KHK7580

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

協和発酵キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
AMS	Accelerator mass spectrometry（加速器質量分析）
HPLC	High-performance liquid chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
LC/MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry （液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析）
LSC	Liquid scintillation counter（液体シンチレーションカウンター）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）

用語の定義

用語	定義
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの濃度―時間曲線下面積
AUC_{0-t}	投与後 t 時間までの濃度―時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中濃度
F	生物学的利用率
N	解析に用いた被験者数
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 臨床試験に使用した製剤 4
2.7.1.1.2 生物薬剤学試験 5
2.7.1.1.3 分析法の概観 5
2.7.1.1.4 バリデーション試験の概要 6
2.7.1.1.5 保存安定性の概要 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ 7
2.7.1.2.1.1 7580-006 試験（マスバランス試験、海外）（資料番号：5.3.3.1-3） 7
2.7.1.2.2 薬物動態に及ぼす食事の影響 7
2.7.1.2.2.1 7580-001 試験（国内）（資料番号：5.3.3.1-1） 7
2.7.1.2.2.2 7580-013 試験（国内）（資料番号：5.3.1.1-1） 8
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.1.3.1 臨床試験に使用した製剤間の同等性 9
2.7.1.3.2 バイオアベイラビリティ 9
2.7.1.3.3 薬物動態に及ぼす食事の影響 10
2.7.1.3.4 異なる処方の製剤間の薬物動態の比較 10
2.7.1.4 付録 12

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 臨床試験に使用した製剤

臨床試験に使用した製剤の情報を表 2.7.1.1.1-1 に示す。主に第 I 相臨床試験に使用した第 I 相臨床試験用製剤は、0.1 mg カプセル、1 mg カプセル及び 10 mg カプセルであり、主薬と添加剤の物理混合物をカプセルに充填した簡易製剤である。主に第 II 相臨床試験に使用した第 II 相臨床試験用製剤は 0.5 mg 錠、1 mg 錠及び 2 mg 錠であり、いずれも錠剤径 7 mmø のフィルムコーティング錠である。第 III 相臨床試験に使用した第 III 相臨床試験用製剤は 1 mg 錠及び 2 mg 錠であり、第 II 相臨床試験用製剤と同じ錠剤径 7 mmø のフィルムコーティング錠であるが、内核及びフィルム層処方の変更を行った。申請製剤（最終製剤）は 1 mg 錠及び 2 mg 錠であり、いずれも第 III 相臨床試験用製剤と同じ錠剤径 7 mmø のフィルムコーティング錠であるが、フィルム層処方の変更を行った。申請製剤（最終製剤）の 2 mg 錠を第 I 相臨床試験（食事の影響試験）に使用した。臨床試験で使用した製剤処方の変遷の詳細は 2.3.P.2.2.1「2 臨床試験に使用した剤形及び製剤処方の変遷」に示す。

表 2.7.1.1.1-1 臨床試験に使用した製剤の情報

製剤名	主薬含量	製剤ロット	包装ロット	臨床試験番号	臨床試験の種類
第 I 相臨床試験用製剤（カプセル剤）	0.1 mg	[redacted]	[redacted]	7580-001	第 I 相試験
	1 mg	[redacted]	[redacted]	7580-001 7580-002	第 I 相試験
				7580-003	第 I / II 相試験
				7580-004	第 I 相試験
				7580-006	第 I 相試験（マスバランス試験）
	10 mg	[redacted]	[redacted]	7580-001 7580-002	第 I 相試験
				7580-003	第 I / II 相試験
第 II 相臨床試験用製剤（錠剤）	0.5 mg	[redacted]	[redacted]	7580-005	第 II 相試験
	1 mg	[redacted]	[redacted]	7580-005	第 II 相試験
				7580-008	第 I 相試験（肝機能障害患者対象臨床薬理試験）
	2 mg	[redacted]	[redacted]	7580-005	第 II 相試験
				7580-009	第 I 相試験（薬物相互作用試験）
第 III 相臨床試験用製剤（錠剤）	1 mg	[redacted]	[redacted]	7580-010 7580-011 7580-012	第 III 相試験
	2 mg	[redacted]	[redacted]		
申請製剤（最終製剤）（錠剤）	2 mg	[redacted]	[redacted]	7580-013	第 I 相試験（食事の影響試験）

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験

KHK7580 の絶対的バイオアベイラビリティを、7580-006 試験で検討した（表 2.7.1.1.2-1）。なお、7580-006 試験は ^{14}C-KHK7580 を単回経口投与したときの消失経路及びマスバランスを検討するパート 1 と、^{14}C-KHK7580 を静脈内投与及び KHK7580 を単回経口投与し F 及び薬物動態（PK）を検討するパート 2 を設け、パート 1 並びにパート 2 の尿及び糞中排泄については「2.7.2 臨床薬理試験」に記載した。

表 2.7.1.1.2-1 絶対的バイオアベイラビリティを評価した試験の概観

試験の種類・試験番号	目的・試験デザイン・対象被験者数（計画時）	資料番号
マスバランス試験 7580-006	• マスバランス、薬物動態及び安全性の検討 • ^{14}C-KHK7580 1 mg を単回経口投与（パート 1） • KHK7580 1 mg を単回経口投与後に ^{14}C-KHK7580 4 μg を単回静脈内投与（パート 2） • 健康成人男性：11 名（パート 1：6 名、パート 2：5 名）	5.3.3.1-3

KHK7580 の PK に及ぼす食事の影響を、7580-001 試験及び 7580-013 試験で検討した（表 2.7.1.1.2-2）。なお、7580-001 試験は KHK7580 を絶食下に 0.3～30 mg 単回経口投与したときの安全性と PK を検討するステップと、絶食下投与コホートで忍容性が確認された投与量の KHK7580 を単回経口投与したときの PK に及ぼす食事の影響を検討するステップを設け、前半のステップについては「2.7.2 臨床薬理試験」に記載した。7580-013 試験は最終製剤を用いて食事の影響を検討した試験である。

表 2.7.1.1.2-2 食事の影響を評価した試験の概観

試験の種類・試験番号	目的・試験デザイン・対象被験者数（計画時）	資料番号
第 I 相試験 7580-001	• 単回経口投与時（絶食下又は食後投与）の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討 • KHK7580 0.3、1、3、6、12、20、30 mg 又はプラセボを絶食下単回経口投与 – 健康成人男性：実薬 6 名/ステップ – 健康成人男性：プラセボ 2 名/ステップ • 絶食下投与コホートで忍容性が確認された投与量の中から選択した投与量（6 mg）を食後 30 分以内に単回経口投与 – 健康成人男性：実薬 6 名 – 健康成人男性：プラセボ 2 名	5.3.3.1-1
食事の影響試験 7580-013	• 最終製剤を単回経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性の検討 • 2 mg を絶食下又は食後に単回経口投与 – 健康成人男性：16 名（1 群 8 名、2 群×2 期のクロスオーバー法）	5.3.1.1-1

2.7.1.1.3 分析法の概観

臨床試験で得られた検体中の KHK7580 の分析法に関する概観を表 2.7.1.1.3-1 に示した。特に断りのない限り、すべてのマトリクスについて、KHK7580 濃度を液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法で測定した。

血液、血漿、尿及び糞中総放射能濃度は液体シンチレーションカウンター（LSC）又は加速器質量分析（AMS）を用いて測定した。血漿中 ^{14}C-KHK7580 濃度は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及び LSC 並びに HPLC 及び AMS を用いて測定した。血漿、尿及び糞中 KHK7580

代謝物濃度は HPLC 及び LSC を用いて測定した。LSC を用いた測定は[redacted]及び[redacted]にて実施した。AMS を用いた測定は[redacted]にて実施した。

表 2.7.1.1.3-1 KHK7580 の分析法の概観

マトリクス	測定施設	当該分析法を使用した臨床試験 a)	資料番号
血漿	[redacted]	001、002、003、004、005、008、009、010、012、013	5.3.1.4-1
血漿	[redacted]	006	5.3.1.4-2
尿	[redacted]	001	5.3.1.4-3
腹膜透析液	[redacted]	004	5.3.1.4-4

a) 001：7580-001 試験、002：7580-002 試験、003：7580-003 試験、004：7580-004 試験、005：7580-005 試験、006：7580-006 試験、008：7580-008 試験、009：7580-009 試験、010：7580-010 試験、012：7580-012 試験、013：7580-013 試験

2.7.1.1.4 バリデーション試験の概要

KHK7580 の血漿、尿及び腹膜透析液中濃度分析法に関するバリデーション試験の概要を表 2.7.1.1.4-1 に示した。

血漿中 KHK7580 濃度測定法の定量範囲は 0.05～100 ng/mL、尿中 KHK7580 濃度の定量範囲は 0.1～100 ng/mL、腹膜透析液中 KHK7580 濃度の定量範囲は 1～500 ng/mL であった。

表 2.7.1.1.4-1 KHK7580 のバリデーション試験の概要

マトリクス	測定施設 a)	定量範囲 (ng/mL)	同時再現性		日差再現性		資料番号
			真度 b) (%)	精度 (%)	真度 b) (%)	精度 (%)	
血漿	[redacted]	0.05～100	−10.3～3.2	4.0～9.2	−8.9～3.8	5.5～8.8	5.3.1.4-1
血漿	[redacted]	0.05～100	−6.4～−1.8	1.0～6.2	−5.0～0.1	2.5～9.9	5.3.1.4-2
尿	[redacted]	0.1～100	−3.6～2.2	0.7～1.8	−3.8～1.8	1.1～3.3	5.3.1.4-3
腹膜透析液	[redacted]	1～500	90.2～102.2	0.7～3.7	91.8～103.2	1.9～4.1	5.3.1.4-4

a) [redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]、b) 腹膜透析液では理論値を 100%としたときの定量値の一致の程度（[定量値/理論値]×100）、それ以外では相対誤差（[定量値−理論値]/理論値×100）

2.7.1.1.5 保存安定性の概要

KHK7580 の保存安定性の概要を表 2.7.1.1.5-1 に示した。

血漿中 KHK7580 は、−20°C（設定温度）及び−80°C（設定温度）で、573 日間の凍結保存安定性及び 3 回の凍結融解安定性が確認されている。また、血漿中 KHK7580 は、室温で 24 時間の安定性が確認されている。

尿中 KHK7580 は、−20°C（設定温度）及び−80°C（設定温度）で、565 日間の凍結保存安定性及び 3 回の凍結融解安定性が確認されている。また、尿中 KHK7580 は、室温で 24 時間の安定性が確認されている。

腹膜透析液中 KHK7580 は、−20°C（設定温度）及び−80°C（設定温度）で、71 日間の凍結保存安定性及び 3 回の凍結融解安定性が確認されている。また、腹膜透析液中 KHK7580 は、室温で 24 時間の安定性が確認されている。

表 2.7.1.1.5-1 KHK7580 の保存安定性の概要

マトリクス	施設 a)	検討濃度 (ng/mL)	室温保存安定性	凍結保存安定性		凍結融解安定性		前処理後安定性 (4°C)	資料番号
				−20°C	−80°C	−20°C	−80°C		
血漿	[redacted]	0.1、80	24 時間	573 日間	573 日間	3 回	3 回	72 時間	5.3.1.4-1 5.3.1.4-5
尿	[redacted]	0.2、80	24 時間	565 日間	565 日間	3 回	3 回	72 時間	5.3.1.4-3 5.3.1.4-6
腹膜透析液	[redacted]	2.5、400	24 時間	71 日間	71 日間	3 回	3 回	72 時間	5.3.1.4-4

a) : [redacted] : [redacted]

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

2.7.1.2.1.1 7580-006 試験（マスバランス試験、海外）（資料番号：5.3.3.1-3）

外国人健康成人男性を対象として、KHK7580 を単回経口投与及び ^{14}C-KHK7580 を単回静脈内投与したときの PK を検討した。

KHK7580 1 mg を単回経口投与したとき、血漿中 KHK7580 濃度は速やかに上昇し、投与後 1.00 時間（中央値）で C_{max} に達した。血漿中 KHK7580 の $t_{1/2}$ は、22.1±9.31 時間（平均値±標準偏差、以下同様）であった。経口投与の 2 時間後に ^{14}C-KHK7580 4 µg を 15 分間かけて静脈内投与したとき、血漿中 ^{14}C-KHK7580 濃度及び血漿中総放射能濃度は速やかに上昇した。静脈内投与終了時の血漿中の総放射能濃度及び ^{14}C-KHK7580 濃度は同程度であり、ともにその後 2 相性に消失した。血漿中 ^{14}C-KHK7580 の $t_{1/2}$ は、40.4±23.1 時間であった。経口投与された KHK7580 及び静脈内投与された ^{14}C-KHK7580 の $AUC_{0-\infty}$を投与量で補正して算出した F は 0.627±0.056 であった（表 2.7.1.2.1.1-1）。

表 2.7.1.2.1.1-1 KHK7580（経口投与）及び ^{14}C-KHK7580（静脈内投与）の PK パラメータ

	投与量 (投与経路)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	F
血漿中 KHK7580	1 mg (経口投与)	1.00 (0.50～1.95)	57.2 ±17.7	577 ±347	592 ±347	22.1 ±9.31	0.627[a)] ±0.056
血漿中 ^{14}C-KHK7580	4 µg (静脈内投与)	-	-	3.07 ±1.75	3.93[a)] ±1.71	40.4[a)] ±23.1	-

パラメータの算出に用いた被験者数：5（a) では消失相が認められなかった 1 名を除く 4 名の被験者より算出）
平均値±標準偏差（t_{max} は中央値（最小値~最大値））
Source: 5.3.3.1-3 Table 6

2.7.1.2.2 薬物動態に及ぼす食事の影響

2.7.1.2.2.1 7580-001 試験（国内）（資料番号：5.3.3.1-1）

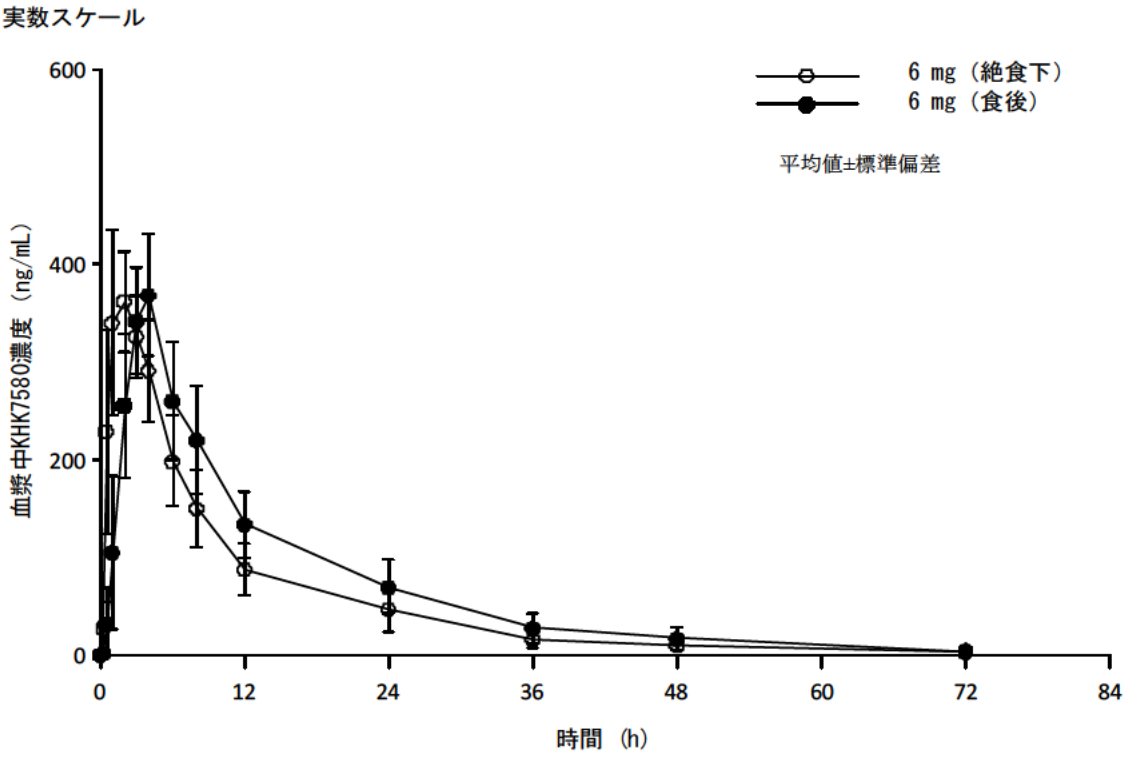
KHK7580 6 mg を絶食下又は食後（食後 30 分以内）に単回経口投与したときの PK に及ぼす食事の影響を、日本人健康成人男性を対象に検討した。絶食下投与コホート及び食後投与コホートともに、それぞれ 6 名が KHK7580 群に、2 名がプラセボ群にランダムに割付けられた。

KHK7580 6 mg を絶食下又は食後に単回投与したときの血漿中 KHK7580 濃度推移を図 2.7.1.2.2.1-1 に、PK パラメータを表 2.7.1.2.2.1-1 に示した。

KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したときの KHK7580 の t_{max} はそれぞれ 1.50 及び 4.00 時間（中央値）、C_{max} はそれぞれ 376±54 及び 371±62 ng/mL（平均値±標準偏差）、$AUC_{0-\infty}$はそ

れぞれ 4038.5±1154.7 及び 5081.5±1313.9 ng·h/mL（平均値±標準偏差）であり、食後投与において吸収の遅延が認められたものの曝露に顕著な差異は認められなかった。

図 2.7.1.2.2.1-1 絶食下又は食後に投与したときの血漿中 KHK7580 濃度推移



絶食下投与及び食後投与ともに n=6
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.1.1-3

表 2.7.1.2.2.1-1 KHK7580 の PK パラメータ

	t_{max} a) (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
絶食下投与 (n=6)	1.50 (1.00～2.00)	376 ±54	3978.6 ±1130.6	4038.5 ±1154.7
食後投与 (n=6)	4.00 (3.00～4.00)	371 ±62	5000.6 ±1271.7	5081.5 ±1313.9

平均値±標準偏差
a)：中央値（最小値～最大値）
Source: 5.3.3.1-1 表 11.4.1.1.1-1

2.7.1.2.2.2 7580-013 試験（国内）（資料番号：5.3.1.1-1）

KHK7580 の最終製剤 2 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす食事の影響を、健康成人男性を対象に、ランダム化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験により検討した。絶食下投与では、被験者は 10 時間以上絶食後に KHK7580 2 mg を服用した。食後投与では、被験者は高脂肪食（総エネルギーが約 800～1000 kcal、かつ総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合が約 50%）を 20 分以内に摂取し、食後 10 分以内に KHK7580 2 mg を服用した。

KHK7580 2 mg を絶食下及び食後に経口投与したときの KHK7580 の t_{max} はそれぞれ 1.00 及び 1.00 時間（中央値）、C_{max} はそれぞれ 168 及び 137 ng/mL（幾何平均値、以下同様）、AUC_{0-t} はそれぞれ 1617.7 及び 1560.0 ng·h/mL、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1645.8 及び 1606.1 ng·h/mL であった。分散分析の結果、絶食下投与に対する食後投与の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比

（90%信頼区間）はそれぞれ 81.3%（73.0～90.6%）、96.4%（84.1～110.6%）及び 97.6%（84.8～112.4%）であった。絶食下投与に比べ食後投与では、C_{max}は約 20%程度の低下が認められたが、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$に影響は認められなかった。

表 2.7.1.2.2.2-1 KHK7580 の PK パラメータ

	t_{max} (h)	t_{max} a) (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
絶食下投与 (n=16)	1.09±0.76 0.90	1.00 (0.50～3.00)	173±42 168	1669.9±426.0 1617.7	1700.9±441.3 1645.8
食後投与 (n=16)	1.56±0.73 1.42	1.00 (1.00～3.00)	139±27 137	1627.8±489.4 1560.0	1682.6±529.1 1606.1

上段：算術平均値±標準偏差、下段：幾何平均値
a)：中央値（最小値～最大値）
Source: 5.3.1.1-1 Table 11.4.1.1-1

表 2.7.1.2.2.2-2 分散分析の結果

	幾何平均値比(%)（食後投与／絶食下投与）	90%信頼区間下限(%)	90%信頼区間上限(%)
C_{max}	81.3	73.0	90.6
AUC_{0-t}	96.4	84.1	110.6
$AUC_{0-\infty}$	97.6	84.8	112.4

Source: 5.3.1.1-1 Table 11.4.1.1-2

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 臨床試験に使用した製剤間の同等性

臨床試験で使用した製剤の溶出性については、それぞれ規格試験条件で評価し、いずれの製剤も規格に適合していることを確認した。

第 II 相臨床試験用製剤、第 III 相臨床試験用製剤及び申請製剤については、含量が異なる錠剤間及び同含量の処方変更前後の溶出挙動の同等性を、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）の別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」、別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に準拠して評価した結果、いずれも溶出挙動は同等であると判定された。したがって、第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験で示された有効性及び安全性の評価は申請製剤（上市予定製剤）に外挿できると判断した。臨床試験で使用した製剤及び申請製剤の溶出挙動の評価の詳細は、2.3.P.2.2.1「3 臨床試験で使用した製剤及び申請製剤の溶出挙動の評価」に示す。

2.7.1.3.2 バイオアベイラビリティ

7580-006 試験において、外国人健康成人男性を対象として、KHK7580 を単回経口投与及び ^{14}C-KHK7580 を単回静脈内投与したときの PK を検討し、F を算出した。

経口投与された KHK7580 及び静脈内投与された ^{14}C-KHK7580 の$AUC_{0-\infty}$を投与量で補正して算出した F は 0.627 であった（資料番号：5.3.3.1-3）。

2.7.1.3.3 薬物動態に及ぼす食事の影響

7580-001 試験では、簡易製剤（1 mg カプセル×6 カプセル）の PK に及ぼす食事の影響を探索的に評価した。その結果、絶食下投与に比べて食後投与において吸収の遅延が認められたものの曝露に顕著な差異は認められなかった（2.7.1.2.2.1）。

7580-013 試験では、最終製剤（2 mg 錠×1 錠）の PK に及ぼす食事の影響を評価した。その結果、絶食下投与に比べて食後投与では、C_{max} は約 20%程度の低下が認められたが、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ に影響は認められなかった（2.7.1.2.2.2）。

本剤は開始用量を 1 日 1 回 1 mg 又は 2 mg とし、通常 1 日 1 回 1～8 mg の間で適宜用量を調整して服用される予定である。また、食事条件を規定せずに実施された第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験及び 7580-012 試験）で、KHK7580 の有効性が認められ、安全性に問題がないことが確認された。

これらの結果から、食事の影響は臨床的に重要ではなく、食事条件は KHK7580 の PK に対して大きな影響を与えないと考えられた。

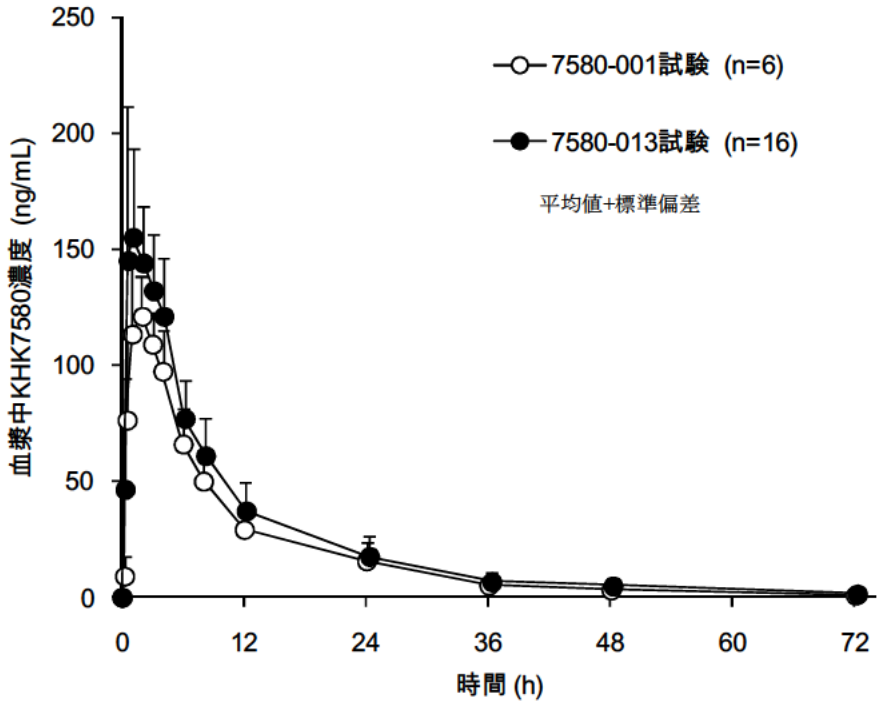
2.7.1.3.4 異なる処方の製剤間の薬物動態の比較

異なる処方の製剤が使用された 7580-001 試験、7580-008 試験及び 7580-013 試験で得られた KHK7580 の PK を比較した。それぞれの試験の製剤の詳細については、「2.3.P.2.2.1」に記載した。

7580-001 試験において 6 mg を絶食下で投与したとき及び 7580-013 試験において 2 mg を絶食下で投与したときの PK の比較並びに 7580-001 試験において 6 mg を食後投与したとき、7580-008 試験において健康成人に 1 mg を食後投与したとき及び 7580-013 試験において 2 mg を食後投与したときの PK の比較を行った。なお、KHK7580 を健康成人男性に単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 1～20 mg の投与量範囲で線形性が認められている（2.7.2.2.2.1.1）。したがって 1～20 mg の投与量範囲では、投与量で標準化することにより血漿中濃度の外挿が可能と考えられ、7580-001 試験で 6 mg 及び 7580-008 試験で 1 mg の KHK7580 を投与したときの結果をそれぞれ 2 mg の投与量に標準化して比較した。

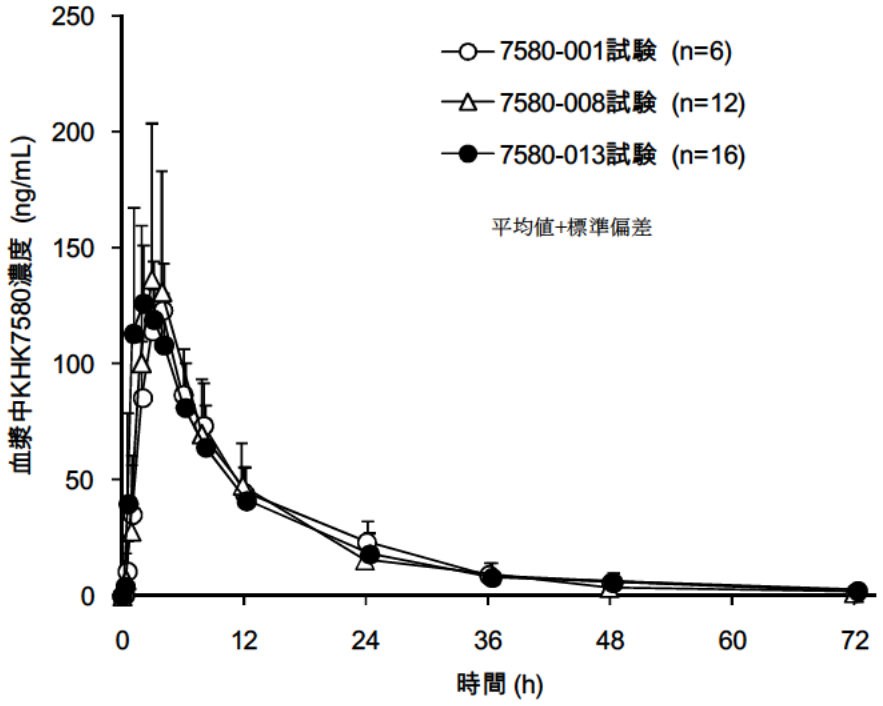
各試験での平均血漿中 KHK7580 濃度推移及び PK パラメータを、それぞれ図 2.7.1.3.4-1、図 2.7.1.3.4-2、表 2.7.1.3.4-1 及び表 2.7.1.3.4-2 に示した。各製剤を絶食下又は食後に経口投与したときの血漿中濃度推移及び PK パラメータにいずれも顕著な違いは認められず、異なる処方の製剤間で KHK7580 の PK は大きく異ならないことが確認された。

図 2.7.1.3.4-1 異なる処方の製剤の血漿中 KHK7580 濃度推移（絶食下投与）



7580-001 試験は第 I 相臨床試験用製剤（カプセル剤）が、7580-013 試験は申請製剤（最終製剤、錠剤）が使用された。
7580-001 試験は、2 mg を投与したときの値に換算した。
Source: 5.3.3.5-1 図 3.3.1.3-1

図 2.7.1.3.4-2 異なる処方の製剤の血漿中 KHK7580 濃度推移（食後投与）



7580-001 試験は第 I 相臨床試験用製剤（カプセル剤）が、7580-008 試験は第 II 相臨床試験用製剤（錠剤）が、7580-013 試験は申請製剤（最終製剤、錠剤）が使用された。
7580-001 試験及び 7580-008 試験は、2 mg を投与したときの値に換算した。
Source: 5.3.3.5-1 図 3.3.1.3-2

表 2.7.1.3.4-1 異なる処方の製剤間の PK パラメータ（絶食下投与）

試験番号	7580-001	7580-013
使用した製剤	第 I 相臨床試験用製剤 （カプセル剤）	申請製剤（最終製剤） （錠剤）
投与量	6 mg [b)] (n=6)	2 mg (n=16)
t_{max} (h) [a)]	1.50 (1.00～2.00)	1.00 (0.50～3.00)
C_{max} (ng/mL)	125±18	173±42
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1346.2±384.9	1700.9±441.3

平均値±標準偏差
a): 中央値（最小値～最大値）
b): C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 2 mg を投与したときの値に換算した
Source: 5.3.3.5-1 表 3.3.1.3-1

表 2.7.1.3.4-2 異なる処方の製剤間の PK パラメータ（食後投与）

試験番号	7580-001	7580-008	7580-013
使用した製剤	第 I 相臨床試験用製剤 （カプセル剤）	第 II 相臨床試験用製剤 （錠剤）	申請製剤（最終製剤） （錠剤）
投与量	6 mg [b)] (n=6)	1 mg [b)] (n=12)	2 mg (n=16)
t_{max} (h) [a)]	4.00 (3.00～4.00)	3.00 (2.00～12.00)	1.00 (1.00～3.00)
C_{max} (ng/mL)	124±21	150±52	139±27
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1693.8±438.0	1734.6±514.4 [c)]	1682.6±529.1

平均値±標準偏差
a): 中央値（最小値～最大値）
b): C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 2 mg を投与したときの値に換算した
c): n=11
Source: 5.3.3.5-1 表 3.3.1.3-2

2.7.1.4 付録

図表は本文中に組み入れた。

KHK7580

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

協和発酵キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
ALB	Albumin（アルブミン）
ALP	Alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BCRP	Breast cancer resistance protein
Caco-2 細胞	Human colorectal adenocarcinoma cell（ヒト結腸腺癌由来細胞）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cell（ヒト胎児由来腎臓 293 細胞）
HSA	Human serum albumin（ヒト血清アルブミン）
IC_{50}	50% inhibitory concentration（50%阻害濃度）
MATE	Multidrug and toxin extrusion
OAT	Organic anion transporter（有機アニオントランスポーター）
OATP	Organic anion transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
OCT	Organic cation transporter（有機カチオントランスポーター）
P-gp	P-glycoprotein（P 糖蛋白質）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
PPK	Population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
SHPT	Secondary hyperparathyroidism（二次性副甲状腺機能亢進症）
UGT	UDP-glucuronosyltransferase（UDP-グルクロン酸転移酵素）
α_1-AGP	α_1-acid glycoprotein（α_1-酸性糖蛋白）

用語の定義

用語	定義
AUC_{0-t}	最終濃度検出時点（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BLQ	定量下限未満
Ca	カルシウム
Ccr	クレアチニンクリアランス
CL/F	みかけの全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{trough}	血漿中濃度のトラフ値
F	生物学的利用率
Hb	ヘモグロビン濃度
HD	Hemodialysis（血液透析）
k_a	吸収速度定数
M1	KHK7580 代謝物：Taurine conjugate of KHK7580
M2	KHK7580 代謝物：Glycine conjugate of KHK7580
M3	KHK7580 代謝物：KHK7580 glucuronide
M4	KHK7580 代謝物：α-oxidation form of phenylacetic acid moiety of KHK7580
M5	KHK7580 代謝物：Naphthylethylamine
mRNA	Messenger ribonucleic acid（伝令リボ核酸）
n	解析に用いた被験者数
P	リン
PD	Peritoneal dialysis（腹膜透析）

用語	定義
Q/F	みかけのコンパートメント間クリアランス
QT 間隔	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc 間隔（QTcF）	心拍数で補正した QT 間隔（Fridericia 法で補正された QTc）
$R_{Ctrough}$	C_{trough} から算出した累積係数
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V_1/F	中心コンパートメントのみかけの分布容積
V_2/F	末梢コンパートメントのみかけの分布容積
V_z/F	消失相におけるみかけの分布容積
変化率（%）	（各評価時点の検査値−ベースラインの検査値）／ベースラインの検査値×100

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 5
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 8
2.7.2.2.2 健康成人を対象とした臨床薬理試験 10
2.7.2.2.3 SHPT 患者を対象とした臨床薬理試験 23
2.7.2.2.4 内因性要因を検討した試験 27
2.7.2.2.5 外因性要因を検討した試験 29
2.7.2.2.6 マスバランス試験（7580-006 試験、資料番号：5.3.3.1-3、5.3.3.1-8） 33
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.2.3.1 薬物動態の線形性 36
2.7.2.3.2 SHPT 患者における薬物動態（資料番号：5.3.3.5-1） 36
2.7.2.3.3 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因 41
2.7.2.3.4 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因 45
2.7.2.4 特別な試験 46
2.7.2.4.1 QT/QTc 間隔に対する影響 46
2.7.2.5 付録 57

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒトにおける KHK7580 の薬物動態（PK）を解釈するために、ヒト生体試料を用いた試験（表 2.7.2.1.1-1）を実施した。

表 2.7.2.1.1-1 ヒト生体試料を用いた試験の一覧

試験概要	試験内容	資料番号
血漿蛋白結合	ヒトにおける ^{14}C-KHK7580 及び主な代謝物である M1 及び M2 の血漿蛋白結合率を平衡透析法により検討した。 ヒト血漿中における主結合蛋白を推定するために、^{14}C-KHK7580 の HSA、α_1-AGP 及び γ-グロブリンに対する蛋白結合率を超遠心法により検討した。	4.2.2.3-1 4.2.2.3-2 4.2.2.3-3
代謝に関与する CYP 分子種	ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト CYP 分子種発現系を用いて、KHK7580 の代謝に関与するヒト CYP 分子種を検討した。	4.2.2.4-4
代謝に関与する UGT 分子種	ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト UGT 分子種発現系を用いて、KHK7580 のグルクロン酸抱合代謝に関与するヒト UGT 分子種を検討した。	4.2.2.4-5
In vitro 代謝プロファイル	ヒト凍結肝細胞を用いて *in vitro* 代謝プロファイルを検討した。	4.2.2.4-1
In vivo 代謝プロファイル	健康成人男性に ^{14}C-KHK7580 1 mg を単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイルを検討した。	5.3.3.1-7
CYP 誘導作用	3 例のドナーから得られた初代培養ヒト肝細胞を用いて、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対する KHK7580 の誘導能を検討した。	4.2.2.4-6
CYP 阻害作用	ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A の代謝活性に対する KHK7580 の阻害作用を検討した。	4.2.2.4-7
P-gp 又は BCRP による輸送	Caco-2 細胞を用いて、^{14}C-KHK7580 の双方向への経細胞輸送を検討した。	4.2.2.6-1
P-gp 及び BCRP 阻害	Caco-2 細胞を用いて、P-gp 及び BCRP の代表的基質の経細胞輸送に対する KHK7580 の阻害作用を検討した。	4.2.2.6-1
OATP による輸送	OATP1B1 又は OATP1B3 発現 HEK293 細胞を用いて、KHK7580 の取り込み輸送について検討した。	4.2.2.6-2
OATP 阻害	OATP1B1 又は OATP1B3 発現 HEK293 細胞を用いて、OATP1B1 及び OATP1B3 の代表的基質の取り込み輸送に対する KHK7580 の阻害作用を検討した。	4.2.2.6-2
OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 阻害	OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの代表的基質の輸送に対する KHK7580 の阻害作用を検討した。	4.2.2.6-3

HSA：ヒト血清アルブミン、α_1-AGP：α_1-酸性糖蛋白、CYP：チトクローム P450、UGT：UDP-グルクロン酸転移酵素、P-gp：P 糖蛋白質、BCRP：Breast cancer resistance protein、Caco-2 細胞：ヒト結腸腺癌由来細胞、OATP：有機アニオン輸送ポリペプチド、HEK293 細胞：ヒト胎児由来腎臓 293 細胞、OAT：有機アニオントランスポーター、OCT：有機カチオントランスポーター、MATE：Multidrug and toxin extrusion

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験（表 2.7.2.1.2-1）を国内外で実施し、ヒトにおける KHK7580 の PK を検討した。また、国内で実施された第 I／II 相臨床試験、第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験（表 2.7.2.1.2-1 及び表 2.7.2.1.2-2）においても、患者における PK の検討のために血漿中 KHK7580 濃度を測定した。7580-003 試験、7580-004 試験及び 7580-005 試験で得られた血漿中 KHK7580 濃度は 2.7.2.3.2 での母集団薬物動態（PPK）解析に用いた。

表 2.7.2.1.2-1 臨床薬理試験の一覧

試験の種類 試験番号	目的・試験デザイン・対象被験者数（計画時）	資料番号
第 I 相試験 7580-001	• 単回経口投与時（絶食下又は食後投与）の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討 • KHK7580 0.3、1、3、6、12、20、30 mg 又はプラセボを絶食下単回経口投与 – 健康成人男性：実薬 6 名/ステップ – 健康成人男性：プラセボ 2 名/ステップ • 絶食下投与コホートで忍容性が確認された投与量の中から選択した投与量（6 mg）を食後 30 分以内に単回経口投与 – 健康成人男性：実薬 6 名 – 健康成人男性：プラセボ 2 名	5.3.3.1-1
第 I 相試験 7580-002	• 反復経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討 • 6、12 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与 – 健康成人男性：実薬 6 名/ステップ – 健康成人男性：プラセボ 3 名/ステップ	5.3.3.1-2
食事の影響試験 7580-013	• 最終製剤を単回経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性の検討 • 2 mg を絶食下又は食後に単回経口投与 – 健康成人男性 : 16 名（1 群 8 名、2 群×2 期のクロスオーバー法）	5.3.1.1-1
第 I／II 相試験 7580-003	• 個体内漸増法による単回及び反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学の検討 • 1、4、12 mg を単回経口投与（単回投与期） • 1、4 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与（反復投与期） • 8、12 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（延長投与期） – HD 施行中の SHPT 患者：20 名	5.3.3.2-1
第 I 相試験 7580-004	• 単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学の検討 • 1 mg を単回経口投与 – PD 施行中の SHPT 患者：8 名	5.3.3.2-2
肝機能障害患者対象臨床薬理試験 7580-008	• 肝機能障害患者における薬物動態、安全性及び薬力学の検討 • 1 mg を食後に単回経口投与 – 軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A の肝硬変患者）（A 群）：6 名 – 中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B の肝硬変患者）（B 群）：6 名 – A 群又は B 群の被験者と 1：1 で年齢、性別、体重をマッチングさせた健康成人：12 名	5.3.3.3-1
薬物相互作用試験 7580-009	• CYP を介した薬物相互作用、安全性及び薬力学の検討 – Day 1：5 種類の指標薬カクテルを単回経口投与 – Day 4～Day 20：KHK7580 6 mg を 1 日 1 回反復経口投与 – Day 18：5 種類の指標薬カクテルを単回経口投与 – 健康成人男性：40 名	5.3.3.4-1
マスバランス試験 7580-006 （海外）	• マスバランス、薬物動態及び安全性の検討 • ^{14}C-KHK7580 1 mg を単回経口投与（パート 1） • KHK7580 1 mg を単回経口投与後に ^{14}C-KHK7580 4 μg を単回静脈内投与（パート 2） – 健康成人男性：11 名（パート 1：6 名、パート 2：5 名）	5.3.3.1-3

表 2.7.2.1.2-2 臨床試験の一覧

試験の種類 試験番号	試験タイトル	資料番号
第 II 相試験 7580-005	HD 施行中の SHPT 患者を対象とした KHK7580 の二重盲検並行群間用量反応試験	5.3.5.1-1
第 III 相試験 7580-010	HD 施行中の SHPT 患者を対象とした KHK7580 とシナカルセト塩酸塩のランダム化二重盲検個体内用量調整並行群間比較試験	5.3.5.1-2
第 III 相試験 7580-012	PD 施行中の SHPT 患者を対象とした一般臨床試験	5.3.5.2-2

SHPT：二次性副甲状腺機能亢進症

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1 血漿蛋白結合（資料番号：4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-3）

ヒトにおける蛋白結合率を平衡透析法により検討した。^{14}C-KHK7580 の蛋白結合率は 0.1～10 μg eq./mL の濃度範囲で 97.8%～98.4%であった。ヒトにおける主な代謝物である M1 及び M2 の蛋白結合率は 100 ng/mL で 97.5%及び 98.3%であった。

KHK7580 はヒト血漿において主に HSA 及び α_1-AGP に結合すると考えられた。

2.7.2.2.1.2 代謝に関与する CYP 分子種（資料番号：4.2.2.4-4）

^{14}C-KHK7580 をヒト肝ミクロソームと 2 時間反応させたとき、KHK7580 はわずかしか代謝されず、代謝物として、M4、M5 及び未知代謝物が検出された。遺伝子組換えヒト CYP 分子種発現系を用いた検討により、M4 への代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 が関与すると考えられた。

2.7.2.2.1.3 代謝に関与する UGT 分子種（資料番号：4.2.2.4-5）

^{14}C-KHK7580 をヒト肝ミクロソームと 2 時間反応させたとき、KHK7580 はわずかしか代謝されなかった。ウリジン二リン酸グルクロン酸に依存した生成が認められたのは M3 のみであり、その生成量は極めて少なかった（試料中放射能の 4%未満）。遺伝子組換えヒト UGT 分子種発現系を用いた検討により、M3 への代謝には UGT1A1 及び UGT1A3 が関与すると考えられた。

2.7.2.2.1.4 *In vitro* 代謝プロファイル（資料番号：4.2.2.4-1）

^{14}C-KHK7580 をヒト肝細胞と 4 時間反応させたとき、代謝物の放射能ピークとして、M1、M3、M4 及び M5 が検出された。液体クロマトグラフィー／イオントラップ型質量分析のクロマトグラムを解析した結果、M2 と推定される代謝物が検出された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

2.7.2.2.1.5 *In vivo* 代謝プロファイル（資料番号：5.3.3.1-7）

健康成人男性に ^{14}C-KHK7580 1 mg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体が最も多く認められ、代謝物として主に M1 及び M2 が認められた。尿中には M2 及び M1 が主に認められ、未変化体は認められなかった。尿中総放射能に対する M2 及び M1 の割合はそれぞれ 45.2%及び 41.3%（投与放射能の 28.2%及び 24.7%）であった。糞中には M1 及び未変化体が主に認められ、糞中総放射能に対する割合はそれぞれ 55.8%及び 31.4%（投与放射能の 20.3%及び 8.6%）であった。

2.7.2.2.1.6 CYP 誘導作用（資料番号：4.2.2.4-6）

3 例のドナーから得られた初代培養ヒト肝細胞を用いて、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討した。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現量は、KHK7580 添加濃度（0.2～20 μmol/L）の増加に伴い増加した。最大誘導倍率は、それぞれ 1.12～29.1、3.40～8.67、3.40～9.47、1.60～2.84 及び 3.24～13.8 倍であった。CYP2C19 については、陽性対照による mRNA の誘導倍率が低かったため、KHK7580 による誘導能を適切に評価できないと考えられた。

CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A については酵素活性も測定した。KHK7580 を 20 μmol/L 添加したとき、いずれの CYP 分子種についても、酵素活性は 3 例中 2 例のドナーで 2 倍以上に上昇した。

2.7.2.2.1.7 CYP 阻害作用（資料番号：4.2.2.4-7、4.2.2.4-8）

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A の代謝活性に対する KHK7580 の阻害作用を検討した。KHK7580 は CYP2D6 特異的な代謝活性に対して競合阻害を示したが、最高濃度の 50 μmol/L における代謝活性の残存率は 50.7%であり、50%阻害濃度（IC_{50}）値を算出できなかった。その他の CYP 分子種特異的な代謝活性に対して、KHK7580 は 0.15～50 μmol/L の濃度範囲で明確な競合阻害を示さなかった。

また、KHK7580 の時間依存的な阻害を評価したとき、CYP3A を除き、各 CYP 分子種特異的な代謝活性に対して、KHK7580 は明確な時間依存的な阻害を示さなかった。KHK7580 は CYP3A 特異的な代謝活性に対して時間及び濃度依存的な阻害を示す傾向が認められたが、最高濃度の 50 μmol/L における代謝活性の残存率は 65.4%以上であり、IC_{50} 値を算出できなかった。更に、評価した最高濃度である 50 μmol/L でも不活性化速度定数が飽和しなかったため、時間依存的阻害に関するパラメータは算出できなかった。

2.7.2.2.1.8 P-gp 又は BCRP による輸送（資料番号：4.2.2.6-1）

Caco-2 細胞を用いて、^{14}C-KHK7580 の双方向への経細胞輸送を検討した。その結果、KHK7580 は P-gp 及び BCRP の基質ではないと考えられた。

2.7.2.2.1.9 P-gp 及び BCRP 阻害（資料番号：4.2.2.6-1）

Caco-2 細胞を用いて、P-gp 及び BCRP の代表的基質の経細胞輸送に対する KHK7580 の阻害作用を検討した。その結果、KHK7580 は P-gp 及び BCRP に対する阻害作用を有していると考えられたが、IC_{50} 値はいずれのトランスポーターに対しても、評価した最高濃度である 50 μmol/L より高値であった。

2.7.2.2.1.10 OATP による輸送（資料番号：4.2.2.6-2）

OATP1B1 又は OATP1B3 発現 HEK293 細胞を用いて、KHK7580 の取り込み輸送について検討した。その結果、KHK7580 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

2.7.2.2.1.11 OATP 阻害（資料番号：4.2.2.6-2）

OATP1B1 又は OATP1B3 発現 HEK293 細胞を用いて、OATP1B1 及び OATP1B3 の代表的基質の取り込み輸送に対する KHK7580 の阻害作用を検討した。その結果、KHK7580 添加濃度の増加に伴い OATP1B1 の基質の取り込みは低下したが、IC_{50} 値は評価した最高濃度である 10 μmol/L

より高値であった。OATP1B3 の基質の取り込みは、KHK7580 の添加により亢進し、KHK7580 による阻害作用は認められなかった。

2.7.2.2.1.12 OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 阻害（資料番号：4.2.2.6-3）

OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの代表的基質の輸送に対する KHK7580 の阻害作用を検討した。その結果、評価した最高濃度である 10 µmol/L において、各トランスポーターの輸送活性の残存率は 74.7%以上であり、IC_{50} 値は 10 µmol/L より高値であると考えられた。

2.7.2.2.2 健康成人を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 7580-001 試験（資料番号：5.3.3.1-1）

健康成人男性に、絶食下で KHK7580 を 0.3、1、3、6、12、20 及び 30 mg 単回経口投与したときの KHK7580 の PK 及び薬力学を検討することを計画した。

なお、0.3 mg 群で使用された 0.1 mg カプセルは溶出率の低下により品質不適合と判断されたため、0.3 mg 群の PK 及び薬力学データは評価には含めない参考値扱いとした。また、ステップ 6（20 mg）終了後、健康成人を対象に 20 mg を超える用量の安全性を確認する必要性は低いと治験責任医師及び医学専門家によって判断されたことから、ステップ 6 で絶食下投与コホートを終了した。

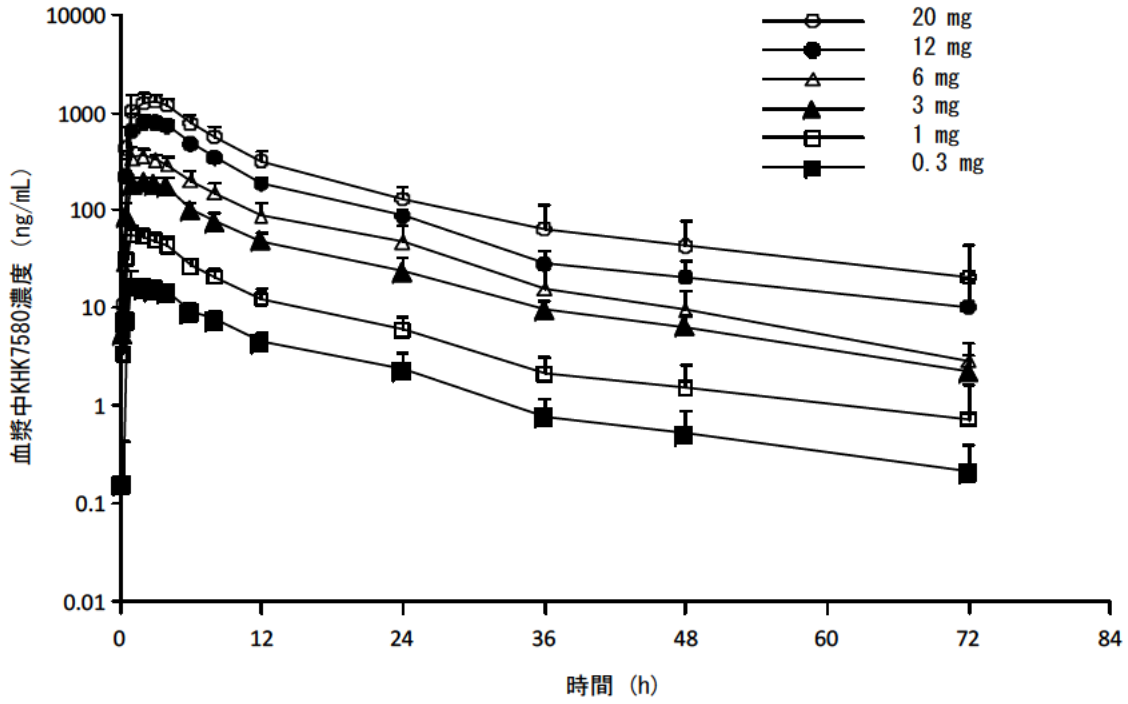
2.7.2.2.2.1.1 薬物動態

KHK7580 を単回経口投与したときの血漿中 KHK7580 濃度の推移を図 2.7.2.2.2.1.1-1 に、PK パラメータを表 2.7.2.2.2.1.1-1 に示した。

KHK7580 は投与後速やかに吸収され、血漿中 KHK7580 濃度は投与後 1.50～2.00 時間（中央値）に t_{max} を示した後、2 相性に消失した。$t_{1/2}$ は 12.98～19.77 時間（平均値、以下同様）であった。1～20 mg の KHK7580 を単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量に比例して増加した（図 2.7.2.2.2.1.1-2）。

KHK7580 を絶食下で単回経口投与したときの投与後 72 時間までの尿中への KHK7580 の累積排泄率は投与量の 0.041～0.073%であり非常に低かった。

図 2.7.2.2.2.1.1-1 KHK7580 を単回経口投与したときの血漿中 KHK7580 濃度推移（平均値+標準偏差）



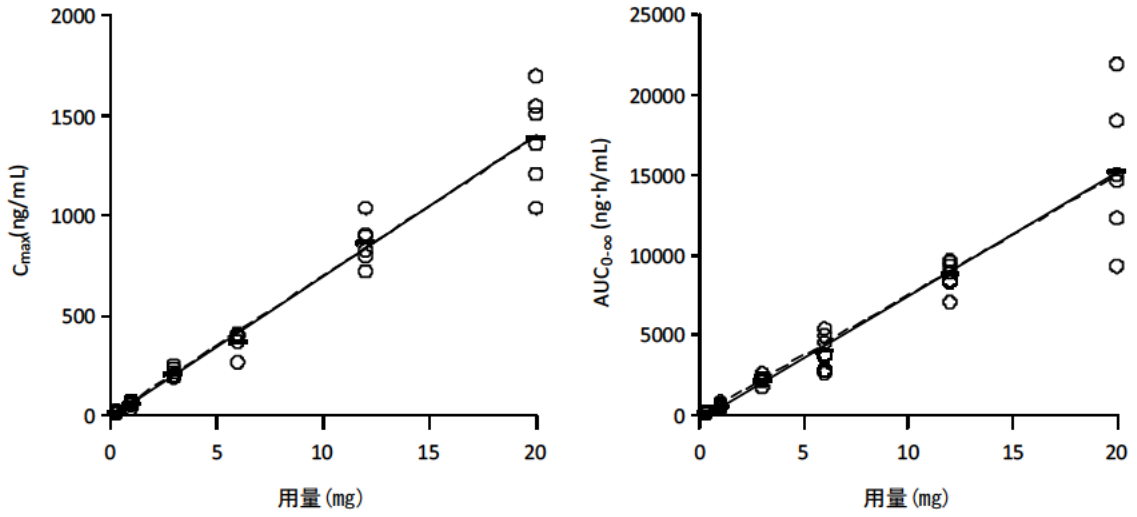
0.3 mg 群のデータはすべて参考値
各採血時点での n=6
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.1.1-1

表 2.7.2.2.2.1.1-1 KHK7580 を単回経口投与したときの KHK7580 の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
0.3	6	1.50 (1.00～3.00)	18.2 ±4.2	195.0 ±45.7	201.7 ±44.8	15.68 ±11.28	1.6 ±0.4
1	6	1.50 (1.00～3.00)	58.8 ±13.2	567.0 ±127.0	601.6 ±170.3	19.77 ±13.82	1.8 ±0.6
3	6	1.50 (1.00～3.00)	217 ±24	2178.5 ±293.7	2239.7 ±269.5	17.32 ±6.74	1.4 ±0.2
6	6	1.50 (1.00～2.00)	376 ±54	3978.6 ±1130.6	4038.5 ±1154.7	14.76 ±2.74	1.6 ±0.5
12	6	2.00 (1.00～3.00)	867 ±109	8640.6 ±975.4	8855.8 ±991.2	12.98 ±4.91	1.4 ±0.2
20	6	2.00 (1.00～3.00)	1400 ±240	14501.8 ±3486.7	15307.4 ±4442.1	18.89 ±8.95	1.4 ±0.4

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値（最小値～最大値）
0.3 mg 群のデータはすべて参考値
Source: 5.3.3.1-1 表 11.4.1.1.1-1

図 2.7.2.2.2.1.1-2 C_{max}及び $AUC_{0-\infty}$の用量比例性



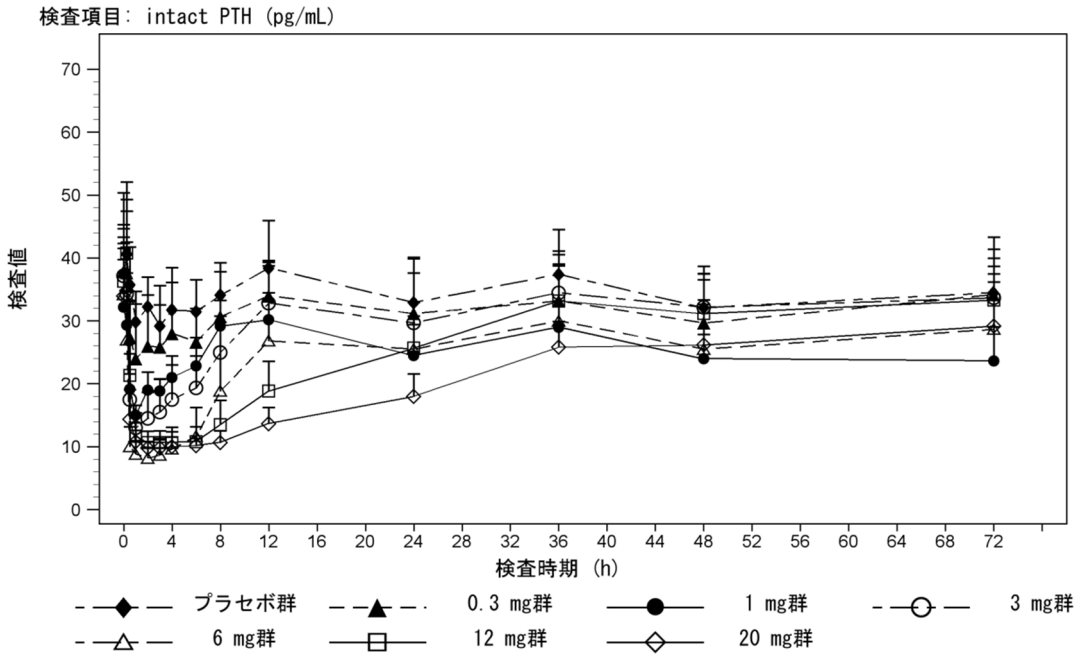
－：平均値、○：各被験者の PK パラメータ
実線は一次回帰直線、破線は原点を通る一次回帰直線
0.3 mg 群のデータはすべて参考値
一次回帰直線は投与量 0.3 mg 群のデータを除いて算出
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.1.1-2

2.7.2.2.2.1.2 薬力学

intact 副甲状腺ホルモン（PTH）濃度について、KHK7580 を単回経口投与したときの推移を図 2.7.2.2.2.1.2-1 に、変化率の推移を図 2.7.2.2.2.1.2-2 に示した。

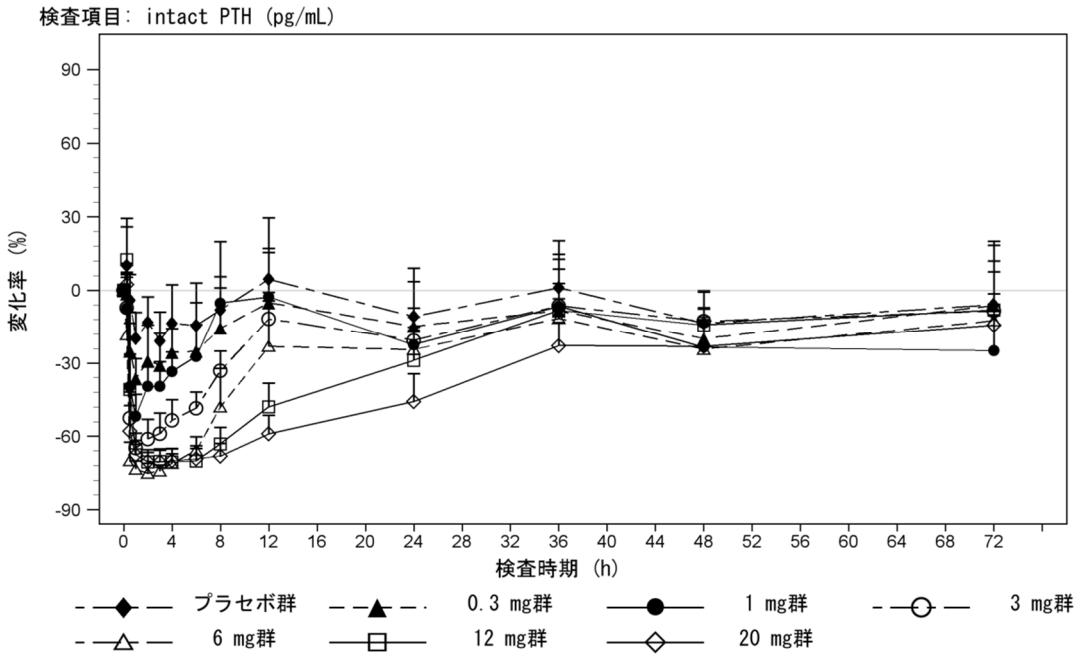
intact PTH 濃度は KHK7580 投与後 0.5 時間からおおむね用量依存的に低下し、投与後 4 時間までに最低値を示した。intact PTH 濃度の各群のベースライン値（Day 1 の投与前値）は 32.2～37.6 pg/mL（平均値、以下同様）、最低値はプラセボ群で 29.2 pg/mL、KHK7580 1、3、6、12、20 mg 群でそれぞれ 15.0、13.0、8.2、10.7、9.8 pg/mL であった。intact PTH 濃度のベースライン値に対する最大の変化率は、プラセボ群で−20.79%（投与後 3 時間）、KHK7580 1、3、6、12、20 mg 群でそれぞれ−51.73%（投与後 1 時間）、−64.73%（投与後 1 時間）、−75.10%（投与後 2 時間）、−70.50%（投与後 4 時間）、−70.45%（投与後 3 時間）であった。また、投与後 12 時間の intact PTH 濃度の変化率は、プラセボ群、KHK7580 1、3、6、12、20 mg 群でそれぞれ 4.61、−2.73、−11.67、−23.07、−47.98、−59.01%、投与後 36 時間の変化率はそれぞれ 1.16、−6.48、−6.32、−11.52、−8.19、−22.77%であった。KHK7580 投与量が増加するに従って、intact PTH 濃度は低値が持続する傾向が認められた。

図 2.7.2.2.2.1.2-1 intact PTH 濃度の推移（平均値+標準偏差）



0.3 mg 群のデータはすべて参考値
各採血時点での n=6（プラセボ群は n=12）
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-1

図 2.7.2.2.2.1.2-2 intact PTH 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）

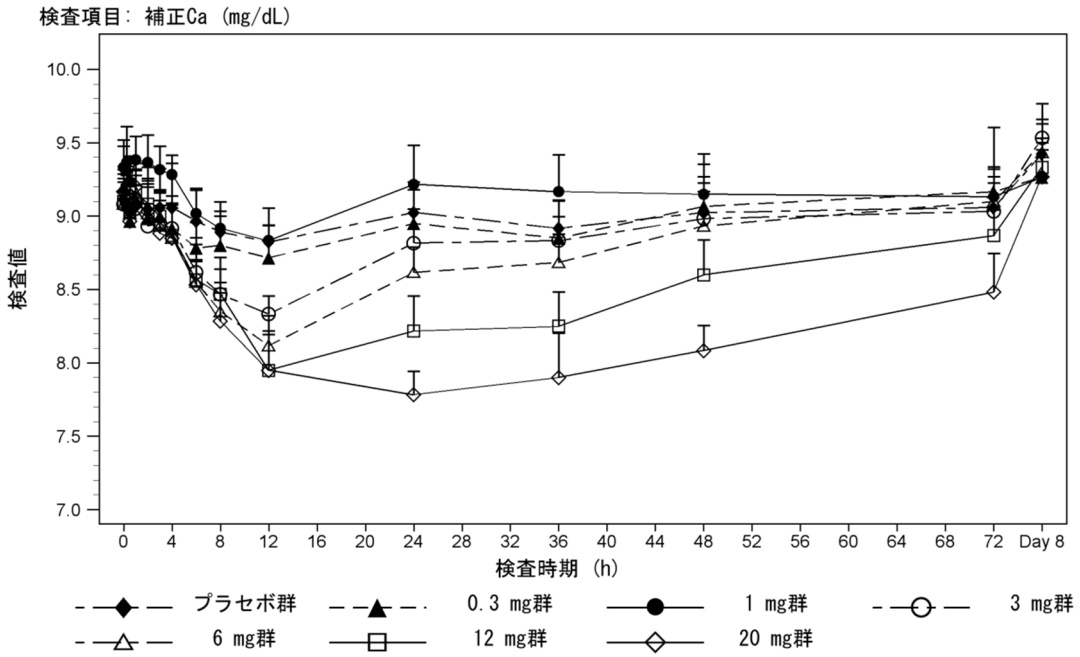


0.3 mg 群のデータはすべて参考値
各採血時点での n=6（プラセボ群は n=12）
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-2

補正 Ca 濃度について、KHK7580 を単回経口投与したときの推移を図 2.7.2.2.2.1.2-3 に、変化率の推移を図 2.7.2.2.2.1.2-4 に示した。

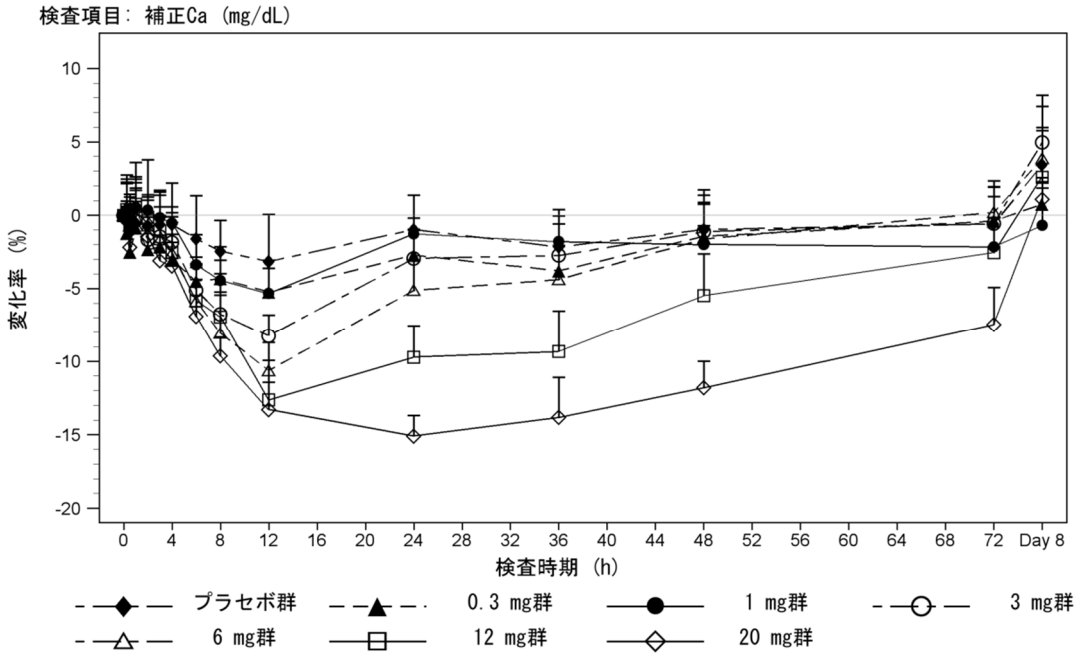
補正 Ca 濃度は KHK7580 の用量依存的に低下し、投与後 12～24 時間に最低値を示した。補正 Ca 濃度の各群のベースライン値は 9.08～9.33 mg/dL、最低値はプラセボ群で 8.83 mg/dL、KHK7580 1、3、6、12、20 mg 群でそれぞれ 8.83、8.33、8.12、7.95、7.78 mg/dL であった。補正 Ca 濃度のベースライン値に対する最大の変化率は、プラセボ群で−3.15%（投与後 12 時間）、KHK7580 1、3、6、12、20 mg 群でそれぞれ−5.34%（投与後 12 時間）、−8.25%（投与後 12 時間）、−10.63%（投与後 12 時間）、−12.63%（投与後 12 時間）、−15.09%（投与後 24 時間）であった。投与後 36 時間の補正 Ca 濃度の変化率は、プラセボ群、KHK7580 1、3、6、12、20 mg 群でそれぞれ−2.16、−1.79、−2.74、−4.38、−9.33、−13.83%、投与後 72 時間の変化率はそれぞれ−0.60、−2.14、−0.56、−0.20、−2.55、−7.45%であった。KHK7580 投与量が増加するに従って、補正 Ca 濃度は低値が持続する傾向が認められた。

図 2.7.2.2.2.1.2-3 補正 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）



0.3 mg 群のデータはすべて参考値
各採血時点での n=6（プラセボ群は n=12）
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-7

図 2.7.2.2.2.1.2-4 補正 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）

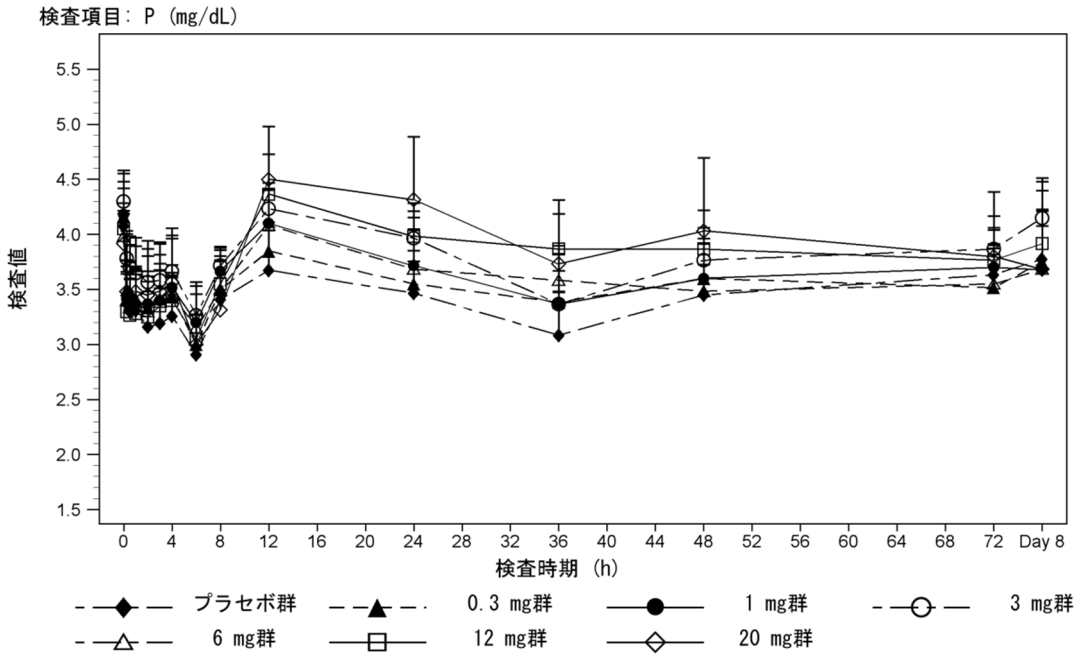


0.3 mg 群のデータはすべて参考値
各採血時点での n=6（プラセボ群は n=12）
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-8

P 濃度について、KHK7580 を単回経口投与したときの推移を図 2.7.2.2.2.1.2-5 に、変化率の推移を図 2.7.2.2.2.1.2-6 に示した。

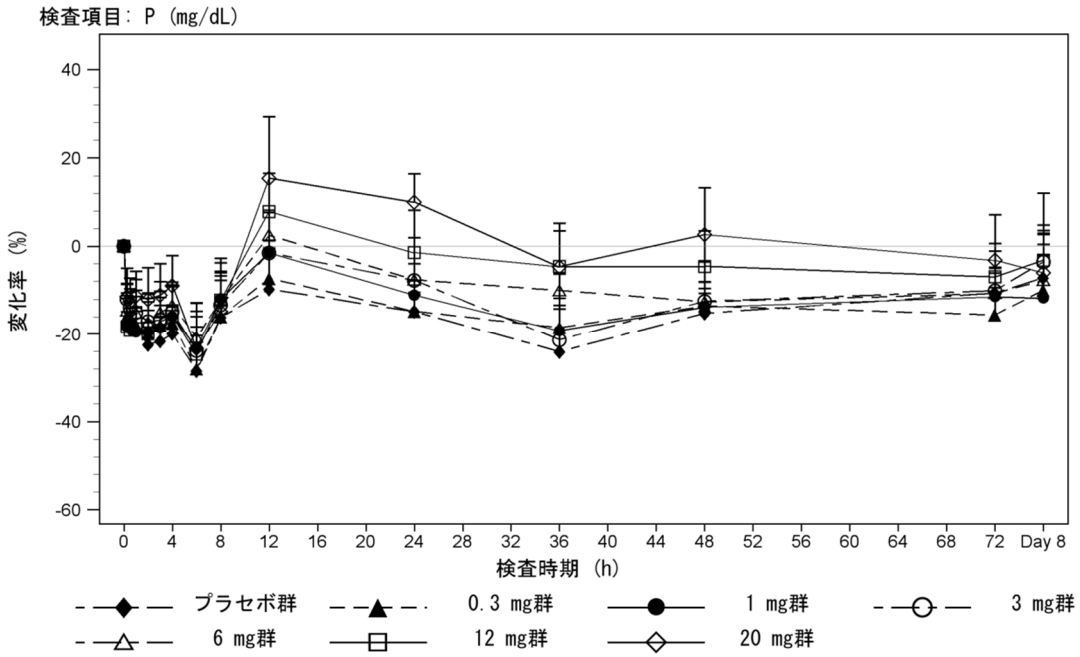
P 濃度は KHK7580 投与後 6 時間まで低下し、8 時間に上昇に転じ、12 時間以降に最大となった。P 濃度の各群のベースライン値は、プラセボ群、KHK7580 1、3、6、12、20 mg でそれぞれ 4.08、4.18、4.30、3.98、4.05、3.92 mg/dL、投与後 12 時間ではそれぞれ 3.68、4.10、4.23、4.08、4.37、4.50 mg/dL、投与後 24 時間ではそれぞれ 3.47、3.72、3.97、3.68、3.98、4.32 mg/dL であった。P 濃度のベースライン値に対する投与後 12 時間の変化率は、プラセボ群、KHK7580 1、3、6、12、20 mg 群でそれぞれ−9.73、−1.53、−1.50、2.53、7.86、15.45%、投与後 24 時間ではそれぞれ−14.83、−11.07、−7.70、−7.60、−1.43、10.03%であり、KHK7580 の用量依存的に高値となる傾向が認められた。

図 2.7.2.2.2.1.2-5 P 濃度の推移（平均値+標準偏差）



0.3 mg 群のデータはすべて参考値
各採血時点での n=6（プラセボ群は n=12）
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-10

図 2.7.2.2.2.1.2-6 P 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



0.3 mg 群のデータはすべて参考値
各採血時点での n=6（プラセボ群は n=12）
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-11

2.7.2.2.2.2 7580-002 試験（資料番号：5.3.3.1-2）

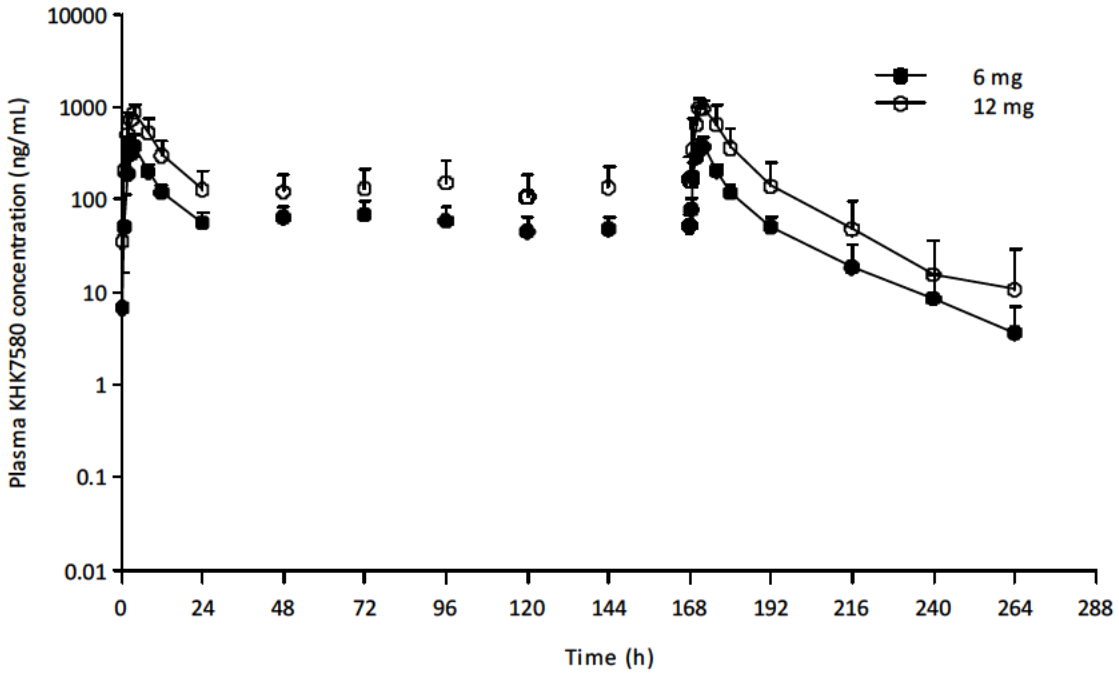
健康成人男性を対象として、食後に KHK7580 6 及び 12 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの KHK7580 の PK 及び薬力学を検討した。

2.7.2.2.2.2.1 薬物動態

KHK7580 を反復経口投与したときの血漿中 KHK7580 濃度の推移図を図 2.7.2.2.2.2.1-1 に、PK パラメータを表 2.7.2.2.2.2.1-1 に示した。

いずれの投与量においても、Day 1 及び Day 8 において同様の血漿中濃度推移を示した。C_{trough} は反復投与開始後速やかに定常状態に到達し、Day 8 における $R_{Ctrough}$ は 0.95～0.97（平均値）であった。Day 8 に KHK7580 を投与したときの血漿中 KHK7580 濃度は 3.00～4.00 時間（中央値）に t_{max} を示した。$t_{1/2}$ は 16.30～18.50 時間（平均値）であった。

図 2.7.2.2.2.2.1-1 KHK7580 を反復経口投与したときの血漿中 KHK7580 濃度推移（平均値 + 標準偏差）



各採血時点での n=5～6
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.1-1

表 2.7.2.2.2.2.1-1 KHK7580 を反復経口投与したときの KHK7580 の PK パラメータ

投与量	Day	t_{max} [a)] (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$R_{Ctrough}$
6 mg (n=6)	1	4.00 (3.00～4.00)	393 ±118	57.0 ±15.7	3447.1 ±721.3	– –	– –
	8	4.00 (2.00～4.00)	394 ±97	51.1 ±14.6	3860.6 ±643.3	18.50 ±3.76	0.95 ±0.35
12 mg (n=5)	1	4.00 (2.00～4.00)	898 ±182	129 ±71	8517.8 ±2599.6	– –	– –
	8	3.00 (2.00～8.00)	1050 ±250	141 ±110	10836.3 ±4690.7	16.30 ±5.24	0.97 ±0.34

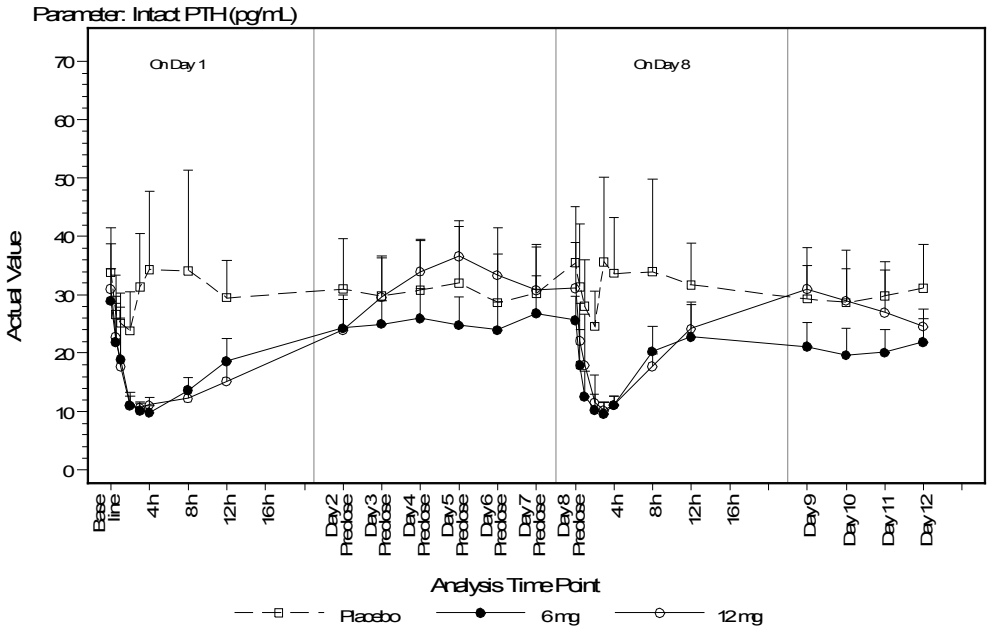
平均値±標準偏差
a) 中央値（最小値～最大値）
Source: 5.3.3.1-2 Table 11.4.1.1-1

2.7.2.2.2.2.2 薬力学

intact PTH 濃度について、投与群別の濃度推移を図 2.7.2.2.2.2.2-1 に、変化率の推移を図 2.7.2.2.2.2.2-2 に示した。

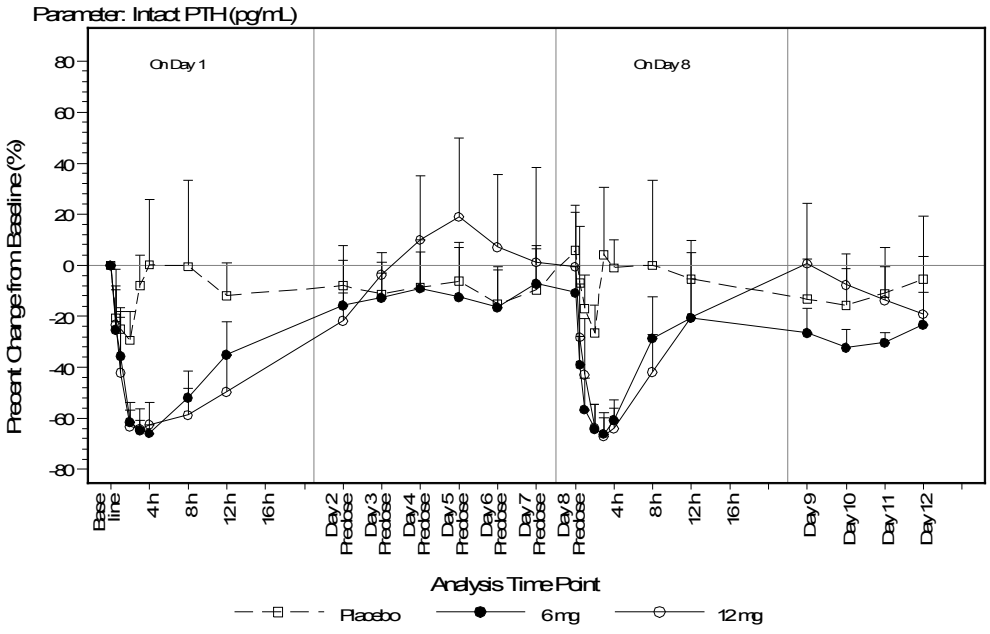
intact PTH 濃度を経時的に測定した Day 1 及び Day 8 では、intact PTH 濃度はプラセボ群、KHK7580 6 mg 及び 12 mg 群のいずれにおいても治験薬投与後に低下し、治験薬投与後 24 時間（Day 2 投与前及び Day 9）にはほぼベースライン値（Day 1 の投与前値）に回復した。治験薬投与前値のみ測定した Day 2～Day 7 では、各群間で intact PTH 濃度に顕著な差は認められなかった。ベースライン値に対する Day 1 及び Day 8 における intact PTH 濃度の減少率の最大値は、プラセボ群ではそれぞれ−29.39 及び−26.44%（平均値、以下同様）、6 mg 群ではそれぞれ−65.68 及び−66.08%、12 mg 群ではそれぞれ−64.13 及び−66.98%であり、いずれの群でも Day 1 及び Day 8 で減少率の最大値は同程度であった。全期間を通じて、KHK7580 6 mg 群及び 12 mg 群で intact PTH 濃度の変化率の推移は同様であった。

図 2.7.2.2.2.2.2-1 intact PTH 濃度の推移（平均値+標準偏差）



各採血時点での n=5～6
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-1

図 2.7.2.2.2.2.2-2 intact PTH 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



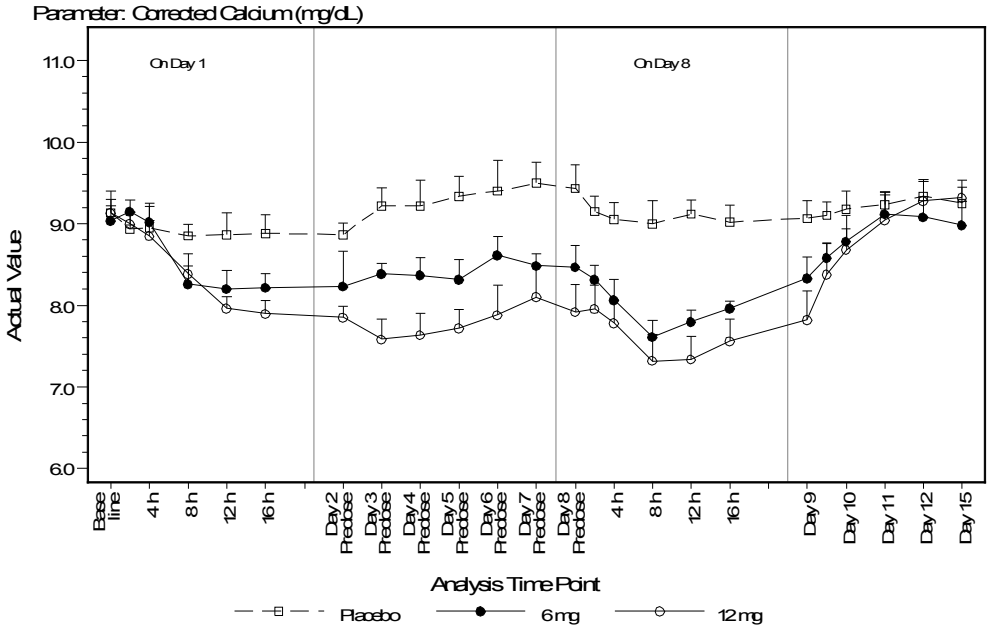
各採血時点での n=5～6
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-2

補正 Ca 濃度について、投与群別の濃度推移を図 2.7.2.2.2.2.2-3 に、変化率の推移を図 2.7.2.2.2.2.2-4 に示した。

6 mg 群及び 12 mg 群では補正 Ca 濃度は投与期間を通じてベースライン値より低値で推移し、治験薬最終投与後 3～4 日経過した Day 11～Day 12 にベースライン値に回復した。6 mg 群に比

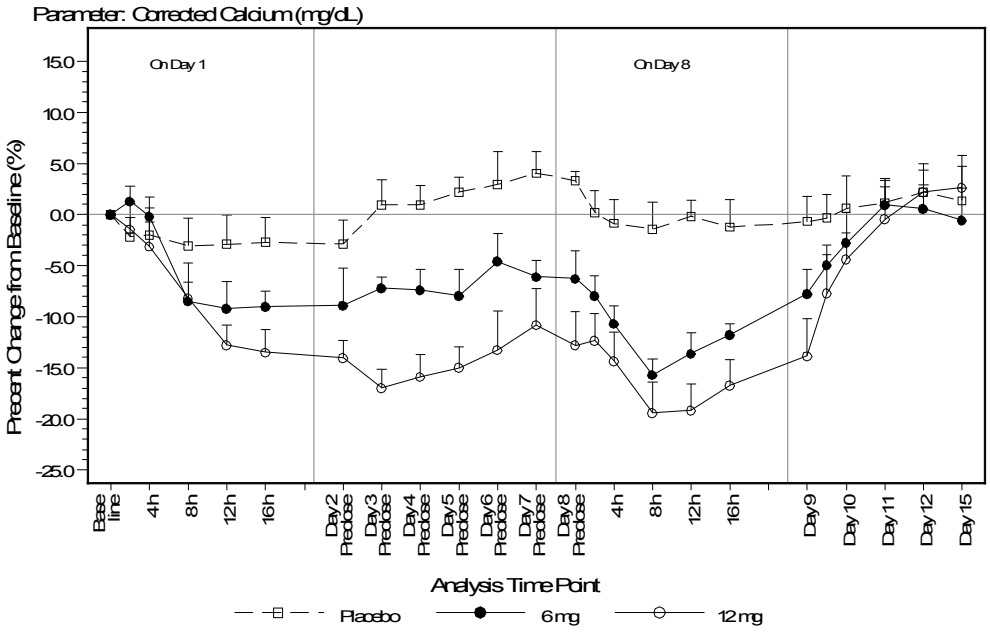
して 12 mg 群で補正 Ca 濃度は低値で推移し、その減少率は大きかった。補正 Ca 濃度を経時的に測定した Day 1（治験薬初回投与後 2 時間）から Day 2（治験薬投与前）までの期間と、Day 8（治験薬最終投与後 2 時間）から Day 9（治験薬最終投与後 24 時間）までの期間での補正 Ca 濃度のベースライン値からの減少率の最大値は、6 mg 群ではそれぞれ−9.21 及び−15.68%、12 mg 群ではそれぞれ−14.04 及び−19.40%であり、いずれの群でも Day 8 から Day 9 の期間で減少率が大きかった。

図 2.7.2.2.2.2.2-3 補正 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）



各採血時点での n=5～6
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-5

図 2.7.2.2.2.2.2-4 補正 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）

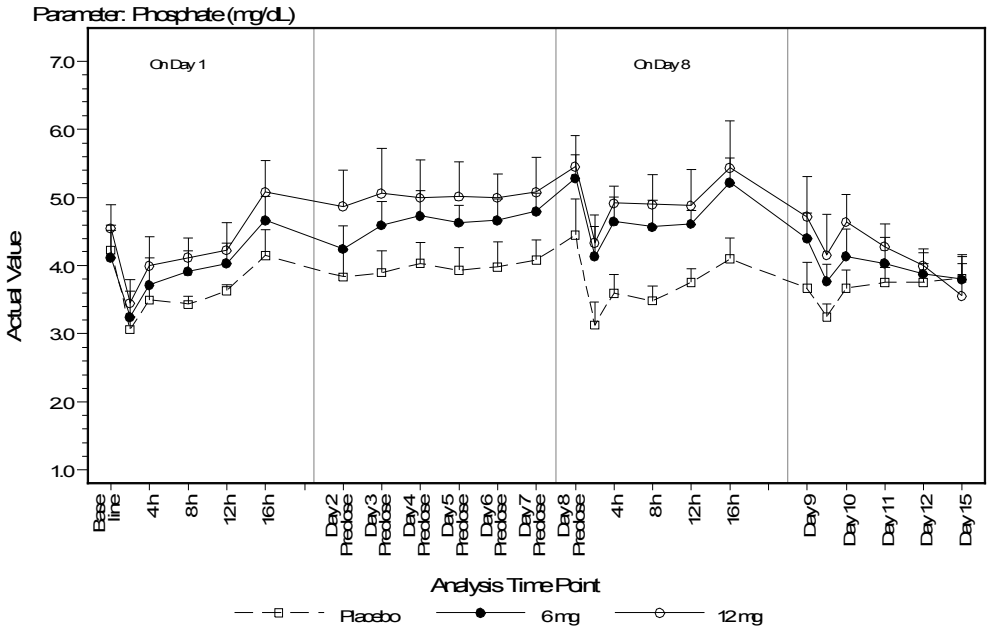


各採血時点での n=5～6
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-6

P 濃度について、投与群別の推移を図 2.7.2.2.2.2.2-5 に、変化率の推移を図 2.7.2.2.2.2.2-6 に示した。

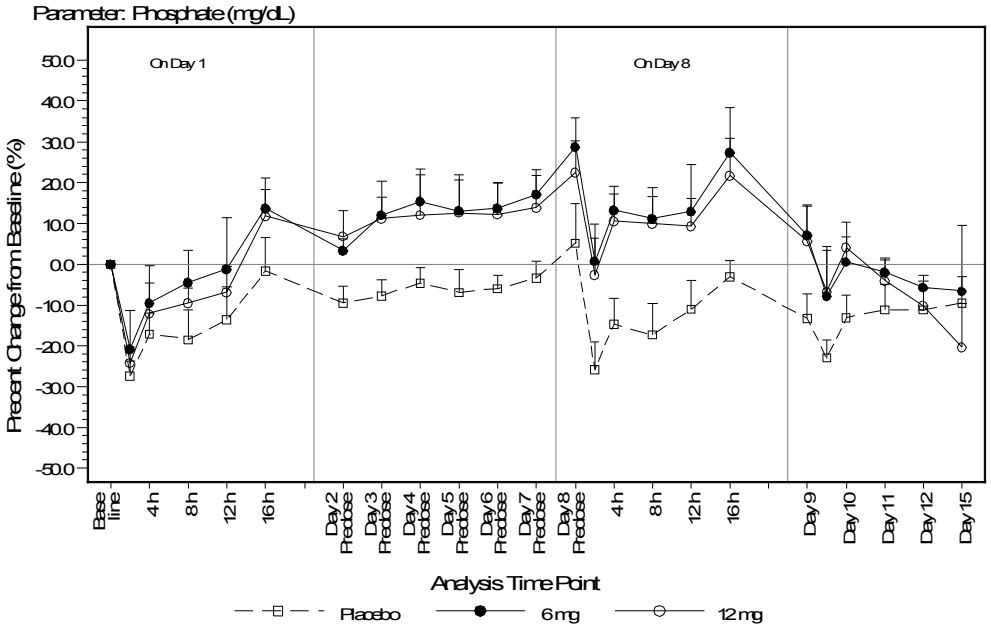
投与期間中、P 濃度はプラセボ群に比して KHK7580 6 mg 群及び 12 mg 群では高値で推移した。6 mg 群に比して 12 mg 群で P 濃度は高値であったが、その変化率の推移は同様であった。KHK7580 投与群では、P 濃度は Day 1 の治験薬投与後 2 時間で最低となった後に上昇し、16 時間にほぼ投与前値に回復した。KHK7580 投与群では Day 2～Day 8 の治験薬投与前値はベースライン値より高値で推移した。Day 8 では Day 1 と同様、治験薬投与後の P 濃度の低下及び上昇が認められ、投与期間終了後はほぼベースライン値となった。P 濃度のベースライン値に対する変化率の最大値は、プラセボ群で 5.22%（Day 8 治験薬投与前）、KHK7580 6 mg 群で 28.78%（Day 8 治験薬投与前）、12 mg 群で 22.51%（Day 8 治験薬投与前）であった。

図 2.7.2.2.2.2.2-5 P 濃度の推移（平均値+標準偏差）



各採血時点での n=5～6
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-7

図 2.7.2.2.2.2.2-6 P 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



各採血時点での n=5～6
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-8

2.7.2.2.3 SHPT 患者を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.3.1 HD 施行中の患者を対象とした試験（7580-003 試験）（資料番号：5.3.3.2-1）

HD 施行中の SHPT 患者に、単回投与期では KHK7580 を非透析日の朝食後に 1 mg（ステップ 1）、4 mg（ステップ 2）又は 12 mg（ステップ 3）単回経口投与した。反復投与期では KHK7580 を 1 mg（ステップ 4）又は 4 mg（ステップ 5）1 日 1 回、最大透析間隔後の透析日を投与開始日として 14 日間反復経口投与した。延長投与期では KHK7580 を 8 mg（ステップ 6）又は 12 mg（ステップ 7）1 日 1 回、最大透析間隔後の透析日を投与開始日として 7 日間反復経口投与した。このときの血漿中 KHK7580 濃度の推移を図 2.7.2.2.3.1-1～図 2.7.2.2.3.1-3 に示した。

KHK7580 を 1、4 又は 12 mg 単回投与後の血漿中 KHK7580 濃度は、投与後約 4 時間（中央値）に C_{max} に到達した。C_{max} はそれぞれ 61.9、210 及び 706 ng/mL（平均値、以下同様）、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1288.5、5267.8 及び 14680.4 ng·h/mL、$t_{1/2}$ はそれぞれ 20.86、22.42 及び 22.52 時間であった（表 2.7.2.2.3.1-1）。KHK7580 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 1、4 及び 12 mg で投与量に比例して増加した（図 2.7.2.2.3.1-4）。

反復投与期及び延長投与期における C_{trough} は、いずれの投与量でも Day 3 から最終投与時まで同様の濃度で推移した。単回投与期の投与 24 時間後の血漿中濃度並びに反復投与期及び延長投与期の C_{trough} より算出した 1、4 及び 12 mg における $R_{Ctrough}$ はそれぞれ 2.39、3.52 及び 2.69 であった（表 2.7.2.2.3.1-2）。

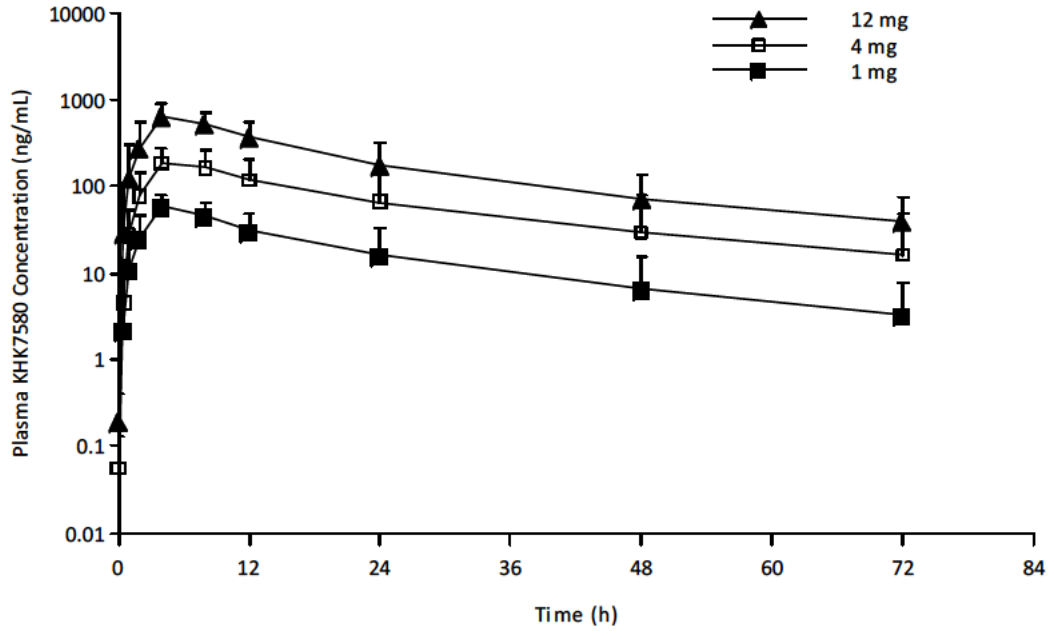
反復投与期の Day 1 において、透析器の動脈側及び静脈側より同時採血した血液から得られた血漿中の KHK7580 濃度を用いて、以下の式より透析クリアランスを算出した。

透析クリアランス（mL/min）

$$= \text{血流量} \times \frac{\text{動脈側の血漿中 KHK7580 濃度値} - \text{静脈側の血漿中 KHK7580 濃度値}}{\text{動脈側の血漿中 KHK7580 濃度値}}$$

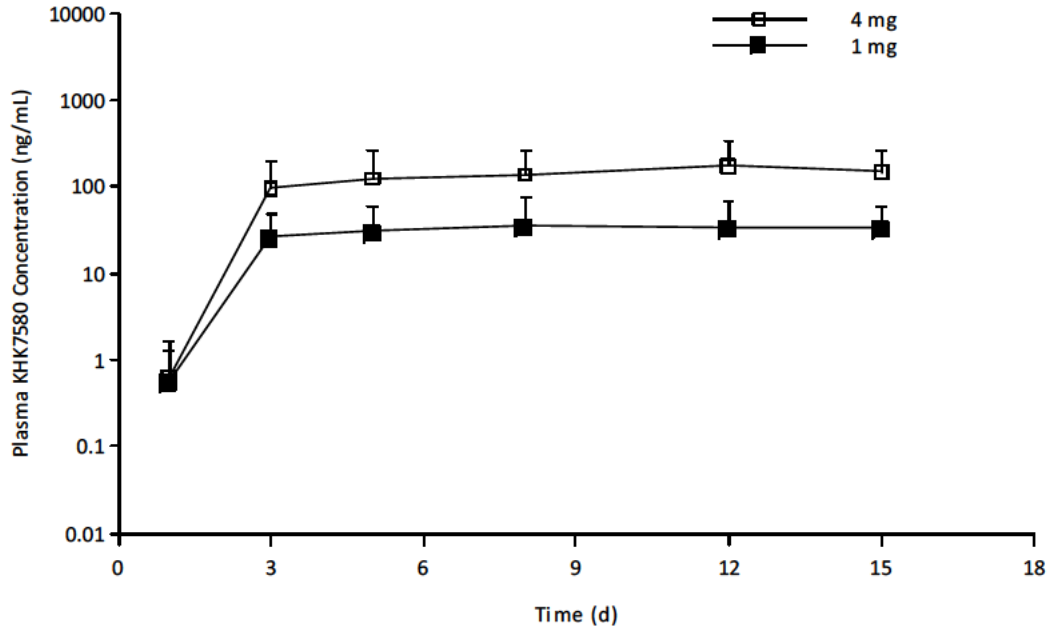
透析クリアランスは 1 及び 4 mg においてそれぞれ−11.89±17.91 及び−14.82±33.83 mL/min（平均値±標準偏差）と算出され、KHK7580 は HD によるクリアランスを受けないと考えられた。

図 2.7.2.2.3.1-1 血漿中 KHK7580 濃度推移（単回投与期）（平均値+標準偏差）



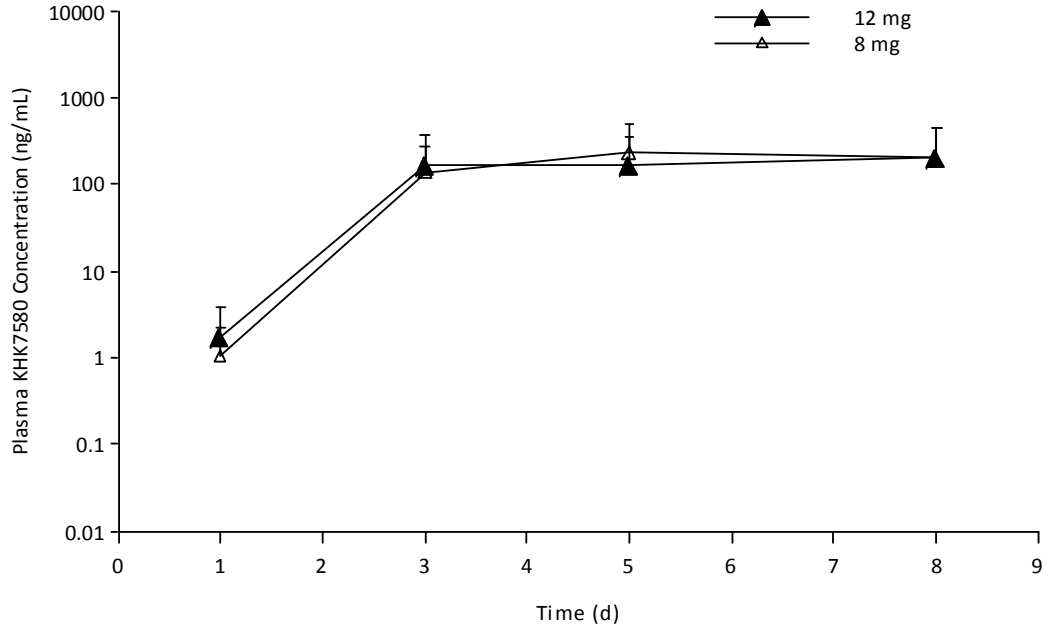
横軸は投与後経過時間
各採血時点での n=26～29
Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.1-1

図 2.7.2.2.3.1-2 血漿中 KHK7580 濃度のトラフ値の推移（反復投与期）（平均値+標準偏差）



横軸は検査日（Day）
各採血時点での n=18～27
Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.1-2

図 2.7.2.2.3.1-3 血漿中 KHK7580 濃度のトラフ値の推移（延長投与期）（平均値+標準偏差）



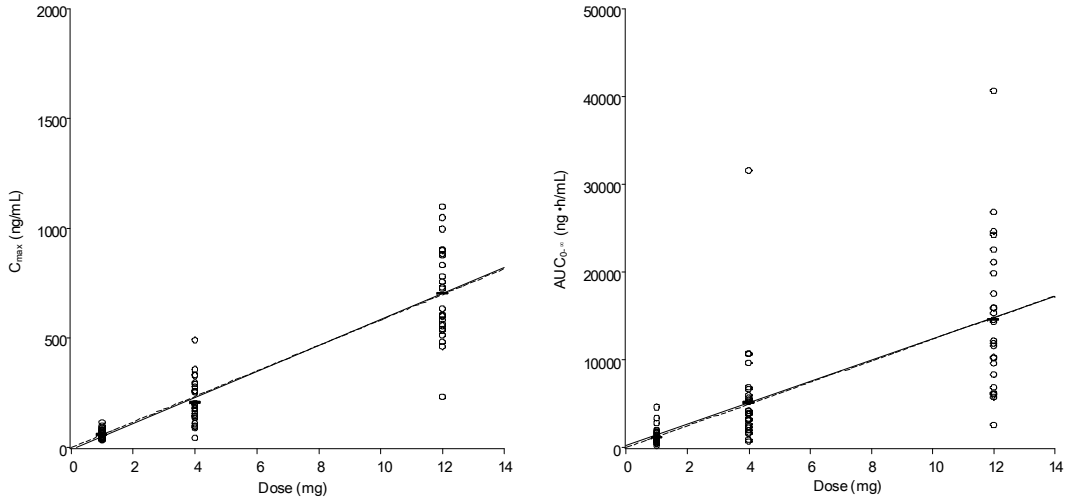
横軸は検査日（Day）
各採血時点での n=4～5
Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.1-3

表 2.7.2.2.3.1-1 KHK7580 の PK パラメータ（単回投与期）

投与量 (mg)	n	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
1	29	4.00 (1.95～11.88)	61.9 ±21.6	1162.3 ±808.7	1288.5 ±954.9	20.86 ±13.07	1.2 ±0.8	30.9 ±23.4
4	28	4.08 (2.02～12.07)	210 ±98	4542.1 ±4217.1	5267.8 ±5818.7	22.42 ±16.89	1.4 ±1.2	39.3 ±37.0
12	26	4.00 (0.88～11.92)	706 ±208	13063.7 ±7236.4	14680.4 ±8473.0	22.52 ±12.24	1.2 ±0.9	31.6 ±16.4

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値（最小値～最大値）
Source: 5.3.3.2-1 Table 11.4.1.1-1

図 2.7.2.2.3.1-4 C_{max}及び $AUC_{0-\infty}$の用量比例性



－：平均値、○：各被験者の PK パラメータ
実線は一次回帰直線、破線は原点を通る一次回帰直線
Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.2.1-5

表 2.7.2.2.3.1-2 KHK7580 の C_{trough}及び $R_{Ctrough}$（反復投与期及び延長投与期）

Dose (mg)	n	C_{trough} (ng/mL)	$R_{Ctrough}$
1	26	33.4±27.0	2.39±1.24
4	19	152±106	3.52±3.20
12	4	208±245	2.69±2.57

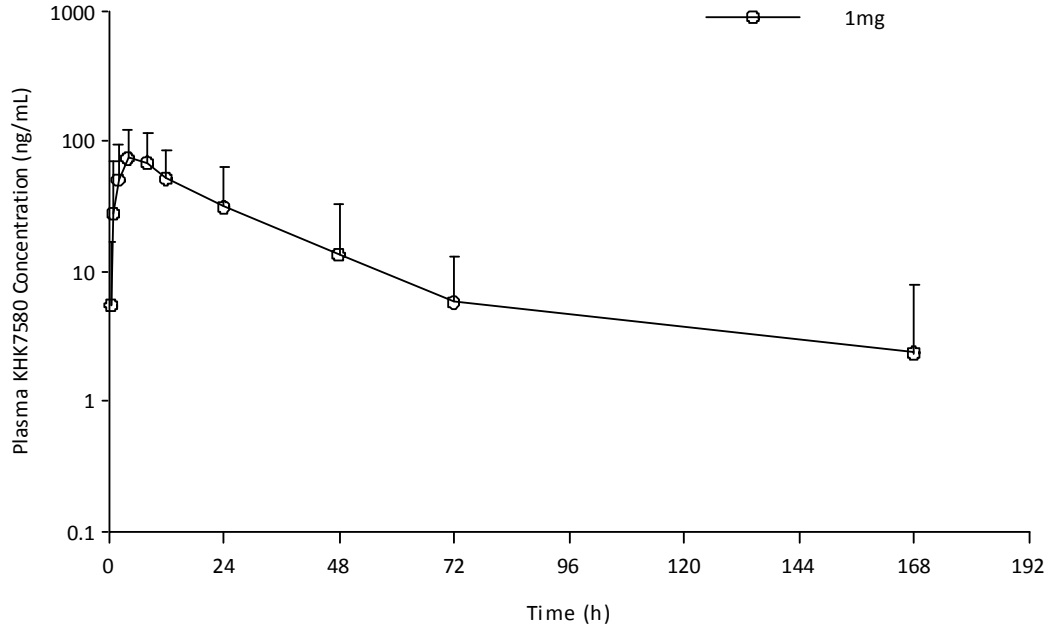
平均値±標準偏差
C_{trough}：反復投与期及び延長投与期の最終投与後における血漿中 KHK7580 濃度のトラフ値
$R_{Ctrough}$：累積係数（C_{trough}/単回投与期の投与 24 時間後の血漿中 KHK7580 濃度）
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.2.1-6 and Table 14.2.1-7

2.7.2.2.3.2 PD 施行中の患者を対象とした試験（7580-004 試験）（資料番号：5.3.3.2-2）

PD 施行中の SHPT 患者に、KHK7580 を朝食後に 1 mg 単回経口投与したときの血漿中 KHK7580 濃度の推移を図 2.7.2.2.3.2-1 に、PK パラメータを表 2.7.2.2.3.2-1 に示した。

血漿中 KHK7580 濃度は、4.03 時間（中央値）に t_{max}を示した。C_{max}は 104±49 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、$AUC_{0-\infty}$は 2040.5±938.5 ng·h/mL、$t_{1/2}$は 33.58±11.62 時間であった。透析排液中の KHK7580 濃度は、いずれの被験者とも多くの採取時点で BLQ（1.00 ng/mL 未満）であった。排泄率は最大でも 1.00～2.33%であり、透析排液への排泄はほとんど認められなかった。

図 2.7.2.2.3.2-1 血漿中 KHK7580 濃度推移（平均値+標準偏差）



各採血時点での n=9
Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.1.1-1

表 2.7.2.2.3.2-1 血漿中 KHK7580 の PK パラメータ

投与量 (mg)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
1	4.03 (0.93～24.07)	104 ±49	2378.4 ±1861.9	2040.5 ±938.5	33.58 ±11.62	0.62 ±0.36	31.5 ±22.3

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（最小値～最大値）
n=9（$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F では消失相が認められなかった 2 名を除く 7 名）
Source: 5.3.3.2-2 Table 11.4.1.1.1-1

2.7.2.2.4 内因性要因を検討した試験

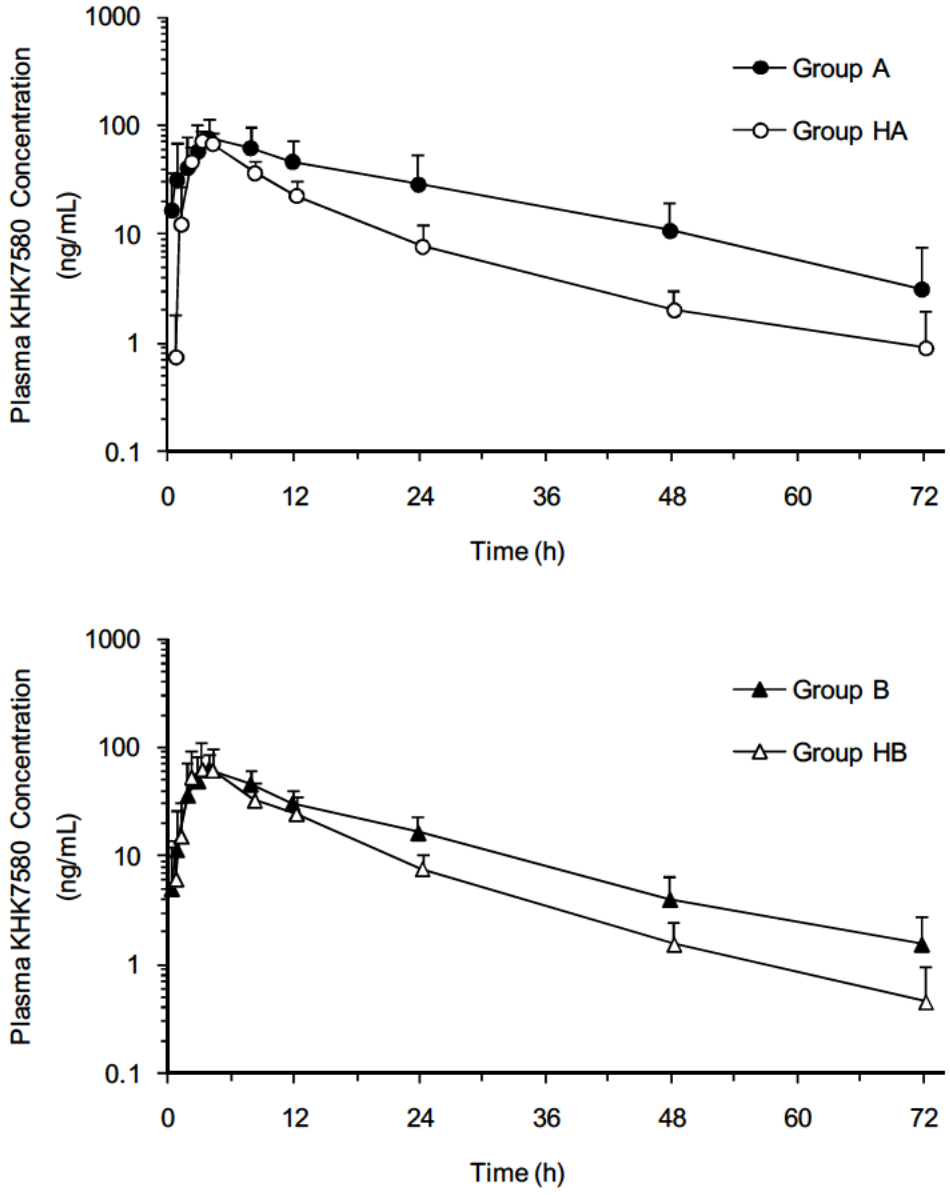
2.7.2.2.4.1 肝機能障害患者における薬物動態試験（7580-008 試験）（資料番号：5.3.3.3-1）

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A の肝硬変患者）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B の肝硬変患者）並びに肝機能障害患者と年齢、性別及び体重をマッチングした健康成人に KHK7580 を朝食後に 1 mg 単回経口投与し、KHK7580 の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討した。

KHK7580 を肝機能障害患者及びマッチングした健康成人に単回経口投与したときの血漿中 KHK7580 濃度の推移を図 2.7.2.2.4.1-1 に、PK パラメータを表 2.7.2.2.4.1-1 に示した。C_{max} は、健康成人及び肝機能障害患者において顕著な差が認められなかった。肝機能障害患者の $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれマッチングした健康成人と比べて、軽度肝機能障害患者では 2.18 倍、中等度肝機能障害患者では 1.28 倍大きかった。

KHK7580 の血漿中蛋白結合率は、軽度肝機能障害患者では 98.0～98.1%、中等度肝機能障害患者では 97.9～98.1%、それぞれマッチングした健康成人では 98.0～98.1%及び 97.9～98.2%であり、健康成人と肝機能障害患者で血漿中蛋白結合率に差は認められなかった。

図 2.7.2.2.4.1-1 肝機能障害患者及びマッチングした健康成人における血漿中 KHK7580 濃度推移（平均値+標準偏差）



Group A：軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）、各採血時点での n=6
Group HA：軽度肝機能障害患者に年齢、性別及び体重をマッチングした健康成人、各採血時点での n=6
Group B：中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）、各採血時点での n=6
Group HB：中等度肝機能障害患者に年齢、性別及び体重をマッチングした健康成人、各採血時点での n=6
Source: 5.3.3.3-1 Figure 11.4.1.1.1-1

表 2.7.2.2.4.1-1 肝機能障害患者及びマッチングした健康成人における KHK7580 の PK パラメータ

肝機能障害の程度	軽度		中等度	
	肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）	マッチングした健康成人	肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）	マッチングした健康成人
t_{max} [a)] (h)	4.00 (1.00～8.00)	3.00 (2.00～4.00)	4.00 (2.00～8.00)	3.50 (3.00～12.00)
C_{max} (ng/mL)	83.7 ±36.7	75.8 ±17.3	67.6 ±25.2	74.4 ±34.4
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	1781.2 ±1143.8	832.9 ±222.8	1097.1 ±384.2	797.0 ±336.5
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1861.4 ±1265.1	853.0 ±231.3	1129.8 ±409.4	884.5 ±312.8[b)]
$t_{1/2}$ (h)	13.81 ±4.17	13.67 ±6.45	12.69 ±3.04	10.46 ±2.19 [b)]
CL/F (L/h)	0.75 ±0.46	1.25 ±0.35	1.09 ±0.72	1.25 ±0.44 [b)]

平均値±標準偏差（n=6）
a) 中央値（最小値～最大値）
b) n=5
Source: 5.3.3.3-1 Table 11.4.1.1.1-1

2.7.2.2.5 外因性要因を検討した試験

KHK7580 の PK に及ぼす食事の影響（7580-001 試験及び 7580-013 試験）に関しては、「2.7.1 生物薬剤学的試験及び関連する分析法」に記載した。

2.7.2.2.5.1 薬物相互作用試験（7580-009 試験、資料番号：5.3.3.4-1）

健康成人男性に CYP 各分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A）の指標薬（それぞれテオフィリン、エファビレンツ、レパグリニド、ジクロフェナクナトリウム、タダラフィル）のカクテルを絶食下で単回経口投与し、それぞれの PK を検討した。その後、KHK7580 6 mg を 1 日 1 回反復経口投与（Day 4～Day 20）した。Day 18 に指標薬のカクテルを絶食下で経口投与し、KHK7580 併用時の CYP 各分子種の指標薬の PK を検討した。これらの結果を比較し、CYP 各分子種の指標薬の PK に及ぼす KHK7580 の影響を検討した。

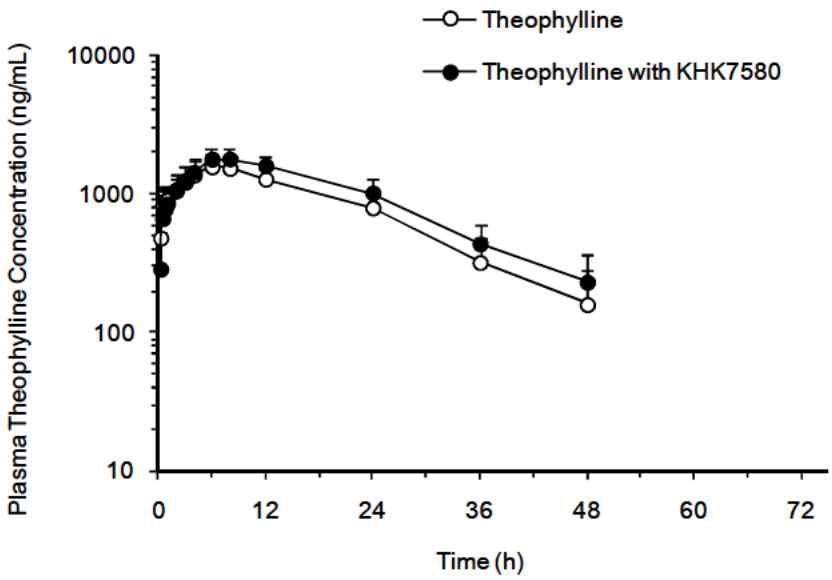
血漿中 KHK7580 濃度は、Day 4（KHK7580 初回投与前）では BLQ であった。Day 12（KHK7580 投与前）、Day 18（KHK7580 及び指標薬投与前）、Day 21 ではそれぞれ 74.8、102、92.2 ng/mL（平均値）であり、KHK7580 の反復投与により、血漿中 KHK7580 濃度は定常状態に到達していた。

CYP 各分子種の指標薬の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.5.1-1～図 2.7.2.2.5.1-5 に、PK パラメータを表 2.7.2.2.5.1-1 に示した。指標薬の血漿中濃度推移は、いずれも単独投与及び KHK7580 と併用投与したときで顕著な差は認められなかった。$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の幾何平均比（KHK7580 併用投与時／単独投与時）の 90%信頼区間は、テオフィリンを除き、いずれの指標薬でも 0.8～1.25 の範囲内であった。テオフィリンではそれぞれ 1.190～1.326 及び 1.192～1.326 であった。C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は、ジクロフェナクを除き、いずれの指標薬でも 0.8～1.25 の範囲内であった。ジクロフェナクでは 0.752～1.099 であった。このことから、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成 26 年 7 月 8 日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）に基づき、KHK7580 とエファビレンツ、レパグリニド、タダラフィルとの薬物動態学的な相互作用はないと判断された。また、テオフィリンの $AUC_{0-\infty}$及

び AUC_{0-t} 並びにジクロフェナクの C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲を超えた又は下回ったものの、その程度は小さかった（表 2.7.2.2.5.1-2）。

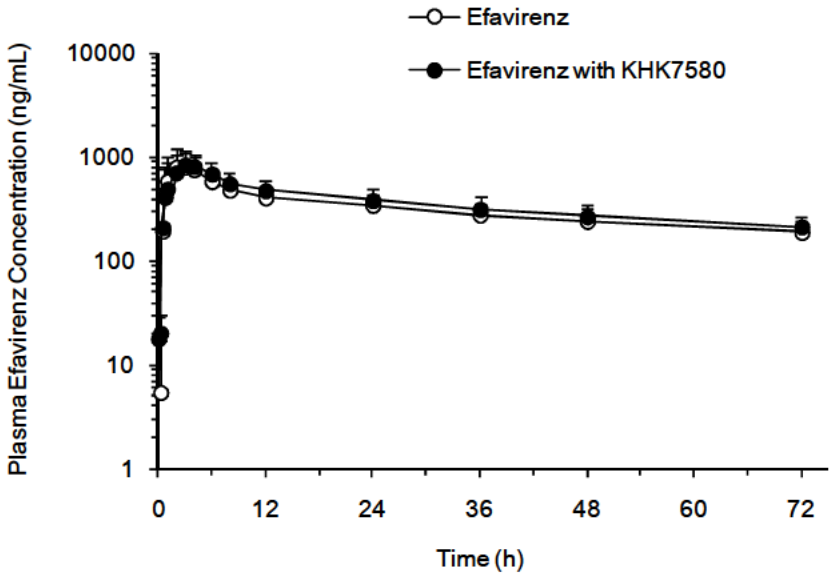
以上のことから、KHK7580 は、各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A）の基質になる薬剤の PK に、顕著な影響を与えないと考えられた。

図 2.7.2.2.5.1-1 血漿中テオフィリン濃度推移（平均値+標準偏差）



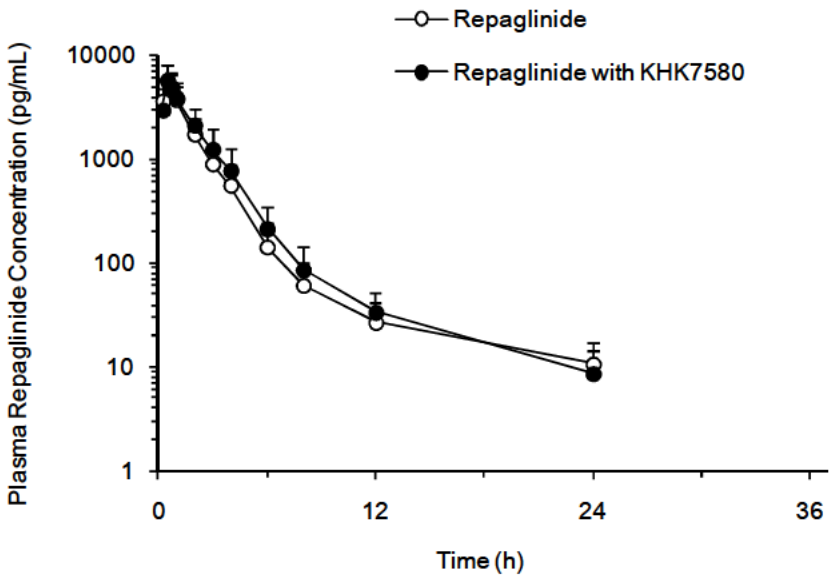
各採血時点での n=40
Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.4.1.1.1-1

図 2.7.2.2.5.1-2 血漿中エファビレンツ濃度推移（平均値+標準偏差）



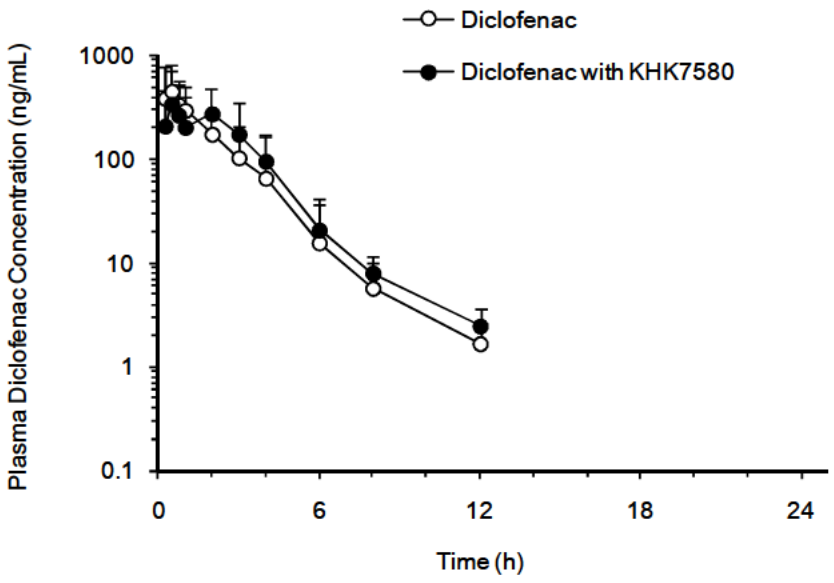
各採血時点での n=40
Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.4.1.1.1-2

図 2.7.2.2.5.1-3 血漿中レパグリニド濃度推移（平均値+標準偏差）



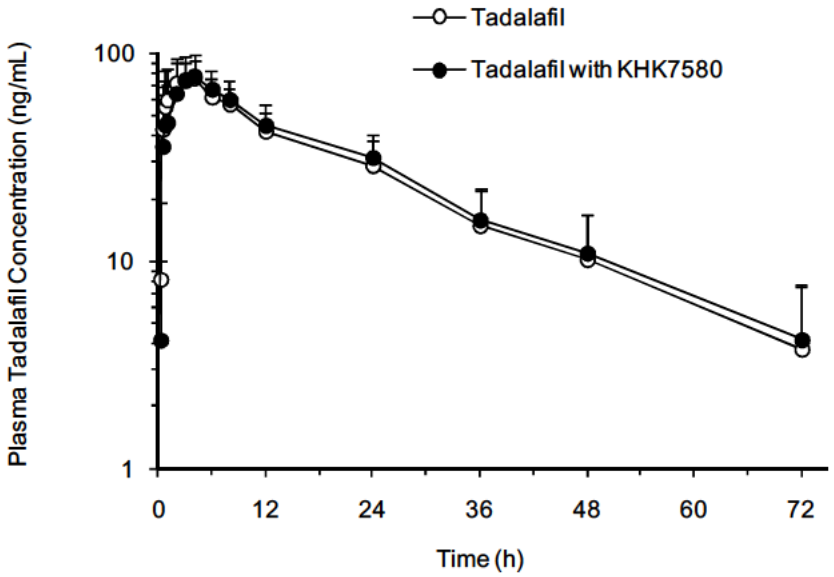
各採血時点での n=40
Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.4.1.1.1-3

図 2.7.2.2.5.1-4 血漿中ジクロフェナク濃度推移（平均値+標準偏差）



各採血時点での n=40
Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.4.1.1.1-4

図 2.7.2.2.5.1-5 血漿中タダラフィル濃度推移（平均値+標準偏差）



各採血時点での n=40
Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.4.1.1.1-5

表 2.7.2.2.5.1-1 CYP 各分子種の指標薬の PK パラメータ

Treatment	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Theophylline	1653±323	38080±11360	40120±11760	10.29±2.42
Theophylline with KHK7580	1881±306	46990±10740	49500±11320	10.95±2.25
Efavirenz	1073±325	23060±5490	39820±16280[a)]	58.92±26.51[a)]
Efavirenz with KHK7580	1023±255	25670±6120	46410±16760	65.71±36.60
Repaglinide	6.110±2.259	10.26±3.35	10.73±3.56[b)]	7.50±4.57[b)]
Repaglinide with KHK7580	6.040±2.289	11.43±3.96	11.56±4.05[c)]	5.10±3.15[c)]
Diclofenac	645.9±297.5	915.1±199.6	926.4±197.5[a)]	2.46±0.63[a)]
Diclofenac with KHK7580	596.9±296.5	1002±234	1023±219[a)]	2.40±0.55[a)]
Tadalafil	84.55±14.98	1683±483	1805±617	16.01±5.33
Tadalafil with KHK7580	84.02±18.45	1773±487	1897±584	16.28±4.82

平均値±標準偏差（n=40）
a) n=39
b) n=32
c) n=38
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.4.1.1.1-1

表 2.7.2.2.5.1-2 CYP 各分子種の指標薬の PK パラメータに対する KHK7580 の影響

指標薬（CYP 分子種）	PK パラメータ	n	幾何平均比（KHK7580 併用投与時／単独投与時）	90%信頼区間
Theophylline（CYP1A2）	C_{max}	40	1.145	1.096, 1.196
	AUC_{0-t}	40	1.257	1.192, 1.326
	$AUC_{0-\infty}$	40	1.256	1.190, 1.326
Efavirenz（CYP2B6）	C_{max}	40	0.962	0.888, 1.043
	AUC_{0-t}	40	1.111	1.069, 1.154
	$AUC_{0-\infty}$	39～40	1.168	1.097, 1.244
Repaglinide（CYP2C8）	C_{max}	40	0.973	0.864, 1.097
	AUC_{0-t}	40	1.111	1.042, 1.184
	$AUC_{0-\infty}$	32～38	1.104	1.021, 1.195
Diclofenac（CYP2C9）	C_{max}	40	0.909	0.752, 1.099
	AUC_{0-t}	40	1.090	1.020, 1.166
	$AUC_{0-\infty}$	39	1.111	1.050, 1.175
Tadalafil（CYP3A）	C_{max}	40	0.987	0.930, 1.048
	AUC_{0-t}	40	1.054	1.008, 1.103
	$AUC_{0-\infty}$	40	1.056	1.008, 1.106

Source: 5.3.3.4-1 Table 11.4.1.1.3-1, Table 11.4.1.1.3-2, Table 11.4.1.1.3-3, Table 11.4.1.1.3-4 and Table 11.4.1.1.3-5

2.7.2.2.6 マスバランス試験（7580-006 試験、資料番号：5.3.3.1-3、5.3.3.1-8）

外国人健康成人男性を対象として、KHK7580 を単回経口投与及び ^{14}C-KHK7580 を単回静脈内投与したときの PK を検討した。また、^{14}C-KHK7580 を単回経口投与したときの消失経路、マスバランス及び代謝物を検討した。

KHK7580 1 mg を単回経口投与したとき、血漿中 KHK7580 濃度は速やかに上昇し、投与後 1.00 時間（中央値）で C_{max} に達した。血漿中 KHK7580 濃度の $t_{1/2}$ は、22.1±9.31 時間であった（平均値±標準偏差、以下同様）。経口投与の 2 時間後に ^{14}C-KHK7580 4 μg を 15 分間かけて静脈内投与したとき、血漿中 ^{14}C-KHK7580 濃度及び血漿中総放射能濃度は速やかに上昇した。静脈内投与終了時の血漿中の総放射能濃度及び ^{14}C-KHK7580 濃度は同程度であり、ともにその後 2 相性に消失した。血漿中 ^{14}C-KHK7580 濃度の $t_{1/2}$ は、40.4±23.1 時間であった。経口投与された KHK7580 及び静脈内投与された ^{14}C-KHK7580 の $AUC_{0-\infty}$を投与量で補正して算出した F は 0.627±0.056 であった（表 2.7.2.2.6-1）。

^{14}C-KHK7580 1 mg を経口投与したとき、測定されたすべての時点で、血液中総放射能濃度より血漿中総放射能濃度が高かった。血漿中総放射能濃度、血液中総放射能濃度及び血漿中未変化体濃度は速やかに上昇し、いずれも投与後約 0.5 時間に C_{max} に達した後 2 相性に消失した。血漿中未変化体濃度、血漿中総放射能濃度、血液中総放射能濃度の $t_{1/2}$ は、それぞれ 25.3±10.2、50.2±4.23、47.8±3.37 時間であった。このことから、未変化体よりも $t_{1/2}$ の長い代謝物の存在が示唆された。投与後 168 時間までの血液中と血漿中の総放射能濃度比（血液/血漿）は 0.53～0.58（平均値）とおおむね一定であり、血球移行性は低いと考えられた。投与後 264 時間（11 日間）までに、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 61.2±7.17%及び 32.7±7.99%が排泄され、これらを合わせた全回収率は 93.9±1.76%であった。

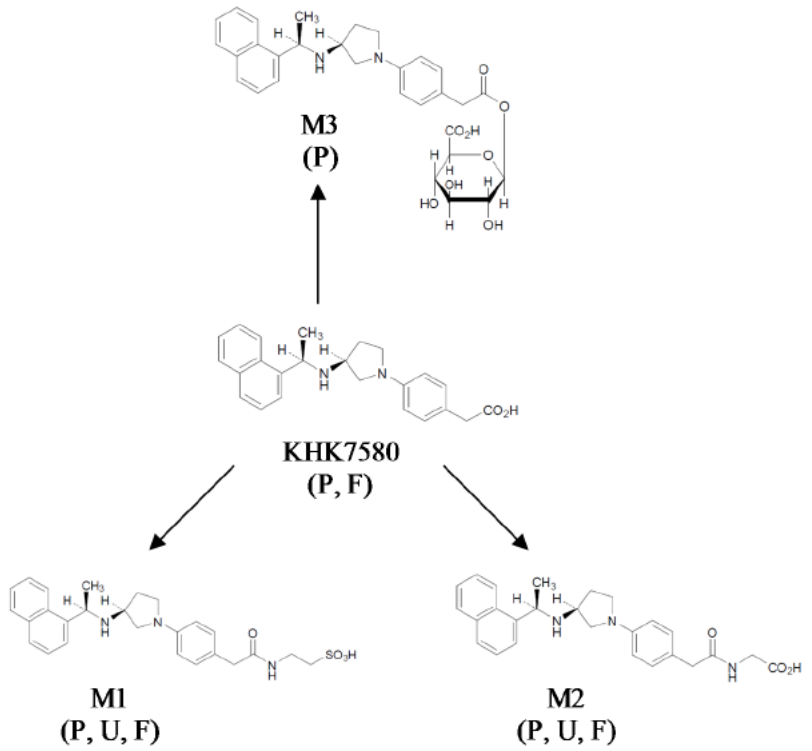
血漿、尿及び糞中の未変化体及び代謝物を検討し、推定代謝経路を図 2.7.2.2.6-1 に示した。^{14}C-KHK7580 1 mg を経口投与したときの血漿中総放射能の組成は KHK7580 が最も多かった。血漿中主代謝物として M1 及び M2 が認められ、M3 もわずかに検出された。総放射能に対する未変化体の比は、C_{max} では 0.955±0.021、AUC_{0-t} では 0.798±0.068、AUC_{0-72} では 0.800±0.066 であり、血漿中には主に未変化体として存在した（図 2.7.2.2.6-2、表 2.7.2.2.6-2）。投与後 264 時間までに採取した尿中には主に M2 及び M1（それぞれ投与量の 28.2±9.4%及び 24.7±5.2%）が認められ、未変化体は認められなかった。投与後 264 時間までに採取した糞中には主に M1（20.3±14.5% of dose）が認められ、未変化体（8.6±5.8% of dose）及び M2（0.7±0.6% of dose）も認められた。したがって、KHK7580 は少なくとも投与量の約 90%が吸収され、主消失経路は代謝と推定された。

表 2.7.2.2.6-1 KHK7580（経口投与）及び ^{14}C-KHK7580（静脈内投与）の PK パラメータ

	投与量 (投与経路)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	F
血漿中 KHK7580	1 mg （経口投与）	1.00 (0.50～1.95)	57.2 ±17.7	577 ±347	592 ±347	22.1 ±9.31	0.627[a)] ±0.056
血漿中 ^{14}C-KHK7580	4 µg （静脈内投与）	–	–	3.07 ±1.75	3.93[a)] ±1.71	40.4[a)] ±23.1	–

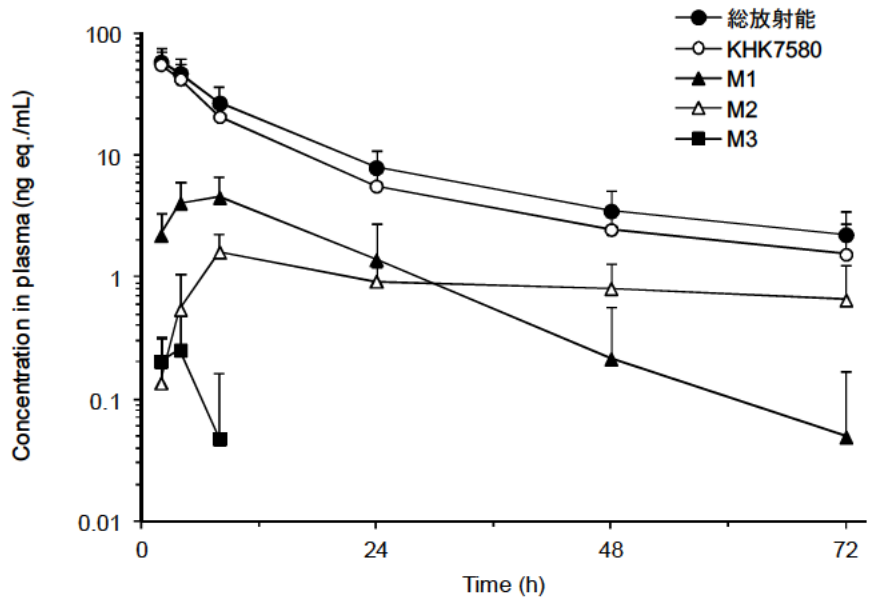
平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（最小値～最大値）
n=5
a) 消失相が認められなかった 1 名を除く 4 名
Source: 5.3.3.1-3 Table 6

図 2.7.2.2.6-1 KHK7580 の推定代謝経路



P：血漿、U：尿、F：糞
Source: 2.6.4.5.3 図 2.6.4.5.3-1

図 2.7.2.2.6-2 ^{14}C-KHK7580 を経口投与したときの血漿中代謝物濃度推移（平均値+標準偏差）



各採血時点での n=6
Source: 5.3.3.1-8 Figure 4 1-1

表 2.7.2.2.6-2 ^{14}C-KHK7580 を経口投与したときの血漿中代謝物の PK パラメータ

	t_{max} (h)	C_{max} (ng eq./mL) a)	AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL) a)	AUC_{0-72} (ng eq.·h/mL) a)
総放射能	2.00 (2.00～2.00)	58.7±17.6	802±272	802±272
KHK7580（未変化体）	2.00 (2.00～2.00)	56.0±16.4	637±206	639±208
M1	8.00 (4.00～8.00)	4.53±2.09	91.4±61.9	95.6±61.3
M2	8.00 (8.00～72.00)	1.70±0.60	62.5±18.9	64.0±19.4

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（最小値～最大値）
n=6
a) KHK7580（未変化体）の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-72} の単位はそれぞれ ng/mL、ng·h/mL 及び ng·h/mL
Source: 5.3.3.1-8 Table 4.1-3

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態の線形性

健康成人男性に KHK7580 を 1～20 mg 単回経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加した（2.7.2.2.2.1.1）。

HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 を 1～12 mg 単回経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加した（2.7.2.2.3.1）。

2.7.2.3.2 SHPT 患者における薬物動態（資料番号：5.3.3.5-1）

SHPT 患者を対象とした第 I 相試験及び第 II 相試験（7580-003 試験、7580-004 試験及び 7580-005 試験）で得られた血漿中 KHK7580 濃度データを併合し、Nonlinear mixed-effect modeling を用いた PPK 解析により、SHPT 患者での KHK7580 の PK 及び PK に影響を及ぼす内因性及び外因性要因（共変量）を検討した。

PPK 解析に用いた被験者数は 128 名、総時点数は 1855 時点であった。試験ごとの被験者の背景を表 2.7.2.3.2-1 に示した。

表 2.7.2.3.2-1 PPK 解析に用いた被験者の人口統計学的及び他の基準値

背景	試験番号/全体	7580-003	7580-004	7580-005	全体
	対象被験者数	29	9	90	128
性別	男	21 (72.4%)	6 (66.7%)	57 (63.3%)	84 (65.6%)
	女	8 (27.6%)	3 (33.3%)	33 (36.7%)	44 (34.4%)
透析療法	HD	29 (100.0%)	0 (0.0%)	90 (100.0%)	119 (93.0%)
	PD	0 (0.0%)	9 (100.0%)	0 (0.0%)	9 (7.0%)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	62.8±9.2	65.9±3.9	58.1±10.1	59.7±9.9
	中央値	64.0	66.0	60.0	62.0
	最小値, 最大値	40, 74	60, 72	26, 74	26, 74
体重 (kg)	平均値±標準偏差	61.42±13.41	60.54±9.94	62.95±14.08	62.43±13.62
	中央値	60.50	58.70	62.70	61.65
	最小値, 最大値	42.4, 97.8	44.4, 77.6	40.3, 111.4	40.3, 111.4
ALB (g/dL)	平均値±標準偏差	4.13±0.32	3.27±0.21	3.91±0.24	3.92±0.33
	中央値	4.10	3.30	3.90	3.90
	最小値, 最大値	3.4, 4.8	3.0, 3.6	3.3, 4.6	3.0, 4.8
BIL (mg/dL)	平均値±標準偏差	0.53±0.23	0.39±0.18	0.32±0.12	0.38±0.18
	中央値	0.50	0.30	0.30	0.30
	最小値, 最大値	0.2, 1.2	0.2, 0.7	0.1, 0.7	0.1, 1.2
AST (IU/L)	平均値±標準偏差	18.9±13.8	18.9±7.3	13.7±4.5	15.2±8.1
	中央値	15.0	18.0	13.0	14.0
	最小値, 最大値	8, 84	11, 34	4, 29	4, 84
ALT (IU/L)	平均値±標準偏差	13.3±9.9	12.3±4.9	11.3±6.2	11.8±7.1
	中央値	11.0	11.0	10.0	10.0
	最小値, 最大値	5, 59	7, 21	1, 41	1, 59
ALP (IU/L)	平均値±標準偏差	280.0±91.9	281.9±106.7	271.4±126.1	274.1±117.2
	中央値	283.0	263.0	252.0	252.5
	最小値, 最大値	148, 530	119, 396	124, 850	119, 850
Hb (g/dL)	平均値±標準偏差	12.38±1.57	10.48±1.00	11.17±0.97	11.40±1.26
	中央値	12.20	10.30	11.10	11.30
	最小値, 最大値	9.7, 16.1	9.1, 12.4	9.0, 14.8	9.0, 16.1
Ccr (mL/min)	平均値±標準偏差	7.81±1.97	6.12±1.86	5.93±3.25	6.37±3.02
	中央値	7.60	6.50	5.30	5.80
	最小値, 最大値	5.0, 13.6	4.2, 9.3	3.0, 32.2	3.0, 32.2
補正 Ca (mg/dL)	平均値±標準偏差	9.78±0.50	9.77±0.67	9.52±0.79	9.59±0.73
	中央値	9.70	9.60	9.30	9.55
	最小値, 最大値	9.0, 10.9	8.7, 10.9	8.1, 11.9	8.1, 11.9
intact PTH (pg/mL)	平均値±標準偏差	271.3±109.1	259.4±131.2	387.2±149.4	352.0±149.4
	中央値	249.0	273.0	354.5	333.5
	最小値, 最大値	85, 493	54, 460	94, 801	54, 801

ALB：アルブミン、ALP：アルカリホスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

Source: 5.3.3.5-1 表 3.2-1

PPK 解析には一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルを用い、PK パラメータとして CL/F、V_1/F、V_2/F、Q/F 及び k_a を推定した。CL/F、V_1/F 及び k_a の個体間変動には指数誤差モデル、個体内変動には比例誤差モデルを仮定した。

KHK7580 の PK に及ぼす内因性要因として、性別、年齢（同意取得時の満年齢）、体重、ALB、BIL、AST、ALT、ALP、Hb、Ccr、補正 Ca 及び intact PTH（投与前の最新の値）を共変量として検討した。また、KHK7580 の PK に及ぼす外因性要因として透析療法を共変量として検討した。なお、これらの共変量の影響は、CL/F 及び V_1/F に対して検討した。

これらの共変量を組み込んだ最終モデルから推定された PPK パラメータを表 2.7.2.3.2-2 に示した。

表 2.7.2.3.2-2 最終モデルから推定された SHPT 患者での PPK パラメータ

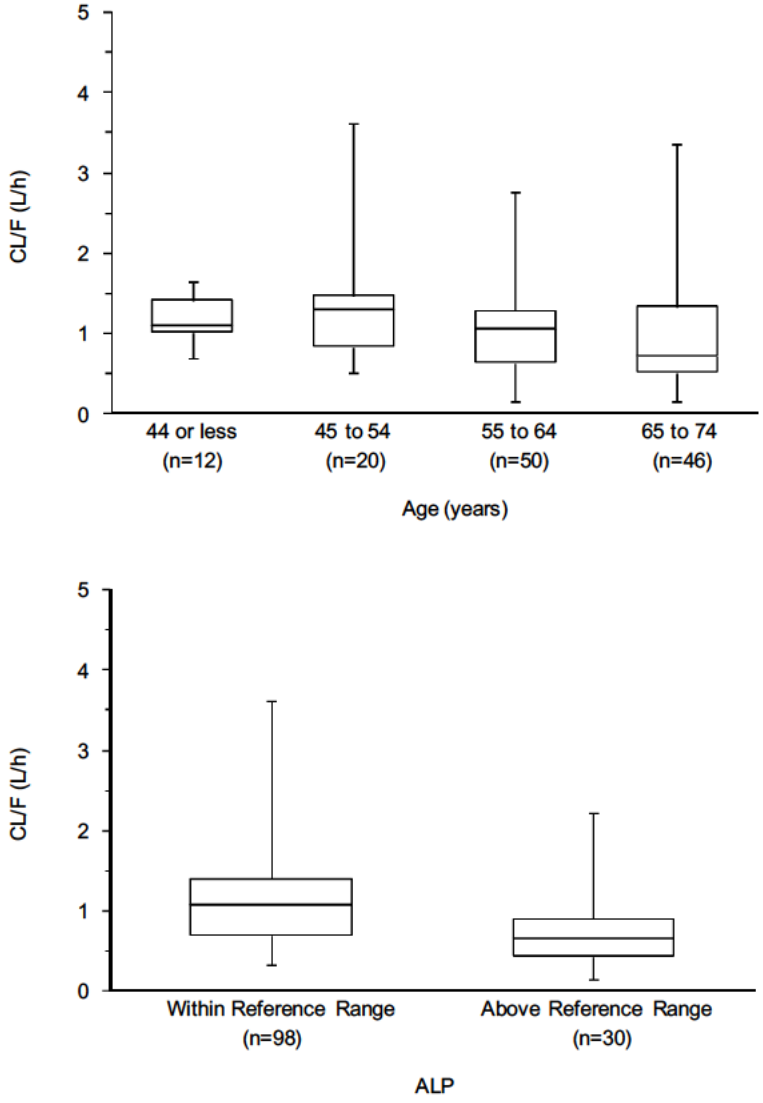
	PPK パラメータ		推定値±標準誤差
固定効果	$CL/F=\theta_1\times\{1+\theta_2\times(年齢-62.0)\}\times\{1+\theta_3\times(ALP-252.5)\}$	(L/h)	
	θ_1		0.933±0.055
	θ_2		−0.0195±0.0078
	θ_3		−0.00112±0.00020
	$V_1/F=\theta_4$	(L)	
	θ_4		2.84±0.35
	$V_2/F=\theta_5$	(L)	
	θ_5		17.2±1.9
	$Q/F=\theta_6$	(L/h)	
	θ_6		0.360±0.065
	$k_a=\theta_7$	(1/h)	
	θ_7		0.114±0.009
個体間変動（指数誤差）	CL/F	(%)	52.3±3.7
	V_1/F	(%)	79.7±11.8
	V_2/F	(%)	0（固定）
	Q/F	(%)	0（固定）
	k_a	(%)	32.9±3.8
個体内変動（比例誤差）[a)]	σ_1		0.602±0.016

a) $y=f\times(1+\varepsilon_1)$（y：血漿中 KHK7580 濃度の観測値、f：血漿中 KHK7580 濃度の推定値）
Source: 5.3.3.5-1 表 3.3.3.3-2

CL/F に対して年齢及び ALP が影響を与えることが示唆された。被験者を年齢により 4 群（44 歳以下、45～54 歳、55～64 歳、65～74 歳）又は ALP により 2 群（基準値範囲内、基準値超）に分け、各群における CL/F のベイズ推定値を比較した（図 2.7.2.3.2-1）。CL/F の中央値は低年齢群より高年齢群において低下する傾向が認められたが、各年齢群間で CL/F の分布の重なりが大きかった。また、ALP の基準値範囲内群より基準値超群において CL/F が低下する傾向が認められたが、両群間で CL/F の分布の重なりが大きかった。個体間及び個体内変動を考慮すると、年齢及び ALP は KHK7580 の薬物動態に対して大きな影響を与えないと考えられた。

検討したその他の内因性要因（性別、体重、ALB、BIL、AST、ALT、Hb、Ccr、補正 Ca 及び intact PTH）並びに外因性要因（透析療法）は、KHK7580 の薬物動態に影響を及ぼす要因にはならないと考えられた。

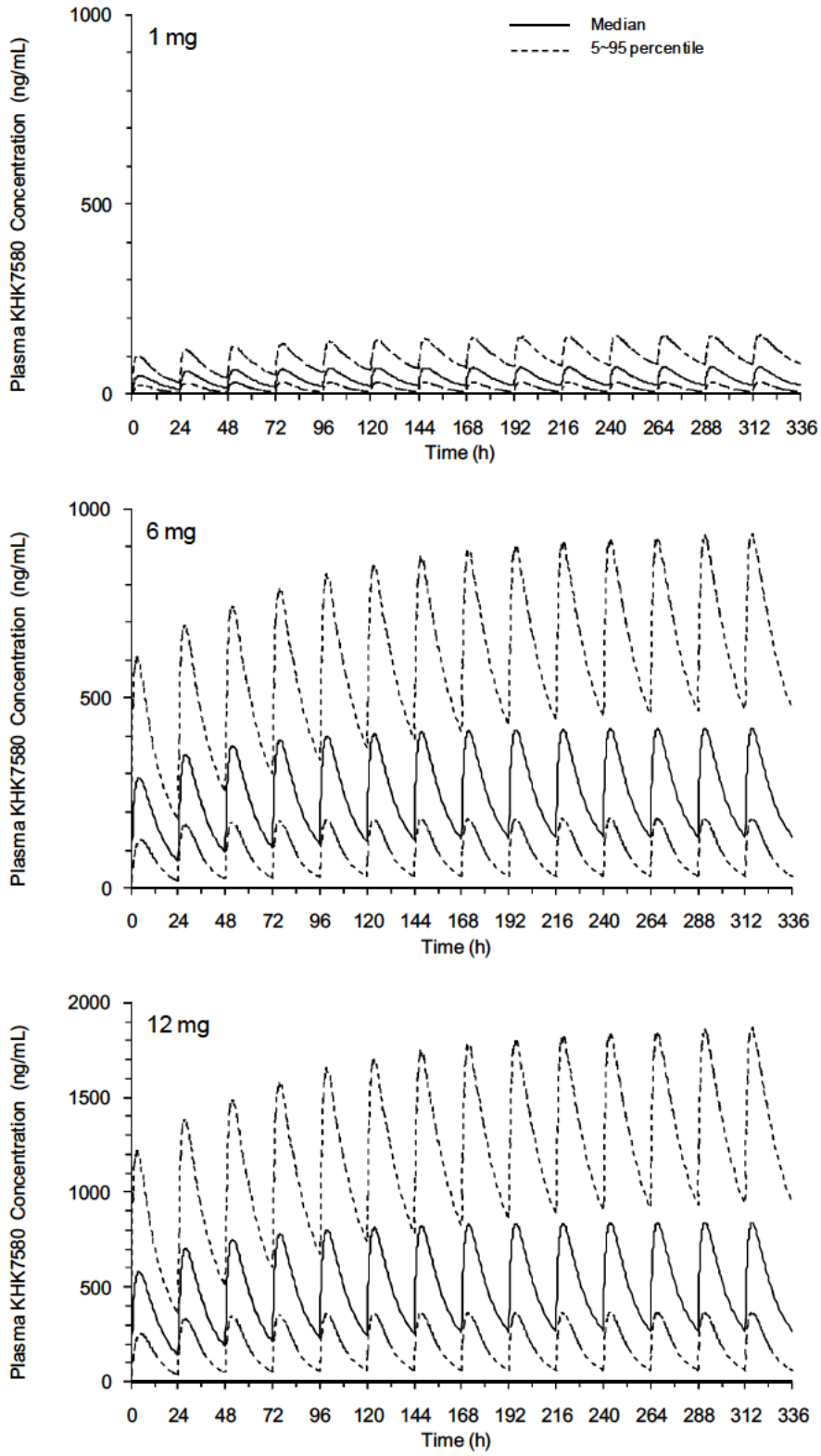
図 2.7.2.3.2-1　年齢及び ALP と CL/F のベイズ推定値の関係



箱の下端は第 1 四分位、上端は第 3 四分位、箱の中の線は中央値、ひげの上端は最大値、下端は最小値を示す。
Source: 5.3.3.5-1 図 3.4.1-1 及び図 3.4.1-2

今回得られた SHPT 患者での PPK パラメータから、SHPT 患者に KHK7580 を 1、6 及び 12 mg、1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移をシミュレートし、各時点の中央値並びに 5 及び 95 パーセンタイル値の推移を図 2.7.2.3.2-2 に示した。14 日間反復経口投与後の C_{max}、C_{trough} 並びに $AUC_{0-\tau}$ は 1、6 及び 12 mg においてそれぞれ、70.2 ng/mL（28.9～150 ng/mL）、421 ng/mL（174～901 ng/mL）及び 843 ng/mL（347～1800 ng/mL）（中央値及び 5～95 パーセンタイル、以降同様）、21.3 ng/mL（5.14～78.2 ng/mL）、128 ng/mL（30.8～469 ng/mL）及び 256 ng/mL（61.7～938 ng/mL）並びに 1060 ng·h/mL（375～2780 ng·h/mL）、6380 ng·h/mL（2250～16700 ng·h/mL）及び 12800 ng·h/mL（4500～33300 ng·h/mL）であった。

図 2.7.2.3.2-2 KHK7580 1、6 及び 12 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移（シミュレーション値）



Source: 5.3.3.5-1 図 3.4.3-1

2.7.2.3.3 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

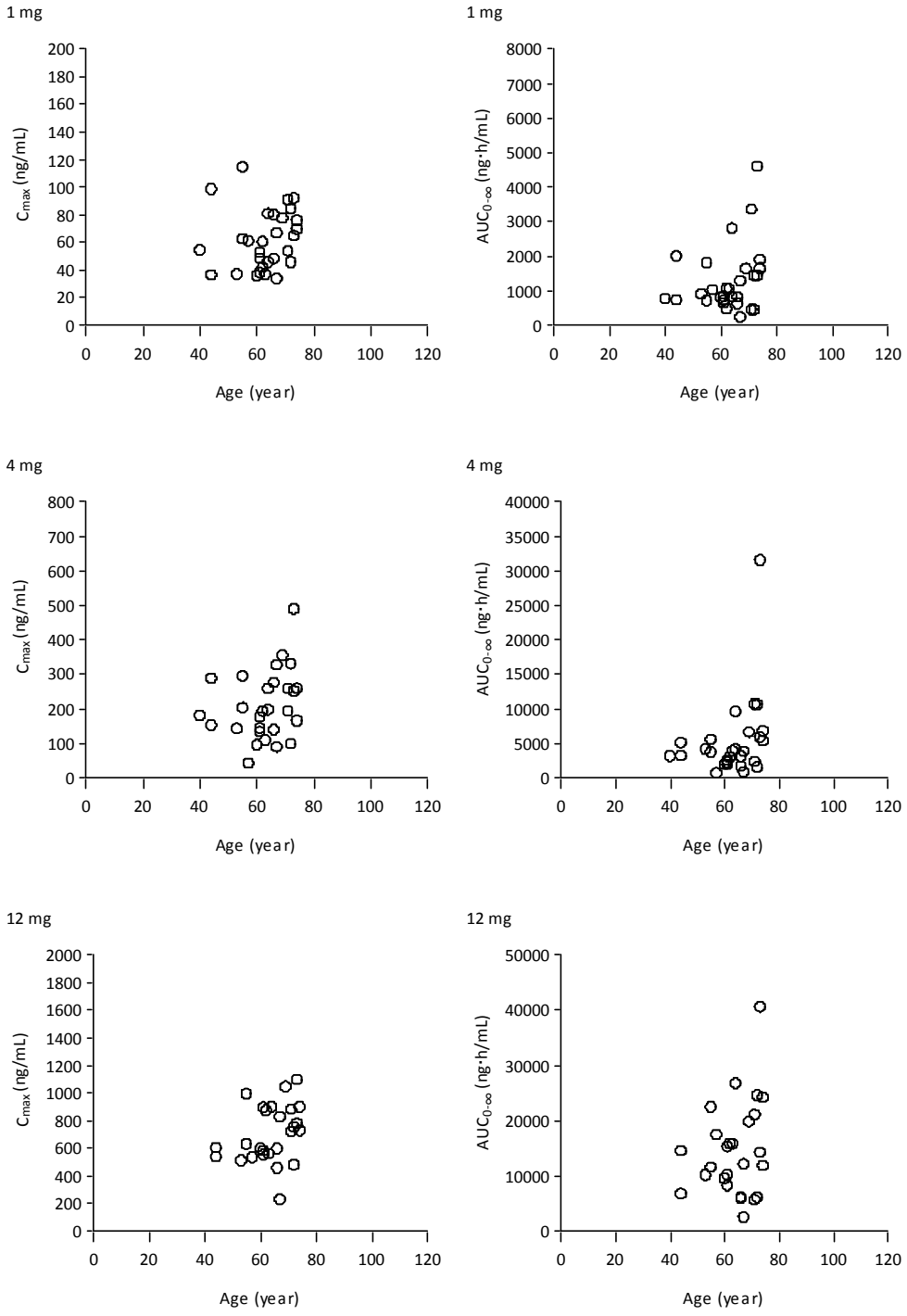
2.7.2.3.3.1 蛋白結合

健康成人及び肝機能障害患者での血漿中蛋白結合率は同程度であり、97.9%～98.2%であった。また、*in vitro* での血漿中蛋白結合率は 97.8%～98.4%であり、血漿中の主結合蛋白は HSA 及び α_1-AGP であった。

2.7.2.3.3.2 年齢の影響

HD 施行中の SHPT 患者を対象とした 7580-003 試験において、KHK7580 を 1、4 及び 12 mg 単回経口投与したときの、年齢と C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の関係を図 2.7.2.3.3.2-1 に示した。年齢と C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の間に一定の傾向は認められなかったことから、KHK7580 の PK は年齢により顕著に変動しないと推定された。SHPT 患者データを用いた PPK 解析により、KHK7580 の CL/F の平均値は低年齢患者に比べ高年齢患者において低下する傾向が認められたものの、個体間及び個体内変動を考慮すると年齢は KHK7580 の PK に対して大きな影響を与えないと考えられた。

図 2.7.2.3.3.2-1 HD 施行中の SHPT 患者に単回投与したときの年齢と PK パラメータの関係



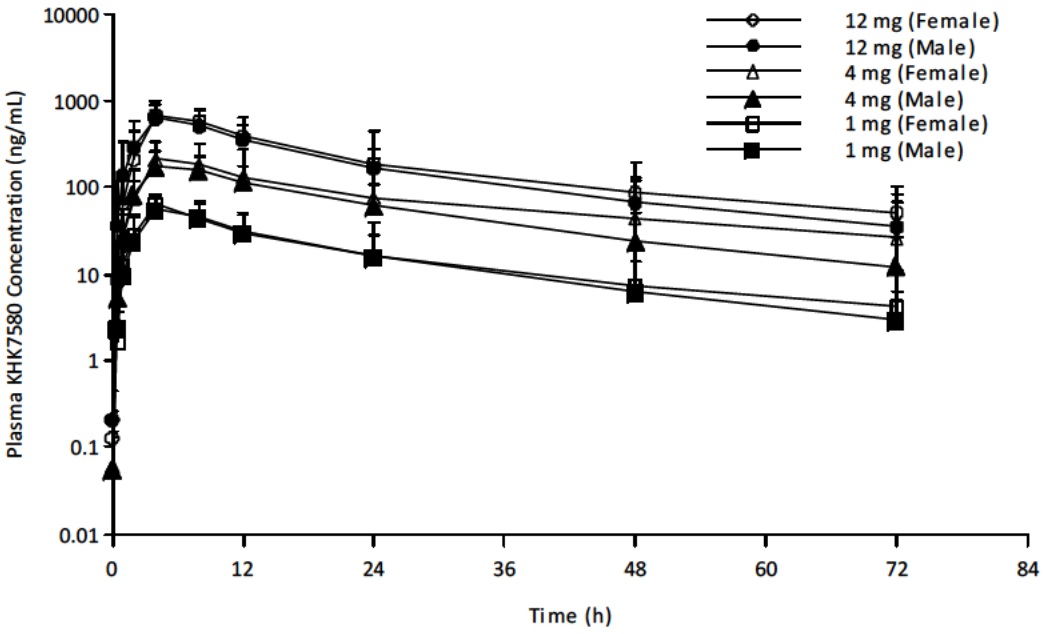
Source: 5.3.3.2-1 Figure 14.2.1-8

2.7.2.3.3.3 性別の影響

HD 施行中の SHPT 患者を対象とした 7580-003 試験において、KHK7580 を 1、4 及び 12 mg 単回経口投与したときの血漿中 KHK7580 濃度推移に男女間で顕著な差異は認められなかった（図 2.7.2.3.3.3-1）。また、SHPT 患者データを用いた PPK 解析により、性別は CL/F 及び V_1/F

に対して影響を与える共変量ではなかったことから、性別は KHK7580 の PK に対して大きな影響を与えないと考えられた。

図 2.7.2.3.3.3-1 HD 施行中の SHPT 患者に単回投与したときの血漿中 KHK7580 濃度推移の男女間比較（平均値+標準偏差）



各採血時点での n=6～21
Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.2.8-1

2.7.2.3.3.4 肝機能障害の影響

7580-008 試験において、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A の肝硬変患者）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B の肝硬変患者）及び健康成人に KHK7580 を 1 mg 単回経口投与したとき、C_{max} は健康成人及び肝機能障害患者において顕著な差が認められなかった。$AUC_{0-\infty}$ は、肝機能障害患者の方が 1.28～2.18 倍高かった。SHPT 患者データを用いた PPK 解析により、ALB、BIL、AST 及び ALT は CL/F に対して影響を与える共変量ではなかった。ALP が基準値超の被験者において CL/F が低下する傾向が認められたものの、個体間及び個体内変動を考慮すると ALP は KHK7580 の PK に対して大きな影響を与えないと考えられた。

これらの結果より、KHK7580 の PK は肝機能低下により影響を受け、肝機能障害を有する患者では血漿中曝露量が増大する可能性があると考えられた。臨床試験では高度な肝機能障害を有する患者を組み入れなかったため詳細な PK は不明であるが、肝機能低下患者に投与する際には注意が必要であると考えられた。

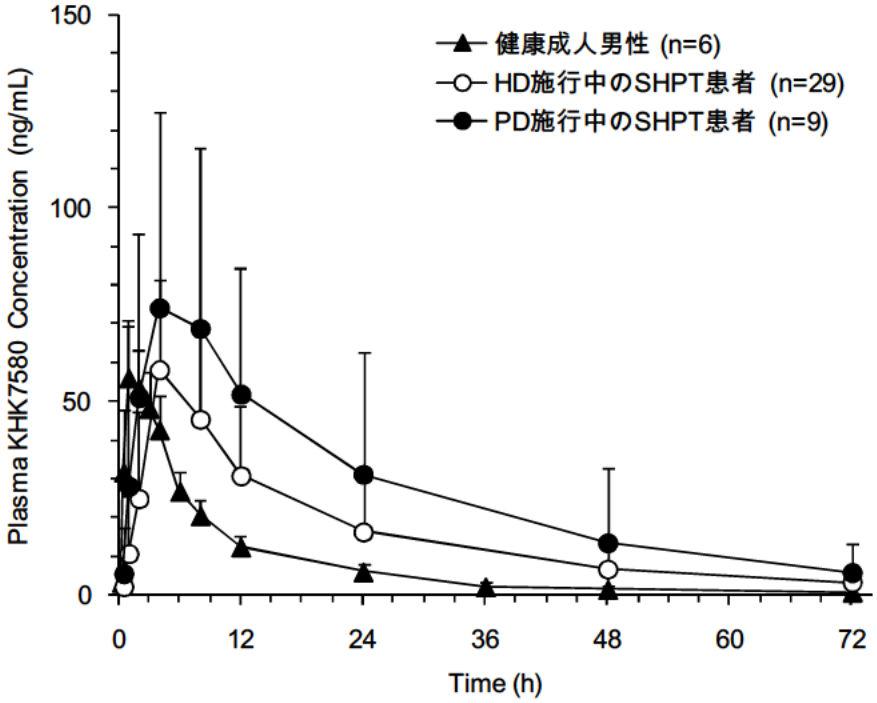
2.7.2.3.3.5 薬物動態に及ぼす疾患の影響

7580-001 試験、7580-003 試験及び 7580-004 試験で得られた健康成人男性、HD 施行中の SHPT 患者及び PD 施行中の SHPT 患者に 1 mg の KHK7580 を単回経口投与したときの結果を比較し、血漿中 KHK7580 濃度推移を図 2.7.2.3.3.5-1 に、PK パラメータを表 2.7.2.3.3.5-1 に示した。なお、7580-001 試験では絶食下、7580-003 試験及び 7580-004 試験では食後に KHK7580 を投与した。

PK 解析のための最終採血時点を 7580-001 試験及び 7580-003 試験では 72 時間、7580-004 試験では 168 時間と計画したが、各被験者群において同一の解析条件で得られた結果を比較できるよう、72 時間までの血漿中 KHK7580 濃度を用いた。

平均血漿中 KHK7580 濃度は HD 施行中の SHPT 患者に比べ PD 施行中の SHPT 患者でやや高く推移した。C_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$の平均値はいずれも、HD 施行中の SHPT 患者より PD 施行中の SHPT 患者において高値であったが、これらの PK パラメータは両患者群で同様のばらつきを示し、顕著な差は認められなかった。健康成人男性と比較すると、SHPT 患者では曝露は高かった。

図 2.7.2.3.3.5-1 健康成人並びに HD 又は PD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 1 mg を単回投与したときの血漿中 KHK7580 濃度推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.1-1 表 14.2.1-1.1、5.3.3.2-1 Table 14.2.1-1 及び 5.3.3.2-2 Table 14 2 1-1

表 2.7.2.3.3.5-1 健康成人並びに HD 又は PD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 1 mg を単回投与したときの PK パラメータ

被験者 （食事条件）	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
健康成人男性 （絶食下）	1.50 (1.00～3.00)	58.8±13.2 (35.6～75.2)	567.0±127.0 (350.4～710.8)	601.6±170.3 (357.1～861.9)	19.77±13.82 (8.98～44.20)
HD （食後）	4.00 (1.95～11.88)	61.9±21.6 (34.0～115)	1162.3±808.7 (241.1～3883.7)	1288.5±954.9 (242.6～4619.5)	20.86±13.07 (8.41～69.91)
PD （食後）	4.03 (0.93～24.07)	104±49 (37.5～170)	1975.0±1317.1 (588.6～4637.5)	1899.6±906.0 (649.1～3048.0)	18.09±7.44 (9.85～30.94)

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値、括弧内は最小値～最大値
n=6（健康成人男性）、29（HD）及び 9（PD、ただし$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2}$では消失相が認められなかった 2 名を除く 7 名）
HD：血液透析施行中の SHPT 患者、PD：腹膜透析施行中の SHPT 患者
Source: 5.3.3.1-1 表 14.2.1-2.1、5.3.3.2-1 Table 14.2.1-4 並びに 5.3.3.2-2 Table 11.4.1.1.1-1 及び Table 14.2.1-3

2.7.2.3.4 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因

2.7.2.3.4.1 食事の影響

最終製剤を用いた食事の影響試験において、絶食下投与に比べ食後投与では、C_{max}は約 20%程度の低下が認められたが、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$に影響は認められなかった。（「2.7.1 生物薬剤学的試験及び関連する分析法」）。本剤は開始用量を 1 日 1 回 1 mg 又は 2 mg とし、通常 1 日 1 回 1～8 mg の間で適宜用量を調整して服用される予定である。また、食事条件を規定せずに実施された第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験及び 7580-012 試験）で、KHK7580 の有効性が認められ、安全性に問題がないことが確認された。

これらの結果から、食事の影響は臨床的に重要ではなく、食事条件は KHK7580 の PK に対して大きな影響を与えないと考えられた。

2.7.2.3.4.2 薬物相互作用

薬物代謝酵素又はトランスポーターを介した薬物相互作用について、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成 26 年 7 月 8 日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）に基づき *in vitro* 試験を実施し、臨床薬物相互作用試験による評価の必要性を判断した（2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用、5.3.3.4-4）。

薬物代謝に関する *in vitro* 試験において、ヒト血漿中主代謝物である M1 及び M2 の生成に CYP 分子種及び UGT 分子種は関与しないと考えられた。また、KHK7580 は CYP3A に対して時間依存的な阻害傾向を示したが、阻害定数等の時間依存的阻害に関するパラメータは算出できなかった。KHK7580 は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 に対し誘導作用を有すると考えられた。これらの試験成績及びガイドライン案に基づき、薬物代謝酵素を介した薬物相互作用を検討するために、CYP 各分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A）の指標薬の PK に及ぼす KHK7580 の影響を検討する臨床薬物相互作用試験を実施した（7580-009 試験）。KHK7580 の併用により、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A の指標薬（エファビレンツ、レパグリニド及びタダラフィル）の曝露は変化しなかった。CYP1A2 及び CYP2C9 の指標薬（テオフィリン及びジクロフェナクナトリウム）の曝露は KHK7580 の併用によりわずかに増大及び低下する傾向が認められたが、大きな差異ではなかった。また、KHK7580 による CYP2C19 の誘導について *in vitro* 系で適切に評価できなかったが、CYP2C 遺伝子の誘導能は CYP2C8≥CYP2C9>CYP2C19 と報告されていることから（Chen and Goldstein, 2009）、KHK7580 の併用により CYP2C19 は誘導されないと考えられた。これらの結果から、KHK7580 は上記の CYP 各分子種の基質になる薬剤の PK に顕著な影響を与えないと考えられた。

トランスポーターに関する *in vitro* 試験において、KHK7580 は P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。P-gp、BCRP、OATP1B1、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50}値は評価した最高濃度（P-gp 及び BCRP では 50 µmol/L、OATP1B1、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K では 10 µmol/L）より高値であった。OATP1B3 に対する阻害作用は認められなかった。これらの試験成績及びガイドライン案に基づき、KHK7580 に関するトランスポーターを介した薬物相互作用を検討するための臨床薬物相互作用試験は不要と判断した。

ヒト血漿中主代謝物である M1 及び M2 は KHK7580 と同程度の薬理作用を示す代謝物（2.6.2.1.1）であったが、全体の薬理作用の大部分を KHK7580 が占めると推察されたため、ガイドライン案に基づき、M1 及び M2 に関する臨床薬物相互作用試験は不要と判断した。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 QT/QTc 間隔に対する影響

以下に示すように、臨床試験において KHK7580 が ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」（平成 21 年 10 月 23 日薬食審査発 1023 第 1 号）で定義された基準（QT/QTc 間隔への作用の平均値としておよそ 5 msec）を上回る QT 間隔延長作用を有することが示された。一方、非臨床安全性薬理試験において、KHK7580 は Human ether-a-go-go-related gene（ヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子、hERG）を含めヒト主要心筋イオンチャネルに抑制作用を示さず（2.6.2.1.3）、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に影響を及ぼさなかった（2.6.2.1.3）。

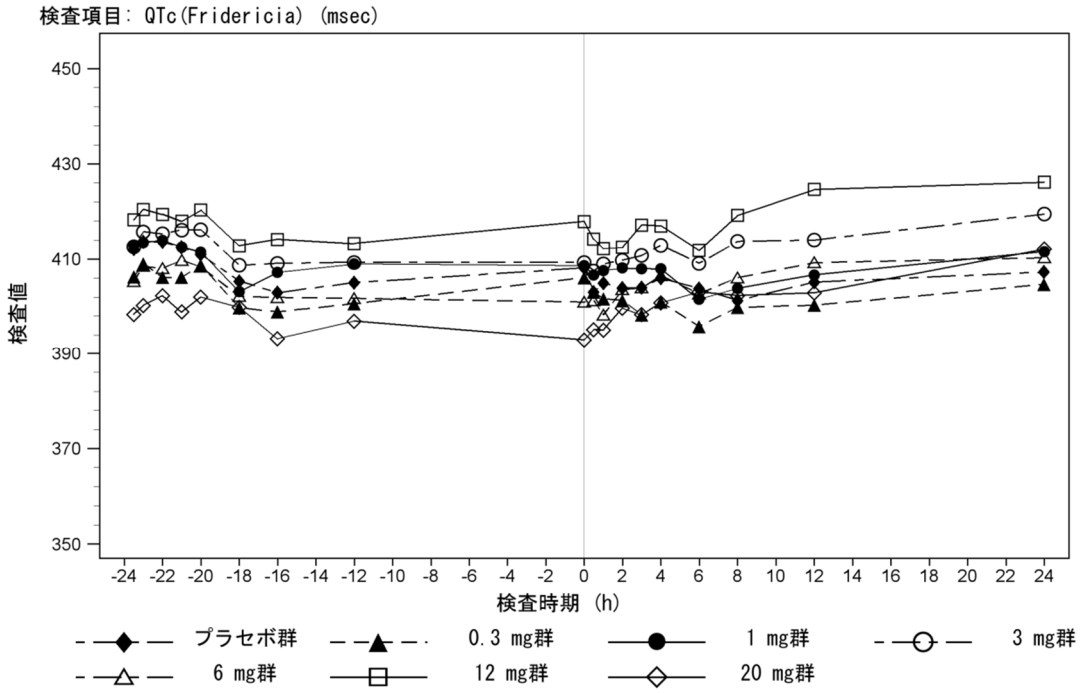
以上の結果から、臨床試験で認められた QT 間隔延長作用は、心血管系への直接作用ではなく血中 Ca 濃度低下を介したものであると考えられたため、QT/QTc 間隔に対する KHK7580 の影響を評価する臨床試験を実施しなかった。

2.7.2.4.1.1 7580-001 試験（資料番号：5.3.3.1-1）

健康成人に KHK7580 を単回経口投与したときの KHK7580 の心電図に対する影響を検討した。12 誘導ホルター心電図の解析により QTcF 間隔を測定し、投与前の検査時間を一致させた時点の測定値をベースラインとして変化量を算出した。

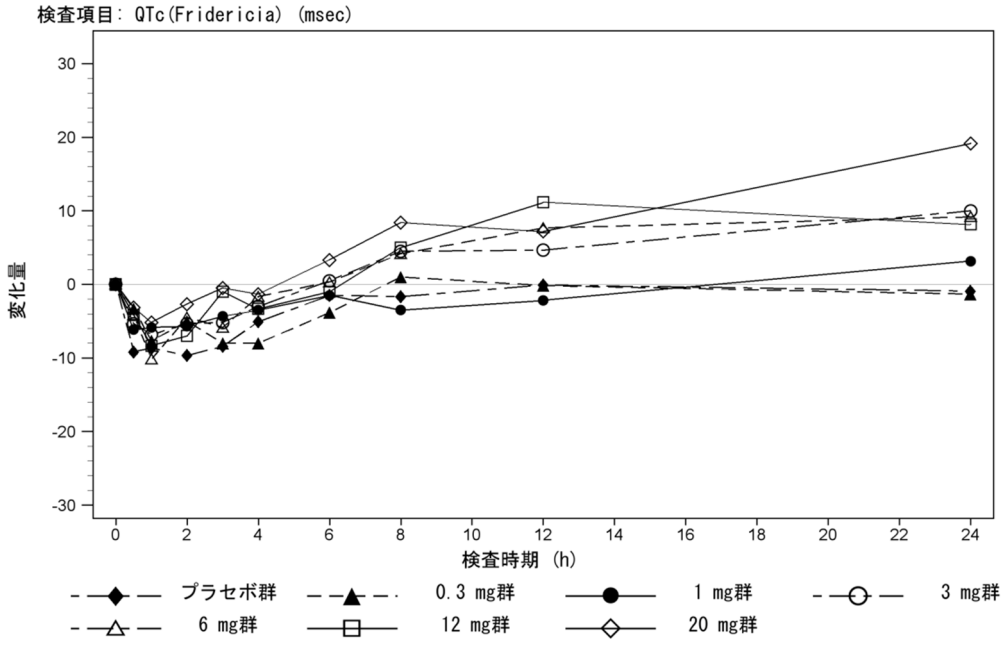
KHK7580 の投与量の増加に伴い、QTcF 間隔が延長する傾向が認められた（図 2.7.2.4.1.1-1）。KHK7580 投与に伴う QTcF 間隔の延長は投与後 12 時間から 24 時間に最大に達した。QTcF 間隔のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.2.4.1.1-2 に示した。QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の平均値のプラセボとの差（ΔΔQTcF）の最大値は、KHK7580 の 3、6、12、20 mg 群において 5 msec を上回った。

図 2.7.2.4.1.1-1 健康成人に KHK7580 を単回経口投与したときの QTcF 間隔の実測値の推移（平均値）



各検査時点での n=5～6（プラセボ群は n=12）
Source: 5.3.3.1-1 図 14.3.6-1.1

図 2.7.2.4.1.1-2 健康成人に KHK7580 を単回経口投与したときの QTcF 間隔の変化量の推移（平均値）



各検査時点での n=5～6（プラセボ群は n=12）
Source: 5.3.3.1-1 図 12.5.1-1

治験薬投与後の QTcF 間隔の最大値及びベースラインからの変化量の最大値を以下のように分類して集計した、投与群別の各カテゴリの頻度を表 2.7.2.4.1.1-1 に示した。

- 検査値：≤450 msec、>450 to 480 msec、>480 to 500 msec、>500 msec
- 変化量：≤30 msec、>30 to 60 msec、>60 msec

治験期間を通じて、QTcF 間隔の最大値が 450 msec を超えた被験者はいなかった。QTcF 間隔の変化量の最大値はいずれの被験者も 30 msec を超えなかった。

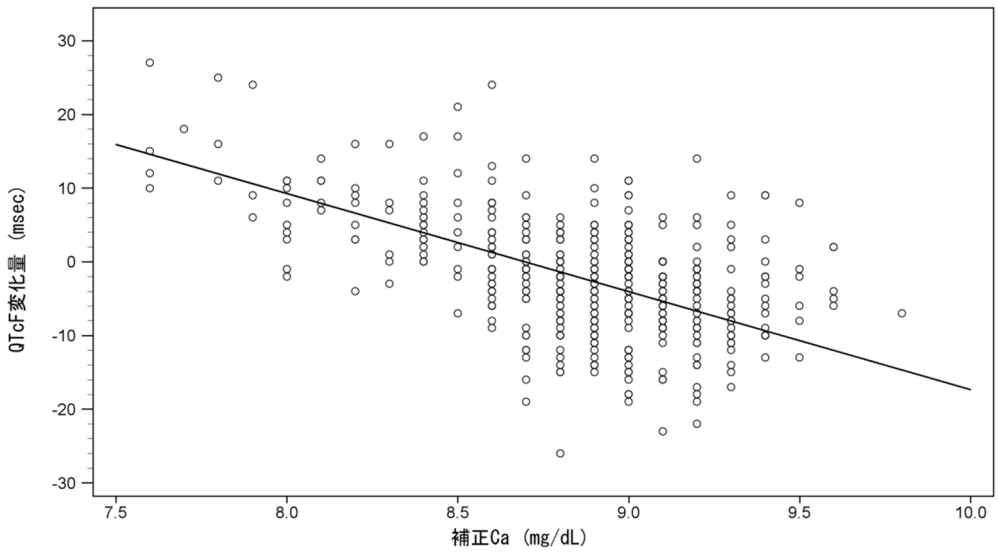
表 2.7.2.4.1.1-1 健康成人に KHK7580 を単回経口投与したときの QTcF 間隔の頻度（被験者数）

投与群	QTcF 間隔の最大値 (msec)				QTcF 間隔のベースラインからの変化量の最大値 (msec)		
	≤450	>450 to 480	>480 to 500	>500	≤30	>30 to 60	>60
プラセボ群	12	0	0	0	12	0	0
0.3 mg 群	6	0	0	0	6	0	0
1 mg 群	6	0	0	0	6	0	0
3 mg 群	6	0	0	0	6	0	0
6 mg 群	6	0	0	0	6	0	0
12 mg 群	6	0	0	0	6	0	0
20 mg 群	6	0	0	0	6	0	0

Source: 5.3.3.1-1 表 12.5.1-2

KHK7580 を投与されたすべての被験者を対象に、治験薬投与後のすべての評価時点における QTcF 間隔のベースラインからの変化量と補正 Ca 濃度の散布図を図 2.7.2.4.1.1-3 に示した。また、QTcF 間隔のベースラインからの変化量に対して、補正 Ca 濃度を説明変数とし、変量切片及び変量回帰係数を設定した混合効果モデルを当てはめ、補正 Ca 濃度に対する回帰係数の 90%信頼区間及び回帰式を回帰直線とともに散布図に示した。QTcF 間隔のベースラインからの変化量と補正 Ca 濃度に負の相関が認められた。

図 2.7.2.4.1.1-3 健康成人に KHK7580 を単回経口投与したときの QTcF 間隔の変化量と補正 Ca 濃度の関係



Regression equation: QTcF変化量 = 115.70 -13.31 * 補正Ca
補正Caの傾きの90%信頼区間: -15.10 ～ -11.51

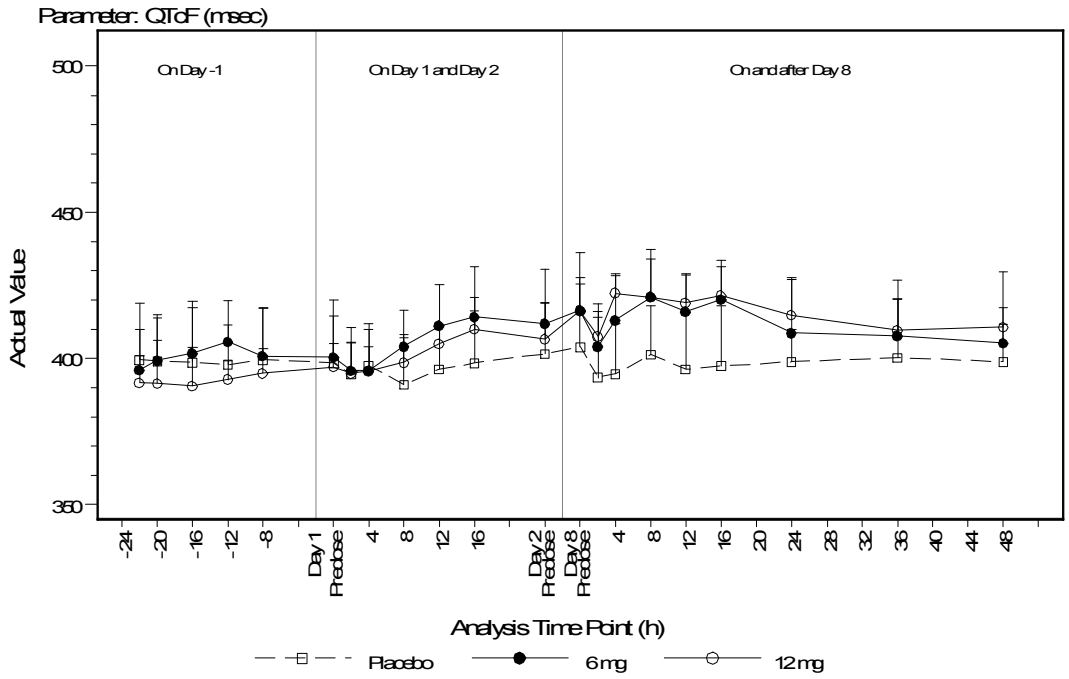
Source: 5.3.3.1-1 図 12.5.3-1

2.7.2.4.1.2 7580-002 試験（資料番号：5.3.3.1-2）

健康成人に KHK7580 を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの KHK7580 の心電図に対する影響を検討した。12 誘導ホルター心電図の解析により QTcF 間隔を測定し、投与前の検査時間を一致させた時点の測定値をベースラインとして変化量を算出した。

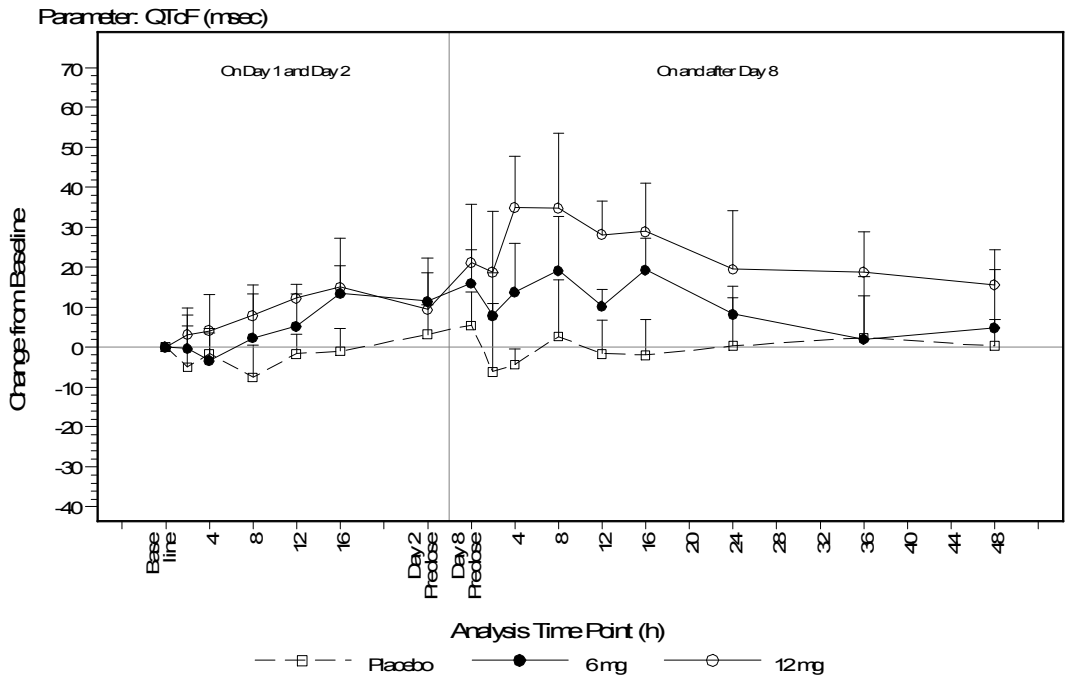
KHK7580 を健康成人に単回経口投与したときと同様、KHK7580 の投与量の増加に伴って QTcF 間隔の実測値が延長する傾向が認められた。QTcF 間隔は Day 10（治験薬最終投与後 48 時間）では、プラセボ群及び KHK7580 6 mg 群で Day 1（治験薬投与前）と同程度に回復したが、12 mg 群では同程度までは回復しなかった（図 2.7.2.4.1.2-1）。QTcF 間隔のベースラインからの変化量は、Day 8 の治験薬投与後 8 時間では、プラセボ群、KHK7580 6 及び 12 mg 群でそれぞれ、2.7±14.1、19.2±13.5 及び 34.8±18.7 msec（平均値±標準偏差）であった（図 2.7.2.4.1.2-2）。KHK7580 6 mg 群及び 12 mg 群で ΔΔQTcF が 5 msec を上回った。

図 2.7.2.4.1.2-1 健康成人に KHK7580 を反復経口投与したときの QTcF 間隔の実測値の推移（平均値+標準偏差）



各検査時点での n=5～6
Source: 5.3.3.1-2 Figure 12.5.4.2-1

図 2.7.2.4.1.2-2 健康成人に KHK7580 を反復経口投与したときの QTcF 間隔の変化量の推移（平均値+標準偏差）



各検査時点での n=5～6
Source: 5.3.3.1-2 Figure 12.5.4.2-2

治験薬投与後の QTcF 間隔の最大値及びベースラインからの変化量の最大値を以下のように分類して集計した、投与群別の各カテゴリの頻度を表 2.7.2.4.1.2-1 に示した。

- 検査値：≤450 msec、>450 to 480 msec、>480 to 500 msec、>500 msec
- 変化量：≤30 msec、>30 to 60 msec、>60 msec

治験期間を通じて、QTcF 間隔の最大値が 450 msec を超えた被験者はいなかった。QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者はプラセボ群では認められず、KHK7580 6 mg 群で 2 名（33%）、12 mg 群で 5 名（83%）であった。このうち、KHK7580 6 mg 群の 2 名及び 12 mg 群の 4 名では、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 超 60 msec 以下となり、12 mg 群の 1 名では 60 msec 超となった。

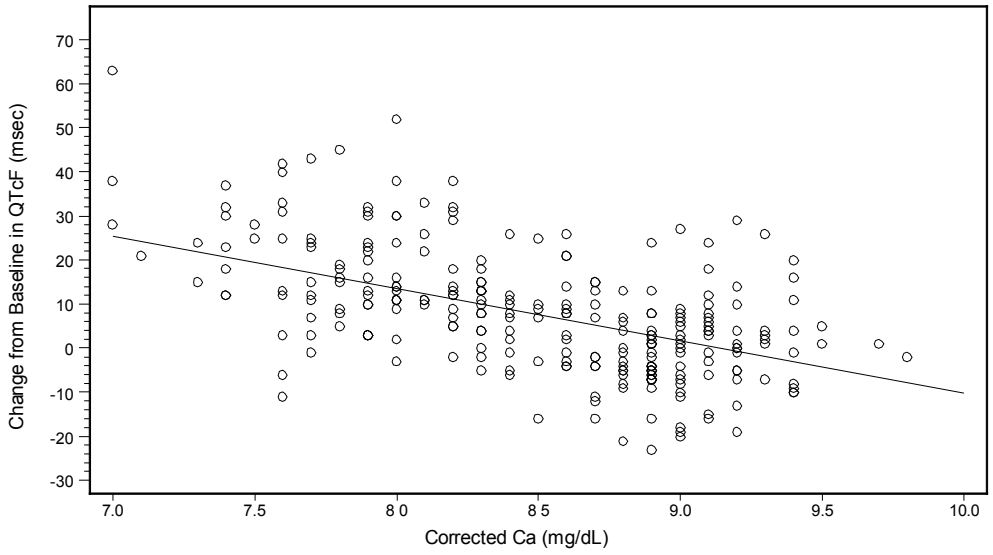
表 2.7.2.4.1.2-1 健康成人に KHK7580 を反復経口投与したときの QTcF 間隔の頻度（被験者数）

投与群	QTcF 間隔の最大値 (msec)				QTcF 間隔のベースラインからの変化量の最大値 (msec)		
	≤450	>450 to 480	>480 to 500	>500	≤30	>30 to 60	>60
プラセボ群	6	0	0	0	6	0	0
6 mg 群	6	0	0	0	4	2	0
12 mg 群	6	0	0	0	1	4	1

Source: 5.3.3.1-2 Table 12.5.4.2-1

KHK7580 を投与されたすべての被験者を対象に、治験薬投与後のすべての評価時点における QTcF 間隔のベースラインからの変化量と補正 Ca 濃度の散布図を図 2.7.2.4.1.2-3 に示した。また、QTcF 間隔のベースラインからの変化量に対して、補正 Ca 濃度を説明変数とし、変量切片及び変量回帰係数を設定した混合効果モデルを当てはめ、補正 Ca 濃度に対する回帰係数の 90%信頼区間及び回帰式を回帰直線とともに散布図に示した。QTcF 間隔のベースラインからの変化量と補正 Ca 濃度に負の相関が認められた。

図 2.7.2.4.1.2-3 健康成人に KHK7580 を反復経口投与したときの QTcF 間隔の変化量と補正 Ca 濃度の関係



Regression equation: Change from Baseline in QTcF = 108.73 -11.91 * Corrected Ca

90% Confidence Interval for Coefficient of Corrected Ca: -14.77~-9.04

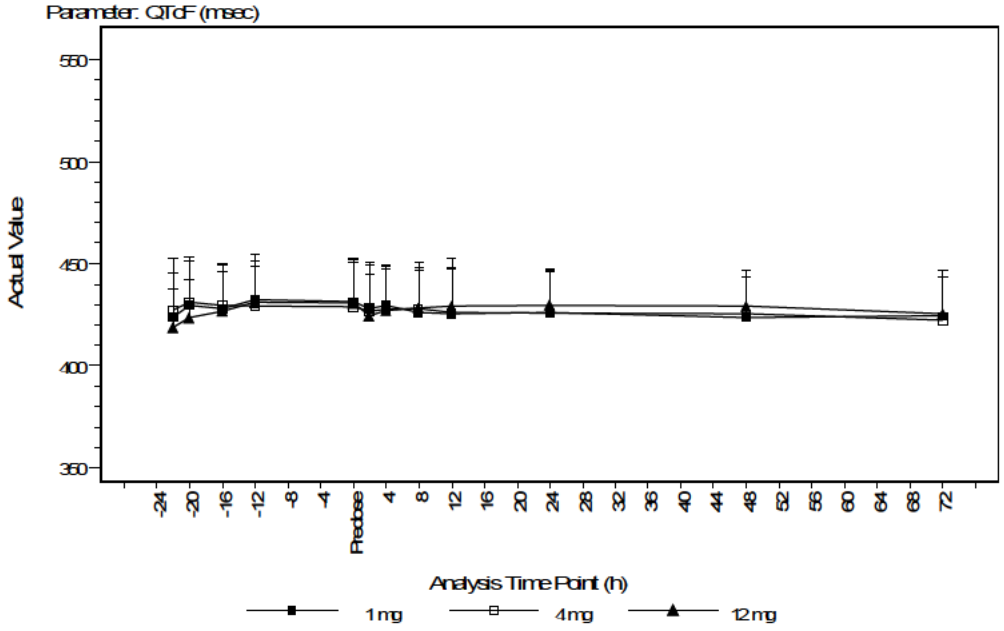
Source: 5.3.3.1-2 Figure 12.5.5-1

2.7.2.4.1.3 7580-003 試験（資料番号：5.3.3.2-1）

HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 を経口投与したときの KHK7580 の心電図に対する影響を検討した。12 誘導心電図の解析により QTcF 間隔を測定し、投与前の検査時間を一致させた時点の測定値をベースラインとして変化量を算出した。

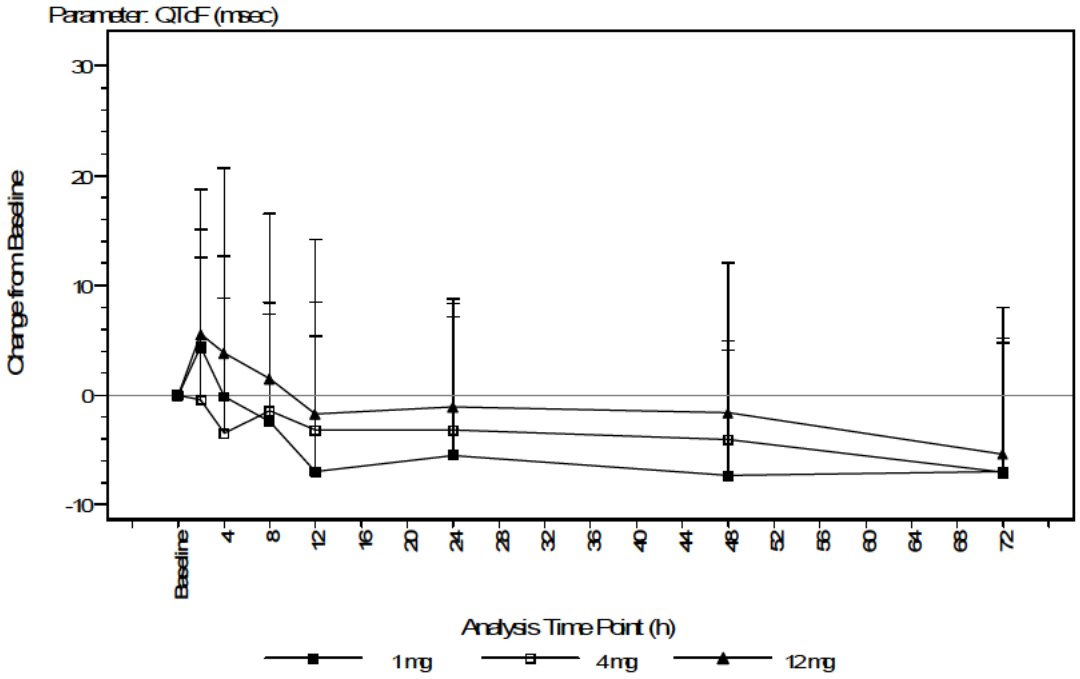
単回投与期では QTcF 間隔の実測値は KHK7580 の投与後に大きく変動することはなかった（図 2.7.2.4.1.3-1）。単回経口投与 2 時間後のベースラインからの QTcF 間隔の変化量は 1、4 及び 12 mg においてそれぞれ 4.4±10.7、−0.5±13.0 及び 5.5±13.2 msec（平均値±標準偏差、以下同様）であった（図 2.7.2.4.1.3-2）。KHK7580 を反復経口投与したときの QTcF 間隔のベースラインからの変化量は 1 mg（Day 15）、4 mg（Day 15）、8 mg（Day 8）及び 12 mg（Day 8）においてそれぞれ 6.2±8.8、14.9±14.1、9.3±11.7 及び−10.0±14.2 msec であった。

図 2.7.2.4.1.3-1 HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 を単回経口投与したときの QTcF 間隔の実測値の推移（平均値+標準偏差）



各検査時点での n=22～25
Source: 5.3.3.2-1 Figure 12.5.2.1-1

図 2.7.2.4.1.3-2 HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 を単回経口投与したときの QTcF 間隔の変化量の推移（平均値+標準偏差）



各検査時点での n=22～25
Source: 5.3.3.2-1 Figure 12.5.2.1-2

治験薬投与後の QTcF 間隔の最大値及びベースラインからの変化量の最大値を以下のように分類して集計した、投与群別の各カテゴリの頻度を表 2.7.2.4.1.3-1 に示した。

- 検査値：≤450 msec、>450 to 480 msec、>480 to 500 msec、>500 msec
- 変化量：≤30 msec、>30 to 60 msec、>60 msec

KHK7580 を単回経口投与したとき、QTcF 間隔の最大値が 500 msec を超えた被験者はいなかった。KHK7580 を反復経口投与したとき、1 名の被験者で反復投与期 1 mg 投与の Day 15 に QTcF 間隔が 500 msec を超えた（504 msec）。当該被験者は、治験薬投与開始前から治験終了時（単回投与期 1 及び 4 mg、反復投与期 1 mg 投与終了）まで一貫して QTcB 間隔が 500 msec を超えていた（508～550 msec）。当該被験者の補正 Ca 濃度はおおむね 9.0～10.0 mg/dL であったが、反復投与期 1 mg 投与の Day 15 の補正 Ca 濃度は 8.3 mg/dL と低値であり、QTcF 間隔が 500 msec を超えたことの一因として補正 Ca 濃度の低下が考えられた。QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者はいなかった。

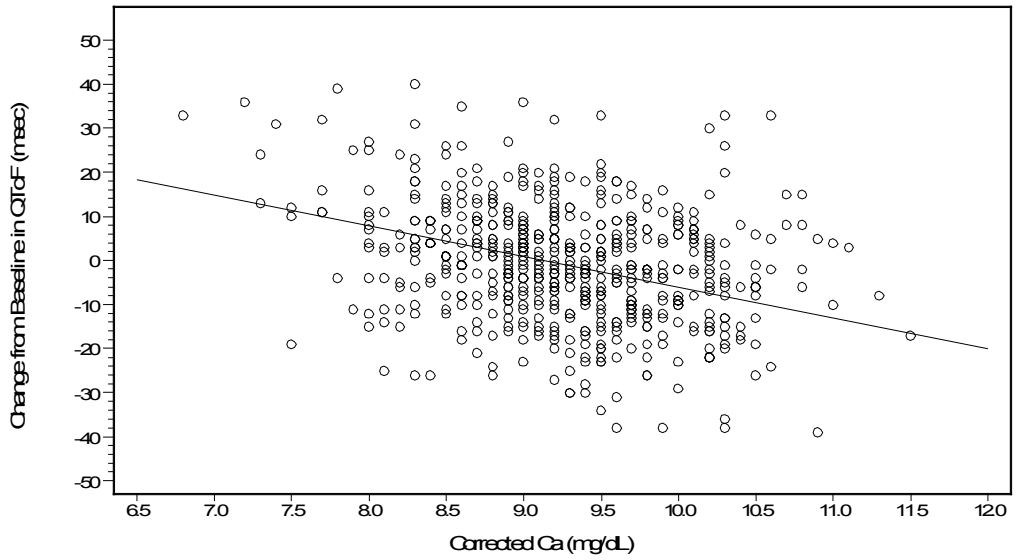
表 2.7.2.4.1.3-1 HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 を経口投与したときの QTcF 間隔の頻度（被験者数）

投与群（投与期）	QTcF 間隔の最大値 (msec)				QTcF 間隔のベースラインからの変化量の最大値 (msec)		
	≤450	>450 to 480	>480 to 500	>500	≤30	>30 to 60	>60
1 mg（単回）	21	3	1	0	24	1	0
4 mg（単回）	20	3	1	0	22	2	0
12 mg（単回）	18	3	1	0	19	3	0
1 mg（反復）	18	4	0	1	21	2	0
4 mg（反復）	13	6	1	0	14	4	0
8 mg（延長）	4	0	0	0	4	0	0
12 mg（延長）	3	0	0	0	3	0	0

Source: 5.3.3.2-1 Table 12.5.2.1-5, Table 12.5.2.1-6 and Table 12.5.2.1-7

すべての治験薬投与被験者を対象に、各投与期・投与量（ステップ）の治験薬初回投与後から最終検査までのすべての評価時点における QTcF 間隔のベースラインからの変化量と補正 Ca 濃度の散布図を図 2.7.2.4.1.3-3 に示した。また、QTcF 間隔のベースラインからの変化量に対して、補正 Ca 濃度を説明変数とし、変量切片及び変量回帰係数を設定した混合効果モデルを当てはめ、補正 Ca 濃度に対する回帰係数の 90%信頼区間及び回帰式を回帰直線とともに散布図に示した。KHK7580 投与後の QTcF 間隔のベースラインからの変化量と補正 Ca 濃度に負の相関が認められた。

図 2.7.2.4.1.3-3 HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 を単回経口投与したときの QTcF 間隔の変化量と補正 Ca 濃度の関係



Regression equation: Change from Baseline in QTcF = 63.72 -6.99 * Corrected Ca
90% Confidence Interval for Coefficient of Corrected Ca: -9.11~-4.87

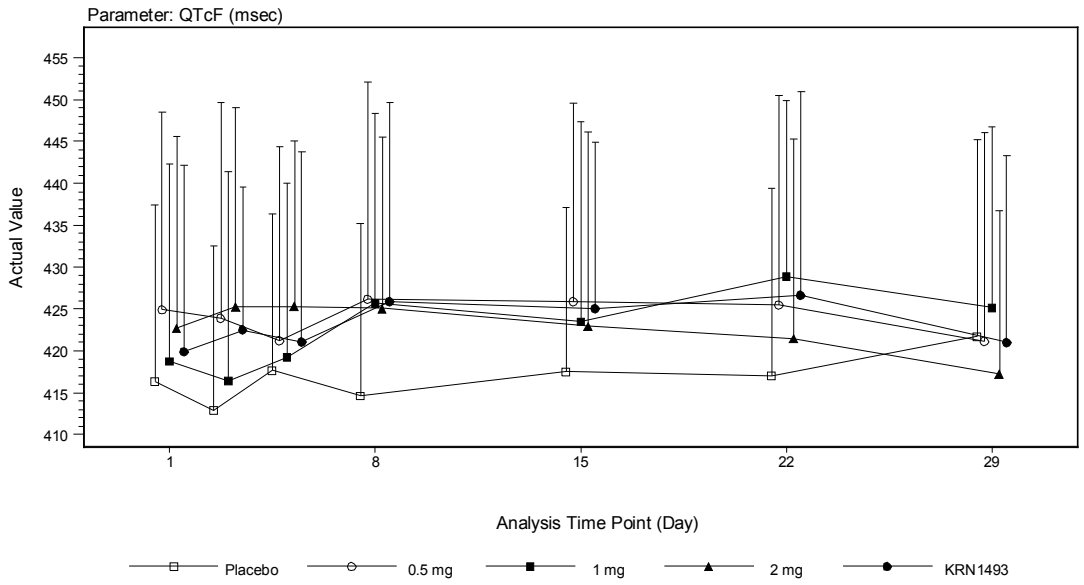
Source: 5.3.3.2-1 Figure 12.5.2.3-1

2.7.2.4.1.4 7580-005 試験（資料番号：5.3.5.1-1）

HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 を 1 日 1 回 3 週間経口投与したときの KHK7580 の心電図に対する影響を検討した。12 誘導心電図の解析により QTcF 間隔を測定し、投与前の測定値をベースラインとして変化量を算出した。

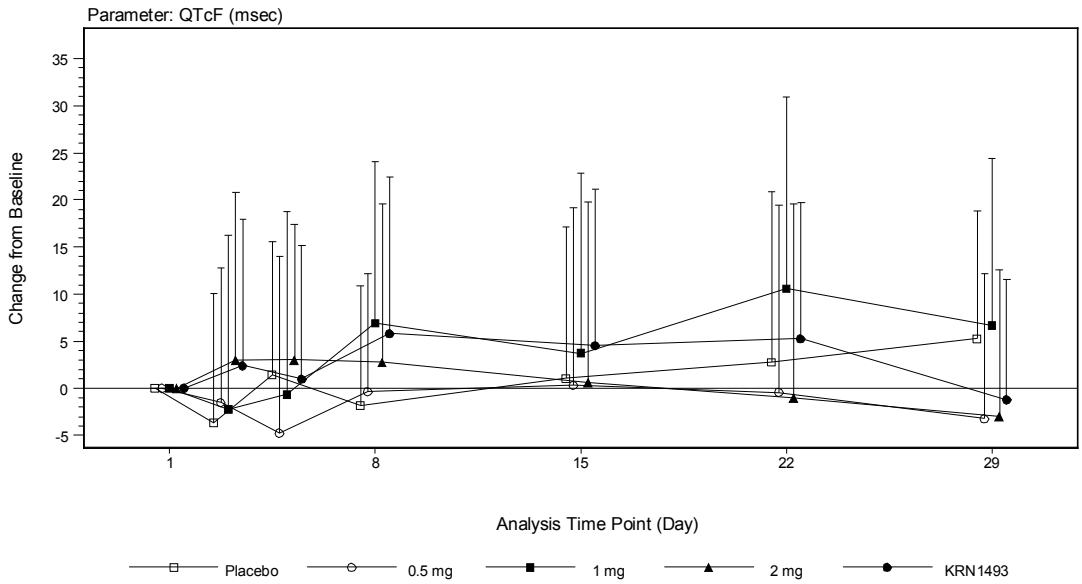
QTcF 間隔の実測値の推移を図 2.7.2.4.1.4-1 に、ベースラインからの変化量の推移を図 2.7.2.4.1.4-2 に示した。QTcF 間隔の実測値は KHK7580 の投与後に延長する傾向が認められた。

図 2.7.2.4.1.4-1 HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 を 1 日 1 回 3 週間経口投与したときの QTcF 間隔の実測値の推移（平均値+標準偏差）



各検査時点での n=23～29
Source: 5.3.5.1-1 Figure 14.3.6-1

図 2.7.2.4.1.4-2 HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 を 1 日 1 回 3 週間経口投与したときの QTcF 間隔の変化量の推移（平均値+標準偏差）



各検査時点での n=23～28
Source: 5.3.5.1-1 Figure 12.5.1-1

治験薬投与後の QTcF 間隔の最大値及びベースラインからの変化量の最大値を以下のように分類して集計した、投与群別の各カテゴリの頻度を表 2.7.2.4.1.4-1 に示した。

- 検査値：≤450 msec、>450 to 480 msec、>480 to 500 msec、>500 msec
- 変化量：≤30 msec、>30 to 60 msec、>60 msec

QTcF 間隔の最大値が 500 msec を超えた被験者はいなかった。QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者もいなかった。

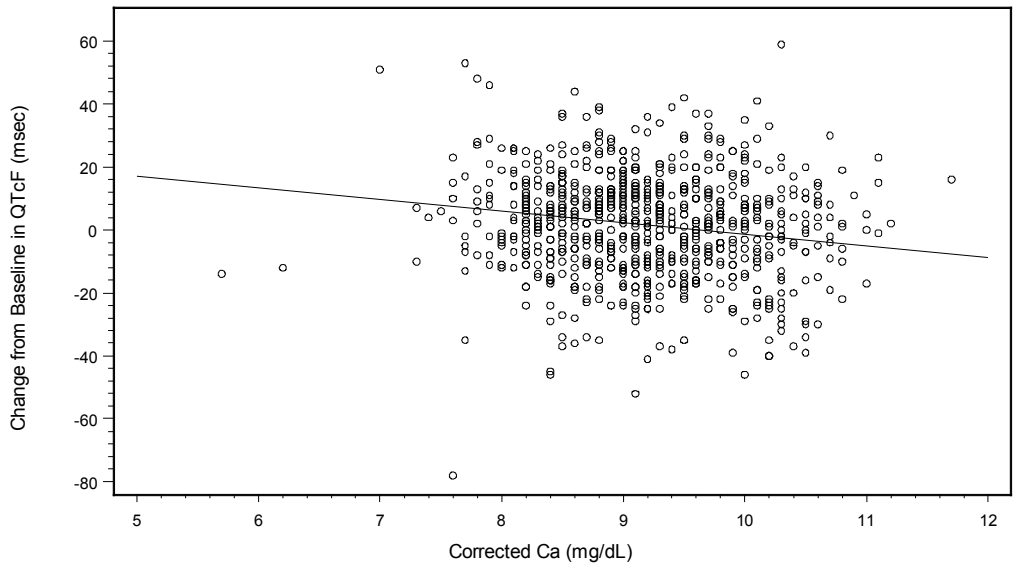
表 2.7.2.4.1.4-1 HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 を 1 日 1 回 3 週間経口投与したときの QTcF 間隔の頻度（被験者数）

投与群	QTcF 間隔の最大値 (msec)				QTcF 間隔のベースラインからの変化量の最大値 (msec)		
	≤450	>450 to 480	>480 to 500	>500	≤30	>30 to 60	>60
プラセボ	22	3	1	0	24	2	0
0.5 mg	19	10	1	0	24	5	0
1 mg	17	9	1	0	21	5	0
2 mg	23	5	0	0	25	3	0
KRN1493	20	5	1	0	21	5	0

Source: 5.3.5.1-1 Table 12.5.1-1

治験薬投与被験者を対象に、治験薬投与後から最終検査までのすべての評価時点における QTcF 間隔のベースラインからの変化量と補正 Ca 濃度の散布図を図 2.7.2.4.1.4-3 に示した。また、QTcF 間隔のベースラインからの変化量に対して、補正 Ca 濃度を説明変数とし、変量切片及び変量回帰係数を設定した混合効果モデルを当てはめ、補正 Ca 濃度に対する回帰係数の 90%信頼区間及び回帰式を回帰直線とともに散布図に示した。QTcF 間隔のベースラインからの変化量と補正 Ca 濃度に負の相関が認められた。

図 2.7.2.4.1.4-3 HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 を 1 日 1 回 3 週間経口投与したときの QTcF 間隔の変化量と補正 Ca 濃度の関係



Regression equation: Change from Baseline in QTcF = 35 28-3.68 * Corrected Ca
90% Confidence Interval for Coefficient of Corrected Ca: -5 68~-1 68

Source: 5.3.5.1-1 Figure 12.5.4-1

2.7.2.5 付録

図表は本文中に組み入れた。

KHK7580

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
HD	Hemodialysis（血液透析）
LOCF	Last Observation Carried Forward
MCMC	Markov Chain Monte Carlo（マルコフ連鎖モンテカルロ法）
MI	Multiple Imputation（多重代入法）
PD	Peritoneal Dialysis（腹膜透析）
PPS	Per Protocol Set（治験実施計画書に適合した対象集団）
PTH	Parathyroid Hormone（副甲状腺ホルモン）
PTx	Parathyroidectomy（副甲状腺摘出術）
SHPT	Secondary Hyperparathyroidism（二次性副甲状腺機能亢進症）

用語の定義

用語	定義
ALB	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血清中濃度―時間曲線下面積
AUC_{0-t}	最終濃度検出時点（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BAP	骨型アルカリホスファターゼ
BIL	ビリルビン
BLQ	定量下限未満
BMI	Body mass index（体重（kg）/身長（m）^{2}）
CL/F	みかけの全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
evocalcet	KHK7580 の一般名（r-INN）
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23
KRN1493	シナカルセト塩酸塩
N	解析対象集団の被験者数
n	被験者数
NRI	達成しなかった被験者として補完（Non-Responder Imputation）
P1NP	I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド
TRACP-5b	骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 試験デザイン 8
2.7.3.1.1.1 第 I/II 相用量反応試験：7580-003 試験（5.3.3.2-1） 8
2.7.3.1.1.2 第 II 相用量反応試験：7580-005 試験（5.3.5.1-1） 9
2.7.3.1.1.3 第 III 相実薬対照二重盲検比較試験：7580-010 試験（5.3.5.1-2） 9
2.7.3.1.1.4 第 III 相長期投与試験：7580-011 試験（5.3.5.2-1） 10
2.7.3.1.1.5 PD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相一般臨床試験：7580-012 試験（5.3.5.2-2） 11
2.7.3.1.2 有効性評価項目 11
2.7.3.1.2.1 第 II 相用量反応試験： 7580-005 試験 11
2.7.3.1.2.2 第 III 相実薬対照二重盲検比較試験：7580-010 試験 12
2.7.3.1.2.3 第 III 相長期投与試験：7580-011 試験 12
2.7.3.1.2.4 PD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相一般臨床試験：7580-012 試験 12
2.7.3.1.3 有効性解析方法 13
2.7.3.1.3.1 事前に計画した有効性の解析方法 13
2.7.3.1.3.1.1 第 I/II 相用量反応試験：7580-003 試験 13
2.7.3.1.3.1.2 第 II 相用量反応試験：7580-005 試験 13
2.7.3.1.3.1.3 第 III 相実薬対照二重盲検比較試験：7580-010 試験 15
2.7.3.1.3.1.4 第 III 相長期投与試験：7580-011 試験 17
2.7.3.1.3.1.5 PD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相一般臨床試験：7580-012 試験 18
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.3.2.1 7580-003 試験（5.3.3.2-1） 20
2.7.3.2.2 7580-005 試験（5.3.5.1-1） 20
2.7.3.2.3 7580-010 試験（5.3.5.1-2） 21
2.7.3.2.4 7580-011 試験（5.3.5.2-1） 24
2.7.3.2.5 7580-012 試験（5.3.5.2-2） 24
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
2.7.3.3.1 試験対象集団 27
2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準 27
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳 28
2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 34
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較 45
2.7.3.3.2.1 intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合 47

2.7.3.3.2.2 ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合 52
2.7.3.3.2.3 intact PTH 濃度の推移 57
2.7.3.3.2.4 ベースラインからの intact PTH 濃度変化率 59
2.7.3.3.2.5 血清補正 Ca 濃度 63
2.7.3.3.2.6 血清 P 濃度 65
2.7.3.3.2.7 血清補正 Ca・P 濃度積 68
2.7.3.3.2.8 7580-010 試験における分析感度の検討 71
2.7.3.3.3 集団における結果の比較 73
2.7.3.3.3.1 7580-005 試験（5.3.5.1-1） 73
2.7.3.3.3.2 7580-010 試験（5.3.5.1-2） 75
2.7.3.3.3.3 7580-011 試験（5.3.5.2-1） 79
2.7.3.3.3.4 7580-012 試験（5.3.5.2-2） 80
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 84
2.7.3.4.1 薬物動態からの検討 84
2.7.3.4.1.1 透析方法（HD 及び PD）（2.7.2.3.3.5） 84
2.7.3.4.1.2 肝機能障害患者への投与（2.7.2.3.3.4） 84
2.7.3.4.1.3 食事の影響（2.7.2.3.4.1） 84
2.7.3.4.2 有効性からの検討 85
2.7.3.4.2.1 開始用量 85
2.7.3.4.2.2 維持用量 85
2.7.3.4.2.3 透析方法（HD 及び PD） 86
2.7.3.4.2.4 部分集団 86
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 86
2.7.3.6 付録 86

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

KHK7580 の有効性の評価は、国内で二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者を対象に実施した第 II 相臨床試験（7580-005 試験）及び第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）の 4 試験の結果を用いて行った。試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した。なお、各試験の詳細は 2.7.6 に記載した。

血液透析（HD）施行中の SHPT 患者に対する有効性は、第 II 相プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応試験である 7580-005 試験、第 III 相実薬対照二重盲検比較試験である 7580-010 試験、第 III 相長期投与試験である 7580-011 試験の 3 試験で評価した。

腹膜透析（PD）施行中の SHPT 患者に対する有効性は、第 III 相一般臨床試験である 7580-012 試験の 1 試験で評価した。

なお、第 I/II 相個体内漸増法による用量反応試験である 7580-003 試験は、KHK7580 の有効性の評価対象に含めなかったが、最高用量 12 mg の投与経験となる試験のひとつであるため、試験の概要を本項に記載した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価試験の概要

試験番号 試験の種類 場所 （資料番号）	試験の目的	治験デザイン 対照の種類	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間	診断 選択基準	主要評価項目
HD 施行中の SHPT 患者を対象とした試験							
個体内漸増法による用量反応試験							
7580-003 第 I/II 相 国内 （5.3.3.2-1）	単回及び反復投与時の安全性、薬物動態、薬力学の検討	非盲検 用量反応 個体内漸増	単回投与期 KHK7580（カプセル剤） 1、4、12 mg 経口 1 日 1 回 反復投与期 KHK7580（カプセル剤） 1、4 mg 経口 1 日 1 回 延長投与期 KHK7580（カプセル剤） 8 、12 mg 経口 1 日 1 回	単回投与期： 1 mg 29 名 4 mg 28 名 12 mg 26 名 反復投与期： 1 mg 27 名 4 mg 24 名 延長投与期： 8 mg 5 名 12 mg 4 名	単回投与期： 単回×3 ステップ 反復投与期： 14 日間×2 ステップ 延長投与期： 7 日間×2 ステップ	週 3 回の HD を受け、事前検査までに 12 週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者 intact 副甲状腺ホルモン（PTH）≥ 240 pg/mL 補正 Ca ≥ 8.4 mg/dL	安全性：有害事象等
プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応試験							
7580-005 第 II 相 国内 （5.3.5.1-1）	有効性及び安全性の検討 開始用量の検討	プラセボ対照（オープン対照薬群として KRN1493 群を含む） ランダム化 二重盲検 並行群間用量反応	プラセボ KHK7580（錠剤） 0.5、1、2 mg 経口 1 日 1 回 KRN1493（錠剤） 25 mg 経口 1 日 1 回	プラセボ：30 名 KHK7580 0.5 mg 31 名 1 mg 30 名 2 mg 30 名 KRN1493 25 mg 30 名	3 週間	週 3 回の HD を受け、事前検査までに 12 週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者 intact PTH ≥ 240 pg/mL 補正 Ca≥8.4 mg/dL	治験薬投与終了時における intact PTH 濃度変化率

表 2.7.3.1-1　有効性評価試験の概要（続き）

試験番号 試験の種類 場所 （資料番号）	試験の目的	治験デザイン 対照の種類	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間	診断 選択基準	主要評価項目
実薬対照二重盲検比較試験							
7580-010 第 III 相 国内 （5.3.5.1-2）	有効性及び安全性の検討	ランダム化 二重盲検 実薬対照（ダブルダミー法） 個体内用量調整 並行群間比較	用量調整期 KHK7580 群： KHK7580（錠剤）1～8 mg 及び KRN1493 プラセボ、1 日 1 回 KRN1493 群： KRN1493（錠剤）12.5～100 mg 及び KHK7580 プラセボ、1 日 1 回 評価期 用量調整期終了時点の用量を維持、1 日 1 回	KHK7580：317 名 KRN1493：317 名	用量調整期：28 週間 評価期：2 週間	週 3 回の HD を受け、事前検査までに 12 週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者 治験薬投与開始 2 週間前及び 1 週間前の平均 intact PTH ＞ 240 pg/mL 補正 Ca ≥ 9.0 mg/dL	評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合
長期投与試験							
7580-011 第 III 相 国内 （5.3.5.2-1）	長期投与時の安全性及び有効性の検討	非盲検 個体内用量調整	KHK7580（錠剤） 1～12 mg 経口、1 日 1 回	137 名	52 週間	週 3 回の HD を受け、12 週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者 intact PTH>240 pg/mL（シナカルセト塩酸塩服用患者は除く） 補正 Ca≥8.4 mg/dL	安全性：有害事象等
PD 施行中の SHPT 患者を対象とした試験							
7580-012 第 III 相 国内 （5.3.5.2-2）	有効性及び安全性の検討	非盲検 個体内用量調整	用量調整期：KHK7580（錠剤）1～8 mg 経口、1 日 1 回 評価期：用量調整期終了時点の用量を維持、1 日 1 回 延長投与期：KHK7580（錠剤）1～12 mg 経口、1 日 1 回	39 名	用量調整期：30 週間 評価期：2 週間 延長投与期：20 週間	16 週間以上の PD 歴を有し、安定期の慢性腎不全患者 intact PTH>240 pg/mL 補正 Ca≥8.4 mg/dL	評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合

2.7.3.1.1 試験デザイン

5 試験（7580-003 試験、7580-005 試験、7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）のデザインの要約を以下に記載した。詳細は 2.7.6 及び各治験総括報告書のとおりである。

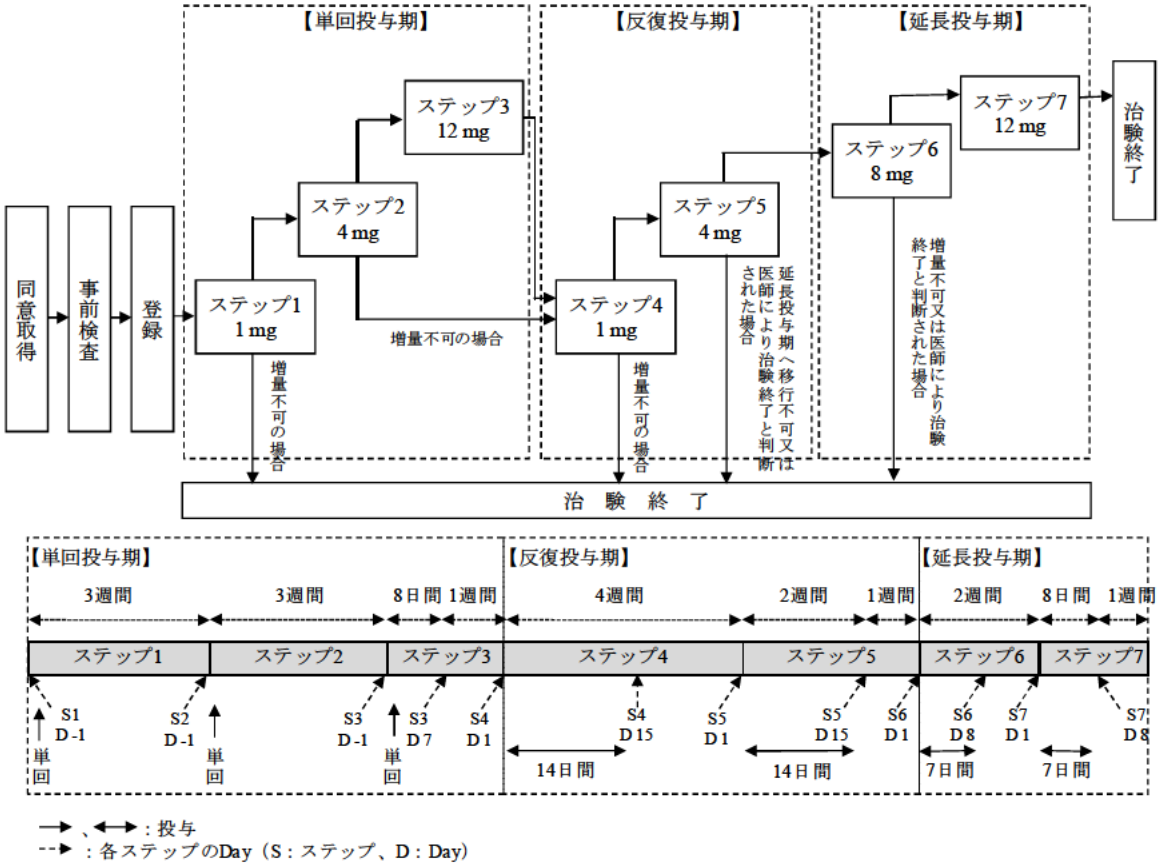
各試験においては、投与開始前（事前検査）の intact PTH（副甲状腺ホルモン）濃度が 240 pg/mL 以上又は超過の SHPT 患者を対象とした。また、7580-012 試験では PD 施行中の SHPT 患者を対象とし、それ以外の試験では HD 施行中の SHPT 患者を対象とした。

2.7.3.1.1.1 第 I/II 相用量反応試験：7580-003 試験（5.3.3.2-1）

HD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 I/II 相、多施設共同、非盲検個体内漸増試験として実施し、KHK7580 の単回及び反復経口投与時の安全性、薬物動態、薬力学について検討した。単回投与期では 1 mg（ステップ 1）から投与を開始し、4 mg（ステップ 2）、12 mg（ステップ 3）まで投与した。反復投与期（14 日間投与）では 1 mg（ステップ 4）から開始し、4 mg（ステップ 5）まで投与し、延長投与期（7 日間投与）では 8 mg（ステップ 6）から投与を開始し、12 mg（ステップ 7）まで投与した。

本治験のデザインを図 2.7.3.1.1.1-1 に示した。

図 2.7.3.1.1.1-1 試験デザイン（7580-003 試験）

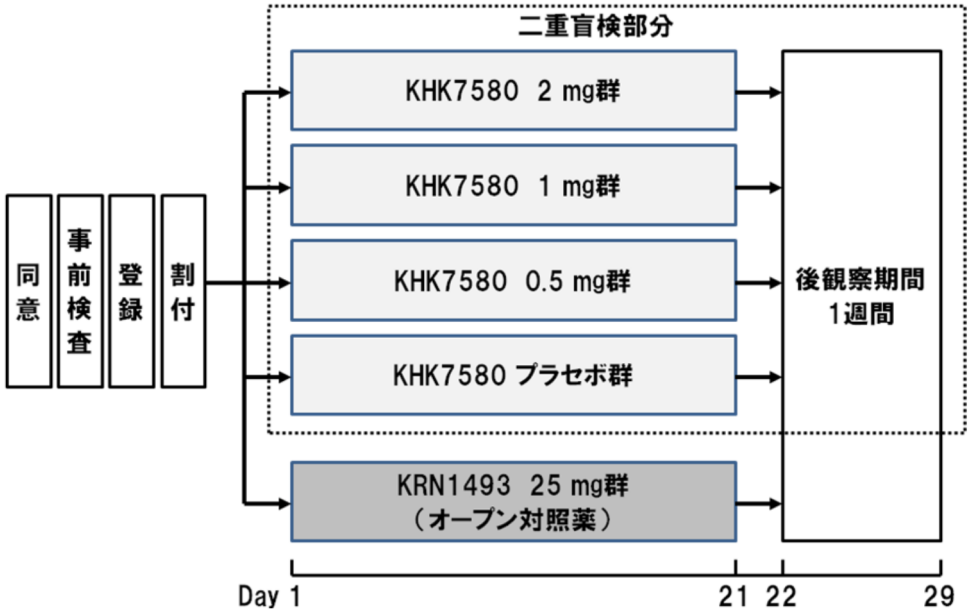


2.7.3.1.1.2 第 II 相用量反応試験：7580-005 試験（5.3.5.1-1）

HD 施行中の SHPT 患者を対象とした、第 II 相、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照（オープン対照薬群として KRN1493 群を含む）、二重盲検、並行群間用量反応試験として実施し、KHK7580 0.5、1、2 mg 又はプラセボ、若しくは KRN1493 25 mg を 1 日 1 回 3 週間経口投与した際の有効性及び安全性を検討した。本治験では、被験者の適格性判定実施後、適格である場合、KHK7580 0.5、1、2 mg 群又はプラセボ群、若しくは KRN1493 25 mg 群のいずれかに、動的割付け法を用いてランダムに均等に割り付けた。各群に割り付けた後、Day 1 より治験薬の投与を開始し、3 週間連日投与した。Day 22 に投与終了時の検査を実施し、その後、後観察期間として Day 29 に最終検査を実施した。

本治験のデザインを図 2.7.3.1.1.2-1 に示した。

図 2.7.3.1.1.2-1 治験デザイン（7580-005 試験）



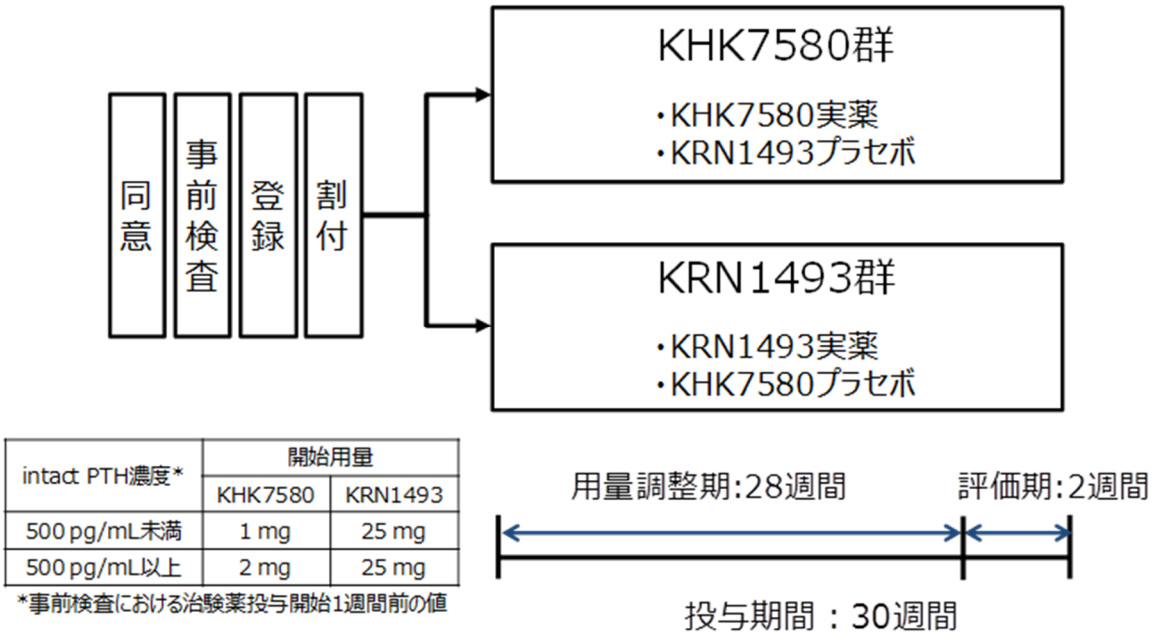
2.7.3.1.1.3 第 III 相実薬対照二重盲検比較試験：7580-010 試験（5.3.5.1-2）

HD 施行中の SHPT 患者を対象とした、第 III 相、多施設共同、実薬対照、ランダム化、二重盲検、個体内用量調整、並行群間比較試験として実施した。本治験は、KHK7580 を 1 日 1 回 30 週間（用量調整期：28 週間、評価期：2 週間）経口投与した際の有効性及び安全性を、KRN1493 を実対照薬として検討した。被験者の適格性確認後、KHK7580 群又は KRN1493 群のいずれかに動的割付け法を用いてランダムに均等に割り付けた。割付け因子は、治験実施医療機関、事前検査時における治験薬投与開始 1 週間前の intact PTH 濃度（500 pg/mL 未満／以上）とした。KHK7580 群に割り付けられた被験者には KHK7580 の実薬及び KRN1493 のプラセボ、KRN1493 群に割り付けられた被験者には KRN1493 の実薬及び KHK7580 のプラセボを投与した（ダブルダミー法）。KHK7580 は、事前検査時における治験薬投与開始 1 週間前の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 未満の被験者では 1 mg から、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上の被験者では 2 mg から投与を開始した。また、KRN1493 は、事前検査時の intact PTH 濃度によらずすべての被験者で 25 mg から投与を開始した。以降は、intact PTH 濃度を 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の範囲に管理することを目標とし、目標範囲内に維持するため、intact PTH 濃度 150 pg/mL を目安に、

用量調整基準に従って用量を調整した。最大用量は KHK7580 では 8 mg、KRN1493 では 100 mg とした。

本治験のデザインを図 2.7.3.1.1.3-1 に示した。

図 2.7.3.1.1.3-1　治験デザイン（7580-010 試験）



intact PTH濃度*	開始用量	
	KHK7580	KRN1493
500 pg/mL未満	1 mg	25 mg
500 pg/mL以上	2 mg	25 mg

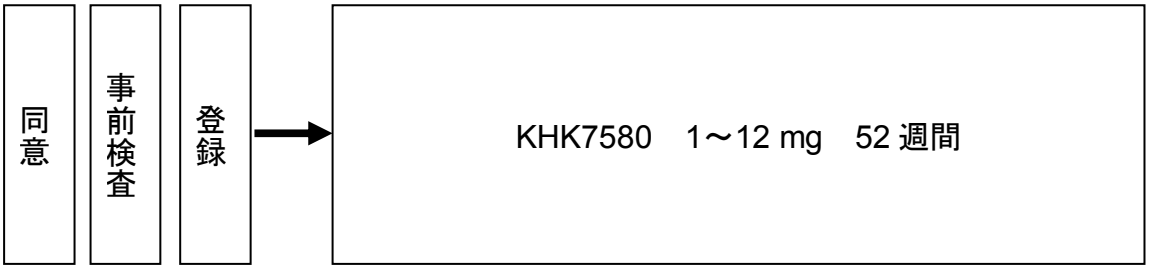
*事前検査における治験薬投与開始1週間前の値

2.7.3.1.1.4　第 III 相長期投与試験：7580-011 試験（5.3.5.2-1）

HD 施行中の SHPT 患者を対象として、第 III 相、多施設共同、非盲検、個体内用量調整試験として実施し、KHK7580 を 1 日 1 回 52 週間経口投与した際の安全性及び有効性について検討した。開始用量は 1 mg としたが、事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者は 2 mg より開始した。以後は、intact PTH 濃度を 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の範囲に管理することを目標とし、目標範囲内に維持するため、intact PTH 濃度 150 pg/mL を目安に、用量調整基準に従い 1～12 mg の範囲で用量を調整した。

本治験のデザインを図 2.7.3.1.1.4-1 に示した。

図 2.7.3.1.1.4-1　治験デザイン（7580-011 試験）



【KHK7580 開始用量】

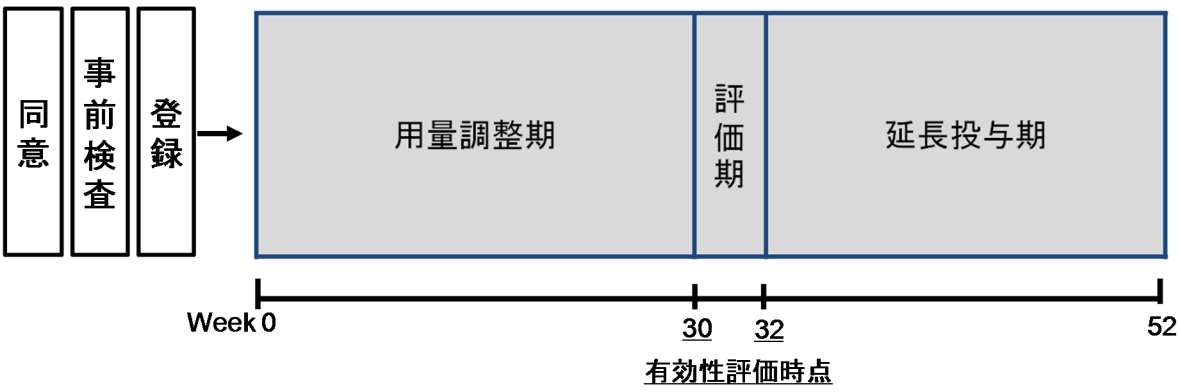
		事前検査時の血清補正 Ca 濃度	
		9.0 mg/dL 未満	9.0 mg/dL 以上
事前検査時の intact PTH 濃度	500 pg/mL 未満	1 mg	1 mg
	500 pg/mL 以上	1 mg	2 mg

2.7.3.1.1.5 PD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相一般臨床試験：7580-012 試験（5.3.5.2-2）

PD 施行中の SHPT 患者を対象として、第 III 相、多施設共同、非盲検、個体内用量調整試験として実施し、KHK7580 を 1 日 1 回 52 週間（用量調整期：30 週間、評価期：2 週間、延長投与期：20 週間）経口投与した際の有効性及び安全性を検討した。開始用量は 1 mg としたが、事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者は 2 mg より開始した。以後は、intact PTH 濃度を 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の範囲に管理することを目標とし、目標範囲内に維持するため、intact PTH 濃度 150 pg/mL を目安に用量調整基準に従い、用量調整期は 1～8 mg の範囲で、延長投与期は 1～12 mg の範囲で用量を調整した。また、長期投与時の安全性データをより多く集積することを目的とし、評価期を完遂した被験者のうち、Week 52 まで治験の継続が可能であると治験責任医師等に判断された被験者が延長投与期に移行できるものとした。延長投与期への移行には休薬期間を設けなかった。なお、延長投与期に移行しない被験者は Week 32 で治験を終了できるものとした。

本治験のデザインを図 2.7.3.1.1.5-1 に示した。

図 2.7.3.1.1.5-1 治験デザイン（7580-012 試験）



2.7.3.1.2 有効性評価項目

KHK7580 の有効性の評価に用いた 4 試験（7580-005 試験、7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）での主な有効性評価項目について、以下に示した。

各試験で用いた有効性評価項目の詳細については各試験の治験総括報告書及び 2.7.6 に記載した。

2.7.3.1.2.1 第 II 相用量反応試験： 7580-005 試験

HD 施行中の SHPT 患者を対象とした用量反応試験における主な有効性評価項目を以下に示した。

＜主要評価項目＞

- 治験薬投与終了時における intact PTH 濃度変化率

＜副次評価項目＞

- 治験薬投与終了時に intact PTH 濃度が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合
- 治験薬投与終了時に intact PTH 濃度が 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合

- 各検査時期及び治験薬投与終了時における intact PTH 濃度、whole PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、イオン化 Ca 濃度、血清 P 濃度、intact Fibroblast Growth Factor（FGF）23 濃度、血清補正 Ca・P 濃度積

2.7.3.1.2.2 第 III 相実薬対照二重盲検比較試験：7580-010 試験

HD 施行中の SHPT 患者を対象として実施した第 III 相実薬対照二重盲検比較試験における有効性評価項目を以下に示した。

＜主要評価項目＞

- 評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合

＜副次評価項目＞

- 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合
- 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率
- intact PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度

2.7.3.1.2.3 第 III 相長期投与試験：7580-011 試験

HD 施行中の SHPT 患者を対象として実施した第 III 相長期投与試験における主な有効性評価項目を以下に示した。

- intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合
- ベースラインからの intact PTH 濃度変化率
- ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合
- intact PTH 濃度、whole PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、イオン化 Ca 濃度、血清 P 濃度、intact FGF23 濃度、血清補正 Ca・P 濃度積
- 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP）
- 副甲状腺（体積及び血流評価）

2.7.3.1.2.4 PD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相一般臨床試験：7580-012 試験

PD 施行中の SHPT 患者を対象として実施した一般臨床試験における有効性評価項目を以下に示した。

＜主要評価項目＞

- 評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合

＜副次評価項目＞

- 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合
- 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率
- intact PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度

2.7.3.1.3 有効性解析方法

KHK7580 の有効性の評価に用いた各試験の解析方法を以下に示した。なお、7580-003 試験は、KHK7580 の有効性の評価対象に含めなかったが、最高用量 12 mg の投与経験となる試験のひとつであるため、有効性の解析方法を本項に記載した。また、第 III 相臨床試験である 3 試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）では、目的及び方法が異なることから、併合解析は実施しなかった。

2.7.3.1.3.1 事前に計画した有効性の解析方法

2.7.3.1.3.1.1 第 I/II 相用量反応試験：7580-003 試験

1）解析対象集団

7580-003 試験（個体内漸増法による用量反応試験）

- 薬力学解析対象集団：登録適格被験者のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団
  - 治験薬の投与を一度も受けていない被験者
  - 治験薬投与開始後の血中薬力学的検査値が 1 つも得られていない被験者

2）評価項目

原則としてカテゴリカルデータは度数及び割合で算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。

intact PTH 濃度、whole PTH 濃度、イオン化 Ca 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度、intact FGF23 濃度、カルシトニンについて、単回投与期、反復投与期、延長投与期のそれぞれで、検査時点ごとの基本統計量を用量別に算出した。反復投与期及び延長投与期については最終投与終了時についても用量別に算出した。

3）欠測値の取扱い

反復投与期及び延長投与期の各投与期・投与量（ステップ）最終投与終了時の薬力学評価項目の解析において、各投与期・投与量（ステップ）の最終投与終了時のデータが欠測している場合には、各投与期・投与量（ステップ）の治験薬投与後に得られたデータの中で最終時点のデータを使用する Last Observation Carried Forward（LOCF）により補完した。

2.7.3.1.3.1.2 第 II 相用量反応試験：7580-005 試験

1）解析対象集団

7580-005 試験（プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応試験）

主要評価項目の主たる解析対象集団は Per Protocol Set（PPS）とし、有効性の主要評価項目の解析の安定性を確認することを目的として Full Analysis Set（FAS）を設定した。

- FAS：以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団
  - ランダム化されていない被験者
  - 治験薬の投与を 1 度も受けていない被験者
  - 治験薬投与開始前の intact PTH 検査値が得られていない又は治験薬投与開始後の intact PTH 検査値が 1 つも得られていない被験者

- PPS：FAS のうち、以下に該当する被験者を除いた集団
  - 有効性評価に影響を与えうる選択基準を満たさない又は除外基準に合致する被験者
  - 治験薬投与開始から投与終了までの服薬率が 70%未満である被験者
    服薬率（%）=100×実服薬錠数／規定服薬錠数（21 錠）
  - 有効性評価に影響を与えうる重大な治験実施計画書違反がある被験者

2）評価項目

原則としてカテゴリカルデータは度数及び割合で算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。

【主要評価項目】

治験薬投与終了時における intact PTH 濃度の Day 1 治験薬投与前からの変化率について、KHK7580 0.5 mg 群、1 mg 群、2 mg 群、プラセボ群の各平均値に対する 7 種類の対比パターン（表 2.7.3.1.3.1.2-1）を用いて、用量反応プロファイルを検討した。なお、検定の多重性を調整するために、標本再抽出法（permutation : 抽出回数=30000 回、乱数シード=7580005）を用いた。有意水準は両側 p 値で 5%とした。これを 7580-005 試験での主たる解析とした。

表 2.7.3.1.3.1.2-1　用量反応プロファイル（対比パターン）

対比パターン	プラセボ群	KHK7580 0.5 mg 群	KHK7580 1 mg 群	KHK7580 2 mg 群
単調減少	3	1	−1	−3
1 mg から減少	3	3	−1	−5
2 mg から減少	1	1	1	−3
単調減少（ただし、0.5 mg と 1 mg が同程度）	1	0	0	−1
単調減少（ただし、1 mg と 2 mg が同程度）	5	1	−3	−3
単調減少（ただし、0.5 mg、1 mg、2 mg が同程度）	3	−1	−1	−1
単調減少（ただし、プラセボと 0.5 mg、1 mg と 2 mg がそれぞれ同程度）	1	1	−1	−1

治験薬投与終了時における intact PTH 濃度の Day 1 治験薬投与前からの変化率について、投与群を因子とした分散分析により、投与群ごとの平均値及びその 95%信頼区間を算出した。合わせて、投与群ごとの基本統計量も示した。また、KHK7580 0.5 mg、1 mg、2 mg、KRN1493 25 mg 群それぞれについて、プラセボ群に対する差の平均値及びその 95%信頼区間を算出した。更に、KHK7580 0.5 mg、1 mg、2 mg 群それぞれについて、KRN1493 25 mg 群に対する差の平均値及びその 95%信頼区間を算出した。

【副次評価項目】

以下の項目について、達成した被験者数並びにその割合及び割合の正確な 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。

- 治験薬投与終了時に intact PTH 濃度が 30%以上低下（Day 1 治験薬投与前からの変化率−30%以下）を達成
- 治験薬投与終了時に intact PTH 濃度が 240 pg/mL 以下を達成

以下の項目について、検査時期別及び治験薬投与終了時の基本統計量を投与群ごとに示した。

- intact PTH 濃度
- whole PTH 濃度
- 血清補正 Ca 濃度
- イオン化 Ca 濃度

- 血清 P 濃度
- intact FGF23 濃度
- 血清補正 Ca・P 濃度積

3）欠測値の取扱い

主要評価項目及び副次評価項目の集計において、治験薬投与終了時のデータが欠落している場合には、治験薬投与後から治験薬投与終了時までに得られたデータの中で最終時点のデータを治験薬投与終了時とする LOCF により補完する。

副次評価項目である、「治験薬投与終了時に intact PTH 濃度が 240 pg/mL 以下を達成」等、二値の応答変数について、治験薬投与終了時が欠測の場合は達成しなかった被験者として取り扱う。

2.7.3.1.3.1.3　第 III 相実薬対照二重盲検比較試験：7580-010 試験

1）解析対象集団

有効性の主たる解析対象は PPS とし、有効性の主要評価項目の解析の安定性を確認することを目的として FAS を設定した。

FAS：登録適格被験者のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団

- 治験薬の投与を一度も受けていない被験者
- 治験薬投与開始後の intact PTH 濃度が 1 つも得られていない被験者

PPS：FAS のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団

- 選択基準を満たさない又は除外基準に合致する被験者
- 治験薬が 28 週間以上処方され、かつ治験薬投与開始から投与終了までの服薬率が 70%未満である被験者

  服薬率（%）=100×処方どおり投与された日数／総処方日数
- 併用禁止薬の使用、併用禁止療法を行った被験者
- 評価期（Week 28～30）3 時点中 2 時点以上 intact PTH 濃度が欠測している被験者
- 有効性評価に影響を与えうる治験実施計画書違反がある被験者

2）評価項目

原則として、カテゴリカルデータは度数及び割合で要約し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。

【主要評価項目】

評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数、被験者割合及び正確な 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。また、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）及び差の両側 95%信頼区間（正規近似）を算出した。非劣性は差の両側 95%信頼区間の下限値が非劣性マージン−15%を上回ったときに示されることとした。

非劣性マージンの設定根拠

intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合に関する非劣性マージンについて、臨床的な意義を説明する文献は存在しないため、複数の臨床専門家の意見を聴取した上で非劣性マージンを 15%と設定した。

過去に実施された KRN1493 第 III 相プラセボ対照比較試験（KRN1493/04-A10 試験）における投与終了時（14 週又は中止時）の intact PTH 濃度の 250 pg/mL 以下達成割合は KRN1493 群で 51.4%（72 名中 37 名）、プラセボ群で 2.8%（71 名中 2 名）であり、2 群間の達成割合の差（KRN1493 群−プラセボ群）は 48.6%であった（Fukagawa et al, 2008）。2008 年以降、シナカルセト塩酸塩（レグパラ®錠）が使用可能となったことで、高度の SHPT 患者が減少している（Nakamura, 2014）。intact PTH 濃度のベースライン値は KRN1493 治験当時に比べて低下していることを勘案し、KRN1493/04-A10 試験の intact PTH 濃度のベースライン値における部分集団解析の結果も参考にした。intact PTH 濃度のベースライン値が 800 pg/mL 未満の被験者における投与終了時の intact PTH 濃度の 250 pg/mL 以下達成割合は、KRN1493 群で 61.5%（52 名中 32 名）、プラセボ群で 3.8%（52 名中 2 名）であり、2 群間の達成割合の差（KRN1493 群−プラセボ群）は 57.7%であった（レグパラ®錠申請資料概要 M273, 2007（2.7.3.3.3.2 を参考に算出））。この結果から、本試験における KRN1493 群の intact PTH 濃度の 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成する被験者割合は 60%と仮定した。このとき、プラセボ群と KRN1493 群の達成割合の差は少なくとも 50%となり、非劣性マージン 15%はその約 1/3 に相当する。

【副次評価項目】

以下の項目について、評価期において評価した。

- ベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合
  達成した被験者数、被験者割合及び正確な 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。また、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）及び差の両側 95%信頼区間（正規近似）を算出した。
- ベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率
  基本統計量及び 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。また、投与群間の差及び差の両側 95%信頼区間を算出した。

また、以下の項目について、投与群、検査時期別に、カテゴリカルデータについては達成した被験者数及び被験者割合を算出し、連続量については基本統計量を示した。

- intact PTH 濃度
  - intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合
  - ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合
  - 測定値及びベースラインからの変化率
- 血清補正 Ca 濃度
  - 測定値及びベースラインからの変化量
- 血清 P 濃度
  - 測定値及びベースラインからの変化量

3）欠測値の取扱い

主要評価項目及び副次評価項目の達成割合に関する二値の応答変数について、評価期の平均値が欠測している場合は達成しなかった被験者として取り扱った。また、検査時期別のデータ

が欠測している場合も達成しなかった被験者として取り扱った。連続量データに欠測が発生した場合には欠測値として取り扱い、統計的な手法による特別な補完処理を行わなかった。

また、探索的に intactPTH 濃度の欠測を考慮した解析として、FAS を対象に反復測定線形混合モデルを用いた解析を行った。更に、主要評価項目について主たる解析の安定性が十分に確認できなかったため、追加解析として、FAS を対象に LOCF 及び多重代入法（Multiple Imputation：MI）を用いて、各被験者の評価期における intact PTH 濃度平均値を導出し、主要評価項目である 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合の 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。また、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）及び差の両側 95%信頼区間を算出した。LOCF は、中止被験者の評価期における intact PTH 濃度平均値を中止日直近の 3 時点の intact PTH 濃度平均値で補完した。MI は、各被験者のベースラインから Week 30 までの intact PTH 濃度に対し、対数変換値が正規分布に従うと仮定し、マルコフ連鎖モンテカルロ法（Markov Chain Monte Carlo：MCMC）を用いて欠測値を補完した。補完した値は逆変換した後、評価期における intact PTH 濃度平均値を被験者ごとに導出した。

2.7.3.1.3.1.4　第 III 相長期投与試験：7580-011 試験

1）解析対象集団

有効性の主たる解析対象は FAS とした。

FAS：以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団

- 治験薬の投与を一度も受けていない被験者
- 治験薬投与開始後の intact PTH 濃度が 1 つも得られていない被験者

2）評価項目

原則として、カテゴリカルデータは度数及び割合で要約し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。

- 検査時期別の intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を算出した。
- 検査時期別のベースライン（Week 0）からの intact PTH 濃度変化率について、基本統計量を算出した。
- 検査時期別のベースライン（Week 0）からの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数、被験者割合を算出した。
- 検査時期別の intact PTH 濃度、whole PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、イオン化 Ca 濃度、血清 P 濃度、intact FGF23 濃度、血清補正 Ca・P 濃度積について、基本統計量を算出した。
- 検査時期別の骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP）について、基本統計量を算出した。
- 検査時期別の副甲状腺（体積）について、基本統計量を算出した。
- 副甲状腺の腺ごとの血流評価（Grade）について、ベースラインとのシフト表を作成した。

3）欠測値の取扱い

有効性の評価項目の達成割合に関する二値の応答変数について、データが欠測している場合は達成しなかった被験者として取り扱った。連続量データに欠測が発生した場合には欠測値として取り扱い、統計的な手法による特別な補完処理を行わなかった。

2.7.3.1.3.1.5 PD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相一般臨床試験:7580-012 試験

1）解析対象集団

有効性の主たる解析対象は FAS とし、有効性の主要評価項目の解析の安定性を確認することを目的として PPS を設定した。

FAS：以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団

- 治験薬の投与を一度も受けていない被験者
- 治験薬投与開始後の intact PTH 濃度が 1 つも得られていない被験者

PPS：FAS のうち、Week 32 までに以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団

- 選択基準を満たさない又は除外基準に合致する被験者
- 治験薬が 30 週間以上処方され、かつ治験薬投与開始から評価期終了までの服薬率が 70%未満である被験者

  服薬率（%）=100×評価期終了までの処方どおり投与された日数／評価期終了までの処方日数
- 併用禁止薬の使用、併用禁止療法を行った被験者
- 評価期（Week 30 及び 32）の 2 時点ともに intact PTH 濃度が欠測している被験者
- 有効性評価に影響を与えうる治験実施計画書違反がある被験者

2）評価項目

原則として、カテゴリカルデータは度数及び割合で要約し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。

【主要評価項目】

評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数、被験者割合及び正確な 95%信頼区間を算出した。

【副次評価項目】

以下の項目について、評価期において評価した。

- ベースライン（Week 0）からの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合

  達成した被験者数、被験者割合及び正確な 95%信頼区間を算出した。
- ベースライン（Week 0）からの intact PTH 濃度平均変化率

  基本統計量及び 95%信頼区間を算出した。

また、以下の項目について、検査時期別に、カテゴリカルデータについては達成した被験者数及び被験者割合を算出し、連続量については基本統計量を示した。

- intact PTH 濃度
  - intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合
  - ベースライン（Week 0）からの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合
  - 測定値及びベースライン（Week 0）からの変化率
- 血清補正 Ca 濃度
  - 測定値及びベースライン（Week 0）からの変化量

- 血清 P 濃度
  – 測定値及びベースライン（Week 0）からの変化量

3）欠測値の取扱い

主要評価項目及び副次評価項目の達成割合に関する二値の応答変数について、評価期及び検査時期別の集計において、データが欠測している場合は達成しなかった被験者として取り扱った。連続量データに欠測が発生した場合には欠測値として取り扱い、統計的な手法による特別な補完処理を行わなかった。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

KHK7580 の有効性の評価に用いた臨床試験の結果の要約を以下に示した。なお、7580-003 試験は、KHK7580 の有効性の評価対象に含めなかったが、最高用量 12 mg の投与経験となる試験のひとつであるため、試験の結果の要約を本項に記載した。なお、本項では、特に断りのない限り、各試験の主たる解析対象集団の結果を示した。各試験の詳細は 2.7.6 に記載した。

2.7.3.2.1 7580-003 試験（5.3.3.2-1）

【被験者の内訳】

本治験への参加について文書による同意を得た 35 名のうち適格性が確認された 29 名を本登録した。本登録されたすべての被験者で治験薬投与が開始された。治験薬投与開始後の中止被験者は全体で 8 名であり、その他 21 名はステップ移行の基準に従って治験を終了した。

各投与期・投与量（ステップ）の被験者数は、単回投与期では 1 mg：29 名、4 mg：28 名、12 mg：26 名、反復投与期（1 日 1 回 14 日間投与）では 1 mg：27 名、4 mg：24 名、延長投与期（1 日 1 回 7 日間投与）では 8 mg：5 名、12 mg： 4 名であった。

治験薬が投与された被験者 29 名すべてを薬力学解析対象集団に採用した。

【薬力学】

intact PTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度は、KHK7580 の最大 12 mg までの投与により用量依存的に低下し、単回投与期では投与量が増加するに従って低値が持続する傾向が認められ、反復投与期では Day 3 から投与終了時まで低値の持続が認められた。また、血清 P 濃度も KHK7580 の投与により低下する傾向が認められた。

2.7.3.2.2 7580-005 試験（5.3.5.1-1）

【被験者の内訳】

本治験への参加について文書による同意を得た被験者 201 名のうち登録不適格と判定された 49 名を除いた 152 名がプラセボ群 30 名、KHK7580 群 92 名（0.5 mg 群 31 名、1 mg 群 30 名、2 mg 群 31 名）、KRN1493 25 mg 群 30 名にランダム割付けされた。治験薬投与前に KHK7580 2 mg 群で 1 名が中止したため、プラセボ群 30 名、KHK7580 群 91 名（0.5 mg 群 31 名、1 mg 群 30 名、2 mg 群 30 名）、KRN1493 25 mg 群 30 名の合計 151 名に治験薬が投与された。

治験薬投与後にプラセボ群 2 名、KHK7580 群 6 名（0.5 mg 群 1 名、1 mg 群 1 名、2 mg 群 4 名）、KRN1493 25 mg 群 3 名の合計 11 名が治験を中止したため、プラセボ群 28 名、KHK7580 群 85 名（0.5 mg 群 30 名、1 mg 群 29 名、2 mg 群 26 名）、KRN1493 25 mg 群 27 名の合計 140 名が治験を完了した。

本治験では、治験薬が投与された 151 名のうち、治験薬投与開始前の intact PTH 濃度が得られなかった 1 名を除く、150 名を FAS（プラセボ群 30 名、KHK7580 群 90 名（0.5 mg 群 31 名、1 mg 群 30 名、2 mg 群 29 名）、KRN1493 25 mg 群 30 名）に採用した。更に、そのうち治験薬投与開始から投与終了までの服薬率が 70%未満であった 6 名を除く、144 名を PPS（プラセボ群 28 名、KHK7580 群 88 名（0.5 mg 群 30 名、1 mg 群 30 名、2 mg 群 28 名）、KRN1493 25 mg 群 28 名）に採用した。

【有効性】

主要評価項目

治験薬投与終了時における intact PTH 濃度変化率

治験薬投与終了時におけるベースラインからの intact PTH 濃度変化率の平均値（95%信頼区間）は、KHK7580 0.5 mg 群で−8.40%（−18.29～1.49%）、1 mg 群で−10.56%（−20.45～−0.67%）、2 mg 群で−20.16%（−30.40～−9.92%）、プラセボ群で 5.44%（−4.80～15.68%）、KRN1493 25 mg 群で−25.86%（−36.10～−15.62%）であった。

治験薬投与終了時におけるベースラインからの intact PTH 濃度の変化率について、KHK7580 0.5 mg 群、1 mg 群、2 mg 群及びプラセボ群の各平均値に対する 7 種類の対比パターンを用いて用量反応プロファイルを検討し、表 2.7.3.2.2-1 に示した。いずれの対比パターンについても統計学的有意差が認められた。

表 2.7.3.2.2-1　用量反応プロファイルパターン（PPS）

対比パターン	p-value
単調減少	0.002
1 mg から減少	0.009
2 mg から減少	0.029
単調減少（ただし、0.5 mg と 1 mg が同程度）	0.002
単調減少（ただし、1 mg と 2 mg が同程度）	0.004
単調減少（ただし、0.5 mg、1 mg、2 mg が同程度）	0.007
単調減少（ただし、プラセボと 0.5 mg、1 mg と 2 mg がそれぞれ同程度）	0.022

End of Treatment (EOT) visit was to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
p-value is adjusted the multiplicity of tests by the permutation method.
Source: 5.3.5.1-1 Table 11.4.7-1

副次評価項目

intact PTH 濃度が 30%以上低下を達成した被験者数（割合）は、KHK7580 0.5 mg 群で 7 名（23.3%）、1 mg 群で 6 名（20.0%）、2 mg 群で 11 名（39.3%）、プラセボ群で 2 名（7.1%）、KRN1493 25 mg 群で 14 名（50.0%）であった。

また、intact PTH 濃度が 240 pg/mL 以下を達成した被験者は、KHK7580 0.5 mg 群で 4 名（13.3%）、1 mg 群で 11 名（36.7%）、2 mg 群で 10 名（35.7%）、プラセボ群で 2 名（7.1%）、KRN1493 25 mg 群で 11 名（39.3%）であった。

【有効性の結論】

HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 0.5、1、2 mg を 1 日 1 回 3 週間経口投与したときの用量依存的な intact PTH 濃度の低下が確認された。

2.7.3.2.3　7580-010 試験（5.3.5.1-2）

【被験者の内訳】

本治験への参加について文書による同意を得た 942 名のうち、登録不適格と判定された 303 名を除く 639 名がランダム化された（KHK7580 群：320 名、KRN1493 群：319 名）。

KHK7580 群に割り付けられた 320 名中 3 名（0.9%）及び KRN1493 群に割り付けられた 319 名中 2 名（0.6%）の 639 名中 5 名（0.8%）が治験薬投与前に治験を中止したため、各投与群 317 名の合計 634 名（99.2%）に治験薬が投与された。

治験薬投与後に、KHK7580 群 61 名（19.1%）及び KRN1493 群 47 名（14.7%）の合計 108 名（16.9%）が治験を中止した。

完了した被験者（用量調整期を完了し、評価期に処方された被験者）は、KHK7580 群の 256 名（80.0%）及び KRN1493 群の 270 名（84.6%）の合計 526 名（82.3%）であった。

本治験では、ランダム化された被験者から、治験薬の投与を一度も受けていない被験者又は治験薬投与開始後の intact PTH 濃度が 1 度も得られていない被験者 16 名（KHK7580 群：7 名、KRN1493 群：9 名）を除いた 623 名（KHK7580 群：313 名、KRN1493 群：310 名）を FAS に採用した。また、FAS のうち、2.7.3.1.3.1.3 1）項に該当する被験者 120 名（KHK7580 群：67 名、KRN1493 群：53 名）を除いた 519 名（KHK7580 群：253 名、KRN1493 群：266 名）を PPS に採用した。

【有効性】

主要評価項目

評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合

評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は、KHK7580 群ではそれぞれ 184 名及び 72.7%（66.8～78.1%）、KRN1493 群ではそれぞれ 204 名及び 76.7%（71.1～81.6%）であった。

また、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））は、−4.0%（−11.4～3.5%）であった。差の両側 95%信頼区間の下限値は−11.4%であり、非劣性マージンである−15%を上回ったことから、intact PTH 濃度 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を有効性の指標としたときの、KHK7580 の KRN1493 に対する非劣性が検証された。

副次評価項目

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は、KHK7580 群ではそれぞれ 208 名及び 82.2%（76.9～86.7%）、KRN1493 群ではそれぞれ 235 名及び 88.3%（83.9～91.9%）であった。また、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））は、−6.1%（−12.2～0.0%）であった。

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（平均値±標準偏差、以下同様）は、KHK7580 群では−49.64±25.87%、KRN1493 群では−53.57±23.00%であった。また、投与群間の差（KHK7580 群−KRN1493 群）（差の両側 95%信頼区間）は、3.92%（−0.29～8.14%）であった。

intact PTH 濃度

KHK7580 群及び KRN1493 群の intact PTH 濃度は、ベースラインではそれぞれ 418.3±176.9 pg/mL 及び 426.8±195.4 pg/mL であった。intact PTH 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に経時的に低下し、評価期ではそれぞれ 207.8±148.7 pg/mL 及び 199.7±178.7 pg/mL となった。また、各時点における intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数（被験者割合）は、KHK7580 群及び KRN1493 群のいずれでも治験薬投与開始後におおむね経時的に増加した。用量調整期における被験者数（被験者割合）は、KHK7580 群では Week 22

に 175 名（69.2%）の最高値に達し、それ以降はおおむね一定の値で推移した。KRN1493 群では Week 29 に 199 名（74.8%）の最高値に達した。

血清補正 Ca 濃度

KHK7580 群及び KRN1493 群の血清補正 Ca 濃度は、ベースラインではそれぞれ 9.52±0.56 mg/dL 及び 9.60±0.59 mg/dL であった。血清補正 Ca 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に低下し、KHK7580 群では Week 8、KRN1493 群では Week 7 に最低値（それぞれ 8.56±0.56 mg/dL 及び 8.47±0.52 mg/dL）を示した。その後、いずれの群でもわずかに上昇し、Week 30 の血清補正 Ca 濃度は、KHK7580 群及び KRN1493 群で 8.76±0.67 mg/dL 及び 8.83±0.68 mg/dL となった。

血清 P 濃度

KHK7580 群及び KRN1493 群の血清 P 濃度は、ベースラインではそれぞれ 5.75±1.31 mg/dL 及び 5.54±1.12 mg/dL であった。血清 P 濃度は、いずれの投与群でも治験薬投与開始後におおむね経時的に低下し、Week 30 では KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ 4.96±1.42 mg/dL 及び 5.01±1.22 mg/dL であった。

その他の評価項目

whole PTH 濃度は、ベースラインでは KHK7580 群で 196.6±89.0 pg/mL、KRN1493 群で 208.9±114.6 pg/mL であった。whole PTH 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に経時的に低下し、Week 30 ではそれぞれ 103.7±85.3 pg/mL 及び 96.3±90.7 pg/mL となった。イオン化 Ca 濃度は、ベースラインでは KHK7580 群で 2.426±0.164 mEq/L、KRN1493 群で 2.445±0.178 mEq/L であった。イオン化 Ca 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に低下し、Week 4 にそれぞれ 2.199±0.183 mEq/L 及び 2.178±0.179 mEq/L となった。それ以降はおおむね一定の値で推移した。intact FGF23 濃度は、ベースラインでは KHK7580 群で 21285.4±21543.4 pg/mL、KRN1493 群で 19464.7±20501.3 pg/mL であった。intact FGF23 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に経時的に低下し、Week 30 ではそれぞれ 12876.0±18053.1 pg/mL 及び 11809.8±15330.3 pg/mL となった。cFGF23 濃度は、ベースラインでは KHK7580 群で 18368.1±26135.9 RU/mL、KRN1493 群で 16663.0±23362.4 RU/mL であった。cFGF23 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に経時的に低下し、Week 30 ではそれぞれ 11830.6±19125.4 RU/mL 及び 10462.2±16716.1 RU/mL となった。また、血清補正 Ca・P 濃度積は、ベースラインでは KHK7580 群で 54.63±12.32 $(mg/dL)^2$、KRN1493 群で 53.25±11.32 $(mg/dL)^2$ であった。血清補正 Ca・P 濃度積はいずれの投与群でも治験薬投与開始後におおむね経時的に低下し、Week 30 ではそれぞれ 43.47±13.01 $(mg/dL)^2$ 及び 44.31±11.55 $(mg/dL)^2$ となった。

骨代謝マーカーのうち、BAP 濃度は、ベースラインでは KHK7580 群で 17.58±9.90 µg/L、KRN1493 群で 17.38±9.87 µg/L であった。BAP 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に若干上昇して Week 6 にそれぞれ 19.62±12.44 µg/L 及び 21.32±13.06 µg/L となり、それ以降は経時的に低下して、Week 30 ではそれぞれ 16.39±11.01 µg/L 及び 17.05±11.02 µg/L であった。TRACP-5b 濃度は、ベースラインでは KHK7580 群で 783±394.5 mU/dL、KRN1493 群で 859.3±429.5 mU/dL であった。TRACP-5b 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に経時的に低下し、Week 30 ではそれぞれ 462.2±302.4 mU/dL 及び 561.0±348.9 mU/dL となった。また、total P1NP 濃度は、ベースラインでは KHK7580 群で 437.3±287.5 µg/L、KRN1493 群で 446.7±266.9 µg/L であった。total P1NP 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に経時的に低下し、Week 30 ではそれぞれ 286.1±220.5 µg/L 及び 320.0±230.3 µg/L であった。

集計した副甲状腺の体積については、いずれの投与群においてもベースラインと Week 30 で明らかな変化は認められなかった。また、いずれの投与群でも、ベースラインと Week 30 で血流評価の Grade に変化が認められなかった腺が多数を占めた。

【有効性の結論】

HD 施行中の SHPT 患者を対象として、評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を有効性の指標としたときの、KHK7580 の KRN1493 に対する非劣性が検証された。

2.7.3.2.4 7580-011 試験（5.3.5.2-1）

【被験者の内訳】

本治験への参加について文書による同意を得た被験者 152 名のうち登録不適格と判定された 15 名を除く 137 名が登録され、全員に治験薬が投与された。そのうち 24 名（17.5%）が治験を中止し、113 名（82.5%）が Week 52 までの検査・評価を終了した。

本治験に登録され治験薬が投与された被験者 137 名すべてを FAS に採用し、FAS を対象に有効性を評価した。

【有効性】

本治験対象患者の管理目標である「intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下」であった被験者数（被験者割合）は、ベースライン時の 56 名（40.9%）から Week 52 では 99 名（72.3%）に増加しており、治験薬の投与継続に伴い管理目標範囲内に到達する被験者数が増加することが確認された。intact PTH 濃度変化率（平均値±標準偏差）は、Week 3 に 34.58±71.67%となったが、その後、緩やかに低下し、Week 52 での変化率は−14.95±82.33%であった。intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下を達成した被験者数（被験者割合）は、Week 52 では 62 名（45.3%）であった。

血清補正 Ca 濃度は、治験薬投与開始後わずかに上昇したものの、その後、徐々に減少し、Week 10 以降はほぼ一定の値で推移した。血清 P 濃度、intact FGF23 濃度、副甲状腺体積、血流評価については、治験薬投与開始後大きな変動はなかった。骨代謝マーカーについては、すべての指標（BAP、TRACP-5b、total P1NP）で、治験薬投与開始以降低下傾向が認められた。

【有効性の結論】

HD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 を個体内用量調整で 52 週間投与したときの有効性が確認された。

2.7.3.2.5 7580-012 試験（5.3.5.2-2）

【被験者の内訳】

本治験への参加について文書による同意を得た 52 名のうち、登録不適格と判定された 10 名を除く 42 名が登録された。治験薬投与前に 3 名が治験を中止したため、39 名に治験薬が投与され、31 名が Week 32 まで、24 名が Week 52 まで完了した。治験を中止した被験者は 14 名であった。

本治験では、治験薬投与被験者 39 名すべてを FAS に採用した。

【有効性】

主要評価項目

評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合

評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（95%信頼区間、以下同様）は、それぞれ 28 名及び 71.8%（55.1～85.0%）であった。

副次評価項目

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合は、それぞれ 29 名及び 74.4%（57.9～87.0%）であった。

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度変化率（平均値±標準偏差、以下同様）は、−64.44±26.03%であった。

intact PTH 濃度

intact PTH 濃度は、ベースラインでは 465.7±281.6 pg/mL であった。KHK7580 投与開始後に経時的に低下し、Week 52 では 132.0±61.3 pg/mL となった。また、intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数（被験者割合）は、KHK7580 投与開始後に増加し、Week 16 に 39 名中 29 名（74.4%）に達し、Week 52 では 20 名（51.3%）であった。ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数（被験者割合）は、経時的に増加して Week 16 に 34 名（87.2%）に達し、Week 52 では 21 名（53.8%）であった。

血清補正 Ca 濃度

血清補正 Ca 濃度は、ベースラインでは 9.13±0.50 mg/dL であった。KHK7580 投与開始後に低下し、Week 2 に 8.52±0.48 mg/dL となり、それ以降はおおむね一定の値で推移した。

血清 P 濃度

血清 P 濃度は、ベースラインでは 4.86±1.07 mg/dL であった。KHK7580 投与開始以降、一時的に変動がみられた時点はあったものの、Week 52 までおおむね一定の値で推移した。

その他の評価項目

whole PTH 濃度は、ベースラインでは 189.8±96.7 pg/mL であった。KHK7580 投与開始後に経時的に低下し、Week 16 では 83.6±69.1 pg/mL、Week 52 では 67.7±32.4 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は Week 16 では−55.39±27.08%、Week 52 では−57.86±24.93%であった。イオン化 Ca 濃度は、ベースラインでは 2.281±0.172 mEq/L であった。KHK7580 投与開始後に低下し、Week 4 に 2.124±0.120 mEq/L となり、それ以降はおおむね一定の値で推移した。intact FGF23 濃度は、ベースラインでは 10731.3±15160.2 pg/mL であった。KHK7580 投与開始後に低下し、Week 8 に 6376.5±8844.3 pg/mL となった。以降徐々に上昇し、Week 36 では 10640.7±14170.7 pg/mL であった。その後、intact FGF23 濃度は再び緩やかに低下し、Week 52 では 7527.3±9301.4 pg/mL となった。また、血清補正 Ca・P 濃度積は、ベースラインでは 44.55±10.88 $(mg/dL)^2$ であった。KHK7580 投与開始後に低下し、Week 2 に 40.75±9.39 $(mg/dL)^2$ となり、Week 32 までおおむね一

定の値で推移した。その後、一時的にベースラインの値まで戻った時点が認められたものの、Week 52 では 38.58±9.64 $(mg/dL)^2$ であった。

骨代謝マーカーのうち、BAP 濃度は、ベースラインでは 17.57±10.38 µg/L であった。KHK7580 投与開始後に低下し、Week 32 では 12.14±4.44 µg/L、Week 52 では 13.45±4.96 µg/L となった。TRACP-5b 濃度は、ベースラインでは 646.7±338.3 mU/dL であった。KHK7580 投与開始後に低下し、Week 32 では 296.4±134.9 mU/dL、Week 52 では 301.2±241.2 mU/dL となった。また、total P1NP 濃度は、ベースラインでは 282.9±211.3 µg/L であった。KHK7580 投与開始以降、おおむね一定の値で推移し、Week 24 では 283.7±275.4 µg/L であった。その後 total P1NP 濃度は低下し、Week 52 では 177.5±156.4 µg/L となった。

集計した副甲状腺の体積については、ベースラインと Week 52 で明らかな変化は認められなかった。また、ベースラインと Week 52 で、いくつかの腺について血流評価の Grade が変化したが、明らかな傾向は認められなかった。

【有効性の結論】

PD 施行中の SHPT 患者を対象として、KHK7580 を個体内用量調整で投与したときの、有効性が確認された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

有効性は、HD 施行中の SHPT 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間用量反応試験（7580-005 試験）、実薬対照二重盲検比較試験（7580-010 試験）、長期投与試験（7580-011 試験）、PD 施行中の SHPT 患者を対象とした一般臨床試験（7580-012 試験）の成績に基づいて評価した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準

選択基準については、7580-005 試験、7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験の 4 試験で、ほぼ共通した基準を設定した。主な選択基準を表 2.7.3.3.1.1-1 に示した。

透析条件については、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした 3 試験（7580-005 試験、7580-010 試験、7580-011 試験）において、選択基準に以下の共通した基準を設定した。

- 週 3 回の HD を受け、事前検査までに 12 週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者

PD 施行中の SHPT 患者を対象とした 7580-012 試験では、選択基準に以下の基準を設定した。

- 事前検査実施前 16 週間以上の PD 歴を有し、安定期の慢性腎不全患者

事前検査における血清補正 Ca 濃度（中央測定値）については、7580-010 試験ではシナカルセト塩酸塩を実対照薬としたことから、レグパラ®錠の添付文書（レグパラ®錠 package insert, 2015）を参考に 9.0 mg/dL 以上の患者とした。他の 3 試験では、「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」（日本透析医学会, 2012）を参考に、被験者の安全を考慮し、管理目標値下限以上である 8.4 mg/dL 以上と設定した。

表 2.7.3.3.1.1-1 主な選択基準（7580-005 試験、7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験共通）

主な選択基準
同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
事前検査において、intact PTH 濃度が 240 pg/mL を超えている患者（7580-005 試験では 240 pg/mL 以上）
事前検査において、血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者（7580-010 試験のみ 9.0 mg/dL 以上）

除外基準についても被験者の安全に配慮し、4 試験でほぼ共通した基準を設定した。主な除外基準を表 2.7.3.3.1.1-2 に示した。

シナカルセト塩酸塩については、7580-011 試験では治験薬投与前の事前検査期間中の併用を可（用法用量の変更及び新規投与は不可）としたが、他の 3 試験では事前検査実施 2 週間前から使用不可とした。

表 2.7.3.3.1.1-2　主な除外基準（7580-005 試験、7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験共通）

主な除外基準
事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩を使用した患者（7580-011 試験を除く） 事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩の用法・用量の変更又は新規投与を行った患者（7580-011 試験）
事前検査実施前 2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更又は新規投薬を行った患者
事前検査実施前 2 週間以内に透析条件の変更を行った患者
事前検査実施前 24 週間以内にビスホスホネート製剤、デノスマブ、テリパラチド製剤を使用した患者
事前検査実施前 24 週間以内に副甲状腺摘出術（PTx）、副甲状腺インターベンションを施行された患者
高度な心疾患を合併している患者（例：New York Heart Association 心機能分類 Class III 以上）
高度な肝機能障害を有する患者（例：事前検査において AST 又は ALT が 100 IU/L 以上の患者、抗ウイルス療法を施行している患者）
コントロール困難な高血圧、糖尿病を有する患者
妊婦、授乳婦、妊娠の可能性を有する患者、又は医師の指導に基づく適切な避妊を実施する意思のない患者
重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者。薬物依存症、アルコール依存症の既往がある又はこれらを合併している患者
事前検査実施前 5 年以内に悪性腫瘍の診断及び治療歴を有する患者
事前検査実施前 12 週間以内に医薬品若しくは医療機器の治験、又はそれに準ずる試験に参加し、治験薬が投与又は未承認医療機器が使用された患者
過去に KHK7580 の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者
原発性副甲状腺機能亢進症患者

2.7.3.3.1.2　被験者の内訳

1）7580-005 試験

7580-005 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.2-1 に示した。

本治験への参加について文書による同意を得た被験者 201 名のうち登録不適格と判定された 49 名を除いた 152 名をプラセボ群、KHK7580 群（0.5 mg、1 mg、2 mg）、KRN1493 25 mg 群にランダムに割り付けた。

登録不適格と判定された理由とその被験者数（重複あり）は、選択基準の「事前検査において、intact PTH 濃度が 240 pg/mL 以上の患者」に合致しなかった被験者が 32 名、「事前検査において、血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者」に合致しなかった被験者が 1 名であった。また、除外基準の「事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩を使用した患者」に該当した被験者が 1 名、「事前検査実施前 2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更又は新規投薬を行った患者」に該当した被験者が 1 名、「事前検査実施前 2 週間以内に透析条件（透析液 Ca 濃度、血液浄化器、処方透析時間及び週当たりの処方透析回数）の変更を行った患者」に該当した被験者が 1 名、「重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者。薬物中毒、アルコール中毒の既往がある、又はこれらを合併している患者」に該当した被験者が 1 名、「その他、治験責任医師等が本治験へ参加することが好ましくないと判断した患者」に該当した被験者が 14 名であった。

治験薬投与前に KHK7580 2 mg 群で 1 名が、中止基準の「組入れ基準に合致せず、対象として不適切であることが判明した場合」に該当し治験を中止したため、151 名（KHK7580 0.5 mg 群 31 名、1 mg 群 30 名、2 mg 群 30 名、プラセボ群 30 名、KRN1493 25 mg 群 30 名）に治験薬が投与された。

治験薬投与後に 11 名（KHK7580 0.5 mg 群 1 名、1 mg 群 1 名、2 mg 群 4 名、プラセボ群 2 名、KRN1493 25 mg 群 3 名）が治験を中止したため、140 名（KHK7580 0.5 mg 群 30 名、1 mg 群 29 名、2 mg 群 26 名、プラセボ群 28 名、KRN1493 25 mg 群：27 名）が治験を終了した。中止理由

は、KHK7580 0.5 mg 群の 1 名が中止基準の「組入れ基準に合致せず、対象として不適切であることが判明した場合」、KHK7580 2 mg 群、プラセボ群、KRN1493 25 mg 群の各 1 名が「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」、KHK7580 1 mg 群の 1 名、2 mg 群の 3 名、プラセボ群の 1 名、KRN1493 25 mg 群の 2 名が「血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 以下に低下した場合」に該当したためであった。

表 2.7.3.3.1.2-1 被験者の内訳（7580-005 試験）

	Total	Placebo	KHK7580			KRN1493
			0.5 mg	1 mg	2 mg	25 mg
Consented	201					
Ineligible/dropout	49					
Reason ※ (Multiple Check Allowed):						
Inclusion Criterion 4	32					
Inclusion Criterion 5	1					
Exclusion Criterion 1	1					
Exclusion Criterion 2	1					
Exclusion Criterion 3	1					
Exclusion Criterion 10	1					
Exclusion Criterion 16	14					
Randomized（Enrolled）	152	30	31	30	31	30
Discontinued prior to study drug	1 (0.7%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
Received study drug	151 (99.3%)	30 (100.0%)	31 (100.0%)	30 (100.0%)	30 (96.8%)	30 (100.0%)
Discontinued	11 (7.2%)	2 (6.7%)	1 (3.2%)	1 (3.3%)	4 (12.9%)	3 (10.0%)
Reason for discontinuation						
Eligibility Criterion Violation	2	0	1	0	1	0
Adverse Event	3	1	0	0	1	1
Decreased Corrected Calcium	7	1	0	1	3	2
Discontinuation by study period						
Treatment period	10	2	1	1	4	2
Follow up period	1	0	0	0	0	1
Completion by study period						
Treatment period	141	28	30	29	26	28
Follow up period	140	28	30	29	26	27

Percentages are based on the number of subjects randomized.
Treatment period : Day 1 to Day 22 visit
※Inclusion Criterion 4：事前検査において、intact PTH 濃度が 240 pg/mL 以上の患者
Inclusion Criterion 5：事前検査において、血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者
Exclusion Criterion 1：事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩を使用した患者
Exclusion Criterion 2：事前検査実施前 2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更又は新規投薬を行った患者
Exclusion Criterion 3：事前検査実施前 2 週間以内に透析条件（透析液 Ca 濃度、血液浄化器、処方透析時間及び週当たりの処方透析回数）の変更を行った患者
Exclusion Criterion 10：重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者。薬物中毒、アルコール中毒の既往がある、又はこれらを合併している患者
Exclusion Criterion 16：その他、治験責任医師等が本治験へ参加することが好ましくないと判断した患者
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.1

2）7580-010 試験

7580-010 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.2-2 に示した。

本治験への参加について文書による同意を得た 942 名のうち、登録不適格と判定された 303 名を除く 639 名がランダム化された（KHK7580 群：320 名、KRN1493 群：319 名）。不適格と

判定された主な理由とその被験者数は、選択基準の「事前検査における治験薬投与開始 2 週間前及び 1 週間前の intact PTH 濃度（中央測定値）の平均値が 240 pg/mL を超えている患者」に合致しなかった被験者が 152 名、選択基準の「事前検査における血清補正 Ca 濃度（中央測定値）が 9.0 mg/dL 以上の患者」に合致しなかった被験者が 97 名、除外基準の「その他、治験責任医師等が本治験へ参加することが好ましくないと判断した患者」に該当した被験者が 78 名、除外基準の「事前検査実施前 2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更、又は新規投与を行った患者」に該当した被験者が 10 名であった。

治験薬投与前に KHK7580 群に割り付けられた 320 名中 3 名（0.9%）及び KRN1493 群に割り付けられた 319 名中 2 名（0.6%）の 639 名中 5 名（0.8%）が治験を中止したため、各投与群 317 名の合計 634 名（99.2%）に治験薬が投与された。

治験薬投与後に、KHK7580 群 61 名（19.1%）及び KRN1493 群 47 名（14.7%）の合計 108 名（16.9%）が治験を中止した。主な中止理由は、KHK7580 群の 26 名及び KRN1493 群の 21 名が中止基準の「被験者より中止の申し出があった場合」、KHK7580 群の 21 名及び KRN1493 群の 12 名が「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」、KHK7580 群の 10 名及び KRN1493 群の 4 名が「その他、治験責任医師等が中止すべきであると判断した場合」に該当したためであった。また、中止時期の内訳は、Week 0～7 が KHK7580 群の 16 名及び KRN1493 群の 19 名、Week 8～15 が KHK7580 群の 24 名及び KRN1493 群の 15 名、Week 16～23 が KHK7580 群の 9 名及び KRN1493 群の 7 名、Week 24 以降が KHK7580 群の 12 名及び KRN1493 群の 6 名であった。

完了した被験者（用量調整期を完了し、評価期に処方された被験者）は、KHK7580 群の 256 名（80.0%）及び KRN1493 群の 270 名（84.6%）の合計 526 名（82.3%）であった。

表 2.7.3.3.1.2-2　被験者の内訳（7580-010 試験）

	Total N = 639		KHK7580 N = 320		KRN1493 N = 319	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consented	942					
Ineligible	303					
Reason for Ineligible※						
Inclusion criteria 1	4					
Inclusion criteria 3	2					
Inclusion criteria 4	152					
Inclusion criteria 5	97					
Exclusion criteria 2	10					
Exclusion criteria 3	3					
Exclusion criteria 4	6					
Exclusion criteria 12	4					
Exclusion criteria 14	1					
Exclusion criteria 16	78					
Randomized(Eligible)	639		320		319	
Removed before first investigational product	5	(0.8)	3	(0.9)	2	(0.6)
Received investigational product	634	(99.2)	317	(99.1)	317	(99.4)
Achieved evaluation period	529	(82.8)	257	(80.3)	272	(85.3)

表 2.7.3.3.1.2-2 被験者の内訳（7580-010 試験）（続き）

	Total N = 639		KHK7580 N = 320		KRN1493 N = 319	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Discontinued	108	(16.9)	61	(19.1)	47	(14.7)
Reason for discontinuation						
Eligibility Criterion Violation	7		3		4	
Withdrawal by Subject	47		26		21	
Lost to Follow-up	3		2		1	
Adverse Event	33		21		12	
Suspension Continued	9		2		7	
Physician Decision	14		10		4	
Discontinuation by period						
Week 0 - Week 7	35		16		19	
Week 8 - Week 15	39		24		15	
Week 16 - Week 23	16		9		7	
Week 24 -	18		12		6	
Completed	526	(82.3)	256	(80.0)	270	(84.6)

Percentages are based on the number of subjects randomized.
Total = Number of KHK7580 + Number of KRN1493.
Achieved evaluation period is the numbers of subjects prescribed at Week 28.
Discontinuation by period is the actual period based on start date of first investigational product.
※Inclusion criteria 1：本治験への参加について自由意思による文書同意が得られている患者
Inclusion criteria 3：週 3 回の HD を受け、事前検査までに 12 週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者
Inclusion criteria 4：事前検査における治験薬投与開始 2 週間前及び 1 週間前の intact PTH 濃度（中央測定値）の平均値が 240 pg/mL を超えている患者
Inclusion criteria 5：事前検査における血清補正 Ca 濃度（中央測定値）が 9.0 mg/dL 以上の患者
Exclusion criteria 2：事前検査実施前 2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更、又は新規投与を行った患者
Exclusion criteria 3：事前検査実施前 2 週間以内に透析条件（透析液 Ca 濃度、血液浄化器、処方透析時間及び週あたりの処方透析回数）の変更を行った患者
Exclusion criteria 4：事前検査実施前 24 週間以内にビスホスホネート製剤、デノスマブ、テリパラチド製剤を使用した患者
Exclusion criteria 12：事前検査実施前 5 年以内に悪性腫瘍の診断及び治療歴を有する患者（基底細胞癌又は外科切除された子宮頸部上皮内癌の患者は除く）
Exclusion criteria 14：過去に KHK7580 の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者
Exclusion criteria 16：その他、治験責任医師等が本治験へ参加することが好ましくないと判断した患者
Source：5.3.5.1-2 Table 14.1-1.1

3）7580-011 試験

7580-011 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.2-3 に示した。

本治験への参加について文書による同意を得た被験者 152 名のうち登録不適格と判定された 15 名を除く 137 名が登録された。登録不適格と判定された理由とその被験者数（重複あり）は、選択基準の「事前検査において、intact PTH 濃度が 240 pg/mL を超えている患者（シナカルセト塩酸塩服用患者は除く）」に合致しなかった被験者が 3 名、「事前検査において、血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者」に合致しなかった被験者が 3 名であった。また、除外基準の「事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩、活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更、又は新規投与を行った患者」に該当した被験者が 1 名、「事前検査実施前 2 週間以内に透析条件（透析液 Ca 濃度、血液浄化器、処方透析時間及び週あたりの処方透析回数）の変更を行った患者」に該当した被験者が 1 名、「その他、治験責任医師等が本治験へ参加することが好ましくないと判断した患者」に該当した被験者が 8 名であった。

登録された 137 名すべてに治験薬が投与された。そのうち 24 名（17.5%）が治験を中止し、113 名（82.5%）が Week 52 までの検査・評価を終了した。治験を中止した 24 名の中止理由の内訳は、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」が 9 名、「被験

者より中止の申し出があった場合」、「継続した休薬期間が 4 週間を超えた場合」が各 5 名、「被験者の都合で必要な観察、検査の実施が不可能であることが判明した場合」が 4 名、「その他、治験責任医師等が中止すべきであると判断した場合」が 1 名であった。なお、中止時期の内訳は、Week 0～7 が 6 名、Week 8～15 が 5 名、Week 16～23 が 2 名、Week 24～31 が 2 名、Week 32～39 が 4 名、Week 40～が 5 名であった。

表 2.7.3.3.1.2-3　被験者の内訳（7580-011 試験）

	Total N = 152	
	n	(%)
Consented	152	
Ineligible	15	
Reason for Ineligible※		
Inclusion criteria 4	3	
Inclusion criteria 5	3	
Exclusion criteria 1	1	
Exclusion criteria 2	1	
Exclusion criteria 14	8	
Enrolled	137	
Removed before first investigational product administration	0	
Received investigational product	137	(100.0)
Discontinued	24	(17.5)
Reason for discontinuation		
Withdrawal by Subject	5	
Lost to Follow-up	4	
Adverse Event	9	
Suspension Continued	5	
Physician's Decision	1	
Discontinuation by period		
Week 0 - Week 7	6	
Week 8 - Week 15	5	
Week 16 - Week 23	2	
Week 24 - Week 31	2	
Week 32 - Week 39	4	
Week 40 -	5	
Completed	113	(82.5)

Percentages are based on the number of subjects enrolled.
※ Inclusion criteria 4：事前検査において、intact PTH 濃度が 240 pg/mL を超えている患者（シナカルセト塩酸塩服用患者は除く）
Inclusion criteria 5：事前検査において、血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者
Exclusion criteria 1：事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩、活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更、又は新規投与を行った患者
Exclusion criteria 2：事前検査実施前 2 週間以内に透析条件（透析液 Ca 濃度、血液浄化器、処方透析時間及び週あたりの処方透析回数）の変更を行った患者
Exclusion criteria 14：その他、治験責任医師等が本治験へ参加することが好ましくないと判断した患者
"Discountinuation by period" is the actual based on start date of first investigational product.
Source：5.3.5.2-1 Table 14.1-1.1

4）7580-012 試験

7580-012 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.2-4 に示した。

本治験への参加について文書による同意を得た 52 名のうち、登録不適格と判定された 10 名を除く 42 名が登録された。登録不適格と判定された理由とその被験者数は、選択基準の「事前検査において、intact PTH 濃度が 240 pg/mL を超えている患者」に合致しなかった被験者が 9 名、除外基準の「その他、治験責任医師等が本治験へ参加することが好ましくないと判断した患者」に該当した被験者が 1 名であった。

治験薬投与前に3名が治験を中止したため、39名に治験薬が投与され、31名が評価期（Week 32）まで、24名がWeek 52まで完了した。治験を中止した被験者は14名であった。中止理由（治験薬投与前の中止を含む）の内訳は、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」が5名、「連続した休薬期間が4週間を超えた場合」が4名、「治験開始後に、組入れ基準に合致せず、対象として不適切であることが判明した場合」、「被験者より中止の申し出があった場合」、「その他、治験責任医師等が中止すべきであると判断した場合」が各2名、「被験者の都合で必要な観察、検査の実施が不可能であることが判明した場合」及び「腹膜透析を離脱した場合」が各1名であった。また、中止時期の内訳は、Week 8～15が1名、Week 16～23が4名、Week 24～31が2名、Week 32～39が4名、Week 40以降が3名であった。

表 2.7.3.3.1.2-4　被験者の内訳（7580-012試験）

	Total N = 52	
	n	(%)
Consented	52	
Ineligible	10	
Reason for Ineligible※		
Inclusion criteria 4	9	
Exclusion criteria 16	1	
Enrolled	42	
Received investigational product	39	(92.9)
Removed before first investigational product	3	(7.1)
Achieved evaluation period	32	(76.2)
Discontinued	14	(33.3)
Reason for discontinuation		
Eligibility Criterion Violation	2	
Withdrawal by Subject	2	
Lost to Follow-up	1	
Adverse Event	5	
Suspension Continued	4	
Discontinue of PD Treatment	1	
Physician Decision	2	
Discontinuation by period		
Week 0 - Week 7	0	
Week 8 - Week 15	1	
Week 16 - Week 23	4	
Week 24 - Week 31	2	
Week 32 - Week 39	4	
Week 40 -	3	
Completed at Week 32	31	(73.8)
Completed	24	(57.1)

Percentages are based on the number of subjects enrolled.
※Inclusion criteria 4：事前検査において、intact PTH濃度が240 pg/mLを超えている患者
Exclusion criteria 16：その他、治験責任医師等が本治験へ参加することが好ましくないと判断した患者
“Achieved evaluation period” is the numbers of subjects prescribed at Week 30.
“Discontinuation by period” is the actual period based on start date of first investigational product.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1-1.1

2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

1）7580-005 試験

PPS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.3-1 に示した。

性別は女性が KHK7580 0.5 mg 群で 11 名（36.7%）、1 mg 群で 9 名（30.0%）、2 mg 群で 12 名（42.9%）、プラセボ群で 5 名（17.9%）、KRN1493 25 mg 群で 10 名（35.7%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、KHK7580 0.5 mg 群で 59.2±8.6 歳、1 mg 群で 59.8±10.7 歳、2 mg 群で 55.4±9.6 歳、プラセボ群で 57.6±10.2 歳、KRN1493 25 mg 群で 58.1±10.7 歳であった。また、BMI は KHK7580 0.5 mg 群で 24.30±4.42 kg/m^2、1 mg 群で 23.70±3.08 kg/m^2、2 mg 群で 23.30±3.82 kg/m^2、プラセボ群で 24.75±4.57 kg/m^2、KRN1493 25 mg 群で 25.23±3.84 kg/m^2 であった。

透析歴は KHK7580 0.5 mg 群で 125.4±99.4 ヵ月、1 mg 群で 112.0±78.3 ヵ月、2 mg 群で 166.8±112.4 ヵ月、プラセボ群で 145.9±113.2 ヵ月、KRN1493 25 mg 群で 122.5±108.2 ヵ月であった。透析液 Ca 濃度は、3.0 mEq/L が最も多く KHK7580 0.5 mg 群で 8 名（26.7%）、1 mg 群で 14 名（46.7%）、2 mg 群で 18 名（64.3%）、プラセボ群で 13 名（46.4%）、KRN1493 25 mg 群で 14 名（50.0%）であった。透析種別は、HD が最も多く、KHK7580 0.5 mg 群で 18 名（64.3%）、1 mg 群で 24 名（80.0%）、2 mg 群で 21 名（75.0%）、プラセボ群で 18 名（64.3%）、KRN1493 25 mg 群で 19 名（67.9%）であった。原疾患はいずれの群でも慢性糸球体腎炎が最も多く、KHK7580 0.5 mg 群で 10 名（33.3%）、1 mg 群で 11 名（36.7%）、2 mg 群で 15 名（53.6%）、プラセボ群で 10 名（35.7%）、KRN1493 25 mg 群で 13 名（46.4%）であり、次いで糖尿病性腎症であった。また、シナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は、KHK7580 0.5 mg 群で 15 名（50.0%）、1 mg 群で 16 名（53.3%）、2 mg 群で 15 名（53.6%）、プラセボ群で 17 名（60.7%）、KRN1493 25 mg 群で 14 名（50.0%）であり、他のカルシミメティクスを投与されたことがある被験者は、KHK7580 0.5 mg 群で 2 名（6.7%）、1 mg 群で 1 名（3.3%）、2 mg 群で 0 名、プラセボ群で 2 名（7.1%）、KRN1493 25 mg 群で 1 名（3.6%）であった。更に、併用制限薬の活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体を使用していた被験者は、KHK7580 0.5 mg 群で 21 名（70.0%）、1 mg 群で 21 名（70.0%）、2 mg 群で 22 名（78.6%）、プラセボ群で 26 名（92.9%）、KRN1493 25 mg 群で 19 名（67.9%）であり、P 吸着剤又は Ca 製剤を使用していた被験者は KHK7580 0.5 mg 群で 27 名（90.0%）、1 mg 群で 28 名（93.3%）、2 mg 群で 28 名（100.0%）、プラセボ群で 25 名（92.9%）、KRN1493 25 mg 群で 26 名（92.9%）であった。

治験薬投与前の intact PTH 濃度は KHK7580 0.5 mg 群で 405.0±159.2 pg/mL、1 mg 群で 360.0±134.1 pg/mL、2 mg 群で 400.3±159.4 pg/mL、プラセボ群で 409.3±146.0 pg/mL、KRN1493 25 mg 群で 444.5±161.3 pg/mL であった。血清補正 Ca 濃度は KHK7580 0.5 mg 群で 9.42±0.75 mg/dL、1 mg 群で 9.68±0.74 mg/dL、2 mg 群で 9.50±0.86 mg/dL、プラセボ群で 9.51±0.64 mg/dL、KRN1493 25 mg 群で 9.41±0.56 mg/dL であった。また、血清 P 濃度は KHK7580 0.5 mg 群で 6.02±1.54 mg/dL、1 mg 群で 5.33±1.25 mg/dL、2 mg 群で 5.79±1.36 mg/dL、プラセボ群で 5.46±1.38 mg/dL、KRN1493 25 mg 群で 5.40±1.28 mg/dL であった。

表 2.7.3.3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）（7580-005 試験）

		Placebo	KHK7580			KRN1493
		N=28	0.5 mg	1 mg	2 mg	25 mg
			N=30	N=30	N=28	N=28
Sex						
	Female	5 (17.9%)	11 (36.7%)	9 (30.0%)	12 (42.9%)	10 (35.7%)
	Male	23 (82.1%)	19 (63.3%)	21 (70.0%)	16 (57.1%)	18 (64 3%)
Age (years)						
	n	28	30	30	28	28
	Mean	57.6	59.2	59.8	55.4	58.1
	SD	10 2	8.6	10.7	9.6	10.7
	Min	39	39	33	26	38
	Median	57 5	60.0	64.5	58.0	58.5
	Max	73	73	74	69	74
	<65	21 (75.0%)	21 (70.0%)	15 (50.0%)	25 (89.3%)	18 (64 3%)
	>=65	7 (25.0%)	9 (30.0%)	15 (50.0%)	3 (10.7%)	10 (35.7%)
Height (cm)						
	n	28	30	30	28	28
	Mean	165.80	162.36	162.10	161.93	162.81
	SD	7.94	9 91	8.57	7.94	9.49
	Min	149.5	137 5	140.3	149.0	146.0
	Median	166.85	162.75	162.50	162.05	162.85
	Max	183.0	182.0	178.0	180.0	180.0
BMI (kg/m^2)						
	n	28	30	30	28	28
	Mean	24.75	24.30	23.70	23.30	25.23
	SD	4.57	4.42	3.08	3.82	3.84
	Min	16 9	18.0	18.0	16.6	20.0
	Median	23.50	23.65	23.60	22.65	25.10
	Max	32.6	33.6	34.0	30.6	34.8
Duration of Dialysis (months)						
	n	28	30	30	28	28
	Mean	145.9	125.4	112.0	166.8	122.5
	SD	113.2	99.4	78.3	112.4	108.2
	Min	13	6	7	5	6
	Median	112.0	119 5	99.5	154.0	93.0
	Max	446	386	303	446	401
	<5 years	9 (32.1%)	9 (30.0%)	10 (33.3%)	5 (17.9%)	11 (39 3%)
	>=5 to <10 years	5 (17.9%)	6 (20.0%)	8 (26.7%)	5 (17.9%)	6 (21.4%)
	>=10 to <20 years	7 (25.0%)	10 (33.3%)	10 (33.3%)	13 (46.4%)	7 (25.0%)
	>=20 years	7 (25.0%)	5 (16.7%)	2 (6.7%)	5 (17.9%)	4 (14.3%)
Dry Weight (kg)						
	n	28	30	30	28	28
	Mean	65.17	61.72	59.87	58.37	63.93
	SD	14.23	15.92	11.55	12.80	12.97
	Min	37.8	40.1	38.7	38.3	44.5
	Median	61.70	61.00	59.25	56.75	61.35
	Max	100.0	104.0	88.5	87.7	89.0
Past Medical History (Multiple Check Allowed)						
	Congestive heart failure	1 (3.6%)	5 (16.7%)	1 (3.3%)	0	1 (3.6%)
	long QT syndrome	0	0	0	0	0
	Other	23 (82.1%)	25 (83.3%)	28 (93.3%)	18 (64.3%)	23 (82 1%)
Complication (Multiple Check Allowed)						
	Diabetes	9 (32.1%)	11 (36.7%)	10 (33.3%)	6 (21.4%)	8 (28.6%)
	Congestive heart failure	1 (3.6%)	0	1 (3.3%)	0	1 (3.6%)
	long QT syndrome	0	0	0	0	1 (3.6%)
	Other	28 (100.0%)	30 (100.0%)	30 (100.0%)	28 (100.0%)	28 (100.0%)

表 2.7.3.3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）（7580-005 試験）（続き）

		Placebo	KHK7580			KRN1493
		N=28	0.5 mg	1 mg	2 mg	25 mg
			N=30	N=30	N=28	N=28
Primary Disease						
	Diabetic nephropathy	8 (28.6%)	8 (26.7%)	10 (33.3%)	6 (21.4%)	5 (17.9%)
	Chronic glomerulonephritis	10 (35.7%)	10 (33.3%)	11 (36.7%)	15 (53.6%)	13 (46.4%)
	Nephrosclerosis	3 (10.7%)	4 (13.3%)	2 (6.7%)	1 (3.6%)	4 (14.3%)
	Polycystic kidney disease	2 (7.1%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
	Chronic pyelonephritis	0	0	0	0	0
	Other	5 (17.9%)	7 (23.3%)	6 (20.0%)	5 (17.9%)	5 (17.9%)
Use of Cinacalcet Hydrochloride or Other Calcimimetics before Screening (Multiple Check Allowed)						
	Cinacalcet Hydrochloride	17 (60.7%)	15 (50.0%)	16 (53.3%)	15 (53.6%)	14 (50.0%)
	Other Calcimimetics	2 (7.1%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)	0	1 (3.6%)
Use of Restricted Medication before DAY 1 (Multiple Check Allowed)						
	ACTIVATED VITAMIN D DRUG AND THE DERIVATIVE	26 (92.9%)	21 (70.0%)	21 (70.0%)	22 (78.6%)	19 (67 9%)
	PHOSPHATE BINDER AND CALCIUM PREPARATION	25 (89.3%)	27 (90.0%)	28 (93.3%)	28 (100.0%)	26 (92 9%)
Current Smoking Status (cigarettes/day)						
	None	23 (82.1%)	26 (86.7%)	26 (86.7%)	21 (75.0%)	25 (89 3%)
	>0 to <10	3 (10.7%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)	3 (10.7%)	1 (3.6%)
	>=10 to <20	0	1 (3.3%)	2 (6.7%)	3 (10.7%)	2 (7.1%)
	>=20	2 (7.1%)	1 (3.3%)	0	1 (3.6%)	0
Type of Dialysis						
	HD	18 (64.3%)	25 (83.3%)	24 (80.0%)	21 (75.0%)	19 (67 9%)
	HDF	9 (32.1%)	5 (16.7%)	6 (20.0%)	6 (21.4%)	7 (25.0%)
	Other	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
Dialysate Calcium Concentration (mEq/L)						
	2.5	6 (21.4%)	8 (26.7%)	3 (10.0%)	3 (10.7%)	4 (14.3%)
	2.75	9 (32.1%)	9 (30.0%)	13 (43.3%)	7 (25.0%)	10 (35.7%)
	3.0	13 (46.4%)	13 (43.3%)	14 (46.7%)	18 (64.3%)	14 (50.0%)
	Other	0	0	0	0	0
Efficiency of Dialysis (spKt/V)						
	n	28	30	30	28	28
	Mean	1.402	1.587	1.446	1.621	1.442
	SD	0 321	0.364	0.293	0.431	0.245
	Min	0.96	0 90	0.69	1.04	1.00
	Median	1 305	1.565	1.445	1.571	1.415
	Max	2.20	2 55	2.00	3.26	1.95
intact PTH (pg/mL)						
	n	28	30	30	28	28
	Mean	409.3	405.0	360.0	400.3	444.5
	SD	146.0	159 2	134.1	159.4	161.3
	Min	214	94	205	127	214
	Median	403.0	373 5	328.0	382.0	404.5
	Max	881	791	801	801	746
	<500	24 (85.7%)	23 (76.7%)	26 (86.7%)	22 (78.6%)	19 (67 9%)
	>=500	4 (14.3%)	7 (23.3%)	4 (13.3%)	6 (21.4%)	9 (32.1%)
Phosphate (mg/dL)						
	n	28	30	30	28	28
	Mean	5.46	6.02	5.33	5.79	5.40
	SD	1.38	1 54	1.25	1.36	1.28
	Min	3.2	3.4	3.5	3.7	2.8
	Median	5.40	5.70	5.25	5.50	5.50
	Max	8.7	8.8	9.8	8.8	8.1

表 2.7.3.3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）（7580-005 試験）（続き）

	Placebo	KHK7580			KRN1493
	N=28	0.5 mg	1 mg	2 mg	25 mg
		N=30	N=30	N=28	N=28
Corrected Calcium (mg/dL)					
n	28	30	30	28	28
Mean	9.51	9.42	9.68	9.50	9.41
SD	0.64	0.75	0.74	0.86	0.56
Min	8.6	8.1	8.4	8.2	8.4
Median	9.50	9.40	9.80	9.30	9.30
Max	11 1	10.8	10.9	11.9	10.3
<9.0	8 (28.6%)	10 (33.3%)	6 (20.0%)	8 (28.6%)	6 (21.4%)
>=9.0	20 (71.4%)	20 (66.7%)	24 (80.0%)	20 (71.4%)	22 (78.6%)
Calcium-Phosphate Product (mg/dL)[2]					
n	28	30	30	28	28
Mean	52.03	56.31	51.37	54.68	51.03
SD	14.22	13.61	11.65	12.33	13.07
Min	29.24	32.40	35.70	33.06	24.94
Median	51.96	53.80	48.94	51.47	49.18
Max	94.35	81.81	90.16	77.42	76.22

Source：5.3.5.1-1 Table 14.1-3.3

2）7580-010 試験

PPS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.3-2 に示した。

性別は、女性が KHK7580 群で 76 名（30.0%）、KRN1493 群で 71 名（26.7%）であった。年齢は KHK7580 群で 60.9±11.4 歳、KRN1493 群で 60.7±11.1 歳であった。また、体重は KHK7580 群で 65.58±14.46 kg、KRN1493 群で 64.11±14.78 kg であり、BMI は KHK7580 群で 24.58±4.56 kg/m^2、KRN1493 群で 23.91±4.23 kg/m^2 であった。

原疾患は、慢性糸球体腎炎が最も多く、KHK7580 群で 104 名（41.1%）及び KRN1493 群で 109 名（41.0%）であった。次いで糖尿病性腎症が KHK7580 群で 66 名（26.1%）及び KRN1493 群で 63 名（23.7%）であった。

透析歴は KHK7580 群で 126.5±86.2 ヵ月、KRN1493 群で 148.5±107.3 ヵ月であった。透析液 Ca 濃度は、3.0 mEq/L が最も多く KHK7580 群で 96 名（37.9%）及び KRN1493 群で 104 名（39.1%）であった。次いで 2.75 mEq/L が KHK7580 群で 86 名（34.0%）及び KRN1493 群で 92 名（34.6%）であった。透析種別は、HD が KHK7580 群で 200 名（79.1%）及び KRN1493 群で 206 名（77.4%）であり、HDF が KHK7580 群で 53 名（20.9%）及び KRN1493 群で 60 名（22.6%）であった。

事前検査前にシナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は、KHK7580 群では 155 名（61.3%）、KRN1493 群では 179 名（67.3%）であった。また、治験薬投与前に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体を使用していた被験者は、KHK7580 群では 217 名（85.8%）及び KRN1493 群では 237 名（89.1%）であり、併用制限薬の P 吸着薬又は Ca 製剤を使用していた被験者は、KHK7580 群では 236 名（93.3%）及び KRN1493 群では 253 名（95.1%）であった。

ベースラインの intact PTH 濃度は、KHK7580 群では 418.3±176.9 pg/mL 及び KRN1493 群では 426.8±195.4 pg/mL であった。ベースラインの血清補正 Ca 濃度は、KHK7580 群では 9.52±0.56 mg/dL 及び KRN1493 群では 9.60±0.59 mg/dL、血清 P 濃度は KHK7580 群では 5.75±1.31 mg/dL 及び KRN1493 群では 5.54±1.12 mg/dL であった。

治験薬の投与開始用量は、1 mg が KHK7580 群で 192 名（75.9%）、KRN1493 群で 206 名（77.4%）であり、2 mg が KHK7580 群で 61 名（24.1%）、KRN1493 群で 60 名（22.6%）であった。

表 2.7.3.3.1.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）（7580-010 試験）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 253	KRN1493 N = 266
Sex	Female	76 (30.0)	71 (26.7)
	Male	177 (70.0)	195 (73.3)
Age (yrs)	n	253	266
	Mean	60.9	60.7
	SD	11.4	11.1
	Min	29	20
	Median	63.0	62.0
	Max	86	85
	<65	141 (55.7)	158 (59.4)
	>=65	112 (44.3)	108 (40.6)
Height (cm)	n	253	266
	Mean	163.02	163.19
	SD	8.35	9.21
	Min	131.6	131.0
	Median	163.30	164.00
	Max	186.6	187.4
Weight (kg)	n	253	266
	Mean	65.58	64.11
	SD	14.46	14.78
	Min	36.4	35.6
	Median	64.00	61.55
	Max	128.7	159.4
BMI (kg/m^2)	n	253	266
	Mean	24.58	23.91
	SD	4.56	4.23
	Min	15.3	15.2
	Median	23.90	23.20
	Max	43.7	50.0
Complication (Multiple Check Allowed)	Diabetes	84 (33.2)	77 (28.9)
	Congestive heart failure	19 (7.5)	7 (2.6)
	long QT syndrome	1 (0.4)	1 (0.4)
	Other	253 (100.0)	266 (100.0)
Past Medical History (Multiple Check Allowed)	Congestive heart failure	11 (4.3)	13 (4.9)
	long QT syndrome	0	1 (0.4)
	Other	181 (71.5)	190 (71.4)
Primary Disease	Diabetic nephropathy	66 (26.1)	63 (23.7)
	Chronic glomerulonephritis	104 (41.1)	109 (41.0)
	Nephrosclerosis	31 (12.3)	28 (10.5)
	Polycystic kidney disease	12 (4.7)	18 (6.8)
	Chronic pyelonephritis	4 (1.6)	3 (1.1)
	Other	36 (14.2)	45 (16.9)
Duration of Dialysis (months)	n	253	266
	Mean	126.5	148.5
	SD	86.2	107.3
	Min	5	6
	Median	110.0	129.0
	Max	461	874
	<5 years	59 (23.3)	50 (18.8)
	>=5 to <10 years	76 (30.0)	71 (26.7)
	>=10 to <20 years	95 (37.5)	105 (39.5)
	>=20 years	23 (9.1)	40 (15.0)
Dialysate Calcium Concentration (mEq/L)	2.5	71 (28.1)	70 (26.3)
	2.75	86 (34.0)	92 (34.6)
	3.0	96 (37.9)	104 (39.1)
Type of Dialysis	HD	200 (79.1)	206 (77.4)
	HDF	53 (20.9)	60 (22.6)
Dry Weight (kg)	n	253	266
	Mean	62.22	60.96
	SD	13.90	14.18
	Min	33.8	32.5
	Median	61.00	58.75
	Max	122.7	150.0

表 2.7.3.3.1.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）（7580-010 試験）（続き）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 253	KRN1493 N = 266
Efficiency of Dialysis (spKt/V)	n	253	266
	Mean	1.495	1.539
	SD	0.287	0.314
	Min	0.85	0.73
	Median	1.470	1.500
	Max	2.29	2.56
Use of Cinacalcet Hydrochloride before Screening	N	98 (38.7)	87 (32.7)
	Y	155 (61.3)	179 (67.3)
Use of Restricted Medication at Week 0 (Multiple Check Allowed)	Activated vitamin D drug and the derivative	217 (85.8)	237 (89.1)
	Phosphate binder and calcium preparation	236 (93.3)	253 (95.1)
	Phosphate-binding foods	1 (0.4)	0
Baseline intact PTH (pg/mL)	n	253	266
	Mean	418.3	426.8
	SD	176.9	195.4
	Min	229	220
	Median	374.3	381.2
	Max	1553	1827
	<500	198 (78.3)	199 (74.8)
	>=500	55 (21.7)	67 (25.2)
Baseline Calcium Corrected (mg/dL)	n	253	266
	Mean	9.52	9.60
	SD	0.56	0.59
	Min	8.0	8.3
	Median	9.50	9.50
	Max	11.5	11.5
	<9.5	125 (49.4)	119 (44.7)
	>=9.5	128 (50.6)	147 (55.3)
Baseline Phosphate (mg/dL)	n	253	266
	Mean	5.75	5.54
	SD	1.31	1.12
	Min	2.3	2.9
	Median	5.60	5.40
	Max	10.7	10.0
	<6.0	157 (62.1)	185 (69.5)
	>=6.0	96 (37.9)	81 (30.5)
Baseline Calcium Corrected-Phosphate Product $(mg/dL)^2$	n	253	266
	Mean	54.63	53.25
	SD	12.32	11.32
	Min	25.07	27.84
	Median	52.80	51.93
	Max	96.30	91.00
Investigational Product Starting Dose*	KHK7580 1 mg	192 (75.9)	206 (77.4)
	KHK7580 2 mg	61 (24.1)	60 (22.6)

*Investigational Product Starting Dose: KRN1493 group is categorized by intact PTH < 500 pg/mL of intact PTH >= 500 pg/mL at a week before Week 0.
The percentage is shown in the parenthesis.
Percentages are based on the number of subjects in PPS.
Baseline intact PTH: Baseline intact PTH = the sum of observed intact PTH between two weeks before Week 0 and Week 0 / the number of time points of observed intact PTH between two weeks before Week 0 and Week 0.
Baseline Calcium Corrected, Baseline Phosphate, and Baseline Calcium Corrected-Phosphate Product indicate at Week 0.
Source：5.3.5.1-2 Table 14.1-3.3

3）7580-011 試験

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.3-3 に示した。

性別は女性が 56 名（40.9%）、年齢は 60.3±10.3 歳、体重は 61.83±15.43 kg、BMI は 23.28±4.16 kg/m^2 であった。原疾患は慢性糸球体腎炎が最も多く 67 名（48.9%）であり、次いで糖尿病性腎症が 27 名（19.7%）であった。

透析歴は 163.6±114.9 ヵ月であった。透析液 Ca 濃度は、3.0 mEq/L が最も多く 66 名（48.2%）であり、次いで、2.75 mEq/L が 59 名（43.1%）、2.5 mEq/L が 12 名（8.8%）であった。透析種別は、HD が 90 名（65.7%）、血液透析濾過（HDF）が 47 名（34.3%）であった。

治験薬投与前にシナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 117 名（85.4%）であり、治験薬投与開始日前日のシナカルセト塩酸塩の処方量は、25 mg が最も多く 46 名（33.6%）であり、次いで 50 mg が 28 名（20.4%）、75 mg が 18 名（13.1%）、12.5 mg が 11 名（8.0%）、100 mg が 6 名（4.4%）、37.5 mg が 4 名（2.9%）の順であった。また、併用制限薬の活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体を使用していた被験者は 119 名（86.9%）、P 吸着薬又は Ca 製剤を使用していた被験者は 131 名（95.6%）であった。

治験薬投与前の intact PTH 濃度は 306.2±257.3 pg/mL であった。また、血清補正 Ca 濃度は 9.14±0.57 mg/dL、血清 P 濃度は 5.42±1.21 mg/dL であった。

治験薬の投与開始用量は、1 mg が 132 名（96.4%）、2 mg が 5 名（3.6%）であった。

表 2.7.3.3.1.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（7580-011 試験）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 137
Sex	Female	56 (40.9)
	Male	81 (59.1)
Age (yrs)	n	137
	Mean	60.3
	SD	10.3
	Min	28
	Median	62.0
	Max	84
	<65	83 (60.6)
	>=65	54 (39.4)
Height (cm)	n	137
	Mean	162.28
	SD	9.54
	Min	138.0
	Median	162.00
	Max	190.8
Weight (kg)	n	137
	Mean	61.83
	SD	15.43
	Min	33.2
	Median	59.90
	Max	151.2
BMI (kg/m^2)	n	137
	Mean	23.28
	SD	4.16
	Min	15.2
	Median	22.80
	Max	41.5
Complication (Multiple Check Allowed)	Diabetes	36 (26.3)
	Congestive heart failure	3 (2.2)
	long QT syndrome	2 (1.5)
	Other	137 (100.0)
Past Medical History (Multiple Check Allowed)	Congestive heart failure	5 (3.6)
	long QT syndrome	2 (1.5)
	Other	111 (81.0)
Primary Disease	Diabetic nephropathy	27 (19.7)
	Chronic glomerulonephritis	67 (48.9)
	Nephrosclerosis	4 (2.9)
	Polycystic kidney disease	8 (5.8)
	Chronic pyelonephritis	1 (0.7)
	Other	30 (21.9)

表 2.7.3.3.1.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（7580-011 試験）（続き）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 137
Duration of Dialysis (months)	n	137
	Mean	163.6
	SD	114.9
	Min	5
	Median	134.0
	Max	467
	<5 years	29 (21.2)
	>=5 to <10 years	32 (23.4)
	>=10 to <20 years	43 (31.4)
	>=20 years	33 (24.1)
Dialysate Calcium Concentration (mEq/L)	2.5	12 (8.8)
	2.75	59 (43.1)
	3.0	66 (48.2)
Type of Dialysis	HD	90 (65.7)
	HDF	47 (34.3)
Dry Weight (kg)	n	137
	Mean	58.74
	SD	14.80
	Min	32.4
	Median	57.00
	Max	147.5
Efficiency of Dialysis (spKt/V)	n	137
	Mean	1.609
	SD	0.282
	Min	0.54
	Median	1.610
	Max	2.30
Use of Cinacalcet Hydrochloride before Week 0	N	20 (14.6)
	Y	117 (85.4)
Prescription of Cinacalcet Hydrochloride at Day −1 (mg)	12.5	11 (8.0)
	25	46 (33.6)
	37.5	4 (2.9)
	50	28 (20.4)
	75	18 (13.1)
	100	6 (4.4)
Use of Restricted Medication at Week 0 (Multiple Check Allowed)	Activated vitamin D drug and the derivative	119 (86.9)
	Phosphate binder and calcium preparation	131 (95.6)
	Phosphate-binding foods	0
Baseline intact PTH (pg/mL)	n	137
	Mean	306.2
	SD	257.3
	Min	22
	Median	257.0
	Max	1980
	<500	124 (90.5)
	>=500	13 (9.5)
Baseline Corrected Calcium (mg/dL)	n	137
	Mean	9.14
	SD	0.57
	Min	7.6
	Median	9.20
	Max	10.8
	<9.0	51 (37.2)
	>=9.0	86 (62.8)
	<9 5	98 (71.5)
	>=9.5	39 (28.5)

表 2.7.3.3.1.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（7580-011 試験）（続き）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 137
Baseline Phosphate (mg/dL)	n	137
	Mean	5.42
	SD	1.21
	Min	3.1
	Median	5.10
	Max	9.1
	<6.0	92 (67.2)
	>=6.0	45 (32.8)
Baseline Calcium Corrected-Phosphate Product (mg/dL)^2	n	137
	Mean	49.51
	SD	11.39
	Min	27.28
	Median	47.00
	Max	82.81
Investigational Product Starting Dose	KHK7580 1 mg	132 (96.4)
	KHK7580 2 mg	5 (3.6)

The percentage is shown in the parenthesis.
Percentages are based on the number of subjects in FAS and Safety Analysis Set.
Source：5.3.5.2-1 Table 14.1-3

4）7580-012 試験

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.3-4 に示した。

性別は女性が 16 名（41.0%）、年齢は 62.4±10.1 歳であった。また、体重は 65.11±11.86 kg、BMI は 24.93±3.18 kg/m^2 であった。

原疾患は慢性糸球体腎炎が最も多く 15 名（38.5%）であり、次いで糖尿病性腎症が 9 名（23.1%）であった。

透析歴は 32.4±23.6 ヵ月であった。透析液 Ca 濃度は、3.5 mEq/L が最も多く 15 名（38.5%）であり、次いで、2.5 mEq/L 及びその他が各 10 名（25.6%）であった。透析種別は、CAPD が 29 名（74.4%）、APD が 10 名（25.6%）であった。

残腎機能（一日尿量）は、100 mL 未満が 2 名（5.1%）、100 mL 以上 500 mL 未満が 8 名（20.5%）、500 mL 以上が 29 名（74.4%）であった。

事前検査前にシナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 9 名（23.1%）であった。また、治験薬投与前に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体を使用していた被験者は 25 名（64.1%）であり、併用制限薬の P 吸着薬又は Ca 製剤を使用していた被験者は 31 名（79.5%）であった。

ベースラインの intact PTH 濃度は 465.7±281.6 pg/mL、血清補正 Ca 濃度は 9.13±0.50 mg/dL、血清 P 濃度は 4.86±1.07 mg/dL であった。

治験薬の投与開始用量は、1 mg が 32 名（82.1%）、2 mg が 7 名（17.9%）であった。

表 2.7.3.3.1.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（7580-012 試験）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 39
Sex	Female	16 (41.0)
	Male	23 (59.0)
Age (yrs)	n	39
	Mean	62.4
	SD	10 1
	Min	30
	Median	63.0
	Max	78
	<65	21 (53.8)
	>=65	18 (46.2)
Height (cm)	n	39
	Mean	161 17
	SD	10.38
	Min	137.1
	Median	163.00
	Max	180.0
Weight (kg)	n	39
	Mean	65.11
	SD	11.86
	Min	32 2
	Median	65.20
	Max	97 3
BMI (kg/m^2)	n	39
	Mean	24.93
	SD	3.18
	Min	17 1
	Median	24.40
	Max	31 3
Complication (Multiple Check Allowed)	Diabetes	12 (30.8)
	Congestive heart failure	1 (2.6)
	long QT syndrome	0
	Other	39 (100.0)
Past Medical History (Multiple Check Allowed)	Congestive heart failure	4 (10.3)
	long QT syndrome	0
	Other	29 (74.4)
Primary Disease	Diabetic nephropathy	9 (23.1)
	Chronic glomerulonephritis	15 (38.5)
	Nephrosclerosis	6 (15.4)
	Polycystic kidney disease	5 (12.8)
	Chronic pyelonephritis	0
	Other	4 (10.3)
Duration of Dialysis (months)	n	39
	Mean	32.4
	SD	23.6
	Min	5
	Median	25.0
	Max	105
	<5 years	33 (84.6)
	>=5 to <10 years	6 (15.4)
	>=10 to <20 years	0
	>=20 years	0
Dialysate Calcium Concentration (mEq/L)	2 3	4 (10.3)
	2 5	10 (25.6)
	3 5	15 (38.5)
	4.0	0
	Other	10 (25.6)
Type of Dialysis	CAPD	29 (74.4)
	APD	10 (25.6)
	Other	0
Residual Renal Function Urine Volume (mL)	<100	2 (5 1)
	>=100 to <500	8 (20.5)
	>=500	29 (74.4)

表 2.7.3.3.1.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（7580-012 試験）（続き）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 39
Use of Cinacalcet Hydrochloride before Screening	N	30 (76.9)
	Y	9 (23.1)
Use of Restricted Medication at Week 0 Predose (Multiple Check Allowed)	Activated vitamin D drug and the derivative	25 (64.1)
	Phosphate binder and calcium preparation	31 (79.5)
	Phosphate binding foods	0
Baseline intact PTH (pg/mL)	n	39
	Mean	465.7
	SD	281.6
	Min	197
	Median	391.0
	Max	1620
	<500	26 (66.7)
	>=500	13 (33.3)
Baseline Corrected Calcium (mg/dL)	n	39
	Mean	9.13
	SD	0.50
	Min	8.3
	Median	9.10
	Max	10.4
	<9.0	17 (43.6)
	>=9.0	22 (56.4)
	<9.5	28 (71.8)
	>=9.5	11 (28.2)
Baseline Phosphate (mg/dL)	n	39
	Mean	4.86
	SD	1.07
	Min	2.6
	Median	5.00
	Max	7.3
	<6.0	31 (79.5)
	>=6.0	8 (20.5)
Baseline Calcium Corrected-Phosphate Product $(mg/dL)^2$	n	39
	Mean	44.55
	SD	10.88
	Min	21.58
	Median	45.39
	Max	68.62
Investigational Product Starting Dose	KHK7580 1 mg	32 (82.1)
	KHK7580 2 mg	7 (17.9)

The percentage is shown in the parenthesis.
Percentages are based on the number of subjects in Safety Analysis Set and FAS.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1-3.1

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較

各試験における治験期間中のシナカルセト塩酸塩、ビタミン D 製剤、P 吸着薬、Ca 製剤の使用に関する規定を表 2.7.3.3.2-1 に示した。また、各試験における透析条件に関する規定を表 2.7.3.3.2-2 に示した。更に、7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験における治験薬の用法・用量及び用量調整を表 2.7.3.3.2-3 に示した。

表 2.7.3.3.2-1 シナカルセト塩酸塩、ビタミン D 製剤、P 吸着薬、Ca 製剤に関する規定

試験番号	シナカルセト塩酸塩	
	投与開始日まで	投与開始日翌日以降
7580-005	事前検査実施 2 週間前から使用禁止	
7580-010	事前検査実施 2 週間前から使用禁止	
7580-011	事前検査実施 2 週間前から治験薬投与開始前日まで用法・用量の変更禁止及び新規投与禁止	使用禁止
7580-012	事前検査実施 2 週間前から使用禁止	

試験番号	ビタミン D 製剤		P 吸着薬及び Ca 製剤	
	投与開始日まで	投与開始日翌日以降	投与開始日まで	投与開始日翌日以降
7580-005	事前検査実施 2 週間前から薬剤の種類、用法・用量の変更禁止、新規投与禁止		事前検査実施 2 週間前から薬剤の種類、用法・用量の変更禁止、新規投与禁止	
7580-010	事前検査実施 2 週間前から薬剤の種類、用法・用量の変更禁止、新規投与禁止	減量又は中止を可※1 増量又は新規投与を可※2, 3	事前検査実施 2 週間前から薬剤の種類、用法・用量の変更禁止、新規投与禁止	変更及び新規投与を可
7580-011	事前検査実施 2 週間前から薬剤の種類、用法・用量の変更禁止、新規投与禁止	変更及び新規投与を可	事前検査実施 2 週間前から薬剤の種類、用法・用量の変更禁止、新規投与禁止	変更及び新規投与を可
7580-012	事前検査実施 2 週間前から薬剤の種類、用法・用量の変更禁止、新規投与禁止	変更及び新規投与を可	事前検査実施 2 週間前から薬剤の種類、用法・用量の変更禁止、新規投与禁止	変更及び新規投与を可

※1 治験薬投与開始後、血清補正 Ca 濃度が 11.0 mg/dL を超えた場合
※2 治験薬投与開始後、血清補正 Ca 濃度が 7 5 mg/dL 以下となった後に、Ca 製剤の増量又は新規投与を行ってもなお、血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 以下である場合
※3 低 Ca 血症に基づくと考えられる臨床症状が発現した後に、Ca 製剤の増量又は新規投与を行ってもなお、症状の改善が認められない場合

表 2.7.3.3.2-2 透析条件に関する規定

試験番号	透析条件	
	投与開始日まで	投与開始日翌日以降
7580-005	事前検査実施日から透析液 Ca 濃度、血液浄化器、処方透析時間、週当たりの処方透析回数の変更禁止	
7580-010	事前検査 2 週間前から透析液 Ca 濃度、血液浄化器、処方透析時間、週当たりの処方透析回数の変更禁止	透析液 Ca 濃度、処方透析時間、週当たりの処方透析回数の変更禁止
		血液浄化器のみ変更可
7580-011	事前検査 2 週間前から透析液 Ca 濃度、血液浄化器、処方透析時間、週当たりの処方透析回数の変更禁止	変更可
7580-012	事前検査実施 4 週間前から透析の種類（CAPD、APD 等）、透析液 Ca 濃度、1 日交換回数、1 回貯留量の処方の変更禁止	透析液 Ca 濃度の処方は Week 32 まで変更禁止、延長投与期は変更可
		透析の種類（CAPD、APD 等）、透析液 Ca 濃度、1 日交換回数、1 回貯留量の処方の変更可

表 2.7.3.3.2-3 7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験における治験薬の用法・用量及び用量調整

試験	7580-010 試験	7580-011 試験	7580-012 試験
開始用量	KHK7580 1 mg ただし、治験薬投与開始 1 週間前の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上の被験者は 2 mg より開始。 KRN1493 25 mg （治験薬投与開始 1 週間前の intact PTH 濃度によらず、25 mg から開始）	KHK7580 1 mg ただし、事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者は 2 mg より開始	KHK7580 1 mg ただし、事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者は 2 mg より開始
用法・用量※	1）用量調整期 KHK7580 群 KHK7580 1 mg～8 mg KRN1493 群 KRN1493 12.5 mg～100 mg 2）評価期 用量調整期終了時点の用量を維持	KHK7580 1 mg～12 mg	1）用量調整期 KHK7580 1 mg～8 mg 2）評価期 用量調整期終了時点の用量を維持 3）延長投与期 開始用量は KHK7580 1 mg～9 mg で調整し、以降は 1 mg～12 mg で調整する。
＜増量幅＞	KHK7580 1 mg KRN1493 25 mg ただし、KRN1493 が 87.5 mg（100 mg からの減量の場合は除く）又は 100 mg に到達している場合は、KHK7580 のみ増量する。	KHK7580 1 mg	KHK7580 1 mg
＜減量幅＞	KHK7580 1 mg KRN1493 25 mg ただし、治験責任医師等が必要と判断した場合は、KRN1493 の減量幅を 12.5 mg とすることを可。また、KRN1493 の用量が 25 mg であった場合は 12.5 mg に減量。	KHK7580 1 mg ただし、治験責任医師等が必要と判断した場合は、それ以上の減量も可。	KHK7580 1 mg ただし、治験責任医師等が必要と判断した場合は、それ以上の減量も可。

※用量調整基準（3 試験共通）

増量基準

・7580-010 試験及び 7580-011 試験では現在の用量が 3 週間以上（7580-012 試験では 4 週間以上）維持されている場合

・用量変更の直前の規定来院日の intact PTH 濃度（中央測定値）が 240 pg/mL を超えている場合、又は intact PTH 濃度（中央測定値）が 240 pg/mL 以下であっても、治験責任医師等が 150 pg/mL を目安に増量可能と判断した場合

・用量変更の直前の規定来院日の血清補正 Ca 濃度（中央測定値）が 8.4 mg/dL 以上の場合

・治験責任医師等が増量を行う上で被験者の安全に問題がないと判断した場合

減量基準

・intact PTH 濃度（中央測定値）が 60 pg/mL 未満に低下した場合

・有害事象により治験責任医師等が減量すべきと判断した場合

休薬基準

・血清補正 Ca 濃度（中央測定値）が 7.5 mg/dL 以下に低下した場合

・有害事象により治験責任医師等が休薬すべきと判断した場合

2.7.3.3.2.1 intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合

1）7580-005 試験

投与終了時に intact PTH 濃度 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（副次評価項目）

治験薬投与終了時に intact PTH 濃度が 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を表 2.7.3.3.2.1-1 に示した。

intact PTH 濃度が 240 pg/mL 以下を達成した被験者は、KHK7580 0.5 mg 群で 4 名（13.3%）、1 mg 群で 11 名（36.7%）、2 mg 群で 10 名（35.7%）、プラセボ群で 2 名（7.1%）、KRN1493 25 mg 群で 11 名（39.3%）であった。

表 2.7.3.3.2.1-1 intact PTH 濃度 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（PPS）（7580-005 試験）

	Placebo N=28	0.5 mg N=30	1 mg N=30	2 mg N=28	KRN1493 25 mg N=28
Target achievement at Day 22					
>240 pg/mL	26 (92.9%)	26 (86.7%)	19 (63.3%)	18 (64.3%)	17 (60.7%)
<=240 pg/mL	2 (7.1%)	4 (13.3%)	11 (36.7%)	10 (35.7%)	11 (39.3%)
95%CI(<=240 pg/mL)	0.9, 23.5	3.8, 30.7	19.9, 56.1	18.6, 55.9	21.5, 59.4

EOT visit was to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
Source：5.3.5.1-1 Table 14.2.2-1

2）7580-010 試験

評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（主要評価項目）

PPS を対象に、主要評価項目である「評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合」を算出し、表 2.7.3.3.2.1-2 に示した。

評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は、KHK7580 群ではそれぞれ 184 名及び 72.7%（66.8～78.1%）、KRN1493 群ではそれぞれ 204 名及び 76.7%（71.1～81.6%）であった。

また、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））は、−4.0%（−11.4～3.5%）であった。差の両側 95%信頼区間の下限値は−11.4%であり、非劣性マージンである−15%を上回ったことから、intact PTH 濃度 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を有効性の指標としたときの、KHK7580 の KRN1493 に対する非劣性が検証された。

表 2.7.3.3.2.1-2 評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（PPS）（7580-010 試験）

	KHK7580 N = 253	KRN1493 N = 266
Target intact PTH level (>=60 pg/mL to <=240 pg/mL)	184 (72.7%)	204 (76.7%)
95%CI*	(66.8, 78.1)	(71.1, 81.6)
Target achievement proportion of (KHK7580-KRN1493)	-4.0%	
95%CI**	(-11.4, 3.5)	

95%CI*: Derived by Clopper-Pearson method.
95%CI**: Derived by Wald statistic.
The non-inferiority margin is -15%.
The analysis of the target achievement proportion was used the non-responder imputation. When the mean for evaluation period was missing, subjects were non-responder.
Source：5.3.5.1-2 Table 14.2-1.1

また、FAS を対象に同解析を実施したところ、評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数（被験者割合）は、KHK7580 群 313 名中 187 名（59.7%）、KRN1493 群 310 名中 209 名（67.4%）であった（5.3.5.1-2 Table 14.2-1.2）。投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）（差の両側 95%信頼区間）は、PPS では−4.0%（−11.4～3.5%）であったのに対し、FAS では−7.7%（−15.2～−0.1%）であった。

PPS と FAS の結果に相違がみられたことから、脱落又は欠測値の取扱いの影響を考慮し、追加解析として、FAS を対象に LOCF 及び MI を適用した解析も実施した（5.3.5.1-2 Table 14.2-12、Table 14.2-13）。その結果、LOCF では、主要評価項目を達成した被験者数（被験者割合）は、KHK7580 群では 208 名（66.5%）、KRN1493 群では 222 名（71.6%）であり、達成割合の差は−5.2%（−12.4～2.1%）であった。MI では、100 回の補完を実施した結果、主要評価項目を達成した被験者割合の平均値は、KHK7580 群では 71.2%、KRN1493 群では 75.3%であり、達成割合の差は−4.2%（−11.6～3.3%）であった。

<u>intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（副次評価項目）</u>

投与群及び検査時期別に、intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を算出し、表 2.7.3.3.2.1-3 に示した。

intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数（被験者割合）は、KHK7580 群及び KRN1493 群のいずれでも投与開始後に経時的に増加した。用量調整期における被験者数（被験者割合）は、KHK7580 群では Week 22 に 175 名（69.2%）の最高値に達し、それ以降はおおむね一定の値で推移した。

表 2.7.3.3.2.1-3　intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（PPS）（7580-010 試験）

Visit	KHK7580 N = 253				KRN1493 N = 266			
	<60 pg/mL	>=60 pg/mL to <=240 pg/mL	>240 pg/mL	missing	<60 pg/mL	>=60 pg/mL to <=240 pg/mL	>240 pg/mL	missing
Week 1	0	60 (23.7%)	192 (75.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	73 (27.4%)	189 (71.1%)	3 (1.1%)
Week 2	0	68 (26.9%)	185 (73.1%)	0	3 (1.1%)	91 (34.2%)	172 (64.7%)	0
Week 3	0	55 (21.7%)	196 (77.5%)	2 (0.8%)	0	78 (29.3%)	187 (70.3%)	1 (0.4%)
Week 4	1 (0.4%)	78 (30.8%)	173 (68.4%)	1 (0.4%)	0	115 (43.2%)	150 (56.4%)	1 (0.4%)
Week 5	2 (0.8%)	75 (29.6%)	172 (68.0%)	4 (1.6%)	0	131 (49.2%)	132 (49.6%)	3 (1.1%)
Week 6	1 (0.4%)	85 (33.6%)	166 (65.6%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	134 (50.4%)	127 (47.7%)	1 (0.4%)
Week 7	4 (1.6%)	101 (39.9%)	147 (58.1%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	145 (54.5%)	113 (42.5%)	4 (1.5%)
Week 8	3 (1.2%)	109 (43.1%)	141 (55.7%)	0	3 (1.1%)	155 (58.3%)	106 (39.8%)	2 (0.8%)
Week 9	2 (0.8%)	117 (46.2%)	131 (51.8%)	3 (1.2%)	4 (1.5%)	153 (57.5%)	107 (40.2%)	2 (0.8%)
Week 10	4 (1.6%)	117 (46.2%)	131 (51.8%)	1 (0.4%)	8 (3.0%)	162 (60.9%)	95 (35.7%)	1 (0.4%)
Week 11	3 (1.2%)	112 (44.3%)	135 (53.4%)	3 (1.2%)	6 (2.3%)	168 (63.2%)	89 (33.5%)	3 (1.1%)
Week 12	6 (2.4%)	116 (45.8%)	129 (51.0%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	169 (63.5%)	92 (34.6%)	2 (0.8%)
Week 13	6 (2.4%)	132 (52.2%)	114 (45.1%)	1 (0.4%)	7 (2.6%)	179 (67.3%)	76 (28.6%)	4 (1.5%)
Week 14	2 (0.8%)	132 (52.2%)	119 (47.0%)	0	8 (3.0%)	177 (66.5%)	80 (30.1%)	1 (0.4%)
Week 15	9 (3.6%)	140 (55.3%)	104 (41.1%)	0	2 (0.8%)	193 (72.6%)	71 (26.7%)	0
Week 16	3 (1.2%)	148 (58.5%)	101 (39.9%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	196 (73.7%)	67 (25.2%)	0
Week 17	1 (0.4%)	149 (58.9%)	102 (40.3%)	1 (0.4%)	9 (3.4%)	177 (66.5%)	78 (29.3%)	2 (0.8%)
Week 18	4 (1.6%)	156 (61.7%)	92 (36.4%)	1 (0.4%)	7 (2.6%)	187 (70.3%)	71 (26.7%)	1 (0.4%)
Week 19	6 (2.4%)	147 (58.1%)	100 (39.5%)	0	10 (3.8%)	179 (67.3%)	76 (28.6%)	1 (0.4%)
Week 20	5 (2.0%)	160 (63.2%)	88 (34.8%)	0	10 (3.8%)	182 (68.4%)	74 (27.8%)	0
Week 21	3 (1.2%)	155 (61.3%)	93 (36.8%)	2 (0.8%)	6 (2.3%)	187 (70.3%)	73 (27.4%)	0
Week 22	3 (1.2%)	175 (69.2%)	75 (29.6%)	0	4 (1.5%)	187 (70.3%)	75 (28.2%)	0
Week 23	5 (2.0%)	175 (69.2%)	72 (28.5%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	193 (72.6%)	70 (26.3%)	1 (0.4%)
Week 24	4 (1.6%)	174 (68.8%)	73 (28.9%)	2 (0.8%)	7 (2.6%)	192 (72.2%)	66 (24.8%)	1 (0.4%)
Week 25	5 (2.0%)	170 (67.2%)	77 (30.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	196 (73.7%)	63 (23.7%)	3 (1.1%)
Week 26	5 (2.0%)	174 (68.8%)	73 (28.9%)	1 (0.4%)	10 (3.8%)	196 (73.7%)	60 (22.6%)	0
Week 27	7 (2.8%)	166 (65.6%)	79 (31.2%)	1 (0.4%)	11 (4.1%)	193 (72.6%)	59 (22.2%)	3 (1.1%)
Week 28	11 (4.3%)	174 (68.8%)	68 (26.9%)	0	10 (3.8%)	196 (73.7%)	60 (22.6%)	0
Week 29	3 (1.2%)	172 (68.0%)	77 (30.4%)	1 (0.4%)	7 (2.6%)	199 (74.8%)	58 (21.8%)	2 (0.8%)
Week 30	5 (2.0%)	175 (69.2%)	70 (27.7%)	3 (1.2%)	10 (3.8%)	198 (74.4%)	58 (21.8%)	0

Source： 5.3.5.1-2 Table 14.2-3.1

3）7580-011 試験

intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合

検査時期別の intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を表 2.7.3.3.2.1-4 に示した。

intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下であった被験者数（被験者割合）は、ベースライン時に 56 名（40.9%）であり、Week 52 では 99 名（72.3%）であった。

表 2.7.3.3.2.1-4　intact PTH 濃度範囲別の被験者数及び被験者割合（FAS）（7580-011 試験）

Visit	KHK7580 N = 137			
	<60 pg/mL	>=60 pg/mL to <=240 pg/mL	>240 pg/mL	missing
Baseline	8 (5.8%)	56 (40.9%)	73 (53.3%)	0
Week 1	5 (3.6%)	49 (35.8%)	82 (59.9%)	1 (0.7%)
Week 2	2 (1.5%)	56 (40.9%)	79 (57.7%)	0
Week 3	2 (1.5%)	50 (36.5%)	84 (61.3%)	1 (0.7%)
Week 4	3 (2.2%)	62 (45.3%)	71 (51.8%)	1 (0.7%)
Week 5	5 (3.6%)	59 (43.1%)	70 (51.1%)	3 (2.2%)
Week 6	4 (2.9%)	69 (50.4%)	59 (43.1%)	5 (3.6%)
Week 7	5 (3.6%)	66 (48.2%)	57 (41.6%)	9 (6.6%)
Week 8	6 (4.4%)	68 (49.6%)	57 (41.6%)	6 (4.4%)
Week 9	5 (3.6%)	73 (53.3%)	52 (38.0%)	7 (5.1%)
Week 10	10 (7.3%)	71 (51.8%)	48 (35.0%)	8 (5.8%)
Week 11	7 (5.1%)	76 (55.5%)	46 (33.6%)	8 (5.8%)
Week 12	2 (1.5%)	77 (56.2%)	48 (35.0%)	10 (7.3%)
Week 13	1 (0.7%)	84 (61.3%)	41 (29.9%)	11 (8.0%)
Week 14	4 (2.9%)	85 (62.0%)	38 (27.7%)	10 (7.3%)
Week 15	6 (4.4%)	79 (57.7%)	41 (29.9%)	11 (8.0%)
Week 16	4 (2.9%)	83 (60.6%)	39 (28.5%)	11 (8.0%)
Week 17	5 (3.6%)	88 (64.2%)	33 (24.1%)	11 (8.0%)
Week 18	7 (5.1%)	85 (62.0%)	34 (24.8%)	11 (8.0%)
Week 19	10 (7.3%)	82 (59.9%)	33 (24.1%)	12 (8.8%)
Week 20	8 (5.8%)	83 (60.6%)	33 (24.1%)	13 (9.5%)
Week 21	5 (3.6%)	93 (67.9%)	26 (19.0%)	13 (9.5%)
Week 22	6 (4.4%)	88 (64.2%)	30 (21.9%)	13 (9.5%)
Week 23	3 (2.2%)	95 (69.3%)	26 (19.0%)	13 (9.5%)
Week 24	3 (2.2%)	94 (68.6%)	25 (18.2%)	15 (10.9%)
Week 25	4 (2.9%)	92 (67.2%)	27 (19.7%)	14 (10.2%)
Week 26	6 (4.4%)	90 (65.7%)	27 (19.7%)	14 (10.2%)
Week 27	5 (3.6%)	92 (67.2%)	26 (19.0%)	14 (10.2%)
Week 28	6 (4.4%)	87 (63.5%)	29 (21.2%)	15 (10.9%)
Week 29	5 (3.6%)	95 (69.3%)	22 (16.1%)	15 (10.9%)
Week 30	3 (2.2%)	90 (65.7%)	29 (21.2%)	15 (10.9%)
Week 31	6 (4.4%)	99 (72.3%)	17 (12.4%)	15 (10.9%)
Week 32	4 (2.9%)	100 (73.0%)	18 (13.1%)	15 (10.9%)
Week 33	5 (3.6%)	94 (68.6%)	21 (15.3%)	17 (12.4%)
Week 34	2 (1.5%)	102 (74.5%)	17 (12.4%)	16 (11.7%)
Week 35	2 (1.5%)	101 (73.7%)	18 (13.1%)	16 (11.7%)
Week 36	2 (1.5%)	97 (70.8%)	20 (14.6%)	18 (13.1%)
Week 37	4 (2.9%)	98 (71.5%)	15 (10.9%)	20 (14.6%)
Week 38	7 (5.1%)	95 (69.3%)	16 (11.7%)	19 (13.9%)
Week 39	4 (2.9%)	97 (70.8%)	17 (12.4%)	19 (13.9%)
Week 40	3 (2.2%)	96 (70.1%)	18 (13.1%)	20 (14.6%)
Week 41	2 (1.5%)	99 (72.3%)	16 (11.7%)	20 (14.6%)
Week 42	1 (0.7%)	97 (70.8%)	18 (13.1%)	21 (15.3%)

表 2.7.3.3.2.1-4 intact PTH 濃度範囲別の被験者数及び被験者割合（FAS）（7580-011 試験）（続き）

Visit	KHK7580 N = 137			
	<60 pg/mL	>=60 pg/mL to <=240 pg/mL	>240 pg/mL	missing
Week 43	5 (3.6%)	98 (71.5%)	14 (10.2%)	20 (14.6%)
Week 44	6 (4.4%)	97 (70.8%)	14 (10.2%)	20 (14.6%)
Week 45	5 (3.6%)	99 (72.3%)	13 (9.5%)	20 (14.6%)
Week 46	5 (3.6%)	93 (67.9%)	18 (13.1%)	21 (15.3%)
Week 47	4 (2.9%)	94 (68.6%)	18 (13.1%)	21 (15.3%)
Week 48	5 (3.6%)	98 (71.5%)	12 (8.8%)	22 (16.1%)
Week 49	7 (5.1%)	94 (68.6%)	12 (8.8%)	24 (17.5%)
Week 50	4 (2.9%)	95 (69.3%)	15 (10.9%)	23 (16.8%)
Week 51	3 (2.2%)	99 (72.3%)	11 (8.0%)	24 (17.5%)
Week 52	1 (0.7%)	99 (72.3%)	13 (9.5%)	24 (17.5%)

Source：5.3.5.2-1 Table 14.2-1

4）7580-012 試験

評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（主要評価項目）

評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は、それぞれ 28 名及び 71.8%（55.1～85.0%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2-1.1、Figure 14.2-1.1）。

intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（副次評価項目）

検査時期別に、intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を算出し、表 2.7.3.3.2.1-5 に示した。

intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数（被験者割合）は、KHK7580 投与開始後に増加し、Week 16 に 39 名中 29 名（74.4%）に達し、Week 52 では 20 名（51.3%）であった。

表 2.7.3.3.2.1-5 intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（FAS）（7580-012 試験）

Visit	KHK7580 N = 39			
	<60 pg/mL	>=60 pg/mL to <=240 pg/mL	>240 pg/mL	missing
Baseline	0	5 (12.8%)	34 (87.2%)	0
Week 2	0	9 (23.1%)	28 (71.8%)	2 (5.1%)
Week 4	0	11 (28.2%)	28 (71.8%)	0
Week 6	0	17 (43.6%)	22 (56.4%)	0
Week 8	1 (2.6%)	23 (59.0%)	15 (38.5%)	0
Week 10	0	20 (51.3%)	19 (48.7%)	0
Week 12	3 (7.7%)	23 (59.0%)	12 (30.8%)	1 (2.6%)
Week 14	2 (5.1%)	23 (59.0%)	13 (33.3%)	1 (2.6%)
Week 16	2 (5.1%)	29 (74.4%)	7 (17.9%)	1 (2.6%)
Week 18	4 (10.3%)	24 (61.5%)	9 (23.1%)	2 (5.1%)
Week 20	5 (12.8%)	24 (61.5%)	6 (15.4%)	4 (10.3%)
Week 22	3 (7.7%)	28 (71.8%)	4 (10.3%)	4 (10.3%)

表 2.7.3.3.2.1-5 intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（FAS）（7580-012 試験）（続き）

Visit	KHK7580 N = 39			
	<60 pg/mL	>=60 pg/mL to <=240 pg/mL	>240 pg/mL	missing
Week 24	5 (12.8%)	26 (66.7%)	3 (7.7%)	5 (12.8%)
Week 26	5 (12.8%)	24 (61.5%)	4 (10.3%)	6 (15.4%)
Week 28	3 (7.7%)	26 (66.7%)	4 (10.3%)	6 (15.4%)
Week 30	4 (10.3%)	26 (66.7%)	2 (5.1%)	7 (17.9%)
Week 32	2 (5.1%)	27 (69.2%)	2 (5.1%)	8 (20.5%)
Week 34	2 (5.1%)	24 (61.5%)	2 (5.1%)	11 (28.2%)
Week 36	3 (7.7%)	23 (59.0%)	2 (5.1%)	11 (28.2%)
Week 38	1 (2.6%)	23 (59.0%)	3 (7.7%)	12 (30.8%)
Week 40	2 (5.1%)	21 (53.8%)	3 (7.7%)	13 (33.3%)
Week 42	2 (5.1%)	22 (56.4%)	2 (5.1%)	13 (33.3%)
Week 44	3 (7.7%)	21 (53.8%)	2 (5.1%)	13 (33.3%)
Week 46	3 (7.7%)	21 (53.8%)	2 (5.1%)	13 (33.3%)
Week 48	0	24 (61.5%)	1 (2.6%)	14 (35.9%)
Week 50	2 (5.1%)	22 (56.4%)	1 (2.6%)	14 (35.9%)
Week 52	3 (7.7%)	20 (51.3%)	1 (2.6%)	15 (38.5%)

Source：5.3.5.2-2 Table 14.2-3.1

2.7.3.3.2.2 ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合

1）7580-005 試験

<u>投与終了時に intact PTH 濃度変化率 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合（副次評価項目）</u>

治験薬投与終了時に intact PTH 濃度が 30%以上低下（ベースラインからの変化率:−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合を表 2.7.3.3.2.2-1 に示した。

intact PTH 濃度が 30%以上低下を達成した被験者は、KHK7580 0.5 mg 群で 7 名（23.3%）、1 mg 群で 6 名（20.0%）、2 mg 群で 11 名（39.3%）、プラセボ群で 2 名（7.1%）、KRN1493 25 mg 群で 14 名（50.0%）であった。

表 2.7.3.3.2.2-1 intact PTH 濃度の 30%以上低下を達成した被験者数及び被験者割合（PPS）（7580-005 試験）

	Placebo N=28	KHK7580			KRN1493 25 mg N=28
		0.5 mg N=30	1 mg N=30	2 mg N=28	
Percent change from baseline at Day 22					
>−30%	26 (92.9%)	23 (76.7%)	24 (80.0%)	17 (60.7%)	14 (50.0%)
<=−30%	2 (7.1%)	7 (23.3%)	6 (20.0%)	11 (39.3%)	14 (50.0%)
95%CI(<=−30%)	0.9, 23.5	9.9, 42.3	7.7, 38.6	21.5, 59.4	30.6, 69.4

EOT visit was to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
Source：5.3.5.1-1 Table 14.2.2-1

2）7580-010 試験

評価期におけるベースラインから intact PTH 濃度平均変化率 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合（副次評価項目）

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数、被験者割合及び正確な 95%信頼区間を投与群ごとに算出し、表 2.7.3.3.2.2-2 に示した。

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は、KHK7580 群ではそれぞれ 208 名及び 82.2%（76.9～86.7%）、KRN1493 群ではそれぞれ 235 名及び 88.3%（83.9～91.9%）であった。また、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））は、−6.1%（−12.2～0.0%）であった。

表 2.7.3.3.2.2-2 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合（PPS）（7580-010 試験）

	statistics	KHK7580 N = 253	KRN1493 N = 266
Target percent Change from Baseline in intact PTH (<=-30%)	n (%)	208 (82.2%)	235 (88.3%)
	95%CI*	(76.9, 86.7)	(83.9, 91.9)
Target achievement proportion of (KHK7580-KRN1493)	%	-6.1	
	95%CI**	(-12.2, 0.0)	

95%CI*: Derived by Clopper-Pearson method.
95%CI**: Derived by Wald statistic.
The analysis of the target achievement proportion was used the non-responder imputation. When the mean for evaluation period was missing, subjects were non-responder.
Source：5.3.5.1-2 Table 14.2-2.1

ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合

投与群及び検査時期別に、ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合を算出し、表 2.7.3.3.2.2-3 に示した。

ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数（被験者割合）は、KHK7580 群及び KRN1493 群のいずれでも、治験薬投与開始後におおむね経時的に増加し、Week 30 ではそれぞれ 200 名（79.1%）及び 225 名（84.6%）であった。

表 2.7.3.3.2.2-3 ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以上）を達成した被験者数及び被験者割合（PPS）（7580-010 試験）

Visit	KHK7580 N = 253	KRN1493 N = 266
	<=−30%	<=−30%
Week 1	67 (26.5%)	74 (27.8%)
Week 2	48 (19.0%)	91 (34.2%)
Week 3	51 (20.2%)	73 (27.4%)
Week 4	76 (30.0%)	132 (49.6%)
Week 5	90 (35.6%)	144 (54.1%)
Week 6	101 (39.9%)	159 (59.8%)
Week 7	117 (46.2%)	181 (68.0%)
Week 8	125 (49.4%)	187 (70.3%)
Week 9	126 (49.8%)	193 (72.6%)
Week 10	138 (54.5%)	196 (73.7%)

表 2.7.3.3.2.2-3 ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以上）を達成した被験者数及び被験者割合（PPS）（7580-010 試験）（続き）

Visit	KHK7580 N = 253	KRN1493 N = 266
	<=−30%	<=−30%
Week 11	136 (53.8%)	191 (71.8%)
Week 12	141 (55.7%)	195 (73.3%)
Week 13	162 (64.0%)	202 (75.9%)
Week 14	163 (64.4%)	202 (75.9%)
Week 15	171 (67.6%)	214 (80.5%)
Week 16	173 (68.4%)	210 (78.9%)
Week 17	164 (64.8%)	213 (80.1%)
Week 18	171 (67.6%)	216 (81.2%)
Week 19	174 (68.8%)	216 (81.2%)
Week 20	191 (75.5%)	217 (81.6%)
Week 21	188 (74.3%)	210 (78.9%)
Week 22	191 (75.5%)	217 (81.6%)
Week 23	188 (74.3%)	223 (83.8%)
Week 24	195 (77.1%)	229 (86.1%)
Week 25	194 (76.7%)	222 (83.5%)
Week 26	189 (74.7%)	223 (83.8%)
Week 27	196 (77.5%)	222 (83.5%)
Week 28	204 (80.6%)	227 (85.3%)
Week 29	200 (79.1%)	233 (87.6%)
Week 30	200 (79.1%)	225 (84.6%)

The analysis of the target achievement proportion was used the non-responder imputation.
Source：5.3.5.1-2 Table 14.2-4.1

3）7580-011 試験

投与終了時におけるベースラインから intact PTH 濃度平均変化率 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合

検査時期別のベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数、被験者割合を表 2.7.3.3.2.2-4 に示した。

intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下を達成した被験者数（被験者割合）は、Week 52 では 62 名（45.3%）であった。

表 2.7.3.3.2.2-4 intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合（FAS）（7580-011 試験）

Visit	KHK7580 N = 137
Week 1	17 (12.4%)
Week 2	16 (11.7%)
Week 3	12 (8.8%)
Week 4	24 (17.5%)
Week 5	29 (21.2%)
Week 6	42 (30.7%)
Week 7	38 (27.7%)
Week 8	46 (33.6%)
Week 9	45 (32.8%)
Week 10	47 (34.3%)
Week 11	47 (34.3%)
Week 12	46 (33.6%)
Week 13	47 (34.3%)
Week 14	50 (36.5%)
Week 15	54 (39.4%)
Week 16	57 (41.6%)
Week 17	60 (43.8%)
Week 18	58 (42.3%)
Week 19	60 (43.8%)
Week 20	62 (45.3%)
Week 21	62 (45.3%)
Week 22	65 (47.4%)
Week 23	61 (44.5%)
Week 24	63 (46.0%)
Week 25	62 (45.3%)
Week 26	61 (44.5%)
Week 27	63 (46.0%)
Week 28	66 (48.2%)
Week 29	63 (46.0%)
Week 30	64 (46.7%)
Week 31	72 (52.6%)
Week 32	68 (49.6%)
Week 33	65 (47.4%)
Week 34	70 (51.1%)
Week 35	71 (51.8%)
Week 36	63 (46.0%)
Week 37	67 (48.9%)
Week 38	64 (46.7%)
Week 39	66 (48.2%)
Week 40	63 (46.0%)
Week 41	63 (46.0%)
Week 42	57 (41.6%)
Week 43	64 (46.7%)
Week 44	69 (50.4%)
Week 45	69 (50.4%)
Week 46	64 (46.7%)
Week 47	66 (48.2%)
Week 48	64 (46.7%)
Week 49	62 (45.3%)
Week 50	61 (44.5%)
Week 51	64 (46.7%)
Week 52	62 (45.3%)

The analysis of the target achievement proportion was used the non-responder imputation.
Source：5.3.5.2-1 Table 14.2-2

4）7580-012 試験

評価期におけるベースラインから intact PTH 濃度平均変化率 30%以上低下（−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合（副次評価項目）

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合は、それぞれ 29 名及び 74.4%（57.9～87.0%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2-2.1）。

ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合（副次評価項目）

検査時期別に、ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合を算出し、表 2.7.3.3.2.2-5 に示した。

ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数（被験者割合）は、経時的に増加して Week 16 に 34 名（87.2%）に達し、Week 52 では 21 名（53.8%）となった。

表 2.7.3.3.2.2-5 ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合（FAS）（7580-012 試験）

Visit	KHK7580 N = 39
	<=-30%
Week 2	11 (28.2%)
Week 4	13 (33.3%)
Week 6	20 (51.3%)
Week 8	22 (56.4%)
Week 10	26 (66.7%)
Week 12	30 (76.9%)
Week 14	27 (69.2%)
Week 16	34 (87.2%)
Week 18	32 (82.1%)
Week 20	29 (74.4%)
Week 22	29 (74.4%)
Week 24	28 (71.8%)
Week 26	28 (71.8%)
Week 28	29 (74.4%)
Week 30	29 (74.4%)
Week 32	28 (71.8%)
Week 34	24 (61.5%)
Week 36	24 (61.5%)
Week 38	22 (56.4%)
Week 40	22 (56.4%)
Week 42	23 (59.0%)
Week 44	23 (59.0%)
Week 46	23 (59.0%)
Week 48	22 (56.4%)
Week 50	22 (56.4%)
Week 52	21 (53.8%)

The analysis of the target achievement proportion was used the non-responder imputation.
Source：5.3.5.2-2 Table 14.2-4.1

2.7.3.3.2.3 intact PTH 濃度の推移

1）7580-005 試験

ベースライン及び投与終了時の intact PTH 濃度の平均値は、KHK7580 0.5 mg 群では 405.0 及び 356.0 pg/mL、1 mg 群では 360.0 及び 329.9 pg/mL、2 mg 群では 400.3 及び 305.7 pg/mL、プラセボ群では 409.3 及び 427.6 pg/mL、KRN1493 25 mg 群では 444.5 及び 338.8 pg/mL であった（5.3.5.1 Table 14.2.2-3）。

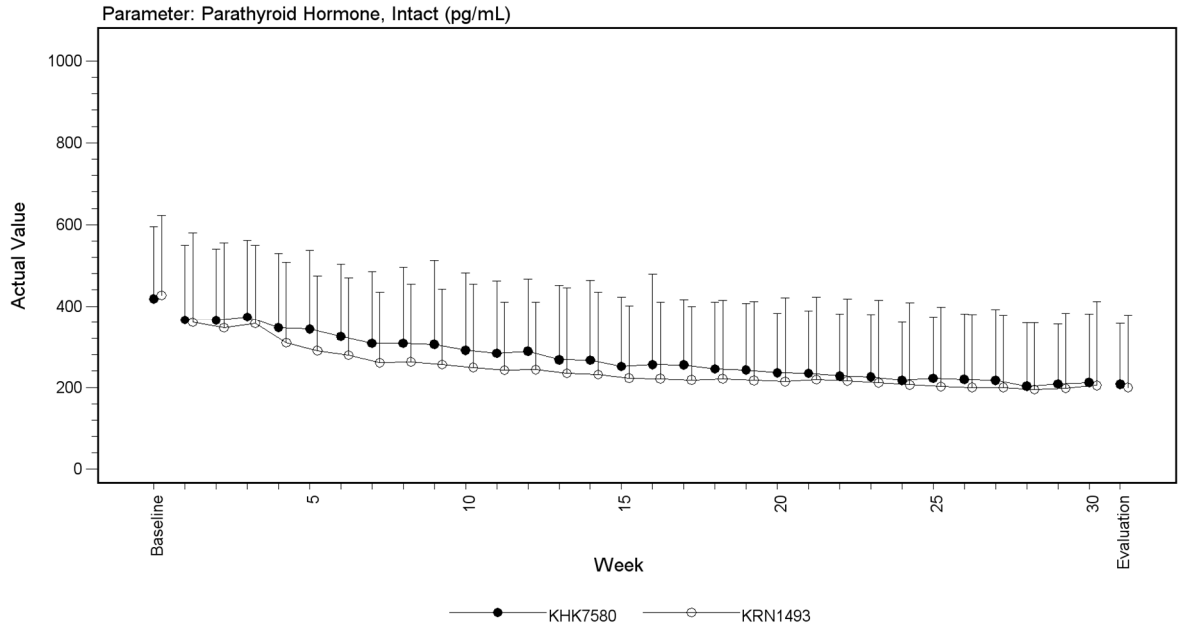
KHK7580 群及び KRN1493 25 mg 群でいずれも治験薬投与後に intact PTH 濃度が低下した。intact PTH 濃度の低値は投与終了時まで持続し、Day 29（治験薬投与終了日の 8 日後）にはいずれの投与量でもおおむねベースライン値まで上昇した。

2）7580-010 試験

intact PTH 濃度の推移を図 2.7.3.3.2.3-1 に示した。

KHK7580 群及び KRN1493 群の intact PTH 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースラインではそれぞれ 418.3±176.9 及び 426.8±195.4 pg/mL であった。intact PTH 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に経時的に低下し、評価期ではそれぞれ 207.8±148.7 及び 199.7±178.7 pg/mL となった（5.3.5.1-2 Table 14.2-5.1）。

図 2.7.3.3.2.3-1 intact PTH 濃度の推移（PPS、平均値+標準偏差）（7580-010 試験）



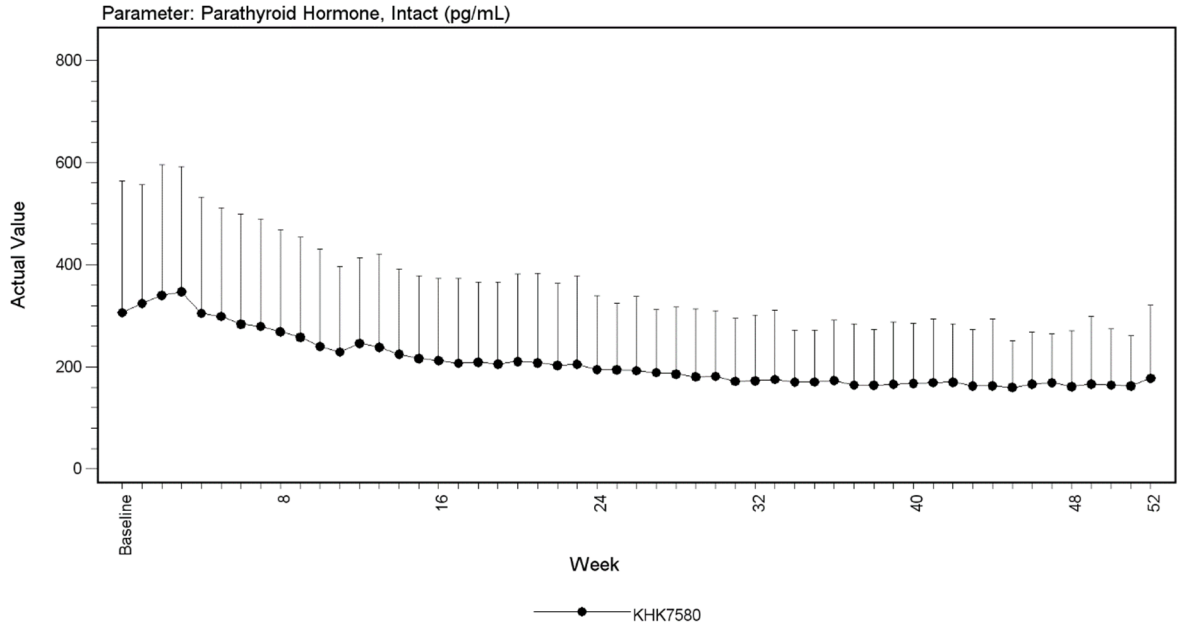
Source：5.3.5.1-2 Figure 14.2-3.1

3）7580-011 試験

intact PTH 濃度の推移を図 2.7.3.3.2.3-2 に示した。

intact PTH 濃度は、ベースライン時に 306.2±257.3 pg/mL であった。治験薬投与開始後に intact PTH 濃度は上昇し、Week 3 で 347.0±244.6 pg/mL となった。その後、intact PTH 濃度は低下し、Week 52 では 177.5±143.2 pg/mL であった（5.3.5.2-1 Table 14.2-3）。

図 2.7.3.3.2.3-2　intact PTH 濃度の推移（FAS、平均値+標準偏差）（7580-011 試験）



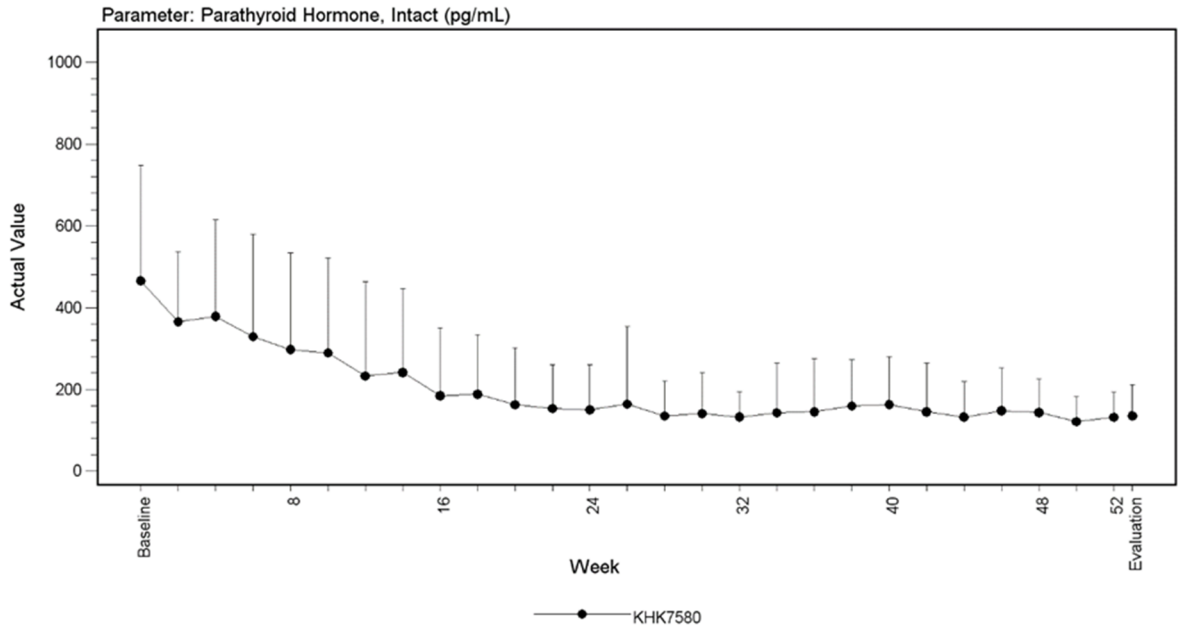
Source：5.3.5.2-1 Figure 14.2-1

4）7580-012 試験

intact PTH 濃度の推移を図 2.7.3.3.2.3-3 に示した。

intact PTH 濃度は、ベースラインでは 465.7±281.6 pg/mL であった。KHK7580 投与開始後に経時的に低下し、Week 16 では 184.7±165.1 pg/mL、Week 52 では 132.0±61.3 pg/mL であった（5.3.5.2-2 Table 14.2-5.1）。

図 2.7.3.3.2.3-3　intact PTH 濃度の推移（FAS、平均値+標準偏差）（7580-012 試験）



Source：5.3.5.2-2 Figure 14.2-2.1

2.7.3.3.2.4 ベースラインからの intact PTH 濃度変化率

1）7580-005 試験

投与終了時における intact PTH 濃度変化率（主要評価項目）

治験薬投与終了時における Day 1 治験薬投与前（ベースライン）からの intact PTH 濃度の変化率を表 2.7.3.3.2.4-1 に示した。intact PTH 濃度の変化率の平均値（95%信頼区間）は、KHK7580 0.5 mg 群で−8.40%（−18.29～1.49%）、1 mg 群で−10.56%（−20.45～−0.67%）、2 mg 群で−20.16%（−30.40～−9.92%）、プラセボ群で 5.54%（−4.80～15.68%）、KRN1493 25 mg 群で−25.86%（−36.10～−15.62%）であった。

表 2.7.3.3.2.4-1 治験薬投与終了時における intact PTH 濃度の変化率（%）（PPS）（7580-005 試験）

Statistic	Placebo N=28	KHK7580			KRN1493
		0.5 mg N=30	1 mg N=30	2 mg N=28	25 mg N=28
n	28	30	30	28	28
Mean	5.44	−8.40	−10.56	−20.16	−25.86
SD	25.85	25.43	22.86	34.23	27.76
Min	−37.21	−47.48	−44.95	−81.15	−64.95
Median	3.52	−12.16	−14.24	−23.83	−29.79
Max	66.60	43.61	48.58	66.82	31.86
95%CI	−4.80, 15.68	−18.29, 1.49	−20.45, −0.67	−30.40, −9.92	−36.10, −15.62
The difference between the Placebo					
Mean	−	−13.84	−16.00	−25.60	−31.30
95%CI	−	−28.08, 0.40	−30.24, −1.76	−40.08, −11.12	−45.78, −16.82
The difference between the KRN1493					
Mean	−	17.46	15.30	5.70	−
95%CI	−	3.22, 31.70	1.06, 29.54	−8.78, 20.18	−

EOT visit was to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
N: Number of subjects in analysis set
n: Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at Day 22, after imputation
The difference between the Placebo: Mean of percent change from baseline in each KHK7580 dose group - mean of percent change from baseline in Placebo
The difference between the KRN1493: Mean of percent change from baseline in each KHK7580 dose group - mean of percent change from baseline in KRN1493
Mean and 95% CI are based on an ANOVA model.
Last Observation until Day 22 carried forward (LOCF) is used to impute missing data.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1-3

治験薬投与終了時におけるベースラインからの intact PTH 濃度の変化率について、KHK7580 0.5 mg 群、1 mg 群、2 mg 群及びプラセボ群の各平均値に対する 7 種類の対比パターンを用いて用量反応プロファイルを検討し、表 2.7.3.3.2.4-2 に示した。多重性を調整した各対比パターンの p 値は、「単調減少」が p=0.002、「1 mg から減少」が p=0.009、「2 mg から減少」が p=0.029、「単調減少（ただし、0.5 mg と 1 mg が同程度）」が p=0.002、「単調減少（ただし、1 mg と 2 mg が同程度）」が p=0.004、「単調減少（ただし、0.5 mg、1 mg、2 mg が同程度）」が p=0.007、「単調減少（ただし、プラセボと 0.5 mg、1 mg と 2 mg がそれぞれ同程度）」が p=0.022 であり、いずれの対比パターンについても統計学的有意差が認められた。

表 2.7.3.3.2.4-2 用量反応プロファイル（PPS、対比パターン）（7580-005 試験）

Contrast pattern	Placebo	0.5 mg	1 mg	2 mg	p-value
Linear	3	1	−1	−3	0.002
Started at 1 mg	3	3	−1	−5	0.009
Started at 2 mg	1	1	1	−3	0.029
Saturated at 0.5 and 1 mg	1	0	0	−1	0.002
Saturated at 1 mg	5	1	−3	−3	0.004
Saturated at 0.5 mg	3	−1	−1	−1	0.007
Started and saturated at 1 mg	1	1	−1	−1	0.022

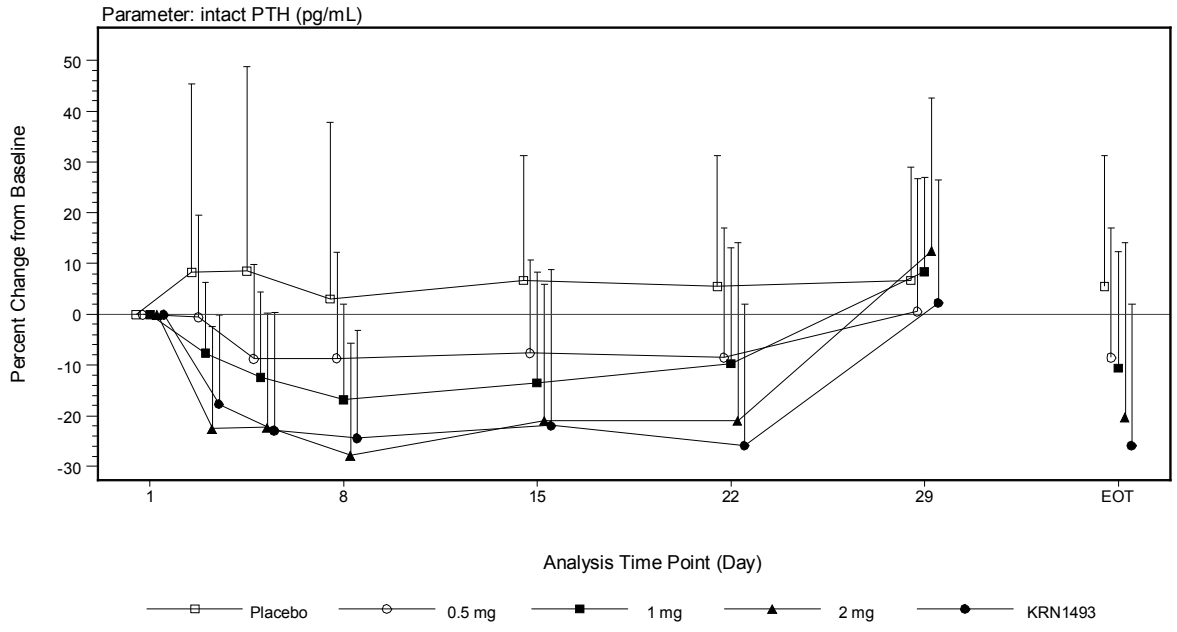
EOT visit was to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
p-value is adjusted the multiplicity of tests by the permutation method.
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1-1

ベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（副次評価項目）

ベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率の推移を図 2.7.3.3.2.4-1 に示した。

KHK7580 群及び KRN1493 25 mg 群では治験薬投与後に intact PTH 濃度が低下し、ベースライン値に対する減少率はいずれの投与量でもおおむね Day 8 に最大となった。Day 8 の変化率（平均値）は、KHK7580 0.5 mg 群で−8.63%、1 mg 群で−16.72%、2 mg 群で−27.76%、プラセボ群で 3.01%、KRN1493 25 mg 群で−24.33%であり、KHK7580 群では用量依存的に低下した。intact PTH 濃度の低値は投与終了時まで持続し、Day 29（治験薬投与終了日の 8 日後）にはいずれの投与量でもおおむねベースライン値まで上昇した（5.3.5.1-1 Table 14.2.2-7）。

図 2.7.3.3.2.4-1 intact PTH 濃度変化率の推移（PPS、平均値+標準偏差）（7580-005 試験）



EOT visit is to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
Source：5.3.5.1-1 Figure 14.2.2-3

2）7580-010 試験

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（副次評価項目）

基本統計量及び 95%信頼区間を投与群ごとに算出し、表 2.7.3.3.2.4-3 に示した。また、ベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率の推移を図 2.7.3.3.2.4-2 に示した。

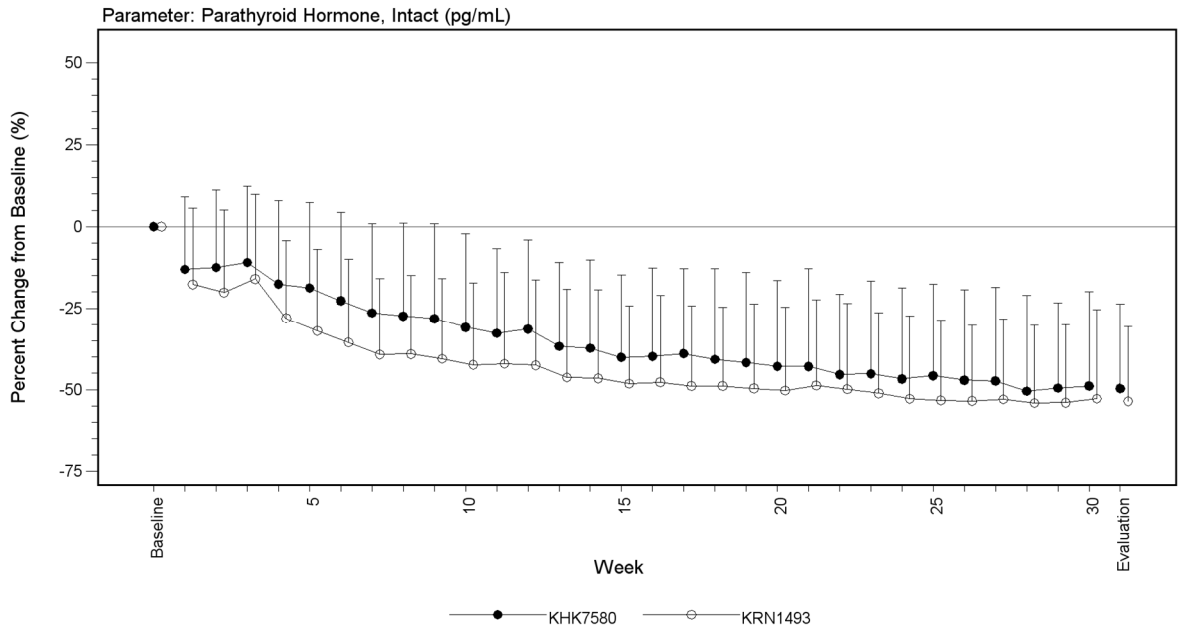
評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率は、KHK7580 群では−49.64±25.87%、KRN1493 群では−53.57±23.00%であった。また、投与群間の差（KHK7580 群−KRN1493 群）（差の両側 95%信頼区間）は、3.92%（−0.29～8.14%）であった。

表 2.7.3.3.2.4-3　評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（PPS）（7580-010 試験）

	statistics	KHK7580 N = 253	KRN1493 N = 266
Mean percent Change from Baseline in intact PTH	n	253	266
	Mean	-49.64	-53.57
	SD	25.87	23.00
	Min	-90.44	-91.37
	Median	-56.06	-58.51
	Max	103.62	43.36
	95%CI*	(-52.85, -46.44)	(-56.34, -50.79)
Mean percent Change from Baseline in intact PTH of (KHK7580-KRN1493)	Mean	3.92	
	95%CI*	(-0.29, 8.14)	

95%CI*: Derived by t statistic.
Source：5.3.5.1-2 Table 14.2-2.1

図 2.7.3.3.2.4-2　intact PTH 濃度変化率（PPS、平均値+標準偏差）（7580-010 試験）



Source：5.3.5.1-2 Figure 14.2-4.1

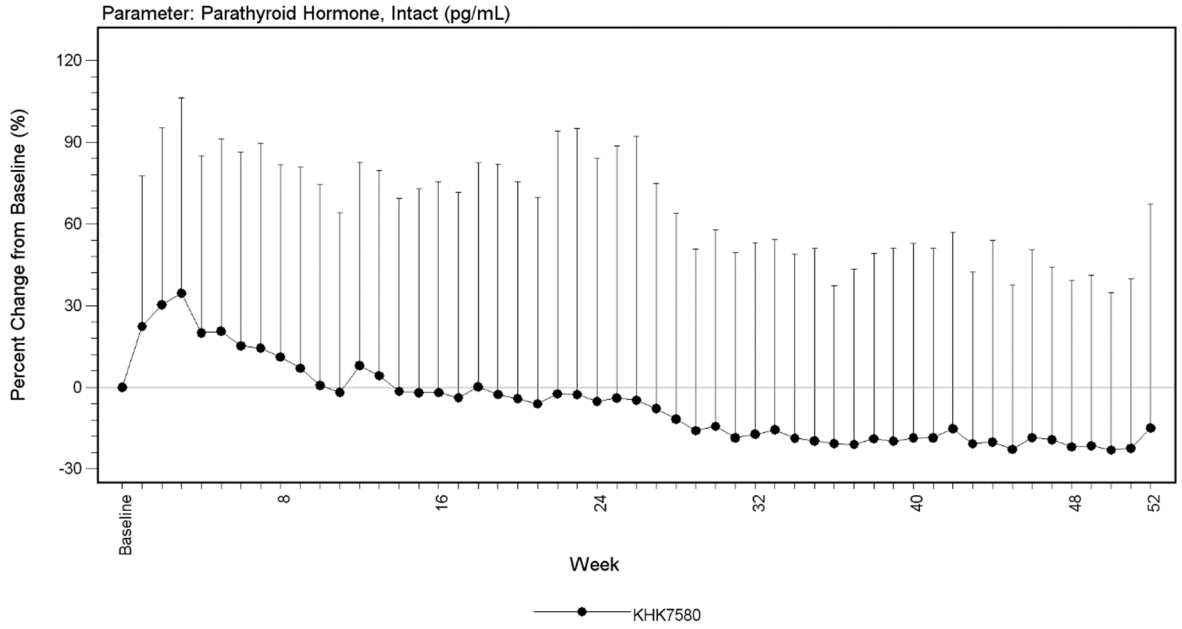
3）7580-011 試験

投与終了時におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率

ベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率の推移を図 2.7.3.3.2.4-3 に示した。

intact PTH 濃度変化率は、Week 3 に 34.58±71.67%となったが、Week 10 にほぼ 0%となった。Week 10 以降、緩やかに低下し、Week 52 での変化率は−14.95±82.33%であった（5.3.5.2-1 Table 14.2-3）。

図 2.7.3.3.2.4-3　intact PTH 濃度変化率の推移（FAS、平均値+標準偏差）（7580-011 試験）



Source：5.3.5.2-1 Figure 14.2-2

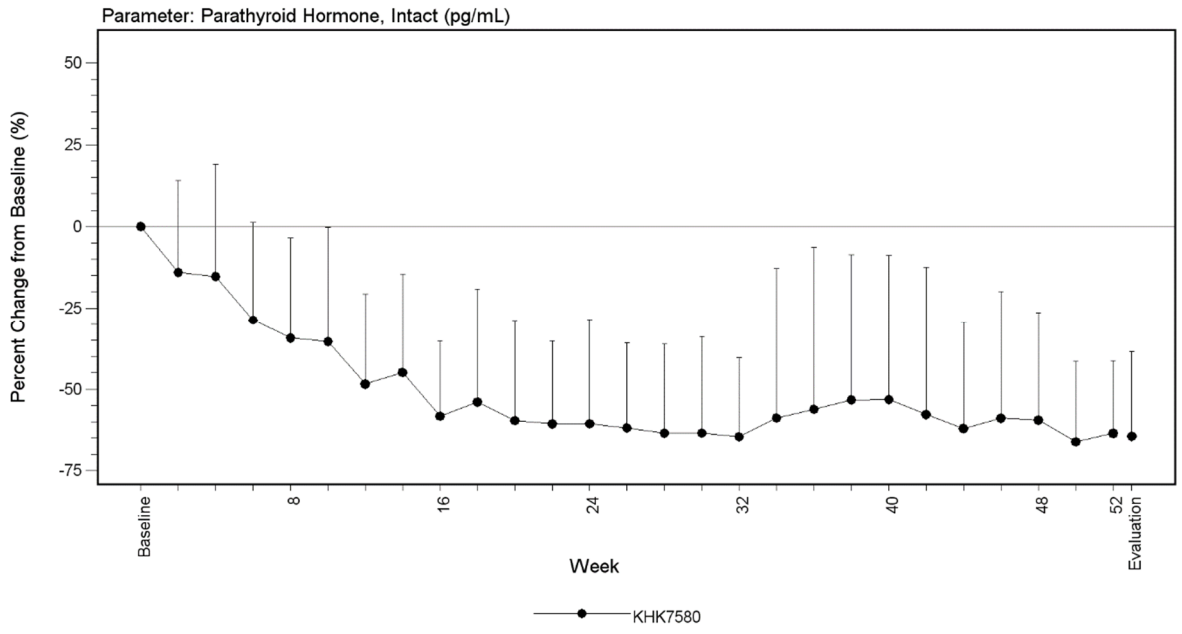
4）7580-012 試験

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（副次評価項目）

intact PTH 濃度のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.3.3.2.4-4 に示した。

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率は、−64.44±26.03%であり、Week 52 では−63.53±22.25%であった（5.3.5.2-2 Table 14.2-2.1、Table 14.2-5.1）。

図 2.7.3.3.2.4-4　intact PTH 濃度変化率の推移（FAS、平均値+標準偏差）（7580-012 試験）



Source：5.3.5.2-2 Figure 14.2-3.1

2.7.3.3.2.5 血清補正 Ca 濃度

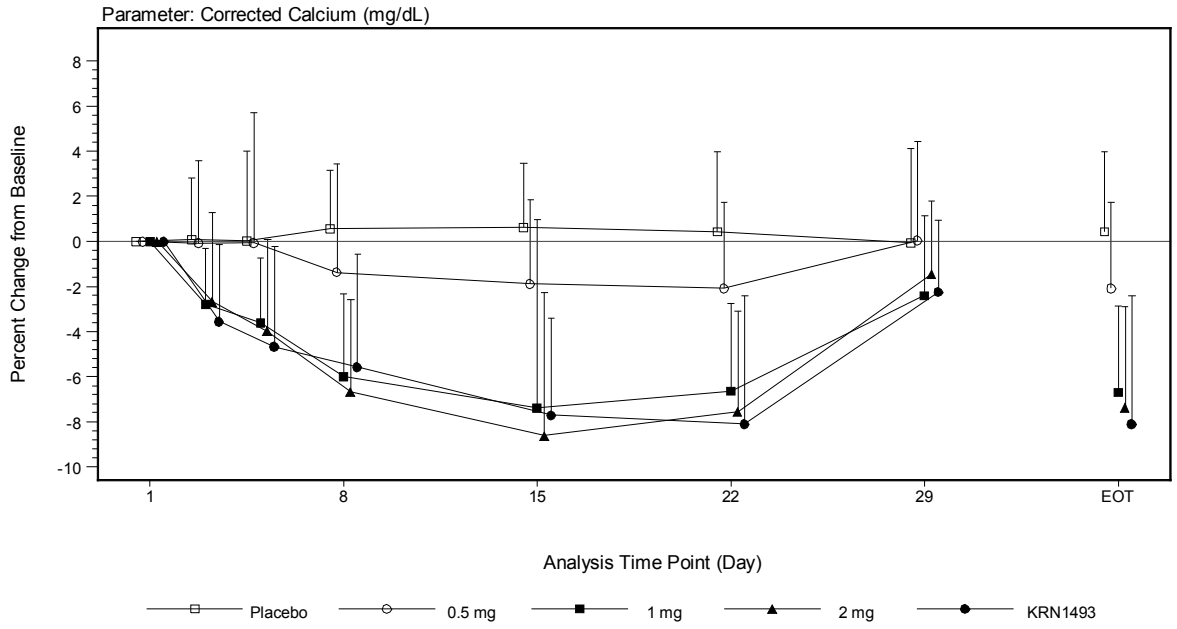
1）7580-005 試験

血清補正 Ca 濃度について、ベースラインからの変化率の推移を図 2.7.3.3.2.5-1 に示した。

ベースライン及び投与終了時の血清補正 Ca 濃度（平均値）は、KHK7580 0.5 mg 群では 9.42 及び 9.22 mg/dL、1 mg 群では 9.68 及び 9.03 mg/dL、2 mg 群では 9.50 及び 8.79 mg/dL、プラセボ群では 9.51 及び 9.54 mg/dL、KRN1493 25 mg 群では 9.41 及び 8.64 mg/dL であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.2-3）。

KHK7580 群及び KRN1493 25 mg 群では治験薬投与後に血清補正 Ca 濃度が低下し、ベースライン値に対する減少率はいずれの投与量でもおおむね Day 15 に最大となった。血清補正 Ca 濃度の低値は投与終了時まで持続し、Day 29 にはいずれの投与量でもおおむねベースライン値まで上昇した（5.3.5.1-1 Table 14.2.2-7）。

図 2.7.3.3.2.5-1 血清補正 Ca 濃度変化率の推移（PPS、平均値+標準偏差）（7580-005 試験）



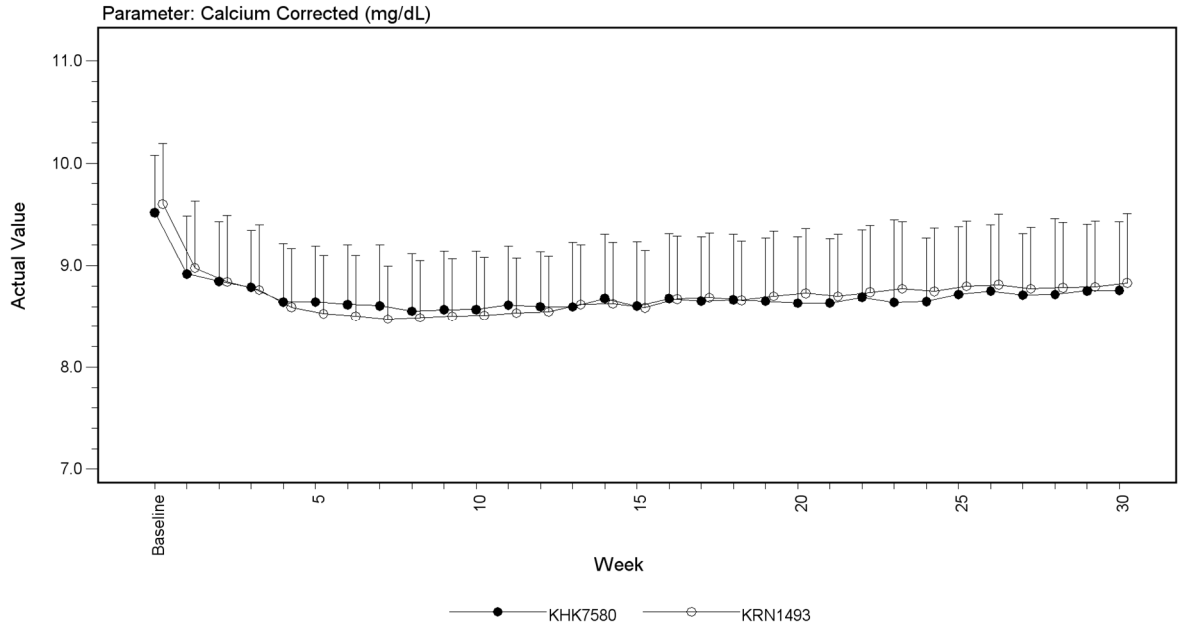
EOT visit is to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
Source：5.3.5.1-1 Figure 14.2.2-3

2）7580-010 試験

血清補正 Ca 濃度の推移を図 2.7.3.3.2.5-2 に示した。

KHK7580 群及び KRN1493 群の血清補正 Ca 濃度は、ベースラインではそれぞれ 9.52±0.56 mg/dL 及び 9.60±0.59 mg/dL であった。血清補正 Ca 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に低下し、KHK7580 群では Week 8、KRN1493 群では Week 7 に最低値（それぞれ 8.56±0.56 mg/dL 及び 8.47±0.52 mg/dL）を示した。その後、いずれの群でもわずかに上昇し、Week 30 の血清補正 Ca 濃度は、KHK7580 群及び KRN1493 群で 8.76±0.67 mg/dL 及び 8.83±0.68 mg/dL となった。また、Week 30 でのベースラインからの変化量は、KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ−0.76±0.80 mg/dL 及び−0.77±0.74 mg/dL であった（5.3.5.1-2 Table 14.2-6.1）。

図 2.7.3.3.2.5-2　血清補正 Ca 濃度の推移（PPS、平均値+標準偏差）（7580-010 試験）



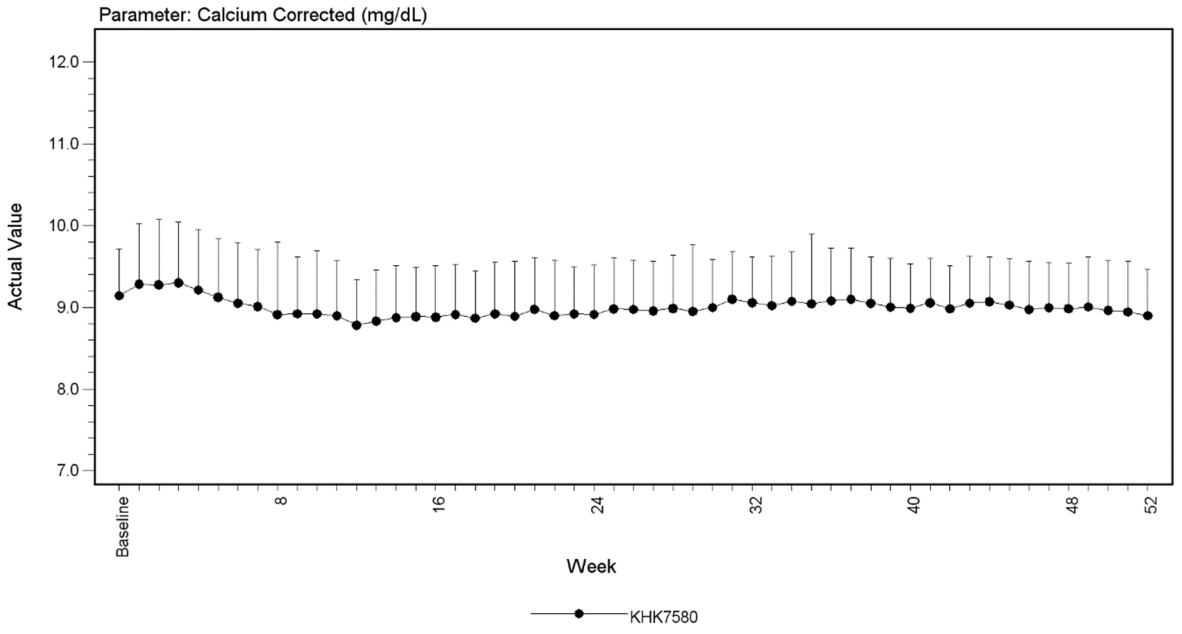
Source：5.3.5.1-2 Figure 14.2-3.1

3）7580-011 試験

血清補正 Ca 濃度の推移を図 2.7.3.3.2.5-3 に示した。

血清補正 Ca 濃度は、ベースライン時に 9.14±0.57 mg/dL であった。治験薬投与開始後に血清補正 Ca 濃度はわずかに上昇し、Week 3 に 9.30±0.74 mg/dL となった。その後、徐々に低下したものの、Week 10 以降はほぼ一定の値で推移し、Week 52 では 8.90±0.57 mg/dL となった（5.3.5.2-1 Table 14.2-4）。

図 2.7.3.3.2.5-3　血清補正 Ca 濃度の推移（FAS、平均値+標準偏差）（7580-011 試験）



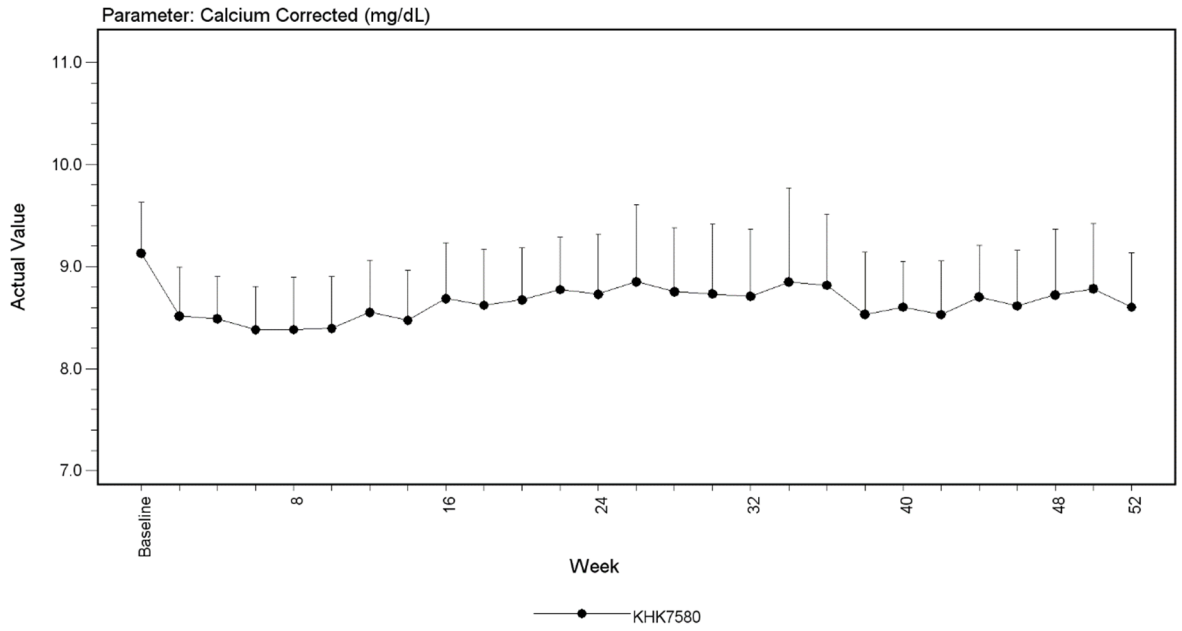
Source：5.3.5.2-1 Figure 14.2-1

4）7580-012 試験

血清補正 Ca 濃度の推移を図 2.7.3.3.2.5-4 に示した。

血清補正 Ca 濃度は、ベースラインでは 9.13±0.50 mg/dL であった。KHK7580 投与開始後に低下し、Week 2 に 8.52±0.48 mg/dL となり、それ以降はおおむね一定の値で推移した（5.3.5.2-2 Table 14.2-6.1）。

図 2.7.3.3.2.5-4　血清補正 Ca 濃度の推移（FAS、平均値+標準偏差）（7580-012 試験）



Source：5.3.5.2-2 Figure 14.2-2.1

2.7.3.3.2.6　血清 P 濃度

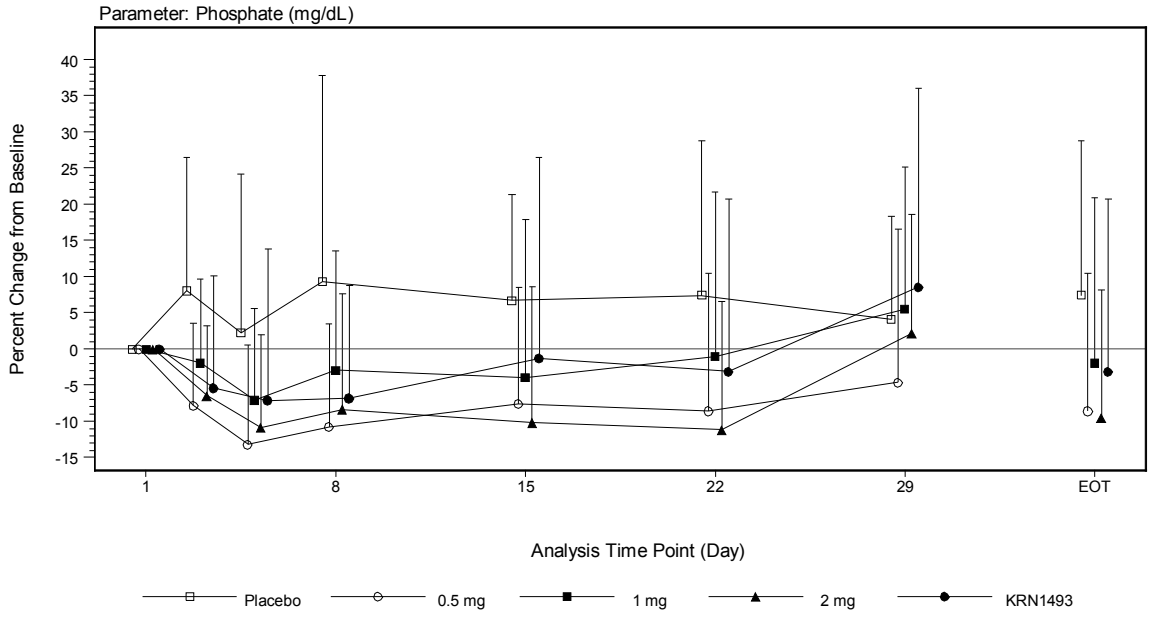
1）7580-005 試験

血清 P 濃度について、ベースラインからの変化率の推移を図 2.7.3.3.2.6-1 に示した。

ベースライン及び投与終了時の血清 P 濃度（平均値）は、KHK7580 0.5 mg 群では 6.02 及び 5.42 mg/dL、1 mg 群では 5.33 及び 5.10 mg/dL、2 mg 群では 5.79 及び 5.16 mg/dL、プラセボ群では 5.46 及び 5.79 mg/dL、KRN1493 25 mg 群では 5.40 及び 5.10 mg/dL であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.2-3）。

KHK7580 群及び KRN1493 25 mg 群では治験薬投与後に血清 P 濃度が低下し、ベースライン値に対する減少率はいずれの投与量でもおおむね Day 5 に最大となった。血清 P 濃度は投与終了時までベースライン値より低い値を維持し、Day 29 にはいずれの投与量でもおおむねベースライン値まで上昇した（5.3.5.1-1　Table 14.2.2-7）。

図 2.7.3.3.2.6-1　血清 P 濃度変化率の推移（PPS、平均値+標準偏差）（7580-005 試験）



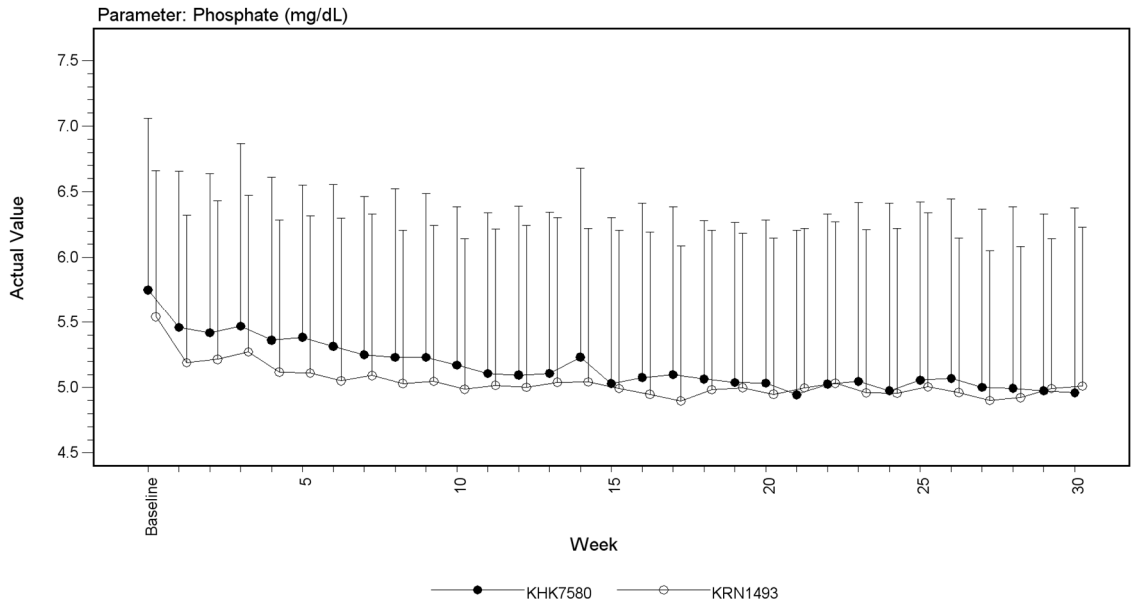
EOT visit is to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
Source：5.3.5.1-1 Figure 14.2.2-4

2）7580-010 試験

血清 P 濃度の推移を図 2.7.3.3.2.6-2 に示した。

KHK7580 群及び KRN1493 群の血清 P 濃度は、ベースラインではそれぞれ 5.75±1.31 mg/dL 及び 5.54±1.12 mg/dL であった。血清 P 濃度は、いずれの投与群でも治験薬投与開始後におおむね経時的に低下し、Week 30 では KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ 4.96±1.42 mg/dL 及び 5.01±1.22 mg/dL であった。また、Week 30 でのベースラインからの変化量は、KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ−0.79±1.43 mg/dL 及び−0.53±1.30 mg/dL であった（5.3.5.1-2 Table 14.2-6.1）。

図 2.7.3.3.2.6-2　血清 P 濃度の推移（PPS、平均値+標準偏差）（7580-010 試験）



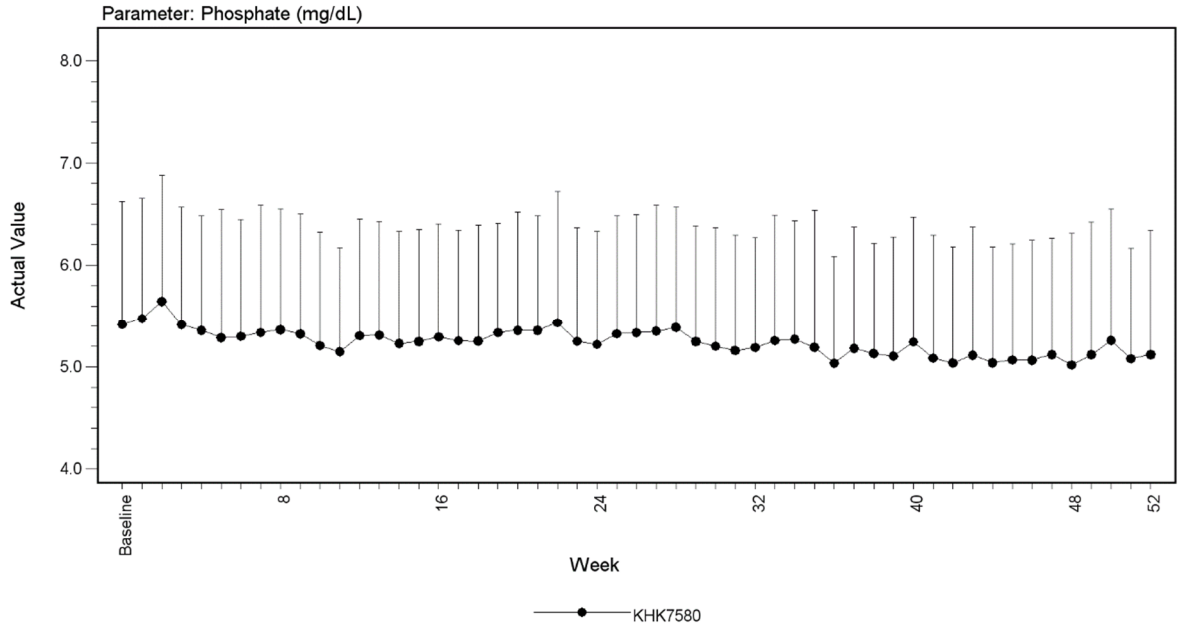
Source：5.3.5.1-2 Figure 14.2.3-1

3）7580-011 試験

血清 P 濃度の推移を図 2.7.3.3.2.6-3 に示した。

血清 P 濃度は、ベースライン時に 5.42±1.21 mg/dL であり、治験薬投与開始後大きな変動はなく、Week 52 では 5.12±1.22 mg/dL であった（5.3.5.2-1 Table 14.2-4）。

図 2.7.3.3.2.6-3　血清 P 濃度の推移（FAS、平均値+標準偏差）（7580-011 試験）



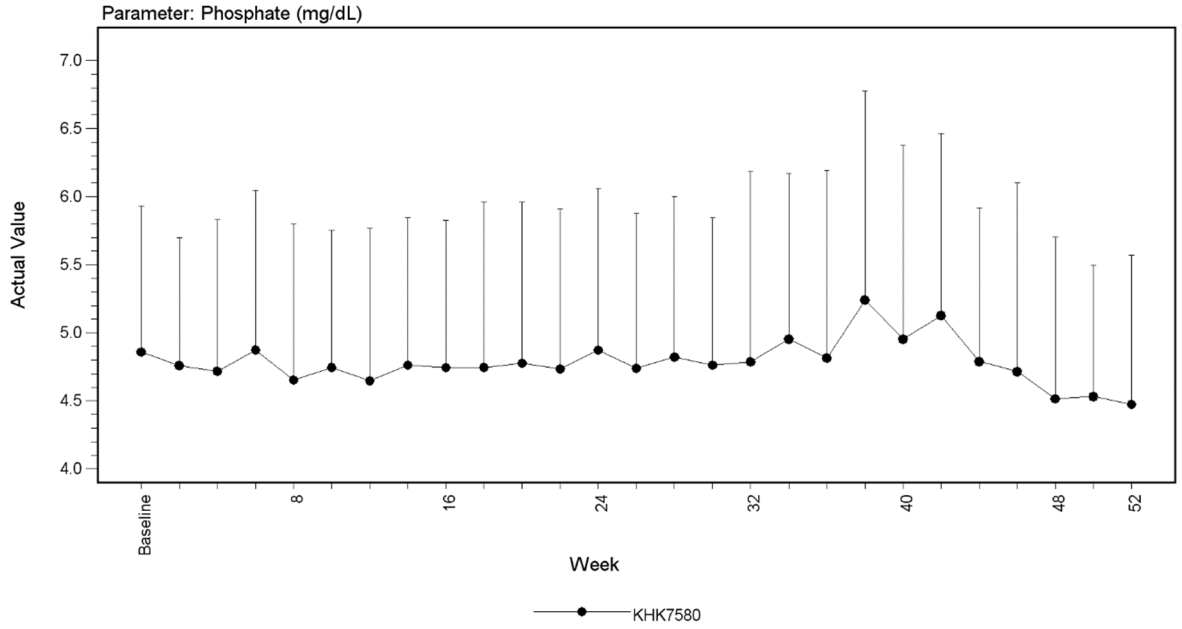
Source：5.3.5.2-1 Figure 14.2-1

4）7580-012 試験

血清 P 濃度の推移を図 2.7.3.3.2.6-4 に示した。

血清 P 濃度は、ベースラインでは 4.86±1.07 mg/dL であった。KHK7580 投与開始以降、一時的に変動がみられた時点はあったものの、Week 52 までおおむね一定の値で推移した（5.3.5.2-2 Table 14.2-6.1）。

図 2.7.3.3.2.6-4　血清 P 濃度の推移（FAS、平均値+標準偏差）（7580-012 試験）



Source：5.3.5.2-2 Figure 14.2-2.1

2.7.3.3.2.7　血清補正 Ca・P 濃度積

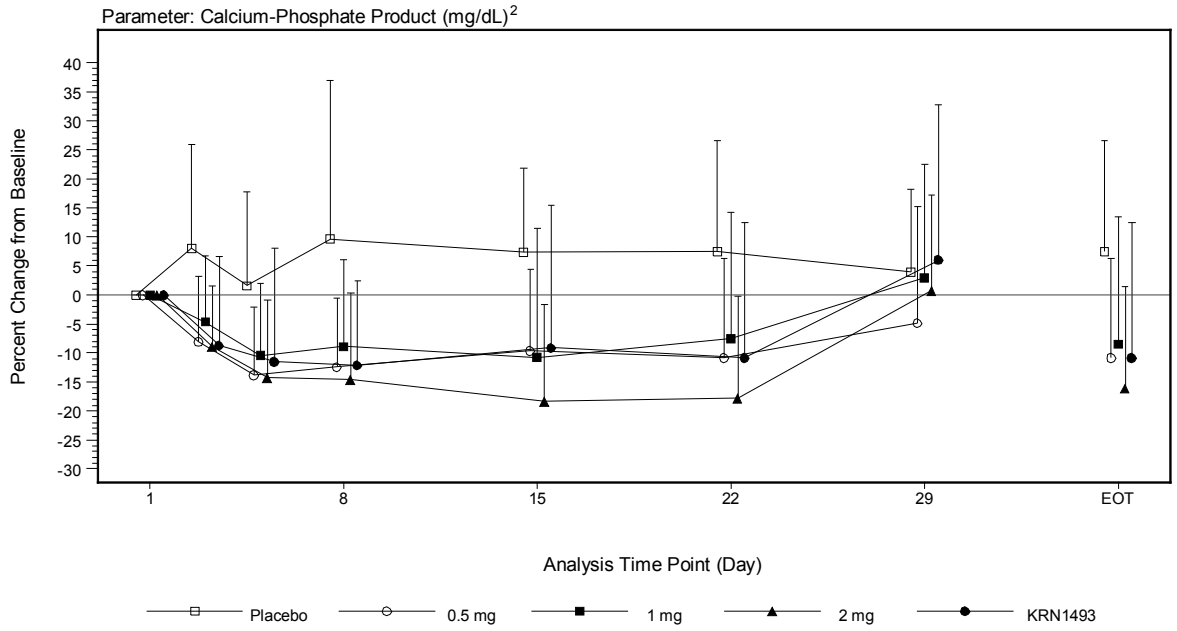
1）7580-005 試験

血清補正 Ca･P 濃度積について､ベースラインからの変化率の推移を図 2.7.3.3.2.7-1 に示した。

ベースライン及び投与終了時の血清補正 Ca・P 濃度積の平均値は、KHK7580 0.5 mg 群では 56.31 及び 49.95 $(mg/dL)^2$、1 mg 群では 51.37 及び 46.21 $(mg/dL)^2$、2 mg 群では 54.68 及び 45.44 $(mg/dL)^2$、プラセボ群では 52.03 及び 55.12 $(mg/dL)^2$、KRN1493 25 mg 群では 51.03 及び 44.29 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.2-3）。

KHK7580 群及び KRN1493 25 mg 群では治験薬投与後に血清補正 Ca・P 濃度積が低下し、ベースライン値に対する減少率はいずれの投与量でもおおむね Day 5～15 に最大となった。血清補正 Ca・P 濃度積は投与終了時までベースラインより低い値を維持し、Day 29 にはいずれの投与量でもおおむねベースライン値まで上昇した（5.3.5.1-1 Table 14.2.2-7）。

図 2.7.3.3.2.7-1 血清補正 Ca・P 濃度積変化率の推移（PPS、平均値+標準偏差）（7580-005 試験）



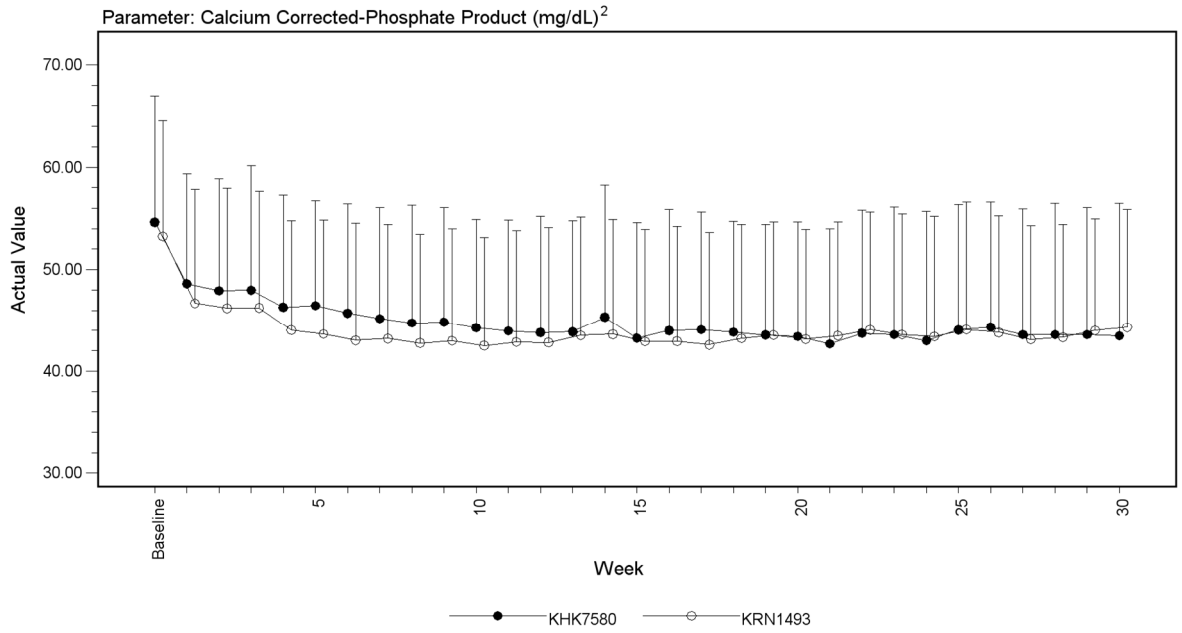
EOT visit is to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
Source：5.3.5.1-1 Figure 14.2.2-4

2）7580-010 試験

血清補正 Ca・P 濃度積の推移を図 2.7.3.3.2.7-2 に示した。

血清補正 Ca・P 濃度積は、ベースラインでは KHK7580 群で 54.63±12.32 $(mg/dL)^2$、KRN1493 群で 53.25±11.32 $(mg/dL)^2$ であった。血清補正 Ca・P 濃度積はいずれの投与群でも治験薬投与開始後におおむね経時的に低下し、Week 30 ではそれぞれ 43.47±13.01 $(mg/dL)^2$ 及び 44.31±11.55 $(mg/dL)^2$ となった。また、Week 30 でのベースラインからの変化量は、KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ−11.16±13.36 $(mg/dL)^2$ 及び−8.94±12.50 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.1-2 Table 14.2-7.1）。

図 2.7.3.3.2.7-2　血清補正 Ca・P 濃度積の推移（PPS、平均値+標準偏差）（7580-010 試験）



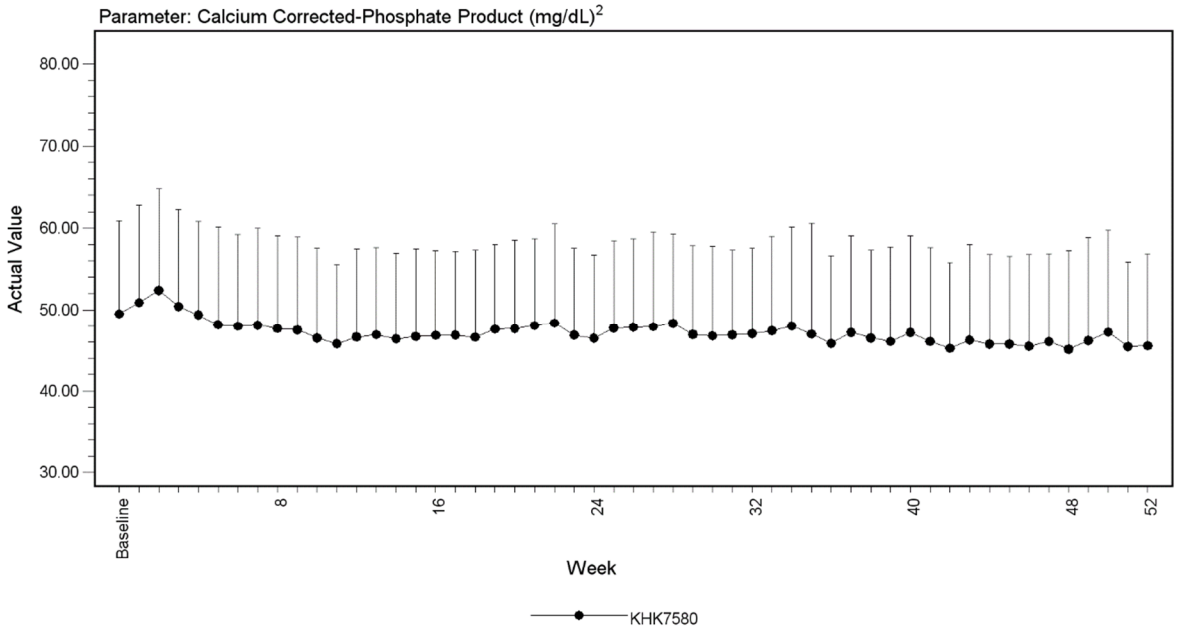
Source：5.3.5.1-2 Figure 14.2-6

3）7580-011 試験

血清補正 Ca・P 濃度積の推移を図 2.7.3.3.2.7-3 に示した。

血清補正 Ca・P 濃度積は、ベースライン時に 49.51±11.39 $(mg/dL)^2$ であった。治験薬投与開始後に血清補正 Ca・P 濃度積はわずかに上昇し、Week 3 に 50.41±11.82 $(mg/dL)^2$ となった。その後、緩やかな低下がみられたものの、Week 10 以降はほぼ一定の値で推移し、Week 52 では 45.55±11.28 $(mg/dL)^2$ となった（5.3.5.2-1 Table 14.2.5-1）。

図 2.7.3.3.2.7-3　血清補正 Ca・P 濃度積の推移（FAS、平均値+標準偏差）（7580-011 試験）



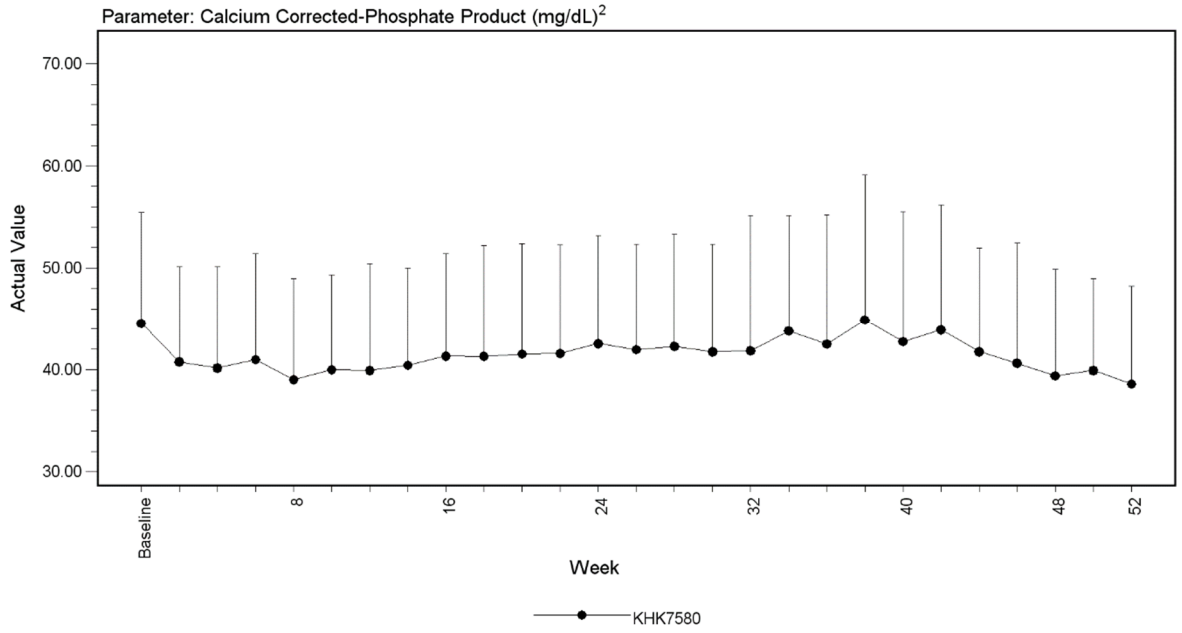
Source：5.3.5.2-1 Figure 14.2-4

4）7580-012 試験

血清補正 Ca・P 濃度積の推移を図 2.7.3.3.2.7-4 に示した。

血清補正 Ca・P 濃度積は、ベースラインでは 44.55±10.88 $(mg/dL)^2$ であった。KHK7580 投与開始後に低下し、Week 2 に 40.75±9.39 $(mg/dL)^2$ となり、Week 32 までおおむね一定の値で推移した。その後、一時的にベースラインの値まで戻った時点が認められたものの、Week 52 では 38.58±9.64 $(mg/dL)^2$ であった（5.3.5.2-2 Table 14.2-7.1）。

図 2.7.3.3.2.7-4　血清補正 Ca・P 濃度積の推移（FAS、平均値+標準偏差）（7580-012 試験）



Source：5.3.5.2-2 Figure 14.2-5

2.7.3.3.2.8　7580-010 試験における分析感度の検討

7580-010 試験は非劣性試験であるため、ICH-E10 に基づき本試験の妥当性を検討した。

1）薬剤効果に対する感度の既存の証拠

KHK7580 の比較対照群として設定したレグパラ®錠のプラセボに対する優越性は国内で実施された「HD 施行中の SHPT 患者を対象とした KRN1493 プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（第 III 相）」（KRN1493/04-A10 試験）にて検証されている。KRN1493/04-A10 試験は、HD 施行中の SHPT 患者を対象に KRN1493 25～100 mg を被験者の intact PTH 濃度が 250 pg/mL 以下に維持されるよう用量調整して 14 週間経口投与した二重盲検並行群間比較試験である。主要評価項目である「投与終了時における血清 intact PTH 濃度の 250 pg/mL 以下達成率」は、KRN1493 群で 51.4%（72 名中 37 名）、プラセボ群で 2.8%（71 名中 2 名）であり、有意な群間差が認められている（p<0.001）（Fukagawa et al, 2008）。

したがって、7580-010 試験には薬剤効果に対する感度の既存の証拠が存在すると考えられた。

2）試験デザインの踏襲

KRN1493/04-A10 試験における主要評価項目の「intact PTH 濃度 250 pg/mL 以下」という目標値は、試験実施当時、正常な骨代謝回転を維持するためには intact PTH 濃度を 120～250 pg/mL に保つことが望ましい（Torres et al, 1995）とする報告があったことから設定した。一方、7580-010 試験では、「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」（日本透析医学会,

2012）の管理目標値に準じて、主要評価項目の目標値を「intact PTH 濃度平均値 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下」と設定した。

また、KRN1493/04-A10 試験では選択基準として「intact PTH 濃度が 300 pg/mL 以上の SHPT 患者」と設定していたが、現在の医療現場で KHK7580 の使用が想定される対象集団に準じることが適切と考え、7580-010 試験では選択基準として「intact PTH 濃度が 240 pg/mL を超えている SHPT 患者」とした。

その他、7580-010 試験の重要なデザイン上の特徴（選択・除外基準、KRN1493 群の用法・用量、併用療法）は、KRN1493/04-A10 試験とほぼ同様の設計であった。

3）非劣性の限界値の設定

非劣性の限界値の設定根拠は 2.7.3.1.3.1.3 項にて記載した。

4）試験の適切な実施

7580-010 試験の被験者集団は、2.7.3.3.1.3　2）項に示すように、KRN1493/04-A10 試験での集団とおおむね類似していた。治験薬投与被験者での服薬遵守率の平均値はいずれの群においても 98%以上と高い遵守率であった（5.3.5.1-2 Table 14.1-4）。したがって、7580-010 試験は治験実施計画書に従って適切に実施され、服薬遵守率が分析感度に与える影響は少ないと考えられた。

7580-010 試験の結果、主要評価項目における投与群間の差（KHK7580−KRN1493）及び差の両側 95%信頼区間（正規近似）は、−4.0%（−11.4～3.5%）であり、95%信頼区間の下限値が非劣性の限界値を上回ったことから、KRN1493 群に対する KHK7580 群の非劣性が検証された。更に、7580-010 試験における評価期（投与 28～30 週後）の KRN1493 群の intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合（FAS）は 67.4%、KRN1493/04-A10 試験における投与終了時（投与 14 週後）の KRN1493 群が達成した被験者割合（FAS）は 51.4%であった（表 2.7.3.3.2.8-1）。

表 2.7.3.3.2.8-1　評価時点における intact PTH 濃度の目標値を達成した被験者割合

	7580-010 試験		KRN1493/04-A10 試験
	KHK7580 N=253	KRN1493 N=266	KRN1493 N=72
Target intact PTH level (>=60 pg/mL to <=240 pg/mL)	72.7% 59.7%	76.7% 67.4%	51.4% (intact PTH≦250)

解析対象：7580-010 試験上段は PPS、下段は FAS、KRN1493/04-A10 試験 FAS
Source：5.3.5.1-2 Table 14.2-1.1、Table 14 2-1.2、Fukagawa et al, 2008

また、2008 年以降、シナカルセト塩酸塩（レグパラ®錠）が使用可能となったことで、高度の SHPT 患者が減少している（Nakamura, 2014）。intact PTH 濃度のベースライン値は、過去に実施された KRN1493/04-A10 試験当時に比べて低下しているため、KRN1493/04-A10 試験の intact PTH 濃度のベースライン値における部分集団解析の結果も参考にした。intact PTH 濃度ベースライン値が 800 pg/mL 未満の被験者における投与終了時の intact PTH 濃度の 250 pg/mL 以下達成被験者割合（FAS）は、KRN1493 群で 61.5%であった（レグパラ®錠申請資料概要 M273, 2007（2.7.3.3.3.2 を参考に算出））。7580-010 試験の KRN1493 群での目標範囲内達成被験者割合（FAS）は 67.4%であり、KRN1493/04-A10 試験の KRN1493 群と同様な有効性が確認された。上記の検討により、7580-010 試験の KRN1493 群はレグパラ®錠の有効性を適切に表しており、KHK7580 群の非劣性を検証する比較対照群としての適切性が担保されたものと考えた。

以上より、本治験は十分な分析感度を有していると考えられた。

2.7.3.3.3 集団における結果の比較

7580-005 試験、7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験について、表 2.7.3.3.3-1 に示した部分集団で解析し、有効性（intact PTH 濃度）について検討した。

なお、部分集団の境界に用いた数値は、「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」（日本透析医学会, 2012）を参考に管理目標値及び SHPT の重症度の観点から、intact PTH 濃度を 500 pg/mL、血清 P 濃度を 6.0 mg/dL、血清補正 Ca 濃度を 9.5 mg/dL（7580-005 試験では 9.0 mg/dL）と設定した。

表 2.7.3.3.3-1 検討した部分集団

部分集団	7580-005 試験	7580-010 試験	7580-011 試験	7580-012 試験
性別（男、女）	○	○	○	○
年齢（65 歳未満、以上）	○	○	○	○
ベースラインの intact PTH 濃度（500 pg/mL 未満、以上）	○	○	○	○
ベースラインの血清補正 Ca 濃度（9.5 mg/dL 未満、以上）	○ (9.0 mg/dL)	○	○	○
ベースラインの血清 P 濃度（6.0 mg/dL 未満、以上）	−	○	○	○
シナカルセト塩酸の使用状況の有無	○	○	○	○
治験薬投与開始前（Week 0）の活性型ビタミン D 製剤の使用の有無	−	○	○	○
原疾患の糖尿病性腎症の有無	−	○	○	○
透析歴（10 年未満、以上）	−	○	○	−
透析液 Ca 濃度（2.5、2.75、3.0 mEq/L）	−	○	○	−
透析種別（HD、HDF）	−	○	○	−
治験薬投与開始用量（KHK7580 1 mg、KHK7580 2 mg）	−	○	○	○

2.7.3.3.3.1 7580-005 試験（5.3.5.1-1）

主要評価項目（投与終了時における intact PTH 濃度のベースラインからの変化率）について、PPS を対象として、被験者背景で分類した部分集団で解析を行い、表 2.7.3.3.3.1-1 に示した。

いずれの因子についても intact PTH 濃度変化率に部分集団による特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.3.3.3.1-1 部分集団別 投与終了時におけるベースラインからの intact PTH 濃度変化率（PPS）（7580-005 試験）

		Statistic	Placebo N=28	0.5 mg N=30	1 mg N=30	2 mg N=28	KRN1493 N=28
Sex	Female	n	5	11	9	12	10
		Mean	12.46	-7.07	-14.75	-28.45	-31.00
		SD	7.27	29.27	22.23	32.79	27.08
		Min	6.81	-45.88	-39.60	-81.15	-63.10
		Median	10.68	-12.14	-14.02	-32.97	-33.05
		Max	24.50	43.61	23.20	23.81	17.52
	Male	n	23	19	21	16	18
		Mean	3.91	-9.17	-8.77	-13.95	-23.00
		SD	28.22	23.75	23.42	35.00	28.48
		Min	-37.21	-47.48	-44.95	-59.91	-64.95
		Median	-6.24	-12.18	-14.46	-22.26	-26.76
		Max	66.60	36.17	48.58	66.82	31.86

表 2.7.3.3.3.1-1 部分集団別 投与終了時におけるベースラインからの intact PTH 濃度変化率（PPS）（7580-005 試験）（続き）

		Statistic	Placebo N=28	0.5 mg N=30	1 mg N=30	2 mg N=28	KRN1493 N=28
Age (years)	<65	n	21	21	15	25	18
		Mean	3.99	-10.34	-5.44	-23.77	-19.31
		SD	27.69	26.29	22.38	31.65	27.74
		Min	-37.21	-47.48	-44.95	-81.15	-64.95
		Median	0.00	-13.73	-8.61	-24.55	-22.17
		Max	66.60	43.61	30.30	66.82	31.86
	>=65	n	7	9	15	3	10
		Mean	9.80	-3.88	-15.68	9.94	-37.65
		SD	20.53	24.16	22.91	47.76	24.86
		Min	-17.92	-39.15	-37.50	-29.34	-63.55
		Median	6.92	-9.22	-23.55	-3.94	-37.82
		Max	37.38	36.17	48.58	63.10	17.52
Baseline of Corrected Calcium (mg/dL)	<9.0 mg/dL	n	8	10	6	8	6
		Mean	-3.96	-15.41	-25.59	-19.49	-31.83
		SD	28.97	23.19	8.92	36.41	33.82
		Min	-37.21	-45.88	-37.50	-54.29	-63.10
		Median	-14.00	-12.81	-25.75	-21.28	-37.82
		Max	37.38	19.22	-14.46	63.10	31.86
	>=9.0 mg/dL	n	20	20	24	20	22
		Mean	9.20	-4.90	-6.81	-20.43	-24.23
		SD	24.25	26.33	23.83	34.30	26.56
		Min	-30.45	-47.48	-44.95	-81.15	-64.95
		Median	5.91	-12.16	-9.83	-24.57	-26.76
		Max	66.60	43.61	48.58	66.82	27.88
Baseline of intact PTH (pg/mL)	<500 pg/mL	n	24	23	26	22	19
		Mean	3.47	-3.71	-13.70	-18.32	-28.09
		SD	24.60	26.48	22.57	37.69	26.34
		Min	-37.21	-47.48	-44.95	-81.15	-64.95
		Median	1.02	-9.22	-15.93	-24.57	-31.71
		Max	54.14	43.61	48.58	66.82	27.88
	>=500 pg/mL	n	4	7	4	6	9
		Mean	17.28	-23.82	9.81	-26.91	-21.15
		SD	33.97	13.85	12.95	17.15	31.66
		Min	-11.23	-41.96	-8.61	-49.30	-63.55
		Median	6.87	-13.73	13.51	-20.12	-21.36
		Max	66.60	-12.14	20.82	-8.61	31.86
Use of Cinacalcet Hydrochloride	Yes	n	17	15	16	15	14
		Mean	8.23	-5.61	-12.30	-15.79	-16.07
		SD	27.73	22.24	23.85	38.84	24.51
		Min	-30.45	-38.12	-44.95	-59.91	-57.51
		Median	6.81	-12.18	-15.48	-24.55	-18.18
		Max	66.60	43.61	30.30	66.82	27.88
	No	n	11	15	14	13	14
		Mean	1.12	-11.20	-8.57	-25.21	-35.65
		SD	23.23	28.78	22.39	28.72	28.16
		Min	-37.21	-47.48	-37.50	-81.15	-64.95
		Median	2.03	-12.14	-12.28	-22.29	-39.37
		Max	37.38	36.17	48.58	22.83	31.86

Source：5.3.5.1-1 Table 14.2.3-7

2.7.3.3.3.2 7580-010 試験（5.3.5.1-2）

主要評価項目（評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合）について、PPS を対象として部分集団で解析を行い、表 2.7.3.3.3.2-1 に示した。

KHK7580 群について、ベースラインの intact PTH 濃度が 500 pg/mL 未満、治験薬投与開始前（Week 0）の活性型ビタミン D 製剤の使用「有」、治験薬投与開始用量が KHK7580 1 mg の部分集団で、それぞれ対となる集団よりも評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合が、KRN1493 群と同様に 20%以上高かった。その他の因子については、各部分集団で大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.3.3.3.2-1 部分集団別 評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（PPS）（7580-010 試験）

		KHK7580 N = 253	KRN1493 N = 266	KHK7580 -KRN1493
Sex	Female	50 (65.8%)	52 (73.2%)	-7.4%
	Male	134 (75.7%)	152 (77.9%)	-2.2%
Age (yrs)	<65	98 (69.5%)	118 (74.7%)	-5.2%
	>=65	86 (76.8%)	86 (79.6%)	-2.8%
Baseline intact PTH (pg/mL)	<500	159 (80.3%)	172 (86.4%)	-6.1%
	>=500	25 (45.5%)	32 (47.8%)	-2.3%
Baseline Calcium Corrected (mg/dL)	<9.5	86 (68.8%)	87 (73.1%)	-4.3%
	>=9.5	98 (76.6%)	117 (79.6%)	-3.0%
Baseline Phosphate (mg/dL)	<6.0	117 (74.5%)	139 (75.1%)	-0.6%
	>=6.0	67 (69.8%)	65 (80.2%)	-10.5%
Use of Cinacalcet Hydrochloride before Screening	N	80 (81.6%)	72 (82.8%)	-1.1%
	Y	104 (67.1%)	132 (73.7%)	-6.6%
Use of Activated Vitamin D Drug and the Derivative at Week 0	N	15 (41.7%)	15 (51.7%)	-10.1%
	Y	169 (77.9%)	189 (79.7%)	-1.9%
Diabetic Nephropathy of Primary Disease	N	134 (71.7%)	156 (76.8%)	-5.2%
	Y	50 (75.8%)	48 (76.2%)	-0.4%
Duration of Dialysis (yrs)	<10	103 (76.3%)	88 (72.7%)	3.6%
	>=10	81 (68.6%)	116 (80.0%)	-11.4%
Dialysate Calcium Concentration (mEq/L)	2.5	51 (71.8%)	55 (78.6%)	-6.7%
	2.75	64 (74.4%)	73 (79.3%)	-4.9%
	3.0	69 (71.9%)	76 (73.1%)	-1.2%
Type of Dialysis	HD	148 (74.0%)	155 (75.2%)	-1.2%
	HDF	36 (67.9%)	49 (81.7%)	-13.7%
Investigational Product Starting Dose*	KHK7580 1 mg	155 (80.7%)	178 (86.4%)	-5.7%
	KHK7580 2 mg	29 (47.5%)	26 (43.3%)	4.2%

KHK7580-KRN1493: Proportion of KHK7580 - Proportion of KRN1493
*Investigational Product Starting Dose: KRN1493 group is categorized by intact PTH < 500 pg/mL or intact PTH >= 500 pg/mL at a week before Week 0.
The analysis of the target achievement proportion was used the non-responder imputation. When the mean for evaluation period was missing, subjects were non-responder.
Source：5.3.5.1-2 Table 14.2-10

また、評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率についても、PPS を対象として主要評価項目と同様に部分集団で解析を行い、表 2.7.3.3.3.2-2 に示した。

KHK7580 群について、治験薬投与開始前（Week 0）の活性型ビタミン D 製剤の使用「有」の部分集団では、対となる集団よりもベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（低下率）が、KRN1493 群と同様に 15%以上高かった。その他の因子については、各部分集団で大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.3.3.3.2-2 部分集団別 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（PPS）（7580-010 試験）

		Statistic	KHK7580 N = 253	KRN1493 N = 266
Sex	Female	n	76	71
		Mean	-48.87	-50.12
		SD	24.00	24.41
		Min	-87.23	-91.37
		Median	-54.67	-53.65
		Max	47.83	43.36
	Male	n	177	195
		Mean	-49.97	-54.82
		SD	26.70	22.39
		Min	-90.44	-90.19
		Median	-56.60	-59.14
		Max	103.62	32.24
Age (yrs)	<65	n	141	158
		Mean	-47.56	-52.68
		SD	28.92	24.16
		Min	-89.01	-91.37
		Median	-54.66	-57.63
		Max	103.62	43.36
	>=65	n	112	108
		Mean	-52.27	-54.86
		SD	21.27	21.23
		Min	-90.44	-90.19
		Median	-57.21	-58.89
		Max	17.52	20.85
Baseline intact PTH (pg/mL)	<500	n	198	199
		Mean	-48.51	-53.35
		SD	25.84	21.31
		Min	-87.23	-89.47
		Median	-55.59	-58.37
		Max	103.62	20.85
	>=500	n	55	67
		Mean	-53.71	-54.20
		SD	25.84	27.58
		Min	-90.44	-91.37
		Median	-61.02	-59.16
		Max	47.83	43.36
Baseline Calcium Corrected (mg/dL)	<9.5	n	125	119
		Mean	-44.81	-52.61
		SD	28.72	26.19
		Min	-90.44	-91.37
		Median	-50.44	-59.07
		Max	103.62	32.24
	>=9.5	n	128	147
		Mean	-54.36	-54.33
		SD	21.85	20.10
		Min	-89.01	-89.47
		Median	-60.12	-58.35
		Max	47.83	43.36

表 2.7.3.3.3.2-2 部分集団別 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（PPS）（7580-010 試験）（続き）

		Statistic	KHK7580 N = 253	KRN1493 N = 266
Baseline Phosphate (mg/dL)	<6.0	n	157	185
		Mean	-50.30	-53.02
		SD	22.96	23.86
		Min	-87.23	-91.37
		Median	-55.81	-58.37
		Max	22.39	32.24
	>=6.0	n	96	81
		Mean	-48.57	-54.82
		SD	30.14	20.99
		Min	-90.44	-90.19
		Median	-56.34	-58.59
		Max	103.62	43.36
Use of Cinacalcet Hydrochloride before Screening	N	n	98	87
		Mean	-53.02	-56.24
		SD	23.15	23.68
		Min	-87.23	-90.19
		Median	-56.64	-61.68
		Max	17.52	32.24
	Y	n	155	179
		Mean	-47.51	-52.27
		SD	27.32	22.61
		Min	-90.44	-91.37
		Median	-55.58	-57.25
		Max	103.62	43.36
Use of Activated Vitamin D Drug and the Derivative at Week 0	N	n	36	29
		Mean	-35.23	-31.66
		SD	20.32	25.79
		Min	-68.81	-73.03
		Median	-37.87	-38.58
		Max	17.52	32.24
	Y	n	217	237
		Mean	-52.04	-56.25
		SD	25.96	21.19
		Min	-90.44	-91.37
		Median	-57.52	-60.57
		Max	103.62	43.36
Diabetic Nephropathy of Primary Disease	N	n	187	203
		Mean	-49.37	-53.39
		SD	25.21	22.62
		Min	-90.44	-90.19
		Median	-55.59	-57.37
		Max	103.62	43.36
	Y	n	66	63
		Mean	-50.40	-54.12
		SD	27.87	24.35
		Min	-89.01	-91.37
		Median	-57.85	-59.16
		Max	47.83	32.24

表 2.7.3.3.3.2-2 部分集団別 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（PPS）（7580-010 試験）（続き）

		Statistic	KHK7580 N = 253	KRN1493 N = 266
Duration of Dialysis (yrs)	<10	n	135	121
		Mean	-50.28	-52.43
		SD	23.55	25.52
		Min	-84.91	-91.37
		Median	-55.67	-57.88
		Max	22.39	32.24
	>=10	n	118	145
		Mean	-48.91	-54.51
		SD	28.38	20.71
		Min	-90.44	-84.95
		Median	-56.61	-58.89
		Max	103.62	43.36
Dialysate Calcium Concentration (mEq/L)	2.5	n	71	70
		Mean	-47.22	-51.32
		SD	31.73	24.34
		Min	-89.01	-90.09
		Median	-55.67	-54.80
		Max	103.62	20.85
	2.75	n	86	92
		Mean	-50.40	-54.32
		SD	23.35	24.37
		Min	-87.23	-90.19
		Median	-57.12	-60.55
		Max	17.15	43.36
	3.0	n	96	104
		Mean	-50.76	-54.42
		SD	23.24	20.85
		Min	-90.44	-91.37
		Median	-56.05	-57.63
		Max	22.39	10.61
Type of Dialysis	HD	n	200	206
		Mean	-50.43	-53.96
		SD	26.47	22.72
		Min	-90.44	-90.09
		Median	-56.64	-58.12
		Max	103.62	43.36
	HDF	n	53	60
		Mean	-46.69	-52.20
		SD	23.47	24.07
		Min	-78.78	-91.37
		Median	-48.88	-59.16
		Max	14.63	32.24

表 2.7.3.3.3.2-2 部分集団別 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（PPS）（7580-010 試験）（続き）

		Statistic	KHK7580 N = 253	KRN1493 N = 266
Investigational Product Starting Dose*	KHK7580 1 mg	n	192	206
		Mean	-48.44	-54.10
		SD	25.68	21.17
		Min	-87.23	-89.47
		Median	-55.41	-58.58
		Max	103.62	20.85
	KHK7580 2 mg	n	61	60
		Mean	-53.42	-51.74
		SD	26.33	28.53
		Min	-90.44	-91.37
		Median	-61.85	-58.47
		Max	47.83	43.36

*Investigational Product Starting Dose: KRN1493 group is categorized by intact PTH < 500 pg/mL or intact PTH >= 500 pg/mL at a week before Week 0.
Source：5.3.5.1-2 Table 14.2-11

2.7.3.3.3.3 7580-011 試験（5.3.5.2-1）

Week 24 の intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合について、FAS を対象として部分集団で解析を行い表 2.7.3.3.3.3-1 に示した。

65 歳以上の被験者では、65 歳未満の被験者と比較して Week 24 の intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合が 20%以上低い傾向が認められた。

その他の因子については、各部分集団で大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.3.3.3.3-1 部分集団別 Week 24 の intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（FAS）（7580-011 試験）

		KHK7580 N = 137
Sex	Female	37 (66.1%)
	Male	57 (70.4%)
Age (yrs)	<65	65 (78.3%)
	>=65	29 (53.7%)
Baseline intact PTH (pg/mL)	<500	84 (67.7%)
	>=500	10 (76.9%)
Baseline Corrected Calcium (mg/dL)	<9.5	70 (71.4%)
	>=9.5	24 (61.5%)
Baseline Phosphate (mg/dL)	<6.0	63 (68.5%)
	>=6.0	31 (68.9%)
Use of Cinacalcet Hydrochloride before Week 0	N	14 (70.0%)
	Y	80 (68.4%)
Diabetic Nephropathy of Primary disease	N	72 (65.5%)
	Y	22 (81.5%)
Use of Activated Vitamin D Drug and the Derivative at Week 0	N	14 (77.8%)
	Y	80 (67.2%)
Duration of Dialysis	<10 years	47 (77.0%)
	>=10 years	47 (61.8%)
Dialysate Calcium Concentration (mEq/L)	2.5	9 (75.0%)
	2.75	40 (67.8%)
	3.0	45 (68.2%)

表 2.7.3.3.3.3-1 部分集団別 Week 24 の intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（FAS）（7580-011 試験）（続き）

		KHK7580 N = 137
Type of Dialysis	HD HDF	60 (66.7%) 34 (72.3%)
Investigational Product Starting Dose	KHK7580 1 mg KHK7580 2 mg	90 (68.2%) 4 (80.0%)

The analysis of the target achievement proportion was used the non-responder imputation.
Source：5.3.5.2-1 Table 14.2-7

2.7.3.3.3.4 7580-012 試験（5.3.5.2-2）

主要評価項目（評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合）について、FAS を対象として部分集団で解析を行い、表 2.7.3.3.3.4-1 に示した。

65 歳以上、ベースラインの血清 P 濃度が 6.0 mg/dL 以上、原疾患に糖尿病性腎症あり、治験薬投与開始用量が 1 mg の部分集団で、それぞれ対となる部分集団よりも、評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合が約 20%高かった。その他の因子については、各部分集団で大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.3.3.3.4-1 部分集団別 評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（FAS）（7580-012 試験）

		KHK7580 N = 39
Sex	Female Male	12 (75.0%) 16 (69.6%)
Age (yrs)	<65 >=65	13 (61.9%) 15 (83.3%)
Baseline intact PTH (pg/mL)	<500 >=500	20 (76.9%) 8 (61.5%)
Baseline Corrected Calcium (mg/dL)	<9.5 >=9.5	21 (75.0%) 7 (63.6%)
Baseline Phosphate (mg/dL)	<6.0 >=6.0	21 (67.7%) 7 (87.5%)
Use of Cinacalcet Hydrochloride before Screening	N Y	22 (73.3%) 6 (66.7%)
Diabetic Nephropathy of Primary disease	N Y	20 (66.7%) 8 (88.9%)
Use of Activated Vitamin D Drug and the Derivative at Week 0	N Y	9 (64.3%) 19 (76.0%)
Investigational Product Starting Dose	KHK7580 1 mg KHK7580 2 mg	24 (75.0%) 4 (57.1%)

The analysis of the target achievement proportion was used the non-responder imputation. When the mean for evaluation period was missing, subjects were non-responder.
Source：5.3.5.2-2 Table 14.2-9

また、評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率についても、FAS を対象として同様に部分集団ごとに要約統計量を算出し、表 2.7.3.3.3.4-2 に示した。

ベースラインの intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上及び治験薬投与開始用量が 2 mg の部分集団で、それぞれ対となる部分集団よりも、ベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（低下

率）が 15%以上大きかった。その他の因子については、各部分集団で大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.3.3.3.4-2 部分集団別 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（FAS）（7580-012 試験）

		Statistic	KHK7580 N = 39
Sex	Female	n	13
		Mean	-68.17
		SD	23.58
		Min	-92.28
		Median	-77.31
		Max	-6.28
	Male	n	19
		Mean	-61.89
		SD	27.92
		Min	-89.54
		Median	-69.82
		Max	27.08
Age (yrs)	<65	n	17
		Mean	-61.63
		SD	31.39
		Min	-92.28
		Median	-69.82
		Max	27.08
	>=65	n	15
		Mean	-67.62
		SD	18.81
		Min	-89.54
		Median	-75.58
		Max	-11.72
Baseline intact PTH (pg/mL)	<500	n	22
		Mean	-57.06
		SD	28.32
		Min	-86.28
		Median	-65.76
		Max	27.08
	>=500	n	10
		Mean	-80.66
		SD	6.09
		Min	-92.28
		Median	-78.40
		Max	-74.61
Baseline Calcium Corrected (mg/dL)	<9.5	n	24
		Mean	-63.80
		SD	26.83
		Min	-92.28
		Median	-72.58
		Max	27.08
	>=9.5	n	8
		Mean	-66.36
		SD	25.12
		Min	-84.45
		Median	-76.20
		Max	-6.28

表 2.7.3.3.3.4-2 部分集団別 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（FAS）（7580-012 試験）（続き）

		Statistic	KHK7580 N = 39
Baseline Phosphate (mg/dL)	<6.0	n	25
		Mean	-62.82
		SD	28.39
		Min	-92.28
		Median	-70.54
		Max	27.08
	>=6.0	n	7
		Mean	-70.22
		SD	15.08
		Min	-84.45
		Median	-77.31
		Max	-47.72
Use of Cinacalcet Hydrochloride before Screening	N	n	25
		Mean	-62.56
		SD	28.07
		Min	-92.28
		Median	-69.82
		Max	27.08
	Y	n	7
		Mean	-71.13
		SD	16.80
		Min	-78.94
		Median	-77.31
		Max	-33.08
Diabetic Nephropathy of Primary Disease	N	n	24
		Mean	-62.66
		SD	29.60
		Min	-92.28
		Median	-76.68
		Max	27.08
	Y	n	8
		Mean	-69.77
		SD	8.90
		Min	-81.13
		Median	-72.22
		Max	-57.62
Use of Activated Vitamin D Drug and the Derivative at Week 0	N	n	11
		Mean	-59.64
		SD	35.72
		Min	-92.28
		Median	-74.61
		Max	27.08
	Y	n	21
		Mean	-66.95
		SD	19.83
		Min	-89.54
		Median	-75.58
		Max	-6.28

表 2.7.3.3.3.4-2　部分集団別　評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（FAS）（7580-012 試験）（続き）

		Statistic	KHK7580 N = 39
Investigational Product Starting Dose	KHK7580 1 mg	n	27
		Mean	-62.10
		SD	27.68
		Min	-92.28
		Median	-70.54
		Max	27.08
	KHK7580 2 mg	n	5
		Mean	-77.05
		SD	6.06
		Min	-84.45
		Median	-77.40
		Max	-67.65

Source：5.3.5.2-2 Table 14.2-10

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

KHK7580 の用法・用量は以下のとおり設定した。

【用法・用量】

通常、成人には、エボカルセトとして 1 回 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。患者の状態に応じて開始用量として 1 日 1 回 2 mg を経口投与することができる。以後は、患者の PTH 及び血清 Ca 濃度の十分な観察のもと、1 日 1 回 1～8 mg の間で適宜用量を調整し、経口投与するが、効果不十分な場合には適宜用量を調整し、1 日 1 回 12 mg まで経口投与することができる。

本項では、KHK7580 の用法・用量に関する情報をまとめた。

2.7.3.4.1 薬物動態からの検討

2.7.3.4.1.1 透析方法（HD 及び PD）（2.7.2.3.3.5）

7580-003 試験及び 7580-004 試験において、HD 又は PD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 1 mg を単回投与した結果、平均血漿中 KHK7580 濃度は HD 患者に比べ PD 患者でやや高く推移した。C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$の平均値はいずれも、HD 患者より PD 患者において高値であったが、これらの薬物動態パラメータは両患者群で同様のばらつきを示し、顕著な差は認められなかった（2.7.2.3.3.5）。このことより、透析方法の違いは KHK7580 の薬物動態に大きな影響を与えないことが示唆された。

なお、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした 7580-003 試験においては、透析クリアランスは KHK7580 1 及び 4 mg でそれぞれ−11.89 及び−14.82 mL/min と算出されたことから、KHK7580 は HD によるクリアランスを受けないと考えられた（2.7.2.2.3.1）。更に、PD 施行中の SHPT 患者を対象とした 7580-004 試験においては、透析排液中の KHK7580 濃度は多くの採取時点で BLQ（1.00 ng/mL 未満）であった。排泄率は最大でも 1.00～2.33%であり、透析排液への排泄はほとんど認められなかった（2.7.2.2.3.2）。

2.7.3.4.1.2 肝機能障害患者への投与（2.7.2.3.3.4）

7580-008 試験において、健康成人、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A の肝硬変患者）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B の肝硬変患者）に KHK7580 を 1 mg 単回経口投与したとき、C_{max} は健康成人及び肝機能障害患者で顕著な差が認められなかった。$AUC_{0-\infty}$は、肝機能障害患者の方が健康成人より 1.28～2.18 倍高かった。SHPT 患者データを用いた母集団薬物動態解析により、ALB、BIL、AST、ALT は CL/F に対して影響を与える共変量ではなかった。ALP が基準値超の被験者において CL/F が低下する傾向が認められたものの、個体間及び個体内変動を考慮すると ALP は KHK7580 の薬物動態に対して大きな影響を与えないと考えられた。

これらの結果より、KHK7580 の薬物動態は肝機能低下により影響を受け、肝機能障害を有する患者では血漿中曝露量が増大する可能性があり、肝機能が低下した患者に投与する際には注意が必要であると考えられた。

2.7.3.4.1.3 食事の影響（2.7.2.3.4.1）

最終製剤を用いた食事の影響試験（7580-013 試験）において、絶食下投与に比べ食後投与では、C_{max} は約 20%程度の低下が認められたが、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$に影響は認められなかった

（2.7.1.3.3）。また、食事条件を規定せずに実施された第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）で、KHK7580 の有効性が認められ、安全性に問題がないことが確認された。

これらの結果から、食事の影響は臨床的に重要ではなく、食事条件は KHK7580 の薬物動態に対して大きな影響を与えないと考えられたため、食事と服薬の時期については特別な設定を設けなかった。

2.7.3.4.2 有効性からの検討

2.7.3.4.2.1 開始用量

7580-005 試験の主要評価項目である投与終了時における intact PTH 濃度の変化率の平均値（95%信頼区間、以下同様）は、KHK7580 1 mg 群で−10.56%（−20.45～−0.67%）、2 mg 群で−20.16%（−30.40～−9.92%）、KRN1493 25 mg 群で−25.86%（−36.10～−15.62%）であった（2.7.3.3.2.4）。また、KHK7580 群及び KRN1493 25 mg 群では治験薬投与後に血清補正 Ca 濃度が低下し、ベースライン値に対する減少率はいずれの投与量でもおおむね Day 15 に最大となった。Day 15 の変化率は、KHK7580 1 mg 群で−7.38%、2 mg 群で−8.62%、KRN1493 25 mg 群で−7.70%であった（2.7.3.3.2.5）。これらの結果から、KHK7580 2 mg と KRN1493 25 mg の intact PTH 濃度低下作用及び血清補正 Ca 濃度低下作用が近似していることが示唆された。

一方、カルシミメティクスに特徴的な Ca 減少に関する有害事象及び Ca 低下によって治験の中止に至った被験者は、KHK7580 1 mg 群よりも 2 mg 群で多く認められた（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1）。

以上のことから、被験者の安全を考慮し、主たる開始用量としては 1 mg が適切と考えた。ただし、「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」（日本透析医学会, 2012）において intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上の患者を高度の SHPT 患者と分類していることを踏まえ、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度 9.0 mg/dL 以上の SHPT 患者では、2 mg を開始用量とすることで早期に治療効果が発揮できると考えた。したがって、KHK7580 の開始用量は 1 mg とし、患者の状態に応じて 2 mg を投与できることとした。

なお、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）の 3 試験においては、予定している開始用量（1 mg 又は 2 mg）で試験を実施した結果、いずれの試験においても有効性及び安全性が確認された。

2.7.3.4.2.2 維持用量

7580-010 試験では、KHK7580 群は事前検査における治験薬投与開始 1 週間前の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 未満の被験者では 1 mg から、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上の被験者では 2 mg から投与を開始し、以降は 1～8 mg で用量を調整した。一方、KRN1493 群は、レグパラ®錠として承認されている用法・用量に従い、事前検査時の intact PTH 濃度によらずすべての被験者で 25 mg から投与を開始し、以降は 12.5～100 mg で用量を調整した。それぞれ 1 日 1 回 30 週間投与した結果、有効性の主要評価項目（評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合）について、KHK7580 の KRN1493 に対する非劣性（非劣性マージン 15%）が検証された（5.3.5.1-2 11.4.1.1 項）。このことから、KHK7580 1～8 mg 投与は KRN1493 12.5～100 mg と同様の十分な臨床効果を発揮することが示された。

7580-011 試験及び 7580-012 試験では、開始用量は 1 mg としたが、事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者は 2 mg より開始し、以降は 1～12 mg の範囲で用量を調整することとした。7580-011 試験及び 7580-012 試験の結果から、それぞれ長期にわたり intact PTH 濃度の目標範囲内での維持が可能であることが示された。

以上の結果から、KHK7580 の臨床使用に際しては、通常 1～8 mg の間で適宜増減することとした。

なお、7580-003 試験において、KHK7580 12 mg を反復投与したときの安全性及び忍容性が確認されている（5.3.3.2-1）。また、7580-011 試験及び 7580-012 試験においては、KHK7580 を 1 日 1 回 1～12 mg の間で個体内用量調整で 52 週間投与した際の安全性及び有効性が確認されている（5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）。このことから、効果が十分にみられない場合には、臨床試験で安全性が確認されている最高用量である 12 mg を上限として投与することとした。

2.7.3.4.2.3 透析方法（HD 及び PD）

PD 施行中の SHPT 患者を対象とした 7580-012 試験について、評価期（投与 32 週後）における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数（被験者割合）は、39 名中 28 名（71.8%）であった。HD 施行中の SHPT 患者を対象とした 7580-010 試験における評価期（投与 28～30 週後）の達成被験者数（被験者割合）は 253 名中 184 名（72.7%）であり、HD 及び PD で同様な有効性が認められた。

2.7.3.4.2.4 部分集団

部分集団における結果の比較では、特に配慮が必要な集団は見出されなかったことから、用法・用量に特別な設定を設けなかった。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

6 ヵ月以上の投与期間を設定した試験は、7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験の 3 試験である。intact PTH 濃度目標範囲内を達成した被験者割合及びベースラインからの intact PTH 濃度低下率については、いずれの試験においても治験薬投与開始後に経時的に低下し、intact PTH 濃度低下効果が維持された。

以上の結果から、KHK7580 の intact PTH 濃度低下効果は長期にわたり持続することが確認され、また、耐薬性は認められなかった。

2.7.3.6 付録

図表は本文中に組み入れた。

KHK7580

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

協和発酵キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
APD	Automated peritoneal dialysis（自動腹膜透析）
CAPD	Continuous ambulatory peritoneal dialysis（持続携行式腹膜透析）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DSUR	Development Safety Update Report（治験安全性最新報告）
HD	Hemodialysis（血液透析）
HDF	Hemodiafiltration（血液濾過透析）
PD	Peritoneal dialysis（腹膜透析）
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
SHPT	Secondary hyperparathyroidism（二次性副甲状腺機能亢進症）

用語の定義

用語	定義
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
AUC_{0-t}	投与後 t 時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
BMI	Body mass index（体重（kg）/身長（m）^{2}）
CL/F	みかけの全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
drug-related TEAE	副作用
FGF	Fibroblast growth factor（線維芽細胞増殖因子）
ICH	医薬品規制調和国際会議
KRN1493	シナカルセト塩酸塩
Max	Maximum（最大値）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
Median	中央値
Min	Minimum（最小値）
N	解析対象集団の被験者数
n	被験者数
PT	MedDRA における基本語
QT 間隔	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc 間隔（QTcB、QTcF）	心拍数で補正した QT 間隔（Bazett 法で補正された QTc、Fridericia 法で補正された QTc）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SMQ	Standardized MedDRA Query（MedDRA 標準検索式）
SOC	MedDRA における器官別大分類
TEAE	治験薬投与後に生じた有害事象
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V_z/F	消失相におけるみかけの分布容積
医薬品医療機器等法	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師
治験薬投与開始日、観察検査実施週	治験薬投与開始日（Day 1）を Week 0 とし、投与開始後 X 週後の検査日を Week X とする。

用語	定義
最大透析間隔後の透析日	被験者背景情報の日常診療時の透析状況として収集された透析日のうち透析間隔2日後の曜日とする。
被験者番号	被験者識別コードのうち治験実施計画書番号を除いた被験者ごとの番号とする。
副作用	治験薬との因果関係が「関連あり」、「どちらとも言えない」と判定された有害事象とする。

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 6
2.7.4.1.1.2 安全性情報の収集及び解析 9
2.7.4.1.1.2.1 安全性情報の収集 9
2.7.4.1.1.2.2 安全性情報の解析 10
2.7.4.1.1.3 リスク評価 12
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 16
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 16
2.7.4.1.2.2 曝露状況 20
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 22
2.7.4.2 有害事象 31
2.7.4.2.1 有害事象の解析 31
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 32
2.7.4.2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象の表示 32
2.7.4.2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の分析 37
2.7.4.2.1.1.3 その他の安全性評価試験 93
2.7.4.2.1.2 死亡 99
2.7.4.2.1.2.1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験） 99
2.7.4.2.1.2.2 その他の安全性評価試験 100
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 101
2.7.4.2.1.3.1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験） 101
2.7.4.2.1.3.2 その他の安全性評価試験 110
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 111
2.7.4.2.1.4.1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験） 111
2.7.4.2.1.4.2 その他の安全性評価試験 114
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 115
2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類別有害事象及び副作用発現状況 115
2.7.4.2.1.5.2 注目すべき有害事象 118
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 123
2.7.4.3 臨床検査値の評価 124
2.7.4.3.1 臨床検査値の異常変動の概要 124
2.7.4.3.1.1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験） 124
2.7.4.3.2 臨床検査値の変動 126
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 127

2.7.4.4.1 バイタルサインの評価 127
2.7.4.4.1.1 バイタルサインの異常変動の概要 127
2.7.4.4.1.2 バイタルサインの変動 127
2.7.4.4.2 心電図の評価 128
2.7.4.4.2.1 心電図所見に関する有害事象の発現状況 128
2.7.4.4.2.2 QT/QTc 間隔に対する影響 129
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 132
2.7.4.5.1 内因性要因 132
2.7.4.5.2 外因性要因 134
2.7.4.5.3 薬物相互作用 134
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 135
2.7.4.5.5 過量投与 135
2.7.4.5.6 薬物乱用 135
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 135
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 135
2.7.4.6 市販後データ 136
2.7.4.7 付録 137

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

KHK7580 の安全性は、二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者を対象に国内で実施した臨床試験 5 試験をもとに評価した。

安全性を評価した試験は、血液透析（HD）施行中の SHPT 患者を対象とした第 I/II 相多施設共同非盲検個体内漸増単回及び反復投与試験（7580-003 試験）、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 II 相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応試験（7580-005 試験）、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相多施設共同ランダム化 KRN1493 実薬対照二重盲検個体内用量調整並行群間比較試験（7580-010 試験）、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相多施設共同非盲検個体内用量調整長期投与試験（7580-011 試験）、腹膜透析（PD）施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相多施設共同非盲検個体内用量調整試験（7580-012 試験）であり、いずれも評価資料として使用した。これらの試験の概略を表 2.7.4.1.1.1-1 に示した。

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価試験の概略

試験番号 試験の種類 国内外	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	資料番号
7580-003 第 I/II 相 国内	非盲検 用量反応 個体内漸増	HD 施行中の SHPT 患者	単回投与期 KHK7580（カプセル剤） 1、4、12 mg 経口投与 反復投与期 KHK7580（カプセル剤） 1、4 mg 経口投与 延長投与期 KHK7580（カプセル剤） 8 、12 mg 経口投与	単回投与期： 1 mg 29 名 4 mg 28 名 12 mg 26 名 反復投与期： 1 mg 27 名 4 mg 24 名 延長投与期： 8 mg 5 名 12 mg 4 名	単回投与期： 単回×3 ステップ 反復投与期： 1 日 1 回 14 日間 ×2 ステップ 延長投与期： 1 日 1 回 7 日間×2 ステップ	5.3.3.2-1
7580-005 第 II 相 国内	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照（オープン対照薬群として KRN1493 群） 並行群間用量反応	HD 施行中の SHPT 患者	プラセボ KHK7580（錠剤） 0.5、1、2 mg 経口投与 KRN1493（錠剤） 25 mg 経口投与	プラセボ：30 名 KHK7580 群： 0.5 mg 31 名 1 mg 30 名 2 mg 30 名 KRN1493 群： 25 mg 30 名	1 日 1 回 3 週間	5.3.5.1-1
7580-010 第 III 相 国内	ランダム化 二重盲検 実薬対照（ダブルダミー法） 個体内用量調整 並行群間比較	HD 施行中の SHPT 患者	用量調整期 KHK7580 群： KHK7580（錠剤）1～8 mg 及び KRN1493 プラセボ KRN1493 群： KRN1493（錠剤）12.5～100 mg 及び KHK7580 プラセボ 評価期 用量調整期終了時点の用量を維持	KHK7580 群： 317 名 KRN1493 群： 317 名	1 日 1 回 30 週間 （用量調整期： 28 週間、評価期：2 週間）	5.3.5.1-2

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価試験の概略（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	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	資料番号
7580-011 第 III 相 国内	非盲検 個体内用量調整	HD 施行中の SHPT 患者	KHK7580（錠剤） 1～12 mg 経口投与	137 名	1 日 1 回 52 週間	5.3.5.2-1
7580-012 第 III 相 国内	非盲検 個体内用量調整	PD 施行中の SHPT 患者	用量調整期：KHK7580（錠剤）1～8 mg 経口投与 評価期：用量調整期終了時点の用量を維持 延長投与期：KHK7580（錠剤）1～12 mg 経口投与	39 名	1 日 1 回 52 週間（用量調整期：30 週間、評価期：2 週間、延長投与期：20 週間）	5.3.5.2-2

なお、いずれも臨床薬理試験として実施した、健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（7580-001 試験；5.3.3.1-1）、第 I 相反復投与試験（7580-002 試験；5.3.3.1-2）、第 I 相マスバランス試験（7580-006 試験；5.3.3.1-3）、第 I 相薬物相互作用試験（7580-009 試験；5.3.3.4-1）、第 I 相食事の影響試験（7580-013 試験；5.3.1.1-1）、肝機能障害患者及び健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（7580-008 試験；5.3.3.3-1）、PD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 I 相単回投与試験（7580-004 試験；5.3.3.2-2）における安全性評価結果は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」及びそれぞれの治験総括報告書に示した。

1）7580-003 試験（第 I/II 相臨床試験）（5.3.3.2-1）

7580-003 試験は、HD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 の個体内漸増法による単回及び反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学について検討する第 I/II 相多施設共同非盲検試験とした。本治験は、単回投与期、14 日間の反復投与期及び 7 日間の延長投与期で構成され、単回投与期では、最大透析間隔後の透析日翌日の朝食後に KHK7580 を単回投与し、反復投与期及び延長投与期では、最大透析間隔後の透析日に KHK7580 投与を開始した。

単回投与期では KHK7580 1 mg（ステップ 1）から投与を開始し、4 mg 投与（ステップ 2）、12 mg 投与（ステップ 3）まで実施した。ステップ 1 から 2、ステップ 2 から 3 へは、それぞれ前のステップの Day −1 の 3 週間後に移行した。

反復投与期（14 日間投与）では 1 mg 投与（ステップ 4）から開始し、4 mg 投与（ステップ 5）まで実施した。ステップ 2 又は 3 から反復投与期 1 mg 投与（ステップ 4）へは、それぞれのステップの Day 7 の 1 週間後に移行した。ステップ 4 から 5 へは、ステップ 4 の Day 15 の 2 週間後に移行した。

延長投与期（7 日間投与）では 8 mg 投与（ステップ 6）から開始し、12 mg 投与（ステップ 7）まで実施した。ステップ 5 から延長投与期 8 mg 投与（ステップ 6）へは、ステップ 5 の Day 15 の 1 週間後に移行した。ステップ 6 から 7 へは、ステップ 6 の Day 8 の 1 週間後に移行した。

反復投与期で治験を終了する場合は、最終ステップの Day 15 の 1 週間後に終了時検査を実施した。延長投与期で治験を終了する場合は、最終ステップの Day 8 の 1 週間後に終了時検査を実施した。

2）7580-005 試験（第 II 相臨床試験）（5.3.5.1-1）

7580-005 試験は、HD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 0.5、1、2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 3 週間経口投与した際の有効性及び安全性を検討する第 II 相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応試験とした。なお、オープン対照群として KRN1493 25 mg 群を設定し、1 日 1 回 3 週間経口投与した。

本治験では、すべての組入れ基準を満たした被験者を KHK7580 0.5 mg 群、1 mg 群、2 mg 群、又はプラセボ群、若しくは KRN1493 25 mg 群のいずれかにランダムに均等に割り付け、Day 1（最大透析間隔後の透析直前）より治験薬を 1 日 1 回 3 週間経口投与した。Day 22 に投与終了時の検査を実施し、その後、後観察期間として Day 29 に最終検査を実施した。なお、KHK7580 及びプラセボは二重盲検下で投与し、KRN1493 は非盲検下で投与した。

3）7580-010 試験（第 III 相臨床試験）（5.3.5.1-2）

7580-010 試験は、HD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 又は KRN1493 を 1 日 1 回 30 週間経口投与した際の有効性及び安全性を検討する第 III 相多施設共同ランダム化実薬対照二重盲検個体内用量調整並行群間比較試験とした。本治験の治験薬投与期間は、28 週間の用量調整期及び 2 週間の評価期より構成された。

用量調整期では、すべての組入れ基準を満たした被験者を KHK7580 群又は KRN1493 群のいずれかにランダムに均等に割り付け、治験薬の投与を開始した。KHK7580 群に割り付けられた被験者には KHK7580 の実薬及び KRN1493 のプラセボ、KRN1493 群に割り付けられた被験者には KRN1493 の実薬及び KHK7580 のプラセボを 1 日 1 回 30 週間経口投与した（ダブルダミー法）。治験薬投与は最大透析間隔後の透析前より開始した。KHK7580 の開始用量は、事前検査における治験薬投与開始 1 週間前の intact 副甲状腺ホルモン（PTH）濃度が 500 pg/mL 未満の被験者では 1 mg、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上の被験者では 2 mg とした。一方、KRN1493 の開始用量は、すべての被験者で 25 mg とした。いずれの被験者においても、KHK7580 投与開始後、intact PTH 濃度を 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の範囲に管理することを目標とし、目標範囲内に維持するため intact PTH 濃度 150 pg/mL を目安に 治験薬の用量を調整した。最大用量は KHK7580 では 8 mg、KRN1493 では 100 mg とした。

評価期では、用量調整期終了時点の用量で投与し、用量調整は行わなかった。ただし、減量及び休薬は可とした。

4）7580-011 試験（第 III 相臨床試験）（5.3.5.2-1）

7580-011 試験は、HD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 を 1 日 1 回 52 週間経口投与した際の安全性及び有効性を検討する第 III 相多施設共同非盲検個体内用量調整長期投与試験とした。

本治験では、すべての組入れ基準を満たした被験者に対し、KHK7580 を 1 日 1 回 52 週間経口投与した。KHK7580 の投与は最大透析間隔後の透析前より開始した。KHK7580 の開始用量は 1 mg としたが、事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者では 2 mg とした。KHK7580 投与開始後、intact PTH 濃度を 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の範囲に管理することを目標とし、目標範囲内に維持するため intact PTH 濃度 150 pg/mL を目安に 1～12 mg の範囲で用量を調整した。

なお、本治験では、登録されたすべての被験者が Week 24 までの検査・評価を完了（それ以前の中止を含む）した時点でデータカットオフし、各被験者の Week 24（又は中止時）までのデータを用いて中間解析を実施した。結果は総括報告書【中間報告】として 2016 年 12 月 26 日に作成した。

5）7580-012 試験（第 III 相臨床試験）（5.3.5.2-2）

7580-012 試験は、PD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 を 1 日 1 回 32 週間経口投与した際の有効性及び安全性を検討し、更に KHK7580 を 1 日 1 回 20 週間延長投与し、長期投与時の安全性及び有効性を検討する第 III 相多施設共同非盲検個体内用量調整試験とした。本治験の治験薬投与期間は、30 週間の用量調整期、2 週間の評価期、20 週間の延長投与期で構成された。

本治験では、すべての組入れ基準を満たした被験者に対し、KHK7580 を 1 日 1 回経口投与した。

用量調整期では、KHK7580 の開始用量は 1 mg としたが、事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者では 2 mg とした。KHK7580 投与開始後、intact PTH 濃度を 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の範囲に管理することを目標とし、目標範囲内に維持するため intact PTH 濃度 150 pg/mL を目安に 1～8 mg の範囲で用量を調整した。

評価期では、KHK7580 を用量調整期終了時点の用量で投与し、用量調整は行わなかった。ただし、減量及び休薬は可とした。

延長投与期では、intact PTH 濃度を 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の範囲に管理することを目標とし、目標範囲内に維持するため intact PTH 濃度 150 pg/mL を目安に 1～12 mg の範囲で用量を調整した。

なお、本治験では、登録されたすべての被験者が評価期までの検査・評価を完了（それ以前の中止を含む）した時点でデータカットオフし、各被験者の評価期（又は中止時）までのデータを用いて中間解析を実施した。結果は治験総括報告書【中間報告】として 2017 年 2 月 24 日に作成した。

2.7.4.1.1.2 安全性情報の収集及び解析

2.7.4.1.1.2.1 安全性情報の収集

安全性評価に用いたいずれの試験においても、医師の診察（自覚症状及び他覚所見）、臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサインの測定（血圧、脈拍数、体温）、体重、12 誘導心電図検査等を実施した。なお、7580-003 試験、7580-005 試験、7580-011 試験では眼科学的検査を実施した。

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごととした。すなわち、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わなかった。

臨床検査項目については、基準値をもとに、逸脱（異常値）の有無を確認し、異常値が認められた場合には、その変動が治験薬投与開始前の値（7580-003 試験ではステップ 1 の治験薬投与前の値）と比較して臨床上問題となる変動（異常変動）か否かを判定した。ただし、intact PTH 濃度、whole PTH 濃度、Ca 濃度、イオン化 Ca 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清補正 Ca・P 濃度積の変動については、本剤の薬理作用を勘案し、治験責任医師等が薬理学的に説明できないと判断した場合に異常変動として取り扱った。また、骨代謝マーカー及び intact FGF23 濃度（7580-010 試験は cFGF23 濃度も含む）の変動については、有害事象の判定の対象外とした。

病気（診断名）に随伴する徴候、症状及び臨床検査値の異常変動は、診断名を有害事象として扱った。ただし、その病気において非典型的な徴候、症状や極端に重い徴候、症状が発現した場合は診断名と同様に個々の徴候、症状も合わせて有害事象として扱った。

有害事象は、治験薬投与前（7580-003 試験ではステップ 1 の治験薬投与前）の状態まで回復するか、又は症状、所見、臨床検査値等の状態から、治験責任医師等が経過観察を不要と判断するまで追跡調査した。なお、7580-003 試験以外では、「血中カルシウム減少」に関する有害事象については、血清補正 Ca 濃度が目安として 8.4 mg/dL 以上に回復するまで追跡調査した。

治験責任医師等は、有害事象の重症度、重篤性、治験薬との因果関係もあわせて判定した。重症度は、以下の 3 段階で判定した。

1） 軽度：徴候又は症状は認められるが、日常的活動が妨げられないもの
2） 中等度：不快感のため日常的活動が妨げられる、又は臨床状態に影響が認められるもの
3） 高度：日常的活動が不能となる、又は臨床状態に重大な影響が認められるもの

重篤性の判定は、試験ごとに以下の基準に従った。ただし、いずれの試験でも検査入院及びあらかじめ計画された入院は除外した。

7580-003 試験及び 7580-005 試験

1） 死亡
2） 死亡につながるおそれのある事象
3） 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる事象
4） 障害
5） 障害につながるおそれのある事象
6） 1）~5）に掲げる事象に準じて重篤である事象
7） 後世代における先天性の疾病又は異常

7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験

1） 死に至るもの
2） 生命を脅かすもの
3） 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
4） 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（報告者の意見による）
5） 先天異常を来すもの
6） その他の医学的に重大な状態

治験薬との因果関係は、「関連なし」、「どちらとも言えない」、「関連あり」の 3 段階で判定した。

2.7.4.1.1.2.2 安全性情報の解析

1）有害事象解析

いずれの安全性評価試験においても、治験薬が 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。

いずれの安全性評価試験においても、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、すなわち治験薬との関連性が「関連あり」又は「どちらとも言えない」と判定された有害事象を「副作用」と定義した。また、重篤な有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象をそれぞれ「死亡に至った副作用」及び「その他の重篤な副作用」と定義した。重篤な有害事象以外の事象のうち、7580-003 試験及び 7580-005

試験では治験を中止した事象、7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験では治験薬投与を中止又は休薬したすべての事象を「その他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「その他の重要な副作用」と定義した。

有害事象及び副作用の集計では、同一被験者で同一用語・分類の有害事象又は副作用が複数回観察された場合でも 1 名として扱い、最も重い重篤性及び重症度を採用した。

すべての有害事象は、MedDRA の PT を用いて、PT 及び SOC 別に集計した。

2）安全性併合解析

安全性評価試験 5 試験のうち、HD 又は PD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相臨床試験であり、いずれも個体内用量調整反復投与試験である 7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験の成績を併合して、KHK7580 の安全性の主たる評価を実施した。7580-003 試験は単回投与、1 又は 4 mg の反復投与、8 又は 12 mg の反復延長投与試験、7580-005 試験は固定用量を反復投与した試験であることから、それぞれ単独で KHK7580 の安全性を評価した。

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）は以下の共通の要件を満たした試験であることから、これらの試験の成績を併合して、KHK7580 の安全性の主たる評価を実施した。

- 維持透析施行中の SHPT 患者を対象とした試験
- KHK7580 の投与を 1 mg で開始。ただし、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上、かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者では 2 mg で開始（7580-010 試験では選択基準で補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者と設定）。
- KHK7580 投与開始後、intact PTH 濃度を 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の範囲に管理することを目標とし、目標範囲内に維持するため intact PTH 濃度 150 pg/mL を目安に KHK7580 の用量を調整
- 投与期間が 24 週間以上であり、長期投与時の安全性評価が可能
- 主な選択・除外基準が共通
- 主な安全性の評価項目及び評価頻度が共通

一方、これら 3 試験では以下の相違点がある。

- KHK7580 の用量範囲が、7580-010 試験では 1～8 mg、7580-011 試験では 1～12 mg、7580-012 試験では用量調整期及び評価期は 1～8 mg、延長投与期は 1～12 mg
- 治験薬投与期間が、7580-010 試験では 30 週間、7580-011 試験では 52 週間、7580-012 試験では 52 週間

これらの相違点が併合解析結果に及ぼす影響については、「2.7.4.2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の分析」において、発現時投与量別、発現時期別で有害事象の発現状況を分析することにより検討した。

また、7580-010 試験は KRN1493 を実対照薬としたランダム化二重盲検比較試験であり、7580-011 試験及び 7580-012 試験はいずれも非盲検試験である。このように試験デザインの違いが併合解析結果に及ぼす影響については、「2.7.4.2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象の表示 3）試験デザインの違いによる影響」において検討した。

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）を対象とした安全性の併合解析における群構成は、7580-010 試験の KHK7580 群及び KRN1493 群、7580-011 試験の KHK7580

群、7580-012 試験の KHK7580 群、各試験の KHK7580 群を合計した KHK7580 Total 群の 5 群とした。KHK7580 群全体での有害事象発現状況の評価は KHK7580 Total 群を対象に行い、KHK7580 及び KRN1493 投与後の有害事象発現状況の比較は 7580-010 試験の KHK7580 群及び KRN1493 群を対象に行った。

3）部分集団解析

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）の安全性の併合解析において、有害事象の発現状況について以下の部分集団解析を行った。

- 人口統計学的特性
  - 性別（男、女）
  - 年齢別（65 歳未満、65 歳以上）
- ベースラインの臨床検査値
  - intact PTH 濃度別（500 pg/mL 未満、500 pg/mL 以上）
  - 血清補正 Ca 濃度別（9.5 mg/mL 未満、9.5 mg/mL 以上）
  - 血清 P 濃度別（6.0 mg/mL 未満、6.0 mg/mL 以上）
- 前治療歴
  - シナカルセト塩酸塩治療歴（有、無）
  - 活性化ビタミン D 製剤使用（有、無）
- 疾患特性
  - 原疾患別（糖尿病性腎症、その他）
  - 透析歴別（10 年未満、10 年以上）（7580-012 試験を除く）
  - 透析液中 Ca 濃度別（2.5 mEq/L、2.75 mEq/L、3.0 mEq/L）（7580-012 試験を除く）
  - 血液透析手法別（HD、血液透析濾過（HDF））（7580-012 試験を除く）

2.7.4.1.1.3 リスク評価

KHK7580 は、シナカルセト塩酸塩と同様に副甲状腺細胞膜表面上の Ca 受容体に作用して Ca 受容体の Ca 感受性を高めるカルシミメティクスである。Ca 受容体は PTH 分泌に加え、PTH 生合成及び副甲状腺細胞増殖を制御しており、KHK7580 は、Ca 受容体に作動し、主として血清 Ca を上げることなく PTH 分泌を抑制することで、血清 PTH 濃度を低下させることが示唆されている。

KHK7580 の第 2 回治験安全性最新報告（DSUR）（20[redacted] 年 10 月 18 日～20[redacted] 年 10 月 17 日）までに実施された KHK7580 の非臨床試験、臨床試験、類薬のシナカルセト塩酸塩の安全性情報より、KHK7580 の重要な潜在的リスクとして、「低 Ca 血症」、「心臓障害」、「水晶体混濁」が挙げられていた。第 3 回 DSUR 期間中（20[redacted] 年 10 月 18 日～20[redacted] 年 10 月 17 日）に終了した非臨床試験の結果から、重要な潜在的リスクとして、新たに「妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与」を追加した。なお、「心臓障害」については、第 3 回 DSUR 調査単位期間中に「心臓障害」のうち「QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈」を「重要な潜在的リスク」と判断したことから、リスク名を「QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈」に変更した。

1）低 Ca 血症

正常マウスを用いた 2 週間反復経口投与試験（4.2.1.1-3）において、0.3、1、3 mg/kg の範囲で投与量の増加に伴い、血漿中 Ca 濃度を低下させた。正常ラットを用いた単回経口投与試験

（4.2.1.1-4）において、0.1 mg/kg より有意に血清中 Ca 濃度を低下させた。また、部分腎摘ラットを用いた 2 週間反復経口投与試験（4.2.1.1-5）では、0.1 mg/kg 以上で血清中 Ca 濃度が有意に低下した。

ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）、13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-3）、26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-4）において、いずれの試験でも 0.3 mg/kg 以上の雄、0.1 mg/kg 以上の雌で薬理作用に基づく影響として血清中 Ca 濃度の低下が認められた。更に、二次的影響として、低用量群以上で眼の所見（水晶体混濁、水晶体線維膨化等）、高用量群で筋攣縮、26 週間反復投与試験で歯の所見（切歯欠損等）が認められた。

また、カニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）では 1 mg/kg/day 以上（サテライト群では 0.1 mg/kg/day 以上）の雌雄、13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）では 1 mg/kg/day 以上（サテライト群では 0.3 mg/kg/day 以上）の雌雄、39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）では 0.3 mg/kg/day 以上（サテライト群でも 0.3 mg/kg/day 以上）の雌雄で薬理作用に基づく影響として血清中 Ca 濃度低下が認められた。

以上のことから、治験期間中は低 Ca 血症を重要な潜在的リスクとし、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）を対象とした安全性の併合解析において、低 Ca 血症に関連する有害事象（MedDRA の PT「血中カルシウム減少」、「補正カルシウム減少」、「低カルシウム血症」）の発現状況を評価した。

2）QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈

カニクイザルを用いた単回投与テレメトリー試験において、3 mg/kg 以上で心拍数の増加、10 mg/kg で血圧の上昇及び QTc の延長が認められた（4.2.1.3-8）。

カニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）では、1 及び 3 mg/kg/day 投与群で QTc の延長が認められた。13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）では、ホルター心電図検査において、1 mg/kg /day 以上の投与群の雄及び 3 mg/kg/day 投与群の雌で QTc の延長が認められた。3 mg/kg/day 投与群の雄では心拍数の減少及び心室性期外収縮が認められ、3 mg/kg/day 投与群の雌で心拍数の増加が認められた。39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）では、1 及び 3 mg/kg/day 投与群の雌雄で QTc 延長が認められ、3 mg/kg 投与群の雄で心拍数の増加が認められた。

KHK7580 はヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子電流（4.2.1.3-2）及びヒト主要心筋イオンチャネルに阻害作用を示さず（4.2.1.3-3、4.2.1.3-4）、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に影響を及ぼさなかった（4.2.1.3-5）。また、カニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）では、QTc 延長は血中 Ca 濃度の低下と相関していた。これらのことから、認められた心血管系への影響は、KHK7580 の直接作用ではなく、血中 Ca 濃度低下に基づくと考えられた。

したがって、KHK7580 の薬理作用が強く発現した場合、血中 Ca 濃度が低下し、心電図 QT 間隔延長等を生じる可能性が考えられる。

以上、KHK7580 の薬理作用の一つである血清 Ca 濃度低下に伴い、QT 延長が現れる可能性が考えられ、第 2 回 DSUR までは心臓障害、第 3 回 DSUR では QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈を潜在的リスクとし、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）を対象とした安全性の併合解析においてそれぞれ MedDRA の SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に含まれる有害事象、催不整脈作用を示唆する有害事象（MedDRA の PT「てんかん発作」、「突然死」、「失神」、「トルサード　ド　ポアント」、「心室細動」、「心室粗動」、「心室性頻脈」）の発現状況を評価した。

3）水晶体混濁

ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）、13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-3）、26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-4）において、水晶体混濁が認められた。

ラットを用いた Ca 補充試験（参考 4.2.3.7.3-1）において、ラットに KHK7580 を反復投与することにより発現する眼球水晶体混濁病変は、Ca の補充により血中 Ca 濃度低下を抑制することでその発生が抑制されたことから、眼球水晶体混濁は血中 Ca 濃度の低下に起因すると考えられた。サル反復経口投与毒性試験では認められていない変化であり、ヒトにおいては、低 Ca による白内障は低 Ca 状態が約 6～12 ヵ月持続した際に発症したことが報告されていることから（Berlyne, et al. 1972）、KHK7580 投与によりヒトで水晶体混濁（白内障）が発生する可能性は低いと考えられるものの、治験期間中は潜在的リスクとした。

このことから、MedDRA の SMQ「水晶体障害」に含まれる有害事象の発現状況を評価した。

4）妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）において、死産児率の高値（1 mg/kg 以上）、出生率の低値（3 mg/kg）、生後 4 日の生存率低値（1 mg/kg 以上）、児の体重低値（0.3 mg/kg 以上）が認められた。また、児の感覚反射検査（正向反射反応時間の延長並びに自由落下反射及び瞳孔反射の消失：1 mg/kg 以上）、行動発達検査（オープンフィールド検査における総歩行距離及び立ち上がり回数の高値：0.3 mg/kg 以上）及び生殖器発達（陰茎亀頭包皮分離の遅延：0.3 mg/kg 以上、膣開口の遅延：3 mg/kg））に影響が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2）において、胎児に死亡は認められなかった。

胎児移行性に関する試験（4.2.2.3-4）において、妊娠ラットに ^{14}C-KHK7580 を経口投与したときの放射能は胎盤を介し胎児へ移行することが示された。また、乳汁移行性に関する試験（4.2.2.5-1）において、授乳ラットに ^{14}C-KHK7580 を経口投与したときの放射能は、乳汁中へ移行することが示された。

これらのことから、第 3 回 DSUR（20[redacted] 年 10 月 18 日～20[redacted] 年 10 月 17 日）において、新たに「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を重要な潜在的リスクに追加し、第 III 相臨床試験の治験実施医療機関へ速やかに情報伝達を行い、説明・同意文書を改訂し、被験者及び医師等にこれらの情報を提供するとともに、避妊及び妊娠した場合の医師への報告について、被験者への指導を徹底するよう注意喚起した。なお、KHK7580 の臨床試験において、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るため、妊婦に対する使用経験はなかった。

5）その他の注目すべき有害事象

シナカルセト塩酸塩は、2008 年より本邦で販売されているカルシミメティクスであり、血清 Ca を上げることなく PTH 分泌抑制作用を有することから広く使用されている。

シナカルセト塩酸塩は高い効果を示す一方で、上部消化管に対する副作用が一定の割合で発現する。維持透析下の SHPT 患者を対象とした国内臨床試験では、573 名中、悪心・嘔吐が 124 名（21.6%）、胃不快感が 107 名（18.7%）、食欲不振が 56 名（9.8%）、腹部膨満が 34 名（5.9%）に認められた（レグパラ®錠 package insert, 2015）。

以上のことから、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）を対象とした安全性の併合解析において、上部消化管障害に関連する有害事象（MedDRA の PT「腹部不

快感」、「腹部膨満」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」）を注目すべき有害事象と定め、これらの事象の発現状況を評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

1）第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における被験者の内訳を表 2.7.4.1.2.1-1 に示した。

7580-010 試験では、本治験への参加について文書による同意を得た被験者 942 名のうち登録不適格と判定された 303 名を除く 639 名が登録され、KHK7580 群に 320 名、KRN1493 群に 319 名が割り付けられた。治験薬投与開始前に KHK7580 群 3 名（0.9%）、KRN1493 群 2 名（0.6%）が治験を中止し、各 317 名（KHK7580：99.1%、KRN1493：99.4%）に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、KHK7580 群で 61 名（19.1%）、KRN1493 群で 47 名（14.7%）が治験を中止し、それぞれ 256 名（80.0%）及び 270 名（84.6%）が治験を完了した。治験を中止した理由の内訳（治験薬投与前の中止を含む）は、「被験者より中止の申し出があった場合」が最も多く KHK7580 群 26 名及び KRN1493 群 21 名であった。その他多く認められた理由は、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」が KHK7580 群 21 名及び KRN1493 群 12 名、「その他、治験責任医師等が中止すべきであると判断した場合」が KHK7580 群 10 名及び KRN1493 群 4 名、「継続した休薬期間が 4 週間を超えた場合」が KHK7580 群 2 名及び KRN1493 群 7 名であった。本治験を中止した被験者の一覧を 5.3.5.1-1 Listing 16.2.1-1 に示した。

7580-011 試験では、本治験への参加について文書による同意を得た被験者 152 名のうち登録不適格と判定された 15 名を除く 137 名が登録され、登録されたすべての被験者に治験薬が投与された。そのうち 24 名（17.5%）が治験を中止し、113 名（82.5%）が治験を完了した。治験を中止した 24 名の中止理由の主な内訳は、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」が最も多く 9 名、次いで「被験者より中止の申し出があった場合」及び「継続した休薬期間が 4 週間を超えた場合」が各 5 名であった。本治験を中止した被験者の一覧を 5.3.5.2-1 Listing 16.2.1-1 に示した。

7580-012 試験では、本治験への参加について文書による同意を得た 52 名のうち、登録不適格と判定された 10 名を除く 42 名が登録された。治験薬投与前に 3 名（7.1%）が治験を中止したため、39 名（92.9%）に治験薬が投与され、31 名（73.8%）が評価期（Week 32）まで、24 名（57.1%）が Week 52 までの検査・評価を完了した。治験を中止した被験者は 14 名（33.3%）であった。主な中止理由（治験薬投与前の中止を含む）の内訳は、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」が最も多く 5 名、次いで「継続した休薬期間が 4 週間を超えた場合」が 4 名であった。本治験を中止した被験者の一覧を 5.3.5.2-2 Listing 16.2.1-1 に示した。

なお、いずれの試験とも、治験薬投与開始後の中止時期に特筆すべきものはなかった。

表 2.7.4.1.2.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における被験者の内訳

Study	7580-010						7580-011		7580-012	
	Total		KHK7580		KRN1493		KHK7580		KHK7580	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consented	942						152		52	
Ineligible	303						15		10	
Randomized(Eligible) or Enrolled	639		320		319		137		42	
Removed before first investigational product	5	(0.8)	3	(0.9)	2	(0.6)	0		3	(7.1)
Received investigational product	634	(99.2)	317	(99.1)	317	(99.4)	137	(100)	39	(92.9)
Achieved evaluation period	529	(82.8)	257	(80.3)	272	(85.3)	−		32	(76.2)
Discontinued	108	(16.9)	61	(19.1)	47	(14.7)	24	(17.5)	14	(33.3)
Reason for discontinuation										
Eligibility Criterion Violation	7		3		4		0		2	
Withdrawal by Subject	47		26		21		5		2	
Lost to Follow-up	3		2		1		4		1	
Adverse Event	33		21		12		9		5	
Suspension Continued	9		2		7		5		4	
Discontinue Treatment	0		0		0		0		1	
Physician Decision	14		10		4		1		2	
Discontinuation by period										
Week 0 - Week 7	35		16		19		6		0	
Week 8 - Week 15	39		24		15		5		1	
Week 16 - Week 23	16		9		7		2		4	
Week 24 - Week 31	18		12		6		2		2	
Week 32 - Week 39	−		−		−		4		4	
Week 40 -	−		−		−		5		3	
Completed	526	(82.3)	256	(80.0)	270	(84.6)	113	(82.5)	24	(57.1)

Percentages are based on the number of subjects randomized or enrolled.
Total in 7580-010 = Number of KHK7580 in 7580-010 + Number of KRN1493 in 7580-010
Achieved evaluation period is the numbers of subjects prescribed at Week 28 in 7580-010 or Week 30 in 7580-012.
Discontinuation by period is the actual period based on start date of first investigational product.
Completed is the number of subjects completed study at Week 30 in 7580-010, Week 52 in 7580-011, and Week 52 in 7580-012, respectively.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.1-1.1, 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.1, 5.3.5.2-2 Table 14.1-1.1

2）その他の臨床試験（7580-003 試験、7580-005 試験）

（1）7580-003 試験

7580-003 試験における被験者の内訳を表 2.7.4.1.2.1-2 に示した。

本治験への参加について文書による同意を得た 35 名のうち登録不適格と判定された 6 名を除く 29 名が本登録され、本登録されたすべての被験者にステップ 1 の治験薬が投与された。治験薬を投与されたすべての被験者がステップ 1 を完了したが、終了後の休薬期間中に 1 名が治験責任医師等の判断により治験を中止したため、28 名がステップ 2 に移行した。ステップ 2 に移行した 28 名すべてに治験薬が投与され、ステップ 2 を完了したが、終了後に治験責任医師等の判断により次ステップに移行しなかった 2 名を除く 26 名がステップ 3 に移行した。ステップ 3 に移行した 26 名すべてに治験薬が投与され、ステップ 3 を完了したが、ステップ 3 終了後の休薬期間中に 1 名が有害事象発現のため治験を中止した。

反復投与期のステップ 4 では、ステップ 2 から移行した 2 名及びステップ 3 から移行した 25 名の合計 27 名に治験薬投与が開始された。治験薬投与開始後、1 名が有害事象発現のため治験を中止した。更に、ステップ 2 から移行した 2 名はステップの移行の基準に従い、ステップ 4 で治験を終了したため、24 名がステップ 5 に移行した。ステップ 5 に移行した 24 名に治験薬投与

が開始され、そのうち 4 名が有害事象発現のため、1 名が治験責任医師等の判断で治験を中止した。更に、ステップ 5 を完了した 19 名のうち 14 名が血清補正 Ca 濃度低下又は治験責任医師等の判断によりステップ 5 で治験を終了した。

延長投与期のステップ 6 では、ステップ 5 から移行した 5 名に治験薬投与が開始され、すべての被験者でステップ 6 を完了したが、終了後に治験責任医師等の判断により次ステップに移行しなかった 1 名を除く 4 名がステップ 7 に移行した。ステップ 7 に移行した 4 名に治験薬投与が開始され、すべての被験者でステップ 7 が完了した。

本治験を中止した被験者の一覧を 5.3.3.2-1 Listing 16.2.1-1 に示した。

表 2.7.4.1.2.1-2 7580-003 試験における被験者の内訳

	STEP 1 (1 mg Single)	STEP 2 (4 mg Single)	STEP 3 (12 mg Single)	STEP 4 (1 mg Multiple)	STEP 5 (4 mg Multiple)	STEP 6 (8 mg Extended)	STEP 7 (12 mg Extended)
Consented	35						
Ineligible or Dropout	6						
Enrolled	29						
Received Study Drug	29 (100.0%)	28 (96.6%)	26 (89.7%)	27 (93.1%)	24 (82.8%)	5 (17.2%)	4 (13.8%)
Discontinued the Study	1 (3.4%)	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	5 (17.2%)	0	0
Reason:							
AE (Decreased Corrected Calcium)	0	0	0	0	3	0	0
AE (Other)	0	0	1	1	1	0	0
Investigator's Decision	1	0	0	0	1	0	0
Completed the STEP	29 (100.0%)	28 (96.6%)	26 (89.7%)	26 (89.7%)	19 (65.5%)	5 (17.2%)	4 (13.8%)
Criteria for Not Initiation of the Next STEP (Multiple Check Allowed):							
Not Applicable	28	26	25	26	5	4	
Decreased Corrected Calcium (<7.5 mg/dL)	0	0	0	0	5	0	
Investigator's Decision	1	2	1	0	9	1	
Completed the Study	0	0	0	2 (6.9%)	14 (48.3%)	1 (3.4%)	4 (13.8%)

Percentages are based on the number of subjects enrolled in STEP1.
AE: Adverse Events
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.1-1

（2）7580-005 試験

7580-005 試験における被験者の内訳を表 2.7.4.1.2.1-3 に示した。

本治験への参加について文書による同意を得た被験者 201 名のうち登録不適格と判定された 49 名を除いた 152 名が各群にランダム割付けされた。

治験薬投与前に KHK7580 2 mg 群で 1 名が、中止基準の「組入れ基準に合致せず」に該当し治験を中止したため、151 名（KHK7580 0.5 mg 群 31 名、1 mg 群 30 名、2 mg 群 30 名、プラセボ群 30 名、KRN1493 群 30 名）に治験薬が投与された。なお、当該被験者は、頸部エコー検査で甲状腺腫瘤が認められたことが登録後に判明し、被験者の安全を考慮して治験が中止された。

治験薬投与後に 11 名（KHK7580 0.5 mg 群 1 名、1 mg 群 1 名、2 mg 群 4 名、プラセボ群 2 名、KRN1493 群 3 名）が治験を中止したため、140 名（KHK7580 0.5 mg 群 30 名、1 mg 群 29 名、2 mg 群 26 名、プラセボ群 28 名、KRN1493 群 27 名）が治験を終了した。治験を中止した 11 名の中止理由の内訳は、「血清補正 Ca 濃度の低下」が最も多く 7 名（KHK7580 1 mg 群 1 名、2 mg 群 3 名、プラセボ群 1 名、KRN1493 群 2 名）、「有害事象」が 3 名（KHK7580 2 mg 群、プラセボ

群、KRN1493 群各 1 名）、「組入れ基準に合致せず」が 2 名（KHK7580 0.5 mg 群 1 名、2 mg 群 1 名）であった。

本治験を中止した被験者の一覧を 5.3.5.1-1 Listing 16.2.1-1 に示した。

表 2.7.4.1.2.1-3 7580-005 試験における被験者の内訳

	Total	Placebo	KHK7580			KRN1493
			0.5 mg	1 mg	2 mg	25 mg
Consented	201					
Ineligible/dropout	49					
Randomized（Enrolled）	152	30	31	30	31	30
Discontinued prior to study drug	1 (0.7%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
Received study drug	151 (99.3%)	30 (100.0%)	31 (100.0%)	30 (100.0%)	30 (96.8%)	30 (100.0%)
Discontinued	11 (7.2%)	2 (6.7%)	1 (3.2%)	1 (3.3%)	4 (12.9%)	3 (10.0%)
Reason for discontinuation						
Eligibility Criterion Violation	2	0	1	0	1	0
Adverse Event	3	1	0	0	1	1
Decreased Corrected Calcium	7	1	0	1	3	2
Discontinuation by study period						
Treatment period	10	2	1	1	4	2
Follow up period	1	0	0	0	0	1
Completion by study period						
Treatment period	141	28	30	29	26	28
Follow up period	140	28	30	29	26	27

Percentages are based on the number of subjects randomized.
Treatment period : Day 1 to Day 22 visit
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-1.1

2.7.4.1.2.2 曝露状況

1）第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1.2.2-1 に示した。

KHK7580 群全体では、治験薬投与期間は 33.80±13.43 週（平均値±標準偏差、以下同様）、総曝露量は 635.92±554.63 mg、1 日あたりの曝露量は 2.562±1.663 mg/day であった。

7580-010 試験では、KHK7580 群での治験薬投与期間は 26.85±7.40 週、総曝露量は 507.6±315.7 mg、1 日あたりの曝露量は 2.584±1.393 mg/day であり、KRN1493 群での治験薬投与期間は 27.18±7.46 週、総曝露量は 8437.97±4852.14 mg、1 日あたりの曝露量は 42.926±20.649 mg/day であった。KHK7580 群と KRN1493 群で、治験薬曝露期間は同様であった。

表 2.7.4.1.2.2-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における治験薬曝露状況

	Study	7580-010		7580-011	7580-012	Total
Parameter (unit)		KHK7580 N = 317	KRN1493 N = 317	KHK7580 N = 137	KHK7580 N = 39	KHK7580 N = 493
Duration of prescription (Week)	n	317	317	137	39	493
	Mean	26.85	27.18	47.07	43.74	33.80
	SD	7.40	7.46	12.79	12.48	13.43
	Min	0.1	0.1	3.1	12.0	0.1
	Median	30.00	30.00	52.00	52.00	30.00
	Max	30.3	30.0	52.0	52.1	52.1
Cumulative dose (mg)	n	317	317	137	39	493
	Mean	507.6	8437.97	953.0	565.2	635.92
	SD	315.7	4852.14	818.4	501.7	554.63
	Min	1	25.0	7	95	1.0
	Median	462.0	8050.00	665.0	393.0	499.00
	Max	1239	17850.0	3196	2656	3196.0
Total daily dose (mg/day)	n	317	317	137	39	493
	Mean	2.584	42.926	2.740	1.762	2.562
	SD	1.393	20.649	2.196	1.289	1.663
	Min	0.26	8.33	0.18	0.68	0.18
	Median	2.330	40.630	1.900	1.330	2.070
	Max	5.90	85.00	8.78	7.30	8.78

Duration of prescription: (Date of the last dose of study drug - Date of the first dose of study drug + 1) / 7
Cumulative dose: Cumulative actual dose of randomized group.
Total daily dose: Cumulative dose / (Date of the last dose of study drug - Date of the first dose of study drug + 1)
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.7-1, 5.3.5.2-1 Table 14.3.7-1, 5.3.5.2-2 Table 14.3.7-1, 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-50

2）その他の臨床試験（7580-003 試験、7580-005 試験）

（1）7580-003 試験

7580-003 試験の反復投与期及び延長投与期における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1.2.2-2 に示した。

単回投与期では、ステップ 1 で KHK7580 1 mg が 29 名、ステップ 2 で KHK7580 4 mg が 28 名、ステップ 3 で KHK7580 12 mg が 26 名に投与された。

反復投与期では、ステップ 4 における治験薬投与期間は 13.8±1.0 日、総投与量は 13.8±1.0 mg、ステップ 5 における治験薬投与期間は 12.9±2.5 日、総投与量は 51.5±9.9 mg であった。

延長投与期では、ステップ 6 のいずれの被験者でも治験薬投与期間は 7 日、総投与量は 56 mg、ステップ 7 のいずれの被験者でも治験薬投与期間は 7 日、総投与量は 84 mg であった。

表 2.7.4.1.2.2-2 7580-003 試験における治験薬曝露状況

Parameter (Unit)	Statistic	Multiple-Dose		Extended-Dose	
		Step 4 1 mg N = 27	Step 5 4 mg N = 24	Step 6 8 mg N = 5	Step 7 12 mg N = 4
Duration of Therapy (days)	n	27	24	5	4
	Mean	13.8	12.9	7.0	7.0
	SD	1.0	2.5	0.0	0.0
	Min	9	5	7	7
	Median	14.0	14.0	7.0	7.0
	Max	14	14	7	7
Total Dose (mg)	n	27	24	5	4
	Mean	13.8	51.5	56.0	84.0
	SD	1.0	9.9	0.0	0.0
	Min	9	20	56	84
	Median	14.0	56.0	56.0	84.0
	Max	14	56	56	84

N: Number of subjects who received study drug in each step.
Duration of therapy: Date of the last dose of study drug in each step - Date of the first dose of study drug in each step + 1
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.7-1

（2）7580-005 試験

7580-005 試験における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1.2.2-3 に示した。

治験薬投与期間は、KHK7580 0.5 mg 群では 20.3±3.2 日、1 mg 群では 20.9±0.5 日、2 mg 群では 20.0±2.7 日、プラセボ群では 20.0±3.6 日、KRN1493 25 mg 群では 20.0±4.0 日であった。1 日あたりの投与量は、KHK7580 0.5 mg 群では 0.50±0.00 mg、1 mg 群では 1.00±0.00 mg、2 mg 群では 2.00±0.02 mg、KRN1493 25 mg 群では 24.96±0.22 mg であった。また、総投与量は、KHK7580 0.5 mg 群では 10.16±1.62 mg、1 mg 群では 20.90±0.55 mg、2 mg 群では 40.00±5.43 mg、KRN1493 25 mg 群では 499.17±100.53 mg であった。

表 2.7.4.1.2.2-3 7580-005 試験における治験薬曝露状況

Parameter (Unit)	Statistic	Placebo N = 30	KHK7580			KRN1493 25 mg N = 30
			0.5 mg N = 31	1 mg N = 30	2 mg N = 30	
Duration of exposure (day)	n	30	31	30	30	30
	Mean	20.0	20.3	20.9	20.0	20.0
	SD	3.6	3.2	0.5	2.7	4.0
	Min	4	3	18	8	1
	Median	21.0	21.0	21.0	21.0	21.0
	Max	21	21	21	21	21
Total daily dose (mg/day)	n	30	31	30	30	30
	Mean	0.00	0.50	1.00	2.00	24.96
	SD	0.00	0.00	0.00	0.02	0.22
	Min	0.0	0.5	1.0	1.9	23.8
	Median	0.00	0.50	1.00	2.00	25.00
	Max	0.0	0.5	1.0	2.0	25.0
Cumulative dose (mg)	n	30	31	30	30	30
	Mean	0.00	10.16	20.90	40.00	499.17
	SD	0.00	1.62	0.55	5.43	100.53
	Min	0.0	1.5	18.0	16.0	25.0
	Median	0.00	10.50	21.00	42.00	525.00
	Max	0.0	10.5	21.0	42.0	525.0

Duration of exposure: Date of the last dose of study drug - Date of the first dose of study drug + 1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.7-1

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1）第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-1 に示した。

7580-010 試験では、KHK7580 群及び KRN1493 群の順に（以下同様）、いずれも安全性解析対象集団 317 名のうち女性が 95 名（30.0%）及び 91 名（28.7%）、年齢は 61.5±11.3 歳及び 61.2±11.0 歳、体重は 65.71±14.51 kg 及び 63.54±14.92 kg、BMI は 24.61±4.41 kg/m^2 及び 23.82±4.26 kg/m^2 であった。原疾患はいずれも慢性糸球体腎炎が最も多く 132 名（41.6%）及び 139 名（43.8%）であり、次いで糖尿病性腎症が 85 名（26.8%）及び 72 名（22.7%）であった。透析歴は 130.2±88.5 ヵ月及び 149.0±106.6 ヵ月であった。透析液 Ca 濃度は 3.0 mEq/L が最も多く 120 名（37.9%）及び 124 名（39.1%）であり、透析種別は HD が 251 名（79.2%）及び 244 名（77.0%）であった。事前検査前にシナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 190 名（59.9%）及び 212 名（66.9%）、Week 0 に活性化ビタミン D 製剤が投与されていた被験者は 264 名（83.3%）及び 281 名（88.6%）であった。ベースラインの intact PTH 濃度は 417.4±175.1 pg/mL 及び 425.8±189.8 pg/mL、血清補正 Ca 濃度は 9.51±0.56 mg/dL 及び 9.61±0.62 mg/dL、血清 P 濃度は 5.77±1.30 mg/dL 及び 5.56±1.14 mg/dL であった。事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 未満の被験者は 250 名（78.9%）及び 239 名（75.4%）、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上の被験者は 67 名（21.1%）及び 78 名（24.6%）であった。KHK7580 の投与開始用量は、1 mg が 245 名（77.3%）、2 mg が 72 名（22.7%）であった

7580-011 試験では、安全性解析対象集団 137 名のうち女性が 56 名（40.9%）、年齢は 60.3±10.3 歳、体重は 61.83±15.43 kg、BMI は 23.28±4.16 kg/m^2 であった。原疾患は慢性糸球体腎炎が最も多く 67 名（48.9%）であり、次いで糖尿病性腎症が 27 名（19.7%）であった。透析歴は 163.6±114.9 ヵ月であった。透析液 Ca 濃度は、3.0 mEq/L が最も多く 66 名（48.2%）であり、透析種別は、HD が 90 名（65.7%）、HDF が 47 名（34.3%）であった。治験薬投与前にシナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 117 名（85.4%）、Week 0 に活性化ビタミン D 製剤が投与されていた被験者は 119 名（86.9%）であった。ベースラインの intact PTH 濃度は 306.2±257.3 pg/mL、血清補正 Ca 濃度は 9.14±0.57 mg/dL、血清 P 濃度は 5.42±1.21 mg/dL であった。治験薬の投与開始用量は、1 mg が 132 名（96.4%）、2 mg が 5 名（3.6%）であった。

7580-012 試験では、安全性解析対象集団 39 名のうち女性が 16 名（41.0%）、年齢は 62.4±10.1 歳であった。また、体重は 65.11±11.86 kg、BMI は 24.93±3.18 kg/m^2 であった。原疾患は慢性糸球体腎炎が最も多く 15 名（38.5%）であり、次いで糖尿病性腎症が 9 名（23.1%）であった。透析歴は 32.4±23.6 ヵ月であった。透析液 Ca 濃度は、3.5 mEq/L が最も多く 15 名（38.5%）であり、透析種別は、持続携行式腹膜透析（CAPD）が 29 名（74.4%）、自動腹膜透析（APD）が 10 名（25.6%）であった。残腎機能（一日尿量）は、500 mL 以上が 29 名（74.4%）であった。事前検査前にシナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 9 名（23.1%）、Week 0 に活性化ビタミン D 製剤が投与されていた被験者は 25 名（64.1%）であった。ベースラインの intact PTH 濃度は 465.7±281.6 pg/mL、血清補正 Ca 濃度は 9.13±0.50 mg/dL、血清 P 濃度は 4.86±1.07 mg/dL であった。治験薬の投与開始用量は、1 mg が 32 名（82.1%）、2 mg が 7 名（17.9%）であった。

表 2.7.4.1.3-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		7580-010		7580-011	7580-012
		KHK7580 N = 317	KRN1493 N = 317	KHK7580 N = 137	KHK7580 N = 39
Sex	Female	95 (30.0)	91 (28.7)	56 (40.9)	16 (41.0)
	Male	222 (70.0)	226 (71.3)	81 (59.1)	23 (59.0)
Age (yrs)	n	317	317	137	39
	Mean	61.5	61.2	60.3	62.4
	SD	11.3	11.0	10.3	10.1
	Min	29	20	28	30
	Median	63.0	62.0	62.0	63.0
	Max	86	85	84	78
	<65	169 (53.3)	181 (57.1)	83 (60.6)	21 (53.8)
	>=65	148 (46.7)	136 (42.9)	54 (39.4)	18 (46.2)
Height (cm)	n	317	317	137	39
	Mean	162.99	162.72	162.28	161.17
	SD	8.48	9.53	9.54	10.38
	Min	131.6	131.0	138.0	137.1
	Median	163.80	164.00	162.00	163.00
	Max	186.6	187.4	190.8	180.0
Weight (kg)	n	317	317	137	39
	Mean	65.71	63.54	61.83	65.11
	SD	14.51	14.92	15.43	11.86
	Min	36.4	35.6	33.2	32.2
	Median	63.60	61.20	59.90	65.20
	Max	128.7	159.4	151.2	97.3
BMI (kg/m^2)	n	317	317	137	39
	Mean	24.61	23.82	23.28	24.93
	SD	4.41	4.26	4.16	3.18
	Min	15.3	15.2	15.2	17.1
	Median	24.00	23.10	22.80	24.40
	Max	43.7	50.0	41.5	31.3
Complication (Multiple Check Allowed)	Diabetes	106 (33.4)	88 (27.8)	36 (26.3)	12 (30.8)
	Congestive heart failure	21 (6.6)	10 (3.2)	3 (2.2)	1 (2.6)
	Long QT syndrome	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (1.5)	0
	Other	317 (100.0)	317 (100.0)	137 (100.0)	39 (100.0)
Past Medical History (Multiple Check Allowed)	Congestive heart failure	12 (3.8)	14 (4.4)	5 (3.6)	4 (10.3)
	Long QT syndrome	0	1 (0.3)	2 (1.5)	0
	Other	230 (72.6)	221 (69.7)	111 (81.0)	29 (74.4)
Primary Disease	Diabetic nephropathy	85 (26.8)	72 (22.7)	27 (19.7)	9 (23.1)
	Chronic glomerulonephritis	132 (41.6)	139 (43.8)	67 (48.9)	15 (38.5)
	Nephrosclerosis	38 (12.0)	31 (9.8)	4 (2.9)	6 (15.4)
	Polycystic kidney disease	17 (5.4)	21 (6.6)	8 (5.8)	5 (12.8)
	Chronic pyelonephritis	4 (1.3)	3 (0.9)	1 (0.7)	0
	Other	41 (12.9)	51 (16.1)	30 (21.9)	4 (10.3)
Duration of Dialysis (months)	n	317	317	137	39
	Mean	130.2	149.0	163.6	32.4
	SD	88.5	106.6	114.9	23.6
	Min	5	3	5	5
	Median	113.0	130.0	134.0	25.0
	Max	461	874	467	105
	<5 years	70 (22.1)	60 (18.9)	29 (21.2)	33 (84.6)
	>=5 to <10 years	97 (30.6)	86 (27.1)	32 (23.4)	6 (15.4)
	>=10 to <20 years	117 (36.9)	120 (37.9)	43 (31.4)	0
	>=20 years	33 (10.4)	51 (16.1)	33 (24.1)	0

表 2.7.4.1.3-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）（続き）

Parameter (unit)		7580-010		7580-011	7580-012
		KHK7580 N = 317	KRN1493 N = 317	KHK7580 N = 137	KHK7580 N = 39
Dialysate Calcium Concentration (mEq/L)	2.5	83 (26.2)	82 (25.9)	12 (8.8)	−
	2.75	114 (36.0)	111 (35.0)	59 (43.1)	−
	3.0	120 (37.9)	124 (39.1)	66 (48.2)	−
	2.3	−	−	−	4 (10.3)
	2.5	−	−	−	10 (25.6)
	3.5	−	−	−	15 (38.5)
	4.0	−	−	−	0
	Other	−	−	−	10 (25.6)
Type of Dialysis	HD	251 (79.2)	244 (77.0)	90 (65.7)	−
	HDF	66 (20.8)	73 (23.0)	47 (34.3)	−
	CAPD	−	−	−	29 (74.4)
	APD	−	−	−	10 (25.6)
	Other	−	−	−	0
Dry Weight (kg)	n	317	317	137	−
	Mean	62.33	60.46	58.74	−
	SD	13.90	14.31	14.80	−
	Min	33.8	32.5	32.4	−
	Median	61.00	58.00	57.00	−
	Max	122.7	150.0	147.5	−
Dialysis Efficiency (spKt/V)	n	317	317	137	−
	Mean	1.488	1.544	1.609	−
	SD	0.292	0.317	0.282	−
	Min	0.10	0.73	0.54	−
	Median	1.460	1.500	1.610	−
	Max	2.29	2.56	2.30	−
Residual Renal Function Urine Volume (ml)	<100	−	−	−	2 (5.1)
	>=100 to <500	−	−	−	8 (20.5)
	>=500	−	−	−	29 (74.4)
Use of Cinacalcet Hydrochloride before Screening or Week 0	N	127 (40.1)	105 (33.1)	20 (14.6)	30 (76.9)
	Y	190 (59.9)	212 (66.9)	117 (85.4)	9 (23.1)
Prescription of Cinacalcet Hydrochloride at Day −1 (mg)	12.5	−	−	11 (8.0)	−
	25	−	−	46 (33.6)	−
	37.5	−	−	4 (2.9)	−
	50	−	−	28 (20.4)	−
	75	−	−	18 (13.1)	−
	100	−	−	6 (4.4)	−
Use of Restricted Medication at Week 0 (Multiple Check Allowed)	Activated vitamin D drug and the derivative	264 (83.3)	281 (88.6)	119 (86.9)	25 (64.1)
	Phosphate binder and calcium preparation	296 (93.4)	302 (95.3)	131 (95.6)	31 (79.5)
	Phosphate-binding foods	1 (0.3)	0	0	0
Baseline intact PTH (pg/mL)	n	317	317	137	39
	Mean	417.4	425.8	306.2	465.7
	SD	175.1	189.8	257.3	281.6
	Min	229	220	22	197
	Median	374.3	382.3	257.0	391.0
	Max	1553	1827	1980	1620
	<500	250 (78.9)	239 (75.4)	124 (90.5)	26 (66.7)
	>=500	67 (21.1)	78 (24.6)	13 (9.5)	13 (33.3)

表 2.7.4.1.3-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）（続き）

Parameter (unit)		7580-010		7580-011	7580-012
		KHK7580 N = 317	KRN1493 N = 317	KHK7580 N = 137	KHK7580 N = 39
Baseline Calcium Corrected (mg/dL)	n	317	317	137	39
	Mean	9.51	9.61	9.14	9.13
	SD	0.56	0.62	0.57	0.50
	Min	8.0	8.1	7.6	8.3
	Median	9.50	9.50	9.20	9.10
	Max	11.5	11.5	10.8	10.4
	<9.0	–	–	51 (37.2)	17 (43.6)
	>=9.0	–	–	86 (62.8)	22 (56.4)
	<9.5	155 (48.9)	140 (44.2)	98 (71.5)	28 (71.8)
	>=9.5	162 (51.1)	177 (55.8)	39 (28.5)	11 (28.2)
Baseline Phosphate (mg/dL)	n	317	317	137	39
	Mean	5.77	5.56	5.42	4.86
	SD	1.30	1.14	1.21	1.07
	Min	2.3	2.9	3.1	2.6
	Median	5.60	5.40	5.10	5.00
	Max	10.7	10.0	9.1	7.3
	<6.0	195 (61.5)	217 (68.5)	92 (67.2)	31 (79.5)
	>=6.0	122 (38.5)	100 (31.5)	45 (32.8)	8 (20.5)
Baseline Calcium Corrected-Phosphate Product $(mg/dL)^2$	n	317	317	137	39
	Mean	54.77	53.47	49.51	44.55
	SD	12.30	11.45	11.39	10.88
	Min	25.07	27.84	27.28	21.58
	Median	53.04	52.00	47.00	45.39
	Max	96.30	91.00	82.81	68.62
Investigational Product Starting Dose*	KHK7580 1 mg	245 (77.3)	247 (77.9)	132 (96.4)	32 (82.1)
	KHK7580 2 mg	72 (22.7)	70 (22.1)	5 (3.6)	7 (17.9)

*Investigational Product Starting Dose: KRN1493 group is categorized by intact PTH < 500 pg/mL or intact PTH >= 500 pg/mL at a week before Week 0.
The percentage is shown in the parenthesis.
Percentages are based on the number of subjects in Safety Analysis Set.
Baseline intact PTH: Baseline intact PTH = the sum of observed intact PTH between two weeks before Week 0 and Week 0 / the number of time points of observed intact PTH between two weeks before Week 0 and Week 0.
Baseline Calcium Corrected, Baseline Phosphate, and Baseline Calcium Corrected-Phosphate Product indicate at Week 0.
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.1-3.1, 5.3.5.2-1 Table 14.1-3, 5.3.5.2-2 Table 14.1-3.1

2）その他の臨床試験（7580-003 試験、7580-005 試験）

（1）7580-003 試験

7580-003 試験における安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-2 に示した。

7580-003 試験では、安全性解析対象集団 29 名のうち女性が 8 名（27.6%）であった。年齢は 62.8±9.2 歳であり、65 歳以上が 13 名（44.8%）であった。原疾患は慢性糸球体腎炎が 14 名（48.3%）と最も多く、次いで糖尿病性腎症が 7 名（24.1%）であった。シナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 14 名（48.3%）であった。単回投与期 1 mg 投与（ステップ 1）前の intact PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度及び血清 P 濃度はそれぞれ 271.3±109.1 pg/mL、9.78±0.50 mg/dL 及び 4.76±0.79 mg/dL であった。透析条件については、透析歴は 149.4±122.6 ヵ月、ドライウエイトは 58.41±13.10 kg、透析効率は 1.568±0.411 spKt/V であった。また、透析液中の Ca 濃度は 3.0 mEq/L の被験者が 22 名（75.9%）、透析種別は HD が 22 名（75.9%）、HDF が 5 名（17.2%）であった。

表 2.7.4.1.3-2 7580-003 試験における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

		Overall N = 29
Sex	Female	8 (27.6%)
	Male	21 (72.4%)
Age (years)	n	29
	Mean	62.8
	SD	9.2
	Min	40
	Median	64.0
	Max	74
	<65	16 (55.2%)
	>=65	13 (44.8%)
Height (cm)	n	29
	Mean	163.27
	SD	10.62
	Min	143.5
	Median	161.50
	Max	183.6
BMI (kg/m^2)	n	29
	Mean	22.86
	SD	3.21
	Min	17.8
	Median	22.60
	Max	33.2
Duration of Dialysis (months)	n	29
	Mean	149.4
	SD	122.6
	Min	17
	Median	98.0
	Max	467
	<5 years	4 (13.8%)
	>=5 to <10 years	14 (48.3%)
	>=10 to <20 years	6 (20.7%)
	>=20 years	5 (17.2%)
Dry Weight (kg)	n	29
	Mean	58.41
	SD	13.10
	Min	39.5
	Median	57.50
	Max	94.0
Past Medical History (Multiple Check Allowed)	うっ血性心不全	3 (10.3%)
	QT 間隔延長症候群	0
	Other	27 (93.1%)
Complication (Multiple Check Allowed)	糖尿病	7 (24.1%)
	うっ血性心不全	0
	QT 間隔延長症候群	0
	Other	29 (100.0%)
Primary Disease	糖尿病性腎症	7 (24.1%)
	慢性糸球体腎炎	14 (48.3%)
	腎硬化症	2 (6.9%)
	多発性嚢胞腎	0
	慢性腎盂腎炎	0
	Other	6 (20.7%)
Use of Cinacalcet Hydrochloride or Other Calcimimetics before Screening (Multiple Check Allowed)	Cinacalcet Hydrochloride	14 (48.3%)
	Other Calcimimetics	3 (10.3%)

表 2.7.4.1.3-2 7580-003 試験における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）（続き）

		Overall N = 29
Use of Restricted Medication before STEP1 DAY 1 (Multiple Check Allowed)	Activated vitamin D drug and the derivative	20 (69.0%)
	Phosphate binder and calcium preparation	25 (86.2%)
Current Smoking Status (cigarettes/day)	None	23 (79.3%)
	>0 to <10	2 (6.9%)
	>=10 to <20	3 (10.3%)
	>=20	1 (3.4%)
Dialysate Calcium Concentration (mEq/L)	2.5	4 (13.8%)
	2.75	3 (10.3%)
	3.0	22 (75.9%)
	Other	0
Type of Dialysis	HD	22 (75.9%)
	HDF	5 (17.2%)
	Other	2 (6.9%)
Efficiency of Dialysis (spKt/V)	n	29
	Mean	1.568
	SD	0.411
	Min	1.07
	Median	1.470
	Max	2.91
intact PTH (pg/mL)	n	29
	Mean	271.3
	SD	109.1
	Min	85
	Median	249.0
	Max	493
Phosphate (mg/dL)	n	29
	Mean	4.76
	SD	0.79
	Min	2.9
	Median	4.60
	Max	6.2
Corrected Calcium (mg/dL)	n	29
	Mean	9.78
	SD	0.50
	Min	9.0
	Median	9.70
	Max	10.9
Calcium-Phosphate Product $(mg/dL)^2$	n	29
	Mean	46.60
	SD	8.56
	Min	28.21
	Median	44.59
	Max	62.83

Source: 5.3.3.2-1 Table 14.1-4

（2）7580-005 試験

7580-005 試験における安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-3 に示した。

7580-005 試験では、各群安全性解析対象集団 30～31 名のうち女性が 5 名（16.7%）～12 名（40.0%）、年齢は 56.6±10.2～59.8±10.7 歳であり、BMI は 23.22±3.73～25.50±3.85 kg/m^2 であった。透析歴は 112.0±78.3～160.9±110.7 ヵ月であり、原疾患はいずれの群でも慢性糸球体腎炎が最も多く 10 名（32.3%）～15 名（50.0%）、シナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 15 名（50.0%）～17 名（56.7%）であった。治験薬投与前の intact PTH 濃度は 360.0±134.1

～441.3±156.3 pg/mL、血清 P 濃度は 5.33±1.25～6.06±1.53 mg/dL、血清補正 Ca 濃度は 9.37±0.57～9.68±0.74 mg/dL であった。

表 2.7.4.1.3-3 7580-005 試験における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

	Placebo N = 30	KHK7580			KRN1493 25 mg N = 30
		0.5 mg N = 31	1 mg N = 30	2 mg N = 30	
Sex					
Female	5 (16.7%)	12 (38.7%)	9 (30.0%)	12 (40.0%)	10 (33.3%)
Male	25 (83.3%)	19 (61.3%)	21 (70.0%)	18 (60.0%)	20 (66.7%)
Age (years)					
n	30	31	30	30	30
Mean	58.1	58.4	59.8	56.6	58.2
SD	10.2	9.5	10.7	10.2	10.4
Min	39	35	33	26	38
Median	57.5	59.0	64.5	58.0	58.5
Max	73	73	74	73	74
<65	22 (73.3%)	22 (71.0%)	15 (50.0%)	25 (83.3%)	20 (66.7%)
>=65	8 (26.7%)	9 (29.0%)	15 (50.0%)	5 (16.7%)	10 (33.3%)
Height (cm)					
n	30	31	30	30	30
Mean	165.98	162.27	162.10	161.93	162.92
SD	7.75	9.76	8.57	7.66	9.32
Min	149.5	137.5	140.3	149.0	146.0
Median	166.85	162.50	162.50	162.00	162.85
Max	183.0	182.0	178.0	180.0	180.0
BMI (kg/m^2)					
n	30	31	30	30	30
Mean	24.78	24.17	23.70	23.22	25.50
SD	4.46	4.41	3.08	3.73	3.85
Min	16.9	18.0	18.0	16.6	20.0
Median	23.50	23.50	23.60	22.65	25.25
Max	32.6	33.6	34.0	30.6	34.8
Duration of Dialysis (months)					
n	30	31	30	30	30
Mean	136.9	123.7	112.0	160.9	122.7
SD	114.5	98.2	78.3	110.7	104.7
Min	9	6	7	5	6
Median	102.0	116.0	99.5	143.5	95.0
Max	446	386	303	446	401
<5 years	11 (36.7%)	9 (29.0%)	10 (33.3%)	5 (16.7%)	11 (36.7%)
>=5 to <10 years	5 (16.7%)	7 (22.6%)	8 (26.7%)	7 (23.3%)	7 (23.3%)
>=10 to <20 years	7 (23.3%)	10 (32.3%)	10 (33.3%)	13 (43.3%)	8 (26.7%)
>=20 years	7 (23.3%)	5 (16.1%)	2 (6.7%)	5 (16.7%)	4 (13.3%)
Dry Weight (kg)					
n	30	31	30	30	30
Mean	65.31	61.29	59.87	58.16	64.61
SD	13.81	15.83	11.55	12.45	12.88
Min	37.8	40.1	38.7	38.3	44.5
Median	62.00	61.00	59.25	56.75	61.85
Max	100.0	104.0	88.5	87.7	89.0
Past Medical History (Multiple Check Allowed)					
Congestive heart failure	2 (6.7%)	5 (16.1%)	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
long QT syndrome	0	0	0	0	0
Other	25 (83.3%)	26 (83.9%)	28 (93.3%)	20 (66.7%)	25 (83.3%)

表 2.7.4.1.3-3 7580-005 試験における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）（続き）

	Placebo N = 30	KHK7580			KRN1493 25 mg N = 30
		0.5 mg N = 31	1 mg N = 30	2 mg N = 30	
Complication (Multiple Check Allowed)					
Diabetes	10 (33.3%)	11 (35.5%)	10 (33.3%)	7 (23.3%)	9 (30.0%)
Congestive heart failure	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
long QT syndrome	0	0	0	0	1 (3.3%)
Other	30 (100.0%)	31 (100.0%)	30 (100.0%)	30 (100.0%)	30 (100.0%)
Primary Disease					
Diabetic nephropathy	8 (26.7%)	8 (25.8%)	10 (33.3%)	7 (23.3%)	6 (20.0%)
Chronic glomerulonephritis	10 (33.3%)	10 (32.3%)	11 (36.7%)	15 (50.0%)	13 (43.3%)
Nephrosclerosis	4 (13.3%)	4 (12.9%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)	4 (13.3%)
Polycystic kidney disease	2 (6.7%)	1 (3.2%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)
Chronic pyelonephritis	0	0	0	1 (3.3%)	0
Other	6 (20.0%)	8 (25.8%)	6 (20.0%)	5 (16.7%)	5 (16.7%)
Use of Cinacalcet Hydrochloride or Other Calcimimetics before Screening (Multiple Check Allowed)					
Cinacalcet Hydrochloride	17 (56.7%)	16 (51.6%)	16 (53.3%)	15 (50.0%)	16 (53.3%)
Other Calcimimetics	2 (6.7%)	2 (6.5%)	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Use of Restricted Medication before DAY 1 (Multiple Check Allowed)					
Activated vitamin D drug and the derivative	27 (90.0%)	22 (71.0%)	21 (70.0%)	22 (73.3%)	20 (66.7%)
Phosphate binder and calcium preparation	27 (90.0%)	28 (90.3%)	28 (93.3%)	29 (96.7%)	28 (93.3%)
Current Smoking Status (cigarettes/day)					
None	25 (83.3%)	27 (87.1%)	26 (86.7%)	23 (76.7%)	26 (86.7%)
>0 to <10	3 (10.0%)	2 (6.5%)	2 (6.7%)	3 (10.0%)	2 (6.7%)
>=10 to <20	0	1 (3.2%)	2 (6.7%)	3 (10.0%)	2 (6.7%)
>=20	2 (6.7%)	1 (3.2%)	0	1 (3.3%)	0
Type of Dialysis					
HD	20 (66.7%)	26 (83.9%)	24 (80.0%)	22 (73.3%)	20 (66.7%)
HDF	9 (30.0%)	5 (16.1%)	6 (20.0%)	7 (23.3%)	7 (23.3%)
Other	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)	3 (10.0%)
Dialysate Calcium Concentration (mEq/L)					
2.5	6 (20.0%)	8 (25.8%)	3 (10.0%)	3 (10.0%)	5 (16.7%)
2.75	9 (30.0%)	9 (29.0%)	13 (43.3%)	8 (26.7%)	11 (36.7%)
3.0	15 (50.0%)	14 (45.2%)	14 (46.7%)	19 (63.3%)	14 (46.7%)
Other	0	0	0	0	0
Efficiency of Dialysis (spKt/V)					
n	30	31	30	30	30
Mean	1.396	1.585	1.446	1.606	1.435
SD	0.311	0.358	0.293	0.420	0.238
Min	0.96	0.90	0.69	1.04	1.00
Median	1.305	1.550	1.445	1.562	1.395
Max	2.20	2.55	2.00	3.26	1.95
intact PTH (pg/mL)					
n	30	31	30	29	30
Mean	411.2	404.4	360.0	397.0	441.3
SD	143.7	156.6	134.1	157.5	156.3
Min	214	94	205	127	214
Median	403.0	385.0	328.0	370.0	404.5
Max	881	791	801	801	746
<500	25 (83.3%)	24 (77.4%)	26 (86.7%)	23 (76.7%)	21 (70.0%)
>=500	5 (16.7%)	7 (22.6%)	4 (13.3%)	6 (20.0%)	9 (30.0%)

表 2.7.4.1.3-3 7580-005 試験における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）（続き）

	Placebo N = 30	KHK7580			KRN1493 25 mg N = 30
		0.5 mg N = 31	1 mg N = 30	2 mg N = 30	
Phosphate (mg/dL)					
n	30	31	30	29	30
Mean	5.49	6.06	5.33	5.81	5.43
SD	1.36	1.53	1.25	1.35	1.26
Min	3.2	3.4	3.5	3.7	2.8
Median	5.40	5.90	5.25	5.50	5.50
Max	8.7	8.8	9.8	8.8	8.1
Corrected Calcium (mg/dL)					
n	30	31	30	29	30
Mean	9.45	9.41	9.68	9.46	9.37
SD	0.70	0.74	0.74	0.87	0.57
Min	7.7	8.1	8.4	8.2	8.4
Median	9.50	9.20	9.80	9.30	9.25
Max	11.1	10.8	10.9	11.9	10.3
<9.0	9 (30.0%)	10 (32.3%)	6 (20.0%)	9 (30.0%)	8 (26.7%)
>=9.0	21 (70.0%)	21 (67.7%)	24 (80.0%)	20 (66.7%)	22 (73.3%)
Calcium-Phosphate Product $(mg/dL)^2$					
n	30	31	30	29	30
Mean	51.92	56.66	51.37	54.65	51.02
SD	13.74	13.52	11.65	12.11	12.78
Min	29.24	32.40	35.70	33.06	24.94
Median	51.96	54.06	48.94	51.48	49.18
Max	94.35	81.81	90.16	77.42	76.22

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1-3.1

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象の定義、収集方法、使用した辞書、解析方法については 2.7.4.1.1.2 項に示した。

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）を対象に KHK7580 の安全性を評価した。これら 3 試験における有害事象及び副作用の発現状況は、7580-010 試験の KHK7580 群及び KRN1493 群、7580-011 試験の KHK7580 群、7580-012 試験の KHK7580 群、各試験の KHK7580 群を合計した KHK7580 Total 群の 5 群で表示した。KHK7580 群全体での有害事象及び副作用の発現状況の評価は KHK7580 Total 群を対象に行った。また、KHK7580 及び KRN1493 投与後の有害事象及び副作用の発現状況の比較は 7580-010 試験の KHK7580 群及び KRN1493 群を対象に行った。有害事象及び副作用の発現状況の比較において、いずれかの投与群又は部分集団の有害事象又は副作用の発現割合が 3%以上高い場合に、特記した。

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における有害事象及び副作用発現状況の要約を表 2.7.4.2.1-1 に示した。

有害事象は、KHK7580 群全体では 493 名中 463 名（93.9%）に発現し、死亡が 2 名（0.4%）、その他の重篤な有害事象が 114 名（23.1%）、その他の重要な有害事象が 82 名（16.6%）に発現した。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 288 名（90.9%）、KRN1493 群で 317 名中 289 名（91.2%）に有害事象が発現し、発現割合に差は認められなかった。死亡は、KHK7580 群の 1 名（0.3%）に認められたのみであった。その他の重篤な有害事象は、KHK7580 群で 57 名（18.0%）、KRN1493 群で 44 名（13.9%）に発現し、KHK7580 群で発現割合が高かった。その他の重要な有害事象は、KHK7580 群で 51 名（16.1%）、KRN1493 群で 84 名（26.5%）に発現し、KRN1493 群で発現割合が高かった。

副作用は、KHK7580 群全体では 493 名中 208 名（42.2%）に発現し、死亡に至った副作用が 1 名（0.2%）、その他の重篤な副作用が 13 名（2.6%）、その他の重要な副作用が 76 名（15.4%）に発現した。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 142 名（44.8%）、KRN1493 群で 317 名中 186 名（58.7%）に副作用が発現し、KRN1493 群で発現割合が高かった。死亡に至った副作用は、KHK7580 群の 1 名（0.3%）に認められた。その他の重篤な副作用は、KHK7580 群で 8 名（2.5%）、KRN1493 群で 6 名（1.9%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。その他の重要な副作用は、KHK7580 群で 49 名（15.5%）、KRN1493 群で 81 名（25.6%）に発現し、KRN1493 群で発現割合が高かった。

表 2.7.4.2.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における有害事象及び副作用発現状況の要約（安全性解析対象集団）

	7580-010				7580-011		7580-012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	288	(90.9)	289	(91.2)	136	(99.3)	39	(100.0)	463	(93.9)
Death	1	(0.3)	0		0		1	(2.6)	2	(0.4)
Other serious	57	(18.0)	44	(13.9)	41	(29.9)	16	(41.0)	114	(23.1)
Other significant	51	(16.1)	84	(26.5)	22	(16.1)	9	(23.1)	82	(16.6)
Subjects with any drug-related TEAE	142	(44.8)	186	(58.7)	48	(35.0)	18	(46.2)	208	(42.2)
Death	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
Other serious	8	(2.5)	6	(1.9)	5	(3.6)	0		13	(2.6)
Other significant	49	(15.5)	81	(25.6)	19	(13.9)	8	(20.5)	76	(15.4)

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-1

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

本資料では、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）のいずれかの投与群で 3%以上の被験者で発現した有害事象を比較的よく見られる有害事象、1%以上の被験者で発現した副作用を比較的よく見られる副作用と定義した。

2.7.4.2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象の表示

1）比較的よく見られる有害事象

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.1-1 に示した。これらの試験におけるすべての有害事象の発現状況を SOC 別及び PT 別に付録の表 2.7.4.7-1 に示した。

KHK7580 群全体では 493 名中 463 名（93.9%）に有害事象が発現した。事象別では、「鼻咽頭炎」が最も多く 202 名（41.0%）に発現し、次いで「挫傷」が 56 名（11.4%）、「補正カルシウム減少」が 54 名（11.0%）、「下痢」が 46 名（9.3%）、「嘔吐」が 42 名（8.5%）、「悪心」が 40 名（8.1%）に発現した。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 288 名（90.9%）、KRN1493 群で 317 名中 289 名（91.2%）に有害事象が発現し、発現割合に差は認められなかった。事象別では、KHK7580 群で「鼻咽頭炎」が最も多く 101 名（31.9%）に発現し、次いで、「補正カルシウム減少」が 37 名（11.7%）、「挫傷」が 30 名（9.5%）に発現した。KRN1493 群では、「鼻咽頭炎」が最も多く 103 名（32.5%）に発現し、次いで、「補正カルシウム減少」が 50 名（15.8%）、「悪心」が 45 名（14.2%）に発現した。KHK7580 群と KRN1493 群における各事象の発現状況を比較したところ、KHK7580 群で発現割合が 3%以上高かった事象は認められなかった。一方、KRN1493 群では、KHK7580 群と比較して「補正カルシウム減少」（KHK7580 群 11.7%、KRN1493 群 15.8%）、「嘔吐」（KHK7580 群 8.5%、KRN1493 群 11.7%）、「悪心」（KHK7580 群 7.3%、KRN1493 群 14.2%）、「腹部不快感」（KHK7580 群 4.4%、KRN1493 群 11.0%）、「血中カルシウム減少」（KHK7580 群 3.5%、KRN1493 群 7.6%）の発現割合が高かった。

表 2.7.4.2.1.1.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	7580-010				7580-011		7580-012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	288	(90.9)	289	(91.2)	136	(99.3)	39	(100.0)	463	(93.9)
鼻咽頭炎	101	(31.9)	103	(32.5)	84	(61.3)	17	(43.6)	202	(41.0)
挫傷	30	(9.5)	24	(7.6)	22	(16.1)	4	(10.3)	56	(11.4)
補正カルシウム減少	37	(11.7)	50	(15.8)	10	(7.3)	7	(17.9)	54	(11.0)
下痢	26	(8.2)	30	(9.5)	16	(11.7)	4	(10.3)	46	(9.3)
嘔吐	27	(8.5)	37	(11.7)	12	(8.8)	3	(7.7)	42	(8.5)
悪心	23	(7.3)	45	(14.2)	16	(11.7)	1	(2.6)	40	(8.1)
上気道の炎症	16	(5.0)	18	(5.7)	13	(9.5)	2	(5.1)	31	(6.3)
関節痛	17	(5.4)	15	(4.7)	12	(8.8)	1	(2.6)	30	(6.1)
シャント狭窄	20	(6.3)	12	(3.8)	8	(5.8)	0		28	(5.7)
腹部不快感	14	(4.4)	35	(11.0)	12	(8.8)	1	(2.6)	27	(5.5)
創傷	11	(3.5)	7	(2.2)	11	(8.0)	0		22	(4.5)
インフルエンザ	14	(4.4)	13	(4.1)	7	(5.1)	0		21	(4.3)
擦過傷	14	(4.4)	8	(2.5)	6	(4.4)	1	(2.6)	21	(4.3)
四肢痛	10	(3.2)	11	(3.5)	10	(7.3)	0		20	(4.1)
背部痛	10	(3.2)	9	(2.8)	7	(5.1)	2	(5.1)	19	(3.9)
シャント閉塞	8	(2.5)	12	(3.8)	11	(8.0)	0		19	(3.9)
血中カルシウム減少	11	(3.5)	24	(7.6)	5	(3.6)	2	(5.1)	18	(3.7)
咽頭炎	13	(4.1)	4	(1.3)	3	(2.2)	2	(5.1)	18	(3.7)
そう痒症	8	(2.5)	8	(2.5)	7	(5.1)	3	(7.7)	18	(3.7)
筋痙縮	8	(2.5)	3	(0.9)	7	(5.1)	2	(5.1)	17	(3.4)
胃腸炎	9	(2.8)	14	(4.4)	4	(2.9)	3	(7.7)	16	(3.2)
頭痛	6	(1.9)	10	(3.2)	10	(7.3)	0		16	(3.2)
皮膚剥脱	5	(1.6)	6	(1.9)	11	(8.0)	0		16	(3.2)
高血圧	4	(1.3)	11	(3.5)	4	(2.9)	7	(17.9)	15	(3.0)
気管支炎	9	(2.8)	3	(0.9)	3	(2.2)	2	(5.1)	14	(2.8)
齲歯	6	(1.9)	5	(1.6)	7	(5.1)	1	(2.6)	14	(2.8)
口内炎	5	(1.6)	3	(0.9)	9	(6.6)	0		14	(2.8)
上腹部痛	10	(3.2)	5	(1.6)	3	(2.2)	0		13	(2.6)
便秘	4	(1.3)	3	(0.9)	8	(5.8)	1	(2.6)	13	(2.6)
咳嗽	5	(1.6)	4	(1.3)	7	(5.1)	1	(2.6)	13	(2.6)
湿疹	6	(1.9)	6	(1.9)	6	(4.4)	1	(2.6)	13	(2.6)
靭帯捻挫	7	(2.2)	4	(1.3)	5	(3.6)	0		12	(2.4)
口腔咽頭痛	6	(1.9)	5	(1.6)	6	(4.4)	0		12	(2.4)
低カルシウム血症	11	(3.5)	4	(1.3)	0		0		11	(2.2)
カテーテル留置部位感染	0		0		0		11	(28.2)	11	(2.2)
食欲減退	8	(2.5)	11	(3.5)	1	(0.7)	2	(5.1)	11	(2.2)
内出血	2	(0.6)	0		9	(6.6)	0		11	(2.2)
結膜出血	4	(1.3)	4	(1.3)	4	(2.9)	2	(5.1)	10	(2.0)
接触性皮膚炎	2	(0.6)	1	(0.3)	8	(5.8)	0		10	(2.0)
鉄欠乏性貧血	4	(1.3)	5	(1.6)	3	(2.2)	3	(7.7)	10	(2.0)
発疹	2	(0.6)	3	(0.9)	5	(3.6)	3	(7.7)	10	(2.0)
腹痛	3	(0.9)	1	(0.3)	6	(4.4)	0		9	(1.8)
結膜炎	6	(1.9)	7	(2.2)	1	(0.7)	2	(5.1)	9	(1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.3)	3	(0.9)	2	(1.5)	2	(5.1)	8	(1.6)
胸部不快感	3	(0.9)	1	(0.3)	5	(3.6)	0		8	(1.6)
歯肉炎	2	(0.6)	5	(1.6)	5	(3.6)	1	(2.6)	8	(1.6)
高カリウム血症	5	(1.6)	1	(0.3)	1	(0.7)	2	(5.1)	8	(1.6)
頚部痛	3	(0.9)	4	(1.3)	5	(3.6)	0		8	(1.6)
発熱	4	(1.3)	2	(0.6)	2	(1.5)	2	(5.1)	8	(1.6)
白内障	1	(0.3)	1	(0.3)	6	(4.4)	0		7	(1.4)
毛包炎	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(2.9)	2	(5.1)	7	(1.4)
不眠症	3	(0.9)	5	(1.6)	2	(1.5)	2	(5.1)	7	(1.4)
筋骨格硬直	2	(0.6)	0		5	(3.6)	0		7	(1.4)

表 2.7.4.2.1.1.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	7580-010				7580-011		7580-012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腹膜炎	1	(0.3)	0		1	(0.7)	4	(10.3)	6	(1.2)
狭心症	3	(0.9)	0		0		2	(5.1)	5	(1.0)
皮膚炎	1	(0.3)	0		2	(1.5)	2	(5.1)	5	(1.0)
高リン酸塩血症	1	(0.3)	0		1	(0.7)	3	(7.7)	5	(1.0)
心筋虚血	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.7)	2	(5.1)	5	(1.0)
変形性関節症	2	(0.6)	2	(0.6)	0		2	(5.1)	4	(0.8)
鼻炎	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	2	(5.1)	4	(0.8)
脱水	0		0		1	(0.7)	2	(5.1)	3	(0.6)
低カリウム血症	0		0		0		2	(5.1)	2	(0.4)
浮腫	0		0		0		2	(5.1)	2	(0.4)
睡眠時無呼吸症候群	0		0		0		2	(5.1)	2	(0.4)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-3.1

2）比較的よく見られる副作用

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1.1.1-2 に示した。これらの試験におけるすべての副作用の発現状況を SOC 別及び PT 別に付録の表 2.7.4.7-2 に示した。

KHK7580 群全体では 493 名中 208 名（42.2%）に副作用が発現した。事象別では、「補正カルシウム減少」が最も多く 54 名（11.0%）に発現し、次いで、「悪心」が 23 名（4.7%）、「嘔吐」が 20 名（4.1%）、「腹部不快感」及び「血中カルシウム減少」が各 18 名（3.7%）に発現した。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 142 名（44.8%）、KRN1493 群で 317 名中 186 名（58.7%）に副作用が発現し、KRN1493 群で発現割合が高かった。事象別では、KHK7580 群で「補正カルシウム減少」が最も多く 37 名（11.7%）に発現し、次いで、「悪心」が 16 名（5.0%）、「嘔吐」が 14 名（4.4%）に発現した。KRN1493 群では、「補正カルシウム減少」が最も多く 50 名（15.8%）、次いで、「悪心」が 36 名（11.4%）、「腹部不快感」が 29 名（9.1%）に発現した。KHK7580 群と KRN1493 群における各事象の発現状況を比較したところ、KHK7580 群で発現割合が 3%以上高かった事象は認められなかった。一方、KRN1493 群では、KHK7580 群と比較して「補正カルシウム減少」（KHK7580 群 11.7%、KRN1493 群 15.8%）、「悪心」（KHK7580 群 5.0%、KRN1493 群 11.4%）、「腹部不快感」（KHK7580 群 3.2%、KRN1493 群 9.1%）、「血中カルシウム減少」（KHK7580 群 3.5%、KRN1493 群 7.6%）の発現割合が高かった。

表 2.7.4.2.1.1.1-2 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	7580-010				7580-011		7580-012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any Drug-Related TEAE	142	(44.8)	186	(58.7)	48	(35.0)	18	(46.2)	208	(42.2)
補正カルシウム減少	37	(11.7)	50	(15.8)	10	(7.3)	7	(17.9)	54	(11.0)
悪心	16	(5.0)	36	(11.4)	7	(5.1)	0		23	(4.7)
嘔吐	14	(4.4)	19	(6.0)	5	(3.6)	1	(2.6)	20	(4.1)
腹部不快感	10	(3.2)	29	(9.1)	7	(5.1)	1	(2.6)	18	(3.7)
血中カルシウム減少	11	(3.5)	24	(7.6)	5	(3.6)	2	(5.1)	18	(3.7)
下痢	10	(3.2)	10	(3.2)	2	(1.5)	0		12	(2.4)
低カルシウム血症	11	(3.5)	4	(1.3)	0		0		11	(2.2)
食欲減退	8	(2.5)	8	(2.5)	1	(0.7)	1	(2.6)	10	(2.0)
そう痒症	4	(1.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	1	(2.6)	6	(1.2)
軟便	3	(0.9)	2	(0.6)	1	(0.7)	1	(2.6)	5	(1.0)
便秘	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(1.5)	0		4	(0.8)
回転性めまい	2	(0.6)	3	(0.9)	1	(0.7)	1	(2.6)	4	(0.8)
腹部膨満	2	(0.6)	6	(1.9)	1	(0.7)	0		3	(0.6)
胸部不快感	1	(0.3)	0		2	(1.5)	0		3	(0.6)
心電図 QT 延長	2	(0.6)	6	(1.9)	1	(0.7)	0		3	(0.6)
腹痛	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
眼乾燥	0		0		1	(0.7)	1	(2.6)	2	(0.4)
歯肉炎	0		0		1	(0.7)	1	(2.6)	2	(0.4)
上腹部痛	1	(0.3)	4	(1.3)	0		0		1	(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
消化不良	1	(0.3)	6	(1.9)	0		0		1	(0.2)
湿疹	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
眼瞼浮腫	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
鉄欠乏性貧血	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
心筋虚血	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
歯髄炎	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
発熱	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
洞性不整脈	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
上室性期外収縮	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
地図状舌	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
体重増加	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
頚髄神経根障害	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-3.2

3）試験デザインの違いによる影響

7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験の KHK7580 群では、それぞれ 317 名中 288 名（90.9%）、137 名中 136 名（99.3%）、39 名全例（100.0%）に有害事象が発現し、7580-011 試験及び 7580-012 試験で発現割合が高かった。事象別では、7580-010 試験で「鼻咽頭炎」が最も多く 101 名（31.9%）に発現し、次いで、「補正カルシウム減少」が 37 名（11.7%）、「挫傷」が 30 名（9.5%）に発現した。7580-011 試験では「鼻咽頭炎」が最も多く 84 名（61.3%）に発現し、次いで、「挫傷」が 22 名（16.1%）、「下痢」及び「悪心」が各 16 名（11.7%）、「上気道の炎症」が 13 名（9.5%）に発現した。7580-012 試験では「鼻咽頭炎」が最も多く 17 名（43.6%）に発現し、次いで、「カテーテル留置部位感染」が 11 名（28.2%）、「補正カルシウム減少」及び「高血圧」が各 7 名（17.9%）に発現した。試験ごとの各事象の発現状況を比較したところ、

7580-010 試験で他の試験と比較して「低カルシウム血症」の発現割合が高く、「鼻咽頭炎」の発現割合が低かった。

7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験の KHK7580 群では、それぞれ 317 名中 142 名（44.8%）、137 名中 48 名（35.0%）、39 名中 18 名（46.2%）に副作用が発現し、7580-010 試験及び 7580-012 試験で発現割合が高かった。事象別では、7580-010 試験で「補正カルシウム減少」が最も多く 37 名（11.7%）に発現し、次いで、「悪心」が 16 名（5.0%）、「嘔吐」が 14 名（4.4%）に発現した。7580-011 試験では「補正カルシウム減少」が最も多く 10 名（7.3%）に発現し、次いで、「悪心」及び「腹部不快感」が各 7 名（5.1%）に発現した。7580-012 試験では「補正カルシウム減少」が最も多く 7 名（17.9%）に発現し、次いで、「血中カルシウム減少」が 2 名（5.1%）に発現した。試験ごとの各事象の発現状況を比較したところ、7580-010 試験で他の試験と比較して「低カルシウム血症」の発現割合が高く、7580-012 試験で「補正カルシウム血症」の発現割合が高かった。

以上のように、試験間で発現割合の異なる有害事象及び副作用は認められたものの、いずれも顕著な差ではなかったことから、試験デザインの違いが併合解析結果に及ぼす影響は限定的であると考えられた。

2.7.4.2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の分析

2.7.4.2.1.1.2.1 重症度別比較的よく見られる有害事象及び副作用の発現状況

1）重症度別比較的よく見られる有害事象

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象の重症度別発現状況を表 2.7.4.2.1.1.2.1-1 に示した。

KHK7580 群全体では、重症度が高度とされた有害事象は 41 名に発現した。比較的よく見られる有害事象のうち、重症度が高度とされた事象は「狭心症」が 2 名、「胃腸炎」、「シャント閉塞」、「腹膜炎」が各 1 名に発現した。KRN1493 群では、重症度が高度とされた有害事象は 14 名に発現した。比較的よく見られる有害事象のうち、重症度が高度とされた事象は「シャント閉塞」が 4 名、「シャント狭窄」が 2 名、「低カルシウム血症」が 1 名であった。

試験別では、重症度が高度とされた有害事象は 7580-010 試験で 20 名（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-4.2）、7580-011 試験で 14 名（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.2）、7580-012 試験で 7 名（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-4.2）に発現した。7580-010 試験で「急性心筋梗塞」、「胆管結石」、「肺水腫」が各 2 名に発現した。その他、7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験で複数の被験者に発現した事象は認められなかった。

2）重症度別比較的よく見られる副作用

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる副作用の重症度別発現状況を表 2.7.4.2.1.1.2.1-2 に示した。

KHK7580 群全体では重症度が高度とされた副作用は 4 名に発現した。ただし、比較的よく見られる副作用のうち重症度が高度とされたものは認められなかった。7580-010 試験の KRN1493 群の 1 名に「低カルシウム血症」が発現した。

試験別では、重症度が高度とされた副作用は 7580-010 試験（5.3.5.1-2 Table 14.3.1.5.2）で KHK7580 群の 3 名及び KRN1493 群の 4 名、7580-011 試験（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.2）で 1 名に発現したが、7580-012 試験（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-4.2）では発現しなかった。7580-010 試験で重症度が高度とされた副作用は、KHK7580 群で「急性膵炎」、「肝膿瘍」、「結腸癌」が各 1 名に発現し、KRN1493 群で「心房細動」、「シャント閉塞」、「低カルシウム血症」、「脳梗塞」が各 1 名に発現した。7580-011 試験では「腸閉塞」が 1 名に発現した。

表 2.7.4.2.1.1.2.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における重症度別比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	7580-010						7580-011			7580-012			Total		
	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317			KHK7580 N = 137			KHK7580 N = 39			KHK7580 N = 493		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Subjects with any TEAE	194	74	20	216	59	14	93	29	14	24	8	7	311	111	41
鼻咽頭炎	97	4	0	101	2	0	84	0	0	17	0	0	198	4	0
挫傷	30	0	0	22	2	0	22	0	0	4	0	0	56	0	0
補正カルシウム減少	31	6	0	46	4	0	10	0	0	7	0	0	48	6	0
下痢	25	1	0	28	2	0	16	0	0	4	0	0	45	1	0
嘔吐	25	2	0	37	0	0	12	0	0	3	0	0	40	2	0
悪心	19	4	0	41	4	0	16	0	0	1	0	0	36	4	0
上気道の炎症	15	1	0	17	1	0	13	0	0	2	0	0	30	1	0
関節痛	17	0	0	13	2	0	10	2	0	1	0	0	28	2	0
シャント狭窄	12	8	0	9	1	2	7	1	0	0	0	0	19	9	0
腹部不快感	13	1	0	33	2	0	12	0	0	1	0	0	26	1	0
創傷	11	0	0	7	0	0	10	1	0	0	0	0	21	1	0
インフルエンザ	9	5	0	12	1	0	7	0	0	0	0	0	16	5	0
擦過傷	14	0	0	8	0	0	6	0	0	1	0	0	21	0	0
四肢痛	9	1	0	10	1	0	10	0	0	0	0	0	19	1	0
背部痛	10	0	0	8	1	0	7	0	0	2	0	0	19	0	0
シャント閉塞	5	2	1	5	3	4	7	4	0	0	0	0	12	6	1
血中カルシウム減少	11	0	0	23	1	0	5	0	0	1	1	0	17	1	0
咽頭炎	13	0	0	4	0	0	3	0	0	2	0	0	18	0	0
そう痒症	6	2	0	8	0	0	7	0	0	2	1	0	15	3	0
筋痙縮	7	1	0	3	0	0	7	0	0	1	1	0	15	2	0
胃腸炎	8	1	0	11	3	0	4	0	0	2	0	1	14	1	1
頭痛	6	0	0	8	2	0	10	0	0	0	0	0	16	0	0
皮膚剥脱	5	0	0	6	0	0	11	0	0	0	0	0	16	0	0
高血圧	3	1	0	10	1	0	4	0	0	7	0	0	14	1	0
気管支炎	7	2	0	3	0	0	3	0	0	1	1	0	11	3	0
齲歯	6	0	0	5	0	0	6	1	0	1	0	0	13	1	0
口内炎	5	0	0	3	0	0	9	0	0	0	0	0	14	0	0
上腹部痛	9	1	0	3	2	0	3	0	0	0	0	0	12	1	0
便秘	4	0	0	3	0	0	8	0	0	1	0	0	13	0	0
咳嗽	5	0	0	4	0	0	7	0	0	1	0	0	13	0	0
湿疹	6	0	0	5	1	0	6	0	0	1	0	0	13	0	0
靭帯捻挫	7	0	0	4	0	0	5	0	0	0	0	0	12	0	0
口腔咽頭痛	6	0	0	5	0	0	6	0	0	0	0	0	12	0	0
低カルシウム血症	10	1	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	10	1	0
カテーテル留置部位感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	1	0	10	1	0
食欲減退	7	1	0	10	1	0	1	0	0	2	0	0	10	1	0

表 2.7.4.2.1.1.2.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における重症度別比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	7580-010						7580-011			7580-012			Total		
	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317			KHK7580 N = 137			KHK7580 N = 39			KHK7580 N = 493		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
内出血	2	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	11	0	0
結膜出血	4	0	0	4	0	0	4	0	0	2	0	0	10	0	0
接触性皮膚炎	2	0	0	1	0	0	8	0	0	0	0	0	10	0	0
鉄欠乏性貧血	3	1	0	5	0	0	3	0	0	3	0	0	9	1	0
発疹	1	1	0	3	0	0	5	0	0	3	0	0	9	1	0
腹痛	3	0	0	1	0	0	6	0	0	0	0	0	9	0	0
結膜炎	6	0	0	7	0	0	1	0	0	2	0	0	9	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	0	0	3	0	0	2	0	0	2	0	0	8	0	0
胸部不快感	3	0	0	1	0	0	4	1	0	0	0	0	7	1	0
歯肉炎	2	0	0	5	0	0	5	0	0	1	0	0	8	0	0
高カリウム血症	5	0	0	1	0	0	0	1	0	2	0	0	7	1	0
頚部痛	3	0	0	4	0	0	5	0	0	0	0	0	8	0	0
発熱	2	2	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	6	2	0
白内障	0	1	0	1	0	0	4	2	0	0	0	0	4	3	0
毛包炎	1	0	0	1	0	0	4	0	0	2	0	0	7	0	0
不眠症	3	0	0	5	0	0	2	0	0	2	0	0	7	0	0
筋骨格硬直	2	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	7	0	0
腹膜炎	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0	2	3	1
狭心症	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2
皮膚炎	1	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	5	0	0
高リン酸塩血症	1	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	0	5	0	0
心筋虚血	2	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	4	1	0
変形性関節症	1	1	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	3	1	0
鼻炎	1	0	0	1	0	0	1	0	0	2	0	0	4	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	3	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0
浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-4.1

表 2.7.4.2.1.1.2.1-2 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における重症度別比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	7580-010						7580-011			7580-012			Total		
	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317			KHK7580 N = 137			KHK7580 N = 39			KHK7580 N = 493		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Subjects with any Drug-Related TEAE	110	29	3	159	23	4	40	7	1	16	2	0	166	38	4
補正カルシウム減少	31	6	0	46	4	0	10	0	0	7	0	0	48	6	0
悪心	13	3	0	32	4	0	7	0	0	0	0	0	20	3	0
嘔吐	14	0	0	19	0	0	5	0	0	1	0	0	20	0	0
腹部不快感	9	1	0	27	2	0	7	0	0	1	0	0	17	1	0
血中カルシウム減少	11	0	0	23	1	0	5	0	0	1	1	0	17	1	0
下痢	10	0	0	10	0	0	2	0	0	0	0	0	12	0	0
低カルシウム血症	10	1	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	10	1	0
食欲減退	7	1	0	7	1	0	1	0	0	1	0	0	9	1	0
そう痒症	2	2	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	3	3	0
軟便	3	0	0	2	0	0	1	0	0	1	0	0	5	0	0
便秘	2	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	4	0	0
回転性めまい	1	1	0	3	0	0	1	0	0	1	0	0	3	1	0
腹部膨満	1	1	0	4	2	0	1	0	0	0	0	0	2	1	0
胸部不快感	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	1	0
心電図 QT 延長	2	0	0	6	0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	0	0
上腹部痛	1	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
消化不良	1	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
心筋虚血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
歯髄炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
洞性不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
地図状舌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
頚髄神経根障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-4.2

2.7.4.2.1.1.2.2 初回発現時投与量別比較的よく見られる有害事象及び副作用の発現状況

1）初回発現時投与量別比較的よく見られる有害事象

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）の KHK7580 Total 群における比較的よく見られる有害事象の初回発現時投与量別発現状況を表 2.7.4.2.1.1.2.2-1 に示した。なお、7580-010 試験の KHK7580 群及び KRN1493 群、7580-011 試験の KHK7580 群、7580-012 試験の KHK7580 群における比較的よく見られる有害事象の初回発現時投与量別発現状況を、それぞれ 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-5.1、Table 5.3.5.3.1.4-5.2、Table 5.3.5.3.1.4-5.3、Table 5.3.5.3.1.4-5.4 に示した。

KHK7580 群全体で有害事象が発現した 463 名について、有害事象の初回発現時の治験薬投与量は 0 mg が 11 名、1 mg が 188 名、2 mg が 149 名、3 mg が 64 名、4 mg が 27 名、5 mg が 12 名、6 mg が 4 名、7 mg が 6 名、8 mg が 2 名であった。

ほとんどの投与量で「鼻咽頭炎」が最も多く発現しており、治験薬の増量に伴い新たに発現した特筆すべき事象はなかった。

2）初回発現時投与量別比較的よく見られる副作用

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）の KHK7580 Total 群における比較的よく見られる副作用の初回発現時投与量別発現状況を表 2.7.4.2.1.1.2.2-2 に示した。なお、7580-010 試験の KHK7580 群及び KRN1493 群、7580-011 試験の KHK7580 群、7580-012 試験の KHK7580 群における比較的よく見られる副作用の初回発現時投与量別発現状況を、それぞれ 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-5.6、Table 5.3.5.3.1.4-5.7、Table 5.3.5.3.1.4-5.8、Table 5.3.5.3.1.4-5.9 に示した。

KHK7580 群全体で副作用が発現した 208 名について、副作用の初回発現時の治験薬投与量は 0 mg が 4 名、1 mg が 61 名、2 mg が 57 名、3 mg が 43 名、4 mg が 12 名、5 mg が 16 名、6 mg が 6 名、7 mg が 7 名、8 mg が 2 名であった。

ほとんどの投与量で「補正カルシウム減少」が最も多く発現しており、治験薬の増量に伴い新たに発現した特筆すべき事象はなかった。

表 2.7.4.2.1.1.2.2-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における初回発現時投与量別比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Total KHK7580 N = 493												
PT	0 mg n = 161	1 mg n = 422	2 mg n = 416	3 mg n = 281	4 mg n = 193	5 mg n = 143	6 mg n = 102	7 mg n = 74	8 mg n = 50	9 mg n = 17	10 mg n = 13	11 mg n = 13	12 mg n = 11
Subjects with any TEAE	11	188	149	64	27	12	4	6	2	0	0	0	0
鼻咽頭炎	7	80	60	27	5	13	2	6	1	0	0	1	0
挫傷	1	23	14	5	6	2	3	2	0	0	0	0	0
補正カルシウム減少	1	13	18	7	2	7	3	2	1	0	0	0	0
下痢	2	12	14	12	2	2	0	0	0	1	0	1	0
嘔吐	3	4	13	9	3	4	3	0	1	1	0	0	1
悪心	2	12	12	5	2	3	1	0	2	1	0	0	0
上気道の炎症	4	6	12	2	1	2	0	0	1	0	0	0	3
関節痛	2	10	8	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0
シャント狭窄	1	9	5	5	4	1	2	0	0	0	0	0	1
腹部不快感	0	8	6	7	2	1	2	0	0	0	0	0	1
創傷	1	7	5	0	3	3	2	0	0	1	0	0	0
インフルエンザ	0	9	3	7	1	0	1	0	0	0	0	0	0
擦過傷	1	7	5	5	2	0	0	1	0	0	0	0	0
四肢痛	0	7	3	2	3	0	2	2	1	0	0	0	0
背部痛	0	5	7	0	2	2	2	0	0	0	1	0	0
シャント閉塞	1	8	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	0	6	4	4	2	0	0	1	0	1	0	0	0
咽頭炎	1	5	7	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0
そう痒症	2	6	3	2	3	1	0	1	0	0	0	0	0
筋痙縮	1	4	6	1	1	1	2	0	1	0	0	0	0
胃腸炎	0	4	7	2	1	0	0	0	2	0	0	0	0
頭痛	1	3	5	3	1	1	0	0	0	1	0	0	1
皮膚剥脱	1	5	2	4	0	2	1	1	0	0	0	0	0
高血圧	1	6	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
気管支炎	1	8	3	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
齲歯	0	3	4	2	2	1	1	0	1	0	0	0	0
口内炎	1	4	2	1	1	0	1	1	0	2	0	0	1
上腹部痛	1	4	2	3	1	0	1	0	1	0	0	0	0
便秘	2	4	3	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	4	5	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	3	5	0	0	1	0	1	0	2	0	0	0	1
靭帯捻挫	0	2	5	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	3	4	2	1	1	0	1	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	1	4	1	2	2	0	0	1	0	0	0	0
カテーテル留置部位感染	1	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2.1.1.2.2-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における初回発現時投与量別比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	Total KHK7580 N = 493												
PT	0 mg n = 161	1 mg n = 422	2 mg n = 416	3 mg n = 281	4 mg n = 193	5 mg n = 143	6 mg n = 102	7 mg n = 74	8 mg n = 50	9 mg n = 17	10 mg n = 13	11 mg n = 13	12 mg n = 11
食欲減退	0	2	5	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0
内出血	1	2	3	1	3	0	0	1	0	0	0	0	0
結膜出血	0	4	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
接触性皮膚炎	1	2	4	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
鉄欠乏性貧血	0	3	3	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0
発疹	0	5	1	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	2	1	4	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2	1	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0
胸部不快感	0	3	2	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0
歯肉炎	0	2	3	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
高カリウム血症	0	2	2	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0
頚部痛	2	2	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	2	2	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障	0	1	1	2	0	1	0	0	1	1	0	0	0
毛包炎	1	4	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	3	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	2	2	2	0	0	0	1	0	0	0	0
腹膜炎	1	2	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
狭心症	0	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
高リン酸塩血症	0	3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	0	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮腫	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 19.0
Counted by a dose when a treatment-emergent adverse event (PT level) occurs first time.
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：各投与量投与被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-5.5

表 2.7.4.2.1.1.2.2-2 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における初回発現時投与量別比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	Total KHK7580 N = 493												
PT	0 mg n = 161	1 mg n = 422	2 mg n = 416	3 mg n = 281	4 mg n = 193	5 mg n = 143	6 mg n = 102	7 mg n = 74	8 mg n = 50	9 mg n = 17	10 mg n = 13	11 mg n = 13	12 mg n = 11
Subjects with any Drug-Related TEAE	4	61	57	43	12	16	6	7	2	0	0	0	0
補正カルシウム減少	1	13	18	7	2	7	3	2	1	0	0	0	0
悪心	1	8	8	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	3	7	3	1	4	2	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	6	3	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	0	6	4	4	2	0	0	1	0	1	0	0	0
下痢	0	4	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	1	4	1	2	2	0	0	1	0	0	0	0
食欲減退	0	2	4	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0
そう痒症	0	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
軟便	0	2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
心電図 QT 延長	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯髄炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性不整脈	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
地図状舌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
頚髄神経根障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 19.0
Counted by a dose when a treatment-emergent adverse event (PT level) occurs first time.
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：各投与量投与被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-5.10

2.7.4.2.1.1.2.3 初回発現時期別比較的よく見られる有害事象及び副作用の発現状況

1）初回発現時期別比較的よく見られる有害事象

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）の KHK7580 Total 群における比較的よく見られる有害事象の初回発現時期別発現状況を表 2.7.4.2.1.1.2.3-1 に示した。なお、7580-010 試験の KHK7580 群及び KRN1493 群、7580-011 試験の KHK7580 群、7580-012 試験の KHK7580 群における比較的よく見られる有害事象の初回発現時期別発現状況を、それぞれ 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-6.1、Table 5.3.5.3.1.4-6.2、Table 5.3.5.3.1.4-6.3、Table 5.3.5.3.1.4-6.4 に示した。

有害事象の初回発現時期は、Week 0～7 が 306 名、Week 8～15 が 92 名、Week 16～23 が 38 名、Week 24～31 が 21 名、Week 32～39 が 2 名、Week 40 以降が 4 名であった。

治験薬投与開始後、期間をおいて新たに発現した特筆すべき事象はなかった。

2）初回発現時期別比較的よく見られる副作用

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）の KHK7580 Total 群における比較的よく見られる副作用の初回発現時期別発現状況を表 2.7.4.2.1.1.2.3-2 に示した。なお、7580-010 試験の KHK7580 群及び KRN1493 群、7580-011 試験の KHK7580 群、7580-012 試験の KHK7580 群における比較的よく見られる副作用の初回発現時期別発現状況を、それぞれ 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-6.6、Table 5.3.5.3.1.4-6.7、Table 5.3.5.3.1.4-6.8、Table 5.3.5.3.1.4-6.9 に示した。

副作用の初回発現時期は、Week 0～7 が 96 名、Week 8～15 が 53 名、Week 16～23 が 33 名、Week 24～31 が 14 名、Week 32～39 が 6 名、Week 40 以降が 6 名であった。

治験薬投与開始後、期間をおいて新たに発現した特筆すべき事象はなかった。

表 2.7.4.2.1.1.2.3-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における初回発現時期別比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Total KHK7580 N = 493					
	Period (week)					
PT	0 - 7 n = 493	8 - 15 n = 471	16 - 23 n = 441	24 - 31 n = 426	32 - 39 n = 154	40 - n = 145
Subjects with any TEAE	306	92	38	21	2	4
鼻咽頭炎	104	43	23	16	3	13
挫傷	14	10	16	7	5	4
補正カルシウム減少	16	17	11	6	1	3
下痢	15	8	12	4	5	2
嘔吐	13	12	9	4	2	2
悪心	17	10	3	6	3	1
上気道の炎症	7	9	1	6	4	4
関節痛	12	3	7	3	3	2
シャント狭窄	7	5	5	8	1	2
腹部不快感	11	7	2	4	1	2
創傷	4	7	2	6	1	2
インフルエンザ	10	9	2	0	0	0
擦過傷	2	7	6	4	1	1
四肢痛	6	3	5	3	1	2
背部痛	2	5	7	1	2	2
シャント閉塞	2	7	1	6	1	2
血中カルシウム減少	7	4	3	1	1	2
咽頭炎	5	5	5	2	0	1
そう痒症	6	3	5	2	1	1
筋痙縮	3	4	4	3	1	2
胃腸炎	3	5	2	3	3	0
頭痛	2	3	4	3	0	4
皮膚剥脱	2	2	3	1	4	4
高血圧	3	4	4	2	0	2
気管支炎	8	1	2	1	1	1
齲歯	1	2	6	2	1	2
口内炎	3	2	1	2	2	4
上腹部痛	6	3	3	1	0	0
便秘	2	4	4	2	0	1
咳嗽	4	5	1	1	1	1
湿疹	0	3	2	5	0	3
靭帯捻挫	4	4	3	1	0	0
口腔咽頭痛	5	4	0	1	2	0
低カルシウム血症	3	6	1	1	0	0
カテーテル留置部位感染	4	3	1	1	1	1
食欲減退	6	1	1	1	1	1
内出血	1	1	2	1	2	4
結膜出血	1	3	1	3	0	2
接触性皮膚炎	1	0	1	2	2	4
鉄欠乏性貧血	2	0	3	2	0	3
発疹	2	2	2	0	3	1
腹痛	1	0	3	2	1	2
結膜炎	2	2	4	0	0	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0	2	5	0	0
胸部不快感	1	2	1	2	1	1
歯肉炎	2	2	3	0	0	1
高カリウム血症	2	3	1	1	1	0
頚部痛	2	0	3	1	0	2
発熱	0	2	1	1	3	1
白内障	1	2	0	1	0	3
毛包炎	1	1	2	3	0	0
不眠症	2	1	2	1	0	1

表 2.7.4.2.1.1.2.3-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における初回発現時期別比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	Total KHK7580 N = 493					
	Period (week)					
PT	0 - 7 n = 493	8 - 15 n = 471	16 - 23 n = 441	24 - 31 n = 426	32 - 39 n = 154	40 - n = 145
筋骨格硬直	1	0	2	2	0	2
腹膜炎	0	1	4	1	0	0
狭心症	2	0	2	0	0	1
皮膚炎	0	4	1	0	0	0
高リン酸塩血症	0	0	1	1	1	2
心筋虚血	1	0	0	2	1	1
変形性関節症	1	0	1	0	2	0
鼻炎	1	1	1	1	0	0
脱水	0	1	0	1	1	0
低カリウム血症	1	0	0	0	1	0
浮腫	0	0	1	0	0	1
睡眠時無呼吸症候群	0	1	0	0	0	1

Period (week) is the actual period based on start date of first investigational product.
Counted by a dose when a treatment-emergent adverse event (PT level) occurs first time.
MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：各投与時期投与被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-6.5

表 2.7.4.2.1.1.2.3-2 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における初回発現時期別比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	Total KHK7580 N = 493					
	Period (week)					
PT	0 - 7 n = 493	8 - 15 n = 471	16 - 23 n = 441	24 - 31 n = 426	32 - 39 n = 154	40 - n = 145
Subjects with any Drug-Related TEAE	96	53	33	14	6	6
補正カルシウム減少	16	17	11	6	1	3
悪心	15	4	2	1	1	0
嘔吐	9	7	4	0	0	0
腹部不快感	8	4	2	2	0	2
血中カルシウム減少	7	4	3	1	1	2
下痢	6	1	4	0	1	0
低カルシウム血症	3	6	1	1	0	0
食欲減退	6	1	1	1	1	0
そう痒症	3	1	1	0	1	0
軟便	2	2	0	1	0	0
便秘	1	2	1	0	0	0
回転性めまい	1	1	2	0	0	0
腹部膨満	2	1	0	0	0	0
胸部不快感	1	1	0	1	0	0
心電図 QT 延長	1	0	1	1	0	0
腹痛	1	0	1	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	1	0	1
歯肉炎	1	1	0	0	0	0
上腹部痛	1	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	1	0	0	0
湿疹	0	1	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	1	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	1
心筋虚血	0	0	0	0	0	1
歯髄炎	0	0	1	0	0	0
発熱	0	0	0	0	1	0
洞性不整脈	0	0	0	0	0	1
上室性期外収縮	0	0	0	0	1	0
地図状舌	0	1	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	1
頚髄神経根障害	0	1	0	0	0	0

Period (week) is the actual period based on start date of first investigational product.
Counted by a dose when a treatment-emergent adverse event (PT level) occurs first time.
MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：各投与時期投与被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-6.10

2.7.4.2.1.1.2.4 比較的よく見られる有害事象及び副作用発現状況の部分集団解析

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象及び副作用の発現状況を、人口統計学的特性別、ベースラインの臨床検査値別、前治療歴別、疾患特性別に部分集団解析を行った。

1）人口統計学的特性別解析

（1）性別

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）の KHK7580 Total 群における比較的よく見られる有害事象及び副作用を性別（男、女）に集計し、それぞれ表 2.7.4.2.1.1.2.4-1 及び表 2.7.4.2.1.1.2.4-2 に示した。なお、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象及び副作用の男女別の発現状況を、それぞれ 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-7.1、Table 5.3.5.3.1.4-7.2、Table 5.3.5.3.1.4-7.3、Table 5.3.5.3.1.4-7.4 に示した。

KHK7580 群全体では、男性 326 名中 304 名（93.3%）、女性 167 名中 159 名（95.2%）に有害事象が発現した。

事象別では、男性で「鼻咽頭炎」が最も多く 135 名（41.4%）に発現した。次いで、「挫傷」が 39 名（12.0%）、「下痢」が 34 名（10.4%）、「補正カルシウム減少」が 33 名（10.1%）に発現した。女性では「鼻咽頭炎」が最も多く 67 名（40.1%）に発現した。次いで、「悪心」が 24 名（14.4%）、「嘔吐」が 23 名（13.8%）、「補正カルシウム減少」が 21 名（12.6%）に発現した。男性と女性における各事象の発現状況を比較したところ、男性では女性と比較して「下痢」（男性 10.4%、女性 7.2%）の発現割合が高かった。一方、女性では男性と比較して「嘔吐」（男性 5.8%、女性 13.8%）、「悪心」（男性 4.9%、女性 14.4%）、「関節痛」（男性 4.9%、女性 8.4%）、「腹部不快感」（男性 3.4%、女性 9.6%）、「そう痒症」（男性 2.5%、女性 6.0%）、「頭痛」（男性 2.1%、女性 5.4%）、「口内炎」（男性 1.8%、女性 4.8%）、「上腹部痛」（男性 1.5%、女性 4.8%）、「食欲減退」（男性 1.2%、女性 4.2%）、「筋骨格硬直」（男性 0.3%、女性 3.6%）の発現割合が高かった。

KHK7580 群全体では、男性 326 名中 120 名（36.8%）、女性 167 名中 88 名（52.7%）に副作用が発現し、男性と比較して女性で発現割合が高かった。

事象別では、男性で「補正カルシウム減少」が最も多く 33 名（10.1%）に発現した。次いで、「血中カルシウム減少」が 10 名（3.1%）、「悪心」及び「下痢」が各 9 名（2.8%）に発現した。女性では「補正カルシウム減少」が最も多く 21 名（12.6%）に発現した。次いで、「悪心」が 14 名（8.4%）、「嘔吐」が 13 名（7.8%）、「腹部不快感」が 11 名（6.6%）に発現した。男性と女性における各副作用の発現状況を比較したところ、女性と比較して男性で発現割合が 3%以上高かった副作用は認められなかった。一方、女性では男性と比較して「悪心」（男性 2.8%、女性 8.4%）、「嘔吐」（男性 2.1%、女性 7.8%）、「腹部不快感」（男性 2.1%、女性 6.6%）の発現割合が高かった。

表 2.7.4.2.1.1.2.4-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象の性別発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	Male N = 326		Female N = 167	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	304	(93.3)	159	(95.2)
鼻咽頭炎	135	(41.4)	67	(40.1)
挫傷	39	(12.0)	17	(10.2)
補正カルシウム減少	33	(10.1)	21	(12.6)
下痢	34	(10.4)	12	(7.2)
嘔吐	19	(5.8)	23	(13.8)
悪心	16	(4.9)	24	(14.4)
上気道の炎症	20	(6.1)	11	(6.6)
関節痛	16	(4.9)	14	(8.4)
シャント狭窄	16	(4.9)	12	(7.2)
腹部不快感	11	(3.4)	16	(9.6)
創傷	15	(4.6)	7	(4.2)
インフルエンザ	15	(4.6)	6	(3.6)
擦過傷	14	(4.3)	7	(4.2)
四肢痛	11	(3.4)	9	(5.4)
背部痛	10	(3.1)	9	(5.4)
シャント閉塞	10	(3.1)	9	(5.4)
血中カルシウム減少	10	(3.1)	8	(4.8)
咽頭炎	13	(4.0)	5	(3.0)
そう痒症	8	(2.5)	10	(6.0)
筋痙縮	11	(3.4)	6	(3.6)
胃腸炎	9	(2.8)	7	(4.2)
頭痛	7	(2.1)	9	(5.4)
皮膚剥脱	13	(4.0)	3	(1.8)
高血圧	8	(2.5)	7	(4.2)
気管支炎	11	(3.4)	3	(1.8)
齲歯	10	(3.1)	4	(2.4)
口内炎	6	(1.8)	8	(4.8)
上腹部痛	5	(1.5)	8	(4.8)
便秘	7	(2.1)	6	(3.6)
咳嗽	8	(2.5)	5	(3.0)
湿疹	7	(2.1)	6	(3.6)
靭帯捻挫	5	(1.5)	7	(4.2)
口腔咽頭痛	7	(2.1)	5	(3.0)
低カルシウム血症	6	(1.8)	5	(3.0)
カテーテル留置部位感染	8	(2.5)	3	(1.8)
食欲減退	4	(1.2)	7	(4.2)
内出血	7	(2.1)	4	(2.4)
結膜出血	4	(1.2)	6	(3.6)
接触性皮膚炎	7	(2.1)	3	(1.8)
鉄欠乏性貧血	6	(1.8)	4	(2.4)
発疹	6	(1.8)	4	(2.4)
腹痛	5	(1.5)	4	(2.4)
結膜炎	5	(1.5)	4	(2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(1.5)	3	(1.8)
胸部不快感	4	(1.2)	4	(2.4)
歯肉炎	5	(1.5)	3	(1.8)
高カリウム血症	4	(1.2)	4	(2.4)
頚部痛	6	(1.8)	2	(1.2)
発熱	5	(1.5)	3	(1.8)
白内障	3	(0.9)	4	(2.4)
毛包炎	6	(1.8)	1	(0.6)

表 2.7.4.2.1.1.2.4-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象の性別発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	KHK7580 Total			
	Male N = 326		Female N = 167	
PT	n	(%)	n	(%)
不眠症	4	(1.2)	3	(1.8)
筋骨格硬直	1	(0.3)	6	(3.6)
腹膜炎	3	(0.9)	3	(1.8)
狭心症	3	(0.9)	2	(1.2)
皮膚炎	4	(1.2)	1	(0.6)
高リン酸塩血症	3	(0.9)	2	(1.2)
心筋虚血	5	(1.5)	0	
変形性関節症	2	(0.6)	2	(1.2)
鼻炎	2	(0.6)	2	(1.2)
脱水	2	(0.6)	1	(0.6)
低カリウム血症	1	(0.3)	1	(0.6)
浮腫	1	(0.3)	1	(0.6)
睡眠時無呼吸症候群	1	(0.3)	1	(0.6)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-7.1, Table 5.3.5.3.1.4-7.2

表 2.7.4.2.1.1.2.4-2 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる副作用の性別発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	Male N = 326		Female N = 167	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any Drug-Related TEAE	120	(36.8)	88	(52.7)
補正カルシウム減少	33	(10.1)	21	(12.6)
悪心	9	(2.8)	14	(8.4)
嘔吐	7	(2.1)	13	(7.8)
腹部不快感	7	(2.1)	11	(6.6)
血中カルシウム減少	10	(3.1)	8	(4.8)
下痢	9	(2.8)	3	(1.8)
低カルシウム血症	6	(1.8)	5	(3.0)
食欲減退	4	(1.2)	6	(3.6)
そう痒症	5	(1.5)	1	(0.6)
軟便	3	(0.9)	2	(1.2)
便秘	2	(0.6)	2	(1.2)
回転性めまい	3	(0.9)	1	(0.6)
腹部膨満	2	(0.6)	1	(0.6)
胸部不快感	1	(0.3)	2	(1.2)
心電図 QT 延長	3	(0.9)	0	
腹痛	0		2	(1.2)
眼乾燥	0		2	(1.2)
歯肉炎	0		2	(1.2)
上腹部痛	1	(0.3)	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	0		1	(0.6)
消化不良	1	(0.3)	0	
湿疹	1	(0.3)	0	
眼瞼浮腫	0		1	(0.6)
鉄欠乏性貧血	0		1	(0.6)
心筋虚血	1	(0.3)	0	
歯髄炎	1	(0.3)	0	
発熱	1	(0.3)	0	
洞性不整脈	1	(0.3)	0	
上室性期外収縮	1	(0.3)	0	
地図状舌	0		1	(0.6)
体重増加	0		1	(0.6)
頚髄神経根障害	1	(0.3)	0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-7.3, Table 5.3.5.3.1.4-7.4

（2）年齢別

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）の KHK7580 Total 群における比較的よく見られる有害事象及び副作用を年齢別（65 歳未満、65 歳以上）に集計し、それぞれ表 2.7.4.2.1.1.2.4-3 及び表 2.7.4.2.1.1.2.4-4 に示した。なお、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象及び副作用の年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の発現状況を、それぞれ 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-8.1、Table 5.3.5.3.1.4-8.2、Table 5.3.5.3.1.4-8.3、Table 5.3.5.3.1.4-8.4 に示した。

KHK7580 群全体では、65 歳未満の被験者 273 名中 259 名（94.9%）、65 歳以上の被験者 220 名中 204 名（92.7%）に有害事象が発現した。

事象別では、65 歳未満の被験者で「鼻咽頭炎」が最も多く 125 名（45.8%）に発現した。次いで、「挫傷」が 28 名（10.3%）、「補正カルシウム減少」及び「嘔吐」が各 25 名（9.2%）に発現した。65 歳以上の被験者では「鼻咽頭炎」が最も多く 77 名（35.0%）に発現した。次いで、「補正カルシウム減少」が 29 名（13.2%）、「挫傷」が 28 名（12.7%）、「下痢」が 24 名（10.9%）に発現した。65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、65 歳未満の被験者では 65 歳以上の被験者と比較して「鼻咽頭炎」（65 歳未満 45.8%、65 歳以上 35.0%）及び「口内炎」（65 歳未満 4.4%、65 歳以上 0.9%）の発現割合が高かった。一方、65 歳以上の被験者では 65 歳未満の被験者と比較して「補正カルシウム減少」（65 歳未満 9.2%、65 歳以上 13.2%）、「上気道の炎症」（65 歳未満 4.0%、65 歳以上 9.1%）の発現割合が高かった。

KHK7580 群全体では、65 歳未満の被験者 273 名中 105 名（38.5%）、65 歳以上の被験者 220 名中 103 名（46.8%）に副作用が発現し、65 歳以上の被験者で発現割合が高かった。

事象別では、65 歳未満の被験者で「補正カルシウム減少」が最も多く 25 名（9.2%）に発現した。次いで、「悪心」及び「嘔吐」が各 11 名（4.0%）、「血中カルシウム減少」が 10 名（3.7%）に発現した。65 歳以上の被験者では「補正カルシウム減少」が最も多く 29 名（13.2%）に発現した。次いで、「悪心」が 12 名（5.5%）、「嘔吐」、「腹部不快感」、「下痢」が各 9 名（4.1%）に発現した。65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、65 歳以上の被験者と比較して 65 歳未満の被験者で発現割合が 3%以上高かった副作用は認められなかった。一方、65 歳以上の被験者では 65 歳未満の被験者と比較して「補正カルシウム減少」（65 歳未満 9.2%、65 歳以上 13.2%）及び「下痢」（65 歳未満 1.1%、65 歳以上 4.1%）の発現割合が高かった。

表 2.7.4.2.1.1.2.4-3 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象の年齢別発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	65 歳未満 N = 273		65 歳以上 N = 220	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	259	(94.9)	204	(92.7)
鼻咽頭炎	125	(45.8)	77	(35.0)
挫傷	28	(10.3)	28	(12.7)
補正カルシウム減少	25	(9.2)	29	(13.2)
下痢	22	(8.1)	24	(10.9)
嘔吐	25	(9.2)	17	(7.7)
悪心	21	(7.7)	19	(8.6)
上気道の炎症	11	(4.0)	20	(9.1)
関節痛	16	(5.9)	14	(6.4)
シャント狭窄	15	(5.5)	13	(5.9)
腹部不快感	15	(5.5)	12	(5.5)
創傷	11	(4.0)	11	(5.0)
インフルエンザ	13	(4.8)	8	(3.6)
擦過傷	12	(4.4)	9	(4.1)
四肢痛	12	(4.4)	8	(3.6)
背部痛	10	(3.7)	9	(4.1)
シャント閉塞	11	(4.0)	8	(3.6)
血中カルシウム減少	10	(3.7)	8	(3.6)
咽頭炎	8	(2.9)	10	(4.5)
そう痒症	8	(2.9)	10	(4.5)
筋痙縮	10	(3.7)	7	(3.2)
胃腸炎	8	(2.9)	8	(3.6)
頭痛	8	(2.9)	8	(3.6)
皮膚剥脱	10	(3.7)	6	(2.7)
高血圧	11	(4.0)	4	(1.8)
気管支炎	8	(2.9)	6	(2.7)
齲歯	9	(3.3)	5	(2.3)
口内炎	12	(4.4)	2	(0.9)
上腹部痛	7	(2.6)	6	(2.7)
便秘	7	(2.6)	6	(2.7)
咳嗽	8	(2.9)	5	(2.3)
湿疹	5	(1.8)	8	(3.6)
靭帯捻挫	8	(2.9)	4	(1.8)
口腔咽頭痛	6	(2.2)	6	(2.7)
低カルシウム血症	7	(2.6)	4	(1.8)
カテーテル留置部位感染	4	(1.5)	7	(3.2)
食欲減退	4	(1.5)	7	(3.2)
内出血	7	(2.6)	4	(1.8)
結膜出血	5	(1.8)	5	(2.3)
接触性皮膚炎	4	(1.5)	6	(2.7)
鉄欠乏性貧血	8	(2.9)	2	(0.9)
発疹	8	(2.9)	2	(0.9)
腹痛	6	(2.2)	3	(1.4)
結膜炎	5	(1.8)	4	(1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(2.2)	2	(0.9)
胸部不快感	2	(0.7)	6	(2.7)
歯肉炎	3	(1.1)	5	(2.3)
高カリウム血症	7	(2.6)	1	(0.5)
頚部痛	6	(2.2)	2	(0.9)
発熱	5	(1.8)	3	(1.4)
白内障	3	(1.1)	4	(1.8)
毛包炎	6	(2.2)	1	(0.5)

表 2.7.4.2.1.1.2.4-3 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象の年齢別発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	KHK7580 Total			
	65 歳未満 N = 273		65 歳以上 N = 220	
PT	n	(%)	n	(%)
不眠症	4	(1.5)	3	(1.4)
筋骨格硬直	6	(2.2)	1	(0.5)
腹膜炎	3	(1.1)	3	(1.4)
狭心症	2	(0.7)	3	(1.4)
皮膚炎	3	(1.1)	2	(0.9)
高リン酸塩血症	3	(1.1)	2	(0.9)
心筋虚血	1	(0.4)	4	(1.8)
変形性関節症	1	(0.4)	3	(1.4)
鼻炎	1	(0.4)	3	(1.4)
脱水	1	(0.4)	2	(0.9)
低カリウム血症	0		2	(0.9)
浮腫	2	(0.7)	0	
睡眠時無呼吸症候群	2	(0.7)	0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-8.1, Table 5.3.5.3.1.4-8.2

表 2.7.4.2.1.1.2.4-4 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる副作用の年齢別発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	65 歳未満 N = 273		65 歳以上 N = 220	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any Drug-Related TEAE	105	(38.5)	103	(46.8)
補正カルシウム減少	25	(9.2)	29	(13.2)
悪心	11	(4.0)	12	(5.5)
嘔吐	11	(4.0)	9	(4.1)
腹部不快感	9	(3.3)	9	(4.1)
血中カルシウム減少	10	(3.7)	8	(3.6)
下痢	3	(1.1)	9	(4.1)
低カルシウム血症	7	(2.6)	4	(1.8)
食欲減退	4	(1.5)	6	(2.7)
そう痒症	4	(1.5)	2	(0.9)
軟便	2	(0.7)	3	(1.4)
便秘	1	(0.4)	3	(1.4)
回転性めまい	2	(0.7)	2	(0.9)
腹部膨満	2	(0.7)	1	(0.5)
胸部不快感	1	(0.4)	2	(0.9)
心電図 QT 延長	1	(0.4)	2	(0.9)
腹痛	1	(0.4)	1	(0.5)
眼乾燥	1	(0.4)	1	(0.5)
歯肉炎	0		2	(0.9)
上腹部痛	0		1	(0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.4)	0	
消化不良	1	(0.4)	0	
湿疹	0		1	(0.5)
眼瞼浮腫	1	(0.4)	0	
鉄欠乏性貧血	1	(0.4)	0	
心筋虚血	1	(0.4)	0	
歯髄炎	1	(0.4)	0	
発熱	0		1	(0.5)
洞性不整脈	0		1	(0.5)
上室性期外収縮	0		1	(0.5)
地図状舌	0		1	(0.5)
体重増加	1	(0.4)	0	
頚髄神経根障害	1	(0.4)	0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-8.3, Table 5.3.5.3.1.4-8.4

2）ベースラインの臨床検査値別

（1）intact PTH 濃度別

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）の KHK7580 Total 群における比較的よく見られる有害事象及び副作用をベースラインの intact PTH 濃度別（500 pg/mL 未満、500 pg/mL 以上）に集計し、それぞれ表 2.7.4.2.1.1.2.4-5 及び表 2.7.4.2.1.1.2.4-6 に示した。なお、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象及び副作用のベースラインの intact PTH 濃度別（500 pg/mL 未満、500 pg/mL 以上）の発現状況を、それぞれ 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-9.1、Table 5.3.5.3.1.4-9.2、Table 5.3.5.3.1.4-9.3、Table 5.3.5.3.1.4-9.4 に示した。

KHK7580 群全体では、ベースラインの intact PTH 濃度が 500 pg/mL 未満の被験者 400 名中 372 名（93.0%）、500 pg/mL 以上の被験者 93 名中 91 名（97.8%）に有害事象が発現し、500 pg/mL 以上の被験者で発現割合が高かった。

事象別では、500 pg/mL 未満の被験者で「鼻咽頭炎」が最も多 171 名（42.8%）に発現した。次いで、「挫傷」が 47 名（11.8%）、「補正カルシウム減少」が 40 名（10.0%）、「下痢」が 35 名（8.8%）に発現した。500 pg/mL 以上の被験者では「鼻咽頭炎」が最も多く 31 名（33.3%）に発現した。次いで、「補正カルシウム減少」が 14 名（15.1%）、「嘔吐」が 12 名（12.9%）、「下痢」が 11 名（11.8%）に発現した。500 pg/mL 未満の被験者と 500 pg/mL 以上の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、500 pg/mL 未満の被験者では 500 pg/mL 以上の被験者と比較して「鼻咽頭炎」（500 pg/mL 未満 42.8%、500 pg/mL 以上 33.3%）、「擦過傷」（500 pg/mL 未満 5.3%、500 pg/mL 以上 0%）の発現割合が高かった。一方、500 pg/mL 以上の被験者では 500 pg/mL 未満の被験者と比較して「補正カルシウム減少」（500 pg/mL 未満 10.0%、500 pg/mL 以上 15.1%）、「下痢」（500 pg/mL 未満 8.8%、500 pg/mL 以上 11.8%）、「嘔吐」（500 pg/mL 未満 7.5%、500 pg/mL 以上 12.9%）、「腹部不快感」（500 pg/mL 未満 4.5%、500 pg/mL 以上 9.7%）、「創傷」（500 pg/mL 未満 3.5%、500 pg/mL 以上 8.6%）、「そう痒症」（500 pg/mL 未満 3.0%、500 pg/mL 以上 6.5%）、「カテーテル留置部位感染」（500 pg/mL 未満 1.3%、500 pg/mL 以上 6.5%）、「齲歯」（500 pg/mL 未満 2.3%、500 pg/mL 以上 5.4%）、「湿疹」（500 pg/mL 未満 2.0%、500 pg/mL 以上 5.4%）の発現割合が高かった。

KHK7580 群全体では、500 pg/mL 未満の被験者 400 名中 159 名（39.8%）、500 pg/mL 以上の被験者 93 名中 49 名（52.7%）に副作用が発現し、500 pg/mL 以上の被験者で発現割合が高かった。

事象別では、500 pg/mL 未満の被験者で「補正カルシウム減少」が最も多く 40 名（10.0%）に発現した。次いで、「悪心」が 17 名（4.3%）、「血中カルシウム減少」が 15 名（3.8%）、「嘔吐」が 13 名（3.3%）に発現した。500 pg/mL 以上の被験者では「補正カルシウム減少」が最も多く 14 名（15.1%）に発現した。次いで、「嘔吐」が 7 名（7.5%）、「悪心」及び「腹部不快感」が各 6 名（6.5%）に発現した。500 pg/mL 未満の被験者と 500 pg/mL 以上の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、500 pg/mL 以上の被験者と比較して 500 pg/mL 未満の被験者で発現割合が 3%以上高かった副作用は認められなかった。一方、500 pg/mL 以上の被験者では 500 pg/mL 未満の被験者と比較して「補正カルシウム減少」（500 pg/mL 未満 10.0%、500 pg/mL 以上 15.1%）、「嘔吐」（500 pg/mL 未満 3.3%、500 pg/mL 以上 7.5%）、「腹部不快感」（500 pg/mL

未満 3.0%、500 pg/mL 以上 6.5%）、「下痢」（500 pg/mL 未満 1.8%、500 pg/mL 以上 5.4%）の発現割合が高かった。

表 2.7.4.2.1.1.2.4-5 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象のベースラインの intact PTH 濃度別発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	500 pg/mL 未満 N = 400		500 pg/mL 以上 N = 93	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	372	(93.0)	91	(97.8)
鼻咽頭炎	171	(42.8)	31	(33.3)
挫傷	47	(11.8)	9	(9.7)
補正カルシウム減少	40	(10.0)	14	(15.1)
下痢	35	(8.8)	11	(11.8)
嘔吐	30	(7.5)	12	(12.9)
悪心	31	(7.8)	9	(9.7)
上気道の炎症	25	(6.3)	6	(6.5)
関節痛	24	(6.0)	6	(6.5)
シャント狭窄	22	(5.5)	6	(6.5)
腹部不快感	18	(4.5)	9	(9.7)
創傷	14	(3.5)	8	(8.6)
インフルエンザ	19	(4.8)	2	(2.2)
擦過傷	21	(5.3)	0	
四肢痛	16	(4.0)	4	(4.3)
背部痛	16	(4.0)	3	(3.2)
シャント閉塞	17	(4.3)	2	(2.2)
血中カルシウム減少	15	(3.8)	3	(3.2)
咽頭炎	14	(3.5)	4	(4.3)
そう痒症	12	(3.0)	6	(6.5)
筋痙縮	12	(3.0)	5	(5.4)
胃腸炎	12	(3.0)	4	(4.3)
頭痛	12	(3.0)	4	(4.3)
皮膚剥脱	13	(3.3)	3	(3.2)
高血圧	10	(2.5)	5	(5.4)
気管支炎	13	(3.3)	1	(1.1)
齲歯	9	(2.3)	5	(5.4)
口内炎	12	(3.0)	2	(2.2)
上腹部痛	10	(2.5)	3	(3.2)
便秘	11	(2.8)	2	(2.2)
咳嗽	12	(3.0)	1	(1.1)
湿疹	8	(2.0)	5	(5.4)
靭帯捻挫	9	(2.3)	3	(3.2)
口腔咽頭痛	11	(2.8)	1	(1.1)
低カルシウム血症	7	(1.8)	4	(4.3)
カテーテル留置部位感染	5	(1.3)	6	(6.5)
食欲減退	7	(1.8)	4	(4.3)
内出血	11	(2.8)	0	
結膜出血	9	(2.3)	1	(1.1)
接触性皮膚炎	8	(2.0)	2	(2.2)
鉄欠乏性貧血	8	(2.0)	2	(2.2)
発疹	8	(2.0)	2	(2.2)
腹痛	8	(2.0)	1	(1.1)
結膜炎	6	(1.5)	3	(3.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7	(1.8)	1	(1.1)
胸部不快感	8	(2.0)	0	

表 2.7.4.2.1.1.2.4-5 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象のベースラインの intact PTH 濃度別発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	KHK7580 Total			
	500 pg/mL 未満 N = 400		500 pg/mL 以上 N = 93	
PT	n	(%)	n	(%)
歯肉炎	7	(1.8)	1	(1.1)
高カリウム血症	7	(1.8)	1	(1.1)
頚部痛	5	(1.3)	3	(3.2)
発熱	5	(1.3)	3	(3.2)
白内障	5	(1.3)	2	(2.2)
毛包炎	6	(1.5)	1	(1.1)
不眠症	5	(1.3)	2	(2.2)
筋骨格硬直	6	(1.5)	1	(1.1)
腹膜炎	3	(0.8)	3	(3.2)
狭心症	5	(1.3)	0	
皮膚炎	3	(0.8)	2	(2.2)
高リン酸塩血症	5	(1.3)	0	
心筋虚血	3	(0.8)	2	(2.2)
変形性関節症	2	(0.5)	2	(2.2)
鼻炎	4	(1.0)	0	
脱水	2	(0.5)	1	(1.1)
低カリウム血症	1	(0.3)	1	(1.1)
浮腫	1	(0.3)	1	(1.1)
睡眠時無呼吸症候群	2	(0.5)	0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-9.1, Table 5.3.5.3.1.4-9.2

表 2.7.4.2.1.1.2.4-6 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる副作用のベースラインの intact PTH 濃度別発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	500 pg/mL 未満 N = 400		500 pg/mL 以上 N = 93	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any Drug-Related TEAE	159	(39.8)	49	(52.7)
補正カルシウム減少	40	(10.0)	14	(15.1)
悪心	17	(4.3)	6	(6.5)
嘔吐	13	(3.3)	7	(7.5)
腹部不快感	12	(3.0)	6	(6.5)
血中カルシウム減少	15	(3.8)	3	(3.2)
下痢	7	(1.8)	5	(5.4)
低カルシウム血症	7	(1.8)	4	(4.3)
食欲減退	7	(1.8)	3	(3.2)
そう痒症	4	(1.0)	2	(2.2)
軟便	2	(0.5)	3	(3.2)
便秘	4	(1.0)	0	
回転性めまい	4	(1.0)	0	
腹部膨満	2	(0.5)	1	(1.1)
胸部不快感	3	(0.8)	0	
心電図 QT 延長	3	(0.8)	0	
腹痛	2	(0.5)	0	
眼乾燥	2	(0.5)	0	
歯肉炎	2	(0.5)	0	
上腹部痛	1	(0.3)	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	0		1	(1.1)
消化不良	1	(0.3)	0	
湿疹	0		1	(1.1)
眼瞼浮腫	0		1	(1.1)
鉄欠乏性貧血	1	(0.3)	0	
心筋虚血	1	(0.3)	0	
歯髄炎	1	(0.3)	0	
発熱	1	(0.3)	0	
洞性不整脈	0		1	(1.1)
上室性期外収縮	0		1	(1.1)
地図状舌	1	(0.3)	0	
体重増加	1	(0.3)	0	
頚髄神経根障害	1	(0.3)	0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-9.3, Table 5.3.5.3.1.4-9.4

（2）ベースラインの血清補正 Ca 濃度別

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）の KHK7580 Total 群における比較的よく見られる有害事象及び副作用をベースラインの血清補正 Ca 濃度別（9.5 mg/dL 未満、9.5 mg/dL 以上）に集計し、それぞれ表 2.7.4.2.1.1.2.4-7 及び表 2.7.4.2.1.1.2.4-8 に示した。なお、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象及び副作用のベースラインの血清補正 Ca 濃度別（9.5 mg/dL 未満、9.5 mg/dL 以上）の発現状況を、それぞれ 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-17.1、Table 5.3.5.3.1.4-17.2、Table 5.3.5.3.1.4-17.3、Table 5.3.5.3.1.4-17.4 に示した。

KHK7580 群全体では、ベースラインの血清補正 Ca 濃度が 9.5 mg/dL 未満の被験者 281 名中 266 名（94.7%）、9.5 mg/dL 以上の被験者 212 名中 197 名（92.9%）に有害事象が発現した。

事象別では、9.5 mg/dL 未満の被験者で「鼻咽頭炎」が最も多く 122 名（43.4%）に発現した。次いで、「補正カルシウム減少」が 45 名（16.0%）、「挫傷」が 31 名（11.0%）、「悪心」が 27 名（9.6%）に発現した。9.5 mg/dL 以上の被験者では「鼻咽頭炎」が最も多く 80 名（37.7%）に発現した。次いで、「挫傷」が 25 名（11.8%）、「嘔吐」が 24 名（11.3%）、「下痢」が 20 名（9.4%）に発現した。9.5 mg/dL 未満の被験者と 9.5 mg/dL 以上の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、9.5 mg/dL 未満の被験者では 9.5 mg/dL 以上の被験者と比較して「鼻咽頭炎」（9.5 mg/dL 未満 43.4%、9.5 mg/dL 以上 37.7%）、「補正カルシウム減少」（9.5 mg/dL 未満 16.0%、9.5 mg/dL 以上 4.2%）、「悪心」（9.5 mg/dL 未満 9.6%、9.5 mg/dL 以上 6.1%）、「関節痛」（9.5 mg/dL 未満 8.5%、9.5 mg/dL 以上 2.8%）、「シャント閉塞」（9.5 mg/dL 未満 6.0%、9.5 mg/dL 以上 0.9%）、「皮膚剥脱」（9.5 mg/dL 未満 4.6%、9.5 mg/dL 以上 1.4%）、「便秘」（9.5 mg/dL 未満 3.9%、9.5 mg/dL 以上 0.9%）の発現割合が高かった。一方、9.5 mg/dL 以上の被験者では 9.5 mg/dL 未満の被験者と比較して「嘔吐」（9.5 mg/dL 未満 6.4%、9.5 mg/dL 以上 11.3%）の発現割合が高かった。

KHK7580 群全体では、9.5 mg/dL 未満の被験者 281 名中 129 名（45.9%）、9.5 mg/dL 以上の被験者 212 名中 79 名（37.3%）に副作用が発現し、9.5 mg/dL 未満の被験者で発現割合が高かった。

事象別では、9.5 mg/dL 未満の被験者で「補正カルシウム減少」が最も多く 45 名（16.0%）に発現した。次いで、「悪心」が 13 名（4.6%）、「血中カルシウム減少」が 12 名（4.3%）、「嘔吐」、「腹部不快感」、「低カルシウム血症」が各 7 名（2.5%）に発現した。9.5 mg/dL 以上の被験者では「嘔吐」が最も多く 13 名（6.1%）に発現した。次いで、「腹部不快感」が 11 名（5.2%）、「悪心」が 10 名（4.7%）、「補正カルシウム減少」が 9 名（4.2%）に発現した。9.5 mg/dL 未満の被験者と 9.5 mg/dL 以上の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、9.5 mg/dL 未満の被験者では 9.5 mg/dL 以上の被験者と比較して「補正カルシウム減少」（9.5 mg/dL 未満 16.0%、9.5 mg/dL 以上 4.2%）の発現割合が高かった。一方、9.5 mg/dL 以上の被験者では 9.5 mg/dL 未満の被験者と比較して「嘔吐」（9.5 mg/dL 未満 2.5%、9.5 mg/dL 以上 6.1%）の発現割合が高かった。

表 2.7.4.2.1.1.2.4-7 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象のベースラインの血清補正 Ca 濃度別発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	9.5 mg/dL 未満 N = 281		9.5 mg/dL 以上 N = 212	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	266	(94.7)	197	(92.9)
鼻咽頭炎	122	(43.4)	80	(37.7)
挫傷	31	(11.0)	25	(11.8)
補正カルシウム減少	45	(16.0)	9	(4.2)
下痢	26	(9.3)	20	(9.4)
嘔吐	18	(6.4)	24	(11.3)
悪心	27	(9.6)	13	(6.1)
上気道の炎症	20	(7.1)	11	(5.2)
関節痛	24	(8.5)	6	(2.8)
シャント狭窄	14	(5.0)	14	(6.6)
腹部不快感	12	(4.3)	15	(7.1)
創傷	14	(5.0)	8	(3.8)
インフルエンザ	10	(3.6)	11	(5.2)
擦過傷	11	(3.9)	10	(4.7)
四肢痛	13	(4.6)	7	(3.3)
背部痛	10	(3.6)	9	(4.2)
シャント閉塞	17	(6.0)	2	(0.9)
血中カルシウム減少	12	(4.3)	6	(2.8)
咽頭炎	11	(3.9)	7	(3.3)
そう痒症	13	(4.6)	5	(2.4)
筋痙縮	13	(4.6)	4	(1.9)
胃腸炎	11	(3.9)	5	(2.4)
頭痛	11	(3.9)	5	(2.4)
皮膚剥脱	13	(4.6)	3	(1.4)
高血圧	9	(3.2)	6	(2.8)
気管支炎	7	(2.5)	7	(3.3)
齲歯	7	(2.5)	7	(3.3)
口内炎	10	(3.6)	4	(1.9)
上腹部痛	9	(3.2)	4	(1.9)
便秘	11	(3.9)	2	(0.9)
咳嗽	9	(3.2)	4	(1.9)
湿疹	8	(2.8)	5	(2.4)
靭帯捻挫	9	(3.2)	3	(1.4)
口腔咽頭痛	6	(2.1)	6	(2.8)
低カルシウム血症	7	(2.5)	4	(1.9)
カテーテル留置部位感染	8	(2.8)	3	(1.4)
食欲減退	4	(1.4)	7	(3.3)
内出血	9	(3.2)	2	(0.9)
結膜出血	5	(1.8)	5	(2.4)
接触性皮膚炎	7	(2.5)	3	(1.4)
鉄欠乏性貧血	7	(2.5)	3	(1.4)
発疹	4	(1.4)	6	(2.8)
腹痛	8	(2.8)	1	(0.5)
結膜炎	5	(1.8)	4	(1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(1.8)	3	(1.4)
胸部不快感	5	(1.8)	3	(1.4)
歯肉炎	5	(1.8)	3	(1.4)
高カリウム血症	5	(1.8)	3	(1.4)
頚部痛	6	(2.1)	2	(0.9)
発熱	6	(2.1)	2	(0.9)
白内障	5	(1.8)	2	(0.9)
毛包炎	7	(2.5)	0	

表 2.7.4.2.1.1.2.4-7 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象のベースラインの血清補正 Ca 濃度別発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	KHK7580 Total			
	9.5 mg/dL 未満 N = 281		9.5 mg/dL 以上 N = 212	
PT	n	(%)	n	(%)
不眠症	6	(2.1)	1	(0.5)
筋骨格硬直	4	(1.4)	3	(1.4)
腹膜炎	3	(1.1)	3	(1.4)
狭心症	3	(1.1)	2	(0.9)
皮膚炎	4	(1.4)	1	(0.5)
高リン酸塩血症	3	(1.1)	2	(0.9)
心筋虚血	5	(1.8)	0	
変形性関節症	2	(0.7)	2	(0.9)
鼻炎	3	(1.1)	1	(0.5)
脱水	2	(0.7)	1	(0.5)
低カリウム血症	1	(0.4)	1	(0.5)
浮腫	2	(0.7)	0	
睡眠時無呼吸症候群	0		2	(0.9)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-17.1, Table 5.3.5.3.1.4-17.2

表 2.7.4.2.1.1.2.4-8 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる副作用のベースラインの血清補正 Ca 濃度別発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	9.5 mg/dL 未満 N = 281		9.5 mg/dL 以上 N = 212	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any Drug-Related TEAE	129	(45.9)	79	(37.3)
補正カルシウム減少	45	(16.0)	9	(4.2)
悪心	13	(4.6)	10	(4.7)
嘔吐	7	(2.5)	13	(6.1)
腹部不快感	7	(2.5)	11	(5.2)
血中カルシウム減少	12	(4.3)	6	(2.8)
下痢	5	(1.8)	7	(3.3)
低カルシウム血症	7	(2.5)	4	(1.9)
食欲減退	3	(1.1)	7	(3.3)
そう痒症	4	(1.4)	2	(0.9)
軟便	2	(0.7)	3	(1.4)
便秘	3	(1.1)	1	(0.5)
回転性めまい	3	(1.1)	1	(0.5)
腹部膨満	1	(0.4)	2	(0.9)
胸部不快感	2	(0.7)	1	(0.5)
心電図 QT 延長	3	(1.1)	0	
腹痛	2	(0.7)	0	
眼乾燥	1	(0.4)	1	(0.5)
歯肉炎	1	(0.4)	1	(0.5)
上腹部痛	1	(0.4)	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	0		1	(0.5)
消化不良	1	(0.4)	0	
湿疹	0		1	(0.5)
眼瞼浮腫	1	(0.4)	0	
鉄欠乏性貧血	0		1	(0.5)
心筋虚血	1	(0.4)	0	
歯髄炎	0		1	(0.5)
発熱	1	(0.4)	0	
洞性不整脈	1	(0.4)	0	
上室性期外収縮	1	(0.4)	0	
地図状舌	1	(0.4)	0	
体重増加	0		1	(0.5)
頚髄神経根障害	0		1	(0.5)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-17.3, Table 5.3.5.3.1.4-17.4

（3）ベースラインの血清 P 濃度別

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）の KHK7580 Total 群における比較的よく見られる有害事象及び副作用をベースラインの血清 P 濃度別（6.0 mg/dL 未満、6.0 mg/dL 以上）に集計し、それぞれ表 2.7.4.2.1.1.2.4-9 及び表 2.7.4.2.1.1.2.4-10 に示した。なお、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象及び副作用のベースラインの血清 P 濃度別（6.0 mg/dL 未満、6.0 mg/dL 以上）の発現状況を、それぞれ 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-10.1、Table 5.3.5.3.1.4-10.2、Table 5.3.5.3.1.4-10.3、Table 5.3.5.3.1.4-10.4 に示した。

KHK7580 群全体では、ベースラインの血清 P 濃度が 6.0 mg/dL 未満の被験者 318 名中 297 名（93.4%）、6.0 mg/dL 以上の被験者 175 名中 166 名（94.9%）に有害事象が発現した。

事象別では、6.0 mg/dL 未満の被験者で「鼻咽頭炎」が最も多く 128 名（40.3%）に発現した。次いで、「補正カルシウム減少」及び「挫傷」が各 33 名（10.4%）、「下痢」及び「悪心」が各 27 名（8.5%）に発現した。6.0 mg/dL 以上の被験者では「鼻咽頭炎」が最も多く 74 名（42.3%）に発現した。次いで、「挫傷」が 23 名（13.1%）、「補正カルシウム減少」が 21 名（12.0%）、「下痢」が 19 名（10.9%）に発現した。6.0 mg/dL 未満の被験者と 6.0 mg/dL 以上の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、6.0 mg/dL 以上の被験者と比較して 6.0 mg/dL 未満の被験者で発現割合が 3%以上高かった有害事象は認められなかった。一方、6.0 mg/dL 以上の被験者では 6.0 mg/dL 未満の被験者と比較して「上腹部痛」（6.0 mg/dL 未満 0.6%、6.0 mg/dL 以上 6.3%）の発現割合が高かった。

KHK7580 群全体では、6.0 mg/dL 未満の被験者 318 名中 139 名（43.7%）、6.0 mg/dL 以上の被験者 175 名中 69 名（39.4%）に副作用が発現し、6.0 mg/dL 未満の被験者で発現割合が高かった。

事象別では、6.0 mg/dL 未満の被験者で「補正カルシウム減少」が最も多く 33 名（10.4%）に発現した。次いで、「悪心」が 17 名（5.3%）、「腹部不快感」及び「血中カルシウム減少」が各 14 名（4.4%）、「嘔吐」が 12 名（3.8%）に発現した。6.0 mg/dL 以上の被験者では「補正カルシウム減少」が最も多く 21 名（12.0%）に発現した。次いで、「嘔吐」が 8 名（4.6%）、「悪心」が 6 名（3.4%）、「下痢」が 5 名（2.9%）に発現した。6.0 mg/dL 未満の被験者と 6.0 mg/dL 以上の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、いずれかの部分集団で発現割合が 3%以上高かった副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1.2.4-9 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象のベースラインの血清 P 濃度別発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	6.0 mg/dL 未満 N = 318		6.0 mg/dL 以上 N = 175	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	297	(93.4)	166	(94.9)
鼻咽頭炎	128	(40.3)	74	(42.3)
挫傷	33	(10.4)	23	(13.1)
補正カルシウム減少	33	(10.4)	21	(12.0)
下痢	27	(8.5)	19	(10.9)
嘔吐	25	(7.9)	17	(9.7)
悪心	27	(8.5)	13	(7.4)
上気道の炎症	21	(6.6)	10	(5.7)
関節痛	17	(5.3)	13	(7.4)
シャント狭窄	19	(6.0)	9	(5.1)
腹部不快感	20	(6.3)	7	(4.0)
創傷	13	(4.1)	9	(5.1)
インフルエンザ	14	(4.4)	7	(4.0)
擦過傷	14	(4.4)	7	(4.0)
四肢痛	13	(4.1)	7	(4.0)
背部痛	13	(4.1)	6	(3.4)
シャント閉塞	15	(4.7)	4	(2.3)
血中カルシウム減少	14	(4.4)	4	(2.3)
咽頭炎	11	(3.5)	7	(4.0)
そう痒症	13	(4.1)	5	(2.9)
筋痙縮	8	(2.5)	9	(5.1)
胃腸炎	10	(3.1)	6	(3.4)
頭痛	10	(3.1)	6	(3.4)
皮膚剥脱	10	(3.1)	6	(3.4)
高血圧	8	(2.5)	7	(4.0)
気管支炎	7	(2.2)	7	(4.0)
齲歯	6	(1.9)	8	(4.6)
口内炎	9	(2.8)	5	(2.9)
上腹部痛	2	(0.6)	11	(6.3)
便秘	7	(2.2)	6	(3.4)
咳嗽	7	(2.2)	6	(3.4)
湿疹	6	(1.9)	7	(4.0)
靭帯捻挫	9	(2.8)	3	(1.7)
口腔咽頭痛	8	(2.5)	4	(2.3)
低カルシウム血症	7	(2.2)	4	(2.3)
カテーテル留置部位感染	10	(3.1)	1	(0.6)
食欲減退	8	(2.5)	3	(1.7)
内出血	7	(2.2)	4	(2.3)
結膜出血	8	(2.5)	2	(1.1)
接触性皮膚炎	5	(1.6)	5	(2.9)
鉄欠乏性貧血	6	(1.9)	4	(2.3)
発疹	9	(2.8)	1	(0.6)
腹痛	7	(2.2)	2	(1.1)
結膜炎	6	(1.9)	3	(1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(1.9)	2	(1.1)
胸部不快感	5	(1.6)	3	(1.7)
歯肉炎	8	(2.5)	0	
高カリウム血症	5	(1.6)	3	(1.7)
頚部痛	6	(1.9)	2	(1.1)
発熱	4	(1.3)	4	(2.3)
白内障	6	(1.9)	1	(0.6)
毛包炎	4	(1.3)	3	(1.7)

表 2.7.4.2.1.1.2.4-9 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象のベースラインの血清 P 濃度別発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	KHK7580 Total			
	6.0 mg/dL 未満 N = 318		6.0 mg/dL 以上 N = 175	
PT	n	(%)	n	(%)
不眠症	2	(0.6)	5	(2.9)
筋骨格硬直	5	(1.6)	2	(1.1)
腹膜炎	5	(1.6)	1	(0.6)
狭心症	4	(1.3)	1	(0.6)
皮膚炎	4	(1.3)	1	(0.6)
高リン酸塩血症	3	(0.9)	2	(1.1)
心筋虚血	4	(1.3)	1	(0.6)
変形性関節症	2	(0.6)	2	(1.1)
鼻炎	3	(0.9)	1	(0.6)
脱水	3	(0.9)	0	
低カリウム血症	1	(0.3)	1	(0.6)
浮腫	2	(0.6)	0	
睡眠時無呼吸症候群	2	(0.6)	0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-10.1, Table 5.3.5.3.1.4-10.2

表 2.7.4.2.1.1.2.4-10 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる副作用のベースラインの血清 P 濃度別発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	6.0 mg/dL 未満 N = 318		6.0 mg/dL 以上 N = 175	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any Drug-Related TEAE	139	(43.7)	69	(39.4)
補正カルシウム減少	33	(10.4)	21	(12.0)
悪心	17	(5.3)	6	(3.4)
嘔吐	12	(3.8)	8	(4.6)
腹部不快感	14	(4.4)	4	(2.3)
血中カルシウム減少	14	(4.4)	4	(2.3)
下痢	7	(2.2)	5	(2.9)
低カルシウム血症	7	(2.2)	4	(2.3)
食欲減退	7	(2.2)	3	(1.7)
そう痒症	5	(1.6)	1	(0.6)
軟便	4	(1.3)	1	(0.6)
便秘	3	(0.9)	1	(0.6)
回転性めまい	3	(0.9)	1	(0.6)
腹部膨満	1	(0.3)	2	(1.1)
胸部不快感	2	(0.6)	1	(0.6)
心電図 QT 延長	1	(0.3)	2	(1.1)
腹痛	1	(0.3)	1	(0.6)
眼乾燥	1	(0.3)	1	(0.6)
歯肉炎	2	(0.6)	0	
上腹部痛	0		1	(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		1	(0.6)
消化不良	1	(0.3)	0	
湿疹	1	(0.3)	0	
眼瞼浮腫	0		1	(0.6)
鉄欠乏性貧血	1	(0.3)	0	
心筋虚血	1	(0.3)	0	
歯髄炎	1	(0.3)	0	
発熱	1	(0.3)	0	
洞性不整脈	1	(0.3)	0	
上室性期外収縮	1	(0.3)	0	
地図状舌	1	(0.3)	0	
体重増加	1	(0.3)	0	
頚髄神経根障害	1	(0.3)	0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-10.3, Table 5.3.5.3.1.4-10.4

3）前治療歴別

（1）シナカルセト塩酸塩治療歴

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）の KHK7580 Total 群における比較的よく見られる有害事象及び副作用をシナカルセト塩酸塩治療歴の有無別に集計し、それぞれ表 2.7.4.2.1.1.2.4-11 及び表 2.7.4.2.1.1.2.4-12 に示した。なお、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象及び副作用のシナカルセト塩酸塩治療歴の有無別の発現状況を、それぞれ 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-11.1、Table 5.3.5.3.1.4-11.2、Table 5.3.5.3.1.4-11.3、Table 5.3.5.3.1.4-11.4 に示した。

KHK7580 群全体では、シナカルセト塩酸塩治療歴無の被験者 177 名中 165 名（93.2%）、治療歴有の被験者 316 名中 298 名（94.3%）に有害事象が発現した。

事象別では、治療歴無の被験者で「鼻咽頭炎」が最も多く 54 名（30.5%）に発現した。次いで、「補正カルシウム減少」が 24 名（13.6%）、「挫傷」が 20 名（11.3%）、「下痢」及び「上気道の炎症」が各 14 名（7.9%）に発現した。治療歴有の被験者では「鼻咽頭炎」が最も多く 148 名（46.8%）に発現した。次いで、「挫傷」が 36 名（11.4%）、「下痢」及び「嘔吐」が各 32 名（10.1%）に発現した。治療歴無の被験者と治療歴有の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、治療歴無の被験者では治療歴有の被験者と比較して「補正カルシウム減少」（治療歴無 13.6%、治療歴有 9.5%）、「カテーテル留置部位感染」（治療歴無 5.1%、治療歴有 0.6%）、「不眠症」（治療歴無 3.4%、治療歴有 0.3%）の発現割合が高かった。一方、治療歴有の被験者では治療歴無の被験者と比較して「鼻咽頭炎」（治療歴無 30.5%、治療歴有 46.8%）、「嘔吐」（治療歴無 5.6%、治療歴有 10.1%）、「腹部不快感」（治療歴無 2.8%、治療歴有 7.0%）、「創傷」（治療歴無 1.7%、治療歴有 6.0%）の発現割合が高かった。

KHK7580 群全体では、治療歴無の被験者 177 名中 79 名（44.6%）、治療歴有の被験者 316 名中 129 名（40.8%）に副作用が発現し、治療歴無の被験者で発現割合が高かった。

事象別では、治療歴無の被験者で「補正カルシウム減少」が最も多く 24 名（13.6%）に発現した。次いで、「悪心」及び「血中カルシウム減少」が各 7 名（4.0%）、「低カルシウム血症」が 5 名（2.8%）に発現した。治療歴有の被験者では「補正カルシウム減少」が最も多く 30 名（9.5%）に発現した。次いで、「嘔吐」が 17 名（5.4%）、「悪心」が 16 名（5.1%）、「腹部不快感」が 14 名（4.4%）に発現した。治療歴無の被験者と治療歴有の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、治療歴無の被験者では治療歴有の被験者と比較して「補正カルシウム減少」（治療歴無 13.6%、治療歴有 9.5%）の発現割合が高かった。一方、治療歴有の被験者では治療歴無の被験者と比較して「嘔吐」（治療歴無 1.7%、治療歴有 5.4%）の発現割合が高かった。

表 2.7.4.2.1.1.2.4-11 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象のシナカルセト塩酸塩治療歴有無別発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	治療歴無 N = 177		治療歴有 N = 316	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	165	(93.2)	298	(94.3)
鼻咽頭炎	54	(30.5)	148	(46.8)
挫傷	20	(11.3)	36	(11.4)
補正カルシウム減少	24	(13.6)	30	(9.5)
下痢	14	(7.9)	32	(10.1)
嘔吐	10	(5.6)	32	(10.1)
悪心	13	(7.3)	27	(8.5)
上気道の炎症	14	(7.9)	17	(5.4)
関節痛	10	(5.6)	20	(6.3)
シャント狭窄	10	(5.6)	18	(5.7)
腹部不快感	5	(2.8)	22	(7.0)
創傷	3	(1.7)	19	(6.0)
インフルエンザ	7	(4.0)	14	(4.4)
擦過傷	7	(4.0)	14	(4.4)
四肢痛	7	(4.0)	13	(4.1)
背部痛	9	(5.1)	10	(3.2)
シャント閉塞	6	(3.4)	13	(4.1)
血中カルシウム減少	7	(4.0)	11	(3.5)
咽頭炎	5	(2.8)	13	(4.1)
そう痒症	6	(3.4)	12	(3.8)
筋痙縮	7	(4.0)	10	(3.2)
胃腸炎	7	(4.0)	9	(2.8)
頭痛	8	(4.5)	8	(2.5)
皮膚剥脱	6	(3.4)	10	(3.2)
高血圧	7	(4.0)	8	(2.5)
気管支炎	6	(3.4)	8	(2.5)
齲歯	4	(2.3)	10	(3.2)
口内炎	4	(2.3)	10	(3.2)
上腹部痛	5	(2.8)	8	(2.5)
便秘	3	(1.7)	10	(3.2)
咳嗽	4	(2.3)	9	(2.8)
湿疹	6	(3.4)	7	(2.2)
靭帯捻挫	6	(3.4)	6	(1.9)
口腔咽頭痛	3	(1.7)	9	(2.8)
低カルシウム血症	5	(2.8)	6	(1.9)
カテーテル留置部位感染	9	(5.1)	2	(0.6)
食欲減退	4	(2.3)	7	(2.2)
内出血	1	(0.6)	10	(3.2)
結膜出血	4	(2.3)	6	(1.9)
接触性皮膚炎	3	(1.7)	7	(2.2)
鉄欠乏性貧血	4	(2.3)	6	(1.9)
発疹	4	(2.3)	6	(1.9)
腹痛	6	(3.4)	3	(0.9)
結膜炎	4	(2.3)	5	(1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(3.4)	2	(0.6)
胸部不快感	2	(1.1)	6	(1.9)
歯肉炎	3	(1.7)	5	(1.6)
高カリウム血症	4	(2.3)	4	(1.3)
頚部痛	3	(1.7)	5	(1.6)
発熱	2	(1.1)	6	(1.9)
白内障	0		7	(2.2)
毛包炎	2	(1.1)	5	(1.6)

表 2.7.4.2.1.1.2.4-11 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象のシナカルセト塩酸塩治療歴有無別発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	KHK7580 Total			
	治療歴無 N = 177		治療歴有 N = 316	
PT	n	(%)	n	(%)
不眠症	6	(3.4)	1	(0.3)
筋骨格硬直	3	(1.7)	4	(1.3)
腹膜炎	4	(2.3)	2	(0.6)
狭心症	4	(2.3)	1	(0.3)
皮膚炎	2	(1.1)	3	(0.9)
高リン酸塩血症	4	(2.3)	1	(0.3)
心筋虚血	2	(1.1)	3	(0.9)
変形性関節症	2	(1.1)	2	(0.6)
鼻炎	3	(1.7)	1	(0.3)
脱水	1	(0.6)	2	(0.6)
低カリウム血症	2	(1.1)	0	
浮腫	2	(1.1)	0	
睡眠時無呼吸症候群	2	(1.1)	0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-11.1, Table 5.3.5.3.1.4-11.2

表 2.7.4.2.1.1.2.4-12 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる副作用のシナカルセト塩酸塩治療歴有無別発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	治療歴無 N = 177		治療歴有 N =316	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any Drug-Related TEAE	79	(44.6)	129	(40.8)
補正カルシウム減少	24	(13.6)	30	(9.5)
悪心	7	(4.0)	16	(5.1)
嘔吐	3	(1.7)	17	(5.4)
腹部不快感	4	(2.3)	14	(4.4)
血中カルシウム減少	7	(4.0)	11	(3.5)
下痢	4	(2.3)	8	(2.5)
低カルシウム血症	5	(2.8)	6	(1.9)
食欲減退	4	(2.3)	6	(1.9)
そう痒症	2	(1.1)	4	(1.3)
軟便	2	(1.1)	3	(0.9)
便秘	0		4	(1.3)
回転性めまい	2	(1.1)	2	(0.6)
腹部膨満	0		3	(0.9)
胸部不快感	0		3	(0.9)
心電図 QT 延長	2	(1.1)	1	(0.3)
腹痛	1	(0.6)	1	(0.3)
眼乾燥	2	(1.1)	0	
歯肉炎	1	(0.6)	1	(0.3)
上腹部痛	0		1	(0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.6)	0	
消化不良	0		1	(0.3)
湿疹	1	(0.6)	0	
眼瞼浮腫	0		1	(0.3)
鉄欠乏性貧血	1	(0.6)	0	
心筋虚血	1	(0.6)	0	
歯髄炎	1	(0.6)	0	
発熱	1	(0.6)	0	
洞性不整脈	1	(0.6)	0	
上室性期外収縮	1	(0.6)	0	
地図状舌	1	(0.6)	0	
体重増加	1	(0.6)	0	
頚髄神経根障害	1	(0.6)	0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-11.3, Table 5.3.5.3.1.4-11.4

（2）活性化ビタミンD製剤使用の有無

第III相臨床試験（7580-010試験、7580-011試験、7580-012試験）のKHK7580 Total群における比較的よく見られる有害事象及び副作用を活性化ビタミンD製剤使用の有無別に集計し、それぞれ表2.7.4.2.1.1.2.4-13及び表2.7.4.2.1.1.2.4-14に示した。なお、第III相臨床試験（7580-010試験、7580-011試験、7580-012試験）における比較的よく見られる有害事象及び副作用の活性化ビタミンD製剤使用の有無別の発現状況を、それぞれ5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-12.1、Table 5.3.5.3.1.4-12.2、Table 5.3.5.3.1.4-12.3、Table 5.3.5.3.1.4-12.4に示した。

KHK7580群全体では、活性化ビタミンD製剤使用無の被験者85名中82名（96.5%）、使用有の被験者408名中381名（93.4%）に有害事象が発現し、使用無の被験者で発現割合が高かった。

事象別では、使用無の被験者で「鼻咽頭炎」が最も多く28名（32.9%）に発現した。次いで、「補正カルシウム減少」が16名（18.8%）、「挫傷」、「下痢」、「悪心」が各8名（9.4%）に発現した。使用有の被験者では「鼻咽頭炎」が最も多く174名（42.6%）に発現した。次いで、「挫傷」が48名（11.8%）、「補正カルシウム減少」及び「下痢」が各38名（9.3%）、「嘔吐」が36名（8.8%）に発現した。使用無の被験者と使用有の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、使用無の被験者では使用有の被験者と比較して「補正カルシウム減少」（使用無18.8%、使用有9.3%）、「そう痒症」（使用無8.2%、使用有2.7%）、「血中カルシウム減少」（使用無8.2%、使用有2.7%）、「カテーテル留置部位感染」（使用無4.7%、使用有1.7%）、「高血圧」（使用無5.9%、使用有2.5%）、「筋痙縮」（使用無7.1%、使用有2.7%）の発現割合が高かった。一方、使用有の被験者では使用無の被験者と比較して「鼻咽頭炎」（使用無32.9%、使用有42.6%）、「インフルエンザ」（使用無1.2%、使用有4.9%）、「気管支炎」（使用無0%、使用有3.4%）の発現割合が高かった。

KHK7580群全体では、使用無の被験者85名中48名（56.5%）、使用有の被験者408名中160名（39.2%）に副作用が発現し、使用無の被験者で発現割合が高かった。

事象別では、使用無の被験者で「補正カルシウム減少」が最も多く16名（18.8%）に発現した。次いで、「血中カルシウム減少」が7名（8.2%）、「悪心」が6名（7.1%）、「低カルシウム血症」が3名（3.5%）に発現した。使用有の被験者では「補正カルシウム減少」が最も多く38名（9.3%）に発現した。次いで、「嘔吐」が18名（4.4%）、「悪心」及び「腹部不快感」が各17名（4.2%）に発現した。使用無の被験者と使用有の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、使用無の被験者では使用有の被験者と比較して「補正カルシウム減少」（使用無18.8%、使用有9.3%）、「血中カルシウム減少」（使用無8.2%、使用有2.7%）の発現割合が高かった。一方、使用有の被験者では使用無の被験者と比較して「腹部不快感」（使用無1.2%、使用有4.2%）の発現割合が高かった。

表 2.7.4.2.1.1.2.4-13 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象の活性化ビタミンＤ製剤使用の有無別発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	使用無 N = 85		使用有 N =408	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	82	(96.5)	381	(93.4)
鼻咽頭炎	28	(32.9)	174	(42.6)
挫傷	8	(9.4)	48	(11.8)
補正カルシウム減少	16	(18.8)	38	(9.3)
下痢	8	(9.4)	38	(9.3)
嘔吐	6	(7.1)	36	(8.8)
悪心	8	(9.4)	32	(7.8)
上気道の炎症	6	(7.1)	25	(6.1)
関節痛	7	(8.2)	23	(5.6)
シャント狭窄	4	(4.7)	24	(5.9)
腹部不快感	5	(5.9)	22	(5.4)
創傷	3	(3.5)	19	(4.7)
インフルエンザ	1	(1.2)	20	(4.9)
擦過傷	4	(4.7)	17	(4.2)
四肢痛	4	(4.7)	16	(3.9)
背部痛	4	(4.7)	15	(3.7)
シャント閉塞	4	(4.7)	15	(3.7)
血中カルシウム減少	7	(8.2)	11	(2.7)
咽頭炎	2	(2.4)	16	(3.9)
そう痒症	7	(8.2)	11	(2.7)
筋痙縮	6	(7.1)	11	(2.7)
胃腸炎	2	(2.4)	14	(3.4)
頭痛	3	(3.5)	13	(3.2)
皮膚剥脱	4	(4.7)	12	(2.9)
高血圧	5	(5.9)	10	(2.5)
気管支炎	0		14	(3.4)
齲歯	2	(2.4)	12	(2.9)
口内炎	3	(3.5)	11	(2.7)
上腹部痛	4	(4.7)	9	(2.2)
便秘	2	(2.4)	11	(2.7)
咳嗽	2	(2.4)	11	(2.7)
湿疹	2	(2.4)	11	(2.7)
靭帯捻挫	3	(3.5)	9	(2.2)
口腔咽頭痛	4	(4.7)	8	(2.0)
低カルシウム血症	3	(3.5)	8	(2.0)
カテーテル留置部位感染	4	(4.7)	7	(1.7)
食欲減退	3	(3.5)	8	(2.0)
内出血	1	(1.2)	10	(2.5)
結膜出血	1	(1.2)	9	(2.2)
接触性皮膚炎	1	(1.2)	9	(2.2)
鉄欠乏性貧血	3	(3.5)	7	(1.7)
発疹	1	(1.2)	9	(2.2)
腹痛	3	(3.5)	6	(1.5)
結膜炎	1	(1.2)	8	(2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(3.5)	5	(1.2)
胸部不快感	1	(1.2)	7	(1.7)
歯肉炎	1	(1.2)	7	(1.7)
高カリウム血症	0		8	(2.0)
頚部痛	3	(3.5)	5	(1.2)
発熱	3	(3.5)	5	(1.2)
白内障	1	(1.2)	6	(1.5)
毛包炎	2	(2.4)	5	(1.2)

表 2.7.4.2.1.1.2.4-13 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象の活性化ビタミンＤ製剤使用の有無別発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	KHK7580 Total			
	使用無 N = 85		使用有 N =408	
PT	n	(%)	n	(%)
不眠症	1	(1.2)	6	(1.5)
筋骨格硬直	2	(2.4)	5	(1.2)
腹膜炎	1	(1.2)	5	(1.2)
狭心症	1	(1.2)	4	(1.0)
皮膚炎	2	(2.4)	3	(0.7)
高リン酸塩血症	1	(1.2)	4	(1.0)
心筋虚血	1	(1.2)	4	(1.0)
変形性関節症	0		4	(1.0)
鼻炎	1	(1.2)	3	(0.7)
脱水	1	(1.2)	2	(0.5)
低カリウム血症	1	(1.2)	1	(0.2)
浮腫	1	(1.2)	1	(0.2)
睡眠時無呼吸症候群	0		2	(0.5)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-12.1, Table 5.3.5.3.1.4-12.2

表 2.7.4.2.1.1.2.4-14 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる副作用の活性化ビタミン D 製剤使用の有無別発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	使用無 N = 85		使用有 N =408	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any Drug-Related TEAE	48	(56.5)	160	(39.2)
補正カルシウム減少	16	(18.8)	38	(9.3)
悪心	6	(7.1)	17	(4.2)
嘔吐	2	(2.4)	18	(4.4)
腹部不快感	1	(1.2)	17	(4.2)
血中カルシウム減少	7	(8.2)	11	(2.7)
下痢	0		12	(2.9)
低カルシウム血症	3	(3.5)	8	(2.0)
食欲減退	2	(2.4)	8	(2.0)
そう痒症	2	(2.4)	4	(1.0)
軟便	0		5	(1.2)
便秘	0		4	(1.0)
回転性めまい	1	(1.2)	3	(0.7)
腹部膨満	0		3	(0.7)
胸部不快感	1	(1.2)	2	(0.5)
心電図 QT 延長	1	(1.2)	2	(0.5)
腹痛	2	(2.4)	0	
眼乾燥	0		2	(0.5)
歯肉炎	1	(1.2)	1	(0.2)
上腹部痛	1	(1.2)	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(1.2)	0	
消化不良	0		1	(0.2)
湿疹	0		1	(0.2)
眼瞼浮腫	0		1	(0.2)
鉄欠乏性貧血	0		1	(0.2)
心筋虚血	0		1	(0.2)
歯髄炎	0		1	(0.2)
発熱	1	(1.2)	0	
洞性不整脈	0		1	(0.2)
上室性期外収縮	0		1	(0.2)
地図状舌	1	(1.2)	0	
体重増加	0		1	(0.2)
頚髄神経根障害	0		1	(0.2)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-12.3, Table 5.3.5.3.1.4-12.4

4）疾患特性別

（1）原疾患別（糖尿病性腎症、その他）

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）の KHK7580 Total 群における比較的よく見られる有害事象及び副作用を原疾患別（糖尿病性腎症、その他）に集計し、それぞれ表 2.7.4.2.1.1.2.4-15 及び表 2.7.4.2.1.1.2.4-16 に示した。なお、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象及び副作用の原疾患別（糖尿病性腎症、その他）の発現状況を、それぞれ 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-13.1、Table 5.3.5.3.1.4-13.2、Table 5.3.5.3.1.4-13.3、Table 5.3.5.3.1.4-13.4 に示した。

KHK7580 群全体では、原疾患が糖尿病性腎症の被験者 121 名中 112 名（92.6%）、その他の被験者 372 名中 351 名（94.4%）に有害事象が発現した。

事象別では、糖尿病性腎症の被験者で「鼻咽頭炎」が最も多く 48 名（39.7%）に発現した。次いで、「補正カルシウム減少」が 18 名（14.9%）、「悪心」及び「挫傷」が各 14 名（11.6%）、「嘔吐」及び「シャント狭窄」が各 13 名（10.7%）に発現した。その他の被験者では「鼻咽頭炎」が最も多く 154 名（41.4%）に発現した。次いで、「挫傷」が 42 名（11.3%）、「補正カルシウム減少」及び「下痢」が各 36 名（9.7%）に発現した。糖尿病性腎症の被験者とその他の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、糖尿病性腎症の被験者ではその他の被験者と比較して「補正カルシウム減少」（糖尿病性腎症 14.9%、その他 9.7%）、「悪心」（糖尿病性腎症 11.6%、その他 7.0%）、「シャント狭窄」（糖尿病性腎症 10.7%、その他 4.0%）、「擦過傷」（糖尿病性腎症 6.6%、その他 3.5%）、「皮膚剥脱」（糖尿病性腎症 5.8%、その他 2.4%）、「接触性皮膚炎」（糖尿病性腎症 5.0%、その他 1.1%）、「心筋虚血」（糖尿病性腎症 3.3%、その他 0.3%）の発現割合が高かった。一方、その他の被験者では糖尿病性腎症の被験者と比較して「そう痒症」（糖尿病性腎症 0%、その他 4.8%）、「関節痛」（糖尿病性腎症 3.3%、その他 7.0%）、「頭痛」（糖尿病性腎症 0.8%、その他 4.0%）の発現割合が高かった。

KHK7580 群全体では、原疾患が糖尿病性腎症の被験者 121 名中 51 名（42.1%）、その他の被験者 372 名中 157 名（42.2%）に副作用が発現した。

事象別では、糖尿病性腎症の被験者で「補正カルシウム減少」が最も多く 18 名（14.9%）に発現した。次いで、「悪心」が 7 名（5.8%）、「嘔吐」及び「下痢」が各 5 名（4.1%）に発現した。その他の被験者では「補正カルシウム減少」が最も多く 36 名（9.7%）に発現した。次いで、「悪心」が 16 名（4.3%）、「嘔吐」及び「腹部不快感」が各 15 名（4.0%）に発現した。糖尿病性腎症の被験者とその他の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、糖尿病性腎症の被験者ではその他の被験者と比較して「補正カルシウム減少」（糖尿病性腎症 14.9%、その他 9.7%）の発現割合が高かった。一方、糖尿病性腎症の被験者と比較してその他の被験者で発現割合が 3%以上高かった副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1.2.4-15 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象の原疾患別（糖尿病性腎症、その他）発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	糖尿病性腎症 N = 121		その他 N = 372	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	112	(92.6)	351	(94.4)
鼻咽頭炎	48	(39.7)	154	(41.4)
挫傷	14	(11.6)	42	(11.3)
補正カルシウム減少	18	(14.9)	36	(9.7)
下痢	10	(8.3)	36	(9.7)
嘔吐	13	(10.7)	29	(7.8)
悪心	14	(11.6)	26	(7.0)
上気道の炎症	10	(8.3)	21	(5.6)
関節痛	4	(3.3)	26	(7.0)
シャント狭窄	13	(10.7)	15	(4.0)
腹部不快感	4	(3.3)	23	(6.2)
創傷	4	(3.3)	18	(4.8)
インフルエンザ	5	(4.1)	16	(4.3)
擦過傷	8	(6.6)	13	(3.5)
四肢痛	7	(5.8)	13	(3.5)
背部痛	2	(1.7)	17	(4.6)
シャント閉塞	6	(5.0)	13	(3.5)
血中カルシウム減少	4	(3.3)	14	(3.8)
咽頭炎	6	(5.0)	12	(3.2)
そう痒症	0		18	(4.8)
筋痙縮	3	(2.5)	14	(3.8)
胃腸炎	4	(3.3)	12	(3.2)
頭痛	1	(0.8)	15	(4.0)
皮膚剥脱	7	(5.8)	9	(2.4)
高血圧	3	(2.5)	12	(3.2)
気管支炎	3	(2.5)	11	(3.0)
齲歯	2	(1.7)	12	(3.2)
口内炎	2	(1.7)	12	(3.2)
上腹部痛	1	(0.8)	12	(3.2)
便秘	3	(2.5)	10	(2.7)
咳嗽	5	(4.1)	8	(2.2)
湿疹	2	(1.7)	11	(3.0)
靭帯捻挫	2	(1.7)	10	(2.7)
口腔咽頭痛	1	(0.8)	11	(3.0)
低カルシウム血症	3	(2.5)	8	(2.2)
カテーテル留置部位感染	2	(1.7)	9	(2.4)
食欲減退	1	(0.8)	10	(2.7)
内出血	4	(3.3)	7	(1.9)
結膜出血	4	(3.3)	6	(1.6)
接触性皮膚炎	6	(5.0)	4	(1.1)
鉄欠乏性貧血	3	(2.5)	7	(1.9)
発疹	2	(1.7)	8	(2.2)
腹痛	1	(0.8)	8	(2.2)
結膜炎	2	(1.7)	7	(1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(2.5)	5	(1.3)
胸部不快感	2	(1.7)	6	(1.6)
歯肉炎	2	(1.7)	6	(1.6)
高カリウム血症	3	(2.5)	5	(1.3)
頚部痛	1	(0.8)	7	(1.9)
発熱	4	(3.3)	4	(1.1)
白内障	1	(0.8)	6	(1.6)
毛包炎	2	(1.7)	5	(1.3)

表 2.7.4.2.1.1.2.4-15 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象の原疾患別（糖尿病性腎症、その他）発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	KHK7580 Total			
	糖尿病性腎症 N = 121		その他 N = 372	
PT	n	(%)	n	(%)
不眠症	2	(1.7)	5	(1.3)
筋骨格硬直	1	(0.8)	6	(1.6)
腹膜炎	1	(0.8)	5	(1.3)
狭心症	3	(2.5)	2	(0.5)
皮膚炎	2	(1.7)	3	(0.8)
高リン酸塩血症	0		5	(1.3)
心筋虚血	4	(3.3)	1	(0.3)
変形性関節症	2	(1.7)	2	(0.5)
鼻炎	0		4	(1.1)
脱水	0		3	(0.8)
低カリウム血症	2	(1.7)	0	
浮腫	1	(0.8)	1	(0.3)
睡眠時無呼吸症候群	1	(0.8)	1	(0.3)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-13.1, Table 5.3.5.3.1.4-13.2

表 2.7.4.2.1.1.2.4-16 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる副作用の原疾患別（糖尿病性腎症、その他）発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	糖尿病性腎症 N = 121		その他 N = 372	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any Drug-Related TEAE	51	(42.1)	157	(42.2)
補正カルシウム減少	18	(14.9)	36	(9.7)
悪心	7	(5.8)	16	(4.3)
嘔吐	5	(4.1)	15	(4.0)
腹部不快感	3	(2.5)	15	(4.0)
血中カルシウム減少	4	(3.3)	14	(3.8)
下痢	5	(4.1)	7	(1.9)
低カルシウム血症	3	(2.5)	8	(2.2)
食欲減退	1	(0.8)	9	(2.4)
そう痒症	0		6	(1.6)
軟便	1	(0.8)	4	(1.1)
便秘	0		4	(1.1)
回転性めまい	0		4	(1.1)
腹部膨満	1	(0.8)	2	(0.5)
胸部不快感	0		3	(0.8)
心電図 QT 延長	0		3	(0.8)
腹痛	0		2	(0.5)
眼乾燥	0		2	(0.5)
歯肉炎	0		2	(0.5)
上腹部痛	0		1	(0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		1	(0.3)
消化不良	1	(0.8)	0	
湿疹	0		1	(0.3)
眼瞼浮腫	0		1	(0.3)
鉄欠乏性貧血	0		1	(0.3)
心筋虚血	0		1	(0.3)
歯髄炎	0		1	(0.3)
発熱	1	(0.8)	0	
洞性不整脈	0		1	(0.3)
上室性期外収縮	0		1	(0.3)
地図状舌	0		1	(0.3)
体重増加	0		1	(0.3)
頚髄神経根障害	0		1	(0.3)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-13.3, Table 5.3.5.3.1.4-13.4

（2）透析歴別（10 年未満、10 年以上）

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験）の KHK7580 Total 群における比較的よく見られる有害事象及び副作用を透析歴別（10 年未満、10 年以上）に集計し、それぞれ表 2.7.4.2.1.1.2.4-17 及び表 2.7.4.2.1.1.2.4-18 に示した。なお、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験）における比較的よく見られる有害事象及び副作用の透析歴別（10 年未満、10 年以上）の発現状況を、それぞれ 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-14.1、Table 5.3.5.3.1.4-14.2、Table 5.3.5.3.1.4-14.3、Table 5.3.5.3.1.4-14.4 に示した。

KHK7580 群全体では、透析歴 10 年未満の被験者 228 名中 215 名（94.3%）、10 年以上の被験者 226 名中 209 名（92.5%）に有害事象が発現した。

事象別では、透析歴 10 年未満の被験者で「鼻咽頭炎」が最も多く 86 名（37.7%）に発現した。次いで、「補正カルシウム減少」が 24 名（10.5%）、「挫傷」、「下痢」、「悪心」が各 21 名（9.2%）、「嘔吐」が 19 名（8.3%）、「上気道の炎症」が 18 名（7.9%）に発現した。10 年以上の被験者では「鼻咽頭炎」が最も多く 99 名（43.8%）に発現した。次いで、「挫傷」が 31 名（13.7%）、「補正カルシウム減少」が 23 名（10.2%）、「下痢」が 21 名（9.3%）、「嘔吐」が 20 名（8.8%）に発現した。透析歴 10 年未満の被験者と 10 年以上の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、10 年未満の被験者では 10 年以上の被験者と比較して「上気道の炎症」（10 年未満 7.9%、10 年以上 4.9%）、「血中カルシウム減少」（10 年未満 5.3%、10 年以上 1.8%）、「齲歯」（10 年未満 4.4%、10 年以上 1.3%）の発現割合が高かった。一方、10 年以上の被験者では 10 年未満の被験者と比較して「鼻咽頭炎」（10 年未満 37.7%、10 年以上 43.8%）、「挫傷」（10 年未満 9.2%、10 年以上 13.7%）、「インフルエンザ」（10 年未満 3.1%、10 年以上 6.2%）、「白内障」（10 年未満 0%、10 年以上 3.1%）の発現割合が高かった。

KHK7580 群全体では、透析歴 10 年未満の被験者 228 名中 94 名（41.2%）、10 年以上の被験者 226 名中 96 名（42.5%）に副作用が発現した。

事象別では、透析歴 10 年未満の被験者で「補正カルシウム減少」が最も多く 24 名（10.5%）に発現した。次いで、「悪心」及び「血中カルシウム減少」が各 12 名（5.3%）、「嘔吐」が 8 名（3.5%）に発現した。10 年以上の被験者では「補正カルシウム減少」が最も多く 23 名（10.2%）に発現した。次いで、「悪心」及び「嘔吐」が各 11 名（4.9%）、「腹部不快感」が 10 名（4.4%）、「下痢」が 8 名（3.5%）に発現した。透析歴 10 年未満の被験者と 10 年以上の被験者における各事象の発現状況を比較したところ、10 年未満の被験者では 10 年以上の被験者と比較して「血中カルシウム減少」（10 年未満 5.3%、10 年以上 1.8%）の発現割合が高かった。一方、10 年未満の被験者と比較して 10 年以上の被験者で発現割合が 3%以上高かった副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1.2.4-17 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験）における比較的よく見られる有害事象の透析歴別（10 年未満、10 年以上）発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	10 年未満 N = 228		10 年以上 N = 226	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	215	(94.3)	209	(92.5)
鼻咽頭炎	86	(37.7)	99	(43.8)
挫傷	21	(9.2)	31	(13.7)
補正カルシウム減少	24	(10.5)	23	(10.2)
下痢	21	(9.2)	21	(9.3)
嘔吐	19	(8.3)	20	(8.8)
悪心	21	(9.2)	18	(8.0)
上気道の炎症	18	(7.9)	11	(4.9)
関節痛	13	(5.7)	16	(7.1)
シャント狭窄	15	(6.6)	13	(5.8)
腹部不快感	11	(4.8)	15	(6.6)
創傷	9	(3.9)	13	(5.8)
インフルエンザ	7	(3.1)	14	(6.2)
擦過傷	12	(5.3)	8	(3.5)
四肢痛	12	(5.3)	8	(3.5)
背部痛	9	(3.9)	8	(3.5)
シャント閉塞	11	(4.8)	8	(3.5)
血中カルシウム減少	12	(5.3)	4	(1.8)
咽頭炎	5	(2.2)	11	(4.9)
そう痒症	7	(3.1)	8	(3.5)
筋痙縮	7	(3.1)	8	(3.5)
胃腸炎	8	(3.5)	5	(2.2)
頭痛	9	(3.9)	7	(3.1)
皮膚剥脱	7	(3.1)	9	(4.0)
高血圧	5	(2.2)	3	(1.3)
気管支炎	7	(3.1)	5	(2.2)
齲歯	10	(4.4)	3	(1.3)
口内炎	9	(3.9)	5	(2.2)
上腹部痛	8	(3.5)	5	(2.2)
便秘	6	(2.6)	6	(2.7)
咳嗽	6	(2.6)	6	(2.7)
湿疹	7	(3.1)	5	(2.2)
靭帯捻挫	5	(2.2)	7	(3.1)
口腔咽頭痛	6	(2.6)	6	(2.7)
低カルシウム血症	6	(2.6)	5	(2.2)
カテーテル留置部位感染	0		0	
食欲減退	3	(1.3)	6	(2.7)
内出血	3	(1.3)	8	(3.5)
結膜出血	2	(0.9)	6	(2.7)
接触性皮膚炎	6	(2.6)	4	(1.8)
鉄欠乏性貧血	4	(1.8)	3	(1.3)
発疹	6	(2.6)	1	(0.4)
腹痛	7	(3.1)	2	(0.9)
結膜炎	4	(1.8)	3	(1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.8)	2	(0.9)
胸部不快感	2	(0.9)	6	(2.7)
歯肉炎	3	(1.3)	4	(1.8)
高カリウム血症	4	(1.8)	2	(0.9)
頚部痛	4	(1.8)	4	(1.8)
発熱	5	(2.2)	1	(0.4)
白内障	0		7	(3.1)
毛包炎	3	(1.3)	2	(0.9)

表 2.7.4.2.1.1.2.4-17 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験）における比較的よく見られる有害事象の透析歴別（10 年未満、10 年以上）発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	KHK7580 Total			
	10 年未満 N = 228		10 年以上 N = 226	
PT	n	(%)	n	(%)
不眠症	5	(2.2)	0	
筋骨格硬直	3	(1.3)	4	(1.8)
腹膜炎	1	(0.4)	1	(0.4)
狭心症	0		3	(1.3)
皮膚炎	2	(0.9)	1	(0.4)
高リン酸塩血症	2	(0.9)	0	
心筋虚血	0		3	(1.3)
変形性関節症	1	(0.4)	1	(0.4)
鼻炎	1	(0.4)	1	(0.4)
脱水	1	(0.4)	0	
低カリウム血症	0		0	
浮腫	0		0	
睡眠時無呼吸症候群	0		0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-14.1, Table 5.3.5.3.1.4-14.2

表 2.7.4.2.1.1.2.4-18 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験）における比較的よく見られる副作用の透析歴別（10 年未満、10 年以上）発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	10 年未満 N = 228		10 年以上 N = 226	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any Drug-Related TEAE	94	(41.2)	96	(42.5)
補正カルシウム減少	24	(10.5)	23	(10.2)
悪心	12	(5.3)	11	(4.9)
嘔吐	8	(3.5)	11	(4.9)
腹部不快感	7	(3.1)	10	(4.4)
血中カルシウム減少	12	(5.3)	4	(1.8)
下痢	4	(1.8)	8	(3.5)
低カルシウム血症	6	(2.6)	5	(2.2)
食欲減退	3	(1.3)	6	(2.7)
そう痒症	2	(0.9)	3	(1.3)
軟便	3	(1.3)	1	(0.4)
便秘	1	(0.4)	3	(1.3)
回転性めまい	1	(0.4)	2	(0.9)
腹部膨満	1	(0.4)	2	(0.9)
胸部不快感	0		3	(1.3)
心電図 QT 延長	2	(0.9)	1	(0.4)
腹痛	1	(0.4)	1	(0.4)
眼乾燥	1	(0.4)	0	
歯肉炎	0		1	(0.4)
上腹部痛	1	(0.4)	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0	
消化不良	1	(0.4)	0	
湿疹	0		0	
眼瞼浮腫	0		0	
鉄欠乏性貧血	0		0	
心筋虚血	0		0	
歯髄炎	0		0	
発熱	0		0	
洞性不整脈	0		0	
上室性期外収縮	0		0	
地図状舌	0		0	
体重増加	0		0	
頚髄神経根障害	0		0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-14.3, Table 5.3.5.3.1.4-14.4

（3）透析液中 Ca 濃度別（2.5 mEq/L、2.75 mEq/L、3.0 mEq/L）

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験）の KHK7580 Total 群における比較的よく見られる有害事象及び副作用を透析液中 Ca 濃度別（2.5 mEq/L、2.75 mEq/L、3.0 mEq/L）に集計し、それぞれ表 2.7.4.2.1.1.2.4-19 及び表 2.7.4.2.1.1.2.4-20 に示した。なお、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験）における比較的よく見られる有害事象及び副作用の透析液中 Ca 濃度別（2.5 mEq/L、2.75 mEq/L、3.0 mEq/L）の発現状況を、それぞれ 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-15.1、Table 5.3.5.3.1.4-15.2、Table 5.3.5.3.1.4-15.3、Table 5.3.5.3.1.4-15.4、Table 5.3.5.3.1.4-15.5、Table 5.3.5.3.1.4-15.6 に示した。

KHK7580 群全体では、透析液中 Ca 濃度 2.5 mEq/L の被験者 95 名中 89 名（93.7%）、2.75 mEq/L の被験者 173 名中 162 名（93.6%）、3.0 mEq/L の被験者 186 名中 173 名（93.0%）に有害事象が発現した。

事象別では、透析液中 Ca 濃度 2.5 mEq/L の被験者で「鼻咽頭炎」が最も多く 38 名（40.0%）に発現した。次いで、「下痢」が 14 名（14.7%）、「挫傷」が 11 名（11.6%）に発現した。2.75 mEq/L の被験者では「鼻咽頭炎」が最も多く 73 名（42.2%）に発現した。次いで、「補正カルシウム減少」が 24 名（13.9%）、「挫傷」及び「悪心」が各 18 名（10.4%）に発現した。3.0 mEq/L の被験者では「鼻咽頭炎」が最も多く 74 名（39.8%）に発現した。次いで、「挫傷」が 23 名（12.4%）、「悪心」が 16 名（8.6%）に発現した。透析液中 Ca 濃度別（2.5 mEq/L、2.75 mEq/L、3.0 mEq/L）に各事象の発現状況を比較したところ、2.5 mEq/L の被験者では他と比較して「下痢」（2.5 mEq/L 14.7%、2.75 mEq/L 7.5%、3.0 mEq/L 8.1%）、「インフルエンザ」（2.5 mEq/L 9.5%、2.75 mEq/L 4.6%、3.0 mEq/L 2.2%）、「低カルシウム血症」（2.5 mEq/L 6.3%、2.75 mEq/L 1.7%、3.0 mEq/L 1.1%）の発現割合が高かった。また、2.75 mEq/L の被験者では他と比較して「補正カルシウム減少」（2.5 mEq/L 8.4%、2.75 mEq/L 13.9%、3.0 mEq/L 8.1%）、「咽頭炎」（2.5 mEq/L 2.1%、2.75 mEq/L 6.4%、3.0 mEq/L 1.6%）、「創傷」（2.5 mEq/L 3.2%、2.75 mEq/L 6.9%、3.0 mEq/L 3.8%）、「そう痒症」（2.5 mEq/L 1.1%、2.75 mEq/L 5.8%、3.0 mEq/L 2.2%）、「筋痙縮」（2.5 mEq/L 2.1%、2.75 mEq/L 6.4%、3.0 mEq/L 1.1%）、「口内炎」（2.5 mEq/L 1.1%、2.75 mEq/L 5.2%、3.0 mEq/L 2.2%）の発現割合が高かった。3.0 mEq/L の被験者では他と比較して「皮膚剥脱」（2.5 mEq/L 1.1%、2.75 mEq/L 2.3%、3.0 mEq/L 5.9%）の発現割合が高かった。

KHK7580 群全体では、透析液中 Ca 濃度 2.5 mEq/L の被験者 95 名中 35 名（36.8%）、2.75 mEq/L の被験者 173 名中 83 名（48.0%）、3.0 mEq/L の被験者 186 名中 72 名（38.7%）に副作用が発現し、2.75 mEq/L の被験者で発現割合が高かった。

事象別では、透析液中 Ca 濃度 2.5 mEq/L の被験者で「補正カルシウム減少」が最も多く 8 名（8.4%）に発現した。次いで、「腹部不快感」及び「低カルシウム血症」が各 6 名（6.3%）に発現した。2.75 mEq/L の被験者では「補正カルシウム減少」が最も多く 24 名（13.9%）に発現した。次いで、「悪心」及び「嘔吐」が各 11 名（6.4%）に発現した。3.0 mEq/L の被験者では「補正カルシウム減少」が最も多く 15 名（8.1%）発現した。次いで、「悪心」が 10 名（5.4%）、「血中カルシウム減少」が 6 名（3.2%）に発現した。透析液中 Ca 濃度別（2.5 mEq/L、2.75 mEq/L、3.0 mEq/L）に各事象の発現状況を比較したところ、2.5 mEq/L の被験者で他と比較して「低カルシウム血症」（2.5 mEq/L 6.3%、2.75 mEq/L 1.7%、3.0 mEq/L 1.1%）の発現割合が高かった。また、2.75 mEq/L の被験者では他と比較して「補正カルシウム減少」（2.5 mEq/L 8.4%、2.75 mEq/L 13.9%、3.0 mEq/L 8.1%）、「嘔吐」（2.5 mEq/L 3.2%、2.75 mEq/L 6.4%、3.0 mEq/L 2.7%）の発

現割合が高かった。なお、3.0 mEq/L の被験者で他と比較して発現割合が 3%以上高かった副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1.2.4-19 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験）における比較的よく見られる有害事象の透析液中 Ca 濃度別（2.5 mEq/L、2.75 mEq/L、3.0 mEq/L）発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total					
	2.5 mEq/L N = 95		2.75 mEq/L N = 173		3.0 mEq/L N = 186	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	89	(93.7)	162	(93.6)	173	(93.0)
鼻咽頭炎	38	(40.0)	73	(42.2)	74	(39.8)
挫傷	11	(11.6)	18	(10.4)	23	(12.4)
補正カルシウム減少	8	(8.4)	24	(13.9)	15	(8.1)
下痢	14	(14.7)	13	(7.5)	15	(8.1)
嘔吐	9	(9.5)	15	(8.7)	15	(8.1)
悪心	5	(5.3)	18	(10.4)	16	(8.6)
上気道の炎症	8	(8.4)	15	(8.7)	6	(3.2)
関節痛	8	(8.4)	7	(4.0)	14	(7.5)
シャント狭窄	5	(5.3)	11	(6.4)	12	(6.5)
腹部不快感	7	(7.4)	13	(7.5)	6	(3.2)
創傷	3	(3.2)	12	(6.9)	7	(3.8)
インフルエンザ	9	(9.5)	8	(4.6)	4	(2.2)
擦過傷	4	(4.2)	4	(2.3)	12	(6.5)
四肢痛	1	(1.1)	11	(6.4)	8	(4.3)
背部痛	2	(2.1)	7	(4.0)	8	(4.3)
シャント閉塞	2	(2.1)	6	(3.5)	11	(5.9)
血中カルシウム減少	1	(1.1)	9	(5.2)	6	(3.2)
咽頭炎	2	(2.1)	11	(6.4)	3	(1.6)
そう痒症	1	(1.1)	10	(5.8)	4	(2.2)
筋痙縮	2	(2.1)	11	(6.4)	2	(1.1)
胃腸炎	1	(1.1)	6	(3.5)	6	(3.2)
頭痛	1	(1.1)	7	(4.0)	8	(4.3)
皮膚剥脱	1	(1.1)	4	(2.3)	11	(5.9)
高血圧	2	(2.1)	3	(1.7)	3	(1.6)
気管支炎	1	(1.1)	5	(2.9)	6	(3.2)
齲歯	1	(1.1)	7	(4.0)	5	(2.7)
口内炎	1	(1.1)	9	(5.2)	4	(2.2)
上腹部痛	3	(3.2)	3	(1.7)	7	(3.8)
便秘	2	(2.1)	5	(2.9)	5	(2.7)
咳嗽	2	(2.1)	8	(4.6)	2	(1.1)
湿疹	1	(1.1)	5	(2.9)	6	(3.2)
靭帯捻挫	1	(1.1)	5	(2.9)	6	(3.2)
口腔咽頭痛	1	(1.1)	4	(2.3)	7	(3.8)
低カルシウム血症	6	(6.3)	3	(1.7)	2	(1.1)
カテーテル留置部位感染	0		0		0	
食欲減退	2	(2.1)	4	(2.3)	3	(1.6)
内出血	1	(1.1)	4	(2.3)	6	(3.2)
結膜出血	2	(2.1)	4	(2.3)	2	(1.1)
接触性皮膚炎	0		4	(2.3)	6	(3.2)
鉄欠乏性貧血	1	(1.1)	2	(1.2)	4	(2.2)
発疹	1	(1.1)	1	(0.6)	5	(2.7)
腹痛	1	(1.1)	5	(2.9)	3	(1.6)

表 2.7.4.2.1.1.2.4-19 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験）における比較的よく見られる有害事象の透析液中 Ca 濃度別（2.5 mEq/L、2.75 mEq/L、3.0 mEq/L）発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	KHK7580 Total					
	2.5 mEq/L N = 95		2.75 mEq/L N = 173		3.0 mEq/L N = 186	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
結膜炎	3	(3.2)	2	(1.2)	2	(1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		3	(1.7)	3	(1.6)
胸部不快感	0		6	(3.5)	2	(1.1)
歯肉炎	0		5	(2.9)	2	(1.1)
高カリウム血症	0		4	(2.3)	2	(1.1)
頚部痛	1	(1.1)	2	(1.2)	5	(2.7)
発熱	1	(1.1)	2	(1.2)	3	(1.6)
白内障	0		5	(2.9)	2	(1.1)
毛包炎	0		2	(1.2)	3	(1.6)
不眠症	1	(1.1)	2	(1.2)	2	(1.1)
筋骨格硬直	0		5	(2.9)	2	(1.1)
腹膜炎	1	(1.1)	0		1	(0.5)
狭心症	0		2	(1.2)	1	(0.5)
皮膚炎	0		3	(1.7)	0	
高リン酸塩血症	0		2	(1.2)	0	
心筋虚血	0		1	(0.6)	2	(1.1)
変形性関節症	1	(1.1)	1	(0.6)	0	
鼻炎	1	(1.1)	1	(0.6)	0	
脱水	1	(1.1)	0		0	
低カリウム血症	0		0		0	
浮腫	0		0		0	
睡眠時無呼吸症候群	0		0		0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-15.1, Table 5.3.5.3.1.4-15.2, Table 5.3.5.3.1.4-15.3

表 2.7.4.2.1.1.2.4-20 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験）における比較的よく見られる副作用の透析液中 Ca 濃度別（2.5 mEq/L、2.75 mEq/L、3.0 mEq/L）発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total					
	2.5 mEq/L N = 95		2.75 mEq/L N = 173		3.0 mEq/L N = 186	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any Drug-Related TEAE	35	(36.8)	83	(48.0)	72	(38.7)
補正カルシウム減少	8	(8.4)	24	(13.9)	15	(8.1)
悪心	2	(2.1)	11	(6.4)	10	(5.4)
嘔吐	3	(3.2)	11	(6.4)	5	(2.7)
腹部不快感	6	(6.3)	8	(4.6)	3	(1.6)
血中カルシウム減少	1	(1.1)	9	(5.2)	6	(3.2)
下痢	4	(4.2)	4	(2.3)	4	(2.2)
低カルシウム血症	6	(6.3)	3	(1.7)	2	(1.1)
食欲減退	2	(2.1)	4	(2.3)	3	(1.6)
そう痒症	0		3	(1.7)	2	(1.1)
軟便	0		1	(0.6)	3	(1.6)
便秘	0		2	(1.2)	2	(1.1)
回転性めまい	0		2	(1.2)	1	(0.5)
腹部膨満	0		1	(0.6)	2	(1.1)
胸部不快感	0		3	(1.7)	0	
心電図 QT 延長	0		1	(0.6)	2	(1.1)
腹痛	0		2	(1.2)	0	
眼乾燥	0		1	(0.6)	0	
歯肉炎	0		1	(0.6)	0	
上腹部痛	1	(1.1)	0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		0	
消化不良	0		1	(0.6)	0	
湿疹	0		0		0	
眼瞼浮腫	0		0		0	
鉄欠乏性貧血	0		0		0	
心筋虚血	0		0		0	
歯髄炎	0		0		0	
発熱	0		0		0	
洞性不整脈	0		0		0	
上室性期外収縮	0		0		0	
地図状舌	0		0		0	
体重増加	0		0		0	
頚髄神経根障害	0		0		0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-15.4, Table 5.3.5.3.1.4-15.5, Table 5.3.5.3.1.4-15.6

（4）血液透析手法別（HD、HDF）

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験）の KHK7580 Total 群における比較的よく見られる有害事象及び副作用を血液透析手法別（HD、HDF）に集計し、それぞれ表 2.7.4.2.1.1.2.4-21 及び表 2.7.4.2.1.1.2.4-22 に示した。なお、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験）における比較的よく見られる有害事象及び副作用の血液透析手法別（HD、HDF）の発現状況を、それぞれ 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-16.1 、 Table 5.3.5.3.1.4-16.2 、 Table 5.3.5.3.1.4-16.3 、Table 5.3.5.3.1.4-16.4 に示した。

KHK7580 群全体では、HD 施行被験者 341 名中 319 名（93.5%）、HDF 施行被験者 113 名中 105 名（92.9%）に有害事象が発現した。

事象別では、HD 施行被験者で「鼻咽頭炎」が最も多く 137 名（40.2%）に発現した。次いで、「挫傷」が 41 名（12.0%）、「下痢」が 34 名（10.0%）、「補正カルシウム減少」が 33 名（9.7%）に発現した。HDF 施行被験者では「鼻咽頭炎」が最も多く 48 名（42.5%）に発現した。次いで、「補正カルシウム減少」が 14 名（12.4%）、「悪心」が 12 名（10.6%）、「挫傷」が 11 名（9.7%）に発現した。HD 施行被験者と HDF 施行被験者における各事象の発現状況を比較したところ、HD 施行被験者では HDF 施行被験者と比較して「上気道の炎症」（HD 施行 7.6%、HDF 施行 2.7%）、「腹部不快感」（HD 施行 6.7%、HDF 施行 2.7%）、「血中カルシウム減少」（HD 施行 4.4%、HDF 施行 0.9%）、「筋痙縮」（HD 施行 4.1%、HDF 施行 0.9%）の発現割合が高かった。一方、HDF 施行被験者では HD 施行被験者と比較して「口内炎」（HD 施行 2.3%、HDF 施行 5.3%）の発現割合が高かった。

KHK7580 群全体では、HD 施行被験者 341 名中 144 名（42.2%）、HDF 施行被験者 113 名中 46 名（40.7%）に副作用が発現した。

事象別では、HD 施行被験者で「補正カルシウム減少」が最も多く 33 名（9.7%）に発現した。次いで、「腹部不快感」が 16 名（4.7%）、「悪心」及び「血中カルシウム減少」が各 15 名（4.4%）に発現した。HDF 施行被験者では「補正カルシウム減少」が最も多く 14 名（12.4%）に発現した。次いで、「悪心」が 8 名（7.1%）、「嘔吐」が 5 名（4.4%）に発現した。HD 施行被験者と HDF 施行被験者における各事象の発現状況を比較したところ、HD 施行被験者では HDF 施行被験者と比較して「腹部不快感」（HD 施行 4.7%、HDF 施行 0.9%）、「血中カルシウム減少」（HD 施行 4.4%、HDF 施行 0.9%）、「下痢」（HD 施行 3.5%、HDF 施行 0%）の発現割合が高かった。一方、HDF 施行被験者では HD 施行被験者と比較して発現割合が 3%以上高かった副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1.2.4-21 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験）における比較的よく見られる有害事象の血液透析手法別（HD、HDF）発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	HD N = 341		HDF N = 113	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	319	(93.5)	105	(92.9)
鼻咽頭炎	137	(40.2)	48	(42.5)
挫傷	41	(12.0)	11	(9.7)
補正カルシウム減少	33	(9.7)	14	(12.4)
下痢	34	(10.0)	8	(7.1)
嘔吐	30	(8.8)	9	(8.0)
悪心	27	(7.9)	12	(10.6)
上気道の炎症	26	(7.6)	3	(2.7)
関節痛	21	(6.2)	8	(7.1)
シャント狭窄	20	(5.9)	8	(7.1)
腹部不快感	23	(6.7)	3	(2.7)
創傷	16	(4.7)	6	(5.3)
インフルエンザ	14	(4.1)	7	(6.2)
擦過傷	17	(5.0)	3	(2.7)
四肢痛	15	(4.4)	5	(4.4)
背部痛	14	(4.1)	3	(2.7)
シャント閉塞	14	(4.1)	5	(4.4)
血中カルシウム減少	15	(4.4)	1	(0.9)
咽頭炎	12	(3.5)	4	(3.5)
そう痒症	10	(2.9)	5	(4.4)
筋痙縮	14	(4.1)	1	(0.9)
胃腸炎	11	(3.2)	2	(1.8)
頭痛	13	(3.8)	3	(2.7)
皮膚剥脱	13	(3.8)	3	(2.7)
高血圧	8	(2.3)	0	
気管支炎	9	(2.6)	3	(2.7)
齲歯	9	(2.6)	4	(3.5)
口内炎	8	(2.3)	6	(5.3)
上腹部痛	10	(2.9)	3	(2.7)
便秘	10	(2.9)	2	(1.8)
咳嗽	10	(2.9)	2	(1.8)
湿疹	8	(2.3)	4	(3.5)
靭帯捻挫	8	(2.3)	4	(3.5)
口腔咽頭痛	11	(3.2)	1	(0.9)
低カルシウム血症	10	(2.9)	1	(0.9)
カテーテル留置部位感染	0		0	
食欲減退	6	(1.8)	3	(2.7)
内出血	10	(2.9)	1	(0.9)
結膜出血	7	(2.1)	1	(0.9)
接触性皮膚炎	7	(2.1)	3	(2.7)
鉄欠乏性貧血	5	(1.5)	2	(1.8)
発疹	5	(1.5)	2	(1.8)
腹痛	9	(2.6)	0	
結膜炎	5	(1.5)	2	(1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(1.5)	1	(0.9)
胸部不快感	7	(2.1)	1	(0.9)
歯肉炎	5	(1.5)	2	(1.8)
高カリウム血症	4	(1.2)	2	(1.8)
頚部痛	5	(1.5)	3	(2.7)
発熱	4	(1.2)	2	(1.8)
白内障	5	(1.5)	2	(1.8)
毛包炎	4	(1.2)	1	(0.9)

表 2.7.4.2.1.1.2.4-21 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験）における比較的よく見られる有害事象の血液透析手法別（HD、HDF）発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	KHK7580 Total			
	HD N = 341		HDF N = 113	
PT	n	(%)	n	(%)
不眠症	5	(1.5)	0	
筋骨格硬直	6	(1.8)	1	(0.9)
腹膜炎	1	(0.3)	1	(0.9)
狭心症	2	(0.6)	1	(0.9)
皮膚炎	3	(0.9)	0	
高リン酸塩血症	2	(0.6)	0	
心筋虚血	2	(0.6)	1	(0.9)
変形性関節症	2	(0.6)	0	
鼻炎	2	(0.6)	0	
脱水	1	(0.3)	0	
低カリウム血症	0		0	
浮腫	0		0	
睡眠時無呼吸症候群	0		0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-16.1, Table 5.3.5.3.1.4-16.2

表 2.7.4.2.1.1.2.4-22 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験）における比較的よく見られる副作用の血液透析手法別（HD、HDF）発現状況（安全性解析対象集団）

	KHK7580 Total			
	HD N = 341		HDF N = 113	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any Drug-Related TEAE	144	(42.2)	46	(40.7)
補正カルシウム減少	33	(9.7)	14	(12.4)
悪心	15	(4.4)	8	(7.1)
嘔吐	14	(4.1)	5	(4.4)
腹部不快感	16	(4.7)	1	(0.9)
血中カルシウム減少	15	(4.4)	1	(0.9)
下痢	12	(3.5)	0	
低カルシウム血症	10	(2.9)	1	(0.9)
食欲減退	6	(1.8)	3	(2.7)
そう痒症	3	(0.9)	2	(1.8)
軟便	3	(0.9)	1	(0.9)
便秘	3	(0.9)	1	(0.9)
回転性めまい	3	(0.9)	0	
腹部膨満	2	(0.6)	1	(0.9)
胸部不快感	2	(0.6)	1	(0.9)
心電図 QT 延長	2	(0.6)	1	(0.9)
腹痛	2	(0.6)	0	
眼乾燥	1	(0.3)	0	
歯肉炎	1	(0.3)	0	
上腹部痛	1	(0.3)	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0	
消化不良	1	(0.3)	0	
湿疹	0		0	
眼瞼浮腫	0		0	
鉄欠乏性貧血	0		0	
心筋虚血	0		0	
歯髄炎	0		0	
発熱	0		0	
洞性不整脈	0		0	
上室性期外収縮	0		0	
地図状舌	0		0	
体重増加	0		0	
頚髄神経根障害	0		0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-16.3, Table 5.3.5.3.1.4-16.4

2.7.4.2.1.1.3 その他の安全性評価試験

1）7580-003 試験

7580-003 試験の単回投与期、反復投与期及び延長投与期に発現した有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2.1.1.3-1、表 2.7.4.2.1.1.3-2、表 2.7.4.2.1.1.3-3 に示した。

単回投与期において、ステップ 1（1 mg）で 29 名中 9 名（31.0%）、ステップ 2（4 mg）で 28 名中 8 名（28.6%）、ステップ 3（12 mg）で 26 名中 10 名（38.5%）に有害事象が発現した。事象別では、ステップ 1 で「接触性皮膚炎」が最も多く 4 名（13.8%）に発現し、その他「貧血」が 2 名（6.9%）に発現した。ステップ 2 及びステップ 3 では複数の被験者に発現した事象は認められなかった。また、ステップ 1 では副作用は発現しなかったが、ステップ 2 で「嘔吐」が 1 名（3.6%）、ステップ 3 で「悪心」が 1 名（3.8%）に発現した。

反復投与期において、ステップ 4（1 mg）で 27 名中 8 名（29.6%）、ステップ 5（4 mg）で 24 名中 15 名（62.5%）に有害事象が発現した。事象別ではステップ 4 で「鼻咽頭炎」が最も多く 2 名（7.4%）に発現し、その他複数の被験者に発現した事象は認められず、ステップ 5 では「血中カルシウム減少」が最も多く 8 名（33.3%）に発現し、その他「鼻咽頭炎」が 3 名（12.5%）に発現した。また、ステップ 4 では副作用は発現せず、ステップ 5 で 9 名（37.5%）に発現した。事象別では、「血中カルシウム減少」が 8 名（33.3%）、「感覚鈍麻」が 1 名（4.2%）に発現した。

延長投与期において、ステップ 6（8 mg）では有害事象は認められなかったが、ステップ 7（12 mg）で 4 名中 1 名（25.0%）に「鼻咽頭炎」及び「筋骨格痛」が発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.1.3-1 単回投与期における有害事象及び副作用発現状況（7580-003 試験安全性解析対象集団）

[SOC] PT	TEAE						Drug-Related TEAE					
	STEP 1 1 mg N=29		STEP 2 4 mg N=28		STEP 3 12 mg N=26		STEP 1 1 mg N=29		STEP 2 4 mg N=28		STEP 3 12 mg N=26	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Any Events	9	31.0	8	28.6	10	38.5	0		1	3.6	1	3.8
[血液およびリンパ系障害]	3	10.3	1	3.6	0		0		0		0	
貧血	2	6.9	1	3.6	0		0		0		0	
腎性貧血	1	3.4	0		0		0		0		0	
[心臓障害]	0		0		1	3.8	0		0		0	
上室性頻脈	0		0		1	3.8	0		0		0	
[眼障害]	0		3	10.7	1	3.8	0		0		0	
結膜出血	0		0		1	3.8	0		0		0	
眼乾燥	0		1	3.6	0		0		0		0	
視神経乳頭陥凹	0		1	3.6	0		0		0		0	
点状角膜炎	0		1	3.6	0		0		0		0	
[胃腸障害]	0		2	7.1	2	7.7	0		1	3.6	1	3.8
嘔吐	0		1	3.6	1	3.8	0		1	3.6	0	
下痢	0		1	3.6	0		0		0		0	
悪心	0		0		1	3.8	0		0		1	3.8
[一般・全身障害および投与部位の状態]	0		0		1	3.8	0		0		0	
胸痛	0		0		1	3.8	0		0		0	
[感染症および寄生虫症]	1	3.4	1	3.6	1	3.8	0		0		0	
鼻咽頭炎	1	3.4	0		1	3.8	0		0		0	
咽頭炎	0		1	3.6	0		0		0		0	
[傷害、中毒および処置合併症]	1	3.4	1	3.6	1	3.8	0		0		0	
シャント閉塞	1	3.4	0		0		0		0		0	
血管処置合併症	0		1	3.6	0		0		0		0	
処置による悪心	0		0		1	3.8	0		0		0	
[臨床検査]	0		0		1	3.8	0		0		0	
C-反応性蛋白増加	0		0		1	3.8	0		0		0	
[筋骨格系および結合組織障害]	1	3.4	0		0		0		0		0	
頚部痛	1	3.4	0		0		0		0		0	
[精神障害]	0		1	3.6	0		0		0		0	
不眠症	0		1	3.6	0		0		0		0	
[腎および尿路障害]	0		1	3.6	0		0		0		0	
血尿	0		1	3.6	0		0		0		0	
[生殖系および乳房障害]	0		0		1	3.8	0		0		0	
乳房腫瘤	0		0		1	3.8	0		0		0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0		1	3.6	1	3.8	0		0		0	
鼻漏	0		0		1	3.8	0		0		0	
上気道の炎症	0		1	3.6	0		0		0		0	
[皮膚および皮下組織障害]	5	17.2	2	7.1	0		0		0		0	
接触性皮膚炎	4	13.8	1	3.6	0		0		0		0	
皮膚嚢腫	0		1	3.6	0		0		0		0	
湿疹	1	3.4	0		0		0		0		0	

MedDRA/J version 17.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1-5

表 2.7.4.2.1.1.3-2 反復投与期における有害事象及び副作用発現状況（7580-003 試験安全性解析対象集団）

[SOC] PT	TEAE				Drug-Related TEAE			
	STEP 4 1 mg N=27		STEP 5 4 mg N=24		STEP 4 1 mg N=27		STEP 5 4 mg N=24	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Any Events	8	29.6	15	62.5	0		9	37.5
[心臓障害]	0		1	4.2	0		0	
上室性頻脈	0		1	4.2	0		0	
[眼障害]	0		2	8.3	0		0	
網膜出血	0		1	4.2	0		0	
硝子体剥離	0		1	4.2	0		0	
[胃腸障害]	2	7.4	1	4.2	0		0	
下痢	1	3.7	0		0		0	
腸炎	1	3.7	0		0		0	
悪心	0		1	4.2	0		0	
[感染症および寄生虫症]	3	11.1	3	12.5	0		0	
鼻咽頭炎	2	7.4	3	12.5	0		0	
肺炎	1	3.7	0		0		0	
[傷害、中毒および処置合併症]	0		2	8.3	0		0	
擦過傷	0		1	4.2	0		0	
創傷	0		1	4.2	0		0	
[臨床検査]	2	7.4	8	33.3	0		8	33.3
血中カルシウム減少	0		8	33.3	0		8	33.3
ヘモグロビン減少	1	3.7	0		0		0	
肝機能検査異常	1	3.7	0		0		0	
[筋骨格系および結合組織障害]	2	7.4	0		0		0	
筋骨格痛	1	3.7	0		0		0	
四肢痛	1	3.7	0		0		0	
[神経系障害]	0		1	4.2	0		1	4.2
感覚鈍麻	0		1	4.2	0		1	4.2
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	3.7	0		0		0	
口腔咽頭痛	1	3.7	0		0		0	
[皮膚および皮下組織障害]	0		1	4.2	0		0	
皮下出血	0		1	4.2	0		0	

MedDRA/J version 17.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1-6

表 2.7.4.2.1.1.3-3 延長投与期における有害事象及び副作用発現状況（7580-003 試験安全性解析対象集団）

[SOC] PT	TEAE				Drug-Related TEAE			
	STEP 6 8 mg N=5		STEP 7 12 mg N=4		STEP 6 8 mg N=5		STEP 7 12 mg N=4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Any Events	0		1	25.0	0		0	
[感染症および寄生虫症]	0		1	25.0	0		0	
鼻咽頭炎	0		1	25.0	0		0	
[筋骨格系および結合組織障害]	0		1	25.0	0		0	
筋骨格痛	0		1	25.0	0		0	

MedDRA/J version 17.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1-7

2）7580-005 試験

7580-005 試験における有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.1.3-4 及び表 2.7.4.2.1.1.3-5 に示した。

有害事象は KHK7580 0.5 mg 群で 31 名中 11 名（35.5%）、1 mg 群で 30 名中 14 名（46.7%）、2 mg 群で 30 名中 9 名（30.0%）、プラセボ群で 30 名中 14 名（46.7%）、KRN1493 群で 30 名中 15 名（50.0%）に発現した。事象別では、いずれの投与群でも「鼻咽頭炎」が多く、0.5 mg 群で 5 名（16.1%）、1 mg 群で 5 名（16.7%）、2 mg 群で 2 名（6.7%）、プラセボ群で 4 名（13.3%）、KRN1493 群で 5 名（16.7%）に発現した。その他、「補正カルシウム減少」が 2 mg 群で 3 名（10.0%）、プラセボ群で 2 名（6.7%）に発現した。

副作用は KHK7580 0.5 mg 群で 2 名（6.5%）、1 mg 群で 2 名（6.7%）、2 mg 群で 6 名（20.0%）、プラセボ群で 4 名（13.3%）、KRN1493 群で 5 名（16.7%）に発現した。事象別では、「補正カルシウム減少」が 2 mg 群で 3 名（10.0%）、プラセボ群で 2 名（6.7%）に発現し、その他複数の被験者に発現した副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1.3-4 有害事象発現状況（7580-005 試験安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo (N=30)		KHK7580 0.5 mg (N=31)		KHK7580 1 mg (N=30)		KHK7580 2 mg (N=30)		KRN1493 25 mg (N=30)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	14	46.7	11	35.5	14	46.7	9	30.0	15	50.0
[血液およびリンパ系障害]	1	3.3	0		0		0		0	
腎性貧血	1	3.3	0		0		0		0	
[心臓障害]	1	3.3	0		0		0		0	
動悸	1	3.3	0		0		0		0	
[眼障害]	0		1	3.2	0		0		1	3.3
結膜沈着物	0		0		0		0		1	3.3
アレルギー性結膜炎	0		0		0		0		1	3.3
閃輝暗点	0		1	3.2	0		0		0	
[胃腸障害]	0		1	3.2	1	3.3	3	10.0	3	10.0
悪心	0		1	3.2	1	3.3	1	3.3	1	3.3
便秘	0		0		0		0		1	3.3
歯周病	0		0		0		1	3.3	0	
歯痛	0		0		0		0		1	3.3
嘔吐	0		0		0		1	3.3	0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	0		0		0		1	3.3	1	3.3
倦怠感	0		0		0		1	3.3	1	3.3
[肝胆道系障害]	0		1	3.2	0		0		0	
胆石症	0		1	3.2	0		0		0	
[感染症および寄生虫症]	5	16.7	5	16.1	5	16.7	2	6.7	6	20.0
鼻咽頭炎	4	13.3	5	16.1	5	16.7	2	6.7	5	16.7
急性副鼻腔炎	0		0		0		0		1	3.3
慢性中耳炎	0		0		0		0		1	3.3
シャント感染	1	3.3	0		0		0		0	
感染性皮膚嚢腫	0		0		1	3.3	0		0	
[傷害、中毒および処置合併症]	1	3.3	1	3.2	2	6.7	0		1	3.3
シャント閉塞	0		1	3.2	0		0		0	
挫傷	1	3.3	0		0		0		0	
創傷	0		0		1	3.3	0		0	
シャント狭窄	0		0		1	3.3	0		0	
処置による低血圧	0		0		0		0		1	3.3

表 2.7.4.2.1.1.3-4 有害事象発現状況（7580-005 試験安全性解析対象集団）（続き）

[SOC] PT	Placebo (N=30)		KHK7580 0.5 mg (N=31)		KHK7580 1 mg (N=30)		KHK7580 2 mg (N=30)		KRN1493 25 mg (N=30)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[臨床検査]	3	10.0	0		2	6.7	3	10.0	2	6.7
補正カルシウム減少	2	6.7	0		0		3	10.0	1	3.3
血中カルシウム減少	0		0		0		0		1	3.3
血中トリグリセリド増加	1	3.3	0		0		0		0	
白血球数増加	0		0		1	3.3	0		0	
心電図 ST-T 変化	0		0		1	3.3	0		0	
[代謝および栄養障害]	1	3.3	0		0		0		1	3.3
高カリウム血症	1	3.3	0		0		0		0	
低カルシウム血症	0		0		0		0		1	3.3
[筋骨格系および結合組織障害]	1	3.3	1	3.2	0		0		1	3.3
関節痛	1	3.3	0		0		0		0	
筋痙縮	0		1	3.2	0		0		0	
四肢痛	0		0		0		0		1	3.3
[神経系障害]	0		0		0		0		1	3.3
血栓性脳梗塞	0		0		0		0		1	3.3
[腎および尿路障害]	1	3.3	0		0		0		0	
血尿	1	3.3	0		0		0		0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0		1	3.2	1	3.3	0		1	3.3
咳嗽	0		0		0		0		1	3.3
上気道の炎症	0		0		1	3.3	0		0	
口腔咽頭痛	0		1	3.2	0		0		0	
[皮膚および皮下組織障害]	2	6.7	0		4	13.3	0		3	10.0
湿疹	0		0		1	3.3	0		1	3.3
皮膚嚢腫	0		0		1	3.3	0		0	
皮膚炎	0		0		0		0		1	3.3
皮脂欠乏性湿疹	0		0		1	3.3	0		0	
紅斑	0		0		0		0		1	3.3
そう痒症	1	3.3	0		0		0		0	
皮膚剥脱	1	3.3	0		0		0		0	
全身性そう痒症	0		0		1	3.3	0		0	

MedDRA/J version 17.1
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-3.1

表 2.7.4.2.1.1.3-5 副作用発現状況（7580-005 試験安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo (N=30)		KHK7580 0.5 mg (N=31)		KHK7580 1 mg (N=30)		KHK7580 2 mg (N=30)		KRN1493 25 mg (N=30)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	4	13.3	2	6.5	2	6.7	6	20.0	5	16.7
[心臓障害]	1	3.3	0		0		0		0	
動悸	1	3.3	0		0		0		0	
[眼障害]	0		1	3.2	0		0		0	
閃輝暗点	0		1	3.2	0		0		0	
[胃腸障害]	0		1	3.2	0		2	6.7	2	6.7
悪心	0		1	3.2	0		1	3.3	1	3.3
便秘	0		0		0		0		1	3.3
嘔吐	0		0		0		1	3.3	0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	0		0		0		1	3.3	0	
倦怠感	0		0		0		1	3.3	0	
[臨床検査]	3	10.0	0		1	3.3	3	10.0	2	6.7
補正カルシウム減少	2	6.7	0		0		3	10.0	1	3.3
血中カルシウム減少	0		0		0		0		1	3.3
血中トリグリセリド増加	1	3.3	0		0		0		0	
心電図 ST-T 変化	0		0		1	3.3	0		0	
[代謝および栄養障害]	0		0		0		0		1	3.3
低カルシウム血症	0		0		0		0		1	3.3
[皮膚および皮下組織障害]	0		0		1	3.3	0		0	
全身性そう痒症	0		0		1	3.3	0		0	

MedDRA/J version 17.1
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-3.2

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における死亡に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.2.1-1 に示し、7580-010 試験における被験者ごとの死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.4.2.1.2.1-2 に、7580-012 試験における被験者ごとの死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.4.2.1.2.1-3 に示した。

第 III 相臨床試験では、7580-010 試験の KHK7580 群の 1 名（0.3%）に「急性膵炎」が、7580-012 試験の 1 名（2.6%）に「意識変容状態」が発現した。「急性膵炎」は副作用とされ、「意識変容状態」は治験薬との因果関係は否定された。

「急性膵炎」は、7580-010 試験において、KHK7580 群の 1 名（被験者番号：041-08、61 歳男性）に、治験薬投与開始後 74 日目（Day 74）に発現し、副作用と判定された。当該被験者では、Day 65 に KHK7580 3 mg が投与された後、Day 71 に被験者より中止の申し出があった場合により治験を中止したが、Day 74 に腹痛を自覚して救急外来を受診し、入院可能な他院へ転院した。膵炎との診断のもと、持続血液透析濾過法、人工呼吸器管理等が継続されたが、回復には至らず、Day 140 に死亡した。転院先病院は、臨床的に考えられる死因を、特発性急性膵炎、感染性仮性膵のう胞、敗血症、多臓器不全と判断した。治験責任医師は、治験薬の最終内服から当該事象の発現時点で 9 日が経過しており、当該事象について治験薬による可能性は極めて低いと考えられるが、因果関係は完全には否定できないとコメントした。

「意識変容状態」は、7580-012 試験の 1 名（被験者番号：03-04、71 歳女性）に Day 237 に発現し、治験薬との因果関係は否定された。当該被験者は、Day 225 に原因不明の感染症による肺炎で入院した。当該事象は重篤な有害事象の「肺炎」と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。Day 236 に転倒して頭部を殴打したため頭部 CT を施行したが、明らかな頭蓋内出血は認められなかった。Day 237 に意識レベルが低下したため治療を開始し、Day 238 に治験薬投与及び治験を中止した。中止前には KHK7580 1 mg が投与されていた。以降、治療は継続されたものの回復には至らず、Day 242 に死亡した。治験責任医師は、本事象は髄膜炎（疑い）によるものであり、感染性疾患である髄膜炎は偶発的事象であると考えられるため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

表 2.7.4.2.1.2.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における死亡に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
[SOC]	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	1	(0.3)	0		0		1	(2.6)	2	(0.4)
[胃腸障害]	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
急性膵炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
[神経系障害]	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
意識変容状態	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-18.1

表 2.7.4.2.1.2.1-2　7580-010 試験における死亡に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Seq.	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KHK7580	041-08	M	61	2	急性膵炎 (急性膵炎) [胃腸障害]	2016-05-13 74 3 mg	POSSIBLY RELATED SEVERE Y	NOT APPLICABLE OTHER [他院入院]	2016-07-18 140 FATAL

MedDRA version 19.0
Seq.: Sequence number (SDTM.AE.AESEQ); IP: Investigational Product
Dose: Prescription just before adverse event.
Action taken (Dis.): Action taken with IP (Caused Trial Discontinuation).
Source: 5.3.5.1-2 Listing 14 3 2-1

表 2.7.4.2.1.2.1-3　7580-012 試験における死亡に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SID	Sex	Age (yrs)	Seq.	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
03-04	F	71	1	意識障害 (意識変容状態) [神経系障害]	2016-07-10 237 1 mg	NOT RELATED SEVERE Y	DRUG WITHDRAWN (Y) OTHER DRUGS	2016-07-15 242 FATAL

MedDRA version 19.0
Seq.: Sequence number (SDTM.AE.AESEQ); IP: Investigational Product
Dose: Prescription just before adverse event.
Action taken (Dis.): Action taken with IP (Caused Trial Discontinuation).
Source: 5.3.5.2-2 Listing 14 3 2-1

2.7.4.2.1.2.2　その他の安全性評価試験

その他の安全性評価試験（7580-003 試験、7580-005 試験）では死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）におけるその他の重篤な有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.3.1-1 及び表 2.7.4.2.1.3.1-2 に示した。被験者ごとのその他の重篤な有害事象の一覧を 5.3.5.1-2 Listing 14.3.2-2, Listing 14.3.2-5、5.3.5.2-1 Listing 14.3.2-2, Listing 14.3.2-5、5.3.5.2-2 Listing 14.3.2-2, Listing 14.3.2-5 に示した。

その他の重篤な有害事象は、KHK7580 群全体で 493 名中 114 名（23.1%）に発現した。SOC 別では、「心臓障害」及び「障害、中毒および処置合併症」に属する事象が最も多く各 23 名（4.7%）に発現し、次いで「感染症および寄生虫症」に属する事象が 17 名（3.4%）に、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する事象が 13 名（2.6%）に発現した。事象別では、「シャント閉塞」が最も多く 8 名（1.6%）に発現し、次いで「シャント狭窄」が 7 名（1.4%）に、「末梢動脈閉塞性疾患」が 6 名（1.2%）に、「狭心症」及び「腹膜炎」が各 5 名（1.0%）に発現した。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 57 名（18.0%）、KRN1493 群で 317 名中 44 名（13.9%）にその他の重篤な有害事象が発現し、KHK7580 群で発現割合が高かった。SOC 別では、両投与群で「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が最も多く KHK7580 群で 12 名（3.8%）、KRN1493 群で 11 名（3.5%）に発現した。次いで、KHK7580 群では「心臓障害」に属する事象が 11 名（3.5%）、「感染症および寄生虫症」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する事象が各 8 名（2.5%）に発現し、KRN1493 群では「感染症および寄生虫症」に属する事象が 8 名（2.5%）に発現した。事象別では、KHK7580 群で「シャント狭窄」が最も多く 5 名（1.6%）に発現し、次いで「狭心症」、「肺炎」、「シャント機能不全」が各 3 名（0.9%）に発現した。KRN1493 群では「シャント閉塞」が最も多く 6 名（1.9%）に発現し、次いで、「シャント狭窄」が 3 名（0.9%）に発現した。各事象の発現割合に、KHK7580 群と KRN1493 群で差は認められなかった。

その他の重篤な副作用は、KHK7580 群全体で 493 名中 13 名（2.6%）に発現した。試験別では、7580-010 試験で 317 名中 8 名（2.5%）、7580-011 試験で 137 名中 5 名（3.6%）に発現し、7580-012 試験では発現しなかった。SOC 別では、「心臓障害」に属する事象が最も多く 5 名（1.0%）に発現し、次いで、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する事象が 3 名（0.6%）に発現した。事象別では、「うっ血性心不全」が最も多く 2 名（0.4%）に発現し、その他、「狭心症」、「不整脈」、「心筋症」、「頭位性回転性めまい」、「白内障」、「腸閉塞」、「薬物性肝障害」、「肝膿瘍」、「乳癌」、「結腸癌」、「節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）」が各 1 名（0.2%）に発現した。

7580-010 試験の KRN1493 群では、317 名中 6 名（1.9%）にその他の重篤な副作用が発現した。SOC 別では、「心臓障害」に属する事象が最も多く 2 名（0.6%）に発現した。事象別では、「うっ血性心不全」、「心房細動」、「頭位性回転性めまい」、「腹水」、「胃腸炎」、「脳梗塞」が各 1 名（0.3%）に発現した。各副作用の発現割合に、KHK7580 群と KRN1493 群で差は認められなかった。

各試験で発現したその他の重篤な副作用の詳細を以下に示した。

7580-010 試験 KHK7580 群

「狭心症」は、65 歳の女性（被験者番号：087-04）に、Day 122 に発現した。当該被験者は、Day 105 に嘔吐及び吐血のため救急来院し、インフルエンザ、食道潰瘍、総胆管結石、内シャント閉塞と診断され、Day 106 に治験を中止した。中止前には KHK7580 1 mg が投与されていた。治験中止後の Day 122 に、被験者が胸部不快感及び胸痛を訴えたため、Day 123 に冠動脈造影検査が施行され、更に Day 128 に経皮的冠動脈形成術が施行された。これらの治療の結果、Day 136 に転帰が「軽快」と判断された。また、当該事象の重症度は中等度と判断された。治験責任医師は、一般的に Ca、P の変動に伴う異所性石灰化が病態を引き起こす可能性があるため治験薬との因果関係はどちらとも言えないと判断した。

「うっ血性心不全」は、54 歳の男性（被験者番号：058-07）に Day 43 に発現し、当該事象発現時には KHK7580 3 mg が投与されていた。当該被験者は、心エコー検査で心機能低下が認められ、更に心臓カテーテル検査を実施したが、有意な狭窄は認められず、投薬治療が開始された。転帰は Day 169 に「未回復」と判断された。治験責任医師は、当該事象は治験薬投与開始後より発現しており、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。なお、重症度については、症状が認められるものの、日常的活動が妨げられていないことから軽度と判断された。

「不整脈」は、63 歳の男性（被験者番号：030-04）に、Day 43 に発現した。当該事象発現時には KHK7580 1 mg が投与されていた。Day 43 に心電図検査を実施したところ、期外収縮が認められた。その後、心臓カテーテル検査を実施したが、有意な狭窄は認められなかった。Day 53 に治験薬を休薬し、Day 61 に治験を中止したが、その後の経過観察でも不整脈の状態は変わらなかった。Day 64 に転帰は「未回復」と判断された。また、重症度は中等度であった。治験責任医師は、当該事象が治験薬投与開始後に発現しているため、因果関係は否定できないと判断した。

「頭位性回転性めまい」は、54 歳の女性（被験者番号：029-10）に Day 46 に発現し、当該事象発現時には KHK7580 3 mg が投与されていた。当該被験者は、Day 46 にめまい、嘔気、嘔吐を訴えて受診し、投薬治療を受けた。しかしながら、症状が改善しなかったため、他院の救急外来を受診し、入院となった。Day 47 には安静及び補液にて症状が改善し、Day 48 に退院した。その後、Day 71 に転帰が「消失・回復」と判断された。なお、重症度は中等度であった。治験責任医師は、当該事象発現が治験薬投与から約 1 ヵ月とあまり経過していないこと、及び他に考えられる原因もないことから、因果関係は否定できず、関連ありと判断した。

「肝膿瘍」は、53 歳の男性（被験者番号：029-13）に、Day 166 に発現した。当該事象発現時には KHK7580 4 mg が投与されていた。Day 166 の透析中より、血圧低下、吐気等が認められ、それ以降約 1 週間、発熱が続いた。その後、他院にて肝膿瘍と診断され、入院して肝膿瘍ドレナージ等の処置を受けた。その結果、症状は軽快し、退院となった。転帰は Day 211 に「未回復」と判断された。なお、重症度は高度であった。治験責任医師は、当該事象は治験薬投与中に発現しており、完全に因果関係を否定することはできないと判断した。

「乳癌」は、71 歳の女性（被験者番号：049-11）に、Day 170 に発現した。当該事象発現時には KHK7580 4 mg が投与されていた。当該被験者は、Day 170 に左胸部上部の腫瘤を自覚し、他院での検査で左乳癌と診断された。このため、Day 197 に治験が中止され、転帰は「未回復」と判断された。その後、手術が施行され、治療が継続された。なお、重症度は中等度と判断された。治験責任医師は、治験薬と腫瘤の因果関係を完全に否定することは難しいため「否定できない」としているが、関連は限りなくないに等しいと考えるとコメントした。

「結腸癌」は、65 歳の男性（被験者番号：048-10）に、Day 64 に発現した。当該事象発現時には KHK7580 3 mg が投与されていた。Day 64 の便潜血検査で陽性となり、他院で大腸内視鏡検査を実施したところ、大腸癌疑いとの結果であったため、Day 120 に治験薬を休薬した。更に大腸癌の治療のため Day 127 に治験を中止し、転帰は「未回復」と判断された。その後、手術が施行され、通常診療での経過観察となった。なお、重症度は高度と判断された。治験責任医師は、治験前から発癌していたのかが不明のため、治験薬との因果関係を完全には否定できず、詳細は不明であるとコメントした。

「節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）」は、70 歳の男性（被験者番号：028-11）に、Day 94 に発現した。当該事象発現時には KHK7580 1 mg が投与されていた。被験者は Day 94 に頚部腫瘤を触知され、後日、他院内分泌外科で甲状腺細胞診及び生検が実施された。その結果、節外性濾胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織リンパ腫と診断され、放射線療法が施行された。Day 211 に転帰は「未回復」と判断されたが、放射線療法開始後、被験者の状態は安定しており、以降は通常診療での経過観察で問題ないと判断された。なお、重症度は軽度であった。治験責任医師は、当該事象について、治験薬投与後 3 ヵ月で触知できるほど腫大することは考えにくく、因果関係は否定的であるが、治験薬服薬中の発現であり、完全には否定できないと判断した。

7580-011 試験 KHK7580 群

「うっ血性心不全」は、46 歳の男性（被験者番号：09-08）に KHK7580 1 mg 投与中の Day 22 に発現した。重症度は中等度であった。治療のため入院が必要と判断され、同日中に処置としてドライウエイト調整が施されたが、Day 23 に被験者からの申し出により治験が中止された。当該被験者において、それまで心疾患の合併症でのイベントがなく、治験開始後の事象であったことから、治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。なお、当該事象は治験中止時に未回復であったが、その後の追跡調査で消失・回復が確認された。

「心筋症」は、60 歳の女性（被験者番号：05-02）に KHK7580 8 mg 投与中の Day 243 に発現した。重症度は中等度であった。透析施行中に血圧が低下し、透析後も倦怠感が続くため被験者希望にて入院となった。翌日、血圧が戻り、症状が軽快したため退院となったが、2 日後、胸痛が増強し、他院へ緊急搬送された。処置としてニトロペンを使用し、胸部症状は軽快したが、透析終了後、車いすで移動中に血圧が低下し、胸部レントゲン実施後にショック状態となり、再入院となった。心筋症による一連の事象と考えられたこれらの血圧低下及び胸部症状と治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断され、治験中止となった。なお、その後の追跡調査にて転帰は軽快となったことを確認した。

「白内障」は、68 歳の女性（被験者番号：06-09）に KHK7580 1 mg 投与中の Day 50 に発現した。重症度は中等度であった。治療のため入院が必要と判断され、処置として他剤使用及び白内障手術が施された。当該被験者には白内障の合併症があり、手術は必要ないとされていたが、白内障の進行に対して完全に治験薬の影響を否定できないことから、治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。なお、治験薬投与は当該事象発現後も継続され、Day 165 に消失・回復が確認された。

「腸閉塞」は、48 歳の男性（被験者番号：09-05）に KHK7580 5 mg 投与中の Day 313 に発現した。重症度は高度であった。憩室炎の診断で入院となり、絶食管理となるため、治験薬は休薬し、抗生剤等の補液治療を施した。その後、腹部 CT 及び腹部 X 線検査で腸閉塞と診断を改め、他院に転院し、緊急洗浄ドレナージ術を施行した。継続した休薬期間が 4 週間を超えたた

め Day 344 に治験中止となり、その後の追跡調査で消失・回復が確認された。治験期間中に発現しているため、治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。

「薬物性肝障害」は、53 歳の女性（被験者番号 : 04-05）に治験中止後の Day 43 に発現した。重症度は中等度であった。Day 36 に被験者からの申し出により治験が中止されたが、治験薬投与中止 1 週後に肝機能値（AST、ALT）が上昇し、肝機能検査のために入院が必要と判断された。他の要因は考えられず、治験薬の薬剤誘発性リンパ球刺激試験の検査結果も陽性であったことから、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。対策としてとられた処置はなく、その後の追跡調査で消失・回復が確認された。

なお、データをカットオフしてまとめた際には以下の「譫妄」が副作用とされていたが、治験中止後も発現を繰り返すことから、因果関係を再考し、治験薬との因果関係は否定された。

「譫妄」は、57 歳の女性（被験者番号：07-03）に KHK7580 2 mg 投与中の Day 165 に発現した。重症度は中等度であった。治療のため入院が必要と判断され、他剤が使用された。Day 165 に起きた熊本地震から異常行動が出現しているため、ストレスによる一時的な症状とも考えられたが、Day 162 から治験薬を 1 mg から 2 mg に増量しているため、治験薬との因果関係は「どちらとも言えない」と判断された。なお、当該事象は Week 24 時点（Day 169）では未回復であった。その後、Day 197 に同意撤回により治験中止となり、治験終了後も通常診療にて経過観察していたが、治験薬終了後数ヵ月経過しても譫妄を繰り返していることから、治験薬との因果関係は否定できると再考された。

7580-010 試験 KRN1493 群

「うっ血性心不全」は、44 歳の男性（被験者番号：054-11）に Day 43 に発現し、当該事象発現時には KRN1493 75 mg が投与されていた。当該被験者は、治験薬投与開始前から合併症としてうっ血性心不全を有していたが、Day 197 に胸部絞扼感を訴えたため入院し、Day 198 に経皮的冠動脈形成術が施行された。術後の経過は良好で、Day 211 に転帰が「軽快」と判断された。なお、当該事象の重症度は中等度と判断された。治験責任医師は、原疾患の悪化により、合併症であったうっ血性心不全が悪化したものと考えられるが、断定はできないとコメントし、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

「心房細動」は、76 歳の女性（被験者番号：086-08）に、Day 183 に発現した。当該事象発現時には KRN1493 75 mg が投与されていた。Day 183 に血圧低下が認められたため、他院の救急外来を受診し、即日入院となった。頻脈性心房細動と診断され、投薬治療が実施された。Day 190 に治験薬は休薬となった。その後の経過が良好であったため退院となり、Day 197 に転帰は「消失・回復」と判断された。なお、重症度は高度であった。治験責任医師は、被験者本人が合併症として狭心症を有すること、当日は外気温・室温ともに高く、他にも血圧が低下する患者もいたものの、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

「頭位性回転性めまい」は、55 歳の女性（被験者番号：009-11）に Day 73 に発現し、当該事象発現時には KRN1493 25 mg が投与されていた。当該被験者は Day 137 にふらつき及び嘔吐を訴え、他院を受診したところ観察目的で入院となった。入院中に休薬期間が 4 週間を超えたため、Day 169 に治験中止となった。めまいの原因は特定できなかったが、Day 176 に転帰が「軽快」と判断された。なお、重症度は中等度と判断された。治験責任医師は、当該事象の原因が特定出来ないため、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

「腹水」は、72 歳の女性（被験者番号：014-07）に、Day 50 に発現した。当該事象発現時には KRN1493 75 mg が投与されていた。当該被験者は、Day 50 に大量の腹水及び血圧低下が認められたため入院した。Day 53 に腹水貯留の治療のため転院し、Day 63 に治験が中止された。治験薬中止後、症状が改善・安定したため、Day 73 に退院し、転帰は「消失・回復」と判断された。なお、重症度は中等度と判断された。治験責任医師は、治験薬の中止後に症状が改善しており、治験薬との因果関係は否定できないとコメントした。

「胃腸炎」は、63 歳の男性（被験者番号：081-09）に、Day 78 及び Day 205 に発現した。いずれも当該事象発現時には、KRN1493 25 mg が投与されていた。当該被験者は、Day 78 に 1 回目の「胃腸炎」を発現し、他院に入院した。対症療法にて症状が改善し、Day 83 に転帰が「消失・回復」と判断された。治験責任医師は、ウイルスによる感染が考えられるが、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。また、Day 205 に嘔気、嘔吐、下痢、腹痛を訴え、急性胃腸炎と診断された。入院して投薬治療を受けたところ、症状が改善したため、Day 209 に退院し、転帰が「消失・回復」と判断された。治験責任医師は、当該事象の原因は不明であるが、治験薬との因果関係については否定できないと判断した。なお、重症度は 2 回とも中等度と判断された。

「脳梗塞」は、66 歳の男性（被験者番号：069-09）に、Day 71 に発現した。当該事象発現時には KRN1493 75 mg が投与されていた。当該被験者は、Day 71 の透析からの帰宅途中、縁石に乗り上げた車内で発見されて他院 A に救急搬送された。脳梗塞と診断され、治療が開始されたため、治験薬は Day 73 に休薬された。その後、Day 99 に治験中止となり、転帰が「未回復」と判断された。治験中止後、後遺症の左片麻痺及び構音障害のリハビリのために他院 B に転院し、リハビリ終了後に退院となった。なお、重症度は高度であった。治験責任医師は、当該事象と治験薬との因果関係は否定できないが、極めて低いと考えるとコメントした。

表 2.7.4.2.1.3.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）におけるその他の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580		KRN1493		KHK7580		KHK7580		KHK7580	
[SOC]	N = 317		N = 317		N = 137		N = 39		N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	57	(18.0)	44	(13.9)	41	(29.9)	16	(41.0)	114	(23.1)
[心臓障害]	11	(3.5)	5	(1.6)	9	(6.6)	3	(7.7)	23	(4.7)
狭心症	3	(0.9)	0		0		2	(5.1)	5	(1.0)
冠動脈狭窄	2	(0.6)	0		2	(1.5)	0		4	(0.8)
急性心筋梗塞	2	(0.6)	0		1	(0.7)	0		3	(0.6)
心筋虚血	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	1	(2.6)	3	(0.6)
急性心不全	2	(0.6)	1	(0.3)	0		0		2	(0.4)
うっ血性心不全	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
大動脈弁狭窄	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
不整脈	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
心不全	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
心筋症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
僧帽弁狭窄症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
プリンツメタル狭心症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
心房細動	0		2	(0.6)	0		0		0	
[耳および迷路障害]	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.2)
頭位性回転性めまい	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.2)
[眼障害]	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(1.5)	0		3	(0.6)
白内障	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
網膜出血	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
硝子体出血	0		1	(0.3)	0		0		0	
硝子体混濁	0		1	(0.3)	0		0		0	
[胃腸障害]	4	(1.3)	2	(0.6)	1	(0.7)	1	(2.6)	6	(1.2)
虚血性大腸炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
胃出血	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
腸閉塞	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
膵嚢胞	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
小腸穿孔	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
大腸ポリープ	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
腹水	0		1	(0.3)	0		0		0	
腸炎	0		1	(0.3)	0		0		0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	(0.6)	0		1	(0.7)	1	(2.6)	4	(0.8)
血管ステント閉塞	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
浮腫	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
廃用症候群	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
[肝胆道系障害]	5	(1.6)	2	(0.6)	3	(2.2)	0		8	(1.6)
胆管結石	2	(0.6)	0		1	(0.7)	0		3	(0.6)
胆嚢炎	2	(0.6)	1	(0.3)	0		0		2	(0.4)
胆石症	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
急性胆管炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
急性胆嚢炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
出血性肝嚢胞	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
薬物性肝障害	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
[免疫系障害]	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
食物アレルギー	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)

表 2.7.4.2.1.3.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）におけるその他の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	010				011		012		Total	
[SOC]	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[感染症および寄生虫症]	8	(2.5)	8	(2.5)	1	(0.7)	8	(20.5)	17	(3.4)
腹膜炎	0		0		1	(0.7)	4	(10.3)	5	(1.0)
肺炎	3	(0.9)	2	(0.6)	0		1	(2.6)	4	(0.8)
カテーテル留置部位感染	0		0		0		3	(7.7)	3	(0.6)
胃腸炎	1	(0.3)	2	(0.6)	0		1	(2.6)	2	(0.4)
気管支炎	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
膿痂疹	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
肝膿瘍	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
敗血症	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
皮下組織膿瘍	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
筋膿瘍	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
肝嚢胞感染	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
カンピロバクター胃腸炎	0		1	(0.3)	0		0		0	
憩室炎	0		1	(0.3)	0		0		0	
適用部位膿瘍	0		1	(0.3)	0		0		0	
シャント感染	0		1	(0.3)	0		0		0	
[傷害、中毒および処置合併症]	12	(3.8)	11	(3.5)	10	(7.3)	1	(2.6)	23	(4.7)
シャント閉塞	2	(0.6)	6	(1.9)	6	(4.4)	0		8	(1.6)
シャント狭窄	5	(1.6)	3	(0.9)	2	(1.5)	0		7	(1.4)
シャント機能不全	3	(0.9)	0		0		0		3	(0.6)
脊椎圧迫骨折	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
足関節部骨折	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
膝蓋骨骨折	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
橈骨骨折	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
硬膜下血腫	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
シャント血栓症	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
熱中症	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
肋骨骨折	0		1	(0.3)	0		0		0	
処置後出血	0		1	(0.3)	0		0		0	
シャント瘤	0		1	(0.3)	0		0		0	
[臨床検査]	0		0		3	(2.2)	0		3	(0.6)
血圧低下	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
出血時間延長	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
[筋骨格系および結合組織障害]	0		1	(0.3)	0		0		0	
腰部脊柱管狭窄症	0		1	(0.3)	0		0		0	
脊椎すべり症	0		1	(0.3)	0		0		0	
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	8	(2.5)	2	(0.6)	3	(2.2)	2	(5.1)	13	(2.6)
胃癌	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
腎癌	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
胆管癌	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
乳癌	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
結腸癌	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
腎転移	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
食道癌	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
前立腺癌	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
鼻副鼻腔乳頭腫	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
肝細胞癌	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
膵癌	0		1	(0.3)	0		0		0	
腎細胞癌	0		1	(0.3)	0		0		0	

表 2.7.4.2.1.3.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）におけるその他の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	010				011		012		Total	
	KHK7580		KRN1493		KHK7580		KHK7580		KHK7580	
[SOC]	N = 317		N = 317		N = 137		N = 39		N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[神経系障害]	1	(0.3)	5	(1.6)	2	(1.5)	1	(2.6)	4	(0.8)
脳梗塞	0		2	(0.6)	2	(1.5)	1	(2.6)	3	(0.6)
頚動脈狭窄	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
手根管症候群	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
意識変容状態	0		1	(0.3)	0		0		0	
脳出血	0		1	(0.3)	0		0		0	
振戦	0		1	(0.3)	0		0		0	
[精神障害]	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
譫妄	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
心血管身体症状症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3	(0.9)	2	(0.6)	1	(0.7)	1	(2.6)	5	(1.0)
肺水腫	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.7)	0		3	(0.6)
喘息	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
誤嚥性肺炎	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
[外科および内科処置]	2	(0.6)	4	(1.3)	4	(2.9)	0		6	(1.2)
白内障手術	0		1	(0.3)	2	(1.5)	0		2	(0.4)
手根管除圧	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
卵巣嚢腫摘出術	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
静脈瘤手術	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.2)
大腸ポリープ切除	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
血管形成	0		1	(0.3)	0		0		0	
携行式腹膜カテーテル除去	0		1	(0.3)	0		0		0	
大動脈ステント挿入	0		1	(0.3)	0		0		0	
[血管障害]	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(2.9)	0		6	(1.2)
末梢動脈閉塞性疾患	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(2.9)	0		6	(1.2)
静脈出血	0		1	(0.3)	0		0		0	
[製品の問題]	1	(0.3)	0		1	(0.7)	1	(2.6)	3	(0.6)
医療機器位置異常	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
医療機器閉塞	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
医療機器損傷	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-19.1

表 2.7.4.2.1.3.1-2 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）におけるその他の重篤な副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
[SOC]	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any Drug-Related TEAE	8	(2.5)	6	(1.9)	5	(3.6)	0		13	(2.6)
[心臓障害]	3	(0.9)	2	(0.6)	2	(1.5)	0		5	(1.0)
うっ血性心不全	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
狭心症	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
不整脈	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
心筋症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
心房細動	0		1	(0.3)	0		0		0	
[耳および迷路障害]	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.2)
頭位性回転性めまい	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.2)
[眼障害]	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
白内障	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
[胃腸障害]	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0.2)
腸閉塞	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
腹水	0		1	(0.3)	0		0		0	
[肝胆道系障害]	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
薬物性肝障害	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
[感染症および寄生虫症]	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.2)
肝膿瘍	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
胃腸炎	0		1	(0.3)	0		0		0	
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	3	(0.9)	0		0		0		3	(0.6)
乳癌	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
結腸癌	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
[神経系障害]	0		1	(0.3)	0		0		0	
脳梗塞	0		1	(0.3)	0		0		0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-19.2

また、7580-010 試験では「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する事象が KHK7580 群で 8 名（2.5%）、KRN1493 群で 2 名（0.6%）に発現した。事象別では、KHK7580 群では「胃癌」が 2 名（0.6%）、「胆管癌」、「乳癌」、「結腸癌」、「腎癌」、「前立腺癌」、「節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）」が各 1 名（0.3%）に発現した。KRN1493 群では、「膵癌」及び「腎細胞癌」が各 1 名（0.3%）に発現した。このうち、KHK7580 群で発現した「乳癌」、「結腸癌」、「節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）」は副作用とされた。「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する治験薬との因果関係が否定された有害事象の詳細を以下に示した。

「胆管癌」は、78 歳の男性（被験者番号：010-05）に Day 149 に発現した。当該事象発現時には KHK7580 2 mg が投与されていた。当該事象発現後も治験薬投与は継続された。試験開始 1 年前の CT 上は悪性に否定的な診断で、組織等の確定診断はされていなかったものの、増大傾向のため肝生検を施行したところ、胆管癌と診断された。治験開始前より存在した腫瘤のため、因果関係は否定された。

「胃癌」は 66 歳の男性（被験者番号：040-12）に Day 92 に発現した。当該事象発現時には KHK7580 1 mg が投与されていた。当該事象発現により、治験薬投与を中止した。慢性胃炎の経過と、治験薬の薬理作用から因果関係なしと判断された。

「前立腺癌」は 74 歳の男性（被験者番号：082-08）に Day 93 に発現した。当該事象発現時には KHK7580 3 mg が投与されていた。当該事象発現により、治験薬投与を中止した。治験薬開始前の検査で前立腺特異抗原高値であった。精査にて癌の診断に至ったため治験薬との因果関係は否定された。

「胃癌」は 68 歳の男性（被験者番号：087-08）に Day 63 に発現した。当該被験者では、Day 49 に KHK7580 1 mg を投与した後、休薬していた。本事象は長期的に発現するものとして、治験薬との因果関係は否定された。

「腎癌」は 66 歳の男性（被験者番号：035-03）に Day 85 に発現した。当該事象発現時には KHK7580 2 mg が投与されていた。当該事象発現により、治験薬投与を中止した。本事象は年単位で進行したものと考え、治験薬の服用期間は 2 ヵ月であることから因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.3.2 その他の安全性評価試験

1）7580-003 試験

7580-003 試験では、その他の重篤な有害事象は、単回投与期のステップ 1（1 mg）で 1 名に「シャント閉塞」が発現したが、治験薬との因果関係は否定された（5.3.3.2-1 Listing 14.3.2-2）。単回投与期のステップ 2（4 mg）及びステップ 3（12 mg）、反復投与期、延長投与期ではその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

2）7580-005 試験

7580-005 試験で発現したその他の重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3.2-1 に示した。被験者ごとのその他の重篤な有害事象一覧を 5.3.5.1-1 Listing 14.3.2-2 に示した。

7580-005 試験では、その他の重篤な有害事象は、KHK7580 0.5 mg 群で「胆石症」及び「シャント閉塞」が各 1 名（3.2%）、KRN1493 群で「血栓性脳梗塞」が 1 名（3.3%）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.3.2-1 7580-005 試験におけるその他の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo (N=30)		KHK7580 0.5 mg (N=31)		KHK7580 1 mg (N=30)		KHK7580 2 mg (N=30)		KRN1493 25 mg (N=30)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	0		2	6.5	0		0		1	3.3
[肝胆道系障害]	0		1	3.2	0		0		0	
胆石症	0		1	3.2	0		0		0	
[傷害、中毒および処置合併症]	0		1	3.2	0		0		0	
シャント閉塞	0		1	3.2	0		0		0	
[神経系障害]	0		0		0		0		1	3.3
血栓性脳梗塞	0		0		0		0		1	3.3

MedDRA version 17.1
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-8

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）におけるその他の重要な有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.4.1-1 及び表 2.7.4.2.1.4.1-2 に示した。被験者ごとのその他の重要な有害事象一覧を 5.3.5.1-2 Listing 14.3.2-3, Listing 14.3.2-6、5.3.5.2-1 Listing 14.3.2-3, Listing 14.3.2-6、5.3.5.2-2 Listing 14.3.2-3, Listing 14.3.2-6 に示した。

その他の重要な有害事象は、KHK7580 群全体で 493 名中 82 名（16.6%）に発現した。SOC 別では、「臨床検査」に属する事象が最も多く 56 名（11.4%）に発現し、次いで、「胃腸障害」に属する事象が 8 名（1.6%）、「代謝および栄養障害」に属する事象が 5 名（1.0%）、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 4 名（0.8%）に発現した。事象別では、「補正カルシウム減少」が最も多く 43 名（8.7%）に発現し、次いで「血中カルシウム減少」が 12 名（2.4%）、「悪心」及び「低カルシウム血症」が各 4 名（0.8%）に発現した。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 51 名（16.1%）、KRN1493 群で 317 名中 84 名（26.5%）にその他の重要な有害事象が発現し、KRN1493 群で発現割合が高かった。SOC 別では、両群で「臨床検査」に属する事象が最も多く KHK7580 群 34 名（10.7%）及び KRN1493 群 63 名（19.9%）に発現し、KRN1493 群で発現割合が高かった。次いで、KHK7580 群では「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」に属する事象が各 5 名（1.6%）に発現し、KRN1493 群では「胃腸障害」に属する事象が 15 名（4.7%）、「代謝および栄養障害」に属する事象が 5 名（1.6%）に発現した。事象別では、KHK7580 群で「補正カルシウム減少」が最も多く 28 名（8.8%）に発現し、次いで「血中カルシウム減少」が 6 名（1.9%）、「低カルシウム血症」が 4 名（1.3%）、「悪心」が 3 名（0.9%）に発現した。KRN1493 群では「補正カルシウム減少」が最も多く 43 名（13.6%）に発現し、次いで「血中カルシウム減少」が 19 名（6.0%）、「悪心」が 7 名（2.2%）、「腹部不快感」が 4 名（1.3%）に発現した。KHK7580 群と KRN1493 群における各事象の発現状況を比較したところ、KRN1493 群と比較して KHK7580 群で 3%以上発現割合の高かった事象は認められなかった。一方、「補正カルシウム減少」（KHK7580 群 8.8%、KRN1493 群 13.6%）、「血中カルシウム減少」（KHK7580 群 1.9%、KRN1493 群 6.0%）については、KHK7580 群と比較して KRN1493 群で発現割合が高かった。

これら多く発現したその他の重要な有害事象はいずれも副作用とされた。

表 2.7.4.2.1.4.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）で発現したその他の重要な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
[SOC]	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	51	(16.1)	84	(26.5)	22	(16.1)	9	(23.1)	82	(16.6)
[心臓障害]	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.2)
不整脈	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
うっ血性心不全	0		1	(0.3)	0		0		0	
[先天性、家族性および遺伝性障害]	0		1	(0.3)	0		0		0	
先天性嚢胞性腎疾患	0		1	(0.3)	0		0		0	
[眼障害]	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
視力低下	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
[胃腸障害]	5	(1.6)	15	(4.7)	3	(2.2)	0		8	(1.6)
悪心	3	(0.9)	7	(2.2)	1	(0.7)	0		4	(0.8)
下痢	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
嘔吐	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
腹部不快感	1	(0.3)	4	(1.3)	0		0		1	(0.2)
腸炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
びらん性胃炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
腹部膨満	0		2	(0.6)	0		0		0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
胸部不快感	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
胸痛	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
倦怠感	0		1	(0.3)	0		0		0	
[感染症および寄生虫症]	3	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		4	(0.8)
蜂巣炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
胃腸炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
インフルエンザ	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
鼻咽頭炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.2)
[臨床検査]	34	(10.7)	63	(19.9)	15	(10.9)	7	(17.9)	56	(11.4)
補正カルシウム減少	28	(8.8)	43	(13.6)	10	(7.3)	5	(12.8)	43	(8.7)
血中カルシウム減少	6	(1.9)	19	(6.0)	4	(2.9)	2	(5.1)	12	(2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
血中副甲状腺ホルモン減少	0		1	(0.3)	0		0		0	
血圧低下	0		1	(0.3)	0		0		0	
[代謝および栄養障害]	5	(1.6)	5	(1.6)	0		0		5	(1.0)
低カルシウム血症	4	(1.3)	1	(0.3)	0		0		4	(0.8)
食欲減退	1	(0.3)	3	(0.9)	0		0		1	(0.2)
過小食	0		1	(0.3)	0		0		0	
[筋骨格系および結合組織障害]	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
四肢不快感	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
[神経系障害]	2	(0.6)	2	(0.6)	0		1	(2.6)	3	(0.6)
痙攣発作	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
振戦	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
認知障害	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
浮動性めまい	0		1	(0.3)	0		0		0	
頭痛	0		1	(0.3)	0		0		0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0		1	(0.3)	0		0		0	
労作性呼吸困難	0		1	(0.3)	0		0		0	
[皮膚および皮下組織障害]	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(1.5)	1	(2.6)	4	(0.8)
そう痒症	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
湿疹	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
発疹	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
全身性皮疹	0		1	(0.3)	0		0		0	

MedDRA version 19.0 N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数 Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-20.1

表 2.7.4.2.1.4.1-2 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）で発現したその他の重要な副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580		KRN1493		KHK7580		KHK7580		KHK7580	
[SOC]	N = 317		N = 317		N = 137		N = 39		N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any Drug-Related TEAE	49	(15.5)	81	(25.6)	19	(13.9)	8	(20.5)	76	(15.4)
[心臓障害]	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
不整脈	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
[眼障害]	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
視力低下	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
[胃腸障害]	5	(1.6)	14	(4.4)	3	(2.2)	0		8	(1.6)
悪心	3	(0.9)	7	(2.2)	1	(0.7)	0		4	(0.8)
下痢	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
嘔吐	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
腹部不快感	1	(0.3)	4	(1.3)	0		0		1	(0.2)
腸炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
びらん性胃炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
腹部膨満	0		2	(0.6)	0		0		0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
胸部不快感	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
胸痛	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
倦怠感	0		1	(0.3)	0		0		0	
[臨床検査]	34	(10.7)	63	(19.9)	14	(10.2)	7	(17.9)	55	(11.2)
補正カルシウム減少	28	(8.8)	43	(13.6)	10	(7.3)	5	(12.8)	43	(8.7)
血中カルシウム減少	6	(1.9)	19	(6.0)	4	(2.9)	2	(5.1)	12	(2.4)
血中副甲状腺ホルモン減少	0		1	(0.3)	0		0		0	
血圧低下	0		1	(0.3)	0		0		0	
[代謝および栄養障害]	5	(1.6)	5	(1.6)	0		0		5	(1.0)
低カルシウム血症	4	(1.3)	1	(0.3)	0		0		4	(0.8)
食欲減退	1	(0.3)	3	(0.9)	0		0		1	(0.2)
過小食	0		1	(0.3)	0		0		0	
[筋骨格系および結合組織障害]	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
四肢不快感	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
[神経系障害]	2	(0.6)	2	(0.6)	0		0		2	(0.4)
痙攣発作	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
振戦	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
浮動性めまい	0		1	(0.3)	0		0		0	
頭痛	0		1	(0.3)	0		0		0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0		1	(0.3)	0		0		0	
労作性呼吸困難	0		1	(0.3)	0		0		0	
[皮膚および皮下組織障害]	1	(0.3)	0		1	(0.7)	1	(2.6)	3	(0.6)
そう痒症	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
湿疹	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source:5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-20 2

2.7.4.2.1.4.2 その他の安全性評価試験

1）7580-003 試験

7580-003 試験では、反復投与期のステップ 5（4 mg）で 3 名に「血中カルシウム減少」が発現し、いずれも副作用とされた。その他に単回投与期のステップ 3（12 mg）で「乳房腫瘤」、反復投与期のステップ 4（1 mg）で「肝機能検査異常」、反復投与期のステップ 5（4 mg）で「硝子体剥離」が各 1 名に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.3.2-1 Listing 14.3.2-3）。

2）7580-005 試験

7580-005 試験で発現したその他の重要な有害事象を表 2.7.4.2.1.4.2-1 に示した。被験者ごとのその他の重要な有害事象一覧を 5.3.5.1-1 Listing 14.3.2-3 に示した。

7580-005 試験では、その他の重要な有害事象は、KHK7580 2 mg 群の 4 名（13.3%）、プラセボ群の 2 名（6.7%）、KRN1493 群の 2 名（6.7%）に発現した。事象別では、プラセボ群で「動悸」及び「補正カルシウム減少」が各 1 名（3.3%）に発現し、2 mg 群で「補正カルシウム減少」が 3 名（10.0%）、「倦怠感」が 1 名（3.3%）に発現し、KRN1493 群で「補正カルシウム減少」及び「血中カルシウム減少」が各 1 名（3.3%）に発現した。いずれの事象も副作用とされた。

表 2.7.4.2.1.4.2-1 7580-005 試験で発現したその他の重要な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Placebo (N=30)		KHK7580 0.5 mg (N=31)		KHK7580 1 mg (N=30)		KHK7580 2 mg (N=30)		KRN1493 25 mg (N=30)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any other signifucant TEAE	2	6.7	0		0		4	13.3	2	6.7
[心臓障害]	1	3.3	0		0		0		0	
動悸	1	3.3	0		0		0		0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	0		0		0		1	3.3	0	
倦怠感	0		0		0		1	3.3	0	
[臨床検査]	1	3.3	0		0		3	10.0	2	6.7
補正カルシウム減少	1	3.3	0		0		3	10.0	1	3.3
血中カルシウム減少	0		0		0		0		1	3.3

MedDRA version 17.1
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1-10

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類別有害事象及び副作用発現状況

1）器官別大分類別有害事象発現状況

第III相臨床試験（7580-010試験、7580-011試験、7580-012試験）で発現した有害事象をMedDRAのSOC別に集計し表 2.7.4.2.1.5.1-1 に示した。

KHK7580群全体では493名中463名（93.9%）に有害事象が発現した。最も多く発現した有害事象は「感染症および寄生虫症」に属する事象で、286名（58.0%）に発現した。次いで、「胃腸障害」に属する事象が198名（40.2%）、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が182名（36.9%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が121名（24.5%）に発現した。

7580-010試験では、KHK7580群で317名中288名（90.9%）、KRN1493群で317名中289名（91.2%）に有害事象が発現した。事象別では、KHK7580群で「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く157名（49.5%）に発現した。次いで、「胃腸障害」に属する事象が113名（35.6%）、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が106名（33.4%）、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が64名（20.2%）に発現した。KRN1493群では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く155名（48.9%）に発現した。次いで、「胃腸障害」に属する事象が142名（44.8%）、「臨床検査」に属する事象が92名（29.0%）、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が87名（27.4%）に発現した。

KHK7580群とKRN1493群における各事象のSOC別の発現状況を比較したところ、KHK7580群ではKRN1493群と比較して「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象（KHK7580群33.4%、KRN1493群27.4%）及び「代謝および栄養障害」に属する事象（KHK7580群8.8%、KRN1493群5.4%）の発現割合が高かった。一方、KRN1493群ではKHK7580群と比較して「胃腸障害」に属する事象（KHK7580群35.6%、KRN1493群44.8%）、「臨床検査」に属する事象（KHK7580群19.2%、KRN1493群29.0%）、「神経系障害」に属する事象（KHK7580群6.6%、KRN1493群12.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象（KHK7580群7.3%、KRN1493群11.4%）の発現割合が高かった。

表 2.7.4.2.1.5.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における有害事象の器官別大分類別発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
SOC	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	288	(90.9)	289	(91.2)	136	(99.3)	39	(100.0)	463	(93.9)
血液およびリンパ系障害	8	(2.5)	8	(2.5)	6	(4.4)	3	(7.7)	17	(3.4)
心臓障害	23	(7.3)	14	(4.4)	13	(9.5)	8	(20.5)	44	(8.9)
先天性、家族性および遺伝性障害	0		2	(0.6)	0		0		0	
耳および迷路障害	7	(2.2)	11	(3.5)	7	(5.1)	1	(2.6)	15	(3.0)
内分泌障害	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(1.5)	0		3	(0.6)
眼障害	19	(6.0)	22	(6.9)	25	(18.2)	6	(15.4)	50	(10.1)
胃腸障害	113	(35.6)	142	(44.8)	68	(49.6)	17	(43.6)	198	(40.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	23	(7.3)	36	(11.4)	34	(24.8)	7	(17.9)	64	(13.0)
肝胆道系障害	10	(3.2)	5	(1.6)	3	(2.2)	0		13	(2.6)
免疫系障害	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(1.5)	0		4	(0.8)
感染症および寄生虫症	157	(49.5)	155	(48.9)	99	(72.3)	30	(76.9)	286	(58.0)
傷害、中毒および処置合併症	106	(33.4)	87	(27.4)	67	(48.9)	9	(23.1)	182	(36.9)
臨床検査	61	(19.2)	92	(29.0)	26	(19.0)	15	(38.5)	102	(20.7)
代謝および栄養障害	28	(8.8)	17	(5.4)	8	(5.8)	9	(23.1)	45	(9.1)
筋骨格系および結合組織障害	64	(20.2)	56	(17.7)	50	(36.5)	7	(17.9)	121	(24.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8	(2.5)	5	(1.6)	8	(5.8)	2	(5.1)	18	(3.7)
神経系障害	21	(6.6)	41	(12.9)	29	(21.2)	4	(10.3)	54	(11.0)
精神障害	6	(1.9)	7	(2.2)	6	(4.4)	2	(5.1)	14	(2.8)
腎および尿路障害	5	(1.6)	5	(1.6)	5	(3.6)	0		10	(2.0)
生殖系および乳房障害	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.7)	1	(2.6)	4	(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43	(13.6)	38	(12.0)	29	(21.2)	10	(25.6)	82	(16.6)
皮膚および皮下組織障害	49	(15.5)	41	(12.9)	43	(31.4)	13	(33.3)	105	(21.3)
外科および内科処置	3	(0.9)	4	(1.3)	5	(3.6)	1	(2.6)	9	(1.8)
血管障害	17	(5.4)	19	(6.0)	21	(15.3)	7	(17.9)	45	(9.1)
製品の問題	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(2.2)	2	(5.1)	6	(1.2)

MedDRA version 19.0 N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-26.1

2）器官別大分類別副作用発現状況

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）で発現した副作用を MedDRA の SOC 別に集計し表 2.7.4.2.1.5.1-2 に示した。

KHK7580 群全体では 493 名中 208 名（42.2%）に副作用が発現した。最も多く発現した副作用は「胃腸障害」に属する事象で、86 名（17.4%）に発現した。次いで、「臨床検査」に属する事象が 84 名（17.0%）、「代謝および栄養障害」に属する事象が 26 名（5.3%）、「心臓障害」に属する事象が 16 名（3.2%）に発現した。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 142 名（44.8%）、KRN1493 群で 317 名中 186 名（58.7%）に副作用が発現した。事象別では、KHK7580 群で「胃腸障害」に属する事象が最も多く 58 名（18.3%）に発現した。次いで、「臨床検査」に属する事象が 55 名（17.4%）、「代謝および栄養障害」に属する事象が 22 名（6.9%）、「心臓障害」に属する事象が 10 名（3.2%）に発現した。KRN1493 群では、「胃腸障害」に属する事象が最も多く 96 名（30.3%）に発現した。次いで、「臨床検査」に属する事象が 83 名（26.2%）、「代謝および栄養障害」に属する事象が 13 名（4.1%）、「神経系障害」に属する事象が 12 名（3.8%）に発現した。

KHK7580 群と KRN1493 群における各事象の SOC 別の発現状況を比較したところ、KRN1493 群と比較して KHK7580 群で 3%以上発現割合が高かった副作用は認められなかった。一方、KRN1493 群では KHK7580 群と比較して「胃腸障害」に属する事象（KHK7580 群 18.3%、KRN1493 群 30.3%）及び「臨床検査」に属する事象（KHK7580 群 17.4%、KRN1493 群 26.2%）の発現割合が高かった。

表 2.7.4.2.1.5.1-2 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における副作用の器官別大分類別発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
SOC	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	142	(44.8)	186	(58.7)	48	(35.0)	18	(46.2)	208	(42.2)
血液およびリンパ系障害	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	1	(2.6)	3	(0.6)
心臓障害	10	(3.2)	6	(1.9)	4	(2.9)	2	(5.1)	16	(3.2)
耳および迷路障害	3	(0.9)	5	(1.6)	1	(0.7)	1	(2.6)	5	(1.0)
内分泌障害	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(1.5)	0		3	(0.6)
眼障害	1	(0.3)	1	(0.3)	5	(3.6)	2	(5.1)	8	(1.6)
胃腸障害	58	(18.3)	96	(30.3)	25	(18.2)	3	(7.7)	86	(17.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(2.2)	5	(1.6)	4	(2.9)	1	(2.6)	12	(2.4)
肝胆道系障害	3	(0.9)	3	(0.9)	1	(0.7)	0		4	(0.8)
感染症および寄生虫症	7	(2.2)	6	(1.9)	3	(2.2)	2	(5.1)	12	(2.4)
傷害、中毒および処置合併症	3	(0.9)	3	(0.9)	0		0		3	(0.6)
臨床検査	55	(17.4)	83	(26.2)	18	(13.1)	11	(28.2)	84	(17.0)
代謝および栄養障害	22	(6.9)	13	(4.1)	3	(2.2)	1	(2.6)	26	(5.3)
筋骨格系および結合組織障害	5	(1.6)	2	(0.6)	5	(3.6)	0		10	(2.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(0.9)	0		0		0		3	(0.6)
神経系障害	6	(1.9)	12	(3.8)	3	(2.2)	1	(2.6)	10	(2.0)
精神障害	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
腎および尿路障害	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
生殖系および乳房障害	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.6)	3	(0.9)	1	(0.7)	0		3	(0.6)
皮膚および皮下組織障害	6	(1.9)	5	(1.6)	2	(1.5)	2	(5.1)	10	(2.0)
血管障害	0		4	(1.3)	1	(0.7)	0		1	(0.2)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-26.2

2.7.4.2.1.5.2 注目すべき有害事象

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）を対象に、治験期間中に重要な潜在的リスクとされていた低 Ca 血症、QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈、水晶体障害に関連する事象、シナカルセト塩酸塩で一定の割合で発現している上部消化管障害に関連する事象の発現状況を評価した。

1）低 Ca 血症関連事象

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）を対象に、低 Ca 血症に関連する有害事象として、MedDRA の PT「血中カルシウム減少」、「補正カルシウム減少」、「低カルシウム血症」の発現状況を評価した。第 III 相臨床試験における低 Ca 血症関連の有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.5.2-1 及び表 2.7.4.2.1.5.2-2 に示した。

低 Ca 血症関連の有害事象は、KHK7580 群全体で 493 名中 83 名（16.8%）に発現し、いずれも副作用とされた。事象別では、「補正カルシウム減少」が最も多く 54 名（11.0%）に発現した。その他、「血中カルシウム減少」が 18 名（3.7%）、「低カルシウム血症」が 11 名（2.2%）に発現した。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 59 名（18.6%）、KRN1493 群で 317 名中 77 名（24.3%）に有害事象が発現し、KRN1493 群で発現割合が高かった。事象別では、「補正カルシウム減少」が KHK7580 群 37 名（11.7%）及び KRN1493 群 50 名（15.8%）、「血中カルシウム減少」が KHK7580 群 11 名（3.5%）及び KRN1493 群 24 名（7.6%）、「低カルシウム血症」が KHK7580 群 11 名（3.5%）及び KRN1493 群 4 名（1.3%）に発現した。KHK7580 群と KRN1493 群の比較では、KRN1493 群で「補正カルシウム減少」及び「血中カルシウム減少」の発現割合が高かった。

表 2.7.4.2.1.5.2-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における低 Ca 血症関連有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Decrease Ca	59	(18.6)	77	(24.3)	15	(10.9)	9	(23.1)	83	(16.8)
補正カルシウム減少	37	(11.7)	50	(15.8)	10	(7.3)	7	(17.9)	54	(11.0)
血中カルシウム減少	11	(3.5)	24	(7.6)	5	(3.6)	2	(5.1)	18	(3.7)
低カルシウム血症	11	(3.5)	4	(1.3)	0		0		11	(2.2)

MedDRA version 19.0 N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-23.1

表 2.7.4.2.1.5.2-2 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における低 Ca 血症関連副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Drug-Related Decrease Ca	59	(18.6)	77	(24.3)	15	(10.9)	9	(23.1)	83	(16.8)
補正カルシウム減少	37	(11.7)	50	(15.8)	10	(7.3)	7	(17.9)	54	(11.0)
血中カルシウム減少	11	(3.5)	24	(7.6)	5	(3.6)	2	(5.1)	18	(3.7)
低カルシウム血症	11	(3.5)	4	(1.3)	0		0		11	(2.2)

MedDRA version 19.0 N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-23.2

2）トルサード　ド　ポアント／QT 延長（MedDRA／SMQ）

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）を対象に、QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈に関連する有害事象として、MedDRA の SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に含まれる有害事象の発現状況を評価した。第 III 相臨床試験における「トルサード　ド　ポアント／QT 延長（SMQ）」に含まれる有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.5.2-3 及び表 2.7.4.2.1.5.2-4 に示した。

「トルサード　ド　ポアント／QT 延長（SMQ）」に含まれる有害事象は、KHK7580 群全体で 493 名中 8 名（1.6%）に発現した。事象別では、「意識消失」が 5 名（1.0%）、「心電図 QT 延長」が 3 名（0.6%）に発現した。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 3 名（0.9%）、KRN1493 群で 317 名中 9 名（2.8%）に有害事象が発現した。事象別では、「意識消失」が KHK7580 群 1 名（0.3%）及び KRN1493 群 2 名（0.6%）、「心電図 QT 延長」が KHK7580 群 2 名（0.6%）及び KRN1493 群 7 名（2.2%）に発現した。いずれの事象とも、KHK7580 群と KRN1493 群で発現割合に差は認められなかった。

「トルサード　ド　ポアント／QT 延長（SMQ）」に含まれる副作用として、KHK7580 群全体で「心電図 QT 延長」が 493 名中 3 名（0.6%）に発現した。

7580-010 試験では、「心電図 QT 延長」が KHK7580 群 2 名（0.6%）及び KRN1493 群 6 名（1.9%）に発現し、KHK7580 群と KRN1493 群で発現割合に差は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2-3　第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における「トルサード　ド　ポアント／QT 延長（SMQ）」に含まれる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Torsade de Pointes QT Prolon	3	(0.9)	9	(2.8)	5	(3.6)	0		8	(1.6)
意識消失	1	(0.3)	2	(0.6)	4	(2.9)	0		5	(1.0)
心電図 QT 延長	2	(0.6)	7	(2.2)	1	(0.7)	0		3	(0.6)

MedDRA version 19.0　N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-24.1

表 2.7.4.2.1.5.2-4　第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における「トルサード　ド　ポアント／QT 延長（SMQ）」に含まれる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Drug-Related Torsade de Pointes QT Prolon	2	(0.6)	6	(1.9)	1	(0.7)	0		3	(0.6)
心電図 QT 延長	2	(0.6)	6	(1.9)	1	(0.7)	0		3	(0.6)

MedDRA version 19.0　N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-24.2

3）催不整脈作用を示唆する有害事象

催不整脈作用を示唆する有害事象として MedDRA の PT「てんかん発作」、「突然死」、「失神」、「トルサード　ド　ポアント」、「心室細動」、「心室粗動」、「心室性頻脈」の発現状況を評価した。第 III 相臨床試験における催不整脈作用を示唆する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.5.2-5 に示した。

催不整脈作用を示唆する有害事象は 7580-011 試験で「てんかん」が 137 名中 1 名（0.7%）に発現した。当該事象における治験薬との因果関係は否定された。7580-010 試験および 7580-012 試験では催不整脈作用を示唆する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2-5　第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における催不整脈作用を示唆する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Proarrhythmic Effect	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
てんかん	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-22.1

4）水晶体障害（MedDRA／SMQ）

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）を対象に、水晶体混濁に関連する有害事象として、MedDRA の SMQ「水晶体障害」に含まれる有害事象の発現状況を評価した。第 III 相臨床試験における「水晶体障害（SMQ）」に含まれる有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.5.2-6 及び表 2.7.4.2.1.5.2-7 に示した。

「水晶体障害（SMQ）」に含まれる有害事象は、KHK7580 群全体で 493 名中 12 名（2.4%）に発現した。事象別では、「白内障」が 7 名（1.4%）、「白内障手術」が 2 名（0.4%）、「後嚢部混濁」、「視力低下」、「視力障害」が各 1 名（0.2%）に発現した。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 3 名（0.9%）、KRN1493 群で 317 名中 4 名（1.3%）に有害事象が発現した。事象別では、KHK7580 群で「白内障」、「後嚢部混濁」、「視力低下」が各 1 名（0.3%）、KRN1493 群で「白内障」、「視力低下」、「霧視」、「白内障手術」が各 1 名（0.3%）に発現した。

「水晶体障害（SMQ）」に含まれる副作用は、KHK7580 群全体で 493 名中 3 名（0.6%）に発現した。事象別では、「白内障」、「視力低下」、「視力障害」が各 1 名（0.2%）に発現した。

7580-010 試験では、副作用は KHK7580 群で「視力低下」が 1 名（0.3%）に発現し、KRN1493 群では発現しなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2-6 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における「水晶体障害（SMQ）」に含まれる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Lens disorders	3	(0.9)	4	(1.3)	9	(6.6)	0		12	(2.4)
白内障	1	(0.3)	1	(0.3)	6	(4.4)	0		7	(1.4)
白内障手術	0		1	(0.3)	2	(1.5)	0		2	(0.4)
後嚢部混濁	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
視力低下	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.2)
視力障害	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
霧視	0		1	(0.3)	0		0		0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-25.1

表 2.7.4.2.1.5.2-7 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における「水晶体障害（SMQ）」に含まれる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Drug-Related Lens disorders	1	(0.3)	0		2	(1.5)	0		3	(0.6)
白内障	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
視力低下	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
視力障害	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-25.2

5）上部消化管障害関連事象

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）を対象に、上部消化管障害に関連する有害事象として、MedDRA の PT「腹部不快感」、「腹部膨満」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」の発現状況を評価した。第 III 相臨床試験における上部消化管障害関連有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2.1.5.2-8 及び表 2.7.4.2.1.5.2-9 に示した。

上部消化管障害関連の有害事象は、KHK7580 群全体で 493 名中 96 名（19.5%）に発現した。事象別では、「嘔吐」が最も多く 42 名（8.5%）に発現した。次いで、「悪心」が 40 名（8.1%）、「腹部不快感」が 27 名（5.5%）、「食欲減退」が 11 名（2.2%）、「腹部膨満」が 4 名（0.8%）に発現した。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 59 名（18.6%）、KRN1493 群で 317 名中 104 名（32.8%）に有害事象が発現し、KRN1493 群で発現割合が高かった。事象別では、KHK7580 群で「嘔吐」が最も多く 27 名（8.5%）に発現し、次いで、「悪心」が 23 名（7.3%）、「腹部不快感」が 14 名（4.4%）に発現した。KRN1493 群では「悪心」が最も多く 45 名（14.2%）に発現し、次いで、「嘔吐」が 37 名（11.7%）、「腹部不快感」が 35 名（11.0%）に発現した。KHK7580 群と KRN1493 群における各事象の発現状況を比較したところ、KRN1493 群と比較して KHK7580 群で発現割合が 3%以上高かった事象は認められなかった。一方、KRN1493 群では、KHK7580 群と比較し

て「嘔吐」（KHK7580 群 8.5%、KRN1493 群 11.7%）、「悪心」（KHK7580 群 7.3%、KRN1493 群 14.2%）、「腹部不快感」（KHK7580 群 4.4%、KRN1493 群 11.0%）の発現割合が高かった。

上部消化管障害関連の副作用は、KHK7580 群全体で 493 名中 57 名（11.6%）に発現した。事象別では、「悪心」が最も多く 23 名（4.7%）に発現した。次いで、「嘔吐」が 20 名（4.1%）、「腹部不快感」が 18 名（3.7%）、「食欲減退」が 10 名（2.0%）、「腹部膨満」が 3 名（0.6%）に発現した。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 41 名（12.9%）、KRN1493 群で 317 名中 77 名（24.3%）に副作用が発現し、KRN1493 群で発現割合が高かった。事象別では、KHK7580 群で「悪心」が最も多く 16 名（5.0%）に発現し、次いで、「嘔吐」が 14 名（4.4%）、「腹部不快感」が 10 名（3.2%）に発現した。KRN1493 群では「悪心」が最も多く 36 名（11.4%）に発現し、次いで、「腹部不快感」が 29 名（9.1%）、「嘔吐」が 19 名（6.0%）に発現した。KHK7580 群と KRN1493 群における各事象の発現状況を比較したところ、KRN1493 群と比較して KHK7580 群で 3%以上発現割合が高かった副作用は認められなかった。一方、KRN1493 群では、KHK7580 群と比較して「悪心」（KHK7580 群 5.0%、KRN1493 群 11.4%）及び「腹部不快感」（KHK7580 群 3.2%、KRN1493 群 9.1%）の発現割合が高かった。

表 2.7.4.2.1.5.2-8 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における上部消化管障害関連有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Upper Gastrointestinal Disorder	59	(18.6)	104	(32.8)	31	(22.6)	6	(15.4)	96	(19.5)
嘔吐	27	(8.5)	37	(11.7)	12	(8.8)	3	(7.7)	42	(8.5)
悪心	23	(7.3)	45	(14.2)	16	(11.7)	1	(2.6)	40	(8.1)
腹部不快感	14	(4.4)	35	(11.0)	12	(8.8)	1	(2.6)	27	(5.5)
食欲減退	8	(2.5)	11	(3.5)	1	(0.7)	2	(5.1)	11	(2.2)
腹部膨満	2	(0.6)	7	(2.2)	2	(1.5)	0		4	(0.8)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-21.1

表 2.7.4.2.1.5.2-9 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における上部消化管障害関連副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Drug-Related Upper Gastrointestinal Disorder	41	(12.9)	77	(24.3)	14	(10.2)	2	(5.1)	57	(11.6)
悪心	16	(5.0)	36	(11.4)	7	(5.1)	0		23	(4.7)
嘔吐	14	(4.4)	19	(6.0)	5	(3.6)	1	(2.6)	20	(4.1)
腹部不快感	10	(3.2)	29	(9.1)	7	(5.1)	1	(2.6)	18	(3.7)
食欲減退	8	(2.5)	8	(2.5)	1	(0.7)	1	(2.6)	10	(2.0)
腹部膨満	2	(0.6)	6	(1.9)	1	(0.7)	0		3	(0.6)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-21.2

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

それぞれ当該試験の総括報告書に記述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の異常変動の概要

2.7.4.3.1.1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）

第Ⅲ相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）では、臨床上問題となる臨床検査値の変動（異常変動）が認められた場合には有害事象として取り扱った。MedDRA の SOC で「臨床検査」に属する有害事象のうち、臨床検査値に関する有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.3.1.1-1 及び表 2.7.4.3.1.1-2 に示した。

KHK7580 群全体では、「臨床検査」に属する有害事象のうち臨床検査値に関する事象として、「補正カルシウム減少」が最も多く 493 名中 54 名（11.0%）に発現し、次いで、「血中カルシウム減少」が 18 名（3.7%）、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」が 8 名（1.6%）に発現した。

7580-010 試験では、KHK7580 群で「補正カルシウム減少」が最も多く 317 名中 37 名（11.7%）に発現し、次いで、「血中カルシウム減少」が 11 名（3.5%）、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」が 4 名（1.3%）に発現した。KRN1493 群では、「補正カルシウム減少」が最も多く 317 名中 50 名（15.8%）に発現し、次いで、「血中カルシウム減少」が 24 名（7.6%）、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」及び「便潜血陽性」が各 3 名（0.9%）に発現した。

KHK7580 群と KRN1493 群における各事象の発現状況を比較したところ、KRN1493 群と比較して KHK7580 群で発現割合が 3%以上高かった事象は認められなかった。一方、KRN1493 群では、KHK7580 群と比較して「補正カルシウム減少」（KHK7580 群 11.7%、KRN1493 群 15.8%）及び「血中カルシウム減少」（KHK7580 群 3.5%、KRN1493 群 7.6%）の発現割合が高かった。

KHK7580 群及び KRN1493 群で発現した「補正カルシウム減少」及び「血中カルシウム減少」はいずれも副作用とされた。その他、副作用として KHK7580 群全体では「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「血中副甲状腺ホルモン減少」、「便潜血」が各 2 名（0.4%）に発現し、KRN1493 群では「血中副甲状腺ホルモン減少」及び「便潜血陽性」が各 2 名（0.6%）に発現した。

これら臨床検査値に関する有害事象のうち、死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、KHK7580 群全体で「出血時間延長」が 1 名（0.2%）に発現し、KRN1493 群では発現しなかった。

表 2.7.4.3.1.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における臨床検査値に関する有害事象（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
補正カルシウム減少	37	(11.7)	50	(15.8)	10	(7.3)	7	(17.9)	54	(11.0)
血中カルシウム減少	11	(3.5)	24	(7.6)	5	(3.6)	2	(5.1)	18	(3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.3)	3	(0.9)	2	(1.5)	2	(5.1)	8	(1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(0.7)	1	(2.6)	2	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
血中副甲状腺ホルモン減少	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
ヘモグロビン減少	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
血小板数減少	1	(0.3)	0		0		1	(2.6)	2	(0.4)
便潜血	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
出血時間延長	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
血中クレアチニン増加	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
血中副甲状腺ホルモン増加	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
血中尿酸増加	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0.2)
白血球数減少	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
血中リン増加	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
好酸球百分率増加	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
肝酵素上昇	0		1	(0.3)	0		1	(2.6)	1	(0.2)
便潜血陽性	0		3	(0.9)	1	(0.7)	0		1	(0.2)
肝機能検査値上昇	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
血中カリウム増加	0		1	(0.3)	0		0		0	
血中トリグリセリド増加	0		1	(0.3)	0		0		0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	(0.3)	0		0		0	
肝機能検査異常	0		1	(0.3)	0		0		0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-2.1

表 2.7.4.3.1.1-2 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における臨床検査値に関する副作用（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
補正カルシウム減少	37	(11.7)	50	(15.8)	10	(7.3)	7	(17.9)	54	(11.0)
血中カルシウム減少	11	(3.5)	24	(7.6)	5	(3.6)	2	(5.1)	18	(3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
血中副甲状腺ホルモン減少	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
便潜血	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
血中副甲状腺ホルモン増加	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
血小板数減少	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
白血球数減少	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
好酸球百分率増加	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	(0.3)	0		0		0	
肝機能検査異常	0		1	(0.3)	0		0		0	
便潜血陽性	0		2	(0.6)	0		0		0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-2.2

2.7.4.3.2 臨床検査値の変動

各試験の臨床検査値に関して、治験薬投与後での補正 Ca 値及び Ca 値の低下が認められた。7580-010 試験では、KHK7580 群及び KRN1493 群のいずれの群でも補正 Ca 値及び Ca 値は治験薬投与開始後から Week 7、Week 8 にかけて低下し、その後、いずれの投与群でもおおむね緩やかに上昇した（5.3.5.1-2 Figure 14.3.5-1, Figure 14.3.5-2）。本変動は薬理作用によるものであり、他剤使用、治験薬の減量及び休薬等の処置によりコントロール可能であった。

その他、いくつかの検査項目は変動したが特筆すべきものは認められず、KRN1493 群と比較して発現頻度の異なる臨床検査値の異常変動はなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサインの評価

2.7.4.4.1.1 バイタルサインの異常変動の概要

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）におけるバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）に関する有害事象及び副作用を表 2.7.4.4.1.1-1 に示した。

KHK7580 群全体では、バイタルサインに関する有害事象として「高血圧」が最も多く 493 名中 15 名（3.0%）に発現し、次いで「発熱」が 8 名（1.6%）、「起立性低血圧」が 5 名（1.0%）、「血圧低下」が 4 名（0.8%）、「低血圧」及び「血圧上昇」が各 3 名（0.6%）、「体重増加」が 2 名（0.4%）に発現した。

7580-010 試験では、KHK7580 群で「高血圧」が最も多く 4 名（1.3%）に発現し、次いで「低血圧」が 3 名（0.9%）、「血圧低下」及び「起立性低血圧」が各 2 名（0.6%）に発現した。KRN1493 群では、「高血圧」が最も多く 11 名（3.5%）に発現し、次いで「血圧低下」が 3 名（0.9%）に発現した。KRN1493 群のこれらの事象のうち「高血圧」の 3 名と「血圧低下」の 1 名は副作用とされた。KHK7580 群ではバイタルサインに関する副作用は認められなかった。

KHK7580 群と KRN1493 群で、バイタルサインに関する有害事象の発現割合に差は認められなかった。

表 2.7.4.4.1.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）におけるバイタルサインに関する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象										
高血圧	4	(1.3)	11	(3.5)	4	(2.9)	7	(17.9)	15	(3.0)
発熱	4	(1.3)	2	(0.6)	2	(1.5)	2	(5.1)	8	(1.6)
起立性低血圧	2	(0.6)	0		3	(2.2)	0		5	(1.0)
血圧低下	2	(0.6)	3	(0.9)	2	(1.5)	0		4	(0.8)
血圧上昇	1	(0.3)	0		2	(1.5)	0		3	(0.6)
低血圧	3	(0.9)	1	(0.3)	0		0		3	(0.6)
体重増加	0		0		1	(0.7)	1	(2.6)	2	(0.4)
副作用										
発熱	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
体重増加	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
高血圧	0		3	(0.9)	1	(0.7)	0		1	(0.2)
血圧低下	0		1	(0.3)	0		0		0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-2.1, Table 5.3.5.3.1.4-2.2

2.7.4.4.1.2 バイタルサインの変動

安全性評価試験でのバイタルサインの変動は、各試験の総括報告書に示した（7580-003 試験：5.3.3.2-1 Table 14.3.6-22, Table 14.3.6-23, Table 14.3.6-24、7580-005 試験：5.3.5.1-1 Table14.3.6-1, Table 14.3.6-2、7580-010 試験：5.3.5.1-2 Table 14.3.6-1, Table 14.3.6-2、7580-011 試験：5.3.5.2-1 Table 14.3.6-1, Table 14.3.6-2、7580-012 試験：5.3.5.2-2 Table 14.3.6-1, Table 14.3.6-2）。

安全性評価試験を通して、臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図の評価

2.7.4.4.2.1 心電図所見に関する有害事象の発現状況

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）での心電図の異常変動の発現状況を検討するため、MedDRA の SOC で「心臓障害」及び「臨床検査」に属する有害事象及び副作用のうち、心電図所見に関する事象を表 2.7.4.4.2.1-1 に示した。

KHK7580 群全体では、心電図所見に関する事象として、「心筋虚血」及び「動悸」が最も多く各 5 名（1.0%）に発現した。次いで、「急性心筋梗塞」、「不整脈」、「心不全」、「心電図 QT 延長」が各 3 名（0.6%）に、「心房細動」、「急性心不全」、「うっ血性心不全」、「心室性期外収縮」、「心電図 T 波増高」が各 2 名（0.4%）に発現した。このうち、3 名に発現した「不整脈」及び「心電図 QT 延長」、2 名に発現した「うっ血性心不全」及び「動悸」は副作用とされたが、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。その他複数名に見られた有害事象は認められなかった。

7580-010 試験では、「心電図 QT 延長」が最も多く KHK7580 群で 2 名（0.6%）、KRN1493 群で 7 名（2.2%）に発現した。次いで、「心室性期外収縮」が KHK7580 群で 2 名（0.6%）、KRN1493 群で 3 名（0.9%）、「心房細動」が KHK7580 群で 1 名（0.3%）、KRN1493 群で 3 名（0.9%）、「急性心不全」が KHK7580 群で 2 名（0.6%）、KRN1493 群で 2 名（0.6%）、「うっ血性心不全」が KHK7580 群で 1 名（0.3%）、KRN1493 群で 3 名（0.9%）に発現した。その他に、いずれかの群で 3 名以上に発現した事象はなかった。

心電図所見に関する死亡に至った有害事象は認められなかった。

KHK7580 群全体では、心電図所見に関するその他の重篤な有害事象として「急性心筋梗塞」及び「心筋虚血」が各 3 名（0.6%）、「急性心不全」及び「うっ血性心不全」が各 2 名（0.4%）、「不整脈」及び「心不全」が各 1 名（0.2%）に発現した（表 2.7.4.2.1.3.1-1）。このうち、2 名に発現した「うっ血性心不全」、1 名に発現した「不整脈」が副作用とされた（表 2.7.4.2.1.3.1-2）。

7580-010 試験の KRN1493 群では、心電図所見に関するその他の重篤な有害事象として「心房細動」及び「うっ血性心不全」が各 2 名（0.6%）、「急性心不全」及び「心筋虚血」が各 1 名（0.3%）に発現した（表 2.7.4.2.1.3.1-1）。このうち、各 1 名に発現した「うっ血性心不全」及び「心房細動」は副作用とされた（表 2.7.4.2.1.3.1-2）。

表 2.7.4.4.2.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における心電図所見に関する有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
[SOC]	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象										
[心臓障害]										
心筋虚血	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.7)	2	(5.1)	5	(1.0)
動悸	2	(0.6)	0		2	(1.5)	1	(2.6)	5	(1.0)
急性心筋梗塞	2	(0.6)	0		1	(0.7)	0		3	(0.6)
不整脈	3	(0.9)	0		0		0		3	(0.6)
心不全	2	(0.6)	0		0		1	(2.6)	3	(0.6)
心房細動	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
急性心不全	2	(0.6)	2	(0.6)	0		0		2	(0.4)
うっ血性心不全	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
心室性期外収縮	2	(0.6)	3	(0.9)	0		0		2	(0.4)
心房粗動	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
房室ブロック	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
左脚ブロック	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
洞性不整脈	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
洞性頻脈	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
上室性期外収縮	0		2	(0.6)	0		1	(2.6)	1	(0.2)
頻脈	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0.2)
発作性頻脈	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
右脚ブロック	0		1	(0.3)	0		0		0	
[臨床検査]										
心電図 QT 延長	2	(0.6)	7	(2.2)	1	(0.7)	0		3	(0.6)
心電図 T 波増高	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
副作用										
[心臓障害]										
不整脈	3	(0.9)	0		0		0		3	(0.6)
うっ血性心不全	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
動悸	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
心房粗動	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
左脚ブロック	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
心不全	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
心筋虚血	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
洞性不整脈	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
上室性期外収縮	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
発作性頻脈	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
心室性期外収縮	1	(0.3)	3	(0.9)	0		0		1	(0.2)
心房細動	0		1	(0.3)	0		0		0	
右脚ブロック	0		1	(0.3)	0		0		0	
[臨床検査]										
心電図 QT 延長	2	(0.6)	6	(1.9)	1	(0.7)	0		3	(0.6)
心電図 T 波増高	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-2.1, Table 5.3.5.3.1.4-2.2

2.7.4.4.2.2 QT/QTc 間隔に対する影響

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）では、12 誘導心電図の QTcF 及び QTcB を対象として、治験薬投与後の検査値の最大値及び変化量の最大値を以下のように分類し、各カテゴリの被験者数及び割合を算出した。各試験の要約は表 2.7.4.4.2.2-1、表 2.7.4.4.2.2-2、表 2.7.4.4.2.2-3 に示した。

検査値：450 msec 以下、450 msec 超 480 msec 以下、480 msec 超 500 msec 以下、500 msec 超

変化量：30 msec 以下、30 msec 超 60 msec 以下、60 msec 超

7580-010 試験では、QT、QTcF、QTcB について、KHK7580 群及び KRN1493 群のいずれの投与群でも治験薬投与開始後に軽度の延長が認められた。KHK7580 群及び KRN1493 群で、QT のベースライン（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 394.8±33.3 msec 及び 393.9±31.7 msec であった。Week 6 ではそれぞれ 405.2±35.6 msec 及び 405.3±32.2 msec となり、それ以降はおおむね一定の値で推移した。QTcF は、KHK7580 群及び KRN1493 群で、ベースラインではそれぞれ 424.6±24.1 msec 及び 420.9±24.2 msec であった。Week 6 ではそれぞれ 434.7±26.3 msec 及び 431.3±23.1 msec となり、それ以降はおおむね一定の値で推移した。QTcB は、KHK7580 群及び KRN1493 群で、ベースラインでは 440.7±25.4 msec 及び 435.6±26.8 msec であった。Week 6 ではそれぞれ 450.8±27.6 msec 及び 445.4±24.9 msec となり、それ以降はおおむね一定の値で推移した（5.3.5.1-2 Table 14.3.6-2）。

QTcF について、最大値が 500 msec を超えた被験者は KHK7580 群で 17 名（5.4%）、KRN1493 群で 11 名（3.5%）であり、変化量の最大値が 60 msec を超えた被験者はそれぞれ 12 名（3.8%）及び 15 名（4.7%）であった。

QTcB について、最大値が 500 msec 超であった被験者は KHK7580 群で 40 名（12.6%）、KRN1493 群で 23 名（7.3%）であり、変化量の最大値が 60 msec を超えた被験者はそれぞれ 15 名（4.7%）及び 17 名（5.4%）であった。

KHK7580 群と KRN1493 群で、QT、QTcF、QTcB の推移及び変化量、分布に違いは認められなかった。

表 2.7.4.4.2.2-1　7580-010 試験における治験薬投与後の QTcF 及び QTcB の最大値

Parameter (Unit)	Category	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317	
		n	(%)	n	(%)
QT - Fridericia's Correction Formula (msec)					
Actual Value	<=450	183	(57.7)	192	(60.6)
	>450 to <=480	92	(29.0)	84	(26.5)
	>480 to <=500	21	(6.6)	23	(7.3)
	>500	17	(5.4)	11	(3.5)
Change from Baseline	<=30	229	(72.2)	205	(64.7)
	>30 to <=60	72	(22.7)	90	(28.4)
	>60	12	(3.8)	15	(4.7)
QT - Bazett's Correction Formula (msec)					
Actual Value	<=450	96	(30.3)	94	(29.7)
	>450 to <=480	137	(43.2)	149	(47.0)
	>480 to <=500	40	(12.6)	44	(13.9)
	>500	40	(12.6)	23	(7.3)
Change from Baseline	<=30	211	(66.6)	201	(63.4)
	>30 to <=60	87	(27.4)	92	(29.0)
	>60	15	(4.7)	17	(5.4)

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.1-2 Table 14.3.6-3

7580-011 試験では QTcF について、最大値が 500 msec を超えた被験者は 7 名（5.1%）、変化量の最大値が 60 msec を超えた被験者は 6 名（4.4%）であった。また、QTcB について、最大値が 500 msec を超えた被験者は 14 名（10.2%）、変化量の最大値が 60 msec を超えた被験者は 7 名（5.1%）であった。

表 2.7.4.4.2.2-2 7580-011 試験における治験薬投与後の QTcF 及び QTcB の最大値

Parameter (Unit)	Category	KHK7580 N = 137	
		n	(%)
QTcF - Fridericia's Correction Formula (msec)			
Actual Value	<=450	95	(69.3)
	>450 to <=480	29	(21.2)
	>480 to <=500	6	(4.4)
	>500	7	(5.1)
Change from Baseline	<=30	109	(79.6)
	>30 to <=60	21	(15.3)
	>60	6	(4.4)
QTcB - Bazett's Correction Formula (msec)			
Actual Value	<=450	57	(41.6)
	>450 to <=480	57	(41.6)
	>480 to <=500	9	(6.6)
	>500	14	(10.2)
Change from Baseline	<=30	103	(75.2)
	>30 to <=60	26	(19.0)
	>60	7	(5.1)

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.6-3

7580-012 試験では、QTcF について、最大値が 500 msec を超えた被験者及び変化量の最大値が 60 msec を超えた被験者は各 1 名（2.6%）であった。また、QTcB について、最大値が 500 msec を超えた被験者及び変化量の最大値が 60 msec を超えた被験者は各 3 名（7.7%）であった。

表 2.7.4.4.2.2-3 7580-012 試験における治験薬投与後の QTcF 及び QTcB の最大値

Parameter (Unit)	Category	KHK7580 N = 39	
		n	(%)
QTcF - Fridericia's Correction Formula (msec)			
Actual Value	<=450	30	(76.9)
	>450 to <=480	8	(20.5)
	>480 to <=500	0	
	>500	1	(2.6)
Change from Baseline	<=30	29	(74.4)
	>30 to <=60	9	(23.1)
	>60	1	(2.6)
QTcB - Bazett's Correction Formula (msec)			
Actual Value	<=450	11	(28.2)
	>450 to <=480	17	(43.6)
	>480 to <=500	8	(20.5)
	>500	3	(7.7)
Change from Baseline	<=30	30	(76.9)
	>30 to <=60	6	(15.4)
	>60	3	(7.7)

N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.6-3

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

KHK7580 の安全性に及ぼす内因性要因の影響を検討するため、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象及び副作用を、ICH E5 にて「内因性民族的要因」と定義されるもののうち、性別、年齢別、原疾患別に評価し、その結果を 2.7.4.2.1.1.2.4 に記載した。なお、第 III 相臨床試験における比較的よく見られる有害事象及び副作用を性別（男、女）に集計しそれぞれ表 2.7.4.2.1.1.2.4-1 及び表 2.7.4.2.1.1.2.4-2、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）に集計しそれぞれ表 2.7.4.2.1.1.2.4-3 及び表 2.7.4.2.1.1.2.4-4、原疾患別（糖尿病性腎症、その他）に集計しそれぞれ表 2.7.4.2.1.1.2.4-15 及び表 2.7.4.2.1.1.2.4-16 に示した。

性別に関して、男性と女性で有害事象の発現割合に差は認められなかったが、副作用の発現割合は女性の方が高かった（男性 36.8%、女性 52.7%）。事象別では、男性で発現割合が高かった副作用は認められなかったが、女性では「嘔吐」（男性 2.1%、女性 7.8%）、「悪心」（男性 2.8%、女性 8.4%）、「腹部不快感」（男性 2.1%、女性 6.6%）の発現割合が高かった（表 2.7.4.2.1.1.2.4-1、表 2.7.4.2.1.1.2.4-2）。このように、KHK7580 群全体では、男性と比較して女性の方が副作用の発現割合が高く、事象別では上部消化管障害関連事象である「嘔吐」及び「悪心」の発現割合が高かった。7580-010 試験の KRN1493 群においても同様の傾向が認められ、女性では男性と比較して副作用（男性 55.3%、女性 67.0%）、「嘔吐」（男性 4.0%、女性 11.0%）、「悪心」（男性 9.3%、女性 16.5%）、「腹部不快感」（男性 7.5%、女性 13.2%）の発現割合が高かった（5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-7.3、Table 5.3.5.3.1.4-7.4）。このことから、女性で上部消化管障害関連事象が多く発現したのは、KHK7580 に特有のものではなく、KRN1493 と共通の現象であると考えられた。

年齢別に関して、65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者で有害事象の発現割合に差は認められなかったが、副作用の発現割合は 65 歳以上の被験者の方が高かった（65 歳未満 38.5%、65 歳以上 46.8%）。事象別では、65 歳未満の被験者で発現割合が高かった副作用は認められなかったが、65 歳以上の被験者では「補正カルシウム減少」（65 歳未満 9.2%、65 歳以上 13.2%）及び「下痢」（65 歳未満 1.1%、65 歳以上 4.1%）の発現割合が高かった（表 2.7.4.2.1.1.2.4-3、表 2.7.4.2.1.1.2.4-4）。このように KHK7580 群全体では、65 歳未満の被験者と比較して 65 歳以上の被験者の方が副作用の発現割合が高く、事象別では「補正カルシウム減少」の発現割合が高かった。ただし、その他の低 Ca 血症関連事象である「血中カルシウム減少」（65 歳未満 3.7%、65 歳以上 3.6%）及び「低カルシウム血症」（65 歳未満 2.6%、65 歳以上 1.8%）の発現割合に差は認められなかった（表 2.7.4.2.1.1.2.4-4）。また、各試験における副作用の発現割合は、7580-010 試験で 65 歳未満 43.8%及び 65 歳以上 45.9%、7580-011 試験で 65 歳未満 27.7%及び 65 歳以上 46.3%、7580-012 試験で 65 歳未満 38.1%及び 65 歳以上 55.6%であり、「補正カルシウム減少」の発現割合は、7580-010 試験で 65 歳未満 10.7%及び 65 歳以上 12.8%、7580-011 試験で 65 歳未満 4.8%及び 65 歳以上 11.1%、7580-012 試験で 65 歳未満 14.3%及び 65 歳以上 22.2%であった（5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-8.3、Table 5.3.5.3.1.4-8.4）。以上のように、KHK7580 群における副作用及び「補正カルシウム減少」の年齢別の発現割合の差に試験間で再現性は認められず、低 Ca 血症関連事象においても再現性が認められなかったことから、65 歳以上の高齢者で、KHK7580 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

原疾患別に関して、原疾患が糖尿病性腎症の被験者とその他の被験者では、原疾患がその他の被験者で有害事象及び副作用の発現割合に差は認められなかった。事象別では、糖尿病性腎症の被験者で「補正カルシウム減少」（糖尿病性腎症 14.9%、その他 9.7%）の発現割合が高かったが、その他の被験者で発現割合が高かった副作用は認められなかった（表 2.7.4.2.1.1.2.4-15、表 2.7.4.2.1.1.2.4-16）。このように KHK7580 群全体では、その他の被験者と比較して糖尿病性腎症の被験者の方が「補正カルシウム減少」の発現割合が高かった。ただし、その他の低 Ca 血症関連事象である「血中カルシウム減少」（糖尿病性腎症 3.3%、その他 3.8%）及び「低カルシウム血症」（糖尿病性腎症 2.5%、その他 2.2%）の発現割合に差は認められなかった（表 2.7.4.2.1.1.2.4-16）。また、各試験における「補正カルシウム減少」の発現割合は、7580-010 試験で糖尿病性腎症 15.3%及びその他 10.3%、7580-011 試験で糖尿病性腎症 14.8%及びその他 5.5%、7580-012 試験で糖尿病性腎症 11.1%及びその他 20.0%であった（5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-13.3、Table 5.3.5.3.1.4-13.4）。以上のように、KHK7580 群における「補正カルシウム減少」の原疾患別の発現割合の差に試験間で再現性は認められなかったことから、糖尿病性腎症の被験者で、KHK7580 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

軽度又は中等度の日本人肝機能障害患者及び健康成人を対象として、KHK7580 を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討した 7580-008 試験を実施した（5.3.3.3-1）。当該試験では、Child-Pugh 分類 A の肝機能障害患者（A 群）6 名及び Child-Pugh 分類 B の肝機能障害患者（B 群）6 名、並びにそれぞれ年齢、性別、体重をマッチングさせた健康成人（HA 群及び HB 群）各 6 名に KHK7580 1 mg を単回経口投与した。

KHK7580 1 mg を単回経口投与したときの血漿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.4.5.1-1 に示した。

KHK7580 1 mg を単回経口投与したときの C_{max} は、A 群で 83.7±36.7 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、HA 群で 75.8±17.3 ng/mL、B 群で 67.6±25.2 ng/mL、HB 群で 74.4±34.4 ng/mL であった。A 群及び B 群では、C_{max} 到達後に血漿中 KHK7580 濃度は、それぞれ HA 群及び HB 群と比較して高値で推移した（5.3.3.3-1 Figure 11.4.1.1.1-1）。$AUC_{0-\infty}$ は、A 群で 1861.4±1265.1 ng·h/mL、HA 群で 853.0±231.3 ng·h/mL、B 群で 1129.8±409.4 ng·h/mL、HB 群で 884.5±312.8 ng·h/mL であった。マッチングした健康成人に対する肝機能障害患者の C_{max} の平均値の比は、A 群／HA 群では 1.10、B 群／HB 群では 0.91 であり、健康成人及び肝機能障害患者において顕著な差は認められなかった。また、$AUC_{0-\infty}$ の平均値の比は、A 群／HA 群では 2.18、B 群／HB 群では 1.28 であった。

表 2.7.4.5.1-1 血漿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの基本統計量（7580-008 試験）

Group	n	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
A	6	4.00 (1.00, 8.00)	83.7±36.7	1781.2±1143.8	1861.4±1265.1	13.81±4.17	0.75±0.46	13.4±6.4
HA	6	3.00 (2.00, 4.00)	75.8±17.3	832.9±222.8	853.0±231.3	13.67±6.45	1.25±0.35	26.3±20.6
B	6	4.00 (2.00, 8.00)	67.6±25.2	1097.1±384.2	1129.8±409.4	12.69±3.04	1.09±0.72	17.9±6.5
HB	6	3.50 (3.00, 12.00)	74.4±34.4	797.0±336.5	884.5±312.8[a)]	10.46±2.19[a)]	1.25±0.44[a)]	18.8±7.4[a)]
H	12	3.00 (2.00, 12.00)	75.1±25.9	814.9±272.7	867.3±257.2[b)]	12.21±5.05[b)]	1.25±0.38[b)]	22.9±15.8[b)]

n: Number of subjects used to calculate each parameter, t_{max}: Median (Min, Max) , C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, CL/F, V_z/F: Mean±SD
Group A, mild hepatic impairment with Child-Pugh A; Group HA, subjects in Group H matching to Group A; Group B, moderate hepatic impairment with Child-Pugh B; Group HB, subjects in Group H matching to Group B.
a） n=5
b） n=11
Source: 5.3.3.3-1 Table 14.2.1-3

有害事象は、健康成人では発現しなかったが、A 群で 6 名中 2 名（33.3%）、B 群で 6 名中 1 名（16.7%）に発現した。事象別では、A 群の 1 名（16.7%）に「軟便」、別の 1 名（16.7%）に「アトピー性皮膚炎」及び「上気道の炎症」、B 群の 1 名（16.7%）に「口唇びらん」が発現した。このうち、「軟便」は副作用とされた。

以上の結果から、KHK7580 1 mg を単回経口投与したときの肝機能障害患者における KHK7580 の C_{max} は健康成人と同様であり、$AUC_{0-\infty}$は健康成人より高いことが示された。安全性について、特に問題となるような有害事象は発現しなかった。このように、KHK7580 の薬物動態は肝機能低下により影響を受け、肝機能障害を有する患者では血漿中曝露量が増大する可能性があり、肝機能低下患者に投与する際には注意が必要であると考えられた。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因の検討は行わなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

健康成人男性を対象として、KHK7580 とチトクローム P450（CYP）の各分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A）の基質薬（それぞれテオフィリン、エファビレンツ、レパグリニド、ジクロフェナクナトリウム、タダラフィル）との薬物相互作用を検討した（5.3.3.4-1、2.7.2.2.5.1）。当該試験では、健康成人男性 40 名を対象に、Day 1 に指標薬のカクテルを経口投与し、Day 1～4 に指標薬の薬物動態を評価した。Day 4～20 に KHK7580 6 mg を 1 日 1 回反復経口投与、Day 18 に指標薬のカクテルを経口投与し、Day 18～21 に指標薬の薬物動態を評価した。

いずれの指標薬についても、単独投与及び KHK7580 と併用投与したときの血漿中濃度推移に顕著な差は認められなかった。$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の幾何平均比（KHK7580 併用投与時／単独投与時）の 90%信頼区間は、テオフィリンを除き、いずれの指標薬でも 0.8～1.25 の範囲内であった。テオフィリンではそれぞれ 1.190～1.326 及び 1.192～1.326 であった。C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は、ジクロフェナクを除き、いずれの指標薬でも 0.8～1.25 の範囲内であった。ジクロフェナクでは 0.752～1.099 であった。

以上の結果から、KHK7580 は、各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A）の基質になる薬剤の薬物動態に、顕著な影響を与えないと考えられ、安全性に及ぼす影響もないと考えられた。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）において、死産児率の高値（1 mg/kg 以上）、出生率の低値（3 mg/kg）、生後 4 日の生存率低値（1 mg/kg 以上）、児の体重低値（0.3 mg/kg 以上）が認められた。また、児の感覚反射検査（正向反射反応時間の延長並びに自由落下反射及び瞳孔反射の消失：1 mg/kg 以上）、行動発達検査（オープンフィールド検査における総歩行距離及び立ち上がり回数の高値：0.3 mg/kg 以上）及び生殖器発達（陰茎亀頭包皮分離の遅延：0.3 mg/kg 以上、膣開口の遅延：3 mg/kg）に影響が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2）において、胎児に死亡は認められなかった。

胎児移行性に関する試験（4.2.2.3-4）において、妊娠ラットに ^{14}C-KHK7580 を経口投与したときの放射能は胎盤を介し胎児へ移行することが示された。また、乳汁移行性に関する試験（4.2.2.5-1）において、授乳ラットに ^{14}C-KHK7580 を経口投与したときの放射能は、乳汁中へ移行することが示された。

以上の結果から、第 3 回 DSUR（20[redacted] 年 10 月 18 日～20[redacted] 年 10 月 17 日）において、新たに「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を重要な潜在的リスクに追加し、第 III 相臨床試験の治験実施医療機関へ速やかに情報伝達を行い、説明・同意文書を改訂し、被験者及び医師等にこれらの情報を提供するとともに、避妊及び妊娠した場合の医師への報告について、被験者への指導を徹底するよう注意喚起した。なお、KHK7580 の臨床試験において、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るため、妊婦に対する使用経験はなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

維持透析下の SHPT 患者を対象に KHK7580 の安全性を評価した 7580-003 試験、7580-005 試験、7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験では、1 回投与量として最高 12 mg が経口投与され、安全性が確認された。これらの試験では、KHK7580 を 1 回 12 mg を超えた投与量で経口投与した経験はない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

KHK7580 の臨床試験では、依存性等の薬物乱用を検討項目とする試験は実施していない。また、薬物乱用に関連する有害事象も発現していない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

KHK7580 の臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を検討項目とする試験は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

KHK7580 の臨床試験では、運動能及び機械操作能への影響に関する試験は実施していない。第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）では、MedDRA の SOC で「神経系障害」に属する副作用として、「浮動性めまい」、「頭部不快感」、「感覚鈍麻」、「痙攣発作」等が発現し、「精神障害」に属する副作用として、「失見当識」、「不安障害」が発現したが（表 2.7.4.7-2）、複数の被験者に発現した事象は認められず、運動能及び機械操作能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.7.4.6 市販後データ

2017 年 4 月時点で KHK7580 は世界中のいかなる国又は地域においても市販されていない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
	KHK7580		KRN1493		KHK7580		KHK7580		KHK7580	
[SOC]	N = 317		N = 317		N = 137		N = 39		N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	288	(90.9)	289	(91.2)	136	(99.3)	39	(100.0)	463	(93.9)
[血液およびリンパ系障害]	8	(2.5)	8	(2.5)	6	(4.4)	3	(7.7)	17	(3.4)
鉄欠乏性貧血	4	(1.3)	5	(1.6)	3	(2.2)	3	(7.7)	10	(2.0)
腎性貧血	3	(0.9)	2	(0.6)	1	(0.7)	0		4	(0.8)
貧血	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		3	(0.6)
ヘモグロビン血症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
出血性貧血	0		1	(0.3)	0		0		0	
[心臓障害]	23	(7.3)	14	(4.4)	13	(9.5)	8	(20.5)	44	(8 9)
狭心症	3	(0.9)	0		0		2	(5.1)	5	(1.0)
心筋虚血	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.7)	2	(5.1)	5	(1.0)
動悸	2	(0.6)	0		2	(1.5)	1	(2.6)	5	(1.0)
冠動脈狭窄	2	(0.6)	0		2	(1.5)	0		4	(0.8)
急性心筋梗塞	2	(0.6)	0		1	(0.7)	0		3	(0.6)
不整脈	3	(0.9)	0		0		0		3	(0.6)
心不全	2	(0.6)	0		0		1	(2.6)	3	(0.6)
心房細動	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
急性心不全	2	(0.6)	2	(0.6)	0		0		2	(0.4)
うっ血性心不全	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
心室性期外収縮	2	(0.6)	3	(0.9)	0		0		2	(0.4)
大動脈弁狭窄	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
心房粗動	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
房室ブロック	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
左脚ブロック	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
心筋症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
僧帽弁狭窄症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
プリンツメタル狭心症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
洞性不整脈	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
洞性頻脈	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
上室性期外収縮	0		2	(0.6)	0		1	(2.6)	1	(0 2)
頻脈	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
発作性頻脈	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
不安定狭心症	0		1	(0.3)	0		0		0	
右脚ブロック	0		1	(0.3)	0		0		0	
[先天性、家族性および遺伝性障害]	0		2	(0.6)	0		0		0	
先天性嚢胞性腎疾患	0		2	(0.6)	0		0		0	
[耳および迷路障害]	7	(2.2)	11	(3.5)	7	(5.1)	1	(2.6)	15	(3.0)
回転性めまい	4	(1.3)	5	(1.6)	2	(1.5)	1	(2.6)	7	(1.4)
耳鳴	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(1.5)	0		3	(0.6)
頭位性回転性めまい	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
耳痛	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
耳管開放	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
乗物酔い	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
メニエール病	0		1	(0.3)	0		0		0	
聴力低下	0		1	(0.3)	0		0		0	
耳不快感	0		1	(0.3)	0		0		0	
[内分泌障害]	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(1.5)	0		3	(0.6)
甲状腺嚢腫	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
副甲状腺肥大	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
甲状腺機能低下症	0		1	(0.3)	0		0		0	
[眼障害]	19	(6.0)	22	(6.9)	25	(18.2)	6	(15.4)	50	(10.1)
結膜出血	4	(1.3)	4	(1.3)	4	(2.9)	2	(5.1)	10	(2.0)
白内障	1	(0.3)	1	(0.3)	6	(4.4)	0		7	(1.4)
眼瞼炎	0		0		3	(2.2)	0		3	(0.6)
アレルギー性結膜炎	3	(0.9)	0		0		0		3	(0.6)
眼乾燥	0		1	(0.3)	2	(1.5)	1	(2.6)	3	(0.6)
眼充血	3	(0.9)	3	(0.9)	0		0		3	(0.6)

表 2.7.4.7-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	010				011		012		Total	
	KHK7580		KRN1493		KHK7580		KHK7580		KHK7580	
[SOC]	N = 317		N = 317		N = 137		N = 39		N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼痛	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
硝子体出血	2	(0.6)	1	(0.3)	0		0		2	(0.4)
眼そう痒症	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
前眼房混濁	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
眼精疲労	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
霰粒腫	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
眼出血	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
眼瞼浮腫	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
緑内障	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
虹彩炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
角膜炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
瞼裂斑	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
後嚢部混濁	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
網膜出血	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
網膜静脈閉塞	0		1	(0.3)	0		1	(2.6)	1	(0 2)
ぶどう膜炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
視力低下	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
視力障害	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
硝子体浮遊物	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
眼部不快感	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
黄斑線維症	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
結膜浮腫	0		1	(0.3)	0		0		0	
眼脂	0		2	(0.6)	0		0		0	
眼瞼下垂	0		1	(0.3)	0		0		0	
黄斑浮腫	0		1	(0.3)	0		0		0	
網膜裂孔	0		2	(0.6)	0		0		0	
霧視	0		1	(0.3)	0		0		0	
硝子体混濁	0		1	(0.3)	0		0		0	
[胃腸障害]	113	(35.6)	142	(44.8)	68	(49.6)	17	(43.6)	198	(40.2)
下痢	26	(8.2)	30	(9.5)	16	(11.7)	4	(10.3)	46	(9 3)
嘔吐	27	(8.5)	37	(11.7)	12	(8.8)	3	(7.7)	42	(8 5)
悪心	23	(7.3)	45	(14.2)	16	(11.7)	1	(2.6)	40	(8 1)
腹部不快感	14	(4.4)	35	(11.0)	12	(8.8)	1	(2.6)	27	(5 5)
齲歯	6	(1.9)	5	(1.6)	7	(5.1)	1	(2.6)	14	(2.8)
口内炎	5	(1.6)	3	(0.9)	9	(6.6)	0		14	(2.8)
上腹部痛	10	(3.2)	5	(1.6)	3	(2.2)	0		13	(2.6)
便秘	4	(1.3)	3	(0.9)	8	(5.8)	1	(2.6)	13	(2.6)
腹痛	3	(0.9)	1	(0.3)	6	(4.4)	0		9	(1.8)
軟便	6	(1.9)	4	(1.3)	2	(1.5)	1	(2.6)	9	(1.8)
消化不良	2	(0.6)	7	(2.2)	4	(2.9)	0		6	(1 2)
歯痛	2	(0.6)	0		4	(2.9)	0		6	(1 2)
胃食道逆流性疾患	3	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.7)	1	(2.6)	5	(1.0)
腹部膨満	2	(0.6)	7	(2.2)	2	(1.5)	0		4	(0.8)
腸炎	4	(1.3)	2	(0.6)	0		0		4	(0.8)
びらん性胃炎	3	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		4	(0.8)
大腸ポリープ	3	(0.9)	0		1	(0.7)	0		4	(0.8)
胃潰瘍	3	(0.9)	0		0		0		3	(0.6)
下腹部痛	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
裂肛	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
口唇炎	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
変色便	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
食中毒	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
胃ポリープ	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
胃炎	1	(0.3)	4	(1.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
痔核	1	(0.3)	4	(1.3)	0		1	(2.6)	2	(0.4)
食道不快感	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
痔出血	0		1	(0.3)	2	(1.5)	0		2	(0.4)
口の感覚鈍麻	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
慢性胃炎	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
大腸炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
虚血性大腸炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)

表 2.7.4.7-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	010				011		012		Total	
	KHK7580		KRN1493		KHK7580		KHK7580		KHK7580	
[SOC]	N = 317		N = 317		N = 137		N = 39		N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口内乾燥	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
十二指腸潰瘍	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
十二指腸炎	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
おくび	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
胃出血	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
出血性胃潰瘍	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
歯肉腫脹	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
舌痛	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
血便排泄	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.2)
イレウス	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
腸閉塞	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
過敏性腸症候群	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
食道潰瘍	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
膵嚢胞	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
急性膵炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
歯周病	0		2	(0.6)	0		1	(2.6)	1	(0.2)
肛門周囲痛	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
直腸炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
小腸穿孔	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
出血性口内炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
地図状舌	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
歯の障害	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
歯の脱落	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
心窩部不快感	0		3	(0.9)	1	(0.7)	0		1	(0.2)
胃粘膜病変	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
歯嚢胞	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
腹水	0		1	(0.3)	0		0		0	
潰瘍性大腸炎	0		1	(0.3)	0		0		0	
腸憩室	0		1	(0.3)	0		0		0	
胃十二指腸潰瘍	0		1	(0.3)	0		0		0	
鼡径ヘルニア	0		1	(0.3)	0		0		0	
口唇乾燥	0		1	(0.3)	0		0		0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	23	(7.3)	36	(11.4)	34	(24.8)	7	(17.9)	64	(13.0)
胸部不快感	3	(0.9)	1	(0.3)	5	(3.6)	0		8	(1.6)
発熱	4	(1.3)	2	(0.6)	2	(1.5)	2	(5.1)	8	(1.6)
胸痛	3	(0.9)	2	(0.6)	3	(2.2)	0		6	(1.2)
穿刺部位疼痛	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(1.5)	1	(2.6)	4	(0.8)
適用部位紅斑	1	(0.3)	5	(1.6)	2	(1.5)	0		3	(0.6)
適用部位そう痒感	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(1.5)	0		3	(0.6)
倦怠感	1	(0.3)	4	(1.3)	2	(1.5)	0		3	(0.6)
末梢腫脹	0		1	(0.3)	3	(2.2)	0		3	(0.6)
適用部位皮膚炎	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
適用部位疼痛	0		3	(0.9)	2	(1.5)	0		2	(0.4)
異常感	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
浮腫	0		0		0		2	(5.1)	2	(0.4)
末梢性浮腫	1	(0.3)	1	(0.3)	0		1	(2.6)	2	(0.4)
適用部位皮膚剥脱	0		1	(0.3)	2	(1.5)	0		2	(0.4)
血管ステント閉塞	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
適用部位浮腫	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
無力症	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
疲労	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0.2)
冷感	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
空腹	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)
腫瘤	0		2	(0.6)	1	(0.7)	0		1	(0.2)
疼痛	0		3	(0.9)	1	(0.7)	0		1	(0.2)
口渇	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.2)
潰瘍	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
腎疾患による浮腫	0		0		0		1	(2.6)	1	(0.2)
適用部位内出血	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0.2)
穿刺部位出血	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.2)
血管穿刺部位出血	0		0		1	(0.7)	0		1	(0.2)

表 2.7.4.7-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	010				011		012		Total	
	KHK7580		KRN1493		KHK7580		KHK7580		KHK7580	
[SOC]	N = 317		N = 317		N = 137		N = 39		N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
廃用症候群	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
血管穿刺部位そう痒感	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
適用部位血腫	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
血管穿刺部位炎症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
適用部位裂傷	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
適用部位損傷	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
顔面浮腫	0		1	(0.3)	0		0		0	
圧痛	0		2	(0.6)	0		0		0	
適用部位腫脹	0		1	(0.3)	0		0		0	
血管穿刺部位腫脹	0		1	(0.3)	0		0		0	
適用部位知覚低下	0		1	(0.3)	0		0		0	
[肝胆道系障害]	10	(3.2)	5	(1.6)	3	(2.2)	0		13	(2.6)
胆管結石	2	(0.6)	0		1	(0.7)	0		3	(0.6)
肝機能異常	3	(0.9)	1	(0.3)	0		0		3	(0.6)
胆嚢炎	2	(0.6)	1	(0.3)	0		0		2	(0.4)
胆石症	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
急性胆管炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
急性胆嚢炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
肝臓うっ血	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
肝嚢胞	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
出血性肝嚢胞	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
薬物性肝障害	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
胆嚢ポリープ	0		1	(0.3)	0		0		0	
オッディ括約筋機能不全	0		1	(0.3)	0		0		0	
[免疫系障害]	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(1.5)	0		4	(0.8)
薬物過敏症	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
食物アレルギー	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
季節性アレルギー	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
[感染症および寄生虫症]	157	(49.5)	155	(48.9)	99	(72.3)	30	(76.9)	286	(58.0)
鼻咽頭炎	101	(31.9)	103	(32.5)	84	(61.3)	17	(43.6)	202	(41.0)
インフルエンザ	14	(4.4)	13	(4.1)	7	(5.1)	0		21	(4 3)
咽頭炎	13	(4.1)	4	(1.3)	3	(2.2)	2	(5.1)	18	(3.7)
胃腸炎	9	(2.8)	14	(4.4)	4	(2.9)	3	(7.7)	16	(3 2)
気管支炎	9	(2.8)	3	(0.9)	3	(2.2)	2	(5.1)	14	(2.8)
カテーテル留置部位感染	0		0		0		11	(28.2)	11	(2 2)
歯周炎	6	(1.9)	4	(1.3)	4	(2.9)	0		10	(2.0)
結膜炎	6	(1.9)	7	(2.2)	1	(0.7)	2	(5.1)	9	(1.8)
歯肉炎	2	(0.6)	5	(1.6)	5	(3.6)	1	(2.6)	8	(1.6)
肺炎	5	(1.6)	4	(1.3)	2	(1.5)	1	(2.6)	8	(1.6)
口腔ヘルペス	4	(1.3)	2	(0.6)	4	(2.9)	0		8	(1.6)
爪の皮膚糸状菌症	4	(1.3)	3	(0.9)	3	(2.2)	0		7	(1.4)
毛包炎	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(2.9)	2	(5.1)	7	(1.4)
麦粒腫	4	(1.3)	2	(0.6)	2	(1.5)	0		6	(1 2)
腹膜炎	1	(0.3)	0		1	(0.7)	4	(10.3)	6	(1 2)
足部白癬	2	(0.6)	2	(0.6)	3	(2.2)	1	(2.6)	6	(1 2)
膀胱炎	2	(0.6)	2	(0.6)	3	(2.2)	0		5	(1.0)
爪囲炎	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(2.2)	0		4	(0.8)
鼻炎	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	2	(5.1)	4	(0.8)
口角口唇炎	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.7)	0		3	(0.6)
歯冠周囲炎	3	(0.9)	0		0		0		3	(0.6)
シャント感染	0		4	(1.3)	3	(2.2)	0		3	(0.6)
感染性皮膚嚢腫	0		1	(0.3)	2	(1.5)	1	(2.6)	3	(0.6)
蜂巣炎	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
せつ	0		1	(0.3)	1	(0.7)	1	(2.6)	2	(0.4)
帯状疱疹	2	(0.6)	2	(0.6)	0		0		2	(0.4)
中耳炎	1	(0.3)	0		0		1	(2.6)	2	(0.4)
皮下組織膿瘍	1	(0.3)	1	(0.3)	0		1	(2.6)	2	(0.4)
尿路感染	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
白癬感染	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
憩室炎	1	(0.3)	2	(0.6)	0		0		1	(0 2)
真菌感染	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)

表 2.7.4.7-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	010				011		012		Total	
	KHK7580		KRN1493		KHK7580		KHK7580		KHK7580	
[SOC]	N = 317		N = 317		N = 137		N = 39		N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
膿痂疹	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
肝膿瘍	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
限局性感染	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
慢性中耳炎	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
術後創感染	1	(0.3)	2	(0.6)	0		0		1	(0 2)
歯髄炎	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
膿疱性皮疹	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
敗血症	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
上気道感染	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
筋膿瘍	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
四肢膿瘍	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
肝嚢胞感染	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
細菌性関節炎	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
眼瞼毛包炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
感染性腸炎	1	(0.3)	2	(0.6)	0		0		1	(0 2)
細菌感染	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
ウイルス性腸炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
化膿	1	(0.3)	2	(0.6)	0		0		1	(0 2)
医療機器関連感染	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
膿瘍	0		1	(0.3)	0		0		0	
カンピロバクター胃腸炎	0		1	(0.3)	0		0		0	
ウイルス性胃腸炎	0		1	(0.3)	0		0		0	
外耳炎	0		1	(0.3)	0		0		0	
扁桃炎	0		1	(0.3)	0		0		0	
尿道炎	0		1	(0.3)	0		0		0	
歯肉膿瘍	0		1	(0.3)	0		0		0	
適用部位膿瘍	0		1	(0.3)	0		0		0	
腎嚢胞感染	0		1	(0.3)	0		0		0	
口腔ウイルス感染	0		1	(0.3)	0		0		0	
[傷害、中毒および処置合併症]	106	(33.4)	87	(27.4)	67	(48.9)	9	(23.1)	182	(36.9)
挫傷	30	(9.5)	24	(7.6)	22	(16.1)	4	(10.3)	56	(11.4)
シャント狭窄	20	(6.3)	12	(3.8)	8	(5.8)	0		28	(5.7)
創傷	11	(3.5)	7	(2.2)	11	(8.0)	0		22	(4 5)
擦過傷	14	(4.4)	8	(2.5)	6	(4.4)	1	(2.6)	21	(4 3)
シャント閉塞	8	(2.5)	12	(3.8)	11	(8.0)	0		19	(3 9)
靭帯捻挫	7	(2.2)	4	(1.3)	5	(3.6)	0		12	(2.4)
第 1 度熱傷	2	(0.6)	0		4	(2.9)	0		6	(1 2)
処置による低血圧	3	(0.9)	3	(0.9)	3	(2.2)	0		6	(1 2)
脊椎圧迫骨折	4	(1.3)	0		1	(0.7)	0		5	(1.0)
熱傷	2	(0.6)	3	(0.9)	2	(1.5)	1	(2.6)	5	(1.0)
節足動物刺傷	3	(0.9)	3	(0.9)	1	(0.7)	0		4	(0.8)
転倒	4	(1.3)	4	(1.3)	0		0		4	(0.8)
足骨折	3	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		4	(0.8)
シャント機能不全	4	(1.3)	0		0		0		4	(0.8)
熱中症	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.7)	1	(2.6)	4	(0.8)
皮下血腫	0		1	(0.3)	3	(2.2)	0		3	(0.6)
歯牙損傷	2	(0.6)	0		1	(0.7)	0		3	(0.6)
歯牙破折	1	(0.3)	5	(1.6)	2	(1.5)	0		3	(0.6)
動物咬傷	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
凍瘡	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
上顆炎	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
手骨折	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
裂傷	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
膝蓋骨骨折	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
橈骨骨折	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
創合併症	0		0		1	(0.7)	1	(2.6)	2	(0.4)
処置合併症	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
シャント血栓症	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
爪損傷	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
血液透析合併症	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
足関節部骨折	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)

表 2.7.4.7-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	010				011		012		Total	
	KHK7580		KRN1493		KHK7580		KHK7580		KHK7580	
[SOC]	N = 317		N = 317		N = 137		N = 39		N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
第 2 度熱傷	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
眼内異物	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
上腕骨骨折	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
損傷	0		3	(0.9)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
関節脱臼	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
引っかき傷	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
刺創	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
硬膜下血腫	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
手首関節骨折	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
吻合部狭窄	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
外傷性出血	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
処置後合併症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
骨格損傷	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
上肢骨折	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
腹膜透析合併症	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
陰茎損傷	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
外傷後頚部症候群	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
眼瞼挫傷	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
血管確保部位挫傷	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
動物による引っかき傷	0		1	(0.3)	0		0		0	
節足動物咬傷	0		1	(0.3)	0		0		0	
顔面骨骨折	0		1	(0.3)	0		0		0	
外傷性気胸	0		1	(0.3)	0		0		0	
肋骨骨折	0		2	(0.6)	0		0		0	
口腔内損傷	0		2	(0.6)	0		0		0	
術後発熱	0		1	(0.3)	0		0		0	
処置後出血	0		1	(0.3)	0		0		0	
皮膚損傷	0		1	(0.3)	0		0		0	
シャント瘤	0		1	(0.3)	0		0		0	
皮膚擦過傷	0		1	(0.3)	0		0		0	
骨挫傷	0		1	(0.3)	0		0		0	
処置後腫脹	0		1	(0.3)	0		0		0	
体内異物	0		1	(0.3)	0		0		0	
頭蓋脳損傷	0		1	(0.3)	0		0		0	
眼挫傷	0		1	(0.3)	0		0		0	
[臨床検査]	61	(19.2)	92	(29.0)	26	(19.0)	15	(38.5)	102	(20.7)
補正カルシウム減少	37	(11.7)	50	(15.8)	10	(7.3)	7	(17.9)	54	(11.0)
血中カルシウム減少	11	(3.5)	24	(7.6)	5	(3.6)	2	(5.1)	18	(3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.3)	3	(0.9)	2	(1.5)	2	(5.1)	8	(1.6)
血圧低下	2	(0.6)	3	(0.9)	2	(1.5)	0		4	(0.8)
血圧上昇	1	(0.3)	0		2	(1.5)	0		3	(0.6)
心電図 QT 延長	2	(0.6)	7	(2.2)	1	(0.7)	0		3	(0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(0.7)	1	(2.6)	2	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
血中副甲状腺ホルモン減少	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
心電図 T 波増高	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
ヘモグロビン減少	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
血小板数減少	1	(0.3)	0		0		1	(2.6)	2	(0.4)
体重増加	0		0		1	(0.7)	1	(2.6)	2	(0.4)
便潜血	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
出血時間延長	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
血中クレアチニン増加	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
血中副甲状腺ホルモン増加	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
血中尿酸増加	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
心胸郭比増加	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
眼圧上昇	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
白血球数減少	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
血中リン増加	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
好酸球百分率増加	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)

表 2.7.4.7-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	010				011		012		Total	
	KHK7580		KRN1493		KHK7580		KHK7580		KHK7580	
[SOC]	N = 317		N = 317		N = 137		N = 39		N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝酵素上昇	0		1	(0.3)	0		1	(2.6)	1	(0 2)
便潜血陽性	0		3	(0.9)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
肝機能検査値上昇	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
血中カリウム増加	0		1	(0.3)	0		0		0	
血中トリグリセリド増加	0		1	(0.3)	0		0		0	
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	(0.3)	0		0		0	
肝機能検査異常	0		1	(0.3)	0		0		0	
[代謝および栄養障害]	28	(8.8)	17	(5.4)	8	(5.8)	9	(23.1)	45	(9 1)
低カルシウム血症	11	(3.5)	4	(1.3)	0		0		11	(2 2)
食欲減退	8	(2.5)	11	(3.5)	1	(0.7)	2	(5.1)	11	(2 2)
高カリウム血症	5	(1.6)	1	(0.3)	1	(0.7)	2	(5.1)	8	(1.6)
高リン酸塩血症	1	(0.3)	0		1	(0.7)	3	(7.7)	5	(1.0)
脱水	0		0		1	(0.7)	2	(5.1)	3	(0.6)
糖尿病	1	(0.3)	0		0		1	(2.6)	2	(0.4)
低カリウム血症	0		0		0		2	(5.1)	2	(0.4)
痛風	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
高カルシウム血症	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
高コレステロール血症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
高尿酸血症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
低ナトリウム血症	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
鉄欠乏	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
カルニチン欠損症	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
高アルカリホスファターゼ血症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
高脂血症	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
過小食	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
[筋骨格系および結合組織障害]	64	(20.2)	56	(17.7)	50	(36.5)	7	(17.9)	121	(24.5)
関節痛	17	(5.4)	15	(4.7)	12	(8.8)	1	(2.6)	30	(6 1)
四肢痛	10	(3.2)	11	(3.5)	10	(7.3)	0		20	(4 1)
背部痛	10	(3.2)	9	(2.8)	7	(5.1)	2	(5.1)	19	(3 9)
筋痙縮	8	(2.5)	3	(0.9)	7	(5.1)	2	(5.1)	17	(3.4)
筋肉痛	8	(2.5)	7	(2.2)	4	(2.9)	1	(2.6)	13	(2.6)
頚部痛	3	(0.9)	4	(1.3)	5	(3.6)	0		8	(1.6)
筋骨格痛	4	(1.3)	5	(1.6)	3	(2.2)	0		7	(1.4)
筋骨格硬直	2	(0.6)	0		5	(3.6)	0		7	(1.4)
弾発指	2	(0.6)	4	(1.3)	3	(2.2)	0		5	(1.0)
変形性関節症	2	(0.6)	2	(0.6)	0		2	(5.1)	4	(0.8)
関節炎	2	(0.6)	3	(0.9)	1	(0.7)	0		3	(0.6)
腱鞘炎	1	(0.3)	0		1	(0.7)	1	(2.6)	3	(0.6)
滑液包炎	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
側腹部痛	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
関節腫脹	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
変形性脊椎症	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
頚部脊柱管狭窄症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
関節滲出液	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
腰部脊柱管狭窄症	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
筋炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
関節周囲炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
関節リウマチ	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
滑液嚢腫	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
滑膜炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
筋肉疲労	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
椎間板突出	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
筋骨格系胸痛	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
足変形	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
四肢不快感	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
筋拘縮	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
軟部組織腫瘤	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
足底筋膜炎	0		1	(0.3)	0		0		0	
脊椎すべり症	0		1	(0.3)	0		0		0	

表 2.7.4.7-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	010				011		012		Total	
[SOC]	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	8	(2.5)	5	(1.6)	8	(5.8)	2	(5.1)	18	(3.7)
胃癌	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
腎癌	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
胆管癌	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
乳癌	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
結腸癌	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
脂肪腫	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
腎転移	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
食道癌	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
脂漏性角化症	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
皮膚乳頭腫	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
子宮平滑筋腫	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
大腸腺腫	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
前立腺癌	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
鼻副鼻腔乳頭腫	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
肝細胞癌	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
皮膚の新生物	0		1	(0.3)	0		0		0	
膵癌	0		1	(0.3)	0		0		0	
腎細胞癌	0		1	(0.3)	0		0		0	
[神経系障害]	21	(6.6)	41	(12.9)	29	(21.2)	4	(10.3)	54	(11.0)
頭痛	6	(1.9)	10	(3.2)	10	(7.3)	0		16	(3 2)
脳梗塞	0		2	(0.6)	4	(2.9)	1	(2.6)	5	(1.0)
意識消失	1	(0.3)	2	(0.6)	4	(2.9)	0		5	(1.0)
浮動性めまい	2	(0.6)	8	(2.5)	2	(1.5)	0		4	(0.8)
感覚鈍麻	3	(0.9)	0		1	(0.7)	0		4	(0.8)
手根管症候群	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		3	(0.6)
頭部不快感	2	(0.6)	0		1	(0.7)	0		3	(0.6)
末梢神経麻痺	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
意識変容状態	0		1	(0.3)	0		1	(2.6)	1	(0 2)
頚動脈狭窄	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
頚腕症候群	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
アルツハイマー型認知症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
糖尿病性ニューロパチー	0		1	(0.3)	0		1	(2.6)	1	(0 2)
体位性めまい	1	(0.3)	2	(0.6)	0		0		1	(0 2)
味覚異常	0		2	(0.6)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
てんかん	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
顔面麻痺	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
味覚減退	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
神経痛	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
痙攣発作	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
傾眠	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
一過性脳虚血発作	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
振戦	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
第 6 脳神経麻痺	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
肋間神経痛	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
頚髄神経根障害	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
認知障害	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
下肢静止不能症候群	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
血栓性脳梗塞	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
脳出血	0		1	(0.3)	0		0		0	
コリン作動性症候群	0		1	(0.3)	0		0		0	
高血圧性脳症	0		2	(0.6)	0		0		0	
ミオクローヌス	0		1	(0.3)	0		0		0	
末梢性ニューロパチー	0		3	(0.9)	0		0		0	
坐骨神経痛	0		1	(0.3)	0		0		0	
感覚障害	0		2	(0.6)	0		0		0	
睡眠の質低下	0		1	(0.3)	0		0		0	

表 2.7.4.7-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	010				011		012		Total	
	KHK7580		KRN1493		KHK7580		KHK7580		KHK7580	
[SOC]	N = 317		N = 317		N = 137		N = 39		N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[精神障害]	6	(1.9)	7	(2.2)	6	(4.4)	2	(5.1)	14	(2.8)
不眠症	3	(0.9)	5	(1.6)	2	(1.5)	2	(5.1)	7	(1.4)
譫妄	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
うつ病	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
失見当識	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
悪夢	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
不安障害	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
心血管身体症状症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
抑うつ気分	0		1	(0.3)	0		0		0	
不快気分	0		1	(0.3)	0		0		0	
[腎および尿路障害]	5	(1.6)	5	(1.6)	5	(3.6)	0		10	(2.0)
血尿	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(1.5)	0		3	(0.6)
出血性膀胱炎	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
排尿困難	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
尿閉	2	(0.6)	2	(0.6)	0		0		2	(0.4)
尿路結石	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
腎嚢胞	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
腎嚢胞出血	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
神経因性膀胱	0		1	(0.3)	0		0		0	
[生殖系および乳房障害]	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.7)	1	(2.6)	4	(0.8)
性器出血	1	(0.3)	0		0		1	(2.6)	2	(0.4)
乳房痛	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
前立腺炎	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
会陰痛	0		1	(0.3)	0		0		0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	43	(13.6)	38	(12.0)	29	(21.2)	10	(25.6)	82	(16.6)
上気道の炎症	16	(5.0)	18	(5.7)	13	(9.5)	2	(5.1)	31	(6 3)
咳嗽	5	(1.6)	4	(1.3)	7	(5.1)	1	(2.6)	13	(2.6)
口腔咽頭痛	6	(1.9)	5	(1.6)	6	(4.4)	0		12	(2.4)
喘息	3	(0.9)	1	(0.3)	3	(2.2)	0		6	(1 2)
肺水腫	3	(0.9)	2	(0.6)	1	(0.7)	1	(2.6)	5	(1.0)
呼吸困難	1	(0.3)	0		1	(0.7)	1	(2.6)	3	(0.6)
アレルギー性鼻炎	2	(0.6)	1	(0.3)	0		1	(2.6)	3	(0.6)
口腔咽頭不快感	3	(0.9)	1	(0.3)	0		0		3	(0.6)
しゃっくり	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
鼻漏	2	(0.6)	2	(0.6)	0		0		2	(0.4)
睡眠時無呼吸症候群	0		0		0		2	(5.1)	2	(0.4)
肺気腫	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
鼻出血	1	(0.3)	2	(0.6)	0		0		1	(0 2)
鼻閉	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
誤嚥性肺炎	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
湿性咳嗽	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
血管運動性鼻炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
痰貯留	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
鼻腔腫瘤	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
上気道咳症候群	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
慢性気管支炎	0		1	(0.3)	0		0		0	
労作性呼吸困難	0		1	(0.3)	0		0		0	
あくび	0		1	(0.3)	0		0		0	
鼻痛	0		1	(0.3)	0		0		0	
鼻そう痒症	0		1	(0.3)	0		0		0	
[皮膚および皮下組織障害]	49	(15.5)	41	(12.9)	43	(31.4)	13	(33.3)	105	(21.3)
そう痒症	8	(2.5)	8	(2.5)	7	(5.1)	3	(7.7)	18	(3.7)
皮膚剥脱	5	(1.6)	6	(1.9)	11	(8.0)	0		16	(3 2)
湿疹	6	(1.9)	6	(1.9)	6	(4.4)	1	(2.6)	13	(2.6)
接触性皮膚炎	2	(0.6)	1	(0.3)	8	(5.8)	0		10	(2.0)
発疹	2	(0.6)	3	(0.9)	5	(3.6)	3	(7.7)	10	(2.0)
皮下出血	3	(0.9)	4	(1.3)	3	(2.2)	1	(2.6)	7	(1.4)
紅斑	5	(1.6)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		6	(1 2)
皮膚炎	1	(0.3)	0		2	(1.5)	2	(5.1)	5	(1.0)
蕁麻疹	3	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		4	(0.8)
ざ瘡	1	(0.3)	0		2	(1.5)	0		3	(0.6)

表 2.7.4.7-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	010				011		012		Total	
	KHK7580		KRN1493		KHK7580		KHK7580		KHK7580	
[SOC]	N = 317		N = 317		N = 137		N = 39		N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
水疱	1	(0.3)	0		1	(0.7)	1	(2.6)	3	(0.6)
褥瘡性潰瘍	1	(0.3)	0		1	(0.7)	1	(2.6)	3	(0.6)
皮膚嚢腫	3	(0.9)	2	(0.6)	0		0		3	(0.6)
過角化	1	(0.3)	0		2	(1.5)	0		3	(0.6)
皮脂欠乏性湿疹	0		1	(0.3)	2	(1.5)	0		2	(0.4)
爪の障害	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
脂漏性皮膚炎	0		1	(0.3)	2	(1.5)	0		2	(0.4)
皮膚びらん	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
乾皮症	0		0		1	(0.7)	1	(2.6)	2	(0.4)
血性水疱	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
剥脱性皮膚炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
薬疹	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
皮膚乾燥	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
嵌入爪	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
汗疹	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
掌蹠角皮症	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
痒疹	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
皮膚障害	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
皮膚亀裂	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
皮膚潰瘍	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
爪床出血	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
皮脂欠乏症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
糖尿病性水疱	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
脱毛症	0		1	(0.3)	0		0		0	
円形脱毛症	0		1	(0.3)	0		0		0	
冷汗	0		1	(0.3)	0		0		0	
点状出血	0		1	(0.3)	0		0		0	
全身性皮疹	0		1	(0.3)	0		0		0	
爪破損	0		2	(0.6)	0		0		0	
[外科および内科処置]	3	(0.9)	4	(1.3)	5	(3.6)	1	(2.6)	9	(1.8)
白内障手術	0		1	(0.3)	2	(1.5)	0		2	(0.4)
動静脈瘻手術	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
手根管除圧	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
卵巣嚢腫摘出術	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
デンタルケア	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
抜歯	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
静脈瘤手術	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
大腸ポリープ切除	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
血管形成	0		1	(0.3)	0		0		0	
携行式腹膜カテーテル除去	0		1	(0.3)	0		0		0	
大動脈ステント挿入	0		1	(0.3)	0		0		0	
[血管障害]	17	(5.4)	19	(6.0)	21	(15.3)	7	(17.9)	45	(9 1)
高血圧	4	(1.3)	11	(3.5)	4	(2.9)	7	(17.9)	15	(3.0)
内出血	2	(0.6)	0		9	(6.6)	0		11	(2 2)
末梢動脈閉塞性疾患	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(2.9)	0		6	(1 2)
起立性低血圧	2	(0.6)	0		3	(2.2)	0		5	(1.0)
低血圧	3	(0.9)	1	(0.3)	0		0		3	(0.6)
ショック	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
血管痛	0		2	(0.6)	2	(1.5)	0		2	(0.4)
血腫	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
血液量減少性ショック	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
出血	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
ほてり	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
末梢動脈狭窄	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
末梢冷感	0		1	(0.3)	0		0		0	
末梢動脈瘤	0		1	(0.3)	0		0		0	
静脈閉塞	0		1	(0.3)	0		0		0	
静脈出血	0		1	(0.3)	0		0		0	

表 2.7.4.7-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	010				011		012		Total	
	KHK7580		KRN1493		KHK7580		KHK7580		KHK7580	
[SOC]	N = 317		N = 317		N = 137		N = 39		N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[製品の問題]	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(2.2)	2	(5.1)	6	(1 2)
医療機器破損	0		1	(0.3)	0		1	(2.6)	1	(0 2)
医療機器位置異常	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
医療機器閉塞	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
医療機器接続不具合	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
医療機器損傷	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
医療機器のゆるみ	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-2.1

表 2.7.4.7-2 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	010				011		012		Total	
[SOC]	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any Drug-Related TEAE	142	(44.8)	186	(58.7)	48	(35.0)	18	(46.2)	208	(42.2)
[血液およびリンパ系障害]	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	1	(2.6)	3	(0.6)
貧血	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
鉄欠乏性貧血	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
腎性貧血	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
[心臓障害]	10	(3.2)	6	(1.9)	4	(2.9)	2	(5.1)	16	(3 2)
不整脈	3	(0.9)	0		0		0		3	(0.6)
うっ血性心不全	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
動悸	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
狭心症	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
心房粗動	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
左脚ブロック	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
心不全	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
心筋症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
心筋虚血	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
洞性不整脈	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
上室性期外収縮	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
発作性頻脈	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
心室性期外収縮	1	(0.3)	3	(0.9)	0		0		1	(0 2)
心房細動	0		1	(0.3)	0		0		0	
右脚ブロック	0		1	(0.3)	0		0		0	
[耳および迷路障害]	3	(0.9)	5	(1.6)	1	(0.7)	1	(2.6)	5	(1.0)
回転性めまい	2	(0.6)	3	(0.9)	1	(0.7)	1	(2.6)	4	(0.8)
頭位性回転性めまい	1	(0.3)	2	(0.6)	0		0		1	(0 2)
[内分泌障害]	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(1.5)	0		3	(0.6)
甲状腺嚢腫	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
副甲状腺肥大	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
甲状腺機能低下症	0		1	(0.3)	0		0		0	
[眼障害]	1	(0.3)	1	(0.3)	5	(3.6)	2	(5.1)	8	(1.6)
眼乾燥	0		0		1	(0.7)	1	(2.6)	2	(0.4)
白内障	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
結膜出血	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
眼瞼浮腫	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
緑内障	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
視力低下	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
視力障害	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
眼瞼下垂	0		1	(0.3)	0		0		0	
[胃腸障害]	58	(18.3)	96	(30.3)	25	(18.2)	3	(7.7)	86	(17.4)
悪心	16	(5.0)	36	(11.4)	7	(5.1)	0		23	(4.7)
嘔吐	14	(4.4)	19	(6.0)	5	(3.6)	1	(2.6)	20	(4 1)
腹部不快感	10	(3.2)	29	(9.1)	7	(5.1)	1	(2.6)	18	(3.7)
下痢	10	(3.2)	10	(3.2)	2	(1.5)	0		12	(2.4)
軟便	3	(0.9)	2	(0.6)	1	(0.7)	1	(2.6)	5	(1.0)
便秘	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(1.5)	0		4	(0.8)
腹部膨満	2	(0.6)	6	(1.9)	1	(0.7)	0		3	(0.6)
胃食道逆流性疾患	3	(0.9)	1	(0.3)	0		0		3	(0.6)
腹痛	0		0		2	(1.5)	0		2	(0.4)
下腹部痛	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
腸炎	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
びらん性胃炎	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
口内炎	2	(0.6)	1	(0.3)	0		0		2	(0.4)
口の感覚鈍麻	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
上腹部痛	1	(0.3)	4	(1.3)	0		0		1	(0 2)
口唇炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
大腸炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
消化不良	1	(0.3)	6	(1.9)	0		0		1	(0 2)
おくび	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
変色便	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
胃潰瘍	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)

表 2.7.4.7-2 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	010				011		012		Total	
[SOC]	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃炎	1	(0.3)	2	(0.6)	0		0		1	(0 2)
痔核	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
腸閉塞	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
食道潰瘍	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
急性膵炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
出血性口内炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
地図状舌	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
心窩部不快感	0		3	(0.9)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
食道不快感	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
腹水	0		1	(0.3)	0		0		0	
慢性胃炎	0		1	(0.3)	0		0		0	
潰瘍性大腸炎	0		1	(0.3)	0		0		0	
腸憩室	0		1	(0.3)	0		0		0	
胃十二指腸潰瘍	0		1	(0.3)	0		0		0	
単径ヘルニア	0		1	(0.3)	0		0		0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	7	(2.2)	5	(1.6)	4	(2.9)	1	(2.6)	12	(2.4)
胸部不快感	1	(0.3)	0		2	(1.5)	0		3	(0.6)
胸痛	3	(0.9)	0		0		0		3	(0.6)
適用部位そう痒感	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
倦怠感	1	(0.3)	3	(0.9)	0		0		1	(0 2)
疼痛	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
発熱	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
口渇	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
潰瘍	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
圧痛	0		1	(0.3)	0		0		0	
[肝胆道系障害]	3	(0.9)	3	(0.9)	1	(0.7)	0		4	(0.8)
肝機能異常	3	(0.9)	1	(0.3)	0		0		3	(0.6)
薬物性肝障害	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
肝嚢胞	0		1	(0.3)	0		0		0	
オッディ括約筋機能不全	0		1	(0.3)	0		0		0	
[感染症および寄生虫症]	7	(2.2)	6	(1.9)	3	(2.2)	2	(5.1)	12	(2.4)
歯肉炎	0		0		1	(0.7)	1	(2.6)	2	(0.4)
気管支炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
胃腸炎	1	(0.3)	2	(0.6)	0		0		1	(0 2)
帯状疱疹	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
肝膿瘍	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
限局性感染	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
歯周炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
肺炎	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
歯髄炎	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
皮下組織膿瘍	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
口腔ヘルペス	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
口角口唇炎	0		1	(0.3)	0		0		0	
術後創感染	0		1	(0.3)	0		0		0	
[傷害、中毒および処置合併症]	3	(0.9)	3	(0.9)	0		0		3	(0.6)
シャント狭窄	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
シャント閉塞	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
肋骨骨折	0		1	(0.3)	0		0		0	
歯牙破折	0		1	(0.3)	0		0		0	
[臨床検査]	55	(17.4)	83	(26.2)	18	(13.1)	11	(28.2)	84	(17.0)
補正カルシウム減少	37	(11.7)	50	(15.8)	10	(7.3)	7	(17.9)	54	(11.0)
血中カルシウム減少	11	(3.5)	24	(7.6)	5	(3.6)	2	(5.1)	18	(3.7)
心電図 QT 延長	2	(0.6)	6	(1.9)	1	(0.7)	0		3	(0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
血中副甲状腺ホルモン減少	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
便潜血	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
血中副甲状腺ホルモン増加	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
心電図 T 波増高	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
血小板数減少	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)

表 2.7.4.7-2 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	010				011		012		Total	
[SOC]	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
体重増加	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
白血球数減少	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
好酸球百分率増加	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
血圧低下	0		1	(0.3)	0		0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	(0.3)	0		0		0	
肝機能検査異常	0		1	(0.3)	0		0		0	
便潜血陽性	0		2	(0.6)	0		0		0	
[代謝および栄養障害]	22	(6.9)	13	(4.1)	3	(2.2)	1	(2.6)	26	(5 3)
低カルシウム血症	11	(3.5)	4	(1.3)	0		0		11	(2 2)
食欲減退	8	(2.5)	8	(2.5)	1	(0.7)	1	(2.6)	10	(2.0)
糖尿病	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
痛風	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
高尿酸血症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
高アルカリホスファターゼ血症	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
高脂血症	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
過小食	0		1	(0.3)	0		0		0	
[筋骨格系および結合組織障害]	5	(1.6)	2	(0.6)	5	(3.6)	0		10	(2.0)
筋痙縮	2	(0.6)	0		1	(0.7)	0		3	(0.6)
四肢痛	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0		2	(0.4)
関節痛	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
背部痛	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
関節腫脹	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
関節リウマチ	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
滑膜炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
弾発指	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
四肢不快感	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	3	(0.9)	0		0		0		3	(0.6)
乳癌	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
結腸癌	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
[神経系障害]	6	(1.9)	12	(3.8)	3	(2.2)	1	(2.6)	10	(2.0)
頭部不快感	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
浮動性めまい	0		3	(0.9)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
感覚鈍麻	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
痙攣発作	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0 2)
振戦	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
頚髄神経根障害	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
末梢神経麻痺	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
下肢静止不能症候群	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
血栓性脳梗塞	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
脳梗塞	0		1	(0.3)	0		0		0	
味覚異常	0		2	(0.6)	0		0		0	
顔面麻痺	0		1	(0.3)	0		0		0	
頭痛	0		3	(0.9)	0		0		0	
ミオクローヌス	0		1	(0.3)	0		0		0	
末梢性ニューロパチー	0		1	(0.3)	0		0		0	
感覚障害	0		1	(0.3)	0		0		0	
[精神障害]	2	(0.6)	0		0		0		2	(0.4)
失見当識	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
不安障害	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
[腎および尿路障害]	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
尿路結石	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
血尿	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)
[生殖系および乳房障害]	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
乳房痛	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
前立腺炎	0		0		1	(0.7)	0		1	(0 2)

表 2.7.4.7-2 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

	010				011		012		Total	
[SOC]	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 39		KHK7580 N = 493	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2	(0.6)	3	(0.9)	1	(0.7)	0		3	(0.6)
呼吸困難	1	(0.3)	0		1	(0.7)	0		2	(0.4)
しゃっくり	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
労作性呼吸困難	0		1	(0.3)	0		0		0	
あくび	0		1	(0.3)	0		0		0	
上気道の炎症	0		1	(0.3)	0		0		0	
口腔咽頭痛	0		1	(0.3)	0		0		0	
[皮膚および皮下組織障害]	6	(1.9)	5	(1.6)	2	(1.5)	2	(5.1)	10	(2.0)
そう痒症	4	(1.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	1	(2.6)	6	(1 2)
褥瘡性潰瘍	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
湿疹	0		0		0		1	(2.6)	1	(0 2)
紅斑	0		1	(0.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
蕁麻疹	1	(0.3)	0		0		0		1	(0 2)
脱毛症	0		1	(0.3)	0		0		0	
冷汗	0		1	(0.3)	0		0		0	
発疹	0		1	(0.3)	0		0		0	
[血管障害]	0		4	(1.3)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
高血圧	0		3	(0.9)	1	(0.7)	0		1	(0 2)
血腫	0		1	(0.3)	0		0		0	

MedDRA version 19.0
N：安全性解析対象集団の被験者数、n：発現被験者数
Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-2.2

5.3.3.2-1 Listing 16.2.1-1

Subject ID	Sex	Age (years)	Discontinuation Date (Study Day)	Last Step	Date-Time of the First Dose of Study Drug in Step 1	Date-Time of the Last Dose of Study Drug in Last Step (Study Day)	Reason for Discontinuation	Detail of Reason for Discontinuation
04-01	M	44	2013-12-13 (95)	5	2013-09-10 9:00	2013-12-12 14:44 (94)	Decreased Corrected Calcium	
07-01	M	62	2013-11-07 (31)	1	2013-10-08 9:00	2013-10-08 9:00 (1)	Investigator's Decision	2013/10/23 から 2013/11/6 レグパラ服薬 治験実施計画書逸脱のため治験中止
09-01	M	67	2013-12-11 (72)	4	2013-10-01 9:00	2013-12-10 15:30 (71)	Adverse Events	
12-02	M	61	2014-02-15 (109)	5	2013-10-30 9:00	2014-02-14 10:50 (108)	Investigator's Decision	Ca 値が低下し、iPTH が 900 以上高値となったため
14-01	F	55	2014-01-22 (93)	3	2013-10-22 9:00	2013-12-10 9:00 (50)	Adverse Events	
16-01	M	61	2014-02-07 (102)	5	2013-10-29 9:00	2014-02-07 9:30 (102)	Adverse Events	
17-01	M	53	2014-01-21 (105)	5	2013-10-09 9:00	2014-01-21 8:37 (105)	Decreased Corrected Calcium	
18-01	M	62	2014-02-11 (119)	5	2013-10-16 8:59	2014-02-11 12:24 (119)	Decreased Corrected Calcium	

Study day: (if date >= date of the first dose of study drug) date - date of the first dose of study drug + 1, (if date < date of the first dose of study drug) date - date of the first dose of study drug

5.3.5.1-1 Listing 16.2.1-1

Subject ID	Treatment Group	Sex	Age (years)	Date of the First Dose of Study Drug	Date of the Last Dose of Study Drug	Discontinuation Date(Study Day)	Reason for Discontinuation	Detail of Reason for Discontinuation
01-04	2 mg	M	60			2014-10-03	Eligibility Criterion Violation	2014/10/2 頸部エコーにて甲状腺峡部左葉に甲状腺ガンを疑わせる所見あり。及び前頸部リンパ節の腫大を認めた。
05-02	Placebo	M	56	2014-10-06	2014-10-09	2014-10-10 (5)	Decreased Corrected Calcium	
08-01	2 mg	F	58	2014-09-30	2014-10-14	2014-10-16 (17)	Decreased Corrected Calcium	
12-02	2 mg	M	53	2014-11-18	2014-12-03	2014-12-04 (17)	Decreased Corrected Calcium	
18-02	1 mg	F	65	2014-10-20	2014-11-06	2014-11-06 (18)	Decreased Corrected Calcium	
21-05	0.5 mg	F	35	2014-11-03	2014-11-05	2014-11-06 (4)	Eligibility Criterion Violation	除外基準 13 に抵触していたことが判明したため。
23-02	Placebo	M	73	2014-10-27	2014-11-05	2014-11-05 (10)	Adverse Event	
24-05	KRN1493	M	64	2014-10-06	2014-10-16	2014-10-16 (11)	Decreased Corrected Calcium	
34-04	2 mg	F	45	2014-09-01	2014-09-18	2014-09-18 (18)	Decreased Corrected Calcium	
36-02	KRN1493	M	74	2014-11-11	2014-12-01	2014-12-03 (23)	Decreased Corrected Calcium	
39-09	KRN1493	M	57	2014-11-17	2014-11-17	2014-11-18 (2)	Adverse Event	
40-02	2 mg	M	73	2014-10-07	2014-10-14	2014-10-16 (10)	Adverse Event	

5.3.5.1-2 Listing 16.2.1-1

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	First Dose Date	Discontinued Date	Study Day	Reason for Discontinuation (The details)
KHK7580	002-02	M	72	2015-12-07	2016-02-03	59	Adverse Event
KHK7580	003-04	M	67	2016-02-09	2016-03-23	44	Withdrawal by Subject
KHK7580	006-06	F	42	2015-11-30	2016-06-01	185	Withdrawal by Subject
KHK7580	006-10	F	69	2015-12-07	2016-03-23	108	Withdrawal by Subject
KHK7580	006-16	M	75	2016-02-29	2016-08-03	157	Physician Decision (治験薬最高用量服薬後も i-PTH が十分に低下せず治験継続において安全性に問題があるため)
KHK7580	007-03	F	84		2015-12-11		Eligibility Criterion Violation (甲状腺腫瘍の診断)
KHK7580	009-03	M	66	2015-12-07	2016-04-18	134	Suspension Continued
KHK7580	013-01	M	71	2015-12-21	2016-01-15	26	Withdrawal by Subject
KHK7580	013-04	M	76	2015-12-21	2016-01-20	31	Withdrawal by Subject
KHK7580	016-12	M	39	2016-04-12	2016-05-30	49	Withdrawal by Subject
KHK7580	017-11	F	64	2016-04-04	2016-04-04	1	Eligibility Criterion Violation (除外基準 2 に抵触したため)
KHK7580	018-01	M	68	2015-12-07	2015-12-28	22	Withdrawal by Subject
KHK7580	022-11	F	63	2016-03-21	2016-05-31	72	Adverse Event
KHK7580	023-01	F	68	2016-01-18	2016-02-20	34	Adverse Event
KHK7580	024-06	F	71	2016-02-16	2016-08-09	176	Adverse Event
KHK7580	028-01	M	62	2015-12-14	2016-05-27	166	Physician Decision (効果不十分)
KHK7580	028-08	M	65	2016-03-08	2016-08-23	169	Withdrawal by Subject
KHK7580	030-04	M	63	2016-01-25	2016-03-25	61	Adverse Event
KHK7580	030-06	M	60	2016-01-18	2016-07-06	171	Adverse Event
KHK7580	030-12	M	66	2016-03-28	2016-10-20	207	Adverse Event
KHK7580	031-02	F	62	2016-03-21	2016-06-13	85	Physician Decision (PTH 高値のため)
KHK7580	034-10	M	58	2016-03-07	2016-06-06	92	Adverse Event
KHK7580	035-03	M	66	2015-12-01	2016-02-23	85	Adverse Event
KHK7580	040-06	F	71	2016-01-19	2016-04-26	99	Physician Decision (治験薬による検査値の改善が見込めず、安全性を考慮し、他の治療が必要と判断したため。)
KHK7580	040-12	M	66	2016-03-22	2016-06-21	92	Adverse Event
KHK7580	041-08	M	61	2016-03-01	2016-05-10	71	Withdrawal by Subject
KHK7580	042-07	F	77	2016-02-02	2016-02-23	22	Physician Decision (頸部エコー検査で、甲状腺内に精査を要する腫瘍瘤があると判断したため)
KHK7580	043-07	F	78	2016-01-26	2016-06-21	148	Withdrawal by Subject
KHK7580	045-12	M	45	2016-03-07	2016-04-18	43	Withdrawal by Subject
KHK7580	045-14	F	62	2016-03-14	2016-03-21	8	Adverse Event
KHK7580	046-07	M	65	2016-02-29	2016-09-19	204	Physician Decision (intact-PTH 高値継続 安全性を考慮して中止)

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	First Dose Date	Discontinued Date	Study Day	Reason for Discontinuation (The details)
KHK7580	047-07	F	42	2016-02-23	2016-05-03	71	Physician Decision (吐き気のため薬の増量は困難。そのためデータの改善の見込みがない。これ以上治験を継続するのはメリットがない。治験を終了し、5/3 よりレグパラ 50mg とナウゼリンを再開。オキサロール 2.5μg×3/週も開始とする。)
KHK7580	048-10	M	65	2016-03-29	2016-08-02	127	Adverse Event
KHK7580	049-11	F	71	2016-03-22	2016-10-04	197	Adverse Event
KHK7580	050-18	F	51		2015-12-14		Withdrawal by Subject
KHK7580	050-22	F	38	2016-03-01	2016-05-05	66	Withdrawal by Subject
KHK7580	050-26	F	73	2016-03-22	2016-03-26	5	Withdrawal by Subject
KHK7580	050-31	M	63	2016-04-05	2016-09-20	169	Withdrawal by Subject
KHK7580	054-03	M	65	2016-01-18	2016-01-25	8	Withdrawal by Subject
KHK7580	054-08	M	73	2016-02-15	2016-08-15	183	Withdrawal by Subject
KHK7580	056-07	M	71	2016-03-28	2016-09-12	169	Adverse Event
KHK7580	057-06	M	82	2016-02-29	2016-06-06	99	Withdrawal by Subject
KHK7580	057-09	F	67		2016-03-28		Lost to Follow-up
KHK7580	058-07	M	54	2016-03-21	2016-09-05	169	Withdrawal by Subject
KHK7580	059-06	M	61	2016-03-07	2016-05-18	73	Physician Decision (i-PTH が薬剤の増量にてもコントロールできない程上昇した為)
KHK7580	060-02	M	61	2015-11-30	2016-01-22	54	Eligibility Criterion Violation (プロトコル 9.1 にそぐわないまま投与を開始していたため)
KHK7580	060-12	M	45	2016-02-29	2016-05-16	78	Lost to Follow-up
KHK7580	063-04	F	59	2015-12-14	2016-05-02	141	Adverse Event
KHK7580	064-05	M	80	2016-02-02	2016-02-16	15	Withdrawal by Subject
KHK7580	067-02	F	70	2016-03-14	2016-07-28	137	Suspension Continued
KHK7580	069-12	M	72	2016-03-15	2016-08-31	170	Physician Decision (ビスホスホネート製剤（併用禁止薬）の長期投与を要する状態となったため)
KHK7580	070-05	M	62	2015-12-14	2016-03-09	87	Withdrawal by Subject
KHK7580	077-05	M	73	2016-01-25	2016-05-09	106	Withdrawal by Subject
KHK7580	082-05	M	48	2016-02-02	2016-03-03	31	Withdrawal by Subject
KHK7580	082-08	M	74	2016-03-28	2016-07-11	106	Adverse Event (前立腺癌の治療に専念した方がよいと考える)
KHK7580	083-03	F	43	2015-12-07	2016-04-01	117	Withdrawal by Subject
KHK7580	084-03	M	65	2016-02-22	2016-07-18	148	Physician Decision (補正 Ca 値の低値を招来せしめ、被験者の安全の担保が保証されなくなったため)
KHK7580	086-02	M	69	2016-02-08	2016-05-09	92	Adverse Event
KHK7580	087-01	M	63	2015-12-22	2016-02-16	57	Adverse Event
KHK7580	087-04	F	65	2016-01-19	2016-05-03	106	Adverse Event
KHK7580	087-05	M	81	2016-02-01	2016-03-28	57	Withdrawal by Subject
KHK7580	087-08	M	68	2016-04-05	2016-06-21	78	Adverse Event
KHK7580	088-10	M	72	2016-04-11	2016-05-20	40	Adverse Event (AE の No.2)

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	First Dose Date	Discontinued Date	Study Day	Reason for Discontinuation (The details)
KHK7580	089-06	M	65	2016-03-28	2016-06-20	85	Withdrawal by Subject
KRN1493	004-02	M	72	2015-12-14	2015-12-28	15	Physician Decision (透析条件の変更があったため)
KRN1493	005-11	F	58	2016-03-08	2016-05-10	64	Suspension Continued
KRN1493	006-09	M	57	2015-12-07	2015-12-07	1	Eligibility Criterion Violation (除外基準 3 に抵触)
KRN1493	007-05	M	83	2015-12-15	2016-01-14	31	Adverse Event
KRN1493	009-02	M	78	2015-12-08	2016-02-23	78	Withdrawal by Subject
KRN1493	009-11	F	55	2016-02-16	2016-08-02	169	Suspension Continued
KRN1493	011-04	M	62	2015-12-14	2016-07-04	204	Suspension Continued
KRN1493	014-07	F	72	2016-03-29	2016-05-30	63	Adverse Event
KRN1493	016-02	F	51	2015-12-21	2016-03-14	85	Withdrawal by Subject
KRN1493	018-11	M	67	2016-03-21	2016-04-04	15	Withdrawal by Subject
KRN1493	020-04	M	67	2016-01-25	2016-02-29	36	Withdrawal by Subject
KRN1493	022-01	M	48	2015-12-14	2016-01-22	40	Adverse Event (AE1 の為)
KRN1493	023-06	M	55		2016-03-01		Withdrawal by Subject
KRN1493	024-02	F	63	2016-02-15	2016-06-22	129	Withdrawal by Subject
KRN1493	024-04	M	43	2016-01-18	2016-02-29	43	Adverse Event
KRN1493	024-07	F	71	2016-02-29	2016-06-20	113	Withdrawal by Subject
KRN1493	026-17	M	46	2016-04-11	2016-07-08	89	Suspension Continued
KRN1493	027-03	F	62	2015-12-15	2016-02-23	71	Physician Decision (有害事象及び intactPTH 高値がつづいていることから中止と判断)
KRN1493	033-07	M	51	2016-02-01	2016-07-21	172	Adverse Event
KRN1493	036-03	M	60	2015-12-14	2016-02-19	68	Suspension Continued
KRN1493	036-08	F	66	2016-01-18	2016-03-04	47	Withdrawal by Subject
KRN1493	040-03	M	62	2015-12-15	2015-12-22	8	Adverse Event
KRN1493	045-10	M	52	2016-03-07	2016-09-12	190	Physician Decision (9/5 の補正 Ca0.4mg/dl は検査手順による異常値の可能性が高いと考えるが、治験薬の休薬基準に該当。本日から休薬した場合、プロトコール上治験終了の 10/2 まで治験薬投与再開が不可であることから、被験者の安全性を考慮し、治験中止が妥当と判断する。)
KRN1493	049-09	M	75	2016-02-01	2016-05-02	92	Adverse Event
KRN1493	050-28	F	68	2016-02-22	2016-04-04	43	Withdrawal by Subject
KRN1493	050-29	F	82	2016-03-21	2016-07-11	113	Withdrawal by Subject
KRN1493	052-02	M	63	2016-01-18	2016-01-20	3	Eligibility Criterion Violation (事前検査が最大透析間隔後の透析日に実施していなかったため)
KRN1493	054-04	M	67	2016-01-18	2016-01-25	8	Adverse Event
KRN1493	055-03	F	69	2016-01-18	2016-01-19	2	Eligibility Criterion Violation (事前検査を最大透析間隔後の透析日に実施せず、選択基準に合致しなかったため)
KRN1493	055-10	M	60	2016-03-29	2016-05-27	60	Withdrawal by Subject
KRN1493	056-03	M	68	2015-12-14	2016-02-15	64	Withdrawal by Subject
KRN1493	059-05	F	66	2015-12-22	2016-02-02	43	Adverse Event

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	First Dose Date	Discontinued Date	Study Day	Reason for Discontinuation (The details)
KRN1493	061-02	M	72	2015-11-30	2016-04-18	141	Withdrawal by Subject
KRN1493	061-11	F	72	2016-02-08	2016-02-12	5	Withdrawal by Subject
KRN1493	062-02	F	54	2016-01-25	2016-08-15	204	Suspension Continued
KRN1493	065-05	M	66	2015-12-14	2016-04-27	136	Adverse Event
KRN1493	069-09	M	66	2016-03-08	2016-06-14	99	Suspension Continued
KRN1493	071-12	F	68	2016-03-22	2016-04-12	22	Adverse Event
KRN1493	074-10	F	53	2016-02-29	2016-05-27	89	Adverse Event
KRN1493	077-03	M	63	2015-12-21	2016-06-10	173	Withdrawal by Subject
KRN1493	077-10	F	79	2016-02-16	2016-03-31	45	Withdrawal by Subject
KRN1493	081-03	M	65	2016-02-16	2016-02-22	7	Eligibility Criterion Violation (除外基準 2)に抵触)
KRN1493	082-07	M	69	2016-02-22	2016-04-18	57	Lost to Follow-up
KRN1493	083-05	M	80		2015-12-08		Physician Decision (認知症進行 狭心症疑いのため)
KRN1493	083-08	F	82	2016-02-09	2016-06-21	134	Withdrawal by Subject
KRN1493	084-01	M	76	2016-02-22	2016-05-30	99	Withdrawal by Subject
KRN1493	084-06	M	48	2016-02-22	2016-04-08	47	Withdrawal by Subject
KRN1493	087-03	M	77	2016-01-26	2016-05-24	120	Withdrawal by Subject (治験薬が元で体調不良となり、中止したいと本人より訴えがあったため)
KRN1493	089-07	M	42	2016-03-28	2016-07-13	108	Withdrawal by Subject

5.3.5.2-1 Listing 16.2.1-1

SID	Sex	Age (yrs)	First Dose Date	Discontinued Date	Study Day	Reason for Discontinuation (The details)
04-05	F	53	2015-11-16	2015-12-21	36	Withdrawal by Subject
04-07	F	44	2015-11-17	2016-02-09	85	Adverse Event
04-08	F	65	2015-11-17	2016-02-16	92	Physician Decision (他院入院のため)
04-09	M	76	2015-11-24	2016-11-12	355	Adverse Event
04-12	M	61	2015-11-17	2016-04-05	141	Adverse Event
05-02	F	60	2015-11-23	2016-07-25	246	Adverse Event
05-10	M	66	2015-10-20	2016-07-19	274	Adverse Event
06-02	F	51	2015-10-27	2016-09-27	337	Lost to Follow-up
06-09	F	68	2015-11-30	2016-05-18	171	Withdrawal by Subject
07-03	F	57	2015-11-02	2016-05-16	197	Withdrawal by Subject
07-04	F	73	2015-11-02	2015-12-10	39	Suspension Continued
07-05	M	62	2015-11-24	2016-01-12	50	Adverse Event
08-07	M	62	2015-11-23	2016-09-12	295	Adverse Event
08-08	M	57	2015-11-16	2016-07-25	253	Adverse Event
08-09	F	48	2015-11-16	2016-02-15	92	Suspension Continued
08-11	M	55	2015-11-16	2016-03-01	107	Suspension Continued
09-05	M	48	2015-11-09	2016-10-17	344	Suspension Continued
09-08	M	46	2015-12-07	2015-12-29	23	Withdrawal by Subject
11-08	M	67	2015-10-27	2015-12-24	59	Adverse Event
12-11	M	75	2015-11-16	2016-07-29	257	Lost to Follow-up
13-03	M	68	2015-11-10	2016-03-22	134	Lost to Follow-up
13-04	M	68	2015-10-26	2015-12-04	40	Suspension Continued
14-07	M	75	2015-11-10	2016-11-07	364	Lost to Follow-up (入院中であり、規定の検査実施ができておらず、今後の処方判断が難しいため。)
15-01	F	74	2015-11-10	2015-12-15	36	Withdrawal by Subject

5.3.5.2-2 Listing 16.2.1-1

SID	Sex	Age (yrs)	First Dose Date	Discontinued Date	Week 32 Completed Date	Study Day	Reason for Discontinuation/Week 32 Completed (The details)
01-01	M	57	2015-10-28	2016-04-27		183	Discontinue Treatment
01-03	M	72		2015-12-09			Eligibility Criterion Violation (治験薬投与前に透析条件の変更をしたため)
03-02	M	77	2015-10-27	2016-07-19	2016-06-07	267	Adverse Event
03-04	F	71	2015-11-17	2016-07-11	2016-06-28	238	Adverse Event
03-07	M	51	2015-12-15	2016-04-19		127	Physician Decision (腎移植のため)
04-01	F	48		2015-12-07			Physician Decision (2015/12/7　腹膜炎にて入院となり、透析条件の処方変更が必要となるため、治験参加が好ましくないと判断した。)
06-02	M	53	2015-11-10	2016-11-04	2016-06-22	361	Suspension Continued
06-03	F	62	2015-12-25	2016-05-13		141	Eligibility Criterion Violation (除外基準に抵触しており、対象として不適切であることが判明したため。)
07-01	M	68	2015-11-02	2016-05-30		211	Suspension Continued
07-02	F	71	2015-12-10	2016-04-28		141	Suspension Continued
11-05	F	62	2015-11-12	2016-10-03	2016-06-23	327	Adverse Event
11-08	F	60	2015-12-14	2016-07-25		225	Suspension Continued
11-10	M	68	2015-12-02	2016-07-25	2016-07-13	237	Adverse Event
11-12	F	50	2015-12-17	2016-05-31		167	Adverse Event (重度の消化管出血を合併したため。（食道癌のため）)
12-02	M	67	2015-11-18	2016-02-10		85	Withdrawal by Subject
14-01	M	59	2015-11-10	2016-08-16	2016-06-21	281	Lost to Follow-up (被験者が転居に伴い通院が困難となったため)
15-01	M	77		2015-11-12			Withdrawal by Subject

KHK7580

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

協和発酵キリン株式会社

2.7.5 参考文献

Berlyne et al, 1972
Berlyne GM, Ari JB, Danovitch GM, Blumenthal M. Cataracts of chronic renal failure. Lancet. 1972;1(7749):509-11.

Chen and Goldstein, 2009
Chen Y, Goldstein JA. The Transcriptional Regulation of the Human CYP2C Genes. Current Drug Metabolism. 2009;10:567-78.

Fukagawa et al, 2008
Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, Uchida E, Tsukamoto Y, Iwasaki M, et al. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favourable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:328-35.

Nakamura, 2014
Nakamura M. Current status and outlook of the parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. 内分泌甲状腺外会誌. 2014;31(3):210-3.

Torres et al, 1995
Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. Kidney International. 1995;47:1434-42.

日本透析医学会, 2012
社団法人 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌. 2012;45(4):301-56.

レグパラ®錠 package insert, 2015
レグパラ®錠 12.5 mg, 25 mg, 75 mg [package insert]. 東京: 協和発酵キリン株式会社; 2015.

レグパラ®錠申請資料概要 M273, 2007
レグパラ®錠 25 mg, 75 mg 申請資料概要. 2.7.3 臨床的有効性の概要. 東京, 日本:キリンファーマ株式会社; 2007.