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）

2.7.6.10.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK7580 第 III 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 とシナカルセト塩酸塩のランダム化二重盲検個体内用量調整並行群間比較試験）
実施国（施設数）	日本（89）
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 患者を対象に、KHK7580 を 1 日 1 回 30 週間経口投与した際の有効性及び安全性を、シナカルセト塩酸塩を実対照薬としたランダム化二重盲検個体内用量調整並行群間比較試験にて検討する。
開発フェーズ	第 III 相試験
試験方法	本治験は、HD 施行中の SHPT 患者を対象とし、シナカルセト塩酸塩（KRN1493）を実対照薬とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、個体内用量調整、並行群間比較試験とした。 本治験は用量調整期及び評価期で構成した。用量調整期を 28 週間（Week 0～Week 28 の前日）、評価期を 2 週間（Week 28～Week 30）とした。 治験責任医師等は、同意取得後に事前検査を実施し、被験者の適格性を確認した。その後、適格性が確認された被験者を KHK7580 群又は KRN1493 群のいずれかに均等に割り付け、治験薬の投与を開始した。KHK7580 群に割り付けられた被験者には KHK7580 の実薬及び KRN1493 のプラセボ、KRN1493 群に割り付けられた被験者には KRN1493 の実薬及び KHK7580 のプラセボを 1 日 1 回 30 週間経口投与した（ダブルダミー法）。KHK7580 は、事前検査における治験薬投与開始 1 週間前の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 未満の被験者では 1 mg から、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上の被験者では 2 mg から投与を開始した。また、KRN1493 は、事前検査時の intact PTH 濃度によらずすべての被験者で 25 mg から投与を開始した。以降は、intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下となるように、用量調整基準に従って用量を調整した。最大用量は KHK7580 では 8 mg、KRN1493 では 100 mg とした。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：600 名（KHK7580 群 300 名、KRN1493 群 300 名） **設定根拠** KHK7580 群及び KRN1493 群の intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合に差がないという仮定のもとで、各群の達成割合 60%、非劣性マージン 15%、有意水準片側 2.5%及び検出力 90%を設定し、z 検定を用いて算出した。各群の intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合を 60%に設定した根拠を以下に示す。 過去に実施された KRN1493 第 III 相プラセボ対照比較試験（KRN1493/04-A10 試験）における投与終了時（14 週又は中止時）の intact PTH 濃度の 250 pg/mL 以下達成割合は KRN1493 群で 51.4%（72 名中 37 名）であった。intact PTH 濃度のベースライン値は KRN1493 治験当時に比べて低下していることを勘案し、KRN1493/04-A10 試験の intact PTH 濃度のベースライン値における部分集団解析の結果も参考にした。intact PTH 濃度のベースライン値が 800 pg/mL 未満の被験者における投与終了時の intact PTH 濃度の 250 pg/mL 以下達成割合は KRN1493 群で 61.5%（52 名中 32 名）であった。この結果から、本治験は各群の intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合を 60%

項目	内容
	程度と仮定した。 以上より、算出された被験者数は 1 群あたり 231 名となる。これに 20%程度の中止脱落及び PPS から除外される被験者の発生を考慮し、治験薬投与被験者として 1 群 300 名、計 600 名とした。 **解析時** PPS ：519 名（KHK7580 群 253 名、KRN1493 群 266 名） FAS ：623 名（KHK7580 群 313 名、KRN1493 群 310 名） 安全性解析対象集団 ：634 名（KHK7580 群 317 名、KRN1493 群 317 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） 事前検査における治験薬投与開始 2 週間前及び 1 週間前の intact PTH 濃度（中央測定値）の平均値が 240 pg/mL を超えている患者 5） 事前検査における血清補正 Ca 濃度（中央測定値）が 9.0 mg/dL 以上の患者 **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、又は新規投与を行った患者 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あ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） 高度な肝機能障害を有する患者（例：事前検査において AST 又は ALT が 100 IU/L 以上の患者、抗ウイルス療法を施行している患者） 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（妊娠の可能性を有する患者のうち、事前検査で妊娠検査が陽性の患者又は陰性であっても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。薬物依存症、アルコール依存症の既往がある又はこれらを合併している患者 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 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 週間以内に医薬品若しくは医療機器の治験、又はそれに準ずる試験に参加し、治験薬が投与又は未承認医療機器が使用された患者 14） 過去に KHK7580 の治験に参加し、治験薬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

項目	内容
使用薬剤	KHK7580 1 錠中に KHK7580 を 1 mg 含有する淡黄色のフィルムコーティング錠(1 mg 錠、ロット [redacted]、[redacted]）、1 錠中に KHK7580 を 2 mg 含有する淡黄色のフィルムコーティング錠（2 mg 錠、ロット [redacted]、[redacted]） KHK7580 プラセボ KHK7580 1 mg 錠及び KHK7580 2 mg 錠と外観上識別不能で KHK7580 を含有しない淡黄色のフィルムコーティング錠（ロット [redacted]、[redacted]、[redacted]） KRN1493 1 錠中にシナカルセト塩酸塩 13.78 mg（シナカルセトとして 12.5 mg）を含有する淡黄赤色のフィルムコーティング錠（12.5 mg 錠、ロット [redacted]）、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～淡黄緑色のフィルムコーティング錠（25 mg 錠、ロット [redacted]） KRN1493 プラセボ KRN1493 12.5 mg 錠と外観上識別不能でシナカルセト塩酸塩を含有しない淡黄赤色のフィルムコーティング錠（12.5 mg 錠プラセボ、ロット [redacted]）、KRN1493 25 mg 錠と外観上識別不能でシナカルセト塩酸塩を含有しない淡黄色～淡黄緑色のフィルムコーティング錠（25 mg 錠プラセボ、ロット [redacted]）
用法・用量、投与期間	投与期間は 30 週間（用量調整期：28 週間、評価期：2 週間）とした。 1） 用量調整期 開始用量として、KHK7580 は事前検査における治験薬投与開始 1 週間前の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 未満の被験者では 1 mg から、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上の被験者では 2 mg から投与を開始した。KRN1493 は事前検査時の intact PTH 濃度によらずすべての被験者で 25 mg から投与を開始した。また、治験薬投与は最大透析間隔後の透析日の透析前から開始した。 以降は、以下の【用量調整基準】に従って用量を調整したが、最大用量は KHK7580 では 8 mg、KRN1493 では 100 mg とした。 2） 評価期 評価期中は用量調整期終了時点の用量を維持し、用量調整は行わないこととした。ただし、減量及び休薬は可とした（【用量調整基準】の「減量について」及び「休薬基準」参照）。 【用量調整基準】 1） 増量について 以下の増量基準をすべて満たす場合、最大透析間隔後の透析日に増量した。KHK7580 の増量幅は 1 mg、KRN1493 の増量幅は 25 mg とした。 ただし、KRN1493 が 87.5 mg（100 mg からの減量の場合は除く）又は 100 mg に到達している場合は、KHK7580 のみ増量することとした。 ＜増量基準＞ • 現在の用量が 3 週間以上維持されている場合※ • 用量変更の直前の規定来院日の intact PTH 濃度（中央測定値）が 240 pg/mL を超えている場合、又は intact PTH 濃度（中央測定値）が 240 pg/mL 以下であっても、治験責任医師等が 150 pg/mL を目安に増量可能と判断した場合 • 用量変更の直前の規定来院日の血清補正 Ca 濃度（中央測定値）が 8.4 mg/dL 以上の場合 • 治験責任医師等が増量を行う上で被験者の安全に問題がないと判断した場合 ※：3 週間前の規定来院日から維持されていた場合は、3 週間未満であっても増量することを可とした。 2） 減量について 以下の減量基準のいずれかに該当する場合は減量した。KHK7580 の減量幅

項目	内容
	は 1 mg、KRN1493 の減量幅は 25 mg とした。ただし、治験責任医師等が必要と判断した場合にはKRN1493 の減量幅を 12.5 mg とすることを可とした。また、KRN1493 の用量が 25 mg であった場合は 12.5 mg に減量した。 KHK7580 1 mg 又は KRN1493 12.5 mg から減量する場合は 0 mg（投与なし）とし、もう一方の治験薬の用量が 0 mg（投与なし）にはならない場合は投与を継続することとした。 ＜減量基準＞ • intact PTH 濃度（中央測定値）が 60 pg/mL 未満に低下した場合 • 有害事象により治験責任医師等が減量すべきと判断した場合 3） 休薬基準 以下のいずれかに該当する場合は休薬した。なお、減量により、KHK7580 及び KRN1493 がともに 0 mg（投与なし）となる場合も休薬の扱いとした。 • 血清補正 Ca 濃度（中央測定値）が 7.5 mg/dL 以下に低下した場合 • 有害事象により治験責任医師等が休薬すべきと判断した場合
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.10.1-1 に示す。
評価項目	**有効性** **主要評価項目** • 評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合 **副次評価項目** • 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合 • 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率 • intact PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度 **その他の評価項目** • whole PTH 濃度、イオン化 Ca 濃度、intact FGF23 濃度、cFGF23 濃度、血清補正 Ca・P 濃度積 • 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP） • 副甲状腺（体積及び血流評価） **安全性** • 有害事象 • 上部消化管障害に関する有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 12 誘導心電図
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。 **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 を対象とした解析も実施した。 **主要評価項目** 評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数、被験者割合及び正確な 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。また、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）及び差の両側 95%信頼区間（正規近似）を算出した。非劣性は差の両側 95%信頼区間の下限値が非劣性マージン−15%を上回ったときに示されることとした。 **副次評価項目** 以下の項目について、評価期において評価した。

項目	内容
	• ベースライン（事前検査及び治験薬投与開始前（Week 0）の平均値）からの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合 達成した被験者数、被験者割合及び正確な 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。また、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）及び差の両側 95%信頼区間（正規近似）を算出した。 • ベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率 基本統計量及び 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。また、投与群間の差及び差の 95%信頼区間を算出した。 また、以下の項目について、投与群、検査時期別に、カテゴリカルデータについては達成した被験者数及び被験者割合を算出し、連続量については基本統計量を示した。 • intact PTH 濃度 – intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合 – ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合 – 測定値及びベースラインからの変化率 • 血清補正 Ca 濃度 – 測定値及びベースライン（Week 0）からの変化量 • 血清 P 濃度 – 測定値及びベースライン（Week 0）からの変化量 **その他の評価項目**： 以下の項目について、投与群、検査時期別の基本統計量を示した。 • whole PTH 濃度 • イオン化 Ca 濃度 • intact FGF23 濃度 • cFGF23 濃度 • 血清補正 Ca・P 濃度積 • 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP） • 副甲状腺（体積） **安全性の解析** 安全性の解析は安全性解析対象集団を対象とし、ランダム化された投与群に従って実施した。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 version 19.0 の SOC 及び PT 別に実施した。また、重症度別、発現時投与量別、発現時期別の集計も同様に実施した。上部消化管障害（MedDRA/J の PT の「腹部不快感」、「悪心」、「嘔吐」、「腹部膨満」、「食欲減退」を含む）の発現の有無を集計した。更に、催不整脈作用を示唆する有害事象（TdP、突然死、心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神、てんかん発作）に該当する MedDRA/J の PT についても別途集計した。 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の事象のうち、治験薬投与を中止又は休薬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。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、重症度は最悪重症度

項目	内容
	で集計した。 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、検査時期別の基本統計量を算出し、推移図を作成した。心電図の計量値項目について、項目ごとに投与群、検査時期別の基本統計量を算出し、推移図を作成した。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、検査時期別に示した。 • 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 2.7.6.10.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

	同意取得	事前検査 a		投与開始前 (0)	投与開始後経過週（Week）																				中止時
					用量調整期																		評価期		
					1, 2	3	4, 5	6	7, 8	9	10, 11	12	13, 14	15	16, 17	18	19, 20	21	22, 23	24	25, 26	27	28, 29	30	
同意取得	○																								
治験薬投与					←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	
被験者背景		○[b]																							
登録			○																						
身長		○[b]																							
体重				○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○	○
バイタルサイン				○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○	○
血液学的検査、血液生化学検査-1		○[c]		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○	○
血液生化学検査-2		○[d]	○[e]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査-3				○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○	○
血液生化学検査-4				○		○		○				○												○	○
骨代謝マーカー				○				○				○				○				○				○	
血漿中薬物濃度																		○[f]				○[f]			
妊娠検査（血液）		○[g]																							
心電図（12 誘導）				○	○[h]	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○	○
頸部エコー検査[i]		○[j]																						○[k]	
有害事象					←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	
併用薬の確認		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	
投与状況調査				←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	
透析状況調査		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	

Week 21 及び 27 の治験薬投与 1 時間後以降に実施した血漿中薬物濃度検査、12 誘導心電図（Week 0 を除く）及び頸部エコー検査以外の検査は、最大透析間隔後の透析日の治験薬投与前かつ透析施行前に実施したが、中止時検査についてはこの限りではないこととした。中止時検査は、中止後可能な限り速やかに実施した。また、Week 0～30 の来院日については、許容範囲を±1 日とした。

a：事前検査は同意取得以降、治験薬投与開始前 4 週間から登録までの最大透析間隔後の透析日の透析施行前に実施した。 b：事前検査時［許容範囲：同意取得時～治験薬投与開始前（Week 0）］に実施した。 c：AST 及び ALT を測定した。検査値が除外基準 7）に抵触した場合は、再検査を最大 3 回まで実施することを許容した。

d：intact PTH、血清補正 Ca、Ca 及び Alb を測定した。選択基準 4）、5）に合致していない場合は、intact PTH は再検査を最大 2 回まで、血清補正 Ca、Ca 及び Alb は再検査を最大 3 回まで実施することを許容した。 e：intact PTH のみ測定した。 f：治験薬投与前及び治験薬投与後 1 時間以降（当日中であれば可とした）に 1 ポイントずつ採血した。来院日前日に休薬中の被験者については採血しないこととした。また、来院日当日に休薬と判断された被験者については、投与後 1 時間以降の採血は行わないこととした。 g：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、検査は不要とした。 h：Week 1 のみ実施した。 i：実施可能な施設に限り測定した。 j：Week 0［同意取得時～治験薬投与開始前（Week 0）］に実施した。なお、再登録した被験者では、本治験の最初の同意取得時以降に実施した検査結果がある場合は、再同意前の結果を使用することを可とした。 k：Week 30［Week 28～30］に実施した。

2.7.6.10.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.10.2-1 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 942 名のうち、登録不適格と判定された 303 名を除く 639 名がランダム化された（KHK7580 群：320 名、KRN1493 群：319 名）。不適格と判定された主な理由とその被験者数は、選択基準 4）の「事前検査における治験薬投与開始 2 週間前及び 1 週間前の intact PTH 濃度（中央測定値）の平均値が 240 pg/mL を超えている患者」に合致しなかった被験者が 152 名、選択基準 5）の「事前検査における血清補正 Ca 濃度（中央測定値）が 9.0 mg/dL 以上の患者」に合致しなかった被験者が 97 名、除外基準 16）の「その他、治験責任医師等が本治験へ参加することが好ましくないと判断した患者」に該当した被験者が 78 名、除外基準 2）の「事前検査実施前 2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更、又は新規投与を行った患者」に該当した被験者が 10 名であった。

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

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

完了した被験者は、KHK7580 群の 256 名（80.0%）及び KRN1493 群の 270 名（84.6%）の合計 526 名（82.3%）であった。

表 2.7.6.10.2-1 被験者の内訳

	Total N = 639		KHK7580 N = 320		KRN1493 N = 319	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Consented	942					
Ineligible	303					
Reason for Ineligible						
Inclusion criteria 1	4					
Inclusion criteria 3	2					
Inclusion criteria 4	152					
Inclusion criteria 5	97					
Exclusion criteria 2	10					
Exclusion criteria 3	3					
Exclusion criteria 4	6					
Exclusion criteria 12	4					
Exclusion criteria 14	1					
Exclusion criteria 16	78					
Randomized(Eligible)	639		320		319	
Removed before first investigational product	5	(0.8)	3	(0.9)	2	(0.6)
Received investigational product	634	(99.2)	317	(99.1)	317	(99.4)
Achieved evaluation period	529	(82.8)	257	(80.3)	272	(85.3)
Discontinued	108	(16.9)	61	(19.1)	47	(14.7)
Reason for discontinuation						
Eligibility Criterion Violation	7		3		4	
Withdrawal by Subject	47		26		21	
Lost to Follow-up	3		2		1	
Adverse Event	33		21		12	
Suspension Continued	9		2		7	
Physician Decision	14		10		4	
Discontinuation by period						
Week 0 - Week 7	35		16		19	
Week 8 - Week 15	39		24		15	
Week 16 - Week 23	16		9		7	
Week 24 -	18		12		6	
Completed	526	(82.3)	256	(80.0)	270	(84.6)

Percentages are based on the number of subjects randomized.
Total = Number of KHK7580 + Number of KRN1493
"Achieved evaluation period" is the numbers of subjects prescribed at Week 28.
"Discontinuation by period" is the actual period based on start date of first investigational product.
Source: 5.3.5.1-2 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 634 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.10.2-2 に示した。

性別は、女性が KHK7580 群で 95 名（30.0%）、KRN1493 群で 91 名（28.7%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は KHK7580 群で 61.5±11.3 歳、KRN1493 群で 61.2±11.0 歳であった。また、体重は KHK7580 群で 65.71±14.51 kg、KRN1493 群で 63.54±14.92 kg であり、BMI は KHK7580 群で 24.61±4.41 kg/m^2、KRN1493 群で 23.82±4.26 kg/m^2 であった。

原疾患は、慢性糸球体腎炎が最も多く、KHK7580 群で 132 名（41.6%）及び KRN1493 群で 139 名（43.8%）であり、次いで糖尿病性腎症が KHK7580 群で 85 名（26.8%）及び KRN1493 群で 72 名（22.7%）であった。

透析歴は KHK7580 群で 130.2±88.5 ヵ月、KRN1493 群で 149.0±106.6 ヵ月であった。透析液 Ca 濃度は、3.0 mEq/L が最も多く KHK7580 群で 120 名（37.9%）及び KRN1493 群で 124 名（39.1%）

であり、次いで 2.75 mEq/L が KHK7580 群で 114 名（36.0%）及び KRN1493 群で 111 名（35.0%）であった。透析種別は、HD が KHK7580 群で 251 名（79.2%）及び KRN1493 群で 244 名（77.0%）であり、血液濾過透析（HDF）が KHK7580 群で 66 名（20.8%）及び KRN1493 群で 73 名（23.0%）であった。

事前検査前にシナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は、KHK7580 群では 190 名（59.9%）、KRN1493 群では 212 名（66.9%）であった。また、治験薬投与前に併用制限薬の P 吸着薬及び Ca 製剤を使用していた被験者は、KHK7580 群では 296 名（93.4%）及び KRN1493 群では 302 名（95.3%）であり、活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体を使用していた被験者は、KHK7580 群では 264 名（83.3%）及び KRN1493 群では 281 名（88.6%）であった。

ベースラインの intact PTH 濃度は、KHK7580 群では 417.4±175.1 pg/mL 及び KRN1493 群では 425.8±189.8 pg/mL であった。ベースラインの血清補正 Ca 濃度は、KHK7580 群では 9.51±0.56 mg/dL 及び KRN1493 群では 9.61±0.62 mg/dL、血清 P 濃度は KHK7580 群では 5.77±1.30 mg/dL 及び KRN1493 群では 5.56±1.14 mg/dL であった。

表 2.7.6.10.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 317	KRN1493 N = 317
Sex	Female	95 (30.0)	91 (28.7)
	Male	222 (70.0)	226 (71.3)
Age (yrs)	n	317	317
	Mean	61.5	61.2
	SD	11.3	11.0
	Min	29	20
	Median	63.0	62.0
	Max	86	85
	<65	169 (53.3)	181 (57.1)
	>=65	148 (46.7)	136 (42.9)
Height (cm)	n	317	317
	Mean	162.99	162.72
	SD	8.48	9.53
	Min	131.6	131.0
	Median	163.80	164.00
	Max	186.6	187.4
Weight (kg)	n	317	317
	Mean	65.71	63.54
	SD	14.51	14.92
	Min	36.4	35.6
	Median	63.60	61.20
	Max	128.7	159.4
BMI (kg/m^2)	n	317	317
	Mean	24.61	23.82
	SD	4.41	4.26
	Min	15.3	15.2
	Median	24.00	23.10
	Max	43.7	50.0
Complication (Multiple Check Allowed)	Diabetes	106 (33.4)	88 (27.8)
	Congestive heart failure	21 (6.6)	10 (3.2)
	long QT syndrome	1 (0.3)	1 (0.3)
	Others	317 (100.0)	317 (100.0)
Past Medical History (Multiple Check Allowed)	Congestive heart failure	12 (3.8)	14 (4.4)
	long QT syndrome	0	1 (0.3)
	Others	230 (72.6)	221 (69.7)

表 2.7.6.10.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）（続き）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 317	KRN1493 N = 317
Primary Disease	Diabetic nephropathy	85 (26.8)	72 (22.7)
	Chronic glomerulonephritis	132 (41.6)	139 (43.8)
	Nephrosclerosis	38 (12.0)	31 (9.8)
	Polycystic kidney disease	17 (5.4)	21 (6.6)
	Chronic pyelonephritis	4 (1.3)	3 (0.9)
	Others	41 (12.9)	51 (16.1)
Duration of Dialysis (months)	n	317	317
	Mean	130.2	149.0
	SD	88.5	106.6
	Min	5	3
	Median	113.0	130.0
	Max	461	874
	<5 years	70 (22.1)	60 (18.9)
	>=5 to <10 years	97 (30.6)	86 (27.1)
	>=10 to <20 years	117 (36.9)	120 (37.9)
	>=20 years	33 (10.4)	51 (16.1)
Dialysate Calcium Concentration (mEq/L)	2.5	83 (26.2)	82 (25.9)
	2.75	114 (36.0)	111 (35.0)
	3.0	120 (37.9)	124 (39.1)
Type of Dialysis	HD	251 (79.2)	244 (77.0)
	HDF	66 (20.8)	73 (23.0)
Dry Weight (kg)	n	317	317
	Mean	62.33	60.46
	SD	13.90	14.31
	Min	33.8	32.5
	Median	61.00	58.00
	Max	122.7	150.0
Efficiency of Dialysis (spKt/V)	n	317	317
	Mean	1.488	1.544
	SD	0.292	0.317
	Min	0.10	0.73
	Median	1.460	1.500
	Max	2.29	2.56
Use of Cinacalcet Hydrochloride before Screening	N	127 (40.1)	105 (33.1)
	Y	190 (59.9)	212 (66.9)
Use of Restricted Medication at Week 0 (Multiple Check Allowed)	Activated vitamin D drug and the derivative	264 (83.3)	281 (88.6)
	Phosphate binder and calcium preparation	296 (93.4)	302 (95.3)
	Phosphate-binding foods	1 (0.3)	0
Baseline intact PTH (pg/mL)	n	317	317
	Mean	417.4	425.8
	SD	175.1	189.8
	Min	229	220
	Median	374.3	382.3
	Max	1553	1827
	<500	250 (78.9)	239 (75.4)
	>=500	67 (21.1)	78 (24.6)
Baseline Calcium Corrected (mg/dL)	n	317	317
	Mean	9.51	9.61
	SD	0.56	0.62
	Min	8.0	8.1
	Median	9.50	9.50
	Max	11.5	11.5
	<9.5	155 (48.9)	140 (44.2)
	>=9.5	162 (51.1)	177 (55.8)

表 2.7.6.10.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（安全性解析対象集団）（続き）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 317	KRN1493 N = 317
Baseline Phosphate (mg/dL)	n	317	317
	Mean	5.77	5.56
	SD	1.30	1.14
	Min	2.3	2.9
	Median	5.60	5.40
	Max	10.7	10.0
	<6.0	195 (61.5)	217 (68.5)
	>=6.0	122 (38.5)	100 (31.5)
Baseline Calcium Corrected-Phosphate Product $(mg/dL)^2$	n	317	317
	Mean	54.77	53.47
	SD	12.30	11.45
	Min	25.07	27.84
	Median	53.04	52.00
	Max	96.30	91.00
Investigational Product Starting Dose*	KHK7580 1 mg	245 (77.3)	247 (77.9)
	KHK7580 2 mg	72 (22.7)	70 (22.1)

*Investigational Product Starting Dose: KRN1493 group is categorized by intact PTH < 500 pg/mL or intact PTH >= 500 pg/mL at a week before Week 0.
The percentage is shown in the parenthesis.
Percentages are based on the number of subjects in Safety Analysis Set.
Baseline intact PTH: Baseline intact PTH = the sum of observed intact PTH between two weeks before Week 0 and Week 0 / the number of time points of observed intact PTH between two weeks before Week 0 and Week 0.
Baseline Calcium Corrected, Baseline Phosphate, and Baseline Calcium Corrected-Phosphate Product indicate at Week 0.
Source: 5.3.5.1-2 Table 11.2-1

2.7.6.10.3 試験結果

2.7.6.10.3.1 有効性

本項では、有効性の主たる解析対象集団である PPS 519 名（KHK7580 群：253 名、KRN1493 群：266 名）の結果を記載した。

2.7.6.10.3.1.1 主要評価項目

主要評価項目である、評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を算出し、表 2.7.6.10.3.1.1-1 に示した。

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

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

表 2.7.6.10.3.1.1-1 評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数（割合）（PPS）

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

95%CI*: Derived by Clopper-Pearson method.
95%CI**: Derived by Wald statistic.
The non-inferiority margin is -15%.
The analysis of the target achievement proportion was used the non-responder imputation. When the mean for evaluation period was missing, subjects were non-responder.
Source: 5.3.5.1-2 Table 11.4.1.1-1

2.7.6.10.3.1.2 副次評価項目

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

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数、被験者割合及び正確な 95%信頼区間を投与群ごとに算出し、表 2.7.6.10.3.1.2.1-1 に示した。また、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）及び差の両側 95%信頼区間（正規近似）を算出した。

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

表 2.7.6.10.3.1.2.1-1 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合（PPS）

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

95%CI*: Derived by Clopper-Pearson method.
95%CI**: Derived by Wald statistic.
The analysis of the target achievement proportion was used the non-responder imputation. When the mean for evaluation period was missing, subjects were non-responder.
Source: 5.3.5.1-2 Table 11.4.1.2.1-1

2.7.6.10.3.1.2.2 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率について、基本統計量及び 95%信頼区間を投与群ごとに算出し、表 2.7.6.10.3.1.2.2-1 に示した。また、投与群間の差（KHK7580 群−KRN1493 群）及び差の 95%信頼区間を算出した。

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

表 2.7.6.10.3.1.2.2-1 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（PPS）

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

95%CI*: Derived by t statistic.
Source: 5.3.5.1-2 Table 11.4.1.2.2-1

2.7.6.10.3.1.2.3 intact PTH

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

投与群及び検査時期別に、intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を算出し、表 2.7.6.10.3.1.2.3-1 に示した。

intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数（被験者割合）は、KHK7580 群及び KRN1493 群のいずれでも治験薬投与開始後におおむね経時的に増加した。用量調整期における被験者数（被験者割合）は、KHK7580 群では Week 22 に 175 名（69.2%）、KRN1493 群では Week 16 に 196 名（73.7%）の最高値に達し、それ以降はそれぞれおおむね一定の値で推移した。

表 2.7.6.10.3.1.2.3-1 intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（PPS）

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

Source: 5.3.5.1-2 Table 11.4.1.2.3-1

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

投与群及び検査時期別に、ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合を算出し、表 2.7.6.10.3.1.2.3-2 に示した。

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

表 2.7.6.10.3.1.2.3-2 ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合（PPS）

Visit	KHK7580 N = 253	KRN1493 N = 266
	<=-30%	<=-30%
Week 1	67 (26.5%)	74 (27.8%)
Week 2	48 (19.0%)	91 (34.2%)
Week 3	51 (20.2%)	73 (27.4%)
Week 4	76 (30.0%)	132 (49.6%)
Week 5	90 (35.6%)	144 (54.1%)
Week 6	101 (39.9%)	159 (59.8%)
Week 7	117 (46.2%)	181 (68.0%)
Week 8	125 (49.4%)	187 (70.3%)
Week 9	126 (49.8%)	193 (72.6%)
Week 10	138 (54.5%)	196 (73.7%)
Week 11	136 (53.8%)	191 (71.8%)
Week 12	141 (55.7%)	195 (73.3%)
Week 13	162 (64.0%)	202 (75.9%)
Week 14	163 (64.4%)	202 (75.9%)
Week 15	171 (67.6%)	214 (80.5%)
Week 16	173 (68.4%)	210 (78.9%)
Week 17	164 (64.8%)	213 (80.1%)
Week 18	171 (67.6%)	216 (81.2%)
Week 19	174 (68.8%)	216 (81.2%)
Week 20	191 (75.5%)	217 (81.6%)
Week 21	188 (74.3%)	210 (78.9%)
Week 22	191 (75.5%)	217 (81.6%)
Week 23	188 (74.3%)	223 (83.8%)
Week 24	195 (77.1%)	229 (86.1%)
Week 25	194 (76.7%)	222 (83.5%)
Week 26	189 (74.7%)	223 (83.8%)
Week 27	196 (77.5%)	222 (83.5%)
Week 28	204 (80.6%)	227 (85.3%)
Week 29	200 (79.1%)	233 (87.6%)
Week 30	200 (79.1%)	225 (84.6%)

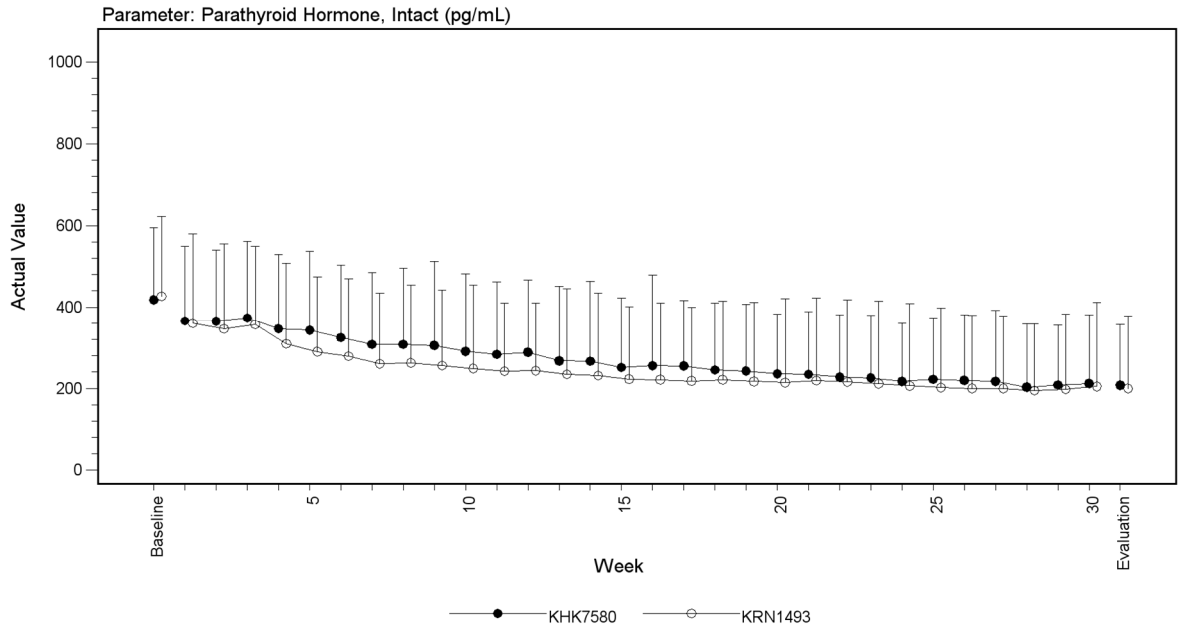
The analysis of the target achievement proportion was used the non-responder imputation.
Source: 5.3.5.1-2 Table 11.4.1.2.3-2

3）測定値及びベースラインからの変化率

intact PTH 濃度の推移を図 2.7.6.10.3.1.2.3-1 に示した。

KHK7580 群及び KRN1493 群の intact PTH 濃度は、ベースラインではそれぞれ 418.3±176.9 pg/mL 及び 426.8±195.4 pg/mL であった。intact PTH 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に経時的に低下し、評価期ではそれぞれ 207.8±148.7 pg/mL 及び 199.7±178.7 pg/mL となった。また、評価期でのベースラインからの変化率は、KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ−49.64±25.87%及び−53.57±23.00%であった。

図 2.7.6.10.3.1.2.3-1 intact PTH 濃度の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



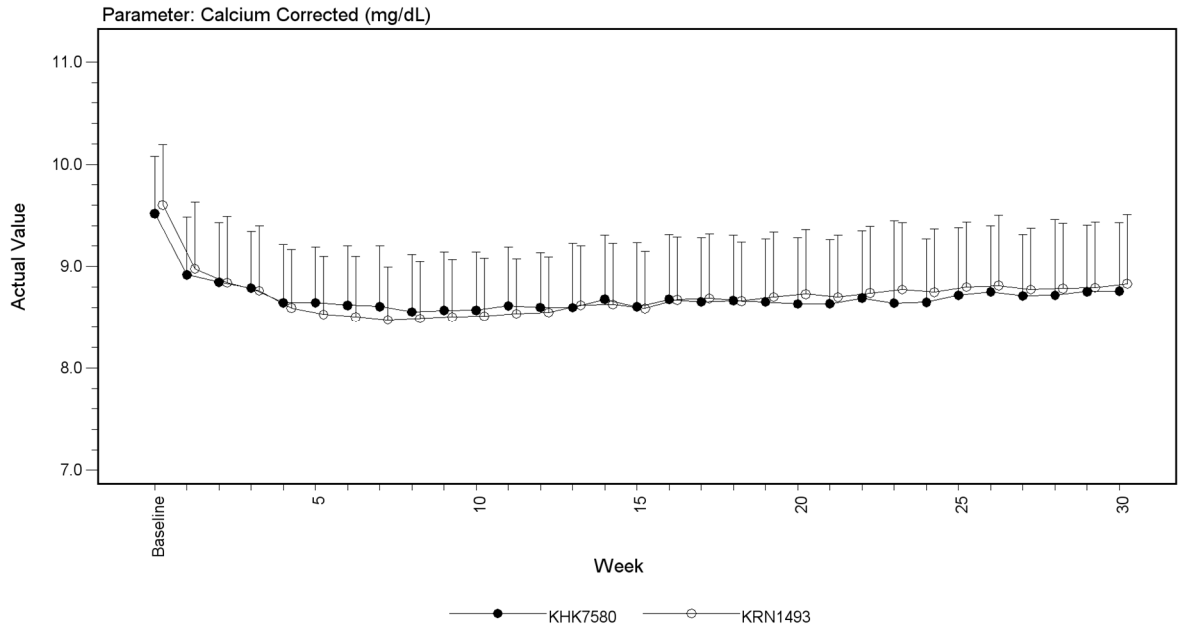
Source: 5.3.5.1-2 Figure 11.4.1.2.3-1

2.7.6.10.3.1.2.4 補正 Ca

血清補正 Ca 濃度の推移を図 2.7.6.10.3.1.2.4-1 に示した。

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

図 2.7.6.10.3.1.2.4-1 血清補正 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



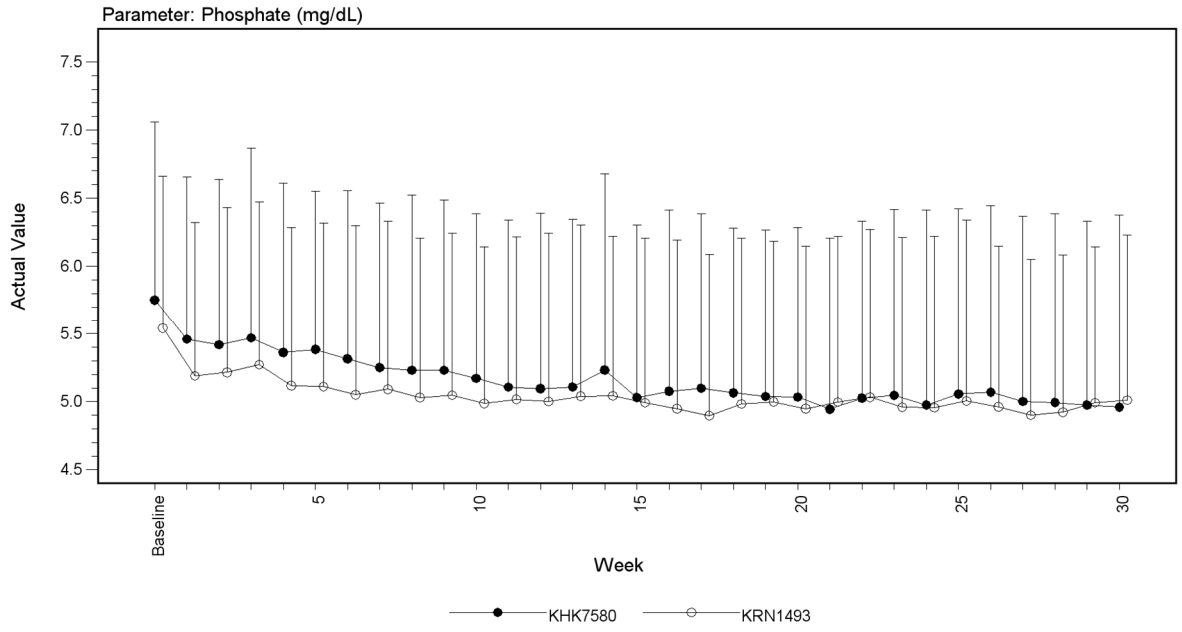
Source: 5.3.5.1-2 Figure 11.4.1.2.4-1

2.7.6.10.3.1.2.5 P

血清 P 濃度の推移を図 2.7.6.10.3.1.2.5-1 に示した。

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

図 2.7.6.10.3.1.2.5-1 血清 P 濃度の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



Source: 5.3.5.1-2 Figure 11.4.1.2.5-1

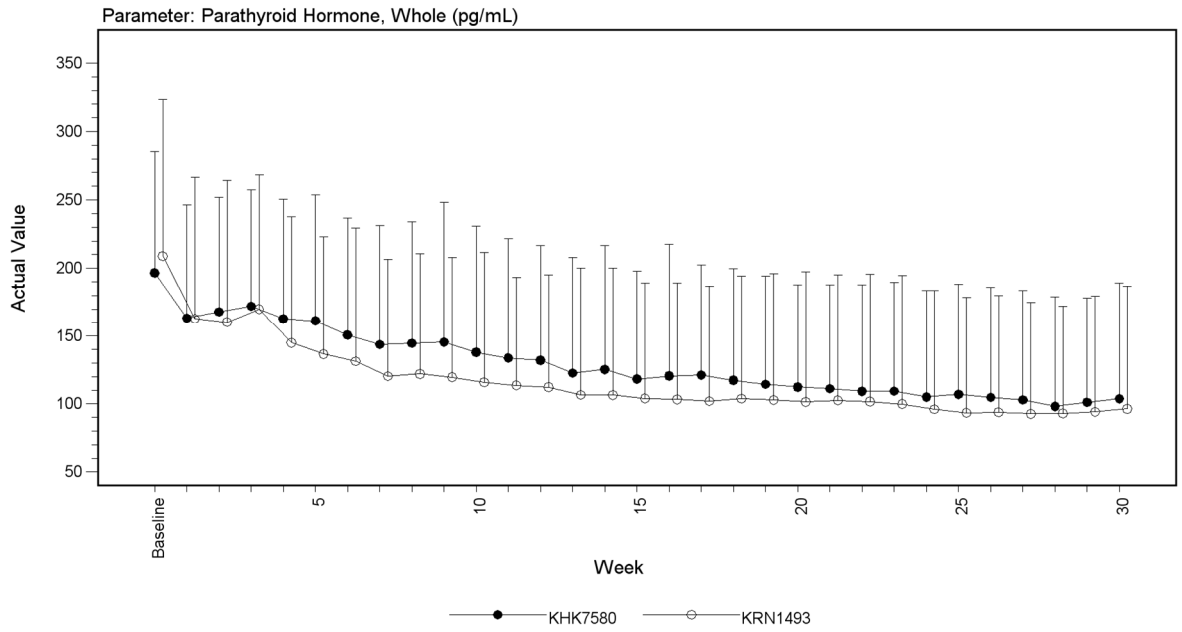
2.7.6.10.3.1.3 その他の評価項目

2.7.6.10.3.1.3.1 whole PTH

whole PTH 濃度の推移を図 2.7.6.10.3.1.3.1-1 に示した。

whole PTH 濃度は、ベースラインでは KHK7580 群で 196.6±89.0 pg/mL、KRN1493 群で 208.9±114.6 pg/mL であった。whole PTH 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に経時的に低下し、Week 30 ではそれぞれ 103.7±85.3 pg/mL 及び 96.3±90.7 pg/mL となった。また、Week 30 でのベースラインからの変化率は、KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ−44.71±35.14%及び−52.13±29.53%であった。

図 2.7.6.10.3.1.3.1-1 whole PTH 濃度の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



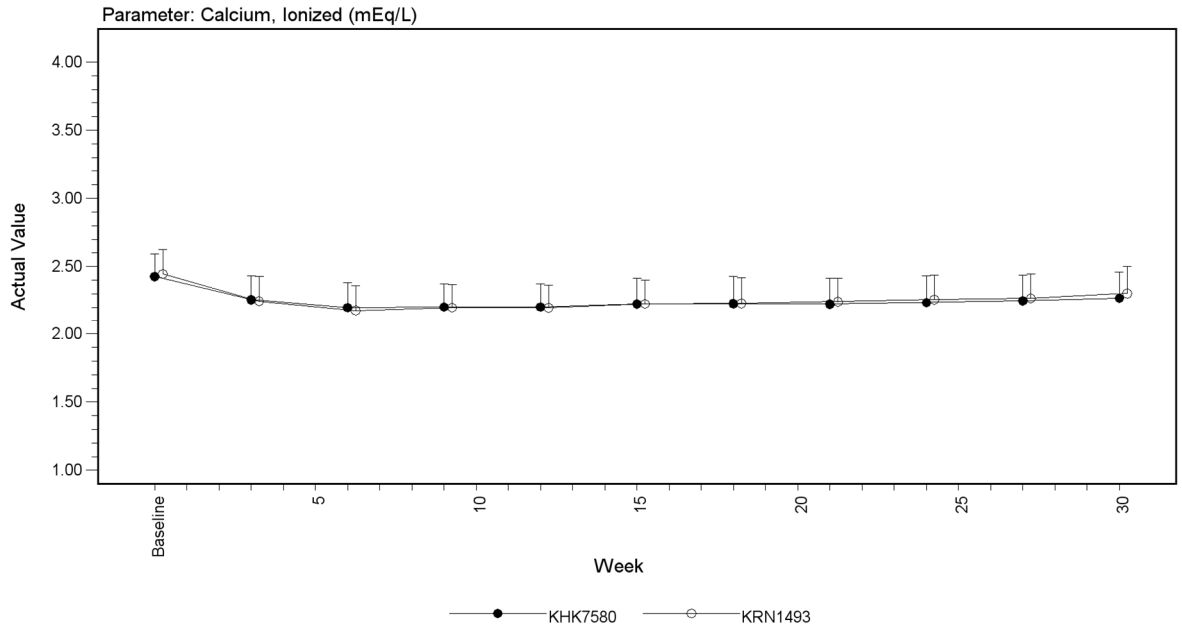
Source: 5.3.5.1-2 Figure 11.4.1.3.1-1

2.7.6.10.3.1.3.2 イオン化 Ca

イオン化 Ca 濃度の推移を図 2.7.6.10.3.1.3.2-1 に示した。

イオン化 Ca 濃度は、ベースラインでは KHK7580 群で 2.426±0.164 mEq/L、KRN1493 群で 2.445±0.178 mEq/L であった。イオン化 Ca 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に低下し、Week 6 にそれぞれ 2.199±0.183 mEq/L 及び 2.178±0.179 mEq/L となった。それ以降はおおむね一定の値で推移した。また、Week 30 でのベースラインからの変化量は、KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ−0.153±0.224 mEq/L 及び−0.145±0.219 mEq/L であった。

図 2.7.6.10.3.1.3.2-1 イオン化 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



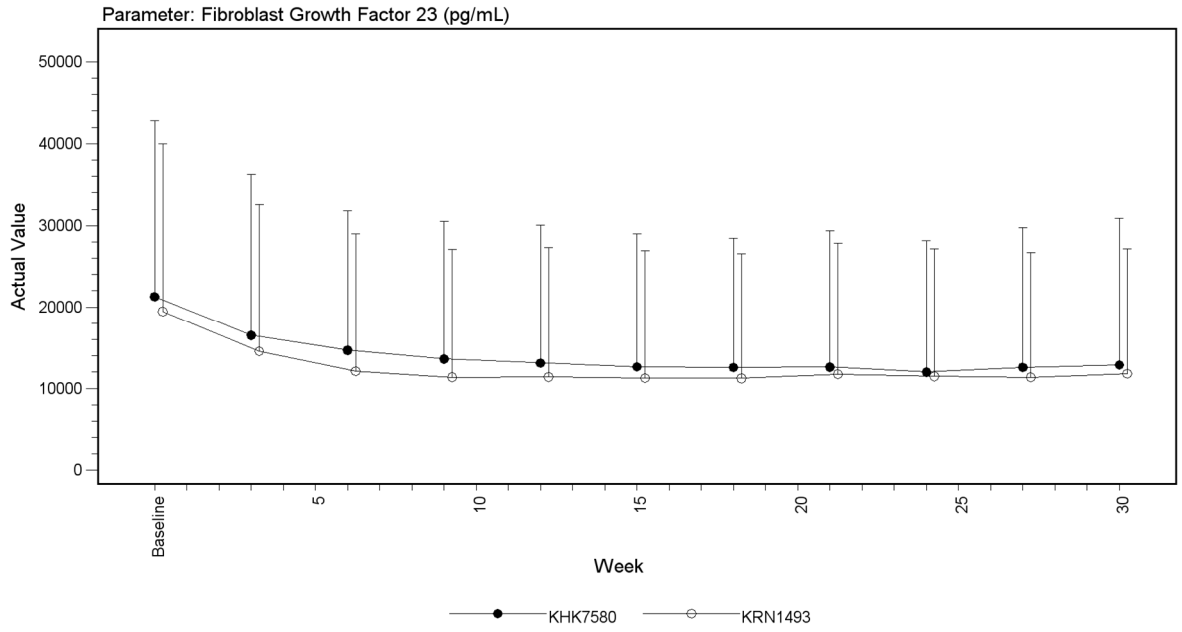
Source: 5.3.5.1-2 Figure 11.4.1.3.2-1

2.7.6.10.3.1.3.3 intact FGF23

intact FGF23 濃度の推移を図 2.7.6.10.3.1.3.3-1 に示した。

intact FGF23 濃度は、ベースラインでは KHK7580 群で 21285.4±21543.4 pg/mL、KRN1493 群で 19464.7±20501.3 pg/mL であった。intact FGF23 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に経時的に低下し、Week 30 ではそれぞれ 12876.0±18053.1 pg/mL 及び 11809.8±15330.3 pg/mL となった。また、Week 30 でのベースラインからの変化率は、KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ−35.09±92.21%及び−33.09±76.70%であった。

図 2.7.6.10.3.1.3.3-1 intact FGF23 濃度の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



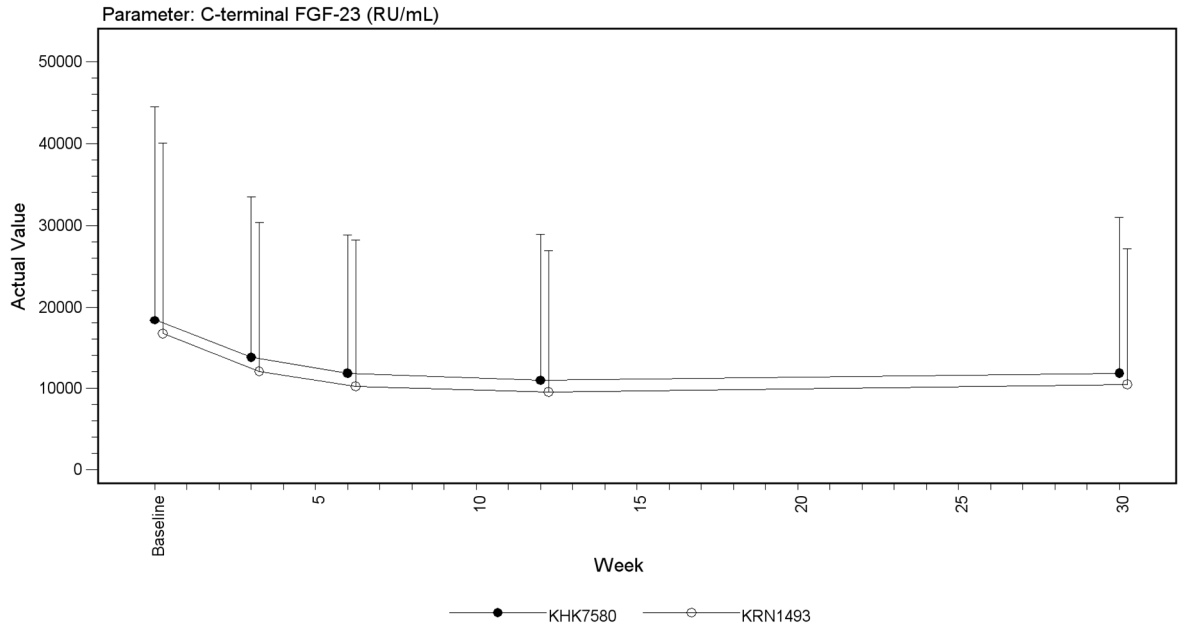
Source: 5.3.5.1-2 Figure 11.4.1.3.3-1

2.7.6.10.3.1.3.4 cFGF23

cFGF23 濃度の推移を図 2.7.6.10.3.1.3.4-1 に示した。

cFGF23 濃度は、ベースラインでは KHK7580 群で 18368.1±26135.9 RU/mL、KRN1493 群で 16663.0±23362.4 RU/mL であった。cFGF23 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に経時的に低下し、Week 30 ではそれぞれ 11830.6±19125.4 RU/mL 及び 10462.2±16716.1 RU/mL となった。また、Week 30 でのベースラインからの変化率は、KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ−26.40±60.50%及び−29.46±48.03%であった。

図 2.7.6.10.3.1.3.4-1 cFGF23 濃度の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



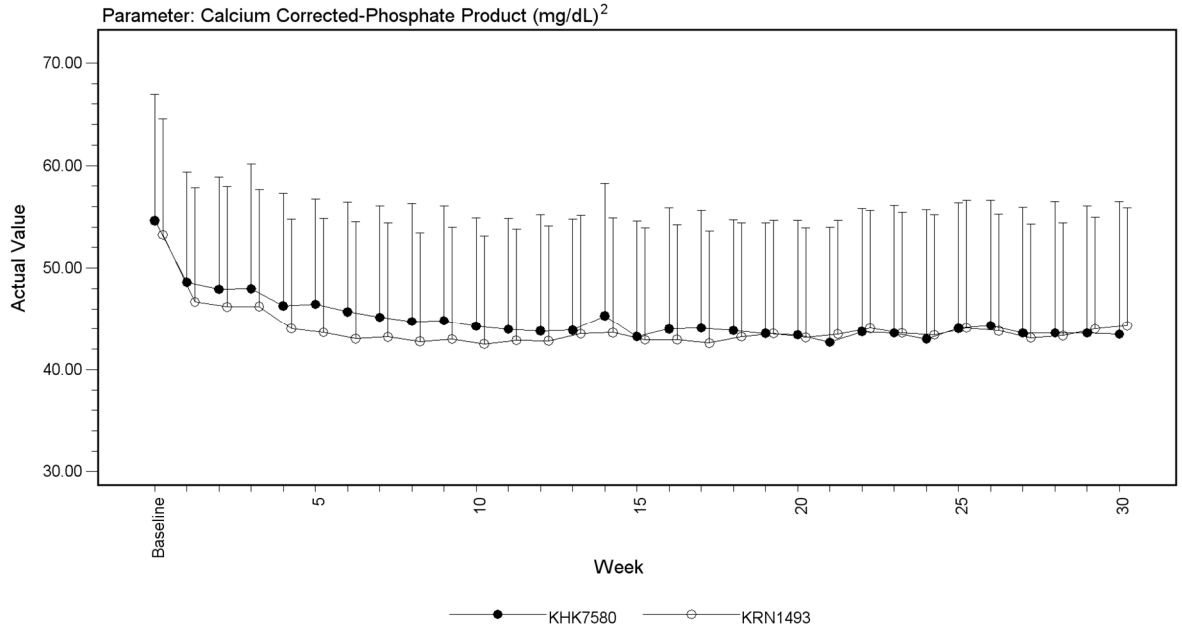
Source: 5.3.5.1-2 Figure 11.4.1.3.4-1

2.7.6.10.3.1.3.5 Ca・P 積

血清補正 Ca・P 濃度積の推移を図 2.7.6.10.3.1.3.5-1 に示した。

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

図 2.7.6.10.3.1.3.5-1 血清補正 Ca・P 濃度積の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



Source: 5.3.5.1-2 Figure 11.4.1.3.5-1

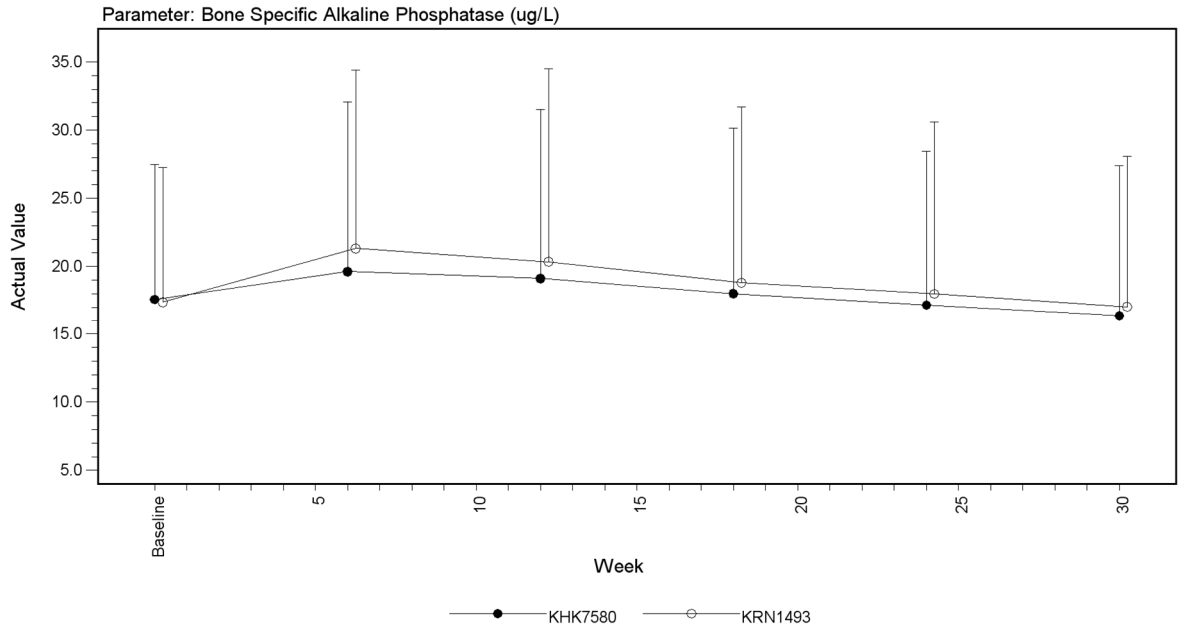
2.7.6.10.3.1.3.6 骨代謝マーカー

1）BAP

BAP 濃度の推移を図 2.7.6.10.3.1.3.6-1 に示した。

BAP 濃度は、ベースラインでは KHK7580 群で 17.58±9.90 µg/L、KRN1493 群で 17.38±9.87 µg/L であった。BAP 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に若干上昇して Week 6 にそれぞれ 19.62±12.44 µg/L 及び 21.32±13.06 µg/L となり、それ以降は経時的に低下して、Week 30 ではそれぞれ 16.39±11.01 µg/L 及び 17.05±11.02 µg/L となった。また、Week 30 でのベースラインからの変化率は、KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ−3.27±35.20%及び−0.64±30.24%であった。

図 2.7.6.10.3.1.3.6-1 BAP 濃度の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



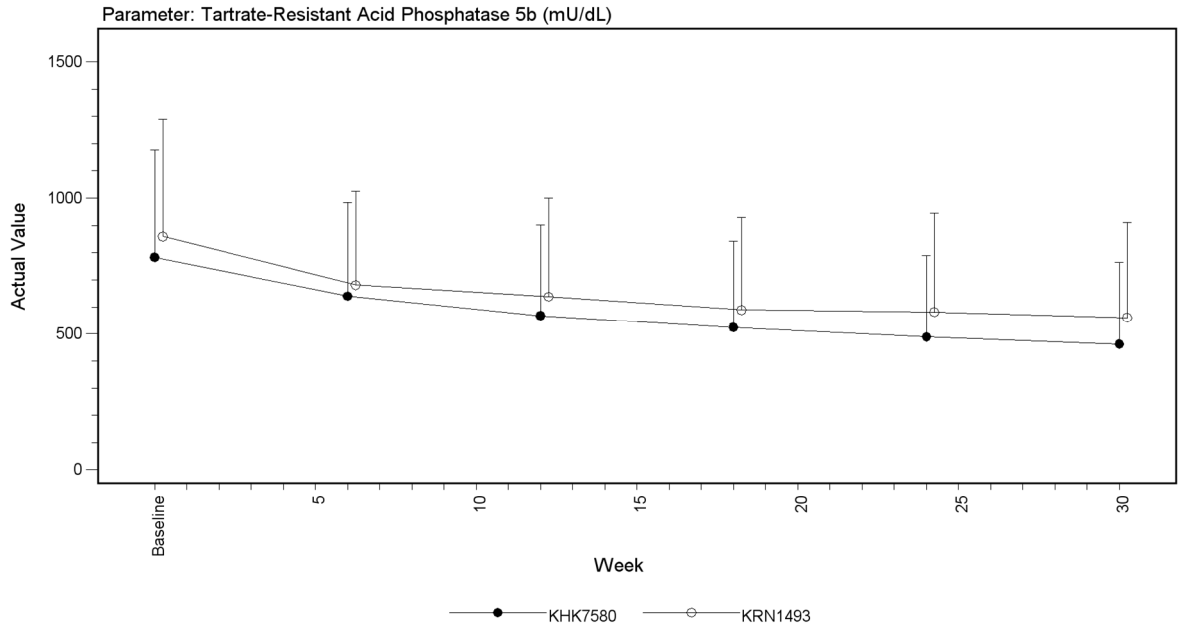
Source: 5.3.5.1-2 Figure 11.4.1.3.6-1

2）TRACP-5b

TRACP-5b 濃度の推移を図 2.7.6.10.3.1.3.6-2 に示した。

TRACP-5b 濃度は、ベースラインでは KHK7580 群で 783.2±394.5 mU/dL、KRN1493 群で 859.3±429.5 mU/dL であった。TRACP-5b 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に経時的に低下し、Week 30 ではそれぞれ 462.2±302.4 mU/dL 及び 561.0±348.9 mU/dL となった。また、Week 30 でのベースラインからの変化率は、KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ−40.95±23.15%及び−33.82±24.85%であった。

図 2.7.6.10.3.1.3.6-2 TRACP-5b 濃度の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



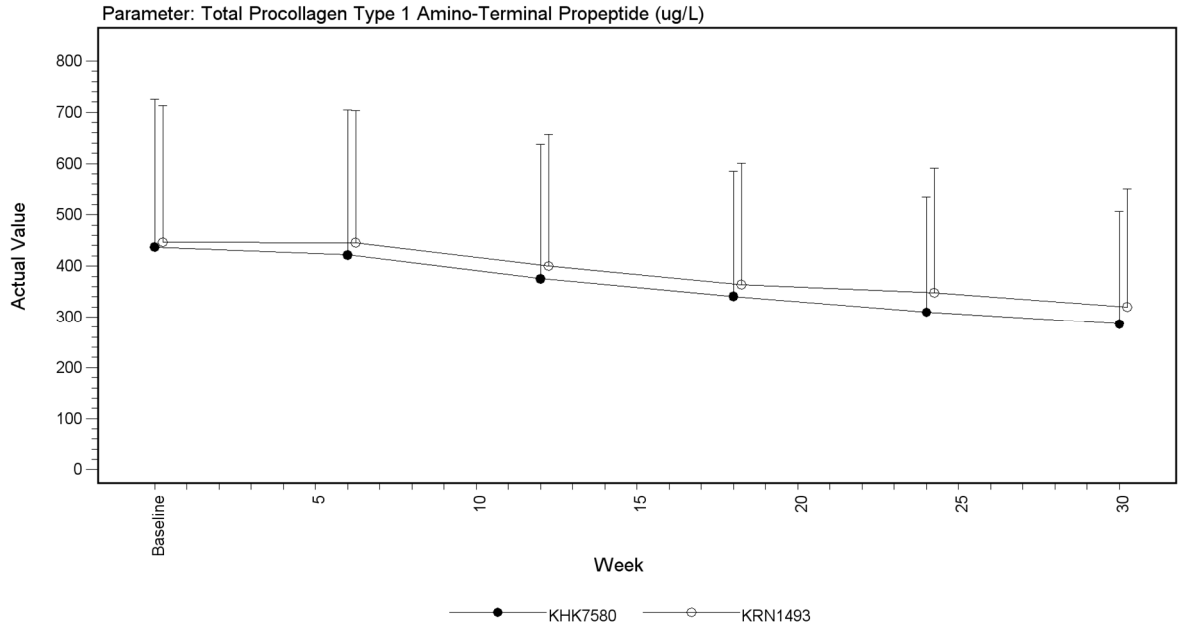
Source: 5.3.5.1-2 Figure 11.4.1.3.6-2

3）total P1NP

total P1NP 濃度の推移を図 2.7.6.10.3.1.3.6-3 に示した。

total P1NP 濃度は、ベースラインでは KHK7580 群で 437.3±287.5 µg/L、KRN1493 群で 446.7±266.9 µg/L であった。total P1NP 濃度はいずれの投与群でも治験薬投与開始後に経時的に低下し、Week 30 ではそれぞれ 286.1±220.5 µg/L 及び 320.0±230.3 µg/L であった。また、Week 30 でのベースラインからの変化率は、KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ−28.75±39.08%及び−24.31±33.17%であった。

図 2.7.6.10.3.1.3.6-3 total P1NP 濃度の推移（平均値+標準偏差）（PPS）



Source: 5.3.5.1-2 Figure 11.4.1.3.6-3

2.7.6.10.3.1.3.7 副甲状腺（体積及び血流評価）

副甲状腺の体積（被験者にかかわらずすべての腺、各被験者の最大の腺、各被験者の腺の合計）について、投与群及び検査時期別の測定値の基本統計量を算出し、5.3.5.1-2 Table 14.2-7.3 に示した。

被験者にかかわらずすべての腺を集計したときの各腺の体積は、ベースラインでは KHK7580 群で 210.2±466.4 mm^3、KRN1493 群で 159.4±255.8 mm^3 であり、Week 30 ではそれぞれ 177.8±394.3 mm^3 及び 162.8±277.7 mm^3 であった。

各被験者の最大の腺の体積は、ベースラインでは KHK7580 群で 325.0±618.9 mm^3、KRN1493 群で 253.5±345.2 mm^3 であり、Week 30 ではそれぞれ 294.2±556.1 mm^3 及び 252.8±379.9 mm^3 であった。

各被験者の腺の合計の体積は、ベースラインでは KHK7580 群で 461.5±859.8 mm^3、KRN1493 群で 360.4±435.2 mm^3 であり、Week 30 ではそれぞれ 398.4±643.4 mm^3 及び 367.5±493.1 mm^3 であった。

集計した副甲状腺の体積の指標については、いずれの投与群でもベースラインと Week 30 で明らかな変化は認められなかった。

また、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、5.3.5.1-2 Table 14.2-8 に示した。なお、血流の Grade は以下のとおりとした。

- Grade 0：副甲状腺辺縁及び内部に血流が認められない。
- 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。

いずれの投与群でも、ベースラインと Week 30 で副甲状腺の血流評価の Grade に変化が認められなかった腺が多数を占めた。

2.7.6.10.3.2 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 2.7.6.10.3.2-1 に示した。

有害事象は、KHK7580 群では 317 名中 288 名（90.9%）、KRN1493 群では 317 名中 289 名（91.2%）に発現した。最も多く発現した有害事象は、いずれの投与群でも「鼻咽頭炎」であり、KHK7580 群では 101 名（31.9%）、KRN1493 群では 103 名（32.5%）に認められた。また、KHK7580 群と KRN1493 群での発現割合に 3%以上の差が認められた有害事象は、「悪心」（KHK7580 群：23 名（7.3%）、KRN1493 群：45 名（14.2%））、「嘔吐」（KHK7580 群：27 名（8.5%）、KRN1493 群：37 名（11.7%））、「腹部不快感」（KHK7580 群：14 名（4.4%）、KRN1493 群：35 名（11.0%））、「補正カルシウム減少」（KHK7580 群：37 名（11.7%）、KRN1493 群：50 名（15.8%））、「血中カルシウム減少」（KHK7580 群：11 名（3.5%）、KRN1493 群：24 名（7.6%））であり、いずれも KRN1493 群で発現割合が高かった。

副作用は、KHK7580 群では 142 名（44.8%）、KRN1493 群では 186 名（58.7%）に発現した。最も多く発現した副作用は、いずれの投与群でも「補正カルシウム減少」であり、KHK7580 群では 37 名（11.7%）、KRN1493 群では 50 名（15.8%）に発現した。また、KHK7580 群と KRN1493 群での発現割合に 3%以上の差が認められた副作用は、「悪心」（KHK7580 群：16 名（5.0%）、KRN1493 群：36 名（11.4%））、「腹部不快感」（KHK7580 群：10 名（3.2%）、KRN1493 群：29 名（9.1%））、「補正カルシウム減少」（KHK7580 群：37 名（11.7%）、KRN1493 群：50 名（15.8%））、「血中カルシウム減少」（KHK7580 群：11 名（3.5%）、KRN1493 群：24 名（7.6%））であり、いずれも KRN1493 群で発現割合が高かった。

表 2.7.6.10.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況

[SOC]	TEAE				Drug-Related TEAE			
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	288	(90.9)	289	(91.2)	142	(44.8)	186	(58.7)
[血液およびリンパ系障害]	8	(2.5)	8	(2.5)	1	(0.3)	1	(0.3)
鉄欠乏性貧血	4	(1.3)	5	(1.6)				
腎性貧血	3	(0.9)	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
貧血	2	(0.6)	1	(0.3)	0		1	(0.3)
出血性貧血	0		1	(0.3)				
[心臓障害]	23	(7.3)	14	(4.4)	10	(3.2)	6	(1.9)
心室性期外収縮	2	(0.6)	3	(0.9)	1	(0.3)	3	(0.9)
心房細動	1	(0.3)	3	(0.9)	0		1	(0.3)
急性心不全	2	(0.6)	2	(0.6)				
うっ血性心不全	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.3)
狭心症	3	(0.9)	0		1	(0.3)	0	
不整脈	3	(0.9)	0		3	(0.9)	0	
心筋虚血	2	(0.6)	1	(0.3)				
急性心筋梗塞	2	(0.6)	0					
心不全	2	(0.6)	0		1	(0.3)	0	
冠動脈狭窄	2	(0.6)	0					
動悸	2	(0.6)	0		1	(0.3)	0	
上室性期外収縮	0		2	(0.6)				
不安定狭心症	0		1	(0.3)				
心房粗動	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
右脚ブロック	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
洞性頻脈	1	(0.3)	0					
頻脈	0		1	(0.3)				
発作性頻脈	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
[先天性、家族性および遺伝性障害]	0		2	(0.6)				
先天性嚢胞性腎疾患	0		2	(0.6)				
[耳および迷路障害]	7	(2.2)	11	(3.5)	3	(0.9)	5	(1.6)
回転性めまい	4	(1.3)	5	(1.6)	2	(0.6)	3	(0.9)
頭位性回転性めまい	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
耳鳴	1	(0.3)	1	(0.3)				
メニエール病	0		1	(0.3)				
乗物酔い	1	(0.3)	0					
聴力低下	0		1	(0.3)				
耳不快感	0		1	(0.3)				
[内分泌障害]	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
甲状腺機能低下症	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
甲状腺嚢腫	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
[眼障害]	19	(6.0)	22	(6.9)	1	(0.3)	1	(0.3)
結膜出血	4	(1.3)	4	(1.3)				
眼充血	3	(0.9)	3	(0.9)				
アレルギー性結膜炎	3	(0.9)	0					
硝子体出血	2	(0.6)	1	(0.3)				
白内障	1	(0.3)	1	(0.3)				
霰粒腫	1	(0.3)	1	(0.3)				
眼脂	0		2	(0.6)				
網膜裂孔	0		2	(0.6)				
視力低下	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
結膜浮腫	0		1	(0.3)				
眼乾燥	0		1	(0.3)				
眼瞼下垂	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
緑内障	0		1	(0.3)				

表 2.7.6.10.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC]	TEAE				Drug-Related TEAE			
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
虹彩炎	1	(0.3)	0					
角膜炎	1	(0.3)	0					
黄斑浮腫	0		1	(0.3)				
瞼裂斑	1	(0.3)	0					
後嚢部混濁	1	(0.3)	0					
網膜出血	0		1	(0.3)				
網膜静脈閉塞	0		1	(0.3)				
霧視	0		1	(0.3)				
硝子体浮遊物	1	(0.3)	0					
硝子体混濁	0		1	(0.3)				
[胃腸障害]	113	(35.6)	142	(44.8)	58	(18.3)	96	(30.3)
悪心	23	(7.3)	45	(14.2)	16	(5.0)	36	(11.4)
嘔吐	27	(8.5)	37	(11.7)	14	(4.4)	19	(6.0)
下痢	26	(8.2)	30	(9.5)	10	(3.2)	10	(3.2)
腹部不快感	14	(4.4)	35	(11.0)	10	(3.2)	29	(9.1)
上腹部痛	10	(3.2)	5	(1.6)	1	(0.3)	4	(1.3)
齲歯	6	(1.9)	5	(1.6)				
軟便	6	(1.9)	4	(1.3)	3	(0.9)	2	(0.6)
腹部膨満	2	(0.6)	7	(2.2)	2	(0.6)	6	(1.9)
消化不良	2	(0.6)	7	(2.2)	1	(0.3)	6	(1.9)
口内炎	5	(1.6)	3	(0.9)	2	(0.6)	1	(0.3)
便秘	4	(1.3)	3	(0.9)	2	(0.6)	1	(0.3)
腸炎	4	(1.3)	2	(0.6)	2	(0.6)	0	
胃炎	1	(0.3)	4	(1.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
痔核	1	(0.3)	4	(1.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
腹痛	3	(0.9)	1	(0.3)				
びらん性胃炎	3	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
胃食道逆流性疾患	3	(0.9)	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.3)
下腹部痛	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
胃潰瘍	3	(0.9)	0		1	(0.3)	0	
大腸ポリープ	3	(0.9)	0					
心窩部不快感	0		3	(0.9)	0		3	(0.9)
裂肛	2	(0.6)	0					
虚血性大腸炎	1	(0.3)	1	(0.3)				
変色便	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
食中毒	2	(0.6)	0					
血便排泄	1	(0.3)	1	(0.3)				
歯周病	0		2	(0.6)				
歯痛	2	(0.6)	0					
食道不快感	2	(0.6)	0		1	(0.3)	0	
腹水	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
口唇炎	1	(0.3)	0					
慢性胃炎	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
大腸炎	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
潰瘍性大腸炎	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
腸憩室	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
十二指腸潰瘍	1	(0.3)	0					
胃出血	1	(0.3)	0					
胃十二指腸潰瘍	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
鼠径ヘルニア	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
過敏性腸症候群	1	(0.3)	0					
口唇乾燥	0		1	(0.3)				
食道潰瘍	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
急性膵炎	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	

表 2.7.6.10.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC]	TEAE				Drug-Related TEAE			
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
直腸炎	1	(0.3)	0					
小腸穿孔	1	(0.3)	0					
歯の障害	1	(0.3)	0					
歯の脱落	1	(0.3)	0					
痔出血	0		1	(0.3)				
口の感覚鈍麻	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
歯嚢胞	1	(0.3)	0					
[一般・全身障害および投与部位の状態]	23	(7.3)	36	(11.4)	7	(2.2)	5	(1.6)
適用部位紅斑	1	(0.3)	5	(1.6)				
発熱	4	(1.3)	2	(0.6)				
胸痛	3	(0.9)	2	(0.6)	3	(0.9)	0	
倦怠感	1	(0.3)	4	(1.3)	1	(0.3)	3	(0.9)
胸部不快感	3	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
適用部位疼痛	0		3	(0.9)				
疼痛	0		3	(0.9)	0		1	(0.3)
穿刺部位疼痛	1	(0.3)	2	(0.6)				
適用部位そう痒感	1	(0.3)	1	(0.3)				
腫瘤	0		2	(0.6)				
末梢性浮腫	1	(0.3)	1	(0.3)				
圧痛	0		2	(0.6)	0		1	(0.3)
口渇	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
血管ステント閉塞	2	(0.6)	0					
適用部位浮腫	1	(0.3)	0					
無力症	1	(0.3)	0					
顔面浮腫	0		1	(0.3)				
疲労	0		1	(0.3)				
冷感	1	(0.3)	0					
潰瘍	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
末梢腫脹	0		1	(0.3)				
適用部位内出血	0		1	(0.3)				
穿刺部位出血	1	(0.3)	0					
適用部位腫脹	0		1	(0.3)				
適用部位皮膚剥脱	0		1	(0.3)				
適用部位血腫	1	(0.3)	0					
血管穿刺部位腫脹	0		1	(0.3)				
適用部位知覚低下	0		1	(0.3)				
[肝胆道系障害]	10	(3.2)	5	(1.6)	3	(0.9)	3	(0.9)
肝機能異常	3	(0.9)	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.3)
胆嚢炎	2	(0.6)	1	(0.3)				
胆管結石	2	(0.6)	0					
胆石症	1	(0.3)	1	(0.3)				
肝嚢胞	1	(0.3)	1	(0.3)	0		1	(0.3)
急性胆嚢炎	1	(0.3)	0					
肝臓うっ血	1	(0.3)	0					
胆嚢ポリープ	0		1	(0.3)				
オッディ括約筋機能不全	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
出血性肝嚢胞	1	(0.3)	0					
[免疫系障害]	2	(0.6)	1	(0.3)				
薬物過敏症	1	(0.3)	0					
食物アレルギー	1	(0.3)	0					
季節性アレルギー	0		1	(0.3)				

表 2.7.6.10.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC]	TEAE				Drug-Related TEAE			
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[感染症および寄生虫症]	157	(49.5)	155	(48.9)	7	(2.2)	6	(1.9)
鼻咽頭炎	101	(31.9)	103	(32.5)				
インフルエンザ	14	(4.4)	13	(4.1)				
胃腸炎	9	(2.8)	14	(4.4)	1	(0.3)	2	(0.6)
咽頭炎	13	(4.1)	4	(1.3)				
結膜炎	6	(1.9)	7	(2.2)				
気管支炎	9	(2.8)	3	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.3)
歯周炎	6	(1.9)	4	(1.3)	1	(0.3)	0	
肺炎	5	(1.6)	4	(1.3)	1	(0.3)	0	
爪の皮膚糸状菌症	4	(1.3)	3	(0.9)				
歯肉炎	2	(0.6)	5	(1.6)				
麦粒腫	4	(1.3)	2	(0.6)				
口腔ヘルペス	4	(1.3)	2	(0.6)				
口角口唇炎	2	(0.6)	2	(0.6)	0		1	(0.3)
膀胱炎	2	(0.6)	2	(0.6)				
帯状疱疹	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
足部白癬	2	(0.6)	2	(0.6)				
シャント感染	0		4	(1.3)				
憩室炎	1	(0.3)	2	(0.6)				
爪囲炎	1	(0.3)	2	(0.6)				
歯冠周囲炎	3	(0.9)	0					
術後創感染	1	(0.3)	2	(0.6)	0		1	(0.3)
感染性腸炎	1	(0.3)	2	(0.6)				
化膿	1	(0.3)	2	(0.6)				
毛包炎	1	(0.3)	1	(0.3)				
鼻炎	1	(0.3)	1	(0.3)				
皮下組織膿瘍	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
膿瘍	0		1	(0.3)				
カンピロバクター胃腸炎	0		1	(0.3)				
蜂巣炎	1	(0.3)	0					
せつ	0		1	(0.3)				
ウイルス性胃腸炎	0		1	(0.3)				
膿痂疹	1	(0.3)	0					
肝膿瘍	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
外耳炎	0		1	(0.3)				
中耳炎	1	(0.3)	0					
腹膜炎	1	(0.3)	0					
膿疱性皮疹	1	(0.3)	0					
敗血症	1	(0.3)	0					
扁桃炎	0		1	(0.3)				
上気道感染	1	(0.3)	0					
尿道炎	0		1	(0.3)				
尿路感染	1	(0.3)	0					
筋膿瘍	1	(0.3)	0					
肝嚢胞感染	1	(0.3)	0					
歯肉膿瘍	0		1	(0.3)				
細菌性関節炎	0		1	(0.3)				
適用部位膿瘍	0		1	(0.3)				
腎嚢胞感染	0		1	(0.3)				
白癬感染	1	(0.3)	0					
医療機器関連感染	1	(0.3)	0					
口腔ウイルス感染	0		1	(0.3)				
感染性皮膚嚢腫	0		1	(0.3)				

表 2.7.6.10.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC]	TEAE				Drug-Related TEAE			
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[傷害、中毒および処置合併症]	106	(33.4)	87	(27.4)	3	(0.9)	3	(0.9)
挫傷	30	(9.5)	24	(7.6)				
シャント狭窄	20	(6.3)	12	(3.8)	2	(0.6)	0	
擦過傷	14	(4.4)	8	(2.5)				
シャント閉塞	8	(2.5)	12	(3.8)	1	(0.3)	1	(0.3)
創傷	11	(3.5)	7	(2.2)				
靭帯捻挫	7	(2.2)	4	(1.3)				
転倒	4	(1.3)	4	(1.3)				
節足動物刺傷	3	(0.9)	3	(0.9)				
処置による低血圧	3	(0.9)	3	(0.9)				
歯牙破折	1	(0.3)	5	(1.6)	0		1	(0.3)
熱傷	2	(0.6)	3	(0.9)				
足骨折	3	(0.9)	1	(0.3)				
裂傷	1	(0.3)	3	(0.9)				
脊椎圧迫骨折	4	(1.3)	0					
シャント機能不全	4	(1.3)	0					
熱中症	2	(0.6)	2	(0.6)				
動物咬傷	1	(0.3)	2	(0.6)				
損傷	0		3	(0.9)				
第 1 度熱傷	2	(0.6)	0					
第 2 度熱傷	1	(0.3)	1	(0.3)				
手骨折	2	(0.6)	0					
上腕骨骨折	1	(0.3)	1	(0.3)				
関節脱臼	1	(0.3)	1	(0.3)				
膝蓋骨骨折	2	(0.6)	0					
肋骨骨折	0		2	(0.6)	0		1	(0.3)
引っかき傷	1	(0.3)	1	(0.3)				
歯牙損傷	2	(0.6)	0					
口腔内損傷	0		2	(0.6)				
動物による引っかき傷	0		1	(0.3)				
節足動物咬傷	0		1	(0.3)				
上顎炎	1	(0.3)	0					
顔面骨骨折	0		1	(0.3)				
眼内異物	1	(0.3)	0					
外傷性気胸	0		1	(0.3)				
橈骨骨折	1	(0.3)	0					
皮下血腫	0		1	(0.3)				
術後発熱	0		1	(0.3)				
処置後出血	0		1	(0.3)				
吻合部狭窄	1	(0.3)	0					
外傷性出血	1	(0.3)	0					
シャント血栓症	1	(0.3)	0					
骨格損傷	1	(0.3)	0					
皮膚損傷	0		1	(0.3)				
シャント瘤	0		1	(0.3)				
皮膚擦過傷	0		1	(0.3)				
骨挫傷	0		1	(0.3)				
処置後腫脹	0		1	(0.3)				
陰茎損傷	1	(0.3)	0					
体内異物	0		1	(0.3)				
頭蓋脳損傷	0		1	(0.3)				
眼挫傷	0		1	(0.3)				
眼瞼挫傷	1	(0.3)	0					
血管確保部位挫傷	0		1	(0.3)				

表 2.7.6.10.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC]	TEAE				Drug-Related TEAE			
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[臨床検査]	61	(19.2)	92	(29.0)	55	(17.4)	83	(26.2)
補正カルシウム減少	37	(11.7)	50	(15.8)	37	(11.7)	50	(15.8)
血中カルシウム減少	11	(3.5)	24	(7.6)	11	(3.5)	24	(7.6)
心電図 QT 延長	2	(0.6)	7	(2.2)	2	(0.6)	6	(1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.3)	3	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.3)
血圧低下	2	(0.6)	3	(0.9)	0		1	(0.3)
血中副甲状腺ホルモン減少	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
便潜血陽性	0		3	(0.9)	0		2	(0.6)
心胸郭比増加	1	(0.3)	1	(0.3)				
ヘモグロビン減少	2	(0.6)	0					
便潜血	2	(0.6)	0		2	(0.6)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	0					
血中副甲状腺ホルモン増加	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
血中カリウム増加	0		1	(0.3)				
血圧上昇	1	(0.3)	0					
血中トリグリセリド増加	0		1	(0.3)				
血中尿酸増加	0		1	(0.3)				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
眼圧上昇	1	(0.3)	0					
肝機能検査異常	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
血小板数減少	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
白血球数減少	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
血中リン増加	1	(0.3)	0					
肝酵素上昇	0		1	(0.3)				
[代謝および栄養障害]	28	(8.8)	17	(5.4)	22	(6.9)	13	(4.1)
食欲減退	8	(2.5)	11	(3.5)	8	(2.5)	8	(2.5)
低カルシウム血症	11	(3.5)	4	(1.3)	11	(3.5)	4	(1.3)
高カリウム血症	5	(1.6)	1	(0.3)				
過小食	1	(0.3)	1	(0.3)	0		1	(0.3)
糖尿病	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
痛風	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
高リン酸塩血症	1	(0.3)	0					
カルニチン欠損症	1	(0.3)	0					
高脂血症	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
[筋骨格系および結合組織障害]	64	(20.2)	56	(17.7)	5	(1.6)	2	(0.6)
関節痛	17	(5.4)	15	(4.7)				
四肢痛	10	(3.2)	11	(3.5)	1	(0.3)	1	(0.3)
背部痛	10	(3.2)	9	(2.8)	0		1	(0.3)
筋肉痛	8	(2.5)	7	(2.2)				
筋痙縮	8	(2.5)	3	(0.9)	2	(0.6)	0	
筋骨格痛	4	(1.3)	5	(1.6)				
頚部痛	3	(0.9)	4	(1.3)				
弾発指	2	(0.6)	4	(1.3)				
関節炎	2	(0.6)	3	(0.9)				
変形性関節症	2	(0.6)	2	(0.6)				
側腹部痛	1	(0.3)	2	(0.6)				
関節腫脹	1	(0.3)	1	(0.3)				
関節周囲炎	1	(0.3)	1	(0.3)				
変形性脊椎症	1	(0.3)	1	(0.3)				
筋骨格硬直	2	(0.6)	0					
筋拘縮	1	(0.3)	1	(0.3)				

表 2.7.6.10.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC]	TEAE				Drug-Related TEAE			
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
滑液包炎	1	(0.3)	0					
関節滲出液	1	(0.3)	0					
腰部脊柱管狭窄症	0		1	(0.3)				
筋炎	1	(0.3)	0					
足底筋膜炎	0		1	(0.3)				
関節リウマチ	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.3)	0					
滑液嚢腫	0		1	(0.3)				
腱鞘炎	1	(0.3)	0					
筋肉疲労	1	(0.3)	0					
椎間板突出	1	(0.3)	0					
筋骨格系胸痛	1	(0.3)	0					
四肢不快感	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
脊椎すべり症	0		1	(0.3)				
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	8	(2.5)	5	(1.6)	3	(0.9)	0	
胃癌	2	(0.6)	0					
胆管癌	1	(0.3)	0					
乳癌	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
結腸癌	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
皮膚の新生物	0		1	(0.3)				
膵癌	0		1	(0.3)				
腎癌	1	(0.3)	0					
脂漏性角化症	0		1	(0.3)				
皮膚乳頭腫	0		1	(0.3)				
前立腺癌	1	(0.3)	0					
節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
腎細胞癌	0		1	(0.3)				
[神経系障害]	21	(6.6)	41	(12.9)	6	(1.9)	12	(3.8)
頭痛	6	(1.9)	10	(3.2)	0		3	(0.9)
浮動性めまい	2	(0.6)	8	(2.5)	0		3	(0.9)
手根管症候群	2	(0.6)	1	(0.3)				
体位性めまい	1	(0.3)	2	(0.6)				
感覚鈍麻	3	(0.9)	0		1	(0.3)	0	
意識消失	1	(0.3)	2	(0.6)				
末梢性ニューロパチー	0		3	(0.9)	0		1	(0.3)
脳梗塞	0		2	(0.6)	0		1	(0.3)
味覚異常	0		2	(0.6)	0		2	(0.6)
頭部不快感	2	(0.6)	0		1	(0.3)	0	
高血圧性脳症	0		2	(0.6)				
痙攣発作	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
感覚障害	0		2	(0.6)	0		1	(0.3)
振戦	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
末梢神経麻痺	2	(0.6)	0		1	(0.3)	0	
意識変容状態	0		1	(0.3)				
脳出血	0		1	(0.3)				
コリン作動性症候群	0		1	(0.3)				
糖尿病性ニューロパチー	0		1	(0.3)				
顔面麻痺	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
ミオクローヌス	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
神経痛	1	(0.3)	0					
坐骨神経痛	0		1	(0.3)				
傾眠	0		1	(0.3)				

表 2.7.6.10.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC]	TEAE				Drug-Related TEAE			
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
第 6 脳神経麻痺	1	(0.3)	0					
睡眠の質低下	0		1	(0.3)				
血栓性脳梗塞	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
[精神障害]	6	(1.9)	7	(2.2)	2	(0.6)	0	
不眠症	3	(0.9)	5	(1.6)				
抑うつ気分	0		1	(0.3)				
失見当識	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
不快気分	0		1	(0.3)				
悪夢	1	(0.3)	0					
不安障害	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
[腎および尿路障害]	5	(1.6)	5	(1.6)	1	(0.3)	0	
尿閉	2	(0.6)	2	(0.6)				
血尿	1	(0.3)	2	(0.6)				
排尿困難	2	(0.6)	0					
尿路結石	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
神経因性膀胱	0		1	(0.3)				
[生殖系および乳房障害]	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
乳房痛	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
前立腺炎	0		1	(0.3)				
性器出血	1	(0.3)	0					
会陰痛	0		1	(0.3)				
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	43	(13.6)	38	(12.0)	2	(0.6)	3	(0.9)
上気道の炎症	16	(5.0)	18	(5.7)	0		1	(0.3)
口腔咽頭痛	6	(1.9)	5	(1.6)	0		1	(0.3)
咳嗽	5	(1.6)	4	(1.3)				
肺水腫	3	(0.9)	2	(0.6)				
喘息	3	(0.9)	1	(0.3)				
鼻漏	2	(0.6)	2	(0.6)				
口腔咽頭不快感	3	(0.9)	1	(0.3)				
鼻出血	1	(0.3)	2	(0.6)				
アレルギー性鼻炎	2	(0.6)	1	(0.3)				
しゃっくり	2	(0.6)	0		1	(0.3)	0	
慢性気管支炎	0		1	(0.3)				
呼吸困難	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
労作性呼吸困難	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
湿性咳嗽	1	(0.3)	0					
血管運動性鼻炎	1	(0.3)	0					
あくび	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
鼻痛	0		1	(0.3)				
鼻腔腫瘤	1	(0.3)	0					
鼻そう痒症	0		1	(0.3)				
[皮膚および皮下組織障害]	49	(15.5)	41	(12.9)	6	(1.9)	5	(1.6)
そう痒症	8	(2.5)	8	(2.5)	4	(1.3)	1	(0.3)
湿疹	6	(1.9)	6	(1.9)				
皮膚剥脱	5	(1.6)	6	(1.9)				
皮下出血	3	(0.9)	4	(1.3)				
紅斑	5	(1.6)	1	(0.3)	0		1	(0.3)
皮膚嚢腫	3	(0.9)	2	(0.6)				
発疹	2	(0.6)	3	(0.9)	0		1	(0.3)
蕁麻疹	3	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
接触性皮膚炎	2	(0.6)	1	(0.3)				
皮膚乾燥	1	(0.3)	1	(0.3)				
爪の障害	1	(0.3)	1	(0.3)				
掌蹠角皮症	1	(0.3)	1	(0.3)				

表 2.7.6.10.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC]	TEAE				Drug-Related TEAE			
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚びらん	2	(0.6)	0					
爪破損	0		2	(0.6)				
ざ瘡	1	(0.3)	0					
脱毛症	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
円形脱毛症	0		1	(0.3)				
水疱	1	(0.3)	0					
冷汗	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
褥瘡性潰瘍	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
皮膚炎	1	(0.3)	0					
アレルギー性皮膚炎	1	(0.3)	0					
皮脂欠乏性湿疹	0		1	(0.3)				
過角化	1	(0.3)	0					
嵌入爪	0		1	(0.3)				
汗疹	1	(0.3)	0					
点状出血	0		1	(0.3)				
痒疹	0		1	(0.3)				
全身性皮疹	0		1	(0.3)				
脂漏性皮膚炎	0		1	(0.3)				
皮膚亀裂	1	(0.3)	0					
皮膚潰瘍	1	(0.3)	0					
[外科および内科処置]	3	(0.9)	4	(1.3)				
静脈瘤手術	1	(0.3)	1	(0.3)				
血管形成	0		1	(0.3)				
動静脈瘻手術	1	(0.3)	0					
手根管除圧	1	(0.3)	0					
携行式腹膜カテーテル除去	0		1	(0.3)				
白内障手術	0		1	(0.3)				
大動脈ステント挿入	0		1	(0.3)				
[血管障害]	17	(5.4)	19	(6.0)	0		4	(1.3)
高血圧	4	(1.3)	11	(3.5)	0		3	(0.9)
低血圧	3	(0.9)	1	(0.3)				
末梢動脈閉塞性疾患	2	(0.6)	2	(0.6)				
血腫	1	(0.3)	1	(0.3)	0		1	(0.3)
起立性低血圧	2	(0.6)	0					
血管痛	0		2	(0.6)				
内出血	2	(0.6)	0					
血液量減少性ショック	1	(0.3)	0					
末梢冷感	0		1	(0.3)				
ショック	1	(0.3)	0					
末梢動脈瘤	0		1	(0.3)				
静脈閉塞	0		1	(0.3)				
静脈出血	0		1	(0.3)				
末梢動脈狭窄	1	(0.3)	0					
[製品の問題]	1	(0.3)	1	(0.3)				
医療機器破損	0		1	(0.3)				
医療機器閉塞	1	(0.3)	0					

Coding dictionary: MedDRA version 19.0
Source: 5.3.5.1-2 Table 12.2.2.1-1

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

重症度別有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.6.10.3.2-2 及び表 2.7.6.10.3.2-3 に示した。

重症度が高度と判定された有害事象は、KHK7580 群では 317 名中 20 名、KRN1493 群では 317 名中 14 名に発現した。KHK7580 群では、「急性心筋梗塞」、「胆管結石」、「肺水腫」が各 2 名、「急性心不全」、「狭心症」、「冠動脈狭窄」、「急性膵炎」、「小腸穿孔」、「胆嚢炎」、「急性胆嚢炎」、「出血性肝嚢胞」、「肝膿瘍」、「筋膿瘍」、「肝嚢胞感染」、「シャント閉塞」、「シャント機能不全」、「膝蓋骨骨折」、「シャント血栓症」、「胆管癌」、「結腸癌」が各 1 名に発現した。また、KRN1493 群では、「シャント閉塞」が 4 名、「シャント狭窄」が 2 名、「心房細動」、「急性心不全」、「胆嚢炎」、「低カルシウム血症」、「腎細胞癌」、「脳梗塞」、「意識変容状態」、「脳出血」、「肺水腫」、「大動脈ステント挿入」が各 1 名に発現した。

重症度が高度と判定された副作用は、KHK7580 群では 3 名、KRN1493 群では 4 名に発現した。KHK7580 群では「急性膵炎」、「肝膿瘍」、「結腸癌」が各 1 名に発現し、KRN1493 群では「心房細動」、「シャント閉塞」、「低カルシウム血症」、「脳梗塞」が各 1 名に発現した。

表 2.7.6.10.3.2-2 重症度別有害事象発現状況

[SOC]	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Subjects with any TEAE	194	74	20	216	59	14
[血液およびリンパ系障害]	6	2	0	8	0	0
鉄欠乏性貧血	3	1	0	5	0	0
腎性貧血	2	1	0	2	0	0
貧血	1	1	0	1	0	0
出血性貧血	0	0	0	1	0	0
[心臓障害]	12	6	5	9	3	2
心室性期外収縮	2	0	0	3	0	0
心房細動	1	0	0	1	1	1
急性心不全	0	1	1	1	0	1
うっ血性心不全	1	0	0	1	2	0
狭心症	1	1	1	0	0	0
不整脈	2	1	0	0	0	0
心筋虚血	2	0	0	1	0	0
急性心筋梗塞	0	0	2	0	0	0
心不全	0	2	0	0	0	0
冠動脈狭窄	0	1	1	0	0	0
動悸	2	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	2	0	0
不安定狭心症	0	0	0	0	1	0
心房粗動	1	0	0	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	1	0	0
洞性頻脈	1	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	1	0	0
発作性頻脈	1	0	0	0	0	0
[先天性、家族性および遺伝性障害]	0	0	0	0	2	0
先天性嚢胞性腎疾患	0	0	0	0	2	0
[耳および迷路障害]	5	2	0	10	1	0
回転性めまい	3	1	0	5	0	0
頭位性回転性めまい	0	1	0	1	1	0

表 2.7.6.10.3.2-2 重症度別有害事象発現状況（続き）

[SOC]	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
耳鳴	1	0	0	1	0	0
メニエール病	0	0	0	1	0	0
乗物酔い	1	0	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	1	0	0
耳不快感	0	0	0	1	0	0
[内分泌障害]	1	0	0	2	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	1	0	0
甲状腺嚢腫	0	0	0	1	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1	0	0	0	0	0
[眼障害]	17	2	0	20	2	0
結膜出血	4	0	0	4	0	0
眼充血	3	0	0	3	0	0
アレルギー性結膜炎	3	0	0	0	0	0
硝子体出血	1	1	0	1	0	0
白内障	0	1	0	1	0	0
霰粒腫	1	0	0	1	0	0
眼脂	0	0	0	2	0	0
網膜裂孔	0	0	0	1	1	0
視力低下	1	0	0	0	1	0
結膜浮腫	0	0	0	1	0	0
眼乾燥	0	0	0	1	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	1	0	0
緑内障	0	0	0	1	0	0
虹彩炎	1	0	0	0	0	0
角膜炎	1	0	0	0	0	0
黄斑浮腫	0	0	0	1	0	0
瞼裂斑	1	0	0	0	0	0
後嚢部混濁	1	0	0	0	0	0
網膜出血	0	0	0	1	0	0
網膜静脈閉塞	0	0	0	1	0	0
霧視	0	0	0	1	0	0
硝子体浮遊物	1	0	0	0	0	0
硝子体混濁	0	0	0	1	0	0
[胃腸障害]	99	12	2	131	11	0
悪心	19	4	0	41	4	0
嘔吐	25	2	0	37	0	0
下痢	25	1	0	28	2	0
腹部不快感	13	1	0	33	2	0
上腹部痛	9	1	0	3	2	0
齲歯	6	0	0	5	0	0
軟便	6	0	0	4	0	0
腹部膨満	1	1	0	5	2	0
消化不良	1	1	0	7	0	0
口内炎	5	0	0	3	0	0
便秘	4	0	0	3	0	0
腸炎	3	1	0	2	0	0
胃炎	1	0	0	4	0	0
痔核	1	0	0	4	0	0
腹痛	3	0	0	1	0	0
びらん性胃炎	3	0	0	1	0	0
胃食道逆流性疾患	3	0	0	1	0	0
下腹部痛	1	0	0	2	0	0
胃潰瘍	2	1	0	0	0	0
大腸ポリープ	2	1	0	0	0	0
心窩部不快感	0	0	0	3	0	0

表 2.7.6.10.3.2-2 重症度別有害事象発現状況（続き）

[SOC]	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
裂肛	2	0	0	0	0	0
虚血性大腸炎	0	1	0	1	0	0
変色便	1	0	0	1	0	0
食中毒	2	0	0	0	0	0
血便排泄	1	0	0	0	1	0
歯周病	0	0	0	2	0	0
歯痛	2	0	0	0	0	0
食道不快感	2	0	0	0	0	0
腹水	0	0	0	0	1	0
口唇炎	1	0	0	0	0	0
慢性胃炎	0	0	0	1	0	0
大腸炎	1	0	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	0	0	0	1	0	0
腸憩室	0	0	0	1	0	0
十二指腸潰瘍	1	0	0	0	0	0
胃出血	0	1	0	0	0	0
胃十二指腸潰瘍	0	0	0	1	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	1	0	0
過敏性腸症候群	1	0	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	1	0	0
食道潰瘍	0	1	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	1	0	0	0
直腸炎	1	0	0	0	0	0
小腸穿孔	0	0	1	0	0	0
歯の障害	0	1	0	0	0	0
歯の脱落	1	0	0	0	0	0
痔出血	0	0	0	1	0	0
口の感覚鈍麻	1	0	0	0	0	0
歯嚢胞	1	0	0	0	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	18	5	0	35	1	0
適用部位紅斑	1	0	0	5	0	0
発熱	2	2	0	2	0	0
胸痛	3	0	0	2	0	0
倦怠感	1	0	0	4	0	0
胸部不快感	3	0	0	1	0	0
適用部位疼痛	0	0	0	3	0	0
疼痛	0	0	0	3	0	0
穿刺部位疼痛	1	0	0	2	0	0
適用部位そう痒感	1	0	0	1	0	0
腫瘤	0	0	0	2	0	0
末梢性浮腫	1	0	0	1	0	0
圧痛	0	0	0	2	0	0
口渇	1	0	0	1	0	0
血管ステント閉塞	0	2	0	0	0	0
適用部位浮腫	1	0	0	0	0	0
無力症	1	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	1	0	0
疲労	0	0	0	1	0	0
冷感	1	0	0	0	0	0
潰瘍	0	1	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	1	0
適用部位内出血	0	0	0	1	0	0
穿刺部位出血	1	0	0	0	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	1	0	0

表 2.7.6.10.3.2-2 重症度別有害事象発現状況（続き）

[SOC]	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
適用部位皮膚剥脱	0	0	0	1	0	0
適用部位血腫	1	0	0	0	0	0
血管穿刺部位腫脹	0	0	0	1	0	0
適用部位知覚低下	0	0	0	1	0	0
[肝胆道系障害]	4	2	4	3	1	1
肝機能異常	3	0	0	1	0	0
胆嚢炎	1	0	1	0	0	1
胆管結石	0	0	2	0	0	0
胆石症	1	0	0	1	0	0
肝嚢胞	0	1	0	1	0	0
急性胆嚢炎	0	0	1	0	0	0
肝臓うっ血	0	1	0	0	0	0
胆嚢ポリープ	0	0	0	1	0	0
オッディ括約筋機能不全	0	0	0	0	1	0
出血性肝嚢胞	0	0	1	0	0	0
[免疫系障害]	2	0	0	1	0	0
薬物過敏症	1	0	0	0	0	0
食物アレルギー	1	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	1	0	0
[感染症および寄生虫症]	131	23	3	140	15	0
鼻咽頭炎	97	4	0	101	2	0
インフルエンザ	9	5	0	12	1	0
胃腸炎	8	1	0	11	3	0
咽頭炎	13	0	0	4	0	0
結膜炎	6	0	0	7	0	0
気管支炎	7	2	0	3	0	0
歯周炎	4	2	0	4	0	0
肺炎	2	3	0	3	1	0
爪の皮膚糸状菌症	4	0	0	3	0	0
歯肉炎	2	0	0	5	0	0
麦粒腫	3	1	0	2	0	0
口腔ヘルペス	4	0	0	2	0	0
口角口唇炎	2	0	0	2	0	0
膀胱炎	2	0	0	2	0	0
帯状疱疹	1	1	0	2	0	0
足部白癬	2	0	0	2	0	0
シャント感染	0	0	0	2	2	0
憩室炎	1	0	0	1	1	0
爪囲炎	1	0	0	2	0	0
歯冠周囲炎	3	0	0	0	0	0
術後創感染	1	0	0	1	1	0
感染性腸炎	0	1	0	2	0	0
化膿	1	0	0	2	0	0
毛包炎	1	0	0	1	0	0
鼻炎	1	0	0	1	0	0
皮下組織膿瘍	0	1	0	1	0	0
膿瘍	0	0	0	1	0	0
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	1	0
蜂巣炎	1	0	0	0	0	0
せつ	0	0	0	1	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1	0	0
膿痂疹	0	1	0	0	0	0
肝膿瘍	0	0	1	0	0	0
外耳炎	0	0	0	1	0	0
中耳炎	0	1	0	0	0	0

表 2.7.6.10.3.2-2 重症度別有害事象発現状況（続き）

[SOC]	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
腹膜炎	0	1	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1	0	0	0	0	0
敗血症	0	1	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	1	0	0
上気道感染	0	1	0	0	0	0
尿道炎	0	0	0	0	1	0
尿路感染	1	0	0	0	0	0
筋膿瘍	0	0	1	0	0	0
肝嚢胞感染	0	0	1	0	0	0
歯肉膿瘍	0	0	0	1	0	0
細菌性関節炎	0	0	0	1	0	0
適用部位膿瘍	0	0	0	0	1	0
腎嚢胞感染	0	0	0	0	1	0
白癬感染	1	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	1	0	0	0	0	0
口腔ウイルス感染	0	0	0	1	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	1	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	81	21	4	71	11	5
挫傷	30	0	0	22	2	0
シャント狭窄	12	8	0	9	1	2
擦過傷	14	0	0	8	0	0
シャント閉塞	5	2	1	5	3	4
創傷	11	0	0	7	0	0
靭帯捻挫	7	0	0	4	0	0
転倒	4	0	0	4	0	0
節足動物刺傷	3	0	0	3	0	0
処置による低血圧	3	0	0	3	0	0
歯牙破折	1	0	0	4	1	0
熱傷	2	0	0	3	0	0
足骨折	2	1	0	1	0	0
裂傷	1	0	0	3	0	0
脊椎圧迫骨折	0	4	0	0	0	0
シャント機能不全	2	1	1	0	0	0
熱中症	1	1	0	2	0	0
動物咬傷	1	0	0	2	0	0
損傷	0	0	0	2	1	0
第 1 度熱傷	2	0	0	0	0	0
第 2 度熱傷	1	0	0	1	0	0
手骨折	1	1	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	1	0	0	1	0
関節脱臼	0	1	0	0	1	0
膝蓋骨骨折	0	1	1	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	1	1	0
引っかき傷	1	0	0	1	0	0
歯牙損傷	1	1	0	0	0	0
口腔内損傷	0	0	0	2	0	0
動物による引っかき傷	0	0	0	1	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	1	0	0
上顎炎	1	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	1	0	0
眼内異物	0	1	0	0	0	0
外傷性気胸	0	0	0	1	0	0
橈骨骨折	1	0	0	0	0	0
皮下血腫	0	0	0	1	0	0
術後発熱	0	0	0	1	0	0

表 2.7.6.10.3.2-2 重症度別有害事象発現状況（続き）

[SOC]	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
処置後出血	0	0	0	0	1	0
吻合部狭窄	1	0	0	0	0	0
外傷性出血	1	0	0	0	0	0
シャント血栓症	0	0	1	0	0	0
骨格損傷	0	1	0	0	0	0
皮膚損傷	0	0	0	1	0	0
シャント瘤	0	0	0	0	1	0
皮膚擦過傷	0	0	0	1	0	0
骨挫傷	0	0	0	1	0	0
処置後腫脹	0	0	0	0	1	0
陰茎損傷	1	0	0	0	0	0
体内異物	0	0	0	1	0	0
頭蓋脳損傷	0	0	0	1	0	0
眼挫傷	0	0	0	1	0	0
眼瞼挫傷	1	0	0	0	0	0
血管確保部位挫傷	0	0	0	1	0	0
[臨床検査]	53	8	0	85	7	0
補正カルシウム減少	31	6	0	46	4	0
血中カルシウム減少	11	0	0	23	1	0
心電図 QT 延長	2	0	0	7	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	0	0	3	0	0
血圧低下	2	0	0	2	1	0
血中副甲状腺ホルモン減少	0	1	0	2	0	0
便潜血陽性	0	0	0	2	1	0
心胸郭比増加	1	0	0	1	0	0
ヘモグロビン減少	2	0	0	0	0	0
便潜血	2	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	1	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	1	0	0
血圧上昇	1	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	1	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1	0	0
眼圧上昇	0	1	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	1	0	0
血小板数減少	1	0	0	0	0	0
白血球数減少	1	0	0	0	0	0
血中リン増加	1	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	1	0	0
[代謝および栄養障害]	26	2	0	15	1	1
食欲減退	7	1	0	10	1	0
低カルシウム血症	10	1	0	3	0	1
高カリウム血症	5	0	0	1	0	0
過小食	1	0	0	1	0	0
糖尿病	1	0	0	0	0	0
痛風	1	0	0	0	0	0
高リン酸塩血症	1	0	0	0	0	0
カルニチン欠損症	1	0	0	0	0	0
高脂血症	1	0	0	0	0	0

表 2.7.6.10.3.2-2 重症度別有害事象発現状況（続き）

[SOC]	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
[筋骨格系および結合組織障害]	60	4	0	51	5	0
関節痛	17	0	0	13	2	0
四肢痛	9	1	0	10	1	0
背部痛	10	0	0	8	1	0
筋肉痛	8	0	0	7	0	0
筋痙縮	7	1	0	3	0	0
筋骨格痛	4	0	0	5	0	0
頚部痛	3	0	0	4	0	0
弾発指	2	0	0	4	0	0
関節炎	1	1	0	3	0	0
変形性関節症	1	1	0	2	0	0
側腹部痛	1	0	0	2	0	0
関節腫脹	1	0	0	1	0	0
関節周囲炎	0	1	0	1	0	0
変形性脊椎症	1	0	0	1	0	0
筋骨格硬直	2	0	0	0	0	0
筋拘縮	1	0	0	1	0	0
滑液包炎	1	0	0	0	0	0
関節滲出液	1	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1	0
筋炎	1	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	1	0	0
関節リウマチ	1	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	1	0	0
腱鞘炎	1	0	0	0	0	0
筋肉疲労	1	0	0	0	0	0
椎間板突出	1	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	1	0	0	0	0
四肢不快感	1	0	0	0	0	0
脊椎すべり症	0	0	0	0	1	0
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	3	3	2	3	1	1
胃癌	1	1	0	0	0	0
胆管癌	0	0	1	0	0	0
乳癌	0	1	0	0	0	0
結腸癌	0	0	1	0	0	0
皮膚の新生物	0	0	0	1	0	0
膵癌	0	0	0	0	1	0
腎癌	0	1	0	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	1	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	1	0	0
前立腺癌	1	0	0	0	0	0
節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）	1	0	0	0	0	0
腎細胞癌	0	0	0	0	0	1
[神経系障害]	17	4	0	30	8	3
頭痛	6	0	0	8	2	0
浮動性めまい	2	0	0	8	0	0
手根管症候群	2	0	0	1	0	0
体位性めまい	1	0	0	2	0	0
感覚鈍麻	3	0	0	0	0	0
意識消失	0	1	0	2	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	2	1	0
脳梗塞	0	0	0	0	1	1

表 2.7.6.10.3.2-2 重症度別有害事象発現状況（続き）

[SOC]	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
味覚異常	0	0	0	1	1	0
頭部不快感	2	0	0	0	0	0
高血圧性脳症	0	0	0	1	1	0
痙攣発作	0	1	0	1	0	0
感覚障害	0	0	0	2	0	0
振戦	0	1	0	1	0	0
末梢神経麻痺	2	0	0	0	0	0
意識変容状態	0	0	0	0	0	1
脳出血	0	0	0	0	0	1
コリン作動性症候群	0	0	0	1	0	0
糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	1	0	0
顔面麻痺	0	0	0	0	1	0
ミオクローヌス	0	0	0	1	0	0
神経痛	1	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	1	0
傾眠	0	0	0	1	0	0
第 6 脳神経麻痺	1	0	0	0	0	0
睡眠の質低下	0	0	0	1	0	0
血栓性脳梗塞	0	1	0	0	0	0
[精神障害]	6	0	0	7	0	0
不眠症	3	0	0	5	0	0
抑うつ気分	0	0	0	1	0	0
失見当識	1	0	0	0	0	0
不快気分	0	0	0	1	0	0
悪夢	1	0	0	0	0	0
不安障害	1	0	0	0	0	0
[腎および尿路障害]	5	0	0	5	0	0
尿閉	2	0	0	2	0	0
血尿	1	0	0	2	0	0
排尿困難	2	0	0	0	0	0
尿路結石	1	0	0	0	0	0
神経因性膀胱	0	0	0	1	0	0
[生殖系および乳房障害]	2	0	0	2	0	0
乳房痛	1	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	1	0	0
性器出血	1	0	0	0	0	0
会陰痛	0	0	0	1	0	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	38	3	2	34	3	1
上気道の炎症	15	1	0	17	1	0
口腔咽頭痛	6	0	0	5	0	0
咳嗽	5	0	0	4	0	0
肺水腫	1	0	2	0	1	1
喘息	1	2	0	0	1	0
鼻漏	2	0	0	2	0	0
口腔咽頭不快感	3	0	0	1	0	0
鼻出血	1	0	0	2	0	0
アレルギー性鼻炎	2	0	0	1	0	0
しゃっくり	2	0	0	0	0	0
慢性気管支炎	0	0	0	1	0	0
呼吸困難	1	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	1	0	0
湿性咳嗽	1	0	0	0	0	0
血管運動性鼻炎	1	0	0	0	0	0
あくび	0	0	0	1	0	0
鼻痛	0	0	0	1	0	0

表 2.7.6.10.3.2-2 重症度別有害事象発現状況（続き）

[SOC]	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
鼻腔腫瘤	1	0	0	0	0	0
鼻そう痒症	0	0	0	1	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	44	5	0	40	1	0
そう痒症	6	2	0	8	0	0
湿疹	6	0	0	5	1	0
皮膚剥脱	5	0	0	6	0	0
皮下出血	3	0	0	4	0	0
紅斑	5	0	0	1	0	0
皮膚嚢腫	2	1	0	2	0	0
発疹	1	1	0	3	0	0
蕁麻疹	2	1	0	1	0	0
接触性皮膚炎	2	0	0	1	0	0
皮膚乾燥	1	0	0	1	0	0
爪の障害	1	0	0	1	0	0
掌蹠角皮症	1	0	0	1	0	0
皮膚びらん	2	0	0	0	0	0
爪破損	0	0	0	2	0	0
ざ瘡	1	0	0	0	0	0
脱毛症	0	0	0	1	0	0
円形脱毛症	0	0	0	1	0	0
水疱	1	0	0	0	0	0
冷汗	0	0	0	1	0	0
褥瘡性潰瘍	1	0	0	0	0	0
皮膚炎	1	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1	0	0
過角化	1	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	0	1	0	0
汗疹	1	0	0	0	0	0
点状出血	0	0	0	1	0	0
痒疹	0	0	0	1	0	0
全身性皮疹	0	0	0	1	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1	0	0
皮膚亀裂	1	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1	0	0	0	0	0
[外科および内科処置]	3	0	0	2	1	1
静脈瘤手術	1	0	0	1	0	0
血管形成	0	0	0	0	1	0
動静脈瘻手術	1	0	0	0	0	0
手根管除圧	1	0	0	0	0	0
携行式腹膜カテーテル除去	0	0	0	1	0	0
白内障手術	0	0	0	1	0	0
大動脈ステント挿入	0	0	0	0	0	1
[血管障害]	13	4	0	14	5	0
高血圧	3	1	0	10	1	0
低血圧	3	0	0	1	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	2	0	2	0	0
血腫	1	0	0	0	1	0
起立性低血圧	2	0	0	0	0	0
血管痛	0	0	0	2	0	0
内出血	2	0	0	0	0	0
血液量減少性ショック	1	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	1	0	0
ショック	0	1	0	0	0	0
末梢動脈瘤	0	0	0	0	1	0

表 2.7.6.10.3.2-2 重症度別有害事象発現状況（続き）

[SOC]	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
静脈閉塞	0	0	0	0	1	0
静脈出血	0	0	0	0	1	0
末梢動脈狭窄	1	0	0	0	0	0
[製品の問題]	0	1	0	1	0	0
医療機器破損	0	0	0	1	0	0
医療機器閉塞	0	1	0	0	0	0

Coding dictionary: MedDRA version 19.0
Source: 5.3.5.1-2 Table 12.2.3.1-1

表 2.7.6.10.3.2-3 重症度別副作用発現状況

[SOC]	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Subjects with any drug-related TEAE	110	29	3	159	23	4
[血液およびリンパ系障害]	0	1	0	1	0	0
貧血	0	0	0	1	0	0
腎性貧血	0	1	0	0	0	0
[心臓障害]	7	3	0	4	1	1
心室性期外収縮	1	0	0	3	0	0
不整脈	2	1	0	0	0	0
うっ血性心不全	1	0	0	0	1	0
狭心症	0	1	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	1
心房粗動	1	0	0	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	1	0	0
心不全	0	1	0	0	0	0
動悸	1	0	0	0	0	0
発作性頻脈	1	0	0	0	0	0
[耳および迷路障害]	1	2	0	4	1	0
回転性めまい	1	1	0	3	0	0
頭位性回転性めまい	0	1	0	1	1	0
[内分泌障害]	1	0	0	2	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	1	0	0
甲状腺嚢腫	0	0	0	1	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1	0	0	0	0	0
[眼障害]	1	0	0	1	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	1	0	0
視力低下	1	0	0	0	0	0
[胃腸障害]	51	6	1	87	9	0
悪心	13	3	0	32	4	0
腹部不快感	9	1	0	27	2	0
嘔吐	14	0	0	19	0	0
下痢	10	0	0	10	0	0
腹部膨満	1	1	0	4	2	0
消化不良	1	0	0	6	0	0
上腹部痛	1	0	0	3	1	0
軟便	3	0	0	2	0	0
胃食道逆流性疾患	3	0	0	1	0	0
便秘	2	0	0	1	0	0
胃炎	1	0	0	2	0	0
口内炎	2	0	0	1	0	0
心窩部不快感	0	0	0	3	0	0
腸炎	1	1	0	0	0	0
びらん性胃炎	1	0	0	1	0	0

表 2.7.6.10.3.2-3 重症度別副作用発現状況（続き）

[SOC]	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
痔核	1	0	0	1	0	0
下腹部痛	1	0	0	0	0	0
腹水	0	0	0	0	1	0
慢性胃炎	0	0	0	1	0	0
大腸炎	1	0	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	0	0	0	1	0	0
腸憩室	0	0	0	1	0	0
変色便	1	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1	0	0	0	0	0
胃十二指腸潰瘍	0	0	0	1	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	1	0	0
食道潰瘍	0	1	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	1	0	0	0
食道不快感	1	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	1	0	0	0	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	6	1	0	5	0	0
倦怠感	1	0	0	3	0	0
胸痛	3	0	0	0	0	0
胸部不快感	1	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	1	0	0
圧痛	0	0	0	1	0	0
口渇	1	0	0	0	0	0
潰瘍	0	1	0	0	0	0
[肝胆道系障害]	3	0	0	2	1	0
肝機能異常	3	0	0	1	0	0
肝嚢胞	0	0	0	1	0	0
オッディ括約筋機能不全	0	0	0	0	1	0
[感染症および寄生虫症]	3	3	1	4	2	0
胃腸炎	0	1	0	1	1	0
気管支炎	1	0	0	1	0	0
帯状疱疹	0	1	0	1	0	0
口角口唇炎	0	0	0	1	0	0
肝膿瘍	0	0	1	0	0	0
歯周炎	1	0	0	0	0	0
肺炎	1	0	0	0	0	0
術後創感染	0	0	0	0	1	0
皮下組織膿瘍	0	1	0	0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	2	1	0	1	1	1
シャント閉塞	1	0	0	0	0	1
シャント狭窄	1	1	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	1	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	1	0
[臨床検査]	48	7	0	77	6	0
補正カルシウム減少	31	6	0	46	4	0
血中カルシウム減少	11	0	0	23	1	0
心電図 QT 延長	2	0	0	6	0	0
血中副甲状腺ホルモン減少	0	1	0	2	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0	0	1	0	0
便潜血	2	0	0	0	0	0
便潜血陽性	0	0	0	1	1	0
血中副甲状腺ホルモン増加	1	0	0	0	0	0
血圧低下	0	0	0	1	0	0

表 2.7.6.10.3.2-3 重症度別副作用発現状況（続き）

[SOC]	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	1	0	0
血小板数減少	1	0	0	0	0	0
白血球数減少	1	0	0	0	0	0
[代謝および栄養障害]	20	2	0	11	1	1
食欲減退	7	1	0	7	1	0
低カルシウム血症	10	1	0	3	0	1
糖尿病	1	0	0	0	0	0
痛風	1	0	0	0	0	0
高脂血症	1	0	0	0	0	0
過小食	0	0	0	1	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]	4	1	0	2	0	0
筋痙縮	1	1	0	0	0	0
四肢痛	1	0	0	1	0	0
背部痛	0	0	0	1	0	0
関節リウマチ	1	0	0	0	0	0
四肢不快感	1	0	0	0	0	0
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1	1	1	0	0	0
乳癌	0	1	0	0	0	0
結腸癌	0	0	1	0	0	0
節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）	1	0	0	0	0	0
[神経系障害]	3	3	0	6	5	1
浮動性めまい	0	0	0	3	0	0
頭痛	0	0	0	1	2	0
味覚異常	0	0	0	1	1	0
痙攣発作	0	1	0	1	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	0	1
顔面麻痺	0	0	0	0	1	0
頭部不快感	1	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1	0	0	0	0	0
ミオクローヌス	0	0	0	1	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	1	0
感覚障害	0	0	0	1	0	0
振戦	0	1	0	0	0	0
末梢神経麻痺	1	0	0	0	0	0
血栓性脳梗塞	0	1	0	0	0	0
[精神障害]	2	0	0	0	0	0
失見当識	1	0	0	0	0	0
不安障害	1	0	0	0	0	0
[腎および尿路障害]	1	0	0	0	0	0
尿路結石	1	0	0	0	0	0
[生殖系および乳房障害]	1	0	0	0	0	0
乳房痛	1	0	0	0	0	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2	0	0	3	0	0
呼吸困難	1	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	1	0	0
しゃっくり	1	0	0	0	0	0
あくび	0	0	0	1	0	0
上気道の炎症	0	0	0	1	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1	0	0

表 2.7.6.10.3.2-3 重症度別副作用発現状況（続き）

[SOC]	KHK7580 N = 317			KRN1493 N = 317		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
[皮膚および皮下組織障害]	4	2	0	5	0	0
そう痒症	2	2	0	1	0	0
脱毛症	0	0	0	1	0	0
冷汗	0	0	0	1	0	0
褥瘡性潰瘍	1	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	1	0	0
発疹	0	0	0	1	0	0
蕁麻疹	1	0	0	0	0	0
[血管障害]	0	0	0	3	1	0
高血圧	0	0	0	3	0	0
血腫	0	0	0	0	1	0

Coding dictionary: MedDRA version 19.0
Source: 5.3.5.1-2 Table 12.2.3.1-2

3）注目すべき有害事象

（1）上部消化管障害

医学専門家と協議の上、治験実施計画書に従って、上部消化管障害を、MedDRA PT の「腹部不快感」、「悪心」、「嘔吐」、「腹部膨満」、「食欲減退」と定義した。これらの PT を合わせた上部消化管障害について発現の有無を集計し、投与群ごとに発現割合の正確な 95%信頼区間を算出して表 2.7.6.10.3.2-4 に示した。また、探索的に投与群間の発現割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）及び差の両側 95%信頼区間（正規近似）、p 値（正規近似）を算出し、併せて示した。なお、有意水準は両側 5%を目安とした。

上部消化管障害の有害事象は、KHK7580 群では 59 名（18.6%（95%信頼区間：14.5～23.3%、以下同様））、KRN1493 群では 104 名（32.8%）に発現した。投与群間の発現割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））を算出したところ、−14.2%（−20.9～−7.5%）であった。また、上部消化管障害の副作用は、KHK7580 群では 41 名（12.9%（9.4～17.1%））、KRN1493 群では 77 名（24.3%（19.7～29.4%））に発現し、発現割合の差は−11.4%（−17.4～−5.4%）であった。更に、「腹部不快感」、「悪心」、「嘔吐」、「腹部膨満」、「食欲減退」の有害事象の発現割合の差は、それぞれ−6.6%（−10.7～−2.5%）、−6.9%（−11.7～−2.2%）、−3.2%（−7.8～1.5%）、−1.6%（−3.4～0.3%）、−0.9%（−3.6～1.7%）であり、これらの事象の副作用の発現割合の差は、それぞれ−6.0%（−9.7, −2.3%）、−6.3%（−10.6～−2.1%）、−1.6%（−5.0～1.9%）、−1.3%（−3.0～0.5%）、0.0%（−2.4～2.4%）であった。

表 2.7.6.10.3.2-4 上部消化管障害の発現割合

	Upper Gastrointestinal Disorder		Drug-Related Upper Gastrointestinal Disorder	
	KHK7580 N = 317	KRN1493 N = 317	KHK7580 N = 317	KRN1493 N = 317
n (%)	59 (18.6)	104 (32.8)	41 (12.9)	77 (24.3)
95%CI*	(14.5, 23.3)	(27.7, 38.3)	(9.4, 17.1)	(19.7, 29.4)
KHK7580(%)-KRN1493(%)	-14.2		-11.4	
95%CI**	(-20.9, -7.5)		(-17.4, -5.4)	
p value	<.001		<.001	

Upper Gastrointestinal Disorder includes MedDRA PT terms: Abdominal discomfort, Nausea, Vomiting, Abdominal distension, Decreased appetite
95%CI*: Derived by Clopper-Pearson method.
95%CI**, p value: Derived by Wald statistic.
Source: 5.3.5.1-2 Table 12.2.3.4.1-1

（2）催不整脈作用を示唆する有害事象

医学専門家と協議の上、治験実施計画書に従って、催不整脈作用を示唆する有害事象を MedDRA PT の「トルサードドポアント」、「突然死」、「心室性頻脈」、「心室細動」、「心室粗動」、「失神」、「てんかん」と定義した。

いずれの投与群でも催不整脈作用を示唆する有害事象は発現しなかった。

4）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として、「急性膵炎」が KHK7580 群の 1 名（0.3%）に発現し、副作用と判定された。

当該事象の詳細情報を以下に示した。有害事象名は MedDRA version 19.0 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）を併用制限薬とその他の併用薬に分けて記載した。「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：041-08

有害事象名 ： 急性膵炎（急性膵炎）
投与群 ： KHK7580
性別 ： 男性
年齢 ： 61 歳（同意取得時）
原疾患 ： 慢性糸球体腎炎
合併症 ： 慢性胃炎、高血圧症、高カリウム血症、高リン血症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、Von Reckling hausen 病、脳梗塞、骨粗鬆症
既往歴 ： 脳出血、胃潰瘍、膀胱腫瘍、内シャント狭窄、右鎖骨骨折、歯性骨髄炎、頭頸部多発膿瘍
併用薬 ： 併用制限薬
　バファリン、フォスブロック、ホスレノール、ロカルトロール
その他
　ネスプ、ムコスタ、フェジン
経過 ： 2016/03/01　KHK7580 2 mg 投与開始
2016/03/10～休薬
2016/03/22　KHK7580 1 mg 投与再開
2016/04/12　KHK7580 2 mg へ増量
2016/05/03　KHK7580 3 mg へ増量

2016/05/10 治験中止
2016/05/13 有害事象発現
2016/07/18 有害事象転帰確認（死亡）

重篤と判断した理由	：	死亡
重症度	：	高度
治験薬の処置	：	該当なし
対策としてとられた処置	：	他院入院
因果関係	：	どちらとも言えない
医師コメント（SAE 報告書）	：	治験薬の最終内服から 2016/05/13 の時点で 9 日経過しており、本事象についてこれまで服用していた治験薬による可能性は極めて低いと考えられるが完全には否定できない。

5）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.10.3.2-5 に示した。

その他の重篤な有害事象は、KHK7580 群の 57 名（18.0%）及び KRN1493 群の 44 名（13.9%）に発現した。最も多く発現したその他の重篤な有害事象は、KHK7580 群では「シャント狭窄」（5 名、1.6%）であり、KRN1493 群では「シャント閉塞」（6 名、1.9%）であった。

その他の重篤な副作用は、KHK7580 群の 8 名（2.5%）及び KRN1493 群の 6 名（1.9%）に発現した。KHK7580 群では「狭心症」、「うっ血性心不全」、「不整脈」、「頭位性回転性めまい」、「肝膿瘍」、「乳癌」、「結腸癌」、「節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）」が各 1 名に発現した。また、KRN1493 群では「うっ血性心不全」、「心房細動」、「頭位性回転性めまい」、「腹水」、「胃腸炎」、「脳梗塞」が各 1 名に発現した。

表 2.7.6.10.3.2-5 その他の重篤な有害事象及び副作用の発現状況

[SOC]	TEAE				Drug-Related TEAE			
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	57	(18.0)	44	(13.9)	8	(2.5)	6	(1.9)
[心臓障害]	11	(3.5)	5	(1.6)	3	(0.9)	2	(0.6)
狭心症	3	(0.9)	0		1	(0.3)	0	
急性心不全	2	(0.6)	1	(0.3)				
うっ血性心不全	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
急性心筋梗塞	2	(0.6)	0					
心房細動	0		2	(0.6)	0		1	(0.3)
冠動脈狭窄	2	(0.6)	0					
心筋虚血	1	(0.3)	1	(0.3)				
不整脈	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
心不全	1	(0.3)	0					
[耳および迷路障害]	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
頭位性回転性めまい	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
[眼障害]	1	(0.3)	2	(0.6)				
白内障	1	(0.3)	0					
硝子体出血	0		1	(0.3)				
硝子体混濁	0		1	(0.3)				

表 2.7.6.10.3.2-5 その他の重篤な有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC]	TEAE				Drug-Related TEAE			
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[胃腸障害]	4	(1.3)	2	(0.6)	0		1	(0.3)
腹水	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
虚血性大腸炎	1	(0.3)	0					
腸炎	0		1	(0.3)				
胃出血	1	(0.3)	0					
小腸穿孔	1	(0.3)	0					
大腸ポリープ	1	(0.3)	0					
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	(0.6)	0					
血管ステント閉塞	2	(0.6)	0					
[肝胆道系障害]	5	(1.6)	2	(0.6)				
胆嚢炎	2	(0.6)	1	(0.3)				
胆管結石	2	(0.6)	0					
胆石症	1	(0.3)	1	(0.3)				
急性胆嚢炎	1	(0.3)	0					
出血性肝嚢胞	1	(0.3)	0					
[免疫系障害]	1	(0.3)	0					
食物アレルギー	1	(0.3)	0					
[感染症および寄生虫症]	8	(2.5)	8	(2.5)	1	(0.3)	1	(0.3)
肺炎	3	(0.9)	2	(0.6)				
胃腸炎	1	(0.3)	2	(0.6)	0		1	(0.3)
カンピロバクター胃腸炎	0		1	(0.3)				
憩室炎	0		1	(0.3)				
膿痂疹	1	(0.3)	0					
肝膿瘍	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
敗血症	1	(0.3)	0					
筋膿瘍	1	(0.3)	0					
肝嚢胞感染	1	(0.3)	0					
適用部位膿瘍	0		1	(0.3)				
シャント感染	0		1	(0.3)				
[傷害、中毒および処置合併症]	12	(3.8)	11	(3.5)				
シャント閉塞	2	(0.6)	6	(1.9)				
シャント狭窄	5	(1.6)	3	(0.9)				
シャント機能不全	3	(0.9)	0					
脊椎圧迫骨折	2	(0.6)	0					
膝蓋骨骨折	1	(0.3)	0					
肋骨骨折	0		1	(0.3)				
処置後出血	0		1	(0.3)				
シャント血栓症	1	(0.3)	0					
シャント瘤	0		1	(0.3)				
[筋骨格系および結合組織障害]	0		1	(0.3)				
腰部脊柱管狭窄症	0		1	(0.3)				
脊椎すべり症	0		1	(0.3)				
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	8	(2.5)	2	(0.6)	3	(0.9)	0	
胃癌	2	(0.6)	0					
胆管癌	1	(0.3)	0					
乳癌	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
結腸癌	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
膵癌	0		1	(0.3)				
腎癌	1	(0.3)	0					

表 2.7.6.10.3.2-5 その他の重篤な有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC]	TEAE				Drug-Related TEAE			
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
前立腺癌	1	(0.3)	0					
節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
腎細胞癌	0		1	(0.3)				
[神経系障害]	1	(0.3)	5	(1.6)	0		1	(0.3)
脳梗塞	0		2	(0.6)	0		1	(0.3)
意識変容状態	0		1	(0.3)				
手根管症候群	1	(0.3)	0					
脳出血	0		1	(0.3)				
振戦	0		1	(0.3)				
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3	(0.9)	2	(0.6)				
肺水腫	2	(0.6)	2	(0.6)				
喘息	1	(0.3)	0					
[外科および内科処置]	2	(0.6)	4	(1.3)				
静脈瘤手術	1	(0.3)	1	(0.3)				
血管形成	0		1	(0.3)				
手根管除圧	1	(0.3)	0					
携行式腹膜カテーテル除去	0		1	(0.3)				
白内障手術	0		1	(0.3)				
大動脈ステント挿入	0		1	(0.3)				
[血管障害]	2	(0.6)	2	(0.6)				
末梢動脈閉塞性疾患	2	(0.6)	1	(0.3)				
静脈出血	0		1	(0.3)				
[製品の問題]	1	(0.3)	0					
医療機器閉塞	1	(0.3)	0					

Coding Dictionary: MedDRA version 19.0
Source: 5.3.5.1-2 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 version 19.0 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）を併用制限薬とその他の併用薬に分けて記載した。「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：001-07

有害事象名 ： シャント閉塞（シャント閉塞）、シャント閉塞（シャント閉塞）
投与群 ： KRN1493
性別 ： 女性
年齢 ： 64 歳（同意取得時）
原疾患 ： 腎硬化症
合併症 ： 腎性貧血（1996～）、高血圧（1996～）、両白内障（2016/01～）、不眠症、アレルギー性鼻炎（1996～）、高尿酸血症、便秘症、胆石、透析時低血圧、皮膚そう痒症、高 P 血症、ドライアイ（2016/01～）
既往歴 ： シャント狭窄（2016/02/25）
併用薬 ： 「シャント閉塞」（2016/06/04）発現日前日まで
併用制限薬
オキサロール、ホスレノール、沈降炭酸カルシウム
その他
アダラート、アロプリノール、センノシド、ディオバン、ネスプ、ファモチジン、フェジン、ポララミン、リスミー、レバミピド、ガチフロ、

ソルデム 3A、タリビッド、ミノサイクリン、リンデロン A、クラビット、ジクロフェナック、ミノマイシン、バイアスピリン、ヒアレイン
発現日以降、「シャント閉塞」（2016/08/20）まで
その他
イソジン、セファゾリン Na、ソルデム 1、シンラック

経過 : 2016/03/01 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/06/04 「シャント閉塞」発現
2016/06/05 「シャント閉塞」転帰確認（消失・回復）
2016/08/20 「シャント閉塞」発現
2016/08/22 「シャント閉塞」転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : いずれも入院又は入院期間の延長

重症度 : いずれも高度

治験薬の処置 : いずれも変更せず

対策としてとられた処置 : 他剤使用、PTA 施行

因果関係 : いずれも関連なし

医師コメント（eCRF） : いずれも治験薬服用前より症状繰り返しているため因果関係なし

（2）被験者番号：004-04

有害事象名 : シャント狭窄（シャント狭窄）

投与群 : KHK7580

性別 : 男性

年齢 : 70 歳（同意取得時）

原疾患 : 慢性糸球体腎炎

合併症 : 高リン血症、不眠症、高血圧症、腎性貧血、手関節炎、滑膜炎、腰痛症、肩関節痛、右足関節炎、逆流性食道炎、便秘、内シャント穿刺部痛、末梢神経障害、鉄欠乏性貧血、歯槽膿漏、シャント末梢高血圧

既往歴 : なし

併用薬 : 併用制限薬
キックリン、ホスレノール、ロカルトロール、沈降炭酸カルシウム
その他
カルデナリン、ガスター、ネスプ、フロセミド、メチコバール、レンドルミン、ロキソニン、MS 温湿布、フルルバン、ムコダイン、カロナール、タミフル、メジコン、フェジン、ステイバン

経過 : 2015/12/14 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/01/04 KHK7580 2 mg へ増量
2016/03/14 KHK7580 1 mg へ減量
2016/03/28～休薬
2016/04/11 KHK7580 1 mg 投与再開
2016/07/05 有害事象発現
2016/07/06 有害事象転帰確認（回復・消失）

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

対策としてと : 経皮的血管拡張術

られた処置
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 人工透析患者のシャント狭窄は一般的によく起こる事象であるため

（3）被験者番号：004-13

有害事象名 : シャント閉塞（シャント閉塞）、シャント閉塞（シャント閉塞）
投与群 : KRN1493
性別 : 男性
年齢 : 43 歳（同意取得時）
原疾患 : 慢性糸球体腎炎（IgA 腎症）
合併症 : 腎性貧血、高リン血症、シャント部血管痛、高血圧症、変形性腰椎症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、皮膚掻痒症、両腎萎縮、両腎嚢胞、両腎石灰化、肝嚢胞、石灰沈着性肘関節周囲炎、変形性頸椎症、高コレステロール血症、下痢症、アキレス腱付着部炎、鉄欠乏性貧血、足湿疹、人工血管植込み、左臀部皮下膿瘍、気管支喘息
既往歴 : 眼瞼下垂
併用薬 : 「シャント閉塞」（2016/05/28）発現日前日まで
併用制限薬
ホスレノール、ロカルトロール、沈降炭酸カルシウム
その他
アダラート、カタプレス、ネスプ、バイアスピリン、ビオフェルミン、リバロ、ロキソニン、ニフェジピン、ステイバン、フェジン
発現日以降、「シャント閉塞」（2016/06/13）発現日前日まで
その他
フロモックス、レバミピド、ロキソプロフェンナトリウム
経過 : 2016/03/21 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/04/11 KRN1493 50 mg へ増量
2016/05/02 KRN1493 75 mg へ増量
2016/05/23 KRN1493 100 mg へ増量
2016/05/28 「シャント閉塞」発現
2016/06/05 「シャント閉塞」転帰確認（消失・回復）
2016/06/13 「シャント閉塞」発現
2016/06/14 「シャント閉塞」転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : いずれも入院又は入院期間の延長
重症度 : いずれも中等度
治験薬の処置 : いずれも変更せず
対策としてとられた処置 : 「シャント閉塞」（2016/05/28）：人工血管血栓除去術、他剤使用
「シャント閉塞」（2016/06/13）：シャント造設術、他剤使用
因果関係 : いずれも関連なし
医師コメント（eCRF） : 「シャント閉塞」（2016/05/28）：人工血管穿刺部が傷つき損傷したため
「シャント閉塞」（2016/06/13）：人工血管血栓除去後の炎症あるいは器質的な要因

（4）被験者番号：008-05

有害事象名 : 手根管除圧（左手根管開放手術）
投与群 : KHK7580

性別 : 男性
年齢 : 76 歳（同意取得時）
原疾患 : その他（不明）
合併症 : 高血圧症、腎性貧血、慢性胃炎、狭心症、逆流性食道炎、皮膚掻痒症、高リン血症、慢性便秘症、両側変形性股関節症、心房細動、白内障、爪白癬、手根管症候群
既往歴 : 陳旧性心筋梗塞、心房期外収縮、胃癌、肺結核
併用薬 : 併用制限薬
カルタン、ロカルトロール
その他
アダラート、アムロジン、アーチスト、エクセラーゼ、オルメテック、コニール、タケプロン、ニトロール、ネスプ、バイアスピリン、パナルジン、フェジン、プルゼニド、ボルタレン、ムコスタ、ロキソニン、強力ネオミノファーゲンシー、メチコバール、アズノール、アトロピン、リンデロン A、エポジン、フルメトロン
経過 : 2016/02/02 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/02/23 KHK7580 2 mg へ増量
2016/03/15 KHK7580 3 mg へ増量
2016/05/03 KHK7580 4 mg へ増量
2016/07/19 KHK7580 3 mg へ減量
2016/08/02 KHK7580 2 mg へ減量
2016/08/04 有害事象発現
2016/08/23 KHK7580 1 mg へ減量
2016/08/30 有害事象転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : 軽度
治験薬の処置 : 変更せず
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） : 治験開始前から症状があった為

（5）被験者番号：009-03

有害事象名 : 心不全（心不全の悪化）
投与群 : KHK7580
性別 : 男性
年齢 : 66 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、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、高リン血症、脂質異常症、無症候性虚血性心疾患、狭心症、逆流性食道炎、虚血性脳血管障害、透析時低血圧症、不眠症、変形性関節症、アレルギー性鼻炎、C 型肝炎、腰痛症、僧帽弁逸脱症、胃潰瘍、僧帽弁置換術後、白内障、左伝音難聴、閉塞性動脈硬化症、糖尿病性網膜症、僧帽弁逆流症、糖尿病性末梢神経障害、グラフト吻合部狭窄、感冒症候群、心不全、皮膚掻痒症、心房細動、便秘症
既往歴 : 総大腿動脈狭窄（振動式末梢貫通カテーテル治療）（2015/08）、大動脈弁置換術（2013/12/09）、椎弓形成術（2012/01/27）

併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、レナジェル その他 クロピドグレル、ドプス、ニコランジル、ネスプ、ハルシオン、バイアスピリン、ビソプロロールフマル酸塩、メトリジン、ヤクバン、ラベプラゾールナトリウム、ワーファリン、PL、フェジン、クラビット、ムコソルバン、メジコン
経過	：	2015/12/07　KHK7580 1 mg 投与開始 2015/12/28　KHK7580 2 mg へ増量 2016/03/18　有害事象発現 2016/03/18～休薬 2016/04/18　治験中止 2016/04/25　有害事象転帰確認（未回復）
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	：	休薬
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）	：	事象の原因が治験開始前からの合併症の悪化によるものであると専門医の診断があり、事象については他院で経過観察および治療方針を決定することから、今後は通常診療の中でフォローしていくこととする。

（6）被験者番号：009-05

有害事象名	：	静脈瘤手術（食道静脈瘤手術（食道静脈瘤クリッピング術））
投与群	：	KRN1493
性別	：	男性
年齢	：	75 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	高血圧症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、高リン血症、下肢静止不能症候群、皮膚掻痒症、メニエール病、肝のう胞、便秘症、透析時低血圧症、胆のうポリープ、変形性関節症、アレルギー性鼻炎、C 型肝炎、腰痛症、不眠症、梅毒胃潰瘍、白内障、気管支炎、痔核、肝血管腫、肝硬変、ばね指、齲歯、食道静脈瘤、高尿酸血症、高カリウム血症
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 フォスブロック、ロカルトロール その他 アレジオン、ウレパール、ガスター、ドプス、ネスプ、プルゼニド、メトリジン、メリスロン、レンドルミン、ロキソニン、フェジン
経過	：	2015/12/07　KRN1493 25 mg 投与開始 2015/12/28　KRN1493 50 mg へ増量 2016/02/22　KRN1493 75 mg へ増量 2016/03/29　有害事象発現 2016/04/08　有害事象転帰確認（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	：	軽度

治験薬の処置 : 変更せず
対策としてとられた処置 : 入院、手術
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 合併症である肝硬変や慢性 C 型肝炎によって門脈圧が上昇し、その結果、食道の粘膜下層の静脈が太くなったための事象であるため、治験薬とは関連しないと判断した。

（7）被験者番号：009-06

有害事象名 : 静脈瘤手術（下肢静脈瘤手術（右下肢大伏在静脈ストリッピング術及び瘤切除術））
投与群 : KHK7580
性別 : 女性
年齢 : 57 歳（同意取得時）
原疾患 : 多発性嚢胞腎
合併症 : 高尿酸血症、高血圧症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、肥満症、高リン血症、脂質異常症、甲状腺機能低下症、睡眠時無呼吸症候群、高カリウム血症、腎のう胞、のう胞内感染、変形性関節症、脳動脈瘤、透析シャント狭窄症、腰痛症、下肢筋痙攣、下肢静脈瘤、肝のう胞
既往歴 : なし
併用薬 : 併用制限薬
フォスブロック、ロカルトロール、沈降炭酸カルシウム
その他
チラーヂン S、ロキソニン、フェジン
経過 : 2015/12/07 KHK7580 2 mg 投与開始
2015/12/28 KHK7580 3 mg へ増量
2016/02/01 有害事象発現
2016/02/18 有害事象転帰確認（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 : 軽度
治験薬の処置 : 変更せず
対策としてとられた処置 : 入院、手術
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 性別、仕事内容、肥満、高血圧など下肢静脈瘤が発症しやすい背景があり、治験開始前から症状を認めているため、治験薬との因果関係はないと考える。

（8）被験者番号：009-11

有害事象名 : 頭位性回転性めまい（頭位変換時めまい症）
投与群 : KRN1493
性別 : 女性
年齢 : 55 歳（同意取得時）
原疾患 : 糖尿病性腎症
合併症 : 糖尿病、脂質異常症、高血圧症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、糖尿病性網膜症、高リン血症、閉塞性動脈硬化症、末梢神経障害、慢性胃炎、高カリウム血症、透析シャント狭窄症、透析時低血圧症、視力障害、頭痛、便秘、カルニチン

欠乏症、左足足底部皮膚潰瘍、下肢筋痙攣、足白癬、大腸ポリープ、肩関節周囲炎、皮脂欠乏症、緑内障、アレルギー性鼻炎、角膜炎

既往歴 : なし

併用薬 : 併用制限薬
ホスレノール、沈降炭酸カルシウム
その他
エルカルチン FF、アンプラーグ、エイゾプト、エポエチンアルファ BS、オドメール、カンデサルタン、ザラカム、センノシド、六君子湯、バイアスピリン、ヒューマログミックス、ベラプロスト Na、ポビドンヨード、メキタジン、メチコバール、メトリジン、ユーパスタ、ランソプラゾール、ランタス、リピトール、芍薬甘草湯、カロナール、アムロジン、ゲンタシン、生理食塩液、ロキソニン、アダラート、白糖・ポビドンヨード、スピール

経過 : 2016/02/16 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/04/28 有害事象発現
2016/06/07 KRN1493 12.5 mg へ減量
2016/07/05～休薬
2016/08/02 治験中止
2016/08/09 有害事象転帰確認（軽快）

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 : 休薬

対策としてとられた処置 : 入院精査

因果関係 : どちらとも言えない

医師コメント（SAE 報告書） : 他院にて入院精査をするが、事象の原因が特定できないため、治験薬との因果関係は否定できないと考える。

（9）被験者番号：009-12

有害事象名 : 振戦（一過性の振戦）

投与群 : KRN1493

性別 : 男性

年齢 : 77 歳（同意取得時）

原疾患 : 糖尿病性腎症

合併症 : 糖尿病、僧帽弁閉鎖不全症、高血圧症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、慢性心不全（虚血性心疾患に伴う）、高リン血症、閉塞性動脈硬化症、脳梗塞、逆流性食道炎、高カリウム血症、透析シャント狭窄症、透析時低血圧症、心室性期外収縮、高尿酸血症

既往歴 : 狭心症（2010 CAG 施行）、顎下腺腫瘍（良性）、鼠径ヘルニア（2015/03/05 根治手術施）

併用薬 : 併用制限薬
アルファロール、沈降炭酸カルシウム、乳石
その他
エポエチンアルファ BS、タケプロン、ネシーナ、バイアスピリン、パルクス、フランドル、フロセミド、メトリジン、生理食塩液

経過 : 2016/02/23 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/03/29～休薬
2016/04/19 KRN1493 12.5 mg 投与再開
2016/05/12 有害事象発現

2016/05/17～休薬
2016/05/19　有害事象転帰確認（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	：	軽度
治験薬の処置	：	変更せず
対策としてとられた処置	：	入院精査
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	他院入院にて精査するが新たな異常所見はなく、被験者情報を統合し再考した結果、発熱前の振戦である可能性が高いため、治験薬との因果関係はないと考える。

（10）被験者番号：010-05

有害事象名	：	胆管癌（胆管癌）
投与群	：	KHK7580
性別	：	男性
年齢	：	78 歳（同意取得時）
原疾患	：	腎硬化症
合併症	：	高血圧症、鉄欠乏性貧血、胃ポリープ、萎縮性胃炎、こむら返り、高カリウム血症、食道裂孔ヘルニア、高脂血症、腎性貧血、便秘症、高リン血症、調節性眼精疲労、ドライアイ、総胆管結石、アレルギー性鼻炎、前立腺肥大症、過活動膀胱、高尿酸血症、尿路感染症、狭心症、傍乳頭十二指腸憩室、動脈硬化、透析アミロイドーシス、腰痛症、歯槽膿漏、肝腫瘤、虚血性心疾患
既往歴	：	左核硬化症性白内障、右核硬化症性白内障、胆嚢摘出術、胆石症
併用薬	：	併用制限薬 フォスブロック、ホスレノール、ワンアルファ、カルタン、アルファカルシドール、 その他 D-ソルビトール、アダラート、グリセリン BC、サンコバ、シグマート、タムスロシン塩酸塩、ネキシウム、ネスプ、バイアスピリン、ヒアルロン酸 Na、フェジン、プルゼニド、ベタニス、ミカルディス、モーラス、ラシックス、リバロ、レボフロキサシン、ケトプロフェン、ナゾネックス、芍薬甘草湯、エポエチンアルファ BS
経過	：	2016/02/08　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/02/29　KHK7580 2 mg へ増量 2016/07/05　有害事象発現 2016/09/05　有害事象転帰確認（未回復）
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長、5.3.5.1-2 9.5.1.6.2 項における 1）～5）の以外の医学的に重大な状態
重症度	：	高度
治験薬の処置	：	変更せず
対策としてとられた処置	：	なし
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	治験開始前より指摘されており試験開始 1 年前の CT 上は悪性は否定的な診断であったが、組織等の確定診断はつけていない。今回増大傾向あるが、治験開始前より存在した腫瘤の為、因果関係はないと考える。

＜2016/11/17 追記＞
2016/09/15 に肝生検を施行した結果、胆管癌と診断された。

（11）被験者番号：010-09

有害事象名	：	血管形成（透析シャント機能低下による PTA）
投与群	：	KRN1493
性別	：	男性
年齢	：	56 歳（同意取得時）
原疾患	：	多発性嚢胞腎
合併症	：	透析シャント機能低下、頚動脈硬化症、鉄欠乏性貧血、胃底腺ポリープ、食道裂孔ヘルニア、結腸憩室症、透析アミロイドーシス、変形性膝関節症、変形性腰椎症、便秘症、高リン血症、腎性貧血、高カリウム血症、高尿酸血症、高血圧症、不安症、鼠径ヘルニア、下痢症、腎性骨ジストロフィー、表層性胃炎
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 キックリン、ホスレノール、マキサカルシトール その他 アムロジピン、アモバン、エポエチンアルファ BS、カンデサルタン、ガスモチン、テプレノン、デパス、パリエット、フェジン、プルゼニド、メインテート、タミフル、モサプリドクエン酸塩、生理食塩液
経過	：	2016/03/14 KRN1493 25 mg 投与開始 2016/04/04 KRN1493 50 mg へ増量 2016/04/25 KRN1493 75 mg へ増量 2016/08/25 有害事象発現 2016/08/26 有害事象転帰確認（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
対策としてとられた処置	：	PTA 施行、他剤使用
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	以前より透析シャント狭窄にて 3 か月～1 年間隔で PTA を繰り返している。今回は徐々に狭窄を認め PTA 施行の運びとなったが、前回から 6 か月経過しており、また狭窄部位も前回と同じ部位であることから自然経過で生じた可能性あり、因果関係はないと考える。

（12）被験者番号：011-04

有害事象名	：	うっ血性心不全（うっ血性心不全）
投与群	：	KRN1493
性別	：	男性
年齢	：	62 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	糖尿病、腎性貧血、高血圧症、高リン血症、不安定狭心症、難治性逆流性食道炎、体幹皮膚そう痒症、糖尿病性末梢神経障害性疼痛、糖尿病性末梢神経障害、便秘症、緑内障、白内障

既往歴 : なし
併用薬 : 併用制限薬
カルタン
その他
アジルバ、エクア、キネダック、コンプラビン、ニフラン、ネスプ、ノルバスク、パリエット、ビ・シフロール、ピコスルファート Na、ブロナック、リリカ、レミッチ、パブロンゴールド A、アイファガン、フェジン、コンタックせきどめ ST、ゾルピデム酒石酸塩、アダラート、レスタミン、PL、トラネキサム酸、バナン、ムコダイン、メジコン、ロキソニン
経過 : 2015/12/14 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/01/21～休薬
2016/02/01 KRN1493 25 mg 投与再開
2016/03/10～休薬
2016/03/28 KRN1493 25 mg 投与再開
2016/04/25 KRN1493 12.5 mg へ減量
2016/05/16 KRN1493 25 mg へ増量
2016/06/04 有害事象発現
2016/06/06 ～休薬
2016/06/21 有害事象転帰確認（消失・回復）
2016/07/04 治験中止
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 : 休薬
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） : 基礎体重を下げていたが、血圧低下があり除水ができなかったことによる溢水のため。

（13）被験者番号：011-06

有害事象名 : 胃腸炎（急性胃腸炎）
投与群 : KHK7580
性別 : 男性
年齢 : 72 歳（同意取得時）
原疾患 : その他（不明）
合併症 : 高血圧症、腎性貧血、慢性胃炎、下肢閉塞性動脈硬化症、高リン血症、虚血性心疾患、高カリウム血症、冠動脈狭窄症、感冒、難治性逆流性食道炎、肘関節穿刺部痂皮形成、透析穿刺部掻痒感、白癬
既往歴 : なし
併用薬 : 併用制限薬
キックリン、ワンアルファ、沈降炭酸カルシウム
その他
SP トローチ、アズノール、アーチスト、エンピナース・P、クラリス、タケルダ、パナルジン、プロペト、ミルセラ、ムコスタ、ムコダイン、メジコン、ルリコン、レスタミン、フェジン、ミカルディス
経過 : 2015/12/08 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/01/12 KHK7580 2 mg へ増量
2016/03/29 KHK7580 3 mg へ増量

2016/04/01　有害事象発現
2016/04/07　有害事象転帰確認（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 : 軽度
治験薬の処置 : 変更せず
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） : 偶発的な感染により、治験薬服薬継続中に回復している為関連なし。

（14）被験者番号：012-10

有害事象名 : 白内障手術（白内障に対するレンズ挿入術）、携行式腹膜カテーテル除去（腹膜透析カテーテル抜去のための入院）、硝子体出血（右硝子体出血に対する硝子体手術）
投与群 : KRN1493
性別 : 男性
年齢 : 46 歳（同意取得時）
原疾患 : 糖尿病性腎症
合併症 : 高血圧症、睡眠時無呼吸症候群（2013/09～）、高リン血症、高尿酸血症、アレルギー性鼻炎、カルニチン欠乏症、両下肢筋肉痛、閉塞性動脈硬化症、高カリウム血症、腎性貧血、白内障（2016/01/29～）、みぎ硝子体出血（2016/01/29～）、高脂血症、糖尿病
既往歴 : なし
併用薬 : 「白内障手術」及び「硝子体出血」発現日前日まで
　併用制限薬
　　キックリン、ホスレノール、リオナ
　その他
　　アダラート、アルドメット、アレグラ、エポエチンアルファ、エルカルチン FF、オメプラール、カルデナリン、シングレア、トラゼンタ、ノボラピッド、フェブリク、プラビックス、ミカルディス、ランタス、ロキソプロフェン Na、ビオスリー、セファクロル
　発現日以降、「携行式腹膜カテーテル除去」発現日前日まで
　その他
　　ガチフロ、ジクロスターPF、ミドリン P、リノロサール、ロトリガ
経過 : 2016/04/19　KRN1493 25 mg 投与開始
2016/06/19　「白内障手術」、「硝子体出血」発現
2016/06/28～休薬
2016/06/30　「白内障手術」、「硝子体出血」転帰確認（消失・回復）
2016/07/05　KRN1493 25 mg 投与再開
2016/08/16　「携行式腹膜カテーテル除去」発現
2016/08/22　「携行式腹膜カテーテル除去」転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : いずれも入院又は入院期間の延長
重症度 : いずれも軽度
治験薬の処置 : 白内障手術、硝子体出血：いずれも休薬
携行式腹膜カテーテル除去：変更せず

対策としてとられた処置 : 白内障手術、硝子体出血：他剤使用
携行式腹膜カテーテル除去：なし
因果関係 : いずれも関連なし
医師コメント（eCRF） : 白内障、硝子体出血：治験参加以前より認められており、治験薬との因果関係は否定できる。
腹膜透析カテーテル抜去：腹膜透析カテーテル抜去術のための入院であり、治験薬との因果関係は否定できる。

（15）被験者番号：013-02

有害事象名 : 肺水腫（肺水腫）
投与群 : KRN1493
性別 : 女性
年齢 : 69 歳（同意取得時）
原疾患 : 糖尿病性腎症
合併症 : 糖尿病、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、高血圧症、高リン血症、骨粗鬆症、透析時低血圧、便秘症、慢性胃炎、高コレステロール血症、心筋梗塞後狭心症、腰部脊柱管狭窄症、変形性肩関節症、変形性両膝関節症、徐脈性不整脈、腰椎症、右母指手根関節症、右手首関節周囲炎、皮脂欠乏症、右母指関節亜脱臼、アレルギー性鼻炎、難治性口内炎、胃潰瘍、びらん性胃炎、下痢症、爪白癬、両踵骨棘、変形性手関節症
既往歴 : 左白内障、右白内障、右第 2 指ばね指、腎癌、急性心筋梗塞、子宮筋腫
併用薬 : 併用制限薬
カルタン、ロカルトロール、沈降炭酸カルシウム
その他
インテバン、ガストローム、セレコックス、ネキシウム、ノルバスク、バイアスピリン、ブロプレス、ベイスン、リピトール、ロキソニン、ピーエイ、メジコン、アレグラ、ムコソルバン、ムコダイン、ネスプ
経過 : 2015/12/21　KRN1493 25 mg 投与開始
2016/01/11　KRN1493 50 mg へ増量
2016/02/03～休薬
2016/02/15　KRN1493 25 mg 投与再開
2016/03/07　KRN1493 50 mg へ増量
2016/03/27　有害事象発現
2016/03/28～休薬
2016/04/01　有害事象転帰確認（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 : 休薬
対策としてとられた処置 : 酸素吸入
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 慢性腎不全の影響により溢水状態となり、その影響で肺水腫となったため、治験薬との因果関係はなしと判断した。

（16）被験者番号：014-07

有害事象名 : 腹水（腹水貯留）
投与群 : KRN1493

性別	：	女性
年齢	：	72 歳（同意取得時）
原疾患	：	多発性嚢胞腎
合併症	：	高血圧症、高リン血症、便秘症、骨粗鬆症、むずむず足症候群、多発性肝嚢胞、第 3 腰椎すべり症、慢性硬膜下血腫後、白内障、高カリウム血症、透析時低血圧症、腎性貧血、カルニチン欠乏症、下肢痙攣
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、カルタン、キックリン、ピートル その他 D-ソルビトール、アダラート、ウルソ、エポジン、エルカルチン FF、エルシトニン、オルメテック、ケイキサレート、セロケン、プルゼニド、ミカルディス、リズミック、リボトリール
経過	：	2016/03/29　KRN1493 25 mg 投与開始 2016/04/19　KRN1493 50 mg へ増量 2016/05/17　KRN1493 75 mg へ増量 2016/05/17　有害事象発現 2016/05/20～休薬 2016/05/30　治験中止 2016/06/09　有害事象転帰確認（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	：	中止
対策としてとられた処置	：	他剤使用
因果関係	：	関連あり
医師コメント（SAE 報告書）	：	治験薬の中止後に症状改善しており、治験薬との因果関係は否定できない。

（17）被験者番号：015-01

有害事象名	：	喘息（喘息発作）
投与群	：	KHK7580
性別	：	男性
年齢	：	65 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	透析皮膚そう痒症、気管支喘息、腎性貧血、高血圧症、高尿酸血症、皮脂欠乏性湿疹、表在性毛包炎、高カリウム血症、高リン血症、下肢ケイレン、花粉症、下肢静止不能症候群
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、カルチコール、ホスレノール、沈降炭酸カルシウム その他 アクアチム、アダラート、アーガメイト、エクラー、カルデナリン、ザイロリック、ネオファーゲン、ヒルドイド、ペンレス、メプチン、レスタミン、レミッチ、ホクナリン、ビ・シフロール、ネオフィリン、ビソルボン、ラクテック、龍角散
経過	：	2016/01/25　KHK7580 2 mg 投与開始

2016/02/15　KHK7580 3 mg へ増量
2016/03/07　KHK7580 4 mg へ増量
2016/03/21　有害事象発現
2016/03/22　有害事象転帰確認（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
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） : 以前より頻発していた

（18）被験者番号：017-01

有害事象名 : 急性心不全（慢性心不全急性増悪）、心筋虚血（虚血性心疾患の疑い）
投与群 : KRN1493
性別 : 男性
年齢 : 67 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、高尿酸血症、慢性心不全、腎性貧血（2012～）、不眠症（2012～）、高リン血症（2012～）、皮膚そう痒症（2012～）、カルニチン欠乏症（2014～）、腰痛症、虚血性腸炎（2015～）、花粉症、頭部毛包炎（2013～）、陳旧性ラクナ梗塞、脂質異常症
既往歴 : 白内障（2013 治癒（手術））、ばね指（2013/03 治癒（手術））、下痢症（2015/05 治癒）、糖尿病性網膜症（2012 治癒（手術））
併用薬 : 「急性心不全」発現日前日まで
併用制限薬
ホスレノール、沈降炭酸カルシウム
その他
アトルバスタチン、アムロジン、アーチスト、エルカルチン FF、セイブル、ネシーナ、バイアスピリン、ファモチジン、フェジン、ブロチゾラム、ミカルディス、ミルセラ
発現日以降、「心筋虚血」発現日前日まで
その他
液化酸素、リンデロン V、エフィエント
経過 : 2015/12/15　KRN1493 25 mg 投与開始
2016/01/05　「急性心不全」発現
2016/01/19　「急性心不全」転帰確認（消失・回復）
2016/04/19　「心筋虚血」発現
2016/04/21　「心筋虚血」転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : いずれも入院又は入院期間の延長
重症度 : 急性心不全：高度
心筋虚血：軽度
治験薬の処置 : いずれも変更せず
対策としてとられた処置 : 急性心不全：連日透析、他剤使用
心筋虚血：心臓カテーテル検査、他剤使用

因果関係	：	いずれも関連なし
医師コメント（eCRF）	：	急性心不全：持続した溢水状態により、合併症である慢性心不全が悪化したものであり、治験薬との因果関係はない。 心筋虚血：合併症（慢性心不全）の範囲内であり、治験薬投与前と比較し、悪化していないため治験薬との因果関係はない

（19）被験者番号：018-02

有害事象名	：	適用部位膿瘍（皮下組織膿瘍（シャント部））、静脈出血（右上肢静脈出血）
投与群	：	KRN1493
性別	：	男性
年齢	：	62 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	高血圧症、高カリウム血症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、高リン血症、不眠症便秘症、皮膚そう痒症、高尿酸血症、透析低血圧症、逆流性食道炎、十二指腸ポリープ、胃ポリープ、慢性胃炎、のう胞を伴う萎縮腎、肝のう胞、胆のうポリープ、胆石、下肢けいれん、腰部脊柱管狭窄症、変形性膝関節症（左膝）、変形性腰椎症、頸髄症、腎結石（左腎）、爪白癬（右第 1 趾）
既往歴	：	皮膚皮下腫瘍（2015/04 治癒（手術））
併用薬	：	「静脈出血」発現日前日まで 併用制限薬 オキサロール、フォスブロック、沈降炭酸カルシウム その他 D-ソルビトール、PL、アロプリノール、アーガメイト、オパルモン、カンフル、グルコリン S、セルテクト、セルベックス、セレコックス、ゾルピデム、チモール、ネキシウム、ネスプ、ハッカ油、バイアスピリン、フェジン、ボルタレン、モサプリドクエン酸塩、レスタミン、レバミピド、l-メントール、テプレノン、ランソプラゾール 発現日以降、「適用部位膿瘍」発現日前日まで その他 サイトテック、ゲンタマイシン硫酸塩、セフトリアキソン Na、ペンタジン、ミルセラ、ジクロフェナクナトリウム、アズノール、強力ポステリザン、イソジン、ヒルドイド、クラリス、アンブロキソール塩酸塩
経過	：	2015/12/07　KRN1493 25 mg 投与開始 2015/12/21　「静脈出血」発現 2015/12/28～休薬 2016/01/26　「静脈出血」転帰確認（消失・回復） 2016/02/01　KRN1493 12.5 mg 投与再開 2016/03/02　「適用部位膿瘍」発現 2016/03/17　「適用部位腫瘍」転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	：	いずれも入院又は入院期間の延長
重症度	：	いずれも中等度
治験薬の処置	：	いずれも変更せず
対策としてとられた処置	：	静脈出血：圧迫止血、血管結紮術、血腫除去、他剤使用 適用部位腫瘍：穿刺排膿、デブリードマン+洗浄実施、他剤使用
因果関係	：	いずれも関連なし
医師コメント（eCRF）	：	静脈出血：静脈が細く透析の血流が負担となり発現した事象と考えられるため 適用部位腫瘍：偶発的な感染性の事象

（20）被験者番号：022-03

有害事象名 ： 白内障（左白内障の悪化）
投与群 ： KHK7580
性別 ： 男性
年齢 ： 63 歳（同意取得時）
原疾患 ： 糖尿病性腎症
合併症 ： 高血圧症（1999/06/23～）、狭心症（1999/07/01～）、糖尿病性網膜症（2015/07/01～）、右続発性緑内障（2004/06/23～）、脳（右視床）出血（2015/07/17～）、骨粗鬆症（1999/07/06～）、鉄欠乏性貧血（2000/07/01～）、便秘症（2007/08/18～）、高リン血症（2011/01/14～）、慢性胃炎（1999/07/01～）、透析時低血圧（2009/06/01～）、僧房弁閉鎖不全（2015/09/22～）、シャント不全（2015/06/16～）、白内障（1996～）、両側多発性のう胞腎（2014/04～）、糖尿病
既往歴 ： 褐色細胞腫（1996/02/07 治癒（手術））、シリコンオイル眼除去（2004/06/23 手術）、腎のう胞内感染（2014/05）
併用薬 ： 併用制限薬
アルファカルシドール、フォスブロック、アスパラ CA
その他
アムロジピン、オルメテック、カルベジロール、ガスリック D、キサラタン、テネリア、ネスプ、ピトス、ブスコパン、ベガモックス、ラジレス、リズミック、ビーソフテン、フェジン、ファモチジン
経過 ： 2015/12/14　KHK7580 2 mg 投与開始
2016/02/06～休薬
2016/02/22　KHK7580 1 mg 投与再開
2016/03/14　KHK7580 2 mg へ増量
2016/03/18　有害事象発現
2016/04/09～休薬
2016/04/25　KHK7580 1 mg 投与再開
2016/05/16　KHK7580 2 mg へ増量
2016/07/11　有害事象転帰確認（軽快）
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
対策としてとられた処置 ： 2016/05/18 入院、2016/05/19 手術、他剤使用
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（eCRF） ： 合併症の経年変化であり本治験薬の作用機序からも関連は否定できる

（21）被験者番号：022-11

有害事象名 ： 肝嚢胞感染（肝のう胞感染）、脊椎圧迫骨折（第 3 腰椎圧迫骨折）
投与群 ： KHK7580
性別 ： 女性
年齢 ： 63 歳（同意取得時）
原疾患 ： 多発性嚢胞腎
合併症 ： 高血圧症（2010/08～）、腰痛症（2015/05～）、慢性胃炎（2012/11～）、高カリウム血症（2011/08～）、透析低血圧症（2011/03～）、甲状腺腫、再発性逆流性食道炎（2011/01～）、高尿酸血症（2010/12～）、便秘症（2010/11～）、

慢性蕁麻疹（2010/10～）、下肢静止不能症候群（2010/10～）、鉄欠乏性貧血（2010/08～）、高リン血症（2010/08～）、アレルギー性鼻炎（2010/10～）、発作性心房細動（2015/02～）、腎性貧血（2010/08～）、大動脈弁閉鎖不全（2010/09～）、僧帽弁閉鎖不全（2014/10～）、三尖弁閉鎖不全（2013/06～）、シャント狭窄（2015/04～）、骨粗鬆症（2010/08～）、症候性てんかん（2010/08～）、過敏性腸症候群（2013/07～）、高カルシウム血症（2011/05～）

既往歴 : 子宮筋腫（1996 子宮全摘出）、右中大脳動脈瘤（2015/02 手術）、偽膜性腸炎（2011/03 治癒）、トリコモナス症（2011/03）

併用薬 : 「脊椎圧迫骨折」発現日前日まで
併用制限薬
フォスブロック
その他
オルメテック、カルベジロール、ケイキサレート、コロネル、シルニジピン、セルテクト、バイアスピリン、ビ・シフロール、フェジン、フェブリク、ミルセラ、モーラス、ラシックス、ラジレス、ランソプラゾール、リボトリール、ロキソプロフェン Na
発現日以降、「肝嚢胞感染」発現日前日まで
併用制限薬
レナジェル
その他
アーチスト、コロネル、トラマール、ナウゼリン、ノルスパン、ゼポラス、メキタジン

経過 : 2016/03/21 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/04/11 KHK7580 2 mg へ増量
2016/05/16 「脊椎圧迫骨折」発現
2016/05/31 「肝嚢胞感染」発現、治験中止
「脊椎圧迫骨折」転帰確認（未回復）
「肝嚢胞感染」転帰確認（未回復）

重篤と判断した理由 : いずれも入院又は入院期間の延長

重症度 : 脊椎圧迫骨折：中等度
肝嚢胞感染：高度

治験薬の処置 : 脊椎圧迫骨折：変更せず
肝嚢胞感染：中止

対策としてとられた処置 : 脊椎圧迫骨折：他剤使用
肝嚢胞感染：なし

因果関係 : いずれも関連なし

医師コメント（eCRF） : 脊椎圧迫骨折：本事象は骨粗鬆症患者の日常動作時に腰部に負荷が掛かり発現したものであり、本治験薬の作用機序からも関連は否定できる。
肝嚢胞感染：本事象は血液透析患者には起こり得る事象として知られており、本治験薬の作用機序から因果関係は否定できる。

（22）被験者番号：023-01

有害事象名 : 膝蓋骨骨折（左膝蓋骨骨折）

投与群 : KHK7580

性別 : 女性

年齢 : 68 歳（同意取得時）

原疾患 : 多発性嚢胞腎

合併症 : 腎性貧血、高カリウム血症、胆のうポリープ、心肥大、不整脈、高血圧、便

秘症、慢性胃炎、右肩部痛、高りん酸血症、アレルギー性皮膚炎、頭部脱毛症、白癬、頭部尋常性ざ瘡、両足底角化症、腰部脊柱管狭窄症、脳動脈瘤、末梢循環不全、乾性角結膜炎、うっ血性心不全

既往歴 : なし

併用薬 : 併用制限薬
アルファカルシドール、ホスレノール、レナジェル
その他
アクアチム、アーガメイト、エポジン、カロナール、クレナフィン、サンリズム、セファランチン、ヒアレイン、ピコスルファートナトリウム、ファモチジン、フェキソフェナジン塩酸塩、モーラス、ユベラ、ヨクイニン、リンデロン VG、SP トローチ、メジコン、タミフル、カルボシステイン

経過 : 2016/01/18 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/02/08 KHK7580 2 mg へ増量
2016/02/17 有害事象発現
2016/02/20 有害事象転帰確認（未回復）、治験中止

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : 高度

治験薬の処置 : 中止

対策としてとられた処置 : 手術

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : 躓いて転倒した際の受傷

（23）被験者番号：024-01

有害事象名 : 硝子体混濁（遷延する右硝子体出血による混濁）

投与群 : KRN1493

性別 : 女性

年齢 : 71 歳（同意取得時）

原疾患 : 慢性糸球体腎炎

合併症 : 腎性貧血、高血圧症、不眠症、鉄欠乏性貧血、便秘症、高リン酸血症、腎性骨ジストロフィー、アレルギー性鼻炎、逆流性食道炎、右肩関節症、歯根炎、右硝子体出血（網膜出血）、腰部脊柱管狭窄症

既往歴 : 皮膚そう痒症、腰痛症、白内障

併用薬 : 併用制限薬
アルファカルシドール、アルミ、ホスレノール、レナジェル
その他
アジルバ、アーチスト、グリセノン、スベニールディスポ、センノシド、ドレニゾン、ネスプ、パリエット、ビオフェルミン、フェジン、ユーロジン、リリカ、ベガモックス

経過 : 2016/01/18 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/02/15 KRN1493 50 mg へ増量
2016/06/02 有害事象発現
2016/06/03 有害事象転帰確認（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 : 軽度

治験薬の処置 : 変更せず
対策としてとられた処置 : 右硝子体茎顕微鏡下離断術、他剤使用
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 治験以前から継続するものであるため。

（24）被験者番号：025-02

有害事象名 : 肺水腫（肺水腫（肺水貯留））
投与群 : KHK7580
性別 : 男性
年齢 : 71 歳（同意取得時）
原疾患 : 糖尿病性腎症
合併症 : 糖尿病、高血圧、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、高リン血症、高カリウム血症、高尿酸血症、高カルシウム血症、掻痒症、不眠症、便秘症、閉塞性動脈硬化症、糖尿病性網膜症、両副腎萎縮、内頚動脈狭窄症、深在性真菌症、前縦隔腫瘍、腰痛、肩痛、花粉症、腎嚢胞、下肢筋痙攣、逆流性食道炎、肋間神経痛
既往歴 : 腹膜炎、多発性脳梗塞
併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、カルフィーナ、沈降炭酸カルシウム
その他
アイドロイチン、アムロジン、イトラート、ウルソデオキシコール酸、エポジン、クロピドグレル、グリクラジド、トラゼンタ、トリクロルメチアジド、ニフェジピン、バイアスピリン、フロセミド、ミカルディス、ランソプラゾール、塩化ナトリウム、MS 温シップ、アドフィード、グルベス、イトラコナゾール
経過 : 2015/12/21 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/01/27～休薬
2016/05/09 有害事象発現
2016/05/23 有害事象転帰確認（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 : 高度
治験薬の処置 : 変更せず
対策としてとられた処置 : 酸素投与を行い血液透析で追加除水を行った
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 2016/5/9 の時点では透析患者特有の合併症の可能性が大きい

（25）被験者番号：025-03

有害事象名 : シャント感染（透析シャント感染）
投与群 : KRN1493
性別 : 女性
年齢 : 68 歳（同意取得時）
原疾患 : 慢性糸球体腎炎
合併症 : 高血圧、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、高リン血症、高尿酸血症、高カルシウム

血症、掻痒症、不眠症、便秘症、閉塞性動脈硬化症、左腎萎縮、左腎嚢胞、腰部脊柱管狭窄症、腰椎すべり症、B 型肝炎、右片麻痺、胆石、透析時低血圧症、下肢筋痙攣

既往歴 : 右腎腫瘍、左視床出血

併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、フォスブロック、ホスレノール
その他
アムロジピン、アローゼン、エポジン、オイラックス、カンデサルタン、リドメックス、ロゼレム、塩化ナトリウム、l-メントール、オメプラゾール、アドフィード、ランソプラゾール、ジスロマック、ネオステリングリーン

経過 : 2016/02/08 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/02/29 KRN1493 50 mg へ増量
2016/03/21 KRN1493 75 mg へ増量
2016/06/08 有害事象発現
2016/07/29 有害事象転帰確認（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

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） : 透析患者固有のシャントの感染である。

（26）被験者番号：027-01

有害事象名 : シャント狭窄（透析シャント再狭窄）

投与群 : KRN1493

性別 : 男性

年齢 : 65 歳（同意取得時）

原疾患 : 慢性糸球体腎炎（IgA 腎症）

合併症 : 高リン酸塩血症、高脂血症、高血圧症、高尿酸血症、腎性貧血、不眠症、鉄欠乏性貧血、逆流性食道炎、高カリウム血症、皮膚掻痒症、慢性胃炎、胆石症、腎嚢胞、慢性副鼻腔炎、左前腕筋肉痛、肩関節周囲炎、アレルギー性結膜炎、皮脂欠乏症、透析シャント狭窄、腰痛症、右第二指ばね指

既往歴 : 右膝関節痛、左中指ばね指

併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、ホスレノール
その他
アゼルニジピン、アトルバスタチン、カルベジロール、セルタッチ、タリオン、ハルシオン、ミカムロ、ミノフィット、ランソプラゾール、レバミピド、ボルタレン、ピーエイ、ケベラ、ニフェランタン、セフジトレンピボキシル、ロメフロン、C-チステン、ジェニナック、レミッチ、ウレパール、リンデロン DP、ネスプ

経過 : 2015/12/15 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/01/12 KRN1493 50 mg へ増量
2016/02/02 KRN1493 75 mg へ増量
2016/02/23 KRN1493 100 mg へ増量
2016/04/16 有害事象発現

2016/04/28　有害事象転帰確認（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	：	軽度
治験薬の処置	：	変更せず
対策としてとられた処置	：	透析シャントに対する PTA
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	元々治験薬投与開始前からシャント狭窄を繰り返しており、本事象についても経過から治験薬により悪化したとも考えにくいため、治験薬との因果関係については否定できると判断する。

（27）被験者番号：028-11

有害事象名	：	節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）（節外性濾胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織リンパ腫）
投与群	：	KHK7580
性別	：	男性
年齢	：	70 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	高血圧、腎性貧血、高リン血症、高尿酸血症、肝嚢胞、低カルシウム血症、腰痛症、胆嚢ポリープ、胆嚢結石
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 カルタン、ワンアルファ、ホスレノール その他 アテレック、ウラリット-U、コメリアン、ネスプ、フェブリク、ベネシッド、ロキソニン
経過	：	2016/03/14　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/06/15　有害事象発現 2016/10/10　有害事象転帰確認（未回復）
重篤と判断した理由	：	5.3.5.1-2 9.5.1.6.2 項における 1）～5）の以外の医学的に重大な状態
重症度	：	軽度
治験薬の処置	：	変更せず
対策としてとられた処置	：	なし
因果関係	：	どちらとも言えない
医師コメント（SAE 報告書）	：	治験薬投与後 3 ヵ月で触知できるほど腫大することは考えにくく因果関係は否定的であるが、治験薬服薬中の発現であり、完全に否定することはできない。因果関係は否定できないと判断。

（28）被験者番号：029-10

有害事象名	：	頭位性回転性めまい（頭位変換性めまい）
投与群	：	KHK7580
性別	：	女性
年齢	：	54 歳（同意取得時）

原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	難治性逆流性食道炎、便秘症、高カリウム血症、高リン酸血症（2008～）、高血圧症、皮膚掻痒症（2014～）、腎性貧血、頭痛（2009～）、腰痛症（2009～）、高脂血症、頸肩腕症候群（2010～）
既往歴	：	鉄欠乏性貧血（2014 治癒）
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、ホスレノール、リオナ その他 アジルバ、アリナミン F、アレグラ、エポエチンアルファ BS、オメプラール、ケイキサレート、センナリド、ノルバスク、プレラン、ミノフィット、レミッチ、ボルタレン、ミオナール、アルドメット
経過	：	2016/02/29　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/03/21　KHK7580 2 mg へ増量 2016/04/11　KHK7580 3 mg へ増量 2016/04/14　有害事象発現 2016/05/09　有害事象転帰確認（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
対策としてとられた処置	：	他剤使用
因果関係	：	関連あり
医師コメント（SAE 報告書）	：	治験薬投与から約 1 か月とあまり経過していないこと、また他に考えられる要因もないことから因果関係は否定しきれず、関連ありと判断した。

（29）被験者番号：029-13

有害事象名	：	肝膿瘍（肝膿瘍）
投与群	：	KHK7580
性別	：	男性
年齢	：	53 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、不眠症、高脂血症、陳旧性脳梗塞、ビタミン欠乏症、頚肩腕症候群、難治性逆流性食道炎、高リン酸血症、便秘症、糖尿病性末梢神経障害、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、両単純糖尿病網膜症、花粉症、足白癬
既往歴	：	湿疹、老人性乾皮症、皮脂欠乏症、足底角化症
併用薬	：	併用制限薬 レナジェル、ワンアルファ その他 アムロジピン、カルデナリン、カルベジロール、カルボシステイン、クレストール、クロピドグレル、グルファスト、シグマビタン、セイブル、センノシド、チザニジン、テプレノン、トラムセット、ネキシウム、フロセミド、マイスリー、ミカルディス、リリカ、ロキソニン、ロキソプロフェン Na、グルベス、フルメトロン、ドキサゾシン、PL、サリチル酸ワセリン、サンコバ、メンタックス、フェジン、エポエチンアルファ BS、アモキシシリン、スミルスチック、テネリア、ゲンタシン
経過	：	2016/03/07　KHK7580 1 mg 投与開始

2016/03/28　KHK7580 2 mg へ増量
2016/06/13　KHK7580 3 mg へ増量
2016/06/27　KHK7580 2 mg へ減量
2016/07/18　KHK7580 3 mg へ増量
2016/08/15　KHK7580 4 mg へ増量
2016/08/19　有害事象発現
2016/09/05　KHK7580 3 mg へ減量
2016/09/15～休薬
2016/10/03　有害事象転帰確認（未回復）

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : 高度
治験薬の処置 : 休薬
対策としてとられた処置 : 他剤使用
因果関係 : どちらとも言えない
医師コメント（SAE 報告書） : 治験薬投与中に発現した事象であり、完全に因果関係を否定することができないため、因果関係は否定できないとした。

（30）被験者番号：030-01

有害事象名 : シャント狭窄（内シャント狭窄）
投与群 : KHK7580
性別 : 女性
年齢 : 48 歳（同意取得時）
原疾患 : 腎硬化症
合併症 : 糖尿病、高血圧症、脂質異常症、高尿酸血症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、高リン血症、萎縮性胃炎、胃ポリープ、脾腫、胆石、胆嚢ポリープ、左卵巣嚢腫、右漿液性嚢胞腺腫、子宮頸部ナボット嚢胞、両眼核性白内障、肩関節痛症、皮膚掻痒症、花粉症、血管痛
既往歴 : なし
併用薬 : 併用制限薬
ホスレノール、ロカルトロール、沈降炭酸カルシウム
その他
トラゼンタ、ネキシウム、ネスプ、ビソプロロールフマル酸塩、フェブリク、ボグリボース、レスタミン、ロトリガ、フェジン、フェキソフェナジン塩酸塩、ゼスラン、白色ワセリン、セフジニル、ポビドンヨード、ロキソニン、レバミピド、ポララミン
経過 : 2016/01/18　KHK7580 1 mg 投与開始
2016/02/08　KHK7580 2 mg へ増量
2016/03/14　KHK7580 3 mg へ増量
2016/04/04　KHK7580 4 mg へ増量
2016/04/25　KHK7580 5 mg へ増量
2016/06/06　KHK7580 6 mg へ増量
2016/07/21　有害事象発現、転帰確認（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 : 軽度
治験薬の処置 : 変更せず

対策としてとられた処置 : PTA
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 自然経過によるもの

（31）被験者番号：030-02

有害事象名 : 虚血性大腸炎（虚血性腸炎）
投与群 : KHK7580
性別 : 男性
年齢 : 55 歳（同意取得時）
原疾患 : 多発性嚢胞腎
合併症 : 逆流性食道炎、慢性胃炎、拡張型心筋症、腎性貧血、高尿酸血症、高血圧症、高リン血症、高カリウム血症、白内障、レイノー症候群、アレルギー性結膜炎、花粉症、大腸憩室、肝嚢胞、多発性腎嚢胞、S 状結腸ポリープ、血管痛、便秘症、鉄欠乏性貧血、前立腺肥大症、皮膚掻痒症
既往歴 : 胆石胆嚢炎、左網膜剥離術後、左網膜裂孔、内痔核、頸椎圧迫骨折
併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、ホスレノール、沈降炭酸カルシウム
その他
ケイキサレート、ザジテン、センノシド、ニフェジピン、ネスプ、ヒアレイン、ビソプロロール、ミカルディス、モサプリドクエン酸塩、ランソプラゾール、ヘパリン
経過 : 2016/01/18　KHK7580 1 mg 投与開始
2016/02/08　KHK7580 2 mg へ増量
2016/02/21　有害事象発現
2016/02/22～休薬
2016/03/02　有害事象転帰確認（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 : 休薬
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） : 2015 年 6 月にも同様の症状が発現していたこと。治験開始から 1 か月以上特に症状なく経過していることを考えると治験との因果関係はないと考える。

（32）被験者番号：030-04

有害事象名 : 不整脈（不整脈）
投与群 : KHK7580
性別 : 男性
年齢 : 63 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、狭心症、脂質異常症、便秘症、高リン血症、腎性貧血、慢性胃炎、心房中核欠損症、糖尿病性網膜症、不眠症、皮膚掻痒症、逆流性食道炎、鉄欠乏性貧血、薬物アレルギー（アジルバ）、薬物アレルギー（グ

ルコバイ）、高カリウム血症、花粉症、血管痛
既往歴 : 胃潰瘍、右踵骨骨折
併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、リオナ
その他
オロパタジン塩酸塩、シルニジピン、センノシド、トラゼンタ、ネスプ、バイアスピリン、フロセミド、メシル酸ドキサゾシン
経過 : 2016/01/25 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/03/07 有害事象発現
2016/03/17～休薬
2016/03/25 治験中止
2016/03/28 有害事象転帰確認（未回復）
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 : 中止
対策としてとられた処置 : なし
因果関係 : どちらとも言えない
医師コメント（SAE 報告書） : 不整脈は治験薬投与開始後に発現しているため、因果関係は否定できない。

（33）被験者番号：030-12

有害事象名 : 胆管結石（総胆管結石）
投与群 : KHK7580
性別 : 男性
年齢 : 66 歳（同意取得時）
原疾患 : 慢性糸球体腎炎
合併症 : 高血圧症、心房細動、心室性期外収縮、高尿酸血症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、高リン血症、高カリウム血症、胃ポリープ、白内障、胆石、腎結石、腰部脊柱管狭窄症、逆流性食道炎、甲状腺機能低下症、不眠症、肩関節周囲炎
既往歴 : 十二指腸潰瘍、左手根管症候群、大動脈弁狭窄症
併用薬 : 併用制限薬
沈降炭酸カルシウム、リオナ
その他
カルベジロール、サンリズム、チラーヂン S、ネスプ、バイアスピリン、ユーロジン、ランソプラゾール、レバミピド、ワルファリン K、ワーファリン、エスタゾラム、カロナール、ラックビー、セフジニル
経過 : 2016/03/28 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/05/02 KHK7580 2 mg へ増量
2016/09/17～休薬
2016/10/03 KHK7580 1 mg 投与再開、有害事象発現
2016/10/12～休薬
2016/10/20 治験中止
2016/11/09 有害事象転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : 高度

治験薬の処置 : 中止
対策としてとられた処置 : EST、ERBD、他剤投与
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 合併症 胆石の自然経過によるもの

（34）被験者番号：031-05

有害事象名 : 急性心不全（急性心不全）、狭心症（狭心症の悪化）、心筋虚血（虚血性心疾患）
投与群 : KHK7580
性別 : 男性
年齢 : 75 歳（同意取得時）
原疾患 : 糖尿病性腎症
合併症 : 高血圧症、糖尿病、鉄欠乏性貧血、腎性貧血、狭心症、高リン血症、高尿酸血症、左前腕痛、閉塞性動脈硬化症、逆流性食道炎、高カリウム血症、皮脂欠乏症、腰痛症、両眼白内障、糖尿病性網膜症、大腸ポリープ、慢性心不全、開放隅角緑内障
既往歴 : 両眼網膜剥離、急性冠症候群
併用薬 : 「急性心不全」発現日前日まで
　併用制限薬
　　カルシトリオール、カルタン、ホスレノール
　その他
　　アダラート、アルメタ、アーチスト、エポエチン α、オパルモン、オルメテック、カルデナリン、キサラタン、ザイロリック、タケプロン、トルソプト、バイアスピリン、ヒューマリン N、フロセミド、プラビックス、プロペト、ペンレス、ユーパッチ
　発現日以降、「狭心症」発現日前日まで
　　新規処方なし
　発現日以降、「心筋虚血」発現日前日まで
　併用制限薬
　　沈降炭酸カルシウム、L-アスパラギン酸 Ca
　その他
　　リバロ、アロプリノール、カルベジロール、ドキサゾシン、ニフェランタン、ピタバスタチン Ca、ランソプラゾール、リマプロストアルファデクス、ネスプ、アルクロメタゾンプロピオンエステル、フェジン
経過 : 2015/12/14　KHK7580 1 mg 投与開始
2016/01/25　「急性心不全」発現
2016/01/28　「狭心症」発現
2016/02/03　「狭心症」転帰確認（消失・回復）
2016/04/25　KHK7580 2 mg へ増量
2016/04/27　「急性心不全」転帰確認（消失・回復）
2016/05/16～休薬
2016/05/30　KHK7580 1 mg 投与再開
2016/06/09　「心筋虚血」発現
2016/06/13　「心筋虚血」転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : いずれも入院又は入院期間の延長
重症度 : 急性心不全：中等度
狭心症：軽度

心筋虚血：軽度

治験薬の処置 ： いずれも変更せず

対策としてとられた処置 ： いずれも PCI

因果関係 ： いずれも関連なし

医師コメント（eCRF） ： 急性心不全：水分の取り過ぎによる肺水腫からの心不全と考えられ治験薬との因果関係なし
狭心症：狭心症の既往がありその悪化と考えられるため治験薬との因果関係なし
心筋虚血：狭心症の合併及び 2016/01/28 にも PCI を実施しており本事象も狭心症による虚血と考えられるため治験薬との因果関係なし

（35）被験者番号：032-05

有害事象名 ： 胆石症（胆石症の悪化）

投与群 ： KRN1493

性別 ： 男性

年齢 ： 64 歳（同意取得時）

原疾患 ： その他（不明）

合併症 ： 糖尿病、高血圧症、高尿酸血症、慢性胃炎、腎性貧血、高リン血症、末梢循環障害、便秘症、白内障、糖尿病性網膜症、慢性膵炎、不整脈、アレルギー性鼻炎、動脈硬化症、胆石症、鉄欠乏性貧血

既往歴 ： 胃潰瘍、脳梗塞、肺炎、右大腿骨折、幽門側胃切除（Billroth-Ⅱ法再建）

併用薬 ： 併用制限薬
カルタン、ホスレノール、ロカルトロール
その他
アダラート、アムロジン、オパルモン、オルメテック、カリーユニ、ザイロリック、ザンタック、セルベックス、ソフティア、ネシーナ、ネスプ、プラビックス、ミニプレス、プルゼニド、インタール、フェジン、シロスタゾール

経過 ： 2015/12/07 KRN1493 25 mg 投与開始
2015/12/28 KRN1493 50 mg へ増量
2016/05/28 有害事象発現
2016/06/06 KRN1493 75 mg へ増量
2016/07/02 有害事象転帰確認（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 ： 軽度

治験薬の処置 ： 変更せず

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） ： 以前から胆石があり、その自然経過と考えたため。

（36）被験者番号：032-08

有害事象名 ： 胆嚢炎（胆のう炎）、胆石症（胆石）

投与群 ： KHK7580

性別	:	男性
年齢	:	69 歳（同意取得時）
原疾患	:	その他（不明）
合併症	:	高血圧症、高リン血症、狭心症、全身掻痒症、脊柱管狭窄症、アレルギー性結膜炎、高尿酸血症、胆のう結石症、痔、脂質異常症、白内障、鉄欠乏性貧血、十二指腸潰瘍
既往歴	:	虫垂炎、メニエール病
併用薬	:	併用制限薬 カルタン、ホスレノール、ロカルトロール その他 アーチスト、ザイロリック、シグマート、ニューロタン、バイアスピリン、パリエット、プラビックス、マーズレン S、リピトール、PL、モーラス、ロキソニン、ヒルドイド、スミルスチック、フェジン
経過	:	2016/01/18　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/02/15　KHK7580 2 mg へ増量 2016/05/16　KHK7580 1 mg へ減量 2016/08/06　「胆嚢炎」、「胆石症」発現 2016/08/24　「胆嚢炎」、「胆石症」転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	:	いずれも入院又は入院期間の延長
重症度	:	いずれも軽度
治験薬の処置	:	いずれも変更せず
対策としてとられた処置	:	他剤使用
因果関係	:	いずれも関連なし
医師コメント（eCRF）	:	胆嚢炎・胆石症：以前から胆石があり、その自然経過と考えたため

（37）被験者番号：033-07

有害事象名	:	腎細胞癌（左腎細胞癌）
投与群	:	KRN1493
性別	:	男性
年齢	:	51 歳（同意取得時）
原疾患	:	慢性糸球体腎炎
合併症	:	高血圧、高リン血症、高カリウム血症、透析時低血圧、掻痒症、腎性貧血、便秘症、骨粗鬆症、心肥大、心拡大、鉄欠乏性貧血、三尖弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症、慢性胃炎、胆嚢ポリープ、腎嚢胞、腎結石、両側慢性中耳炎、腰痛症、胆のう腺筋腫症、大動脈弁閉鎖不全症、左上腕動脈表在化仮性動脈瘤
既往歴	:	虫垂（2015/08/11 手術）、指骨折、血気胸、上部消化管出血（2010/11/22）
併用薬	:	併用制限薬 レナジェル、ワンアルファ、沈降炭酸カルシウム、アスパラ CA その他 アルタット、アルドメット、エポジン、オルメテック、カルブロック、ジクロフェナク Na、ドキサゾシンメシル酸塩、ニフェジピン、フェジン、カルデナリン、ナファモスタット、アデホス、ベタヒスチンメシル
経過	:	2016/02/01　KRN1493 25 mg 投与開始 2016/03/14　KRN1493 50 mg へ増量

2016/04/04～休薬
2016/04/11　KRN1493 25 mg 投与再開
2016/04/27　有害事象発現
2016/07/09～休薬
2016/07/21　治験中止
2016/08/01　有害事象転帰確認（軽快）

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長、5.3.5.1-2 9.5.1.6.2 項における 1）～5）の以外の医学的に重大な状態
重症度 : 高度
治験薬の処置 : 中止
対策としてとられた処置 : 左腎摘出、他剤使用
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 治験薬投与開始以前より発現、増大していた可能性大と考えられ、また、透析腎における嚢胞状病変内から発生した腎細胞癌と考えられるため、治験薬との因果関係は否定できると判断。

（38）被験者番号：034-10

有害事象名 : 肺炎（気管支肺炎）
投与群 : KHK7580
性別 : 男性
年齢 : 58 歳（同意取得時）
原疾患 : 慢性糸球体腎炎
合併症 : 糖尿病、腎性貧血（1997～）、腎性骨症（1997～）、高血圧症（1984～）、皮膚そう痒症（1999～）、高カリウム血症（2007～）、高リン血症（2008～）、高脂血症（2011～）、腎のう胞（2001～）、腰痛症（2003～）、鉄欠乏性貧血（2010～）、心肥大（2010～）、高尿酸血症（2010～）、両萎縮腎（1999～）、う歯（2011～）、透析時低血圧症（2010～）、不眠症（2013～）、逆流性食道炎（2009～）、血栓塞栓症（2013～）、陰部皮膚潰瘍（2014～）、足白癬（2010～）、喘息（1960～）、慢性歯周炎（2007～）、慢性副鼻腔炎（2009～）、睡眠時無呼吸症候群（2013～）、右第 1、3 指、左第 1 指疼痛（2006～）、左上肢シャント狭窄症（2012～）、不整脈（2013 年～）
既往歴 : うっ血性心不全、胆のう萎縮（2011）、陳旧性心筋梗塞（2013 冠動脈バイパス術）、胸膜炎（2007 入院）、意識消失（2009 入院）、左鼻腔腫瘍（2010 手術）、急性心筋梗塞（2013 冠動脈バイパス術）、肋骨骨折（左 5,6 番、右 5,6,7 番）（2014）
併用薬 : 併用制限薬
　オキサロール、ホスレノール、リオナ
その他
　アピドラ、アロプリノール、エクア、グルコバイ、ケラチナミン、ゲンタシン、コニール、ザーネ、タケプロン、バイアスピリン、メインテート、ランタス、リズミック、リバロ、ワーファリン、セフゾン、ロキソニン、メジコン、アメジニウムメチル硫酸塩、テオロング、メトリジン、ブドウ糖、ピーエイ
経過 : 2016/03/07　KHK7580 1 mg 投与開始
2016/03/28　KHK7580 2 mg へ増量
2016/04/18　KHK7580 3 mg へ増量
2016/05/16　KHK7580 4 mg へ増量
2016/06/06　有害事象発現、治験中止

2016/06/29　有害事象転帰確認（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	：	中止
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）	：	細菌感染によるもの

（39）被験者番号：035-03

有害事象名	：	腎癌（右腎癌）
投与群	：	KHK7580
性別	：	男性
年齢	：	66 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	高血圧症、維持治療法の必要な難治性逆流性食道炎、アレルギー性鼻炎、難治性そう痒症、糖尿病、腎性骨胃栄養症、不眠症、慢性湿疹、下肢筋痙攣、腎性貧血、後天性腎嚢胞、アレルギー性結膜炎、両膝関節痛、両肩関節痛、腰痛、爪白癬、腹部膨満、眼精疲労、齲歯、高リン血症、起立性低血圧、食道裂孔ヘルニア、胃潰瘍、十二指腸潰瘍
既往歴	：	扁桃炎術後、鼻中隔湾曲症術後
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、沈降炭酸カルシウム その他 I-メントール、アジルバ、アダラート、アラミスト、エポジン、カルベジロール、クレナフィン、グルファスト、コールタイジン、サンテ FX ネオ、スミルスチック、タケプロン、テネリア、ドプス、ビオスリー配合、フェジン、リボスチン、レスタミン、レミッチ、芍薬甘草湯、キシレステシン TM A
経過	：	2015/12/01　KHK7580 1 mg 投与開始 2015/12/22　KHK7580 2 mg へ増量 2016/02/23　有害事象発現、治験中止 2016/04/15　有害事象転帰確認（未回復）
重篤と判断した理由	：	5.3.5.1-2 9.5.1.6.2 項における 1）～5）の以外の医学的に重大な状態
重症度	：	中等度
治験薬の処置	：	中止
対策としてとられた処置	：	なし
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	本事象は年単位で進行したものと考えられるので治験薬の服用期間が 2 か月であることから因果関係はない。

（40）被験者番号：037-02

有害事象名	：	シャント狭窄（シャント狭窄）
投与群	：	KRN1493

性別	：	男性
年齢	：	49 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	高血圧、高リン血症、高カリウム血症、腎性貧血、腎嚢胞、シャント狭窄、高尿酸血症、逆流性食道炎、食道裂孔ヘルニア、肝血管腫、胃ポリープ、糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、白内障、血精液症、起立性低血圧、背部痛、耳鳴症、歯槽膿漏、腰痛、右耳難聴、血清白血球数低下、血清血小板数低下、末梢動脈硬化症、ばね指
既往歴	：	炎症性粉瘤、炎症性毛巣洞、胃炎
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、ホスレノール、炭カル その他 アムロジピン、シルニジピン、ネスプ、フェジン、ペンレス、メチコバール、ラタノプロスト、ラベプラゾール Na、リズミック、ロキソプロフェン Na、新ルル A ゴールド DX、キシロカイン、ケナコルト-A
経過	：	2016/01/18　KRN1493 25 mg 投与開始 2016/02/08　KRN1493 50 mg へ増量 2016/02/29　KRN1493 75 mg へ増量 2016/03/16～休薬 2016/03/28　KRN1493 62.5 mg 投与再開 2016/06/14　有害事象発現 2016/06/15　有害事象転帰確認（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	：	高度
治験薬の処置	：	変更せず
対策としてとられた処置	：	なし
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	合併症にシャント狭窄があり、繰り返すシャント狭窄の一連の事象

（41）被験者番号：038-05

有害事象名	：	急性胆嚢炎（急性胆嚢炎）、胆嚢炎（胆嚢炎の再燃）
投与群	：	KHK7580
性別	：	女性
年齢	：	67 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、高血圧性心筋症、慢性心不全、高尿酸血症、脂質異常症、足白癬、閉塞性動脈硬化症、大腸憩室、便秘症、慢性胃炎、高リン血症、透析時低血圧症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、皮脂欠乏症、頸椎椎間板ヘルニア、高カリウム血症、過敏性腸症候群、逆流性食道炎、不眠症、レストレスレッグス症候群、変形性膝関節症、胆石症、骨そしょう症、シャント血流障害、脳梗塞後遺症、白内障、緑内障、食道裂孔ヘルニア、胃ポリープ、十二指腸憩室症、大腸ポリープ
既往歴	：	大腸憩室炎、腹膜炎、子宮筋腫、陳旧性脳梗塞、大腸ポリープ（鏡下切除術後）
併用薬	：	「急性胆嚢炎」発現日前日まで

併用制限薬
リオナ、ワンアルファ、カルタン
その他
アロシトール、アーチスト、オルメテック、カリーユニ、ケイキサレート、センノシド、タケプロン、トラゼンタ、ドプス、ネスプ、バイアスピリン、ビーソフテン、プロマック、ポリフル、マグラックス、ラキソベロン、リズミック、リピトール、酸化マグネシウム、ロキソプロフェン Na、イソジン、PL、プレタール
発現日以降、「胆嚢炎」発現日前日まで
併用制限薬
カルシトリオール、沈降炭酸カルシウム
その他
カロナール、スルペラゾン、アトルバスタチン、カルベジロール、ザイロリック、フランドル、ランソプラゾール、アセリオ、ヘパリン Na、アドナ、ウルソデオキシコール、ソリタ、ワイスタール、レボフロキサシン、ファロム

経過 : 2016/03/08 KHK7580 2 mg 投与開始
2016/04/12 KHK7580 3 mg へ増量
2016/06/28 KHK7580 4 mg へ増量
2016/08/02 KHK7580 5 mg へ増量
2016/08/14 「急性胆嚢炎」発現
2016/08/23～休薬
2016/08/26 「急性胆嚢炎」転帰確認（消失・回復）
2016/08/30 KHK7580 5 mg 投与再開、「胆嚢炎」発現
2016/09/09～休薬
2016/10/04 「胆嚢炎」転帰確認（軽快）

重篤と判断した理由 : いずれも入院又は入院期間の延長

重症度 : いずれも高度

治験薬の処置 : いずれも休薬

対策としてとられた処置 : 急性胆嚢炎：経皮肝胆嚢吸引穿刺、ドレーン挿入、他剤使用
胆嚢炎：他剤使用

因果関係 : いずれも関連なし

医師コメント（eCRF） : 急性胆嚢炎：合併症による胆石胆嚢炎と考えられ治験薬との因果関係はないと考える
胆嚢炎：胆石胆嚢炎の再燃と考えられ、治験薬との因果関係は無いと考えられる。

（42）被験者番号：038-07

有害事象名 : 大動脈ステント挿入（腹部大動脈ステント留置術）

投与群 : KRN1493

性別 : 男性

年齢 : 60 歳（同意取得時）

原疾患 : その他（SLE（ループス腎炎））

合併症 : 糖尿病、鉄欠乏性貧血、高血圧症、左室肥大、虚血性心疾患、慢性心不全、慢性閉塞性動脈硬化症、脂質異常症、高尿酸血症、逆流性食道炎、慢性胃炎、皮フそうよう症、高リン血症、不眠症、腎性貧血、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、透析時低血圧症、腰痛症、シャント血流障害、便秘症、胆のうポリープ

既往歴 : 冠動脈血管形成術、副甲状腺全摘術+自家移植、左総腸骨動脈血管形成術、右

大腿動脈血管形成術、急性胃粘膜病変、上部消化管出血

併用薬	:	併用制限薬 カルタン、ホスレノール、ロカルトロール その他 アローゼン、エパデール、カロナール、セルテクト、タケプロン、ナゾネックス、ネスプ、フェブリク、プラビックス、プロサイリン、マイスリー、ムコスタ、メインテート、メバロチン、フェジン
経過	:	2016/03/21 KRN1493 25 mg 投与開始 2016/04/11 KRN1493 50 mg へ増量 2016/05/30 KRN1493 75 mg へ増量 2016/08/12 有害事象発現 2016/08/13 有害事象転帰確認（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	:	高度
治験薬の処置	:	変更せず
対策としてとられた処置	:	ステント留置術
因果関係	:	関連なし
医師コメント（eCRF）	:	合併症からの動脈硬化進行に伴う処置であり、治験薬との因果関係はないと考える。

（43）被験者番号：040-12

有害事象名	:	胃癌（胃がん）
投与群	:	KHK7580
性別	:	男性
年齢	:	66 歳（同意取得時）
原疾患	:	慢性糸球体腎炎
合併症	:	鉄欠乏性貧血、変形性膝関節症、逆流性食道炎、レストレスレッグス症候群、便秘症、肩関節周囲炎、高リン血症、高尿酸血症、高脂血症、未破裂脳動脈瘤、慢性胃炎、花粉症、慢性心不全
既往歴	:	左右気胸、左眼白内障、大腸ポリープ、大腸憩室、膀胱腫瘍、左腎がん
併用薬	:	併用制限薬 アルファロール、カルタン、ホスレノール その他 アロプリノール、エラスチーム、ガスモチン、クラリチン、タケキャブ、バイアスピリン、プロマック、ムコスタ、ラックビー、ロトリガ、フルメトロン、ベガモックス、モーラス、フェロミア、プルゼニド
経過	:	2016/03/22 KHK7580 1 mg 投与開始 2016/06/21 有害事象発現、治験中止 2016/07/12 有害事象転帰確認（未回復）
重篤と判断した理由	:	5.3.5.1-2 9.5.1.6.2 項における 1）～5）の以外の医学的に重大な状態
重症度	:	軽度
治験薬の処置	:	中止
対策としてとられた処置	:	なし
因果関係	:	関連なし

医師コメント（eCRF） ： 慢性胃炎の経過と治験薬の薬理作用から因果関係なしと判断した

（44）被験者番号：043-12

有害事象名 ： シャント閉塞（シャント閉塞）、シャント機能不全（シャント機能低下の悪化）
投与群 ： KHK7580
性別 ： 女性
年齢 ： 76 歳（同意取得時）
原疾患 ： 慢性糸球体腎炎（IgA 腎症）
合併症 ： 高 P 血症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、糖尿病、高脂血症、高血圧症、変形性膝関節症、筋肉痛、便秘症、白癬、皮脂欠乏症、シャント機能低下、高尿酸血症、右足外反母趾
既往歴 ： 胃潰瘍、虫垂炎、うっ血性心不全、B 型肝炎
併用薬 ： 「シャント閉塞」発現日前日まで
併用制限薬
カルシトリオール、ホスレノール、沈降炭酸カルシウム
その他
エクア、エポジン、カーボスター、スベニール、センナリド、ヒルドイド、フェジン、リピトール、ロキソニン、芍薬甘草湯、塩化ナトリウム、ウロキナーゼ、ヘパリンナトリウム、セフカペンピボキシル塩酸塩、カロナール
発現日以降、「シャント機能不全」発現日前日まで
新規処方なし
経過 ： 2016/03/08 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/05/29 「シャント閉塞」発現
2016/05/31 「シャント閉塞」転帰確認（消失・回復）
2016/08/10 「シャント機能不全」発現
2016/09/04 「シャント機能不全」転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 ： いずれも入院又は入院期間の延長
重症度 ： いずれも中等度
治験薬の処置 ： いずれも変更せず
対策としてとられた処置 ： シャント閉塞：経皮的血栓溶解、血管拡張術、他剤使用
シャント機能不全：人工血管バイパスの作成
因果関係 ： いずれも関連なし
医師コメント（eCRF） ： シャント閉塞・シャント機能不全：治験薬開始前にも人工血管閉塞をくり返している患者であるため。

（45）被験者番号：045-02

有害事象名 ： カンピロバクター胃腸炎（カンピロバクター腸炎）
投与群 ： KRN1493
性別 ： 女性
年齢 ： 62 歳（同意取得時）
原疾患 ： 慢性糸球体腎炎
合併症 ： 脂質異常症、高リン血症、便秘症、坐骨神経痛、高血圧症、慢性歯周炎、逆流性食道炎、不眠症、腎性貧血、透析時低血圧、脂肪肝、白内障、鉄欠乏性

貧血、皮膚角化症、膝変形性関節痛症、亜鉛欠乏症

既往歴 : なし

併用薬 : 併用制限薬
アルファロール、カルタン、レナジェル
その他
アルツ、エポジン、カリーユニ、カルボカイン、グリセオール、ゾルピデム酒石酸塩、牛車腎気丸、デカドロン、パスタロン、フェジン、フルルビプロフェン、プラバスタチン Na、プルゼニド、ラキソベロン、ランソプラゾール、リズミック、リリカ、生理食塩水

経過 : 2015/11/30 KRN1493 25 mg 投与開始
2015/12/01 有害事象発現
2015/12/14 有害事象転帰確認（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

対策としてとられた処置 : 禁食、他剤使用

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : Campylobacter 感染による腸炎の症状だったため

（46）被験者番号：048-10

有害事象名 : 結腸癌（大腸癌）

投与群 : KHK7580

性別 : 男性

年齢 : 65 歳（同意取得時）

原疾患 : 糖尿病性腎症

合併症 : 糖尿病、高血圧、腎性貧血、高リン血症、シャント閉塞、心臓弁膜症、腰痛症、変形性頚椎症、腎性骨ジストロフィ、アレルギー性鼻炎、緑内障、アレルギー性結膜炎、甲状腺嚢胞

既往歴 : 糖尿病性網膜症、胃潰瘍

併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、カルフィーナ、ホスレノール
その他
エポエチンアルファ、オルメテック、ケトプロフェン、チモプトール、ニフェランタン、パタノール、人工涙液マイティア、フェキソフェナジン、フェジン、ネスプ

経過 : 2016/03/29 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/04/19 KHK7580 2 mg へ増量
2016/05/17 KHK7580 3 mg へ増量
2016/05/31 有害事象発現
2016/07/26～休薬
2016/08/02 有害事象転帰確認（未回復）、治験中止

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : 高度

治験薬の処置 : 中止

対策としてとられた処置	：	他剤使用
因果関係	：	どちらとも言えない
医師コメント（SAE 報告書）	：	治験薬との因果関係：治験前から発癌していたのか分からないため、完全に否定はできず、詳細は不明。

（47）被験者番号：049-09

有害事象名	：	膵癌（膵癌疑い）
投与群	：	KRN1493
性別	：	男性
年齢	：	75 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	糖尿病、糖尿病性末梢神経障害（2000/11/14～）、糖尿病性腎症（2000/11/14～）、高血圧症（2000/11/21~）、腰痛症（2000/11/24～）、アレルギー性鼻炎（2001/02/21～）、腎性貧血（2001/02/03～）、胃炎（2002/01/02～）、鉄欠乏性貧血（2003/02/28～）、高リン血症（2003/11/10～）、アレルギー性結膜炎（2006/02/24～）、筋肉痛（右肩）（2007/02/05～）、低血圧症（透析時）（2008/04/14～）、皮脂欠乏症（2009/02/27～）、白内障（2009/06/15～）、骨粗鬆症（2011/03/02～）、高カリウム血症（2012/01/25～）、便秘症（2014/04/28～）、透析シャント狭窄（2015/01/19～）、拡張型心筋症、僧帽弁逆流、膵嚢胞
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、キックリン、ホスレノール、沈降炭酸カルシウム その他 アメジニウムメチル硫酸塩、アレジオン、アーチスト、ガスター、グリミクロン HA、コニール、ドルナー、ネシーナ、パタノール、ヒアレイン、プロペト、メナテトレノン、モーラス、セレスタミン、塩化ナトリウム、センノシド、D-ソルビトール、ロキソニン
経過	：	2016/02/01　KRN1493 25 mg 投与開始 2016/02/22～休薬 2016/03/14　KRN1493 25 mg 投与再開 2016/04/07　有害事象発現 2016/04/11～休薬 2016/05/02　治験中止 2016/05/04　有害事象転帰確認（未回復）
重篤と判断した理由	：	5.3.5.1-2 9.5.1.6.2 項における 1）～5）の以外の医学的に重大な状態
重症度	：	中等度
治験薬の処置	：	中止
対策としてとられた処置	：	なし
因果関係	：	関連なし
医師コメント（SAE 報告書）	：	治験薬は薬理作用として癌を引き起こすものではないことから、因果関係はないと判断する。

（48）被験者番号：049-11

有害事象名	：	乳癌（左乳癌）
投与群	：	KHK7580
性別	：	女性
年齢	：	71 歳（同意取得時）
原疾患	：	その他（不明）
合併症	：	腎性貧血症（1989～）、高血圧症（1990～）、高カリウム血症（1995～）、便秘症（1998～）、腰痛症（1999～）、こむら返り（1999～）、透析時低血圧症（1999～）、高脂血症（1999～）、アレルギー性鼻炎（2000～）、皮膚掻痒症（2000～）、頚肩腕症候群（2001～）、高リン血症（2003～）、鉄欠乏性貧血（2004～）、不眠症（2006～）、低カルシウム血症（2006～）、透析アミロイドーシス（2013～）、透析シャント狭窄（2015～）、下肢動脈狭窄（2015～）
既往歴	：	右腎腫瘍（1998 完治（摘出術））
併用薬	：	併用制限薬 アルファロール、ホスレノール、沈降炭酸カルシウム その他 D-ソルビトール、アローゼン、アンプラーグ、エルカルチン FF、コニール、センノサイド、デパス、ネスプ、バイアスピリン、フェジン、プロペト、ミカルディス、ミルタックス、モーラス、リピトール、塩化ナトリウム、芍薬甘草湯、レスタミン
経過	：	2016/03/22　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/04/12　KHK7580 2 mg へ増量 2016/05/24　KHK7580 3 mg へ増量 2016/08/30　KHK7580 4 mg へ増量 2016/09/07　有害事象発現 2016/10/04　有害事象転帰確認（未回復）、治験中止
重篤と判断した理由	：	5.3.5.1-2 9.5.1.6.2 項における 1）～5）の以外の医学的に重大な状態
重症度	：	中等度
治験薬の処置	：	中止
対策としてとられた処置	：	なし
因果関係	：	どちらとも言えない
医師コメント（SAE 報告書）	：	腫瘤の大きさが 2 cm×2 cm であることより、治験開始前より存在していた可能性が考えられる。また治験薬の腫瘍への増殖への関与は不明である。因果関係は有りとも無しとも言えないと判断する。 【2016/12/26 追記】 治験薬と腫瘤の因果関係を完全に否定することは難しいため「否定できない」としているが、関連は限りなく無いに等しいと考える。

（49）被験者番号：050-23

有害事象名	：	シャント閉塞（左内シャント閉塞）
投与群	：	KRN1493
性別	：	男性
年齢	：	71 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	糖尿病、高カリウム血症（2008/08/20～）、脂質異常症（2008/05/26～）、高

血圧（2008/05/26～）、貧血（2008/05/26～）、本態性低血圧（2011/10/21～）、便秘（2008/09/29～）、両肩痛（2014/10/22～）、慢性胃炎（2008/05/26～）、高リン血症（2012/04/20～）、胃ポリープ（2010/09/21～）、食道裂孔ヘルニア（2014/11/13～）、胆石症（2008/07/05～）、糖尿病性網膜症（1995～）、両側女性化乳房（2009/10/27～）、狭心症（2011/10/17～）、左第 1 足指まき爪（1986～）、左第 1 足指爪亀裂（1986～）

既往歴 : 右下腿切断（1961）、右白内障（2008/07/05～2015/06/11）、左腎癌（2001）、左腓骨骨折（2011/05/05～2011/07/28）、慢性 C 型肝炎（不詳～2001）

併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、沈降炭酸カルシウム
その他
アジルバ、カリメート、大黄甘草湯、ノボラピッド、ノルバスク、プラバスタチン Na 塩、ミルセラ、メインテート、ヤクバン、ラシックス、ラベプラゾール Na、リズミック、ウレパール、ルネスタ、フェジン、強力ポステリザン、カルデナリン

経過 : 2016/02/08　KRN1493 25 mg 投与開始
2016/02/29　KRN1493 50 mg へ増量
2016/06/20　有害事象発現
2016/06/25　有害事象転帰確認（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 : 軽度

治験薬の処置 : 変更せず

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） : 以前にも発現した事象であり透析患者に見られる事象でもあることから本剤との関連はない。

（50）被験者番号：052-04

有害事象名 : 医療機器閉塞（カテーテル閉塞）

投与群 : KHK7580

性別 : 男性

年齢 : 81 歳（同意取得時）

原疾患 : その他（不明）

合併症 : 心房細動、心不全、不眠症、皮膚掻痒症、難治性逆流性食道炎、鉄欠乏性貧血、亜鉛欠乏症、胆嚢結石症、僧帽弁置換術后、骨粗鬆症、腰痛症、高血圧症、右副鼻腔ポリープ、アレルギー性鼻炎、腓返り、高 PSA 血症、腎性貧血、白内障

既往歴 : 脳梗塞、耳鳴症

併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、ワンアルファ、沈降炭酸カルシウム
その他
アーチスト、ウロキナーゼ、芍薬甘草湯、ザイザル、ダイアート、ネスプ、バイアスピリン、フロセミド、ブロチゾラム、ボルタレン、ラベプラゾール Na 塩、レミッチ、ロキソニン、ワーファリン、サンドール P、クエン酸第 1 鉄 Na、ベタヒスチンメシル酸塩、ワソラン、ザジテン、トランサミン、メジコン、アダラート、フェジン、プラノプロフェン

経過 : 2016/02/01　KHK7580 1 mg 投与開始

2016/03/14～休薬
2016/05/23　KHK7580 1 mg 投与再開
2016/06/13～休薬
2016/06/28　有害事象発現
2016/07/04　有害事象転帰確認（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
対策としてとられた処置 ： 長期留置型カテーテルの入れ替え
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（eCRF） ： 経年的劣化によるカテーテル機能低下

（51）被験者番号：053-07

有害事象名 ： 心房細動（心房細動の悪化）
投与群 ： KRN1493
性別 ： 男性
年齢 ： 64 歳（同意取得時）
原疾患 ： 糖尿病性腎症
合併症 ： 糖尿病、高血圧、狭心症、心房細動、高リン血症、腎性貧血、季節性アレルギー、びらん性胃炎、白癬症、内痔核
既往歴 ： 大腸ポリープ
併用薬 ： 併用制限薬
アルファカルシドール、リオナ、カルタン
その他
アジルバ、アスコルビン酸、アマリール、エポエチンアルファ BS、ガスロン N、クレナフィン、ゼペリン、テネリア、ネキシウム、バイアスピリン、ベイスン、ルリコン、リザベン、ワーファリン、リズミック
経過 ： 2016/03/29　KRN1493 25 mg 投与開始
2016/05/03　KRN1493 50 mg へ増量
2016/06/21　有害事象発現
2016/09/02　有害事象転帰確認（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
対策としてとられた処置 ： アブレーション
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（SAE 報告書） ： 合併症「高血圧」「糖尿病」「心房細動」による発現であるため、治験薬および治験手順との因果関係はないと判断する。

（52）被験者番号：054-04

有害事象名	：	脳出血（右側頭葉出血）
投与群	：	KRN1493
性別	：	男性
年齢	：	67 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	高血圧症、腰部脊柱管狭窄症、高尿酸血症、高リン血症、腎性貧血、高カリウム血症、狭心症、糖尿病、便秘症、皮脂欠乏性湿疹
既往歴	：	陳旧性心筋梗塞
併用薬	：	併用制限薬 ホスレノール、ロカルトロール、炭カル その他 アジルバ、アダラート、アロプリノール、ケイキサレート、ノルバスク、バイアスピリン、ヒルドイド、ミルセラ、ヨーデル S
経過	：	2016/01/18 KRN1493 25 mg 投与開始 2016/01/24 有害事象発現 2016/01/25 治験中止 2016/03/07 有害事象転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	高度
治験薬の処置	：	中止
対策としてとられた処置	：	酸素投与、開頭手術、他剤投与
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	「高血圧」「糖尿病」による発現であるため治験薬および治験手順との因果関係はないと判断する。

（53）被験者番号：054-11

有害事象名	：	うっ血性心不全（うっ血性心不全の悪化）
投与群	：	KRN1493
性別	：	男性
年齢	：	44 歳（同意取得時）
原疾患	：	その他（不明）
合併症	：	腰痛症、鉄欠乏性貧血、閉塞性動脈硬化症、皮膚そう痒症、高血圧、高脂血症、便秘症、睡眠時無呼吸症候群、うっ血性心不全、花粉症、気管支喘息
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、ホスレノール その他 エパデール S、エースコール、キプレス、クレストール、コニール、シムビコート、セルテクト、ナゾネックス、フェルム、大建中湯
経過	：	2016/03/21 KRN1493 25 mg 投与開始 2016/04/11 KRN1493 50 mg へ増量 2016/05/02 KRN1493 75 mg へ増量、有害事象発現 2016/05/23 KRN1493 100 mg へ増量 2016/10/17 有害事象転帰確認（軽快）

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
対策としてとられた処置	：	PCI 施行、他剤使用
因果関係	：	どちらとも言えない
医師コメント（eCRF）	：	慢性腎不全の悪化により、合併症であったうっ血性心不全が悪化したものと考えられるが断定できない。

（54）被験者番号：054-14

有害事象名	：	急性心不全（慢性心不全の急性増悪）
投与群	：	KHK7580
性別	：	男性
年齢	：	48 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	糖尿病、不眠症、高脂血症、逆流性食道炎、高血圧症、神経障害性疼痛、便秘症、腎性貧血、慢性心不全、高リン血症
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 リオナ、ワンアルファ、炭カル その他 アミティーザ、アーチスト、エクア、カデュエット配合、ネスプ、プルゼニド、マイスリー、リリカ、ムコスタ、ムコソルバン、アドナ、MS 冷湿布、アムロジピン
経過	：	2016/03/29　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/05/10～休薬 2016/05/17　KHK7580 1 mg 投与再開 2016/06/28　KHK7580 2 mg へ増量 2016/07/19　KHK7580 1 mg へ減量 2016/09/13～休薬 2016/09/27　KHK7580 1 mg 投与再開 2016/10/24　有害事象発現 2016/10/25　有害事象転帰確認（未回復）
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	高度
治験薬の処置	：	変更せず
対策としてとられた処置	：	血液透析、人工呼吸器管理、他剤使用
因果関係	：	関連なし
医師コメント（SAE 報告書）	：	水分制限守れず、合併症であった慢性心不全が悪化したものと考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断した。

（55）被験者番号：055-04

有害事象名	：	胃腸炎（急性胃腸炎）
投与群	：	KRN1493

性別	：	男性
年齢	：	71 歳（同意取得時）
原疾患	：	腎硬化症
合併症	：	腎性貧血、高リン血症、鉄欠乏性貧血、慢性胃炎、腰痛症、皮脂欠乏性湿疹、難治性逆流性食道炎、過敏性大腸炎、慢性気管支炎、不安神経症、葉酸欠乏症、便秘症、内痔核、高尿酸血症、めまい症、難聴、耳管狭窄症、肝嚢胞、後天性のう胞化萎縮腎、腹部大動脈瘤、左総腸骨・内腸骨動脈瘤、三尖弁閉鎖不全症、像帽弁閉鎖不全症、胃ポリープ、表層性胃炎、変形性膝関節症、外耳道炎
既往歴	：	細菌性膀胱炎、心房細動、心タンポナーデ、急性細菌性前立腺炎
併用薬	：	併用制限薬 リオナ、ロカルトロール、カルタン、沈降炭酸カルシウム その他 アイピーディ、アデホス、エポジン、カルナクリン、カルボシステイン、ガスモチン、ゲンタシン、シングレア、セファドール、タケプロン、バイアスピリン、フォリアミン、プルゼニド、ミヤ BM、ムコソルバン、メインテート、リンデロン VG、ロキソプロフェン Na、ヒルドイド、タケキャブ、アンブロキソール塩酸塩、センノシド、ビソプロロールフマル酸塩、モサプリドクエン酸、アレグラ、フェキソフェナジン塩酸塩、アダントディスポ
経過	：	2015/12/08　KRN1493 25 mg 投与開始 2015/12/29　KRN1493 12.5 mg へ減量 2016/06/23　有害事象発現 2016/06/29　有害事象転帰確認（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
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）	：	急性胃腸炎の原因はウィルス性細菌性がほぼすべてであるので問題なしと判断した。

（56）被験者番号：055-08

有害事象名	：	末梢動脈閉塞性疾患（閉塞性動脈硬化症の悪化）
投与群	：	KHK7580
性別	：	女性
年齢	：	79 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	腎性貧血、糖尿病、高血圧症、遠視性乱視、糖尿病性網膜症、眼球乾燥症候群、角膜びらん、閉塞性動脈硬化症、鉄欠乏性貧血、骨粗鬆症、過敏性大腸炎、不眠症、高脂血症、便秘症、下痢症、糖尿病性神経症、末梢神経障害、腰痛症、皮膚そう痒症、皮脂欠乏性湿疹、高尿酸血症、不安定狭心症、甲状腺機能低下症、片頭痛、湿疹、左内頚静脈狭窄症、肝のう胞、腎のう胞、左室肥大、脂肪肝、多発性甲状腺のう胞、萎縮性胃炎、腸上皮化生、胃ポリープ
既往歴	：	脳梗塞、両白内障、めまい症、労作性狭心症、左第 4 足趾末節骨骨折、大腸ポリープ、急性上気道炎

併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、バファリン その他 アモバン、エバステル、エポエチンアルファ BS、キネダック、スチックゼノール A、デルモベート、パリエット、ヒアレイン、ヒューマログ、フェブリク、プラビックス、プレタール、ミヤ BM、ムコスタ、メインテート、メジコン、メチコバール、メバロチン、ヨーデル S、ランタス、ロキソニン、ロペミン、PL、フェジン、ニューモバックス NP、ニトロペン
経過	：	2016/02/29　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/03/21　KHK7580 2 mg へ増量 2016/04/11　KHK7580 3 mg へ増量 2016/05/02　KHK7580 4 mg へ増量 2016/05/23　KHK7580 5 mg へ増量 2016/06/13　KHK7580 6 mg へ増量 2016/07/04　KHK7580 7 mg へ増量 2016/07/25　KHK7580 8 mg へ増量、有害事象発現 2016/08/05　有害事象転帰確認（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
対策としてとられた処置	：	PTA
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	閉塞性動脈硬化症は再発をくり返すため

（57）被験者番号：056-07

有害事象名	：	末梢動脈閉塞性疾患（閉塞性動脈硬化症の悪化（下肢））
投与群	：	KHK7580
性別	：	男性
年齢	：	71 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	糖尿病、心不全、高カリウム血症、高血圧症、高尿酸血症、慢性動脈閉塞症、脊椎靭帯骨下症、高コレステロール血症、維持療法の必要な難治性逆流性食道炎、鉄欠乏性貧血、2 型糖尿病性ニューロパチー、腎性貧血、不眠症、不安神経症、狭心症、膵管内乳頭粘液性腫瘍、腰痛症、高リン血症、便秘症、皮膚掻痒症、胃潰瘍、シャント狭窄、筋けいれん、睡眠時無呼吸症候群、アレルギー性鼻炎、痔核
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 カルタン その他 アムロジピン、アラミスト、オルメテック、ニフェジピン、ネオマレルミン TR、ネスプ、バイアスピリン、フェロミア、フロセミド、マイスリー、メイラックス、ランソプラゾール、ペチジン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、ロキソニン、ゾルピデム酒石酸塩、アナペイン、アミカシン硫酸塩、キシロカイン、ソリタ−T4 号、フェンタニル、ヘパリン Na、ポビドンヨード、ミノサイクリン塩酸塩、生食

経過	：	2016/03/28　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/05/02　KHK7580 2 mg へ増量 2016/05/23　KHK7580 3 mg へ増量 2016/07/17　有害事象発現 2016/08/23　有害事象転帰確認（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
対策としてとられた処置	：	PTA、他剤使用
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	合併症の悪化によるものであるため

（58）被験者番号：058-07

有害事象名	：	うっ血性心不全（うっ血性心不全）
投与群	：	KHK7580
性別	：	男性
年齢	：	54 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	腎性貧血（2005/04/06～）、高リン血症（2005/04/06～）、便秘症（2005/04/06～）、鉄欠乏性貧血（2005/04/06～）、高尿酸血症（2005/04/06～）、気管支喘息（2010/08/25～）、胆石症（2013/11/28～）、花粉症（不明～）、高血圧症（不明～）
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 キックリン、フルスタン、ホスレノール その他 オノン、センノシド、パタノール、フェキソフェナジン塩酸塩、フェブリク、ホクナリン、ミルセラ、PL、フラベリック、メプチン
経過	：	2016/03/21　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/04/11　KHK7580 2 mg へ増量 2016/05/02　KHK7580 3 mg へ増量、有害事象発現 2016/05/23　KHK7580 4 mg へ増量 2016/06/13　KHK7580 5 mg へ増量 2016/07/25　KHK7580 6 mg へ増量 2016/09/05　有害事象転帰確認（未回復）、治験中止
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	軽度
治験薬の処置	：	変更せず
対策としてとられた処置	：	なし
因果関係	：	どちらとも言えない
医師コメント（SAE 報告書）	：	本事象は治験薬投与開始後より発現しており、治験薬の因果関係は否定できない。

（59）被験者番号：060-02

有害事象名	：	シャント狭窄（シャント狭窄）
投与群	：	KHK7580
性別	：	男性
年齢	：	61 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	腎性貧血、慢性両眼糖尿病性網膜症、高血圧症、両眼正常眼圧緑内障、高リン血症、鉄欠乏性貧血、高カリウム血症、左眼麦粒腫、透析シャント狭窄、慢性胃炎、胃底腺ポリープ、両腎嚢胞、多発性胆嚢ポリープ、底部型胆嚢腺筋腫症、糖尿病、高尿酸血症
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 カルタン、キックリン、ホスレノール その他 アシノン、カルデナリン、ケイキサレート、トラゼンタ、フェブリク、ミカルディス、ミケラン LA、ラシックス、ミルセラ、フェジン
経過	：	2015/11/30　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/01/19　有害事象発現 2016/01/20　有害事象転帰確認（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	：	軽度
治験薬の処置	：	変更せず
対策としてとられた処置	：	PTA 施行
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	治験参加前からシャント部の狭窄を(2～3 ヶ月に一度)繰り返していたため治験薬および治験手順との因果関係はないと判断する。

（60）被験者番号：060-08

有害事象名	：	シャント狭窄（シャント狭窄）、シャント狭窄（シャント狭窄）、シャント狭窄（シャント狭窄）
投与群	：	KHK7580
性別	：	男性
年齢	：	61 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病、浮腫、甲状腺機能低下症、腎性貧血、高リン血症、便秘症、両眼糖尿病性網膜症、内頚動脈血栓症、透析低血圧症、逆流性食道炎、不眠症、透析シャント狭窄、鉄欠乏性貧血
既往歴	：	ネフローゼ症候群、脳梗塞、片頭痛、右三叉神経痛、透析困難症、両眼黄斑部浮腫、慢性胃炎、十二指腸炎
併用薬	：	シャント狭窄（2015/12/18）発現日前日まで 併用制限薬 アルファロール、カルタン、キックリン、ホスレノール その他 アムロジン、アーチスト、オルメテック、グルベス、ダイアート、チラーヂン、大黄甘草湯、テネリア、デパス、トレシーバ、ネキシウム、プラビックス、プルゼニド、ミルセラ、リバロ

発現日以降、シャント狭窄（2016/02/09）発現日前日まで
その他
グルファスト、ベイスン、フェジン
発現日以降、シャント狭窄（2016/04/12）発現日前日まで
新規処方なし

経過 : 2015/12/14 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/18 「シャント狭窄」発現
2015/12/19 「シャント狭窄」転帰確認（消失・回復）
2016/02/09 「シャント狭窄」発現
2016/02/10 「シャント狭窄」転帰確認（消失・回復）
2016/02/29 KHK7580 2 mg へ増量
2016/04/12 「シャント狭窄」発現
2016/04/13 「シャント狭窄」転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : いずれも入院又は入院期間の延長

重症度 : いずれも軽度

治験薬の処置 : いずれも変更せず

対策としてとられた処置 : いずれも経皮的血管拡張術

因果関係 : いずれも関連なし

医師コメント（eCRF） : 「シャント狭窄」（2015/12/18）：治験参加前から徐々にシャント部の狭窄が進んでいたことがシャントエコー検査結果から判断できるため、治験薬および治験手順との因果関係はないと判断する。
「シャント狭窄」（2016/02/09、2016/04/12）：治験参加前からシャント部の狭窄を繰り返していたため治験薬および治験手順との因果関係はないと判断する。

（61）被験者番号：060-14

有害事象名 : シャント閉塞（シャント閉塞）

投与群 : KRN1493

性別 : 男性

年齢 : 64 歳（同意取得時）

原疾患 : 慢性糸球体腎炎

合併症 : 高リン血症、便秘症、高カリウム血症、透析低血圧症、皮膚そう痒症、末梢神経障害、腰部脊椎管狭窄症、胆のうポリープ、アレルギー性鼻炎、腰椎椎間板ヘルニア、肩甲骨痛、右足白癬、両腎嚢胞、右眼開放隅角緑内障、右眼核性白内障、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、左拇指弾発指

既往歴 : 高血圧症、不眠症、不安定狭心症、脳梗塞後遺症、胆のう結石症、両眼ドライアイ、左肩関節周囲炎、透析シャント閉塞

併用薬 : 併用制限薬
アルファロール、レナジェル、カルタン
その他
アイファガン、アレグラ、アンプラーグ、カリメート、キシロカイン、クラビット、シグマート、ドプス、ノイロトロピン、バイアスピリン、プルゼニド、マイザー、ムコスタ、メチコバール、モーラス、ラベプラゾール Na 塩、リンデロン VG、リンデロン、レミッチ、ロキソニン、エポジン、フェジン、チモプトール XE、ルミガン、大黄甘草湯、ヒアレイン

経過 : 2016/03/29 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/06/25 有害事象発現

2016/07/12　有害事象転帰確認（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
対策としてとられた処置 : ダブルルーメンカテーテル挿入・グラフト埋め込み術
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 治験参加前からシャント部の狭窄・閉塞を繰り返していたため治験薬および治験手順との因果関係はないと判断する。

（62）被験者番号：061-07

有害事象名 : 末梢動脈閉塞症疾患（閉塞性動脈硬化症（ASO）悪化）
投与群 : KRN1493
性別 : 女性
年齢 : 71 歳（同意取得時）
原疾患 : 糖尿病性腎症
合併症 : 高血圧症、腎性貧血、アシドーシス、慢性閉塞性動脈硬化症、難治性逆流性食道炎、そう痒症、便秘症、不眠症、睡眠時無呼吸症候群、腰痛症、低カルシウム血症、乾皮症、足白癬、ドライアイ、結膜炎
既往歴 : 冠動脈ステント植込み術、胃潰瘍、糖尿病
併用薬 : 併用制限薬
　沈降炭酸カルシウム
その他
　アトラント、アンテベート、アンプラーグ、アーチスト、オドメール、オメプラール、センナリド、芍薬甘草湯、テレミン、ニコランジル、ニフェジピン、ネスプ、バイアスピリン、ヒアレイン、ピルシカイニド塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、ヘパリン、ベンザリン、マイスリー、ミカルディス、リズミック、レミッチ、ロキソニン、ワッサーV、重曹、ネスプ
経過 : 2015/11/30　KRN1493 25 mg 投与開始
2015/12/21　KRN1493 50 mg へ増量
2016/01/06～休薬
2016/01/18　KRN1493 37.5 mg 投与再開
2016/02/10～休薬
2016/02/12　有害事象発現
2016/02/29　KRN1493 25 mg 投与再開
2016/04/13～休薬
2016/04/26　KRN1493 25 mg 投与再開
2016/05/16　KRN1493 50 mg へ増量
2016/06/16～休薬
2016/06/27　有害事象転帰確認（未回復）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : 軽度
治験薬の処置 : 変更せず
対策としてとられた処置 : 抜爪（2016/02/22）、他剤使用
因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） ： 感染によるもの

（63）被験者番号：061-09

有害事象名 ： 脊椎圧迫骨折（胸椎 12 番圧迫骨折）
投与群 ： KHK7580
性別 ： 女性
年齢 ： 83 歳（同意取得時）
原疾患 ： 慢性糸球体腎炎
合併症 ： 不安神経症、難治性逆流性食道炎、C 型慢性肝炎、高リン血症、骨粗鬆症、狭心症、高血圧症、アシドーシス、腎性貧血、発作性心房細動、右変形性肩関節症、白内障、両眼内レンズ挿入後、腰痛症、結膜炎、爪白癬、湿疹
既往歴 ： なし
併用薬 ： 併用制限薬
ホスレノール、沈降炭酸カルシウム
その他
アテレック、アーチスト、ウルソ、エチゾラム、エビスタ、オドメール、ガチフロ、テルビナフィン、ネキシウム、ピルシカイニド塩酸塩、ミルセラ、モーラス、リズミック、リンデロン VG、ロキソニン、ワソラン、重曹、リーバクト、葛根湯、PL、セフゾン、ビオスリー、KCL、セルタッチ
経過 ： 2015/12/08 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/01/12 KHK7580 2 mg へ増量
2016/01/22～休薬
2016/02/02 KHK7580 1 mg 投与再開
2016/04/01 有害事象発現
2016/05/03 KHK7580 2 mg へ増量
2016/06/28 KHK7580 1 mg へ減量
2016/07/05 有害事象転帰確認（未回復）
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
対策としてとられた処置 ： コルセット装着、他剤使用
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（eCRF） ： 転倒による外傷

（64）被験者番号：062-02

有害事象名 ： 腸炎（腸炎）
投与群 ： KRN1493
性別 ： 女性
年齢 ： 54 歳（同意取得時）
原疾患 ： 慢性糸球体腎炎
合併症 ： 胆嚢結石、両側ドライアイ、高カリウム血症、両側虚血性視神経症、不眠症、本態性高血圧、高尿酸血症、腎性貧血、高リン血症、下肢痙攣、坐骨神経痛、頭痛、自律神経失調症、両側アレルギー性結膜炎、低カルシウム血症、甲状

腺機能低下症
既往歴 : 慢性歯周炎、胃潰瘍、両大腿骨頭無痛性壊死、便秘症、乳癌、高血圧性心疾患、卵巣嚢腫手術
併用薬 : 併用制限薬
バファリン、ホスレノール、ロカルトロール、カルシトリオール
その他
アダラート、アロプリノール、アーガメイト、オルメテック、カルナクリン、チクロピジン塩酸塩、チラーヂン S、デパス、ヒアレイン、ミルセラ、メチコバール、モーラス、リリカ、レバミピド、レンドルミン、ロキソプロフェン Na、ロキソマリン、芍薬甘草湯、ランソプラゾール、パタノール、ニフェジピン、トリプタノール、MS 冷シップ、ブロチゾラム、重層テプレノン、ケトプロフェン、ガスコン、ミヤ BM、ビオフェルミン、ビタメジン、ロペミン
経過 : 2016/01/25 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/02/15 KRN1493 50 mg へ増量
2016/05/23 KRN1493 75 mg へ増量
2016/07/18～休薬
2016/07/25 有害事象発現
2016/08/15 有害事象転帰確認（消失・回復）、治験中止
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : 軽度
治験薬の処置 : 該当せず
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） : 2016/07/17 より治験薬を休薬にしている間に発症したため

（65）被験者番号：063-04

有害事象名 : 肺水腫（肺水腫）
投与群 : KHK7580
性別 : 女性
年齢 : 59 歳（同意取得時）
原疾患 : 糖尿病性腎症
合併症 : 糖尿病、慢性便秘症、糖尿病性網膜症、閉経後骨粗鬆症、腎性貧血、高血圧症、高リン血症
既往歴 : 硝子体出血
併用薬 : 併用制限薬
キックリン、リオナ、カルタン
その他
アイミクス配合、アミティーザ、エポエチンアルファ BS、エンピナース P、カリクロモン、チクロピジン塩酸塩、ビビアント、ヨーデル S、アーチスト、トラゼンタ、ゲンタマイシン硫酸塩、インドメタシン
経過 : 2015/12/14 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/01/18 KHK7580 2 mg へ増量
2016/05/02 有害事象発現、治験中止
2016/05/13 有害事象転帰確認（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	：	高度
治験薬の処置	：	中止
対策としてとられた処置	：	人工呼吸器
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	治験薬服用 19 週が経過しておりこれまで副作用の出現もなかった。透析中に急激な呼吸困難の出現であり原因は心疾患や肺疾患が疑われるため治験薬との因果関係は否定できる。

（66）被験者番号：063-08

有害事象名	：	シャント閉塞（シャント閉塞）
投与群	：	KRN1493
性別	：	男性
年齢	：	61 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	高血圧症、シャント不全、両下腿つり、高リン血症、腎性貧血
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 カルタン、マキサカルシトール、リオナ その他 アムロジピン、エポエチンアルファ BS、オルメテック、チクロピジン塩酸塩、ニフェジピン、ビソノ、ユーパッチ、エポジン、アイミクス、インドメタシン、カルボカイン、オーグメンチン、カロナール、ヘパリン Ca、ルフレン配合
経過	：	2016/03/21　KRN1493 25 mg 投与開始 2016/04/11　KRN1493 50 mg へ増量 2016/05/02　KRN1493 75 mg へ増量 2016/05/23　KRN1493 100 mg へ増量 2016/07/14　有害事象発現 2016/07/21　有害事象転帰確認（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
対策としてとられた処置	：	内シャント造設術、他剤使用
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	合併症であるシャント不全が悪化したことによる閉塞のための入院となり治験薬との因果関係は否定される。

（67）被験者番号：064-04

有害事象名	：	肋骨骨折（多発肋骨骨折）
投与群	：	KRN1493
性別	：	男性
年齢	：	71 歳（同意取得時）

原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	高血圧、高リン血症、高尿酸血症、腎性貧血、慢性胃炎、逆流性食道炎、多発性腎のう胞、難聴、皮膚掻痒症、頚椎症、便秘症、内外痔核、口唇ヘルペス
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、リオナ、沈降炭酸カルシウム その他 アルドメット、アロプリノール、オルメテック、カフェイン水和物、カルベジロール、ガスモチン、セチロ、タイプロトン、ドキサゾシン、ニフェジピン、ネスプ、バランス、ヒドロキシジンパモ酸塩、ミオナール、レバミピド、ロキソニン、アラセナ A、強力ポステリザン、シスダイン、セフカペンピボキシル塩酸塩、タリオン、ケラチナミン、ネスプ、アストミン、カロナール
経過	：	2016/01/19 KRN1493 25 mg 投与開始 2016/02/16 KRN1493 50 mg へ増量 2016/06/26 有害事象発現 2016/08/09 有害事象転帰確認（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
対策としてとられた処置	：	バストバンド装着、他剤使用
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	転落による外傷のため

（68）被験者番号：065-05

有害事象名	：	脳梗塞（脳梗塞）
投与群	：	KRN1493
性別	：	男性
年齢	：	66 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	糖尿病性末梢神経障害、高血圧症、糖尿病、腎性貧血、高カリウム血症、腰痛症、両糖尿病網膜症、高リン血症、透析シャント狭窄、狭心症、大腸ポリープ、大腸腺腫、左後発白内障、右後発白内障、便秘症、両近視性乱視、皮脂欠乏症、鉄欠乏性貧血、ラクナ梗塞、左内頚動脈狭窄症、不眠症、慢性心不全
既往歴	：	右下腿蜂窩織炎、冠状動脈狭窄症、PTCA 術後
併用薬	：	併用制限薬 レナジェル、沈降炭酸カルシウム その他 大黄甘草湯、アムロジピン、アーチスト、オルメテック、シグマビタン、ゾルピデム酒石酸縁、ニコランジル、ネスプ、ヒルドイド、フォリアミン、プラビックス、ベラプロスト Na、モーラス、ロラゼパム、ベルソムラ
経過	：	2015/12/14 KRN1493 25 mg 投与開始 2016/03/28 KRN1493 50 mg へ増量 2016/04/27 有害事象発現、転帰確認（未回復）、治験中止

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 : 中止
対策としてとられた処置 : 入院
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 合併症に起因する範囲であると判断

（69）被験者番号：065-06

有害事象名 : 肺炎（肺炎）
投与群 : KHK7580
性別 : 男性
年齢 : 68 歳（同意取得時）
原疾患 : 糖尿病性腎症
合併症 : 糖尿病、高カリウム血症、高血圧症、高リン血症、腎性貧血、末梢神経障害、骨粗しょう症、うっ血性心不全、逆流性食道炎
既往歴 : 大動脈弁疾患の術後、慢性胃炎、肺炎、下肢閉塞性動脈硬化症、左大腿骨頸上骨折、足爪白癬
併用薬 : 併用制限薬
カルフィーナ、ホスレノール、レナジェル、沈降炭酸カルシウム
その他
アーチスト、ケイキサレート、シロスタゾール、テネリア、ネスプ、ランソプラゾール、レザルタス
経過 : 2016/02/02 KHK7580 2 mg 投与開始
2016/03/12 有害事象発現
2016/03/23 有害事象転帰確認（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
対策としてとられた処置 : 入院、他剤使用
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 2～3 日前から感染兆候があるため治験薬・治験手順との因果関係なしと判断（本人、今回入院前に孫さんが入院しており見舞いに行かれている）

（70）被験者番号：066-03

有害事象名 : 肺水腫（肺水腫）
投与群 : KRN1493
性別 : 男性
年齢 : 72 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、腎性貧血、高リン血症、高カリウム血症、変形性腰椎症、乾皮症、鉄欠乏性貧血、変形性関節症、左上肢痛、大動脈弁狭窄症、カルニ

チン欠乏症、副甲状腺腫大、腎嚢胞、大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全、胆嚢ポリープ、前立腺肥大、心肥大、便秘症、肥厚爪

既往歴 : うっ血性心不全、肺水腫

併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、リオナ
その他
アセタノール、アムロジピン、エルカルチン FF、カリメート、カルベジロール、カンデサルタン、ノボラピッド、ニューモバックス NP

経過 : 2015/11/30 KRN1493 25 mg 投与開始
2015/12/21 KRN1493 50 mg へ増量
2016/01/11 有害事象発現
2016/01/11～休薬
2016/01/18 KRN1493 50 mg 投与再開
2016/02/05 有害事象転帰確認（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 : 高度

治験薬の処置 : 休薬

対策としてとられた処置 : 酸素リザーバーマスク又は酸素カニューラ

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : 治験参加以前にも肺水腫(既往)が認められていること及び水・塩分管理の不良(以前より BNP 高値)による体液貯留量の増加が原因と考えられ、除水によって状態が軽快していることから、治験薬との因果関係は否定できる。

（71）被験者番号：066-08

有害事象名 : 狭心症（狭心症）

投与群 : KHK7580

性別 : 男性

年齢 : 73 歳（同意取得時）

原疾患 : その他（分類不明の腎炎）

合併症 : 糖尿病、腎性貧血、高血圧症、高リン血症、皮膚そう痒症、僧帽弁閉鎖不全症、右肩関節周囲炎、三尖弁閉鎖不全症、多のう胞化萎縮腎、カルニチン欠乏症、透析低血圧症、花粉症、便潜血陽性、左右肩痛、左足痛、左手関節痛、間歇性跛行、胆嚢ポリープ、腎嚢胞、前立腺軽度肥大、甲状腺腫、透析アミロイドーシス、副甲状腺腫大、大動脈石灰化、縦隔石灰化、心肥大、左鎖骨下静脈狭窄、便秘症、高カリウム血症、末梢神経障害、逆流性食道炎、鉄欠乏性貧血、心嚢液貯留(少量)

既往歴 : うっ血性心不全、急性虫垂炎、出血性胃潰瘍、左下腿切創、両下肢結節性紅斑、特発性多発性脳神経麻痺 (Tolosa-Hunt 症候群)、蜂窩織炎、急性腸炎、痔核、左眼瞼下垂、左眼球内転障害、狭心症、慢性腸炎、慢性心不全、変形性関節症、慢性気管支炎、左足湿疹、咽頭炎、左上肢痛、咽頭痛、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、左透析シャント静脈高血圧症、左上肢湿疹、左上腕痛、湿疹、慢性胃炎、右踵裂創、左手指表皮剥離、胃潰瘍瘢痕、萎縮性胃炎、慢性副鼻腔炎

併用薬 : 併用制限薬
カルタン、トヨファロール、ホスレノール
その他
l-メントール、アムロジピン、アメジニウムメチル硫酸塩、インテバン、エ

フィエント、エルカルチン FF、カルベジロール、カンフル、チモール、ネキシウム、ネスプ、ハッカ油、バイアスピリン、ビオフェルミン、ルゲオン、レスタミン、レチコラン、ロキソニン、塩化ナトリウム、D ドライ、カリメート、プルゼニド、アーガメイト

経過 : 2016/03/14 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/04/04 KHK7580 2 mg へ増量
2016/04/25 有害事象発現
2016/05/02～休薬
2016/05/09 KHK7580 2 mg 投与再開
2016/05/27 有害事象転帰確認（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 : 高度

治験薬の処置 : 変更せず

対策としてとられた処置 : PCI とステント留置、他剤使用

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : 治験参加以前にも狭心症（既往）が認められているため

（72）被験者番号：067-03

有害事象名 : シャント閉塞（シャント閉塞）、胆嚢炎（胆のう炎）、シャント狭窄（シャント狭窄）

投与群 : KRN1493

性別 : 男性

年齢 : 72 歳（同意取得時）

原疾患 : 慢性糸球体腎炎

合併症 : 胸部大動脈瘤ステント - グラフト内挿術後（2014/12/19～）、腹部大動脈瘤ステント - グラフト内挿術後（2015/01/08～）、腎性貧血（2015/01/23～）、逆流性食道炎（2014～）、皮脂欠乏性皮膚炎（2015/01～）、高脂血症（2014～）、続発性副甲状腺機能亢進症（2015/03/13～）、両側加齢性白内障（2015/05/28～）、高血圧性眼底（2015/05/28～）、開放隅角緑内障（2015/05/28～）、高リン血症（2015/09/15～）、起立性低血圧症（2015/03/16～）、足白癬（2016/01/19～）、胆泥（2016～）

既往歴 : 胸部大動脈瘤破裂（2014/12/19）、痛風（1994～1997）、高血圧症（2013～2014/12）

併用薬 : 「シャント閉塞」（2016/05/07）発現日前日まで
併用制限薬
アルファロール、オキサロール、カルタン
その他
アゾルガ、キサラタン、クレストール、ドロキシドパ、ニゾラール、ネリゾナ、フロセミド、ヘパリン、ミルセラ、ランソプラゾール、ロラタジン、テルモ、エルカルチン FF、生食
発現日以降、「胆嚢炎」発現日前日まで
その他
セファゾリンナトリウム、カロナール、ドプス、ラシックス
発現日以降、「シャント閉塞」（2016/09/29）発現日前日まで
併用制限薬
沈降炭酸カルシウム、トヨファロール
その他

セフォン、ミラクリッド、フェジン

経過 : 2016/03/29 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/05/07 「シャント閉塞」発現
2016/05/27 「シャント閉塞」転帰確認（消失・回復）
2016/07/15 「胆嚢炎」発現
2016/07/19 KRN1493 12.5 mg へ減量
2016/08/18 「胆嚢炎」転帰確認（消失・回復）
2016/09/06～休薬
2016/09/20 KRN1493 12.5 mg 投与再開
2016/09/29 「シャント狭窄」発現
2016/10/03 「シャント狭窄」転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : いずれも入院又は入院期間の延長

重症度 : いずれも高度

治験薬の処置 : いずれも変更せず

対策としてとられた処置 : シャント閉塞：シャント再造設術
胆嚢炎：腹腔鏡下胆のう摘出術、他剤使用
シャント狭窄：シャント PTA

因果関係 : いずれも関連なし

医師コメント（eCRF） : シャント閉塞:以前にもシャント不全にて PTA を受けており、2016/2/9 の PTA 後も狭窄音や VA 音聴取できないとの記録もある事から、治験薬との因果関係は無いと判断した。
胆嚢炎：治験薬の作用機序より、本事象を誘発するとは考えにくいため、因果関係は無いと判断した。
シャント狭窄：シャント再造設後も狭窄にて PTA を受けており、治験薬との因果関係は無いと判断した。

（73）被験者番号：068-05

有害事象名 : 血管ステント閉塞（右冠動脈ステント閉塞）

投与群 : KHK7580

性別 : 男性

年齢 : 68 歳（同意取得時）

原疾患 : 腎硬化症

合併症 : 高血圧症、頭蓋内圧亢進症、難治性逆流性食道炎、高カリウム血症、高リン血症、透析低血圧症、腰痛症、皮膚掻痒症、C 型慢性肝炎、腎性貧血、高尿酸血症、気管支喘息、不眠症、骨粗鬆症、高コレステロール血症、胃ポリープ（2016/01/28～）、労作性狭心症（2015/11～）、陳旧性下壁心筋梗塞（2015/11～）、下肢つり、胆のうポリープ、鉄欠乏性貧血

既往歴 : 再生不良性貧血、右甲状腺腫瘍、冠動脈ステント留置後

併用薬 : 併用制限薬
ホスレノール、リオナ、沈降炭酸カルシウム
その他
クレストール、ゾルピデム酒石酸塩、チラーヂン S、ネオシネジン、ネキシウム、バイアスピリン、ヒシセオール、フロセミド、プラビックス、リズミック、ロキソニン、アストミン

経過 : 2016/04/05 KHK7580 2 mg 投与開始
2016/05/03 KHK7580 3 mg へ増量
2016/05/13 有害事象発現
2016/06/07 有害事象転帰確認（消失・回復）、KHK7580 4 mg へ増量

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
対策としてとられた処置	：	なし
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	治験参加前より度々起きている事象にて関連なし

（74）被験者番号：068-08

有害事象名	：	食物アレルギー（食物アレルギー）
投与群	：	KHK7580
性別	：	男性
年齢	：	67 歳（同意取得時）
原疾患	：	多発性嚢胞腎
合併症	：	糖尿病、高脂血症、高血圧症、高リン血症、難治性逆流性食道炎、腎性貧血、両下肢閉塞性動脈硬化症、透析低血圧症、過敏性腸症候群、皮膚掻痒症、高尿酸血症、頭蓋内圧亢進症、心身症、便秘症、腰痛症、多発性脳梗塞、狭心症、経口摂取不良による栄養障害、慢性胃炎、骨粗鬆症、WPW 症候群、鉄欠乏性貧血、肝のう胞
既往歴	：	感染性腎のう胞
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、ピートル その他 アルドメット、エホチール、エンシュア、カルベジロール、クロチアゼパム、ドプス、ネキシウム、ヒシセオール配合、プレタール、ミルセラ、ラックビー、リズミック、ロキソプロフェン Na、イソジン、サージセル・アブソーバブル・ヘモスタット、リンコシン、レバミピド、ロキソプロフェン、タリオン、アストミン、ポララミン、ゾルピデム酒石酸塩、トリアゾラム、PL、セフメタゾールナトリウム、ビソルボン
経過	：	2016/03/21　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/04/11　KHK7580 2 mg へ増量 2016/07/24　有害事象発現 2016/07/25　有害事象転帰確認（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	：	軽度
治験薬の処置	：	変更せず
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）	：	食事に影響され発現した事象にて関連なし

（75）被験者番号：068-10

有害事象名	：	肺炎（急性肺炎）
投与群	：	KRN1493
性別	：	女性
年齢	：	63 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	眩暈症、高リン血症、便秘症、慢性胃炎、末梢神経障害、皮膚掻痒症、不眠症、透析低血圧症、腰痛症、頭蓋内圧亢進症、腎性貧血、骨粗鬆症、高血圧症、高カリウム血症、右足関節症、左環指ばね指、鉄欠乏性貧血
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、フォスブロック、ホスレノール、沈降炭酸カルシウム その他 PL、アローゼン、セファドール、ゾルピデム酒石酸塩、ドプス、ネオシネジン、ネスプ、ヒシセオール、プリンペラン、ホリゾン、メチコバール、メリスロン、ラックビー、リズミック、レバミピド、レミッチ、ロキソニン、ロキソプロフェン、ビソルボン、アストミン、塩酸アンブロキソール、エホチール
経過	：	2016/03/07　KRN1493 25 mg 投与開始 2016/03/28　KRN1493 50 mg へ増量 2016/04/25～休薬 2016/05/02　KRN1493 25 mg 投与再開 2016/05/23　有害事象発現 2016/06/15　有害事象転帰確認（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	：	軽度
治験薬の処置	：	変更せず
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）	：	季節性の感染によるもの

（76）被験者番号：068-12

有害事象名	：	処置後出血（左上腕人工血管透析シャント閉塞術後出血）
投与群	：	KRN1493
性別	：	女性
年齢	：	58 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	慢性胃炎、腎性貧血、高リン血症、変形性脊椎症、頭蓋内圧亢進症、高血圧症、C 型肝炎、両下肢閉塞性動脈硬化症、骨粗鬆症、シェーグレン症候群、透析低血圧症、白内障、網膜色素変性症、破壊性脊椎関節症、右肘関節部痛、腰痛症、鉄欠乏性貧血、皮膚掻痒症、手根管症候群、下肢つり
既往歴	：	小脳腫瘍、左上腕シャント狭窄
併用薬	：	併用制限薬 アルファカルシドール、ホスレノール、沈降炭酸カルシウム その他

エホチール、ネスプ、ヒアレイン、ヒシセオール、ファモチジン、プレタール、ロキソプロフェン Na、イソジン、リンコシン、フェジン、強力レスタミンコーチゾン、PL、メロペン、アベロックス

経過 : 2016/03/28 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/04/25 KRN1493 50 mg へ増量
2016/05/16～休薬
2016/05/30 KRN1493 25 mg 投与再開
2016/06/20 KRN1493 50 mg へ増量
2016/07/09 有害事象発現
2016/07/25 有害事象転帰確認（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

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） : 治験参加前よりくり返している事象に対する治療から派生した事象にて関連なし

（77）被験者番号：069-08

有害事象名 : シャント閉塞（シャント閉塞）

投与群 : KHK7580

性別 : 男性

年齢 : 45 歳（同意取得時）

原疾患 : 多発性嚢胞腎

合併症 : 腎性貧血、高血圧、高リン血症、カルニチン欠乏症、高カリウム血症、アレルギー性鼻炎、心室性期外収縮、左室肥大、肝血管腫、慢性気管支炎、鉄欠乏性貧血、僧帽弁閉鎖不全症、肝のう胞、慢性胃炎、全身皮膚掻痒症、慢性心不全、左手関節痛、左前腕狭窄性腱鞘炎、腎のう胞、過敏性腸症候群、脾腫、前立腺肥大症、シャント狭窄

既往歴 : なし

併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、カルタン、ピートル、ホスレノール
その他
アジルバ、アーチスト、エルカルチン FF、カルデナリン、ガスター、クラリチン、コニール

経過 : 2016/01/26 KHK7580 2 mg 投与開始
2016/03/08 KHK7580 3 mg へ増量
2016/03/29 有害事象発現
2016/04/08～休薬
2016/05/02 有害事象転帰確認（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 : 高度

治験薬の処置 : 変更せず

対策としてとられた処置 : シャント再建術

因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 治験薬投与開始前よりシャント狭窄を繰り返しており、症状の経過から治験薬による悪化とも考えにくいため、治験薬との因果関係は関連なしと考える。

（78）被験者番号：069-09

有害事象名 : 脳梗塞（脳梗塞）
投与群 : KRN1493
性別 : 男性
年齢 : 66 歳（同意取得時）
原疾患 : 慢性糸球体腎炎
合併症 : 腎性貧血、高尿酸血症、高リン血症、過敏性腸症候群、全身皮膚そう痒症、慢性胃炎、透析時低血圧、ACDKⅢ、胆のう結石、脂肪肝、前立腺肥大症、三尖弁閉鎖不全症、僧房弁閉鎖不全症、右腕関節痛、シャント狭窄
既往歴 : 左腎細胞癌
併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、ピートル、ホスレノール、カルタン
その他
アレグラ、アロシトール、ジクロフェナク Na、セルベックス、ポリフル、ヤクバン
経過 : 2016/03/08 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/03/29 KRN1493 50 mg へ増量
2016/04/19 KRN1493 75 mg へ増量
2016/05/17 有害事象発現
2016/05/19～休薬
2016/06/14 有害事象転帰確認（未回復）、治験中止
2016/11/22 有害事象転帰確認（後遺症あり）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : 高度
治験薬の処置 : 休薬
対策としてとられた処置 : 他剤使用
因果関係 : どちらとも言えない
医師コメント（SAE 報告書） : 治験薬との因果関係は否定できないが、極めて低いと考える。

（79）被験者番号：069-10

有害事象名 : シャント狭窄（シャント狭窄）、シャント機能不全（シャント不全）
投与群 : KHK7580
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 : 腎性貧血、糖尿病、B 型肝炎、高リン血症、高カリウム血症、高血圧症、下肢閉塞性動脈硬化症、便秘型過敏性腸症候群、慢性胃炎、ACDKⅢ、胆のう壁内結石、肺動脈弁閉鎖不全症、腎のう胞、視野障害、ドライアイ、眼精疲労、緑内障、喘息、シャント狭窄
既往歴 : 右眼白内障、虫垂炎

併用薬	：	「シャント狭窄」発現日前日まで 併用制限薬 オキサロール、キックリン、フォスブロック、ホスレノール、カルタン その他 アイファガン、アダラート、アドエア、アローゼン、カリクレイン、カリメート、ガスター、コソプト配合、サンコバ、ヒアレイン、ヒューマログ、ビオスリー、プリンク、プレタール、ミルセラ、メチコバール、ルミガン、レベミル 発現日以降、「シャント機能不全」発現日前日まで その他 タミフル、フェロミア、ラックビー、オルベスコ
経過	：	2016/03/08　KHK7580 2 mg 投与開始 2016/03/29　KHK7580 3 mg へ増量 2016/04/14　「シャント狭窄」発現 2016/04/15　「シャント狭窄」転帰確認（消失・回復） 2016/05/03　KHK7580 4 mg へ増量 2016/09/09　「シャント機能不全」発現 2016/09/10　「シャント機能不全」転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	：	いずれも入院又は入院期間の延長
重症度	：	シャント狭窄：中等度 シャント機能不全：高度
治験薬の処置	：	いずれも変更せず
対策としてとられた処置	：	シャント狭窄：PTA シャント機能不全：他院にて PTR 施行
因果関係	：	いずれも関連なし
医師コメント（eCRF）	：	シャント狭窄：治験開始前からシャント狭窄を繰り返し入院加療も受けている。従って治験薬との因果関係は否定的（関連なし）と考えられる。 シャント機能不全：①治験薬非服薬下にて過去にも同様の事象が発生している。 ②服薬継続した状態にて、血栓除去術ですみやかに有害事象の改善をみとめている。

（80）被験者番号：070-07

有害事象名	：	敗血症（敗血症）
投与群	：	KHK7580
性別	：	男性
年齢	：	50 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	腎性貧血、高尿酸血症、高血圧症、高リン血症、亜鉛欠乏症、胃潰瘍、カルニチン欠乏症、全身皮膚掻痒症、食道静脈瘤、肝硬変、下肢有痛性筋痙攣、維持療法の必要な難治性逆流性食道炎、両肩関節痛症、左頚部湿疹、腺腫様甲状腺腫（Class 2）、レストレッグス症候群、ACDKⅢ、胆嚢結石、胆嚢ポリープ、脾腫、三尖弁閉鎖不全症
既往歴	：	アレルギー性蕁麻疹、左眼結膜炎、VSD 根治術、鼻出血内視鏡下焼灼術
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、ホスレノール、リオナ、レナジェル、沈降炭酸カルシウム その他 アロシトール、エルカルチン FF、芍薬甘草湯、ネオマレルミン TR、ネキシ

ウム、ブロプレス、プロマック、ミルセラ、モーラス、MS 温シップ、PL、レスタミン

経過 : 2015/12/14 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/01/11 KHK7580 2 mg へ増量
2016/02/08 KHK7580 3 mg へ増量
2016/03/07 有害事象発現
2016/03/19 有害事象転帰確認（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

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） : 敗血症はシャント穿刺部位の止血不良があり、自宅で患者自身が止血行為を行った際に細菌感染が生じたと考えられるため。

（81）被験者番号：071-06

有害事象名 : シャント血栓症（シャント静脈血栓症）

投与群 : KHK7580

性別 : 女性

年齢 : 65 歳（同意取得時）

原疾患 : 糖尿病性腎症

合併症 : 高血圧症、高脂血症、腎性貧血、糖尿病、高リン血症、動脈硬化症、閉塞性動脈硬化症、高カリウム血症、便秘症、維持療法の必要な難治性逆流性食道炎、透析シャント狭窄（2013/08/30 発症）、白内障、増殖前糖尿病網膜症、頭痛、花粉症、透析時低血圧症、左膝変形性膝関節症、足白癬、皮脂欠乏性湿疹、不眠症、HBs 抗体陽性

既往歴 : シャント静脈血栓症（2015/10/09）

併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、カルタン
その他
キシロカイン、l-メントール、アンテベート、アーチスト、エクア、カリーユニ、クラリチン、ケラチナミン、シロスタゾール、スベニール、センノシド、デパス、トラマール、ナウゼリン、ネキシウム、ノボラピッド、ブドウ糖、ミルセラ、ムコスタ、ランタス、ルリコン、ロキソニン、アダラート、アテレック、ディオバン、PL、メジコン、フラベリック、カルデナリン

経過 : 2016/01/25 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/03/18 有害事象発現
2016/03/21 有害事象転帰確認（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 : 高度

治験薬の処置 : 変更せず

対策としてとられた処置 : 血栓除去、グラフト移植、他剤使用

因果関係 : 関連なし

医師コメント : 併用薬、経過、因果関係等の再考修正を行った。被験者背景を考慮すると、

（eCRF） 2015 年 10 月に同程度の事象が複数回発現している事や 糖尿病歴も長く糖尿病に付随する自律神経障害もあると考えられ血圧も不安定になりやすく透析時低血圧になる事もしばしばあり血栓ができやすい経過である。改めて治験薬との因果関係について再考すると、被験者背景に起因する事象であるとも考え『関連なし』と判断する。

（82）被験者番号：073-03

有害事象名 ： 憩室炎（憩室炎）
投与群 ： KRN1493
性別 ： 男性
年齢 ： 71 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、狭心症、慢性気管支炎、胆石、手根管症候群、膵管内乳頭粘液性腫瘍、表在性皮膚感染症、便秘症、不眠症、腎性貧血、高リン血症、腰椎症、乾燥性角結膜炎、湿疹、逆流性食道炎、こむら返り
既往歴 ： 白内障、胃粘膜関連リンパ組織リンパ腫、睡眠時無呼吸症候群
併用薬 ： 併用制限薬
カルタン、ホスレノール、ロカルトロール
その他
アジルバ、アローゼン、カルデナリン、セロケン、ニフェランタン、ネキシウム、ネスプ、バイアスピリン、プラビックス、プロレナール、モーラス、ラシックス、レンドルミン、芍薬甘草湯、ゲンタシン、ヒアレイン、ムコソレート、メジコン、ベナパスタ、フルタイド、フランドル、ジスロマック、カロナール
経過 ： 2016/03/14　KRN1493 25 mg 投与開始
2016/04/01～休薬
2016/04/18　KRN1493 12.5 mg 投与再開
2016/08/08～休薬
2016/08/15　KRN1493　12.5 mg 投与再開
2016/09/17　有害事象発現
2016/09/28　有害事象転帰確認（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
対策としてとられた処置 ： プラビックス中止
因果関係 ： 関連なし
医師コメント（eCRF） ： 治験薬の作用機序により憩室の形成、憩室炎の発症に無関係と考えた

（83）被験者番号：074-10

有害事象名 ： 腰部脊柱管狭窄症（腰部脊柱管狭窄症）、脊椎すべり症（腰椎すべり症）
投与群 ： KRN1493
性別 ： 女性
年齢 ： 53 歳（同意取得時）
原疾患 ： 多発性嚢胞腎

合併症 : 骨粗鬆症、高血圧症、高リン血症、鉄欠乏性貧血、肩関節周囲炎、腰痛症、花粉症、萎縮性胃炎、腎性貧血
既往歴 : 脳動脈瘤
併用薬 : 併用制限薬
キックリン、ホスレノール、ロカルトロール
その他
アレジオン、エポジン、タケプロン、ビビアント、ブロプレス、モーラス、エポエチン、PL
経過 : 2016/02/29 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/03/21 KRN1493 50 mg へ増量
2016/04/11 KRN1493 75 mg へ増量、
「腰部脊柱管狭窄症」及び「脊椎すべり症」発現
2016/05/27 治験中止、
「腰部脊柱管狭窄症」及び「脊椎すべり症」転帰確認（いずれも未回復）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : いずれも中等度
治験薬の処置 : いずれも中止
対策としてとられた処置 : いずれも軟性コルセット及び他剤使用
因果関係 : いずれも関連なし
医師コメント（eCRF） : 腰部脊椎管狭窄症：腰痛は治験薬投与以前からあり因果関係ないと考えられる。急激に発症悪化したとは考えにくい。
脊椎すべり症：腰痛は治験薬投与以前からあり急激に発症したとは考えにくい

（84）被験者番号：075-12

有害事象名 : シャント機能不全（シャント不全）
投与群 : KHK7580
性別 : 女性
年齢 : 69 歳（同意取得時）
原疾患 : 慢性糸球体腎炎
合併症 : 高血圧（1987～）、腎性貧血、高リン血症、胃食道逆流症、鉄欠乏性貧血、緑内障（2006～）、腎移植（2009/12/03）、骨粗鬆症
既往歴 : 腰痛症、変形性関節症、シャント狭窄、薬物アレルギー（アダラート、アダラート L、バラシリン、PL、セポラン注射、リズミック、ドプス、ポララミン）
併用薬 : 併用制限薬
フォスブロック、ワンアルファ、沈降炭酸カルシウム
その他
オルメテック、ネスプ、ノルバスク、パリエット、フェジン、メドロール
経過 : 2016/03/22 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/04/12 有害事象発現
2016/04/22 有害事象転帰確認（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 : 軽度

治験薬の処置 : 変更せず
対策としてとられた処置 : PTA 施行
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 平成 26 年にも同様の症状があり、関連はないと考えた。

（85）被験者番号：076-03

有害事象名 : 冠動脈狭窄（右冠動脈狭窄）
投与群 : KHK7580
性別 : 男性
年齢 : 68 歳（同意取得時）
原疾患 : 多発性嚢胞腎
合併症 : 高血圧、腎性貧血、掻痒症、シャント閉塞、腎嚢胞、前立腺肥大症、変形性膝関節症、狭心症、腰部脊柱管狭窄症、片頭痛、慢性胃炎、不眠症、グラフト閉塞、透析時低血圧症
既往歴 : 不整脈、脳梗塞、胃潰瘍、胃食道逆流症（GERD）
併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、沈降炭酸カルシウム
その他
アイミクス HD、アーチスト、イミグラン、クロルマジノン酢酸エステル、コントミン、セルベックス、ニトロペン、ネキシウム、ネスプ、バイアスピリン、ユリーフ、ロキソニン、強力ネオミノファーゲンシー、ケナコルト-A、レスタミンコーワ、マイスリー、リリカ、フェジン、ミヤ BM、ヒルドイド、リドメックス
経過 : 2016/02/13 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/03/05 KHK7580 2 mg へ増量
2016/03/26 KHK7580 3 mg へ増量
2016/04/15 KHK7580 4 mg へ増量
2016/05/14 KHK7580 5 mg へ増量
2016/06/17 有害事象発現
2016/06/25 KHK7580 6 mg へ増量
2016/07/15 KHK7580 7 mg へ増量
2016/07/24 有害事象転帰確認（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
対策としてとられた処置 : PCI、他剤使用
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 経緯から治験薬と関係ない。もともとの狭心症のため

（86）被験者番号：076-06

有害事象名 : 血管ステント閉塞（右冠動脈ステント内再閉塞）
投与群 : KHK7580

性別 : 男性
年齢 : 43 歳（同意取得時）
原疾患 : 慢性糸球体腎炎
合併症 : 高血圧、腎性貧血、狭心症、十二指腸潰瘍、花粉症、くる病、慢性気管支炎、前立腺肥大症、メニエール病、掻痒症
既往歴 : なし
併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、リオナ
その他
アジルバ、アダラート、アレギサール、アレグラ、カロナール、ゼスラン、ツロブテロール、ネキシウム、ネスプ、フェジン、フルナーゼ、プラビックス、ボルタレン、メジコン、リストリーム、コンスタン、SP トローチ
経過 : 2016/03/21 KHK7580 2 mg 投与開始
2016/04/11 KHK7580 3 mg へ増量
2016/05/02 KHK7580 4 mg へ増量
2016/05/16 有害事象発現
2016/05/23 KHK7580 5 mg へ増量
2016/06/13 KHK7580 6 mg へ増量
2016/07/04 KHK7580 7 mg へ増量
2016/07/22 有害事象転帰確認（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
対策としてとられた処置 : PCI、他剤使用
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 血管内皮の肥厚のため

（87）被験者番号：081-01

有害事象名 : 膿痂疹（臀部膿痂疹）、肺炎（肺炎）
投与群 : KHK7580
性別 : 女性
年齢 : 67 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、腎性貧血、逆流性食道炎（2010～）、皮膚掻痒症、便秘症、不眠症、腰椎椎間板症（2012～）、右膝痛（2012～）、脂肪肝（2015～）、胆嚢結石（2015～）、腰部脊柱管狭窄症（2012～）、腎嚢胞（2015～）、下肢動脈狭窄症、仙骨嚢胞、鉄欠乏性貧血
既往歴 : 胃ポリープ（2010）、十二指腸ポリープ（2010）、白内障、卵巣摘出（1972）、狭心症（2012）、膵炎の疑い、眼底出血（1998）、臀部膿痂疹
併用薬 : 「膿痂疹」発現日前日まで
併用制限薬
オキサロール、ホスレノール
その他
アジルバ、アダラート、アメジニウムメチル硫酸塩、エクア、グリミクロン、ケトチフェン、トレシーバ、ドンペリドン、バイアスピリン、パ

リエット、ビオフェルミン、フェジン、フランドル、プラビックス、プレタール、ベイスン、ミルセラ、レンドルミン、ピーエイ
発現日以降、「肺炎」発現日前日まで
併用制限薬
沈降炭酸カルシウム
その他
イソジン、キシロカイン、セファメジンα、カトレップ、SP

経過 : 2016/02/23 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/02/25 「膿痂疹」発現
2016/03/06 「膿痂疹」転帰確認（消失・回復）
2016/03/15 KHK7580 2 mg へ増量
2016/04/26～休薬
2016/05/17 KHK7580 1 mg 投与再開
2016/09/15 「肺炎」発現
2016/09/20 「肺炎」転帰確認（未回復）

重篤と判断した理由 : いずれも入院又は入院期間の延長

重症度 : 膿痂疹：中等度
肺炎：軽度

治験薬の処置 : いずれも変更せず

対策としてとられた処置 : 膿痂疹：切開、排膿処置、他剤使用
肺炎：他剤使用

因果関係 : いずれも因果関係なし

医師コメント（eCRF） : 膿痂疹：既往症の定期的再燃であるため
肺炎：細菌性肺炎を疑う所見であり、治験薬との関連を疑う根拠なし。

（88）被験者番号：081-09

有害事象名 : 胃腸炎（急性胃腸炎）、胃腸炎（急性胃腸炎）

投与群 : KRN1493

性別 : 男性

年齢 : 63 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、腎性貧血、逆流性食道炎（2009～）、便秘症、不眠症、胆のうポリープ（2009～）、動脈硬化症（2009～）、慢性胃炎（2014～）、変形性腰椎症（2013～）、腰椎椎間板症（2015～）、糖尿病性末梢神経障害（2015～）、糖尿病網膜症（2000～）、むずむず足症候群、カルチニン欠乏症、頭痛、多汗症

既往歴 : 胃ポリープ（2009）、慢性胆のう炎（2009/11）、マロリー・ワイス症候群（2009/12）、左臀部粉瘤（2013）、腰椎捻挫（2015/12）、発作性頻脈（2014 心筋灼熱術）、白内障術後（2010）、脳梗塞（2015/09）、脳梗塞（2015/12）

併用薬 : 「胃腸炎」（2016/05/16）発現日前日まで
併用制限薬
キックリン、リオナ
その他
アダラート、エルカルチン FF、ガスモチン、グルファスト、センノシド、タケプロン、ダイオウ末、テネリア、デパス、ネスプ、バイアスピリン、ビオフェルミン、ビ・シフロール、ミカルディス、ムコスタ、ロキソニン、ロキソプロフェン、ワーファリン、プロ・バンサイン、SP トローチ、アンブロキソール塩酸塩、ピーエイ、メキタジン

発現後、「胃腸炎」（2016/09/20）発現日前日まで
併用制限薬
乳酸カルシウム
その他
ドンペリドン、ホスミシン、ミヤ BM

経過 : 2016/02/29 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/03/28 KRN1493 50 mg へ増量
2016/04/18～休薬
2016/05/02 KRN1493 25 mg 投与再開
2016/05/16 「胃腸炎」発現
2016/05/17～休薬
2016/05/21 「胃腸炎」転帰確認（消失・回復）
2016/05/30 KRN1493 25 mg 投与再開
2016/07/18 KRN1493 50 mg へ増量
2016/08/08～休薬
2016/08/22 KRN1493 25 mg 投与再開
2016/09/20 「胃腸炎」発現
2016/09/21～休薬
2016/09/24 「胃腸炎」転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : いずれも入院又は入院期間の延長

重症度 : いずれも中等度

治験薬の処置 : いずれも休薬

対策としてとられた処置 : 胃腸炎（2016/05/16）：対症療法、他剤使用
胃腸炎（2016/09/20）：他剤使用

因果関係 : いずれもどちらとも言えない

医師コメント（SAE 報告書） : 胃腸炎（2016/05/16）：ウイルスによる感染が考えられるが、治験薬との因果関係については、否定できない。
胃腸炎（2016/09/20）：原因不明であるが、治験薬との因果関係については否定できない。

（89）被験者番号：082-08

有害事象名 : 前立腺癌（前立腺癌）

投与群 : KHK7580

性別 : 男性

年齢 : 74 歳（同意取得時）

原疾患 : 慢性糸球体腎炎

合併症 : 高血圧症、腎性貧血、高リン血症、高尿酸血症、左室肥大、骨粗鬆症、鉄欠乏症、末梢神経障害、難治性逆流性食道炎、下肢けいれん、足爪白癬、十二指腸ポリープ、萎縮性胃炎、心房細動、慢性心不全、腰部脊柱管狭窄症、頸椎症性神経根症、アレルギー性鼻炎、心臓弁膜症、PSA 高値

既往歴 : 体部皮膚掻痒症、十二指腸潰瘍痕、不眠症、心房粗細動、左小指基節骨骨折、右下肢筋力低下、慢性副鼻腔炎、虫垂炎、胸水貯留

併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、ホスレノール、リオナ、レナジェル、沈降炭酸カルシウム
その他
オパルモン、スカイロン、メインテート、メコバラミン、ラベプラゾール Na、リザベン、ロキソニン、ネスプ、クラビット、プルゼニド、セフォチアム、オパルモン

経過 : 2016/03/28 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/05/02 KHK7580 2 mg へ増量
2016/06/20 KHK7580 3 mg へ増量
2016/06/28 有害事象発現
2016/07/11 治験中止、有害事象転帰確認（未回復）

重篤と判断した理由 : 5.3.5.1-2 9.5.1.6.2 項における 1）～5）の以外の医学的に重大な状態

重症度 : 軽度

治験薬の処置 : 中止

対策としてとられた処置 : なし

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : 治験薬開始前の検査で PSA 高値であった。精査にて癌の診断に至っているため。

（90）被験者番号：083-08

有害事象名 : 意識変容状態（意識障害）

投与群 : KRN1493

性別 : 女性

年齢 : 82 歳（同意取得時）

原疾患 : その他（不明）

合併症 : うっ血性心不全、腰痛症、進行性指掌角皮症、便秘症、虚血性心疾患（2014/12～）、鉄欠乏性貧血、腎性貧血、高血圧症、胆のう炎（2011/08～）、過敏性腸症候群、逆流性食道炎、嘔吐症、高りん酸血症、透析低血圧症（2015/11～）、甲状腺機能低下症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、痔核（2010～）、変形性膝関節症、ドライアイ（2013/12～）、シャント閉塞

既往歴 : 白内障（2013/12 治癒（手術））

併用薬 : 併用制限薬
ホスレノール、沈降炭酸カルシウム
その他
アダラート、アーチスト、ウルソ、オルメテック、チラーヂン S、ティアバランス、ネキシウム、ネスプ、ビオフェルミン、フェロミア、メチコバール、レバミピド、ロキソプロフェン Na、カルボカイン、スベニール、ユベラ、クラリチン、ナウゼリン、PL、トクレススパンスール、トランサミン、ムコダイン

経過 : 2016/02/09 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/03/01 KRN1493 50 mg へ増量
2016/05/03 KRN1493 75 mg へ増量
2016/06/07 KRN1493 100 mg へ増量
2016/06/09 有害事象発現
2016/06/13～休薬
2016/06/17 有害事象転帰確認（消失・回復）
2016/06/21 治験中止

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : 高度

治験薬の処置 : 休薬

対策としてと : なし

られた処置
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 被験者への事象発生時状況の聴取内容により起立性低血圧によるものと考えられるため。

（91）被験者番号：085-02

有害事象名 : シャント瘤（左前腕内シャント血管瘤）
投与群 : KRN1493
性別 : 女性
年齢 : 55 歳（同意取得時）
原疾患 : その他（膜性腎症）
合併症 : 高血圧症（1996/12/02～）、高プロラクチン血症（1997/03/11～）、高リン血症（2005/11/18～）、胆のうポリープ（2002/06/14～）、腰痛症（2007/03/28～）、便秘症（2008/01/30～）、再発性逆流性食道炎（2013/01/28～）、両緑内障（1995～）、狭心症（2005/02/24～）、骨粗鬆症（2012/08/13～）
既往歴 : なし
併用薬 : 併用制限薬
リオナ、レナジェル、エディロール、ピートル
その他
アイファガン、アジルバ、エイゾプト、セルベックス、タケキャブ、ネスプ、ノルバスク、バイアスピリン、ヒアロンサン、ビオフェルミン、ビビアント、ゲンタシン、グラナテック、セフゾン、ロキソニン
経過 : 2016/02/22 KRN1493 25 mg 投与開始
2016/03/21 KRN1493 50 mg へ増量
2016/08/08 有害事象発現
2016/08/15～休薬
2016/08/18 有害事象転帰確認（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 : 休薬
対策としてとられた処置 : なし
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 治験薬投与 24 週間後に発生した事象であるため、治験薬との因果関係は否定できる。

（92）被験者番号：086-02

有害事象名 : 出血性肝嚢胞（肝嚢胞内出血）
投与群 : KHK7580
性別 : 男性
年齢 : 69 歳（同意取得時）
原疾患 : 腎硬化症
合併症 : 脂質異常症（2011/01～）、慢性胃炎（2011/12～）、狭心症（2012/03～）、便秘症（2011/06～）、高リン血症（2011/04～）、発作性心房細動（2014/04～）、乾燥性湿疹（2016/02～）、高尿酸血症（2011/02～）、逆流性食道炎（2011/10～）、頭痛（2012/05～）、不眠症（2012/07～）、両肩関節周囲炎（2012/08

～）、アレルギー性鼻炎（2012/10～）、めまい（2012/11～）、高血圧症（2001～）、白癬（2014/06～）、胃・十二指腸ポリープ（2012/04～）、肺気腫（2015/04～）、多発肝のう胞（2011/04～）

既往歴 : 大腸ポリープ（2011/01～）

併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、フォスブロック、リオナ
その他
アイトロール、アレロック、ゼチーア、タケキャブ、六君子湯、葛根湯、ネスプ、バイアスピリン、ヒルドイド、ビーマス、プラビックス、マーズレンS、メサデルム、ルリコン、レミッチ、プリンペラン、小青竜湯、セファドール、メイロン、芍薬甘草湯

経過 : 2016/02/08 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/04/25 有害事象発現
2016/04/25～休薬
2016/05/09 治験中止、有害事象転帰確認（軽快）

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長

重症度 : 高度

治験薬の処置 : 中止

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） : 以前より、多発性肝嚢胞を指摘されていた為。

（93）被験者番号：086-05

有害事象名 : 冠動脈狭窄（冠動脈左前下行枝高度狭窄）、小腸穿孔（小腸穿孔）

投与群 : KHK7580

性別 : 男性

年齢 : 44 歳（同意取得時）

原疾患 : 腎硬化症

合併症 : 閉塞性動脈硬化症（2010/07～）、慢性胃炎（2008/10～）、不眠症（2008/10～）、便秘症（2008/11～）、カルニチン欠乏症（2011/09～）、高リン血症（2008/10～）、高血圧症（2008/10～）、両肩関節周囲炎（2015/07～）、腰痛症（2011/05～）、狭心症（2013/03～）、白内障（2012/04～）、脂質異常症（2012/09～）、湿疹（2015/03～）、皮膚そう痒症（2012/08～）、顎関節症（2016/03～）

既往歴 : 大腸憩室多数（2012～）、腹膜透析（2000/12～）

併用薬 : 「冠動脈狭窄」発現日前日まで
併用制限薬
オキサロール、フォスブロック、ホスレノール、ピートル
その他
エルカルチン、ジアゼパム、セルタッチ、セルベックス、タケプロン、ニトロペン、ノルバスク、バイアスピリン、ビオフェルミン、マイスリー、ワイパックス、マーズレンS、ロブ、プリンペラン、芍薬甘草湯
発現日以降、「小腸穿孔」発現日前日まで
その他
エフィエント、クラビット、ロキソニン

経過 : 2016/03/07 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/03/28 KHK7580 2 mg へ増量

2016/05/02　KHK7580 3 mg へ増量
2016/06/20　KHK7580 4 mg へ増量
2016/06/28　「冠動脈狭窄」発現
2016/07/03　「小腸穿孔」発現
2016/07/04～休薬
2016/07/11　KHK7580 4 mg 投与再開、
「小腸穿孔」転帰確認（消失・回復）
2016/08/29　KHK7580 5 mg へ増量
2016/10/03　「冠動脈狭窄」転帰確認（軽快）

重篤と判断した理由 : いずれも入院又は入院期間の延長
重症度 : いずれも高度
治験薬の処置 : 冠動脈狭窄：変更せず
小腸穿孔：休薬
対策としてとられた処置 : 冠動脈狭窄：経皮的冠動脈形成術
小腸穿孔：腹腔鏡下魚骨摘出・穿孔部閉鎖、他剤使用
因果関係 : いずれも関連なし
医師コメント（eCRF） : 冠動脈狭窄：合併症に狭心症があることと治験薬投与 16 週間後に発生したため、因果関係は否定できる。
腸穿孔：治験薬投与中に回復しており、偶発事象と考える。

（94）被験者番号：086-08

有害事象名 : 心房細動（頻脈性心房細動）
投与群 : KRN1493
性別 : 女性
年齢 : 76 歳（同意取得時）
原疾患 : 腎硬化症
合併症 : 骨粗鬆症（2011/09～）、脂質異常症（2011/03～）、慢性胃炎（2011/05～）、高リン血症（2011/05～）、狭心症（2011/03～）、慢性腸炎（2011/03～）、高血圧症（2011/03～）、めまい（2014/10～）、難治性便秘症（2011/03～）、アレルギー性鼻炎（2011/03～）、白内障（2011/04～）、閉塞性動脈硬化症（2011/11～）、不安神経症（2012/06～）、外痔核（2012/12～）、逆流性食道炎（2012/08～）、皮脂欠乏症（2013/05～）、皮膚そう痒症（2013/10～）、両肩関節周囲炎（2014/02～）、右膝関節痛（2015/06～）、辺縁性歯周炎（2015/09～）、結膜浮腫（2014/06～）、結膜弛緩（2014/06～）、脳梗塞未破裂動脈瘤（2013/03～）
既往歴 : 大動脈弁狭窄症（2011/06～）、大動脈弁閉鎖不全症（2011/06～）、心原性脳梗塞（2011/10～）、大腸ポリープ（2012/05～）、胃ポリープ（2014/08～）
併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、フォスブロック
その他
アローゼン、セルベックス、小青竜湯、ネスプ、パリエット、ビオフェルミン、ビビアント、フランドル、リピトール、ロキソニン、ワーファリン、プリンペラン、タケキャブ、アレグラ、葛根湯、セファドール、フェジン
経過 : 2016/03/08　KRN1493 25 mg 投与開始
2016/04/05　KRN1493 50 mg へ増量
2016/07/12　KRN1493 75 mg へ増量
2016/09/06　有害事象発現
2016/09/13～休薬

2016/09/20　有害事象転帰確認（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	：	高度
治験薬の処置	：	休薬
対策としてとられた処置	：	他剤使用
因果関係	：	どちらとも言えない
医師コメント（SAE 報告書）	：	本人の合併症に狭心症が有ること、当日は外気温・室温共に高く、他にも血圧が低下する患者もいた。しかしながら、治験薬投与 26 週間後に発生した事象ではあるが、治験薬との因果関係は現時点では否定できない。

（95）被験者番号：087-01

有害事象名	：	急性心筋梗塞（急性下壁心内膜下梗塞）
投与群	：	KHK7580
性別	：	男性
年齢	：	63 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	高脂血症、高カリウム血症、高尿酸血症、腎のう胞、う歯、高りん酸血症、皮膚そう痒症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血
既往歴	：	大腸ポリープ、高血圧症、慢性心不全、不眠症、便秘症
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、沈降炭酸カルシウム その他 アレジオン、ザイロリック、メバロチン、ヒルドイド、リンデロン VG、コルドリン
経過	：	2015/12/22　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/01/12　KHK7580 2 mg へ増量 2016/02/02　KHK7580 3 mg へ増量 2016/02/09　KHK7580 2 mg へ減量 2016/02/16　有害事象発現、治験中止 2016/03/10　有害事象転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	高度
治験薬の処置	：	中止
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）	：	今回の事象は、長年の高リン血症等による、血管の石灰化が原因で起こったと考えられる。そのため、治験薬との因果関係は関連なしと判断する。

（96）被験者番号：087-04

有害事象名	：	狭心症（狭心症）、胆管結石（総胆管結石）
投与群	：	KHK7580
性別	：	女性
年齢	：	65 歳（同意取得時）

原疾患 : 糖尿病性腎症

合併症 : 下肢閉塞性動脈硬化症、透析時低血圧、甲状腺機能低下症、鉄欠乏性貧血、皮膚そう痒症、腎性貧血、高血圧症、胃潰瘍、脂肪肝、双極性障害、痔、便秘症、帯状疱疹後神経痛、高リン血症、糖尿病

既往歴 : 本態性振戦、左変形性膝関節症、左小指圧挫、急性気管支炎、総胆管結石

併用薬 : 「胆管結石」発現日前日まで
併用制限薬
沈降炭酸カルシウム
その他
アジルバ、ウルソ、エキザルベ、エポエチンアルファ BS、エルカルチン FF、カロナール、ガスモチン、キョウニン、グルベス配合、コルドリン、スパカール、セネガ、セレニカ R、タケプロン、チラーヂン S、トラゼンタ、ビオスリー配合、ピーエイ配合、プレタール、プロクトセディル、メインテート、メジコン、リリカ、リン酸ジヒドロコデイン、ロゼレム、麦門冬湯、リズミック、エホチール、ビアサン、ダイアート、メジコン配合
発現後、「狭心症」発現日前日まで
その他
イナビル、オメプラール、ケイツーN、スルペラゾン、ソリタ T1、ビタミン C、ビタメジン、ブドウ糖、ロセフィン、アネキセート、エスラックス、カコージン、ゾシン、タケプロン、トラゾドン塩酸塩、ノルアドレナリン、ミダゾラム、ルーラン、ノンスロン、プレセデックス、リコモジュリン、ファモチジン、キドミン、ネスプ、ランソプラゾール、セフメタゾール Na

経過 : 2016/01/19 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/03/15～休薬
2016/03/22 KHK7580 1 mg 投与再開
2016/05/02 「胆管結石」発現
2016/05/03 治験中止
2016/05/19 「狭心症」発現
2016/06/02 「胆管結石」及び「狭心症」転帰確認（いずれも軽快）

重篤と判断した理由 : 胆管結石：死亡のおそれ、入院又は入院期間の延長
狭心症：入院又は入院期間の延長

重症度 : 胆管結石：高度
狭心症：中等度

治験薬の処置 : 胆管結石：中止
狭心症：該当せず

対策としてとられた処置 : 胆管結石：入院先にて截石術施行、他剤使用
狭心症：冠動脈形成術施行、他剤使用

因果関係 : 胆管結石：関係なし
狭心症：どちらとも言えない

医師コメント（eCRF） : 胆管結石：入院先にて残遺結石の消失を確認したため、治験上の追跡は終了した。インフルエンザの発症から免疫が低下したため発症した可能性があるため、治験薬との因果関係が否定できるものと考える。以後通常診察でのフォローで安全性上問題ない。
狭心症：一般的に Ca、P の変動に伴う異所性石灰化が病態を引き起こす可能性があるため治験薬との因果関係はどちらとも言えない。

（97）被験者番号：087-07

有害事象名	：	肺炎（肺炎）
投与群	：	KRN1493
性別	：	女性
年齢	：	82 歳（同意取得時）
原疾患	：	腎硬化症
合併症	：	高血圧症、高りん酸血症、腎性貧血、便秘症、胃潰瘍、脳梗塞、不眠症、甲状腺機能低下症、高カリウム血症、下肢痛、第 3 頚椎すべり症、皮フソウヨウ症、高脂血症、カルニチン欠乏症、肝のう胞、鉄欠乏性貧血、頻脈、胆石、胸水貯留、シャント狭サク
既往歴	：	頸動脈閉塞性動脈硬化症、起立性低血圧症
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、ホスレノール、レナジェル、沈降炭酸カルシウム その他 アダラート、アローゼン、エルカルチン FF、ガスター、クレストール、チラーヂン S、ノイロトロピン、ノルバスク、バイアスピリン、ヒシファーゲン C、プルゼニド、ミルセラ、メチコバール、レンドルミン、モーラス、フェジン、カロナール、ソリタ-T1、フロモックス、ロセフィン、ジゴシン、ハーフジゴキシン KY、ワソラン、キドミン、ブドウ糖、セフゾン、ムコスタ、ロキソニン
経過	：	2016/03/21　KRN1493 25 mg 投与開始 2016/04/11　KRN1493 12.5 mg へ減量 2016/04/18～休薬 2016/04/25　KRN1493 12.5 mg 投与再開 2016/05/16　KRN1493 37.5 mg へ増量 2016/06/06　KRN1493 25 mg へ減量 2016/07/04～休薬 2016/07/11　KRN1493 12.5 mg 投与再開 2016/08/01　有害事象発現 2016/08/15～休薬 2016/08/22　有害事象転帰確認（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
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）	：	細菌感染による肺炎であり治験薬に関係ないと思われる

（98）被験者番号：087-08

有害事象名	：	胃癌（早期胃癌）、胃出血（胃粘膜びらん出血）
投与群	：	KHK7580
性別	：	男性
年齢	：	68 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	糖尿病、高りん酸血症、高脂血症、高血圧症、維持療法の必要な難治性逆流

性食道炎、腎性貧血、腰椎すべり症、皮膚そう痒症、鉄欠乏性貧血、狭心症、尋常性乾癬

既往歴 : 頭痛、脳梗塞、下痢症、変形性胸椎症、心筋梗塞、左肩関節周囲炎、胸骨打撲、左肋軟骨損傷、眼底出血、胆石（手術後状態）

併用薬 : 併用制限薬
キックリン、ホスレノール、リオナ、沈降炭酸カルシウム
その他
アイトロール、アジルバ、アレグラ、アンテベート、エパデール S、エルカルチン FF、タケプロン、ネシーナ、バイアスピリン、ビオスリー配合、プラビックス、ミルセラ、メインテート、ヨクイニン、リズミック、リバロ、レミッチ、ワーファリン、モーラス

経過 : 2016/04/05　KHK7580 1 mg 投与開始
2016/05/24～休薬
2016/06/06　「胃癌」「胃出血」発現
2016/06/09　「胃出血」転帰確認（消失・回復）
2016/06/21　治験中止
2016/06/23　「胃癌」転帰確認（未回復）

重篤と判断した理由 : 胃癌：5.3.5.1-2 9.5.1.6.2 項における 1）～5）の以外の医学的に重大な状態
胃出血：入院又は入院期間の延長

重症度 : いずれも中等度

治験薬の処置 : 胃癌：中止
胃出血：休薬

対策としてとられた処置 : 胃癌：なし
胃出血：入院（クリッピング後、入院にて経過観察とした。）、他剤使用

因果関係 : いずれも関連なし

医師コメント（eCRF） : 胃癌：本事象は長期的に発現するものであり、また被験者は 2016/04/05 より治験薬を服用開始していることから、治験薬との因果関係は否定できると考える
胃出血：バイアスピリン錠服用による粘膜血流障害と考える

（99）被験者番号：088-10

有害事象名 : 筋腫瘍（脊柱起立筋内膿瘍）、急性心筋梗塞（急性下壁心筋梗塞）

投与群 : KHK7580

性別 : 男性

年齢 : 72 歳（同意取得時）

原疾患 : 糖尿病性腎症

合併症 : 糖尿病、花粉症（1997～）、白内障、気管支喘息、慢性胃炎、末梢神経障害、末梢動脈疾患、便秘症、緑内障、足白癬、足底角化症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血

既往歴 : 骨髄炎（1950）、歯牙破折（2003）、肺炎（2013/12）、左手根管症候群（2015/03）

併用薬 : 「筋腫瘍」発現日前日まで
併用制限薬
アルファロール、沈降炭酸カルシウム
その他
メインテート、アスピリン、アピドラ、カリーユニ、コソプト配合、センノサイド、六君子湯、バイアスピリン、ヒューマログ N、フェジン、プラビックス、プルゼニド、ムコソルバン、メチコバール、リバロ、トラゼンタ
発現日以降、「急性心筋梗塞」発現日前日まで

その他
五苓散、カロナール、ロセフィン、市販の咳止め（不明）、セファメジン

経過 : 2016/04/11 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/05/13 「筋腫瘍」発現
2016/05/16～休薬
2016/05/20 治験中止
2016/05/23 「急性心筋梗塞」発現
2016/07/25 「筋腫瘍」転帰確認（軽快）、「急性心筋梗塞」転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : いずれも入院又は入院期間の延長

重症度 : いずれも高度

治験薬の処置 : 筋腫瘍：中止
急性心筋梗塞：該当せず

対策としてとられた処置 : 筋腫瘍：他剤使用
急性心筋梗塞：PCI、他剤使用

因果関係 : いずれも関連なし

医師コメント（eCRF） : 筋腫瘍：五苓散、カロナール、ロセフィンを使用。検査結果より再考。グラム陽性菌検出の為、因果関係なしと判断。
急性心筋梗塞：治験中止日以降に発現したため関連なし

（100）被験者番号：089-05

有害事象名 : 手根管症候群（手根管症候群の悪化）

投与群 : KHK7580

性別 : 男性

年齢 : 60 歳（同意取得時）

原疾患 : 慢性糸球体腎炎

合併症 : 腎性貧血、鉄欠乏性貧血、低血圧症、閉塞性動脈硬化症、気管支喘息、肝腫瘤、肝嚢胞、胆のう腺筋症、胆のうポリープ、骨粗しょう症、手根管症候群、乾皮症、皮膚そう痒症、高リン血症、副甲状腺過形成、腎結石症、右頚動脈硬化症、左頚動脈硬化症、のう胞化萎縮腎

既往歴 : 急性上気道炎

併用薬 : 併用制限薬
ホスレノール、ロカルトロール
その他
オルベスコインヘラー、ジヒデルゴット、フェジン、ミルセラ、ヘパリン

経過 : 2016/03/28 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/04/18 KHK7580 2 mg へ増量
2016/05/09 KHK7580 3 mg へ増量
2016/08/31 有害事象発現
2016/09/02 有害事象転帰確認（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 : 軽度

治験薬の処置 : 変更せず

対策としてとられた処置 : 鏡視下左手根管開放、他剤使用

因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	合併症である手根管症候群は、治験開始前から徐々に悪化の経過をたどっており、治験薬との因果関係は否定できると考える。

（101）被験者番号：090-03

有害事象名	：	大腸ポリープ（大腸ポリープ）
投与群	：	KHK7580
性別	：	男性
年齢	：	62 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	うっ血性心不全、高血圧症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、高リン血症、透析低血圧症、下肢けいれん
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 フォスブロック、ホスレノール、ロカルトロール、沈降炭酸カルシウム その他 アルドメット、ネスプ、フェジン、フロセミド、ユニシア、生理食塩液、アムロジン、リズミック
経過	：	2016/03/22　KHK7580 2 mg 投与開始 2016/06/07　KHK7580 3 mg へ増量 2016/07/05～休薬 2016/07/19　KHK7580 2 mg 投与再開 2016/07/29　有害事象発現 2016/08/23　有害事象転帰確認（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
対策としてとられた処置	：	内視鏡的大腸ポリープ切除術、他剤使用
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	本治験参加前より便潜血陽性であり、大腸ポリープは存在していたと考えられるため。

6）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、治験薬投与を中止又は休薬したすべての事象を「他の重要な有害事象」と定義した。

他の重要な有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.10.3.2-6 に、他の重要な有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.6.10.3.2-7 に示した。

他の重要な有害事象は、KHK7580 群の 51 名（16.1%）及び KRN1493 群の 84 名（26.5%）に発現した。また、他の重要な副作用は、KHK7580 群の 49 名（15.5%）及び KRN1493 群の 81 名（25.6%）に発現した。最も多く発現した他の重要な有害事象は、いずれの投与群でも「補正カルシウム減少」であり、KHK7580 群では 28 名（8.8%）、KRN1493 群では 43 名（13.6%）に発現した。当該事象はいずれも副作用と判定された。

表 2.7.6.10.3.2-6 他の重要な有害事象及び副作用の発現状況

[SOC]	TEAE				Drug-Related TEAE			
	KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317		KHK7580 N = 317		KRN1493 N = 317	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	51	(16.1)	84	(26.5)	49	(15.5)	81	(25.6)
[心臓障害]	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
不整脈	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
うっ血性心不全	0		1	(0.3)				
[先天性、家族性および遺伝性障害]	0		1	(0.3)				
先天性嚢胞性腎疾患	0		1	(0.3)				
[眼障害]	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
視力低下	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
[胃腸障害]	5	(1.6)	15	(4.7)	5	(1.6)	14	(4.4)
悪心	3	(0.9)	7	(2.2)	3	(0.9)	7	(2.2)
腹部不快感	1	(0.3)	4	(1.3)	1	(0.3)	4	(1.3)
下痢	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
嘔吐	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
腹部膨満	0		2	(0.6)	0		2	(0.6)
腸炎	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
胸痛	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
倦怠感	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
[感染症および寄生虫症]	3	(0.9)	1	(0.3)				
鼻咽頭炎	1	(0.3)	1	(0.3)				
蜂巣炎	1	(0.3)	0					
インフルエンザ	1	(0.3)	0					
[臨床検査]	34	(10.7)	63	(19.9)	34	(10.7)	63	(19.9)
補正カルシウム減少	28	(8.8)	43	(13.6)	28	(8.8)	43	(13.6)
血中カルシウム減少	6	(1.9)	19	(6.0)	6	(1.9)	19	(6.0)
血中副甲状腺ホルモン減少	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
血圧低下	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
[代謝および栄養障害]	5	(1.6)	5	(1.6)	5	(1.6)	5	(1.6)
低カルシウム血症	4	(1.3)	1	(0.3)	4	(1.3)	1	(0.3)
食欲減退	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.3)	3	(0.9)
過小食	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
[筋骨格系および結合組織障害]	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
四肢不快感	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
[神経系障害]	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
浮動性めまい	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
頭痛	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
痙攣発作	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
振戦	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
労作性呼吸困難	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)
[皮膚および皮下組織障害]	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
そう痒症	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0	
全身性皮疹	0		1	(0.3)				

Coding Dictionary: MedDRA version 19.0
Source: 5.3.5.1-2 Table 12.3.1.3-1

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KHK7580	002-02	M	72	全身のふるえ (振戦) [神経系障害]	2016-02-01 57 2 mg	RELATED MODERATE NO	DRUG WITHDRAWN (Y) NONE	2016-02-05 61 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	003-04	M	67	インフルエンザ感染 (インフルエンザ) [感染症および寄生虫症]	2016-03-17 38 2 mg	NOT RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-03-23 44 RECOVERING/RESOLVING
				悪心 (悪心) [胃腸障害]	2016-03-15 36 2 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-03-23 44 RECOVERING/RESOLVING
				嘔吐 (嘔吐) [胃腸障害]	2016-03-15 36 2 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-03-15 36 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	005-04	F	69	低カルシウム血症 (低カルシウム血症) [代謝および栄養障害]	2016-02-22 71 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-03-07 85 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	005-06	F	54	低カルシウム血症 (低カルシウム血症) [代謝および栄養障害]	2016-08-15 176 5 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-08-22 183 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	009-01	M	60	血清カルシウム値低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-17 162 3 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-05-24 169 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	011-01	M	64	血清 Ca 低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-26 141 3 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-05-03 148 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	013-03	F	80	補正カルシウム濃度低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-02-01 43 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-02-15 57 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	013-07	M	67	補正カルシウム濃度低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-01 15 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-03-15 29 RECOVERED/RESOLVED
				補正カルシウム濃度低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-06-07 113 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-06-21 127 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	014-05	M	66	全身痙攣 (痙攣発作) [神経系障害]	2016-07-25 190 3 mg	POSSIBLY RELATED MODERATE NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-07-26 191 RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧（続き）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KHK7580	014-09	M	54	血清補正カルシウム低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-26 30 1 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-05-03 37 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	017-10	F	66	Ca 低値 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-11 29 3 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-18 36 RECOVERED/RESOLVED
				Ca 低値 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-06-13 92 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-06-27 106 RECOVERED/RESOLVED
				Ca 低値 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-09-05 176 3 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-09-12 183 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	019-01	M	54	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-05 113 2 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-19 127 RECOVERED/RESOLVED
				補正 Ca の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-17 155 2 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-05-31 169 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	022-03	M	63	低カルシウム血症 (低カルシウム血症) [代謝および栄養障害]	2016-02-01 50 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-07-11 211 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
KHK7580	024-06	F	71	左足背蜂窩織炎 (蜂巣炎) [感染症および寄生虫症]	2016-07-21 157 2 mg	NOT RELATED MILD NO	DRUG WITHDRAWN (Y) OTHER DRUGS	2016-08-09 176 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
KHK7580	030-05	M	69	嘔気 (悪心) [胃腸障害]	2016-02-10 24 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-02-15 29 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	030-06	M	60	不整脈 (不整脈) [心臓障害]	2016-06-13 148 7 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG WITHDRAWN (Y) NONE	2016-07-08 173 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
KHK7580	030-12	M	66	急性腸炎 (腸炎) [胃腸障害]	2016-09-15 172 2 mg	POSSIBLY RELATED MODERATE NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-09-21 178 RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧（続き）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KHK7580	031-05	M	75	補正 Ca の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-09 148 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-05-23 162 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	032-09	M	49	血清補正 Ca 値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-07-11 169 6 mg	RELATED MODERATE NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-07-25 183 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	034-01	F	59	補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-25 141 6 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-05-09 155 RECOVERED/RESOLVED
				補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-06-06 183 5 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-06-20 197 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	034-08	M	43	補正 Ca 値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-15 190 3 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-29 204 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	034-12	F	72	補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-29 29 1 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-19 50 RECOVERED/RESOLVED
				補正 Ca 値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-30 183 1 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-09-13 197 RECOVERED/RESOLVED
				下肢違和感 (四肢不快感) [筋骨格系および結合組織障害]	2016-05-17 78 1 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-06-14 106 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	036-06	M	57	補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-06-21 155 5 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-07-05 169 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	039-01	M	67	下痢 (下痢) [胃腸障害]	2015-12-19 6 1 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2015-12-23 10 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	040-02	M	50	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-01-05 22 2 mg	RELATED MODERATE NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-01-26 43 RECOVERED/RESOLVED
				補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-31 169 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-06-14 183 RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧（続き）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KHK7580	040-06	F	71	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-29 71 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-05 78 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	041-02	M	49	補正 Ca 値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-07 78 4 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-03-14 85 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	043-01	F	61	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-15 197 1 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-22 204 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	043-11	F	68	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-18 22 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-25 29 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	045-14	F	62	胃部不快感 (腹部不快感) [胃腸障害]	2016-03-16 3 2 mg	POSSIBLY RELATED MODERATE NO	DRUG WITHDRAWN (Y) NONE	2016-03-20 7 RECOVERED/RESOLVED
				食欲不振 (食欲減退) [代謝および栄養障害]	2016-03-16 3 2 mg	POSSIBLY RELATED MODERATE NO	DRUG WITHDRAWN (Y) NONE	2016-03-20 7 RECOVERED/RESOLVED
				嘔気 (悪心) [胃腸障害]	2016-03-16 3 2 mg	POSSIBLY RELATED MODERATE NO	DRUG WITHDRAWN (Y) NONE	2016-03-20 7 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	047-11	M	69	血清補正カルシウム低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-30 92 3 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-06-06 99 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	050-16	M	63	カルシウム値低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-02-16 57 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-02-23 64 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	050-26	F	73	皮膚掻痒症 (そう痒症) [皮膚および皮下組織障害]	2016-03-22 1 1 mg	RELATED MODERATE NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-03-29 8 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
KHK7580	054-14	M	48	Ca 値低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-03 36 1 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-05-10 43 RECOVERED/RESOLVED
				Ca 値低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-09-06 162 1 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-09-20 176 RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧（続き）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KHK7580	056-02	F	70	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-02-01 50 2 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-02-15 64 RECOVERED/RESOLVED
				補正 Ca の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-11 120 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS, OTHER [カルタン　食後→食前、P 制限指導]	2016-04-25 134 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	056-07	M	71	胸痛 (胸痛) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2016-09-07 164 0 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG WITHDRAWN (Y) OTHER DRUGS	2016-09-12 169 RECOVERING/RESOLVING
KHK7580	057-06	M	82	左眼視力低下 (視力低下) [眼障害]	2016-05-02 64 3 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-06-06 99 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
KHK7580	061-09	F	83	血清補正カルシウム低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-01-19 43 2 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-01-26 50 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	065-06	M	68	補正 Ca 値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-06-07 127 4 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-06-14 134 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	066-08	M	73	補正 Ca 値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-06-27 106 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-07-04 113 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	067-02	F	70	低カルシウム血症 (低カルシウム血症) [代謝および栄養障害]	2016-05-23 71 1 mg	POSSIBLY RELATED MODERATE NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-06-13 92 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	068-01	F	57	補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-11 78 5 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-25 92 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	070-07	M	50	補正カルシウム低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-30 169 5 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-06-06 176 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	075-08	M	34	補正 Ca 値の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-02 197 5 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-09 204 RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧（続き）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KHK7580	076-06	M	43	血清補正 Ca の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-15 148 7 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-22 155 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	077-05	M	73	インフルエンザ後の感冒症状 (鼻咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2016-04-11 78 3 mg	NOT RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-05-15 112 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
KHK7580	081-01	F	67	補正カルシウム減少 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-19 57 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-05-10 78 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	087-04	F	65	血清補正 Ca 値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-08 50 1 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-03-15 57 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	087-05	M	81	血清補正 Ca 値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-02-22 22 1 mg	RELATED MODERATE NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-03-14 43 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	087-08	M	68	血清補正 Ca 値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-24 50 0 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-05-31 57 RECOVERED/RESOLVED
KHK7580	090-03	M	62	血清 Ca 濃度低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-06-28 99 3 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-07-12 113 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	002-10	M	57	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-31 64 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-06-14 78 RECOVERED/RESOLVED
				補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-23 148 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-09-06 162 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	004-16	M	55	補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-03 43 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-05-17 57 RECOVERED/RESOLVED
				補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-02 134 62.5 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-09 141 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	006-13	M	55	血中カルシウム濃度低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-23 106 100 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-06-06 120 RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧（続き）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KRN1493	006-14	M	65	血中カルシウム濃度低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-15 196 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-29 210 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	007-05	M	83	嘔気 (悪心) [胃腸障害]	2016-01-12 29 50 mg	RELATED MODERATE NO	DRUG WITHDRAWN (Y) NONE	2016-01-14 31 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	007-08	M	52	補正カルシウム値の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-02-16 64 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-03-01 78 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	009-02	M	78	うっ血性心不全 (うっ血性心不全) [心臓障害]	2016-02-02 57 0 mg	NOT RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER [除水強化。DW 調整。]	2016-02-23 78 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
				食事量の著減 (過小食) [代謝および栄養障害]	2016-02-02 57 0 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-02-23 78 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	009-04	M	72	胃部不快感 (腹部不快感) [胃腸障害]	2015-12-28 22 50 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-25 141 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	009-09	M	66	血清カルシウム値低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-01-11 36 25 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-07-04 211 RECOVERING/RESOLVING
KRN1493	009-12	M	77	血清カルシウム値低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-22 29 25 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-09-20 211 RECOVERING/RESOLVING
KRN1493	011-03	F	81	血清 Ca 低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2015-12-14 8 25 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2015-12-21 15 RECOVERED/RESOLVED
				血清 Ca 低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-02-15 71 12.5 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-02-22 78 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	011-04	M	62	血清 Ca 低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-01-18 36 25 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-01-25 43 RECOVERED/RESOLVED
				血清 Ca 低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-07 85 25 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-03-21 99 RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧（続き）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KRN1493	013-02	F	69	補正カルシウム濃度低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-02-01 43 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-02-08 50 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	013-06	M	36	補正カルシウム濃度低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-14 85 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-03-28 99 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	017-07	F	62	Ca 低値 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-29 43 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-12 57 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	020-12	M	54	血清カルシウム低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-07-25 134 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-29 169 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	021-07	M	52	血清補正 Ca 値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-25 57 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-05-09 71 RECOVERED/RESOLVED
				血清 Ca 値低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-15 169 100 mg	RELATED MODERATE NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-22 176 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	022-01	M	48	腹部不快感 (腹部不快感) [胃腸障害]	2016-01-08 26 25 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG WITHDRAWN (Y) OTHER DRUGS	2016-01-25 43 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
KRN1493	024-04	M	43	頭痛の悪化 (頭痛) [神経系障害]	2016-02-08 22 50 mg	POSSIBLY RELATED MODERATE NO	DRUG WITHDRAWN (Y) NONE	2016-02-29 43 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	026-17	M	46	Ca 値低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-25 15 25 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-05-16 36 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	027-03	F	62	低カルシウム血症 (低カルシウム血症) [代謝および栄養障害]	2016-02-17 65 75 mg	RELATED SEVERE NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-02-23 71 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	028-05	F	50	血清カルシウム低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-02-16 64 25 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-02-23 71 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	030-03	M	49	血清補正 Ca 濃度の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-21 64 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-04-11 85 RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧（続き）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KRN1493	030-09	M	44	血清補正 Ca 濃度の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-30 169 75 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-09-13 183 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	031-01	M	43	補正 Ca の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-09 148 75 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-05-23 162 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	031-03	M	55	補正 Ca の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-11 71 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-04-25 85 RECOVERED/RESOLVED
				補正 Ca の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-30 120 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-06-13 134 RECOVERED/RESOLVED
				補正 Ca の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-01 183 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-22 204 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	031-08	M	56	補正 Ca の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-04 22 25 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-05-02 50 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	031-09	F	69	嘔気 (悪心) [胃腸障害]	2016-04-19 44 75 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-19 44 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	032-14	M	61	血清補正 Ca 値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-16 71 50 mg	RELATED MODERATE NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-05-30 85 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	033-07	M	51	末梢性めまい症 (浮動性めまい) [神経系障害]	2016-03-15 44 50 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-04-07 67 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	034-09	M	54	補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-23 99 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-06-06 113 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	034-11	M	68	補正 Ca 値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-07-26 134 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-09 148 RECOVERED/RESOLVED
				下痢症の悪化 (下痢) [胃腸障害]	2016-04-28 45 50 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-06-06 84 RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧（続き）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KRN1493	035-04	M	65	補正カルシウム値の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-01-19 43 50 mg	RELATED MODERATE NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-03-08 92 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	036-03	M	60	補正カルシウム減少 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-01-18 36 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-02-22 71 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	037-02	M	49	血清補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-14 57 75 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-03-21 64 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	037-05	M	63	血清補正 Ca 値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-21 64 37.5 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-04 78 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	038-07	M	60	血清補正カルシウム減少 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-22 155 75 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-29 162 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	038-08	M	61	補正カルシウム減少 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-28 22 25 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-04-11 36 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	040-03	M	62	嘔気 (悪心) [胃腸障害]	2015-12-15 1 25 mg	RELATED MODERATE NO	DRUG WITHDRAWN (Y) NONE	2015-12-26 12 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	041-03	M	43	intact PTH の低下 (血中副甲状腺ホルモン減少) [臨床検査]	2016-02-01 15 25 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-02-15 29 RECOVERED/RESOLVED
				intact PTH 低下 (血中副甲状腺ホルモン減少) [臨床検査]	2016-05-16 120 12.5 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-05-23 127 RECOVERED/RESOLVED
				intact PTH 低下 (血中副甲状腺ホルモン減少) [臨床検査]	2016-07-11 176 12.5 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-07-18 183 RECOVERED/RESOLVED
				intact PTH 低下 (血中副甲状腺ホルモン減少) [臨床検査]	2016-07-25 190 12.5 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-01 197 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	041-06	M	59	補正カルシウム値減少 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-07-11 134 100 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-07-18 141 RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧（続き）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KRN1493	042-01	M	38	血清補正 Ca 低値 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-01-18 43 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-04-25 141 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	042-06	F	69	嘔気 (悪心) [胃腸障害]	2016-05-20 110 75 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-07-25 176 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	043-09	F	47	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-06-14 134 100 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-06-21 141 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	047-09	F	68	血清補正カルシウム低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-28 29 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-04 36 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	048-03	F	60	血清補正 ca の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-02-29 43 25 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-03-07 50 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	049-09	M	75	全身性皮疹 (全身性皮疹) [皮膚および皮下組織障害]	2016-02-20 20 25 mg	NOT RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-02-28 28 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	050-20	F	66	カルシウム値低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-02-22 22 25 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-03-07 36 RECOVERED/RESOLVED
				カルシウム値低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-28 57 25 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-04-04 64 RECOVERED/RESOLVED
				カルシウム値低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-25 85 25 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-05-16 106 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	050-29	F	82	嘔気 (悪心) [胃腸障害]	2016-07-04 106 100 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-07-09 111 RECOVERED/RESOLVED
				嘔吐 (嘔吐) [胃腸障害]	2016-07-06 108 100 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-07-06 108 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	051-02	M	62	血中 Ca 低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-02-15 64 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-02-22 71 RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧（続き）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
KRN1493	053-02	F	57	感冒 (鼻咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2016-01-25 1 25 mg	NOT RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-02-01 8 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	054-06	F	66	Ca 値低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-31 134 25 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-06-14 148 RECOVERED/RESOLVED
				Ca 値低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-02 197 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-16 211 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	055-10	M	60	血圧低下 (血圧低下) [臨床検査]	2016-04-15 18 0 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER [降圧剤変更]	2016-04-19 22 RECOVERED/RESOLVED
				労作性息切れ (労作性呼吸困難) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2016-04-08 11 25 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-05-31 64 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	056-03	M	68	食欲不振 (食欲減退) [代謝および栄養障害]	2016-02-04 53 75 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-02-10 59 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	057-07	M	68	腹部膨満感 (腹部膨満) [胃腸障害]	2016-05-03 43 25 mg	RELATED MODERATE NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-07-26 127 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	058-01	M	73	Ca 低値 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-09-26 197 75 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-10-10 211 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	059-05	F	66	腹部膨満感 (腹部膨満) [胃腸障害]	2016-01-27 37 50 mg	POSSIBLY RELATED MODERATE NO	DRUG WITHDRAWN (Y) OTHER DRUGS	2016-02-04 45 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
				食欲低下 (食欲減退) [代謝および栄養障害]	2016-01-27 37 50 mg	POSSIBLY RELATED MODERATE NO	DRUG WITHDRAWN (Y) OTHER [ドライウェイトの調整（減量）]	2016-02-04 45 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
KRN1493	061-07	F	71	血清補正カルシウム低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-01-04 36 50 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-01-11 43 RECOVERED/RESOLVED
				血清補正カルシウム低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-02-08 71 37.5 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-02-22 85 RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧（続き）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
				血清補正カルシウム低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-11 134 25 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-18 141 RECOVERED/RESOLVED
				血清補正カルシウム低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-06-13 197 50 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-06-27 211 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	062-02	F	54	下痢 (下痢) [胃腸障害]	2016-07-13 171 75 mg	NOT RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-08-03 192 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	063-06	M	81	Ca 低値 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-21 64 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-04 78 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	066-07	M	44	補正 Ca 値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-07-12 120 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-07-19 127 RECOVERED/RESOLVED
				嘔気 (悪心) [胃腸障害]	2016-09-13 183 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-10-11 211 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	068-02	M	62	補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-11 78 75 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-05-02 99 RECOVERED/RESOLVED
				補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-06-06 134 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-06-24 152 RECOVERED/RESOLVED
				補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-07-04 162 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-07-22 180 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	068-10	F	63	補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-18 43 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-04-25 50 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	068-12	F	58	補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-05-09 43 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-05-23 57 RECOVERED/RESOLVED
				補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-01 127 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-22 148 RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧（続き）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
				補正カルシウム値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-09-05 162 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-09-26 183 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	070-08	F	69	補正カルシウム低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-01-25 43 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-02-08 57 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	071-07	M	72	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-12 50 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-26 64 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	071-12	F	68	胃部不快感 (腹部不快感) [胃腸障害]	2016-03-30 9 25 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG WITHDRAWN (Y) NONE	2016-04-12 22 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
KRN1493	073-03	M	71	補正カルシウム低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-28 15 25 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-10-10 211 RECOVERING/RESOLVING
KRN1493	074-02	M	62	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-03-29 114 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-04 120 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	074-07	M	67	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-25 141 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-05-09 155 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	075-05	F	52	補正 Ca 値の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-04 113 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS, OTHER [セベラマー塩酸塩錠減量]	2016-04-17 126 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	075-10	M	65	補正 Ca 値の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-11 64 50 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-04-24 77 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	075-11	F	60	補正 Ca 値の低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-07-25 176 75 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS, OTHER [セベラマー塩酸塩減量]	2016-08-07 189 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	077-03	M	63	多発性のう胞腎の急性増悪 (先天性嚢胞性腎疾患) [先天性、家族性および遺伝性障害]	2016-02-15 57 75 mg	NOT RELATED MODERATE NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-03-06 77 RECOVERED/RESOLVED
				食欲不振 (食欲減退) [代謝および栄養障害]	2016-02-10 52 75 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-03-06 77 RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧（続き）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
				嘔気	2016-02-10	POSSIBLY RELATED	DRUG INTERRUPTED	2016-03-06
				(悪心)	52	MILD	OTHER DRUGS	77
				[胃腸障害]	75 mg	NO		RECOVERED/RESOLVED
				嘔吐	2016-02-10	POSSIBLY RELATED	DRUG INTERRUPTED	2016-02-11
				(嘔吐)	52	MILD	NONE	53
				[胃腸障害]	75 mg	NO		RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	080-01	M	75	補正 Ca 低下	2016-01-04	POSSIBLY RELATED	DRUG INTERRUPTED	2016-01-11
				(補正カルシウム減少)	29	MILD	NONE	36
				[臨床検査]	25 mg	NO		RECOVERED/RESOLVED
				補正 Ca 低下	2016-02-01	POSSIBLY RELATED	DRUG INTERRUPTED	2016-02-08
				(補正カルシウム減少)	57	MILD	NONE	64
				[臨床検査]	25 mg	NO		RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	081-02	M	63	補正カルシウム減少	2016-05-24	RELATED	DRUG INTERRUPTED	2016-06-07
				(補正カルシウム減少)	99	MILD	NONE	113
				[臨床検査]	50 mg	NO		RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	081-07	M	52	胃部不快	2016-04-06	RELATED	DRUG INTERRUPTED	2016-04-12
				(腹部不快感)	51	MILD	NONE	57
				[胃腸障害]	75 mg	NO		RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	081-09	M	63	補正カルシウム減少	2016-04-11	RELATED	DRUG INTERRUPTED	2016-04-25
				(補正カルシウム減少)	43	MODERATE	NONE	57
				[臨床検査]	50 mg	NO		RECOVERED/RESOLVED
				補正カルシウム減少	2016-08-01	RELATED	DRUG INTERRUPTED	2016-08-15
				(補正カルシウム減少)	155	MILD	OTHER DRUGS	169
				[臨床検査]	50 mg	NO		RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	087-02	F	57	補正 Ca 値低下	2016-04-12	RELATED	DRUG INTERRUPTED	2016-04-26
				(補正カルシウム減少)	85	MILD	NONE	99
				[臨床検査]	25 mg	NO		RECOVERED/RESOLVED
				血清補正 Ca 濃度低下	2016-06-07	RELATED	DRUG INTERRUPTED	2016-06-14
				(補正カルシウム減少)	141	MILD	NONE	148
				[臨床検査]	37.5 mg	NO		RECOVERED/RESOLVED
				補正 Ca 値低下	2016-06-21	RELATED	DRUG INTERRUPTED	2016-06-28
				(補正カルシウム減少)	155	MILD	NONE	162
				[臨床検査]	37.5 mg	NO		RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	087-07	F	82	補正 Ca 値低下	2016-04-04	RELATED	DRUG INTERRUPTED	2016-04-18
				(補正カルシウム減少)	15	MODERATE	NONE	29
				[臨床検査]	25 mg	NO		RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.10.3.2-7 他の重要な有害事象及び副作用一覧（続き）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
				補正 Ca 値低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-06-27 99 25 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-07-04 106 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	088-02	M	52	血中 Ca 低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-07-04 120 75 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-07-18 134 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	088-05	M	46	血清 Ca の低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-15 155 75 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-22 162 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	089-07	M	42	倦怠感 (倦怠感) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2016-05-21 55 75 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-07-13 108 RECOVERED/RESOLVED
KRN1493	090-04	M	43	血中 Ca 濃度低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-04-18 22 25 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-05-02 36 RECOVERED/RESOLVED
				血中 Ca 濃度低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-07-11 106 37.5 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-07-25 120 RECOVERED/RESOLVED

Coding dictionary: MedDRA version 19.0
IP: Investigational Product
Dose: Prescription just before adverse event.
Action taken (Dis.): Action taken with IP (Caused Trial Discontinuation).
Source: 5.3.5.1-2 Listing 14.3.2-3

6）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査値について、Ca はベースラインでは基準範囲内であったが、治験薬投与開始後に基準範囲から低下した被験者がいずれの投与群でも増加し、Week 8 では KHK7580 群で 148 名、KRN1493 群では 156 名であった。その後これらの被験者はおおむね減少し、Week 30 ではそれぞれ 99 名及び 97 名であった。P について、ベースラインでは基準範囲より高値であり、治験薬投与開始後に基準範囲内に改善した被験者がいずれの投与群でも増加した。これらの被験者は Week 30 では KHK7580 群で 75 名、KRN1493 群では 66 名であった。その他にも治験期間中に検査値が変動した被験者、治験薬投与開始後に基準範囲を逸脱した被験者が散見されたが、特筆すべき検査項目は認められなかった。臨床検査に関連する他の重要な有害事象として、KHK7580 群及び KRN1493 群で、「補正カルシウム減少」がそれぞれ 28 名及び 43 名、「血中カルシウム減少」がそれぞれ 6 名及び 19 名、「血中副甲状腺ホルモン減少」が KRN1493 群のみ 1 名に発現し、いずれも副作用と判定された。これらの事象のほとんどは、重症度が軽度であり、無処置又は他剤使用で「消失・回復」の転帰となった。

体重、バイタルサイン、12 誘導心電図について、QT、QTcF、QTcB は、いずれの投与群でも治験薬投与開始後に軽度の延長が認められた。その他の項目については、臨床上問題となる変動は認められなかった。12 誘導心電図の QTcF について、最大値が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は、KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ 92 名（29.0%）及び 84 名（26.5%）、480 msec 超 500 msec 以下であった被験者はそれぞれ 21 名（6.6%）及び 23 名（7.3%）、500 msec 超であった被験者はそれぞれ 17 名（5.4%）及び 11 名（3.5%）であった。また、QTcF の変化量の最大値が 60 msec を超えた被験者は、KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ 12 名（3.8%）及び 15 名（4.7%）であった。QTcB については、最大値が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は、KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ 137 名（43.2%）及び 149 名（47.0%）、480 msec 超 500 msec 以下であった被験者はそれぞれ 40 名（12.6%）及び 44 名（13.9%）、500 msec 超であった被験者はそれぞれ 40 名（12.6%）及び 23 名（7.3%）であった。また、QTcB の変化量の最大値が 60 msec を超えた被験者は、KHK7580 群及び KRN1493 群でそれぞれ 15 名（4.7%）及び 17 名（5.4%）であった。体重、バイタルサイン、12 誘導心電図に関連するその他の重篤な副作用として、KHK7580 群では「狭心症」、「うっ血性心不全」、「不整脈」、KRN1493 群では「うっ血性心不全」及び「心房細動」が各 1 名に発現した。また、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図に関連する他の重要な副作用として、KHK7580 群では「不整脈」、KRN1493 群では「血圧低下」が各 1 名に発現した。これらの事象の重症度は、KRN1493 群の 1 名で発現したその他の重篤な副作用の「心房細動」（重症度：高度）を除き、軽度又は中等度であった。また、これらの事象の転帰は、KHK7580 群で発現したその他の重篤な副作用の「不整脈」及び「うっ血性心不全」並びに他の重要な副作用の「不整脈」が「未回復」であったほかは、無処置、他剤使用、他の処置のいずれか又は併用により、「消失・回復」又は「軽快」であった。

2.7.6.10.4 結論

本治験は、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした、KHK7580 を 1 日 1 回 30 週間投与する多施設共同、実薬対照、ランダム化、二重盲検、個体内用量調整、並行群間比較試験とした。

本治験の主要評価項目である、評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合について、KHK7580 の KRN1493 に対する非劣性が検証された。また、安全性について、全体として大きな問題は認められず、更に、KHK7580

群では KRN1493 群と比較して、上部消化管障害の発現割合が低かった。以上より、HD 施行中の SHPT 患者を対象として、KHK7580 を個体内用量調整で投与したときの、有効性及び安全性が確認された。

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）

2.7.6.11.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK7580 第 III 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 の長期投与試験）
実施国（施設数）	日本（15）
治験期間	2015 年 9 月 28 日～2016 年 12 月 28 日
治験の目的	HD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 を 1 日 1 回 52 週間経口投与したときの安全性及び有効性について検討する。
開発フェーズ	第 III 相
試験方法	本治験は、HD 施行中の SHPT 患者を対象に KHK7580 を 52 週間投与する、第 III 相多施設共同非盲検個体内用量調整試験とした。 治験責任医師等は、同意取得後に事前検査を実施し、被験者の適格性を確認後、登録した。被験者には KHK7580 を 1 日 1 回経口投与した。開始用量は 1 mg としたが、事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者は 2 mg より開始した。以後は、intact PTH 濃度を 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の範囲に管理することを目標とし、目標範囲内に維持するため、intact PTH 濃度 150 pg/mL を目安に、用量調整基準に従い 1～12 mg の範囲で用量を調整した。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：120 名（治験薬投与被験者として） **設定根拠** 「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（厚生省薬務局審査課長通知, 1995）を参考に、KHK7580 の長期間の安全性を評価するため、本治験で 1 年 100 名の被験者データを入手する必要があると考えた。KRN1493 の国内第 III 相長期投与試験（KRN1493/04-A11 試験）では、中止・脱落被験者が 15%（30/200 名）であったことから、治験薬投与被験者数としての目標被験者数を 120 名と設定した。 **解析時** FAS：137 名 安全性解析対象集団：137 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 を超えている患者（シナカルセト塩酸塩服用患者は除く） 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、活性型ビタミン D 製剤及

項目	内容
	びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更、又は新規投与を行った患者 2） 事前検査実施前 2 週間以内に透析条件（透析液 Ca 濃度、血液浄化器、処方透析時間及び週あたりの処方透析回数）の変更を行った患者 3） 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 4） 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 5） 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 6） 高度な肝機能障害を有する患者（例：事前検査において AST 又は ALT が 100 IU/L 以上の患者、抗ウイルス療法を施行している患者） 7） コントロール困難な高血圧、糖尿病を有する患者 8） 妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性を有する患者（妊娠の可能性を有する患者のうち、事前検査で妊娠検査が陽性の患者又は陰性であっても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した。 9） 重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者。薬物依存症、アルコール依存症の既往がある又はこれらを合併している患者 10） 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） 11） 事前検査実施前 12 週間以内に医薬品若しくは医療機器の治験、又はそれに準ずる試験に参加し、治験薬が投与又は未承認医療機器が使用された患者 12） 過去に KHK7580 の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 13） 原発性副甲状腺機能亢進症患者 14） その他、治験責任医師等が本治験へ参加することが好ましくないと判断した患者
使用薬剤	KHK7580 1 錠中に KHK7580 を 1 mg 含有する淡黄色の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 含有する淡黄色のフィルムコーティング錠（2 mg 錠、ロット [redacted]、[redacted]）
用法・用量、投与期間	被験者には KHK7580 を 1 日 1 回、52 週間経口投与した。開始用量は 1 mg としたが、事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者は 2 mg より開始した。 治験薬投与開始以降は【用量調整基準】に則り、1 日 1 回 1～12 mg の間で用量を調整した。 なお、治験薬投与は最大透析間隔後の透析前から開始した。 【用量調整基準】 増量基準： 以下の基準をすべて満たす場合、最大透析間隔後の透析日に 1 mg ずつ増量した。 • 現在の用量が 3 週間以上維持されている場合※ • 用量変更の直前の規定来院日の intact PTH 濃度（中央測定値）が 240 pg/mL を超えている場合、又は intact PTH 濃度（中央測定値）が 240 pg/mL 以下であっても、治験責任医師等が 150 pg/mL を目安に増量可能と判断した場合 • 用量変更の直前の規定来院日の血清補正 Ca 濃度（中央測定値）が 8.4 mg/dL 以上の場合

項目	内容
	• 治験責任医師等が増量を行う上で被験者の安全に問題がないと判断した場合 ※ 3 週間前の規定来院日から維持されている場合は、3 週間未満であっても増量することを可とした。 減量基準： 以下のいずれかに該当する場合、減量した。治験薬の減量幅は原則 1 mg ずつとしたが、治験責任医師等が必要と判断した場合は、それ以上の減量も可とした。 • intact PTH 濃度（中央測定値）が 60 pg/mL 未満に低下した場合 • 有害事象により治験責任医師等が減量すべきと判断した場合 休薬基準： 以下のいずれかに該当する場合、休薬した。なお、減量により、KHK7580 が 0 mg（投与なし）となる場合も休薬の扱いとした。 • 血清補正 Ca 濃度（中央測定値）が 7.5 mg/dL 以下に低下した場合 • 有害事象により治験責任医師等が休薬すべきと判断した場合
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表 2.7.6.11.1-1 に示す。
評価項目	**有効性の評価**： • intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合 • ベースラインからの intact PTH 濃度変化率 • ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合 • intact PTH 濃度、whole PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、イオン化 Ca 濃度、血清 P 濃度、intact FGF23 濃度、血清補正 Ca・P 濃度積 • 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP） • 副甲状腺（体積及び血流評価） **安全性の評価**： • 有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 12 誘導心電図 • 眼科学的検査
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。 **有効性の解析** 有効性の解析は FAS を対象に実施した。また、有効性の各評価項目について、以下のとおり解析した。 • 検査時期別の intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を算出した。 • 検査時期別のベースライン（Week 0）からの intact PTH 濃度変化率について、基本統計量を算出した。 • 検査時期別のベースライン（Week 0）からの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数、被験者割合を算出した。 • 検査時期別の intact PTH 濃度、whole PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、イオン化 Ca 濃度、血清 P 濃度、intact FGF23 濃度、血清補正 Ca・P 濃度積について、基本統計量を算出した。また、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度、血清補正 Ca･P 濃度積及びイオン化 Ca 濃度については変化量、whole PTH 濃度、intact FGF23 濃度については変化率も集計した。

項目	内容
	• 検査時期別の骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP）について、基本統計量を算出した。また変化率についても集計した。 • 検査時期別の副甲状腺（以下の各体積）について、基本統計量を算出した。 – Each Parathyroid Gland Volume（腺（被験者×腺）） – Largest Parathyroid Gland Volume（被験者内の最大の腺） – Total Parathyroid Gland Volume（被験者の腺の合計） • 副甲状腺の腺ごとの血流評価（Grade）について、ベースラインとのシフト表を作成した。 **安全性の解析** 安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。発現した有害事象のうち、治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象（TEAE）を集計対象とし、有害事象の集計は MedDRA の SOC 及び PT 別に実施した。なお、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 19.0 の LLT に基づく用語へ読み替え、対応する PT 及び SOC を表示した読替え表を作成した。 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の事象のうち、治験薬投与を中止又は休薬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。 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 名として扱い、重症度別の集計では、重症度は最も重いものを採用した。 有害事象全体の要約では、有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合を算出した。死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象についても同様に発現被験者数及び発現割合を算出した。また、重症度別、発現時投与量別、発現時期別に分類した集計も同様に発現被験者数を算出した。発現時投与量別の集計では、同一被験者内で同一の MedDRA の PT が発現した場合、初回有害事象発現時の処方量で集計した。なお、有害事象発現時に治験薬が処方されていない場合は直前の処方量で集計した。発現時期別の集計は、同一被験者内で同一の MedDRA の PT が発現した場合、初回発現時の時期で集計した。また、eCRF 上で治験薬の減量、休薬がされたときに収集している有害事象について、MedDRA の SOC と PT で集計した発現被験者数を算出した。 観測されたすべての臨床検査値について一覧表を作成し、基準範囲が存在する場合は基準範囲からの逸脱の有無を表示した。各臨床検査項目の評価では、臨床検査値の計量値項目を対象として、検査時期別に、検査値及び変化量の基本統計量を算出した。また、臨床検査値の計量値項目を対象として、検査時期別に、検査値及び変化量のそれぞれについて、検査値又は変化量を縦軸、検査時点を横軸として、平均値+標準偏差の推移図を作成した。個々の被験者の変化の評価では、投与前後の検査値を基準範囲で分類した被験者のシフト表を検査時期別に作成した。また、臨床検査値の計量値項目を対象として、縦軸に検査値、横軸に経過週数をとった推移図を作成した。 体重、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の計量値検査項目を対象として、検査時期別に、検査値及び変化量の基本統計量を算出した。また、体重、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の計量値検査項目の検査値及び変化量のそれぞれについて、検査値又は変化量を縦軸、検査時点を横軸として、平均値+標準偏差の推移図を作成した。更に、個々の被験者の評価では、体重及びバイタルサインの計量値項目を対象として、縦軸に検査値、横軸に経過週数をとった推移図を作成した。また、個々の被験者の 12 誘導心電図の計量値項目を対象として、縦軸に検査値、横軸に検査時点をとった推移図を作成した。12 誘導心電図の QTcF 及び QTcB に

項目	内容
	ついては、治験薬投与後の検査値の最大値及び変化量の最大値を以下のように分類し、各カテゴリの被験者数及び割合を算出した。 • 検査値（msec）：450 以下、450 超 480 以下、480 超 500 以下、500 超 • 変化量（msec）：30 以下、30 超 60 以下、60 超 眼科学的検査については、投与前後の所見のシフト表を検査時点ごとに作成した。

表 2.7.6.11.1-1 観察・検査項目及びスケジュール【事前検査～Week 24】

	同意取得	事前検査	投与開始前(0)	投与開始後経過週（Week） 1	2	3	4, 5	6	7, 8	9	10, 11	12	13, 14	15	16, 17	18	19, 20	21	22, 23	24
同意取得	○																			
治験薬投与				←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
被験者背景		○[a]																		
登録		○																		
身長		○[a]																		
体重			○			○		○		○		○		○		○		○		○
バイタルサイン			○			○		○		○		○		○		○		○		○
血液学的検査、血液生化学検査-1		○[b]	○			○		○		○		○		○		○		○		○
血液生化学検査-2		○[c]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査-3			○			○		○		○		○		○		○		○		○
骨代謝マーカー			○									○								○
妊娠検査（血液）		○[d]																		
眼科学的検査		○[a]																		
心電図（12 誘導）			○	○		○		○		○		○		○		○		○		○
頸部エコー検査[e]		○[f]																		○[g]
有害事象				←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
併用薬の確認		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
投与状況調査			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
透析状況調査		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→

12 誘導心電図（Week 0 を除く）、頸部エコー検査及び眼科学的検査以外の検査は、最大透析間隔後の透析日の治験薬投与前かつ透析施行前に実施することとしたが、中止時検査についてはこの限りではない。中止時検査は、中止後可能な限り速やかに実施することとした。Week 1～52 の来院日については、許容範囲を±1 日とした。

血液生化学-1：T-Cho、TG、TP、BUN、UA、Cr、T-Bil、AST、ALT、γ-GTP、LDH、ALP、CK、ChE、Na、K、Cl、Mg、カルシトニン

血液生化学-2：血清補正 Ca、Ca、Alb、P、intact PTH、whole PTH

血液生化学-3：イオン化 Ca、intact FGF23

a：事前検査時［許容範囲：同意取得時～治験薬投与開始前（Week 0）］に実施した。b：AST 及び ALT を測定した。検査値が除外基準に抵触する場合、再検査を 2 回まで実施することを許容した。

c：intact PTH、血清補正 Ca、Ca 及び Alb を測定した。検査値が選択基準に合致しない場合、再検査を 2 回まで実施することを許容した。d：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、検査は不要とした。e：実施可能な施設に限り測定した。f：Week 0［許容範囲：同意取得時～治験薬投与開始前（Week 0）］に実施した。

g：Week 24［許容範囲：Week 21～24］に実施した。

表 2.7.6.11.1-1 観察・検査項目及びスケジュール（続き）【Week 25～52】

	投与開始後経過週（Week）																		中止時
	25, 26	27	28, 29	30	31, 32	33	34, 35	36	37, 38	39	40, 41	42	43, 44	45	46, 47	48	49, 50, 51	52	
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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査-3		○		○		○		○		○		○		○		○		○	○
骨代謝マーカー								○										○	
眼科学的検査																		○[h,i]	○
心電図（12 誘導）		○		○		○		○		○		○		○		○		○	○
頸部エコー検査																		○[h]	
有害事象	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
併用薬の確認	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
投与状況調査	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
透析状況調査	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→

血液生化学-1：T-Cho、TG、TP、BUN、UA、Cr、T-Bil、AST、ALT、γ-GTP、LDH、ALP、CK、ChE、Na、K、Cl、Mg、カルシトニン
血液生化学-2：血清補正 Ca、Ca、Alb、P、intact PTH、whole PTH
血液生化学-3：イオン化 Ca、intact FGF23
h：Week 52［許容範囲：Week 49～52］に実施した。
i：実施後、許容範囲内で治験を中止した場合、中止時検査は不要とした。

2.7.6.11.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11.2-1 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 152 名のうち登録不適格と判定された 15 名を除く 137 名が登録された。登録不適格と判定された理由とその被験者数（重複あり）は、選択基準の「事前検査において、intact PTH 濃度が 240 pg/mL を超えている患者（シナカルセト塩酸塩服用患者は除く）」に合致しなかった被験者が 3 名、「事前検査において、血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者」に合致しなかった被験者が 3 名であった。また、除外基準の「事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩、活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更、又は新規投与を行った患者」に該当した被験者が 1 名、「事前検査実施前 2 週間以内に透析条件（透析液 Ca 濃度、血液浄化器、処方透析時間及び週あたりの処方透析回数）の変更を行った患者」に該当した被験者が 1 名、「その他、治験責任医師等が本治験へ参加することが好ましくないと判断した患者」に該当した被験者が 8 名であった。

登録された 137 名全員に治験薬が投与された。そのうち 24 名（17.5%）が治験を中止し、113 名（82.5%）が Week 52 までの検査・評価を終了した。治験を中止した 24 名の中止理由の内訳は、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」が 9 名、「被験者より中止の申し出があった場合」、「継続した休薬期間が 4 週間を超えた場合」が各 5 名、「被験者の都合で必要な観察、検査の実施が不可能であることが判明した場合」が 4 名、「その他、治験責任医師等が中止すべきであると判断した場合」が 1 名であった。なお、中止時期の内訳は、Week 0～7 が 6 名、Week 8～15 が 5 名、Week 16～23 が 2 名、Week 24～31 が 2 名、Week 32～39 が 4 名、Week 40～が 5 名であった。

表 2.7.6.11.2-1 被験者の内訳

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

Percentages are based on the number of subjects enrolled.
※ Inclusion criteria 4：事前検査において、intact PTH 濃度が 240 pg/mL を超えている患者（シナカルセト塩酸塩服用患者は除く）
Inclusion criteria 5：事前検査において、血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者
Exclusion criteria 1：事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩、活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更、又は新規投与を行った患者
Exclusion criteria 2：事前検査実施前 2 週間以内に透析条件（透析液 Ca 濃度、血液浄化器、処方透析時間及び週あたりの処方透析回数）の変更を行った患者
Exclusion criteria 14：その他、治験責任医師等が本治験へ参加することが好ましくないと判断した患者
Discontinuation by period is the actual period based on start date of first investigational product.
Source: 5.3.5.2-1 Table 10.1-1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

FAS 及び安全性解析対象集団（同一集団）137 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.11.2-2 に示した。

性別は女性が 56 名（40.9%）、年齢は 60.3±10.3 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、身長は 162.28±9.54 cm、体重は 61.83±15.43 kg、BMI は 23.28±4.16 kg/m^2 であった。原疾患は慢性糸球体腎炎が最も多く 67 名（48.9%）であり、次いで糖尿病性腎症が 27 名（19.7%）であった。

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

治験薬投与前にシナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 117 名（85.4%）であり、治験薬投与開始日前日のシナカルセト塩酸塩の処方量は、25 mg が最も多く 46 名（33.6%）で

あり、次いで 50 mg が 28 名（20.4%）、75 mg が 18 名（13.1%）、12.5 mg が 11 名（8.0%）、100 mg が 6 名（4.4%）、37.5 mg が 4 名（2.9%）の順であった。また、併用制限薬の活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体を使用していた被験者は 119 名（86.9%）、P 吸着薬又は Ca 製剤を使用していた被験者は 131 名（95.6%）であった。

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

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

表 2.7.6.11.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 及び安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 137
Sex	Female	56 (40.9)
	Male	81 (59.1)
Age (yrs)	n	137
	Mean	60.3
	SD	10.3
	Min	28
	Median	62.0
	Max	84
	<65	83 (60.6)
	>=65	54 (39.4)
Height (cm)	n	137
	Mean	162.28
	SD	9.54
	Min	138.0
	Median	162.00
	Max	190.8
Weight (kg)	n	137
	Mean	61.83
	SD	15.43
	Min	33.2
	Median	59.90
	Max	151.2
BMI (kg/m^2)	n	137
	Mean	23.28
	SD	4.16
	Min	15.2
	Median	22.80
	Max	41.5
Complication (Multiple Check Allowed)	Diabetes	36 (26.3)
	Congestive heart failure	3 (2.2)
	long QT syndrome	2 (1.5)
	Other	137 (100.0)
Past Medical History (Multiple Check Allowed)	Congestive heart failure	5 (3.6)
	long QT syndrome	2 (1.5)
	Other	111 (81.0)

表 2.7.6.11.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 及び安全性解析対象集団）（続き）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 137
Primary Disease	Diabetic nephropathy	27 (19.7)
	Chronic glomerulonephritis	67 (48.9)
	Nephrosclerosis	4 (2.9)
	Polycystic kidney disease	8 (5.8)
	Chronic pyelonephritis	1 (0.7)
	Other	30 (21.9)
Duration of Dialysis (months)	n	137
	Mean	163.6
	SD	114.9
	Min	5
	Median	134.0
	Max	467
	<5 years	29 (21.2)
	>=5 to <10 years	32 (23.4)
	>=10 to <20 years	43 (31.4)
	>=20 years	33 (24.1)
Dialysate Calcium Concentration (mEq/L)	2.5	12 (8.8)
	2.75	59 (43.1)
	3.0	66 (48.2)
Type of Dialysis	HD	90 (65.7)
	HDF	47 (34.3)
Dry Weight (kg)	n	137
	Mean	58.74
	SD	14.80
	Min	32.4
	Median	57.00
	Max	147.5
Dialysis efficiency (spKt/V)	n	137
	Mean	1.609
	SD	0.282
	Min	0.54
	Median	1.610
	Max	2.30
Use of Cinacalcet Hydrochloride before Week 0	N	20 (14.6)
	Y	117 (85.4)
Prescription of Cinacalcet Hydrochloride at Day −1 (mg)	12.5	11 (8.0)
	25	46 (33.6)
	37.5	4 (2.9)
	50	28 (20.4)
	75	18 (13.1)
	100	6 (4.4)
Use of Restricted Medication at Week 0 (Multiple Check Allowed)	Activated vitamin D drug and the derivative	119 (86.9)
	Phosphate binder and calcium preparation	131 (95.6)
	Phosphate-binding foods	0

表 2.7.6.11.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 及び安全性解析対象集団）（続き）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 137
Baseline intact PTH (pg/mL)	n	137
	Mean	306.2
	SD	257.3
	Min	22
	Median	257.0
	Max	1980
	<500	124 (90.5)
	>=500	13 (9.5)
Baseline Corrected Calcium (mg/dL)	n	137
	Mean	9.14
	SD	0.57
	Min	7.6
	Median	9.20
	Max	10.8
	<9.0	51 (37.2)
	>=9.0	86 (62.8)
	<9.5	98 (71.5)
	>=9.5	39 (28.5)
Baseline Phosphate (mg/dL)	n	137
	Mean	5.42
	SD	1.21
	Min	3.1
	Median	5.10
	Max	9.1
	<6.0	92 (67.2)
	>=6.0	45 (32.8)
Baseline Calcium Corrected-Phosphate Product $(mg/dL)^2$	n	137
	Mean	49.51
	SD	11.39
	Min	27.28
	Median	47.00
	Max	82.81
Investigational Product Starting Dose	KHK7580 1 mg	132 (96.4)
	KHK7580 2 mg	5 (3.6)

The percentage is shown in the parenthesis.
Percentages are based on the number of subjects in FAS and Safety Analysis Set.
Source: 5.3.5.2-1 Table 11.2-1

2.7.6.11.3 試験結果

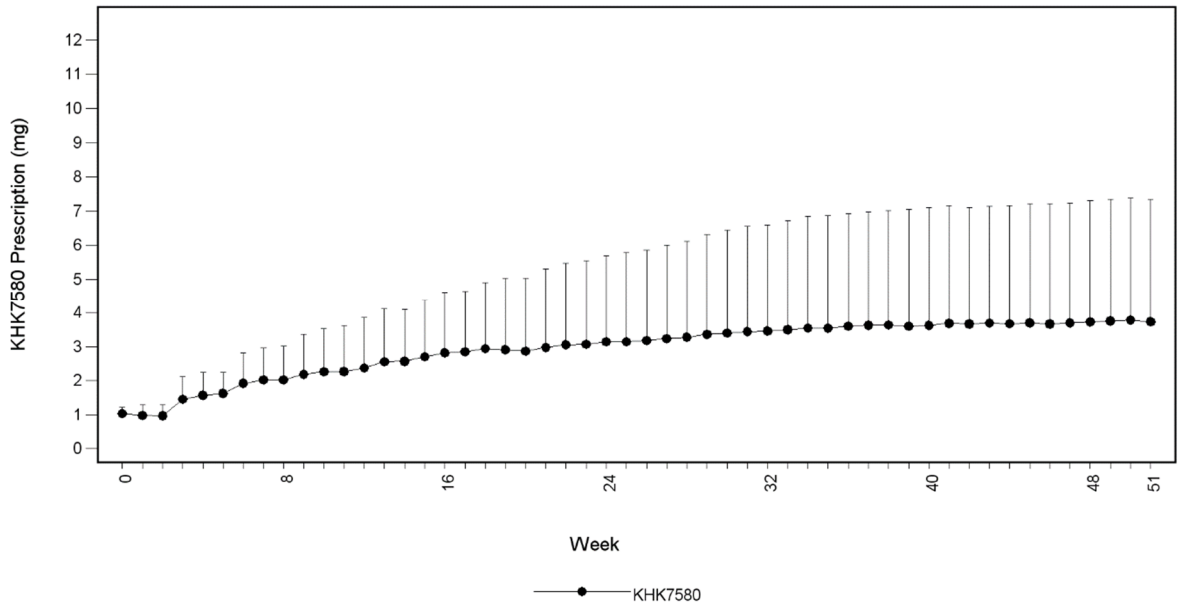
2.7.6.11.3.1 有効性

有効性の解析は、FAS を対象に実施した。

各 Week の最初に処方された治験薬の処方量について、処方量を縦軸、時点を横軸とした推移図を作成し、図 2.7.6.11.3.1-1 に示した。

Week 0 の治験薬処方量は 1.0±0.2 mg（平均値±標準偏差、以下同様）であった。治験薬投与開始以降、治験薬処方量は経時的に増加し、Week 51 では 3.7±3.6 mg であった。

図 2.7.6.11.3.1-1 各 Week で最初に処方された治験薬処方量（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.5.2-1 Figure 11.4.1-1

FAS のうち治験薬投与開始日前日（Day −1）にシナカルセト塩酸塩が処方され、かつ Week 23 に治験薬が処方されている被験者 102 名を対象として、Day −1 のシナカルセト塩酸塩の処方量及び Week 23 の治験薬処方量の基本統計量を算出し、表 2.7.6.11.3.1-1 に示した。なお、Week 0、Week 24 の intact PTH 濃度が両時点で 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の被験者についても同様に算出した。

Day −1 のシナカルセト塩酸塩の処方量は 40.81±22.38 mg、Week 23 の治験薬処方量は 3.40±2.55 mg であった。また、Week 0、Week 24 の intact PTH 濃度が両時点で 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下であった被験者の Day −1 のシナカルセト塩酸塩の処方量は 35.63±19.72 mg、Week 23 の治験薬処方量は 2.48±1.91 mg であった。

表 2.7.6.11.3.1-1 治験薬投与開始日前日（Day −1）のシナカルセト塩酸塩の処方量及び Week 23 の治験薬処方量

	Statistics	Prescription of Cinacalcet Hydrochloride at Day-1	Prescription of KHK7580 at Week 23
Subjects who were Prescribed Cinacalcet Hydrochloride at Day −1 and KHK7580 at Week 23			
	n	102	102
	Mean	40.81	3.40
	SD	22.38	2.55
	Min	12.5	0.0
	Median	25.00	3.00
	Max	100.0	9.0
Subjects who achieved 60 pg/mL=< intact PTH <=240 pg/mL at Week 0 and Week 24			
	n	40	40
	Mean	35.63	2.48
	SD	19.72	1.91
	Min	12.5	0.0
	Median	25.00	2.00
	Max	75.0	7.0

Source: 5.3.5.2-1 Table 11.4.1-1

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

検査時期別の intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を表 2.7.6.11.3.1.1-1 に示した。

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

表 2.7.6.11.3.1.1-1 intact PTH 濃度範囲別の被験者数及び被験者割合

	KHK7580 N = 137			
Visit	<60 pg/mL	>=60 pg/mL to <=240 pg/mL	>240 pg/mL	missing
Baseline	8 (5.8%)	56 (40.9%)	73 (53.3%)	0
Week 1	5 (3.6%)	49 (35.8%)	82 (59.9%)	1 (0.7%)
Week 2	2 (1.5%)	56 (40.9%)	79 (57.7%)	0
Week 3	2 (1.5%)	50 (36.5%)	84 (61.3%)	1 (0.7%)
Week 4	3 (2.2%)	62 (45.3%)	71 (51.8%)	1 (0.7%)
Week 5	5 (3.6%)	59 (43.1%)	70 (51.1%)	3 (2.2%)
Week 6	4 (2.9%)	69 (50.4%)	59 (43.1%)	5 (3.6%)
Week 7	5 (3.6%)	66 (48.2%)	57 (41.6%)	9 (6.6%)
Week 8	6 (4.4%)	68 (49.6%)	57 (41.6%)	6 (4.4%)
Week 9	5 (3.6%)	73 (53.3%)	52 (38.0%)	7 (5.1%)
Week 10	10 (7.3%)	71 (51.8%)	48 (35.0%)	8 (5.8%)
Week 11	7 (5.1%)	76 (55.5%)	46 (33.6%)	8 (5.8%)
Week 12	2 (1.5%)	77 (56.2%)	48 (35.0%)	10 (7.3%)
Week 13	1 (0.7%)	84 (61.3%)	41 (29.9%)	11 (8.0%)
Week 14	4 (2.9%)	85 (62.0%)	38 (27.7%)	10 (7.3%)
Week 15	6 (4.4%)	79 (57.7%)	41 (29.9%)	11 (8.0%)
Week 16	4 (2.9%)	83 (60.6%)	39 (28.5%)	11 (8.0%)
Week 17	5 (3.6%)	88 (64.2%)	33 (24.1%)	11 (8.0%)
Week 18	7 (5.1%)	85 (62.0%)	34 (24.8%)	11 (8.0%)
Week 19	10 (7.3%)	82 (59.9%)	33 (24.1%)	12 (8.8%)
Week 20	8 (5.8%)	83 (60.6%)	33 (24.1%)	13 (9.5%)

表 2.7.6.11.3.1.1-1 intact PTH 濃度範囲別の被験者数及び被験者割合（続き）

Visit	KHK7580 N = 137 <60 pg/mL	>=60 pg/mL to <=240 pg/mL	>240 pg/mL	missing
Week 21	5 (3.6%)	93 (67.9%)	26 (19.0%)	13 (9.5%)
Week 22	6 (4.4%)	88 (64.2%)	30 (21.9%)	13 (9.5%)
Week 23	3 (2.2%)	95 (69.3%)	26 (19.0%)	13 (9.5%)
Week 24	3 (2.2%)	94 (68.6%)	25 (18.2%)	15 (10.9%)
Week 25	4 (2.9%)	92 (67.2%)	27 (19.7%)	14 (10.2%)
Week 26	6 (4.4%)	90 (65.7%)	27 (19.7%)	14 (10.2%)
Week 27	5 (3.6%)	92 (67.2%)	26 (19.0%)	14 (10.2%)
Week 28	6 (4.4%)	87 (63.5%)	29 (21.2%)	15 (10.9%)
Week 29	5 (3.6%)	95 (69.3%)	22 (16.1%)	15 (10.9%)
Week 30	3 (2.2%)	90 (65.7%)	29 (21.2%)	15 (10.9%)
Week 31	6 (4.4%)	99 (72.3%)	17 (12.4%)	15 (10.9%)
Week 32	4 (2.9%)	100 (73.0%)	18 (13.1%)	15 (10.9%)
Week 33	5 (3.6%)	94 (68.6%)	21 (15.3%)	17 (12.4%)
Week 34	2 (1.5%)	102 (74.5%)	17 (12.4%)	16 (11.7%)
Week 35	2 (1.5%)	101 (73.7%)	18 (13.1%)	16 (11.7%)
Week 36	2 (1.5%)	97 (70.8%)	20 (14.6%)	18 (13.1%)
Week 37	4 (2.9%)	98 (71.5%)	15 (10.9%)	20 (14.6%)
Week 38	7 (5.1%)	95 (69.3%)	16 (11.7%)	19 (13.9%)
Week 39	4 (2.9%)	97 (70.8%)	17 (12.4%)	19 (13.9%)
Week 40	3 (2.2%)	96 (70.1%)	18 (13.1%)	20 (14.6%)
Week 41	2 (1.5%)	99 (72.3%)	16 (11.7%)	20 (14.6%)
Week 42	1 (0.7%)	97 (70.8%)	18 (13.1%)	21 (15.3%)
Week 43	5 (3.6%)	98 (71.5%)	14 (10.2%)	20 (14.6%)
Week 44	6 (4.4%)	97 (70.8%)	14 (10.2%)	20 (14.6%)
Week 45	5 (3.6%)	99 (72.3%)	13 (9.5%)	20 (14.6%)
Week 46	5 (3.6%)	93 (67.9%)	18 (13.1%)	21 (15.3%)
Week 47	4 (2.9%)	94 (68.6%)	18 (13.1%)	21 (15.3%)
Week 48	5 (3.6%)	98 (71.5%)	12 (8.8%)	22 (16.1%)
Week 49	7 (5.1%)	94 (68.6%)	12 (8.8%)	24 (17.5%)
Week 50	4 (2.9%)	95 (69.3%)	15 (10.9%)	23 (16.8%)
Week 51	3 (2.2%)	99 (72.3%)	11 (8.0%)	24 (17.5%)
Week 52	1 (0.7%)	99 (72.3%)	13 (9.5%)	24 (17.5%)

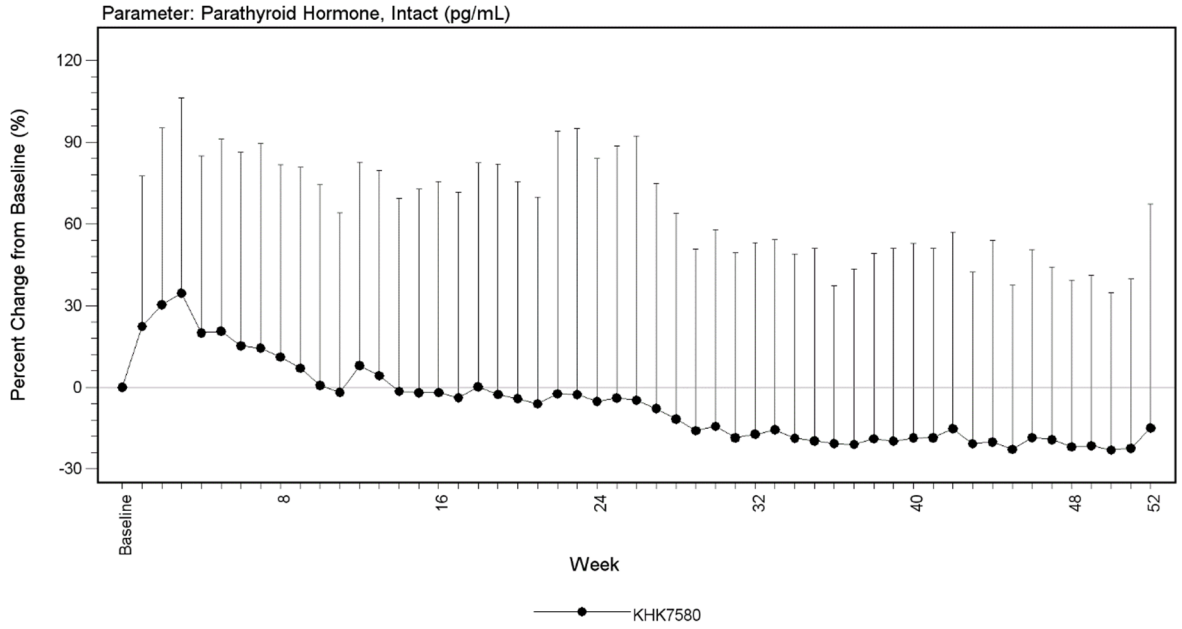
Source: 5.3.5.2-1 Table 11.4.1.1-1

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

intact PTH 濃度変化率について、ベースラインからの変化率の推移を図 2.7.6.11.3.1.2-1 に示した。

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

図 2.7.6.11.3.1.2-1　intact PTH 濃度変化率の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.5.2-1 Figure 11.4.1.2-1

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

検査時期別のベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数、被験者割合を表 2.7.6.11.3.1.3-1 に示した。

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

表 2.7.6.11.3.1.3-1 intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数、被験者割合

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

The analysis of the target achievement proportion was used the non-responder imputation.
Source: 5.3.5.2-1 Table 11.4.1.3-1

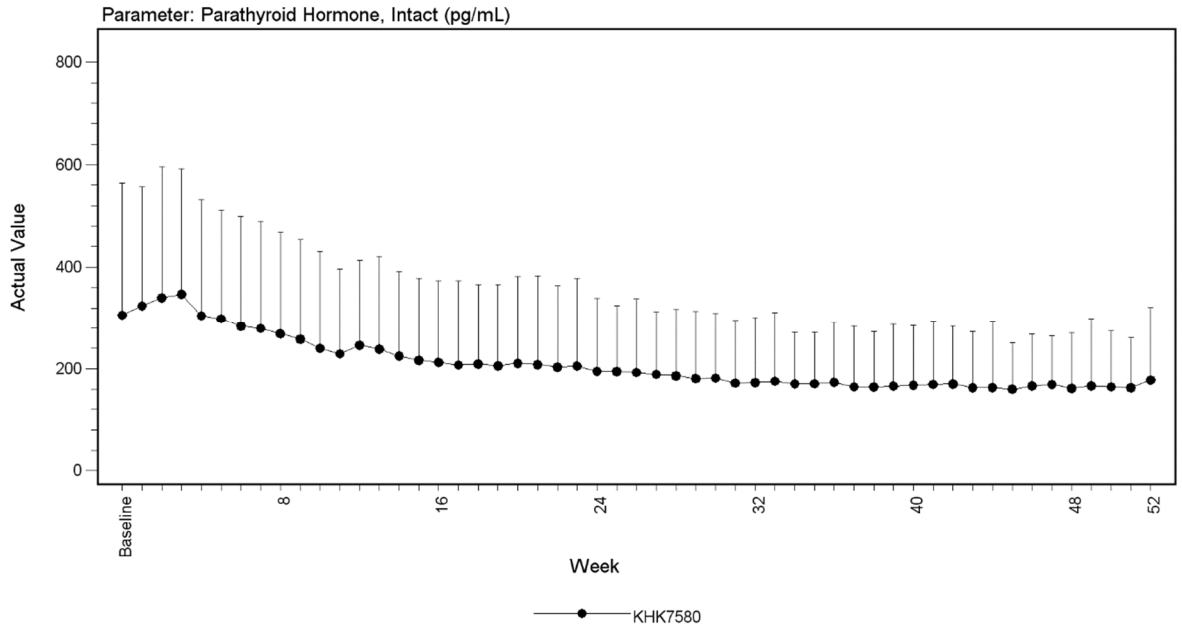
2.7.6.11.3.1.4 intact PTH、whole PTH、補正 Ca、イオン化 Ca、P、intact FGF23、Ca・P 積

2.7.6.11.3.1.4.1 intact PTH

intact PTH 濃度の推移を図 2.7.6.11.3.1.4.1-1 に示した。

intact PTH 濃度は、ベースライン時に 306.2±257.3 pg/mL であった。治験薬投与開始後に intact PTH 濃度は上昇し、Week 3 で 347.0±244.6 pg/mL となった。その後、intact PTH 濃度は減少し、Week 52 では 177.5±143.2 pg/mL であった。

図 2.7.6.11.3.1.4.1-1 intact PTH 濃度の推移（平均値+標準偏差）



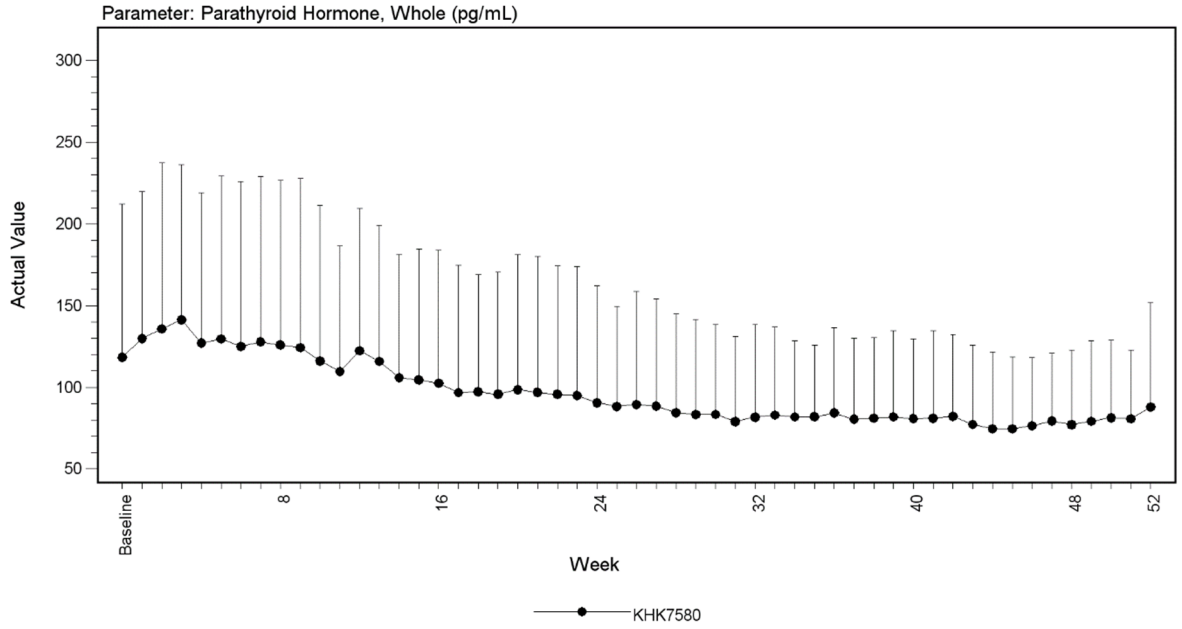
Source: 5.3.5.2-1 Figure 11.4.1.4.1-1

2.7.6.11.3.1.4.2 whole PTH

whole PTH 濃度の推移を図 2.7.6.11.3.1.4.2-1 に示した。

whole PTH 濃度は、ベースライン時に 118.3±93.9 pg/mL であった。治験薬投与開始後に whole PTH 濃度は上昇し、Week 3 に 141.3±94.8 pg/mL となった。その後、whole PTH 濃度は減少し、Week 52 では 87.9±64.0 pg/mL であった。

図 2.7.6.11.3.1.4.2-1　whole PTH 濃度の推移（平均値+標準偏差）



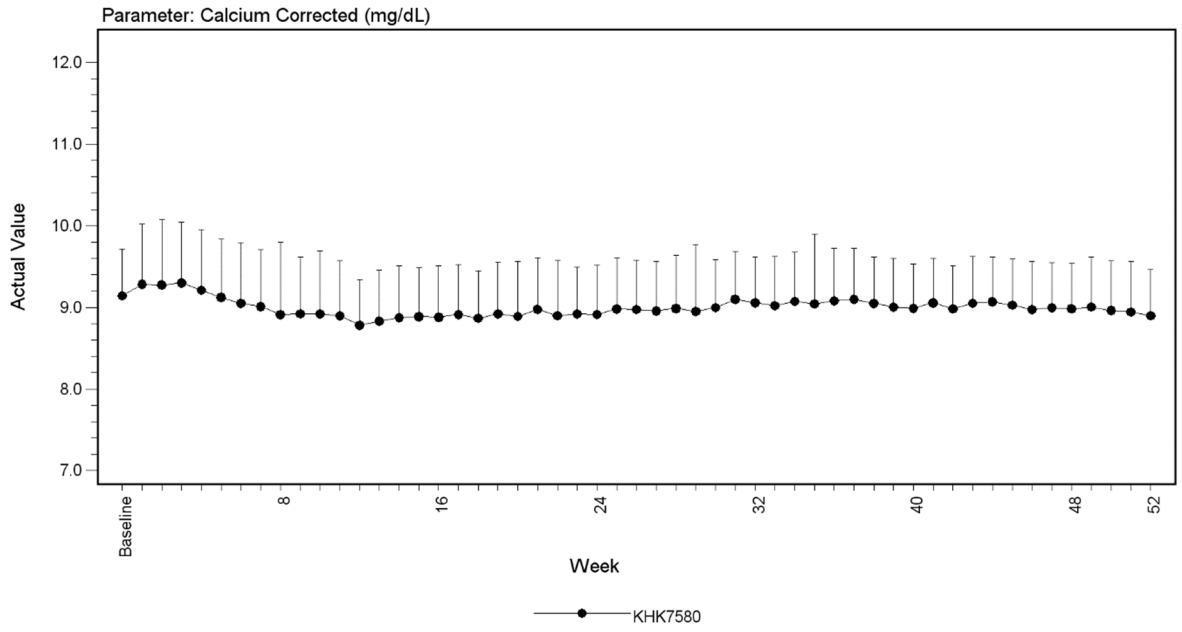
Source: 5.3.5.2-1 Figure 11.4.1.4.2-1

2.7.6.11.3.1.4.3　補正 Ca

血清補正 Ca 濃度の推移を図 2.7.6.11.3.1.4.3-1 に示した。

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

図 2.7.6.11.3.1.4.3-1　血清補正 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）



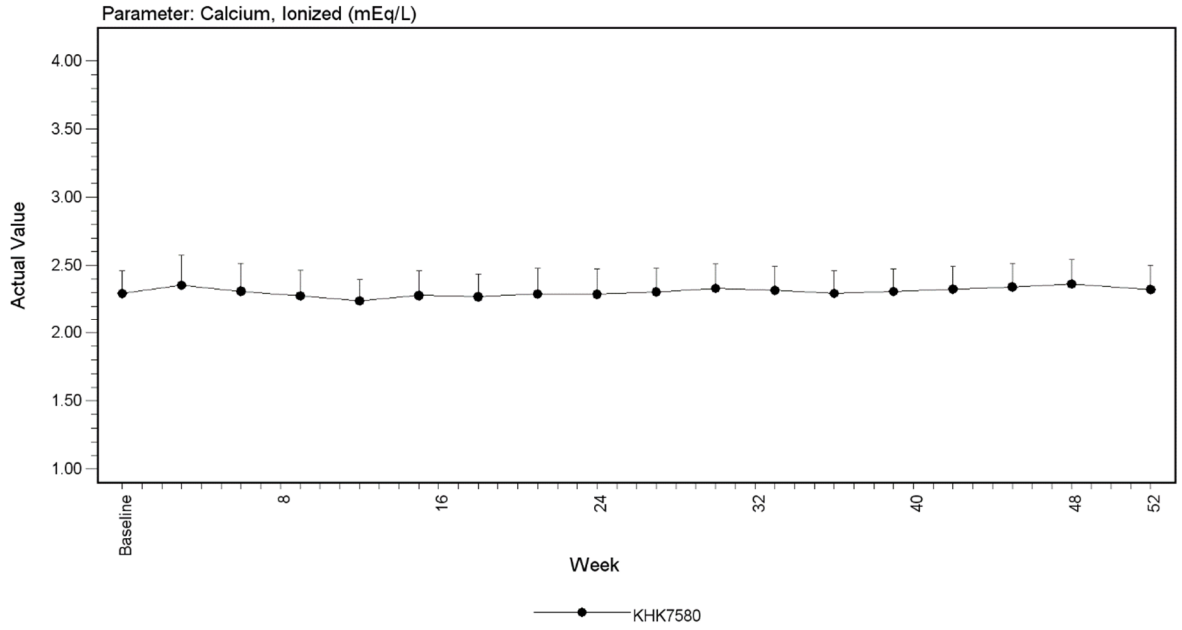
Source: 5.3.5.2-1 Figure 11.4.1.4.3-1

2.7.6.11.3.1.4.4 イオン化 Ca

イオン化 Ca 濃度の推移を図 2.7.6.11.3.1.4.4-1 に示した。

イオン化 Ca 濃度は、ベースライン時に 2.294±0.166 mEq/L であり、治験薬投与開始後ほとんど変動せず、Week 52 では 2.323±0.180 mEq/L であった。

図 2.7.6.11.3.1.4.4-1 イオン化 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）



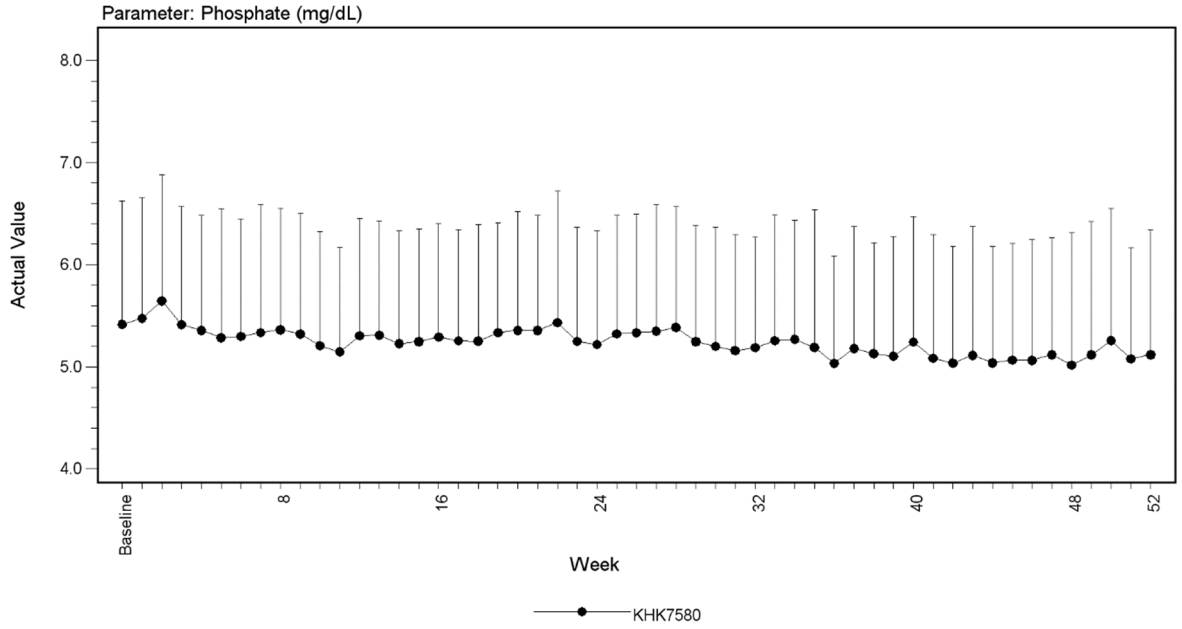
Source: 5.3.5.2-1 Figure 11.4.1.4.4-1

2.7.6.11.3.1.4.5 P

血清 P 濃度の推移を図 2.7.6.11.3.1.4.5-1 に示した。

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

図 2.7.6.11.3.1.4.5-1　血清 P 濃度の推移（平均値+標準偏差）



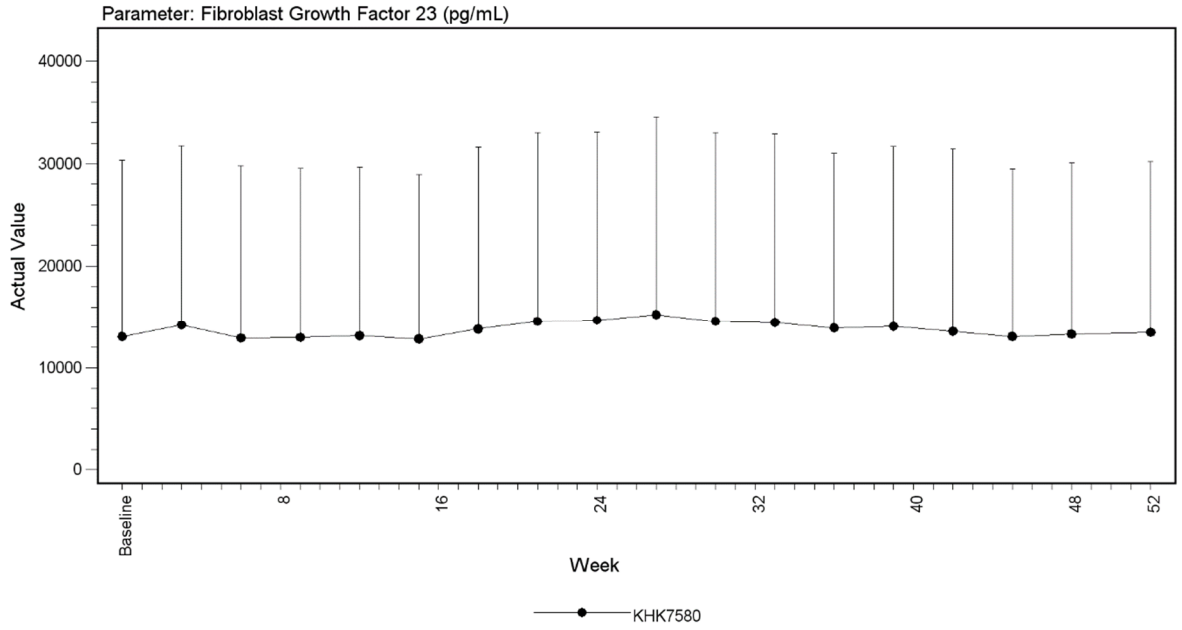
Source: 5.3.5.2-1 Figure 11.4.1.4.5-1

2.7.6.11.3.1.4.6　intact FGF23

intact FGF23 濃度の推移を図 2.7.6.11.3.1.4.6-1 に示した。

intact FGF23 濃度は、ベースライン時に 13062.2±17261.7 pg/mL であり、治験薬投与開始後ほとんど変動せず、Week 52 では 13470.0±16742.5 pg/mL であった。

図 2.7.6.11.3.1.4.6-1　intact FGF23 濃度の推移（平均値+標準偏差）



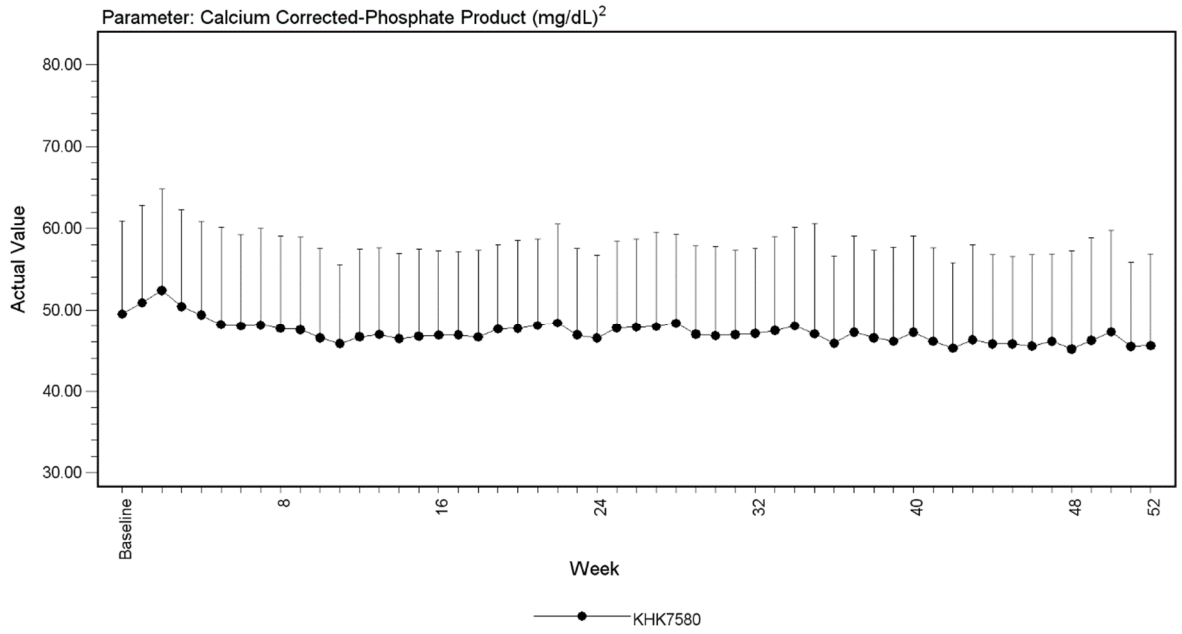
Source: 5.3.5.2-1 Figure 11.4.1.4.6-1

2.7.6.11.3.1.4.7 Ca・P 積

血清補正 Ca・P 濃度積の推移を図 2.7.6.11.3.1.4.7-1 に示した。

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

図 2.7.6.11.3.1.4.7-1 血清補正 Ca・P 濃度積の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.5.2-1 Figure 11.4.1.4.7-1

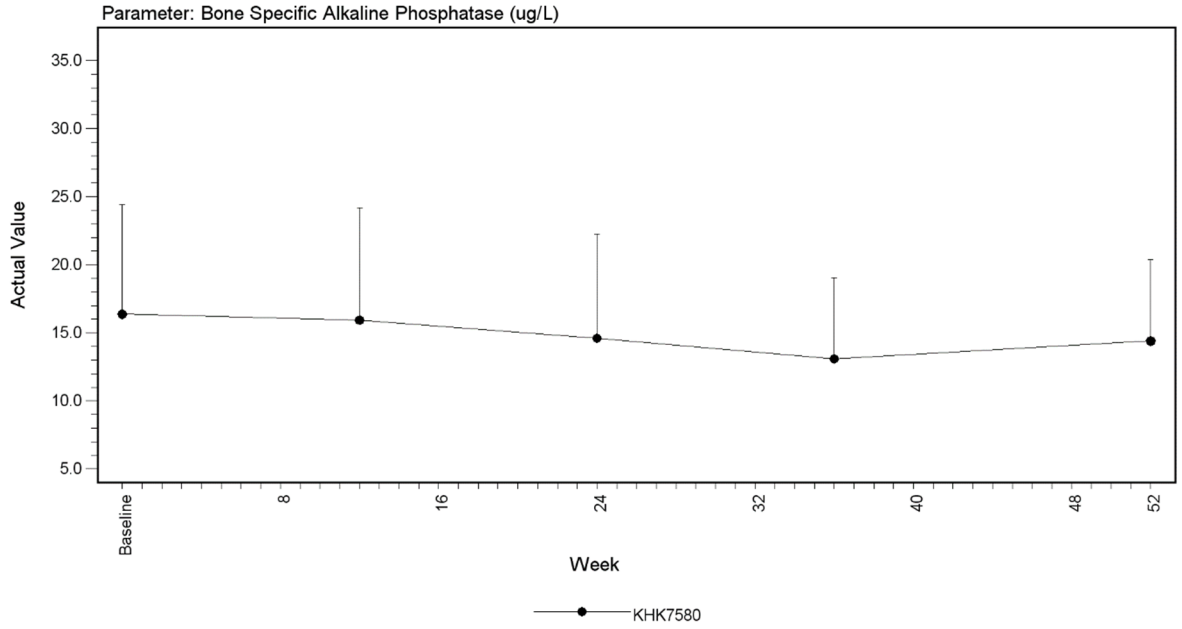
2.7.6.11.3.1.5 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP）

2.7.6.11.3.1.5.1 BAP

BAP の推移を図 2.7.6.11.3.1.5.1-1 に示した。

BAP は、ベースライン時に 16.37±8.04 µg/L であった。治験薬投与開始以降、低下傾向を示し、Week 52 では 14.40±5.97 µg/L であった。

図 2.7.6.11.3.1.5.1-1　BAP の推移（平均値+標準偏差）



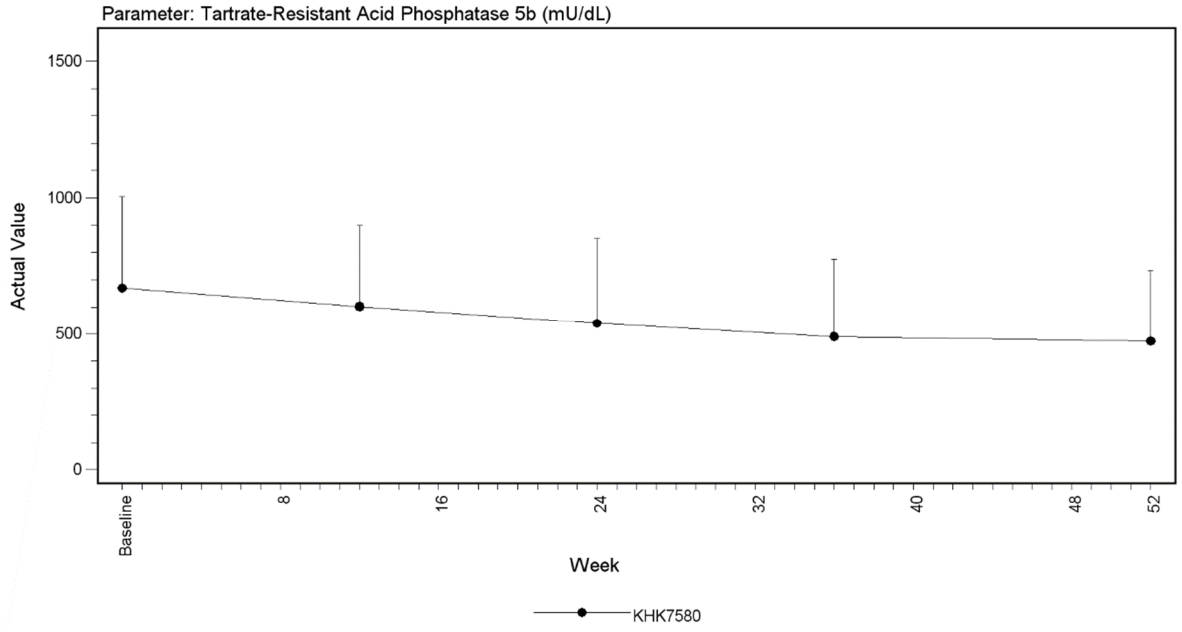
Source: 5.3.5.2-1 Figure 11.4.1.5.1-1

2.7.6.11.3.1.5.2　TRACP-5b

TRACP-5b の推移を図 2.7.6.11.3.1.5.2-1 に示した。

TRACP-5b は、ベースライン時に 670.5±335.2 mU/dL であった。治験薬投与開始以降、低下傾向を示し、Week 52 では 473.0±260.3 mU/dL であった。

図 2.7.6.11.3.1.5.2-1　TRACP-5b の推移（平均値+標準偏差）



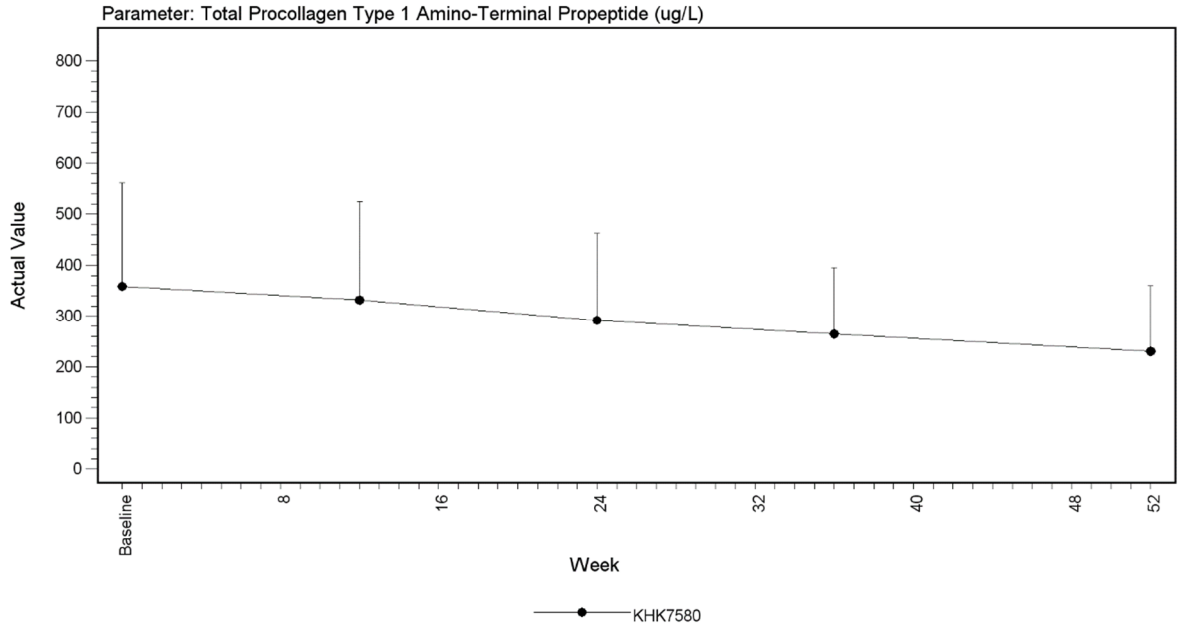
Source: 5.3.5.2-1 Figure 11.4.1.5.2-1

2.7.6.11.3.1.5.3 total P1NP

total P1NP の推移を図 2.7.6.11.3.1.5.3-1 に示した。

total P1NP は、ベースライン時に 358.6±203.0 µg/L であった。治験薬投与開始以降、低下傾向を示し、Week 52 では 230.0±129.4 µg/L であった。

図 2.7.6.11.3.1.5.3-1 total P1NP の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.5.2-1 Figure 11.4.1.5.3-1

2.7.6.11.3.1.6 副甲状腺（体積及び血流評価）

副甲状腺の体積（すべての腺、各被験者内の最大の腺、各被験者の腺の合計）について、検査時期別の測定値の基本統計量を表 2.7.6.11.3.1.6-1 に示した。

副甲状腺のすべての腺の体積は、ベースライン時に 262.1±525.5 mm^3 であり、Week 52 では 265.3±532.8 mm^3 であった。

副甲状腺の各被験者内の最大の腺の体積は、ベースライン時に 407.5±706.8 mm^3 であり、Week 52 では 417.7±711.5 mm^3 であった。

副甲状腺の各被験者の腺の合計の体積は、ベースライン時に 544.2±849.9 mm^3 であり、Week 52 では 539.6±868.4 mm^3 であった。

副甲状腺の体積のすべての指標（すべての腺、各被験者内の最大の腺、各被験者の腺の合計）において、ベースライン時と Week 52 とで大きな変化は認められなかった。

表 2.7.6.11.3.1.6-1 副甲状腺の体積

Parameter (Unit)	Visit	KHK7580 N = 137	
Each Parathyroid Gland Volume (mm^3)	Baseline	n	218
		Mean	262.1
		SD	525.5
		Min	2
		Median	97.2
		Max	5369
	Week 24	n	205
		Mean	254.0
		SD	570.0
		Min	1
		Median	80.2
		Max	6283
	Week 52	n	179
		Mean	265.3
		SD	532.8
		Min	1
		Median	88.0
		Max	4241
Largest Parathyroid Gland Volume (mm^3)	Baseline	n	105
		Mean	407.5
		SD	706.8
		Min	2
		Median	167.6
		Max	5369
	Week 24	n	97
		Mean	408.5
		SD	780.2
		Min	2
		Median	158.4
		Max	6283
	Week 52	n	88
		Mean	417.7
		SD	711.5
		Min	4
		Median	150.6
		Max	4241
Total Parathyroid Gland Volume (mm^3)	Baseline	n	105
		Mean	544.2
		SD	849.9
		Min	2
		Median	256.8
		Max	5369
	Week 24	n	97
		Mean	536.8
		SD	912.6
		Min	3
		Median	219.9
		Max	6283
	Week 52	n	88
		Mean	539.6
		SD	868.4
		Min	4
		Median	206.7
		Max	5143

Source: 5.3.5.2-1 Table 11.4.1.6-1

また、副甲状腺の腺ごとの血流評価（Grade）について、ベースラインとのシフト表を作成し、表 2.7.6.11.3.1.6-2 に示した。なお、血流の Grade は以下のとおりとした。

- Grade 0：副甲状腺辺縁及び内部に血流が認められない。
- 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。

血流評価において、ベースラインと Week 52 とで大きな変化は認められなかった。

表 2.7.6.11.3.1.6-2 副甲状腺の腺ごとの血流評価（Grade）

Visit	Baseline	KHK7580 N = 137				
	Postdose	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Unknown
Week 24	Grade 0	76	12	3	0	0
	Grade 1	8	46	5	0	0
	Grade 2	0	6	23	2	0
	Grade 3	0	0	0	11	0
	Unknown	0	0	0	0	0
Week 52	Grade 0	59	15	2	0	0
	Grade 1	11	34	8	0	0
	Grade 2	0	4	13	5	0
	Grade 3	1	3	3	5	0
	Unknown	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.2-1 Table 11.4.1.6-2

2.7.6.11.3.2 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 2.7.6.11.3.2-1 に示した。

安全性解析対象集団 137 名中、有害事象は 136 名（99.3%）に発現した。事象別では、「鼻咽頭炎」が最も多く 84 名（61.3%）に発現した。次いで、「挫傷」が 22 名（16.1%）、「下痢」、「悪心」が各 16 名（11.7%）、「上気道の炎症」が 13 名（9.5%）、「腹部不快感」、「嘔吐」、「関節痛」が各 12 名（8.8%）、「シャント閉塞」、「創傷」、「皮膚剥脱」が各 11 名（8.0%）に発現した。

副作用は 137 名中 48 名（35.0%）に発現した。事象別では、「補正カルシウム減少」が最も多く 10 名（7.3%）に発現した。次いで、「悪心」、「腹部不快感」が各 7 名（5.1%）、「嘔吐」、「血中カルシウム減少」が各 5 名（3.6%）、「下痢」、「便秘」、「腹痛」、「胸部不快感」が各 2 名（1.5%）に発現した。

表 2.7.6.11.3.2-1 有害事象・副作用発現状況

	TEAE		Drug-Related TEAE	
[SOC]	KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 137	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	136	(99.3)	48	(35.0)
[血液およびリンパ系障害]	6	(4.4)	1	(0.7)
鉄欠乏性貧血	3	(2.2)	0	
貧血	1	(0.7)	1	(0.7)
ヘモグロビン血症	1	(0.7)	0	
腎性貧血	1	(0.7)	0	
[心臓障害]	13	(9.5)	4	(2.9)
冠動脈狭窄	2	(1.5)	0	
動悸	2	(1.5)	1	(0.7)
急性心筋梗塞	1	(0.7)	0	
大動脈弁狭窄	1	(0.7)	0	
心房細動	1	(0.7)	0	
左脚ブロック	1	(0.7)	1	(0.7)
うっ血性心不全	1	(0.7)	1	(0.7)
心筋症	1	(0.7)	1	(0.7)
僧帽弁狭窄症	1	(0.7)	0	
心筋虚血	1	(0.7)	0	
プリンツメタル狭心症	1	(0.7)	0	
頻脈	1	(0.7)	0	
[耳および迷路障害]	7	(5.1)	1	(0.7)
耳鳴	2	(1.5)	0	
回転性めまい	2	(1.5)	1	(0.7)
耳痛	1	(0.7)	0	
耳管開放	1	(0.7)	0	
頭位性回転性めまい	1	(0.7)	0	
[内分泌障害]	2	(1.5)	2	(1.5)
甲状腺嚢腫	1	(0.7)	1	(0.7)
副甲状腺肥大	1	(0.7)	1	(0.7)

表 2.7.6.11.3.2-1 有害事象・副作用発現状況（続き）

	TEAE		Drug-Related TEAE	
[SOC]	KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 137	
PT	n	(%)	n	(%)
[眼障害]	25	(18.2)	5	(3.6)
白内障	6	(4.4)	1	(0.7)
結膜出血	4	(2.9)	1	(0.7)
眼瞼炎	3	(2.2)	0	
眼乾燥	2	(1.5)	1	(0.7)
眼痛	2	(1.5)	0	
眼そう痒症	2	(1.5)	0	
前眼房混濁	1	(0.7)	0	
眼精疲労	1	(0.7)	0	
眼出血	1	(0.7)	0	
緑内障	1	(0.7)	1	(0.7)
網膜出血	1	(0.7)	0	
ぶどう膜炎	1	(0.7)	0	
視力障害	1	(0.7)	1	(0.7)
眼部不快感	1	(0.7)	0	
[胃腸障害]	68	(49.6)	25	(18.2)
下痢	16	(11.7)	2	(1.5)
悪心	16	(11.7)	7	(5.1)
腹部不快感	12	(8.8)	7	(5.1)
嘔吐	12	(8.8)	5	(3.6)
口内炎	9	(6.6)	0	
便秘	8	(5.8)	2	(1.5)
齲歯	7	(5.1)	0	
腹痛	6	(4.4)	2	(1.5)
消化不良	4	(2.9)	0	
歯痛	4	(2.9)	0	
上腹部痛	3	(2.2)	0	
腹部膨満	2	(1.5)	1	(0.7)
胃ポリープ	2	(1.5)	0	
痔出血	2	(1.5)	0	
軟便	2	(1.5)	1	(0.7)
下腹部痛	1	(0.7)	1	(0.7)
口唇炎	1	(0.7)	1	(0.7)
慢性胃炎	1	(0.7)	0	
口内乾燥	1	(0.7)	0	
おくび	1	(0.7)	1	(0.7)
変色便	1	(0.7)	0	
胃炎	1	(0.7)	0	
びらん性胃炎	1	(0.7)	1	(0.7)
胃食道逆流性疾患	1	(0.7)	0	
舌痛	1	(0.7)	0	
イレウス	1	(0.7)	0	
腸閉塞	1	(0.7)	1	(0.7)
肛門周囲痛	1	(0.7)	0	
出血性口内炎	1	(0.7)	1	(0.7)
大腸ポリープ	1	(0.7)	0	
心窩部不快感	1	(0.7)	1	(0.7)
口の感覚鈍麻	1	(0.7)	1	(0.7)
胃粘膜病変	1	(0.7)	0	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	34	(24.8)	4	(2.9)
胸部不快感	5	(3.6)	2	(1.5)
胸痛	3	(2.2)	0	
末梢腫脹	3	(2.2)	0	
適用部位皮膚炎	2	(1.5)	0	
適用部位紅斑	2	(1.5)	0	

表 2.7.6.11.3.2-1 有害事象・副作用発現状況（続き）

	TEAE		Drug-Related TEAE	
[SOC]	KHK7580		KHK7580	
	N = 137		N = 137	
PT	n	(%)	n	(%)
適用部位疼痛	2	(1.5)	0	
適用部位そう痒感	2	(1.5)	1	(0.7)
異常感	2	(1.5)	0	
倦怠感	2	(1.5)	0	
発熱	2	(1.5)	0	
適用部位皮膚剥脱	2	(1.5)	0	
穿刺部位疼痛	2	(1.5)	0	
疲労	1	(0.7)	0	
空腹	1	(0.7)	0	
腫瘤	1	(0.7)	0	
疼痛	1	(0.7)	1	(0.7)
適用部位内出血	1	(0.7)	0	
血管穿刺部位出血	1	(0.7)	0	
廃用症候群	1	(0.7)	0	
血管穿刺部位そう痒感	1	(0.7)	0	
血管穿刺部位炎症	1	(0.7)	0	
適用部位裂傷	1	(0.7)	0	
適用部位損傷	1	(0.7)	0	
[肝胆道系障害]	3	(2.2)	1	(0.7)
胆管結石	1	(0.7)	0	
急性胆管炎	1	(0.7)	0	
胆石症	1	(0.7)	0	
薬物性肝障害	1	(0.7)	1	(0.7)
[免疫系障害]	2	(1.5)	0	
薬物過敏症	1	(0.7)	0	
季節性アレルギー	1	(0.7)	0	
[感染症および寄生虫症]	99	(72.3)	3	(2.2)
鼻咽頭炎	84	(61.3)	0	
インフルエンザ	7	(5.1)	0	
歯肉炎	5	(3.6)	1	(0.7)
毛包炎	4	(2.9)	0	
胃腸炎	4	(2.9)	0	
歯周炎	4	(2.9)	0	
口腔ヘルペス	4	(2.9)	1	(0.7)
気管支炎	3	(2.2)	0	
膀胱炎	3	(2.2)	0	
爪の皮膚糸状菌症	3	(2.2)	0	
爪囲炎	3	(2.2)	0	
咽頭炎	3	(2.2)	0	
足部白癬	3	(2.2)	0	
シャント感染	3	(2.2)	0	
麦粒腫	2	(1.5)	0	
肺炎	2	(1.5)	0	
感染性皮膚嚢腫	2	(1.5)	0	
口角口唇炎	1	(0.7)	0	
蜂巣炎	1	(0.7)	0	
結膜炎	1	(0.7)	0	
真菌感染	1	(0.7)	0	
せつ	1	(0.7)	0	
限局性感染	1	(0.7)	1	(0.7)
腹膜炎	1	(0.7)	0	
鼻炎	1	(0.7)	0	
尿路感染	1	(0.7)	0	
四肢膿瘍	1	(0.7)	0	
細菌性関節炎	1	(0.7)	0	

表 2.7.6.11.3.2-1 有害事象・副作用発現状況（続き）

	TEAE		Drug-Related TEAE	
[SOC]	KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 137	
PT	n	(%)	n	(%)
眼瞼毛包炎	1	(0.7)	0	
白癬感染	1	(0.7)	0	
細菌感染	1	(0.7)	0	
ウイルス性腸炎	1	(0.7)	0	
[傷害、中毒および処置合併症]	67	(48.9)	0	
挫傷	22	(16.1)	0	
シャント閉塞	11	(8.0)	0	
創傷	11	(8.0)	0	
シャント狭窄	8	(5.8)	0	
擦過傷	6	(4.4)	0	
靭帯捻挫	5	(3.6)	0	
第 1 度熱傷	4	(2.9)	0	
皮下血腫	3	(2.2)	0	
処置による低血圧	3	(2.2)	0	
凍瘡	2	(1.5)	0	
熱傷	2	(1.5)	0	
処置合併症	2	(1.5)	0	
歯牙破折	2	(1.5)	0	
爪損傷	2	(1.5)	0	
血液透析合併症	2	(1.5)	0	
動物咬傷	1	(0.7)	0	
足関節部骨折	1	(0.7)	0	
節足動物刺傷	1	(0.7)	0	
上顆炎	1	(0.7)	0	
足骨折	1	(0.7)	0	
損傷	1	(0.7)	0	
裂傷	1	(0.7)	0	
橈骨骨折	1	(0.7)	0	
脊椎圧迫骨折	1	(0.7)	0	
刺創	1	(0.7)	0	
硬膜下血腫	1	(0.7)	0	
歯牙損傷	1	(0.7)	0	
手首関節骨折	1	(0.7)	0	
創合併症	1	(0.7)	0	
処置後合併症	1	(0.7)	0	
シャント血栓症	1	(0.7)	0	
上肢骨折	1	(0.7)	0	
熱中症	1	(0.7)	0	
血管確保部位挫傷	1	(0.7)	0	
[臨床検査]	26	(19.0)	18	(13.1)
補正カルシウム減少	10	(7.3)	10	(7.3)
血中カルシウム減少	5	(3.6)	5	(3.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.5)	1	(0.7)
血圧低下	2	(1.5)	0	
血圧上昇	2	(1.5)	0	
心電図 T 波増高	2	(1.5)	1	(0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)	0	
出血時間延長	1	(0.7)	0	
血中副甲状腺ホルモン減少	1	(0.7)	1	(0.7)
血中尿酸増加	1	(0.7)	0	
心電図 QT 延長	1	(0.7)	1	(0.7)
体重増加	1	(0.7)	0	
好酸球百分率増加	1	(0.7)	1	(0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.7)	1	(0.7)

表 2.7.6.11.3.2-1 有害事象・副作用発現状況（続き）

	TEAE		Drug-Related TEAE	
[SOC]	KHK7580 N = 137		KHK7580 N = 137	
PT	n	(%)	n	(%)
便潜血陽性	1	(0.7)	0	
肝機能検査値上昇	1	(0.7)	0	
[代謝および栄養障害]	8	(5.8)	3	(2.2)
脱水	1	(0.7)	0	
高コレステロール血症	1	(0.7)	0	
高カリウム血症	1	(0.7)	0	
高リン酸塩血症	1	(0.7)	0	
高尿酸血症	1	(0.7)	1	(0.7)
鉄欠乏	1	(0.7)	0	
高アルカリホスファターゼ血症	1	(0.7)	1	(0.7)
食欲減退	1	(0.7)	1	(0.7)
[筋骨格系および結合組織障害]	50	(36.5)	5	(3.6)
関節痛	12	(8.8)	1	(0.7)
四肢痛	10	(7.3)	1	(0.7)
背部痛	7	(5.1)	1	(0.7)
筋痙縮	7	(5.1)	1	(0.7)
頚部痛	5	(3.6)	0	
筋骨格硬直	5	(3.6)	0	
筋肉痛	4	(2.9)	0	
筋骨格痛	3	(2.2)	0	
弾発指	3	(2.2)	1	(0.7)
関節炎	1	(0.7)	0	
滑液包炎	1	(0.7)	0	
頚部脊柱管狭窄症	1	(0.7)	0	
側腹部痛	1	(0.7)	0	
関節腫脹	1	(0.7)	1	(0.7)
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.7)	0	
変形性脊椎症	1	(0.7)	0	
滑液嚢腫	1	(0.7)	0	
滑膜炎	1	(0.7)	1	(0.7)
腱鞘炎	1	(0.7)	0	
足変形	1	(0.7)	0	
軟部組織腫瘤	1	(0.7)	0	
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	8	(5.8)	0	
脂肪腫	1	(0.7)	0	
腎転移	1	(0.7)	0	
腎癌	1	(0.7)	0	
脂漏性角化症	1	(0.7)	0	
皮膚乳頭腫	1	(0.7)	0	
子宮平滑筋腫	1	(0.7)	0	
大腸腺腫	1	(0.7)	0	
肝細胞癌	1	(0.7)	0	
[神経系障害]	29	(21.2)	3	(2.2)
頭痛	10	(7.3)	0	
脳梗塞	4	(2.9)	0	
意識消失	4	(2.9)	0	
浮動性めまい	2	(1.5)	1	(0.7)
手根管症候群	1	(0.7)	0	
頚腕症候群	1	(0.7)	0	
アルツハイマー型認知症	1	(0.7)	0	
味覚異常	1	(0.7)	0	
てんかん	1	(0.7)	0	
顔面麻痺	1	(0.7)	0	
頭部不快感	1	(0.7)	1	(0.7)
感覚鈍麻	1	(0.7)	0	

表 2.7.6.11.3.2-1 有害事象・副作用発現状況（続き）

	TEAE		Drug-Related TEAE	
[SOC]	KHK7580		KHK7580	
	N = 137		N = 137	
PT	n	(%)	n	(%)
味覚減退	1	(0.7)	0	
傾眠	1	(0.7)	0	
一過性脳虚血発作	1	(0.7)	0	
肋間神経痛	1	(0.7)	0	
下肢静止不能症候群	1	(0.7)	1	(0.7)
[精神障害]	6	(4.4)	0	
譫妄	2	(1.5)	0	
不眠症	2	(1.5)	0	
うつ病	1	(0.7)	0	
心血管身体症状症	1	(0.7)	0	
[腎および尿路障害]	5	(3.6)	1	(0.7)
出血性膀胱炎	2	(1.5)	0	
血尿	2	(1.5)	1	(0.7)
腎嚢胞	1	(0.7)	0	
腎嚢胞出血	1	(0.7)	0	
[生殖系および乳房障害]	1	(0.7)	1	(0.7)
前立腺炎	1	(0.7)	1	(0.7)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	29	(21.2)	1	(0.7)
上気道の炎症	13	(9.5)	0	
咳嗽	7	(5.1)	0	
口腔咽頭痛	6	(4.4)	0	
喘息	3	(2.2)	0	
呼吸困難	1	(0.7)	1	(0.7)
鼻閉	1	(0.7)	0	
肺水腫	1	(0.7)	0	
上気道咳症候群	1	(0.7)	0	
[皮膚および皮下組織障害]	43	(31.4)	2	(1.5)
皮膚剥脱	11	(8.0)	0	
接触性皮膚炎	8	(5.8)	0	
そう痒症	7	(5.1)	1	(0.7)
湿疹	6	(4.4)	0	
発疹	5	(3.6)	0	
皮下出血	3	(2.2)	0	
ざ瘡	2	(1.5)	0	
皮膚炎	2	(1.5)	0	
皮脂欠乏性湿疹	2	(1.5)	0	
過角化	2	(1.5)	0	
脂漏性皮膚炎	2	(1.5)	0	
水疱	1	(0.7)	0	
褥瘡性潰瘍	1	(0.7)	0	
剥脱性皮膚炎	1	(0.7)	0	
薬疹	1	(0.7)	0	
紅斑	1	(0.7)	1	(0.7)
嵌入爪	1	(0.7)	0	
爪の障害	1	(0.7)	0	
痒疹	1	(0.7)	0	
皮膚障害	1	(0.7)	0	
蕁麻疹	1	(0.7)	0	
乾皮症	1	(0.7)	0	
爪床出血	1	(0.7)	0	
皮脂欠乏症	1	(0.7)	0	
[外科および内科処置]	5	(3.6)	0	
白内障手術	2	(1.5)	0	
卵巣嚢腫摘出術	1	(0.7)	0	
抜歯	1	(0.7)	0	

表 2.7.6.11.3.2-1 有害事象・副作用発現状況（続き）

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 137		Drug-Related TEAE KHK7580 N = 137	
PT	n	(%)	n	(%)
大腸ポリープ切除	1	(0.7)	0	
[血管障害]	21	(15.3)	1	(0.7)
内出血	9	(6.6)	0	
高血圧	4	(2.9)	1	(0.7)
末梢動脈閉塞性疾患	4	(2.9)	0	
起立性低血圧	3	(2.2)	0	
血管痛	2	(1.5)	0	
ショック	1	(0.7)	0	
出血	1	(0.7)	0	
ほてり	1	(0.7)	0	
[製品の問題]	3	(2.2)	0	
医療機器位置異常	1	(0.7)	0	
医療機器接続不具合	1	(0.7)	0	
医療機器のゆるみ	1	(0.7)	0	

MedDRA version 19.0
Source: 5.3.5.2-1 Table 12.2.2.1-1

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 2.7.6.11.3.2-2 に示した。

重症度が高度と判定された有害事象は 137 名中 14 名に発現した。事象別では、「冠動脈狭窄」、「大動脈弁狭窄」、「僧帽弁狭窄症」、「腸閉塞」、「胆管結石」、「急性胆管炎」、「腹膜炎」、「足関節部骨折」、「硬膜下血腫」、「腎転移」、「腎癌」、「肝細胞癌」、「腎嚢胞出血」、「卵巣嚢腫摘出術」、「医療機器位置異常」が各 1 名に発現した。また、最重症度が中等度と判定された有害事象は 29 名に発現した。このうち、複数名に認められた事象として、「シャント閉塞」が 4 名と最も多く、次いで「白内障」、「血圧低下」、「関節痛」、「脳梗塞」、「末梢動脈閉塞性疾患」が各 2 名に発現した。

重症度が高度と判定された副作用は「腸閉塞」で 1 名に発現した。また、最重症度が中等度と判定された副作用は 7 名に発現したが、複数名に認められた事象はなかった。

表 2.7.6.11.3.2-2 重症度別有害事象及び副作用発現状況

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 137			Drug-Related TEAE KHK7580 N = 137		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Subjects with any TEAE	93	29	14	40	7	1
[血液およびリンパ系障害]	6	0	0	1	0	0
鉄欠乏性貧血	3	0	0	0	0	0
貧血	1	0	0	1	0	0
ヘモグロビン血症	1	0	0	0	0	0
腎性貧血	1	0	0	0	0	0
[心臓障害]	6	4	3	2	2	0
冠動脈狭窄	0	1	1	0	0	0
動悸	2	0	0	1	0	0
急性心筋梗塞	0	1	0	0	0	0

表 2.7.6.11.3.2-2 重症度別有害事象及び副作用発現状況（続き）

[SOC]	TEAE			Drug-Related TEAE		
	KHK7580 N = 137			KHK7580 N = 137		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
大動脈弁狭窄	0	0	1	0	0	0
心房細動	1	0	0	0	0	0
左脚ブロック	1	0	0	1	0	0
うっ血性心不全	0	1	0	0	1	0
心筋症	0	1	0	0	1	0
僧帽弁狭窄症	0	0	1	0	0	0
心筋虚血	1	0	0	0	0	0
プリンツメタル狭心症	1	0	0	0	0	0
頻脈	1	0	0	0	0	0
[耳および迷路障害]	7	0	0	1	0	0
耳鳴	2	0	0	0	0	0
回転性めまい	2	0	0	1	0	0
耳痛	1	0	0	0	0	0
耳管開放	1	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	1	0	0	0	0	0
[内分泌障害]	1	1	0	1	1	0
甲状腺嚢腫	1	0	0	1	0	0
副甲状腺肥大	0	1	0	0	1	0
[眼障害]	22	3	0	3	2	0
白内障	4	2	0	0	1	0
結膜出血	4	0	0	1	0	0
眼瞼炎	3	0	0	0	0	0
眼乾燥	2	0	0	1	0	0
眼痛	2	0	0	0	0	0
眼そう痒症	2	0	0	0	0	0
前眼房混濁	1	0	0	0	0	0
眼精疲労	1	0	0	0	0	0
眼出血	1	0	0	0	0	0
緑内障	0	1	0	0	1	0
網膜出血	1	0	0	0	0	0
ぶどう膜炎	1	0	0	0	0	0
視力障害	1	0	0	1	0	0
眼部不快感	1	0	0	0	0	0
[胃腸障害]	65	2	1	24	0	1
下痢	16	0	0	2	0	0
悪心	16	0	0	7	0	0
腹部不快感	12	0	0	7	0	0
嘔吐	12	0	0	5	0	0
口内炎	9	0	0	0	0	0
便秘	8	0	0	2	0	0
齲歯	6	1	0	0	0	0
腹痛	6	0	0	2	0	0
消化不良	4	0	0	0	0	0
歯痛	4	0	0	0	0	0
上腹部痛	3	0	0	0	0	0
腹部膨満	2	0	0	1	0	0
胃ポリープ	2	0	0	0	0	0
痔出血	2	0	0	0	0	0
軟便	2	0	0	1	0	0
下腹部痛	1	0	0	1	0	0
口唇炎	1	0	0	1	0	0
慢性胃炎	1	0	0	0	0	0
口内乾燥	1	0	0	0	0	0
おくび	1	0	0	1	0	0
変色便	1	0	0	0	0	0

表 2.7.6.11.3.2-2 重症度別有害事象及び副作用発現状況（続き）

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 137			Drug-Related TEAE KHK7580 N = 137		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
胃炎	1	0	0	0	0	0
びらん性胃炎	1	0	0	1	0	0
胃食道逆流性疾患	1	0	0	0	0	0
舌痛	1	0	0	0	0	0
イレウス	0	1	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	1	0	0	1
肛門周囲痛	1	0	0	0	0	0
出血性口内炎	1	0	0	1	0	0
大腸ポリープ	1	0	0	0	0	0
心窩部不快感	1	0	0	1	0	0
口の感覚鈍麻	1	0	0	1	0	0
胃粘膜病変	1	0	0	0	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	32	2	0	3	1	0
胸部不快感	4	1	0	1	1	0
胸痛	3	0	0	0	0	0
末梢腫脹	3	0	0	0	0	0
適用部位皮膚炎	2	0	0	0	0	0
適用部位紅斑	2	0	0	0	0	0
適用部位疼痛	2	0	0	0	0	0
適用部位そう痒感	2	0	0	1	0	0
異常感	2	0	0	0	0	0
倦怠感	2	0	0	0	0	0
発熱	2	0	0	0	0	0
適用部位皮膚剥脱	2	0	0	0	0	0
穿刺部位疼痛	2	0	0	0	0	0
疲労	1	0	0	0	0	0
空腹	1	0	0	0	0	0
腫瘤	1	0	0	0	0	0
疼痛	1	0	0	1	0	0
適用部位内出血	1	0	0	0	0	0
血管穿刺部位出血	1	0	0	0	0	0
廃用症候群	0	1	0	0	0	0
血管穿刺部位そう痒感	1	0	0	0	0	0
血管穿刺部位炎症	1	0	0	0	0	0
適用部位裂傷	1	0	0	0	0	0
適用部位損傷	1	0	0	0	0	0
[肝胆道系障害]	0	2	1	0	1	0
胆管結石	0	0	1	0	0	0
急性胆管炎	0	0	1	0	0	0
胆石症	0	1	0	0	0	0
薬物性肝障害	0	1	0	0	1	0
[免疫系障害]	2	0	0	0	0	0
薬物過敏症	1	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1	0	0	0	0	0
[感染症および寄生虫症]	97	1	1	2	1	0
鼻咽頭炎	84	0	0	0	0	0
インフルエンザ	7	0	0	0	0	0
歯肉炎	5	0	0	1	0	0
毛包炎	4	0	0	0	0	0
胃腸炎	4	0	0	0	0	0
歯周炎	4	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	4	0	0	1	0	0
気管支炎	3	0	0	0	0	0
膀胱炎	3	0	0	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	3	0	0	0	0	0

表 2.7.6.11.3.2-2 重症度別有害事象及び副作用発現状況（続き）

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 137			Drug-Related TEAE KHK7580 N = 137		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
爪囲炎	3	0	0	0	0	0
咽頭炎	3	0	0	0	0	0
足部白癬	3	0	0	0	0	0
シャント感染	3	0	0	0	0	0
麦粒腫	2	0	0	0	0	0
肺炎	2	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	2	0	0	0	0	0
口角口唇炎	1	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1	0	0	0	0	0
結膜炎	1	0	0	0	0	0
真菌感染	1	0	0	0	0	0
せつ	1	0	0	0	0	0
限局性感染	0	1	0	0	1	0
腹膜炎	0	0	1	0	0	0
鼻炎	1	0	0	0	0	0
尿路感染	1	0	0	0	0	0
四肢膿瘍	1	0	0	0	0	0
細菌性関節炎	1	0	0	0	0	0
眼瞼毛包炎	1	0	0	0	0	0
白癬感染	1	0	0	0	0	0
細菌感染	1	0	0	0	0	0
ウイルス性腸炎	1	0	0	0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	56	9	2	0	0	0
挫傷	22	0	0	0	0	0
シャント閉塞	7	4	0	0	0	0
創傷	10	1	0	0	0	0
シャント狭窄	7	1	0	0	0	0
擦過傷	6	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	5	0	0	0	0	0
第 1 度熱傷	4	0	0	0	0	0
皮下血腫	3	0	0	0	0	0
処置による低血圧	3	0	0	0	0	0
凍瘡	2	0	0	0	0	0
熱傷	2	0	0	0	0	0
処置合併症	2	0	0	0	0	0
歯牙破折	2	0	0	0	0	0
爪損傷	2	0	0	0	0	0
血液透析合併症	2	0	0	0	0	0
動物咬傷	1	0	0	0	0	0
足関節部骨折	0	0	1	0	0	0
節足動物刺傷	1	0	0	0	0	0
上顆炎	1	0	0	0	0	0
足骨折	0	1	0	0	0	0
損傷	1	0	0	0	0	0
裂傷	1	0	0	0	0	0
橈骨骨折	0	1	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1	0	0	0	0	0
刺創	1	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	1	0	0	0
歯牙損傷	1	0	0	0	0	0
手首関節骨折	0	1	0	0	0	0
創合併症	1	0	0	0	0	0
処置後合併症	1	0	0	0	0	0
シャント血栓症	1	0	0	0	0	0
上肢骨折	0	1	0	0	0	0

表 2.7.6.11.3.2-2 重症度別有害事象及び副作用発現状況（続き）

[SOC]	TEAE			Drug-Related TEAE		
	KHK7580 N = 137			KHK7580 N = 137		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
熱中症	1	0	0	0	0	0
血管確保部位挫傷	1	0	0	0	0	0
[臨床検査]	23	3	0	18	0	0
補正カルシウム減少	10	0	0	10	0	0
血中カルシウム減少	5	0	0	5	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	0	0	1	0	0
血圧低下	0	2	0	0	0	0
血圧上昇	2	0	0	0	0	0
心電図 T 波増高	2	0	0	1	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	0	0
出血時間延長	0	1	0	0	0	0
血中副甲状腺ホルモン減少	1	0	0	1	0	0
血中尿酸増加	1	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	1	0	0	1	0	0
体重増加	1	0	0	0	0	0
好酸球百分率増加	1	0	0	1	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0	0	1	0	0
便潜血陽性	1	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	1	0	0	0	0	0
[代謝および栄養障害]	7	1	0	3	0	0
脱水	1	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	1	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	1	0	0	0	0
高リン酸塩血症	1	0	0	0	0	0
高尿酸血症	1	0	0	1	0	0
鉄欠乏	1	0	0	0	0	0
高アルカリホスファターゼ血症	1	0	0	1	0	0
食欲減退	1	0	0	1	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]	48	2	0	3	2	0
関節痛	10	2	0	0	1	0
四肢痛	10	0	0	1	0	0
背部痛	7	0	0	1	0	0
筋痙縮	7	0	0	1	0	0
頚部痛	5	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	5	0	0	0	0	0
筋肉痛	4	0	0	0	0	0
筋骨格痛	3	0	0	0	0	0
弾発指	3	0	0	1	0	0
関節炎	1	0	0	0	0	0
滑液包炎	1	0	0	0	0	0
頚部脊柱管狭窄症	1	0	0	0	0	0
側腹部痛	1	0	0	0	0	0
関節腫脹	1	0	0	1	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	1	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	1	0	0	0	0	0
滑膜炎	0	1	0	0	1	0
腱鞘炎	1	0	0	0	0	0
足変形	1	0	0	0	0	0
軟部組織腫瘤	1	0	0	0	0	0
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	5	0	3	0	0	0
脂肪腫	1	0	0	0	0	0
腎転移	0	0	1	0	0	0

表 2.7.6.11.3.2-2 重症度別有害事象及び副作用発現状況（続き）

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 137			Drug-Related TEAE KHK7580 N = 137		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
腎癌	0	0	1	0	0	0
脂漏性角化症	1	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	1	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	1	0	0	0	0	0
大腸腺腫	1	0	0	0	0	0
肝細胞癌	0	0	1	0	0	0
[神経系障害]	26	3	0	3	0	0
頭痛	10	0	0	0	0	0
脳梗塞	2	2	0	0	0	0
意識消失	3	1	0	0	0	0
浮動性めまい	2	0	0	1	0	0
手根管症候群	1	0	0	0	0	0
頚腕症候群	1	0	0	0	0	0
アルツハイマー型認知症	1	0	0	0	0	0
味覚異常	1	0	0	0	0	0
てんかん	1	0	0	0	0	0
顔面麻痺	1	0	0	0	0	0
頭部不快感	1	0	0	1	0	0
感覚鈍麻	1	0	0	0	0	0
味覚減退	1	0	0	0	0	0
傾眠	1	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1	0	0	0	0	0
肋間神経痛	1	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	1	0	0	1	0	0
[精神障害]	4	2	0	0	0	0
譫妄	1	1	0	0	0	0
不眠症	2	0	0	0	0	0
うつ病	1	0	0	0	0	0
心血管身体症状症	0	1	0	0	0	0
[腎および尿路障害]	4	0	1	1	0	0
出血性膀胱炎	2	0	0	0	0	0
血尿	2	0	0	1	0	0
腎嚢胞	1	0	0	0	0	0
腎嚢胞出血	0	0	1	0	0	0
[生殖系および乳房障害]	1	0	0	1	0	0
前立腺炎	1	0	0	1	0	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	28	1	0	1	0	0
上気道の炎症	13	0	0	0	0	0
咳嗽	7	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	6	0	0	0	0	0
喘息	3	0	0	0	0	0
呼吸困難	1	0	0	1	0	0
鼻閉	1	0	0	0	0	0
肺水腫	0	1	0	0	0	0
上気道咳症候群	1	0	0	0	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	42	1	0	2	0	0
皮膚剥脱	11	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	8	0	0	0	0	0
そう痒症	7	0	0	1	0	0
湿疹	6	0	0	0	0	0
発疹	5	0	0	0	0	0
皮下出血	3	0	0	0	0	0
ざ瘡	2	0	0	0	0	0
皮膚炎	2	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	2	0	0	0	0	0

表 2.7.6.11.3.2-2 重症度別有害事象及び副作用発現状況（続き）

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 137			Drug-Related TEAE KHK7580 N = 137		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
過角化	2	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	2	0	0	0	0	0
水疱	1	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1	0	0	0	0	0
薬疹	0	1	0	0	0	0
紅斑	1	0	0	1	0	0
嵌入爪	1	0	0	0	0	0
爪の障害	1	0	0	0	0	0
痒疹	1	0	0	0	0	0
皮膚障害	1	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1	0	0	0	0	0
乾皮症	1	0	0	0	0	0
爪床出血	1	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	1	0	0	0	0	0
[外科および内科処置]	3	1	1	0	0	0
白内障手術	1	1	0	0	0	0
卵巣嚢腫摘出術	0	0	1	0	0	0
抜歯	1	0	0	0	0	0
大腸ポリープ切除	1	0	0	0	0	0
[血管障害]	19	2	0	1	0	0
内出血	9	0	0	0	0	0
高血圧	4	0	0	1	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	2	2	0	0	0	0
起立性低血圧	3	0	0	0	0	0
血管痛	2	0	0	0	0	0
ショック	1	0	0	0	0	0
出血	1	0	0	0	0	0
ほてり	1	0	0	0	0	0
[製品の問題]	1	1	1	0	0	0
医療機器位置異常	0	0	1	0	0	0
医療機器接続不具合	1	0	0	0	0	0
医療機器のゆるみ	0	1	0	0	0	0

MedDRA version 19.0
Source: 5.3.5.2-1 Table 12.2.3.1-1

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及び副作用の発現状況を表 2.7.6.11.3.2-3 に示した。

その他の重篤な有害事象は、137 名中 41 名（29.9%）に発現した。事象別では、「シャント閉塞」が最も多く 6 名（4.4%）に発現した。その他、複数名に発現した事象は「末梢動脈閉塞性疾患」が 4 名（2.9%）、「冠動脈狭窄」、「シャント狭窄」、「血圧低下」、「脳梗塞」、「白内障手術」が各 2 名（1.5%）であった。また、その他の重篤な副作用は、137 名中 5 名（3.6%）に発現した。事象別では、「うっ血性心不全」、「心筋症」、「白内障」、「腸閉塞」、「薬物性肝障害」が各 1 名（0.7%）に発現した。

表 2.7.6.11.3.2-3 その他の重篤な有害事象及び副作用発現状況

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 137		Drug-Related TEAE KHK7580 N = 137	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	41	(29.9)	5	(3.6)
[心臓障害]	9	(6.6)	2	(1.5)
冠動脈狭窄	2	(1.5)	0	
急性心筋梗塞	1	(0.7)	0	
大動脈弁狭窄	1	(0.7)	0	
うっ血性心不全	1	(0.7)	1	(0.7)
心筋症	1	(0.7)	1	(0.7)
僧帽弁狭窄症	1	(0.7)	0	
心筋虚血	1	(0.7)	0	
プリンツメタル狭心症	1	(0.7)	0	
[眼障害]	2	(1.5)	1	(0.7)
白内障	1	(0.7)	1	(0.7)
網膜出血	1	(0.7)	0	
[胃腸障害]	1	(0.7)	1	(0.7)
腸閉塞	1	(0.7)	1	(0.7)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	(0.7)	0	
廃用症候群	1	(0.7)	0	
[肝胆道系障害]	3	(2.2)	1	(0.7)
胆管結石	1	(0.7)	0	
急性胆管炎	1	(0.7)	0	
胆石症	1	(0.7)	0	
薬物性肝障害	1	(0.7)	1	(0.7)
[感染症および寄生虫症]	1	(0.7)	0	
腹膜炎	1	(0.7)	0	
[傷害、中毒および処置合併症]	10	(7.3)	0	
シャント閉塞	6	(4.4)	0	
シャント狭窄	2	(1.5)	0	
足関節部骨折	1	(0.7)	0	
橈骨骨折	1	(0.7)	0	
硬膜下血腫	1	(0.7)	0	
[臨床検査]	3	(2.2)	0	
血圧低下	2	(1.5)	0	
出血時間延長	1	(0.7)	0	
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	3	(2.2)	0	
腎転移	1	(0.7)	0	
腎癌	1	(0.7)	0	
肝細胞癌	1	(0.7)	0	
[神経系障害]	2	(1.5)	0	
脳梗塞	2	(1.5)	0	
[精神障害]	2	(1.5)	0	
譫妄	1	(0.7)	0	
心血管身体症状症	1	(0.7)	0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	(0.7)	0	
肺水腫	1	(0.7)	0	
[外科および内科処置]	4	(2.9)	0	
白内障手術	2	(1.5)	0	
卵巣嚢腫摘出術	1	(0.7)	0	
大腸ポリープ切除	1	(0.7)	0	
[血管障害]	4	(2.9)	0	
末梢動脈閉塞性疾患	4	(2.9)	0	
[製品の問題]	1	(0.7)	0	
医療機器位置異常	1	(0.7)	0	

MedDRA version 19.0
Source: 5.3.5.2-1 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 version 19.0 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：01-03

有害事象名	：	シャント狭窄（シャント狭窄）
性別	：	男性
年齢	：	69 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	糖尿病、慢性心不全、両糖尿病性網膜症、ベーチェット病、右白内障、高血圧症、脂質異常症、膵のう胞、両側腎結石、両側腎のう胞、胆嚢ポリープ、肝嚢胞、膵体部嚢胞性腫瘤、左室肥大、腎性貧血、睡眠時無呼吸症候群、高リン血症、骨粗鬆症、痛風、胸椎多発性骨硬化症、便秘症、両高血圧性眼底、高カリウム血症、栄養障害、上室性期外収縮、不整脈、代謝性アシドーシス、鉄欠乏性貧血、大腸ポリープ、結膜充血
既往歴	：	肺炎、虫垂炎、顔面神経麻痺、胃潰瘍、ポリペク後下血、右下腿蜂巣炎、腰痛、胸水、肩関節周囲炎、右腹部痛、陰部皮疹、シャント閉塞、全身浮腫、腹水、左小指中手骨頸部骨折、胃腸炎、右手痛、アレルギー性鼻炎、慢性胃炎、右下腿接触性皮膚炎、急性気管支炎、結膜炎、急性咽頭炎、筋緊張性頭痛
併用薬	：	併用制限薬 レナジェル、沈降炭酸カルシウム その他 アロシトール、リンデロン、フェジン、メトクロプラミド、メジコン、重曹、カーミパック生理食塩液、リカバリン、カリメート、ニフェジピン CR、ミドリン P、センナリド、オドメール、ロキソプロフェンナトリウム、アムロジピン、ムコスタ、バルサルタン、ミヤ BM、ネスプ、ケラチナミン
経過	：	2015/10/26　KHK7580 1 mg 投与開始 2015/11/16　KHK7580 2 mg へ増量 2015/12/07　KHK7580 3 mg へ増量 2015/12/28　KHK7580 4 mg へ増量 2016/01/18　KHK7580 5 mg へ増量 2016/02/08　KHK7580 6 mg へ増量 2016/02/29　KHK7580 7 mg へ増量 2016/03/21　KHK7580 8 mg へ増量 2016/04/18　KHK7580 9 mg へ増量 2016/05/16　KHK7580 10 mg へ増量 2016/06/13　KHK7580 11 mg へ増量 2016/07/11　KHK7580 12 mg へ増量 2016/07/25　有害事象発現 2016/08/24　転帰確認（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	：	軽度
治験薬の処置	：	変更せず
対策としてとられた処置	：	他剤使用、シャント PTA
因果関係	：	関連なし

医師コメント（eCRF） ： 治験参加前よりシャント狭窄の所見が認められていた。また本事象は長期透析患者ではよく見られる事象であり、治験薬との因果関係は否定できると考える。

（2）被験者番号：02-02

有害事象名 ： 白内障手術（白内障手術）

性別 ： 女性

年齢 ： 43 歳（同意取得時）

原疾患 ： 糖尿病性腎症

合併症 ： 腎性貧血、高血圧症、糖尿病、花粉症、高リン血症、高尿酸血症、脂質異常症、血管痛、慢性湿疹、化膿性汗腺炎、腰痛症、両増殖性糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害、両白内障、睡眠時無呼吸症候群、右前部虚血性視神経症、慢性胃炎、頭痛、高眼圧症、頚肩腕症候群

既往歴 ： なし

併用薬 ： 併用制限薬
リオナ、カルシトリオール、ロカルトロール、オキサロール
その他
インテナース、クエン酸第一鉄 Na、ゲンタシン、5%サリチル酸ワセリン、生理食塩水、イソジンガーグル、リカバリン、エホチール、ノルアドリナリン、スワブスティックヘキシジン、ブドウ糖、ミノサイクリン塩酸塩、モーラス、メコバラミン、メチコバール、デルモベート、ペレックス、レスプレン、ケラチナミン、センノサイド、リズミック、リメファー3B、ヒルドイド、グリセレブ、プラバスタチン Na、ロキソプロフェン、エポジン、フェルナビオン、シロスタゾール、フルマリン、スカイロン、アムロジピン、レバミピド、マイザー、クラビット、パタノール、セフカペンピボキシル塩酸塩、ノボラピッド、タリオン、レシカルボン、ミヤ BM、オルメテック、ネスプ、ネバナック、タプロス、ノイトロピン

経過 ： 2015/12/07 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/18 KHK7580 休薬
2016/01/11 KHK7580 1 mg 投与再開
2016/01/27 KHK7580 休薬
2016/02/29 KHK7580 1 mg 投与再開
2016/04/27 KHK7580 休薬
2016/05/30 KHK7580 1 mg 投与再開
2016/07/18 KHK7580 2 mg へ増量
2016/11/28 有害事象発現
2016/11/30 転帰確認（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 ： 軽度

治験薬の処置 ： 変更せず

対策としてとられた処置 ： 他剤使用、両水晶体再建術、眼内レンズ挿入（2016/11/29）

因果関係 ： 関連なし

医師コメント（eCRF） ： 治験開始前と比較し悪化していないため

医師コメント（SAE 報告書） ： 本治験規定の眼科検査実施時から両白内障を認めており、右前部虚血性視神経症の病状安定を待って本年 5 月に手術予定となった。手術は延期となったが、白内障の状態は治験薬投与開始前と比較し悪化等なく、治験薬との因果関係はなし、治験継続は可能と判断した。

（3）被験者番号：02-03

有害事象名	：	シャント閉塞（シャント閉塞）
性別	：	女性
年齢	：	61 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	高リン血症、高カリウム血症、脂質異常症、高血圧症、糖尿病、腎性貧血、カルニチン欠乏症、変形性腰椎症、両腎結石、肝臓血管腫、胆嚢ポリープ、子宮筋腫、腰部脊柱管狭窄症、腰椎椎間板ヘルニア、慢性胃炎、結膜炎、皮膚掻痒症、便秘症、シャント狭窄、花粉症
既往歴	：	シャント感染（2008 年 8 月、11 月入院）、敗血症、敗血性ショック（2008 年 8 月、11 月）、発作性上室頻拍（2006 年 6 月処置）
併用薬	：	併用制限薬 カルシトリオール、ロカルトロール、フォスブロック、カルタン、沈降炭酸カルシウム その他 レスタミン、フェジン、ケイキサレート、ミノマイシン、カルボシステイン、ペレックス、ザジテン、アンブロキソール塩酸塩、センノサイド、エルカルチン FF、ロキソニン、ロキソプロフェン、レバミピド、塩酸ベニジピン、クロピドグレル、プラビックス、マイザー、クラビット、ベイスン、フェキソフェナジン塩酸塩、シングレア、ビケン HA、ネキシウム、アミユー、ネスプ、ピタバスタチン Ca
経過	：	2015/11/30　KHK7580 2 mg 投与開始 2016/02/01　KHK7580 3 mg へ増量 2016/02/29　KHK7580 4 mg へ増量 2016/06/21　有害事象発現 2016/06/23　転帰確認（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
対策としてとられた処置	：	他剤使用、経皮的血管形成術（2016/06/23）
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	何度もくり返しているため

（4）被験者番号：02-04

有害事象名	：	シャント閉塞（シャント閉塞）
性別	：	男性
年齢	：	61 歳（同意取得時）
原疾患	：	その他（アルポート症候群）
合併症	：	腎性貧血、高血圧症、便秘症、高リン血症、逆流性食道炎、両腎のう胞、両腎結石、高尿酸血症、憩室（上行結腸）、胆石症、両側感音難聴、陳旧性脳梗塞、齲歯、歯周病、両加齢性白内障、皮膚掻痒症、シャント瘤
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 カルタン、ホーネル その他

クエン酸第一鉄 Na、サワシリン、リンデロン-VG、ペレックス、カルベジロール、アーチスト、プレラン、ランソプラゾール、フェキソフェナジン塩酸塩、アローゼン、ネスプ、アジルバ

経過 : 2015/11/30 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/21 KHK7580 2 mg へ増量
2016/01/18 KHK7580 3 mg へ増量
2016/02/15 KHK7580 4 mg へ増量、有害事象発現
2016/04/25 KHK7580 5 mg へ増量
2016/06/20 KHK7580 6 mg へ増量
2016/08/08 KHK7580 7 mg へ増量
2016/11/27 KHK7580 最終投与
2016/11/28 治験終了、転帰確認（未回復）

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

対策としてとられた処置 : 左前腕内シャント設置術 2016/02/18

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : 以前よりシャント狭窄、瘤を認めていた。

医師コメント（SAE 報告書） : 本事象は被験者シャントの特性および透析年数の経過によるものであり、治験薬との因果関係なし、治験継続は可能と判断した。
シャント閉塞に対し積極的治療や処置等は行わないため、未回復のままフォロー終了とする。

（5）被験者番号：02-11

有害事象名 : 心筋虚血（虚血性心疾患（疑））、シャント閉塞（シャント閉塞）、脳梗塞（脳梗塞）

性別 : 男性

年齢 : 69 歳（同意取得時）

原疾患 : 糖尿病性腎症

合併症 : 高血圧症、不眠症、糖尿病性神経障害、高リン血症、糖尿病、高尿酸血症、糖尿病性網膜症、異汗性湿疹、胆石症、歯周炎、腰痛症、両肩関節周囲炎、皮膚掻痒症、眼精疲労、慢性胃炎、齲歯、便秘症

既往歴 : 両白内障（右眼 2004 年手術、左眼 2002 年手術）

併用薬 : 「心筋虚血」の発現日前日まで
併用制限薬
リオナ、カルシトリオール、ロカルトロール
その他
レスタミン、カロナール、ソフラチュール、ゲンタシン、サンコバ、スワブスティックポビドンヨード、0.5w/v%マスキン水、サワシリン、モーラス、メチコバール、ペレックス、トリアゾラム、ニューモバックス NP、プロスタンディン、センノサイド、セフォン、ゾルピデム酒石酸塩、ダイアート、アムロジピン、ランソプラゾール、ブロプレス、カンデサルタン、オロパタジン塩酸塩、セフカペンピボキシル塩酸塩、ノボラピット 30 ミックス、ラックビー、スチックゼノール A
「心筋虚血」発現日から「シャント閉塞」発現日前日までの新規薬剤
併用制限薬
なし

その他
ヘパリンナトリウム、スワブスティックヘキシジン、シグマート、エポジン、アゾセミド、イサロパン、クレストール
「シャント閉塞」発現日から「脳梗塞」発現日前日までの新規薬剤
併用制限薬
なし
その他
ノルアドリナリン、ウロキナーゼ、シロスタゾール

経過	:	2015/11/30 KHK7580 1 mg 投与開始 2016/05/31 「心筋虚血」発現 2016/06/02 「心筋虚血」転帰確認（消失・回復） 2016/09/02 「シャント閉塞」発現、「シャント閉塞」転帰確認（消失・回復） 2016/10/10 「脳梗塞」発現、KHK7580 休薬 2016/10/17 KHK7580 1 mg 投与再開 2016/11/28 「脳梗塞」転帰確認（軽快）、治験終了
重篤と判断した理由	:	いずれも、入院又は入院期間の延長
重症度	:	心筋虚血：軽度 シャント閉塞：中等度 脳梗塞：中等度
治験薬の処置	:	心筋虚血：変更せず シャント閉塞：変更せず 脳梗塞：休薬
対策としてとられた処置	:	心筋虚血：他剤使用 シャント閉塞：他剤使用、経皮的血管形成術 2016/09/02 脳梗塞：なし
因果関係	:	いずれも、関連なし
医師コメント（eCRF）	:	心筋虚血：来院時の主訴、所見より虚血性心疾患を疑い、加療および CAG を実施した。CAG の結果、有意狭窄は存在しなかったため、来院時の動悸、ふらつきは飲酒の影響であったと推察され、事象名は確定せずに報告する。 シャント閉塞：シャント自体過大シャントで、一部狭窄もあり、今回この狭窄部に血栓がつきシャント閉塞となった。血管自体の問題 脳梗塞：原疾患、高血圧などのリスクファクターによる
医師コメント（SAE 報告書）	:	脳梗塞：本事象に対する加療は完了しており、今後は経過観察となるため、治験としてのフォローも終了とする。梗塞部分は消失しないため、転帰「軽快」のままとする。

（6）被験者番号：03-03

有害事象名	:	白内障手術（左白内障水晶体再建術）
性別	:	男性
年齢	:	68 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、透析時低血圧症、腎性貧血、高リン血症、高カリウム血症、肥大型心筋症、不整脈、糖尿病性網膜症、逆流性食道炎、食道裂孔ヘルニア、腰痛症、便秘症、鉄欠乏性貧血、萎縮性胃炎、左白内障
既往歴	:	甲状腺癌、左手関節骨折、左硝子体出血、右眼内レンズ眼、結腸閉塞、誤嚥性肺炎

併用薬	:	併用制限薬 リオナ、オキサロール、ホスレノール、カルタン その他 フェジン、ニフェジピン、ドキサゾジンメシル酸塩、ランソプラゾール、インフルエンザワクチン、ガチフロ 0.3%、ガスモチン、ネスプ
経過	:	2015/11/02　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/10/18　有害事象発現 2016/10/19　転帰確認（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
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）	:	左白内障は治験開始前から発症しており、治験薬との因果関係はないと考える。 経過観察のためではあるが、入院されたので重篤と判断した。

（7）被験者番号：03-07

有害事象名	:	血圧低下（血圧低下）
性別	:	女性
年齢	:	61 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、透析時低血圧症、腎性貧血、高リン血症、糖尿病性網膜症、アレルギー性鼻炎、心雑音、鉄欠乏性貧血、便秘症、不眠症、左室流出路狭窄
既往歴	:	高カリウム血症、高尿酸血症、高アンモニア血症、一過性脳虚血発作、有痛性筋痙攣、下肢脱力感
併用薬	:	併用制限薬 オキサロール、ホスレノール その他 フェジン、フロセミド、メトリジン、ドキサゾシンメシル酸塩、リズミック、オルメテック、ネスプ、トラゼンタ、キンダリー透析剤 4E、芍薬甘草湯
経過	:	2015/11/24　KHK7580 1 mg 投与開始 2015/12/18　有害事象発現 2015/12/22　KHK7580 2 mg へ増量、転帰確認（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
対策としてとられた処置	:	降圧薬の中止
因果関係	:	関連なし
医師コメント（eCRF）	:	新たに処方した降圧薬内服直後に血圧が低下し、中止した所、速やかに回復したため。
医師コメント（SAE 報告書）	:	患者には左室肥大による左室流出路狭窄があり、12 月 17 日夜に服薬したドキサゾシン錠によって、過剰な血圧低下が生じたと考えられることから、本事象と治験薬との因果関係は否定できると考える。

（8）被験者番号：04-01

有害事象名	：	血圧低下（血圧低下）
性別	：	男性
年齢	：	66 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	便秘症、腎性貧血、高血圧症、逆流性食道炎、皮膚そう痒症、高リン血症、腰痛症、骨粗鬆症による疼痛、内シャント穿刺時疼痛、末梢神経障害、狭心症、両下肢筋肉痛
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、ホスレノール その他 バイアスピリン、ゲンタシン、ゲーベン、ポビドンヨード、イソジン、メチコバール、アダラート CR、ウロキナーゼ、ムコソルバン、センノシド、ドキサゾシンメシル酸塩、エルシトニン、フェルビナク、ノルバスク、アレグラ、インフルエンザ HA ワクチン、パリエット、アジルバ、ミノフェット、ミルセラ
経過	：	2015/11/16　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/01/18　KHK7580 2 mg へ増量 2016/02/29　KHK7580 1 mg へ減量 2016/03/21　KHK7580 休薬 2016/04/11　KHK7580 1 mg 投与再開 2016/05/16　有害事象発現 2016/05/20　転帰確認（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
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）	：	治験薬中止せず回復しており、ドライウェイトの不適切な設定によるものと考える

（9）被験者番号：04-05

有害事象名	：	薬物性肝障害（薬剤性肝機能障害）
性別	：	女性
年齢	：	53 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	高リン血症、腎性貧血、高血圧症、慢性心不全、狭心症、慢性胃炎、両上肢筋肉痛、花粉症、左第 1 趾しびれ
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、レグパラ、ホスレノール その他 バイアスピリン、ケトプロフェン、カリメート、レバミピド、ディオバン、プロテカジン、ミルセラ

経過 : 2015/11/16 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/07 KHK7580 2 mg へ増量
2015/12/20 KHK7580 最終投与
2015/12/21 治験中止
2015/12/28 有害事象発現
2016/03/30 転帰確認（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 : 該当せず

対策としてとられた処置 : なし

因果関係 : 関連あり

医師コメント（eCRF） : なし

医師コメント（SAE 報告書） : 治験薬投与中止後 1 週後に肝機能値（AST、ALT）が上昇したが、他の要因は考えられず、治験薬の DLST※の検査結果も陽性であったことから、治験薬との関連性は否定できないと判断した。
※DSLT= drug-induced lymphocyte stimulation test

（10）被験者番号：04-07

有害事象名 : 腹膜炎（穿孔性腹膜炎）、シャント閉塞（シャント閉塞）

性別 : 女性

年齢 : 44 歳（同意取得時）

原疾患 : その他（先天性腎尿路奇形）

合併症 : 腎性貧血、高血圧症、甲状腺機能低下症、慢性胃炎、高リン血症、腰痛症、逆流性食道炎、骨髄異形性症候群、骨粗鬆症、カルニチン欠乏症、慢性心不全、穿刺部疼痛、慢性膀胱炎、神経性膀胱機能障害、S 状結腸多発性憩室

既往歴 : 腰椎椎間板障害、右腎摘除

併用薬 : 「腹膜炎」の発現日前日まで
併用制限薬
オキサロール、ホスレノール、沈降炭酸カルシウム
その他
プレドニゾロン、チラーヂン S、アダラート L、グラケー、エルカルチン FF、セルタッチ、ノルバスク、ディオバン、インフルエンザ HA ワクチン、ミルセラ
「腹膜炎」発現後、「シャント閉塞」発現日前日までの新規薬剤
併用制限薬
なし
その他
ロペミン、アジルバ

経過 : 2015/11/17 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/08 KHK7580 2 mg へ増量
2016/01/26 KHK7580 1 mg へ減量
2016/02/01 「腹膜炎」発現
2016/02/08 KHK7580 最終投与
2016/02/09 「シャント閉塞」発現、治験中止
2016/03/30 「腹膜炎」及び「シャント閉塞」転帰確認（いずれも消失・回復）

重篤と判断し : いずれも、入院又は入院期間の延長

た理由

重症度 : 腹膜炎：高度
シャント閉塞：軽度
治験薬の処置 : 腹膜炎：中止
シャント閉塞：該当せず
対策としてとられた処置 : 腹膜炎：他剤使用、S 状結腸穿孔部切除
シャント閉塞：内シャント再建術
因果関係 : いずれも関連なし
医師コメント（eCRF） : 腹膜炎：合併症である S 状結腸多発性憩室が穿孔したものと考える。
シャント閉塞：偶発事象と考え、因果関係はないと判断する。

（11）被験者番号：04-09

有害事象名 : 急性心筋梗塞（急性下壁心筋梗塞）
性別 : 男性
年齢 : 76 歳（同意取得時）
原疾患 : 慢性糸球体腎炎
合併症 : 腎性貧血、高血圧症、慢性胃炎、狭心症、閉塞性動脈硬化症に伴う疼痛、高リン血症、腰痛症、鉄欠乏性貧血、難治性皮膚そう痒症、便秘症、神経障害性疼痛、高カリウム血症、左変形性膝関節症、左大腿筋肉痛、頚椎症、左頚部挫傷、閉塞性動脈硬化症
既往歴 : なし
併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、沈降炭酸カルシウム
その他
バイアスピリン、フェジン、マーキュロクロム、メチコバール、カリメート、アダラート CR、ピコスルファート Na、スベニール、センノシド、ニコランジル、シグマート、ファモチジン、フェルビナク、リマプロストアルファデクス、プロレナール、ドルナー、マイザー、フェキソフェナジン塩酸塩、アレグラ、セレコックス、ヒシファーゲン、リリカ、ノイロトロピン、レザルタス、ミノフィット、ミルセラ、芍薬甘草湯
経過 : 2015/11/24 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/22 KHK7580 2 mg へ増量
2016/02/02 KHK7580 3 mg へ増量
2016/03/29 KHK7580 2 mg へ減量
2016/11/11 KHK7580 最終投与
2016/11/12 有害事象発現、治験中止（有害事象発現のため）
2016/11/30 転帰確認（回復・消失）
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 : 中止
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） : 狭心症の合併もあり、治験前から当該事象の要因はあったと判断する

（12）被験者番号：04-12

有害事象名	：	出血時間延長（出血時間延長）、腎転移（右側胸背部転移性腎癌）
性別	：	男性
年齢	：	61 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	高血圧症、腎性貧血、高リン血症、腰痛症、慢性胃炎、狭心症、カルニチン欠乏症、皮下腫瘤（右側腹部から背部）、胆のうアデノミオマトーシス、鉄欠乏性貧血
既往歴	：	右腎癌（H20）、右腎摘除術（H20）
併用薬	：	「出血時間延長」及び「腎転移」発現日前日まで 併用制限薬 レナジェル、オキサロール その他 フェロミア、フェジン、カリメート、アダラート CR、ヘルベッサー、ドキサゾシンメシル酸塩、エルカルチン FF、ノルバスク、シルニジピン、インフルエンザ HA ワクチン、プロテカジン、オルメテック、ネスプ、アジルバ
経過	：	2015/11/17　KHK7580 1 mg 投与開始 2015/12/29　KHK7580 2 mg へ増量 2016/03/23　「出血時間延長」及び「腎転移」発現 2016/03/30　「出血時間延長」転帰確認（消失・回復） 2016/04/04　KHK7580 最終投与 2016/04/05　治験中止（有害事象発現のため） 2016/04/11　「腎転移」転帰確認（未回復）
重篤と判断した理由	：	出血時間延長：入院又は入院期間の延長 腎転移：準じて重篤
重症度	：	出血時間延長：中等度 腎転移：高度
治験薬の処置	：	出血時間延長：変更せず 腎転移：中止
対策としてとられた処置	：	いずれも、なし
因果関係	：	いずれも、関連なし
医師コメント（eCRF）	：	出血時間延長：腫瘤内の内容が大量に流出したことによるもので、治験薬との因果関係はないと判断する 腎転移：背部皮下腫瘤は治験開始前から存在しており、転移時期については不明のため因果関係はなしと判断する
医師コメント（SAE 報告書）	：	腎転移：治験薬との因果関係はなく、回復は困難と考え追跡は不要と判断する。

（13）被験者番号：04-13

有害事象名	：	心血管身体症状症（心臓神経症）
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	：	高血圧症、糖尿病、重症高コレステロール血症、腎性貧血、高リン血症、便秘症、狭心症、逆流性食道炎、難治性皮膚そう痒症、閉塞性動脈硬化症、慢性胃炎、体幹掻破性湿疹二次感染、内痔核、腰部筋肉痛、めまい症、神経障害性疼痛、不眠症、不安神経症、背部筋肉痛、完全右脚ブロック、両肘部管

症候群、両手根管症候群、両肩痛、頸椎ヘルニア

既往歴 : 両側白内障術後

併用薬 : 併用制限薬
リオナ、アルファカルシドール、ワンアルファ、レナジェル、オキサロール、ホスレノール
その他
バイアスピリン、カロナール、フェジン、ゲンタマイシン硫酸塩、ゲンタシン、イソジンガーグル、フルコート、トランサミン、トプシム、メチコバール、カリメート、レスプレン、ナウゼリン、ムコソルバン L、トラマール、ヒルドイドソフト、メイラックス、ロキソニン、ロキソプロフェン Na、チキジウム臭化物、ナゾネックス、フェルビナク、カルベジロール、アーチスト、レバミピド、ジフルプレドナート、メイアクト MS、アレグラ、シングレア、パタノール、シルニジピン、タミフル、フロモックス、ネキシウム、強力ポステリザン、リリカ、オルメテック、エコリシン、エクア、レミッチ、エクセラーゼ、ミルセラ

経過 : 2015/11/16 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/14 KHK7580 2 mg へ増量
2016/01/25 KHK7580 1 mg へ減量
2016/03/07 KHK7580 休薬
2016/03/14 KHK7580 1 mg 投与再開
2016/06/13 KHK7580 休薬
2016/06/20 KHK7580 1 mg 投与再開
2016/07/04 KHK7580 休薬
2016/07/11 KHK7580 1 mg 投与再開
2016/08/22 KHK7580 休薬
2016/08/29 KHK7580 1 mg 投与再開
2016/09/02 有害事象発現
2016/09/09 転帰確認（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

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） : 合併症の不安神経症によるもの

（14）被験者番号：05-01

有害事象名 : 末梢動脈閉塞性疾患（閉塞性動脈硬化症の悪化）

性別 : 男性

年齢 : 71 歳（同意取得時）

原疾患 : 慢性糸球体腎炎

合併症 : 高リン血症、高血圧症、慢性胃炎、高コレステロール血症、腎性貧血、難治性逆流性食道炎、骨粗鬆症、鉄欠乏性貧血、カルチノイド症候群、閉塞性動脈硬化症、頚肩腕症候群、便秘症、透析低血圧症、足爪白癬、掌蹠角化症、腰痛症、高カリウム血症、白内障、左眼眼底斑状出血

既往歴 : 十二指腸カルチノイドで内視鏡的切除術、慢性副鼻腔炎の急性増悪、頸椎症、出血性胃炎、喘息性気管支炎

併用薬	:	併用制限薬 レナジェル、オキサロール、ホスレノール、沈降炭酸カルシウム その他 アルドメット、フェジン、ケイキサレート、5%サリチル酸ワセリン、SP トローチ、ダラシン、メサフィリン、リンデロン-VG、モーラス、レスプレン、ムコソルバン、ロセフィン、プラバスタチン Na、エポジン、アムロジピン、クラリシッド、塩酸ベニジピン、ゼフナート、オルメテック、PL
経過	:	2015/11/02 KHK7580 1 mg 投与開始 2015/11/23 KHK7580 2 mg へ増量 2015/12/14 KHK7580 3 mg へ増量 2016/01/11 KHK7580 4 mg へ増量 2016/02/01 KHK7580 5 mg へ増量 2016/02/22 KHK7580 6 mg へ増量 2016/03/14 KHK7580 7 mg へ増量 2016/04/04 KHK7580 8 mg へ増量 2016/04/25 KHK7580 9 mg へ増量 2016/05/16 KHK7580 10 mg へ増量 2016/06/01 有害事象発現 2016/06/06 KHK7580 11 mg へ増量 2016/06/27 KHK7580 12 mg へ増量 2016/10/30 KHK7580 最終投与 2016/10/31 治験終了、転帰確認（未回復） 2016/11/29 転帰確認（消失・回復）（2016/12/13 の SAE 報告書より）
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
重症度	:	軽度
治験薬の処置	:	変更せず
対策としてとられた処置	:	なし
因果関係	:	関連なし
医師コメント（eCRF）	:	もともとある閉塞性動脈硬化症はあり、自然経過で悪化したものと考えられ、治験薬との因果関係なし
医師コメント（SAE 報告書）	:	11/29 の他院でのステント留置術施行により良好な血流が得られたため、本事象は回復と判断。治験としての追跡調査は終了とし、本報告書を最終報とする。

（15）被験者番号：05-02

有害事象名	:	心筋症（心筋症疑い）
性別	:	女性
年齢	:	60 歳（同意取得時）
原疾患	:	糖尿病性腎症
合併症	:	腎性貧血、高血圧症、不眠症、神経症、糖尿病、鉄欠乏性貧血、高リン血症、骨粗鬆症、透析低血圧症、有痛性筋痙攣、糖尿病性末梢神経障害、皮脂欠乏症、皮膚そう痒症、足爪白癬、胃潰瘍、高コレステロール血症、逆流性食道炎、腰痛症、慢性胃炎、便秘症、左第 1 趾陥入爪、橋本病、右足底胼胝、狭心症、胆のう結石、両増殖性糖尿病性網膜症、右眼失明、両眼内レンズ挿入眼、変形性頸椎症、完全左脚ブロック、心室性期外収縮、良性発作性頭位めまい症、変形性腰椎症、内シャント狭窄症
既往歴	:	なし

併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、ホスレノール、キックリン、沈降炭酸カルシウム その他 レスタミン、2 mg セルシン、フェジン、プリンペラン、ネオマレルミン TR、チラーヂン S、5%サリチル酸ワセリン、ゲーベン、イソジンガーグル、ブルフェン、SP トローチ、ナイキサン、塩酸バンコマイシン、メチコバール、サイレース、レスプレン、ケトチフェン、モダシン、サイトテック、ロセフィン、エルシトニン、レンドルミン D、イノレット 30R、エルカルチン FF、プラバスタチン Na、ゾルピデム酒石酸塩、エポエチンアルファ BS3000、セルタッチ、フルマリン、テプレノン、エパルレスタット、メロペン、クラビット、エピナスチン塩酸塩、プロマック D、ハッカ油、セレコックス、フロモックス、ミカルディス、モサプリドクエン酸塩、プロペト、フィニバックス、グレースビット、ビオフェルミン、ビオスリー、芍薬甘草湯エキス
経過	：	2015/11/23　KHK7580 2 mg 投与開始 2015/12/14　KHK7580 3 mg へ増量 2016/01/11　KHK7580 4 mg へ増量 2016/01/21　KHK7580 2 mg へ減量 2016/02/15　KHK7580 3 mg へ増量 2016/03/07　KHK7580 4 mg へ増量 2016/03/28　KHK7580 5 mg へ増量 2016/04/18　KHK7580 6 mg へ増量 2016/05/23　KHK7580 7 mg へ増量 2016/06/13　KHK7580 8 mg へ増量 2016/07/22　有害事象発現 2016/07/25　KHK7580 最終投与、治験中止（有害事象発現のため） 2016/09/15　転帰確認（軽快）
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	：	中止
対策としてとられた処置	：	他剤使用
因果関係	：	どちらとも言えない
医師コメント（eCRF）	：	なし
医師コメント（SAE 報告書）	：	治験開始して半年経過しているが、今回の血圧低下や胸部症状等の症状と治験薬との因果関係を否定することは出来ないため、治験薬は中止とした。 本事象は軽快しており、他院循環器科でも今後は経過観察として、月に 1 回程度の外来受診となったことから、治験としての追跡調査は不要と考える。

（16）被験者番号：05-08

有害事象名	：	大腸ポリープ切除（大腸ポリープ切除）
性別	：	男性
年齢	：	66 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	腎性貧血、高血圧症、骨粗鬆症、鉄欠乏性貧血、高リン血症、慢性腸炎、便秘症、下肢静止不能症候群、慢性膵炎、有痛性筋痙攣、難治性逆流性食道炎、末梢神経炎、高カリウム血症、左上肢末梢神経障害性疼痛、カルニチン欠乏症、足白癬、左手根管症候群、透析低血圧、第 4 腰椎神経根症、右大腿神経

障害、白内障

既往歴 : 大腸ポリープ切除、左顔面神経麻痺、右眼陳旧性網膜静脈分枝閉塞症、胃癌の術後

併用薬 : 併用制限薬
レナジェル、オキサロール、ホスレノール
その他
フェジン、SP トローチ、モーラス、エルカルチン FF、ナファモスタットメシル酸塩、エポジン、カモスタットメシル酸塩、シルニジピン、インフルエンザワクチン、フロモックス、ミカムロ、ルリコン、ビオフェルミン、芍薬甘草湯エキス

経過 : 2015/10/19 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/11/09 KHK7580 2 mg へ増量
2015/11/30 KHK7580 3 mg へ増量
2015/12/21 KHK7580 4 mg へ増量
2016/01/11 KHK7580 5 mg へ増量
2016/01/20 KHK7580 4 mg へ減量
2016/05/17 有害事象発現
2016/05/18 転帰確認（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 : 軽度

治験薬の処置 : 変更なし

対策としてとられた処置 : 他剤使用、EMR

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : 大腸ポリープは治験開始前からあり、過去にもくり返しており、ポリペクした。よって治験薬との因果関係はない

（17）被験者番号：05-10

有害事象名 : 硬膜下血腫（右慢性硬膜下血腫）

性別 : 男性

年齢 : 66 歳（同意取得時）

原疾患 : 多発性嚢胞腎

合併症 : 腎性貧血、脳出血後後遺症、慢性胃炎、高血圧症、鉄欠乏性貧血、高リン血症、高脂血症、めまい症、足白癬、皮膚掻痒症

既往歴 : 肺癌手術、両眼白内障手術、脳出血（重症）

併用薬 : 併用制限薬
レナジェル、オキサロール、沈降炭酸カルシウム
その他
レスタミン、カロナール、フェジン、ネオマレルミン TR、5%サリチル酸ワセリン、イソジンガーグル、ブルフェン、SP トローチ、サワシリン、モーラス、ムコダイン、アストミン、ヤクバン、レスプレン、ナウゼリン、ムコソルバン、サイトテック、ロセフィン、ナファモスタットメシル酸塩、エポエチンアルファ BS、テプレノン、アムロジピン、クラリシッド、マイザー、エピスナスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、バルサルタン、ハッカ油、インフルエンザワクチン、セレコックス、イコサペント酸エチル、ルリコン、イナビル、PL

経過 : 2015/10/20 KHK7580 1 mg 投与開始

2015/11/17　KHK7580 2 mg へ増量
2015/12/22　KHK7580 3 mg へ増量
2016/02/23　KHK7580 4 mg へ増量
2016/07/18　KHK7580 最終投与
2016/07/19　治験中止（有害事象「そう痒症」発現のため）、有害事象発現
2016/08/08　転帰確認（軽快）

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : 高度
治験薬の処置 : 該当せず
対策としてとられた処置 : 他剤使用、右穿頭（洗浄）ドレナージ術
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : この慢性硬膜下血腫は過去の頭部打撲後の後日に発症したものであり、治験薬との因果関係はない
医師コメント（SAE 報告書） : 術後の創部感染があり入院加療は継続しているが、慢性硬膜下血腫はドレナージで軽快しているため、今後治験としての追跡は不要と考える。

（18）被験者番号：06-02

有害事象名 : 網膜出血（眼底出血（右眼））
性別 : 女性
年齢 : 51 歳（同意取得時）
原疾患 : 糖尿病性腎症
合併症 : 糖尿病、腎性貧血、高血圧症、不眠症、鉄欠乏性貧血、全身皮膚そう痒症、高リン血症、高コレステロール血症、便秘症、湿疹、皮脂欠乏症、肝血管腫、緑内障、白内障、糖尿病網膜症、上室性期外収縮、慢性胃炎
既往歴 : 慢性心不全
併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、ホスレノール
その他
バイアスピリン、リンデロン、フロセミド、亜鉛華、ウレパール、センノシド、ガスター10、ヒルドイド、エポジン、エポエチンアルファ BS、セルタッチ、ノルバスク、アーチスト、リピトール、アイファガン、アレロック、インフルエンザ HA ワクチン、ヒューマログミックス 50、ガスモチン、トラバタンズ、オルメテック、ネバナック、エクア、グラナテック
経過 : 2015/10/27　KHK7580 1 mg 投与開始
2016/01/12　KHK7580 2 mg へ増量
2016/02/16　KHK7580 3 mg へ増量
2016/06/13　有害事象発現
2016/09/26　KHK7580 最終投与
2016/09/27　治験中止（被験者都合）
2016/11/14　転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : 軽度
治験薬の処置 : 変更せず
対策としてとられた処置 : なし

因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 合併症である糖尿病性網膜症の経過に伴って発症したもので、治験薬との因果関係はない 通常の治療でフォロー、追跡不要

（19）被験者番号：06-09

有害事象名 : 白内障（白内障の悪化）
性別 : 女性
年齢 : 68 歳（同意取得時）
原疾患 : その他（不詳）
合併症 : 腎性貧血、透析アミロイドーシス、不眠症、狭心症、逆流性食道炎、便秘症、末梢神経障害性疼痛、高血圧症、鉄欠乏性貧血、高コレステロール血症、胼胝、透析低血圧症、高リン血症、慢性動脈閉鎖症、老人乾皮症、下肢静止不能症候群、右肩関節痛、神経痛、黄斑症、白内障、嵌入爪、花粉症、腰痛症
既往歴 : 急性硬膜下血腫、帯状疱疹
併用薬 : 併用制限薬
ロカルトロール、炭カル
その他
バイアスピリン、インテバン、リドメックス、フェジン、モーラス、メチコバール、ノルスパン、ケラベンス、カリーユニ、ティアバランス、プルゼニド、ニコランジル、グッドミン、エポジン、エポエチンアルファ BS、プレタール、アーチスト、ネキシウム、クレストール、ネスプ、ユベラ N、アイトロール、ツムラ大黄甘草湯エキス
経過 : 2015/11/30 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/01/18 有害事象発現
2016/02/01 KHK7580 2 mg へ増量
2016/05/12 転帰確認（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
対策としてとられた処置 : 他剤使用、白内障手術
因果関係 : どちらとも言えない
医師コメント（eCRF） : 1/18～4/18 は入院前のため非重篤であった
医師コメント（SAE 報告書） : 治験開始前から白内障の合併があったが、手術は必要ないとされていた。今回手術が必要となったことから、白内障の進行に対して、可能性は低いと考えられるが、完全に治験薬の影響を否定できずどちらとも言えないと判断した。

（20）被験者番号：06-10

有害事象名 : 胆石症（胆石）
性別 : 女性
年齢 : 69 歳（同意取得時）
原疾患 : その他（MRSA 腎症）
合併症 : 腎性貧血、高血圧症、骨粗鬆症、便秘症、下肢牽引痛、逆流性食道炎、不眠症、左肩関節周囲炎、両側陥入爪、高コレステロール血症、高リン血症、左卵巣嚢腫、慢性胃炎、皮膚そう痒症、鉄欠乏性貧血

既往歴 : 脳梗塞
併用薬 : 併用制限薬
ロカルトロール、ホスレノール、レナジェル
その他
フェジン、ラシックス、トランサミン、SP トローチ、ブドウ糖、カルボシステイン、プルスマリン A、センノシド、ロキソニン、マイスリー、エポジン、エポエチンアルファ BS、セルタッチ、クラリスロマイシン、クラリス、アレロック、ネキシウム、クレストール、芍薬甘草湯エキス、辛夷清肺湯エキス
経過 : 2015/11/30 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/28 KHK7580 2 mg へ増量
2016/06/04 有害事象発現
2016/08/15 転帰確認（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
対策としてとられた処置 : 内視鏡下採石
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 治験開始前より胆石が認められており治験薬との因果関係はない

（21）被験者番号：07-03

有害事象名 : 譫妄（せん妄）
性別 : 女性
年齢 : 57 歳（同意取得時）
原疾患 : その他（不詳）
合併症 : 高リン血症、便秘症、閉経後骨粗鬆症、慢性胃炎、初発白内障、花粉症、腎性貧血、腰痛症、鉄欠乏性貧血
既往歴 : 慢性大動脈解離、高血圧、心身症、うっ血性心不全
併用薬 : 「譫妄」（1 回目）（2016/04/14）発現日前日まで
併用制限薬
カルシトリオール、ロカルトロール、ホスレノール
その他
ヘパフィルド、モーラス、ルフレン、アラミスト、エビスタ、インフルエンザ HA ワクチン、ネキシウム、ミヤ BM、アローゼン、ネスプ、PL、葛根湯エキス
「譫妄」（1 回目）（2016/04/14）発現日以降、「譫妄」（2 回目）（2016/05/02）発現日前日までの新規薬剤
併用制限薬
なし
その他
フェジン、セレネース、アキネトン、5%ブドウ糖、エチゾラム、ブロチゾラム、クエチアピン
経過 : 2015/11/02 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/11/09 KHK7580 休薬
2015/11/23 KHK7580 1 mg 投与再開
2016/04/11 KHK7580 2 mg へ増量
2016/04/14 「譫妄」（1 回目）発現

2016/04/19 KHK7580 休薬
2016/04/25 「譫妄」（1 回目）（2016/04/14）転帰確認（消失・回復）
2016/05/02 KHK7580 1 mg 投与再開、「譫妄」（2 回目）発現
2016/05/15 KHK7580 最終投与
2016/05/16 治験中止（同意撤回）
2016/05/18 「譫妄」（2 回目）（2016/05/02）転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : いずれも、入院又は入院期間の延長

重症度 : いずれも、中等度

治験薬の処置 : 譫妄（2016/04/14）：休薬
譫妄（2016/05/02）：変更せず

対策としてとられた処置 : いずれも、他剤使用

因果関係 : いずれも、関連なし

医師コメント（eCRF） : 譫妄（1 回目）：治験薬終了後数か月経過しても、せん妄を繰り返していることから、治験薬との因果関係は否定できると再考した
譫妄（2 回目）：抗精神薬を内服せず不眠となり、再燃

医師コメント（SAE 報告書） : 2016/4/14 に発生した地震より異常行動出現がみられ、ストレスによる一時的な症状とも考えられるが、2016/4/11 から治験薬を 1 mg から 2 mg に増量しているため、治験薬との関連性は完全否定できないと判断していた。
2016/5/16 同意撤回により治験中止となり、治験終了後も通常診療にて経過観察していたが、治験薬終了後数か月経過しても、せん妄を繰り返していることから、治験薬との因果関係は否定できると再考した。（2016/9/9 の SAE 報告書より）

（22）被験者番号：07-05

有害事象名 : 急性胆管炎（急性胆管炎）、胆管結石（総胆管結石）

性別 : 男性

年齢 : 62 歳（同意取得時）

原疾患 : その他（不明）

合併症 : 高血圧症、胃潰瘍、慢性心不全、発作性心房細動、高リン血症、慢性咽喉頭炎、心室性不整脈、腎性貧血、汎発性皮膚そう痒症

既往歴 : 総胆管結石内視鏡的採石術

併用薬 : 「急性胆管炎」の発現日前日まで
併用制限薬
リオナ、ロカルトロール
その他
ワーファリン、ヘパフィルド、ニフェジピン L、ムコダイン、ドキサゾシン、エポジン、アムロジピン、カルベジロール、サンリズム、ラベプラゾール Na、強力ネオミノファーゲンシー
「急性胆管炎」発現後、「胆管結石」発現日前日までの新規薬剤
併用制限薬
なし
その他
カロナール、ファモチジン、ワイスタール、ビーフリード、ソルデム 3A 輸液、PL

経過 : 2015/11/24 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/15 KHK7580 2 mg へ増量、「急性胆管炎」発現
2015/12/16 KHK7580 休薬
2015/12/28 「急性胆管炎」転帰確認（消失・回復）、「胆管結石」発現
2016/01/12 治験中止（有害事象発現のため）
2016/02/16 「胆管結石」転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : いずれも、入院又は入院期間の延長

重症度 : いずれも、高度

治験薬の処置 : 急性胆管炎：休薬
胆管結石：中止

対策としてとられた処置 : いずれも、他剤使用

因果関係 : いずれも、関連なし

医師コメント（eCRF） : いずれも、胆石のため

（23）被験者番号：07-06

有害事象名 : 肺水腫（肺水腫）、脳梗塞（脳梗塞）、僧帽弁狭窄症（僧帽弁狭窄症）

性別 : 女性

年齢 : 63 歳（同意取得時）

原疾患 : 糖尿病性腎症

合併症 : 慢性胃炎、高血圧症、骨粗鬆症、両糖尿病性網膜症、高リン血症、腎性貧血、右中指ばね指、狭心症、慢性うっ血性心不全、皮フそう痒症、鉄欠乏性貧血、肩痛、糖尿病

既往歴 : 左橈骨遠位端骨折、右指骨折、脳幹梗塞

併用薬 : 「肺水腫」発現日前日まで
併用制限薬
カルシトリオール、ロカルトロール、ホスレノール
その他
バランス、フェジン、ヘパフィルド、ロバキシン、メジコン、カフェイン、イソジンガーグル、5%ブドウ糖、モーラス、ニフェジピン CR、アダラート L、メナテトレノン、ムコダイン、ネリゾナユニバーサル、ドキサゾシン、ファモチジン、ロキソニン、ロキソプロフェン Na、エポジン、スミルスチック、プレタール、テプレノン、セフカペンピボキシル塩酸塩、カルブロック、ネスプ、ビクトーザ、ネシーナ、PL
「肺水腫」発現日から、「脳梗塞」発現日前日までの新規薬剤
併用制限薬
なし
その他
ゲンタシン、ウレパール、リズミック
「脳梗塞」発現日から、「僧帽弁狭窄症」発現日前日までの新規薬剤
併用制限薬
なし
その他
ワーファリン、パラミヂン、シチコリン、ソルデム 1 輸液、センノシド、カルベジロール、アルガトロバン、ネキシウム、リザルミン、フランドル、フィジオ 140

経過 : 2015/11/24 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/03/01 「肺水腫」発現
2016/05/03 KHK7580 休薬
2016/05/10 KHK7580 1 mg 投与再開
2016/05/12 「肺水腫」転帰確認（消失・回復）
2016/05/24 「脳梗塞」発現
2016/06/21 KHK7580 休薬
2016/07/02 「脳梗塞」転帰確認（消失・回復）
2016/07/12 KHK7580 1 mg 投与再開
2016/08/16 KHK7580 2 mg へ増量
2016/09/16 「僧帽弁狭窄症」発現
2016/09/25 KHK7580 休薬
2016/09/27 KHK7580 2 mg 投与再開
2016/10/18 KHK7580 1 mg へ減量
2016/10/22 「僧帽弁狭窄症」転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : いずれも、入院又は入院期間の延長

重症度 : 肺水腫：中等度
脳梗塞：中等度
僧帽弁狭窄症：高度

治験薬の処置 : いずれも、変更せず

対策としてとられた処置 : 肺水腫：なし
脳梗塞：他剤使用
僧帽弁狭窄症：他剤使用、僧帽弁置換術、カルディオバージュン

因果関係 : いずれも、関連なし

医師コメント（eCRF） : 肺水腫：水分の摂りすぎ
脳梗塞：治験薬開始前に多発脳梗塞の既往あり再発
僧帽弁狭窄症：治験開始以前より心エコーにて確認されており徐々に進行していたため

（24）被験者番号：08-07

有害事象名 : 腎癌（右腎癌）

性別 : 男性

年齢 : 62 歳（同意取得時）

原疾患 : 慢性糸球体腎炎

合併症 : 高血圧症、食道裂孔ヘルニア、血尿、高カリウム血症、便秘症、高リン酸血症、変形性頚椎症、外痔核、全身そう痒症、透析低血圧症、両肩関節周囲炎、狭心症、歯周炎、左眼内レンズ挿入眼、閉塞性動脈硬化症、腰部脊椎管狭窄症、頸椎破壊性脊椎骨関節症、右眼白内障、逆流性食道炎、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、内シャント肢痛、腎のう胞

既往歴 : 感染性粉瘤、右眼飛蚊症、右眼網膜裂孔（後部硝子体剥離）、右手根管症候群

併用薬 : 併用制限薬
レナジェル、オキサロール、ホスレノール、カルタン
その他
フェジン、アドナ、アタラックス-P、アクリノール、D-ソルビトール、モーラス、カリメート、ヘルベッサー、エルシトニン、ロキソニン、エポエチンアルファ BS、セルベックス、アーチスト、クラリスロマイシン、プロレナール、タケプロン、タミフル、ガスモチン、強力ポステリザン、リリカ、PL、葛根湯エキス、八味地黄丸エキス

経過 : 2015/11/23 KHK7580 1 mg 投与開始

2015/12/14　KHK7580 2 mg へ増量
2016/01/11　KHK7580 3 mg へ増量
2016/02/01　KHK7580 4 mg へ増量
2016/02/22　KHK7580 5 mg へ増量
2016/03/07　有害事象発現
2016/03/14　KHK7580 6 mg へ増量
2016/04/04　KHK7580 7 mg へ増量
2016/05/09　KHK7580 8 mg へ増量
2016/06/13　KHK7580 9 mg へ増量
2016/09/11　KHK7580 最終投与
2016/09/12　治験中止（有害事象発現のため）
2016/09/15　転帰確認（未回復）
2016/10/17　転帰確認（未回復）（2016/10/17 の SAE 報告書より）

重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : 高度
治験薬の処置 : 中止
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） : 偶発的な感染によるもの 腎癌と治験薬の関連性については、本被験者は透析導入から 30 年が経過していることや、後天性腎のう胞を合併していることから腎癌発症のリスクは高く、事象発現は偶発的であるため治験薬との因果関係はなしと判断。
医師コメント（SAE 報告書） : 今後の治療については専門医にて適切に実施され、治験薬との因果関係も否定できると考えられるため、以後治験としての追跡は不要と判断する。

（25）被験者番号：08-08

有害事象名 : 末梢動脈閉塞性疾患（下肢閉塞性動脈硬化症）
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、狭心症、陳旧性心筋梗塞、高血圧症、高コレステロール血症、高リン酸血症、皮膚そう痒症、糖尿病性網膜症、慢性胃炎、左変形性膝関節症、動脈硬化（腹部四肢）、慢性心不全、高尿酸血症、腎性浮腫、鉄欠乏性貧血、こむら返り、糖尿病性神経障害、透析低血圧症、右眼眼内レンズ挿入眼、左眼白内障
既往歴 : 眼底出血、逆流性食道炎、びらん性胃炎
併用薬 : 併用制限薬
　オキサロール、カルタン
その他
　バイアスピリン、アルダクトン A、カロナール、フェジン、ラシックス、ペンレス、ゲンタマイシン、フスタゾール、アストミン、ウレパール、パンスポリン T、ガスター、ヒルドイド、ダイアート、ムコスタ、プラビックス、ペイスン、ノボラピット、インスリングラルギン BS、ランタス、エクア、リバロ、芍薬甘草湯エキス
経過 : 2015/11/16　KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/07　KHK7580 2 mg へ増量
2016/07/04　有害事象発現
2016/07/24　KHK7580 最終投与

2016/07/25　治験中止（有害事象発現のため）、転帰確認（未回復）
2016/09/12　転帰確認（軽快）（2016/9/12 の SAE 報告書より）

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 : 中止
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） : 糖尿病の合併があり発症のリスクが高く、生活習慣に起因した発症と思われる。
医師コメント（SAE 報告書） : 左下肢の治療も残っているが、他院にて適切にフォローされており、治験薬との因果関係も否定できるため、これ以降の治験としての追跡は不要と判断する。

（26）被験者番号：08-10

有害事象名 : 橈骨骨折（左手橈骨遠位端骨折）、シャント閉塞（シャント閉塞）
性別 : 男性
年齢 : 64 歳（同意取得時）
原疾患 : その他（糖尿性病腎症、慢性糸球体腎炎）
合併症 : 糖尿病、下垂体腺腫、高リン酸血症、不眠症、腎性貧血、高尿酸血症、慢性胃炎、腰痛症、透析低血圧症、甲状腺機能低下症、肩関節周囲炎、鉄欠乏性貧血、腎性浮腫、カルニチン欠乏症、花粉症、白内障、皮膚乾燥
既往歴 : 右副腎腫瘍（良性）、胃・十二指腸ポリープ、接触性皮膚炎
併用薬 : 「橈骨骨折」発現日前日まで
併用制限薬
ホスレノール、カルタン
その他
フェジン、コートリル、フロセミド、ペルサンチン、チラージン S、ブロチゾラム M、エルカルチン FF、ランソプラゾール、フェブリク、ネスプ
「橈骨骨折」発現以降、「シャント閉塞」発現日前日までの新規薬剤
併用制限薬
なし
その他
アクリノール、ボルタレン、ウレパール、パンスポリン T、エボエチンアルファ、レボカバスチン塩酸塩、オーグメンチン
経過 : 2015/11/16　KHK7580 1 mg 投与開始
2016/01/18　KHK7580 2 mg へ増量
2016/01/27　「橈骨骨折」発現
2016/07/04　「橈骨骨折」転帰確認（消失・回復）
2016/10/28　「シャント閉塞」発現
2016/10/29　「シャント閉塞」転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : いずれも、入院又は入院期間の延長
重症度 : 橈骨骨折：中等度
シャント閉塞：軽度
治験薬の処置 : いずれも、変更せず

対策としてとられた処置 : 橈骨骨折：他剤使用、骨接合術
シャント閉塞：他剤使用、血栓除去、シャント PTA
因果関係 : いずれも、関連なし
医師コメント（eCRF） : 橈骨骨折：転倒によるもの
シャント閉塞：シャント閉塞は長期血液透析患者の一般的な事象と見受けられる。 今回は血栓除去とシャント PTA 実施後の経過観察目的の入院であり、治験薬との因果関係は否定できると考えられる。

（27）被験者番号：09-05

有害事象名 : 腸閉塞（腸閉塞）
性別 : 男性
年齢 : 48 歳（同意取得時）
原疾患 : その他（ファブリー病）
合併症 : 高リン血症、高血圧症、高脂血症、高尿酸血症、腎性貧血、鉄欠乏性貧血、皮膚そう痒症、左前腕湿疹、左上肢血腫、慢性肝炎、脂肪肝、両肩部痛、高カリウム血症、カルニチン欠乏症、高コレステロール血症、アルコール性肝障害、両足白癬、両足踵部過角化症、不眠症、透析困難症
既往歴 : なし
併用薬 : 併用制限薬
カルフィーナ、ホスレノール、キックリン、カルタン
その他
リボール、ポララミン、ケイキサレート、生理食塩液、ネオヨジンガーグル、トランサミン、リンデロン VG、サイレース、オイラックス H、ウルソ、パスタロン、ドンペリドン、アンブロキソール塩酸塩、オキサトミド、デパス、レンドルミン、マイコスポール、エルカルチン FF、ロキソプロフェンナトリウム、アーチスト、サンリズム、マイザー、スチブロン、レボフロキサシン、リフレックス、リプレガル、フェブリク、イコサペント酸エチル、リバロ、小青竜湯エキス
経過 : 2015/11/09 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/14 KHK7580 2 mg へ増量
2016/01/18 KHK7580 3 mg へ増量
2016/03/21 KHK7580 4 mg へ増量
2016/03/25 KHK7580 3 mg へ減量
2016/05/02 KHK7580 4 mg へ増量
2016/08/15 KHK7580 5 mg へ増量
2016/09/16 有害事象発現
2016/09/19 KHK7580 6 mg へ増量
2016/09/20 KHK7580 休薬
2016/10/17 治験中止（休薬が 4 週間を超えたため）
2016/10/29 転帰確認（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 : 高度
治験薬の処置 : 休薬
対策としてとられた処置 : 他剤使用、緊急手術（癒着剥離、腹腔洗浄、ドレナージ）
因果関係 : どちらとも言えない
医師コメント（eCRF） : 治験期間中に発現しているため、因果関係は否定出来ない

（28）被験者番号：09-08

有害事象名	：	うっ血性心不全（うっ血性心不全）
性別	：	男性
年齢	：	46 歳（同意取得時）
原疾患	：	その他（不明）
合併症	：	C 型慢性肝炎、発作性心房細動、腎性貧血、三尖弁閉鎖不全症、頻脈性不整脈、高尿酸血症、白内障、鉄欠乏性貧血症、高血圧症、高リン血症
既往歴	：	脱出性痔核
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、ホスレノール その他 リボール、ハーフジゴキシン KY、フェジン、ネスプ
経過	：	2015/12/07 KHK7580 1 mg 投与開始 2015/12/28 KHK7580 最終投与、有害事象発現 2015/12/29 転帰確認（未回復）、治験中止 2015/12/31 転帰確認（消失・回復）（2016/2/15 の SAE 報告書より）
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
対策としてとられた処置	：	ドライウエイト調整
因果関係	：	どちらとも言えない
医師コメント（eCRF）	：	なし
医師コメント（SAE 報告書）	：	心疾患の合併症でのイベントは現在まで無く、今回治験開始後の事象から治験薬との因果関係は否定できない。

（29）被験者番号：10-04

有害事象名	：	冠動脈狭窄（右冠動脈の狭窄）
性別	：	男性
年齢	：	62 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	結膜炎、皮膚統合性障害、足白癬、皮脂欠乏性湿疹、ばね指、慢性気管支炎、狭心症、虚血性心疾患、下肢閉塞性動脈硬化症、老人性乾皮症、眼内レンズ挿入眼、2 型糖尿病性網膜症、黄斑変性、近視性乱視、慢性心不全、高リン血症、慢性胃炎、起立性低血圧症、皮膚掻痒症、透析低血圧症、再発性逆流性食道炎、腰痛症、便秘症、鉄欠乏性貧血、腎性貧血、糖尿病
既往歴	：	脳梗塞、高血圧症、陳旧性下壁心筋梗塞、陰茎癌術後、大腸ポリープ、睡眠時無呼吸症候群
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、沈降炭酸カルシウム その他 レスタミン、バイアスピリン、ニトロペン、ホリゾン、ゲンタシン、ザルコニン 0.025%綿球 C、リンデロン VG、リズミック、シグマート、ヒルドイド、エポジン、エポエチンアルファ BS、アーチスト、ドプス、レバミピド、ムコスタ、ランソプラゾール、タケプロン、プラビックス、クラビット、アスタット、白色ワセリン、クリアナール、ネスプ、ソリューゲン F

経過 : 2015/11/09 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/07 KHK7580 2 mg へ増量
2016/01/11 KHK7580 3 mg へ増量
2016/06/06 KHK7580 4 mg へ増量
2016/07/25 KHK7580 5 mg へ増量
2016/08/08 有害事象発現
2016/08/10 転帰確認（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 : 高度

治験薬の処置 : 変更なし

対策としてとられた処置 : PCI 施行

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : 患者素因によるもの

（30）被験者番号：10-05

有害事象名 : 医療機器位置異常（左人工股関節脱臼）

性別 : 男性

年齢 : 39 歳（同意取得時）

原疾患 : その他（痛風腎）

合併症 : 高リン血症、高血圧症、高脂血症、足白癬、巻き爪、足潰瘍、慢性胃炎、鉄欠乏性貧血、末梢神経障害、透析低血圧症、内痔核、高カリウム血症、慢性貧血、骨粗鬆症、結節性多発動脈炎、下痢症、高度房室ブロック（ペースメーカー移植術）、肥満症、皮フかぶれ、高尿酸血症

既往歴 : 左前腕移植人工血管感染（摘出術）、腰痛症、慢性湿疹、下肢閉塞性動脈硬化症、不眠症、左特発性大腿骨頭壊死（人工股関節全置換術）、アレルギー性鼻炎、逆流性食道炎

併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、ホスレノール、沈降炭酸カルシウム
その他
レスタミン、プレドニゾロン、カロナール、フェジン、ロコイド、フロセミド、ゲンタシン、メジコン、テルモ生食、ポピコット綿球 P、バクタ、ザルコニン 0.025%綿球 C、トランサミン、SP トローチ、タンナルビン、パセトシン、セファゾリン Na、バンコマイシン塩酸塩、リンデロン VG、ボルタレン、カルボシステイン、ムコダイン、ニゾラール、ケフラール、フスコデ、ヒルドイド、ブロチゾラム、ロキソプロフェンナトリウム、ロキソニン、ユナシン S、スミルスチック、ランソプラゾール、メイアクト MS、アレグラ、アスタット、アクアチム、セフカペンピボキシル塩酸塩、フロモックス、トラムセット、クレストール、ミヤ BM、フェブリク、ネスプ、ラックビー、アジルバ、ベルソムラ、PL、芍薬甘草湯、小青竜湯、排膿散及湯

経過 : 2015/11/17 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/08 KHK7580 2 mg へ増量
2016/04/05 KHK7580 1 mg へ減量
2016/09/13 KHK7580 2 mg へ増量
2016/11/03 有害事象発現
2016/11/05 転帰確認（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 : 高度
治験薬の処置 : 変更なし
対策としてとられた処置 : 他剤使用、整復
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 患者背景による

（31）被験者番号：10-06

有害事象名 : 冠動脈狭窄（右冠動脈の狭窄）
性別 : 男性
年齢 : 46 歳（同意取得時）
原疾患 : 糖尿病性腎症
合併症 : 腎性貧血、下肢閉塞性動脈硬化症、慢性気管支炎、ドライアイ、手根管症候群、白内障（眼内レンズ挿入）、近視性乱視、高リン血症、腰痛症、白癬症、慢性じんましん、高血圧症、糖尿病性神経障害、便秘症、皮膚掻痒症、胃炎、不眠症、下痢症、起立性低血圧症、こむら返り、糖尿病、悪心、透析困難症、狭心症
既往歴 : 脳梗塞、心筋梗塞（PCI 後）、糖尿病性網膜症、適応障害、うつ状態、再発性逆流性食道炎、巨赤芽球性貧血
併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、ホスレノール
その他
アルドメット、レスタミン、バイアスピリン、フェジン、プリンペラン、アドナ、ラキソベロン、ロペミン、ムコソルバン、ヒアレイン 0.1、コロネル、プルゼニド、オメプラゾン、エポジン、アムロジン、アーチスト、コニール、プラビックス、フェキソフェナジン塩酸塩、レベミル、ノボラピッド、ミヤ BM、アミティーザ、レミッチ、アジルバ、アイトロール、PL、芍薬甘草湯
経過 : 2015/11/24 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/01/05 KHK7580 2 mg へ増量
2016/04/21 有害事象発現
2016/05/13 転帰確認（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 : 変更なし
対策としてとられた処置 : 5 月 12 日 PCI
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 合併症による

（32）被験者番号：10-08

有害事象名 : 大動脈弁狭窄（大動脈弁狭窄症の悪化）
性別 : 男性
年齢 : 75 歳（同意取得時）

原疾患	:	慢性糸球体腎炎
合併症	:	下肢閉塞性動脈硬化症、萎縮性胃炎、発作性心房細動、心室性期外収縮、高血圧症、変形性膝関節症、足白癬、慢性腸炎、変形性頚椎症、高リン血症、手根管症候群、緑内障、白内障、末梢神経障害、慢性膵炎、狭心症、透析困難症、腰部脊柱管狭窄症、鉄欠乏性貧血、皮膚掻痒症、腎性貧血、十二指腸ポリープ、大動脈弁狭窄症
既往歴	:	陳旧性ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作、イレウス、急性膵炎、意識消失発作（失神）
併用薬	:	併用制限薬 沈降炭酸カルシウム その他 レスタミン、バイアスピリン、ワーファリン、ケラチナミン、エポジン、プレタール、フオイパン、マーズレン S、ミカルディス、エイゾプト懸濁性、タプロス、ラックビー
経過	:	2015/12/01 KHK7580 1 mg 投与開始 2015/12/17 有害事象発現 2016/02/04 KHK7580 休薬 2016/02/26 転帰確認（消失・回復） 2016/03/01 KHK7580 1 mg 投与再開
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
重症度	:	高度
治験薬の処置	:	休薬
対策としてとられた処置	:	他剤使用、大動脈弁置換術の施行
因果関係	:	関連なし
医師コメント（eCRF）	:	治験前から進行

（33）被験者番号：11-08

有害事象名	:	肝細胞癌（肝細胞癌）
性別	:	男性
年齢	:	67 歳（同意取得時）
原疾患	:	慢性糸球体腎炎
合併症	:	QT 間隔延長症候群、腎性貧血、腎性骨症、C 型肝炎、便秘症、完全右脚ブロック（NYHA:class Ⅰ）、手根管症候群、透析アミロイドーシス、破壊性脊椎症、高尿酸血症、花粉症、高リン血症、腎性高血圧症、皮膚そうよう症、こむら返り、内痔核、慢性胃炎、シャントトラブル、後天性多のう胞腎、食道ヘルニア、胃ポリープ、骨粗鬆症、腎性骨異栄養症、高カリウム血症、鉄欠乏性貧血、腰痛症、胃潰瘍、逆流性食道炎、眼精疲労、透析困難症、気管支喘息、右変形性股関節症
既往歴	:	アルミニウム骨症、網膜剥離 1984 年光凝固術施行、スチール症候群 2001 年改善術、動脈瘤様シャント静脈瘤、胆のうポリープ 1987 年、腰椎すべり症 2003 年 6 月腰椎後方固定術、左手根管症候群 2003 年 10 月 24 日左手根管開放術、左肘脱臼 27 歳 1975 年、左外耳道骨破壊 2014 年 3 月、左人工骨頭置換術術後障害 2014 年 9 月 16 日人工関節再置換術施行、右腎癌手術後 2006 年 4 月、破壊性脊椎関節症の術後、右大腿骨人工骨頭置換術後 2010 年 12 月、左大腿骨人工骨頭置換術後 2008 年 4 月、頚椎症 2010 年 2 月術後、ヘモクロマトーシス、左前腕湿疹、左腎癌手術後 2005 年 3 月、大腿骨頚部骨折

併用薬	：	併用制限薬 アルファロール、レナジェル、沈降炭酸カルシウム その他 レスタミン、フェジン、サンコバ、ケイキサレート、リンデロン VG、モーラス、ラキソベロン、ウレパール、オメプラール、ヒルドイド、エポジン、アドエア、フェブリク
経過	：	2015/10/27 KHK7580 1 mg 投与開始 2015/11/17 KHK7580 2 mg へ増量 2015/12/08 KHK7580 3 mg へ増量 2015/12/11 有害事象発現 2015/12/23 KHK7580 最終投与 2015/12/24 治験中止 2016/02/03 転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長。また、癌により重篤に準ずるため。
重症度	：	高度
治験薬の処置	：	中止
対策としてとられた処置	：	入院、病巣部の単純切除
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	C 型肝炎を合併しており、肝臓癌のリスク因子であると考えられる。被験者は定期的に C 型肝炎のフォローアップ検査を受けており、2015 年 10 月 14 日実施の MRI 検査では腫瘍は認められなかった。被験者の治験薬服薬期間は約 1 ヶ月半であり、この間で 24 mm の腫瘍が形成される事は否定できる。よって治験薬との因果関係は否定できる。手術所見で肝臓は肝炎の段階であったが肝硬変には至っていなかった。病変部の単純切除が行われたため回復とした。

（34）被験者番号：11-10

有害事象名	：	末梢動脈閉塞性疾患（閉塞性動脈硬化症の悪化）
性別	：	男性
年齢	：	63 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	胆石 1992 年、狭心症、冠動脈 3 枝バイパス形成術 2000 年 4 月 9 日、肝のう胞 2003 年、逆流性食道炎 2003 年、胃潰瘍 2003 年、内痔核、椎体圧迫骨折、肉眼的血尿、腎性骨異栄養症、高リン血症、高血圧症、高脂血症、高尿酸血症、腰痛症、骨粗鬆症、腎性貧血、不眠症、閉塞性動脈硬化症、手根管症候群、透析アミロイドーシス、間欠性跛行、股関節痛、高コレステロール血症、神経症、腰椎椎間板ヘルニア、爪白癬、慢性心不全、鉄欠乏性貧血、皮膚そう痒症、左前腕感染性湿疹、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、便秘症、高カリウム血症、ドライアイ、両側腎のう胞、血精液症、透析シャント閉塞、透析困難症、筋肉痛、左前腕創傷感染症、十二指腸ポリープ、陳旧性心筋梗塞
既往歴	：	冠動脈硬化性心疾患の術後、左大腿動脈ステント挿入 2008 年 10 月 20 日、左下肢血管拡張術 2013 年 4 月 1 日
併用薬	：	併用制限薬 アルファロール、沈降炭酸カルシウム その他 レスタミン、バイアスピリン、カロナール、フェジン、ソフラチュール、ゲンタシン、メジコン、生理食塩液、イソジン、SP トローチ、リンデロン VG、アダラート L、セパミット-R、ムコダイン、ヘルベッサーR、ニューモバックス NP、ムコソルバン L、ゾビラックス、シグマート、オメプラー

ル、ロセフィン、デパス、レンドルミン D、メインテート、チエナム、ロキソニン、エポジン、プレタール、プラビックス、クラビット、メイアクト MS、インフルエンザ HA ワクチン、タミフル 75、セレコックス、クレストール、ロトリガ、クレナフィン

経過 : 2015/10/20 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/11/10 KHK7580 2 mg へ増量
2015/12/01 KHK7580 3 mg へ増量
2015/12/22 KHK7580 4 mg へ増量
2016/02/02 KHK7580 5 mg へ増量
2016/03/01 KHK7580 6 mg へ増量
2016/03/29 KHK7580 7 mg へ増量
2016/04/27 有害事象発現
2016/06/11 転帰確認（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

対策としてとられた処置 : 他剤使用、入院、カテーテル検査・治療

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : 閉塞性動脈硬化症を合併しており、2008 年 10 月 20 日に左大腿動脈 90%閉塞のためステントを挿入、虚血性諸症状改善目的のためプレタール錠の投与が開始された。定期的に他院を受診しフォローアップ検査を受けていた。治験薬投与前より歩行による両下肢痛が出現していたと本人より聴取している。治験薬服薬前より症状が認められており、治験薬服用のために悪化したとは考えられない。よって治験薬との因果関係はなしと判断した。

（35）被験者番号：12-05

有害事象名 : 末梢動脈閉塞性疾患（閉塞性動脈硬化症の悪化）

性別 : 男性

年齢 : 69 歳（同意取得時）

原疾患 : その他（慢性間質性腎炎）

合併症 : 高血圧症、腎性貧血、高リン血症、便秘症、慢性胃炎、閉塞性動脈硬化症、難治性逆流性食道炎、高尿酸血症、高カリウム血症、鉄欠乏性貧血

既往歴 : 肝損傷　1994 年 3 月右肝動脈塞栓術

併用薬 : 併用制限薬
アルファカルシドール、ホスレノール、カルタン
その他
センノシド、デタントール R、アムロジピン、ランソプラゾール、ディオバン、ガスモチン、ネスプ、葛根湯エキス

経過 : 2015/11/10 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/01 KHK7580 2 mg へ増量
2015/12/22 KHK7580 3 mg へ増量
2016/01/12 KHK7580 4 mg へ増量
2016/02/02 KHK7580 5 mg へ増量
2016/02/23 KHK7580 6 mg へ増量
2016/03/15 KHK7580 7 mg へ増量
2016/04/05 KHK7580 8 mg へ増量
2016/04/15 有害事象発現
2016/08/11 転帰確認（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 : 軽度
治験薬の処置 : 変更せず
対策としてとられた処置 : 他剤使用、血栓内膜摘除術　ステリーテープ
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 合併症の変動内と考えられる為

（36）被験者番号：12-11

有害事象名 : 廃用症候群（廃用症候群）
性別 : 男性
年齢 : 75 歳（同意取得時）
原疾患 : 慢性糸球体腎炎
合併症 : 不安定狭心症、高血圧症、腎性貧血、掻痒症、便秘症、右手指変形関節症、不眠症、高脂血症、腰痛症、腎のう胞、腎結石、胆のうポリープ、鉄欠乏性貧血、腎性網膜症、透析困難症、透析低血圧症、アレルギー性鼻炎、頚動脈硬化症、慢性胃炎、痔核、高リン血症
既往歴 : 陳旧性心筋梗塞、難治性逆流性食道炎、脳梗塞、慢性心不全 2013 年 8 月 うっ血なし、胃潰瘍
併用薬 : 併用制限薬
　アルファカルシドール、カルタン
その他
　レスタミン、バイアスピリン、メサデルム、ネオマレルミン、ボルタレン、ヒルドイド、ゾピクロン、エポエチンアルファ、アーチスト、ランソプラゾール、プラビックス、セレコックス、ミカルディス、アローゼン、PL
経過 : 2015/11/16　KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/07　KHK7580 2 mg へ増量
2016/01/11　KHK7580 1 mg へ減量
2016/02/01　KHK7580 2 mg へ増量
2016/03/14　KHK7580 3 mg へ増量
2016/03/28　KHK7580 休薬
2016/04/11　KHK7580 2 mg 投与再開
2016/07/13　有害事象発現
2016/07/29　KHK7580 最終投与、治験中止（被験者都合）、転帰確認（未回復）
2016/09/26　転帰確認（消失・回復）（2016/09/27　SAE 報告書より）
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
対策としてとられた処置 : なし
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 治験薬服薬開始から長期間を経ているため

（37）被験者番号：13-06

有害事象名 : シャント狭窄（シャント狭窄）

性別 : 女性
年齢 : 69 歳（同意取得時）
原疾患 : その他（不詳）
合併症 : 皮膚掻痒症、胃潰瘍、閉塞性動脈硬化症による潰瘍、腎性浮腫、高リン血症、狭心症、不安神経症、下肢痙攣、心房中隔欠損症、慢性胃炎、骨粗鬆症、慢性心不全、腎性貧血、不眠症、便秘症、腰痛症、高血圧症、不整脈、アレルギー性結膜炎、花粉症、白内障
既往歴 : 胆嚢結石症（術後）、結膜炎、高カリウム血症、嘔吐症、透析シャント狭窄（左）、感染性皮膚症、逆流性食道炎、下痢症
併用薬 : 併用制限薬
オキサロール、ホスレノール、沈降炭酸カルシウム
その他
生理食塩水、AZ、モーラス、センノシド、ビーソフテン、デパス、ロキソニン、ゾルピデム酒石酸塩、ダイアート、レバミピド、インフルエンザ HA ワクチン、タミフル、ネスプ、芍薬甘草湯エキス
経過 : 2015/10/26 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/11/16 KHK7580 2 mg へ増量
2015/12/07 KHK7580 3 mg へ増量
2016/02/08 KHK7580 4 mg へ増量
2016/03/07 KHK7580 5 mg へ増量
2016/04/18 KHK7580 6 mg へ増量
2016/08/31 有害事象発現
2016/09/12 KHK7580 7 mg へ増量
2016/09/22 転帰確認（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
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） : 血液透析患者における経過として起こる事象であるため

（38）被験者番号：14-07

有害事象名 : 足関節部骨折（右足関節両果骨折）
性別 : 男性
年齢 : 75 歳（同意取得時）
原疾患 : 慢性糸球体腎炎
合併症 : 狭心症、胃潰瘍、高尿酸血症、腎性貧血、糖尿病、慢性胃炎、高血圧症、高リン血症、尿路結石症、慢性心不全、虚血性心疾患、不眠症、便秘症、痔核、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、逆流性食道炎、足白癬、腰痛症、アトピー性皮膚炎、鉄欠乏性貧血、皮膚掻痒症、めまい症、メニエール病、末梢神経障害、腰部脊柱管狭窄症、皮脂欠乏症、重度歯周病、白内障、爪白癬、老人性乾皮症、肩こり、高カリウム血症
既往歴 : 陳旧性脳梗塞、左示指バネ指（腱鞘切開手術施行：H20.6.25）、大腸ポリープ（EMR：2015.7.31）、左鼻根部基底細胞癌（ope：H14.2.7）、慢性気管支炎

併用薬	：	併用制限薬 バファリン、リオナ、フォスブロック、オキサロール、ホスレノール、ピートル その他 ザイロリック、リンデロン、2 mg セルシン、ケイキサレート、メリスロン、ノイチーム、セファメジン α、AZ、モーラス、アダラート CR、ジクロード、ムコダイン、アストミン、ウレパール、キンダベート、ザジテン、ナウゼリン、パンスポリン、ロキソニン、マイスリー、セルベックス、ノルバスク、アーチスト、セフゾン、クラビット、シングレア、パタノール、アレロック、インフルエンザ HA ワクチン、フロモックス、強力ポステリザン、ネスプ、アジルバ、クレナフィン、大黄甘草湯エキス、PL、葛根湯エキス、小青竜湯エキス
経過	：	2015/11/10　KHK7580 1 mg 投与開始 2015/12/01　KHK7580 2 mg へ増量 2015/12/22　KHK7580 3 mg へ増量 2016/04/19　KHK7580 休薬 2016/05/03　KHK7580 2 mg 投与再開 2016/10/10　有害事象発現 2016/11/01　KHK7580 休薬 2016/11/07　治験中止（被験者都合） 2016/12/28　転帰確認（未回復）
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	高度
治験薬の処置	：	変更せず
対策としてとられた処置	：	他剤使用、透析中フサン®を使用した。右関節の皮下出血の増悪予防のため使用。骨接合術。
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	散歩中の転倒に伴う偶発的な骨折であり、本剤投与との因果関係はないと考えられる。 通常診療にてフォローするため追跡不要とした。

（39）被験者番号：14-08

有害事象名	：	プリンツメタル狭心症（冠攣縮性狭心症）
性別	：	男性
年齢	：	74 歳（同意取得時）
原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	糖尿病、大動脈弁狭窄症（H21.1.29）、高血圧症、腎性貧血、高リン血症、便秘症、慢性心不全、逆流性食道炎、心房細動、アレルギー性結膜炎、腰痛症、胼胝、虚血性心疾患、皮膚掻痒症、老人性乾皮症、鉄欠乏性貧血、点状表層角膜症（眼内レンズ挿入）、多発慢性期梗塞、左涙道閉塞症、左後発白内障、アトピー性皮膚炎
既往歴	：	心臓機能障害、腰椎化膿性脊髄炎、足白癬、爪白癬、右視床慢性期微小出血、頸動脈プラーク、右内頚動脈高位部狭窄の疑い、上肢痛
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、ホスレノール、ピートル その他 バイアスピリン、リンデロン、サンベタゾン、マスキン、リンデロン VG、ミルタックス、アスペノン、ニューモバックス NP、ヒアレイン、プルゼニド、ヒルドイド、アーチスト、ムコスタ、マイザー、クラビット、リバスタッチ、インフルエンザ HA ワクチン、ネスプ、葛根湯エキス

経過	：	2015/11/17　KHK7580 1 mg 投与開始 2015/12/22　KHK7580 2 mg へ増量 2016/09/13　有害事象発現 2016/11/14　KHK7580 最終投与 2016/11/15　治験終了、転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
重症度	：	軽度
治験薬の処置	：	変更せず
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）	：	治験薬開始後、相当時間経過してからの事象であり。因果関係はないと考えられる。症状は軽快しており、今後通常診療のフォローで十分であることから追跡不要とした。

（40）被験者番号：15-02

有害事象名	：	卵巣嚢腫摘出術（嚢胞性卵巣腫瘍摘出術）
性別	：	女性
年齢	：	61 歳（同意取得時）
原疾患	：	多発性嚢胞腎
合併症	：	子宮筋腫、嚢胞性卵巣腫瘍、大腸憩室、肝のう胞、甲状腺のう胞、掻痒症、便秘症、高血圧症、高尿酸血症、高リン血症、腎性貧血、腎のう胞、腰痛症、う歯、白内障
既往歴	：	気管支喘息
併用薬	：	併用制限薬 レナジェル、オキサロール、炭カル その他 モーラス、MS 冷湿布、エポジン、ノルバスク、アムロジピン、エースコール、インフルエンザ HA ワクチン、ラベプラゾール Na、ミカルディス
経過	：	2015/11/09　KHK7580 1 mg 投与開始 2015/11/30　KHK7580 2 mg へ増量 2015/12/28　KHK7580 3 mg へ増量 2016/02/01　有害事象発現 2016/02/18　転帰確認（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	：	高度
治験薬の処置	：	変更せず
対策としてとられた処置	：	他剤使用、手術
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	合併症治療の為

（41）被験者番号：15-06

有害事象名	：	シャント閉塞（左前腕内シャント閉塞）
性別	：	女性
年齢	：	83 歳（同意取得時）

原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	高血圧症、高脂血症、腎性貧血、12 指腸潰瘍、乾燥性皮膚炎、不眠症、便秘症、洞不全症候群、腰部脊柱管狭窄症、花粉症、両側萎縮腎、右腎のう胞、鉄欠乏性貧血、アレルギー性鼻炎、骨粗鬆症、高尿酸血症、大腸憩室、両変形性膝関節症、ペースメーカー埋め込み術後、左足関節滑液包炎、頸椎症
既往歴	：	心肥大、大腸ポリープ、大腸出血、頭部打撲挫傷、狭心症、下肢静脈血栓症、白内障
併用薬	：	併用制限薬 オキサロール、炭カル その他 レスタミン、フェジン、KCL、アドフィード、プルゼニド、デパス、MS、メバロチン、ゾルピデム酒石酸塩、マイスリー、ランソプラゾール、エビスタ、インフルエンザ HA ワクチン、グリセオール、ネスプ
経過	：	2015/11/10　KHK7580 1 mg 投与開始 2015/12/08　KHK7580 2 mg へ増量 2015/12/22　KHK7580 1 mg へ減量 2016/01/26　KHK7580 休薬 2016/02/09　KHK7580 1 mg 投与再開 2016/02/23　KHK7580 休薬 2016/03/08　KHK7580 1 mg 投与再開 2016/03/22　KHK7580 休薬 2016/04/05　KHK7580 1 mg 投与再開 2016/04/19　KHK7580 休薬 2016/05/10　KHK7580 1 mg 投与再開 2016/06/04　有害事象発現、転帰確認（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	：	軽度
治験薬の処置	：	変更せず
対策としてとられた処置	：	他剤使用、ディクロッティング
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	血流の乱流

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、治験薬投与を中止又は休薬したすべての事象を「他の重要な有害事象」と定義した。

他の重要な有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.11.3.2-4 に、他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.11.3.2-5 に示した。

他の重要な有害事象は、137 名中 22 名（16.1%）に発現した。事象別では、「補正カルシウム減少」が最も多く 10 名（7.3%）に発現した。その他、複数名に発現した事象は「血中カルシウム減少」が 4 名（2.9%）であった。また、他の重要な副作用は、137 名中 19 名（13.9%）に発現した。事象別では、「補正カルシウム減少」が最も多く 10 名（7.3%）に発現し、次いで、「血中カルシウム減少」が 4 名（2.9%）、「下痢」、「びらん性胃炎」、「悪心」、「嘔吐」、「胸部不快感」、「そう痒症」が各 1 名（0.7%）に発現した。

表 2.7.6.11.3.2-4 他の重要な有害事象及び副作用発現状況

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 137		Drug-Related TEAE KHK7580 N = 137	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	22	(16.1)	19	(13.9)
[胃腸障害]	3	(2.2)	3	(2.2)
下痢	1	(0.7)	1	(0.7)
びらん性胃炎	1	(0.7)	1	(0.7)
悪心	1	(0.7)	1	(0.7)
嘔吐	1	(0.7)	1	(0.7)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	(0.7)	1	(0.7)
胸部不快感	1	(0.7)	1	(0.7)
[感染症および寄生虫症]	1	(0.7)	0	
胃腸炎	1	(0.7)	0	
[臨床検査]	15	(10.9)	14	(10.2)
補正カルシウム減少	10	(7.3)	10	(7.3)
血中カルシウム減少	4	(2.9)	4	(2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)	0	
[皮膚および皮下組織障害]	2	(1.5)	1	(0.7)
そう痒症	1	(0.7)	1	(0.7)
発疹	1	(0.7)	0	

MedDRA version 19.0
Source: 5.3.5.2-1 Table 12.3.1.3-1

表 2.7.6.11.3.2-5 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 (Study Day) End Date (Study Day)	Outcome Severity Seriousness	Action Taken with Study Drug Other Action Taken Relationship to Study Drug
01-07 F/58	血中カルシウム減少 [臨床検査]	2016-05-09 (176) 2016-05-23 (190)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS RELATED
	その他の有害事象：腹痛、節足動物刺傷、背部痛、血尿、麦粒腫、疼痛、弾発指			
02-07 M/50	びらん性胃炎 [胃腸障害]	2016-04-23 (146) 2016-11-28 (365)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS POSSIBLY RELATED
	その他の有害事象：なし			
02-09 M/46	発疹 [皮膚および皮下組織障害]	2015-12-21 (22) 2016-01-04 (36)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE NOT RELATED
	その他の有害事象：なし			
03-05 F/41	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2016-02-01 (78) 2016-02-08 (85)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS RELATED
	その他の有害事象：腹部不快感、下痢、空腹、肋間神経痛、鼻咽頭炎、悪心、爪囲炎			
05-10 M/66	そう痒症 [皮膚および皮下組織障害]	2016-06-15 (240) 2016-07-19 (274)	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED MILD NO	DRUG WITHDRAWN (Y) OTHER DRUGS RELATED
	その他の有害事象：挫傷、足骨折、インフルエンザ、意識消失、鼻咽頭炎、悪心、硬膜下血腫			
06-03 M/76	血中カルシウム減少 [臨床検査]	2016-01-12 (78) 2016-01-26 (92)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE RELATED
	その他の有害事象：接触性皮膚炎、爪床出血、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、シャント閉塞、皮膚剥脱、熱傷			
07-01 M/66	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2016-03-14 (134) 2016-03-28 (148)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS RELATED
	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2016-06-27 (239) 2016-07-04 (246)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE RELATED
	その他の有害事象：挫傷、鼻咽頭炎、ショック、足部白癬、創傷			
07-06 F/63	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2016-04-26 (155) 2016-05-03 (162)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE RELATED
	その他の有害事象：血圧上昇、脳梗塞、便秘、挫傷、接触性皮膚炎、てんかん、不眠症、靭帯捻挫、僧帽弁狭窄症、鼻咽頭炎、悪心、爪囲炎、肺炎、肺水腫、発熱、創合併症			
07-07 F/65	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2016-01-11 (36) 2016-02-08 (64)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS RELATED
	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2016-04-11 (127) 2016-04-25 (141)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS RELATED
	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2016-06-20 (197) 2016-07-04 (211)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS RELATED
	その他の有害事象：挫傷、皮下出血、頭痛、咽頭炎、そう痒症、皮膚剥脱、刺創、創傷			
07-08 F/73	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2016-04-26 (141) 2016-05-10 (155)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS RELATED
	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2016-05-24 (169) 2016-06-07 (183)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS RELATED
	その他の有害事象：動物咬傷、便秘、筋骨格痛			
08-09 F/48	血中カルシウム減少 [臨床検査]	2015-11-23 (8) 2015-12-14 (29)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS RELATED
	血中カルシウム減少 [臨床検査]	2015-12-28 (43) 2016-02-15 (92)	RECOVERING/RESOLVING MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS RELATED
	その他の有害事象：なし			

表 2.7.6.11.3.2-5 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 (Study Day) End Date (Study Day)	Outcome Severity Seriousness	Action Taken with Study Drug Other Action Taken Relationship to Study Drug
10-07 M/54	胸部不快感 [一般・全身障害および投与部位の状態]	2015-12-15 (15) 2016-01-12 (43)	RECOVERED/RESOLVED MODERATE NO	DRUG INTERRUPTED NONE POSSIBLY RELATED
	その他の有害事象：胸痛、過角化、内出血、筋痙縮、眼部不快感、脂漏性皮膚炎、皮膚乳頭腫			
11-05 F/68	下痢 [胃腸障害]	2016-06-30 (256) 2016-07-18 (274)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS POSSIBLY RELATED
	その他の有害事象：腹部膨満、軟便、鼻咽頭炎、四肢痛、そう痒症、穿刺部位疼痛、季節性アレルギー			
12-03 M/70	悪心 [胃腸障害]	2016-10-15 (334) 2016-10-15 (334)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS POSSIBLY RELATED
	嘔吐 [胃腸障害]	2016-03-23 (128) 2016-03-23 (128)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE RELATED
	嘔吐 [胃腸障害]	2016-03-28 (133) 2016-03-28 (133)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS RELATED
	嘔吐 [胃腸障害]	2016-10-16 (335) 2016-10-17 (336)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE POSSIBLY RELATED
	その他の有害事象：腹部不快感、慢性胃炎、味覚異常、胃ポリープ、舌痛、鼻咽頭炎、悪心、四肢痛、下肢静止不能症候群、嘔吐			
12-06 M/62	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2016-02-23 (92) 2016-03-08 (106)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE RELATED
	その他の有害事象：血中副甲状腺ホルモン減少、挫傷、意識消失、鼻咽頭炎、皮膚剥脱、血管穿刺部位炎症			
12-09 F/53	胃腸炎 [感染症および寄生虫症]	2016-01-19 (71) 2016-01-24 (76)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS NOT RELATED
	その他の有害事象：うつ病、下痢、筋肉痛、鼻咽頭炎、歯痛、嘔吐			
12-11 M/75	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2016-03-21 (127) 2016-04-04 (141)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS RELATED
	その他の有害事象：補正カルシウム減少、脳梗塞、挫傷、廃用症候群、鼻咽頭炎、創傷			
14-05 F/53	血中カルシウム減少 [臨床検査]	2016-07-25 (267) 2016-08-01 (274)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE RELATED
	その他の有害事象：腹痛、齲歯、湿疹、側腹部痛、血尿、頭痛、不眠症、鼻咽頭炎、発疹、腎嚢胞出血、鼻炎、口内炎、耳鳴、蕁麻疹			
15-01 F/74	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [臨床検査]	2015-11-24 (15) 2015-12-15 (36)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE NOT RELATED
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [臨床検査]	2015-11-24 (15) 2015-12-15 (36)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE NOT RELATED
	その他の有害事象：凍瘡、結膜出血、鼻咽頭炎			
15-04 M/54	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2016-10-03 (330) 2016-10-17 (344)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS RELATED
	その他の有害事象：適用部位疼痛、第 1 度熱傷、譫妄、湿疹、鉄欠乏、筋痙縮、鼻咽頭炎、四肢痛、シャント狭窄、耳鳴、血管穿刺部位そう痒感			
15-05 F/73	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2016-10-25 (351) 2016-11-08 (365)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS RELATED
	その他の有害事象：適用部位疼痛、悪心、シャント閉塞、嘔吐			
15-09 F/73	補正カルシウム減少 [臨床検査]	2016-01-26 (78) 2016-02-09 (92)	RECOVERED/RESOLVED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS RELATED
	その他の有害事象：凍瘡、皮脂欠乏性湿疹、鼻咽頭炎、シャント狭窄、脊椎圧迫骨折			

MedDRA version 19.0 Source: 5.3.5.2-1 Listing 14.3.2-3, Listing 16.2.7-1

6）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査値について、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。臨床検査値に関連する他の重要な有害事象として、「補正カルシウム減少」が 10 名、「血中カルシウム減少」が 4 名、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 1 名に発現し、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」を除くすべての事象が副作用と判定された。いずれの事象も治験薬の処置は休薬であり、治験薬の処置として投与中止に至った事象はなかった。また、重症度はいずれも軽度であり、転帰は、被験者番号 08-09 に発現した「血中カルシウム減少」（Day 43 発現）を除いていずれも休薬後に消失・回復が確認された。なお、被験者番号 08-09 に発現した「血中カルシウム減少」（Day 43 発現）は、休薬期間が 4 週間を超えたため、当該被験者は中止基準に従い治験中止となり、転帰は軽快であった。

体重、バイタルサイン、12 誘導心電図について、被験者全体で治験期間を通して一定の傾向を示した変動は認められなかった。なお、12 誘導心電図では、QTcF の最大値が 500 msec を超えた被験者が 7 名（5.1%）、QTcF の変化量の最大値が 60 msec を超えて増加した被験者が 6 名（4.4%）、QTcB の最大値が 500 msec を超えた被験者が 14 名（10.2%）、QTcB の変化量の最大値が 60 msec を超えて増加した被験者が 7 名（5.1%）認められた。また、有害事象として「心電図 QT 延長」（軽度）が 1 名に発現し、副作用と判断されたが、無処置で消失・回復した。

7）眼科学的検査

眼科学的検査について、治験薬投与前の所見で Normal から治験薬投与後 Week 52 で Abnormal（臨床的に問題がある）と判断された被験者が 4 名認められ、そのうち 2 名に有害事象「白内障」（軽度）がそれぞれ有害事象と判断されたが、いずれも加齢によるものと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.11.4 結論

本治験に登録され治験薬が投与された被験者 137 名すべてが FAS 及び安全性解析対象集団に採用された。

有効性の評価では、本治験対象患者の管理目標とする intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下であった被験者数（被験者割合）が、ベースライン時の 137 名中 56 名（40.9%）から Week 52 では 99 名（72.3%）に増加しており、治験薬の投与継続に伴い管理目標範囲内に到達する被験者数が増加することが確認された。intact PTH 濃度変化率は、Week 3 に 34.58±71.67%となったが、その後、緩やかに低下し、Week 52 での変化率は−14.95±82.33%であった。intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下を達成した被験者数（被験者割合）は、Week 52 では 62 名（45.3%）であった。血清補正 Ca 濃度は、治験薬投与開始後わずかに上昇したものの、その後、徐々に減少し、Week 10 以降はほぼ一定の値で推移した。血清 P 濃度、intact FGF23 濃度、副甲状腺体積、血流評価については、治験薬投与開始後 Week 52 まで大きな変化は認められなかった。骨代謝マーカーについては、すべての指標（BAP、TRACP-5b、total P1NP）で、治験薬投与開始以降低下傾向が認められた。

安全性の評価では、137 名中 48 名（35.0%）に副作用が発現した。そのうち、高度と判定された副作用は「腸閉塞」で 1 名に発現し、治験中止後、消失・回復が確認された。治験薬の増量に伴い新たに発現した特筆すべき事象はなく、治験薬投与開始から日数を経て初めて発現し

た事象に一定の傾向はなかった。その他の重篤な副作用として、「うっ血性心不全」、「心筋症」、「白内障」、「薬物性肝障害」が各 1 名に発現したが、いずれも適切な処置又は無処置で、「心筋症」は軽快、その他の事象は消失・回復した。また、本治験で発現した他の重要な副作用のうち、1 名に発現した「そう痒症」（軽度）では、治験薬が投与中止（転帰：未回復）となったが、その他の事象については、いずれも治験薬の休薬後に消失・回復又は軽快した。臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査、その他安全性に関連する観察項目について、被験者全体で治験期間を通して一定の傾向を示した変動は認められなかった。

以上より、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした KHK7580 を個体内用量調整で 52 週間投与する長期評価試験において、安全性及び有効性が確認された。

【引用文献】

厚生省薬務局審査課長通知, 1995

厚生省薬務局審査課長通知. 致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について. 薬審第 592 号; 1995. 2 p.

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）

2.7.6.12.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KHK7580 第 III 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 の一般臨床試験）
実施国 （施設数）	日本（16）
治験期間	2015 年 9 月 29 日～2016 年 12 月 22 日
治験の目的	PD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 を 1 日 1 回 32 週間経口投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とする。また、32 週間の投与終了後、KHK7580 を 20 週間延長投与し、長期投与時の安全性及び有効性も検討する。
開発フェーズ	第 III 相試験
試験方法	本治験は、PD 施行中の SHPT 患者を対象とした、第 III 相、多施設共同、非盲検、個体内用量調整試験とした。 本治験は用量調整期、評価期、延長投与期で構成した。用量調整期を 30 週間（Week 0～Week 30 の前日）、評価期を 2 週間（Week 30～Week 32 の規定された検査）、延長投与期を 20 週間（Week 32 の治験薬投与～Week 52）とした。 治験責任医師等は、同意取得後に事前検査を実施し、被験者の適格性を確認し、登録した。被験者には KHK7580 を 1 日 1 回経口投与した。開始用量は 1 mg としたが、事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者は 2 mg より開始した。 長期投与時の安全性データをより多く集積することを目的とし、評価期を完遂した被験者のうち、Week 52 まで治験の継続が可能であると治験責任医師等に判断された被験者が延長投与期に移行できるものとした。延長投与期への移行には休薬期間を設けなかった。なお、延長投与期に移行しない被験者は Week 32 で治験を終了できるものとした。
被験者数	**計画時** 目標被験者数：治験薬投与被験者として 30 名 **設定根拠** 実施可能性を考慮し、PD 患者での KHK7580 の有効性及び安全性に関する情報が得られる被験者数として、30 名（治験薬投与被験者として）と設定した。 なお、目標被験者数 30 名は、主要評価項目である「評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合」において、信頼区間の幅が最大となる 50%（15 名）であったとき、95%信頼区間を 31.3%～68.7%の精度で推定できる被験者数である。 **解析時** FAS：39 名 治験実施計画書に適合した集団（PPS）：28 名 安全性解析対象集団：39 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 歳以上の患者 3） 事前検査実施前 16 週間以上の PD 歴を有し、安定期の慢性腎不全患者

項目	内容
	4） 事前検査において、intact PTH 濃度が 240 pg/mL を超えている患者 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、又は新規投与を行った患者 3） 事前検査実施前 4 週間以内に HD 又は HDF の併用、透析条件（透析の種類（連続携行式 PD（CAPD）、自動 PD（APD）等）、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） 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） 高度な肝機能障害を有する患者（例：事前検査において AST 又は ALT が 100 IU/L 以上の患者、抗ウイルス療法を施行している患者） 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（妊娠の可能性を有する患者のうち、事前検査で妊娠検査が陽性の患者又は陰性であっても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。薬物依存症、アルコール依存症の既往がある又はこれらを合併している患者 11） 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） 12） 事前検査実施前 8 週間以内に腹膜炎に罹患した患者 13） 事前検査実施前 12 週間以内に医薬品若しくは医療機器の治験、又はそれに準ずる試験に参加し、治験薬が投与又は未承認医療機器が使用された患者 14） 過去に KHK7580 の治験に参加し、治験薬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 1 mg 含有する淡黄色の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 含有する淡黄色のフィルムコーティング錠（2 mg 錠、ロット [redacted]）
用法・用量、投与期間	1） 用量調整期 被験者には KHK7580 を 1 日 1 回 30 週間経口投与した。開始用量は 1 mg としたが、事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者は 2 mg より開始した。以降は、以下の【用量調整基準】に則り、1～8 mg の間で用量を調整した。 なお、治験薬投与は Week 0 の規定された検査実施後に開始した。 2） 評価期 被験者には KHK7580 を 1 日 1 回 2 週間経口投与した。評価期中は用量調整期終了時点の用量を維持し、用量調整は行わなかった。ただし、減量及び休薬は可とした（以下の【用量調整基準】「減量基準」及び「休薬基準」参照）。 3） 延長投与期

項目	内容
	被験者にはKHK7580を1日1回20週間経口投与した。延長投与期の開始用量は以下の【用量調整基準】に則り、1～9 mgの間で調整した。以降も【用量調整基準】に則り、1～12 mgの間で用量を調整した。 【用量調整基準】 1)　増量基準 以下の基準をすべて満たす場合、規定来院日（同日）に1 mgずつ増量した。 • 現在の用量が4週間以上維持されている場合※ • 用量変更の直前の規定来院日のintact PTH濃度（中央測定値）が240 pg/mLを超えている場合、又はintact PTH濃度（中央測定値）が240 pg/mL以下であっても、治験責任医師等が150 pg/mLを目安に増量可能と判断した場合 • 用量変更の直前の規定来院日の血清補正Ca濃度（中央測定値）が8.4 mg/dL以上の場合 • 治験責任医師等が増量を行う上で被験者の安全に問題がないと判断した場合 ※前々回の規定来院日から維持されている場合は、4週間未満であっても増量することを可とした。 2)　減量基準 以下のいずれかに該当する場合、減量した。治験薬の減量幅は原則、1 mgずつとしたが、治験責任医師等が必要と判断した場合は、それ以上の減量も可とした。 • intact PTH濃度（中央測定値）が60 pg/mL未満に低下した場合 • 有害事象により治験責任医師等が減量すべきと判断した場合 3)　休薬基準 以下のいずれかに該当する場合、休薬した。なお、減量により、KHK7580が0 mg（投与なし）となる場合も休薬の扱いとした。 • 血清補正Ca濃度（中央測定値）が7.5 mg/dL以下に低下した場合 • 有害事象により治験責任医師等が休薬すべきと判断した場合
検査・観察時期	検査・観察項目及びスケジュールを表2.7.6.12.1-1に示す。
評価項目	**有効性** **主要評価項目** • 評価期におけるintact PTH濃度平均値が60 pg/mL以上240 pg/mL以下を達成した被験者数及び被験者割合 **副次評価項目** • 評価期におけるベースラインからのintact PTH濃度平均変化率が30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合 • 評価期におけるベースラインからのintact PTH濃度平均変化率 • intact PTH濃度、血清補正Ca濃度、血清P濃度 **その他の評価項目** • whole PTH濃度、イオン化Ca濃度、intact FGF23濃度、血清補正Ca・P濃度積 • 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP） • 副甲状腺（体積及び血流評価） **安全性** • 有害事象 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 12誘導心電図
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。

項目	内容
	有効性の解析 有効性の主たる解析の対象は FAS 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、PPS を対象とした解析も実施した。 **主要評価項目** 評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数、被験者割合及び正確な 95%信頼区間を算出した。 **副次評価項目** 評価期における以下の項目について評価した。 • ベースライン（Week 0）からの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合 達成した被験者数、被験者割合及び正確な 95%信頼区間を算出した。 • ベースライン（Week 0）からの intact PTH 濃度平均変化率 基本統計量及び 95%信頼区間を算出した。 また、以下の項目について、検査時期別に、カテゴリカルデータについては達成した被験者数及び被験者割合を算出し、連続量については基本統計量を示した。 • intact PTH 濃度 – intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合 – ベースライン（Week 0）からの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合 – 測定値及びベースライン（Week 0）からの変化率 • 血清補正 Ca 濃度 – 測定値及びベースライン（Week 0）からの変化量 • 血清 P 濃度 – 測定値及びベースライン（Week 0）からの変化量 **その他の評価項目**： 以下の項目について、検査時期別の基本統計量を示した。 • whole PTH 濃度 • イオン化 Ca 濃度 • intact FGF23 濃度 • 血清補正 Ca・P 濃度積 • 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP） • 副甲状腺（体積） **安全性の解析** 安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。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集計した。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 19.0 の LLT に基づく用語へ読み替え、対応する PT 及び SOC とともに示した。 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の事象のうち、治験薬投与を中止又は休薬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。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、重症度は最悪重症度で集計した。

項目	内容
	臨床検査値及びバイタルサインの計量値項目について、項目ごとに検査時期別の基本統計量を算出し、推移図を作成した。心電図の計量値項目について、項目ごとに検査時期別の基本統計量を算出し、推移図を作成した。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検査時期別に示した。 • 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 2.7.6.12.1-1 検査・観察項目及びスケジュール

用量調整期及び評価期

	同意取得	事前検査	投与開始前 (0)	投与開始後経過週（Week）																
				2	4	6	8	10	12	14	16		18	20	22	24		26	28	30	32
投与経過時間 （時間）											0	2				0	2				
同意取得	○																				
治験薬投与				←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	
被験者背景		○[a]																			
登録		○																			
身長		○[a]																			
体重			○		○		○		○		○			○		○			○		○
バイタルサイン			○		○		○		○		○			○		○			○		○
血液学的検査、血液生化学検査-1		○[b]	○		○		○		○		○			○		○			○		○
血液生化学検査-2		○[c]	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○		○	○	○	○
血液生化学検査-3			○		○		○		○		○			○		○			○		○
骨代謝マーカー			○				○				○					○					○
血漿中薬物濃度[d]							○				○	○				○	○				○
妊娠検査（血液）		○[e]																			
残腎機能検査（一日尿量）		○[a]																			
心電図（12 誘導）			○	○	○		○		○		○			○		○			○		○
頸部エコー検査[f]		○[g]																			○[h]
有害事象				←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→
併用薬の確認		←	→	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→
投与状況調査			←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→
透析状況調査		←	→	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→

治験薬投与期間中に規定されたすべての検査は、来院日の治験薬投与前に実施した。ただし、Week 16 及び 24 の投与後 2 時間に実施する血漿中薬物濃度検査、及び頸部エコー検査は除いた。また、Week 2～52 の来院日については、許容範囲を±4 日とした。中止時検査は、中止後可能な限り速やかに実施した。

a：事前検査時［許容範囲：同意取得時～治験薬投与開始前（Week 0）］に実施した。　b：AST 及び ALT を測定した。検査値が除外基準 7）に該当した場合は、再検査を 2 回まで実施することを許容した。　c：intact PTH、血清補正 Ca、Ca 及び Alb を測定した。検査値が選択基準 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。　d：来院日前日に休薬中の被験者については採血しないこととした。また、来院日当日に休薬と判断された被験者については、投与後 2 時間の採血は行わないこととした。　e：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、検査は不要とすることとした。　f：実施可能な施設に限り測定した。　g：Week 0［許容範囲：同意取得時～Week 0］に実施した。
h：Week 32［許容範囲：Week 28～32］に実施した。

表 2.7.6.12.3.1-1 検査・観察項目及びスケジュール（続き）

延長投与期

	投与開始後経過週（Week）											中止時
	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	
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		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査-3			○		○		○		○		○	○
骨代謝マーカー											○	
心電図（12 誘導）			○		○		○		○		○	○
頸部エコー検査											○[i]	
有害事象	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
併用薬の確認	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
投与状況調査	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
透析状況調査	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→

i：Week 52［許容範囲：Week 48～52］に実施した。

2.7.6.12.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12.2-1 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 52 名のうち、登録不適格と判定された 10 名を除く 42 名が登録された。登録不適格と判定された理由とその被験者数は、選択基準 4）の「事前検査において、intact PTH 濃度が 240 pg/mL を超えている患者」に合致しなかった被験者が 9 名、除外基準 16）の「その他、治験責任医師等が本治験へ参加することが好ましくないと判断した患者」に該当した被験者が 1 名であった。

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

表 2.7.6.12.2-1 被験者の内訳

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

Percentages are based on the number of subjects enrolled.
"Achieved evaluation period" is the numbers of subjects prescribed at Week 30.
"Discontinuation by period" is the actual period based on start date of first investigational product.
Source: 5.3.5.2-2 Table 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 FAS（同一集団）39 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.12.2-2 に示した。

性別は女性が 16 名（41.0%）、年齢は 62.4±10.1 歳（平均値±標準偏差、以下同様）であった。また、体重は 65.11±11.86 kg、BMI は 24.93±3.18 kg/m^2 であった。

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

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

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

事前検査前にシナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 9 名（23.1%）であった。また、治験薬投与前に併用制限薬の P 吸着薬及び Ca 製剤を使用していた被験者は 31 名（79.5%）

であり、活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体を使用していた被験者は 25 名（64.1%）であった。

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

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

表 2.7.6.12.2-2 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 FAS）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 39
Sex	Female	16 (41.0)
	Male	23 (59.0)
Age (yrs)	n	39
	Mean	62.4
	SD	10.1
	Min	30
	Median	63.0
	Max	78
	<65	21 (53.8)
	>=65	18 (46.2)
Height (cm)	n	39
	Mean	161.17
	SD	10.38
	Min	137.1
	Median	163.00
	Max	180.0
Weight (kg)	n	39
	Mean	65.11
	SD	11.86
	Min	32.2
	Median	65.20
	Max	97.3
BMI (kg/m^2)	n	39
	Mean	24.93
	SD	3.18
	Min	17.1
	Median	24.40
	Max	31.3
Complication (Multiple Check Allowed)	Diabetes	12 (30.8)
	Congestive heart failure	1 (2.6)
	long QT syndrome	0
	Other	39 (100.0)
Past Medical History (Multiple Check Allowed)	Congestive heart failure	4 (10.3)
	long QT syndrome	0
	Other	29 (74.4)
Primary Disease	Diabetic nephropathy	9 (23.1)
	Chronic glomerulonephritis	15 (38.5)
	Nephrosclerosis	6 (15.4)
	Polycystic kidney disease	5 (12.8)
	Chronic pyelonephritis	0
	Other	4 (10.3)
Duration of Dialysis (months)	n	39
	Mean	32.4
	SD	23.6
	Min	5
	Median	25.0
	Max	105
	<5 years	33 (84.6)
	>=5 to <10 years	6 (15.4)
	>=10 to <20 years	0
	>=20 years	0

表 2.7.6.12.2-2 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 FAS）（続き）

Parameter (unit)		KHK7580 N = 39
Dialysate Calcium Concentration (mEq/L)	2.3	4 (10.3)
	2.5	10 (25.6)
	3.5	15 (38.5)
	4.0	0
	Other	10 (25.6)
Type of Dialysis	CAPD	29 (74.4)
	APD	10 (25.6)
	Other	0
Residual Renal Function Urine Volume (ml)	<100	2 (5.1)
	>=100 to <500	8 (20.5)
	>=500	29 (74.4)
Use of Cinacalcet Hydrochloride before Screening	N	30 (76.9)
	Y	9 (23.1)
Use of Restricted Medication at Week 0 Predose (Multiple Check Allowed)	Activated vitamin D drug and the derivative	25 (64.1)
	Phosphate binder and calcium preparation	31 (79.5)
	Phosphate binding foods	0
Baseline intact PTH (pg/mL)	n	39
	Mean	465.7
	SD	281.6
	Min	197
	Median	391.0
	Max	1620
	<500	26 (66.7)
	>=500	13 (33.3)
Baseline Corrected Calcium (mg/dL)	n	39
	Mean	9.13
	SD	0.50
	Min	8.3
	Median	9.10
	Max	10.4
	<9.0	17 (43.6)
	>=9.0	22 (56.4)
	<9.5	28 (71.8)
	>=9.5	11 (28.2)
Baseline Phosphate (mg/dL)	n	39
	Mean	4.86
	SD	1.07
	Min	2.6
	Median	5.00
	Max	7.3
	<6.0	31 (79.5)
	>=6.0	8 (20.5)
Baseline Calcium Corrected-Phosphate Product $(mg/dL)^2$	n	39
	Mean	44.55
	SD	10.88
	Min	21.58
	Median	45.39
	Max	68.62
Investigational Product Starting Dose	KHK7580 1 mg	32 (82.1)
	KHK7580 2 mg	7 (17.9)

The percentage is shown in the parenthesis.
Percentages are based on the number of subjects in Safety Analysis Set and FAS.
Source: 5.3.5.2-2 Table 11.2-1

2.7.6.12.3 試験結果

2.7.6.12.3.1 有効性

本項では、主たる解析対象集団である FAS（39 名）の結果を記載した。

2.7.6.12.3.1.1 主要評価項目

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

2.7.6.12.3.1.2 副次評価項目

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

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

2.7.6.12.3.1.2.2 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率は、−64.44±26.03%であった。

2.7.6.12.3.1.2.3 intact PTH

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

検査時期別に、intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を算出し、表 2.7.6.12.3.1.2.3-1 に示した。

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

表 2.7.6.12.3.1.2.3-1 intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合

Visit	KHK7580 N = 39			
	<60 pg/mL	>=60 pg/mL to <=240 pg/mL	>240 pg/mL	missing
Baseline	0	5 (12.8%)	34 (87.2%)	0
Week 2	0	9 (23.1%)	28 (71.8%)	2 (5.1%)
Week 4	0	11 (28.2%)	28 (71.8%)	0
Week 6	0	17 (43.6%)	22 (56.4%)	0
Week 8	1 (2.6%)	23 (59.0%)	15 (38.5%)	0
Week 10	0	20 (51.3%)	19 (48.7%)	0
Week 12	3 (7.7%)	23 (59.0%)	12 (30.8%)	1 (2.6%)
Week 14	2 (5.1%)	23 (59.0%)	13 (33.3%)	1 (2.6%)
Week 16	2 (5.1%)	29 (74.4%)	7 (17.9%)	1 (2.6%)
Week 18	4 (10.3%)	24 (61.5%)	9 (23.1%)	2 (5.1%)
Week 20	5 (12.8%)	24 (61.5%)	6 (15.4%)	4 (10.3%)
Week 22	3 (7.7%)	28 (71.8%)	4 (10.3%)	4 (10.3%)
Week 24	5 (12.8%)	26 (66.7%)	3 (7.7%)	5 (12.8%)
Week 26	5 (12.8%)	24 (61.5%)	4 (10.3%)	6 (15.4%)
Week 28	3 (7.7%)	26 (66.7%)	4 (10.3%)	6 (15.4%)
Week 30	4 (10.3%)	26 (66.7%)	2 (5.1%)	7 (17.9%)
Week 32	2 (5.1%)	27 (69.2%)	2 (5.1%)	8 (20.5%)
Week 34	2 (5.1%)	24 (61.5%)	2 (5.1%)	11 (28.2%)
Week 36	3 (7.7%)	23 (59.0%)	2 (5.1%)	11 (28.2%)
Week 38	1 (2.6%)	23 (59.0%)	3 (7.7%)	12 (30.8%)
Week 40	2 (5.1%)	21 (53.8%)	3 (7.7%)	13 (33.3%)
Week 42	2 (5.1%)	22 (56.4%)	2 (5.1%)	13 (33.3%)
Week 44	3 (7.7%)	21 (53.8%)	2 (5.1%)	13 (33.3%)
Week 46	3 (7.7%)	21 (53.8%)	2 (5.1%)	13 (33.3%)
Week 48	0	24 (61.5%)	1 (2.6%)	14 (35.9%)
Week 50	2 (5.1%)	22 (56.4%)	1 (2.6%)	14 (35.9%)
Week 52	3 (7.7%)	20 (51.3%)	1 (2.6%)	15 (38.5%)

Source: 5.3.5.2-2 Table 11.4.1.2.3-1

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

検査時期別に、ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合を算出し、表 2.7.6.12.3.1.2.3-2 に示した。

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

表 2.7.6.12.3.1.2.3-2 ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率 −30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合

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

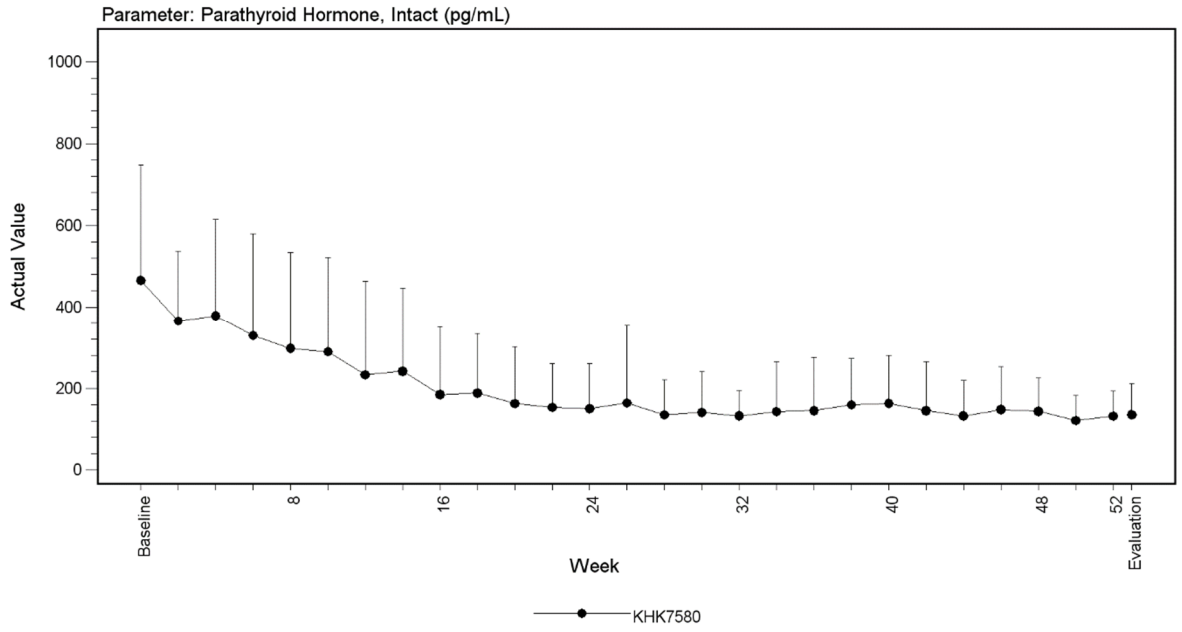
The analysis of the target achievement proportion was used the non-responder imputation.
Source: 5.3.5.2-2 Table 11.4.1.2.3-2

3）測定値及びベースラインからの変化率

intact PTH 濃度の推移を図 2.7.6.12.3.1.2.3-1 に示した。

intact PTH 濃度は、ベースラインでは 465.7±281.6 pg/mL であった。KHK7580 投与開始後に経時的に低下し、Week 16 では 184.7±165.1 pg/mL、Week 52 では 132.0±61.3 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は、Week 16 では−58.31±23.06%、Week 52 では−63.53±22.25%であった。

図 2.7.6.12.3.1.2.3-1 intact PTH 濃度の推移（平均値+標準偏差）



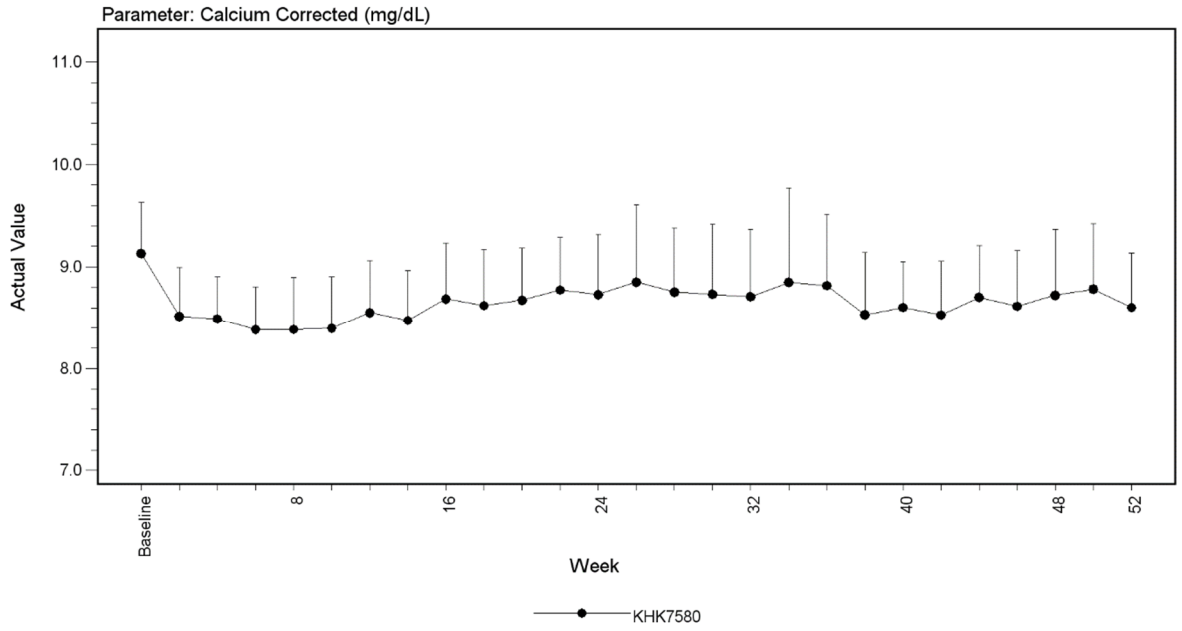
Source: 5.3.5.2-2 Figure 11.4.1.2.3-1

2.7.6.12.3.1.2.4 補正 Ca

血清補正 Ca 濃度の推移を図 2.7.6.12.3.1.2.4-1 に示した。

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

図 2.7.6.12.3.1.2.4-1 血清補正 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）



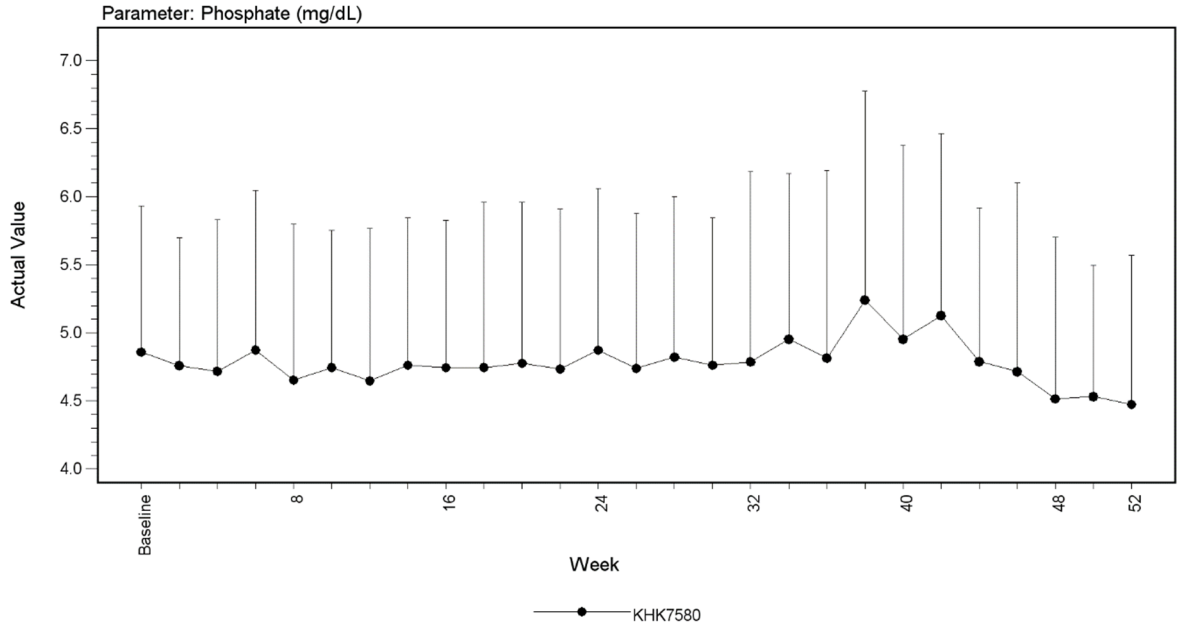
Source: 5.3.5.2-2 Figure 11.4.1.2.4-1

2.7.6.12.3.1.2.5 P

血清 P 濃度の推移を図 2.7.6.12.3.1.2.5-1 に示した。

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

図 2.7.6.12.3.1.2.5-1 血清 P 濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.5.2-2 Figure 11.4.1.2.5-1

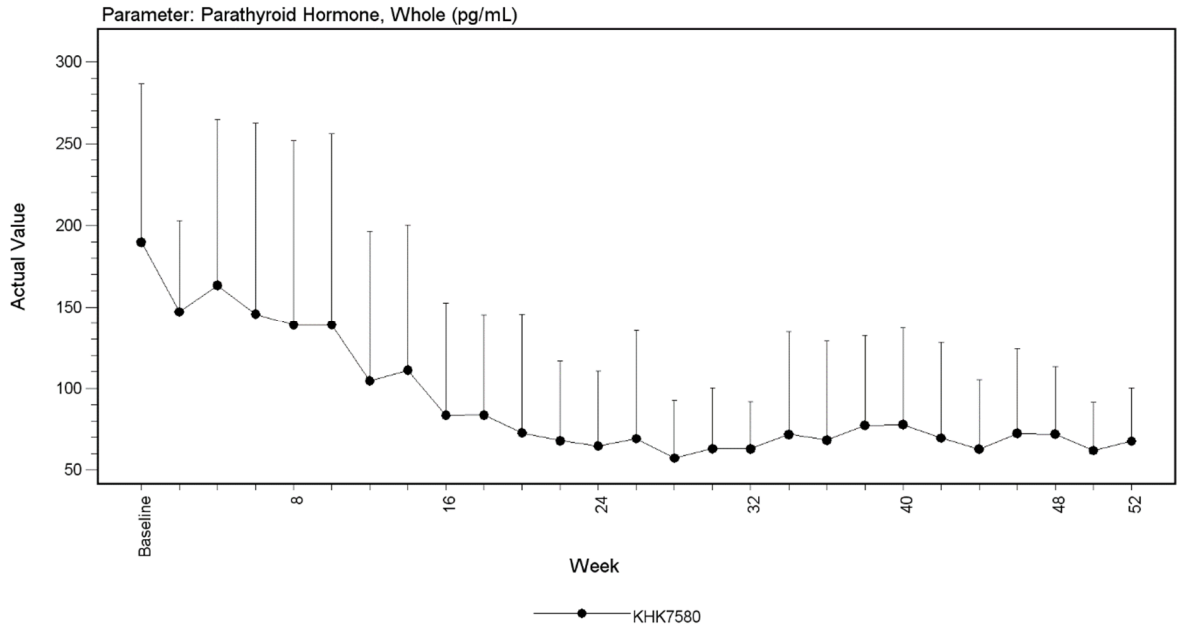
2.7.6.12.3.1.3 その他の評価項目

2.7.6.12.3.1.3.1 whole PTH

whole PTH 濃度の推移を図 2.7.6.12.3.1.3.1-1 に示した。

whole PTH 濃度は、ベースラインでは 189.8±96.7 pg/mL であった。KHK7580 投与開始後に経時的に低下し、Week 16 では 83.6±69.1 pg/mL、Week 52 では 67.7±32.4 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は Week 16 では−55.39±27.08%、Week 52 では−57.86±24.93%であった。

図 2.7.6.12.3.1.3.1-1 whole PTH 濃度の推移（平均値+標準偏差）



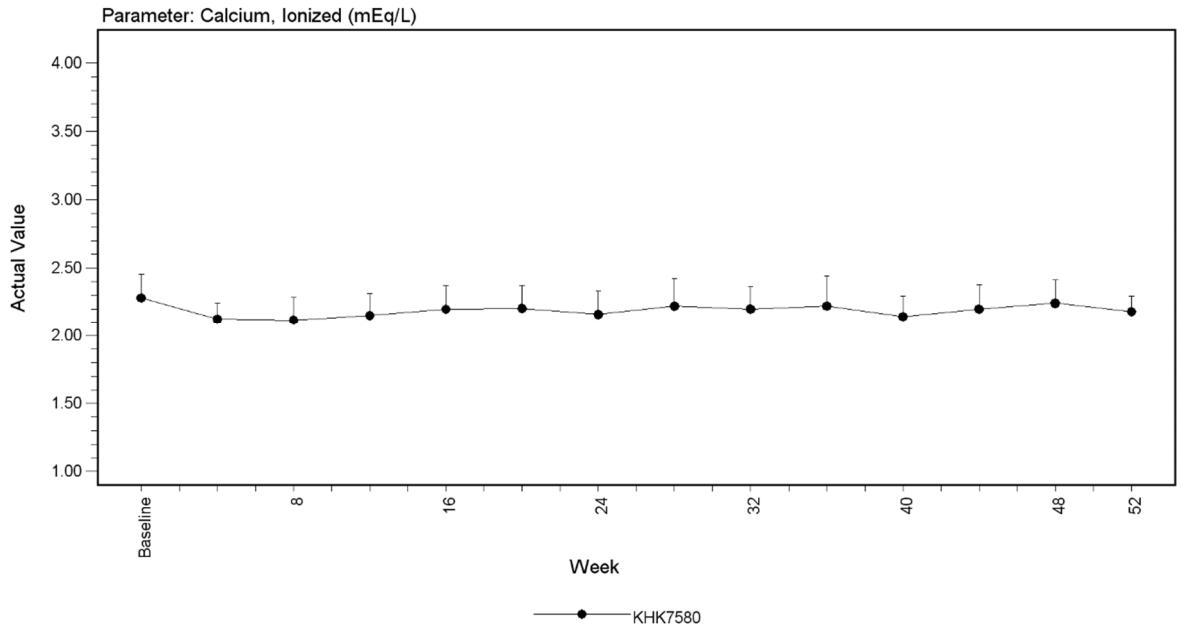
Source: 5.3.5.2-2 Figure 11.4.1.3.1-1

2.7.6.12.3.1.3.2 イオン化 Ca

イオン化 Ca 濃度の推移を図 2.7.6.12.3.1.3.2-1 に示した。

イオン化 Ca 濃度は、ベースラインでは 2.281±0.172 mEq/L であった。KHK7580 投与開始後に低下し、Week 4 に 2.124±0.120 mEq/L となり、それ以降はおおむね一定の値で推移した。

図 2.7.6.12.3.1.3.2-1 イオン化 Ca 濃度の推移（平均値+標準偏差）



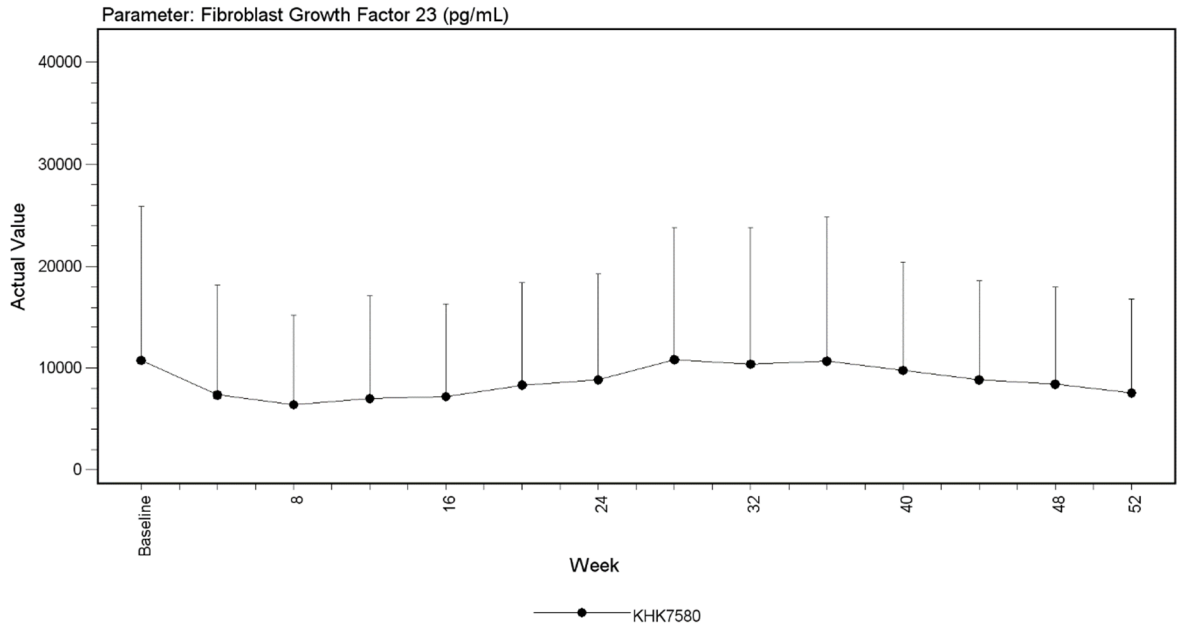
Source: 5.3.5.2-2 Figure 11.4.1.3.2-1

2.7.6.12.3.1.3.3 intact FGF23

intact FGF23 濃度の推移を図 2.7.6.12.3.1.3.3-1 に示した。

intact FGF23 濃度は、ベースラインでは 10731.3±15160.2 pg/mL であった。KHK7580 投与開始後に低下し、Week 8 に 6376.5±8844.3 pg/mL となった。以降徐々に上昇し、Week 36 では 10640.7±14170.7 pg/mL であった。その後、intact FGF23 濃度は再び緩やかに低下し、Week 52 では 7527.3±9301.4 pg/mL となった。

図 2.7.6.12.3.1.3.3-1 intact FGF23 濃度の推移（平均値+標準偏差）



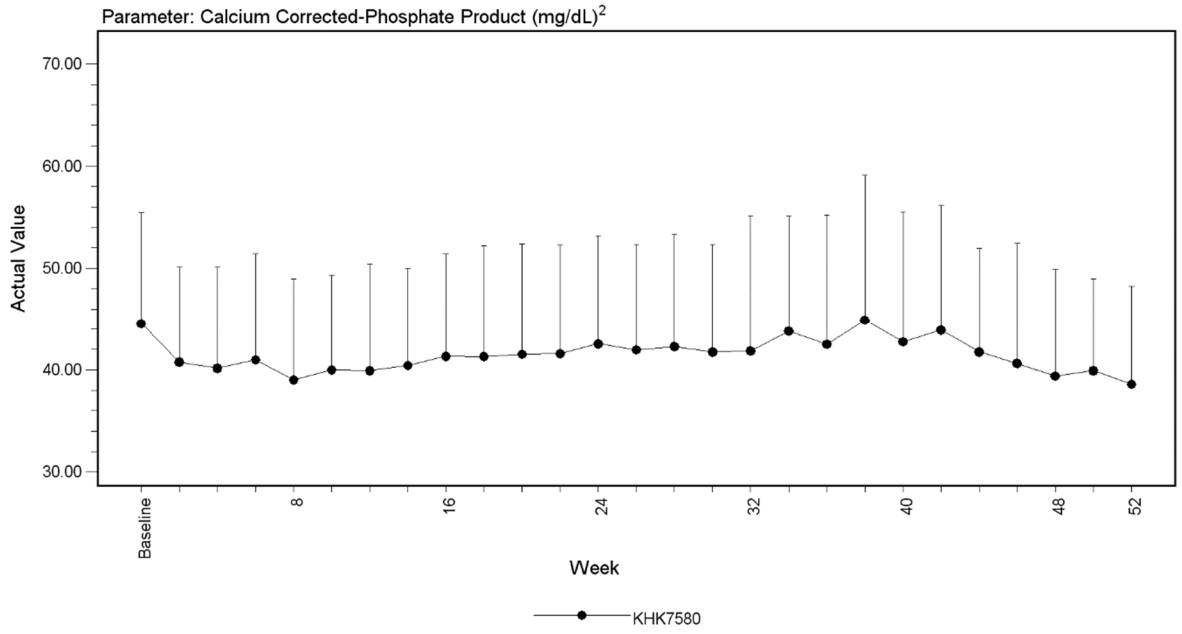
Source: 5.3.5.2-2 Figure 11.4.1.3.3-1

2.7.6.12.3.1.3.4 Ca・P 積

血清補正 Ca・P 濃度積の推移を図 2.7.6.12.3.1.3.4-1 に示した。

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

図 2.7.6.12.3.1.3.4-1 血清補正 Ca・P 濃度積の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.5.2-2 Figure 11.4.1.3.4-1

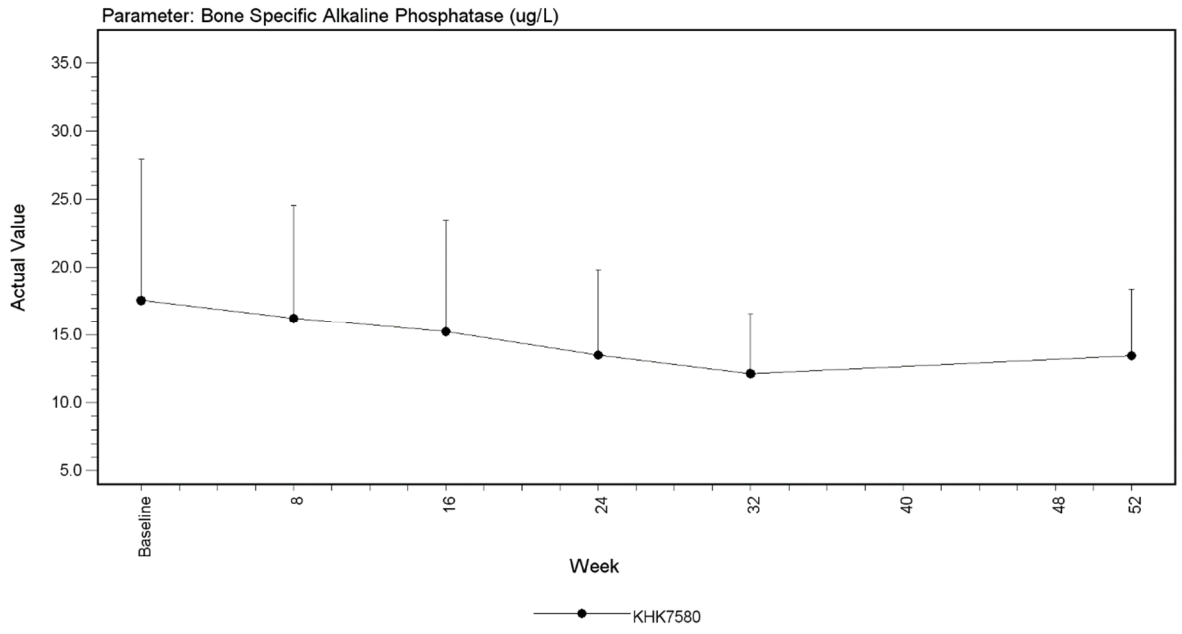
2.7.6.12.3.1.3.5 骨代謝マーカー

1）BAP

BAP 濃度の推移を図 2.7.6.12.3.1.3.5-1 に示した。

BAP 濃度は、ベースラインでは 17.57±10.38 µg/L であった。KHK7580 投与開始後に低下し、Week 32 では 12.14±4.44 µg/L、Week 52 では 13.45±4.96 µg/L となった。

図 2.7.6.12.3.1.3.5-1 BAP 濃度の推移（平均値+標準偏差）



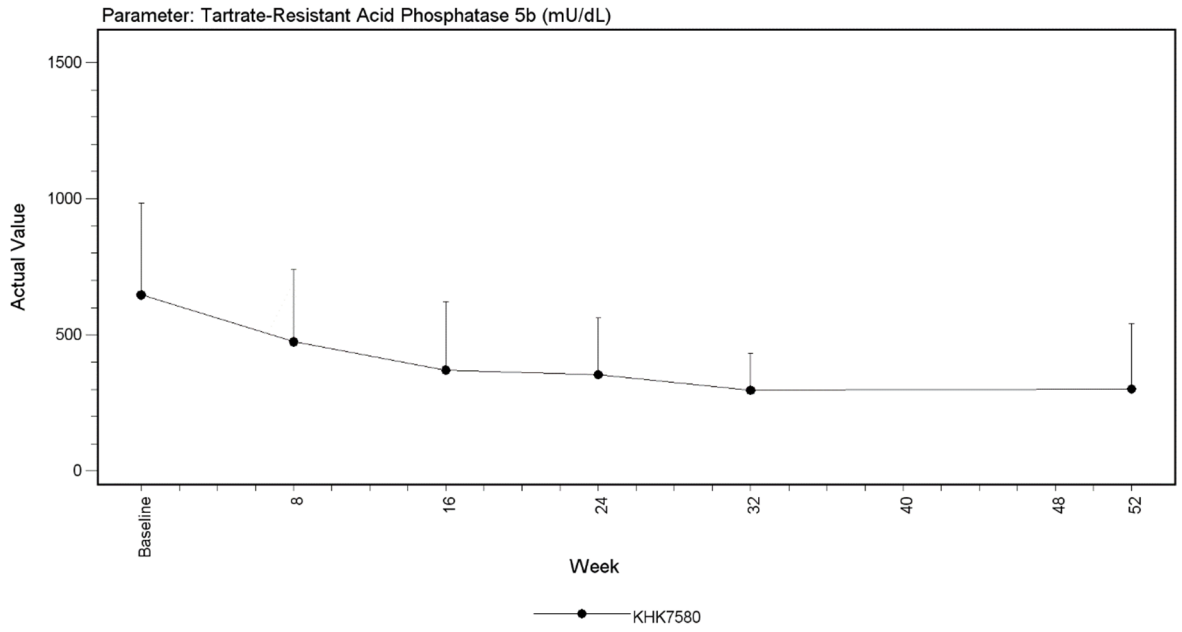
Source: 5.3.5.2-2 Figure 11.4.1.3.5-1

2）TRACP-5b

TRACP-5b 濃度の推移を図 2.7.6.12.3.1.3.5-2 に示した。

TRACP-5b 濃度は、ベースラインでは 646.7±338.3 mU/dL であった。KHK7580 投与開始後に低下し、Week 32 では 296.4±134.9 mU/dL、Week 52 では 301.2±241.2 mU/dL となった。

図 2.7.6.12.3.1.3.5-2 TRACP-5b 濃度の推移（平均値+標準偏差）



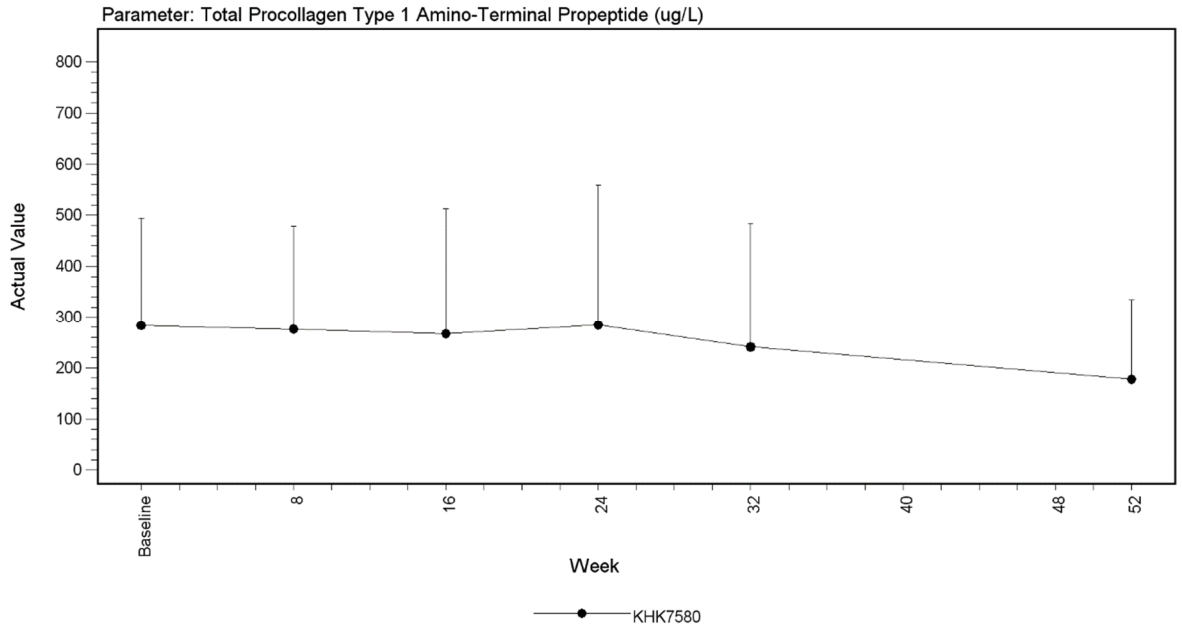
Source: 5.3.5.2-2 Figure 11.4.1.3.5-2

3）total P1NP

total P1NP 濃度の推移を図 2.7.6.12.3.1.3.5-3 に示した。

total P1NP 濃度は、ベースラインでは 282.9±211.3 µg/L であった。KHK7580 投与開始以降、おおむね一定の値で推移し、Week 24 では 283.7±275.4 µg/L であった。その後 total P1NP 濃度は低下し、Week 52 では 177.5±156.4 µg/L となった。

図 2.7.6.12.3.1.3.5-3 total P1NP 濃度の推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.5.2-2 Figure 11.4.1.3.5-3

2.7.6.12.3.1.3.6 副甲状腺（体積及び血流評価）

副甲状腺の体積（被験者にかかわらずすべての腺、各被験者の最大の腺、各被験者の腺の合計）について、検査時期別の測定値の基本統計量を算出した。

被験者にかかわらずすべての腺を集計したときの各腺の体積は、ベースラインでは 244.4±405.3 mm^3 であり、Week 52 では 291.3±426.0 mm^3 であった。

各被験者の最大の腺の体積は、ベースラインでは 296.2±490.6 mm^3 であり、Week 52 では 293.2±475.9 mm^3 であった。

各被験者の腺の合計の体積は、ベースラインでは 386.0±633.2 mm^3 であり、Week 52 では 446.6±821.9 mm^3 であった。

集計した副甲状腺の体積の指標については、ベースラインと Week 52 で明らかな変化は認められなかった。

また、副甲状腺の腺ごとの血流評価（Grade）について、ベースラインとのシフト表を作成し、5.3.5.2-2 Table 14.2-8 に示した。なお、血流の Grade は以下のとおりとした。

- Grade 0：副甲状腺辺縁及び内部に血流が認められない。
- 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。

ベースラインと Week 52 で、いくつかの腺について血流評価の Grade が変化したが、明らかな傾向は認められなかった。

2.7.6.12.3.2 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を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.12.3.2-1 に示した。

有害事象は 39 名中 39 名（100.0%）に発現した。事象別では、「鼻咽頭炎」が最も多く 17 名（43.6%）に発現した。次いで、「カテーテル留置部位感染」が 11 名（28.2%）、「補正カルシウム減少」及び「高血圧」が各 7 名（17.9%）に発現した。

副作用は 18 名（46.2%）に発現した。事象別では、「補正カルシウム減少」が 7 名（17.9%）、次いで「血中カルシウム減少」が 2 名（5.1%）に発現したが、その他に複数の被験者に発現した副作用はなかった。

表 2.7.6.12.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 39		Drug-Related TEAE KHK7580 N = 39	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	39	(100.0)	18	(46.2)
[血液およびリンパ系障害]	3	(7.7)	1	(2.6)
鉄欠乏性貧血	3	(7.7)	1	(2.6)
[心臓障害]	8	(20.5)	2	(5.1)
狭心症	2	(5.1)	0	
心筋虚血	2	(5.1)	1	(2.6)
房室ブロック	1	(2.6)	0	
心不全	1	(2.6)	0	
動悸	1	(2.6)	0	
洞性不整脈	1	(2.6)	1	(2.6)
上室性期外収縮	1	(2.6)	1	(2.6)
[耳および迷路障害]	1	(2.6)	1	(2.6)
回転性めまい	1	(2.6)	1	(2.6)
[眼障害]	6	(15.4)	2	(5.1)
結膜出血	2	(5.1)	0	
眼乾燥	1	(2.6)	1	(2.6)
眼瞼浮腫	1	(2.6)	1	(2.6)
網膜静脈閉塞	1	(2.6)	0	
黄斑線維症	1	(2.6)	0	
[胃腸障害]	17	(43.6)	3	(7.7)
下痢	4	(10.3)	0	
嘔吐	3	(7.7)	1	(2.6)
腹部不快感	1	(2.6)	1	(2.6)
便秘	1	(2.6)	0	
齲歯	1	(2.6)	0	
十二指腸炎	1	(2.6)	0	
出血性胃潰瘍	1	(2.6)	0	
胃食道逆流性疾患	1	(2.6)	0	
歯肉腫脹	1	(2.6)	0	
痔核	1	(2.6)	0	
悪心	1	(2.6)	0	
膵嚢胞	1	(2.6)	0	
歯周病	1	(2.6)	0	
地図状舌	1	(2.6)	1	(2.6)
軟便	1	(2.6)	1	(2.6)

表 2.7.6.12.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 39		Drug-Related TEAE KHK7580 N = 39	
PT	n	(%)	n	(%)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	7	(17.9)	1	(2.6)
浮腫	2	(5.1)	0	
発熱	2	(5.1)	1	(2.6)
末梢性浮腫	1	(2.6)	0	
腎疾患による浮腫	1	(2.6)	0	
穿刺部位疼痛	1	(2.6)	0	
[感染症および寄生虫症]	30	(76.9)	2	(5.1)
鼻咽頭炎	17	(43.6)	0	
カテーテル留置部位感染	11	(28.2)	0	
腹膜炎	4	(10.3)	0	
胃腸炎	3	(7.7)	0	
気管支炎	2	(5.1)	0	
結膜炎	2	(5.1)	0	
毛包炎	2	(5.1)	0	
咽頭炎	2	(5.1)	0	
鼻炎	2	(5.1)	0	
せつ	1	(2.6)	0	
歯肉炎	1	(2.6)	1	(2.6)
中耳炎	1	(2.6)	0	
慢性中耳炎	1	(2.6)	0	
肺炎	1	(2.6)	0	
歯髄炎	1	(2.6)	1	(2.6)
皮下組織膿瘍	1	(2.6)	0	
足部白癬	1	(2.6)	0	
感染性皮膚嚢腫	1	(2.6)	0	
[傷害、中毒および処置合併症]	9	(23.1)	0	
挫傷	4	(10.3)	0	
擦過傷	1	(2.6)	0	
熱傷	1	(2.6)	0	
創合併症	1	(2.6)	0	
腹膜透析合併症	1	(2.6)	0	
熱中症	1	(2.6)	0	
外傷後頚部症候群	1	(2.6)	0	
[臨床検査]	15	(38.5)	11	(28.2)
補正カルシウム減少	7	(17.9)	7	(17.9)
血中カルシウム減少	2	(5.1)	2	(5.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(5.1)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.6)	0	
血中クレアチニン増加	1	(2.6)	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(2.6)	1	(2.6)
血小板数減少	1	(2.6)	0	
体重増加	1	(2.6)	1	(2.6)
肝酵素上昇	1	(2.6)	0	
[代謝および栄養障害]	9	(23.1)	1	(2.6)
高リン酸塩血症	3	(7.7)	0	
脱水	2	(5.1)	0	
高カリウム血症	2	(5.1)	0	
低カリウム血症	2	(5.1)	0	
食欲減退	2	(5.1)	1	(2.6)
糖尿病	1	(2.6)	0	
高カルシウム血症	1	(2.6)	0	
低ナトリウム血症	1	(2.6)	0	

表 2.7.6.12.3.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 39		Drug-Related TEAE KHK7580 N = 39	
PT	n	(%)	n	(%)
[筋骨格系および結合組織障害]	7	(17.9)	0	
背部痛	2	(5.1)	0	
筋痙縮	2	(5.1)	0	
変形性関節症	2	(5.1)	0	
関節痛	1	(2.6)	0	
筋肉痛	1	(2.6)	0	
腱鞘炎	1	(2.6)	0	
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	2	(5.1)	0	
食道癌	1	(2.6)	0	
鼻副鼻腔乳頭腫	1	(2.6)	0	
[神経系障害]	4	(10.3)	1	(2.6)
意識変容状態	1	(2.6)	0	
頚動脈狭窄	1	(2.6)	0	
脳梗塞	1	(2.6)	0	
糖尿病性ニューロパチー	1	(2.6)	0	
頚髄神経根障害	1	(2.6)	1	(2.6)
認知障害	1	(2.6)	0	
[精神障害]	2	(5.1)	0	
不眠症	2	(5.1)	0	
[生殖系および乳房障害]	1	(2.6)	0	
性器出血	1	(2.6)	0	
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	10	(25.6)	0	
睡眠時無呼吸症候群	2	(5.1)	0	
上気道の炎症	2	(5.1)	0	
咳嗽	1	(2.6)	0	
呼吸困難	1	(2.6)	0	
肺気腫	1	(2.6)	0	
誤嚥性肺炎	1	(2.6)	0	
肺水腫	1	(2.6)	0	
アレルギー性鼻炎	1	(2.6)	0	
痰貯留	1	(2.6)	0	
[皮膚および皮下組織障害]	13	(33.3)	2	(5.1)
そう痒症	3	(7.7)	1	(2.6)
発疹	3	(7.7)	0	
皮膚炎	2	(5.1)	0	
水疱	1	(2.6)	0	
血性水疱	1	(2.6)	0	
褥瘡性潰瘍	1	(2.6)	0	
湿疹	1	(2.6)	1	(2.6)
皮下出血	1	(2.6)	0	
乾皮症	1	(2.6)	0	
糖尿病性水疱	1	(2.6)	0	
[外科および内科処置]	1	(2.6)	0	
デンタルケア	1	(2.6)	0	
[血管障害]	7	(17.9)	0	
高血圧	7	(17.9)	0	
[製品の問題]	2	(5.1)	0	
医療機器破損	1	(2.6)	0	
医療機器損傷	1	(2.6)	0	

Coding dictionary: MedDRA version 19.0
Source: 5.3.5.2-2 Table 12.2.2.1-1

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

重症度別有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.12.3.2-2 に示した。

重症度が高度と判定された有害事象は、39 名中 7 名に発現した。事象別では、「狭心症」、「心不全」、「胃腸炎」、「肺炎」、「熱中症」、「血小板数減少」、「食道癌」、「意識変容状態」、「頚動脈狭窄」が各 1 名に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.12.3.2-2 重症度別有害事象及び副作用発現状況

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 39			Drug-Related TEAE KHK7580 N = 39		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Subjects with any TEAE	24	8	7	16	2	0
[血液およびリンパ系障害]	3	0	0	1	0	0
鉄欠乏性貧血	3	0	0	1	0	0
[心臓障害]	3	3	2	2	0	0
狭心症	0	1	1	0	0	0
心筋虚血	1	1	0	1	0	0
房室ブロック	0	1	0	0	0	0
心不全	0	0	1	0	0	0
動悸	1	0	0	0	0	0
洞性不整脈	1	0	0	1	0	0
上室性期外収縮	1	0	0	1	0	0
[耳および迷路障害]	1	0	0	1	0	0
回転性めまい	1	0	0	1	0	0
[眼障害]	6	0	0	2	0	0
結膜出血	2	0	0	0	0	0
眼乾燥	1	0	0	1	0	0
眼瞼浮腫	1	0	0	1	0	0
網膜静脈閉塞	1	0	0	0	0	0
黄斑線維症	1	0	0	0	0	0
[胃腸障害]	15	2	0	3	0	0
下痢	4	0	0	0	0	0
嘔吐	3	0	0	1	0	0
腹部不快感	1	0	0	1	0	0
便秘	1	0	0	0	0	0
齲歯	1	0	0	0	0	0
十二指腸炎	1	0	0	0	0	0
出血性胃潰瘍	0	1	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1	0	0	0	0	0
歯肉腫脹	1	0	0	0	0	0
痔核	1	0	0	0	0	0
悪心	1	0	0	0	0	0
膵嚢胞	0	1	0	0	0	0
歯周病	1	0	0	0	0	0
地図状舌	1	0	0	1	0	0
軟便	1	0	0	1	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	6	1	0	1	0	0
浮腫	1	1	0	0	0	0
発熱	2	0	0	1	0	0
末梢性浮腫	1	0	0	0	0	0
腎疾患による浮腫	1	0	0	0	0	0
穿刺部位疼痛	1	0	0	0	0	0

表 2.7.6.12.3.2-2 重症度別有害事象及び副作用発現状況（続き）

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 39			Drug-Related TEAE KHK7580 N = 39		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
[感染症および寄生虫症]	23	5	2	2	0	0
鼻咽頭炎	17	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位感染	10	1	0	0	0	0
腹膜炎	2	2	0	0	0	0
胃腸炎	2	0	1	0	0	0
気管支炎	1	1	0	0	0	0
結膜炎	2	0	0	0	0	0
毛包炎	2	0	0	0	0	0
咽頭炎	2	0	0	0	0	0
鼻炎	2	0	0	0	0	0
せつ	0	1	0	0	0	0
歯肉炎	1	0	0	1	0	0
中耳炎	1	0	0	0	0	0
慢性中耳炎	1	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	1	0	0	0
歯髄炎	1	0	0	1	0	0
皮下組織膿瘍	0	1	0	0	0	0
足部白癬	1	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1	0	0	0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	7	1	1	0	0	0
挫傷	4	0	0	0	0	0
擦過傷	1	0	0	0	0	0
熱傷	1	0	0	0	0	0
創合併症	0	1	0	0	0	0
腹膜透析合併症	1	0	0	0	0	0
熱中症	0	0	1	0	0	0
外傷後頚部症候群	1	0	0	0	0	0
[臨床検査]	12	2	1	10	1	0
補正カルシウム減少	7	0	0	7	0	0
血中カルシウム減少	1	1	0	1	1	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0	0	1	0	0
血小板数減少	0	0	1	0	0	0
体重増加	1	0	0	1	0	0
肝酵素上昇	1	0	0	0	0	0
[代謝および栄養障害]	6	3	0	1	0	0
高リン酸塩血症	3	0	0	0	0	0
脱水	2	0	0	0	0	0
高カリウム血症	2	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1	1	0	0	0	0
食欲減退	2	0	0	1	0	0
糖尿病	1	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	1	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	1	0	0	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]	6	1	0	0	0	0
背部痛	2	0	0	0	0	0
筋痙縮	1	1	0	0	0	0
変形性関節症	2	0	0	0	0	0
関節痛	1	0	0	0	0	0
筋肉痛	1	0	0	0	0	0
腱鞘炎	1	0	0	0	0	0

表 2.7.6.12.3.2-2 重症度別有害事象及び副作用発現状況（続き）

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 39			Drug-Related TEAE KHK7580 N = 39		
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1	0	1	0	0	0
食道癌	0	0	1	0	0	0
鼻副鼻腔乳頭腫	1	0	0	0	0	0
[神経系障害]	2	0	2	1	0	0
意識変容状態	0	0	1	0	0	0
頚動脈狭窄	0	0	1	0	0	0
脳梗塞	0	1	0	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1	0	0	0	0	0
頚髄神経根障害	1	0	0	1	0	0
認知障害	0	1	0	0	0	0
[精神障害]	2	0	0	0	0	0
不眠症	2	0	0	0	0	0
[生殖系および乳房障害]	1	0	0	0	0	0
性器出血	1	0	0	0	0	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	7	3	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1	1	0	0	0	0
上気道の炎症	2	0	0	0	0	0
咳嗽	1	0	0	0	0	0
呼吸困難	1	0	0	0	0	0
肺気腫	1	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	1	0	0	0	0
肺水腫	0	1	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1	0	0	0	0	0
痰貯留	1	0	0	0	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	12	1	0	1	1	0
そう痒症	2	1	0	0	1	0
発疹	3	0	0	0	0	0
皮膚炎	2	0	0	0	0	0
水疱	1	0	0	0	0	0
血性水疱	1	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1	0	0	0	0	0
湿疹	1	0	0	1	0	0
皮下出血	1	0	0	0	0	0
乾皮症	1	0	0	0	0	0
糖尿病性水疱	1	0	0	0	0	0
[外科および内科処置]	1	0	0	0	0	0
デンタルケア	1	0	0	0	0	0
[血管障害]	7	0	0	0	0	0
高血圧	7	0	0	0	0	0
[製品の問題]	2	0	0	0	0	0
医療機器破損	1	0	0	0	0	0
医療機器損傷	1	0	0	0	0	0

Coding dictionary: MedDRA version 19.0
Source: 5.3.5.2-2 Table 12.2.3.1-1

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として、「意識変容状態」が 1 名（2.6%）に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

当該事象の詳細情報を以下に示した。有害事象名は MedDRA version 19.0 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「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：03-04

有害事象名	：	意識変容状態（意識障害）
性別	：	女性
年齢	：	71 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	腰椎椎間板ヘルニア（2013/9/11～）、両変形性足関節症（2015/1/27～）、十二指腸炎（2014/10/10～）、逆流性食道炎（2014/10/10～）、皮膚掻痒症（2014/7/15～）、閉塞性動脈硬化症（2011/12/2～）、爪白癬症（2013/6/5～）、便秘症（2010/10/4～）、低カリウム血症（2012/3/22～）、高尿酸血症（2010/10/19～）、脂質異常症（2007～）、高血圧症（2007～）、腎性貧血（2011/12/1～）、大腸ポリープ（2009/6/11～）、喀痰喀出困難（2012/4/22～）、食道裂孔ヘルニア（2010/3/5～）、糖尿病性末梢神経障害（2010/10/22～）、糖尿病性網膜症（1998/2/9～）、腎性浮腫（2012/2/28～）、萎縮性胃炎（2014/10/10～）、陰部カンジダ症（2014/10/16～）、アレルギー性結膜炎（2008/3/15～）、心房細動（2015/11/17～）、糖尿病
既往歴	：	両白内障（2010 年頃）、睡眠時無呼吸症候群（2012 年頃）
併用薬	：	併用制限薬 ホーネル その他 スピロノラクトン、ワーファリン、カロナール、フェルム、ヘパリンナトリウム、ラシックス、ミドリン M、ゲンタシン、エンペシド、バンコマイシン、モーラス、メチコバール、マーカイン、アミカマイシン、ムコダイン、ソルデム 1、セフォチアム塩酸塩、リザベン、バクトロバン、メインテート、オキナゾール、ロキソニン、アムロジン、タケプロン、ゾシン、レボフロキサシン、メイアクト MS、オロパタジン塩酸塩、パタノール、アレロック、ミカルディス、ノボラピッド、ランタス、ゼチーア、クレストール、沈降破傷風トキソイド、オノアクト、リリカ、サムスカ、アローゼン、ネスプ、アミティーザ、トラゼンタ、テネリア、スーグラ、アスパラカリウム
経過	：	2015/11/17　KHK7580 1 mg 投与開始 2015/12/15　KHK7580 2 mg へ増量 2016/04/05　KHK7580 1 mg へ減量 2016/07/10　「意識変容状態」発現 2016/07/11　治験中止 2016/07/15　転帰確認（死亡）
重篤と判断した理由	：	死に至ったため、生命を脅かしたため、治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされたため
重症度	：	高度
治験薬の処置	：	中止
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（SAE 報告書）	：	意識障害は髄膜炎（疑）によるものであると考えられる。髄膜炎は感染性疾患であり偶発的事象であると考えられるため、因果関係は否定できると判断した。

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 2.7.6.12.3.2-3 に示した。

その他の重篤な有害事象は、39 名中 16 名（41.0%）に発現した。事象別では、「腹膜炎」が 4 名（10.3%）、「カテーテル留置部位感染」が 3 名（7.7%）、「狭心症」が 2 名（5.1%）、「心筋虚血」、「膵嚢胞」、「浮腫」、「気管支炎」、「胃腸炎」、「肺炎」、「皮下組織膿瘍」、「熱中症」、「食道癌」、「鼻副鼻腔乳頭腫」、「頚動脈狭窄」、「脳梗塞」、「誤嚥性肺炎」、「医療機器損傷」が各 1 名（2.6%）に発現した。いずれの事象についても治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.12.3.2-3 その他の重篤な有害事象発現状況

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 39		Drug-Related TEAE KHK7580 N = 39	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	16	(41.0)	0	
[心臓障害]	3	(7.7)		
狭心症	2	(5.1)		
心筋虚血	1	(2.6)		
[胃腸障害]	1	(2.6)		
膵嚢胞	1	(2.6)		
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	(2.6)		
浮腫	1	(2.6)		
[感染症および寄生虫症]	8	(20.5)		
腹膜炎	4	(10.3)		
カテーテル留置部位感染	3	(7.7)		
気管支炎	1	(2.6)		
胃腸炎	1	(2.6)		
肺炎	1	(2.6)		
皮下組織膿瘍	1	(2.6)		
[傷害、中毒および処置合併症]	1	(2.6)		
熱中症	1	(2.6)		
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	2	(5.1)		
食道癌	1	(2.6)		
鼻副鼻腔乳頭腫	1	(2.6)		
[神経系障害]	1	(2.6)		
頚動脈狭窄	1	(2.6)		
脳梗塞	1	(2.6)		
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	(2.6)		
誤嚥性肺炎	1	(2.6)		
[製品の問題]	1	(2.6)		
医療機器損傷	1	(2.6)		

Coding Dictionary: MedDRA version 19.0
Source: 5.3.5.2-2 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 version 19.0 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：03-01

有害事象名 ： カテーテル留置部位感染（出口部カフ感染）
性別 ： 男性
年齢 ： 73 歳（同意取得時）
原疾患 ： 腎硬化症
合併症 ： 糖尿病、高血圧症（2013/12/20～）、脂質異常症（2013/12/20～）、高尿酸血症（2013/12/20～）、前立腺肥大症（2013/12/20～）、糖尿病性末梢神経障害

（2014/1/15～）、腎性貧血（2014/2/14～）、右眼糖尿病性網膜症（2014/1/14～）、左眼糖尿病性網膜症（光凝固後 2014/1/14～）、腎性浮腫（2015/9/1～）

既往歴 : 両眼白内障（水晶体再建術　右：2014/7/28　左：2014/8/4）

併用薬 : 併用制限薬
なし
その他
ラシックス、メインテート、アムロジン、ハルナール D、インフルエンザワクチン、クレストール、フェブリク、ネスプ

経過 : 2015/10/27　KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/08　KHK7580 2 mg へ増量、有害事象発現
2016/01/08　KHK7580 休薬
2016/01/21　転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされたため

重症度 : 軽度

治験薬の処置 : 変更せず

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） : テンコフカテーテルの自宅でのケアが不十分。

（2）被験者番号：03-02

有害事象名 : 頚動脈狭窄（左内頚動脈起始部高度狭窄）、脳梗塞（急性期脳梗塞）

性別 : 男性

年齢 : 77 歳（同意取得時）

原疾患 : 糖尿病性腎症

合併症 : 糖尿病、リウマチ性多発筋痛症（2009/10/16～）、メニエール病（2013/5/4～）、高リン血症（2010/3/23～）、皮膚掻痒症（2014/7/16～）、高血圧症（2009/10/9～）、腎性浮腫（2009/10/9～）、脂質異常症（2009/10/9～）、不眠症（2009/10/9～）、腎性貧血（2009/10/9～）、両変形性膝関節症（2014/9/24～）、陳旧性心筋梗塞、下肢閉塞性動脈硬化症（2015/5/19～）

既往歴 : 両白内障（2009 年両目手術）、肺炎（2015/6/18～2015/7/4）

併用薬 : 「脳梗塞」発現前日まで
併用制限薬
カルタン
その他
レスタミン、プレドニゾロン、ラシックス、メジコン、アデホス、メリスロン、モーラス、ブロチゾラム、アーチスト、プラビックス、アンプラーグ、オロパタジン塩酸塩、アレロック、パリエット、クレストール、ネスプ、ミカムロ、テネリア、ピーエイ、ツムラ麦門冬湯エキス
「脳梗塞」発現日から「頚動脈狭窄」発現前日まで
併用制限薬
なし
その他
カロナール、フロセミド、ノボリン R、ゾシン

経過	：	2015/10/27　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/01/05　KHK7580 休薬 2016/02/02　KHK7580 投与再開（1 mg） 2016/03/15　KHK7580 休薬 2016/04/12　KHK7580 投与再開（1 mg） 2016/06/02　「脳梗塞」発現 2016/06/13　「頚動脈狭窄」発現 2016/07/19　治験中止 2016/09/13　「脳梗塞」及び「頚動脈狭窄」転帰確認（脳梗塞：軽快、頚動脈狭窄：消失・回復）
重篤と判断した理由	：	いずれも治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされたため
重症度	：	脳梗塞：中等度 頚動脈狭窄：高度
治験薬の処置	：	いずれも変更せず
対策としてとられた処置	：	脳梗塞：その他（アーチスト減量、ミカムロ中止） 頚動脈狭窄：他剤使用
因果関係	：	いずれも関連なし
医師コメント（eCRF）	：	脳梗塞：腎不全の合併症によって脳梗塞がおきたと考えられる 頚動脈狭窄：動脈硬化によるものと考えられる

（3）被験者番号：03-04

有害事象名	：	カテーテル留置部位感染（出口部カフ感染）、腹膜炎（腹膜炎）、肺炎（肺炎）
性別	：	女性
年齢	：	71 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	腰椎椎間板ヘルニア（2013/9/11～）、両変形性足関節症（2015/1/27～）、十二指腸炎（2014/10/10～）、逆流性食道炎（2014/10/10～）、皮膚掻痒症（2014/7/15～）、閉塞性動脈硬化症（2011/12/2～）、爪白癬症（2013/6/5～）、便秘症（2010/10/4～）、低カリウム血症（2012/3/22～）、高尿酸血症（2010/10/19～）、脂質異常症（2007～）、高血圧症（2007～）、腎性貧血（2011/12/1～）、大腸ポリープ（2009/6/11～）、喀痰喀出困難（2012/4/22～）、食道裂孔ヘルニア（2010/3/5～）、糖尿病性末梢神経障害（2010/10/22～）、糖尿病性網膜症（1998/2/9～）、腎性浮腫（2012/2/28～）、萎縮性胃炎（2014/10/10～）、陰部カンジダ症（2014/10/16～）、アレルギー性結膜炎（2008/3/15～）、心房細動（2015/11/17～）、糖尿病
既往歴	：	両白内障（2010 年頃）、睡眠時無呼吸症候群（2012 年頃）
併用薬	：	「カテーテル留置部位感染」発現前日まで 併用制限薬 ホーネル その他 フェルム、ラシックス、ミドリン、ゲンタシン、モーラス、マーカイン、ムコダイン、リザベン、バクトロバン、アムロジン、タケプロン、パタノール、アレロック、ミカルディス、ノボラピッド、ランタス、ゼチーア、クレストール、アローゼン、ネスプ、テネリア、アスパラカリウム 「カテーテル留置部位感染」発現日から「腹膜炎」発現前日まで 併用制限薬 なし

その他
ワーファリン、エンペシド、バンコマイシン、メチコバール、アミカマイシン、セフォチアム塩酸塩、オキナゾール、ロキソニン、レボフロキサシン、メイアクト MS、オロパタジン塩酸塩、サムスカ、スーグラ
「腹膜炎」発現日から「肺炎」発現前日まで
併用制限薬
なし
その他
トラゼンタ

経過 : 2015/11/17 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/01 「カテーテル留置部位感染」発現
2015/12/15 KHK7580 2 mg へ増量
2016/01/10 「カテーテル留置部位感染」転帰確認（消失・回復）
2016/03/18 「腹膜炎」発現
2016/03/27 「腹膜炎」転帰確認（消失・回復）
2016/04/05 KHK7580 1 mg へ減量
2016/06/28 「肺炎」発現
2016/07/11 治験中止
2016/07/15 「肺炎」転帰確認（未回復）

重篤と判断した理由 : いずれも治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされたため

重症度 : カテーテル留置部位感染及び腹膜炎：軽度
肺炎：高度

治験薬の処置 : いずれも変更せず

対策としてとられた処置 : カテーテル留置部位感染：他剤使用
腹膜炎：他剤使用、その他（洗浄のため、APD→CAPD に変更）
肺炎：他剤使用

因果関係 : いずれも関連なし

医師コメント（eCRF） : カテーテル留置部位感染：被験者が誤って透析チューブをひっぱってしまったため
腹膜炎：バック交換を清潔に実施できなかったため
肺炎：細菌感染によるものと考えられるため

（4）被験者番号：03-06

有害事象名 : 心筋虚血（虚血性心疾患）

性別 : 男性

年齢 : 75 歳（同意取得時）

原疾患 : 糖尿病性腎症

合併症 : 高リン血症、胃潰瘍（2013/11/1～）、腎性貧血（2008/1/25～）、腰痛症（2012/10/9～）、両側下肢動脈硬化症（2013/5/7～）、不眠症（2006/3/7～）、白内障（2008/11/4～）、脂質異常症（2007/5/14～）、アレルギー性鼻炎（2010/7/20～）、糖尿病性末梢神経障害（2008/4/18～）、便秘症（2007/1/17～）、糖尿病、高尿酸血症（2006/3/7～）、腎性浮腫（2015/9/15～）、高血圧症（2007/5/14～）

既往歴 : 末梢性右顔面神経麻痺（2015/5/7～2015/5/26）、右鼠径ヘルニア（2013/9/3～2013/10/30）、小腸 GIST（2007 年以前）、増殖性網膜症（不明）、狭心症

併用薬 : 併用制限薬
ホーネル、カルタン
その他
アロシトール、ラシックス、イオダイン M、モーラス、ムコダイン、カリ

ーユニ、センノシド、アズノール、ニコランジル、ヒルドイド、エチゾラム、アーチスト、ランソプラゾール、タケプロン、ドルナー、アンプラーグ、フェキソフェナジン塩酸塩、アレグラ、ランタス、プロペト、アピドラ、ネスプ、エクア、ベルソムラ

経過	:	2015/12/01　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/08/08　「心筋虚血」発現 2016/11/10　転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	:	治療のために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
対策としてとられた処置	:	他剤使用、その他（PCI）
因果関係	:	関連なし
医師コメント（eCRF）	:	糖尿病と加齢に伴う動脈硬化によっておきた事象と考えられるため。

（5）被験者番号：03-07

有害事象名	:	カテーテル留置部位感染（出口部カフ感染）
性別	:	男性
年齢	:	51 歳（同意取得時）
原疾患	:	慢性糸球体腎炎
合併症	:	皮膚そう痒症（2014/7/8～）、高リン血症（2013/5/14～）、高血圧症（2012/4/27～）、脂質異常症（2012/4/27～）、腎性貧血（2012/8/7～）、胆のう結石（2013/10/8～）、腎性浮腫（2012/4/27～）、胃ポリープ（2016/3/10～）
既往歴	:	左鼡径ヘルニア（2013/10/11～2014/1/4）
併用薬	:	併用制限薬 カルタン その他 ラシックス、カデックス、アダラート、ヒルドイド、バクトロバン、アムロジン、アレロック、クレストール、アジルバ
経過	:	2015/12/15　KHK7580 1 mg 投与開始 2016/01/12　KHK7580 2 mg へ増量 2016/02/10　有害事象発現 2016/03/18　転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	:	治療のために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
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）	:	自宅での出口部のケアが不十分だったため

（6）被験者番号：04-02

有害事象名	：	医療機器損傷（PD カテーテル損傷）
性別	：	男性
年齢	：	44 歳（同意取得時）
原疾患	：	多発性嚢胞腎
合併症	：	高血圧 1998 年～、高リン血症 2010 年～、高尿酸血症 2006 年～、高 CK 血症 2013 年～、腰痛症 2013 年～、便秘 2014 年～
既往歴	：	腎嚢胞感染 2012 年 12 月 10 日～2013 年 1 月 9 日入院加療治癒、腹膜炎 2015 年 9 月 14 日～28 日入院加療治癒
併用薬	：	併用制限薬 アルファロール、レナジェル、ホスレノール その他 ザルコニン、ロキソニン、ルプラック、カルブロック、フェブリク、オルメテック、マグミット
経過	：	2015/12/05　KHK7580 2 mg 投与開始 2016/01/06　KHK7580 3 mg へ増量 2016/01/30　KHK7580 4 mg へ増量 2016/02/27　KHK7580 5 mg へ増量 2016/03/06　有害事象発現 2016/03/07　転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	：	治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされたため
重症度	：	軽度
治験薬の処置	：	変更せず
対策としてとられた処置	：	その他（チタン交換、カテーテル交換）
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	今回の事象は、PD カテーテルの物理的破損であり、治験薬との因果関係はないと考える。

（7）被験者番号：06-02

有害事象名	：	浮腫（浮腫増悪）
性別	：	男性
年齢	：	53 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	高血圧、糖尿病、高脂血症、腎性貧血、脳梗塞、便秘症、逆流性食道炎、出口部感染予防、ドライアイ、ばね指、花粉症、めまい、糖尿病性網膜症、萎縮性胃炎、食道裂孔ヘルニア、両アレルギー性結膜炎、右総腸骨動脈狭窄、脂肪肝
既往歴	：	なし
併用薬	：	併用制限薬 アルファカルシドール、ワンアルファ、カルフィーナ、ホスレノール、キックリン、カルタン その他 シダトレンスギ花粉、カロナール、フェロミア、クエン酸第一錠 Na、フロセミド、ラシックス、ゲンタマイシン硫酸塩、ゲンタシン、テレミン、フルイトラン、トラベルミン、メリスロン、ダラシン T、デパケン R、モーラ

ス、ミドリン、ティアバランス、オドメール、アルメタ、ロキソニン、ロキソプロフェン Na、スミル、クロピドグレル、プラビックス、レボフロキサシン、アレジオン、パタノール、アクアチム、ネキシウム Cap、エパデール、アローゼン、ネスプ、エクア、ミカムロ、PL

経過 : 2015/11/10 KHK7580 1 mg 投与開始
2016/09/21 「浮腫」発現
2016/10/05 KHK7580 休薬（intact PTH 濃度が 60 pg/mL 未満に低下し、減量して投与量が 0 mg になったため）
2016/10/27 転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 治療のために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

対策としてとられた処置 : その他（透析液の変更・食事療法目的入院）

因果関係 : 関連なし

医師コメント（eCRF） : 感染症を契機に尿量が減少し浮腫が増悪したため。

（8）被験者番号：08-03

有害事象名 : 狭心症（労作性狭心症の再燃）

性別 : 男性

年齢 : 62 歳（同意取得時）

原疾患 : 腎硬化症

合併症 : 糖尿病、C 型慢性肝炎（1993 年～）、糖尿病性網膜症（1997 年～）、肥満症（1997 年～）、脂質異常症、高血圧症（2001 年～）、高尿酸血症（2005 年～）、慢性腸炎（2008 年～）、逆流性食道炎（2009 年～）、高リン血症（2010 年～）、高血圧性網膜症（2010 年～）、腎性貧血（2012 年～）、閉塞性動脈硬化症（2013 年～）、便秘症（2013 年～）、両側鼠径ヘルニア（2015 年～）、労作性狭心症（2012 年～）、アレルギー性皮膚炎（2013 年～）、腰痛症、膝関節痛（2013 年～）、腹膜透析カテーテル出口部感染症（2015 年～）、歯周炎

既往歴 : 神経鞘腫術後（2002 年）、うつ病（2003 年）、突発性難聴（2003 年）

併用薬 : 「狭心症」（1 回目）発現前日まで
併用制限薬
アルファカルシドール、レナジェル、沈降炭酸カルシウム
その他
バイアスピリン、アンテベート、フロセミド、マスキン、オイラックス、パセトシン、ウルソ、センノシド、トラマール、ヒルドイド、ロキソニン、ロキソプロフェン、アムロジン、アーチスト、ガスロン N、ムコスタ、プラビックス、アレジオン、セイブル、セレコックス、パリエット、ミヤ BM、カルブロック、リリカ、フェブリク、グルファスト、オルメテック、ビタダン、ネシーナ、ミルセラ
「狭心症」（1 回目）発現日から「狭心症」（2 回目）発現前日まで
併用制限薬
なし
その他
リン酸コデイン、コルヒチン、メジコン、SP トローチ、サワシリン、ムコダイン、ケフラール、アラミスト、クラリシッド、フェキソフェナジン塩酸塩、ザイザル、シムビコート、PL

経過 : 2015/12/10 KHK7580 2 mg 投与開始
2016/01/21 KHK7580 3 mg へ増量
2016/04/04 「狭心症」（1 回目）発現
2016/04/21 「狭心症」（1 回目）転帰確認（消失・回復）
2016/05/12 KHK7580 2 mg へ減量
2016/06/23 KHK7580 1 mg へ減量
2016/08/08 「狭心症」（2 回目）発現
2016/08/25 「狭心症」（2 回目）転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : いずれも治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされたため

重症度 : いずれも中等度

治験薬の処置 : いずれも変更せず

対策としてとられた処置 : 狭心症（1 回目）：その他（冠動脈造影（CAG）＋経皮的冠動脈インターベンション（PCI））
狭心症（2 回目）：他剤使用、その他（ニコランジル投与、ロータブレーションによる病変切除）

因果関係 : いずれも関連なし

医師コメント（eCRF） : 狭心症（1 回目）：労作性狭心症は治験前より再燃を繰り返している。今回においても合併症である労作性狭心症の経過の中での事象であるため、治験薬との因果関係は否定できると考える。
狭心症（2 回目）：合併症である労作性狭心症は治験開始前より増悪と治療による改善を繰り返している。今回においても合併症の経過の中での事象である。

（9）被験者番号：09-02

有害事象名 : 胃腸炎（急性胃腸炎）、皮下組織膿瘍（殿部膿瘍）

性別 : 男性

年齢 : 68 歳（同意取得時）

原疾患 : 腎硬化症

合併症 : 両老人性初発白内障（2015 年 1 月 23 日）、皮脂欠乏性湿疹（2014 年 10 月 3 日）、腎性貧血（2014 年 9 月 12 日）、高リン血症（2014 年 9 月 1 日）、前立腺肥大症（2014 年 8 月 8 日）、習慣性便秘（2014 年 7 月 24 日）、高血圧症（2014 年 7 月 24 日）、高コレステロール血症（2014 年 7 月 23 日）、高尿酸血症（2014 年 7 月 23 日）、腺腫様甲状腺腫

既往歴 : うっ血性心不全、大腸がん、甲状腺がん、房室ブロック

併用薬 : 「胃腸炎」発現前日まで
併用制限薬
アルファカルシドール、キックリン
その他
フロセミド、ウブレチド、アダラート CR、ドキサゾシン、ヒルドイド、メインテート、フェキソフェナジン塩酸塩、クレストール、フェブリク、オルメテック、l-メントールレスタミン、ユリーフ、マグミット、ビオフェルミン R、ミルセラ
「胃腸炎」発現日から「皮下組織膿瘍」発現前日まで
併用制限薬
なし
その他
アトロピン硫酸塩、ゲンタシン、イソジン、モーラス、セパミット R、ソルデム 3AG、ソルデム 1、ブロチゾラム、ナゾネックス、ゾルピデム酒石酸塩、クラビット、アミティーザ、ソルデム 3A、ソルアセト F、ビオスリ

ー

経過	：	2015/10/27 KHK7580 1 mg 投与開始 2015/11/21 「胃腸炎」発現 2015/12/02 「胃腸炎」転帰確認（消失・回復） 2015/12/22 KHK7580 2 mg へ増量 2016/08/02 KHK7580 3 mg へ増量 2016/09/21 「皮下組織膿瘍」発現 2016/10/25 「皮下組織膿瘍」転帰確認（軽快）
重篤と判断した理由	：	いずれも治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされたため
重症度	：	胃腸炎：高度 皮下組織膿瘍：中等度
治験薬の処置	：	いずれも変更せず
対策としてとられた処置	：	胃腸炎：他剤使用、その他（補液） 皮下組織膿瘍：他剤使用
因果関係	：	いずれも関連なし
医師コメント（eCRF）	：	胃腸炎：感冒症状とともに胃腸炎が発症したため、上記の有害事象名とした。下痢発症前に、強く関連性が示唆される食物を摂取されており、症状もそれによる胃腸炎として矛盾しない。さらに、治験薬開始から一定期間が経過しているが、その間に同様の事象の発現がない。以上から急性胃腸炎との因果関係はないと考えられる。また、各種検査で、原因ウイルスの特定ができなかった為、「ウイルス性胃腸炎」から「急性胃腸炎」へ事象名を変更した。 皮下組織膿瘍：殿部の皮下組織の局所の膿瘍形成であり、治験薬との因果関係はないと考えられる。治験薬との因果関係なく、通常診療で経過観察可能であり、追跡不要であると判断する。

（10）被験者番号：11-05

有害事象名	：	狭心症（狭心症）、気管支炎（気管支炎）
性別	：	女性
年齢	：	62 歳（同意取得時）
原疾患	：	糖尿病性腎症
合併症	：	糖尿病、緑内障（2012 年 10 月 1 日～）、高尿酸血症（2013 年 7 月 26 日～）、脂質異常症（2008 年～）、腎性貧血（2013 年 7 月 16 日～）、高血圧症（2008 年～）、高リン血症（2013 年 6 月 28 日～）、高カリウム血症（2013 年 7 月 26 日～）、足爪白癬（2014 年 10 月 6 日～）、皮膚掻痒症（2011 年 12 月～）、脂肪肝（2012 年 4 月 13 日～）
既往歴	：	白内障（両眼）（2013 年 11 月）、糖尿病性網膜症（両眼）（2008 年両光凝固療法）、頸椎ヘルニア
併用薬	：	「気管支炎」発現前日まで 併用制限薬 アルファカルシドール、ホスレノール、沈降炭酸カルシウム その他 フロセミド、トリクロルメチアジド、ニフェジピン、ミケラン、ハイセチン P、カルデナリン、カルベジロール、アトルバスタチン、ノボラピッド、ネキシウム、ネスプ、トレシーバ、アテディオ 「気管支炎」発現日から「狭心症」発現前日まで 併用制限薬 なし その他 エリザス、カロナール、クエン酸第一鉄ナトリウム、メジコン、ケトプロ

フェン、カルボシステイン、ムコダイン、マズレニン、ムルキナ、ツロブテロール、ホクナリン、セフトリアキソンナトリウム、ヘパリン類似物質、クラリスロマイシン、クラリス、ラミシール、レバミピド、レボフロキサシン、メイアクト MS、オノン、モサプリドクエン酸塩、オーグメンチン、デュオトラバ、サリパラ、麦門冬湯エキス

経過 : 2015/11/12 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/10 KHK7580 2 mg へ増量
2016/02/27 「気管支炎」発現
2016/03/09 「気管支炎」転帰確認（消失・回復）
2016/05/12 KHK7580 1 mg へ減量
2016/06/14 KHK7580 休薬
2016/07/08 KHK7580 投与再開（1 mg）
2016/10/02 「狭心症」発現
2016/10/03 治験中止
2016/11/07 「狭心症」転帰確認（軽快）

重篤と判断した理由 : いずれも治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされたため

重症度 : 気管支炎：中等度
狭心症：高度

治験薬の処置 : 気管支炎：変更せず
狭心症：中止

対策としてとられた処置 : 気管支炎：他剤使用
狭心症：他剤使用、その他（CABG）

因果関係 : いずれも関連なし

医師コメント（eCRF） : 気管支炎：気管支炎を引き起こす原因が当薬剤が関与しているとは考えられない（投与期間に症状が回復したため）
狭心症：慢性腎不全で腹膜透析患者でありもともと冠動脈疾患のリスクが高いため因果関係なし

（11）被験者番号：11-10

有害事象名 : 熱中症（熱中症）、膵嚢胞（膵嚢胞の悪化）、誤嚥性肺炎（誤嚥性肺炎）

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 : 高血圧症（1987 年～）、高尿酸血症（2011 年 7 月 25 日～）、鉄欠乏性貧血（2011 年 7 月 25 日～）、膵嚢胞（2015 年 12 月 2 日～）、湿疹（2015 年 8 月 7 日～）、低カリウム血症（2012 年 3 月 19 日～）、不眠症（2012 年 3 月 22 日～）、腎性貧血（2011 年 7 月 25 日～）、皮膚掻痒症（2012 年 6 月 4 日～）、右腎萎縮／多発嚢胞（2016 年 1 月 6 日～）、十二指腸憩室（2016 年 1 月 6 日～）、胸部大動脈瘤（2016 年 1 月 6 日～）、肺野肉芽腫（2016 年 1 月 6 日～）

既往歴 : うっ血性心不全、左腎癌術後（2001 年）、急性膵炎術後（2003 年）、総胆管結石（2003 年胆嚢摘出術）、拡張型心筋症（2002 年）、左鼠径ヘルニア（2013 年手術）、両白内障手術（2013 年 10 月 1 日右眼／2013 年 10 月 8 日左眼）

併用薬 : 「膵嚢胞」発現前日まで
併用制限薬
アルファカルシドール、乳酸カルシウム水和物
その他
リドメックス、クエン酸第一鉄 Na、ケーサプライ、フロセミド、トリクロルメチアジド、ニフェジピン CR、ロヒプノール、パスタロン、カルデナリン、フェキソフェナジン塩酸塩、ネスプ、アジルバ、一硝酸イソソルビド、

硝酸イソソルビド、フランドル
「膵嚢胞」発現日から「誤嚥性肺炎」発現前日まで
併用制限薬
なし
その他
エリーテン、フェンタニル、セファゾリン Na、ピコスルファートナトリウム、ニカルジピン塩酸塩、オメプラゾール、アルチバ、プレセデックス
「誤嚥性肺炎」発現日から「熱中症」発現前日まで
併用制限薬
アルファロール、ホスレノール
その他
ブロムヘキシン塩酸塩、カロナール、フェジン、セレネース、ヘパリンカルシウム、塩化カリウム、KCL、グルコンサン K、亜鉛華、セパミット R、フルニトラゼパム、ヒューマリン R、ゾピクロン、フサン、ヴィーン D、リスパダール、ランソプラゾール、ゾシン、照射赤血球液、ジェニナック、ビオフェルミン R

経過 : 2015/12/02 KHK7580 1 mg 投与開始
2015/12/28 KHK7580 2 mg へ増量
2016/04/18 「膵嚢胞」発現
2016/04/22 KHK7580 休薬
2016/04/23 「誤嚥性肺炎」発現
2016/05/18 KHK7580 投与再開（2 mg）
2016/05/25 「膵嚢胞」転帰確認（消失・回復）
2016/06/13 「誤嚥性肺炎」転帰確認（消失・回復）
2016/06/15 KHK7580 3 mg へ増量
2016/07/24 「熱中症」発現
2016/07/25 治験中止
2016/08/08 「熱中症」転帰確認（軽快）

重篤と判断した理由 : いずれも治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされたため

重症度 : 膵嚢胞及び誤嚥性肺炎：いずれも中等度
熱中症：高度

治験薬の処置 : 膵嚢胞及び誤嚥性肺炎：いずれも休薬
熱中症：中止

対策としてとられた処置 : 膵嚢胞：他剤使用、その他（手術、HD）
誤嚥性肺炎：他剤使用、その他（気管挿管）
熱中症：他剤使用、その他（酸素吸入）

因果関係 : いずれも関連なし

医師コメント（eCRF） : 膵嚢胞：治験薬投与前に上膵嚢胞増大傾向にあり、治験薬との因果関係はないと判断した。
誤嚥性肺炎：誤嚥による肺炎
熱中症：気温、飲水不足に伴うもので因果関係なし

（12）被験者番号：11-11

有害事象名 : 腹膜炎（CAPD 腹膜炎）

性別 : 女性

年齢 : 66 歳（同意取得時）

原疾患 : その他（間質性腎炎）

合併症 : 高血圧症（2005.11.16～）、腎性貧血（2007.3.19～）、高脂血症（2009.6.17～）、左腎結石症（2005.5.18～）、肝のう胞（2010.1.13～）、高リン血症（2015.2.18～）、低カリウム血症（2013.6.21～）、再生不良性貧血（2006.6.23～）、両

変形性手関節症（2013.1.25～）、陳旧性網膜動脈分枝閉塞症（2013.2.5～）、便秘症（2008.11.30～）、不眠症（2009.6.17～）、逆流性食道炎（2015.3.5～）、ドライアイ（2013.9.24～）、眼精疲労（2015.2.20～）、機能性ディスペプシア（2014.12.15～）、皮膚掻痒症（2012. 8.1～）

既往歴 : 皮膚基底細胞癌（術後）（2015.11）

併用薬 : 併用制限薬
アルファロール、ホスレノール、沈降炭酸カルシウム
その他
メジコン、サンコバ、トラネキサム酸、リボトリール、アダラート CR、ロヒプノール、カルボシステイン、オイラックス H、ムコソルバン L、ティアバランス、プルゼニド、クラリスロマイシン、ニューロタン、ムコスタ、クラビット、プロマック D、リピトール、ネキシウム、タケキャブ、ミルセラ、カフコデ N、アコファイド

経過 : 2015/12/22 KHK7580 2 mg 投与開始
2016/01/20 KHK7580 3 mg へ増量
2016/02/17 KHK7580 4 mg へ増量
2016/03/16 KHK7580 5 mg へ増量
2016/07/25 有害事象発現
2016/08/11 転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由 : 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされたため

重症度 : 軽度

治験薬の処置 : 変更せず

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） : 被験者の手技によるもののため因果関係なし

（13）被験者番号：11-12

有害事象名 : 食道癌（食道癌）

性別 : 女性

年齢 : 50 歳（同意取得時）

原疾患 : 慢性糸球体腎炎

合併症 : 高血圧症（2008 年 12 月 22 日～）、腎性貧血（2008 年 12 月 22 日～）、高コレステロール血症（2014 年 1 月 27 日～）、高リン血症（2014 年 4 月 3 日～）、高カリウム血症（2009 年 4 月 7 日～）、アトピー性皮膚炎（幼少期より詳細不明）、子宮筋腫（2011 年 7 月 13 日～）、CAPD 出口部感染（2015 年 11 月 12 日～）

既往歴 : なし

併用薬 : 併用制限薬
アルファカルシドール、ホスレノール、沈降炭酸カルシウム
その他
フロセミド、ゲンタシン、ケイキサレート、ミノサイクリン、ネリゾナ、カルデナリン、ヘパリン類似物質、プロトピック、白色ワセリン、ゼチーア、オルメテック、ネスプ

経過 : 2015/12/17 KHK7580 2 mg 投与開始
2016/01/14 KHK7580 3 mg へ増量
2016/03/24 KHK7580 2 mg へ減量
2016/05/17 KHK7580 1 mg へ減量

2016/05/30　有害事象発現、KHK7580 投与中止
2016/05/31　治験中止
2016/06/13　転帰確認（未回復）

重篤と判断した理由 : 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされたため
重症度 : 高度
治験薬の処置 : 中止
対策としてとられた処置 : 他剤使用、その他（入院、補液）
因果関係 : 関連なし
医師コメント（eCRF） : 既存薬剤において消化管出血の報告はなくさらに食道の腫瘤様のものから出血しており短期間で腫瘤が増大すると考えられず因果関係はなしと思われる。回復に長期を要する疾患であり追跡調査を未回復で終了する。なお本事象は通常診療でフォローを継続する。

（14）被験者番号：13-01

有害事象名 : 腹膜炎（腹膜炎）
性別 : 男性
年齢 : 74 歳（同意取得時）
原疾患 : その他（2007 年珊瑚状腎結石のため、右腎摘出術施行により片腎。腎硬化症。）
合併症 : 高血圧症（2007 年～）、大腸ポリープ（2015.3.27）、上室性期外収縮（2007.11.15）アレルギー性鼻炎（2015.3.28）、腎性貧血（2015 年 2 月）、出口部感染（2015 年 12 月 2 日）、慢性便秘症（2015.7.8）、皮膚掻痒症（2015 年 4 月）
既往歴 : なし
併用薬 : 併用制限薬
リオナ、アルファカルシドール、カルタン
その他
ラシックス、ニフェジピン CR、ケフラール、カルデナリン、ドキサゾシン、フェキソフェナジン塩酸塩、アレグラ、アテレック、パリエット、オルメテック、アミティーザ、ミルセラ
経過 : 2015/12/02　KHK7580 1 mg 投与開始
2016/04/05　KHK7580 2 mg へ増量
2016/05/06　有害事象発現
2016/06/02　転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由 : 治療のために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
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） : 今回の腹膜炎は、患者の不適切な操作によると思われる細菌感染のため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

（15）被験者番号：14-01

有害事象名 : 腹膜炎（腹膜炎）
性別 : 男性
年齢 : 59 歳（同意取得時）

原疾患	：	慢性糸球体腎炎
合併症	：	高血圧症、高尿酸血症、糖尿病、高リン血症、腎性骨ジストロフィー（2014年5月7日～）、腎性貧血、胃ポリープ（2014年10月14日～）、胆のうポリープ（2014年5月12日～）、逆流性食道炎（2014年10月14日～）
既往歴	：	CAPD出口部感染（発現日2015年10月13日）（消失日2015年10月27日）、末梢性めまい症（発現日2015年9月24日）（消失日2015年9月25日）
併用薬	：	併用制限薬 アルファロール、乳酸カルシウム水和物、カルタン その他 ラシックス、パリエット、フェブリク、アイミクス、ミルセラ
経過	：	2015/11/10 KHK7580 1 mg投与開始 2016/03/12 有害事象発現 2016/04/12 KHK7580 2 mgへ増量 2016/06/10 KHK7580 1 mgへ減量 2016/07/06 転帰確認（消失・回復）
重篤と判断した理由	：	治療のために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
対策としてとられた処置	：	他剤使用、その他（透析条件の変更）
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	感染による偶発的な事象であるため、治験薬との因果関係はない

（16）被験者番号：15-03

有害事象名	：	鼻副鼻腔乳頭腫（右上顎洞乳頭腫の悪化）
性別	：	女性
年齢	：	67歳（同意取得時）
原疾患	：	腎硬化症
合併症	：	十二指腸腫瘍（2005～）、高血圧症（1999～）、高リン血症（2011～）、高コレステロール血症（2003～）、腎性貧血（2005～）、逆流性食道炎（2015～）、右上顎洞乳頭腫（2015.2～）
既往歴	：	急性胆のう炎2005年3月治癒（手術）、敗血症2014年10月治癒（薬剤）、腰椎椎間板ヘルニア2014年12月治癒（薬剤）、胆管炎2015年10月治癒（薬剤）、胆管拡張症2015年10月治癒（薬剤）、右上顎洞乳頭腫2014年8月治癒（手術）
併用薬	：	併用制限薬 アルファカルシドール、乳酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム その他 レスタミン、フロセミド、アダラートCR、ヒルドイド、ランソプラゾール、ミカルディス、ミルセラ
経過	：	2015/11/24 KHK7580 1 mg投与開始 2016/01/05 KHK7580 2 mgへ増量 2016/02/02 KHK7580休薬 2016/03/01 KHK7580投与再開（1 mg） 2016/05/11 有害事象発現 2016/06/07 KHK7580 2 mgへ増量 2016/06/15 転帰確認（消失・回復）

重篤と判断した理由	：	治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされたため
重症度	：	軽度
治験薬の処置	：	変更せず
対策としてとられた処置	：	他剤使用、その他（摘出術）
因果関係	：	関連なし
医師コメント（eCRF）	：	治験薬投与開始前より合併していた疾患であり、2014 年 6 月から発症と治癒を繰り返しており、治験薬投与後からの急激な腫瘍の増大もみとめられていないため。

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、治験薬投与を中止又は休薬したすべての事象を「他の重要な有害事象」と定義した。

他の重要な有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.12.3.2-4 に示した。

他の重要な有害事象は、39 名中 9 名（23.1%）に発現した。事象別では、「補正カルシウム減少」が 5 名（12.8%）、「血中カルシウム減少」が 2 名（5.1%）、「認知障害」及び「湿疹」が各 1 名（2.6%）に発現した。このうち、「補正カルシウム減少」（5 名、12.8%）、「血中カルシウム減少」（2 名、5.1%）、「湿疹」（1 名、2.6%）は副作用と判定された。

表 2.7.6.12.3.2-4 他の重要な有害事象及び副作用発現状況

[SOC]	TEAE KHK7580 N = 39		Drug-Related TEAE KHK7580 N = 39	
PT	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	9	(23.1)	8	(20.5)
[臨床検査]	7	(17.9)	7	(17.9)
補正カルシウム減少	5	(12.8)	5	(12.8)
血中カルシウム減少	2	(5.1)	2	(5.1)
[神経系障害]	1	(2.6)	0	
認知障害	1	(2.6)	0	
[皮膚および皮下組織障害]	1	(2.6)	1	(2.6)
湿疹	1	(2.6)	1	(2.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 19.0
Source: 5.3.5.2-2 Table 12.3.1.3-1

表 2.7.6.12.3.2-5 他の重要な有害事象及び副作用一覧

SID	Sex	Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day Dose	Relationship Severity Seriousness	Action taken (Dis.) Other action taken [Detail]	Outcome date Study Day Outcome
02-01	F	65	血中の Ca 低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2015-12-10 29 2 mg	RELATED MODERATE NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-01-07 57 RECOVERED/RESOLVED
03-01	M	73	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-01-05 71 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-02-02 99 RECOVERED/RESOLVED
			補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-06-21 239 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-07-05 253 RECOVERED/RESOLVED
03-02	M	77	認知機能悪化 (認知障害) [神経系障害]	2016-07-19 267 1 mg	NOT RELATED MODERATE NO	DRUG WITHDRAWN (Y) NONE	2016-09-13 323 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
03-03	F	74	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-01-05 57 1 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-01-19 71 RECOVERED/RESOLVED
			補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-08-02 267 1 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-08-16 281 RECOVERED/RESOLVED
03-05	M	57	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-06-21 225 5 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-07-02 236 RECOVERED/RESOLVED
10-01	F	72	Ca 濃度低下 (血中カルシウム減少) [臨床検査]	2016-09-15 295 1 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-09-29 309 RECOVERED/RESOLVED
12-02	M	67	全身湿疹 (湿疹) [皮膚および皮下組織障害]	2016-01-13 57 0 mg	POSSIBLY RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-03-09 113 RECOVERED/RESOLVED
15-02	F	57	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-02-16 99 1 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED NONE	2016-03-01 113 RECOVERED/RESOLVED
15-03	F	67	補正 Ca 低下 (補正カルシウム減少) [臨床検査]	2016-01-18 56 2 mg	RELATED MILD NO	DRUG INTERRUPTED OTHER DRUGS	2016-02-16 85 RECOVERED/RESOLVED

Coding dictionary: MedDRA version 19.0
Dose: Prescription just before adverse event.
Action taken (Dis.): Action taken with IP (Caused Trial Discontinuation).
Source: 5.3.5.2-2 Listing 14 3 2-3

6）臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査値について、Ca はベースラインでは基準範囲内であったが、KHK7580 投与開始後に基準範囲から低下した被験者が Week 2 に増加し、それ以降も同様であった。その他にも治験期間中に検査値が変動した被験者、KHK7580 投与開始後に基準範囲を逸脱した被験者が散見されたが、一定の傾向がある検査項目は認められなかった。臨床検査に関連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、「血中カルシウム減少」が 2 名に発現し、いずれも副作用と判定された。これらの事象を発現した被験者は、KHK7580 1 mg 投与時及び 2 mg 投与時が各 4 名、5 mg 投与時が 1 名であった（2 件発現した被験者 2 名を含む）。重症度は、1 名に発現した中等度の「血中カルシウム減少」を除いては軽度であった。いずれの事象も KHK7580 の休薬後に、他剤使用又は無処置で消失・回復した。

体重、バイタルサイン、12 誘導心電図について、臨床上問題となる変動は認められなかった。12 誘導心電図の QTcF について、最大値が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は 8 名（20.5%）、500 msec を超えた被験者は 1 名（2.6%）であった。また、QTcF の変化量の最大値

が 60 msec を超えた被験者は 1 名（2.6%）であった。QTcB については、最大値が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は 17 名（43.6%）、480 msec 超 500 msec 以下であった被験者は 8 名（20.5%）、500 msec を超えた被験者は 3 名（7.7%）であった。また、QTcB の変化量の最大値が 60 msec を超えた被験者は 3 名（7.7%）であった。体重、バイタルサイン、12 誘導心電図に関連するその他の重篤な有害事象として、「狭心症」が 2 名、「心筋虚血」が 1 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。また、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図に関連する副作用として「心筋虚血」、「洞性不整脈」、「上室性期外収縮」、「発熱」、「体重増加」が各 1 名に発現した。これらの事象はいずれも重症度が軽度であり、治験薬の用量は変更されなかった。「心筋虚血」及び「体重増加」が未回復であった以外は、無処置又は他剤使用で消失・回復又は軽快した。

2.7.6.12.4 結論

本治験は、PD 施行中の SHPT 患者を対象とした、KHK7580 を 1 日 1 回 32 週間投与及び 20 週間延長投与する多施設共同、非盲検、個体内用量調整試験とした。

有効性については、71.8%の被験者が、主要評価項目である「評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下」を達成した。安全性については、全体として大きな問題は認められなかった。

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