

2020年12月改訂

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

新医薬品の「使用上の注意」の解説

ヒト型抗 FGF23 モノクローナル抗体
ブロスマブ（遺伝子組換え）製剤

クリスピータ[®]皮下注 10mg
クリスピータ[®]皮下注 20mg
クリスピータ[®]皮下注 30mg

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

CRYSViTA[®] Subcutaneous Injection

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

製造販売元 協和キリン株式会社

はじめに

線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) は体内のリンの恒常性維持において重要な働きを担うホルモンです。その主な働きは、血清リン濃度を低下させることであり、近位尿細管での2a型及び2c型ナトリウム／リン共輸送担体 (Na Pi II a/c) の発現低下による腎臓からのリン再吸収の抑制や、1,25-水酸化ビタミンD ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) の産生を担う 1α -水酸化酵素の発現低下等による $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度の低下を介した腸管からのリン吸収の抑制に基づくとされています^{1~4)}。

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

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す。しかし、その臨床上的特徴は共通しています⁵⁾。

FGF23の過剰産生は、慢性の低リン血症に伴う骨石灰化障害を引き起こし、小児期ではO脚、X脚等の長骨の彎脚や成長障害を主徴とするくる病、成人期では骨痛や骨折、偽骨折等の臨床症状を呈する骨軟化症を惹起します。また、くる病・骨軟化症は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り、さらに、関節痛や筋力低下等も臨床所見として認められます。したがって、くる病・骨軟化症の進行は、運動機能を制限し、活動範囲に影響を与えることから患者の生活の質 (QOL) にも大きな影響を及ぼします⁶⁾。

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

クリースピータ (一般名: ブロスマブ (遺伝子組換え)) は、FGF23を標的とするヒト型抗FGF23モノクローナル抗体であり、協和キリン株式会社により創製されました。

本剤は、FGF23に結合しその作用を阻害することで、血清リン濃度を上昇させ、さらに、近位尿細管でのリン再吸収を回復させるとともに、リンの腸管吸収を促進する $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の産生も増加させます^{1~3)}。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維持されることが示されました。

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

その結果、小児及び成人のXLH患者ならびにTIO患者を対象とした主要な臨床試験で本剤の有効性及び安全性が確認され、2019年9月に「FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症」を効能・効果として、承認を取得しました。さらに、2020年12月より、本剤の在宅自己注射が公的医療保険の保険診療として認められ、在宅自己注射が可能となりました。

本解説書では、本剤の使用に際しての注意事項などを添付文書の「使用上の注意」の項目の順に解説いたしました。本剤のご使用に際しましては、本解説書をご精読くださいますようお願い申し上げます。

なお、本解説書は、承認時の情報に基づき作成しております。承認後に集積した情報に基づき添付文書を改訂する場合がございますので、最新の添付文書情報も併せてご確認くださいませようお願いいたします。

FGF : fibroblast growth factor

XLH : X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia

TIO : Tumor-induced osteomalacia

〈引用文献〉

(文献請求No.)

- | | |
|---|---------|
| 1) Razzaque MS, et al. : J Endocrinol. 2007 ; 194 : 1-10 | 029-797 |
| 2) Fukumoto S. : Intern Med. 2008 ; 47 : 337-343 | 029-799 |
| 3) Yamazaki Y, et al. : J Bone Miner Res. 2008 ; 23 : 1509-1518 | 029-798 |
| 4) Shimada T, et al. : J Bone Miner Res. 2004 ; 19 : 429-435 | 029-800 |
| 5) Carpenter TO, et al. : J Bone Miner Res. 2011 ; 26 : 1381-1388 | 029-802 |
| 6) Linglart A, et al. : Endocr Connect. 2014 ; 3 : R13-30 | 029-801 |
| 7) 原田大輔ほか : CLINICAL CALCIUM. 2016 ; 26 : 91-98 | 029-803 |
| 8) Huang X, et al. : Bone Res. 2013 ; 1 : 120-132 | 029-804 |

目 次

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと).....	1
4. 効能又は効果	2
5. 効能又は効果に関連する注意	2
6. 用法及び用量	2
7. 用法及び用量に関連する注意	3
8. 重要な基本的注意.....	5
9. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	6
9.1 合併症・既往歴等のある患者.....	6
9.2 腎機能障害患者	6
9.5 妊婦.....	7
9.6 授乳婦.....	7
9.7 小児等.....	7
10. 相互作用.....	8
10.2 併用注意 (併用に注意すること)	8
11. 副作用.....	9
11.2 その他の副作用	9
14. 適用上の注意	15
15. その他の注意	16
15.2 非臨床試験に基づく情報.....	16

注) 本剤で添付文書に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

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



- 2.1 本剤は血清リン濃度の上昇作用を有するため、持続的に高リン血症を認めた場合、腎臓等の臓器に石灰化を発現する可能性があります。腎臓に石灰化を生じた場合、腎機能障害を悪化させるおそれがあることから設定しました。
- 2.2 薬剤に対する過敏症は、医療用医薬品に共通の注意事項です。本剤の成分（有効成分、添加剤）に対し、過敏症を発現するおそれがあるため、組成を確認して下さい。
なお、本剤の組成は以下のとおりです。

組成

販売名		クリースベータ 皮下注 10mg	クリースベータ 皮下注 20mg	クリースベータ 皮下注 30mg
容量		1 バイアル 1mL		
有効成分	ブロスマブ (遺伝子組換え)	10mg	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。

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。



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

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、ブロスマブ（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、ブロスマブ（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
35～44kg	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。



- 7.1 本剤の有効性は単剤投与により確認されており、他の治療薬と併用した際の有効性及び安全性は確認されていないこと及び経口リン酸製剤又は活性型ビタミンD₃製剤併用により血清リン濃度が過剰に上昇し、高リン血症等があらわれるおそれがあることから、血清リン濃度が基準下限値を下回ったことを確認した後、本剤の投与を開始することが必要なため設定しました。
- 7.2 本剤は患者の体重に応じて投与量を定めることから、本剤の開始用量及び用量調整の基準として、臨床試験における投与方法を参考に設定しました。
- 7.3 本剤の投与開始時や用量調節時における血清リン濃度の過度な上昇を早期に把握し、必要以上の上昇を認めた場合には、速やかに適切な処置を講じられるよう設定しました。
- 7.4 血清リン濃度の過度な上昇により、高リン血症等があらわれることがあるため、臨床試験における投与量調整の方法を参考に、本剤の休薬、再開の基準を設定しました。
- 7.5 小児から成人への移行期の患者では、成長状況を表す指標として一般的に用いられている骨年齢に基づき、治療目標の変更が検討されますが、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ます。13～17歳のXLH患者を対象とした臨床試験は実施されていませんが、本剤による13～17歳の患者に対する治療は、成人の骨年齢に達する年齢となるまでは、小児の用法・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、設定しました。

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。
- 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 本剤はたん白質製剤であり、アナフィラキシーなど重度のアレルギー反応が起こる可能性がある。異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.5 本剤は、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。自己投与にあたっては、以下の点に注意すること。
 - 8.5.1 自己投与適用の妥当性を医師が慎重に検討し、患者又はその家族に十分な教育訓練を実施したのち、患者又はその家族が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
 - 8.5.2 本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合は、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
 - 8.5.3 患者又はその家族に対し、副作用とその対処法について説明した上で、以下の点を指導すること。
 - ・本剤の注射方法の説明書を必ず読むこと。
 - ・本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡すること。
 - ・使用済みの注射器は再使用せず、安全な手段で廃棄を行うこと。



- 8.1 本剤が血清リン濃度上昇作用を有することから設定しました。
- 8.2 本剤の投与により、持続的に高リン血症があらわれた場合、腎臓等の臓器に石灰化が生じる可能性があることから設定しました。
- 8.3 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ません。本剤、経口リン酸製剤及び活性型ビタミンD₃製剤は、血清リン濃度を上昇させるおそれがあり、本剤との併用により、血清リン濃度上昇作用が増強される可能性があるため、可能な限り併用を避ける必要があることから設定しました。
- 8.4 臨床試験において、本剤投与後に、重篤な過敏症反応又はアナフィラキシーの発現は認められていませんが、一定の頻度で発疹等の過敏症反応が認められていることから設定しました。
- 8.5 自己投与の適用に関する妥当性の判断や、患者又はその家族に対する教育に関する事項について、本剤は患者個人個人に合わせた用量調節が必要であり、直ちに用量変更の必要がないなどを含め総合的に判断するなど十分に留意すべき事項であることから設定しました。

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。



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

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]

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。



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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（つづき）

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルを用いた生殖発生毒性試験において、臨床最大用量での曝露量の3.7倍に相当する用量で早産率の高値、臨床最大用量での曝露量の32倍に相当する用量で胎盤の重量増加及び鉍質沈着並びに流産及び胚・胎児死亡率の増加が認められている。



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

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。



9.6 本剤の乳汁中への移行は不明であることから設定しました。

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。



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

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。



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

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・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、AI-P増加



成人XLH患者を対象とした臨床試験※¹、小児XLH患者を対象とした臨床試験※²、TIO患者を対象とした臨床試験※³において発現した副作用に基づき記載しました。

副作用発現状況は、以下のとおりです。

表1. 副作用発現状況一覧

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

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

分類・副作用名	成人 XLH患者※1		小児 XLH患者※2		XLH患者計		TIO患者※3		合計	
	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)	発現 例数	(%)
感染症および寄生虫症	1	0.6	7	6.4	8	2.8	0	—	8	2.7
上咽頭炎	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
膿疱性皮疹	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
歯膿瘍	0	—	5	4.6	5	1.8	0	—	5	1.7
上気道感染	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
代謝および栄養障害	9	5.1	7	6.4	16	5.6	0	—	16	5.4
高カルシウム血症	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
高リン酸塩血症	5	2.8	0	—	5	1.8	0	—	5	1.7
低カルシウム血症	2	1.1	0	—	2	0.7	0	—	2	0.7
低リン酸血症	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
ビタミンD欠乏	0	—	5	4.6	5	1.8	0	—	5	1.7
食欲減退	1	0.6	1	0.9	2	0.7	0	—	2	0.7
精神障害	4	2.3	0	—	4	1.4	1	7.7	5	1.7
うつ病	2	1.1	0	—	2	0.7	0	—	2	0.7
不眠症	1	0.6	0	—	1	0.4	1	7.7	2	0.7
悪夢	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
神経系障害	29	16.5	3	2.8	32	11.2	1	7.7	33	11.1
協調運動異常	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
浮動性めまい	2	1.1	0	—	2	0.7	0	—	2	0.7
頭痛	4	2.3	3	2.8	7	2.5	0	—	7	2.3
感覚鈍麻	1	0.6	0	—	1	0.4	1	7.7	2	0.7
嗜眠	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
片頭痛	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
神経痛	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
失神寸前の状態	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
三叉神経痛	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
下肢静止不能症候群	17	9.7	0	—	17	6.0	0	—	17	5.7
眼障害	0	—	1	0.9	1	0.4	2	15.4	3	1.0
白内障	0	—	0	—	0	—	1	7.7	1	0.3
眼乾燥	0	—	0	—	0	—	1	7.7	1	0.3
眼痛	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
緑内障	0	—	0	—	0	—	1	7.7	1	0.3
耳および迷路障害	1	0.6	1	0.9	2	0.7	1	7.7	3	1.0
耳痛	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
回転性めまい	1	0.6	0	—	1	0.4	1	7.7	2	0.7
血管障害	1	0.6	1	0.9	2	0.7	0	—	2	0.7
潮紅	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
ほてり	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	1.1	1	0.9	3	1.1	0	—	3	1.0
咳嗽	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3
鼻出血	0	—	1	0.9	1	0.4	0	—	1	0.3
副鼻腔障害	1	0.6	0	—	1	0.4	0	—	1	0.3

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

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

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

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

※1：成人XLH 患者を対象とした臨床試験 (4試験)

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

※2：小児XLH 患者を対象とした臨床試験 (4試験)

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

※3：TIO患者を対象とした臨床試験 (1試験)

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

「その他の副作用」に記載した副作用について、医学的に類似した副作用を含めて、複数の事象をまとめ、発現頻度を算出しました（表2参照）。

表2. その他の副作用に記載した副作用名

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

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。



- 14.1.1 本剤の貯法は2～8℃であることから、本剤投与前には事前準備が必要であるため設定しました。
- 14.1.2 本剤は投与液量が少なく、適切な注射器の選択が重要であることから設定しました。
- 14.1.3 他の薬剤との配合に関するデータはないことから設定しました。

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1.5mL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。



- 14.2.1 皮下投与の一般的注意事項として設定しました。
- 14.2.2 臨床試験において注射部位1箇所あたりの最大投与液量を1.5mLと設定していることから、同様に設定しました。
- 14.2.3 安定性及び無菌性の維持の観点から使用後の残液は廃棄し、再使用や保存しないことが必要なため設定しました。

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鈣質沈着が認められた。[8.2、9.2参照]



15.2 サルを用いた反復投与毒性試験の結果に基づき設定しました。

最新の添付文書情報は、以下でご確認いただけます。

添付文書の掲載場所

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ：

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

MEMO

Lined area for writing the memo content.

【資料請求先】

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)

CRV1017JLA20L

2020年12月作成

®登録商標