

KRN23

第 2 部（モジュール 2）： CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6 毒性試験の概要文

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
1,25(OH) ₂ D	1,25-dihydroxy vitamin D (1,25-ジヒドロキシビタミン D)
A/G	Albumin-globulin ratio (アルブミン/グロブリン比)
ALP	Alkaline phosphatase (アルカリホスファターゼ)
BUN	Blood urea nitrogen (血中尿素窒素)
ePPND	Enhanced pre- and post-natal development study (拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験)
FGF23	Fibroblast growth factor 23 (線維芽細胞増殖因子 23)
FITC	Fluorescein isothiocyanate (フルオレセインイソチオシアネート)
Hb	Hemoglobin concentration (ヘモグロビン濃度)
Hct	Hematocrit value (ヘマトクリット値)
HFTC	Hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis (ヒト高リン血症性家族性腫瘍状石灰沈着症)
Hyp	Hypophosphatemic (低リン血症)
Ig	Immunoglobulin (免疫グロブリン)
IP	Inorganic phosphate (無機リン)
mAb	Monoclonal antibody (モノクローナル抗体)
MAHA	Monkey anti-human antibody (サル抗ヒト抗体)
NOAEL	No observed adverse effect level (無毒性量)
PK	Pharmacokinetics (薬物動態学)
pQCT	Peripheral quantitative computed tomography (末梢骨定量的コンピュータ断層撮影)
PTH	Parathyroid hormone (副甲状腺ホルモン)
T Chol	Total cholesterol (総コレステロール)
TG	Triglyceride (中性脂肪)
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
AUC	血清中薬物濃度—時間曲線下面積
AUC ₀₋₃₁₂	投与後 312 時間までの血清中薬物濃度—時間曲線下面積
AUC ₀₋₃₃₆	投与後 336 時間までの血清中薬物濃度—時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	無限大時間までの血清中薬物濃度—時間曲線下面積
bALP	骨特異的アルカリホスファターゼ
C ₀	投与直後の血清中薬物濃度
Ca	カルシウム
Cl	塩素
C _{max}	最高血清中薬物濃度
CT _x	I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
GD	妊娠
K	カリウム
LD	授乳日
Na	ナトリウム
PND	出産後
ST	心電図の S 波の終りから T 波の始まりまでの部分
t _{1/2}	血清中消失半減期

目次

略号及び用語の定義一覧.....	2
目次.....	4
2.6.6 毒性試験の概要文.....	6
1 まとめ.....	6
1.1 単回投与毒性試験.....	7
1.2 反復投与毒性試験.....	8
1.3 遺伝毒性試験及びがん原性試験.....	8
1.4 生殖発生毒性試験.....	8
1.5 局所刺激性試験.....	9
1.6 その他の毒性試験.....	9
1.6.1 組織交差反応性試験.....	9
1.6.2 XLH の病態モデルにおける試験.....	9
2 単回投与毒性試験.....	10
2.1 ウサギにおける KRN23 の単回静脈内投与毒性試験 (GLP、試験番号 [REDACTED]-086) 評価資料 4.2.3.1-1.....	10
3 反復投与毒性試験 (トキシコキネティクス評価を含む).....	15
3.1 ウサギにおける KRN23 の 14 週間間歇 (1 回/2 週) 静脈内投与毒性試験 (非 GLP、 試験番号 [REDACTED]-076、[REDACTED]) 参考資料 4.2.3.2-1、参考資料 4.2.3.2-2.....	15
3.2 カニクイザルにおける KRN23 の 14 週間間歇 (1 回/2 週) 静脈内投与毒性試験及 び 6 週間回復性試験 (GLP、試験番号 [REDACTED]-185) 評価資料 4.2.3.2-3.....	17
3.3 カニクイザルにおける KRN23 の 40 週間間歇 (1 回/2 週) 静脈内/皮下投与毒性 試験及び 13 週間回復性試験 (GLP、試験番号 [REDACTED]-044) 評価資料 4.2.3.2-4.....	22
3.4 幼若カニクイザルにおける KRN23 の 40 週間間歇 (1 回/2 週) 静脈内/皮下投与 毒性試験及び 13 週間回復性試験 (GLP、試験番号 [REDACTED]-020) 評価資料 4.2.3.2-5.....	27
4 遺伝毒性試験.....	31
5 がん原性試験 参考資料 4.2.3.4.3-1.....	31
6 生殖発生毒性試験.....	32
6.1 カニクイザルにおける KRN23 の 2 週間に 1 回静脈内投与による胚・胎児発生並び に出生前及び出生後の発生に関する試験 (ePPND 試験) (GLP、試験番号 [REDACTED]-043) 評価資料 4.2.3.5.3-1.....	32
6.2 サルにおける ePPND に関する追加解析.....	36
6.2.1 2000～2009 年及び 2006～2015 年の試験施設の既存対照データセットと比較した、 [REDACTED]-043 試験における早産、流産及び胎児死亡の発生率.....	37
6.2.2 [REDACTED]-043 試験における胎盤変化、最大血清 IP 及び生殖結果の比較.....	39
6.2.3 [REDACTED]-043 試験の追加解析に関する結論.....	40
7 局所刺激性試験 評価資料 4.2.3.2-4、評価資料 4.2.3.2-5.....	41

8	その他の毒性試験	41
8.1	ヒト、ウサギ及びカニクイザルの正常組織を用いた組織交差反応性試験（GLP、試験番号■■■■00019）評価資料 4.2.3.7.7-1	41
8.2	Wild-Type 及び Hyp マウスにおける抗 FGF23 抗体の影響（非 GLP、試験番号■■■■-084）参考資料 4.2.3.7.7-2	41
9	異所性鈣質沈着の総合リスク評価 参考資料 4.2.3.7.7-3	46
10	考察及び結論	48
11	参考文献	52

2.6.6 毒性試験の概要文

1 まとめ

KRN23 は、線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) に対する遺伝子組換えヒト型免疫グロブリン (Ig) G1 モノクローナル抗体 (mAb) であり、FGF23 関連低リン血症性くる病及び骨軟化症の治療薬として開発中である。FGF23 はリンの恒常性における重要な生理学的調節因子であり、カルシウム (Ca) 代謝の調節因子としても知られている副甲状腺ホルモン (PTH) や 1,25-ジヒドロキシビタミン D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) と比較して、より特異的かつ主要なリンの調節因子と考えられている (FGF23 の生理学的機能は [2.6.1](#) を参照)。

KRN23 の毒性評価として、ICH ガイドライン及び各種ガイダンスに基づき、医薬品の製造販売承認に必要な試験を実施した。KRN23 はヒト、ウサギ及びカニクイザルの FGF23 に結合し、これらの動物種で薬理作用を示すが、マウス及びラットの FGF23 には結合しない。したがって、毒性試験の動物種としてウサギ及びカニクイザルを選択した。KRN23 は FGF23 関連低リン血症性くる病及び骨軟化症の小児及び成人患者を対象とした長期投与による治療を想定していることから、成熟及び幼若のカニクイザルを用いて最長 40 週間の反復投与毒性試験を実施した。投与経路は、静脈内投与とし、40 週間反復投与毒性試験では臨床投与経路である皮下投与も設定した。

正常動物は KRN23 の薬理及び毒性プロファイルを明らかにするために有用であるが、FGF23 関連低リン血症性くる病及び骨軟化症の患者のような過剰量の FGF23 が存在しないため、KRN23 の薬理作用が過剰に発現することが考えられる。そのため、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 [血清無機リン (IP) 濃度の著明な上昇及びそれに伴う異所性鈣質沈着等] の、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について評価するため、適用疾患の一つである X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症 (XLH) の病態モデルとして知られている低リン血症 (Hyp) マウスを用いて血漿中の IP 濃度推移及び異所性鈣質沈着の評価を行った。

KRN23 の *in vitro* 及び *in vivo* での毒性試験一覧を [表 1-1](#) にまとめた。

表 1-1 KRN23 の毒性試験一覧

試験の種類／期間	動物種	用量（投与経路）	GLP	試験番号	被験物質のロット番号
単回投与（急性）					
	ウサギ	0（媒体）、0.03、0.3 及び 3 mg/kg（静脈内投与）	適用	██████-086	██████
反復投与					
14 週間 （1 回／2 週）	ウサギ	0（媒体）、0.03、0.3 及び 3 mg/kg（静脈内投与）	非適用	██████-076	██████
14 週間 （1 回／2 週） 6 週間回復	カンクイザル	0（媒体）、0.03、0.3、3 及び 30 mg/kg（静脈内投与）	適用	██████-185	██████
40 週間 （1 回／2 週） 13 週間回復	カンクイザル	0（媒体）、0.03、0.3、3 及び 30 mg/kg（静脈内投与） 30 mg/kg（皮下投与）	適用	██████-044	██████
	幼若カンクイザル	0（媒体）、0.03、0.3 及び 3 mg/kg（静脈内投与） 3 mg/kg（皮下投与）	適用	██████-020	██████
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	妊娠カンクイザル	0（媒体）、0.3、3 及び 30 mg/kg（静脈内投与）	適用	██████-043	██████
局所刺激性：██████-044 及び ██████-020 試験で評価した。					
その他の試験					
組織交差反応性	ヒト、ウサギ及びカンクイザル	0.5 及び 2.5 µg/mL	適用	██████00019	██████
14 日間反復投与（週 2 回）	Hyp ^a 及び野生型マウス	0（媒体）、3、10 及び 30 mg/kg（皮下投与）	非適用	██████-084	██████ ^b (FN1) ██████ ^b (FC1)

a：低リン血症（Hypophosphatemia）モデルマウス

b：マウス抗 FGF23 抗体（FN1 と FC1 の等量混合物）を用いた。

1.1 単回投与毒性試験

KRN23 をウサギに単回静脈内投与して毒性を評価した（2.1 項）。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。また、同用量で腎臓を含む複数の組織で異所性鉍質沈着が認められた。KRN23 の薬理作用が血清 IP 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 IP 濃度が 8 mg/dL を超える高値となった結果、死亡及び異所性鉍質沈着が発現したと考えられた（9 項）。また、ウサギは他のほ乳類と比較して血清 Ca 濃度が比較的高く特有の Ca 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 IP 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。死亡及び異所性鉍質沈着の発現が認められなかった 0.3 mg/kg を無毒性量（NOAEL）とした。

更に、ウサギを用いた KRN23 の単回静脈内投与薬理試験（2.6.2-2.2.1 項）では、30 mg/kg 投与群の 3 例が腎石灰沈着によると考えられる急性腎不全で死亡（又は切迫屠殺）した。死亡（又は切迫屠殺）した 3 例の血清 IP 濃度は約 24～39 mg/dL であり、正常範囲より極めて高か

ったことから、単回静脈内投与毒性試験と同様に、死亡は KRN23 による過剰な薬理作用に起因することが示唆された。

1.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性は、ウサギを用いた 14 週間試験 1 試験（非 GLP）並びにカニクイザルを用いた 14 週間試験 1 試験（GLP）及び 40 週間（成熟及び幼若サル 1 試験ずつ）試験（GLP）の計 4 試験で評価した（3 項）。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 IP 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鉍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鉍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 IP 濃度が正常範囲を超えて上昇（血清 IP 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（9 項）。各試験の NOAEL は、血清 1,25(OH)₂D 又は IP 濃度の上昇は認められるものの、異所性鉍質沈着には至らなかった用量（0.03 又は 0.3 mg/kg）とした。異所性鉍質沈着リスクには生体中 Ca 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 Ca 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 Ca 濃度よりも血中 IP 濃度が異所性鉍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鉍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 IP 濃度が認められたが、異所性鉍質沈着の程度は低かった。

1.3 遺伝毒性試験及びがん原性試験

他のモノクローナル抗体と同様、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。そこで、KRN23 の作用機序、既存の *In vitro* 及び *In vivo* の文献情報、*ex vivo* の増殖性評価並びに KRN23 の反復投与毒性試験における増殖性の変化に基づいて KRN23 のがん原性のリスクを評価した（5 項）。ヒト高リン血症性家族性腫瘍状石灰沈着症（HFTC）患者、FGF23 ノックアウトマウス及び *ex vivo* アッセイによる報告並びに反復投与毒性試験において増殖性の変化が認められず、遺伝毒性の可能性も無いことから、KRN23 のがん原性リスクは低いと判断した。

1.4 生殖発生毒性試験

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／精細管に鉍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（6.1 項）を実施した。KRN23 を投与した妊娠動物で認められた異所性鉍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鉍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。胎児発生期間中に認められた流産及び胚・胎児死亡の発生率の上昇に基づき、胎児並びに出生児における出生前及び出生後の発生に関する NOAEL は 3 mg/kg とした。

KRN23 に関連すると判断した上述の早産、流産及び胚・胎児死亡の増加並びに 3 及び 30 mg/kg 投与群で認められた妊娠期間の短縮は、用量依存性及び／又は統計学的有意差は認められず、この動物種でみられる正常な範囲内である可能性が考えられたことから、共同開発先の Ultragenyx 社は、XXXXXXXXXX 社と、サル生殖発生毒性の専門家である XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX 社）によるコンサルテーションを受けた（6.2 項）。コンサルテーションの結果、これらの生殖発生における異常が KRN23 の影響である可能性は低いと考えられたが、KRN23 の過剰な薬理作用による胎盤の鉍質沈着が上記の生殖毒性として顕在化した可能性は完全に否定することはできないと考えられた（6.2.3 項）。

KRN23 の PK 及び血清 IP 濃度の上昇は妊娠動物と非妊娠動物で同程度であったことから、高リン血症及びそれに伴う異所性鉍質沈着のリスクは妊娠によって増加しないと考えられた。また、FGF23 関連低リン血症性くる病及び骨軟化症の妊娠患者は FGF23 が上昇しており、健康成人よりも高リン血症のリスクは低いと考えられる。しかし、高リン血症に起因する胎盤の重度の鉍質沈着及び妊娠早期の鉍質沈着については、妊娠・出産の経過に有害な作用を及ぼすリスクがあるため、妊娠中の KRN23 の使用は慎重に判断すべきであり、高リン血症を回避するため妊婦に対しては適切な経過観察を行う必要がある。

1.5 局所刺激性試験

局所刺激性は毒性試験の中で評価した（7 項）。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。

1.6 その他の毒性試験

1.6.1 組織交差反応性試験

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を、フルオレセインイソチオシアネート標識 KRN23（FITC-KRN23）を用いて、免疫組織化学染色によって評価した（8.1 項）。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。

1.6.2 XLH の病態モデルにおける試験

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するため、XLH の病

態モデルである Hyp マウスを用いた試験（8.2 項）を実施した。雄の WT マウス（C57BL/6J）及び Hyp（B6.Cg-Phex^{Hyp}/J）マウスに、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鈣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。

以上のように、過剰な FGF23 が存在する病態モデル動物においては、正常動物と比較して高リン血症及び異所性鈣質沈着の発現頻度及び程度は低かった。

2 単回投与毒性試験

2.1 ウサギにおける KRN23 の単回静脈内投与毒性試験（GLP、試験番号 086）評価資料 4.2.3.1-1

雌雄ウサギ（Kbl:NZW、19 週齢、8 又は 10 例／性別／群）に KRN23 を 0 [媒体：10 mmol/L グルタミン酸ナトリウム、262 mmol/L D-ソルビトール、0.5 mg/mL ポリソルベート 80 (pH5.5)]、0.03、0.3 及び 3 mg/kg の用量で単回静脈内投与し（Day 1）、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量測定、病理組織学的検査並びにトキシコキネティクス解析を行った。Day 14 及び Day 35 に各群の半数ずつを剖検した（表 2.1-1）。

表 2.1-1 試験群：ウサギにおける KRN23 の単回静脈内投与毒性試験

群	被験物質	投与経路	投与用量 (mg/kg)	投与容量 (mL/kg)	濃度(mg/mL)	動物数	
						雄	雌
1	媒体	静脈内投与	0	5	0	5 ^a + 5 ^b	5 ^a + 5 ^b
2	KRN23	静脈内投与	0.03	5	0.006	4 ^a + 4 ^b	4 ^a + 4 ^b
3	KRN23	静脈内投与	0.3	5	0.06	4 ^a + 4 ^b	4 ^a + 4 ^b
4	KRN23	静脈内投与	3	5	0.6	5 ^a + 5 ^b	5 ^a + 5 ^b

a：Day 14 に剖検、b：Day 35 に剖検

3 mg/kg 投与群の雄 1 例が Day 6 に死亡した。この動物では腎臓の著しい機能不全及び鈣質沈着が認められており、主な死亡原因は腎石灰沈着による腎不全であると考えられた。Day 3 より摂餌がほぼ廃絶し、Day 4 に体重減少が認められ、Day 5 には自発運動の低下、粘液便及び肛門周囲の汚れが認められた。Day 4 に実施した各検査において、尿検査では尿タンパク及び IP の高値、pH、Ca、ナトリウム（Na）、カリウム（K）及び塩素（Cl）の低値並びに潜血が認められた。血液生化学的検査では総コレステロール（T Chol）、トリグリセリド（TG）、グルコース、血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン、IP、α1-グロブリン、α2-グロブリン及びγ-グロブリンの上昇並びにアルカリホスファターゼ（ALP）、Cl、Ca、アルブミン及びアルブミン/グロブリン（A/G）の低下が認められた。剖検時の肉眼所見として、心房の心内膜における白色物質、肺後葉の白色化、肺の硬化、胃体粘膜の赤色化及び胃体壁の肥厚が認められた。病理組織学的検査では、腎臓、心臓、肺、大動脈、気管、涙腺、胃、十二指腸、結腸、胸腺、脾臓、骨格筋、舌及び皮膚等の複数の組織に鈣質沈着が認められた。心臓では、心房内血栓及び血管周囲浮腫が認められた。肺では、肺泡浮腫及び炎症性細胞浸潤が認められた。気管及び胃の粘膜下層にも浮腫が認められ、気管、胃体及び胸腺においてうっ血及び/又は出血が認め

られた。大腿骨において、骨吸収亢進及び破骨細胞の増加、骨膜の骨線維症及び骨髓の壊死及びうっ血／出血が認められた。

生存例では、3 mg/kg 投与群の雄で Day 3 及び 4 に、雌で Day 3～9 に摂餌量の減少が認められたが、一般状態の異常及び体重減少は認められなかった。

尿検査では、Day 4 に 3 mg/kg 投与群の雌雄で尿タンパクの高値及び Na 排泄量の低値が認められ、雄のみで Cl 排泄量の低値が認められた。Day 19 の尿検査では KRN23 に関連する変化は認められなかった。なお、Day 4 で認められた雄の 0.3 mg/kg 投与群、雌の 0.03 mg/kg 投与群における有意な尿蛋白の高値は、程度が極軽微であること、Day 19 ではいずれの投与群でも回復していたことから、毒性とは判断しなかった。また、Day 19 に 3 mg/kg の雌で有意な K 排泄量の低値が認められたが、投与前値の範囲内又は媒体投与群の範囲内であること若しくは用量相関がないことから、毒性学的な意義はないと判断した。

血液学的検査では、Day 14 に 3 mg/kg 投与群の雌雄で好酸球数の高値が認められ、赤血球数、ヘマトクリット値 (Hct) 及びヘモグロビン濃度 (Hb) の低値が雌のみで認められた。Day 35 の血液学的検査では KRN23 に関連する変化は認められなかった。なお、Day 14 に 0.03 及び 0.3 mg/kg 投与群の雌でヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値が認められたが、いずれも当該群の投与前値の範囲内又は媒体投与群の範囲内であることから、毒性学的な意義はないと判断した。

血液生化学的検査では、Day 2 及び 4 に 0.3 及び 3 mg/kg 投与群の雌雄で IP 及び 1,25(OH)₂D 濃度の上昇又は上昇傾向が認められ、これらの変化は KRN23 の薬理作用に関連すると考えられた (表 2.1-2)。その他、Day 4 に 3 mg/kg 投与群の雄で ALP、Cl、アルブミン及び雌雄で A/G 比の低下が認められ、雄で α₂-グロブリン及び雌雄で γ-グロブリンの上昇が認められた。Day 8 以降の血液生化学的検査に KRN23 に関連する変化は認められなかった。なお、すべての KRN23 投与群で投与期間中、媒体投与群と比較して統計学的に有意な BUN、Ca 及び α₁-グロブリンの高値、血中グルコースの低値が散見されたが、いずれも当該群の投与前値の範囲内又は媒体投与群の範囲内であることから、毒性学的な意義はないと判断した。また、0.3 mg/kg 以上の投与群で Day 2 に統計学的に有意なクレアチニンの低値が認められたが、クレアチニンの低下に毒性学的な意義はないと判断した。

表 2.1-2 血清 IP、1,25(OH)₂D 及び Ca への作用：ウサギにおける KRN23 の単回静脈内投与毒性試験

性別	雄				雌			
用量(mg/kg)	0	0.03	0.3	3	0	0.03	0.3	3
血清 IP 濃度(mg/dL) ^a								
投与前	4.960	4.553	4.845	4.752	4.487	4.461	4.726	4.449
投与 2 日	4.697	4.633	5.808	8.134	4.741	4.468	5.984	7.976
投与 4 日	5.111	5.104	5.434	8.603	4.17	3.948	5.643	9.238
投与 8 日	4.299	4.333	4.341	4.948	4.253	3.784	3.630	5.899
血清 1,25(OH) ₂ D 濃度(pg/mL) ^a								
投与前	76.43	68.63	50.95	54.33	63.17	39.68	30.90	42.74
投与 2 日	95.37	101.36	270.33	877.94	87.42	99.54	292.98	862.89
投与 4 日	95.44	67.74	67.8	204.5	89.87	53.61	49.95	196.16
投与 8 日	98.16	90.58	91.35	69.88	80.19	68.79	38.18	24.71
血清 Ca	-	-	-	-	-	-	-	-

a：群平均（死亡個体含む）、-：明らかな変化なし

剖検時の肉眼所見として、Day 14 に剖検した 3 mg/kg 投与群の雄全例及び雌 1 例並びに Day 35 に剖検した雄 2 例及び雌全例において、大動脈内膜表面に白色がかった顆粒状の変化が認められた。

器官重量については、Day 14 及び 35 のいずれにおいても KRN23 に関連する変化は認められなかった。

KRN23 投与に関連する主要な病理組織学的所見の発現頻度について表 2.1-3 にまとめた。

3 mg/kg 投与群において、大動脈、心臓、腎臓、肺及び胃での鉍質沈着が Day 14 及び 35 で認められた（肺は Day 14 のみ）。Day 14 に剖検した動物について、腎臓では、血管周囲線維化、腎尿細管の拡張及び尿細管上皮の好塩基性変化が認められ、腎尿細管での鉍質沈着に対する反応である可能性が考えられた。また、肺の気管支粘膜では多核巨大細胞が認められたが、これは鉍質沈着に対する異物反応であると考えられた。Day 35 に剖検した動物において、大動脈の中膜の浮腫、多核巨大細胞、単核細胞浸潤が認められた。更に、腎臓において腎尿細管の再生又は拡張が認められた。0.3 mg/kg 以下の投与群では、KRN23 の影響と考えられる病理組織学的変化は認められなかった。

表 2.1-3 主要な病理組織学的所見の発現頻度：ウサギにおける KRN23 の単回静脈内投与毒性試験

性別		雄				雌			
用量 (mg/kg)		0	0.03	0.3	3	0	0.03	0.3	3
動物数	途中解剖 (Day 6)	0	0	0	1	0	0	0	0
	Day 14 での剖検	5	4	4	5	5	4	4	5
	Day 35 での剖検	5	4	4	4	5	4	4	5
大動脈 浮腫、中膜 鉍質沈着、中膜	Day 35	0	0	0	2	0	0	0	4
	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	Day 14	0	0	0	5	0	0	0	1
	Day 35	0	0	0	2	0	0	0	5
	Day 35	0	0	0	0	0	0	0	1
骨、大腿骨 骨吸収及び破骨細胞増加 骨線維症、骨膜	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
骨髄、大腿骨 うっ血／出血 壊死、骨髄	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
結腸 鉍質沈着、血管、筋層	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
心臓 鉍質沈着、筋線維、血管 鉍質沈着、心室中膜 血栓、心房 浮腫、血管周囲	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	Day 14	0	0	0	5	0	0	0	0
	Day 35	0	0	0	3	0	0	0	2
	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
腎臓 好塩基性変化、腎尿細管 上皮 拡張、腎尿細管 線維化（血管周囲） 鉍質沈着（腎小体、腎尿 細管、血管） 再生、腎尿細管上皮	Day 14	0	0	0	0	0	0	0	3
	Day 14	0	0	0	0	1	0	1	3
	Day 35	0	1	0	1	2	1	2	5
	Day 14	0	0	0	2	0	0	0	0
	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	Day 14	0	0	0	1	0	0	0	4
	Day 35	1	0	0	2	0	1	1	5
	Day 35	0	1	0	3	1	0	0	3
	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
肝臓 減少、グリコーゲン領域	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA

NA：非該当

表 2.1-3 主要な病理組織学的所見の発現頻度：ウサギにおける KRN23 の単回静脈内投与毒性試験（続き）

性別		雄				雌			
用量 (mg/kg)		0	0.03	0.3	3	0	0.03	0.3	3
動物数	途中解剖 (Day 6)	0	0	0	1	0	0	0	0
	Day 14 での剖検	5	4	4	5	5	4	4	5
	Day 35 での剖検	5	4	4	4	5	4	4	5
肺									
うっ血	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
浮腫、肺胞	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
炎症細胞浸潤、肺胞	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
鉍質沈着、細気管支肺胞	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
鉍質沈着、粘膜、気管支	Day 14	0	0	0	0	0	0	0	1
多核巨大細胞、粘膜、気管支	Day 14	0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ節、骨格筋、皮膚、脾臓、胸腺及び舌									
鉍質沈着、血管	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
胃									
浮腫、粘膜下層	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
うっ血／出血	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
鉍質沈着、胃底線	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	Day 14	0	0	0	5	0	0	0	5
	Day 35	0	0	0	1	0	0	0	2
鉍質沈着、血管、粘膜	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
鉍質沈着、血管、筋層	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
気管									
浮腫、粘膜下層	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
うっ血／出血	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
鉍質沈着、粘膜	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA

NA：非該当

KRN23 単回静脈内投与後の、トキシコキネティクスパラメータ C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、雌雄いずれにおいても用量依存的に上昇した（表 2.1-4）。

表 2.1-4 トキシコキネティクスパラメータ：ウサギにおける KRN23 の単回静脈内投与毒性試験

用量 (mg/kg)	雄		雌	
	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)
0.03	0.770	127	0.857	52
0.3	10.5	984	9.14	785
3	88.5	6792	81.4	4645

平均値 (0.03 及び 0.3 mg/kg : n=8、3 mg/kg : n=10)

以上のように、KRN23 をウサギに単回静脈内投与したとき、3 mg/kg 投与群において雄 1 例が死亡し、死亡原因は腎臓での石灰沈着による腎不全であると考えられた。また、3 mg/kg 投与群では、摂餌量の減少及び異所性鉍質沈着（主に大動脈、心臓、腎臓、肺及び胃）が認められ、平均血清 IP 濃度の最高値は 8 mg/dL を超えていた。血清 IP 及び 1,25(OH)₂D 濃度の上昇は KRN23 の薬理作用に関連すると考えられ、0.3 mg/kg 以下では毒性学的に意義のある変化は認

められなかった。よって、本試験における致死量は 3 mg/kg であり、NOAEL は 0.3 mg/kg と判断した。

3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

3.1 ウサギにおける KRN23 の 14 週間間歇（1 回／2 週）静脈内投与毒性試験（非 GLP、試験番号 [REDACTED]-076、[REDACTED]）参考資料 4.2.3.2-1、参考資料 4.2.3.2-2

雌雄ウサギ（Kbl:NZW、17 週齢、4 例／性別／群）に KRN23 を 0 [媒体：10 mmol/L グルタミン酸ナトリウム、262 mmol/L D-ソルビトール、0.5 mg/mL ポリソルベート 80 (pH5.5)]、0.03、0.3 及び 3 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回、14 週間（計 7 回）静脈内投与し（初回投与日を Day 1）、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量測定、病理組織学的検査並びにトキシコキネティクス解析を行った。最終投与より 5 週間後（Day 120）に剖検した（表 3.1-1）。

表 3.1-1 試験群：ウサギにおける KRN23 の 14 週間間歇静脈内投与毒性試験

群	被験物質	投与経路	投与用量 (mg/kg)	投与容量 (mL/kg)	濃度 (mg/mL)	投与日	動物数	
							雄	雌
1	媒体	静脈内投与	0	0.6	0	Day 1、15、29、 43、57、71、及び 85（計 7 回）	4	4
2	KRN23	静脈内投与	0.03	0.6	0.05		4	4
3	KRN23	静脈内投与	0.3	0.6	0.5		4	4
4	KRN23	静脈内投与	3	0.6	5		4	4

3 mg/kg 投与群の雄 1 例が Day 6 に死亡した。体重及び摂餌量の減少が死亡前に認められた。Day 4 に実施した各検査において、血液学的検査では単球数、好中球及び大型非染色細胞数の増加並びにリンパ球数の減少が認められた。血液生化学的検査ではクレアチンホスホキナーゼ、T Chol、TG、グルコース、BUN、クレアチニン、IP、 α 1-グロブリン、 α 2-グロブリン、 β -グロブリン及び γ -グロブリンの著しい上昇並びに Ca、Cl、アルブミン及び A/G の著しい低下が認められた。臨床検査及び病理組織学的検査の結果、この動物では腎臓の著しい機能不全及び鉍質沈着が認められており、主な死亡原因は腎石灰沈着による腎不全であると考えられた。鉍質沈着は、心臓、大動脈、肺、消化管（胃、回腸、結腸、十二指腸、直腸）、脾臓及び副腎をはじめその他の複数の臓器にも認められた。その他の変化として、心臓における心筋壊死・変性及び炎症細胞浸潤、肺におけるうっ血／出血を伴う肺胞浮腫、気管支上皮の剥離及び炎症細胞浸潤、胃における炎症細胞浸潤を伴う粘膜下層浮腫並びに大腿骨における骨膜の線維化及び破骨細胞の増殖が認められた。

3 mg/kg 投与群の生存例では、主に投与開始後の初期に摂餌量及び体重減少が認められた。血液学的検査では、Day 4 に好中球数の増加が認められ、Day 18 に Hct 及び Hb の低下が認められた。血液生化学的検査では、Day 4 に T Chol、 α 1-グロブリン（雌雄）及び α 2-グロブリン（雌）の上昇並びに Cl、アルブミン及び A/G 比（雌雄）の低下が認められ、Day 18 に T Chol 及び α 1-グロブリン（雌）の増加が認められた。

0.03 mg/kg 以上の投与群において 1,25(OH)₂D 濃度の上昇が、0.3 mg/kg 以上の投与群で血清 IP 濃度の上昇が認められた（表 3.1-2）。KRN23 の薬理作用と考えられる血清 IP 及び/又は

1,25(OH)₂D 濃度の上昇は Day 2 及び 4 で最高値に達し、反復投与期間中に生理学的な範囲まで減弱した。

表 3.1-2 血清 IP、1,25(OH)₂D 及び Ca への作用：ウサギにおける KRN23 の 14 週間間歇静脈内投与毒性試験

性別	雄				雌			
用量(mg/kg)	0	0.03	0.3	3	0	0.03	0.3	3
血清 IP 濃度(mg/dL) ^a								
投与前	6.378	6.043	5.878	6.180	6.200	5.748	6.098	5.865
投与 2 日	4.373	4.723	6.208	8.988	4.603	4.650	6.773	8.453
投与 4 日	4.468	3.993	6.153	10.118	4.458	4.165	6.183	8.975
投与 8 日	5.485	4.913	5.188	5.547	5.670	5.080	4.468	5.745
投与 14 日	5.670	4.723	5.113	3.720	4.000	3.673	4.498	3.740
投与 16 日	4.125	4.120	5.313	5.220	4.585	4.235	5.883	7.100
投与 18 日	4.525	4.080	4.840	6.990	4.753	4.385	6.233	8.315
投与 22 日	4.853	4.443	4.173	5.083	4.328	3.973	3.930	5.673
投与 28 日	4.043	3.630	3.550	3.037	3.813	3.848	4.193	4.535
血清 1,25(OH) ₂ D 濃度(pg/mL) ^a								
投与前	109.65	70.10	97.40	85.58	124.95	114.25	85.05	62.05
投与 2 日	95.15	136.68	352.05	843.45	100.35	149.30	504.40	1136.33
投与 4 日	88.03	67.10	79.18	301.05	110.68	56.95	66.70	302.20
投与 8 日	83.28	85.73	86.18	73.23	107.18	95.83	39.90	54.90
投与 14 日	78.30	49.68	64.20	32.13	62.05	63.10	53.93	21.88
投与 16 日	63.00	86.55	174.60	511.23	66.05	173.35	330.25	891.03
投与 18 日	101.00	79.53	89.03	185.63	71.98	103.45	65.93	203.78
投与 22 日	74.43	70.53	66.50	76.07	101.88	83.28	43.98	40.20
投与 28 日	49.00	50.33	44.50	18.93	44.53	55.40	21.93	15.08
血清 Ca	-	-	-	-	-	-	-	-

a：群平均（死亡個体含む）、-：明らかな変化なし

剖検時の肉眼所見として、3 mg/kg 投与群の雄 1 例及び雌全例で大動脈内膜表面に白色がかった顆粒状の変化が認められた。

器官重量については、すべての投与群において KRN23 に関連する変化は認められなかった。

主要な病理組織学的所見の発現頻度を表 3.1-3 にまとめた。3 mg/kg 投与群では、雄 1 例及び雌全例において、鉍質沈着が腎小体、腎尿細管又は血管に認められ、心底部付近の大動脈中膜でも鉍質沈着及び炎症細胞浸潤が認められた。その他、雌 2 例において腎尿細管の再生及び線維化が認められ、雌 1 例において鉍質沈着が心筋及び血管で認められたが、炎症細胞浸潤は少なかった。0.3 mg/kg 以下の投与群では、KRN23 の影響と考えられる病理組織学的変化は認められなかった。

表 3.1-3 主要な病理組織学的所見の発現頻度：ウサギにおける KRN23 の 14 週間間歇静脈内投与毒性試験

性別 用量(mg/kg)		雄				雌			
		0	0.03	0.3	3	0	0.03	0.3	3
動物数	途中解剖 (Day 6)	0	0	0	1	0	0	0	0
	Day 120 における剖検	4	4	4	3	4	4	4	4
大動脈									
軟骨性化生	Day 120	0	0	0	0	0	0	0	1
浮腫	Day 120	0	0	0	1	0	0	0	2
炎症細胞浸潤、中膜	Day 120	0	0	0	1	0	0	0	4
鈣質沈着、中膜	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	Day 120	0	1	0	1	0	0	0	4
多核巨大細胞	Day 120	0	0	0	0	0	0	0	1
心臓									
炎症細胞浸潤、血管/中膜/間質	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	Day 120	0	0	0	0	0	0	0	3
鈣質沈着、血管/心筋線維/中膜、	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
大動脈	Day 120	0	0	0	0	0	0	0	4
壊死/変性、心筋線維	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
腎臓									
線維化	Day 120	0	0	0	1	0	0	0	2
硝子円柱	Day 120	0	0	0	1	0	0	0	0
鈣質沈着、腎小体/腎尿細管/血管	途中解剖	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA
	Day 120	0	0	1	1	0	0	0	4
再生、腎尿細管	Day 120	0	0	0	1	0	0	0	2

NA：非該当

トキシコキネティクス解析の結果、C₀ 及び AUC は、初回投与及び最終投与ともに用量依存的に上昇し、反復投与による蓄積及び性差はいずれの投与群にも認められなかった。なお、本試験において血清検体中に抗 KRN23 抗体は検出されなかった。

以上のように、KRN23 をウサギに 14 週間（1 回/2 週）で間歇静脈内投与したとき、致死量は 3 mg/kg であり、死亡原因は腎石灰沈着による腎不全であると考えられた。また、3 mg/kg 投与群の生存例では、摂餌量の低下及び異所性鈣質沈着（主に大動脈、心臓及び腎臓）が認められ、平均血清 IP 濃度の最高値は 9.0 mg/dL 以上であった。0.03 mg/kg 以上の投与群で血清 IP 又は 1,25(OH)₂D 濃度の上昇が認められたが、KRN23 の薬理作用に関連すると考えられ、その他に毒性学的に意義のある変化は認められなかったことから、NOAEL は 0.3 mg/kg と判断した。

3.2 カニクイザルにおける KRN23 の 14 週間間歇（1 回/2 週）静脈内投与毒性試験及び 6 週間回復性試験（GLP、試験番号 ■■■-185）評価資料 4.2.3.2-3

雌雄の成熟カニクイザル（3.8～6.7 歳齢、4 例/性/群）に、KRN23 を 0 [媒体：10 mmol/L グルタミン酸ナトリウム、262 mmol/L D-ソルビトール、0.5 mg/mL ポリソルベート 80 (pH5.5)]、0.03、0.3、3 及び 30 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回 14 週間（計 7 回）、静脈内投与し（初回投与日を Day 1）、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、眼科学的検査、心電図検査、呼吸数測定、体温測定、血圧測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量測定、病理組織学的検査、免疫原性評価並びにトキシコキネティクス解析を行った。また、血清骨マーカー [オステオカルシン濃度、骨特異的アルカリホスファターゼ (bALP) 活性、I 型

コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTx) 濃度] も測定した。最終投与 (Day 85) より 2 週間後 (Day 99 及び 100) に剖検した。更に、0 及び 30 mg/kg 投与群には雌雄各 2 例の休薬動物を設けて、6 週間の回復期間 (最終投与後 8 週間) 中に回復性を評価した (表 3.2-1)。

表 3.2-1 試験群：カニクイザルにおける 14 週間間歇静脈内投与毒性試験

群	被験物質	投与経路	投与用量 (mg/kg)	投与容量 (mL/kg)	濃度 (mg/mL)	投与日	動物数	
							雄	雌
1	媒体	静脈内投与	0	5	0	Day 1、15、 29、43、57、 71 及び 85 (計 7 回)	4 + 2 ^a	4 + 2 ^a
2	KRN23	静脈内投与	0.03	5	0.006		4	4
3	KRN23	静脈内投与	0.3	5	0.06		4	4
4	KRN23	静脈内投与	3	5	0.6		4	4
5	KRN23	静脈内投与	30	5	6		4 + 2 ^a	4 + 2 ^a

a：回復性評価動物

本試験において死亡及び瀕死例は認められなかった。30 mg/kg 投与群の雄 1 例で左大腿骨及び上腕骨の腫脹が認められた。左大腿骨では Day 43 から腫脹が認められ、試験期間を通して徐々に進行し、最終的に左大腿骨全体に広がった。更に Day 92 には、左上腕骨の腫脹も認められたが、関節では異常所見は認められず、可動範囲は良好だった。それ以外の動物では一般状態に KRN23 投与に起因した変化は認められなかった。30 mg/kg 投与群の雄では試験期間中に体重減少が認められ、雌では体重増加抑制が認められた。

尿検査では、30 mg/kg 投与群において、Day 28 及び 100 に、尿中 IP 濃度及び排泄量の上昇が認められ、血清 IP 濃度の上昇と関連すると考えられた。血液学的検査では、30 mg/kg 投与群の雄において Hb 及び Hct が低下し、雌雄数例において総白血球数及び好中球数の増加が認められたが、いずれも軽微な変化だった。

血液生化学的検査では、血清 IP 濃度の上昇が 0.3 mg/kg 以上の投与群で認められ、1,25(OH)₂D 濃度は 0.03 mg/kg 以上の投与群において上昇したが、BUN、クレアチニン及びインタクト PTH 濃度の明らかな変化は認められなかった。KRN23 の薬理作用による影響と考えられた血清 IP 及び 1,25(OH)₂D 濃度は投与期間中を通して高値で推移し、特に 3 mg/kg 以上の投与群の血清 IP 濃度の上昇は顕著であった。

30 mg/kg 投与群の雌雄及び 3 mg/kg 投与群の雌において、血清 Ca の軽微な上昇が散見されたが、本変化は媒体投与群における変化の範囲内であり、毒性学的意義はないと考えられた。

30 mg/kg 投与群の雌雄及び 3 mg/kg 投与群の雌において、骨形成マーカーであるオステオカルシン濃度及び骨吸収マーカーである CTx 濃度が高値を示した。また 0.3 mg/kg 以上の投与群において、bALP 活性が用量の増加に伴って低下する傾向が認められた。投与期間における骨代謝マーカーの変動は骨代謝の亢進を示唆しており、KRN23 の薬理作用による血清 IP 又は 1,25(OH)₂D 濃度の上昇と関連があると考えられた (表 3.2-2)。回復 42 日目においても、30 mg/kg 投与群の雄では bALP 活性が媒体投与群と比較して低く、雌では CTx 及びオステオカルシン濃度が媒体投与群と比較して高かった。

表 3.2-2 薬理作用と関連があるマーカーの変化：カニクイザルにおける 14 週間間歇静脈内投与毒性試験

性別	雄					雌				
用量(mg/kg)	0	0.03	0.3	3	30	0	0.03	0.3	3	30
尿 IP 濃度及び排泄量	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	↑
血清 IP 濃度(mg/dL) ^a										
投与前期間 18 日	6.8	6.2	7.6	7.0	7.3	6.7	6.7	7.2	6.7	6.7
投与前期間 23 日	6.9	6.2	7.2	7.5	7.0	6.6	6.8	7.2	7.4	7.1
投与 2 日	5.6	4.2	5.8	5.5	5.9	5.2	6.2	6.8	6.5	7.3
投与 4 日	6.1	6.6	10.0	11.3	11.3	5.5	7.0	9.9	12.8	11.8
投与 28 日	6.3	6.2	7.1	8.0	12.6	5.7	6.6	6.4	8.7	11.9
投与 46 日	6.5	6.3	7.7	7.9	13.3	6.1	6.9	7.5	10.1	12.2
投与 99 日	6.6	6.4	6.2	7.4	13.6	5.8	6.7	5.7	9.0	11.9
回復 14 日	7.4	NA	NA	NA	10.4	5.4	NA	NA	NA	9.4
回復 42 日	7.7	NA	NA	NA	8.2	5.4	NA	NA	NA	8.2
血清 1,25(OH) ₂ D 濃度(pg/mL) ^a										
投与前期間 18 日	197	302	228	281	262	245	286	234	175	285
投与前期間 23 日	299	406	327	461	374	317	384	281	268	382
投与 2 日	398	663	1164	1479	1558	404	699	1365	1655	1901
投与 4 日	396	373	546	1348	1631	340	272	334	1621	1760
投与 28 日	284	345	300	314	665	374	431	277	403	759
投与 46 日	419	437	603	673	943	344	297	484	596	831
投与 99 日	235	314	172	257	554	320	443	218	315	494
回復 14 日	279	NA	NA	NA	356	284	NA	NA	NA	342
回復 42 日	322	NA	NA	NA	362	328	NA	NA	NA	380
血清 Ca 及び PTH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清オステオカルシン及び CTx	-	-	-	-	↑	-	-	-	↑	↑
血清 bALP	-	-	↓	↓	↓	-	-	↓	↓	↓

a：群平均、↑：上昇、↓：低下、-：明らかな変化なし、NA：非該当

剖検時の肉眼所見として、30 mg/kg 投与群の雄 1 例で左大腿骨及び左上腕骨の腫脹が認められ、手の肥厚も認められた。これらの所見は骨幹部の近位端側に限局的に認められた。大腿骨及び上腕骨の X 線画像において、四肢の異常所見が認められた部分では、骨の長軸に沿って石灰沈着が起り、骨の外周が拡大していた。病理組織学的検査では、大腿骨及び上腕骨病変部の骨膜で骨過形成が認められ、手の肥厚は腱及び腱鞘の異所性鉍質沈着が原因と考えられた。更に本例では、咽喉中部の気管に隣接して約 1.5 cm³ の皮下・筋肉内腫瘍が認められ、組織学的には周囲に多核マクロファージ及び線維性結合組織を伴う石灰化顆粒物質と診断された。これらの所見は限局性石灰沈着症の所見と一致していた。

主要な病理組織学的所見の発現頻度を表 3.2-3 にまとめた。病理組織学的検査において、3 及び 30 mg/kg 投与群の動物で複数の組織における異所性鉍質沈着が用量の増加に伴って認められた。3 mg/kg 投与群では一部の組織（腎臓、肺、下垂体、結腸、髄膜及び大動脈）で鉍質沈着が認められたが、30 mg/kg 投与群では更に広範な組織で認められ、鉍質沈着は腎乳頭、細気管支及び大動脈（肺動脈を含む）において顕著であった。3 mg/kg 投与群での腎臓及び肺における鉍質沈着は軽度であったが、30 mg/kg 投与群における発現頻度及び重症度は高かった。大動脈の鉍質沈着は、心臓の基底部近くでのみ認められ、一部の動物では鉍質沈着によって大

動脈中膜の著しい拡張が認められたが、3 又は 30 mg/kg 投与群のほとんどの動物では軽度の変化だった。また、腎臓及び尿管上皮で多核細胞が認められた。

表 3.2-3 主要な病理組織学的所見の発現頻度：カニクイザルにおける 14 週間間歇静脈内投与毒性試験

臓器：所見	性別 用量(mg/kg) 動物数 (ETP) (ERP)	雄					雌				
		0	0.03	0.3	3	30	0	0.03	0.3	3	30
副腎、髓質： 鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
大動脈： 鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	ERP	0	NA	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	1
骨、大腿骨又は上腕骨： 骨過形成、骨膜	ETP	0	0	0	0	1 ^a	0	0	0	0	0
脳： 鉍質沈着、髓膜	ETP	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
鉍質沈着、脈絡叢	ERP	0	NA	NA	NA	1	0	NA	NA	NA	0
結腸： 鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	1 ^a	0	0	0	1	1
目： 鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
心臓： 鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓： 変性、尿細管	ETP	0	0	0	0	3 ^b	0	0	0	0	0
	ERP	0	NA	NA	NA	1	0	NA	NA	NA	0
鉍質沈着、尿細管	ETP	2	0	0	3	4 ^b	1	0	1	2	4
	ERP	0	NA	NA	NA	2	1	NA	NA	NA	2
多核、尿細管細胞	ETP	0	0	0	4	4 ^b	0	0	0	1	3
	ERP	0	NA	NA	NA	2	0	NA	NA	NA	2
多核、腎盂／尿管細胞	ETP	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ERP	0	NA	NA	NA	2	0	NA	NA	NA	1
線維化	ERP	0	NA	NA	NA	1	0	NA	NA	NA	1
再生、尿細管	ERP	0	NA	NA	NA	1	1	NA	NA	NA	1
肺： 鉍質沈着、軟骨	ETP	0	0	0	0	4 ^b	0	0	0	1	3
	ERP	0	NA	NA	NA	1	0	NA	NA	NA	2
鉍質沈着、粘膜	ETP	0	0	0	3	4 ^b	0	0	0	3	4
	ERP	0	NA	NA	NA	2	0	NA	NA	NA	2
鉍質沈着、肺動脈	ERP	0	NA	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	1
上皮小体：細胞質、減少	ETP	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	ERP	0	NA	NA	NA	1	0	NA	NA	NA	0
鉍質沈着	ERP	0	NA	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	1
下垂体： 鉍質沈着	ETP	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

ETP：投与期間終了時、ERP：回復期間終了時、NA：非該当

a：四肢の腫脹が認められた個体；この他に鉍質沈着は、傍気管腫瘍、前立腺、直腸、皮膚／皮下組織（腱鞘及び腱）、脊髄（硬膜）及び膀胱で認められた。

b：四肢の腫脹が認められた個体を含む。

表 3.2-3 主要な病理組織学的所見の発現頻度：カニクイザルにおける 14 週間間歇静脈内投与毒性試験（続き）

性別		雄					雌				
用量(mg/kg)		0	0.03	0.3	3	30	0	0.03	0.3	3	30
動物数 (ETP)		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
臓器：所見 (ERP)		2	0	0	0	2	2	0	0	0	2
坐骨神経： 鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	2 ^b	0	0	0	0	2
	ERP	0	NA	NA	NA	1	0	NA	NA	NA	0
精囊： 鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	2 ^b	NA	NA	NA	NA	NA
	ERP										
胃： 鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	ERP										
気管： 鉍質沈着、粘膜	ETP	0	0	0	0	4 ^b	0	0	0	0	2
	ERP	0	NA	NA	NA	2	0	NA	NA	NA	2

ETP：投与期間終了時、ERP：回復期間終了時、NA：非該当

b：四肢の腫脹が認められた個体を含む。

投与期間に認められた KRN23 に関連する変化は、雌に発現した心臓の基底部の大動脈中膜における鉍質沈着を除き、投与期間終了時と比較して 6 週間の回復期間で発現頻度及び重症度が減弱した。

眼科学的検査、心電図検査、呼吸数、体温、血圧及び器官重量において KRN23 に関連する変化は認められなかった。

トキシコキネティクス解析の結果、用量増加に伴う AUC 及び C_{max} の上昇が認められたが、反復投与による明らかな蓄積性及び性差は認められなかった（表 3.2-4）。

KRN23 に対するサル抗ヒト抗体（MAHA）が、3 mg/kg 投与群の雄 2 例において Day 28 以降に検出された。これらの動物では血清中の KRN23 は消失し、血清 IP 及び 1,25(OH)₂D 濃度の上昇も減弱した。MAHA に関連する毒性は認められなかった。

表 3.2-4 トキシコキネティクスパラメータ：カニクイザルにおける 14 週間間歇静脈内投与毒性試験

用量 (mg/kg)	雄				雌			
	初回投与		7 回目投与		初回投与		7 回目投与	
	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₃₃₆ (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₃₃₆ (µg·h/mL)
0.03	0.922	126	1.83	226	1.11	134	1.29	142
0.3	13.0	2405	17.3	2319	12.2	2016	19.3	2601
3	142	24230 ^a	198 ^b	26663 ^b	125	18817	176	24955
30	1275	234568	1658	215835	1259	222742	1563	228007

平均値 (n=4~6)、a：n=3、b：n=2

以上のように KRN23 をカニクイザルに 14 週間（1 回／2 週×7 回）で間歇静脈内投与したとき、30 mg/kg の用量まで死亡例は認められなかった。血清 1,25(OH)₂D 濃度の上昇が 0.03 mg/kg 以上の用量で、血清 IP 濃度の上昇が 0.3 mg/kg 以上の用量で認められた。3 mg/kg 以上の用量では、病理組織学的検査によって、血清 IP 濃度の上昇に起因すると考えられる、複数の組織

における異所性鉍質沈着が認められた。よって、成熟カニクイザルにおける NOAEL は 0.3 mg/kg と考えられた。

3.3 カニクイザルにおける KRN23 の 40 週間間歇（1 回／2 週）静脈内／皮下投与 毒性試験及び 13 週間回復性試験（GLP、試験番号 ■■■■■-044）評価資料 4.2.3.2-4

雌雄の成熟カニクイザル（4～8 歳齢、4 例／性別／群）に、KRN23 を 0 [媒体：10 mmol/L L-ヒスチジン、252 mmol/L D-ソルビトール、0.5 mg/mL ポリソルベート 80、10 mmol/L L-メチオニン（pH6.25）]、0.03、0.3、3 及び 30 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回 40 週間（計 20 回）、静脈内投与した（初回投与日を Day 1）。また、30 mg/kg には皮下投与群を設けて、静脈内投与でみられる毒性と比較した。更に、0 及び 30 mg/kg（静脈内及び皮下投与ともに）投与群に雌雄各 4 例の休薬動物を設けて、13 週間の回復期間（最終投与後 15 週間）中に回復性を評価した（表 3.3-1）。本試験では、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、精子検査、眼科学的検査、心電図検査、心エコー検査、血圧測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、X 線撮影、末梢骨定量的コンピュータ断層撮影（pQCT）解析、骨髓検査、器官重量測定、病理組織学的検査、骨強度測定及び骨組織形態計測、免疫原性評価、トキシコキネティクス解析を行った。最終投与（Day 267）より 2 週間後（Day 280）に剖検した。

表 3.3-1 試験群：カニクイザルにおける 40 週間間歇投与毒性試験

群	被験物質	投与経路	投与用量 (mg/kg)	投与容量 (mL/kg)	濃度 (mg/mL)	投与日	動物数	
							雄	雌
1	媒体	静脈内投与	0	2	0	Day 1、15、29、43、 57、71、85、99、113、 127、141、155、169、 183、197、211、 225、239、253、 267（計 20 回）	4 + 4 ^a	4 + 4 ^a
2	KRN23	静脈内投与	0.03	2	0.015		4	4
3	KRN23	静脈内投与	0.3	2	0.15		4	4
4	KRN23	静脈内投与	3	2	1.5		4	4
5	KRN23	静脈内投与	30	2	15		4 + 4 ^a	4 + 4 ^a
6	KRN23	皮下投与	30	2	15		4 + 4 ^a	4 + 4 ^a

a：回復性評価動物

30 mg/kg 静脈内投与群の雄 1 例を除き、死亡及び瀕死例は認められなかった。一般状態観察では主な所見として手足の腫脹及び歩行異常が認められた。30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群では投与 7 週目から主に指／手及びつま先／足を含む四肢に腫脹が認められ、3 mg/kg 投与群の雄 1 例においても投与 26 週目から指／手の腫脹が認められた。30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雄で投与 14 週目より歩行異常が認められ、そのうち 30 mg/kg 静脈内投与群の雄 1 例では、投与 16 週目から認められた歩行異常に続いて投与 30 週目から側臥状態となったため、投与 31 週目に安楽死させた。この動物における異所性鉍質沈着は 30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の他の動物と比較してより重症度が高く、異所性鉍質沈着が原因で四肢が腫脹した結果、歩行異常及び側臥状態を示したと考えられた。その他、30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雄で投与 4 週目からの体重及び摂餌量の減少が散見された。

心電図及び心エコー検査について、30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雄で投与 13 週目から心拍数増加が認められ、30 mg/kg 静脈内投与群の雄 1 例では投与 39 週目に ST 降下が認められた。また、30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雄で、回復期間中に、左室拡張終期及び収縮終期容積の低値、一回拍出量及び駆出率の低値が認められた。

尿検査では、投与 31 週目に安楽死させた 30 mg/kg 静脈内投与群の雄 1 例において、潜血反応陽性、尿タンパク及びグルコース濃度上昇が認められた。また、Na 排泄量の増加が 30 mg/kg 皮下投与群の雄 1 例に認められた。IP 排泄量の増加が 30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雄及び 30 mg/kg 静脈内投与群の雌 1 例において認められた。

血液学的検査では、30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雄において、赤血球数、Hct、Hb、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）又はリンパ球数の低下／減少に加え、血小板数、好中球数又はフィブリノーゲンの増加並びにプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。これらの変化の一部は、30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雌においても認められた。3 mg/kg 投与群の雄では Hct、Hb の低下が認められ、同群の雄の 1 例では血小板数の増加も認められた。

骨髄検査では 30 mg/kg 皮下投与群の雄 1 例で骨髄有核細胞数の減少が認められた。

血液生化学的検査では、雄の 30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の各 1 例でアルブミン、総タンパク質、A/G 比、クレアチニン及び Cl の低下／減少並びに ALP、BUN、 β -グロブリンの上昇／増加が認められた。これらの変化の一部は、30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雌及び 3 mg/kg 投与群の雄においても認められた。30 mg/kg 皮下投与群の雌 1 例のみで T Chol の低下が認められた。0.03 mg/kg 以上の投与群において、血清 IP 及び $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度の上昇が認められ、血清 IP 濃度の最高値は用量に依存して増加し、KRN23 の薬理作用に起因すると考えられた。3 mg/kg 以上の投与群の雄及び 30 mg/kg 静脈内投与群の雌において投与前と比較して高値が投与後 14 日間（次回投与前まで）継続した。30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群において、血清 Ca の軽微な上昇が投与期間の早期にのみ認められた。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度は 0.03 mg/kg 以上の投与群で上昇した。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の最大濃度は、0.3 mg/kg 以上の投与群では同程度であったが、高用量では高濃度がより長期間維持された。30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の間に、血清 IP 又は $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度に関する明らかな差は認められなかった。

骨関連マーカーについて、KRN23 の薬理作用と考えられる変化が認められた。0.3 mg/kg 投与群の雄 1 例、3 mg/kg 投与群の雄 1 例並びに 30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群で骨代謝のバイオマーカーであるオステオカルシンの上昇が認められた。0.3 mg/kg 以上の投与群の雄及び 3 mg/kg 以上の投与群の雌において骨吸収マーカーである CTx 濃度の上昇が認められた。30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雌において bALP 活性が低下したが、30 mg/kg 皮下投与群の雄 1 例において bALP 活性が上昇した。

X 線撮影における主な所見として、鈣質沈着によって生じたと考えられる蓄積物及び長骨の肥厚が認められた。30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群では主に指／手及び足指／足を含む四肢に蓄積物が認められ、3 mg/kg 投与群の雄 1 例において指／手に蓄積物が認められた。また、30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雄並びに 30 mg/kg 静脈内投与群の雌 1 例において長骨（主に大腿骨）の肥厚が認められた。

pQCT を用いた解析では、30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雄において皮質骨のエリア、厚さ又は量が増加し、一部の個体では皮質骨の密度低下が認められた。30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雌において皮質骨の厚さ及び密度が増加し、総骨密度も増加した。骨強度の測定では、腰椎の圧縮試験において、30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雄 1 又は 2 例で、吸収エネルギー、骨硬度又は単位面積当たりの最大荷重の低値が認められた。骨の組織形態計測では、30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の一部の雄において類骨量及び類骨面が増加した。

KRN23 の薬理作用と関連があるマーカー及びパラメータの変化を表 3.3-2 にまとめた。これらの変化はすべて KRN23 による FGF23 の抑制を介したリンの調節や骨代謝への影響と考えられた。

表 3.3-2 薬理作用と関連があるマーカー及びパラメータの変化：カニクイザルにおける 40 週間間歇投与毒性試験

性別	雄						雌					
投与経路	静脈内投与					皮下投与	静脈内投与					皮下投与
用量(mg/kg)	0	0.03	0.3	3	30	30	0	0.03	0.3	3	30	30
IP 尿中排泄	-	-	-	-	↑	↑	-	-	-	-	↑	-
血清 IP 濃度(mg/dL) ^a の最高値	4.7	6.0	7.5	9.9	11.3	11.1	4.4	5.5	6.9	8.9	10.8	10.4
血清 1,25(OH) ₂ D 濃度(pg/mL) ^a の最高値	466	585	1271	1316	1205	1303	563	647	1329	1376	1377	1346
血清 Ca	-	-	-	-	↑ ^b	↑ ^b	-	-	-	-	↑ ^b	↑ ^b
血清 PTH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清オステオカルシン	-	-	↑	↑	↑	↑	-	-	-	-	↑	↑
血清 CTx	-	-	↑	↑	↑	↑	-	-	-	↑	↑	↑
血清 bALP	-	-	-	-	-	- ^c	-	-	-	-	↓	↓
蓄積物質、長骨(X 線)	-	-	-	P	P	P	-	-	-	-	P	P
肥厚、長骨(X 線)	-	-	-	-	P	P	-	-	-	-	P	-
エリア及び量、皮質骨(pQCT)	-	-	-	-	↑	↑	-	-	-	-	-	-
肥厚、皮質骨(pQCT)	-	-	-	-	↑	↑	-	-	-	-	↑	↑
密度、皮質骨(pQCT)	-	-	-	-	↓	↓	-	-	-	-	↑	↑
密度、すべての骨(pQCT)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑	↑

↑：増加、上昇、↓：減少、低下、-：明らかな変化なし、P：変化あり、a：群平均、b：投与期間早期のみ、

c：1 例のみ明らかな上昇

剖検における主な所見は、腫脹、乳白色の腫瘍及び長骨の形態変化であった。0.3 及び 3 mg/kg 投与群の雄各 1 例において、乳白色の腫瘍が四肢の骨表面周囲に認められ、3 mg/kg 投与群の雄に四肢での腫脹が認められた。30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群では、雌雄において、四肢での腫脹、骨の肥厚、骨の隆起及び骨表面の粗造並びに乳白色の腫瘍（皮下組織内、骨表面周囲並びに体幹、尾部、頭部又は頸部の骨格筋内）が認められた。四肢での腫脹は乳白色の腫瘍が原因だった。その他、大動脈では白色物質の沈着が認められた。

器官重量測定において、30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雄各 1 例に、腎臓重量の増加が認められた。また、30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雌及び雄に、副腎重量の増加が認められた。

KRN23 に関連する主要な病理組織学的所見の発現頻度を表 3.3-3 にまとめた。主要な病理組織学的所見は、異所性鈣質沈着及び海綿状の骨過形成だった。異所性鈣質沈着及びそれに関連する変化が、3 mg/kg 投与群（腎臓、精巣、肺及び気管）並びに 30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群（大動脈、眼球、心臓、腎臓、肝臓、肺、坐骨神経、脊髄、精巣、気管及び膀胱）において認められた。0.3 及び 3 mg/kg 投与群の雄各 1 例並びに 30 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雌雄において、乳白色の腫瘍が存在した部位では皮下組織、筋肉又は関節包の結合組織にも鈣質沈着が認められ、長骨が肥厚した部位では皮質骨において、骨膜下領域／ハバース管に好塩基性変化、ハバース管の拡張並びに海綿状の過形成が認められた。

表 3.3-3 主要な病理組織学的所見の発現頻度：カニクイザルにおける 40 週間間歇投与毒性試験

性別		雄					雌				
投与経路		IV					IV				
用量(mg/kg)		0	0.03	0.3	3	30	0	0.03	0.3	3	30
動物数	(ETP)	4	4	4	4	5 ^a	4	4	4	4	4
臓器：所見	(ERP)	4	0	0	0	3	4	4	0	0	4
大動脈：											
鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	ERP	0	NA	NA	NA	2	0	NA	NA	NA	0
骨、大腿骨：											
好塩基性変化	ETP	0	0	0	0	4 ^a	0	0	0	0	3
	ERP	0	NA	NA	NA	3	0	NA	NA	NA	3
骨量低下、TB	ETP	0	0	0	0	2 ^a	0	0	0	0	0
拡張、HC、CB	ETP	0	0	0	0	4 ^a	0	0	0	0	3
	ERP	0	NA	NA	NA	2	0	NA	NA	NA	2
過形成、海綿状、CB	ETP	0	0	0	0	4 ^a	0	0	0	0	0
	ERP	0	NA	NA	NA	2	0	NA	NA	NA	0
骨、胸骨：											
好塩基性変化	ETP	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2
	ERP	0	NA	NA	NA	3	0	NA	NA	NA	0
骨量低下、TB	ETP	0	0	0	0	2 ^a	0	0	0	0	0
目：											
鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	4 ^a	0	0	0	0	3
	ERP	0	NA	NA	NA	3	0	NA	NA	NA	2
心臓：											
鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	3 ^a	0	0	0	0	0
	ERP	0	NA	NA	NA	2	0	NA	NA	NA	0
鉍質沈着、大動脈	ETP	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2
	ERP	0	NA	NA	NA	2	0	NA	NA	NA	0
変性	ERP	0	NA	NA	NA	2	0	NA	NA	NA	0
腎臓：											
変性／壊死、集合管	ETP	0	0	0	1	3 ^a	0	0	0	0	3
	ERP	0	NA	NA	NA	2	0	NA	NA	NA	0
線維化、間質性	ETP	0	0	0	1	3 ^a	0	0	0	0	3
	ERP	0	NA	NA	NA	2	0	NA	NA	NA	0
増加、多核、上皮	ETP	0	0	0	1	3 ^a	0	0	0	0	4
	ERP	0	NA	NA	NA	3	0	NA	NA	NA	3
炎症細胞浸潤	ETP	0	0	0	0	2 ^a	0	0	0	0	0
	ERP	0	NA	NA	NA	1	0	NA	NA	NA	0
鉍質沈着	ETP	0	0	0	1	5 ^a	0	0	0	2	4
	ERP	0	NA	NA	NA	3	0	NA	NA	NA	3
再生、集合管	ETP	0	0	0	1	3 ^a	0	0	0	0	1
	ERP	0	NA	NA	NA	2	0	NA	NA	NA	0
肝臓：											
鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

IV：静脈内投与、SC：皮下投与、ETP：投与期間終了時、ERP：回復期間終了時、NA：非該当、CB：皮質骨、TB：海綿骨、HC：ハバース管

a：投与 31 週目に人道的理由で安楽死させた雄 1 例を含む。

b：ETP では、大腿骨、腓骨、股関節、膝関節、下顎骨、前手、足、橈骨、尺骨、骨格筋、皮下組織、尾及び頬骨、ERP では前手、足、胸腰椎及び骨格筋

表 3.3-3 主要な病理組織学的所見の発現頻度：カニクイザルにおける 40 週間間歇投与毒性試験（続き）

性別		雄						雌					
投与経路		IV					SC	IV					SC
用量(mg/kg)		0	0.03	0.3	3	30	30	0	0.03	0.3	3	30	30
動物数	(ETP)	4	4	4	4	5 ^a	4	4	4	4	4	4	4
臓器：所見	(ERP)	4	0	0	0	3	4	4	0	0	0	4	4
肺：													
好塩基性変化、軟骨膜細胞	ETP	0	0	0	2	5 ^a	4	0	0	0	1	4	4
	ERP	0	NA	NA	NA	3	4	0	NA	NA	NA	4	4
鉍質沈着													
	ETP	0	0	0	1	5 ^a	4	0	0	0	0	4	3
	ERP	0	NA	NA	NA	3	4	0	NA	NA	NA	4	3
坐骨神経：													
鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	5 ^a	3	0	0	0	0	2	3
	ERP	0	NA	NA	NA	2	3	0	NA	NA	NA	3	2
骨格筋：													
鉍質沈着	ERP	0	NA	NA	NA	1	0	0	NA	NA	NA	0	0
脊髄：													
鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胃：													
びらん	ETP	0	0	0	0	1 ^a	0	0	0	0	0	0	0
鉍質沈着	ERP	0	NA	NA	NA	0	1	0	NA	NA	NA	0	1
精巣：													
鉍質沈着、精巣網／精細管	ETP	0	0	0	2	1 ^a	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	ERP	0	NA	NA	NA	1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
気管：													
好塩基性変化、軟骨膜細胞	ETP	0	0	0	2	5 ^a	4	0	0	0	4	3	4
	ERP	0	NA	NA	NA	3	4	0	NA	NA	NA	4	4
結合組織 ^b ：													
鉍質沈着	ETP	0	0	1	1	4 ^a	4	0	0	0	0	3	3
	ERP	NA	NA	NA	NA	3	4	NA	NA	NA	NA	4	1

IV：静脈内投与、SC：皮下投与、ETP：投与期間終了時、ERP：回復期間終了時、NA：非該当、CB：皮質骨、TB：海綿骨、HC：ハバース管

a：投与 31 週目に人道的理由で安楽死させた雄 1 例を含む。

b：ETP では、大腿骨、腓骨、股関節、膝関節、下顎骨、前手、足、橈骨、尺骨、骨格筋、皮下組織、尾及び頬骨、ERP では前手、足、胸腰椎及び骨格筋

精子検査、眼科学的検査、血圧測定において KRN23 に関連する変化は認められなかった。

投与期間に認められた KRN23 に関連した変化のうち、皮質骨、心機能、pQCT 解析の変化及び骨強度の変化並びに長骨、大動脈、心臓、腎臓等における病理組織学的所見に明らかな回復性は確認できなかったが、腫脹及び蓄積物、歩行異常及び軟組織の鉍質沈着は 13 週間の休薬期間後に回復した。

トキシコキネティクス解析において、用量増加に伴い AUC の上昇が認められた。反復投与後の明らかな蓄積及び性差は認められなかった。30 mg/kg 皮下投与群における AUC は、30 mg/kg 静脈内投与群と比較して低かった（表 3.3-4）。

用量 30 mg/kg 静脈内投与群の雄 1 例において、KRN23 に対するサル抗ヒト抗体が投与 15 週目から検出され、KRN23 の曝露が低下し、血清 IP 及び 1,25(OH)₂D 濃度の上昇も消失した。

表 3.3-4 トキシコキネティクスパラメータ：カニクイザルにおける 40 週間間歇投与毒性試験

用量 (mg/kg)	雄				雌			
	初回投与		7 回目 投与	20 回目 投与	初回投与		7 回目 投与	20 回目 投与
	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	AUC ₀₋₃₃₆ (μg·h/mL)	AUC ₀₋₃₃₆ (μg·h/mL)	AUC ₀₋₃₃₆ (μg·h/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	AUC ₀₋₃₃₆ (μg·h/mL)	AUC ₀₋₃₃₆ (μg·h/mL)	AUC ₀₋₃₃₆ (μg·h/mL)
0.03 (IV)	228	159	267	376	202	141	232	298
0.3 (IV)	1650	1270	1850	2300	1790	1270	2850	2910
3 (IV)	29800	20600	33000	33000	20100	13800	22200	23200
30 (IV)	216000	154000	194000	137000	194000	125000	204000	190000
30 (SC)	185000	123000	120000	106000	180000	81200	142000	175000

平均値 (n= 4~8)

以上のように KRN23 を成熟カニクイザルに 40 週間（1 回／2 週×20 回）間歇静脈内投与したとき、30 mg/kg 投与群の雄 1 例で、高濃度の血清 IP 及び 1,25(OH)₂D 濃度による影響が顕著に認められ、投与 31 週目に安楽死させた。血清 IP 及び 1,25(OH)₂D 濃度の上昇が 0.03 mg/kg 以上の用量で認められ、0.3 mg/kg 以上の投与群の雄及び 3 mg/kg 以上の投与群の雌で複数組織において IP 濃度の上昇に起因すると考えられる異所性鉍質沈着が認められた。よって、この試験における成熟カニクイザルでの NOAEL は雄では 0.03 mg/kg 及び雌では 0.3 mg/kg と考えられた。静脈内投与群と皮下投与群において、投与経路の違いによる毒性の差は認められなかった。

3.4 幼若カニクイザルにおける KRN23 の 40 週間間歇（1 回／2 週）静脈内／皮下投与毒性試験及び 13 週間回復性試験（GLP、試験番号 ■■■■■-020）評価資料 4.2.3.2-5

雌雄の幼若カニクイザル（6～7 ヶ月齢、4 例／性別／群）に、KRN23 を 0 [媒体：10 mmol/L L-ヒスチジン、252 mmol/L D-ソルビトール、0.5 mg/mL ポリソルベート 80、10 mmol/L L-メチオニン（pH6.25）]、0.03、0.3 及び 3 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回 40 週間（計 20 回）、静脈内投与した（初回投与日を Day 1）。また、3 mg/kg には皮下投与群を設けて、静脈内投与でみられる毒性と比較した。更に、0 及び 3 mg/kg（静脈内及び皮下投与ともに）投与群に雌雄各 4 例の休薬動物を設けて、13 週間の回復期間（最終投与後 15 週間）中に回復性評価した（表 3.4-1）。本試験では、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、眼科学的検査、心電図検査、血圧測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、X 線撮影、pQCT 解析、骨髓検査、器官重量測定、病理組織学的検査、骨強度測定及び骨組織形態計測、免疫原性評価、トキシコキネティクス解析を行った。最終投与（Day 267）より 2 週間後（Day 280）に剖検した。

表 3.4-1 試験群：幼若カニクイザルにおける 40 週間間歇投与毒性試験

群	被験物質	投与経路	投与用量 (mg/kg)	投与容量 (mL/kg)	濃度 (mg/mL)	投与日	動物数	
							雄	雌
1	媒体	静脈内投与	0	2	0	Day 1、15、29、43、57、 71、85、99、113、127、 141、155、169、183、197、 211、225、239、253、267 (計 20 回)	4 + 4 ^a	4 + 4 ^a
2	KRN23	静脈内投与	0.03	2	0.015		4	4
3	KRN23	静脈内投与	0.3	2	0.15		4	4
4	KRN23	静脈内投与	3	2	1.5		4 + 4 ^a	4 + 4 ^a
5	KRN23	皮下投与	3	2	1.5		4 + 4 ^a	4 + 4 ^a

a：回復性評価動物

KRN23 投与に関連する死亡及び瀕死例は認められなかった。しかし、3 mg/kg 皮下投与群の雄 1 例を、寄生虫感染が原因と考えられる瀕死状態のために安楽死させた。また、3 mg/kg 静脈内投与群の雄 1 例及び雌 1 例が偶発的な鼓脹症のために死亡した。

一般状態観察において、3 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雄各 1 例に指及び足指／足の腫脹が認められ、X 線画像にも鉍質沈着に起因すると考えられる蓄積物が認められた。3 mg/kg 静脈内投与群で腫脹が認められた個体では、剖検時の皮下組織における乳白色の腫瘤及び病理組織学的検査での皮下組織／筋肉の結合組織における鉍質沈着が認められた。

尿検査では、0.3 mg/kg 投与群の雄 1 例、3 mg/kg 静脈内投与群の雄 2 例及び雌 1 例並びに 3 mg/kg 皮下投与群の雄 3 例及び雌 2 例に Ca／クレアチニン比及び Ca 排泄量における高値が認められた。3 mg/kg 静脈内投与群のその他の雄にクレアチニン、Ca、Na、K 及び Cl 排泄量における高値が認められた。

血液生化学的検査では、0.3 mg/kg 以上の静脈内投与群の雄及び 3 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雌において、ALP の低値が認められた。0.3 及び 3 mg/kg 静脈内及び皮下投与群において、血清 IP 濃度が上昇した。0.3 mg/kg 投与群における血清 IP 濃度は、各投与後の 13 日目までにほぼ投与前の値に回復したが、3 mg/kg 静脈内及び皮下投与群では回復しなかった。0.03 mg/kg 以上の投与群の雄及び 0.3 mg/kg 以上の投与群の雌において、血清 1,25(OH)₂D 濃度が上昇した。1,25(OH)₂D 濃度の上昇は、0.03 及び 0.3 mg/kg 投与群では投与後 3 日目に、3 mg/kg 静脈内及び皮下投与群では投与後 13 日目にほぼ投与前の値に回復した。KRN23 に関連する血清中インタクト PTH 濃度の変化は、いずれの投与群にも認められなかった。

骨関連マーカーについて、0.3 mg/kg 以上の投与群及び 0.03 mg/kg 以上の投与群でそれぞれオステオカルシン及び CTx 濃度が上昇した。0.3 mg/kg 以上の投与群の雄及び 3 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雌において bALP 活性の低値が認められた。

pQCT を用いた解析では、0.3 mg/kg 以上の投与群の雄及び 0.03 mg/kg 以上の投与群の雌において総骨密度の高値が認められ、皮質骨の増加に起因すると考えられた。骨の組織形態計測では、3 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雄各 1 例で類骨幅、類骨量及び類骨面における低値が認められ、3 mg/kg 皮下投与群の雄 1 例に類骨幅における高値が認められたが、成長板幅における変化は認められなかった。

KRN23 の薬理作用と関連があるマーカー及びパラメータの変化を表 3.4-2 にまとめた。

表 3.4-2 薬理作用と関連があるマーカー及びパラメータの変化：幼若カニクイザルにおける 40 週間間歇投与毒性試験

性別 投与経路	雄					雌				
	静脈内投与				皮下 投与	静脈内投与				皮下 投与
用量(mg/kg)	0	0.03	0.3	3	3	0	0.03	0.3	3	3
尿 Ca/クレアチニン比及び Ca 排泄	-	-	↑	↑	↑	-	-	-	↑	↑
血清 IP 濃度(mg/dL) ^a の最高値	7.6	7.5	8.7	10.3	9.9	7.8	7.6	8.9	10.0	9.3
血清 1,25(OH) ₂ D 濃度(pg/mL) ^a の最高値	463	668	814	891	828	498	558	875	1024	1205
血清 Ca 及び PTH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清オステオカルシン	-	-	↑	↑	↑	-	-	↑	↑	↑
血清 CTx	-	↑	↑	↑	↑	-	↑	↑	↑	↑
血清 bALP	-	-	↓	↓	↓	-	-	-	↓	↓
蓄積物質、長骨(X線)	-	-	-	P	P	-	-	-	-	-
密度、皮質骨(pQCT)	-	-	↑	↑	↑	-	-	↑	↑	↑
密度、すべての骨(pQCT)	-	-	↑	↑	↑	-	↑	↑	↑	↑

a：群平均、↑：上昇、↓：低下、-：明らかな変化なし、P：変化あり

KRN23 に関連する主要な病理組織学的所見の発現頻度を表 3.4-3 にまとめた。主な病理組織学的所見は、3 mg/kg 静脈内及び皮下投与群におけるさまざまな軟組織（腎臓、目、肺、手、骨格筋、顎下腺）での異所性鈣質沈着であった。その他、3 mg/kg 静脈内及び皮下投与群の雄 1 例及び雌 1 例で大腿骨における骨吸収、破骨細胞、骨芽細胞の増加が認められた。

表 3.4-3 主要な病理組織学的所見の発現頻度：幼若カニクイザルにおける 40 週間間歇投与毒性試験

性別 投与経路	雄					雌				
	静脈内投与				皮下投与	静脈内投与				皮下投与
用量(mg/kg)	0	0.03	0.3	3	3	0	0.03	0.3	3	3
動物数 (ETP)	4	4	4	4 ^a	4 ^a	4	4	4	4 ^a	4
臓器：所見 (ERP)	4	0	0	4	4	4	0	0	4	4
骨、大腿骨：										
骨吸収及び破骨細胞増加	ETP	0	0	1 ^a	0	0	0	0	0	1
増加、骨芽細胞	ETP	0	0	1 ^a	0	0	0	0	0	0
眼球：										
鉍質沈着	ETP	0	0	2 ^a	1	0	0	0	1	1
	ERP	0	NA	0	1	0	NA	NA	0	0
異物肉芽腫	ERP	0	NA	0	1	0	NA	NA	0	0
腎臓：										
鉍質沈着、尿細管	ETP	0	0	3 ^a	2	0	0	0	3 ^a	3
	ERP	0	NA	4	4	0	NA	NA	3	3
肺：										
鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	0	0	0	1	0
骨格筋：										
鉍質沈着	ETP	0	0	1	1 ^a	0	0	0	0	0
顎下腺：										
鉍質沈着	ETP	0	0	0	0	0	0	0	0	1
手（肉眼病変）：										
鉍質沈着	ETP	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
足（肉眼病変）：										
鉍質沈着	ERP	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA

ETP：投与期間終了時、ERP：回復期間終了時、NA：非該当、a：各性別／群当たり 1 例の死亡／瀕死例を含む

投与期間に認められた KRN23 に関連する変化は、腎臓及び目における鉍質沈着を除き、13 週間の休薬により回復した。

体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血圧測定、血液検査、X 線撮影による大腿骨長測定、骨髄検査、器官重量、骨強度には、KRN23 に関連する変化は認められなかった。

トキシコキネティクス解析の結果、用量増加に伴う AUC の上昇が認められた。7 回目及び 20 回目投与における AUC 値は、3 mg/kg 静脈内投与群と皮下投与群で同程度であった。反復投与後の明らかな蓄積性及び性差は認められなかった（表 3.4-4）。KRN23 に対するサル抗ヒト抗体は、いずれの動物においても認められなかった。

表 3.4-4 トキシコキネティクスパラメータ：幼若カニクイザルにおける 40 週間間歇投与毒性試験

用量 (mg/kg)	雄				雌			
	初回投与		7 回目 投与	20 回目 投与	初回投与		7 回目 投与	20 回目 投与
	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	AUC ₀₋₃₁₂ (μg·h/mL)	AUC ₀₋₃₁₂ (μg·h/mL)	AUC ₀₋₃₁₂ (μg·h/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	AUC ₀₋₃₁₂ (μg·h/mL)	AUC ₀₋₃₁₂ (μg·h/mL)	AUC ₀₋₃₁₂ (μg·h/mL)
0.03 (IV)	104	81.6	154	134	103	81.3	195	165
0.3 (IV)	1310	954	1930	1910	1400	888	1990	1830
3 (IV)	16500	13300	14200	23400	15500	11600	13800	23100
3 (SC)	13500	10600	15300	20700	11100	8240	15400	16300

平均値(n= 4～8)

以上のように KRN23 を幼若カニクイザルに 40 週間（1 回／2 週×20 回）で間歇静脈内投与したとき、最高用量である 3 mg/kg まで忍容性が認められた。血清 IP 及び 1,25(OH)₂D 濃度の上昇は 0.3 mg/kg 以上（雄の 1,25(OH)₂D 濃度は 0.03 mg/kg 以上）の投与群で認められた。3 mg/kg の静脈内及び皮下投与群の雌雄で、病理組織学的検査において、さまざまな組織で血中 IP 濃度の上昇が原因であると考えられる異所性鉍質沈着が認められたことから、幼若カニクイザルにおける NOAEL は 0.3 mg/kg とした。静脈内投与群と皮下投与群において、投与経路の違いによる毒性の差は認められなかった。

4 遺伝毒性試験

KRN23 は遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であるため、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。ICH S6(R1)に従って、遺伝毒性試験は実施しなかった。

5 がん原性試験 参考資料 4.2.3.4.3-1

一般的にがん原性リスクを評価するための標準的な手法として、マウス及びラットを用いた 2 年間のがん原性試験が用いられるが、KRN23 はマウス及びラットの FGF23 に結合しないため、げっ歯類を用いたがん原性試験を実施することは適当ではないと考えられた。したがって、KRN23 の作用機序、既存の *In vitro* 及び *In vivo* の文献情報、*ex vivo* の増殖性評価並びに KRN23 の反復投与毒性試験における増殖性の変化に基づいて KRN23 のがん原性のリスクを評価した。

過剰な FGF23 阻害作用が高リン血症及び異所性鉍質沈着をはじめとする様々な病態と関連する可能性はあるが、FGF23 阻害作用と造腫瘍性の関連を示す報告はなかった。また、HFTC 患者及び FGF23 ノックアウトマウスにおいても増殖性疾患の報告はなく、FGF23 ノックアウトマウスから採取した T 細胞を用いた *ex vivo* の増殖性試験では、むしろ増殖能は著しく低下していた。KRN23 のウサギ及びカニクイザルを用いた一般毒性試験で認められた血清 IP 及び 1,25(OH)₂D 濃度の上昇並びに様々な組織における鉍質沈着は、FGF23 阻害作用によるもので、上述のように造腫瘍性に関連を示す報告はなかった。

一部の動物で、破骨細胞及び骨芽細胞の増加が認められたが、以下の理由により、これらの所見はがん原性に関するリスクとは考えられなかった。1) 破骨細胞及び骨芽細胞の増加の発現例数は全試験を通して限られていたこと、2) 増加の程度が全例で軽微～軽度であったこと、

3) 破骨細胞及び骨芽細胞の増加は血清 IP 濃度上昇と関連しており、臨床では血清 IP 濃度をモニターし、正常範囲を維持する予定であること、4) 発現頻度及び増加の程度が、投与回数が増加しても上昇しないことが考えられる。加えて、骨吸収と関連した破骨細胞の増加は、骨の非増殖性病変と考えられることが報告されている (Long et al, 1996)。

以上のように、ヒトの HFTC 患者、FGF23 ノックアウトマウス及び *ex vivo* アッセイによる報告並びに反復投与毒性試験において増殖性の変化が認められず、遺伝毒性の可能性も無いことから、KRN23 のがん原性リスクは低いと判断した。

6 生殖発生毒性試験

6.1 カニクイザルにおける KRN23 の 2 週間に 1 回静脈内投与による胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生に関する試験 (ePPND 試験) (GLP、試験番号 ████████-043) 評価資料 4.2.3.5.3-1

妊娠カニクイザル (20~28 例の母動物/群) に、KRN23 を 0 [媒体: 10 mmol/L L-ヒスチジン、252 mmol/L D-ソルビトール、0.5 mg/mL ポリソルベート 80、10 mmol/L L-メチオニン (pH6.25)]、0.3、3 及び 30 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回、器官形成期 (妊娠 20 日: GD20) から出産まで静脈内投与した。0 及び 30 mg/kg 投与群の母動物それぞれ 6 及び 4 例は GD133 に帝王切開し、うち各群の 4 例については病理組織学的検査を行い、KRN23 が胚・胎児の発生及び妊娠中の母動物に及ぼす影響を評価した。残りの母動物は自然分娩させ、母動物と出生児をそれぞれ離乳 (出産後約 6 ヶ月) 及び出産後 360 日 (PND 360) まで観察し、観察期間終了後に病理組織学的検査を行い (母動物は各群 4 例、出生児は全例)、KRN23 が授乳中の母動物及び出生児の成長に及ぼす影響を評価した (表 6.1-1)。

表 6.1-1 試験群: 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に関する試験

群	被験物質	投与経路	投与用量 (mg/kg)	投与容量 (mL/kg)	濃度 (mg/mL)	投与日	動物数 母動物
1	媒体	静脈内投与	0	2	0	GD ^a 20、34、48、62、 76、90、104、118、 132、146、160、174 (計 9~12 回) ^d	20 + 6 ^b
2	KRN23	静脈内投与	0.3	2	0.15		20
3	KRN23	静脈内投与	3	2	1.5		20
4	KRN23	静脈内投与	30	2	15		20 + 8 ^{b,c}

a: Gestation Day

b: GD 133 の帝王切開及び剖検

c: GD 133 前に母動物 4 例流産

d: 自然出産、早産及び死産が認められた母動物における投与回数

母動物:

いずれの投与群においても母動物の死亡は認められず、一般状態観察、体重、摂餌量、出産、授乳並びに母乳中の IP 及び Ca 濃度に、KRN23 に関連した影響は認められなかった。平均妊娠期間は媒体、0.3、3 及び 30 mg/kg 投与群において、それぞれ 161.7、158.3、155.0 及び 155.3 日間であり、3 及び 30 mg/kg 投与群における妊娠期間は媒体投与群と比較してわずかに短かった。3 mg/kg 以下の投与群での総着床後死亡率 (流産、胚・胎児死亡、死産を含む) は、媒体投与群と比較して低い又は同程度であったが、30 mg/kg 投与群では、GD 20~139 及び胎児発達期間 (GD 51~139) における、流産及び着床後死亡率 (それぞれ 28.6%及び 16.7%) は、媒体投与群 (それぞれ 19.2%及び 4.5%) と比較して高かった。器官形成期 (GD 20~50) 又は周

産期（GD 140～自然分娩）において、着床後死亡率に対する KRN23 の影響は認められなかった。3 mg/kg 投与群のみで媒体投与群と比較して早産率の高値が認められた。着床後死亡率、早産率、死産率及び平均妊娠期間を表 6.1-2 にまとめた。

表 6.1-2 着床後死亡率、早産率、死産率及び平均妊娠期間：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に関する試験

用量(mg/kg) 母動物数	0 20 + 6	0.3 20	3 20	30 20 + 8
出産前の胚・胎児喪失(%)				
総期間	7/26 (26.9%)	2/20 (10.0%)	7/20 (35.0%)	9/28 (32.1%)
GD 20～139	5/26 (19.2%)	2/20 (10.0%)	4/20 (20.0%)	8/28 (28.6%)
器官形成期(GD 20～50)	4/26 (15.4%)	1/20 (5.0%)	2/20 (10.0%)	4/28 (14.3%)
胎児発達期 (GD 51～139)	1/22 (4.5%)	1/19 (5.3%)	2/18 (11.1%)	4/24 (16.7%)
周産期(GD 140～自然分娩及び死産)	2/15 (13.3%)	0/18 (0.0%)	3/16 (18.8%)	1/16 (6.3%)
早産(%)	1/15 (6.7%)	2/18 (11.1%)	5/16 (31.3%)	2/16 (12.5%)
平均妊娠期間(日)	161.7	158.3	155.0	155.3

血液学的検査では、妊娠期間中、30 mg/kg 投与群において、Hct、Hb、MCV 及び MCH の低下が認められた。しかし、病理組織学的検査において、対応するいずれの臓器にも KRN23 に関連する変化は認められなかった。

血液生化学的検査では、妊娠期間中、3 mg/kg 以上の投与群の母動物に ALP の低下が認められた。0.3 mg/kg 以上の投与群で KRN23 の薬理作用に起因する血清 IP 及び 1,25(OH)₂D 濃度の上昇が認められた。血清 IP 濃度の最大値は用量依存的に高値を示し、投与後 14 日間維持された。1,25(OH)₂D 濃度の最大値は 0.3、3 及び 30 mg/kg 投与群で同程度であったが、0.3 及び 3 mg/kg 投与群では 2 週間後の投与前には回復したものの、30 mg/kg 投与群では完全な回復には至らなかった。反復投与により血清 IP 及び 1,25(OH)₂D 濃度の上昇は初回投与後に比べやや減弱した。投与期間終了後（授乳期間中）、0.3 mg/kg 投与群では授乳日（LD）5 日まで、3 及び 30 mg/kg 投与群では LD 21 まで媒体投与群と比較して血清 IP 濃度の高値が認められた。1,25(OH)₂D 濃度の高値は LD 5 には媒体投与群と同程度まで回復した。その他、30 mg/kg 投与群の母動物において媒体投与群と比較した血清 Ca 値のわずかな上昇が投与期間の初期に認められた。

尿検査では、妊娠期間中、0.3 mg/kg 以上の投与群において IP、Ca 総排泄量及び Ca/クレアチニン比の高値が認められ、30 mg/kg 投与群においてリン酸結晶の発現頻度及び程度の上昇が認められた。

骨関連の検査では、妊娠期間中、0.3 mg/kg 以上の投与群で血清オステオカルシンの高値、3 mg/kg 以上の投与群で bALP 活性の低値、30 mg/kg 投与群で CTx 濃度の高値が認められたことから骨代謝の亢進が示唆された。pQCT を用いた骨構造の解析結果では、GD 133 に剖検した 30 mg/kg 投与群の母動物において、皮質骨の増加による総骨含有量及び密度の高値が認められたが、骨強度試験又は骨の組織形態計測では、KRN23 による影響は認められなかった。

剖検又は器官重量において、母動物に KRN23 に関連する変化は認められなかった。病理組織学的検査では、GD 133 に剖検した 30 mg/kg 投与群の母動物において、腎臓、肺、大動脈、坐骨神経及び気管に異所性鉍質沈着又は関連する変化が認められた。この異所性鉍質沈着は、約 6 ヶ月間の授乳期間終了時に剖検した 30 mg/kg 投与群の母動物においても認められた。授乳期間の終了時における、腎臓、肺、坐骨神経のこれらの病理組織学的変化の発現頻度は

GD 133 と比較して低下したが、大動脈及び気管では GD133 と同程度であった。授乳期間終了時には、乳腺、下垂体、卵巣及び子宮においても異所性鉍質沈着が認められた。3 mg/kg 投与群では、大動脈、気管及び子宮においても、異所性鉍質沈着又は関連する変化が、授乳期間終了時に認められた。KRN23 に関連する主要な病理組織学的所見の発現頻度を表 6.1-3 にまとめた。

表 6.1-3 主要な病理組織学的所見の発現頻度：胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生に関する試験

用量 (mg/kg)		0	0.3	3	30
母動物数	GD 133	4	0	0	4
	ELP	4	4	4	4
大動脈					
鉍質沈着、中膜	ELP	0	0	0	1
心臓					
鉍質沈着、中膜、大動脈	GD 133	0	NA	NA	1
	ELP	0	0	1	1
腎臓					
細胞片、腎尿細管、髓質／皮質	GD 133	0	NA	NA	2
線維化、間質、限局性、皮質	GD 133	0	NA	NA	2
鉍質沈着、ヘンレ係蹄の細い上行脚／集合管	GD 133	1	NA	NA	3
	ELP	0	0	0	1
再生、集合尿細管	GD 133	0	NA	NA	4
肺					
好塩基性変化、軟骨膜細胞、気管支軟骨	GD 133	0	NA	NA	3
	ELP	0	0	0	1
鉍質沈着、肺胞／気管支	GD 133	0	NA	NA	4
	ELP	0	0	0	2
鉍質沈着、神経節細胞	GD 133	0	NA	NA	1
鉍質沈着、血管	ELP	0	0	0	1
乳腺					
鉍質沈着、腺房	ELP	0	0	0	1
卵巣					
鉍質沈着、卵胞	GD 133	2	NA	NA	1
	ELP	1	1	3	3
下垂体					
鉍質沈着、血管、囊	ELP	0	0	0	1
坐骨神経					
鉍質沈着、血管	GD 133	0	NA	NA	2
	ELP	0	0	0	1
気管					
好塩基性変化、軟骨膜細胞、気管支軟骨	GD 133	0	NA	NA	4
	ELP	0	0	3	4
子宮					
鉍質沈着、被蓋上皮／分泌	ELP	0	0	0	1
鉍質沈着、分泌	ELP	0	0	0	1
鉍質沈着、子宮腺／血管	ELP	1	0	4	3

ELP：授乳期間終了時、NA：非該当

胎児及び出生児：

30 mg/kg 投与群の GD 133 の帝王切開で摘出された胎児について、胎盤重量の高値が認められ、病理組織学的検査において胎盤の鉍質沈着及び肺の肺胞腔に鉍物が認められたが、胎児には異所性鉍質沈着は認められなかった。胎児の血液学的検査では、赤血球数、Hct、Hb、MCV、リンパ球数及びリンパ球比の低値並びに好中球数及び好中球比の高値が認められた。胎児の発育、心拍数、体重、外表、内臓及び骨格検査、身体測定、血液生化学的検査並びに器官重量において、KRN23 投与に関連した影響は認められなかった。

生存出生児数は、媒体、0.3、3 及び 30 mg/kg 投与群において、それぞれ 13、18、13 及び 15 例であり、PND 7 まで生存した出生児数は KRN23 投与群と媒体投与群と同程度だった。KRN23 に関連した、外表、内臓及び骨格異常はいずれの出生児にも認められなかった。出生児の血液学的検査では、30 mg/kg 投与群の PND 63 において Hb の低値が認められた。一般状態観察、体重、摂餌量、身体測定、機能的及び行動学的発達、学習及び記憶試験、尿検査、血液生化学的検査、免疫学試験（リンパ球サブセット解析）、眼科学的検査、心電図検査、骨髓検査、剖検、器官重量並びに病理組織学的検査では、KRN23 に関連した変化は認められなかった。

GD 133 の胎児及び PND 77 までの出生児において、30 mg/kg 投与群では媒体投与群と比較して血清 IP 濃度の高値が認められた。一方、KRN23 投与群の血清 1,25(OH)₂D 濃度は、GD 133 の胎児及び出生後の出生児において媒体投与群と同程度であった。30 mg/kg 投与群の胎児において、bALP 活性の低値が認められたが、オステオカルシン及び CTx 濃度に変化は認められなかった。出生児では、いずれの投与群においても、bALP 活性並びにオステオカルシン及び CTx 濃度の変動は認められなかった。pQCT について、30 mg/kg 投与群の GD 133 の胎児で皮質骨密度の高値が認められたが、出生児ではいずれの pQCT パラメータにおいても変化は認められなかった。

トキシコキネティクス解析により、母動物における KRN23 の AUC は、用量依存的に上昇したが、反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった（表 6.1-4）。母動物における授乳期間中の KRN23 の半減期（ $t_{1/2}$ ）は 14.6～16.1 日であり、血清中 KRN23 濃度は授乳期間中に徐々に低下し、0.3、3 及び 30 mg/kg 投与群において、それぞれ LD 119、182 及び 182 まで検出された。胎児の血清で 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。GD 133（9 回目投与の 24 時間後）の胎児における血清中 KRN23 濃度は、母動物の約 0.25 倍だった。出生児における PND 5 の血清中 KRN23 濃度は用量に依存して高値を示し、 $t_{1/2}$ は 15.2～21.3 日だった。血清中 KRN23 濃度は出生後徐々に低下し、出生児における KRN23 の血清中濃度は、母動物の約 0.7～3.8 倍だった（表 6.1-5）。

30 mg/kg 投与群の母動物 2 例では血清中に抗 KRN23 抗体が授乳期間中に検出されたが、これらの母動物において、抗 KRN23 抗体による血清 IP、1,25(OH)₂D 又は KRN23 濃度に対する明らかな影響は認められなかった。一方、いずれの胎児又は出生児においても血清抗 KRN23 抗体は検出されなかった。

表 6.1-4 母動物における KRN23（静脈内投与）のトキシコキネティクスパラメータ：カン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に関する試験

用量(mg/kg)		AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	t _{1/2} [日(時間)]
0.3	初回投与	2350	1480	9.9 (238)
	9回目投与	NA	2540	9.0 (215)
3	初回投与	19800	14100	7.9 (189)
	9回目投与	NA	21300	10.2 (244)
30	初回投与	230000	144000	9.8 (234)
	9回目投与	NA	185000	9.2 (220)

平均値(n= 12～26)、NA：非該当

表 6.1-5 胎児及び出生児における血清中 KRN23（静脈内投与）濃度比（対母動物）：カン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に関する試験

用量 (mg/kg)	血清濃度比				出生児における t _{1/2} [日(時間)]
	胎児	出生児			
	GD 133	PND 5/LD 5	PND 35/LD 35	PND 63/LD 63	
0.3	NA	0.7	1.2	1.0	15.2 (365)
3	NA	1.3	2.2	2.6	19.3 (463)
30	0.25	1.7	2.0	3.8	21.3 (511)

平均値(n= 4～18)、NA：非該当

以上のように KRN23 の反復投与により、母動物において血清 IP 及び 1,25(OH)₂D 濃度の用量依存的な上昇が認められ、30 mg/kg 投与群において、胎盤での中等度の鉍質沈着をはじめとする異所性鉍質沈着が認められた。胎児の血清で KRN23 が検出されたことから、KRN23 は胎盤を通じて胎児に移行するが、胎児に催奇形性を示唆する異常は認められなかった。また、胎児及び出生児に異所性鉍質沈着は認められず、出生児の生存能を含む出生前及び出生後の発達への影響も認められなかった。しかし、本試験条件下では、胎児発生期間中の 30 mg/kg 投与群における流産及び胚・胎児死亡の発生率上昇、3 mg/kg 投与群における早産の増加、3 及び 30 mg/kg 投与群における平均妊娠期間のわずかな短縮が認められた。したがって、異所性鉍質沈着の発現及び早産率の上昇に基づき、一般毒性及び生殖機能の観点から、母動物での NOAEL は 0.3 mg/kg と判断した。胎児発生期間中の流産及び胚・胎児死亡の発生率上昇に基づき、胎児並びに出生児における出生前及び出生後の発達に関する NOAEL は 3 mg/kg と判断した。

KRN23 の PK 及び血清 IP 濃度の上昇は妊娠動物と非妊娠動物で同程度であったことから、高リン血症及びそれに伴う異所性鉍質沈着のリスクは妊娠によって増加しないと考えられた。

6.2 サルにおける ePPND に関する追加解析

評価資料 4.2.3.5.3-1、参考資料 4.2.3.5.2-1、参考資料 4.2.3.5.2-2、参考資料 4.2.3.5.2-3、参考資料 4.2.3.5.2-4、参考資料 4.2.3.5.2-5、参考資料 4.2.3.5.2-6

サルにおける ePPND 試験 (██████-043) において、KRN23 に関連すると判断した早産、流産及び胚・胎児死亡の増加並びに妊娠期間の短縮は、用量依存性及び／又は統計学的有意差は認められず、この動物種でみられる正常な範囲内であると考えられたことから、共同開発先の

Ultragenyx 社は、XXXXXXXXXX 社と、サル生殖発生毒性の専門家である XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX 社) によるコンサルテーションを受けた。

6.2.1 XXXXXXXXXX 年及び XXXXXXXXXX 年の試験施設の既存対照データセットと比較した、XXXXXXXXXX-043 試験における早産、流産及び胎児死亡の発生率

XXXXXXXXXX-043 試験における、KRN23 の流産／胚・胎児喪失との関連性を更に検討するため、着床後胎児死亡（流産、胚・胎児死亡、死産）及び早産に関する追加の背景データ（旧データセット：4.2.3.5.2-3、4.2.3.5.2-4 新データセット：4.2.3.5.2-5、4.2.3.5.2-6）を、試験施設から入手した（表 6.2.1-1 及び表 6.2.1-2）。しかし、最新の背景データにおける妊娠時期の分け方（GD 20～50、GD 51～100 及び GD 101～自然分娩）は、旧背景データ及び XXXXXXXXXX-043 試験（GD 20～50、GD 51～139 及び GD 140～自然分娩）とは異なっており、各妊娠時期における着床後胎児死亡の発現率を算出する際の母動物の定義も新旧の背景データで異なっていた。よって、XXXXXXXXXX-043 試験における着床後胎児死亡の発生率を再解析し、そのデータを表 6.2.1-1（旧背景データを用いた解析、以降解析 1 とする）及び表 6.2.1-2（最新背景データを用いた解析、以降解析 2 とする）にまとめた。

表 6.2.1-1 ePPND 試験及び背景データにおける胎児死亡の発生率（解析 1）

群	流産／胚・胎児死亡 ^a				死産 ^b	総死亡数	早産 ^c
	GD 20～50	GD 51～139	GD 140～自然分娩	合計、GD 20～自然分娩			
媒体	4/20 (4/26 ^d) 20.0% (15.4% ^d)	1/20 (1/26 ^d) 5.0% (3.8% ^d)	2/20 10%	5/20 (5/26 ^d) 25.0% (19.2% ^d)	2/15 13.3%	7/20 (7/26 ^d) 35.0% (26.9% ^d)	1/15 6.7%
KRN23 0.3 mg/kg	1/20 5.0%	1/20 5.0%	0/20 0%	2/20 10.0%	0/18 0%	2/20 10.0%	2/18 11.1%
KRN23 3 mg/kg	2/20 10.0%	2/20 10.0%	3/20 15%	4/20 20.0%	3/16 18.8%	7/20 35.0%	5/16 31.3%
KRN23 30 mg/kg	3/20 (4/28 ^d) 15.0% (14.3% ^d)	1/20 (4/28 ^d) 5.0% (14.3% ^d)	1/20 5%	4/20 (8/28 ^d) 20.0% (28.6%^d)	1/16 6.3%	5/20 (9/28 ^d) 25.0% (32.1% ^d)	2/16 12.5%
背景データ (XXXXXXXXXX 年)	XXXXXX % 最小： XXXXXX % ^e 最大： XXXXXX % ^e	XXXXXX % 最小： XXXXXX % ^e 最大： XXXXXX % ^e	XXXXXX % 最小： XXXXXX % ^e 最大： XXXXXX % ^e	XXXXXX % 最小： XXXXXX % ^e 最大： XXXXXX % ^e	XXXXXX % 最小： XXXXXX % ^e 最大： XXXXXX % ^e	XXXXXX % 最小： XXXXXX % ^e 最大： XXXXXX % ^e	XXXXXX % 最小： XXXXXX % ^e 最大： XXXXXX % ^e

太字の発生率は旧背景データより高い。GD：妊娠期間

a：試験施設の XXXXXXXXXX 年の旧背景データセットでは、前の妊娠期間に流産／胚・胎児死亡が発生しても、分母とする母動物数は変えずに計測されている。同じ方法で XXXXXXXXXX-043 のデータを集計した。

b：GD 140 以後の死亡新生児の出産

c：GD 139～149 における生存又は死亡新生児の出産

d：サテライト群を含めた数値、サテライト群は GD 133 に帝王切開を受けた。

e：旧背景データ収集期間に実施された試験内の最小値又は最大値

表 6.2.1-2 ePPND 試験及び背景データにおける胎児死亡の発生率（解析 2）

群	流産／胚・胎児死亡 ^a				死産 ^b	総死亡数	早産 ^c
	GD 20～50	GD 51～100	GD 101～自然分娩	合計、GD 20～自然分娩			
媒体	4/20 (4/26 ^d) 20.0% (15.4% ^d)	0/16 (0/22 ^d) 0% (0% ^d)	1/16 (1/22 ^d) 6.3% (4.5% ^d)	5/20 (5/26 ^d) 25.0% (19.2% ^d)	2/15 13.3%	7/20 (7/26 ^d) 35.0% (26.9% ^d)	1/15 6.7%
KRN23 0.3 mg/kg	1/20 5.0%	1/19 5.3%	0/18 0%	2/20 10.0%	0/18 0%	2/20 10.0%	2/18 11.1%
KRN23 3 mg/kg	2/20 10.0%	1/18 5.6%	1/17 5.9%	4/20 20.0%	3/16 18.8%	7/20 35.0%	5/16 31.3%
KRN23 30 mg/kg	3/20 (4/28 ^d) 15.0% (14.3% ^d)	0/17 (2/24 ^d) 0% (8.3% ^d)	1/17 (2/22 ^d) 5.9% (9.1% ^d)	4/20 (8/28 ^d) 20.0% (28.6%^d)	1/16 6.3%	5/20 (9/28 ^d) 25.0% (32.1% ^d)	2/16 12.5%
背景データ (年)	 % 最小： % ^e 最大： % ^e	 % 最小： % ^e 最大： % ^e	 % 最小： % ^e 最大： % ^e	 % 最小： % ^e 最大： % ^e	 % 最小： % ^e 最大： % ^e	 % 最小： % ^e 最大： % ^e	 % 最小： % ^e 最大： % ^e

新背景データ（ 年）には、 -043 試験からのデータが含まれている。

GD：妊娠期間、

a：GD 139 以前の胚又は胎児の喪失、試験施設の 年の新背景データセットでは、前の妊娠期間に流産／胚・胎児死亡が発生した場合、残りの母動物数を分母として計測されているため、同じ方法で -043 のデータを再集計した。

b：GD 140 以後の死亡新生児の出産

c：GD 139～149 における生存又は死亡新生児の出産

d：サテライト群を含めた数値、サテライト群は GD 133 に帝王切開を受けた。

e：新背景データ収集期間に実施された試験内の最小値又は最大値

KRN23 投与群の各妊娠時期（GD 20～50、GD 51～139／GD 51～100、GD 140／GD 101～出産）における流産／胚・胎児死亡率、死産率及び総死亡率は、 -043 試験の媒体投与群よりも低い又は背景データの範囲内であることが、両方の解析（表 6.2.1-1 及び表 6.2.1-2）で示された。しかし、30 mg/kg 投与群の主群とサテライト群（帝王切開群）を合わせた母動物において、GD 20 から出産又は GD 133 の帝王切開までの、合計の流産／胚・胎児死亡率は、解析 1 及び 2 の背景データにおける最大値と比較して高かった。30 mg/kg 投与群のサテライト群のデータを含めない場合、合計の流産／胚・胎児死亡率は背景データの範囲内だった。

 -043 試験の媒体群における、GD 20～出産又は GD 133 の帝王切開までの、合計の流産／胚・胎児死亡率は、新旧背景データの最大値と比較して同程度又は高値であった。更に、GD 20～出産までの期間における合計の流産／胚・胎児死亡率は、最大 30.2%であることが報告されている（Jarvis et al, 2010）ことから、30 mg/kg 投与群で認められた本期間における合計の流産／胚・胎児死亡率の高値を KRN23 の影響と断定することはできないと考えられた。

早産に関しても、3 mg/kg 投与群での早産率は解析 1 及び 2（表 6.2.1-1 及び表 6.2.1-2）の両方において背景データの最大値と比較して高値だったが、用量依存性が認められないことから、KRN23 の影響と断定することはできないと考えられた。 は、本試験における早産のうち 70%（出生児 7 例中 5 例）の出生児は GD 142～149 に生まれ、正常に成長したことから、本試験での早産は毒性学的意義があるとは断定できない、と報告している（4.2.3.5.2-2）。加えて、KRN23 投与動物における早産／未熟児出産後の出生児生存率は、試験施設の参

照値の範囲内であった。また、妊娠期間への影響について、媒体投与群及び試験施設における背景データと比較して 0.3 mg/kg 以上の投与群での平均妊娠期間はわずかに短かったが、統計学的には有意でなく、他の試験施設で報告された背景データの範囲内だった (4.2.3.5.2-2)。

以上のように、 -043 試験において KRN23 投与によって影響が認められたと判断した早産、流産及び胚・胎児死亡の増加並びに妊娠期間の短縮については、この動物種でみられる正常な範囲内である可能性が考えられ、早産による出生児も正常に成長したことから、本試験における早産の毒性学的意義は低い可能性が考えられた。

6.2.2 -043 試験における胎盤変化、最大血清 IP 及び生殖結果の比較

KRN23 に関連した生殖機能への影響として、血中 IP 濃度の正常な動物が KRN23 投与によって高リン血症となった結果、胎盤への鉍質沈着が生じて起こることが予想される。そこで、鉍質沈着の程度及び妊娠期間での発症時期が生殖機能に有害な影響を及ぼす可能性について検討した。

胎盤重量及び胎盤の鉍質沈着の増加をはじめとする胎盤の変化が、30 mg/kg 投与群の母動物において認められた (表 6.2.2-1)。血清 IP 濃度の上昇と一致して他の臓器にも鉍質沈着が認められ、これらの変化は KRN23 の反復投与毒性試験における所見と同様であった (表 6.2.2-1)。この試験施設において、胎盤重量に関する背景データは収集されていなかったが、妊娠 20 週目のカニクイザルにおける胎盤重量は 58.9～72.2 g であることが報告されており (Fujiwara et al, 1978)、30 mg/kg 投与群の胎盤重量は背景値の範囲外だと考えられた。病理組織学的検査において鉍質沈着以外に胎盤重量に影響を及ぼす変化が認められなかったことから、30 mg/kg 投与群で認められた胎盤重量の高値は、胎盤における鉍質沈着によるものと推定された。媒体投与群 (動物 6 例中 6 例) 及び 30 mg/kg 投与群 (動物 8 例中 4 例) において GD 133 に帝王切開によって取り出した胎児並びに流産又は胚・胎児死亡が確認され胎盤の採取が可能であった一部の胎児 (母動物番号: 10104、10305、10308、10502) に関して、胎盤の病理組織学的検査を行った。GD 133 に帝王切開によって取り出した胎児について、媒体投与群では胎盤に軽微～軽度の鉍質沈着が、30 mg/kg 投与群では胎盤に中等度の鉍質沈着が認められた。しかし、GD 133 に帝王切開したいずれの群でも胎児の発生・発育への影響及び催奇形性は認められなかった。また、流産又は胚・胎児死亡が認められた母動物の胎児では、胎盤の鉍質沈着が認められない個体から著しい鉍質沈着が認められた個体まで様々で、胎盤の鉍質沈着と流産及び胚・胎児死亡発生率に一貫した関係は認められなかった。

一般的に、胎盤の鉍質沈着は妊娠の経過に伴って増加し、それが過剰でない限り必ずしも早産及び流産を引き起こすものではないことが知られており (Tindall and Scott, 1965)、胎盤には鉍質沈着に対してある程度の忍容性がある可能性が考えられる。一方で、妊娠早期の胎盤における鉍質沈着又は石灰化については、妊娠・出産の経過に有害な作用を及ぼすリスクがあると報告されている (Chen et al, 2011)。

以上のことから、本試験で胎盤の鉍質沈着が必ずしも早産、流産及び胚・胎児死亡を引き起こさなかったのは胎盤の鉍質沈着に対する忍容性のためと考えられるが、一方で、KRN23 の過剰な薬理作用によって妊娠期間早期の胎盤の鉍質沈着及び忍容性を超える重度の鉍質沈着が妊娠の維持に影響を及ぼした可能性が考えられた。

表 6.2.2-1 母動物における胎盤の変化及び血清 IP¹

群	動物番号 (生殖結果)	胎盤重量 (g)	胎盤の 鉍質沈着	その他の臓器 の鉍質沈着	母動物の最大 IP (mg/dL)
媒体	10401	55.6	±	－	4.64
	10402	67.5	±	卵巣±	4.06
	10403	48.6	+	卵巣±	5.12
	10404	64.2	±	－	5.14
	10405	65.6	±	NA	3.74
	10406	66.2	±	NA	4.78
KRN23 0.3 mg/kg	10104 ^a (胎児死亡、GD 60)	NA	-	NA	5.76
KRN23 30 mg/kg	10305 ^a (流産、GD 121)	NA	3+	NA	9.68
	10308 ^a (胚死亡、GD 39)	NA	+	NA	10.66
	10502 ^a (流産、GD 84)	NA	+	NA	8.90
	10504	89.9	2+	肺± 坐骨神経±	10.12
	10505	112.4	2+	腎臓± 肺±	9.54
	10507	100.6	2+	腎臓± 肺±	10.78
	10508	99.2	2+	坐骨神経± 腎臓± 肺± 心臓± 卵巣±	8.74

1: GD 133 に帝王切開を行った母動物又は胎児喪失及び胎盤評価が可能な母動物

a: 着床後胎児死亡が認められた内、胎盤評価が可能だった母動物

－: 異常なし、±: 軽微、+: 軽度、2+: 中等度、3+: 顕著

NA: 非該当

6.2.3 043 試験の追加解析に関する結論

サルを用いた生殖発生毒性試験は、高頻度の胎児の死亡が認められることが知られており、生殖発生におけるわずかな変化を検出し、リスクを評価するには不向きと考えられている (Jarvis et al, 2010、ICH, 2011)。用量依存性及び／又は統計学的有意差は認めなかったが、KRN23 のサルを用いた生殖発生毒性試験で早産、流産及び胚・胎児死亡の増加並びに妊娠期間の短縮が認められた。本変化については、専門家のコンサルテーション (4.2.3.5.2-1、4.2.3.5.2-2) 及び 6.2 項に示す追加の解析を行った結果、KRN23 の影響である可能性は低いと考えられた。しかし、本試験の高用量群では過剰な薬理作用に起因すると考えられる胎盤の鉍質沈着 (胎盤重量の増加を伴う) が認められていることを考慮すると、胎盤の鉍質沈着の強弱と流産及び胚・胎児死亡に明らかな関連性は認められなかったものの、胎盤での鉍質沈着の亢進が、上記の早産、流産及び胚・胎児死亡の増加並びに妊娠期間の短縮として顕在化した可能性は否定できないと考えられた。

したがって、妊娠中の患者への KRN23 の使用は慎重に判断すべきであり、高リン血症を回避するために適切な経過観察を行う必要がある。

7 局所刺激性試験 評価資料 4.2.3.2-4、評価資料 4.2.3.2-5

局所刺激性は、毒性試験（ -044 及び -020）において評価した。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も病理組織学的異常も認められなかった。

8 その他の毒性試験

8.1 ヒト、ウサギ及びカニクイザルの正常組織を用いた組織交差反応性試験（GLP、試験番号 00019）評価資料 4.2.3.7.7-1

KRN23 のヒト、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を、免疫組織化学染色によって評価し、KRN23 の組織結合特異性を調べた。FITC 標識した KRN23（FITC-KRN23）及び同じく FITC 標識したアイソタイプが一致している陰性対照抗体（アイソタイプコントロール）を、0.5 µg/mL（至適濃度）又は 2.5 µg/mL（過剰量）の濃度で、各組織 3 検体に反応させた。次に、二次抗体として西洋ワサビペルオキシダーゼ結合ウサギ抗 FITC 抗体を反応させ、ジアミノベンジジン色素基質を用いて可視化した。ヒト FGF23 ノックインマウスの脾臓を陽性対照組織として使用し、WT マウスの脾臓を陰性対照組織として用いた。

ヒト FGF23 ノックインマウスの脾臓（陽性対照）では、0.5 及び 2.5 µg/mL において、FITC-KRN23 によって特異的陽性反応が認められ、染色強度は中等度（3+）、染色頻度は 25%未満だった。一方、WT マウスの脾臓（陰性対照）では、いずれの濃度でも FITC-KRN23 による特異的陽性反応は認められなかった。各サンプルの連続切片において、アイソタイプコントロールの特異的陽性反応は認められなかったことから、FITC-KRN23 を用いた免疫組織化学染色の特異性が確認された。ヒト、ウサギ及びカニクイザルの正常組織では、FITC-KRN23 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。

以上の結果から、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。

8.2 Wild-Type 及び Hyp マウスにおける抗 FGF23 抗体の影響（非 GLP、試験番号 -084）参考資料 4.2.3.7.7-2

雄 WT（C57BL/6J、8～9 週齢、12 例／群）及び雄 Hyp マウス（B6.Cg-*Phex*^{Hyp}/J、7～10 週齢、12 例／群、XLH の病態モデル）にマウス抗 FGF23 抗体（KRN23 のマウス相同体）を 0 [媒体：リン酸緩衝食塩液；8 g/L 塩化ナトリウム、200 mg/L 塩化カリウム、1.15 g/L リン酸水素二ナトリウム、200 mg/L リン酸二水素カリウム（pH 約 7.4）]、3、10 及び 30 mg/kg の用量で 1 週間に 2 回、2 週間（計 4 回）皮下投与し（初回投与日を Day 1）、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、血液生化学的検査、軟 X 線イメージング及び X 線 CT による大腿骨検査、病理組織学的検査並びに血漿中 FGF23 濃度測定を行い、血漿中 IP 濃度及び異所性鉱質沈着を評価した（表 8.2-1）。投与開始 2 週間後（Day 14）に剖検した。更にサテライト群として、雄 WT マウス及び雄 Hyp マウスを各群 18 又は 24 例追加し、マウス抗 FGF23 抗体を単回皮下投与して、Day 1、2、4 及び 7 に各群 6 例ずつ安楽死させ薬理作用を評価した（Day 1 は媒体投与群のみ）。

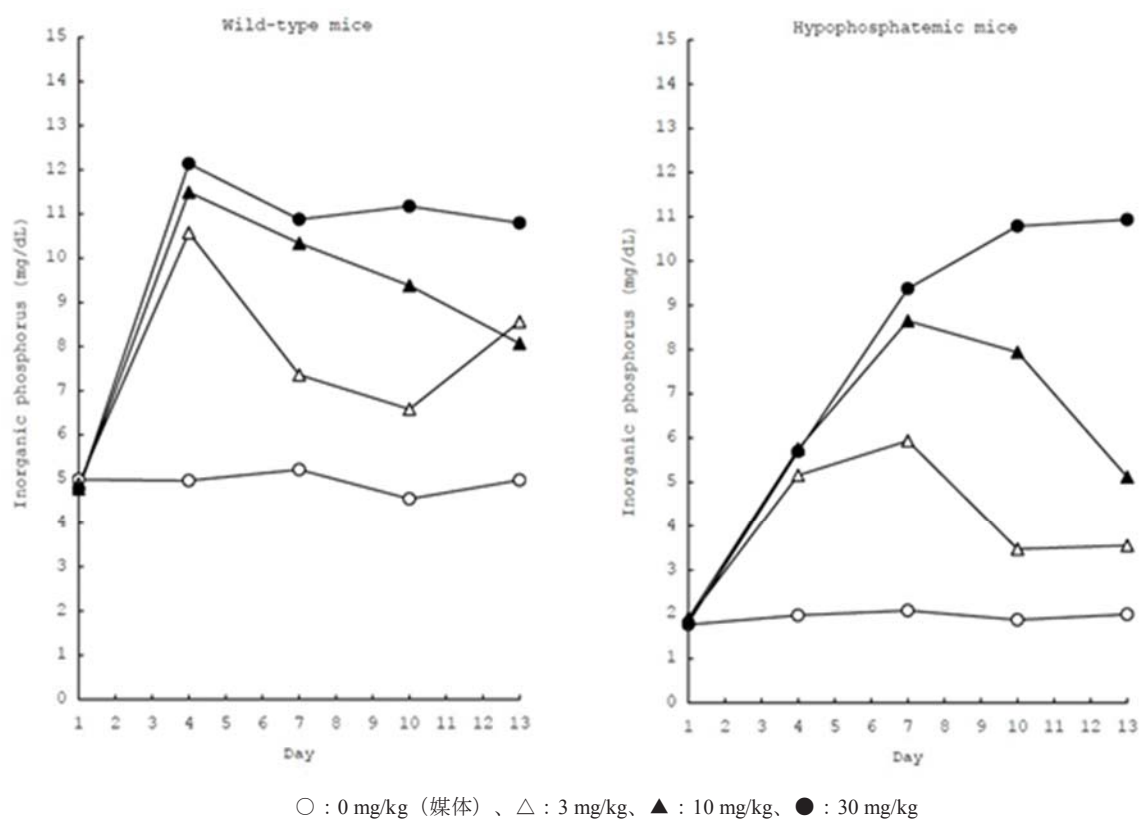
表 8.2-1 試験群：WT 及び Hyp マウスにおける 2 週間毒性試験

主群							
群	被験物質	マウス 系統	投与用量 (mg/kg)	投与容量 (mL/kg)	濃度 (mg/mL)	動物数	
						第 1 コホート*	第 2 コホート*
1	媒体	WT	0	10	0	6	6
2	抗 FGF23 抗体	WT	3	10	0.3	6	6
3	抗 FGF23 抗体	WT	10	10	1	6	6
4	抗 FGF23 抗体	WT	30	10	3	6	6
5	媒体	HYP	0	10	0	6	6
6	抗 FGF23 抗体	HYP	3	10	0.3	6	6
7	抗 FGF23 抗体	HYP	10	10	1	6	6
8	抗 FGF23 抗体	HYP	30	10	3	6	6
サテライト群							
群	被験物質	マウス 系統	投与用量 (mg/kg)	投与容量 (mL/kg)	濃度 (mg/mL)	動物数	
						第 1 コホート*	第 2 コホート*
1	媒体	WT	0	10	0	8	16
2	抗 FGF23 抗体	WT	3	10	0.3	6	12
3	抗 FGF23 抗体	WT	10	10	1	6	12
4	抗 FGF23 抗体	WT	30	10	3	6	12
5	媒体	HYP	0	10	0	8	16
6	抗 FGF23 抗体	HYP	3	10	0.3	6	12
7	抗 FGF23 抗体	HYP	10	10	1	6	12
8	抗 FGF23 抗体	HYP	30	10	3	6	12

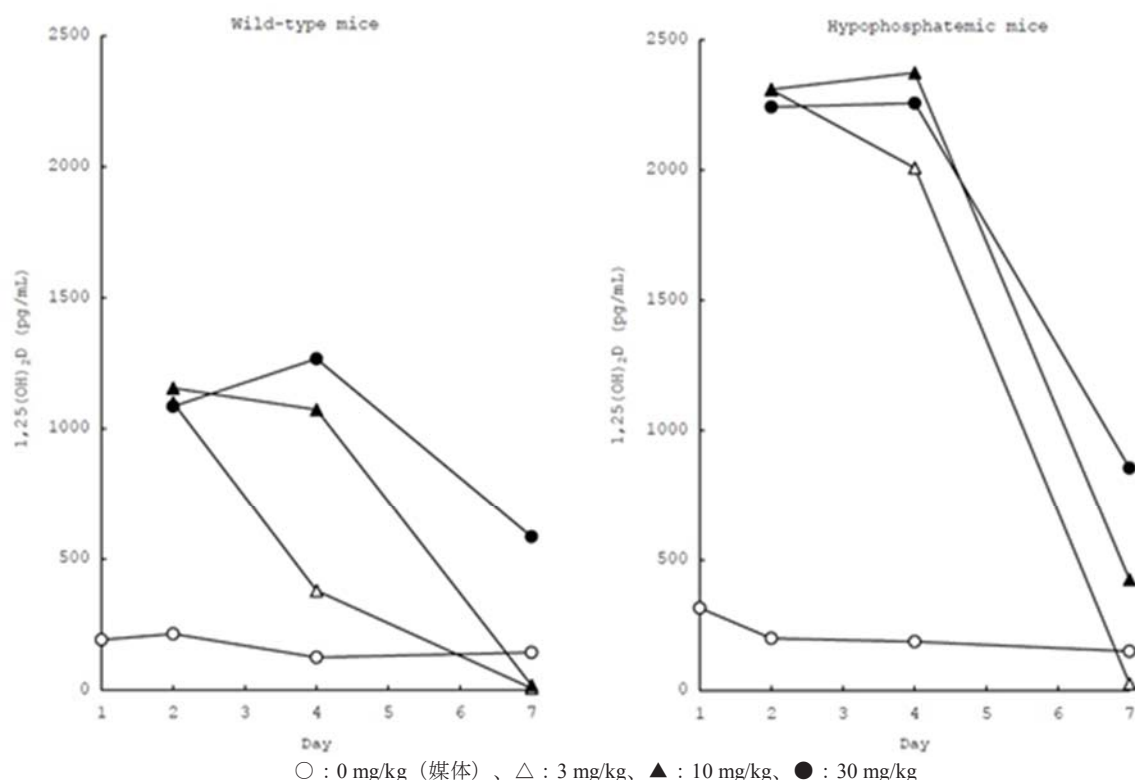
*:必要な動物数を確保するため 2 回に分けて試験を行った。

投与前の血漿 IP 濃度（ベースライン）は WT マウスと比較して Hyp マウスで低値を示した。WT 及び Hyp マウスのすべての投与群において、マウス抗 FGF23 抗体投与により血漿 IP 濃度が上昇した（図 8.2-1）。Hyp マウスの 3 mg/kg 投与群における最大血漿 IP 濃度は、WT マウスの 3 mg/kg 投与群と比較して低く、WT マウスの媒体投与群のベースラインと同程度だった。Hyp マウスの 10 mg/kg 投与群における Day 7 及び 10 での血漿 IP 濃度も、WT マウスの 10 mg/kg 投与群と比較して低く、WT マウスの 3 mg/kg 投与群の最大血漿 IP 濃度と同程度だった。Hyp マウスの 30 mg/kg 投与群の血漿 IP 濃度は、Day 7 以降、WT マウスの 10 及び 30 mg/kg 投与群と同程度だった。

図 8.2-1 WT 及び Hyp マウスにおける血漿 IP 濃度



WT 及び Hyp マウスにおける媒体投与群の血漿 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度は同程度だった。マウス抗 FGF23 抗体投与により、WT マウス、Hyp マウスともに $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度の上昇が認められた (図 8.2-2)。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度の最高値は WT マウスに比べ、Hyp マウスで高かったが、両マウスとも明らかな用量相関は認められなかった。

図 8.2-2 WT 及び Hyp マウスにおける血漿 1,25(OH)₂D 濃度

投与開始前の血漿 Ca 濃度（ベースライン）は、WT マウスと比較して Hyp マウスでわずかに低かった。マウス抗 FGF23 抗体を単回又は反復投与したとき、同じ用量での Ca 濃度上昇の程度を WT 及び Hyp マウスで比較すると、WT マウスよりも Hyp マウスで低かった。

異所性鈣質沈着が、WT マウスでは腎臓、肺、心臓、大動脈弓及び胸大動脈に、Hyp マウスでは腎臓及び肺に認められた。Hyp マウスの 10 mg/kg 以上の投与群並びに WT マウスの 3 mg/kg 以上の投与群において、用量増加に伴い異所性鈣質沈着の発現頻度及び程度が高くなった（表 8.2-2）。Hyp マウスにおける 10 mg/kg 投与群での異所性鈣質沈着の発現頻度及び程度は WT マウスの 3 mg/kg 投与群と同程度だった。これは、同じ投与用量において血漿 IP 濃度の上昇の程度が、WT マウスと比較して Hyp マウスでは低かったことに起因すると考えられた。また、Hyp マウスの 30 mg/kg 投与群における Day 7 からの血漿 IP 濃度は、WT マウスの 10 及び 30 mg/kg 投与群と同程度であったが、Hyp マウスの 30 mg/kg 投与群における異所性鈣質沈着の発現頻度及び程度は、WT マウスの 10 及び 30 mg/kg 投与群と比較して明らかに低かった。Hyp マウスの 30 mg/kg 投与群では、WT マウスの 10 及び 30 mg/kg 投与群と比較して、血漿 IP 濃度が過剰に上昇している期間が短かったため、異所性鈣質沈着の発現頻度及び程度の違いは、血漿 IP 濃度の過剰な上昇の期間を反映していると考えられた。よって、低リン血症性の疾患状態においては、高リン血症のリスクとそれに伴う異所性鈣質沈着のリスクが低いことが示唆された。

表 8.2-2 異所性鈣質沈着の発現頻度：WT 及び Hyp マウスにおける抗 FGF23 抗体の影響

マウス系統			WT				Hyp			
用量(mg/kg)			0	3	10	30	0	3	10	30
動物数			12	12	12	12	12	12	12	12
臓器	グレード									
大動脈（胸部）	±		0	0	0	3	0	0	0	0
大動脈弓	±		0	0	2	2	0	0	0	0
	+		0	0	4	7	0	0	0	0
	2+		0	0	0	3	0	0	0	0
腎臓 ^a	ボーマン嚢／糸球体	±	0	0	2	4	0	0	0	0
		+	0	0	0	8	0	0	0	0
	尿細管、腎乳頭	±	3	7	7	11	1	2	4	3
		+	0	0	2	1	0	0	0	2
	尿細管／血管、皮質／髄質	±	2	4	10	0	0	0	3	7
		+	0	0	2	1	0	0	0	0
		2+	0	0	0	5	0	0	0	0
		3+	0	0	0	6	0	0	0	0
	心臓	±	0	0	3	0	0	0	0	0
		+	0	0	4	5	0	0	0	0
		2+	0	0	2	7	0	0	0	0
肺 ^b	筋細胞、心室	±	0	0	0	1	0	0	0	0
		+	0	0	0	1	0	0	0	0
		2+	0	0	3	0	0	0	0	0
		3+	0	0	2	12	0	0	0	0
	肺胞／気管支	±	1	2	1	0	1	3	3	7
		+	0	0	6	0	0	0	0	0
		2+	0	0	3	0	0	0	0	0
		3+	0	0	2	12	0	0	0	0

グレード±：非常に軽度、+：軽度、2+：中等度、3+：顕著

a：各動物におけるグレードでは、左右腎臓で認められたグレードのうち高い方のグレードを示した

b：各動物におけるグレードでは、肺の左葉、右前葉、中葉、後葉で認められたグレードのうち最も高いグレードを示した

血漿中の骨代謝マーカーの測定では、Hyp マウスの媒体投与群におけるオステオカルシン及び CTx 濃度は、WT マウスと比較して高かった。WT マウス及び Hyp マウスの 3 mg/kg 以上の投与群において、オステオカルシン濃度の上昇が認められた。WT マウスでは用量増加に伴いオステオカルシン濃度が上昇したが、Hyp マウスでの上昇はいずれの用量でも差がなかった。WT マウスの 3 mg/kg 投与群及び Hyp マウスの 10 及び 30 mg/kg 投与群において CTx 濃度がわずかに低下した。Hyp マウスでは、3 mg/kg 以上の投与群において大腿骨長、総骨密度及び総骨量が増加した。WT マウスの 3 mg/kg 投与群において、大腿骨の総骨密度及び総骨量がわずかに上昇し、いずれの投与群においても大腿骨長に変化は認められなかった。

Hyp マウスでは、すべての投与群において 2 週間の投与期間の終盤に体重増加が認められた。一方で、WT マウスの 10 及び 30 mg/kg 投与群においては体重及び摂餌量の減少が認められた。

WT 又は Hyp マウスにおいて、一般状態観察、BUN、クレアチニン濃度及び剖検時の肉眼所見において、マウス抗 FGF23 抗体投与に関連したと考えられる変化は認められなかった。

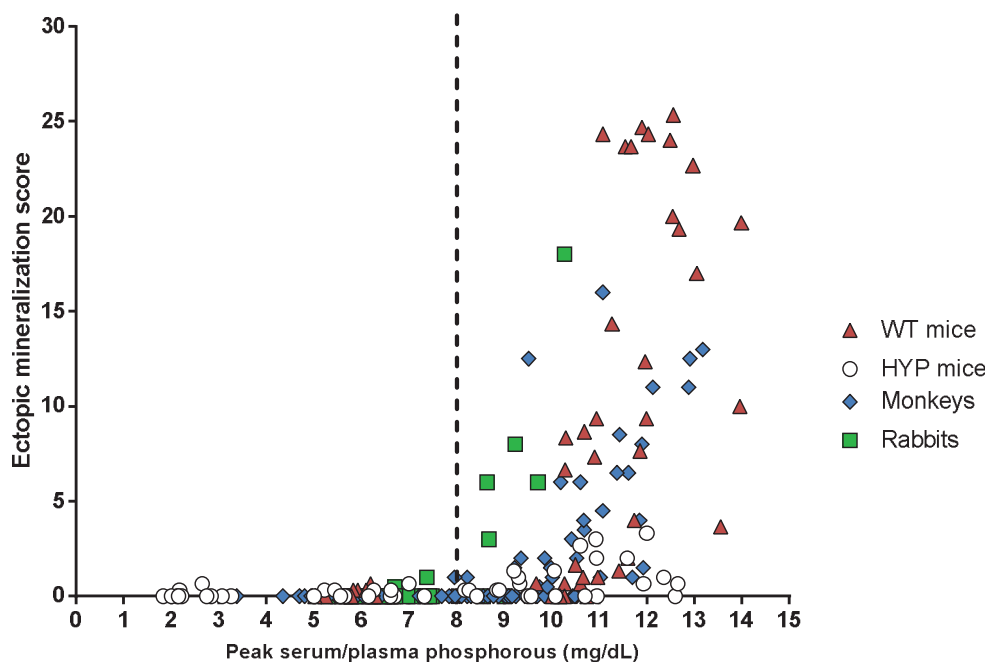
以上のように、同じ投与用量では、Hyp マウスの腎臓、肺、心臓、大動脈弓及び胸大動脈で認められた異所性鈣質沈着の発現頻度及び程度は WT マウスと比較して低かった。WT マウスでは血漿 IP 濃度が正常値を大きく超えて上昇しなければ、マウス抗 FGF23 抗体による異所性鈣質沈着は起こらないこと、異所性鈣質沈着の発現頻度及び程度は、マウス抗 FGF23 抗体の薬理作用に起因する血漿 IP の濃度上昇及び上昇期間と関連することが明らかとなった。Hyp

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。

9 異所性鉱質沈着の総合リスク評価 参考資料 4.2.3.7.7-3

正常な動物を用いた試験は KRN23 の薬理及び毒性プロファイルを明らかにするために有用であるが、FGF23 関連低リン血症性くる病及び骨軟化症の患者のような過剰量の FGF23 が存在しないため、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する場合には、感受性の違いを考慮する必要がある。正常なマウス、ウサギ及びサルを用いた非臨床データにより、異所性鉱質沈着は血中 IP 濃度が生理学的範囲を超える濃度（約 8 mg/dL 超）に到達することで引き起こされることが示唆された（図 9-1）。異所性鉱質沈着リスクには生体中 Ca 濃度の上昇も寄与する可能性があるが、特に正常動物では、血清及び尿中 Ca 濃度よりも血中 IP 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。8.2 項及び図 9-2 に示したように、WT マウスと比較して過剰な FGF23 を有する Hyp マウスでの異所性鉱質沈着のリスクは低かった。更に、同じ血清 IP 濃度では、成熟サルと比較して幼若サルでの異所性鉱質沈着の重症度は低くなる傾向がみられ（図 9-3）、成長期においては異所性鉱質沈着リスクが低下している可能性が考えられた。

図 9-1 異所性鉱質沈着に関する各動物種の血中 IP 閾値



各動物種における試験の雌雄データを統合した：■-076（ウサギ 14 週）、■-044（成熟サル 40 週）、■-020（幼若サル 40 週）、■-084（WT 及び Hyp マウス 2 週）。回復動物及び途中死亡動物のデータは含めなかった。縦軸は各動物の病理組織学的検査結果に基づいて算出した mineralization score、横軸は血中 IP の最高値とした。すべての動物種における異所性鉱質沈着の血中 IP 閾値を破線で表した。

図 9-2 抗 FGF23 抗体（KRN23 のマウス相同体）投与後の Hyp 及び WT マウスにおける異所性鉱質沈着と血漿 IP 濃度との関連性

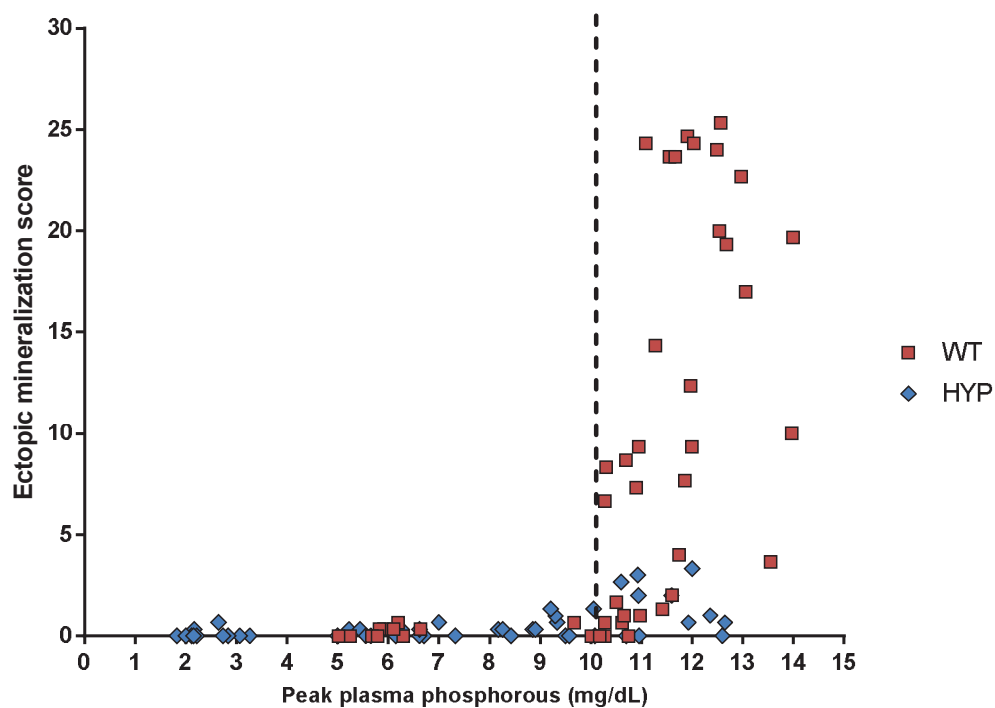
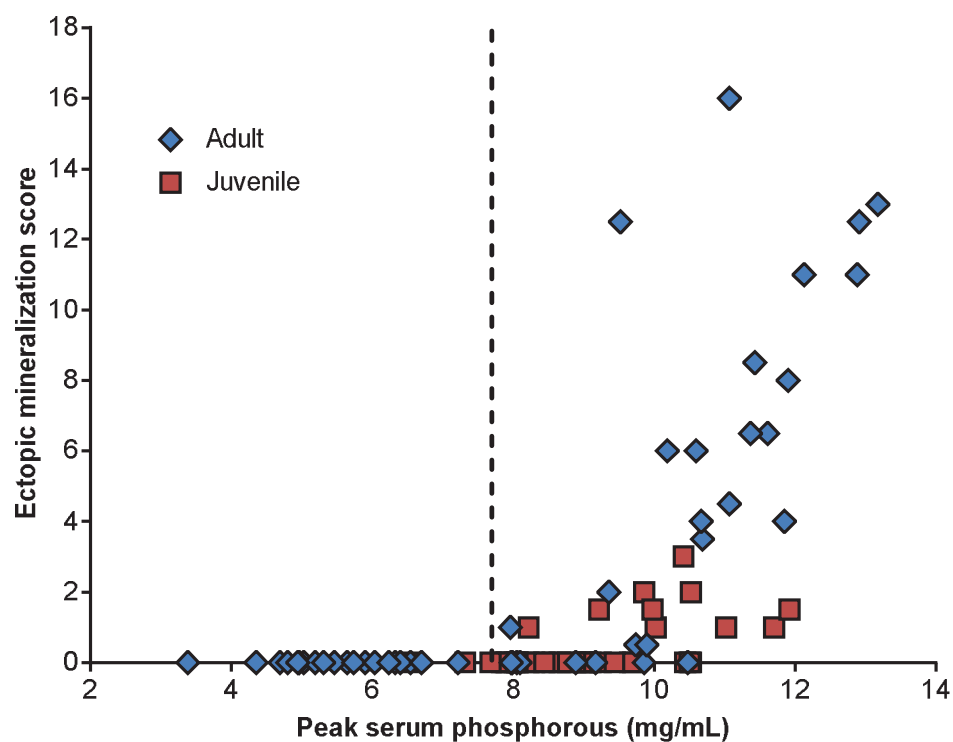


図 9-3 KRN23 の 40 週間反復投与後の、幼若及び成熟サルにおける血清 IP と異所性鉱質沈着との相関



KRN23 の非臨床及び臨床試験に基づき異所性鉍質沈着リスクを総合的に解析した結果 (4.2.3.7.7-3)、KRN23 の臨床使用時に到達する最大血清 IP は、異所性鉍質沈着のリスクが高いと考えられる濃度に満たないことが示唆され、本申請の臨床試験データでは、KRN23 を投与した小児又は成人 XLH 患者において、臨床的に意義のある高リン血症に加え、血清又は尿中 Ca 濃度の変化も認められなかった。血清 IP 濃度は KRN23 による異所性鉍質沈着が発現する可能性を示す直接的な生化学的マーカーであると考えられているため、臨床で血清 IP 濃度が年齢に応じた正常範囲でコントロールされていれば、異所性鉍質沈着のリスクは低減できると予想される。

10 考察及び結論

KRN23 の毒性評価として、ICH ガイドライン及び各種ガイダンスに基づき、医薬品の製造販売承認に必要な試験を実施し、KRN23 の安全性を評価した。KRN23 はヒト、カニクイザル及びウサギの FGF23 に結合し、これらの動物種で薬理作用を示すことから、毒性試験の動物種としてカニクイザル及びウサギを選択した。

KRN23 投与後の主要な毒性所見は、生理学的範囲を超える血清 IP 及び 1,25(OH)₂D 濃度の上昇に代表される、KRN23 の過剰な薬理作用に起因した変化と考えられた。すべての *in vivo* 毒性試験において共通して認められた最も顕著な変化は、組織及び臓器における異所性鉍質沈着であり、IP 及び 1,25(OH)₂D 濃度の上昇と相関した。ウサギを用いた試験では、最高用量 (3 mg/kg) を投与した動物で、血清 IP 濃度の過剰な上昇によると考えられる腎臓の異所性鉍質沈着 (腎石灰沈着) を伴った腎不全のために死亡例が認められた。また、成熟カニクイザルを用いた 40 週間反復投与毒性試験では、最高用量の 30 mg/kg において、1 例で四肢の進行性の異所性鉍質沈着に起因する腫脹の重篤化により、歩行異常及び側臥位が認められたため安楽死させた。更に、カニクイザルを用いた試験では KRN23 の 30 mg/kg 投与群において、血清 CTx 及びオステオカルシン濃度の上昇に伴って、骨膜での骨過形成が認められた。KRN23 の薬理作用に関連する毒性の他には、重篤な毒性は認められなかった。それぞれの試験で、血清 1,25(OH)₂D 又は IP 濃度の上昇は最低用量から認められるものの、異所性鉍質沈着には至らなかった用量を NOAEL とした。異所性鉍質沈着リスクには生体中 Ca 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 Ca 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 Ca 濃度よりも血中 IP 濃度が KRN23 投与による異所性鉍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鉍質沈着が散見された。KRN23 投与により認められた血清 1,25(OH)₂D、IP、CTx 及びオステオカルシン濃度の上昇は休薬により回復し、腎臓、心臓、骨及び眼球等の一部を除きほとんどの病理組織学的所見は、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。幼若動物で特異的な毒性は認められず、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 IP 濃度が認められたが、異所性鉍質沈着の程度は低かった。

正常動物は過剰量の FGF23 が存在しないため KRN23 の薬理作用が過剰に発現することが考えられる。また、ウサギは他のほ乳類と比較して血清 Ca 濃度が比較的高く、特有の Ca 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 IP 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。低リン血症性疾患状

態における、血中 IP 濃度上昇による異所性鉍質沈着のリスクを評価するため、XLH 疾患モデルである Hyp マウスを用いた反復投与試験を実施した。Hyp マウスでは、正常動物と比較して FGF23 濃度が高い。この試験では、マウス抗 FGF23 抗体を投与した WT マウス及び Hyp マウスのいずれにおいても、血漿 IP 濃度の上昇による異所性鉍質沈着が認められた。しかし、Hyp マウスでは、同じ用量を投与した WT マウスと比較して血漿 IP 濃度が低く、また異所性鉍質沈着発現が低下した。マウス抗 FGF23 抗体の投与により、Hyp マウスにおいて IP 及び Ca 濃度における恒常性の正常な調節が回復し、Hyp マウス特異的な毒性は認められなかった。

正常なウサギ及びサルを用いた KRN23 の非臨床試験結果並びにマウス抗 FGF23 抗体をマウスに投与した試験結果より、異所性鉍質沈着のリスクは主に IP 濃度が生理学的範囲を超える濃度（約 8 mg/dL 超）に到達することで引き起こされることが示唆された（4.2.3.7.7-3）。

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／精細管に鉍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。カニクイザルにおける ePPND 試験において、異所性鉍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 と判断した。胎児発生期間中の流産及び胚・胎児死亡の発生率の上昇に基づき、胎児並びに出生児における出生前及び出生後の発生に関する NOAEL は 3 mg/kg と判断した。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。胎児の血清において KRN23 が検出されたことから、KRN23 が胎盤を通じて胎児に移行することが示されたが、胎児において異所性鉍質沈着又は催奇形性は認められなかった。よって、カニクイザルにおいて KRN23 には催奇形性はないと判断した。また、出生児に異所性鉍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。

KRN23 に関連すると判断した上述の早産、流産及び胚・胎児死亡の増加並びに妊娠期間の短縮は、用量依存性及び／又は統計学的有意差は認められず、この動物種でみられる正常な範囲内である可能性が考えられたことから、共同開発先の Ultragenyx 社は、[REDACTED] 社と、サルの生殖発生毒性の専門家である [REDACTED]（[REDACTED] 社）によるコンサルテーションを受けた（4.2.3.5.2-1、4.2.3.5.2-2）。コンサルテーションの結果、これらの生殖発生における異常が KRN23 の影響である可能性は低いと考えられたが、KRN23 の過剰な薬理作用による胎盤の鉍質沈着が上記の生殖毒性として顕在化した可能性は完全に否定することはできないと考えられた（6.2.3 項）。

また、ePPND 試験の胎児及び出生児では 30 mg/kg の投与群で血清 IP 濃度の高値が認められたため、胎児のリン代謝又は胎盤通過の調節における FGF23 の役割について検討した。胎盤機能及び妊娠における FGF23 又はその受容体構成成分である Klotho の役割は、完全には明らかになっていないが、マウス及びヒトの胎盤では、FGF23 関連遺伝子が発現していること並びにマウスの胎盤で FGF シグナル伝達が生じていることが報告されている（Ohata et al, 2014）。しかしながら、FGF23 は、胎盤を通過し母親から胎児へ移行することではなく（Ma et al, 2014）、胎児の骨格形態及び骨塩量に影響を及ぼすような、リン代謝の重要な調節因子ではないことが知られている（Ma et al, 2014; Ma et al, 2017; Kovacs, 2014）。また、胎児発達期間中にリン（及びその他の鉍質）は母親の循環血液から胎盤を通じて胎児へと FGF23 非依存的に輸送され、骨格の発達を促進するために胎児の IP 濃度は母親の循環血液より高濃度で維持されるという報告がある（Kovacs, 2014）。

Klotho に関して、臍帯血においては、新生児、母親又は健康成人よりも著しく高濃度の可溶性 Klotho が認められており (Ohata et al, 2011)、Klotho には胎児における鉍質代謝の役割がある可能性が考えられる。しかし、Klotho 欠損胎児は胎盤及び腎臓で FGF23 関連遺伝子が発現しており、血中 FGF23 濃度、胎児の血中 IP 濃度及び骨関連マーカーも正常値であることが報告されている (Ma et al, 2017)。また、ヒトでは Klotho と子癰前症及び在胎不当過小児との関連が報告されている (Loichinger et al, 2016; Miranda et al, 2014; Fan et al, 2016; Cecati et al, 2016) が、ePPND 試験において子癰前症を示唆する明らかな変化 (例：タンパク質尿若しくは肝臓又は腎臓の機能低下等) は認められなかった。

以上のことから、FGF23 は胎盤で発現し、Klotho は胎児における鉍質代謝の役割がある可能性が考えられるが、胎児のリン代謝には重要ではないことが示されているため、ePPND 試験の 30 mg/kg 投与群で認められた胎児及び出生児における血清 IP 濃度の高値は、母動物の IP 濃度の変化に関連している可能性が高いと考えられた。更に、出産及び胎盤喪失の直後では、新生児におけるリン代謝は FGF23 濃度によって調節されているが、乳児の消化管において、ヒトの乳汁に含まれるヒト IgG の出生児における経口吸収は限定的であることが報告されており (Stewart, 2009)、授乳中の母親への KRN23 投与が乳児に及ぼす影響は低いと推察された。

KRN23 の PK 及び血清 IP 濃度の上昇は妊娠動物と非妊娠動物で同程度であったことから、高リン血症及びそれに伴う異所性鉍質沈着のリスクは妊娠によって増加しないと考えられた。また、FGF23 関連低リン血症性くる病及び骨軟化症の妊娠患者は FGF23 が上昇しており、健康成人よりも高リン血症のリスクは低いと考えられた。しかし、高リン血症に起因する胎盤の重度の鉍質沈着及び妊娠早期の鉍質沈着については、妊娠・出産の経過に有害な作用を及ぼすリスクがあるため、妊娠中の KRN23 の使用は慎重に判断すべきであり、高リン血症を回避するため妊婦に対しては適切な経過観察を行う必要がある。

ICH S6(R1)ガイダンスに基づいて、遺伝毒性及びがん原性リスクを評価するための非臨床試験は実施しなかった (ICH, 2011.)。他のモノクローナル抗体と同様、KRN23 は DNA 及び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。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。そこで、KRN23 の作用機序及び既存の文献情報、*In vitro* 増殖性評価並びに KRN23 の反復投与毒性試験における増殖性の変化に基づいて KRN23 のがん原性のリスクを評価した (4.2.3.4.3-1)。HFTC 患者、ノックアウトマウス及び *ex vivo* アッセイによる報告並びに反復投与毒性試験において増殖性の変化が認められず、遺伝毒性の可能性も無いことから、KRN23 のがん原性リスクは低いと判断した。

カニクイザルを用いた 14 週間反復投与毒性試験において、カニクイザル 36 例中 2 例の血清中に抗 KRN23 抗体が検出された。また 40 週間反復投与毒性試験では、カニクイザル 56 例中 1 例の血清中に抗 KRN23 抗体が検出された。これらの動物では、KRN23 の曝露及び薬理作用が減弱した。一方、カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験においても、母動物 2 例の血清中に抗 KRN23 抗体が検出されたが、この試験では血清 IP 及び 1,25(OH)₂D 濃度並びに血清中 KRN23 濃度に対し、明らかな影響は認められなかった。全毒性試験を通して、抗 KRN23 抗体の発現頻度は極めて低く、薬理作用に及ぼす影響も一貫していなかった。

組織交差反応性について、FITC-KRN23 を用いてヒト、ウサギ及びカニクイザルの正常組織に対する結合性を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の正常組織では、特異的な陽性反応は認められなかったことから、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。

KRN23 の静脈内及び皮下投与における投与局所の忍容性は良好であった。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。

KRN23 の非臨床安全性試験の結果、KRN23 の主要な毒性である軟組織及び器官の鉍質沈着（高用量で認められた腎臓の石灰化も含む）は、腎臓での尿細管リン再吸収及びビタミン D 代謝に対する FGF23 の正常な調節作用を長期かつ過剰に阻害したことに起因すると考えられた。異所性鉍質沈着の回復性は一部の動物で認められた。WT マウス、正常なウサギ及びサルを用いた非臨床試験の結果、異所性鉍質沈着は IP 濃度が生理学的範囲を超える濃度（約 8 mg/dL 超）に到達することで引き起こされることが示唆され、血清 IP 濃度が異所性鉍質沈着の発現に関連する重要な生化学的マーカーであると考えられた。

FGF23 関連低リン血症性くる病及び骨軟化症患者では過剰な FGF23 が存在することから、臨床使用中の異所性鉍質沈着のリスクは低く、血中 IP 及び Ca 濃度の測定を行い、常に正常範囲内を維持することで、異所性鉍質沈着のリスクを下げる事が可能であると考えられる。したがって、安全性評価の結果から、成人及び小児患者への KRN23 の長期皮下投与が可能であることが示唆された。

11 参考文献

Cecati et al, 2016

Cecati M, Giannubilo SR, Saccucci F, Sartini D, Ciavattini A, Emanuelli M, et al. Potential Role of Placental Klotho in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Cell Biochem Biophys*. 2016;74(1):49-57.

Chen et al, 2011

Chen KH, Chen LR, Lee YH. Exploring the relationship between preterm placental calcification and adverse maternal and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(3):328-34.

Eckermann-Ross, 2008

Eckermann-Ross C. Hormonal Regulation and Calcium Metabolism in the Rabbit. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*. 2008;11(1):139-52.

Fan et al, 2016

Fan C, Wang Y, Wang J, Lei D, Sun Y, Lei S, et al. Clinic significance of markedly decreased alpha-klothoin women with preeclampsia. *Am J Transl Res*. 2016;8(5):1998-2010.

Fujiwara et al, 1978

Fujiwara T, Suzaki Y, Honjo S. WEIGHT AND SIZE OF THE PLACENTA IN CYNOMOLGUS MONKEYS (*MACACA FASCICULARIS*). *Jpn J Med Sci Biol*. 1978;31(4):365-9.

ICH. 2011.

ICH. PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY-DERIVED PHARMACEUTICALS. S6(R1).Vol. S6(R1). European Union, Japan, USA: INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE; 2011.

Jarvis et al, 2010

Jarvis P, Srivastav S, Vogelwedde E, Stewart J, Mitchard T, Weinbauer GF. The Cynomolgus Monkey as a Model for Developmental Toxicity Studies: Variability of Pregnancy Losses, Statistical Power Estimates, and Group Size Considerations. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2010;89(3):175-87.

Kovacs, 2014

Kovacs CS. BONE DEVELOPMENT AND MINERAL HOMEOSTASIS IN THE FETUS AND NEONATE: ROLES OF THE CALCIOTROPIC AND PHOSPHOTROPIC HORMONES. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1143-218.

Loichinger et al, 2016

Loichinger MH, Towner D, Thompson KS, Ahn HJ, Bryant-Greenwood GD. Systemic and placental alpha-klotho: Effects of preeclampsia in the last trimester of gestation. *Placenta*. 2016;41:53-61.

Long et al, 1996

Long PH, Leininger JR, Ernst H. NON-PROLIFERATIVE LESIONS OF BONE, CARTILAGE, TOOTH, AND SYNOVIUM IN RATS. Proliferative Lesions of Bone, Cartilage, Tooth, and Synovium in Rats, MST-2. In: Guides for Toxicologic Pathology. STP/ARP/AFIP, Washington, DC.; 1996.

Ma et al, 2017

Ma Y, Kirby BJ, Fairbridge NA, Karaplis AC, Lanske B, Kovacs CS. FGF23 Is Not Required to Regulate Fetal Phosphorus Metabolism but Exerts Effects Within 12 Hours After Birth. *Endocrinology*. 2017;158 (2):252-63.

Ma et al, 2014

Ma Y, Samaraweera M, Cooke-Hubley S, Kirby BJ, Karaplis AC, Lanske B, et al. Neither Absence Nor Excess of FGF23 Disturbs Murine Fetal-Placental Phosphorus Homeostasis or Prenatal Skeletal Development and Mineralization. *Endocrinology*. 2014;155 (5):1596-605.

Miranda et al, 2014

Miranda J, Romero R, Korzeniewski SJ, Schwartz AG, Chaemsaitong P, Stampalija T, et al. The anti-aging factor alpha-klotho during human pregnancy and its expression in pregnancies complicated by small-for-gestational-age neonates and/or preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(5):449-57.

Ohata et al, 2011

Ohata Y, Arahori H, Namba N, Kitaoka T, Hirai H, Wada K, et al. Circulating Levels of Soluble alpha-Klotho Are Markedly Elevated in Human Umbilical Cord Blood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96 (6):E943-7.

Ohata et al, 2014

Ohata Y, Yamazaki M, Kawai M, Tsugawa N, Tachikawa K, Koinuma T, et al. Elevated Fibroblast Growth Factor 23 Exerts its Effects on Placenta and Regulates Vitamin D Metabolism in Pregnancy of *Hyp* mice. *J Bone Miner Res*. 2014;29(7):1627-38.

Stewart, 2009

Stewart J. Developmental toxicity testing of monoclonal antibodies: An enhanced pre- and postnatal study design option. *Reprod Toxicol*. 2009;28(2):220-5.

Tindall and Scott, 1965

Tindall VR, Scott JS. PLACENTAL CALCIFICATION A STUDY OF 3,025 SINGLETON AND MULTIPLE PREGNANCIES. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1965;72:356-73.

KRN23

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7 毒性試験概要表

協和キリン株式会社

目次

目次	2
2.6.7 毒性試験概要表	3
1 毒性試験：一覧表	3
2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表	4
3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧	5
4 単回投与及び反復投与毒性試験	8
5 生殖発生毒性試験	90
6 局所刺激性試験	109
7 その他の毒性試験	110

2.6.7 毒性試驗概要表

1 毒性試驗：一覽表

Test Article: KRN23								
Type of Study	Species and Strain	Method of Admin.	Duration of Dosing	Doses (mg/kg) ^a	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	資料番号
Single-Dose Toxicity	Rabbit NZW	IV	Single-dose	0.03, <u>0.3</u> , 3	Yes	[REDACTED]	[REDACTED]-086	4.2.3.1-1
	Rabbit NZW	IV	14 weeks	0.03, <u>0.3</u> , 3	No		[REDACTED]-076	参考 4.2.3.2-1 参考 4.2.3.2-2
Repeat-Dose Toxicity	Cynomolgus monkey	IV	14 weeks	0.03, <u>0.3</u> , 3, 30	Yes	[REDACTED]	[REDACTED]-185	4.2.3.2-3
	Cynomolgus monkey	IV/SC	40 weeks	<u>0.03^b</u> , <u>0.3^c</u> , 3, 30	Yes		[REDACTED]-044	4.2.3.2-4
	Juvenile Cynomolgus monkey	IV/SC	40 weeks	0.03, <u>0.3</u> , 3	Yes	[REDACTED]	[REDACTED]-020	4.2.3.2-5
	Reproductive and Developmental Toxicity	Cynomolgus monkey	IV	GD 20 to GD 174	<u>0.3^d</u> , <u>3^e</u> , 30		Yes	[REDACTED]-043
Local Tolerance: No dedicated study; local tolerance assessed in Studies				[REDACTED]-044 and [REDACTED]-020				
Tissue Cross-Reactivity	Human, rabbit, cynomolgus monkey	NA	NA	0.5 and 2.5 µg/mL	Yes	[REDACTED]	[REDACTED]00019	4.2.3.7.7-1
Repeat-Dose Toxicity	WT and Hyp Mice	SC	2 weeks	3, 10, 30	No	[REDACTED]	[REDACTED]	参考 4.2.3.7.7-2

a: Underline indicates NOAEL

b: NOAEL in Males

c: NOAEL in Females

d: NOAEL for general toxicity and reproductive function in dams

e: NOAEL for pre- and postnatal development in fetuses and offspring

NA: not applicable

Hyp: hypophosphatemic

2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Test Article: KRN23						
Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study Number	
Single-Dose	Rabbit NZW	IV	0.03, 0.3, 3	Yes	[REDACTED]-086	
	Rabbit NZW	IV	0.03, 0.3, 3	No	[REDACTED]-076 ()	
Repeat-Dose	Cynomolgus Monkey	IV	0.03, 0.3, 3, 30	Yes	[REDACTED]-185	
	Cynomolgus Monkey	IV/SC	0.03, 0.3, 3, 30	Yes	[REDACTED]-044	
	Juvenile Cynomolgus Monkey	IV/SC	0.03, 0.3, 3	Yes	[REDACTED]-020	

3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

Test Article: KRN23													
Overview of Toxicokinetics Data (Mean)													
Daily Dose	Type of Study or Sampling Point	Cynomolgus Monkey						Rabbit					
		Male			Female			Male			Female		
		C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	GLP Compliance	Study Number
0.03 mg/kg IV	Single-Dose 1st dosing	NA	NA	NA	NA	0.770	127 ^a	0.857	52 ^a	Yes		Yes	-086
		NA	NA	NA	NA	1.17	123 ^a	1.25	112 ^a	No		No	-076
		0.922	88.4	1.11	102	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-185
		NC	159	NC	141	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-044
	7th dosing	NC	81.6	NC	81.3	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-020
		NA	NA	NA	NA	1.24	112	1.17	111	No		No	-076
		1.83	226	1.29	142	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-185
		NC	267	NC	232	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-044
	20th dosing	NC	154	NC	195	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-020
		NC	376	NC	298	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-044
0.3 mg/kg IV	Single-Dose 1st dosing	NC	134	NC	165	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-020
		NA	NA	NA	NA	10.5	984 ^a	9.14	785 ^a	Yes		Yes	-086
		NA	NA	NA	NA	10.8	1020 ^a	11.0	928 ^a	No		No	-076
		13.0	1496	12.2	1381	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-185
	7th dosing	NC	1270	NC	1270	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-044
		NC	954	NC	888	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-020
		NA	NA	NA	NA	12.5	1310	11.3	1230	No		No	-076
		17.3	2319	19.3	2601	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-185
	20th dosing	NC	1850	NC	2850	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-044
		NC	1930	NC	1990	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-020
End-of-Text Table continued on next page		NC	2300	NC	2910	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-044
		NC	1910	NC	1830	NA	NA	NA	NA	Yes		Yes	-020

a: AUC_{0-∞}; NA: not applicable; NC: not calculated

3 トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

Test Article: KRN23												
Overview of Toxicokinetics Data (Mean)												
Daily Dose	Type of Study or Sampling Point	Cynomolgus Monkey				Rabbit				GLP Compliance	Study Number	
		Male		Female		Male		Female				
		C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)			
3 mg/kg IV	Single-Dose	NA	NA	NA	NA	88.5	6792 ^a	81.4	4645 ^a	Yes	-086	
	1st dosing	NA	NA	NA	NA	96.9	9030 ^a	99.4	7060 ^a	No	-076	
		142	14201	125	13318	NA	NA	NA	NA	Yes	-185	
		NC	20600	NC	13800	NA	NA	NA	NA	Yes	-044	
	7th dosing	NC	13300	NC	11600	NA	NA	NA	NA	Yes	-020	
	7th dosing	NA	NA	NA	NA	113	14000	109	9750	No	-076	
		198	26663	176	24955	NA	NA	NA	NA	Yes	-185	
		NC	33000	NC	22200	NA	NA	NA	NA	Yes	-044	
	20th dosing	NC	14200	NC	13800	NA	NA	NA	NA	Yes	-020	
	20th dosing	NC	33000	NC	23200	NA	NA	NA	NA	Yes	-044	
3 mg/kg SC	20th dosing	NC	23400	NC	23100	NA	NA	NA	NA	Yes	-020	
	1st dosing	48.9	10600	39.0	8240	NA	NA	NA	NA	Yes	-020	
	7th dosing	61.7	15300	66.6	15400	NA	NA	NA	NA	Yes	-020	
	20th dosing	84.7	20700	68.9	16300	NA	NA	NA	NA	Yes	-020	
	1st dosing	1275	141561	1259	135889	NA	NA	NA	NA	Yes	-185	
30 mg/kg IV	1st dosing	NC	154000	NC	125000	NA	NA	NA	NA	Yes	-044	
	7th dosing	1658	215835	1563	228007	NA	NA	NA	NA	Yes	-185	
	20th dosing	NC	194000	NC	204000	NA	NA	NA	NA	Yes	-044	
	20th dosing	NC	137000	NC	190000	NA	NA	NA	NA	Yes	-044	
	1st dosing	507	123000	348	81200	NA	NA	NA	NA	Yes	-044	
30 mg/kg SC	7th dosing	505	120000	582	142000	NA	NA	NA	NA	Yes	-044	
	20th dosing	432	106000	721	175000	NA	NA	NA	NA	Yes	-044	

a: AUC_{0-∞}; NA: not applicable; NC: not calculated

毒性試験：原薬使用ロット

Test Article	Batch No.	Purity (%)	Study Number	Type of Study
KRN23 Drug Substance	[REDACTED]	98.4	[REDACTED]-086	Single-Dose Toxicity
			[REDACTED]-076	
			[REDACTED]-185	
	[REDACTED]	98	[REDACTED]-044	Repeat-Dose Toxicity
			[REDACTED]-020	
			[REDACTED]-043	Reproductive and Developmental Toxicity
Murine anti-FGF23 antibody; a mixture of FN1 and FC1 (1:1)	[REDACTED]	98.4	00019	Tissue Cross-Reactivity
	(FN1) [REDACTED] (FC1)	not examined	[REDACTED]-084	Repeat-Dose Toxicity

4 単回投与及び反復投与毒性試験

単回投与毒性試験

Summary Table		Report Title: A Single Intravenous Dose Toxicity Study of KRN23 in Male and Female Rabbits			Test Article: KRN23 Drug Substance		
Species/Strain: Rabbit/Kbl:NZW		Duration of Dosing: Single			Study No. [REDACTED]-086		
Initial Age: 19 weeks at the start of dosing		Duration of Postdose: 14 and 35 days			GLP Compliance: Yes		
Date of First Dose:		Method of Administration: Intravenous					
Males: [REDACTED], Females: [REDACTED]		Vehicle/Formulation: KRN23 placebo[10 mmol/L Sodium glutamate, 262 mmol/L D-sorbitol, 0.5 mg/mL Polysorbate 80, pH5.5]/aqueous solution					
Special Features: None							
No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.3 mg/kg							
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
Number of Animals (Dosing Period)		M: 10		F: 10		M: 8	
Toxicokinetics:							
C _{max} (µg/mL)		NC		NC		0.857	
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)		NC		NC		52	
						9.14	
						88.5	
						6792	
						81.4	
						4645	
End-of-Text Table continued on next page							
M: male; F: female; NC: not calculated							
a: 9 animals after Day 6 (Day 7, 13, 21 and 28)							

Summary Table		Study No.: [REDACTED]-086 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance									
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]					
Number of Animals (Dosing Period)		M: 10	F: 10	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 10	F: 10				
Number of Animals (Day 14)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5	F: 5				
Number of Animals (Day 35)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 5				
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0				
Clinical signs [No. of animals affected]:													
During the dosing period													
Decrease in spontaneous activity		0	0	0	0	0	0	1	0				
Mucous stool		0	0	0	0	0	0	1	0				
Dirty around anus		0	0	0	0	0	0	1	0				
Death		0	0	0	0	0	0	1	0				
During the recovery period		0	0	0	0	0	0	0	0				
Body Weights (kg):													
Pretreatment (Day -1)		3.138	3.296	3.170	3.274	3.135	3.285	3.126	3.251				
Day 1		3.100	3.291	3.134	3.266	3.116	3.290	3.092	3.237				
Day 2		3.127	3.291	3.175	3.293	3.138	3.321	3.111	3.276				
Day 4		3.163	3.341	3.196	3.313	3.170	3.350	3.083	3.224				
Day 8		3.216	3.364	3.251	3.333	3.210	3.384	3.172	3.236				
Day 14		3.216	3.520	3.165	3.440	3.125	3.500	3.120	3.316				
Day 21		3.290	3.594	3.245	3.523	3.215	3.590	3.225	3.382				
Day 28		3.384	3.618	3.298	3.563	3.303	3.675	3.285	3.426				
End-of-Text Table continued on next page													
M: male; F: female													

Summary Table Study No.: [REDACTED]-086 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
	M: 10	F: 10	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 10	F: 10
Number of Animals (Dosing Period)	M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5	F: 5
Number of Animals (Day 14)								
Interim Necropsy	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Food Consumption (g/day):								
Day 1	116.2	116.5	116.0	118.0	111.9	117.4	113.8	118.6
Day 2	119.1	116.3	117.3	118.5	113.5	118.8	106.1	103.6
Day 3	119.4	118.0	117.6	119.5	113.0	119.5	85.4*	77.8*
Day 4	116.9	118.9	115.3	119.9	111.4	120.0	83.0**	56.9**
Day 5	117.3	118.6	116.9	119.9	112.4	120.8	108.2	73.5*
Day 6	118.4	118.9	116.4	120.4	112.4	121.0	112.2	88.7
Day 7	119.4	113.9	118.1	117.1	114.8	116.9	113.3	85.6*
Day 8	120.3	111.9	119.0	116.4	114.6	118.9	114.1	80.9
Day 9	118.6	113.9	120.1	120.5	117.4	120.0	115.9	85.5
Day 10	116.3	112.5	117.1	118.9	114.9	118.3	113.7	91.9
End-of-Text Table continued on next page								

M: male; F: female

*, **, p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table Study No. [REDACTED]-086 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
	M: 10	F: 10	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 10	F: 10
Number of Animals (Dosing Period)	M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5	F: 5
Number of Animals (Day 14)	M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 5
Number of Animals (Day 35)	M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 5
Interim Necropsy	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Urinalysis:								
Occult blood (-/+/+/+/+++)								
Pretreatment (Day -7)	10/0/0/0/0	10/0/0/0/0	8/0/0/0/0	8/0/0/0/0	8/0/0/0/0	8/0/0/0/0	10/0/0/0/0	10/0/0/0/0
Day 4	9/0/1/0/0	8/0/0/0/0	7/0/0/0/0	8/0/0/0/0	8/0/0/0/0	8/0/0/0/0	9/0/0/1/0	8/0/0/0/0
Day 19	5/0/0/0/0	4/0/0/0/0	4/0/0/0/0	4/0/0/0/0	4/0/0/0/0	4/0/0/0/0	4/0/0/0/0	5/0/0/0/0
Protein (0/1/2/3/4)								
Pretreatment (Day -7)	7/3/0/0/0	9/1/0/0/0	6/2/0/0/0	7/1/0/0/0	7/1/0/0/0	8/0/0/0/0	8/2/0/0/0	5/5/0/0/0
Day 4	9/1/0/0/0	7/1/0/0/0	3/2/2/0/0	1/7/0/0/0*	2/6/0/0/0*	4/4/0/0/0	4/2/3/0/1*	3/1/4/0/0*
Day 19	5/0/0/0/0	3/1/0/0/0	3/1/0/0/0	2/2/0/0/0	4/0/0/0/0	0/3/1/0/0	3/1/0/0/0	0/3/2/0/0
pH (pH6.5/pH8.0/pH8.5/pH9.0)								
Pretreatment (Day -7)	0/0/5/5	0/0/7/3	0/0/4/4	0/0/5/3	0/0/3/5	0/0/5/3	0/0/5/5	0/1/3/6
Day 4	0/0/2/8	0/0/4/4	0/0/2/5	0/0/1/7	0/0/0/8	0/0/2/6	1/1/2/6	0/0/0/8
Day 19	0/0/4/1	0/0/3/1	0/0/2/2	0/0/2/2	0/0/1/3	0/0/1/3	0/0/0/4	0/0/2/3
Inorganic phosphorus excretion (mg)								
Pretreatment (Day -7)	4.81	3.56	4.80	2.29	4.54	2.28	5.25	2.29
Day 4	3.29	3.18	2.44	2.15	2.24	2.28	19.24	3.94
Day 19	3.64	4.40	2.93	2.25	4.00	2.15	2.88	2.02
Calcium excretion (mg)								
Pretreatment (Day -7)	52.63	61.21	59.25	43.96	42.28	38.71	55.92	35.09
Day 4	43.88	46.10	45.86	34.21	36.28	29.53	42.54	30.10
Day 19	62.62	95.75	60.08	54.75	56.55	39.75	52.10	49.40

End-of-Text Table continued on next page

M: male; F: female

*: p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Urinalysis protein; 0:-; 1: ±; 2: 30 mg/dL; 3: 100 mg/dL; 4: 300 mg/dL<

Summary Table		Study No.: [REDACTED]-086 (Continued)										Test Article: KRN23 Drug Substance					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		F: 8		3 [Intravenous]		F: 8		M: 10		F: 10	
Number of Animals (Dosing Period)		M: 10	F: 10	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Number of Animals (Day 14)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Number of Animals (Day 35)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0	0	0
Urinalysis:																	
Sodium excretion (mEq)																	
Pretreatment (Day -7)																	
Day 4		8.831	11.464	10.611	9.740	7.730	7.851	8.844	7.851	8.844	7.851	8.844	7.851	9.516	9.516	9.516	9.516
Day 19		11.405	11.256	10.494	11.440	10.205	9.414	6.821**	9.414	6.821**	9.414	6.821**	9.414	6.680*	6.680*	6.680*	6.680*
Potassium excretion (mEq)		10.104	14.363	14.175	12.458	11.788	12.495	11.568	12.495	11.568	12.495	11.568	12.495	10.618	10.618	10.618	10.618
Pretreatment (Day -7)		23.356	24.925	23.449	19.220	22.034	20.011	23.568	20.011	23.568	20.011	23.568	20.011	23.569	23.569	23.569	23.569
Day 4		29.100	27.665	26.887	28.638	26.994	24.676	23.309	24.676	23.309	24.676	23.309	24.676	20.900	20.900	20.900	20.900
Day 19		30.804	35.535	34.678	31.870	32.903	30.090	29.873	30.090	29.873	30.090	29.873	30.090	28.334*	28.334*	28.334*	28.334*
Chloride excretion (mEq)																	
Pretreatment (Day -7)		14.375	16.618	15.560	13.859	13.636	12.378	14.888	12.378	14.888	12.378	14.888	12.378	15.972	15.972	15.972	15.972
Day 4		17.747	16.828	17.207	18.643	15.598	15.054	11.801*	15.054	11.801*	15.054	11.801*	15.054	10.583	10.583	10.583	10.583
Day 19		17.076	23.798	20.725	21.125	19.258	19.275	17.383	19.275	17.383	19.275	17.383	19.275	19.116	19.116	19.116	19.116
End-of-Text Table continued on next page																	

M: male; F: female
*, **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table Study No.: [REDACTED]-086 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
	M: 10	F: 10	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 10	F: 10
Number of Animals (Dosing Period)	M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5	F: 5
Number of Animals (Day 14)	M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 5
Number of Animals (Day 35)	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Interim Necropsy								
Hematology:								
Erythrocyte count ($10^6/\text{mm}^3$)								
Pretreatment (Day -5)	6.723	6.767	6.660	6.438	6.744	6.778	6.763	6.965
Day 14	6.214	6.521	6.294	6.105*	6.381	6.221	6.516	6.033**
Day 35	6.486	6.634	6.500	6.618	6.365	6.618	6.730	6.346
Hematocrit value (%)								
Pretreatment (Day -5)	45.55	43.56	43.74	42.23	43.80	44.45	43.82	45.50
Day 14	41.36	42.28	41.23	40.58*	41.75	40.79*	42.37	40.10*
Day 35	44.86	44.86	43.90	44.63	42.43	45.25	45.75	43.28
Hemoglobin concentration (g/dL)								
Pretreatment (Day -5)	14.58	14.24	14.01	13.74	14.34	14.36	14.28	14.72
Day 14	13.79	14.11	13.69	13.23**	13.75	13.44*	14.02	13.03**
Day 35	14.64	14.38	14.30	14.43	13.78	14.40	14.53	14.00
Eosinophil count ($10^3/\text{mm}^3$)								
Pretreatment (Day -5)	0.117	0.125	0.126	0.135	0.113	0.124	0.113	0.163
Day 14	0.090	0.119	0.103	0.115	0.116	0.145	0.203**	0.239**
Day 35	0.134	0.072	0.073	0.103	0.145	0.095	0.083	0.108
Eosinophil (%)								
Pretreatment (Day -5)	1.46	1.73	1.60	1.88	1.49	1.60	1.50	2.20
Day 14	1.21	1.44	1.35	1.60	1.49	2.04	2.89*	2.97**
Day 35	1.88	1.22	1.18	1.28	2.40	1.53	1.03	1.30
End-of-Text Table continued on next page								

M: male; F: female

*, **, p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table		Study No.: -086 (Continued)				Test Article: KRN23 Drug Substance							
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]					
Number of Animals (Dosing Period)		M: 10	F: 10	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 10	F: 10				
Number of Animals (Day 14)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5	F: 5				
Number of Animals (Day 35)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 5				
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)		0			
Blood chemistry:													
Albumin/globulin ratio													
Pretreatment (Day -5)		3.538	3.541	3.511	3.653	3.670	3.704	3.606	3.571				
Day 4		3.125	3.608	3.188	3.605	3.166	3.550	2.450**	2.968**				
Day 14		3.457	3.470	3.283	3.136	3.363	3.534	3.304	3.259				
Day 35		3.632	3.668	3.733	3.763	3.528	3.583	3.720	3.448				
Albumin ratio (%)													
Pretreatment (Day -5)		77.93	77.80	77.80	78.41	78.56	78.65	78.16	78.10				
Day 4		75.66	78.26	76.04	78.19	75.95	77.96	70.25**	74.76**				
Day 14		77.45	77.58	76.61	75.65	77.05	77.73	76.62	76.46				
Day 35		78.34	78.56	78.83	78.90	77.88	78.13	78.78	77.46				
End-of-Text Table continued on next page													

M: male; F: female
**: p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table		Study No.: -086 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance									
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]					
Number of Animals (Dosing Period)		M: 10	F: 10	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 10	F: 10				
Number of Animals (Day 14)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5	F: 5				
Number of Animals (Day 35)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 5				
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0				
Blood chemistry:													
α1-globulin ratio (%)													
Pretreatment (Day -5)		5.28	6.33	5.84	6.14	5.31	6.08	5.22	6.12				
Day 4		6.13	5.93	6.28	5.78	6.01	5.89	7.64	6.87**				
Day 14		5.71	5.63	6.13	6.03	5.80	5.71	5.62	6.08				
Day 35		5.12	5.24	5.25	4.98	5.35	5.53	4.80	5.28				
α2-globulin ratio (%)													
Pretreatment (Day -5)		3.72	3.52	3.58	3.53	3.49	3.49	3.69	3.50				
Day 4		4.22	3.68	4.10	3.74	4.33	4.01	6.06**	4.65**				
Day 14		3.48	3.76	3.75	3.99	3.93	3.55	3.99*	4.58*				
Day 35		3.38	3.06	3.30	3.50	3.20	3.25	3.30	3.84				
γ-globulin ratio (%)													
Pretreatment (Day -5)		4.16	4.56	4.11	4.71	3.80	4.39	4.17	4.91				
Day 4		5.44	5.24	5.36	5.53	5.38	5.39	6.91**	6.38**				
Day 14		5.54	4.38	5.15	5.16	5.11	4.24	5.38	4.53				
Day 35		5.24	5.58	5.13	5.93	5.58	5.63	5.53	6.58				
Alkaline phosphatase (IU/L)													
Pretreatment (Day -5)		280.3	271.6	298.8	317.1	278.1	281.1	261.6	347.5				
Day 4		326.4	276.6	346.4	320.9	296.5	287.1	208.3**	269.5				
Day 14		281.4	262.0	311.9	270.4	288.5	261.6	293.3	381.5				
Day 35		265.0	188.8	303.5	173.0	229.0	207.3	270.8	353.4*				
End-of-Text Table continued on next page													

M: male; F: female

*, **, p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table Study No.: [REDACTED]-086 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
	M: 10	F: 10	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 10	F: 10
Number of Animals (Dosing Period)	M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5	F: 5
Number of Animals (Day 14)	M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 5
Interim Necropsy	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Blood chemistry:								
Total cholesterol (mg/dL)								
Pretreatment (Day -5)	51.5	109.6	61.3	86.6	42.4	85.9	58.8	112.9
Day 4	46.6	85.9	56.4	65.5	40.8	77.3	65.9	120.3
Day 14	39.1	96.1	41.1	71.8	28.8	75.5	52.1	161.0
Day 35	36.4	79.2	35.3	107.3	25.3	90.0	41.3	130.0
Triglyceride (mg/dL)								
Pretreatment (Day -5)	102.2	37.0	78.8	34.5	58.3	24.1	67.3	33.1
Day 4	80.9	33.9	74.6	33.5	77.8	29.4	100.9	41.5
Day 14	76.8	40.3	59.1	27.9	54.5	25.4	75.6	58.3
Day 35	79.4	37.0	55.5	35.5	71.0	36.0	60.8	42.0
Glucose (mg/dL)								
Pretreatment (Day -5)	146.7	153.4	148.1	153.6	141.9	149.6	141.7	140.1
Day 4	144.9	140.5	140.3	148.5	132.0	132.4	140.1	129.7
Day 14	137.3	143.6	127.5	140.8	127.0	141.5	123.9*	130.7
Day 35	141.0	133.8	136.3	132.5	137.3	134.0	137.8	128.8
End-of-Text Table continued on next page								

M: male; F: female

*: p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table Study No.: [REDACTED]-086 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
	M: 10	F: 10	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 10	F: 10
Number of Animals (Dosing Period)	M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5	F: 5
Number of Animals (Day 14)	M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 5
Interim Necropsy	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Blood chemistry:								
Blood urea nitrogen (mg/dL)								
Pretreatment (Day -5)	17.44	27.55	18.75	25.40	18.18	27.63	17.68	29.31
Day 2	15.86	21.21	19.19*	20.84	19.18*	23.79*	19.17*	24.21**
Day 4	17.91	20.63	20.71*	22.19	22.35**	28.29**	27.81	27.51**
Day 8	23.01	23.74	23.86	23.48	23.48	26.66	21.94	27.44*
Day 14	16.84	25.61	18.04	26.08	17.08	28.35	20.18*	28.91*
Day 21	19.14	23.32	20.28	27.85	20.25	27.45	21.35	27.96
Day 35	17.56	23.36	16.48	24.50	15.63	25.00	16.45	29.06
Creatinine (mg/dL)								
Pretreatment (Day -5)	0.914	1.085	0.875	1.118	0.860	1.103	0.908	1.174
Day 2	0.848	1.137	0.815	1.056	0.728	0.985*	0.730*	0.955**
Day 4	0.843	1.016	0.764	0.953	0.730	1.020	0.992	1.193*
Day 8	0.743	1.038	0.733	1.003	0.709	0.975	0.838	1.273
Day 14	0.863	1.174	0.806	1.103	0.770	1.056	0.887	1.101
Day 21	0.880	1.168	0.745	1.185	0.735	1.098	0.790	1.162
Day 35	0.942	1.268	0.858	1.295	0.820	1.255	0.910	1.334
Chloride (mEq/L)								
Pretreatment (Day -5)	105.3	108.1	106.9	109.1	105.5	109.3	105.2	108.7
Day 4	107.5	107.7	110.1	109.0	109.6	107.6	103.2**	104.3**
Day 14	106.2	106.4	107.8	109.1**	108.3	110.3**	107.1	108.0
Day 35	108.4	107.6	108.3	108.8	107.8	109.8	108.8	108.2

End-of-Text Table continued on next page

M: male; F: female

*, **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table		Study No.: [REDACTED]-086 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance									
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]			
Number of Animals (Dosing Period)		M: 10	F: 10	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 10	F: 10		
Number of Animals (Day 14)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5	F: 5		
Number of Animals (Day 35)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 5		
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0		
Blood chemistry:													
Inorganic phosphorus (mg/dL)													
Pretreatment (Day -5)													
Day 2	4.960	4.487	4.553	4.461	4.453	4.845	4.726	4.752	4.449				
Day 4	4.697	4.741	4.633	4.468	4.633	5.808*	5.984	8.134**	7.976**				
Day 8	5.111	4.170	5.104	3.948	5.104	5.434	5.643**	8.603**	9.238**				
Day 14	4.299	4.253	4.333	3.784	4.333	4.341	3.630*	4.948*	5.899**				
Day 21	4.924	4.751	4.498	4.243	4.498	4.541	3.950**	4.509	3.988**				
Day 35	5.220	4.396	4.750	3.938	4.750	4.383**	4.038	4.670	4.052				
Day 35	5.474	4.842	4.800	4.515	4.800	4.938	4.838	5.180	5.018				
Calcium (mg/dL)													
Pretreatment (Day -5)													
Day 2	14.85	14.38	14.58	14.45	14.58	14.69	14.48	14.58	14.53				
Day 4	13.63	13.62	14.24	13.83	14.24	14.45*	14.25*	14.72**	14.41**				
Day 8	14.01	13.11	14.18	13.70	14.18	14.51	13.79*	14.13	13.75*				
Day 14	14.23	13.80	14.09	13.88	14.09	14.30	13.64	14.39	13.92				
Day 21	14.27	14.32	14.00	14.41	14.00	14.16	14.31	14.04	14.52				
Day 35	14.44	14.22	14.48	14.30	14.48	14.65	14.25	14.70	14.60				
Day 35	14.08	14.08	13.90	14.33	13.90	14.05	14.00	14.43	14.30				
1,25(OH)₂D:													
1,25(OH) ₂ D (pg/mL)													
Pretreatment (Day -5)													
Day 2	76.43	63.17	68.63	39.68	68.63	50.95	30.90**	54.33	42.74				
Day 4	95.37	87.42	101.36	99.54	101.36	270.33*	292.98*	877.94**	862.89**				
Day 8	95.44	89.87	67.74	53.61	67.74	67.80	49.95	204.50*	196.16*				
Day 14	98.16	80.19	90.58	68.79	90.58	91.35	38.18*	69.88*	24.71**				
Day 21	87.80	68.81	66.21	58.66	66.21	74.03	58.36	104.37	25.18**				
Day 35	73.22	79.10	66.33	62.58	66.33	69.23	67.13	57.85	48.82*				
Day 35	67.86	71.90	73.95	71.25	73.95	70.03	76.50	71.00	62.86				
End-of-Text Table continued on next page													

M: male; F: female

*, **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table		Study No.: [REDACTED]		-086 (Continued)				Test Article: KRN23 Drug Substance			
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]			
Number of Animals (Dosing Period)		M: 10	F: 10	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 10	F: 10		
Number of Animals (Day 14)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5	F: 5		
Number of Animals (Day 35)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 5		
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0		
Necropsy [No. of animals affected]:											
Day 14											
Aorta: whitish granular change, intimal surface	0		0	0	0	0	0	5	1		
Day 35											
Aorta: whitish granular change, intimal surface	0		0	0	0	0	0	2	5		
At interim necropsy											
Heart: White material, endocardium, right atrium	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
Lung: Hardening	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
White discoloration, posterior lobe, right											
Stomach:		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
Thickening, wall, gastric body Red discoloration, gastric body, mucosa											
End-of-Text Table continued on next page											
M: male; F: female; NA: not applicable											

M: male; F: female; NA: not applicable

Summary Table		Study No.: [REDACTED]-086 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance									
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]					
Number of Animals (Dosing Period)		M: 10	F: 10	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 10	F: 10				
Number of Animals (Day 14)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5	F: 5				
Number of Animals (Day 35)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 5				
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0				
Histopathology ^a [No. of animals affected]: Day 14													
Aorta (thorax)													
Mineralization, tunica media		0	0	0	0	0	0	5	0				
Kidney (left)													
Basophilic change, renal tubular epithelium		0	0	0	0	0	0	0	3				
Dilation, renal tubule		0	1	0	0	0	1	0	1				
Fibrosis, perivascular		0	0	0	0	0	0	2	0				
Mineralization, renal corpuscle		0	0	0	0	0	0	0	2				
Mineralization, renal tubule		0	0	0	0	0	0	1	4				
Mineralization, vessel		0	0	0	0	0	0	1	2				
Kidney (right)													
Basophilic change, renal tubular epithelium		0	0	0	0	0	0	0	2				
Dilation, renal tubule		0	0	0	0	0	0	0	2				
Fibrosis, perivascular		0	0	0	0	0	0	2	0				
Mineralization, renal corpuscle		0	0	0	0	0	0	0	1				
Mineralization, renal tubule		0	0	0	0	0	0	1	3				
Mineralization, vessel		0	0	0	0	0	0	1	2				
Lung (including bronchus, right)													
Mineralization, mucosa, bronchus		0	0	0	0	0	0	0	1				
Multinucleated, giant cell, mucosa, bronchus		0	0	0	0	0	0	0	1				
Stomach (body)													
Mineralization, fundic gland		0	0	0	0	0	0	5	5				
End-of-Text Table continued on next page													
M: male; F: female a: H. E. staining													

M: male; F: female

a: H. E. staining

Summary Table		Study No.: [REDACTED]		-086 (Continued)										Test Article: KRN23 Drug Substance									
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]															
Number of Animals (Dosing Period)		M: 10	F: 10	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 10	F: 10														
Number of Animals (Day 14)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5	F: 5														
Number of Animals (Day 35)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4														
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)						0							
Histopathology ^a [No. of animals affected]:																							
Day 35																							
Aorta (gross abnormal site)																							
Edema, tunica media		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	1					1							
Mineralization, tunica media		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	1					1							
Aorta (thorax)																							
Edema, tunica media		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					3							
Mineralization, tunica media		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					4							
Multinucleated giant cell, tunica media		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					1							
Kidney (left)																							
Dilation, renal tubule		0	2	0	1	0	1	0	1	0	0					5							
Mineralization, renal tubule		0	0	0	1	0	1	0	1	1	1					5							
Regeneration, renal tubular epithelium		0	1	0	0	0	0	0	0	3	1					1							
Kidney (right)																							
Dilation, renal tubule		0	0	1	1	0	1	0	1	1	4					4							
Mineralization, renal tubule		1	0	0	1	0	1	0	1	2	4					4							
Regeneration, renal tubular epithelium		0	0	1	0	0	0	0	0	2	2					2							
Stomach (body)																							
Mineralization, fundic gland		0	0	0	0	0	0	0	0	1	2					2							
End-of-Text Table continued on next page																							

M: male; F: female; NA: not applicable

a: H. E. staining

Summary Table		Study No.: -086 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.03 [Intravenous]	0.03 [Intravenous]	0.03 [Intravenous]	0.03 [Intravenous]	0.03 [Intravenous]	0.03 [Intravenous]	0.03 [Intravenous]	0.03 [Intravenous]
Number of Animals (Dosing Period)	M: 10	F: 10	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 10
Number of Animals (Day 14)	M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5
Number of Animals (Day 35)	M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5
Interim Necropsy	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)
Histopathology ^a [No. of animals affected]:									
At interim necropsy									
Aorta (thorax)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Colon	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mineralization, vessel, muscular layer	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Duodenum	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mineralization, gland	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mineralization, vessel	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Femoral bone marrow (left)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hemorrhage/congestion	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Necrosis, marrow	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Femur (left)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Increase, bone resorption	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Increase, osteoclast	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Osteofibrosis, periosteum	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Heart (atrium to ventricle)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Edema, perivascular	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mineralization, muscle fiber	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mineralization, vessel	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Thrombus, atrium	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Kidney	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mineralization, renal corpuscle	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mineralization, renal tubule	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mineralization, vessel	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Lacrimal gland	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mineralization, acinus	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
End-of-Text Table continued on next page									

M: male; F: female; NA: not applicable

a: H. E. staining

Summary Table		Study No.: [REDACTED]		-086 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]			
Number of Animals (Dosing Period)		M: 10	F: 10	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8	M: 10	F: 10		
Number of Animals (Day 14)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 5	F: 5		
Number of Animals (Day 35)		M: 5	F: 5	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 5		
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0		
Histopathology ^a [No. of animals affected]:											
At interim necropsy											
Liver (left lateral lobe, median lobe)		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
Decrease, glycogen area											
Lung (including bronchus, left)											
Congestion		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
Edema, alveolus		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
Inflammatory cell infiltration, alveolus		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
Mineralization, bronchiole/alveolus		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
Mineralization, bronchus		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
Mineralization, vessel		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
Lymph node (submandibular, left)											
Granulation tissue, perivascular		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
Mineralization, vessel		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
Rectum											
Mineralization, vessel, muscle fiber		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
Mineralization, vessel, muscular layer		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
Skeletal muscle (gastrocnemius, left)											
Mineralization, vessel		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
Skin (abdomen, left)											
Mineralization, vessel		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
Spleen											
Mineralization, vessel		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA		
End-of-Text Table continued on next page											

End-of-Text Table continued on next page

M: male; F: female; NA: not applicable

a: H. E. staining

Summary Table		Study No.:		-086 (Continued)										Test Article: KRN23 Drug Substance					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		3 [Intravenous]					
Number of Animals (Dosing Period)		M: 10 F: 10		M: 8 F: 8		M: 8 F: 8		M: 8 F: 8		M: 8 F: 8		M: 10 F: 10		M: 10 F: 10					
Number of Animals (Day 14)		M: 5 F: 5		M: 4 F: 4		M: 4 F: 4		M: 4 F: 4		M: 4 F: 4		M: 5 F: 5		M: 5 F: 5					
Number of Animals (Day 35)		M: 5 F: 5		M: 4 F: 4		M: 4 F: 4		M: 4 F: 4		M: 4 F: 4		M: 4 F: 5		M: 5 F: 5					
Interim Necropsy		0		0		0		0		0		1 (Day 6)		0					
Histopathology ^a [No. of animals affected]:																			
At interim necropsy																			
Stomach (body or pylorus)																			
Edema, submucosa		NA		NA		NA		NA		NA		1		NA					
Hemorrhage/congestion		NA		NA		NA		NA		NA		1		NA					
Mineralization, fundic gland		NA		NA		NA		NA		NA		1		NA					
Mineralization, vessel, mucosa		NA		NA		NA		NA		NA		1		NA					
Mineralization, muscle fiber		NA		NA		NA		NA		NA		1		NA					
Mineralization, vessel, muscular layer		NA		NA		NA		NA		NA		1		NA					
Thymus																			
Mineralization, vessel		NA		NA		NA		NA		NA		1		NA					
Tongue																			
Mineralization, vessel		NA		NA		NA		NA		NA		1		NA					
Trachea																			
Edema, submucosa		NA		NA		NA		NA		NA		1		NA					
Hemorrhage/congestion		NA		NA		NA		NA		NA		1		NA					
Mineralization, mucosa		NA		NA		NA		NA		NA		1		NA					

M: male; F: female; NA: not applicable
a: H. E. staining

M: male; F: female; NA: not applicable

a: H. E. staining

反復投与毒性試験

Summary Table Report Title: A 14-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous Dose Toxicity Test Article: KRN23 Drug Substance
Study of KRN23 in Rabbits

Species/Strain: Rabbit/Kbl:NZW		Duration of Dosing: 14 weeks (7 total doses)		Study No. [REDACTED]-076	
Initial Age: 17 weeks at the start of dosing		Duration of Postdose: 35 days (after the 7th dosing)		GLP Compliance: No	
Date of First Dose:		Method of Administration: Intravenous			
Males: [REDACTED], Females: [REDACTED]		Vehicle/Formulation: KRN23 placebo[10 mmol/L Sodium glutamate, 262 mmol/L D-sorbitol, 0.5 mg/mL Polysorbate 80, pH5.5]/aqueous solution			
Special Features: None					
No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.3 mg/kg					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]	
Number of Animals		M: 4 F: 4		M: 4 F: 4	
Number of Animals (Dosing Period)		4 4		4 4	
Interim Necropsy		0 0		0 0	
Toxicokinetics:					
C _{max} (µg/mL)		NC NC		1.17 1.25	
Day 1				10.8 11.0	
Day 85				12.5 11.3	
AUC _{0-t} (µg·h/mL)		NC NC		1020 928	
Day 1 ^a				1310 1230	
Day 85					
Anti-KRN23 antibody					
Day 28		-		-	
Day 56		-		-	
Day 99		-		-	
Day 120		-		-	
End-of-Text Table continued on next page					

M: male; F: female; NC: not calculated; -: not detected
a: AUC_{0-∞}

Summary Table Study No.: [REDACTED]-076 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals	4	4	4	4	4	4	3	4
Number of Animals (Dosing Period)	4	4	4	4	4	4	3	4
Interim Necropsy	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Clinical signs [No. of animals affected]:								
Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	4	4
Death	0	0	0	0	0	0	1	0
Body Weights (kg):								
Pretreatment (Day -1)	3.185	3.100	3.130	3.080	3.090	3.100	3.128	3.098
Day 1	3.138	2.963	3.075	3.015	3.068	2.990	3.110	2.998
Day 4	3.168	3.013	3.100	3.038	3.100	3.035	2.935	2.865*
Day 8	3.175	3.048	3.135	3.040	3.155	3.038	3.060	2.960
Day 11	3.215	3.103	3.138	3.063	3.170	3.040	3.080	2.953
Day 15	3.275	3.158	3.193	3.133	3.213	3.103	3.173	3.018
Day 18	3.303	3.165	3.213	3.180	3.265	3.123	3.190	3.013
Day 22	3.303	3.170	3.213	3.215	3.275	3.138	3.247	3.073
Day 25	3.393	3.250	3.305	3.273	3.340	3.188	3.313	3.098
Day 29	3.443	3.323	3.343	3.368	3.388	3.298	3.380	3.205
Day 36	3.453	3.383	3.378	3.358	3.438	3.298	3.430	3.195
Day 43	3.518	3.445	3.430	3.453	3.533	3.370	3.533	3.250
Day 50	3.535	3.520	3.453	3.548	3.573	3.473	3.587	3.355
Day 57	3.585	3.573	3.510	3.633	3.673	3.565	3.677	3.388
Day 64	3.678	3.640	3.605	3.673	3.720	3.618	3.753	3.443
Day 71	3.743	3.718	3.645	3.748	3.778	3.725	3.817	3.565
Day 78	3.778	3.763	3.678	3.775	3.855	3.745	3.863	3.608
Day 85	3.805	3.848	3.740	3.833	3.878	3.793	3.940	3.653
Day 92	3.828	3.840	3.748	3.865	3.908	3.820	3.993	3.713
Day 99	3.878	3.845	3.785	3.888	3.970	3.880	4.047	3.753
Day 106	3.920	3.888	3.810	3.910	4.013	3.883	4.043	3.805
Day 113	3.973	3.930	3.880	3.988	4.058	3.950	4.123	3.848
End-of-Text Table continued on next page								

M: male; F: female

*: p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table Study No.: [REDACTED]-076 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
Number of Animals		M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)		4	4	4	4	4	4	3	4
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Food consumption (g/day):									
Day 1		119.5	123.0	119.0	124.0	117.5	121.5	122.3	122.5
Day 2		118.3	122.5	120.3	120.0	119.3	121.3	90.5	91.5
Day 3		118.5	120.8	119.0	119.3	123.5	120.3	8.5	17.5*
Day 4		118.0	121.5	117.3	120.5	121.3	119.8	27.8	40.8*
Day 5		119.8	119.8	119.3	119.5	120.8	117.3	88.0	88.5
Day 6		118.5	118.0	119.8	116.8	122.8	116.0	87.3	101.0
Day 7		115.0	121.3	115.8	119.8	118.8	119.3	82.3	89.8
Day 8		119.3	122.3	118.8	120.3	122.0	117.0	84.0	85.8*
Day 11		115.8	120.8	117.3	120.3	111.8	112.0	110.3	92.3
Day 15		119.8	121.3	121.3	119.5	112.8	116.3	119.7	106.0
Day 16		119.0	119.3	119.3	119.0	114.3	108.5	118.7	90.0
Day 17		120.8	119.8	116.3	119.3	119.8	104.5	115.0*	68.5
Day 18		122.0	110.0	117.0*	119.8	119.8	105.0	114.7**	81.0
Day 19		120.0	88.8	116.3	119.5	120.3	107.5	114.3*	102.8
Day 20		120.0	103.3	114.8	116.8	117.8	106.3	113.0*	94.5
Day 21		119.3	119.5	116.0	121.3	119.0	112.0	110.7	103.8
Day 22		120.0	120.3	117.5	119.0	119.8	111.0	111.3	105.0
Day 25		116.3	116.8	115.0	117.0	113.3	119.3	116.3	107.5
Day 29		120.3	120.8	115.0	117.5	116.3	119.0	119.7	117.3
End-of-Text Table continued on next page									

M: male; F: female

*, **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table Study No.: [REDACTED]-076 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)	4	4	4	4	4	4	3	4
Interim Necropsy	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Food consumption (g/day):								
Day 36	119.0	119.3	116.5	118.5	117.3	115.5	118.0	103.5
Day 43	121.5	120.5	117.0	116.3	116.0	118.8	116.3	118.0
Day 50	118.8	117.8	116.0	115.8	119.8	117.8	121.7	115.8
Day 57	120.5	118.5	118.8	119.8	119.8	120.0	120.3	83.3
Day 64	120.5	121.3	114.8*	114.5	113.8*	120.8	119.0	111.5
Day 71	115.8	121.0	115.3	114.8	112.3	123.8	120.7	116.8
Day 78	118.5	117.5	116.3	103.8	112.3	118.5	118.7	118.8
Day 85	117.5	112.3	118.3	111.8	114.3	115.0	116.7	118.5
Day 92	115.3	118.3	116.5	107.5	107.3	117.8	122.3	114.0
Day 99	113.3	104.3	116.0	106.3	115.5	116.0	114.0	110.3
Day 106	115.0	120.0	113.5	116.3	112.3	119.8	113.3	112.3
Day 113	117.0	121.8	116.5	120.8	105.8	120.3	117.0	101.5
Day 119	113.3	121.0	118.5	117.8	111.0	113.0	118.3	116.8
End-of-Text Table continued on next page								

M: male; F: female

*: p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table Study No.: [REDACTED]-076 (Continued) Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
Number of Animals	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)	4	4	4	4	4	4	3	4
Interim Necropsy	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Hematology:								
Hematocrit value (%)								
Pretreatment	40.98	38.78	42.63	40.15	41.58	39.48	40.65	40.73
Day 4	38.45	36.08	39.08	36.43	37.83	37.38	41.00	41.48*
Day 18	41.08	42.03	42.48	41.98	42.43	40.55	36.70**	39.35
Day 46	45.00	44.98	45.08	42.45	42.98	41.48	41.70	40.23
Day 88	41.63	40.73	41.93	40.58	42.00	41.80	41.47	42.90
Day 99	43.20	41.88	42.73	43.15	42.13	40.75	40.97	39.95
Day 120	41.08	43.03	43.98	43.05	41.65	41.00	41.10	41.38
Hemoglobin concentration (g/dL)								
Pretreatment	14.13	13.33	14.55	13.80	14.60	13.65	13.88	13.83
Day 4	13.28	12.45	13.38	12.43	12.95	12.58	14.33	14.35*
Day 18	13.65	13.98	13.98	13.70	13.88	13.38	12.43*	13.20
Day 46	14.88	14.75	14.70	13.98	14.28	13.65	13.50*	13.13
Day 88	13.70	13.35	13.75	12.90	13.98	13.55	13.43	13.80
Day 99	14.20	13.98	14.20	14.10	13.98	13.45	13.27	13.30
Day 120	13.65	14.13	14.53	13.98	14.15	13.18	13.47	13.40
End-of-Text Table continued on next page								

M: male; F: female

*, **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table Study No.: ■■■-076 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
Number of Animals	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)	4	4	4	4	4	4	3	4
Interim Necropsy	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Hematology:								
Lymphocytes count ($10^3/\text{mm}^3$)								
Pretreatment	6.013	4.790	6.480	4.500	5.933	5.665	6.660	6.230
Day 4	6.278	4.283	5.748	3.658	6.065	5.660	4.385	5.115
Day 18	5.610	4.003	4.640	3.550	4.748	4.253	6.707	5.010
Day 46	6.183	5.703	6.348	4.380	6.703	4.363	6.903	5.978
Day 88	5.458	5.060	5.935	4.458	5.990	4.478	6.680	6.783
Day 99	5.785	4.428	6.208	3.550	6.930	3.885	6.783	5.003
Day 120	6.458	5.320	7.513	4.370	7.443	4.478	6.427	6.158
Lymphocytes (%)								
Pretreatment	74.60	69.38	73.70	61.10	72.08	72.33	74.58	77.23
Day 4	74.55	70.75	72.53	57.15	68.58	75.58	54.85	68.43
Day 18	66.98	71.88	72.95	65.45	68.73	72.48	69.83	70.23
Day 46	77.98	74.85	77.50	68.25	77.53	72.23	81.80	75.85
Day 88	78.00	69.88	77.40	72.08	73.15	72.70	82.87	80.60*
Day 99	75.53	68.05	76.83	66.40	76.90	67.65	83.73	74.90
Day 120	73.98	69.40	77.45	67.33	77.65	72.13	82.90	76.68
End-of-Text Table continued on next page								

M: male; F: female

*: p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table Study No.: [REDACTED]-076 (Continued) Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
Number of Animals	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)	4	4	4	4	4	4	3	4
Interim Necropsy	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Hematology:								
Monocyte count (10 ³ /mm ³)								
Pretreatment	0.308	0.183	0.383	0.283	0.315	0.403 *	0.300	0.250
Day 4	0.290	0.260	0.318	0.233	0.455	0.248	0.473	0.285
Day 18	0.338	0.193	0.250	0.315	0.273	0.263	0.420	0.225
Day 46	0.175	0.270	0.260	0.210	0.213	0.285	0.200	0.265
Day 88	0.163	0.278	0.215	0.225	0.285	0.248	0.197	0.235
Day 99	0.280	0.253	0.268	0.185	0.278	0.240	0.187	0.178
Day 120	0.230	0.258	0.310	0.238	0.253	0.255	0.150	0.235
Monocyte (%)								
Pretreatment	3.73	2.73	4.28	3.93	4.10	5.25	3.30	3.03
Day 4	3.43	4.25	4.00	3.58	5.18	3.35	5.78	3.80
Day 18	3.98	3.58	4.15	5.88	4.15	4.55	3.87	3.23
Day 46	2.18	3.68	3.15	3.40	2.68	4.83	2.30	3.35
Day 88	2.25	3.80	2.85	3.93	3.60	3.85	2.40	2.83
Day 99	3.60	3.73	3.38	3.48	3.13	4.33	2.10	2.70
Day 120	2.48	3.40	3.35	3.68	2.63	4.10	2.13	2.98
End-of-Text Table continued on next page								

M: male; F: female

*: p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table		Study No.: █████-076 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
Number of Animals		M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)		4	4	4	4	4	4	3	4
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Hematology:									
Neutrophil count (10 ³ /mm ³)									
Pretreatment		1.135	1.478	1.275	2.065	1.235	1.273	1.338	1.098
Day 4		1.178	1.035	1.135	2.048	1.545	1.115	2.503*	1.610
Day 18		1.863	0.953	0.905	1.125	1.128	0.950	1.767	1.405
Day 46		1.045	1.118	1.003	1.300	1.063	0.910	0.767	1.138
Day 88		0.888	1.428	0.880	0.930	1.213	1.020	0.663	0.960
Day 99		1.130	1.248	0.948	1.050	1.070	1.135	0.713	1.010
Day 120		1.578	1.510	1.195	1.148	1.115	1.075	0.680	1.070
Neutrophil (%)									
Pretreatment		15.15	21.68	15.03	27.35	15.65	16.63	14.40	13.63
Day 4		14.35	16.80	14.78	29.65	17.33	14.95	30.08	21.85
Day 18		22.18	17.73	14.88	20.73	16.60	16.90	17.90	20.93
Day 46		13.55	14.55	12.73	20.40	12.25	15.40	9.60	14.68
Day 88		12.95	19.78	11.93	15.70	14.58	16.93	8.30	11.48*
Day 99		14.50	19.43	12.20	19.88	11.98	20.45	8.53	15.55
Day 120		17.60	20.03	12.95	17.95	11.75	17.48	9.17	13.45*
End-of-Text Table continued on next page									
M: male; F: female									
*: p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]									

Summary Table Study No.: [REDACTED]-076 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
Number of Animals	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)	4	4	4	4	4	4	3	4
Interim Necropsy	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Hematology:								
LUC ($10^3/\text{mm}^3$)								
Pretreatment	0.018	0.025	0.020	0.025	0.020	0.035	0.028	0.023
Day 4	0.010	0.015	0.018	0.023	0.033	0.025	0.053*	0.028
Day 18	0.023	0.013	0.010	0.018	0.018	0.030	0.047	0.018
Day 46	0.038	0.038	0.040	0.030	0.038	0.035	0.020	0.035
Day 88	0.018	0.035	0.033	0.043	0.038	0.040	0.023	0.040
Day 99	0.020	0.058	0.025	0.033	0.045	0.040	0.013	0.025
Day 120	0.033	0.038	0.038	0.028	0.018	0.038	0.040	0.045
LUC (%)								
Pretreatment	0.18	0.35	0.25	0.38	0.25	0.45	0.30	0.28
Day 4	0.15	0.28	0.20	0.35	0.38	0.33	0.63*	0.40
Day 18	0.28	0.25	0.13	0.30	0.28	0.45	0.47	0.28
Day 46	0.48	0.48	0.53	0.50	0.45	0.60	0.20	0.43
Day 88	0.25	0.50	0.43	0.73	0.40	0.68	0.27	0.45
Day 99	0.25	1.08	0.33	0.55	0.53	0.73	0.20	0.35
Day 120	0.35	0.48	0.38	0.43	0.20	0.63	0.43	0.60
End-of-Text Table continued on next page								

M: male; F: female

*: p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table Study No.: [REDACTED]-076 (Continued) Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
Number of Animals		M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)		4	4	4	4	4	4	3	4
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Blood chemistry:									
Inorganic phosphorus (mg/dL)									
Pretreatment		6.378	6.200	6.043	5.748	5.878	6.098	6.180	5.865
Day 2		4.373	4.603	4.723	4.650	6.208**	6.773**	8.988**	8.453**
Day 4		4.468	4.458	3.993	4.165	6.153	6.183**	10.118*	8.975**
Day 8		5.485	5.670	4.913	5.080	5.188	4.468	5.547	5.745
Day 14		5.670	4.000	4.723	3.673	5.113	4.498	3.720*	3.740
Day 16		4.125	4.585	4.120	4.235	5.313**	5.883	5.220*	7.100**
Day 18		4.525	4.753	4.080	4.385	4.840	6.233*	6.990**	8.315**
Day 22		4.853	4.328	4.443	3.973	4.173	3.930	5.083	5.673
Day 28		4.043	3.813	3.630	3.848	3.550	4.193	3.037*	4.535
Day 30		4.118	5.035	3.958	4.348	4.338	5.253	4.087	6.780
Day 32		4.470	4.013	4.280	3.998	4.273	4.720	5.473	6.288*
Day 42		4.125	4.030	3.663	3.623	3.658	3.368	3.610	4.273
Day 44		3.363	3.710	3.393	4.075	4.273*	3.933	4.153*	5.748**
Day 46		4.265	5.068	3.950	4.390	4.120	4.800	4.850	6.718
Day 50		4.178	4.303	4.013	4.015	3.990	3.740	4.417	4.895
Day 56		4.113	3.800	3.780	3.420	3.748	3.450	3.647	3.918
Day 58		3.868	4.185	3.555	4.435	4.218	4.123	4.150	5.445
Day 60		3.878	4.305	3.838	4.250	4.360	4.463	4.703*	6.215*
Day 70		4.355	3.308	4.063	3.078	3.913	3.630	3.880	3.548
Day 72		2.998	4.420	3.120	4.058	3.915**	4.255	4.023**	5.398
Day 74		4.278	4.093	3.860	3.495	4.390	3.670	4.467	5.735
Day 84		3.375	3.453	3.155	3.160	3.465	3.585	3.583	3.958
Day 86		3.440	3.153	3.240	3.200	3.648	3.878	3.903	4.673*
Day 88		3.755	3.280	3.243	3.340	3.568	4.353	4.177	6.583*
Day 92		3.828	3.483	3.298	3.105	3.608	3.203	4.050	4.200
Day 99		3.363	3.403	3.213	2.913	3.515	3.188	3.567	3.520
Day 109		3.903	3.115	3.160*	2.938	3.240	2.835	3.207	3.503
Day 120		4.415	3.973	3.640	3.578	4.100	3.780	3.390	3.343
End-of-Text Table continued on next page									

M: male; F: female
*, **, p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table		Study No.: █████-076 (Continued)				Test Article: KRN23 Drug Substance							
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]			
Number of Animals		M: 4		F: 4		M: 4		F: 4		M: 4			
Number of Animals (Dosing Period)		4		4		4		4		3			
Interim Necropsy		0		0		0		0		1 (Day 6)			
Blood chemistry: Calcium (mg/dL) Pretreatment Day 2 Day 4 Day 8 Day 14 Day 16 Day 18 Day 22 Day 28 Day 30 Day 32 Day 42 Day 44 Day 46 Day 50 Day 56 Day 58 Day 60 Day 70 Day 72 Day 74 Day 84 Day 86 Day 88 Day 92 Day 99 Day 109 Day 120		13.58		13.48		13.78		13.15		13.83			
		13.78		14.18		14.23		14.48		14.13			
		14.15		14.50		14.23		14.28		14.43			
		14.88		14.85		15.83		14.88		15.58			
		14.65		14.23		14.98		14.48		15.28			
		14.03		14.40		14.70		14.63		14.38			
		14.65		14.55		15.08		14.75		14.98			
		14.50		13.95		15.10		13.90		14.78			
		14.28		14.15		14.58		14.03		14.23			
		14.15		14.40		14.58		13.58		14.13			
		14.30		13.98		14.83		13.70		14.40			
		14.48		14.23		14.65		14.00		14.53			
		14.30		14.10		14.78		13.93		14.48			
14.25		14.65		14.73		13.83		14.30					
14.05		13.50		14.53*		13.75		14.20					
13.75		13.88		14.25		13.68		13.83					
14.40		13.88		15.05		14.08		14.53					
14.35		14.00		14.95*		13.98		14.53					
14.15		14.35		14.85*		13.78		14.40					
14.20		14.33		14.75*		14.10		14.48					
14.23		13.65		14.60*		13.88		14.23					
14.35		14.43		14.65		14.28		14.50					
14.23		13.83		14.60		13.65		14.60					
14.23		14.08		14.55		13.75		14.45					
14.08		13.95		14.45		13.95		13.88					
14.55		13.48		14.43		13.00		14.38					
14.13		13.83		14.38		13.53		13.88					
13.83		14.03		14.40		14.05		13.95					

M: male; F: female

*, **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table		Study No.: -076 (Continued)				Test Article: KRN23 Drug Substance							
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]					
Number of Animals		M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4		
Number of Animals (Dosing Period)		4	4	4	4	4	4	3	4				
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0				
Blood chemistry:													
Total cholesterol (mg/dL)													
Pretreatment		54.0	76.3	54.0	83.8	69.5	94.5	49.3	98.0				
Day 4		37.8	72.5	39.5	75.5	48.8	84.5	94.0*	135.3**				
Day 18		30.3	71.8	32.0	68.3	32.8	103.5	36.0	130.0*				
Day 46		32.3	80.3	35.3	68.8	27.8	79.3	27.7	91.5				
Day 88		30.5	68.0	28.8	61.5	28.8	80.5	29.0	101.3				
Day 99		29.0	70.0	29.5	61.3	26.0	75.0	27.0	96.3				
Day 120		33.5	71.0	27.5	57.0	29.5	71.0	28.3	83.8				
Albumin (%)													
Pretreatment		76.90	78.90	77.70	77.80	76.35	78.80	78.70	77.98				
Day 4		77.08	78.68	76.88	77.63	74.35	78.00	68.15*	70.28*				
Day 18		76.28	78.03	77.70	76.58	77.00	79.05	74.60	74.93				
Day 46		77.90	77.25	76.93	76.83	77.08	77.68	78.53	76.13				
Day 88		76.85	77.23	77.40	78.03	77.60	77.85	77.93	77.53				
Day 99		76.95	76.65	76.85	78.23	76.75	78.48	78.17	77.98				
Day 120		76.83	77.10	78.23	77.80	76.75	77.53	78.17	76.68				
End-of-Text Table continued on next page													

Summary Table Study No.: [REDACTED]-076 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)	4	4	4	4	4	4	3	4
Interim Necropsy	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Blood chemistry:								
α1-globulin (%)								
Pretreatment	5.73	5.65	5.78	5.48	5.68	5.38	5.38	5.43
Day 4	5.83	5.75	6.25	5.60	6.45	5.78	8.50*	7.88*
Day 18	5.55	5.60	5.70	5.58	5.30	5.15	6.30	6.60*
Day 46	4.93	5.43	5.58	5.45	4.93	4.98	4.93	5.43
Day 88	5.13	5.03	5.38	4.73	4.80	4.73	4.97	4.78
Day 99	5.28	5.20	5.58	4.85	5.25	4.63	4.97	4.73
Day 120	5.43	5.25	5.23	4.90	5.10	4.85	5.00	5.33
α2-globulin (%)								
Pretreatment	4.48	3.53	4.13	4.05	4.60	3.60	3.60**	4.15
Day 4	4.55	3.55	4.60	4.28	5.28	3.95	7.18	6.68**
Day 18	4.68	3.55	4.23	4.13	4.08	3.73	4.57	4.68
Day 46	4.13	4.00	4.00	4.15	4.43	3.90	3.60	4.28
Day 88	4.05	3.68	3.90	3.93	3.88	3.70	3.17	3.75
Day 99	3.95	3.48	4.05	3.75	3.75	3.55	3.03*	3.63
Day 120	3.83	3.33	3.53	3.78	3.98	3.43	3.37	3.83
A/G ratios								
Pretreatment	3.353	3.745	3.488	3.503	3.275	3.718	3.720	3.550
Day 4	3.365	3.695	3.330	3.483	2.975	3.553	2.223*	2.400**
Day 18	3.243	3.560	3.493	3.335	3.360	3.788	3.023	2.990
Day 46	3.525	3.398	3.358	3.330	3.363	3.483	3.667	3.195
Day 88	3.350	3.385	3.438	3.543	3.480	3.548	3.567	3.440
Day 99	3.355	3.290	3.353	3.600	3.315	3.665*	3.580	3.545
Day 120	3.343	3.365	3.598	3.525	3.313	3.485	3.587	3.305
End-of-Text Table continued on next page								

M: male; F: female

*, **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table		Study No.: -076 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance									
Dose Level (mg/kg) Dosing Route		0 Intravenous		0.03 Intravenous		0.3 Intravenous		3 Intravenous					
Number of Animals		M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4				
Number of Animals (Dosing Period)		4	4	4	4	4	4	3	4				
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0				
Blood chemistry:													
Chloride (mEq/L)													
Pretreatment		105.5	104.5	101.5*	107.0	101.5*	106.3	104.5	103.0				
Day 4		108.8	105.8	108.0	108.8*	104.3	104.0	96.5**	99.3**				
Day 18		109.0	107.5	107.8	110.3	107.8	107.8	106.7	106.0				
Day 46		107.3	106.8	108.0	108.3	108.0	109.0	110.3*	105.0				
Day 88		107.0	107.5	108.5	109.8	107.8	108.5	109.3	103.8				
Day 99		106.0	107.5	107.3	110.3	106.5	108.0	110.0**	106.8				
Day 120		108.3	105.3	110.3	108.0	110.0	108.0	111.0*	108.3				
1,25(OH) ₂ D:													
1,25(OH) ₂ D (pg/mL)													
Pretreatment		109.65	124.95	70.10	114.25	97.40	85.05*	85.58	62.05**				
Day 2		95.15	100.35	136.68	149.30	352.05	504.40*	843.45**	1136.33**				
Day 4		88.03	110.68	67.10	56.95	79.18	66.70	301.05	302.20**				
Day 8		83.28	107.18	85.73	95.83	86.18	39.90*	73.23	54.90				
Day 14		78.30	62.05	49.68	63.10	64.20	53.93	32.13	21.88				
Day 16		63.00	66.05	85.55	173.35	174.60	330.25	511.23**	891.03**				
Day 18		101.00	71.98	79.53	103.45	89.03	65.93	185.63**	203.78**				
Day 22		78.43	101.88	70.53	83.28	66.50	43.98	76.07	40.20 *				
Day 28		49.00	44.53	50.33	55.40	44.50	21.93	18.93	15.08*				
Day 70		39.48	51.48	33.18	26.58*	35.80	23.05	37.83	30.30				
Day 72		36.58	43.68	56.40	81.48	89.95*	68.10	81.80	191.73				
Day 74		66.28	62.25	44.53	54.83	55.78	32.63	57.20	54.80				
Day 84		56.20	44.15	29.10	24.13	34.53	18.40*	41.13	9.50**				
Day 86		33.88	28.15	26.13	41.60	49.28	73.43	69.77*	143.93				
Day 88		49.88	62.53	53.40	60.55	69.90	60.58	115.97**	93.05				
Day 92		26.98	43.33	35.00	35.13	33.38	27.28*	35.97	22.00**				
Day 99		30.95	41.80	36.88	26.33	32.50	29.30	30.53	22.18*				
Day 109		38.13	29.53	23.60	25.10	29.40	21.03	25.93	12.98*				
Day 120		91.30	52.05	72.95	44.73	77.10	42.13	71.73	37.83				
End-of-Text Table continued on next page													

M: male; F: female

*, **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table		Test Article: KRN23 Drug Substance									
Study No.: [REDACTED]-076 (Continued)											
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]					
Number of Animals	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	
Number of Animals (Dosing Period)	4	4	4	4	4	4	3	4	3	4	
Interim Necropsy	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0	1 (Day 6)	0	
Necropsy:											
Aorta: whitish granular change, intimal surface	0	0	0	0	0	0	1	0	1	4	
Kidney: recessed focus	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
Histopathology: H.E. staining (Dosing Period)											
Kidney (left):											
Mineralization, renal tubule	0	0	0	0	0	0	1	0	1	4	
Mineralization, vessel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Mineralization, renal corpuscle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Regeneration, renal tubule	0	0	0	0	0	0	0	0	1/1 ^a	2	
Fibrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	1/1 ^a	2	
Hyaline cast	0	0	0	0	0	0	0	0	1/1 ^a	0	
Kidney (right):											
Mineralization, renal tubule	0	0	0	0	0	0	1	0	1	4	
Mineralization, vessel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	
Mineralization, renal corpuscle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Fibrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Aorta (thoracic):											
Mineralization, tunica media	0	0	1	0	0	0	0	0	1	4	
Inflammatory cell infiltration, tunica media	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	
Edema	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	
Cartilaginous metaplasia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Multinucleated giant cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
End-of-Text Table continued on next page											

M: male; F: female

a: observed only in the gross lesion (number of animals affected/examined)

Summary Table Study No.: [REDACTED]-076 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)	4	4	4	4	4	4	3	4
Interim Necropsy	0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Histopathology: H.E. staining								
Heart (atrium to ventricle, left) :								
Mineralization, vessel	0	0	0	0	0	0	0	1
Inflammatory cell infiltration, vessel	0	0	0	0	0	0	0	1
Heart (septum, interventricular) :								
Mineralization, myocardial fiber	0	0	0	0	0	0	0	1
Mineralization, tunica media, aorta	0	0	0	0	0	0	0	4
Mineralization, vessel	0	0	0	0	0	0	0	1
Inflammatory cell infiltration, tunica media	0	0	0	0	0	0	0	2
Stomach (body) :								
Mineralization, vessel	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Multinucleated giant cell, perivascular	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Skeletal muscle :								
Mineralization, vessel	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Parathyroid (left and right) :								
Increase, atrophic cell	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
End-of-Text Table continued on next page								

M: male; F: female; NA: not applicable

Summary Table		Study No.: 076 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]	
Number of Animals		M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)		4	4	4	4	4	4	3	4
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0
Histopathology: H.E. staining (Interim necropsy)									
Kidney (left):									
Mineralization, renal tubule		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Mineralization, vessel		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Kidney (right):									
Mineralization, renal tubule		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Mineralization, vessel		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Mineralization, renal corpuscle		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Aorta:									
Mineralization, tunica media		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Heart (atrium to ventricle, left)									
Mineralization, myocardial fiber		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Mineralization, vessel		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Inflammatory cell infiltration, vessel		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Necrosis/Degeneration, myocardial fiber		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Heart (atrium to ventricle, right)									
Inflammatory cell infiltration, vessel/interstitium		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Necrosis/Degeneration, myocardial fiber		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
End-of-Text Table continued on next page									

M: male; F: female; NA: not applicable

M: male; F: female; NA: not applicable

Summary Table		Study No.: [REDACTED]-076	(Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		
Number of Animals		M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	
Number of Animals (Dosing Period)		4	4	4	4	4	4	3	4	
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0	
Histopathology: H.E. staining (Interim necropsy)										
Heart (septum, interventricular)										
Mineralization, myocardial fiber		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
Mineralization, vessel		NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA
Mineralization, tunica media, aorta		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
Necrosis/Degeneration, myocardial fiber		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
Inflammatory cell infiltration, vessel/interstitium		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
Lung (including bronchus, left):										
Mineralization, bronchial epithelium		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
Mineralization, bronchiole/alveolus		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
Inflammatory cell infiltration, submucosa, bronchus		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
Desquamation, bronchial epithelium		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
Edema, alveolus		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
Congestion/Hemorrhage										
Lung (including bronchus, right):										
Mineralization, bronchial epithelium		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
Mineralization, bronchiole/alveolus		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
Inflammatory cell infiltration, submucosa, bronchus		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
Desquamation, bronchial epithelium		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
Edema, alveolus		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
Congestion/Hemorrhage		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
End-of-Text Table continued on next page										
M: male; F: female; NA: not applicable										

Summary Table		Study No.: -076 (Continued)				Test Article: KRN23 Drug Substance					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]			
Number of Animals		M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4		
Number of Animals (Dosing Period)		4	4	4	4	4	4	3	4		
Interim Necropsy		0	0	0	0	0	0	1 (Day 6)	0		
Histopathology:H.E. staining (Interim necropsy)											
Stomach (body)											
Mineralization, mucosa		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	
Mineralization, lamina muscularis		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	
Mineralization, vessel		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	
Inflammatory cell infiltration, submucosa		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	
Edema, submucosa		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	
Stomach (pylorus)											
Mineralization, muscular layer		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	
Ileum											
Mineralization, muscular layer		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	
Colon											
Mineralization, muscular layer		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	
Rectum											
Mineralization, muscular layer		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	
Duodenum											
Mineralization, vessel		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	
Inflammatory cell infiltration, mucosa		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	
Inflammatory cell infiltration, vessel		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	
Spleen											
Mineralization, vessel		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	
Adrenal (left and right)											
Mineralization, cortex/medulla		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	
Femur (left)											
Fibrosis, periosteum		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	
Increase, osteoclast		NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	

M: male; F: female; NA: not applicable

Summary Table Report Title: 14-Week Intermittent Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study Test Article: KRN23 Drug Substance
with KRN23 in Cynomolgus Monkeys with a 6-Week Recovery

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus Monkey		Duration of Dosing: 14 weeks				Study No. █-185					
Initial Age: 3 to 6 years old at the start of dosing		Duration of Postdose: 6 weeks									
Date of First Dose: █		Method of Administration: Intravenous (Once every 2 weeks)									
		Vehicle/Formulation: KRN23 placebo[10 mmol/L Sodium glutamate, 262 mmol/L D-sorbitol, 0.5 mg/mL Polysorbate 80, pH5.5]/aqueous solution									
Special Features: None											
No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.3 mg/kg for males and females											
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]	
Number of Animals (Dosing Period)		M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
Toxicokinetics:											
AUC _{0-t}		NC		88.4	102	1496	1381	14201	13318	141561	135889
(μg·h/mL)		NC		226	142	2319	2601	26663	24955	215835	228007
Detection of anti-KRN23 antibodies:											
Pretreatment (Day -12)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Day 28 (Week 4)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Day 99 (Week 15)		0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Recovery Day 42 (Recovery Week 6)		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
Died or Sacrificed Moribund:		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
End-of-Text Table continued on next page											

M: male; F: female; NA: not applicable; NC: not calculated

Summary Table			Study No.: █████-185		(Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance									
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]			0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]					
Number of Animals (Dosing Period)			M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6				
Number of Animals (Recovery Period)			M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2				
Clinical signs [No. of animals affected]:																
During the dosing period																
Swollen (Left hind digit(s))			0	0	0	0	0	0	0	0	0	1				
Swollen (Left hind Leg)			0	0	0	0	0	0	0	0	1	0				
Swollen (Left inguinal area)			0	0	0	0	0	0	0	0	1	0				
Qualitative Food Consumption																
Low			2	4	2	4	1	4	3	3	6	6				
None			0	1	0	1	0	1	0	0	0	0				
During the recovery period																
Qualitative Food Consumption																
Low			0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1				
Body Weights (kg):																
Day 1 (Week 1)			4.0	2.8	4.1	2.7	4.2	2.7	4.0	2.7	4.0	2.7				
Day 8 (Week 2)			4.1	2.9	4.2	2.8	4.2	2.7	4.0	2.7	4.1	2.8				
Day 15 (Week 3)			4.0	2.9	4.2	2.8	4.3	2.8	4.0	2.8	4.1	2.8				
Day 29 (Week 5)			4.3	2.9	4.3	2.8	4.5	2.9	4.2	2.9	4.1	2.8				
Day 57 (Week 9)			4.4	3.0	4.4	2.9	4.6	2.9	4.3	3.0	3.9	2.8				
Day 99 (Week 15)			4.5	3.1	4.4	2.8	4.6	3.0	4.4	3.0	3.9	2.8				
Recovery Day 7			3.7	3.6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.7	2.5				
Recovery Day 42			3.8	3.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.8	2.6				
Ophthalmology:			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Electrocardiography:			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Respiration rate:			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Body temperature:			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Blood pressure:			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
End-of-Text Table continued on next page																

M: male; F: female; NA: not applicable

-: no drug-related abnormality

Summary Table Study No.: [REDACTED] -185 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]	
	M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
Number of Animals (Dosing Period)	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Urinalysis:										
Urine phosphorus (mg/dL)										
Pretreatment (Day -7)	8E	36E	NA	6E	NA	7E ^a	NA	51E	5E	9E
Day 28	8E ^a	12E ^a	NA	8E	NA	8E	NA	23E	21	25
Day 100	12E ^a	7E	NA	10E ^a	NA	12E ^a	NA	28E ^a	16	78E
Recovery Day 42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6	9
Urine phosphorus excretion (mg)										
Pretreatment (Day -7)	14.84E	34.37E	NA	8.65E	NA	7.48E ^a	NA	17.42E	10.57E	11.78E
Day 28	24.32E ^a	16.34E ^a	NA	19.09E	NA	10.60E	NA	32.39E	51.58	39.97
Day 100	29.16E ^a	11.94E	NA	13.30E ^a	NA	13.64E ^a	NA	49.68E ^a	37.46	61.26E
Recovery Day 42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7.62	10.97
Hematology:										
Erythrocyte count (10 ⁶ /μL)										
Pretreatment (Day -12)	6.22	5.47	6.83	5.16	6.27	6.37*	6.10	5.67	6.10	5.41
Pretreatment (Day -7)	5.89	5.17	6.50*	4.89	5.71	6.02*	5.83	5.36	5.87	5.09
Day 28	5.74	5.20	6.44*	4.93	5.59	5.92	5.70	5.21	5.36	5.22
Day 99	5.59	5.01	6.38	4.80	5.61	5.77*	5.54	5.34	5.42	4.99
Recovery Day 42	6.02	5.43	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.00	5.72
Hematocrit (%)										
Pretreatment (Day -12)	45.2	41.2	45.5	40.0	47.7	43.6	45.2	43.5	45.0	42.3
Pretreatment (Day -7)	43.0	39.5	43.7	38.2	43.9	41.8	43.1	41.6	43.1	40.1
Day 28	44.7	42.3	45.5	41.0	44.5	43.4	43.7	42.1	40.2*	42.7
Day 99	42.9	39.0	43.7	39.1	43.2	41.2	41.2	42.2	38.0*	38.4
Recovery Day 42	44.4	41.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	42.6	42.8
Hemoglobin (g/dL)										
Pretreatment (Day -12)	13.5	13.1	13.4	12.6	14.2	13.5	13.3	13.5	13.6	12.9
Pretreatment (Day -7)	12.8	12.3	12.9	11.8	13.0	12.7	12.5	12.7	12.9	12.1
Day 28	13.2	12.7	12.9	12.1	13.1	12.8	12.5	12.5	11.8	12.5
Day 99	13.1	12.4	13.1	12.0	13.4	12.7	12.5	13.0	11.8	11.8
Recovery Day 42	13.5	13.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14.0	13.6
End-of-Text Table continued on next page										

M: male; F: female; NA: not applicable; E: group excluded from analysis

*: p≤0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

a: only 1 animal was examined.

Summary Table		Study No.: -185		(Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance									
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]					
Number of Animals (Dosing Period)		M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6				
Number of Animals (Recovery Period)		M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2				
Hematology:															
Mean corpuscular volume (fL)															
Pretreatment (Day -12)		72.8	75.2	66.6	77.5	76.3	69.3	74.3	76.8	74.0	78.2				
Pretreatment (Day -7)		73.0	76.5	67.3	78.1	77.4	70.0	74.2	77.6	73.5	78.8				
Day 28		78.0	81.3	70.9	83.0	80.0	73.7*	76.8	80.9	75.0	81.9				
Day 99		76.7	77.9	68.8	81.4*	77.3	71.9*	74.5	79.2	70.1*	77.1				
Recovery Day 42		73.8	76.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	71.0	74.8				
Mean corpuscular hemoglobin (pg)															
Pretreatment (Day -12)		21.8	23.9	19.6	24.5	22.8	21.5	21.8	23.7	22.3	23.9				
Pretreatment (Day -7)		21.7	23.7	19.9	24.2	22.9	21.3	21.6	23.6	22.1	23.8				
Day 28		23.0	24.4	20.0	24.5	23.7	21.9	21.9	24.0	22.1	23.9				
Day 99		23.3	24.8	20.5	25.0	24.1	22.2	22.6	24.3	21.8	23.7				
Recovery Day 42		22.4	24.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	23.3	23.7				
White blood cell count (10 ³ /µL)															
Pretreatment (Day -12)		12.39	14.12	13.09	13.94	14.33	12.31	12.65	13.82	12.48	14.36				
Pretreatment (Day -7)		10.47	13.33	11.88	12.34	14.00	10.37	11.25	11.48	12.42	14.06				
Day 28		11.28	11.28	12.47	13.61	12.37	10.18	9.70	10.97	13.32	14.57				
Day 99		12.51	11.01	12.25	12.23	12.46	12.87	12.06	11.69	14.28	15.86				
Recovery Day 42		13.99	13.12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9.42	11.71				
Neutrophil (10 ³ /µL)															
Pretreatment (Day -12)		4.90	7.52	5.25	5.69	4.92	4.81	5.21	4.88	4.31	6.32				
Pretreatment (Day -7)		4.54	7.48	5.15	5.75	6.85	4.49	4.01	5.37	5.31	6.61				
Day 28		4.88	4.72	4.59	5.13	5.70	5.22	4.00	4.22	6.88	7.95				
Day 99		4.29	4.00	4.51	5.23	5.98	7.37*	6.17	5.01	8.25	10.65*				
Recovery Day 42		4.62	3.93	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.99	3.04				
Lymphocyte (10 ³ /µL)															
Pretreatment (Day -12)		7.05	6.03	7.18	7.35	8.74	6.71	7.00	8.21	7.51	7.21				
Pretreatment (Day -7)		5.49	5.38	6.13	6.07	6.93	5.32	6.76	5.83	6.48	6.76				
Day 28		5.97	6.04	6.88	7.77	6.07	4.51	5.17	6.07	5.77	6.10				
Day 99		7.51	6.42	6.85	6.55	5.79	4.67	5.18	6.03	5.24	4.60				
Recovery Day 42		8.70	8.61	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.88	7.96				
End-of-Text Table continued on next page															

M: male; F: female; NA: not applicable
*: p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table		Study No.: █-185	(Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance							
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		
Number of Animals (Dosing Period)		M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6	
Number of Animals (Recovery Period)		M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2	
Standard blood chemistry:		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Serum inorganic phosphorus and calcium:												
Inorganic phosphorus (mg/dL)												
Pretreatment (Day -12)		6.8	6.7	6.2	6.7	7.6	7.2	7.0	6.7	7.3	6.7	
Pretreatment (Day -7)		6.9	6.6	6.2	6.8	7.2	7.2	7.5	7.4	7.0	7.1	
Day 2 (1 day after 1st dosing)		5.6	5.2	4.2	6.2	5.8	6.8*	5.5	6.5	5.9	7.3*	
Day 4 (3 days after 1st dosing)		6.1	5.5	6.6	7.0	10.0*	9.9*	11.3*	12.8*	11.3*	11.8*	
Day 14 (13 days after 1st dosing)		6.2	5.7	4.7	6.4	6.5	5.8	7.5	8.6*	13.0*	11.7*	
Day 84 (1 day before 7th dosing)		6.4	6.2	5.3	6.4	5.5	5.8	7.3	8.8	12.9*	12.2*	
Day 86 (1 day after 7th dosing)		5.6	5.4	4.2	6.3	6.1	5.9	6.3	8.7*	11.4*	11.3*	
Day 88 (3 days after 7th dosing)		6.4	5.6	5.5	7.1	8.2*	7.8	7.5	10.9*	12.2*	13.0*	
Day 99 (14 days after 7th dosing)		6.6	5.8	6.4	6.7	6.2	5.7	7.4	9.0*	13.6*	11.9*	
Recovery Day 42		7.7	5.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.2	8.2	
calcium (mg/dL)												
Pretreatment (Day -12)		10.3	9.9	10.3	9.6	11.4*	9.9	10.2	10.0	10.6	9.8	
Pretreatment (Day -7)		10.1	10.0	10.3	9.4	10.8	10.0	10.2	10.1	10.1	9.7	
Day 2 (1 day after 1st dosing)		9.9	9.7	10.0	9.7	10.5	9.8	9.9	9.7	10.0	9.8	
Day 4 (3 days after 1st dosing)		11.3	10.7	11.1	10.7	12.3	12.0*	11.4	11.6	12.0	10.8	
Day 14 (13 days after 1st dosing)		10.9	10.5	10.9	10.2	10.8	10.9	10.7	10.8	11.6	10.8	
Day 84 (1 day before 7th dosing)		11.7	11.6	11.6	11.4	12.0	11.8	12.6	11.6	12.8	12.3	
Day 86 (1 day after 7th dosing)		10.7	10.6	11.0	10.4	11.5	10.9	10.8	10.9	10.9	10.7	
Day 88 (3 days after 7th dosing)		11.2	11.1	11.2	11.1	12.0	11.4	11.5	12.4*	12.2	12.5*	
Day 99 (14 days after 7th dosing)		10.5	10.2	10.3	10.4	10.9	10.8	10.9	11.9*	12.5*	12.1*	
Recovery Day 42		10.8	10.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11.2	10.9	
End-of-Text Table continued on next page												

M: male; F: female; NA: not applicable

-: no drug-related abnormality

*: p≤0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table Study No.: ■■■■■-185 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]	
Number of Animals (Dosing Period)	M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
Number of Animals (Recovery Period)	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Intact-PTH and 1,25(OH)₂D:										
Intact-PTH (pg/mL)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,25(OH) ₂ D (pg/mL)	197.195	244.659	301.860	285.930	227.910	234.011	280.567	174.707	261.822	284.622
Pretreatment (Day -12)	299.057	317.108	406.487	384.288	327.236	281.068	461.042	267.864	373.569	382.374
Pretreatment (Day -7)	398.121	404.268	663.060	698.586	1164.14*	1364.97*	1478.89*	1654.70*	1557.88*	1901.02*
Day 2 (1 day after 1st dosing)	396.415	339.622	373.282	272.169	545.692*	334.244	1348.33*	1620.58*	1630.65*	1759.93*
Day 4 (3 days after 1st dosing)	212.175	252.561	208.119	229.626	259.086	206.572	209.868	237.247	611.071*	610.409*
Day 14 (13 days after 1st dosing)	184.552	184.213	205.991	281.118	153.400	188.910	197.967	198.178	440.378*	347.314
Day 84 (1 day before 7th dosing)	403.885	339.253	485.597	707.465	563.803	739.682	549.337	594.524	780.176	680.445
Day 86 (1 day after 7th dosing)	340.961	263.218	483.804	409.270	422.911	324.081	458.538	499.486	757.067*	670.477*
Day 88 (3 days after 7th dosing)	234.860	319.793	314.053	442.555	171.550	217.904	256.642	314.937	554.217*	493.635
Day 99 (14 days after 7th dosing)	322.181	327.687	NA	NA	NA	NA	NA	NA	361.611	380.157
Recovery Day 42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FGF23 analysis:										
Serum biochemical markers of bone turnover:										
bALP (U/L)	300.43	205.11	309.93	240.89	354.21	207.93	302.61	223.02	336.57	213.75
Pretreatment	309.86	179.68	305.92	233.24	240.34	123.31	250.15	131.35	235.06	83.98
Day 99	327.26	136.15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	184.51	193.04
Recovery Day 42										
Osteocalcin (ng/mL)	49.16	38.74	42.54	38.60	37.07	41.07	62.23	41.31	54.72	39.88
Pretreatment	66.99	46.34	52.42	44.31	39.31	34.41	76.19	76.66	202.34*	90.17*
Day 99	62.89	55.30	NA	NA	NA	NA	NA	NA	109.50	95.61
Recovery Day 42										
CTx (ng/mL)	2.82	2.00	2.40	1.67	2.65	1.85	2.42	1.89	2.85	1.75
Pretreatment	2.94	1.78	2.53	1.82	2.07*	1.39	2.55	2.80	5.83*	2.42
Day 99	3.02	1.32	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.03	3.15
Recovery Day 42										
End-of-Text Table continued on next page										

M: male; F: female; NA: not applicable

-: no drug-related abnormality

*: p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table Study No.: [REDACTED] - 185 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]	
	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Number of Animals (Recovery Period)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bone marrow examinations:										
Necropsy [No. of animals affected]:										
End of dosing										
Bone, Femur	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Large	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Raised Area										
Trachea	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Mass										
Bone, Other	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Raised Area	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
End of recovery	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
Organ weights:										
End of dosing	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
End of recovery	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	-
Histopathology [No. of animals affected]:										
End of dosing										
Bone, femur										
Hyperostosis, periosteal	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Bone, humerus										
Hyperostosis, periosteal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^a	NA
Adrenal, medulla										
Mineralization	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Aorta										
Mineralization, media	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
Brain										
Mineralization, meninges	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Colon										
Mineralization	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
Eye										
Mineralization, conjunctiva	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2

End-of-Text Table continued on next page

M: male; F: female; NA: not applicable

-: no drug-related abnormality

a: examined gross lesion only (number of animals affected/examined)

Summary Table Study No.: [REDACTED] -185 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]	
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Recovery Period)	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Histopathology [No. of animals affected]:										
End of dosing										
Heart	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Mineralization										
Kidney										
Mineralization, tubule	2	1	0	0	0	1	3	2	4	4
Degeneration, tubule	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
Multinucleate, tubule cell	0	0	0	0	0	0	4	1	4	3
Multinucleate, pelvis/ureter cell	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lung										
Mineralization, mucosa	0	0	0	0	0	0	3	3	4	4
Mineralization, cartilage	0	0	0	0	0	0	0	1	4	3
Parathyroid										
Cytoplasm, decreased	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
Pituitary										
Mineralization	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Prostate										
Mineralization	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Rectum										
Mineralization	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Sciatic nerve										
Mineralization	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Seminal Vesicle										
Mineralization	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA
Skin/Subcutis										
Mineralization	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Spinal Cord										
Mineralization, dura	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Stomach										
Mineralization	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0

End-of-Text Table continued on next page

M: male; F: female; NA: not applicable

Summary Table		Study No. [REDACTED]		-185 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]	
Number of Animals (Dosing Period)		M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Recovery Period)		M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Histopathology [No. of animals affected]:											
End of dosing											
Trachea											
Mineralization, mucosa		0	0	0	0	0	0	0	0	4	2
Mineralization, paratracheal Tissue		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Urinary Bladder											
Mineralization		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
End of recovery											
Aorta											
Mineralization, media		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1
Artery, Pulmon											
Mineralization, media		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^a
Brain											
Mineralization, choroid plexus		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Kidney											
Mineralization, tubule		0	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	2
Degeneration, tubule		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Regeneration, tubule		0	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1
Multinucleate, tubule cell		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	2
Multinucleate, pelvis/ureter cell		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	1
Fibrosis		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1
Lung											
Mineralization, mucosa		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	2
Mineralization, cartilage		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	2
Parathyroid											
Mineralization		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1
Cytoplasm, decreased		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Sciatic nerve											
Mineralization		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Trachea											
Mineralization, mucosa		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	2
End-of-Text Table continued on next page											

M: male; F: female; NA: not applicable

a: examined gross lesion only (number of animals affected/examined)

Summary Table	Report Title: A 40-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous/Subcutaneous Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery		Test Article: KRN23 Drug Substance	
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus Monkey		Duration of Dosing: 40 weeks	Study No. [REDACTED]	GLP Compliance: Yes
Initial Age: 4 to 8 year		Duration of Postdose: 13 weeks		
Date of First Dose:		Method of Administration: Intravenous/Subcutaneous (Once every 2 weeks)		
Males: [REDACTED] Females: [REDACTED]		Vehicle/Formulation: KRN23 placebo/10 mmol/L L-histidine, 252 mmol/L D-sorbitol, 0.5 mg/mL, Polysorbate 80, 10 mmol/L L-methionine, pH6.25/aqueous solution		

Special Features: None													
No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.03 mg/kg for males and 0.3 mg/kg for females													
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]			
Number of Animals (Dosing Period)		M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8		
Number of Animals (Recovery Period)		M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4		
Toxicokinetics:													
T _{max} (h)	1st Dosing	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	90.0	72.0
	7th Dosing	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	72.0	66.0
	20th Dosing	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	72.0	66.0
AUC ₀₋₄ (µg·h/mL)	1st Dosing	NC	NC	159	141	1270	1270	20600	13800	154000	125000	123000	81200
	7th Dosing	NC	NC	267	232	1850	2850	33000	22200	194000	204000	120000	142000
	20th Dosing	NC	NC	376	298	2300	2910	33000	23200	137000	190000	106000	175000
Detection of anti-KRN23 antibodies:													
Pretreatment (Day -19)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Day 99 (Week 15)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Day 280 (Week 40)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Recovery Day 91 (Recovery Week 13)		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0	0
At interim necropsy		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
End-of-Text Table continued on next page													

M: male; F: female; NA: not applicable; NC: not calculated

Summary Table Study No.: [REDACTED]-044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
	M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Recovery Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Interim Necropsy	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ^a	0	0	0
Clinical signs [No. of animals affected]:												
During the dosing period												
Swelling [Finger(s)/hand(s)]	0	0	0	0	0	0	1	0	7	7	7	2
Swelling [Toe(s)/foot(foot)]	0	0	0	0	0	0	0	0	7	6	7	3
Swelling (Limbs)	0	0	0	0	0	0	0	0	6	3	5	2
Swelling (Other sites ^b)	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2	0
Abnormal gait	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	3	0
Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Day 274/275												
Swelling [Finger(s)/hand(s)]	0	0	0	0	0	0	1	0	6	7	7	2
Swelling [Toe(s)/foot(foot)]	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	7	3
Swelling (Limbs)	0	0	0	0	0	0	0	0	5	3	5	2
Swelling (Other sites ^b)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0
Abnormal gait	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0
Recovery Day 85												
Swelling [Finger(s)/hand(s)]	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1	3	1
Swelling [Toe(s)/foot(foot)]	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1	1	0
Swelling (Limbs)	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	2	0
Swelling (Other sites ^b)	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0
Body Weights (kg):												
Pretreatment (Day -1)	5.656	3.100	6.223	3.120	5.808	3.400	5.920	3.370	5.681	3.129	5.798	3.188
Week 1	5.701	3.063	6.220	3.080	5.800	3.335	5.945	3.305	5.699	3.055	5.814	3.138
Week 2	5.694	3.064	6.233	3.065	5.818	3.328	5.985	3.233	5.673	3.021	5.845	3.080
Week 4	5.834	3.176	6.298	3.195	5.788	3.443	6.043	3.355	5.569	3.014	5.773	3.139
Week 14	6.041	3.153	6.413	3.383	6.050	3.300	6.215	3.293	5.228	2.948	5.381	3.215
Week 25	6.289	3.406	6.695	3.730	6.033	3.508	6.685	3.540	5.349*	3.304	5.551	3.515
Week 40	6.254	3.579	6.845	3.818	5.920	3.638	6.483	3.748	5.091*	3.325	5.316	3.568
Recovery Week 1	6.200	3.743	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4.750	3.203	5.650	3.515
Recovery Week 5	6.198	3.770	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.063	3.243	5.853	3.613
Recovery Week 13 (Recovery Day 91)	6.248	3.720	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.310	3.295	6.013	3.623
End-of-Text Table continued on next page												

M: male; F: female; NA: not applicable

*: p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

a: interim necropsy on Day 211 (Week 31) on humane grounds due to serious physical condition

b: cheek, back, tail, jaw, or thorax

Summary Table Study No.: -044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
	M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Recovery Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Food Consumption (g/day):												
Pretreatment	108.00	99.85	108.00	103.30	108.00	103.93	108.00	103.08	108.00	99.65	108.00	105.65
Week 1	108.00	93.34	108.00	90.23	108.00	95.15	108.00	86.98	107.14	85.50	107.58	90.23
Week 2	108.00	97.93	108.00	96.85	108.00	98.35	108.00	98.58	99.74**	90.21	106.18	100.40
Week 4	108.00	102.64	108.00	104.78	108.00	101.15	108.00	105.45	96.33	90.00*	103.93	103.71 [#]
Week 14	106.08	100.50	106.50	97.08	108.00	96.00	108.00	102.20	102.33	98.15	105.96	100.93
Week 25	97.50	82.19	92.13	76.08	102.65	59.35	102.00	75.43	90.21	72.10	89.56	75.85
Week 40	105.86	84.21	106.93	81.20	106.50	84.20	106.93	88.93	92.93	83.80	105.85	96.75
Recovery Week 1	106.73	82.90	NA	NA	NA	NA	NA	NA	100.87	61.90*	105.85	92.15 [#]
Recovery Week 5	108.00	91.73	NA	NA	NA	NA	NA	NA	108.00	91.93	108.00	100.73
Recovery Week 13	105.23	76.08	NA	NA	NA	NA	NA	NA	99.13	74.98	106.73 ^{##}	96.88 [#]
Semen analysis:	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA
Ophthalmology:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography:												
Heart rate (beats/minute)												
Pretreatment (Day -10)	121.4	146.6	90.5	139.0		127.0	122.5	140.3	124.4	132.9	96.1	133.0
Week 13	109.3	127.6	87.0	118.0	97.8	118.8	107.5	130.3	139.1	136.1	140.6	137.8
Week 39	105.8	128.5	83.8	112.3	95.0	119.3	117.0	141.5	167.1**	136.6	135.6	133.3
Recovery Week 12	120.3	138.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	133.7	123.5	97.0 [#]	117.3
Abnormal wave form (ST depression) ^a												
Pretreatment (Day -10)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Week 13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Week 39	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Recovery Week 1 ^b	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA
Recovery Week 3 ^b	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA
Recovery Week 6 ^b	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA
End-of-Text Table continued on next page												

M: male; F: female; NA: not applicable

-: no drug-related abnormality

*, **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

#, ##: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from 30 (IV) mg/kg group]

a: number of animals affected

b: only 1 animal was examined

Summary Table Study No.: [REDACTED]-044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
	M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Cardiac function measurement:												
EDV (mL)												
Recovery Week 1	7.83	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4.83	NA	5.43	NA
Recovery Week 3 ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.1	NA	NA	NA
Recovery Week 13	7.18	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.90	NA	5.65	NA
ESV (mL)												
Recovery Week 1	3.50	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.83	NA	2.25	NA
Recovery Week 3 ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.6	NA	NA	NA
Recovery Week 13	3.48	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.17	NA	2.40	NA
EF (%)												
Recovery Week 1	55.40	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	42.17	NA	58.10	NA
Recovery Week 3 ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	48.7	NA	NA	NA
Recovery Week 13	51.45	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	43.23	NA	57.70	NA
SV (mL)												
Recovery Week 1	4.33	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.00	NA	3.18	NA
Recovery Week 3 ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.5	NA	NA	NA
Recovery Week 13	3.70	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.73	NA	3.25	NA
Blood pressure:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis:												
Occult blood (-/+//+/+/+++)												
Pretreatment (Day -20)	8/0/0/0/0	5/3/0/0/0	3/1/0/0/0	3/1/0/0/0	4/0/0/0/0	2/1/0/0/1	4/0/0/0/0	4/0/0/0/0	8/0/0/0/0	5/1/0/0/2	7/1/0/0/0	6/0/0/0/2
Week 39	8/0/0/0/0	4/0/1/1/2	3/1/0/0/0	2/1/1/0/0	4/0/0/0/0	3/0/0/1/0	4/0/0/0/0	4/0/0/0/0	5/0/1/1/0	4/1/0/0/3	6/1/1/0/0	5/0/2/0/1
Recovery Week 13	4/0/0/0/0	4/0/0/0/0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3/0/0/0/0	3/0/0/0/1	4/0/0/0/0	4/0/0/0/0
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0/0/1/0/0	NA	NA	NA
Glucose (mg/dL)												
Pretreatment (Day -20)	4.6	6.8	4.0	6.3	4.0	7.3	4.3	6.5	5.0	7.1	5.3	5.6
Week 39	4.1	5.8	4.3	5.5	2.8	7.5	5.0	4.8	4.6	5.8	3.8	3.4
Recovery Week 13	6.0	6.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.7	8.5	5.3	7.3
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	118	NA	NA	NA
End-of-Text Table continued on next page												

M: male; F: female; NA: not applicable

-: no drug-related abnormality

a: only 1 animal was examined

Summary Table Study No.: ■■■-044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
	M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Urinalysis:												
Protein (mg/dL)												
Pretreatment (Day -20)	2.13	9.18	1.90	4.03	0.98	13.30	1.28	9.55	1.46	13.85	2.75	12.28
Week 39	1.93	10.16	1.88	6.40	0.75	15.88	2.55	4.50	5.87	18.61	3.79	4.64
Recovery Week 13	1.23	10.88	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4.73	6.70	4.05	7.08
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	16.9	NA	NA	NA
Inorganic phosphorus excretion (mg)												
Pretreatment (Day -20)	1.151	2.119	1.400	1.795	2.555	7.103	0.840	0.725	1.695	0.405	2.018	2.358
Week 39	2.485	1.994	1.698	1.203	11.933	2.220	1.715	5.393	9.829	14.299	13.245	3.438
Recovery Week 13	1.940	0.688	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.547	0.613	1.608	0.630
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.17	NA	NA	NA
Sodium excretion (mEq)												
Pretreatment (Day -20)	3.070	1.496	3.070	1.538	4.495	2.315	1.635	1.393	2.288	1.220	2.766	1.634
Week 39	4.044	2.860	5.808	2.485	5.788	3.738	2.763	3.368	4.136	3.531	6.378	3.528
Recovery Week 13	2.570	1.570	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.983	1.513	2.728	2.200
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.85	NA	NA	NA
Hematology:												
Erythrocyte count (10 ⁶ /mm ³)												
Pretreatment (Day -19)	5.601	5.281	5.748	5.315	5.453	5.595	5.400	5.798*	5.523	5.284	5.573	5.061
Week 40	5.423	5.191	5.640	5.183	5.428	5.305	5.088	5.390	5.074	4.983	5.183	4.764
Recovery Week 13	5.653	5.448	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.950	5.580	5.655	5.485
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.29	NA	NA	NA
Hematocrit value (%)												
Pretreatment (Day -19)	41.98	38.85	43.30	38.50	40.13	40.30	40.30	41.28	41.56	39.21	41.18	38.16
Week 40	39.34	37.75	41.05	36.63	37.88	37.75	36.30*	37.20	35.47*	35.76	35.89	34.75
Recovery Week 13	42.90	39.88	NA	NA	NA	NA	NA	NA	43.57	41.75	41.20	41.58
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	33.8	NA	NA	NA
End-of-Text Table continued on next page												

M: male; F: female; NA: not applicable

*: p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

a: only 1 animal was examined

Summary Table Study No.: [REDACTED]-044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
	M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Recovery Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Hematology:												
Hemoglobin concentration (g/dL)												
Pretreatment (Day – 19)	13.06	12.38	13.48	12.03	12.78	12.70	12.55	12.78	13.29	12.23	13.20	11.99
Week 40	12.75	12.20	13.48	11.78	12.78	12.05	11.75	11.88	11.44	11.39	11.66	11.16
Recovery Week 13	13.33	12.63	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13.33	12.85	12.95	12.83
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10.8	NA	NA	NA
Platelet count (10 ³ /mm ³)												
Pretreatment (Day – 19)	386.3	449.4	337.8	488.8	438.8	410.5	470.0	501.8	382.8	423.1	394.5	495.9
Week 40	452.3	490.9	376.5	539.0	506.5	426.5	565.5	539.5	656.3	523.1	670.3	609.8
Recovery Week 13	448.3	449.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	507.0	313.5**	505.8	534.8 ^{##}
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	629	NA	NA	NA
Mean corpuscular volume (fL)												
Pretreatment (Day – 19)	74.94	73.61	75.40	72.53	73.58	72.03	74.93	71.23	75.34	74.18	73.95	75.43
Week 40	72.59	72.78	72.85	70.65	69.88	71.18	71.58	68.95	69.97	71.78	69.29	72.93
Recovery Week 13	75.90	73.28	NA	NA	NA	NA	NA	NA	73.23	74.93	72.93	75.88
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	63.9	NA	NA	NA
Mean corpuscular hemoglobin (pg)												
Pretreatment (Day – 19)	23.31	23.45	23.40	22.63	23.48	22.65	23.38	22.05	24.08	23.14	23.69	23.71
Week 40	23.53	23.49	23.93	22.75	23.53	22.73	23.25	22.03	22.51	22.86	22.51	23.43
Recovery Week 13	23.60	23.20	NA	NA	NA	NA	NA	NA	22.47	23.03	22.98	23.40
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	20.4	NA	NA	NA
Lymphocyte count (10 ³ /mm ³)												
Pretreatment (Day – 19)	6.515	5.123	8.418	7.293	4.700	5.005	6.898	7.155	5.384	4.919	4.893	5.539
Week 40	5.524	5.659	7.183*	8.330	4.010	5.718	5.358	8.143	4.277	5.294	4.209	6.534
Recovery Week 13	4.305	4.760	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.787	5.000	4.883	5.460
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.03	NA	NA	NA
End-of-Text Table continued on next page												

M: male; F: female; NA: not applicable

*, **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

##: p<0.01 [Statistically significant from 30 (IV) mg/kg group]

a: only 1 animal was examined

Summary Table Study No.: -044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
	M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Hematology:												
Lymphocyte ratio (%)												
Pretreatment (Day -19)	52.69	61.35	54.43	65.30	51.25	64.85	49.88	66.25	46.79	49.60	51.40	57.50
Week 40	51.79	61.66	61.73	59.60	58.30	60.33	49.00	62.83	28.47**	48.14	37.38	56.26
Recovery Week 13	47.13	59.65	NA	NA	NA	NA	NA	NA	43.63	51.88	49.40	53.43
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.6	NA	NA	NA
Neutrophil count (10 ³ /mm ³)												
Pretreatment (Day -19)	5.168	2.631	6.223	3.325	3.895	2.288	6.570	2.948	5.865	4.496	4.265	3.810
Week 40	4.590	2.955	3.673	4.890	2.510	3.323	4.933	3.550	11.123**	5.143*	7.680	4.945
Recovery Week 13	4.148	2.643	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.947	4.295	4.845	4.033
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14.11	NA	NA	NA
Neutrophil ratio (%)												
Pretreatment (Day -19)	41.38	31.58	39.20	29.80	40.68	29.83	43.28	25.70	48.03	43.86	42.61	37.51
Week 40	41.11	29.66	31.40	33.60	33.33	33.85	42.75	29.48	65.97**	45.76*	57.14	37.85
Recovery Week 13	46.75	30.63	NA	NA	NA	NA	NA	NA	50.20	42.03	44.58	39.75
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	90.1	NA	NA	NA
Prothrombin time (s)												
Pretreatment (Day -19)	9.38	9.23	9.30	9.35	9.53	9.50	9.48	9.55	9.29	9.46	9.34	9.15
Week 40	9.73	9.66	9.60	9.95	9.78	9.55	9.80	9.73	9.94	9.86	9.85	9.51
Recovery Week 13	9.98	10.00	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9.63	10.43	9.83	9.78
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9.7	NA	NA	NA
Activated partial thromboplastin time (s)												
Pretreatment (Day -19)	18.44	17.91	18.75	19.30	20.08	18.90	20.00	19.25	18.51	18.89	18.90	17.98
Week 40	19.00	18.14	19.08	19.00	20.40	18.95	20.75	19.08	20.20	18.71	20.30	18.48
Recovery Week 13	19.58	19.48	NA	NA	NA	NA	NA	NA	19.27	20.50	20.55	19.48
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	23.5	NA	NA	NA
Fibrinogen (mg/dL)												
Pretreatment (Day -19)	235.36	205.69	228.90	195.15	209.90	191.08	251.73	200.80	200.10	197.06	207.23	208.55
Week 40	222.88	199.56	206.55	200.63	199.70	175.05	256.60	185.90	230.36	197.73	247.31	213.16
Recovery Week 13	210.05	176.13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	234.60	182.78	206.43	178.48
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	414.1	NA	NA	NA

End-of-Text Table continued on next page

M: male; F: female; NA: not applicable

*, **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

a: only 1 animal was examined

Summary Table		Study No.: [REDACTED]-044 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance									
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
Number of Animals (Dosing Period)		M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Recovery Period)		M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Standard blood chemistry:													
Total protein (g/dL)													
Pretreatment (Day –19)		7.38	7.28	7.73	7.28	7.65	7.33	7.55	7.33	7.35	7.34	7.50	7.16
Week 40		7.26	7.21	7.75	7.28	7.83	7.25	7.55	7.03	7.03	7.10	7.23	6.90
Recovery Week 13		7.23	7.08	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7.47	7.43	7.38	6.85
At interim necropsy ^a		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.1	NA	NA	NA
Albumin (g/dL)													
Pretreatment (Day –19)		4.11	3.83	4.18	3.83	4.00	3.85	4.10	3.83	4.11	3.90	4.18	3.81
Week 40		3.94	3.75	4.10	3.80	4.08	3.78	3.83	3.55	3.34*	3.73	3.49	3.53
Recovery Week 13		3.85	3.68	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.93	3.95	3.85	3.53
At interim necropsy ^a		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.2	NA	NA	NA
Albumin/globulin ratio													
Pretreatment (Day –19)		1.269	1.110	1.203	1.123	1.105	1.113	1.195	1.113	1.280	1.149	1.259	1.143
Week 40		1.201	1.086	1.145	1.103	1.100	1.093	1.063	1.038	0.937	1.108	0.939	1.044
Recovery Week 13		1.145	1.085	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.120	1.143	1.098	1.058
At interim necropsy ^a		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.76	NA	NA	NA
Albumin ratio (%)													
Pretreatment (Day –19)		62.29	58.78	61.13	59.15	60.18	59.83	61.25	59.43	63.91	59.34	62.36	58.94
Week 40		60.58	58.80	60.63	58.95	59.48	58.85	56.30	57.80	51.54*	58.58	52.30	57.08
Recovery Week 13		61.40	59.45	NA	NA	NA	NA	NA	NA	60.10	60.85	60.18	57.85
At interim necropsy ^a		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	36.9	NA	NA	NA
β-globulin ratio (%)													
Pretreatment (Day –19)		18.88	19.28	18.23	18.08	19.43	20.80	18.75	18.33	17.01	18.94	18.21	18.30
Week 40		18.89	20.06	16.83	19.33	16.95	21.93	19.78	19.80	23.97*	19.78	22.80	21.56
Recovery Week 13		20.50	20.28	NA	NA	NA	NA	NA	NA	22.47	18.43	19.78	19.40
At interim necropsy ^a		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	34.1	NA	NA	NA
Alkaline phosphatase (IU/L)													
Pretreatment (Day –19)		623.6	435.9	573.5	464.3	523.8	379.3	782.5	441.0	523.5	510.5	704.5	576.1
Week 40		420.9	388.6	307.3	384.3	310.3	285.5	292.0	309.3	500.9	426.1	756.1	366.8
Recovery Week 13		311.5	318.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	410.3	545.3*	529.5	560.0
At interim necropsy ^a		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1831	NA	NA	NA
End-of-Text Table continued on next page													

M: male; F: female; NA: not applicable

*: p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

a: only 1 animal was examined

Summary Table Study No.: -044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
Number of Animals (Dosing Period)	M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Recovery Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Standard blood chemistry:												
Total cholesterol (mg/dL)	121.3	149.3	99.0	144.8	121.3	143.8	112.5	144.5	98.6	142.4	115.0	136.5
Pretreatment (Day –19)	117.5	145.4	107.3	133.0	126.0	137.3	113.8	134.3	90.0*	150.3	105.5	134.0
Week 40	115.3	136.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	106.0	144.8	101.5	143.5
Recovery Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	148	NA	NA	NA
At interim necropsy ^a												
Blood urea nitrogen (mg/dL)	24.76	18.61	19.18*	18.40	20.85	18.38	21.98	18.78	19.98*	20.70	22.26	22.44
Pretreatment (Day –19)	23.48	21.25	19.10	20.93	28.03	21.35	24.30	20.50	28.50	21.28	26.93	25.30
Week 40	22.50	19.38	NA	NA	NA	NA	NA	NA	24.10	15.15	25.88	21.48
Recovery Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	12.0	NA	NA	NA
At interim necropsy ^a												
Creatinine (mg/dL)	1.126	0.725	1.035	0.675	0.925	0.710	1.115	0.735	1.054	0.608*	1.021	0.726 [#]
Pretreatment (Day –19)	1.095	0.750	0.978	0.668	0.978	0.708	1.093	0.710	0.904	0.609**	0.915	0.751 [#]
Week 40	1.065	0.730	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.000	0.648	1.038	0.728
Recovery Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.21	NA	NA	NA
At interim necropsy ^a												
Chloride (mEq/L)	108.1	111.3	106.8	110.5	107.3	109.3	108.3	108.0*	107.1	109.3	106.6	107.8
Pretreatment (Day –19)	109.9	112.1	109.0	110.3	109.3	109.5	108.5	109.5	105.7	108.8	104.4	106.0
Week 40	110.5	111.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	109.0	109.5	108.3	108.8
Recovery Week 13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	101	NA	NA	NA
At interim necropsy ^a												

End-of-Text Table continued on next page

M: male; F: female; NA: not applicable

*: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

#: p<0.05 [Statistically significant from 30 (IV) mg/kg group]

a: only 1 animal was examined

Summary Table		Study No.: -044 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance									
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
Number of Animals (Dosing Period)		M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Recovery Period)		M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Serum inorganic phosphorus and calcium:													
Inorganic phosphorus (mg/dL)													
Pretreatment (Day -7)													
Day 2 (1 day after 1st dosing)		4.433	4.053	5.038	3.313	4.180	3.838	5.285	3.250	4.328	3.313	4.848	4.080
Day 4 (3 days after 1st dosing)		4.424	3.868	5.425	4.915	5.043	5.143*	5.358	5.588**	4.499	5.050*	5.526 ^{##}	4.964
Day 8 (7 days after 1st dosing)		4.270	3.866	6.000	5.493	7.475**	6.875**	8.265**	8.880**	7.763**	8.248**	8.855	8.944
Day 15 (14 days after 1st dosing)		4.570	3.509	4.973	4.460	6.710*	5.508*	9.888**	8.173**	11.349**	10.676**	11.044	10.443
Day 267 (before 20th dosing)		3.969	2.979	3.698	3.110	3.543	4.238	6.393**	4.518	9.456**	8.026**	9.450	8.165
Day 267 (before 20th dosing)		4.035	3.816	4.068	3.780	3.798	4.490	6.313	5.338**	8.647*	8.009**	9.849	7.469
Day 268 (1 day after 20th dosing)		3.813	3.594	4.440	3.713	4.200	4.573	6.483*	5.050**	8.364**	8.166**	9.253	7.285
Day 270 (3 days after 20th dosing)		4.004	4.244	4.918	4.078	5.488	5.435	7.483*	6.613**	9.117**	9.319**	9.880	8.205
Day 274 (7 days after 20th dosing)		3.704	4.384	4.715	4.398	5.118	5.390	7.208*	6.523**	8.793**	9.186**	9.648	8.665
Day 280 (13 days after 20th dosing)		4.221	3.656	4.215	3.175	3.770	3.468	6.245	3.770	8.807*	7.966**	9.760	7.590
Recovery Day 91 (Week 13)		4.355	3.308	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.597	3.510	4.235	3.615
At interim necropsy ^a													
Calcium (mg/dL)													
Pretreatment (Day -7)													
Day 2 (1 day after 1st dosing)		10.26	9.94	10.10	9.75	9.85	9.53	10.25	9.93	10.40	9.78	10.24	9.86
Day 4 (3 days after 1st dosing)		10.34	9.53	10.13	9.80	9.85	9.78	10.05	9.78	10.29	9.68	10.30	9.89
Day 8 (7 days after 1st dosing)		10.09	9.91	10.05	9.98	10.05	10.05	10.30	10.15	10.50	10.14	10.63	10.31
Day 15 (14 days after 1st dosing)		10.35	9.79	10.10	9.98	9.88	9.98	10.43	10.28	11.30*	11.29**	11.01	10.55 [#]
Day 267 (before 20th dosing)		10.10	9.75	9.83	9.75	9.85	9.83	9.75	9.93	10.40	10.40**	10.35	10.16
Day 267 (before 20th dosing)		10.41	9.88	10.23	9.90	9.83	9.88	10.05	9.85	10.40	10.40*	10.46	10.43
Day 268 (1 day after 20th dosing)		10.14	9.69	9.90	9.58	9.78	9.83	10.13	9.78	10.16	9.95	10.23	10.04
Day 270 (3 days after 20th dosing)		10.15	9.56	9.98	9.65	9.73	9.80	10.13	9.80	10.33	10.14**	10.41	10.15
Day 274 (7 days after 20th dosing)		9.98	9.69	9.88	9.60	9.78	9.78	10.08	9.88	10.21	10.13*	10.23	10.09
Day 280 (13 days after 20th dosing)		10.10	9.83	9.93	9.95	9.90	9.68	9.83	9.80	10.29	10.06	10.24	10.09
Recovery Day 91 (Week 13)		10.33	9.68	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10.50	9.63	10.30	9.75
At interim necropsy ^a													
End-of-Text Table continued on next page													

M: male; F: female; NA: not applicable

* **, p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

**, p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from 30 (IV) mg/kg group]

a: only 1 animal was examined

Summary Table Study No.: ■■■-044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
Number of Animals (Dosing Period)	M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Recovery Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Intact-PTH and 1,25(OH) ₂ D:												
Intact-PTH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,25(OH) ₂ D (pg/mL)												
Pretreatment (Day -7)	199.3	164.0	130.7	155.0	197.4	216.6	198.5	228.6	151.9	212.1	190.9	224.8
Day 2 (1 day after 1st dosing)	255.8	352.5	585.2	581.6	1271.1**	1329.2**	1315.8**	1376.3**	1204.7**	1377.4**	1302.6	1346.2
Day 4 (3 days after 1st dosing)	189.6	226.8	129.5	188.1	364.7	492.4	779.5*	908.3	788.6**	1315.7**	927.4	1185.1
Day 8 (7 days after 1st dosing)	216.3	301.1	146.0	254.2	157.5	298.1	344.7	360.6	646.7**	704.4**	652.9	703.7
Day 15 (14 days after 1st dosing)	155.3	301.9	119.6	151.0**	89.4	235.5	132.7	159.2**	207.5	275.7	228.7	250.2
Day 267 (before 20th dosing)	215.7	271.8	134.4	287.9	208.4	427.7	208.4	339.5	359.8**	418.8*	360.1	511.5
Day 268 (1 day after 20th dosing)	300.6	379.4	367.3	627.3*	536.4**	697.7**	486.3*	676.6**	483.7	791.3**	490.4	640.1
Day 270 (3 days after 20th dosing)	349.6	436.4	213.2	325.5	389.3	469.9	378.7	524.2	476.6	712.3*	650.1 [#]	740.1
Day 274 (7 days after 20th dosing)	466.1	389.5	349.0	440.5	180.3**	460.4	481.4	510.8	454.4	584.3*	545.8	693.7
Day 280 (13 days after 20th dosing)	427.0	382.1	329.4	469.4	226.6**	382.2	281.5*	297.7	345.8	418.8	398.4	400.6
Recovery Day 91 (Week 13)	195.8	244.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	167.9	192.0	116.1	170.8
At interim necropsy ^a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	208.2	NA	NA	NA

End-of-Text Table continued on next page

M: male; F: female; NA: not applicable

-: no drug-related abnormality

* **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

[#]: p<0.05 [Statistically significant from 30 (IV) mg/kg group]

a: only 1 animal was examined

Summary Table		Study No.: -044 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance											
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]			
Number of Animals (Dosing Period)		M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8		
Number of Animals (Recovery Period)		M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4		
Serum biochemical markers of bone turnover:															
bALP (U/L)															
Pretreatment (Day –19)		110.0	71.1	98.7	73.5	87.6	58.6	144.9	62.0	90.0	74.0	120.4	90.9		
Week 7		89.5	78.8	82.8	76.0	75.4	44.2	81.4	45.7	77.3	47.6*	146.6	52.3		
Week 39		84.1	77.0	58.5	69.5	66.2	55.1	49.0	48.6	70.4	58.3	91.6	60.6		
Recovery Week 13		64.6	73.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	95.7	104.4	106.7	108.1		
At interim necropsy ^a		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	174.4	NA	NA	NA		
Osteocalcin (ng/mL)															
Pretreatment (Day –19)		21.8	13.4	17.9	12.3	28.7	14.4	26.5	12.6	17.0	14.7	26.0	18.6		
Week 7		21.6	20.9	20.6	19.4	46.9	27.1	60.7	26.1	65.9**	47.4**	74.9	61.4		
Week 39		18.6	15.1	15.2	12.8	25.5	18.8	33.0	16.9	62.4**	44.4**	94.9	44.0		
Recovery Week 13		17.1	14.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	23.2	22.0**	34.5 [#]	21.4		
At interim necropsy ^a		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	24.4	NA	NA	NA		
CTX (ng/mL)															
Pretreatment (Day –19)		2.309	1.376	1.949	1.227	2.770	1.371	3.314	1.323	2.264	1.221	2.449	1.328		
Week 7		2.744	1.836	2.372	1.282	4.299	1.722	5.101	2.685	5.808	2.559	6.320	3.438		
Week 39		1.609	1.105	1.302	0.698	2.571	1.097	2.800	1.371	5.236**	2.189**	4.132	2.386		
Recovery Week 13		1.592	1.105	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.245	1.660	2.212	1.481		
At interim necropsy ^a		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4.224	NA	NA	NA		
X-ray photography [No. of animals affected]:															
Material accumulation															
Finger(s)/hand, left															
Week 40		0	0	0	0	0	0	1	0	5	4	5	0		
Recovery: Week 13		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	2	0		
Interim necropsy		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA		
Finger(s)/hand, right															
Week 40		0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	7	2		
Recovery: Week 13		0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	4	2	1		
Interim necropsy		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA		
End-of-Text Table continued on next page															

M: male; F: female; NA: not applicable

* **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

[#]: p<0.05 [Statistically significant from 30 (IV) mg/kg group]

a: only 1 animal was examined.

M: male; F: female; NA: not applicable

Summary Table Study No.: [REDACTED]-044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
	M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Recovery Period)												
X-ray photography [No. of animals affected]:												
Material accumulation												
Other site(s) ^a												
Week 40	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0
Recovery: Week 13	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	1	0
Interim necropsy	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA
Thickening												
Femur/femora												
Week 40	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	4	0
Recovery: Week 13	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	2	0
Interim necropsy	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA
Other long bone(s) ^b												
Week 40	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
Recovery: Week 13	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0	0
Interim necropsy	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA
pQCT:												
13% from distal end												
Total bone content (mg/mm)												
Pretreatment	74.308	45.784		44.418		46.618		76.928		47.558		48.830
Week 40	79.838	49.806		47.308		51.555		85.810		52.255		55.705
Recovery Week 13	77.060	51.553		NA		NA		NA		NA		57.038
Total bone density (mg/cm ³)												
Pretreatment	555.15	484.54		465.35		477.38		535.08		496.28		488.74
Week 40	590.43	534.98		492.85		510.60		584.45		536.15		588.83
Recovery Week 13	566.28	558.90		NA		NA		NA		NA		613.85
Total bone area (mm ²)												
Pretreatment	135.680	95.280		95.520		98.880		143.680		96.320		100.400
Week 40	135.920	93.840		96.320		101.760		147.200		97.920		94.880
Recovery Week 13	137.120	93.280		NA		NA		NA		NA		92.640
End-of-Text Table continued on next page												

M: male; F: female; NA: not applicable

#: p<0.05 [Statistically significant from 30 (IV) mg/kg group]

a: thorax, cheek, back, or jaw; b: humerus, radius, ulna, tibia, or fibula

Summary Table Study No.: [REDACTED]-044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
	M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Dosing Period)												
Number of Animals (Recovery Period)												
pQCT:												
13% from distal end												
Trabecular bone content (mg/mm)												
Pretreatment	6.584	3.655	5.693	5.050	8.550	4.738	7.370	3.725	6.030	5.029	6.218	4.801
Week 40	5.859	2.913	5.848	4.935*	7.190	4.045	6.445	3.328	6.936	2.985	5.350	3.440
Recovery Week 13	6.178	2.960	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4.747	2.823	5.328	4.133
Trabecular bone density (mg/cm ³)												
Pretreatment	161.19	117.04	179.25	151.50	159.78	135.00	164.60	115.25	149.81	145.81	127.25	149.34
Week 40	149.81	101.63	152.58	146.65	129.50	122.60	147.88	106.15	154.43	125.98	118.07	129.29
Recovery Week 13	147.83	110.25	NA	NA	NA	NA	NA	NA	128.30	131.78	116.90	142.65
Trabecular bone area (mm ²)												
Pretreatment	39.840	32.320	33.120	33.760	53.120	34.720	44.160	32.320	40.400	33.200	49.760	31.520
Week 40	39.200	29.760	38.560	33.600	55.840	32.640	41.920	31.360	44.800	23.920	45.897	26.080
Recovery Week 13	43.040	27.680	NA	NA	NA	NA	NA	NA	36.693	21.440	48.000	28.640
Cortical bone content (mg/mm)												
Pretreatment	60.555	37.870	68.290	34.538	62.275	38.335	62.263	40.180	61.056	39.430	55.434	38.966
Week 40	68.518	44.236	70.825	38.593	63.878	43.420	72.613	45.420	69.496	49.160	66.669	49.359
Recovery Week 13	65.315	45.435	NA	NA	NA	NA	NA	NA	71.203	50.638	62.175	47.000
Cortical bone density (mg/cm ³)												
Pretreatment	807.16	754.51	824.88	709.33	798.75	725.75	791.30	779.05	832.50	729.16	782.74	741.53
Week 40	865.98	801.59	879.95	751.20**	816.75	780.18	862.25	818.35	802.63	823.73	821.57	829.79
Recovery Week 13	852.23	820.23	NA	NA	NA	NA	NA	NA	840.90	854.28	817.48	818.73
Cortical bone area (mm ²)												
Pretreatment	75.200	50.160	82.880	48.480	77.440	52.640	78.560	51.680	73.200	54.000	70.800	51.920
Week 40	79.120	55.200	80.640	51.360	77.760	55.680	84.160	55.520	87.223	59.600	81.006	59.280
Recovery Week 13	76.800	55.520	NA	NA	NA	NA	NA	NA	85.120	59.040	76.320	57.120
Cortical bone thickness (mm)												
Pretreatment	2.2094	1.7320	2.5215	1.6470	2.0903	1.7930	2.2140	1.7695	2.2144	1.8201	2.0126	1.7835
Week 40	2.3381	1.9738	2.3653	1.7553	2.0745	1.8703	2.3738	1.9160	2.3976	2.1529	2.3079	2.0675
Recovery Week 13	2.2353	1.9923	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.5930*	2.1660	2.1585	1.9493

End-of-Text Table continued on next page

M: male; F: female; NA: not applicable

*, **, p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table Study No.: [REDACTED]-044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
Number of Animals (Dosing Period)	M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Recovery Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
pQCT:												
25% from distal end												
Total bone content (mg/mm)												
Pretreatment	71.781	47.190	79.348	44.858	79.083	47.888	73.498	49.495	71.741	49.666	71.498	48.891
Week 40	76.319	49.585	82.730	46.943	79.838	50.423	80.790	52.653	86.466	58.449	91.017	58.718
Recovery Week 13	75.045	51.375	NA	NA	NA	NA	NA	NA	84.437	63.933	85.388	58.240
Total bone density (mg/cm ³)												
Pretreatment	654.84	605.71	719.55	572.83	624.98	582.90	650.25	597.15	675.50	608.89	600.94 ^{##}	602.98
Week 40	673.89	624.89	732.53	587.38	627.68	611.28	677.63	634.15	694.13	686.59*	665.49	681.98
Recovery Week 13	666.15	636.35	NA	NA	NA	NA	NA	NA	723.93	745.65*	644.95	656.30
Total bone area (mm ²)												
Pretreatment	110.160	78.160	110.400	78.400	126.880	82.400	113.120	83.200	106.720	81.680	119.280	81.520
Week 40	113.840	79.520	113.120	80.000	127.840	82.720	119.200	83.200	126.903	85.120	135.589	86.400
Recovery Week 13	113.600	81.120	NA	NA	NA	NA	NA	NA	120.960	85.600	132.960	88.480
Cortical bone content (mg/mm)												
Pretreatment	65.619	42.464	72.875	39.285	71.318	42.740	66.120	43.638	65.694	44.523	64.475	43.536
Week 40	69.915	45.036	76.675	41.555	72.290	45.948	73.728	47.475	78.689	53.563	83.864	53.610
Recovery Week 13	68.083	46.853	NA	NA	NA	NA	NA	NA	78.700	59.248	77.970	53.188
Cortical bone density (mg/cm ³)												
Pretreatment	923.69	860.49	961.95	830.35	922.93	840.98	932.53	873.85	937.73	870.70	904.80 [#]	861.41
Week 40	954.39	884.95	981.78	860.33	939.38	872.80	957.00	901.73	913.70	915.39	927.31	922.25
Recovery Week 13	960.85	906.63	NA	NA	NA	NA	NA	NA	899.57	958.20	904.45	891.43
Cortical bone area (mm ²)												
Pretreatment	71.040	49.360	75.840	47.200	77.120	50.720	70.880	49.920	70.080	51.040	71.200	50.400
Week 40	73.280	50.880	78.080	48.320	76.800	52.640	76.960	52.640	87.863	58.400	90.149	58.080
Recovery Week 13	70.880	51.680	NA	NA	NA	NA	NA	NA	89.387	61.600	86.400	59.200
Cortical bone thickness (mm)												
Pretreatment	2.4034	1.9643	2.6090	1.8455	2.3850	1.9563	2.3390	1.9013	2.4191	1.9786	2.2524	1.9561
Week 40	2.4374	2.0145	2.6638	1.8735	2.3618	2.0430	2.4973	2.0313	2.8256	2.2954	2.7523	2.2503
Recovery Week 13	2.3400	2.0270	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.0450**	2.4600	2.6523	2.2718

End-of-Test Table continued on next page

M: male; F: female; NA: not applicable

*, **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

#, ##: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from 30 (IV) mg/kg group]

Summary Table Study No.: [REDACTED]-044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Recovery Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Bone marrow examinations:												
Bone marrow nucleated cell count (10 ⁴ /mm ³)	163.3	142.3	165.8	173.8	127.0	178.3	164.8	187.5	144.8	166.8	124.3	161.3
End of dosing			NA	NA	NA	NA	NA	NA	142.3	162.3	148.3	155.5
End of recovery	144.0	156.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	134	NA	NA	NA
Interim necropsy	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA				
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	M: 1 ^a	F: 4	F: 4
Necropsy [No. of animals affected]:												
End of dosing/Interim necropsy												
External findings												
Swelling, head (cheek)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Swelling, truncus (interscapular or thorax)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Swelling, forelimb	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1	3	2
Swelling, hindlimb	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	3	3
Decreased joint motion, knee, elbow	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Subcutaneous												
Milk white mass, truncus (thorax)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Milk white mass, forelimb	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Cyst, milk white fluid, interscapular	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Bone												
Milk white mass, head (mandibular or zygomatic bone)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Milk white mass, forelimb	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1	3	2
Milk white mass, hindlimb	0	0	0	0	1	0	1	0	3	1	3	3
Milk white mass, tail	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Thickening, long bone, limb	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0
Elevation, long bone, limb	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Rough surface, long bone, limb	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0

End-of-Text Table continued on next page

M: male; F: female; NA: not applicable

a: interim necropsy on Day 211 (Week 31) on humane grounds due to serious physical condition

Summary Table		Study No.: [REDACTED]		-044 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance												
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	M: 4	F: 4	0.03 [Intravenous]	M: 4	F: 4	0.3 [Intravenous]	M: 4	F: 4	3 [Intravenous]	M: 4	F: 4	30 [Intravenous]	M: 4	F: 4	30 [Subcutaneous]	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)																		
Necropsy [No. of animals affected]:																		
End of dosing/Interim necropsy																		
Skeletal muscle																		
Milk white mass, head (around hyoid)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Milk white mass, cervix	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0
Milk white mass, truncus (hip joint)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Milk white mass, forelimb	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1
Milk white mass, hindlimb	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
Aorta																		
Deposition, white substance	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	2	1	1	0	1
Knee joint																		
Milk white mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Abdominal cavity																		
Abdominal fluid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Stomach																		
Black focus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Urinary bladder																		
White granular material	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
End-of-Text Table continued on next page																		

M: male; F: female; NA: not applicable

a: interim necropsy on Day 211 (Week 31) on humane grounds due to serious physical condition

Summary Table		Test Article: KRN23 Drug Substance									
Study No.: [REDACTED]-044 (Continued)											
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.03 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]	30 [Subcutaneous]					
Number of Animals (Recovery Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4	
Necropsy [No. of animals affected]:											
End of recovery											
External findings											
Swelling, forelimb	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0	2	1	1
Swelling, hindlimb	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0	0
Bone											
Thickening, long bone, limb	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0	2	0	0
Elevation, long bone, limb	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0	1	0	0
Thickening, thoracolumbar vertebra	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0	0	0	0
Skeletal muscle											
Milk white mass, cervix (larynx)	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0	0
Milk white mass, hindlimb	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0	0
Milk white mass, tail	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0	0
Aorta											
Deposition, white substance	0	0	NA	NA	NA	NA	2	1	3	0	0
Kidney											
Rough surface	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0	0
End-of-Text Table continued on next page											
M: male; F: female; NA: not applicable											

Summary Table		Study No.: -044 (Continued)				Test Article: KRN23 Drug Substance									
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]			
Number of Animals (Dosing Period)		M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4		
Number of Animals (Recovery Period)		M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4		
Organ weights:															
Interim necropsy ^a															
Adrenals (g)		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.16	NA	NA	NA		
(g/kg)		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.294	NA	NA	NA		
Kidneys (g)		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	34.3	NA	NA	NA		
(g/kg)		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.71	NA	NA	NA		
End of dosing															
Adrenals (g)		0.540	0.390	0.678	0.448	0.625	0.483	0.608	0.508*	0.695	0.548**	0.970 [#]	0.453		
(g/kg)		0.0865	0.1173	0.1003	0.1220	0.1073	0.1363	0.0960	0.1445	0.1335**	0.1638	0.1998 [#]	0.1293		
Kidneys (g)		16.93	10.98	18.88	12.23	18.63	13.15	18.40	13.65	18.33	14.55	20.70	12.23		
(g/kg)		2.710	3.295	2.793	3.343	3.183	3.673	2.878	3.723	3.563	4.290**	4.300	3.530		
End of recovery															
Adrenals (g)		0.583	0.385	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.677	0.560*	0.620	0.438		
(g/kg)		0.0960	0.1048	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.1290	0.1755*	0.1040	0.1245		
Kidneys (g)		16.10	11.03	NA	NA	NA	NA	NA	NA	16.87	13.43*	18.75	11.48		
(g/kg)		2.628	3.000	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.207	4.183*	3.143	3.243 [#]		
End-of-Text Table continued on next page															

M: male; F: female; NA: not applicable

*, **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

[#]: p<0.05 [Statistically significant from 30 (IV) mg/kg group]

a: only 1 animal was examined (necropsied on Day 211 (Week 31) on humane grounds due to serious physical condition)

Summary Table Study No.: [REDACTED]-044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.03 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]	30 [Subcutaneous]
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
End of dosing/Interim necropsy	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Bone, femur	0	0	0	0	3	3
Basophilic change, subperiosteal area/Havers canal, cortical bone	0	0	0	0	1	0
Decrease, trabecular bone	0	0	0	0	1	0
Dilatation, Havers canal, cortical bone	0	0	0	0	3	4
Hyperostosis, spongiform, cortical bone	0	0	0	0	3	3
Mineralization, connective tissue,	0	0	0	0	1	0
subcutis/muscle	0	0	0	0	0	1
Mineralization, connective tissue, articular capsule	0	0	0	0	0	0
Bone, sternum	0	0	0	0	0	0
Basophilic change, perichondrocyte, cartilage	0	0	0	0	2	3
Basophilic change, subperiosteal area	0	0	0	0	2	4
Decrease, trabecular bone	0	0	0	0	1	3
Bone, fibula	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b	1/1 ^b
Dilatation, Havers canal, cortical bone	NA	NA	NA	NA	0/1 ^b	1/1 ^b
Hyperostosis, spongiform, cortical bone	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b	1/1 ^b
Mineralization, connective tissue, articular capsule/ligament	NA	NA	NA	NA	0/1 ^b	0/1 ^b
Bone, humerus	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dilatation, Havers canal, cortical bone	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b	1/1 ^b
Hyperostosis, spongiform, cortical bone	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b	1/1 ^b

End-of-Text Table continued on next page

M: male; F: female; NA: not applicable

a: interim necropsy on Day 211 (Week 31) on humane grounds due to serious physical condition

b: examined gross lesion only (number of animals affected/examined)

Summary Table			Study No.: ██████████-044			(Continued)			Test Article: KRN23 Drug Substance					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.03 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]	30 [Intravenous]	30 [Intravenous]	30 [Subcutaneous]						
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4						
Histopathology [No. of animals affected]: End of dosing/Interim necropsy														
Bone, radius														
Dilatation, Havers canal, cortical bone	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/2 ^b	1/1 ^b						
Hyperostosis, spongiform, cortical bone	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0/2 ^b	1/1 ^b						
Mineralization, connective tissue, subcutis/muscle	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/2 ^b	1/1 ^b						
Bone, tibia														
Basophilic change, subperiosteal area/Havers canal, cortical bone	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0/1 ^b						
Dilatation, Havers canal, cortical bone	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b						
Hyperostosis, spongiform, cortical bone	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b						
Bone, ulna														
Dilatation, Havers canal, cortical bone	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b						
Hyperostosis, spongiform, cortical bone	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b						
Mineralization, connective tissue, subcutis/muscle	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b						
Bone, zygomatic bone														
Mineralization, connective tissue, subcutis/muscle	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA						
Aorta														
Mineralization, tunica media	0	0	0	0	0	0	1	0						
Eye														
Mineralization, vessel, limbus cornea/conjunctiva	0	0	0	0	0	0	3	1						

M: male; F: female; NA: not applicable

a: interim necropsy on Day 211 (Week 31) on humane grounds due to serious physical condition

b: examined gross lesion only (number of animals affected/examined)

Summary Table Study No.: -044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)												
Histopathology [No. of animals affected]:												
End of dosing/Interim necropsy												
Heart												
Mineralization, muscle fiber/vessel, left atrium to ventricle	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0
Kidney												
Mineralization, media, aorta	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2	2
Degeneration/necrosis, collecting tubule	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	1	3
Fibrosis, interstitium	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	3	3
Increase, multinucleated epithelium, Henle's loop	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	3	4
Mineralization, thin limb of Henle's loop/collecting tubule	0	0	0	0	0	0	1	2	4	1	4	4
Regeneration, collecting tubule	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	1	1
Infiltrate, inflammatory cell, papilla/cortex	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Infiltrate, inflammatory cell, proximal tubule	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Liver												
Mineralization, vessel	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Lung												
Basophilic change, perichondrocyte, bronchial cartilage	0	0	0	0	0	0	2	1	4	1	4	4
Mineralization, bronchus/alveolus	0	0	0	0	0	0	1	0	4	1	4	3
Sciatic nerve												
Mineralization, vessel	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	2	3
Skeletal muscle												
Mineralization, connective tissue, subcutis/muscle	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/2 ^b	1/1 ^b	1/1 ^b	1/1 ^b
Spinal cord												
Mineralization, vessel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

End-of-Text Table continued on next page

M: male; F: female; NA: not applicable

a: interim necropsy on Day 211 (Week 31) on humane grounds due to serious physical condition;

b: examined gross lesion only (number of animals affected/examined)

Summary Table Study No.: [REDACTED]-044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)												
Histopathology [No. of animals affected]:												
End of dosing/Interim necropsy												
Stomach												
Erosion, fundic gland	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mineralization, vessel/fundic gland	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Testis												
Mineralization, rete testis	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	1	NA	NA
Mineralization, seminiferous tubule	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	0	0	NA	NA
Trachea												
Basophilic change, perichondrocyte, tracheal cartilage	0	0	0	0	0	0	2	4	1	3	4	4
Urinary bladder												
Calculus, cavity	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Hip joint												
Mineralization, connective tissue, subcutis/muscle	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b	NA	NA	NA
Knee joint												
Mineralization, connective tissue, connective subcutis/muscle/articular capsule	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b	NA	NA
Mandibular												
Mineralization, connective tissue, subcutis/muscle	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b	NA	NA	NA
Manus												
Mineralization, connective tissue, articular capsule/ligament	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0/1 ^b	NA	0/3 ^b	1/1 ^b	0/4 ^b	0/1 ^b
Pes												
Mineralization, connective tissue, subcutis/muscle	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b	NA	3/3 ^b	0/1 ^b	4/4 ^b	1/1 ^b
Mineralization, connective tissue, connective subcutis/muscle/articular capsule	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b	NA	0/1 ^b	NA	3/3 ^b	0/1 ^b	3/4 ^b	3/3 ^b
	NA	NA	NA	NA	0/1 ^b	NA	1/1 ^b	NA	0/3 ^b	1/1 ^b	1/4 ^b	0/3 ^b
End-of-Text Table continued on next page												

M: male; F: female; NA: not applicable

a: interim necropsy on Day 211 (Week 31) on humane grounds due to serious physical condition

b: examined gross lesion only (number of animals affected/examined)

Summary Table Study No. 044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Histopathology [No. of animals affected]:												
End of dosing/Interim necropsy												
Subcutaneous tissue												
Mineralization, connective tissue, Tail	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b	1/1 ^b	1/1 ^b	NA
Mineralization, connective tissue, subcutis/muscle	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b	1/1 ^b	NA	1/1 ^b	1/1 ^b	NA
Number of Animals (Recovery Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Histopathology [No. of animals affected]:												
End of recovery												
Bone, femur												
Basophilic change, subperiosteal area/Havers canal, cortical bone	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	2	4	3
Dilatation, Havers canal, cortical bone	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	1	3	2
Hyperostosis, spongiform, cortical bone	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	0	4	0
Bone, sternum												
Basophilic change, perichondrocyte, cartilage	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	1	1	0
Basophilic change, subperiosteal area	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	1	3	0
Bone, thoracolumbar vertebra												
Dilatation, Havers canal, cortical bone	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b	NA	NA	NA
Hyperostosis, spongiform	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b	NA	NA	NA
Mineralization, connective tissue, subcutis/muscle	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^b	NA	NA	NA

End-of-Text Table continued on next page

M: male; F: female; NA: not applicable

a: interim necropsy on Day 211 (Week 31) on humane grounds due to serious physical condition

b: examined gross lesion only (number of animals affected/examined)

Summary Table Study No.: -044 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Recovery Period)												
Histopathology [No. of animals affected]:												
End of recovery												
Aorta												
Mineralization, tunica media	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	0	1(1/1) ^a	0
Eye												
Mineralization, vessel, limbus	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	3	4	2
Mineralization, cornea/conjunctiva												
Heart												
Degeneration, muscle fiber, atrium to ventricle	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	0	1	0
Degeneration, muscle fiber, septum,	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	0	0	0
interventricular												
Mineralization, muscle fiber/vessel, atrium to ventricle	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	0	2	0
Mineralization, muscle fiber/vessel, septum,	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	0	2	0
interventricular												
Mineralization, tunica media, aorta, septum,	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	1	4	0
interventricular												
Kidney												
Degeneration/necrosis, collecting tubule	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	0	2	0
Fibrosis, interstitium	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	1	3	0
Increase, multinucleated epithelium, Henle's loop	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	3	4	3
Mineralization, thin limb of Henle's loop/collecting tubule	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	3	4	3
Regeneration, collecting tubule	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	0	1	0
Infiltrate, inflammatory cell, papilla/cortex	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	0	0
Lung												
Basophilic change, perichondrocyte, bronchial cartilage	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	4	4	4
Mineralization, bronchus/alveolus	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	4	4	3

End-of-Text Table continued on next page

M: male; F: female; NA: not applicable

a: examined gross lesion only (number of animals affected/examined)

Summary Table		Test Article: KRN23 Drug Substance									
Study No.: [REDACTED] -044 (Continued)											
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]	0.03 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]	30 [Intravenous]	30 [Subcutaneous]			
Number of Animals (Recovery Period)		M: 4 F: 4	M: 0 F: 0	M: 0 F: 0	M: 0 F: 0	M: 3 F: 4	M: 3 F: 4	M: 4 F: 4			
Histopathology [No. of animals affected]:											
End of recovery											
Sciatic nerve											
Mineralization, vessel	0	0	NA	NA	NA	2	3	2			
Skeletal muscle											
Mineralization, vessel	0	0	NA	NA	NA	1	0	0			
Mineralization, connective tissue, subcutis/muscle	0	0	NA	NA	NA	0	0	2			
Stomach											
Mineralization, vessel/fundic gland	0	0	NA	NA	NA	0	0	1			
Testis											
Mineralization, seminiferous tubule	0	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA			
Trachea											
Basophilic change, perichondrocyte, tracheal cartilage	0	0	NA	NA	NA	3	4	4			
Manus											
Mineralization, connective tissue, subcutis/muscle	NA	NA	NA	NA	NA	3/3 ^a	4/4 ^a	3/3 ^a			1/1 ^a
Pes											
Mineralization, connective tissue, subcutis/muscle	NA	NA	NA	NA	NA	3/3 ^a	3/3 ^a	3/3 ^a			NA
End-of-Text Table continued on next page											

M: male; F: female; NA: not applicable

a: examined gross lesion only (number of animals affected/examined)

Summary Table		Study No.: -044		(Continued)										Test Article: KRN23 Drug Substance			
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]			
Number of Animals (Dosing Period)		M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 3	M: 2	F: 3	M: 2	F: 4		
Number of Animals (Recovery Period)		M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 4	M: 2	F: 4		
Bone strength determination																	
Three-point bending, midshaft femur																	
Maximum load (N)																	
End of dosing		1159.13	604.33	1239.59	599.10	1286.36	693.84	1289.67	755.69	1110.76	755.24	1232.09	705.45				
End of recovery		1174.22	624.22	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1041.00	839.13	1096.78	759.19				
Energy absorbed (N mm)																	
End of dosing		4723.48	2576.24	5350.86	2769.41	5609.67	3223.75	5129.48	2388.79	3569.54	2470.46	4297.47	2416.20				
End of recovery		4027.13	2538.74	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2450.88*	2607.16	4583.27	2923.92				
Normalized maximum load (N/mm ²)																	
End of dosing		15.21	11.88	16.41	11.70	14.77	12.94	16.27	13.03	15.56	12.75	14.13	13.05				
End of recovery		15.44	11.44	NA	NA	NA	NA	NA	NA	15.14	14.08	11.29	12.73				
Number of Animals (Dosing Period)		M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4		
Number of Animals (Recovery Period)		M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4		
Bone strength determination																	
Compression, fourth lumbar vertebra																	
Maximum load (N)																	
End of dosing		3535.36	2526.54	3568.05	2337.38	3093.83	2593.70	3762.37	2595.79	2703.48	2581.86	2433.66	2313.35				
End of recovery		4087.40	1910.23	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2708.31	1912.98	2810.03	2334.00				
Stiffness (N/mm)																	
End of dosing		6476.73	5964.71	6555.03	5806.38	5862.61	6295.23	6988.94	6198.46	4976.17	6227.59	5202.25	6009.56				
End of recovery		7506.38	4225.16	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5382.15	4887.26	6237.68	5528.62				
Energy absorbed (N mm)																	
End of dosing		1740.12	893.61	1623.46	725.96	1393.60	849.04	1685.83	835.25	1068.04*	737.63	873.94	617.86				
End of recovery		1856.60	695.42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1089.02	583.55	1078.51	783.52				
Normalized maximum load (N/mm ²)																	
End of dosing		24.46	26.06	26.59	27.16	20.02	27.27	25.52	28.25	19.17	25.08	16.64	24.91				
End of recovery		27.14	20.61	NA	NA	NA	NA	NA	NA	21.59	22.30	17.45	24.48				
End-of-Text Table continued on next page																	

M: male; F: female; NA: not applicable
* p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table		Study No.: -044 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance									
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		30 [Intravenous]		30 [Subcutaneous]	
Number of Animals (Dosing Period)		M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 3	F: 4
Number of Animals (Recovery Period)		M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 3	F: 4	M: 4	F: 4
Bone histomorphometry													
Osteoid volume (%)													
End of dosing		1.698	2.361	1.307	1.438	1.887	1.873	1.294	2.455	2.822	1.997	4.766	1.784
End of recovery		1.054	1.544	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.180	2.529	4.405	4.647
Osteoid surface (%)													
End of dosing		11.216	12.879	10.492	8.578	11.389	11.726	11.506	17.829	20.309	13.293	32.042	14.849
End of recovery		8.122	9.011	NA	NA	NA	NA	NA	NA	16.924	20.358*	28.447	26.368
M: male; F: female; NA: not applicable													
* p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]													

Summary Table

Report Title: A 40-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous/Subcutaneous Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery

Test Article: KRN23 Drug Substance

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus Monkey		Duration of Dosing: 40 weeks				Study No. ████████-020			
Initial Age: 6 to 7 months		Duration of Postdose: 13 weeks				GLP Compliance: Yes			
Date of First Dose: 1st cohort; ██████████ 2nd cohort; ██████████ 3rd cohort; ██████████		Method of Administration: Intravenous/Subcutaneous							
		Vehicle/Formulation: KRN23 placebo[10 mmol/L L-histidine, 252 mmol/L D-sorbitol, 0.5 mg/mL, Polysorbate 80, 10 mmol/L L-methionine, pH6.25]/aqueous solution							
		Special Features: None							
No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.3 mg/kg for males and females									
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Subcutaneous]	
Number of Animals		M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8
Toxicokinetics:									
T _{max} (h)	1st Dosing	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	51.4
	7th Dosing	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	72.0
	20th Dosing	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	46.0
AUC _{0-t} (µg·h/mL)	1st Dosing	NC	NC	81.6	81.3	954	888	13300	11600
	7th Dosing	NC	NC	154	195	1930	1990	14200	13800
	20th Dosing	NC	NC	134	165	1910	1830	23400	23100
Detection of anti-KRN23 antibody:		-	-	-	-	-	-	-	-
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	0	1 ^a	1 ^b
Clinical signs [No. of animals affected]:									
Swelling (Finger/hand)		0	0	0	0	0	0	1	0
Swelling (Foot)		0	0	0	0	0	0	0	1
Swelling (Foot, Recovery Period)		0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Body Weights (kg):		-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (g/day):		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology:		-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography:		-	-	-	-	-	-	-	-
Blood pressure:		-	-	-	-	-	-	-	-
End-of-Text Table continued on next page									

M: male; F: female; NA: not applicable; NC: not calculated

-: no drug-related abnormality

a: died due to tympanites on Day 200 (Week 29)

b: died due to tympanites on Day 273 (Week 39)

c: sacrificed due to moribundity caused by parasitic infection on Day 231 (Week 33)

Summary Table Study No.: [REDACTED]-020 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		3 [Subcutaneous]	
Number of Animals (Dosing Period)	M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Recovery Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Urinalysis:										
Calcium excretion (mg)										
Pretreatment (Day –19)										
Week 25	6.239	5.686	6.460	3.740	5.850	6.848	6.080	4.904	9.389	6.213
Animal No. 44	6.650	11.653	10.605	5.938	18.655*	10.465	12.788	20.015	17.731	13.106
Animal No. 55	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Week 39	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	46.46	NA
Animal No.28	19,705	14,020	19,303	14,563	23,318	9,043	28,210	22,110	39,293	30,056
Animal No.34	NA	NA	NA	NA	52.85	NA	NA	NA	NA	NA
Animal No.39	NA	NA	NA	NA	NA	NA	44.65	NA	NA	NA
Animal No.52	NA	NA	NA	NA	NA	NA	57.85	NA	NA	NA
Animal No.54	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	42.11	NA
Animal No.55	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	55.91	NA
Animal No.57	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	68.64	NA
Animal No.61	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	46.67
Recovery Week 13	12.518	23.988	NA	NA	NA	NA	20.803	14.795	NA	70.52
End-of-Text Table continued on next page									17.945	16.673

M: male; F: female; NA: not applicable

*: p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

Summary Table		Test Article: KRN23 Drug Substance											
Study No.: [REDACTED]-020 (Continued)													
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	Number of Animals (Dosing Period)	0 [Intravenous]			0.03 [Intravenous]			0.3 [Intravenous]			3 [Intravenous]		
		M: 8	F: 8		M: 4	F: 4		M: 4	F: 4		M: 8	F: 8	
Number of Animals (Recovery Period)	Urinalysis:	M: 4	F: 4		M: 0	F: 0		M: 0	F: 0		M: 4	F: 4	
Creatinine (mg)	Pretreatment (Day –19)	9.725	10.678		10.980	9.920		8.943	10.843		10.973	9.983	
	Week 39	17.863	20.901		23.693	17.068		20.978	18.953		23.866	23.981	
Animal No. 39		NA	NA		NA	NA		NA	NA		63.05	NA	
	Recovery Week 13	20.815	20.120		NA	NA		NA	NA		19.690	24.825	
Calcium/creatinine ratio	Pretreatment (Day –19)	0.668	0.533		0.615	0.370		0.623	0.603		0.551	0.481	
	Week 25	0.715	0.773		0.670	0.693		1.020	0.855		0.989	1.019	
Animal No. 44		NA	NA		NA	NA		NA	NA		NA	2.31	
	Animal No.55	NA	NA		NA	NA		NA	NA		NA	2.46	
Week 39		1.070	0.673		0.793	0.885		1.043	0.493		1.240	0.926	
	Animal No.28	NA	NA		NA	NA		1.99	NA		NA	NA	
Animal No.34		NA	NA		NA	NA		NA	NA		2.18	NA	
	Animal No.54	NA	NA		NA	NA		NA	NA		NA	2.01	
Animal No.55		NA	NA		NA	NA		NA	NA		NA	3.09	
	Animal No.61	NA	NA		NA	NA		NA	NA		NA	NA	
Recovery Week 13		0.590	1.095		NA	NA		NA	NA		1.403	0.660	
	Sodium excretion (mEq)												
Pretreatment (Day –19)		1.376	1.956		1.723	1.753		1.105	1.888		1.841	1.286	
	Week 39	1.446	2.140		2.010	0.940*		1.633	1.280		2.223	2.428	
Animal No. 39		NA	NA		NA	NA		NA	NA		5.39	NA	
	Recovery Week 13	1.403	1.000		NA	NA		NA	NA		1.015	1.388	
End-of-Text Table continued on next page													
M: male; F: female; NA: not applicable													
*: p<0.05 [Statistically significant from KRN23 placebo group]													

Summary Table Study No.: ■■■-020 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		3 [Subcutaneous]	
	M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Recovery Period)										
Urinalysis:										
Potassium excretion (mEq)										
Pretreatment (Day – 19)	1.989	1.833	2.080	2.455	1.753	2.133	2.184	1.613	2.371	1.839
Week 39	4.233	4.424	5.043	4.185	4.750	4.438	4.573	4.388	4.750	4.625
Animal No. 39	-	-	-	-	-	-	10.97	-	-	-
Recovery Week 13	3.610	4.530	NA	NA	NA	NA	3.748	4.785	4.230	3.638
Chloride excretion (mEq)										
Pretreatment (Day – 19)	1.176	1.473	1.533	1.443	1.103	1.560	1.541	1.124	1.713	0.894
Week 39	2.419	2.576	2.858	2.115	2.738	2.343	3.289	2.893	3.419	2.513
Animal No. 39	-	-	-	-	-	-	10.60	-	-	-
Recovery Week 13	1.935	2.023	NA	NA	NA	NA	2.130	1.575	2.495	2.263
Hematology:										
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Standard blood chemistry:										
Alkaline phosphatase (IU/L)										
Pretreatment (Week – 1)	2624.3	2749.3	2725.5	3114.0	3448.5*	2861.5	2692.3	2886.3	2287.1	2606.8
Week 40	2282.3	2263.0	2599.0	2615.0	2224.5	2431.5	1707.1*	1766.0	1275.7#	1741.3
Recovery Week 13	2473.0	2317.0	NA	NA	NA	NA	3474.5	2450.0	2143.5#	2691.5
Serum inorganic phosphorus and calcium:										
Inorganic phosphorus (mg/dL)										
Pretreatment (Day – 18)	6.913	7.500	7.140	6.455	7.385	6.910	6.740	6.915	6.569	6.103#
Day 2 (1 day after 1st dosing)	6.613	6.835	6.860	6.680	7.560	7.365	7.405	7.420	6.960	7.438
Day 4 (3 days after 1st dosing)	7.070	6.943	7.480	7.040	8.545**	8.860**	9.920**	9.578**	9.820	8.780
Day 14 (13 days after 1st dosing)	7.600	7.670	7.005	7.120	7.845	7.485	8.755*	8.783*	9.197	8.370
Day 266 (1 day before 20th dosing)	5.758	5.725	5.985	5.705	5.755	6.455	7.717**	7.755**	7.706	7.668
Day 268 (1 day after 20th dosing)	5.275	5.185	6.070	5.305	6.200	6.205	7.206**	7.368**	6.640	6.890
Day 270 (3 days after 20th dosing)	5.620	5.928	6.990*	5.860	7.470**	7.630**	8.837**	9.285**	8.409	8.778
Day 280 (13 days after 20th dosing)	5.553	6.255	6.605	5.285	6.355	6.950	7.211*	8.034**	7.757	7.038
Recovery Week 13	5.480	5.215	NA	NA	NA	NA	5.170	5.605	4.965	4.835
Calcium (mg/dL)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

End-of-Text Table continued on next page

M: male; F: female; NA: not applicable

-: no drug-related abnormality

*, **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

#: p<0.05 [Statistically significant from 3 (IV) mg/kg group]

Summary Table Study No.: ■■■-020 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		3 [Subcutaneous]	
Number of Animals (Dosing Period)	M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Recovery Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Intact-PTH and 1,25(OH) ₂ D:										
Intra-PTH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,25(OH) ₂ D										
Pretreatment (Day -7)	349.7	342.3	250.4	320.9	313.6	291.7	304.9	279.8	274.3	318.2
Day 2 (1 day after 1st dosing)	356.2	345.5	455.9	444.3	813.8*	805.3**	891.2**	1023.7**	827.5	1204.5
Day 4 (3 days after 1st dosing)	389.0	424.3	316.2	371.2	413.8	377.6	591.3*	698.7*	564.4	761.4
Day 14 (13 days after 1st dosing)	332.4	286.2	255.4	364.1	363.5	390.1	371.1	366.6	267.8*	383.0
Day 266 (1 day before 20th dosing)	337.8	293.3	239.5	363.6	339.5	379.8	339.2	370.0	272.8	393.4
Day 268 (1 day after 20th dosing)	462.4	421.3	621.1	387.9	733.1**	671.5*	634.5*	552.6	423.6*	533.9
Day 270 (3 days after 20th dosing)	367.2	255.5	235.1	274.9	548.6	397.0	509.3	545.7**	553.0	639.8
Day 280 (13 days after 20th dosing)	361.3	305.9	392.1	246.6	451.7	300.5	338.1	375.0	299.8	410.9
Recovery Week 13	461.2	350.1	NA	NA	NA	NA	401.2	387.7	239.3	309.7
FGF23 analysis:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum biochemical markers of bone turnover:										
Osteocalcin (ng/mL)										
Pretreatment (Day -18)	26.8	24.8	24.7	30.8	42.8*	28.0	26.1	28.2	23.2	23.5
Week 3	30.5	24.5	27.6	34.3	63.0*	48.2	64.5**	64.8**	57.3	52.9
Week 7	35.8	30.2	33.3	42.0	75.1**	57.2	62.4**	74.9**	62.6	61.8
Week 13	30.7	24.8	25.7	32.6	56.6	53.4*	52.9	69.1**	51.7	49.5
Week 25	34.2	26.0	39.3	35.0	56.0	55.9**	58.7**	77.2**	63.4	63.7
Week 39	26.2	19.7	26.8	28.3	44.4*	41.5	48.5**	62.1**	45.4	50.3
Recovery Week 13	29.0	25.7	NA	NA	NA	NA	39.1*	37.0	32.8	40.4
CTX (ng/mL)										
Pretreatment (Day -18)	1.298	1.307	1.663	1.063	1.393	1.464	1.512	1.367	1.446	0.989*
Week 3	1.220	1.277	1.380	1.142	1.469	1.650	1.910**	1.548	1.477*	1.281
Week 7	1.406	1.362	1.493	1.339	1.607	1.869*	1.873*	1.760*	1.750	1.369
Week 13	1.586	1.488	1.639	1.411	1.806	2.158*	1.821	2.018	1.794	1.694
Week 25	1.888	2.003	2.703*	1.954	2.441	2.835	2.843**	3.125**	2.516	2.413*
Week 39	1.538	1.476	1.464	1.561	1.881	2.033	2.229*	2.418**	1.812	1.811*
Bone length of femur by X-ray:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X-ray photography [No. of animals affected]:										
Material accumulation										
Finger/hand, left (Week 40)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Toe(s)/foot, left (Week 40)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Toe(s)/foot, left (Recovery Week 6)	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0
End-of-Text Table continued on next page										

M: male; F: female; NA: not applicable; -: no drug-related abnormality

*, **, p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]; *, **, p<0.05 [Statistically significant from 3 (1V) mg/kg group]

Summary Table Study No.: ■■■-020 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		3 [Subcutaneous]	
	M: 8	F: 8	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 8	F: 8	M: 8	F: 8
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 3	F: 3	M: 3	F: 4
Number of Animals (End of Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 3	F: 3	M: 3	F: 4
Number of Animals (Recovery Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
pQCT (mg/cm ³):										
Total bone density (TOT DEN), 13%										
Pretreatment (M: Day -15, F: Day -14)	363.90	372.48	387.00	368.85	377.50	422.88*	374.59	371.03	386.00	379.85
Week 40	407.43	432.45	431.50	464.18	424.48	502.28**	453.57*	464.96	460.99	462.25
Recovery Week 13	414.40	423.78	NA	NA	NA	NA	440.10	450.18	443.78	482.20
Cortical bone density (CRT DEN), 13%										
Pretreatment (M: Day -15, F: Day -14)	460.54	474.28	488.33	478.58	454.80	507.53	479.43	479.15	485.61	486.40
Week 40	582.63	593.55	596.63	621.40	607.30	639.30**	629.79**	641.91**	642.91	628.98
Recovery Week 13	602.40	602.25	NA	NA	NA	NA	637.38	630.73	623.90	636.65
Total bone density (TOT DEN), 25%										
Pretreatment (M: Day -15, F: Day -14)	409.06	424.24	430.48	410.10	409.80	437.80	429.01	414.39	427.77	423.88
Week 40	493.39	514.33	503.48	527.55	513.85	567.58**	540.81**	549.20*	556.99	530.76
Recovery Week 13	498.80	518.33	NA	NA	NA	NA	563.15*	555.48	553.45	575.80
Cortical bone density (CRT DEN), 25%										
Pretreatment (M: Day -15, F: Day -14)	559.24	590.69	605.30	571.40	565.78	594.55	601.80*	584.53	594.77	584.49
Week 40	702.31	722.90	719.30	732.15	717.15	742.55	751.04**	756.50	742.73	736.63 [#]
Recovery Week 13	719.93	718.48	NA	NA	NA	NA	769.83	782.40*	740.98	757.85
Bone marrow examinations:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Necropsy [No. of animals affected]:										
End of dosing										
External findings										
Swelling, digit, left manus	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Subcutaneous										
Milk white mass, digit, left manus	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
End of recovery										
Organ weights:										
End of dosing										
End of recovery	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
End-of-Text Table continued on next page	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-

M: male; F: female; NA: not applicable

-: no drug-related abnormality

* **: p<0.05, p<0.01 [Statistically significant from KRN23 placebo group]

[#]: p<0.05 [Statistically significant from 3 (IV) mg/kg group]

Summary Table		Study No.: [REDACTED]-020 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance							
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route] Number of Animals (End of Dosing Period)	0 [Intravenous] M: 4 F: 4	0.03 [Intravenous] M: 4 F: 4	0.3 [Intravenous] M: 4 F: 4	3 [Intravenous] M: 3 F: 3	3 [Subcutaneous] M: 3 F: 4						
Number of Animals (Recovery Period)	M: 4 F: 4	M: 0 F: 0	M: 0 F: 0	M: 4 F: 4	M: 4 F: 4						
Histopathology [No. of animals affected]: End of dosing (died animal)											
Bone, femur											
Increase, bone resorption and osteoclast	0	0	0	0	0 (0/1 ^a)	0 (0/1 ^a)	0 (0/1 ^a)	0 (0/1 ^a)	0 (0/1 ^a)	1	
Increase, osteoblast	0	0	0	0	0 (1/1 ^b)	0 (0/1 ^a)	0 (0/1 ^a)	0 (0/1 ^a)	0 (0/1 ^a)	0	
Eye											
Mineralization, vessel, limbus cornea/conjunctiva	0	0	0	0	1 (1/1 ^b)	1 (0/1 ^a)	1 (0/1 ^a)	1 (0/1 ^a)	1 (0/1 ^a)	1	
Kidney											
Mineralization, thin limb of Henle's loop/collecting tubules	0	0	0	0	2 (1/1 ^b)	2 (1/1 ^a)	2 (1/1 ^a)	2 (0/1 ^b)	2 (0/1 ^b)	3	
Lung											
Mineralization, vessel	0	0	0	0	0 (0/1 ^a)	1 (0/1 ^a)	1 (0/1 ^a)	0 (0/1 ^a)	0 (0/1 ^a)	0	
Skeletal muscle											
Mineralization, muscle fiber	0	0	0	0	1 (0/1 ^b)	0 (0/1 ^a)	0 (0/1 ^a)	0 (1/1 ^b)	0 (1/1 ^b)	0	
Submandibular gland											
Mineralization, vessel	0	0	0	0	0 (0/1 ^b)	0 (0/1 ^a)	0 (0/1 ^a)	0 (0/1 ^a)	0 (0/1 ^a)	1	
End-of-Text Table continued on next page											

M: male; F: female
a: number of animals affected/examined

Summary Table Study No.: [REDACTED]-020 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]		0.03 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]		3 [Intravenous]		3 [Subcutaneous]	
	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 3	F: 3	M: 3	F: 4
Number of Animals (Dosing Period)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals (Recovery Period)	M: 4	F: 4	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Histopathology [No. of animals affected]:										
Eye										
Mineralization, vessel, limbus cornea/conjunctiva	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0
Granuloma, foreign body/giant cell, corneal epithelium	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0
Kidney										
Mineralization, thin limb of Henle's loop/collecting tubule	0	0	NA	NA	NA	NA	4	3	4	3
Pes (left)										
Mineralization, connective tissue, subcutis/muscle	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1 ^a	NA
Bone strength determinations and bone histomorphometry:										
Bone strength determinations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bone histomorphometry										
Osteoid thickness (µm)										
Week 40										
Animal No. 54	11.587	9.704	10.229	10.946	10.149	12.370	9.783	10.926	11.343	10.591
Animal No. 55	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7.025	NA
Osteoid volume (%)									15.710	NA
Week 40										
Animal No. 40	6.249	5.221	6.550	5.279	6.356	6.110	4.450	5.617	4.246	5.348
Animal No. 54	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.273	NA	NA	NA
Osteoid surface (%)									0.589	NA
Week 40										
Animal No. 54	31.745	28.662	32.333	27.676	29.609	31.508	25.361	32.262	23.400	27.748
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4.172	NA

M: male; F: female; NA: not applicable

- : no drug-related abnormality.

a: examined gross lesion only (number of animals affected/examined)

5 生殖発生毒性試験

Summary Table

Report Title: A study for effects of KRN23 on embryo-fetal and pre- and postnatal development when administered once every two weeks by intravenous injection to pregnant cynomolgus monkeys (enhanced design)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Design Similar to ICH 4.1.2: Yes		Method of Administration: Intravenous (Once every two weeks)	Study No. [REDACTED]-043
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus Monkey		GLP Compliance: Yes	
Initial Age: 4 to 8 years at the mating		Duration of Dosing: From the start of organogenesis to [from GD 20 to GD 174 (the longest)]	
Date of First Dose: NA		Day of Mating: GD 0	
End of observation and examination: Dam: approximately 6 month after delivery, Offspring:		Vehicle/Formulation: KRN23 placebo[10 mmol/L L-histidine, 252 mmol/L D-sorbitol, 0.5 mg/mL, Polysorbate 80, 10 mmol/L L-methionine, pH6.25]/aqueous solution	
Special Features: Six and 4 dams in the control and 30 mg/kg groups, respectively, were cesarean sectioned and necropsied on GD 133, and their fetuses were also			
No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.3 mg/kg for general toxicity and reproductive function in dams			
3 mg/kg for pre- and postnatal development in fetuses and offspring			
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]	3 [Intravenous]
Toxicokinetics		0.3 [Intravenous]	30 [Intravenous]
Dam (Gestation Period):			
Number of Dams		26	20
			28
AUC ₀₋₆	(µg·h/mL)	GD20 (1st)	NC
AUC ₀₋₄	(µg·h/mL)	GD20 (1st)	19800
		GD132 (9th)	14100
			21300
t _{1/2}	(h)	GD20 (1st)	238
		GD132 (9th)	215
End-of-Text Table continued on next page			

GD: Gestation day; NC: not calculated; NA: not applicable

Summary Table Study No.: [REDACTED]-043 (Continued) Test Article: KRN23 Drug Substance

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]
Toxicokinetics					
Dam (Lactation Period):					
Number of Dams		13	18	12	14
Serum KRN23 Concentration (µg/mL)		<LLOQ	3.11	26.2	213
LD5					
LD182		<LLOQ	<LLOQ	0.00962	0.271
t _{1/2} (day)		NC	14.6	15.8	16.1
Fetus:					
Number of Fetuses		6	0	0	4
Serum KRN23 Concentration (µg/mL)		<LLOQ	NA	NA	255
GDI33					
Fetus/Dam		NC	NA	NA	0.25
Offspring:					
Number of Offsprings		13	18	12	14
Serum KRN23 Concentration (µg/mL)		<LLOQ	2.18	33.2	330
PND5		<LLOQ	0.573	11.2	120
PND35		<LLOQ	0.15	3.96	51.6
PND63		<LLOQ	<LLOQ	0.0303	0.615
PND203		NC	0.7	1.3	1.7
PND5/LD5		NC	1.2	2.2	2.0
PND35/LD35		NC	1.0	2.6	3.8
PND63/LD63		NC	15.2	19.3	21.3
t _{1/2} (day)					
Detection of Anti-KRN23 Antibodies					
Dam:					
GD132		0/16	0/18	0/16	0/16
GD133		0/6	NA	NA	0/4
LD5		0/13	0/18	0/12	0/14
LD63		0/12	0/18	0/12	1/14
LD182		0/12	0/18	0/12	2/14
Fetus:					
GD133		0/6	NA	NA	0/4
Offspring:					
PND35		0/12	0/18	0/12	0/14
PND91		0/12	0/18	0/12	0/14

End-of-Text Table continued on next page

GD: Gestation day; LD: Lactation day; PND: Postnatal day;; NA: not applicable; NC: not calculated

<LLOQ: All samples were below the lower limit of quantification (30 ng/mL)

Summary Table		Study No.: [REDACTED]	-043	(Continued)	Test Article: KRN23 Drug Substance		
Noteworthy Findings in F0 Animals							
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]			
Total Number of Dams	26	20	20	20		28	
Main Toxicity Component	20	20	20	20		20	
Satellite Component	6	0	0	0		8	
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0		0	
Total Losses before Delivery ^a	(7+0 ^b)/26	2/20	7/20			(5+4 ^b)/28	
Abortion or Embryo/Fetal death ^a	(5+0 ^b)/26	2/20	4/20			(4+4 ^b)/28	
	(4+0 ^b)/26	1/20	2/20			(3+1 ^b)/28	
	(1+0 ^b)/22	1/19	2/18			(1+3 ^b)/24	
GD51-GDI39 ^a							
Stillbirth	2/15	0/18	3/16			1/16	
Premature Birth	1/15	2/18	5/16			2/16	
Gestation Length (day)	161.7	158.3	155.0			155.3	
Urinalysis:							
Inorganic phosphorus excretion (mg)							
GD50	0.637	2.005**	1.491			3.105**	
GDI39	0.678	1.376	1.671			2.504**	
Calcium excretion (mg)							
GD50	36.35	55.37	44.17			55.79*	
GDI39	43.62	44.35	43.45			60.29	
Calcium/creatinine ratio							
GD50	0.530	0.782	0.692			0.844**	
GDI39	0.545	0.557	0.596			0.745	
Phosphate crystal (-/1-10/11- 20/20<)							
GD50	18/4/0/0	16/3/0/0	17/1/0/0			24/0/0/0	
GDI39	14/1/0/0	14/4/0/0	9/6/0/0			8/6/1/0*	
End-of-Text Table continued on next page							

GD: Gestation day

a: Including satellite component

b: No. of animals in the satellite component

*, **: p<0.05, p<0.01 (statistically significant from KRN23 placebo group)

Summary Table		Study No.: -043 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance	
Noteworthy Findings in F0 Animals					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]	
Total Number of Dams	26	20	20	20	28
Main Toxicity Component	20	20	20	20	20
Satellite Component	6	0	0	0	8
Hematology:					
Hematocrit value (%)					
GD20	40.85	39.68	39.02	39.30	39.30
GD76	42.36	42.40	41.51	39.58**	39.58**
GDI32	40.33	39.87	38.64	36.98**	36.98**
GDI33	40.40	NA	NA	37.58	37.58
Lactation period	-	-	-	-	-
Hemoglobin concentration (g/dL)					
GD20	12.76	12.24	12.15*	12.18*	12.18*
GD76	13.14	13.06	12.75	12.14**	12.14**
GDI32	12.55	12.55	12.06	11.43**	11.43**
GDI33	12.55	NA	NA	11.95	11.95
Lactation period	-	-	-	-	-
MCV (fL)					
GD20	75.59	74.15	73.93	73.71	73.71
GD76	76.74	74.54	75.02	73.14**	73.14**
GDI32	74.70	72.33	73.31	70.94*	70.94*
GDI33	76.67	NA	NA	70.08*	70.08*
Lactation period	-	-	-	-	-
MCH (pg)					
GD20	23.63	22.88	23.03	22.86	22.86
GD76	23.83	22.98	23.09	22.47**	22.47**
GDI32	23.27	22.78	22.90	21.96*	21.96*
GDI33	23.83	NA	NA	22.25*	22.25*
Lactation period	-	-	-	-	-
End-of-Text Table continued on next page					

GD: Gestation day; NA: not applicable
-: no drug-related abnormality
*, **: p<0.05, p<0.01 (statistically significant from KRN23 placebo group)

Summary Table		Study No.: -043 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance	
Noteworthy Findings in F0 Animals					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]		0.3 [Intravenous]	
Total Number of Dams		26		20	
Main Toxicity Component		20		20	
Satellite Component		6		0	
Standard Blood Chemistry:					
Alkaline phosphatase (IU/L)					
GD20	408.5	411.1	386.8	455.6	
GD76	240.7	225.8	171.8**	189.4**	
GD132	302.0	279.1	257.3	261.5*	
GD133	295.7	NA	NA	235.0	
Lactation period		-	-	-	
Serum Inorganic Phosphorus and Calcium:					
Inorganic phosphorus (mg/dL)					
GD20 (1 st)	4.300	4.507	4.696	4.466	
GD21	3.694	4.421**	5.017**	4.384**	
GD23	3.762	6.157**	7.764**	8.064**	
GD34 (2 nd)	3.951	4.734	6.310**	8.570**	
GD35	3.761	5.046*	6.432**	8.652**	
GD37	3.695	5.874**	7.336**	9.382**	
GD48 (3 rd)	3.687	4.223	4.618	6.774**	
GD62 (4 th)	4.102	4.326	5.045*	6.767**	
GD63	3.845	4.653*	5.207**	6.715**	
GD65	3.475	5.459**	7.086**	8.193**	
GD76 (5 th)	3.920	4.174	4.853*	6.367**	
GD118 (8 th)	3.593	3.742	4.734**	6.556**	
End-of-Text Table continued on next page					

GD: Gestation day; NA: not applicable

-: no drug-related abnormality

*, **, p<0.05, p<0.01 (statistically significant from KRN23 placebo group)

Summary Table Study No.: [REDACTED]-043 (Continued) Test Article: KRN23 Drug Substance

Noteworthy Findings in F0 Animals				
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]
Total Number of Dams	26	20	20	28
Main Toxicity Component	20	20	20	20
Satellite Component	6	0	0	8
Inorganic phosphorus (mg/dL)				
GD119	3.497	4.097*	4.675**	6.814**
GD121	3.553	5.204**	6.578**	7.602**
GD132 (9 th)	3.533	3.766	4.570**	6.206**
GD146 (10 th)	3.339	3.485	4.938**	6.006**
GD147	3.183	3.885*	4.960**	6.123**
GD149	3.254	4.689*	6.064**	6.624**
GD160 (11 th)	3.284	3.715	4.348*	5.195**
LD5	3.855	4.230	5.948**	7.526**
LD21	4.575	4.551	6.307**	7.469**
LD63	4.478	4.447	4.507	4.379
LD119	4.335	4.153	4.430	4.419
LD182	4.392	3.956	4.510	4.569
Calcium (mg/dL)				
GD20 (1 st)	9.65	9.56	9.67	9.57
GD21	9.37	9.45	9.55	9.31
GD23	9.44	9.63	9.75	9.81*
GD34 (2 nd)	9.64	9.66	9.92	9.95
GD35	9.48	9.82	9.82	9.88*
GD37	9.52	9.49	9.94*	10.09**
GD48 (3 rd)	9.23	9.33	9.37	9.38
After GD62 (4 th)	-	-	-	-
Lactation period	-	-	-	-
End-of-Text Table continued on next page				

GD: Gestation day; LD: Lactation day

-: no drug-related abnormality

*, **, p<0.05, p<0.01 (statistically significant from KRN23 placebo group)

Summary Table		Study No.: ██████████ -043 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance	
Noteworthy Findings in F0 Animals					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]	
Total Number of Dams	26	20	20	20	28
Main Toxicity Component	20	20	20	20	20
Satellite Component	6	0	0	0	8
Serum Intact-PTH and 1,25(OH) ₂ D:					
Intact-PTH	-	-	-	-	-
1,25(OH) ₂ D (pg/mL)					
GD20 (1 st)	275.4	280.6	316.0	291.7	
GD21	313.2	1425.5**	1853.7**	1691.8**	
GD23	306.0	635.8*	1436.7**	1506.4**	
GD34 (2 nd)	387.6	425.4	444.1	649.2**	
GD35	362.9	1160.8**	915.6**	1080.7**	
GD37	349.8	525.3*	684.0**	693.9**	
GD48 (3 rd)	516.7	552.1	574.0	724.4*	
GD62 (4 th)	580.8	506.7	595.8	761.4	
GD63	564.4	1197.7**	1357.5**	1311.1**	
GD65	605.3	632.6	918.0**	1053.2**	
GD76 (5 th)	575.2	517.8	637.9	724.2	
GD118 (8 th)	616.7	607.7	679.1	824.7*	
GD119	595.0	1516.1**	1452.1**	1411.1**	
GD121	704.4	981.6*	1241.1**	1173.5**	
GD132 (9 th)	623.4	639.5	694.5	917.9**	
GD146 (10 th)	652.4	812.4	763.6	1016.9**	
GD147	710.3	1353.3**	1220.0**	1263.0**	
GD149	696.7	944.0	1257.2**	1326.8**	
GD160 (11 th)	709.7	813.3	871.9	1063.7	
LD5	407.0	333.0	339.5	496.0	
LD21	323.2	336.8	302.8	368.2	
LD63	451.6	426.4	464.7	375.5	
LD119	393.2	396.7	358.0	358.1	
LD182	415.1	426.1	514.6	433.6	
End-of-Text Table continued on next page					

GD: Gestation day; LD: Lactation day
-: no drug-related abnormality
*, **: p<0.05, p<0.01 (statistically significant from KRN23 placebo group)

Summary Table		Study No.: [REDACTED]-043	(Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance	
Noteworthy Findings in F0 Animals						
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]	30 [Intravenous]	
Total Number of Dams	26	20	20	20	28	
Main Toxicity Component	20	20	20	20	20	
Satellite Component	6	0	0	0	8	
Serum bALP, Osteocalcin and CTX Concentrations: bALP (U/L)						
GD20	66.9	68.9	61.3	69.1	69.1	
GD65	43.0	37.3	27.5**	25.6**	25.6**	
GD121	43.4	38.1	32.4*	24.9**	24.9**	
GD133	48.9	NA	NA	32.6	32.6	
GD149	57.6	46.9	42.3	35.5**	35.5**	
LD5	40.0	36.4	28.0*	29.0*	29.0*	
LD63	93.1	117.2	105.2	101.2	101.2	
LD182	88.4	104.8	96.5	109.4	109.4	
End-of-Text Table continued on next page						

GD: Gestation day; LD: Lactation day; NA: not applicable
*, **: p<0.05, p<0.01 (statistically significant from KRN23 placebo group)

Summary Table

Study No.: -043 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Noteworthy Findings in F0 Animals				
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]
Total Number of Dams	26	20	20	28
Main Toxicity Component	20	20	20	20
Satellite Component	6	0	0	8
Osteocalcin (ng/mL)				
GD20	11.7	12.1	10.7	12.2
GD65	6.0	8.9**	9.5**	14.7**
GD121	5.6	8.6**	8.9**	12.2**
GD133	6.1	NA	NA	9.3*
GD149	4.7	7.1*	7.6*	11.8**
LD5	6.5	8.4	9.5*	14.9**
LD63	18.9	22.0	21.0	25.8
LD182	18.3	19.3	17.4	23.3
CTX (ng/mL)				
GD20	1.445	1.437	1.380	1.443
GD65	1.182	1.437	1.374	1.624*
GD121	1.008	1.241	1.043	1.365*
GD133	1.260	NA	NA	1.307
GD149	1.058	1.292	0.981	1.346
LD5	1.502	1.130	1.176	1.200
LD63	1.911	1.943	1.830	1.934
LD182	1.565	1.632	1.673	1.734
Inorganic Phosphorus and Calcium Levels in Milk:				
Inorganic phosphorus	-	-	-	-
Calcium	-	-	-	-

End-of-Text Table continued on next page

GD: Gestation day; LD: Lactation day; NA: not applicable

-: no drug-related abnormality

*, **: p<0.05, p<0.01 (statistically significant from KRN23 placebo group)

Summary Table		Study No.: [REDACTED]-043 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance	
Noteworthy Findings in F0 Animals					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]	
Total Number of Dams	26	20	20	28	
Main Toxicity Component	20	20	20	20	
Satellite Component	6	0	0	8	
pQCT parameters:					
GD133					
Total bone content (mg/mm) 13%	46.668	NA	NA	NA	52.415**
Total bone density (mg/cm ³) 13%	490.10	NA	NA	NA	546.45**
Cortical bone content (mg/mm) 13%	38.558	NA	NA	NA	44.730**
Cortical bone area (mm ²) 13%	49.440	NA	NA	NA	55.040*
Cortical bone thickness (mm) 13%	1.6898	NA	NA	NA	1.9188*
LD182	-	-	-	-	-
Histopathology [No. of animals examined]					
No. of animals affected:	4	0	0	4	
GD133					
Kidney (left)					
Mineralization, thin limb of Henle's loop/collecting tubule	0	NA	NA	NA	3
Regeneration, collecting duct	0	NA	NA	NA	4
Cell debris, renal tubule, medulla/cortex	0	NA	NA	NA	2
Fibrosis, interstitium, focal, cortex	0	NA	NA	NA	2
End-of-Text Table continued on next page					

GD: Gestation day; LD: Lactation day; NA: not applicable

-: no drug-related abnormality

*, **: p<0.05, p<0.01 (statistically significant from KRN23 placebo group)

Summary Table		Study No.: -043 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance			
Noteworthy Findings in F0 Animals							
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]		
Total Number of Dams		26	20	20	28		
Main Toxicity Component		20	20	20	20		
Satellite Component		6	0	0	8		
Histopathology [No. of animals examined]		4	0	0	4		
No. of animals affected:							
GD133							
Kidney (right)							
Mineralization, thin limb of Henle's loop/collecting tubule		1	NA	NA	3		
Regeneration, collecting duct		0	NA	NA	3		
Fibrosis, interstitium, focal, cortex		0	NA	NA	1		
Lung (including bronchus, left)							
Mineralization, alveolus/bronchus		0	NA	NA	3		
Basophilic change, perichondrocyte, bronchial cartilage		0	NA	NA	2		
Lung (including bronchus, right)							
Mineralization, alveolus/bronchus		0	NA	NA	4		
Mineralization, ganglion cell		0	NA	NA	1		
Basophilic change, perichondrocyte, bronchial cartilage		0	NA	NA	2		
Heart (septum, interventricular)							
Mineralization, tunica media, aorta		0	NA	NA	1		
Sciatic nerve (left)							
Mineralization, vessel		0	NA	NA	2		
Trachea							
Basophilic change, perichondrocyte, tracheal cartilage		0	NA	NA	4		
End-of-Text Table continued on next page							
GD: Gestation day; NA: not applicable							

Summary Table

Study No.: [REDACTED]-043 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

<i>Noteworthy Findings in F0 Animals</i>					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]	
Total Number of Dams	26	20	20	28	
Main Toxicity Component	20	20	20	20	
Satellite Component	6	0	0	8	
Histopathology [No. of animals examined]	4	0	0	4	
No. of animals affected:					
End of the lactation period					
Kidney (left)					
Mineralization, thin limb of Henle's loop/collecting tubule	0	0	0	1	
Kidney (right)					
Mineralization, thin limb of Henle's loop/collecting tubule	0	0	0	1	
Lung (including bronchus, left)					
Mineralization, alveolus/bronchus	0	0	0	2	
Mineralization, vessel	0	0	0	1	
Basophilic change, perichondrocyte, bronchial cartilage	0	0	0	1	
Lung (including bronchus, right)					
Mineralization, alveolus/bronchus	0	0	0	1	
Basophilic change, perichondrocyte, bronchial cartilage	0	0	0	1	
Aorta (thoracic)					
Mineralization, tunica media	0	0	0	1	
Heart (septum, interventricular)					
Mineralization, tunica media, aorta	0	0	1	1	
End-of-Text Table continued on next page					

Summary Table

Study No.: [REDACTED]-043 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Noteworthy Findings in F0 Animals

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]
Total Number of Dams	26	20	20	28
Main Toxicity Component	20	20	20	20
Satellite Component	6	0	0	8
Histopathology [No. of animals examined]	4	0	0	4
No. of animals affected:				
End of the lactation period				
Mammary gland (left)				
Mineralization, acinus	0	0	0	1
Pituitary				
Mineralization, vessel, capsule	0	0	0	1
Ovary (left)				
Mineralization, secondary follicle	0	0	0	1
Uterus (cervix)				
Mineralization, uterine gland/vessel	0	0	0	3
Mineralization, secretion	0	0	0	1
Uterus (corpus)				
Mineralization, lining epithelium/secretion	0	0	0	1
Mineralization, uterine gland/vessel	1	0	4	3
Sciatic nerve (left)				
Mineralization, vessel	0	0	0	1
Trachea				
Basophilic change, perichondrocyte, tracheal cartilage	0	0	3	4
End-of-Text Table continued on next page				

Summary Table		Study No.: [REDACTED]-043		(Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance	
Noteworthy Findings in Fetuses							
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]			
Number of Fetuses for Evaluation on GD 133 (Satellite Component)	6	0	0		4		
Fetal Growth and Heart Rate:	-	-	-		-		
External Findings:							
Bent tail	1	NA	NA		0		
Visceral Findings							
Abnormalities	0	NA	NA		0		
Variations	0	NA	NA		0		
Skeletal Findings							
Abnormalities							
Fused caudal centrum	1	NA	NA		0		
Variations							
Short supernumerary rib	3	NA	NA		0		
Fetal Body Weight (g)	243.95	NA	NA		260.40		
Placental Weight (g)	61.28	NA	NA		100.53**		
External Measurement	-	NA	NA		-		
Hematology:							
Erythrocyte count (10 ⁶ /mm ³)	4.158	NA	NA		3.268**		
Hematocrit value (%)	43.93	NA	NA		31.80**		
Hemoglobin concentration (g/dL)	14.08	NA	NA		10.55**		
MCV (fL)	105.83	NA	NA		97.58		
Lymphocyte (10 ³ /mm ³)	3.627	NA	NA		2.473*		
Lymphocyte (%)	87.35	NA	NA		79.28		
Neutrophilic leukocyte (10 ³ /mm ³)	0.210	NA	NA		0.475		
Neutrophilic leukocyte (%)	4.98	NA	NA		14.08		
End-of-Text Table continued on next page							

GD: Gestation day; NA: not applicable

-: no drug-related abnormality

*, **, p<0.05, p<0.01 (statistically significant from KRN23 placebo group)

Summary Table		Study No.: -043 (Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance	
Noteworthy Findings in Fetuses					
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]	
Number of Fetuses for Evaluation on GD 133 (Satellite Component)	6	0	0	4	
Standard Blood Chemistry:	-	NA	NA	-	
Serum Inorganic Phosphorus and Calcium:					
	6.487	NA	NA	8.830**	
Inorganic phosphorus (mg/dL)	9.27	NA	NA	9.10	
Calcium (mg/dL)					
Serum Intact-PTH and 1,25(OH) ₂ D:					
	65.7	NA	NA	179.0	
Intact-PTH (pg/mL)	286.7	NA	NA	304.0	
1,25(OH) ₂ D (pg/mL)					
Serum bALP, Osteocalcin and CTX Concentrations:					
	153.4	NA	NA	106.8	
	79.2	NA	NA	105.9	
	Osteocalcin (ng/mL)				
CTX (ng/mL)	1.027	NA	NA	0.963	
pQCT Parameters:					
Cortical bone density (mg/cm ³)	631.22	NA	NA	682.63**	
End-of-Text Table continued on next page					

GD: Gestation day; NA: not applicable

-: no drug-related abnormality

**₁: p<0.01 (statistically significant from KRN23 placebo group)

Summary Table		Study No.: [REDACTED]-043	(Continued)	Test Article: KRN23 Drug Substance		
Noteworthy Findings in Fetuses						
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]		
Number of Fetuses for Evaluation on GD 133 (Satellite Component)	6	0	0	4		
Organ Weights:	-	NA	NA	-		
Histopathology:						
No. of animals						
Lung (including bronchus, left)	0	NA	NA	4		
Mineral substance, alveolus space						
Lung (including bronchus, right)	0	NA	NA	4		
Mineral substance, alveolus space						
Placenta						
Mineralization, decidua	5	NA	NA	4, 3/3 ^a		
Three Point Bending Test of the Midshaft Femur:	-	NA	NA	-		
Compression Test of Fourth Lumbar Vertebra:	-	NA	NA	-		
Bone Histomorphometry:	-	NA	NA	-		
End-of-Text Table continued on next page						

GD: Gestation day; NA: not applicable
- : no drug-related abnormality
a: Placenta in which abortion or embryonic/fetal death occurred, number of animals affected/examined

Summary Table

Study No.: ■■■-043 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

Noteworthy Findings in Offspring

Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]
Number of Offspring at Birth	13 (9 males and 4 females)	18 (9 males and 9 females)	13 (6 males and 7 females)	15 (6 males and 9 females)
Number of Offspring on PND7	12 (8 males and 4 females)	18 (9 males and 9 females)	12 (5 males and 7 females)	14 (5 males and 9 females)
Died or Sacrificed Moribund up to PND7	1 (male)	0	1 (male)	1 (male)
Died or Sacrificed Moribund after PND8	0	0	0	0
External Findings at Birth	-	-	-	-
Clinical Signs	-	-	-	-
Body Weights (kg):				
PND1	0.338	0.320	0.310	0.331
PND180	1.063	1.078	1.024	1.136
PND360	1.428	1.421	1.393	1.485
Food Consumption	-	-	-	-
Skeletal Findings on PND7				
Abnormalities	0	0	0	1
Defect phalanx due to trauma	0	0	0	1
Damaged caudal vertebra due to trauma				
Variations				
Full supernumerary rib	1	0	0	1
Short supernumerary rib	0	0	0	3
Morphological Development:	-	-	-	-
Functional Development:	-	-	-	-
Behavioral Development:				
Observation of dam-offspring interaction	-	-	-	-
Eye contact test	-	-	-	-
End-of-Text Table continued on next page				

PND: Postnatal day

-: no drug-related abnormality

Summary Table		Study No.: [REDACTED]-043	(Continued)		Test Article: KRN23 Drug Substance	
Noteworthy Findings in Offspring						
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous]	0.3 [Intravenous]	3 [Intravenous]	30 [Intravenous]		
Number of Offspring on PND7	12 (8 males and 4 females)	18 (9 males and 9 females)	12 (5 males and 7 females)	14 (5 males and 9 females)		
Learning and Memory Tests:						
Training phase	-	-	-	-		
Learning phase	-	-	-	-		
Memory phase	-	-	-	-		
Urinalysis:	-	-	-	-		
Hematology:						
Hemoglobin concentration (g/dL)						
PND63	12.73	12.22	12.69	11.55*		
PND175	13.42	13.81	13.50	13.31		
PND360	14.24	14.27	14.43	13.84		
Standard Blood Chemistry	-	-	-	-		
Serum Inorganic Phosphorus and Calcium:						
Inorganic phosphorus (mg/dL)						
PND5	7.143	7.798	7.565	8.406*		
PND21	6.945	7.359	7.605	8.561**		
PND49	6.760	6.986	7.372	8.400**		
PND77	6.697	7.309	7.375	7.846**		
PND119	6.427	6.960	6.817	7.214		
PND161	6.330	6.893	6.903	6.833		
PND203	6.018	6.110	6.238	5.554		
PND245	5.967	5.924	6.550	6.184		
PND301	5.845	6.424	6.093	6.347		
PND360	6.243	6.509	6.535	6.360		
Calcium (mg/dL)	-	-	-	-		
Serum Intact-PTH and 1,25(OH) ₂ D:						
Intact-PTH	-	-	-	-		
1,25(OH) ₂ D	-	-	-	-		
End-of-Text Table continued on next page						

PND: Postnatal day
-: no drug-related abnormality
*, **, p<0.05, p<0.01 (statistically significant from KRN23 placebo group)

Summary Table

Study No.: [REDACTED]-043 (Continued)

Test Article: KRN23 Drug Substance

<i>Noteworthy Findings in Offspring</i>				
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]	0 [Intravenous] 12 (8 males and 4 females)	0.3 [Intravenous] 18 (9 males and 9 females)	3 [Intravenous] 12 (5 males and 7 females)	30 [Intravenous] 14 (5 males and 9 females)
Number of Offspring on PND7				
Serum bALP, Osteocalcin and CTX Concentrations:				
bALP	-	-	-	-
Osteocalcin	-	-	-	-
CTX	-	-	-	-
Immunological Testing:				
Immunophenotyping in peripheral blood	-	-	-	-
Immunocompetence (T-cell dependent antibody reaction)	-	-	-	-
Ophthalmology:	-	-	-	-
Electrocardiography:	-	-	-	-
pQCT Parameters:	-	-	-	-
Bone Marrow Examinations:	-	-	-	-
Necropsy:	-	-	-	-
Organ Weights:	-	-	-	-
Histopathology:	-	-	-	-
Three Point Bending Test of the Midshaft Femur:	-	-	-	-
Compression Test of Fourth Lumbar Vertebra:	-	-	-	-
Bone Histomorphometry:	-	-	-	-

PND: Postnatal day

-: no drug-related abnormality

6 局所刺激性試驗

Test Article: KRN23				Noteworthy Findings	Study Number
Species/Strain	Method of Admin.	Doses (mg/kg)	Gender and No. Per Group		
Monkey/Cynomolgus Monkey	IV/SC	0.03, 0.3, 3, 30	4-8 males and females	No gross and histopathological abnormalities were observed at the IV infusion sites or SC injection sites in the 40-week repeat dose toxicity studies in adult or juvenile cynomolgus monkeys.	-044
Monkey/Cynomolgus Monkey	IV/SC	0.03, 0.3, 3	4-8 males and females		-020

7 その他の毒性試験

Test Article: KRN23 Drug Substance			Study Number
Title	Noteworthy Findings		
Tissue Cross-Reactivity of KRN23 (Human Anti-Human FGF23 Antibody) with Human, Cynomolgus Monkey, and Rabbit Tissues <i>Ex Vivo</i>	Doses (µg/mL)	FGF23 knock-in mouse spleen (positive control) showed specific moderate (3+) intensity cytoplasmic staining of very rare (<25%) cells with FITC-KRN23 at both 0.5 µg/mL and 2.5 µg/mL, and wild-type mouse spleen (negative control) did not stain with FITC-KRN23 at either concentration. Specific binding was not observed in serial sections stained with the isotype control antibody, FITC-Human IgG, confirming the specificity of FITC-KRN23 staining. Tissue sections were validated for immunohistochemistry by staining with an anti-CD31 platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1) antibody. Specific FITC-KRN23 staining was not observed in normal human, rabbit, or cynomolgus monkey tissues at either 0.5 or 2.5 µg/mL. Staining observed in normal tissues was considered nonspecific background.	
Tissues			
Human	Cynomolgus Monkey		
	Rabbit		
0.5, 2.5			
00019			

Summary Table		Report Title: Influences of anti-FGF23 antibody in wild-type and Hyp mice			Test Article: Murine anti-FGF23 antibody			
Species/Strain: Mouse/C57BL/6J [Wild-type (WT) mouse, male] B6.Cg-Phex ^{Hyp} /J(former name: C57BL/6J-Phex ^{Hyp} /J) [Hypophosphatemic (Hyp) mouse, male]		Duration of Dosing: 2 weeks			Study No. [REDACTED]-084			
Initial Age: 8 to 9 weeks (WT mice), 7 to 10 weeks (Hyp mice)		Duration of Postdose: None			GLP Compliance: No			
Date of First Dose: (1st cohort) (2nd cohort)		Method of Administration: Subcutaneous			Vehicle/Formulation: Phosphate buffer saline (-);8 g/L Sodium chloride, 200 mg/L potassium chloride,1.15 g/L Sodium hydrogen phosphate, 200 mg/L Potassium dihydrogenphosphate (pH about 7.4)			
Special Features: None								
No-Observed-Adverse-Effect Level: NA								
Main group								
Mouse strain		WT mice				Hyp mice		
Dose Level (mg/kg)	0	3	10	30	0	3	10	30
[Dosing Route]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]
Number of Animals (Cohort 1&2)	12	12	12	12	12	12	12	12
Number of Animals (Dosing Period)	12	12	12	12	12	12	12	12
Body Weights (g):								
Day -1	23.11	23.33	22.99	23.13	17.16	17.50	17.50	17.61
Day 1	23.30	23.56	23.43	23.51	17.53	17.80	17.71	17.88
Day 4	23.80	23.64	22.03**	21.71**	17.55	17.93	17.68	17.99
Day 7	23.90	24.01	21.55*	19.35**	17.52	18.17	18.23	18.19
Day 10	23.99	24.10	22.61**	19.65**	17.62	18.74	18.58	18.33
Day 14	24.00	23.86	23.06	20.82**	17.45	19.13 [#]	19.11 [#]	19.17 [#]
End-of-Text Table continued on next page								

* **: p<0.05, p<0.01 [statistically significant from control group in wild-type mice]

: p<0.05 [statistically significant from control group in hypophosphatemic mice]

NA: not applicable

Summary Table Study No.: -084 (Continued)

Test Article: Murine anti-FGF23 antibody

Main group		WT mice						Hyp mice					
Mouse strain		0		3		10		30		0		10	
Dose Level (mg/kg)		[Subcutaneous]		[Subcutaneous]		[Subcutaneous]		[Subcutaneous]		[Subcutaneous]		[Subcutaneous]	
[Dosing Route]		12		12		12		12		12		12	
Number of Animals (Cohort 1&2)		12		12		12		12		12		12	
Number of Animals (Dosing Period)		12		12		12		12		12		12	
Food consumption (g/day):		12		12		12		12		12		12	
Day -4 to -1		3.43		3.52		3.44		3.47		2.57		2.71	
Day 1 to 4		3.31		3.24		2.67**		2.53**		2.82		2.50	
Day 4 to 7		3.27		3.18		2.56*		1.46**		2.70		2.69	
Day 7 to 10		2.89		3.07		3.17		2.33*		2.35		2.55	
Day 10 to 13		3.19		3.11		3.14		2.78*		2.33		2.90##	
Blood chemistry:													
Inorganic phosphorus (mg/dL)													
Day -7 or -6		5.516		5.438		5.609		5.490		2.137		2.004	
Day 1		4.988		4.898		4.777		4.783		1.763		1.912	
Day 4		4.968		10.574*		11.492**		12.141**		1.973		5.751##	
Day 7		5.217		7.358**		10.339**		10.879**		2.085		8.649##	
Day 10		4.552		6.583**		9.381**		11.172**		1.873		7.940##	
Day 13		4.979		8.559**		8.073**		10.797**		1.997		5.121##	
Calcium (mg/dL)													
Day -7 or -6		7.766		7.773		7.863		8.026		7.727		7.673	
Day 1		7.793		7.954		7.989		7.908		7.368		7.119	
Day 4		8.155		8.836		8.757		9.073**		7.191		7.552	
Day 7		8.213		9.170**		9.605**		10.001**		7.609		8.547##	
Day 10		8.136		8.821**		9.378**		9.470**		7.797		8.813##	
Day 13		8.138		9.166**		8.661**		9.413**		7.053		8.355##	
Urea nitrogen (mg/dL)													
Day 14		23.38		20.25*		19.08**		20.36*		18.22		19.49	

End-of-Text Table continued on next page

* **, p<0.05, p<0.01 [statistically significant from control group in wild-type mice]

#, ##, : p<0.05, p<0.01 [statistically significant from control group in hypophosphatemic mice]

Summary Table		Study No.: [REDACTED]-084 (Continued)		Test Article: Murine anti-FGF23 antibody									
Main group		WT mice					Hyp mice						
Mouse strain		0	3	10	30	0	3	10	30				
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]			[Subcutaneous]	[Subcutaneous]
Number of Animals (Cohort 1&2)	12	12	12	12	12	12	12	12	12			12	12
Number of Animals (Dosing Period)	12	12	12	12	12	12	12	12	12			12	12
Plasma bone turnover makers													
Osteocalcin (ng/mL), Day 14	49.06		60.83**	74.54**	98.15**	79.53	90.05#	93.43##	92.42##				
CTX (ng/mL), Day 14	11.058		3.628**	9.273	13.693	26.221	27.163	21.163#	22.721				
Femur examination													
Femur length(mm), Day 14													
Right	14.474	14.487		14.385	14.386	10.376	10.564	10.527	10.787#				
Left	14.653	14.631		14.553	14.558	10.402	10.575	10.641	10.786#				
Total bone density (mg/cm³)													
Day 14	522.46	565.12**		536.58	526.46	295.25	401.79##	424.06##	394.98##				
Total bone content (mg)													
Day 14	19.76	21.40**		20.25	19.96	8.51	15.28##	16.44##	15.44##				
End-of-Text Table continued on next page													

**: p<0.01 [statistically significant from control group in wild-type mice]
, #: p<0.05, p<0.01 [statistically significant from control group in hypophosphatemic mice]

Summary Table Study No.: [REDACTED]-084 (Continued)

Test Article: Murine anti-FGF23 antibody

Main group		WT mice						Hyp mice					
Mouse strain		0		3		10		30		0		3	
Dose Level (mg/kg)		[Subcutaneous]		[Subcutaneous]		[Subcutaneous]		[Subcutaneous]		[Subcutaneous]		[Subcutaneous]	
[Dosing Route]		12		12		12		12		12		12	
Number of Animals (Cohort 1&2)		12		12		12		12		12		12	
Number of Animals (Dosing Period)		12		12		12		12		12		12	
Histopathology: von Kossa staining		(-/+2+/3+)		(-/+2+/3+)		(-/+2+/3+)		(-/+2+/3+)		(-/+2+/3+)		(-/+2+/3+)	
Aorta (thoracic)		12/0/0/0		12/0/0/0		9/3/0/0		12/0/0/0		12/0/0/0		12/0/0/0	
Mineralization		12/0/0/0		12/0/0/0		0/2/7/3/0		12/0/0/0		12/0/0/0		12/0/0/0	
Aortic arch		12/0/0/0		12/0/0/0		12/0/0/0		12/0/0/0		12/0/0/0		12/0/0/0	
Mineralization		12/0/0/0		12/0/0/0		11/1/0/0/0		12/0/0/0		12/0/0/0		12/0/0/0	
Heart		12/0/0/0		12/0/0/0		10/2/0/0/0		12/0/0/0		12/0/0/0		12/0/0/0	
Mineralization, myocyte, ventricle		12/0/0/0		12/0/0/0		0/5/7/0/0		12/0/0/0		12/0/0/0		12/0/0/0	
Kidney, left		12/0/0/0		12/0/0/0		5/6/1/0/0		11/1/0/0/0		11/1/0/0/0		9/3/0/0/0	
Mineralization, Bowman's capsule/glomerulus		10/2/0/0/0		8/4/0/0/0		0/10/2/0/0		0/0/1/6/5		12/0/0/0/0		7/5/0/0/0	
Mineralization, tubule, papilla		11/1/0/0/0		10/2/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0	
Mineralization, tubule/vessel, cortex/medulla		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		10/2/0/0/0		0/5/7/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0	
Kidney, right		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		10/2/0/0/0		0/5/7/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0	
Mineralization, Bowman's capsule/glomerulus		11/1/0/0/0		6/6/0/0/0		7/4/1/0/0		12/0/0/0/0		11/1/0/0/0		9/3/0/0/0	
Mineralization, tubule, papilla		11/1/0/0/0		9/3/0/0/0		0/11/1/0/0		0/0/1/6/5		12/0/0/0/0		9/3/0/0/0	
Mineralization, tubule/vessel, cortex/medulla		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		0/6/5/1/0		0/0/4/4/4		11/1 ^a /0/0/0		10/2/0/0/0	
Lung (including bronchus, left)		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0	
Mineralization, alveolus/bronchus		12/0/0/0/0		11/1/0/0/0		1/2/5/2/2		0/0/0/1/11		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0	
Lung (anterior lobe, including bronchus, right)		12/0/0/0/0		11/1/0/0/0		1/0/6/4/1		0/0/0/1/11		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0	
Mineralization, alveolus/bronchus		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0	
Lung (middle lobe, including bronchus, right)		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		1/3/7/1/0		0/0/1/6/5		12/0/0/0/0		11/1 ^a /0/0/0	
Mineralization, alveolus/bronchus		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0	
Lung (posterior lobe, including bronchus, right)		11/1/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0	
Mineralization, alveolus/bronchus		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0		12/0/0/0/0	

End-of-Text Table continued on next page

a: This mineralization was confirmed as dark brown deposit with intravascular material.

Summary Table Study No.: -084 (Continued)

Test Article: Murine anti-FGF23 antibody

Satellite group		WT mice				Hyp mice			
Mouse strain		0	3	10	30	0	3	10	30
Dose Level (mg/kg) [Dosing Route]		[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]	[Subcutaneous]
Number of Animals (Cohort 1&2)		24	18	18	18	24	18	18	18
Number of Animals (Dosing Period)		24	18	18	18	24	18	18	18
Body Weights (g):									
Day -1		22.81	23.07	22.74	22.79	17.23	17.08	16.89	17.26
Day 1		23.43	23.75	23.27	23.27	17.55	17.37	17.28	17.57
Day 2		23.01	23.40	23.09	23.15	17.75	17.56	17.42	17.73
Day 4		23.18	23.39	21.54**	21.31**	17.59	17.15	16.72	17.15
Day 7		23.20	23.73	20.85**	19.17**	17.65	16.72	16.77	17.05
Blood chemistry:									
Inorganic phosphorus (mg/dL)									
Day -7 or -6		5.195	5.138	5.209	5.174	2.312	2.256	2.348	2.243
Day 1		5.245	NE	NE	NE	2.218	NE	NE	NE
Day 2		4.980	9.243**	9.243**	10.287**	2.225	3.315##	3.517##	3.392##
Day 4		4.913	9.995**	10.685**	11.385**	1.772	4.990##	5.653##	5.710##
Day 7		4.825	4.327	5.283	11.828**	1.843	3.127	6.788##	9.270##
Calcium (mg/dL)									
Day -7 or -6		7.697	8.195*	7.816	7.944	7.375	7.566	7.578	7.377
Day 1		7.953	NE	NE	NE	7.450	NE	NE	NE
Day 2		7.973	8.258	8.270	8.380	7.252	7.452	7.190	7.312
Day 4		7.862	8.877*	8.723*	8.328	6.868	7.547	7.315	7.187
Day 7		8.267	8.147	9.077**	8.785	7.317	7.973#	8.257##	8.360##
1,25(OH) ₂ D: (N=6)									
1,25(OH) ₂ D (pg/mL)									
Day 1		191.60	NE	NE	NE	315.70	NE	NE	NE
Day 2		213.93	1099.80*	1155.20**	1084.90*	199.47	2307.85##	2310.32##	2242.88#
Day 4		124.32	378.75	1072.88**	1266.73**	187.12	2008.70	2374.37##	2256.95##
Day 7		143.00	7.55*	18.10	585.07	150.45	26.33	424.95	855.70#

NE: not examined

*, **, p<0.05, p<0.01 [statistically significant from control group in wild-type mice]

#, ##: p<0.05, p<0.01 [statistically significant from control group in hypophosphatemic mice]