

クリースビータ[®]皮下注(10mg、20mg、30mg) 「市販直後調査」結果概要のご報告

(市販直後調査期間:2019年12月6日~2020年6月5日)

協和キリン株式会社
医薬品等安全管理責任者

謹啓

時下ますますご清栄のこととお喜び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

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)製剤である「クリースビータ[®]皮下注(10mg、20mg、30mg)」市販直後調査につきまして、ご理解並びに多大なご協力を賜りまして誠にありがとうございました。

2019年12月6日から開始いたしました本剤の市販直後調査は、2020年6月5日で6ヵ月間が経過し、終了いたしました。

この度、本市販直後調査の結果をとりまとめましたので、概要をご報告申し上げます。

弊社といたしましては、引き続き適正使用のための情報収集および提供に努め、医薬品の安全性確保を図っていく所存でございます。

今後とも、本剤の添付文書に十分ご留意のうえ、適正にご使用頂きますよう、よろしくお願い申し上げます。

謹白

目次

1. 「市販直後調査」結果の概要	3
2. 副作用の種類別発現件数一覧	3
3. 重篤な副作用について	4
4. 未知の副作用について	4
5. 医薬品リスク管理計画書の検討	4
5.1. 重要な潜在的リスク「異所性石灰化」	4
5.2. 重要な潜在的リスク「重篤な過敏症反応」	5
5.3. 重要な潜在的リスク「生殖発生毒性」	5
5.4. 重要な不足情報「長期投与時の安全性」	5
6. まとめ	5

1. 「市販直後調査」結果の概要

対象医薬品	クリースピーター®皮下注(10mg、20mg、30mg)
収集期間	2019年12月6日～2020年6月5日
調査実施医療機関数	92施設(病院83施設、診療所9施設)
推定患者数	約180人
副作用収集症例数	8例12件(うち重篤0件)

2. 副作用の種類別発現件数一覧

「市販直後調査」期間中に収集した副作用は8例12件でした。その内訳を以下に一覧でお示します。

なお、重篤な副作用は報告がありませんでした。また、自発報告からの集計であり、総使用症例数が明らかではないため、発現頻度は算出することができません。

なお、本一覧は2020年6月5日時点の集計で調査継続中の症例を含んでおり、今後の調査結果により情報(副作用名、重篤性、件数等)が変更になる場合があります。

副作用一覧

副作用の種類		発現件数		
器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	重篤	非重篤	合計
神経系障害	浮動性めまい	-	1	1
	頭痛	-	1	1
小計		-	2	2
胃腸障害	下痢	-	1	1
	悪心	-	1	1
小計		-	2	2
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	-	1	1
小計		-	1	1
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	-	1	1
	四肢痛	-	1	1
小計		-	2	2
腎および尿路障害	* 蛋白尿	-	1	1
小計		-	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛	-	2	2
	疼痛	-	1	1
小計		-	3	3

副作用の種類		発現件数		
器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	重篤	非重篤	合計
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	-	1	1
	小計	-	1	1
	合計	-	12	12

MedDRA/J (Ver.23.0)に基づき記載

*未知の副作用

3. 重篤な副作用について

「市販直後調査」期間中に収集した重篤な副作用はありませんでした。

4. 未知の副作用について

「市販直後調査」期間中に収集した未知の副作用は「蛋白尿」1例1件でした。現時点で新たな安全対策が必要と考えられる事象ではありませんでした。

5. 医薬品リスク管理計画書の検討

本剤の医薬品リスク管理計画書(RMP)において、以下の安全性検討事項を設定しております。

本剤の医薬品リスク管理計画書は、弊社ホームページの協和キリンメディカルサイト (<https://medical.kyowakirin.co.jp/>) 又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) をご参照ください。

安全性検討事項(RMP抜粋)

重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	異所性石灰化 重篤な過敏症反応 生殖発生毒性	長期投与時の安全性

5.1. 重要な潜在的リスク「異所性石灰化」

「市販直後調査」期間中、異所性石灰化に該当する副作用報告はありませんでした。

5.2. 重要な潜在的リスク「重篤な過敏症反応」

「市販直後調査」期間中、重篤な過敏症反応関連事象として「蕁麻疹」1例1件が収集されましたが、添付文書の「その他の副作用」に記載している事象であり、重篤性上の懸念も示されなかったことから、更なる評価は不要と考えました。

5.3. 重要な潜在的リスク「生殖発生毒性」

「市販直後調査」期間中、生殖発生毒性に該当する副作用報告はありませんでした。

5.4. 重要な不足情報「長期投与時の安全性」

「長期投与時の安全性」に関しては、通常的安全性監視活動に加え、製造販売後臨床試験等からも情報収集に努めています。「市販直後調査」終了後も、収集した情報に基づき、必要に応じて本剤の適正使用につながる情報を提供させていただきます。

以上の集積情報より、現時点では本剤のベネフィット・リスクバランスは良好に保たれており、医薬品リスク管理計画書の変更は必要ないと判断しました。引き続き、現行の安全性監視活動及びリスク最小化活動を確実に実施する所存です。

6. まとめ

「市販直後調査」期間中、本剤による副作用は8例12件報告され、これらのうち、重篤な副作用はありませんでした。本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな所見は認められず、本市販直後調査の結果をもって、新たなリスクの追加、安全確保措置を実施する必要はないと判断しました。

「市販直後調査」終了時点では認められなかった「添付文書」から予測できない副作用が今後発現することも考えられるため、引き続き安全性情報の収集・評価に努め、必要に応じて本剤の適正使用につながる情報提供を行う所存でございます。先生方におかれましてもご協力を賜りますようお願い申し上げます。

以上

クリスピータ[®]皮下注

CRYSVITA Subcutaneous Injection プロスマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

	10mg	20mg	30mg
日本標準商品分類番号	873999		
承認番号	30100AMX00256	30100AMX00257	30100AMX00258
薬価基準収載年月	2019年11月		
販売開始年月	2019年12月		
貯法	2～8℃で保存		
有効期間	36箇月		

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

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

3.2 製剤の性状

販売名	クリスピータ皮下注 10mg	クリスピータ皮下注 20mg	クリスピータ皮下注 30mg
性状	無色澄明の液		
pH	6.00～6.50		
浸透圧	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、ポリマールズ鉄の投与に伴う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、プロスマブ(遺伝子組換え)として4週に1回1mg/kgを皮下投与する。ただし、1回投与量は90mg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、プロスマブ(遺伝子組換え)として2週に1回0.8mg/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2mg/kgとする。ただし、1回投与量は90mgを超えないこと。

<腫瘍性骨軟化症>

通常、成人には、プロスマブ(遺伝子組換え)として4週に1回0.3mg/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2mg/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D₃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10mgの単位に四捨五入した値とすること。

<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)>

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

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2mg/kg又は90mg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
7～18kg	10mg
19～31kg	20mg
32～43kg	30mg
44～56kg	40mg
57～68kg	50mg
69～81kg	60mg
82～93kg	70mg
94～106kg	80mg
107kg以上	90mg

<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2mg/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
17～49kg	10mg
50～83kg	20mg
84～116kg	30mg

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ため、必要に応じて超音波検査やPTHの測定等を実施すること。[15.2参照]

8.3 本剤投与中は、経口リン酸製剤、活性型ビタミンD₃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D₃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 本剤はたんぱく質製剤であり、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は直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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胎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%未満	5%未満
投与部位	注射部位反応(発疹・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、痒、じん麻疹
消化器			悪心、下痢、腹痛、歯肉痛、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量は1.5mL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(8mg/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]

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ずること。

22. 包装

(クリスピータ皮下注10mg)

1mL[1バイアル]

(クリスピータ皮下注20mg)

1mL[1バイアル]

(クリスピータ皮下注30mg)

1mL[1バイアル]

●詳細は添付文書をご参照ください。 2019年12月作成(第1版)(L版)の添付文書に基づき作成

●添付文書の改訂にご留意ください。

製販販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

【文獻請求先及び問合せ先】

くすり相談窓口 0120-850-150

https://medical.kyowakirin.co.jp

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

CRV1011A20H

2020年10月印刷