を避けることで、安全上の懸念は認められていない。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用法・用量を設定することで 1～12 歳の小児 XLH 患者及び 18 歳以上の成人 XLH 患者と同様の臨床的有効性及び安全性が期待できると考えた。そこで 1～12 歳の小児 XLH 患者及び 18 歳以上の成人 XLH 患者の臨床試験成績に基づき、小児 XLH 患者及び成人 XLH 患者の推奨用法・用量である 0.8 mg/kg Q2W SC 投与及び 1.0 mg/kg Q4W SC 投与を青少年 XLH 患者に適用したときの薬物動態／薬力学をシミュレーションした。その結果、0.8 mg/kg を Q2W で SC 投与及び 1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与したときに、定常状態における血清リン濃度の最高値（中央値）は、それぞれ 3.34 及び 3.30 mg/dL と算出され、基準下限値（3.2 mg/dL）を超えることが推定された。これらの投与条件で、定常状態における血清リン濃度の最低濃度（中央値）は、それぞれ 3.18 及び 2.93 mg/dL と算出された。0.8 mg/kg を Q2W で SC 投与及び 1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与したときに、血清リン濃度の最高濃度が基準上限値（5.0 mg/dL）を上回ることが推定された患者の割合は、それぞれ 2.9%及び 3.3%であった。このことから、青少年 XLH 患者に対し、0.8 mg/kg Q2W SC 投与及び 1.0 mg/kg Q4W SC 投与のいずれであっても、血清リン濃度の最高値は基準下限値を上回ると推定された。ただし、基準上限値を超える血清リン濃度の上昇が認められる可能性は低いと推定された。以上より、青少年 XLH 患者では 0.8 mg/kg Q2W SC 投与及び 1.0 mg/kg Q4W SC 投与のいずれの用法・用量でも血清リン濃度を基準範囲に維持することが可能と考えられた。

一方、小児 XLH 患者を対象に実施した KRN23 の臨床試験で、治験薬投与期間中に 13 歳以上の年齢に達した被験者は、計 6 名に認められた（海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験）：3 名、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）：2 名、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）：1 名）。これら 6 名の被験者の 12 歳以前の時期及び 13 歳以降の時期の血清リン濃度を比較した際、いずれの被験者でも大きな変動はなく、同様に推移した。また、

これら 6 名の被験者で、12 歳以前の時期及び 13 歳以降の時期で有害事象の発現状況に顕著な変化は認められなかった。

なお、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。一方、小児から成人への移行期の患者では、成長状況を表す指標として一般的に用いられている骨年齢に基づき、治療目標の変更が検討されるが、骨年齢が成人に達する年齢（男性は 17 歳、女性は 15 歳が目安）までは、小児と同様の治療が必要とされる。このことから、KRN23 による 13～17 歳の患者に対する治療は、成人の骨年齢に達する年齢となるまでは、小児の用法・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た。

以上より、KRN23 の用法・用量を以下のとおり設定した。

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。

1.8.2.2.2 承認時の用法及び用量の設定

審査の過程において TIO 患者に対する KRN23 の用法・用量を再度検討した。

日本及び韓国の TIO 患者を対象とした KRN23-002 試験では、0.3 mg/kg Q4W で投与を開始した後、血清リン濃度に基づき適宜用量を増減することとし、最高投与量は 2.0 mg/kg とした。その結果、血清リン濃度の上昇及び骨軟化症の改善が認められ、KRN23 の有効性が示された。安全性に関して、1 名の被験者で血清リン濃度が基準上限値を上回ったものの、休薬後に減量して投与は再開され、その他、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。

以上より、TIO 患者では KRN23-002 試験と同様に KRN23 0.3 mg/kg Q4W から投与を開始し、その後は最高用量を 2.0 mg/kg として適宜用量を増減することが適切と考え、KRN23 の用法・用量を以下のように設定した。

＜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。

1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠

<table>
<tr><th>記載案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</td><td></td></tr>
<tr><td>2.1 重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者［9.2.1 参照］</td><td>本剤は血清リン濃度の上昇作用を有するため、持続的に高リン血症を認めた場合、腎臓等の石灰化を発現する可能性がある。腎臓に石灰化を生じると腎機能障害を悪化させるおそれがあることから設定した。</td></tr>
<tr><td>2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>医薬品の一般的な注意事項として設定した。</td></tr>
<tr><td>5. 効能又は効果に関連する注意</td><td></td></tr>
<tr><td>5.1 含糖酸化鉄、ポリマルトース鉄の投与に伴う FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対しては、本剤は投与せず、FGF23 過剰の原因となる各薬剤の投与の中止を検討すること。</td><td>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、本剤の投与対象には該当しないと考え、設定した。</td></tr>
<tr><td>7. 用法及び用量に関連する注意</td><td></td></tr>
<tr><td>7.1 本剤の投与開始にあたっては、経口リン酸製剤又は活性型ビタミン D_3 製剤が投与されている場合は、これらの薬剤の投与を中止し、血清リン濃度が基準下限値を下回ったことを確認した後、本剤の投与を開始すること。</td><td>KRN23 の有効性は単剤投与により確認されており、他の治療薬と併用した際の有効性は確認されていないこと及び併用により血清リン濃度が過剰に上昇し、高リン血症等があらわれるおそれがあることから設定した。</td></tr>
<tr><td>7.2 本剤の開始用量及び用量調節は、以下を参考にすること。なお、本剤の投与量は、体重から換算した値を 10 mg の単位に四捨五入した値とするこができる。
＜FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症（腫瘍性骨軟化症を除く）＞
通常、成人には、以下の表を参考に患者の体重に応じて投与を開始すること。以降は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜減量すること。
FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症（腫瘍性骨軟化症を除く）の成人患者の開始用量
<table>
<tr><th>体重</th><th>開始用量</th></tr>
<tr><td>35～44kg</td><td>40 mg</td></tr>
<tr><td>45～54 kg</td><td>50 mg</td></tr>
<tr><td>55～64 kg</td><td>60 mg</td></tr>
<tr><td>65～74 kg</td><td>70 mg</td></tr>
<tr><td>75～84 kg</td><td>80 mg</td></tr>
<tr><td>85kg 以上</td><td>90 mg</td></tr>
</table></td><td>KRN23 は患者の体重に応じて投与量を定めることから、KRN23 の開始用量及び用量調節に関する情報を提供するため、臨床試験における投与方法を参考に設定した。なお、TIO 患者を対象とした臨床試験において、10 mg 単位に四捨五入した用量による投与は行っていない。しかし、投与時の利便性を考慮し、XLH 患者と同様に TIO 患者においても 10 mg 単位に四捨五入した用量に基づく開始用量の基準を設定した。</td></tr>
</table>

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

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症（腫瘍性骨軟化症を除く）の小児患者の開始用量
<table><tr><th>体重</th><th>開始用量</th></tr><tr><td>7～18 kg</td><td>10 mg</td></tr><tr><td>19～31 kg</td><td>20 mg</td></tr><tr><td>32～43 kg</td><td>30 mg</td></tr><tr><td>44～56 kg</td><td>40 mg</td></tr><tr><td>57～68 kg</td><td>50 mg</td></tr><tr><td>69～81 kg</td><td>60 mg</td></tr><tr><td>82～93 kg</td><td>70 mg</td></tr><tr><td>94～106 kg</td><td>80 mg</td></tr><tr><td>107 kg 以上</td><td>90 mg</td></tr></table>
＜腫瘍性骨軟化症＞
通常、成人には、以下の表を参考に患者の体重に応じて投与を開始すること。以降は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、血清リン濃度が基準下限値を下回るなど、増量が必要な場合は、1 回 2 mg/kg までの範囲で段階的に増量することができる。［17.1.3 参照］

腫瘍性骨軟化症患者の開始用量
<table><tr><th>体重</th><th>開始用量</th></tr><tr><td>17～49 kg</td><td>10 mg</td></tr><tr><td>50～83 kg</td><td>20 mg</td></tr><tr><td>84～116 kg</td><td>30 mg</td></tr></table></td><td></td></tr>
<tr><td>7.3 本剤の投与を開始及び用量を調節したときは、血清リン濃度が安定するまで、投与毎（2 週に 1 回又は 4 週に 1 回）に血清リン濃度を測定すること。</td><td>KRN23 の投与開始時や用量調節時における過剰な血清リン濃度の上昇を早期に把握し、必要以上の上昇を認めた場合には、速やかに適切な処置を講じられるよう設定した。</td></tr>
<tr><td>7.4 血清リン濃度が基準上限値を超えて上昇した場合は、血清リン濃度が基準下限値を下回るまで休薬すること。投与を再開する場合は、休薬前の投与量の半量を目安に減量し、投与を再開すること。</td><td>血清リン濃度の過度な上昇により、高リン血症等があらわれることがあるため、臨床試験の投与量調整の方法を参考に、休薬、再開の基準を設定した。</td></tr>
</table>

記載案	設定根拠
7.5 FGF23 関連低リン血症性くる病の患者に本剤を投与する際に、骨年齢が男性で 17 歳、女性で 15 歳に達した場合は、患者の状態に応じて成人の用法及び用量を用いること。	小児から成人への移行期の患者では、成長状況を表す指標として一般的に用いられている骨年齢に基づき、治療目標の変更が検討されるが、骨年齢が成人に達する年齢（男性は 17 歳、女性は 15 歳が目安）までは、小児と同様の治療が必要とされる。このことから、本剤による13～17 歳の患者に対する治療は、成人の骨年齢に達する年齢となるまでは、小児の用法・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、設定した。
8. 重要な基本的注意	
8.1 高リン血症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血清リン濃度を測定し、血清リン濃度の変動に注意すること。	本剤が血清リン濃度上昇作用を有することから設定した。
8.2 本剤の投与により、高リン血症が持続した場合、腎臓等の臓器に石灰化が生じる可能性があるので、必要に応じて超音波検査や PTH の測定等を実施すること。［15.2 参照］	本剤の投与により、持続的に高リン血症があらわれた場合、腎臓等の臓器に石灰化が生じる可能性があることから設定した。
8.3 本剤投与中は、経口リン酸製剤、活性型ビタミン D_3 製剤との併用は可能な限り避けること。本剤と経口リン酸製剤、活性型ビタミン D_3 製剤を併用した際の安全性及び有効性を指標とした臨床試験は実施されていない。［10.2 参照］	経口リン酸製剤、活性型ビタミン D_3 製剤は、血清リン濃度上昇作用があり、本剤との併用により、高リン血症が起こるおそれがある。また、本剤と経口リン酸製剤又は活性型ビタミン D_3 製剤を併用した臨床試験を実施しておらず、有効性及び安全性が確立していない。このことから、併用に関して禁忌の項に設定していた。 しかしながら、審査の過程において再度検討した結果、併用に関して本項及び 10.2 併用注意の項に記載し、本剤投与中は可能な限り避ける旨の注意喚起を行って、高リン血症のリスク最小化を図ることとし、本項を設定した。
8.4 本剤はたん白質製剤でありアナフィラキシーなど重度のアレルギー反応が起こる可能性がある。異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	本剤投与後に、重篤な過敏症反応又はアナフィラキシーの発現は認められていないが、臨床試験において一定頻度、発疹等の過敏症反応が認められていることから設定した。

記載案	設定根拠
8.5 本剤は、医療施設において、必ず医師により投与開始、又は医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。自己投与にあたっては、以下の点に注意すること。 ・自己投与適用の妥当性を医師が慎重に検討し、患者又はその保護者に十分な教育訓練を実施したのち、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。 ・高リン血症等、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合は、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。 ・患者又はその保護者に、副作用とその対処法について説明すること。副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう指導すること。 ・患者又はその保護者に、使用済みの注射器を再使用しないように注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。 ・患者又はその保護者に、本剤の注射方法の説明書を必ず読むよう指導すること。	自己投与の適用に関する妥当性の判断や患者又はその保護者に対する教育に関する事項は十分に留意すべき事項であることから、他の自己投与可能な生物製剤の添付文書と同様に、自己投与に関する一般的な注意喚起として設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1 合併症・既往歴等のある患者	
9.1.1 高カルシウム血症の患者 高カルシウム血症が悪化する可能性がある。	本剤は腸管におけるカルシウムの吸収を促進させる活性型ビタミン D の産生を増加させるため、高カルシウム血症を悪化させる可能性があることから設定した。
9.2 腎機能障害患者 高リン血症及び腎臓等の臓器の石灰化が生じるリスクが高い。［15.2 参照］	腎機能障害患者では、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の石灰化が生じるリスクが高くなる可能性があることから設定した。
9.2.1 重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者 投与しないこと。これらの患者では高リン血症及び腎臓等の臓器の石灰化が生じるリスクが特に高いおそれがある。これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。［2.1 参照］	重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者を対象とした臨床試験を実施しておらず、有効性及び安全性が確立していない。当該患者に投与した場合に、本剤の投与により、高リン血症及び腎臓等の臓器の石灰化が生じるリスクが高く、正常な腎機能を有する患者に比べ、急激かつより高値の血清リン濃度上昇作用を示す可能性も否定できないことから設定した。
9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害患者 本剤投与中は、定期的に腎機能を確認し投与の適否を検討すること。また、血清リン濃度の変動に注意すること。	軽度又は中等度の腎機能患者においては、本剤の投与により、高リン血症及び腎臓等の臓器の石灰化が生じるリスクが高く、腎機能を悪化させる可能性があることから設定した。

<table>
<tr><th>記載案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルを用いた生殖発生毒性試験において、臨床最大用量での曝露量の 3.7 倍に相当する用量で早産率の高値、臨床最大用量での曝露量の 32 倍に相当する用量で胎盤の重量増加及び鉱質沈着並びに流産及び胚・胎児死亡率の増加が認められている。</td><td>生殖発生毒性試験（サル）において、高用量群では過剰な薬理作用に起因すると考えられる早産率の高値、胎盤の重量増加及び鉱質沈着並びに流産及び胚・胎児死亡率の増加が認められていることから設定した。</td></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明である。</td><td>本剤の乳汁中への移行は不明であることから設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
1 歳未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</td><td>1 歳未満の小児を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用</td><td></td></tr>
<tr><td>10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>経口リン酸製剤
活性型ビタミンD_3製剤
カルシトリオール
ファレカルシトリオール等
［7.1、8.3 1参照］</td><td>高リン血症が起こるおそれがある。本剤の投与開始にあたっては、左記薬剤の投与を中止すること。また、本剤投与中も左記薬剤との併用は可能な限り避けること。</td><td>左記薬剤は血清リン濃度上昇作用があるので、血清リン濃度上昇作用が増強される可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>左記薬剤は、血清リン濃度上昇作用があり、本剤との併用により、血清リン濃度上昇作用が増強され、高リン血症が起こるおそれがあることから、併用に関して禁忌の項に設定していた。しかしながら、審査の過程において再度検討した結果、本項及び 8.3 重要な基本的注意の項に記載し、本剤投与中は可能な限り避ける旨の注意喚起を行い、高リン血症のリスク最小化を図ることを目的に、本項を設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>記載案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>5～10%</th><th>5%未満</th></tr><tr><td>投与部位</td><td>注射部位反応（発疹・そう痒・疼痛等）（29.5%）</td><td></td><td></td></tr><tr><td>筋・骨格</td><td>筋骨格痛</td><td>下肢不快感</td><td>筋痙攣</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>発疹、そう痒、じん麻疹</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td></td><td>悪心、下痢、腹痛、歯膿瘍、歯痛</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>腎結石、腎石灰化、腎超音波検査異常</td></tr><tr><td>内分泌・代謝</td><td></td><td></td><td>血中リン増加、ビタミン D 異常、ビタミン D 欠乏、PTH 増加、血中カルシウム減少</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>倦怠感、頭痛、疼痛、めまい、Al-P 増加</td></tr></table></td><td>以下の臨床試験において、安全性解析症例数 298 例に発現した副作用に基づき記載した。
成人 XLH 患者を対象とした臨床試験（4 試験）
・KRN23-INT-001（海外第 I/II 相臨床試験）
・KRN23-INT-002（海外第 I/II 相臨床試験）
・UX023-CL303（国際共同第 III 相臨床試験、2017 年 6 月 8 日データカットオフ）
・UX023-CL304（国際共同第 III 相臨床試験、2017 年 8 月 30 日データカットオフ）
小児 XLH 患者を対象とした臨床試験（4 試験）
・UX023-CL201（海外第 II 相臨床試験、2016 年 12 月 1 日カットオフデータ）
・UX023-CL205（海外第 II 相臨床試験、2017 年 4 月 20 日データカットオフ）
・UX023-CL301（国際共同第 III 相臨床試験、2018 年 7 月 30 日データカットオフ）
・KRN23-003（国内第 III 相臨床試験、2018 年 6 月 25 日データカットオフ）
TIO／ENS 患者を対象とした臨床試験（1 試験）
・KRN23-002（日韓第 II 相臨床試験、2018 年 5 月 3 日カットオフデータ）</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意</td><td></td></tr>
<tr><td>14.1 薬剤調製時の注意</td><td></td></tr>
<tr><td>14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。</td><td>本剤の貯法は 2～8℃に保存することから、本剤投与前には事前準備が必要であるため設定した。</td></tr>
<tr><td>14.1.2 投与に必要な液量を正確に吸引できるよう、適切な小容量注射器を選択すること。</td><td>本剤は投与液量が少なく、適正な注射器の選択が重要であることから設定した。</td></tr>
<tr><td>14.1.3 他剤との混注は行わないこと。</td><td>他の薬剤との配合に関するデータはないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>14.2 薬剤投与時の注意</td><td></td></tr>
<tr><td>14.2.1 投与部位は、腹部、上腕部、大腿部又は臀部が望ましい。同一部位へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。</td><td>皮下投与の一般的注意事項として設定した。</td></tr>
<tr><td>14.2.2 注射部位 1 箇所あたりの最大投与液量は 1.5mL とすること。</td><td>臨床試験において注射部位 1 箇所あたりの最大投与液量を 1.5 mL と設定していることから、同様に設定した。</td></tr>
<tr><td>14.2.3 本剤は、1 回限りの使用とし、使用後の残液は使用しないこと。</td><td>安定性及び無菌性の維持の観点から使用後の残液は廃棄し、再使用や保存しないことが必要なため設定した。</td></tr>
<tr><td>15. その他注意</td><td></td></tr>
<tr><td>15.2 非臨床試験に基づく情報
サルを用いた反復投与毒性試験において、非生理学的な血清リン濃度（8 mg/dL 超）で心筋繊維、心筋血管及び大動脈中膜に異所性鉱質沈着が認められた。［8.2、9.2 参照］</td><td>反復投与毒性試験（サル）において、非生理学的な血清リン濃度（8 mg/dL 超）で心筋繊維、心筋血管及び大動脈中膜に異所性鉱質沈着が認められたため設定した。</td></tr>
</table>

1.8.3 参考文献

Goldsweig and Carpenter, 2015
Goldsweig BK, Carpenter TO. Hypophosphatemic rickets: lessons from disrupted FGF23 control of phosphorus homeostasis. Curr Osteoporos Rep. 2015;13:88-97.

Huang et al, 2013
Huang X, Jiang Y, Xia W. FGF23 and phosphate wasting disorders. Bone Res. 2013;1:120-32.

診断マニュアル, 2015
一般社団法人日本内分泌学会、日本骨代謝学会、厚生労働省難治性疾患克服研究事業　ホルモン受容機構異常に関する調査研究班. くる病・骨軟化症の診断マニュアル. 日本内分泌学会雑誌. 2015;91 suppl.November:1-11.

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN）

KRN23 の国内での一般的名称は、平成 29 年 12 月 26 日付け薬食審査発 1226 第 1 号により登録番号 29-1-B8 として通知された。

1） JAN

［日本名］ブロスマブ（遺伝子組換え）

［英 名］Burosumab (Genetical Recombination)

2） 本質

［日本名］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．

［英 名］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 (γ1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 213 amino acid residues each.

1.9.2 国際一般名（INN）

KRN23 の国際一般名称は、「WHO Drug Information, Vol.31, No. 1, 2017」に r-INN が掲載されている。

1) r-INN

burosumab

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ブロスマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、抗ヒト線維芽細胞増殖因子 23 抗体の可変部、並びにヒト IgG1 の定常部からなる。ブロスマブは、ジヒドロ葉酸レダクターゼを欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により生産される。ブロスマブは、447 個のアミノ酸残基からなる重鎖（γ1 鎖）2 分子及び 213 個のアミノ酸残基からなる軽鎖（κ 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

別名　ブロスマブ（遺伝子組換え）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>アミノ酸配列は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〇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。
〇腫瘍性骨軟化症
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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：ブロスマブ（遺伝子組換え）
製剤：クリースビータ皮下注 10 mg、同 20 mg 及び同 30 mg
（1 バイアル中ブロスマブ（遺伝子組換え）10 mg、20 mg 及び 30 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td>単回投与（反復投与毒性試験での初回投与時の結果を含む）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>ウサギ</td><td>静脈内</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="2">カニクイザル</td><td>静脈内</td><td>30を超える</td></tr>
<tr><td>皮下</td><td>30を超える</td></tr>
</table>
反復投与
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
（投与頻度）</th><th>投与
経路</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>無毒性量
（mg/kg）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ウサギ</td><td>14週間
（1回/2週間）</td><td>静脈内</td><td>0.03, 0.3, 3</td><td>0.3</td><td>血清リンの上昇に伴う
異所性鉱質沈着</td></tr>
<tr><td rowspan="3">カニクイザル</td><td>14週間
（1回/2週間）</td><td>静脈内</td><td>0.03, 0.3, 3, 30</td><td>0.3</td><td>血清リンの上昇に伴う
異所性鉱質沈着</td></tr>
<tr><td rowspan="2">40週間
（1回/2週間）</td><td>静脈内</td><td>0.03, 0.3, 3, 30</td><td>雄0.03
雌0.3</td><td rowspan="2">血清リンの上昇に伴う
異所性鉱質沈着及び海綿状の骨過形成</td></tr>
<tr><td>皮下</td><td>30</td><td>30未満</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

副　作　用	国内外臨床試験において、安全性評価対象298例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は167例（56.0%）に認められた。 そのうち主な副作用は、注射部位反応45例（15.1%）、注射部位紅斑37例（12.4%）、下肢静止不能症候群17例（5.7%）、注射部位そう痒感17例（5.7%）、四肢痛17例（5.7%）であった。
会　　社	協和キリン株式会社（製造販売）

別紙

化学構造

KRN23 は、447 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 分子及び 213 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 分子で構成される糖タンパク質である。

アミノ酸配列

図 1　KRN23 のアミノ酸配列



重鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；重鎖 N297：糖鎖結合；重鎖 K447：部分的プロセシング
軽鎖 C213－重鎖 C220，重鎖 C22－重鎖 C96，重鎖 C144－重鎖 C200，重鎖 C226－重鎖 C226，重鎖 C229－重鎖 C229，重鎖 C261－重鎖 C321，重鎖 C367－重鎖 C425，軽鎖 C23－軽鎖 C88，軽鎖 C133－軽鎖 C193：ジスルフィド結合

ジスルフィド結合

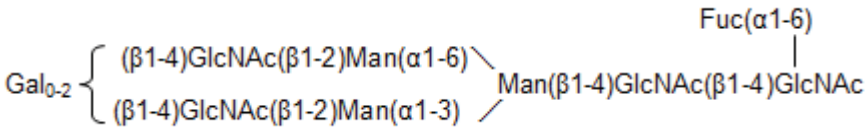
KRN23 は、鎖内のジスルフィド結合として重鎖 C22 と重鎖 C96、重鎖 C144 と重鎖 C200、重鎖 C261 と重鎖 C321、重鎖 C367 と重鎖 C425、軽鎖 C23 と軽鎖 C88 及び軽鎖 C133 と軽鎖 C193 の間、鎖間のジスルフィド結合として重鎖 C220 と軽鎖 C213、重鎖 C226 と重鎖 C226 及び重鎖 C229 と重鎖 C229 の間の 16 箇所でジスルフィド結合を形成する（図 1）。

糖鎖結合位置

KRN23 は、重鎖の N297 に *N*-結合型糖鎖を有する（図 1）。

糖鎖構造

図 2　KRN23 の主な *N*-結合型糖鎖構造



分子式（ポリペプチド部分）

$C_{6388}H_{9904}N_{1700}O_{2006}S_{46}$（タンパク質部分、4 本鎖）

重鎖　$C_{2174}H_{3376}N_{580}O_{670}S_{18}$

軽鎖　$C_{1020}H_{1580}N_{270}O_{333}S_{5}$

分子量

約 147,000（質量分析法により測定）

（別紙）

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	ブロスマブ（遺伝子組換え）
販売名：	クリースビータ皮下注 10 mg、同 20 mg 及び同 30 mg
申請者：	協和キリン株式会社
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。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。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO [redacted] 株）
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、 ☐製剤添加物、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト･動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別添資料 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別添資料 2 参照

製造工程の概要(フローチャート): (不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載)	別添資料 1 参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称 注1），注2）	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO [redacted] 株）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、 □ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織 、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容注3）	ブロスマブの製造に使用する MCB 及び WCB の宿主細胞は CHO [redacted] 株を無血清培地に馴化して作製したものである。 MCB 及び WCB は、無菌性に問題なく、マイコプラズマに汚染されていないことを確認したものである。また、ICHQ5A「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」（医薬審第 329 号平成 12 年 2 月 22 日）に従って評価を行い、ウイルスに汚染されていないことを確認したものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容注4）	該当しない
製造工程の概要（フローチャート）注5）注6） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添資料 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要注7）	別添資料 2 参照

注１）　複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）　動物種及び使用部位も記載する。

注３）　合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）　生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）　滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料

名）と同じ」と記載してもよい。

注６）　生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）　ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別添資料１： 原薬の製造工程の概要

原薬の製造工程の概要を以下に示す。ウイルスの不活化及び除去処理には下線を付す。

前培養工程
↓
本培養工程
↓
細胞分離
↓
精製工程 1 （[redacted]）
↓
ウイルス不活化工程　低 pH 処理によるウイルスの不活化
操作条件：
・ [redacted]
・ [redacted]
・ [redacted]
工程内管理試験
・ [redacted]
↓
精製工程 2 （[redacted]）
↓
精製工程 3 （[redacted]）
↓
ウイルス除去工程　ウイルス除去膜によるろ過
操作条件：
・ [redacted]
・ [redacted]
工程内管理試験
・ [redacted]
↓
濃縮・緩衝液置換工程
↓
充填工程

別添資料２：ウイルスクリアランス試験

ブロスマブ原薬の製造工程のうち、精製工程1、ウイルス不活化工程、精製工程2及びウイルス除去工程を評価対象工程とし、異種指向性マウス白血病ウイルス（XMuLV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、レオウイルス3型（Reo-3）及びマウスマイニュートウイルス（MVM）をモデルウイルスとしてウイルスクリアランス試験を実施した。各ステップのウイルスクリアランス指数及び総ウイルスクリアランス指数を下表に示す。

表　ウイルスクリアランス試験結果

Downstream Purification Process Step	**Logarithmic Reduction Factor (LRF)**			
	XMuLV	**MVM**	**PRV**	**Reo-3**
精製工程 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス不活化工程	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
精製工程 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去工程	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数[a]	≥18.66	≥11.11	≥17.91	≥12.35

NT = not tested.

a: 総ウイルスクリアランス指数は各工程のウイルスクリアランス指数の総和から求めた。

以上より、ブロスマブ原薬の製造工程は、精製工程 1、ウイルス不活化工程、精製工程 2 及びウイルス除去工程を組み合わせることで十分なウイルスクリアランス性能を持つことを確認した。

1.12　添付資料一覧

第3部　品質に関する文書
3.2　データまたは報告書
3.2.S　原薬

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.1.1	名称（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2	構造（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3	一般特性（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.1	製造業者（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	不純物（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-01	ペプチドマップ試験方法のバリデーション（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-02	Validation of Analytical Proceduresの読み替え表及び正誤表（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-03	Validation of Analytical Proceduresの試験結果の追加（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4	ロット分析（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4 -01	ロット分析（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価

3.2.S.6-01	容器及び施栓系（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3	安定性データ（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-01	安定性データ（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-02	安定性データ、日本薬局方（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.P 製剤

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.1	製剤及び処方（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.1	製剤成分（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	製剤（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.1	製造者（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	製造処方（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-01	Validation of Analytical Proceduresの読み替え表及び正誤表（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-02	Validation of Analytical Proceduresの試験結果の追加（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.5.4-01	ロット分析（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	安定性データ（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-01	安定性データ（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-02	安定性データ、日本薬局方（KRN23製剤、注射剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.A　その他

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.A.1	製造施設及び設備（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（KRN23原薬、協和キリン株式会社）	協和キリン株式会社	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	添加剤	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.R　各極の要求資料

該当資料なし

3.3　参考文献

2.3項で引用した文献を添付した。

1.12 添付資料一覧

第4部 非臨床試験報告書
4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.1-1	Determination of the binding affinities of KRN23 to human, cynomolgus monkey and rabbit FGF23 by Biacore (r-[redacted]-0326)	キリンファーマ株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-2	Response Curve of Human, Monkey and Murine FGF23 by Sandwich ELISA (r-[redacted]-0026)	キリンビール株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-3	Response Curve of Plasma FGF23 from Various Mammals by Sandwich ELISA (r-[redacted]-0027)	キリンビール株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-4	Evaluation of the inhibitory activity of KRN23 against FGF23 signaling using a cell-based assay (d-[redacted]-816)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-5	Neutralization Activity of KRN23 against FGF23 of Various Mammals with In Vitro Assay (r-[redacted]-0021)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-6	Binding analysis of KRN23/FGF23 complex to recombinant human Klotho using Biacore system (r-[redacted]-0106)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-7	Binding analysis of KRN23/FGF23 complex to Klotho expressed in cultured cells using confocal microscopy (r-[redacted]-0107)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-8	Evaluation of the inhibitory activity of KRN23/FGF23 complex against FGF23 signaling using a cell-based assay (r-[redacted]-0342)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-9	A Single Intravenous Dose Study of KRN23 in Rabbits ([redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-10	Effects of KRN23 on Urinary Phosphate Excretion in Cynomolgus Monkeys ([redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-11	Effects of KRN23 on Urinary Phosphorus Excretion in Cynomolgus Monkeys (Additional Test) ([redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-12	Determination of Minimum Effective Dose of KRN23 in Cynomolgus Monkeys (LB07190)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-13	A Single Intravenous/Subcutaneous Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of KRN23 in Cynomolgus Monkeys ([redacted]-022)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-14	A Single Intravenous Dose Pharmacology Study of KRN23 in Juvenile Cynomolgus Monkeys ([redacted]-021)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.1.1-15	A 13-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Subcutaneous Dose Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study with KRN23 in Adult and Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery ([redacted]-116)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-16	Therapeutic Effects of Anti-FGF23 Antibodies in Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (Aono et al, 2009)	協和発酵キリン株式会社	国内	J Bone Miner Res. 2009;24(11):1879-88.	参考
4.2.1.1-17	Anti-FGF-23 Neutralizing Antibodies Ameliorate Muscle Weakness and Decreased Spontaneous Movement of Hyp Mice (Aono et al, 2011)	協和発酵キリン株式会社	国内	J Bone Miner Res. 2011;26(4):803-10.	参考

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

「14-Week Intermittent Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Cynomolgus Monkeys with a 6-Week Recovery」は、共通資料として、4.2.3.2-3に添付した。

「A 40-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous/Subcutaneous Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery」は、共通資料として、4.2.3.2-4に添付した。

「A 40-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous/Subcutaneous Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery」は、共通資料として、4.2.3.2-5に添付した。

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.1-1	ELISAによるウサギ血清中KRN23定量法のバリデーション ([redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-2	ELISAによるウサギ血清中KRN23の定量法パーシャルバリデーション ([redacted])	キリンファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-3	Validation of an ELISA Method for Determination of KRN23 Concentration in Cynomolgus Monkey Serum ([redacted]-176)	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.2.1-4	ELISAによるサル血清中KRN23定量法のバリデーション ([redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-5	ウサギ抗KRN23抗体測定法の検討 ([redacted])	キリンファーマ株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.2.1-6	ELISAによるカニクイザル血清中抗KRN23抗体測定法のバリデーション試験 ([redacted]-011)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-7	Validation of an ELISA Method for Determination of anti-KRN23 Antibodies in Monkey Serum - Screen and Immunodepletion ([redacted]-178)	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

「A Single Intravenous Dose Toxicity Study of KRN23 in Male and Female Rabbits」は、共通資料として、4.2.3.1-1に添付した。

「A Single Intravenous Dose Pharmacology Study of KRN23 in Juvenile Cynomolgus Monkeys」は、共通資料として、4.2.1.1-14に添付した。

「A Single Intravenous/Subcutaneous Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of KRN23 in Cynomolgus Monkeys」は、共通資料として、4.2.1.1-13に添付した。

「A 14-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous Dose Toxicity Study of KRN23 in Rabbits」は、共通資料として、4.2.3.2-1に添付した。

「Repeated-Dose Pharmacokinetic Study of KRN23 (0.03, 0.3 and 3 mg/kg) in Rabbits」は、共通資料として、4.2.3.2-2に添付した。

「14-Week Intermittent Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Cynomolgus Monkeys with a 6-Week Recovery」は、共通資料として、4.2.3.2-3に添付した。

「A 40-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous/Subcutaneous Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery」は、共通資料として、4.2.3.2-4に添付した。

「A 40-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous/Subcutaneous Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery」は、共通資料として、4.2.3.2-5に添付した。

「A 13-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Subcutaneous Dose Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study with KRN23 in Adult and Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery」は、共通資料として、4.2.1.1-15に添付した。

「A study for effects of KRN23 on embryo-fetal and pre- and postnatal development when administered once every two weeks by intravenous injection to pregnant cynomolgus monkeys (enhanced design)」は、共通資料として、4.2.3.5.3-1に添付した。

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 （非臨床）

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.1-1	A Single Intravenous Dose Toxicity Study of KRN23 in Male and Female Rabbits ([redacted]-086)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.2-1	A 14-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous Dose Toxicity Study of KRN23 in Rabbits ([redacted]-076)	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-2	Repeated-Dose Pharmacokinetic Study of KRN23 (0.03, 0.3 and 3 mg/kg) in Rabbits ([redacted])	キリンファーマ株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-3	14-Week Intermittent Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Cynomolgus Monkeys with a 6-Week Recovery ([redacted]-185)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	A 40-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous/Subcutaneous Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery ([redacted]-044)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-5	A 40-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous/Subcutaneous Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery ([redacted]-020)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.4.3-1	Carcinogenicity Risk Assessment for KRN23 (carci-risk-assessment-[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.5.2-1	Expert Report on Embryo-Fetal and Pre- and Postnatal Development with KRN23 (repro-risk-assessment-[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	Expert Repo [redacted] y for effects of KRN23 on embryo-fetal and pre- and postnatal development when administered once every two weeks by intravenous injection to pregnant cynomolgus monkeys (enhanced design) (Study No.: [redacted]-043) (repro-risk-assessment-[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-3	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.2-4	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.2-5	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.2-6	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.3-1	A study for effects of KRN23 on embryo-fetal and pre- and postnatal development when administered once every two weeks by intravenous injection to pregnant cynomolgus monkeys (enhanced design) ([redacted]-043)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

「A 40-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous/Subcutaneous Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery」は、共通資料として、4.2.3.2-4に添付した。

「A 40-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous/Subcutaneous Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery」は、共通資料として、4.2.3.2-5に添付した。

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.7.7-1	Tissue Cross-Reactivity of KRN23 (Human Anti-Human FGF23 Antibody) with Human, Cynomolgus Monkey, and Rabbit Tissues Ex Vivo ([redacted]00019)	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.7.7-2	Influences of anti-FGF23 antibody in wild-type and Hyp mice ([redacted]-084)	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.7-3	Integrated Assessment of Ectopic Mineralization Risk from Non-Clinical and Clinical Studies in KRN23 Development Program (ectopic-mineralization-risk)	Ultragenyx Pharmaceutical Inc.	海外	社内資料	参考

4.3 参考文献

2.4及び2.6項で引用した文献を添付した。

1.12 添付資料一覧

第5部 臨床試験報告書
5.3 臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.1.4-1	Pre-study Validation of an ELISA Method for the Determination of KRN23 in Human Serum (23-[redacted]-006)	Kirin Pharma USA, Inc.	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	Storage Stability of KRN23 in Human Serum ([redacted])	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	Validation of an Electrochemiluminescence-based Ligand Binding Assay for the Determination of KRN23 in Human Serum ([redacted]01)	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-4	Validation of an Electrochemiluminescence Method for the Quantification of KRN23 in Human Serum ([redacted]-008)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-5	Pre-study Validation of an ELISA Method for the Detection of Anti-KRN23 Antibodies in Human Serum (23-[redacted]-007)	Kirin Pharma USA, Inc.	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-6	Pre-study Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Method for the Detection of Anti-KRN23 Antibodies in Human Serum (23-[redacted]-020)	Kyowa Hakko Kirin California, Inc.	海外	社内資料	評価	無

5.3.1.4-7	Validation of an Electrochemiluminescence-based Ligand Binding Assay for the Detection of Anti-KRN23 Antibodies in Human Serum ([redacted]01)	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-8	Partial Validation of an Electrochemiluminescence-based Ligand Binding Assay for the Detection of Anti-KRN23 Antibodies in Human Serum — Titer Determination ([redacted]07)	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-9	Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Detection of Anti-KRN23 Antibodies in Human Serum ([redacted]-010)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-10	Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Detection of Anti-KRN23 Antibodies in Human Serum ([redacted]-081)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-11	Validation of an Electrochemiluminescence-based Ligand Binding Assay for the Detection of Anti-KRN23 Neutralizing Antibodies in Human Serum ([redacted]02)	[redacted]	国内	社内資料	評価	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.3.3-1	KRN23の薬物動態及び薬力学に関する民族差の検討（23-ETH-01）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	無

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.3.5-1	Population PK and PK/PD Modeling of KRN23 in Pediatrics and Adults with X-linked Hypophosphatemia ([redacted]-105)	[redacted]	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.5-2	Population Pharmacokinetic Analysis of KRN23 in Patients with X-linked Hypophosphatemia or Tumor-Induced Osteomalacia (23-PPK-01)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.4.2-1	Clinical Pharmacology Study of KRN23 in Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (KRN23-001)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5.3.4.2-2	A Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-dose, Dose-escalation Study of KRN23 in X-linked Hypophosphatemia Patients (KRN23-US-02)	Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.4.2-3	Determination of KRN23 Concentration in Human Serum Using an Electrochemiluminescence-based Ligand Binding Assay — Clinical Pharmacology Study of KRN23 in Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (Clinical Study Protocol No.: KRN23-001) ([redacted]02)	[redacted]	国内	社内資料	評価	無

5.3.4.2-4	Detection of Anti-KRN23 Antibodies in Human Serum Using an Electrochemiluminescence-based Ligand Binding Assay — Clinical Pharmacology Study of KRN23 in Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (Clinical Study Protocol No.: KRN23-001) ([redacted]-33403)	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.4.2-5	Detection of Anti-KRN23 Neutralizing Antibodies in Human Serum Using an Electrochemiluminescence-based Ligand Binding Assay — Clinical Pharmacology Study of KRN23 in Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (Clinical Study Protocol No.: KRN23-001) ([redacted]-33405)	[redacted]	国内	社内資料	評価	無

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.5.1-1	Week 24 Analysis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH) (UX023-CL303)	Ultragenyx Pharmaceutical Inc.	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1-2	Week 48 analysis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH) (UX023-CL303)	Ultragenyx Pharmaceutical Inc.	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1-3	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH) (UX023-CL301)	Ultragenyx Pharmaceutical Inc.	海外	社内資料	評価	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.5.2-1	Report body_A Phase 1/2, Open-Label, Repeat-Dose, Dose-Escalation Study of KRN23 in Adult Subjects with X-Linked Hypophosphatemia(KRN23-INT-001)	Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	Report Body_An Open-Label, Long-Term, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KRN23 in Adult Subjects with X-Linked Hypophosphatemia(KRN23-INT-002)	Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-3	A Phase 2b, Open-Label, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of KRN23 in Adult Subjects with X-Linked Hypophosphatemia (XLH)(UX023-CL203)	Ultragenyx Pharmaceutical Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2-4	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH)(UX023-CL304)	Ultragenyx Pharmaceutical Inc.	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2-5	A Randomized, Open-Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH)(UX023-CL201)	Ultragenyx Pharmaceutical Inc.	海外	社内資料	評価	有

5.3.5.2-6	An Open-Label, Phase 2 Study to Assess the Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of KRN23 in Children from 1 to 4 Years Old with X-linked Hypophosphatemia (XLH)(UX023-CL205)	Ultragenyx Pharmaceutical Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-7	小児X染色体遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象とした KRN23の有効性及び安全性を評価する非盲検第III相臨床試験(KRN23-003)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2-8	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome(KRN23-002)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2-9	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects with Tumor-Induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS) – Associated Osteomalacia(UX023T-CL201)	Ultragenyx Pharmaceutical Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2-10	Determination of KRN23 Concentration in Human Serum Using an Electrochemiluminescence-based Ligand Binding Assay — A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (Clinical Study Protocol No.: KRN23-003) ([redacted]-[redacted]05)	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.2-11	Detection of Anti-KRN23 Antibodies and Neutralizing Antibodies in Human Serum Using an Electrochemiluminescence-based Ligand Binding Assay — A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia (Clinical Study Protocol No.: KRN23-003) ([redacted]-[redacted]15)	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.2-12	Determination of KRN23 Concentration in Human Serum Using an Electrochemiluminescence-based Ligand Binding Assay — A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome (Clinical Study Protocol No.: KRN23-002) ([redacted]-[redacted]04)	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.2-13	Detection of Anti-KRN23 Antibodies and Neutralizing Antibodies in Human Serum Using an Electrochemiluminescence-based Ligand Binding Assay — A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome (Clinical Study Protocol No.: KRN23-002) ([redacted]-[redacted]06)	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.2-14	A Randomized, Open-Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH) (UX023-CL201; Week 160 and EOS)	Ultragenyx Pharmaceutical Inc.	海外	社内資料	参考	無

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.5.3-1	KRN23 Statistical Analysis Report	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.5.4-1	A Retrospective Longitudinal Study of Skeletal Outcomes in Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH)(UX023-CL002)	Ultragenyx Pharmaceutical Inc.	海外	社内資料	参考	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の被験者一覧表	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-2	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された被験者の一覧表	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-3	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された被験者の一覧表	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-4	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値異常変動が観察された被験者の一覧表	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-5	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.4 参考文献

2.5及び2.7項で引用した文献を添付した。