KHK7580

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

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
$1,25(OH)_2D$	1,25-ジヒドロキシビタミン D
25(OH)D	25-ヒドロキシビタミン D
APD	Automated peritoneal dialysis（自動腹膜透析）
CAPD	Continuous ambulatory peritoneal dialysis（連続携行式腹膜透析）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23
HD	Hemodialysis（血液透析）
HDF	Hemodiafiltration（血液濾過透析）
PD	Peritoneal dialysis（腹膜透析）
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set）
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
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
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
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
BLQ	定量下限未満
BMI	Body mass index（体重（kg）/身長（m）^{2}）
Ccr	クレアチニンクリアランス（Creatinine clearance rate）
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
C_{trough}	血漿中濃度のトラフ値
CV	変動係数
eCRF	電子症例報告書（Electronic case report form）
F	生物学的利用率
fe_{urine}	尿中排泄率
fe_{feces}	糞中排泄率
Geo Mean	幾何平均値（Geometric mean）
HBs 抗原	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HCV 抗体	C 型肝炎ウイルス抗体
HIV 抗原・抗体	ヒト免疫不全ウイルス抗原・抗体
HTLV-1 抗体	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型抗体
IC_{50}	50%阻害濃度（50% inhibition concentration）
KRN1493	シナカルセト塩酸塩
KRN1493/04-A10 試験	血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした KRN1493 プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（第 III 相）（試験番号：KRN1493/04-A10）
LLT	MedDRA における下層語
LOCF	事後検査を除く最終の評価可能な値で補完（Last Observation Carried Forward）
MedDRA	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
MedDRA/J	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集日本語版
MRT	平均滞留時間

用語	定義
PR 間隔	心電図における P 波の開始から QRS 波の開始までの時間
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set）
PT	MedDRA における基本語
PTA	経皮的血管形成術
PT-INR	プロトロンビン時間国際標準化比
QRS 間隔	心電図における Q 波の開始から S 波の終了までの時間
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	心拍数で補正した QT 間隔（Fridericia 法で補正された QTc、Bazett 法で補正された QTc）
$R_{obs,AUC0-24}$	AUC_{0-24} から算出した累積係数
$R_{obs,Cmax}$	C_{max} から算出した累積係数
$R_{obs,Ctrough}$	C_{trough} から算出した累積係数
Scr	血清クレアチニン濃度
SOC	MedDRA における器官別大分類
$t_{1/2}$	血漿中消失半減期
TEAE	有害事象（Treatment-emergent adverse event）
t_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間
V_z/F	消失相におけるみかけの分布容積
健康成人（7580-008 試験）	7580-008 試験における健康成人は、肝機能障害を有しておらず、かつ他の重大な現病も有していない成人とする。
最終投与終了（7580-003 試験）	反復投与期の Day 15 及び延長投与期の Day 8。中止被験者は中止時の直近。
指標薬（7580-009 試験）	CYP 分子種に対する特異性が高く、阻害又は誘導による薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬
終了時検査（7580-003 試験）	各被験者の最終ステップで終了時検査を実施する。反復投与期及び延長投与期で治験を終了する場合は、それぞれ Day 15 及び Day 8 の 1 週間後に終了時検査を実施する。なお、単回投与期で終了する場合は、Day 7 の検査を終了時検査とみなす。
治験期間	各試験における各被験者の治験期間は、同意取得日から治験終了時（中止時）検査終了までとする。
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師
治験薬投与日、投与後経過時間、投与後経過週	治験薬を投与開始した日を Day 1 とし、投与前日を Day −1 とする。治験薬投与後の経過時間は、投与後〇時間とする。Day 1 を Week 0 とし、投与開始後 X 週の検査日を Week X とする。
被験者番号	国内試験では、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」又は「どちらとも言えない」と判定された有害事象
ベースライン	特に断りのない限り、治験薬投与開始前（Week 0）の検査値をベースラインとする。

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.7.6 個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1 健康成人を対象とした KHK7580 の食事の影響試験（試験番号：7580-013）（5.3.1.1-1） 11
2.7.6.1.1 試験方法の概略 11
2.7.6.1.2 治験対象被験者 16
2.7.6.1.3 試験結果 18
2.7.6.1.3.1 薬物動態 18
2.7.6.1.3.2 安全性 22
2.7.6.1.4 結論 22
2.7.6.2 KHK7580 の健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験（試験番号：7580-001）（5.3.3.1-1） 23
2.7.6.2.1 試験方法の概略 23
2.7.6.2.2 治験対象被験者 29
2.7.6.2.3 試験結果 32
2.7.6.2.4 結論 56
2.7.6.3 KHK7580 の健康成人男性を対象とした第 I 相反復投与試験（試験番号：7580-002）（5.3.3.1-2） 57
2.7.6.3.1 試験方法の概略 57
2.7.6.3.2 治験対象被験者 64
2.7.6.3.3 試験結果 66
2.7.6.3.4 結論 84
2.7.6.4 KHK7580 の健康成人男性を対象としたマスバランス試験（試験番号：7580-006）（5.3.3.1-3） 85
2.7.6.4.1 試験方法の概略 85
2.7.6.4.2 治験対象被験者 91
2.7.6.4.3 試験結果 92
2.7.6.4.1 結論 100
2.7.6.5 KHK7580 の血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 I／II 相臨床試験（試験番号：7580-003）（5.3.3.2-1） 101
2.7.6.5.1 試験方法の概略 101
2.7.6.5.2 治験対象被験者 107
2.7.6.5.3 試験結果 112
2.7.6.5.4 結論 144
2.7.6.6 KHK7580 の腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 I 相臨床試験（試験番号：7580-004）（5.3.3.2-2） 145
2.7.6.6.1 試験方法の概略 145

2.7.6.6.2 治験対象被験者 149
2.7.6.6.3 試験結果 152
2.7.6.6.4 結論 165
2.7.6.7 肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（試験番号：7580-008）（5.3.3.3-1） 166
2.7.6.7.1 試験方法の概略 166
2.7.6.7.2 治験対象被験者 171
2.7.6.7.3 試験結果 174
2.7.6.7.3.1 薬物動態 174
2.7.6.7.3.2 薬力学 178
2.7.6.7.3.3 安全性 186
2.7.6.7.4 結論 187
2.7.6.8 健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験（試験番号：7580-009）（5.3.3.4-1） ... 188
2.7.6.8.1 試験方法の概略 188
2.7.6.8.2 治験対象被験者 194
2.7.6.8.3 試験結果 196
2.7.6.8.3.1 薬物動態 196
2.7.6.8.3.2 薬力学 202
2.7.6.8.3.3 安全性 206
2.7.6.8.4 結論 206
2.7.6.9 KHK7580 の血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 II 相臨床試験（試験番号：7580-005）（5.3.5.1-1） 207
2.7.6.9.1 試験方法の概略 207
2.7.6.9.2 治験対象被験者 213
2.7.6.9.3 試験結果 218
2.7.6.9.4 結論 244
2.7.6.10 血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 III 相臨床試験（試験番号：7580-010）（5.3.5.1-2） 245
2.7.6.10.1 試験方法の概略 245
2.7.6.10.2 治験対象被験者 252
2.7.6.10.3 試験結果 257
2.7.6.10.3.1 有効性 257
2.7.6.10.3.2 安全性 270
2.7.6.10.4 結論 390
2.7.6.11 血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 III 相臨床試験（長期投与試験）（試験番号：7580-011）（5.3.5.2-1） 392
2.7.6.11.1 試験方法の概略 392
2.7.6.11.2 治験対象被験者 399
2.7.6.11.3 試験結果 404
2.7.6.11.4 結論 469
2.7.6.12 腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 III 相臨床試験（一般臨床試験）（試験番号：7580-012）（5.3.5.2-2） 471
2.7.6.12.1 試験方法の概略 471

2.7.6.12.2 治験対象被験者 478
2.7.6.12.3 試験結果 482
2.7.6.12.3.1 有効性 482
2.7.6.12.3.2 安全性 492
2.7.6.12.4 結論 515

2.7.6 個々の試験のまとめ

個々の臨床試験の概略を一覧表にまとめ、表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧表

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
7580-013 第 I 相 国内	薬物動態 安全性 食事の影響	非盲検 クロスオーバー 臨床薬理	健康成人男性	KHK7580（錠剤） 2 mg 経口投与 A 群： 第 I 期（食後） 第 II 期（絶食下） B 群： 第 I 期（絶食下） 第 II 期（食後）	16 名（A 群 8 名、B 群 8 名）	第 I 期及び第 II 期の各期の Day 1 に単回投与	完了 完全な報告書	5.3.1.1-1
7580-001 第 I 相 国内	安全性 薬物動態 薬力学	単盲検 ランダム化 プラセボ対照 臨床薬理	健康成人男性	プラセボ KHK7580（カプセル剤）0.3、1、3、6、12、20、30 mg 経口投与	0.3 mg：6 名 1 mg：6 名 3 mg：6 名 6 mg：6 名（絶食下）、6 名（食後） 12 mg：6 名 20 mg：6 名 プラセボ：14 名	単回	完了 完全な報告書	5.3.3.1-1
7580-002 第 I 相 国内	安全性 薬物動態 薬力学	単盲検 ランダム化 プラセボ対照 臨床薬理	健康成人男性	プラセボ KHK7580（カプセル剤） 6、12 mg 経口投与	6 mg：6 名 12 mg：6 名 プラセボ：6 名	1 日 1 回 8 日間	完了 完全な報告書	5.3.3.1-2
7580-006 第 I 相 海外	マスバランス 薬物動態 安全性 薬力学	非盲検 臨床薬理	健康成人男性	パート 1（消失経路及びマスバランス） [^{14}C]KHK7580（溶液） 1 mg 経口投与 パート 2（F 及び薬物動態） KHK7580（カプセル剤） 1 mg 経口投与 [^{14}C]KHK7580（注射剤） 4 μg 静脈内投与	パート 1：6 名 パート 2：5 名	単回（1 日間）	完了 完全な報告書	5.3.3.1-3

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧表（続き）

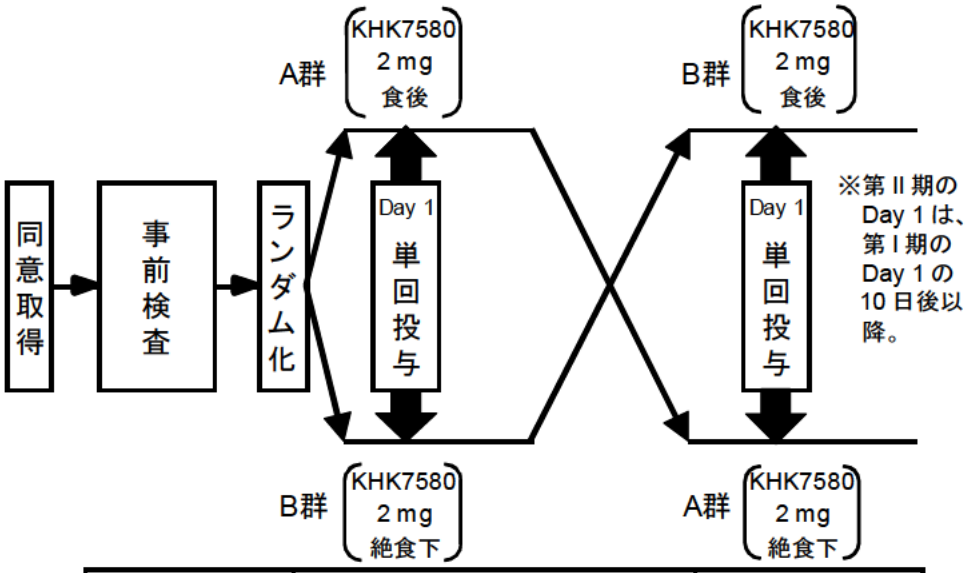
試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
7580-003 第 I/II 相 国内	安全性 薬物動態 薬力学	非盲検 用量反応 個体内漸増	HD 施行中の SHPT 患者	単回投与期 KHK7580（カプセル剤） 1、4、12 mg 経口投与 反復投与期 KHK7580（カプセル剤） 1、4 mg 経口投与 延長投与期 KHK7580（カプセル剤） 8 、12 mg 経口投与	単回投与期： 1 mg 29 名 4 mg 28 名 12 mg 26 名 反復投与期： 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	完了 完全な報告書	5.3.3.2-1
7580-004 第 I 相 国内	安全性 薬物動態 薬力学	非盲検	PD 施行中の SHPT 患者	KHK7580（カプセル剤） 1 mg 経口投与	9 名	単回	完了 完全な報告書	5.3.3.2-2
7580-008 第 I 相 国内	薬物動態 安全性 薬力学	非盲検 臨床薬理	軽度及び中等度肝機能障害患者 健康成人（肝機能障害患者に対して年齢は±10 歳、性別は 100%、体重は±20%でマッチング）	KHK7580（錠剤） 1 mg 経口投与	軽度肝機能障害患者：6 名 中等度肝機能障害患者：6 名 健康成人：12 名	単回	完了 完全な報告書	5.3.3.3-1
7580-009 第 I 相 国内	薬物相互作用 安全性 薬力学	非盲検 臨床薬理	健康成人男性	KHK7580（錠剤） 6 mg 経口投与 指標薬： テオフィリン 100 mg エファビレンツ 200 mg レパグリニド 0.25 mg ジクロフェナクナトリウム 25 mg タダラフィル 5 mg	40 名	KHK7580：1 日 1 回 17 日間（Day 4～20）反復投与 指標薬：1 日 1 回 2 日間経口投与（Day 1 及び Day 18 の各 1 日間）	完了 完全な報告書	5.3.3.4-1

表 2.7.6-1　臨床試験の一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
7580-005 第 II 相 国内	有効性 安全性	二重盲検 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） 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： 0.5 mg 31 名 1 mg 30 名 2 mg 30 名 KRN1493： 25 mg 30 名	1 日 1 回 3 週間	完了 完全な報告書	5.3.5.1-1
7580-010 第 III 相 国内	有効性 安全性	二重盲検 ランダム化 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	KHK7580：317 名 KRN1493：317 名	1 日 1 回 30 週間 （用量調整期：28 週間、評価期：2 週間）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-2
7580-011 第 III 相 国内	安全性 有効性	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	完了 完全な報告書	5.3.5.2-1
7580-012 第 III 相 国内	有効性 安全性	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）	完了 完全な報告書	5.3.5.2-2

2.7.6.1 健康成人を対象としたKHK7580の食事の影響試験（試験番号：7580-013）（5.3.1.1-1）

2.7.6.1.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK7580 最終製剤の健康成人に対する食事の影響試験
実施国（施設数）	日本（1）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験の目的	健康成人男性を対象として、KHK7580 の薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性について、最終製剤を用いて検討する。
開発フェーズ	第 I 相
試験方法	治験デザインの概略図を以下に示した。健康成人男性を対象として、被験者 16 名を A 群（8 名、第 I 期：食後→第 II 期：絶食下）、B 群（8 名、第 I 期：絶食下→第 II 期：食後）にランダムに割り付け、KHK7580 2 mg 錠 1 錠を各期に単回経口投与した。非盲検下で食後投与と絶食下投与の 2 群×2 期クロスオーバー法により KHK7580 の薬物動態に対する食事の影響を検討した。なお、両群とも第 II 期の治験薬投与日は、第 I 期の治験薬投与日の 10 日後以降とした。 治験デザインの概略図  事前検査期：Day −28～−2 第 I 期：Day −1～第 II 期 Day −1 の前日 第 II 期：Day −1～4
被験者数	計画時 目標被験者数：治験薬投与被験者として合計 16 名（A 群 8 名、B 群 8 名） 設定根拠 食事の影響試験に関するガイダンス（Food and Drug Administration, 2002）を参考にし、1 群 8 名、計 16 名と設定した。なお、目標被験者数 16 名は薬物動態パラメータの変動係数が 25%のとき、同等性の許容域（0.8～1.25）、有意水準 10%と仮定した下で、絶食下と食後の薬物動態パラメータの比の信頼区間が同等性の許容域に含まれる確率が 77%となる被験者数である。また、計算に用いた薬物動態パラメータの変動係数は KHK7580 の健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験（7580-001 試験）の薬物動態の C_{max} 及び AUC_{0-t} を参考に 25%とした。

項目	内容
	解析時 治験薬投与被験者数 ：16 名（A 群 8 名、B 群 8 名） 薬物動態解析対象集団 ：16 名（A 群 8 名、B 群 8 名） 安全性解析対象集団 ：16 名（A 群 8 名、B 群 8 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 健康成人男性 **組入れ基準** 1） 本治験への参加に関し、本人からの自由意思による文書同意が得られている者 2） 同意取得時に 20 歳以上 40 歳未満の日本人男性 3） 事前検査時に BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の者 **除外基準** 1） 消化器系疾患（消化性潰瘍、逆流性食道炎等）の既往歴又は現病を有する者（ただし、虫垂炎の既往は除く） 2） 治療を必要とする現病歴を有する者 3） 第 I 期の治験薬投与開始前の血液生化学検査−2 における血清 Ca 濃度が施設基準値の下限未満の者 4） 第 I 期の治験薬投与開始前の 12 誘導心電図検査において臨床的に有意な異常が認められた者 5） 精神疾患の既往歴又は現病歴を有する者 6） アルコール若しくは薬物依存症の者又は事前検査の乱用薬物検査で全項目陰性とならなかった者 7） 薬物アレルギーの既往歴又は現病歴を有する者 8） 症状のあるアレルギーの現病歴を有する者 9） 事前検査の感染症検査で全項目陰性とならなかった者 10） 第 I 期の治験薬投与開始前 2 週以内に薬剤（一般用医薬品、外用剤、ビタミン剤、漢方薬を含む）を使用した者 11） 第 I 期の治験薬投与開始前 2 週以内に喫煙した者又はニコチン含有の喫煙補助剤を使用した者 12） 第 I 期の治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に入院し、治療を受けた者、又は 200 mL 以上の採血（全血献血、成分献血を含む）をした者 13） 第 I 期の治験薬投与開始前 4 ヵ月以内に他の治験薬の臨床試験に参加し、実際に投与を受けた者 14） 第 I 期の入院日から第 II 期の治験薬投与後 3 ヵ月まで単独又は組合せで使用したときに有効性の高い方法（例えば、コンドームの使用等）で避妊することに同意しなかった者 15） 過去に KHK7580 の投与を受けた者 16） その他、治験責任医師等が本治験への参加に対して好ましくないと判断した者
使用薬剤	KHK7580：2 mg 錠（ロット [redacted]）
用法・用量、投与期間	坐位にておよそ 150 mL の水とともに KHK7580 を単回経口投与した（第 I 期及び第 II 期、計 2 日）。食後投与の場合は食事時間を 20 分以内とし、食後 10 分以内に投与した。絶食下投与の場合は 10 時間以上の絶食後に投与した。
検査・観察時期	観察・調査・検査スケジュールを表 2.7.6.1.1-1及び表 2.7.6.1.1-2に示す。

項目	内容
評価項目	**薬物動態** • 血漿中 KHK7580 濃度 • 薬物動態パラメータ **安全性** • 有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 心電図
統計手法	特に断りのない限り、カテゴリカルデータは頻度と割合で、連続データは基本統計量で、投与条件（絶食下、食後）別に要約した。基本統計量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出した。 **薬物動態の評価** 1） 薬物動態の要約 各採血時点での血漿中 KHK7580 濃度と薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、MRT、k_{el}）を投与条件（絶食下、食後）別に基本統計量で要約した。C_{max} 及び AUC_{0-t} では、個々の被験者における食後投与の絶食下投与に対する比の基本統計量に加え、変動係数、幾何平均値を算出した。 平均血漿中 KHK7580 濃度推移を投与条件間で比較した図を作成した。 2） 個々の薬物動態 各採血時点における血漿中 KHK7580 濃度、薬物動態パラメータを個々の被験者について示した。C_{max} 及び AUC_{0-t} では、個々の被験者における食後投与の絶食下投与に対する比を算出した。 血漿中 KHK7580 濃度推移を投与条件間で比較した図を被験者ごとに作成した。 3） 食事の影響の評価 C_{max} 及び AUC_{0-t} は対数変換し、投与条件、投与時期、投与群を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析により、C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数値の平均値の差（食後投与の絶食下投与に対する差）の 90%信頼区間を示した。 t_{max}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、MRT、k_{el} では食事、投与時期、投与群を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析により、絶食下と食後の平均値が等しいとおいた帰無仮説に基づく検定結果を記載した。なお、t_{max} を除くパラメータの値は対数変換をして解析した。 **安全性の解析** 1） 有害事象 発現した有害事象は eCRF 記載名をもとに MedDRA version 19.0 で読み替え、有害事象の内容を被験者ごとに一覧表に示した。 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を「副作用」と定義した。また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、重篤な有害事象以外で治験薬投与の中止又は治験の中止に至った事象を「他の重要な有害事象」と定義した。また、eCRF 記載名、LLT、PT、SOC がすべて同一のものは 1 件として表示することとした。 2） 臨床検査 血液学的検査、血液生化学検査−1 及び 2、尿検査は検査値を一覧に示した。 3） バイタルサイン バイタルサインは検査結果を一覧に示した。 4） 心電図検査 標準 12 誘導心電図は検査結果を一覧に示した。

表2.7.6.1.1-1 観察・調査・検査スケジュール（事前検査、第 I 期（Day −1〜4））

期間	事前検査	第 I 期																						
時期	Day −28〜−2	Day −1	Day 1													Day 2				Day 3			Day 4	
時刻 a)			投与前	8時30分	9時00分	9時15分	9時30分	10時	11時	12時	13時	15時	17時	19時	21時	9時	13時	19時	21時	9時	13時	19時	9時	中止時
経過時間(h)				−0.5	0	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12	24	28	34	36	48	52	58	72	
同意取得	X b)																							
入院		←																						X
食事 c)		X		X d)							X			X		X	X	X		X	X	X		
治験薬の投与					X																			
被験者背景	X																							
適格性調査	X	X	X																					
医師の診察及び問診	X	X	X	X	←																			X
血液学的検査 血液生化学検査−1※1 尿検査	X	X	X																				X	X
血液生化学検査−2※2	X	X	X													X				X			X	X
12 誘導心電図	X	X	X																				X	X
バイタルサイン	X	X	X													X				X			X	X
感染症・乱用薬物検査	X																							
身長	X																							
体重	X	X	X																				X	X
血漿中 KHK7580 濃度			X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X			X	X			X	X e)
併用薬の確認	←																							X
有害事象					←																			X

※1：TP、AST、ALT、LDH、T-Bil、D-Bil、ALP、γ-GTP、ChE、CK、BUN、CRE、UA、Na、Cl、K、Mg、T-Cho、TG、Glu
※2：intact 副甲状腺ホルモン（PTH）、Ca、補正 Ca、Alb、P
a) 時刻は治験薬を午前 9 時に投与したと想定した場合の目安
b) 事前検査前までに取得した。
c) Day 1 の朝食以外の食事の時刻は目安。食事時刻と検査時刻が重なる場合は、検査終了後に食事を摂った。
d) A 群のみ
e) Day 4（治験薬投与後 72 時間）の採血を終了した後に本治験を中止した場合は実施不要とすることとした。

表2.7.6.1.1-2 観察・調査・検査スケジュール（第 II 期）

期間	第 II 期																						
時期	Day −1	Day 1[c]													Day 2				Day 3			Day 4	
時刻[a]		投与前	8時30分	9時00分	9時15分	9時30分	10時	11時	12時	13時	15時	17時	19時	21時	9時	13時	19時	21時	9時	13時	19時	9時	中止時
経過時間(h)			−0.5	0	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12	24	28	34	36	48	52	58	72	
入院	←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	X
食事[b]	X		X[d]							X			X		X	X	X		X	X	X		
治験薬の投与				X																			
被験者背景																							
適格性調査																							
医師の診察及び問診	X	X	X	→	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	X
血液学的検査 血液生化学検査−1※1 尿検査		X																				X	X
血液生化学検査−2※2		X													X				X			X	X
12 誘導心電図		X																				X	X
バイタルサイン		X													X				X			X	X
感染症・乱用薬物検査																							
身長																							
体重		X																				X	X
血漿中 KHK7580 濃度		X			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X			X	X			X	X[f]
併用薬の確認	→	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	X
有害事象[e]	→	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	X

※1：TP、AST、ALT、LDH、T-Bil、D-Bil、ALP、γ-GTP、ChE、CK、BUN、CRE、UA、Na、Cl、K、Mg、T-Cho、TG、Glu
※2：intact PTH、Ca、補正 Ca、Alb、P
a) 時刻は治験薬を午前 9 時に投与したと想定した場合の目安
b) Day 1 の朝食以外の食事の時刻は目安。食事時刻と検査時刻が重なる場合は、検査終了後に食事を摂った。
c) 第 II 期の Day 1 は第 I 期の Day 1 から 10 日後以降とした。
d) B 群のみ
e) 第 II 期の治験薬投与までは第 I 期の有害事象として扱った。
f) 第 II 期の治験薬投与までに中止した場合は、実施不要とすることとした。

2.7.6.1.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.2-1に示した。

本治験への参加について文書による同意が得られた被験者のうち適格性が確認された 16 名を、A 群（8 名、第 I 期：食後→第 II 期：絶食下）又は B 群（8 名、第 I 期：絶食下→第 II 期：食後）のいずれかにランダムに割り付けた。

実施したいずれの群においても治験薬投与後中止した被験者は認められず、すべての被験者が治験を完了した。

表2.7.6.1.2-1 被験者の内訳

	Total N = 16		KHK7580 Group A N = 8		KHK7580 Group B N = 8	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Period I						
Received investigational product	16	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
Discontinued	0		0		0	
Period II						
Received investigational product	16	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
Discontinued	0		0		0	
Completed	16	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)

Source: 5.3.1.1-1 Table 10.1-1

2）人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団（同一集団）16 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1.2-2に示した。

A 群及び B 群の各 8 名について、年齢（平均値、以下同様）はそれぞれ 24.0 歳及び 26.6 歳、体重はそれぞれ 60.81 kg 及び 62.60 kg、身長はそれぞれ 171.30 cm 及び 170.83 cm、BMI はそれぞれ 20.71 kg/m^2 及び 21.33 kg/m^2 であった。

表2.7.6.1.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性

		KHK7580	
		Group A	Group B
		N = 8	N = 8
Age (yrs)	N	8	8
	Mean	24.0	26.6
	SD	3.6	5.4
	Min	21	22
	Median	22.0	25.5
	Max	31	39
Height (cm)	n	8	8
	Mean	171.30	170.83
	SD	4.32	6.48
	Min	165.0	161.8
	Median	171.90	170.15
	Max	177.4	183.0
Weight (kg)	n	8	8
	Mean	60.81	62.60
	SD	7.16	10.22
	Min	50.3	49.6
	Median	61.10	58.95
	Max	72.0	79.5
BMI (kg/m^2)	n	8	8
	Mean	20.71	21.33
	SD	2.18	2.14
	Min	18.4	18.9
	Median	19.90	20.55
	Max	24.3	24.3
Past Medical History	N	5 (62.5)	8 (100.0)
	Y	3 (37.5)	0
Current Medical History	N	6 (75.0)	5 (62.5)
	Y	2 (25.0)	3 (37.5)

Source: 5.3.1.1-1 Table 11.2-1

2.7.6.1.3 試験結果

2.7.6.1.3.1 薬物動態

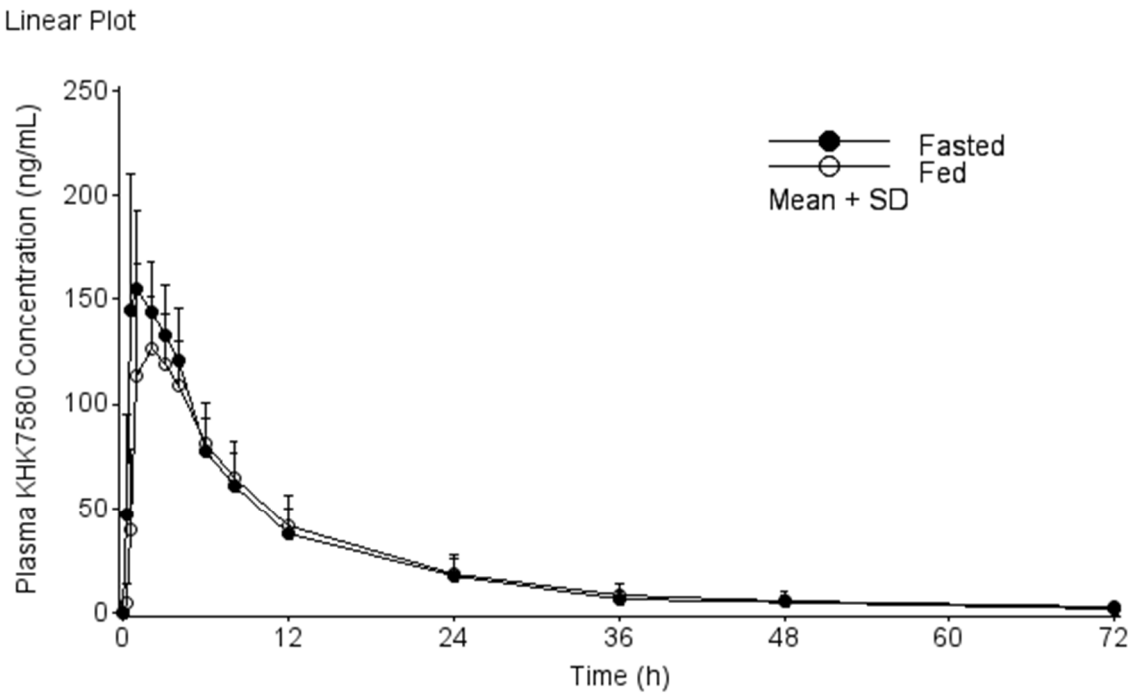
特に断りのない限り、薬物動態解析対象集団を解析対象とした。

1）血漿中 KHK7580 濃度推移及び薬物動態パラメータ

KHK7580 を単回経口投与したときの血漿中 KHK7580 濃度推移を図 2.7.6.1.3.1-1に示した。

血漿中 KHK7580 濃度から投与条件（絶食下、食後）別に薬物動態パラメータを算出し、その要約を表 2.7.6.1.3.1-1に示した。絶食下投与と食後投与において、t_{max} がそれぞれ 1.00 及び 1.00 時間（中央値）、C_{max} がそれぞれ 168（幾何平均値、以下同様）及び 137 ng/mL、AUC_{0-t} がそれぞれ 1617.7 及び 1560.0 ng· h/mL、$AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 1645.8 及び 1606.1 ng· h/mL、$t_{1/2}$ がそれぞれ 13.66 及び 13.90 時間であった。

図2.7.6.1.3.1-1 血漿中 KHK7580 濃度推移



Source: 5.3.1.1-1 Figure 11.4.1.1-1

表2.7.6.1.3.1-1 KHK7580 の薬物動態パラメータの要約

Condition	Pharmacokinetic Parameter	Summary Statistics								
		n	Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max	Geo Mean	gCV(%)
Fasted	t_{max}(h)	16	1.09	0.76	69.3	0.50	1.00	3.00	0.90	69.0
	C_{max}(ng/mL)	16	173	42	24.4	112	168	256	168	24.9
	AUC_{0-t}(ng·h/mL)	16	1669.9	426.0	25.5	981.7	1597.6	2392.6	1617.7	26.9
	$AUC_{0-\infty}$(ng·h/mL)	16	1700.9	441.3	25.9	995.1	1607.7	2430.4	1645.8	27.4
	$t_{1/2}$(h)	16	13.97	3.08	22.0	9.23	12.93	19.78	13.66	22.1
	MRT(h)	16	13.50	3.96	29.3	7.60	12.87	22.92	13.00	28.9
	k_{el}(1/h)	16	0.0519	0.0112	21.7	0.0350	0.0537	0.0751	0.0507	22.2
Fed	t_{max}(h)	16	1.56	0.73	46.6	1.00	1.00	3.00	1.42	45.4
	C_{max}(ng/mL)	16	139	27	19.1	101	138	185	137	19.4
	AUC_{0-t}(ng·h/mL)	16	1627.8	489.4	30.1	945.5	1568.8	2672.6	1560.0	31.0
	$AUC_{0-\infty}$(ng·h/mL)	16	1682.6	529.1	31.4	947.5	1661.0	2841.7	1606.1	32.5
	$t_{1/2}$(h)	16	14.72	5.35	36.3	8.89	12.83	27.01	13.90	35.3
	MRT(h)	16	15.87	5.57	35.1	7.43	14.01	26.34	15.01	35.4
	k_{el}(1/h)	16	0.0525	0.0167	31.8	0.0257	0.0543	0.0779	0.0499	35.3
Ratio (Fed／Fasted)	C_{max}	16	0.837	0.212	25.3	0.591	0.791	1.268	0.813	24.6
	AUC_{0-t}	16	1.012	0.370	36.6	0.621	0.945	2.200	0.964	30.9

Geo Mean：幾何平均値、gCV：幾何変動係数
Source: 5.3.1.1-1 Table 11.4.1.1-1

2）食事の影響の評価

食事の影響を評価するため、分散分析を行い、結果を表 2.7.6.1.3.1-2に示した。食後投与の絶食下投与に対する幾何平均値の比（食後投与／絶食下投与）の推定値（90%信頼区間）は、C_{max}では 81.3%（73.0～90.6%）、AUC_{0-t}では 96.4%（84.1～110.6%）、$AUC_{0-\infty}$では 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 20%程度低下した。一方、AUC は、幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の判断基準である 80～125%の範囲に含まれており、食事の影響は認められなかった。また、t_{max}及び $t_{1/2}$については食事の影響は認められなかった。

表2.7.6.1.3.1-2 食事の影響の評価（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、t_{max}、$t_{1/2}$）

Pharmacokinetic Parameter	Source			
C_{max}		F-value	DF	p-value
	Condition (Fed-Fasted)	11.26	1,14	0.005*
	Period (I-II)	0.53	1,14	0.478
	Sequence (A-B)	0.03	1,14	0.866
		Estimate		
	Subject (inter-subject variance)	0.003957		
	Error (intra-subject variance)	0.005727		
		Estimate	90%LCI	90%UCI
	Comparison of Fed to Fasted			
	Difference			
	Fed - Fasted	−0.08977	−0.1369	−0.04264
	Ratio (%)			
	Fed / Fasted	81.3	73.0	90.6
AUC_{0-t}		F-value	DF	p-value
	Condition (Fed-Fasted)	0.22	1,14	0.649
	Period (I-II)	0.09	1,14	0.773
	Sequence (A-B)	0.93	1,14	0.352
		Estimate		
	Subject (inter-subject variance)	0.006377		
	Error (intra-subject variance)	0.009173		
		Estimate	90%LCI	90%UCI
	Comparison of Fed to Fasted			
	Difference			
	Fed - Fasted	−0.01575	−0.07539	0.04389
	Ratio (%)			
	Fed / Fasted	96.4	84.1	110.6
$AUC_{0-\infty}$		F-value	DF	p-value
	Condition (Fed-Fasted)	0.09	1,14	0.765
	Period (I-II)	0.07	1,14	0.797
	Sequence (A-B)	0.80	1,14	0.386
		Estimate		
	Subject (inter-subject variance)	0.007043		
	Error (intra-subject variance)	0.009680		
		Estimate	90%LCI	90%UCI
	Comparison of Fed to Fasted			
	Difference			
	Fed - Fasted	−0.01059	−0.07186	0.05068
	Ratio (%)			
	Fed / Fasted	97.6	84.8	112.4
t_{max}		F-value	DF	p-value
	Condition (Fed-Fasted)	2.70	1,14	0.123
	Period (I-II)	0.01	1,14	0.914
	Sequence (A-B)	0.13	1,14	0.720
		Estimate		
	Subject (inter-subject variance)	−0.06250		
	Error (intra-subject variance)	0.6507		
		Estimate	90%LCI	90%UCI
	Comparison of Fed to Fasted			
	Difference			
	Fed - Fasted	0.4687	−0.03356	0.9711

表2.7.6.1.3.1-2 食事の影響の評価（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、t_{max}、$t_{1/2}$）（続き）

Pharmacokinetic Parameter	Source			
$t_{1/2}$		F-value	DF	p-value
	Condition (Fed-Fasted)	0.03	1,14	0.860
	Period (I-II)	0.39	1,14	0.543
	Sequence (A-B)	0.01	1,14	0.936
		Estimate		
	Subject (inter-subject variance)	0.002593		
	Error (intra-subject variance)	0.01391		
		Estimate	90%LCI	90%UCI
	Comparison of Fed to Fasted Difference			
	Fed - Fasted	0.007477	−0.06596	0.08091
	Ratio (%)			
	Fed / Fasted	101.7	85.9	120.5

Results obtained by using common logarithms of pharmacokinetic parameters (except for t_{max})
DF: a numerator of degree of freedom, denominator of degree of freedom
p-value: *: $p<0.01$
LCI: the lower limit of confidence interval, UCI: the upper limit of confidence interval.
Ratio: calculated by inverse transformation (%) (except for t_{max})
Source: 5.3.1.1-1 Table 11.4.1.1-2

2.7.6.1.3.2 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

有害事象は 16 名中 1 名（6.3%）に「咽頭炎」が発現した。重症度は軽度であり、無処置で回復した。当該事象は偶発的感染症の可能性が高く、第 II 期治験薬服用前の発症であることから、治験責任医師により KHK7580 との因果関係は否定された。

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象は発現しなかった。

3）臨床検査及びバイタルサイン

KHK7580 の投与に伴って変動すると考えられる intact 副甲状腺ホルモン（PTH）、補正 Ca、P について、KHK7580 単回投与後、投与条件による影響はみられなかった。

その他の検査項目及びバイタルサインについても、治験薬投与後に臨床上問題となるような変動は認められなかった。

2.7.6.1.4 結論

健康成人男性 16 名を対象として、食後投与及び絶食下投与の 2 群×2 期のクロスオーバー法により、KHK7580 の薬物動態に対する食事の影響を検討した。

KHK7580 の血漿中曝露について、絶食下投与に比べ食後投与では C_{max} の 20%程度の低下がみられたが、AUC には影響は認められなかった。

安全性については、有害事象として「咽頭炎」が 16 名中 1 名（6.3%）に発現したが、重症度は軽度であり、KHK7580 との因果関係は否定された。その他に問題となるような事象は認められなかった。

以上のことから、食事の影響は臨床的に重要ではなく、KHK7580 は食事の有無による用量調整は不要と考えられた。

【引用文献】

Food and Drug Administration, 2002

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); December 2002.

2.7.6.2 KHK7580 の健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験（試験番号：7580-001）（5.3.3.1-1）

2.7.6.2.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK7580 の健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験
実施国（施設数）	日本（1）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験の目的	健康成人男性を対象として、KHK7580 の単回経口投与時（絶食下又は食後投与）の安全性及び忍容性を単盲検、プラセボ対照で検討することを主要目的とし、副次的に薬物動態及び薬力学を検討する。
開発フェーズ	第 I 相
試験方法	本治験は、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相、単施設、プラセボ対照単盲検試験とした。 絶食下投与コホートより開始し、絶食下投与コホート終了後に食後投与コホートに移行した。絶食下投与コホートではステップ 1（KHK7580 0.3 mg）からステップ 7（KHK7580 30 mg）まで 7 ステップを設け、ステップ 1 から治験を開始し、ステップごとに治験責任医師及び医学専門家によって安全性を評価しながら、投与量を増量することとした。各ステップで KHK7580 又はプラセボを 10 時間以上の絶食下で単回経口投与した。 絶食下投与コホート終了後に、食後投与コホートへの移行の可否及び食後投与コホートの投与量について治験責任医師、医学専門家及び治験依頼者で協議した。食後投与コホートでは、KHK7580 又はプラセボを食後 30 分以内に単回経口投与した。なお、食後投与コホートにおける KHK7580 の投与量は、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。
被験者数	**計画時** 絶食下投与コホート：1 ステップ 8 名（KHK7580：6 名、プラセボ：2 名）×7 ステップ、合計 56 名 食後投与コホート　：8 名（KHK7580：6 名、プラセボ：2 名） **設定根拠** この種の試験で適切と考えられる被験者数として、1 ステップあたりの KHK7580 投与被験者を 6 名と設定した。更に、安全性評価の対照として 1 ステップあたりのプラセボ投与被験者を 2 名と設定した。有意水準と検出力を考慮した被験者数の設計は行っていない。 **解析時** 投与被験者数： 絶食下投与コホート：48 名（KHK7580 0.3、1、3、6、12、20 mg 群各 6 名の計 36 名、プラセボ群 12 名） 食後投与コホート　：8 名（KHK7580 6 mg 群：6 名、プラセボ群：2 名） 安全性解析対象集団： 絶食下投与コホート：48 名（KHK7580 0.3、1、3、6、12、20 mg 群各 6 名の計 36 名、プラセボ群 12 名） 食後投与コホート　：8 名（KHK7580 6 mg 群：6 名、プラセボ群：2 名） 薬物動態解析対象集団： 絶食下投与コホート：36 名（KHK7580 0.3、1、3、6、12、20 mg 群各 6 名の計 36 名） 食後投与コホート　：6 名（KHK7580 6 mg 群：6 名）

項目	内容
	薬力学解析対象集団： 絶食下投与コホート：48 名（KHK7580 0.3、1、3、6、12、20 mg 群各 6 名の計 36 名、プラセボ群 12 名） 食後投与コホート　：8 名（KHK7580 6 mg 群：6 名、プラセボ群：2 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 日本人健康成人男性 **組入れ基準** 1）　本治験への参加に関し、本人からの自由意思による文書同意が得られている者 2）　同意取得時に 20 歳以上 40 歳未満の日本人男性 3）　事前検査時に BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の者 **除外基準** 1）　治療を必要とする現病を有する者 2）　治験薬投与前の血液生化学検査における血清 Ca 濃度が施設基準値の下限を逸脱した者 3）　事前検査における眼科学的検査において水晶体に臨床的に有意な異常を認めた者 4）　尿路結石の既往歴又は現病を有する者 5）　痙攣発作の既往歴又は現病を有する者 6）　消化器系疾患（消化性潰瘍、逆流性食道炎等）の既往歴又は現病を有する者（ただし、虫垂炎の既往は除く） 7）　精神疾患の既往歴又は現病を有する者 8）　アルコール若しくは薬物依存症の者又は乱用薬物検査で全項目陰性とならなかった者 9）　症状のあるアレルギーの現病を有する者 10）　薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する者 11）　うっ血性心不全、低カリウム血症若しくは QT 間隔延長症候群の既往歴又は家族歴を有する者 12）　12 誘導心電図で臨床的に有意な異常又は QT 間隔測定に適さない心電図波形形状が認められると治験責任医師等が判断した者 13）　感染症検査で全項目陰性とならなかった者 14）　治験薬投与前 2 週以内に薬剤（一般用医薬品、外用剤、ビタミン剤、漢方薬を含む）を使用した者 15）　治験薬投与前 1 週以内にグレープフルーツ（グレープフルーツ含有の飲食物を含む）又はセントジョーンズワート含有の飲食物を摂取した者 16）　治験薬投与前 2 週以内に喫煙した者又は禁煙補助剤（ニコチン含有品の咀嚼・喫食、ニコチンパッチの貼付等を含む）を使用した者 17）　治験薬投与前 4 ヵ月以内に医薬品の臨床試験に参加し、実際に医薬品の投与を受けた者 18）　治験薬投与前 3 ヵ月以内に入院した若しくは手術を受けた者、又は 200 mL 以上の採血（献血、成分献血を含む）をした者 19）　入院日から治験薬投与後 3 ヵ月まで単独又は組合せで使用したときに有効性の高い方法（例えば、コンドームの使用等）で避妊することに同意しなかった者 20）　その他、治験責任医師等が本治験への参加に対して好ましくないと判断した者
使用薬剤	KHK7580 1 カプセル中に KHK7580 0.1 mg を含有する濃い帯黄赤色のカプセル剤（ロット [redacted]）、1 カプセル中に KHK7580 1 mg を含有する濃い帯黄赤色のカプセル

項目	内容
	剤（ロット [redacted]）、1 カプセル中に KHK7580 10 mg を含有する濃い帯黄赤色のカプセル剤（ロット [redacted]） KHK7580 プラセボ 被験薬と外観上識別不能で KHK7580 を含有しないカプセル（ロット [redacted]）
用法・用量、投与期間	絶食下投与コホート 10 時間以上絶食した後に坐位にて水 150～200 mL とともにプラセボ、0.3、1、3、6、12 又は 20 mg を単回経口投与 食後投与コホート 食後 30 分以内に坐位にて水 150～200 mL とともにプラセボ又は 6 mg を単回経口投与
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.2.1-1 に示す。
評価項目	**主要評価項目** **安全性評価** • 有害事象の有無及び内容 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 心電図 • 眼科学的検査 **副次的評価項目** **薬物動態評価** • 血漿中 KHK7580 濃度 • 尿中 KHK7580 濃度 • 薬物動態パラメータ **薬力学** • 血中薬力学：intact PTH、イオン化 Ca、補正 Ca、P、カルシトニン、intact Fibroblast Growth Factor（FGF）23、1,25-ジヒドロキシビタミン D（$1,25(OH)_2D$）、25-ヒドロキシビタミン D（25(OH)D） • 尿中薬力学：尿量、Ca、P、Mg、Na、K、Cl、CRE、浸透圧、Ccr（算出）
統計手法	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、連続量は基本統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）で要約した。薬物動態パラメータについては、変動係数及び幾何平均値も算出した。 **安全性の解析** すべての有害事象は治験責任医師が記載した用語をもとに MedDRA/J version 16.0 の LLT に読み替え、対応する PT 及び SOC とともに一覧表を作成した。すべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合（MedDRA/J の PT、SOC 別）を投与群別に集計した。有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」又は「どちらとも言えない」と判定された事象を副作用とした。また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、治験の中止に至った非重篤な有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。 臨床検査は検査値を一覧に示し、体重、バイタルサイン、心電図（12 誘導及びホルター）及び眼科学的検査は検査結果を一覧に示した。 **薬物動態の解析** • 血漿中及び尿中薬物濃度 血漿中及び尿中の KHK7580 濃度データは一覧とし、採血時点ごとの基本統計量を投与群別に示した。また、血漿中薬物濃度の推移図を作成した。 • 血漿中 KHK7580 濃度から算出される薬物動態パラメータ

項目	内容
	血漿中 KHK7580 濃度を用いて、t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、$t_{1/2}$ 等を被験者ごとに算出し、これらの薬物動態パラメータを一覧とし、基本統計量を投与群別に示した。算出した薬物動態パラメータを用いて薬物動態の線形性を検討した。 • 尿中 KHK7580 濃度から算出される薬物動態パラメータ 尿中 KHK7580 濃度を用いて、蓄尿期間での排泄量、累積排泄量（0～72 時間）、腎クリアランス等を被験者ごとに算出し、これらの薬物動態パラメータを一覧とし、基本統計量を投与群別に示した。 **薬力学の解析** • 血中薬力学的検査 intact PTH、イオン化 Ca、補正 Ca、P、カルシトニン、intact FGF23、1,25(OH)2D、25(OH)D は検査結果を一覧に示した。また、検査時点ごとの基本統計量を投与群別に示した。 • 尿中薬力学的検査 尿量、Ca、P、Mg、Na、K、Cl、CRE、浸透圧、Ccr は検査結果を一覧に示した。また、検査時点ごとの基本統計量を投与群別に示した。

表 2.7.6.2.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

1）絶食下投与コホート

経過日数（Day）		事前検査：投与前4週以内	−2	−1	1										2				3			4	8	中止時
時刻 a)			投与前々日	投与前日	投与前	9時 00分	9時 15分	9時 30分	10時	11時	12時	13時	15時	17時	19時	21時	9時	13時	19時	21時	9時	13時	19時	9時	−	
経過時間（時間）					−	0	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8		12	24			36	48			72		
入院 b)			←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→		
同意取得	○																									
治験薬投与						○																				
食事 c)				○○								○			○		○	○	○		○	○	○			
被験者背景		○																								
医師の診察及び問診		○		○	○	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→	○	○
血液学的検査、血液生化学検査-1、尿検査、凝固線溶系検査		○		○	○												○				○			○	○	○
血液生化学検査-2		○		○	○		○	○	○	○	○	○	○	○		○	○			○	○			○	○	○
血液生化学検査-3					○												○							○		○ f)
感染症・乱用薬物検査		○																								
心電図（12誘導）		○		○	○					○						○	○				○			○	○	○
心電図（12誘導ホルター） d)				←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→											
バイタルサイン		○		○	○				○	○		○		○		○	○				○			○	○	○
身長		○																								
体重		○		○	○																			○	○	○
眼科学的検査		○																						○		○
血漿中薬物濃度					○		○	○	○	○	○	○	○	○		○	○			○	○			○		○ f)
尿中薬物濃度、尿中薬力学的検査 e)				←	←	←	←	←	←	←	←	←	蓄尿	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→		
血中薬力学的検査					○		○	○	○	○	○	○	○	○		○	○			○	○			○		○ f)
有害事象						←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→

a）時刻及び経過時間は治験薬を午前9時に投与したと想定した場合の目安　b）治験薬投与の前々日（Day −2）から Day 4 の検査終了時まで入院した。

c）食事時刻と検査時刻が重なる場合は、検査終了後に食事することとした。Day −1 及び Day 1 の朝食は絶食とした。

d）Day −1（治験薬投与前 23.5、23、22、21、20、18、16、12 時間）、Day 1（治験薬投与直前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、12 時間）、Day 2（投与後 24 時間）のデータを用いて心電図計測を実施した。心電図計測時期及びその前 5 分間以上は臥位安静とした。　e）治験薬投与前 24 時間、治験薬投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～48 時間、48～72 時間蓄尿した。　f）Day 4（投与後 72 時間）の採血を終了した後に中止した場合は実施不要とした。

表 2.7.6.2.1-1 観察・検査項目及びスケジュール（続き）

2）食後投与コホート

経過日数（Day）		事前検査：投与前4週以内	−2	−1	1													2				3			4	8	中止時
時刻 [a]			投与前々日	投与前日	投与前	8時30分	9時 00分	9時 15分	9時 30分	10時	11時	12時	13時	15時	17時	19時	21時	9時	13時	19時	21時	9時	13時	19時	9時	−	
経過時間（時間）					−	−0.5	0	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8		12	24			36	48			72		
入院 [b]			◀	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	▶		
同意取得	○																										
治験薬投与							○																				
食事 [c]				○○○		○							○			○		○	○	○		○	○	○			
被験者背景		○																									
医師の診察及び問診		○		○	○		◀	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	▶	○	○
血液学的検査、血液生化学検査-1、尿検査、凝固線溶系検査		○		○	○													○				○			○	○	○
血液生化学検査-2		○		○	○			○	○	○	○	○	○	○	○		○	○			○	○			○	○	○
血液生化学検査-3					○													○							○		○ [e]
感染症・乱用薬物検査		○																									
心電図（12誘導）		○		○	○						○						○	○				○			○	○	○
バイタルサイン		○		○	○					○	○		○		○		○	○				○			○	○	○
身長		○																									
体重		○		○	○																				○	○	○
眼科学的検査		○																							○		○
血漿中薬物濃度					○			○	○	○	○	○	○	○	○		○	○			○	○			○		○ [e]
尿中薬物濃度、尿中薬力学的検査 [d]				◀	――	――	――	――	――	――	――	――	――	蓄尿	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	▶		
血中薬力学的検査					○			○	○	○	○	○	○	○	○		○	○			○	○			○		○ [e]
有害事象					◀	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	▶

a）時刻及び経過時間は治験薬を午前 9 時に投与したと想定した場合の目安

b）治験薬投与の前々日（Day −2）から Day 4 の検査終了時まで入院した。

c）食事時刻と検査時刻が重なる場合は、検査終了後に食事することとした。

d）治験薬投与前 24 時間、治験薬投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～48 時間、48～72 時間蓄尿した。

e）Day 4（投与後 72 時間）の採血を終了した後に中止した場合は実施不要とした。

2.7.6.2.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を表 2.7.6.2.2-1 に示した。

絶食下投与コホートでは、ステップ 1～6 の各ステップで KHK7580（0.3、1、3、6、12 又は 20 mg）を 6 名に投与し、プラセボを 2 名に投与した。絶食下投与コホート全体として、KHK7580 を 36 名に、プラセボを 12 名に投与した。なお、ステップ 6 終了後、治験責任医師及び医学専門家によってステップ 6 の安全性に問題はないと考えられたが、ステップ 6 で胃腸障害の副作用が発現しており、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判断された。そのため、絶食下コホートはステップ 7（30 mg）まで計画していたが、ステップ 6 で絶食下投与コホートを終了し、食後投与コホートへ移行した。

食後投与コホートでは、KHK7580 6 mg を 6 名に投与し、プラセボを 2 名に投与した。

絶食下投与コホート及び食後投与コホートのすべての被験者が治験を完了した。

表 2.7.6.2.2-1 被験者の内訳

絶食下投与コホート（ステップ 1～3）

	全体 a)		ステップ 1		ステップ 2		ステップ 3	
	プラセボ群	KHK7580 群	プラセボ群	0.3 mg 群	プラセボ群	1 mg 群	プラセボ群	3 mg 群
治験薬投与被験者	12	36	2	6	2	6	2	6
完了被験者	12 (100.0%)	36 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)
中止被験者	0	0	0	0	0	0	0	0

括弧内は治験薬投与被験者に対する割合

a) プラセボは絶食下投与の全ステップのプラセボ投与被験者をまとめたもの、KHK7580 は絶食下投与の全ステップの KHK7580 投与被験者をまとめたものを示す。

Source: 5.3.3.1-1 表 10.1-1

絶食下投与コホート（ステップ 4～6）

	ステップ 4		ステップ 5		ステップ 6	
	プラセボ群	6 mg 群	プラセボ群	12 mg 群	プラセボ群	20 mg 群
治験薬投与被験者	2	6	2	6	2	6
完了被験者	2 (100.0%)	6 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)
中止被験者	0	0	0	0	0	0

括弧内は治験薬投与被験者に対する割合

Source: 5.3.3.1-1 表 10.1-1

食後投与コホート

	全体	
	食後プラセボ群	食後 6 mg 群
治験薬投与被験者	2	6
完了被験者	2 (100.0%)	6 (100.0%)
中止被験者	0	0

括弧内は治験薬投与被験者に対する割合

Source: 5.3.3.1-1 表 10.1-1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

絶食下投与コホートで治験薬が投与された被験者 48 名及び食後投与コホートで治験薬が投与された 8 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.2-2 に示した。

絶食下投与コホートにおけるプラセボ群の 12 名、KHK7580 0.3、1、3、6、12、20 mg 群の各 6 名について、年齢はそれぞれ 23.7±2.9、22.7±2.0、22.3±1.8、23.3±2.7、22.3±2.9、20.8±1.6、28.5±6.7 歳（平均値±標準偏差、以下同様）であった。体重はそれぞれ 59.76±5.88、62.50±5.54、65.27±6.24、60.43±6.67、61.17±5.52、64.83±9.52、66.72±2.77 kg であった。

食後投与コホートにおけるプラセボ群の 2 名及び KHK7580 群の 6 名について、年齢はそれぞれ 21.5±0.7 及び 23.3±2.5 歳、体重はそれぞれ 58.40±0.71 及び 60.67±5.48 kg であった。

表 2.7.6.2.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性

絶食下投与コホート

項目	プラセボ群 N=12	0.3 mg 群 N=6	1 mg 群 N=6	3 mg 群 N=6	6 mg 群 N=6	12 mg 群 N=6	20 mg 群 N=6
年齢 (歳)							
n	12	6	6	6	6	6	6
Mean	23.7	22.7	22.3	23.3	22.3	20.8	28.5
SD	2.9	2.0	1.8	2.7	2.9	1.6	6.7
Min	20	20	21	20	20	20	20
Median	23.5	23.0	21.5	22.5	21.5	20.0	30.5
Max	28	25	25	27	28	24	35
身長 (cm)							
n	12	6	6	6	6	6	6
Mean	169.96	170.35	173.17	170.50	170.08	172.13	171.30
SD	4.15	7.48	7.77	5.44	3.96	6.00	2.68
Min	161.4	161	163	163.9	163.3	161.4	169
Median	169.45	170.15	174.00	170.00	170.90	173.15	170.25
Max	178.8	181.8	184.7	179.3	173.9	178.6	175.9
体重 (kg)							
n	12	6	6	6	6	6	6
Mean	59.76	62.50	65.27	60.43	61.17	64.83	66.72
SD	5.88	5.54	6.24	6.67	5.52	9.52	2.77
Min	52.4	55.5	57.4	52.6	53.7	53.8	63.3
Median	59.40	60.90	64.95	58.00	61.15	64.00	65.85
Max	70.9	71.5	74	70.8	67.8	78.5	71.1
BMI (kg/m^2)							
n	12	6	6	6	6	6	6
Mean	20.68	21.52	21.82	20.75	21.13	21.85	22.75
SD	1.74	0.97	2.23	1.68	1.86	2.52	1.04
Min	18.8	19.7	18.9	19.0	19.0	18.6	21.1
Median	20.10	21.65	21.60	20.50	21.40	21.80	23.05
Max	23.6	22.4	24.5	23.2	23.0	24.6	23.7
既往歴							
あり	2 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0
なし	10 (83.3%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
現病歴							
あり	2 (16.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	0	1 (16.7%)
なし	10 (83.3%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)

表 2.7.6.2.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

食後投与コホート

項目	食後プラセボ群 N=2	食後 6 mg 群 N=6
年齢 (歳)		
n	2	6
Mean	21.5	23.3
SD	0.7	2.5
Min	21	20
Median	21.5	23.0
Max	22	27
身長 (cm)		
n	2	6
Mean	170.15	169.88
SD	5.44	5.03
Min	166.3	165.4
Median	170.15	168.15
Max	174	176.8
体重 (kg)		
n	2	6
Mean	58.40	60.67
SD	0.71	5.48
Min	57.9	52.3
Median	58.40	60.30
Max	58.9	66.8
BMI (kg/m^2)		
n	2	6
Mean	20.20	21.05
SD	1.56	2.19
Min	19.1	18.8
Median	20.20	20.65
Max	21.3	23.8
既往歴		
あり	1 (50.0%)	0
なし	1 (50.0%)	6 (100.0%)
現病歴		
あり	0	0
なし	2 (100.0%)	6 (100.0%)

Source: 5.3.3.1-1 表 11.2-1

2.7.6.2.3 試験結果

ステップ 1 の KHK7580 0.3 mg 群で使用された 0.1 mg カプセル（ロット [redacted]）について、溶出率が規格を満たしていないことが判明し、治験依頼者により品質不適合と判断された（2013 年 1 月 17 日）。なお、品質不適合の理由は溶出率の低下であり、0.1 mg 製剤の投与により曝露が上昇することはないと考えられ、実際に 0.3 mg を投与された被験者に安全上の問題は認められなかった。また、出荷試験の判定では治験薬規格に適合し品質に問題はなかったこと、治験薬の投与は治験実施計画書の規定どおり実施されていることから、治験薬を投与されたステップ 1 の 8 名（KHK7580 0.3 mg 群 6 名、プラセボ群 2 名）すべてを安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団として採用した。なお、薬物動態及び薬力学の解析において、0.3 mg 群のデータはすべて参考値扱いとした。

2.7.6.2.3.1 薬物動態

2.7.6.2.3.1.1 血漿中 KHK7580 濃度

1）絶食下投与コホート

絶食下投与コホートにおける KHK7580 1、3、6、12、20 mg 投与後の血漿中 KHK7580 濃度の推移を図 2.7.6.2.3.1.1-1 に示し、絶食下及び食後投与コホートの血漿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.3.1.1-1 に示した。

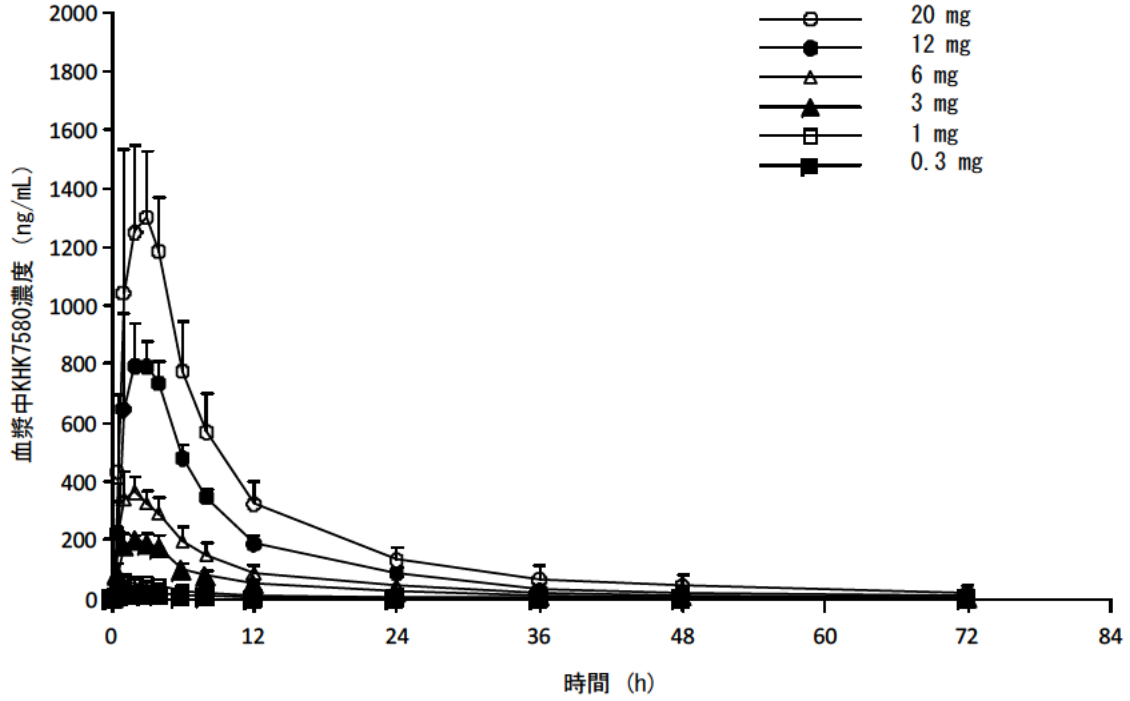
KHK7580 1、3、6、12、20 mg 投与後の血漿中 KHK7580 濃度は、投与後 1.5～2 時間（中央値）で C_{max} に到達した後、2 相性に推移した。$t_{1/2}$ は KHK7580 1、3、6、12、20 mg 群でそれぞれ 19.77、17.32、14.76、12.98、18.89 時間（平均値、以下同様）であった。また、C_{max} はそれぞれ 58.8、217、376、867、1400 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 601.6、2239.7、4038.5、8855.8、15307.4 ng·h/mL であった。

また、KHK7580 1～20 mg 群の各被験者における KHK7580 の投与量に対する C_{max} 及び AUC の散布図を一次回帰直線とともに図 2.7.6.2.3.1.1-2 に示した。なお、0.3 mg 群の結果は参考値としたため、散布図にプロットはしたが、回帰直線の算出には含めなかった。

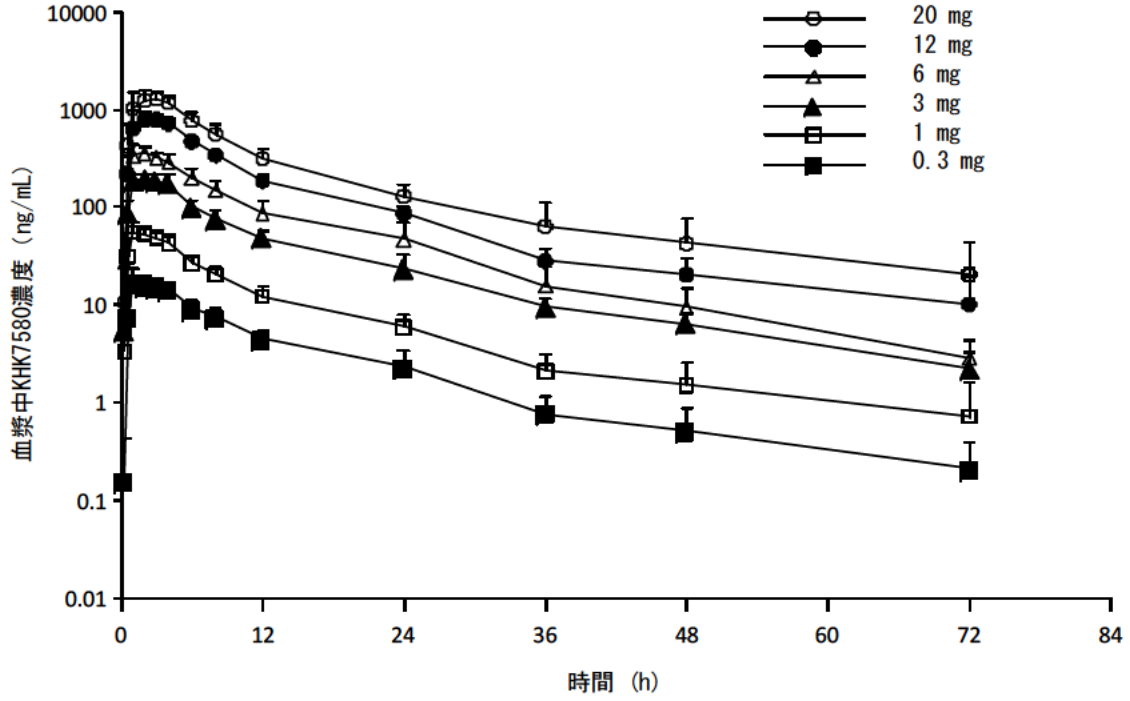
KHK7580 の C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$は 1～20 mg の範囲でおおむね投与量に比例して増加した。

図 2.7.6.2.3.1.1-1　血漿中 KHK7580 濃度推移（平均値+標準偏差）（絶食下投与コホート）

実数スケール



対数スケール



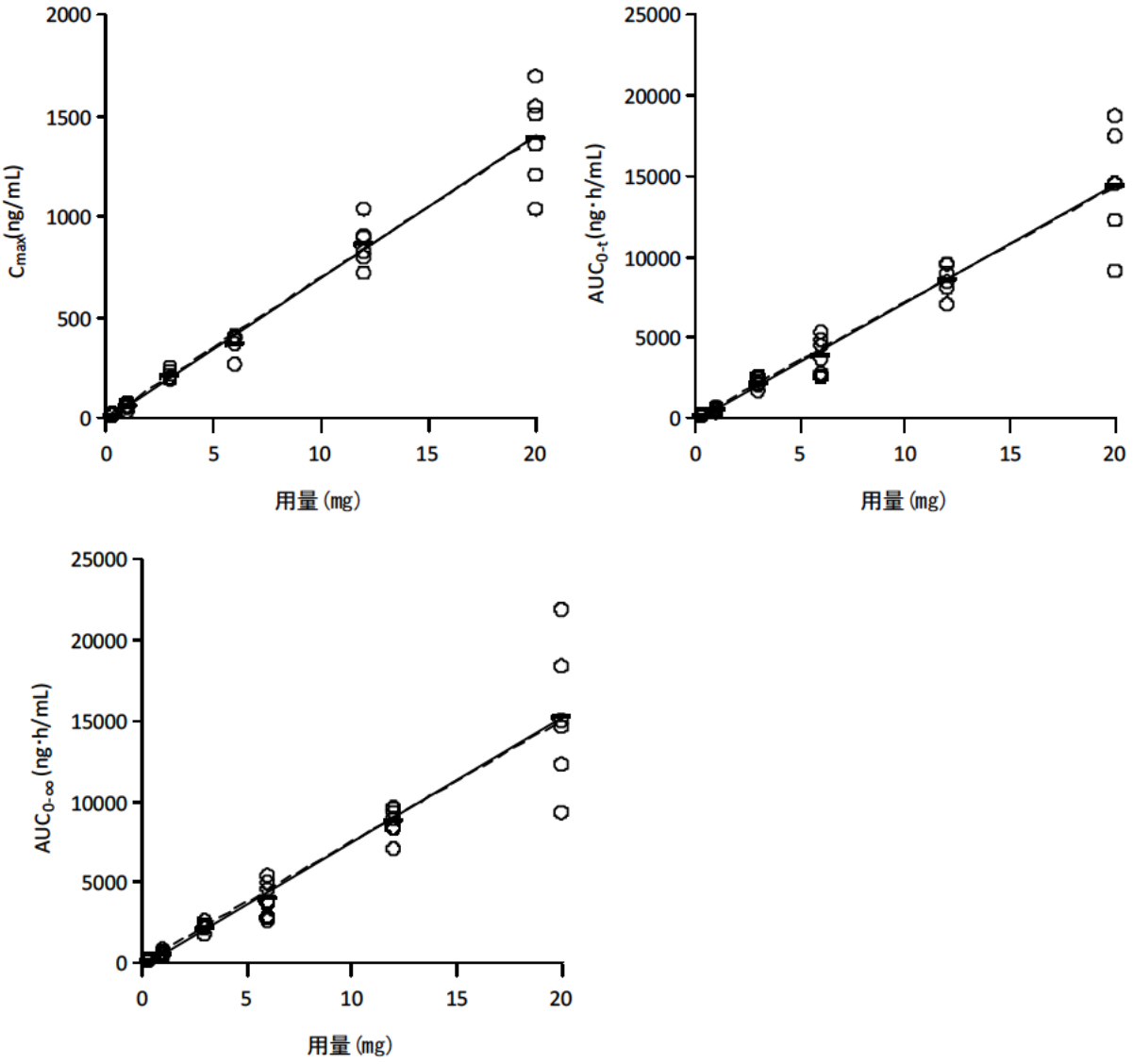
0.3 mg 群のデータはすべて参考値
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.1.1-1

表 2.7.6.2.3.1.1-1　血漿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの要約（平均値±標準偏差）

コホート	投与群	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)	MRT (h)
絶食下	0.3 mg*	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	33.9 ± 23.6	16.10 ± 7.05
絶食下	1 mg	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	44.8 ± 19.7	17.22 ± 10.55
絶食下	3 mg	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	34.3 ± 13.9	15.51 ± 2.08
絶食下	6 mg	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	34.6 ± 13.5	13.13 ± 1.93
絶食下	12 mg	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	25.2 ± 8.4	14.05 ± 3.83
絶食下	20 mg	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	35.3 ± 11.3	16.73 ± 8.38
食後	6 mg	6	4.00(3.00～4.00)	371 ± 62	5000.6 ± 1271.7	5081.5 ± 1313.9	13.25 ± 2.80	1.3 ± 0.4	24.7 ± 12.1	15.67 ± 2.96

n：パラメータの算出に用いた被験者数
t_{max} は中央値（最小値～最大値）
*：0.3 mg 群の統計量はすべて参考値
Source: 5.3.3.1-1 表 11.4.1.1.1-1

図 2.7.6.2.3.1.1-2　薬物動態パラメータの用量比例性



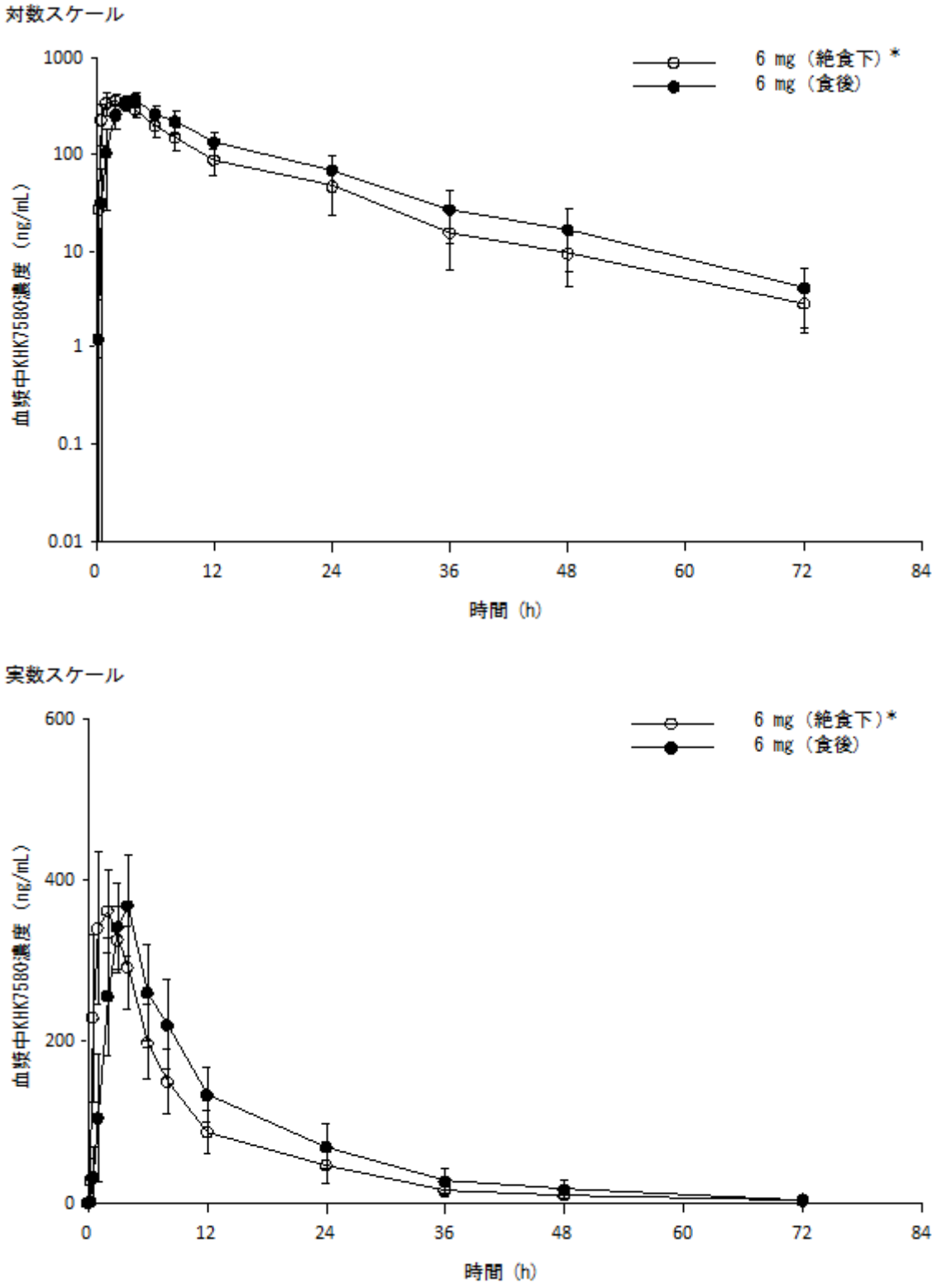
－：Mean、○：各被験者の薬物動態パラメータ
実線は一次回帰直線、破線は原点を通る一次回帰直線を示した。
0.3 mg 群のデータはすべて参考値
一次回帰直線は 0.3 mg 群のデータを除いて算出
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.1.1-2

2）食後投与コホート

KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したときの血漿中 KHK7580 濃度の推移を図 2.7.6.2.3.1.1-3 に示した。食後投与コホートの血漿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの要約は表 2.7.6.2.3.1.1-1 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 及び 371 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 4038.5 及び 5081.5 ng·h/mL であった。食後投与では吸収の遅延が認められたものの、絶食下投与時の曝露と顕著な差は認められなかった。

図 2.7.6.2.3.1.1-3　血漿中 KHK7580 濃度推移（平均値±標準偏差）
（絶食下投与コホート及び食後投与コホート）



＊既出データ：ステップ 4
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.1.1-3

2.7.6.2.3.1.2 尿中 KHK7580 濃度

KHK7580 投与後、0～4、0～8、0～12、0～24、0～48、0～72 時間蓄尿中の KHK7580 濃度を測定し、累積蓄尿期間ごとに KHK7580 の尿中排泄率を算出した。また、投与後 0～72 時間の累積尿中 KHK7580 排泄量から腎クリアランスを算出した。KHK7580 の尿中排泄率、累積尿中排泄量、腎クリアランスについて、絶食下投与コホート及び食後投与コホートの結果をそれぞれ表 2.7.6.2.3.1.2-1 及び表 2.7.6.2.3.1.2-2 に示した。

絶食下投与コホートにおける KHK7580 1、3、6、12、20 mg 投与後の KHK7580 尿中排泄率（0～72 時間）はそれぞれ 0.041、0.047、0.064、0.045、0.073%であった。食後投与コホートにおける KHK7580 6 mg 投与後の KHK7580 尿中排泄率（0～72 時間）は 0.084%であった。絶食下投与コホート及び食後投与コホートのいずれの投与群においても、KHK7580 の尿中排泄率は 0.1%未満であり、KHK7580 の尿中への排泄はほとんど認められなかった。

表 2.7.6.2.3.1.2-1 尿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの要約（絶食下投与コホート）

投与群 (mg)	薬物動態パラメータ	累積蓄尿期間	基本統計量							
			n	Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max	Geo Mean
0.3 mg*	尿中排泄率(%)	Pre	6	0.000	0.000	-	0.000	0.000	0.000	-
		0-4 h	6	0.005	0.007	162.5	0.000	0.000	0.017	0.013
		0-8 h	6	0.007	0.008	114.5	0.000	0.005	0.017	0.013
		0-12 h	6	0.007	0.008	114.5	0.000	0.005	0.017	0.013
		0-24 h	6	0.022	0.035	161.2	0.000	0.009	0.090	0.033
		0-48 h	6	0.022	0.035	161.2	0.000	0.009	0.090	0.033
		0-72 h	6	0.022	0.035	161.2	0.000	0.009	0.090	0.033
	累積尿中排泄量(μg)	0-72 h	6	0.07	0.10	161.3	0.00	0.03	0.27	0.10
	腎クリアランス(mL/h)		6	0.34	0.58	173.6	0.00	0.11	1.50	0.46
1 mg	尿中排泄率(%)	Pre	6	0.000	0.000	-	0.000	0.000	0.000	-
		0-4 h	6	0.017	0.006	33.6	0.008	0.017	0.025	0.016
		0-8 h	6	0.031	0.005	17.6	0.023	0.031	0.038	0.030
		0-12 h	6	0.035	0.005	14.8	0.028	0.034	0.042	0.034
		0-24 h	6	0.041	0.004	9.4	0.039	0.040	0.049	0.041
		0-48 h	6	0.041	0.004	9.4	0.039	0.040	0.049	0.041
		0-72 h	6	0.041	0.004	9.4	0.039	0.040	0.049	0.041
	累積尿中排泄量(μg)	0-72 h	6	0.41	0.04	9.4	0.39	0.40	0.49	0.41
	腎クリアランス(mL/h)		6	0.76	0.22	29.0	0.56	0.67	1.11	0.74
3 mg	尿中排泄率(%)	Pre	6	0.000	0.000	-	0.000	0.000	0.000	-
		0-4 h	6	0.017	0.006	33.7	0.012	0.016	0.027	0.016
		0-8 h	6	0.031	0.007	22.5	0.025	0.029	0.042	0.030
		0-12 h	6	0.037	0.008	22.0	0.029	0.036	0.051	0.036
		0-24 h	6	0.044	0.009	19.3	0.036	0.043	0.058	0.044
		0-48 h	6	0.047	0.008	18.1	0.036	0.047	0.058	0.046
		0-72 h	6	0.047	0.008	18.1	0.036	0.047	0.058	0.046
	累積尿中排泄量(μg)	0-72 h	6	1.40	0.25	18.0	1.07	1.40	1.74	1.38
	腎クリアランス(mL/h)		6	0.64	0.10	16.1	0.56	0.60	0.81	0.64

n：各パラメータの基本統計量の算出に用いた被験者数
Geo Mean：幾何平均値
*：0.3 mg 群の統計量はすべて参考値

表 2.7.6.2.3.1.2-1 尿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの要約（絶食下投与コホート）（続き）

投与群 (mg)	薬物動態パラメータ	累積蓄尿期間	基本統計量							
			n	Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max	Geo Mean
6 mg	尿中排泄率(%)	Pre	6	0.000	0.000	-	0.000	0.000	0.000	-
		0-4 h	6	0.024	0.012	50.3	0.013	0.019	0.039	0.021
		0-8 h	6	0.038	0.018	48.4	0.018	0.032	0.063	0.034
		0-12 h	6	0.048	0.018	37.8	0.023	0.046	0.072	0.045
		0-24 h	6	0.058	0.020	34.9	0.029	0.055	0.081	0.054
		0-48 h	6	0.064	0.020	30.8	0.033	0.064	0.085	0.061
		0-72 h	6	0.064	0.020	30.8	0.033	0.064	0.085	0.061
	累積尿中排泄量(μg)	0-72 h	6	3.86	1.18	30.6	2.00	3.81	5.11	3.68
	腎クリアランス(mL/h)		6	1.03	0.46	44.8	0.63	0.82	1.82	0.96
12 mg	尿中排泄率(%)	Pre	6	0.000	0.000	-	0.000	0.000	0.000	-
		0-4 h	6	0.015	0.008	51.5	0.007	0.014	0.029	0.014
		0-8 h	6	0.026	0.012	45.3	0.012	0.025	0.044	0.023
		0-12 h	6	0.032	0.011	34.8	0.020	0.031	0.050	0.031
		0-24 h	6	0.039	0.010	26.6	0.026	0.038	0.054	0.038
		0-48 h	6	0.044	0.011	25.7	0.029	0.043	0.058	0.043
		0-72 h	6	0.045	0.012	26.5	0.029	0.044	0.059	0.044
	累積尿中排泄量(μg)	0-72 h	6	5.39	1.42	26.3	3.48	5.19	7.04	5.23
	腎クリアランス(mL/h)		6	0.62	0.14	22.3	0.47	0.61	0.83	0.61
20 mg	尿中排泄率(%)	Pre	6	0.000	0.000	-	0.000	0.000	0.000	-
		0-4 h	6	0.029	0.012	39.9	0.018	0.026	0.049	0.027
		0-8 h	6	0.046	0.011	23.6	0.034	0.045	0.064	0.045
		0-12 h	6	0.055	0.012	22.1	0.042	0.053	0.076	0.054
		0-24 h	6	0.063	0.012	19.3	0.049	0.060	0.084	0.062
		0-48 h	6	0.070	0.009	13.2	0.061	0.068	0.087	0.070
		0-72 h	6	0.073	0.008	10.7	0.065	0.073	0.087	0.073
	累積尿中排泄量(μg)	0-72 h	6	14.69	1.53	10.4	13.06	14.51	17.37	14.62
	腎クリアランス(mL/h)		6	1.09	0.37	34.0	0.72	0.95	1.66	1.04

n：各パラメータの基本統計量の算出に用いた被験者数
Geo Mean：幾何平均値
Source: 5.3.3.1-1 表 11.4.1.1.2-1

表 2.7.6.2.3.1.2-2 尿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの要約（食後投与コホート）

投与群 (mg)	薬物動態パラメータ	累積蓄尿期間	基本統計量							
			n	Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max	Geo Mean
6 mg	尿中排泄率(%)	Pre	6	0.000	0.000	-	0.000	0.000	0.000	-
		0-4 h	6	0.015	0.006	39.4	0.008	0.014	0.022	0.014
		0-8 h	6	0.045	0.010	22.0	0.034	0.043	0.059	0.044
		0-12 h	6	0.057	0.011	20.2	0.045	0.054	0.071	0.056
		0-24 h	6	0.069	0.013	18.8	0.054	0.064	0.086	0.068
		0-48 h	6	0.083	0.019	23.3	0.060	0.077	0.107	0.081
		0-72 h	6	0.084	0.021	25.2	0.060	0.077	0.114	0.082
	累積尿中排泄量(μg)	0-72 h	6	5.03	1.26	25.0	3.61	4.59	6.82	4.91
	腎クリアランス(mL/h)		6	1.03	0.17	16.8	0.77	1.00	1.28	1.01

n：各パラメータの基本統計量の算出に用いた被験者数
Geo Mean：幾何平均値
Source: 5.3.3.1-1 表 11.4.1.1.2-2

2.7.6.2.3.2 薬力学

2.7.6.2.3.2.1 血中薬力学

1）intact PTH

intact PTH 濃度について、絶食下投与コホートの投与群別の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-1 に示し、変化率の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-2 に示した。

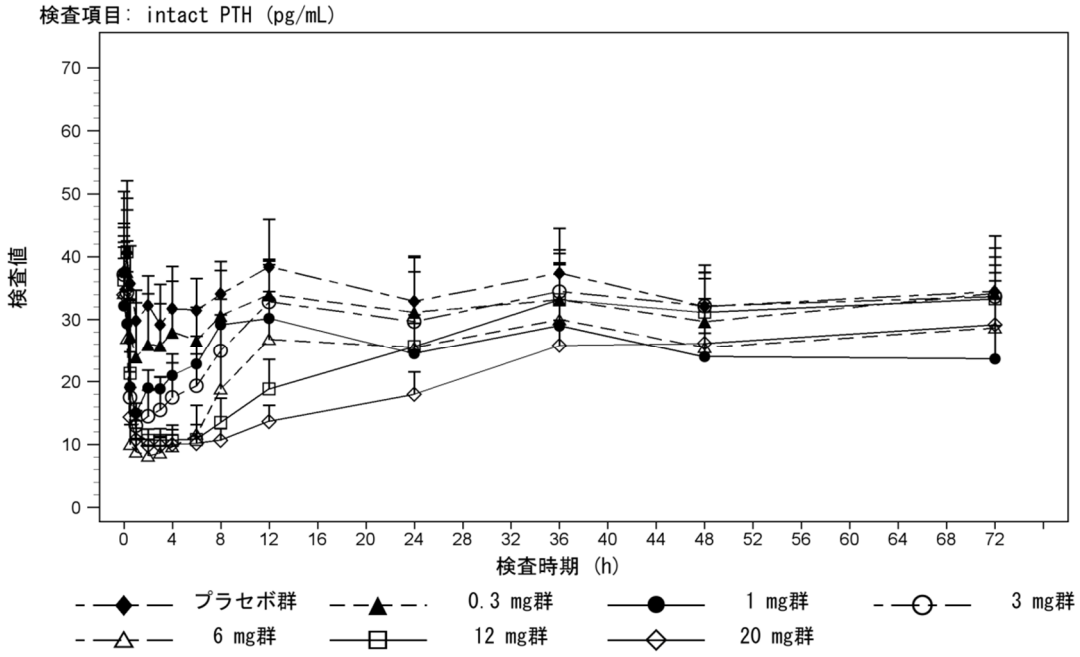
絶食下投与コホートにおいて、intact PTH 濃度は KHK7580 投与後 0.5 時間から低下した。intact PTH 濃度の各群のベースライン値は、32.2～37.6 pg/mL であった。治験薬投与後の最低値は、プラセボ群で 29.2 pg/mL、KHK7580 1、3、6、12、20 mg 群でそれぞれ 15.0、13.0、8.2、10.7、9.8 pg/mL であった。intact PTH 濃度のベースライン値に対する最大の変化率は、プラセボ群で −20.79%（投与後 3 時間）、KHK7580 1、3、6、12、20 mg でそれぞれ−51.73%（投与後 1 時間）、−64.73%（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 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。

以上、intact PTH 濃度はおおむね用量依存的に低下し、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た。

また、KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したときの intact PTH 濃度の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-3 に示した。

KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したときの intact PTH 濃度の推移に顕著な差異は認められなかった。

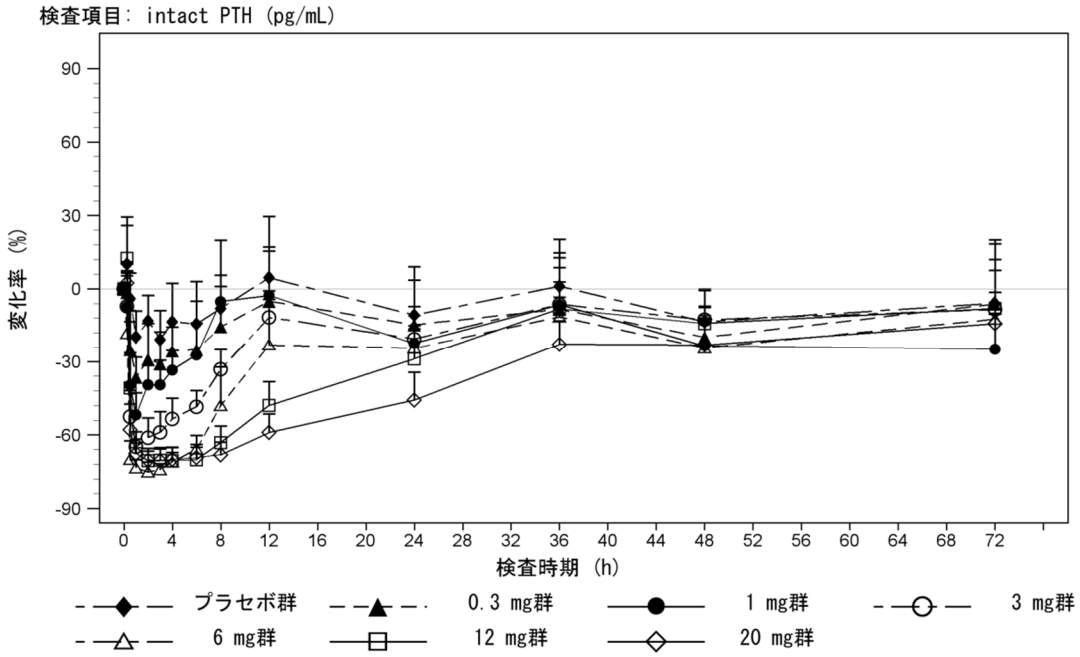
図 2.7.6.2.3.2.1-1　intact PTH 濃度の推移（平均値+標準偏差）（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-1

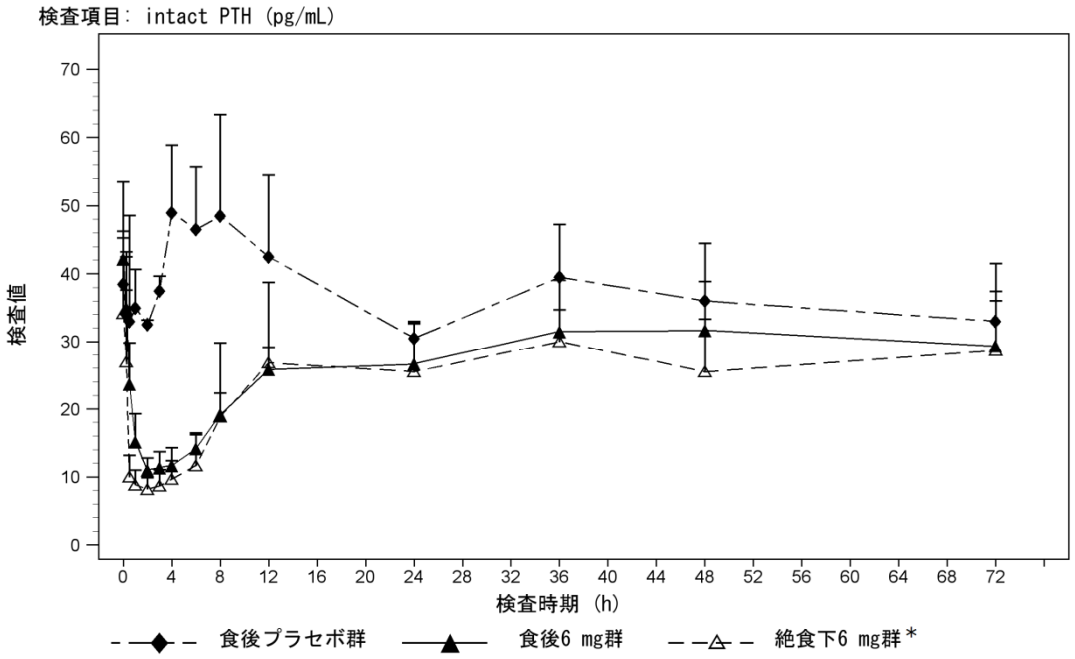
図 2.7.6.2.3.2.1-2　intact PTH 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-2

図 2.7.6.2.3.2.1-3 intact PTH 濃度の推移（平均値+標準偏差）（絶食下及び食後投与コホート）



＊既出データ：ステップ 4
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-3

2）イオン化 Ca

絶食下投与コホートにおける血清イオン化 Ca 濃度の投与群別の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-4 に示し、変化率の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-5 に示した。

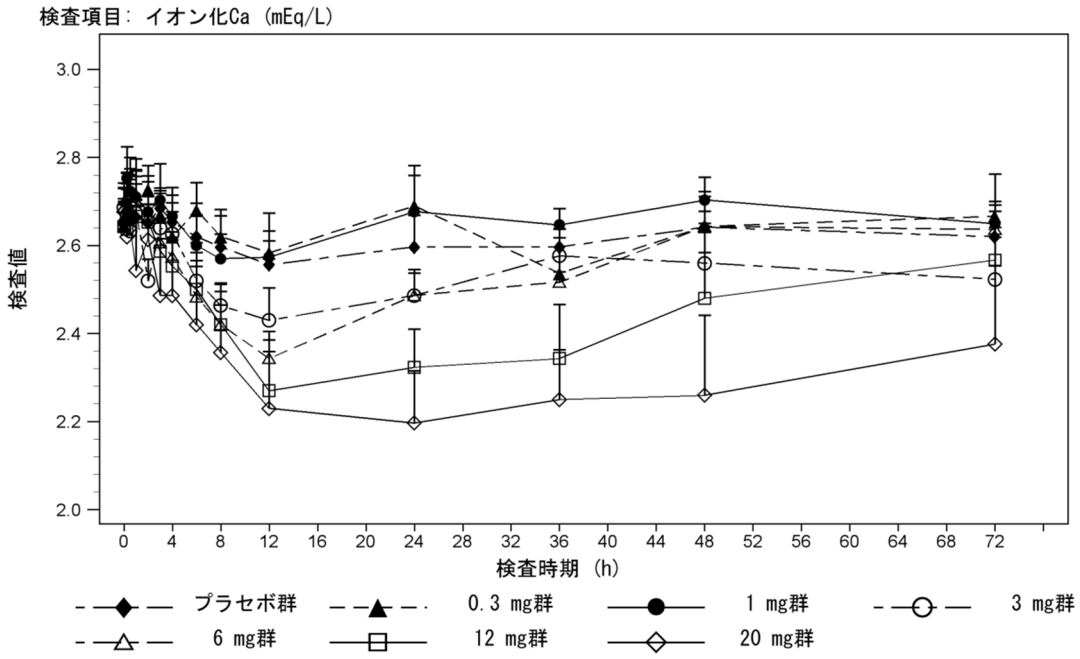
絶食下投与コホートにおいて、血清イオン化 Ca 濃度は KHK7580 投与後に低下した。血清イオン化 Ca 濃度のベースライン値は、2.643～2.687 mEq/L であった。治験薬投与後の最低値は、プラセボ群で 2.557 mEq/L、KHK7580 1、3、6、12、20 mg 群でそれぞれ 2.570、2.430、2.343、2.270、2.197 mEq/L であった。血清イオン化 Ca 濃度のベースライン値に対する最大の変化率は、プラセボ群で−3.44%（投与後 12 時間）、KHK7580 1、3、6、12、20 mg 群でそれぞれ−3.12%（投与後 8 時間）、−9.53%（投与後 12 時間）、−12.7%（投与後 12 時間）、−14.1%（投与後 12 時間）、−17.95%（投与後 24 時間）であった。また、投与後 36 時間の血清イオン化 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−1.91、−0.24、−4.08、−6.28、−11.36、−15.93%、投与後 72 時間の変化率はそれぞれ−1.05、−0.11、−6.07、−1.84、−2.90、−11.20%であった。

以上、血清イオン化 Ca 濃度は KHK7580 の投与により用量依存的に低下し、投与後 12～24 時間に最低値を示した。また、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た。

また、KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したときの血清イオン化 Ca 濃度の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-6 に示した。

KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したときの血清イオン化 Ca 濃度の推移に顕著な差異は認められなかった。

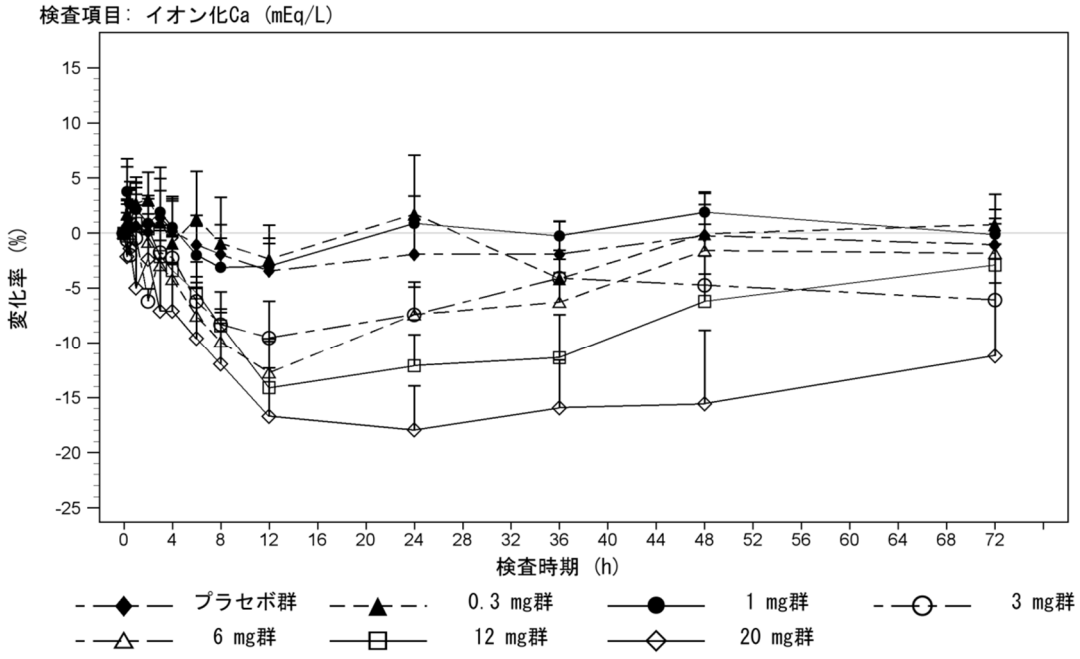
図 2.7.6.2.3.2.1-4 血清イオン化 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）
（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-4

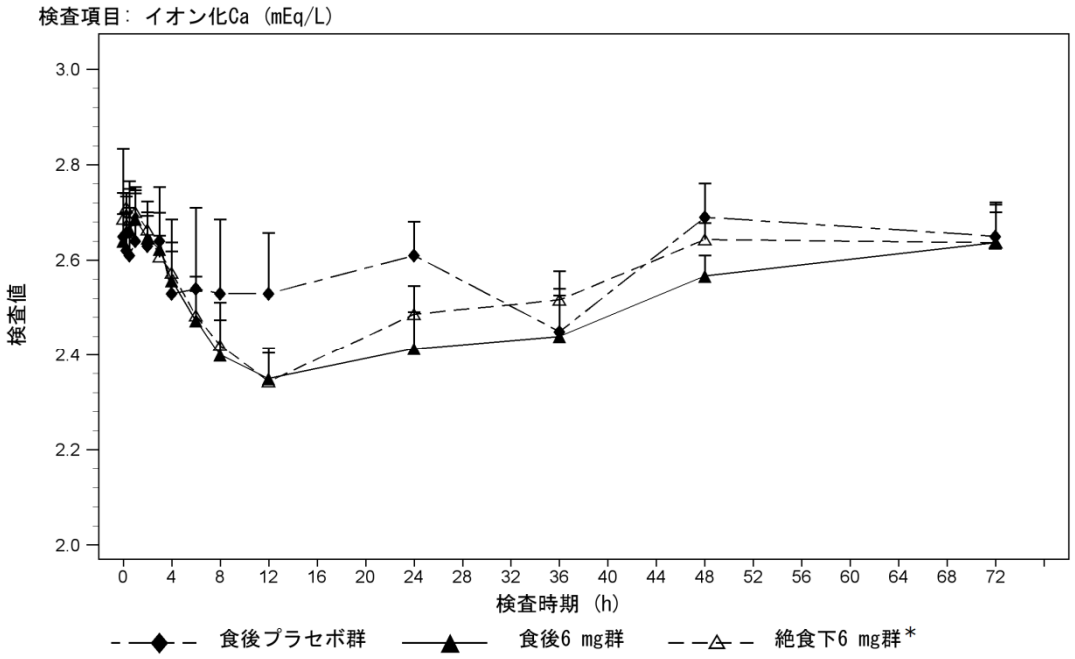
図 2.7.6.2.3.2.1-5 血清イオン化 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）
（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-5

図 2.7.6.2.3.2.1-6　血清イオン化 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）
（絶食下及び食後投与コホート）



＊既出データ：ステップ 4
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-6

3）補正 Ca

絶食下投与コホートにおける血清補正 Ca 濃度の投与群別の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-7 に示し、変化率の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-8 に示した。

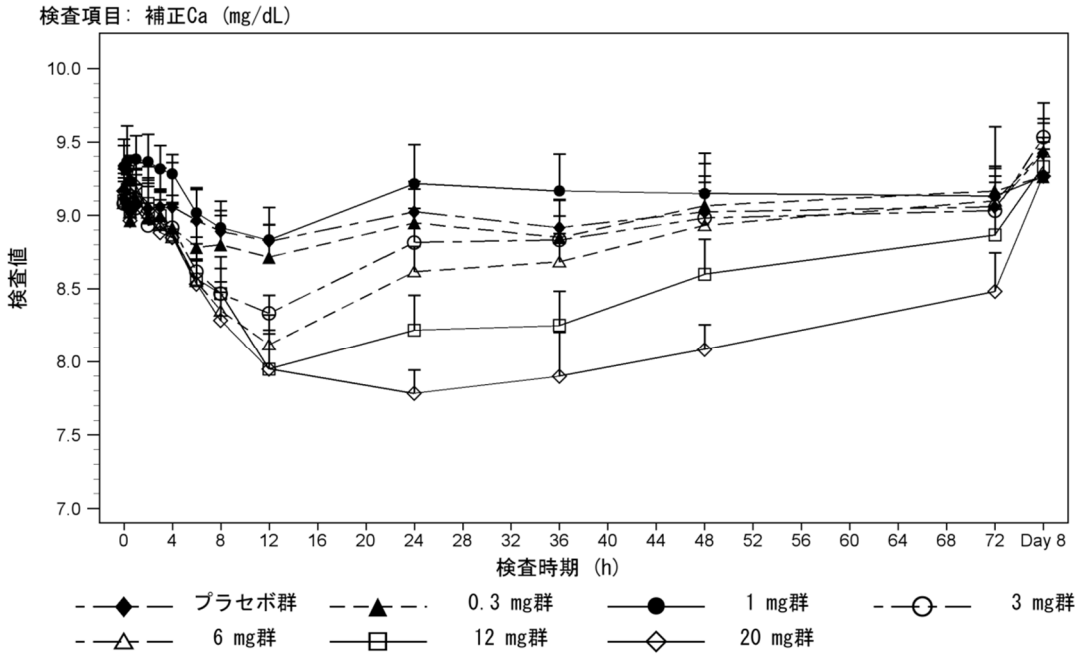
絶食下投与コホートにおいて、血清補正 Ca 濃度は KHK7580 投与後に低下した。血清補正 Ca 濃度のベースライン値は、9.08～9.33 mg/dL であった。治験薬投与後の最低値は、プラセボ群で 8.83 mg/dL、KHK7580 1、3、6、12、20 mg 群でそれぞれ 8.83、8.33、8.12、7.95、7.78 mg/dL であった。血清補正 Ca 濃度のベースライン値に対する最大の変化率は、プラセボ群で−3.15%（投与後 12 時間）、KHK7580 1、3、6、12、20 mg 群でそれぞれ−5.34%（投与後 12 時間）、−8.25%（投与後 12 時間）、−10.63%（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。また、投与後 36 時間の血清補正 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。

以上、血清補正 Ca 濃度は KHK7580 の投与により用量依存的に低下し、投与後 12～24 時間に最低値を示した。また、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た。

また、KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したときの血清補正 Ca 濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.2.3.2.1-9 に示した。

KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したときの血清補正 Ca 濃度の推移に顕著な差異は認められなかった。

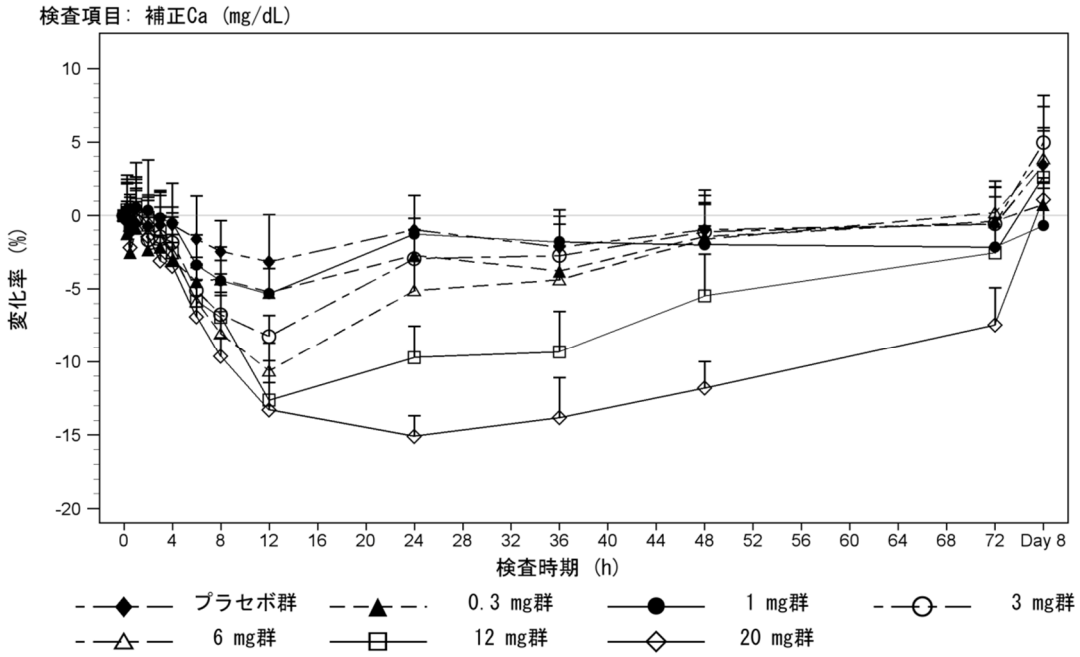
図 2.7.6.2.3.2.1-7　血清補正 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-7

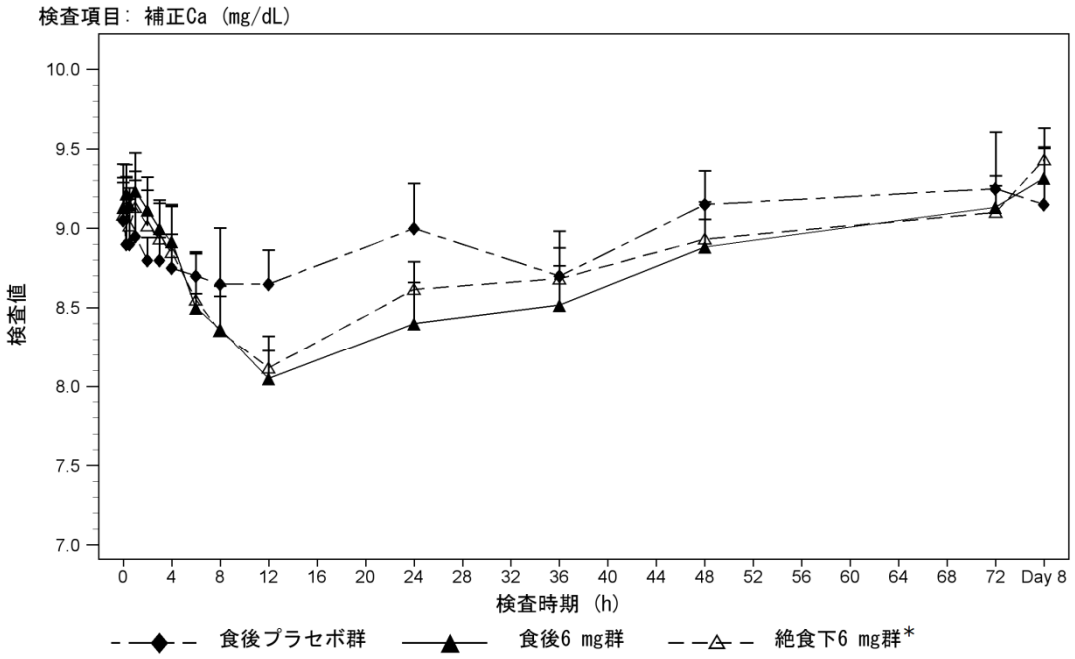
図 2.7.6.2.3.2.1-8　血清補正 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）
（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-8

図 2.7.6.2.3.2.1-9　血清補正 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）
（絶食下及び食後投与コホート）



＊既出データ：ステップ 4
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-9

4）P

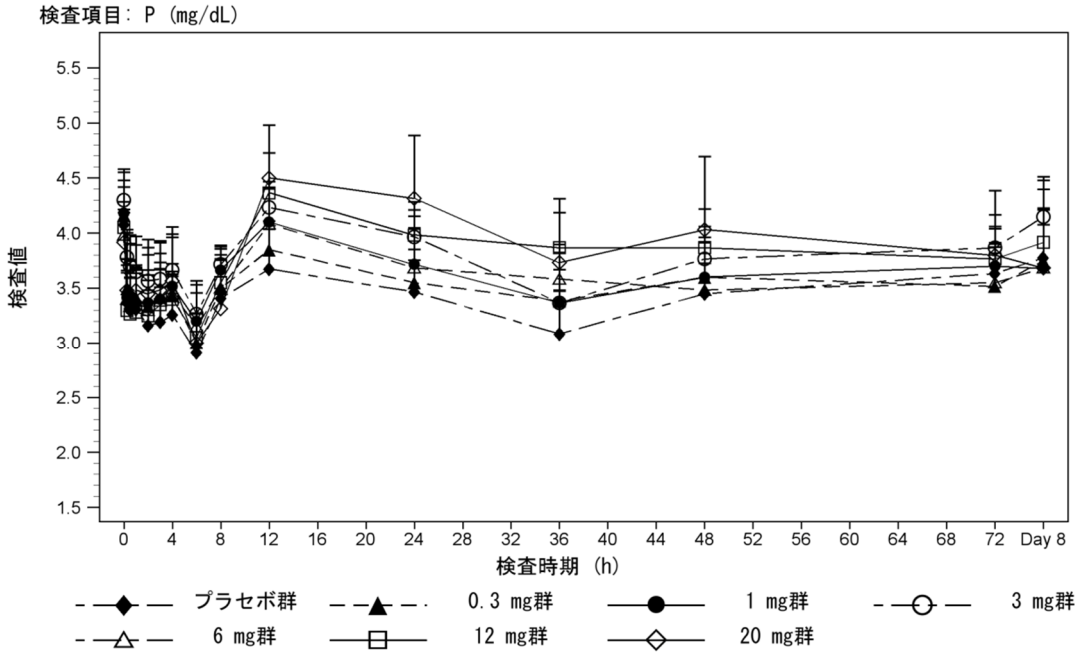
絶食下投与コホートにおける血清 P 濃度の投与群別の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-10 に示し、変化率の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-11 に示した。

絶食下投与コホートにおいて、治験薬投与後の血清 P 濃度は、投与後 6 時間まで低下し、8 時間後に上昇に転じ、12 時間以降にピークに達するという推移を示した。プラセボ群、KHK7580 1、3、6、12、20 mg 群のベースライン値は、それぞれ 4.08、4.18、4.30、3.98、4.05、3.92 mg/dL であった。投与後 12 時間の血清 P 濃度は、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。血清 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 時間の変化率はそれぞれ−14.83、−11.07、−7.70、−7.60、−1.43、10.03%であり、KHK7580 群では用量依存的に高値となる傾向が認められた。

また、KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したときの血清 P 濃度の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-12 に示した。

KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したとき、血清 P 濃度はプラセボ群、KHK7580 群ともに投与後一旦低下し、その後上昇に転じ、投与後 12 時間後及び 24 時間後ではプラセボ群に比べ KHK7580 群がより高値である傾向があった。なお、絶食下投与コホートでは投与後 12 時間に上昇に転じたのに対し、食後投与コホートでは投与後 24 時間で上昇した。

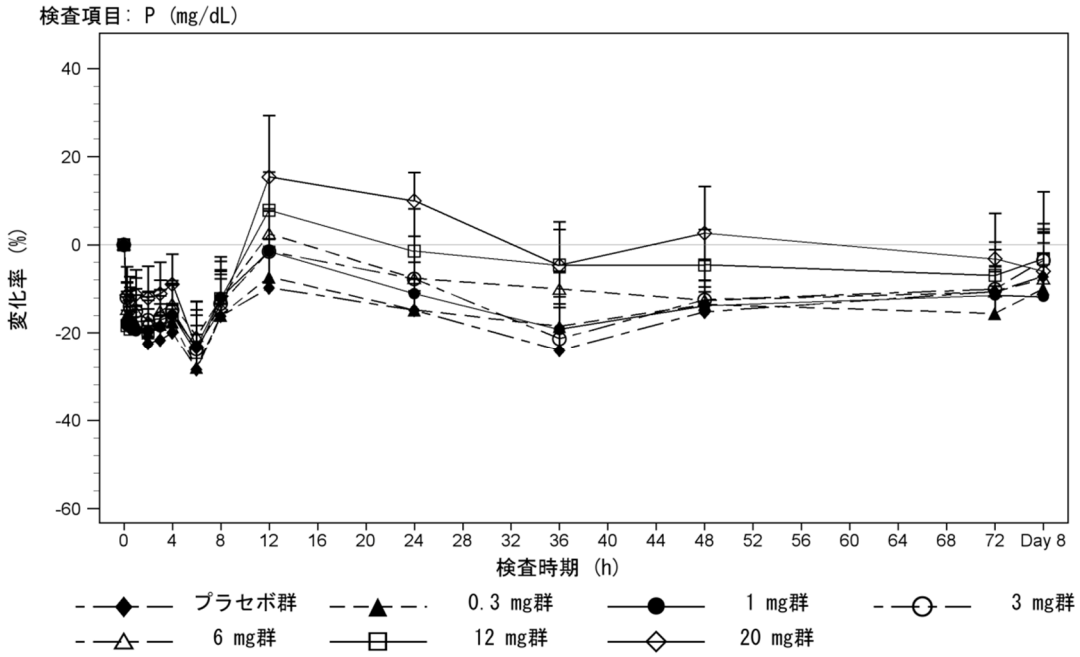
図 2.7.6.2.3.2.1-10 血清 P 濃度の推移（平均値+標準偏差）（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-10

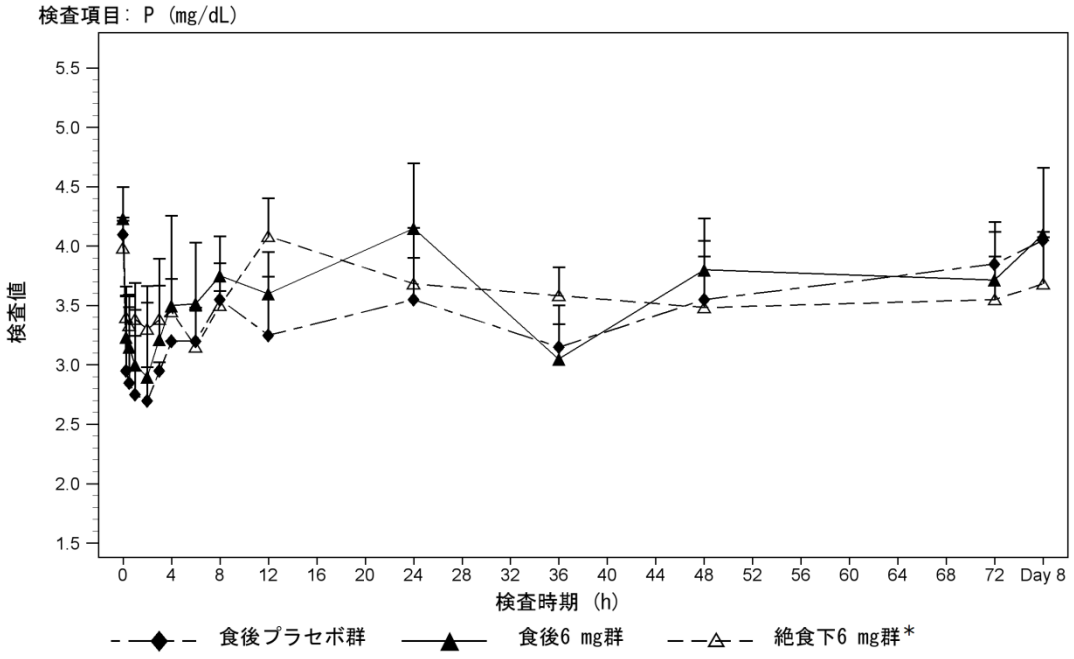
図 2.7.6.2.3.2.1-11 血清 P 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）
（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-11

図 2.7.6.2.3.2.1-12 血清 P 濃度の推移（平均値+標準偏差）
（絶食下及び食後投与コホート）



＊既出データ：ステップ 4
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-12

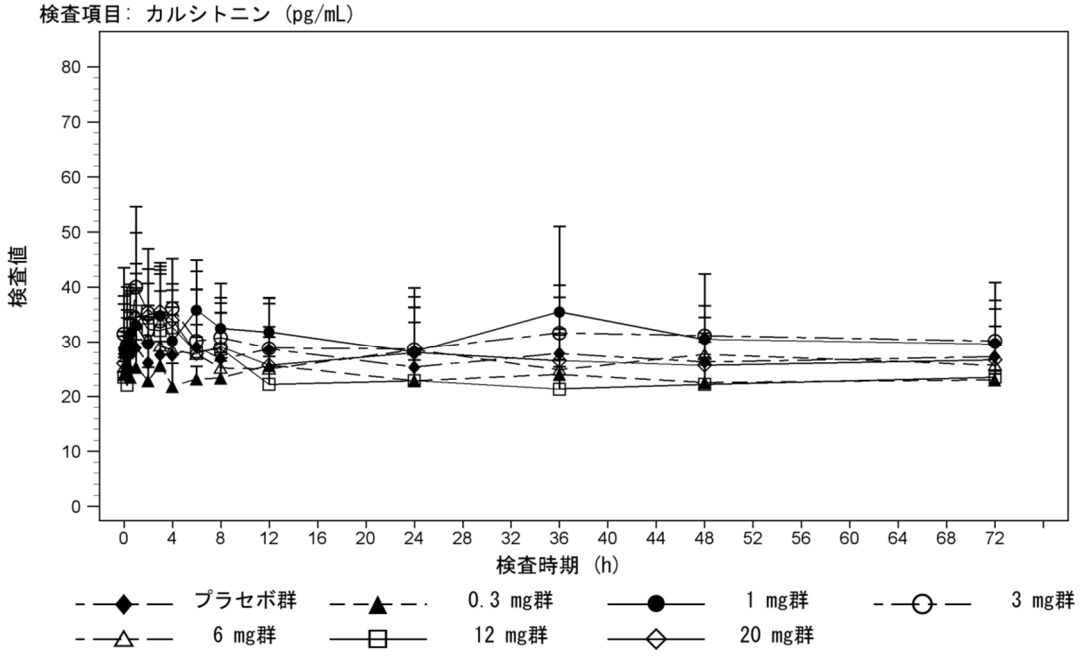
5）カルシトニン

絶食下投与コホートにおけるカルシトニン濃度の投与群別の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-13 に示し、変化率の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-14 に示した。

絶食下投与コホートにおけるカルシトニン濃度は、ベースライン値と比べて KHK7580 投与後 1～6 時間に上昇する傾向が認められたが、大きな変動ではなく、用量依存性も認められなかった。

KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したときのカルシトニン濃度の推移に顕著な差異は認められなかった。

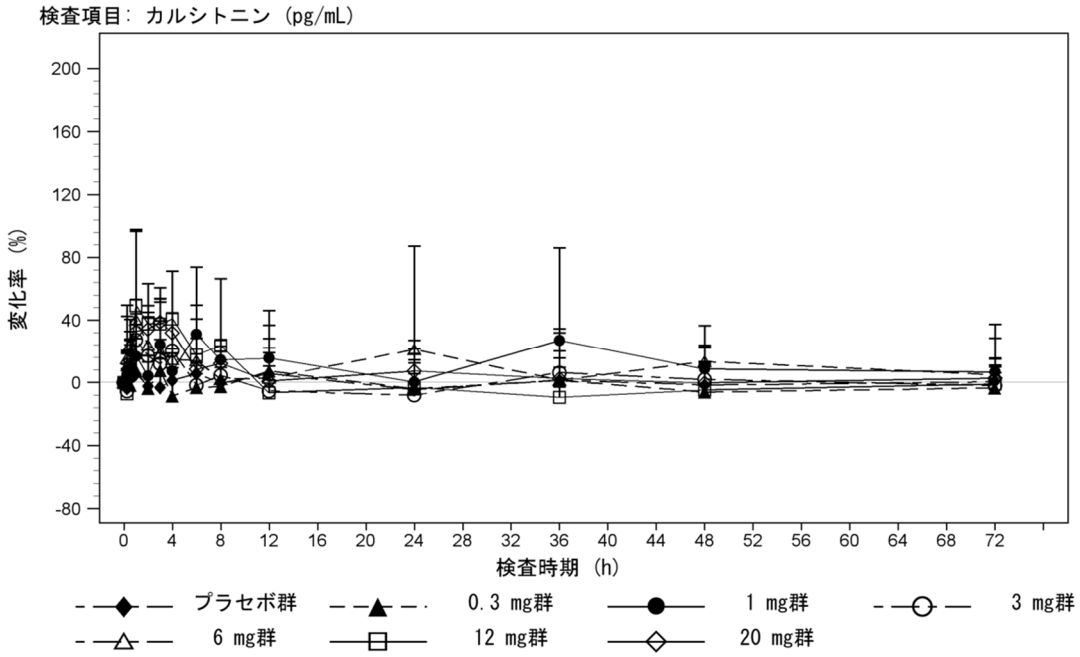
図 2.7.6.2.3.2.1-13　カルシトニン濃度の推移（平均値+標準偏差）（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-13

図 2.7.6.2.3.2.1-14　カルシトニン濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）
（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-14

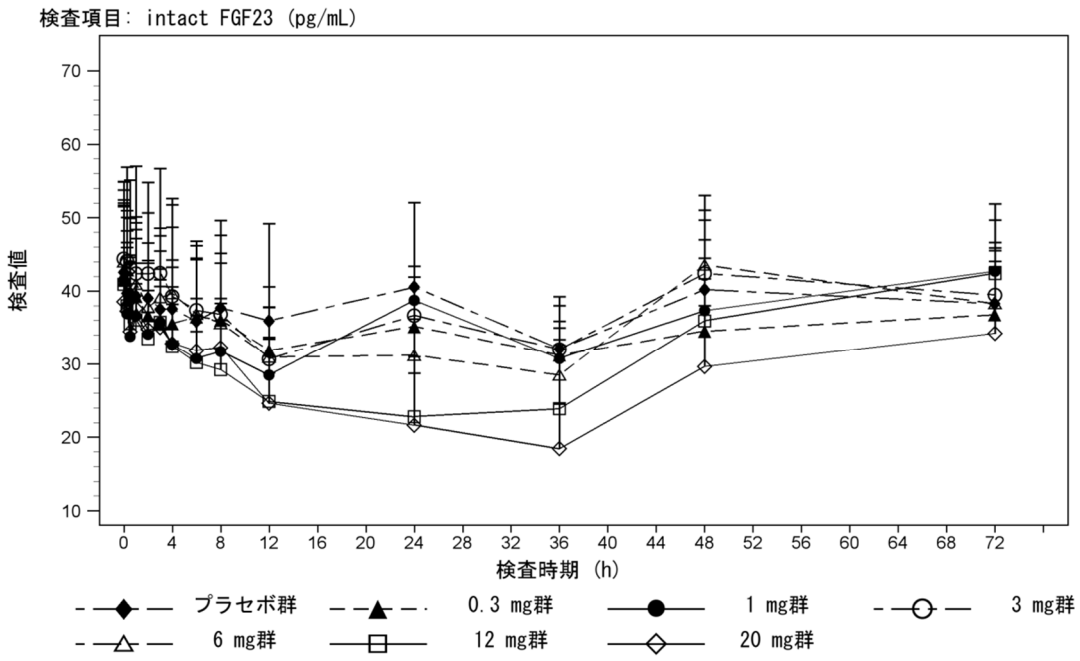
6）intact FGF23

絶食下投与コホートにおける intact FGF23 濃度の投与群別の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-15 に示し、変化率の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-16 に示した。

絶食下投与コホートにおいて、intact FGF23 濃度は KHK7580 の投与により用量依存的に低下し、投与後 12～36 時間に最低値を示した。また、KHK7580 の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た。

KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したときの intact FGF23 濃度の推移に顕著な差異は認められなかった。

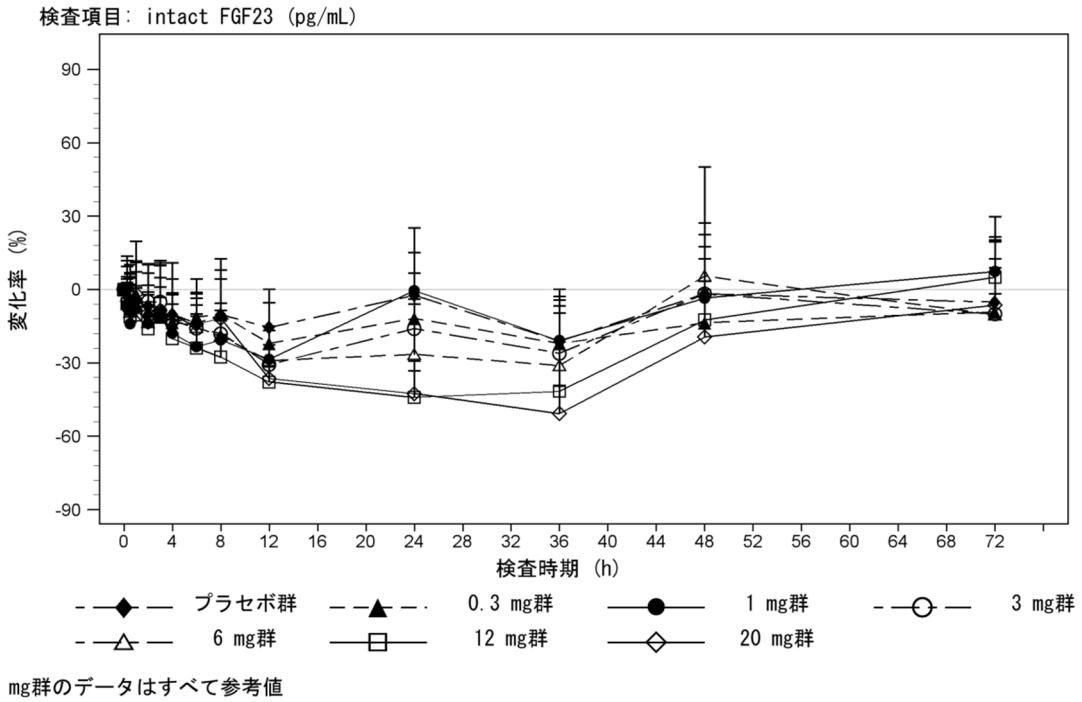
図 2.7.6.2.3.2.1-15　intact FGF23 濃度の推移（平均値+標準偏差）（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-15

図 2.7.6.2.3.2.1-16 intact FGF23 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）
（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-16

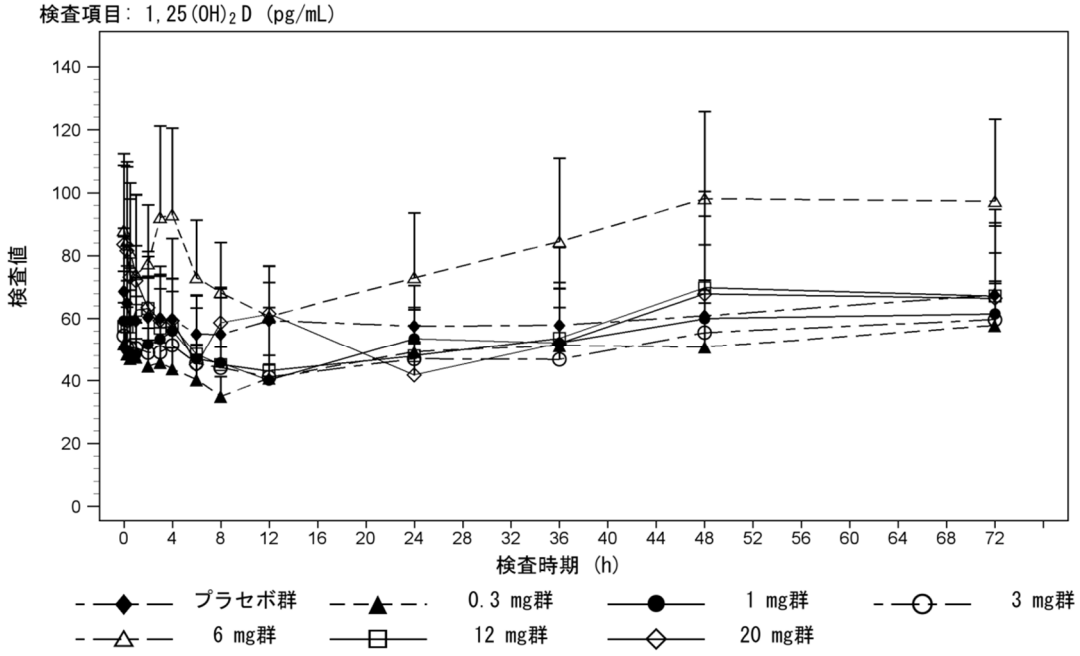
7）1,25(OH)$_2$D

絶食下投与コホートにおける 1,25(OH)$_2$D 濃度の投与群別の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-17 に示し、変化率の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-18 に示した。

絶食下投与コホートにおいて、1,25(OH)$_2$D 濃度は各群のベースライン値に違いがみられたものの、治験薬投与後の推移はおおむねプラセボ群と同様であった。ただし、1,25(OH)$_2$D 濃度の変化率では、KHK7580 20 mg 群が他の群に比べて全体的に低値を示した。

また、KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したときの 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-19 に示した。KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したときの 1,25(OH)$_2$D 濃度は、ベースライン値に差があったが、治験薬投与後の推移は同様の傾向を示した。

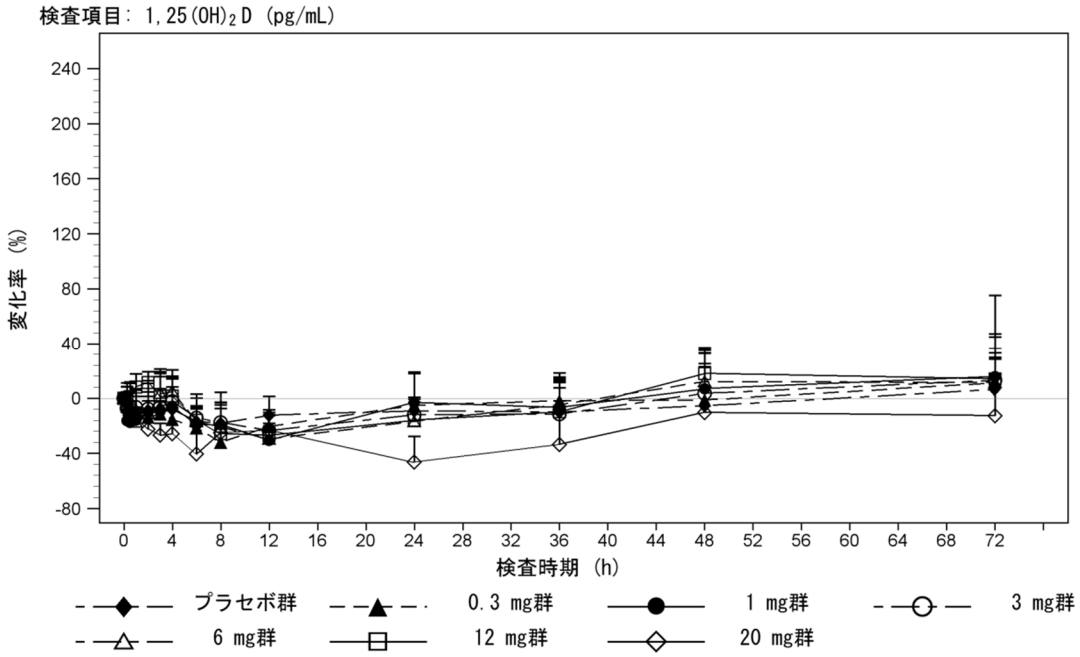
図 2.7.6.2.3.2.1-17　1,25(OH)$_2$D 濃度の推移（平均値+標準偏差）（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-17

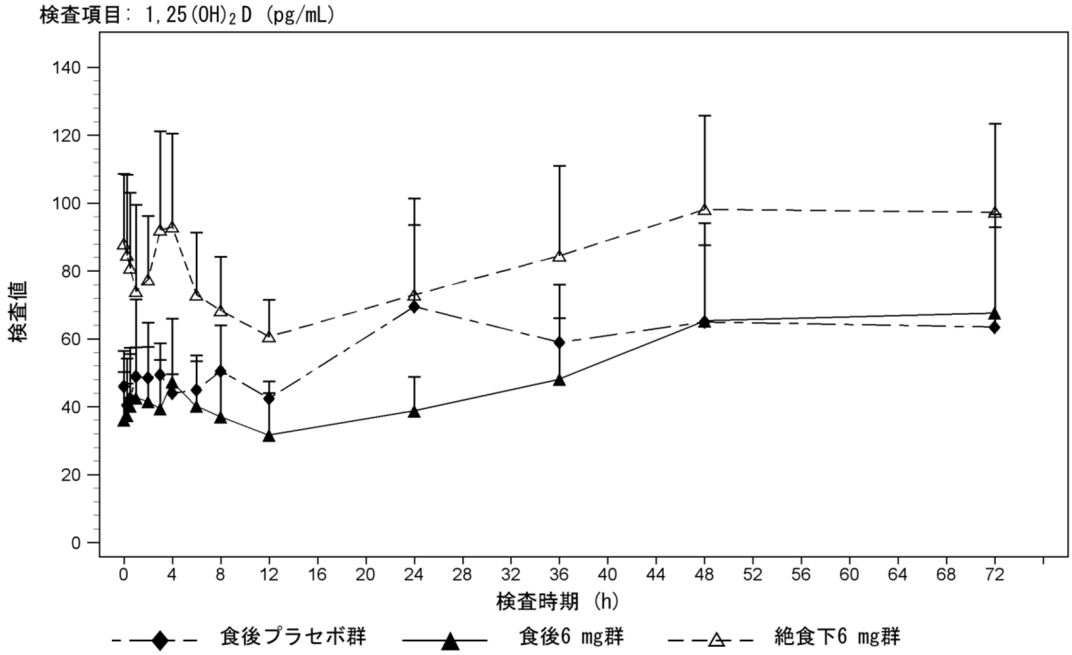
図 2.7.6.2.3.2.1-18　1,25(OH)$_2$D 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）
（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-18

図 2.7.6.2.3.2.1-19 $1,25(OH)_2D$ 濃度の推移（平均値+標準偏差）
（絶食下及び食後投与コホート）



Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-19

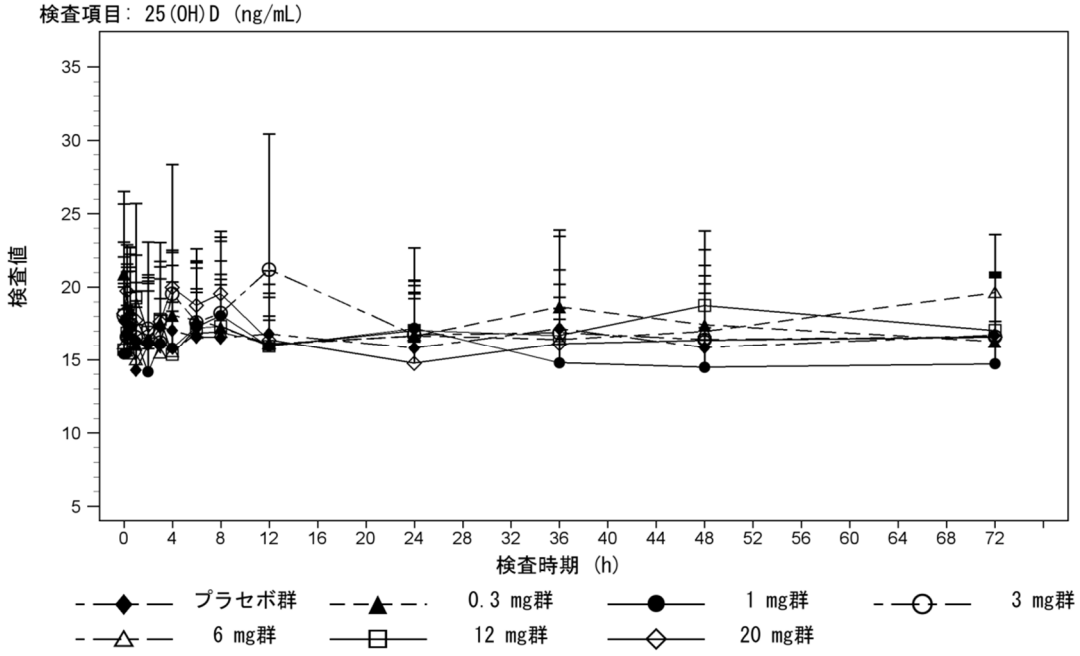
8）25(OH)D

絶食下投与コホートにおける 25(OH)D 濃度の投与群別の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-20 に示し、変化率の推移を図 2.7.6.2.3.2.1-21 に示した。

絶食下投与コホートにおける 25(OH)D 濃度は、治験薬投与後の推移に大きな変動は認められず、おおむねプラセボ群と同様であった。

また、KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したときの 25(OH)D 濃度の推移に顕著な差異は認められなかった。

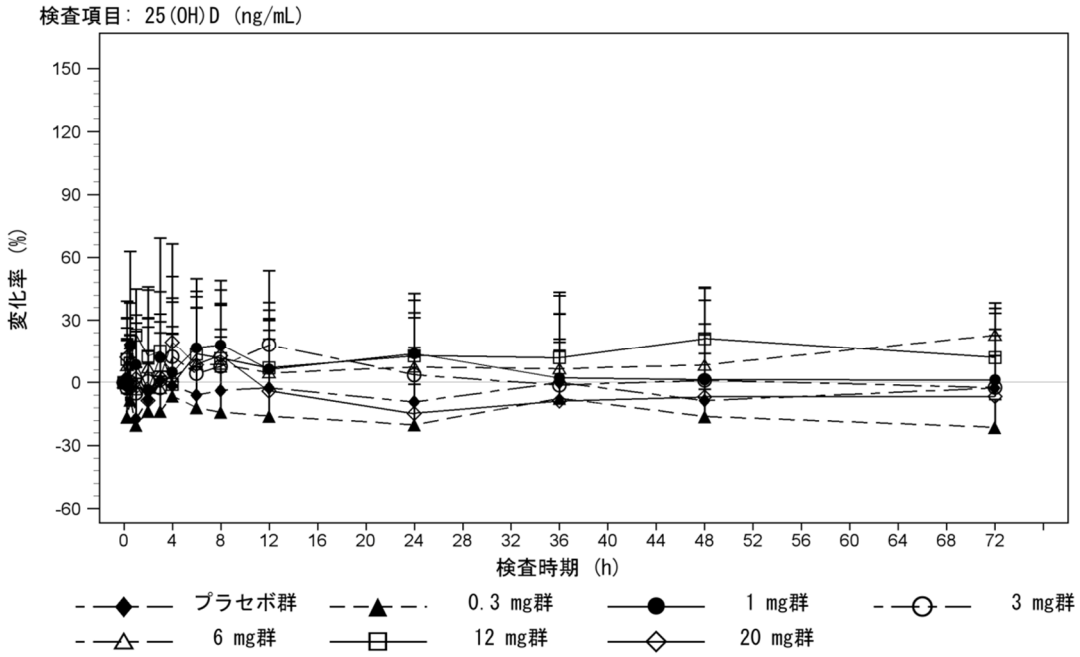
図 2.7.6.2.3.2.1-20　25(OH)D 濃度の推移（平均値+標準偏差）（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-20

図 2.7.6.2.3.2.1-21　25(OH)D 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）
（絶食下投与コホート）



0.3 mg群のデータはすべて参考値

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2.1-21

2.7.6.2.3.2.2 尿中薬力学

尿中 Ca 排泄量は、KHK7580 投与後 4～8 時間で用量依存的に増加し、投与後 12～24 時間にほぼベースライン値まで回復した。

尿中 P 排泄量は、KHK7580 投与後 4 時間以降、用量依存的に減少した。KHK7580 1～6 mg 群では投与後 12～24 時間でほぼベースライン付近まで回復するのに対し、KHK7580 12 及び 20 mg 群では低値が持続し、投与後 24～48 時間でほぼベースライン値に回復した。

尿中 Mg、Na、Cl 排泄量は KHK7580 投与後 0～4 又は 4～8 時間に一過性に増加した。いずれの変化にも用量依存性が認められた。

尿中 K 排泄量、尿浸透圧、尿量、尿中 CRE 排泄量は治験薬投与後一過性に増加したが、プラセボ群と KHK7580 投与群で差が認められず、いずれの変化も生理的な変動と考えられた。

Ccr は、プラセボ群及び KHK7580 群ともに治験薬投与後の変化はほとんど認められなかった。

なお、KHK7580 6 mg を絶食下及び食後に投与したときの各検査項目の推移に差は認められなかった。

2.7.6.2.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

絶食下投与コホートで発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計しそれぞれ表 2.7.6.2.3.3-1 及び表 2.7.6.2.3.3-2 に示した。なお、食後投与コホートでは有害事象は発現しなかった。

絶食下投与コホートにおいて、KHK7580 20 mg 群の 6 名中 2 名（33.3%）及び 0.3 mg 群の 6 名中 1 名（16.7%）に有害事象が発現した。事象別では、KHK7580 20 mg 群で「腹部不快感」、「悪心」、「嘔吐」が各 1 名（16.7%）、KHK7580 0.3 mg 群で「扁桃炎」が 1 名（16.7%）に発現した。

副作用は KHK7580 20 mg 群の 6 名中 2 名（33.3%）に発現した。事象別では、「腹部不快感」、「悪心」、「嘔吐」が各 1 名（16.7%）に発現した。

本治験で発現した有害事象及び副作用の重症度はいずれも「軽度」と判定された。

表 2.7.6.2.3.3-1 有害事象の発現状況（絶食下投与コホート）

[SOC]	プラセボ群 N=12		0.3 mg 群 N=6		1 mg 群 N=6		3 mg 群 N=6		6 mg 群 N=6		12 mg 群 N=6		20 mg 群 N=6	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	0		1	16.7	0		0		0		0		2	33.3
[胃腸障害]	0		0		0		0		0		0		2	33.3
腹部不快感	0		0		0		0		0		0		1	16.7
悪心	0		0		0		0		0		0		1	16.7
嘔吐	0		0		0		0		0		0		1	16.7
[感染症および寄生虫症]	0		1	16.7	0		0		0		0		0	
扁桃炎	0		1	16.7	0		0		0		0		0	

MedDRA/J version 16.0
Source: 5.3.3.1-1 表 12.2.2.1-1

表 2.7.6.2.3.3-2 副作用の発現状況（絶食下投与コホート）

[SOC]	プラセボ群 N=12		0.3 mg 群 N=6		1 mg 群 N=6		3 mg 群 N=6		6 mg 群 N=6		12 mg 群 N=6		20 mg 群 N=6	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	0		0		0		0		0		0		2	33.3
[胃腸障害]	0		0		0		0		0		0		2	33.3
腹部不快感	0		0		0		0		0		0		1	16.7
悪心	0		0		0		0		0		0		1	16.7
嘔吐	0		0		0		0		0		0		1	16.7

MedDRA/J version 16.0
Source: 5.3.3.1-1 表 12.2.2.1-2

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象は発現しなかった。

3）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査項目において、登録時には基準範囲内であったものの、治験薬投与開始後に基準値を逸脱する被験者が散見された。ただし、いずれの検査項目においても絶食下及び食後投与コホートで治験薬投与後に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

バイタルサインについて、絶食下及び食後投与コホートのいずれの群においても絶食下及び食後投与コホートで治験薬投与後に臨床上問題となる変動は認められなかった。

12 誘導ホルター心電図について、プラセボ群の 2 名（16.7%）、KHK7580 0.3、1、12 mg 群の各 1 名（16.7%）で治験薬投与後に心電図の波形異常が認められた。また、KHK7580 投与後おおむね用量に依存した心拍数の増加及び QTc 間隔の延長が認められた。QTcF の変化量と血清補正 Ca 濃度の関連を検討した結果、負の相関が認められた。いずれも臨床的に問題となる所見ではなく、有害事象と判断されたものはなかった。

眼科学的検査についても、臨床上問題となる所見は認められなかった。

2.7.6.2.4 結論

日本人健康成人男性を対象に、単盲検下で KHK7580 又はプラセボを絶食下（KHK7580 0.3、1、3、6、12、20 mg を各 6 名、プラセボを 12 名）又は食後（KHK7580 6 mg を 6 名、プラセボを 2 名）に単回経口投与した際の安全性及び忍容性が確認された。また、KHK7580 を絶食下投与したときの薬物動態は 1～20 mg の投与量範囲で線形であると考えられ、KHK7580 6 mg の絶食下投与と食後投与で KHK7580 の曝露量に顕著な差異は認められなかった。薬力学解析の結果、絶食下投与コホートにおいて、intact PTH 濃度、血清イオン化 Ca 濃度、血清補正 Ca 濃度はおおむね用量依存的に低下し、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た。

2.7.6.3 KHK7580 の健康成人男性を対象とした第 I 相反復投与試験（試験番号：7580-002）（5.3.3.1-2）

2.7.6.3.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK7580 の健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験（反復投与試験）
実施国 （施設数）	日本（1）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験の目的	健康成人男性を対象として、KHK7580 を 1 日 1 回、8 日間反復経口投与したときの安全性及び忍容性を単盲検、プラセボ対照で検討することを主要目的とし、副次的に薬物動態及び薬力学を検討する。
開発フェーズ	第 I 相
試験方法	本治験は、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相、単施設、単盲検、プラセボ対照、反復投与、臨床薬理試験とした。 ステップ 1（KHK7580 6 mg）から治験を開始し、治験責任医師及び医学専門家が安全性を評価した後、問題がなければステップ 2（KHK7580 12 mg）へ移行した。各ステップで KHK7580 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した。 ステップ 1 のすべての被験者に治験薬が投与され、Day 15 又は中止時までに予定されているすべての検査が終了した後に、安全性評価項目（有害事象の有無及び内容、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、眼科学的検査）に関する観察・調査・検査結果から治験責任医師及び医学専門家が安全性を評価し、その評価結果をもとに治験依頼者がステップ移行の可否を判断した。
被験者数	**計画時** 1 ステップ 9 名（KHK7580 投与 6 名、プラセボ投与 3 名）×2 ステップ、合計 18 名 **設定根拠** この種の試験で適切と考えられる被験者数として、1 ステップあたりの KHK7580 投与被験者を 6 名と設定した。更に、安全性評価の対照として 1 ステップあたりのプラセボ投与被験者を 3 名と設定した。有意水準と検出力を考慮した被験者数の設計は行っていない。 **解析時** 投与被験者数： 18 名（KHK7580 6、12 mg 群各 6 名の計 12 名、プラセボ群 6 名） 安全性解析対象集団： 18 名（KHK7580 6、12 mg 群各 6 名の計 12 名、プラセボ群 6 名） 薬物動態解析対象集団： 11 名（KHK7580 6 mg 群 6 名、12 mg 群 5 名の計 11 名） 薬力学解析対象集団： 18 名（KHK7580 6、12 mg 群各 6 名の計 12 名、プラセボ群 6 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 日本人健康成人男性 **組入れ基準** 1） 本治験への参加に関し、本人からの自由意思による文書同意が得られている者 2） 同意取得時に 20 歳以上 40 歳未満の日本人男性 3） 事前検査時に BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の者

項目	内容
	除外基準 1） 治療を必要とする現病を有する者 2） 治験薬投与開始前の血液生化学検査における血清Ca濃度が施設基準値の下限を逸脱した者 3） 事前検査における眼科学的検査において水晶体に臨床的に有意な異常を認めた者 4） 尿路結石の既往歴又は現病を有する者 5） 痙攣発作の既往歴又は現病を有する者 6） 消化器系疾患（消化性潰瘍、逆流性食道炎等）の既往歴又は現病を有する者（ただし、虫垂炎の既往は除く） 7） 精神疾患の既往歴又は現病を有する者 8） アルコール若しくは薬物依存症の者又は乱用薬物検査で全項目陰性とならなかった者 9） 症状のあるアレルギーの現病を有する者 10） 薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する者 11） うっ血性心不全、低カリウム血症若しくはQT間隔延長症候群の既往歴又は家族歴を有する者 12） 治験薬投与開始前の12誘導心電図で臨床的に有意な異常又はQT間隔測定に適さない心電図波形形状が認められると治験責任医師等が判断した者 13） 感染症検査で全項目陰性とならなかった者 14） 治験薬投与開始前2週以内に薬剤（一般用医薬品、外用剤、ビタミン剤、漢方薬を含む）を使用した者 15） 治験薬投与開始前1週以内にグレープフルーツ（グレープフルーツ含有の飲食物を含む）又はセントジョーンズワート含有の飲食物を摂取した者 16） 治験薬投与開始前2週以内に喫煙した者又は禁煙補助剤（ニコチン含有品の咀嚼・喫食、ニコチンパッチの貼付等を含む）を使用した者 17） 治験薬投与開始前4ヵ月以内に医薬品の臨床試験に参加し、実際に医薬品の投与を受けた者 18） 治験薬投与開始前3ヵ月以内に入院した若しくは手術を受けた者、又は200 mL以上の採血（献血、成分献血を含む）をした者 19） 入院日から治験薬最終投与後3ヵ月まで単独又は組合せで使用したときに有効性の高い方法（例えば、コンドームの使用等）で避妊することに同意しなかった者 20） 過去にKHK7580の投与を受けた者 21） その他、治験責任医師等が本治験への参加に対して好ましくないと判断した者
使用薬剤	KHK7580 1カプセル中に、KHK7580 1 mgを含有する濃い帯黄赤色のカプセル剤（ロット[redacted]）、1カプセル中に、KHK7580 10 mgを含有する濃い帯黄赤色のカプセル剤（ロット[redacted]） KHK7580プラセボ 被験薬と外観上識別不能でKHK7580を含有しないカプセル（ロット[redacted]）
用法・用量、投与期間	食後30分以内に坐位にて水150～200 mLとともにKHK7580又はプラセボを1日1回、8日間経口投与した。 ステップ1：KHK7580 6 mg又はプラセボ ステップ2：KHK7580 12 mg又はプラセボ

項目	内容
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.3.1-1 に示す。
評価項目	**主要評価項目** **安全性評価** • 有害事象の有無及び内容 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 心電図 • 眼科学的検査 **副次評価項目** **薬物動態評価** • 血漿中 KHK7580 濃度 • 薬物動態パラメータ **薬力学評価** • 血中薬力学：intact PTH、イオン化 Ca、補正 Ca、P、カルシトニン、intact FGF23、1,25(OH)$_2$D、25(OH)D • 尿中薬力学：尿量、Ca、P、Mg、Na、K、Cl、UA、CRE、浸透圧、Ccr（算出）
統計手法	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、連続量は基本統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）で要約した。薬物動態パラメータについては、変動係数及び幾何平均値も算出した。 **安全性の解析** すべての有害事象は治験責任医師が記載した用語をもとに MedDRA/J version 16.1 の LLT に読み替え、対応する PT 及び SOC とともに一覧表を作成した。すべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合を投与群別に集計した。内容別の発現割合の集計では、MedDRA/J の PT、SOC 別での集計を実施した。有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」又は「どちらとも言えない」と判定された事象を副作用とした。また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与の中止に至ったすべての事象を「他の重要な有害事象」と定義した。 血液学的検査、血液生化学検査、凝固線溶系検査、尿検査は検査値を一覧に示し、計量値検査項目については、検査時点ごとの基本統計量を投与群別に示した。体重、バイタルサイン、心電図（12 誘導及び 12 誘導ホルター）、眼科学的検査は検査結果を一覧に示し、計量値検査項目については、検査時点ごとの基本統計量を投与群別に示した。 **薬物動態の解析** • 血漿中薬物濃度 血漿中の KHK7580 濃度データは一覧とし、採血時点ごとの基本統計量を投与群別に示した。また、血漿中薬物濃度の推移図を作成した。 • 血漿中 KHK7580 濃度から算出される薬物動態パラメータ 血漿中 KHK7580 濃度を用いて、t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、蓄積率等を被験者ごとに算出し、これらの薬物動態パラメータを一覧とし、基本統計量を投与群別に示した。 **薬力学の解析** • 血中薬力学的検査 intact PTH、イオン化 Ca、補正 Ca、P、カルシトニン、intact FGF23、1,25(OH)$_2$D、25(OH)D は検査結果を一覧に示した。また、検査時点ごとの基本統計量を投与

項目	内容
	群別に示した。 • 尿中薬力学的検査 尿量、Ca、P、Mg、Na、K、Cl、UA、CRE、浸透圧、Ccr は検査結果を一覧に示した。また、検査時点ごとの基本統計量を投与群別に示した。

表 2.7.6.3.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

同意取得～Day 2

経過日数（Day）			−2	−1	1											2					
時刻 a)		事前検査：投与前4週以内	投与前々日	投与前日	投与前	8時30分	9時00分	9時30分	10時	11時	12時	13時	17時	19時	21時	1時	投与前	8時30分	9時	13時	19時
経過時間（時間）					−	−0.5	0	0.5	1	2	3	4	8	10	12	16	−	−0.5	0	4	10
入院 b)			←																		
同意取得	○																				
治験薬投与							○												○		
食事 c)			○	○○○		○						○		○				○		○	○
被験者背景		○																			
医師の診察及び問診		○		○	○		←														
血液学的検査、血液生化学検査-1、尿検査、凝固線溶系検査		○		○ j)	○												○				
血液生化学検査-2		○			○					○		○	○		○	○	○				
血液生化学検査-3					○																
感染症・乱用薬物検査		○																			
心電図（12誘導）		○			○							○			○		○				
心電図（12誘導ホルター） d)				←															→		
バイタルサイン		○			○							○			○		○				
身長		○																			
体重		○			○																
眼科学的検査		○																			
血漿中薬物濃度					○			○	○	○	○	○	○		○		○				
尿中薬力学的検査 e)				←							蓄尿								→		
血中薬力学的検査-1 f)					○			○	○	○	○	○	○		○		○				
血中薬力学的検査-2 g)					○					○		○	○		○	○	○				
血中薬力学的検査-3 h)					○																
有害事象							←														

a）時刻及び経過時間は治験薬を午前9時に投与したと想定した場合の目安　b）治験薬初回投与の前々日（Day −2）から Day 12 の検査終了時まで入院することとした。
c）食事時刻と検査時刻が重なる場合は、検査終了後に食事することとした。d）Day −1（治験薬初回投与前 22、20、16、12、8 時間）、Day 1（治験薬初回投与前、治験薬初回投与後 2、4、8、12 時間）、Day 2（治験薬初回投与後 16 時間、治験薬投与前）、Day 8（治験薬最終投与前、治験薬最終投与後 2、4、8、12 時間）、Day 9（治験薬最終投与後 16、24、36 時間）、Day 10（治験薬最終投与後 48 時間）のデータを用いて心電図計測を実施することとした。心電図計測時期及びその前 5 分間以上は臥位安静とした。e）治験薬初回投与前（治験薬初回投与前 24 時間蓄尿）、Day 1（治験薬初回投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間）、Day 8 以降（治験薬最終投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～48 時間、48～72 時間、72～96 時間）に蓄尿することとした。f）intact PTH、カルシトニン　g）イオン化 Ca、補正 Ca、P　h）intact FGF23、1,25(OH)$_2$D、25(OH)D　j）血液生化学検査-1 の CRE のみ

表 2.7.6.3.1-1 観察・検査項目及びスケジュール（続き）

Day 3～9

経過日数（Day）	3～7					8										9				
時刻 a)	投与前	8時30分	9時	13時	19時	投与前	8時30分	9時00分	9時30分	10時	11時	12時	13時	17時	19時	21時	1時	9時	13時	19時	21時
経過時間（時間）	−	−0.5	0	4	10	−	−0.5	0	0.5	1	2	3	4	8	10	12	16	24	28	34	36
入院 b)	←																				→
治験薬投与			○					○													
食事 c)		○		○	○		○						○		○			○	○	○	
医師の診察及び問診	←																				→
血液学的検査、血液生化学検査-1、尿検査、凝固線溶系検査	○k)					○j)												○			
血液生化学検査-2	○					○					○		○	○		○	○	○			○
血液生化学検査-3																		○			
心電図（12 誘導）	○					○							○			○		○			
心電図（12 誘導ホルター） d)						←															
バイタルサイン	○					○							○			○		○			
体重																					
眼科学的検査																					
血漿中薬物濃度	○					○			○	○	○	○	○	○		○		○			
尿中薬力学的検査 e)								←							蓄尿						
血中薬力学的検査-1 f)	○					○			○	○	○	○	○	○		○		○			
血中薬力学的検査-2 g)	○					○					○		○	○		○	○	○			○
血中薬力学的検査-3 h)																		○			
有害事象	←																				→

a）時刻及び経過時間は治験薬を午前 9 時に投与したと想定した場合の目安
b）治験薬初回投与の前々日（Day −2）から Day 12 の検査終了時まで入院することとした。
c）食事時刻と検査時刻が重なる場合は、検査終了後に食事することとした。
d）Day −1（治験薬初回投与前 22、20、16、12、8 時間）、Day 1（治験薬初回投与前、治験薬初回投与後 2、4、8、12 時間）、Day 2（治験薬初回投与後 16 時間、治験薬投与前）、Day 8（治験薬最終投与前、治験薬最終投与後 2、4、8、12 時間）、Day 9（治験薬最終投与後 16、24、36 時間）、Day 10（治験薬最終投与後 48 時間）のデータを用いて心電図計測を実施することとした。心電図計測時期及びその前 5 分間以上は臥位安静とした。
e）治験薬初回投与前（治験薬初回投与前 24 時間蓄尿）、Day 1（治験薬初回投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間）、Day 8 以降（治験薬最終投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～48 時間、48～72 時間、72～96 時間）に蓄尿することとした。
f）intact PTH、カルシトニン　g）イオン化 Ca、補正 Ca、P　h）intact FGF23、$1,25(OH)_2D$、25(OH)D
j）血液生化学検査-1 の CRE のみ　k）Day 5 のみ

表 2.7.6.3.1-1 観察・検査項目及びスケジュール（続き）

Day 10～15（中止時）

経過日数（Day）	10			11			12	15	中止時
時刻 a)	9時	13時	19時	9時	13時	19時	9時	－	
経過時間（時間）	48	52	58	72	76	82	96		
入院 b)	→	→	→	→	→	→	→		
食事 c)	○	○	○	○	○	○			
医師の診察及び問診	→	→	→	→	→	→	→	○	○
血液学的検査、血液生化学検査-1、尿検査、凝固線溶系検査	○j)			○j)			○	○	○
血液生化学検査-2	○			○			○	○	○
血液生化学検査-3							○		○l)
心電図（12 誘導）	○			○			○	○	○
心電図（12 誘導ホルター） d)	→								
バイタルサイン	○			○			○	○	○
体重							○	○	○
眼科学的検査							○		○
血漿中薬物濃度	○			○			○		○l)
尿中薬力学的検査 e)				蓄尿			→		
血中薬力学的検査-1 f)	○			○			○		○l)
血中薬力学的検査-2 g)	○			○			○		○l)
血中薬力学的検査-3 h)									○m)
有害事象	→	→	→	→	→	→	→	→	→

a）時刻及び経過時間は治験薬を午前 9 時に投与したと想定した場合の目安 b）治験薬初回投与の前々日（Day −2）から Day 12 の検査終了時まで入院することとした。c）食事時刻と検査時刻が重なる場合は、検査終了後に食事することとした。

d）Day −1（治験薬初回投与前 22、20、16、12、8 時間）、Day 1（治験薬初回投与前、治験薬初回投与後 2、4、8、12 時間）、Day 2（治験薬初回投与後 16 時間、治験薬投与前）、Day 8（治験薬最終投与前、治験薬最終投与後 2、4、8、12 時間）、Day 9（治験薬最終投与後 16、24、36 時間）、Day 10（治験薬最終投与後 48 時間）のデータを用いて心電図計測を実施することとした。心電図計測時期及びその前 5 分間以上は臥位安静とした。

e）治験薬初回投与前（治験薬初回投与前 24 時間蓄尿）、Day 1（治験薬初回投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間）、Day 8 以降（治験薬最終投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～48 時間、48～72 時間、72～96 時間）に蓄尿することとした。

f）intact PTH、カルシトニン g）イオン化 Ca、補正 Ca、P h）intact FGF23、1,25(OH)$_2$D、25(OH)D

j）血液生化学検査-1 の CRE のみ l）Day 12 の採血を終了した後に中止した場合は不要とした。 m）Day 9（治験薬最終投与後 24 時間）の採血を終了した後に中止した場合は不要とした。

2.7.6.3.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を表 2.7.6.3.2-1 に示した。

ステップ 1 及び 2 で KHK7580（それぞれ 6 及び 12 mg）を各 6 名に投与し、プラセボを各 3 名に投与した。全体として、KHK7580 を 12 名に、プラセボを 6 名に投与した。KHK7580 12 mg 群の 1 名（16.7%）が治験薬投与後に有害事象の発現により治験を中止したため、治験を完了した被験者は、KHK7580 群が 11 名（91.7%）及びプラセボ群が 6 名（100.0%）であった。

治験薬が投与された 18 名（KHK7580 群 12 名、プラセボ群 6 名）すべてを安全性解析対象集団及び薬力学解析対象集団に採用した。また、KHK7580 投与被験者 12 名のうち、8 回目投与後の薬物動態を評価するために必要な薬物動態パラメータが存在しなかった 12 mg 群の 1 名を除く、11 名（91.7%）を薬物動態解析対象集団に採用した。

表 2.7.6.3.2-1 被験者の内訳

	Total		Step 1		Step 2	
	Placebo	KHK7580	Placebo	6 mg	Placebo	12 mg
Subjects Who Received Study Drug	6 (100.0%)	12 (100.0%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)
Subjects Who Completed the Study	6 (100.0%)	11 (91.7%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (83.3%)
Subjects Who Discontinued the Study	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (16.7%)
Reason for Discontinuation						
Adverse Events	0	1	0	0	0	1

Percentages are based on the number of subjects who received study drug.
Source: 5.3.3.1-2 Table 10.1-1

2）人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団及び薬力学解析対象集団（同一集団）18 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.2-2 に示した。

プラセボ群、KHK7580 6、12 mg 群の各 6 名について、年齢はそれぞれ 23.8±3.8、23.5±6.3、23.5±4.6 歳（平均値±標準偏差、以下同様）であった。体重はそれぞれ 65.08±5.28、61.78±4.70、62.53±5.84 kg であった。

表 2.7.6.3.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団及び薬力学解析対象集団）

	Placebo N=6	6 mg N=6	12 mg N=6
Age (years)			
n	6	6	6
Mean	23.8	23.5	23.5
SD	3.8	6.3	4.6
Min	20	20	20
Median	22.5	20.5	22.0
Max	29	36	32
Height (cm)			
n	6	6	6
Mean	173.12	171.32	169.07
SD	5.70	5.92	7.60
Min	165.4	163.4	156.5
Median	176.05	171.30	169.45
Max	177.5	181.4	179.7
Weight (kg)			
n	6	6	6
Mean	65.08	61.78	62.53
SD	5.28	4.70	5.84
Min	58.2	55.9	55.0
Median	64.00	60.70	64.50
Max	72.0	69.6	69.2
BMI (kg/m^2)			
n	6	6	6
Mean	21.78	21.07	21.88
SD	2.12	0.89	1.44
Min	18.6	19.8	19.5
Median	22.75	21.10	21.95
Max	24.0	22.3	23.7
Past Medical History			
Yes	0	0	1 (16.7%)
No	6 (100.0%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)
Current Medical History			
Yes	0	0	0
No	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)

Source: 5.3.3.1-2 Table 11.2-1

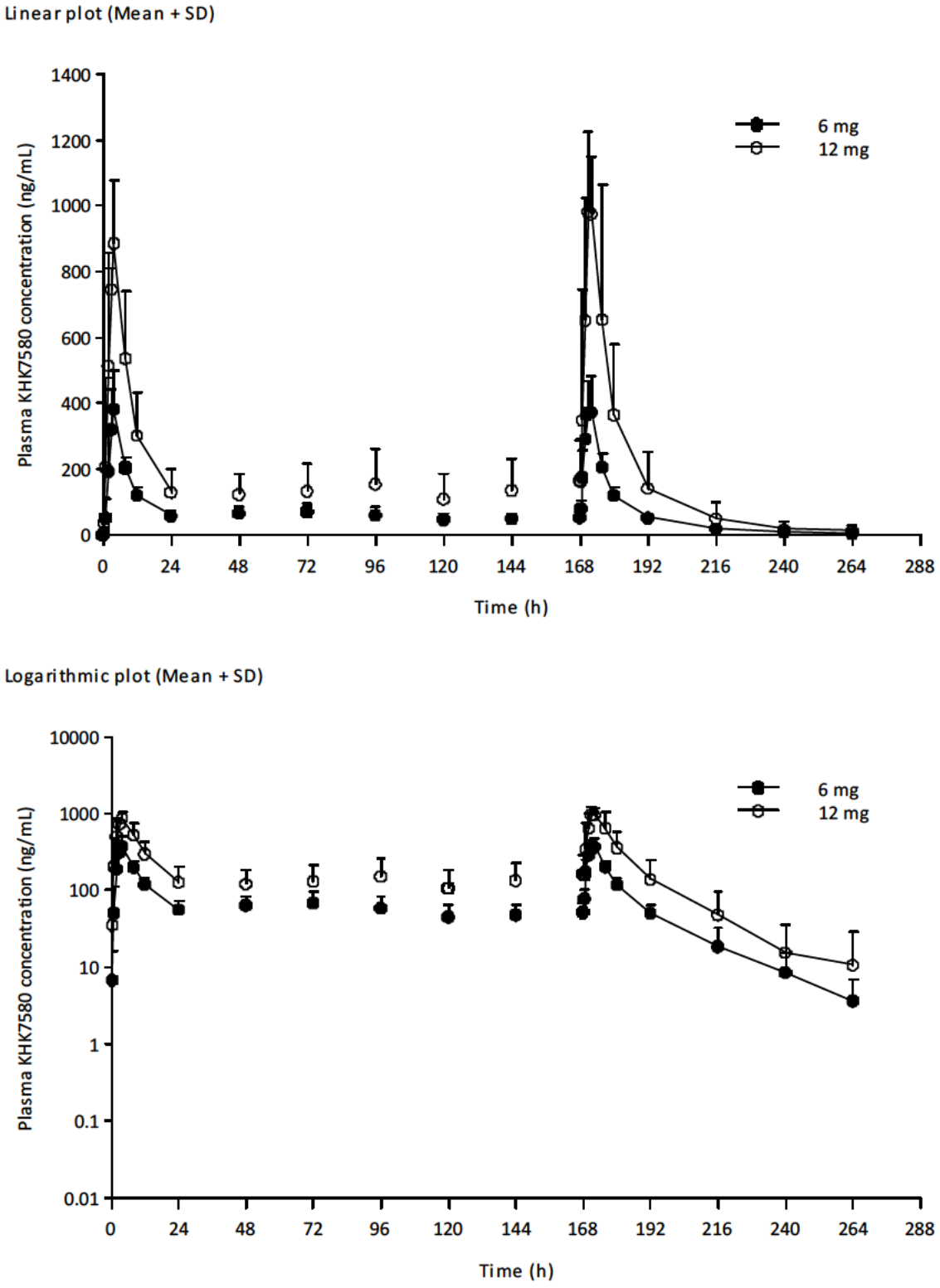
2.7.6.3.3 試験結果

2.7.6.3.3.1 薬物動態

KHK7580 6 及び 12 mg 投与後の血漿中 KHK7580 濃度の推移を図 2.7.6.3.3.1-1 に示し、血漿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの投与群ごとの基本統計量を表 2.7.6.3.3.1-1 に示した。

KHK7580 6 及び 12 mg 投与後の血漿中 KHK7580 濃度は、Day 1 ではそれぞれ 3.83 及び 3.60 時間（中央値）に C_{max} を示した。Day 1 の C_{max} はそれぞれ 393±118 及び 898±182 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、AUC_{0-24} はそれぞれ 3447.1±721.3 及び 8517.8±2599.6 ng·h/mL であった。最終投与日である Day 8 でも、KHK7580 6 及び 12 mg 群とも Day 1 と同様の血漿中濃度推移を示した。また、Day 1～8 のそれぞれの投与後 24 時間における C_{trough} の平均値は、KHK7580 6 mg 群では 46.0～69.9 ng/mL、12 mg 群では 108～166 ng/mL であった。C_{max}、C_{trough}、AUC_{0-24} を用いて算出した R_{obs} の平均値は、6 mg 群では 0.95～1.14、12 mg 群では 0.97～1.23 であった。

図 2.7.6.3.3.1-1 血漿中 KHK7580 濃度推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.1-1

表 2.7.6.3.3.1-1　血漿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの基本統計量

Treatment Group	Day	Number of Dosing	Pharmacokinetic Parameter	Summary statistics							
				n	Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max	Geo Mean
6 mg	1	1	t_{max}(h)	6	3.83	0.41	10.6	3.00	4.00	4.00	3.81
			C_{max}(ng/mL)	6	393	118	30.1	215	418	538	376
			AUC_{0-24}(ng·h/mL)	6	3447.1	721.3	20.9	2160.5	3566.4	4387.8	3374.3
			C_{trough}(ng/mL)	6	57.0	15.7	27.6	29.8	60.0	76.3	54.8
	2	2	C_{trough}(ng/mL)	6	65.1	17.4	26.8	39.2	64.9	91.0	63.1
	3	3	C_{trough}(ng/mL)	6	69.9	25.9	37.1	29.2	67.1	100	65.0
	4	4	C_{trough}(ng/mL)	6	59.6	25.9	43.4	16.8	62.2	87.4	52.8
	5	5	C_{trough}(ng/mL)	6	46.0	18.5	40.2	16.8	48.8	71.2	42.0
	6	6	C_{trough}(ng/mL)	6	48.5	16.0	33.0	22.5	51.5	68.3	45.8
	7	7	C_{trough}(ng/mL)	6	53.0	15.0	28.2	33.6	49.8	74.5	51.3
	8	8	t_{max}(h)	6	3.50	0.84	23.9	2.00	4.00	4.00	3.40
			C_{max}(ng/mL)	6	394	97	24.7	268	396	515	383
			AUC_{0-24}(ng·h/mL)	6	3860.6	643.3	16.7	2981.2	3842.6	4658.4	3814.9
			$t_{1/2}$(h)	6	18.50	3.76	20.3	13.69	18.03	23.68	18.19
			C_{trough}(ng/mL)	6	51.1	14.6	28.5	38.2	47.5	78.9	49.6
			CL/F (L/h)	6	1.6	0.3	16.7	1.3	1.6	2.0	1.6
			$R_{obs,Cmax}$	6	1.08	0.40	37.2	0.66	1.01	1.57	1.02
			$R_{obs,Ctrough}$	6	0.95	0.35	37.3	0.63	0.87	1.61	0.90
			$R_{obs,AUC0-24}$	6	1.14	0.20	17.3	0.96	1.09	1.38	1.13

表 2.7.6.3.3.1-1　血漿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの基本統計量（続き）

Treatment Group	Day	Number of Dosing	Pharmacokinetic Parameter	Summary statistics							
				n	Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max	Geo Mean
12 mg	1	1	t_{max}(h)	5	3.60	0.89	24.8	2.00	4.00	4.00	3.48
			C_{max}(ng/mL)	5	898	182	20.3	751	802	1180	884
			AUC_{0-24}(ng·h/mL)	5	8517.8	2599.6	30.5	5739.2	7991.1	12211.9	8210.6
			C_{trough}(ng/mL)	5	129	71	55.3	61.0	113	222	113
	2	2	C_{trough}(ng/mL)	5	122	62	50.6	56.8	133	213	110
	3	3	C_{trough}(ng/mL)	5	133	81	60.8	47.0	137	214	110
	4	4	C_{trough}(ng/mL)	5	154	104	67.9	32.3	138	299	120
	5	5	C_{trough}(ng/mL)	5	108	78	71.8	21.1	98.8	192	80.7
	6	6	C_{trough}(ng/mL)	5	135	96	71.0	21.3	127	243	98.8
	7	7	C_{trough}(ng/mL)	5	166	119	71.9	36.3	162	313	124
	8	8	t_{max}(h)	5	4.00	2.35	58.6	2.00	3.00	8.00	3.57
			C_{max}(ng/mL)	5	1050	250	23.4	720	1000	1330	1020
			AUC_{0-24}(ng·h/mL)	5	10836.3	4690.7	43.3	5366.6	9726.8	17026.0	9998.7
			$t_{1/2}$(h)	5	16.30	5.24	32.2	10.16	15.36	24.57	15.66
			C_{trough}(ng/mL)	5	141	110	77.9	29.1	103	268	103
			CL/F (L/h)	5	1.3	0.6	45.2	0.7	1.2	2.2	1.2
			$R_{obs,Cmax}$	5	1.17	0.14	12.4	0.93	1.25	1.27	1.16
			$R_{obs,Ctrough}$	5	0.97	0.34	35.1	0.48	0.91	1.36	0.91
			$R_{obs,AUC0-24}$	5	1.23	0.19	15.4	0.94	1.22	1.41	1.22

Geo Mean: geometric mean
n: Number of subjects used to calculate summary statistics
Source: 5.3.3.1-2 Table 11.4.1.1-1

2.7.6.3.3.2 薬力学

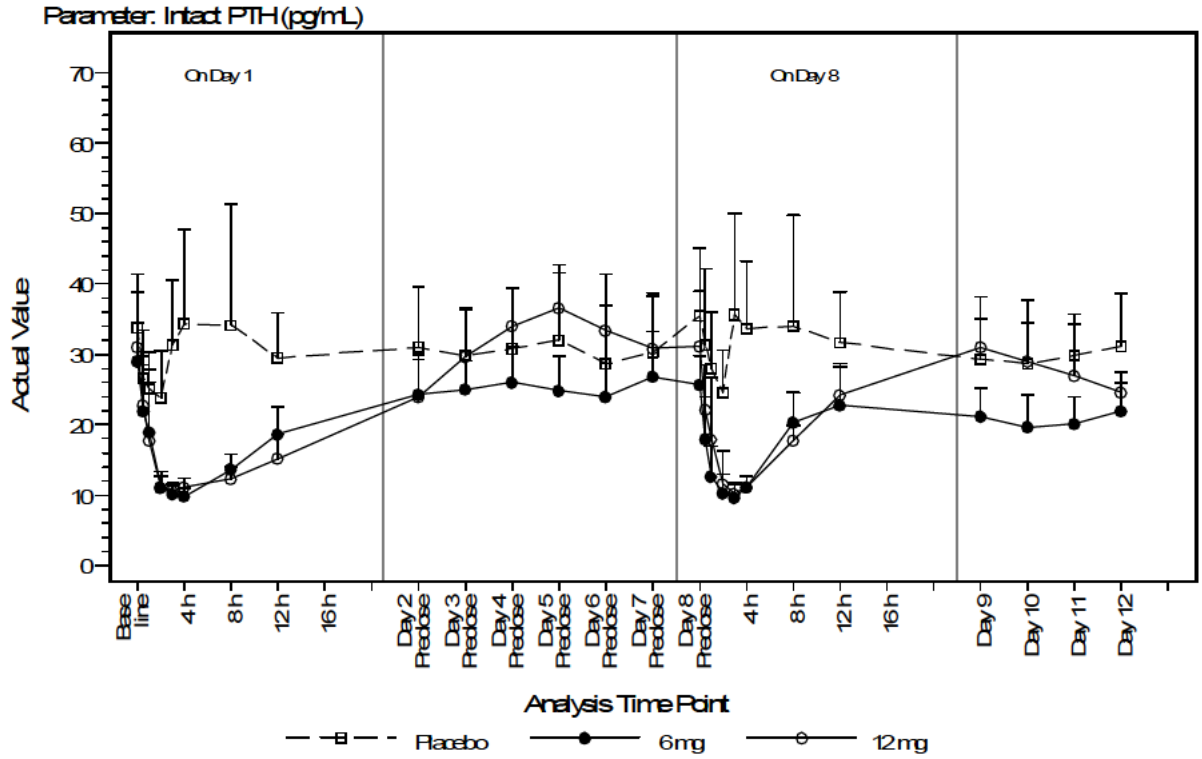
2.7.6.3.3.2.1 血中薬力学

1）intact PTH

intact PTH 濃度について、投与群別の推移を図 2.7.6.3.3.2.1-1 に示し、変化率の推移を図 2.7.6.3.3.2.1-2 に示した。

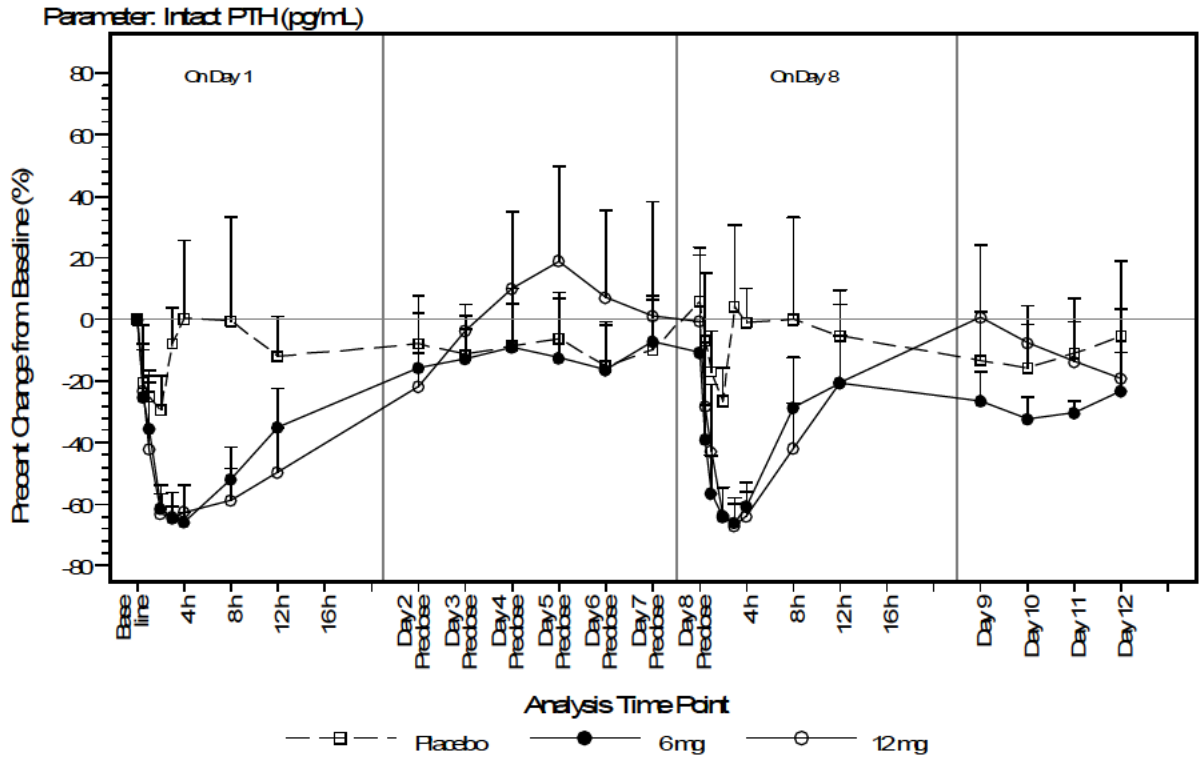
intact PTH 濃度のベースライン値は、プラセボ群、KHK7580 6、12 mg 群でそれぞれ 33.8、29.0、31.0 pg/mL（平均値、以下同様）であった。Day 1 及び Day 8 では、intact PTH 濃度はいずれの群でも治験薬投与後に一時的に低下し、それぞれ Day 2 投与前及び Day 9（治験薬最終投与後 24 時間）にはほぼベースライン値に回復した。治験薬投与前値のみ測定した Day 2～7 では、各群間で intact PTH 濃度に顕著な差は認められなかった。治験薬投与後の最低値は、プラセボ群では 23.8 pg/mL（Day 1 治験薬投与後 2 時間）、KHK7580 6 mg 群では 9.7 pg/mL（Day 8 治験薬投与後 3 時間）、12 mg 群では 10.2 pg/mL（Day 8 治験薬投与後 3 時間）であった。intact PTH 濃度のベースライン値に対する減少率の最大値は、プラセボ群で−29.39%（Day 1 治験薬投与後 2 時間）、KHK7580 6 mg 群で−66.08%（Day 8 治験薬投与後 3 時間）、12 mg 群で−66.98%（Day 8 治験薬投与後 3 時間）であった。Day 1 及び Day 8 で、KHK7580 投与後の減少率の最大値を比較すると、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。また、KHK7580 6 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 2.7.6.3.3.2.1-1 intact PTH 濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-1

図 2.7.6.3.3.2.1-2 intact PTH 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



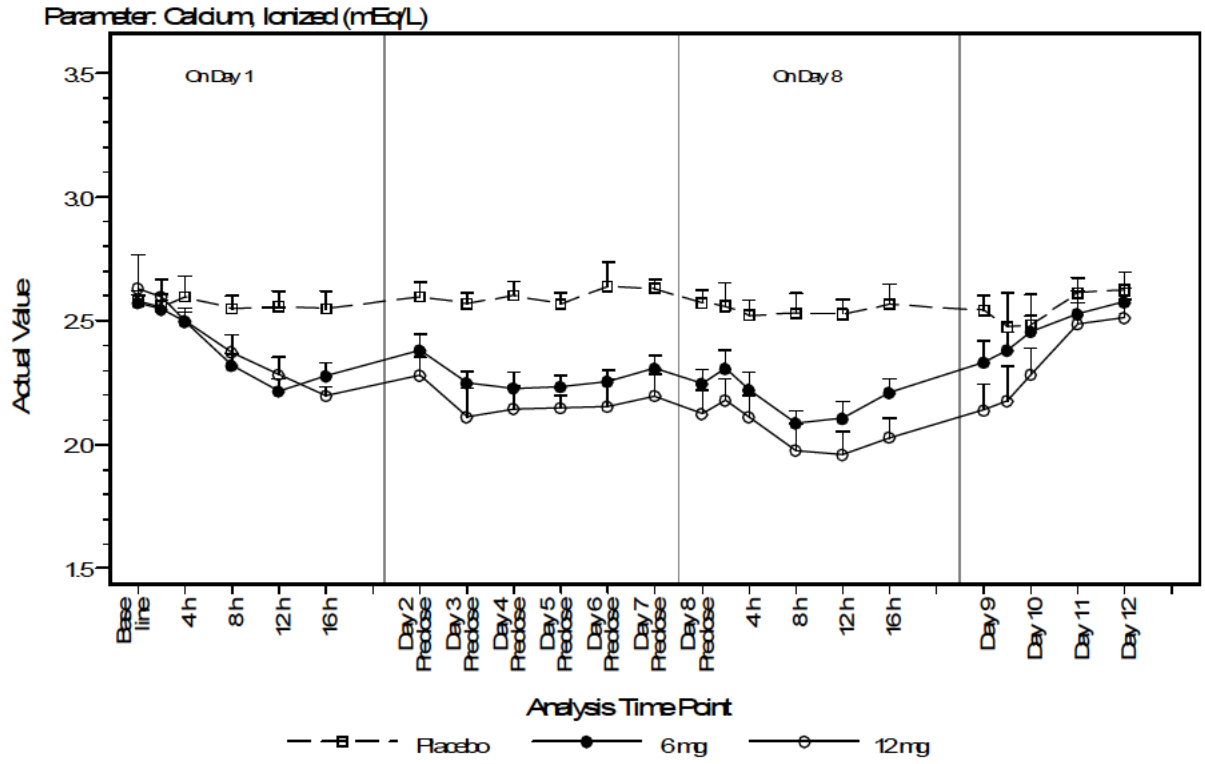
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-2

2）イオン化 Ca

血清イオン化 Ca 濃度の投与群別の推移を図 2.7.6.3.3.2.1-3 に示し、変化率の推移を図 2.7.6.3.3.2.1-4 に示した。

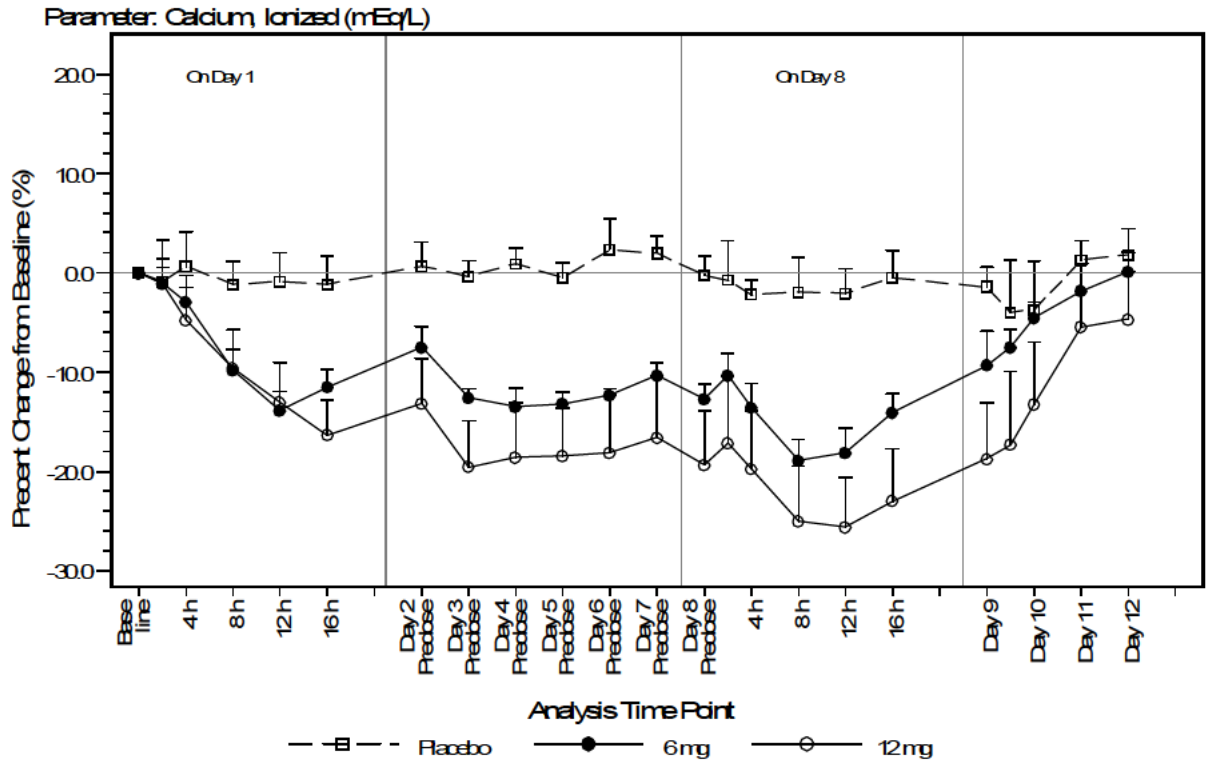
血清イオン化 Ca 濃度のベースライン値は、プラセボ群、KHK7580 6、12 mg 群でそれぞれ 2.580、2.573、2.630 mEq/L であった。血清イオン化 Ca 濃度は、KHK7580 投与開始後から投与期間を通じて低下し、治験薬最終投与後 3～4 日経過した Day 11～12 にはベースライン値に回復した。治験薬投与後の最低値は、プラセボ群では 2.477 mEq/L（Day 9 治験薬最終投与後 36 時間）、KHK7580 6 mg 群では 2.087 mEq/L（Day 8 治験薬最終投与後 8 時間）、12 mg 群では 1.960 mEq/L（Day 8 治験薬最終投与後 12 時間）であった。血清イオン化 Ca 濃度のベースライン値に対する減少率の最大値は、プラセボ群で−4.00%（Day 9 治験薬最終投与後 36 時間）、KHK7580 6 mg 群で−18.90%（Day 8 治験薬最終投与後 8 時間）、12 mg 群で−25.59%（Day 8 治験薬最終投与後 12 時間）であった。Day 1（治験薬初回投与後 2 時間）から Day 2（治験薬投与前）までの区間と、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）までの区間での減少率の最大値は、6 mg 群ではそれぞれ−13.85 及び−18.90%、12 mg 群ではそれぞれ−16.33 及び−25.59%であり、いずれの群でも前者の区間に比較して後者の区間での減少率が大きかった。また、KHK7580 12 mg 群では 6 mg 群より血清イオン化 Ca 濃度の減少率が大きかった。

図 2.7.6.3.3.2.1-3 血清イオン化 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-3

図 2.7.6.3.3.2.1-4 血清イオン化 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



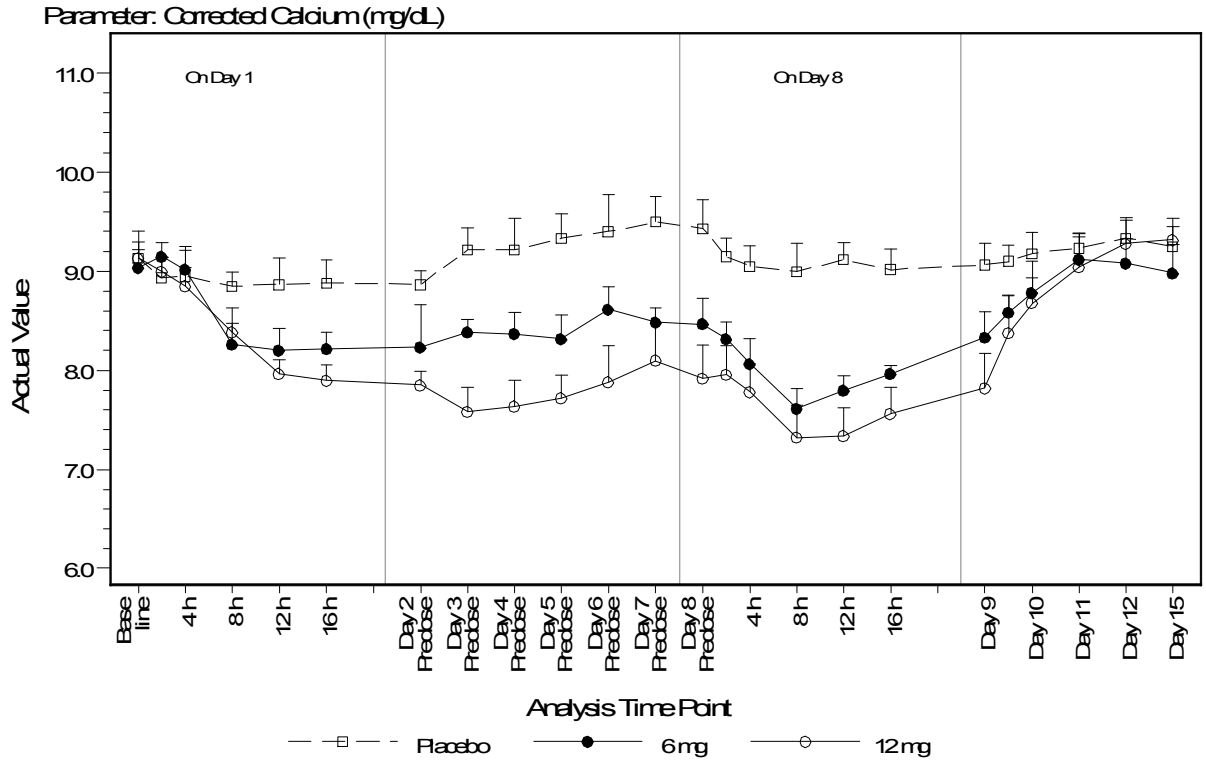
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-4

3）補正 Ca

血清補正 Ca 濃度の投与群別の推移を図 2.7.6.3.3.2.1-5 に示し、変化率の推移を図 2.7.6.3.3.2.1-6 に示した。

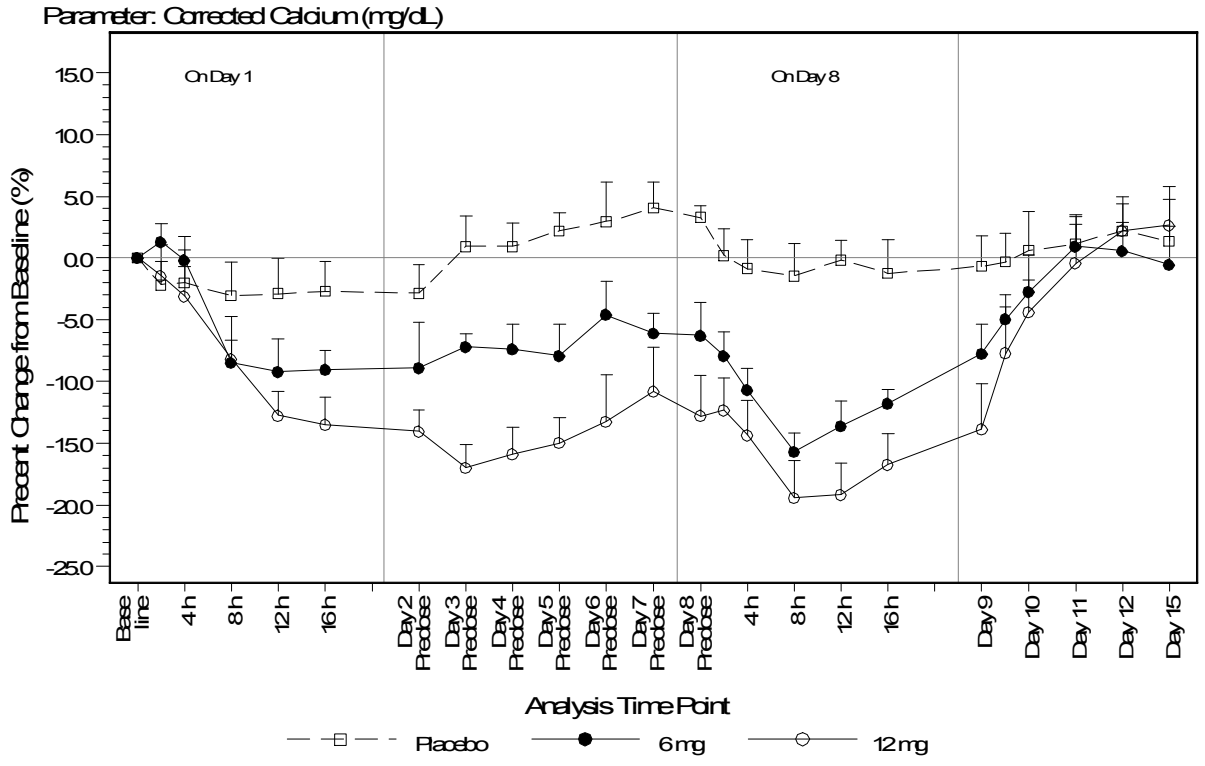
血清補正 Ca 濃度のベースライン値は、プラセボ群、KHK7580 6、12 mg 群でそれぞれ 9.13、9.03、9.13 mg/dL であった。血清補正 Ca 濃度は、KHK7580 投与開始後から投与期間を通じて低下し、治験薬最終投与後 3～4 日経過した Day 11～12 にはベースライン値に回復した。治験薬投与後の最低値は、プラセボ群では 8.85 mg/dL（Day 1 治験薬投与後 8 時間）、KHK7580 6 mg 群では 7.62 mg/dL（Day 8 治験薬最終投与後 8 時間）、12 mg 群では 7.32 mg/dL（Day 8 治験薬最終投与後 8 時間）であった。血清補正 Ca 濃度のベースライン値に対する減少率の最大値は、プラセボ群で−3.05%（Day 1 治験薬投与後 8 時間）、KHK7580 6 mg 群で−15.68%（Day 8 治験薬最終投与後 8 時間）、12 mg 群で−19.40%（Day 8 治験薬最終投与後 8 時間）であった。Day 1（治験薬初回投与後 2 時間）から Day 2（治験薬投与前）までの区間と、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）までの区間で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、いずれの群でも前者の区間に比較して後者の区間での減少率が大きかった。また、KHK7580 12 mg 群では 6 mg 群より血清補正 Ca 濃度の減少率が大きかった。

図 2.7.6.3.3.2.1-5　血清補正 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-5

図 2.7.6.3.3.2.1-6　血清補正 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



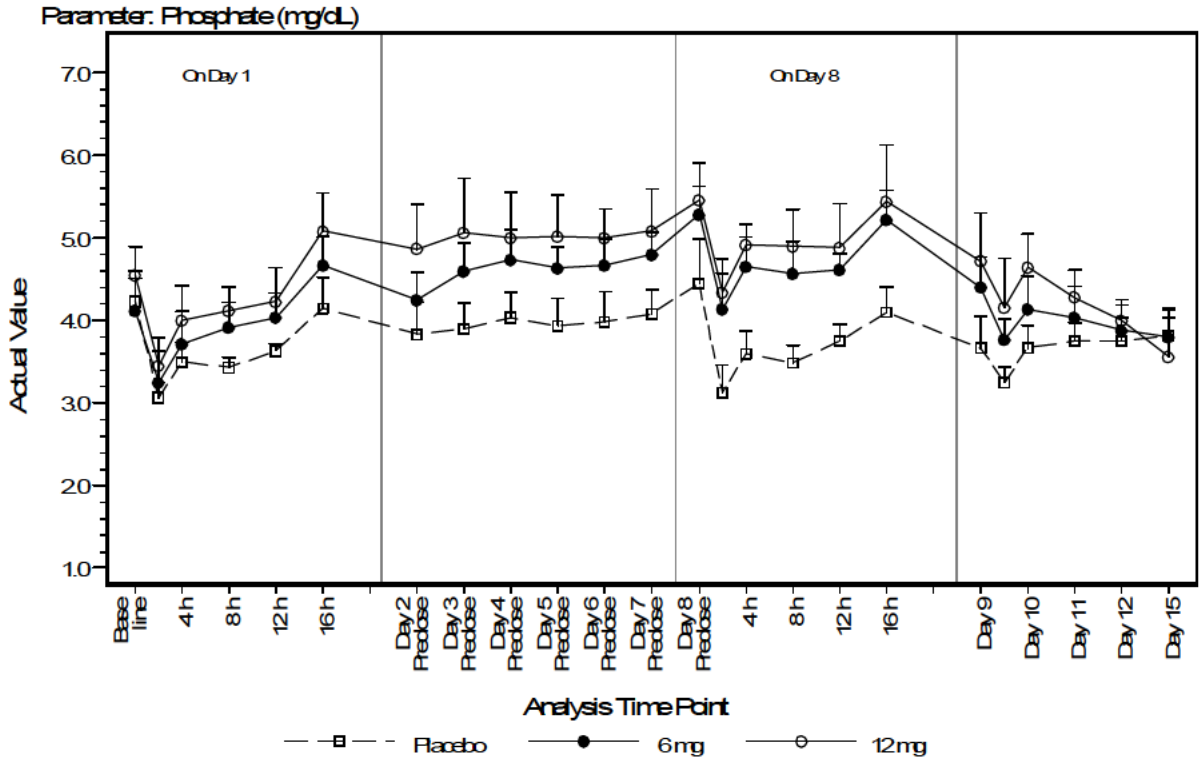
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-6

4）P

血清 P 濃度の投与群別の推移を図 2.7.6.3.3.2.1-7 に示し、変化率の推移を図 2.7.6.3.3.2.1-8 に示した。

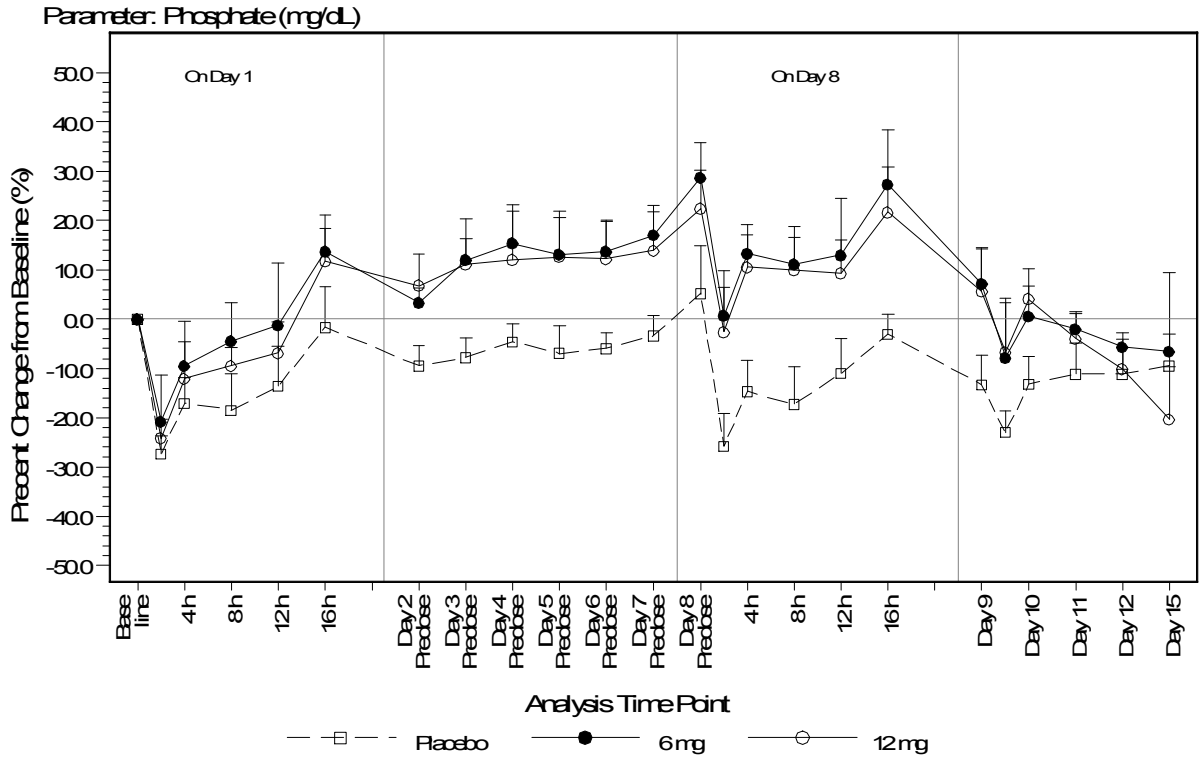
血清 P 濃度のベースライン値は、プラセボ群、KHK7580 6、12 mg 群でそれぞれ 4.23、4.12、4.55 mg/dL であった。血清 P 濃度は、Day 1（治験薬初回投与後 2 時間）から Day 2（治験薬投与前）までの区間と、Day 8（治験薬最終投与後 2 時間）から Day 9（治験薬最終投与後 24 時間）までの区間では、いずれの群でも治験薬投与後に一時的に低下し、いずれも治験薬投与後 16 時間にほぼ投与前値に回復した。また、KHK7580 群では、血清 P 濃度は投与期間を通じて上昇し、投与期間終了後にベースライン値に回復した。治験薬投与後の最高値は、プラセボ群では 4.45 mg/dL（Day 8 治験薬投与前）、KHK7580 6 mg 群では 5.28 mg/dL（Day 8 治験薬投与前）、12 mg 群では 5.46 mg/dL（Day 8 治験薬投与前）であった。血清 P 濃度のベースライン値に対する最大の増加率は、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。また、KHK7580 6 及び 12 mg 群で、血清 P 濃度の変化率の推移は同様であった。

図 2.7.6.3.3.2.1-7　血清 P 濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-7

図 2.7.6.3.3.2.1-8 血清 P 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



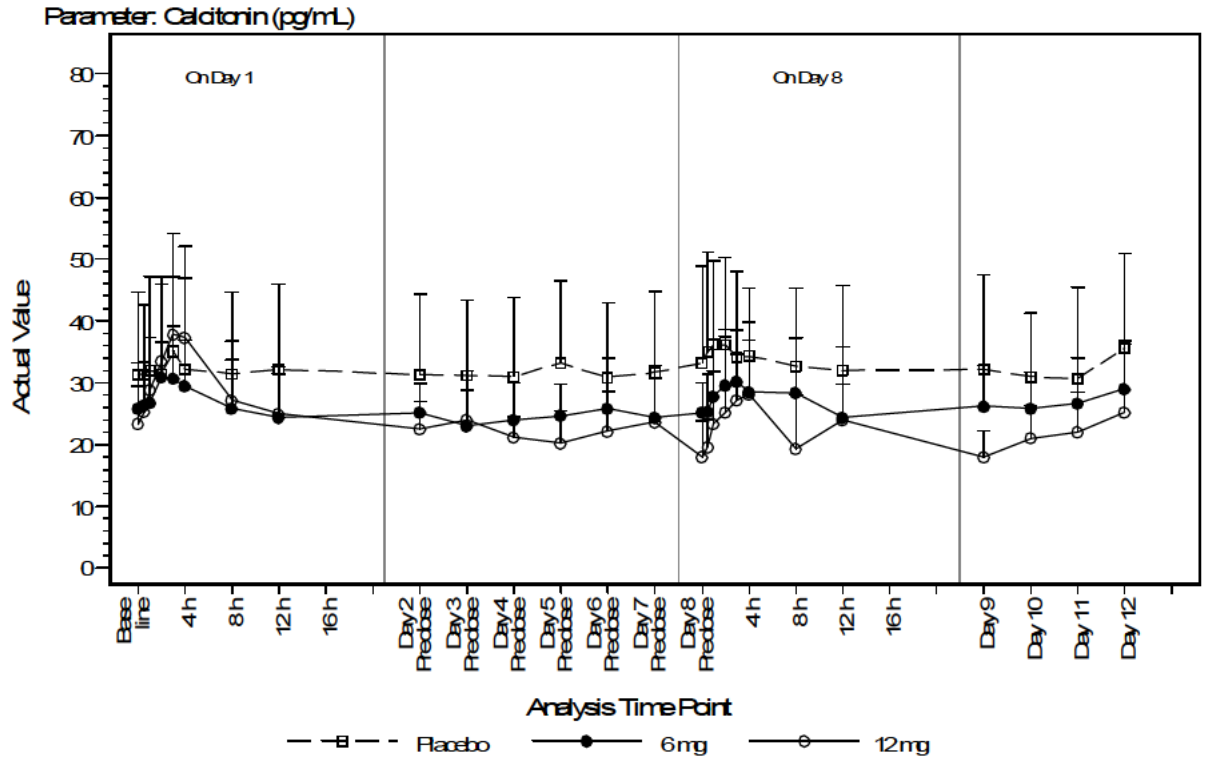
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-8

5）カルシトニン

カルシトニン濃度の投与群別の推移を図 2.7.6.3.3.2.1-9 に示し、変化率の推移を図 2.7.6.3.3.2.1-10 に示した。

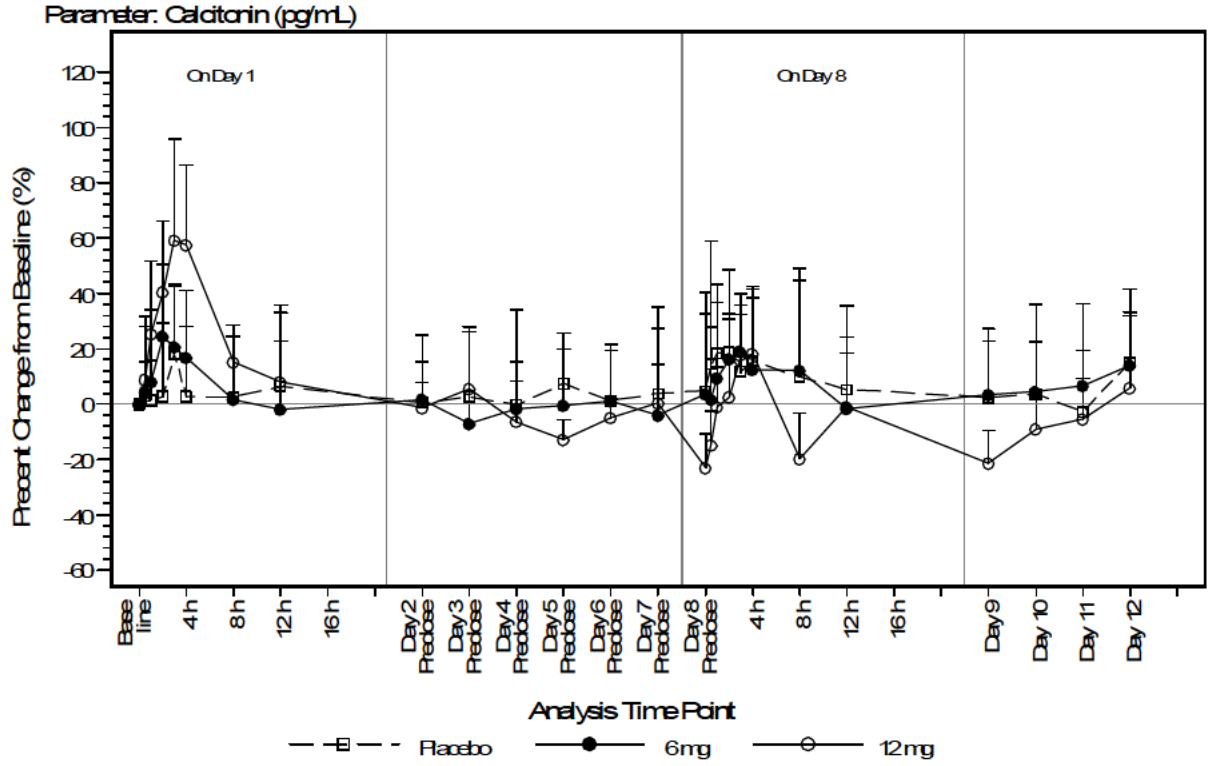
カルシトニン濃度は、いずれの群でも治験薬投与後に一時的に上昇した。Day 1 では、KHK7580 12 mg 群のカルシトニン濃度の増加率は、プラセボ群及び 6 mg 群よりも大きかった。

図 2.7.6.3.3.2.1-9 カルシトニン濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-9

図 2.7.6.3.3.2.1-10 カルシトニン濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



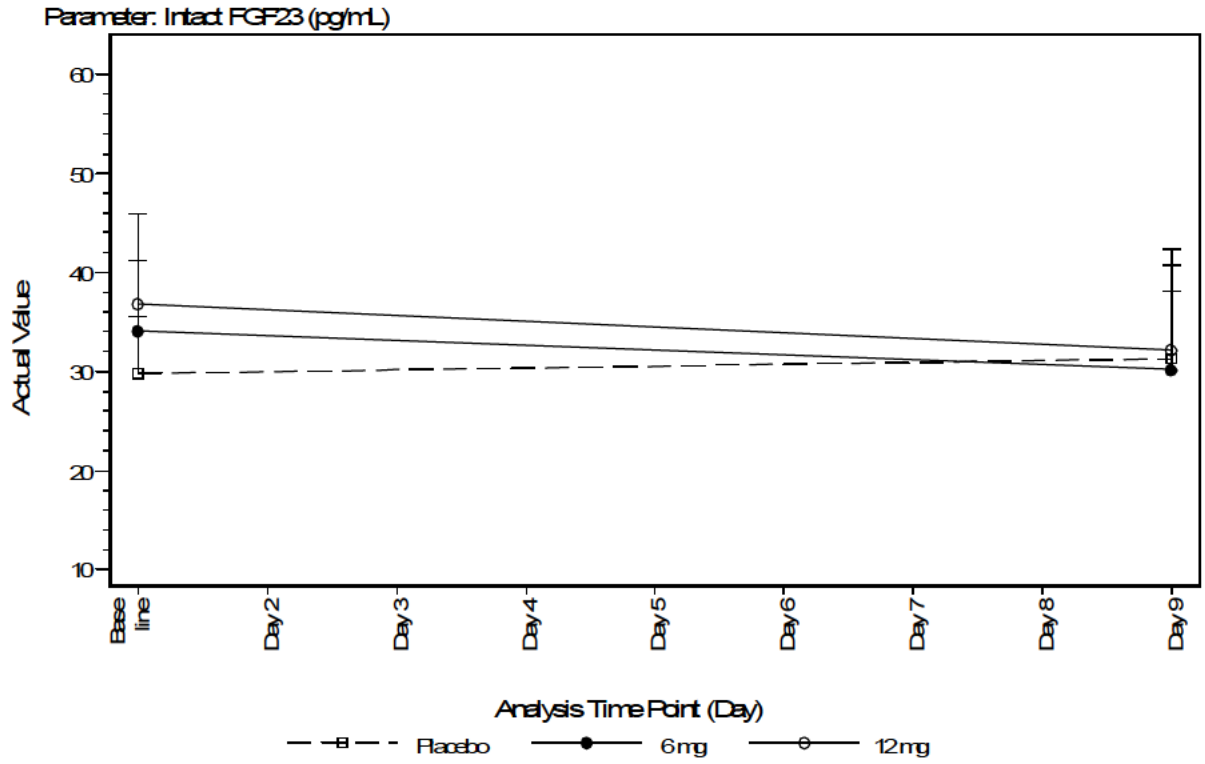
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-10

6）intact FGF23

intact FGF23 濃度の投与群別の推移を図 2.7.6.3.3.2.1-11 に示した。

intact FGF23 濃度のベースライン値と Day 9（治験薬最終投与後 24 時間）の値を比較すると、KHK7580 群で若干低下する傾向が認められたものの、プラセボ群、KHK7580 6、12 mg 群で顕著な差は認められなかった。

図 2.7.6.3.3.2.1-11 intact FGF23 濃度の推移（平均値+標準偏差）



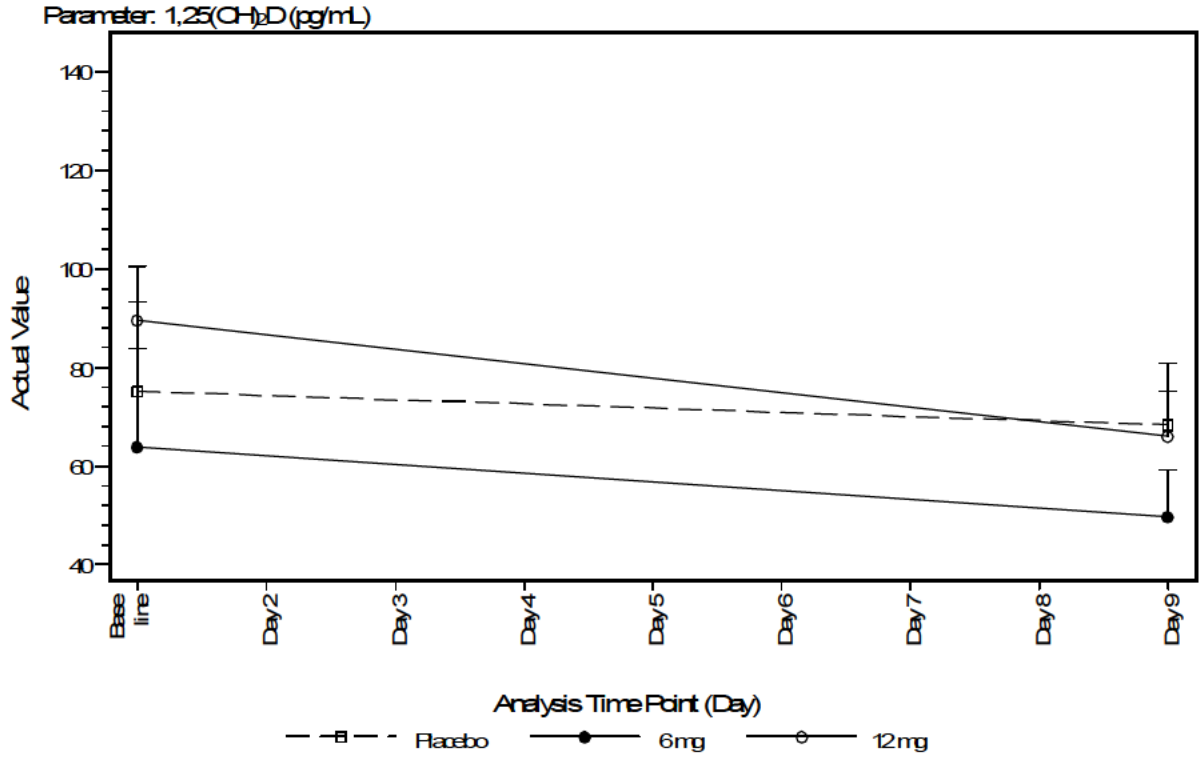
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-11

7）$1,25(OH)_2D$

$1,25(OH)_2D$ 濃度の投与群別の推移を図 2.7.6.3.3.2.1-12 に示した。

$1,25(OH)_2D$ 濃度は、各群のベースライン値に差がみられたものの、KHK7580 群でベースライン値と比較して Day 9（治験薬最終投与後 24 時間）で低下する傾向が認められた。

図 2.7.6.3.3.2.1-12　$1,25(OH)_2D$ 濃度の推移（平均値+標準偏差）



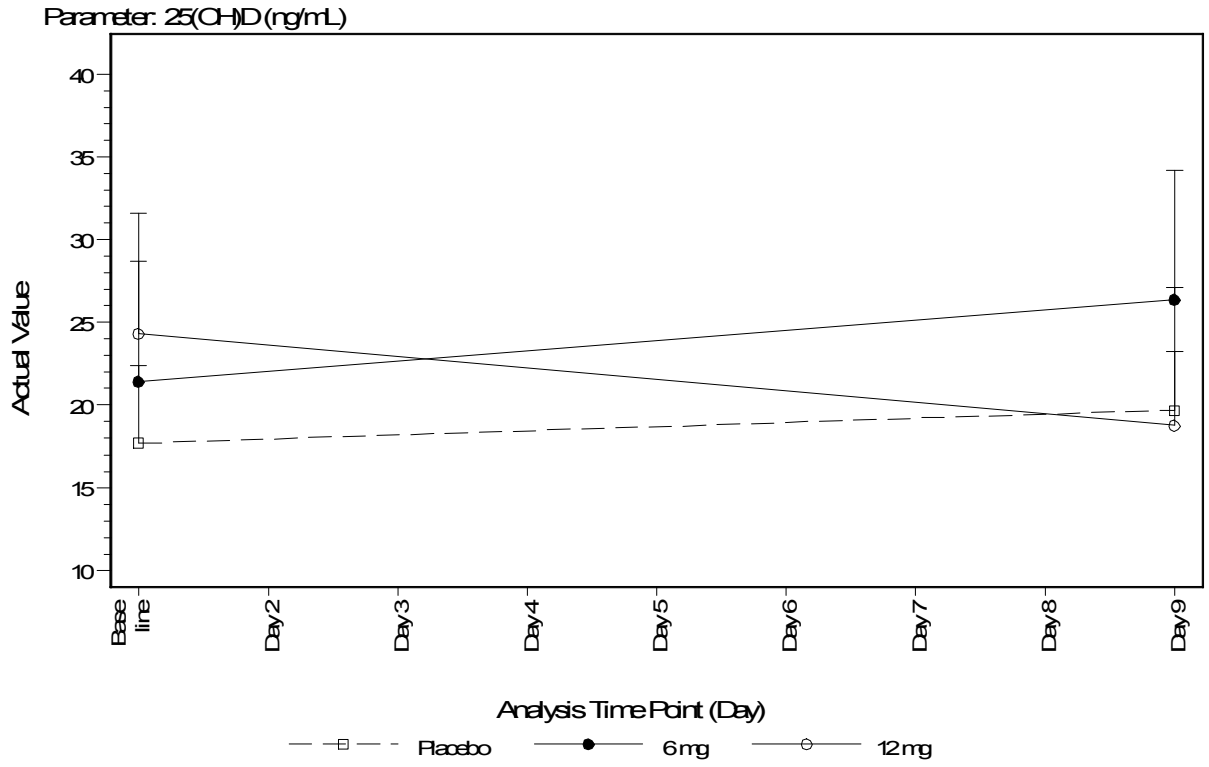
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-12

8）25(OH)D

25(OH)D 濃度の投与群別の推移を図 2.7.6.3.3.2.1-13 に示した。

25(OH)D 濃度は、いずれの群でもベースライン値と Day 9（治験薬最終投与後 24 時間）の値に若干の差があったが、その変動には一定の傾向は認められなかった。

図 2.7.6.3.3.2.1-13　25(OH)D 濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.2.1-13

2.7.6.3.3.2.2 尿中薬力学

尿中 Ca 排泄量は、Day 1 及び Day 8 のいずれでも、KHK7580 投与後に一時的に増加し、投与後 4～8 時間で最大値に達した後、投与後 12～24 時間にプラセボ群と同程度となった。KHK7580 6 及び 12 mg 群のベースライン値からの変化率の推移は同様であった。また、KHK7580 6 及び 12 mg 群の増加率の最大値は Day 1 がそれぞれ 150.80 及び 162.74%、Day 8 がそれぞれ 117.30 及び 123.54%であり、Day 1 及び Day 8 のいずれでも 6 及び 12 mg 群で同程度であった。また、6 及び 12 mg 群のいずれでも、増加率の最大値は Day 1 より Day 8 で小さかった。

尿中 P 排泄量は、Day 1 の KHK7580 投与後に減少し、6 及び 12 mg 群のベースライン値からの減少率は、投与後 4～8 時間ではそれぞれ−84.08 及び−82.54%、投与後 12～24 時間ではそれぞれ−46.75 及び−85.20%であり、6 mg 群よりも 12 mg 群で長く低値を維持した。Day 8 の KHK7580 投与後にも尿中 P 排泄量の低下が認められたが、Day 1 のベースライン値からの減少率の最大値は、KHK7580 6 及び 12 mg 群でそれぞれ−84.08 及び−85.20%であったのに対し、Day 8 ではそれぞれ−39.33 及び−35.83%であり、低下の程度は Day 1 より小さかった。また、Day 8 の最終投与後以降、6 及び 12 mg 群の尿中 P 排泄量の変化率の推移は同様であった。

尿中 Mg 排泄量は Day 1 及び Day 8 のいずれでも、KHK7580 投与後に一時的に増加した。ベースライン値からの増加率の最大値は、KHK7580 12 mg 群では 6 mg 群より大きかった。

尿中 Na 及び Cl 排泄量は、Day 1 では、プラセボ群と比較し、KHK7580 6 及び 12 mg 群では投与後 0～4 時間及び 4～8 時間で増加し、8～12 時間及び 12～24 時間で低下した。Day 8 でも同様の推移がみられたが、プラセボ群を含め Day 1 より低値であった。KHK7580 6 及び 12 mg 群の変化率の推移に顕著な差は認められなかった。

尿中 UA 排泄量は、Day 1 では、プラセボ群と比較し、KHK7580 6 及び 12 mg 群では投与後 8～12 時間及び 12～24 時間で減少した。Day 8 でも同様の推移がみられたが、Day 1 より低値であった。KHK7580 6 及び 12 mg 群の変化率の推移に顕著な差は認められなかった。

尿量については治験薬投与後に一過性の増加、次いで低下が認められたが、プラセボ群と KHK7580 投与群で差が認められず、いずれの変化も生理的な変動と考えられた。

尿中 K 排泄量は、Day 1 では、プラセボ群と比較し、KHK7580 6 及び 12 mg 群では投与後 8～12 時間及び 12～24 時間で減少した。Day 8 でも同様の推移がみられた。KHK7580 6 及び 12 mg 群の変化率の推移に顕著な差は認められなかった。

尿浸透圧、尿中 CRE 排泄量は、KHK7580 6 及び 12 mg 群で投与後に変動がみられたが、プラセボ群と同様の推移であり、生理的な変動と考えられた。

Ccr は、プラセボ群及び KHK7580 群ともに変動したが、一定の傾向は認められなかった。

2.7.6.3.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.3.3.3-1 に示した。

プラセボ群及び KHK7580 6 mg 群では有害事象が発現しなかったが、12 mg 群の 6 名中 1 名（16.7%）に「テタニー」（重症度：中等度）が発現し、副作用とされた。

表 2.7.6.3.3.3-1 有害事象及び副作用の発現状況

[SOC] PT	TEAE						Drug-Related TEAE					
	Placebo N=6		6 mg N=6		12 mg N=6		Placebo N=6		6 mg N=6		12 mg N=6	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Any Events	0		0		1	16.7	0		0		1	16.7
[代謝および栄養障害]	0		0		1	16.7	0		0		1	16.7
テタニー	0		0		1	16.7	0		0		1	16.7

MedDRA/J version 16.1
TEAE: Treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.3.1-2 Table 12.2.2.1-1

2）死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

3）他の重要な有害事象

他の重要な有害事象一覧を表 2.7.6.3.3.3-2 に示した。

本治験では、全体で 18 名中 1 名（5.6%）に他の重要な有害事象「テタニー」が発現し、当該事象は副作用と判定された。

表 2.7.6.3.3.3-2 他の重要な有害事象一覧

Subject ID Sex/Age (years) Treatment Group	有害事象名 MedDRA PT [SOC]	Start Date-Time (Study Day) End Date-Time (Study Day)	Outcome Severity Serious?	Action Taken with Study Drug Other Action Taken Relationship to Study Drug
207 M/20 KHK7580 12 mg	テタニー [代謝および栄養障害]	2013-09-08 16:00 (3) 2013-09-10 10:30 (5)	RECOVERED/ RESOLVED MODERATE No	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUGS RELATED
	その他の有害事象：なし			

MedDRA version 16.1
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
Source：5.3.3.1-2 Listing 14.3.2-3

4）臨床検査及びバイタルサイン

いくつかの臨床検査項目で、登録時には基準範囲内であったものの、治験薬投与開始後に基準値を逸脱する被験者が散見されたが、Ca 及び P 以外の検査項目では、KHK7580 の用量と逸脱被験者数に一定の関係は認められなかった。Ca 及び P については、KHK7580 投与開始後にそれぞれ低下及び上昇し、投与期間終了後に回復した。これらの変動のうち有害事象と判断されたものはなかったが、12 mg 群の 1 名で発現した「テタニー」については、低カルシウム血症が原因と判断された。

バイタルサイン及び体重については、いずれの群でも治験薬投与後に臨床上問題となる変動は認められなかった。

12 誘導ホルター心電図について、QTcF の実測値（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群、KHK7580 6、12 mg 群で、Day 1 の投与前ではそれぞれ 398.5±16.1、400.5±19.5、397.2±7.9 msec であり、QTcF の延長が最も顕著であった Day 8 の治験薬投与後 8 時間では、それぞれ 401.3±16.7、421.0±16.2、421.0±13.0 msec であった。QTcF 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。QTcF の時間を一致させた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、12 mg 群でそれぞれ、2.7±14.1、19.2±13.5、34.8±18.7 msec であった。以上のように、KHK7580 の投与量の増加に伴い、QTcF が延長する傾向が認められた。また、QT 及び QTcB も KHK7580 群で延長する傾向を示した。QTc 間隔（QTcF 及び QTcB）の実測値に関して、治験期間を通じて QTcF が 450 msec を超えた被験者は認められず、QTcB についてはプラセボ群及び KHK7580 6 mg 群の各 1 名（各 16.7%）で 450 msec 超 480 msec 以下となった。QTc 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量に関して、QTcF の時間を一致させた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（33.3%）、12 mg 群で 5 名（83.3%）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 の時間を一致させた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。QTcB の時間を一致させたベースラインからの変化量は、プラセボ群の 1 名（16.7%）、KHK7580 6 mg 群の 4 名（66.7%）、12 mg 群の 4 名（6.67%）で 30 msec 超となった。このうち、プラセボ群の 1 名、KHK7580 6 mg 群の 4 名、12 mg 群の 3 名では、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。更に、QTcF の時間を一致させたベースラインからの変化量と血清補正 Ca 濃度の関連を検討した結果、負の相関が認められた。これらのうち有害事象と判断されたものはなかった。

眼科学的検査についても、臨床上問題となる所見は認められなかった。

2.7.6.3.4 結論

日本人健康成人男性を対象に、単盲検下で KHK7580 6 及び 12 mg を 1 日 1 回、8 日間経口投与したときの安全性及び忍容性が確認された。また、KHK7580 の薬物動態について、上記の投与量範囲で蓄積性は認められなかった。更に、薬力学解析の結果、KHK7580 投与後に intact PTH 濃度、血清イオン化 Ca 濃度、血清補正 Ca 濃度が低下することが確認された。

2.7.6.4 KHK7580 の健康成人男性を対象としたマスバランス試験（試験番号：7580-006）（5.3.3.1-3）

2.7.6.4.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	A SINGLE CENTER TWO PART STUDY IN HEALTHY ADULT MALE SUBJECTS TO DETERMINE THE HUMAN MASS BALANCE AND PHARMACOKINETICS OF A SINGLE ORAL DOSE OF ^{14}C-KHK7580 (PART 1) AND TO ASSESS THE ABSOLUTE BIOAVAILABILITY BASED ON THE PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF A SINGLE INTRAVENOUS MICRODOSE OF ^{14}C-KHK7580 FOLLOWING A SINGLE ORAL DOSE OF KHK7580 (PART 2)
実施国（施設数）	オランダ（1）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験の目的	健康成人男性を対象として、[^{14}C]KHK7580 を絶食下で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）。また、[^{14}C]KHK7580 を静脈内及び KHK7580 を単回経口投与したときの F 及び薬物動態を検討する（パート 2）。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は健康成人男性を対象としたパート 1 及びパート 2 からなる非盲検、臨床薬理試験とした。文書による同意を取得した被験者を対象に、事前検査を実施した。適格性が確認され、登録された被験者に対して、パート 1 では、[^{14}C]KHK7580 1 mg（放射能約 3.7 MBq を含有する溶液）を単回経口投与した。パート 2 では、KHK7580 1 mg（カプセル剤）を単回経口投与し、その 2 時間後に 15 分かけて [^{14}C]KHK7580 約 4 µg（放射能 23.72 kBq を含有する注射剤）を静脈内投与した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：パート 1　6 名、パート 2　5 名 **設定根拠** 本治験では、統計的検出力を考慮した被験者数の設計は行っていない。目標被験者数は、この種の試験で適切と考えられる被験者数として設定した。 **解析時** 安全性解析対象集団（パート 1　6 名、パート 2　5 名） 薬物動態解析対象集団（パート 1　6 名、パート 2　5 名） 薬力学解析対象集団（パート 1　6 名、パート 2　5 名）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 健康成人男性 **組入れ基準** 1）　男性 2）　18 歳以上 45 歳以下の者 3）　BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の者 4）　入院から事後検査の 90 日後まで、適切な方法で避妊し、精子を提供しないことに同意した者。男性（及びその女性パートナー）の適切な避妊方法とは、ホルモン避妊薬又は子宮内避妊具を、ペッサリー若しくは子宮頚管キャップ又はコンドームのうち 1 つ以上と併用、又は禁欲とする。 5）　常用していないすべての薬剤（一般用医薬品、健康補助食品、セントジョーンズワート抽出物等の生薬を含む）を入院の 14 日以上前に中止できる者。ただし、パラセタモール（アセトアミノフェン）は入院ま

項目	内容
	で使用を可とする。 6） 常用している非局所用薬剤を入院の 30 日以上前から中止している者 7） 入院の 48 時間前から、アルコール、メチルキサンチン含有飲料又は食物（コーヒー、茶、コーラ、チョコレート、栄養ドリンク）、グレープフルーツ（ジュース）、タバコ製品を控えることができる者 8） 重大な既往歴がないと治験責任医師が判断した者 9） 通常の安静時臥位血圧及び脈拍に臨床的異常がないと治験責任医師が判断した者 10） 12 誘導心電図に臨床的異常がないと治験責任医師が判断した者 11） 血液及び尿のすべての臨床検査値が正常範囲である者又は臨床的異常がないと治験責任医師が判断した者 12） 総血清 Ca 濃度が基準値範囲の 2.21～2.65 mmol/L（8.84～10.6 mg/dL）である者 13） 説明・同意文書に署名する意思及び能力のある者 **除外基準** 1） 臨床的異常のある者 2） 精神的障害のある者 3） 薬剤及び／又は食物アレルギーの既往歴のある者 4） 消化器系障害の現病又は既往歴のある者 5） 心不全の既往歴、低カリウム血症の現病、QT 延長症候群の家族歴のある者 6） QTcF が 450 msec を超える者 7） 1 日にタバコ 5 本、葉巻 1 本、パイプ 1 回を超える喫煙を行う者又は入院前 48 時間（2 日間）にタバコ製品を使用した者 8） アルコール乱用歴又は薬物依存歴のある者（大麻製品等のソフトドラッグを含む） 9） 乱用薬物検査及びアルコール検査で陽性であった者（アヘン剤、メタドン、コカイン、アンフェタミン（XTC 含む）、カンナビノイド、バルビツール酸塩、ベンゾジアゼピン、三環系抗うつ薬、アルコール） 10） 週に平均 24 単位を超えるアルコールを摂取する者（1 単位のアルコール：ビール約 250 mL、ワイン約 100 mL、蒸留酒約 35 mL） 11） ケシの実を含む食品を入院前 48 時間（2 日間）以内に摂取した者（乱用薬物検査で偽陽性となる可能性があるため） 12） HBs 抗原、HCV 抗体、又は HIV1 及び 2 抗体が陽性であった者 13） 治験薬投与前 60 日以内に医薬品の臨床試験に参加した者。治験薬開始前 10 ヵ月以内に 3 つを超える医薬品の臨床試験に参加した者 14） 治験薬投与前 60 日以内に 100 mL を超える献血又は失血をした者。治験薬投与前 10 ヵ月以内に 1.5 L を超える献血又は失血をした者 15） 入院前 96 時間（4 日間）以内に激しい運動をした者 16） 治験薬投与前 5 日以内に重大な及び／又は急性の疾患に罹患し、安全性評価に影響を与える可能性があると治験責任医師が判断した者 17） 事前検査前 1 年以内に、放射線量が 0.1 mSv を超える他の薬物動態試験に参加した者 18） 事前検査前 1 年以内に、診断用（歯科 X 線、胸部及び体幹骨（脊柱を除く）の単純 X 検査を除く）、若しくは業務中又は臨床試験参加中に放射線照射を受けた者（パート 1 のみ） 19） 排便が定期的でない者（2 日に 1 回未満）
使用薬剤	KHK7580 KHK7580（1 mg）を含有するカプセル剤（ロット [redacted]）

項目	内容
	KHK7580 及び[^{14}C]KHK7580 100 mL 中に KHK7580（1 mg、放射能約 3.7 MBq）を含有する溶液（ロット [redacted]（KHK7580）、[redacted]（[^{14}C]KHK7580）） [^{14}C]KHK7580 5 mL 中に KHK7580（約 4 μg、放射能 23.72 kBq）を含有する注射剤（ロット [redacted]）
用法・用量、投与期間	事前検査を治験薬投与前 3 週間以内に実施し、適格性が確認された被験者は Day −1 に入院した。 **パート 1** Day 1 に[^{14}C]KHK7580 1 mg（溶液）を単回経口投与した。24 時間の尿糞中放射能の合計が 2 日間連続で投与量の 1%未満となった場合には、Day 8（治験薬投与後約 168 時間）に事後検査を実施し、退院した。また、この条件を満たさなかった場合には最長 Day 12 まで入院を継続した。 **パート 2** Day 1 に KHK7580 1 mg（カプセル剤）を単回経口投与し、その 2 時間後に 15 分かけて[^{14}C]KHK7580 約 4 μg（注射剤）を静脈内投与した。Day 5（治験薬投与後約 96 時間）に事後検査を実施し、退院した。
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.4.1-1 及び表 2.7.6.4.1-2 に示す。
評価項目	**薬物動態の評価** • パート 1：血漿中 KHK7580 濃度、血漿中、血液中、尿中、糞中の総放射能濃度、薬物動態パラメータ、血漿中、尿中、糞中の代謝物プロファイル • パート 2：血漿中 KHK7580 濃度、血漿中[^{14}C]KHK7580 濃度、尿中、糞中の総放射能、薬物動態パラメータ **安全性の評価** • 有害事象 • バイタルサイン • 12 誘導心電図 • 臨床検査値 • 身体的所見 **薬力学の評価** • Ca、P、intact PTH
統計手法	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。 **薬物動態の解析** すべての薬物動態データを一覧にまとめ、基本統計量の要約について表又は図を作成した。 **薬力学の解析** すべての薬力学データを一覧にまとめ、基本統計量の要約について、必要に応じて、表又は図を作成した。 **安全性の解析** すべての有害事象は治験責任医師が記載した用語をもとに MedDRA version 17.1 に読み替え、対応する PT 及び SOC とともに一覧表を作成した。すべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合をパート別に集計した。内容別の発現割合の集計では、MedDRA の PT、SOC 別での集計を実施した。有害事象のうち、治験薬との因果関係が「possibly」、「likely」又は「definitely」と判定された事象は副作用とした。また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に

項目	内容
	至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」とした。 　すべての臨床検査は検査値を一覧に示し、バイタルサイン及び心電図（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔等）は検査結果を一覧に示した。

表 2.7.6.4.1-1 観察・検査項目及びスケジュール【パート 1】

		Assessment Period										
Visit	Screening	Pre-Treatment		Treatment								
Study Day	Day −21 to −1	Day −1	Day 1 (Pre-dose)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8 (Follow-up)	Day 9-12[a)]
同意取得	○											
入院[a)]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
被験者背景	○											
身体所見	○										○	
体重、身長	○											
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査	○	○	○			○					○	
12 誘導心電図[b)]	○		○	○	○	○		○			○	
バイタルサイン[c)]	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	
乱用薬物・アルコール検査	○	○										
感染症検査	○											
適格性確認	○	○	○									
治験薬投与				○								
血漿中 KHK7580 濃度[d)]			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血中総放射能測定[d)]			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血中代謝物分析[e)]				○	○	○	○					
ゲノム薬理学的検査用血液検体の保存（血液採取）[f)]			○									
血中薬力学的検査[d)]			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
尿中放射能測定[g)]、尿中代謝物分析[g)]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
糞中放射能測定[h)]、糞中代謝物分析[h)]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

a）被験者は少なくとも治験薬投与後 168 時間は治験実施施設に入院することとした。退院条件として 24 時間の尿糞中放射能が 2 日間連続で投与量の 1%未満となった場合には、Day 8（治験薬投与後約 168 時間）に退院した。また、Day 8 にこの退院条件を満たさなかった場合には、最大 4 日間（Day 9 から Day 12 まで）、退院条件を満たすまで入院期間を延長した。
b）測定時点（12 誘導心電図）：事前検査、治験薬投与前、治験薬投与後 1、2、4、8、12、24、48、96、168 時間
c）測定時点（バイタルサイン）：事前検査、治験薬投与前、治験薬投与後 1、2、4、12、24、48、72、96、120、144、168 時間
d）測定時点（血漿中 KHK7580 濃度、血中総放射能測定、血中薬力学的検査）：治験薬投与前、治験薬投与後 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、 96、120、144、168 時間
e）測定時点（代謝物分析）：治験薬投与後 2、4、8、24、48、72 時間
f）血液検体の保存及び使用に関する同意が得られた被験者のみ実施した。
g）蓄尿は、治験薬投与前 12 時間以内、治験薬投与後 0～4、4～8、8～12、12～24 時間、その後 Day 8 まで 24 時間間隔で実施した。Day 8 以降は退院条件（脚注 a）を参照）を満たすまで、24 時間間隔で蓄尿を継続した。
h）蓄便は、治験薬投与前 48 時間以内及び Day 8 まで治験薬投与後 24 時間間隔で実施した。Day 8 以降は退院条件（脚注 a）を参照）を満たすまで、24 時間間隔で蓄便を継続した。

表 2.7.6.4.1-2 観察・検査項目及びスケジュール【パート 2】

		Assessment Period						
Visit	Screening	Pre-Treatment		Treatment				
Study Day	Day −21 to −1	Day −1	Day 1 (Pre-dose)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5 (Follow-up)
入院		○	○	○	○	○	○	○
同意取得	○							
被験者背景	○							
身体所見	○							○
体重、身長	○							
血液生化学検査、血液学的検査、尿検査	○	○	○			○		○
12 誘導心電図 a)	○		○	○	○	○	○	○
バイタルサイン a)	○		○	○	○	○	○	○
乱用薬物・アルコール検査	○	○						
感染症検査	○							
適格性確認	○	○	○					
治験薬投与				○				
血漿中 KHK7580 濃度測定 b)			○	○	○	○	○	○
血漿中[^{14}C]KHK7580 測定 c)				○	○	○	○	○
ゲノム薬理学的検査用血液検体の保存（血液採取） d)			○					
血中薬力学的検査 e)			○	○	○	○	○	○
尿中放射能測定 f)		○	○	○	○	○	○	○
糞中放射能測定 g)		○	○	○	○	○	○	○
併用薬	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象		○	○	○	○	○	○	○

a）測定時点（12 誘導心電図、バイタルサイン）：事前検査、治験薬投与前、治験薬投与後 1、2、4、8、12、24、48、72、96 時間
b）測定時点（血漿中 KHK7580 濃度測定）：治験薬投与前、治験薬（経口）投与後 0.25、0.5、1、2（静脈内投与直前）、2.25（静脈内投与終了直前）、2.5、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96 時間
c）測定時点（血漿中[^{14}C]KHK7580 測定）：治験薬（経口）投与後 2（静脈内投与開始直前）、2.25（静脈内投与終了直前）、2.5、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96 時間
d）血液検体の保存及び使用に関する同意が得られた被験者のみ実施した。
e）測定時点（血中薬力学的検査）：治験薬投与前、治験薬投与後 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96 時間
f）蓄尿は、治験薬投与前 12 時間以内、治験薬投与後 0～12 及び 12～24 時間、その後 Day 5 まで 24 時間間隔で実施した。
g）蓄便は、治験薬投与前 48 時間以内及び Day 5 まで治験薬投与後 24 時間間隔で実施した。

2.7.6.4.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.2-1 に示した。

文書による同意を取得した 19 名に事前検査を実施し、そのうち 11 名（パート 1 では 6 名、パート 2 では 5 名）が本治験に登録された。登録されたすべての被験者に治験薬が投与され、全員が治験を完了した。治験薬が投与されたパート 1 の 6 名及びパート 2 の 5 名すべてを、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団に採用した。

表 2.7.6.4.2-1 被験者の内訳

	Number of subjects	
Screened volunteers	19	
Screening failures	1	
Approved but not dosed		
Reserve	4	
Personal reasons	2	
Not in clinic	1	
	Part 1	Part 2
Enrolled subjects	6	5
Subjects receiving study drug	6	5
Completed subjects	6 (100%)	5 (100%)
Withdrawn subjects	0 (0%)	0 (0%)

Source: 5.3.3.1-3 Table 3

2）人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.2-2 に示した。

パート 1 及びパート 2 で、年齢はそれぞれ 32±8 及び 26±3 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、BMI はそれぞれ 26.0±2.7 及び 22.8±1.9 kg/m^2 であった。また、人種は多くが白人（パート 1：4 名（67%）、パート 2：4 名（80%））であった。

表 2.7.6.4.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性

Parameter	Statistic	Classes	Part 1 (N=6)	Part 2 (N=5)
Age (yr)	Mean (SD)	−	32 (8)	26 (3)
	Median (min, max)		33 (22, 42)	25 (22, 31)
Weight (kg)	Mean (SD)	−	81.0 (8.9)	77.1 (8.3)
	Median (min, max)		80.1 (72.2, 93.5)	80.8 (67.0, 85.8)
Height (cm)	Mean (SD)	−	177 (6)	184 (5)
	Median (min, max)		179 (167, 182)	185 (176, 189)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	−	26.0 (2.7)	22.8 (1.9)
	Median (min, max)		25.9 (22.3, 29.4)	23.3 (19.6, 24.4)
Sex	n (%)	Male	6 (100%)	5 (100%)
Race	n (%)	American Indian or Alaska native	1 (17%)	
	n (%)	Black	1 (17%)	1 (20%)
	n (%)	White	4 (67%)	4 (80%)
Ethnicity	n (%)	Not Hispanic or Latino	6 (100%)	5 (100%)

SD：標準偏差

Source: 5.3.3.1-3 Table 4

2.7.6.4.3 試験結果

2.7.6.4.3.1 薬物動態

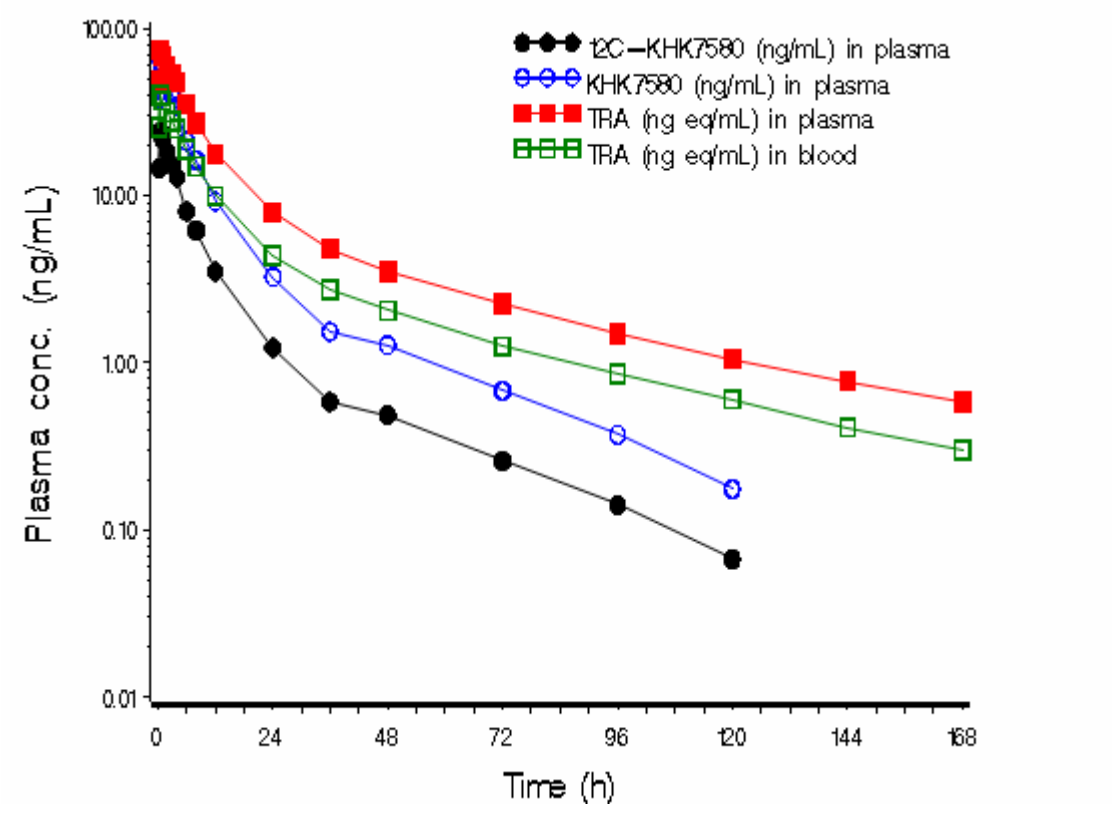
1）血漿中 KHK7580 及び[^{14}C]KHK7580 濃度、血漿及び血液中の総放射能濃度

（1）パート 1

健康成人男性に[^{14}C]KHK7580 1 mg を経口投与したときの、血漿中 KHK7580 濃度、血漿及び血液中の総放射能濃度の推移を図 2.7.6.4.3.1-1 に、それらの薬物動態パラメータの基本統計量を表 2.7.6.4.3.1-1 に示した。

血漿中総放射能濃度の平均値は、全時点で血液中総放射能濃度より高かった。[^{14}C]KHK7580 投与後、血漿中総放射能濃度、血液中総放射能濃度、血漿中 KHK7580 濃度は速やかに上昇し、投与後約 0.5 時間で C_{max} に達した。その後、血漿中総放射能濃度、血液中総放射能濃度、血漿中 KHK7580 は 2 相性に消失した。また、血漿中 KHK7580 濃度、血漿中総放射能濃度、血液中総放射能濃度の $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 25.3、50.2、47.8 時間であった。このことから、KHK7580 よりも $t_{1/2}$ の長い代謝物の存在が示唆された。

図 2.7.6.4.3.1-1 血漿中 KHK7580 及び総放射能濃度の推移（パート 1、平均値）



KHK7580 plasma concentration was derived from the measured ^{12}C-KHK7580 concentrations.
Oral solution contained approx. 62% of ^{14}C-KHK7580 and 38% of ^{12}C-KHK7580
TRA: total radioactivity
Source: 5.3.3.1-3 Figure 1

表 2.7.6.4.3.1-1 血漿中 KHK7580 及び総放射能の薬物動態パラメータの基本統計量（パート 1）

	C_{max} (ng eq./mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
KHK7580 in plasma					
Geometric mean (N=6)	62.6		458	468	22.8
Arithmetic mean (N=6)	64.8	0.67	489	498	25.3
SD	18.4	0.27	192	191	10.2
CV%	28.4	39.6	39.2	38.4	40.2
Median	62.9	0.50	448	458	26.8
Min	46.6	0.50	242	252	7.71
Max	87.1	1.03	804	814	37.4
Total radioactivity in plasma					
Geometric mean (N=6)	73.0		876	917	50.1
Arithmetic mean (N=6)	75.7	0.67	923	965	50.2
SD	22.2	0.27	325	339	4.23
CV%	29.3	39.6	35.2	35.1	8.4
Median	74.4	0.50	849	890	49.5
Min	53.7	0.50	536	565	44.7
Max	104	1.03	1411	1490	56.7
Total radioactivity in whole blood					
Geometric mean (N=6)	39.3		479	502	47.6
Arithmetic mean (N=6)	40.7	0.67	507	531	47.8
SD	11.7	0.27	187	196	3.37
CV%	28.7	39.6	36.9	37.0	7.1
Median	40.2	0.50	469	489	48.3
Min	29.1	0.50	274	293	42.4
Max	53.3	1.03	820	866	51.2

SD：標準偏差
CV：変動係数
Source: 5.3.3.1-3 Table 5

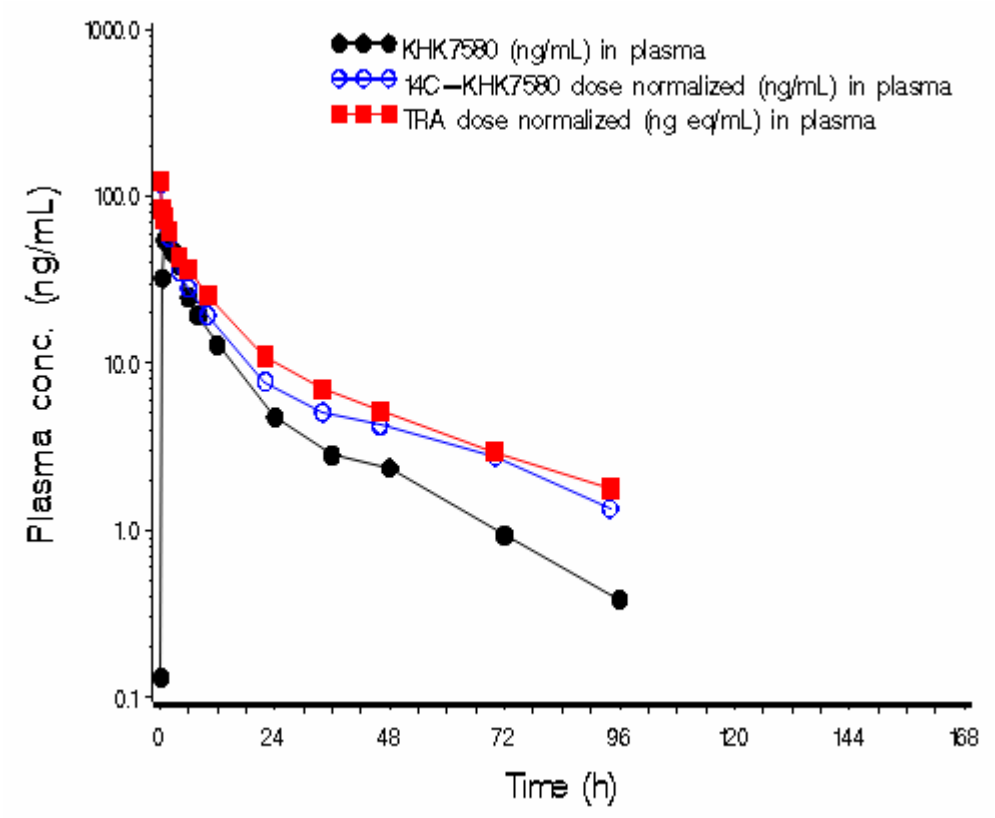
（2）パート 2

健康成人男性に KHK7580 1 mg を経口投与及び[^{14}C]KHK7580 4 μg を静脈内投与したときの、血漿中の KHK7580 濃度、[^{14}C]KHK7580 濃度、総放射能濃度の推移を図 2.7.6.4.3.1-2 に、血漿中 KHK7580 及び[^{14}C]KHK7580 について、薬物動態パラメータの基本統計量を表 2.7.6.4.3.1-2 に示した。

血漿中 KHK7580 濃度は、KHK7580 の経口投与後速やかに上昇し、投与後約 1 時間で C_{max} に達した。経口投与の 2 時間後に[^{14}C]KHK7580 を 15 分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増加した。また、静脈内投与終了時の総放射能濃度及び[^{14}C]KHK7580 濃度は同程度であった。その後、血漿中 KHK7580 濃度、血漿中[^{14}C]KHK7580 濃度、総放射能濃度は 2 相性に消失した。

血漿中 KHK7580 濃度及び血漿中[^{14}C]KHK7580 濃度の $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 22.1 及び 40.4 時間であった。KHK7580 経口投与と[^{14}C]KHK7580 静脈内投与での $AUC_{0-\infty}$ の平均値はそれぞれ 592 及び 3.93 ng·h/mL であり、F は 63%であった。

図 2.7.6.4.3.1-2 血漿中 KHK7580 濃度、[^{14}C]KHK7580 濃度、総放射能濃度の推移（平均値）



Dose normalisation was achieved by multiplying by (1 mg/actual dose in mg).
TRA: total radioactivity
Source: 5.3.3.1-3 Figure 2

表 2.7.6.4.3.1-2 血漿中 KHK7580 及び[^{14}C]KHK7580 の薬物動態パラメータの基本統計量（パート 2）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [a] (h)	F[b]
KHK7580 in plasma						
Geometric mean (N=5)	54.9		513	528	20.7	0.625
Arithmetic mean (N=5)	57.2	1.28	577	592	22.1	0.627
SD	17.7	0.64	347	347	9.31	0.056
CV%	30.9	50.4	60.1	58.7	42.1	9.0
Median	57.3	1.00	460	491	17.6	0.623
Min	33.6	0.50	285	287	14.4	0.568
Max	82.4	1.95	1177	1191	36.2	0.694
[^{14}C]KHK7580 in plasma						
Geometric mean (N=5)	0.437		2.74	3.71	36.4	
Arithmetic mean (N=5)	0.452	0.25	3.07	3.93	40.4	
SD	0.123	0.00	1.75	1.71	23.1	
CV%	27.2	0.0	57.1	43.5	57.1	
Median	0.460	0.25	2.71	3.16	31.2	
Min	0.276	0.25	1.46	2.92	24.8	
Max	0.589	0.25	6.06	6.49	74.3	

a: N = 4 for [^{14}C]KHK7580 in plasma, b: N=4
SD：標準偏差
CV：変動係数
Source: 5.3.3.1-3 Table 6

2）尿中及び糞中の総放射能排泄

尿糞中及び全体の総放射能の累積排泄率を表 2.7.6.4.3.1-3 に、推移を図 2.7.6.4.3.1-3 に示した。

パート 1 で[^{14}C]KHK7580 を経口投与したときの尿中及び糞中への総放射能の排泄率の和は 93.9%（91.2, 96.5%）（平均値（最小値, 最大値）、以下同様）であった。尿中及び糞中に排泄された総放射能は、それぞれ 61.2%（52.1, 70.4%）及び 32.7%（20.8, 42.0%）であった。

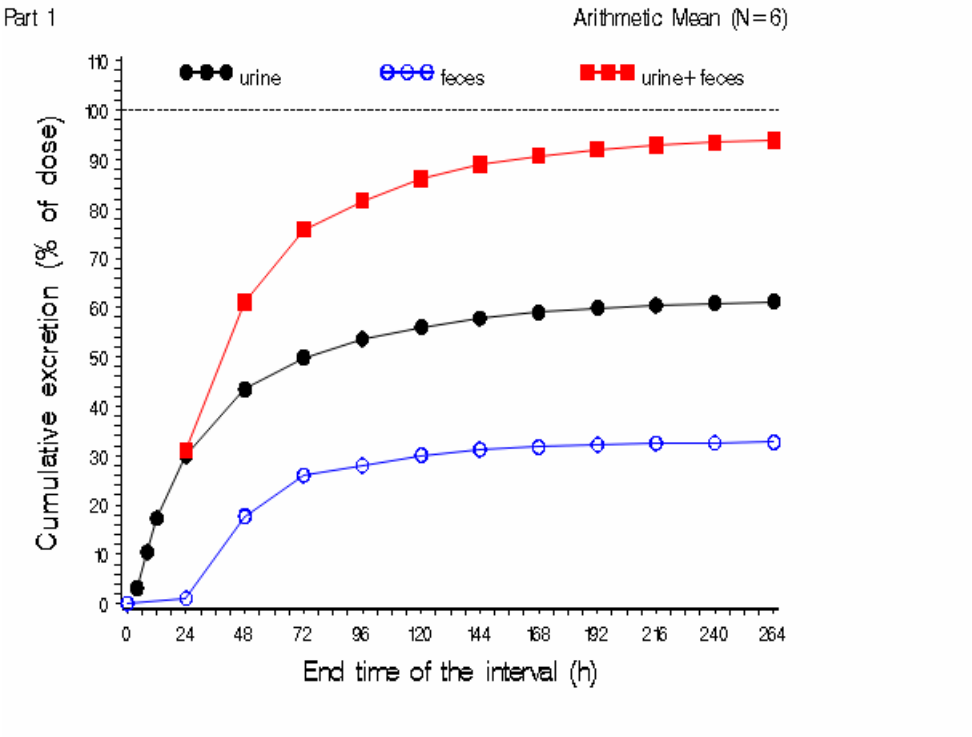
パート 2 で[^{14}C]KHK7580 を静脈内投与後、96 時間までの尿中及び糞中への総放射能の排泄率の和は 75.1%（66.4, 83.2%）であった。尿中及び糞中に排泄された総放射能は、それぞれ 51.2%（40.7, 61.2%）及び 23.9%（11.4, 34.7%）であった。

表 2.7.6.4.3.1-3　尿糞中及び全体への総放射能の累積排泄率

	fe_{urine} (%)	fe_{feces} (%)	fe_{total} (%)
		Part 1	
Arithmetic mean	61.2	32.7	93.9
SD	7.17	7.99	1.76
Min, Max	52.1, 70.4	20.8, 42.0	91.2, 96.5
		Part 2	
Arithmetic mean	51.2	23.9	75.1
SD	7.87	9.19	7.61
Min, Max	40.7, 61.2	11.4, 34.7	66.4, 83.2

SD：標準偏差
Source: 5.3.3.1-3 Table 7

図 2.7.6.4.3.1-3　尿糞中及び全体への総放射能の排泄率の推移（パート 1、平均値）



Source: 5.3.3.1-3 Figure 3

3）代謝物の分析

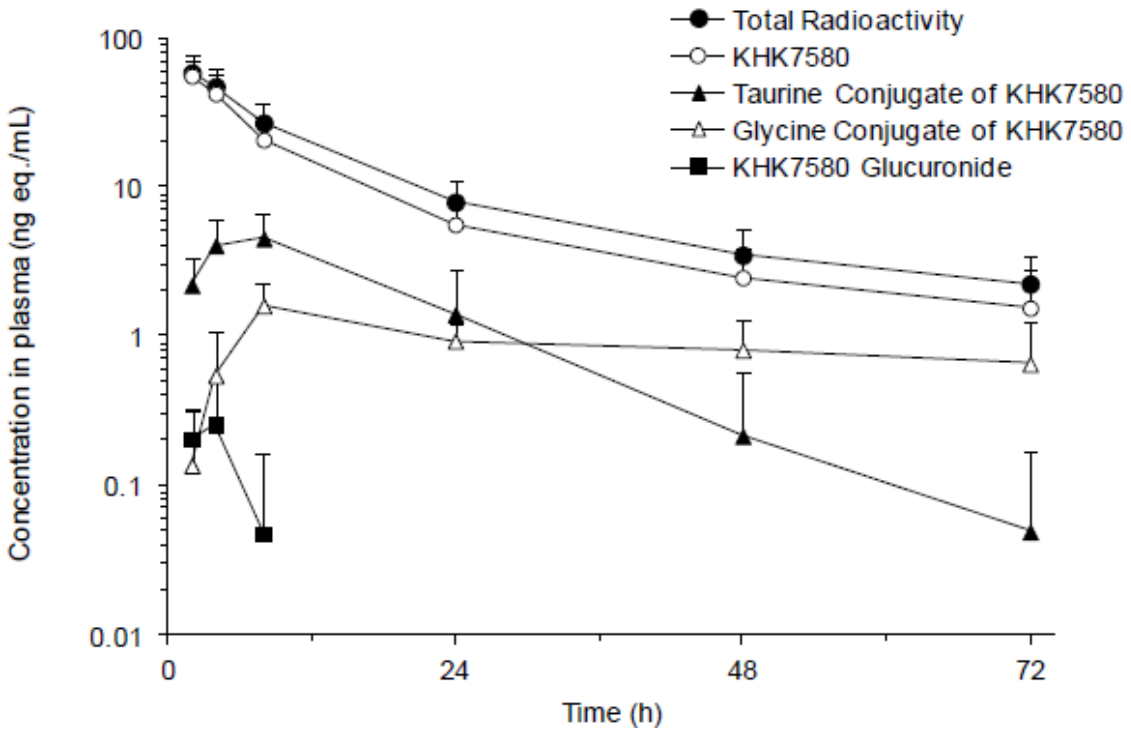
パート 1 で[^{14}C]KHK7580 を経口投与した後に採取された血漿を用いて血漿中代謝物を分析し、総放射能濃度、血漿中 KHK7580 濃度、血漿中代謝物濃度の推移を図 2.7.6.4.3.1-4 に、血漿中 KHK7580 及び代謝物の薬物動態パラメータの基本統計量を表 2.7.6.4.3.1-4 に示した。

[^{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 が主であり、次いでタウリン抱合体、グリシン抱合体、グルクロン酸抱合体の順であった。

KHK7580 は投与後 2.00 時間（中央値）に t_{max} を示した後、総放射能と並行して消失した。C_{max} は 56.0±16.4 ng/mL（平均値±標準偏差、以降同様）、AUC_{0-72} は 639±208 ng·h/mL であった。タウリン抱合体及びグリシン抱合体の t_{max} はそれぞれ 8.00 及び 8.00 時間（中央値）、C_{max} は 4.53±2.09 及び 1.70±0.60 ng eq./mL、AUC_{0-72} は 95.6±61.3 及び 64.0±19.4 ng eq.·h/mL であった。

また、総放射能に対する KHK7580、タウリン抱合体、グリシン抱合体の AUC_{0-72} の比はそれぞれ 0.800±0.066、0.112±0.042、0.085±0.037 であった。KHK7580 に対するタウリン抱合体及びグリシン抱合体の AUC_{0-72} の比はそれぞれ 0.144±0.062 及び 0.110±0.056 であった。

図 2.7.6.4.3.1-4　総放射能濃度、血漿中 KHK7580 濃度、血漿中代謝物濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.1-8 Figure 4 1-1

表 2.7.6.4.3.1-4　総放射能、KHK7580 及び代謝物の薬物動態パラメータの基本統計量

Metabolite	n	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)]	Ratio (Metabolite / Total Radioactivity)		
						C_{max}	AUC_{0-t}	AUC_{0-72}
Total Radioactivity	6	2.00 (2.00, 2.00)	58.7±17.6	802±272	802±272	–	–	–
KHK7580	6	2.00 (2.00, 2.00)	56.0±16.4	637±206	639±208	0.955±0.021	0.798±0.068	0.800±0.066
Taurine Conjugate of KHK7580	6	8.00 (4.00, 8.00)	4.53±2.09	91.4±61.9	95.6±61.3	0.075±0.014	0.105±0.041	0.112±0.042
Glycine Conjugate of KHK7580	6	8.00 (8.00, 72.00)	1.70±0.60	62.5±18.9	64.0±19.4	0.031±0.016	0.082±0.029	0.085±0.037
KHK7580 Glucuronide	6	3.00 (2.00, 4.00)	0.306±0.198	0.908±1.029	1.64±1.85	0.005±0.002	0.001±0.001	0.002±0.002

a) Units of C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC_{0-72} for KHK7580 are ng/mL, ng·h/mL and ng·h/mL, respectively.
n: Number of subjects used to calculate each parameter
t_{max}: Median (Min, Max)
C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-72}, Ratio: Mean±SD
Source: 5.3.3.1-8 Table 4.1-3 and Table 4.1-4

2.7.6.4.3.2 薬力学

1）intact PTH

intact PTH 濃度について、パート 1 では投与後 0.25 時間から低下し、濃度低下は投与後 0.5 時間に最大（8.65 pg/mL（平均値、以下同様））となった。その後、intact PTH 濃度は上昇し、投与後 168 時間まで基準値範囲（11.00～67.00 pg/mL）に維持された。パート 2 では、intact PTH 濃度は投与後 0.5 時間から低下し、濃度低下は投与後 1.0 時間に最大（6.99 pg/mL）となった。投与後 2 時間でも基準値範囲を下回ったが（9.63 pg/mL）、その後上昇し、投与後 96 時間まで基準値範囲を維持した。

2）補正 Ca

補正 Ca 濃度は、パート 1（投与後 168 時間まで）及びパート 2（投与後 96 時間まで）のいずれも基準値範囲内（2.21～2.65 mmol/L）であった。

3）P

P 濃度は、パート 1 及びパート 2 のいずれも基準値範囲内（0.80～1.50 mmol/L）であり、明らかな変化は認められなかった。

2.7.6.4.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.4.3.3-1 に示した。

有害事象は、パート 1 では 6 名中 3 名（50.0%）、パート 2 では 5 名中 1 名（20.0%）に発現した。複数名に発現した有害事象は、パート 1 で発現した「悪心」及び「頭痛」（各 2 名、33.3%）であった。2 名に発現した「悪心」は副作用と判定されたが、他の有害事象についてはいずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.4.3.3-1 有害事象及び副作用の発現状況

	有害事象				副作用			
[SOC]	パート 1 N=6		パート 2 N=5		パート 1 N=6		パート 2 N=5	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	3	50.0	1	20.0	2	33.3	0	0.0
[眼障害]	1	16.7	0		0			
眼充血	1	16.7	0		0			
[胃腸障害]	2	33.3	0		2	33.3		
悪心	2	33.3	0		2	33.3		
[感染症および寄生虫症]	1	16.7	0		0			
鼻炎	1	16.7	0		0			
[筋骨格系および結合組織障害]	1	16.7	0		0			
筋肉痛	1	16.7	0		0			
[神経系障害]	2	33.3	1	20.0	0			
浮動性めまい	1	16.7	0		0			
頭痛	2	33.3	0		0			
失神寸前の状態	0		1	20.0	0			
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	16.7	0		0			
口腔咽頭痛	1	16.7	0		0			
[皮膚および皮下組織障害]	1	16.7	0		0			
皮膚刺激	1	16.7	0		0			

MedDRA version 17.1

N = number of subjects exposed.

n = number of subjects that experienced the adverse events.

Source: 5.3.3.1-3 Table 15.4.1.1 and Table 15.4.1.2

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

重症度別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.4.3.3-2 に示した。

本治験で発現した有害事象は、いずれも「軽度」と判定された。このうち、パート 1 の 2 名に発現した「悪心」は副作用と判定された。

表 2.7.6.4.3.3-2 重症度別有害事象及び副作用発現状況

Treatment	Mild				Total					
	Related		Not related		Related		Not related		All	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
All Subjects (N=11)	2	(18.2)	4	(36.4)	2	(18.2)	4	(36.4)	4	(36.4)
Part 1 (N=6)	2	(33.3)	3	(50.0)	2	(33.3)	3	(50.0)	3	(50.0)
Part 2 (N=5)	0		1	(20.0)	0		1	(20.0)	1	(20.0)

N = number of subjects exposed.

n = number of subjects that experienced the adverse events.

A relationship to the study drug of 'Possibly', 'Likely' or 'Definitely' related is considered to be related.

Adverse events are classified according to MedDRA version 17 1.

Source: 5.3.3.1-3 Table 15.4.1.3

3）死亡、その他の重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、治験の中止に至った有害事象はいずれも発現しなかった。

4）臨床検査、バイタルサイン及び心電図

基準値を逸脱する臨床検査値の変動が散見されたが、いずれも軽微であり、臨床的意義はないと判断された。バイタルサインについてもベースライン値からの逸脱が散見されたが、一定の傾向や臨床的意義を示すものはなかった。また、心電図から解析される項目についても、臨床的に意義のある変化及び傾向は認められなかった。

2.7.6.4.1 結論

健康成人男性を対象に、[^{14}C]KHK7580 1 mg（溶液）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した（パート 1）。また、KHK7580 1 mg（カプセル剤）を単回経口投与し、その 2 時間後に 15 分かけて[^{14}C]KHK7580 4 μg を静脈内投与したときの F 及び薬物動態を検討した（パート 2）。

パート 1 では、血漿中 KHK7580 濃度、血漿中総放射能濃度、血液中総放射能濃度のいずれについても、t_{max} は 0.5 時間（中央値）であった。血漿中 KHK7580 濃度、血漿中総放射能濃度、血液中総放射能濃度の $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 25.3、50.2、47.8 時間であった。このことから、KHK7580 よりも $t_{1/2}$ の長い代謝物の存在が示唆された。

パート 2 では、血漿中 KHK7580 濃度の t_{max} は 1.0 時間（中央値）であった。血漿中 KHK7580 濃度及び血漿中[^{14}C]KHK7580 濃度の $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 22.1 及び 40.4 時間であった。F は 63%であった。

尿中及び糞中への総放射能の排泄率の和は、パート 1 では 93.9%、パート 2 では 75.1%（平均値、以下同様）であった。尿中及び糞中に排泄された総放射能は、パート 1 ではそれぞれ 61.2%及び 32.7%、パート 2 ではそれぞれ 51.2%及び 23.9%であった。

主な血漿中代謝物として、おおむね濃度の高い順に、タウリン抱合体、グリシン抱合体が認められた。総放射能に対する KHK7580、タウリン抱合体、グリシン抱合体の $AUC_{0\text{-}72}$ の比（平均値）はそれぞれ 0.800、0.112、0.085 であった。KHK7580 に対するタウリン抱合体及びグリシン抱合体の $AUC_{0\text{-}72}$ の比（平均値）はそれぞれ 0.144 及び 0.110 であった。

安全性について、特に問題となる有害事象は発現せず、臨床検査、バイタルサイン、心電図で臨床的に問題となる変動は認められなかった。

薬力学について、intact PTH 濃度は、パート 1 では投与後 0.25 時間から低下し、濃度低下は投与後 0.5 時間に最大となった。その後、intact PTH 濃度は上昇し、投与後 168 時間まで基準値範囲（11.00～67.00 pg/mL）に維持された。パート 2 では、intact PTH 濃度は投与後 0.5 時間から低下し、濃度低下は投与後 1.0 時間に最大となった。投与後 2 時間でも基準値範囲を下回ったが、その後上昇し、投与後 96 時間まで基準値範囲を維持した。補正 Ca 濃度及び P 濃度については、明らかな変化は認められなかった。

2.7.6.5 KHK7580 の血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 I／II 相臨床試験（試験番号：7580-003）（5.3.3.2-1）

2.7.6.5.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK7580 第 I／II 相臨床試験（血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした KHK7580 の個体内漸増法による単回及び反復投与試験）
実施国（施設数）	日本（20）
治験期間	2013 年 8 月 26 日～2014 年 3 月 25 日
治験の目的	HD 施行中の二次性副甲状腺機能亢進症（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。
開発フェーズ	第 I／II 相
試験方法	本治験は 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た。文書による同意を取得した被験者を対象に、事前検査を実施した。適格性が確認され、登録された被験者に対して単回投与期では 1 mg 投与（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。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、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。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：20 名（治験薬投与被験者として） **設定根拠** 本治験では、KHK7580 を単回投与及び反復投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学について検討できる被験者を確保するために 20 名と設定した。 **解析時** 安全性解析対象集団　：29 名 薬物動態解析対象集団　：29 名 薬力学解析対象集団　：29 名
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** HD 施行中の SHPT 患者 **組入れ基準** 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 2）同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者 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 4）事前検査において、intact PTH が 240 pg/mL 以上の患者 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 **除外基準** 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 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 製剤の用法又は用量の変更を行った患者 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、透析処方時間及び透析処方回数）の変更を行った患者 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 5）過去に副甲状腺摘出術（PTx）、副甲状腺インターベンションを施行さ

項目	内容
	れた患者 6） 高度な心疾患（例：New York Heart Association 機能分類 Class III 以上）を合併している患者 7） 事前検査において、12 誘導心電図 で QT 間隔測定に適さない心電図波形形状が認められると治験責任医師等が判断した患者 8） 事前検査実施前 12 週間以内に輸血を要する手術を受けた、又は 200 mL 以上の採血（献血、成分献血を含む）をした患者 9） 高度な肝機能障害（例：事前検査において AST 又は ALT が 100 IU/L 以上）を有する患者 10） コントロール困難な高血圧、糖尿病を有する患者 11） 妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性を有する患者（妊娠検査で陽性又は妊娠検査未実施で避妊をしていない患者）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。ただし、別の医学的理由を伴わずに最終月経から 12 ヵ月以上経過した場合、妊娠の可能性はないものとする。 12） 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 13） 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） 14） 事前検査実施前 8 週間以内に入院が必要となる感染症に罹患した患者 15） 事前検査実施前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者 16） 過去に KHK7580 の投与を受けた患者 17） 原発性副甲状腺機能亢進症患者 18） 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
使用薬剤	KHK7580 1 カプセル中に KHK7580 1 mg を含有する濃い帯黄赤色のカプセル剤（ロット [redacted]）、1 カプセル中に KHK7580 10 mg を含有する濃い帯黄赤色のカプセル剤（ロット [redacted]）
用法・用量、投与期間	**単回投与期** 1 mg（ステップ 1）、4 mg（ステップ 2）、12 mg（ステップ 3）： 非透析日の朝食後に、KHK7580 1、4 又は 12 mg を単回経口投与した。ただし、治験薬投与日は最大透析間隔後の透析日の翌日とした。 **反復投与期** 1 mg（ステップ 4）、4 mg（ステップ 5）： KHK7580 1 又は 4 mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した。ただし、各投与期・投与量（ステップ）の治験薬投与開始日は最大透析間隔後の透析日とした。 **延長投与期** 8 mg（ステップ 6）、12 mg（ステップ 7）： KHK7580 8 又は 12 mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した。ただし、各投与期・投与量（ステップ）の治験薬投与開始日は最大透析間隔後の透析日とした。
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.5.1-1、表 2.7.6.5.1-2、表 2.7.6.5.1-3 に示す。
評価項目	**主要評価項目** **安全性評価** • 有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 心電図

項目	内容
	• 眼科学的検査 **副次的評価項目** **薬物動態評価** • 血漿中 KHK7580 濃度 • 薬物動態パラメータ **薬力学評価** • intact PTH、whole PTH、イオン化 Ca、血清補正 Ca、P、intact FGF23、カルシトニン
統計手法	原則としてカテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、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。薬物動態パラメータについては、変動係数及び幾何平均値も算出した。 **安全性の解析**： すべての有害事象は治験責任医師が記載した有害事象名をもとに MedDRA/J version 17.0 の下層語に読み替え、対応する基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）とともに一覧表 を作成した。 すべての有害事象を対象として、単回投与期、反復投与期、延長投与期のそれぞれで、有害事象の有無及び内容別の発現割合を用量別に集計した。内容別の発現割合の集計では、MedDRA/J の PT、SOC 別での集計を実施した。なお、副作用についても、有害事象と同様の集計を実施した。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を副作用と定義した。また、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験を中止したすべての有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。 血液学的検査及び血液生化学検査は検査値を一覧に示した。また、計量値検査項目については、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示した。体重、バイタルサイン、心電図（12 誘導）、眼科学的検査は検査結果を一覧に示した。また、計量値検査項目については、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示した。 **薬物動態の解析**： 血漿中 KHK7580 濃度については、単回投与期、反復投与期、延長投与期のそれぞれで、採血時点ごとの基本統計量を用量別に示した。また、薬物動態解析対象集団を対象に、単回投与期の薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$）を被験者ごとに算出し、用量別に基本統計量を示した。なお、反復投与期及び延長投与期においては蓄積率、C_{trough} を用量別に求めた。 **薬力学の解析**： intact PTH、whole PTH、イオン化 Ca、血清補正 Ca、P、intact FGF23、カルシトニン、Ca・P 積について、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。

表 2.7.6.5.1-1 観察・検査項目及びスケジュール（単回投与期 ステップ 1～3）

Day		−2	−1[a]				1								2	3	4	5	6	7[a]	8～	中止時検査
投与後経過時間（時間）	事前検査	投与前々日	−24	−22	−20	−16	−12	投与前	0	0.5	1	2	4	8	12	24	48	72				
透析日	○[b]				○[b]											○		○			○	
入院[c]		←…	←	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	→	…→					
登録[d]					○																	
治験薬投与									○													
被験者背景	○																					
身長[e]				○																		
体重					○[f]															○[f]		○
バイタルサイン								○			○	○	○	○	○	○[f]	○	○[f]			○[f]	○
血液学的検査、血液生化学検査-1	○[g]							○								○[f]					○[f]	○
血液生化学検査-2	○[h]							○		○	○	○	○	○	○	○[f]	○	○[f]			○[f]	○
血漿中薬物濃度								○		○	○	○	○	○	○	○[f]	○	○[f]				○[j]
血中薬力学的検査	○[k]							○		○	○	○	○	○	○	○[f]	○	○[f]				○[j]
妊娠検査（血液）[l]	○																					
眼科学的検査				○[e]																○[m]		○
心電図（12 誘導）	○[n]			○	○	○	○	○				○	○	○	○	○[f]	○	○[f]			○[f,n]		○[p]
有害事象									←	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	→
併用薬の確認[q]	←	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	→

a）次ステップへの移行に関しては以下のとおりとした。・ステップ 1 から 2、ステップ 2 から 3 への移行については、それぞれ前のステップの Day −1 の 3 週間後に次のステップの Day −1 の検査を実施した。ただし、貧血等の被験者の状態及びスケジュール等を考慮して 4 週間以上空けてもよいこととした。・ステップ 2 又は 3 から反復投与期（ステップ 4）への移行は、それぞれのステップの Day 7 の 1 週間後にステップ 4 の Day 1 の検査を実施した。ただし、貧血等の被験者の状態及びスケジュール等を考慮して 2 週間以上空けてもよいこととした。b）最大透析間隔後の透析日とした。c）入院期間は Day −1 から Day 2 までの 2 泊 3 日とし、必要に応じて期間を延長することを許容した。d）すべての選択基準及び除外基準の確認結果が判明した日（事前検査結果が判明後）からステップ 1 の Day −1（治験薬投与前日）までに実施した。e）同意取得～ステップ 1 の Day −1（治験薬投与前日）までに実施した。f）透析開始前に実施した。g）AST 及び ALT のみとし、透析開始前に実施した。除外基準 9）に該当した場合、2 回まで再検査することを許容した。h）Ca 及び Alb のみとし、透析開始前に実施した。選択基準 5）に合致していない場合、2 回まで再検査することを許容した。j）Day 4（治験薬投与後 72 時間）の採血を終了した後に本治験を中止した場合は実施不要とした。k）intact PTH のみとし、透析開始前に実施した。選択基準 4）に合致していない場合、2 回まで再検査することを許容した。l）女性のみ。ただし、最終月経から 12 ヵ月以上経過した場合は検査不要とした。m）Day 7+14 日又は次ステップの Day 1 の前日のいずれか早い日までに実施した。n）心電図データ解析の実施は不要とし、治験実施医療機関での安全性評価のみ実施した。p）Day 4（治験薬投与後 72 時間）の採血を終了した後に本治験を中止した場合は、心電図データ解析の実施は不要とし、治験実施医療機関での安全性評価のみを実施した。q）併用制限薬は事前検査実施日から、その他の併用薬はステップ 1 の治験薬投与開始日から確認した。

表 2.7.6.5.1-2 観察・検査項目及びスケジュール（反復投与期）

Day	1			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15[a]	16～	終了時検査[b]	中止時検査
投与後経過時間（時間）	投与前	0	1～3																	
透析日（来院）		○[c]			○		○			○		○		○			○		○	
治験薬投与		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
体重	○									○							○		○	○
バイタルサイン	○				○		○			○		○		○			○		○	○
血液学的検査、血液生化学検査-1	○									○							○		○	○
血液生化学検査-2	○				○		○			○				○			○		○	○
血漿中薬物濃度	○		○[d]		○		○			○				○			○			○
血中薬力学的検査	○				○		○			○				○			○		○	○
眼科学的検査																	○[e]			○
心電図（12 誘導）	○									○							○		○	○
有害事象	←																			→
併用薬の確認	←																			→

※Day 1、3、5、8、10、12 の検査は治験薬投与前に実施し、Day 15 及び終了時検査は透析開始前に実施した。
a）次ステップへの移行に関しては以下のとおりとした。・ステップ 4 の Day 15 の 2 週間後にステップ 5 の Day 1 の検査を実施した。ただし、貧血等の被験者の状態及びスケジュール等を考慮して 3 週間以上空けてもよいこととした。・延長投与期（ステップ 6）へ移行する場合、ステップ 5 の Day 15 の 1 週間後にステップ 6 の Day 1 の検査を実施した。ただし、貧血等の被験者の状態及びスケジュール等を考慮して 2 週間以上空けてもよいこととした。b）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。c）最大透析間隔後の透析日とした。d）透析実施中に採血し、透析クリアランスを算出した。e）Day 15+14 日又は次ステップの Day 1 の前日のいずれか早い日までに実施した。

表 2.7.6.5.1-3　観察・検査項目及びスケジュール（延長投与期）

Day	1	2	3	4	5	6	7	8[a)]	9～	終了時検査[b)]	中止時検査
透析日（来院）	○[c)]		○		○			○		○	
治験薬投与	○	○	○	○	○	○	○				
体重	○							○		○	○
バイタルサイン	○		○		○			○		○	○
血液学的検査、血液生化学検査-1	○							○		○	○
血液生化学検査-2	○		○		○			○		○	○
血漿中薬物濃度	○		○		○			○			○
血中薬力学的検査	○		○		○			○		○	○
眼科学的検査								○[d)]			○
心電図（12 誘導）	○							○		○	○
有害事象	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
併用薬の確認	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→

※Day 1、3、5 の検査は治験薬投与前に実施し、Day 8 及び終了時検査は透析開始前に実施した。
a）ステップ 7 へ移行する場合、ステップ 6 の Day 8 の 1 週間後にステップ 7 の Day 1 の検査を実施した。
　ただし、貧血等の被験者の状態及びスケジュール等を考慮して 2 週間以上空けてもよいこととした。
b）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。
c）最大透析間隔後の透析日とした。
d）Day 8+14 日又は次ステップの Day 1 の前日のいずれか早い日までに実施することとした。
　ただし、ステップ 7 の場合は Day 8+14 日以内に実施することとした。

2.7.6.5.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.2-1 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 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ステップ 1 の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、有害事象発現による中止は 3 名で、その内訳は「乳房腫瘤」（ステップ 3、被験者番号：14-01）、「肝機能検査異常」（ステップ 4、被験者番号：09-01）、「硝子体剥離」（ステップ 5、被験者番号：16-01）であった。血清補正 Ca 濃度低下による中止は 3 名で、いずれもステップ 5 の途中であった（被験者番号：04-01、17-01、18-01）。治験責任医師等の判断による中止は 2 名で、ステップ 1 終了後の休薬期間にシナカルセト塩酸塩を服薬（被験者番号：07-01）及びステップ 5 の服薬中に補正血清 Ca 濃度の低下、intact PTH の上昇（被験者番号：12-02）であった。その他の被験者 21 名は、ステップ移行の基準に従って、治験を終了した。

単回投与期 1 mg 投与（ステップ 1）では 29 名に 1 mg が単回投与され、29 名すべてがステップ 1 を終了したが、ステップ 1 終了後の休薬期間中に 1 名（被験者番号：07-01）が治験責任医師等の判断（併用禁止薬の使用）により治験を中止したため、28 名が単回投与期 4 mg 投与（ステップ 2）に移行した。ステップ 2 に移行した 28 名すべてがステップ 2 を終了したが、完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（被験者番号： 04-02；嘔吐、19-01；intact PTH 上昇）を除く 26 名が単回投与期 12 mg（ステップ 3）に移行した。ステップ 3 に移行した被験者のうち 26 名すべてがステップ 3 を終了したが、ステップ 3 終了後の休薬期間中に 1 名（被験者番号：14-01）が有害事象発現のため治験を中止した。

反復投与期 1 mg 投与（ステップ 4）ではステップ 2 から移行した 2 名（被験者番号：04-02 及び 19-01）を含め 27 名に 1 mg が反復投与された。27 名中 1 名（被験者番号：09-01）は有害事象発現のため治験を中止し、更に、ステップ 2 から移行した 2 名（被験者番号：04-02 及び 19-01）はステップの移行の基準に従い、ステップ 5 に移行せずステップ 4 にて治験を終了した。反復投与期 4 mg 投与（ステップ 5）に移行した 24 名のうち 5 名が治験を中止し（「血中カルシウム減少」発現：3 名（被験者番号：04-01、17-01、18-01）、他の有害事象発現：1 名（被験者番号：16-01）、治験責任医師等の判断：1 名（被験者番号：12-02；intact PTH 上昇））、14 名がステップ 5 にて治験を終了した（血清補正 Ca 濃度低下：5 名、治験責任医師等の判断：9 名；いずれも次ステップでの血清補正 Ca 濃度低下の懸念）。

延長投与期 8 mg 投与（ステップ 6）では 5 名に 8 mg が投与され、そのうち 1 名（被験者番号：08-01）は治験責任医師等の判断（次ステップでの血清補正 Ca 濃度低下の懸念）によりステップ 7 に移行せずステップ 6 にて治験を終了した。延長投与期 12 mg（ステップ 7）では 4 名に 12 mg が投与され、4 名とも治験を終了した。

表 2.7.6.5.2-1 被験者の内訳

	STEP1 (1 mg Single)	STEP2 (4 mg Single)	STEP3 (12 mg Single)	STEP4 (1 mg Multiple)	STEP5 (4 mg Multiple)	STEP6 (8 mg Extended)	STEP7 (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	-	-	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 10.1-1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団（同一集団）29 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5.2-2 に示した。

治験薬の投与を受けた 29 名のうち男性は 21 名（72.4%）、女性は 8 名（27.6%）であった。年齢は 62.8±9.2 歳（平均値±標準偏差、以下同様）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。シナカルセトを投与されたことがある被験者は 14 名（48.3%）、活性型ビタミン D 製剤／誘導体併用被験者は 20 名（69.0%）、P 吸着薬／Ca 製剤併用被験者は 25 名（86.2%）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、血清 P 濃度はそれぞれ 271.3±109.1 pg/mL、9.78±0.50 mg/dL、4.76±0.79 mg/dL であった。透析条件については、透析歴は 98.0 ヵ月（17, 467 ヵ月）（中央値（最小値, 最大値）、以下同様）、ドライウェイトは 57.50 kg（39.5, 94.0 kg）、透析効率は 1.470 spKt/V（1.07, 2.91 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%）と最も多く、次いで血液透析濾過（HDF）が 5 名（17.2%）であった。

表 2.7.6.5.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性

	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)	
Cardiac failure congestive	3 (10.3%)
Long QT syndrome	0
Other	27 (93.1%)

表 2.7.6.5.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

	Overall N=29
Complication (Multiple Check Allowed)	
Diabetes mellitus	7 (24.1%)
Cardiac failure congestive	0
Long QT syndrome	0
Other	29 (100.0%)
Primary Disease	
Diabetic nephropathy	7 (24.1%)
Glomerulonephritis chronic	14 (48.3%)
Nephrosclerosis	2 (6.9%)
Polycystic kidney	0
Pyelonephritis chronic	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%)
Use of Restricted Medication before Step 1 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

表 2.7.6.5.2-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

	Overall N=29
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 11.2-1

2.7.6.5.3 試験結果

2.7.6.5.3.1 薬物動態

2.7.6.5.3.1.1 血漿中 KHK7580 濃度

血漿中 KHK7580 濃度について、単回投与期の推移図を図 2.7.6.5.3.1.1-1 に、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.5.3.1.1-1 に示した。

KHK7580 1、4、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 t_{max} に到達した。C_{max} はそれぞれ 61.9、210、706 ng/mL（平均値、以下同様）、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1288.5、5267.8、14680.4 ng·h/mL、$t_{1/2}$ はそれぞれ 20.86、22.42、22.52 時間であった。

KHK7580 1、4、12 mg 単回投与の C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$は、おおむね投与量に比例して増加した。

反復投与期及び延長投与期の推移図をそれぞれ図 2.7.6.5.3.1.1-2 及び図 2.7.6.5.3.1.1-3 に示した。反復・延長投与期における C_{trough} は、いずれの投与量でも Day 3 から投与終了時までほぼ一定の濃度で推移した。KHK7580 1、4、12 mg における累積係数はそれぞれ 2.39、3.52、2.69 であった。

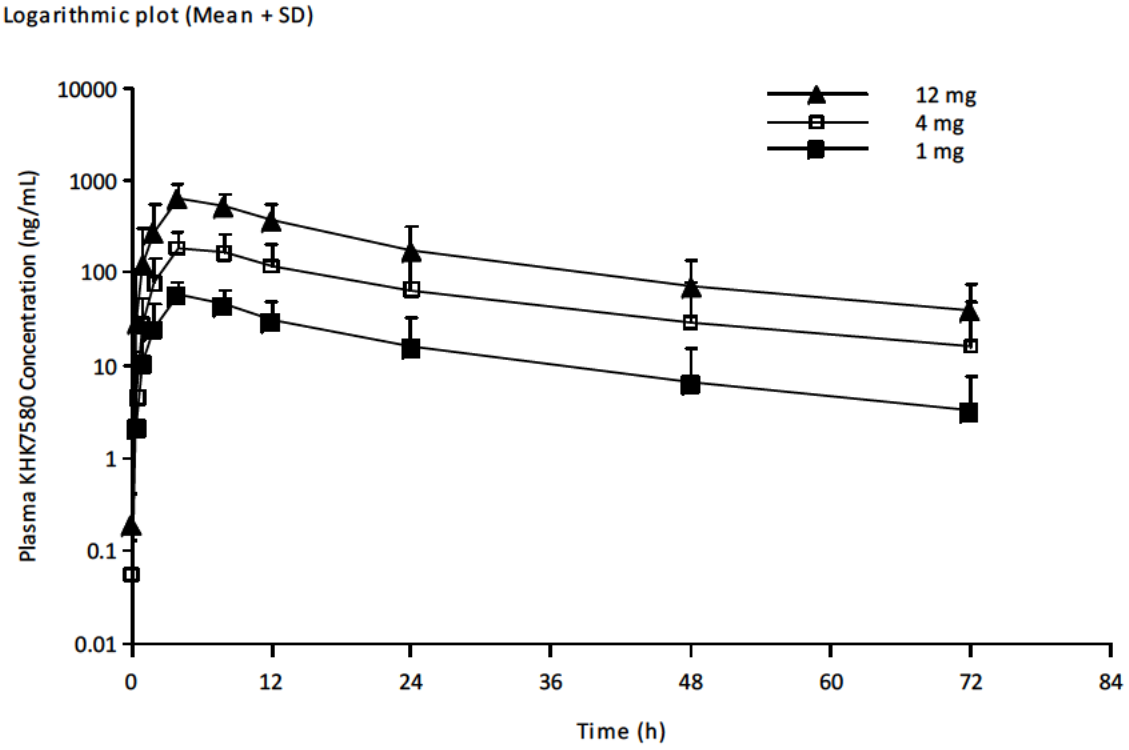
反復投与期の投与量に対する各被験者の血漿中 KHK7580 から算出した透析クリアランスは、KHK7580 1 及び 4 mg においてそれぞれ−11.89±17.91 及び−14.82±33.83 mL/min（平均値±標準偏差）であり、KHK7580 は HD によるクリアランスを受けないと考えられた。

表 2.7.6.5.3.1.1-1 血漿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの基本統計量（単回投与期）

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

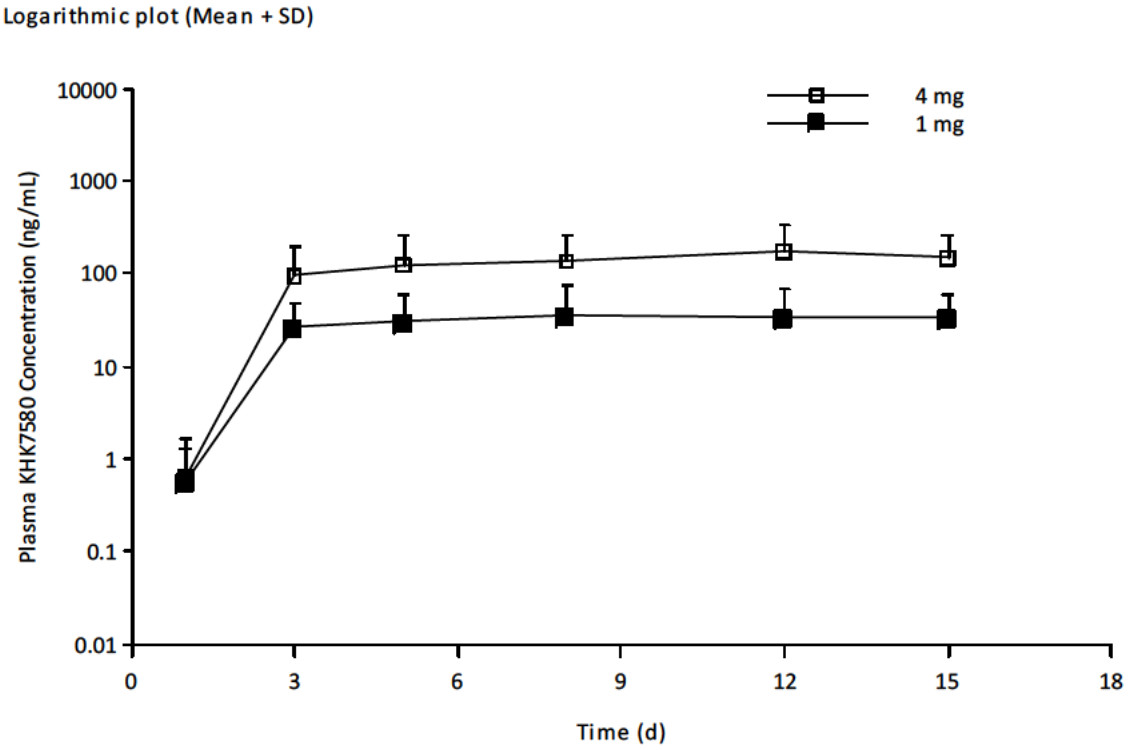
t_{max}: Median (Min-Max), Other: Mean±SD
Source: 5.3.3.2-1 Table 11.4.1.1-1

図 2.7.6.5.3.1.1-1 血漿中 KHK7580 濃度推移（単回投与期）



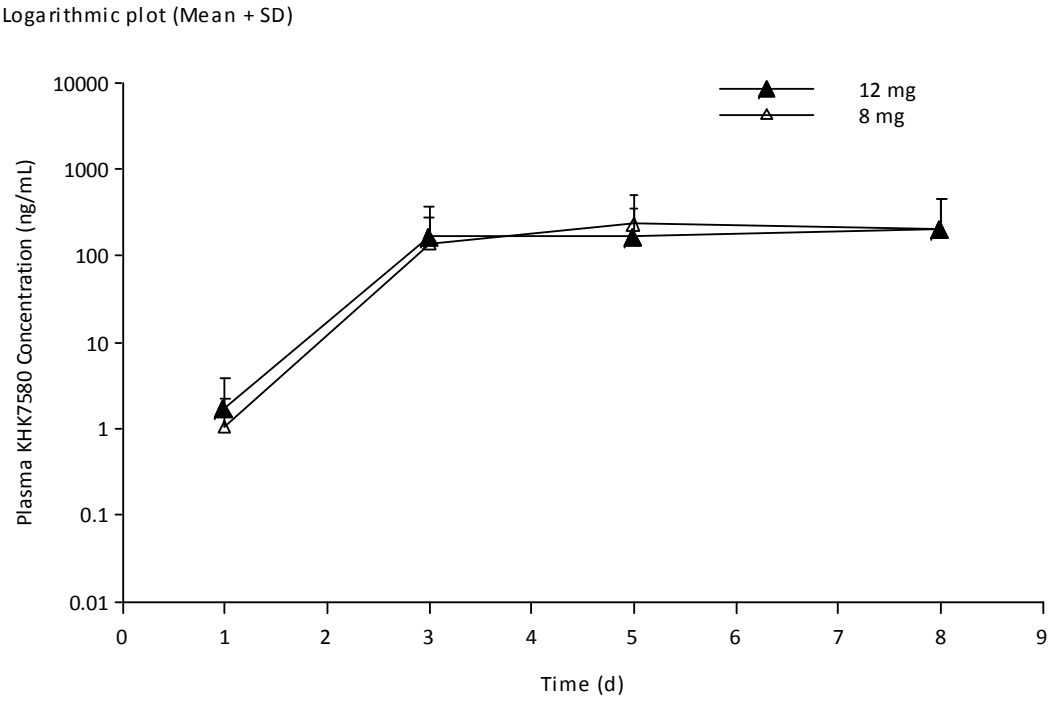
Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.1-1

図 2.7.6.5.3.1.1-2 血漿中 KHK7580 濃度推移（反復投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.1-2

図 2.7.6.5.3.1.1-3　血漿中 KHK7580 濃度推移（延長投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.1-3

2.7.6.5.3.2　薬力学

1）intact PTH

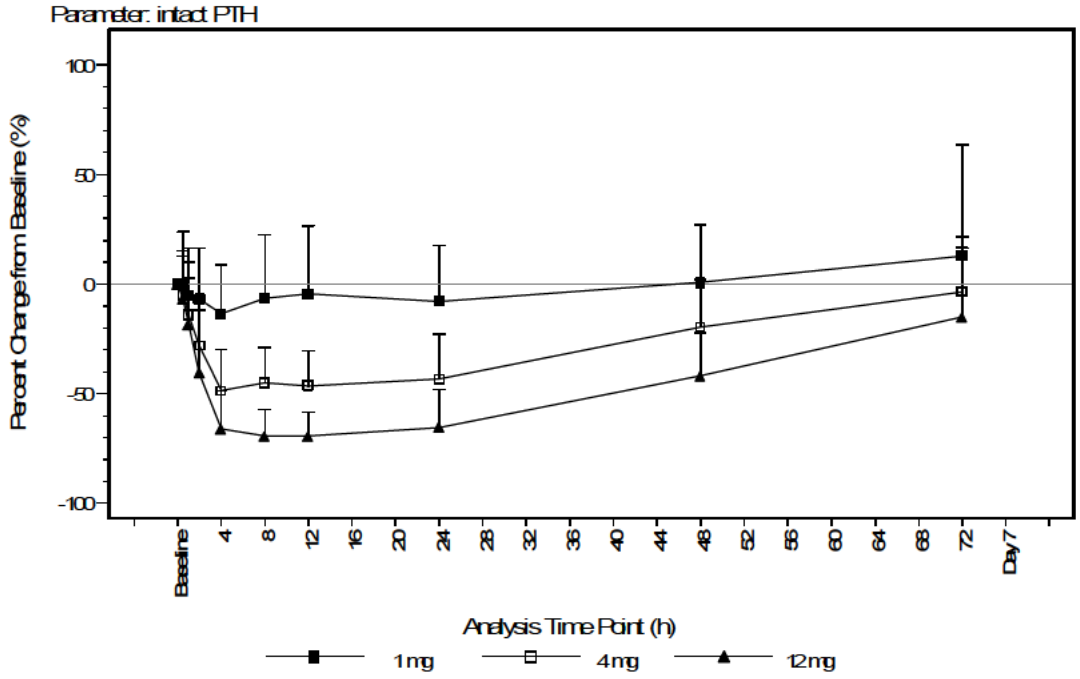
intact PTH 濃度について、単回投与期、反復投与期、延長投与期のベースラインからの変化率の推移をそれぞれ図 2.7.6.5.3.2-1、図 2.7.6.5.3.2-2、図 2.7.6.5.3.2-3 に示した。

intact PTH 濃度の単回投与期、反復投与期、延長投与期の各ステップのベースライン値は、それぞれ 271～309、362～370、359～414 pg/mL（平均値、以下同様）であった。

単回投与期では、KHK7580 投与後に投与量に依存した intact PTH 濃度の低下が認められ、投与 4 時間後のベースライン値に対する変化率（実測値−ベースライン値：以下同様）は 1、4、12 mg 投与でそれぞれ−13.45%（−41.9 pg/mL）、−48.49%（−146.3 pg/mL）、−65.92%（−202.7 pg/mL）であった。その後、投与 48 時間後の変化率はそれぞれ 0.61%（−8.9 pg/mL）、−19.57%（−61.6 pg/mL）、−41.77%（−124.0 pg/mL）となり、投与量依存的な低値の持続傾向が認められたが、投与 72 時間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回復した。

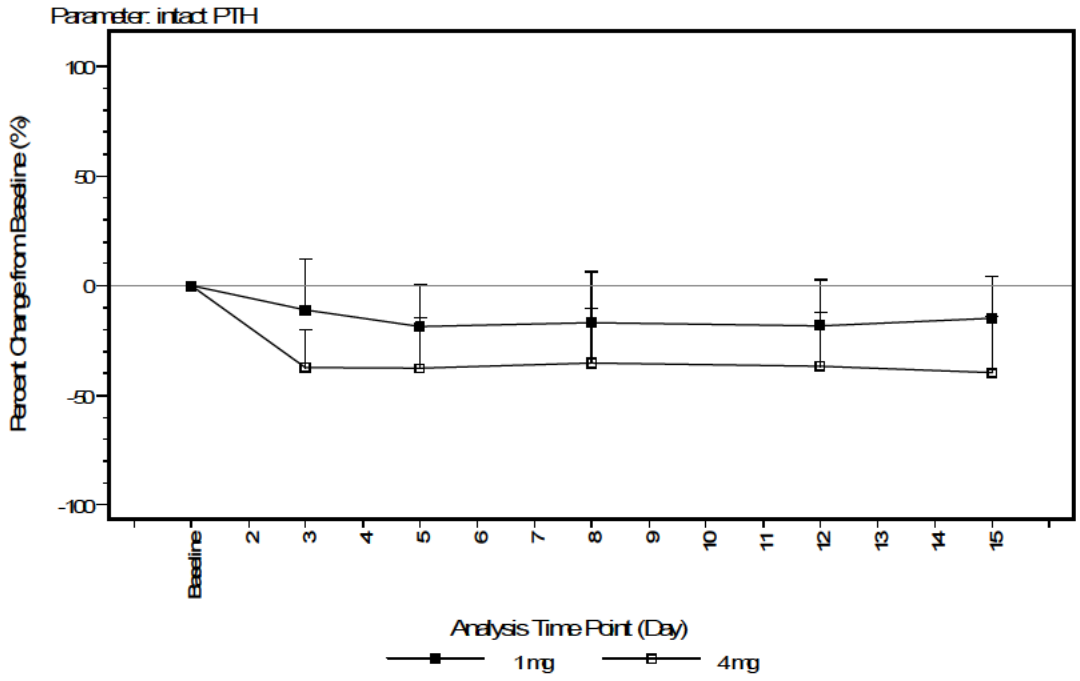
反復投与期のベースライン値に対する変化率は、Day 3 では 1 mg 投与で−10.92%（−43.3 pg/mL）、4 mg 投与で−37.15%（−131.2 pg/mL）となり、投与終了時まで同様の変化率で推移した。延長投与期のベースライン値に対する変化率は、Day 3 では 8 mg 投与で−39.54%（−154.6 pg/mL）、12 mg 投与で−55.47%（−209.0 pg/mL）となり、投与終了時まで同様の変化率で推移した。

図 2.7.6.5.3.2-1 intact PTH 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（単回投与期）



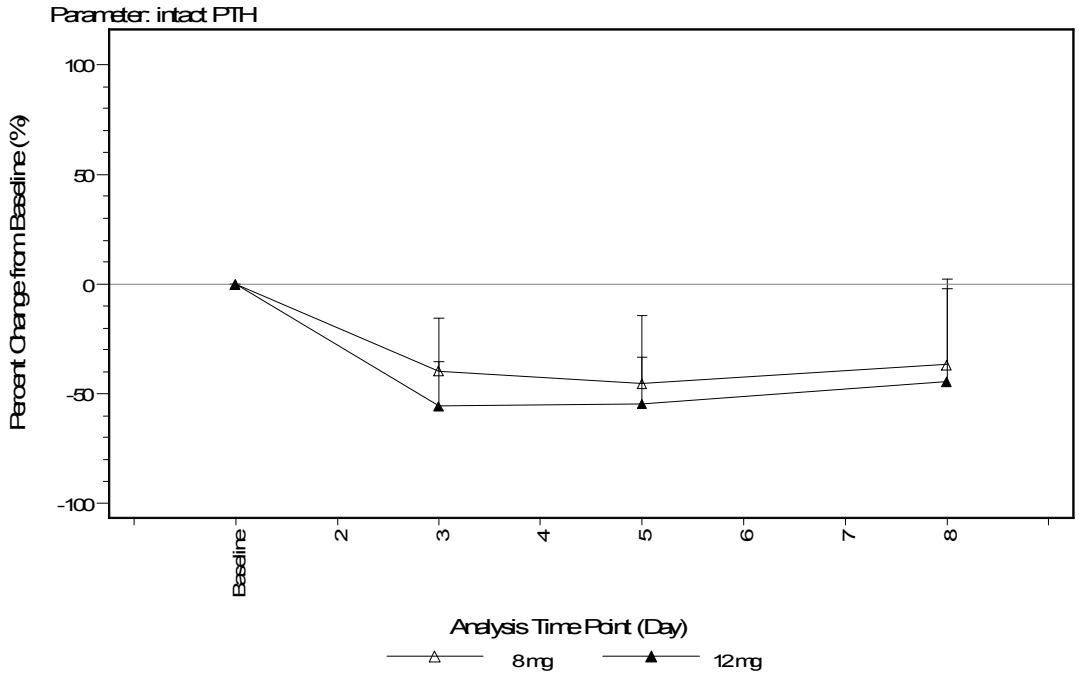
Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.1-1

図 2.7.6.5.3.2-2 intact PTH 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（反復投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.1-2

図 2.7.6.5.3.2-3 intact PTH 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（延長投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.1-3

2）whole PTH

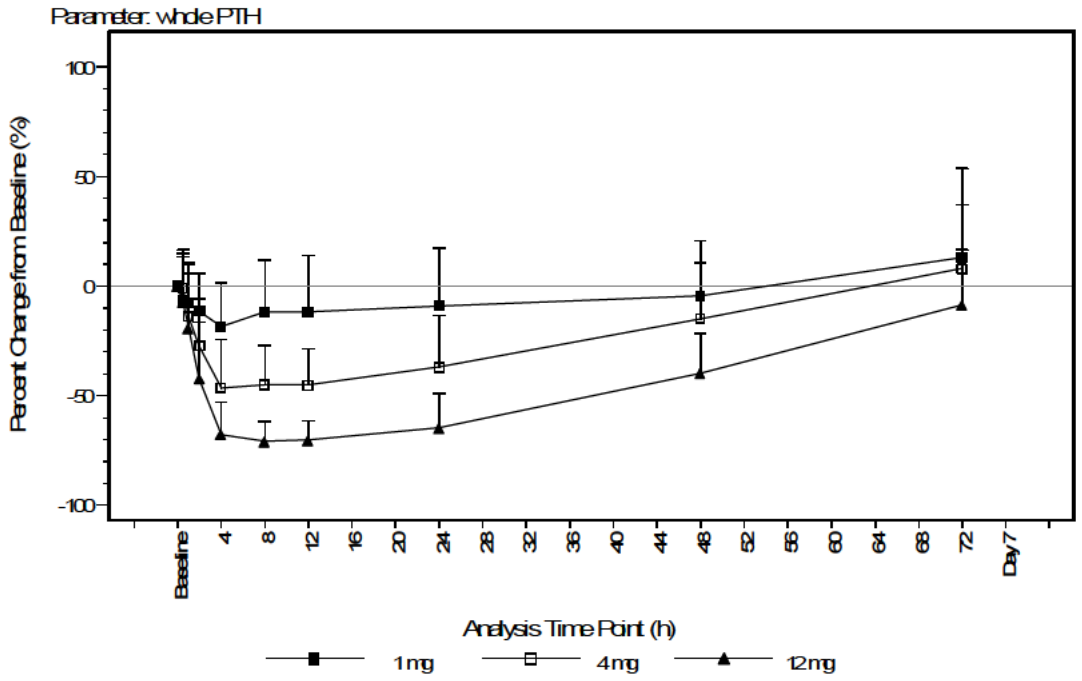
whole PTH 濃度について、単回投与期、反復投与期、延長投与期のベースラインからの変化率の推移をそれぞれ図 2.7.6.5.3.2-4、図 2.7.6.5.3.2-5、図 2.7.6.5.3.2-6 に示した。

whole PTH 濃度の単回投与期、反復投与期、延長投与期の各ステップのベースライン値は、それぞれ 141～150、188～193、199～244 pg/mL（平均値、以下同様）であった。

単回投与期では、KHK7580 投与後に投与量に依存した whole PTH 濃度の低下が認められ、投与 4 時間後のベースライン値に対する変化率（実測値−ベースライン値：以下同様）は 1、4、12 mg 投与でそれぞれ−18.72%（−26.9 pg/mL）、−46.32%（−65.6 pg/mL）、−67.65%（−100.8 pg/mL）であった。その後、投与 48 時間後の変化率はそれぞれ−4.66%（−9.8 pg/mL）、−14.81%（−21.2 pg/mL）、−39.73%（−55.1 pg/mL）となり、投与量依存的な低値の持続傾向が認められたが、投与 72 時間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回復した。

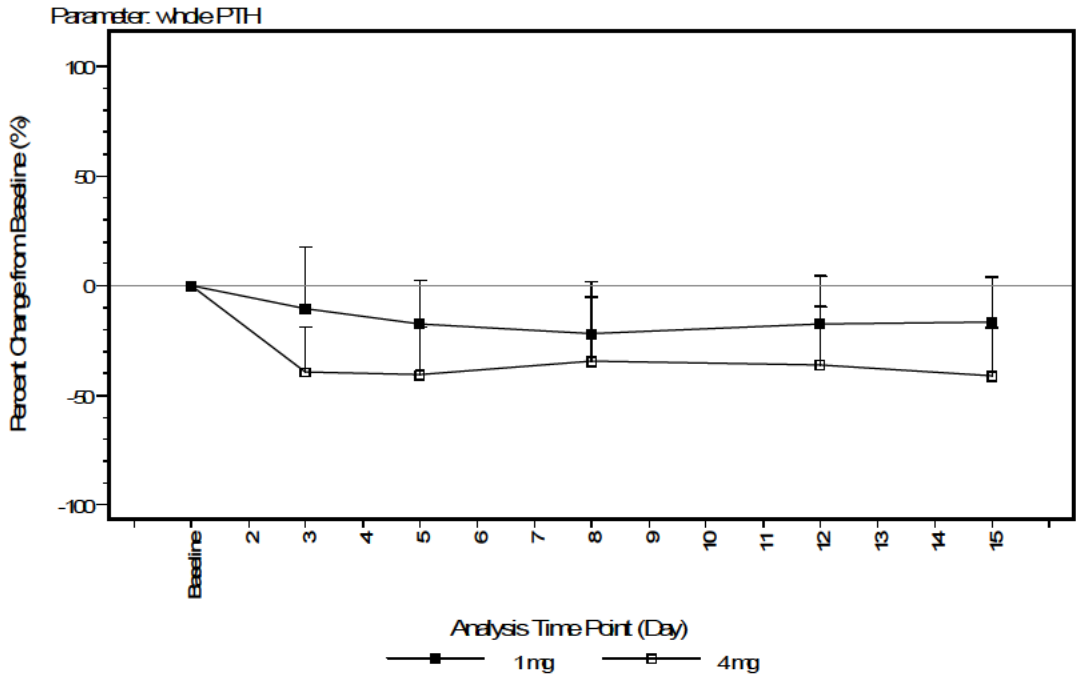
反復投与期のベースライン値に対する変化率は、Day 3 では 1 mg 投与で−10.34%（−23.4 pg/mL）、4 mg 投与で−39.41%（−71.0 pg/mL）となり、投与終了時まで同様の変化率で推移した。延長投与期のベースライン値に対する変化率は、Day 3 では 8 mg 投与で−40.80%（−90.9 pg/mL）、12 mg 投与で−53.03%（−105.8 pg/mL）となり、投与終了時まで同様の変化率で推移した。

図 2.7.6.5.3.2-4 whole PTH 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（単回投与期）



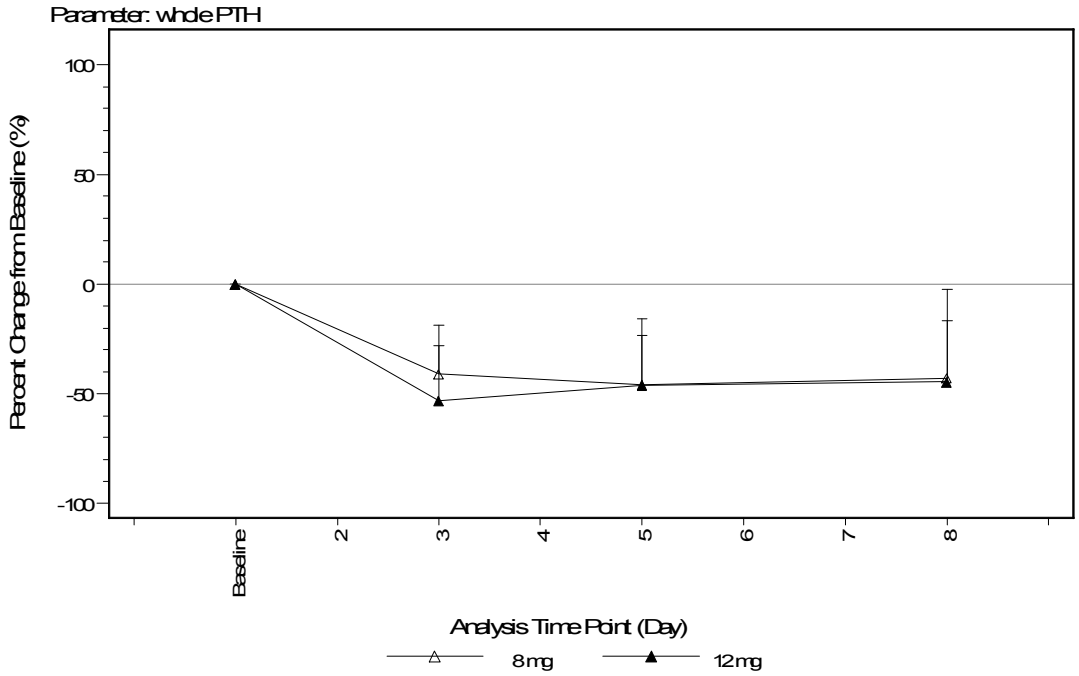
Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.2-1

図 2.7.6.5.3.2-5 whole PTH 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（反復投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.2-2

図 2.7.6.5.3.2-6 whole PTH 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（延長投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.2-3

3）補正 Ca

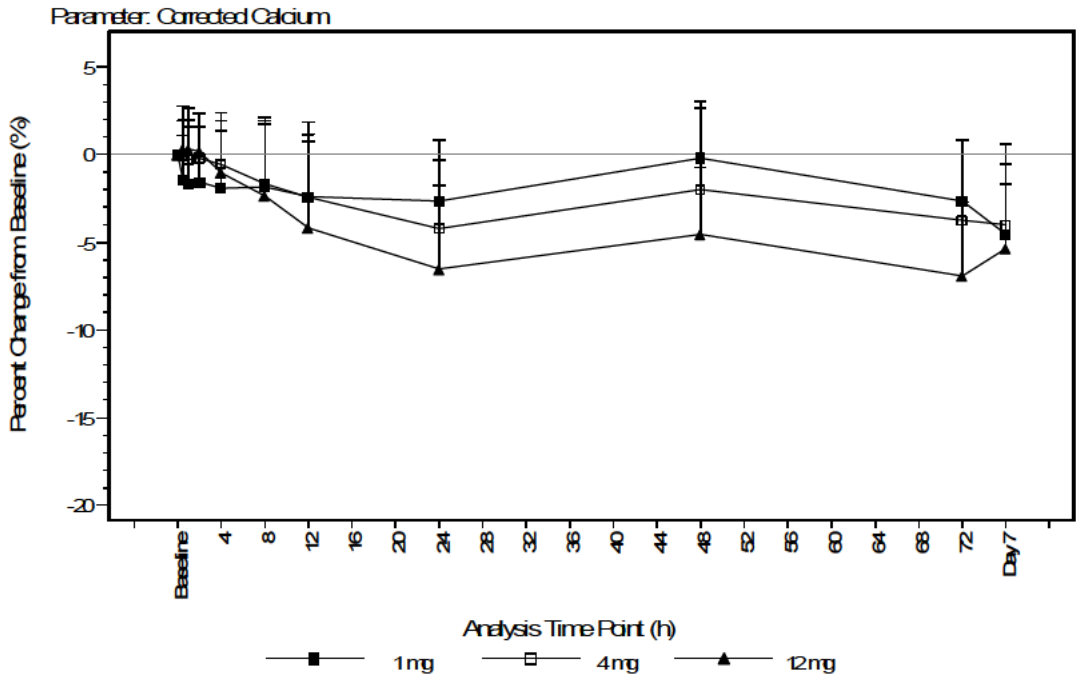
血清補正 Ca 濃度について、単回投与期、反復投与期、延長投与期のベースラインからの変化率の推移をそれぞれ図 2.7.6.5.3.2-7、図 2.7.6.5.3.2-8、図 2.7.6.5.3.2-9 に示した。

血清補正 Ca 濃度の単回投与期、反復投与期、延長投与期の各ステップのベースライン値は、それぞれ 9.55～9.78、9.28～9.33、9.98～10.15 pg/dL（平均値、以下同様）であった。

単回投与期では、KHK7580 投与後に投与量に依存した血清補正 Ca 濃度の低下が認められ、投与 24 時間後のベースライン値に対する変化率（実測値−ベースライン値：以下同様）は 1、4、12 mg 投与でそれぞれ−2.64%（−0.26 mg/dL）、−4.23%（−0.41 mg/dL）、−6.55%（−0.64 mg/dL）であった。また、投与 72 時間後の変化率はそれぞれ−2.63%（−0.26 mg/dL）、−3.75%（−0.36 mg/dL）、−6.92%（−0.66 mg/dL）であり、投与量依存的な低値の持続傾向が認められた。

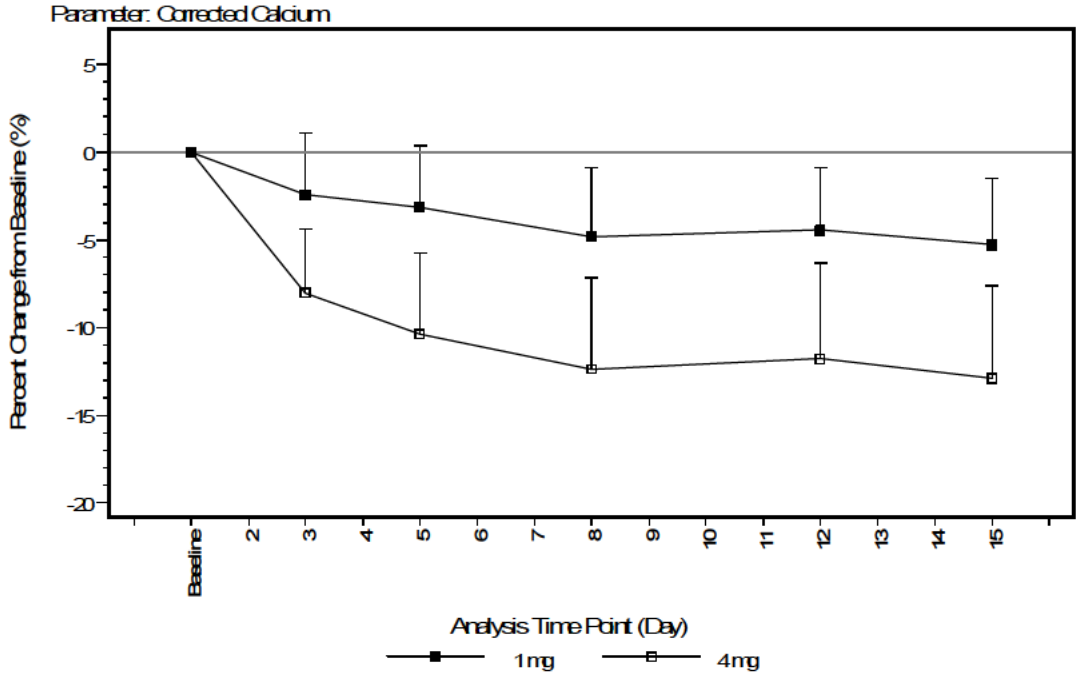
反復投与期のベースライン値に対する変化率は、Day 3 では 1 mg 投与で−2.43%（−0.23 mg/dL）、4 mg 投与では−8.02%（−0.75 mg/dL）となり、投与終了時まで同様の変化率で推移した。延長投与期のベースライン値に対する変化率は、Day 3 では 8 mg 投与で−7.70%（−0.80 mg/dL）、12 mg 投与で−11.22%（−1.15 mg/dL）となり、投与終了時まで同様の変化率で推移した。

図 2.7.6.5.3.2-7 血清補正 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（単回投与期）



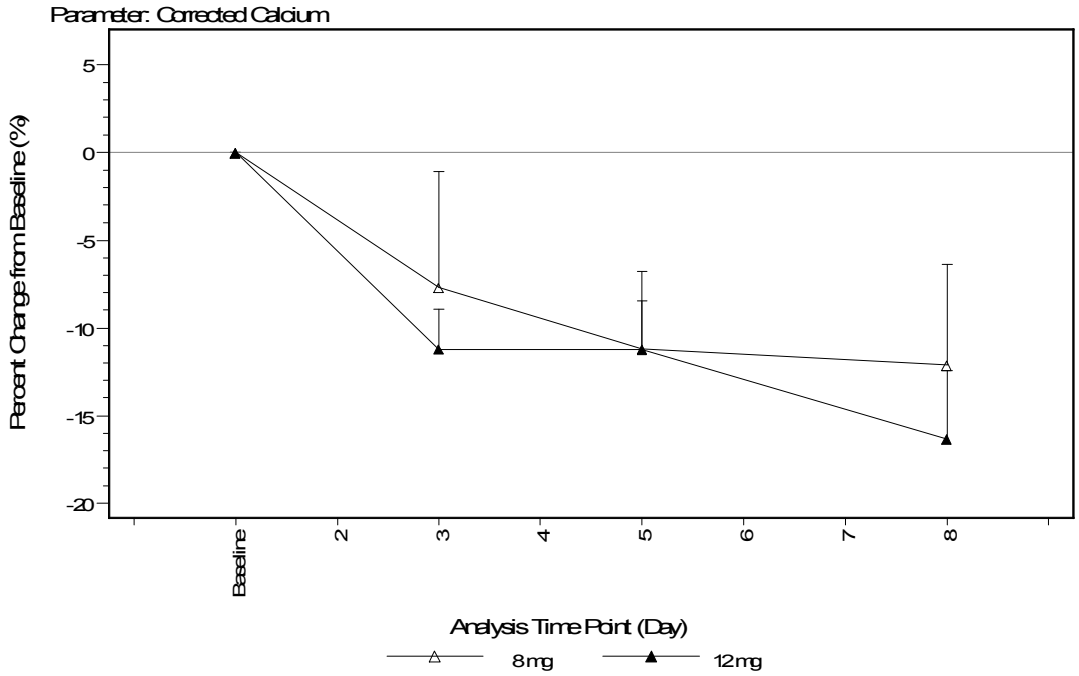
Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.3-1

図 2.7.6.5.3.2-8 血清補正 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（反復投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.3-2

図 2.7.6.5.3.2-9　血清補正 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（延長投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.3-3

4）イオン化 Ca

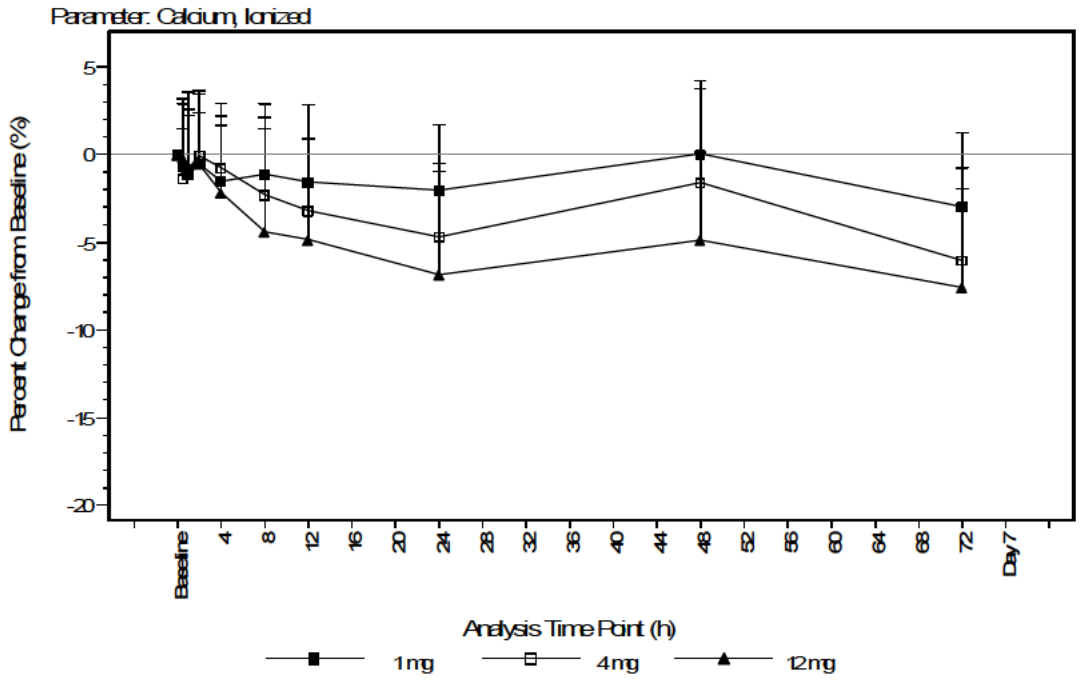
イオン化 Ca 濃度について、単回投与期、反復投与期、延長投与期のベースラインからの変化率の推移をそれぞれ図 2.7.6.5.3.2-10、図 2.7.6.5.3.2-11、図 2.7.6.5.3.2-12 に示した。

イオン化 Ca 濃度の単回投与期、反復投与期、延長投与期の各ステップのベースライン値は、それぞれ 2.498～2.560、2.390～2.440、2.572～2.620 mEq/L（平均値、以下同様）であった。

単回投与期では、KHK7580 投与後に投与量に依存したイオン化 Ca 濃度の低下が認められ、投与 24 時間後のベースライン値に対する変化率（実測値−ベースライン値：以下同様）は 1、4、12 mg 投与でそれぞれ−2.04%（−0.054 mEq/L）、−4.71%（−0.120 mEq/L）、−6.85%（−0.172 mEq/L）であり、投与量依存的な低値の持続傾向が認められた。

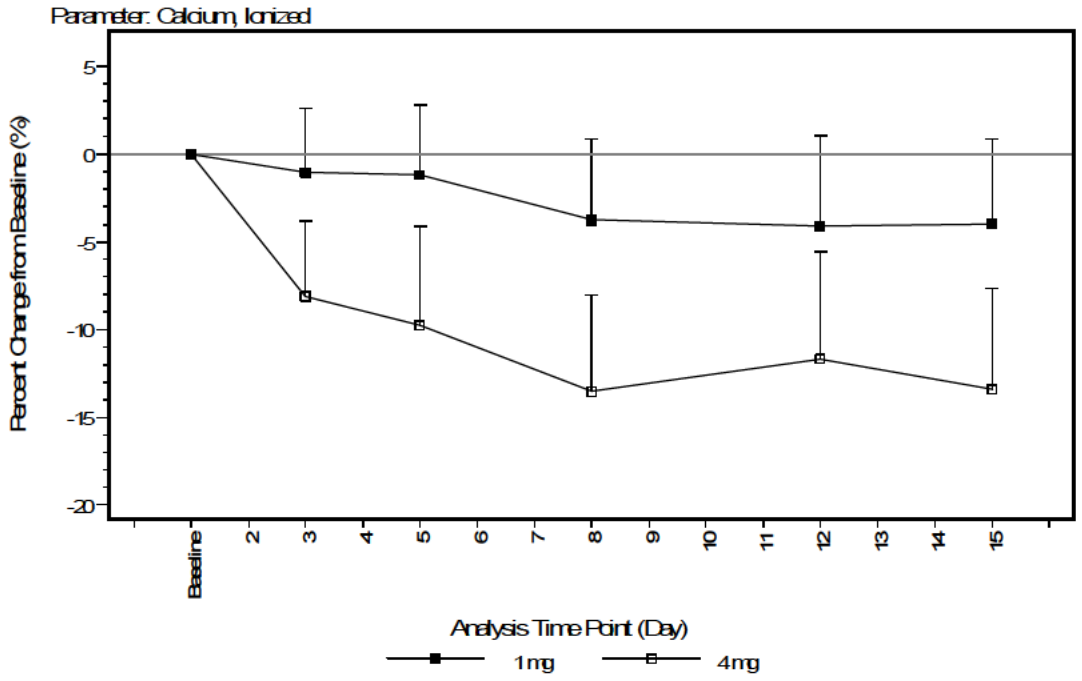
反復投与期のベースライン値に対する変化率は、Day 8 では 1 mg 投与で−3.76%（−0.091 mEq/L）、4 mg 投与では−13.55%（−0.331 mEq/L）となり、投与終了時まで同様の変化率で推移した。延長投与期のベースライン値に対する変化率は、8 mg 投与では Day 3 で−8.49%（−0.224 mEq/L）、Day 8 で−12.45%（−0.332 mEq/L）、12 mg 投与では Day 3 で−10.58%（−0.280 mEq/L）、Day 8 で−16.83%（−0.445 mEq/L）であった。

図 2.7.6.5.3.2-10 イオン化 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（単回投与期）



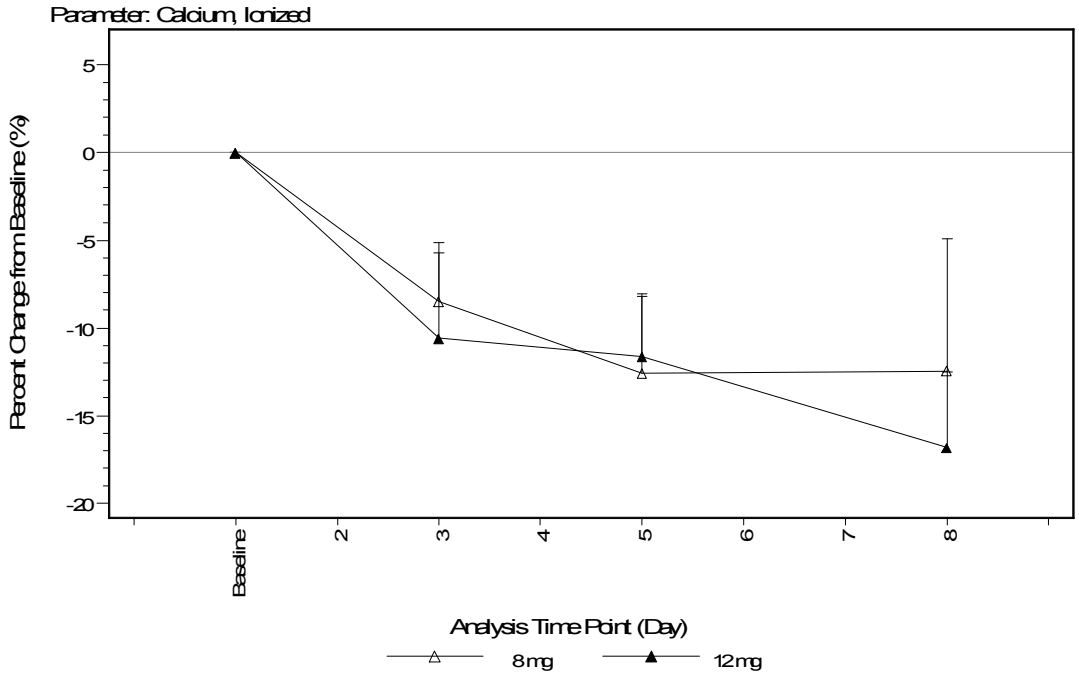
Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.4-1

図 2.7.6.5.3.2-11 イオン化 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（反復投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.4-2

図 2.7.6.5.3.2-12　イオン化 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（延長投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.4-3

5）P

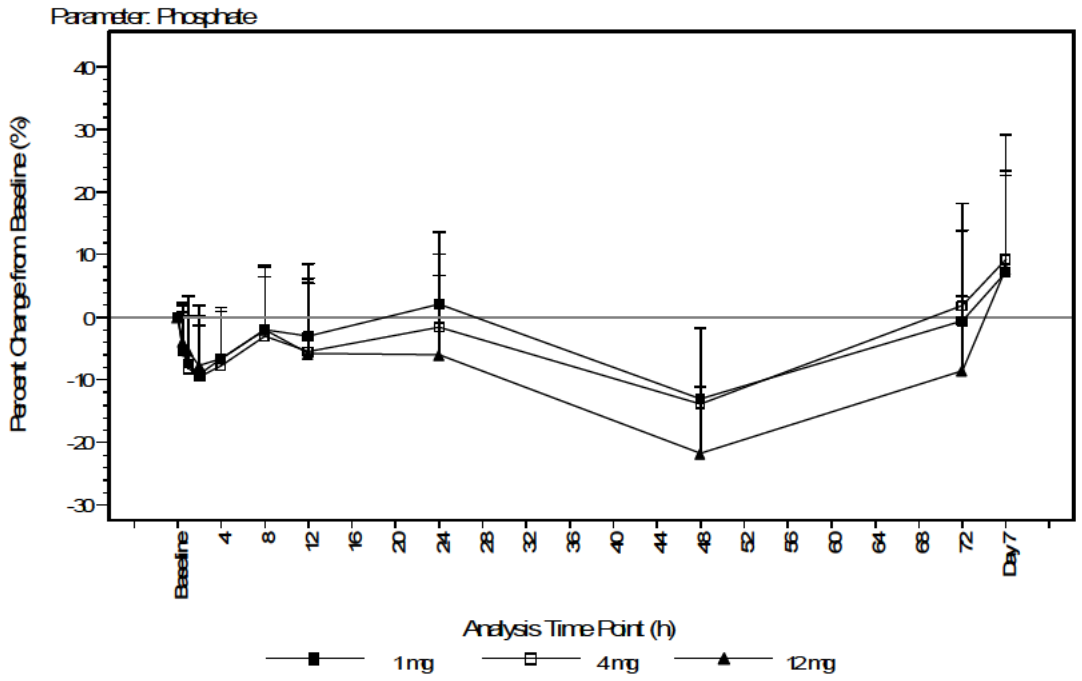
血清 P 濃度について、単回投与期、反復投与期、延長投与期のベースラインからの変化率の推移をそれぞれ図 2.7.6.5.3.2-13、図 2.7.6.5.3.2-14、図 2.7.6.5.3.2-15 に示した。

血清 P 濃度の単回投与期、反復投与期、延長投与期の各ステップのベースライン値は、それぞれ 4.61～4.77、4.84～5.06、4.58～5.14 pg/dL（平均値、以下同様）であった。

単回投与期では、KHK7580 投与後に血清 P 濃度が低下し、ベースライン値に対する変化率（実測値−ベースライン値：以下同様）は 1、4、12 mg 投与で投与 2 時間後にそれぞれ−9.11%（−0.45 mg/dL）、−9.47%（−0.43 mg/dL）、−7.74%（−0.37 mg/dL）、24 時間後にそれぞれ 2.15%（0.08 mg/dL）、−1.57%（−0.08 mg/dL）、−5.99%（−0.31 mg/dL）であった。

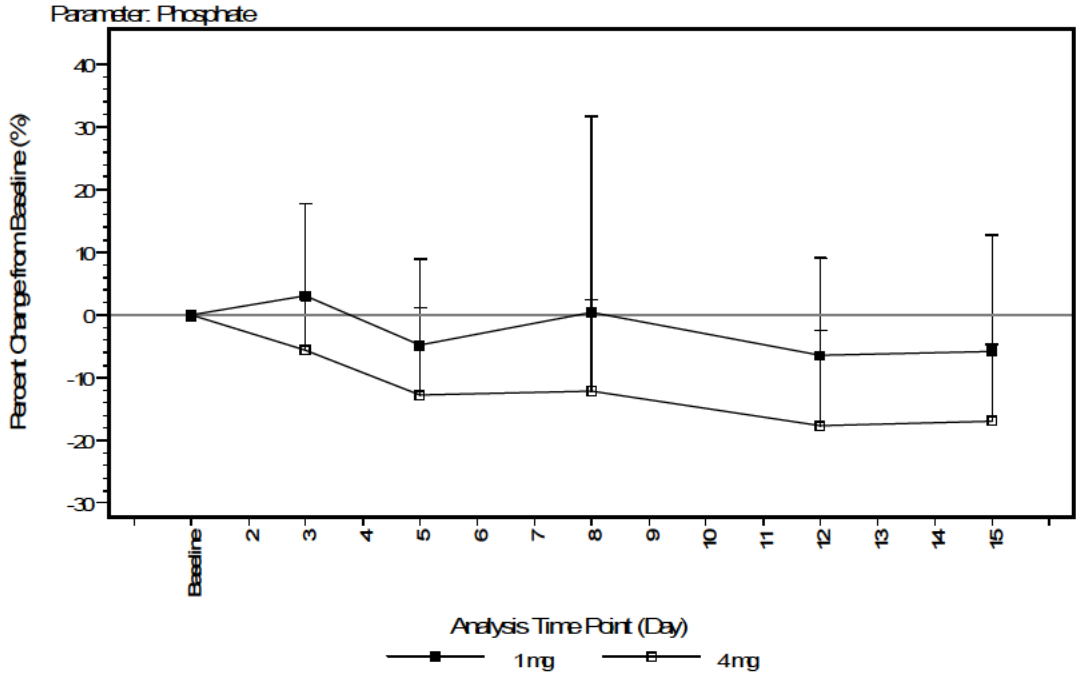
反復投与期のベースライン値に対する変化率は、Day 5 では 1 mg 投与で−4.81%（−0.29 mg/dL）、4 mg 投与で−12.71%（−0.68 mg/dL）となり、投与終了時まで同様の変化率で推移した。また、延長投与期のベースライン値に対する変化率は、8 mg 投与では Day 3 で−11.59%（−0.58 mg/dL）、Day 8 で−5.90%（−0.28 mg/dL）、12 mg 投与では Day 3 で−12.04%（−0.60 mg/dL）、Day 8 で−4.26%（−0.13 mg/dL）と推移した。

図 2.7.6.5.3.2-13 血清 P 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（単回投与期）



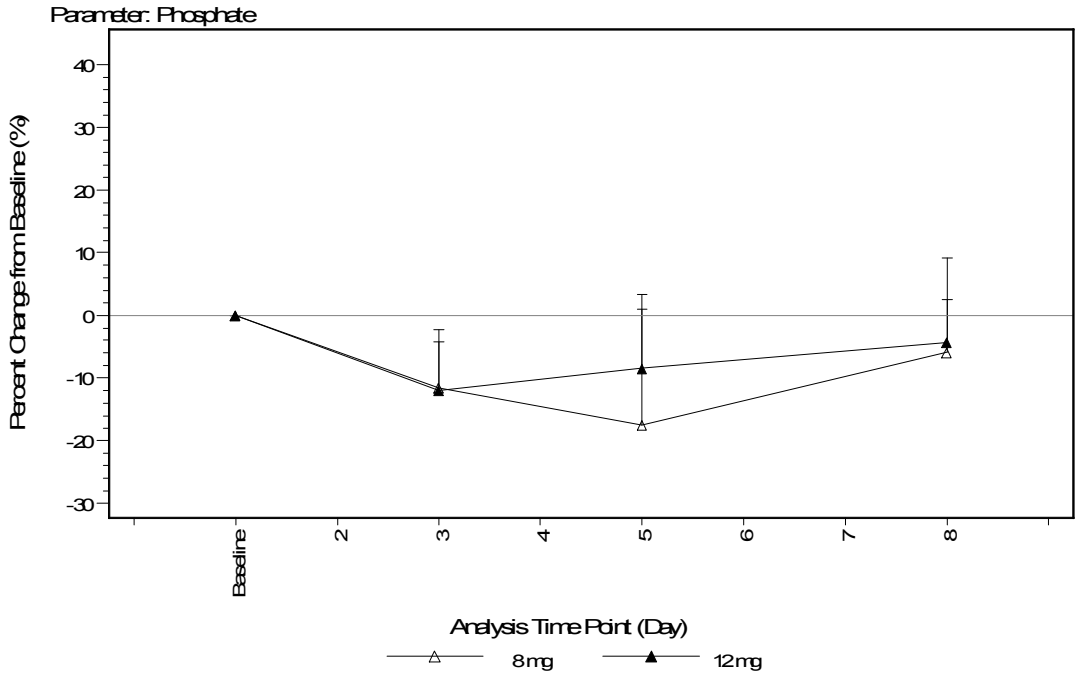
Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.5-1

図 2.7.6.5.3.2-14 血清 P 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（反復投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.5-2

図 2.7.6.5.3.2-15　血清 P 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（延長投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.5-3

6）intact FGF23

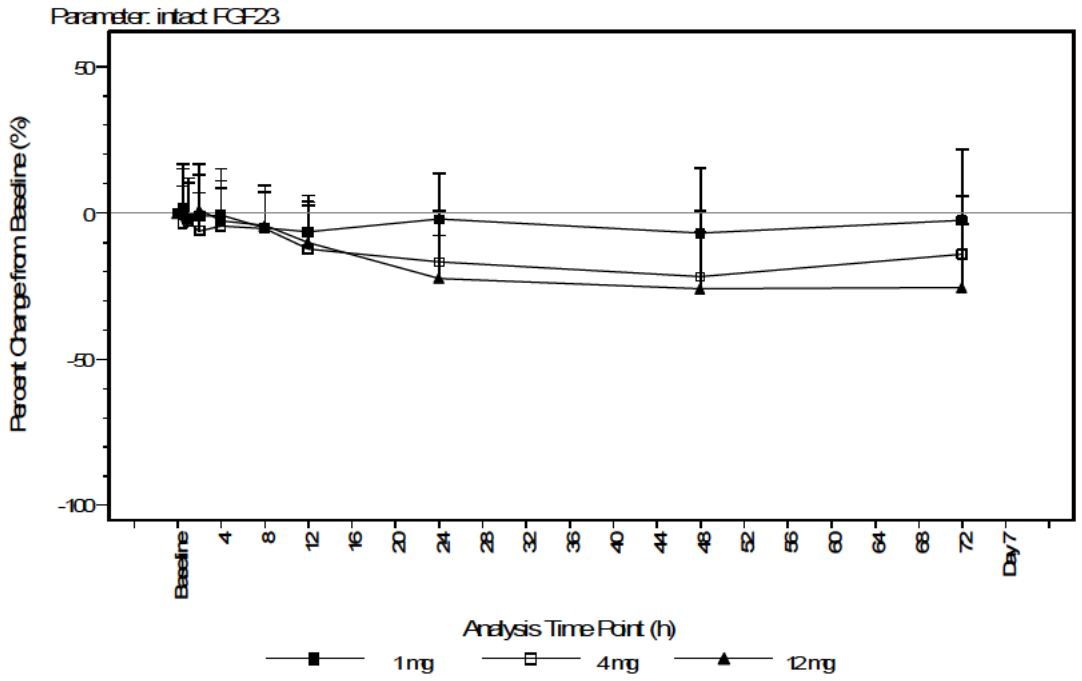
intact FGF23 濃度について、単回投与期、反復投与期、延長投与期のベースラインからの変化率の推移をそれぞれ図 2.7.6.5.3.2-16、図 2.7.6.5.3.2-17、図 2.7.6.5.3.2-18 に示した。

intact FGF23 濃度の単回投与期、反復投与期、延長投与期の各ステップのベースライン値は、それぞれ 11791～12131、10653～11520、19890～26384 pg/mL（平均値、以下同様）であった。

単回投与期では、KHK7580 投与後に投与量に依存した intact FGF23 濃度の低下が認められ、投与 24 時間後のベースライン値に対する変化率（実測値−ベースライン値：以下同様）は 1、4、12 mg 投与でそれぞれ−2.08%（−285.0 pg/mL）、−16.66%（−1324.3 pg/mL）、−22.36%（−2050.0 pg/mL）であった。intact FGF23 濃度の低下は投与 72 時間後においても認められ、ベースライン値に対する変化率は 1、4、12 mg 投与でそれぞれ−2.52%（−920.1 pg/mL）、−14.11%（−1537.6 pg/mL）、−25.48%（−3480.9 pg/mL）であった。

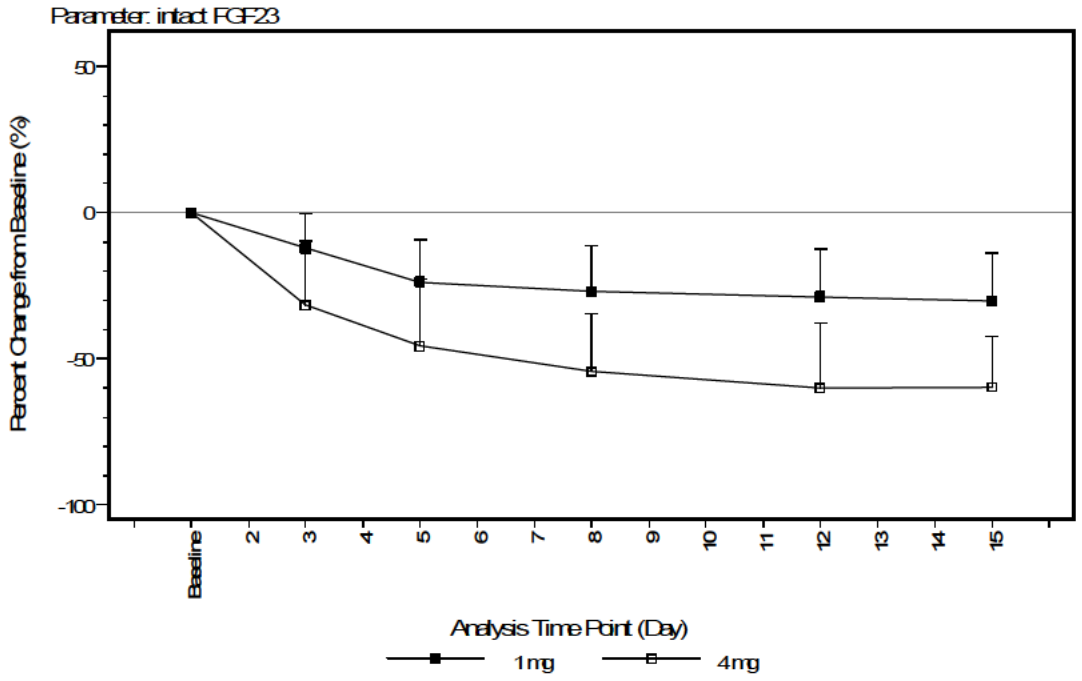
反復投与期のベースライン値に対する変化率は、1 mg 投与では Day 3 で−12.22%（−1410.4 pg/mL）、Day 15 で−30.27%（−3147.8 pg/mL）、4 mg 投与では Day 3 で−31.55%（−2208.3 pg/mL）、Day 15 で−59.69%（−5244.3 pg/mL）となり、延長投与期のベースライン値に対する変化率は、8 mg 投与では Day 3 で−40.97%（−10086.0 pg/mL）、Day 8 で−54.92%（−13412.0 pg/mL）、12 mg 投与では Day 3 で−39.96%（−6027.0 pg/mL）、Day 8 で−55.98%（−8893.0 pg/mL）と推移した。いずれの用量でも Day 3 から投与終了時まで同様の変化率で推移した。

図 2.7.6.5.3.2-16 intact FGF23 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（単回投与期）



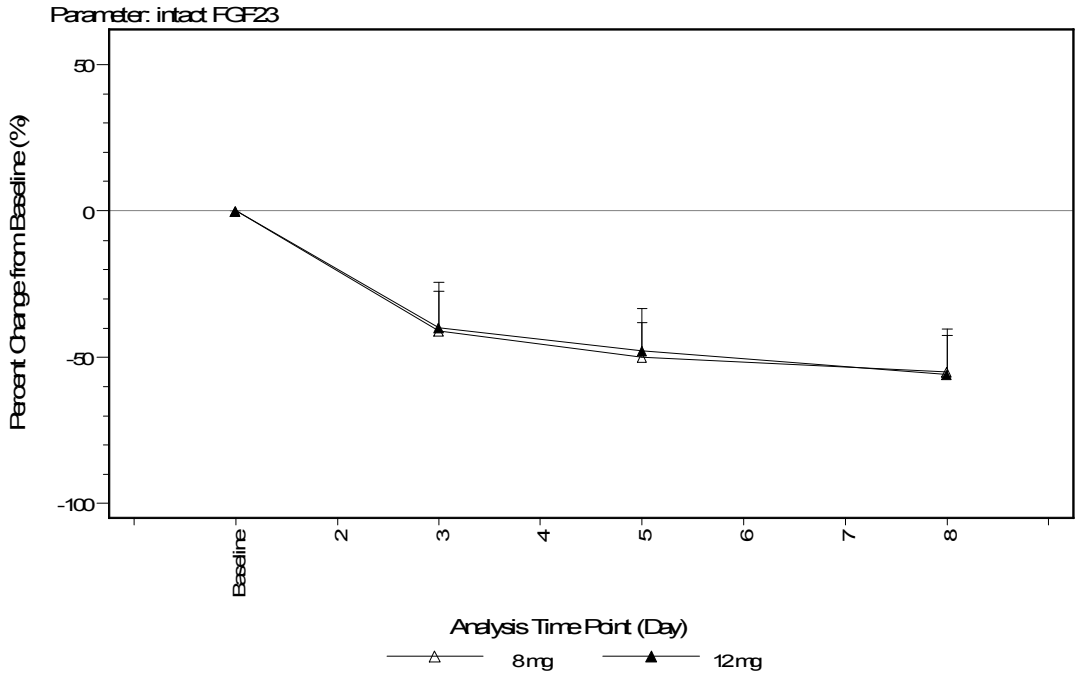
Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.6-1

図 2.7.6.5.3.2-17 intact FGF23 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（反復投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.6-2

図 2.7.6.5.3.2-18　intact FGF23 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（延長投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.6-3

7）カルシトニン

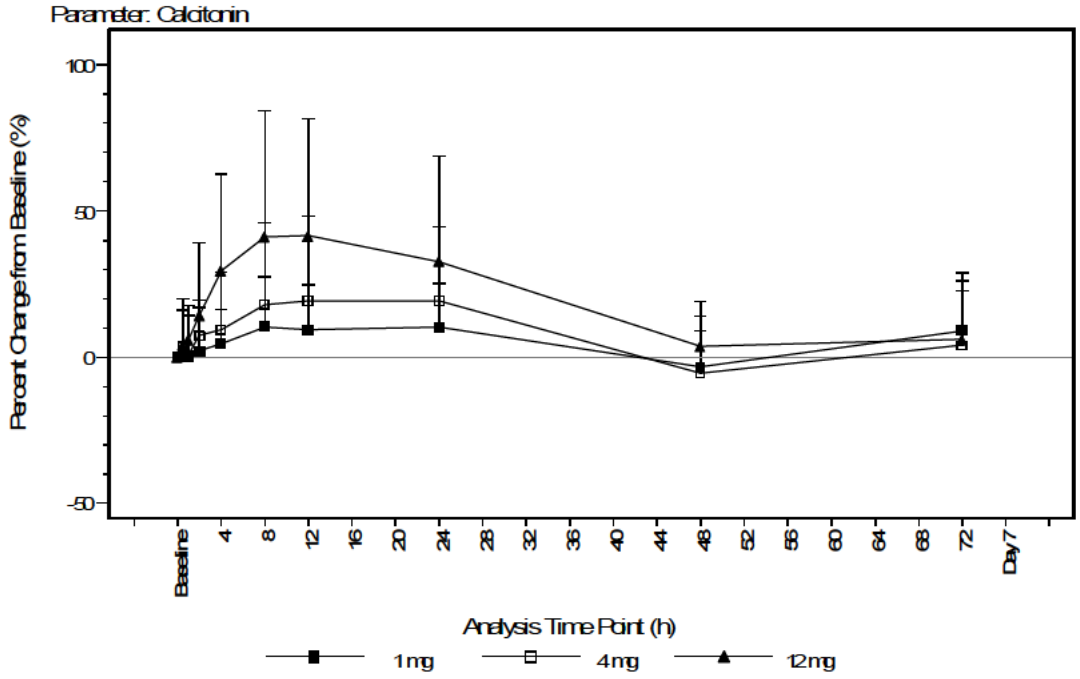
カルシトニン濃度について、単回投与期、反復投与期、延長投与期のベースラインからの変化率の推移をそれぞれ図 2.7.6.5.3.2-19、図 2.7.6.5.3.2-20、図 2.7.6.5.3.2-21 に示した。

カルシトニン濃度の単回投与期、反復投与期、延長投与期の各ステップのベースライン値は、それぞれ 50.4～53.0、58.2～58.9、67.6～69.8 pg/mL（平均値、以下同様）であった。

単回投与期では、KHK7580 投与後にカルシトニン濃度が上昇し、カルシトニン濃度のベースライン値に対する変化率はいずれの投与量においてもおおむね投与 8～12 時間後に最大となった。投与 8～12 時間後の変化率の最大値（実測値−ベースライン値）は 1、4、12 mg でそれぞれ 10.46%（5.9 pg/mL）、19.34%（10.7 pg/mL）、41.43%（21.5 pg/mL）であったが、48 時間後にはほぼベースライン値まで低下した。

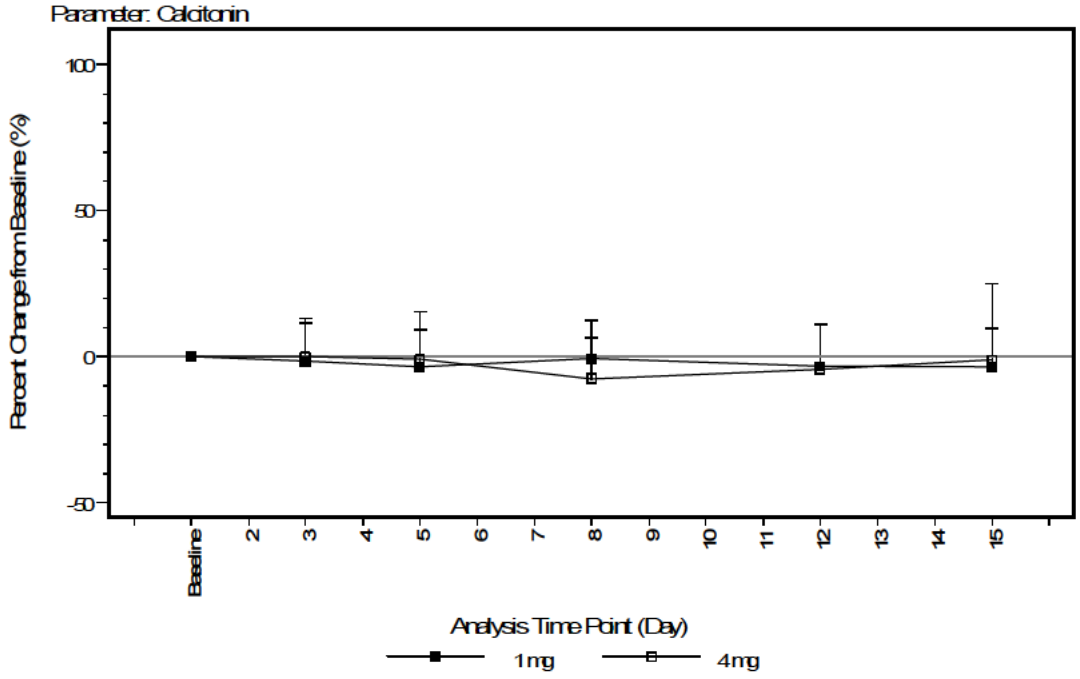
反復投与期及び延長投与期では大きな変動は認められなかった。

図 2.7.6.5.3.2-19 カルシトニン濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（単回投与期）



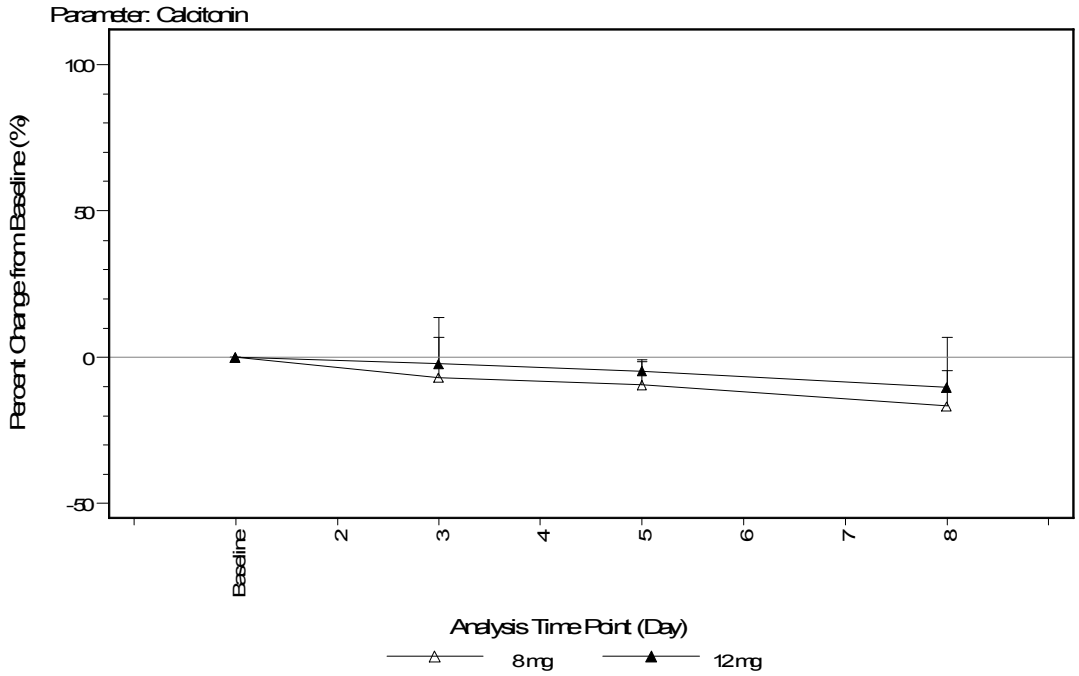
Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.7-1

図 2.7.6.5.3.2-20 カルシトニン濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（反復投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.7-2

図 2.7.6.5.3.2-21 カルシトニン濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）（延長投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.7-3

8）Ca・P 積

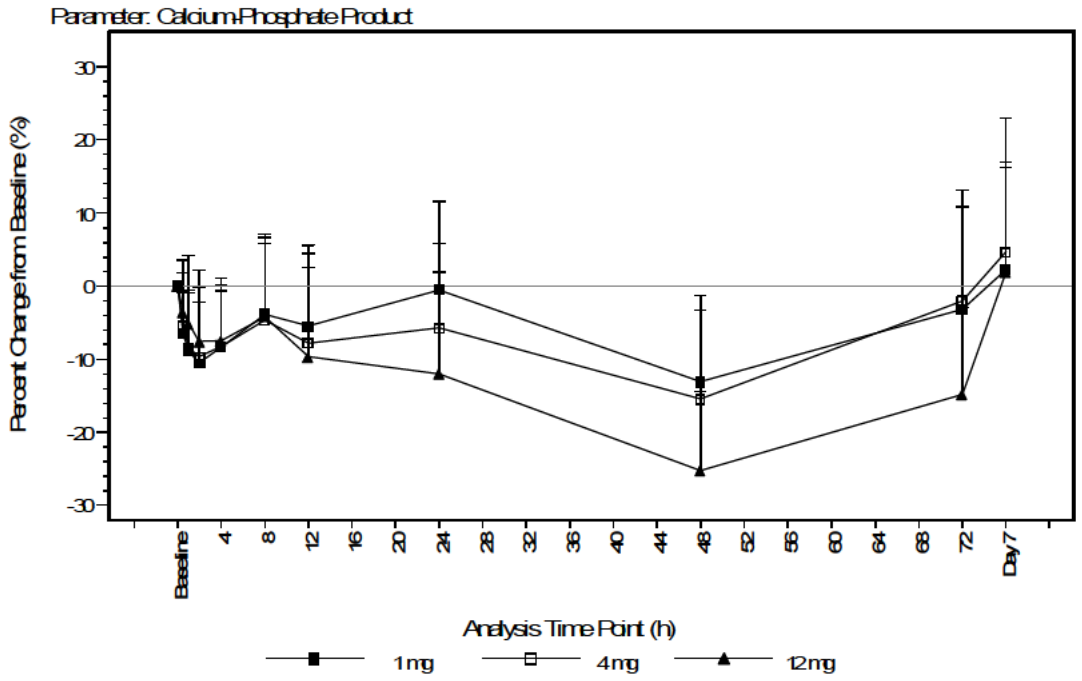
Ca・P 濃度積について、単回投与期、反復投与期、延長投与期の各ステップのベースラインからの変化率の推移をそれぞれ図 2.7.6.5.3.2-22、図 2.7.6.5.3.2-23、図 2.7.6.5.3.2-24 に示した。

Ca・P 濃度積の単回投与期、反復投与期、延長投与期の各ステップのベースライン値は、それぞれ 44.83～46.60、44.93～47.25、46.37～51.38 $(mg/dL)^2$（平均値、以下同様）であった。

単回投与期では、KHK7580 投与後に投与量に依存した Ca・P 濃度積の低下が認められ、投与 24 時間後のベースライン値に対する変化率（実測値−ベースライン値：以下同様）は 1、4、12 mg 投与ではそれぞれ−0.50%（−0.50 $(mg/dL)^2$）、−5.75%（−2.62 $(mg/dL)^2$）、−11.97%（−5.82 $(mg/dL)^2$）であった。

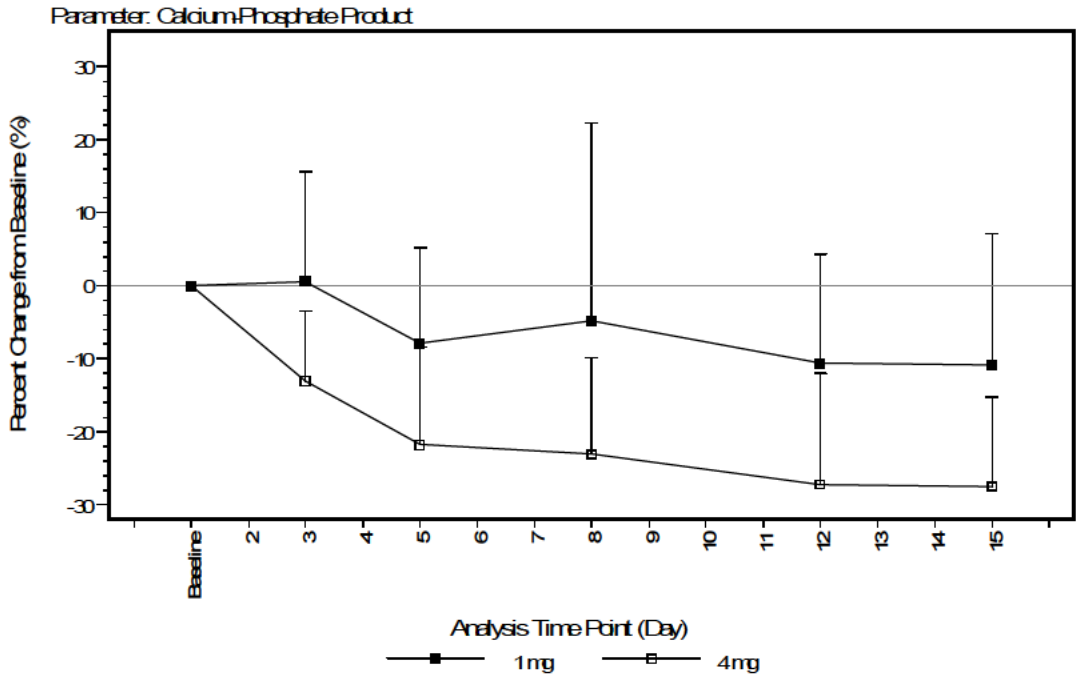
反復投与期のベースライン値に対する変化率は、1 及び 4 mg 投与で Day 5 ではそれぞれ−7.88%（−3.84 $(mg/dL)^2$）及び−21.72%（−10.52 $(mg/dL)^2$）、Day 15 ではそれぞれ−10.78%（−4.79 $(mg/dL)^2$）及び−27.44%（−12.81 $(mg/dL)^2$）であった。また、延長投与期のベースライン値に対する変化率は、8 mg 投与では Day 3 で−18.23%（−9.51 $(mg/dL)^2$）、Day 5 で−26.91%（−13.08 $(mg/dL)^2$）、12 mg 投与では Day 3 で−21.87%（−10.68 $(mg/dL)^2$）、Day 5 で−18.91%（−8.48 $(mg/dL)^2$）と推移した。

図 2.7.6.5.3.2-22 Ca・P 濃度積の変化率の推移（平均値+標準偏差）（単回投与期）



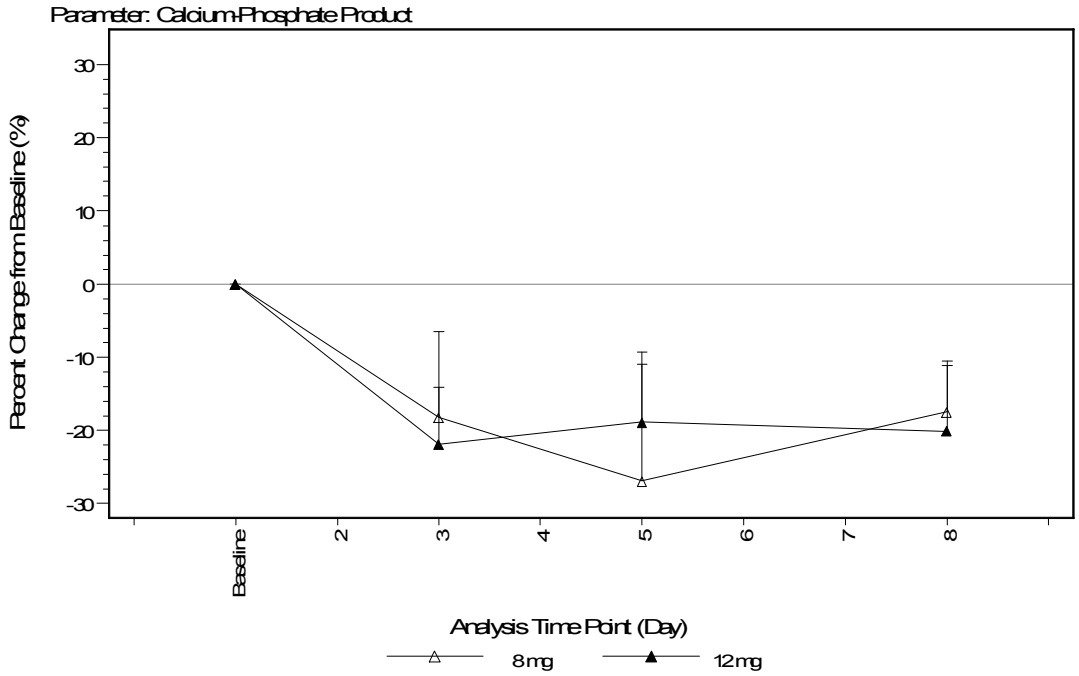
Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.8-1

図 2.7.6.5.3.2-23 Ca・P 濃度積の変化率の推移（平均値+標準偏差）（反復投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.8-2

図 2.7.6.5.3.2-24　Ca・P 濃度積の変化率の推移（平均値+標準偏差）（延長投与期）



Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.2.1.8-3

2.7.6.5.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

単回投与期、反復投与期、延長投与期に発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し、それぞれ表 2.7.6.5.3.3-1、表 2.7.6.5.3.3-2、表 2.7.6.5.3.3-3 に示した。

単回投与期において、有害事象は 1 mg 投与で 29 名中 9 名（31.0%）、4 mg 投与で 28 名中 8 名（28.6%）、12 mg 投与で 26 名中 10 名（38.5%）に発現した。事象別では、1 mg 投与で「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。4 及び 12 mg 投与では複数名に発現した事象は認められなかった。また、副作用は 1 mg 投与では発現せず、4 mg 投与で「嘔吐」が 1 名（3.6%）、12 mg 投与で「悪心」が 1 名（3.8%）に発現した。

反復投与期において、有害事象は 1 mg 投与で 27 名中 8 名（29.6%）、4 mg 投与で 24 名中 15 名（62.5%）に発現した。事象別では 1 mg 投与で「鼻咽頭炎」が最も多く 2 名（7.4%）に発現した。4 mg 投与では「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、副作用は 1 mg 投与では発現せず、4 mg 投与で 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、8 mg 投与では認められなかったが、12 mg 投与で 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 2.7.6.5.3.3-1 有害事象及び副作用発現状況（単回投与期）

[SOC] PT	TEAE						Drug-Related TEAE					
	1 mg N=29		4 mg N=28		12 mg N=26		1 mg N=29		4 mg N=28		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	

表 2.7.6.5.3.3-1 有害事象及び副作用発現状況（単回投与期）（続き）

[SOC] PT	TEAE						Drug-Related TEAE					
	1 mg N=29		4 mg N=28		12 mg N=26		1 mg N=29		4 mg N=28		12 mg N=26	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[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: Number of subjects who received study drug in each step.
TEAE: Treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.3.2-1 Table 12.2.2.1-1

表 2.7.6.5.3.3-2 有害事象及び副作用発現状況（反復投与期）

[SOC] PT	TEAE				Drug-Related TEAE			
	1 mg N=27		4 mg N=24		1 mg N=27		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	

表 2.7.6.5.3.3-2 有害事象及び副作用発現状況（反復投与期）（続き）

[SOC] PT	TEAE				Drug-Related TEAE			
	1 mg N=27		4 mg N=24		1 mg N=27		4 mg N=24	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[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: Number of subjects who received study drug in each step.
TEAE: Treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.3.2-1 Table 12.2.2.1-2

表 2.7.6.5.3.3-3 有害事象及び副作用発現状況（延長投与期）

[SOC] PT	TEAE				Drug-Related TEAE			
	8 mg N=5		12 mg N=4		8 mg N=5		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: Number of subjects who received study drug in each step.
TEAE: Treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.3.2-1 Table 12.2.2.1-3

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

重症度別の有害事象の単回投与期、反復投与期、延長投与期における発現状況をそれぞれ表 2.7.6.5.3.3-4、表 2.7.6.5.3.3-5、表 2.7.6.5.3.3-6 に示した。また、重症度別の副作用の単回投与期及び反復投与期における発現状況をそれぞれ表 2.7.6.5.3.3-7 及び表 2.7.6.5.3.3-8 に示した。なお、同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は、最も重い重症度を用いて集計した。

単回投与期では重症度が高度であった有害事象は発現しなかった。重症度が中等度の有害事象として 1 mg 投与で「シャント閉塞」が 1 名に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。なお、重症度が中等度の有害事象は 4 及び 12 mg 投与では発現しなかった。

反復投与期では重症度が高度であった有害事象として 4 mg 投与で「血中カルシウム減少」が 1 名に発現し、副作用と判定された。また、重症度が中等度の有害事象として 1 mg 投与で「肝機能検査異常」が 1 名に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

延長投与期では重症度が中等度以上の有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.5.3.3-4 重症度別有害事象発現状況（単回投与期）

[SOC]	Dose	N	n	(%)	Number of Subjects with Events by Maximum Severity		
PT					Mild	Moderate	Severe
Subjects with Any Events							
	1 mg	29	9	31.0	8	1	0
	4 mg	28	8	28.6	8	0	0
	12 mg	26	10	38.5	10	0	0
[血液およびリンパ系障害]							
	1 mg	29	3	10.3	3	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
貧血							
	1 mg	29	2	6.9	2	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
腎性貧血							
	1 mg	29	1	3.4	1	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
[心臓障害]							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
上室性頻脈							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
[眼障害]							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	3	10.7	3	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
結膜出血							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
眼乾燥							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
視神経乳頭陥凹							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
点状角膜炎							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0

表 2.7.6.5.3.3-4 重症度別有害事象発現状況（単回投与期）（続き）

[SOC]	Dose	N	n	(%)	Number of Subjects with Events by Maximum Severity		
PT					Mild	Moderate	Severe
[胃腸障害]							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	2	7.1	2	0	0
	12 mg	26	2	7.7	2	0	0
嘔吐							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
下痢							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
悪心							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
胸痛							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
[感染症および寄生虫症]							
	1 mg	29	1	3.4	1	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
鼻咽頭炎							
	1 mg	29	1	3.4	1	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
咽頭炎							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]							
	1 mg	29	1	3.4	0	1	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
シャント閉塞							
	1 mg	29	1	3.4	0	1	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
血管処置合併症							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0

表 2.7.6.5.3.3-4 重症度別有害事象発現状況（単回投与期）（続き）

[SOC]	Dose	N	n	(%)	Number of Subjects with Events by Maximum Severity		
PT					Mild	Moderate	Severe
処置による悪心							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
[臨床検査]							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
C-反応性蛋白増加							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]							
	1 mg	29	1	3.4	1	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
頚部痛							
	1 mg	29	1	3.4	1	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
[精神障害]							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
不眠症							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
[腎および尿路障害]							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
血尿							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
[生殖系および乳房障害]							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
乳房腫瘤							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0

表 2.7.6.5.3.3-4 重症度別有害事象発現状況（単回投与期）（続き）

[SOC] PT	Dose	N	n	(%)	Number of Subjects with Events by Maximum Severity		
					Mild	Moderate	Severe
鼻漏							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
上気道の炎症							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
[皮膚および皮下組織障害]							
	1 mg	29	5	17.2	5	0	0
	4 mg	28	2	7.1	2	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
接触性皮膚炎							
	1 mg	29	4	13.8	4	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
皮膚嚢腫							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
湿疹							
	1 mg	29	1	3.4	1	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0

MedDRA/J version 17.0
N: Number of subjects who received study drug in each step.
Source: 5.3.3.2-1 Table 12.2.3.1-1

表 2.7.6.5.3.3-5 重症度別有害事象発現状況（反復投与期）

[SOC] PT	Dose	N	n	(%)	Number of Subjects with Events by Maximum Severity		
					Mild	Moderate	Severe
Subjects with Any Events							
	1 mg	27	8	29.6	7	1	0
	4 mg	24	15	62.5	14	0	1
[心臓障害]							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	1	4.2	1	0	0
上室性頻脈							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	1	4.2	1	0	0
[眼障害]							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	2	8.3	2	0	0
網膜出血							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	1	4.2	1	0	0
硝子体剥離							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	1	4.2	1	0	0

表 2.7.6.5.3.3-5 重症度別有害事象発現状況（反復投与期）（続き）

[SOC]	Dose	N	n	(%)	Number of Subjects with Events by Maximum Severity		
PT					Mild	Moderate	Severe
[胃腸障害]							
	1 mg	27	2	7.4	2	0	0
	4 mg	24	1	4.2	1	0	0
下痢							
	1 mg	27	1	3.7	1	0	0
	4 mg	24	0		0	0	0
腸炎							
	1 mg	27	1	3.7	1	0	0
	4 mg	24	0		0	0	0
悪心							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	1	4.2	1	0	0
[感染症および寄生虫症]							
	1 mg	27	3	11.1	3	0	0
	4 mg	24	3	12.5	3	0	0
鼻咽頭炎							
	1 mg	27	2	7.4	2	0	0
	4 mg	24	3	12.5	3	0	0
肺炎							
	1 mg	27	1	3.7	1	0	0
	4 mg	24	0		0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	2	8.3	2	0	0
擦過傷							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	1	4.2	1	0	0
創傷							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	1	4.2	1	0	0
[臨床検査]							
	1 mg	27	2	7.4	1	1	0
	4 mg	24	8	33.3	7	0	1
血中カルシウム減少							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	8	33.3	7	0	1
ヘモグロビン減少							
	1 mg	27	1	3.7	1	0	0
	4 mg	24	0		0	0	0
肝機能検査異常							
	1 mg	27	1	3.7	0	1	0
	4 mg	24	0		0	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]							
	1 mg	27	2	7.4	2	0	0
	4 mg	24	0		0	0	0
筋骨格痛							
	1 mg	27	1	3.7	1	0	0
	4 mg	24	0		0	0	0

表 2.7.6.5.3.3-5 重症度別有害事象発現状況（反復投与期）（続き）

[SOC] PT	Dose	N	n	(%)	Number of Subjects with Events by Maximum Severity		
					Mild	Moderate	Severe
四肢痛							
	1 mg	27	1	3.7	1	0	0
	4 mg	24	0		0	0	0
[神経系障害]							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	1	4.2	1	0	0
感覚鈍麻							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	1	4.2	1	0	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]							
	1 mg	27	1	3.7	1	0	0
	4 mg	24	0		0	0	0
口腔咽頭痛							
	1 mg	27	1	3.7	1	0	0
	4 mg	24	0		0	0	0

MedDRA/J version 17.0
N: Number of subjects who received study drug in each step.
Source: 5.3.3.2-1 Table 12.2.3.1-2

表 2.7.6.5.3.3-6 重症度別有害事象発現状況（延長投与期）

[SOC] PT	Dose	N	n	(%)	Number of Subjects with Events by Maximum Severity		
					Mild	Moderate	Severe
Subjects with Any Events							
	8 mg	5	0		0	0	0
	12 mg	4	1	25.0	1	0	0
[感染症および寄生虫症]							
	8 mg	5	0		0	0	0
	12 mg	4	1	25.0	1	0	0
鼻咽頭炎							
	8 mg	5	0		0	0	0
	12 mg	4	1	25.0	1	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]							
	8 mg	5	0		0	0	0
	12 mg	4	1	25.0	1	0	0
筋骨格痛							
	8 mg	5	0		0	0	0
	12 mg	4	1	25.0	1	0	0

MedDRA/J version 17.0
N: Number of subjects who received study drug in each step.
Source: 5.3.3.2-1 Table 12.2.3.1-3

表 2.7.6.5.3.3-7 重症度別副作用発現状況（単回投与期）

[SOC] PT	Dose	N	n	(%)	Number of Subjects with Events by Maximum Severity		
					Mild	Moderate	Severe
Subjects with Any Events							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0

表 2.7.6.5.3.3-7 重症度別副作用発現状況（単回投与期）（続き）

[SOC] PT	Dose	N	n	(%)	Number of Subjects with Events by Maximum Severity		
					Mild	Moderate	Severe
[胃腸障害]							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0
嘔吐							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	1	3.6	1	0	0
	12 mg	26	0		0	0	0
悪心							
	1 mg	29	0		0	0	0
	4 mg	28	0		0	0	0
	12 mg	26	1	3.8	1	0	0

MedDRA/J version 17.0
N: Number of subjects who received study drug in each step.
Source: 5.3.3.2-1 Table 12.2.3.1-4

表 2.7.6.5.3.3-8 重症度別副作用発現状況（反復投与期）

[SOC] PT	Dose	N	n	(%)	Number of Subjects with Events by Maximum Severity		
					Mild	Moderate	Severe
Subjects with Any Events							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	9	37.5	8	0	1
[臨床検査]							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	8	33.3	7	0	1
血中カルシウム減少							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	8	33.3	7	0	1
[神経系障害]							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	1	4.2	1	0	0
感覚鈍麻							
	1 mg	27	0		0	0	0
	4 mg	24	1	4.2	1	0	0

MedDRA/J version 17.0
N: Number of subjects who received study drug in each step.
Source: 5.3.3.2-1 Table 12.2.3.1-5

3）死亡に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

4）その他の重篤な有害事象

本治験では、単回投与期 1 mg 投与の 1 名（3.4%）に「シャント閉塞」が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。反復投与期及び延長投与期では発現しなかった。

当該事象の詳細情報を以下に示した。有害事象名は MedDRA/J version 17.0 の PT で示すとともに、括弧内に医師記載名を記載した。また、「併用薬」欄には有害事象発現前日までに投与

されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）を記載し、「医師コメント」は「eCRF」の内容に基づき記載した。

（1）被験者番号：11-01

有害事象名	：	シャント閉塞（シャント閉塞）
有害事象発現時の投与期・投与量	：	単回投与期 1 mg 投与
性別	：	男性
年齢	：	73 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	便秘症、高血圧症、高リン血症、腎性貧血、逆流性食道炎、慢性胃炎、花粉症、鉄欠乏性貧血、白内障、心室性期外収縮、シャント狭窄、高ホモシステイン血症
既往歴	：	痛風、尿路結石、痔核、多形紅斑
併用薬	：	ホスレノール、炭カル、ディオバン、プロテカジン、センノサイド、プラビックス、ネスプ
経過	：	2013/10/01　単回投与期 1 mg 投与 2013/10/19　「シャント閉塞」発現 2013/10/20　「シャント閉塞」消失・回復
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	中等度
治験薬の処置	：	変更せず／該当せず
対策としてとられた処置	：	あり（他剤使用、PTA：経皮的血管形成術）
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	シャント閉塞を起こしやすい患者であるため

当該被験者で発現したその他の有害事象

AE Verbatim Term [MedDRA/J PT] (MedDRA/J SOC)	Start Date-Time (Study Day) End Date-Time (Study Day) Step at the Time of AE Onset*	Outcome Severity Serious?	Action Taken with Study Drug Other Action Taken Relationship to Study Drug
腎性貧血の悪化 [腎性貧血] (血液およびリンパ系障害)	2013-10-09 (9) 2013-12-13 (74) Step 1 (9) [Comment]治験による頻回採血のため	RECOVERED/RESOLVED MILD No	DOSE NOT CHANGED OTHER DRUGS NOT RELATED
血清補正 Ca 低下 [血中カルシウム減少] (臨床検査)	2014-01-17 (109) 2014-01-29 (121) Step 5 (12)	RECOVERED/RESOLVED MILD No	DOSE NOT CHANGED NONE RELATED

MedDRA version 17.0
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
*: Number in parenthesis next to “Step #” is study day of start date-time with reference date as date of the first dose of study drug in that step.
Source：5.3.3.2-1 Listing 16.2.7-1

5）他の重要な有害事象

本治験では、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与の中止に至ったすべての事象を「他の重要な有害事象」と定義した。単回投与期及び反復投与期の他の重要な有害事象の発現状況をそれぞれ表 2.7.6.5.3.3-9 及び表 2.7.6.5.3.3-10 に示し、他の重要な有害事象一覧を表 2.7.6.5.3.3-11 に示した。延長投与期では他の重要な有害事象は発現しなかった。

他の重要な有害事象として、「血中カルシウム減少」が反復投与期 4 mg 投与の 3 名（12.5%）に認められ、いずれも副作用と判定された。いずれも反復投与期 4 mg 投与の Day 8 に発現し治験薬の投与が中止され、グルコン酸 Ca 投与又は経過観察にて消失・回復した。その他に「乳房腫瘤」が単回投与期 12 mg 投与で 1 名（3.8%）、「肝機能検査異常」が反復投与期 1 mg 投与で 1 名（3.7%）、「硝子体剥離」が反復投与期 4 mg 投与で 1 名（4.2%）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.5.3.3-9 他の重要な有害事象の発現状況（単回投与期）

[SOC] PT	TEAE						Drug-Related TEAE					
	1 mg N=29		4 mg N=28		12 mg N=26		1 mg N=29		4 mg N=28		12 mg N=26	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Any Events	0		0		1	3.8	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	

MedDRA version 17.0
N: Number of subjects who received study drug in each step.
TEAE: Treatment-emergent adverse event

表 2.7.6.5.3.3-10 他の重要な有害事象の発現状況（反復投与期）

[SOC] PT	TEAE				Drug-Related TEAE			
	1 mg N=27		4 mg N=24		1 mg N=27		4 mg N=24	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	1	3.7	4	16.7	0		3	12.5
[眼障害]	0		1	4.2	0		0	
硝子体剥離	0		1	4.2	0		0	
[臨床検査]	1	3.7	3	12.5	0		3	12.5
肝機能検査異常	1	3.7	0		0		0	
血中カルシウム減少	0		3	12.5	0		3	12.5

MedDRA version 17.0
N: Number of subjects who received study drug in each step.
TEAE: Treatment-emergent adverse event

表 2.7.6.5.3.3-11 他の重要な有害事象一覧

Subject ID Sex/Age (years)	有害事象名 MedDRA PT [SOC]	Start Date-Time (Study Day) End Date-Time (Study Day) Step at the Time of AE Onset*	Outcome Severity Serious?	Action Taken with Study Drug Other Action Taken Relationship to Study Drug
04-01 M/44	血中カルシウム減少 [臨床検査]	2013/12/09 (91) 2014/01/03 (116) Step 5 (8)	RECOVERED/ RESOLVED SEVERE No	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUGS RELATED
	その他の有害事象：湿疹、悪心			
09-01 M/67	肝機能検査異常 [臨床検査]	2013-12-02 (63) 2014-02-03 (126) Step 4 (1)	RECOVERING /RESOLVING MODERATE No	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUGS NOT RELATED
	その他の有害事象：下痢、不眠症、嘔吐			

表 2.7.6.5.3.3-11 他の重要な有害事象一覧（続き）

Subject ID Sex/Age (years)	有害事象名 MedDRA PT [SOC]	Start Date-Time (Study Day) End Date-Time (Study Day) Step at the Time of AE Onset*	Outcome Severity Serious?	Action Taken with Study Drug Other Action Taken Relationship to Study Drug
14-01 F/55	乳房腫瘤 [生殖系および乳房障害]	2013-12-20 (60) 2014-01-22 (93) Step 3 (11)	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED MILD No	DRUG WITHDRAWN NONE NOT RELATED
	その他の有害事象：なし			
16-01 M/61	硝子体剥離 [眼障害]	2014-02-04 (99) 2014-02-14 (109) Step 5 (2)	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED MILD No	DRUG WITHDRAWN NONE NOT RELATED
	その他の有害：接触性皮膚炎、処置による悪心			
17-01 M/53	血中カルシウム減少 [臨床検査]	2014-01-21 (105) 2014-01-30 (114) Step 5 (8)	RECOVERED/ RESOLVED MILD No	DRUG WITHDRAWN NONE RELATED
	その他の有害事象：なし			
18-01 M/62	血中カルシウム減少 [臨床検査]	2014-02-11 (119) 2014-02-20 (128) Step 5 (8)	RECOVERED/ RESOLVED MILD No	DRUG WITHDRAWN NONE RELATED
	その他の有害事象：血管処置合併症、胸痛			

MedDRA version 17.0
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
*: Number in parenthesis next to “Step #” is study day of start date-time with reference date as date of the first dose of study drug in that step
Source：5.3.3.2-1 Listing 14.3.2-3

6）臨床検査及びバイタルサイン

血清 Ca 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、反復投与期 1 mg 投与ではベースライン時に 9.06±0.67 mg/dL、Day 15 に 8.59±0.71 mg/dL、4 mg 投与ではベースライン時に 9.09±0.58 mg/dL、Day 15 に 7.83±0.66 mg/dL といずれも治験薬投与後に低下した。その他にも治験期間中に基準範囲を逸脱した検査項目が散見されたが、平均値の推移で問題となるような明確な変動は認められなかった。臨床検査に該当する重要な有害事象として、「血中カルシウム減少」が 8 名、「ヘモグロビン減少」、「肝機能検査異常」、「C-反応性蛋白増加」が各 1 名に発現し、「血中カルシウム減少」は副作用と判定されたが、その他は治験薬との因果関係は否定された。「血中カルシウム減少」はいずれも反復投与期 4 mg 投与の Day 8 又は Day 12 に発現した。8 名のうち 1 名では血清補正 Ca 濃度が 6.8 mg/dL にまで低下し、治験薬投与中止及びグルコン酸 Ca の投与で消失・回復した。また、2 名は血清補正 Ca 濃度がそれぞれ 7.3 及び 7.4 mg/dL にまで低下して、治験薬投与中止後に消失・回復した。残る 5 名は血清補正 Ca 濃度がそれぞれ 7.3、7.2、7.7、7.4、7.4 mg/dL にまで低下したが、いずれも治験薬投与を中止することなく経過観察にて消失・回復した。

バイタルサイン及び体重について、いずれの投与期でも治験薬投与後に特筆すべき変動は認められなかった。バイタルサイン及び体重に関連する有害事象は認められなかった。

MedDRA/J の SOC で「眼障害」に該当する有害事象として、「結膜出血」、「眼乾燥」、「視神経乳頭陥凹」、「点状角膜炎」、「網膜出血」、「硝子体剥離」が各 1 名に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、MedDRA/J の SOC で「心臓障害」に該当する

有害事象として、「上室性頻脈」が 2 名に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

12 誘導心電図解析の結果、QTcF 間隔の実測値は、いずれの投与期においても治験薬投与後に大きく変動することはなかった。心電図の QTc 間隔（QTcF 間隔及び QTcB 間隔）の実測値が 500 msec を超えた被験者は 2 名であった。単回投与期の心電図検査時間を一致させた QTc 間隔のベースラインからの変化量に関して、QTcF 間隔、QTcB 間隔ともに 60 msec を超えた被験者は認められなかった。また、反復投与期及び延長投与期においても、ベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。

KHK7580 投与後、QTcF 間隔のベースラインからの変化量と血清補正 Ca 濃度に負の相関が認められた。

2.7.6.5.4 結論

安全性については、副作用として「血中カルシウム減少」が反復投与 4 mg で 8 名に認められたが、大きな問題は認められず、検討した用法用量範囲内での安全性及び忍容性が確認された。KHK7580 1、4、12 mg 単回投与後の C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$は投与量におおむね比例して上昇した。反復・延長投与期における C_{trough} は、いずれの投与量でも Day 3 から投与終了時まではほぼ一定の濃度で推移した。intact PTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度は KHK7580 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。

2.7.6.6 KHK7580 の腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 I 相臨床試験（試験番号：7580-004）（5.3.3.2-2）

2.7.6.6.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK7580 第 I 相臨床試験（腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした KHK7580 の単回投与試験）
実施国 （施設数）	日本（8）
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験の目的	腹膜透析（PD）施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 の単回投与時の安全性、薬物動態及び薬力学について検討する。
開発フェーズ	第 I 相
試験方法	本治験は、PD 施行中の SHPT 患者を対象とした、第 I 相、多施設共同、非盲検、単回投与試験とした。Day 1 の朝食後に、KHK7580 1 mg（1 カプセル）を単回経口投与し、治験薬投与前日（Day −1）から Day 8 まで観察した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：8 名（治験薬投与被験者として） **設定根拠** 本治験では、KHK7580 を単回投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討できる被験者を確保するために 8 名と設定した。 **解析時** 安全性解析対象集団　：9 名 薬物動態解析対象集団　：9 名 薬力学解析対象集団　：9 名
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** PD 施行中の SHPT 患者 **組入れ基準** 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 2）同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者 3）事前検査前 16 週間以上の PD 歴を有し、安定期の慢性腎不全患者 4）事前検査において、intact PTH が 240 pg/mL 以上の患者 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 **除外基準** 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 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 製剤の用法若しくは用量の変更又は新規投薬を行った患者 3）事前検査実施前 4 週間以内に血液透析又は血液透析濾過の併用、自動腹膜灌流装置を用いた自動腹膜透析を実施及び透析条件（透析液 Ca 濃度、1 日交換回数及び 1 回貯留量）の処方の変更を行った患者 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 5）過去に PTx、副甲状腺インターベンションを施行された患者 6）高度な心疾患（例：New York Heart Association 心機能分類 Class III 以上）を合併している患者 7）事前検査において、12 誘導心電図で QT 間隔測定に適さない心電図波

項目	内容
	形形状が認められると治験責任医師等が判断した患者 8） 事前検査実施前 16 週間以内に輸血を要する手術を受けた、又は 200 mL 以上の採血（献血、成分献血を含む）をした患者 9） 高度な肝機能障害（例：事前検査において AST 又は ALT が 100 IU/L 以上）を有する患者 10） コントロール困難な高血圧、糖尿病を有する患者 11） 妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性を有する患者（妊娠検査で陽性又は妊娠検査未実施で避妊をしていない患者）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。ただし、別の医学的理由を伴わずに最終月経から 12 ヵ月以上経過した場合、妊娠の可能性はないものとする。 12） 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 13） 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） 14） 事前検査実施前 8 週間以内に腹膜炎に罹患した患者 15） 事前検査実施前 8 週間以内に入院が必要となる感染症に罹患した患者 16） 事前検査実施前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者 17） 過去に KHK7580 の投与を受けた患者 18） 原発性副甲状腺機能亢進症患者 19） 治験責任医師等が本治験期間中 PD の継続に支障があると判断した患者 20） 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
使用薬剤	KHK7580： 1 カプセル中に KHK7580 1 mg を含有する濃い帯黄赤色のカプセル剤（ロット [redacted]）
用法・用量、投与期間	Day 1 の朝食後に、KHK7580 1 mg（1 カプセル）を単回経口投与した。
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.6.1-1 に示す。
評価項目	**主要評価項目** • 安全性評価 – 有害事象の有無及び内容 – 臨床検査値 – バイタルサイン – 心電図 **副次評価項目** • 薬物動態評価 – 血漿中 KHK7580 濃度 – 透析排液中 KHK7580 濃度 – 薬物動態パラメータ • 薬力学 – 血中薬力学（intact PTH、whole PTH、イオン化 Ca、血清補正 Ca、P、intact FGF23、カルシトニン）
統計手法	原則としてカテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、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。薬物動態パラメータについては、変動係数及び幾何平均値も算出した。

項目	内容
	安全性の解析： すべての有害事象は治験責任医師が記載した有害事象名をもとに MedDRA/J version 17.1 の LLT に読み替え、一覧表を作成した。すべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合を集計した。内容別の発現割合の集計では、MedDRA/J の PT、SOC 別での集計を実施した。なお、副作用についても、有害事象と同様の集計を実施した。 治験薬投与との因果関係が「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、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、重篤な有害事象以外で治験の中止に至った有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。 有害事象の発現被験者数は、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件観察されたとしても集計では 1 名として扱うこととした。重症度別の集計では、重症度は最も重いものを採用した。 血液学的検査及び血液生化学検査は検査値を一覧に示し、計量値検査項目については、検査時点ごとの基本統計量を示した。また、体重、バイタルサイン、心電図（12 誘導）は検査結果を一覧に示し、計量値検査項目については検査時点ごとの基本統計量を示した。 **薬物動態の解析**： 血漿中 KHK7580 濃度については、採血時点ごとの基本統計量を示すとともに、推移図を作成した。また、薬物動態解析対象集団を対象に、薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$）を被験者ごとに算出し、基本統計量を示した。 透析排液中 KHK7580 濃度については一覧に示すとともに、薬物動態解析対象集団を対象に、薬物動態パラメータ（透析排液中排泄率）を被験者ごとに算出し基本統計量を示した。 **薬力学の解析**： intact PTH、whole PTH、イオン化 Ca、血清補正 Ca、P、intact FGF23、カルシトニンについて、検査時点ごとの基本統計量を示すとともに、推移図を作成した。

表 2.7.6.6.1-1 観察・検査項目及びスケジュール

Day	事前検査	−2	−1					1								2	3	4	8	中止時検査
投与後経過時間（時間）			−24	−22	−20	−16	−12	投与前	0	0.5	1	2	4	8	12	24	48	72		
入院[a]		◀▪	◀															▪▶		
登録[b]					○															
治験薬投与									○											
被験者背景	○																			
身長[c]					○															
体重					○														○	○
バイタルサイン								○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査 血液生化学検査-1	○[d]							○								○			○	○
血液生化学検査-2	○[e]							○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血漿中薬物濃度								○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血中薬力学的検査	○[f]							○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査（血液）	○[g]																			
ゲノム薬理学的検査用血液検体の保存（血液採取）[h]								○												
透析排液中薬物濃度[i]									◀								▶			
残腎機能検査（24h 蓄尿）[j]			◀					▶												
心電図（12 誘導）	○[k]			○	○	○	○	○				○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象									◀											▶
併用薬の確認[l]	◀																			▶
透析状況の確認	◀																			▶

血液生化学検査-1：T-Cho、TG、TP、BUN、UA、Cr、T-Bil、AST、ALT、γ-GTP、LDH、ALP、CK、ChE、Na、K、Cl、Mg、TRACP-5b、BAP
血液生化学検査-2：Ca、P、Alb
a：入院期間は Day −1 から Day 3 までの 3 泊 4 日とし、必要に応じて期間を延長することを許容した。 b：すべての選択基準及び除外基準の確認結果が判明した日（事前検査結果が判明後）から Day −1（治験薬投与前日）までに実施した。 c：同意取得～Day −1（治験薬投与前日）までに実施した。 d：AST 及び ALT のみとした。除外基準 9）に該当した場合、再検査を 2 回まで実施することを許容した。 e：Ca 及び Alb のみとした。選択基準 5）に合致していない場合、再検査を 2 回まで実施することを許容した。 f：血清補正 Ca 及び intact PTH のみとした。選択基準 4）及び 5）に合致していない場合、再検査を 2 回まで実施することを許容した。 g：女性のみ。ただし、最終月経から 12 ヵ月以上経過した場合は検査不要とした。 h：血液検体の保存と使用に関する同意が得られた被験者のみ実施した。 i：治験薬投与開始以降の透析液交換時から Day 3 の 1 回目の透析液交換時まで実施した。ただし、夜間に透析液を貯留しない場合は、Day 3（1 回目の透析液交換時）の採取は不要とした。 j：Day −1 から Day 1 治験薬投与前までに実施した。 k：心電図データ解析の実施は不要とし、治験実施医療機関での安全性評価のみ実施した。 l：併用制限薬は事前検査実施日から、その他の併用薬は Day 1 から確認した。

2.7.6.6.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6.2-1 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 13 名のうち、登録不適格と判定された 4 名を除く 9 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 が 240 pg/mL 以上の患者」に合致しなかった被験者が 3 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」に抵触した被験者が 2 名であった。

登録された 9 名の被験者すべてに治験薬が投与され、いずれの被験者も治験を完了した。

表 2.7.6.6.2-1 被験者の内訳

	Number of Subjects	
Consented	13	
Ineligible or Dropout	4	
Reason (Multiple Check Allowed):		
Inclusion Criterion 4	3	
Exclusion Criterion 20	2	
Enrolled	9	
Not Received Study Drug	0	
Received Study Drug	9	(100.0%)
Discontinued the Study	0	
Completed the Study	9	(100.0%)

Percentages are based on the number of subjects enrolled.
Source: 5.3.3.2-2 Table 10.1-1

2）人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団（同一集団）9 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6.2-2 に示した。

性別は、女性が 9 名中 3 名（33.3%）及び男性が 6 名（66.7%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 65.9±3.9 歳、体重は 60.5±9.9 kg、BMI は 23.0±2.0 kg/m^2 であった。また、透析歴は 59.9±29.3 ヵ月であった。原疾患は慢性糸球体腎炎が 6 名（66.7%）、糖尿病性腎症が 2 名（22.2%）、腎硬化症が 1 名（11.1%）であった。ベースラインの intact PTH 濃度は 259.4±131.2 pg/mL、血清補正 Ca 濃度は 9.77±0.67 mg/dL、血清 P 濃度は 5.10±0.74 mg/dL であった。

表 2.7.6.6.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性

		N=9
Sex		
	Female	3 (33.3%)
	Male	6 (66.7%)
Age (years)		
	n	9
	Mean	65.9
	SD	3.9
	Min	60
	Median	66.0
	Max	72
	<65	4 (44.4%)
	>=65	5 (55.6%)
Height (cm)		
	n	9
	Mean	161.88
	SD	9.89
	Min	143.4
	Median	162.20
	Max	176.5
Weight (kg)		
	n	9
	Mean	60.54
	SD	9.94
	Min	44.4
	Median	58.70
	Max	77.6
BMI (kg/m^2)		
	n	9
	Mean	22.99
	SD	1.96
	Min	19.7
	Median	23.50
	Max	26.4
Duration of Dialysis (months)		
	n	9
	Mean	59.9
	SD	29.3
	Min	19
	Median	54.0
	Max	110
	<5 years	5 (55.6%)
	>=5 to <10 years	4 (44.4%)
	>=10 to <20 years	0
	>=20 years	0
Past Medical History (Multiple Check Allowed)		
	うっ血性心不全	0
	QT 間隔延長症候群	0
	Other	9 (100.0%)
Complication (Multiple Check Allowed)		
	糖尿病	2 (22.2%)
	うっ血性心不全	0
	QT 間隔延長症候群	0
	Other	9 (100.0%)

表 2.7.6.6.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

		N=9
Primary Disease		
	糖尿病性腎症	2 (22.2%)
	慢性糸球体腎炎	6 (66.7%)
	腎硬化症	1 (11.1%)
	多発性嚢胞腎	0
	慢性腎盂腎炎	0
	Other	0
Use of Cinacalcet Hydrochloride or Other Calcimimetics before Screening (Multiple Check Allowed)		
	Cinacalcet Hydrochloride	5 (55.6%)
	Other Calcimimetics	0
intact PTH (pg/mL)		
	n	9
	Mean	259.4
	SD	131.2
	Min	54
	Median	273.0
	Max	460
Phosphate (mg/dL)		
	n	9
	Mean	5.10
	SD	0.74
	Min	3.9
	Median	5.30
	Max	6.0
Corrected Calcium (mg/dL)		
	n	9
	Mean	9.77
	SD	0.67
	Min	8.7
	Median	9.60
	Max	10.9
Calcium-Phosphate Product $(mg/dL)^2$		
	n	9
	Mean	49.71
	SD	7.17
	Min	37.05
	Median	50.46
	Max	60.60
Dialysate Calcium Concentration (mEq/L)		
	2.3	2 (22.2%)
	2.5	3 (33.3%)
	3.5	3 (33.3%)
	4.0	0
	Other	1 (11.1%)

Source: 5.3.3.2-2 Table 11.2-1

2.7.6.6.3 試験結果

2.7.6.6.3.1 薬物動態

2.7.6.6.3.1.1 血漿中 KHK7580 濃度及び薬物動態パラメータ

血漿中 KHK7580 濃度の推移を図 2.7.6.6.3.1.1-1 に示し、血漿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの基本統計量の要約を表 2.7.6.6.3.1.1-1 に示した。

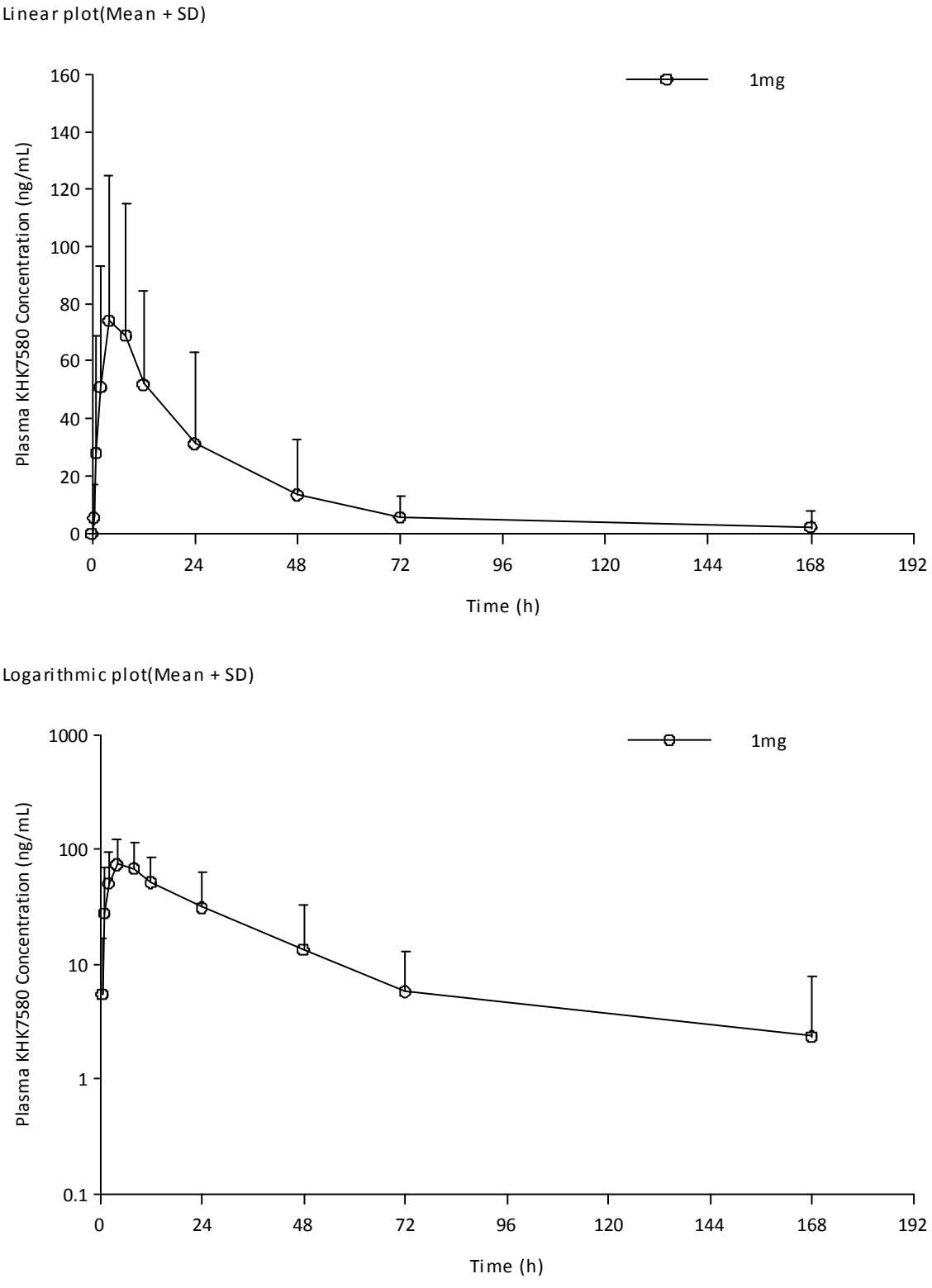
KHK7580 1 mg 投与後の血漿中 KHK7580 濃度は、4.03 時間（中央値）に t_{max} を示した。C_{max} は 104±49 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、$AUC_{0-\infty}$ は 2040.5±938.5 ng·h/mL、$t_{1/2}$ は 33.58±11.62 時間であった。

表 2.7.6.6.3.1.1-1 血漿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの基本統計量

Dose (mg)	t_{max} (h) (n=9)	C_{max} (ng/mL) (n=9)	AUC_{0-t} (ng·h/mL) (n=9)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) (n=7)	$t_{1/2}$ (h) (n=7)	CL/F (L/h) (n=7)	V_z/F (L) (n=7)	MRT (h) (n=7)
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	30.22±12.05

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, MRT: Mean ±SD
Mean of $AUC_{0-\infty}$ was calculated in seven subjects, since terminal elimination phase was not estimated adequately and $AUC_{0-\infty}$ was not calculable in two out of nine subjects.
Source: 5.3.3.2-2 Table 11.4.1.1.1-1

図 2.7.6.6.3.1.1-1　血漿中 KHK7580 濃度推移



Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.1.1-1

2.7.6.6.3.1.2 透析排液中 KHK7580 の薬物動態パラメータ

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（5.3.3.2-2 Listing 16.2.6-1.5）。KHK7580 濃度が BLQ であった場合は、定量下限値である 1.00 ng/mL として被験者ごとに薬物動態パラメータを算出した（5.3.3.2-2 Listing 16.2.6-1.6）。算出された透析排液中排泄率は 1.00～2.33%であり、KHK7580 1 mg を単回経口投与したときの透析排液への排泄はほとんど認められなかった。

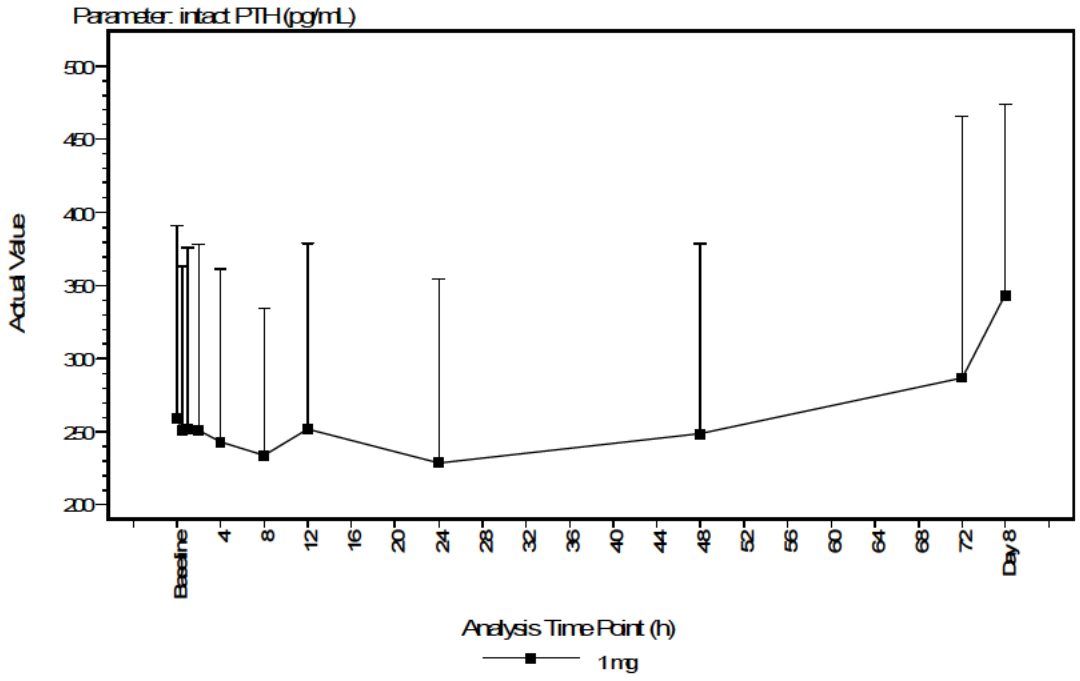
2.7.6.6.3.2 薬力学

1）intact PTH

intact PTH 濃度の推移を図 2.7.6.6.3.2-1 に、変化率の推移を図 2.7.6.6.3.2-2 に示した。

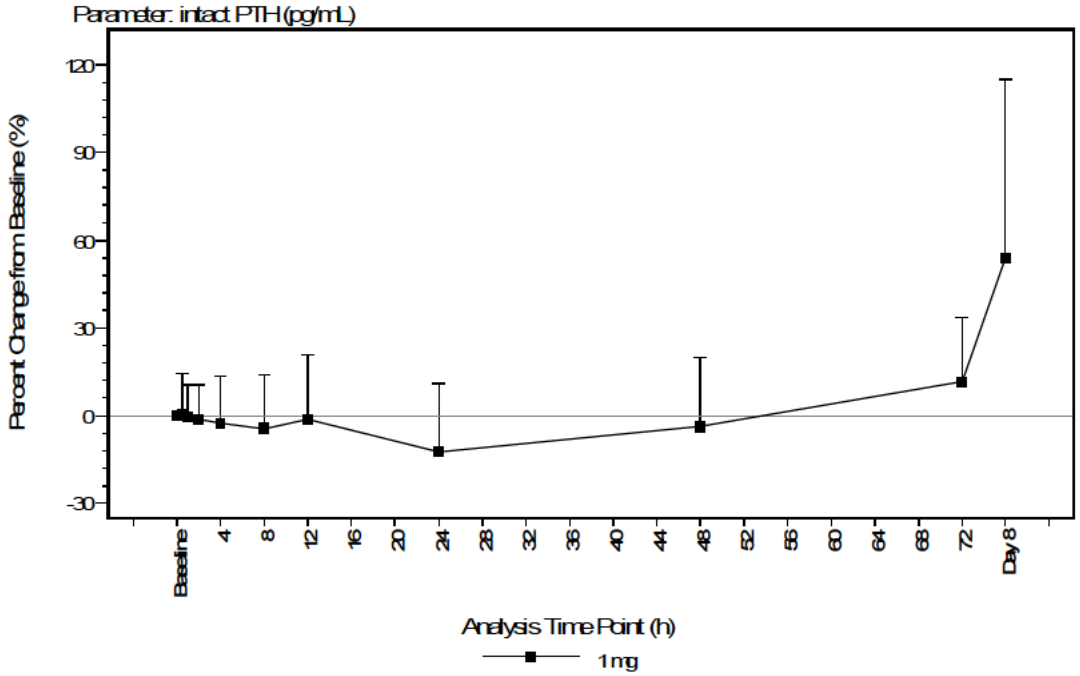
intact PTH 濃度のベースライン値は 259.4±131.2 pg/mL（平均値±標準偏差、以下同様）であった。intact PTH 濃度は治験薬投与後に一時的に低下し、Day 2（投与後 24 時間）でのベースラインからの変化量は−30.7±49.0 pg/mL となり、そのときのベースライン値に対する変化率は−12.38±23.27%であった。その後、Day 3（投与後 48 時間）にはほぼベースライン値に回復した。

図 2.7.6.6.3.2-1 intact PTH 濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.1-1

図 2.7.6.6.3.2-2 intact PTH 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



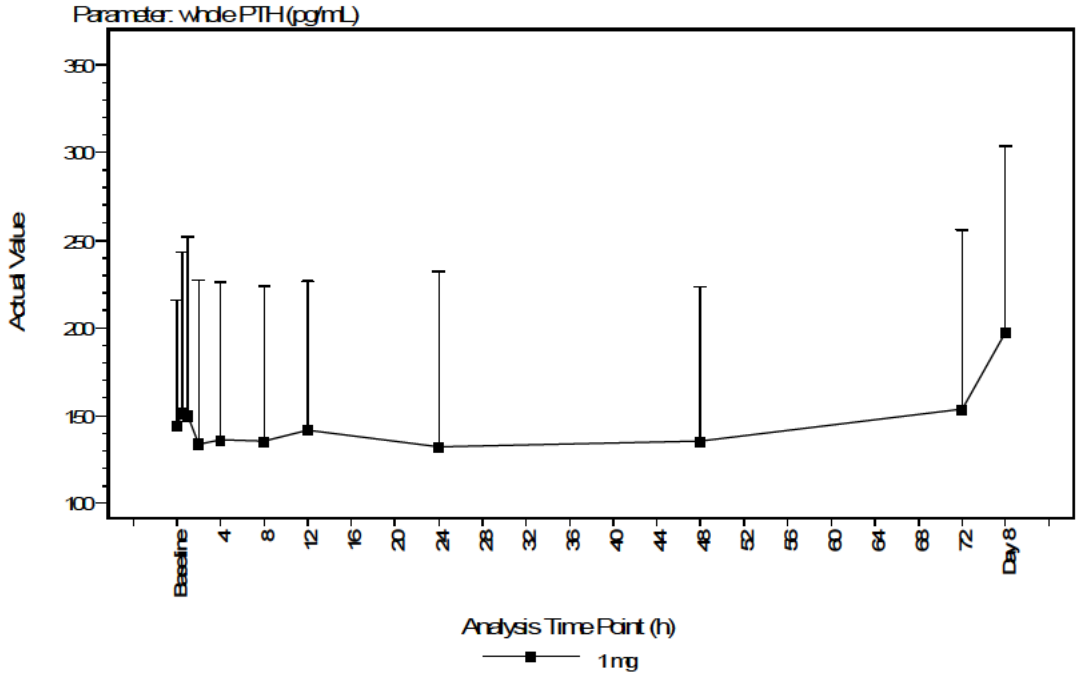
Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.1-2

2）whole PTH

whole PTH 濃度の推移を図 2.7.6.6.3.2-3 に、変化率の推移を図 2.7.6.6.3.2-4 に示した。

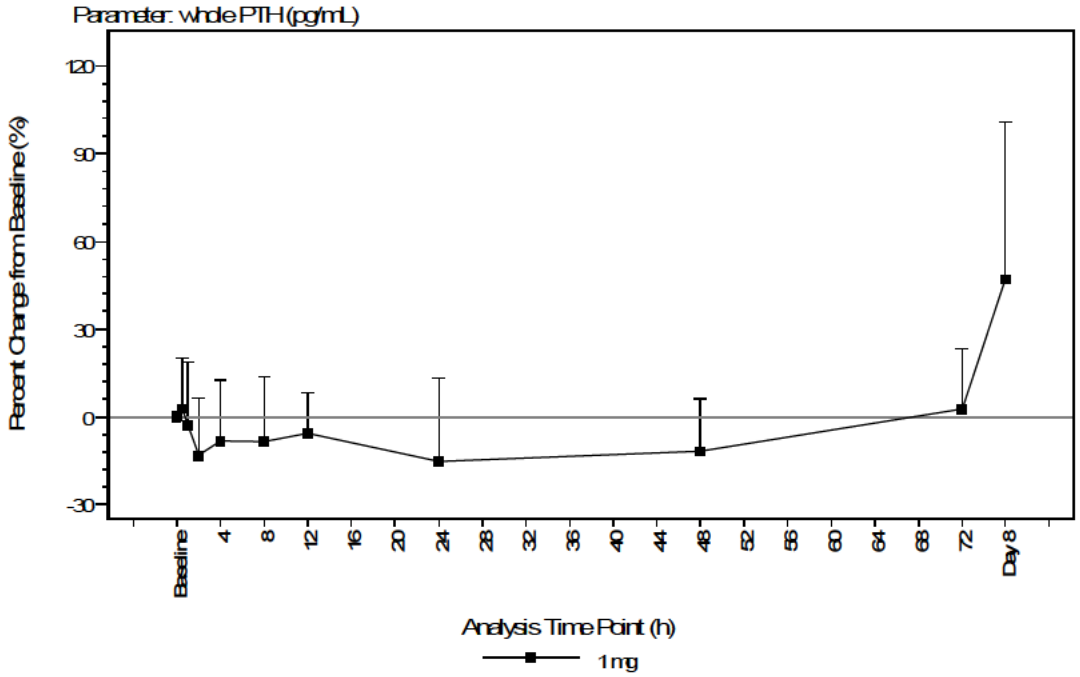
whole PTH 濃度のベースライン値は 144.5±71.5 pg/mL であった。whole PTH 濃度は治験薬投与後に一時的に低下し、Day 2（投与後 24 時間）でのベースライン値からの変化量は−12.3±46.2 pg/mL であり、そのときのベースライン値に対する変化率は−15.28±28.44%であった。その後、Day 4（投与後 72 時間）にはほぼベースライン値に回復した。

図 2.7.6.6.3.2-3　whole PTH 濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.2-1

図 2.7.6.6.3.2-4　whole PTH 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



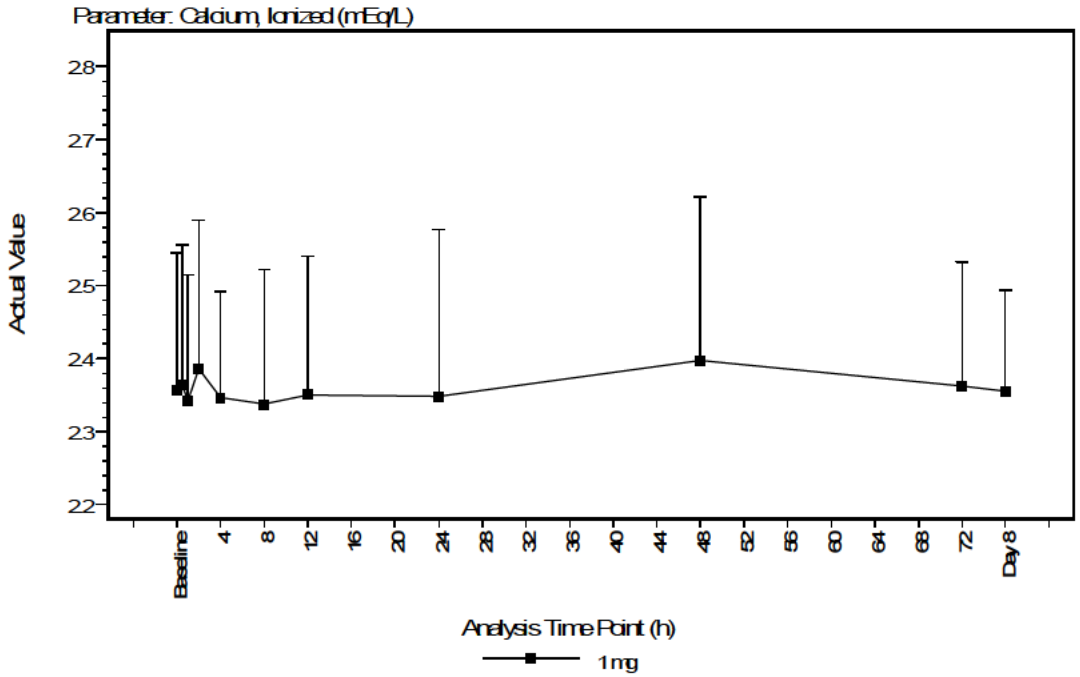
Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.2-2

3）イオン化 Ca

イオン化 Ca 濃度の推移を図 2.7.6.6.3.2-5 に、変化率の推移を図 2.7.6.6.3.2-6 に示した。

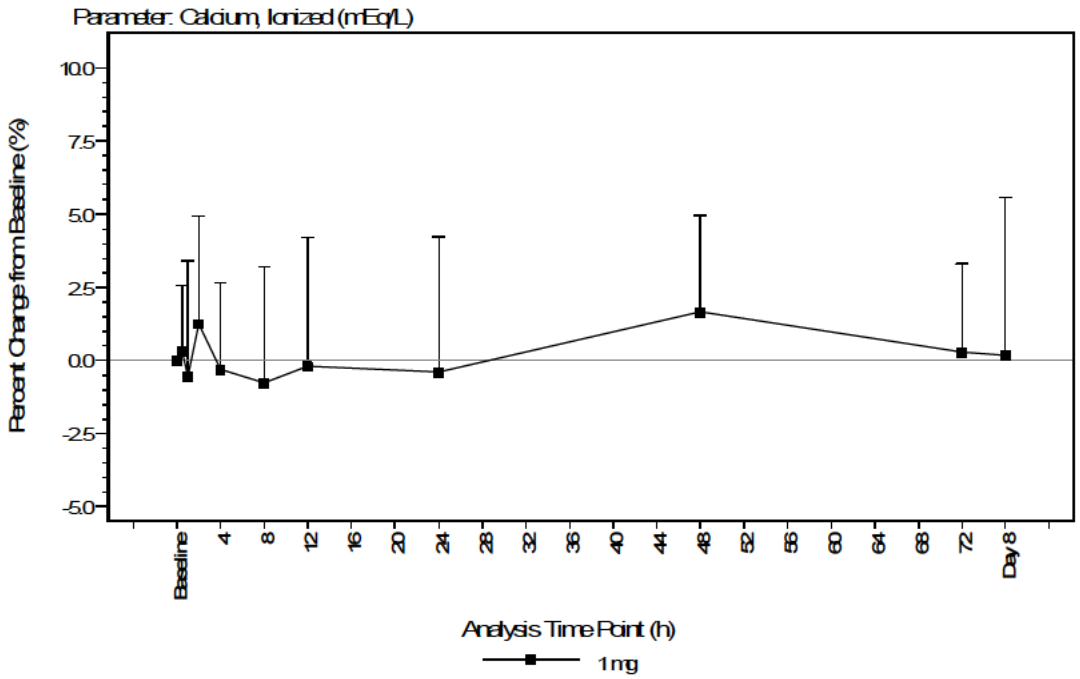
イオン化 Ca 濃度のベースライン値は 2.358±0.187 mEq/L であった。イオン化 Ca 濃度については治験薬投与後の明らかな変動は認められなかった。

図 2.7.6.6.3.2-5　イオン化 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.3-1

図 2.7.6.6.3.2-6　イオン化 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



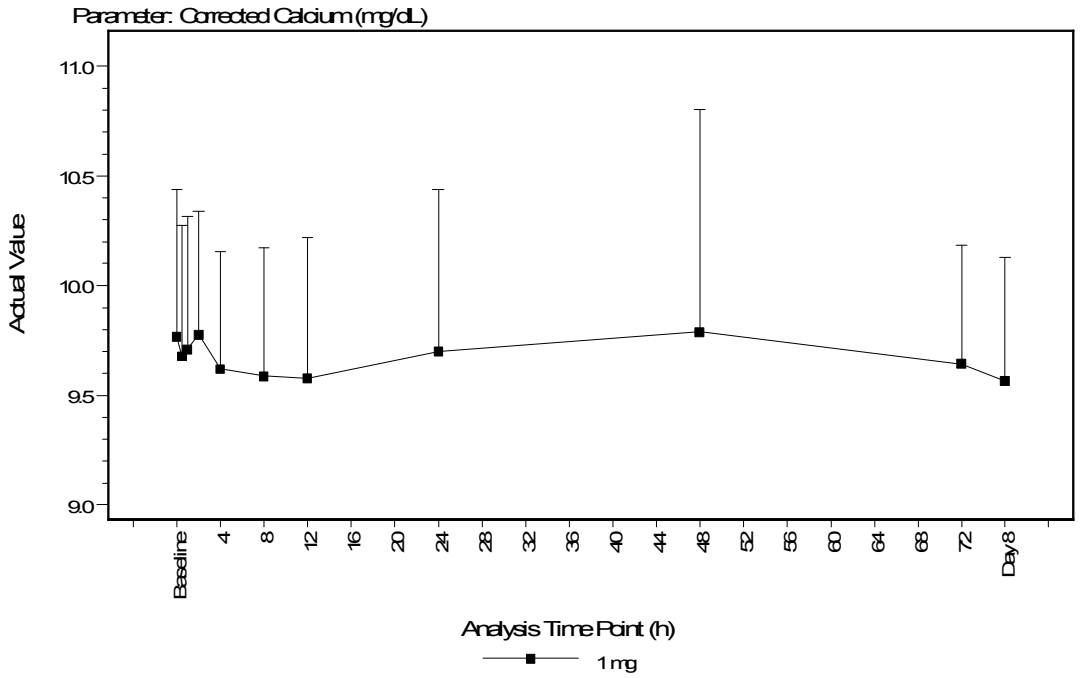
Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.3-2

4）補正 Ca

血清補正 Ca 濃度の推移を図 2.7.6.6.3.2-7 に、変化率の推移を図 2.7.6.6.3.2-8 に示した。

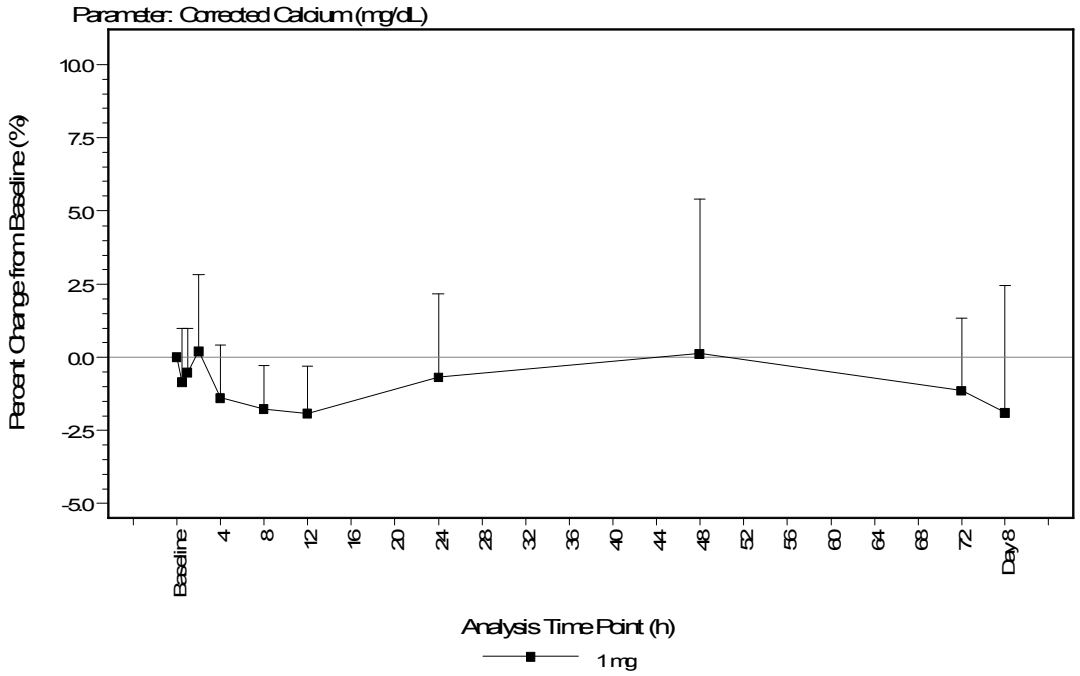
血清補正 Ca 濃度のベースライン値は 9.77±0.67 mg/dL であった。血清補正 Ca 濃度は治験薬投与後に一時的に低下し、投与後 12 時間でのベースライン値からの変化量は−0.19±0.16 mg/dL となり、そのときのベースライン値に対する変化率は−1.91±1.60%であった。その後、Day 3（投与後 48 時間）にはほぼベースライン値に回復した。

図 2.7.6.6.3.2-7　血清補正 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.4-1

図 2.7.6.6.3.2-8 血清補正 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



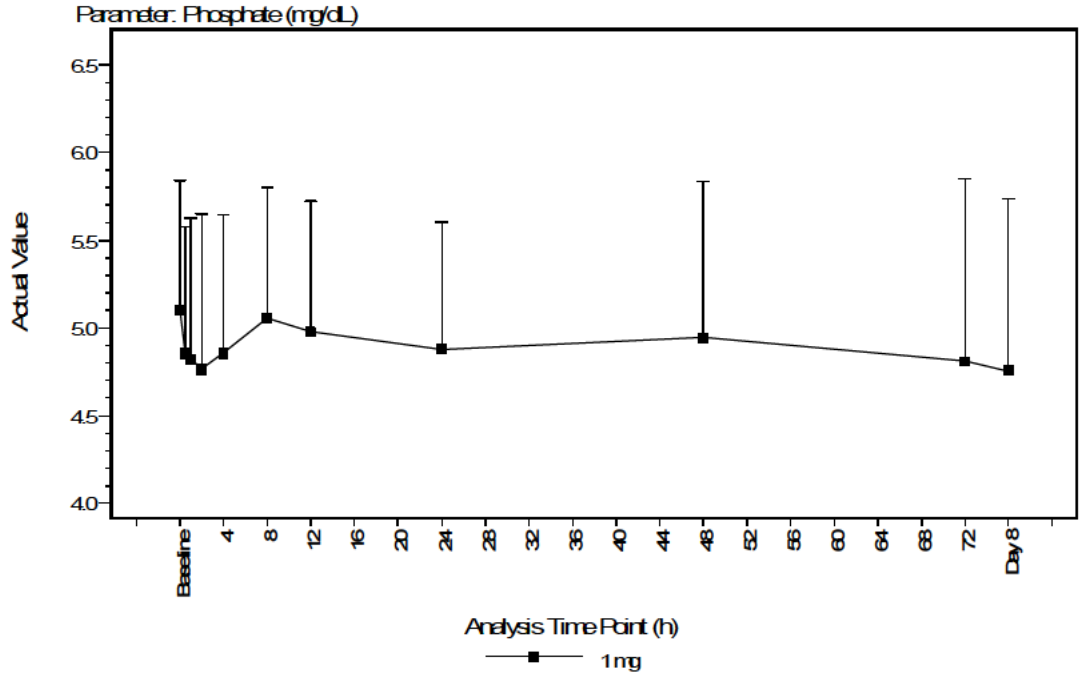
Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.4-2

6）P

血清 P 濃度の推移を図 2.7.6.6.3.2-9 に、変化率の推移を図 2.7.6.6.3.2-10 に示した。

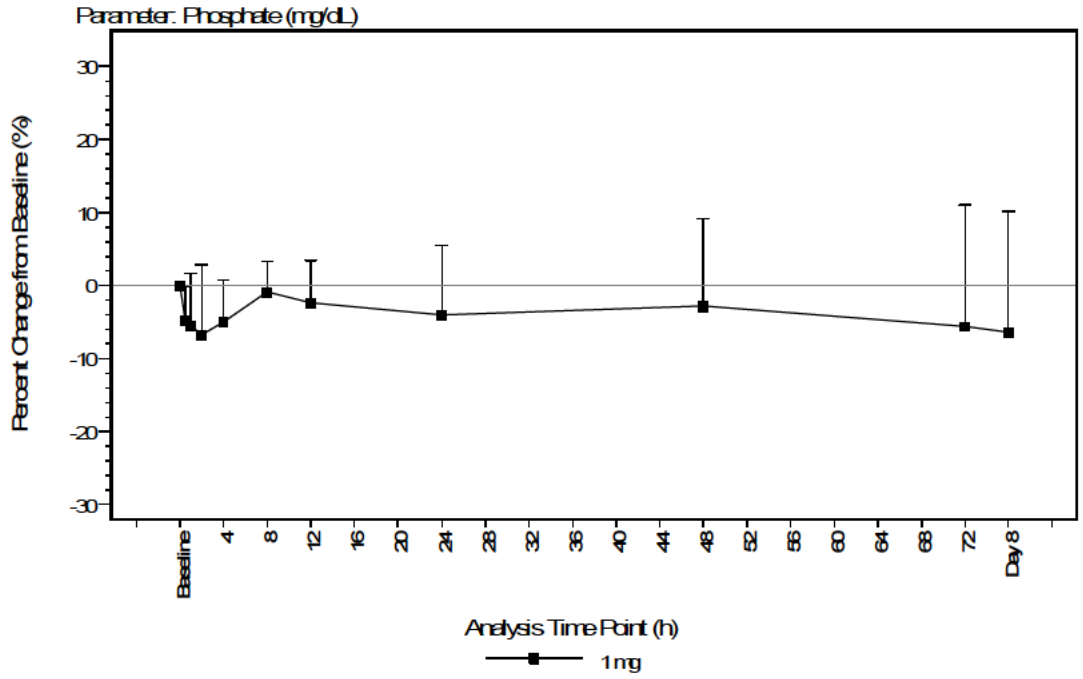
血清 P 濃度のベースライン値は 5.10±0.74 mg/dL であった。血清 P 濃度は治験薬投与後に一時的に低下し、投与後 2 時間でのベースライン値からの変化量は−0.33±0.43 mg/dL となり、そのときのベースライン値に対する変化率は−6.76±9.58%であった。その後、投与後 8 時間にはほぼベースライン値に回復した。

図 2.7.6.6.3.2-9 血清 P 濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.5-1

図 2.7.6.6.3.2-10 血清 P 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



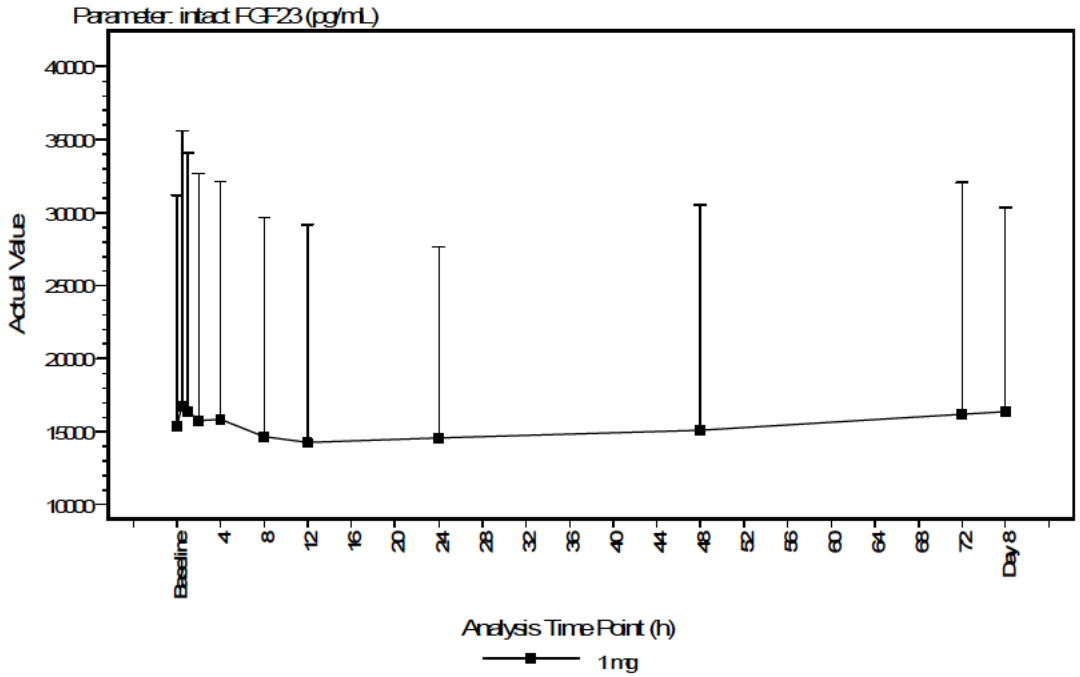
Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.5-2

7）intact FGF23

intact FGF23 濃度の推移を図 2.7.6.6.3.2-11 に、変化率の推移を図 2.7.6.6.3.2-12 に示した。

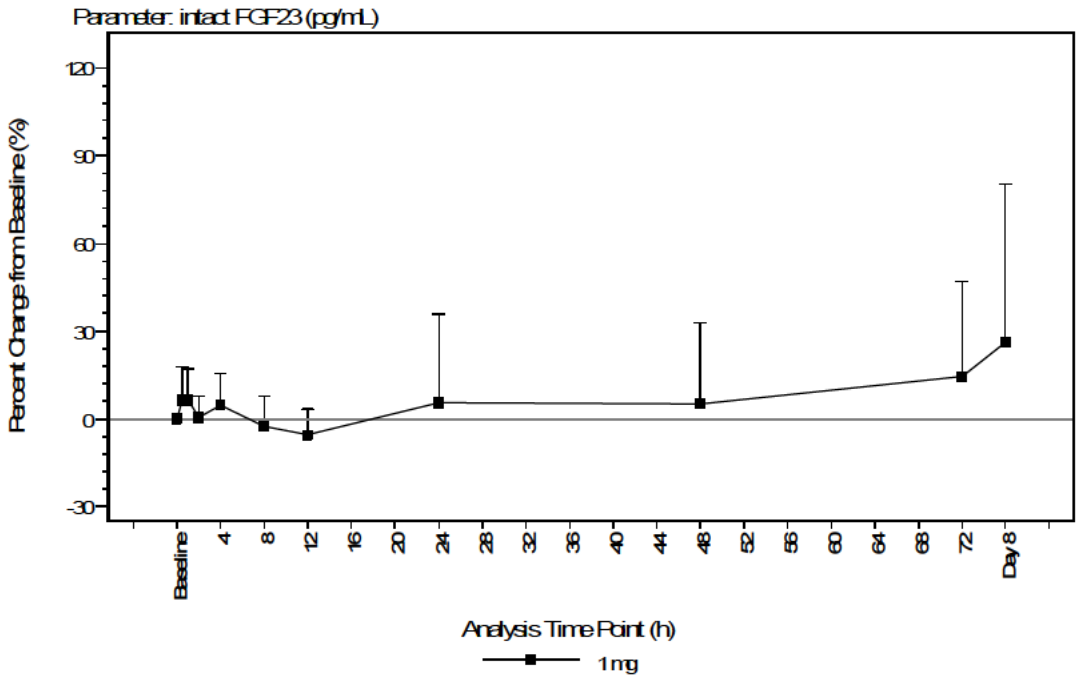
intact FGF23 濃度のベースライン値は 15415.6±15764.7 pg/mL であった。intact FGF23 濃度については治験薬投与後の明らかな変動は認められなかった。

図 2.7.6.6.3.2-11　intact FGF23 濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.6-1

図 2.7.6.6.3.2-12　intact FGF23 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



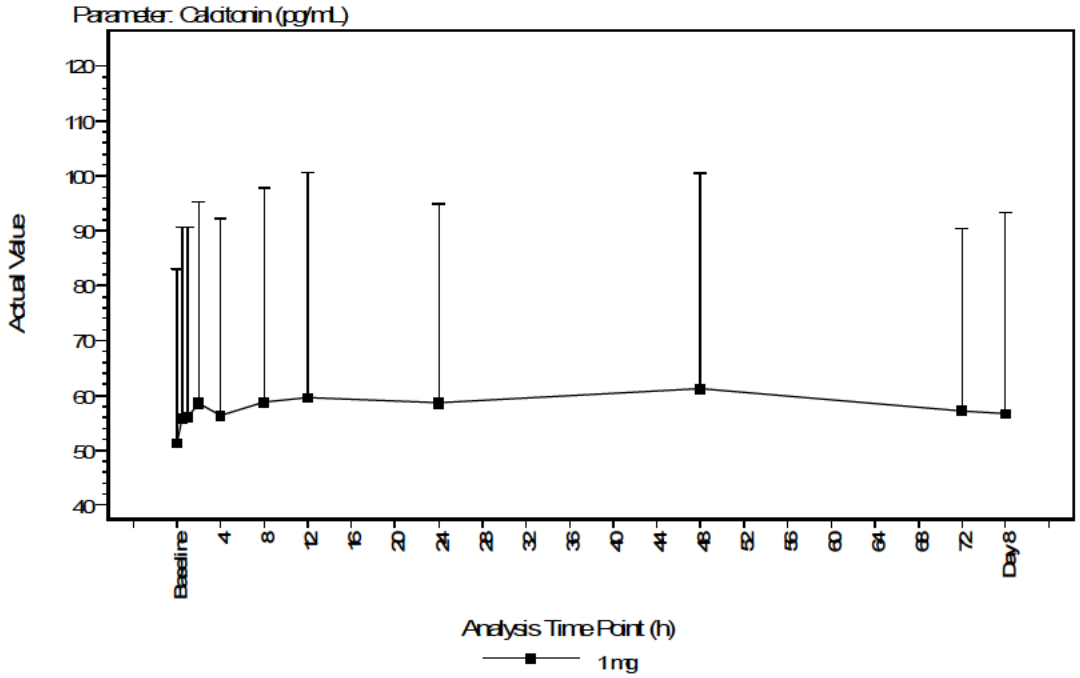
Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.6-2

8）カルシトニン

カルシトニン濃度の推移を図 2.7.6.6.3.2-13 に、変化率の推移を図 2.7.6.6.3.2-14 に示した。

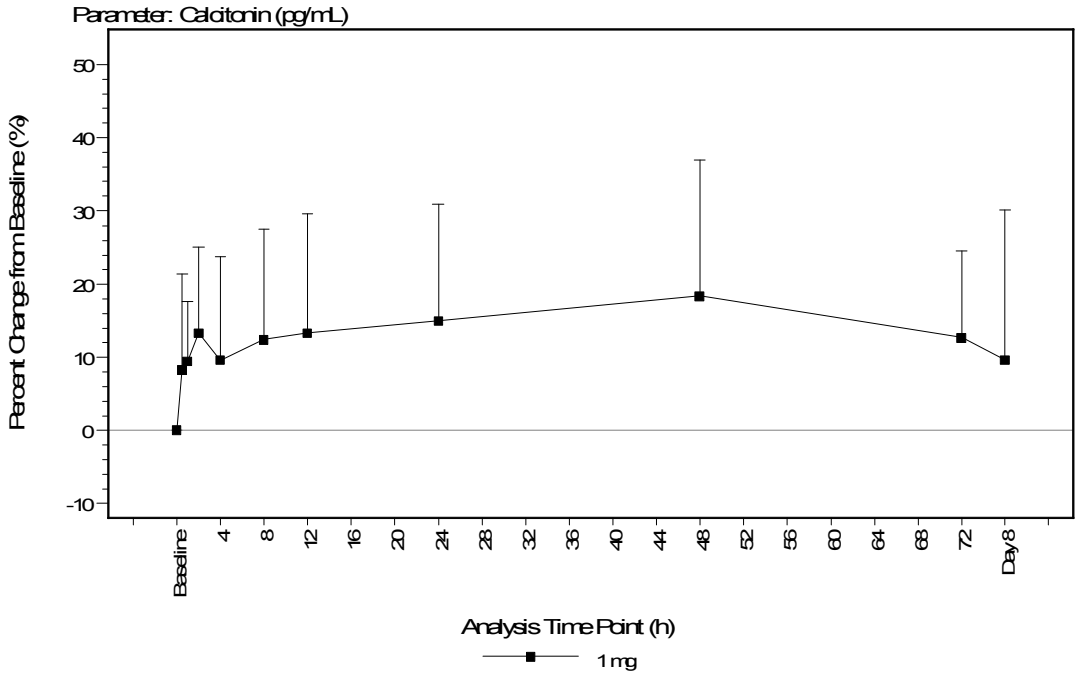
カルシトニン濃度のベースライン値は 51.3±31.7 pg/mL であった。カルシトニン濃度は治験薬投与後に上昇し、治験期間中ほぼ維持された。Day 3（投与後 48 時間）でのベースライン値からの変化量は 9.9±9.7 pg/mL であり、そのときのベースライン値に対する変化率は 18.34±18.68%であった。

図 2.7.6.6.3.2-13　カルシトニン濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.7-1

図 2.7.6.6.3.2-14　カルシトニン濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



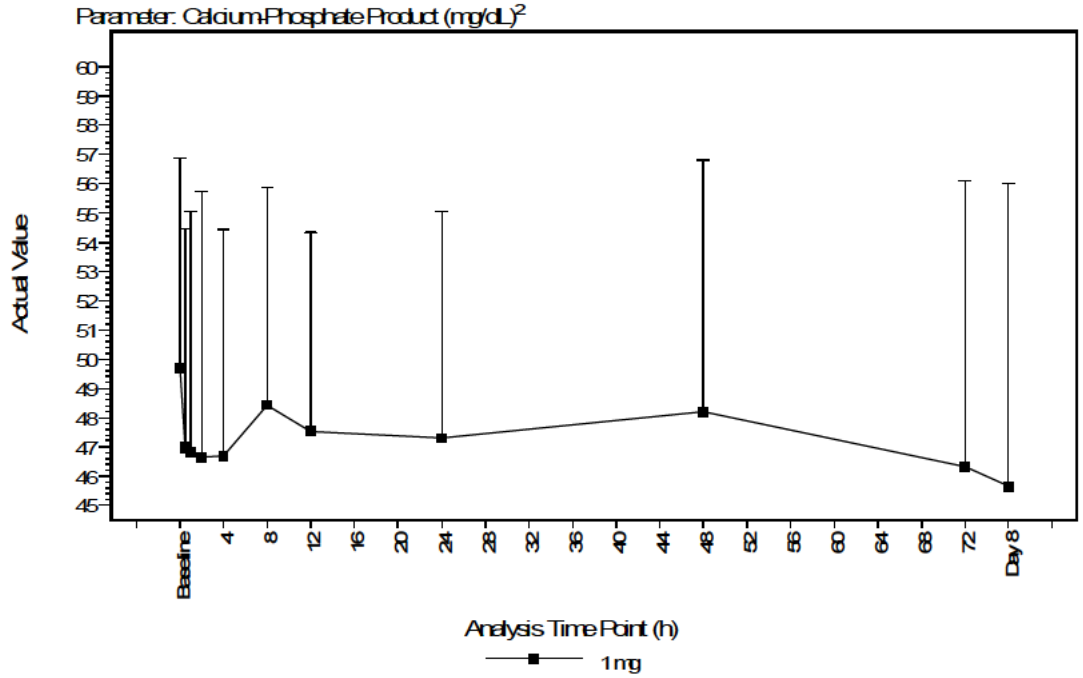
Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.7-2

9）Ca・P 積

Ca・P 濃度積の推移を図 2.7.6.6.3.2-15 に、変化率の推移を図 2.7.6.6.3.2-16 に示した。

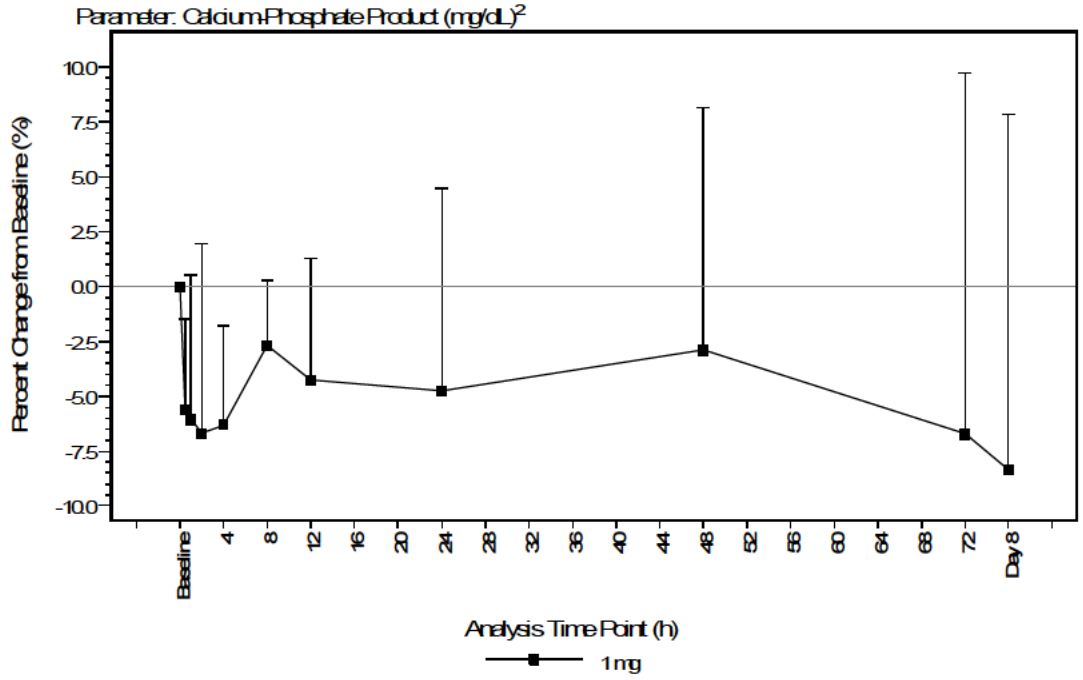
Ca・P 濃度積のベースライン値は 49.71±7.17 $(mg/dL)^2$ であった。Ca・P 濃度積は治験薬投与後に低下し、治験期間中はベースライン値未満であった。投与後 2 時間でのベースライン値からの変化量は−3.08±3.56 $(mg/dL)^2$ となり、そのときのベースライン値に対する変化率は−6.69±8.65%であった。

図 2.7.6.6.3.2-15 Ca・P 濃度積の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.8-1

図 2.7.6.6.3.2-16 Ca・P 濃度積の変化率の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.2-2 Figure 11.4.1.2.1.8-2

2.7.6.6.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.6.3.3-1 に示した。

安全性解析対象集団 9 名中 1 名（11.1%）の被験者に「腹部不快感」、「カテーテル留置部位感染」、「上気道の炎症」が発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。本治験で発現した有害事象の重症度は、いずれも「軽度」と判定された。

表 2.7.6.6.3.3-1 有害事象及び副作用発現状況

	TEAE		Drug-Related TEAE	
[SOC]	N=9		N=9	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with Any Events	1	11.1	0	
[胃腸障害]	1	11.1	0	
腹部不快感	1	11.1	0	
[感染症および寄生虫症]	1	11.1	0	
カテーテル留置部位感染	1	11.1	0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	11.1	0	
上気道の炎症	1	11.1	0	

N: Number of subjects who received study drug.
MedDRA/J version 17.1
TEAE: Treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.3.2-2 Table 12.2.2.1-1

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象は発現しなかった。

3）臨床検査及びバイタルサイン

Ca はベースラインの 9.03 mg/dL（平均値、以下同様）から、投与後 12 時間には 8.82 mg/dL に低下し、投与後 Day 3（投与後 48 時間）にはほぼベースライン値に回復した。また、P はベースラインの 5.10 mg/dL から投与後 2 時間には 4.77 mg/dL に低下し、その後は Day 8 まで 4.76～5.06 mg/dL で推移した。その他、いくつかの検査項目は治験期間中に変動したが、推移に一定の傾向があるものは認められなかった。

臨床検査項目、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図について、治験薬投与後に臨床上問題となるような変動は認められなかった。

12 誘導心電図における QTcF のベースラインからの変化量と血清補正 Ca 濃度の関係については、一定の傾向は認められなかった。

2.7.6.6.4 結論

PD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 1 mg を単回経口投与したときの安全性が確認された。KHK7580 1 mg 投与後の t_{max} は 4.03 時間、C_{max} は 104 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 2040.5 ng·h/mL、$t_{1/2}$ は 33.58 時間であった。また、KHK7580 の透析排液への排泄はほとんど認められなかった。更に、KHK7580 投与後に、intact PTH 濃度、whole PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度、Ca・P 濃度積が低下すること及びカルシトニン濃度が上昇することが確認された。

2.7.6.7 肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（試験番号：7580-008）（5.3.3.3-1）

2.7.6.7.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK7580 の肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験
実施国（施設数）	日本（3）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験の目的	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を検討することを主要目的とし、副次的に安全性及び薬力学を検討する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	本治験は、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た、第 I 相、多施設共同、非盲検、ランダム化、単回経口投与試験とした。 本治験では、文書による同意を取得した被験者を該当する以下の群に組み入れた。 A 群：軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A の肝硬変患者） B 群：中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B の肝硬変患者） H 群：年齢※1（±10 歳）、性別、体重※2（±20%）に応じて、A 群又は B 群の被験者と 1：1 で対応させた健康成人 ※1：同意取得時の年齢とした。 ※2：事前検査時の体重とした。 治験責任医師等は、文書による同意を取得した被験者を対象に、治験薬投与前 4 週以内に事前検査を実施した。適格性が確認された被験者は、治験薬投与の前日（Day −1）までに入院し、Day 1（朝食後）に KHK7580 1 mg を単回経口投与した。Day 3 に所定の観察・検査が終了し、入院での経過観察が必要となるような臨床的異常が認められないと治験責任医師等が判断した場合に退院した。その後、Day 4 及び Day 8 の規定来院日に再来院し、所定の観察・検査を受けた。
被験者数	**計画時** A 群（軽度肝機能障害患者）：6 名 B 群（中等度肝機能障害患者）：6 名 H 群（健康成人）：12 名（HA 群 6 名、HB 群 6 名※） ※軽度肝機能障害患者 A 群にマッチングさせた健康成人 H 群を HA 群、中等度肝機能障害患者 B 群にマッチングさせた健康成人 H 群を HB 群とした。 **設定根拠** 実施可能性を考慮し、軽度肝機能障害患者、中等度肝機能障害患者、健康成人の被験者数をそれぞれ 6、6、12 名と設定した。 なお、この被験者数で実施した場合、7580-001 試験の KHK7580 1 mg 投与被験者（健康成人男性）での結果を参考に、$\ln(C_{max})$及び $\ln(AUC_{0-\infty})$の標準偏差をそれぞれ 0.26 及び 0.30、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$がそれぞれ対数正規分布に従うと仮定し、健康成人に対する肝機能障害患者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の真の比がそれぞれ 1.5 であった場合には、パラメータの比の両側 90%信頼区間下限が 1 を超える確率はそれぞれ 90 及び 82%となる。

項目	内容
	解析時 治験薬投与被験者数： 24 名（A 群 6 名、B 群 6 名、H 群 12 名（HA 群 6 名、HB 群 6 名）） 薬物動態解析対象集団： 24 名（A 群 6 名、B 群 6 名、H 群 12 名（HA 群 6 名、HB 群 6 名）） 安全性解析対象集団： 24 名（A 群 6 名、B 群 6 名、H 群 12 名（HA 群 6 名、HB 群 6 名））
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 軽度及び中等度日本人肝機能障害患者、日本人健康成人男女（肝機能障害患者に対して年齢は±10 歳、性別は 100%、体重は±20%でマッチングした） **組入れ基準** 本治験に組み入れられる被験者は、以下の条件をすべて満たすものとした。 **全被験者** 1） 本治験への参加に関し、本人からの自由意思による文書による同意が得られている者 2） 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の男女 **健康成人** 事前検査の肝機能検査値（AST、ALT、γ-GTP、ALP、T-bil、Alb）において、臨床的に問題となる異常が認められない者 **肝機能障害患者** 1） Child-Pugh 分類で A 又は B に該当する肝硬変患者 2） 肝硬変が、画像診断結果（超音波エコー、CT、MRI のいずれか）から確認できる者 **除外基準** 下記のいずれかに該当する者は、本治験には組み入れないこととした。 **全被験者** 1） 事前検査の血液生化学検査における血清 Ca 濃度が施設基準値の下限を逸脱した者。ただし、事前検査の血清 Alb 値（血液生化学検査-2）が 4.0 g/dL 未満の場合には、次の式に従って血清 Ca 濃度の補正を行う。※ 血清補正 Ca 濃度（mg/dL）=実測血清 Ca 濃度（mg/dL）+4−血清 Alb 値（g/dL） ※治験実施計画書第 1.1 版（2014 年 12 月 12 日作成）より、肝機能障害患者の病態（低アルブミン）に合わせるため、補正する旨を追記した。 2） 治験薬投与前 14 日以内に併用薬又は治療計画の変更を行った者 3） QT 延長の既往歴又は家族歴を有する者（先天性 QT 延長症候群等） 4） 事前検査において、12 誘導心電図で QT 間隔測定に適さない心電図波形形状が認められると治験責任医師等が判断した者 5） 治験薬投与前 14 日以内にチトクローム P450（CYP）の中程度以上の *in vivo* 阻害薬又は *in vivo* 誘導薬（グレープフルーツ及びセントジョーンズワートを含有する飲食物並びに喫煙を含む）を使用した者 6） 治験薬投与前 4 ヵ月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、治験薬を投与又は未承認医療機器を使用された者 7） 治験薬投与前 3 ヵ月以内に手術を受けた者又は 200 mL 以上の採血（献血、成分献血を含む）をした者 8） アルコール又は薬物依存症の者 9） 妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性を有する者（妊娠検査で陽性又は避妊をしていない者）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者。ただし､別の医学的理由を伴わずに最終月経から 12 ヵ月以上経過した場合、妊娠の可能性はないものとする。

項目	内容
	10） 重篤な薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する者 11） 事前検査実施前 8 週間以内に入院が必要となる感染症に罹患した者 12） 過去に KHK7580 の投与を受けた者 13） その他、治験責任医師等が本治験への参加に対して好ましくないと判断した者 **健康成人** 1） 治療を必要とする現病を有し、治験責任医師等により治験参加が困難と判断された者 2） 事前検査における感染症の検査結果において、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、梅毒、HTLV-1 抗体いずれかの結果が陽性の者 **肝機能障害患者** 1） 重大な神経疾患、腎疾患、心血管疾患、消化器疾患（肝疾患を除く）、肺疾患、血液疾患、免疫疾患、精神疾患の既往歴又は現病を有し、治験参加が困難と治験責任医師等が判断した者 2） 胆汁性肝硬変又は肝外胆汁うっ滞が認められる者 3） 明らかな肝癌を合併する者 4） 重度の腹水が認められる者 5） 重度の肝性脳症を合併する者（昏睡度分類（犬山シンポジウム（1981 年））で III 以上） 6） 出血の危険の高い食道静脈瘤を有している者（食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準（日本門脈圧亢進症学会）で RC2 以上） 7） 治験薬投与前 14 日以内に肝疾患の臨床症状の悪化がみられた者 8） 事前検査の感染症検査で、HIV 抗原・抗体、梅毒、HTLV-1 抗体のいずれかの結果が陽性の者
使用薬剤	KHK7580：1 mg 錠（ロット [redacted]）
用法・用量、投与期間	食後 30 分以内に坐位にて水 150～200 mL とともに KHK7580 1 mg を単回経口投与した。
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.7.1-1に示す。
評価項目	**主要評価項目**： 薬物動態 • 血漿中 KHK7580 濃度 • 薬物動態パラメータ • 血漿中タンパク結合率 **副次評価項目**： 安全性 • 有害事象及び副作用 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 心電図検査 薬力学 • intact PTH、血清補正 Ca、P
統計手法	原則として、カテゴリカルデータは度数と割合を示し、連続量は基本統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を示した。薬物動態パラメータについては、基本統計量に加え、変動係数、幾何平均値も示した。 **薬物動態の解析**： 血漿中 KHK7580 濃度データは一覧とし、採血時点ごとの基本統計量を群別に示すとともに、推移図を作成した。

項目	内容
	血漿中 KHK7580 濃度を用いて、t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、$t_{1/2}$ 等を被験者ごとに算出し、これらの薬物動態パラメータを一覧とし、基本統計量を群別に示した。 血漿中タンパク結合率は一覧とし、採血時点ごとの基本統計量を群別に示した。 **安全性の解析**： すべての有害事象を一覧表にまとめた。治験薬投与後に発現した有害事象は MedDRA/J version 18.0 の PT 及び SOC 別に発現被験者数及び発現割合を群別に示した。また、副作用についても有害事象と同様に集計した。 血液学的検査、血液生化学検査、凝固線溶系検査、尿検査は検査値を一覧に示した。また、計量値検査項目については、検査時点ごとの基本統計量を群別に示し、推移図も作成した。 体重、バイタルサイン、12 誘導心電図は検査結果を一覧に示した。また、計量値検査項目については、検査時点ごとの基本統計量を群別に示し、推移図も作成した。 **薬力学の解析**： intact PTH、血清補正 Ca、P は検査結果を一覧に示した。また、検査時点ごとの基本統計量を群別に示し、推移図も作成した。

表2.7.6.7.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

経過日数（Day）		−28 ～−2	−2	−1							1												2			3	4	8	中止時
時刻		事前検査		8時30分	9時	11時	13時	17時	19時	21時	投与前	8時30分	9時	9時30分	10時	11時	12時	13時	17時	19時	21時	9時	13時	19時	9時	9時	−	
経過時間（時間）				−24 5	−24	−22	−20	−16	−14	−12		−0.5	0	0.5	1	2	3	4	8		12	24			48	72		
入院[a]			◀- - -	◀																						▶	- - ▶		
同意取得	○												○																
治験薬投与																													
食事[b]				○			○		○			○						○		○		○	○	○	○				
被験者背景		○																											
医師の診察及び問診		○		○							○		◀													▶	○	○	○
身長		○[f]																											
体重		○																										○	○
バイタルサイン		○									○				○	○		○	○		○	○			○	○	○	○
12誘導心電図		○[g]				○	○	○		○	○					○		○	○		○	○			○	○	○[g]	○[h]
血液学的検査、血液生化学検査-1		○									○											○			○	○	○	○
血液生化学検査-2		○									○			○	○	○	○	○	○		○	○			○	○	○	○
血漿中薬物濃度											○			○	○	○	○	○	○		○	○			○	○		○[i]
血漿中タンパク結合率																○			○									
薬力学的検査											○			○	○	○	○	○	○		○	○			○	○		○[i]
凝固線溶系検査[c]		○																											
尿検査		○									○											○			○	○	○	○
妊娠検査[d]		○																											
感染症検査		○																											
ゲノム薬理学的検査用血液検体の保存[e]											○																		
併用薬の確認		◀																									▶		
有害事象													◀														▶		

時刻及び経過時間は治験薬を午前 9 時に投与したと想定した場合の目安
a：入院期間は Day −1 から Day 3 までの 3 泊 4 日とし、必要に応じて期間を延長することを許容した。
b：肝機能障害患者に限り、治験責任医師等が治療上必要と判断した食事の摂取及び栄養療法の実施は可とした。
c：肝機能障害患者のみ　d：妊娠可能な女性のみ。ただし、別の医学的理由を伴わずに最終月経から 12 ヵ月以上経過した場合、妊娠の可能性はないものとした。
e：血液検体の保存と使用に関する同意が得られた患者のみ実施した。　f：事前検査～Day −1 までに実施した。
g：心電図データ解析の実施は不要とし、治験実施医療機関での安全性評価のみ実施した。
h：Day 4（投与後 72 時間）の採血を終了した後に中止した場合は、心電図データ解析の実施は不要とすることとした。
i：Day 4（投与後 72 時間）の採血を終了した後に中止した場合は実施不要とすることとした。

2.7.6.7.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7.2-1に示した。

A 群の軽度肝機能障害患者にマッチングさせた健康成人を HA 群、B 群の中等度肝機能障害患者にマッチングさせた健康成人を HB 群とし、両群を合わせて H 群とした。肝機能障害患者である A 群及び B 群の各 6 名、健康成人である H 群の 12 名（HA 群 6 名、HB 群 6 名）に治験薬を投与した。いずれの群においても治験薬投与後中止した被験者は認められず、すべての被験者が治験を完了した。

表2.7.6.7.2-1 被験者の内訳

被験者数（割合）

	Group									
	A		HA		B		HB		H	
Received Study Drug	6	(100.0%)	6	(100.0%)	6	(100.0%)	6	(100.0%)	12	(100.0%)
Discontinued	0		0		0		0		0	
Completed the Study	6	(100.0%)	6	(100.0%)	6	(100.0%)	6	(100.0%)	12	(100.0%)

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; Group H, all healthy subjects.
Source: 5.3.3.3-1 Table 10.1-1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団、薬力学解析対象集団（同一集団）24 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7.2-2に示した。また、同意取得時の年齢（±10 歳）、性別、事前検査時の体重（±20%）に応じて、A 群又は B 群の被験者と健康成人を 1：1 で対応させた内訳を表 2.7.6.7.2-3に示した。

性別は女性が A 群及び HA 群で各 3 名（50.0%）、B 群及び HB 群で各 1 名（16.7%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、A 群及び HA 群でそれぞれ 65.0±8.9 及び 63.3±8.1 歳、B 群及び HB 群でそれぞれ 59.5±10.3 及び 58.8±9.4 歳であった。体重は、A 群及び HA 群でそれぞれ 59.0±13.4 及び 55.9±8.5 kg、B 群及び HB 群でそれぞれ 65.0±10.7 及び 63.3±6.5 kg であった。BMI は、A 群及び HA 群でそれぞれ 23.4±5.1 及び 20.5±3.1 kg/m^2、B 群及び HB 群でそれぞれ 24.4±3.7 及び 23.8±2.1 kg/m^2 であった。

表2.7.6.7.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値

	Group				
	A N=6	HA N=6	B N=6	HB N=6	H N=12
Sex					
Female	3 (50.0%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (33.3%)
Male	3 (50.0%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	8 (66.7%)
Age (years)					
N	6	6	6	6	12
Mean	65.0	63.3	59.5	58.8	61.1
SD	8.9	8.1	10.3	9.4	8.7
Min	50	53	47	44	44
Median	67.0	64.5	60.5	60.0	61.5
Max	74	72	75	72	72
<65	2 (33.3%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	8 (66.7%)
>=65	4 (66.7%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (33.3%)
Height (cm)					
N	6	6	6	6	12
Mean	158.70	165.10	163.58	163.15	164.13
SD	8.27	6.59	9.68	4.81	5.60
Min	148.5	154.8	150.4	155.0	154.8
Median	158.45	166.20	163.55	165.20	165.75
Max	169.2	173.0	176.1	166.9	173.0
Weight (kg)					
N	6	6	6	6	12
Mean	58.98	55.90	65.03	63.28	59.59
SD	13.39	8.47	10.70	6.49	8.16
Min	39.8	45.1	49.6	52.7	45.1
Median	60.40	56.25	67.60	66.10	60.65
Max	74.0	66.9	76.0	69.7	69.7
BMI (kg/m^2)					
N	6	6	6	6	12
Mean	23.40	20.53	24.35	23.77	22.15
SD	5.08	3.14	3.65	2.05	3.04
Min	17.7	17.6	18.2	21.6	17.6
Median	23.85	19.85	25.00	23.80	21.85
Max	31.0	26.0	28.4	27.3	27.3
Current Smoking Status (cigarettes/day)					
None	4 (66.7%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)
>=10 to <20	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>=20	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

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; Group H, all healthy subjects.
SD：標準偏差
Source: 5.3.3.3-1 Table 11.2-1

表2.7.6.7.2-3 肝機能障害患者と健康成人を対比したマッチングの内訳

Group	Subject ID	Sex	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m^2)	Current Smoking Status (cigarettes/day)
A	01-A01	M	72	162.3	68.6	26	>=20
HA	01-H01	M	72	167.2	58.4	20.9	No
A	01-A02	M	60	165.8	68.7	25	No
HA	01-H02	M	67	169.9	62.9	21.8	No
A	02-A01	F	69	151.8	52.2	22.7	No
HA	02-H01	F	62	165.2	48	17.6	No
A	02-A02	F	74	148.5	39.8	18	No
HA	02-H02	F	71	154.8	45.1	18.8	No
A	03-A01	F	65	154.6	74	31	No
HA	03-H01	F	55	160.5	66.9	26	No
A	03-A02	M	50	169.2	50.6	17.7	>=10 to <20
HA	03-H03	M	53	173	54.1	18.1	No
B	01-B01	M	47	172.1	76	25.7	No
HB	01-H03	M	44	166.3	66.8	24.2	No
B	01-B02	M	64	176.1	69.7	22.5	No
HB	01-H04	M	63	166.8	65.4	23.5	No
B	02-B01	M	57	155.8	65.5	27	No
HB	02-H03	M	59	166.9	67	24.1	No
B	02-B02	F	75	150.4	54.9	24.3	No
HB	02-H04	F	72	155	52.7	21.9	No
B	02-B03	M	50	162	74.5	28.4	>=20
HB	02-H05	M	54	159.8	69.7	27.3	No
B	03-B01	M	64	165.1	49.6	18.2	No
HB	03-H02	M	61	164.1	58.1	21.6	No

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; Group H, all healthy subjects.
Source: 5.3.3.3-1 Table 11.2-2

2.7.6.7.3 試験結果

2.7.6.7.3.1 薬物動態

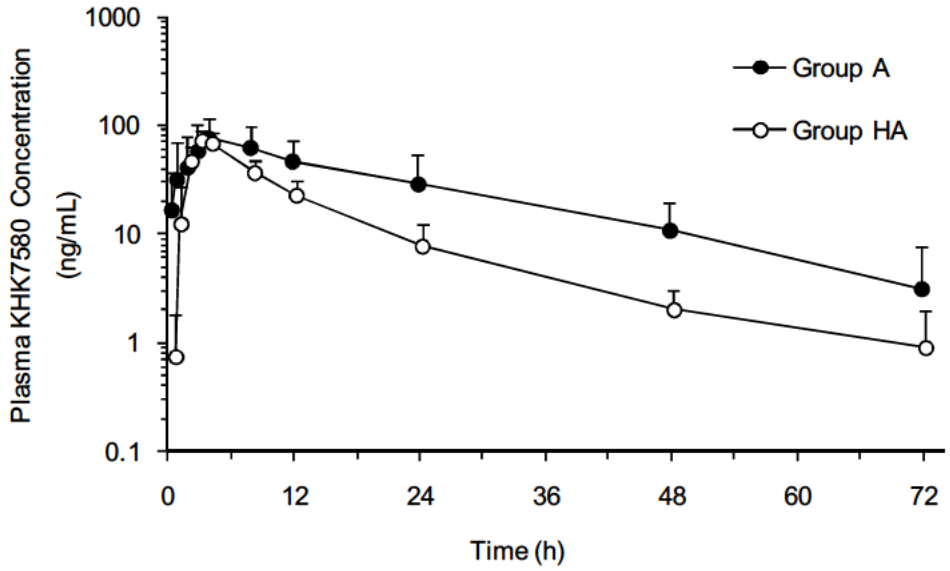
1）血漿中 KHK7580 濃度推移及び薬物動態パラメータ

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 濃度を重ねた推移図を肝機能障害患者の群別に作成し、図 2.7.6.7.3.1-1に示した。また、血漿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの基本統計量の要約を表 2.7.6.7.3.1-1に示した。

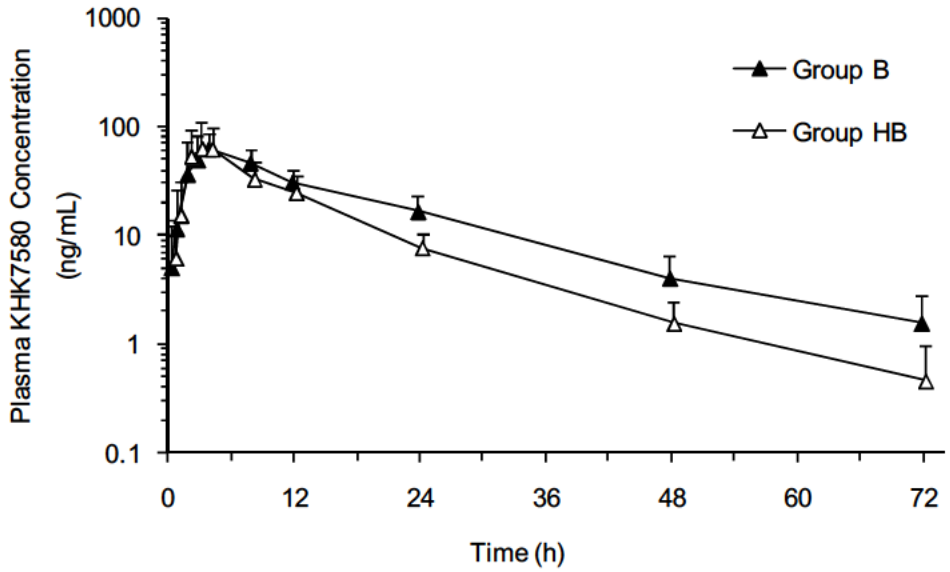
C_{max}（平均値±標準偏差）は、A 群では 83.7±36.7 ng/mL、HA 群では 75.8±17.3 ng/mL、B 群では 67.6±25.2 ng/mL、HB 群では 74.4±34.4 ng/mL であった。$AUC_{0-\infty}$ は、A 群では 1861.4±1265.1 ng·h/mL、HA 群では 853.0±231.3 ng·h/mL、B 群では 1129.8±409.4 ng·h/mL、HB 群では 884.5±312.8 ng·h/mL であった。

図2.7.6.7.3.1-1 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）

（A 群及び HA 群）



（B 群及び HB 群）



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
Source: 5.3.3.3-1 Figure 11.4.1.1.1-1

表2.7.6.7.3.1-1 血漿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの基本統計量

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}: 中央値 (最小値, 最大値)

C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, CL/F, V_z/F: 平均値±標準偏差

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 11.4.1.1.1-1

2）血漿中 KHK7580 の薬物動態パラメータの比

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。

3）血漿中タンパク結合率

KHK7580 の血漿中タンパク結合率の平均値は、A 群では 98.0～98.1%、HA 群では 98.0～98.1%、B 群では 97.9～98.1%、HB 群では 97.9～98.2%であり、健康成人と肝機能障害患者で血漿中タンパク結合率に差は認められなかった。

2.7.6.7.3.2 薬力学

1）intact PTH

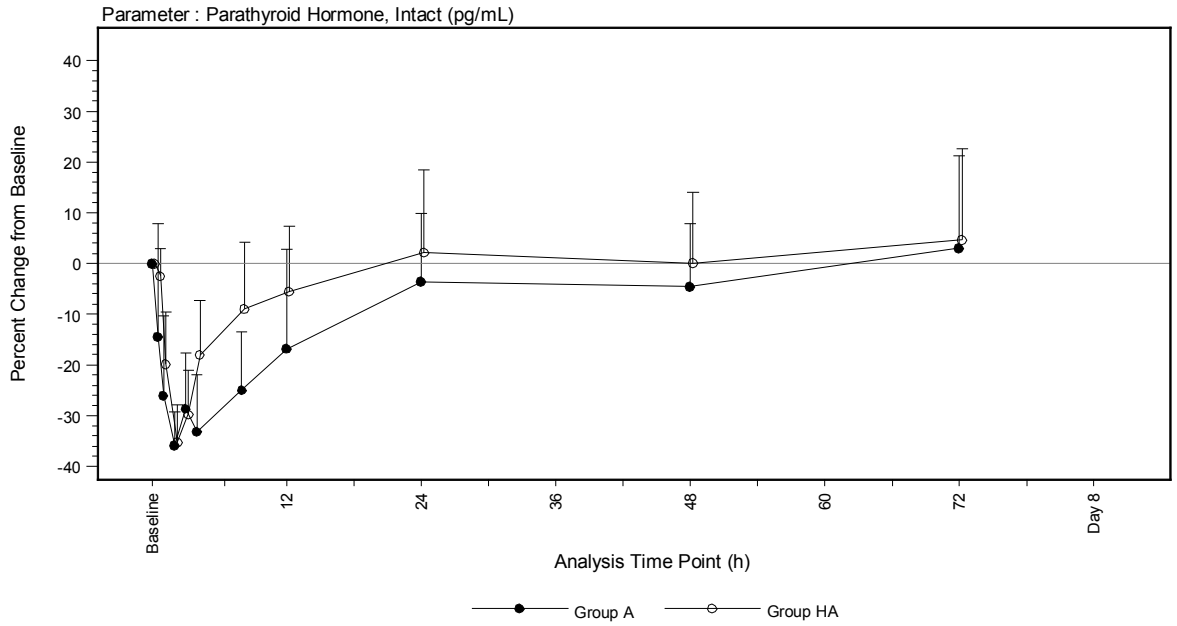
肝機能障害患者及びマッチングした健康成人における intact PTH 濃度を重ねた推移図を肝機能障害患者の群別に作成し、図 2.7.6.7.3.2-1に示した。

intact PTH 濃度のベースライン値は A 群、HA 群、B 群、HB 群それぞれ 39.8±9.6、34.5±5.1、31.8±7.0、53.2±15.3 pg/mL であった。

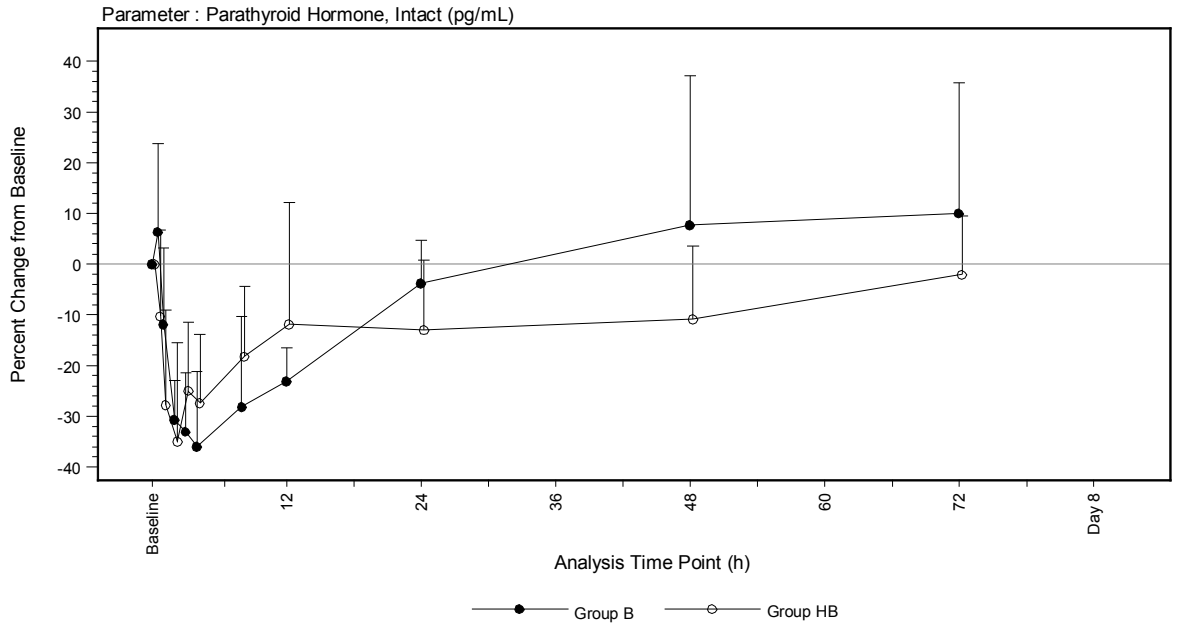
KHK7580 投与後、intact PTH 濃度はいずれの群でも一過性に低下し、ベースライン値に対する減少はおおむね投与 2 時間後に最大となった。投与 2 時間後の変化率は、A 群、HA 群、B 群、HB 群でそれぞれ−35.81±6.51%、−35.23±7.37%、−30.74±7.81%、−34.95±19.43%であり、いずれの群でも同様であった。投与 4～12 時間後では、A 群及び B 群の方が、HA 群及び HB 群よりも intact PTH 濃度は低く推移した。その後、Day 2（投与 24 時間後）の変化率はそれぞれ−3.59±13.55%、2.21±16.31%、−3.75±8.37%、−12.92±13.65%となり、いずれの群でもおおむねベースライン値まで回復した。

図2.7.6.7.3.2-1 intact PTH 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）

（A 群及び HA 群）



（B 群及び HB 群）



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; Group H, all healthy subjects.
Source: 5.3.3.3-1 Figure 11.4.1.2.1.1-1

2）補正 Ca

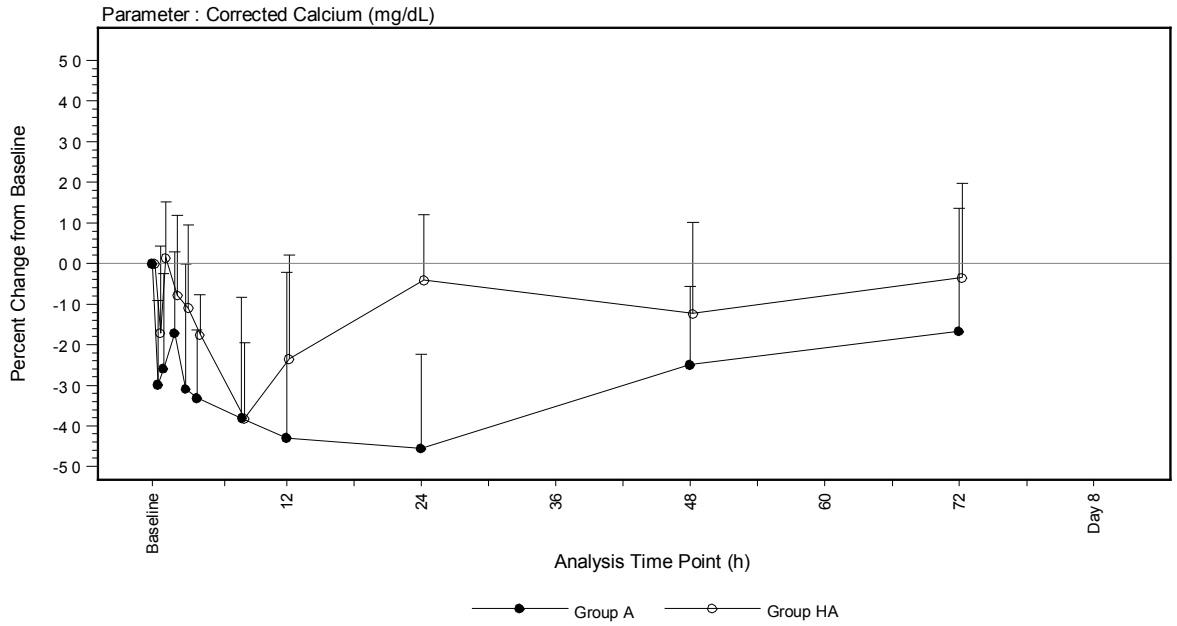
肝機能障害患者及びマッチングした健康成人における血清補正 Ca 濃度のベースラインからの変化率を重ねた推移図を肝機能障害患者の群別に作成し、図 2.7.6.7.3.2-2に示した。

血清補正 Ca 濃度のベースライン値は A 群、HA 群、B 群、HB 群それぞれ 9.27±0.44、9.04±0.29、9.43±0.3、9.00±0.13 mg/dL であった。

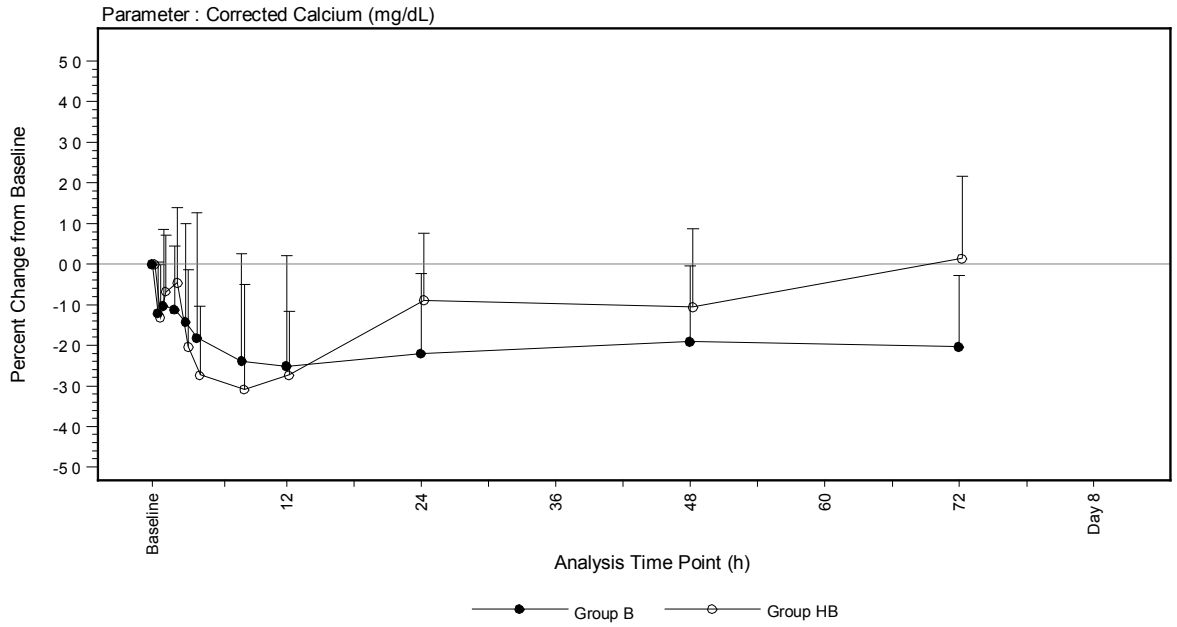
KHK7580 投与後、血清補正 Ca 濃度はいずれの群でも低下し、肝機能障害患者においては投与 12～24 時間後、健康成人においては投与 8 時間後に最低値を示した。血清補正 Ca 濃度のベースライン値に対する変化率は、A 群−4.55±2.31%（投与 24 時間後）、HA 群−3.82±1.86%（投与 8 時間後）、B 群−2.51±2.71%（投与 12 時間後）、HB 群−3.09±2.59%（投与 8 時間後）で最も低値を示し、すべての群で同様であった。Day 2（投与 24 時間後）以降では、A 群及び B 群の方が、HA 群及び HB 群よりも血清補正 Ca 濃度は低く推移した。また、血清補正 Ca 濃度のベースライン値からの変化量は、Day 4（投与 72 時間後）で A 群 −0.17±0.30、HA 群 −0.03±0.21、B 群 −0.20±0.17、HB 群 0.01±0.18 mg/dL であり、いずれの群でも回復傾向にあった。

図2.7.6.7.3.2-2 血清補正 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）

（A 群及び HA 群）



（B 群及び HB 群）



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; Group H, all healthy subjects.
Source: 5.3.3.3-1 Figure 11.4.1.2.1.2-1

3）P

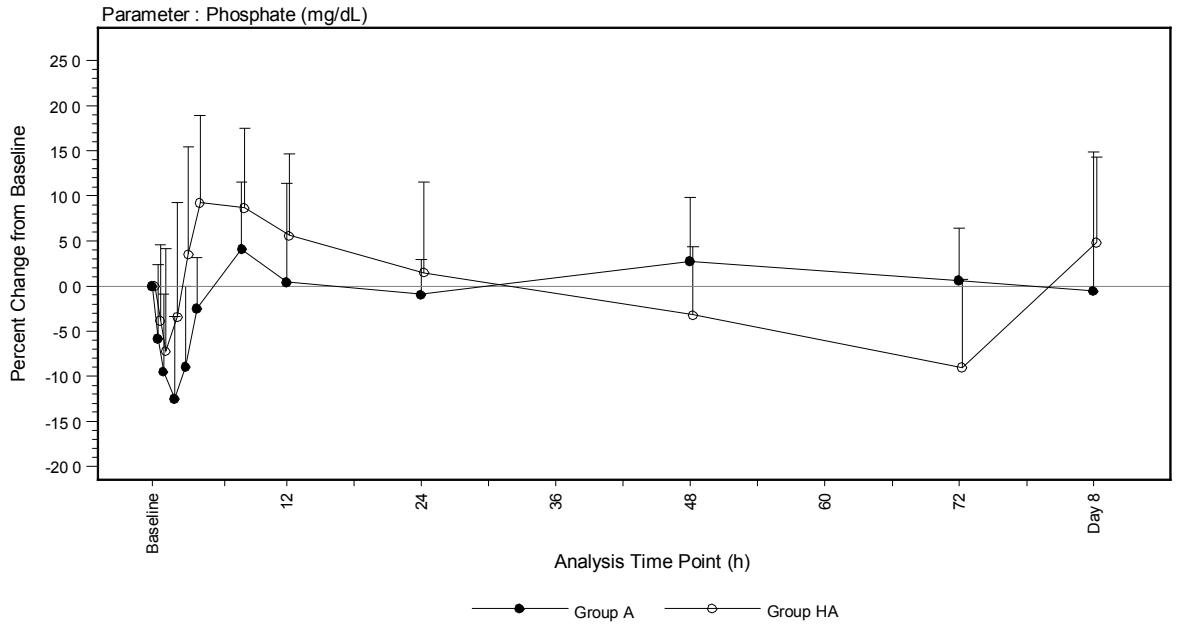
肝機能障害患者及びマッチングした健康成人における血清 P 濃度のベースラインからの変化率を重ねた推移図を肝機能障害患者の群別に作成し、図 2.7.6.7.3.2-3に示した。

血清 P 濃度のベースライン値は A 群、HA 群、B 群、HB 群それぞれ 3.60±0.39、3.53±0.41、3.22±0.51、3.38±0.72 mg/dL であった。

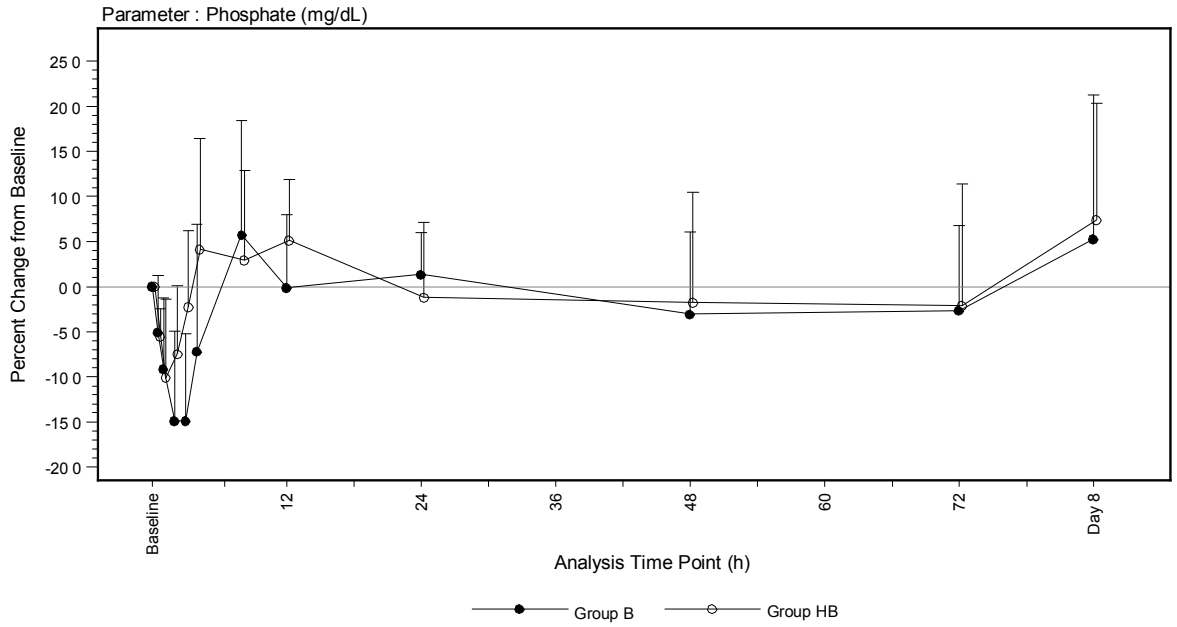
KHK7580 投与後、血清 P 濃度はいずれの群でも一過性に低下し、肝機能障害患者では投与 2～3 時間後、健康成人では投与 1 時間後に最低値を示した。血清 P 濃度のベースライン値に対する変化率は、A 群 −12.51±9.08%（投与 2 時間後）、HA 群 −7.19±11.37%（投与 1 時間後）、B 群 −14.89±9.66%（投与 3 時間後）、HB 群 −10.11±8.69%（投与 1 時間後）で最も低値を示し、健康成人と肝機能障害患者で顕著な差は認められなかった。その後、肝機能障害患者では投与 4 時間後、健康成人では投与 3 時間後におおむねベースライン値まで回復した。

図2.7.6.7.3.2-3 血清 P 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）

（A 群及び HA 群）



（B 群及び HB 群）



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; Group H, all healthy subjects.
Source: 5.3.3.3-1 Figure 11.4.1.2.1.3-1

4）Ca・P 積

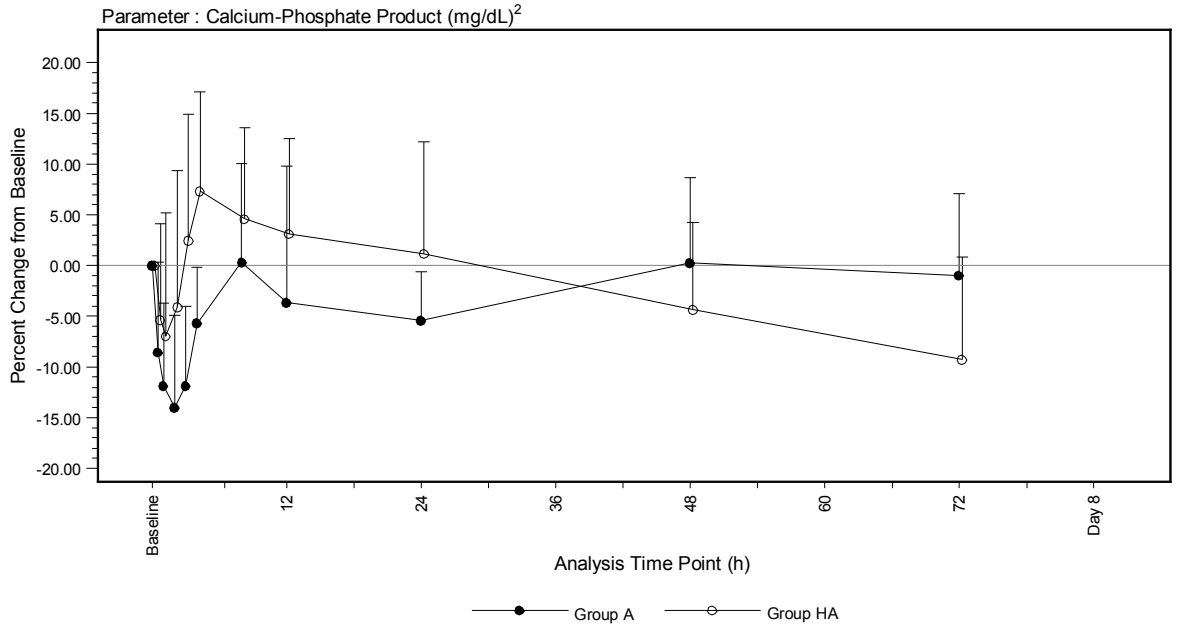
肝機能障害患者及びマッチングした健康成人における血清補正 Ca・P 濃度積のベースラインからの変化率を重ねた推移図を肝機能障害患者の群別に作成し、図 2.7.6.7.3.2-4に示した。

血清補正 Ca・P 濃度積のベースライン値は A 群、HA 群、B 群、HB 群それぞれ 33.42±4.47、31.92±4.42、30.34±5.10、30.42±6.80 $(mg/dL)^2$ であった。

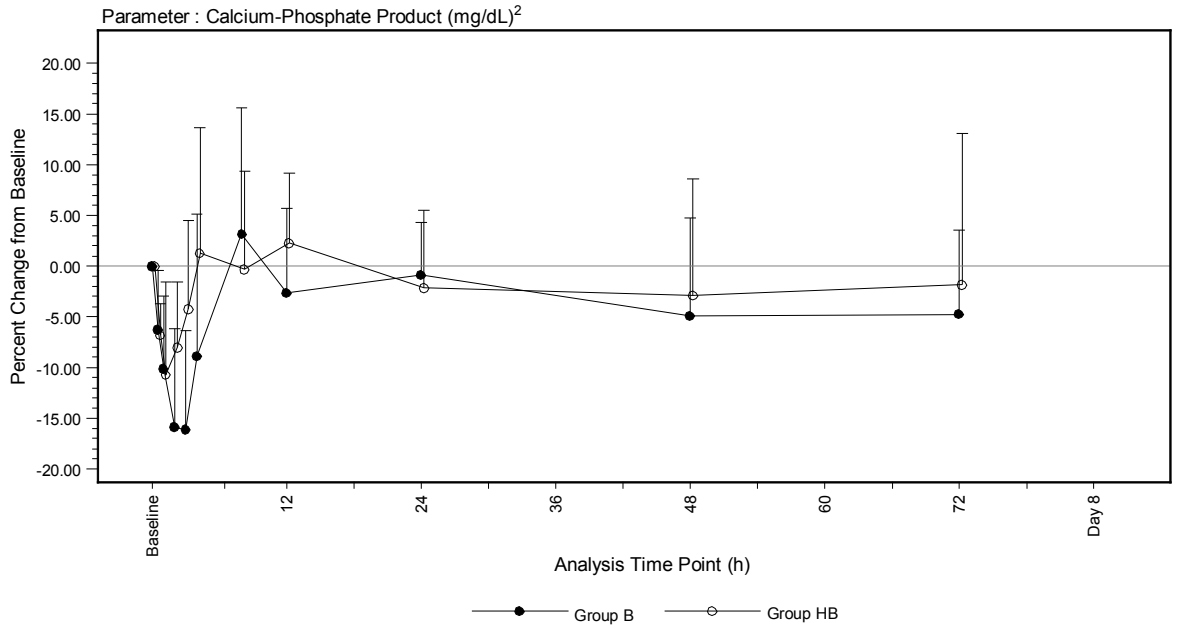
KHK7580 投与後、血清補正 Ca・P 濃度積はいずれの群でも低下し、投与 2 時間後のベースライン値に対する変化率は、A 群、HA 群、B 群、HB 群それぞれ−14.01±9.07%、−4.09±13.46%、−15.86±9.72%、−7.99±6.44%であった。その後、血清補正 Ca・P 濃度積は投与 8 時間後にすべての群でベースライン値まで回復した。

図2.7.6.7.3.2-4 血清補正 Ca・P 濃度積の変化率の推移（平均値+標準偏差）

（A 群及び HA 群）



（B 群及び HB 群）



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; Group H, all healthy subjects.
Source: 5.3.3.3-1 Figure 11.4.1.2.1.4-1

2.7.6.7.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.7.3.3-1に示した。

有害事象は A 群の 6 名中 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 6 名中 1 名（16.7%）に「口唇びらん」が発現した。このうち、A 群に発現した「軟便」は副作用とされた。なお、H 群では有害事象は発現しなかった。

発現した有害事象及び副作用の重症度はいずれも「軽度」と判定された。

表2.7.6.7.3.3-1 有害事象及び副作用の発現状況

[SOC]	Group					
	A N=6		B N=6		H N=12	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Any TEAEs	2	33.3	1	16.7	0	
[胃腸障害]	1	16.7	1	16.7	0	
口唇びらん	0		1	16.7	0	
軟便	1	16.7	0		0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	16.7	0		0	
上気道の炎症	1	16.7	0		0	
[皮膚および皮下組織障害]	1	16.7	0		0	
アトピー性皮膚炎	1	16.7	0		0	
Subjects with Any Drug-Related TEAEs	1	16.7	0		0	
[胃腸障害]	1	16.7	0		0	
軟便	1	16.7	0		0	

Group A, mild hepatic impairment with Child-Pugh A; Group B, moderate hepatic impairment with Child-Pugh B; Group H, all healthy subjects.
MedDRA/J version 18.0
Source: 5.3.3.3-1 Table 12.2.2.1-1

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象は発現しなかった。

3）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査値について、CK は、肝機能障害の有無にかかわらず、すべての群において治験薬投与後 Day 4（投与後 72 時間）まで若干低下し、その後 Day 8 で上昇傾向を示した。この CK の上昇は退院後の運動量の増加によるものと考えられ、日常生活の運動に伴う変動の範囲内でることから、臨床的に問題はないと判断された。

12 誘導心電図について、健康成人では QTcF 及び QTcB のベースラインからの変化量の平均値がそれぞれ 5 msec を超えたものの、肝機能障害患者ではベースラインからの変化量の平均値はほぼすべての時点で 5 msec を下回った。また、QTcF のベースラインからの変化量と血清補正 Ca 濃度の関係については、肝機能障害患者及び健康成人で一定の傾向は認められなかった。

その他、臨床検査項目、バイタルサイン、身長、体重、12 誘導心電図について、KHK7580 投与後に臨床上問題となるような変動は認められなかった。

2.7.6.7.4 結論

軽度又は中等度の肝機能障害患者及び健康成人を対象に、KHK7580 1 mg を単回経口投与したときの薬物動態、安全性、薬力学を検討した。肝機能障害患者での KHK7580 の C_{max} は健康成人と同程度であり、$AUC_{0-\infty}$は健康成人より高いことが示された。また、KHK7580 の血漿中タンパク結合率は、健康成人と肝機能障害患者で差は認められなかった。安全性について、特に問題となるような有害事象は発現せず、被験者における安全性が確認された。薬力学パラメータについて、intact PTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度は、肝機能障害患者の方が健康成人よりも低く推移する時点が認められた。一方、血清 P 濃度、血清補正 Ca・P 濃度積は、肝機能障害患者と健康成人で推移に顕著な差は認められなかった。

2.7.6.8 健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験（試験番号：7580-009）（5.3.3.4-1）

2.7.6.8.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK7580 の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（チトクローム P450 を介した薬物相互作用試験）
実施国（施設数）	日本（1）
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験の目的	健康成人男性を対象として、KHK7580 6 mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与したときの、CYP を介した KHK7580 による指標薬に対する薬物相互作用を検討することを主要目的とし、副次的に安全性及び薬力学を検討する。
開発フェーズ	第 I 相
試験方法	本治験は、健康成人男性を対象とした KHK7580 6 mg の反復経口投与による非盲検、臨床薬理試験とした。指標薬は、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、タダラフィル）とした。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 回反復経口投与した。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。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：40 名（指標薬投与被験者として） **設定根拠** 本治験で用いる薬物代謝酵素の指標薬における AUC の CV（%）を以下に示した。 **薬物代謝酵素の指標薬の AUC における CV（%）** 薬物代謝酵素 / 指標薬 / AUC の CV（%） CYP1A2 / テオフィリン / 15.9% CYP2B6 / エファビレンツ / 32.4% CYP2C8 / レパグリニド / 32.6% CYP2C9 / ジクロフェナク / 18.9% CYP3A / タダラフィル / 27.5% 評価可能な被験者数を 35 名確保した場合、この被験者数は、指標薬の AUC の CV 値を 35%と仮定し、指標薬単独投与時に対する KHK7580 併用時の指標薬の AUC の真の比が 0.8、0.67 であった場合に、比の両側 90%信頼区間上限が 1 を超えない確率はそれぞれ 85%以上、99%以上となる精度である。以上より、中止脱落を約 10%見込み、目標被験者数は 40 名とした。 **解析時** 安全性解析対象集団：40 名 薬物動態解析対象集団：40 名 薬力学解析対象集団：40 名
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** 日本人健康成人男性 **組入れ基準** 1） 本試験への参加に関し、本人からの自由意思による文書同意が得られている者

項目	内容
	2） 同意取得時に 20 歳以上 40 歳未満の日本人男性 3） 事前検査時に BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の者 **除外基準** 1） 治療を必要とする現病歴を有する者 2） 指標薬投与開始前の血液生化学検査における血清 Ca 濃度が施設基準値の下限を逸脱した者 3） 事前検査における眼科学的検査において水晶体に臨床的に有意な異常を認めた者 4） 消化器系疾患（消化性潰瘍、逆流性食道炎等）の既往歴又は現病歴を有する者（ただし、虫垂炎の既往は除く） 5） 精神疾患の既往歴又は現病歴を有する者 6） アルコール若しくは薬物依存症の者又は事前検査における乱用薬物検査で全項目陰性とならなかった者 7） 症状のあるアレルギーの現病歴を有する者 8） 薬物アレルギーの既往歴又は現病歴を有する者 9） うっ血性心不全、低カリウム血症若しくは QT 間隔延長症候群の既往歴又は家族歴を有する者 10） 指標薬投与開始前の 12 誘導心電図検査で臨床的に有意な異常が認められた者 11） 各指標薬の添付文書に記載されている禁忌又は慎重投与に該当する者 12） 事前検査における感染症検査で全項目陰性とならなかった者 13） 指標薬投与開始前 2 週以内に薬剤（一般用医薬品、外用剤、ビタミン剤、漢方薬を含む）を使用した者 14） 指標薬投与開始前 1 週以内にグレープフルーツ（グレープフルーツ含有の飲食物を含む）又はセントジョーンズワート含有の飲食物を摂取した者 15） 指標薬投与開始前 2 週以内に喫煙した者又は禁煙補助剤（ニコチン含有品の咀嚼・喫食、ニコチンパッチの貼付等を含む）を使用した者 16） 指標薬投与開始前 4 ヵ月以内に医薬品の臨床試験に参加し、実際に医薬品の投与を受けた者 17） 指標薬投与開始前 3 ヵ月以内に入院した若しくは手術を受けた者、又は 200 mL 以上の採血（献血、成分献血を含む）をした者 18） 入院日から治験薬最終投与後 3 ヵ月まで単独又は組合せで使用したときに有効性の高い方法（例えば、コンドームの使用等）で避妊することに同意しなかった者 19） 過去に KHK7580 の投与を受けた者 20） その他、治験責任医師等が本治験への参加に対して好ましくないと判断した者
使用薬剤	KHK7580：2 mg 錠（ロット [redacted]）
用法・用量、投与期間	指標薬のカクテル（テオフィリン 100 mg、エファビレンツ 200 mg、レパグリニド 0.25 mg、ジクロフェナクナトリウム 25 mg、タダラフィル 5 mg）を Day 1 及び Day 18 に、水 150~200 mL とともに経口投与した。また、KHK7580 6 mg を Day 4～20 に、水 150～200 mL とともに 1 日 1 回、反復経口投与した。
検査・観察時期	観察・調査・検査スケジュールを表 2.7.6.8.1-1～表 2.7.6.8.1-3に示す。
評価項目	**主要評価項目** • 薬物動態 – 血漿中指標薬濃度 – 指標薬の薬物動態パラメータ

項目	内容
	副次評価項目 • 安全性 – 有害事象及び副作用 – 臨床検査値 – バイタルサイン – 心電図検査 – 眼科学的検査 • 薬物動態 – 血漿中 KHK7580 濃度 • 薬力学 – intact PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、P 濃度
統計手法	原則として、カテゴリカルデータは度数と割合を示し、連続量は基本統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を示した。 **薬物動態の解析** 血漿中指標薬濃度データは、指標薬ごとに、採血時点ごとの基本統計量を示した。また、血漿中指標薬濃度の推移図を作成した。指標薬の薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、$t_{1/2}$ 等）は、被験者ごとに算出し、基本統計量を示した。同一被験者における KHK7580 反復投与前後の指標薬の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$等）を算出した。更に、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間を算出した。 血漿中 KHK7580 濃度データは、採血時点ごとに一覧に示した。また、採血時点ごとの基本統計量を示した。 **安全性の解析** 本治験では、治験薬又は指標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を有害事象と定義した。すべての有害事象を一覧表にまとめた。有害事象は MedDRA/J version 18.0 の PT 及び SOC 別に発現被験者数及び発現割合を示した。また、副作用についても有害事象と同様に集計した。なお、副作用は、治験薬との因果関係が「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とした。更に、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、重篤な有害事象以外で治験薬投与の中止又は治験の中止に至った事象を「他の重要な有害事象」と定義した。 治験薬投与開始前に発現した事象について、治験薬投与開始後に重症度が悪化した場合、重篤化した場合又は治験薬の処置が中止になった場合の当該事象の重症度が悪化した、重篤化した又は治験薬の処置が中止になった日付を悪化日と定義した。 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査は検査値を一覧に示した。また、計量値検査項目については、検査時点ごとの基本統計量を示し、推移図も作成した。 体重、バイタルサイン、12 誘導心電図、眼科学的検査は検査結果を一覧に示した。また、計量値検査項目については、検査時点ごとの基本統計量を示し、推移図も作成した。 **薬力学の解析** intact PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度及び P 濃度は検査結果を一覧に示した。また、検査時点ごとの基本統計量を示し、推移図も作成した。

表2.7.6.8.1-1　観察・調査・検査スケジュール（同意取得～Day 3）

経過日数（Day）		−28～−2	−1	1													2		3
時刻[a]		事前検査	指標薬投与前日	指標薬投与前	9時	9時15分	9時30分	9時45分	10時	10時30分	11時	12時	13時	15時	17時	21時	9時	21時	9時
経過時間（時間）[b]					0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	36	48
入院			◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶
同意取得	○																		
指標薬投与					○[c]														
被験者背景		○																	
選択・除外基準		○																	
医師の診察及び問診		○	○	○	◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶
血液学的検査、血液生化学検査 1、尿検査		○	○	○													○		
血液生化学検査 2		○		○													○		
血液生化学検査 3				○															
血糖値検査							○		○	○	○								
12 誘導心電図		○		○							○			○			○		○
バイタルサイン		○		○							○			○			○		○
感染症・乱用薬物検査		○																	
身長		○																	
体重		○		○															
眼科学的検査		○																	
血漿中指標薬濃度				○		○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬の確認	◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶
有害事象					◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶

血液生化学検査-1：TP、AST、ALT、LDH、T-BIL、D-BIL、ALP、γ-GTP、ChE、CK、BUN、CRE、UA、Na、Cl、K、Mg、T-Cho、TG、Glu
血液生化学検査-2：Ca、P、Alb
血液生化学検査-3：心筋トロポニン T、CK-MB
a：Day 1 の指標薬を午前 9 時に投与したと想定した場合の目安。
b：Day 1 の指標薬投与後の経過時間。
c：絶食下で投与し、投与後 4 時間の採血終了後に食事を摂ることとした。

表2.7.6.8.1-2 観察・調査・検査スケジュール（Day 4～17）

経過日数（Day）	4			5		6			7		8		9		10		11		12			13		14		15		16		17	
時刻[a]	治験薬投与前	9時	17時	治験薬投与前	9時	治験薬投与前	9時	17時	治験薬投与前	9時	治験薬投与前	9時	治験薬投与前	9時	治験薬投与前	9時	治験薬投与前	9時	治験薬投与前	9時	17時	治験薬投与前	9時	治験薬投与前	9時	治験薬投与前	9時	治験薬投与前	9時	治験薬投与前	9時
経過時間（時間）[b]		72																												
入院	◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶
KHK7580 投与[c]		○			○		○			○		○		○		○		○		○			○		○		○		○		○
医師の診察及び問診	◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶
血液学的検査、血液生化学検査 1、尿検査	○					○													○											
血液生化学検査 2	○		○	○		○		○			○				○				○		○			○				○			
血液生化学検査 3	○														○													○			
12 誘導心電図	○			○		○			○		○		○		○		○		○			○		○		○		○		○	
バイタルサイン	○			○		○			○		○		○		○		○		○			○		○		○		○		○	
体重	○																													
血漿中指標薬濃度	○																													
血漿中 KHK7580 濃度	○																		○											
薬力学的検査	○																		○											
併用薬の確認	◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶
有害事象	◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶

血液生化学検査-1：TP、AST、ALT、LDH、T-BIL、D-BIL、ALP、γ-GTP、ChE、CK、BUN、CRE、UA、Na、Cl、K、Mg、T-Cho、TG、Glu
血液生化学検査-2：Ca、P、Alb
血液生化学検査-3：心筋トロポニン T、CK-MB
a：治験薬を午前 9 時に投与したと想定した場合の目安。
b：Day 1 の指標薬投与後の経過時間。
c：Day 1 の指標薬投与と同時刻［許容範囲：±5 分］かつ朝食後 30 分以内に投与した。

表2.7.6.8.1-3 観察・調査・検査スケジュール（Day 18～27）

経過日数（Day）	18													19			20		21	22	27	中止時
時刻[a]	投与前	9時	9時15分	9時30分	9時45分	10時	10時30分	11時	12時	13時	15時	17時	21時	治験薬投与前	9時	21時	治験薬投与前	9時	9時	9時		
経過時間（時間）[b]		0	0.25	0.5	0.75	1	1 5	2	3	4	6	8	12		24	36		48	72			
入院	◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶		
指標薬投与		○[c]																				
KHK7580 投与		○[c]													○[d]			○[d]				
医師の診察及び問診	◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶	○	○
血液学的検査、血液生化学検査 1、尿検査	○													○						○	○	○
血液生化学検査 2	○													○					○	○	○	○
血液生化学検査 3																				○		○[e]
血糖値検査				○		○	○	○														
12 誘導心電図	○							○			○			○			○		○	○	○	○
バイタルサイン	○							○			○			○			○		○	○	○	○
体重	○																			○		○
眼科学的検査																				○		○[f]
血漿中指標薬濃度	○		○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○		○	○		○			○[g]
血漿中 KHK7580 濃度	○																		○			○[f]
薬力学的検査	○																			○		○[f]
併用薬の確認	◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶
有害事象	◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶

血液生化学検査-1：TP、AST、ALT、LDH、T-BIL、D-BIL、ALP、γ-GTP、ChE、CK、BUN、CRE、UA、Na、Cl、K、Mg、T-Cho、TG、Glu
血液生化学検査-2：Ca、P、Alb
血液生化学検査-3：心筋トロポニン T、CK-MB
a：Day 18 の指標薬を午前 9 時に投与したと想定した場合の目安。
b：Day 18 の指標薬投与後の経過時間。
c：絶食下で投与し、投与後 4 時間の採血終了後に食事を摂ることとした。
d：Day 1 の指標薬投与と同時刻［許容範囲：±5 分］かつ朝食後 30 分以内に投与した。
e：Day 1 の指標薬投与後～Day 22 の採血前に中止した被験者のみ実施することとした。
f：Day 4 の治験薬投与以降に中止した被験者のみ実施することとした。
g：Day 1 の指標薬投与後～Day 4 の治験薬投与前の採血前、又は Day 18 の指標薬投与後～Day 21 の採血前に中止した被験者のみ実施することとした。

2.7.6.8.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8.2-1に示した。

40 名の被験者に治験薬及び指標薬が投与され、いずれの被験者も治験を完了した。

表2.7.6.8.2-1 被験者の内訳

	Number of Subjects	
Received Substrate Drug or Investigational Product	40	
Not Received Substrate Drug on Day 1	0	
Received Substrate Drug on Day 1	40	(100.0%)
Not Received Investigational Product	0	
Received Investigational Product	40	(100.0%)
Not Received Substrate Drug on Day 18	0	
Received Substrate Drug on Day 18	40	(100.0%)
Discontinued	0	
Completed the Study	40	(100.0%)

Percentages are based on the number of subjects who received Substrate Drug or Investigational Product.
Source: 5.3.3.4-1 Table 10.1-1

2）人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団（同一集団）40 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.8.2-2に示した。

年齢は 26.0±4.5 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、体重は 62.92±6.34 kg、BMI は 20.95±1.74 kg/m^2 であった。

表2.7.6.8.2-2　人口統計学的及び他の基準値の特性

	N=40
Age (years)	
n	40
Mean	26.0
SD	4.5
Min	20
Median	25.0
Max	39
Height (cm)	
n	40
Mean	173.24
SD	5.54
Min	162.6
Median	173.35
Max	187.2
Weight (kg)	
n	40
Mean	62.92
SD	6.34
Min	52.7
Median	64.10
Max	76.6
BMI (kg/m^2)	
n	40
Mean	20.95
SD	1.74
Min	18.5
Median	21.10
Max	24.7
Past Medical History	
Yes	6 (15.0%)
No	34 (85.0%)
Current Medical History	
Yes	11 (27.5%)
No	29 (72.5%)

Source: 5.3.3.4-1 Table 11.2-1

2.7.6.8.3 試験結果

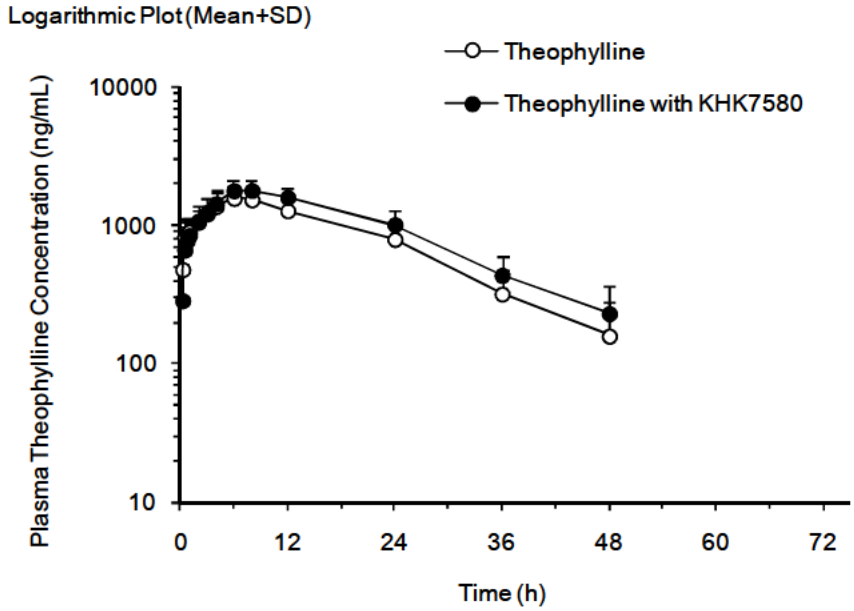
2.7.6.8.3.1 薬物動態

1）血漿中指標薬濃度推移及び薬物動態パラメータ

指標薬の単独投与及び KHK7580 と併用投与したときの血漿中濃度を重ねた推移図を作成し、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、タダラフィルについてそれぞれ図 2.7.6.8.3.1-1、図 2.7.6.8.3.1-2、図 2.7.6.8.3.1-3、図 2.7.6.8.3.1-4、図 2.7.6.8.3.1-5に示した。

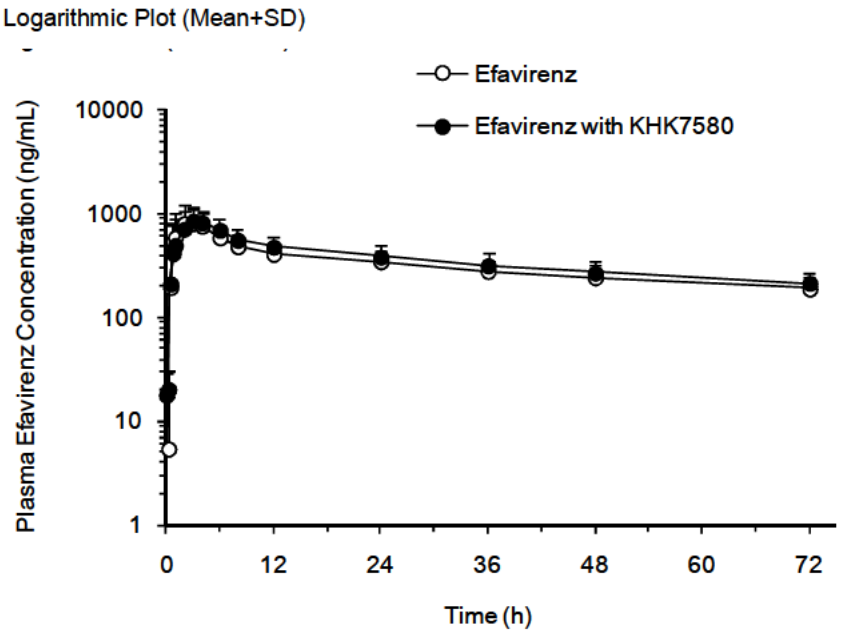
いずれの指標薬についても、単独投与及び KHK7580 と併用投与したときの血漿中濃度推移に顕著な差は認められなかった。

図2.7.6.8.3.1-1 血漿中テオフィリン濃度推移



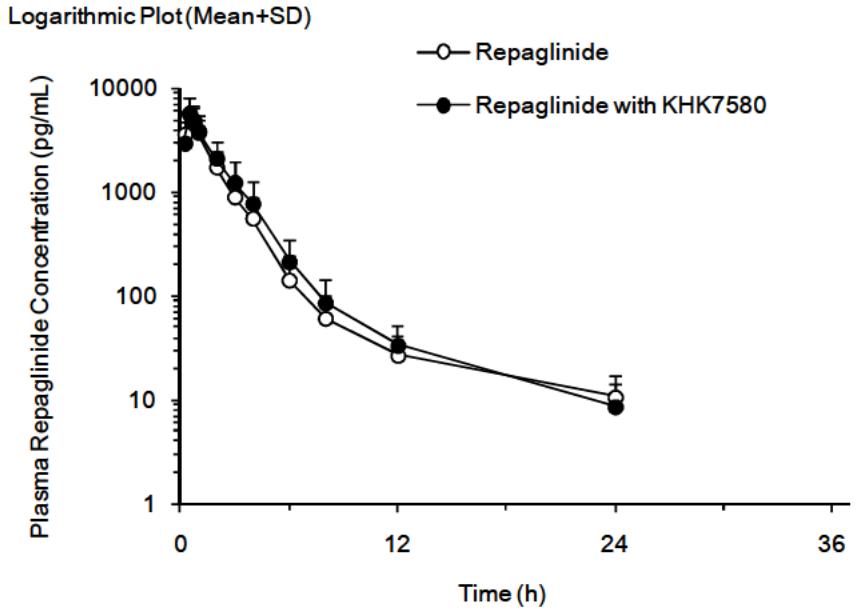
Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.4.1.1.1-1

図2.7.6.8.3.1-2 血漿中エファビレンツ濃度推移



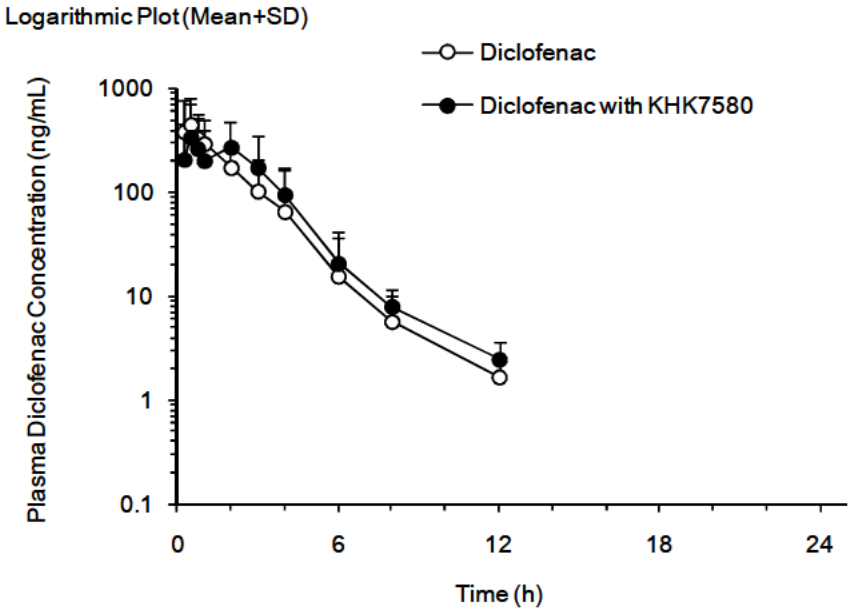
Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.4.1.1.1-2

図2.7.6.8.3.1-3 血漿中レパグリニド濃度推移



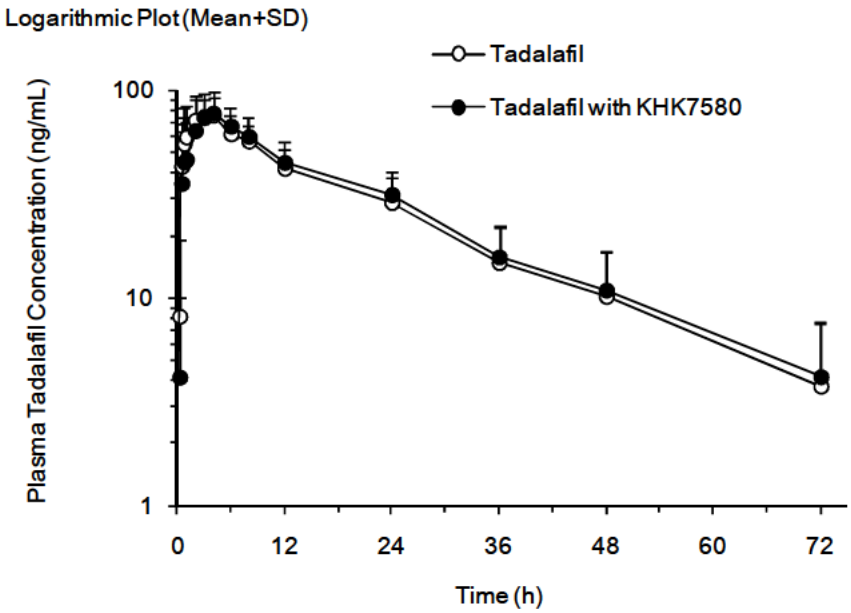
Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.4.1.1.1-3

図2.7.6.8.3.1-4　血漿中ジクロフェナク濃度推移



Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.4.1.1.1-4

図2.7.6.8.3.1-5　血漿中タダラフィル濃度推移



Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.4.1.1.1-5

指標薬別の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.8.3.1-1に示した。

テオフィリンについて、C_{max}は単独投与時及び KHK7580 併用投与時ではそれぞれ 1653±323 及び 1881±306 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、AUC_{0-t} はそれぞれ 38080±11360 及び 46990±10740 ng·h/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 40120±11760 及び 49500±11320 ng·h/mL であった。

エファビレンツについて、C_{max} は単独投与時及び KHK7580 併用投与時ではそれぞれ 1073±325 及び 1023±255 ng/mL、AUC_{0-t} はそれぞれ 23060±5490 及び 25670±6120 ng·h/mL、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 39820±16280 及び 46410±16760 ng·h/mL であった。

レパグリニドについて、C_{max} は単独投与時及び KHK7580 併用投与時ではそれぞれ 6.110±2.259 及び 6.040±2.289 ng/mL、AUC_{0-t} はそれぞれ 10.26±3.35 及び 11.43±3.96 ng·h/mL、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 10.73±3.56 及び 11.56±4.05 ng·h/mL であった。

ジクロフェナクについて、C_{max} は単独投与時及び KHK7580 併用投与時ではそれぞれ 645.9±297.5 及び 596.9±296.5 ng/mL、AUC_{0-t} はそれぞれ 915.1±199.6 及び 1002±234 ng·h/mL、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 926.4±197.5 及び 1023±219 ng·h/mL であった。

タダラフィルについて、C_{max} は単独投与時及び KHK7580 併用投与時ではそれぞれ 84.55±14.98 及び 84.02±18.45 ng/mL、AUC_{0-t} はそれぞれ 1683±483 及び 1773±487 ng·h/mL、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1805±617 及び 1897±584 ng·h/mL であった。

表2.7.6.8.3.1-1 指標薬の薬物動態パラメータの要約

Treatment	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)	MRT (h)
Theophylline	40	6.00 (3.00, 12.00)	1653±323	38080±11360	40120±11760	10.29±2.42	2.722±0.872	38.75±9.75	18.40±3.65
Theophylline with KHK7580	40	8.00 (2.00, 12.00)	1881±306	46990±10740	49500±11320	10.95±2.25	2.124±0.493	32.39±4.43	19.96±3.41
Efavirenz	40	2.00 (0.75, 4.00)	1073±325	23060±5490	39820±16280[a)]	58.92±26.51[a)]	5.599±1.770[a)]	444.4±133.7[a)]	81.98±37.53[a)]
Efavirenz with KHK7580	40	2.50 (0.75, 6.00)	1023±255	25670±6120	46410±16760	65.71±36.60	4.806±1.721	421.3±159.4	90.84±50.51
Repaglinide	40	0.50 (0.25, 1.00)	6.110±2.259	10.26±3.35	10.73±3.56[b)]	7.50±4.57[b)]	25.58±7.48[b)]	277.2±200.1[b)]	2.52±0.75[b)]
Repaglinide with KHK7580	40	0.50 (0.25, 3.00)	6.040±2.289	11.43±3.96	11.56±4.05[c)]	5.10±3.15[c)]	23.87±7.27[c)]	183.5±159.4[c)]	2.45±0.58[c)]
Diclofenac	40	0.50 (0.25, 4.00)	645.9±297.5	915.1±199.6	926.4±197.5[a)]	2.46±0.63[a)]	26.29±5.85[a)]	91.12±22.14[a)]	2.05±0.97[a)]
Diclofenac with KHK7580	40	1.50 (0.25, 6.00)	596.9±296.5	1002±234	1023±219[a)]	2.40±0.55[a)]	23.78±5.06[a)]	81.30±21.62[a)]	2.50±0.78[a)]
Tadalafil	40	2.00 (0.75, 4.00)	84.55±14.98	1683±483	1805±617	16.01±5.33	3.041±0.911	65.29±13.22	22.82±7.26
Tadalafil with KHK7580	40	4.00 (0.50, 6.00)	84.02±18.45	1773±487	1897±584	16.28±4.82	2.878±0.872	63.77±13.42	23.73±7.13

n: Number of subjects used to calculate summary of each parameter.
t_{max} : Median (Min, Max)
C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, CL/F, V_z/F, MRT: Mean±SD
a) n=39
b) n=32
c) n=38
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.4.1.1.1-1

2）血漿中 KHK7580 濃度

血漿中 KHK7580 濃度は、Day 4（治験薬初回投与前）では定量下限未満であり、Day 12（治験薬投与前）、Day 18（治験薬及び指標薬投与前）、Day 21 ではそれぞれ 74.8±44.7、102±74、92.2±69.1 ng/mL であった。

3）治験薬の指標薬に対する薬物相互作用

指標薬を単独投与及び KHK7580 と併用投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値及び幾何平均比を、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、タダラフィルについてそれぞれ表 2.7.6.8.3.1-2、表 2.7.6.8.3.1-3、表 2.7.6.8.3.1-4、表 2.7.6.8.3.1-5、表 2.7.6.8.3.1-6に示した。

$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（KHK7580 併用投与時／単独投与時）（90%信頼区間）は、テオフィリンが 1.256（1.190～1.326）、エファビレンツが 1.168（1.097～1.244）、レパグリニドが 1.104（1.021～1.195）、ジクロフェナクが 1.111（1.050～1.175）、タダラフィルが 1.056（1.008～1.106）であった。また、AUC_{0-t} の幾何平均比は、テオフィリンが 1.257（1.192～1.326）、エファビレンツが 1.111（1.069～1.154）、レパグリニドが 1.111（1.042～1.184）、ジクロフェナクが 1.090（1.020～1.166）、タダラフィルが 1.054（1.008～1.103）であった。更に、C_{max} の幾何平均比は、テオフィリンが 1.145（1.096～1.196）、エファビレンツが 0.962（0.888～1.043）、レパグリニドが 0.973（0.864～1.097）、ジクロフェナクが 0.909（0.752～1.099）、タダラフィルが 0.987（0.930～1.048）であった。

表2.7.6.8.3.1-2 血漿中テオフィリンの薬物動態パラメータの解析

Pharmacokinetic Parameters	Treatment				Ratio of Geo Mean (Theophylline with KHK7580/Theophylline)	90% Confidence Intervals
	Theophylline		Theophylline with KHK7580			
	n	Geo Mean	n	Geo Mean		
C_{max}	40	1622	40	1856	1.145	1.096 ~ 1.196
AUC_{0-t}	40	36450	40	45830	1.257	1.192 ~ 1.326
$AUC_{0-\infty}$	40	38440	40	48280	1.256	1.190 ~ 1.326

Geo Mean (Geometric mean) is calculated by exponentiating the LSM (least square mean) of the log_{10} transformed pharmacokinetic parameters.
LSM is from the ANOVA model.
90% Confidence Intervals for mean group differences were calculated from ANOVA.
n: Number of subjects used to calculate each parameter
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.4.1.1.3-1

表2.7.6.8.3.1-3 血漿中エファビレンツの薬物動態パラメータの解析

Pharmacokinetic Parameters	Treatment				Ratio of Geo Mean (Efavirenz with KHK7580/Efavirenz)	90% Confidence Intervals
	Efavirenz		Efavirenz with KHK7580			
	n	Geo Mean	n	Geo Mean		
C_{max}	40	1027	40	988.4	0.962	0.888 ~ 1.043
AUC_{0-t}	40	22400	40	24880	1.111	1.069 ~ 1.154
$AUC_{0-\infty}$	39	37610	40	43940	1.168	1.097 ~ 1.244

Geo Mean (Geometric mean) is calculated by exponentiating the LSM (least square mean) of the log_{10} transformed pharmacokinetic parameters.
LSM is from the ANOVA model.
90% Confidence Intervals for mean group differences were calculated from ANOVA.
n: Number of subjects used to calculate each parameter
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.4.1.1.3-2

表2.7.6.8.3.1-4 血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータの解析

Pharmacokinetic Parameters	Treatment				Ratio of Geo Mean (Repaglinide with KHK7580/ Repaglinide)	90% Confidence Intervals
	Repaglinide		Repaglinide with KHK7580			
	n	Geo Mean	n	Geo Mean		
C_{max}	40	5.731	40	5.579	0.973	0.864 ~ 1.097
AUC_{0-t}	40	9.786	40	10.87	1.111	1.042 ~ 1.184
$AUC_{0-\infty}$	32	9.924	38	10.96	1.104	1.021 ~ 1.195

Geo Mean (Geometric mean) is calculated by exponentiating the LSM (least square mean) of the $\log_{10}$ transformed pharmacokinetic parameters.
LSM is from the ANOVA model.
90% Confidence Intervals for mean group differences were calculated from ANOVA.
n: Number of subjects used to calculate each parameter
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.4.1.1.3-3

表2.7.6.8.3.1-5 血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータの解析

Pharmacokinetic Parameters	Treatment				Ratio of Geo Mean (Diclofenac with KHK7580/ Diclofenac)	90% Confidence Intervals
	Diclofenac		Diclofenac with KHK7580			
	n	Geo Mean	n	Geo Mean		
C_{max}	40	576.1	40	523.5	0.909	0.752 ~ 1.099
AUC_{0-t}	40	893.9	40	974.7	1.090	1.020 ~ 1.166
$AUC_{0-\infty}$	39	902.6	39	1002	1.111	1.050 ~ 1.175

Geo Mean (Geometric mean) is calculated by exponentiating the LSM (least square mean) of the $\log_{10}$ transformed pharmacokinetic parameters.
LSM is from the ANOVA model.
90% Confidence Intervals for mean group differences were calculated from ANOVA.
n: Number of subjects used to calculate each parameter
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.4.1.1.3-4

表2.7.6.8.3.1-6 血漿中タダラフィルの薬物動態パラメータの解析

Pharmacokinetic Parameters	Treatment				Ratio of Geo Mean (Tadalafil with KHK7580/ Tadalafil)	90% Confidence Intervals
	Tadalafil		Tadalafil with KHK7580			
	n	Geo Mean	n	Geo Mean		
C_{max}	40	83.22	40	82.16	0.987	0.930 ~ 1.048
AUC_{0-t}	40	1621	40	1709	1.054	1.008 ~ 1.103
$AUC_{0-\infty}$	40	1719	40	1815	1.056	1.008 ~ 1.106

Geo Mean (Geometric mean) is calculated by exponentiating the LSM (least square mean) of the $\log_{10}$ transformed pharmacokinetic parameters.
LSM is from the ANOVA model.
90% Confidence Intervals for mean group differences were calculated from ANOVA.
n: Number of subjects used to calculate each parameter
Source: 5.3.3.4-1 Table 11.4.1.1.3-5

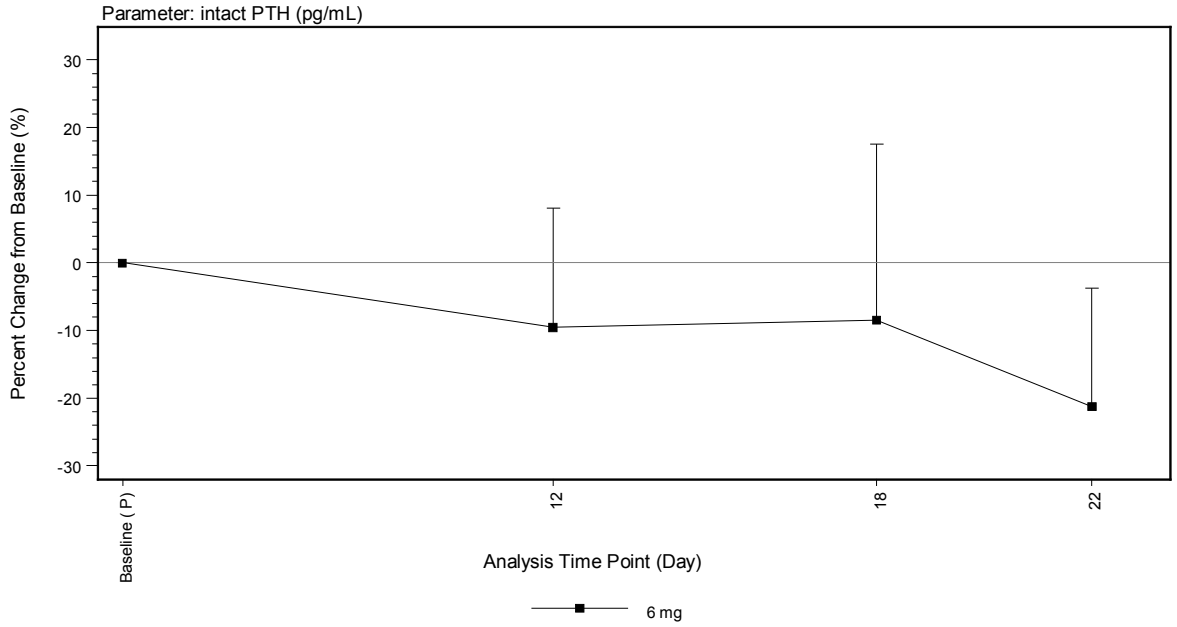
2.7.6.8.3.2 薬力学

1）intact PTH

intact PTH 濃度について、ベースラインからの変化率の推移を図 2.7.6.8.3.2-1に示した。

ベースライン、Day 12、18、22 の intact PTH 濃度（平均値、以下同様）は、それぞれ 40.5、35.8、35.5、31.9 pg/mL であり、治験薬投与開始後に低下した。また、Day 12、18、22 のベースラインからの変化率はそれぞれ−9.51、−8.42、−21.22%であった。

図2.7.6.8.3.2-1 intact PTH 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



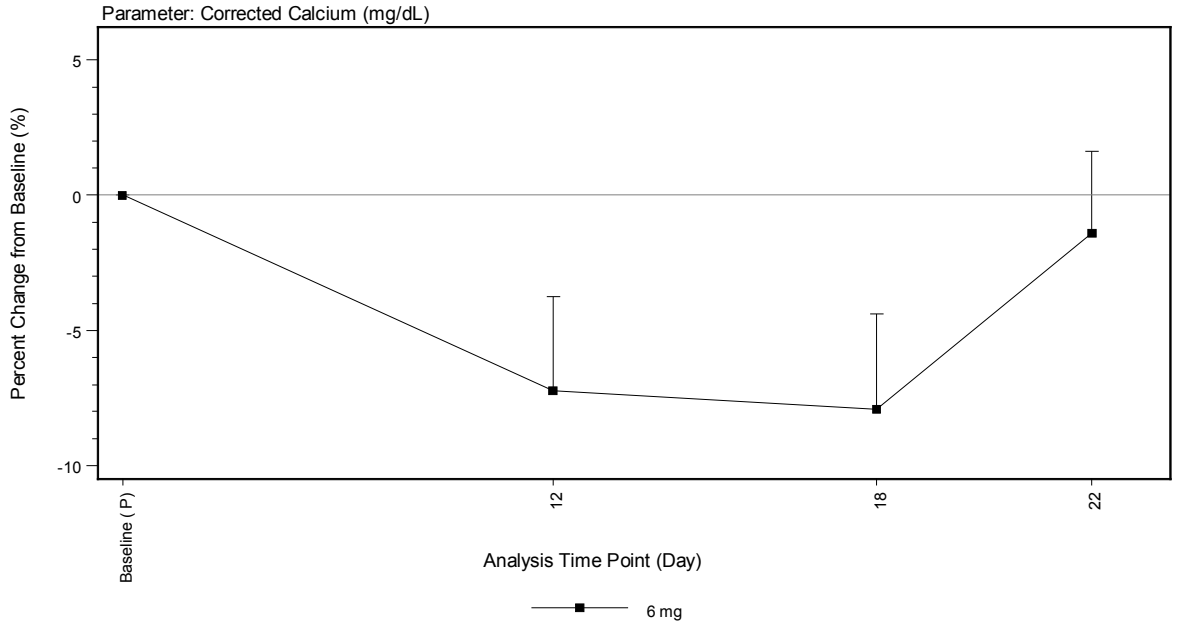
Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.4.1.2.1-1

2）補正 Ca

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 2.7.6.8.3.2-2に示した。

ベースライン、Day 12、18、22 の血清補正 Ca 濃度は、それぞれ 9.18、8.52、8.45、9.05 mg/dL であり、治験薬投与開始後に低下した後、投与終了 2 日後の Day 22 にはおおむねベースライン値に回復していた。また、Day 12、18、22 のベースラインからの変化率はそれぞれ−7.22、−7.90、−1.40%であった。

図2.7.6.8.3.2-2 血清補正 Ca 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



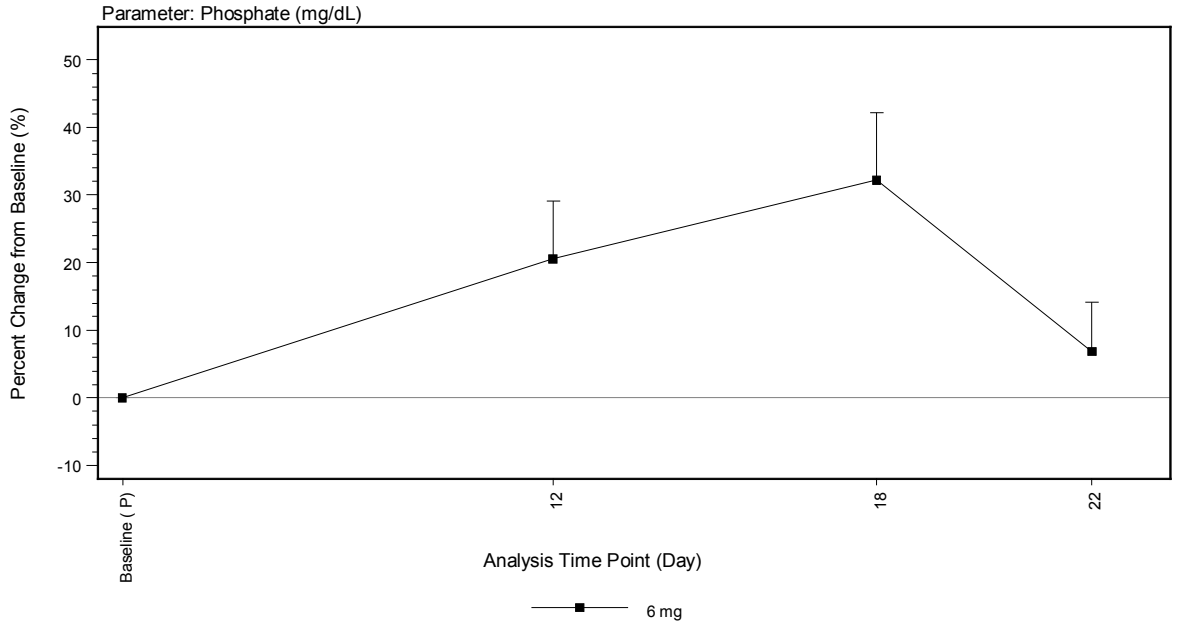
Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.4.1.2.2-1

3）P

P 濃度について、ベースラインからの変化率の推移を図 2.7.6.8.3.2-3に示した。

ベースライン、Day 12、18、22 の P 濃度は、それぞれ 3.76、4.53、4.95、4.01 mg/dL であり、治験薬投与開始後に上昇した後、投与終了 2 日後の Day 22 にはおおむねベースライン値に回復していた。また、Day 12、18、22 のベースラインからの変化率はそれぞれ 20.59、32.19、6.87%であった。

図2.7.6.8.3.2-3　P 濃度の変化率の推移（平均値+標準偏差）



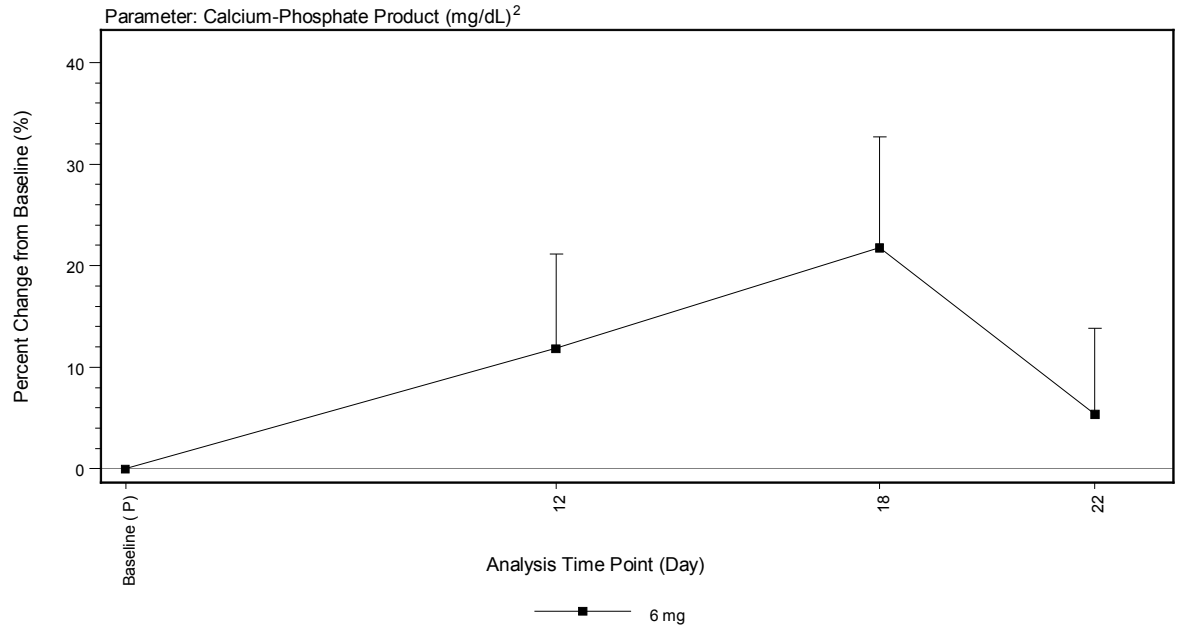
Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.4.1.2.3-1

4）Ca・P 積

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 2.7.6.8.3.2-4に示した。

ベースライン、Day 12、18、22 の Ca・P 濃度積は、それぞれ 34.51、38.51、41.82、36.21 $(mg/dL)^2$ であり、治験薬投与開始後に上昇した後、投与終了 2 日後の Day 22 にはおおむねベースライン値に回復していた。また、Day 12、18、22 のベースラインからの変化率はそれぞれ 11.90、21.80、5.41%であった。

図2.7.6.8.3.2-4　Ca・P 濃度積の変化率の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.3.4-1 Figure 11.4.1.2.4-1

2.7.6.8.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

治験薬投与後（Day 4 以降）に発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し、表 2.7.6.8.3.3-1に示した。

本治験では、「脂肪肝」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が各 1 名（2.5%）に発現し、このうち「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」は副作用と判定された。また、有害事象及び副作用の重症度はいずれも軽度と判定された。

表2.7.6.8.3.3-1 有害事象及び副作用の発現状況（初回治験薬投与後）

	有害事象		副作用	
[SOC]	N=40		N=40	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with Any Events	2	5.0	1	2.5
[肝胆道系障害]	1	2.5	0	
脂肪肝	1	2.5	0	
[臨床検査]	1	2.5	1	2.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	2.5	1	2.5

N: Number of subjects who received Investigational Product
MedDRA/J version 18.0
Source: 5.3.3.4-1 Table 12.2.2.1-1

2）死亡、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象は発現しなかった。

3）臨床検査及びバイタルサイン

Ca 及び P は治験薬投与後にそれぞれ低下及び上昇したが、治験薬投与終了後に回復した。その他、いくつかの検査項目は治験期間中に変動したが、推移に一定の傾向があるものは認められなかった。

2.7.6.8.4 結論

健康成人男性を対象に、KHK7580 6 mg を反復経口投与したときの CYP を介した薬物相互作用、安全性及び薬力学を検討した。

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た。

安全性について、特に問題となる有害事象は発現せず、臨床検査、バイタルサイン、心電図、眼科学的検査で臨床的に問題となる変動は認められなかった。このことから、KHK7580 6 mg を 1 日 1 回、17 日間反復経口投与したときの安全性、及び KHK7580 の 1 日 1 回、14 日間の反復投与下で指標薬を単回経口投与したときの安全性が確認された。

薬力学について、intact PTH 濃度は治験薬投与開始後に低下した。血清補正 Ca 濃度は治験薬投与開始後に低下した後、治験薬投与終了 2 日後の Day 22 にはおおむねベースライン値に回復していた。P 濃度は治験薬投与開始後に上昇した後、Day 22 にはおおむねベースライン値に回復していた。

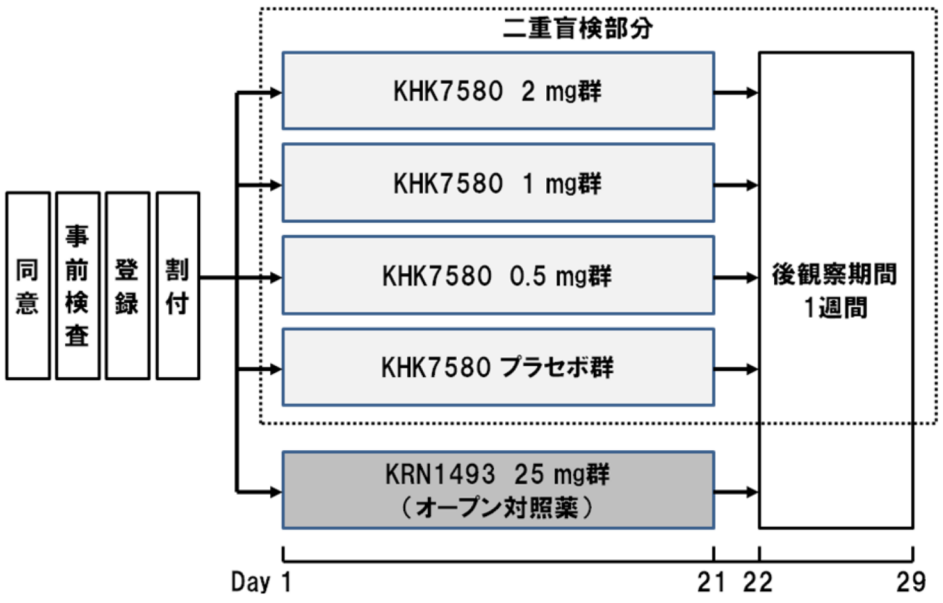
以上のことから、KHK7580 と各 CYP 分子種の基質となる薬剤との併用により、臨床的に重要な薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

2.7.6.9 KHK7580 の血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第 II 相臨床試験（試験番号：7580-005）（5.3.5.1-1）

2.7.6.9.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK7580 第 II 相臨床試験（血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした KHK7580 の二重盲検並行群間用量反応試験）
実施国（施設数）	日本（40）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験の目的	HD 施行中の SHPT 患者を対象として、KHK7580 0.5、1、2 mg 又はプラセボ、若しくは KRN1493（シナカルセト塩酸塩）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（オープン対照薬群として KRN1493 群を含む）にて検討する。
開発フェーズ	第 II 相
試験方法	本治験は、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とした。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。Day 1 から投与を開始し、投与終了後、1 週間の後観察期間を設けた。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。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：150 名（各群 30 名、治験薬投与被験者として） **設定根拠** 国内で実施された KHK7580 の第 I/II 相臨床試験（7580-003 試験）と、国内で実施された KRN1493 の第 II 相臨床試験（KRN1493/03-A06 試験）の成績を参考として、プラセボ群、KHK7580 0.5 mg 群、1 mg 群、2 mg 群の投与終了時の intact PTH 濃度変化率を以下のように見積もった。 7580-003 試験の結果から、1 日 1 回 14 日間反復投与期 1 mg 及び 4 mg 投与終了時の intact PTH 濃度変化率はそれぞれ平均値で−13.42%及び−32.57%、標準偏差で 20.45%及び 28.76%であった。また、KRN1493/03-A06 の治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）での結果から、プラセボ群での投与終了時における intact PTH 濃度変化率は平均値で 0.87%、標準偏差で 22.47%であった。 以上の成績より、本治験では、投与終了時の intact PTH 濃度変化率を表 2.7.6.9.1-1 のように見積もった。KHK7580 0.5 mg 群及び 2 mg 群のそれぞれの変化率−6.71%及び−19.80%は、プラセボ群の変化率 0%と 7580-003 試験の反復投与期 1 mg 投与終了時の結果、及び 7580-003 試験の反復投与期 1 mg と 4 mg 投与終了時の結果から線形補間した値である。標準偏差 22.47%は KRN1493/03-A06 試験のプラセボ群の標準偏差を用いた。 **表 2.7.6.9.1-1 投与終了時の intact PTH 濃度変化率の見積もり** 群 / 変化率（%） / 標準偏差（%） プラセボ群 / 0 / 22.47 KHK7580 0.5 mg 群 / −6.71 / 22.47 KHK7580 1 mg 群 / −13.42 / 22.47 KHK7580 2 mg 群 / −19.80 / 22.47 上記より、有意水準を両側 p 値で 5%とし、標本再抽出法（permutation：抽出回数 30000 回、乱数シード 7580005、シミュレーション回数 10000 回）により多重性を考慮して、設定した対比パターンのいずれかが有意になる確率は 1 群 28 名で

項目	内容
	約 90%となる。PPS から除外される被験者の発生を考慮し、目標被験者数は治験薬投与被験者として各群 30 名、5 群合計 150 名とした。なお、KRN1493 25 mg 群の目標被験者数は、KRN1493/03-A06 試験で有意な intact PTH 濃度変化率を示した KRN1493 25 mg 群の被験者数（28 名）を考慮し、KHK7580 群と有効性及び安全性について比較評価するため他の群と同様に 30 名とした。 **解析時** 最大の解析対象集団（FAS）：150 名 （KHK7580 0.5 mg 群：31 名、1 mg 群：30 名、2 mg 群：29 名、プラセボ群：30 名、KRN1493 25 mg 群：30 名） PPS：144 名 （KHK7580 0.5 mg 群：30 名、1 mg 群：30 名、2 mg 群：28 名、プラセボ群：28 名、KRN1493 25 mg 群：28 名） 安全性解析対象集団：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） 薬物動態解析対象集団：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）
対象 組入れ基準 及び 除外基準	**対象** HD 施行中の SHPT 患者 **組入れ基準** 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 2） 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者 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 4） 事前検査において、intact PTH 濃度が 240 pg/mL 以上の患者 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 **除外基準** 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 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 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 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 5） 事前検査実施前 24 週間以内に PTx、副甲状腺インターベンションを施行された患者 6） 高度な心疾患（例：New York Heart Association 心機能分類 Class III 以上）を合併している患者 7） 高度な肝機能障害（例：事前検査において AST 又は ALT が 100 IU/L 以上）を有する患者 8） コントロール困難な高血圧、糖尿病を有する患者 9） 妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性を有する患者（妊娠検査で陽性又は妊娠検査未実施で避妊をしていない患者）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。ただし、別の医学的理由を伴わずに最終月経から 12 ヵ月以上経過した場合、妊娠の可能性はないものとする。 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 11） シナカルセト塩酸塩に対して、薬物アレルギーの既往を有する患者

項目	内容
	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） 13） 事前検査実施前 12 週間以内に医薬品又は医療機器の治験若しく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 14） 過去に KHK7580 の投与を受けた患者 15） 原発性副甲状腺機能亢進症患者 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
使用薬剤	KHK7580 1 錠中に KHK7580 を 0.5 mg 含有するフィルムコーティング錠（0.5 mg 錠、ロット [redacted]）、1 錠中に KHK7580 を 1 mg 含有するフィルムコーティング錠（1 mg 錠、ロット [redacted]）、1 錠中に KHK7580 を 2 mg 含有するフィルムコーティング錠（2 mg 錠、ロット [redacted]） 被験薬（KHK7580）のプラセボ KHK7580 0.5 mg 錠、1 mg 錠、2 mg 錠と外観上識別不能で KHK7580 を含有しない錠剤（ロット [redacted]） KRN1493 1 錠中にシナカルセト塩酸塩 27.55 mg（シナカルセトとして 25 mg）を含有する淡黄色～淡黄緑色フィルムコーティング錠（ロット [redacted]、[redacted]）
用法・用量、投与期間	治療期間の概略を図 2.7.6.9.1-1 に示した。本治験参加に同意した被験者は最大透析間隔後の透析日の透析開始前に事前検査を受けた。すべての組入れ基準を満たした被験者は、Day 1（治験薬投与開始日）の治験薬投与前までに登録され、その後、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 群のいずれかに動的割付け法を用いてランダムに均等に割り付けられた。各群に割り付けられた後、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。 図 2.7.6.9.1-1 治験期間の概要 
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.9.1-3 に示す。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>
有効性の評価：

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 FGF23 濃度、血清補正 Ca・P 濃度積

探索的評価項目

治験薬投与終了時及び後観察期間終了時における骨代謝マーカー
治験薬投与終了時における副甲状腺（体積及び血流）

安全性評価：

有害事象
治験薬投与開始から後観察期間終了時までの最低血清補正 Ca 濃度
臨床検査値
バイタルサイン
12 誘導心電図
眼科学的検査

薬物動態評価：

血漿中 KHK7580 濃度

</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>
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。

有効性の解析

有効性の主たる解析の対象は PPS とした。また、有効性の主要評価項目について主たる解析の安定性を確認することを目的に、FAS を設定した。

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 2.7.6.9.1-2）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。これを本治験の主たる解析とした。

表 2.7.6.9.1-2　用量反応プロファイル（対比パターン）
<table>
<tr><th>対比パターン</th><th>プラセボ群</th><th>KHK7580 0.5 mg 群</th><th>KHK7580 1 mg 群</th><th>KHK7580 2 mg 群</th></tr>
<tr><td>単調減少</td><td>3</td><td>1</td><td>−1</td><td>−3</td></tr>
<tr><td>1 mg から減少</td><td>3</td><td>3</td><td>−1</td><td>−5</td></tr>
<tr><td>2 mg から減少</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>−3</td></tr>
<tr><td>単調減少（ただし、0.5 mg と 1 mg が同程度）</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>−1</td></tr>
<tr><td>単調減少（ただし、1 mg と 2 mg が同程度）</td><td>5</td><td>1</td><td>−3</td><td>−3</td></tr>
<tr><td>単調減少（ただし、0.5 mg、1 mg、2 mg が同程度）</td><td>3</td><td>−1</td><td>−1</td><td>−1</td></tr>
<tr><td>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）</td><td>1</td><td>1</td><td>−1</td><td>−1</td></tr>
</table>
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%
</td></tr>
</table>

項目	内容
	信頼区間を算出した。あわせて、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、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 – Ca・P 濃度積 **安全性の解析** 治験薬投与開始後に発現したすべての有害事象を対象として、有害事象、因果関係が否定できない有害事象の有無及び内容別の発現割合を投与群別に集計した。内容別の発現割合の集計では、MedDRA/J version 17.1 の SOC 及び PT 別に実施した。また、重症度別の集計も同様に実施した。なお、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を「副作用」と定義した。また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験を中止したすべての事象を「他の重要な有害事象」と定義した。有害事象の発現被験者数は、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件観察されたとしても集計では 1 名として扱った。重症度別の集計では、重症度は最も重いものを採用した。 治験薬投与開始から後観察期間終了時までの最低血清補正 Ca 濃度について、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。あわせて、投与群ごとの基本統計量も示した。 臨床検査値及びバイタルサインの計量値項目について、項目ごとに投与群ごとの基本統計量を算出し、推移図も作成した。 眼科学的検査については、投与前後のシフト表を作成した。 心電図の計量値項目について、項目ごとに投与群ごとの基本統計量を算出し、推移図も作成した。また、QTcF 及び QTcB について、以下のカテゴリの被験者数及びその割合を投与群ごとに示した。 • 投与開始後の検査値（msec）：450 以下、450 超 480 以下、480 超 500 以下、500 超 • 投与開始後の変化量※（msec）：30 以下、30 超 60 以下、60 超 ※変化量=各評価時点の検査値−ベースラインの検査値

表 2.7.6.9.1-3 観察・検査項目及びスケジュール

Day	事前検査[a]	登録	1[a]				3	5	8	10	12	15	17	19	21	22	29 後観察	中止時検査
治験薬投与			◀			▶												
投与後経過時間（時間）			投与前	0	1	3												
透析日（来院）	○		○				○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	
被験者背景	○																	
登録		○[b]																
身長		○[c]																
体重			○						○			○				○	○	○
バイタルサイン			○				○	○	○			○				○	○	○
血液学的検査、血液生化学検査-1	○[d]		○						○			○				○	○	○
血液生化学検査-2	○[e]		○				○	○	○			○				○	○	○
骨代謝マーカー			○													○	○	○
血漿中薬物濃度[f]			○		○[g]	○[g]	○	○	○			○				○	○	○
妊娠検査（血液）[h]	○																	
眼科学的検査		○[c]															○[i]	○
心電図（12 誘導）			○				○	○	○			○				○	○	○
頸部エコー検査		○[c]															○[i]	○
ゲノム薬理学的検査用血液検体の保存（血液採取）[j]			○															
有害事象			◀															▶
併用薬の確認[k]	◀																	▶
透析状況の確認	◀																	▶

a：最大透析間隔後の透析日とした。
b：すべての選択基準及び除外基準の確認結果が判明した日から Day 1 の治験薬投与前までに実施した。
c：同意取得から Day 1 の治験薬投与前までに実施した。
d：AST 及び ALT のみとした。検査値が除外基準 7）に該当した場合、再検査を 2 回まで実施することを許容した。
e：intact PTH、血清補正 Ca、Ca 及び Alb のみとした。選択基準 4）及び 5）に合致していない場合、再検査を 2 回まで実施することを許容した。
f：KHK7580 0.5 mg、1 mg、2 mg 又はプラセボ群に割り付けられた被験者のみ採血を実施した。
g：治験薬投与から、投与後 3 時間の採血が終了するまで食事の摂取を禁止した。
h：女性のみ。ただし、別の医学的理由を伴わずに最終月経から 12 ヵ月以上経過している場合は検査不要とした。
i：Day 22 から 14 日以内に実施した。
j： KHK7580 0 5 mg、1 mg、2 mg 又はプラセボ群に割り付けられ、血液検体の保存と使用に関する同意が得られた被験者のみ採血を実施した。
k：併用禁止薬及び併用制限薬は事前検査実施日から、その他の併用薬は Day 1 から確認した。

2.7.6.9.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9.2-1 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 名が各群にランダム割付けされた。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 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。なお、当該被験者（被験者番号：01-04）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 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 2.7.6.9.2-1 被験者の内訳

	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
Source: 5.3.5.1-1 Table 10.1-1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団（同一集団）151 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.9.2-2 に示した。

性別は女性が KHK7580 0.5 mg 群で 12 名（38.7%）、1 mg 群で 9 名（30.0%）、2 mg 群で 12 名（40.0%）、プラセボ群で 5 名（16.7%）、KRN1493 25 mg 群で 10 名（33.3%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、KHK7580 0.5 mg 群で 58.4±9.5 歳、1 mg 群で 59.8±10.7 歳、2 mg 群で 56.6±10.2 歳、プラセボ群で 58.1±10.2 歳、KRN1493 25 mg 群で 58.2±10.4 歳であった。また、BMI は KHK7580 0.5 mg 群で 24.17±4.41 kg/m^2、1 mg 群で 23.70±3.08 kg/m^2、2 mg 群で 23.22±3.73 kg/m^2、プラセボ群で 24.78±4.46 kg/m^2、KRN1493 25 mg 群で 25.50±3.85 kg/m^2 であった。

透析歴は KHK7580 0.5 mg 群で 123.7±98.2 ヵ月、1 mg 群で 112.0±78.3 ヵ月、2 mg 群で 160.9±110.7 ヵ月、プラセボ群で 136.9±114.5 ヵ月、KRN1493 25 mg 群で 122.7±104.7 ヵ月であった。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（32.3%）、1 mg 群で 11 名（36.7%）、2 mg 群で 15 名（50.0%）、プラセボ群で 10 名（33.3%）、KRN1493 25 mg 群で 13 名（43.3%）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 16 名（51.6%）、1 mg 群で 16 名（53.3%）、2 mg 群で 15 名（50.0%）、プラセボ群で 17 名（56.7%）、KRN1493 25 mg 群で 16 名（53.3%）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（6.5%）、1 mg 群で 1 名（3.3%）、2 mg 群で 0 名、プラセボ群で 2 名（6.7%）、KRN1493 25 mg 群で 1 名（3.3%）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 22 名（71.0%）、1 mg 群で 21 名（70.0%）、2 mg 群で 22 名（73.3%）、プラセボ群で 27 名（90.0%）、KRN1493 25 mg 群で 20 名（66.7%）であり、P 吸着剤及び Ca 製剤を使用していた被験者は KHK7580 0.5 mg 群で 28 名（90.3%）、1 mg 群で 28 名（93.3%）、2 mg 群で 29 名（96.7%）、プラセボ群で 27 名（90.0%）、KRN1493 25 mg 群で 28 名（93.3%）であった。

治験薬投与前の intact PTH 濃度は KHK7580 0.5 mg 群で 404.4±156.6 pg/mL、1 mg 群で 360.0±134.1 pg/mL、2 mg 群で 397.0±157.5 pg/mL、プラセボ群で 411.2±143.7 pg/mL、KRN1493 25 mg 群で 441.3±156.3 pg/mL であった。血清 P 濃度は KHK7580 0.5 mg 群で 6.06±1.53 mg/dL、1 mg 群で 5.33±1.25 mg/dL、2 mg 群で 5.81±1.35 mg/dL、プラセボ群で 5.49±1.36 mg/dL、KRN1493 25 mg 群で 5.43±1.26 mg/dL であった。また、血清補正 Ca 濃度は KHK7580 0.5 mg 群で 9.41±0.74 mg/dL、1 mg 群で 9.68±0.74 mg/dL、2 mg 群で 9.46±0.87 mg/dL、プラセボ群で 9.45±0.70 mg/dL、KRN1493 25 mg 群で 9.37±0.57 mg/dL であった。

表 2.7.6.9.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団）

	Placebo N=30	KHK7580			KRN1493
		0.5 mg N=31	1 mg N=30	2 mg N=30	25 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

表 2.7.6.9.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団）（続き）

	Placebo N=30	KHK7580 0.5 mg N=31	KHK7580 1 mg N=30	KHK7580 2 mg N=30	KRN1493 25 mg N=30
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%)
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%)

表 2.7.6.9.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団）（続き）

	Placebo N=30	KHK7580 0.5 mg N=31	KHK7580 1 mg N=30	KHK7580 2 mg N=30	KRN1493 25 mg N=30
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%)
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 11.2-1

2.7.6.9.3 試験結果

2.7.6.9.3.1 有効性

1）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 2.7.6.9.3.1-1 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 2.7.6.9.3.1-1 治験薬投与終了時における intact PTH 濃度の変化率（%）（PPS）

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	−

End of Treatment (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 (Confidence Interval) 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 11.4.1.1-1

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、プラセボ群及び KHK7580 0.5 mg 群、1 mg 群、2 mg 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 2.7.6.9.3.1-2 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 2.7.6.9.3.1-2 用量反応プロファイル（対比パターン）（PPS）

Contrast pattern	Placebo	0.5 mg	1 mg	2 mg	p-value
Linear decreasing	3	1	−1	−3	0.002
Decreasing started at 1 mg	3	3	−1	−5	0.009
Decreasing started at 2 mg	1	1	1	−3	0.029
Decreasing started around between at 0.5 and 1 mg	1	0	0	−1	0.002
Saturated at 1 mg	5	1	−3	−3	0.004
Decreasing started and saturated at 0.5 mg	3	−1	−1	−1	0.007
Decreasing 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 11.4.1.1-2

2）副次評価項目

（1）intact PTH 濃度の 30%以上低下及び 240 pg/mL 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 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、並びに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 2.7.6.9.3.1-3 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。

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。

表 2.7.6.9.3.1-3 intact PTH 濃度の 30%以上低下又は 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（PPS）

	Placebo N=28	0.5 mg N=30	1 mg N=30	2 mg N=28	KRN1493 25 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
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 11.4.1.2.1-1

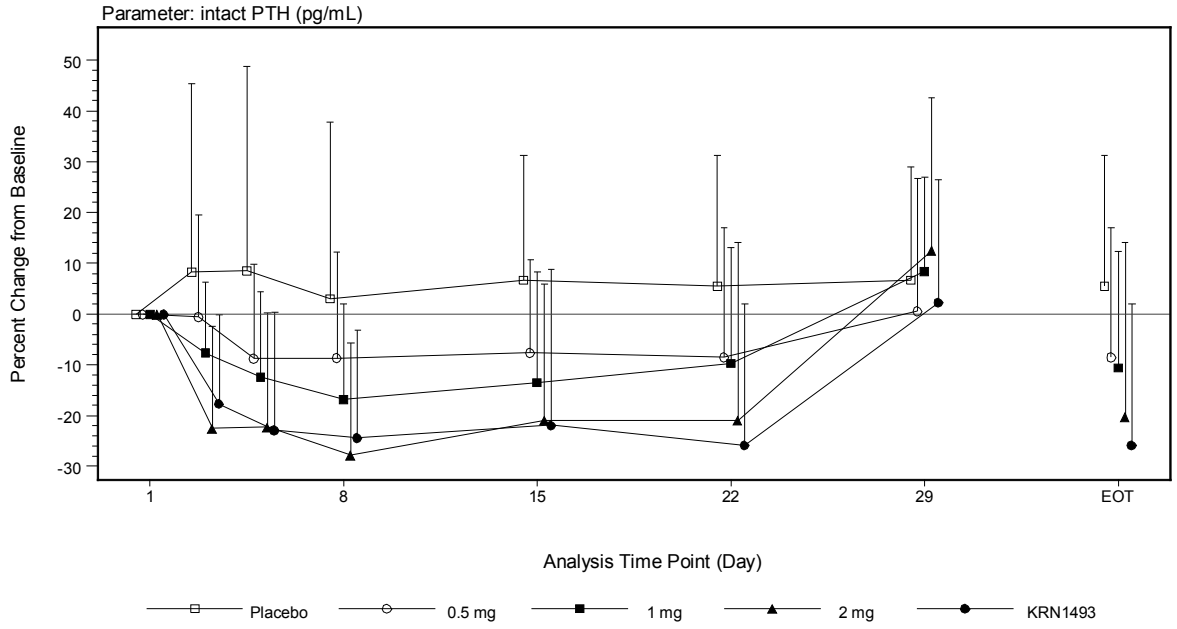
（2）intact PTH

intact PTH 濃度について、ベースラインからの変化率の推移を図 2.7.6.9.3.1-1 に示した。

ベースライン及び投与終了時の intact PTH 濃度（平均値、以下同様）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。

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。

図 2.7.6.9.3.1-1　intact PTH 濃度変化率の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



EOT visit was to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 11.4.1.2.2.1-1

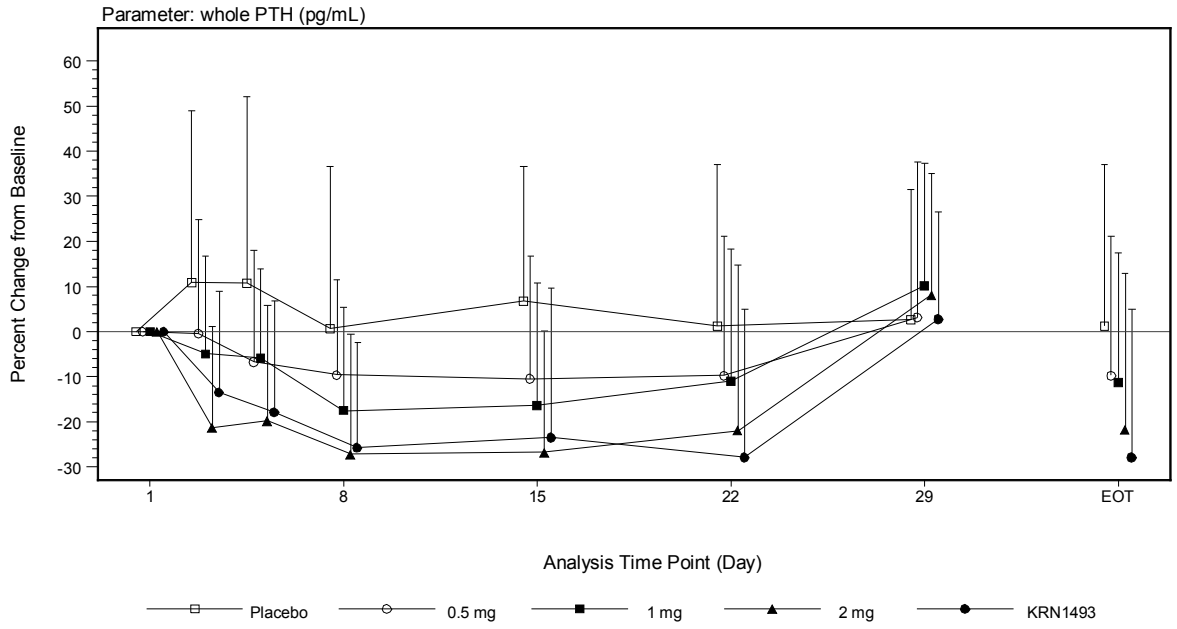
（3）whole PTH

whole PTH 濃度について、ベースラインからの変化率の推移を図 2.7.6.9.3.1-2 に示した。

ベースライン及び投与終了時の whole PTH 濃度は、KHK7580 0.5 mg 群では 180.3 及び 153.3 pg/mL、1 mg 群では 167.3 及び 146.2 pg/mL、2 mg 群では 186.7 及び 136.8 pg/mL、プラセボ群では 193.2 及び 186.9 pg/mL、KRN1493 25 mg 群では 201.2 及び 150.1 pg/mL であった。

KHK7580 群及び KRN1493 25 mg 群では治験薬投与後に whole 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 の変化率は、KHK7580 0.5 mg 群で−9.55%、1 mg 群で−17.50%、2 mg 群で−27.21%、プラセボ群で 0.76%、KRN1493 25 mg 群で−25.73%であり、KHK7580 群では用量依存的に低下した。whole PTH 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。

図 2.7.6.9.3.1-2　whole PTH 濃度変化率の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



EOT visit was to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 11.4.1.2.2.2-1

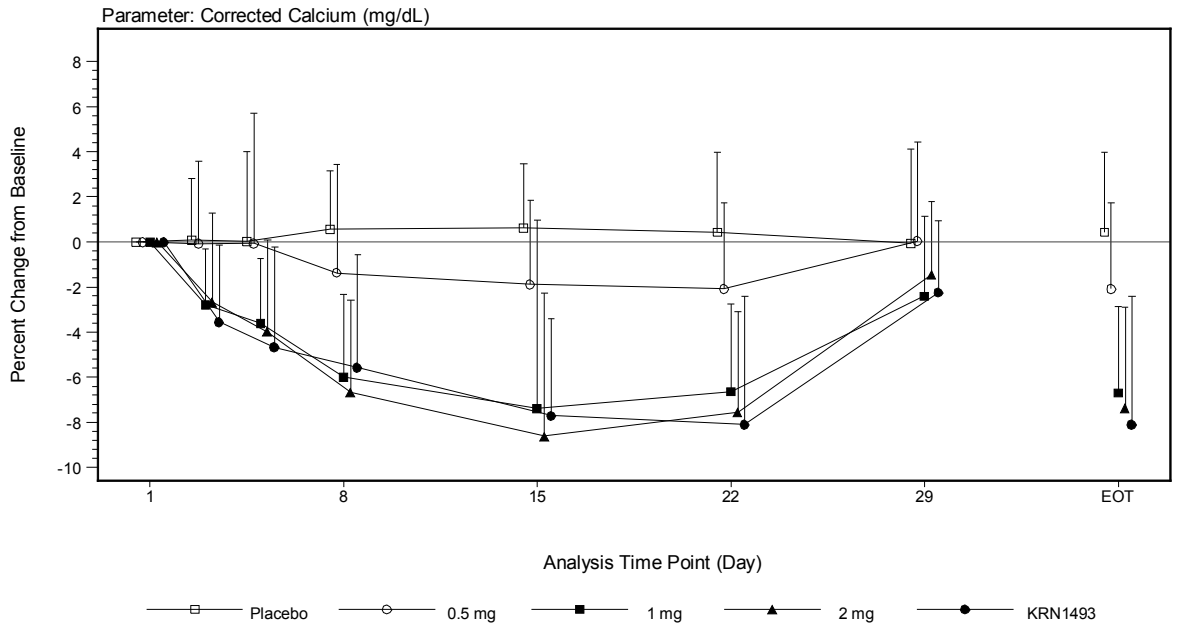
（4）補正 Ca

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 2.7.6.9.3.1-3 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。

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 0.5 mg 群で−1.87%、1 mg 群で−7.38%、2 mg 群で−8.62%、プラセボ群で 0.63%、KRN1493 25 mg 群で−7.70%であり、KHK7580 群では用量依存的に低下した。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。

図 2.7.6.9.3.1-3 血清補正 Ca 濃度変化率の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



EOT visit was to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 11.4.1.2.2.3-1

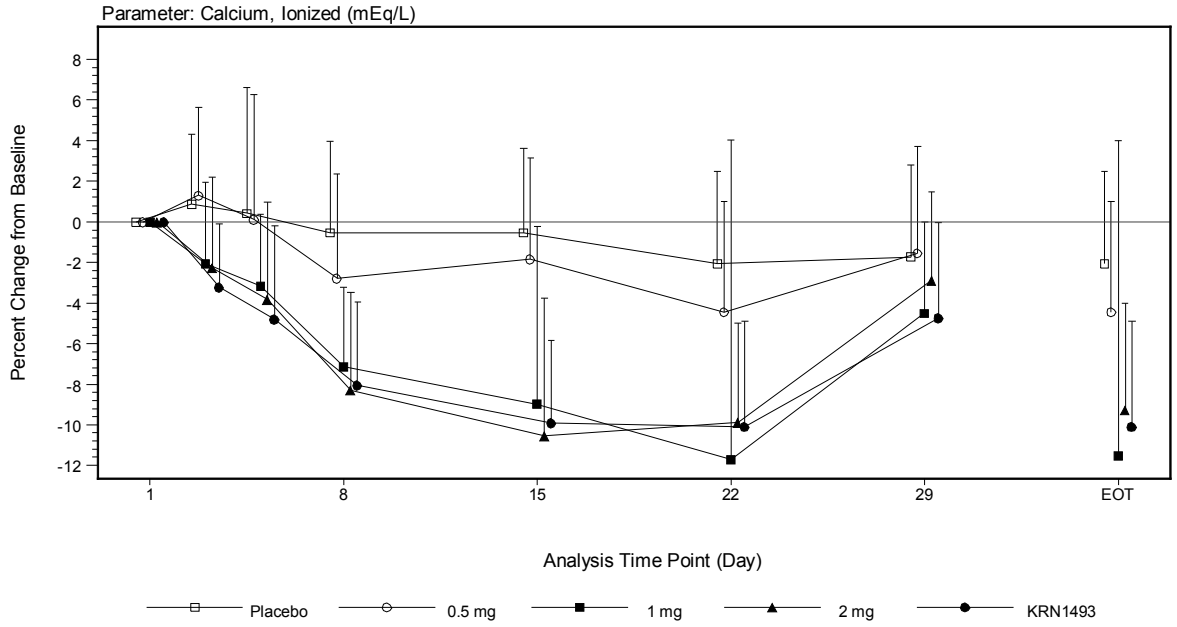
（5）イオン化 Ca

イオン化 Ca 濃度について、ベースラインからの変化率の推移を図 2.7.6.9.3.1-4 に示した。

ベースライン及び投与終了時のイオン化 Ca 濃度は、KHK7580 0.5 mg 群では 2.323 及び 2.219 mEq/L、1 mg 群では 2.394 及び 2.125 mEq/L、2 mg 群では 2.332 及び 2.109 mEq/L、プラセボ群では 2.346 及び 2.296 mEq/L、KRN1493 25 mg 群では 2.336 及び 2.099 mEq/L であった。

KHK7580 群及び KRN1493 25 mg 群では治験薬投与後にイオン化 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 22 に最大となった。Day 22 の変化率は、KHK7580 0.5 mg 群で−4.45%、1 mg 群で−11.71%、2 mg 群で−9.88%、プラセボ群で−2.05%、KRN1493 25 mg 群で−10.08%であった。イオン化 Ca 濃度は投与終了後に上昇し、Day 29 にはいずれの投与量でもおおむねベースライン値又はベースライン値付近まで上昇した。

図 2.7.6.9.3.1-4 イオン化 Ca 濃度変化率の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



EOT visit was to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 11.4.1.2.2.4-1

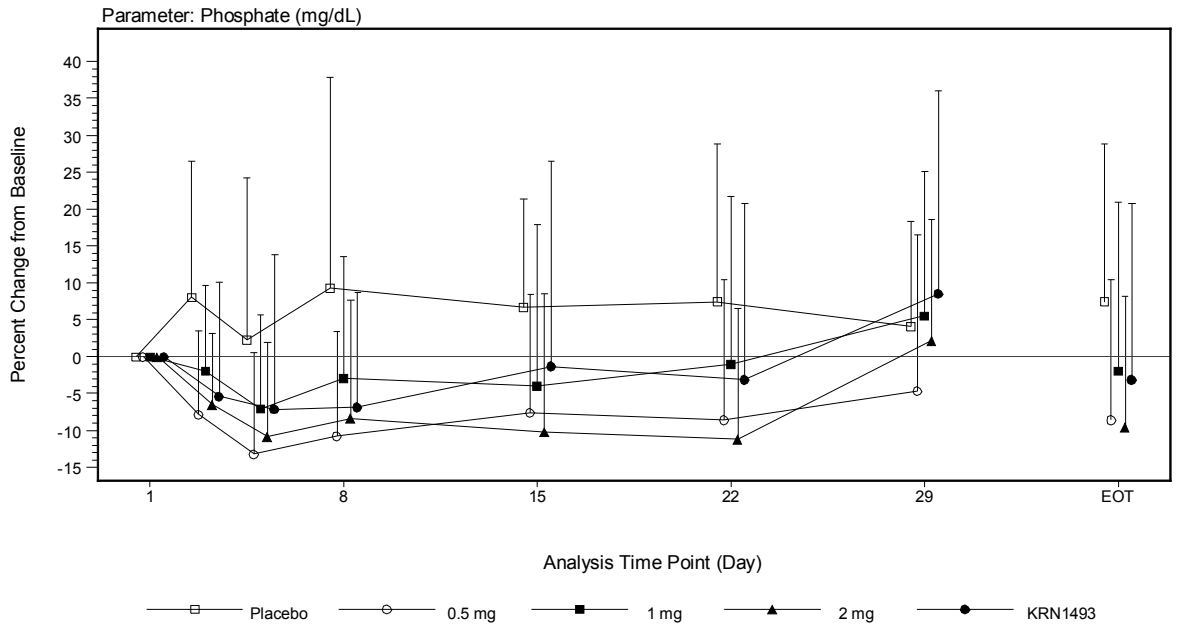
（6）P

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 2.7.6.9.3.1-5 に示した。

ベースライン及び投与終了時の血清 P 濃度は、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。

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。Day 5 の変化率は、KHK7580 0.5 mg 群で−13.20%、1 mg 群で−7.10%、2 mg 群で−10.83%、プラセボ群で 2.26%、KRN1493 25 mg 群で−7.11%であった。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。

図 2.7.6.9.3.1-5 血清 P 濃度変化率の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



EOT visit was to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 11.4.1.2.2.5-1

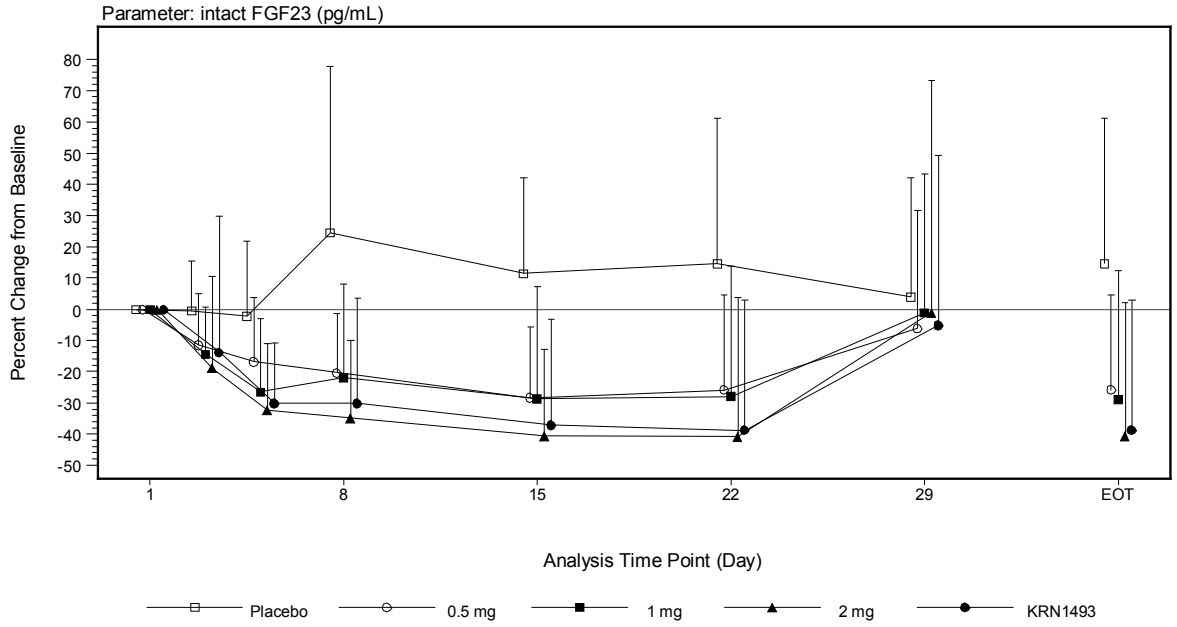
（7）intact FGF23

intact FGF23 濃度について、ベースラインからの変化率の推移を図 2.7.6.9.3.1-6 に示した。

ベースライン及び投与終了時の intact FGF23 濃度は、KHK7580 0.5 mg 群では 15795.2 及び 11797.6 pg/mL、1 mg 群では 19108.7 及び 14236.9 pg/mL、2 mg 群では 17394.9 及び 10838.6 pg/mL、プラセボ群では 12420.8 及び 12743.2 pg/mL、KRN1493 25 mg 群では 14936.5 及び 9355.4 pg/mL であった。

KHK7580 群及び KRN1493 25 mg 群では治験薬投与後に intact FGF23 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 0.5 mg 群で−28.37%、1 mg 群で−28.60%、2 mg 群で−40.57%、プラセボ群で 11.47%、KRN1493 25 mg 群で−36.97%であった。intact FGF23 濃度は投与終了時まで低値を維持し、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。

図 2.7.6.9.3.1-6　intact FGF23 濃度変化率の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



EOT visit was to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 11.4.1.2.2.6-1

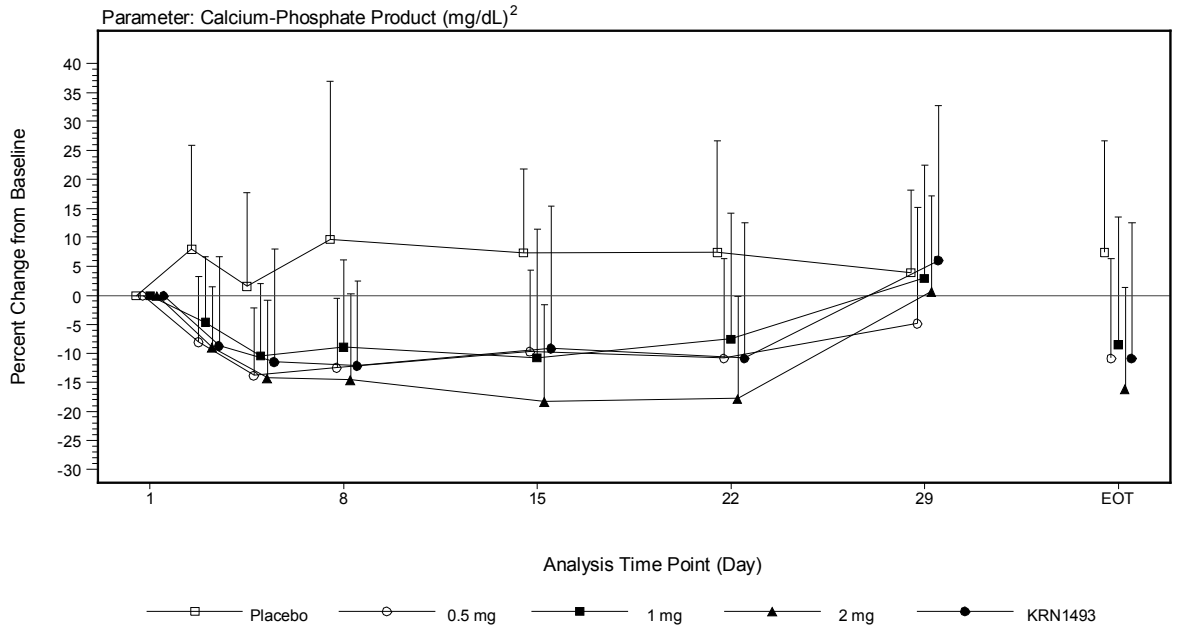
（8）Ca・P 積

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 2.7.6.9.3.1-7 に示した。

ベースライン及び投与終了時の Ca・P 濃度積は、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。

KHK7580 群及び KRN1493 25 mg 群では治験薬投与後に 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 8 に最大となった。Day 8 の変化率は、KHK7580 0.5 mg 群で−12.44%、1 mg 群で−8.89%、2 mg 群で−14.56%、プラセボ群で 9.67%、KRN1493 25 mg 群で−12.09%であった。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。

図 2.7.6.9.3.1-7 Ca・P 濃度積変化率の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



EOT visit was to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
Source: 5.3.5.1-1 Figure 11.4.1.2.2.7-1

3）探索的評価項目

（1）治験薬投与終了時及び後観察期間終了時における骨代謝マーカー

骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP、オステオプロテジェリン）を対象として、投与群、検査時期別に、検査値及び変化量（各時点における検査値と投与前値との差）の基本統計量を算出した。

BAP は、Day 1、治験薬投与終了時、後観察期間終了時（Day 29）の順（以下同様）に、KHK7580 0.5 mg 群では 18.55、19.13、18.51 µg/L、1 mg 群では 17.93、19.37、18.06 µg/L、2 mg 群では 18.05、21.06、20.64 µg/L、プラセボ群では 21.60、21.03、21.40 µg/L、KRN1493 25 mg 群では 22.01、27.52、24.52 µg/L であり、いずれの群でも明らかな変化は認められなかった。

TRACP-5b は、KHK7580 0.5 mg 群では、655.9、620.2、650.9 mU/dL、1 mg 群では 642.2、592.5、660.1 mU/dL、2 mg 群では 693.4、533.2、671.5 mU/dL、プラセボ群では 890.7、881.2、849.3 mU/dL、KRN1493 25 mg 群では 760.7、627.6、748.0 mU/dL であり、いずれの群でも明らかな変化は認められなかった。

total P1NP は、KHK7580 0.5 mg 群では、405.1、403.4、390.4 µg/L、1 mg 群では 366.3、378.6、332.8 µg/L、2 mg 群では 452.6、478.2、435.2 µg/L、プラセボ群では 479.8、481.9、494.4 µg/L、KRN1493 25 mg 群では 502.4、542.9、473.3 µg/L であり、いずれの群でも明らかな変化は認められなかった。

オステオプロテジェリンは、KHK7580 0.5 mg 群では、12.959、12.443、13.017 pmol/L、1 mg 群では 12.993、12.774、12.496 pmol/L、2 mg 群では 12.205、12.125、12.396 pmol/L、プラセボ群では 13.328、13.082、13.034 pmol/L、KRN1493 25 mg 群では 12.197、12.169、11.964 pmol/L であり、いずれの群でも明らかな変化は認められなかった。

（2）治験薬投与終了時における副甲状腺（体積及び血流）

頸部エコー検査での副甲状腺の体積について、すべての腺、各被験者の最大の腺、各被験者の腺の合計（1～4 腺）の投与群、検査時期別の検査値の基本統計量を算出した。

各被験者の最大の腺の体積は、治験薬投与前及び投与終了時で、KHK7580 0.5 mg 群では 292.40±308.99 mm^3 及び 292.88±330.02 mm^3、1 mg 群では 221.26±217.38 mm^3 及び 187.57±200.08 mm^3、2 mg 群では 269.50±279.83 mm^3 及び 234.70±244.50 mm^3、プラセボ群では 252.27±252.48 mm^3 及び 221.99±244.32 mm^3、KRN1493 25 mg 群では 175.65±219.25 mm^3 及び 147.79±174.48 mm^3 であった。

また、副甲状腺の腺ごとの血流評価（Grade）について、投与群別に、ベースラインとのシフト表を作成した。なお、血流の Grade は以下のとおりとした。

- Grade 1：副甲状腺辺縁のみに血流が認められる。
- Grade 2：副甲状腺内部に軽度な血流が認められる。
- Grade 3：副甲状腺内部に多くの血流が認められる。

いずれの群でも、治験薬投与前と投与終了時の血流評価にほとんど違いは認められなかった。

2.7.6.9.3.2 薬物動態

血漿中 KHK7580 濃度について、投与群、採血時点別に基本統計量を算出した。なお、各採血時点に関して、治験実施計画書で定義された許容範囲を超えて採血された検体から得られた濃度については基本統計量から除外して集計した。

Day 1 投与後 3 時間及び Day 22 の血漿中 KHK7580 濃度は、KHK7580 0.5 mg 群では 41.8±18.0 ng/mL 及び 14.4±11.3 ng/mL、1 mg 群では 83.8±51.4 ng/mL 及び 31.7±27.9 ng/mL、2 mg 群では 165±106 ng/mL 及び 81.5±125.7 ng/mL であった。

2.7.6.9.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.6.9.3.3-1 及び表 2.7.6.9.3.3-2 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 25 mg 群で 30 名中 15 名（50.0%）に発現した。各群で複数名に発現した有害事象は、KHK7580 0.5 mg 群では「鼻咽頭炎」（5 名、16.1%）、1 mg 群では「鼻咽頭炎」（5 名、16.7%）、2 mg 群では「鼻咽頭炎」（2 名、6.7%）及び「補正カルシウム減少」（3 名、10.0%）、プラセボ群では「鼻咽頭炎」（4 名、13.3%）及び「補正カルシウム減少」（2 名、6.7%）、KRN1493 25 mg 群では「鼻咽頭炎」（5 名、16.7%）であった。

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 25 mg 群で 5 名（16.7%）に発現した。各群で複数名に発現した副作用は、KHK7580 2 mg 群及びプラセボ群で発現した「補正カルシウム減少」（それぞれ 3 名、10.0%及び 2 名、6.7%）であった。

表 2.7.6.9.3.3-1 有害事象の発現状況

[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
[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	

表 2.7.6.9.3.3-1 有害事象の発現状況（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	(%)
[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
Source: 5.3.5.1-1 Table 12.2.2.1-1

表 2.7.6.9.3.3-2 副作用の発現状況

[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
Source: 5.3.5.1-1 Table 12.2.2.1-2

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

重症度別の有害事象及び副作用の発現状況を、それぞれ表 2.7.6.9.3.3-3 及び表 2.7.6.9.3.3-4 に示した。

重症度が高度と判定された有害事象は発現しなかった。最重症度が中等度と判定された有害事象は、KHK7580 0.5 mg 群の 2 名、2 mg 群の 1 名、プラセボ群の 2 名、KRN1493 25 mg 群の 2 名に発現した。事象別では、「腎性貧血」がプラセボ群の 1 名、「胆石症」が KHK7580 0.5 mg 群の 1 名、「シャント閉塞」が 0.5 mg 群の 1 名、「補正カルシウム減少」が 2 mg 群の 1 名、「高カリウム血症」がプラセボ群の 1 名、「血栓性脳梗塞」が KRN1493 25 mg 群の 1 名、「皮膚炎」

が KRN1493 25 mg 群の 1 名に、それぞれ発現した。このうち、KHK7580 2 mg 群の 1 名に発現した「補正カルシウム減少」は副作用と判定された。

表 2.7.6.9.3.3-3 重症度別有害事象発現状況

[SOC] PT	Treatment Group	N	n	(%)	Maximum severity		
					Mild	Moderate	Severe
Subjects with any TEAE							
	Placebo	30	14	46.7	12	2	0
	0.5 mg	31	11	35.5	9	2	0
	1 mg	30	14	46.7	14	0	0
	2 mg	30	9	30.0	8	1	0
	KRN1493	30	15	50.0	13	2	0
[血液およびリンパ系障害]							
	Placebo	30	1	3.3	0	1	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
腎性貧血							
	Placebo	30	1	3.3	0	1	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
[心臓障害]							
	Placebo	30	1	3.3	1	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
動悸							
	Placebo	30	1	3.3	1	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
[眼障害]							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	1	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
結膜沈着物							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
アレルギー性結膜炎							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
閃輝暗点							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	1	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0

表 2.7.6.9.3.3-3 重症度別有害事象発現状況（続き）

[SOC] PT	Treatment Group	N	n	(%)	Maximum severity		
					Mild	Moderate	Severe
[胃腸障害]							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	1	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	3	10.0	3	0	0
	KRN1493	30	3	10.0	3	0	0
悪心							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	1	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	1	3.3	1	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
便秘							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
歯周病							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	1	3.3	1	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
歯痛							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
嘔吐							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	1	3.3	1	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	1	3.3	1	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
倦怠感							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	1	3.3	1	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
[肝胆道系障害]							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	0	1	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0

表 2.7.6.9.3.3-3 重症度別有害事象発現状況（続き）

[SOC] PT	Treatment Group	N	n	(%)	Maximum severity		
					Mild	Moderate	Severe
胆石症							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	0	1	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
[感染症および寄生虫症]							
	Placebo	30	5	16.7	5	0	0
	0.5 mg	31	5	16.1	5	0	0
	1 mg	30	5	16.7	5	0	0
	2 mg	30	2	6.7	2	0	0
	KRN1493	30	6	20.0	6	0	0
鼻咽頭炎							
	Placebo	30	4	13.3	4	0	0
	0.5 mg	31	5	16.1	5	0	0
	1 mg	30	5	16.7	5	0	0
	2 mg	30	2	6.7	2	0	0
	KRN1493	30	5	16.7	5	0	0
急性副鼻腔炎							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
慢性中耳炎							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
シャント感染							
	Placebo	30	1	3.3	1	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
感染性皮膚嚢腫							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]							
	Placebo	30	1	3.3	1	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	0	1	0
	1 mg	30	2	6.7	2	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
シャント閉塞							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	0	1	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0

表 2.7.6.9.3.3-3 重症度別有害事象発現状況（続き）

[SOC] PT	Treatment Group	N	n	(%)	Maximum severity		
					Mild	Moderate	Severe
挫傷							
	Placebo	30	1	3.3	1	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
創傷							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
シャント狭窄							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
処置による低血圧							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
[臨床検査]							
	Placebo	30	3	10.0	3	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	2	6.7	2	0	0
	2 mg	30	3	10.0	2	1	0
	KRN1493	30	2	6.7	2	0	0
補正カルシウム減少							
	Placebo	30	2	6.7	2	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	3	10.0	2	1	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
血中カルシウム減少							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
血中トリグリセリド増加							
	Placebo	30	1	3.3	1	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
白血球数増加							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0

表 2.7.6.9.3.3-3 重症度別有害事象発現状況（続き）

[SOC] PT	Treatment Group	N	n	(%)	Maximum severity		
					Mild	Moderate	Severe
心電図 ST-T 変化							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
[代謝および栄養障害]							
	Placebo	30	1	3.3	0	1	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
高カリウム血症							
	Placebo	30	1	3.3	0	1	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
低カルシウム血症							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]							
	Placebo	30	1	3.3	1	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	1	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
関節痛							
	Placebo	30	1	3.3	1	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
筋痙縮							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	1	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
四肢痛							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
[神経系障害]							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	0	1	0

表 2.7.6.9.3.3-3 重症度別有害事象発現状況（続き）

[SOC] PT	Treatment Group	N	n	(%)	Maximum severity		
					Mild	Moderate	Severe
血栓性脳梗塞							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	0	1	0
[腎および尿路障害]							
	Placebo	30	1	3.3	1	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
血尿							
	Placebo	30	1	3.3	1	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	1	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
咳嗽							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
上気道の炎症							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
口腔咽頭痛							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	1	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
[皮膚および皮下組織障害]							
	Placebo	30	2	6.7	2	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	4	13.3	4	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	3	10.0	2	1	0
湿疹							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0

表 2.7.6.9.3.3-3　重症度別有害事象発現状況（続き）

[SOC] PT	Treatment Group	N	n	(%)	Maximum severity		
					Mild	Moderate	Severe
皮膚嚢腫							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
皮膚炎							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	0	1	0
皮脂欠乏性湿疹							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
紅斑							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
そう痒症							
	Placebo	30	1	3.3	1	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
皮膚剥脱							
	Placebo	30	1	3.3	1	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
全身性そう痒症							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0

MedDRA/J version 17.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 12.2.3.1-1

表 2.7.6.9.3.3-4 重症度別副作用発現状況

[SOC] PT	Treatment Group	N	n	(%)	Maximum severity		
					Mild	Moderate	Severe
Subjects with any drug-related TEAE							
	Placebo	30	4	13.3	4	0	0
	0.5 mg	31	2	6.5	2	0	0
	1 mg	30	2	6.7	2	0	0
	2 mg	30	6	20.0	5	1	0
	KRN1493	30	5	16.7	5	0	0
[心臓障害]							
	Placebo	30	1	3.3	1	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
動悸							
	Placebo	30	1	3.3	1	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
[眼障害]							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	1	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
閃輝暗点							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	1	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
[胃腸障害]							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	1	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	2	6.7	2	0	0
	KRN1493	30	2	6.7	2	0	0
悪心							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	1	3.2	1	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	1	3.3	1	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
便秘							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
嘔吐							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	1	3.3	1	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0

表 2.7.6.9.3.3-4 重症度別副作用発現状況（続き）

[SOC] PT	Treatment Group	N	n	(%)	Maximum severity		
					Mild	Moderate	Severe
[一般・全身障害および投与部位の状態]							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	1	3.3	1	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
倦怠感							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	1	3.3	1	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
[臨床検査]							
	Placebo	30	3	10.0	3	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	3	10.0	2	1	0
	KRN1493	30	2	6.7	2	0	0
補正カルシウム減少							
	Placebo	30	2	6.7	2	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	3	10.0	2	1	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
血中カルシウム減少							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
血中トリグリセリド増加							
	Placebo	30	1	3.3	1	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
心電図 ST-T 変化							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
[代謝および栄養障害]							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0
低カルシウム血症							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	0		0	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	1	3.3	1	0	0

表 2.7.6.9.3.3-4 重症度別副作用発現状況（続き）

[SOC] PT	Treatment Group	N	n	(%)	Maximum severity		
					Mild	Moderate	Severe
[皮膚および皮下組織障害]							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0
全身性そう痒症							
	Placebo	30	0		0	0	0
	0.5 mg	31	0		0	0	0
	1 mg	30	1	3.3	1	0	0
	2 mg	30	0		0	0	0
	KRN1493	30	0		0	0	0

MedDRA/J version 17.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 12.2.3.1-2

3）死亡に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

4）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の発現状況を、表 2.7.6.9.3.3-5 に示した。

その他の重篤な有害事象は、KHK7580 0.5 mg 群の 2 名（6.5%）及び KRN1493 25 mg 群の 1 名（3.3%）に発現した。事象別では、「胆石症」及び「シャント閉塞」が KHK7580 0.5 mg 群で各 1 名（3.2%）、「血栓性脳梗塞」が KRN1493 25 mg 群で 1 名（3.3%）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.9.3.3-5 その他の重篤な有害事象発現状況

[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 serious 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/J version 17.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 12.3.1.2-1

各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細情報を以下に示した。有害事象名は MedDRA/J version 17.1 の PT で示すとともに、括弧内に症例報告書記載名を記載した。また、「併用薬」欄には有害事象発現日前日までに投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）を記載し、「医師コメント」は eCRF 又は「重篤な有害事象に関する報告書（SAE 報告書）」の内容に基づき記載した。

（1）被験者番号：07-07

有害事象名 ： 胆石症（胆石症の悪化）
投与群 ： KHK7580 0.5 mg 群

性別	：	男性
年齢	：	68 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	高尿酸血症、皮膚そう痒症、高リン血症、高血圧、大腸ポリープ、眼内レンズ挿入眼、胆石症、不眠症、腎性貧血、回盲部炎、両側腎のう胞、便秘症、左室肥大、糖尿病
既往歴	：	翼状片、直腸癌（2006 年手術治療）、うっ血性心不全
併用薬	：	併用制限薬 カルタン、ホスレノール その他 フルイトラン、ラシックス、アムロジン、パリエット、ラキソベロン、強力レスタミンコーチゾン、ビタメジン、ツインパル輸液、バイアスピリン、フェブリク
経過	：	2014/11/25 KHK7580 投与開始 2014/12/15 KHK7580 最終投与 2014/12/22 有害事象発現 2015/01/14 転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由	：	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たため
重症度	：	中等度
治験薬の処置	：	該当せず（KHK7580）
対策としてとられた処置	：	他剤使用
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	本被験者は治験薬投与前から胆石症を合併しており原因は不明であるが、合併症の悪化と考えられる。 発現時、治験薬の投与はすでに終了しており治験薬との因果関係はないと判断する。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（2）被験者番号：26-05

有害事象名	：	シャント閉塞（シャント閉塞）
投与群	：	KHK7580 0.5 mg 群
性別	：	女性
年齢	：	48 歳（同意取得時）
原疾患	：	多発性嚢胞腎
合併症	：	高リン血症、二次性カルニチン欠乏症、高カリウム血症、鉄欠乏性貧血、腎性貧血、高血圧症、高尿酸血症
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 沈降炭酸カルシウム その他 サロベール、エポジン、エルカルチン FF
経過	：	2014/11/17 KHK7580 投与開始 2014/12/01 有害事象発現 2014/12/03 転帰確認（消失・回復） 2014/12/07 KHK7580 最終投与

重篤と判断した理由 : 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たため
重症度 : 中等度
治験薬の処置 : 変更せず（KHK7580）
対策としてとられた処置 : 他剤使用、PTA（経皮的血管形成術）・血栓除去
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : ドライウェイトの絞りすぎによるシャント閉塞と考え、治験薬との因果関係はなしと判断した。

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

（3）被験者番号：39-09

有害事象名 : 血栓性脳梗塞（アテローム血栓性脳梗塞）
投与群 : KRN1493 25 mg 群
性別 : 男性
年齢 : 57 歳（同意取得時）
原疾患 : 糖尿病性腎症
合併症 : 糖尿病、高血圧症（2004/11/01 以前）、僧帽弁閉鎖不全症（2005/01/19 以前）、不眠症（2005/09/07 以前）、高りん酸血症（2006/09/06 以前）、腎性貧血（2001/11/16 以前）、閉塞性動脈硬化症（2009/01/03 以前）、難治性逆流性食道炎（2007/04/27 以前）、鉄欠乏性貧血（2009/09/01 以前）、陳旧性下壁心筋梗塞（2009 年以前）、高コレステロール血症（2010/12/15～）、末梢神経障害（2008/08/12 以前）、透析低血圧（2009 年以前）、腰痛症（2009 年以前）、緑内障（2009 年以前）、狭心症（2009 年以前）、頭痛（2014/11/17～）、下痢症（2013/03/09～）、皮膚掻痒症、透析アミロイドーシス
既往歴 : 糖尿病性網膜症（2000 年頃）、右手根管症候群（2014/10/21 治癒）、両白内障（2000 年頃治癒）
併用薬 : 併用制限薬
カルタレチン、オキサロール
その他
ゾルピデム酒石酸塩、ロキソプロフェンナトリウム、セレコックス、リリカ、ミケラン LA、ヒアレイン、アイファガン、ミカルディス、ニフェランタン CR、リズミック、ラペプラゾール Na、カーミパック生理食塩液 L、シロスタゾール、リマプロストアルファデクス、イコサペント酸エチル、バイアスピリン、プラビックス、エクア、ミルセラ
経過 : 2014/11/17 KRN1493 投与
2014/11/18 有害事象発現、治験中止（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ため）
2014/11/27 転帰確認（未回復）
重篤と判断した理由 : 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たため
重症度 : 中等度
治験薬の処置 : 中止（KRN1493）
対策としてとられた処置 : リハビリ
因果関係 : 関連なし

医師コメント　：治験薬内服前から発現していたため。診断は発現後のため合併症とはしない。（eCRF）

当該被験者で発現したその他の有害事象

なし

5）他の重要な有害事象

他の重要な有害事象の発現状況を表 2.7.6.9.3.3-6、他の重要な有害事象一覧を表 2.7.6.9.3.3-7 示した。

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 25 mg 群の 2 名（6.7%）に発現した。事象別では、「動悸」がプラセボ群で 1 名（3.3%）、「倦怠感」が KHK7580 2 mg 群で 1 名（3.3%）、「補正カルシウム減少」が 2 mg 群で 3 名（10.0%）、プラセボ群で 1 名（3.3%）、KRN1493 25 mg 群で 1 名（3.3%）、「血中カルシウム減少」が KRN1493 25 mg 群で 1 名（3.3%）に発現した。これらはいずれも副作用と判定された。

表 2.7.6.9.3.3-6　他の重要な有害事象発現状況

[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 significant 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/J version 17.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 12.3.1.3-1

表 2.7.6.9.3.3-7　他の重要な有害事象一覧

Subject ID / Sex/Age (years) / Treatment Group	有害事象名 / MedDRA/J PT / [SOC]	Start Date (Study Day) / End Date (Study Day)	Outcome / Severity / Serious?	Action Taken with Study Drug / Other Action Taken / Relationship to Study Drug
05-02 M/56 placebo	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2014-10-08 (3) 2014-11-17 (43)	RECOVERED/RESOLVED MILD No	DRUG WITHDRAWN NONE POSSIBLY RELATED
	その他の有害事象：なし			
08-01 F/58 KHK7580 2 mg	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2014-10-14 (15) 2014-10-16 (17)	RECOVERED/RESOLVED MODERATE No	DRUG WITHDRAWN NONE RELATED
	その他の有害事象：なし			
12-02 M/53 KHK7580 2 mg	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2014-12-02 (15) 2015-01-06 (50)	RECOVERED/RESOLVED MILD No	DRUG WITHDRAWN NONE RELATED
	その他の有害事象：なし			
23-02 M/73 placebo	動悸 [心臓障害]	2014-10-29 (3) 2014-11-07 (12)	RECOVERED/RESOLVED MILD No	DRUG WITHDRAWN NONE POSSIBLY RELATED
	その他の有害事象：なし			

表 2.7.6.9.3.3-7 他の重要な有害事象一覧（続き）

Subject ID Sex/Age (years) Treatment Group	有害事象名 MedDRA/J PT [SOC]	Start Date (Study Day) End Date (Study Day)	Outcome Severity Serious?	Action Taken with Study Drug Other Action Taken Relationship to Study Drug
24-05 M/64 KRN1493 25 mg	血中カルシウム減少 [臨床検査]	2014-10-13 (8) 2014-11-10 (36)	RECOVERED/RESOLVED MILD No	DRUG WITHDRAWN OTHER DRUGS RELATED
	その他の有害事象：なし			
34-04 F/45 KHK7580 2 mg	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2014-09-16 (16) 2014-10-03 (33)	RECOVERED/RESOLVED MILD No	DRUG WITHDRAWN NONE POSSIBLY RELATED
	その他の有害事象：なし			
36-02 M/74 KRN1493 25 mg	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2014-12-02 (22) 2014-12-16 (36)	RECOVERED/RESOLVED MILD No	NOT APPLICABLE OTHER DRUGS RELATED
	その他の有害事象：鼻咽頭炎			
40-02 M/73 KHK7580 2 mg	倦怠感 [一般・全身障害および投与部位の状態]	2014-10-08 (2) 2014-10-16 (10)	RECOVERED/RESOLVED MILD No	DRUG WITHDRAWN NONE POSSIBLY RELATED
	その他の有害事象：なし			

MedDRA/J version 17.1
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
Source：5.3.5.1-1 Listing 14.3.2-3 and Listing 16.2.7-1

6）臨床検査及びバイタルサイン

血清補正 Ca 濃度、血清 Ca 濃度、血清 P 濃度、intact PTH 濃度、whole PTH 濃度、イオン化 Ca 濃度、intact FGF23 濃度、血清補正 Ca・P 濃度積は、いずれも KHK7580 群及び KRN1493 25 mg 群では治験薬投与後に低下した。これらはいずれも Day 29 にはおおむねベースライン値まで上昇した。その他、いくつかの検査項目は治験期間中に変動したが、推移に一定の傾向があるものは認められなかった。また、臨床検査に関する他の重要な有害事象として、「補正カルシウム減少」が 5 名（KHK7580 2 mg 群：3 名、プラセボ群：1 名、KRN1493 25 mg 群：1 名）、「血中カルシウム減少」が 1 名（KRN1493 25 mg 群）に発現した。これらはいずれも副作用と判定された。これらの事象の重症度は軽度又は中等度であり、無処置又は他剤使用により消失・回復した。更に、治験薬投与開始から後観察期間終了時までの最低血清補正 Ca 濃度は、KHK7580 群では用量依存的に低下した。

バイタルサイン、体重、12 誘導心電図について、各被験者での推移に特筆すべき変動は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に関連する他の重要な副作用として、プラセボ群の 1 名に「動悸」（3.3%）が発現した。また、バイタルサイン及び心電図に関連する副作用として KHK7580 1 mg 群の 1 名に「心電図 ST-T 変化」（3.3%）が発現した。いずれの事象も重症度は軽度であり、無処置で消失・回復した。

12 誘導心電図解析の結果、KHK7580 群及び KRN1493 25 mg 群で QTcF、QTcB、QT がやや延長する傾向が認められた。QTcF の最大値が 500 msec を超えた被験者は認められなかったが、QTcB の最大値が 500 msec を超えた被験者は、KHK7580 0.5 mg 群の 1 名（3.2%）及び KRN1493 25 mg 群の 2 名（6.7%）であった。また、QTcF の最大値が 60 msec を超えて増加した被験者は認められなかったが、QTcB の最大値が 60 msec を超えて増加した被験者は、KHK7580 1 mg 群の 1 名（3.3%）であった。更に、QTcF のベースラインからの変化量と血清補正 Ca 濃度に、負の相関が認められた。

2.7.6.9.4 結論

有効性の主要評価項目である、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、プラセボ群及び KHK7580 0.5 mg 群、1 mg 群、2 mg 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たところ、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。安全性については、全体として KHK7580 群とプラセボ群及び KRN1493 25 mg 群で明らかな差は認められなかった。以上から、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有効性及び安全性が確認された。