

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 に係る

医薬品リスク管理計画書

協和キリン株式会社

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 に係る

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	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	有効成分	ブロスマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	協和キリン株式会社	薬効分類	873999
提出年月日	令和4年12月16日		

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者の長期使用に関する調査）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：協和キリン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019年9月20日	薬効分類	873999
再審査期間	10年	承認番号	30100AMX00256000 30100AMX00257000 30100AMX00258000
国際誕生日	2018年2月19日		
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		
有効成分	ブロスマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	クリースビータ皮下注10 mg ブロスマブ（遺伝子組換え）を1バイアル1 mL中に10 mg含有する注射剤 クリースビータ皮下注20 mg ブロスマブ（遺伝子組換え）を1バイアル1 mL中に20 mg含有する注射剤 クリースビータ皮下注30 mg ブロスマブ（遺伝子組換え）を1バイアル1 mL中に30 mg含有する注射剤		
用法及び用量	<p>○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。</p> <p>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。</p> <p>ただし、1回投与量は90 mgを超えないこと。</p> <p>○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。</p>		
効能又は効果	FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症		

承認条件	<ol style="list-style-type: none">1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備考	

変更の履歴

前回提出日：
令和4年1月17日

変更内容の概要：

- 1) 通知に基づく様式変更（軽微な変更）
- 2) 「添付文書」から「電子添文」への用語変更（軽微な変更）
- 3) 製造販売後臨床試験を通常の医薬品安全性監視活動、有効性に関する試験から削除、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の項及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の項の製造販売後臨床試験（KRN23-002 試験、KRN23-003 試験、KRN23-004 試験）の削除
- 4) 「特定使用成績調査」の実施計画書の「9.調査実施のための組織体制」の項の記載を変更し、添付資料として提出

変更理由：

- 1) 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生薬審発0318第2号・薬生安発0318第1号）に基づく変更
- 2) 「医薬品等の注意事項等情報の提供について」（令和3年2月19日付け薬生安発0219第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）及び「「医薬品等の注意事項等情報の提供について」に関する質疑応答集（Q&A）」（令和3年2月19日付け、令和3年7月14日付け一部改正 事務連絡）に基づく変更
- 3) 患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づく削除
- 4) 変更1)に伴う変更

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
該当なし

重要な潜在的リスク

異所性石灰化

重要な潜在的风险とした理由：

本剤の作用機序及び非臨床試験結果から、血清リン濃度の異常高値又は持続的に基準値上限を上回る血清リン濃度上昇がおきた場合、異所性石灰化を引き起こす可能性がある。臨床試験において、本剤との因果関係の合理的な可能性のある異所性石灰化関連事象 a) の発現は報告されていないものの、発現した場合に、異所性石灰化による臓器障害に至る可能性が懸念され、医学的重要性が高いことから、本剤における重要な潜在的风险に設定した。

- 非臨床試験における血中リン濃度と異所性鈣質沈着との関連性について調査した結果、非生理学的な血中リン濃度 (>8 mg/dL) であるものの、本剤の薬理作用の影響と考えられる異所性鈣質沈着が認められた。
- 臨床試験で高リン血症関連事象 b) が有害事象として報告されているが、すべて用量調節期における一過的かつ基準値上限をわずかに上回る軽微なものであった。
- 臨床試験 c) における異所性石灰化関連事象の副作用発現状況を以下に示した（最長の本剤投与期間は約 160 週）。いずれの症例も、本剤曝露と事象発現の時間的関連性が低い症例、患者素因（腎結石症の既往歴等）の影響も考えられる症例、基準値を上回る持続的な血清リン濃度の上昇が認められていない症例等であり、本剤との因果関係の合理的な可能性は認められなかった。また、いずれの事象も重症度は Grade 1 又は 2 であり、重篤な事象は認められなかった。

発現症例数（副作用）

全体	9 例 / 298 例 (3.0%)
成人 XLH 患者	8 例 / 176 例 (4.5%)
小児 XLH 患者	1 例 / 109 例 (0.9%)
TIO による骨軟化症患者	発現なし

- 成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験では、24 週までの二重盲検期において、有害事象として、本剤投与群及びプラセボ群での異所性石灰化関連事象の発現は認められなかった。
- 小児 XLH 患者を対象とした UX023-CL301 試験では、有害事象として、本剤投与群及び対照群（リン酸製剤 / 活性型ビタミン D₃ 製剤投与）での異所性石灰化関連事象の発現は認められなかった。
- 本剤と作用機序は異なるが、本適応症に用いられるリン酸製剤及び活性型ビタミン D₃ 製剤において、血中リン濃度上昇に伴い異所性石灰化が発現する可能性があることから、電子添文の「8.重要な基本的注意」の項で注意喚起が行われている。
- 腎機能障害を有する患者では、リン排泄機能が低下していることから、本剤による血清リン濃度上昇のメカニズムを考慮すると、本剤の投与により高リン血症及び腎臓等の臓器への異所性石灰化発現のリスクがより高くなる可能性がある。なお、腎機能障害患者への臨床試験は実施されていない。

- a) 異所性石灰化関連事象：
 大動脈弁硬化症、リンパ節石灰化、関節石灰化、肺動脈弁石灰化、転移性石灰化、肺動脈弁硬化症、石灰沈着症、三尖弁石灰化、膀胱結石、三尖弁硬化症、前立腺結石、滑液包石灰化、尿道結石、心膜石灰化、尿路結石、腱石灰化、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、心臓弁石灰化、腎石灰沈着症、心臓弁硬化症、腎結石症、軟骨石灰化症、胸膜石灰化、心臓弁狭窄、鹿角状結石、石灰沈着除去、乳房石灰化、肝石灰化、筋石灰化、大脳石灰化、僧帽弁石灰化、前立腺石灰化、大動脈弁石灰化、脾臓石灰化、肺石灰化、脾石灰化、靱帯石灰化、卵巣石灰化、僧帽弁硬化症、膀胱壁石灰化、血管石灰化、副腎石灰化、気管石灰化、腸石灰化、異栄養性石灰化、皮膚石灰化、心筋石灰化、尿管結石症、椎間板石灰化 (MedDRA/J ver. 21.0 PT)
- b) 高リン血症関連事象：高リン酸塩血症、血中リン増加 (MedDRA/J ver.21.0 PT)
- c) 臨床試験
- ・ 成人 XLH 患者を対象とした臨床試験 (計 3 試験)：
 KRN23-INT-001/002 (第 I/II 相 海外試験)、UX023-CL303 (国際共同第 III 相試験、Week 48 カットオフデータ)、UX023-CL304 (国際共同第 III 相試験、Week 48 カットオフデータ)
 - ・ 小児 XLH 患者を対象とした臨床試験 (計 4 試験)：
 UX023-CL201 (海外第 II 相試験、Week 64 カットオフデータ)、UX023-CL205 (海外第 II 相試験、Week 40 カットオフデータ)、UX023-CL301 (国際共同第 III 相試験、Week 64 カットオフデータ)、KRN23-003 (国内第 III 相試験、Week 40 カットオフデータ)
 - ・ TIO による骨軟化症患者を対象とした臨床試験 (計 1 試験)：
 KRN23-002 (日韓共同第 II 相試験、Week 88 カットオフデータ)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する

【選択理由】

血清リン濃度の適切な管理が行われなかった場合に発現する可能性のあるリスクではあるが、臨床試験では、本剤との因果関係の合理的な可能性のある異所性石灰化は報告されていない。このことから、シグナルを強化するために追加の医薬品安全性監視活動である特定使用成績調査及び通常の医薬品安全性監視活動によって、本事象の発現状況に関する情報を収集し、集積された情報の状況に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施の必要性を検討することが適切と判断したため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」、「15.その他の注意」の項に、本事象の発現の可能性並びに血清リン濃度のモニタリングを適切に行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドにも記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

電子添文の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

重篤な過敏症反応

重要な潜在的リスクとした理由：

臨床試験において本剤投与群で重篤な過敏症関連事象 d) は発現していないものの、軽度な過敏症反応が一定の頻度で認められている。本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が発現する可能性が考えられる。発現した際の事象の重篤性及び患者に対する影響を踏まえ、本剤における重要な潜在的リスクに設定した。

- 非臨床試験において過敏症反応を示唆する所見は認められていない。
- 臨床試験 c) における過敏症関連事象の因果関係を否定できない有害事象（以下、副作用とする）発現状況を以下に示した。主な副作用は、注射部位発疹、注射部位蕁麻疹、注射部位過敏症反応であった。いずれの事象も重症度は Grade 1 又は 2 であり、重篤な事象は認められなかった。

発現症例数（副作用）

全体	28 例／298 例（9.4%）
成人 XLH 患者	13 例／176 例（7.4%）
小児 XLH 患者	15 例／109 例（13.8%）
TIO による骨軟化症患者	2 例／13 例（15.4%）

XLH：X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症

TIO：腫瘍性骨軟化症

- 成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験では、24 週までの二重盲検期において、有害事象として、本剤投与群で 68 例中 4 例（5.9%）、プラセボ群で 66 例中 4 例（6.1%）の過敏症関連事象が発現した。
- 小児 XLH 患者を対象とした UX023-CL301 試験では、有害事象として、本剤投与群で 29 例中 11 例（37.9%）、対照群（リン酸製剤／活性型ビタミン D3 製剤投与）で 32 例中 6 例（18.8%）の過敏症関連事象が発現した。
- 本剤はヒト型モノクローナル抗体であり、免疫原性は低いと考えられるものの、生物学的製剤の投与によるショック、アナフィラキシー反応等の重篤な過敏症反応が起こる可能性が考えられる。

d) 過敏症関連事象 MedDRA/J ver. 21.0 の標準検索式（SMQ）「過敏症（狭域）」

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する
-

【選択理由】

重篤な過敏症の一つであるアナフィラキシーは、発生頻度がまれで自然発生率は低く、時間的関連性がある特徴を有している。このことから、追加の医薬品安全性監視活動である特定使用成績調査及び通常の医薬品安全性監視活動によって本事象の発現状況を確認し、状況に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施の必要性を検討することが適切と判断したため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

電子添文の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

生殖発生毒性

重要な潜在的リスクとした理由：

臨床試験では使用経験がなく情報が得られていないが、非臨床試験において所見が認められていることから、本剤における重要な潜在的リスクに設定した。

- ・サルを用いた生殖発生毒性試験において、臨床最大用量での曝露量の3.7倍に相当する用量で早産率の高値、臨床最大用量での曝露量の32倍に相当する用量で胎盤の重量増加及び鉍質沈着並びに流産及び胚・胎児死亡率の増加が認められている。
- ・臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されていたため、妊婦に対し妊娠期間中に本剤を継続投与した使用経験はない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外していたが市販後において本集団に対し使用が想定される。通常の医薬品安全性監視活動の中で、本集団に対する有害事象の発現の症例を収集し、状況に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施の必要性を検討することが適切と判断したため

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.5 妊婦」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

電子添文の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報

長期投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

本剤は通常長期に使用されることが想定されるものの、臨床試験では検討期間が最大160週と限られていることから、重要な不足情報に設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

長期投与時の副作用の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ なし

【選択理由】

現状、特記すべき長期投与におけるリスク最小化活動はない。製造販売後の副作用の発現状況に応じてリスク最小化活動を検討する。

1.2 有効性に関する検討事項

長期投与時の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>本剤は、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者の治療薬として、通常、長期投与されることが考えられ、可能な限り長期間の有効性を検討する必要があることから設定した。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ul style="list-style-type: none">• 特定使用成績調査（FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者の長期使用に関する調査）
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象に、本剤長期投与時の有効性に関する情報を収集する。</p>

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 異所性石灰化、重篤な過敏症反応</p> <p>【目的】 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者を対象に、本剤を長期投与した際の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：本剤販売開始から8年間 登録期間：本剤販売開始から全例調査の承認条件が解除される部会報告了承までの間 対象集団：FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者 (XLH 及び TIO 以外の患者集団を含む) 目標症例数：250 例 調査票の回収を必要とする調査予定症例数は 250 例とし、このうち TIO 患者は 30 例以上とする。250 例に到達した段階で、調査票の新規記入依頼は終了とするが、症例登録は部会報告にて了承されるまで継続する。この段階で TIO 患者の登録が 30 例に満たない場合は、TIO 患者のみ新規記入依頼を継続する。 実施方法：中央登録方式による全例調査を実施する。観察期間は本剤投与開始後 52 週間とする。</p> <p>【実施計画の根拠】 目標症例数：本剤は希少疾病用医薬品に指定されており、本剤の投与対象となる FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者は、疫学調査の報告からも極めて少なく、また本剤の投与対象と成り得る症例は更に限られると推定される。国内で実施した臨床試験で組み入れられた症例は、成人 XLH 患者 24 例、小児 XLH 患者 20 例、TIO 患者 9 例であったが、臨床上問題となる事例は認められなかった。しかしながら、国内における本剤の投与経験は非常に限られていることから、使用実態下における安全性及び有効性を</p>

検討するため、本調査では、実施可能性の観点から調査予定症例数は250例に設定した。このうち、TIO患者は30例以上収集し、XLH及びTIO以外の疾患については臨床試験において組み入れられていないことから、これら疾患についても含めて収集する計画とした。

なお、臨床試験における各安全性検討事項の副作用発現割合は、「過敏症反応（9.4%）」、「異所性石灰化（3.0%）」であり、製造販売後の副作用発現割合が臨床試験の副作用発現割合と同等であると仮定した場合、250例収集することで、「過敏症反応」は5例以上、「異所性石灰化」は4例が90%以上の確率で検出できる。

観 察 期 間：本剤は通常長期に使用されることが想定される。XLH患者を対象とした臨床試験では、有害事象の初回発現時期の多くは本剤投与開始後11週以内であること、有効性の指標となる血清リン濃度は24週までに基準下限値を上回り安定することから、観察期間として1年（52週）を設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 安全性検討事項について好発時期やリスク要因が明確になった場合又はその他の副作用の発現割合やリスク要因が明確になった場合に、電子添文の改訂又は新たな資料作成の要否を検討する。
- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否及びリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者の長期使用に関する調査）	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査の項を参照。

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
<p>通常のリスク最小化活動の概要： <u>電子添文</u>、患者向医薬品ガイド及び自己注射説明書による情報提供。</p>

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等により報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品 安全性監視活動の 名称	節目となる 症例数／目標 症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み（2020年 7月提出）
特定使用成績調査	250例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・再審査申請時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験の名称	節目となる 症例数／目標 症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査	250例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・再審査申請時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供。 患者向医薬品ガイドによる情報提供。 自己注射説明書による情報提供。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月間	終了