KRN23

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
%CI	% confidence interval（%信頼区間）
$1,25(OH)_2D$	1,25-dihydroxyvitamin D（1,25-ジヒドロキシビタミン D）
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D（25-ヒドロキシビタミン D）
6MWT	Six-Minute Walk Test（6 分間歩行テスト）
ADHR	Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomlacia（常染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症）
ARHR1	Autosomal recessive hypophosphatemic rickets/osteomalacia type 1（常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症 1）
ARHR2	Autosomal recessive hypophosphatemic rickets/osteomalacia type 2（常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症 2）
BALP	Bone-specific alkaline phosphatase
BPI	Brief Pain Inventory
BPI-Q3	Brief Pain Inventory Question 3：最も強い痛み
CSHS	Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome（皮膚骨低リン血症症候群）
CTx	Carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen（1 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド）
DMP1	Dentin matrix protein 1
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry
EMA	European Medicines Agency
E_{max}	Maximum effect（最大効果）
ENPP1	Ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1
ENS	Epidermal nevus syndrome（表皮母斑症候群）
ePPND	Enhanced pre and post natal development study（胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生）
FAM20C	Family with sequence similarity 20, member C
FAS	Full Analysis Set
FD	Fibrous dysplasia（線維性骨異型性）
FDA	Food and Drug Administration
FGF23	Fibroblast growth factor 23（線維芽細胞増殖因子 23）
FGFR	Fibroblast growth factor receptor（線維芽細胞増殖因子受容体）
FITC-KRN23	フルオレセインイソチオシアネート標識 KRN23
GNAS	Guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating gene
HHD	Hand held dynamometer（等尺性筋力測定）
HHRH	Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria（高カルシウム尿症を伴う遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症）
HRAS	Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
Hyp	Hypophosphatemia（低リン血症）
Ig	Immunoglobulin（免疫グロブリン）
IV	Intravenous（静脈内）
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
MAS	McCune-albright syndrome（McCune-Albright 症候群）
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
MLt	Mineralization lag time（骨石灰化遅延時間）
NRAS	Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog
OD	Osteoglophoric dysplasia（骨空洞性骨異形成症）
OS/BS	Osteoid surface/bone surface（類骨面）

略号	略していない用語
OV/BV	Osteoid volume/Bone volume（類骨量）
O.Th	Osteoid thickness（類骨幅）
P1NP	Procollagen type 1 N-propeptide（1 型プロコラーゲン N プロペプチド）
PHEX	Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）
PPK	Population pharmacokietics（母集団薬物動態）
PRO	Patients reported ourtcome（患者報告アウトカム）
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
PTHR	Parathyroid hormone receptor（副甲状腺ホルモン受容体）
Q2W	Once every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q4W	Once every 4 weeks（4 週に 1 回）
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change
RSS	Rickets Severity Score
STS	Sit-to-stand（test）（椅子立ち上がり（テスト））
SC	Subcutaneous（皮下）
TIO	Tumor induced osteomalacia（腫瘍性骨軟化症）
TmP/GFR	Ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate（腎近位尿細管リン再吸収閾値）
WAL	Weighted arm lift（test）（荷重腕上げ（テスト））
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
WT	Wild type（野生型）
XLH	X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia（X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症）

用語の定義

用語	定義
ALP	Alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血清中薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	投与後 t 時間までの血清中薬物濃度－時間曲線下面積
C_{min}	血清中濃度のトラフ値
C_{max}	最高血清中薬物濃度
eGFR	推算糸球体濾過量
F	バイオアベイラビリティ
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
HLT	MedDRA の高位語
ICH	医薬品規制調和国際会議
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
PT	MedDRA の基本語
QOL	Quality of life（生活の質）
QTc 間隔	心拍数で補正した QT 間隔
SF-36	36 item short form health survey
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	MedDRA の器官別大分類
$t_{1/2}$	血清中消失半減期
t_{max}	最高血清中薬物濃度到達時間
TRP	尿細管リン再吸収率

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.5 臨床に関する概括評価 9
1 製品開発の根拠 9
1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景 9
1.1.1 目標適応症の臨床的特性、既存治療における問題点 9
1.1.1.1 線維芽細胞増殖因子 23（FGF23）関連低リン血症性くる病・骨軟化症の臨床特性 9
1.1.1.2 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の病態 10
1.1.1.3 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療 12
1.1.2 申請医薬品の薬理学的特性 13
1.2 臨床開発計画 14
1.2.1 欧米開発の経緯 14
1.2.2 国内臨床開発の経緯 14
1.3 GCP 遵守に関する記述 22
2 生物薬剤学に関する概括評価 23
2.1 臨床試験に使用した製剤（2.7.1-1.1） 23
2.2 バイオアベイラビリティ（2.7.1-2.1） 23
2.3 異なる濃度の製剤間の薬物動態の比較（2.7.2-3.4） 23
3 臨床薬理に関する概括評価 24
3.1 薬物動態学的及び薬力学的特性 24
3.1.1 成人 XLH 患者における薬物動態及び薬力学 24
3.1.1.1 単回投与試験（KRN23-001 試験、5.3.4.2-1） 24
3.1.1.1.1 薬物動態 24
3.1.1.1.2 薬力学 24
3.1.1.2 反復投与試験（UX023-CL303、5.3.5.1-2） 25
3.1.1.2.1 薬物動態 25
3.1.1.2.2 薬力学 26
3.1.2 小児 XLH 患者における薬物動態及び薬力学（KRN23-003 試験、5.3.5.2-7） 27
3.1.2.1 薬物動態 27
3.1.2.2 薬力学 28
3.1.3 TIO 又は ENS 患者における薬物動態及び薬力学（KRN23-002 試験、5.3.5.2-8） 29
3.1.3.1 薬物動態 29
3.1.3.2 薬力学 30
3.2 薬物動態及び薬力学に関する国内外の類似性 31
3.2.1 成人 XLH 患者における比較（2.7.2-3.2.1） 31
3.2.2 小児 XLH 患者における比較（2.7.2-3.2.2） 31

3.3 母集団薬物動態解析（2.7.2-3.3.1、2.7.2-3.3.3） 32
3.4 薬物動態／薬力学解析（2.7.2-3.3.1.2） 32
3.5 青少年 XLH 患者の薬物動態／薬力学シミュレーション（2.7.2-3.3.2） 32
3.6 免疫原性 33
3.7 QT／QTc 間隔に対する影響 33
4 有効性の概括評価 34
4.1 有効性評価計画 34
4.1.1 有効性評価項目 34
4.1.1.1 成人 XLH 患者に対する有効性評価 34
4.1.1.2 小児 XLH 患者に対する有効性評価 35
4.1.1.3 TIO 患者に対する有効性評価 36
4.1.2 有効性の解析 37
4.2 海外臨床データの外挿 37
4.3 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性 38
4.3.1 成人 XLH 患者 38
4.3.1.1 第 III 相臨床試験（2.7.3-3.1.1） 38
4.3.1.1.1 被験者の内訳 38
4.3.1.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 39
4.3.2 小児 XLH 患者 39
4.3.2.1 第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験（2.7.3-3.1.2） 39
4.3.2.1.1 被験者の内訳 39
4.3.2.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 40
4.3.3 TIO 患者（2.7.3-3.1.3） 40
4.3.3.1 被験者の内訳 40
4.3.3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 41
4.4 有効性評価結果 41
4.4.1 成人 XLH 患者 41
4.4.1.1 リン恒常性 41
4.4.1.1.1 各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合 41
4.4.1.1.2 血清リン濃度 42
4.4.1.1.3 TmP/GFR 43
4.4.1.1.4 血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度 43
4.4.1.2 骨の評価 44
4.4.1.2.1 骨生検による OV/BV のベースラインからの変化率 44
4.4.1.2.2 骨軟化症に関連した組織形態的指標（O.Th、OS/BS、MLt）のベースラインのからの変化率 45
4.4.1.2.3 骨代謝マーカー 45
4.4.1.2.4 骨折／偽骨折の変化 46
4.4.1.3 PRO 及び運動機能 47
4.4.1.3.1 BPI スコア 47

4.4.1.3.2 WOMAC の身体機能スコア及び WOMAC のこわばりスコア 47
4.4.1.3.3 6MWT 47
4.4.2 小児 XLH 患者 48
4.4.2.1 くる病及び成長の評価 48
4.4.2.1.1 RGI-C スコア 48
4.4.2.1.2 RSS スコア 49
4.4.2.1.3 成長 50
4.4.2.2 リン恒常性 51
4.4.2.2.1 血清リン濃度 51
4.4.2.2.2 TmP/GFR 52
4.4.2.2.3 血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度 53
4.4.2.3 PRO 及び運動機能 54
4.4.2.3.1 PROMIS（疼痛関連障害、身体機能／運動能、疲労）スコア 54
4.4.2.3.2 6MWT 55
4.4.3 TIO 患者 55
4.4.3.1 リン恒常性 55
4.4.3.1.1 血清リン濃度 55
4.4.3.1.2 TmP/GFR 56
4.4.3.1.3 血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度 56
4.4.3.2 骨の評価 56
4.4.3.2.1 組織形態的指標（O.Th、OS/BS、OV/BV、MLt） 56
4.4.3.2.2 骨代謝マーカー 56
4.4.3.2.3 ^{99m}Tc 標識骨スキャン 56
4.4.3.2.4 X 線検査 56
4.4.3.3 PRO 及び運動機能 57
4.4.3.3.1 BPI 57
4.4.3.3.2 SF-36（痛み、身体機能） 57
4.4.3.3.3 6MWT 57
4.4.4 部分集団における結果の比較 57
4.4.4.1 全体集団 57
4.4.4.1.1 成人 XLH 患者 57
4.4.4.1.2 小児 XLH 患者 58
4.4.4.2 日本人被験者集団 58
4.4.4.2.1 成人 XLH 患者 58
4.4.4.2.2 全体集団と日本人被験者の結果の一貫性 60
4.4.4.2.3 小児 XLH 患者 61
4.4.4.2.4 全体集団と日本人被験者の結果の一貫性 63
4.5 用法及び用量の設定（2.7.3-4） 63
4.5.1 XLH 及び TIO 患者 64
4.5.1.1 成人 XLH 患者 64
4.5.1.1.1 第 III 相臨床試験の用量選択 64
4.5.1.1.2 第 III 相臨床試験における有効性 64

4.5.1.2 小児 XLH 患者 65
4.5.1.3 TIO 患者 67
4.5.2 XLH 及び TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症 68
4.5.3 13～17 歳の青少年 XLH 患者 69
4.6 承認時の用法・用量に関する設定根拠 70
4.7 効果の持続、耐薬性（2.7.3-5） 70
4.7.1 成人 XLH 患者 70
4.7.2 小児 XLH 患者 71
4.7.3 TIO 患者 72

5 安全性の概括評価 74
5.1 安全性評価の計画 74
5.1.1 安全性評価対象を用いた臨床試験の概略（2.7.4-1.1.1） 74
5.1.2 安全性の評価方法 75
5.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報（2.6.2-4 及び 2.6.6） 77
5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度 79
5.3.1 主な組入れ基準 79
5.3.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 79
5.3.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 81
5.3.1.3 TIO 患者を対象とした試験 82
5.3.2 曝露の状況（2.7.4-1.2.2） 83
5.3.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 83
5.3.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 83
5.3.2.3 TIO 患者を対象とした試験 83
5.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4-1.3） 83
5.3.3.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 83
5.3.3.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 84
5.3.3.3 TIO 患者を対象とした試験 84
5.4 有害事象 85
5.4.1 比較的よく見られる有害事象及び副作用（2.7.4-2.1.1） 85
5.4.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 85
5.4.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 86
5.4.1.3 TIO 患者を対象とした試験 87
5.4.2 死亡に至った有害事象（2.7.4-2.1.2） 87
5.4.3 その他の重篤な有害事象（2.7.4-2.1.3） 87
5.4.3.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 87
5.4.3.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 88
5.4.3.3 TIO 患者を対象とした試験 88
5.4.4 その他の重要な有害事象（2.7.4-2.1.4） 88
5.4.4.1 成人 XLH 患者を対象とした試験 88
5.4.4.2 小児 XLH 患者を対象とした試験 88
5.4.4.3 TIO 患者を対象とした試験 88

5.4.5 有害事象の部分集団解析（2.7.4-2.1.1.2.3） 88
5.4.6 リスク評価 92
5.5 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性 95
5.5.1 成人 XLH 患者を対象とした試験（2.7.4-2.1.1.2.2.1） 95
5.5.2 小児 XLH 患者を対象とした試験（2.7.4-2.1.1.2.2.2） 95
5.5.3 TIO 患者を対象とした試験（2.7.4-2.1.1.2.2.3） 96
5.5.4 長期投与時の安全性 96
5.6 有害事象の予防、軽減及び管理方法 96
5.7 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象 96
5.7.1 過量投与（2.7.4-5.5） 96
5.7.2 薬物乱用（2.7.4-5.6） 96
5.7.3 離脱症状及び反跳現象（2.7.4-5.7） 96
6 ベネフィットとリスクに関する結論 98
6.1 治療の背景 98
6.1.1 疾患又は症状 98
6.1.2 現行の治療 98
6.2 ベネフィット 98
6.2.1 成人 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者 98
6.2.2 小児 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者 99
6.2.3 TIO 患者 100
6.2.4 ベネフィットのまとめ 101
6.3 リスク 101
6.4 ベネフィット・リスク評価 103
7 参考文献 106

2.5 臨床に関する概括評価

1 製品開発の根拠

1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景

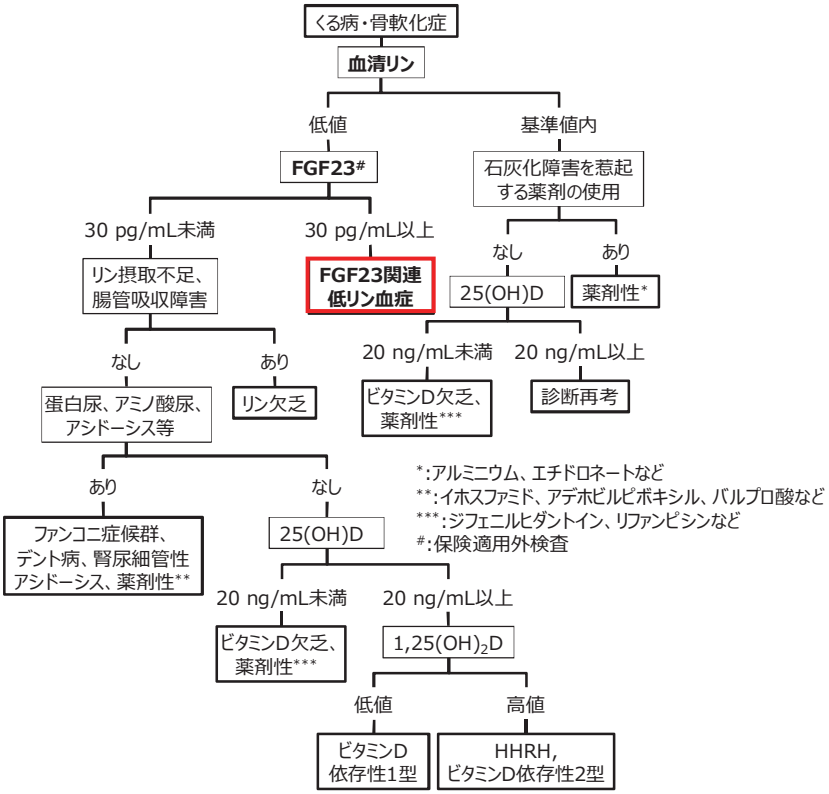
1.1.1 目標適応症の臨床的特性、既存治療における問題点

1.1.1.1 線維芽細胞増殖因子 23（FGF23）関連低リン血症性くる病・骨軟化症の臨床特性

骨の成長及び石灰化には、ヒドロキシアパタイトの主要構成成分であるカルシウムとリンが必須である。これらのいずれかが不足すると、骨及び軟骨の石灰化障害により類骨が増加し、骨強度が低下する。類骨の増加に伴って、成長軟骨帯閉鎖以前であればくる病を、成長軟骨帯閉鎖以降であれば骨軟化症を発症する（道上, 2009）。くる病・骨軟化症のうち、血中の FGF23 が過剰となることで血清リン濃度が低下し、発症するものが、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症と定義されている。本疾患の診断は、日本内分泌学会、日本骨代謝学会及び厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　ホルモン受容機構異常に関する調査研究班が共同で作成した「くる病・骨軟化症の診断マニュアル」の鑑別フローチャートに沿って実施され、低リン血症を呈し、血中 FGF23 濃度が 30 pg/mL 以上を FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症と鑑別する（Figure 1.1.1.1-1、診断マニュアル, 2015）。

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、希少疾患である。日本国内の患者数は、日本小児内分泌学会（Fujiwara et al, 2013）及びホルモン受容機構異常に関する調査研究班（Endo et al, 2015）の調査により、報告されている。日本小児内分泌学会は、2009 年 11 月～2010 年 5 月の期間に、68 施設を対象として、持続性低リン血症の患者数の調査を行った（Fujiwara et al, 2013）。その結果、28 施設より「患者あり」との回答が得られ、その患者数は 135 名であった。このうち、遺伝性低リン血症性疾患が多数（126 名（93%））であった。また、ホルモン受容機構異常に関する研究班は、2010 年に 2895 施設を対象に、FGF23 関連低リン血症性疾患の患者数の調査を行った（Endo et al, 2015）。その結果、95 施設より「患者あり」との回答が得られた。その患者数は 2005 年～2009 年の 5 年間で 311 名であり、2009 年の 1 年間に新たに報告された患者数は 63 名であった。この結果に基づく年間発症患者数の推定値は、117 名（95%信頼区間（95%CI）: 75 名, 160 名）であった（Endo et al, 2015）。いずれの調査結果からも、患者数が少ないことが示されている。更に、ホルモン受容機構異常に関する研究班が実施した疾患の病因に関する二次調査から、回答が得られた 84 名の患者のうち、遺伝性低リン血症性疾患が 41 名、腫瘍性骨軟化症（TIO）が 35 名であった。遺伝性低リン血症性疾患と報告された患者のうち、36 名が X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症（XLH）であり、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の大部分は XLH 及び TIO であることが確認された（Endo et al, 2015）。なお、海外において、XLH の年間の発症率は 20000 人に 1 人と報告されており（Carpenter, 1997）、ホルモン受容機構異常に関する研究班の患者数調査より推定された日本国内の年間の発症率は、海外の調査結果と同様と考えられた。

Figure 1.1.1.1-1　くる病・骨軟化症病因鑑別フローチャート



Source: 診断マニュアル, 2015より一部改変
HHRH=高カルシウム尿症を伴う遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症

1.1.1.2　FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の病態

FGF23 は、Klotho 及び線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）との結合を介して、体内のリン恒常性の維持に重要な働きを担うホルモンである。FGF23 の主な作用は 2 つ挙げられる。1 つは、腎近位尿細管での 2a 型及び 2c 型ナトリウム／リン共輸送担体の発現低下によるリン再吸収の抑制である。もう 1 つは、1,25-水酸化ビタミン D（1,25$(OH)_2$D）の産生を担う 1α-水酸化酵素の発現低下等による 1,25$(OH)_2$D 濃度の低下を介した腸管からのリン吸収抑制である。腎でのリン再吸収抑制による尿中へのリンの喪失及び腸管からのリン吸収抑制によって、FGF23 は生体内での血清リン濃度を低下させる作用を示す（Razzaque and Lanske, 2007; Fukumoto, 2008; Yamazaki et al, 2008; Shimada et al, 2004）。

FGF23 の過剰産生を伴うくる病・骨軟化症である FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、FGF23 過剰産生の原因が異なる複数の疾患から構成される（Table 1.1.1.2-1）。生殖細胞又は体細胞の遺伝子変異が原因とされる先天性の疾患としては、phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome（*PHEX*）遺伝子変異による XLH、*FGF23* 遺伝子変異による常染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症（ADHR）、dentin matrix protein 1（*DMP1*）遺伝子変異による常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症 1（ARHR1）、ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1（*ENPP1*）遺伝子変異による常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症 2（ARHR2）等が挙げられる。また、後天性疾患としては主に間葉系腫瘍が原因となる TIO が挙げられる。

Table 1.1.1.2-1　FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の病因

分類	疾患名（略語）	原因遺伝子／その他病因
生殖細胞変異	X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症（XLH）	*PHEX*
	常染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症（ADHR）	*FGF23*
	常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症 1、2（ARHR1、2）	*DMP1*、*ENPP1*
	Raine 症候群	*FAM20C*
	Jansen 型骨幹端軟骨異形成症	*PTHR1*
	骨空洞性骨異形成症（OD）	*FGFR1*
体細胞変異	McCune-Albright 症候群（MAS）／繊維性骨異型性（FD）	*GNAS*
	皮膚骨低リン血症症候群（CSHS）／表皮母斑症候群（ENS）	*HRAS*、*NRAS*、*KRAS*
後天性疾患	腫瘍性骨軟化症（TIO）	腫瘍での FGF23 過剰産生
	含糖酸化鉄、ポリマルトース鉄投与	鉄剤投与

Source: 古家 et al, 2017, Fukumoto, 2018より一部改変
PHEX=phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome, FGF23=Fibroblast growth factor 23, DMP1=Dentin matrix protein 1, ENPP1=ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1, FAM20C=Family with sequence similarity 20, member C, PTHR=Parathyroid hormone receptor, FGFR=Fibroblast growth factor receptor, GNAS=Guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating gene, HRAS=Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog, NRAS=Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS=Kirsten rat sarcoma viral ocogene homolog.

上記のとおり、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は複数の疾患からなり、かつ FGF23 産生が過剰となる原因は様々である。しかし、その臨床上の特徴は共通している（Huang et al, 2013; Goldsweig and Carpenter, 2015; 診断マニュアル, 2015）。生化学的所見としては、いずれも血清 FGF23 濃度が高値であり、その結果、腎近位尿細管でのリン再吸収能の指標となる腎近位尿細管リン再吸収閾値（TmP/GFR）は低下する。また、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は基準範囲よりも低値を示す場合がある。これによって、血清リン濃度の低下が惹起されるが、一方で、血清カルシウム濃度や血清副甲状腺ホルモン（PTH）濃度等はおおむね基準範囲内である（Table 1.1.1.2-2）。これらの生化学的所見は、その他のくる病・骨軟化症と比較したときにも特徴的な変化となる（Table 1.1.1.2-3)。

Table 1.1.1.2-2　主な FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の生化学的所見

疾患名	血清カルシウム	尿中カルシウム	血清 PTH	ALP	血清リン	TmP/GFR	$1,25(OH)_2D$
XLH	N	↓	N, ↑	↑	↓	↓	N, ↓
ADHR	N	↓	N	↑	↓	↓	N, ↓
ARHR1	N	↓	N, ↑	↑	↓	↓	N, ↓
ARHR2	N	↓	N	↑	↓	↓	↓
Raine 症候群	N	?	N, ↑	↑	↓	↓	N, ↓
OD	N	N	N	↑	↓	↓	N, ↓
MAS/FD	N	N	N, ↑	N	N, ↓	N, ↓	N, ↓
ENS	N	N, ↓	N, ↑	↑	N, ↓	N, ↓	N, ↓
TIO	N	N, ↓	N, ↑, ↓	↑	↓	↓	↓

N 基準範囲内, ↑ 増加, ↓ 低下, ? 不明
PTH Parathyroid hormone, ALP Alkaline phosphatase, TmP/GFR Ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate
Source: Goldsweig and Carpenter, 2015より一部改変

Table 1.1.1.2-3　くる病・骨軟化症の生化学所見

疾患名	血清カルシウム	血清リン	TmP/GFR	BAP	1,25(OH)$_2$D	25(OH)D	FGF23
FGF23 関連低リン血症	↓→	↓	↓	↑	↓→	→	↑
リン欠乏	→	↓	↑	↑	→↑	→	↓→
ファンコニ症候群	→	↓	↓	↑	↓→	→	↓→
ビタミン D 依存症 I 型	↓	↓	↓	↑	↓	→	↓→
ビタミン D 依存症 II 型	↓	↓	↓	↑	↑	→	↓→
HHRH	→	↓	↓	↑	↑	→	↓→
ビタミン D 欠乏	↓→	↓→	↓→	↑	→↑↓	↓	↓→
石灰化を阻害する薬剤	→	→	→	↑	→	→	→

→変化なし, ↑増加, ↓低下
BAP=Bone alkaline phosphatase, HHRH=hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria
Source 診断マニュアル, 2015より一部改変

血中の過剰な FGF23 が引き起こす血清リン濃度の低下は、骨の石灰化異常の原因となり、くる病・骨軟化症で認められる様々な臨床所見を引き起こす。小児期では、成長板での石灰化障害により、O 脚、X 脚等の長骨の弯脚や成長障害が認められる。また、これら骨形成の障害に伴い、歩行開始時期の遅れや歩行障害が認められる。成長板が閉鎖した成人期では、骨痛、骨折及び偽骨折が認められる。また、傍脊椎線腱付着部症や脊椎靭帯骨化症を含む腱付着部症が合併し、脊椎圧迫症状や疼痛につながる。更に、関節痛や筋力低下等も臨床所見として認められる（Linglart et al, 2014; Carpenter et al, 2011）。

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症のなかで、TIO は、他の遺伝子変異を伴う疾患と比べて、血清中 FGF23 濃度が高値を示す。ホルモン受容機構異常に関する研究班が行った全国調査の結果から、TIO 患者 35 名の血清中 FGF23 濃度の平均値（最小値, 最大値、以下同様）は、1304.1 pg/mL（44.0, 18286.4 pg/mL）であり、遺伝性 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者 41 名の血清中 FGF23 濃度の平均値 325.2 pg/mL（40.3, 4540.0 pg/mL）よりも高値であった（Endo et al, 2015）。TIO 患者は、遺伝子変異が原因となる FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者に比べて、骨病変が重症化する傾向がある。すなわち、骨軟化症に起因する筋力低下、骨痛が生じ、最終的には長骨、椎骨、肋骨の骨折に至ることがある（Dadoniene et al, 2016）。これらの骨病変の重症化には、FGF23 濃度が高値であることが関係している可能性がある。

以上のように、くる病・骨軟化症の進行は、運動機能を制限し、活動範囲に影響を与えることから患者の QOL にも大きな影響を及ぼす重篤な疾患とされている。

1.1.1.3　FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療は、腫瘍が FGF23 を過剰産生する TIO 患者では腫瘍の外科的切除が第一選択となる。一方で、外科的手術が適応とならない TIO 患者や、遺伝子変異による先天性疾患の患者に対しては、尿中に失われるリンを補充するために、経口のリン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤による対症療法が実施される（原田 and 難波, 2016; Huang et al, 2013）。

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療目標は、成長に伴って変化する。小児患者の治療目標は骨変形と成人身長の改善であり、診断時から成長終了まで継続した活性型ビタミン D 製剤とリン酸製剤の経口投与を行う（原田 and 難波, 2016）。活性型ビタミン D 製剤として、アルファカルシドール 0.05～0.10 μg/kg/day を 1 日 1 回又はカルシトリオール 0.025～

0.05 μg/kg/day を 1 日 2～3 回に分けて投与する。リン酸製剤は、リンとして 20～40 mg/kg/day を 1 日 3～5 回に分けて投与する（原田 and 難波, 2016）。これらは患者の状態を見ながら調整する必要がある。成人身長の改善のためには、低年齢での治療開始が好ましいとされ、更に成長の終了を確認するまでは小児期の治療を継続することが必要である。成長の終了の目安は、骨年齢として男性が約 17 歳とされ、女性が約 15 歳とされていることから（佐藤, 2008）、この骨年齢に達するまでは小児期と同じ治療を行う。一方、成人患者の治療目標は、疼痛の緩和、骨軟化症の改善、骨折の治癒又は手術後の回復であり、小児と同様に、活性型ビタミン D とリン酸製剤の投与を行う（原田 and 難波, 2016）。一般的な薬物治療は、活性型ビタミン D 製剤として、アルファカルシドール 1.0～1.5 μg/day を 1 日 1 回で投与を開始する。1 週間後にリン酸製剤を、リンとして、250 mg/day で開始し、段階的に 750～1000 mg/day まで増量し、1 日 3～4 回に分けて投与する（原田 and 難波, 2016）。

しかし、現行治療では、血清リン濃度及び血清カルシウム濃度が大きく変動するため、二次性又は三次性副甲状腺機能亢進症や腎臓の石灰化等の副作用が発現する可能性がある（原田 and 難波, 2016）。これらの副作用が原因で、血清リン濃度を基準範囲内に維持するのに必要なリン酸製剤を処方することは困難であり、海外 XLH 治療ガイドでは、血清リン濃度の正常化は治療目標とすべきではないとされている（Carpenter et al, 2011）。また現行治療では、腎臓からのリン過剰排泄は改善されず、摂取されたリンは速やかに尿中に排泄されるため、経口リン酸製剤は可能な限り頻回に服用することが望ましいとされる。しかし、服薬コンプライアンスが不良となることが多く、その効果は限定的である（原田 and 難波, 2016）。実際、小児患者では、成長とともに骨変形やくる病所見がしばしば悪化する。更に、成長の改善は認められるものの、成人身長は、標準的な身長の−1.7～−1.9SD の範囲にとどまるとの報告もある（Beck-Nielsen et al, 2010; Miyamoto et al, 2000）。また、成人に対しては、多くの患者で認められる腱付着部症の予防は、現行治療ではできないとされている（Connor et al, 2015）。このため、運動機能障害や QOL の低下に対しては、十分な改善が認められない。

以上より、副甲状腺機能亢進症や腎臓の石灰化を発現せず、血清リン濃度を安定的に基準域内で維持し、骨の石灰化異常に伴う成長障害、運動機能障害及び QOL の低下を改善することが可能な新たな薬剤の開発が望まれている。

1.1.2 申請医薬品の薬理学的特性

KRN23（一般名：ブロスマブ（遺伝子組換え））は、協和キリン社により創製された FGF23 を標的とするヒト型免疫グロブリン（Ig）G1 モノクローナル抗体である。KRN23 は FGF23 に結合し、FGF23/Klotho/FGFR 複合体形成による細胞内シグナル伝達を阻害する。この作用に基づいて、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者で認められる過剰な FGF23 の作用を中和することで、腎臓でのリン再吸収を正常化する。また、1α-水酸化酵素活性を回復させることから、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度が上昇し、その結果腸管からのリン吸収が改善することが期待される。これらの作用により、低リン血症の改善が期待される。

KRN23 は、低リン血症の原因となる血中の過剰な FGF23 の作用を中和することから、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対する根本的な治療薬となりうる。また、KRN23 は抗体であり、体内に長期間とどまることから FGF23 の中和作用が持続することが期待される。このため、血清リン濃度及び血清カルシウム濃度を急激に変化させることなく、血清リン濃度を安定して回復させることができる。したがって、血清リン濃度を基準範囲内に維持することで、骨の石灰化障害、成長障害、運動機能、QOL の改善に寄与することが期待される。また、現行

治療の課題である、二次性又は三次性副甲状腺機能亢進症や腎臓の石灰化等の事象を回避することが期待される。

1.2 臨床開発計画

KRN23 の開発は、国内での患者数が非常に少ないことから、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の中でも比較的患者数の多い XLH を代表疾患として、米国で臨床試験を開始した。また、TIO 患者を対象とした臨床試験もあわせて実施した。なお、XLH 及び TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者は、XLH に比べて極めて患者数が少ないため、これらの患者を対象とした臨床試験を実施することは困難であると判断し、実施しなかった。

1.2.1 欧米開発の経緯

20[redacted]年に米国で成人 XLH 患者を対象とした第 I 相単回投与試験（KRN23-US-02 試験）を開始した。その後第 I/II 相反復投与試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）を実施し、KRN23 投与により血清リン濃度が長期間基準範囲内に維持されることが確認され、あわせて長期投与時の安全性も確認された。20[redacted]年[redacted]月に Ultragenyx Pharmaceutical Inc.（Ultragenyx 社）と欧米での開発・販売に関する契約を締結し、以降欧米での臨床開発は Ultragenyx 社と共同で進められた。20[redacted]年には、Food and Drug Administration（FDA）及び Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency（MHRA）との相談を実施したうえで、5～12 歳の小児 XLH 患者を対象とした第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験）を開始した。20[redacted]年 2 月に FDA との Type C meeting を実施後、第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験）をプラセボ対照二重盲検比較試験として実施し、更に骨生検により骨軟化症の改善を評価する単群非盲検試験（UX023-CL304 試験）を実施した。また、20[redacted]年[redacted]月に小児 XLH 患者を対象とした第 III 相臨床試験計画について FDA と End of Phase 2 meeting を実施し、その後、主要評価項目をくる病所見の画像評価とした、非盲検現行治療比較試験（UX023-CL301 試験）を実施した。更に、1～4 歳の小児 XLH 患者を対象とした第 II 相臨床試験（UX023-CL205 試験）、及び初期に実施した臨床試験（KRN23-US-02 試験、KRN23-INT-001 試験、KRN23-INT-002 試験）に参加した被験者に対し KRN23 を継続投与する第 II 相臨床試験（UX023-CL203 試験）を実施した。一方、TIO 及び ENS 患者を対象とした臨床試験については、20[redacted]年[redacted]月に米国で第 II 相臨床試験（UX023T-CL201 試験）を開始した。

KRN23 の承認申請に関する FDA 及び European Medicines Agency（EMA）との相談の結果、[redacted]との見解を得た。このことから、2016 年 11 月に EMA に対し販売承認申請を行い、2018 年 2 月 19 日付で、X 線画像で骨疾患を認める 1 歳以上の小児及び成長期にある青年期の XLH 患者の治療薬として、条件付き販売承認を取得している。また、2017 年 8 月に FDA に対し新薬承認申請を行い、2018 年 4 月 17 日付で、成人及び 1 歳以上の小児 XLH 患者の治療薬として、承認を取得している。

1.2.2 国内臨床開発の経緯

国内開発は、成人 XLH 患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）により、持続的な血清リン濃度の上昇が認められたことから、20[redacted]年より臨床試験を開始した。日本人の XLH 患者数が少ないことから、同じ東アジアに属し、治療法

等の医療環境が近い韓国の成人 XLH 患者も含めて、欧米人との民族差を確認することを目的とした、単回投与試験（KRN23-001 試験）を開始した。その後、小児 XLH 患者を対象とした臨床試験を日本で実施するにあたり、2015 年 1 月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品第 II 相臨床試験終了後相談（#P3470）を実施した（1.13.2）。この中で、「[redacted] かつ海外臨床試験の結果、成人 XLH 患者と小児 XLH 患者との間で安全性及び忍容性に大きな差がないと判断される場合には日本人小児 XLH 患者を対象とした臨床試験を開始することは受け入れ可能と考える」との見解が示された。更に、[redacted]との見解も示された。これらの見解を受けて [redacted]、また、海外第 II 相臨床試験の結果より、成人 XLH 患者と小児 XLH 患者の間に顕著な差がなく、小児 XLH 患者に対する安全性の懸念がなかったことから、小児 XLH 患者を対象とする第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）に、日本及び韓国の XLH 患者を組み入れることとした。あわせて、成人 XLH 患者を対象とした第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）に対しても、日本及び韓国の XLH 患者を組み入れることとした。

20[redacted] 年より日本及び韓国の TIO 又は ENS 患者を対象とした第 II 相臨床試験（KRN23-002 試験）を開始した。また、20[redacted] 年より、UX023-CL301 試験の対象とならなかった患者を含めた日本人小児 XLH 患者の有効性及び安全性を検討する第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）を開始した。更に、第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験、UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験）に参加した日本及び韓国の XLH 患者を対象に、KRN23 を継続投与する臨床試験（KRN23-004 試験）を実施している。KRN23-002 試験、KRN23-003 試験、KRN23-004 試験では、患者本人又は家族による KRN23 の投与（自己投与）も実施した。

その後、欧米では小児 XLH 患者を対象とした[redacted]及び成人 XLH 患者を対象とした[redacted]の結果に基づいて承認申請することが認められた（1.2.1）。この状況を踏まえ、更に TIO 患者を対象とした臨床試験（KRN23-002 試験）成績を含めた FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症を対象疾患とした早期の承認申請の可能性について、PMDA と医薬品申請前相談（#P[redacted]）を実施した（1.13.2）。この中で、成人 XLH 患者に対する評価については、[redacted]の結果に基づいて評価することは受け入れ可能との見解が示された。一方、小児 XLH 患者に対する評価では、[redacted]を含めて承認申請する必要があるとの見解が示された。更に、[redacted]について、説明が必要との見解が示された。

これらの点について再度検討し、KRN23-003 試験及び UX023-CL301 試験の主要な有効性評価の結果が得られたことから、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。本承認申請に添付した試験の一覧をTable 1.2.2-1に示した。

Table 1.2.2-1　国内承認申請に用いた臨床試験の一覧

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量（計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
KRN23-001 第 I 相 日本、韓国	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	非盲検 単回投与 用量漸増	成人 XLH 患者（18 歳以上）	KRN23：0.3、0.6、1.0 mg/kg を単回皮下（SC）投与	18 名	単回	完了 完全な報告書	評価 5.3.4.2-1
KRN23-US-02 第 I 相 米国	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 単回投与 用量漸増	成人 XLH 患者（18 歳以上）	プラセボ KRN23： 静脈内（IV）投与：0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/kg を単回投与 SC 投与：0.1、0.3、0.6、1.0 mg/kg を単回投与	KRN23： IV 投与：17 名 SC 投与：12 名 プラセボ： IV 投与：5 名 SC 投与：4 名	単回	完了 完全な報告書	評価 5.3.4.2-2
UX023-CL303 第 III 相 国際共同（米国、英国、フランス、イタリア、アイルランド、日本、韓国）	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 多施設共同	成人 XLH 患者（18～65 歳）	プラセボ（Week 24 に KRN23 に切り替え） KRN23：1.0 mg/kg を 4 週に 1 回（Q4W）で SC 投与 血清リン濃度が一度でも 5.0 mg/dL を超えた場合、投与量を半量とする。血清リン濃度が 4.5 mg/dL 超、5.0 mg/dL 以下となった場合、2 回目の血清リン濃度が 4.5 mg/dL を超えた場合のみ投与量を半量とする。最高投与量は 90 mg。	KRN23：68 名 プラセボ：66 名	プラセボ対照期：24 週間 投与継続期：24 週間 延長投与期 I：48 週間 延長投与期 II：最長約 53 週間（米国のみ）	実施中（2017 年 6 月 8 日データカットオフ） 中間報告書	評価 5.3.5.1-1 5.3.5.1-2

Table 1.2.2-1　国内承認申請に用いた臨床試験の一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
UX023-CL301 第 III 相 国際共同（米国、カナダ、英国、スウェーデン、豪州、日本、韓国）	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 現行治療対照 ランダム化 個体内用量調整 多施設共同	小児 XLH 患者 （1～12 歳）	KRN23：0.8 mg/kg より投与開始、2 週に 1 回（Q2W）で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 1.2 mg/kg まで増量可。 対照薬：経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤を 1 日複数回、連日経口投与	KRN23：29 名 対照薬：32 名	日本及び韓国：64 週間 米国、カナダ、英国、スウェーデン、豪州：140 週間	実施中 （2018 年 7 月 30 日データカットオフ） 中間報告書	評価 5.3.5.1-3
KRN23-INT-001 第 I/II 相 米国、カナダ	非盲検試験 安全性 有効性 薬物動態 薬力学 骨のサブ試験 骨密度及び骨の質をプラセボ群と比較する。	非盲検試験 非盲検 用量漸増 骨のサブ試験 単盲検 ランダム化 プラセボ対照 用量漸増	非盲検試験 成人 XLH 患者 （18 歳以上） 骨のサブ試験 成人 XLH 患者 （18 歳以上 35 歳以下）	非盲検試験 KRN23：0.05 mg/kg より投与を開始し、個体内漸増法により段階的に増量（0.05 → 0.1 → 0.3 → 0.6 mg/kg）し、Q4W で各用量 1 回、合計 4 回 SC 投与 骨のサブ試験 プラセボ KRN23：0.05 mg/kg より投与を開始し、個体内漸増法により段階的に増量（0.05 → 0.1 → 0.3 → 0.6 mg/kg）し、Q4W で各用量 1 回、合計 4 回 SC 投与	非盲検試験 KRN23：27 名 骨のサブ試験 KRN23：1 名 プラセボ：1 名	110 日間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.2-1

Table 1.2.2-1　国内承認申請に用いた臨床試験の一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の 種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告 書の添付 場所
KRN23-INT-002 第 I/II 相 米国、カナダ	非盲検試験 安全性 有効性 薬物動態 薬力学 骨のサブ試験 骨密度、骨の質、組織形態的指標をプラセボ群と比較する。	非盲検試験 非盲検 継続投与 骨のサブ試験 単盲検 ランダム化 プラセボ対照 継続投与	非盲検試験 INT-001 試験を完了した成人 XLH 患者 （18 歳以上） 骨のサブ試験 INT-001 試験を完了した成人 XLH 患者 （18 歳以上 35 歳以下）	非盲検試験 KRN23：0.05、0.1、0.3、0.6 又は 1.0 mg/kg を Q4W で最大 12 回 SC 投与 骨のサブ試験 プラセボ KRN23：0.05、0.1、0.3、0.6 又は 1.0 mg/kg を Q4W で最大 12 回 SC 投与 初回投与量は KRN23-INT-001 試験の Day 84 の投与量と同量。本治験のベースライン時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 超の場合又は KRN23-INT-001 試験の投与開始から 110 日目までの血清リン濃度の最大値が 4.2 mg/dL 以上の場合は、1 段階減量して投与。	非盲検試験 KRN23：21 名 骨のサブ試験 KRN23：1 名 プラセボ：1 名	約 11 ヵ月	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.2-2

Table 1.2.2-1　国内承認申請に用いた臨床試験の一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の 種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告 書の添付 場所
UX023-CL203 後期第 II 相 米国	安全性 薬力学 有効性	非盲検 長期継続投与	KRN23-INT-001/002 試験を完了した成人 XLH 患者	KRN23：0.3、0.6、1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与 初回投与量は KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験の最終投与量と同用量。 血清リン濃度が基準下限値（2.5 mg/dL）を下回った場合、増量（0.3 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 1.0 mg/kg）可。増量は 4 週間ごと、Week 12 まで可。 血清リン濃度が基準上限値（4.5 mg/dL）を超えた場合、減量（1.0 mg/kg から 0.6 mg/kg 及び 0.6 mg/kg から 0.3 mg/kg）可。 最大投与用量は 1.0 mg/kg。	20 名	144 週間	実施中 （2016 年 8 月 18 日データカットオフ） 中間報告書	参考 5.3.5.2-3
UX023-CL304 第 III 相 国際共同（米国、フランス、日本）	有効性 薬物動態 安全性	非盲検 単群 固定用量 多施設共同	成人 XLH 患者 （18～65 歳）	KRN23：1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与 血清リン濃度が一度でも 5.0 mg/dL を超えた場合、投与量を半量とする。血清リン濃度が 4.5 mg/dL 超、5.0 mg/dL 以下となった場合、2 回目の血清リン濃度が 4.5 mg/dL を超えた場合のみ投与量を半量とする。最高投与量は 90 mg。	14 名	非盲検投与期：48 週間 延長投与期 I：48 週間 延長投与期 II：最長 45 週間（米国のみ）	実施中 （2017 年 8 月 30 日データカットオフ） 中間報告書	評価 5.3.5.2-4

Table 1.2.2-1 国内承認申請に用いた臨床試験の一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
UX023-CL201 第 II 相 米国、英国、フランス、オランダ	薬力学 安全性 有効性 薬物動態	ランダム化 非盲検 コホート別開始用量漸増 個体内用量調整 多施設共同	小児 XLH 患者 (5～12 歳)	KRN23 : Q2W 群 : 0.1、0.2、0.3 mg/kg より投与開始、0.1～2.0 mg/kg を Q2W SC 投与 Q4W 群 : 0.2、0.4、0.6 mg/kg より投与開始、0.2～2.0 mg/kg を Q4W で SC 投与 投与量は 4 週ごとに調整することとし、投与後 2 週時点の血清リン濃度に基づき、必要に応じて Q2W 群では 0.3 mg/kg ずつ、Q4W 群では 0.4 mg/kg ずつ、最高 2.0 mg/kg まで増量可。Week 18 以降、投与量が 15 mg 未満の場合は 15 mg を投与し、15 mg 以上の場合は 10 mg 単位に四捨五入。最高投与量は 90 mg。	52 名 Q2W : 26 名 コホート 1 : 5 名 コホート 2 : 5 名 コホート 3 : 16 名 Q4W : 26 名 コホート 1 : 5 名 コホート 2 : 5 名 コホート 3 : 16 名	用量漸増期 : 16 週間 投与期 : 48 週間 延長投与期 : 96 週間	実施中 (2016 年 12 月 1 日データカットオフ) 中間報告書	評価 5.3.5.2-5
UX023-CL205 第 II 相 米国	安全性 薬力学 薬物動態 有効性	非盲検 単群 個体内用量調整 多施設共同	小児 XLH 患者 (1～4 歳)	KRN23 : 0.8 mg/kg より投与開始、Q2W で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 1.2 mg/kg まで増量可。	13 名	64 週間	実施中 (2017 年 4 月 20 日データカットオフ) 中間報告書	評価 5.3.5.2-6
KRN23-003 第 III 相 日本	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 個体内用量調整 多施設共同	小児 XLH 患者 (1～12 歳)	KRN23 : 0.8 mg/kg より投与開始、Q2W で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 1.2 mg/kg まで増量可。	15 名	投与期 : 40 週間 延長投与期 : 48 週間	実施中 (2018 年 6 月 25 日データカットオフ) 中間報告書	評価 5.3.5.2-7

Table 1.2.2-1 国内承認申請に用いた臨床試験の一覧 (Continued)

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
KRN23-002 第 II 相 日本、韓国	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 個体内用量調整 多施設共同	手術が適応とならない TIO 及び ENS 患者 (18 歳以上)	KRN23 : 0.3 mg/kg より投与開始、Q4W で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 2.0 mg/kg まで増量可。	TIO : 13 名	144 週間	実施中 (2018 年 5 月 3 日データカットオフ) 中間報告書	評価 5.3.5.2-8
UX023T-CL201 第 II 相 米国	有効性 薬力学 薬物動態 安全性	非盲検 個体内用量調整 多施設共同	手術が適応とならない TIO 及び ENS 患者 (18 歳以上)	KRN23 : 0.3 mg/kg より投与開始、Q4W で SC 投与 血清リン濃度をもとに最大 2.0 mg/kg まで増量可。	17 名 TIO : 14 名 ENS : 1 名 XLH : 2 名	投与期 : 48 週間 延長投与期 : 168 週間	実施中 (2018 年 1 月 10 日データカットオフ) 中間報告書	参考 5.3.5.2-9
UX023-CL002 非介入試験	小児患者のヒストリカルデータの収集	後ろ向き観察研究	小児 XLH 患者 (5～14 歳)	なし	なし	なし	実施中 (2016 年 8 月 9 日データカットオフ) 中間報告書	参考 5.3.5.4-1

1.3 GCP 遵守に関する記述

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び各臨床試験実施時における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 臨床試験に使用した製剤（2.7.1-1.1）

本申請に関する臨床試験においては KRN23 濃度が 2、10、20、30 mg/mL の製剤が使用された。最初に使用した 2 mg/mL 製剤の組成は [redacted] であった。KRN23-US-02 試験実施中に製剤の組成が 10 mmol/L L-histidine、252 mmol/L D-sorbitol、10 mmol/L L-methionine、0.5 mg/mL polysorbate 80、pH 6.25 に変更され、それ以降はこの組成の 2、10、20、30 mg/mL 製剤が使用された。このうち、10、20、30 mg/mL の製剤を市販する予定である。なお、KRN23 濃度が異なる製剤間の同質性が確認されている。

2.2 バイオアベイラビリティ（2.7.1-2.1）

米国の成人 XLH 患者を対象とした試験（KRN23-US-02 試験）で、KRN23 を単回 SC 投与したときのバイオアベイラビリティ（F）を評価した。0.1 及び 0.3 mg/kg の KRN23 を IV 及び SC 投与した後の $AUC_{0-\infty}$の平均値を用いて算出した結果、KRN23 を SC 投与したときの F はそれぞれ 90%及び 128%であった。

2.3 異なる濃度の製剤間の薬物動態の比較（2.7.2-3.4）

10 又は 30 mg/mL の製剤を反復 SC 投与した KRN23-INT-002 試験の血清中 KRN23 のトラフ濃度を比較し、KRN23 の薬物動態に対する製剤濃度の影響を検討した。同じ濃度の製剤を 2 回以上連続して投与された被験者について、用量補正した血清中 KRN23 のトラフ濃度は製剤濃度によらず同程度であった。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態学的及び薬力学的特性

3.1.1 成人 XLH 患者における薬物動態及び薬力学

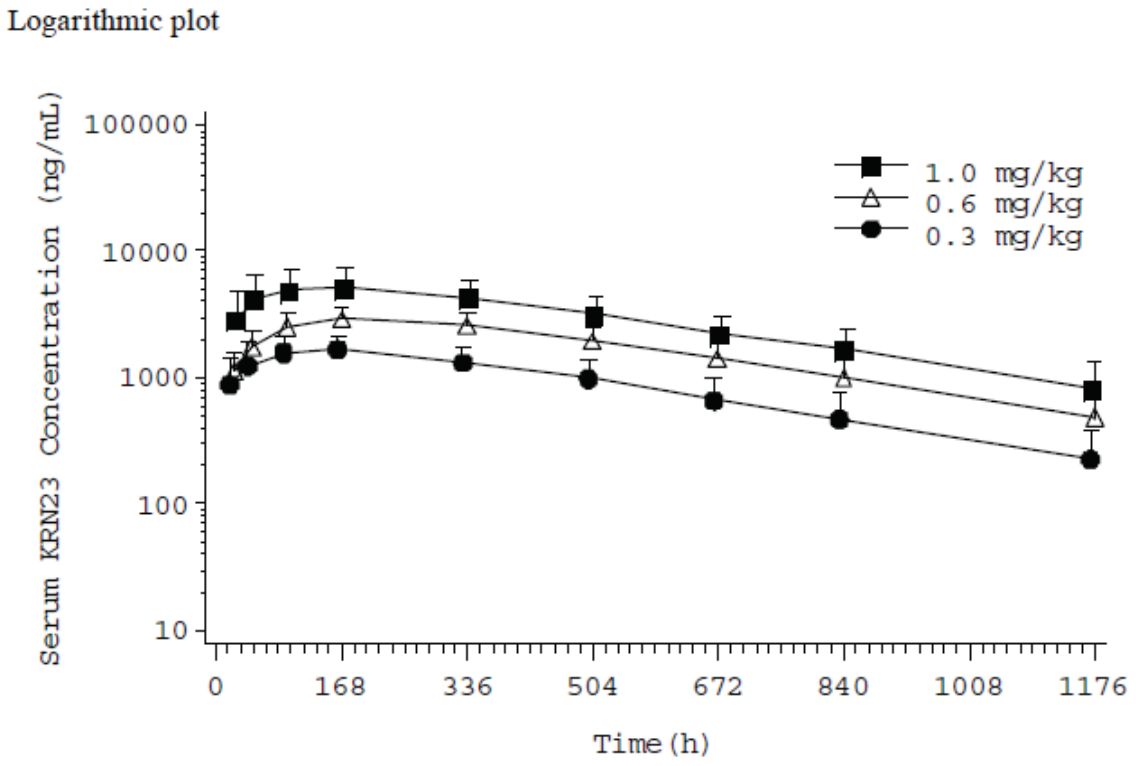
3.1.1.1 単回投与試験（KRN23-001 試験、5.3.4.2-1）

日本人及び韓国人 XLH 患者に KRN23 0.3、0.6 及び 1.0 mg/kg を単回 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。

3.1.1.1.1 薬物動態

KRN23 を 0.3、0.6、1.0 mg/kg の投与量で単回 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移を Figure 3.1.1.1.1-1に示した。t_{max} の中央値は 166～167 時間（約 7 日）であった。KRN23 は 1 相性に消失し、用量の増加とともに曝露は上昇した。すべてのコホートにおいて、$t_{1/2}$ は約 289～336 時間（12～14 日、平均値）であった。

Figure 3.1.1.1.1-1 成人 XLH 患者に KRN23 を単回 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移



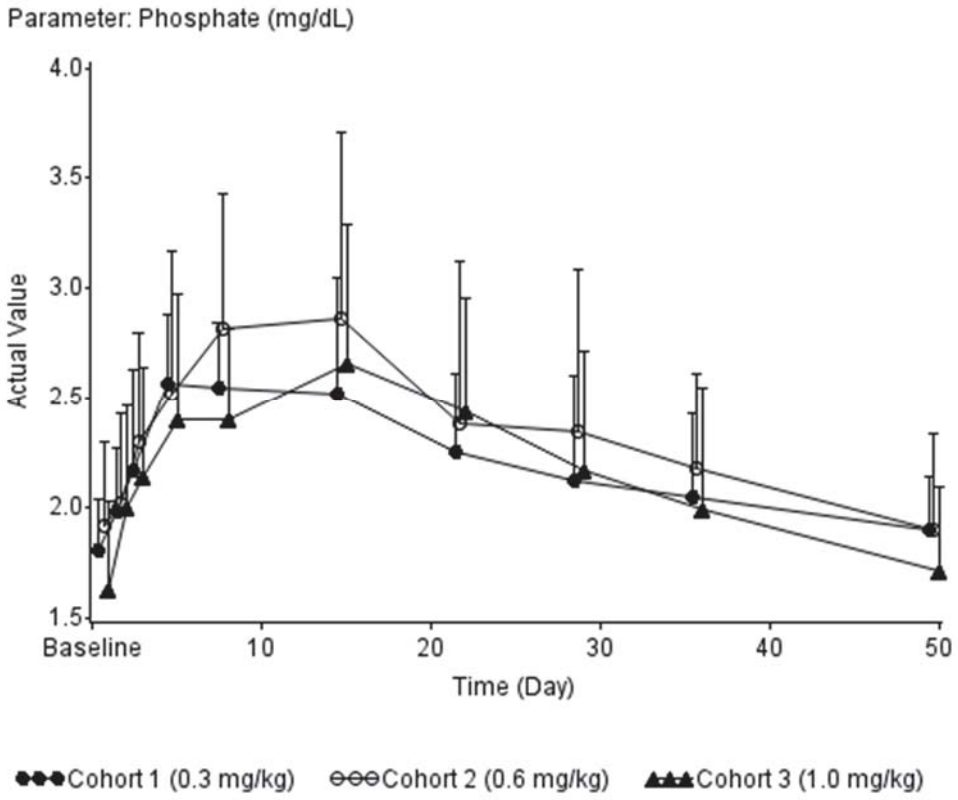
平均値+標準偏差
Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.2-1.1

3.1.1.1.2 薬力学

KRN23 を単回 SC 投与したときの血清リン濃度推移をFigure 3.1.1.1.2-1に示した。血清リン濃度はすべてのコホートにおいてベースライン値から上昇した。0.3 mg/kg 投与群においては Day 5 に、0.6 及び 1.0 mg/kg 投与群においては Day 15 に最大となり、そのときの血清リン濃度（平均

値）はそれぞれ 2.57、2.86 及び 2.66 mg/dL であった。血清リン濃度はその後 Day 50 までにベースライン値付近にまで低下した。

Figure 3.1.1.1.2-1　成人 XLH 患者に KRN23 を単回 SC 投与したときの血清リン濃度推移



平均値+標準偏差
Source: 5.3.4.2-1 Figure 14.2-2.1

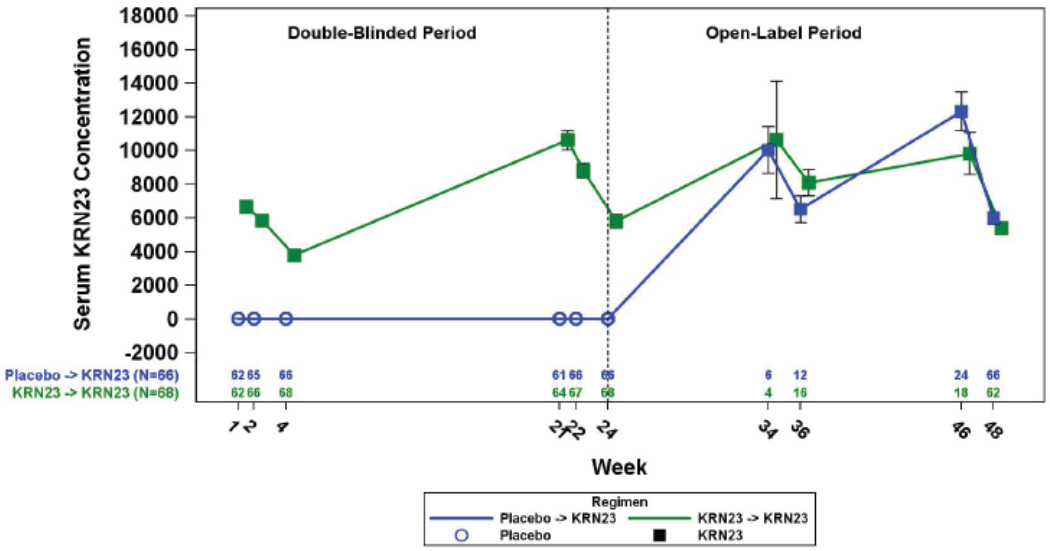
3.1.1.2　反復投与試験（UX023-CL303、5.3.5.1-2）

日本を含む 7 ヵ国で KRN23 の有効性及び安全性を評価するランダム化二重盲検プラセボ対照第 III 相臨床試験及び非盲検継続投与試験を実施し、プラセボ又は KRN23 1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。Week 24 までがプラセボ対照期間であり、それ以降はすべての被験者に KRN23 1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与した。

3.1.1.2.1　薬物動態

血清中 KRN23 濃度は、投与期間中、およそピークと予測される時点（Week 1、2、21、22、34、46）及びトラフ時点（Week 4、24、36、48）で測定した（Figure 3.1.1.2.1-1）。KRN23/KRN23 投与群（プラセボ対照期で KRN23、投与継続期で KRN23 投与）では 6 回目の投与サイクル以降、曝露はおおむね一定であり、血清中 KRN23 濃度は、12 回目の投与サイクルのトラフ時（Week 48）では 5394±2882.6 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）であった。

Figure 3.1.1.2.1-1　成人 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度（ng/mL）推移

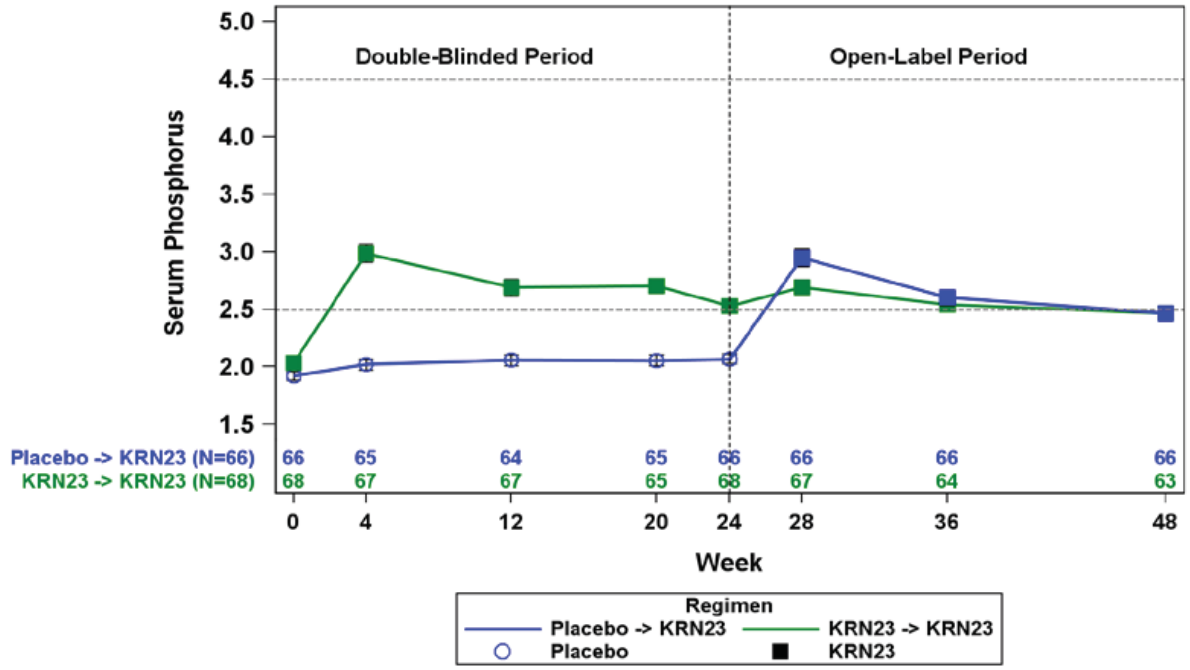


Note: All subjects received KRN23 beginning at the Week 24 visit; however, they remained blinded to their previous treatment assignment.
平均値±標準誤差
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.2

3.1.1.2.2　薬力学

各投与サイクルの終了時点における血清リン濃度推移をFigure 3.1.1.2.2-1に示した。ベースラインでの血清リン濃度はKRN23投与群で2.03±0.304 mg/dL、プラセボ投与群で1.92±0.316 mg/dLであり、両群ともに基準下限値（成人：2.5 mg/dL）を下回っていた。血清リン濃度はKRN23投与により上昇し、各投与サイクルの終了時点においても基準下限値を上回った。ベースラインからWeek 24までの各投与サイクルの最終時点において、ベースラインからの平均変化量は、KRN23投与群で0.69±0.392 mg/dLであったのに対し、プラセボ投与群では0.13±0.265 mg/dLであった。Week 24からWeek 48までの各投与サイクルの最終時点において、ベースラインからの平均変化量は、KRN23/KRN23投与群（N=68）で0.54±0.420 mg/dL、プラセボ/KRN23投与群（N=66）で0.75±0.437 mg/dLであった。

Figure 3.1.1.2.2-1　成人 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの投与サイクル終了時点の血清リン濃度（mg/dL）推移



Placebo subjects cross over to KRN23 treatment at week 24 and all subjects receive open-label KRN23 after week 24.
平均値±標準誤差
Source: 5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.1.1.1.99.2

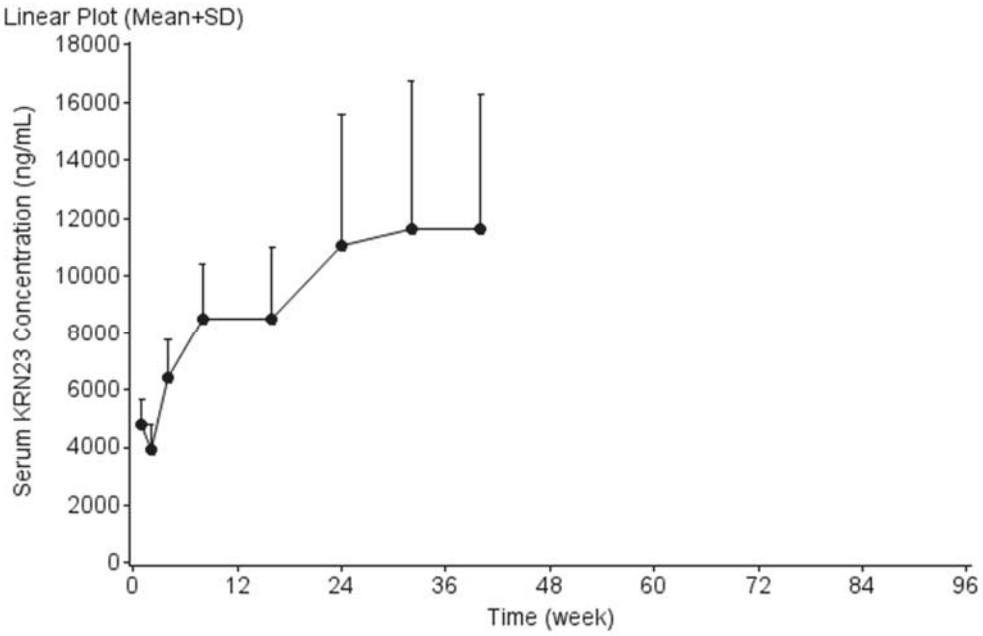
3.1.2　小児 XLH 患者における薬物動態及び薬力学（KRN23-003 試験、5.3.5.2-7）

日本人小児（1～12 歳）XLH 患者を対象として KRN23 の有効性及び安全性を評価する非盲検第 III 相臨床試験を実施し、KRN23 を反復 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。KRN23 の初回投与量は 0.8 mg/kg とし、Q2W で投与した。被験者が用量調整基準を満たした場合にはいつでも 1.2 mg/kg への増量を可とした。

3.1.2.1　薬物動態

血清中 KRN23 濃度推移をFigure 3.1.2.1-1に示した。血清中 KRN23 濃度は Week 1 の t_{max} 付近、その他の時点では KRN23 の投与前に評価した。Week 24 以降はほぼ一定の濃度で推移し、血清中 KRN23 濃度は、Week 40 では 11650±4610 ng/mL であった。

Figure 3.1.2.1-1　小児 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移

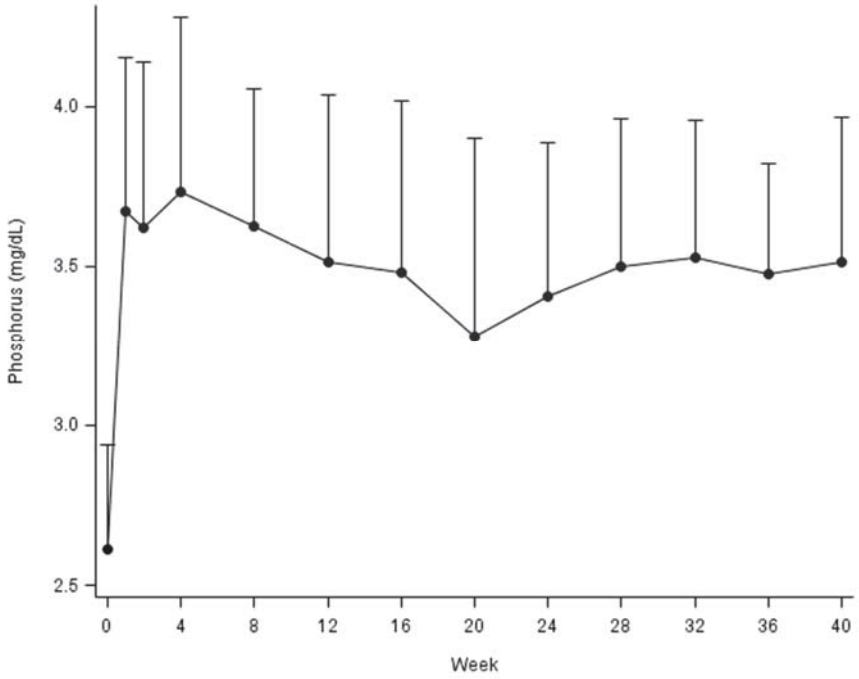


Source: 5.3.5.2-7 Figure 14.2.2-1

3.1.2.2　薬力学

KRN23 を反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移をFigure 3.1.2.2-1に示した。血清リン濃度は初回投与後にベースラインから上昇した。血清リン濃度は、ベースラインでは 2.61±0.32 mg/dL であったのに対し、Week 4 では最高値の 3.73±0.54 mg/dL に達した。このときのベースラインからの変化量は 1.12±0.41 mg/dL であった。その後血清リン濃度に大きな変動はなく、Week 40 では 3.51±0.45 mg/dL であった。

Figure 3.1.2.2-1　小児 XLH 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移



平均値+標準偏差
Source: 5.3.5.2-7 Figure 14.2.1-1.1.1

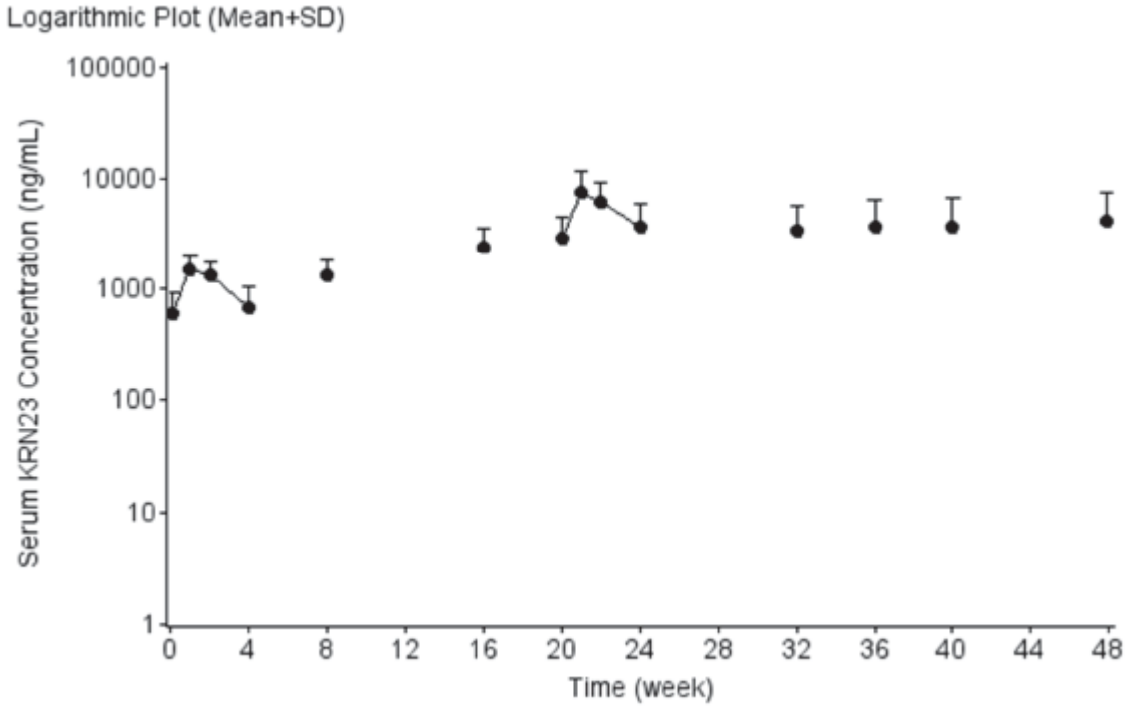
3.1.3　TIO 又は ENS 患者における薬物動態及び薬力学（KRN23-002 試験、5.3.5.2-8）

日本及び韓国において、手術が適応とならない成人 TIO 又は ENS 患者を対象として第 II 相臨床試験を実施し、KRN23 を反復 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。初回投与量は 0.3 mg/kg とし、Q4W で投与した。被験者が用量調整基準を満たした場合には最大 2.0 mg/kg まで増量した。KRN23-002 試験では KRN23 が投与された 13 名すべてが TIO 患者であった。

3.1.3.1　薬物動態

血清中 KRN23 濃度推移をFigure 3.1.3.1-1に示した。血清中 KRN23 濃度は経時的に増加し、Week 24 以降におおむね一定となった。Week 0 及び Week 20 の投与において経時的に採血し、薬物動態パラメータを算出した。各投与後の t_{max} の中央値はほぼ一定であり、167～178 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、Week 0 の投与においてそれぞれ 1.49±0.43 µg/mL 及び 730±234 µg·h/mL、Week 20 の投与において 7.81±4.31 µg/mL 及び 3620±1860 µg·h/mL であった。Week 20 から Week 44 の投与量の平均値は 0.71～0.89 mg/kg であった。

Figure 3.1.3.1-1　TIO 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移

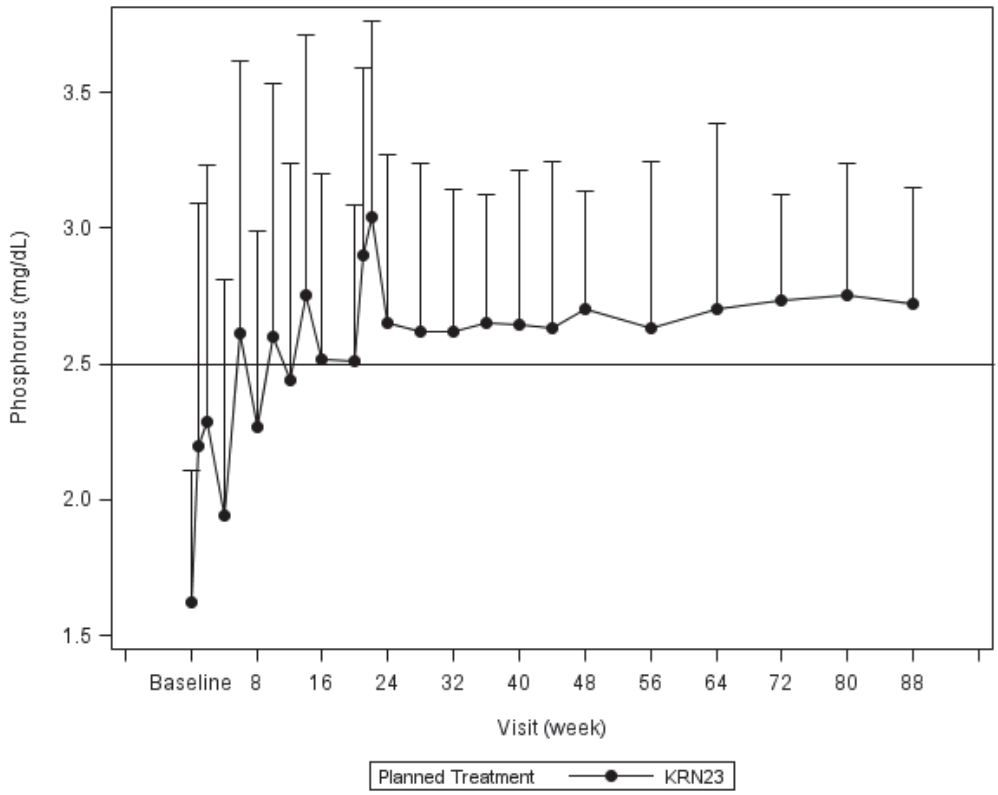


Source: 5.3.5.2-8 Figure 14.2.2-1

3.1.3.2　薬力学

KRN23 を反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移をFigure 3.1.3.2-1に示した。血清リン濃度は、ベースライン時に 1.62±0.49 mg/dL であり、基準下限値（成人 : 2.5 mg/dL）を下回っていた。初回投与後、血清リン濃度は上昇し、投与後 2 週間で 2.28±0.95 mg/dL となった。反復投与により血清リン濃度は経時的に増加し、Week 24、Week 48、Week 72 及び Week 88 の投与前の血清リン濃度はそれぞれ 2.65±0.62 mg/dL、2.70±0.44 mg/dL、2.73±0.39 mg/dL 及び 2.72±0.43 mg/dL とおおむね一定となり、基準下限値を上回る濃度を維持した。

Figure 3.1.3.2-1　TIO 患者に KRN23 を反復 SC 投与したときの血清リン濃度推移



Reference line: Lower limit of normal serum phosphorus concentration (2.5 mg/dL).
平均値+標準偏差
Source: 5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-1

3.2　薬物動態及び薬力学に関する国内外の類似性

3.2.1　成人 XLH 患者における比較（2.7.2-3.2.1）

国内外の第 I 相臨床試験（KRN23-001 及び KRN23-US-02 試験）の結果を用いて、KRN23 0.3、0.6、1.0 mg/kg を単回 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学の国内外の類似性を検討した。薬力学の比較では、血清リン濃度推移、$1,25(OH)_2D$ 濃度推移及び TmP/GFR の推移を比較した。KRN23 を単回 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移、薬物動態パラメータ及び薬力学評価項目の推移は、すべての投与量において日本人と外国人で顕著な差は認められなかった。

第 III 相国際共同治験（UX023-CL303）の結果を用いて、KRN23 を反復 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学の国内外の類似性を検討した。KRN23 1.0 mg/kg を Q4W で反復 SC 投与したときの血清中 KRN23 濃度推移及び血清リン濃度推移は日本人と外国人で顕著な差は認められなかった。

3.2.2　小児 XLH 患者における比較（2.7.2-3.2.2）

国内第 III 相試験（KRN23-003）及び国際共同治験（UX023-CL301）の結果を用いて、KRN23 を反復 SC 投与したときの薬物動態及び薬力学の国内外の類似性を検討した。いずれの試験においても KRN23 の初回投与量は 0.8 mg/kg とし、Q2W で投与した。KRN23 を反復 SC 投与したときの Week 40 までの血清中 KRN23 濃度推移及び血清リン濃度推移を比較したところ、いずれの濃度推移も日本人と外国人で顕著な差は認められなかった。

3.3 母集団薬物動態解析（2.7.2-3.3.1、2.7.2-3.3.3）

成人及び小児 XLH 患者を対象とした海外試験、並びに成人 XLH 患者を対象とした日本を含む国際共同治験で得られた血清中 KRN23 濃度データを併合し、Nonlinear mixed-effect modeling を用いた母集団薬物動態（PPK）解析及び薬物動態／薬力学解析を実施した（5.3.3.5-1）。また、KRN23 の PK に及ぼす民族差及び疾患の影響を評価するために、成人 XLH 患者及び成人 TIO 患者を対象とした日韓試験並びに小児 XLH 患者を対象とした国内試験を併合して PPK 解析を実施した（5.3.3.5-2）。PPK 解析において、薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因を検討した。PPK 解析には一次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを採用し、体重が KRN23 の薬物動態に影響するため、V/F 及び CL/F に体重を固定効果として組み込んだ。共変量として、疾患、年齢、年齢区分（成人及び小児）、性別、民族及び人種、試験実施国、抗 KRN23 抗体の有無、FGF23 のベースライン値及び経時変化、各種臨床検査のベースライン値（アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、クレアチニン及びクレアチニンクリアランス）及び *PHEX* 遺伝子変異のタイプについて検討したが、いずれも有意な共変量にはならなかった。以上の結果より、日本人と外国人における KRN23 の薬物動態に明らかな差はなく、XLH と TIO においても差がないと考えられた。

3.4 薬物動態／薬力学解析（2.7.2-3.3.1.2）

血清リン濃度のベースラインからの変化量（実測値）と構築した PPK モデルより予測される被験者ごとの血清中 KRN23 濃度の関係がシグモイド最大効果（E_{max}）モデルで表現できると考えられたため、薬力学モデルにはシグモイド E_{max} モデルを採用した。体重がベースラインの血清中リン濃度及び E_{max} に影響していると考えられたため、体重を固定効果としてモデルに組み込み、薬力学パラメータを推定した。

PPK 解析により得られた薬物動態パラメータのベイズ推定値より、小児 XLH 患者を対象とした UX023-CL201 試験における各被験者の定常状態における KRN23 の曝露を推定し、最終投与時の C_{max} 及び C_{min} の中央値を算出した。このときの血清リン濃度のベースラインからの変化量（推定値）はそれぞれ E_{max} の 77%及び 72%と算出された。この結果より、小児において KRN23 を Q2W で投与することにより、血清中 KRN23 濃度のピークからトラフまで基準範囲内でおおむね一定の血清リン濃度を維持できることが示唆された。成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験について同様に C_{max} 及び C_{min} の中央値を算出した。このときの血清リン濃度のベースラインからの変化量（推定値）はそれぞれ E_{max} の 64%及び 48%と算出された。この結果より、成人において KRN23 を Q4W で投与した場合に血清リン濃度の変動幅は小さく、基準範囲内に血清リン濃度を維持できることが示唆された。本モデルを用いて算出された変化量（推定値）は治験で認められた変化量（実測値）ともよく合致していた。。

3.5 青少年 XLH 患者の薬物動態／薬力学シミュレーション（2.7.2-3.3.2）

小児 XLH 患者を対象とした臨床試験における被験者の対象年齢は、それぞれ KRN23-003（1 ～ 12 歳）、UX023-CL301（1～12 歳）、UX023-CL201（5～12 歳）及び UX023-CL205（1～4 歳）、成人 XLH 患者を対象とした臨床試験における被験者の対象年齢は 18 歳以上であり、青少年 XLH 患者（13～17 歳）を対象とした試験を実施していない。PPK 解析において、小児から成人まで体重のみを共変量としたモデルを構築しており、本モデルを用いたシミュレーションにより、青少年期における用法用量を検討することが可能であると考えられた。成人 XLH 患者（18 歳以上）及び小児 XLH 患者（1～12 歳）の体重のベースライン値をもとに、青少年 XLH 患者の

体重をモデル化し、小児 XLH 患者及び成人 XLH 患者における推奨用法・用量（小児：0.8 mg/kg を Q2W で SC 投与、成人：1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与）を青少年 XLH 患者に適用したときの薬物動態／薬力学をシミュレーションした。0.8 mg/kg を Q2W で SC 投与及び 1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与したときに、定常状態における血清リン濃度の最高濃度（中央値）は、それぞれ 3.34 及び 3.30 mg/dL と算出され、基準下限値（3.2 mg/dL）を超えることが推定された。これらの投与条件で、定常状態における血清リン濃度の最低濃度（中央値）は、それぞれ 3.18 及び 2.93 mg/dL と算出された。0.8 mg/kg を Q2W で SC 投与及び 1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与したときに、血清リン濃度の最高濃度が基準上限値（5.0 mg/dL）を上回ることが推定された患者の割合は、それぞれ 2.9%及び 3.3%であった。

3.6 免疫原性

国内申請に用いた試験のうち、UX023-CL002 試験を除くすべての臨床試験において抗 KRN23 結合抗体を測定し、結合抗体の産生が確認された場合には中和抗体の測定を実施した。抗 KRN23 結合抗体の測定法を 2.7.1-1.3.2 に、中和抗体の測定法を 2.7.1-1.3.3 に記載した。臨床試験における測定結果を 2.7.4-4.2（KRN23-INT-001、KRN23-INT-002、KRN23-003、UX023-CL301 及び KRN23-002 試験）、2.7.6-1.3.4（KRN23-001 試験）、2.7.6-2.3.3（KRN23-US-02 試験）、2.7.6-3.3.3（UX023-CL303 試験）、2.7.6-7.3.6（UX023-CL203 試験）、2.7.6-8.3.3（UX023-CL304 試験）、2.7.6-9.3.4（UX023-CL201 試験）、2.7.6-10.3.4（UX023-CL205 試験）及び 2.7.6-13.3.3（UX023T-CL201 試験）に記載した。

3.7 QT／QTc 間隔に対する影響

本申請において「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日薬食審査発 1023 第 1 号）」ガイドラインに基づく QT/QTc 評価試験は実施しなかった。KRN23 は FGF23 に結合しその活性を阻害する、ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であり、標的分子への特異性が高く分子量が大きいため、QT 間隔の延長を引き起こすイオンチャネルには作用しないと考えられる。TIO 又は ENS 患者を対象とした第 II 相臨床試験（KRN23-002 試験）において QTcF と血清中 KRN23 濃度の関連性は認められなかった。心電図を評価したその他の試験（UX023-CL303、UX023-CL304、UX023-CL301 及び KRN23-003 試験）においても、臨床的に問題となる異常な心電図所見は認められなかった（2.7.4-4.1.2）。以上より、KRN23 は心電図への影響や QT 間隔の延長作用は示さないと考えられた。

4 有効性の概括評価

成人 XLH 患者に対する KRN23 の有効性に関しては、海外第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）で KRN23 の用量を設定し、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）で、設定された KRN23 の用量による有効性を検証した。また、小児 XLH 患者に対する KRN23 の有効性に関しては、海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験）で用量を設定し、海外第 II 相臨床試験（UX023-CL205 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）で、設定された KRN23 の用量による有効性を検証した。TIO 患者に対する有効性は、韓国及び日本で実施中の第 II 相臨床試験（KRN23-002 試験）で評価した。

4.1 有効性評価計画

4.1.1 有効性評価項目

4.1.1.1 成人 XLH 患者に対する有効性評価

成人 XLH 患者を対象に実施した海外第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）及び国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）の主な有効性評価項目をTable 4.1.1.1-1に示した。

KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験では、血清リン濃度カテゴリー（2.5 mg/dL 以下、2.5 mg/dL 超 3.5 mg/dL 以下、3.5 mg/dL 超 4.5 mg/dL 以下、4.5 mg/dL 超）ごとの被験者数及び割合を主要評価項目とした。UX023-CL303 試験では、ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、18、22）での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回った被験者の割合を主要評価項目とした。また、Brief Pain Inventory（BPI）question 3（BPI-Q3、最も強い痛み）スコア、Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index（WOMAC）のこわばりスコア、WOMAC の身体機能スコアのベースラインから Week 24 までの変化を主な副次評価項目とした。UX023-CL304 試験では、腸骨稜骨生検の分析に基づく Week 48 での類骨量（OV/BV）のベースラインからの変化率を主要評価項目とした。また、ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、14、22）での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合を主な副次評価項目とした。

BPI は、疼痛の重症度及び機能に及ぼす影響の 2 側面を測定する、疼痛に特化した患者報告アウトカム（PRO）であり、BPI-Q3 では被験者の 24 時間前からの疼痛で最悪のものを、0（痛くない）から 10（これ以上の痛みは考えられない）までの尺度上で採点した。また、WOMAC は患者が報告する質問票であり、被験者の 48 時間前からのこわばり感及び身体機能に対し、0 から 4 の順序尺度に対応する記述である「なし、軽度、中等度、重度、極度」を用いた 5 段階のリッカート尺度様式で実施した。

Table 4.1.1.1-1 成人 XLH 患者を対象に実施した海外第 I/II 相臨床試験及び国際共同第 III 相臨床試験の主な有効性評価項目

主な有効性評価項目	海外	国際共同	
	KRN23-INT-001 試験、KRN23-INT-002 試験	UX023-CL303 試験	UX023-CL304 試験
リン恒常性			
血清リン濃度	◎	◎	●
血清 1,25(OH)$_2$D 濃度のベースラインからの変化	○	○	○
TmP/GFR のベースラインからの変化	○	○	○
骨格の健康			
P1NP のベースラインからの変化	○	○	○
CTx のベースラインからの変化	○	○	○
BALP のベースラインからの変化	○	○	○
OV/BV のベースラインからの変化	－	－	◎
類骨幅（O.Th）のベースラインからの変化	－	－	○
類骨面（OS/BS）のベースラインからの変化	－	－	○
骨石灰化遅延時間（MLt）のベースラインからの変化	－	－	○
骨折／偽骨折の治癒	－	△	△
PRO 及び運動機能	－		
BPI-Q3 のベースラインからの変化	－	●	－
BPI[a] のベースラインからの変化	－	○	△
WOMAC[b] のベースラインからの変化	○	●	－
6MWT のベースラインからの変化	－	△	－

◎：主要評価項目、●：主な副次評価項目、○：その他の副次評価項目、△：探索的評価項目
TmP/GFR=ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate, P1NP=procollagen type 1 N-propeptide, CTx=carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen, BALP=bone-specific alkaline phosphatase, OV/BV=Osteoid volume/Bone volume, O.Th=osteoid thickness, OS/BS=osteoid surface/bone surface, MLt=Mineralization lag time, PRO=patient-reported outcome, BPI=Brief Pain Inventory, WOMAC=Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, 6MWT=Six-Minute Walk Test
a: BPI 疼痛重症度、BPI 疼痛障害スコア
b: WOMAC の疼痛スコア（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験のみ）、WOMAC のこわばりスコア、WOMAC の身体機能スコア

4.1.1.2 小児 XLH 患者に対する有効性評価

小児 XLH 患者を対象に実施した海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験及び UX023-CL205 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）の主な有効性評価項目をTable 4.1.1.2-1に示した。

UX023-CL201 試験ではくる病の重症度スコアである Rickets Severity Score（RSS）総スコアによる、くる病重症度のベースラインからの変化を主要評価項目とした。UX023-CL205 試験では血清リン濃度のベースラインからの変化を主要評価項目とした。UX023-CL301 試験では主要評価項目として、Radiographic Global Impression of Change（RGI-C）グローバルスコアにより評価した Week 40 でのくる病の変化を KRN23 群と対照群で比較した。また、主な副次評価項目として血清リン濃度、RSS 総スコア、RGI-C 長下肢スコア、立位身長又は臥位身長の Z スコアのベースラインからの変化を KRN23 群と対照群で比較した。KRN23-003 試験の主要評価項目は安全性とし、有効性評価項目はいずれも副次評価項目として設定した。

RSS は、骨端線の毛羽立ちと盃状陥凹の度合い及び影響を受ける成長板の比率に基づいて、手首及び膝の栄養性くる病の重症度を評価する X 線評価法であり、スコアが低いほど、くる病の重症度が低いことを示す。RGI-C は、−3 点（くる病又は弯曲が非常に大きく悪化したか重症化した）から+3 点（非常に大きく改善した。くる病が完全又はほぼ完全に治癒したか、弯曲が

著しく改善したことを示す）までの 7 点制の順序尺度を用い、治療前後の X 線検査における治癒の程度を評価する指標であり、RGI-C グローバルスコアは膝及び手首の X 線画像の変化から総合的に評価したスコアである。

Table 4.1.1.2-1 小児 XLH 患者を対象に実施した臨床試験の主な有効性評価項目

主な有効性評価項目	海外		国際共同	国内
	UX023-CL201 試験	UX023-CL205 試験	UX023-CL301 試験	KRN23-003 試験 [b]
リン恒常性				
血清リン濃度のベースラインからの変化	△	◎	●	○
血清 1,25(OH)$_2$D 濃度のベースラインからの変化	△	□	□	○
TmP/GFR のベースラインからの変化	△	－	□	○
くる病の臨床所見				
RSS 総スコアのベースラインからの変化	◎	○	●	○
RSS 膝及び手首スコアのベースラインからの変化	○	□	□	－
RGI-C グローバルスコアのベースラインからの変化	○	○	◎	○
RGI-C 膝及び手首スコアのベースラインからの変化	○	□	□	－
RGI-C 長下肢スコアのベースラインからの変化	○	○	●	－
成長				
立位身長又は臥位身長の Z スコア [a]	○	○	●	○
成長速度	○	－	□	－
PRO 及び運動機能				
6MWT のベースラインからの変化	○	－	□	○
POSNA-PODCI のベースラインからの変化	○	－	－	－
PROMIS のベースラインからの変化	－	－	□	－

◎：主要評価項目、●：主な副次評価項目、○：副次評価項目、□：その他の副次評価項目、△：薬力学評価項目
TmP/GFR=ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate, RSS=Rickets Severity Score, RGI-C=Radiographic Global Impression of Change, PRO=patient-reported outcome, 6MWT=Six-Minute Walk Test, POSNA-PODCI=Pediatric Orthopedic Society of North America-Pediatric Outcomes Data Collection Instrument, PROMIS=Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
a: UX023-CL201 試験では立位身長を指標とした。
b: KRN23-003 試験の有効性評価項目はいずれも副次評価項目として設定した。

4.1.1.3 TIO 患者に対する有効性評価

TIO 患者を対象に実施した日韓第 II 相臨床試験（KRN23-002 試験）の主な有効性評価項目を以下に示した。

主要評価項目

- 各検査時点での血清リン濃度

副次評価項目

- 血清リン濃度による以下の評価
  - ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、22）での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回ったか否か
  - Week 48 までの各投与サイクル終了時（投与後 4 週）の血清リン濃度について、投与サイクル全体での平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回ったか否か
  - 投与サイクルの中間時点：投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、22）全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率

  - Week 48 までの投与サイクルの終了時点：Week 48 までの投与サイクル全体で平均した、ベースラインからの変化量及び変化率
  - 各検査時点での血清リン濃度のベースラインからの変化量
- 組織形態的指標（O.Th、OS/BS、OV/BV、MLt）のベースラインからの変化率（Week 48）
- 血清中 FGF23 濃度、ALP、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度、尿中リン、TRP、TmP/GFR のベースラインからの変化量
- 骨代謝マーカー（CTx、P1NP、BALP、オステオカルシン）のベースラインからの変化量
- 運動機能（等尺性筋力測定（HHD）、椅子立ち上がり（STS）、荷重腕上げ（WAL）、6MWT）のベースラインからの変化量
- PRO（BPI、BFI、SF-36）のベースラインからの変化量

探索的評価項目

- ^{99m}Tc 標識骨スキャン
- Dual energy X-ray absorptiometry（DXA）
- 標準 X 線検査

4.1.2 有効性の解析

成人 XLH 患者、小児 XLH 患者、TIO 患者を対象とした各試験の解析方法はそれぞれ 2.7.3-1.3.1.1、2.7.3-1.3.1.2、2.7.3-1.3.1.3 に示した。

4.2 海外臨床データの外挿

KRN23 の効能・効果及び用法・用量を検討するため、成人 XLH 患者、小児 XLH 患者、TIO 患者を対象に実施した試験の結果を対象患者別に評価した。効能・効果及び用法・用量の検討に先立ち、外国臨床データの利用について ICH E5 ガイドラインに基づき作成された「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成 10 年 8 月 11 日、医薬審第 672 号）に基づき、日韓第 I 相臨床試験（KRN23-001 試験）、海外第 I 相臨床試験（KRN23-US-02 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL301 試験）、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）で検討した。内因性民族的要因及び外因性民族的要因の類似性を検討した結果、KRN23 は内因性及び外因性民族的要因による影響は受けにくいと考えられた（2.7.3-3 1）、2））。

成人 XLH 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験である UX023-CL303 試験のすべての地域の被験者（全体集団、以下同様）と日本人被験者集団で、主要評価項目、主な副次評価項目、その他の副次評価項目を比較した結果、日本人被験者集団は全体集団と同様に、プラセボ群と比較して KRN23 群で良好な結果が認められた。更に、成人 XLH 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験である UX023-CL304 試験でも全体集団と日本人集団で探索的評価項目である BPI-Q3 スコアを比較した結果、日本人被験者集団では全体集団と同様の結果が得られた。一方、小児 XLH 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験である UX023-CL301 試験の全体集団と日本人被験者集団で、主要評価項目、重要な副次評価項目、その他の副次評価項目を比較した結果、日本人被験者集団ではベースラインから KRN23 の投与期間を通じて、血清リン濃度が低い傾向が認められたが、全体集団と同様に、プラセボ群と比較して KRN23 群で良好な結果が認められた。

以上のように、全体集団と日本人被験者集団との間で、有効性プロファイルの一貫性が確認された。安全性では、全体集団と日本人被験者集団で有害事象及び副作用の発現状況に顕著な

差は認められなかった（2.7.4-2.3.9.1, 2.7.4-2.3.9.2）。このことから、外国臨床データを国内申請の臨床データパッケージに含めることは可能と考えた。なお、TIO 患者に関しては、日韓第 II 相臨床試験である KRN23-002 試験に基づき有効性を評価したため、外国臨床データの利用可能性について考察しなかった。

成人 XLH 患者を対象に実施した用量設定試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）及び小児 XLH 患者を対象に実施した用量設定試験（UX023-CL201 試験）の結果を 2.7.3-3 3）に示した。KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験を通し、投与量を漸増するに従って血清リン濃度は上昇した。血清リン濃度は各投与サイクルの終了時点に近づくにつれ低下したものの、各投与サイクルの大部分を通して血清リン濃度の上昇は持続した。適正な投与量まで増量した後、血清リン濃度は 28 日間の投与間隔の 25 日目まで基準下限値を超えて推移した。また、4 回目投与以降、個々の被験者の投与量は安定し、60～74%の被験者では 1.0 mg/kg が投与された結果、血清リン濃度が基準範囲に維持された。このことから、成人 XLH 患者に対する用法・用量は、1.0 mg/kg Q4W が適切と考え、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）で当該用法・用量による有効性及び安全性を検証した。UX023-CL201 試験では、5～12 歳の小児 XLH 患者に KRN23 を投与した結果、血清リン濃度は Q4W 群と比較して Q2W 群では変動が少なく、より安定して上昇した。くる病の評価指標である RGI-C スコア及び RSS スコア、成長速度、身長の Z スコアはいずれの群でも改善したが、Q4W 群と比較して Q2W 群の方がより良い改善を示した。KRN23 の投与量は、Q2W 群では血清リン濃度に基づいて漸増した。投与量は Week 24 頃にプラトーに達した後は約 0.8 mg/kg で、Week 40～64 では約 1.0 mg/kg で推移したが、高用量の投与による更なる有用性は示唆されなかった。このことから、小児 XLH 患者に対する KRN23 の用法・用量は、0.8 mg/kg Q2W で投与を開始することが適切と考え、1～4 歳の小児 XLH 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（UX023-CL205 試験）及び国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）で当該用法・用量による有効性及び安全性を検証した。

4.3 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性

4.3.1 成人 XLH 患者

4.3.1.1 第 III 相臨床試験（2.7.3-3.1.1）

4.3.1.1.1 被験者の内訳

UX023-CL303 試験では 163 名の患者がスクリーニングされ、そのうち適格となった 134 名がプラセボ群（66 名）及び KRN23 群（68 名）に 1 : 1 でランダム化された。ランダム化された 134 名すべてを主要解析対象集団とした。

KRN23 群の被験者 1 名を除き、ランダム化されたすべての被験者は 24 週間の二重盲検期を完了した。134 名の被験者のうち 133 名は非盲検下で 1 回以上 KRN23 の投与を受けており、そのうち、投与継続期を完了した 126 名（94.0%）を投与継続期解析対象集団とした。投与継続期に治験を中止した理由は、同意の撤回が 1 名（0.7%）、その他の理由が 6 名（4.5%）であった。その他の理由の詳細は、治験期間中の妊娠が 1 名、治験実施計画書変更時に中止又は再同意の拒否が 5 名であった。投与継続期を完了した 126 名は、すべて延長投与期に移行した。データカットオフまでの間に、1 名がその他の理由で治験を中止した。

UX023-CL304 試験では、スクリーニングした 25 名のうち 14 名が登録された。被験者 1 名（7.1%）が同意撤回により Week 48 前に治験を中止され、13 名（92.9%）が 48 週間の非盲検期を完了した。

4.3.1.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

UX023-CL303 試験では、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、全体が 39.99±12.20 歳、KRN23 群が 41.29±11.58 歳、プラセボ群が 38.65±12.76 歳であった。性別は、全体で 87 名（64.9%）、KRN23 群で 44 名（64.7%）、プラセボ群で 43 名（65.2%）が女性であった。体重は全体では 70.65±18.89 kg、KRN23 群では 70.06±19.00 kg、プラセボ群では 71.27±18.89 kg であり、身長は全体では 152.42±10.67 cm、KRN23 群では 152.15±9.49 cm、プラセボ群では 152.69±11.84 cm であった。また、ベースライン時の血清リン濃度は全体では 1.98±0.31 mg/dL、KRN23 群では 2.03±0.30 mg/dL、プラセボ群では 1.92±0.32 mg/dL、血清 $1.25(OH)_2D$ 濃度は全体では 33.0±14.28 pg/mL、KRN23 群では 32.4±12.96 pg/mL、プラセボ群では 33.5±15.61 pg/mL、TmP/GFR は全体では 1.64±0.39 mg/dL、KRN23 群では 1.68±0.40 mg/dL、プラセボ群では 1.60±0.37 mg/dL であった。*PHEX* 遺伝子の病因性変異が認められた被験者は、KRN23 群で 62 名（91.2%）、プラセボ群で 65 名（98.5%）であり、両群で同様であったが KRN23 群で若干少なかった。*PHEX* 遺伝子の病因性変異が認められなかった被験者又は変異が不確定であった被験者に対し、追加の遺伝子検査を実施した（同意が得られた被験者のみ）。その結果、2 名では *FAM20C* 遺伝子に、他の 2 名では *ENPP1* 遺伝子にヘテロ接合体の変異が認められた。

UX023-CL304 試験では、年齢は 40.13±8.73 歳であり、性別は男性が 6 名（42.9%）、女性が 8 名（57.1%）であり、やや女性が多かった。また、体重は 70.26±22.00 kg、身長は 150.42±8.98 cm であった。また、ベースライン時の血清リン濃度は 2.24±0.40 mg/dL、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は 37.25±11.69 pg/mL、TmP/GFR は 1.87±0.31 mg/dL であった。*PHEX* 遺伝子の病因性変異が認められた被験者は 9 名（64.3%）であり、病因となる可能性のある変異が認められた被験者は 5 名（35.7%）であった。

4.3.2 小児 XLH 患者

4.3.2.1 第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験（2.7.3-3.1.2）

4.3.2.1.1 被験者の内訳

UX023-CL205 試験には 13 名が登録され、データカットオフ時点（2017 年 4 月 20 日）で、すべての被験者が Week 40 まで投与を受け、治験を継続している。

UX023-CL301 試験では、122 名をスクリーニングし、このうち適格性が確認された 61 名の被験者が KRN23 群（29 名）及び対照群（32 名）に 1：1 でランダムに割り付けられた。なお、同意取得後、61 名の患者が脱落した。主な脱落理由は、RSS 総スコア 2 未満が 55 名、血清リン濃度 3.0 mg/mL（0.97 nmol/L）以上が 13 名、血清カルシウム濃度の基準範囲外が 6 名であった（重複あり）。ランダム化された 61 名すべてを Full Analysis Set（FAS）とし、KRN23 群 15 名及び対照群 20 名の 35 名を FAS（5 歳以上）とした。データカットオフ時点（2018 年 7 月 30 日）で、すべての被験者が中止することなく、治験薬投与期の Week 64 の評価を完了した。韓国及び日本の被験者 7 名（KRN23 群 2 名及び対照群 5 名）は、Week 64 の評価を終了し、治験実施計画書に基づき、本治験を終了した。その他に 3 名（KRN23 群 2 名及び対照群 1 名）が継続投与期

に移行せず、Week 64 の評価後に本治験を中止したため、KRN23 群 25 名及び対照群 26 名が継続投与期に移行した。

KRN23-003 試験では、登録不適格と判定された 1 名を除く 15 名が登録された。登録された 15 名すべての被験者に治験薬が投与され、これらすべての被験者が中止することなく Week 40 の評価を完了した。

4.3.2.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

UX023-CL205 試験では、年齢は 2.94±1.15 歳であった。性別は男性が 9 名（69.2%）、女性が 4 名（30.8%）であり、男性の方が多かった。臥位身長又は立位身長は 89.15±7.60 cm であり、体重は 12.92±1.82 kg であった。立位身長の Z スコアの平均値は−1.38±1.19 であり、成長が損なわれていた。ベースラインの RSS 総スコアは 2.92±1.37（手首：1.27±0.70、膝：1.65±0.80）であった。また、12 名が事前に現行治療を受けており、治療期間は 1.1～40.3 ヵ月、現行治療を開始した年齢は生後 1.4～53.9 ヵ月であった。ベースライン時の血清リン濃度は 2.51±0.28 mg/dL、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は 44.83±17.62 pg/mL であった。*PHEX* 遺伝子の病因性変異が認められた被験者は 11 名（84.6%）であり、病因となる可能性のある変異が認められた被験者は 1 名（7.7%）であった。

UX023-CL301 試験の全体の年齢は 6.10±3.31 歳であり、5 歳未満の被験者は 26 名（KRN23 群：14 名、対照群：12 名）であった。性別は男性が 27 名（44.3%）、女性が 34 名（55.7%）であり、女性の方が多かった。また、身長は 104.67±19.81 cm、体重は 20.62±8.93 kg であった。立位身長の Z スコアは−2.17±1.02（範囲−5.0～−0.1）であり、成長が不十分であった。すべての被験者が事前に現行治療を受けており、現行治療を開始した年齢は 0.0～11.3 歳、治療期間は 3.84±3.09 年（範囲 0.5～12.2 年）であった。ベースラインの RSS 総スコアは 3.18±1.06（手首：1.47±0.74、膝：1.71±0.55）であり、すべての被験者で 2.0 以上であった。なお、KRN23 群と対照群で RSS 総スコアの平均値に差は認められなかった。ベースライン時の血清リン濃度は 2.36±0.26 mg/dL、TmP/GFR は 2.09±0.36 mg/dL、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は 42.99±17.66 pg/mL であった。*PHEX* 遺伝子の病因性変異が認められた被験者は 55 名（90.2%）であり、病因となる可能性のある変異が認められた被験者は 3 名（4.9%）であった。

KRN23-003 試験の年齢は 6.7±3.2 歳であった。性別は男性が 2 名（13.3%）、女性が 13 名（86.7%）であり、女性の方が多かった。また、身長は 113.79±20.16 cm、体重は 20.91±6.96 kg であった。立位身長の Z スコアは−1.65±0.87 であり、成長が損なわれていた。ベースラインの RSS 総スコアは 1.29±1.17（手首：0.37±0.52、膝：0.93±0.68）であった。また、血清リン濃度は、2.61±0.32 mg/dL、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は 24.65±12.70 pg/mL、TmP/GFR は 2.44±0.49 mg/dL であった。*PHEX* 遺伝子の病因性変異が認められた被験者は 13 名（86.7%）であった。

4.3.3 TIO 患者（2.7.3-3.1.3）

4.3.3.1 被験者の内訳

KRN23-002 試験では 14 名から同意が得られ、このうち 4 名では骨生検の同意が得られた。登録された 14 名のうち 1 名が、被験者からの申し出により治験薬投与開始前に治験を中止したため、13 名が KRN23 を投与された。このうち 1 名が被験者からの申し出及び有害事象／疾患の進行により治験を中止し、データカットオフ時点（2018 年 5 月 3 日）で、12 名が Week 88 までの評価を完了した。

4.3.3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

KRN23-002 試験では KRN23 が投与された 13 名すべてが TIO 患者であった。年齢は 60.5±10.8 歳であった。性別は男性が 6 名（46.2%）、女性が 7 名（53.8%）であり、ほぼ同数であった。また、身長は 151.45±10.43 cm、体重は 61.38±13.02 kg であった。ベースライン時の血清リン濃度は 1.62±0.49 mg/dL、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度は 22.58±11.87 pg/dL、TmP/GFR は 1.15±0.43 mg/dL であった。

4.4 有効性評価結果

4.4.1 成人 XLH 患者

成人 XLH 患者に対する KRN23 の有効性は、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）及び UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4））で評価した。

4.4.1.1 リン恒常性

4.4.1.1.1 各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合

ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回った被験者の割合を評価した。なお、本評価項目は、UX023-CL303 試験では主要評価項目とし、UX023-CL304 試験では主な副次評価項目とした。

1）UX023-CL303 試験

ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、18、22）での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合を 2.7.3 Table 3.2.1.1.1-1 に示した。ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合（95%CI）は、KRN23 群では 68 名中 64 名で 94.1%（85.8, 97.7%）、プラセボ群では 66 名中 5 名で 7.6%（3.3, 16.5%）であり、プラセボ群よりも KRN23 群の方が有意に高かった（$p<0.0001$）。なお、ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの終了時点（Week 4、8、12、16、20、24）での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合（95%CI）は、プラセボ群では 6.1%（2.4, 14.6%）であったのに対し、KRN23 群では 67.6%（55.8, 77.6%）と顕著に高かった。

2）UX023-CL304 試験

ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、14、22）での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合を 2.7.3 Table 3.2.1.1.1-2 に示した。ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合（95%CI）は、92.9%（68.5, 98.7%）であった。なお、ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの終了時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合（95%CI）は、78.6%（52.4, 92.4%）であった。

4.4.1.1.2 血清リン濃度

1）UX023-CL303 試験

各投与サイクルの中間時点及び終了時点の血清リン濃度の変化を評価した。Week 48 までの血清リン濃度のピーク値の推移を 2.7.3 Figure 3.2.1.1.1-1 に、血清リン濃度のトラフ値の推移を 2.7.3 Figure 3.2.1.1.1-2 に示した。

ベースラインから Week 24 までの各投与サイクルの中間時点における、ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差、特に断りがない限り以下同様）は、KRN23 群で 1.21±0.51 mg/dL であったのに対し、プラセボ群では 0.16±0.27 mg/dL であった。投与継続期である Week 24 から Week 48 までの各投与サイクルの中間時点において、ベースラインからの変化量は、KRN23/KRN23（プラセボ対照期で KRN23、投与継続期で KRN23 投与）群の 68 名で 0.99±0.47 mg/dL、プラセボ/KRN23（プラセボ対照期でプラセボ、投与継続期で KRN23 投与）群の 66 名で 1.32±0.51 mg/dL であった。プラセボ/KRN23 群の 59 名（89.4%）は、Week 24 から Week 48 までの各投与サイクルの中間時点において、血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った。

ベースラインから Week 24 までの各投与サイクル終了時点でのベースラインからの変化量は、KRN23 群では 0.69±0.39 mg/dL であったのに対し、プラセボ群では 0.13±0.27 mg/dL であった。投与継続期である Week 24 から Week 48 までの各投与サイクルの終了時点において、ベースラインからの変化量は、プラセボ/KRN23 群で 0.75±0.44 mg/dL であった。

プラセボ対照期の最終来院である Week 24 における血清リン濃度は、プラセボ群で 2.07±0.34 mg/dL であったのに対し、KRN23 群で 2.53±0.45 mg/dL であった。Week 24 のベースラインからの変化量における両群の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（95%CI）（KRN23 群−プラセボ群）は 0.40±0.06 mg/dL（0.28, 0.51）であった。また、Week 24 のベースラインからの変化率における両群の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（95%CI）（KRN23 群−プラセボ群）も 20.79±3.12%（14.68, 26.91）であった。

投与継続期の最終来院である Week 48 における血清リン濃度は、KRN23/KRN23 群で 2.47±0.46 mg/dL、プラセボ/KRN23 群で 2.47±0.49 mg/dL であった。

KRN23/KRN23 群では、Week 1 の早い時期に血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回り、その後も基準下限値以上の濃度を維持した。プラセボ/KRN23 群では、Week 24 まで顕著な変化はなく、治験薬が KRN23 に切り替わった Week 24 以降、Week 26 から Week 48 まで血清リン濃度が基準下限値を上回った。

血清リン濃度のトラフ値は、KRN23 投与期間中にベースラインから上昇し、その大部分のトラフ濃度は基準下限値を上回っていた。

2）UX023-CL304 試験

各投与サイクルの中間時点及び終了時点の血清リン濃度の変化を評価した。Week 48 までの血清リン濃度のピーク値の推移を 2.7.3 Figure 3.2.1.1.1-3 に、血清リン濃度のトラフ値の推移を 2.7.3 Figure 3.2.1.1.1-4 に示した。

ベースラインから Week 24 までの各投与サイクルの中間時点における、ベースラインからの変化量は、1.07±0.30 mg/dL であり、変化率は 50.39±19.94%であった。

ベースラインから Week 24 までの各投与サイクルの終了時点でのベースラインからの変化量は、0.46±0.30 mg/dL であり、変化率は 23.32±19.84%であった。Week 24 及び Week 48 での血清リン濃度は、それぞれ 2.60±0.33 mg/dL、2.43±0.30 mg/dL であった。

4.4.1.1.3 TmP/GFR

1）UX023-CL303 試験

TmP/GFR の推移を 2.7.3 Figure 3.2.1.1.1-5 に示した。TmP/GFR は KRN23 投与により顕著に改善した。この推移は KRN23 投与による血清リン濃度の推移と同様の傾向を示した。プラセボ群では、ベースラインから Week 24 までに TmP/GFR の顕著な変化は認められなかった。

ベースラインにおける TmP/GFR は、KRN23 群で 1.68±0.40（範囲：0.95～3.41） mg/dL、プラセボ群で 1.60±0.37（範囲：0.71～2.62） mg/dL であった。Week 24 では、TmP/GFR は KRN23 群で 2.22±0.49 mg/dL、プラセボ群で 1.73±0.42 mg/dL であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は KRN23 群で 0.56±0.10 mg/dL、プラセボ群で 0.13±0.08 mg/dL であり、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は KRN23 群で 35.94±5.81%、プラセボ群で 7.08±4.81%であった。両群の変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 0.43±0.07 mg/dL、変化率の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 28.87±4.34%であり、いずれも意義のある差が認められた。Week 48 では、TmP/GFR は、KRN23/KRN23 群で 2.20±0.52 mg/dL、プラセボ/KRN23 群で 2.21±0.59 mg/dL であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23/KRN23 群で 0.52±0.10 mg/dL、プラセボ/KRN23 群で 0.61±0.10 mg/dL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23/KRN23 群で 33.63±5.88%、プラセボ/KRN23 群で 38.92±5.82%であった。

2）UX023-CL304 試験

TmP/GFR の推移を 2.7.3 Figure 3.2.1.1.1-6 に示した。TmP/GFR は、ベースラインの 1.87±0.31 mg/dL から Week 24 及び Week 48 では、2.31±0.42 mg/dL 及び 2.09±0.36 mg/dL に上昇した。Week 24 及び Week 48 でのベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は、それぞれ 26.18±5.30%及び 13.12±4.29%であった。

4.4.1.1.4 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

1）UX023-CL303 試験

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移を 2.7.3 Figure 3.2.1.1.1-7 に示した。

治験薬投与開始後、KRN23 群では血清 1,25(OH)$_2$D 濃度が上昇した。一方、プラセボ群では Week 24 までベースラインからの変化はなかった。

ベースラインにおける血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、KRN23 群で 32.4±12.96 pg/mL、プラセボ群で 33.5±15.61 pg/mL であった。投与サイクルの中間である Week 22 において、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は KRN23 群で 57.0±18.02 pg/mL に上昇し、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差） は 25.85±3.38 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は 102.36±16.75%であった。一方、プラセボ群では Week 22 において血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は 34.9±14.52 pg/mL、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は 3.12±2.64 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は 20.33±13.80%であった。両群の変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差） （KRN23 群−プラセボ群）は 22.73±2.37 pg/mL であり、意義のある差が認められた。

Week 20 の投与直前では、KRN23 群の血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は 38.1±11.58 pg/mL、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差） は 7.77±2.92 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は 40.8±14.83%であった。一方、プラセボ群では Week 20 にお

いて血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は 34.4±13.47 pg/mL、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は 2.12±2.71 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は 19.5±14.49%であった。両群の変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 5.66±1.85 pg/mL、変化率の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 21.2±9.43%であり、意義のある差が認められた。

すべての被験者が KRN23 に切り替えた後の投与サイクルの中間である Week 46 では、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は KRN23/KRN23 群で 53.7±20.66 pg/mL、プラセボ/KRN23 群で 56.7±17.59 pg/mL であった。ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は KRN23/KRN23 群で 96.94±18.89%、プラセボ/KRN23 群で 129.55±25.02%であった。Week 48 の投与直前では、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は KRN23/KRN23 群で 38.0±13.62 pg/mL、プラセボ/KRN23 群で 41.9±13.42 pg/mL であった。ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は KRN23/KRN23 群で 34.91±14.68%、プラセボ/KRN23 群で 69.35±19.60%であった。

2）UX023-CL304 試験

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移を 2.7.3 Figure 3.2.1.1.1-8 に示した。

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、KRN23 投与後にベースラインから上昇した。血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、KRN23 投与 1〜2 週間後にピークを示し、トラフ時点である投与 4 週間後にはベースライン付近まで低下した。

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、ベースラインの 37.25±11.69 pg/mL から Week 22 では 48.46±9.05 pg/mL まで上昇し、Week 24 及び Week 48 では、37.33±10.34 pg/mL 及び 33.92±8.98 pg/mL であった。Week 22 におけるベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は 11.50±4.06 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は 40.10±8.08%であった。Week 24 及び Week 48 の投与直前におけるベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は、それぞれ−3.04±4.89 pg/mL 及び−1.72±4.19 pg/mL であり、Week 24 及び Week 48 におけるベースラインからの変化率の最小二乗平均値（±標準誤差）は、それぞれ−0.98±15.58%及び 2.39±7.39%であった。

4.4.1.2 骨の評価

4.4.1.2.1 骨生検による OV/BV のベースラインからの変化率

OV/BV のベースラインからの変化率は、UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）の 1 試験で評価した。UX023-CL304 試験では、本評価項目を主要評価項目とした。

ベースライン及び Week 48 の OV/BV を 2.7.3 Figure 3.2.1.1.2-1 に示した。ベースラインでは、主要解析対象集団の 11 名すべての被験者が腸骨稜骨生検試料で骨軟化症であることが示され、11 名中 5 名（45.5%）は重度の骨軟化症を示した（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.1.8）。これらベースラインで重度の骨軟化症を示した被験者 5 名のうち 4 名では、KRN23 を 48 週間投与した結果、骨軟化症は軽度へ改善した。ベースラインの OV/BV は 26.12±12.36%であり、Week 48 の OV/BV は 11.85±6.60%であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.1.1）。2 回の骨生検の結果が得られた 10 名の被験者では、OV/BV のベースラインからの変化量は−14.94±10.97%であり、変化率の平均値は−54.18±20.21%であった。KRN23 を 48 週間投与した結果、11 名すべての被験者で OV/BV が低下し、Week 48 でのベースラインからの変化率は−31.2〜−83.6%であった。

4.4.1.2.2 骨軟化症に関連した組織形態的指標（O.Th、OS/BS、MLt）のベースラインのからの変化率

骨軟化症に関連した組織形態的指標（O.Th、OS/BS、MLt）のベースラインからの変化率は、UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）の 1 試験で評価した。

O.Th はベースラインでは 17.21±4.11 µm、Week 48 では 11.55±3.11 µm であり、32.21±11.97%低下した（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.1.2）OS/BS はベースラインでは 91.73±3.44%、Week 48 では 67.82±13.67%であり、26.00±15.01%低下した（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.1.3）。更に、MLt はベースラインでは 1539.81±1587.09 日、Week 48 では 195.50±77.71 日であり、52.24±58.49%低下した（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.1.4）。なお、MLt を算出することができなかった被験者は、ベースラインでは 5 名、Week 48 では 1 名であった。MLt の算出が可能であった被験者を用いた検討では、MLt はベースラインでは 593.55±675.23 日、Week 48 では 195.50±77.71 日であり、26.96±64.99%低下した（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.1.4.99.1）。

4.4.1.2.3 骨代謝マーカー

1）UX023-CL303 試験

P1NP 及び CTx のベースラインから Week 24 までの変化量は、プラセボ群と比較して KRN23 群で大きかった。BALP は、KRN23 群で上昇傾向が認められた。Week 24 以降、すべての被験者に KRN23 が投与されてからは、プラセボ/KRN23 群で P1NP、CTx、BALP は上昇した。KRN23/KRN23 群では、最初にみられた P1NP、CTx、BALP の上昇が、その後は経時的に低下したものの、Week 48 の平均値はベースラインを上回った。

ベースラインの P1NP は、KRN23 群で 85.2±50.72 ng/mL、プラセボ群で 87.8±53.28 ng/mL であった。Week 24 の P1NP は、KRN23 群で 155.5±97.30 ng/mL、プラセボ群で 94.8±57.74 ng/mL であった。Week 24 でのベースラインからの変化率は、KRN23 群で 80.82±53.26%、プラセボ群で 16.07±40.20%であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 61.98±7.64 ng/mL、変化率の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 65.39±8.06%であった。Week 48 では、P1NP は KRN23/KRN23 群で 130.1±68.82 ng/mL、プラセボ/KRN23 群で 174.1±132.46 ng/mL であった。ベースラインからの変化率は、KRN23/KRN23 群で 56.14±10.53%、プラセボ/KRN23 群で 95.72±11.99%であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.3.6）。

ベースラインの CTx は、KRN23 群で 702.4±395.54 pg/mL、プラセボ群で 720.5±417.91 pg/mL であった。Week 24 の CTx は、KRN23 群で 930.1±494.79 pg/mL、プラセボ群で 739.5±440.14 pg/mL であった。Week 24 でのベースラインからの変化率は、KRN23 群で 38.21±46.60%、プラセボ群で 10.87±44.75%であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 192.62±41.90 pg/mL、ベースラインからの変化率の最小二乗平均値の差（± 標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 27.83±7.31%であった。Week 48 では、CTx は KRN23/KRN23 群で 876.5±423.62 pg/mL、プラセボ/KRN23 群で 1051.0±654.99 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は、KRN23/KRN23 群で 28.91±5.75%、プラセボ/KRN23 群で 49.16±7.00%であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.3.7）。

ベースラインの BALP は、KRN23 群で 24.0±19.68 µg/L、プラセボ群で 24.7±17.25 µg/L であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.3.5）。Week 24 の BALP は、KRN23 群で 30.2±26.26 µg/L、プラセボ群で 26.0±17.33 µg/L であった。Week 24 でのベースラインからの変化率は、KRN23 群で 42.84±84.28%、プラセボ群で 32.99±82.30%であった。ベースラインからの変化の最小二乗平均

値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 4.06±2.45 μg/L、変化率の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 9.73±13.51%であった。Week 48 では、BALP は KRN23/KRN23 群で 26.4±19.42 μg/L、プラセボ/KRN23 群で 31.2±19.36 μg/L であった。ベースラインからの変化率は、KRN23/KRN23 群で 23.65±10.52%、プラセボ/KRN23 群で 50.21±11.79%であった。

2）UX023-CL304 試験

BALP は、ベースラインに 20.43±9.29 μg/L、Week 12 にピークの 32.38±20.48 μg/L、Week 48 に 22.77±14.97 μg/L であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.5）。P1NP は、ベースラインに 77.00±33.27 ng/mL、Week 48 に 127.31±57.88 ng/mL であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.6）。CTx は、ベースラインに 646.93±401.64 pg/mL、Week 48 に 828.69±420.48 pg/mL であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.3.7）。CTx よりも P1NP の方が増加したことから、KRN23 投与により骨リモデリングが増加し、骨吸収と骨形成のバランスは骨形成の方へシフトしたことが示された。

4.4.1.2.4 骨折／偽骨折の変化

1）UX023-CL303 試験

ベースライン時に実施した全身の骨の X 線検査では、骨折痕は被験者の 59.0%、偽骨折痕は被験者の 34.3%に認められた。進行中（治癒していない）の骨折は被験者の 11.9%に、進行中の偽骨折は被験者の 47.0%に認められた（5.3.5.1-1 Table 14.2.1.7.2）。KRN23 群の被験者は合計 65 ヵ所の進行中の骨折／偽骨折を示し、プラセボ群の被験者は合計 91 ヵ所の進行中の骨折／偽骨折を示した（5.3.5.1-1 Table 14.2.1.7.4）。

既存の骨折／偽骨折を、「不変」、「部分的に治癒」、「治癒」、「悪化」のいずれかにグレード化し、新規に発見されたものも記録した。その結果、各評価時に治癒と評価されたベースラインの進行中の骨折／偽骨折の割合は、KRN23 群では、Week 12 及び Week 24 にそれぞれ 20.0%及び 43.1%であり、プラセボ群では Week 12 及び Week 24 いずれも 7.7%であった。また、KRN23/KRN23 群では、Week 36 及び Week 48 にそれぞれ、50.8%及び 63.1%、プラセボ/KRN23 群では Week 36 及び Week 48 に 23.1%及び 35.2%であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.7.4）。

進行中の骨折と進行中の偽骨折を別々に評価しても同様の結果が得られ、KRN23 投与により骨折、偽骨折ともに治癒を増やし、悪化を減少させた。ベースラインでは、KRN23 群の被験者は進行中の骨折が 14 ヵ所、進行中の偽骨折が 51 ヵ所、プラセボ群の被験者は進行中の骨折が 13 ヵ所、進行中の偽骨折が 78 ヵ所であった。進行中の骨折は、Week 24 では KRN23 群で 7 ヵ所（50.0%）、Week 48 では KRN23/KRN23 群で 8 ヵ所（57.1%）が治癒と評価された一方、Week 24 ではプラセボ群で 0 ヵ所（0.0%）、Week 48 ではプラセボ/KRN23 群で 6 ヵ所（46.2%）が治癒と評価された。同様に、進行中の偽骨折は、Week 24 では KRN23 群で 21 ヵ所（41.2%）、Week 48 では KRN23/KRN23 群で 33 ヵ所（64.7%）が治癒と評価された一方、Week 24 ではプラセボ群で 7 ヵ所（9.0%）、Week 48 ではプラセボ/KRN23 群で 26 ヵ所（33.3%）が治癒と評価された（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.7.4）。

2）UX023-CL304 試験

ベースラインでは、4 名の被験者に偽骨折を認めた（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.4.2）。このうち Week 12 までに 2 名は完全に治癒し、2 名は部分的に治癒した。KRN23 を 48 週間投与した後、X 線画像が得られた 3 名すべての偽骨折は完全に治癒し、偽骨折の悪化、改善を認めない活動性偽骨折、新規の偽骨折は認められなかった。骨代謝マーカーの結果から、KRN23 はリンの恒

常性を回復し、骨石灰化及び骨リモデリングを改善することが示され、骨折及び偽骨折治癒に対して臨床的に意義のある効果を示した。

4.4.1.3 PRO 及び運動機能

4.4.1.3.1 BPI スコア

1）UX023-CL303 試験

BPI-Q3 スコアは、KRN23 群ではベースラインに 6.81±1.31、Week 24 に 5.82±1.92 であり、プラセボ群ではベースラインに 6.54±1.43、Week 24 に 6.09±2.01 であった。ベースラインから Week 24 までの BPI-Q3 スコアの変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は−0.46±0.28（p=0.0919、有意水準 0.05 で検定）であり、KRN23 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な変化を示さなかったが、スコアは改善方向であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.1.1）。

2）UX023-CL304 試験

KRN23 を 48 週間投与した結果、BPI スコアが減少し、痛みが改善したことが示された（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.2.1）。BPI-Q3 スコアは、ベースラインの 6.64±1.99 から Week 48 では 4.92±2.60 に改善し、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は、−1.86±0.67 であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.2.1）。7 名（53.8%）の被験者では、BPI-Q3 スコアがベースラインから 30%以上減少した（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.2.3）。

BPI 疼痛重症度スコアは、ベースラインの 5.09±1.80 から Week 48 では 3.42±2.24 に改善し、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は−1.77±0.55 であった。BPI 疼痛障害スコアは、ベースラインの 5.22±2.26 から Week 48 では 3.96±2.68 に改善し、ベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は−1.47±0.53 であった（5.3.5.2-4 Table 14.2.1.2.2）。

4.4.1.3.2 WOMAC の身体機能スコア及び WOMAC のこわばりスコア

WOMAC の身体機能スコア及び WOMAC のこわばりスコアは、UX023-CL303 試験（5.3.5.1-2）の 1 試験で評価した。

WOMAC の身体機能スコアは、KRN23 群ではベースラインに 50.79±19.66、Week 24 に 43.43±19.51 であり、プラセボ群ではベースラインに 43.89±19.94、Week 24 に 42.65±22.76 であった。ベースラインから Week 24 までの WOMAC の身体機能スコアの変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は−4.90±2.48（p=0.0478、有意水準 0.025 で検定）であり、KRN23 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な変化を示さなかったが、スコアは改善方向であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.2.2.1.1）。

WOMAC のこわばりスコアは、KRN23 群ではベースラインに 64.71±20.25、Week 24 に 53.73±20.76 であり、プラセボ群ではベースラインに 61.36±20.77、Week 24 に 60.38±21.83 であった。ベースラインから Week 24 までの WOMAC のこわばりスコアの変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は−8.31±3.25（p=0.0106、有意水準 0.0167 で検定）であり、KRN23 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に良好な変化を示した（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.2.1.1.1）。

4.4.1.3.3 6MWT

6MWT は、UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）の 1 試験で評価した。

6MWT における実際の歩行距離は、治験期間中、KRN23 群で増加した。プラセボ群では、Week 24 まで歩行距離がわずかに減少し、KRN23 投与開始以降、経時的に増加した。

ベースラインの歩行距離は、KRN23 群で 356.78±109.46 m（範囲：55.0～643.0 m）、プラセボ群で 367.42±103.41 m（範囲：160.0～615.0 m）であり、全被験者では 362.02±106.25 m であった。

Week 24 の歩行距離は、KRN23 群で 381.45±108.46 m、プラセボ群で 369.44±103.39 m であった。歩行距離のベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23 群で 17.12±7.46 m、プラセボ群で−2.81±7.57 m であり、両群の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 19.93±7.94 m であった。

Week 48 の歩行距離は、KRN23/KRN23 群で 392.49±107.15 m、プラセボ/KRN23 群で 390.86±106.51 m であった。歩行距離のベースラインからの変化の最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23/KRN23 群で 30.50±6.93 m、プラセボ/KRN23 群で 20.19±8.76 m であった（5.3.5.1-1 Table 14.2.1.4.1）。

4.4.2 小児 XLH 患者

小児 XLH 患者に対する KRN23 の有効性は、海外第 II 相臨床試験（UX023-CL205 試験）（5.3.5.2-6）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）（5.3.5.1-3）、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）（5.3.5.2-7）で評価した。

4.4.2.1 くる病及び成長の評価

4.4.2.1.1 RGI-C スコア

1）UX023-CL205 試験

（1）RGI-C グローバルスコア

Week 40 の RGI-C スコアの要約を 2.7.3 Table 3.2.2.1.1-1 に示した。

Week 40 の RGI-C グローバルスコアは、すべての被験者で+2 以上改善した。最小二乗平均値（±標準誤差）は、グローバルスコアが+2.33±0.08、手首スコアが+2.26±0.11、膝スコアが+2.21±0.15 であった（いずれも p<0.0001）。

（2）RGI-C 長下肢スコア

すべての被験者は、Week 40 で RGI-C 長下肢スコアの改善が認められた。RGI-C 長下肢スコアの Week 40 での最小二乗平均値（±標準誤差）は+1.26±0.14 であった（p<0.0001）（5.3.5.2-6 Table 14.2.1.2.1）。13 名中 10 名は、スコアが+1 以上改善し、2 名では+2 以上改善した（5.3.5.2-6 Listing 16.2.6.1）。

2）UX023-CL301 試験

（1）RGI-C グローバルスコア

Week 40 及び Week 64 の RGI-C グローバルスコアの要約を、それぞれ 2.7.3 Table 3.2.2.1.1-2 及び 2.7.3 Table 3.2.2.1.1-3 に示した。

主要な有効性評価時点である Week 40 において、KRN23 群では対照群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。Week 40 の RGI-C グローバルスコアの最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23 群では+1.92±0.11、対照群では+0.77±0.11 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 1.14（95%CI: 0.83, 1.45、p<0.0001）であった。また、RGI-C 膝スコア及び手首スコアも KRN23

群では対照群と比較して顕著な改善が認められた。RGI-C 膝スコア及び手首スコアの最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23 群では 1.83±0.10 及び 2.07±0.15、対照群では 0.71±0.10、0.76±0.15 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は、膝スコア及び手首スコアでそれぞれ 1.12（95%CI: 0.84, 1.41、p<0.0001）及び 1.31（95%CI: 0.89, 1.74、p<0.0001）であった。

Week 64 においても Week 40 と同様に、KRN23 群では対照群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。Week 64 の RGI-C グローバルスコアの最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23 群で 2.06±0.07、対照群で 1.03±0.14 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 1.02（95%CI: 0.72, 1.33、p<0.0001）であった。また、RGI-C 膝スコア及び手首スコアも KRN23 群では対照群と比較して顕著な改善が認められた。RGI-C 膝スコア及び手首スコアの最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23 群では 2.03±0.06 及び 2.14±0.12、対照群では 1.03±0.14 及び 0.99±0.14 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は、それぞれ 1.01（95%CI: 0.71, 1.30、p < 0.0001）及び 1.15（95%CI: 0.78, 1.51、p<0.0001）であった。

（2）RGI-C 長下肢スコア

Week 40 及び Week 64 の RGI-C 長下肢スコアの要約をそれぞれ 2.7.3 Table 3.2.2.1.1-4 及び 2.7.3 Table 3.2.2.1.1-5 に示した。

Week 40 の RGI-C 長下肢スコアの最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23 群では+0.62±0.15、対照群では+0.22±0.08 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 0.40（95%CI: 0.07, 0.72、p=0.0162）であった。

Week 40 では、KRN23 群の 29 名中 14 名（48.3%）で RGI-C 長下肢スコアが 1.0 以上（下肢骨格異常のわずかな改善）であったが、対照群では 32 名中 4 名（12.5%）が 1.0 以上であった。また、KRN23 群では 3 名（10.3%）が Week 40 に RGI-C 長下肢スコアが 0 未満（下肢骨格異常の悪化）であったが、対照群では 7 名（21.9%）が 0 未満であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.15.1）。

Week 64 の RGI-C 長下肢スコアの最小二乗平均値（±標準誤差）は、KRN23 群では+1.25±0.17、対照群では+0.29±0.12 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 0.97（95%CI: 0.57, 1.37、p<0.0001）であった。

Week 64 では、KRN23 群の 29 名中 20 名（69.0%）で RGI-C 長下肢スコアが 1.0 以上（下肢骨格異常のわずかな改善）であったが、対照群では 32 名中 7 名（21.9%）が 1.0 以上であった。また、Week 64 に RGI-C 長下肢スコアが 0 未満（下肢骨格異常の悪化）であったのは、KRN23 群で 1 名（3.4%）及び対照群で 4 名（12.5%）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.15.1）。

3）KRN23-003 試験

Week 40 の RGI-C グローバルスコアの要約を 2.7.3 Table 3.2.2.1.1-6 に示した。

Week 40 の RGI-C グローバルスコアは、1.51±0.80 であり、膝及び手首のスコアは、それぞれ 1.61±0.91 及び 1.40±0.92 であった。また、Week 40 の RGI-C 長下肢スコアは、0.73±0.85 であった。いずれのスコアも改善傾向を示した。

4.4.2.1.2 RSS スコア

1）UX023-CL205 試験

Week 40 での RSS スコアの要約を 2.7.3 Table 3.2.2.1.2-1 に示した。

ベースラインに比べ、Week 40 で RSS スコアの顕著な低下が認められた。ベースラインの RSS 総スコアが 2.92±1.37 であったのに対し、Week 40 では 1.19±0.52 であった（5.3.5.2-6 Table

14.2.1.1.1）。RSS 総スコアの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、−1.73±0.13 であり、統計学的に有意な低下を示した（p<0.0001）。RSS 膝スコア及び手首スコアも、Week 40 でベースラインからの統計学的に有意な低下が認められた。

2）UX023-CL301 試験

ベースライン及び Week 40 での投与群別の RSS スコアの要約を 2.7.3 Table 3.2.2.1.2-2 に示し、ベースライン及び Week 64 での投与群別の RSS スコアの要約を 2.7.3 Table 3.2.2.1.2-3 に示した。

Week 40 では KRN23 群の 1 名で RSS 膝スコア及び総スコアが欠測していたため、Week 40 の ANCOVA 解析は当該被験者を除いた KRN23 群 28 名及び対照群 32 名を対象に行った。Week 64 の GEE 解析ではすべての被験者を対象に行った。

ベースラインの KRN23 群の RSS 総スコアは、Week 40 の ANCOVA 解析に用いた 28 名で、3.16±0.99、Week 64 の GEE 解析に用いた 29 名で 3.17±0.98 であった。対照群の RSS 総スコアは、3.19±1.14 であり、KRN23 群と同様であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.2.1.1）。KRN23 群では、Week 40 に RSS 総スコアは 1.13±0.72 に低下し、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は−2.04±0.15 であった。対照群では、Week 40 に RSS 総スコアは 2.47±1.09 に低下し、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は−0.71±0.14 であった。KRN23 群のベースラインから Week 40 までの変化量は対照群の 2 倍以上であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は−1.34（95%CI: −1.74, −0.94、p<0.0001）であった。

Week 64 では、KRN23 群の RSS 総スコアは 0.95±0.72 に低下し、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は−2.23±0.12 であった。対照群では、RSS 総スコアは 2.17±0.95 に低下し、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は−1.01±0.15 であった。ベースラインから Week 64 までの変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は、−1.21（95%CI: −1.59, −0.83、p<0.0001）であった。

KRN23 群における RSS 膝スコア及び手首スコアのベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化量は、総スコアと同様に対照群と比較して大きかった。Week 40 での RSS 膝スコア及び手首スコアの両群の差（KRN23 群−対照群）はそれぞれ−0.69（95%CI: −0.91, −0.46、p<0.0001）及び−0.69（95%CI: −0.97, −0.41、p<0.0001）であり、Week 64 ではそれぞれ−0.58（95%CI:−0.80, −0.36、p<0.0001）及び−0.65（95%CI: −0.90, −0.39、p<0.0001）であった。

3）KRN23-003 試験

ベースライン及び Week 40 での RSS スコアの要約を 2.7.3 Table 3.2.2.1.2-4 に示した。RSS 総スコアは、ベースラインの 1.29±1.17 から、Week 40 では 0.62±0.58 に低下し、変化量は−0.77±0.99 であった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.3）。

RSS 膝スコア及び手首スコアは、ベースラインではそれぞれ 0.93±0.68 及び 0.37±0.52 であったのに対し、Week 40 ではそれぞれ 0.54±0.52 及び 0.07±0.18 であり、いずれも低下した。変化量は RSS 膝及び手首スコアでそれぞれ−0.46±0.59 及び−0.30±0.53 であった。

4.4.2.1.3 成長

1）UX023-CL205 試験

成長に関する検討では、臥位身長又は立位身長を指標とした。

13 名中 7 名は立位身長を指標としてすべての測定を行い、2 名は臥位身長を指標としてすべての測定を行った。4 名は治験期間の途中で臥位身長から立位身長に指標を変更した。

臥位身長又は立位身長は、ベースラインでは 89.15±7.60 cm であったのに対し、Week 40 では 93.44±7.05 cm であり、増加が認められた（5.3.5.2-6 Table 14.2.1.3.1）。臥位身長又は立位身長の Z スコアはベースラインでは−1.38±1.19、Week 40 では−1.65±1.12 であった（5.3.5.2-6 Table 14.2.1.3.1）。この Z スコアの変化に統計学的有意差は認められなかった（最小二乗平均値±標準誤差：−0.20±0.13、p=0.1396）（5.3.5.2-6 Table 14.2.1.3.2）。本治験では KRN23 による成長への影響を明確にすることはできなかった。

2）UX023-CL301 試験

ベースライン、Week 40、Week 64 での臥位身長又は立位身長の Z スコアの要約を 2.7.3 Table 3.2.2.1.3-1 に示した。

臥位身長又は立位身長の Z スコアは、KRN23 群ではベースラインで−2.32±1.17、Week 40 で−2.12±1.22、Week 64 で−2.11±1.11 であった。対照群ではベースラインで−2.05±0.87、Week 40 で−2.02±0.85、Week 64 で−2.03±0.83 であった。Week 64 で臥位身長又は立位身長の Z スコアは、KRN23 群は対照群と比較して統計学的に有意な変化を示した。

ベースライン、Week 40、Week 64 での臥位身長又は立位身長の成長速度の要約を 2.7.3 Table 3.2.2.1.3-2 に示した。ベースラインでの KRN23 群及び対照群の臥位身長又は立位身長の成長速度の Z スコアは、それぞれ−1.37±1.33 及び−0.96±1.36 であった。Week 40 及び Week 64 での臥位身長又は立位身長の成長速度の Z スコアは、KRN23 群でそれぞれ 0.53±1.80 及び 0.34±1.46、対照群でそれぞれ−0.37±1.32 及び−0.75±0.88 であった。Week 40 及び Week 64 でのベースラインからの臥位身長又は立位身長の成長速度の Z スコアの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群でそれぞれ 1.76±0.34 及び 1.53±0.26、対照群でそれぞれ 0.73±0.34 及び 0.41±0.27 であった。Week 40 及び Week 64 での臥位身長又は立位身長の成長速度の Z スコアの両群の差（KRN23 群−対照群）は 1.02（95%CI: 0.06, 1.99、p=0.0386）及び 1.12（95%CI: 0.37, 1.88、p=0.0047）であった。

KRN23 群のベースライン、Week 40、Week 64 での成長速度の推定値はそれぞれ 6.52±4.04 cm/year、7.03±2.05 cm/year、6.65±1.46 cm/year であり、Week 40 及び Week 64 でのベースラインからの変化量はそれぞれ+0.51±2.75 cm/year 及び+0.13±3.23 cm/year であった。一方、対照群のベースライン、Week 40、Week 64 での成長速度の推定値は 6.40±2.39 cm/year、6.27±1.31 cm/year、5.94±1.12 cm/year であり、Week 40 及び Week 64 でのベースラインからの変化量はそれぞれ−0.12±2.09 cm/year 及び−0.46±1.99 cm/year であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.3.99.1）。

3）KRN23-003 試験

各検査時点の身長の Z スコアの要約を 2.7.3 Table 3.2.2.1.3-3 に示した。

身長の Z スコアは、ベースラインでは−1.65±0.87、Week 24 では−1.71±0.81、Week 40 では−1.69±0.76 であった。Week 24 及び Week 40 のベースラインからの変化量は、それぞれ−0.06±0.15 及び−0.04±0.23 であった。

4.4.2.2 リン恒常性

4.4.2.2.1 血清リン濃度

1）UX023-CL205 試験

血清リン濃度の推移を 2.7.3 Figure 3.2.2.2.1-1 に示した。

血清リン濃度はKRN23投与開始後にベースラインから上昇した。血清リン濃度は、ベースライン時に2.51±0.28 mg/dLであり、基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）の下限を下回っていた（5.3.5.2-6 Table 14.2.3.1.1）。血清リン濃度は、投与開始後のすべての測定時点でベースラインから統計学的に有意な上昇を示した（p<0.0001）（5.3.5.2-6 Table 14.2.3.1.1）。Week 40では3.47±0.49 mg/dLであり、ベースラインからの変化量は0.96±0.44 mg/dLであった。

2）UX023-CL301試験

血清リン濃度の推移を2.7.3 Figure 3.2.2.2.1-2に示した。

すべての被験者はランダム化の7日前より経口リン酸製剤及び活性型ビタミンD製剤の投与を中止したため、ベースラインの血清リン濃度はすべての被験者で3.0 mg/dL未満であり、平均値はKRN23群で2.42±0.24 mg/dL、対照群で2.30±0.26 mg/dLと、いずれも小児の基準下限値（3.2 mg/dL）未満であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.1.1.40）。

KRN23群では、投与開始後血清リン濃度は急激に上昇し、平均値はほとんどの時点で基準下限値（3.2 mg/dL）を超えた。KRN23群では、血清リン濃度は、ベースラインの2.42±0.24 mg/dLからWeek 40では3.30±0.43 mg/dL、Week 64では3.29±0.42 mg/dLに上昇した。ベースラインからWeek 40及びWeek 64の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、それぞれ0.92±0.08 mg/dL及び0.91±0.08 mg/dLであった。一方、対照群では、投与開始後血清リン濃度はわずかに上昇したが、平均値は基準下限値を超えなかった。対照群では、ベースラインに2.30±0.26 mg/dL、Week 40に2.53±0.34 mg/dL、Week 64に2.54±0.39 mg/dLであり、ベースラインからWeek 40及びWeek 64の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、それぞれ0.20±0.06 mg/dL及び0.21±0.06 mg/dLであった。また、ベースラインからWeek 40及びWeek 64までの変化量の両群の差（KRN23群−対照群）はそれぞれ0.71（95%CI: 0.52, 0.91、p<0.0001）及び0.69（95%CI: 0.49, 0.90、p<0.0001）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.1.1.40, Table 14.2.3.1.1.1.1）。

3）KRN23-003試験

血清リン濃度の推移を2.7.3 Figure 3.2.2.2.1-3に示した。

KRN23投与後、血清リン濃度は、ベースライン時の2.61±0.32 mg/dLからWeek 4ではピークの3.73±0.54 mg/dLに上昇した。その後、大きな変動はなく、Week 40では3.51±0.45 mg/dLであった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.1）。

4.4.2.2.2 TmP/GFR

TmP/GFRはUX023-CL205試験を除く、UX023-CL301試験、KRN23-003試験の2試験で評価した。

1）UX023-CL301試験

TmP/GFRの推移を2.7.3 Figure 3.2.2.2.2-1に示した。

TmP/GFRの平均値はKRN23投与開始後に上昇し、すべての測定時点で基準範囲内であった。KRN23群では、TmP/GFRは、ベースラインの2.19±0.37 mg/dLからWeek 40では3.35±0.67 mg/dL、Week 64では3.28±0.65 mg/dLに上昇し、ベースラインからWeek 40及びWeek 64までの変化量の最小二乗平均値（±標準誤差）は、それぞれ1.19±0.11 mg/dL及び1.16±0.13 mg/dLであった。一方、対照群では、投与開始後、TmP/GFRの平均値は基準範囲に到達しなかった。対照群のTmP/GFRは、ベースラインの2.01±0.33 mg/dLからWeek 40では1.82±0.35 mg/dL、Week 64では1.89±0.49 mg/dLに低下し、ベースラインからWeek 40及びWeek 64までの変化量（最小二乗

平均値±標準誤差）は、それぞれ及び−0.16±0.05 mg/dL 及び−0.09±0.07 mg/dL であった。ベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は、それぞれ 1.35（95%CI: 1.10, 1.61、p<0.0001）及び 1.25（95%CI: 0.96, 1.54、p < 0.0001）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.1.1.40, Table 14.2.3.3.1.1.1）。

2）KRN23-003 試験

TmP/GFR の推移を 2.7.3 Figure 3.2.2.2.2-2 に示した。

TmP/GFR は、ベースライン時の 2.44±0.49 mg/dL から投与開始後に上昇した。Week 8 ではピークの 4.02±0.80 mg/dL に達し、ベースラインからの変化量は 1.58±0.67 mg/dL であった。その後、大きな変動はなく、Week 40 では 3.61±0.61 mg/dL であった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.1）。

4.4.2.2.3 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

1）UX023-CL205 試験

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移を 2.7.3 Figure 3.2.2.2.3-1 に示した。

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、ベースライン時に 44.83±17.62 pg/mL であり、Week 1 に約 2 倍の 94.09±28.95 pg/mL に上昇し、Week 40 では 56.75±10.34 pg/mL であった（5.3.5.2-6 Table 14.2.3.2.1）。血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、投与開始後 Week 40 までのすべての時点でベースラインから上昇を示した（p<0.01）（5.3.5.2-6 Table 14.2.3.2.1）。

2）UX023-CL301 試験

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移を 2.7.3 Figure 3.2.2.2.3-2 に示した。

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の平均値は、KRN23 群、対照群ともに投与開始後に上昇し、試験期間中、ベースラインを超えて推移した。KRN23 群では、ベースラインの 46.00±20.06 pg/mL から Week 40 では 72.60±21.36 pg/mL、Week 64 では 54.1±13.0 pg/mL に上昇し、ベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、それぞれ 29.53±3.78 pg/mL 及び 9.89±2.24 pg/mL であった。対照群では、ベースラインの 40.18±14.89 pgm/L から Week 40 では 59.28±19.49 pg/mL に上昇し、Week 64 では 44.08±13.67 pg/mL であった。ベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、それぞれ 18.58±3.70 pg/mL 及び 1.19±2.79 pg/mL であった。

ベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化量の両群の差（KRN23 群−対照群）は、それぞれ 10.95 pg/mL（95%CI: 0.46, 21.44 pg/mL、p=0.0408）及び 8.70 pg/mL（95%CI:1.72, 15.68 pg/mL、p=0.0145）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.1.1.1.40, Table 14.2.3.2.1.1.1）。ベースラインからの変化量は、Week 1、4、8、16、24、40、64 で対照群と比較して KRN23 群の方が大きかった。血清 1,25(OH)$_2$D 濃度のベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化率は、KRN23 群ではそれぞれ 96.06±91.27%及び 38.12±69.08%、対照群ではそれぞれ 78.63±96.47%及び 30.00±71.96%であった。

3）KRN23-003 試験

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移を 2.7.3 Figure 3.2.2.2.3-3 に示した。

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、ベースライン時の 24.65±12.70 pg/mL から投与開始後に上昇した。Week 1 ではピークの 70.81±21.49 pg/mL に達し、ベースラインからの変化量は 46.16±15.55 pg/mL

であった。その後、大きな変動はなく、Week 40 では 62.19±12.50 pg/mL であった（5.3.5.2-7 Table 14.2.1-1.1）。

4.4.2.3 PRO 及び運動機能

4.4.2.3.1 PROMIS（疼痛関連障害、身体機能／運動能、疲労）スコア

PROMIS（疼痛関連障害、身体機能／運動能、疲労）スコアのベースラインからの変化は、UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）の 1 試験で評価した。

UX023-CL301 試験では、スクリーニング時の年齢が 5 歳以上の被験者を対象に、疼痛関連障害、身体機能／運動能、疲労に関する調査を行った。本評価項目はその他の副次評価項目とした。各ドメインのサマリースコアは T スコア（平均値 50、標準偏差 10）で表した。疼痛関連障害及び疲労が改善した際には関連するスコアが低下し、身体機能／運動能が改善した際には関連するスコアが上昇する。

ベースラインでの KRN23 群及び対照群の疼痛関連障害の T スコアは、それぞれ 53.1±10.95 及び 49.9±12.05 であり、Week 40 での KRN23 群及び対照群の疼痛関連障害の T スコアは、それぞれ 47.6±9.84 及び 50.4±9.51 であった。疼痛関連障害の T スコアのベースラインから Week 40 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で−5.31±1.71、対照群で−0.29±1.54 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は−5.02（95%CI: −9.29, −0.75、p=0.0212）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.4.1.1.40）。

Week 64 での KRN23 群及び対照群の疼痛関連障害の T スコアは、それぞれ 49.3±8.07 及び 49.4±9.52 であった。疼痛関連障害の T スコアのベースラインから Week 64 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で−3.55±1.87、対照群で−1.29±1.27 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は−2.26（95%CI: −6.61, 2.09、p=0.3091）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.4.1.1）。

ベースラインでの KRN23 群及び対照群の身体機能／運動能の T スコアは、それぞれ 45.2±9.05 及び 45.5±9.86 であり、Week 40 での KRN23 群及び対照群の身体機能／運動能の T スコアは、それぞれ 47.9±8.32 及び 45.5±9.71 であった。身体機能／運動能の T スコアのベースラインから Week 40 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 2.78±1.34、対照群で 0.10±0.97 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 2.68（95%CI: −0.52, 5.89、p=0.1009）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.4.1.1.40）。

Week 64 での KRN23 群及び対照群の身体機能／運動能の T スコアは、それぞれ 47.9±9.24 及び 46.3±9.63 であった。身体機能／運動能の T スコアのベースラインから Week 64 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で 2.82±1.65、対照群で 0.92±0.96 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は 1.90（95%CI: −1.80, 5.59、p=0.3145）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.4.1.1）。

ベースラインでの KRN23 群及び対照群の疲労の T スコアは、それぞれ 48.8±9.60 及び 47.0±13.70 であり、Week 40 での KRN23 群及び対照群の疲労の T スコアは、それぞれ 44.7±10.49 及び 46.6±10.73 であった。疲労の T スコアのベースラインから Week 40 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で−4.29±1.71、対照群で−1.05±1.75 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は−3.25（95%CI: −7.86, 1.37、p=0.1676）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.4.1.1）。

Week 64 での KRN23 群及び対照群の疲労の T スコアは、それぞれ 45.2±10.69 及び 45.0±11.17 であった。疲労の T スコアのベースラインから Week 64 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、KRN23 群で−3.65±2.12、対照群で−2.57±1.55 であり、両群の差（KRN23 群−対照群）は−1.08（95%CI: −6.21, 4.06、p=0.6810）であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.4.1.1）。

4.4.2.3.2 6MWT

6MWT のベースラインからの変化は、UX023-CL205 試験を除く UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）及び KRN23-003 試験（5.3.5.2-7）の 2 試験で評価した。

1）UX023-CL301 試験

6MWT の推移を 2.7.3 Figure 3.2.2.3.2-1 に示した。なお、本治験では、ベースライン時の年齢が 5 歳以上の被験者に対してのみ 6MWT を実施した。

6MWT の歩行距離は、KRN23 群ではベースラインに 365.93±118.08 m であったのに対し、Week 40 では 434.73±79.34 m、Week 64 では 463.80±81.99 m に増加した。Week 40 及び Week 64 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はそれぞれ+52.08±16.21 m 及び+78.95±11.41 m であった（5.3.5.1-3 Table 14.2.1.6.1.1.40, Table 14.2.1.6.1.1）。一方、対照群では、ベースラインに 450.50±106.43 m、Week 40 に 457.40±95.57 m、Week 64 に 481.30±113.06 m であり、Week 40 及び Week 64 の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はそれぞれ+10.56±14.11 m 及び+35.75±16.71 m であった。KRN23 群は対照群と比較し、主要評価時点である Week 40 では 6MWT の改善は認められなかった（+41.52 m（95%CI: −0.60, +83.64 m、p=0.0534）が、Week 64 時点では、改善する可能性が示された（+43.20 m（95%CI: +2.33, +84.07、p=0.0383））。

2）KRN-003 試験

各検査時点の 6MWT の基本統計量を 2.7.3 Table 3.2.2.3.2-1 に示した。6MWT の歩行距離は、ベースライン時の 425.0±81.3 m から Week 24 では 461.1±58.2 m、Week 40 では 437.6±77.3 m に増加した。Week 24 及び Week 40 のベースラインからの変化量はそれぞれ 24.1±60.7 m 及び 12.6±75.5 m であった。

4.4.3 TIO 患者

TIO 患者数は極めて少なく第 III 相臨床試験の実施は困難であることから、第 II 相臨床試験である KRN23-002 試験は、KRN23 の薬物動態、用法・用量、臨床的有効性（骨軟化症の改善）をすべて評価できるデザインとした。本治験では、0.3 mg/kg Q4W より投与を開始し、その後適宜用量を調整した。その結果、リン恒常性及び骨軟化症の改善が認められ、骨折／偽骨折も治癒の傾向が認められた。更に、PRO 及び運動機能でも改善傾向が示された。結果の詳細は以下に示した。

4.4.3.1 リン恒常性

4.4.3.1.1 血清リン濃度

血清リン濃度の推移を 2.7.3 Figure 3.2.3.1.1-1 に示した。

血清リン濃度は KRN23 を Q4W で投与後にベースラインから上昇した。血清リン濃度はベースライン時に 1.62±0.49 mg/dL であったのに対し、Week 1、2、4 ではそれぞれ 2.20±0.89 mg/dL、2.28±0.95 mg/dL、1.94±0.87 mg/dL に上昇し、Week 2 にピークを示した。反復投与後の血清リン濃度は、Week 20、Week 21、Week 22、Week 24 でそれぞれ 2.51±0.58 mg/dL、2.90±0.69 mg/dL、3.04±0.72 mg/dL、2.65±0.62 mg/dL であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-1）。なお、Week 20 の平均投与量は 0.71 mg/kg であった（5.3.5.2-8 Table 14.1-6）。Week 48、Week 72、Week 88 の血清リン濃度は、それぞれ 2.70±0.44 mg/dL、2.73±0.39 mg/dL、2.72±0.43 mg/dL であり、Week 24、Week 48、

Week 72、Week 88 の血清リン濃度のベースラインからの変化量は、それぞれ 0.97±0.68 mg/dL、0.99±0.48 mg/dL、1.05±0.48 mg/dL、1.03±0.51 mg/dL であり、ほぼ一定であった。

4.4.3.1.2 TmP/GFR

TmP/GFR の推移を 2.7.3 Figure 3.2.3.1.2-1 に示した。

TmP/GFR はベースラインの 1.15±0.43 mg/dL から、Week 24、Week 48、Week 72 では、それぞれ 2.30±0.71 mg/dL、2.30±0.48 mg/dL、2.29±0.50 mg/dL に上昇した（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-8）。各投与サイクルの終了時点でのベースラインからの変化量は、Week 24 以降ほぼ一定であった。

4.4.3.1.3 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の推移を 2.7.3 Figure 3.2.3.1.3-1 に示した。

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度はベースラインの 22.58±11.87 pg/mL から、Week 24、Week 48、Week 72 でそれぞれ、45.29±12.83 pg/mL、49.29±10.89 pg/mL、41.34±8.53 pg/mL に上昇した（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-8）。各投与サイクルの終了時点でのベースラインからの変化量はほぼ一定であった。

4.4.3.2 骨の評価

4.4.3.2.1 組織形態的指標（O.Th、OS/BS、OV/BV、MLt）

骨生検試料の得られた 3 名すべてが、ベースラインでの骨軟化症は重症と診断された（5.3.5.2-8 Listing 16.2.6-3.3）。このうち 2 名では Week 48 では軽症と診断された。Week 48 で軽症と診断された被験者では、ベースラインでは算出されなかった MLt が算出可能であった。

4.4.3.2.2 骨代謝マーカー

すべての骨代謝マーカー（CTx、P1NP、BALP、オステオカルシン）は、KRN23 投与後初期には上昇し、その後徐々に低下した（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-9）。CTx はベースラインの 0.61±0.57 ng/mL から Week 24 では 0.89±0.80 ng/mL まで上昇し、Week 72 では 0.69±0.43 ng/mL であった。P1NP はベースラインの 72.34±72.87 ng/mL から Week 24 では 112.89±105.43 ng/mL まで上昇し、Week 72 では 83.63±40.22 ng/mL であった。BALP はベースラインの 36.21±21.66 µg/L から Week 16 では 43.97±31.68 µg/L まで上昇し、Week 72 では 30.38±19.50 µg/L であった。オステオカルシンはベースラインの 27.81±28.85 ng/mL から Week 24 では 37.48±37.88 ng/mL まで上昇し、Week 72 では 32.67±31.81 ng/mL であった。

4.4.3.2.3 ^{99m}Tc 標識骨スキャン

^{99m}Tc 標識骨スキャンにより、骨折及び偽骨折を評価した。

ベースライン時点では、進行中の骨折又は進行中の偽骨折を合計 164 ヵ所に認めたが、Week 48 時点では、治癒と判断された所見は骨折及び偽骨折で合計 24 ヵ所、部分的な治癒と判断された所見は骨折及び偽骨折で合計 28 ヵ所であった。悪化又は新たな所見は認められなかった。（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-12）

4.4.3.2.4 X 線検査

スクリーニング時点で、進行中の骨折を 4 ヵ所に認めた。Week 12 時点では、新たな骨折を 2 ヵ所に認めた。Week 48 時点では、3 ヵ所の進行中の骨折は継続しており、1 ヵ所は部分的な治癒、2 ヵ所は悪化と判断された（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-14）。

4.4.3.3 PRO 及び運動機能

4.4.3.3.1 BPI

BPI-Q3 スコアは、ベースライン、Week 24、Week 48、Week 72 で、それぞれ 4.4±2.6、3.0±2.7、2.9±2.9、2.9±2.7 であり、投与開始後、改善傾向が認められた（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-11）。

4.4.3.3.2 SF-36（痛み、身体機能）

SF-36 の痛みの T スコアは、ベースライン、Week 24、Week 48、Week 72 で、それぞれ 35.89±7.71、45.22±10.72、41.38±11.83、43.30±11.17 であり、身体機能の T スコアは、ベースライン、Week 24、Week 48、Week 72 で、それぞれ 32.30±11.43、43.40±14.68、43.38±13.59、42.30±14.86 であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-11）。投与開始後、SF-36 の痛みのスコア及び身体機能スコアはいずれも改善傾向が認められた。

4.4.3.3.3 6MWT

6MWT の歩行距離はベースラインの 295.8±96.0 m から、Week 24 及び Week 48 ではそれぞれ 329.2±115.0 m 及び 353.7±115.8 m に増加した。Week 24 及び Week 48 でのベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 33.0 m 及び 57.5 m であった（5.3.5.2-8 Table 14.2.1-10）。

4.4.4 部分集団における結果の比較

4.4.4.1 全体集団

4.4.4.1.1 成人 XLH 患者

国際共同第 III 相臨床試験である UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1）の主要解析対象集団を対象に、主要評価項目である、ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL（0.81 mmol/L））を上回った被験者の割合及び主な副次評価項目のそれぞれについて、部分集団での解析を実施した（2.7.3-3.3.1.1）。

部分集団解析（Week 24）

主要評価項目について、事前に規定した以下の部分集団で解析した。

- ベースライン時の BPI-Q3（最も強い痛み）スコア（≤6.0、>6.0）
- ベースライン時の BPI-Q5（平均的な痛み）スコア（≤6.0、>6.0）
- 地域（北米／欧州、日本、韓国）
- 性別
- 人種（白人、非白人）

上記の各部分集団で、プラセボ群よりも KRN23 群の方が、Week 24 までの各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度が基準下限値を上回った被験者の割合が顕著に高かった。これらの部分集団解析の結果には一貫性があり、主要解析の頑健性が示された。

また、主な副次評価項目である、BPI-Q3 スコア、WOMAC のこわばりスコア、WOMAC の身体機能スコアのベースラインから Week 24 までの変化について、以下の部分集団で解析した。

- ベースラインの BPI-Q3（最も強い痛み）スコア（>6.0 又は≤6.0）
- ベースラインの BPI-Q5（平均的な痛み）（>6.0 又は≤6.0）
- 地域（北米／欧州、日本、韓国）
- 性別

- 人種（白人、非白人）
- ベースライン時の疼痛薬の使用（あり、なし）、特にオピオイドのベースライン使用（あり、なし）
- ベースラインの WOMAC の身体機能スコア（≤47.8（ベースライン中央値）、>47.8）
- ベースラインの WOMAC のこわばりスコア（≤62.5（ベースライン中央値）、>62.5）
- ベースラインでの骨折／偽骨折の有無（あり、なし）

被験者数が少数であった部分集団では、KRN23 群とプラセボ群の間で、最小二乗平均値（± 標準誤差）に統計学的有意差は認められなかったものの、いずれの主な副次評価項目でも、プラセボ群と比較して、KRN23 群では効果が良好な傾向を示す点で、全体集団の結果とおおむね一致していた。

4.4.4.1.2 小児 XLH 患者

国際共同第 III 相臨床試験である UX023-CL301 試験（5.3.5.1-3）の FAS を対象に、有効性評価項目である RGI-C グローバルスコア、身長の Z スコアの KRN23 群と対照群の比較について、事前に規定した以下の部分集団で解析した。

- ベースラインの RSS 総スコア（≤2.5、>2.5）
- 年齢（<5 歳、≥5 歳）
- 地域（日本、その他）
- 性別
- *PHEX* 遺伝子変異（陽性、非陽性）

KRN23 群及び対照群間の RGI-C グローバルスコアを上記の部分集団で解析した結果、いずれの部分集団の有効性も、試験全体集団の結果と同様の結果であった。KRN23 群及び対照群間の身長の Z スコアについては、部分集団でも顕著な差は認められなかった（2.7.3-3.3.1.2）。

4.4.4.2 日本人被験者集団

4.4.4.2.1 成人 XLH 患者

成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験の日本人被験者を対象とした解析結果を以下に示した。

1）日本人被験者における人口統計学的及び他の基準値の特性

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験の日本人被験者集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を 2.7.3 Table 3.3.2.1.1-1 に示した。

UX023-CL303 試験では、KRN23 群 6 名、プラセボ群 5 名の合計 11 名の日本人に治験薬が投与された。年齢は、KRN23 群が 42.6±14.6 歳、プラセボ群が 32.0±14.9 歳であり、性別は KRN23 群では男性、女性が各 3 名（50.0%）、プラセボ群では男性が 2 名（40.0%）、女性が 3 名（60.0%）であった。身長は KRN23 群では、148.85±5.75 cm、プラセボ群では 149.00±10.06 cm であり、体重は KRN23 群では 51.62±10.49 kg、プラセボ群では 50.78±16.73 kg であった。ベースライン時の血清リン濃度は、KRN23 群では 2.03±0.31 mg/dL、プラセボ群では 1.90±0.16 mg/dL であった。いずれの項目でも両群間に顕著な差は認められなかった。

UX023-CL304 試験では、4 名の日本人に KRN23 が投与された。年齢は 45.6±6.1 歳であり、性別は男性及び女性が各 2 名（50.0%）であった。身長は 143.95±10.89 cm、体重は 58.98±13.16 kg であった。また、ベースライン時の血清リン濃度は、1.95±0.53 mg/dL であった。

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験ではいずれも、全体集団と比較して日本人被験者集団では体重が軽い傾向が認められたが、その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな差異はなかった。

2）各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合（UX023-CL303 試験：主要評価項目）

UX023-CL303 試験の日本人被験者集団において、KRN23 群の 6 名すべてが、ベースラインから Week 24 まで、各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回ったのに対し、プラセボ群では基準下限値を上回った被験者はいなかった（5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.5）。この結果は、全体集団における結果と同様であった。

3）BPI-Q3 スコア、WOMAC の身体機能スコア、WOMAC のこわばりスコア

日本人被験者集団における BPI-Q3 スコアは、UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）及び UX023-CL304 試験（5.3.5.2-4）の 2 試験で評価し、WOMAC の身体機能スコア、WOMAC のこわばりスコアは、UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2）の 1 試験で評価した。

UX023-CL303 試験

UX023-CL303 試験の日本人被験者集団における BPI-Q3 スコア、WOMAC の身体機能スコア、WOMAC のこわばりスコアのベースラインから Week 24 までの変化を評価した。地域別（北米／欧州、日本、韓国）の BPI-Q3 スコア、WOMAC の身体機能スコア、WOMAC のこわばりスコアを 2.7.3 Figure 3.3.2.1.3-1 に示した。

日本人被験者集団の BPI-Q3 スコアは、KRN23 群ではベースライン及び Week 24 でそれぞれ 6.45±2.13 及び 5.54±2.32 であり、プラセボ群では、5.55±1.44 及び 4.03±2.07 であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.1.6）。Week 24 におけるベースラインからの変化の最小二乗平均値の差（±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 0.86±0.79 であった。

日本人被験者集団の WOMAC 身体機能スコアは、KRN23 群ではベースライン及び Week 24 でそれぞれ 38.73±24.03、34.56±21.22 であり、プラセボ群では、それぞれ 18.82±15.12 及び 18.82±14.54 であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.2.2.6）。Week 24 におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値の差±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は 1.99±5.26 であった。

日本人被験者集団の WOMAC こわばりスコアは、KRN23 群ではベースライン及び Week 24 でそれぞれ 66.67±25.82 及び 45.83±29.23 であり、プラセボ群ではそれぞれ 37.50±23.39 及び 35.00±18.54 であった（5.3.5.1-2 Table 14.2.1.2.1.6）。Week 24 におけるベースラインからの変化量の差（最小二乗平均値±標準誤差）（KRN23 群−プラセボ群）は−1.25+13.96 であった。

日本人被験者数が少数であったため、信頼性の高い比較はできなかったが、全体集団と同様に WOMAC こわばりスコアはプラセボ群と比較し KRN23 群の方が改善する方向にあった。一方、WOMAC 身体機能スコアは両群ともに顕著な変化は認められなかったが、BPI-Q3 スコアは KRN23 群と比較し、プラセボ群の方が改善する方向にあった。

UX023-CL304 試験

日本人被験者集団では、4 名中 2 名は KRN23 投与前後で BPI-Q3 スコアの変化は認められなかったものの、2 名では投与後にスコアの改善が認められ、この結果は全体集団における結果と同様であった（5.3.5.2-4 Listing 16.2.6.2.1）。

4）リン恒常性（UX023-CL303 試験）

日本人被験者集団における血清リン濃度、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度、TmP/GFR は、UX023-CL303 試験（5.3.5.1-1）の 1 試験で評価した。

UX023-CL303 試験の日本人被験者集団における血清リン濃度、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度、TmP/GFR をそれぞれ 2.7.3 Figure 3.3.2.1.4-1、2.7.3 Figure 3.3.2.1.5-1、2.7.3 Figure 3.3.2.1.6-1 に示した。

日本人被験者集団のベースラインの血清リン濃度は、KRN23 群で 2.03±0.31 mg/dL、プラセボ群で 1.90±0.16 mg/dL であった。プラセボ対照期の最終来院である Week 24 の血清リン濃度は、KRN23 群で 2.63±0.54 mg/dL、プラセボ群で 2.16±0.25 mg/dL であった。Week 48 の投与直前での血清リン濃度は、KRN23 群で 2.48±0.27 mg/dL、プラセボ群で 2.38±0.18 mg/dL であった（5.3.5.3-1 Table 535313-2.1）。KRN23 投与後、ベースラインから Week 24 まで、KRN23 群はプラセボ群と比較して血清リン濃度が上昇した。プラセボ群では、Week 24 まで血清リン濃度に顕著な変化はなく、KRN23 に切り替わった Week 24 以降、Week 26 から Week 48 まで血清リン濃度のベースラインからの上昇が認められた。

日本人被験者集団のベースラインの血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は、KRN23 群で 33.25±10.28 pg/mL、プラセボ群で 33.25±10.87 pg/mL であった（5.3.5.3-1 Table 535313-2.2）。投与サイクルの中間である Week 22 では、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は KRN23 群で 56.33±22.62 pg/mL まで上昇した。一方、プラセボ群では 36.20±10.89 pg/mL であった。Week 20 の投与直前では、KRN23 群では 40.67±8.24 pg/mL、プラセボ群では 34.40±9.81 pg/mL であった。すべての被験者が KRN23 に切り替えた後の投与サイクルの中間である Week 46 では、KRN23 群では 61.17±22.36 pg/mL、プラセボ群では 64.80±16.90 pg/mL であり、両群ともに血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の上昇が認められた。Week 48 の投与直前では、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は KRN23 群で 39.00±9.61 pg/mL、プラセボ群で 49.00±22.75 pg/mL であった。

TmP/GFR は、KRN23 群では経時的に改善した。一方、プラセボ群ではベースラインから Week 24 まで顕著な変化は認められなかった。ベースラインの TmP/GFR は、KRN23 群で 1.66±0.21 mg/dL、プラセボ群で 1.61±0.14 mg/dL であった（5.3.5.3-1 Table 535313-2.3）。Week 24 では TmP/GFR は KRN23 群で 2.37±0.65 mg/dL まで上昇した。一方、プラセボ群では 1.71±0.27 mg/dL であり、上昇は認められなかった。Week 48 では TmP/GFR は KRN23 群で 2.17±0.35 mg/dL、プラセボ群で 2.44±0.51 mg/dL であった。

日本人被験者集団において、リン恒常性の状態を反映する血清リン濃度、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度、TmP/GFR はいずれも、全体集団における結果と同様であった。

4.4.4.2.2 全体集団と日本人被験者の結果の一貫性

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験ともに、日本人被験者集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を全体集団と比較すると、日本人被験者集団は体重が軽い傾向が認められたが、その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな差異はなかった。体重の差に関しては、各被験者の投与量は体重に基づき算出されるため、有効性の評価に及ぼす影響は小さいと考えられた。

UX023-CL303 試験では、日本人被験者集団が少数であったため、信頼性の高い比較はできなかったが、各投与サイクルの中間時点での血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合、WOMAC のこわばりスコア、血清リン濃度、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度、TmP/GFR の各評価指標でプラセボ群と比較して KRN23 群で良好な傾向が認められた。UX023-CL304 試験も同様に、日本人被験者集団が少数であったため、信頼性の高い比較はできなかったものの、4 名中 2 名の被験者で BPI-Q3 スコアの改善傾向が認められ、この結果は全体集団の結果と同様であった。

以上、成人 XLH 患者の全体集団と日本人被験者集団間で KRN23 の有効性プロファイルに一貫性があると考えられた。

4.4.4.2.3 小児 XLH 患者

小児 XLH 患者を対象とした UX023-CL301 試験の日本人被験者を対象とした解析結果を以下に示した。

1）人口統計学的及び他の基準値の特性

UX023-CL301 試験の日本人被験者集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を 2.7.3 Table 3.3.2.2.1-1 に示した。

本治験では、KRN23 群 2 名、対照群 3 名の合計 5 名の日本人に治験薬が投与された。年齢は KRN23 群が 6.20±6.22 歳、対照群が 9.87±2.25 歳であった。性別は KRN23 群では、2 名ともに男性であった。対照群では男性が 2 名（66.7%）、女性が 1 名（33.3%）であった。身長は KRN23 群では、100.95±33.87 cm、対照群では 123.53±9.98 cm、体重は KRN23 群では 16.35±9.27 kg、対照群では 30.07±8.61 kg であった。また、ベースラインの血清リン濃度は、KRN23 群では 2.20±0.28 mg/dL、対照群では 2.30±0.27 mg/dL であった。KRN23 群と比較し、対照群の方が年齢及び身長がやや高く、体重が重い傾向が認められた。

全体集団と比較して、日本人被験者集団では対照群の年齢及び身長が高く、体重が重い傾向が認められたが、その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな差異はなかった。

2）RGI-C グローバルスコア及び長下肢スコア

本治験の日本人被験者集団における、RGI-C グローバルスコア及び長下肢スコアを 2.7.3 Table 3.3.2.2.2-1 に示した。日本人被験者集団における KRN23 群及び対照群の Week 40 の RGI-C グローバルスコアは、それぞれ+1.00±0.00 及び+0.78±0.69 であった。RGI-C 膝スコア及び手首スコアは、KRN23 群で+0.83±0.24 及び+1.00±0.00、対照群で+0.78±0.69 及び−0.22±0.39 であり、RGI-C 長下肢スコアは、KRN23 群で−0.17±0.24、対照群で−0.22±0.39 であった。Week 64 での RGI-C グローバルスコアは、KRN23 群で 1.17±0.24、対照群で 1.11±0.19 であった。RGI-C 膝スコア及び手首スコアは、KRN23 群で 1.33±0.00 及び 1.17±0.24、対照群で 1.11±0.19 及び 0.67±0.33 であり、RGI-C 長下肢スコアは、KRN23 群で 0.50±0.71、対照群で 0.22±0.39 であった。いずれのスコアも、KRN23 群と対照群で顕著な差は認められなかったものの、KRN23 群の方が対照群よりもスコアが高い傾向を示した。

3）RSS スコア

本治験の日本人被験者集団の RSS 総スコアを 2.7.3 Table 3.3.2.2.3-1 に示した。KRN23 群では、ベースラインでの RSS 総スコアが 4.25±3.18 であったのに対し、Week 40 では 2.75±1.77、Week 64 では 2.25±1.77 に低下し、Week 40 及び Week 64 でのベースラインからの変化量はそれぞれ−1.50±1.41 及び−2.00±1.41 であった。一方、対照群の RSS 総スコアはベースラインで 2.50±0.50、Week 40 で 2.33±1.61、Week 64 で 1.67±1.04 であり、Week 40 及び Week 64 でのベースラインからの変化量はそれぞれ−0.17±1.16 及び−0.83±0.58 であった。

RSS 膝スコアは、KRN23 群ではベースライン、Week 40、Week 64 でそれぞれ 2.25±1.06、1.25±0.35、0.75±0.35 であり、Week 40 及び Week 64 でのベースラインからの変化量はそれぞれ−1.00±0.71 及び−1.50±0.71 であった。対照群ではベースライン、Week 40、Week 64 でそれぞれ 1.33±0.29、1.00±0.50、0.67±0.29 であり、Week 40 及び Week 64 でのベースラインからの変化量はそれぞれ−0.33±0.76 及び−0.67±0.58 であった。

RSS 手首スコアは、KRN23 群ではベースライン、Week 40、Week 64 でそれぞれ 2.00±2.12、1.50±1.41、1.50±1.41 であり、Week 40 及び Week 64 でのベースラインからの変化量はそれぞれ−0.50±0.71 及び−0.50±0.71 であった。対照群ではベースライン、Week 40、Week 64 でそれぞれ 1.17±0.76、1.33±1.16、1.00±0.87 であり、Week 40 及び Week 64 でのベースラインからの変化量はそれぞれ 0.17±0.76 及び−0.17±0.58 であった。

RSS 総スコアのベースラインから Week 64 までの変化量は、対照群と比較し KRN23 群で大きく、RSS 膝スコア及び手首スコアも同様の傾向が認められた。これらの結果は、全体集団における結果と同様であった。

4）成長

本治験の日本人被験者集団の臥位身長又は立位身長の Z スコア及び臥位身長又は立位身長の成長速度をそれぞれ 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.3.10.1 及び 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.3.4.1 に示した。

臥位身長又は立位身長の Z スコアは、KRN23 群ではベースラインで−2.68±0.13、Week 40 で−2.88±0.54、Week 64 で−2.97±0.70 であった。対照群ではベースラインで−2.33±0.13、Week 40 で−2.17±0.07、Week 64 で−2.03±0.06 であった。Week 40 及び Week 64 でのベースラインからの変化量は、KRN23 群でそれぞれ−0.21±0.41 及び−0.29±0.56、対照群で 0.16±0.12 及び 0.29±0.08 であり、明らかな変化は認められなかった。

臥位身長又は立位身長の成長速度の Z スコアは、KRN23 群（1 名）ではベースラインで−0.92、Week 40 で−0.30、Week 64 で−0.46 であり、対照群では−1.08±0.40、Week 40 で−0.11±0.82、Week 64 で 0.42±0.48 であった。ベースラインから Week 40 及び Week 64 の変化量は、KRN23 群でそれぞれ 0.62 及び 0.46、対照群でそれぞれ 0.97±1.22 及び 1.50±0.88 であり、両群ともに改善傾向が認められた。

5）リン恒常性

本治験の日本人被験者集団の血清リン濃度、血清 1,25$(OH)_2$D 濃度、TmP/GFR をそれぞれ 5.3.5.1-3 Table 14.2.3.1.1.4.1、5.3.5.1-3 Table 14.2.3.2.1.4.1、5.3.5.1-3 Table 14.2.3.3.1.4.1 に示した。

日本人被験者集団におけるベースラインの血清リン濃度は、KRN23 群で 2.20±0.28 mg/dL、対照群で 2.30±0.27 mg/dL であった。Week 40 の血清リン濃度は、KRN23 群で 2.60±0.57 mg/dL、対照群で 2.60±0.20 mg/dL であり、Week 40 でのベースラインからの変化量は、KRN23 群で 0.40±0.28 mg/dL、対照群で 0.30±0.10 mg/dL であった。両群ともに、Week 40 では血清リン濃度はベースラインから上昇した。Week 64 での血清リン濃度は、KRN23 群で 2.65±0.21 mg/dL、対照群で 2.50±0.52 mg/dL であり、Week 64 でのベースラインからの変化量は、KRN23 群で 0.45±0.07 mg/dL、対照群で 0.20±0.27 mg/dL であった。両群ともに、Week 64 でも血清リン濃度はベースラインから上昇した。

日本人被験者集団におけるベースラインの血清 1,25$(OH)_2$D 濃度は、KRN23 群で 39.45±28.07 pg/mL、対照群で 30.13±14.85 pg/mL であった。Week 40 の血清 1,25$(OH)_2$D 濃度は、KRN23 群で 59.10±11.46 pg/mL、対照群で 59.70±30.45 pg/mL であり、Week 40 でのベースラインからの変化量は、KRN23 群で 19.65±39.53 pg/mL、対照群で 29.57±30.35 pg/mL であった。両群ともに、Week 40 では血清 1,25$(OH)_2$D 濃度はベースラインから上昇した。Week 64 での血清 1,25$(OH)_2$D 濃度は、KRN23 群で 53.55±8.42 pg/mL、対照群で 38.43±8.76 pg/mL であり、Week 64 でのベースラインからの変化量は、KRN23 群で 14.10±19.66 pg/mL、対照群で 8.30±15.35 pg/mL であった。両群ともに、Week 64 でも血清 1,25$(OH)_2$D 濃度はベースラインから上昇した。

日本人被験者集団におけるベースラインの TmP/GFR は、KRN23 群で 1.92 mg/dL、対照群で 2.15±0.31 mg/dL であった。Week 40 の TmP/GFR は、KRN23 群で 2.21±0.48 mg/dL、対照群で

2.21±0.52 mg/dL であった。Week 40 でのベースラインからの変化量は、KRN23 群で 0.63 mg/dL、対照群で 0.06±0.21 mg/dL であった。Week 64 での TmP/GFR は、KRN23 群で 2.50 mg/dL、対照群で 2.02±0.53 mg/dL であり、Week 64 でのベースラインからの変化量は、KRN23 群で 0.58 mg/dL、対照群で−0.13±0.37 mg/dL であった。KRN23 群では、Week 64 でも TmP/GFR はベースラインから上昇した。なお KRN23 群の TmP/GFR について、ベースライン及び Week 64 の結果は 1 名から得られたものである。

4.4.4.2.4　全体集団と日本人被験者の結果の一貫性

UX023-CL301 試験の日本人被験者集団の人口統計学的及び他の基準値の特性について、全体集団と比較すると、日本人被験者集団は対照群の年齢及び身長が高く、体重が重い傾向が認められたが、その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな差異はなかった。

日本人被験者集団では、KRN23 群と対照群で RGI-C グローバルスコア及び長下肢スコアに顕著な差は認められなかったものの、KRN23 群ではいずれのスコアも改善傾向が認められた。RSS 総スコアも同様に KRN23 群で改善傾向が認められた。また、KRN23 群では、血清リン濃度、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度、TmP/GFR は KRN23 の投与後にベースラインからの上昇が認められた。これらの結果は、全体集団の有効性の結果と同様であった。

以上より、小児 XLH 患者の全体集団と日本人被験者集団間での KRN23 の有効性に一貫性があると考えられた。

4.5　用法及び用量の設定（2.7.3-4）

4.2項に記載したとおり、成人 XLH 患者に KRN23 を反復投与した際、日本人及び外国人の薬物動態及び薬力学、有効性、安全性に民族差は認められないと考えられた。このため、日本人の成人 XLH 患者に対する用法・用量は、海外第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験）及び国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）の結果に基づいて検討した。また、小児 XLH 患者に対する用法・用量は、海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験及び UX023-CL205 試験）、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）の結果に基づいて検討した。

なお、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の疾患群のうち、XLH 等のその他の疾患では全身の骨から FGF23 が産生されるのに対し、TIO では局部腫瘍から異所性に FGF23 が産生される。また、TIO はその他の疾患と比較して血清中 FGF23 濃度が特に高い値を示すことが多く、後天性疾患であることから重症化するまで診断が遅れることも多い。このことから、TIO 患者に対する用法・用量は、XLH 等のその他疾患とは別に設定することが適切と考え、日韓第 II 相臨床試験（KRN23-002 試験）の結果に基づいて検討した。

KRN23 の開発では、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症のうち、XLH 及び TIO 以外の疾患の患者を対象とした臨床試験は実施していない。しかしながら、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、いずれも病因及び主な臨床症状・検査値は同様であることから、XLH 及び TIO 以外の疾患に対しても KRN23 の有効性が期待できると考え、当該疾患の患者に対する用法・用量を検討した（4.5.2項）。

4.5.1 XLH 及び TIO 患者

4.5.1.1 成人 XLH 患者

4.5.1.1.1 第 III 相臨床試験の用量選択

KRN23-INT-001 試験では、0.05 mg/kg（Q4W）より SC 投与を開始し、個体内漸増法により段階的に増量し（0.05→0.1→0.3→0.6 mg/kg）、Q4W で合計 4 回投与した。KRN23-INT-002 試験は、KRN23-INT-001 試験を完了した被験者を対象とし、KRN23-INT-001 試験の Day 84 の投与量と同用量から SC 投与を開始した。投与量は血清リン濃度に基づいて適宜調整し、0.05、0.1、0.3、0.6、1.0 mg/kg（Q4W）を最大 12 回反復投与した。KRN23-INT-002 試験では、最大投与量は 1.0 mg/kg とした。

KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験を通し、投与量を漸増するにしたがって血清リン濃度が上昇した。KRN23-INT-002 試験では、KRN23 の初回投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は 0.54±0.20 mg/kg であった。2 回目及び 3 回目の投与量はそれぞれ 0.77±0.27 mg/kg、0.73±0.28 mg/kg であり、4～12 回目の投与量は 0.81～0.88 mg/kg の間で安定していた。また、4～12 回目投与における個々の被験者の投与量も安定しており、60～74%の被験者には 1.0 mg/kg を投与した。血清リン濃度は各投与間隔の終了時点に近づくにつれ低下したものの、各投与間隔の大部分を通して血清リン濃度の上昇は持続した。また、投与期間を通して血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は認められなかった（5.3.5.2-1 Section 12.4.2.1, 5.3.5.2-2 Section 12.4.2.1）。

KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験に参加した被験者を対象とした UX023-CL203 試験（参考 5.3.5.2-3）では、KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験の最終投与量に相当する用量（0.3、0.6、1.0 mg/kg）から SC 投与を開始した。血清リン濃度に基づいて投与量を適宜調整し、0.3、0.6、1.0 mg/kg を Q4W で投与した結果、いずれの被験者も血清リン濃度が基準範囲に上昇した（参考 5.3.5.2-3）。

KRN23-INT-001 試験、KRN23-INT-002 試験、UX023-CL203 試験で、血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は、UX023-CL203 試験の 1 名のみであった。当該被験者は、Week 2 に血清リン濃度が基準上限値を超える 4.9 mg/dL まで上昇したが、Week 4 に KRN23 を減量した後は基準上限値を超えることはなかった。

以上、KRN23-INT-001 試験及び KNR23-INT-002 試験を通し、投与量を漸増するにしたがって血清リン濃度が上昇した。血清リン濃度は各投与サイクルの終了時点に近づくにつれて低下したものの、各投与サイクルの大部分を通して血清リン濃度の上昇は持続した。適正な投与量まで増量した後、血清リン濃度は 28 日間の投与間隔の 25 日目まで基準下限値を超えて推移した。また、4 回目投与以降、個々の被験者の投与量は安定し、60～74%の被験者では 1.0 mg/kg が投与された結果、血清リン濃度の平均値が基準範囲に維持された。以上より、成人 XLH 患者に対する用法・用量は、1.0 mg/kg Q4W が適切と考えた。

4.5.1.1.2 第 III 相臨床試験における有効性

4.5.1.1.1に示した海外臨床試験の結果より、成人 XLH 患者に対する用法・用量は、1.0 mg/kg Q4W が適切と考え、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）では、1.0 mg/kg Q4W で投与を開始した。投与量はベースラインの体重及び 1.0 mg/kg KRN23 用量に基づいて算出し（10 mg の位に四捨五入）、最高投与量は 90 mg とした。なお、血清リン濃

度が一度でも 5.0 mg/dL を超えた場合、投与量を半量とすることとし、血清リン濃度が 4.5 mg/dL 超、5.0 mg/dL 以下となった場合、2 回目の血清リン濃度が 4.5 mg/dL を超えた場合のみ投与量を半量とすることとした。

UX023-CL303 試験では、主要評価項目である、ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点で、血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った被験者の割合は、プラセボ群と比較して KRN23 群で有意に高かった（4.4.1.1.1）。血清リン濃度、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度、TmP/GFR は、いずれもプラセボ群と比較し KRN23 群で改善し、KRN23 によるリン恒常性の改善効果が示された。また、骨に対する臨床的評価では、KRN23 群では骨代謝マーカーの改善及び骨折／偽骨折の治癒が認められた（4.4.1.2）。更に、PRO 及び運動機能に関する評価ではプラセボ群と比較して KRN23 群で良好な変化を示す傾向が認められた（4.4.1.3）。プラセボ対照期において、KRN23 群の 9 名（13.2%）では、血清リン濃度が基準上限値を超え、このうち 5 名が投与量を半量にした。これら 5 名のうち 4 名では、減量後に血清リン濃度が基準範囲で維持され、1 名では更なる減量を行った結果、0.2 mg/kg で血清リン濃度が基準範囲で維持された（5.3.5.1-1 Table 12.7.2.1.1）。

UX023-CL304 試験では、主要評価項目であるベースラインからの OV/BV の変化より、類骨量が減少し、骨軟化症に関連した追加的な組織形態的指標が改善したことから、KRN23 投与による骨軟化症の組織学的な改善効果が示された（4.4.1.2）。また、14 名中 13 名（92.9%）の被験者は、ベースラインから Week 24 の各投与サイクルの中間時点で、血清リン濃度の平均値が基準下限値を上回った（4.4.1.1.1）。血清リン濃度、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度、TmP/GFR はいずれも KRN23 投与後に改善し、リン恒常性の改善効果が示された。また、骨に対する臨床的評価では、骨代謝マーカーの改善が認められ、骨折／偽骨折の治癒に対して臨床的に意味のある効果が示された（4.4.1.2）。更に、PRO 及び運動機能に関する評価では、BPI スコアの改善が認められた（4.4.1.3）。KRN23 投与後、血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は認められなかった（2.7.4-3.2.1.1）。

以上、成人 XLH 患者に KRN23 1.0 mg/kg（10 mg の位に四捨五入、最高用量 90 mg）Q4W で投与を開始し、その後、投与量を適宜調整した際、KRN23 の有効性が確認できた。

4.5.1.2 小児 XLH 患者

UX023-CL201 試験では、血清リン濃度をより安定して維持するため、成人 XLH 患者で実施した Q4W に加え、Q2W の用法を検討した。開始用量は、Q4W 群では 0.2、0.4、0.6 mg/kg のいずれか、Q2W 群では 0.1、0.2、0.3 mg/kg のいずれかとした。投与量は 4 週ごとに調整し、投与後 2 週の血清リン濃度に基づき、必要に応じて Q2W 群では 0.3 mg/kg ずつ、Q4W 群では 0.4 mg/kg ずつ、最大 2.0 mg/kg までの増量を可とした。なお、Week 18 以降は投与量が 15 mg 未満の場合、15 mg を投与し、15 mg 以上の場合は 10 mg 単位に四捨五入した。最高投与量は 90 mg とした。

KRN23 投与後、血清リン濃度は Q4W 群と比較して Q2W 群では変動が少なく、より安定して上昇した（2.7.3-3 3））。いずれの群でも、くる病の評価指標である RGI-C スコア及び RSS スコアは改善し、成長についても改善が認められたが、Q4W 群よりも Q2W 群の方がより良い改善が認められた。安全性評価に関し、有害事象及び副作用の発現状況に両群で大きな差異は認められなかった（2.7.4-2.1.1.2）。KRN23 は、血清リン濃度に基づいて漸増した。Q2W 群では Week 24 頃に投与量はプラトーに達し、約 0.8 mg/kg で推移した。その後も投与量の調整を継続した結果、Week 40～64 では投与量は約 1.0 mg/kg で推移した（2.7.3 Figure 4.1.2-1）。Q2W 群、

Q4W 群ともに最高投与量を 2.0 mg/kg とした結果、1 名の被験者で「血清リン増加」の有害事象が発現したものの、実際の血清リン濃度は基準範囲（3.2～6.1 mg/dL）の 5.2 mg/dL であり、いずれの検査時点でも血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は認められなかった（5.3.5.2-5 Section 12.5.3）。

以上より、小児 XLH 患者に対する KRN23 の用法・用量は、0.8 mg/kg（10 mg の位に四捨五入）Q2W で投与を開始することが適切と考え、国際共同第 III 相臨床試験である UX023-CL301 試験では、0.8 mg/kg Q2W より投与を開始した。なお、血清リン濃度に十分な上昇が認められない被験者では、1.2 mg/kg への増量を可とし、最大投与量は 90 mg とした。なお、血清リン濃度が年齢に相応した基準上限値を超えて上昇した場合は休薬することとし、投与再開時の投与量は、休薬前の用量の半量とした。

主要評価項目とした、くる病の評価指標である RGI-C グローバルスコアは、Week 40 で KRN23 群では対照群と比較して顕著な改善が認められた（4.4.2.1.1）。主な副次評価項目とした、RSS 総スコアのベースラインから Week 40 及び Week 64 までの変化について、KRN23 群では、いずれの時点でも対照群と比較して顕著な改善が認められた（4.4.2.1.2）。また、KRN23 群では、投与開始後血清リン濃度が上昇し、Week 64 までのほとんどの検査時点で平均値が基準下限値（3.2 mg/dL）を超えたが、対照群では基準下限値を超えなかった（4.4.2.2.1）。身長の Z スコア及び成長速度のベースラインから Week 40 までのデータでは、KRN23 群及び対照群ともに改善したため、KRN23 群と対照群に差があることは明確にできなかったが、成長の主要評価時点である Week 64 までのデータによる解析では、KRN23 群は対照群と比較して改善が認められた（4.4.2.1.3）。また、運動機能の指標である 6MWT は、KRN23 群で改善する可能性が示された（4.4.2.3.2）。

国内第 III 相臨床試験である KRN23-003 試験では、UX023-CL301 試験と同様に 0.8 mg/kg Q2W より投与を開始した。血清リン濃度に十分な上昇が認められない被験者では、1.2 mg/kg への増量を可とした。有害事象により安全上の懸念がある場合は、0.2 mg/kg ごとの減量を可とし、減量後、増量基準をすべて満たした場合は、0.2 mg/kg 単位の増量を可とした。また、血清リン濃度が年齢に相応した基準上限値を超えて上昇した場合、休薬することとし、投与再開時の投与量は休薬前の用量の半量とした。

血清リン濃度は、ベースライン時から投与開始後に上昇した。血清リン濃度は Week 4 にピークに達した後、大きな変動はなかった（4.4.2.2.1）。くる病の評価指標である RGI-C グローバルスコア及び RSS スコアは、いずれも Week 40 でベースラインからの改善が認められた（4.4.2.1.1 及び4.4.2.1.2）。また、運動機能の指標である 6MWT も KRN23 投与後に改善傾向が認められた（4.4.2.3.2）。身長の Z スコアを指標とした成長に対する明確な効果は認められなかった（4.4.2.1.3）。

なお、UX023-CL301 試験及び KRN23-003 試験では、KRN23 投与後、血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は認められなかった（2.7.4-3.2.2.1）。

以上、小児 XLH 患者に KRN23 0.8 mg/kg（10 mg の位に四捨五入）Q2W で投与を開始し、その後投与量を適宜増減した際の、KRN23 の有効性が確認された。

4.5.1.3 TIO 患者

KRN23-002 試験では、0.3 mg/kg Q4W より投与を開始し、用量調整 2 週間前の血清リン濃度に基づき、以下のとおり、適宜用量を増減することとした。最高投与量は 2.0 mg/kg とした。

- 2.5 mg/dL 以下：0.2 mg/kg 増量※
- 2.5 mg/dL 超 4.0 mg/dL 以下：前回と同用量
- 4.0 mg/dL 超 4.5 mg/dL 以下：0.2 mg/kg 減量
- 4.5 mg/dL 超：休薬

※0.3 mg/kg で初めて増量する場合に限り、次回の用量を 0.6 mg/kg とした。

主要評価項目である各検査時点における血清リン濃度は、KRN23 投与後に上昇し、Week 24、48、72、88 でのベースラインからの変化量はほぼ一定であった（4.4.3.1.1）。また、組織形態的指標に示される骨軟化症の改善傾向が認められ、骨折／偽骨折も治癒の傾向が認められた（4.4.3.2）。更に、PRO 及び運動機能でも改善傾向が示された（4.4.3.3）。これらの結果は、米国で実施中の UX023T-CL201 試験（参考 5.3.5.2-9）でカットオフ時に得られたデータを用いて中間解析した結果と一致した。

安全性に関して、本治験では 1 名の被験者で血清リン濃度が Week 6 に基準上限値（4.5 mg/dL）を上回る 4.6 mg/dL を示した。当該被験者は Week 8 の投与を休薬したが、Week 12 では基準範囲内であったことから、KRN23 を 0.1 mg/kg に減量し、投与を再開した（5.3.5.2-8 Section 12.3.2.3）。その他、血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は認められなかった（2.7.4-3.2.3）。なお、当該被験者のベースライン時の血清リン濃度は 2.7 mg/dL であり、基準下限値（2.5 mg/dL）を上回っていた。

本治験での投与量は Week 36 頃にプラトーに達した。その後も投与量の調整を継続した結果、Week 64 以降は約 1.0 mg/kg で推移し、成人 XLH 患者の初回投与量と同様であったが、個々の被験者の投与量は、成人 XLH 患者と異なり 0.1～2.0 mg/kg の広範囲に分布した。このことから、TIO 患者では患者ごとに適切に用量調整することが重要と考える。なお、0.3 mg/kg から投与を開始した際、ベースライン時の血清リン濃度が基準下限値を下回った被験者では、血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は認められなかったことから、0.3 mg/kg の初回投与量は忍容性に問題がないと考えられる。

先述のとおり、TIO は後天性疾患であることから診断まで時間を要し、重症化することも多い疾患であり、その臨床症状は多様性を示すことから、可能な限り高用量から投与を開始し、速やかに適切な用量へ調整する必要がある。TIO 患者に対しては、安全上の懸念が生じない範囲で、KRN23-002 試験の初回投与量よりも可能な限り高い用量を初回投与量として設定するとともに、速やかな増量を可能とすることが望ましいと考える。一方、本治験では 1.0 mg/kg 未満が至適用量とされた被験者も少なからず認められたことから、TIO 患者に対する初期投与量は成人 XLH 患者と同様に一律に高用量とするのではなく、ある程度低用量から投与を開始することが望ましいと考える。これらの考えに基づき、KRN23-002 試験、成人 XLH 患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（KRN23-INT-002 試験）、第 III 相臨床試験（UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験）の結果から、TIO 患者に対する初回投与量を検討した。先述のとおり、KRN23-002 試験の結果から 0.3 mg/kg の初回投与量は忍容性に問題がないと考えられる。KRN23-INT-002 試験では 0.6 mg/kg 以下の低用量から投与を開始し、適宜用量調整した結果、Week 48 時点で 19 名中 6 名の被験者は 1.0 mg/kg 未満が投与された。一方、初回投与量として一律に 1.0 mg/kg が投与された UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では、減量が必要であった被験者は UX023-CL303 試験の 134 名中 11 名（8.2%）（血清リン濃度の上昇による減量：9 名、その他に

よる減量：2 名）のみであり、UX023-CL304 試験では減量を必要とした被験者は認められなかった。このことから、初回投与量として 0.3 mg/kg 又は 0.5 mg/kg を投与した場合、血清リン濃度の上昇に顕著な差が生じる可能性は低く、安全上の懸念は生じないと考えられた。なお、本治験において 0.6 mg/kg 以上の用量を反復投与中の被験者で、用量調整基準に基づいて 3 回増量（合計 0.6 mg/kg）した結果、血清リン濃度の急激な上昇は認められなかった。また、TIO/ENS 患者を対象とした UX023T-CL201 試験で 0.4 mg/kg 増量した被験者でも、血清リン濃度の過度な上昇等、安全上の懸念は認められなかった。このことから、TIO 患者に対して増量幅を 0.5 mg/kg と設定することに安全上問題はないと考えられる。

以上より、TIO 患者に対する KRN23 の用法・用量は、0.5 mg/kg Q4W とし、最大投与量は KRN23-002 試験と同様に 2.0 mg/kg とすることが適切と判断した。また、増量幅は 0.5 mg/kg とすることで、重症度の高い TIO 患者に対し、最大投与量である 2.0 mg/kg までの範囲で、速やかに適切な投与量を投与することが可能になると考えた。

4.5.2 XLH 及び TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、XLH 及び TIO 以外の疾患を含め、いずれの疾患も過剰な FGF23 の産生が病因であり、主な臨床症状・検査値は同様である（診断マニュアル, 2015; Huang et al, 2013; Goldsweig and Carpenter, 2015）。このことから、XLH 及び TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対しても、KRN23 は低リン血症を改善し、くる病・骨軟化症所見を改善することが期待できると考える。XLH を含めた TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、小児期から発症する遺伝子変異による先天性疾患に分類され、その治療には XLH と同様、経口リン製剤及び活性型ビタミン D 製剤が用いられている。一方、TIO は後天性疾患で多くは成人期に発症し、その他の疾患よりも FGF23 濃度が高く、重症化することが多い等、その他の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症と異なる特徴を有している。このことから、TIO 以外の遺伝子変異を伴う疾患は XLH と類似性が高いと考えることが妥当である。これまでの臨床試験では、XLH 及び TIO 患者を対象に実施した。臨床試験全体を通して XLH 患者を対象とした試験では、XLH の診断根拠となる *PHEX* 遺伝子変異が同定されていない被験者が含まれ、UX023-CL303 試験では、*FAM20C* 遺伝子又は *ENPP1* 遺伝子にヘテロ接合体の変異が認められた被験者が含まれている。これらの被験者の中に、XLH 患者以外が組み入れられている可能性はあるものの、KRN23 の有効性に顕著な差は認められていない。

以上より、KRN23 は XLH 及び TIO 以外の疾患に対しても XLH 及び TIO と同様の有効性が期待でき、その用法・用量は XLH と同様とすることが適切と考えた。

安全性に関して、成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験では、KRN23 群の 9 名で 24 週間のプラセボ対照期中に血清リン濃度が基準上限値を超えたものの、KRN23 の減量後に血清リン濃度は基準範囲まで速やかに低下した（2.7.4-3.2.1.1）。小児 XLH 患者を対象とした試験では、基準上限値を超えた被験者は認められなかった（4.5.1.2, 5.3.5.2-6 Section 12.5.3, 2.7.4-3.2.2.1）。一時的な血清リン濃度の上昇による安全上の懸念はなく、KRN23 を投与した際に血清リン濃度の上昇以外の安全上の懸念は想定されないことから、XLH 及び TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対し、初回投与量として XLH 患者と同用量から投与を開始した場合でも、血清リン濃度に注意して適宜用量を調整することで、安全上の問題は生じないと考えた。

4.5.3 13～17 歳の青少年 XLH 患者

XLH 患者を対象に実施した KRN23 の臨床試験では、1～12 歳の小児 XLH 患者又は 18 歳以上の成人 XLH 患者を対象としており、13～17 歳の青少年 XLH 患者を対象とした試験は実施していない。しかしながら、1～12 歳の小児 XLH 患者及び 18 歳以上の成人 XLH 患者を対象とした臨床試験では、それぞれ成長軟骨帯閉鎖前後の患者で、KRN23 の投与により血清リン濃度の上昇に伴う臨床的有効性が示されている。また、血清リン濃度の過度な上昇を避けることで、安全上の懸念は認められていない。このため、成長軟骨帯の閉鎖状況が異なる患者が含まれる 13～17 歳の患者でも、血清リン濃度に基づき用法・用量を設定することで 1～12 歳の小児 XLH 患者及び 18 歳以上の成人 XLH 患者と同様の臨床的有効性及び安全性が期待できると考えた。そこで 1～12 歳の小児 XLH 患者及び 18 歳以上の成人 XLH 患者の臨床試験成績に基づき、小児 XLH 患者及び成人 XLH 患者の推奨用法・用量である 0.8 mg/kg Q2W SC 投与及び 1.0 mg/kg Q4W SC 投与を青少年 XLH 患者に適用したときの薬物動態／薬力学をシミュレーションした。その結果、0.8 mg/kg を Q2W で SC 投与及び 1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与したときに、定常状態における血清リン濃度の最高値（中央値）は、それぞれ 3.34 及び 3.30 mg/dL と算出され、基準下限値（3.2 mg/dL）を超えることが推定された。これらの投与条件で、定常状態における血清リン濃度の最低濃度（中央値）は、それぞれ 3.18 及び 2.93 mg/dL と算出された。0.8 mg/kg を Q2W で SC 投与及び 1.0 mg/kg を Q4W で SC 投与したときに、血清リン濃度の最高濃度が基準上限値（5.0 mg/dL）を上回ることが推定された患者の割合は、それぞれ 2.9%及び 3.3%であった（3.5）。このことから、青少年 XLH 患者に対し、0.8 mg/kg Q2W SC 投与及び 1.0 mg/kg Q4W SC 投与のいずれであっても、血清リン濃度の最高値は基準下限値を上回ると推定された。ただし、基準上限値を超える血清リン濃度の上昇が認められる可能性は低いと推定された。以上より、青少年 XLH 患者では 0.8 mg/kg Q2W SC 投与及び 1.0 mg/kg Q4W SC 投与のいずれの用法・用量でも血清リン濃度を基準範囲に維持することが可能と考えられた。

一方、小児 XLH 患者を対象に実施した KRN23 の臨床試験で、治験薬投与期間中に 13 歳以上の年齢に達した被験者は、計 6 名に認められた（海外第 II 相臨床試験（UX023-CL201 試験）：3 名、国際共同第 III 相臨床試験（UX023-CL301 試験）: 2 名、国内第 III 相臨床試験（KRN23-003 試験）：1 名）。これら 6 名の被験者の 12 歳以前の時期及び 13 歳以降の時期の血清リン濃度を比較した際、いずれの被験者でも大きな変動はなく、同様に推移した（5.3.5.2-5 Listing 16.2.6.11, 5.3.5.1-3 Listing 16.2.6.9, 5.3.5.2-7 Listing 14.3.4-1）。また、これら 6 名の被験者で、12 歳以前の時期及び 13 歳以降の時期で有害事象の発現状況に顕著な変化は認められなかった（2.7.4-5.1.1）。

なお、XLH の治療目標は小児と成人で異なり、小児では成長障害や骨変形、運動機能障害の改善であるのに対し、成人では疼痛の緩和、骨軟化症及び運動機能障害の改善、骨折治癒である。一方、小児から成人への移行期の患者では、成長状況を表す指標として一般的に用いられている骨年齢に基づき、治療目標の変更が検討されるが、骨年齢が成人に達する年齢（男性は 17 歳、女性は 15 歳が目安）までは、小児と同様の治療が必要とされる（1.1.1.3）。このことから、KRN23 による 13～17 歳の患者に対する治療は、成人の骨年齢に達する年齢となるまでは、小児の用法・用量で治療を行い、その後は患者の状態に応じて、適宜成人の用法・用量へ切り替えることが適切と考えた。

以上より、KRN23 の用法・用量を以下のように設定した。

【用法・用量】

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として 4 週に 1 回 1 mg/kg を皮下投与する。以後は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜減量するが、最高用量は 1 回 1 mg/kg 又は 90 mg のいずれか少ない用量とする。

通常、小児には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として 2 週に 1 回 0.8 mg/kg を皮下投与する。以後は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 2 mg/kg 又は 90 mg のいずれか少ない用量とする。骨年齢が男性 17 歳、女性 15 歳に達した場合には、患者の状態に応じて成人と同じ用法・用量を用いる。

ただし、腫瘍性骨軟化症の場合は、通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として 4 週に 1 回 0.5 mg/kg を皮下投与する。以後は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 2 mg/kg とする。

4.6 承認時の用法・用量に関する設定根拠

審査の過程において TIO 患者に対する KRN23 の用法・用量を再度検討した。

日本及び韓国の TIO 患者を対象とした KRN23-002 試験では、0.3 mg/kg Q4W で投与を開始した後、血清リン濃度に基づき適宜用量を増減することとし、最高投与量は 2.0 mg/kg とした。その結果、血清リン濃度の上昇及び骨軟化症の改善が認められ、KRN23 の有効性が示された。安全性に関して、1 名の被験者で血清リン濃度が基準上限値を上回ったものの、休薬後に減量して投与は再開され、その他、血清リン濃度が基準上限値を超えた被験者は認められなかった（2.7.3-4.1.3）。

以上より、TIO 患者では KRN23-002 試験と同様に KRN23 0.3 mg/kg Q4W から投与を開始し、その後は最高用量を 2.0 mg/kg として適宜用量を増減することが適切と考え、KRN23 の用法・用量を以下のように設定した。

【用法・用量】

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症（腫瘍性骨軟化症を除く）

通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として 4 週に 1 回 1 mg/kg を皮下投与する。ただし、1 回投与量は 90 mg を超えないこと。血清リン濃度、症状等に応じて適宜減量する。

通常、小児には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として 2 週に 1 回 0.8 mg/kg を皮下投与する。血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 2 mg/kg とする。ただし、1 回投与量は 90 mg を超えないこと。

腫瘍性骨軟化症

通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として 4 週に 1 回 0.3 mg/kg を皮下投与する。血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 2 mg/kg とする。

4.7 効果の持続、耐薬性（2.7.3-5）

4.7.1 成人 XLH 患者

成人 XLH 患者に KRN23 を長期投与した際の有効性は、KRN23-INT-001 試験、KRN23-INT-002 試験で評価し、UX023-CL203 試験を参考資料とした。

KRN23-INT-001 試験では、KRN23 群の 27 名の被験者が初回投与量として 0.05 mg/kg が投与され、Q4W で合計 4 回投与された（0.05、0.1、0.3、0.6 mg/kg を各 1 回）。KRN23-INT-001 試験を完了した被験者を対象とした KRN23-INT-002 試験では、22 名の被験者に初回投与量として KRN23-INT-001 試験の Day 84 と同用量が投与された。投与量は適宜調整し、0.05、0.1、0.3、0.6、1.0 mg/kg を Q4W で最大 12 回投与された。両試験より、有効性に関して以下の結果が得られた（2.7.3-3 3））。

- KRN23-INT-001 試験では、KRN23 を用量漸増法により Q4W で 4 回 SC 投与した結果、血清リン濃度、TmP/GFR、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は上昇し、持続的な効果を示した。
- KRN23-INT-002 試験では、血清リン濃度の平均値は治験期間を通して基準範囲（2.5～4.5 mg/dL）で推移した。血清 1,25(OH)$_2$D 濃度及び TmP/GFR も同様に、KRN23 投与後に上昇し、持続的な効果を示した。

UX023-CL203 試験は、KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験に参加後、1 年以上 KRN23 を投与していない被験者 20 名を対象に実施した。初回投与量は、KRN23-INT-001 試験又は KRN23-INT-002 試験の最終投与と同用量とし、その後は適宜調整し、0.3、0.6、1.0 mg/kg を Q4W で投与することとした。2016 年 8 月 18 日でカットオフしたデータより、有効性に関して以下の結果が得られた（2.7.3-2.1.3.3）。

- 血清リン濃度の平均値は、投与開始後に上昇し、Week 2 から Week 48 まで、Week 36（2.46 mg/dL）を除くすべての検査時点で基準範囲内であった。
- BPI-SF スコア、WOMAC（痛み、こわばり、身体機能）スコア、SF-36v2（体の痛み及び身体機能）スコアは、Week 48 まで持続的な改善が示された。
- 6MWT は投与開始後、Week 48 まで持続的な改善が示された。

以上のように、成人 XLH 患者に KRN23 を投与した際、リン恒常性、運動機能、PRO の改善効果が長期間維持されることが示された。また、長期間投与によって耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

4.7.2 小児 XLH 患者

小児 XLH 患者に KRN23 を長期投与した際の有効性は UX023-CL201 試験及び UX023-CL301 試験で評価した。

UX023-CL201 試験では、Q2W 群及び Q4W 群の各 26 名、合計 52 名に KRN23 が投与された。開始用量は、Q4W 群では 0.2、0.4、0.6 mg/kg のいずれか、Q2W 群では 0.1、0.2、0.3 mg/kg のいずれかとし、必要に応じて Q2W 群では 0.3 mg/kg ずつ、Q4W 群では 0.4 mg/kg ずつ、最大 2.0 mg/kg までの増量を可とした。なお、最高投与量は 90 mg とした。すべての被験者が Week 64 までの検査・評価を完了（投与開始後に中止した被験者を含む）した時点（2016 年 12 月 1 日）でカットオフしたデータより、有効性に関して以下の結果が得られた（2.7.3-3 3））。

- Q2W 群では、血清リン濃度の平均値は Week 24 以降ほぼ一定の推移を示し、基準下限値（3.2 mg/dL）を上回った。Q4W 群では、ピークとトラフの差が大きく、ピーク時では基準下限値を上回ったものの、トラフ時では基準下限値を下回った。
- Q2W 群及び Q4W 群ともに、TmP/GFR の平均値は投与開始後に上昇した。Q2W 群では、Week 4 以降ほぼ一定の推移を示し、基準下限値（2.6 mg/dL）を上回った。Q4W 群では、各投与サイクルの中間時点及び終了時点でそれぞれピーク及びトラフを示した。

- Q2W 群及び Q4W 群ともに、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の平均値は投与開始後に上昇した。Q2W 群では、Week 4 以降ほぼ一定の推移を示し、Q4W 群では、各投与サイクルの中間時点及び終了時点でそれぞれピーク及びトラフを示した。
- Q2W 群及び Q4W 群ともに、Week 40 時点で、RSS スコア及び RGI-C スコアで評価したくる病所見の改善が認められ、その効果は Week 64 まで持続した。
- Q2W 群及び Q4W 群ともに、身長の Z スコアはベースラインから増加し、その効果は Week 64 まで持続した。
- Q2W 群及び Q4W 群ともに、6MWT はベースラインから増加し、その効果は Week 64 まで持続した。

UX023-CL301 試験では、KRN23 群 29 名に KRN23 が Q2W で投与された。開始用量は 0.8 mg/kg とし、最大 1.2 mg/kg までの増量を可とした。なお、最高投与量は 90 mg とした。すべての被験者が Week 64 までの検査・評価を完了（Week 64 までに中止した被験者を含む）した時点（2018 年 7 月 30 日）でカットオフしたデータより、有効性に関して以下の結果が得られた。

- 血清リン濃度は投与開始後に上昇し、Week 64 までのほとんどの検査時点で平均値が基準下限値（3.2 mg/dL）を上回った。
- TmP/GFR は投与開始後に上昇し、Week 64 までのすべての時点で平均値が基準範囲内であった。
- 血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は投与開始後に上昇し、Week 64 までのすべての時点でベースラインを超えて推移した。
- 主要な有効性評価時点である Week 40 において、RGI-C スコアで評価したくる病の改善が認められ、その効果は Week 64 でも認められた。また、RSS スコアも同様に Week 40 に改善が認められ、その効果は Week 64 でも認められた。
- 身長の Z スコアは、ベースラインから増加し、その効果は Week 64 で認められた。
- 6MWT の歩行距離の増加は、Week 40 では明確ではなかったが、Week 64 でその可能性が示された。

以上のように、小児 XLH 患者に KRN23 を Q2W 又は Q4W で投与した際、リン恒常性、くる病の所見、成長、運動機能の改善効果が長期間維持されることが示された。また、長期間投与によって耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

4.7.3 TIO 患者

TIO 患者に KRN23 を長期投与した際の有効性は、KRN23-002 試験で評価した。

KRN23-002 試験では、13 名の被験者に初回投与量を 0.3 mg/kg とし、その後は 0.1～2.0 mg/kg で調整しながら Q4W で 144 週間投与することとした。すべての被験者が Week 88 までの検査・評価を完了（投与開始後に中止した被験者を含む）した時点（2018 年 5 月 3 日）でカットオフしたデータより、有効性に関して以下の結果が得られた（4.4.3）。

- 血清リン濃度の平均値は初回投与後、Week 2 時点でピーク値（2.28±0.95 mg/dL）を示した。血清リン濃度の平均値は反復投与後（Week 20 の投与量の平均値：0.71 mg/kg）、Week 88 まで基準下限値を上回り、ほぼ一定の推移を示した。血清 1,25(OH)$_2$D 濃度及び TmP/GFR も同様に投与開始後にベースラインから上昇し、Week 24 以降 Week 72 までほぼ一定の推移を示した。
- 骨生検組織を用いた組織形態的指標より、骨軟化症の改善傾向が認められた。

- ^{99m}Tc 標識骨スキャン及び X 線検査の結果、骨折／偽骨折の治癒の傾向が認められた。
- 6MWT は、Week 24 及び Week 48 時点ではいずれもベースラインから増加した。
- BPI（最も強い痛み）スコア、SF-36（体の痛み及び身体機能）スコアは、Week 24、48、72 に改善傾向を示した。

以上のように、TIO 患者に KRN23 を Q4W で投与した際、リン恒常性が改善し、骨軟化症、骨折／偽骨折、運動機能及び PRO の改善傾向が認められ、それらの効果が長期間維持されることが示された。また、長期間投与によって耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象を用いた臨床試験の概略（2.7.4-1.1.1）

KRN23 の安全性は Ultragenyx 社が成人 XLH 患者を対象として実施した臨床試験 3 試験、小児 XLH 患者を対象として実施した臨床試験 3 試験、骨軟化症患者を対象として実施した臨床試験 1 試験、Kyowa Hakko Kirin Pharma 社が成人 XLH 患者を対象として実施した臨床試験 2 試験、及び協和発酵キリン社（現、協和キリン社）が小児 XLH 患者を対象として実施した臨床試験 1 試験、骨軟化症患者を対象として実施した臨床試験 1 試験をもとに評価した。

成人 XLH 患者を対象とした臨床試験のうち、安全性の評価資料としたのは、Kyowa Hakko Kirin Pharma 社が実施した第 I/II 相非盲検用量漸増試験である KRN23-INT-001 試験、KRN23-INT-001 試験からの長期継続投与試験である KRN23-INT-002 試験、Ultragenyx 社が実施した第 III 相プラセボ対照二重盲検比較国際共同試験である UX023-CL303 試験、成人 XLH 患者を対象に骨軟化症に対する KRN23 の効果を評価する第 III 相非盲検試験である UX023-CL304 試験の 4 試験である。また、Ultragenyx 社が実施した第 II 相非盲検長期継続投与試験である UX023-CL203 試験を安全性の参考資料とした。これらの 5 試験をもとに成人 XLH 患者を対象とした KRN23 の安全性を評価した。

小児 XLH 患者を対象とした試験のうち、安全性の評価資料としたのは、Ultragenyx 社が実施した 5～12 歳の小児 XLH 患者を対象とした第 II 相ランダム化非盲検用量設定試験である UX023-CL201 試験、1～4 歳の小児 XLH 患者を対象とした第 II 相非盲検試験である UX023-CL205 試験、1～12 歳の小児 XLH 患者を対象としたランダム化非盲検第 III 相臨床試験である UX023-CL301 試験、協和発酵キリン社（現、協和キリン社）が実施した 1～12 歳の日本人小児 XLH 患者を対象とした非盲検第 III 相臨床試験である KRN23-003 試験の 4 試験である。これら 4 試験をもとに小児 XLH 患者を対象とした KRN23 の安全性を評価した。

TIO 患者を対象とした試験のうち、安全性の評価資料としたのは、協和発酵キリン社（現、協和キリン社）が実施した TIO 又は ENS 患者を対象とした第 II 相非盲検個体内用量漸増試験である KRN23-002 試験である。また、Ultragenyx 社が実施した海外 TIO 又は ENS 患者を対象とした KRN23 の有効性及び安全性を評価する非盲検第 II 相臨床試験である UX023T-CL201 試験を安全性の参考資料とした。この 2 試験をもとに TIO 患者を対象とした KRN23 の安全性を評価した。

本申請資料では、UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験の成績を用いて成人 XLH 患者に対する安全性の主たる評価を実施し、UX023-CL301 試験及び KRN23-003 試験の成績を用いて KRN23 の小児 XLH 患者に対する安全性の主たる評価を実施し、KRN23-002 試験の成績を用いて KRN23 の TIO 患者に対する安全性の主たる評価を実施した。また、日本人の成人 XLH 患者に対する安全性を UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験で KRN23 を投与された日本人被験者の成績を用いて評価し、日本人の小児 XLH 患者に対する安全性を UX023-CL301 試験で KRN23 を投与された日本人被験者の成績及び KRN23-003 試験の成績を用いて評価した。以上の評価をもとに、KRN23 の FGF23 関連低リン血症くる病・骨軟化症に対する安全性を評価した。

なお、KRN23 の安全性の評価に用いた臨床試験のうち、KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験を除いた 9 試験は治験薬投与継続中である。

5.1.2 安全性の評価方法

有害事象の定義、収集方法、使用した有害事象の辞書及び解析方法の詳細は 2.7.4-1.1.2 に示した。

1）安全性解析対象集団

いずれの試験も、治験薬が 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。

2）安全性評価項目

医師の診察（自覚症状及び他覚所見）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサインの測定（血圧、脈拍数、体温）、体重、12 誘導心電図検査、腎臓超音波検査、抗 KRN23 抗体検査等を実施した。UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験、UX023-CL201 試験、KRN23-003 試験、KRN23-002 試験では心臓超音波検査を実施した。

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとと定義した。すなわち、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常所見を含む）、症状又は疾患と定義し、当該治験薬との因果関係の有無は問わなかった。治験薬投与期間中に発現したすべての有害事象を治験治療下で発現した有害事象と定義した。

重篤な有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象をそれぞれ「死亡に至った副作用」及び「その他の重篤な副作用」と定義した。UX023-CL301 試験では、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「死亡に至った副作用」と定義し、重篤な有害事象については「死亡」を含めて集計した。

重篤な有害事象以外の事象のうち、治験中止に至った事象を「その他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「その他の重要な副作用」と定義した。UX023-CL301 試験では、治験薬投与中止又は治験中止に至った事象を「その他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「その他の重要な副作用」と定義した。KRN23-003 試験では、治験薬投与中止、休薬、減量に至った事象を「その他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「その他の重要な副作用」と定義した。KRN23-002 試験では、治験薬投与中止に至った事象を「その他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「その他の重要な副作用」と定義した。

3）安全性の併合解析

成人 XLH 患者を対象とした試験、小児 XLH 患者を対象とした試験、TIO 患者を対象とした試験のいずれにおいても、試験成績を併合して安全性を評価することはしなかった。

4）部分集団解析

UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験、INT-001/002※では、有害事象の発現状況について以下の部分集団解析を実施した。

- 年齢（>50、≤50）
- 性別（男、女）

UX023-CL201 試験、UX023-CL205 試験、UX023-CL301 試験では、有害事象の発現状況について以下の部分集団解析を実施した。

- 性別（男、女）

UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験、UX023-CL301 試験では、有害事象の発現状況について以下の部分集団解析を実施した。

- 日本人被験者

KRN23-002 試験、KRN23-003 試験では、有害事象の発現状況について以下の部分集団解析を実施した。

- 自己投与（全体、自己投与開始後）

※：KRN23-INT-001 試験のみに参加した被験者及び KRN23-INT-001 試験並びに KRN23-INT-002 試験に参加した被験者を合計した集団

5）リスク評価

KRN23 の作用機序から判断して起こりうる有害事象、モノクローナル抗体の皮下投与に伴う固有のリスク、これまでに実施した KRN23 の非臨床試験及び臨床試験のデータから、KRN23 の注目すべきリスクとして、「注射部位反応関連事象」、「過敏症関連事象」、「高リン血症関連事象」、「異所性石灰化関連事象」、「下肢静止不能症候群関連事象」、「副甲状腺機能異常関連事象」が挙げられた。

UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験、UX023-CL301 試験、KRN23-003 試験、KRN23-002 試験では、それぞれの有害事象発現割合を集計した。なお、注射部位反応関連事象は、HLT「注射部位反応」に属する PT を集計した。過敏症関連事象は SMQ「過敏症（狭域）」に属する PT を集計した。高リン血症関連事象は、高リン血症関連事象に関連する事象を PT「高リン酸塩血症」及び「血中リン増加」と定義して集計した。異所性石灰化関連事象は、Table 5.1-1に示した PT を異所性石灰化に関連する PT と定義して集計した。下肢静止不能症候群関連事象は、下肢静止不能症候群に関連する事象を PT「下肢静止不能症候群」と定義して集計した。副甲状腺機能異常関連事象は、HLT「副甲状腺機能亢進症」に属する PT 及び PT「血中副甲状腺ホルモン増加」を集計した。

Table 5.1-1　異所性石灰化関連事象の定義（PT）

MedDRA PT	
大動脈弁硬化症	リンパ節石灰化
関節石灰化	肺動脈弁石灰化
転移性石灰化	肺動脈弁硬化症
石灰沈着症	三尖弁石灰化
膀胱結石	三尖弁硬化症
前立腺結石	滑液包石灰化
尿道結石	心膜石灰化
尿路結石	腱石灰化
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	心臓弁石灰化
腎石灰沈着症	心臓弁硬化症
腎結石症	軟骨石灰化症
胸膜石灰化	心臓弁狭窄
鹿角状結石	石灰沈着除去
乳房石灰化	肝石灰化

Table 5.1-1　異所性石灰化関連事象の定義（PT） (Continued)

MedDRA PT	
筋石灰化	大脳石灰化
僧帽弁石灰化	前立腺石灰化
大動脈弁石灰化	脾臓石灰化
肺石灰化	膵石灰化
靭帯石灰化	卵巣石灰化
僧帽弁硬化症	膀胱壁石灰化
血管石灰化	副腎石灰化
気管石灰化	腸石灰化
異栄養性石灰化	皮膚石灰化
心筋石灰化	尿管結石症
椎間板石灰化	

5.2　動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報（2.6.2-4 及び 2.6.6）

KRN23 の安全性に関する非臨床試験一覧をTable 5.2-1に示した。

Table 5.2-1　安全性に関する非臨床試験の一覧

試験の種類／期間	動物種	投与経路
安全性薬理試験：実施せず		
単回投与（急性）		
	ウサギ	静脈内投与
反復投与		
14 週間 （1 回／2 週）	ウサギ	静脈内投与
14 週間 （1 回／2 週） 6 週間回復	カニクイザル	静脈内投与
40 週間 （1 回／2 週） 13 週間回復	カニクイザル	静脈内、皮下投与
	幼若カニクイザル	静脈内、皮下投与
遺伝毒性：試験は実施せず		
がん原性：試験は実施せず		
生殖発生毒性		
胚・胎児並びに出生前後の発生への影響	妊娠カニクイザル	静脈内投与
局所刺激性：成熟又は幼若カニクイザルを用いた 40 週間反復投与毒性試験で評価した。		
その他の試験		
組織交差反応性	*In vitro* ヒト、ウサギ及びカニクイザル	
14 日間反復投与（週 2 回）	Hyp[a] 及び野生型マウス	皮下投与[b]

a：低リン血症（Hypophosphatemia）モデルマウス
b：KRN23 ではなくマウス抗 FGF23 抗体を投与した

独立した安全性薬理試験は実施していないが、安全性薬理パラメータ（呼吸数、心電図、血圧及び心機能）を複数の反復投与毒性試験で評価した。これらの試験は、成熟及び幼若カニクイザルを対象とした 14 週試験 1 試験及び 40 週試験 2 試験であり、0.03～30 mg/kg の投与量で検討した。成熟及び幼若カニクイザルを用いた複数の反復投与毒性試験において、呼吸数、心電図、血圧及び心機能について検討した。成熟カニクイザルを用いた 14 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-3）では、KRN23 に関連した血圧、呼吸数及び臓器重量の顕著な変化は認められなか

った。また、いずれの投与量においても不整脈は認められず、KRN23 に起因する心電図所見の異常も認められなかった。成熟カニクイザルを用いた 40 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-4）では、30 mg/kg の静脈内及び皮下投与群の雄で、13 週から心拍数の高値が認められた。30 mg/kg 静脈内投与群の雄 1 例では、39 週に ST 降下が認められた。30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雄で、回復期間中に、拡張末期容積及び収縮末期容積の低値、一回拍出量の低値が認められた。また、30 mg/kg 静脈内投与群の雄で、回復期間中に駆出率の低値が認められた。これらの所見は、生理学的濃度を超える血清リン濃度（>8 mg/dL）において認められており、心筋繊維及び心筋血管並びに大動脈中膜における鉱質沈着との関連が示唆され、正常動物における KRN23 に対する過剰な薬理反応に起因するものと考えられた。幼若カニクイザルを用いた 40 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-5）では、KRN23 を 2 週に 1 回、0.03、0.3 及び 3 mg/kg の投与量で静脈内投与、又は 3 mg/kg の投与量で皮下投与したとき、KRN23 に関連した心電図パラメータ及び血圧の変化は認められなかった。

急性毒性は、KRN23 をウサギに単回静脈内投与して評価した。最高用量である 3 mg/kg 投与群で 1 例が死亡し、死因は腎石灰沈着による腎不全と考えられた。更に 3 mg/kg 投与群では腎臓を含む複数の組織で異所性鉱質沈着が認められた。KRN23 の薬理作用が血清リン及び $1,25(OH)_2D$ 濃度を過剰に上昇させ、3 mg/kg 投与群では平均血清リン濃度が 8 mg/dL を超える高値となった結果、死亡及び異所性鉱質沈着が発現したと考えられた。また、ウサギは他のほ乳類と比較して血清カルシウム濃度が比較的高く特有のカルシウム代謝及びホルモン調節を有することが知られており（Eckermann-Ross, 2008）、KRN23 の薬理作用による血清リン濃度の上昇に対して特に感受性が高い可能性が考えられた。

反復投与毒性は、ウサギを用いた 14 週間試験 1 試験並びにカニクイザルを用いた 14 週間試験 1 試験及び 40 週間（成熟及び幼若サル 1 試験ずつ）試験の計 4 試験で評価した。これらの反復投与毒性試験に共通して認められた主要な毒性所見は、血清リン及び $1,25(OH)_2D$ 濃度の上昇による、複数の組織における異所性鉱質沈着及び骨過形成であった。ウサギ 14 週間試験では最高用量である 3 mg/kg 投与群で 1 例が死亡し、死因は腎石灰沈着による腎不全と考えられた。更に成熟カニクイザル 40 週間試験では、最高用量の 30 mg/kg 投与群において、1 例で四肢の進行性の異所性鉱質沈着に起因する腫脹が認められ、重度の歩行異常及び側臥位を呈したため、安楽死させた。これらの動物では、血清リン濃度が正常範囲を超えて上昇（血清リン濃度：約 13～15 mg/dL）しており、KRN23 の薬理作用が過剰に生じた結果だと考えられた。異所性鉱質沈着リスクには生体中カルシウム濃度の上昇も寄与する可能性があるが、尿中及び血清中のカルシウム濃度の変化は軽微で、必ずしも変動が認められているわけではないことから、特に正常動物では血清及び尿中カルシウム濃度よりも血中リン濃度が異所性鉱質沈着の発現に関連する重要な生化学的マーカーだと考えられた。試験に用いたいずれの動物種でも腎臓が最も影響を受けやすく、各試験の最小毒性量でも鉱質沈着が散見された。ほとんどの病理組織学的所見は、腎臓、心臓及び骨等の一部を除き、投与期間終了時の同用量の動物と比較して、発現頻度及び程度に回復性が認められた。静脈内投与群と皮下投与群の間に毒性の差は認められなかった。幼若動物に特異的な毒性は認められなかった。また、幼若動物では、同じ用量を投与した成熟動物と比較して、同程度の最大血清リン濃度が認められたが、異所性鉱質沈着の程度は低かった。

他のモノクローナル抗体と同様に、KRN23 は DNA やその他の染色体物質に直接作用する可能性は極めて低いと考えられるため、遺伝毒性試験は実施しなかった。また、KRN23 はげっ歯類の FGF23 には結合しないため、げっ歯類を用いたがん原性試験は適当ではないと考えられた。

生殖発生毒性は、成熟カニクイザルを用いた 40 週間反復投与毒性試験で評価した。成熟カニクイザルを用いた 40 週間反復投与毒性試験において、雌生殖臓器又は排卵周期に対し、KRN23 は影響を及ぼさなかった。雄では精巣網／精細管に鉱質沈着が認められたが、精子検査では精子機能に異常は認められなかった。更に、KRN23 の妊娠／授乳中の母動物、胚・胎児の発生及び出生児の成長に及ぼす影響を検討するため、カニクイザルにおける胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生（ePPND）に関する試験を実施した。KRN23 を投与した妊娠動物で認められた異所性鉱質沈着の病理組織学的所見及び早産率の増加に基づき、母動物での一般毒性に関する KRN23 の NOAEL は 0.3 mg/kg とした。また、3 及び 30 mg/kg 投与群では妊娠期間が媒体投与群と比べてわずかに短かった。胎児の血清中に KRN23 が検出され、KRN23 が胎盤を通じて胎児に移行することが示されたが、催奇形性は認められなかった。また、胎児及び出生児に異所性鉱質沈着は認められず、KRN23 は出生児の生存能を含む出生前及び出生後の発達に影響しなかった。

局所刺激性は毒性試験の中で評価した。成熟又は幼若カニクイザルを用いた 40 週間反復投与毒性試験では、静脈内又は皮下投与部位に肉眼的異常及び病理組織学的異常は認められなかった。

ヒト、ウサギ及びカニクイザルの正常組織に対する交差反応性は、フルオレセインイソチオシアネート標識 KRN23（FITC-KRN23）を用いた免疫組織化学染色によって評価した。ヒト、ウサギ及びカニクイザル正常組織では、FITC-KRN23 の 0.5 及び 2.5 µg/mL のいずれにおいても特異的な陽性反応は認められなかった。ヒト、ウサギ及びカニクイザルの正常組織・器官において、KRN23 が直接結合し、シグナル伝達を介した毒性を発現するリスクは低いと考えられた。

XLH の病態モデルである Hyp マウスを用いた試験を実施し、正常動物を用いた非臨床試験で認められた KRN23 の薬理作用と考えられる変化について、FGF23 関連低リン血症性くる病及び骨軟化症患者におけるリスクを評価した。雄の野生型（WT）マウス（C57BL/6J）及び Hyp マウス（B6.Cg-Phex^{Hyp}/J）に、マウス抗 FGF23 抗体（KRN23 のマウス相同体）を 1 週間に 2 回、2 週間皮下投与した。Hyp マウスの血漿 IP の濃度上昇又は上昇期間は同じ用量のマウス抗 FGF23 抗体を投与した WT マウスと比較して低い又は短く、Hyp マウスの腎臓、肺、心臓、大動脈弓及び胸部大動脈で認められた異所性鉱質沈着の発現頻度及び程度は、同じ用量のマウス抗 FGF23 抗体を投与した WT マウスと比較して低かった。更に、Hyp マウスでは、マウス抗 FGF23 抗体が骨形成を促進すること及び骨成長を改善することが確認された。

5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度

5.3.1 主な組入れ基準

5.3.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験の主要な選択基準をTable 5.3.1.1-1に示した。これらの試験ではほぼ共通した選択基準を設定した。UX023-CL304 試験では少なくとも 8 名の骨軟化症と判断された成人 XLH 患者を組み入れた。

除外基準についても被験者の安全に考慮し、各試験でほぼ共通した基準を設定した。主な除外基準をTable 5.3.1.1-2に示した。

Table 5.3.1.1-1 UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験の主要な選択基準

主要な選択基準	
UX023-CL303 試験	UX023-CL304 試験
・18～65 歳の XLH 患者	
・成人 XLH の典型的臨床像（低身長や下肢弯曲等）の裏付けによって XLH と診断されており、スクリーニング時に以下の 1 つ以上が該当する患者 ・本人又は適切な X 連鎖遺伝を有する血縁関係にある家族のいずれかに *PHEX* 遺伝子変異が認められている患者。カイノス社の検査キットによる血清 iFGF23 濃度が 30 pg/mL 超の患者	
・夜間絶食（8 時間以上）後のスクリーニング来院時に XLH に合致する以下の生化学所見が認められる患者 ・血清リン濃度 2.5 mg/dL（0.81 mmol/L）未満の患者 ・TmP/GFR 2.5 mg/dL 未満の患者	
・スクリーニング来院時に BPI-Q3（最も強い痛み）でスコア 4 以上と定義される XLH／骨軟化症に起因する骨痛・が認められる患者	
・慢性腎臓病疫学共同研究の方程式で算出した eGFR が 60 mL/min 以上、又はスクリーニング来院時の eGFR が 45 mL/min 以上 60 mL/min 未満で腎機能不全が腎石灰沈着症に起因しないことが確認されている患者	
・慢性疼痛に対する薬物投与（麻酔薬／オピオイドを含む）を受けている場合は、スクリーニング来院前 21 日間以上レジメンを変更しておらず、本治験のプラセボ対照期中に同一の用量及びスケジュールで投薬を継続する意思がある患者（なお、用量は経口モルヒネ換算で 60 mg/日を超えないものとする）	
-	・骨軟化症と診断された患者（少なくとも 8 名）

Table 5.3.1.1-2 UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験の主要な除外基準

主要な除外基準	
UX023-CL303 試験	UX023-CL304 試験
・スクリーニング来院前 14 日以内にビタミン D 代謝物又は類似体（カルシトリオール、ドキセルカルシフェロール、パリカルシトール）を使用している患者	・スクリーニング来院前 2 年以内にビタミン D 代謝物又は類似体（カルシトリオール、ドキセルカルシフェロール、パリカルシトール）を使用している患者
・スクリーニング来院前 14 日以内に経口リン酸製剤を使用している患者	・スクリーニング来院前 2 年以内に経口リン酸製剤を使用している患者
・スクリーニング来院前 7 日以内に水酸化アルミニウム制酸薬、アセタゾラミド、サイアザイドを使用している患者	
・スクリーニング来院前 2 年以内にビスホスホネートを使用している患者	
・スクリーニング来院前 6 ヵ月以内にデノスマブを使用している患者	
・スクリーニング来院前 2 ヵ月以内にテリパラチドを使用している患者	
・全身コルチコステロイドを長期使用している患者（スクリーニング来院前 2 ヵ月間に 11 日間以上）	
・スクリーニング来院時の血清補正カルシウム濃度が 10.8 mg/dL（2.7 mmol/L）以上の患者	
・スクリーニング来院時の血清 iPTH が基準上限値の 2.5 倍以上の患者	
・スクリーニング来院前 60 日以内に PTH を抑制する薬剤（シナカルセト等）を使用している患者	
-	・スクリーニング来院時にプロトロンビン時間／部分トロンボプラスチン時間（PT/PTT）が異常値を示した患者
-	・出血リスクを増加させる可能性のある疾患の所見又は抗凝固薬（治験責任医師又は治験分担医師の意見によりワーファリン、ヘパリン、直接トロンビン阻害薬又はキサバン等の使用が止められない）の使用が認められる患者
・治験期間開始から 24 週間以内に整形外科手術を予定又は推奨されている患者	-
・スクリーニング来院前 6 ヵ月以内に外傷性骨折又は整形外科手術歴がある患者	-
・スクリーニング来院前 90 日以内に KRN23 又は他のモノクローナル抗体製剤を使用している患者	
・治験責任医師又は治験分担医師が副作用のリスク増加につながると判断したモノクローナル抗体や KRN23 の添加剤に過敏性反応、アレルギー反応、又はアナフィラキシー反応を有する、又はその既往歴を有する患者	
-	・テトラサイクリン又はデメチルクロルテトラサイクリンに対するアレルギー反応や副作用の既往を有する患者

5.3.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験及びKRN23-003 試験の主要な選択基準をTable 5.3.1.2-1に、除外基準をTable 5.3.1.2-2に示した。

これらの試験ではほぼ共通した選択基準を設定した。成長板が開存したままの患者を確実に登録し、くる病及び成長の変化を評価できるよう、12 歳以下の患者のみを対象とし、UX023-CL301 試験では、第二次性徴の指標となる Tanner ステージが 4 以上の患者は除外した。UX023-CL301 試験では、ベースライン時にすべての患者が確実に臨床的に重要なくる病所見を有するよう、ベースライン時の RSS 総スコアが 2.0 以上の患者を組み入れた。治験対象集団の保護と安全を確保するために、本治験では副甲状腺機能亢進症、低カルシウム血症、及び高カルシウム血症の所見がある患者は除外した。KRN23 投与の時期を早めるほど、くる病及び成長可能性の改善、並びに正常なリンの恒常性の回復によって、より大きな利益が得られる可能性を判断するために、5 歳未満の小児を含めた。

Table 5.3.1.2-1 UX023-CL301 試験及び KRN23-003 試験の主要な選択基準

主要な選択基準	
UX023-CL301 試験	KRN23-003 試験
・1～12 歳の XLH 患者	
-	・事前検査時に成長板が閉じていない被験者
-	・同意取得時に、試験期間の中で、患者本人（可能な場合）及び代諾者が KRN23 の自己投与を実施する意思があり、かつ治験責任医師又は治験分担医師が実施可能であると判断した患者
・RSS の総スコアが 2.0 以上であるくる病の X 線による画像所見を有する患者	-
・*PHEX* 遺伝子変異若しくは臨床的意義が不明の変異が本人又は X 連鎖遺伝を有する血縁関係にある家族に認められる患者	
-	・事前検査時の血清中インタクト FGF23 濃度が 30 pg/mL 以上の患者
-	・事前検査時の単純 X 線画像評価で、くる病変化（骨幹端の杯状陥凹、骨端線の拡大や毛羽立ち等）又はくる病臨床症状（X 脚、O 脚等）が認められると治験責任医師により判断された患者
・夜間絶食（4 時間以上）後のスクリーニング来院時に、血清リン濃度が 3.0 mg/dL 未満（0.97 mmol/L 未満）の患者	
・夜間絶食（4 時間以上）後のスクリーニング来院時に、血清クレアチニンが年齢に応じた基準上限値未満にある患者	
・夜間絶食（4 時間以上）後のスクリーニング来院時に、基準下限値を上回る血清 25-ヒドロキシビタミン D（25(OH)D）濃度（16 ng/mL 以上）である患者	
・ランダム化来院の 7 日前に、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤の両剤の投与を連続して 12 ヵ月以上（3 歳以上の患者）又は連続して 6 ヵ月以上（3 歳未満の患者）受けている患者	-

Table 5.3.1.2-2　UX023-CL301 試験及び KRN23-003 試験の主要な除外基準

主要な除外基準	
UX023-CL301 試験	KRN23-003 試験
・身体的所見に基づき、性器、乳房、又は陰毛において Tanner ステージが 4 以上の患者	-
・各国の規準で、年齢に応じた身長が 50 パーセンタイル超の患者	
・スクリーニング来院前 7 日以内に水酸化アルミニウム制酸薬（例：Maalox®、Mylanta®）、全身性コルチコステロイド、アセタゾラミド、サイアザイドの投与を受けた患者	
・リュープロレリン（例：Lupron®、Viadur®、Eligard®）、トリプトレリン（TRELSTAR®）、ゴセレリン（Zoladex®）等、思春期の開始を遅延させることが明らかになっているその他の薬剤を投与中である、又は投与されたことがある患者	
・スクリーニング来院前 12 ヵ月以内に成長ホルモンの投与を受けた患者	
・腎超音波検査で Grade 4 の腎石灰沈着症を有する患者	
・本治験の開始から 40 週の間に骨切り術、又はステープル、8 プレート等の金属の植込み若しくは除去を含む整形外科手術を受けることを予定している患者	・治験期間中に、ステープル、8 プレート、骨切り術を含む整形外科手術を受けることを予定している又は推奨されている患者
・血清カルシウム値が年齢に応じた基準範囲から外れている低カルシウム血症又は高カルシウム血症患者	
・スクリーニング来院時の血清 iPTH が基準上限値の 2.5 倍以上の患者	・スクリーニング来院時の血清 iPTH が 163 pg/mL 以上である患者
・スクリーニング来院前 2 ヵ月以内に PTH 分泌抑制薬（例：シナカルセト、カルシウム受容体作動薬）を使用した患者	・スクリーニング来院前 60 日以内に PTH 分泌抑制薬（例：シナカルセト）を使用した患者
・スクリーニング来院前 90 日以内にモノクローナル抗体製剤を使用、又はモノクローナル抗体製剤に対するアレルギー若しくはアナフィラキシー反応の既往歴がある患者	

5.3.1.3　TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験では TIO 又は ENS と診断された被験者を対象とした。本治験における主要な選択基準及び除外基準を以下に示した。

【主要な選択基準】

- 18 歳以上の患者
- FGF23 過剰に基づき TIO 又は ENS と診断されている患者のうち、腫瘍／病変の外科的切除ができない患者
- 事前検査時の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満の患者
- 事前検査時の血清中 FGF23 濃度が 100 pg/mL 以上である患者
- 事前検査時の TmP/GFR が 2.5 mg/dL 未満の患者
- 事前検査時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の患者、又は腎石灰化症による腎不全が認められないことが確認された eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者
- 事前検査時の補正血清 Ca 値が 10.8 mg/dL 未満の患者

【主要な除外基準】

- 事前検査前 14 日以内に、ビタミン D の薬理学的代謝物又はその類似物、TIO/ENS の治療を目的とした経口リン酸塩製剤、水酸化アルミニウムを含む制酸剤、アセタゾラミド、サイアザイド系利尿薬を使用した患者
- 事前検査前 60 日以内に、PTH 抑制を目的とする薬剤（例：シナカルセト塩酸塩）を使用した患者
- 事前検査前 90 日以内に KRN23 又は他のモノクローナル抗体の投与を受けた患者

5.3.2 曝露の状況（2.7.4-1.2.2）

5.3.2.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験では、KRN23 の投与期間（平均値±標準偏差、以下同様）はカットオフまでに KRN23 を一度以上投与された被験者（以降、Total KRN23）では 44.20±15.07 週間、プラセボ対照期中の KRN23 群の投与期間は 24.10±0.59 週間であった（2.7.4 Table 1.2.2.1.1-1）。Total KRN23 では、KRN23 を 24 週間以上 48 週間未満投与された被験者が 44.8%、48 週間以上投与された被験者が 47.0%であった。プラセボ対照期では KRN23 群でほとんどの被験者（80.9%）が KRN23 を 24 週間投与された。体重に基づく 4 週間あたりの処方用量は、Total KRN23 で 1.06±0.14 mg/kg、プラセボ対照期中の KRN23 群は 0.97±0.09 mg/kg であり、累積投与量は Total KRN23 で 11.49±3.75 mg/kg、プラセボ対照期中の KRN23 群は 5.87±0.52 mg/kg であった。

UX023-CL304 試験では、KRN23 の投与期間は 59.21±9.26 週間であり、ほとんどの被験者（92.9%）が 48 週間以上 KRN23 を投与された。体重に基づく 4 週間あたりの処方用量は、1.06±0.03 mg/kg であり、累積投与量は 15.57±1.95 mg/kg であった。

5.3.2.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験の KRN23 群では、体重に基づく 2 週間あたりの処方用量の平均値は、ベースラインでは 0.80 mg/kg、Week 64 までの投与期間中は 0.80～0.88 mg/kg であった（5.3.5.1-3 Table 14.1.3.2.1）。

KRN23-003 試験では、データカットオフ時点における KRN23 の投与期間は 40.16±0.26 週間、4 週間あたりの体重に基づく処方用量は、1.76±0.17 mg/kg、累積投与量は 17.63±1.75 mg/kg であった（5.3.5.2-7 Table 14.3.7-1）。

5.3.2.3 TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験では、データカットオフ時点における KRN23 の投与期間は 81.90±21.06 週間、4 週間あたりの体重に基づく処方用量は、0.86±0.47 mg/kg、累積投与量は 17.45±11.27 mg/kg であった（5.3.5.2-8 Table 14.3.7-1）。

5.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4-1.3）

5.3.3.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験の Total KRN23 では、女性が 134 名中 87 名（64.9%）、年齢が 40.0±12.2 歳、身長が 152.42±10.67 cm、血清リン濃度が 1.98±0.31 mg/dL であった。プラセボ投与期の投与群別では、女性は KRN23 群で 64.7%、プラセボ群で 65.2%、年齢は KRN23 群で 41.3±11.6 歳、プラセボ群で 38.6±12.8 歳、身長は KRN23 群で 152.15±9.49 cm、プラセボ群で 152.69±11.84 cm、血清リン濃度は KRN23 群で 2.03±0.30 mg/dL、プラセボ群で 1.92±0.32 mg/dL であり、投与群間で差は認められなかった（2.7.4 Table 1.3.1.1-1）。

UX023-CL303 試験に参加した被験者で最も多かったのは白人で 108 名（80.6%）であった。次いで、アジア人が 21 名（15.7%）、黒人又はアフリカ人が 3 名（2.2%）、その他の人種が 2 名（1.5%）であった（5.3.5.1-2 Table 14.1.2.1）。

UX023-CL303 試験で *PHEX* 遺伝子の変異が認められた被験者の割合は、134 名中 127 名（94.8%）であった。変異の内訳は、病原性の変異が 95 名（70.9%）、おそらく病原性の変異が 15 名（11.2%）、臨床的意義不明の変異が 17 名（12.7%）であった。投与群別では、*PHEX* 遺伝

子の変異が認められた被験者の割合は、KRN23 群で 62 名（91.2%）、プラセボ群で 65 名（98.5%）であり、両投与群で同様であったが、KRN23 群で若干少なかった。変異の内訳は、病原性の変異（KRN23 群：66.2%、プラセボ群：75.8%）、おそらく病原性の変異（KRN23 群：11.8%、プラセボ群：10.6%）、臨床的意義不明の変異（KRN23 群：13.2%、プラセボ群：12.1%）で同様の分布を示した（5.3.5.1-2 Table 14.1.2.2.5.1）。

UX023-CL304 試験では、女性が 14 名中 8 名（57.1%）、年齢が 40.1±8.7 歳、身長が 150.42±8.98 cm、血清リン濃度が 2.24±0.40 mg/dL であった。最も多かったのは白人で 9 名（64.3%）であった。次いで、アジア人が 4 名（28.6%）、黒人又はアフリカ人が 1 名（7.1%）であった（5.3.5.2-4 Table 14.1.2.1）。参加したすべての被験者に *PHEX* 遺伝子の変異が認められた。変異の内訳は、病原性の変異が 9 名（64.3%）、おそらく病原性の変異が 5 名（35.7%）であった（5.3.5.2-4 Table 14.1.2.1）。

5.3.3.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験では、61 名中 34 名（55.7%）が女性であった（2.7.4 Table 1.3.2.1-1）。年齢は 6.10±3.314 歳であり、5 歳未満の被験者は 26 名（KRN23 群：14 名、対照群：12 名）であった（5.3.5.1-3 Table 14.1.2.1.3.1）。身長は 104.67±19.806 cm であった。同年代及び同性の小児の平均起立身長に対する被験者の起立身長のパーセンタイルは 5.80±9.645、Z スコアは −2.17±1.018 であり、成長が損なわれていた。なお、Z スコアの中央値は−2.18 であり、ほとんどの被験者が低身長（Z スコア−2 未満）であった。ベースラインの血清リン濃度は 2.36±0.256 mg/dL であった。

投与群別では、女性の割合（KRN23 群：55.2%、対照群：56.3%）、年齢（KRN23 群：5.83±3.426 歳、対照群：6.34±3.244 歳）、起立身長のパーセンタイル（KRN23 群：5.87±9.976、対照群：5.74±9.505）、Z スコア（KRN23 群：−2.32±1.167、対照群：−2.05±0.868）、血清リン濃度（KRN23 群：2.42±0.244 mg/dL、対照群：2.30±0.257 mg/dL）は同様であった。

UX023-CL301 試験に参加した被験者で最も多かったのは白人で 50 名（82.0%）であった。次いで、アジア人が 8 名（13.1%）、その他の人種が 3 名（4.9%）であった（5.3.5.1-3 Table 14.1.2.1.1.1）。

また、*PHEX* 遺伝子の変異が認められた被験者は KRN23 群で 27 名（100%）、対照群で 31 名（96.9%）であった。その内訳は、病原性の突然変異（KRN23 群：93.1%、対照群：87.5%）、おそらく病原性の突然変異（KRN23 群：6.9%、対照群：3.1%）、臨床的意義不明の変異（KRN23 群：0%、対照群：6.3%）で同様の分布を示した。

KRN23-003 試験では、15 名中 13 名（86.7%）は女性であった（2.7.4 Table 1.3.2.2-1）。年齢は 6.7±3.2 歳、このうち 5 歳未満の被験者は 4 名（26.7%）であった。身長は 113.79±20.16 cm であった。また、KRN23-003 試験に参加した被験者のうち 13 名（86.7%）に *PHEX* 遺伝子の変異が認められた。

5.3.3.3 TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験では、13 名すべての被験者が TIO 患者であった（2.7.4 Table 1.3.3.1-1）。女性は 7 名（53.8%）、男性は 6 名（46.2%）でありほぼ同数であった。人種は日本人が 9 名（69.2%）、韓国人が 4 名（30.8%）であった。ほとんどの被験者が TIO の治療として、経口リン製剤（12 名、92.3%）又は活性型ビタミン D 製剤（13 名、100%）の投与を受けていた。年齢は 60.5±10.8 歳、身長は 151.45±10.43 cm、ベースラインの血清リン濃度は 1.62±0.49 mg/dL であった。

5.4 有害事象

成人 XLH 患者を対象とした安全性評価試験における有害事象及び副作用の発現状況は、UX023-CL303 試験のプラセボ対照期における KRN23 群及びプラセボ群、データカットオフまでに一度以上 KRN23 の投与を受けた被験者を合計した Total KRN23、UX023-CL304 試験の KRN23 群、INT-001/002 の KRN23 群、各試験で一度以上 KRN23 の投与を受けた被験者を合計した Overall KRN23 の 6 群で表示した。UX023-CL303 試験では、プラセボ対照期における KRN23 投与後及びプラセボ投与後の有害事象及び副作用の発現状況を比較した。また Total KRN23 では、KRN23 の投与開始後に発現した有害事象及び副作用を収集した。

小児 XLH 患者を対象とした試験における有害事象及び副作用の発現状況は、UX023-CL301 試験、KRN23-003 試験、その他の安全性評価試験に分けて表示した。その他の安全性評価試験における有害事象及び副作用の発現状況は、UX023-CL201 試験の Q4W 群及び Q2W 群、KRN23 の投与を受けた被験者を合計した Total KRN23、UX023-CL205 試験の KRN23 Q2W 群、UX023-CL201 試験及び UX023-CL205 試験の Q2W 群を合計した Overall KRN23 Q2W 群、各試験の KRN23 群を合計した Overall KRN23 の 6 群で表示した。UX023-CL301 試験における有害事象及び副作用の発現状況は、KRN23 群及び経口リン酸製剤並びに活性型ビタミン D 製剤群（以下、対照群）の 2 群で表示した。

TIO 患者を対象とした試験における有害事象及び副作用の発現状況は、KRN23-002 試験の KRN23 の 1 群で表示した。

成人 XLH 患者を対象とした試験の有害事象及び副作用の発現状況の比較では、いずれかの投与群又は部分集団の有害事象又は副作用の発現割合が 10%以上高い場合に、特記した。小児 XLH 患者を対象とした試験の有害事象及び副作用の発現状況の比較では、いずれかの部分集団の有害事象又は副作用の発現割合が 20%以上高い場合に、特記した。

5.4.1 比較的よく見られる有害事象及び副作用（2.7.4-2.1.1）

5.4.1.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

1）有害事象

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、有害事象は KRN23 群で 68 名中 64 名（94.1%）、プラセボ群で 66 名中 61 名（92.4%）に発現し、顕著な差は認められなかった（2.7.4 Table 2.1.1.1.1.1-1）。データカットオフまでに、有害事象は Total KRN23 で 134 名中 131 名（97.8%）に発現した。事象別では、プラセボ対照期の KRN23 群では「背部痛」が最も多く、10 名（14.7%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」、「頭痛」、「歯膿瘍」が各 9 名（13.2%）、「下肢静止不能症候群」が 8 名（11.8%）、「悪心」が 7 名（10.3%）に発現した。プラセボ群では、「関節痛」が最も多く、16 名（24.2%）に発現した。次いで、「四肢痛」が 10 名（15.2%）に発現した。

プラセボ対照期の KRN23 群とプラセボ群の比較的よく見られる有害事象の発現割合を比較したところ、KRN23 群と比較してプラセボ群の発現割合が 10%以上高かった事象は、「関節痛」（KRN23 群：8.8%、プラセボ群：24.2%）であった。一方、プラセボ群と比較して KRN23 群の発現割合が 10%以上高かった事象は認められなかった。

データカットオフまでの Total KRN23 では「関節痛」が最も多く、32 名（23.9%）に発現した。次いで、「上咽頭炎」が 30 名（22.4%）、「頭痛」が 27 名（20.1%）、「背部痛」が 22 名

（16.4%）、「疲労」及び「歯膿瘍」が各 18 名（13.4%）、「四肢痛」、「疼痛」、「下肢静止不能症候群」、「歯痛」が各 15 名（11.2%）に発現した。

UX023-CL304 試験では、有害事象は KRN23 群で 14 名中 14 名（100%）に発現した。事象別では、「処置による疼痛」が最も多く、7 名（50.0%）に発現した。次いで、「関節痛」及び「疼痛」が各 5 名（35.7%）、「背部痛」、「歯膿瘍」、「筋痙縮」が各 4 名（28.6%）、「上咽頭炎」が 3 名（21.4%）に発現した。

2）副作用

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、副作用は KRN23 群で 68 名中 30 名（44.1%）、プラセボ群で 66 名中 26 名（39.4%）に発現し、顕著な差は認められなかった（2.7.4 Table 2.1.1.1.1.1-2）。データカットオフまでに、副作用は Total KRN23 で 134 名中 74 名（55.2%）に発現した。事象別では、プラセボ対照期の KRN23 群では「下肢静止不能症候群」が最も多く、8 名（11.8%）に発現した。次いで、「注射部位紅斑」が 3 名（4.4%）、「注射部位反応」及び「疲労」が各 2 名（2.9%）、「背部痛」及び「注射部位そう痒感」が各 1 名（1.5%）に発現した。プラセボ群では、「下肢静止不能症候群」が最も多く、4 名（6.1%）に発現した。次いで、「注射部位紅斑」、「背部痛」、「注射部位疼痛」が各 2 名（3.0%）、「注射部位反応」及び「疲労」が各 1 名（1.5%）に発現した。

プラセボ対照期の KRN23 群とプラセボ群の比較的よく見られる副作用の発現割合を比較したところ、KRN23 群とプラセボ群の間で発現割合に 10%以上の差が認められた事象は認められなかった。

データカットオフまでの Total KRN23 で「下肢静止不能症候群」が最も多く、14 名（10.4%）に発現した。次いで、「注射部位反応」が 11 名（8.2%）、「注射部位紅斑」が 8 名（6.0%）、「背部痛」が 6 名（4.5%）、「疲労」及び「注射部位そう痒感」が各 4 名（3.0%）、「注射部位疼痛」が 2 名（1.5%）に発現した。

UX023-CL304 試験では、副作用は KRN23 群で 14 名中 10 名（71.4%）に発現した。事象別では、「注射部位反応」及び「注射部位疼痛」が最も多く、各 2 名（14.3%）に発現した。次いで、「下肢静止不能症候群」、「背部痛」、「疲労」、「注射部位そう痒感」、「筋痙縮」が各 1 名（7.1%）に発現した。

5.4.1.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

1）有害事象

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）では、有害事象は KRN23 群で 29 名すべてに、対照群で 32 名中 27 名（84.4%）に発現した（2.7.4 Table 2.1.1.1.2.1-1）。事象別では、KRN23 群で「発熱」が最も多く、16 名（55.2%）に発現した。次いで、「咳嗽」が 15 名（51.7%）、「関節痛」が 13 名（44.8%）、「嘔吐」が 12 名（41.4%）、「上咽頭炎」及び「四肢痛」が各 11 名（37.9%）、「頭痛」が 10 名（34.5%）、「齲歯」及び「注射部位紅斑」が各 9 名（31.0%）、「歯膿瘍」が 8 名（27.6%）「下痢」、「注射部位反応」、「鼻漏」が各 7 名（24.1%）、「ビタミン D 減少」が 6 名（20.7%）に発現した。対照群で「上咽頭炎」が最も多く、14 名（43.8%）に発現した。次いで、「四肢痛」及び「関節痛」が各 10 名（31.3%）「嘔吐」が 8 名（25.0%）に発現した。

KRN23-003 試験では、有害事象は 15 名中 14 名（93.3%）に発現した（2.7.4 Table 2.1.1.1.2.2-1）。事象別では、「インフルエンザ」及び「上気道感染」が最も多く、各 3 名（20.0%）に発現した。次いで、「齲歯」、「上咽頭炎」、「中耳炎」が各 2 名（13.3%）に発現した。その他の事象で複数名に発現した事象は認められなかった。

2）副作用

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）では、副作用は KRN23 群で 29 名中 17 名（58.6%）、対照群で 32 名中 7 名（21.9%）に発現した（2.7.4 Table 2.1.1.1.2.1-2）。

事象別では、KRN23 群で「注射部位紅斑」が最も多く、8 名（27.6%）に発現した。次いで、「注射部位反応」及び「四肢痛」が各 7 名（24.1%）、「関節痛」が 6 名（20.7%）、「歯膿瘍」が 4 名（13.8%）、「注射部位そう痒感」、「注射部位発疹」、「注射部位腫脹」が各 3 名（10.3%）に発現した。対照群では「関節痛」が最も多く 4 名（12.5%）に発現した。次いで、「四肢痛」及び「食欲減退」が各 1 名（3.1%）に発現した。

KRN23-003 試験では、副作用は 15 名中 2 名（13.3%）に発現した。事象別では、「注射部位そう痒感」及び「血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少」が各 1 名（6.7%）に発現した。「注射部位そう痒感」の重症度は Grade 1 であり、当該事象に対する処置はなく、3 日後に消失・回復した。「血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少」は Day 113 に発現し、カットオフ時点で未回復であるが、当該事象の重症度は Grade 1 であり、当該事象に対する処置は施されていない（5.3.5.2-7 Listing 16.2.7-1.2）。

5.4.1.3 TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験では、有害事象は KRN23 群の 13 名中 12 名（92.3%）に発現した。事象別では、治験 KRN23 群で「上咽頭炎」が最も多く、8 名（61.5%）に発現した。次いで、「疲労」及び「挫傷」が各 3 名（23.1%）に発現した。

副作用は KRN23 群の 5 名（38.5%）に発現した。事象別では、複数名に発現した事象はなかった。

5.4.2 死亡に至った有害事象（2.7.4-2.1.2）

安全性の評価資料及び参考資料に含まれる成人 XLH 患者を対象とした試験、小児 XLH 患者を対象とした試験、TIO 患者を対象とした試験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

なお、参考資料である UX023T-CL201 試験では、「心停止」により 1 名（5.9%）が死亡した。当該被験者は 58 歳、白人、男性の TIO 患者であり、Day 357 に「心停止」により死亡した。治験責任医師により、本事象は副作用とは判断されなかった（5.3.5.2-9 Listing 16.2.7.3）。

5.4.3 その他の重篤な有害事象（2.7.4-2.1.3）

5.4.3.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、その他の重篤な有害事象が KRN23 群で 68 名中 2 名（2.9%）、プラセボ群で 66 名中 2 名（3.0%）に発現し、投与群間で発現割合に差は認められなかった（2.7.4 Table 2.1.3.1.1-1）。データカットオフまでの Total KRN23 では、重篤な有害事象は 15 名（11.2%）に発現した。

事象別では、プラセボ対照期の KRN23 群で「過敏性腸症候群」及び「背部痛」が各 1 名（1.5%）に発現し、プラセボ群で「上気道感染」及び「浸潤性乳管癌」が各 1 名（1.5%）に発現した。

Total KRN23 では、「動悸」、「大腸炎」、「過敏性腸症候群」、「歯周病」、「胆石症」、「硬膜下血腫」、「処置による悪心」、「処置による嘔吐」、「頚部脊柱管狭窄症」、「関節痛」、「背部痛」、「筋骨格痛」、「脊柱管狭窄症」、「偽関節」、「関節可動域低下」、「脊髄症」、「失神寸前の状態」が各 1 名（0.7%）に発現した。これらの重篤な有害事象はいずれも、副作用とは判断されなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-2.10.2）。

UX023-CL304 試験の KRN23 群では、重篤な有害事象は 2 名（14.3%）に発現した。事象別では、「片頭痛」及び「錯感覚」が各 1 名（7.1%）に発現した。

5.4.3.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）では、その他の重篤な有害事象は KRN23 群で 29 名中 3 名（10.3%）、対照群で 32 名中 3 名（9.4%）に発現した。事象別では、KRN23 群で「頭蓋骨癒合症」、「ウイルス感染」、「片頭痛」が各 1 名（3.4%）に発現し、対照群で「頭蓋骨癒合症」、「膝関節変形」、「血尿」が 1 名（3.1%）に発現したが、いずれの事象も副作用とは判断されなかった（5.3.5.3-1 Table 535314-1.29.2, Table 535314-1.30.2）。また、継続投与期に、KRN23 群から KRN23 を継続投与された被験者で、「視神経乳頭浮腫」が新たに 1 名に発現し、副作用とされた（5.3.5.1-3 Table 14.3.1.6.1）。

KRN23-003 試験では、その他の重篤な有害事象として、1 名（6.7%）に「扁桃炎」が発現した（5.3.5.2-7 Table 14.3.2-2.2）。当該被験者は Day 109 に「扁桃炎」を発現し、Grade 3 と判断された。本事象に対する処置はなく、Day 142 に消失・回復した。（5.3.5.2-7 Listing 16.2.7-1.2）本事象は副作用とは判断されなかった（5.3.5.2-7 Table 14.3.2-2.2）。

5.4.3.3 TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験では、その他の重篤な有害事象が 13 名中 3 名（23.1%）に発現した。事象別では、「敗血症性ショック」が 2 名（15.4%）に、「胃腸炎」及び「帯状疱疹」が各 1 名（7.7%）に発現したが、いずれの事象も副作用とは判断されなかった（5.3.5.2-8 Table 14.3.2-2.2）。

5.4.4 その他の重要な有害事象（2.7.4-2.1.4）

5.4.4.1 成人 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では、治験中止に至った有害事象は発現しなかった。

5.4.4.2 小児 XLH 患者を対象とした試験

UX023-CL301 試験では、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は発現しなかった。KRN23-003 試験では、治験薬投与中止、休薬、減量に至った事象は発現しなかった。

5.4.4.3 TIO 患者を対象とした試験

KRN23-002 試験では、治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

5.4.5 有害事象の部分集団解析（2.7.4-2.1.1.2.3）

1）年齢

UX023-CL303 試験にはベースライン時点で 19 歳～66 歳の成人、UX023-CL304 試験にはベースライン時点で 25 歳～52 歳の成人が含まれた。UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では

年齢別（50 歳以下、50 歳超）に有害事象を集計した。UX023-CL303 試験には 50 歳以下の被験者が 106 名、50 歳超の被験者が 28 名含まれた。UX023-CL304 試験には 50 歳以下の被験者が 12 名、50 歳超の被験者が 2 名含まれた。UX023-CL301 試験にはベースライン時点で 0.8～12.8 歳の小児、KRN23-003 試験には 1～12 歳の小児が含まれた。

UX023-CL303 試験では、有害事象はプラセボ対照期の KRN23 群で 68 名中 64 名（94.1%）、データカットオフまでの Total KRN23 で 134 名中 131 名（97.8%）に発現した。データカットオフまでに、死亡に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は発現しなかった。重篤な有害事象はプラセボ対照期の KRN23 群で 2 名（2.9%）、データカットオフまでの Total KRN23 で 15 名（11.2%）に発現した。副作用はプラセボ対照期の KRN23 群で 30 名（44.1%）、データカットオフまでの Total KRN23 で 74 名（55.2%）に発現した。データカットオフまでに重篤な副作用は発現しなかった。プラセボ対照期におけるこれらの有害事象及び副作用発現割合は KRN23 群とプラセボ群で差はなかった。事象別では、プラセボ対照期にプラセボ群と比較して KRN23 群で発現割合が 10%以上高かった有害事象及び副作用は認められなかった。また、データカットオフまでの Total KRN23 で特筆すべき事象の発現はなかった。臨床検査値及びバイタルサインについても、特筆すべき変動は認められなかった。

また、UX023-CL303 試験の Total KRN23 では、50 歳以下と 50 歳超の被験者で有害事象の発現割合はいずれもほぼ 100%で類似していた。一方、副作用の発現割合は 50 歳以下が 52.8%、50 歳超が 64.3%であり、50 歳超の被験者でやや発現割合が高かった。事象別では、UX023-CL303 試験の Total KRN23 では、50 歳超と比較して 50 歳以下で 10%以上発現割合が高かった有害事象は認められなかった。一方、50 歳以下の被験者と比較して 50 歳超での発現割合が 10%以上高かった事象は「上咽頭炎」（50 歳以下：16.0%、50 歳超：46.4%）、「四肢痛」（50 歳以下：7.5%、50 歳超：25.0%）、「下肢静止不能症候群」（50 歳以下：8.5%、50 歳超：21.4%）、「注射部位反応」（50 歳以下：3.8%、50 歳超：25.0%）であった。これらの事象の重症度は、「四肢痛」の 1 名を除き、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、特筆すべき事象の発現はなかった。UX023-CL303 試験の Total KRN23 では、50 歳超と比較して 50 歳以下で 10%以上発現割合が高かった副作用は認められなかった。一方、50 歳以下の被験者と比較して 50 歳超での発現割合が 10%以上高かった事象は「注射部位反応」（50 歳以下：3.8%、50 歳超：25.0%）、「下肢静止不能症候群」（50 歳以下：7.5%、50 歳超：21.4%）であったが、これらの事象の重症度はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、特筆すべき事象の発現はなかった。これらのことから、50 歳超と 50 歳以下の安全性プロファイルはおおむね類似していると考えた。

UX023-CL304 試験において有害事象は 14 名中 14 名（100%）、副作用は 10 名（71.4%）に発現した。重篤な有害事象は 2 名（14.3%）に発現したが、副作用とは判断されなかった。死亡に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は発現しなかった。

UX023-CL301 試験では、治験薬投与期（Week 0～64）において、有害事象は KRN23 群で 29 名すべてに、副作用は KRN23 群で 17 名（58.6%）に発現した。重篤な有害事象は KRN23 群で 3 名（10.3%）に発現した。死亡に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。事象別では、KRN23 群で「発熱」、「咳嗽」、「嘔吐」、「関節痛」等が発現したが、これらの事象の多くは副作用と判断されず、各 1 名で発現した Grade 3 の「関節痛」、「排尿困難」、「ウイルス性胃腸炎」、「尿中ケトン体陽性」を除き、いずれの事象も重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。また、1 名で発現した Grade 3 の「関節痛」を除き、Grade 3 以上の副作用は発現しなかった。継続投与期において、対照群から KRN23 投与に移行した 22 名のうち、有害事象及び副作用が 13 名（59.1%）に発現した。重篤な有害事象

は、対照群から KRN23 投与に移行した 22 名では発現しなかったが、KRN23 を継続投与した被験者で、新たに「視神経乳頭浮腫」が 1 名（3.4%）に発現し、副作用と判断された。死亡に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。事象別では、治験薬投与期に KRN23 群で認められたものと同様であった。

KRN23-003 試験では、有害事象は 15 名中 14 名（93.3%）に発現した。重篤な有害事象は 1 名（6.7%）に発現した。死亡に至った有害事象、治験薬投与中止及び治験中止に至った有害事象は発現しなかった。副作用は 2 名（13.3%）に発現したが、重篤な副作用は発現しなかった。事象別では、「インフルエンザ」、「上気道感染」、「齲歯」、「上咽頭炎」、「中耳炎」等が発現したが、これらの事象の多くは副作用と判断されず、1 名で発現した Grade 3 の「扁桃炎」を除き、いずれの事象も重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。また、Grade 3 以上の副作用は発現しなかった。

UX023-CL301 試験及び KRN23-003 試験を通して、小児特有に変動した臨床検査値及びバイタルサインはなかった。

小児 XLH 患者を対象とした安全性評価試験において、治験期間中に 12 歳を超えて KRN23 を投与された被験者は UX023-CL301 試験では 2 名、KRN23-003 試験では 1 名、UX023-CL201 試験では 3 名含まれた。

12 歳を超えて KRN23 を投与された被験者において、重篤な有害事象及び副作用は発現しなかった。また、UX023-CL301 試験 1 名を除き、Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。UX023-CL301 試験の 1 名では Grade 3 の「関節痛」が発現した。副作用と判断されたが、他剤使用等の処置によって 1 日後に消失した。

以上のことから、KRN23 の投与は対象年齢の違いによって安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

2）性別

UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験、UX023-CL301 試験では男女別に有害事象を集計した。UX023-CL303 試験には男性が 47 名、女性が 87 名、UX023-CL304 試験には男性が 6 名、女性が 8 名、UX023-CL301 試験には男児が 13 名、女児が 16 名含まれた。

UX023-CL303 試験の Total KRN23 では、有害事象の性別ごとの発現割合は、男性と女性どちらも 100%程度で同等であった。男性と女性における各事象の発現状況を比較したところ、女性と比較して男性で 10%以上発現割合が高かった有害事象は認められなかった。一方、男性と比較して女性での発現割合が 10%以上高かった事象は「関節痛」（男性：14.9%、女性：28.7%）であった。これらの事象の多くは治験薬との因果関係を否定されており、副作用と判断された「関節痛」は男女ともに発現割合は低く、重症度は Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.1.1）。副作用の性別ごとの発現割合は、男性と女性どちらも 50%程度であり、類似していた。男性と女性における各事象の発現状況を比較したところ、10%以上発現割合が異なる副作用は認められなかった。UX023-CL304 試験においても、男女間で有害事象及び副作用の発現割合に差はなく、有害事象は 100%、副作用は 70%程度であった。

これらのことから、成人では男女の違いによって安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

UX023-CL301 試験では、有害事象はすべての男児及び女児に発現した。男児と女児における各事象の発現状況を比較したところ、女児と比較して男児で 20%以上発現割合が高かった有害事象は「嘔吐」（男児：61.5%、女児：25.0%）、「歯膿瘍」（男児：46.2%、女児：12.5%）、

「下痢」（男児：38.5%、女児：12.5%）であった。一方、男児と比較して女児での発現割合が20%以上高かった事象は「関節痛」（男児：30.8%、女児：56.3%）であった。「下痢」及び「嘔吐」はいずれも副作用とは判断されなかった。「関節痛」のほとんどは副作用とは判断されておらず、副作用と判断された「関節痛」は男女ともに発現割合は低かった。副作用の性別ごとの発現割合は、男児と女児どちらも 60%程度であり、類似していた。男児と女児における各事象の発現状況を比較したところ、男児で多く認められた「歯膿瘍」を含めて、20%以上発現割合が異なる副作用は認められなかった。これらのことから、小児でも男女の違いによって安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

以上のことから、性別の違いによって KRN23 投与の安全性に懸念が増すことはないと考えられた。

3）人種

被験者の大半は白人であり、日本人被験者のデータは限定的であった。日本人はUX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験、UX023-CL301 試験、KRN23-002 試験にそれぞれ 11 名、4 名、5 名、9 名含まれており、KRN23-003 試験は 15 名すべての被験者が日本人であった。UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験、UX023-CL301 試験では日本人被験者集団における有害事象を集計した。

UX023-CL303 試験の Total KRN23、UX023-CL304 試験の KRN23 群、UX023-CL301 試験の KRN23 群に組み入れられた日本人被験者集団における安全性のプロファイルは、それぞれ全体集団と類似しており、顕著な差は認められなかった。

KRN23-003 試験は、参加したすべての被験者が日本人であった。本治験の安全性プロファイルは前項に示したとおりであり、安全性上の懸念となるような事項は認められなかった。

KRN23-002 試験は全体の被験者数が少ないため、日本人被験者集団と全体集団の比較は行っていないが、試験全体の安全性のプロファイルは前項に示したとおりであり、安全性上の懸念となるような事項は認められなかった。

以上のことから、人種の違いによって KRN23 投与の安全性に懸念が増すことはないと考えられた。

4）自己投与

KRN23-003 試験では、Week 16 までにすべての被験者が自己投与を開始した。全期間を通した安全性のプロファイルと自己投与開始後の安全性のプロファイルは類似しており、自己投与開始後に特筆すべき有害事象の発現も認められなかった。

KRN23-002 試験では Week 48 以降、日本人被験者は在宅又は医療機関での自己投与を可とした。カットオフ時点までに、4 名の被験者が医療機関での自己投与を実施し、このうち 2 名は在宅での自己投与を実施した。自己投与の前後で、血清リン濃度、1,25$(OH)_2$D、total FGF23、TmP/GFR の推移は同様であった（5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-6）。また、その他のパラメータ（血清補正カルシウム、血清 intact PTH 濃度、血清 25(OH)D 濃度）の推移も、自己投与の前後で同様の推移を示した（5.3.5.2-8 Figure 14.2.1-6）。また、自己投与開始後に認められた有害事象として、「上咽頭炎」が 3 名、「インフルエンザ」、「直腸炎」、「挫傷」、「歯牙破折」が各 1 名に発現した。これらの事象はいずれも副作用とはされなかった（5.3.5.2-8 Listing 16.2.7-3）。

以上のことから自己投与によって KRN23 投与の安全性に懸念が増すことはないと考えられた。

5.4.6 リスク評価

1）注射部位反応関連事象

KRN23 は皮下注射により投与するため、注射部位反応が固有のリスクとして存在する。

UX023-CL303 試験の Total KRN23 及び UX023-CL304 試験の KRN23 群では注射部位反応関連の有害事象はそれぞれ 20.1%及び 35.7%、副作用はそれぞれ 19.4%及び 35.7%に発現した。UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）及び KRN23-003 試験の KRN23 群では注射部位反応関連の有害事象はそれぞれ 51.7%及び 6.7%、副作用はそれぞれ 44.8%及び 6.7%に発現した。KRN23-002 試験の KRN23 群では、注射部位反応関連の有害事象及び副作用は、それぞれ 15.4%及び 7.7%に発現した（2.7.4-2.1.5.2.1）。

注射部位反応関連事象はいずれの試験においても一定割合で発現しているものの、UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、注射部位反応関連の有害事象は KRN23 群で 8 名（11.8%）、プラセボ群で 8 名（12.1%）、副作用は KRN23 群で 7 名（10.3%）、プラセボ群で 6 名（9.1%）に発現しており、有害事象及び副作用の発現割合に関して、投与群間での差は認められなかった。また、各試験で発現した注射部位反応関連事象の重症度はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、ほとんどが数日以内に消失した。これらのことから、小児、成人被験者ともに、注射部位反応はモノクローナル抗体である KRN23 に対する真の反応ではなく、皮下注射液に対する局所組織反応として起こっている可能性が高いと判断し、注射部位反応関連事象を特定されたリスクとした。

2）重篤な過敏症反応

UX023-CL303 試験の Total KRN23 及び UX023-CL304 試験の KRN23 群では過敏症関連の有害事象はそれぞれ 11.2%及び 57.1%、副作用はそれぞれ 3.7%及び 35.7%に発現した。UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）及び KRN23-003 試験の KRN23 群では過敏症関連の有害事象はそれぞれ 37.9%及び 13.3%、副作用は 17.2%及び 0%に発現した。KRN23-002 試験では、過敏症関連の有害事象は 23.1%、副作用は 15.4%に発現した（2.7.4-2.1.5.2.2）。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、過敏症関連の有害事象は KRN23 群で 4 名（5.9%）、プラセボ群で 4 名（6.1%）に発現しており、投与群間で発現割合に差は認められなかった。また、各試験で発現した過敏症関連事象の重症度は、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

KRN23 はヒト型モノクローナル抗体であり、一般的にマウス、キメラ及びヒト化モノクローナル抗体等の他のタンパク製剤よりも免疫原性が低いと考えられている。しかし、ヒトの遺伝子型及び表現型は多様であり、IgG のアロタイプは集団内及び集団間で異なるため、免疫反応が起こる可能性が予想される（Nelson et al, 2010）。このため、KRN23 はアナフィラキシー反応等の重篤な過敏症反応が発現する可能性は否定できず、発現した場合は患者へのベネフィットよりもリスクが上回るため、「重篤な過敏症反応」を安全性検討事項の重要な潜在的リスクとした。

3）高リン血症関連事象

高リン血症は、KRN23 の作用機序に起因して発現する可能性がある事象である。

UX023-CL303 試験の Total KRN23 では高リン血症関連の有害事象及び副作用は 6.0%に発現した。UX023-CL304 試験、UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）、KRN23-003 試験、KRN23-002 試験の KRN23 群では、高リン血症関連の有害事象及び副作用は発現しなかった

（2.7.4-2.1.5.2.3）。UX023-CL303 試験で発現した高リン血症の重症度はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は発現しなかった。

また、UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では、数人の被験者に血清リン濃度が基準上限値（4.5 mg/dL、1.45 mmol/L）を上回ったが、これらは用量制限毒性として設定した 6.5 mg/dL（2.1 mmol/L）を下回っており、KRN23 の用量変更等によりコントロール可能であった（2.7.4-3.2.1.1）。UX023-CL301 試験では、KRN23 群の 2 名で一時的に血清リン濃度が 4.5 mg/dL（1.45 mmol/L）を上回ったが、血清リン濃度が 6.5 mg/dL 以上となった被験者は認められなかった（2.7.4-3.2.2.1）。KRN23-003 試験では、血清リン濃度が 6.5 mg/dL 以上となった被験者は認められなかった。3 名で一時的に血清リン濃度が 4.5 mg/dL（1.45 mmol/L）を上回ったが、KRN23 の用量変更なしで基準範囲内にコントロールすることが可能であった。KRN23-002 試験では、1 名の被験者で一時的に基準上限値（4.5 mg/dL、1.45 mmol/L）を上回る高リン血症が観察されたが、用量制限毒性閾値である 6.5 mg/dL（2.1 mmol/L）を下回っており、KRN23 の用量変更等によりコントロール可能であった（2.7.4-3.2.3）。

上記のとおり、各試験では重症及び重篤な高リン血症関連事象の発現は認められなかったものの、薬理作用に起因して高リン血症を生じる可能性があり、その場合、異所性石灰化につながる可能性が考えられたため、異所性石灰化としてリスクにあげた。

4）異所性石灰化関連事象

非臨床データでは、複数の動物種において生理学的濃度を超える 8 mg/dL（2.5 mmol/L）超の血清リン濃度が異所性石灰化と関連していた。異所性石灰化は現行治療のリスクとしてもよく知られており、経口リン製剤及びビタミン D 製剤を 1 日に複数回投与したときには、腎石灰沈着症及び副甲状腺機能亢進症の発現がみられている（Goodyer et al, 1987; Verge CF et al, 1991; Kooh et al, 1994; Makitie et al, 2003; Carpenter et al, 2011）。

UX023-CL303 試験の Total KRN23 では異所性石灰化関連の有害事象は 6.7%、副作用は 5.2%に発現した。UX023-CL304 試験、UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）、KRN23-003 試験、KRN23-002 試験の KRN23 群では、異所性石灰化関連事象の有害事象及び副作用は発現しなかった（2.7.4-2.1.5.2.4）。なお、KRN23-INT-002 試験では、中等度の「腎結石症」が 1 名に発現し、初回投与のみで中止に至った。

各試験では腎超音波検査、UX023-CL303 試験、UX023-CL304 試験、UX023-CL301 試験では心超音波検査を用いて異所性石灰化をモニタリングした。

UX023-CL303 試験の超音波検査では、ほとんどの被験者（88.8%）は異所性石灰化スコアが 0 で試験に組み入れられた（5.3.5.1-2 Table 14.3.6.4.2）。そのうちのほとんどの被験者（79.1%）は Week 24 及び Week 48 でスコア 0 を維持した。Week 48 において、Overall KRN23 の 6 名（4.5%）はスコア 1 から 0 へ移行し、異所性石灰化の改善が認められた。一方、Week 48 において、Overall KRN23 の 4 名（3.0%）はスコア 0 から 1 へ移行した。Week 24 又は Week 48 で、ベースラインから 2 段階スコアが変化した被験者は認められなかった。

UX023-CL304 試験の超音波検査では、ほとんどの被験者はスコア 0 で試験に組み入れられ、そのうちの多くの被験者は Week 24 及び Week 48 でスコア 0 を維持した（5.3.5.2-4 Table 14.3.6.4.2）。また、すべての心臓超音波検査パラメータは基準範囲内であり、カットオフまでに臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.2-4 Table 14.3.6.4.1）。UX023-CL304 試験の 1 名では、Week 48 に「駆出率減少」の有害事象が発現した。当該被験者の駆出率は、ベースラインで 77.1%、Week 24 で 77.4%、Week 48 で 65.7%であった。当該被験

者の駆出率はいずれも正常値であったが、治験責任医師の判断により有害事象と判断された。当該被験者の心臓超音波検査からは有意な変化は認められず、本事象の重症度は軽度であった。データカットオフ時点で、本事象は未回復であった。UX023-CL301 試験の超音波検査では、いずれの時点においても、異所性石灰化の所見が認められた被験者はいなかった。各試験で治験薬投与期間中に腎超音波スコアが変化した被験者では、スコアの増加は 1 段階であった。これらの 1 段階の変化には、臨床的な意義はなく、腎超音波検査による臨床評価で予測される変動の範囲内であったと考えられた。

また、各試験の心超音波パラメータ（左室心筋重量係数、左室駆出率、左室後壁厚、心室中隔壁厚）は、治験期間を通しておおむね基準範囲内であり、臨床的に意義のある心超音波パラメータの変化は認められなかった。

臨床試験で実施した腎臓及び心臓の超音波検査から、腎臓及び心臓の二つの器官に石灰化の有意な増加は認められなかった。しかしながら、腎石灰化は発生時の腎機能に及ぼす影響を考慮すると、医学的重要性が高いため、重要な潜在的リスクとした。

5）下肢静止不能症候群関連事象

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では下肢静止不能症候群関連の有害事象はそれぞれ 11.2%及び 7.1%、副作用はそれぞれ 10.4%及び 7.1%に発現した。UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）、KRN23-003 試験、KRN23-002 試験の KRN23 群では、下肢静止不能症候群関連の有害事象及び副作用は発現しなかった（2.7.4-2.1.5.2.5）。

また、KRN23-INT-002 試験の 1 名で Grade 3 の「下肢静止不能症候群」が発現し、当該被験者は治験を中止した。当該被験者には KRN23 が 5 回投与され、他剤による処置が行われ、最後の治験薬投与から 6 週間後に本事象は消失した。

下肢静止不能症関連事象は成人 XLH 患者を対象とした試験で一定の割合で発現したが、UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、KRN23 群（11.8%）、プラセボ群（6.1%）のいずれにおいても同等に発現しており、KRN23 の投与で特有に認められる事象とは考えられなかった。また、UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験に発現した下肢静止不能症候群関連の有害事象の重症度は、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

以上のことから、臨床的な重要性は低いと考え、下肢静止不能関連事象を KRN23 投与におけるリスクとはしなかった。

6）副甲状腺機能異常関連事象

KRN23 は、その作用機序に起因して副甲状腺機能異常を惹起する可能性がある。

UX023-CL303 試験の Total KRN23 では副甲状腺機能異常関連の有害事象は 5.2%、副作用は 2.2%に発現した。UX023-CL304 試験、UX023-CL301 試験、KRN23-003 試験、KRN23-002 試験の KRN23 群では、副甲状腺機能異常関連の有害事象及び副作用は発現しなかった（2.7.4-2.1.5.2.6）。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、副甲状腺機能異常関連の有害事象は KRN23 群で 5.9%、プラセボ群で 1.5%に発現し、投与群間で発現割合に差は認められなかった。また、これらの事象の重症度はいずれも Grade 1 であった。

また、血清 intact PTH 濃度は、成人 XLH 患者を対象とした試験、小児 XLH 患者を対象とした試験、TIO 患者を対象とした試験のいずれにおいても、臨床的意義のある変動は認められなかった。

上述のとおり、治験を実施した期間においては、KRN23 投与による血清 intact PTH 濃度への影響や副甲状腺機能異常関連事象の発現増加は認められなかったことから、副甲状腺機能異常は KRN23 投与におけるリスクとはしなかった。

5.5 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性

UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では、比較的よく見られる有害事象及び副作用を初回発現時期別に集計した。UX023-CL301 試験、KRN23-003 試験、KRN23-002 試験では有害事象及び副作用を初回発現時期別に集計した。

5.5.1 成人 XLH 患者を対象とした試験（2.7.4-2.1.1.2.2.1）

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、KRN23 群の有害事象の初回発現時期は、Week 0～11 が 54 名、Week 12～23 が 10 名、Week 24 が 0 名、プラセボ群の有害事象の初回発現時期は、Week 0～11 が 53 名、Week 12～23 が 8 名、Week 24 が 0 名であり、投与群間に差は認められなかった。データカットオフまでの Total KRN23 では、有害事象の初回発現時期は、Week 0～11 が 105 名、Week 12～23 が 15 名、Week 24～35 が 9 名、Week 36 以降が 2 名であった。プラセボ投与期の KRN23 群及びデータカットオフまでの Total KRN23 の被験者の多くは、Week 0～11 に初めて有害事象が発現した。

UX023-CL304 試験の KRN23 群では、有害事象の初回発現時期は、Week 0～11 が 12 名、Week 12～23 が 0 名、Week 24～35 が 2 名、Week 36 以降が 0 名であった。UX023-CL304 試験の被験者の多くは、Week 0～11 に初めて有害事象が発現した。

UX023-CL303 試験のプラセボ対照期では、KRN23 群の副作用の初回発現時期は、Week 0～11 が 25 名、Week 12～23 が 3 名、Week 24 が 2 名、プラセボ群の副作用の初回発現時期は、Week 0～11 が 16 名、Week 12～23 が 7 名、Week 24 が 3 名であり、投与群間に差は認められなかった。データカットオフまでの Total KRN23 では、副作用の初回発現時期は、Week 0～11 が 45 名、Week 12～23 が 11 名、Week 24～35 が 9 名、Week 36 以降が 9 名であった。プラセボ投与期の KRN23 群及びデータカットオフまでの Total KRN23 の被験者の多くは、Week 0～11 に初めて副作用が発現した。

UX023-CL304 試験の KRN23 群では、副作用の初回発現時期は、Week 0～11 が 4 名、Week 12～23 が 1 名、Week 24～35 が 3 名、Week 36 以降が 2 名であった。

5.5.2 小児 XLH 患者を対象とした試験（2.7.4-2.1.1.2.2.2）

UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）における有害事象の初回発現時期は、KRN23 群では Week 0～11 が 27 名、Week 12～23 が 1 名、Week 24～35 が 0 名、Week 36 以降が 1 名、対照群では Week 0～11 が 16 名、Week 12～23 が 6 名、Week 24～35 が 1 名、Week 36 以降が 4 名であった。UX023-CL301 試験の被験者の多くは、Week 0～11 に初めて有害事象が発現した。

UX023-CL301 試験における副作用の初回発現時期は、KRN23 群では Week 0～11 が 12 名、Week 12～23 が 4 名、Week 24～35 が 1 名、Week 36 以降が 0 名、対照群では Week 0～11 が 1 名、Week 12～23 が 3 名、Week 24～35 が 0 名、Week 36 以降が 3 名であった。UX023-CL301 試験の KRN23 群の被験者の多くは、Week 0～11 に初めて副作用が発現した。

KRN23-003 試験における有害事象の初回発現時期は、Week 0～11 が 8 名、Week 12～23 が 5 名、Week 24～35 が 1 名、Week 36 以降が 0 名であった。KRN23-003 試験の被験者の多くは、Week 0～11 に初めて有害事象が発現した。

副作用の初回発現時期は、Week 0～11 が 1 名、Week 12～23 が 1 名、Week 24～35 が 0 名、Week 36 以降が 0 名であった。

5.5.3 TIO 患者を対象とした試験（2.7.4-2.1.1.2.2.3）

KRN23-002 試験における有害事象の初回発現時期は、Week 0～11 が 8 名、Week 12～23 が 1 名、Week 24～35 が 2 名、Week 36 以降が 1 名であり、KRN23-002 試験の被験者の多くは、Week 0～11 に初めて有害事象が発現した。

KRN23-002 試験における副作用の初回発現時期は、Week 0～11 が 3 名、Week 12～23 が 0 名、Week 24～35 が 1 名、Week 36 以降が 1 名であった。

5.5.4 長期投与時の安全性

安全性の評価に用いた臨床試験全体で、KRN23 の投与期間（平均値±標準偏差、以下同様）は以下のとおりであった。すなわち、成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験及び UX023-CL304 試験では、それぞれ 44.20±15.07 週間（最長 72.14 週間）及び 59.21±9.26 週間（最長 83.86 週間）であった（2.7.4 Table 1.2.2.1.1-1）。また、小児 XLH 患者を対象とした UX023-CL301 試験では、被験者は治験薬投与期で KRN23 を 64 週間投与された（2.7.4-1.2.2.1）。更に、TIO 患者を対象とした KRN23-002 試験では、81.90±21.06 週間（最長 88.3 週間）であった（5.3.5.2-8 Table 14.3.7-1）。これらの試験における安全性評価の結果から、KRN23 投与時の有害事象及び副作用の初回発現時期は Week 0～11 が最も多く、長期投与時に臨床的に問題となる新たな有害事象が発現することもなかった。以上のことから、長期投与による安全性への影響はないと考えられた。

5.6 有害事象の予防、軽減及び管理方法

「5.1.2 5）リスク評価」に示したように、KRN23 の臨床試験では「異所性石灰化関連事象」、「副甲状腺機能異常関連事象」を注目すべき有害事象として挙げていた。そこで、副甲状腺機能亢進症又は腎石灰沈着症の所見がある患者は除外した。また、小児 XLH を対象とした試験では、すべての治験実施医療機関に適切な小児専門医を配置し、施設スタッフは、治験実施期間中に被験者のリスク、恐怖、疼痛、苦痛を最小限に抑えることに努めた。

5.7 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

5.7.1 過量投与（2.7.4-5.5）

KRN23 の過量投与に関連した情報は報告されていない。

5.7.2 薬物乱用（2.7.4-5.6）

既知の乱用や依存に関連した報告はされていない。

5.7.3 離脱症状及び反跳現象（2.7.4-5.7）

KRN23-INT-001 試験及び KRN23-INT-002 試験に参加し、UX023-CL203 試験に登録した被験者では、KRN23-INT-002 試験終了に伴う KRN23 の投与終了後、血清リン濃度がベースライン値まで低下した。KRN23-INT-002 試験終了から UX023-CL203 試験開始まで 1.5～3.5 年の期間を

おいて KRN23 が再開されたが、中止に至るような有害事象、治療の再開に伴う有害事象は認められなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、FGF23 の過剰産生による体内のリンの喪失が原因で起こる骨及び軟骨の石灰化障害である。骨及び軟骨の石灰化障害により、成長軟骨帯閉鎖以前であればくる病を、成長軟骨帯閉鎖以降であれば骨軟化症を発症する。FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の患者数は少なく、日本国内の患者数は、2005 年～2009 年の 5 年間で、311 名と報告されている（Endo et al, 2015）。FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、遺伝子の変異や間葉系の腫瘍等の異なる FGF23 過剰産生の原因による複数の疾患が含まれる（古家 et al, 2017）。いずれも血中の FGF23 が高値を示し、腎臓でのリンの再吸収を示す TmP/GFR の低下及び腸管でのリン吸収に寄与する血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度の低下傾向を示し、骨の石灰化異常による骨折や疼痛、更には歩行障害等の運動機能の制限も引き起こす（Huang et al, 2013; Goldsweig and Carpenter, 2015; 診断マニュアル, 2015）。

6.1.2 現行の治療

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療は、腫瘍が FGF23 を過剰産生する TIO 患者では腫瘍の外科的切除が第一選択となる。一方で、外科的手術が適応とならない TIO 患者や、遺伝子変異が原因となる疾患では、尿中に失われるリンを補充するため、経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤を頻回投与する対症療法が行われる（原田 and 難波, 2016）。しかし、現行の経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤による治療では、副作用や服薬コンプライアンス不良等が原因で、血清リン濃度を持続して基準範囲内に維持することが困難であり、骨の石灰化異常に伴う成長障害、運動機能障害、QOL の低下といった臨床症状には十分な改善が認められていない。

6.2 ベネフィット

TIO 患者を除く FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者のベネフィットは、血清中 FGF23 濃度、臨床症状、現行の治療方法等が同様であることから（Huang et al, 2013; Goldsweig and Carpenter, 2015; 診断マニュアル, 2015; 原田 and 難波, 2016）、当該疾患の中で比較的患者数の多い XLH 患者での有効性の結果から検討した。また、遺伝子変異が原因となる FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に比べて、FGF23 の濃度が高く重症化する傾向がある TIO 患者に対するベネフィットは、TIO 患者を対象とした臨床試験の有効性の結果から評価した。以下に、成人及び小児の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者並びに TIO 患者に対するベネフィット評価結果を示す。

6.2.1 成人 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者

1）血清リン濃度の上昇が維持される

UX023-CL303 試験より、ベースラインから Week 24 までの各投与サイクルの中間時点（Week 2、6、10、14、18、22）での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL）を上回った被験者の割合は、KRN23 群では 94.1%（95%CI: 85.8, 97.7%）であり、プラセボ群（7.6%（95%CI: 3.3, 16.5%））

に比べて統計的に有意に高かった（p<0.0001）。同様に、各投与サイクルの終了時点（Week 4、8、12、16、20、24）での血清リン濃度の平均値が基準下限値（2.5 mg/dL）を上回った被験者の割合は、KRN23 群では 67.6%（95%CI: 55.8, 77.6%）であり、プラセボ群（6.1%（95%CI: 2.4, 14.6%））に比べて顕著に高かった。血清リン濃度は Week 24 以降も持続してベースラインよりも高値を示し、投与サイクルの中間時点の平均血清リン濃度は、基準下限値よりも高値を持続した。これらの変化とあわせて、TmP/GFR や血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度といった、腎臓での再吸収や腸管でのリン吸収に関連する指標も、KRN23 投与後にはベースラインから上昇した。一方でいずれの指標もプラセボ投与群ではベースラインから上昇しなかった。TmP/GFR や血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度の変化は FGF23 を抑制したときに認められる作用であることから、これらの変化は血清リン濃度の上昇に寄与していると考えられる。KRN23 投与後の血清リン濃度、TmP/GFR、血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度の上昇は、成人 XLH 患者を対象とした他の臨床試験でも一貫した結果が得られている。

これらの結果より、KRN23 の投与によって血清リン濃度の上昇と継続したリンの恒常性の回復が期待される。

2）骨軟化症の所見が改善する

UX023-CL304 試験で得られた、成人 XLH 患者の骨生検試料を用いて測定した OV/BV、O.Th、OS/BS、MLt といった組織形態的指標は、KRN23 の 48 週間投与によりいずれも低下した。また、UX023-CL304 試験では、骨生検試料より重度な骨軟化症であることが明らかとなった被験者 5 名のうち、48 週間の KRN23 投与後に 4 名は軽度となった。これらの結果から、骨軟化症が改善することが示された。また、CTx、P1NP 等骨代謝マーカーの改善が認められ、骨リモデリングの増加が認められた。更に、成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験では、X 線検査によってベースラインで認められた進行性の骨折又は偽骨折のうち、24 週間の KRN23 投与によって 43.1%の所見が治癒したと判断された。一方で、プラセボ群では 7.7%であった。

これらの結果から、骨リモデリングの増加より、骨軟化症患者の特徴である類骨が減少し、骨折等の臨床所見が改善することが期待される。

3）QOL や運動機能が改善する

UX023-CL303 試験の結果より、WOMAC のこわばりスコアはプラセボ群に比べて KRN23 群では有意な低下を示した（ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差（KRN23 群−プラセボ群）: −8.31、p=0.0106（有意水準 0.0167））。その他、WOMAC の身体機能スコア及び BPI-Q3 スコアもプラセボ群に対して改善する傾向が認められた。運動機能の評価指標である 6MWT の結果、プラセボ群に比べて KRN23 投与群で歩行距離が増加した（ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差（KRN23 群−プラセボ群）±標準誤差：19.93±7.94 m）。

これらの結果から、KRN23 の投与により QOL や運動機能の改善が期待できる。

6.2.2 小児 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者

1）血清リン濃度の上昇が維持される

UX023-CL301 試験より、KRN23 投与群では投与後に血清リン濃度の平均値は上昇し、投与期間をとおして基準下限値（3.2 mg/dL）を上回った。一方、現行治療（経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D 製剤）を用いた対照群では、投与後の採血時点では血清リン濃度の平均値の上昇は認められず、基準範囲の下限値を上回った時点はなかった。また、TmP/GFR 及び血清

1,25(OH)$_2$D 濃度についても、KRN23 群では投与後に上昇が認められた。一方対照群では、上昇が認められない、又は KRN23 群に比べて上昇幅は小さかった。KRN23 投与群で認められた、血清リン濃度、TmP/GFR、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度の上昇は、他に実施した小児 XLH 患者を対象とした試験でも一貫した結果が得られている。

これらの結果から、KRN23 の投与により、現行治療と比較して血清リン濃度の上昇と継続したリン恒常性の回復が期待できる。

2）くる病の臨床所見が改善する

UX023-CL301 試験より、KRN23 群では対照群と比較して顕著な RGI-C グローバルスコアによるくる病の改善が認められている。本試験の主要評価項目の評価時点である Week 40 での最小二乗平均値の差（KRN23 群−対照群）は 1.14（95%CI : 0.83, 1.45、p<0.0001）であった。長下肢スコアも同様に改善傾向が認められた。くる病所見の改善は、RSS 総スコアの結果からも得られている。KRN23 群及び対照群ともに、RSS スコアは低下したものの、変化量の差（KRN23 群−対照群）は−1.34（95%CI : −1.74, −0.94）であり、KRN23 群の低下が顕著であった。これらの結果から、Week 64 時点でも同様に、対照群に比べて KRN23 群で、くる病の改善が認められた。また、RGI-C グローバルスコアによるくる病の改善及び RSS 総スコアの低下は、その他の小児 XLH 患者を対象とした試験でも一貫した結果が認められた。

UX023-CL301 試験より、KRN23 投与による成長への影響は、身長、身長の Z スコア、成長速度、成長速度の Z スコアにより評価した。いずれの指標でも、対照群に比べて KRN23 群の変化量が大きく、成長への影響が認められた。

これらの結果から、KRN23 の投与により、現行治療に比べてくる病の骨所見が改善し、更に成長の改善も期待できる。

3）QOL や運動機能が改善する

UX023-CL301 試験より、PROMIS の疼痛関連障害、身体機能／運動能、疲労スコアの変化を検討した。その結果、Week 64 時点で、疼痛関連障害スコアの差（KRN23−対照群）は−2.26（95%CI : −6.61, 2.09）、身体機能／運動能スコアの差（KRN23−対照群）は 1.90（95%CI : −1.80, 5.59）、疲労スコアの差（KRN23−対照群）は−1.08（95%CI : −6.21, 4.06）であり、いずれも改善傾向が認められた。

UX023-CL301 試験より、6MWT の歩行距離の変化の差（KRN23−対照群）は、+43.20 m（95%CI : +2.33, +84.07 m）であり、対照群に比べて KRN23 群で歩行距離が延長する傾向が認められた。

これらの結果から、KRN23 の投与により、現行治療に比べて痛み、身体機能、疲労といった QOL のスコアの改善が認められ、それに伴って運動機能も改善することが期待される。

6.2.3 TIO 患者

1）血清リン濃度の上昇が維持される

KRN23-002 試験より、血清リン濃度は KRN23 の投与後にベースラインから上昇した。血清リン濃度の平均値は、Week 20 以降は Week 88 まで、各投与サイクルの最終時点（Week 20、24、48、72、88）でも基準下限値（2.5 mg/dL）を上回った。また、TmP/GFR 及び血清 1,25(OH)$_2$D 濃度も、ベースラインから上昇した。

これらの結果から、KRN23 の投与により、血清リン濃度の上昇と継続したリン恒常性の回復が期待できる。

2）骨軟化症の臨床所見が改善する

KRN23-002 試験より、^{99m}Tc 標識骨スキャンで、ベースライン時点に 164 ヵ所の進行中の骨折又は偽骨折が認められた。これらのうち、KRN23 投与後に 14.6%（24 ヵ所）が治癒と判断された。骨代謝マーカーのうち P1NP 及び CTx は、投与後にベースライン値から上昇し、投与後 72 週まで継続した。更に、3 名より得られた骨生検試料を用いた検討より、ベースラインではすべて重症の骨軟化症であると診断されたが、投与後ではこのうち 2 名が軽症と診断された。このうちの 1 名では組織形態的指標はいずれも改善が認められた。

これらの結果から、KRN23 の投与により、骨軟化症によって認められる骨の臨床所見が改善することが期待できる。

3）QOL や運動機能が改善する

KRN23-002 試験より、BPI-Q3 スコア（平均値±標準偏差、以下同様）は KRN23 投与後に改善し、ベースライン時点では 4.4±2.6 であったが、投与開始後 72 週時点では 2.9±2.7 となった。SF36 の痛み及び身体機能の T スコアも KRN23 の投与後に改善が認められた。痛みの T スコアはベースラインの 35.89±7.71 から投与開始後 72 週時点で 43.30±11.17 となった。また、身体機能の T スコアはベースラインの 32.30±11.43 から投与開始後 72 週時点で 42.30±14.86 となった。また、6MWT の歩行距離は、ベースラインの 295.8±96.0 m から投与後 48 週時点で 353.7±115.8 m に増加する傾向が認められた。

これらの結果から、KRN23 の投与により、TIO 患者の QOL が改善し、更に運動機能が改善することが期待できる。

6.2.4　ベネフィットのまとめ

以上の結果より、成人及び小児の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者では、いずれも血清リン濃度の上昇と持続的なリンの恒常性の改善が期待される。このリンの恒常性の改善により、くる病・骨軟化症で認められる骨の臨床所見の改善と、小児では成長の改善も期待できる。更に、成人及び小児のいずれも QOL や運動機能の改善が期待できる。これらの変化は、成人患者を対象としたプラセボとの比較から、KRN23 のベネフィットとして特徴づけられ、また小児を対象とした現行治療との比較結果から、現行治療を上回るベネフィットが得られることが期待される。

TIO 患者でも、その他の成人及び小児 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者と同様に、血清リン濃度の上昇と持続的なリンの恒常性の改善、骨の臨床所見の改善、QOL や運動機能の改善が期待され、その他の成人及び小児 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者と同様のベネフィットが得られることが期待される。

これら血清リン濃度の上昇と持続的なリン恒常性の維持、骨所見の改善、QOL や運動機能の改善は長期間（48～88 週間）維持されることが示されており（4.7）、継続投与によるベネフィットが得られることが期待される。

6.3　リスク

成人及び小児の XLH 患者並びに TIO 患者を対象とした全治験の結果及び KRN23 が持つ薬理学的な特徴から、注射部位反応を特定されたリスクとし、重篤な過敏症反応及び異所性石灰化を重要な潜在的リスクとした。これらのリスクのうち、注射部位反応及び重篤な過敏症反応は、KRN23 のようなタンパク製剤の注射時に広く認められる反応であり、異所性石灰化は、KRN23

のリン濃度上昇作用による高リン血症によって生じるリスクであると考えられる。XLH 及び TIO 並びにその他 FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、共通した生化学的特徴及び臨床所見を有し、同様の現行治療を用いていることから（Huang et al, 2013; Goldsweig and Carpenter, 2015; 診断マニュアル, 2015; 原田 and 難波, 2016）、これらのリスクは共通するものと考えられる。

臨床試験の中で当該リスクに関連する有害事象、検査結果、その他の事象を用いてリスク評価を実施した。

- 注射部位反応関連の有害事象は、成人及び小児を問わず、安全性の評価に用いたすべての臨床試験で認められた。成人 XLH を対象とした UX023-CL303 試験では全 KRN23 投与被験者の 20.1%（134 名中 27 名）に発現したが、いずれも Grade 1 又は 2 であり Grade 3 以上の事象はなかった。同試験のプラセボ対照期での比較でも、プラセボ群と KRN23 群の発現割合は、順に 12.1%（66 名中 8 名）及び 11.8%（68 名中 8 名）であった。また、小児 XLH 患者を対象とした UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）では、KRN23 投与群の 51.7%（29 名中 15 名）に発現したが、いずれも Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。TIO 患者を対象とした KRN23-002 試験では 15.4%（13 名中 2 名）に発現したが、いずれも Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。これらのことから、注射部位反応関連事象は、KRN23 の使用によって発現する可能性があるものの、いずれも重症なものではなかった。また、KRN23-INT-001 試験の 1 名で発現した「注射部位蕁麻疹」を除き、投与の中止を要するものではなかった。なお、当該事象は他剤の使用により、回復が認められている。以上より、当該リスクは許容できるものであると判断した。
- 過敏症反応関連の有害事象は、成人及び小児を問わず、安全性の評価に用いたすべての臨床試験で認められた。成人 XLH を対象とした UX023-CL303 試験では全 KRN23 投与被験者の 11.2%（134 名中 15 名）に発現したが、いずれも Grade 1 又は 2 であり Grade 3 以上の事象はなかった。同試験のプラセボ対照期での比較でも、プラセボ群と KRN23 群の発現割合は、順に 6.1%（66 名中 4 名）及び 5.9%（68 名中 4 名）であった。また、小児 XLH 患者を対象とした UX023-CL301 試験の治験薬投与期（Week 0～64）では、KRN23 投与群の 37.9%（29 名中 11 名）及び対照薬群の 18.8%（32 名中 6 名）に発現したが、いずれも Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。TIO 患者を対象とした KRN23-002 試験では 23.1%（13 名中 3 名）に発現したが、いずれも Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL203 試験で、1 名に「血管浮腫」の重篤な有害事象は認められているものの、併用薬であるリシノプリルに関連すると考えられる。これらのことから、過敏症反応関連の有害事象は、いずれも重症なものではなかった。また、KRN23-INT-001 試験の 1 名で発現した「注射部位蕁麻疹」を除き、投与の中止を要するものではなかった。なお、当該事象は他剤の使用により、回復が認められている。更に、過敏症反応関連の有害事象の発現割合はプラセボ投与時と変わらないことから、KRN23 の投与に際して特別注意を要する事象ではないと考えられる。以上より、重篤な過敏症反応の発現可能性は低いと判断した。しかしながら、重篤な過敏症反応が発生する可能性は否定できないため、添付文書で注意喚起を行い、早期に当該リスクに関連する事象を把握することで、リスクを低減することとした。
- 高リン血症関連の有害事象は、主に成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験で認められ、全 KRN23 投与被験者の 6.0%（134 名中 8 名）に発現した。いずれも Grade 1 又は Grade 2

であり、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。同試験のプラセボ対照期で有害事象の発現割合を比較すると、プラセボ群では発現せず、KRN23 群では 5.9%（68 名中 4 名）に発現した。また、UX023-CL303 試験では、血清リン濃度が基準上限値（4.5 mg/dL）を超えた被験者が複数認められたが、いずれも用量制限毒性とした 6.5 mg/dL を下回った。このうちの多くは、投与量の減量により投与を継続することが可能であった。このように、KRN23 の投与によって、高リン血症関連の有害事象が散見されたが、重症なものではなく、また血清リン濃度が基準範囲の上限値を超える被験者が散見されたが、減量によって血清リン濃度を管理しながら投与を継続することができた。これらのことから、血清リン濃度の上昇を早期に確認し、減量等適切な対応をとることで、本リスクは許容可能であると考える。このため、定期的に血清リン濃度を測定することを添付文書に記載する予定である。

- 異所性石灰化関連の有害事象は、主に成人 XLH 患者を対象とした UX023-CL303 試験で認められ、全 KRN23 投与被験者の 6.7%（134 名中 9 名）に発現した。いずれも Grade 1 又は Grade 2 の有害事象であり、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。同試験のプラセボ対照期では、当該事象は認められておらず、プラセボ群との比較は困難であった。また、小児 XLH 患者を対象とし UX023-CL301 試験では、異所性石灰化関連事象は認められておらず、現行治療との比較はできなかった。KRN23 の治験では、異所性石灰化の有無を検討するために、心臓及び腎臓の超音波検査を実施した。これらの検査結果から、心臓の石灰化スコア及び腎結石スコアの変化は、KRN23、プラセボ、現行治療のいずれの投与でも、最大で 1 段階であり、これらは臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。これらのことから、KRN23 の投与による異所性石灰化が発現する可能性は低いと判断した。しかしながら、当該事象発現時の重要性を考慮し、また現行治療で報告されている事象であることから、必要に応じて超音波検査を実施すること、及び intact PTH を測定することを、添付文書に記載する予定である。

6.4 ベネフィット・リスク評価

成人 XLH 患者を対象としたプラセボとの比較、小児 XLH 患者を対象とした現行治療（経口リン酸製剤及び活性型ビタミン D の投与）との比較、TIO 患者を対象とした治験の結果から、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者では、KRN23 の投与によりいずれも血清リン濃度の上昇と持続的なリンの恒常性の改善、くる病･骨軟化症で認められる骨の臨床所見の改善、小児患者の成長の改善、QOL や運動機能の改善といったベネフィットが得られることが期待される。したがって KRN23 は、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者に対し、現行治療では得ることのできない治療効果をもたらす、新たな治療法を提供することができる。一方、KRN23 の特定されたリスクとして注射部位反応が、重要な潜在的リスクとして重篤な過敏症反応及び異所性石灰化があげられるが、これらの事象については、発現時の重症度が低い若しくは適切な対応をとることで十分対処可能であること、又はプラセボや現行治療と比較しても発現割合が高くないことから、KRN23 の投与によって得られるベネフィットを上回ることはないと考えられた。しかしながら、血清リン濃度の上昇及び異所性石灰化を早期に発見するために、添付文書にて、血清リン濃度の測定、超音波検査、intact PTH 濃度の測定を実施することを記載し、更なるリスクの低減に努めることとした。また、重篤な過敏症反応の発現については、添付文書内で注意喚起することとした。

TIO 患者は血清中の FGF23 濃度の範囲が広く、リン濃度の上昇に必要な投与量の範囲が広かった。これらのことから、TIO 患者では投与初期の急激な血清リン濃度の上昇を抑え、かつリ

ン上昇が不十分な患者に対し、より高用量で投与できることが必要であると考えた。このことから、XLH 患者に比べて低用量で投与を開始し、かつ高用量まで増量を可能とすることで、TIO 患者のリスクを低減し、KRN23 のベネフィットを得ることができると考えた。

KRN23 の開発では、XLH 患者又は TIO 患者を対象として治験を実施し、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に含まれるその他の疾患に対しては KRN23 の投与を実施していない。しかしながら、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、XLH 及び TIO 以外の疾患を含め、いずれの疾患も過剰な FGF23 の産生が病因であり、主な臨床症状や検査値は同様である（Huang et al, 2013; Goldsweig and Carpenter, 2015; 診断マニュアル, 2015; 原田 and 難波, 2016）。このことから、XLH 又は TIO 患者で得られたベネフィットは、その他の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者でも期待できる。また、TIO 以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症は、いずれも遺伝子の変異を有し、小児期から発症する先天性の疾患に分類される。その治療には XLH と同様、経口リン製剤及び活性型ビタミン D 製剤が用いられている。一方、TIO は後天性疾患であり、多くは成人期に発症し、その他の疾患よりも FGF23 濃度が高く、重症化することが多いなど、その他の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症と異なる特徴を有している。以上より、TIO については、XLH とは異なる用法・用量の設定が適切と考えられるが、XLH を含むその他の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対しては、その用法・用量を XLH と同様とすることで、KRN23 投与によるベネフィットを十分に得られると考えた。

KRN23 の臨床試験では、1～12 歳の小児 XLH 患者又は 18 歳以上の成人 XLH 若しくは TIO 患者を対象としており、これまでに 13～17 歳の患者を対象とした試験を実施していない。FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療方針は小児を含む成長期と成人では異なる。小児では骨変形、成長障害、運動機能障害の改善であるのに対し、成人では疼痛の緩和、骨軟化症及び運動機能障害の改善、骨折治癒である（原田 and 難波, 2016）。小児から成人への移行期に XLH の治療に影響を与える重要な要因は、成長の有無であり、成長の指標として骨年齢が用いられている。このことから、KRN23 の治療方針についても、骨年齢に基づき変更を検討することが適切と考えられる。一般的に、骨年齢が成人に達する目安は、男性は 17 歳、女性は 15 歳とされている（佐藤, 2008）。したがって、骨年齢が成人に達するまでは小児の用量を投与し、骨年齢が成人に達したと考えられる患者では成人の用量を投与することにより、KRN23 投与によるベネフィットを十分に得られると考えた。

臨床試験で投与していない疾患や年齢層においても、主な臨床症状や検査値は同様であることから、KRN23 のリスクは6.3に示したものと変わらないと考える。したがって、XLH 又は TIO 患者以外の FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者及び 13～17 歳の患者に対しても、KRN23 の投与によるベネフィットはリスクを上回ると考えられる。

以上の評価に基づいて、以下の効能・効果及び用法・用量を予定している。

【効能・効果】

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

【用法・用量】

通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として 4 週に 1 回 1 mg/kg を皮下投与する。以後は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜減量するが、最高用量は 1 回 1 mg/kg 又は 90 mg のいずれか少ない用量とする。

通常、小児には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として 2 週に 1 回 0.8 mg/kg を皮下投与する。以後は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 2 mg/kg 又は 90 mg のいずれか少ない用量とする。骨年齢が男性 17 歳、女性 15 歳に達した場合には、患者の状態に応じて成人と同じ用法・用量を用いる。

ただし、腫瘍性骨軟化症の場合は、通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として 4 週に 1 回 0.5 mg/kg を皮下投与する。以後は、血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 2 mg/kg とする。

なお、審査の過程において TIO 患者に対する KRN23 の用法・用量を再度検討した結果に基づき、KRN23 の用法・用量は以下を予定している。

【用法・用量】

FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症（腫瘍性骨軟化症を除く）

通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として 4 週に 1 回 1 mg/kg を皮下投与する。ただし、1 回投与量は 90 mg を超えないこと。血清リン濃度、症状等に応じて適宜減量する。

通常、小児には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として 2 週に 1 回 0.8 mg/kg を皮下投与する。血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 2 mg/kg とする。ただし、1 回投与量は 90 mg を超えないこと。

腫瘍性骨軟化症

通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として 4 週に 1 回 0.3 mg/kg を皮下投与する。血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 2 mg/kg とする。

7 参考文献

Beck-Nielsen et al, 2010
Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, Brixen K, Brock-Jacobsen B, Poulsen MR, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. Calcif Tissue Int. 2010;87:108-19.

Carpenter, 1997
Carpenter TO. New Perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatr Clin North Am. 1997;44:443-66.

Carpenter et al, 2011
Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res. 2011;26:1381-8.

Connor et al, 2015
Connor J, Olear EA, Insogna KL, Katz L, Baker S, Kaur R, et al. Conventional therapy in adults with X-linked hypophosphatemia: effects on enthesopathy and dental disease. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:3625-32.

Dadoniene et al, 2016
Dadoniene J, Miglinas M, Miltiniene D, Vajauskas D, Seinin D, Butenas P, et al. Tumor-induced osteomalacia: a literature review and case report. World J Surg Oncol. 2016;14:4.

Eckermann-Ross, 2008
Eckemann-Ross C. Hormonal regulation and calcium metabolism in the rabbit. Vet Clin North Am Exot Anim Pract. 2008;11:139-52.

Endo et al, 2015
Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)- related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. Endocr J. 2015;62:811-6.

Fujiwara et al, 2013
Fujiwara M, Namba N, Ozono K, Arisaka O, Yokoya S, Committee on Drugs, Japanese Society for Pediatric Endocrinology. Treatment of hypophosphatemic rickets with phosphate and active vitamin D in Japan: A questionnaire-based survey. Clin Pediatr Endocrinol. 2013;22:9-14.

Fukumoto, 2008
Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism -pivotal role of fibroblast growth factor 23-. Intern Med. 2008;47:337-43.

Fukumoto, 2018
Fukumoto S. Targeting fibroblast growth factor 23 signaling with antibodies and inhibitors, is there a rationale? Front Endocrinol. 2018;9:48

Goldsweig and Carpenter, 2015
Goldsweig BK, Carpenter TO. Hypophosphatemic rickets: lessons from disrupted FGF23 control of phosphorus homeostasis. Curr Osteoporos Rep. 2015;13:88-97.

Goodyer et al, 1987
Goodyer PR, Kronick JB, Jequier S, Reade TM, Scriver CR. Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. J Pediatr. 1987;111:700-4.

Huang et al, 2013
Huang X, Jiang Y, Xia W. FGF23 and phosphate wasting disorders. Bone Res. 2013;1:120-32.

Kooh et al, 1994
Kooh SW, Binet A, Daneman A. Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphataemic rickets: its relationship to treatment, kidney function and growth. Clin Invest Med. 1994;17:123-30.

Linglart et al, 2014
Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Estrerle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. Endocr Connect. 2014;3:R13-30.

Makitie et al, 2003
Makitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3591-7.

Miyamoto et al, 2000
Miyamoto J, Koto S, Hasegawa Y. Final height of Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets: effect of vitamine D and phosphate therapy. Endocr J. 2000;47:163-7.

Nelson et al, 2010
Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:767-74.

Razzaque and Lanske, 2007
Razzaque MS, Lanske B. The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. J Endocrinol. 2007;194:1-10.

Shimada et al, 2004
Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. J Bone Miner Res. 2004;19:429-35.

Verge CF et al, 1991
Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. N Engl J Med. 1991;325:1843-8.

Yamazaki et al, 2008
Yamazaki Y, Tamada T, Kasai N, Urakawa I, Aono Y, Hasegawa H, et al. Anti-FGF23 neutralizing antibodies show the physiological role and structural features of FGF23. J Bone Miner Res. 2008;23:1509-18.

佐藤, 2008
佐藤 真理. 骨診療の知識 A 骨年齢の評価. In: 田中 弘之. 小児の骨の発達とその異常性. 東京: 診断と治療社. 2008. p. 34-9.

診断マニュアル, 2015
一般社団法人日本内分泌学会、日本骨代謝学会、厚生労働省難治性疾患克服研究事業　ホルモン受容機構異常に関する調査研究班. くる病・骨軟化症の診断マニュアル. 日本内分泌学会雑誌. 2015;91 suppl.November:1-11.

原田 and 難波, 2016
原田 大輔, 難波 範行. FGF23 関連低リン血症性くる病の現行治療と問題点. CLINICAL CALCIUM. 2016;26:91-8.

古家 et al, 2017
古家 美菜絵, 小林 寛, 伊東 伸朗. FGF23 過敏症の運動器障害. 整・災外. 2017;60:1599-608.

道上, 2009
道上 敏美. 低リン血症性くる病. In. 日本小児内分泌学会. 小児内分泌学. 東京: 診断と治療社. 2009. p. 439-42.